

**Zur trägerarmen (n.c.a.)  $^{18}\text{F}$ -Fluoralkylierung mit Trifluormethansulfonsäure  
aktivierten Fluoralkoholen**

Dissertation zur  
Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)  
der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der  
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Stefan Kürpig

aus

Siegburg

Bonn, November 2011

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Gutachter: P.D. Dr. rer. nat. Stefan Guhlke

2. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Jörn Piel

Tag der Promotion: 04.05.2012

Erscheinungsjahr: 2012

# Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. rer. nat. Jörn Schmaljohann für die interessante Aufgabenstellung, und Betreuung dieser Arbeit, sowie für entscheidende Diskussionen und Unterstützung während der Doktorarbeit.

Ebenso danke ich Herrn PD. Dr. rer. nat. Stefan Guhlke für die Beratung und anregenden Diskussionen.

Herrn Prof. Dr. med Hans-Jürgen Biersack danke ich für die Bereitstellung optimaler Arbeitsbedingungen in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, ohne die das Gelingen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Herrn Prof. Dr. med. Klaus Mohr danke ich für die Betreuung im Graduierten Kolleg (GRK677), das diese Arbeit mit einem Stipendium unterstützt hat.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. Jörn Piel danke ich für die Übernahme des zweiten Gutachtens.

Meinen Kommilitonen Arbia Khezami, Torjan Haslerud und Julia Paulik danke ich für die Zeit im Labor und die gute Zusammenarbeit. Julia danke ich besonders für das sezieren der Mäuse während der *in vivo* Studien.

Nicht zuletzt gilt mein Dank auch dem gesamten Klinikpersonal, die mir immer während kleiner Engpässe zur Seite gestanden haben.

Meinen Geschwistern Claudia und Andreas danke ich für die Unterstützung und Motivation während dieser Arbeit.

Der größte Dank aber gilt meinen Eltern.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	EMISSIONS TOMOGRAPHIE	2
1.2	RADIOTRACER UND RADIOPHARMAKA	5
1.3	GRUNDLEGENDE CHEMISCHE UND KINETISCHE GEGEBENHEITEN IN DER RADIOCHEMIE	7
1.3.1	<i>Definitionen</i>	7
1.3.2	<i>Herstellung von Radiotracern und Radiopharmaka</i>	13
1.4	RADIONUKLIDE FÜR DIE PET	15
1.5	FLUOR-18	17
1.5.1	<i>Produktion von Fluor-18</i>	18
1.6	AUSWAHL DES RADIONUKLIDES	19
1.7	MARKIERUNGEN MIT [ <sup>18</sup> F]-F <sub>2</sub> UND [ <sup>18</sup> F]-FLUORID	21
1.7.1	<i>Markierung mit elektrophilem [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub></i>	22
1.7.2	<i>Markierungen mit nukleophilem [<sup>18</sup>F]-Fluorid</i>	24
1.7.3	<i>Markierungen mit nukleophilem [<sup>18</sup>F]-Fluorid mittels prosthetischer Gruppen</i>	30
1.8	<sup>18</sup> F-FLUORALKYLIERUNG	33
1.9	2-FLUORETHANOL UND 2-FLUORETHYLTRIFLAT	38
<b>2</b>	<b>PROBLEMSTELLUNG</b>	<b>43</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE UND DISKUSSION</b>	<b>45</b>
3.1	<i>N-(2-[<sup>18</sup>F]-FLUORETHYL)ANILIN ÜBER 2-BROM-N-PHENYLACETAMID</i>	45
3.1.1	<i>Optimierung der Synthese von 2-[<sup>18</sup>F]-Fluor-N-phenylacetamid</i>	46
3.1.2	<i>Reinigung des 2-[<sup>18</sup>F]-Fluor-N-phenylacetamid</i>	52
3.1.3	<i>Reduktion des 2-[<sup>18</sup>F]-Fluor-N-phenylacetamid</i>	54
3.2	<i>PROSTHETISCHE GRUPPEN ZUR <sup>18</sup>F-FLUORALKYLIERUNG VON N/O/S FUNKTIONALISIERTEN PHARMAKA</i>	55
3.2.1	<i>1-Brom-2-[<sup>18</sup>F]-fluorethan</i>	55
3.2.2	<i>2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethanol</i>	61
3.2.3	<i>3-[<sup>18</sup>F]-Fluorpropanol</i>	96
3.2.4	<i>Vergleich der [<sup>18</sup>F]-Fluoralkylierungsreagenzien</i>	106
<b>4</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>125</b>
<b>5</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>127</b>
5.1	CHEMIKALIEN	127
5.2	ANALYSEMETHODEN	129
5.2.1	<i><sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR</i>	129
5.2.2	<i>Radio-HPLC</i>	129
5.2.3	<i>Radiodünnschichtchromatographie</i>	132

5.2.4	<i>Radioaktivitätsmessungen</i>	132
5.3	AUFBEREITUNG UND REINIGUNG VON N.C.A. [ <sup>18</sup> F]-FLUORID	133
5.3.1	<i>Aufbereitung und Reinigung für Reaktionen mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></i>	133
5.3.2	<i>Aufbereitung und Reinigung für Reaktionen mit KHCO<sub>3</sub></i>	133
5.3.3	<i>Aufarbeitung und Reinigung für Reaktionen mit TBAHCO<sub>3</sub></i>	133
5.4	AUFARBEITUNG UND REINIGUNG DER <sup>18</sup> F-MARKIERTEN PRODUKTE DURCH DESTILLATION	134
5.5	NACHWEIS VON KRYPTOFIX <sup>®</sup> 2.2.2.	134
5.6	KONDITIONIERUNG DER KARTUSCHEN	135
5.7	IDENTIFIZIERUNG VON MARKIERTEN VERBINDUNGEN MITTELS STABILER „KALTER“ STANDARDVERBINDUNGEN	136
<b>6</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL</b>	<b>138</b>
6.1	VORLÄUFERSYNTHESEN UND SYNTHESEN DER „KALTEN STANDARDS“	138
6.1.1	<i>Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 2-Bromethyl-4-nitrobenzensulfonat</i>	138
6.1.2	<i>Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 2-Brom-N-phenylacetamid</i>	139
6.1.3	<i>Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von N-(2-Fluorethyl)anilin</i>	140
6.1.4	<i>Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 3-Hydroxy-propyltosylat</i>	141
6.1.5	<i>Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Bis-1,2-(trifluormethansulfonsäure-ethan</i>	142
6.1.6	<i>Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 2-Hydroxy-ethyltosylat</i>	143
6.1.7	<i>(2-Bromethoxy)-methyltribenzen</i>	144
6.2	[ <sup>18</sup> F]-FLUORID MARKIERTE VERBINDUNGEN	145
6.2.1	<i>Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 1-Brom-2-[<sup>18</sup>F]-fluorethan über 2-Brom-ethyl-nitrobenzensulfonat</i>	145
6.2.2	<i>Siliciumverbindung</i>	145
6.2.3	<i>Tyrosin</i>	148
6.2.4	<i>Anilin</i>	152
6.2.5	<i>Fluorpropanol</i>	153
6.2.6	<i>Fluorethanol</i>	156
6.2.7	<i>Fluorethylcholin</i>	158
<b>7</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>159</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>163</b>
<b>9</b>	<b>LISTE DER ABSTRACTS</b>	
<b>10</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	

# 1 Einleitung

Die ersten Untersuchungen mit radioaktivem Material erfolgten 1896 durch Henry Becquerel, der durch einen Zufall feststellte, dass photographische Platten durch Uransalze geschwärzt werden.<sup>1</sup> Durch diese Entdeckung von Henry Becquerel wurde zum ersten Mal der natürliche radioaktive Zerfall beschrieben.

Die Anfänge der Nutzung von radioaktiven Stoffen auf dem Gebiet der „Lebenswissenschaften“ sind von ihrer Überlieferung her kriminalistischer Natur. Der ungarische Chemiker Georg de Hevesy, zu dieser Zeit in England wohnhaft, soll seine Vermieterin durch Kontamination mit einem radioaktiven Stoff überführt haben, die Reste vom sonntäglichen Essen in der Woche, als „Meatpudding“ weiterverarbeitet, serviert zu haben.<sup>2</sup> 1923 beschrieb er die Verteilung von radioaktivem Blei in Pflanzen und setzte somit als Erster Radiotracer zur Untersuchung von Stoffwechselfvorgängen ein.<sup>3</sup> Für diese Untersuchungen wurde das radioaktive Blei über das Gießwasser den zu untersuchenden Pflanzen zugegeben. Wenige Jahre später veröffentlichte de Hevesy eine Studie über den Phosphormetabolismus in Ratten. Für die *ex vivo* Untersuchungen nutzte er das instabile Isotop Phosphor-32 in Form von Phosphat als Ersatz für das natürliche Isotop Phosphor-31.<sup>4</sup>



**Georg de Hevesy (1885-1966)<sup>6</sup>**

Das auf Untersuchungen von de Hevesy basierende Tracerprinzip (Kapitel 1.2) bildet heute noch die Grundlagen in der Aufklärung von (bio-)chemischen und pharmakologischen Prozessen in der Forschung und in der nuklearmedizinischen Therapie und Diagnostik.<sup>5</sup> Auf Grund seiner Forschungen und den grundsätzlichen Erkenntnissen auf dem Gebiet der Radiotracer gilt er auch als „Vater der Nuklearmedizin“ und bekam 1943 den Nobelpreis für Chemie, als Anerkennung für seine Arbeit auf dem Gebiet der „Anwendung von Isotopen als Indikator bei der Erforschung chemischer Prozesse“, verliehen.<sup>6</sup>

## 1.1 Emissions Tomographie

Die **Einzel Photonen Emissions Computertomographie** (**S**ingle **P**hoton **E**mission **C**omputertomography, SPECT)<sup>7</sup> ist ein funktionelles und bildgebendes Verfahren, mit dem unter anderem Stoffwechselabläufe im Körper dargestellt werden können. Eine Aussage über die Morphologie ist mit dieser Methode aber nicht möglich. Deshalb wird in modernen Systemen häufig eine kombinierte SPECT/CT Messung durchgeführt. Bei der gleichzeitigen Aufnahme einer Computertomographie (CT) und SPECT-Messung sind zusätzliche morphologische Aussagen durch Bildfusion möglich.

In der SPECT werden hauptsächlich Nuklide mit einer  $\gamma$ -Strahlung im Energiebereich von 100-300 keV eingesetzt, da diese energetische Strahlung durch die in der Gamma Kamera enthaltenen NaI-Kristalle gut detektiert werden und in Kombination mit Kollimatoren die Richtung des ursprünglichen Zerfalls bestimmt werden kann. Ein nahezu idealer, reiner  $\gamma$ -Strahler mit einer dominanten 140 keV Hauptlinie ist das Technetium-99m (Tc-99m) ( $t_{1/2} = 6,0$  h,  $E_{\gamma}(IT) = 140$  keV). Die physikalische Eigenschaft von Tc-99m,  $\gamma$ -Quanten nur einer Energie zu emittieren, ermöglicht eine nahezu ideale Messung durch die eingesetzten NaI-Detektoren. Zusätzlich ist durch den Einsatz von Mo-99/Tc-99m-Generatoren eine große Verfügbarkeit des Nuklids gegeben. Der Generator enthält das im Vergleich zu Tc-99m längerlebige Mutternuklid Molybdän-99 (Mo-99,  $t_{1/2} = 66$  h,  $\beta^- = 1,357$  MeV), welches auf einer sauren Aluminiumoxid Matrix im Generator fest gebunden wird. Das Mo-99 zerfällt zu Tc-99m (88,6 %) und Tc-99 (11,4 %), und kann als Pertechnetat ( $TcO_4^-$ ) bei Bedarf leicht von der Matrix eluiert werden.

Tc-99m wird auf Grund der guten Verfügbarkeit, seiner idealen  $\gamma$ -Quantenenergie und seiner guten Komplexbildungseigenschaften in vielen Radiopharmaka, wie z.B.  $^{99m}Tc$ -SESTAMIBI<sup>8</sup> und  $^{99m}Tc$ -DMSA<sup>9</sup>, in der Nuklearmedizin eingesetzt. Auf Grund dieser Eigenschaften hat es sich zum Hauptnuklid in der nuklearmedizinischen Diagnostik und speziell im SPECT-Bereich entwickelt.

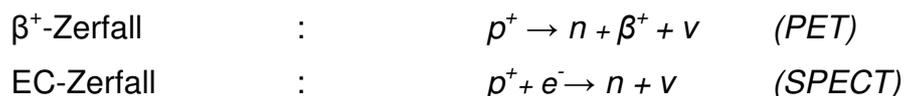
Die **Positronen Emissions Tomographie** (**P**ositron **E**mission **T**omography, PET)<sup>7</sup> ermöglicht es, Aussagen über Transport- und Umsatzrate von Radiopharmaka und der beteiligten Stoffwechselmetaboliten zu treffen, welche mit anderen bildgebenden Verfahren, wie der Röntgen-Computer-Tomographie (CT) oder dem „MR-imaging“ (iMRT) nicht erreichbar sind. Diese „klassischen“ bildgebenden Verfahren können nur die

## 1 Einleitung

Morphologie wiedergeben, während für die Darstellung einer Änderung im biologischen System neben PET (und SPECT) noch die funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) zur Verfügung steht.<sup>10,11</sup>

Eine Kombination aus PET und CT, dem sogenannten PET-CT, ermöglicht es durch computergestützte Auswertung der Fusionsdaten den genauen Ort der Anreicherung der Strahlung im Körper noch leichter zu bestimmen. Die in den letzten Jahren entwickelte Kombination von PET mit MRT (PET-MRT) soll insbesondere im Bereich der Hirnuntersuchungen eingesetzt werden.<sup>12,13,14</sup>

Für die PET werden Radiopharmaka eingesetzt, die mit kurzlebigen, neutronenarmen Radionukliden markiert sind (Tabelle 1.2, S.16). Die in der PET genutzten Nuklide gelangen durch einen Positronenzerfall ( $\beta^+$ ) in ihren stabileren Zustand, der aber nur dann möglich ist, wenn die Zerfallsenergie mindestens so hoch ist wie die Summe der Ruheenergie eines Elektrons und eines Positrons (1022 keV). Bei weniger energiereichen Zerfällen wird der stabile Zustand des Kerns meist durch einen Elektronen-Einfang (EC, Electron Capture) erreicht. In einigen wenigen Fällen, wenn die Nuklide besonders neutronenarm sind, kann auch eine direkte Entsendung eines Protons erfolgen. Ein neutronenarmes Nuklid mit höherer Zerfallsenergie ( $\gg 511$  keV) besitzt meist einen höheren prozentualen Anteil an  $\beta^+$ -Zerfällen im Vergleich zum EC (SPECT-Nuklid) und ist deshalb gut für die Positronen-Emissions-Tomographie geeignet.



Das beim  **$\beta^+$ -Zerfall** entstandene Positron gibt zuerst seine kinetische Energie durch Stöße z.B. im Gewebe ab und legt dabei eine Strecke proportional zu seiner kinetischen Energie (1-8 mm) zurück. Wenn die kinetische Energie des Positrons unterhalb von 10 eV abgesunken ist, kann das Positron mit einem Elektron zu einem Positronium (Wasserstoff ähnlichem Teilchen) rekombinieren. Der Spin des so entstandene Positronium kann im Singulettzustand (antiparalleler Spin, Drehimpuls Null, mittlere Lebensdauer  $1,25 \cdot 10^{-10}$  s) oder im Triplettzustand (paralleler Spin, Drehimpuls  $\hbar = h/2\pi$ , mittlere Lebensdauer  $1,39 \cdot 10^{-7}$  s) vorliegen,<sup>15</sup> wobei der Singulettzustand in Wasser mit einer Wahrscheinlichkeit von 96,4 % bevorzugt auftritt. Nach dieser Rekombination von Teilchen (Elektron) und

## 1 Einleitung

Antiteilchen (Positron) kommt es zur Annihilation mit der Aussendung der dafür charakteristischen Strahlung. Bei einer Rekombination aus dem Singulett-Zustand entstehen zwei  $\gamma$ -Quanten mit einer Energie von jeweils 511 keV (Ruheenergie eines Elektron-Positron-Paares), die in einem Winkel von  $180^\circ$  ausgesendet werden (Abbildung 1.1).<sup>16</sup> Dabei kann eine Winkelungenauigkeit von einigen milli-Radian, bedingt durch die restliche kinetische Energie des Positroniums, entstehen. Aus dem Triplett-Zustand werden drei  $\gamma$ -Quanten mit nicht festgelegten Winkelabständen entsendet.

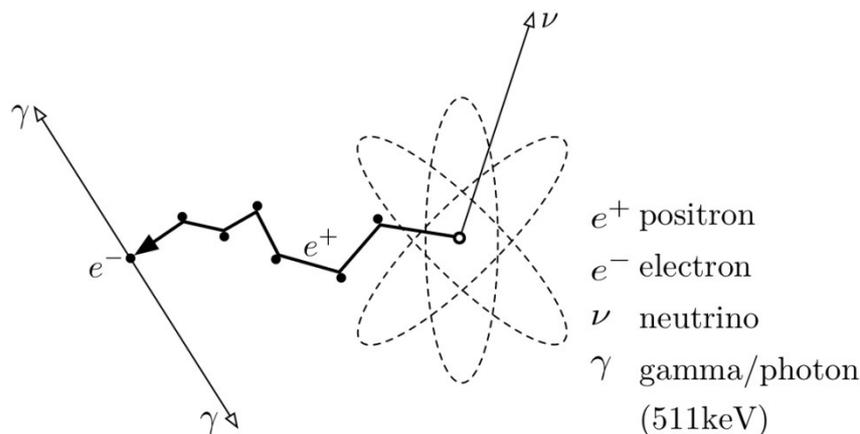


Abbildung 1.1:  $\beta^+$ -Zerfall, Abnahme der Energie ( $E_{\text{kin}} < 10\text{eV}$ ) durch Stöße und anschließende Annihilation in zwei  $\gamma$ -Quanten (511 keV).<sup>16</sup>

Die dem  $\beta^+$ -Zerfall folgende Aussendung zweier simultaner und kollinearer  $\gamma$ -Quanten ermöglicht es, eine Linie des Zerfalls durch eine  $\gamma\gamma$ -Koinzidenzmessung zu bestimmen. Bei der PET erfolgt die Detektion mittels ringförmig angeordneter Detektoren. Diese Detektoren bestanden zu Beginn der Technik aus NaI(Tl dotiert) (1940)<sup>17</sup> oder den u.a. von Röntgen und Rutherford genutzten  $\text{CaWO}_3$ - und  $\text{ZnS}$ -Szintillatoren (1900-30).<sup>18</sup> Heute werden aber meist BGO ( $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ ), LutetiumYttriumoxoorthosilicate (LYSO,  $\text{LuYSiO}_5$ ,  $\text{Ce}^{3+}$  dotiert) oder Lutetiumoxyorthosilicat (LSO,  $\text{Lu}_2\text{SiO}_5$ ,  $\text{Ce}^{3+}$  dotiert) als Szintillatorkristalle eingesetzt, da diese eine deutlich geringere Abklingzeit besitzen.<sup>19</sup> Die Gamma-Detektoren sind so miteinander elektronisch verschaltet, dass nur Ereignisse ausgewertet werden, die innerhalb von wenigen Nanosekunden auf zwei gegenüberliegenden Detektoren gemessen werden. Gleichzeitig wird noch zwischen tatsächlicher Koinzidenz und zufälliger oder gestreuter Koinzidenz unterschieden. Streu- und Adsorptionsverluste im Körper/Gewebe können durch eine Transmissionsmessung korrigiert werden. Durch diese Korrektur ist eine genauere Lokalisierung und bessere

## 1 Einleitung

Quantifizierung der Radioaktivität im Gewebe möglich und damit auch die genauere Bestimmung von Ort und Menge (nano- bis picomolaren Bereich) des radioaktiven Tracers und seiner Metaboliten. Bei der Positronen-Emissions-Tomographie kann eine gute zeitliche Auflösung der Zerfälle während der Messung von dynamischen Prozessen erreicht werden. Die so erhaltenen Messwerte müssen anschließend durch Zerfalls-, Streu- und Absorptionskorrekturen gefiltert werden und können dann, durch Einsatz entsprechender Modelle, zur Berechnung von physiologischen und pharmakologischen Parametern genutzt werden. Die beste Auflösung (unter 2 mm FWHM (**F**ull **W**idth at **H**alf **M**aximum)) wird zurzeit von hochauflösenden (Klein)Tier-PET-Geräten erreicht.<sup>20,21,22</sup> Im Human Bereich werden Auflösung von bis zu 4 mm FWHM erhalten.

In den dreißiger Jahren des 20. Jahrhunderts wurde in ersten Versuche damit begonnen, biologische und biochemische Prozesse mit Hilfe der PET zu untersuchen, aber erst 1983 wurde von Wagner et al. die erste PET Messung zur Darstellung von neuronalen Rezeptoren *in vivo* durchgeführt.<sup>23</sup> Seit Mitte der 90er Jahre wird die PET als funktionelles, bildgebendes und *non invasives* Verfahren in der Nuklearmedizin standardmäßig genutzt.<sup>24,25,26,27</sup>

### 1.2 Radiotracer und Radiopharmaka

Als **Radiotracer** werden alle radioaktive Atome oder radioaktiv markierte Moleküle bezeichnet, die Verwendung im Bereich der Aufklärung von biologischen und chemischen Prozessen finden.<sup>28</sup> **Radiopharmaka** sind Radiotracer, die als Arzneimittel Verwendung finden und in der Medizin als Strahlungsquelle zur Radiotherapie oder in der *in vivo* Diagnostik eingesetzt werden, wobei die emittierte radioaktive Strahlung mittels eines geeigneten Detektorsystems verfolgt und aufgezeichnet werden kann.<sup>5</sup>

Die **Tracermethode** basiert auf der Möglichkeit, eine kleine Menge einer radioaktiv markierten Verbindung in den menschlichen Körper einzubringen und dessen Verteilung im Körper anhand der radioaktiven Strahlung, durch Messung von außen, zu verfolgen.<sup>2</sup> Bei der Markierung von Tracern und Pharmaka zum Erhalt eines optimalen Radiopharmakons/Radiotracers ist die Auswahl eines geeigneten Isotops eine der Hauptaufgaben. Zum einen kann mit einem endogenen Isotop (Ersatz von Atomen durch ein Isotop des gleichen Elements z.B. Kohlenstoff-11, Stickstoff-13, Sauerstoff-15) chemisch identisch markiert werden oder zum anderen, wenn eine endogene Markierung

## 1 Einleitung

nicht praktikabel ist, die zu untersuchende Substanz geringfügig derivatisiert werden, so dass noch eine hinreichende chemische und biologische Ähnlichkeit zur Ausgangsverbindung besteht und eine Markierung mit einem anderen radioaktiven Nuklid ermöglicht wird. Solche Analogtracer müssen vor dem Einsatz als Radiopharmakon erneut im Bezug auf die Pharmakodynamik, Pharmakokinetik, Toxizität und sonstige *in vivo* Eigenschaften in präklinischen und klinischen Studien geprüft werden. Das Design eines Radiopharmakons hängt auch von der jeweiligen Fragestellung ab, z.B. wie lange der zu untersuchende Prozess dauert oder wie oft eine Untersuchung in einem bestimmten Zeitraum durchführbar sein soll. Für diagnostische Untersuchungen sind nur Strahler mit  $\gamma$ -Quanten geeignet, wobei diese  $\gamma$ -Quanten direkt (SPECT) oder indirekt beim  $\beta^+$ -Zerfall (PET, 511 keV) emittiert werden können.  $\alpha$ - und auch  $\beta$ -Teilchen gehen mit dem Gewebe starke Wechselwirkungen ein und sind deshalb außerhalb des Körpers nur messbar, wenn das Nuklid eine begleitende  $\gamma$ -Strahlung enthält. Durch die geforderte hohe Affinität der Radiotracer zu einem Zielbereich, die n.c.a. Verfügbarkeit des radioaktiven Nuklids und die hohe Sensitivität der Radioaktivitätsdetektoren in der PET können schon geringe Stoffmengen des Radiopharmakons im Körper eingesetzt und nachgewiesen werden. Durch diese niedrige Stoffmenge des Radiopharmakons kann eine Messung ohne pharmakologische Beeinflussung des physiologischen Systems und somit eine Darstellung des Ist-Zustandes einzelner endogener Funktionen erfolgen. Zusätzlich können angesichts der geringen Stoffmenge auch als toxikologisch oder zentral wirksam bekannte Substanzen in der Diagnostik eingesetzt werden (Kapitel 1.3.2).

Schon heute können in der Diagnostik etliche physiologische Prozesse im Körper mit Radiotracer dargestellt werden, wie z.B. der Transport von Glucose und Aminosäuren im Körper, der Blutfluss, Immunreaktionen oder auch Rezeptordichten in neuronalen Bereichen.<sup>29</sup> Der in der Nuklearmedizin wichtigste Radiotracer für die PET ist die 2- $^{18}\text{F}$ -Fluor-2-deoxy-D-glucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG), die unter anderem zur Aufklärung des Zuckerstoffwechsels im Körper eingesetzt wird. Insbesondere kann durch die Eigenschaft eines erhöhten Zuckerstoffwechsels in einigen Tumorzellen mit  $^{18}\text{F}$ -FDG potentiell Tumorgewebe im Körper identifiziert werden.<sup>30</sup>

## 1.3 Grundlegende chemische und kinetische Gegebenheiten in der Radiochemie

### 1.3.1 Definitionen

Radioaktive Nuklide und Verbindungen werden in drei verschiedene Gruppen eingeteilt:

- trägerfreie Nuklide (carrier-free; c.f.)
- trägerarme Nuklide (no-carrier-added; n.c.a.)
- geträgerte Nuklide (carrier-added, c.a.)

Radionuklide, die keine natürlichen Verunreinigungen eines stabilen Isotops enthalten und ohne nachträglichen Zusatz des eigenen stabilen Isotops eingesetzt werden, heißen **trägerfrei** (c.f. = carrier free). Dies ist der „ideale Fall“, der jedoch nur für künstliche Elemente ohne natürliche stabile Isotope, wie z.B. dem Technetium-99m (Tc-99m), realisierbar ist.

Radioaktiven Nuklide, die ohne bewusste Zugabe des entsprechenden stabilen Isotops hergestellt und eingesetzt werden, jedoch geringfügige Verunreinigungen an stabilem Isotop durch Kontamination aus der Umgebung und Apparaturen enthalten, werden als **trägerarm** (n.c.a. = no carrier added) bezeichnet.

Wird ein oder mehrere stabile Isotope des Radionuklids schon bewusst während der Produktion des Nuklids oder der Synthese des Radiotracers zugegeben, um z.B. eine Stabilisierung der radioaktiv markierten Verbindung zu erhalten, wird dies als **geträgert** (c.a. = carrier added) bezeichnet. Diese Verunreinigung mit dem stabilen Isotop führt automatisch zu einer geringeren spezifischen Aktivität (s.u.) des entsprechenden Nuklids, im Vergleich zu n.c.a. oder c.f. Nukliden.

Die Gruppenzugehörigkeit hängt unter anderem davon ab, über welche Kernreaktion das jeweilige Nuklid hergestellt wird und der chemischen Beschaffenheit des Zielnuklids. Der Grad der Verunreinigung hängt insbesondere von der natürlichen Häufigkeit des Elements, seiner chemischen Form und der Arbeitsumgebung ab. Für Elemente mit hoher Elementhäufigkeit, wie z.B. Kohlenstoff, kann die Verdünnung mit stabilem C-12 (z.B. CO<sub>2</sub>) im  $\beta^+$ -Strahler C-11 das 10-10000fache betragen.<sup>29</sup> Bei seltener vorkommenden Elementen, wie z.B. dem Fluor liegt die Verunreinigung des [<sup>18</sup>F]-Fluorids typischerweise

## 1 Einleitung

nur beim 10-100fachen. Dieser große Unterschied zwischen Fluor und Kohlenstoff wird aber nicht nur, wie oben genannt, von der relativen natürlichen Häufigkeit auf der Erde hervorgerufen, sondern auch durch den Aggregatzustand des Elementes bzw. der Elementverbindung beeinflusst. Fluor liegt auf der Erde meist in gebundener Form (z.B. Flußspat  $\text{CaF}_2$ ) vor, Kohlenstoff aber auch in großen Mengen gasförmig (z.B.  $\text{CO}_2$ ).

Die **spezifische Aktivität** ( $A_S$ ) ist die Maßeinheit des Trägergehalts, die als Menge an Radioaktivität pro Gesamtstoffmenge aller Atome des entsprechenden Elementes (aktiv und inaktiv) angegeben wird.

$$A_S = \frac{\text{Radioaktivität [GBq oder Ci]}}{\text{gesamte Stoffmenge [mol oder g]}}$$

Noch aussagekräftiger ist die Angabe der **effektiven spezifischen Aktivität** ( $A_{S,eff}$ ). Denn diese bezieht sich auf die gesamte Masse der in der entsprechenden chemischen Form vorliegenden Substanz und nicht nur auf die Menge aller Atome des jeweiligen Elementes.

Die maximal erreichbare **theoretische spezifische Aktivität** ( $A_{S,max}$ ) kann aus der Definition des radiochemischen Zerfalls abgeleitet werden. Die Aktivität  $A$  wird durch die Zerfallskonstante  $\lambda$  und die Anzahl der radioaktiven Atome  $N$ , ausgehend vom Zerfallsgesetz, bestimmt.

$$A = \frac{-dN}{dt} = N \cdot \lambda [\text{Bq}] \quad \text{mit } n = \frac{N}{N_A} \quad (n = \text{Molzahl und } N_A = \text{Avogadrokonstante})$$

folgt:

$$\frac{A}{n} = \lambda \cdot N_A \left[ \frac{\text{Bq}}{\text{mol}} \right]$$

auf ein Mol berechnet für  $A_{S,max}$ :

$$A_{S,max} = \lambda \cdot N_A \left[ \frac{\text{Bq}}{\text{mol}} \right]$$

## 1 Einleitung

Die mit dieser Formel berechneten maximalen spezifischen Aktivitäten für einige der meist genutzten Positronenstrahler sind in Tabelle 1.1 dargestellt.

Tabelle 1.1: Theoretische maximale spezifische Aktivität für einige endogene Radionuklide, deren Halbwertszeiten und die Häufigkeit auf der Erdhülle.<sup>31</sup>

Isotop	Theoretische maximale $A_s$		Praktische $A_s$ [GBq/ $\mu$ mol]	HWZ [min]	Häufigkeit auf der Erdhülle [ppm] <sup>32</sup>	Vorkommen
	[TBq/ $\mu$ mol]	[Ci/mol]				
<sup>15</sup> O	3400	$9,2 \cdot 10^{-10}$	1-10	2,03	$4,94 \cdot 10^5$	u.a. gasförmig
<sup>13</sup> N	480	$1,9 \cdot 10^{-10}$	10-100	9,96	$3 \cdot 10^2$	u.a. gasförmig
<sup>11</sup> C	340	$9,2 \cdot 10^{-9}$	10-100	20,3	$8,73 \cdot 10^2$	u.a. gasförmig
<sup>18</sup> F	63	$1,7 \cdot 10^{-9}$	100-1000	109,7	$2,8 \cdot 10^2$	meist fest

Dieser Tabelle ist unter anderem zu entnehmen, dass die Halbwertszeit (HWZ) die theoretische, maximale spezifische Aktivität umgekehrt proportional beeinflusst:

$$A_s \sim \frac{M}{t_{1/2}}$$

Die theoretischen maximalen spezifischen Aktivitäten können in der Praxis nicht für Radioisotope mit natürlichen stabilen Isotopen erreicht werden. Durch diese Begebenheit wird die Stoffmenge der Radioisotope um die Stoffmenge an natürlichen stabilen Nukliden in einer Reaktion erhöht, doch geschieht diese Erhöhung (meist pmol-nmol) im Vergleich zu der Stoffmenge des Reaktionspartners (mmol) in so geringem Maße, dass die Stoffmengenänderung bei kurzlebigen Nukliden meistens vernachlässigbar ist. Auf Grund des dadurch meist gegebenen sehr großen Unterschied bei den Stoffmengen der beiden Reaktionspartner kann die Konzentration des stabilen Reaktanden (bis zu  $10^6$ -fach höher) im Geschwindigkeitsgesetz als konstant angesehen werden. Zusätzlich gilt für Reaktionen in großer Verdünnung nahezu der ideale Fall des Nernst'schen Verteilungssatzes. Wenn diese beiden Bedingungen erfüllt sind, folgen die Reaktionen meist dem Geschwindigkeitsgesetz pseudo-erster Ordnung.

## 1 Einleitung

Für eine **Reaktion erster Ordnung** der allgemeinen Form  $R \rightarrow P$  gilt das Geschwindigkeitsgesetz erster Ordnung:

$$d \frac{[R]}{dt} = -k \cdot [R]$$

durch Integration von  $R$  über die gesamte Reaktionszeit wird mit

$$R = R_0 e^{-kt} \text{ und } P = R_0 - R$$

folgende Formel erhalten

$$[P] = [R_0] - [R_0] e^{-kt}$$

und kann umgeformt werden zu

$$[P] = [R_0](1 - e^{-kt})$$

Hier steht  $[P]$  für die Konzentration des Produktes,  $[R_0]$  für die Ausgangskonzentration des Reaktanden,  $[R]$  für die Konzentration des Reaktanden,  $k$  für die Geschwindigkeitskonstante und  $t$  für die Reaktionszeit.<sup>33</sup>

Bei einer bimolekularen Reaktion der allgemeinen Form  $R + V \rightarrow P$  gilt das Geschwindigkeitsgesetz **2. Ordnung**.

$$d \frac{[R]}{dt} = -k \cdot [R][V]$$

Wenn nun die Konzentration  $[V]$  des Vorläufers wesentlich größer ist, als die Konzentration  $[R]$  des Reaktanden (mit  $[V] \gg [R]$ ), kann die Konzentration des Vorläufer  $[V]$  als konstant über den gesamten Reaktionsverlauf angesehen werden. Und es folgt das Geschwindigkeitsgesetz **pseudo erster Ordnung**.<sup>33</sup>

$$d \frac{[R]}{dt} = -k' \cdot [R] \text{ mit } k' = k[V]$$

## 1 Einleitung

Entsprechend zu dem Reaktionszeitgesetz 1. Ordnung wird durch Integration über die gesamte Reaktionszeit folgende Beziehung erhalten.

$$[P] = [R_0](1 - e^{-k'rt})$$

Die apparente Geschwindigkeitskonstante  $k'$  ist das Produkt der wahren Geschwindigkeitskonstanten  $k$  und der Konzentration des zweiten Reaktanden  $[V]$ . Wenn die Konzentration  $[V]$  bei konstanter Reaktionszeit variiert wird, so kann in gleicher Weise die Reaktionszeit in die Geschwindigkeitskonstante  $k$  einbezogen werden.

$$[P] = [R_0](1 - e^{-k''[V]t}) \quad \text{mit } k'' = kt$$

Die radiochemischen Reaktionen mit nukleophilem n.c.a.  $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid folgen dem Mechanismus einer  $S_N2$ -Reaktion und unterliegt erst mal dem Reaktionszeitgesetz 2. Ordnung. In den  $S_N2$ -Reaktion mit n.c.a.  $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid gilt  $[^{18}\text{F}] \ll [V]$  und so kann die Konzentration des Vorläufers als konstant angesehen werden und unterliegt deshalb dem Geschwindigkeitsgesetz pseudo-erster Ordnung.

Für die nicht zerfallskorrigierte Angabe der Produktaktivität muss zusätzlich noch der radioaktive Zerfall des Nuklides im Laufe der Zeit berücksichtigt werden.

Es gilt daher:

$$[P] = [R_0](1 - e^{-k'rt})e^{-\lambda t}$$

Die Ausbeute in dieser Gleichung weist ein Maximum auf, das sowohl von der Geschwindigkeitskonstanten der jeweiligen Reaktion als auch von der Zerfallskonstanten des Radionuklides abhängig ist. Abbildung 1.2 zeigt die Ausbeuten für die beiden Kurvenverläufe einer Reaktion pseudo erster Ordnung mit und ohne Zerfallskorrektur.

## 1 Einleitung

**Nicht zerfallskorrigierte Ausbeute:** Die Ausbeute an radioaktiv markiertem Produkt bezogen auf die anfänglich eingesetzte Aktivität zu Beginn der Synthese.<sup>34</sup>

**Radiochemische Ausbeute (rcy):** Die Ausbeute an radioaktiv markiertem Produkt bezogen auf die Gesamtaktivität am Ende der Synthese (zerfallskorrigierte Ausbeute). Wenn nicht anders angemerkt, wird die Ausbeute immer als radiochemische Ausbeute (**R**adio**ch**emical **Y**ield = rcy) angegeben.

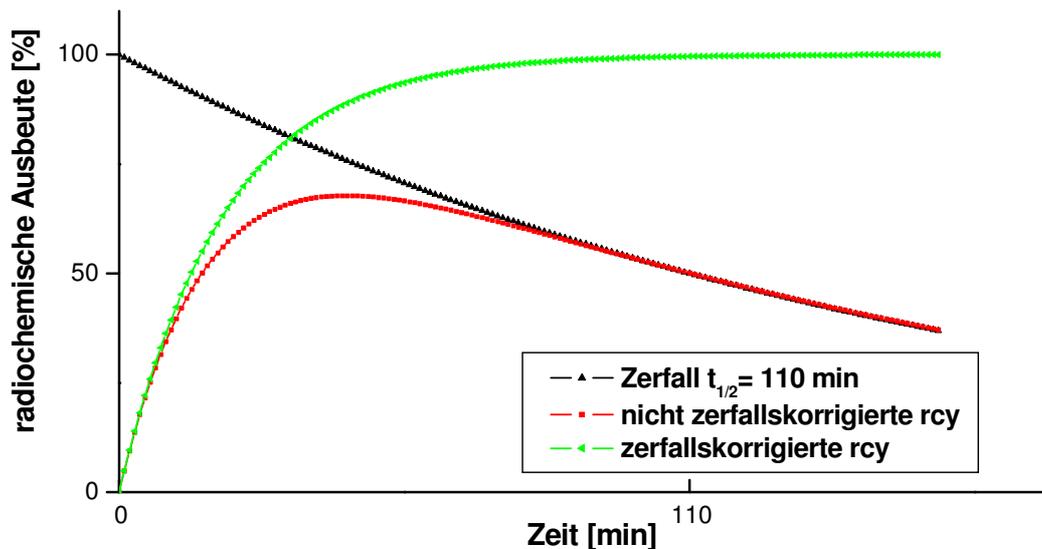


Abbildung 1.2: Zerfallskorrigierte und nicht zerfallskorrigierte radiochemische Ausbeute ( $t_{1/2} = 110$  min).

Die Problematik des radioaktiven Zerfalls spielt bei Reaktionen mit kurzlebigen Nukliden, wie [<sup>18</sup>F]-Fluorid, im Bezug auf die Ausbeuten eine sehr große Rolle. Um den Verlauf einer solchen Reaktion wiederzugeben, wird deshalb oft eine zeitabhängige Darstellung gewählt. In der Abbildung 1.2 ist zu erkennen, wie unterschiedlich die Ausbeuten je nach Betrachtungsweise ausfallen können.

### 1.3.2 Herstellung von Radiotracer und Radiopharmaka

Bei der Routineherstellung von Radiopharmaka werden Aktivitätsmengen von bis zu mehreren 100 GBq eingesetzt, auf Grund dessen eine automatisierte Durchführung der Synthese in einer Bleizelle zur Minimierung der Strahlenbelastung des Personals notwendig ist. Die radiochemische Synthese selber wird bevorzugt mit einfachen und schnellen chemischen Synthesestrategien durchgeführt, da zeitaufwendige Synthesen und Reinigungen mit Blick auf die kurzen Halbwertszeiten ( $t_{1/2} = 2-120$  min), oft nicht praktikabel oder nicht möglich sind. Eine sehr elegante und einfache Aufreinigung kann über eine **S**olide-**P**hase-**E**xtraction SPE (Festphasen-Extraktion) erfolgen. Außerdem sollte der radioaktive Markierungsschritt, wenn möglich, im letzten Teil der Synthese durchgeführt werden. So können auch strukturell aufwendigere radioaktiv markierte Moleküle mit hohen Ausbeuten erhalten werden.

Die hergestellte Stoffmenge (Zahl der Atome, Moleküle: N) steht dabei in folgender Beziehung mit der Aktivität A und der Halbwertszeit  $t_{1/2}$ :

$$N = A \frac{t_{1/2}}{\ln 2}$$

Bei einer für die PET-Diagnostik in der Nuklearmedizin typischen applizierten Menge von Aktivität (370 MBq) wird dem Patienten z.B. eine Masse an [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid ( $t_{1/2} = 109,7$  min) von ungefähr 0,105 ng ( $1,05 \cdot 10^{-10}$  g) injiziert. Für die gleiche Aktivitätsmenge von Uran ( $t_{1/2} = 4,6 \cdot 10^9$  a) würden etwa 30 kg Stoffmenge benötigt. Dieser Massenunterschied wird größtenteils durch die Halbwertszeit und die molare Masse des jeweiligen Nuklides bewirkt. Wenn für [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid noch die Absenkung der spezifischen Aktivität (siehe Kapitel 1.3) durch natürlich allgegenwärtiges Fluor-19 hinzugerechnet wird, so entspricht dies einer realen Stoffmenge an Fluor-Atomen von 0,06-0,6 nmol (1,14 ng). Durch diese geringe Stoffmenge können schon allgemein vorliegende Phänomene, wie Absorptionen an Gefäßwänden und die Bildung von Kolloiden, die Synthese beeinflussen. Die Wandabsorption erfolgt durch Ionenaustauschprozesse und Diffusion von z.B. Fluorid-Ionen in das Reaktionsglas, so dass für die Synthese nur ein Teil der  $^{18}\text{F}$ -Aktivität zur Verfügung steht. Durch Nutzung anderer Reaktionsgefäße mit hydrophoben Oberflächen wie z.B.

## 1 Einleitung

Glaskohlenstoffe (z.B. SIGRADUR® Gläser) oder Polyethylen, kann ein Herabsetzung der Wandabsorption erreicht werden.

Ein anderes Phänomen, welches in stark verdünnten Lösungen auftritt, ist die Bildung von Radiokolloiden, die in Eigenkolloid und Fremdkolloid unterteilt werden. Da in stark verdünnten Lösungen die Stoßwahrscheinlichkeit von zwei Radioatomen sehr viel geringer ist als die Stoßwahrscheinlichkeit von einem Radioatom und einem Fremdkolloid, ist die Bildung von Fremdkolloiden wahrscheinlicher. Bei niedriger  $A_S$  oder bei Anwesenheit eines nicht isotopen Trägers können sich Eigenkolloide, z.B. durch Polykondensation eines Hydroxids zu einer höher molekularen Verbindung, bilden und Fremdkolloide durch Anlagerung der radioaktiven Verbindung an ein schon bestehendes Kolloid.

Diese beiden Effekte, die Glasabsorption und die Kolloidbildung können in einigen Fällen durch Zugabe geeigneter Komplexbildner verhindert oder gemildert werden.

## 1.4 Radionuklide für die PET

Die für die PET relevanten Positronenstrahler können durch Beschuss von stabilen Atomen mit kleinen geladenen Teilchen (Protonen, Deuteronen, Heliumkernen) in Teilchenbeschleunigern (Zyklotron, Linearbeschleuniger) erzeugt oder über Generatoren (z.B. Gallium-68) erhalten werden.

In Tabelle 1.2 sind einige PET-Nuklide aufgelistet, wobei das für die PET wichtigste Nuklid Fluor-18 (F-18) in Kapitel 1.5 genauer behandelt wird. Im oberen Teil der Tabelle sind die als endogene Nuklide bezeichneten Isotope von Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Phosphor aufgeführt. Wobei das C-11 in der Forschung die größte Bedeutung von den vier Nukliden besitzt, da es auf Grund der im Vergleich längeren Halbwertszeit besser zu handhaben ist. Die Halbwertszeiten dieser Nuklide sind aber meist zu kurz für die tägliche Anwendung (Routine) in der Nuklearmedizin. Die Isotope der Halogene von Brom und Jod sind längerlebige Alternativen zu F-18 und können bei Bedarf für längere Untersuchungsprotokolle und zur Markierung von Molekülen herangezogen werden, die nicht mit F-18 markiert werden können. Metallischen PET-Nuklide ( $\beta^+$ -Strahler) werden in der Diagnostik meist als Komplement für ein jeweiliges Therapienuklid eingesetzt. Dabei kann das Generatorkernid Gallium-68 z.B. als Ersatz für 3-wertige metallische Therapie-Isotope, wie Lutetium-177 ( $t_{1/2} = 6,7 \text{ d}$ ,  $\beta^-$ ) und Yttrium-90 ( $t_{1/2} = 6,7 \text{ d}$ ,  $\beta^-$ ) aufgefasst werden und ist auf Grund seiner Halbwertszeit von 68 min und der guten Verfügbarkeit als Generatorkernid ein häufig eingesetztes Diagnostik-Nuklid. Ein anderes Beispiel ist Yttrium-86, welches ebenfalls als Diagnostik-Nuklid für das Therapienuklid Yttrium-90 herangezogen wird.

Im idealen Fall kann das Pharmakon mit einem Therapie und einem Diagnostik Strahler markiert werden und so die Planung und/oder der Verlauf einer Therapie besser verfolgt werden.

# 1 Einleitung

Tabelle 1.2: Liste der wichtigsten PET-Nuklide.<sup>31</sup>

	Nuklid	Halbwertszeit	Zerfallsart (%)	$E_{\beta^+, \max}$ [keV]
<b>Endogene Nukl.</b>	$^{11}\text{C}$	20,4 min	$\beta^+(99,8)$ ; EC (0,2)	960
	$^{13}\text{N}$	9,96 min	$\beta^+(100)$	1190
	$^{15}\text{O}$	2,03 min	$\beta^+(99,9)$ ; EC (0,1)	1720
	$^{30}\text{P}$	2,5 min	$\beta^+(99,8)$ ; EC (0,2)	3250
<b>Halogene</b>	$^{18}\text{F}$	109,6 min	$\beta^+(97)$ ; EC (3)	635
	$^{75}\text{Br}$	98 min	$\beta^+(75,5)$ ; EC (24,5)	1740
	$^{76}\text{Br}$	16,1 h	$\beta^+(57)$ ; EC (43)	3900
	$^{120}\text{I}$	1,35 h	$\beta^+(64)$ ; EC (36)	4100
	$^{124}\text{I}$	4,18 d	$\beta^+(25)$ ; EC (75)	2140
<b>Metalle und Halbmetalle</b>	$^{38}\text{K}$	7,6 min	$\beta^+(100)$	2680
	$^{62}\text{Cu}^*$	9,7 min	$\beta^+(98)$ ; EC (2)	2930
	$^{64}\text{Cu}$	12,7 h	$\beta^+(18)$ ; $\beta^-(37)$ ; EC (45)	655
	$^{68}\text{Ga}^*$	68,3 min	$\beta^+(90)$ ; EC (10)	1900
	$^{73}\text{Se}$	7,1 h	$\beta^+(65)$ ; EC (35)	1320
	$^{82}\text{Rb}^*$	1,3 min	$\beta^+(96)$ ; EC (4)	3350
	$^{86}\text{Y}$	14,7 h	$\beta^+(34)$ ; EC (66)	1300
	$^{94\text{m}}\text{Tc}$	52 min	$\beta^+(72)$ ; EC (28)	2470

Mit \* gekennzeichnete Nuklide sind Generatorkernnuklide.

## 1.5 Fluor-18

Die Produktion von Fluor-18 wurde zum ersten Mal 1937 von Snell et al. publiziert und schon wenige Jahre später in der medizinischen Forschung über Knochen- und Zahnabsorption von Fluorid eingesetzt.<sup>35,36</sup>

Die herausragende Bedeutung des F-18 in der PET beruht zum einen auf der günstigen Halbwertszeit von 109,7 min und zum anderen auf der sehr niedrigen Positronen-Energie. Die im Vergleich zu den endogenen Nukliden längere Halbwertszeit ermöglicht es sowohl aufwendigere Synthesen zu verfolgen und die F-18-Radiopharmaka an umliegende PET-Einrichtungen (PET-Satellitenzentren) ohne eigene Herstellungseinrichtung zu verteilen, als auch länger andauernde Patienten-Untersuchungsprotokolle durchzuführen. Die im Vergleich mit anderen PET-Nukliden (zusammen mit Kupfer-64,  $\beta^+=0,655$  MeV) sehr niedrige  $\beta^+$ -Energie von 0,64 MeV ermöglicht eine höhere Ortsauflösung des radioaktiv markierten Tracers im Körper (theoretisch bis zu 1-2 mm, z.Zt. nur erreicht von (Klein)Tier-PET-Geräten) und eine geringere Strahlenbelastung des Patienten. Zusätzlich zu diesen radionuklidischen Eigenschaften kann F-18 ohne großen Aufwand und in hohen Ausbeuten an kleinen Zyklotronen hergestellt werden. Darüber hinaus sind noch die chemischen Eigenschaften von Fluorid bzw. Fluor zu erwähnen, welche oft zu sehr stabilen, kovalenten (Ver-)Bindungen führen.<sup>37,38,39</sup>

In den letzten Jahren wurden Fluor-18 markierte Radiotracer für immer mehr Anwendungsgebiete in der PET entwickelt. Die bisher am besten untersuchte Verbindung und gleichzeitig der meist eingesetzte Tracer ist 2-[<sup>18</sup>F]-Fluor-2-deoxy-D-glucose ([<sup>18</sup>F]-FDG), die gleichzeitig der „Goldstandard“ in der PET ist.<sup>40,41</sup> Andere weiter verbreitete Tracer sind die analogen Aminosäuren 2-[<sup>18</sup>F]-L-Fluorethyltyrosin ([<sup>18</sup>F]-FET), 6-[<sup>18</sup>F]-Fluor-3,4-dihydroxy-L-phenylalanine ([<sup>18</sup>F]-FDOPA) sowie das Nukleosid [<sup>18</sup>F]-Fluor-L-Tymin ([<sup>18</sup>F]-FLT) und der Aminoalkohol 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethylcholin ([<sup>18</sup>F]-FEC).<sup>42,43,44</sup>

### 1.5.1 Produktion von Fluor-18

Fluor-18 kann über verschiedene Wege an einem Zyklotron hergestellt werden. Die vier wichtigsten Kernreaktionen zur Darstellung von F-18 sind in Tabelle 1.3 wiedergegeben.

Tabelle 1.3: Die wichtigsten Fluor-18 Produktionsprozesse am Zyklotron.<sup>31</sup>

	Target	Kernreaktion	Produkt	Theoretische „thick target“ Ausbeute [MBq/μAh]	Spez. Aktivität [GBq/mmol]	Energie der Teilchen [MeV]
1	H <sub>2</sub> <sup>18</sup> O	<sup>18</sup> O(p,n) <sup>18</sup> F	[ <sup>18</sup> F]F <sup>-</sup>	2960	< 3.7·10 <sup>6</sup>	16 → 3
2	H <sub>2</sub> O	<sup>16</sup> O( <sup>3</sup> He,p) <sup>18</sup> F	[ <sup>18</sup> F]F <sup>-</sup>	481	< 3.7·10 <sup>6</sup>	41 → 14
3	<sup>20</sup> Ne, (0,1-0,2 % F <sub>2</sub> ) 18 bar	<sup>20</sup> Ne(d,α) <sup>18</sup> F	[ <sup>18</sup> F]F <sub>2</sub>	1110	37-370	14 → 0
4	<sup>18</sup> O <sub>2</sub> , Kr (1 % F <sub>2</sub> ) 20 bar	<sup>18</sup> O(p,n) <sup>18</sup> F	[ <sup>18</sup> F]F <sub>2</sub>	2960	37-1850	16 → 3

Bei der ersten Methode (1) wird ein mit <sup>18</sup>O angereichertes Wassertarget mit Protonen bestrahlt und so ein solvatisiertes, trägerarmes (no carrier added, n.c.a.) [<sup>18</sup>F]-Fluorid erhalten. Diese Methode wird auf Grund des hohen Wirkungsquerschnittes der <sup>18</sup>O(p,n)<sup>18</sup>F-Kernreaktion und der hohen resultierenden A<sub>S</sub> bevorzugt zur Radiosynthese von [<sup>18</sup>F]-Fluorid-Radiopharmaka angewendet. Je nach Höhe der Anreicherung von <sup>18</sup>O-Wasser (bis 98 %)<sup>32</sup> Targetgröße und Strahlstrom können leicht hohe Aktivitäten von > 150 GBq erzeugt werden. Die beiden Methoden mit Wasser als Targetmaterial, liefern [<sup>18</sup>F]-F<sup>-</sup><sub>aq.</sub>, welches in nukleophilen Fluorierungen eingesetzt werden kann.

Methoden 3 und 4 liefern ein für elektrophile Substitutionen geeignetes [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub>. Es kann zum einen durch Deuteronenbestrahlung von natürlichem Neon (<sup>20</sup>Ne(d,α)<sup>18</sup>F) oder zum anderen durch Protonenbestrahlung von <sup>18</sup>O-Sauerstoff (<sup>18</sup>O(p,n)<sup>18</sup>F) erhalten werden. Damit das Fluor-18 als Fluorradikal nicht an der Targetwand irreversibel gebunden wird, ist jedoch ein Zusatz von „kaltem“ <sup>19</sup>F<sub>2</sub> notwendig. Das erhaltene elektrophile c.a. [<sup>18</sup>F]-F<sub>2</sub> besitzt eine deutlich geringere spezifische Aktivität als das wässrige n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid.

## 1 Einleitung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden alle Untersuchungen ausschließlich mit n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid durchgeführt, welches über die  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ -Kernreaktion erzeugt wurde.

### 1.6 Auswahl des Radionuklides

Durch die vielen verschiedenen Möglichkeiten für den Einsatz von Radionukliden ist es wichtig geworden, bei der Entwicklung von Radiotracern die Wahl des jeweiligen Nuklides präzise auf die Anforderungen abzustimmen. Mit den endogenen Nukliden C-11, N-13, O-15 und P-30 können, durch einen formalen Isotopentausch, Atome im Molekül durch den jeweiligen Positronenstrahler ersetzt werden. Da diese  $\beta^+$ -Strahler nur eine kurze physikalische Halbwertszeit haben (2-20 min siehe Tabelle 1.2, Kapitel 1.3), sind diese Nuklide aber nur begrenzt einsetzbar, da Synthese und der zu untersuchende *in vivo* Prozess dadurch zeitlich stark eingeschränkt wird. Beispiele für Radiopharmaka mit endogenen Nukliden sind für Sauerstoff-15 ( $t_{1/2} = 2,03$  min) [ $^{15}\text{O}$ ]- $\text{O}_2$ , [ $^{15}\text{O}$ ]-CO und [ $^{15}\text{O}$ ]- $\text{H}_2\text{O}$ ,<sup>45</sup> für Stickstoff-13 ( $t_{1/2} = 9,96$  min) [ $^{13}\text{N}$ ]- $\text{NH}_3$ .<sup>46</sup> Das etwas langlebigere Kohlenstoff-11 ( $t_{1/2} = 20,3$  min) erlaubt schon aufwendigere Synthesen die über [ $^{11}\text{C}$ ]- $\text{CO}_2$ , [ $^{11}\text{C}$ ]- $\text{CH}_3\text{I}$  und andere Zwischenstufen zu einer Vielzahl von  $^{11}\text{C}$ -markierten Radiotracern wie z.B. [ $^{11}\text{C}$ -Methyl]-Methionin und [ $^{11}\text{C}$ ]-Raclopride führen.<sup>47</sup>

Für Untersuchungen kinetisch langsamer biochemischer Prozesse oder bei länger andauernden Synthesen müssen andere PET-Nuklide, die eine längere Halbwertszeit aufweisen, eingesetzt werden wie F-18, Br-75, Br-76, I-120, I-124, Se-73, Cu-64 und Ga-68 (HWZ siehe Tabelle 1.2, Seite 16). Diese Nuklide können sterisch oder chemisch analoge Gruppen im zu markierenden Pharmakon ersetzen. Dabei entspricht z.B. das Brom-76 und das Iod-124 sterisch einer Methylgruppe,<sup>48</sup> und Selen-73 ist chemisch ähnlich zu seinem niederen Homologen Schwefel und wird z.B. in der [ $^{73}\text{Se}$ ]-Seleno-Methionin Synthese eingesetzt.<sup>49,50</sup> Bei Fluor-18 nutzt man zum einen die Ähnlichkeit des van-der-Waals-Radius (vdW) zu Wasserstoff aus (Fluor = 1,35 Å und Wasserstoff = 1,20 Å), zum anderen ist Fluor isoelektronisch zu der funktionellen Hydroxygruppe. Auf diesen beiden Prinzipien basieren die meisten formalen Ersetzungen in Pharmaka mit Fluor-18. Da Fluor aber eine vielfach höhere Elektronegativität besitzt (EN = 4) hat es oft einen starken Einfluss auf benachbarte Gruppen und beeinflusst sowohl die Bindungsstärken, als auch die Acidität dieser Verbindungen. Dies kann zu starken Veränderungen der Toxizität, des Metabolismus

## 1 Einleitung

und der allgemeinen biochemischen Eigenschaften, wie Affinitäten des Radiotracers, führen. Vorteil dabei ist, dass die F-C Bindung mit 440 kJ/mol sehr stark ist, so dass keine frühzeitige Dehalogenierung des Radiotracers zu erwarten ist. Dies muss jedoch in jedem einzelnen Fall überprüft werden. Dabei gilt, dass jeder neu entwickelte (Analog-)Tracer, wie jedes andere Pharmakon, unter anderem auf sein physiologisches Verhalten, Toxizität, Affinität, Metabolismus untersucht werden muss (Präklinische und klinische Prüfung).

Zwei interessante Beispiele für den Einsatz einfacher Analoga eines natürlichen Liganden als PET-Tracer sind das 6-[<sup>18</sup>F]-Fluor-L-3,4-Dihydroxyphenylalanin ([<sup>18</sup>F]-Fluor-DOPA) und die 2-[<sup>18</sup>F]-Fluor-2-deoxy-D-glucose. 6-[<sup>18</sup>F]-Fluor-L-DOPA (Substitution F gegen H) wird im physiologischen Metabolismus als Substrat für L-DOPA in der Praesynapse der dopaminergen Neurone erkannt und ebenso in den Neuronen zu [<sup>18</sup>F]-F-Dopamin abgebaut.<sup>51</sup> Ein Beispiel für eine einfache OH → F Substitution ist die 2-[<sup>18</sup>F]-Fluor-2-deoxy-D-glucose.<sup>101</sup> Das [<sup>18</sup>F]-FDG wird analog zur Glucose zuerst durch die Glucosetransporter aus dem Blut in die Zelle aufgenommen und dort von der Hexokinase enzymatisch phosphoryliert. Phosphoryliertes [<sup>18</sup>F]-FDG wird aber zum Unterschied zu Glucose nicht mehr weiter verstoffwechselt und deshalb weder weiter als Glykogen gespeichert noch zu CO<sub>2</sub> abgebaut. Die Kinetik der Dephosphorylierung ist im Vergleich der Phosphorylierung so langsam, dass nur geringe Mengen des [<sup>18</sup>F]-FDG schnell aus den Zellen gewaschen wird und somit eine Anreicherung der Aktivität in den Zellen erfolgt. Durch dieses „**metabolic trapping**“ wird das [<sup>18</sup>F]-FDG in den zuckerverbrauchenden Zellen angereichert und kann, auf Grund der radioaktiven Strahlung, außerhalb des Körpers nachgewiesen werden.<sup>52</sup> Mit dem PET Tracer [<sup>18</sup>F]-FDG ist eine quantitative Bestimmung des Glucoseverbrauchs in den Zellen möglich.<sup>53</sup>

## 1.7 Markierungen mit [ $^{18}\text{F}$ ]- $\text{F}_2$ und [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid

Zur Markierung stehen mit dem nukleophilen n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid und dem elektrophilen c.a. [ $^{18}\text{F}$ ] $\text{F}_2$  zwei verschiedene chemische Spezies für die Radiofluorierung zur Verfügung. Möglich sind mit den beiden Fluorverbindungen theoretisch alle aus der klassischen Chemie bekannten Fluorierungsmethoden, obwohl zu beachten ist, dass beim Einsatz von [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid auf Grund der hohen spezifischen Aktivität ( $A_S$ ) dieses immer als Reaktionspartner in einem großen Überschuss vorhanden ist. Mit geträgertem elektrophilen [ $^{18}\text{F}$ ] $\text{F}_2$  können maximal radiochemische Ausbeuten von 50 % auf Grund der gleichen Reaktionswahrscheinlichkeit von Fluor-19 und radioaktivem Fluor-18 in einem [ $^{18}\text{F}$ ]- $\text{F}_2$ -Molekül erreicht werden kann.

Im Folgenden sollen die verschiedenen Markierungsmethoden vorgestellt werden.

### Direkte Markierungsmethoden

Elektrophile Substitution mit [ $^{18}\text{F}$ ]- $\text{F}_2$

Nukleophile Substitution mit [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid

### Indirekte Markierungsmethoden (Markierung über prosthetischen Gruppen)

$^{18}\text{F}$ -Fluoralkylierung (siehe Kapitel 1.8 )

$^{18}\text{F}$ -Fluoracylierung

$^{18}\text{F}$ -Fluoramidierung

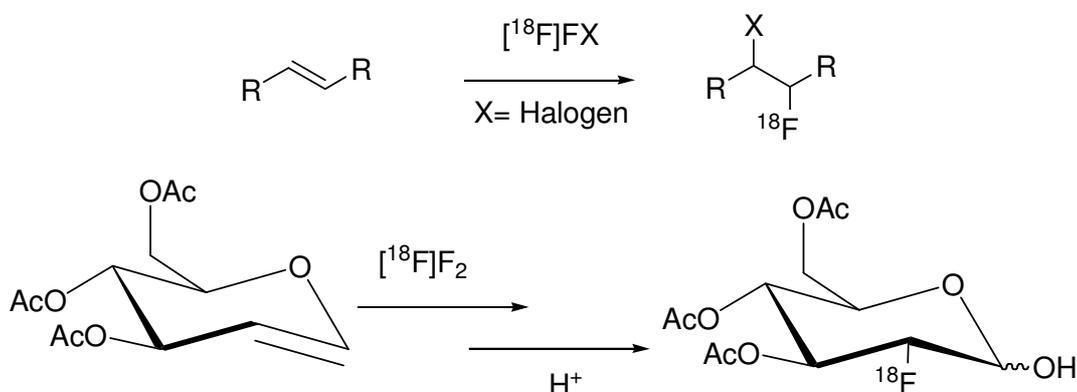
$^{18}\text{F}$ -Fluorarylierung

„Click-Chemie“

### 1.7.1 Markierung mit elektrophilem $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$

**Elektrophile Substitutionen** mit  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$  sind immer geträgerte (c.a.) Reaktionen ( $A_S \approx 370\text{-}3700 \text{ MBq/mmol}$ ), wobei als elektrophiler Substituent entweder das aus dem Target gewonnenem  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$  direkt umgesetzt wird oder  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$  zuerst in alternative elektrophile Fluorierungsreagenzien wie Acetylhypofluorit ( $[^{18}\text{F}]\text{-CH}_3\text{COO-F}$ ) oder Edelgasfluorid (z.B.  $[^{18}\text{F}]\text{-Xe-F}_2$ ) überführt wird. Wegen der relativ niedrigen spezifischen Aktivität ist die praktische Anwendung von „ $^{18}\text{F}^+$ “ auf Moleküle beschränkt, die mit  $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorid}$  in nicht befriedigender Ausbeute synthetisiert werden können. Gleichzeitig muss das zu untersuchende physiologische System höhere Konzentrationen des „Wirkstoffes“ tolerieren. Dies ist z.B. bei Fettsäuren, Kohlenhydrate und Aminosäuren der Fall, da deren endogene Analoga häufig in relativ hohen Konzentrationen im Körper vorliegen.

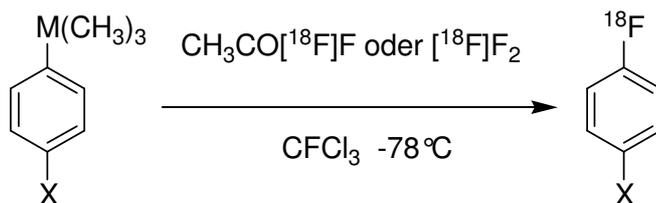
Bei der elektrophilen aliphatischen Synthese werden meist Olefine zu  $\alpha$ -substituierte  $[^{18}\text{F}]\text{-Fluoralkanen}$  umgesetzt. Zwei Beispiele für diese Art der  $^{18}\text{F}$ -Fluorierung sind zum einen die Halofluorierung von Doppelbindungen und die ursprüngliche Synthese von  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$  (Schema 1.1).<sup>54</sup>



Schema 1.1: Halofluorierung von Doppelbindungen und elektrophile Additionsreaktion von  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$  mit  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ .

Obwohl aus der klassischen Chemie eine Vielzahl von Reaktionstypen zur elektrophilen aromatischen Substitution bekannt sind, werden diese auf Grund der geringen spezifischen Aktivität des  $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$  seltener genutzt. Durch den Einsatz von metallorganischen Vorläufern für die elektrophile Substitution, wie z.B. Organo-Zinnverbindungen (Schema 1.2) kann die elektrophile Synthese regiospezifischer gestaltet werden.<sup>55</sup>

## 1 Einleitung



M = Sn, Ge oder Si

X =  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ , H, F,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$

Schema 1.2: Elektrophile  $\text{S}_\text{E}$ -Reaktion von  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$  am Aromaten mit aktivierter Abgangsgruppe.

Ein weiteres Problem bei Fluorierungen mit  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$  ist die Wahl des geeigneten Lösungsmittels, denn es sollten nur Fluor-inerte Lösungsmittel verwendet werden, wie Freon (Handelsname für Fluor-Chlor-Kohlenwasserstoffe z.B.  $\text{CF}_2\text{Cl}_2$ ),  $\text{CDCl}_3$ , Tetrachlorkohlenstoff, Trifluoressigsäure oder Fluorwasserstoff.<sup>56</sup> Problematisch bei Lösungsmittel wie Freon sind die klimaschädlichen und meist toxischen Eigenschaften, auf Grund derer diese Art von Lösungsmitteln nicht überall verfügbar sind.

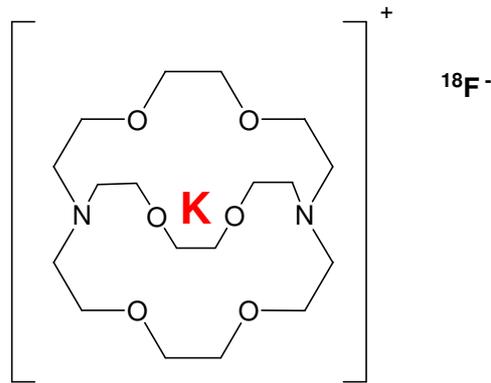
Die häufigste Anwendung findet die elektrophile Substitution bei der Markierung von aromatischen Aminosäuren, wie 6- $[^{18}\text{F}]$ -FDOPA, welches ein für die Nuklearmedizin wichtiger diagnostischer PET-Tracer ist und bis heute noch mittels Fluor-Destannilierung hergestellt wird.<sup>57</sup> Die radiochemische Ausbeute beträgt ca. 30 % mit einer relativ niedrigen spezifischen Aktivität (max. 7,4 GBq/mmol). Nukleophile Reaktionswege mit n.c.a.  $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid über ein chirales Auxiliar und mehrstufige Synthesen führten für  $[^{18}\text{F}]$ -FDOPA bisher nur zu geringeren radiochemischen Ausbeuten<sup>58</sup> oder auf Grund einer zu hohen Komplexität der Synthese noch zu keiner ausgereiften Automatisierung.<sup>59</sup>

### 1.7.2 Markierungen mit nukleophilem [<sup>18</sup>F]-Fluorid

Die meist verwendete Methode zur Herstellung <sup>18</sup>F-fluorierter Radiotracer ist die **nukleophile Fluorierung** mit anionischem [<sup>18</sup>F]-Fluorid. Diese S<sub>N</sub>2-Synthesestrategie ist auch derzeit der einzige Weg ein nahezu trägerfreies bzw. trägerarmes Produkt herzustellen. Das sehr elektronegative und kleine Fluorid-Ion liegt nach der Kernreaktion im Zyklotron in wässriger Lösung vor ( $\Delta H_{\text{Hydrat}} = 506 \text{ kJ/mol}$ ) und ist auf Grund seiner großen Hydrathülle sehr unreaktiv.<sup>60</sup> Nukleophile <sup>18</sup>F-Fluorierungen können jedoch in trockenen (di)polar aprotischen Lösungsmitteln, wie Acetonitril (MeCN), Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid (DMF) und seltener auch in *o*-Dichlorbenzol (*o*-DCB), sehr effektiv sein. Diese aus der klassischen Chemie für S<sub>N</sub>2-Reaktion bekannten Lösungsmittel unterstützen den S<sub>N</sub>2-Mechanismus gegenüber dem S<sub>N</sub>1-Mechanismus oder der Eliminierung.

Um n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid für die nukleophile Substitutionen zu aktivieren, werden kationische (Metall-)Ionen in Phasentransferkatalysatoren (PTK) wie Kronenether (z.B. 18-Krone-6/K<sup>+</sup>),<sup>61</sup> polymergebundene Ammoniumsalze,<sup>62</sup> Tetraalkylammonium-Derivate<sup>63</sup> und am häufigsten die Aminopolyether (z.B. Kryptofix 2.2.2.<sup>®</sup>/K<sup>+</sup>)<sup>64</sup> als Ionenpartner des Fluorids eingesetzt. Als nicht isotope Träger werden meist schwach nukleophile Anionen wie Carbonat, Hydrogencarbonat oder das noch schwächer basische Oxalat zugegeben, so dass durch die geringere Basizität sowie Nukleophilie Konkurrenzreaktionen verringert oder vermieden werden. Die so erhaltenen großen Kationen bewirken, dass ein fast „nacktes“ [<sup>18</sup>F]-Fluorid-Ion nach einer Trockenprozedur ohne Solvathülle mit sehr starker Nukleophilie in einer organisch wasserfreien Lösung vorliegt.<sup>65,66,67</sup> In Schema 1.3 ist ein solcher Komplex am Beispiel des Kryptofix 2.2.2.<sup>®</sup> (K 2.2.2.) dargestellt. Sobald Wasser in der Reaktionslösung vorliegt, wird das Fluorid solvatisiert und deaktiviert.

## 1 Einleitung



Schema 1.3: Kryptofix 2.2.2.<sup>®</sup> Kaliumkomplex als großes Gegenion zum [<sup>18</sup>F]-Fluorid. Durch das größere Kation liegt die Ladung stärker separiert und ein quasi „nacktes“ Fluorid-Ion vor.

Bei den Phasentransferkryptanden ist die unterschiedliche Käfiggröße bei der Wahl des Kations zu beachten. Der Kryptofix 2.2.2.<sup>®</sup>-Kalium-Kation Komplex besitzt eine höhere Komplexbildungskonstante, als der Kryptofix 2.2.2.<sup>®</sup>-Natrium-Komplex und der 18-Krone-6-ether-Kalium-Kation Komplex.<sup>68</sup>

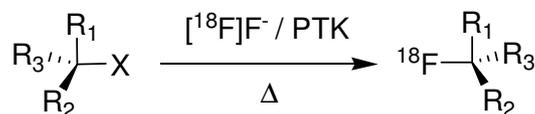
Tabelle 1.4: Komplexbildungskonstanten (log k) für Kryptofix 2.2.2.<sup>®</sup> und 18-Krone-6 für die Erdalkalimetalle Natrium und Kalium.<sup>69</sup>

	log k-Wert	
	Natrium	Kalium
<b>Kryptofix 2.2.2.<sup>®</sup></b>	7,98	10,41
<b>18-Krone-6</b>	4,36	6,05

Diese zwei Kryptanden sind die zwei am häufigsten genutzten Phasentransferkatalysatoren ihrer Klasse und wurden deshalb an dieser Stelle kurz beschrieben. Es sind natürlich auch andere PTK/Kation Systeme möglich und können bei Bedarf untersucht und genutzt werden.

## 1 Einleitung

Die **nukleophile aliphatische Substitution** von n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid ist eine  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion und wurde in verschiedene Synthesen nachgewiesen, bei denen im Produkt stereochemische Unterschiede gegeben sind (Schema 1.4).



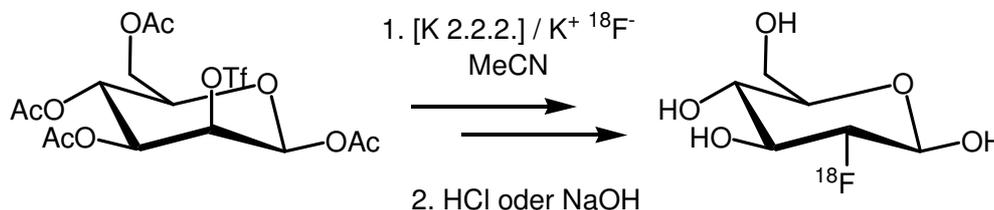
X = Cl, Br, I, OMe, OTf, OTs (Abgangsgruppe)

PTK z.B. Kronenether oder K 2.2.2 mit  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cs}^+$  oder  $\text{NR}_4^+$

Schema 1.4: Aliphatische  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion mit [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid. Dargestellt für eine Auswahl an Abgangsgruppen und Phasentransferkatalysatoren. X = Cl, Br, I, OMe, OTf, OTs. PTK: K. 2.2.2. oder Kronenether mit Metallkationen, wie  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cs}^+$  oder nur  $\text{R}_4\text{N}^+$ .

Die verwendeten Abgangsgruppen sind der klassischen Chemie entnommen, wobei hauptsächlich die schweren Halogene (Br und I) und Sulfonsäureester (z.B. OTf und OTs) eingesetzt werden.

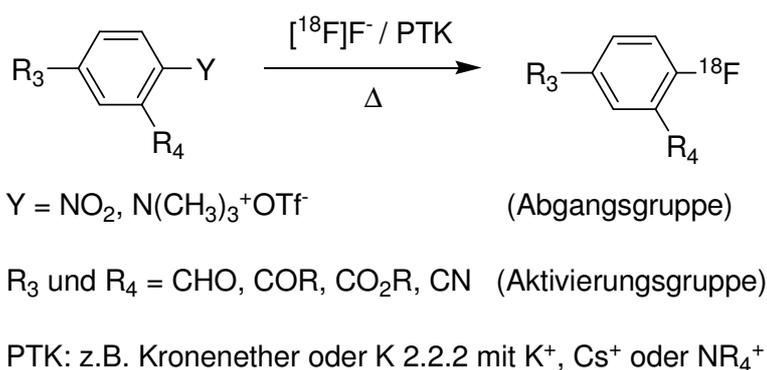
Ein Beispiel für die nukleophile aliphatische Substitution ist die Darstellung von 2- $[\text{}^{18}\text{F}]$ -Fluor-2-deoxy-D-glucose ( $[\text{}^{18}\text{F}]$ -FDG), die durch klassische Waldenumkehr aus dem entsprechenden Mannosevorläufer synthetisiert wird (Schema 1.5).<sup>65</sup> Die vollständige Acetylierung des Mannose-Vorläufers ist notwendig, um störende acide Protonen in der Reaktionslösung zu vermeiden. Der erste Schritt ist eine  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion, während der das Triflat als Abgangsgruppe fungiert und gegen [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid ausgetauscht wird. Die anschließende saure oder basische Hydrolyse setzt das Produkt [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG frei.<sup>65</sup> In der Routineproduktion von [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG werden Ausbeuten von bis zu 70 % (rcy 85 %) erreicht.



Schema 1.5: Aliphatische  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion von Mannosetriflat zu [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG.  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion mit K 2.2.2./ $\text{K}^+$  in MeCN und anschließende saure oder alkalische Hydrolyse.

## 1 Einleitung

In vielen Pharmaka sind aromatische Ringe enthalten, so dass auch der **nukleophilen aromatische Fluorierung** eine wichtige Rolle zukommt, da hierbei Tracer entstehen, die meistens eine sehr hohe metabolische Stabilität aufweisen. Für hohe Ausbeuten während der nukleophilen aromatischen  $^{18}\text{F}$ -Fluorierung werden Aromaten benötigt, die mit mesomer-elektronenziehenden Substituenten in *ortho*- oder *para*-Position zur jeweiligen Abgangsgruppe substituiert sind (Schema 1.6).



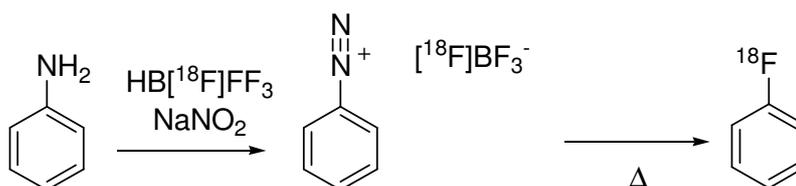
Schema 1.6: Aromatische S<sub>N</sub>2-Reaktion mit  $^{18}\text{F}$ -Fluorid. Dargestellt für eine Auswahl an Abgangsgruppen und Phasentransferkatalysatoren. X = Cl, Br, I, OMe, OTf, OTs. PTK: K. 2.2.2., Kronenether mit Metallkationen, wie K<sup>+</sup>, Cs<sup>+</sup> oder nur R<sub>4</sub>N<sup>+</sup>.

Gute Abgangsgruppen (Y) für eine aromatische nukleophile Substitution sind vorzugsweise Halogene, die Nitrogruppe und die Trimethylammoniumgruppe.<sup>70,71,72</sup> Bei den Halogenen kann auch Fluor verwendet werden, das aber zu einem geträgerten Produkt führt und damit die spezifische Aktivität deutlich verringern würde.

Als aktivierende Gruppen (R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub>) sind besonders die Carbonyl-, Cyano- und Nitrogruppen zu nennen.<sup>2</sup> Die radiochemischen Ausbeuten sind für stark aktivierte Modellverbindungen nahezu quantitativ. Bei komplexeren Molekülen kann dagegen eine  $^{18}\text{F}$ -Fluorierung meist nur mit geringeren Ausbeuten realisiert werden, da unter anderem durch eine komplexere sterische und chemische Umgebung der Effekt von den Aktivierungsgruppen abgemildert oder sogar negativ beeinflusst wird. Ein anderer Grund ist, dass größere Vorläufermoleküle potentiell eine höhere Basenlabilität oder Temperaturempfindlichkeit aufweisen und diese dann zur Zersetzung des markierten Produktes oder des Vorläufers führen können. Alternativ zu dem stark basischen Anion Carbonat können z.B. Hydrogencarbonate und Oxalate eingesetzt werden.<sup>73</sup> Mit diesen

## 1 Einleitung

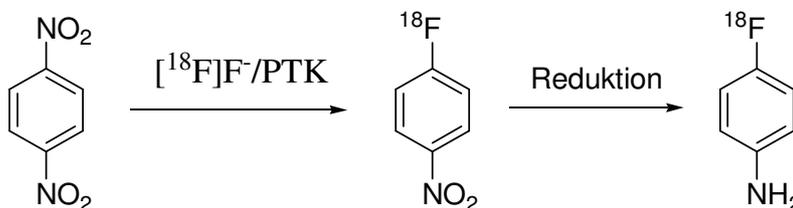
milden, nicht-isotopen Trägersalzen konnten z.B. diverse [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluor-Butyrophenon-Neuroleptika mit radiochemischen Ausbeuten bis zu 45 % hergestellt werden.<sup>74</sup>



Schema 1.7: Aromatische  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion mit  $^{18}\text{F}$ -Fluorid am speziellen Beispiel der Balz-Schiemann Reaktion.

Die in der präparativen Chemie oft und mit guten Ausbeuten eingesetzten Reaktionen wie Balz-Schiemann (Schema 1.7) oder Wallach Reaktionen führen in der trägerfreien Variante der Radiochemie oft nur zu sehr geringen Ausbeuten.<sup>75,76</sup> Dieses ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass [ $^{18}\text{F}$ ]-Tetrafluorboratanionen als Gegenionen zum Diazoniumion verwendet werden und deshalb die maximale radiochemische Ausbeute nach dem Isotopenaustausch eines der vier vorhandenen Fluor-19 Atome auf Grund der chemischen Identität auf 25 % limitiert ist. Ein anderes Problem ist das vorliegende reaktive Kation, welches aus statistischen Gründen seltener mit n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid reagiert und deshalb häufiger unselektiv mit anderen Nucleophilen in Lösung zu Nebenprodukten führt. Nur die Anwesenheit von makroskopischen Mengen an [ $^{19}\text{F}$ ]-Fluorid führt zu höheren Ausbeuten.<sup>2,65</sup>

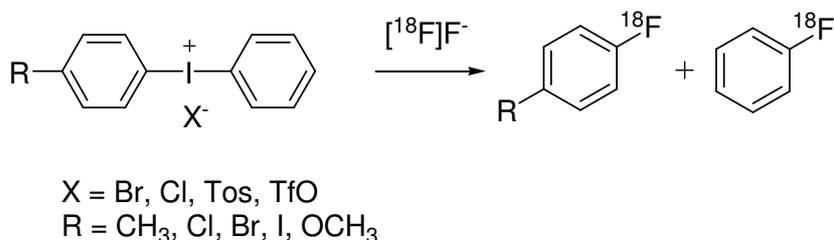
Möglichkeiten deaktivierte Aromaten mit [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid zu substituieren sind zum einen eine Synthese über mehrere Stufen (Schema 1.8), in der in einem ersten Schritt ein aktivierter Aromat mit n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid umgesetzt wird und anschließend der aktivierende Substituent zum gewünschten eigentlich deaktivierenden Zielsubstituenten umgewandelt wird.<sup>77</sup>



Schema 1.8: Aromatische  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ -Reaktion mit  $^{18}\text{F}$ -Fluorid. Markierung eines symmetrisch substituierten Aromaten mit  $^{18}\text{F}$ -Fluorid und anschließende Reduktion des Substituenten zur eigentlich deaktivierenden Gruppe.

## 1 Einleitung

Ein anderer Weg führt über substituierte Diphenyliodonium-Salze (Schema 1.9), welche mit [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid umgesetzt werden und so Aromaten mit deaktivierenden Gruppen direkt markiert.<sup>78,79</sup> Die Produktverteilung vom gewünschten substituierten Aromaten zum Fluorbenzol ist stark von der Art des Substituenten R abhängig.



Schema 1.9: Aromatische S<sub>N</sub>-Reaktion mit  $^{18}\text{F}$ -Fluorid mit Diphenyliodonium-Salzen.

Mit Halogenen und Methylgruppen substituierte Diphenyliodonium-Salze liefern gute radiochemische Ausbeuten der gewünschten substituierten [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorarene. Wenn mehrere Methylsubstituenten enthalten sind, wird das Gleichgewicht auf die Seite der höhersubstituierten Fluorarene verschoben. Wenn der desaktivierte Aromat eine Trifluormethansulfonsäure-Gruppe enthält, kann die radiochemischen Ausbeuten des desaktivierten Arens bei über 51 % liegen, bei elektronenschiebenden Substituenten im Diphenyliodoniumsalz wird das Gleichgewicht ausschließlich auf die Seite des [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorbenzens verschoben.<sup>78</sup>

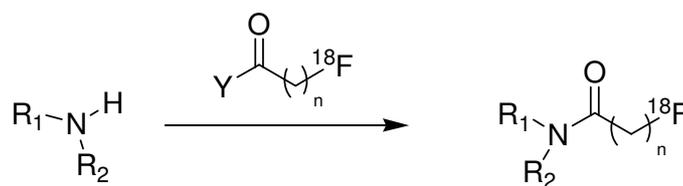
### 1.7.3 Markierungen mit nukleophilem [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid mittels prosthetischer Gruppen

Die **indirekte Markierung über eine prosthetische Gruppe** bietet die Möglichkeit Moleküle mit [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid zu markieren, die mit der direkten nukleophilen Substitutionsmethode nicht zugänglich sind. Hierbei wird zuerst ein kleines, meist bi-funktionelles Molekül mit n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid zu einer prosthetischen Gruppe und in einem Folgeschritt an das eigentliche Zielmolekül gekoppelt. Beispiele sind sterisch anspruchsvolle und/oder H-acide Verbindungen, wie Peptide und Proteine. Zusätzlich bietet die Markierung über eine prosthetische Gruppe einen schnellen Zugang zu unterschiedlich substituierten Radiotraceren im Rahmen der Evaluierung von neuen Radiopharmaka.

Die  **$^{18}\text{F}$ -Fluoralkylierung** wird in Kapitel 1.8 umfassender besprochen.

Die  **$^{18}\text{F}$ -Fluoracylierung**<sup>80,81</sup> und die  **$^{18}\text{F}$ -Fluoramidierung**<sup>82</sup> eignen sich sehr gut für die  $^{18}\text{F}$ -Fluorierung von Proteinen und Peptiden, insbesondere da mit diesen Methoden Kopplungen selbst in wässrigen Systemen möglich sind (Schema 1.10 und Schema 1.11).

Für die  **$^{18}\text{F}$ -Fluoracylierung** können als prosthetische Gruppe sowohl Säurechloride als auch Aktivester eingesetzt werden. Ein Beispiel für diese Art der Markierung ist die  $^{18}\text{F}$ -Fluoracylierung von Octreotid.<sup>83</sup> Ein häufig verwendetes  $^{18}\text{F}$ -Fluoracylierungsreagenz ist das *N*-Succinimidyl-4- $^{18}\text{F}$ -fluorbenzoat ([ $^{18}\text{F}$ ]-FSB),<sup>84</sup> welches aber nur über eine dreistufige Synthese herzustellen ist. Ein etwas Neues und einfacher herzustellendes [ $^{18}\text{F}$ ]-Reagenz ist das [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorbenzaldehyd.<sup>85</sup> Ein Nachteil hierbei ist aber, dass nicht direkt an dem N-Terminus gekoppelt werden kann, sondern das Peptid mittels Hydrazin funktionalisiert sein muss (Schema 1.10).

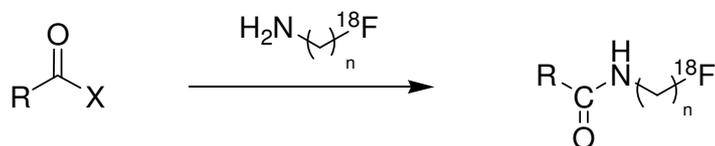


Y: Aktivester oder Säurechlorid

Schema 1.10:  $^{18}\text{F}$ -Fluoracylierung und als indirekter Weg zu  $^{18}\text{F}$ -markierten Verbindungen.

## 1 Einleitung

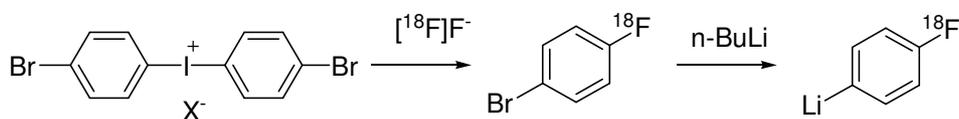
Die  $^{18}\text{F}$ -Fluoramidierung führt über ein markiertes Amin, das anschließend an Aktivsäureester oder Säurechloride gekoppelt werden kann (Schema 1.11). Beispiel dafür ist die  $^{18}\text{F}$ -Fluoramidierung eines Oxytocin-Derivats.<sup>86</sup>



X: Aktivester oder Säurehalogenid

Schema 1.11:  $^{18}\text{F}$ -Fluoramidierung und als indirekter Weg zu  $^{18}\text{F}$ -markierten Verbindungen.

Eine neuere Art der  $^{18}\text{F}$ -Fluor-Markierung ist die  **$^{18}\text{F}$ -Fluorarylierung**. Bei dieser indirekten Art der  $^{18}\text{F}$ -Fluorierung kommen die schon in dem Abschnitt über nukleophile Substitution genannten Diphenyliodonium Salze zum Einsatz. Aus den daraus gewonnenen 4- $^{18}\text{F}$ -Fluor-1-halobenzolderivate können unter anderem  $^{18}\text{F}$ -Fluorarylierungsreagenzien wie 4- $^{18}\text{F}$ -Fluorphenyllithium<sup>87</sup> oder 4- $^{18}\text{F}$ -Fluorphenylmagnesiumbromid<sup>88</sup> gewonnen werden (Schema 1.12).



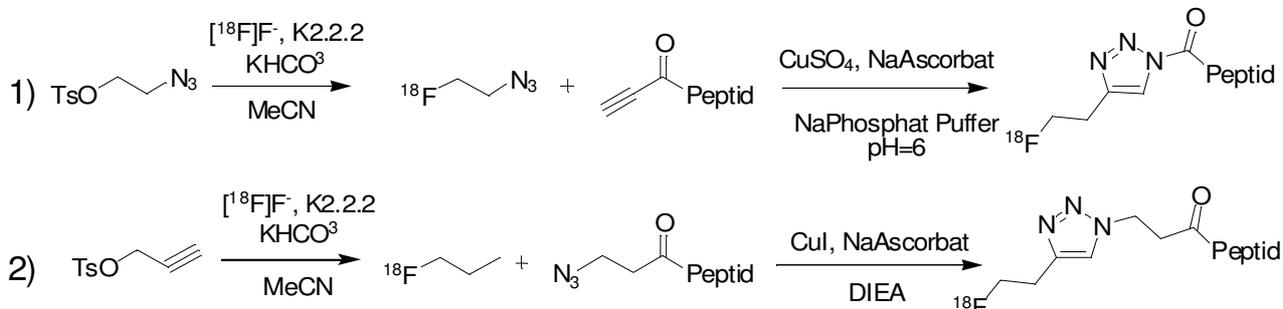
X = I, Br, Cl, Tos, TfO

Schema 1.12: Beispiel für die Herstellung eines  $^{18}\text{F}$ -Fluorarylierungsreagenz.<sup>87</sup>

Von Vorteil dabei ist, dass die Synthese des 1-Brom-4- $^{18}\text{F}$ -fluorbenzens aus symmetrischen Diphenyliodonium Salzen erfolgt und so eine radiochemische Ausbeute von > 50-60 % möglich ist.<sup>89</sup> Einige Modellverbindungen<sup>88</sup> und auch bisher schwer zugängliche Verbindungen<sup>90</sup> konnten mit dieser Methode erfolgreich  $^{18}\text{F}$ -fluoraryliert werden.

## 1 Einleitung

Die sogenannte „**click chemistry**“ nutzt bei der Markierung z.B. von Peptiden die Huisgen's 1,3 dipolare Zykoaddition, bei der terminale Azide mit einem  $\omega$ -Alkin gekoppelt werden.

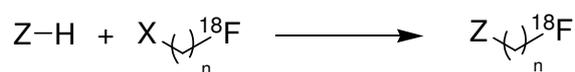


Schema 1.13: Peptidmarkierung mittels Huisgen's 1,3-dipolarer Zykoaddition.

Dabei können prinzipiell zwei unterschiedliche Wege genutzt werden. Zum einen kann von einem Azid ausgegangen werden (1), das am anderen Ende mit einer Abgangsgruppe derivatisiert wurde und in einem ersten Schritt mit  $[\text{}^{18}\text{F}]$ -Fluorid markiert werden kann (Schema 1.13). Dieses  $[\text{}^{18}\text{F}]$ -Fluorazid wird in einer Cu (I) katalysierten Zykoaddition mit dem entsprechenden Alkynylpeptid gekoppelt. Bei dieser Zyklisierung bildet sich ein Pyridinylring mit bis zu 92 % radiochemischer Ausbeute. Der andere Weg (2) geht von der umgekehrten Kombination der Derivatisierungen aus. Dabei wird zuerst das Alkin mit  $[\text{}^{18}\text{F}]$ -Fluorid markiert und anschließend mit einem Peptid zyklisiert, das eine terminale Azidgruppe enthält. Die radiochemischen Ausbeuten für diesen Weg liegen bei bis zu 92 %.<sup>91,92,93,94</sup>

## 1.8 $^{18}\text{F}$ -Fluoralkylierung

Die  $^{18}\text{F}$ -Fluoralkylierung ist ein potentes Mittel zur Darstellung sowohl von komplexeren als auch einfacheren Radiopharmaka mit H-Aciden Gruppen, wie z.B. Alkohol-, Thiol-, Amino- und Säurefunktionen (Schema 1.14).

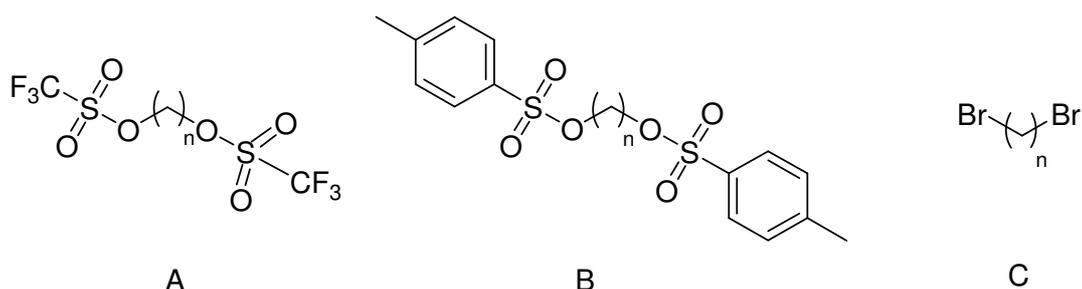


Z =  $\text{R}_1\text{R}_2\text{N-H}$ , ROH, RSH  
 X = Cl, Br, I, OMe, OTf, OTs

Lösungsmittel: dipolar, aprotisch (X = Halogen)  
 z.B.  $\text{CH}_3\text{CN}$ , DMSO, DMF  
 nonpolar, inert (X = OTf, NF)  
 DCM, 1,2-DCE

Schema 1.14:  $^{18}\text{F}$ -Fluoralkylierung von Aminen, Amide, Alkoholen und Thiolen. Als Abgangsgruppe sind Halogene, Methoxy, Triflate und Tosylate geeignet.

Zusätzlich kann mit der  $^{18}\text{F}$ -Fluoralkylierung während der Tracerevaluierung schnell und einfach verschiedene substituierte Tracer aus dem gleichen Vorläufer (Precursor) hergestellt werden, um z.B. wichtige Informationen über Unterschiede in der Bioverteilung und Metabolisierung zu erhalten. Die Synthese durch nukleophile Substitution von n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid an bifunktionalen Alkanen (Schema 1.15) führt zu interessanten  $^{18}\text{F}$ -Fluoralkylierungsreagenzien.



Schema 1.15: Vorläufer für die  $^{18}\text{F}$ -Markierung von prosthetischen Gruppen zur  $^{18}\text{F}$ -Fluoralkylierung. Methyl-, Ethyl- und Propyl-Derivate der jeweiligen bifunktionalisierten Alkane. Bistriflat (A), Bistosylat (B) und Dibrom (C).

Eine kurze zeitliche Abfolge der Veröffentlichung ausgewählter di-substituierter Tracer soll im folgenden Abschnitt gegeben werden.

## 1 Einleitung

1982 erschienen die ersten Publikationen über  $^{18}\text{F}$ -fluorierte Halogenmethane, die zur  $^{18}\text{F}$ -Fluormethylierung eingesetzt wurden. Diese Untersuchungen verfolgten das Ziel  $^{18}\text{F}$ -Analoga zum Ersatz des  $[^{11}\text{C}]$ -Methyliodids<sup>95</sup> als prosthetische Gruppe zu entwickeln.<sup>96,97</sup> Das erste bi-funktionale Methan, das effektiv mit verlässlichen Ausbeuten genutzt werden konnte, war 1985 das 1,2-Dibrommethan (DBrM) aus dem das 1-Brom-2- $[^{18}\text{F}]$ -fluormethan dargestellt werden konnte.<sup>98,99,100</sup> Ein Jahr später wurde eine Studie über diverse 1,n- $[^{18}\text{F}]$ -Fluoralkane veröffentlicht, in der Bistosylate- und Bimesylate- $(\text{CH}_2)_n$  (mit  $n = 1-3$ ) sowie das Dibrommethan und Dibrompropan mit  $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid umgesetzt wurden.<sup>101</sup> Gleichzeitig wurden H-Acide Verbindungen, wie Phenole, Spiperone, Nitromethane, Phthalimide, Benzylalkohole und Benzamide, mit den oben genannten Tosyl, Mesyl und Brom substituierten  $^{18}\text{F}$ -Fluoralkylierungsreagenzien alkyliert.<sup>102</sup> Die  $\text{pK}_a$ -Werte der H-Aciden Verbindungen steigen in der oben genannten Reihenfolge und mit höheren  $\text{pK}_a$ -Werten sinkt die Ausbeute an  $^{18}\text{F}$ -fluoralkyliertem Produkt. Dabei stellte sich an dem Beispiel des Phenols heraus, dass die jeweiligen Alkantosylate ( $\text{TosO}-(\text{CH}_2)_n\text{-OTos}$  mit  $n = 1-3$ ,  $t=10-15$  min,  $\text{rcy} \sim 22-56$  %) die höchsten Ausbeuten lieferten. Auch  $^{18}\text{F}$ -fluorierte 1-Brom-2- $[^{18}\text{F}]$ -Fluor-ethan/-propan Derivate sowie deren Iod-Analoga wurden synthetisiert und untersucht.<sup>103</sup> Wobei die Iodanaloga zur Markierung von Lorazepam ( $t = 50-60$  min,  $\text{rcy} \sim 30-50$  %) und Spiroperidolen ( $t=10-15$  min,  $\text{rcy} \sim 30-50$  %) genutzt wurden. In den folgenden Jahren wurden neben oben erwähnten (A-C, Schema 1.15) weitere prosthetischen Gruppen untersucht.<sup>104,105,106</sup> Die Analog zum  $[^{11}\text{C}]$ -Methyltriflat<sup>107</sup> entwickelten Synthesen von 2- $[^{18}\text{F}]$ -Fluorethyltriflat ( $[^{18}\text{F}]$ -FEtOTf, ohne Angaben von Ausbeuten)<sup>108</sup> wurden 1999 publiziert. Dabei wurde ausgehend von einem zyklischem Sulfat ein 2- $[^{18}\text{F}]$ -Fluorethylsulfat gebildet, welches durch anschließenden Brom-Sulfat-Austausch das  $[^{18}\text{F}]$ -FEtBr bildete. Das  $[^{18}\text{F}]$ -FEtOTf konnte dann Analog zum  $[^{11}\text{C}]$ -Methyltriflat durch Destillation über eine  $300^\circ\text{C}$  heiße Silbertriflat-Kartusche dargestellt werden. Auch das Analogon  $[^{18}\text{F}]$ -Fluormethyltriflat ( $[^{18}\text{F}]$ -FMeOTf)<sup>109</sup> wurde über das  $[^{18}\text{F}]$ -FMeBr hergestellt. Mit diesen prosthetischen Gruppen konnten verschiedenen Substrate mit Amino, Phenol und Amid Funktionen alkyliert und die Ergebnisse mit dem Brom-Homologen verglichen werden. Während dieses Vergleiches konnte ein deutlich höheres  $^{18}\text{F}$ -Alkylierungspotential dieser reaktiven funktionellen OTf-Gruppe nachgewiesen werden.<sup>110,111</sup>

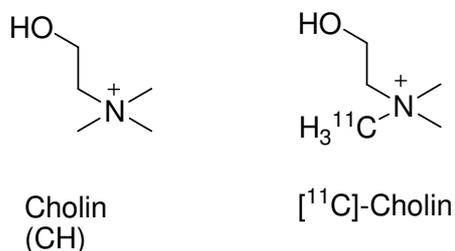
## 1 Einleitung

Tabelle 1.5: Tabelle der Ausbeuten der  $^{18}\text{F}$ -Fluor-Markierungen für ausgewählte Vorläufer.

<b>Vorläufer</b>	<b>Quelle</b>	<b>rcy</b>	<b>Zeit</b>	<b>Aufreinigung</b>
Di-Brom-Methan	102	0,1	10	HPLC/Dest.
	98	40	10	HPLC/Dest.
	98	62	30	HPLC/Dest.
Di-Tosyl-Methan	102	0,9	10	HPLC
Di-Mesyl-Methan	102	1,1	10	HPLC
Di-Brom-Ethan	102	16,4	10	HPLC
	103	30-40	10-15	HPLC
	106	60-70	10	SPE
Di-Iod-Ethan	103	30-40	10-15	HPLC
Di-Tosyl-Ethan	102	82	10	HPLC
	106	50	20	HPLC
Di-Mesyl-Ethan	102	77	10	HPLC
Di-Brom-Propan	102	55,7	10	HPLC
	103	30-40	10-15	HPLC
Di-Iod-Propan	103	30-40	10-15	HPLC
Di-Tosyl-Propan	102	89	10	HPLC
Di-Mesyl-Propan	102	79	10	HPLC

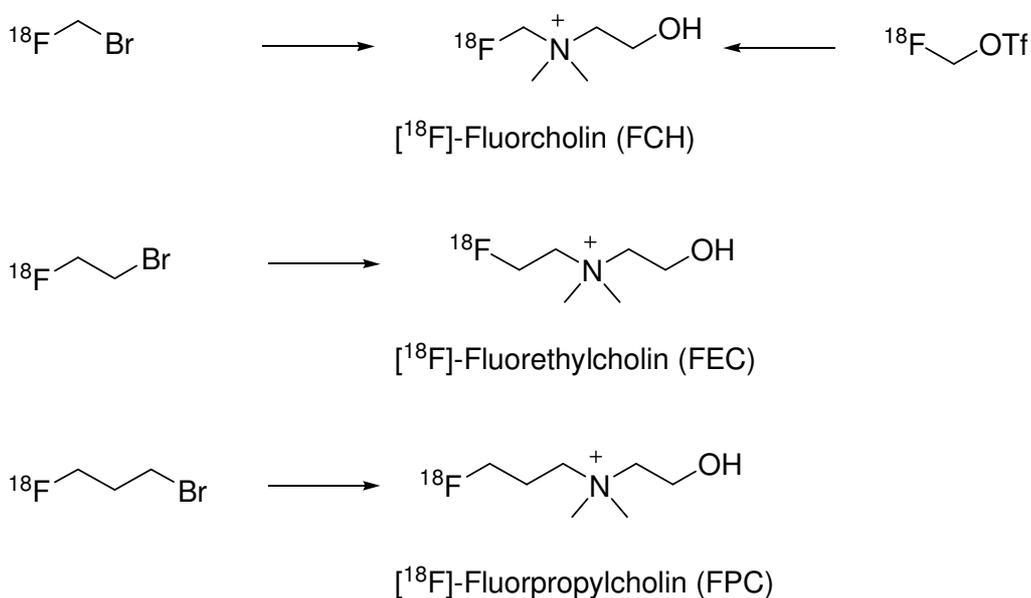
## 1 Einleitung

In der folgenden Zeit wurde die allgemeine Anwendung dieser Alkylierungsreagenzien als  $[^{18}\text{F}](\text{CH}_2)_n$ -Ersatz für die  $[^{11}\text{C}]\text{-CH}_3$ -Markierung unter anderem auch für das Cholin untersucht.



Schema 1.16: Cholin und  $[^{11}\text{C}]\text{-Cholin}$ .

Zur Alkylierung wurden verschiedene Fluoralkylspezies verwendet und  $[^{18}\text{F}]\text{-Fluormethyl-dimethyl-2-hydroxyethyl-ammonium}$  (FCH, Fluorcholin, rcy = 30-40 %),  $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorethyl-dimethyl-2-hydroxyethyl-ammonium}$  (FEC, Fluorethylcholin, rcy = 3 %) und  $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorpropyl-dimethyl-2-hydroxyethyl-ammonium}$  (FPC, Fluorpropylcholin, rcy = 3 %) als Cholin Analoga synthetisiert (Schema 1.15).<sup>112</sup>



Schema 1.17: Verschiedenen prosthetische Gruppen zur  $^{18}\text{F}$ -Fluoralkylierung eines Precursors zu  $[^{18}\text{F}]\text{-Fluormethyl-}$ ,  $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorethyl-}$ ,  $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorpropyl-Derivaten}$  am Beispiel des Cholins.

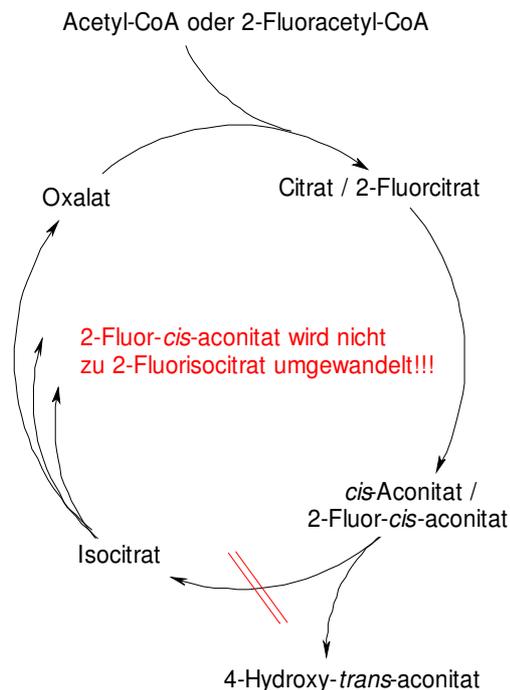
## 1 Einleitung

Die  $^{18}\text{F}$ -Fluoralkylierung wurde in der folgenden Zeit mit den oben genannten prostethischen Gruppen immer weiter verfeinert. Heute wird zum Beispiel bei den Radiosynthesen von Aminosäuren wie *O*-(2- $^{18}\text{F}$ -Fluorethyl)-(L)-tyrosin ( $^{18}\text{F}$ -FET)<sup>113</sup>, Cocain-Analoga<sup>114</sup>, und Benzodiazepinen<sup>115</sup> der Weg über eine  $^{18}\text{F}$ -Fluoralkylierung beschritten. Auch andere Rezeptorligand-Synthesen für die serotonoergen<sup>116</sup> und dopaminergen<sup>117</sup> Rezeptoren wurden mit  $^{18}\text{F}$ -Fluoralkylierung markiert.

## 1.9 2-Fluorethanol und 2-Fluorethyltriflat

Fluorethanol ist ebenfalls ein mögliches Fluoralkylierungs-Synthone und ist potentiell eine prosthetische Gruppe, die zur Markierung komplexerer Verbindungen verwendet werden kann.

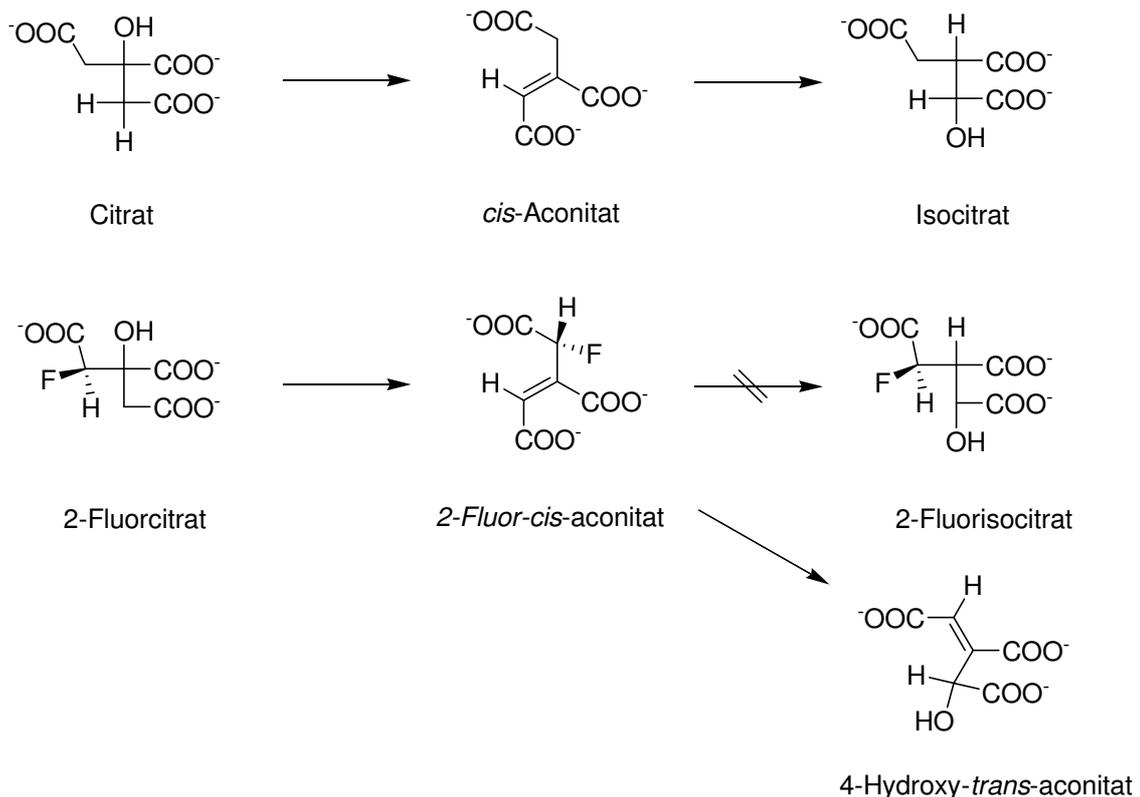
Die erste Synthese von 2-Fluorethanol (F<sub>2</sub>EtOH),<sup>118</sup> dessen toxikologische Wirkung zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannt war, wurde von Swarts et al. (1914) durchgeführt.<sup>119</sup> Erst 1935 wurde die Toxizität von Schrader et al. erkannt und das 2-Fluorethanol als Mäusegift patentiert (LD<sub>50</sub> (Maus)= 1 mg/kg).<sup>120,121</sup> Die Toxizität des Fluorethanols ist ungefähr um das 10fach geringer als die Wirkung von 2-Fluoracetat (LD<sub>50</sub> (Maus)= 0,1 mg/kg). Auf Grund dieses trotzdem hohen Giftpotentials wird 2-Fluorethanol auch als Blutkampfstoff geführt und ihm wird ein LC<sub>t50</sub> Inhalation von 1,5-4 g·min/m<sup>3</sup> zugeordnet.<sup>122</sup> Die Toxizität wird dadurch erklärt, dass 2-Fluorethanol zuerst in der Leber zu 2-Fluoracetaldehyd und dann weiter zu 2-Fluoracetat von der Leber-Aldehyd-Dehydrogenase oxidiert wird.<sup>122</sup>



Schema 1.18: Acetyl-CoA und 2-Fluoracetyl-CoA als Substrat des Zitronensäurezyklus. Umwandlung ist schematisch dargestellt und gibt das Produkt des jeweiligen Zyklusabschnittes an. Hemmung des Zyklus durch 4-Hydroxy-*trans*-aconitat, das über 2-Fluor-*cis*-aconitat gebildet wird.

## 1 Einleitung

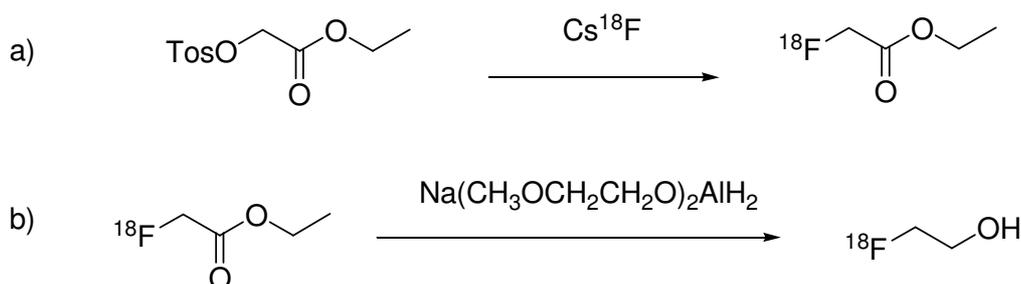
Das in der Leber zu 2-Fluoracetat oxidierte 2-Fluorethanol wird, nach der Aktivierung mit Coenzym-A, als 2-Fluoracetyl-CoA im Zitronensäurezyklus (Schema 1.18) zu 2-Fluorcitrat und anschließend zum 2-Fluor-*cis*-aconitat umgewandelt. Bis zur Stufe des *cis*-Aconitats sind die Umwandlungen im Zitronensäurezyklus für Acetyl-CoA und 2-Fluoracetyl-CoA gleich. Der nächste Schritt führt im normalen Zyklus zu Isocitrat. Im Fall von 2-Fluor-*cis*-aconitat addiert sich aber ein Hydroxid-Ion an die Doppelbindung unter gleichzeitiger Abspaltung des Fluorid-Anions (Schema 1.17). Das aus dieser Addition resultierende 4-Hydroxy-*trans*-aconitat bindet stark an die Aconitase und blockiert das Enzym, dass die Umwandlung von *cis*-Aconitat zu Isocitrat steuert (kompetitive Hemmung).<sup>123</sup> Diese Hemmung führt zu einem Ausfall der Atmungskette, da die Reduktion von NAD<sup>+</sup> und FAD zu NADH und FADH<sub>2</sub> im Zitronensäurezyklus ausfällt und deshalb nicht genug Reduktionsmittel zur Sauerstoffverarbeitung zur Verfügung steht.<sup>146</sup>



Schema 1.19: Acetyl-CoA und 2-Fluoracetyl-CoA als Substrat des Zitronensäurezyklus. Analoge Umwandlung über Citrat und *cis*-Aconitat. Im ungestörten Zitronensäurezyklus erfolgt eine Addition von Wasser an die Doppelbindung, mit dem Fluoratom benachbart zur Säurefunktion erfolgt eine Abspaltung des Fluoridions und gleichzeitige Addition eines Hydroxidions. Das 4-Hydroxy-*trans*-aconitat hemmt die Aconitase und blockiert das Enzym vollständig.

## 1 Einleitung

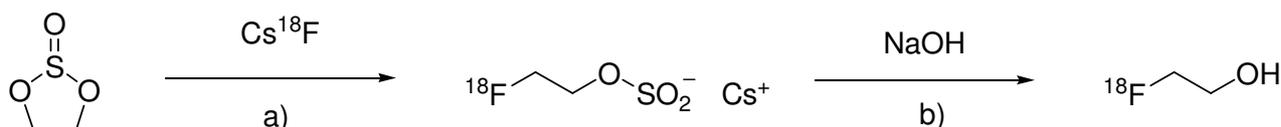
2-[ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorethanol ([ $^{18}\text{F}$ ]-FEOH) wurde bereits von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht. Eine zufriedenstellende Ausbeute an [ $^{18}\text{F}$ ]-FEOH konnte jedoch bisher nicht erreicht werden. Eine Syntheseroute, die 1980 publiziert wurde, führte über eine [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorierung von  $\alpha$ -(*p*-Toluolsulfonyl)-ethylglycolat und anschließender Reduktion des Glycolats zu 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorethanol.<sup>124</sup> Der Reaktionsweg ist in Schema 1.20 dargestellt. Der Austausch der Tosylgruppe mit [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid wird mit Hilfe einer durch Silberwolle katalysierten, lösungsmittelfreien Oberflächenreaktion erreicht. Dabei wird zuerst das n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid als „H $^{18}\text{F}$ “ über Silberwolle mit Caesiumhydroxid geleitet und Caesium-[ $^{18}\text{F}$ ]-fluorid erzeugt. Zu dem so präparierten [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid wurde das in Ether gelöste Glycoltosylat gegeben und erhitzt. Im nächsten Schritt wird das Reduktionsmittel Natrium-dihydro-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminat in Benzol zugegeben. Abschliessend konnte nach Destillation und weiteren Reinigungsschritten etwa 4 % [ $^{18}\text{F}$ ]-FEOH erhalten werden.<sup>125</sup>



Schema 1.20: Darstellung von Fluorethanol über  $\alpha$ -(*p*-Toluolsulfonyl)-ethylglycolat. a) Markierung mit Cs $^{18}\text{F}$ , Silberwolle (Reaktionsoberfläche), ohne Lösungsmittel, 30 min, 160°C, Ausbeute: ~ 40 %. b) Reduktion zu Fluorethanol, Benzol, Natrium-dihydro-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminat, 30 min, 0°C, Ausbeute [ $^{18}\text{F}$ ]-FEOH: ~ 4 %.

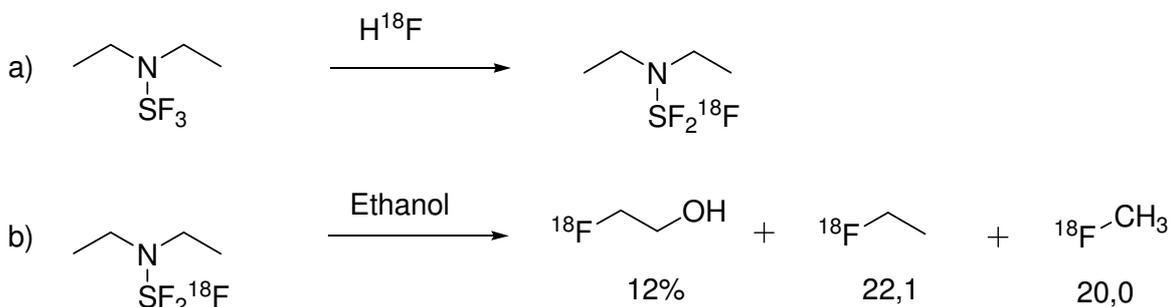
## 1 Einleitung

Ein weiterer Syntheseweg zum  $[^{18}\text{F}]$ -Fluorethanol führt über ein zyklisches Glykolsulfit (Schema 1.21). Dieses Sulfit wird auf gleiche Weise wie das oben genannte  $\alpha$ -(*p*-Toluolsulfonyl)-ethylglycolat mit  $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid umgesetzt.<sup>121</sup> Die radiochemische Ausbeute wurde mit etwa 40 % bezogen auf die Menge an  $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid auf der Silberwolle angegeben.



Schema 1.21: Darstellung von Fluorethanol über Glykolsulfit. a)  $\text{Cs}^{18}\text{F}$ , Silberwolle (Reaktionsoberfläche), ohne Lösungsmittel, 30 min, 160 °C. b) 1 N NaOH, RT.

Ein anderer Weg 2- $[^{18}\text{F}]$ -Fluorethanol zu erhalten ist die Synthese über ein Diethylaminosulfur Trifluorid (DAST).<sup>126</sup> Ziel der Arbeiten dieser Publikation war eigentlich  $[^{18}\text{F}]$ -Fluorethan und nicht  $[^{18}\text{F}]$ -FEtOH herzustellen. Diese Synthese startet mit einem  $^{19}\text{F}$  zu  $^{18}\text{F}$  Austausch von DAST und im nächsten Schritt wird das  $[^{18}\text{F}]$ -DAST mit Ethanol umgesetzt und es entsteht unter anderem das 2- $[^{18}\text{F}]$ -Fluorethanol als Nebenprodukt mit 12 % radiochemischer Ausbeute (Schema 1.22). Interessant bei dieser Reaktion ist, dass ein höherer Nuklidanteil von  $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid in den Produkten vertreten ist. Aus statistischer Sicht sollte nur eine radiochemische Ausbeute von insgesamt 33 % erreicht werden. Tatsächlich gefunden wurden aber 53 % der Aktivität in den verschiedenen Produkten.



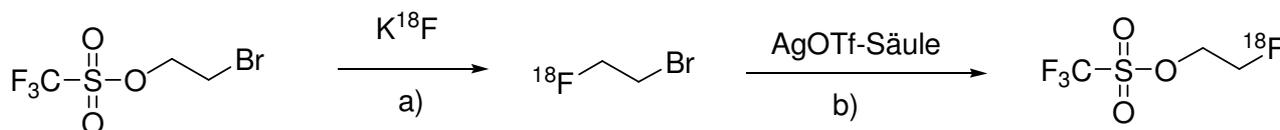
Schema 1.22: Darstellung von  $[^{18}\text{F}]$ -2-Fluorethanol über das F gegen OH Austauschreagenz Diethylaminosulfur Trifluorid. a)  $[^{18}\text{F}]$ -Diethylaminosulfur Trifluorid über  $[^{18}\text{F}]$ -Fluorwasserstoff; rcy: 70% b)  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion zum  $[^{18}\text{F}]$ -Ethan mit Nebenprodukt  $[^{18}\text{F}]$ -2-Fluorethanol; rcy: bezogen auf  $\text{H}^{18}\text{F}$ : 8,4 %.

## 1 Einleitung

Ein weiterer Nachteil dieser Methode besteht darin, dass die Produkte geträgert sind und keine hohen spezifischen Aktivitäten erreicht werden können. Die bis dato unzufriedenen radiochemischen Ausbeuten und teilweise recht aufwendigen Syntheserouten zur Darstellung von 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethanol, welches für weitere Schritte noch aktiviert werden müsste, sind somit nicht für eine Automatisierung und die tägliche Routine geeignet.

### 2-Fluorethyltriflat

Die Synthese von 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethyltriflat ([<sup>18</sup>F]-FEtOTf) und der Einsatz als <sup>18</sup>F-Alkylierungsreagenz wurde das erste Mal von Mulholland et al. beschrieben.<sup>127</sup> Für die Synthese wurde das 1-Brom-2-[<sup>18</sup>F]-fluorethan aus 1-Brom-2-ethyl-trifluormethansulfonat hergestellt und destillativ zum Reinigen und Trocknen über Ascarit und Phosphorpentoxid geleitet (Schema 1.21).



Schema 1.23: Darstellung von 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethyltriflat. a) Standardmarkierung, Destillation, rcy: 60-70 %. b) AgOTf-Säule, 300 °C, rcy: 70 % bezogen auf 1-Brom-2-[<sup>18</sup>F]-fluorethan.<sup>120</sup>

Das so erhaltene reine [<sup>18</sup>F]-FEtBr kann durch eine nachgeschaltete Silbertriflatsäule zu [<sup>18</sup>F]-Fluorethyltriflat umgesetzt werden und das Produkt schließlich bei -20 °C in einem geeigneten Lösungsmittel aufgefangen (getrappt) werden (rcy = 42-47 %). Dieser Syntheseweg zur Darstellung von [<sup>18</sup>F]-Fluorethyltriflat nach Mulholland et al. wurde danach in einer mehr oder weniger abgewandelten Form zur Darstellung des Fluorethyltriflats genutzt.<sup>128,161</sup> Nachteile dieser Synthesestrategie ist die aufwendige Destillation über die Silbertriflatsäule, die bis auf 300 °C erhitzt werden muss und die Reproduzierbarkeit der Herstellung.

## 2 Problemstellung

Trägerfreie  $^{18}\text{F}$ -fluormarkierte Verbindungen sind die am häufigsten eingesetzten Tracer in der nuklearmedizinischen Diagnostik mittels Positronen Emissions Tomographie (PET). Die Entwicklung neuer und die Optimierung der Synthese schon untersuchter PET-Tracer ist hierbei von großer Bedeutung für die Anwendung und Weiterentwicklung dieser diagnostischen Methode.

Einige Tracer wie  $[^{18}\text{F}]$ -FDG sind hinsichtlich Ausbeute und Synthesedauer sehr gut optimiert, so dass hier z.B. in einer „Zwei-Schritt-Eintopf-Synthese“ und „online“-Reinigung das Radiopharmakon gebrauchsfertig erhalten werden kann. Viele Tracer jedoch, die entweder strukturell aufwendiger gestaltet sind, störende funktionelle Gruppen aufweisen oder aus anderen Gründen nur schwer zu markieren sind, bedürfen einer Weiterentwicklung.

N.c.a. *N/O/S*- $[^{18}\text{F}]$ -Fluoralkylverbindungen können, wie schon in früheren Arbeiten gezeigt wurde, auf verschiedenen Wegen erzeugt werden. Als kurzes Beispiel soll hier die direkte Markierung von R-*N*-Alkyl-Br (**A**), die direkte Markierung eines Derivates wie R-Amid-Br mit anschließender Reduktion zum R-*N*-Alkyl- $^{18}\text{F}$  (**B**) oder die indirekte Markierung von R-NH<sub>2</sub> mit einer n.c.a.  $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid markierten prosthetische Gruppen z.B.  $[^{18}\text{F}]$ -Fluor-Alkyl-Br (*N/O/S*- $[^{18}\text{F}]$ -Fluoralkylierung) (**C**), genannt werden.

Der Vorteil von **A** liegt darin, dass nach der Markierung im idealen Fall direkt oder nach Entschützung das Zielmolekül erhalten werden kann. Oft ist das Markierungsvorläufermolekül aber nur schwer herzustellen oder eine Markierung auf Grund höherer Komplexität oder störender funktioneller Gruppen nur schwer zugänglich. Weg **B** kann zu einer besseren Aktivierung der Abgangsgruppe führen, aber auf Grund von oft zu drastischen Reduktionsbedingungen nur bedingt einsetzbar. Von den drei genannten Möglichkeiten ist die  $[^{18}\text{F}]$ -Fluoralkylierung (**C**), ein eleganter wenn auch zweistufiger Weg um effektiv  $[^{18}\text{F}]$ -Fluoralkylverbindung darzustellen. Ein prominentes Beispiel dieser Art prosthetischer Gruppen ist 1-Brom-2- $[^{18}\text{F}]$ -fluorethan. Ziel dieser Arbeit ist es das 1-Brom-2- $[^{18}\text{F}]$ -fluorethan über eine neue Syntheseroute herzustellen, so dass es mit einfachen Methoden gereinigt (z.B. Festphasenextraktion) und somit zur einfachen Herstellung einer Vielzahl von PET-Radiopharmaka genutzt werden kann.

## 2 Problemstellung

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethanol auf einem einfachen Syntheseweg herzustellen und daraus das hochpotente Alkylierungsmittel 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethyltrifluormethansulfonat herzuleiten. Auch hierzu sollten möglichst SPE-Methoden zur Reinigung eingesetzt werden.

Abschließend soll das n.c.a. 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethyltrifluormethansulfonat mit 1-Brom-2-[<sup>18</sup>F]-fluorethan an Hand verschieden reaktiver Verbindungen verglichen werden. Zu diesem Zweck sollen die <sup>18</sup>F-Fluorethylierung von

- {6-[Dimethyl(3-(1,8-naphthalimido)propyl)-silyl]hexyl}-[3-(1,8-naphthalimido)propyl]amin
- L-Tyrosin
- Dimethylaminoethanol
- Anilin

untersucht werden und somit eine Evaluierung der jeweils geeignetesten Methodik erfolgen.

## 3 Ergebnisse und Diskussion

Über  $^{18}\text{F}$ -Fluormarkierungen zur Herstellung von PET-Tracern gibt es eine Vielzahl von Veröffentlichungen, um auf unterschiedlichsten Wegen zu  $^{18}\text{F}$ -Radiopharmaka zu gelangen. Darunter widmen sich auch viele Arbeiten dem Thema  $^{18}\text{F}$ -Fluormarkierung von Aminen, Anilinen und Aminopyridinen, da diese oft als Baustein in pharmakologisch wirksamen Verbindungen vorhanden sind.

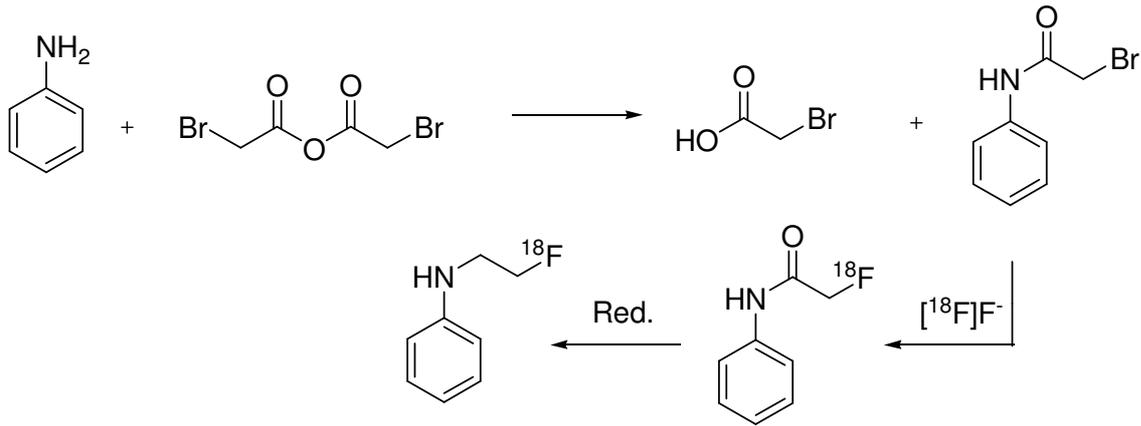
Die indirekte Markierung von aromatischen Aminen, wie Anilinen und Aminopyridinen mittels  $^{18}\text{F}$ -Fluoralkylierung ist, auf Grund der schwachen Nukleophilie dieser Substanzklassen, oft nur mit geringen radiochemischen Ausbeute möglich.<sup>129,130</sup> Eine Steigerung der Ausbeuten kann meist nur durch Alkylierungsreagenzien mit hoch reaktiven Abgangsgruppen wie z.B. Trifluormethansulfonsäureester (siehe Kapitel 3.2) erhalten werden.

Zum Studium derartiger Reaktionswege wurde *N*-(2- $^{18}\text{F}$ -Fluorethyl)anilin als Musterverbindung für die aromatische *N*- $^{18}\text{F}$ -Fluoralkylierung gewählt und zum Vergleich, die direkte Markierung des 2-Brom-*N*-phenylacetamid herangezogen.

### 3.1 *N*-(2- $^{18}\text{F}$ -Fluorethyl)anilin über 2-Brom-*N*-phenylacetamid

Ein Reaktionsweg zur Darstellung von *N*-(2- $^{18}\text{F}$ -Fluorethyl)anilin, der nicht über eine *N*-Alkylierung erfolgt, nutzt das 2-(Fluoracyl)anilin (auch 2-Fluor-*N*-phenylacetamid) als Zwischenstufe und wurde von Briard et al. untersucht (Schema 3.1).<sup>131</sup> Das 2-Brom-*N*-phenylacetamid (BrPA) wurde von Briard et al. mit n.c.a.  $^{18}\text{F}$ -Fluorid zum 2- $^{18}\text{F}$ -Fluor-*N*-phenylacetamid ( $^{18}\text{F}$ -FPA) umgesetzt und anschließend mit einem Reduktionsmittel (Boran in THF) in das *N*-(2- $^{18}\text{F}$ -Fluorethyl)anilin überführt (rcy ~ 60 %).

### 3 Ergebnisse und Diskussion



Schema 3.1: Acylierung von Anilin mit Bromessigsäureanhydrid,  $^{18}\text{F}$ -Fluormarkierung von 2-Brom- $N$ -phenylacetamid und Reduktion zu  $N$ -(2- $^{18}\text{F}$ -Fluorethyl)anilin.

#### 3.1.1 Optimierung der Synthese von 2- $^{18}\text{F}$ -Fluor- $N$ -phenylacetamid

Die Optimierung der Radiomarkierung von 2-Brom- $N$ -phenylacetamid ausgehend von n.c.a.  $^{18}\text{F}$ -Fluorid unter Erhalt von 2- $^{18}\text{F}$ -Fluor- $N$ -phenylacetamid ( $^{18}\text{F}$ -FPA) wurde mit verschiedenen Kombinationen von PTK/Basen und verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt. In Abbildung 3.1 sind die radiochemischen Ausbeuten der untersuchten Systeme mit 18-Krone-6-ether angegeben.

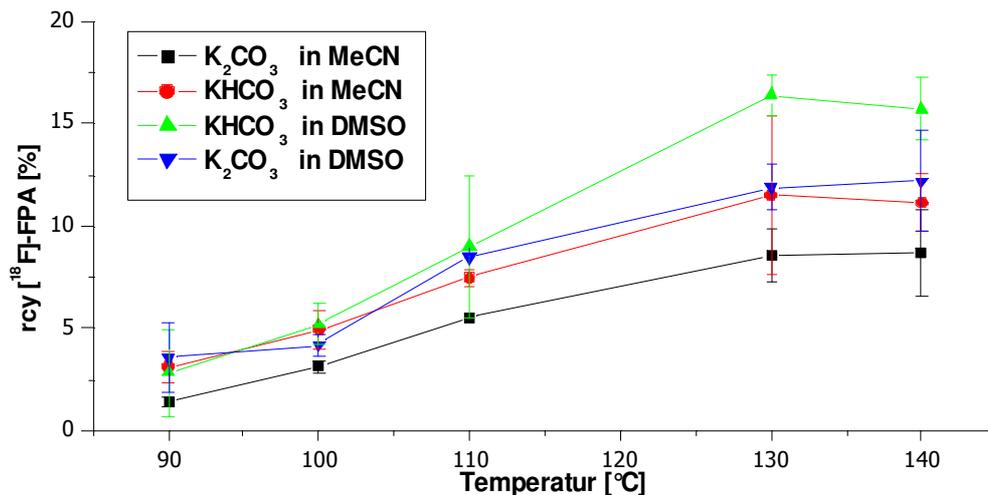


Abbildung 3.1: Abhängigkeit der radiochemische Ausbeute von  $^{18}\text{F}$ -FPA, (bezogen auf das eingesetzte  $^{18}\text{F}$ -Fluorid) als Funktion der Temperatur im Kronenether-System (15 min, 70  $\mu\text{mol}$  BrPA, 1 ml MeCN/DMSO, 10-50 MBq n.c.a.  $^{18}\text{F}$ -Fluorid, 40  $\mu\text{mol}$  18-Krone-6-ether, 38  $\mu\text{mol}$   $\text{KHCO}_3$  oder 19  $\mu\text{mol}$   $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $n \geq 5$ ).

Es ist ein deutlicher Anstieg der rcy mit höheren Temperaturen zu erkennen, wobei die beiden Basen  $K_2CO_3$  und  $KHCO_3$  in den untersuchten Lösungsmitteln nicht zu signifikanten Änderungen der rcy führten. In DMSO kann im Vergleich zu Acetonitril tendenziell eine etwas höhere Ausbeute erhalten werden und eine maximale rcy von 17,5 % 2- $[^{18}F]$ -Fluor-*N*-phenylacetamid mit  $KHCO_3$  erreicht werden. Wenn diese Werte mit der Löslichkeit von  $[^{18}F]$ -Fluorid verglichen werden (Abbildung 3.2), so ist der Anstieg der rcy bei höheren Temperaturen durch den Anstieg der Löslichkeit von  $[^{18}F]$ -Fluorid zu erklären oder umgekehrt.

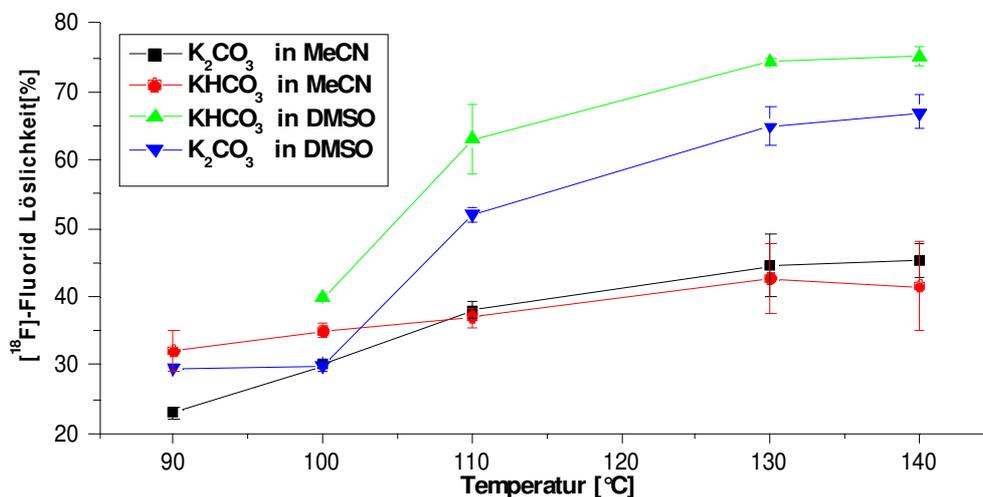


Abbildung 3.2: Abhängigkeit der Löslichkeit von  $[^{18}F]$ -Fluorid als Funktion der Temperatur im Kronenethersystem (15 min, 70  $\mu$ mol BrPA, 1 ml MeCN/DMSO, 10-50 MBq n.c.a.  $[^{18}F]$ -Fluorid, 40  $\mu$ mol 18-Krone-6-ether, 38  $\mu$ mol  $KHCO_3$  oder 19  $\mu$ mol  $K_2CO_3$ ,  $n \geq 5$ ).

Während die Löslichkeit des  $[^{18}F]$ -Fluorid in MeCN nur sehr langsam ansteigt, ist in DMSO oberhalb von 100°C ein sprunghafter Anstieg auf 75 % (dem 2,5 fachen) bei 140°C zu beobachten. Dieser Wert ist im Vergleich zu anderen Reaktionen (Löslichkeit von  $[^{18}F]$ -Fluorid >90 %) aber gering.

Im Vergleich dazu wurde im System mit Kryptofix 2.2.2.<sup>®</sup> als PTK folgende Ergebnisse für die rcy erhalten (Abbildung 3.3).

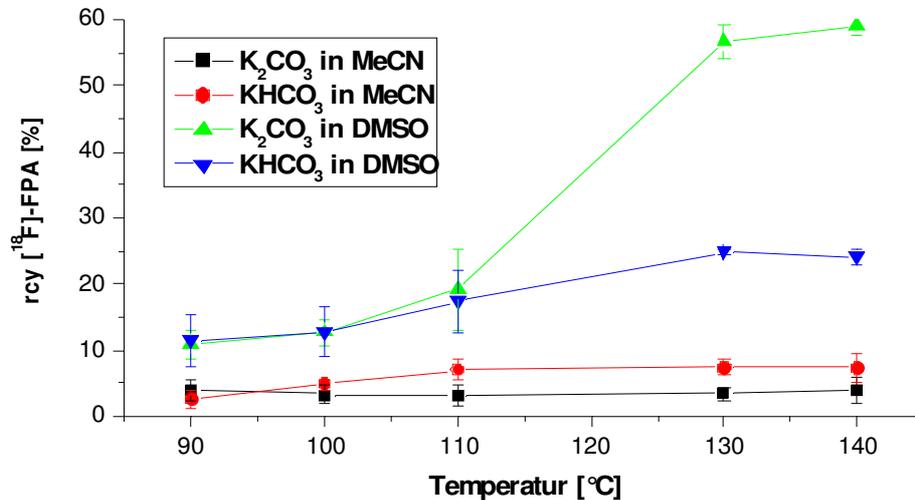


Abbildung 3.3: Abhängigkeit der radiochemische Ausbeute von [<sup>18</sup>F]-FPA, (bezogen auf das eingesetzte [<sup>18</sup>F]-Fluorid) als Funktion der Temperatur im Kryptofix-System (15 min, 70 μmol BrPA, 1 ml MeCN/DMSO, 10-50 MBq n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid, 40 μmol K.2.2.2, 38 μmol KHCO<sub>3</sub> oder 19 μmol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, n≥5).

Es ist zu erkennen, dass in dem System mit Kryptofix 2.2.2.<sup>®</sup> als Phasentransferkatalysator bei niedrigen Temperaturen ähnlich niedrige radiochemische Ausbeuten wie im 18-Krone-6-System erhalten wurden. Für fast alle Kombinationen konnte bei höheren Reaktionstemperaturen nur eine geringe Steigerung der Ausbeute erreicht werden. Einen deutlich anderen Verlauf nimmt nur das System K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMSO bei 140 °C, in dem ein deutlicher Anstieg der Ausbeute zu erkennen ist und eine maximale rcy von 60 % erreicht wird (Eine erhöhte Löslichkeit von [<sup>18</sup>F]-Fluorid liegt in diesem System vor (Abbildung 3.4)). Zusätzlich scheint die höhere Basizität des Carbonats gegenüber dem Hydrogencarbonat die Ausbeute positiv zu beeinflussen.

### 3 Ergebnisse und Diskussion

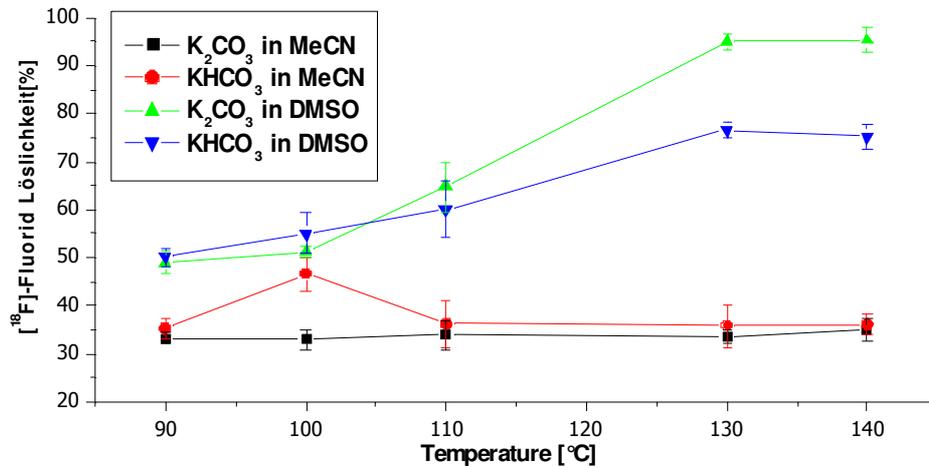


Abbildung 3.4: Abhängigkeit der Löslichkeit von [<sup>18</sup>F]-Fluorid als Funktion der Temperatur im Kryptofix-System (15 min, 70 μmol BrPA, 1 ml MeCN/DMSO, 10-50 MBq n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid, 40 μmol K 2.2.2., 38 μmol KHCO<sub>3</sub> oder 19 μmol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, n≥5).

Wird nur die Löslichkeit von [<sup>18</sup>F]-Fluorid in den verschiedenen Systemen betrachtet, so fällt auf, dass im Acetonitril-System die Löslichkeit auf einem sehr niedrigen Niveau liegt und so mitverantwortlich für die radiochemische Ausbeute von nur 5-10 % ist. Anders dagegen verhalten sich die beiden Basen in DMSO. Hier steigt mit höheren Temperaturen die radiochemische Ausbeute deutlich an und verdoppelt sich für die sehr viel stärkere Base K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> nahezu und erreicht einen Spitzenwert von über 95 %. Diese sehr gute Löslichkeit führt dann auch zu der guten radiochemischen Ausbeuten von etwa 60 %.

### 3 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 3.1: Vergleich der rcy von [<sup>18</sup>F]-FPA und der Löslichkeit von [<sup>18</sup>F]-Fluorid. 1) DMF und *o*-DCB mit Kronenether. 2) DMF und *o*-DCB mit Kryptofix 3) DMF und *o*-DCB mit TBAHCO<sub>3</sub> (1 ml Lösungsmittel, 70 μmol BrPA, 15 min, 130 °C, 10-15 MBq n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid, 0,9 Moläquivalente K<sup>+</sup> zu K 2.2.2., n≥3).

	Lösungsmittel	Base	rcy [ <sup>18</sup> F]-FPA [%]	Löslichkeit [ <sup>18</sup> F]-Fluorid [%]
18-Krone-6-ether	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	15,2 ± 3,4	31,1 ± 5,7
	DMF	KHCO <sub>3</sub>	6,45 ± 1,1	43,5 ± 6,2
	<i>o</i> -DCB	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5,35 ± 2,5	35,4 ± 9,1
	<i>o</i> -DCB	KHCO <sub>3</sub>	9,12 ± 1,2	31,9 ± 5,3
Kryptofix 2.2.2.®	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	14,1 ± 2,0	32,5 ± 4,5
	DMF	KHCO <sub>3</sub>	12,1 ± 0,8	28,2 ± 1,5
	<i>o</i> -DCB	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	8,7 ± 1,1	38,2 ± 4,2
	<i>o</i> -DCB	KHCO <sub>3</sub>	9,5 ± 0,4	31,5 ± 1,7
TBAHCO <sub>3</sub>	DMF	TBAHCO <sub>3</sub>	2,31 ± 0,8	65,5 ± 5,4
	<i>o</i> -DCB	TBAHCO <sub>3</sub>	1,5 ± 0,2	55,4 ± 5,9
	DMF	TBAHCO <sub>3</sub>	0,8 ± 0,4	57,5 ± 4,9
	<i>o</i> -DCB	TBAHCO <sub>3</sub>	1,3 ± 0,2	48,9 ± 7,2

Mit den Lösungsmitteln DMF und *o*-Dichlorbenzol (Tabelle 3.1) konnten keine Steigerung der Ausbeute erzielt werden und die maximale radiochemische Ausbeute lag bei 15,2 %, welches mit einer niedrigen Löslichkeit des [<sup>18</sup>F]-Fluorids einher ging. Nur mit TBAHCO<sub>3</sub> als Base konnte eine Löslichkeit von [<sup>18</sup>F]-Fluorid über 50 % erreicht werden, trotzdem resultierten aber nur geringe Ausbeuten an 2-[<sup>18</sup>F]-Fluor-*N*-phenylacetamid.

Die nach Briad et al. positive Auswirkung von kleinen Spuren Wasser in der Reaktionslösung wurde für die verschiedenen PTKs in Acetonitril untersucht (Tabelle 3.2). Ein positiver Effekt ist bei den radiochemischen Ausbeuten zu erkennen, ohne dabei eine Veränderung der Löslichkeit von [<sup>18</sup>F]-Fluorid beobachten zu können (rcy = 62 % [<sup>18</sup>F]-FPA).

### 3 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 3.2: Veränderung in den Systemen durch Zugabe von H<sub>2</sub>O (1 ml MeCN, 70 µmol BrPA, 15 min, 10-15 MBq n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid, 0,9 Moläquivalente K<sup>+</sup> zu K 2.2.2., n≥3).

PTK	Base	Wasser [µl]	[ <sup>18</sup> F]-FPA [%]	Löslichkeit [ <sup>18</sup> F]-Fluorid [%]
18-Krone-6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	6	16,5 ± 1,4	39,2 ± 3,2
18-Krone-6	KHCO <sub>3</sub>	6	16,29 ± 3,2	42,1 ± 3,4
18-Krone-6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0	8,7 ± 2,1	45,2 ± 2,5
18-Krone-6	KHCO <sub>3</sub>	0	11,1 ± 1,4	41,5 ± 6,5
Kryptofix 2.2.2 <sup>®</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	6	18,5 ± 5,1	41,23 ± 5,4
Kryptofix 2.2.2 <sup>®</sup>	KHCO <sub>3</sub>	6	20,7 ± 1,2	45,2 ± 2,1
Kryptofix 2.2.2 <sup>®</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0	3,94 ± 2,1	35,2 ± 2,4
Kryptofix 2.2.2 <sup>®</sup>	KHCO <sub>3</sub>	0	7,26 ± 1,8	36,1 ± 2,0

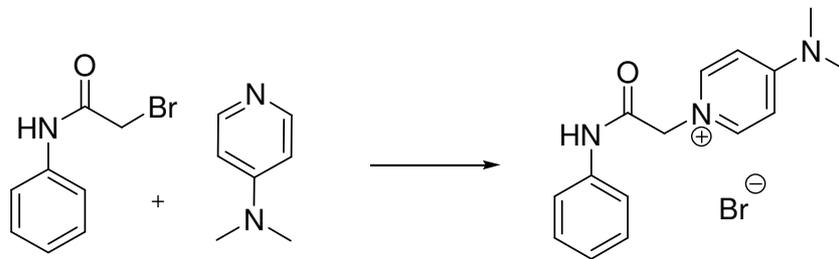
Für das nun optimierte System zur <sup>18</sup>F-Markierung von BrPA wurde schließlich noch die Konzentrationsabhängigkeit untersucht (Tabelle 3.3). Die radiochemische Ausbeute steigt mit höheren Konzentrationen an, bis bei einer Konzentration von 40 µmol/ml BrPA ein Plateau erreicht wird.

Tabelle 3.3: Abhängigkeit der radiochemische Ausbeute von 2-[<sup>18</sup>F]-Fluor-*N*-phenylacetamid von der Vorläufer Konzentration 2-Brom-*N*-phenylacetamid. (DMSO/Kryptofix 2.2.2.<sup>®</sup>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 130 °C, 15 min, 10-50 MBq n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid, n=3)

BrPA [µmol]	[ <sup>18</sup> F]-FPA [%]
20	21,2 ± 4,2
30	54,6 ± 2,4
40	64,0 ± 1,1
50	62,1 ± 3,1

Das hier optimierte System in DMSO lieferte verlässliche und zu Briard et al. vergleichbare radiochemische Ausbeuten von [ $^{18}\text{F}$ ]-FPA von 60-62 % ohne weitere radiochemische Nebenprodukte. Die sehr geringen Ausbeuten in Acetonitril sind wahrscheinlich bedingt durch eine niedrige Löslichkeit des Vorläufers, eine Erhöhung der Ausbeuten konnten aber durch den Wechsel zu DMSO und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  als Base erreicht werden.

### 3.1.2 Reinigung des 2- $^{18}\text{F}$ -Fluor-*N*-phenylacetamid



Schema 3.2: Derivatisierung von BrPA mit Dimethylaminopyridin unter Bildung eines Kations.

Die beiden Verbindungen BrPA und [ $^{18}\text{F}$ ]-FPA unterscheiden sich nach der  $^{18}\text{F}$ -Fluorierung chemisch und physikalisch nur wenig voneinander und können deshalb mittels ‚klassischen‘ SPE-Phasen nur ungenügend voneinander getrennt werden, so dass eine HPLC Trennung nötig wäre. Da die SPE basierende Reinigung jedoch in der Radiopharmazie bevorzugt wird, sollte eine Trennung durch Derivatisierung des Vorläufers (BrPA) ermöglicht werden (Schema 3.2) und durch Reaktion mit 4-Dimethylaminopyridins (DMAP) zu einem Pyridinium-Ion realisiert werden. Das  $^{18}\text{F}$ -fluorierte Produkt kann nicht mit dem DMAP reagieren und sollte daher von dem kationischen Vorläufer-Derivat und dem DMAP selbst über einen Kationentauscher (SPE) abgetrennt werden können.

Die Derivatisierung wurde bei verschiedenen Temperaturen und mit unterschiedlichen Mengen an DMAP durchgeführt (Tabelle 3.4), um zu gewährleisten, dass sämtliches BrPA abreagiert ist.

### 3 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 3.4: Bestimmung des Verhältnisses von BrPA (40  $\mu\text{mol}$ ) zu DMAP für eine vollständige Derivatisierung zu 4-Dimethylamino-1-phenylcarbamoylmethyl-pyridinium. Bestimmung der restlichen Konzentration an BrPA über UV-Absorption im HPLC-Chromatogramm und der Kalibrierkurve für BrPA-Konzentration (Abbildung 4.1,  $n \geq 3$ ).

DMAP [ $\mu\text{mol}$ ]	Temperatur [ $^{\circ}\text{C}$ ]	Zeit [min]	restl. BrPA [%]
80	130	20	20 %
160	130	20	5 %
240	130	20	< 1 %
240	100	20	10 %
240	130	15	< 1 %

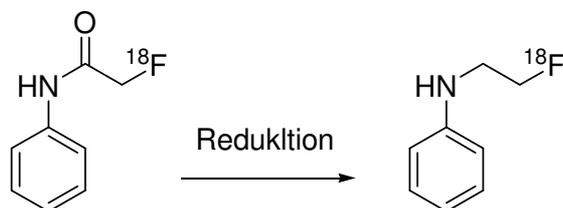
Tabelle 3.4 zeigt, dass ein 4 bis 6facher Überschuss an DMAP im Bezug auf die eingesetzte Menge des Precursors zugegen sein muss, damit eine vollständige Umsetzung in annehmbarer Zeit zum Pyridiniumsalz erreicht werden kann.

Nach der Derivatisierung des BrPA wurde die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und über eine IC-H Kartusche (stark saurer Kationentauscher in  $\text{H}^+$ -Form, Schema 3.3) geleitet. Das Precursor-Derivat und der Überschuss von DMAP wird auf der Matrix der IC-H quantitativ gebunden, während das nicht ionisierte Produkt  $^{18}\text{F}$ -FPA die IC-H passiert und auf einer nachgeschalteten C18 Kartusche als lipophile Substanz fixiert werden kann. Anschließend wird mit Wasser gewaschen und das Produkt mit einem organischen Lösungsmittel wie z.B. THF für den nächsten Reaktionsschritt eluiert. Durch die Abtrennung können 95 % der Aktivität bezogen auf  $^{18}\text{F}$ -FPA mit einer radiochemischen Reinheit von > 98 % erhalten werden.



Schema 3.3: Reinigung von  $^{18}\text{F}$ -FPA mittels Kationenaustauscher IC-H (stark saurer).  $^{18}\text{F}$ -FPA, BrPA-Kation (derivatisierter Precursor) und DMAP werden durch eine IC-H Kartusche gespült wobei nur das DMAP und das BrPA-Kation auf der IC-H fixiert werden. Das  $^{18}\text{F}$ -FPA passiert die IC-H und kann auf einer nachfolgenden C18 Kartusche fixiert werden und nach Bedarf reeluiert werden.

### 3.1.3 Reduktion des 2-[<sup>18</sup>F]-Fluor-*N*-phenylacetamid



Schema 3.4: Reduktion des 2-[<sup>18</sup>F]-Fluor-*N*-phenylacetamid zu *N*-(2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethyl)anilin.

Die Reduktion des Amids zum *N*-(2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethyl)anilin ([<sup>18</sup>F]-FEtA) mit B<sub>2</sub>H<sub>6</sub> ist für n.c.a. Mengen an [<sup>18</sup>F]-FPA quantitativ, so dass eine radiochemischen Ausbeute von 50-55 % im Bezug auf das eingesetzte [<sup>18</sup>F]-Fluorid in 80 min und einer radiochemischen Reinheit von >98 % erhalten werden kann. Briard et al. erhielt radiochemische Ausbeuten von ~40 % in 40 min wobei das Produkt jedoch nicht wie hier vom Precursor abgetrennt wurde. Es kann daher vermutet werden, dass auf Grund der makroskopischen Menge an BrPA bei Briard et al. die Reduktion von [<sup>18</sup>F]-FPA zu [<sup>18</sup>F]-FEtA nicht quantitativ abgelaufen ist.

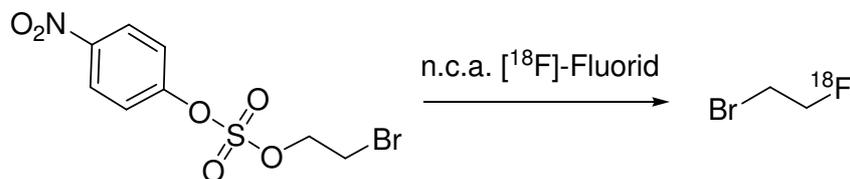
Die 2-Stufen n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorierung über das acetylierte Anilin zum *N*-(2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethyl)anilin konnte durch die Derivatisierung frei von Precursor und in guten radiochemischen Ausbeuten erhalten werden. Durch die Derivatisierung kann eine zeitaufwendige Reinigung über HPLC nach der Reduktion vermieden und schnell ein sauberes Produkt erhalten werden. Dieser Reaktionsweg (<sup>18</sup>F-Fluorierung mit anschließender Reduktion) steht somit für solche Verbindungen zur Verfügung, die nicht durch das eingesetzte Reduktionsmittel angegriffen werden. Diese Gegebenheiten engen den Einsatzbereich dieser Art von Synthese ein, da Pharmaka häufig weiter diverse funktionelle Gruppen (z.B. -CHO, COOR) enthalten. Zusätzlich muss für jedes Fluormethyl-, Fluorethyl- und Fluorpropyl-Derivat ein Vorläufer hergestellt werden, bevor die biologischen Eigenschaften miteinander verglichen werden können. Durch ein neues, potentes <sup>18</sup>F-Fluoralkylierungsreagenz sollen diese Probleme umgangen werden und schwerpunktmäßig am Beispiel einer <sup>18</sup>F-Fluorethylierung untersucht werden.

## 3.2 Prosthetische Gruppen zur $^{18}\text{F}$ -Fluoralkylierung von N/O/S funktionalisierten Pharmaka

Für die indirekte Markierung von N/O/S funktionalisierten Pharmaka wurden verschiedene  $^{18}\text{F}$ -Fluoralkylierungssynthons untersucht.

### 3.2.1 1-Brom-2- $^{18}\text{F}$ -fluorethan

2-(Bromethyl)-4-nitrobenzensulfonat (BrEtNos) wurde als Precursor zur Herstellung von 1-Brom-2- $^{18}\text{F}$ -fluorethan ( $^{18}\text{F}$ -FETBr) gewählt, da die beiden unterschiedlichen Abgangsgruppen deutlich unterschiedliche Reaktivitäten aufweisen und daher zu einem eindeutigen Produkt bei der  $^{18}\text{F}$ -Fluorierung führen sollten. Desweiteren besitzt das  $^{18}\text{F}$ -markierte Produkt eine vom Precursor sehr stark abweichende Lipophilie, so dass eine Abtrennung des Precursors vom Produkt über eine SEP-PAK-Kartuschen Trennung gut möglich erscheint (Schema 3.5).



Schema 3.5: Reaktionsschema zur Darstellung von 1-Brom-2- $^{18}\text{F}$ -fluorethan über 2-Bromethyl-4-nitrobenzensulfonat

#### 3.2.1.1 Optimierung der Synthese von 1-Brom-2- $^{18}\text{F}$ -fluorethan

Abbildung 3.5 zeigt die radiochemischen Ausbeuten der  $^{18}\text{F}$ -Fluormarkierung in Bezug auf die Temperatur. Es ist zu erkennen, dass sich die radiochemischen Ausbeuten bezüglich der Basen Carbonat bzw. Bicarbonat nicht signifikant unterscheiden und demzufolge gleichwertig einsetzbar sind. Mit Tetrabutylammoniumhydrogencarbonat hingegen werden über den gesamten Temperaturbereich deutlich geringere radiochemische Ausbeuten (maximal 30 %) erhalten.

### 3 Ergebnisse und Diskussion

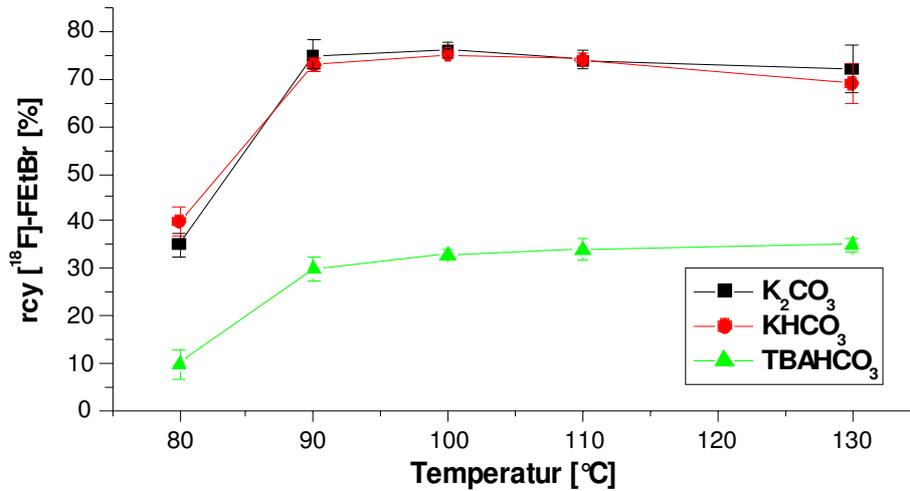


Abbildung 3.5: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeuten von [<sup>18</sup>F]-FEtBr als Funktion der Temperatur (10 min, 45 μmol/ml BrEtNos, 1 ml MeCN, 10-50 MBq n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid, 40 μmol K 2.2.2., 38 μmol KHCO<sub>3</sub> und TBAHCO<sub>3</sub>, 19 μmol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, n≥9).

Der Abfall der Kurven bei höheren Temperaturen liegt innerhalb der statistischen Schwankungen und deutet zumindest auf eine relativ hohe Temperaturstabilität des Vorläufers und des Produktes hin.

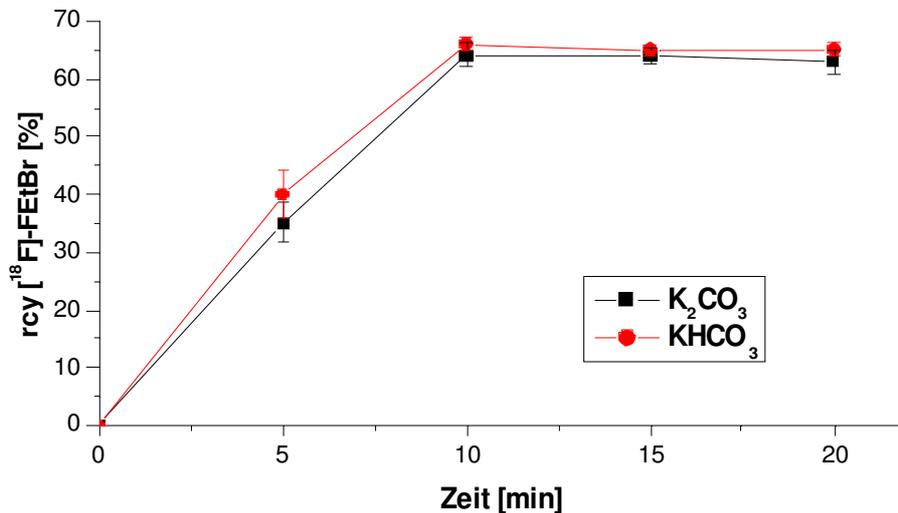


Abbildung 3.6: Abhängigkeit der radiochemische Ausbeute von [<sup>18</sup>F]-FEtBr als Funktion der Zeit (90 °C, 45 μmol/ml BrEtNos, 1 ml MeCN, 10-50 MBq n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid, 40 μmol K 2.2.2., 38 μmol KHCO<sub>3</sub>, 19 μmol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, n≥11, k = 1,7·10<sup>-3</sup>s<sup>-1</sup>, P < 0,001).

In Abbildung 3.6 wird die zeitliche Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute betrachtet. Auch in diesem Fall unterscheiden sich die beiden Carbonatsysteme nicht voneinander und liefern ähnliche Ergebnisse ( $\text{rcy} \sim 73\%$ ). Die Kinetik dieser Reaktion folgt dem Reaktionszeitgesetz pseudo-erster Ordnung und erreicht nach zehn Minuten den Sättigungsbereich. Längere Reaktionszeiten können zum einen zu einer Zersetzung des Precursors oder zum anderen zur Zersetzung des Produktes und dadurch bedingte niedrigere Ausbeuten führen.

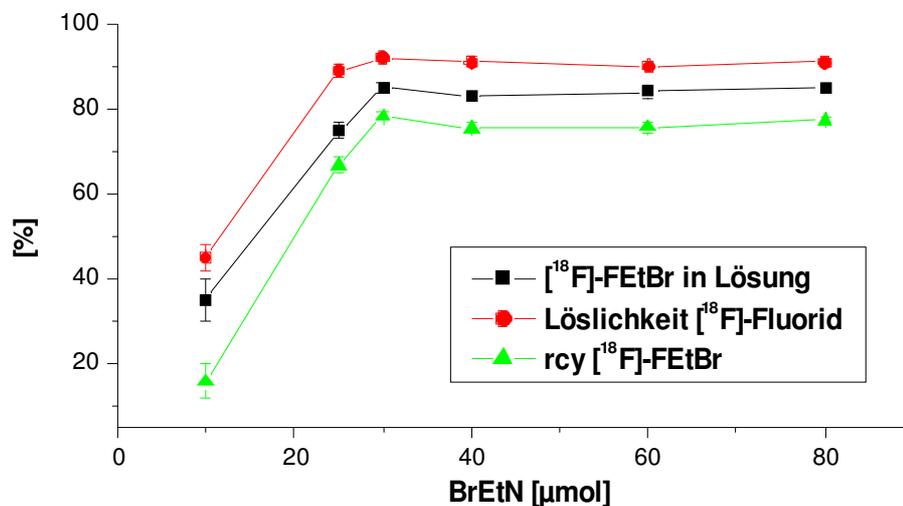


Abbildung 3.7: Abhängigkeit der radiochemische Ausbeute von [ $^{18}\text{F}$ ]-FETBr als Funktion der Precursormenge (90°C, 10 min, 1 ml MeCN, 10-50 MBq n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid, 40  $\mu\text{mol}$  K 2.2.2., 38  $\mu\text{mol}$   $\text{KHCO}_3$ ,  $n \geq 11$ ), der Löslichkeit und der Ausbeute [ $^{18}\text{F}$ ]-FETBr in Lösung ( $n \geq 3$ ).

Abbildung 3.7 gibt die radiochemische Ausbeute an 1-Brom-2- $^{18}\text{F}$ -fluorethan, die Ausbeute von [ $^{18}\text{F}$ ]-FETBr in Lösung und die Löslichkeit von [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid in der Reaktionslösung im Bezug auf die Precursormenge wieder. Bemerkenswert ist, dass auch hier die Löslichkeit von [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid stark mit den Ausbeuten korreliert. Eine niedrige Ausbeute lässt eine schlechte Löslichkeit erkennen und *vice versa*. In diesem Beispiel wird die höchste Ausbeute ab einer Stoffmenge von 25-30  $\mu\text{mol}$  des Precursors erreicht. Eine weitere Anhebung der Konzentration führte zu keiner Steigerung der radiochemischen Ausbeute. Zusätzlich zu der Auswirkung der Precursormenge ist auch noch die Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Stoffmenge an K 2.2.2 untersucht

worden, aber keine Auswirkungen festgestellt worden (Tabelle 3.5). Die minimale Menge von 20  $\mu\text{mol}$  an Kryptofix wird benötigt, um das  $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid gut in Lösung zu bringen.

Tabelle 3.5: Auswirkung von der Stoffmenge an Kryptofix auf die radiochemische Ausbeute von  $[^{18}\text{F}]$ -FETBr. (1 ml MeCN, 25  $\mu\text{mol}$  BrEtNos, 10 min, 90 °C, 90 % Moläquivalente  $\text{KHCO}_3$ , 10-50 MBq n.c.a.  $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid, n = 3)

K 2.2.2 [ $\mu\text{mol}/\text{ml}$ ]	Ausbeute $[^{18}\text{F}]$ -FETBr in Lösung [%]	Löslichkeit $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid [%]	rcy $[^{18}\text{F}]$ -FETBr [%]
10	25 $\pm$ 2,1	11 $\pm$ 5,0	2,75 $\pm$ 4,1
15	45 $\pm$ 1,5	52 $\pm$ 4,1	23,4 $\pm$ 2,4
20	85 $\pm$ 1,2	90 $\pm$ 2,5	76,5 $\pm$ 1,9
30	83 $\pm$ 0,7	91 $\pm$ 3,0	75,5 $\pm$ 1,8

Ein Wechsel des Lösungsmittels (DMSO, *o*-DCB) ergab keine höheren Ausbeuten (Tabelle 3.6). Die Löslichkeit von  $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid ist zwar in DMSO und *o*-DCB höher, als in Acetonitril, jedoch geht dies nicht mit einer höheren radiochemische Ausbeute für  $[^{18}\text{F}]$ -FETBr einher. Bei Löslichkeiten von über 90 % und radiochemischen Ausbeuten von über 70 % kann die Auswahl des Lösungsmittels von der Art der Reinigung oder von dem nächsten Reaktionsschritt der Synthese abhängig gemacht werden.

Tabelle 3.6: Radiochemische Ausbeute in Abhängig zu verschiedenen Lösungsmitteln. (1 ml LM, 25  $\mu\text{mol}$  BrEtNos, 10 min, 90 °C, 20  $\mu\text{mol}$  K 2.2.2., 19  $\mu\text{mol}$   $\text{KHCO}_3$ , 10-50 MBq n.c.a.  $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid, n $\geq$ 4).

Lösungsmittel	Ausbeute $[^{18}\text{F}]$ -FETBr in Lösung [%]	Löslichkeit $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid [%]	rcy $[^{18}\text{F}]$ -FETBr [%]
DMSO	72 $\pm$ 2,1	95 $\pm$ 2,1	68,4 $\pm$ 2,1
DMF	63 $\pm$ 1,5	93 $\pm$ 0,1	58,5 $\pm$ 0,8
<i>o</i> -DCB	75 $\pm$ 1,2	98 $\pm$ 1,5	73,5 $\pm$ 1,3
MeCN	85 $\pm$ 1,2	90 $\pm$ 2,5	76,5 $\pm$ 1,9

### 3.2.1.2 Reinigung des 1-Brom-2-[<sup>18</sup>F]-fluorethan

Ein erheblicher Vorteil bei der Markierung von 2-Bromethyl-nitrobenzensulfonat mit n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid zum <sup>18</sup>F-Ethylierungsreagenz [<sup>18</sup>F]-FEtBr besteht darin, dass sich die chemischen Eigenschaften des Produktes, insbesondere die Lipophilie, und des Vorläufers deutlich voneinander unterscheiden und somit eine leichte Trennung ermöglichen sollte. Die Abtrennung sowohl des Vorläufers 2-Bromethyl-nitrobenzensulfonat als auch des durch mögliche Hydrolyse entstehende 2-Bromethanol ist, auf Grund der Vermeidung möglicher Nebenprodukte bei der nachfolgend anstehenden <sup>18</sup>F-Alkylierung, erforderlich. Die recht hohe Lipophilie des 2-Bromethyl-nitrobenzensulfonats führt dazu, dass der nicht umgesetzte Vorläufer auf einer lipophilen Phase wie z.B. C18 stark retardiert wird, während das deutlich hydrophilere Produkt [<sup>18</sup>F]-FEtBr kaum merklich wechselwirkt und erst auf einer sehr viel stärkeren lipophilen Phase wie z.B. HRP fixiert werden kann. Das auf der HRP fixierte Produkt kann mit organischen Lösungsmitteln wie z.B. Acetonitril oder DMSO von der Kartusche eluiert werden und für einen weiteren Reaktionsschritt zur Verfügung gestellt werden. Diese recht einfache Art der Reinigung sollte es ermöglichen, schnell und effektiv das Produkt von Edukten, Nebenprodukten und Lösungsmitteln zu befreien.

Zur Evaluierung der Reinigung von [<sup>18</sup>F]-FEtBr sind verschiedene Verdünnungen der Reaktionslösung mit Wasser untersucht worden, die sowohl die Fixierung des Edukts auf der C18 als auch des Produktes auf der HRP sicherstellen sollten (Tabelle 3.7). Dabei konnte das [<sup>18</sup>F]-FEtBr mit einer radiochemischen Reinheit von > 99 % und einer radiochemischen Ausbeute von 70-75 % im Bezug auf das eingesetzte [<sup>18</sup>F]-Fluorid erhalten werden.

Tabelle 3.7: Verschiedene Wassermengen zur Reinigung der Reaktionslösung über C18 und HRP. (Volumen 1 ml MeCN, vor Elution mit 2 ml MeCN wurde die C18 und HRP mit 20 ml H<sub>2</sub>O gewaschen)

H <sub>2</sub> O Zugabe [ml]	[ <sup>18</sup> F]-FEtBr auf C18 [%]	[ <sup>18</sup> F]-FEtBr auf HRP [%]	Bromethanol/BrEtNos im Eluat der HRP
5	5	55	ja
10	5	92	Spuren
15	4	94	nicht nachweisbar
20	2	94	nicht nachweisbar

Die Synthese von [ $^{18}\text{F}$ ]-FETBr über das BrEtNos liefert im Vergleich zu anderen Synthesen leicht bis deutlich bessere Ausbeuten und ermöglicht durch die Fixierung auf einer HRP-Kartusche einen variablen Einsatz von Lösungsmitteln und Einsatzbedingungen im  $^{18}\text{F}$ -Fluoroalkylierungsschritt (rcy 75%). Alle bisherigen Vorläufer benötigen entweder eine Reinigung über HPLC oder Destillation und sind somit zeitaufwendiger und/oder apparativ aufwendiger, als eine Kartuschenreinigung. Diese viel versprechende Methodik wurde daher als geeignet für Routinesynthesen im höheren Aktivitätslevel angesehen und daher in Zusammenarbeit mit der Firma raytest Isotopenmeßgeräte GmbH automatisiert und zu  $^{18}\text{F}$ -Fluorethylierung von verschiedenen Tracern angewendet.<sup>132,133</sup> Eine weitere Betrachtung und Vergleich der Ergebnisse erfolgt auf Seite 123f.

Das via BrEtNos erhaltene  $^{18}\text{F}$ -Fluorethylierungsmittel [ $^{18}\text{F}$ ]-FETBr wurde im Rahmen dieser Arbeit mit zwei potentiellen Radiopharmakavorläufern umgesetzt. Diese waren zum einen der potentielle muskarinische Acetyl-Cholin-Rezeptor-Liganden (mAChR) {6-[Dimethyl(3-(1,8-naphthalimido)propyl)silyl]hexyl}-[3-(1,8-naphthalimido)-propyl]amin (Kapitel 3.2.4.1.1) und zum anderen Tyrosin (Kapitel 3.2.4.3.1).

### 3.2.2 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethanol

Als ein deutlich weniger untersuchtes [<sup>18</sup>F]-Fluoralkylierungssynthone wurde das 2-Fluorethanol für weitere Untersuchungen ausgewählt. Mit dieser Verbindung scheint es möglich, nach Aktivierung mit z.B. Triflatsäure, ein potentes Fluorethylierungsreagenz zu erhalten.

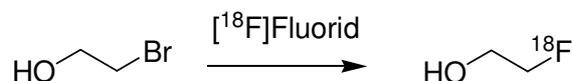
#### 3.2.2.1 Übersicht über Wege zur Herstellung von [<sup>18</sup>F]-Fluorethanol

Folgende Vorläufermoleküle wurden ausgewählt, um das Zwischenprodukt 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethanol mit dem Ziel der Herstellung des Alkylierungsmittels Fluorethyltriflat zu erhalten.

1. 2-Bromethanol (Kapitel 3.2.2.2)
2. 2-Hydroxyethyltosylat (Kapitel 3.2.2.3)
3. 1,2-Dibromethan (Kapitel 3.2.2.4)
4. 1,2-Bis(4-methylbenzylsulfonyloxy)ethan (Kapitel 3.2.2.5)
5. 1,2-Bis-(4-trifluormethylbenzylsulfonyloxy)ethan (Kapitel 3.2.2.6)
6. 2-Bromethylbenzoat (Kapitel 3.2.2.7)
7. (2-Bromethoxy)methyltribenzen (Kapitel 3.2.2.8)

1+2 sind prinzipiell die einfachsten Ansätze, um [<sup>18</sup>F]-FEtOH durch nukleophile Substitution herzustellen. 3-5 sollten durch eine nukleophile Substitution und anschließende Hydrolyse zu dem Zielmolekül führen und mit Verbindung 6 sollte nach nukleophiler Substitution mit [<sup>18</sup>F]-Fluorid entweder [<sup>18</sup>F]-FEtOH oder direkt [<sup>18</sup>F]-FEtOTf erhalten werden. Ebenso sollte Verbindung 7 nach erfolgreicher Markierung und Abspaltung der Tritylschutzgruppe zu [<sup>18</sup>F]-FEtOH und zu [<sup>18</sup>F]-FEtOTf führen.

## 3.2.2.2 2-Bromethanol als Vorläufer

Schema 3.6: [<sup>18</sup>F]-Fluorierung von 2-Bromethanol mit n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid.

2-Bromethanol (BrEtOH) wurde als einer der einfacheren Vorläufer zur Darstellung der prosthetischen Gruppe n.c.a. 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethanol ausgewählt und untersucht. Diese Möglichkeit, schnell und ohne weitere Schritte zu dem gewünschten Zielmolekül zu gelangen, wurde genutzt, obwohl die aciden Protonen der Alkoholgruppe eine Markierung mit n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid der Theorie nach be-/ bzw. verhindern. Auf Grund erfolgreicher Ergebnisse mit den Analoga 3-Brompropanol (Kapitel 3.2.3.1) und 8-Bromoktanol (nicht publizierte Ergebnisse von Khezami et al.) wurde hier auch die direkte Markierung des BrEtOH durch [<sup>18</sup>F]-Fluorid untersucht.<sup>134</sup>

Die Ergebnisse dieser Markierungsversuche werden in folgender Tabelle 3.8 wiedergegeben.

Tabelle 3.8: Radiochemische Ausbeuten von [<sup>18</sup>F]-FEtOH aus BrEtOH für verschiedenen Lösungsmittel (LM), Basen, Temperaturen, Zeit und Precursormengen. Zusätzlich wird die Löslichkeit von [<sup>18</sup>F]-Fluorid (15-50 MBq n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid, 1 ml LM) angegeben. Mit \* gekennzeichnete Versuche wurden mit 1,2 Äquivalenten Base im Bezug auf K 2.2.2. durchgeführt. \*\* *tert.* Amylalkohol (n≥3).

BrEtOH [μmol]	Temperatur [°C]	Zeit [min]	Base	LM	[ <sup>18</sup> F]-FEtOH [%]	Löslichkeit [ <sup>18</sup> F]-Fluorid [%]
280	90	15	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	1,0 ± 0,1	26,4 ± 1,2
280	110	15	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	2,5 ± 0,4	30,0 ± 0,5
280	130	15	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	2,2 ± 1,1	23,4 ± 1,8
280	90	30	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	0,8 ± 0,3	21,1 ± 2,0
280	110	30	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	1,5 ± 1,3	25,4 ± 4,1
280	130	30	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	0,8 ± 2,4	31,2 ± 3,2

Fortsetzung Tabelle 3.8 Radiochemische Ausbeuten von [ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOH aus BrEtOH

BrEtOH [ $\mu\text{mol}$ ]	Temperatur [ $^{\circ}\text{C}$ ]	Zeit [min]	Base	LM	[ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOH [%]	Löslichkeit [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid [%]
700	110	30	$\text{K}_2\text{CO}_3$	MeCN	$2,1 \pm 0,5$	$31,2 \pm 1,5$
280	130	30	$\text{KHCO}_3$	MeCN	$5,9 \pm 2,4$	$32,6 \pm 2,1$
*280	130	30	$\text{KHCO}_3$	MeCN	$5,1 \pm 1,4$	$29,4 \pm 1,1$
700	130	30	$\text{KHCO}_3$	MeCN	$6,1 \pm 0,5$	$33,5 \pm 2,4$
420	130	20	$\text{K}_2\text{CO}_3$	Amylalk**	$3,9 \pm$	$19,5 \pm 1,9$
420	130	20	$\text{KHCO}_3$	Amylalk**	$4,2 \pm$	$17,4 \pm 2,5$
420	130	20	$\text{K}_2\text{CO}_3$	DMSO	$4,1 \pm 1,4$	$62,5 \pm 3,8$
420	130	20	$\text{KHCO}_3$	DMSO	$3,9 \pm 0,7$	$65,2 \pm 2,4$
*420	130	20	$\text{KHCO}_3$	DMSO	$3,7 \pm 0,6$	$63,1 \pm 1,9$

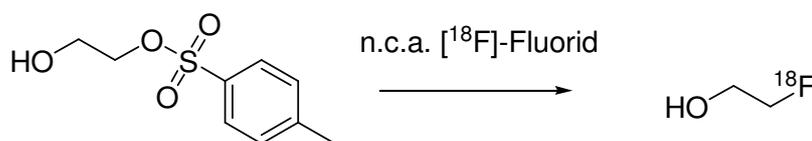
Durch Variation von Lösungsmittel, Temperatur, Zeit und der Stoffmenge des eingesetzten BrEtOH wurde versucht, die Reaktionsausbeute zu optimieren. Akzeptable [ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOH Ausbeuten konnten jedoch mit keinen der gewählten Reaktionsbedingungen erreicht werden. Auch eine Erhöhung der Basenmenge analog zu 2-Brompropanol (Kapitel 3.2.3.1) auf 1,2 Mol-Äquivalente war nicht erfolgreich.

Der Hauptgrund für die niedrigen Ausbeuten wird sicherlich die ungeschützte OH-Gruppe sein, da H-Acide funktionelle Gruppen die n.c.a.  $^{18}\text{F}$ -Fluormarkierung stören (siehe Kapitel 1.7.3). Werden die Ergebnissen mit der Markierung von 3-Brompropanol verglichen, bei der dieses Phänomen weniger stark ausgeprägt auftritt, muss noch eine andere Wechselwirkung hinter diesem Effekt vermutet werden. Die unterschiedlichen Kohlenstoffkettenlänge der beiden Verbindungen BrEtOH ( $\text{pK}_a = 14,3$ )<sup>135</sup> und BrPrOH ( $\text{pK}_a = 14,96$ )<sup>\*</sup> bewirken leicht unterschiedliche  $\text{pK}_a$ -Werte, die wiederum unterschiedliche Auswirkungen auf den Brom-Substituenten hervorrufen können. Diese leicht

---

\* Berechneter Wert

unterschiedlichen Aciditäten scheinen schon ausreichend, um die unterschiedlichen Ausbeuten bei der  $^{18}\text{F}$ -Fluorierung des Ethan- bzw. Propanderivats zu erklären. Anscheinend sind beide Reaktionen Grenzfälle, wobei die freien Protonen des Ethanol die nukleophile Substitution stören und im Falle des Propanols die Protonen stärker an den Alkoholsauerstoff binden. Deshalb wurde von weitere Untersuchungen mit dem 2-Bromethanol abgesehen und ein neuer ähnlicher Vorläufer gesucht, mit dem das Zielmolekül 2- $^{18}\text{F}$ -Fluorethanol synthetisiert werden kann.

3.2.2.3 2-Hydroxyethyl-*p*-tosylat als VorläuferSchema 3.7: [<sup>18</sup>F]-Fluorierung von 2-Hydroxyethyl-*p*-tosylat mit n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid.

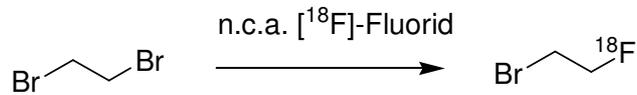
Obwohl die Ergebnisse der <sup>18</sup>F-Markierung von Bromethanol keine hohen Ausbeuten bei der Markierung von 2-Hydroxyethyl-*p*-tosylat (TosEtOH) erwarten ließen, wurde zusätzlich dessen Eigenschaften als potentieller Vorläufer bei der n.c.a. <sup>18</sup>F-Fluormarkierung untersucht. Die Versuche zur Markierung wurden unter ähnlichen Bedingungen durchgeführt und die Ergebnisse in Tabelle 3.9 zusammengefasst.

Tabelle 3.9: Radiochemische Ausbeuten von [<sup>18</sup>F]-FEtOH aus TosEtOH für verschiedenen Lösungsmittel (LM), Basen, Temperaturen, Zeit und Precursormengen. Zusätzlich noch angegeben wurde die Löslichkeit von [<sup>18</sup>F]-Fluorid (15-50 MBq n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid, 1 ml LM, n ≥ 5).

TosEtOH [μmol]	LM	Base	Temperatur [°C]	Zeit [min]	[ <sup>18</sup> F]-FEtOH [%]	Löslichkeit [ <sup>18</sup> F]-Fluorid [%]
100	MeCN	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	90	15	7,1 ± 2,1	45,1 ± 2,9
100	MeCN	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	110	15	8,6 ± 1,2	44,2 ± 3,1
100	MeCN	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	130	15	8,0 ± 3,2	51,2 ± 2,1
100	MeCN	KHCO <sub>3</sub>	90	15	8,9 ± 1,5	48,3 ± 5,2
100	MeCN	KHCO <sub>3</sub>	110	15	9,7 ± 2,8	51,5 ± 2,5
100	MeCN	KHCO <sub>3</sub>	130	15	7,9 ± 4,2	49,2 ± 4,2
100	DMSO	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	130	15	14,4 ± 1,2	65,2 ± 4,8
100	DMSO	KHCO <sub>3</sub>	130	15	14,8 ± 0,5	63,4 ± 1,2
100	<i>tert.</i> Amylalk	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	130	15	6,8 ± 4,2	45,2 ± 1,0
100	<i>tert.</i> Amylalk	KHCO <sub>3</sub>	130	15	8,7 ± 1,1	43,2 ± 3,6

Die Basen Carbonat und Hydrogencarbonat unterscheiden sich nicht in den unterschiedlichen Systemen voneinander und es liegt eine Löslichkeit von n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid zwischen 40 und 65 % vor. Dies ist eine wesentliche Steigerung gegenüber der Verwendung von Bromethanol als Precursor und spiegelt sich auch in etwas höheren Ausbeuten wieder. In DMSO werden mit EtOTos die höchsten Ausbeuten erreicht, jedoch nur maximal 15 %. Auf Grund von Ergebnissen von Kim et al. wurde *tertiär*-Amylalkohol als Lösungsmittel eingesetzt, da dieser Alkohol zu wesentlich höheren Ausbeuten von 1- $^{18}\text{F}$ -Fluor-3-(2-nitroimidazol-1-yl)propan-2-ol und *N*-2- $^{18}\text{F}$ -Fluorpropyl-2 $\beta$ -carbo-methoxypropyl-3 $\beta$ -(4-iodophenyl)nortropane geführt hatte.<sup>136</sup> Die Markierung von 2-Hydroxyethyl-*p*-tosylat mit [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid wird hier jedoch nicht durch den Wechsel zu *tertiär*-Amylalkohol positiv beeinflusst. Auch in diesem Fall scheint die freie Hydroxy-Gruppe eine effektive  $^{18}\text{F}$ -Markierung zu stören.

## 3.2.2.4 1,2-Di-Bromethan als Vorläufer

Schema 3.8: Markierung von 1,2-Dibromethan mit n.c.a.  $^{18}\text{F}$ -Fluorid.

Die Darstellung des 2- $[^{18}\text{F}]$ -Fluor-1-bromethan (FETBr) über das 1,2-Dibromethan (DBrEt), eine gut untersuchte Reaktion, wird im folgendem Abschnitt insbesondere unter dem Aspekt der folgenden Hydrolyse beschrieben.

Der Vergleich der beiden Basen  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und  $\text{KHCO}_3$  zeigt in dem jeweiligen Lösungsmittel keine großen Unterschiede bei den radiochemischen Ausbeuten (Abbildung 3.8), in den verschiedenen Lösungsmitteln unterscheiden sich die radiochemischen Ausbeuten aber deutlich voneinander.

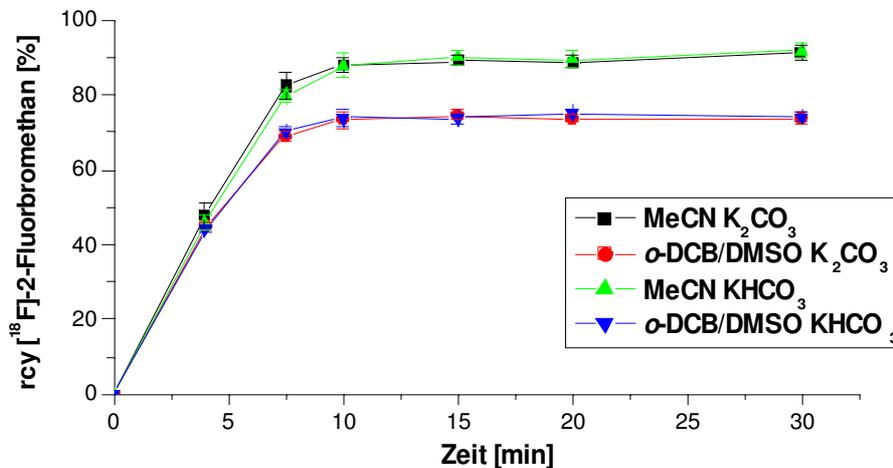


Abbildung 3.8: Abhängigkeit der radiochemische Ausbeute von 2- $[^{18}\text{F}]$ -Fluor-1-bromethan als Funktion der Zeit (90 °C, 60  $\mu\text{mol/ml}$  DBrEt, 10-50 MBq n.c.a.  $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid, 40  $\mu\text{mol}$   $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 38  $\mu\text{mol}$   $\text{KHCO}_3$ , 19  $\mu\text{mol}$   $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeCN, *o*-DCB/DMSO,  $n \geq 7$ ).

Acetonitril als Lösungsmittel liefert wesentlich höhere radiochemische Ausbeuten bei der Synthese von n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-FETBr als DMSO oder *o*-DCB. Die Kinetik der Reaktion folgt dem Reaktionszeitgesetz pseudo-erster Ordnung ( $n \geq 5$ ),  $k = 3,7 \cdot 10^{-3} \text{s}^{-1}$ ;  $P = 0,0093$ ). Die Optimierung der Precursormenge wird in Tabelle 3.10 dargestellt.

Tabelle 3.10: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von [ $^{18}\text{F}$ ]-FETBr von der Precursormenge DBrEt. (1 ml MeCN, 90 °C, 10 min, 10-50 MBq n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid).

<b>DBrEt [<math>\mu\text{mol}</math>]</b>	<b>Base</b>	<b>Ausbeute [%]</b>
50	$\text{K}_2\text{CO}_3$	$45,2 \pm 5,4$
100	$\text{K}_2\text{CO}_3$	$75,5 \pm 1,5$
150	$\text{K}_2\text{CO}_3$	$88,9 \pm 2,1$
200	$\text{K}_2\text{CO}_3$	$87,9 \pm 1,9$
<hr/>		
50	$\text{KHCO}_3$	$48,2 \pm 2,5$
100	$\text{KHCO}_3$	$73,4 \pm 1,2$
150	$\text{KHCO}_3$	$87,9 \pm 0,8$
200	$\text{KHCO}_3$	$87,4 \pm 1,2$

Die Schwelle, von der an genug Precursor für eine gute Umsetzung zum [ $^{18}\text{F}$ ]-FETBr vorliegt, liegt im Falle von Dibromethan bei etwa 150  $\mu\text{mol/ml}$ .

In der Literatur sind viele Wege zur Synthese von [ $^{18}\text{F}$ ]-FETBr beschrieben worden (siehe Kapitel 1.8). 1,2-Dibromethan wurde schon sehr früh als Vorläufer für [ $^{18}\text{F}$ ]-FETBr eingesetzt und führt zu radiochemische Ausbeuten von 80-90 %, bietet aber Probleme bei der Reinigung, da eine reproduzierbare Reinigungsprozedur nur mittels HPLC oder Destillation durchführbar scheint.<sup>106, 101,102,103</sup> Eine Synthese von Baumann et al. erfolgte über das 1,2-Dibromethan zu [ $^{18}\text{F}$ ]-FETBr und wurde über ein Kartuschensystem (LiChrolut<sup>®</sup> EN-Kartusche und Alumina<sup>®</sup> B-Kartusche) gereinigt und soll eine radiochemische Ausbeute von 60-70 % ermöglichen.<sup>137</sup> Dies konnte in unserem Labor jedoch nicht reproduziert werden. Ein anderer Weg zu [ $^{18}\text{F}$ ]-FETBr führt zum Beispiel über 2-Brom-ethyltriflat, das im Vergleich zur Brom- und Nosylatabgangsgruppe wesentlich

reaktiver ist. Verschiedene Publikationen berichten über diese Reaktion und es wird eine maximale rcy von 65-71 % nach einer destillativen Reinigung erhalten.<sup>138,139,140</sup> Nicht veröffentlichte interne Ergebnisse von Karwath et al. ergaben radiochemische Ausbeuten für diese Reaktion von bis zu 90 %.

Im Vergleich zu [<sup>18</sup>F]-FEtBr über BrEtNos wurden im Vergleich zur Literatur ähnlich gute Ausbeuten erhalten und dieser Vorläufer ist deshalb zur Markierung gleichwertig einsetzbar. Der große Unterschied ist aber, dass im Fall des Vorläufers DBrEt keine Reinigung über SPE möglich ist und so die Reinigung zeitlich, als auch apparativ aufwendiger ist, als die Abtrennung des BrEtNos. Diese Ergebnisse werden auf Seite 123f erneut aufgegriffen.

#### 3.2.2.4.1 Hydrolyse von 2-[<sup>18</sup>F]-Fluor-1-bromethan

Prinzipiell ist die Abtrennung des Vorläufers vom Markierungsprodukt vor der Hydrolyse sinnvoll. Eine effektive Abtrennung von [<sup>18</sup>F]-FEtBr und DBrEt durch SPE ist, auf Grund der sehr ähnlichen physikalischen Eigenschaften, nicht möglich. Eine destillative Trennung der beiden Stoffe kann durch den geringen Unterschied der Siedepunkte von nur 5°C ebenfalls nicht einfach und effektiv durchgeführt werden. Deshalb wurde direkt die Verseifung des [<sup>18</sup>F]-FEtBr zu [<sup>18</sup>F]-FEtOH in Gegenwart des DBE untersucht und die Ergebnisse in Tabelle 3.11 zusammengefasst.

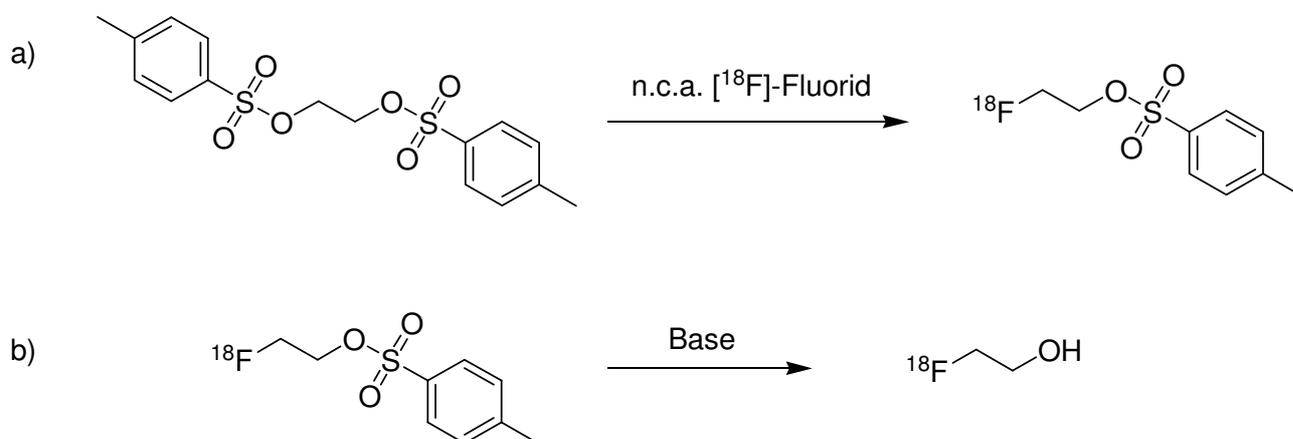
Tabelle 3.11: Radiochemische Ausbeute von [<sup>18</sup>F]-Fluorethanol durch Hydrolyse von [<sup>18</sup>F]-FEtBr. Fehlende Aktivität ist freies [<sup>18</sup>F]-Fluorid (15 min, 1 ml Wasser zugegeben, n ≥ 3).

Base	Temperatur [°C]	[ <sup>18</sup> F]-FEtOH[%]	[ <sup>18</sup> F]-FEtBr [%]
80 µl NaOH	110	2,4 ± 1,2	5,42 ± 1,5
120 µl NaOH	110	4,2 ± 2,4	7,32 ± 2,9
80 µl NaOH	90	3,5 ± 1,7	8,3 ± 3,4
120 µl NaOH	90	2,4 ± 0,8	4,01 ± 2,2
80 µl K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	90	0	80,2 ± 4,5
120 µl K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	90	0	78,2 ± 1,4
80 µl TBAOH	90	3,1 ± 1,5	5,4 ± 1,2
120 µl TBAOH	90	4,2 ± 0,9	7,2 ± 2,3

Auf Grund ähnlicher Ergebnisse mit 2-Fluorethyltosylat in Kapitel 3.2.2.5.1 (Seite 73f), wird die Diskussion dort wieder aufgenommen.

### 3.2.2.5 Ethyl-di-(*p*-toluenesulfonat) als Vorläufer

In Schema 3.9 wird die im Folgenden untersuchte [ $^{18}\text{F}$ ]-Markierung und die anschließende Hydrolyse kurz dargestellt. Die Herstellung von 2- $^{18}\text{F}$ -Fluorethyl-*p*-toluenesulfonat ( $^{18}\text{F}$ -FEtOTos) über das Ethyl-di-(*p*-toluenesulfonat) ist seit langem bekannt und wurde zum Vergleich zur Synthese mit BrEtNos und zur FEtOH Synthese herangezogen.<sup>141,142</sup>



Schema 3.9: Schematische Darstellung der Synthese von 2- $^{18}\text{F}$ -Fluorethanol über Ethyl-di-(*p*-toluenesulfonat). a) Synthese von 2- $^{18}\text{F}$ -Fluorethylsulfonat b) Basische Verseifung der Tosylatgruppe zu  $^{18}\text{F}$ -FEtOH.

### 3 Ergebnisse und Diskussion

In Abbildung 3.9 sind die radiochemischen Ausbeuten von 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethyl-*p*-toluensulfonat in Lösung gegen die Temperatur bei Verwendung verschiedener Lösungsmittel dargestellt. Die radiochemischen Ausbeuten unterscheiden sich generell kaum voneinander und erreichen bei einer Reaktionstemperatur zwischen 90 und 100 °C einen Höchstwert von etwa 92 % rcy (Reaktion pseudo-erster Ordnung  $k' = 3,8 \cdot 10^{-3} \text{s}^{-1}$ ,  $P < 0,001$ ;  $n \geq 5$ ).

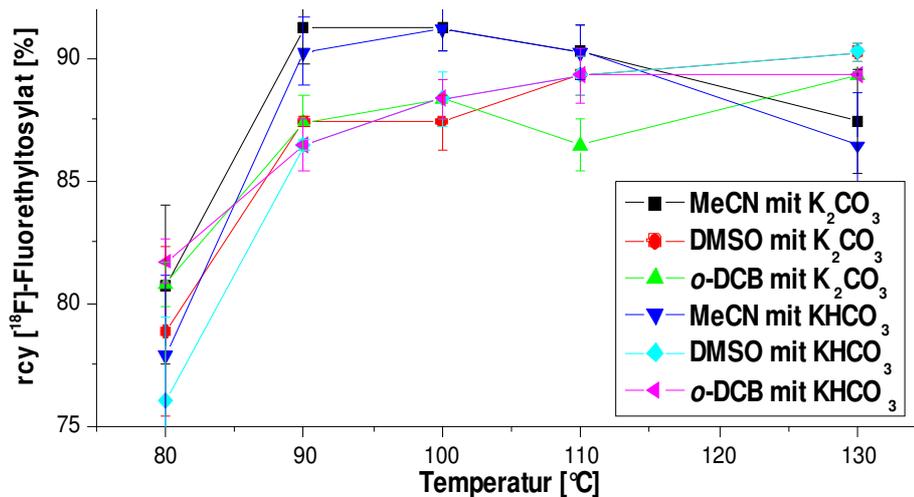


Abbildung 3.9: Abhängigkeit der radiochemische Ausbeute von [<sup>18</sup>F]-Fluorethyltosylat als Funktion der Temperatur (15 min, 60 μmol/ml EDT, 10-50 MBq n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid, 40 μmol K 2.2.2., 19 μmol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 38 μmol KHCO<sub>3</sub>, Lösungsmittel je 1 ml MeCN, DMSO oder *o*-DCB,  $n \geq 5$ ).

Die Auswirkung der Vorläuferkonzentration auf die rcy wird in Tabelle 3.12 wiedergegeben.

Tabelle 3.12: Abhängigkeit der rcy von [<sup>18</sup>F]-FETOTos im Bezug auf die Konzentration von EDT (90 °C,  $t = 10$  min, MeCN, 10-50 MBq n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid,  $n \geq 5$ ).

EDT [μmol/ml]	[ <sup>18</sup> F]-FETOTos [%]
65	96 ± 1,6
50	95 ± 1,0
40	95 ± 1,2
30	88 ± 1,9
15	52 ± 2,4

Die Ausbeuten für 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethyltosylat steigen mit höheren Konzentrationen von EDT wie erwartet an. Für eine Konzentration von 15 µmol/ml EDT wird nur etwa 50 % des n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid zu 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethyltosylat umgesetzt. Durch die Verdopplung der Konzentration von EDT kann eine Ausbeute von bis zu 88 % erreicht werden. Das beste Ergebnis wurde für eine Konzentration von  $\geq 40$  µmol/ml EDT (rcy = 95 %).

Der Vorläufer Ethyl-di-(*p*-toluenesulfonat) ist stabil im Bezug auf Temperatur und Base und lässt sich deshalb leicht handhaben. Die Verbindung lässt sich mit guten Ausbeuten <sup>18</sup>F-fluorieren und ergibt auch hier auf Grund der extrem niedrigeren Konzentration des n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid nur das einfach fluorierte Produkt.

Die <sup>18</sup>F-Markierung von Ethyl-(di(*p*-toluensulfonat) konnte im Labor etabliert werden und im Vergleich zu den publizierten Ergebnissen ähnlichen radiochemische Ausbeuten erreicht (z.B. Block et al. 82 % rcy) werden.<sup>101,143</sup>

### 3.2.2.5.1 Hydrolyse von 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethyltosylat

Zur Darstellung von [<sup>18</sup>F]-FEtOH aus [<sup>18</sup>F]-FEtOTos wurde der Einfluss von verschiedenen Basensystemen (TBAOH, NaOH, KHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), Temperatur und Lösungsmitteln auf die Hydrolyse untersucht.

Die Versuche, mit Natriumhydroxid (NaOH) eine Verseifung des Sulfonsäureesters zu erreichen, sind in Tabelle 3.13 dargestellt.

Tabelle 3.13: Auswirkungen von 1 M Natriumhydroxid-Lösung auf die Verseifung von [<sup>18</sup>F]-FEtOTos (t = 15 min, n = 3).

Base	Temperatur [°C]	LM	[ <sup>18</sup> F]-FEtOH [%]	[ <sup>18</sup> F]-Fluorid [%]	[ <sup>18</sup> F]-FEtOTos [%]	Bemerkung
80 µl NaOH	95	MeCN	3,1	50,2	46,7	+ 1 ml H <sub>2</sub> O
80 µl NaOH	80	MeCN	3,4	28,3	68,3	+ 1 ml H <sub>2</sub> O
80 µl NaOH	120	MeCN	0	100	0	+ 1 ml H <sub>2</sub> O
80 µl NaOH	95	MeCN	2,7	35,5	61,8	ohne H <sub>2</sub> O
20 µl NaOH	95	MeCN	3,3	28,4	68,3	+ 1 ml H <sub>2</sub> O
80 µl NaOH	95	DMSO	5,1	39,8	55,1	+ 1 ml H <sub>2</sub> O
80 µl NaOH	120	DMSO	0	100	0	+ 1 ml H <sub>2</sub> O
20 µl NaOH	95	DMSO	4,2	55,4	40,4	+ 1 ml H <sub>2</sub> O
20 µl NaOH	95	DMSO	3,1	24,6	72,3	ohne H <sub>2</sub> O

Bei dieser Hydrolyse wurde, wie bei [<sup>18</sup>F]-FEtBr, nur sehr wenig 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethanol erhalten. Es konnten nur geringe Mengen [<sup>18</sup>F]-FEtOH nachgewiesen werden, da der Hauptanteil an Aktivität entweder noch als [<sup>18</sup>F]-FEtOTos oder als freigesetztes [<sup>18</sup>F]-Fluorid nach der Reaktion vorlag.

Die starke Base NaOH (pK<sub>B</sub> = -0,56) wurde in den weiteren Untersuchungen durch die schwächeren Basen NaHCO<sub>3</sub> und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (pK<sub>B</sub> (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) = 6,4; pK<sub>B</sub> (CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>) = 3,75) ersetzt. Die Basizitäten des Carbonats und Hydrogencarbonats scheinen aber zu niedrig zu sein, um das Tosylat zu hydrolysieren. Es konnte weder ein Zerfall des [<sup>18</sup>F]-FEtOTos

noch eine Verseifung festgestellt werden. Auch die Zugabe von Wasser führte nicht zu den gewünschten Ergebnissen (nicht dargestellt).

Der Einsatz von TBAOH als Base lieferte ebenfalls geringe Ausbeuten an  $[^{18}\text{F}]\text{-FEtOH}$  und wird in der Tabelle 3.14 aufgeführt.

Tabelle 3.14: Auswirkungen von Tetrabutylammoniumhydroxid auf die Verseifung von  $[^{18}\text{F}]\text{-FEtOTos}$  (n = 3).

Base	Temperatur [°C]	$[^{18}\text{F}]\text{-FEtOH}$ [%]	$[^{18}\text{F}]\text{-Fluorid}$ [%]	$[^{18}\text{F}]\text{-FEtOTos}$ [%]	Bemerkung
250 $\mu\text{l}$ TBAOH	95	7,4	92,6	0	ohne Zusatz
250 $\mu\text{l}$ TBAOH	80	9,5	45	45,5	ohne Zusatz
100 $\mu\text{l}$ TBAOH	95	10,3	82,1	7,6	ohne Zusatz
250 $\mu\text{l}$ TBAOH	95	13,2	33,4	53,4	mit 10 $\mu\text{l}$ FEtOH-Zusatz
250 $\mu\text{l}$ TBAOH	95	14,8	8,1	61,1	mit 10 $\mu\text{l}$ BrEtOH-Zusatz
250 $\mu\text{l}$ TBAOH	95	14,6	9,2	29,4	1. Reinigung: SEP-PAK 2. 10 $\mu\text{l}$ BrEtOH-Zusatz

Zu erkennen ist, dass weder verschiedenen Temperaturen und Reaktionszeiten noch unterschiedliche Stoffmengen an Base zu einer höheren Ausbeute an  $[^{18}\text{F}]\text{-FEtOH}$  führten, sondern oft nur eine Zersetzung zu  $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorid}$  stattgefunden hat.

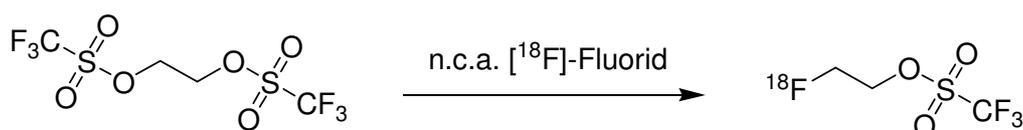
Um der Zersetzung des  $[^{18}\text{F}]\text{-FEtOH}$  entgegenzuwirken wurde vor der Hydrolyse stabiles 2-Fluorethanol als Träger zur Reaktionslösung gegeben, um das radioaktive Produkt durch die makroskopische Menge an inaktivem 2-Fluorethanol zu stabilisieren. Das 2- $[^{19}\text{F}]\text{-Fluorethanol}$  führt auch, wie beabsichtigt, zur Stabilisierung des n.c.a.  $[^{18}\text{F}]\text{-FEtOH}$ , doch lagen die radiochemische Ausbeuten von  $[^{18}\text{F}]\text{-FEtOH}$  trotzdem nur bei maximal 15 %. Zusätzlich wurde mit 10-20 % noch ein weiteres, nicht identifiziertes Nebenprodukt gebildet.

Der Zusatz des nicht-isotopen Trägers 2-Bromethanol führte ebenfalls zu einer geringfügigen Stabilisierung des  $[^{18}\text{F}]\text{-FEtOH}$  (15% rcy), aber auch hier bildete sich ein weiteres unbekanntes Nebenprodukt. Diese im Vergleich zu FEtOH lipophilere Verbindung

konnte nicht identifiziert werden. Auffällig war jedoch, dass sie nur in Anwesenheit von stabilem  $[^{19}\text{F}]\text{-FEtOH}$  und von  $\text{BrEtOH}$  entstand. Eine mögliche Erklärung ist, dass sie durch eine Reaktion mit dem Stabilisator im 2-Bromethanol bzw. 2-Fluorethanol entsteht.

Die Ergebnisse der Hydrolyseversuche von  $[^{18}\text{F}]\text{-FEtBr}$  und  $[^{18}\text{F}]\text{-FEtOTos}$  lassen vermuten, dass eine Zersetzung des Produktes oder einer Zwischenstufe während der Synthese im basischen Milieu erfolgt. Eine gewisse Stabilisierung erfolgt bei der Hydrolyse durch Zugabe von einer Trägersubstanz, die aber zum einen nicht genügte um höhere radiochemische Ausbeuten zu erhalten und zum anderen eine folgende n.c.a. Synthese verhindern würde. Diese Ergebnisse könnten die geringe Anzahl an Publikationen über  $[^{18}\text{F}]\text{-FEtOH}$  erklären.

### 3.2.2.6 Bis-1,2-(Trifluormethansulfonsäure)ethan als Vorläufer



Schema 3.10: a)  $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorierung}$  von 2-Bromethylbenzoat, b) Saure oder basische Esterspaltung des 2-Bromethylbenzoats zu  $[^{18}\text{F}]\text{-FEtOH}$  und Benzoesäure.

Die bisher untersuchten bis-substituierten Vorläufer konnten alle mit hohen Ausbeuten markiert werden, waren aber einer effizienten Hydrolyse nicht zugänglich. Aus diesem Grund wurde nach einem Precursor mit dem Potential gesucht, der sowohl mit hohen Ausbeuten markierbar als auch einer Hydrolyse zugänglich ist. Von den Trifluormethansulfonsäure-Gruppen (TFMS) kann dies erwartet werden. Deshalb wurde als dritte bis-substituierte Verbindung das Bis-1,2-(trifluormethan-sulfonsäure)ethan (BTSE) im Rahmen dieser Arbeit untersucht. Dieser Vorläufer sollte die Möglichkeit eröffnen, direkt das gewünschte  $[^{18}\text{F}]\text{-FEtOTf}$  zu erhalten und somit elegant die problematische Hydrolyse umgehen. Falls die Markierungsbedingungen eine sofortige Verseifung zum Alkohol bzw. Glykol bewirken, so erübrigt sich ebenfalls die Hydrolyse zum 2- $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorethanol}$ .

In Abbildung 3.10 wird die Temperaturabhängigkeit der Reaktion zu  $[^{18}\text{F}]\text{-FEtOH}$  und  $[^{18}\text{F}]\text{-FEtOTf}$  dargestellt.

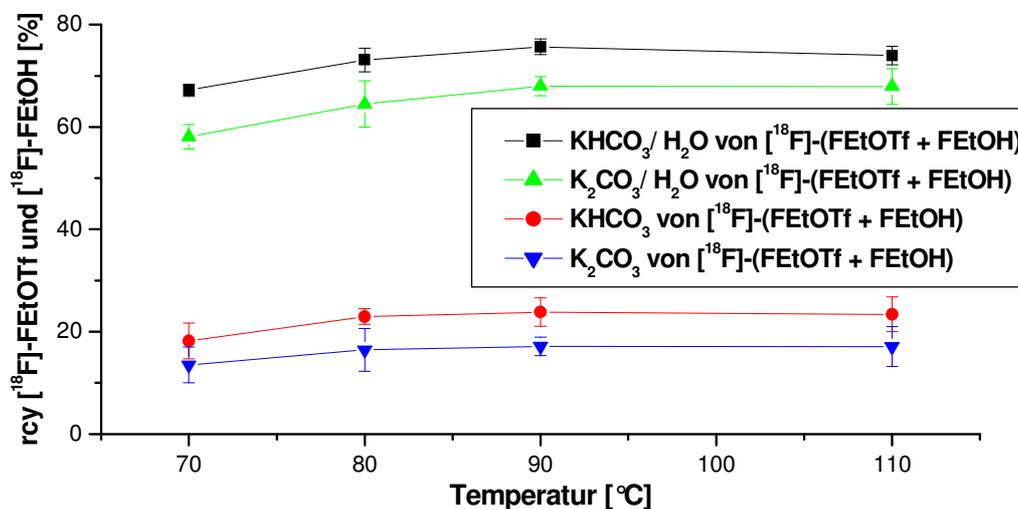


Abbildung 3.10: Abhängigkeit der radiochemische Gesamtausbeute von  $[^{18}\text{F}]\text{-FEtOH}$  und  $[^{18}\text{F}]\text{-FEtOTf}$  als Funktion der Temperatur (10 min, 60  $\mu\text{mol}$  BTSE, 1 ml MeCN, 10-50 MBq n.c.a.  $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorid}$ , 40  $\mu\text{mol}$  K 2.2.2., 38  $\mu\text{mol}$  KHCO<sub>3</sub>, 19  $\mu\text{mol}$  K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 6  $\mu\text{l}$  H<sub>2</sub>O, n $\geq$ 7)

Basenunabhängig betrug die Ausbeute der nukleophilen Substitution nur maximal 20 %. Eine deutliche Steigerung konnte erst durch Zugabe geringer Wassermengen erreicht (6  $\mu\text{l}$  H<sub>2</sub>O) und eine maximale radiochemische Ausbeute von 2- $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorethanol}$  und 2- $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorethyltriflat}$  von etwa 72 % (Tabelle 3.15 und Abbildung 3.10) erhalten werden. Der deutliche Anstieg der Ausbeuten, bedingt durch die Zugabe von Wasser, geht einher mit einer erhöhten Löslichkeit von  $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorid}$  im Reaktionsvial.

Tabelle 3.15: Löslichkeit von  $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorid}$  in Abhängigkeit der Wasserzugabe. (90 °C, 10 min, 1 ml MeCN, 60  $\mu\text{mol}$  BTSE, 10-50 MBq n.c.a.  $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorid}$ , n = 5)

Base	Wasser	rcy $[^{18}\text{F}]$ (FEtOH + FEtOTf) [%]	Löslichkeit $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorid}$ [%]
KHCO <sub>3</sub>	0	23,84 $\pm$ 1,5	53 $\pm$ 3,2
KHCO <sub>3</sub>	6 $\mu\text{l}$	82,68 $\pm$ 1,8	86 $\pm$ 2,8
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0	17,5 $\pm$ 1,7	49 $\pm$ 1,8
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	6 $\mu\text{l}$	68,1 $\pm$ 1,9	86 $\pm$ 2,1

### 3 Ergebnisse und Diskussion

Die Kinetik der Reaktion (Abbildung 3.11) folgt wieder dem Reaktionszeitgesetz pseudo 1. Ordnung ( $k(\text{K}_2\text{CO}_3) = 3,2 \cdot 10^{-3} \text{s}^{-1}$ ,  $P = 0,0073$ ;  $k(\text{KHCO}_3) = 7,7 \cdot 10^{-4} \text{s}^{-1}$ ,  $P < 0,0001$ ).

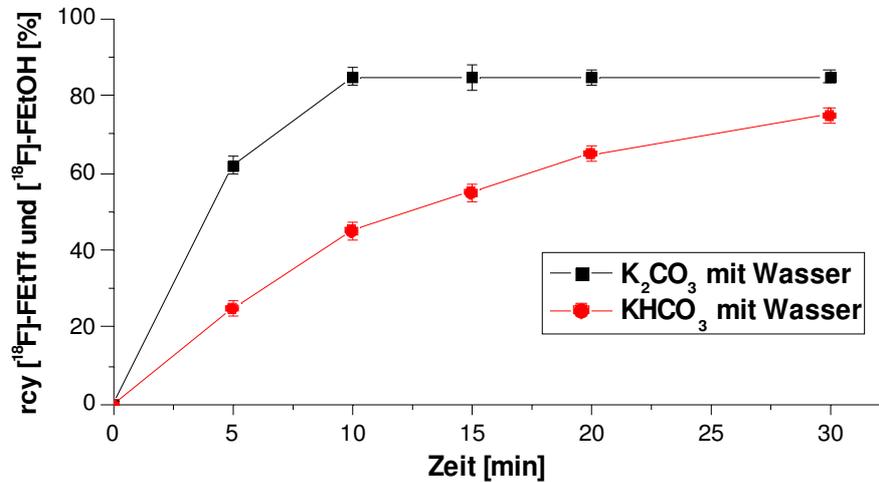


Abbildung 3.11: Abhängigkeit der radiochemische Ausbeute von  $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-FEtOH}$  und  $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-FEtOTf}$  als Funktion der Zeit (90°C, 60  $\mu\text{mol}$  BTSE, 1 ml MeCN, 6  $\mu\text{l}$  Wasser, 10-50 MBq n.c.a.  $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-Fluorid}$ , 40  $\mu\text{mol}$  K 2.2.2., 38  $\mu\text{mol}$  KHCO<sub>3</sub>, 19  $\mu\text{mol}$  K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. (n $\geq$ 7))

Nach 10 min Reaktionszeit wird im K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-System die maximale radiochemische Ausbeute erreicht, wohingegen im KHCO<sub>3</sub>-System ein stetiger Anstieg über 30 min hinaus zu beobachten ist.

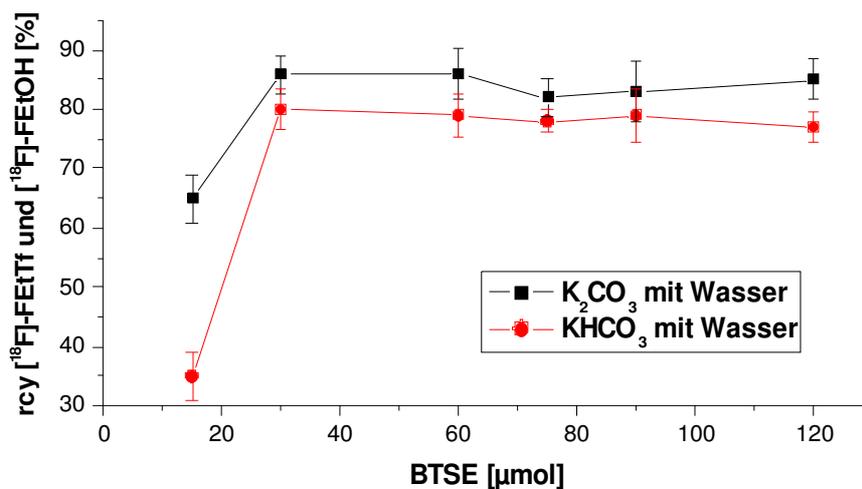


Abbildung 3.12: Abhängigkeit der radiochemische Ausbeute in Lösung von  $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-FEtOH}$  und  $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-FEtOTf}$  als Funktion der Precursormenge (90°C, 1 ml MeCN, 6  $\mu\text{l}$  Wasser, 10-50 MBq n.c.a.  $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-Fluorid}$ , 40  $\mu\text{mol}$  K 2.2.2., 10 min Reaktionszeit, 38  $\mu\text{mol}$  KHCO<sub>3</sub>, 10 min 19  $\mu\text{mol}$  K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, n  $\geq$  4).

Die Optimierung der Ausbeuten im Bezug auf die Menge an eingesetztem Precursor wird in Abbildung 3.12 wiedergegeben.

Schon mit sehr niedrigen Konzentrationen von etwa 25  $\mu\text{mol/ml}$  Vorläufer wird die maximal erreichbare radiochemische Ausbeute erhalten, entsprechend der hohen Reaktivität der Trifluormethansulfonyl-Abgangsgruppe.

Wird die rcy für die beiden Produkte 2- $^{18}\text{F}$ -Fluorethanol und 2- $^{18}\text{F}$ -Fluorethyltriflat getrennt betrachtet, ist eine maximale Verschiebung zu einer Seite von 2:3 innerhalb der gewählten Basen, Zeit, Temperatur und Vorläufermenge zu beobachten. Es war nicht möglich die Reaktionsausbeute deutlich auf die Seite eines der beiden Produkte zu verschieben. Deshalb wurde eine Verseifung mit gleichzeitiger Destillation des 2- $^{18}\text{F}$ -Fluorethanol untersucht.

Die Reinigung der Reaktionslösung über eine Destillation wurde bei einer Temperatur von 100 °C gestartet. Diese Temperatur liegt etwas unter dem Siedepunkt von 2-Fluorethanol (Siedepunkt: 104 °C) und sollte eine Abtrennung des Produktes von den anderen Stoffen ermöglichen (Tabelle 3.16). Eine effektive Destillation war aber erst nach Erhöhung auf 110 °C möglich. Bei einer Temperatur ab 110 °C scheint sich aber das  $^{18}\text{F}$ -Fluorethanol und das  $^{18}\text{F}$ -Fluorethyltriflat wieder zu  $^{18}\text{F}$ -Fluorid zu zersetzen, gleichzeitig kann der Vorläufer durch die Destillation quantitativ vom Produkt abgetrennt werden.

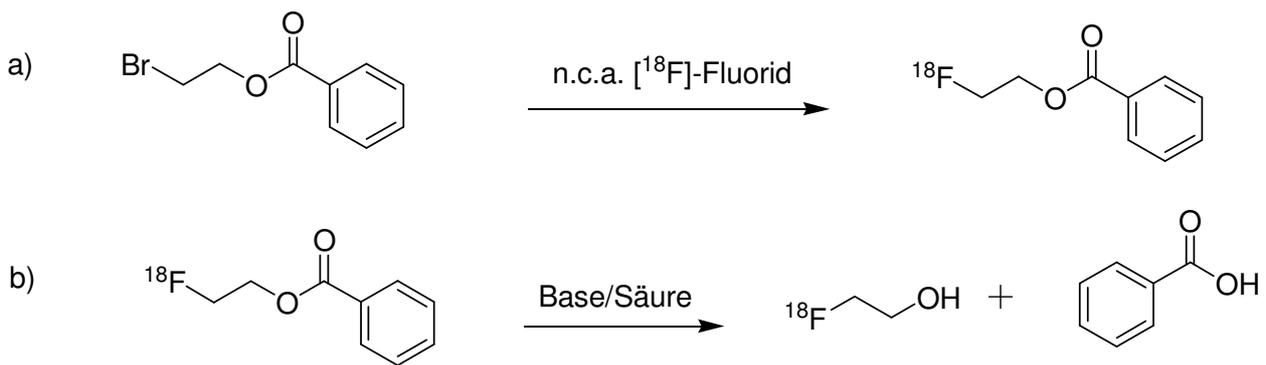
Tabelle 3.16: Destillationsausbeute von 2- $^{18}\text{F}$ -Fluorethanol und 2- $^{18}\text{F}$ -Fluorethyltriflat. (15 min, ohne vorherige Reinigung, n = 3)

Temperatur [°C]	$^{18}\text{F}$ -FEtOH [%]	$^{18}\text{F}$ -FEtOTf [%]	$^{18}\text{F}$ -Fluorid im Destillat [%]
100	20	15	5
105	32	21	15
110	43	33	25

Es konnte somit gezeigt werden, dass die Darstellung von  $^{18}\text{F}$ -FEtOH über den Vorläufer Bis-1,2-(trifluormethansulfonsäure)ethan möglich ist, aber die geringe chemische Stabilität des Vorläufers erschwerte eine effektive und reproduzierbare Handhabung und führte zu nicht konstanten Ausbeuten an 2- $^{18}\text{F}$ -Fluorethanol.

## 3.2.2.7 2-Bromethylbenzoat als Vorläufer

Ein anderer Precursor, der für die Synthese von 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorethanol ausgewählt wurde, ist das 2-Bromethylbenzoat (BrEtBS). Dieser Benzoessäureester ist in der Hinsicht interessant, da Ester sowohl im sauren Milieu, als auch im basischen hydrolysiert werden können. Bei der Spaltung sollte sich zum einen Benzoessäure und zum anderen das gewünschte [ $^{18}\text{F}$ ]-FEOH bilden (Schema 3.11). Über den Weg der sauren Abspaltung soll einer Zersetzung des [ $^{18}\text{F}$ ]-FEOH vorgebeugt werden, da die bisherigen Versuche der basischen Hydrolyse nicht zum Erfolg führten. Deshalb wurde das BrEtBS ausgewählt und zunächst die nukleophile Substitution unter Bildung von 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorethylbenzoat untersucht.



Schema 3.11: a) [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorierung von 2-Bromethylbenzoat, b) Saure oder basische Esterspaltung des 2-Bromethylbenzoats zu [ $^{18}\text{F}$ ]-FEOH und Benzoessäure.

In Abbildung 3.13 wird die Zeitabhängigkeit der Reaktion wiedergegeben und es ist der typische Reaktionsverlauf für eine Reaktion pseudo-erster Ordnung ( $k' = 2,4 \cdot 10^{-3} \text{s}^{-1}$ ;  $P = 0,0078$ ) zu erkennen. Die Kurvenverläufe für das Carbonat bzw. Hydrogencarbonat als Base sind sehr ähnlich und beide Systeme erreichen nach 15 min ein Maximum der radiochemischen Ausbeute (89 %).

### 3 Ergebnisse und Diskussion

Das TBAHCO<sub>3</sub> als Base führt bei dieser Reaktion innerhalb von 30 min nur zu einer maximalen Ausbeute von 30 %. Da sich die beiden carbonathaltigen Basen nicht voneinander unterscheiden, wurde zum Schutz des Vorläufers die schwächere Base für die weiteren Untersuchungen ausgewählt.

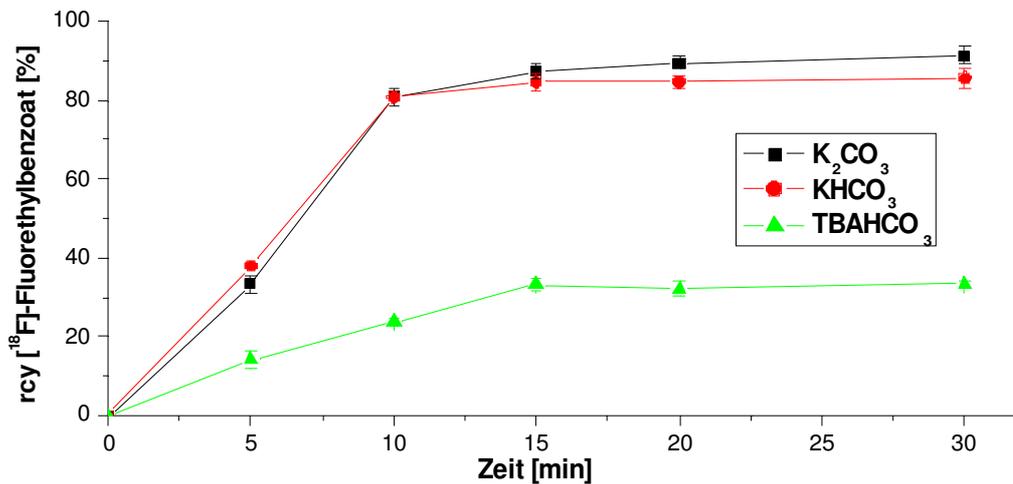


Abbildung 3.13: Abhängigkeit der radiochemische Ausbeute von [<sup>18</sup>F]-Fluorethylbenzoat als Funktion der Zeit (90 °C, 60 μmol/ml BrEtBS, 10-50 MBq n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid, 40 μmol K 2.2.2., 38 μmol KHCO<sub>3</sub> und TBAHCO<sub>3</sub>, 19 μmol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, n ≥ 5).

In Abbildung 3.14 ist die Temperaturabhängigkeit der Reaktion bei Verwendung verschiedener Lösungsmittel dargestellt.

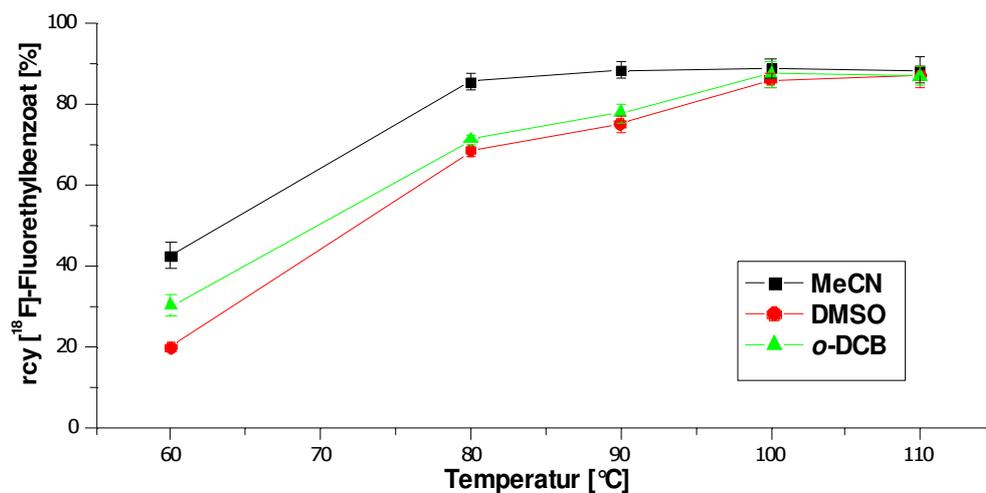


Abbildung 3.14: Abhängigkeit der radiochemische Ausbeute von [<sup>18</sup>F]-Fluorethylbenzoat als Funktion der Temperatur (10 min, 60 μmol/ml BrEtBS, 10-50 MBq n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid, 40 μmol K 2.2.2., 38 μmol KHCO<sub>3</sub>, n ≥ 5). Die Daten wurden für die Lösungsmittel MeCN, DMSO und o-DCB dargestellt.

Bei Temperaturen über 100 °C sind die drei untersuchten Lösungsmittel gleichermaßen gut geeignet (rcy ~ 89 %). Wird Acetonitril verwendet kann die maximale Ausbeute jedoch bereits bei deutlich niedrigeren Temperaturen von 80 °C erreicht werden. In den drei untersuchten Lösungsmitteln konnte für den Vorläufer keine unterschiedliche Stabilität erkannt werden. Somit kann die  $^{18}\text{F}$ -Fluormarkierungsreaktion je nach Bedarf für den nächsten Reaktionsschritt oder Reinigung in einem dieser Lösungsmittel durchgeführt werden.

Der Einfluss der Precursormenge auf die radiochemische Ausbeute wurde ebenfalls untersucht und ergab die in Tabelle 3.17 aufgelisteten Ergebnisse. Die radiochemischen Ausbeuten von (2- $^{18}\text{F}$ -Fluorethyl)benzoat liegen ab einer Konzentration von 45  $\mu\text{mol/ml}$  bei ihrem Maximalwert für die radiochemische Ausbeute von über 90 %.

Tabelle 3.17: Abhängigkeit der rcy für  $^{18}\text{F}$ -FEtBS von der Konzentration von 2-Bromethylbenzoat. Die Ergebnisse für rcy in Lösung, Löslichkeit von  $^{18}\text{F}$ -Fluorid und die rcy wurden in den letzten drei Spalten angegeben (n = 3).

<b>BrEtBS [<math>\mu\text{mol/ml}</math>]</b>	<b>Base</b>	<b>Lösungsmittel</b>	<b><math>^{18}\text{F}</math>-FEtBS in Lsg. [%]</b>	<b>Löslichkeit <math>^{18}\text{F}</math>-Fluorid [%]</b>	<b>rcy <math>^{18}\text{F}</math>-FEtBS [%]</b>
30	$\text{KHCO}_3$	MeCN	$75 \pm 3,1$	$92 \pm 1,2$	$69 \pm 1,9$
45	$\text{KHCO}_3$	MeCN	$92 \pm 2,9$	$93 \pm 1,0$	$86 \pm 1,7$
60	$\text{KHCO}_3$	MeCN	$93 \pm 2,5$	$93 \pm 0,4$	$86 \pm 1,1$
90	$\text{KHCO}_3$	MeCN	$91 \pm 4,1$	$93 \pm 0,8$	$84 \pm 2,1$

Das 2- $^{18}\text{F}$ -(Fluorethyl)benzoat lässt sich leicht über das 2-Bromethylbenzoat mit hohen radiochemischen Ausbeuten herstellen.

3.2.2.7.1 Esterspaltung des [<sup>18</sup>F]-2-Fluorethylbenzoesäureester

Im Folgenden wurde versucht 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethanol über eine Esterspaltung des (2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethyl)benzoesäureester zu erhalten und sowohl die saure, als auch die basische Esterspaltung untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in der Tabelle 3.18 aufgeführt.

Tabelle 3.18: Esterspaltung von 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethylbenzoesäureester zu 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethanol und Benzoesäure. (100 °C, 15 min, 500 µl 1 M Salzsäure, Essigsäure / Natriumhydroxid, Tetrabutylammoniumhydroxid, n > 4) In den drei Lösungsmitteln Acetonitril, Dimethylsulfoxid und *o*-Dichlorbenzol. Rcy bezieht sich auf die eingesetzte Aktivität an [<sup>18</sup>F]-FEtBS.

	Lösungsmittel	Säure/Base	2-[ <sup>18</sup> F]-FEtOH [%]	2-[ <sup>18</sup> F]-FEtBS [%]	% Nebenprodukt/[ <sup>18</sup> F]-F <sup>-</sup>
SÄUREN	MeCN	CH <sub>3</sub> COOH	0 ± 0	92,4 ± 2,3	6,1 ± 1,4
	DMSO	CH <sub>3</sub> COOH	0 ± 0	92,7 ± 4,9	6,3 ± 1,3
	<i>o</i> -DCB	CH <sub>3</sub> COOH	0 ± 0	98,1 ± 0,4	1,5 ± 0,3
	MeCN	HCl	0,5 ± 0,2	15,9 ± 5,1	83,2 ± 4,3
	<i>o</i> -DCB	HCl	3,5 ± 0,8	3,4 ± 0,4	93,2 ± 2,0
	DMSO	HCl	4,1 ± 1,2	7,8 ± 1,7	88,2 ± 0,9
BASEN	MeCN	NaOH	1,2 ± 0,5	12,2 ± 2,4	17,2 ± 2,5
	<i>o</i> -DCB	NaOH	1,8 ± 0,7	2,8 ± 0,8	95,5 ± 0,8
	DMSO	NaOH	4,5 ± 1,2	5,5 ± 4,5	90,2 ± 3,3
	DMSO	TBAOH	1,8 ± 0,9	87,1 ± 3,5	11,4 ± 1,7
	MeCN	TBAOH	2,5 ± 0,4	83,3 ± 1,0	14,2 ± 3,3
	<i>o</i> -DCB	TBAOH	2,8 ± 0,1	89,1 ± 1,5	8,7 ± 1,6

Zur Vermeidung einer basischen Umgebung während der Entstehung von n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorethanol wurde zuerst die saure Esterspaltung untersucht. Für die Spaltung wurden Salzsäure (HCl) und Essigsäure (CH<sub>3</sub>COOH) ausgewählt, um Vertreter starker

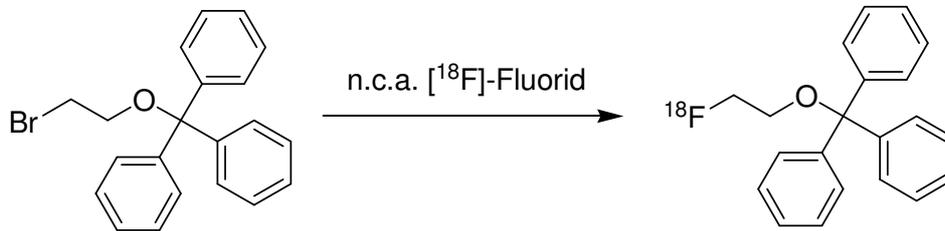
und schwacher Säuren zu haben. Eine Hydrolyse zum 2-[<sup>18</sup>F]-FEtOH konnte jedoch mit beiden Säuren nicht erreicht werden. Mit HCl wurde der Ester zwar gespalten, aber als Hauptprodukt lag nicht [<sup>18</sup>F]-FEtOH, sondern [<sup>18</sup>F]-Fluorid vor. Während Spaltungen mit Essigsäure nicht zu einer Hydrolyse des Benzoates führten und der Ester nahezu unhydrolysiert wiedergefunden wurde.

In basischer Lösung konnten ähnlich Ergebnisse erhalten werden. Mit den schwächeren Basen K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und KHCO<sub>3</sub> konnte keine Spaltung des [<sup>18</sup>F]-FEtBS erreicht werden und sind deshalb nicht in Tabelle 2.18 aufgeführt worden. Mit TBAOH konnte etwa 10 % des Esters gespalten werden, führte aber wiederum nur zu 1-3 % [<sup>18</sup>F]-FEtOH. Der Einsatz von NaOH führte nahezu komplett zu einer Esterspaltung, aber auch in diesem Fall wurde kaum [<sup>18</sup>F]-FEtOH erhalten. In beiden Fällen war [<sup>18</sup>F]-Fluorid das hauptsächliche Hydrolyseprodukt.

Alle Versuche ausgehend vom (2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethyl)benzoat zum 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethanol zu gelangen führten somit zu nicht zufriedenstellenden Ausbeuten. Das 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethanol scheint bei der Hydrolyse/ Esterspaltung zu einer sehr schnellen Eliminierungs- oder einer ähnlichen Abspaltungsreaktion zu neigen, so dass dieser Weg nicht geeignet ist, 2-[<sup>18</sup>F]-FEtOH in höherer Ausbeute herzustellen.

Diese Ergebnisse und die Ergebnisse der Verseifung von [<sup>18</sup>F]-FEtTos bzw. [<sup>18</sup>F]-FEtBr haben die Probleme bei der trägerfreien Synthese von [<sup>18</sup>F]-FEtOH gezeigt. Die Verseifung zu [<sup>18</sup>F]-FEtOH scheint trägerfrei zugunsten einer thermodynamisch oder kinetisch bevorzugten Nebenreaktion unter Freisetzung von [<sup>18</sup>F]-Fluorid verhindert bzw. als Zwischenprodukt nicht fassbar zu sein. Bei dieser Nebenreaktion könnte es sich um eine Eliminierung handeln.

## 3.2.2.8 (2-Bromethoxy)-methyltribenzen als Vorläufer

Schema 3.12: [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorierung von (2-Bromethoxy)methyltribenzen mit n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid.

(2-Bromethoxy)methyltribenzen (BrEtOTr) wurde als Vorläufer zur  $^{18}\text{F}$ -Fluorierung ausgewählt, um [ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOH mit befriedigenden Ausbeuten herstellen zu können. Die Trityl-Schutzgruppe ist im alkalischen stabil, so dass während der  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion keine Abspaltung der Schutzgruppe zu erwarten ist. Die Abspaltung der Schutzgruppe kann entweder hydrogenolytisch ( $\text{H}_2$ ) oder in einem stark sauren Milieu (auch Lewis-Säuren) erfolgen.

Mit dieser Schutzgruppe sollte zum einen das Problem der freien aciden Protonen während der radioaktiven Markierung gelöst, zum anderen ein basisches Milieu während der Schutzgruppenabspaltung umgangen werden.

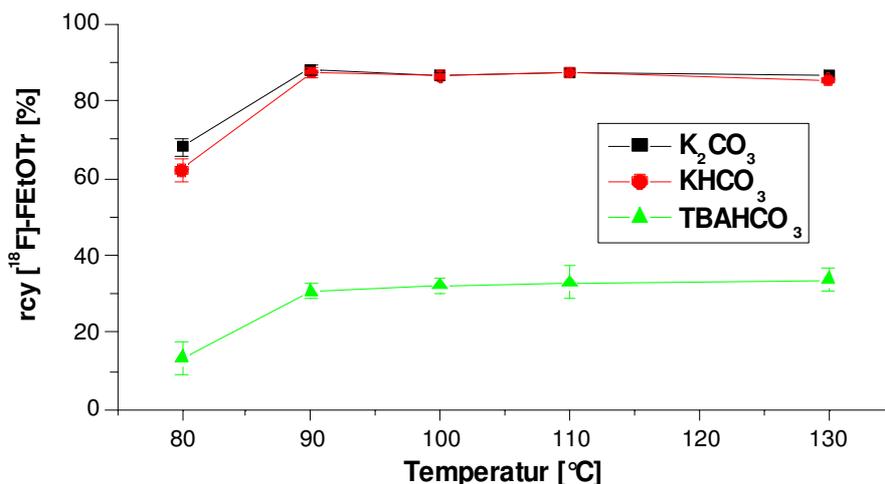


Abbildung 3.15: Abhängigkeit der radiochemische Ausbeute von [ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOTr als Funktion der Temperatur (15 min, 55  $\mu\text{mol/ml}$  BEtOTr, 1 ml MeCN, 10-50 MBq n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid, 40  $\mu\text{mol}$  K 2.2.2., 38  $\mu\text{mol}$  KHCO<sub>3</sub>, TBAHCO<sub>3</sub>, 19  $\mu\text{mol}$  K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,  $n \geq 4$ ).

Die Optimierung der Synthese von (2-[ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorethoxy)methyltribenzen ([ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOTr) wurde zuerst im Bezug auf  $\text{KHCO}_3$  und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und  $\text{TBAHCO}_3$  bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt (Abbildung 3.15).

Hier ist deutlich zu erkennen, dass gute radiochemische Ausbeuten mit den beiden Basen  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und  $\text{KHCO}_3$  nicht aber mit  $\text{TBAHCO}_3$  erhalten werden können. Ab einer Reaktionstemperatur über  $90^\circ\text{C}$  wird die höchste radiochemische Ausbeute erreicht. Der Vorläufer BrEtOTr ist bezogen auf die beiden Carbonat-Basen gleichermaßen stabil und eine Verseifung des Precursors während der nukleophilen Substitutionsreaktion wurde erst bei höheren Temperaturen ( $> 130^\circ\text{C}$ ) und längeren Reaktionszeit unter Bildung des analogen Alkohols BrEtOH beobachtet.

In Abbildung 3.16 ist die zeitliche Abhängigkeit der  $^{18}\text{F}$ -Fluorierungsreaktion wiedergegeben ( $k = 3,5 \cdot 10^{-3} \text{s}^{-1}$ ,  $P = 7,2 \cdot 10^{-4}$ ). Nach 10 min Reaktionszeit wird die höchste radiochemische Ausbeute (90 %) an 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOTr erhalten. Kürzere Reaktionszeiten, wie z.B. 5 min, liefern deutlich geringere radiochemische Ausbeuten des Produktes (56 %).

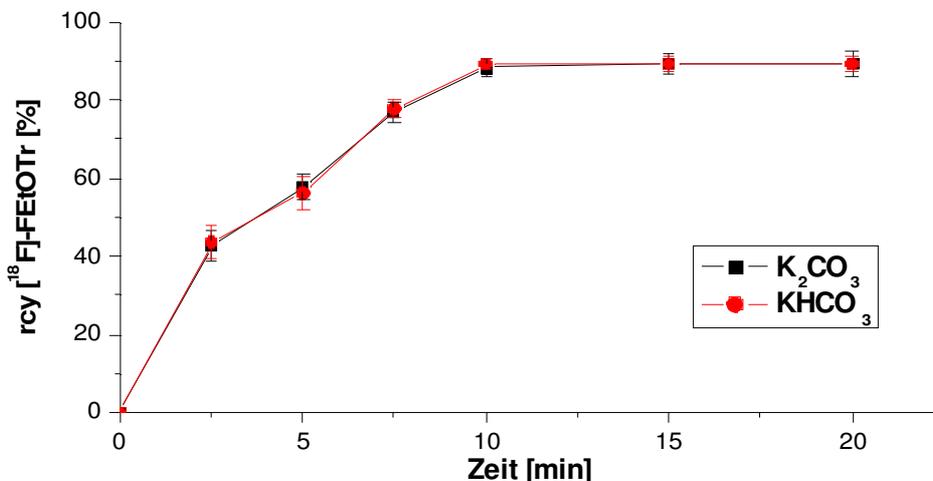


Abbildung 3.16: Abhängigkeit der radiochemische Ausbeute an [ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOTr als Funktion der Zeit ( $90^\circ\text{C}$ ,  $55 \mu\text{mol/ml}$  BEtOTr,  $1 \text{ ml}$  MeCN,  $10\text{-}50 \text{ MBq}$  n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid,  $40 \mu\text{mol}$  K 2.2.2.,  $38 \mu\text{mol}$   $\text{KHCO}_3$  oder  $19 \mu\text{mol}$   $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $n \geq 4$ ).

Die Auswirkungen der verschiedenen Precursorkonzentrationen auf die radiochemische Ausbeute von [ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOTr wird in folgender Abbildung 3.17 wiedergegeben. Mit  $10 \mu\text{mol}$  BrEtOTr wird nur eine radiochemische Ausbeute von 45 % erreicht, wogegen ab einer Stoffmenge  $\geq 30 \mu\text{mol}$  BrEtOTr ein Maximum von ca. 90 % rcy erreicht wird.

### 3 Ergebnisse und Diskussion

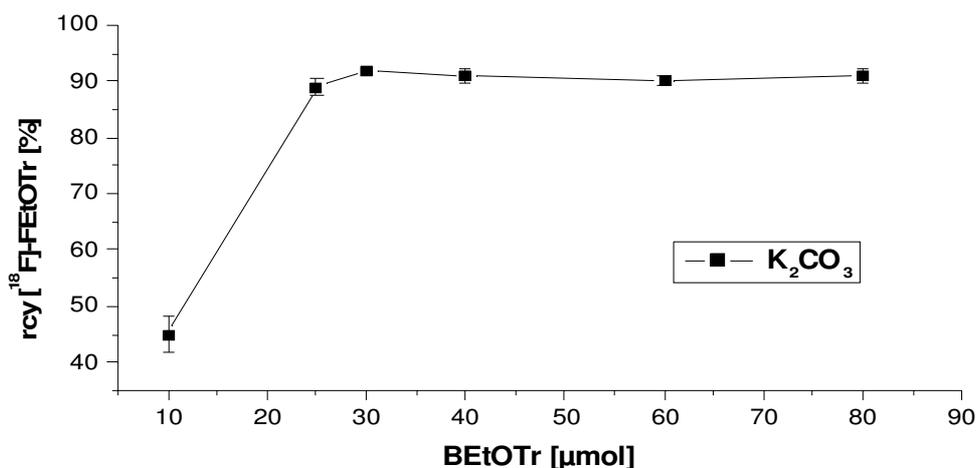


Abbildung 3.17: Abhängigkeit der radiochemische Ausbeute an [<sup>18</sup>F]-FEtOTr von der Precursormenge (90 °C, 10 min, 1 ml MeCN, 10-50 MBq n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid, 40 μmol K 2.2.2., 19 μmol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, n ≥ 3).

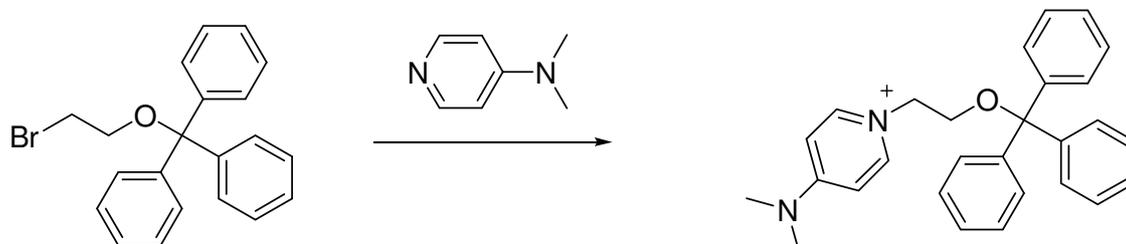
Der Einfluss des Base/K 2.2.2. Verhältnisses und von geringen Mengen Wasser auf die <sup>18</sup>F-Fluorierungsreaktion wird in Tabelle 3.19 wiedergegeben. Bei einem Verhältnis von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zu Kryptofix von 1,1 : 1,0 fallen die Ausbeuten stark ab, d.h. eine Änderung des Basen zu PTK-Verhältnis führt zu keinem besseren Ergebnis der radiochemischen Ausbeuten und zu einer sehr niedrigen Löslichkeit von [<sup>18</sup>F]-Fluorid. Auch die Zugabe von Wasser senkte die Ausbeuten an [<sup>18</sup>F]-FEtOTr.

Tabelle 3.19: Auswirkungen des K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/K 2.2.2. Quotienten auf die rcy an [<sup>18</sup>F]-FEtOTr und Auswirkung von Wasser auf die S<sub>N</sub>2-Reaktion. (90 °C, 10 min, 30 μmol BEtOTr, 1 ml MeCN, 10-50 MBq n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid, 40 μmol K 2.2.2., n ≥ 3)

K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [μmol]	Quotient	[ <sup>18</sup> F]-FEtOTr [%]	Löslichkeit [ <sup>18</sup> F]-Fluorid [%]	H <sub>2</sub> O [μl]
18	0,9	93,4 ± 3,4	96,2 ± 2,4	-
20	1,1	45,2 ± 4,8	34,5 ± 4,8	-
18	0,9	35,2 ± 3,4	78,2 ± 1,8	6

3.2.2.8.1 Reinigung von (2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethoxy)methyltribenzen

Zur Vorbereitung für eine SPE Abtrennung des Vorläufers vom [<sup>18</sup>F]-FEtOTr wurde eine Derivatisierung des (2-Bromethoxy)methyl-Tribenzens mit *N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) zu einem Pyridinium-(2-ethyltrityl)-Ion (PyTr) untersucht (Schema 2.12).



Schema 3.13: Derivatisierung von BrEtOTr mit DMAP.

Die Bildung des Pyridiniumions wurde bei verschiedenen Temperaturen und verschiedenen Verhältnissen von Precursor zu DMAP durchgeführt und ist in Tabelle 3.20 dargestellt.

Tabelle 3.20: Derivatisierungsversuche von BrEtOTr mit DMAP.

	DMAP [μmol]	BrEtOTr [μmol]	Solvent	Zeit [min]	Temperatur [°C]	nicht derivatisierter Precursor
1	200	25	MeCN	30	130	10%
2	200	25	MeCN	45	130	5%
3	100	25	DMSO	30	130	5-10%
4	150	25	DMSO	30	130	~5%
5	200	25	DMSO	30	130	< 0,3%
6	200	25	DMSO	15	130	~3%
7	200	25	DMSO	30	110	5%
8	180	25	DMSO	25	130	< 0,3%
<b>Endgültiger Reaktionsansatz</b>						
9	180	25	+400μl DMSO	25	130	0-0,3%

Die Versuche in Acetonitril (1,2) führten jedoch nicht zu einer quantitativen Derivatisierung des Precursors BrEtOTr. Daher wurde in Anlehnung an die Anilid-Derivatisierung (Kapitel 3.1.2) zum Lösungsmittel DMSO gewechselt (Tabelle 3.20 Nr. 3-9).

In den Ansätzen 3-5 wurde die Stoffmenge an DMAP sukzessive erhöht, um mit erhöhten Stoffmengen eine bessere und schnellere BrEtOTr-Derivatisierung zu erreichen. Mit einem 8-fachen Überschuss bei 130 °C nach 30 min konnte der Vorläufer quantitativ derivatisiert werden (5). Kürzere Reaktionszeiten (6) oder niedrigere Temperaturen (7) reichen nicht aus, um eine vollständige Derivatisierung zu erhalten. Die optimalen Bedingungen für die Derivatisierung von BrEtOTr in DMSO sind 130 °C, 180 µmol DMAP, 25 min (8).

Die der Derivatisierung vorgelagerte  $^{18}\text{F}$ -Fluorierung wurde im folgendem ebenfalls in DMSO durchgeführt und gute radiochemische Ausbeute an 2- $^{18}\text{F}$ -FEtOTr erzielt. Es stellte sich jedoch während der Untersuchung heraus, dass der Vorläufer während der  $^{18}\text{F}$ -Fluormarkierung in DMSO nicht stabil war und sich größere Mengen an (Hydroxyethyl)oxymethyltribenzen gebildet hatte.

Weil eine Derivatisierung dieses Hydroxy-Nebenproduktes nicht möglich ist, wurde die  $^{18}\text{F}$ -Fluormarkierung weiterhin in Acetonitril durchgeführt und anschließend für die Derivatisierung das DMAP in DMSO zugegeben (9, Tabelle 3.20), so dass ein Mischungsverhältnis von 40/60 (MeCN/DMSO) entstand.

### 3 Ergebnisse und Diskussion

Die verschiedenen Kombinationen von Kartuschen zur Abtrennung des 2-[<sup>18</sup>F]-FEtOTr von den restlichen Bestandteilen der Reaktionslösung via SPE ist in Tabelle 3.21 aufgeführt.

Tabelle 3.21: Kartuschenkombinationen zur Reinigung des 2-[<sup>18</sup>F]-FEtOTr von den begleitenden Reagenzien und Lösungsmitteln. Verdünnung mit Wasser und/oder Aceton (n = 3).

	Kartuschen	Lösungsmittel	fixiertes [ <sup>18</sup> F]-FEtOTr [%]	Waschen	Elution	[ <sup>18</sup> F]-FEtOTr eluiert [%]	PyTr im Eluat
1	I-CH (H <sup>+</sup> ) C18	20 ml H <sub>2</sub> O	100 % I-CH	20 ml H <sub>2</sub> O	Aceton	0	-
2	CM (Na <sup>+</sup> ) C18	20 ml H <sub>2</sub> O	15 % CM, 50 % C18,	20 ml H <sub>2</sub> O	MeCN für C18	24,2	ja
3	CM (H <sup>+</sup> ) C18	20 ml H <sub>2</sub> O	50 % CM, 40 % C18	20 ml H <sub>2</sub> O	MeCN beide	20,5	ja
4	HRP	20 ml H <sub>2</sub> O	40 % HRP	-	-	-	-
5	C18	20 ml H <sub>2</sub> O	44 % C18	-	-	-	-
6	Filter	20 ml H <sub>2</sub> O	18 % im Filter	20 ml H <sub>2</sub> O	MeCN	5,2	ja
7	I-CH (H <sup>+</sup> ) C18	10 ml Aceton/ 10 ml H <sub>2</sub> O	10 % I-CH, 0 % C18	-	-	-	-
8	CM (H <sup>+</sup> ) C18	10 ml Aceton/ 10 ml H <sub>2</sub> O	5 % CM, 0 % C18	-	-	-	-
9	Si60	10 ml Ether	19 % Si60	-	-	80,4	ja
10	Si60	15 ml Hexan	72 % Si60	10 ml Hexan	Diethylether	69,1	Wenig

Mit dem Kationentauscher I-CH (H<sup>+</sup>) konnte sämtliches Produkt auf der Matrix fixiert werden, aber eine Elution des Produktes war mit gängigen Methoden nicht möglich (1). Auch die schwach saure CM in Na<sup>+</sup> oder H<sup>+</sup>-Form (2+3) war für die Trennung nicht

### 3 Ergebnisse und Diskussion

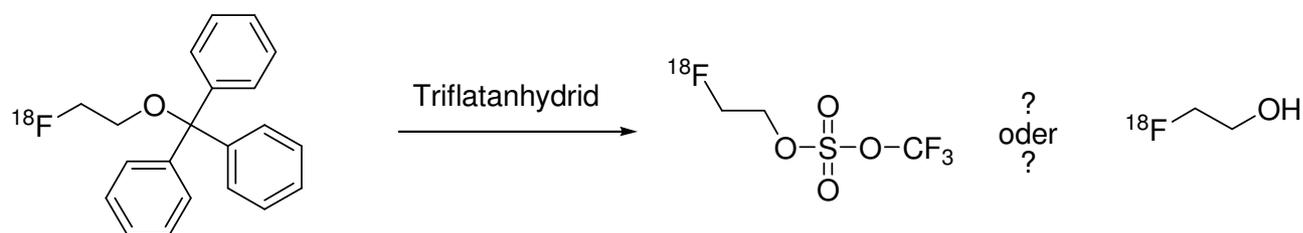
geeignet, da das 2-[<sup>18</sup>F]-PyTr nicht quantitativ fixiert werden konnte. Auch auf einer HRP oder C18 konnte das Produkt nicht fixiert oder durch Filtration abgetrennt werden (4-6). Durch Verdünnung der Reaktionslösung mit Aceton (7+8) wurde versucht, über Normal-Phase (Si60) das Produkt 2-[<sup>18</sup>F]-FEtOTr abzutrennen. Hier konnte das Produkt gut fixiert werden, aber es wurden immer noch höhere Mengen an PTr-Ion im Eluat gefunden.

Tabelle 3.22: Kartuschenkombination zur Abtrennung des 2-[<sup>18</sup>F]-FEtOTr von den anderen Reagenzien. Lösungsmittel: 0,1 M HCl (n = 3).

Kartuschen	Lösungsmittel	fixiertes [ <sup>18</sup> F]-FEtOTr [%]	Waschen	Elution	[ <sup>18</sup> F]-FEtOTr eluiert [%]	PyTr im Eluat
1	C18 20 ml 0,1 M HCl	100	1. 10 ml 0,1 M HCl 2. 20 ml 20% MeCN in 0,1 M HCl	10 ml Hexan	95	2-5 %
2	C18 20 ml 0,1 M HCl	100	1. 10 ml 0,1 M HCl 2. 20 ml 30% MeCN in 0,1 M HCl	10 ml Hexan	96	1-3 %
3	C18 20 ml 0,1 M HCl	100	1. 10 ml 0,1 M HCl 2. 20 ml 42% MeCN in 0,1 M HCl	10 ml Hexan	94	< 0,2 %
C18 (Rest)						
4	CM Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> Si60 Si60			10 ml Hexan 3 ml MeCN	95 %	nein
		67,2				
		26,1				

Deshalb wurde die große Menge an DMAP (180  $\mu\text{mol}$ ), die möglicherweise die Kartuschenkapazität überlastet, durch Zugabe von 0,1 M HCl zur Reaktionslösung protoniert und erst anschließende eine SPE durchgeführt (Tabelle 3.22, Trityl-Schutzgruppe in 0,1 M HCl stabil).

Durch das Ansäuern (0,1 M HCl) konnte fast 100 % der Produktaktivität auf einer C18 Matrix fixiert werden. Durch die Zugabe von HCl und die Protonierung des DMAP scheint es möglich, dass das DMAP als Kation die Säule passiert und so zusammen mit einem Großteil des PyTr-Ions abgetrennt werden kann. Durch einen zusätzlichen Waschschrift mit einem Acetonitril/Säure-Gemisches konnte nahezu sämtliches DMAP und PyTr-Ion von der C18 gewaschen werden (1+3). Das 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOTr wurde anschließend mit 10 ml Hexan über eine CM ( $\text{Na}^+$ , fängt restliches PyTr-Ion ab),  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (Trocknen) zum Lösungsmittelwechsel auf zwei Si60 Kartuschen überführt. Mit 3 ml MeCN war es möglich 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOTr von den Si60 Kartuschen wieder zu eluieren. Mit dem optimierten SPE-Verfahren (4) konnte das 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOTr mit 99 % radiochemischer Reinheit sowie frei von Precursor, DMAP und PyTr-Ion erhalten werden. Der Aktivitätsverlust durch die Kartuschen betrug etwa 10%-15%.

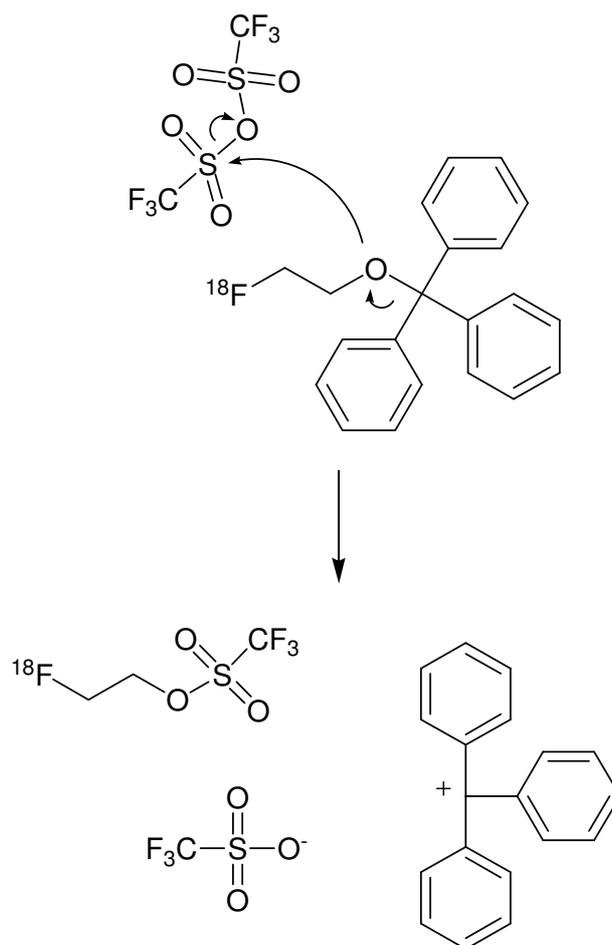
3.2.2.8.2 Aktivierung zum 2-[<sup>18</sup>F]-FluorethyltrifluormethansulfonatSchema 3.14: Entschützung von [<sup>18</sup>F]-FEtOTr mit TFMSA mit Angabe beider möglichen Produkte.

Die Abspaltung der Trityl-Schutzgruppe und die anschließende Aktivierung zu dem entsprechenden Triflat sollte idealerweise in einem Schritt mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFMSA) durchzuführen sein. In Tabelle 3.23 sind die Auswirkungen der Stoffmenge an TFMSA auf die Abspaltung der Schutzgruppe und Aktivierung angegeben.

Tabelle 3.23: Abhängigkeit der Bildung von 2-[<sup>18</sup>F]-FEtOTf von der Stoffmenge TFMSA. (100-200 µl Aliquot, Raumtemperatur, 10 min, n = 3)

TFMSA [µmol]	[ <sup>18</sup> F]-FEtOTf [%]
550	99
225	99
100	99
50	98
25	55

Wie erhofft, entstand ausschließlich das aktivierte (2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethyl)-trifluormethansulfonat (FEtOTf) und (fast) kein 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethanol. Durch diese gleichzeitige Entschützung und Aktivierung kann der Umweg über das zur Zersetzung neigende n.c.a. 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethanol vermieden werden. In einer konzertierten Reaktion, die nach dem Schema 2.14 ablaufen könnte, wird das 2-[<sup>18</sup>F]-FEtOH gar nicht erst als Zwischenprodukt gebildet (Schema 2.14).



Schema 3.15: Möglicher Mechanismus der Entschützung und Aktivierung von 2-[<sup>18</sup>F]-FEtOH.

Diese elegante Methode ermöglichte es, im Rahmen dieser Arbeit zum ersten Mal reines mit TFMSA aktiviertes 2-[<sup>18</sup>F]-FEtOTf zu erhalten.

### 3.2.2.8.3 Reinigung des 2- [<sup>18</sup>F]-Fluorethyltrifluormethansulfonat

Die Kombinationen von Festphasen-Kartuschen mit dem eine Abtrennung der freien Sulfonsäure und des nicht abreagierten Anhydrids untersucht wurde, wird in Tabelle 3.24 wiedergegeben. Diese beiden Verbindungen würden im folgenden Alkylierungsschritt zu unerwünschten Nebenprodukten mit der zu alkylierenden Substanz führen. Eine vollständige Abtrennung des Anhydrids sollte indirekt dadurch nachgewiesen werden, indem sich bei nachfolgender Umsetzung mit Anilin als Nebenprodukt kein Acylanilid bildet, welches sehr gut mittels UV-Detektion bei der HPLC-Analyse nachgewiesen werden kann.

Tabelle 3.24: Kartuschenabtrennung von TFMSA.

	<b>Kartusche</b>	<b>Lösungsmittel</b>	<b>Acylanilin</b>	<b>Bemerkung</b>
1	CM	MeCN	√	
2	IC-H	MeCN	√	
3	IC-OH	MeCN	√	
4	QMA	MeCN	√	
5	C18	H <sub>2</sub> O	√	Zersetzung des Produktes
6	HRP	H <sub>2</sub> O	√	Zersetzung des Produktes
7	Si60	Hexan	Spuren	
8	NH <sub>2</sub>	MeCN	Spuren	
9	Alu-N	MeCN	-	Aktivität nicht eluierbar
10	Alu-B	MeCN	-	Aktivität nicht eluierbar
11	Alu-A	MeCN	-	Aktivität nicht eluierbar
12	C18	0,1 M HCl	< 0,1 %	Bis 20 % Hydrolyse

Die Reaktionslösung wurde auf die jeweilige Kartusche gegeben, gewaschen und anschließend das Produkt mit 2-3 ml Acetonitril eluiert. Unter Verwendung der Ionenaustauscher (1-4) konnte keine Abtrennung des TFMSA aus der Reaktionslösung erreicht werden. Die reversed Phase Kartuschen C18 und HRP (5+6) ermöglichten ebenfalls keine quantitative Abtrennung des TFMSA. Nachteilig wirkte sich auch der Umstand aus, dass hier eine Zersetzung des 2-[<sup>18</sup>F]-FEtOTf aufgetreten ist. Die Verdünnung der Reaktionslösung mit Hexan und die Abtrennung über eine Si60 (7) und NH<sub>2</sub> (8) führten noch zu Spuren von TFMSA im Eluat. Im Fall der NH<sub>2</sub> senkt eine mögliche Alkylierung der Amin-Matrix die Ausbeute an 2-[<sup>18</sup>F]-FEtOTf herab. Auf der Alumina A (acide), B (basisch) und N (neutral) (9-11) konnte das Produkt in hohen Mengen aber leider nahezu irreversibel fixiert werden, so dass ein Einsatz nicht möglich ist.

Die bislang beste Möglichkeit TFMSA abzutrennen, ist eine Verdünnung mit 0,1 M HCl, in der TFMSA hydrolysiert wird, das weniger reaktive 2-FEtOTf jedoch weitestgehend geschont wird. Anschließend kann das 2-[<sup>18</sup>F]-FEtOTf auf einer C18 (12) fixiert werden und schließlich zum Trocknen mit 6 ml Diethylether (10 µl TFA) wieder von der C18 eluiert

und auf einer Si60 abgefangen werden. Von dort ist es möglich, 2-[<sup>18</sup>F]-FEtOTf mit einem Lösungsmittel der Wahl für die Folgereaktion zu eluieren. 2-[<sup>18</sup>F]-FEtOTf wird mit einer radiochemischen Reinheit von 95-98 % erhalten. Der Anteil von 2-[<sup>18</sup>F]-FEtOH betrug etwa 2-5 %. Der Verlust bei dieser Reinigung lag bei 5-10 %.

Durch Zugabe geringer Mengen an TFMSA und einer Spur Wasser war es möglich nahezu quantitativ das [<sup>18</sup>F]-FEtOTr in [<sup>18</sup>F]-FEtOH umzuwandeln. In diesem Fall war aber keine Zersetzung des [<sup>18</sup>F]-FEtOTr oder [<sup>18</sup>F]-FEtOH unter Bildung von freiem [<sup>18</sup>]-Fluorid zu beobachten. Diese im Vergleich zu den vorherigen Ergebnissen etwas überraschende Beobachtung lässt vermuten, dass dies durch die Entschützung in fast wasserfreiem Medium zu einer Stabilisierung des Fluoralkohols führt bzw. die Abspaltung des [<sup>18</sup>F]-Fluorids währenddessen unterbindet.

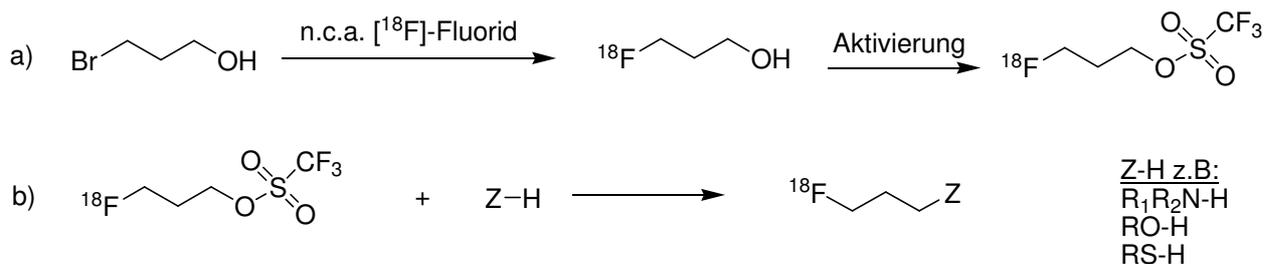
Mit dem (2-Bromethoxy)-methyltribenzen als Precursor für die nukleophile Substitution konnte gezeigt werden, dass eine effektive Synthese von 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethanol und 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethyltriflat möglich ist. Dieses neue <sup>18</sup>F-Fluoralkylierungsreagenz wurde im Vergleich mit 1-Brom-2-[<sup>18</sup>F]-fluorethan zur Alkylierung von Biomolekülen eingesetzt (siehe Kapitel 3.2.4 Seite 106f).

### 3.2.3 3-[<sup>18</sup>F]-Fluorpropanol

3-Fluorpropanol bzw. das durch das Radionuklid ersetzte 3-[<sup>18</sup>F]-Fluorpropanol ([<sup>18</sup>F]-FPrOH) wurde als Synthone zur <sup>18</sup>F-Fluorpropylierung ausgewählt, da es analog zum 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethanol ([<sup>18</sup>F]-FEtOH) (Kapitel 3.2.2) ebenfalls zur <sup>18</sup>F-Alkylierung von Radiopharmaka und biologisch aktiven Verbindungen genutzt werden kann. Ein Beispiel für die Reaktion von <sup>18</sup>F-Fluorethylierungs- bzw. <sup>18</sup>F-Fluorpropylierungsreagenzien ist die Umsetzung mit Dimethylaminoethanol zu [<sup>18</sup>F]-Fluorethylcholin bzw. [<sup>18</sup>F]-Fluorpropylcholin (Kapitel 3.2.4.4). Diese nur durch eine Methylengruppe verschiedene Tracer können sich zum Beispiel in der Lipophilie, in ihrer *in-vivo* Verteilung und in der Art und der Kinetik der Metabolite stark unterscheiden. Der potentielle Metabolit 3-Fluorpropanol (LD<sub>50</sub> (Maus)=46,5 mg/kg) ist zusätzlich wesentlich weniger toxisch als das 2-Fluorethanol (LD<sub>50</sub> (Maus)= 10mg/kg).<sup>144</sup>

Ziel dieser Untersuchung war daher gereinigtes [<sup>18</sup>F]-FPrOH zu erhalten, um anschließend durch Aktivierung mit Trifluormethansulfonsäure Anhydrid (TFMSA) ein potentes <sup>18</sup>F-Fluoralkylierungsreagenz zu erhalten. Auch hier ist im Folgeschritt die Abtrennung des TFMSA notwendig, um eine parallele Acylierung des zu <sup>18</sup>F-fluoralkylierenden Substrats zu vermeiden.

#### 3.2.3.1 3-Brompropanol als Precursor



Schema 3.16: a) Radioaktive Markierung von 3-Brompropanol zu 3-[<sup>18</sup>F]-FPrOH und anschließende Aktivierung, b) <sup>18</sup>F-Fluorpropylierung mit 3-[<sup>18</sup>F]-FPrOTf.

Durch die direkte <sup>18</sup>F-Fluorierung von 3-Brompropanol mit n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid soll über 3-[<sup>18</sup>F]-FPrOH das sehr reaktive 3-[<sup>18</sup>F]-FPrOTf erhalten werden. Über eine zweistufige Synthesestrategie wird zuerst eine leicht nukleophil zu <sup>18</sup>F-fluorierende prosthetische Gruppe gebildet, die dann an das Zielmolekül gekoppelt wird (Schema 3.16).

3.2.3.1.1 Optimierung der Synthese von 3- $^{18}\text{F}$ -Fluorpropanol

Die Optimierung der Synthese von 3- $^{18}\text{F}$ -Fluorpropanol aus BrPrOH hinsichtlich der Temperatur wird in Abbildung 3.19 dargestellt.

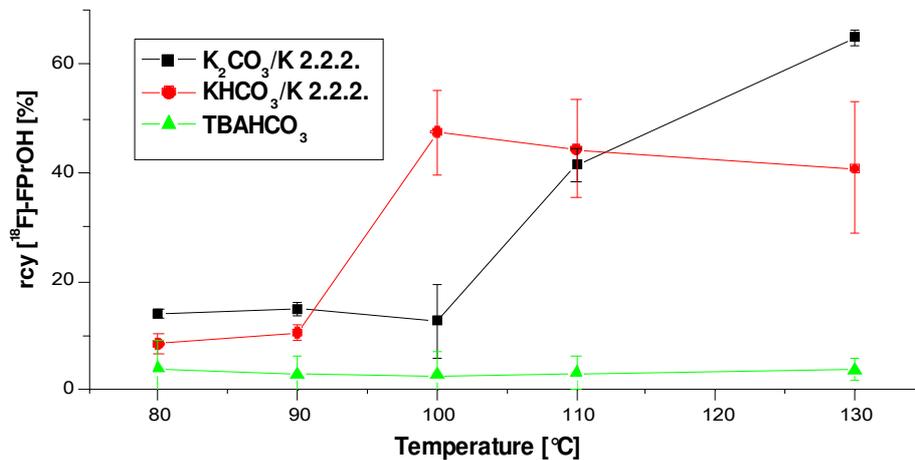


Abbildung 3.19: Abhängigkeit der rcy für  $^{18}\text{F}$ -FPrOH als Funktion der Temperatur mit verschiedenen Basen (10 min, 50  $\mu\text{mol}$  BrPrOH, 1 ml MeCN, 10-50 MBq n.c.a.  $^{18}\text{F}$ -Fluorid, 40  $\mu\text{mol}$  K 2.2.2., 38  $\mu\text{mol}$   $\text{KHCO}_3$  oder  $\text{TBAHCO}_3$ , 19  $\mu\text{mol}$   $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $n \geq 5$ ).

Die maximal erreichte Ausbeute mit  $\text{TBAHCO}_3$  liegt unter 5 %, höhere radiochemische Ausbeuten liefern aber die Systeme mit den Basen  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und  $\text{KHCO}_3$  und dem Kryptanden K 2.2.2.. Die bei 80 °C niedrigen Ausbeuten steigen steil mit höheren Reaktionstemperaturen an (130 °C, rcy 40 %  $\text{KHCO}_3$ -System; rcy 64 %  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -System).

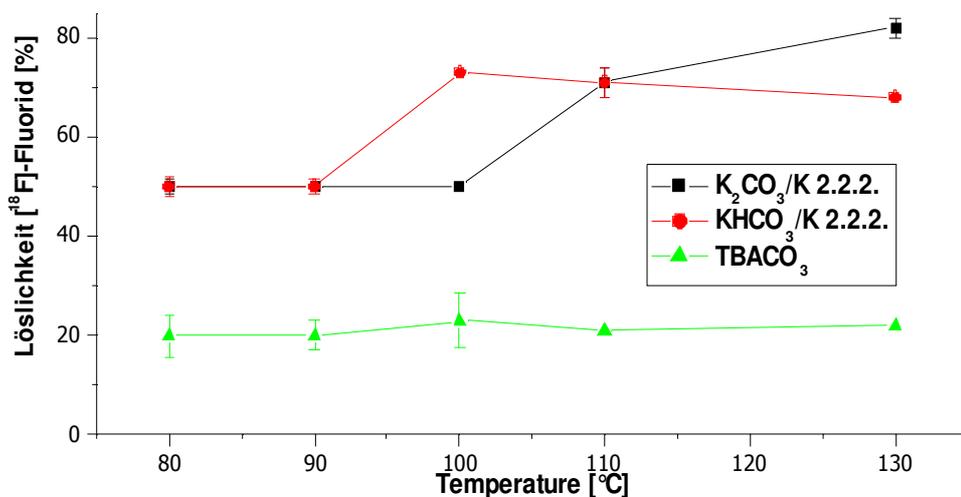


Abbildung 3.18: Abhängigkeit der Löslichkeit von  $^{18}\text{F}$ -Fluorid als Funktion der Temperatur mit verschiedenen Basen (10 min, 210  $\mu\text{mol}$  BrPrOH, 1 ml MeCN, 10-50 MBq n.c.a.  $^{18}\text{F}$ -Fluorid, 40  $\mu\text{mol}$  K 2.2.2., 38  $\mu\text{mol}$   $\text{KHCO}_3$  oder  $\text{TBAHCO}_3$ , 19  $\mu\text{mol}$   $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $n \geq 5$ ).

Die geringen radiochemischen Ausbeuten von unter 20 % bei 80-90 °C spiegeln sich auch in der Löslichkeit von [<sup>18</sup>F]-Fluorid wieder (< 50 % alle Basen, Abbildung 3.18). Die Steigerung der Löslichkeit bei höheren Temperaturen korreliert somit direkt mit einer höheren Ausbeute an 3-[<sup>18</sup>F]-Fluorpropanol.

Der Einfluss des Kryptofix 2.2.2./Kalium-Kation Quotienten (Tabelle 3.25) und der verschiedenen Konzentrationen des Precursors BrPrOH (Tabelle 3.26) auf die radiochemischen Ausbeuten wird im Folgenden wiedergegeben.

Tabelle 3.25: Einfluss von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zu K 2.2.2. Verhältnis auf die radiochemischen Ausbeuten von 3-[<sup>18</sup>F]-FPrOH. (MeCN, 15 min, T = 130 °C, 10-50 MBq n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid, n = 3)

K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [μmol]	K 2.2.2. [μmol]	Quotient	BrPrOH [μmol/ml]	rcy [ <sup>18</sup> F]-FPrOH [%]	Löslichkeit [ <sup>18</sup> F]-Fluorid [%]
19	40	0,9	210	79,2 ± 1,4	84,8 ± 5,4
22	40	1,1	210	86,4 ± 0,9	95,4 ± 3,7
25	40	1,25	210	71,5 ± 3,1	95,2 ± 4,8

Bei den üblichen <sup>18</sup>F-Fluorierungsreaktion liegt der Quotient von n(K<sup>+</sup>-Ionen) zu n(Kryptofix) bei 0,75-1, so dass keine freien Kalium-Ionen in Lösung vorliegen können. Bei der <sup>18</sup>F-Fluorierung von BrPrOH zu [<sup>18</sup>F]-FPrOH wird mit einem Quotienten von 1,1 bis 1,15 äquivalenten n(K-Kationen) zu n(K 2.2.2.) ein Überschuss an Kalium-Kationen toleriert und sogar erstaunlicherweise höhere radiochemische Ausbeuten an 3-[<sup>18</sup>F]-FPrOH erhalten, als mit einem Verhältnis von 0,9 mol%.<sup>67</sup> Es wird vermutet, dass in diesem System die funktionelle Alkoholgruppe durch die erhöhte Menge an Kaliumcarbonat möglicherweise von den Kalium-Kationen maskiert wird und dadurch die Markierung mit n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid unterstützt wird.

### 3 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 3.26: Einfluss der Konzentration von 3-Brompropanol auf die rcy von [<sup>18</sup>F]-FPrOH. (MeCN, 15 min, T = 130 °C, 10-50 MBq n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid, 22 μmol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 40 μmol K 2.2.2., n = 3)

BrPrOH [μmol/ml]	rcy [ <sup>18</sup> F]-FPrOH [%]	Löslichkeit [ <sup>18</sup> F]-Fluorid [%]
330	85,4 ± 1,5	92,8 ± 4,2
210	86,4 ± 2,9	95,4 ± 3,7
165	85,9 ± 2,1	92,4 ± 2,5
107	49,2 ± 5,4	91,5 ± 3,1

Die Optimierung der Stoffmenge an BrPrOH diene dazu, die Vorläuferkonzentration so niedrig wie möglich zu halten, so dass eine spätere Abtrennung erleichtert wird. Bei einer Konzentration von 100 μmol/ml von BrPrOH wurden fast 50 % der [<sup>18</sup>F]-Fluorid Aktivität umgesetzt und oberhalb einer Konzentrationsschwelle von 150-165 μmol/ml wird eine maximale Ausbeute von 86-89 % erreicht.

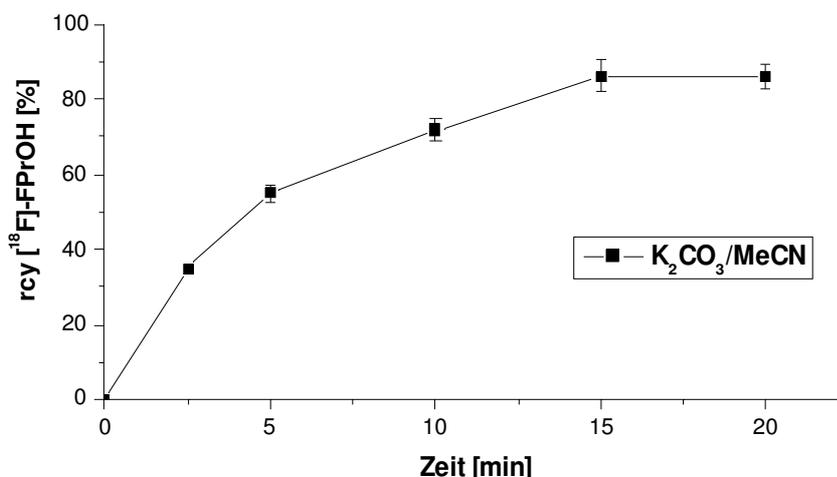


Abbildung 3.20: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von 3-[<sup>18</sup>F]-FPrOH als Funktion der Zeit (130 °C, 165 μmol BrPrOH, 1 ml MeCN, 10-50 MBq n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid, 40 μmol K 2.2.2., 22 μmol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, n ≥ 3).

Der zeitliche Verlauf in Abbildung 3.20 folgt dem Reaktionszeitgesetz pseudo-erster Ordnung ( $k = 2,1 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ ;  $P = 3,5 \cdot 10^{-4}$ ) und erreicht ein Plateau nach 15 min Reaktionszeit mit einer radiochemischen Ausbeute von 86-89 %.

Die eigentlich als störend bekannte funktionelle OH-Gruppe behindert in diesem Fall nicht die <sup>18</sup>F-Markierung. In Kapitel 3.2.2.2 wurde dieses Phänomen schon diskutiert.

### 3.2.3.1.2 Reinigung des [ $^{18}\text{F}$ ]-3-Fluor-1-propanol

Für den folgenden Alkylierungsschritt muss zunächst das 3- $^{18}\text{F}$ -FPrOH von allen anderen Ausgangsstoffen, insbesondere von 3-Brom-1-propanol, befreit werden, um unerwünschte nicht radioaktive Nebenprodukte bei der später folgenden  $^{18}\text{F}$ -Alkylierung zu vermeiden. Die Reinigung des 3- $^{18}\text{F}$ -FPrOH wurde auf zwei Wegen untersucht. Zum einen mittels Destillation des 3- $^{18}\text{F}$ -Fluorpropanols, bei dem der unterschiedliche Siedepunkte von 3-Brompropanol und 3-Fluorpropanol (62°C/ 5 mm Hg für 3-Brom-1-propanol (ca. 185°C) und bei 127,5°C für 3-Fluor-1-propanol)<sup>145</sup> ausgenutzt werden sollte und zum anderen eine Festphasen-Trennung mittels SPE.

Tabelle 3.27: Destillation von 3- $^{18}\text{F}$ -Fluorpropanol nach der  $^{18}\text{F}$ -Fluorarkierung von 3-Brompropanol. (He-Flow = 2 ml/min, n = 3)

Temperatur [°C]	Zeit [min]	BrPrOH im Destillat	Ausbeute <sub>Dest</sub> [%]
160	30	ja	96,2
150	30	ja	95,4
140	30	ja	93,2
130	30	ja	95,4
120	30	weniger	94,3
110	30	Spuren	89,2
90	30	nein	60,6
90/130	10/20	(nein)	≤95,5

In Tabelle 3.27 sind die verschiedenen Destillationsbedingungen dargestellt, die untersucht wurden. Bei der Kontrolle der Destillate wurde festgestellt, dass bei höheren Temperaturen BrPrOH im Destillat enthalten war und somit nur eine unspezifische Destillation stattgefunden hat. Je niedriger die Destillationstemperaturen gewählt wurde, desto weniger Brompropanol war im Destillat nachzuweisen, bei Temperaturen unter 120°C lässt aber auch die Destillationsausbeute merklich nach und fällt bei 90°C auf etwa 60 % 3- $^{18}\text{F}$ -Fluor-1-propanol ab. Um das „Mitreißen“ des Bromvorläufers durch das

MeCN zu verhindern, wurde aus der zu destillierende Rohlösung zuerst bei 90 °C das Acetonitril entfernt und anschließend bei 130 °C das 3-[<sup>18</sup>F]-FPrOH destilliert. Dies führte zu wesentlich besseren Ergebnissen, wobei hier nicht immer konstante Destillationsausbeuten erreicht wurden. Zudem konnte teilweise 3-Brom-1-propanol in Spuren noch nachgewiesen werden. Diese Methode war jedoch ein guter Kompromiss zwischen noch tolerablen BrPrOH Spuren und Destillationsausbeute von bis zu 95 %.

Die zweite Methode der Reinigung des 3-[<sup>18</sup>F]-FPrOH sollte über eine SPE-Trennung erfolgen. Versuche 3-[<sup>18</sup>F]-FPrOH auf einer HRP oder C18 zu fixieren waren aber nicht erfolgreich.

Wenn die Reaktionslösung mit Hexan verdünnt wird, kann das 3-[<sup>18</sup>F]-FPrOH auf drei hintereinander geschalteten Si60 annähernd quantitativ retardiert werden (Tabelle 3.28). Auf Grund der geringen Mischbarkeit von Hexan und MeCN wurde das Reaktionsgemisch zunächst in MeCN auf die Kartuschen gegeben und anschließend mit Hexan gewaschen.

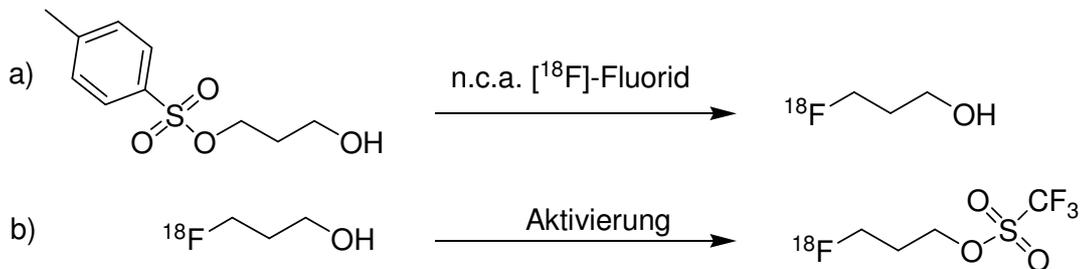
Tabelle 3.28: Reinigung von 3-[<sup>18</sup>F]-Fluorpropanol durch verschiedene Verdünnung und Lösungsmittel. Alle Kartuschen wurden zuerst mit 20 ml Hexan und dann wie unter „Abtrennung“ beschrieben gespült. Anschließend wurde das Produkt mit 3 ml MeCN eluiert (n ≥ 2).

	LM [ml]	Fixierung Si60	Abtrennung Vorläufer	[%] eluiert	BrPrOH in Eluat
A	10 Hexan	98,70 %	10 ml 35 % DCM in Hexan	85,2 %	4-8 %
B	20 Hexan	97,8 %	10 ml 35 % DCM in Hexan	84,5 %	4-8 %
C	1 MeCN	98,1 %	14 ml Hexan, 10 % Ether in Hexan	83,5 %	2-5 %

Durch Waschen mit DCM wurden bis zu 92-96 % des Vorläufers 3-Brompropanol abgetrennt (A+B). Auch nach Produktaufgabe in MeCN, waschen mit Hexan und 10 %iger Diethylether-Lösung in Hexan und Elution des [<sup>18</sup>F]-FPrOH mit 3 ml MeCN konnten immer noch 1-5 % BrPrOH im Eluat bei einem Verlust von 15 % [<sup>18</sup>F]-FPrOH nachgewiesen werden.

Obwohl 3- $^{18}\text{F}$ -Fluor-1-propanol mit guten radiochemischen Ausbeuten aus 3-Brom-1-propanol durch Umsetzung mit n.c.a.  $^{18}\text{F}$ -Fluorid synthetisiert werden konnte, ist die Synthese auf Grund der Schwierigkeiten bei beiden Reinigungsvarianten nicht einfach zu handhaben.

### 3.2.3.2 3-Hydroxypropyltosylat als Vorläufer



Schema 3.17: Radioaktive Markierung von 3-Hydroxypropyltosylat zu 3- $^{18}\text{F}$ -FPrOH (a) und Aktivierung zu 3- $^{18}\text{F}$ -FPrOTf (b).

Die Probleme bei der destillativen Trennung von BrPrOH und  $^{18}\text{F}$ -FPrOH sollten durch einen neuen Vorläufer, dem 3-Hydroxypropyltosylat (TosPrOH), gelöst werden (Schema 3.17). Mit diesem Vorläufer soll ein höherer Unterschied der Lipophilie und der Siedepunkte dazu führen, dass eine Reinigung sowohl über Destillation, als auch über eine SPE Trennung möglich ist.

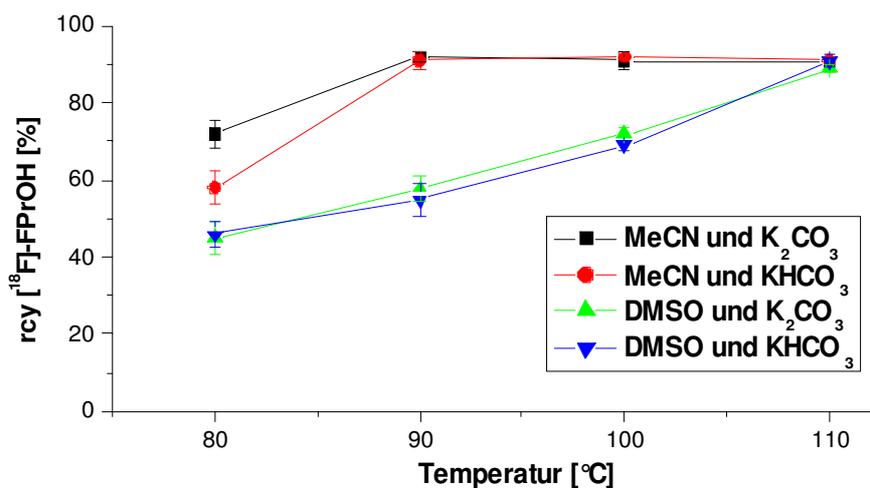


Abbildung 3.21: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von 3- $^{18}\text{F}$ -FPrOH als Funktion der Temperatur mit verschiedenen Basen (10 min, 210  $\mu\text{mol}$  TosPrOH, 1 ml MeCN/DMSO, 10-50 MBq n.c.a.  $^{18}\text{F}$ -Fluorid, 40  $\mu\text{mol}$  K 2.2.2., 38  $\mu\text{mol}$   $\text{KHCO}_3$ , 19  $\mu\text{mol}$   $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $n \geq 6$ ).

In Abbildung 3.21 wird die Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Temperatur dargestellt. Die Reaktion ist nicht von den verschiedenen Basen abhängig und erreicht in beiden Lösungsmitteln bei 110 °C sehr gute radiochemische Ausbeuten von > 90 %. Bei niedrigeren Temperaturen erreicht die Fluorierung in MeCN als Lösungsmittel eher den maximalen Wert von 92-93 % rcy, als in DMSO. Dies könnte möglicherweise in durch den niedrigeren Siedepunkt von Acetonitril im Vergleich zu DMSO bewirkt werden.

In Tabelle 3.29 wird die zeitliche Abhängigkeit für das KHCO<sub>3</sub>-System in Acetonitril und die Optimierung der Precursormenge wiedergegeben.

Tabelle 3.29: Zeitliche Abhängigkeit der n.c.a. <sup>18</sup>F-Fluorierung von TosPrOH und Optimierung der Vorläufer Menge. (90 °C, 1 ml MeCN, 10-50 MBq n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid, 40 μmol K 2.2.2., 19 μmol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, n ≥ 3, k = 4,2·10<sup>-3</sup>s<sup>-1</sup>; P = 0,0025).

HPT [μmol/ml]	Zeit [min]	[ <sup>18</sup> F]-FPOH [%]
150	5	75,4 ± 3,1
150	10	92,4 ± 1,2
150	15	92,0 ± 0,8
150	20	91,4 ± 1,2
100	10	92,3 ± 0,8
50	10	45,2 ± 5,1

Die radiochemischen Ausbeuten erreicht nach 10 Minuten ein Maximum von 92 %. Bei der Reduzierung der Precursormenge konnten bis 100 μmol/ml hohe radiochemische Ausbeuten erzielt werden und erst bei einer Konzentration von 50 μmol/ml nahmen die radiochemischen Ausbeuten deutlich ab.

### 3.2.3.2.1 Reinigung des 3-[<sup>18</sup>F]-Fluorpropan-1-ol

Die Destillation von 3-[<sup>18</sup>F]-Fluorpropan-1-ol sollte wie bei dem 3-Brompropanol Vorläufer zuerst bei niedrigen Temperaturen (90 °C Acetonitril entfernen) und anschließend bei 120 °C, um das Produkt zu destilliert, durchgeführt werden (siehe Kapitel 3.2.3.1.2). Durch die vorherige Abtrennung des Acetonitrils konnte eine nicht selektive Destillation verhindert werden. Verunreinigungen im Destillat konnten nicht nachgewiesen werden. Die Destillationsausbeute lag nach 25 min bei 95 % [<sup>18</sup>F]-FPrOH (Abbildung 3.22).

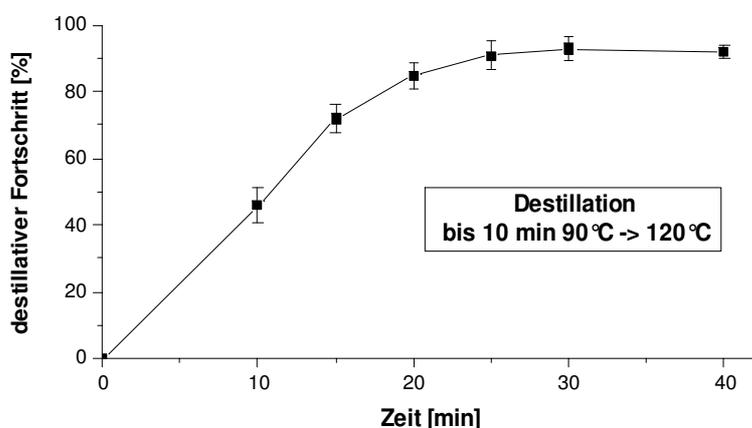


Abbildung 3.22: Destillationsverlauf von 3-[<sup>18</sup>F]-FPrOH (10 min 90 °C, danach 130 °C,  $n \geq 4$ , He Fluss  $\approx 40$  ml/min).

### 3.2.3.3 Aktivierung zum 3-[<sup>18</sup>F]-Fluorpropyl-1-trifluormethan-sulfonat



Schema 3.18: Aktivierung von 3-[<sup>18</sup>F]-Fluorpropanol mit TFMSA.

Das gereinigte 3-[<sup>18</sup>F]-Fluorpropanol wurde nach der Destillation mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid zum 3-[<sup>18</sup>F]-Fluorpropyl-1-trifluormethansulfonat (FPrOTf) umgesetzt. Der Nachweis des aktivierten 3-[<sup>18</sup>F]-FPrOTf erfolgte indirekt durch Umsetzung mit einem Überschuss Anilin und unter der Annahme, dass sich [<sup>18</sup>F]-FPrOTf quantitativ zu dem *N*-alkylierten *N*-(2-[<sup>18</sup>F]-Fluorpropyl)anilin umsetzen lässt.

Das überschüssige TFMSA aus der Reaktionslösung konnte analog zum 2-[<sup>18</sup>F]-FEtOTf (Kapitel 3.2.2.8.2) durch Kartuschen-Trennung (C18) entfernt werden. 90 % des Produktes wurde nach der Reinigung mit einer radiochemischen Reinheit von > 98 % erhalten.

Analog zum 2-[<sup>18</sup>F]-FEtOTf konnte ebenfalls mit 3-[<sup>18</sup>F]-FPrOTf ein Alkylierungsreagenz hergestellt werden, welches in verschiedenen <sup>18</sup>F-Alkylierungen eingesetzt werden kann. Die Anwendung dieser Alkylierungsreagenz soll unter anderem im folgenden Kapitel diskutiert werden.

### 3.2.4 Vergleich der [<sup>18</sup>F]-Fluoralkylierungsreagenzien

#### 3.2.4.1 <sup>18</sup>F-Markierung des muskarinische Acetylcholinrezeptor Liganden {6-[Dimethyl(3-(1,8-naphthalimido)propyl)-silyl]hexyl}-[3-(1,8-naphthalimido)-propyl]amin

Die **muskarinische Acetylcholinrezeptoren** (mAChR) zählen zu der Gruppe der G-Protein gekoppelten Rezeptoren, welche eine der größten Rezeptorfamilien ist, und 1951 zum ersten Mal beschrieben wurden.<sup>146</sup>

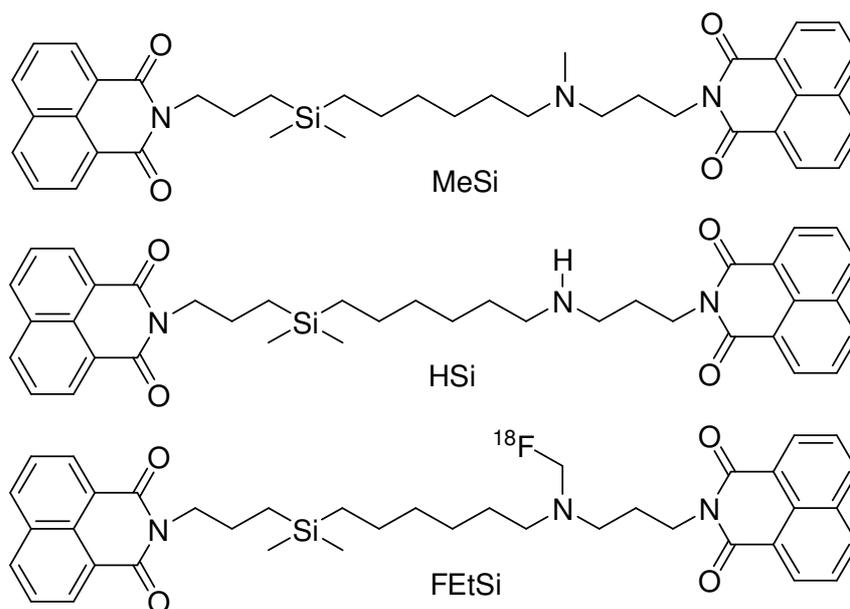
1980 wurden die mAChRs in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt, in die „M1-Rezeptoren mit hoher Affinität für Pirenzepin und M2-Rezeptoren mit geringerer oder keiner Affinität zu Pirenzepin“. <sup>147</sup> Bis heute sind die mAChRs insgesamt in fünf Subtypen unterteilt worden und werden mit M1-M5 beziffert. <sup>148,149</sup> Es handelt sich um ein einzelnes Glykoprotein mit sieben hydrophoben Transmembrandomänen, einem extrazellulären Aminoterminus mit verschiedenen Glykosylierungsstellen, einem intrazellulären Carboxyterminus und einer großen zytoplasmatischen Domäne zwischen dem fünften und sechsten Transmembransegment. <sup>150</sup> Eine andere Gemeinsamkeit ist die Affinität zu dem natürlichen Liganden Acetylcholin, der zugleich auch namensgebend für diese Rezeptorfamilie war. Bis heute konnte jedoch die Acetylcholin-Bindungsstelle nicht eindeutig identifiziert werden. <sup>151</sup> Die intrazelluläre G-Protein-Bindungsstelle wird zwischen der zweiten und dritten zytoplasmatischen Schleife vermutet. <sup>152</sup>

Die weite Verbreitung der Subtypen des mAChR's zeigt gleichzeitig auch den Einfluß, den die Subtypen auf die Regulation der verschiedenen Körperprozesse haben. Die mAChRs beeinflussen direkt oder indirekt die Herzrhythmus, die Kontraktion glatter Muskulatur, die Sekretion exokriner Drüsen und spielen eine wichtige Rolle im zentralen Nervensystem (ZNS) im Bereich der Schmerzwahrnehmung, Gedächtnisleistung und bei der Umsetzung von Bewegungsbefehlen. <sup>153,154</sup>

Jeder Rezeptor-Subtyp interagiert mit verschiedenen G-Proteinen, welche direkt oder über einen sekundären Botenstoff unter anderem die Aktivität von Ionenkanälen modulieren können. Auf Grund dieser Eigenschaften sind die mAChR's ein interessantes Zielmolekül für Radiotracer und Radiopharmaka.

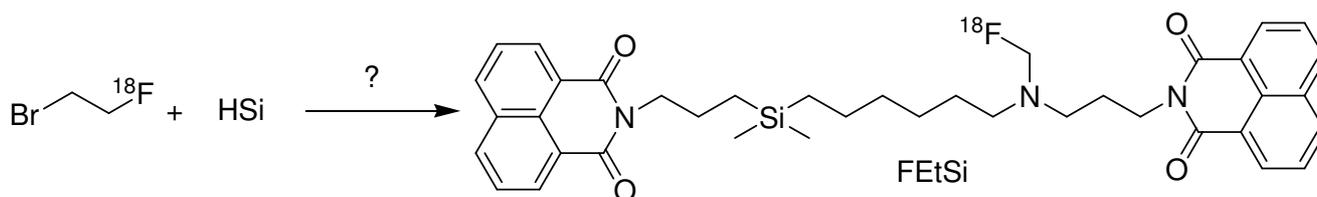
### 3.2.4.1.1 {6-[Dimethyl(3-(1,8-naphthalimido)propyl)-silyl]hexyl}(2-[<sup>18</sup>F]-fluorethyl)[3-(1,8-naphthalimido)propyl]amin

Von Tacke et al.<sup>155</sup> wurde für die Silizium enthaltene Verbindung {6-[Dimethyl(3-(1,8-naphthalimido)propyl)silyl]hexyl}(methyl)[3-(1,8-naphthalimido)-propyl]amin (MeSi) *in vitro* eine hohe Affinität zur allosterischen Bindungsstelle des muskarinischen Acetylcholinrezeptors (mAChR) des Subtyps M2 festgestellt. Eine analoge Verbindung sollte mit n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid markiert werden und hinsichtlich ihrer Eigenschaften als potentieller *in vivo* Tracer untersucht werden. Die Zielverbindung {6-[Dimethyl(3-(1,8-naphthalimido)-propyl)silyl]hexyl}(2-[<sup>18</sup>F]-fluorethyl)[3-(1,8-naphthalimido)-propyl]amin ([<sup>18</sup>F]-FEtSi) wurde ausgewählt, da auf Grund der geringen Veränderung im Molekül (Austausch von Me ↔ EtF) auch nur eine geringe Veränderung im *in vivo* Verhalten (Affinität, Verfügbarkeit etc.) zur methylierten Stammverbindung MeSi erwartet wurde (Schema 3.19).



Schema 3.19: Strukturformeln von {6-[Dimethyl(3-(1,8-naphthalimido)propyl)silyl]hexyl}(methyl)[3-(1,8-naphthalimido)-propyl]amin (MeSi), {6-[Dimethyl(3-(1,8-naphthalimido)propyl)silyl]hexyl}-[3-(1,8-naphthalimido)-propyl]amin (HSi), {6-[Dimethyl(3-(1,8-naphthalimido)propyl)silyl]hexyl}(2-[<sup>18</sup>F]-fluorethyl)[3-(1,8-naphthalimido)propyl]amin (FEtSi).

Daher wurde die  $^{18}\text{F}$ -Fluoralkylierung von {6-[Dimethyl(3-(1,8-naphthalimido)propyl)silyl]hexyl}[3-(1,8-naphthalimido)propyl]amin (HSi) untersucht und anschließend die Verteilung des Radioligandens *in vivo* in CD-1 Mäusen untersucht. Die desmethylierte Vorläuferverbindung HSi und die stabile Standardverbindung FEtSi wurden von Tacke et al. in Würzburg hergestellt und für die radioaktive Markierung mit n.c.a.  $^{18}\text{F}$ -Fluorid zur Verfügung gestellt.



Schema 3.20: Angestrebte  $^{18}\text{F}$ -Fluorethylierung von HSi mit  $^{18}\text{F}$ -FEtBr zu  $^{18}\text{F}$ -FEtSi.

Die  $^{18}\text{F}$ -Fluorethylierung des HSi erfolgte mit 1-Brom-2- $^{18}\text{F}$ -fluorethan (Schema 1.21), welches via 2-Bromethylnosylat (siehe Kapitel 3.2.1) hergestellt wurde.

#### 3.2.4.1.2 $^{18}\text{F}$ -Fluoralkylierung von HSi mittels 1-Brom-2- $^{18}\text{F}$ -fluorethan.

Die Optimierung der Reaktionsausbeute wurde hinsichtlich der Precursorkonzentration, Hilfsbasenkonzentration an 1,2,2,5,5-Pentamethylpiperidin (PMP), des geeigneten Lösungsmittels, sowie Temperatur und Zeit durchgeführt (Tabelle 3.30).

Auf Grund der guten Löslichkeit des Precursors in DMSO wurden bei der Markierung in diesem Medium die höchsten radiochemischen Ausbeuten erreicht. In MeCN konnten selbst geringe Mengen von 4 mg/500 $\mu\text{l}$  nicht gelöst werden. Durch höhere Temperaturen und längere Reaktionszeiten konnte die Ausbeute in DMSO maximiert werden und so eine radiochemische Ausbeute von 14 % bezogen auf die prosthetische Gruppe  $^{18}\text{F}$ -FEtBr (5  $\mu\text{mol}$  HSi) erzielt werden. Eine deutliche Erhöhung der Ausbeuten bringt die Anhebung der Precursor Menge von 5 auf 15  $\mu\text{mol}$ , so dass die Reaktion in DMSO bei 140 $^{\circ}\text{C}$  nach 50 min und 15  $\mu\text{mol}$  an Precursor eine akzeptable radiochemische Ausbeute von 31 % lieferte.

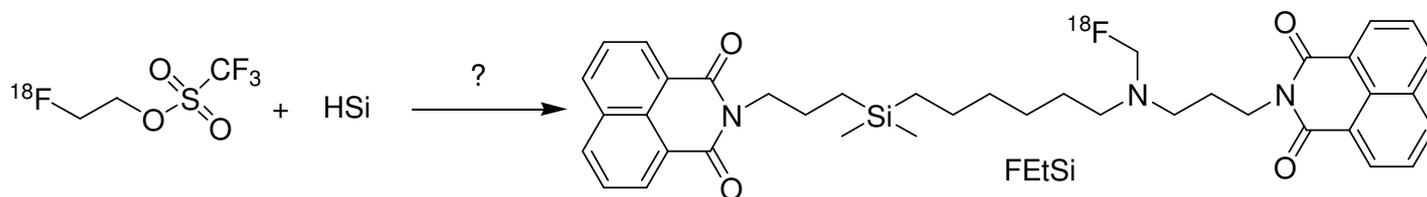
### 3 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 3.30: Abhängigkeit der Syntheseausbeute an [<sup>18</sup>F]-FEtSi von der Precursorkonzentration, Menge an PMP, Temperatur, Zeit und Lösungsmittel (500 µl). (10-50 MBq n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid, Ausbeute bezogen auf [<sup>18</sup>F]-FEtBr Aktivität, n = 3).

HSi [µmol]	PMP [µl]	Temperatur [°C]	Zeit [min]	Lösungsmittel	rcy [%]
5,5	15	140	60	MeCN	1
5	10	140	30	DMSO	3
5	20	140	40	DMSO	18
5	15	140	35	DMSO	3,4
4,5	30	140	35	DMSO	2
5	20	140	90	DMSO	14
5	15	140	50	DMSO	10
15	30	140	50	DMSO	31

#### 3.2.4.2 <sup>18</sup>F-Fluoralkylierung von HSi mittels [<sup>18</sup>F]-Fluorethyltriflat

Die Alkylierung von HSi mittels 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethyltriflat (Schema 3.21) lieferte eine Ausbeute von 65-80 % bezogen auf das eingesetzte [<sup>18</sup>F]-FEtOTf. Mit dieser prosthetischen Gruppe reichten schon 15 µmol/ml HSi in DMSO, um bei 100 °C in 10 min diese Ausbeute zu erhalten.



Schema 3.21: [<sup>18</sup>F]-Alkylierung von HSi mit [<sup>18</sup>F]-FEtOH.

Dies liegt deutlich über den bisher erreichten 31 % mit dem 1-Brom-2-[ $^{18}\text{F}$ ]-fluorethan (Kapitel 3.2.4.1.1) und ermöglicht zusätzlich eine schnellere Alkylierung (10 min anstelle von 50 min) bei niedrigeren Temperaturen (100 °C vs. 140 °C) (vgl. siehe Tabelle 3.31).

Tabelle 3.31: Vergleich der  $^{18}\text{F}$ -Fluorethylierung zu [ $^{18}\text{F}$ ]-FETsI mit den beiden  $^{18}\text{F}$ -Fluorethylierungsreagenzien 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorethyltriflat und 1-Brom-2-[ $^{18}\text{F}$ ]-fluorethan (n = 3).

Alkylierungsreagenz	Zeit [min]	Temperatur [°C]	rcy [%]
[ $^{18}\text{F}$ ]-FETOTf	10	100	65-80
[ $^{18}\text{F}$ ]-FETBr	50	140	~31

Diese höhere Ausbeute zeigt deutlich, dass das [ $^{18}\text{F}$ ]-FETOTf ein potentes Alkylierungsmittel ist und bei Alkylierungen alternativ eingesetzt werden kann, wenn diese mit [ $^{18}\text{F}$ ]-FETBr nicht zufriedenstellend durchgeführt werden kann.

#### 3.2.4.2.1 Biodistribution von {6-[Dimethyl(3-(1,8-naphthalimido)propyl)-silyl]hexyl}(2-[ $^{18}\text{F}$ ]-fluorethyl)[3-(1,8-naphthalimido)propyl]amin in CD1 Mäusen

In Abbildung 3.23 wird die Organverteilung des Tracers [ $^{18}\text{F}$ ]-FETsI in CD-1 Mäusen wiedergegeben. Ein signifikanter Unterschied zwischen der relativen Aufnahme des Radiotracers in den untersuchten Organen bei 15 und 60 min konnte nicht nachgewiesen werden.

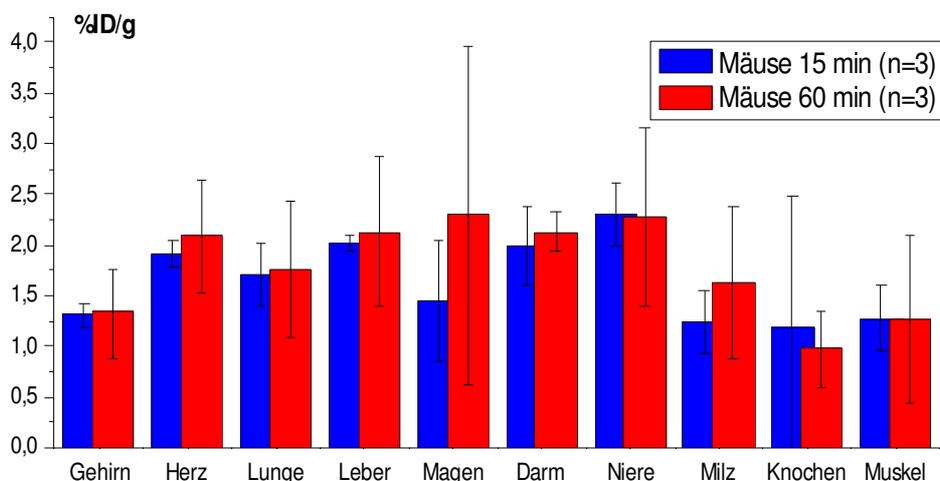


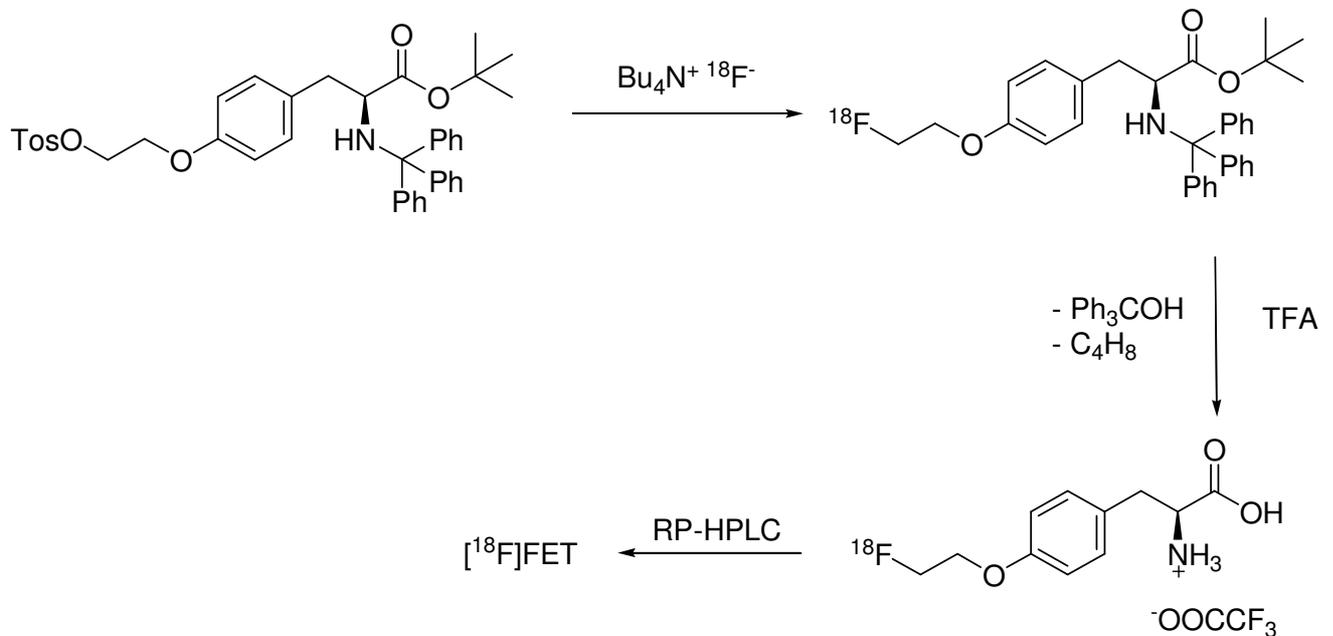
Abbildung 3.23: Verteilung von [ $^{18}\text{F}$ ]-FETsI in CD-1 Mäusen. Mittelwerte der Organverteilung als % injected dose/g im Gewebe für 15 und 60 min nach Injektion (n jeweils 3).

Die Aufnahme an Aktivität in den jeweiligen Gewebearten ist für einen potentiellen mAChR-Liganden niedrig. Besonders auffällig ist, dass die Aufnahme im Hirn des Radioligandens konstant und relativ niedrig ist. Typische Aufnahmen im Hirn für „gute“ Rezeptorliganden liegen bei über 3,5 % ID/g.<sup>156</sup> Auch die restlichen Organe weisen, mit Ausnahme der Knochen, einen niedrigen Aufnahmewert zwischen 1,25-2,5 % ID/g auf. Zusätzlich weist keines der Ausscheidungsorgane nach 60 Minuten einen erhöhten Wert an Radioaktivität auf, wobei dieser bei schnell ausgeschiedenen Substanzen bis zu 80 % ID/g betragen kann.<sup>157</sup> Insgesamt wurde bei den Mäusen, die nach 15 min getötet wurden, 20 % der Gesamtaktivität in den untersuchten Organen und bei den 60 min Mäusen etwa 25 % wiedergefunden. Auf Grund der niedrigen Wiederfindung in den Organen wurde die Aktivität im Blut gemessen, wobei 7-20 % ID/g (n=3) gefunden wurden. Dieser hohe Wert im Blut und die gleichzeitige nicht vorhandene Anreicherung der Aktivität in den Organen lassen auf folgendes schließen:

Die sehr lipophile Substanz {6-[Dimethyl(3-(1,8-naphthalimido)propyl)-silyl]hexyl}(2-[<sup>18</sup>F]-fluorethyl)[3-(1,8-naphthalimido)propyl]amin bindet zum großen Teil an Plasmaproteine im Blut und steht deshalb nicht mehr im Blutpool für die weitere Bioverteilung zu Verfügung. Der nicht an Plasmaproteinen gebunden Tracer wird von allen Zellen (= Organe) gleichmäßig durch Diffusion, ebenfalls auf Grund der hohen Lipophilie, aufgenommen und verteilt sich statistisch im Körper der Maus. Aus diesem Grund ist sowohl zwischen den beiden Zeitpunkten kein Unterschied an Aktivitätsmenge in den einzelnen Organen zu erkennen, als auch keine Ausscheidung mit oder ohne Metabolismus in nennenswertem Ausmaße zu beobachten.

### 3.2.4.3 Herstellung von *O*-(2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethyl)-L-tyrosin ([<sup>18</sup>F]-FET)

*O*-(2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethyl)-L-tyrosin ([<sup>18</sup>F]-FET) ist ein Tracer, der sich von der Aminosäure Tyrosin ableitet. Da der Aminosäurestoffwechsel in niedrig-malignen Prozessen um ein Mehrfaches höher sein kann als in benignem Gewebe, wird dies in der Nuklearmedizin diagnostisch ausgenutzt. [<sup>18</sup>F]-FET ermöglicht gegenüber dem Glucoseanalogon [<sup>18</sup>F]-FDG eine kontrastreichere Darstellung von niedrig malignen Prozessen.<sup>158</sup> In klinische Studien konnte gezeigt werden, dass durch PET Untersuchungen mit [<sup>18</sup>F]-FET (FET-PET) eine sehr genaue Abgrenzung einiger Tumore erreicht (z.B. Glioblastome und Neuroblastome), Rezidive erkannt und der Unterschied von Tumorgewebe im Gehirn zu neoplastischen Läsionen dargestellt werden können.<sup>157,159</sup> [<sup>18</sup>F]-FET wurde mit dem „Goldstandard“ unter den Aminosäure PET-Tracern, dem L-([<sup>11</sup>C]-Methyl)methionin (MET), verglichen und erreicht sowohl eine nahezu gleich hohe Aufnahme in Tumorzellen, als auch ein ähnliches Verhältnis der Traceraufnahme im Gehirntumor zu normalem Gehirngewebe.<sup>150</sup> Eine [<sup>18</sup>F]-FET-PET Untersuchung kann kombiniert mit CT oder MRT z.B. eine Operationplanung unterstützen oder eine spätere Strahlentherapie genauer eingrenzen. Durch den Wechsel vom kurzlebigen [<sup>11</sup>C]-MET zum [<sup>18</sup>F]-FET steht außerdem ausreichend Zeit für eine Verteilung des [<sup>18</sup>F]-FET zu umliegenden PET-Zentren zur Verfügung.



Schema 3.22: Synthese von [<sup>18</sup>F]-FET nach Hamacher et al. (80 min, rcy 55-60 %).

Neben der Darstellung von [ $^{18}\text{F}$ ]-FET mittels Fluorethylierung wurde von Hamacher et al. kürzlich ein alternativer Weg beschrieben, der von einem neuen Vorläufer *O*-(2-Tosyloxyethyl)-*N*-trityl-tyrosin ausgeht (Schema 3.22).<sup>160</sup> Dieser Precursor wird zunächst mit n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid umgesetzt und im folgenden Schritt die Schutzgruppen abgespalten. Nach Reinigung des Produktes mittels RP-HPLC wird ein zu 98 % radiochemisch reines [ $^{18}\text{F}$ ]-FET erhalten.

*O*-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorethyl)tyrosin diene in dieser Arbeit als Modellverbindung, um die neu entwickelte Synthese von 1-Brom-[ $^{18}\text{F}$ ]-2-fluorethan ([ $^{18}\text{F}$ ]-FEtBr) und [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorethyltriflat ([ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOTf) mit der bekannten Synthese eines etablierten Radiopharmakons vergleichen zu können. Zusätzlich sollte neben möglichst höheren radiochemischen Ausbeuten ein Weg gefunden werden, die Synthese von [ $^{18}\text{F}$ ]-FET ohne HPLC-Reinigung durchzuführen, da dies für eine Automatisierung dieses Prozesses eine große Erleichterung bedeutet und zusätzlich Zeit spart.

#### 3.2.4.3.1 **Optimierung der Synthese von *O*-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorethyl)tyrosin über 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-Fluor-1-bromethan**

Für die Alkylierung des Di-Natrium-Salzes des Tyrosins ( $\text{Na}_2\text{Tyr}$ ), wurde die Auswirkung von verschiedenen Lösungsmitteln, Temperaturen, Reaktionszeiten und Konzentration von  $\text{Na}_2\text{Tyr}$  auf die radiochemische Ausbeute untersucht. Da während der Synthese prinzipiell eine *O*-Alkylierung, als auch eine *N*-Alkylierung auftreten kann, muss zusätzlich untersucht werden, bei welchen Reaktionsbedingungen eine nahezu ausschließliche *O*-Alkylierung erreicht wird.

Die Versuche der *O*-Alkylierung mittels [ $^{18}\text{F}$ ]-FEtBr wurden zunächst in Methanol, Ethanol und MeCN als Lösungsmittel durchgeführt. Die Löslichkeit des Precursors  $\text{Na}_2\text{Tyr}$  war jedoch so gering, dass nur ein geringer Umsatz zu [ $^{18}\text{F}$ ]-FET (1-5 %) erreicht werden konnte. Mit DMSO als Lösungsmittel konnten auf Grund der deutlich besseren Löslichkeit des Precursors wesentlich höhere Ausbeuten des [ $^{18}\text{F}$ ]-FET erreicht werden.

### 3 Ergebnisse und Diskussion

Abbildung 3.24 zeigt die Kinetiken der radiochemischen Ausbeute der Reaktion von  $[^{18}\text{F}]\text{-FETBr}$  mit  $\text{Na}_2\text{Tyr}$ . Durch längere Reaktionszeiten ( $> 15$  min) und Reaktionstemperaturen von über  $90^\circ\text{C}$  konnten deutlich höhere radiochemische Ausbeuten an  $[^{18}\text{F}]\text{-FET}$  erhalten werden, bis zu 87 % bei  $100^\circ\text{C}$  in 15min.

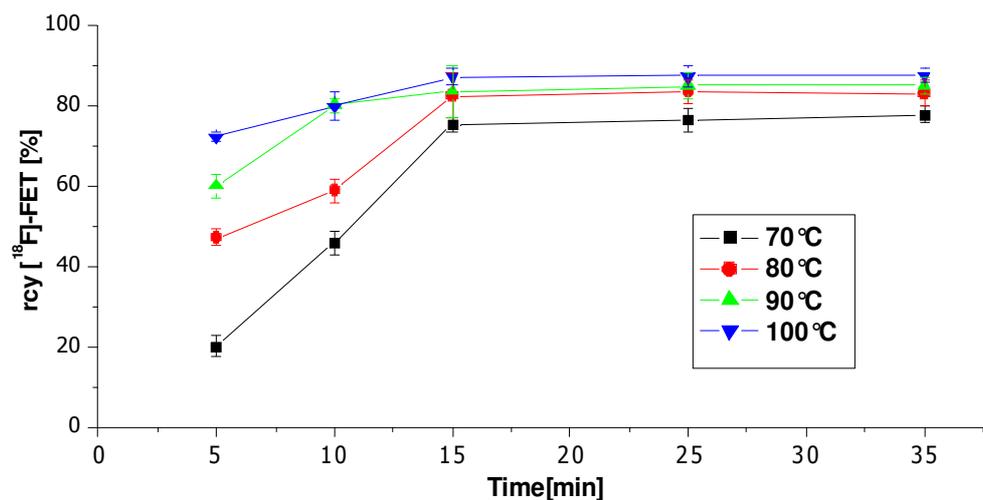


Abbildung 3.24: Abhängigkeit der rcy von  $[^{18}\text{F}]\text{-FET}$  als Funktion der Zeit zu verschiedenen Temperaturen (8 mmol/ml  $\text{Na}_2\text{Tyr}$ , DMSO,  $n \geq 7$ ).

Die Auswirkung der Tyrosin-Konzentration auf die Ausbeute der Reaktion wird in Tabelle 3.32 dargestellt.

Tabelle 3.32: Abhängigkeit der rcy von  $[^{18}\text{F}]\text{-FET}$  von der Stoffmenge des  $\text{Na}_2\text{Tyr}$  (1 ml DMSO,  $100^\circ\text{C}$ , 15 min,  $40 \mu\text{mol}$  K 2.2.2.,  $19 \mu\text{mol}$   $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $n = 4$ ).

$n(\text{Na}_2\text{Tyr})$ [ $\mu\text{mol}/\text{ml}$ ]	$[^{18}\text{F}]\text{-FET}$ [%]	Nebenprodukt[%]
13,5	$31 \pm 3,2$	$2,1 \pm 0,5$
20	$79 \pm 1,2$	$5,0 \pm 0,4$
48	$91 \pm 1,8$	$6,1 \pm 0,7$
83	$92 \pm 1,1$	$4,8 \pm 0,3$

Erwartungsgemäß ist ein Anstieg der Ausbeuten von [ $^{18}\text{F}$ ]-FET mit höheren Stoffmengen an Tyrosin-Salz zu erkennen. Bei 13,5  $\mu\text{mol/ml}$  Tyrosin wird etwa 30 % Produkt gebildet und verdoppelt sich bei einer Stoffmenge von 20  $\mu\text{mol/ml}$ . Bei Konzentrationen über 48  $\mu\text{mol/ml}$  wird das Maximum von 91 % radiochemische Ausbeute bezogen auf eingesetztes [ $^{18}\text{F}$ ]-FETBr erreicht. Das entstandene Nebenprodukt, möglicherweise das *N*-alkylierte Tyrosin liegt relativ zum Produkt in Mengen von etwa 5 % vor. Dies könnte eventuell durch eine bessere Trocknung des Fluorethylbromids auf der HRP und höhere Reaktionstemperaturen verbessert werden.

Auf Grund der Herstellung des  $\text{Na}_2\text{Tyr}$  durch Zugabe von  $\text{NaOH}$  zu dem *L*-Tyrosin wurde im Folgenden die Auswirkung eines Basen-Überschusses, bzw. Basen-Unterschusses auf die Reaktion untersucht. Dazu wurde das Tyrosin mit jeweils drei, zwei sowie nur mit 1,5 äquivalenten Base umgesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.33 wiedergegeben.

Tabelle 3.33: Ausbeuten von [ $^{18}\text{F}$ ]-FET in Abhängigkeit zur Basenmenge ( $\text{NaOH}$ ) im  $\text{Na}_2\text{Tyr}$ . (8 mmol/ml  $\text{Na}_2\text{Tyr}$ , 15 min, 1 ml DMSO, 40  $\mu\text{mol}$  K 2.2.2., 19  $\mu\text{mol}$   $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $n = 3$ ).

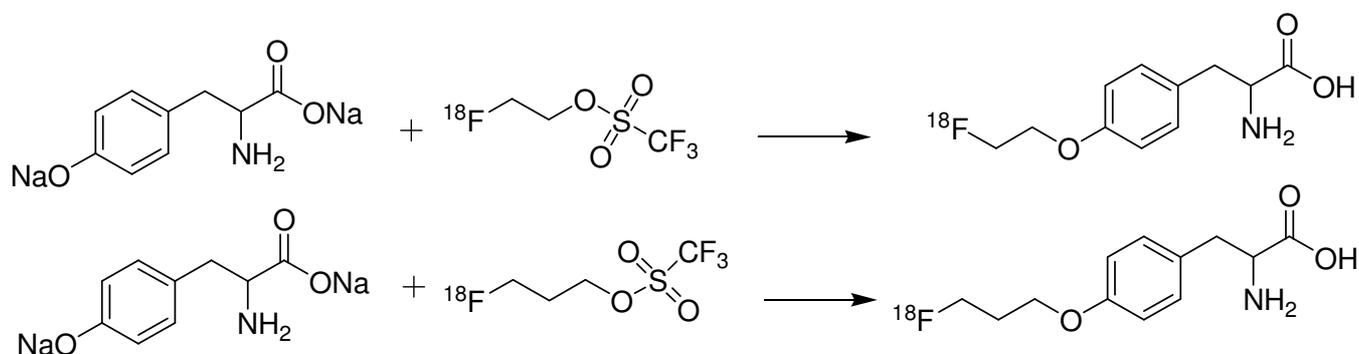
Temperatur [ $^{\circ}\text{C}$ ]	Basenäquivalente	rcy [ $^{18}\text{F}$ ]-FET [%]	Nebenprodukt [%]
90	1,5	73,9	6,7
90	2	80,2	5,8
90	3	8,2	0
100	1,5	70,8	6,5
100	2	91	6,1
100	3	7,5	0

Ein Unterschuss an Base führt erwartungsgemäß zu niedrigeren Ausbeuten an [ $^{18}\text{F}$ ]-FET. Die erreichten Ausbeuten liegen etwa 10-15 % unterhalb der Ausbeuten, die in einem Basen-Tyrosin Verhältnis von 2:1 erreicht werden. Da der  $\text{pK}_\text{S}$ -Wert der Säurefunktion ( $\text{pK}_\text{S} = 2,2$ ) deutlich unter dem  $\text{pK}_\text{S}$ -Wert der phenolischen OH-Gruppe ( $\text{pK}_\text{S} = 10,2$ ) liegt, wird beim Basenunterschuss die Säurefunktion zu 100 % deprotoniert,

die phenolische OH-Protonen durch die restlichen 0,5 Äquivalente Base jedoch nur noch zu 50 %. Liegt ein Überschuss an Hydroxid-Anionen in der Reaktionslösung vor, wird die Reaktion vermutlich durch Hydrolyse des [ $^{18}\text{F}$ ]-FEB gestört und verringert die Umsetzung zu [ $^{18}\text{F}$ ]-FET.

### 3.2.4.3.2 Herstellung von [ $^{18}\text{F}$ ]-O-(2-Fluoralkyl)tyrosin mit [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorethyltriflat bzw. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorpropyltriflat

Die beiden  $^{18}\text{F}$ -Fluoralkylierungsreagenzien wurden analog zum [ $^{18}\text{F}$ ]-FETBr mit dem  $\text{Na}_2\text{Tyr}$  umgesetzt (Schema 3.23).



Schema 3.23: [ $^{18}\text{F}$ ]-Alkylierung von  $\text{Na}_2\text{Tyr}$  mit [ $^{18}\text{F}$ ]-FETOTf und [ $^{18}\text{F}$ ]-FPrOTf.

Die [ $^{18}\text{F}$ ]-Alkylierung des  $\text{Na}_2\text{Tyr}$  verlief in beiden Fällen nahezu quantitativ unter Bildung des jeweiligen Alkyl-Derivat des Tyrosins und ist in Tabelle 3.34 dargestellt.

95-98 % des [ $^{18}\text{F}$ ]-FETOTf konnte zu [ $^{18}\text{F}$ ]-FET umgesetzt werden, das im Vergleich zu [ $^{18}\text{F}$ ]-FETBr, mit dem maximal 92 % zum [ $^{18}\text{F}$ ]-FET umgesetzt werden konnte, gleichwertig ist. Auf Grund der aufwendigeren Synthese ist das [ $^{18}\text{F}$ ]-FETBr in diesem Fall dem [ $^{18}\text{F}$ ]-FETOTf vorzuziehen. Erste weiterführende Versuche zur Markierung von Tyrosin mit [ $^{18}\text{F}$ ]-FETOTf lassen vermuten, dass das bisher auftretende Nebenprodukt deutlich verringert werden kann und in einigen Fällen nicht mehr nachzuweisen war. Zusätzlich ist zu erkennen, dass durch die deutlich geringere Reaktionstemperatur eine [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluoralkylierung unter wesentlich milderem Bedingungen und schneller möglich ist.

### 3 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 3.34: [<sup>18</sup>F]-Fluoralkylierung von Na<sub>2</sub>Tyr mit [<sup>18</sup>F]-FEtOTf und [<sup>18</sup>F]-FPrOTf. (10 min, RT, MeCN, n = 2)

<b>[<sup>18</sup>F]-Alkyltriflat</b>	<b>Na<sub>2</sub>Tyr [μmol]</b>	<b>[<sup>18</sup>F]-F(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>T [%]</b>	<b>[<sup>18</sup>F]-FAlkyIOH [%]</b>
[ <sup>18</sup> F]-FEtOTf	50	95-98	2-5 %
[ <sup>18</sup> F]-FEtOTf	30	95-98	2-5 %
[ <sup>18</sup> F]-FEtOTf	10	95-98	2-5 %
[ <sup>18</sup> F]-FEtOTf	5	69	2-5 %
[ <sup>18</sup> F]-FPrOTf	50	95-98	2-5 %
[ <sup>18</sup> F]-FPrOTf	30	95-98	2-5 %
[ <sup>18</sup> F]-FPrOTf	10	95-98	2-5 %
[ <sup>18</sup> F]-FPrOTf	5	68	2-5 %

Auch *O*-(3-[<sup>18</sup>F]-Fluorpropyl)tyrosin konnte mit einer radiochemischen Ausbeute von 90-95 % erhalten werden. Auch als Propyl-Derivat zeigt das [<sup>18</sup>F]-F-AlkyIOTf seine hohe Alkylierungspotenz und offenbart keine Schwächen beim Wechsel vom Ethyl zum Propyl-Derivat. Im Vergleich dazu konnte von Tang et al. das *O*-(3-[<sup>18</sup>F]-Fluorpropyl)-L-Tyrosin über das [<sup>18</sup>F]-Fluorpropyltosylat mit einer rcy von 25-30 % synthetisiert werden.<sup>161</sup> Dieses Analogon des [<sup>18</sup>F]-FET weist ähnliche Eigenschaften in der Biodistribution auf und [<sup>18</sup>F]-FPT scheint ein ebenso potenter Aminosäuretracer im PET Tumor-Imaging zu sein, wie das relative häufig eingesetzte [<sup>18</sup>F]-FET.<sup>161</sup>

### 3.2.4.3.3 Reinigung des O-(2-[<sup>18</sup>F]-Fluoroethyl)tyrosin

Im experimentellen Teil unter Abschnitt 6.2.3.4 sind die verschiedenen SPE-Kartuschen aufgeführt, die zur Reinigung von [<sup>18</sup>F]-FET untersucht worden sind. Zwei brauchbare Systeme waren zum einen die Fixierung auf einen Anionentauscher (QMA in OH<sup>-</sup>-Form, (A)) und zum anderen auf Silica-Kartuschen (B). Mit der zweiten SPE-Variante konnte das [<sup>18</sup>F]-FET nahezu quantitativ von den Edukten abgetrennt werden und wieder von den Kartuschen eluiert werden.

Auszug aus **Tabelle 6.4** und **Tabelle 6.5**. Reinigung des *N*-(2-[<sup>18</sup>F]-Fluoroethyl)tyrosin über SPE.

	Kartuschen	[ <sup>18</sup> F]-FET [%]	[ <sup>18</sup> F]-FET in Waste [%]	[ <sup>18</sup> F]-FET eluiert [%]	Bemerkung
A	QMA (OH <sup>-</sup> )	Σ=85	1,5	78	Eluieren mit H <sub>2</sub> O oder NaCl
	HRP				
B	QMA (OH <sup>-</sup> )	98,5	0	92,4	Spülen mit 10 ml Aceton, 3 ml EtOH, eluieren mit H <sub>2</sub> O oder NaCl
	SiO <sub>2</sub>				

Ausgehen von [<sup>18</sup>F]-Fluorid konnte [<sup>18</sup>F]-FET in etwa 65-75 min mit einer rcy von 60-65% bezogen auf das eingesetzte n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid erhalten werden. Im Vergleich zu einer veröffentlichten Methode von Hamacher et al.,<sup>160</sup> die nach HPLC-Reinigung und 80 min Syntheszeit eine rcy von 55 -60% erreichen, ist dies eine neue interessante Alternative und zeigt die gute Eignung des [<sup>18</sup>F]-FEtBr als <sup>18</sup>F-Fluoralkylierungsmittel. Zusätzlich wurde von Schmaljohann et al.<sup>132</sup> gezeigt, dass sich das [<sup>18</sup>F]-FEtBr auch zur automatisierten Synthese von Radiotracer, wie dem [<sup>18</sup>F]-FEC, genutzt werden kann.

#### 3.2.4.4 <sup>18</sup>F-Fluoralkylierung von Dimethylaminoethanol zu [<sup>18</sup>F]-FEC

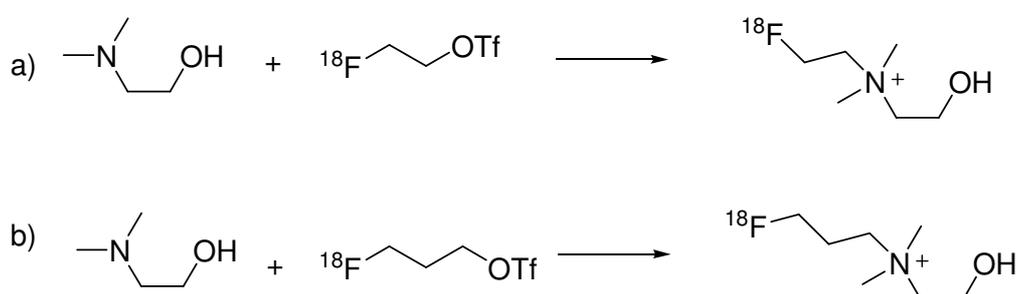
[<sup>18</sup>F]-Fluorethylcholin (FEC) ist ein neuerdings häufig eingesetzter Radiotracer, der sich vom (2-Hydroxyethyl)-trimethylammonium Salz (Cholin, CH) ableitet. Cholin wird nach dem Transport in die Zellen zuerst durch die Cholin kinase zu Phosphatidylcholin phosphoryliert und in der Zelle durch „metabolic trapping“ angereichert. Das phosphorylierte Cholin wird im Körper normalerweise z.B. als Phosphorsäureester zum Aufbau der Zellmembran genutzt.<sup>162,163</sup> Radiomarkierten Cholin-Derivaten können in der bildgebenden Nuklearmedizin diagnostisch genutzt werden, da in einigen malignen Geweben der Cholin-Transporter und die Cholin kinase stärker als im gesunden Gewebe exprimiert wird und so eine höhere Aufnahme und Konzentrationen von CH in diesen Zellen vorliegt.<sup>164,165</sup>

Als ersten PET-Tracer zur Untersuchung der Cholin-Transporter und der Cholin kinase wurde von Hara et al. das endogene [<sup>11</sup>C]-Cholin synthetisiert und erfolgreich in der Nuklearmedizin eingeführt.<sup>166,167</sup> Durch die kurze Halbwertszeit von Kohlenstoff-11 und die dadurch erschwerte Handhabung in Bezug auf Anwendungsbreite und Untersuchungsdauer wurden neue Wege zu analogen [<sup>18</sup>F]-Fluorid markierten Cholin-Tracern gesucht. Unter anderem wurde von DeGrado et al. eine Studie zur Synthese von verschiedenen <sup>18</sup>F-fluoralkylierten Cholin-Derivaten veröffentlicht und deren Eignung als onkologische PET-Tracer beschrieben.<sup>168</sup> Dabei stellte sich insbesondere [<sup>18</sup>F]-Fluormethylcholin (FCH) als potenter *in vivo* Tracer zur Uptake-Analyse von Cholin in Krebszellen heraus. Für [<sup>18</sup>F]-Fluorethylcholin (FEC) wurde wenig später gezeigt, dass es analog zu FCH für das Tumor-Imaging, insbesondere für das mit FDG nicht so gut darstellbare Prostatakarzinom, genutzt werden kann.<sup>169,170</sup> Eine weitere Studie von Bender et al. zeigte, dass für den jeweiligen Patienten keinen signifikanten Unterschied zwischen [<sup>18</sup>F]-FEC und [<sup>18</sup>F]-FCH als Diagnostikum des Prostatakrebs besteht,<sup>171</sup> obwohl der Uptake von [<sup>18</sup>F]-FCH in Metastasen signifikant höher lag, wurde dieser Vorteil des FCH zumindest teilweise durch allgemein höheren Uptake im gesunden Gewebe wieder zunichte gemacht, so dass prinzipiell beide Derivate mit gleichem diagnostischem Erfolg eingesetzt werden können. Eine klinische Studie dazu befindet sich in Phase III und vergleicht die [<sup>18</sup>F]-FEC-PET Daten mit einer endorectalen MRI Untersuchung von Patienten mit Prostatakrebs.<sup>172</sup> Eine andere klinische Studie befindet sich in Phase II und beschäftigt sich mit dem Ersatz von Lymphknotendisektion durch [<sup>18</sup>F]-FEC-PET in der Tumordiagnostik.<sup>173</sup>

In dieser Arbeit wurden die beiden [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluoralkylierungsreagenzien ([ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOTf und [ $^{18}\text{F}$ ]-FPrOTf) mit Dimethylaminoethanol (DMAE) umgesetzt und die Ausbeute von [ $^{18}\text{F}$ ]-FEC und [ $^{18}\text{F}$ ]-FPC mit den bekannten Ausbeuten anderer Synthesewege verglichen, um die Potenz von [ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOTf und [ $^{18}\text{F}$ ]-FPrOTf beurteilen zu können.

#### 3.2.4.4.1 Optimierung der [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluoralkylierung des Dimethylaminoethanols

Das Dimethylaminoethanol wurde sowohl mit [ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOTf als auch mit [ $^{18}\text{F}$ ]-FPrOTf alkyliert (Schema 3.24).



Schema 3.24: [ $^{18}\text{F}$ ]-Alkylierung von Dimethylaminoethanol mit [ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOTf und [ $^{18}\text{F}$ ]-FPrOTf.

Tabelle 3.35: [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluoralkylierung von DMAE mit a) [ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOTf und b) [ $^{18}\text{F}$ ]-FPrOTf (10 min, RT, MeCN, 20  $\mu\text{l}$  PMP, n = 2).

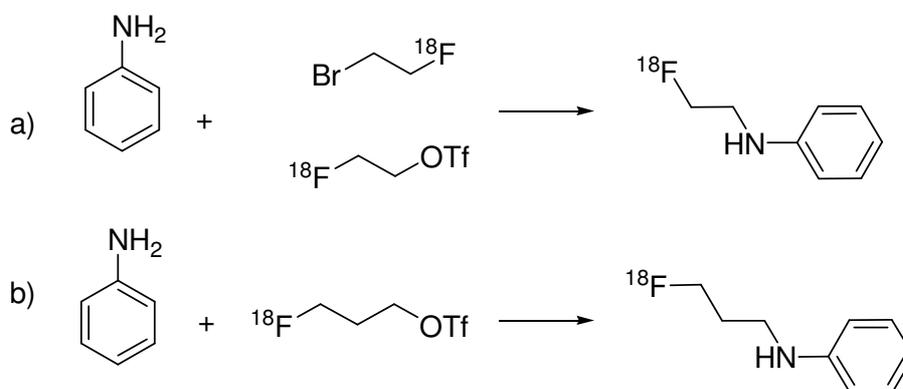
[ $^{18}\text{F}$ ]-Alkyltriflat	DMAE [ $\mu\text{mol}$ ]	[ $^{18}\text{F}$ ]-F(CH $_2$ ) $_n$ C [%]	[ $^{18}\text{F}$ ]-FAlkylOH [%]
[ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOTf	50	95-98	2-5 %
[ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOTf	30	95-98	2-5 %
[ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOTf	10	95-98	2-5 %
[ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOTf	5	69	2-5 %
[ $^{18}\text{F}$ ]-FPrOTf	50	95-98	2-5 %
[ $^{18}\text{F}$ ]-FPrOTf	30	95-98	2-5 %
[ $^{18}\text{F}$ ]-FPrOTf	10	95-98	2-5 %
[ $^{18}\text{F}$ ]-FPrOTf	5	68	2-5 %

Das [ $^{18}\text{F}$ ]-FEC konnte bezogen auf die eingesetzte Menge an [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid mit einer radiochemischen Ausbeute von 70-75 % in etwa 70-80 min erhalten werden (Tabelle 3.35). Wird nur der Alkylierungsschritt betrachtet, so werden hier über das [ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOTf radiochemische Ausbeuten an [ $^{18}\text{F}$ ]-FEC in 10 min bei Raumtemperatur von 95-98 % erreicht. Im Vergleich dazu kann bei Zhang et al. [ $^{18}\text{F}$ ]-FEC mit 50 % radiochemische Ausbeute über das [ $^{18}\text{F}$ ]-FEtBr erhalten werden.<sup>138</sup> DeGrado et al. nutzen ebenfalls das  $^{18}\text{F}$ -Fluorethylierungsreagenz [ $^{18}\text{F}$ ]-FEtBr, erreichten bei der Synthese von [ $^{18}\text{F}$ ]-FEC aber lediglich Ausbeuten von knapp unter 10 %.<sup>112</sup> Bei Hara et al. konnte über das 1,2-Bistosylethan eine radiochemische Ausbeute an [ $^{18}\text{F}$ ]-FEC von 40 % erreicht werden.<sup>174</sup> Der große Vorteil der Reaktion mit dem [ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOTf ist auch in diesem Fall wieder die deutlich niedrigere Reaktionstemperatur. In den verglichenen Publikationen liegen die Reaktionstemperaturen zwischen 90 und 120 °C und es werden Reaktionszeiten zwischen 10 und 20 min angegeben. Im Vergleich zur Alkylierung über das 2-Bromethylnitrobenzensulfonat konnten für den Alkylierungsschritt gleiche Ausbeuten (92-98 %) erreicht werden.<sup>132</sup> Der Vorteil vom [ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOTf liegt in diesem Falle bei der Reaktionstemperatur. Wenn aber der Darstellung des Vorläufers mit einbezogen wird kann auf Grund der längeren Reaktionszeit zum [ $^{18}\text{F}$ ]-FEtOTf dieser Vorteil außer Acht gelassen werden und sollte [ $^{18}\text{F}$ ]-FEB sogar bevorzugt werden.

Das [ $^{18}\text{F}$ ]-FPC konnte bezogen auf die eingesetzte Menge an [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid mit einer radiochemischen Ausbeute von 75-79 % in etwa 70 min erhalten werden. Der Alkylierungsschritt allein betrachtet ergab eine radiochemische Ausbeute an [ $^{18}\text{F}$ ]-FPC von 95-98 %. DeGrado et al. hatten in ihrer Synthese über das 3- $^{18}\text{F}$ -Fluorpropylbromid nur sehr geringe Ausbeuten von unter 3 % erzielen können.<sup>107</sup> Dies zeigt wiederholt die hohe Potenz des Alkyltriflats als Alkylierungsmittel.

3.2.4.5  $^{18}\text{F}$ -Fluoralkylierung von Anilin

Die drei  $^{18}\text{F}$ -Fluoralkylierungsreagenzien  $^{18}\text{F}$ -FEB,  $^{18}\text{F}$ -FEtOTf und  $^{18}\text{F}$ -FPrOTf wurden mit Anilin umgesetzt, um zum einen die Ausbeute von  $^{18}\text{F}$ -FEtA und  $^{18}\text{F}$ -FPrA mit den bekannten Ausbeuten über anderer Synthesewege zu vergleichen und zum anderen um gegebenen Falls noch enthaltenes TFMSA nach der Reinigung als TFMS-Anilid mit hoher Empfindlichkeit im UV-Detektor nachzuweisen. Letzteres sollte als Kontrolle der Effektivität der Reinigungsmethode der Triflate dienen (siehe Kapitel 3.2.2.8.393f und Kapitel 3.2.3.3 Seite 104). Auf Grund der geringen Basizität des Anilin-Stickstoffes ( $\text{pK}_a = 27$ ) ist eine *N*-Alkylierung mit zufriedenstellenden Ausbeuten nur durch hoch reaktive ( $^{18}\text{F}$ -Fluor)alkylierungsreagenzien möglich.



Schema 3.25:  $^{18}\text{F}$ -Alkylierung von Anilin mit a)  $^{18}\text{F}$ -FEtBr,  $^{18}\text{F}$ -FEtOTf und b)  $^{18}\text{F}$ -FPrOTf.

Die quantitative Umsetzung der triflatenthaltenden prosthetischen Gruppe ermöglichte eine radiochemische Ausbeute von *N*-(2- $^{18}\text{F}$ -Fluorethyl)anilin und *N*-(3- $^{18}\text{F}$ -Fluorpropyl)anilin von 95-98 %. Bei der direkten  $^{18}\text{F}$ -Fluorierung von 3-Brom-*N*-phenylacetamid und anschließender Derivatisierung und Reduktion konnten hingegen nur 50-55 % radiochemische Ausbeute erhalten werden (siehe Kapitel 3.1.3), was die Eignung der Alkyltriflate zur Herstellung von *N*-Alkylfluoriden eindrucksvoll belegt (Tabelle 3.36).

### 3 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 3.36: [<sup>18</sup>F]-Fluoralkylierung von Anilin mit [<sup>18</sup>F]-FEtOTf und [<sup>18</sup>F]-FPrOTf. (10 min, RT, MeCN, 20 μl PMP, n ≥ 3). [\* 100°C, 25 min]

[ <sup>18</sup> F]-Alkyl	Anilin [μmol]	[ <sup>18</sup> F]-F-Alkylanilin [%]	[ <sup>18</sup> F]-Fluoralkohol [%]	[ <sup>18</sup> F]-Alkyl [%]
[ <sup>18</sup> F]-FEtBr*	100	2-5	-	95-98
[ <sup>18</sup> F]-FEtOTf	50	95-98	2-5	0
[ <sup>18</sup> F]-FEtOTf	30	95-98	2-5	0
[ <sup>18</sup> F]-FEtOTf	10	95-98	2-5	0
[ <sup>18</sup> F]-FEtOTf	5	~53	~47	0
[ <sup>18</sup> F]-FPrOTf	50	95-98	2-5	0
[ <sup>18</sup> F]-FPrOTf	30	95-98	2-5	0
[ <sup>18</sup> F]-FPrOTf	10	95-98	2-5	0
[ <sup>18</sup> F]-FPrOTf	5	~51	~49	0

Mit 1-Brom-2-[<sup>18</sup>F]-fluorethan konnte innerhalb von 25 min und 100°C Reaktionstemperatur keine nennenswerte Ausbeute an *N*-(2-[<sup>18</sup>F]-fluorethyl)anilin erhalten werden. Dies zeigt, dass die durch TFMSA aktivierten <sup>18</sup>F-Fluoralkylierungsreagenzien Alkylierungen ermöglichen, die mit weniger reaktiven Alkylierungsreagenzien nicht möglich sind.

Wenn die <sup>18</sup>F-Fluoralkylierungsreagenzien miteinander verglichen werden, so sind im Alkylierungsprozess nicht immer große Unterschiede erkennbar. Die beiden Triflat-Derivate liefern hervorragende Ausbeuten bei allen getesteten Substanzen und haben darüber hinaus den Vorteil, dass die Reaktionszeiten in einigen Fällen drastisch gesenkt werden konnten und Reaktionstemperaturen bei Raumtemperatur oder leicht höher schon für eine nahezu quantitative Umsetzung ausreichen. [<sup>18</sup>F]-FPrOTf ist etwas einfacher herzustellen (ein Reinigungsschritt weniger in der Synthese) als das [<sup>18</sup>F]-FEtOTf, so dass mittels [<sup>18</sup>F]-FPrOTf höhere radiochemische Gesamtausbeuten erreicht werden konnten. Auf Grund der einfacheren Synthese des Triflates im Vergleich zu Mulholland et al.<sup>127</sup>, konnte eine deutliche Erhöhung der Ausbeuten mit diesen potenten aktivierten Alkylierungsreagenzien erreicht werden (Tabelle 3.37).

### 3 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 3.37: Vergleich der Synthese der [<sup>18</sup>F]-Fluoralkylierungsreagenzien [<sup>18</sup>F]-FEtBr, [<sup>18</sup>F]-FEtOTf und [<sup>18</sup>F]-FPrOTf.

	[ <sup>18</sup> F]-FEtBr	[ <sup>18</sup> F]-FEtOTf	[ <sup>18</sup> F]-FPrOTf
rcy [%]	74-75	75-80	89
Zeit [min]	25	50	40

Das von den drei besprochenen Alkylierungsmitteln am leichtesten herzustellende 1-Brom-2-[<sup>18</sup>F]-fluorethan liefert bei niedrig molekularen und stark basischen Verbindungen ähnlich gute radiochemische Ausbeuten wie die mit Triflat aktivierten Analoga. Erst bei aromatischen Aminen und strukturell anspruchsvolleren Verbindungen wird die höhere Alkylierungsstärke der Triflat-Analoga erkennbar (Tabelle 3.38).

Tabelle 3.38: Vergleich der [<sup>18</sup>F]-Fluoralkylierungsreagenzien [<sup>18</sup>F]-FEtBr, [<sup>18</sup>F]-FEtOTf und [<sup>18</sup>F]-FPrOTf bei der Markierung von Tyrosin, DMAP, DMAE, Anilin und HSi. \* rcy [%] nur für Alkylierungsschritt.

	Tyrosin*	[°C], min	DMAP*	[°C], min	DMAE*	[°C], min	Anilin*	[°C], min
[ <sup>18</sup> F]-FEtBr	92	100,15	-	-	92-95	95,10	2-5	130,15
[ <sup>18</sup> F]-FEtOTf	95-98	RT, 10	95-98	RT, 10	95-98	RT, 10,	95-98	RT, 10
[ <sup>18</sup> F]-FPrOTf	95-98	RT, 10	95-98	RT, 10	95-98	RT, 10	95-98	RT, 10
	<b>HSi*</b>	<b>[°C], min</b>						
[ <sup>18</sup> F]-FEtBr	31	140°C, 50						
[ <sup>18</sup> F]-FEtOTf	55-65	RT, 10						

Die etwas aufwendigere und zeitlich längere Synthese der Triflate kann zum einen mit den niedrigeren Reaktionstemperaturen, als auch mit höheren Ausbeuten von komplexeren Tracern zu besseren Ergebnissen führen. Bei leicht zu markierenden Verbindungen ist der Weg ausgehend vom FEB den Triflaten gleichwertig und auf Grund der einfacheren Synthese der prosthetischen Gruppe vorzuziehen.

## 4 Zusammenfassung

Im Rahmen der Entwicklung neuer Methoden zur trägerfreien Herstellung  $^{18}\text{F}$ -fluormerkierter Radiopharmaka für die Positronen Emissions Tomographie (PET) wurde die trägerarme Synthese von kleinen Molekülen für den Einsatz als prosthetische Gruppen untersucht.

Zur Darstellung eines schnell und effektiv zu reinigenden  $^{18}\text{F}$ -Fluoralkylierungsreagenz wurde das 2-(Bromethyl)-4-nitrobenzensulfonat mit n.c.a.  $^{18}\text{F}$ -Fluorid markiert und die Synthese hinsichtlich der radiochemischen Ausbeuten optimiert. Die Reinigung konnte auf Grund der unterschiedlichen Lipophilie von Produkt und Vorläufer durch SPE Kartuschen realisiert werden und n.c.a. 2- $^{18}\text{F}$ -Fluor-1-bromethan in hoher radiochemischer Ausbeute und Reinheit erhalten werden. Nach der erfolgreichen Automatisierung fand dieser Prozess unter anderem Anwendung in der Herstellung von n.c.a.  $^{18}\text{F}$ -Fluorethylcholin und n.c.a. *O*-(2- $^{18}\text{F}$ -Fluoroethyl)tyrosin.

N.c.a. 2- $^{18}\text{F}$ -Fluorethanol konnte erfolgreich über das (2- $^{18}\text{F}$ -Fluorethoxy)-methyltribenzen mit einer hohen radiochemischen Ausbeute 95 % und Reinheit > 98 % erzeugt und somit ein wichtiges Ziel dieser Arbeit verwirklicht werden.

Die Synthese des reaktiven n.c.a.  $^{18}\text{F}$ -Fluorethylierungs-Reagenz (2- $^{18}\text{F}$ -Fluorethyl)trifluormethansulfonat konnte fast quantitativ mittels direkter Aktivierung des noch tritylgeschützten (2- $^{18}\text{F}$ -Fluorethoxy)-methyltribenzen mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid erreicht werden.

Analog zu dem n.c.a.  $^{18}\text{F}$ -Fluorethylierungs-Reagenz (2- $^{18}\text{F}$ -Fluorethyl)-trifluormethansulfonat wurde eine Synthese für das n.c.a.  $^{18}\text{F}$ -Fluorpropylierungs-Reagenzes (2- $^{18}\text{F}$ -Fluorpropyl)trifluormethansulfonat entwickelt, welches ebenfalls durch Aktivierung 3- $^{18}\text{F}$ -Fluorpropanols mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid erhalten werden konnte.

Die extrem potenten  $^{18}\text{F}$ -Fluoralkyl-Triflate wurden zur Markierung verschiedener Modellverbindungen eingesetzt und im Vergleich zum allgemein oft verwendeten 1-Brom- $^{18}\text{F}$ -2-fluorethan bewertet. Für die leicht mit moderaten Reaktionsbedingungen zu

alkylierenden Verbindungen L-Tyrosin und Dimethylaminoethanol konnten sowohl für die Triflate (mit milderer Reaktionsbedingungen), als auch für die Bromide vergleichbar gute Ausbeuten erhalten werden. Für die anspruchsvollere Verbindung 6-[Dimethyl(3-(1,8-naphthalimido)propyl)-silyl]hexyl}(2-fluorethyl)-[3-(1,8-naphthalimido)propyl]amin wurde eine deutliche Steigerung der radiochemischen Ausbeute mit dem reaktiveren Alkylierungsreagenz (2-[ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorethyl)trifluormethansulfonat beobachtet (55-65% [ $^{18}\text{F}$ ]FEtOTf vs. 31% [ $^{18}\text{F}$ ]FEtBr). Auch für die sehr schwach basische Modellverbindung Anilin konnte mit (2-[ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorethyl)-trifluormethansulfonat eine sehr hohe Alkylierungs-Ausbeute (95-98 %) erhalten werden, wohingegen 1-Brom-[ $^{18}\text{F}$ ]-2-fluorethan ohne Basenzusatz überhaupt nicht in der Lage ist Anilin zu alkylieren (2-5 %). Der Weg der direkten n.c.a. Markierung mit [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid des 2-Brom-*N*-phenylacetamids und der anschließenden Reduktion zum *N*-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorethyl)anilin führte zu einer Gesamtausbeute von 60 %.

Das potentiell als Ligand für den mAChR geeignete 6-[Dimethyl(3-(1,8-naphthalimido)propyl)-silyl]hexyl}(2-fluorethyl)-[3-(1,8-naphthalimido)propyl]amin wurde in CD 1 Mäusen untersucht und die Affinität zu den mAChR *in vivo* untersucht. Die hohe Affinität des HSi konnte aber nicht bestätigt werden, da die Verbindung nicht fähig zu sein scheint die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und so zu den Rezeptoren im Gehirn zu gelangen.

Es lässt sich zusammenfassen, dass stark nukleophile Verbindungen sowohl mit 1-Brom-2-[ $^{18}\text{F}$ ]-fluorethan als auch mit (2-[ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorethyl)-trifluormethansulfonat mit sehr guten Ausbeuten zu markieren sind. Für Alkylierungen schwach basischer oder sterisch aufwendiger Verbindungen kann mit dem reaktiveren (2-[ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorethyl)-trifluormethansulfonat deutlich höhere Ausbeuten erzielt werden. Somit konnte zum einen ein neuer Syntheseweg zur Darstellung der hoch potenten Verbindung (2-[ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorethyl)-trifluormethansulfonat über das (2-Bromethoxy)-methyltribenzen etabliert werden, zum anderen konnte eine neue Syntheseroute zum 1-Brom-2-[ $^{18}\text{F}$ ]-fluorethan mit hohen radiochemischen Ausbeuten aufgezeigt werden, die zusätzlich eine einfache SPE-Kartuschenreinigung des Produktes ermöglicht und somit sehr gut zur Automatisierung geeignet ist.

# 5 Material und Methoden

## 5.1 Chemikalien

Die verwendeten Chemikalien sind in Tabelle 5.1 aufgelistet.

Tabelle 5.1: Liste der für die Doktorarbeit verwendeten Chemikalien.

Chemikalien	Hersteller	Qualität/Gehalt
1,2-Dibromethan	Aldrich	99 %
1,2,2,5,5-Pentamethylpiperidin	Fluka	purum, 99 %
1,3-Propandiol	Aldrich	99,6 %
18-Krone-6, [1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan]	SigmaAldrich	> 97%
2-Bromethanol	Aldrich	95 %
2-Fluorethanol	Aldrich	95 %
3-Brom-1-propanol	Aldrich	97 %
4-Nitrobenzonsulfonylchlorid	Fluka	purum, 98 %
Aceton	Merck	p.a
Acetonitril	PromoChem	HPLC-Grade
Acetonitril	Merck	DNA-Synthese
Anilin	Aldrich	A.C.S. Reagent 99,5 %
Boran-THF-Komplex	Aldrich	1 M Lösung
2-Bromessigsäureanhydrid	Aldrich	95 %
2-Bromethylbenzoat	Aldrich	98 %
2-Brompropanol	Fluka	purum
Dichlormethan	Merck	wasserfrei
Diethylether	Merck	reinst
Dimethylaminoethanol	Merck	p.a.

## 5 Material und Methoden

Dimethylaminopyridin	Aldrich	99+ %
Dimethylformamid	SigmaAldrich	wasserfrei, puriss
Dimethylsulfoxid	SigmaAldrich	wasserfrei, puriss
Eisessig	Merck	98 %
Ethanol	Merck	98,9 %
Ethylenglykol	Aldrich	wasserfrei, 99,8 %
Kaliumcarbonat	Merck	wasserfrei, p.a.
Kryptofix 2.2.2. <sup>®</sup>	Merck	> 99 %
L-Tyrosin	Merck	biochem. Zwecke
Lutidin	Aldrich	99+ %
Methanol	Merck	p.a.
Methylenchlorid/Dichlormethan	Aldrich	wasserfrei, > 99,8%
Natriumcarbonat	Merck	wasserfrei, p.a.
Natriumhydrogencarbonat	Merck	p.a.
Natriumhydroxid	Merck	p.a.
<i>o</i> -Dichlorbenzol	Aldrich	wasserfrei, 99,8 %
Octansulfonsäure Natriumsalz	Merck	LiChropur
<i>p</i> -Toluolsulfonsäure Anhydrid	Aldrich	97 %
Pyridin	SigmaAldrich	wasserfrei, 99,8 %
Salzsäure	Merck	0,1 M
Tetrabutylammoniumhydroxid	Fluka	0,1 M
Tetrahydrofuran	Aldrich	wasserfrei, 99.9 %
Trifluormethansulfonsäure Anhydrid	SigmaAldrich	99,00%
Wasser LiChrosolv	Merck	HPLC grade

## 5.2 Analysemethoden

### 5.2.1 <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR

Die im Labor synthetisierten nicht-radioaktiven Verbindungen (Abschnitt 6.1 Seite 138ff) wurden mittels <sup>1</sup>H-NMR und <sup>13</sup>C-NMR charakterisiert.

Die <sup>1</sup>H-NMR und <sup>13</sup>C-NMR-Proben wurden mit einem 500 MHz NMR von Bruker gemessen. Die Messungen erfolgten im Vergleich zu dem internen Standard Tetramethylsilan (TMS) und die Verschiebungen zum tieferen Feld sind in ppm angegeben. Die Messungen wurden im Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn durchgeführt.

### 5.2.2 Radio-HPLC

Das System für die Probenanalyse mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) bestand aus einer Kontron Gradienten Pumpe (322), einem UV-Detektor von Agilent (1100) und einem NaI(Tl)-Bohrloch Szintillationsdetektor (Raytest). Zur Probenapplikation wurde ein Rheodyne Injektor (7125) mit einer 500 µl Probenschleife verwendet.

Die Standardsäule, die zur Untersuchung der Proben genommen wurde, war die „Umkehrphasen-Säule“ LiChrospher100RP18EC der Firma CS-Chromatographie (Langerwehe).

Die Trennung erfolgte durch eine mobilen Phase, die entweder aus einem Acetonitril/0,1 %TFA in Wasser Gemisch oder Acetonitril/OSAP (Octan-1-sulfonsäure Natriumsalz, 6.4 g/l und Phosphorsäure etwa 0,7ml/l → pH 2.2) Gemisch bestand. Die Trennung erfolgte isokratisch, oder mittels eines Gradienten. Die eingesetzten Lösungsmittel entsprachen HPLC Qualität und wurden nach Herstellung bzw. vor dem Einsatz mit Helium entgast.

Zur Analyse der Probe wurden 10-25 µl der Probe über den Rheodyne Injektor injiziert und die Signalintegrale im Ultravioletten-Bereich (UV) und im Radioaktivbereich (NaI)

kontinuierlich aufgezeichnet. Die erhaltenen Daten der UV- und NaI-Detektoreinheit wurden mit der Software Gina-Star (raytest Isotopenmessgeräte GmbH) ausgewertet.

Die Retentionsfaktor (k) und die chromatographischen Bedingungen für die Untersuchungen sind in Tabelle 5.2 dargestellt.

Tabelle 5.2: k-Werte der bei Raumtemperatur mittels HPLC an LiChrospher100RP18EC (mm) getrennten Verbindungen (flow =1 ml/min)

Verbindung	Eluens	Zeit	k
1,2-Bromethan	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	5,72
2-Fluor-1-bromethan	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	5,6
2-Bromethylnosylat	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	7,4
Ethyl-di-tosylat	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	12,9
2-Fluorethyltosylat	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	6,15
HSi	MeCN/TFA 50:50 → 100:00	15	6,72
FEtSi	MeCN/TFA 50:50 → 100:00	15	6,8
FET	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	9,5
Tyrosin	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	5,89
Nebenprodukt FET	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	6,28
FAA	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	9,17
FEtA	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	6,08

## 5 Material und Methoden

<b>Verbindung</b>	<b>Eluens</b>	<b>Zeit</b>	<b>k</b>
BrAA	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	10,17
FPrOH	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	1,83
BrPropOH	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	3,94
TosPrOH	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	6,84
FEtOH	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	1,17
Bistriflat	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	8,72
Benzoat	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	12,05
Fluorbenzoat	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	10,78
Bromethanol	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	4,05
BrEtOTr	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	15,55
FEtOTr	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	13,33
FEtOTf	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	8,13
FEC	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	4,23
FPC	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	4,61
FPrA	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	6,89
FPrOTf	MeCN/OSAP 90:10 → 10:90	30	8,6

### 5.2.3 Radiodünnschichtchromatographie

Die Radiodünnschichtchromatographie (Radio-TLC) wurde vielfältig genutzt, um radioaktive Reaktionsgemische aufzutrennen und insbesondere um den Reaktionsverlauf bzw. Reaktionsfortschritt schnell bestimmen zu können. Für die Untersuchung wurden Kieselgel Platten der Firma Merck (DC-Platten, Kieselgel 60, nicht modifiziert) verwendet und wenn nicht anders vermerkt die Platten mit MeCN als mobile Phase entwickelt.

Für die Analyse wurde mit einer Kapillare 0,5-1,5 µl der Probe auf die Dünnschichtplatte aufgetragen und in eine DC-Entwicklungskammer gestellt. Nach Entwicklung und Trocknung der jeweiligen Platte wurde diese, je nach Anforderung, in 2-3 Streifen geschnitten und die Aktivitätsmenge für die einzelnen Abschnitte im Gammacounter (1480 Wizard™ 3") gemessen. Der Vorteil dieser Messgeometrie ist, dass schon sehr geringe Mengen an Aktivität detektiert werden können, und nur wenig Probenmaterial benötigt wird.

In dieser Arbeit wurde die Radio-TLC hauptsächlich dazu genutzt, den Umsatz von [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid während der nukleophilen Substitution zu bestimmen. Das in der Reaktion eingesetzte n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid verbleibt am Auftragungspunkt, während das an einem organischen Molekül gebundene  $^{18}\text{F}$  in der Regel mit der Solvensfront nach oben wandert.

### 5.2.4 Radioaktivitätsmessungen

Die Aktivitätsmengen von den verschiedenen gebrauchten Materialien, wie Sep-Pak-Kartuschen, Spritzen, Reaktionsgefäßen etc., wurden je nach Geometrie und Aktivität der Proben auf zwei verschiedene Arten gemessen. Proben mit höheren Aktivitäten (> 37 kBq) wurden im Aktivimeter Isomed 501 der Firma Neue Messelektronik Dresden GmbH vermessen. Proben mit niedrigerer Radioaktivität (< 37 kBq) wurden in einem Bohrloch Gammacounter 1480 Wizard von PerkinElmer mit automatischem Probenwechsler gemessen. Eine Bestimmung der Detektorzählrohrbeute war hierbei nicht notwendig, da nur Relativmessung durchgeführt worden sind und keine absoluten Werte benötigt wurden.

## 5.3 Aufbereitung und Reinigung von n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid

### 5.3.1 Aufbereitung und Reinigung für Reaktionen mit $\text{K}_2\text{CO}_3$

Eine QMA-Kartusche (Sep-Pak, Waters) wird mit 10 ml 1 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung konditioniert und anschließend mit 20 ml Wasser gewaschen. Wässriges n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid (10-150 MBq) wird auf der QMA fixiert. Das n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid wird mit einer Lösung aus Kryptofix 2.2.2.<sup>®</sup> oder Kronenether (40  $\mu\text{mol}$ ) und wässriger  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung (19  $\mu\text{mol}$ ) in Acetonitril/Wasser (7/2; v/v) in ein V-vial (5 ml) überführt. Durch Zugabe von 3 Portionen von je 1 ml MeCN (DNA-Synthese rein) wird das n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid bei 85-95 °C mit Unterstützung eines Argonstroms (30 ml/min) azeotrop getrocknet.

### 5.3.2 Aufbereitung und Reinigung für Reaktionen mit $\text{KHCO}_3$

Eine QMA-Kartusche (Sep-Pak, Waters) wird mit 10 ml 1 M  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung konditioniert und anschließend mit 20 ml Wasser gewaschen. Wässriges n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid (10-150 MBq) wird auf der QMA fixiert. Das n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid wird mit einer Lösung aus Kryptofix 2.2.2.<sup>®</sup> oder Kronenether (40  $\mu\text{mol}$ ) und wässriger  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung (19  $\mu\text{mol}$ ) in Acetonitril/Wasser (7/2; v/v) in ein V-vial (5 ml) überführt. Durch Zugabe von 3 Portionen von je 1 ml MeCN (DNA-Synthese rein) wird das n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid bei 85-95 °C mit Unterstützung eines Argonstroms (30 ml/min) azeotrop getrocknet.

### 5.3.3 Aufarbeitung und Reinigung für Reaktionen mit $\text{TBAHCO}_3$

Eine QMA-Kartusche (Sep-Pak, Waters) wird mit 10 ml 1 M  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung konditioniert und anschließend mit 20 ml Wasser gewaschen. Wässriges n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid (10-150 MBq) wird auf der QMA fixiert. Das n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid wird mit einer Lösung aus wässriger  $\text{TBAHCO}_3$ -Lösung (19  $\mu\text{mol}$ ) in Acetonitril/Wasser (7/2; v/v) in ein V-Vial (5 ml) überführt. Durch Zugabe von 3 Portionen von je 1 ml MeCN (DNA-Synthese rein) wird das n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid bei 85-95 °C mit Unterstützung eines Argonstroms (30 ml/min) azeotrop getrocknet.

## 5.4 Aufarbeitung und Reinigung der $^{18}\text{F}$ -markierten Produkte durch Destillation

Im Folgenden soll der allgemeine Aufbau für eine Destillation der  $^{18}\text{F}$ -markierten Substanzen erklärt werden. Das Reaktionsgefäß (V-Vial), ein innen spitzkonisch zulaufendes Gefäß aus Borosilikat (z.B. von Wheaton, z.B. Volumen 5 ml, 2,5 ml oder 0,5 ml) in dem sich die Reaktionslösung befindet, wird mit einem Septum verschlossen und mit zwei Kanülen (Braun, Sterican Kanülen 1, gelb Ø 0.90mm x 40mm G 20 x 1½) durchstoßen. Durch die eine Kanüle wird das Transportgas (Argon oder Helium) zugeführt, durch die andere Kanüle kann mit einem dünnen Teflon oder Peak-Schlauch als Destillationsbrücke, das Destillat in ein zweite V-Vial überführt werden. Im zweiten V-Vial befindet sich ein Lösungsmittel der Wahl, welches je nach Bedarf auch mit einem Eis/Wasser- oder Trockeneis/Aceton-Bad gekühlt werden kann. Eine etwas längere (Braun, Sterican Kanülen 1, gelb Ø 0.90mm x 70mm G 20 x 1½) wird zum einleiten genutzt und eine kürzere Kanüle (Braun, Sterican Kanülen 1, gelb Ø 0.90mm x 40mm G 20 x 1½) dient zur Belüftung der Produktauffanggefäßes. Bei dieser Micro-Destillation muss auf Siedeverzüge geachtet werden und der Inertgasstrom so geregelt werden, dass nicht durch einen zu hohen Gasstrom die Reaktionslösung unspezifisch in das zweite V-Vial transportiert wird (Gasfluss  $\approx$  40 ml/min). Dieser Standardaufbau für Destillationen wurde, wenn nicht anders vermerkt, so verwendet.

## 5.5 Nachweis von Kryptofix<sup>®</sup> 2.2.2.

Kryptofix<sup>®</sup> 2.2.2. wurde auf einer DC-Kieselgelplatte mittels Iodkammer nachgewiesen, nachdem die Kieselgelplatte mit Ammoniak und Methanol (4:1) entwickelt worden ist. Der  $R_F$ -Wert von Kryptofix liegt bei 0,4-0,5.

## 5.6 Konditionierung der Kartuschen

Der **QMA light** (Sep-Pak von Waters) Anionentauscher ist käuflich mit Chlorid-Ionen beladen, kann aber durch Konditionierung mit einem anderen Anion modifiziert werden. In dieser Arbeit wurden vier verschiedene Arten der Konditionierung durchgeführt.

1.  $\text{HCO}_3^-$ -Form: Wenn die  $^{18}\text{F}$ -Markierungsreaktion mit  $\text{KHCO}_3$  durchgeführt werden soll, so wird über die QMA zuerst 10 ml 1 M  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und anschließend 20 ml Wasser gegeben.
2.  $\text{CO}_3^{2-}$ -Form: Wenn die  $^{18}\text{F}$ -Markierungsreaktion mit  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  durchgeführt werden soll, so wird über die QMA zuerst 10 ml 1 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung und mit 20 ml Wasser gewaschen.
2.  $\text{OH}^-$ -Form: Die QMA wird mit 10 ml 1 M  $\text{NaOH}$  und anschließend mit 20 ml Wasser gespült.
3.  $\text{Cl}^-$ -Form: Die QMA wird mit 10 ml Wasser gespült.

Die reversed Phase Kartusche **HRP M** (von Macherey-Nagel) und **C18 plus/light** (Sep-Pak von Waters) Kartuschen wurden zur Konditionierung zuerst mit 10 ml eines organischen Lösungsmittels (MeCN, Ethanol) und anschließend mit 20 ml Wasser gespült.

Der Kationentauscher **CM plus** (Sep-Pak von Waters) wurde auf zwei verschiedene Weisen konditioniert.

1.  $\text{Na}^+$ -Form: Die CM wird mit 10 ml Wasser gespült.
2.  $\text{H}^+$ -Form: Die CM wird mit 10 ml 1 M  $\text{HCl}$  und anschließend mit 20 ml Wasser gespült.

Der Kationentauscher **IC-H** bzw. Anionentauscher **IC-OH** (Macherey-Nagel) wurden jeweils mit 10 ml Wasser gespült.

**Silica 60** (Si60), **NH<sub>2</sub>** und **Alumina A, B** und **N** (light/plus, alle Sep-Pak von Waters) wurden mit dem jeweiligen organischen Eluens konditioniert, das zur Aufgabe der Lösungen genutzt wurde.

## 5.7 Identifizierung von markierten Verbindungen mittels stabiler „kalter“ Standardverbindungen

Zu Identifizierung der  $^{18}\text{F}$ -fluormarkierten Verbindung wird die Zielsubstanz mit dem stabilen  $^{19}\text{F}$ -Isotop synthetisiert und durch NMR-Analyse identifiziert. Diese  $^{19}\text{F}$ -markierte Verbindung wird „kalte Standard“ genannt und kann zur Identifizierung des n.c.a. Radiotracer dienen. Zu Identifikation der radioaktiven Substanz wird der „kalte Standard“ im HPLC-System injiziert und für mehrere Gradienten und verschiedene Eluenten die  $k$ -Werte bestimmt. Nach der Synthese des  $^{18}\text{F}$ -Radiotracer wird eine co-Injektion von „kaltem Standard“ und  $^{18}\text{F}$ -Fluorverbindung im HPLC-System durchgeführt und die Retentionszeiten verglichen. Wenn beide Verbindungen gleichzeitig im UV und Radioaktivitäts-Kanal auftreten und dies auch noch für mehrere verschiedene Gradienten und Laufmittel bestehen bleibt, kann diese  $^{18}\text{F}$ -fluormarkierte Verbindung als identifiziert gelten.

In Abbildung 5.1 wird dies für das Beispiel [ $^{18}\text{F}$ ]-FET gezeigt. Zu erkennen ist, dass die beiden Verbindungen gleichzeitig im Chromatogramm angezeigt werden, wobei das UV-Signal leicht vor dem NaI-Signal zu erkennen ist. Der geringe Unterschied in der Retentionszeit wird dadurch verursacht, dass die Detektoren nicht gleichzeitig messen können, sondern in Reihe geschaltet sind.

## 5 Material und Methoden

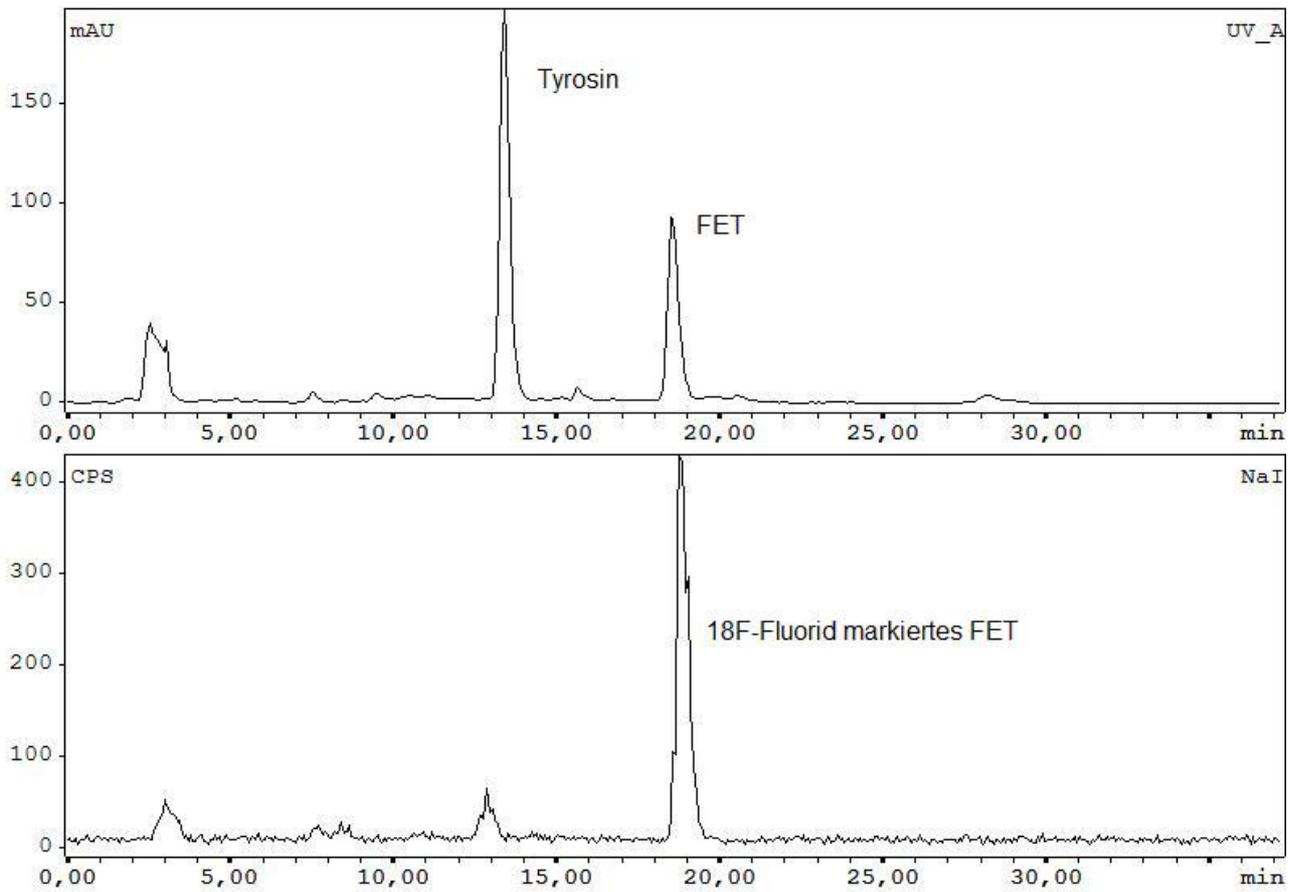
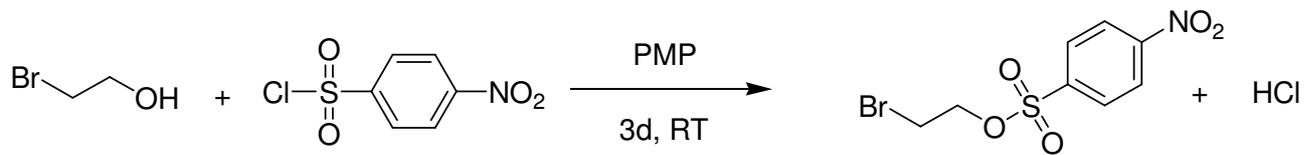


Abbildung 5.1: Chromatogramm der co-Injektion von  $O$ -(2-[ $^{19}\text{F}$ ]-Fluorethyl)tyrosin (UV\_A) und  $O$ -(2-[ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorethyl)tyrosin (NaI).

## 6 Experimenteller Teil

### 6.1 Vorläufersynthesen und Synthesen der „kalten Standards“

#### 6.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 2-Bromethyl-4-nitrobenzensulfonat



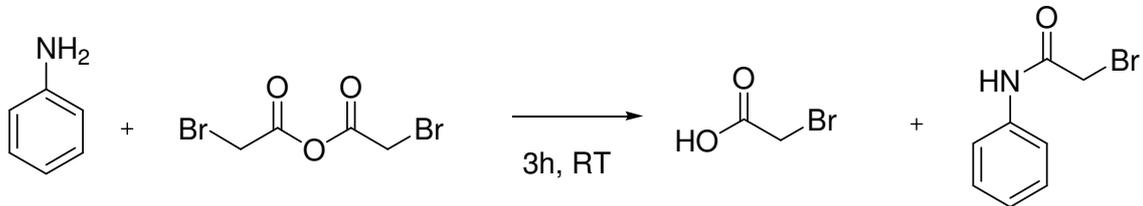
Bromethanol (25 mmol, 5 eq.) wird mit Pentamethylpiperidin (5.75 mmol, 1.15 eq.) in 15 ml DCM vorgelegt und anschließend *p*-Nitrobenzensulfonylchlorid (5 mmol, 1 eq.) langsam dazugegeben. Die Reaktionslösung wird 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 0.1 N HCl, Wasser und 1 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg ausgeschüttelt. Die organische Phase wird neutralisiert, über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und am Ende das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt.

Ausbeute (Prakt.): 82 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 3,50 (t, 2H, 6,15 Hz); 4,40 (t, 2H, J= 6,15 Hz); 8,13 (d, 2H, J=9,14 Hz); 8,40 (d, 2H, 8,83 Hz)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 27,0; 69,7; 124,5 (2C), 129,3 (2C); 141,4, 150,9

### 6.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 2-Brom-N-phenylacetamid



Bromessigsäureanhydrid (5.5 mmol, 1,1 eq) wird langsam bei Raumtemperatur zu Anilin (5 mmol, 1 eq) in 6 ml Eisessig zugegeben. Schon nach kurzer Zeit fällt ein weißer Feststoff aus, nach 3 h wird der Feststoff abgefiltert und mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Der erneut aus dem Filtrat ausgefallene Feststoff wird nochmal abgefiltert und der gesamte Filtrückstand vorsichtig mit kalter 1 M NaOH und anschließend solange mit kaltem H<sub>2</sub>O gewaschen bis das Filtrat einen neutralen pH-Wert (pH=7) aufweist. Der Feststoff wird in DCM aufgenommen und in einem Scheidetrichter das Wasser abgetrennt. Die organische Phase wird über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt.<sup>131</sup>

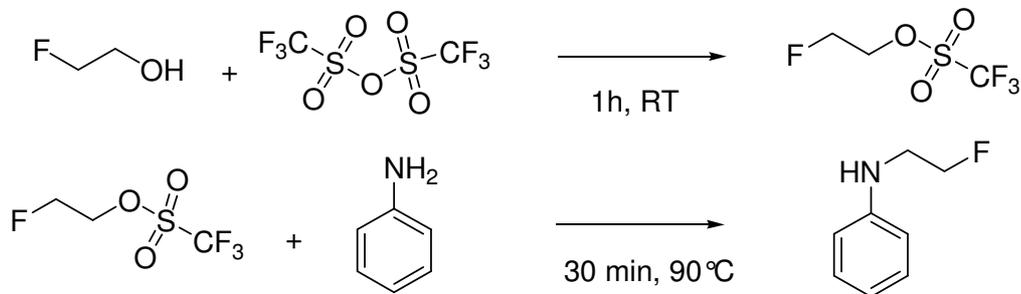
Ausbeute (Prakt.): 75 %

Ausbeute (Lit.) : 72 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 4,01 (s, 2H), 7,15 (t, 1H, J=7,4Hz), 7,36 (t, 2H, J=7,5), 7,52 (d, 2H, J=7,5 Hz), 8,10 (s, 1H, NH)<sup>175</sup>

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 29,48; 120,02 (2C); 125,22; 129,12 (2C); 136,88; 163,27

### 6.1.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von *N*-(2-Fluorethyl)anilin



10 mmol 2-Fluorethanol werden mit 10 mmol Trifluormethansulfonsäure Anhydrid für 1 h bei Raumtemperatur in 10 ml Dichlormethan umgesetzt. Diese Reaktionsrohlösung wurde direkt mit 15 mmol Anilin bei  $90^\circ\text{C}$  für 30 min umgesetzt und so das *N*-(2-Fluorethyl)anilin erhalten. Die Reaktionslösung wird 2-mal mit 1 M Natrium-Bicarbonatlösung und anschließend mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (25 cm, 5 cm  $\varnothing$ , Kieselgel 60, DCM,  $R_F=0,75$ ). Die Fraktion wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt.

Ausbeute (Prakt.): 64 %

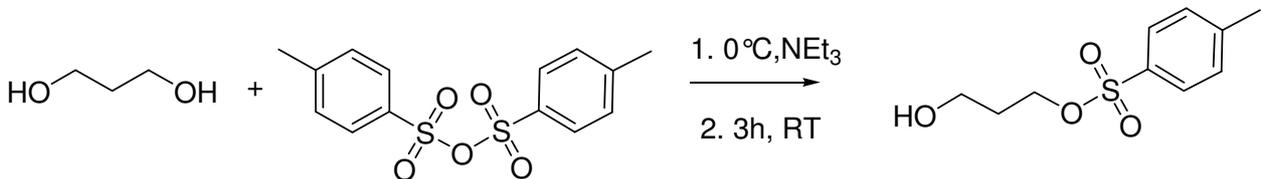
Ausbeute (Lit.) : 42 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ [ppm]: 3,40 (dt, 2H,  $J=26,5$  und  $4,7$  Hz), 3,90 (s, 1H, NH), 4,60 (dt, 2H,  $J=27,4$  und  $4,7$  Hz); 6,63 (d, 2H,  $J=8,6$  Hz), 6,73 (t, 1H,  $J=7,3$  Hz) 7,18 (t, 2H,  $J=7,4$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ [ppm]: 44,2 (d,  $J_{\text{C-F}}=20,5$  Hz); 81,3 (d,  $J_{\text{C-F}}=167$  Hz); 113,16 (2C); 118,1; 129,3 (2C); 147,61

$^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ [ppm]: -223,8

### 6.1.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 3-Hydroxypropyltosylat



Zu dem auf 0°C abgekühltem 1,3-Propandiol (90 mmol) wird langsam 3,6 mmol Toluolsulfonsäure Anhydrid hinzu gegeben. Nach etwa 5 min wird 3,8 mmol der Base Triethylamin vorsichtig zur Reaktionslösung getropft und anschließend für 3h gerührt. Der Reaktionsfortschritt kann mit Hilfe von HPLC verfolgt werden. Zur Reaktionslösung werden 20 ml Wasser und 20 ml Diethylether gegeben und die Phasen voneinander getrennt. Nach mehrfachen ausschütteln der wässrigen Phase mit Diethylether werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (25 cm, 5 cm Ø, Kieselgel 60, Hexan:DCM 3:1, R<sub>F</sub>= 0,75), die Produktfraktion über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt.

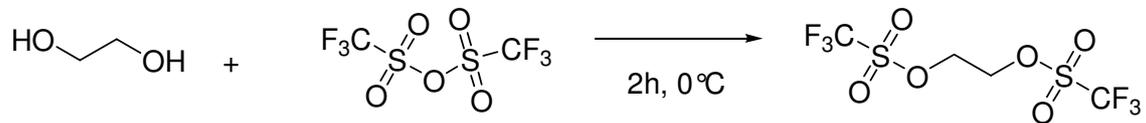
Ausbeute (Prakt.): 65 %

Ausbeute (Lit.) : 67,5 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 1,86 (tt, 2H J=6,07Hz), 2,43 (s, 3H), 3,69 (t, 2H J=5,99Hz), 4,16 (t, 2H, J=6,15Hz), 7,33 (d, 2H, J=7,88Hz), 7,77 (s, 2H, J=8,51Hz)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 31,6; 58,3; 67,4; 127,9(2C); 129,9 (2C); 132,9; 144,9

### 6.1.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Bis-1,2-(trifluormethansulfonsäure)ethan



Zu einer eisgekühlten Lösung von Trifluormethansulfonsäureanhydrid (17,3 mmol) in 15 ml Dichlormethan (anhydr.) unter Argonatmosphäre wird tropfenweise eine Lösung aus Ethylenglykol (8,5 mmol, wasserfrei) und wasserfreiem Pyridin (2 ml) in 20 ml trockenem Dichlormethan zugegeben. Die Reaktionslösung wird weitere 2 h gerührt und anschließend mit Wasser, 1 M NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und wieder Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Es wurde ein kristalliner, farblos bis leicht blass gelber Feststoff von Bis-1,2(trifluormethansulfonsäure)ethan (BTSE) erhalten.

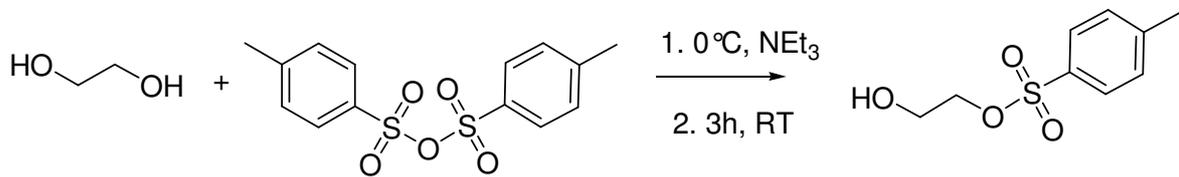
Ausbeute (Prakt.): 81 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 4,75 (s, 4H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 77,0 (t, 2C, J<sub>C-F</sub>=31,91 Hz); 117,21

<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: -76,2<sup>176</sup>

### 6.1.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 2-Hydroxyethyltosylat



Zu dem auf 0°C abgekühltem 1,2-Ethandiol (90 mmol) wird langsam 3,6 mmol Toluolsulfonsäure Anhydrid hinzu gegeben. Nach etwa 5 min wird 3,8 mmol der Base Triethylamin vorsichtig zur Reaktionslösung getropft und anschließend für 3h gerührt. Der Reaktionsfortschritt kann mit Hilfe von HPLC verfolgt werden. Zur Reaktionslösung werden anschließend 20 ml Wasser und 20 ml Diethylether gegeben und die Phasen voneinander getrennt. Nach mehrfachem Ausschütteln der wässrigen Phase werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (25 cm, 5 cm Ø, Kieselgel 60, Hexan:DCM 3:1, R<sub>F</sub>= 0,85), die Produktfraktion über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt.

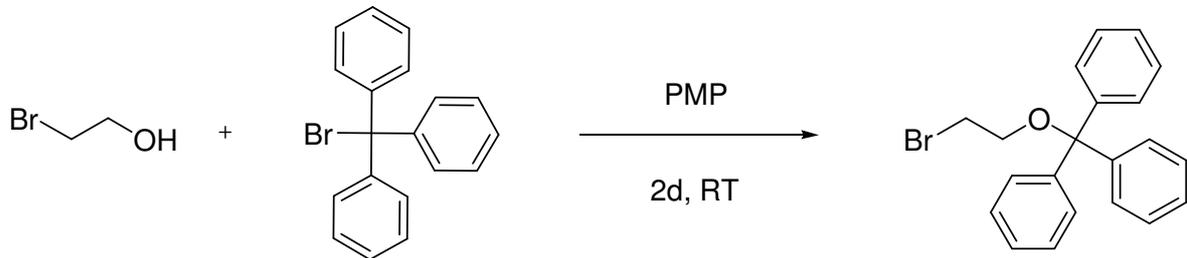
Ausbeute (Prakt.): 75 %

Ausbeute (Lit.) : 77 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 1,88 (s, 1H (OH)); 2,43 (s, 3H); 3,8 (t, 2H, J=4,41 Hz); 4,13 (t, 2H, J= 4,41 Hz); 7,3 (d, 2H, J=8,31 Hz); 7,79 (d, 2H, J= 8,31 Hz)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 21,64; 60,77; 71,6; 127,9; 129,9; 132,7; 145,1

## 6.1.7 (2-Bromethoxy)-methyltribenzen



28 mmol 2-Bromethanol werden in 5 ml DMF vorgelegt und langsam 2 ml PMP hinzugegeben. Anschließend wird 9 mmol (Triphenyl)-methylbromid in 2 ml DMF dazugegeben und die Reaktionslösung 2 d gerührt. Die Reaktion wird mit 20 ml Wasser gequentscht und das Produkt mit DCM aus der wässrigen Phase ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer 1 M Natrium-Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Die Rohlösung wird säulenchromatographisch gereinigt (25 cm, 5 cm Ø, Kieselgel 60, Hexan:DCM 3:1,  $R_F = 0,45$ ), die gesammelte Fraktion über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt.

Ausbeute (Prakt.): 45 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ [ppm]: 3,38 (t, 2H,  $J = 6,47$  Hz); 3,43 (t, 2H,  $J = 6,47$  Hz); 7,23 (dd, 3H,  $J = 7,5$  und  $5,3$  Hz); 7,30 (d, 6H,  $7,45$  Hz); 7,45 (d, 6H,  $8,3$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ [ppm]: 31,1; 63,8; 86,9; 127,1 (3C); 127,9 (6C); 128,6 (6C); 143,77 (3C)

## 6.2 [<sup>18</sup>F]-Fluorid markierte Verbindungen

### 6.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 1-Brom-2-[<sup>18</sup>F]-fluorethan über 2-Bromethyl-nitrobenzensulfonat

2-Bromethyl-nitrobenzensulfonat (50 µmol) in 1 ml Acetonitril oder *o*-Dichlorbenzen (*o*-DCB) wird zu dem getrockneten Rückstand von [<sup>18</sup>F]-Fluorid gegeben (Kapitel 5.3.2) und anschließend erhitzt und gerührt (110 °C, 10 min). Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung über drei Sep-Pak-Kartuschen aufgereinigt (QMA, C18, HR-P). Das nicht abreagierte n.c.a. [<sup>18</sup>F]-Fluorid verbleibt auf der QMA, nicht markiertes 2-Bromethyl-nitrobenzensulfonat wird stärker durch die C18 retardiert und verbleibt auf dieser, so dass auf der HR-P nur [<sup>18</sup>F]-FEtBr fixiert wird. Die HR-P wird, nach ausblasen mit 20 ml Luft, mit 1-2 ml des für den nächsten Reaktionsschritt nötigen Lösungsmittels eluiert (z.B. MeCN oder DMSO).

### 6.2.2 Siliciumverbindung

#### 6.2.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von [<sup>18</sup>F]-{6-[Dimethyl-(3-(1,8-naphthalimido)propyl)-silyl]hexyl}(2-fluorethyl)-[3-(1,8-naphthalimido)propyl]amin

##### 6.2.2.1.1 Alkylierung mit 2-[<sup>18</sup>F]-Fluor-1-bromethan

Eine Lösung von {6-[Dimethyl(3-(1,8-naphthalimido)propyl)silyl]hexyl}-[3-(1,8-naphthalimido)-propyl]amin (15 µmol) in 200 µl DMSO wird zu 1 ml [<sup>18</sup>F]-FEtBr in DMSO gegeben und 50 min bei 140 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und das Produkt durch co-Injektion der nicht radioaktivmarkierten [<sup>19</sup>F]-Verbindung durch HPLC ( $k=6,83$ , MeCN/OSAP 50/50, LiChrospher 100RP18EC-5-Säule, flow 1 ml/min) identifiziert. Nach säulenchromatographischer Reinigung mittels semipräparativen HPLC ( $k=4,67$ , EtOAc/Hexan: 60/40, v/v, LiChrosorb Si 60-Säule, flow 1 ml/min) wird das Produkt mit einer radiochemischen Reinheit von > 99% und einer radiochemischen Ausbeute von 31 % bezogen auf [<sup>18</sup>F]-FEtBr erhalten.

### 6.2.2.1.2 Alkylierung mit 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethyltriflat

Eine Lösung von {6-[Dimethyl(3-(1,8-naphthalimido)propyl)silyl]hexyl}-[3-(1,8-naphthalimido)-propyl]amin (15 µmol) in 200 µl DMSO wird zu 1 ml [<sup>18</sup>F]-FEtOTf in DMSO gegeben und 15 min bei RT gerührt. Und mittels HPLC (k= 6,83, MeCN/OSAP 50/50, LiChrospher 100RP18EC-5-Säule, flow 1 ml/min) identifiziert. Nach säulenchromatographischer Reinigung Mittels semipräparativen HPLC (k = 4,67, EtOAc/Hexan: 60/40, v/v, LiChrosorb Si 60-Säule, flow 1 ml/min) wird das Produkt mit einer radiochemischen Reinheit von > 99% und einer radiochemischen Ausbeute von 61 % bezogen auf [<sup>18</sup>F]-FEtOTf erhalten.

### 6.2.2.2 Weiter Daten zu {6-[Dimethyl(3-(1,8-naphthalimido)propyl)-silyl]hexyl}-(2-[<sup>18</sup>F]-fluorethyl)-[3-(1,8-naphthalimido)propyl]amin

Die Synthese von {6-[Dimethyl(3-(1,8-naphthalimido)propyl)-silyl]hexyl}-(2-[<sup>18</sup>F]-fluorethyl)[3-(1,8-naphthalimido)propyl]amin wurde zu Beginn durch Verunreinigungen im Precursor behindert. Die Verunreinigung reagiert schneller mit 2-[<sup>18</sup>F]-Fluor-1-Bromethan und störte deshalb die Markierung von HSi.

Tabelle 6.1: Anfängliche Versuche zur Darstellung von 6-[Dimethyl(3-(1,8-naphthalimido)propyl)-silyl]hexyl}(2-[<sup>18</sup>F]-fluorethyl)[3-(1,8-naphthalimido)propyl]-amin. Das einzige radioaktive Produkt ist die Markierung einer Verunreinigung im Precursor.

HSi [mg]	PMP [µl]	Temperatur [°C]	Zeit [min]	Lösungsmittel	[ <sup>18</sup> F]-FEtSi [% HPLC]
2	0,5	110	45	MeCN	-
2,3	1	110	75	MeCN	-
3,2	4	110	50	DMSO	-
3,4	4	140	75	DMSO	1

Diese Verunreinigung konnte durch ausschütteln der in Dichlormethan gelösten Substanz mit Wasser in Anwesenheit von PMP entfernt werden. Die zur Unterstützung der Alkylierung hinzugegebene sterisch gehinderte Hilfsbase PMP soll bei der Deprotonierung des sekundären Amins helfen, aber selber nicht alkyliert werden.

## 6.2.2.3 FEtSi i.v. Injektion in CD-1 Mäuse.

Das wie unter Kapitel 6.2.2.1 hergestellte 6-[Dimethyl(3-(1,8-naphthalimido)propyl)silyl]hexyl}(2-[<sup>18</sup>F]-{fluorethyl}[3-(1,8-naphthalimido)propyl]amin wird für *in vivo* Experimente in Mäusen mit NaCl-Lösung/Ethanol (7,5/1, v/v) aufgenommen und jeweils 275 kBq [<sup>18</sup>F]-FEtSi (30 µl Volumen) in die Schwanzvene von CD-1 Mäusen injiziert. Diese Mäuse werden nach 15 bzw. 60 Minuten narkotisiert, getötet und sezziert. Die jeweiligen Organe werden gewogen und dann in einem Gamma Counter (Wizard 1480) die Aktivitäten gemessen. Dabei wird der relative radioaktive Uptake für jede Maus und deren einzelne Organe bestimmt (Tabelle 6.2). Um eine genaue Bestimmung der Verteilung der Aktivität im Körper zu erreichen wurde ein Aliquot der injizierten Dosis des [<sup>18</sup>F]-FEtSi mit jeder Maus-Messung gleichzeitig vermessen.

Tabelle 6.2: Injizierte Dosis/g der Organe von 15 min und 60 min Mäusen (n=3).

	ID/g [%] 15 min	STABW	ID/g [%] 60 min	STABW
<b>Gehirn</b>	1,31	± 0,11	1,33	± 0,44
<b>Herz</b>	1,92	± 0,13	2,09	± 0,56
<b>Lunge</b>	1,7	± 0,31	1,76	± 0,68
<b>Leber</b>	2,02	± 0,08	2,13	± 0,73
<b>Magen</b>	1,45	± 0,59	2,3	± 1,67
<b>Darm</b>	1,98	± 0,39	2,13	± 0,20
<b>Leber</b>	2,3	± 0,30	2,27	± 0,88
<b>Milz</b>	1,25	± 0,31	1,63	± 0,74
<b>Knochen</b>	1,2	± 1,27	0,97	± 0,38
<b>Muskel</b>	1,27	± 0,32	1,26	± 0,83
<b>Blut</b>	7-20		7-20	

## 6.2.3 Tyrosin

### 6.2.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung des Dinatrium-Tyrosin-Salzes

20 mmol NaOH werden in 100 ml warmen Methanol gelöst und anschließend 10 mmol *L*-Tyrosin zugegeben. Die so erhaltene Stammlösung muss kühl und im dunklen gelagert werden. Längere Aufbewahrungszeiten (> 7 Wochen) und Lichteinfluss sollten vermieden werden, da sich die Lösung dann dunkel verfärbt und die radiochemischen Ausbeuten der <sup>18</sup>F-Fluoralkylierung unter 35 % fallen.

### 6.2.3.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von [<sup>18</sup>F]-Fluorethyltyrosin

#### 6.2.3.2.1 Alkylierung mit 2-[<sup>18</sup>F]-Fluor-1-bromethan

800 µl des Na<sub>2</sub>Tyr (80 µmol), wie unter Kapitel 6.2.3.1 beschrieben hergestellt, werden in einem V-Reaktionsvial gegeben und das Methanol abgedampft. Anschließend wird das über Bromethylnosylat hergestellte [<sup>18</sup>F]-FETBr mit 2 ml DMSO von der HRP Kartusche eluiert (Kapitel 3.2.1.2), zum Na<sub>2</sub>Tyr hinzugegeben und für 15 min bei 100 °C gerührt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung wird mit dem doppeltem Volumen an Aceton versetzt und kurz gerührt. Anschließend wird das Gemisch in eine Spritze aufgezogen und mittels SPE gereinigt. Das Aceton/DMSO Gemisch wird auf zwei zuvor mit Aceton konditionierte Si60-Kartuschen gegeben und das auf der Si60 retardierte [<sup>18</sup>F]-FET mit 10 ml Aceton und 3 ml Ethanol gewaschen. Am Ende wird das Produkt von den Si60-Kartuschen mit isotonomischer NaCl-Lösung eluiert. Eine anschließende Analyse des Produktes ergibt eine radiochemische Reinheit von etwa 93-95 % und einer radiochemischen Ausbeute bei 86-94 % bezogen auf [<sup>18</sup>F]-FETBr.<sup>177</sup>

Tabelle 6.3 Beispiele für die am Ende erhaltene radiochemische Reinheit des Produktes.

Reaktionstemperatur /Reaktionszeit	[ <sup>18</sup> F]-FET [%]	Nebenprodukt [%]	[ <sup>18</sup> F]-FETBr	Kartusche	radiochemische Reinheit [%]
70/5	48	4	38	SiO <sub>2</sub>	93-95
70/15	78	3	0	SiO <sub>2</sub>	93-95

### 6.2.3.2.2 Alkylierungen mit 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethyltriflat oder 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorpropyltriflat

Zum 2-[<sup>18</sup>F]-Fluoralkyltriflat wird 80 µmol Na<sub>2</sub>Tyr hinzu gegeben und für 10 min bei RT gerührt. Die Lösung kann wie unter Kapite 6.2.3.2.1 beschrieben gereinigt werden und das Produkt mit einer radiochemische Reinheit von etwa 93-98 % und einer radiochemischen Ausbeute von 95 % bezogen auf [<sup>18</sup>F]-FluorAlkylOTf erhalten werden.

### 6.2.3.3 Bestimmung der Konzentration von Tyrosin in Lösung

Um die genaue Konzentration des Tyrosins in Lösung bestimmen zu können wurde eine Kalibrierkurve aufgenommen, um die tatsächliche Konzentration des Tyrosins in Lösung aus dem Chromatogramm des jeweiligen Reaktionslaufes bestimmen zu können. Es wurden drei Verdünnungsreihen des Tyrosins hergestellt und jeweils drei Mal 1:10 verdünnt (Konzentrationen: c(Tyrosin): 20 mmol/ml, 2 mmol/ml, 0,2 mmol/ml; 5 mmol/ml, 0,5 mmol/ml, 0,05 mmol/ml; 1 mmol/ml, 0,1 mmol/ml 0,01 mmol/ml). Mit diesen drei Reihen wurde ein Messbereich zwischen 20 mmol/ml bis 0,01 mmol/ml abgedeckt und zu jeder Konzentration durch drei HPLC-Messung die dazugehörige Intensität des Signals im UV-Bereich zugeordnet. Aus den erhaltenen Werten des UV-Chromatogramms wurde eine Kalibriergerade, die in Abbildung 6.1 wiedergegeben ist, bestimmt. Die lineare Regression konnte mit einem nur sehr geringen Fehler erhalten werden.

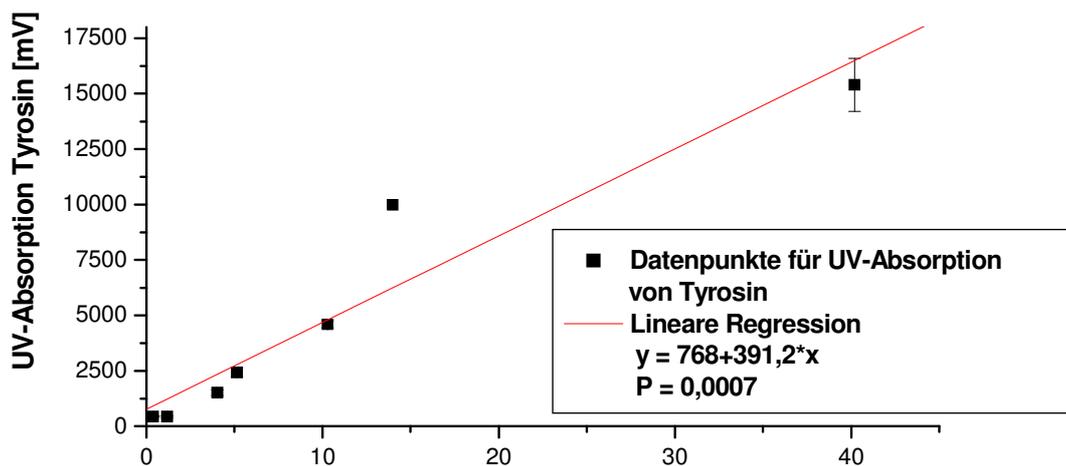


Abbildung 6.1: Kalibrierkurve zur Bestimmung der Konzentration von Tyrosin in der Lösung. c(Tyrosin): 20 mmol/ml, 2 mmol/ml, 0,2 mmol/ml; 5 mmol/ml, 0,5 mmol/ml, 0,05 mmol/ml; 1 mmol/ml, 0,1 mmol/ml 0,01 mmol/ml. (n=3)

### 6.2.3.4 Kartuschenkombination der Tyrosinreinigung

Für die Evaluierung wurden verschiedenen Kartuschen-Arten und Kombinationen herangezogen. Die zuerst ausgewählten Kartuschen sollten sich die zwitterionische Eigenschaft der Aminosäure zu Nutze machen und so eine Abtrennung von Lösungsmitteln und nicht abreagierten [ $^{18}\text{F}$ ]-FET ermöglichen (Tabelle 6.4). Deshalb wurden Ionentauscher-Kartuschen mit verschiedenen Säuren/Basen konditioniert, um einen Austausch des [ $^{18}\text{F}$ ]-FET (und Tyrosins) mit den Protonen bzw. Hydroxid-Ionen zu erzwingen. Die starken Ionenaustauscher IC-H ( $\text{H}^+$ -Form) und IC-OH ( $\text{OH}^-$ -Form) (1+2) ermöglichten dabei eine nahezu quantitative Fixierung der Aminosäure, aber es war nicht möglich das [ $^{18}\text{F}$ ]-FET anschließend wieder unter „gängigen“ bzw. milden Bedingungen von den Kartuschen zu eluieren. IC-H und IC-OH als sehr starke Ionenaustauscher binden das [ $^{18}\text{F}$ ]-FET praktisch irreversibel an ihre Matrix.

Tabelle 6.4: Kartuschensysteme und Ergebnis der Trennung für [ $^{18}\text{F}$ ]-FET Teil 1 (QMA, CM, C18 und HRP)

	Kartuschen	[ $^{18}\text{F}$ ]-FET [%]	[ $^{18}\text{F}$ ]-FET in Waste [%]	[ $^{18}\text{F}$ ]-FET eluiert [%]	Bemerkung
1	IC-H	100	0	0	Lässt sich nicht eluieren
2	IC-OH	100	0	0	Lässt sich nicht eluieren
3	CM( $\text{H}^+$ )	2,2	95,9	-	-
4	QMA ( $\text{CO}_3^{2-}$ )	12,9	87,1	-	-
5	QMA ( $\text{Cl}^-$ )	12,5	87,5	-	-
6	CM( $\text{H}^+$ )	0	76,7	-	-
	QMA ( $\text{CO}_3^{2-}$ )	21,3			
7	QMA ( $\text{OH}^-$ )	98,5	0,5	72,5	Eluieren mit $\text{H}_2\text{O}$ oder NaCl
8	QMA ( $\text{OH}^-$ )	5	1,5	78	Eluieren mit $\text{H}_2\text{O}$ oder NaCl
	HRP (groß)	55			
	QMA ( $\text{OH}^-$ )	25			
9	QMA ( $\text{Cl}^-$ )	7,7	46,8	45,4	Eluieren mit $\text{H}_2\text{O}$ oder NaCl
	HRP (groß)	45,5			

Mit dem schwachen Kationenaustauscher CM ( $H^+$ ) konnte das  $[^{18}F]$ -FET genauso wie mit dem schwachen Anionentauscher QMA ( $CO_3^-$ -Form, 4-6) nicht quantitativ fixiert werden. Hingegen war mit dem schwachen Anionenaustauschern QMA ( $OH^-$ -Form, 7) eine Fixierung durch eine Kapazitätenerhöhung auf drei QMA-Kartuschen möglich, was durch die Gegenwart makroskopischer Mengen an  $Na_2Tyr$  in Lösung bedingt ist. Die Elution des  $[^{18}F]$ -FET von den QMA kann mit isotonischer NaCl-Lösung erfolgen.

Weitere Versuche das Produkt teils mit einer HRP teils mit QMA-Kartuschen (8+9) abzufangen führten ebenfalls nicht zu konstanten Ergebnissen, da die Verteilung der Aktivität zu stark variierte.

Ein anderer Ansatz führte über ein Anionentauscher-Harz (Resin AK-8, BioRad), welches je nach Konditionierung mit  $Cl^-$  oder  $OH^-$ -Ionen (10+11) beladen wurde (Tabelle 6.5). Auf dem Resin AK-8 ( $OH^-$ -Form) konnte nahezu die gesamte Aktivität zurückgehalten werden. Es wurde sowohl  $[^{18}F]$ -FET als auch  $[^{18}F]$ -FET irreversibel auf dem Harz fixiert. Die Chlorid-Variante des Ionentauscher-Harzes war für eine Fixierung des Produktes  $[^{18}F]$ -FET ungeeignet. Filtrationsversuche nach Ausfällen des  $[^{18}F]$ -FETs und des  $Na_2Tyr$ s führten nicht zum gewünschten Erfolg (12).

Tabelle 6.5: Kartuschensysteme und Ergebnis der Trennung für  $[^{18}F]$ -FET Teil 2 (Resin AK-8,  $SiO_2$ )

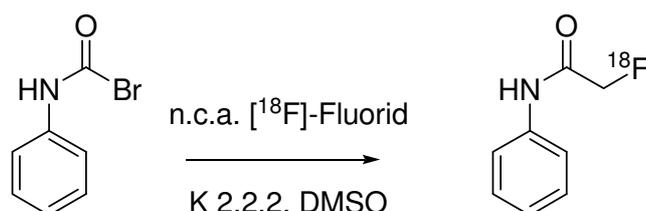
	<b>Kartuschen</b>	<b><math>[^{18}F]</math>-FET [%]</b>	<b><math>[^{18}F]</math>-FET in Waste [%]</b>	<b><math>[^{18}F]</math>-FET eluiert [%]</b>	<b>Bemerkung</b>
10	Resin AK-8 ( $OH^-$ )	100	0	-	Lässt sich nicht eluieren
11	Resin AK-8 ( $Cl^-$ )	5	95	-	
12	Filterkartusche	52,1	0,8	83	Problem beim Filtern, hält u.a. nicht dicht, eluieren mit $H_2O$ oder NaCl
13	QMA	51,2	0	60	Spülen mit 10 ml Aceton, 3 ml EtOH, eluieren mit $H_2O$ oder NaCl
	Si60	48,8			
14	Si60	98,5	0	92,4	Spülen mit 10 ml Aceton, 3 ml EtOH, eluieren mit $H_2O$ oder NaCl

Ein weiterer Versuch der [ $^{18}\text{F}$ ]-FET-Reinigung führt über Si60 Kartuschen, wobei der Einsatz von zwei Si60 Kartuschen ein zufriedenstellendes Ergebnis liefert (14). Die [ $^{18}\text{F}$ ]-FET Aktivität kann fast quantitativ auf den Si60 Kartuschen fixiert werden, während nicht umgesetztes [ $^{18}\text{F}$ ]-FETBr und andere Verunreinigungen die Si60 passieren. Eine Elution des [ $^{18}\text{F}$ ]-FET ist sowohl mit NaCl-Lösung oder Wasser möglich.

Die Analyse der Eluate von QMA (7) und Si60-Kartuschen (14) ergab eine Reinheit von bis zu 95 %. Die restlichen 5 % wurden durch ein nicht abtrennbares, unbekanntes Nebenprodukt (vermutlich das *N*-alkylierte Tyrosin) hervorgerufen.

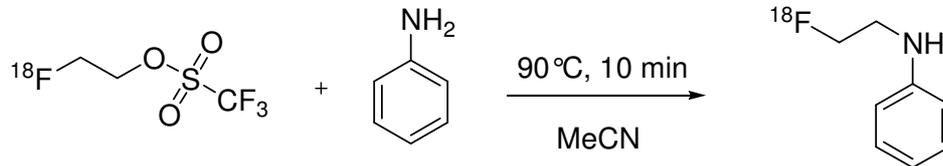
## 6.2.4 Anilin

### 6.2.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorethylanilin über 2-Brom-*N*-phenylacetamid



Zu dem nach Kapitel 5.3.1 getrockneten n.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorid wird 40  $\mu\text{mol}$  2-Brom-*N*-phenylacetamid (BrAA) in 1 ml DMSO gegeben und die Reaktionslösung bei 130 °C für 15 min gerührt. Zu der abgekühlten Reaktionslösung werden 240  $\mu\text{mol}$  4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) gegeben und bei 130 °C für 25 min gerührt. Die Reaktionslösung wird wieder abgekühlt und mit 20 ml Wasser aufgenommen. Die wässrige Lösung wird über eine IC-H und C18 gegeben und anschließend die C18 mit 20 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gespült. Das Zwischenprodukt 2- $^{18}\text{F}$ -Fluor-*N*-phenylacetamid (FAA) kann nun mit 1,5 ml THF eluiert werden und mit 100  $\mu\text{l}$  eines Boran-THF-Komplexes die Reduktion zu [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorethylanilin (FETa) bei 65 °C in 10 min durchgeführt werden. Die Reaktion wird durch Zusatz von 20 ml Wasser gequentscht und anschließend das Produkt [ $^{18}\text{F}$ ]-FETa auf einer C18 Kartusche abgefangen. Das [ $^{18}\text{F}$ ]-FETa kann nach Waschen der C18 mit 20 ml Wasser von der C18 eluiert werden. Die radiochemischen Reinheit von 98 % wurde mittels RP-HPLC bestimmt. Die radiochemische Ausbeute betrug 50-55 %.

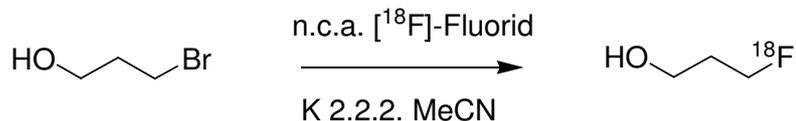
### 6.2.4.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Alkylierung von Anilin mit [<sup>18</sup>F]-Fluorethyltriflat



Das Anilin (220  $\mu\text{mol}$ ) wird zu der Lösung des [<sup>18</sup>F]-FEtOTf in 1 ml MeCN gegeben und für 10 min bei 90 °C gerührt. Die Lösung wird abgekühlt und das Produktgemisch mittels RP-HPLC untersucht ( $k = 6,08$ , Gradient: OSAP/MeCN, 90/10 nach 10/90 Zeit: 30 min, flow 1ml/min, LiChrospher100RP18EC). *N*-(2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethyl)anilin wurde mit einer radiochemischen Reinheit von 99 % erhalten. Die radiochemische Ausbeute wurde bezogen auf [<sup>18</sup>F]-FEtOTf mit 98 % erhalten.

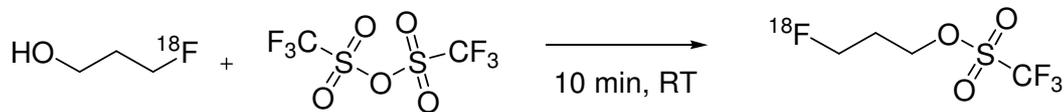
### 6.2.5 Fluorpropanol

#### 6.2.5.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 3-[<sup>18</sup>F]-Fluorpropan-1-ol



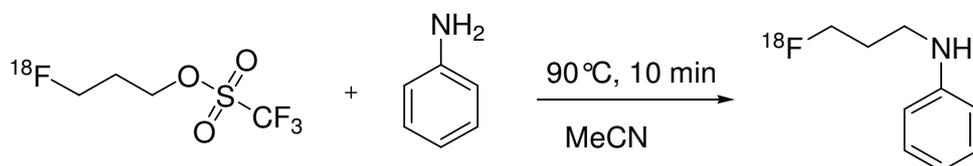
3-Brom-1-propanol (46,8 mol) wird in 1 ml MeCN zu dem abgekühlten und getrockneten Rückstand von [<sup>18</sup>F]-Fluorid gegeben und anschließend unter Rühren erhitzt (130 °C, 10 min). Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und destillativ gereinigt. Um Siedeverzüge zu vermeiden wird zuerst das MeCN bei 90 °C abdestilliert (10 min) und anschließend das 3-[<sup>18</sup>F]-Fluor-1-propanol bei 130 °C (ca. 20 min). Die Brücke wird nach Ende der Destillation mit 0,5 ml MeCN gespült und das 3-[<sup>18</sup>F]-Fluor-1-propanol erhalten. Zeitkorrigierte Ausbeute: 83 %; HPLC:  $k = 3,94$ , 99% radiochemische Reinheit (OSAP/MeCN 90/10 nach 10/90 in 30 min, flow 1 ml/min, LiChrospher100RP18EC). Nach der Destillation können noch geringe Mengen an Brompropanol (0,1-3%) im Destillat enthalten sein.

### 6.2.5.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 3-[<sup>18</sup>F]-Fluorpropyl-1-trifluormethansulfonat

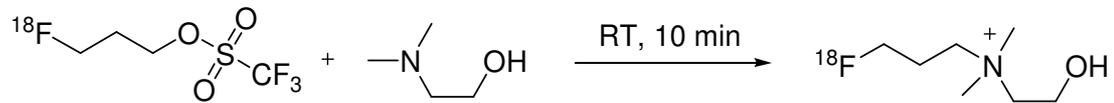


Das 3-[<sup>18</sup>F]-Fluor-1-propanol wird in MeCN mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (63  $\mu$ mol) bei Raumtemperatur in 10 min zum 2-[<sup>18</sup>F]-Fluorpropyl-1-trifluormethansulfonat umgesetzt. Anschließend wird es über zwei NH<sub>2</sub> Sep-Pak Kartuschen gegeben und mit 2 ml MeCN komplett eluiert. Das vom Anhydrid befreite 3-[<sup>18</sup>F]-Fluorpropyl-2-trifluormethansulfonat kann nun direkt mit dem entsprechenden Amin umgesetzt werden. Eine schnelle Analyse des mit Triflatanhydrid aktivierten Fluorpropanols war auf Grund der Instabilität auf der RP-HPLC nicht möglich.

### 6.2.5.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von [<sup>18</sup>F]-N-Fluorpropylanilin



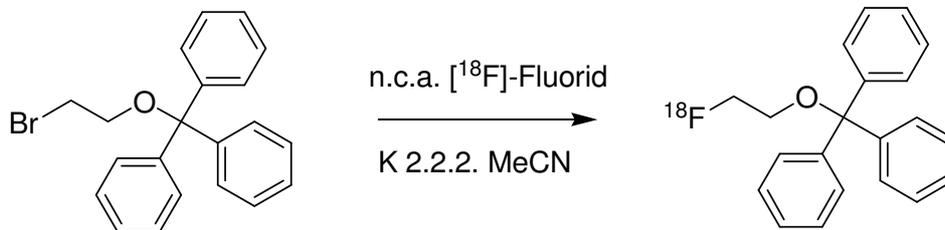
Zu der Lösung aus 3-[<sup>18</sup>F]-Fluorpropyl-1-trifluormethansulfonat wird Anilin (200  $\mu$ mol) zugegeben und für 10 min bei 90 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit einer RP-HPLC analysiert. Ausbeute: 98 % bezogen auf [<sup>18</sup>F]-FPrTf, 75 % unkorrigierte Ausbeute, HPLC: k= 6,89, 99% radiochemische Reinheit (OSAP/MeCN 90/10 nach 10/90 in 30 min, flow = 1 ml/min, LiChrospher100RP18EC).

6.2.5.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von *N*-3-[<sup>18</sup>F]-Fluorpropylcholin

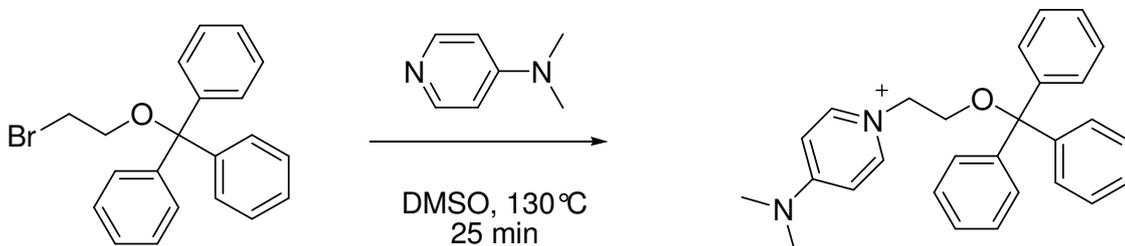
Zu der Lösung aus 3-[<sup>18</sup>F]-Fluorpropyl-1-trifluormethansulfonat wird 200 μmol Dimethylaminoethanol zugegeben und für 10 min bei 90 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit einer RP-HPLC analysiert. Das *N*-3-[<sup>18</sup>F]-Fluorpropylcholin wird in 20 ml Wasser aufgenommen und auf einer CM abgefangen. Die CM-Kartusche wird anschließend mit 8 ml Ethanol und 10 ml Wasser gespült und dann das gereinigte Produkt mit 5 ml isotonischer NaCl-Lösung (0,9 %) eluiert. Ausbeute: 98 % bezogen auf [<sup>18</sup>F]-FPrTf, 74 % unkorrigierte Ausbeute, HPLC: *k*= 4,61, 99% radiochemische Reinheit (OSAP:MeCN 90:10 nach 40:60 in 30 min, flow 1 ml/min, LiChrospher100RP18EC).

## 6.2.6 Fluorethanol

### 6.2.6.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von (2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethoxy)methyl-tribenzen



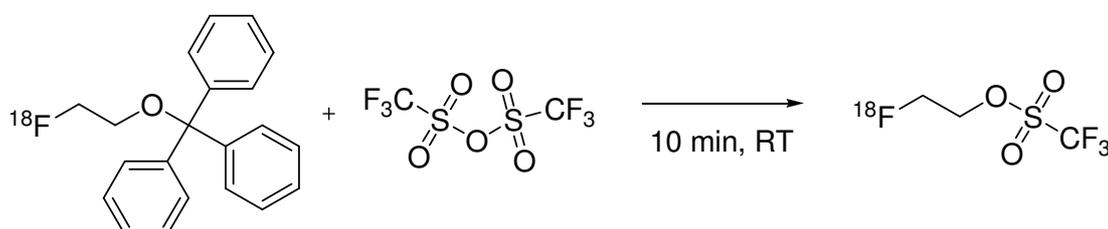
Zu dem getrocknetem [<sup>18</sup>F]-Fluorid wird das in 1000 µl MeCN gelöste (2-Bromethoxy)methyl-Tribenzen (BMTB) (25 µmol) gegeben und für 10 min bei 90°C gerührt. Die radiochemische Ausbeute wird mittels DC und die radiochemische Reinheit über eine RP-HPLC (k= 13,33, Gradient: OSAP/MeCN, 90/10 nach 10/90 Zeit: 30 min, flow 1 ml/min, LiChrospher100RP18 EC) bestimmt. Dabei wurden Ausbeuten von bis zu 95 % erreicht bei einer radiochemische Reinheit von etwa 97 %.



Die Abtrennung des hergestellten Produkts vom Bromprecursor erfolgt durch eine Derivatisierung mit DMAP. Dafür wird zur Rohlösung der Reaktion Dimethylaminopyridin (120 µmol) gegeben und bei 130°C für 25 min umgesetzt. Für die Reinigung wird die Reaktionslösung mit 20 ml 0,1 M HCl aufgenommen und über eine C18 Sep-Pak Kartusche gegeben. Nicht abreagiertes DMAP und das Pyridinium-Ion werden größten Teils durch die Kartusche gespült und das (2-[<sup>18</sup>F]-Fluorethoxy)methyltribenzene (FMTB) auf dieser abgefangen. Die C18 Kartusche wird mit 20 ml 42 % MeCN Lösung (0,1 M HCl) gespült und anschließend das <sup>18</sup>F-markierte Produkt mit 10 ml Hexan über je eine CM und Natriumsulfatkartusche schließlich auf zwei Si60 Kartuschen getrappt. Die Si60 Kartuschen werden dann mit 2 ml Hexan gespült und für 1 min mit einem Inertgasstrom

getrocknet. Das Produkt kann nun mit 2-3 ml MeCN eluiert werden und zum Entfernen von restlichem Wasser nochmals azeotrop getrocknet werden. Das [ $^{18}\text{F}$ ]-FMTB wurde mit einer RP-HPLC ( $k=15,01$ , Gradient: OSAP/MeCN, 90710 nach 10/90 Zeit: 30 min, flow 1 ml/min, LiChrospher100RP18EC) analysiert. Die maximale Menge an BMTB beträgt 0,1-0,5 % bezogen auf die eingesetzte Precursormenge (ergibt ca. 25-125 nmol) und es wird eine radiochemische Reinheit von 99 % erreicht.

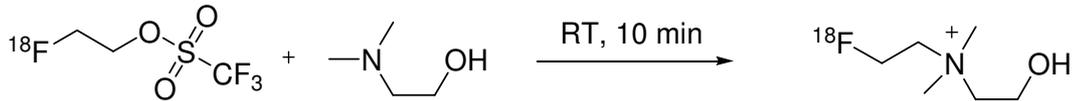
#### 6.2.6.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Aktivierung von 2- $^{18}\text{F}$ -(Fluorethoxy)methyltribenzen zu 2- $^{18}\text{F}$ -Fluorethyltriflat.



Zu dem 2- $^{18}\text{F}$ -(Fluorethoxy)methyl-Tribenzen wird zum Entschützen und Aktivieren Trifluormethansulfonsäureanhydrid ( $63\ \mu\text{mol}$ ) gegeben und 10 min bei RT gerührt. Das überschüssige Anhydrid und ein Teil der Säure werden über zwei  $\text{NH}_2$ -Kartuschen (Sep-Pak) abgetrennt. Dazu wird zuerst die Reaktionslösung auf die Kartuschen gegeben und dann zügig mit weiteren 1,5 ml Acetonitril das Produkt durch die Kartuschen gespült. Das umgesetzte [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorethyltriflat liegt in 98 % radiochemischer Reinheit vor und kann nun im nächsten Schritt mit Aminen oder Hydroxyverbindungen zur *N*- bzw. *O*-Alkylierung eingesetzt werden.

## 6.2.7 Fluorethylcholin

### 6.2.7.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Alkylierung von Dimethylaminoethanol mit [<sup>18</sup>F]-Fluorethyltriflat



Dimethylaminoethanol (200  $\mu\text{mol}$ ) wird zur Reaktionslösung gegeben und für 10 min bei 80 °C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 20 ml Wasser aufgenommen und das Produkt [<sup>18</sup>F]-Fluorethylcholin auf einer CM-Kartusche (Sep-Pak, Kationentauscher) fixiert. Nach Waschen mit Ethanol und Wasser kann das Produkt mit einer Natriumchlorid-Lösung (NaCl 0,9%, Braun) eluiert werden. Es wird ein zu 99 % radiochemisch reines [<sup>18</sup>F]-FEC erhalten ( $k=4,23$ , Gradient: OSAP/MeCN, 90/10 nach 60/40 Zeit: 30 min, flow 1 ml/min, LiChrospher100RP18EC). Die radiochemische Ausbeute bezogen auf das [<sup>18</sup>F]-FEtOTf beträgt 98 %.

# 7 Abkürzungsverzeichnis

(v/v)	Volumenanteile
[ <sup>11</sup> C]-MET	[ <sup>11</sup> C]Methionin
<sup>99m</sup> Tc-DMSA	<sup>99m</sup> Tc-Dimercaptosuccinsäure
<sup>99m</sup> Tc-SESTAMIBI	<sup>99m</sup> Tc-Hexakis-2-methoxy-2-isobutylisonitril
A <sub>S</sub>	Spezifische Aktivität
BHS	Blut-Hirn-Schranke
Bq	Bequerel
BrEtBS	Bromethylbenzoat
BrEtNos	2-(Bromethyl)-4-nitrobenzensulfonat
BrEtOH	2-Bromethanol
BrEtOH	2-Bromethanol
BrPA	2-Brom- <i>N</i> -phenylacetamid
BrPrOH	3-Brompropanol
BTSE	Bis-1,2-(trifluormethan-sulfonsäure)ethan
c.a.	carrier added (geträgert)
c.f.	carrier free (trägerfrei)
CH	Cholin
Ci	Curie (1 Ci= 3,7·10 <sup>10</sup> Bq)
D	Dublett
DAST	Diethylaminosulfur Trifluorid

DBrE	1,2-Dibromethan
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EC	electron capture (Elektronen Einfang)
EDT	Ethyl-di-( <i>p</i> -toluenesulfonat)
EI	Elektronenstoßionisation
FCH	Fluormethylcholin
FDG	2-Fluor-2-deoxy-D-glucose
FEC	2-Fluorethylcholin
FET	<i>O</i> -(2-Fluorethyl)tyrosin
FEtA	<i>N</i> -(2-Fluorethyl)anilin
FEtBr	1-Brom-2-fluorethan
FEtBr	2-Fluor-1-Bromethan
FEtBS	2-Fluorethylbenzoat
FEtOH	2-Fluorethanol
FEtOTf	2-Fluorethyltrifluormethansulfonat
FEtOTos	Fluorethyltosylat
FMeBr	Fluorbrommethan
FPA	2-Fluor- <i>N</i> -phenylacetamid

FPC	3-Fluorpropylcholin
FPrBr	3-Fluor-1-brompropan
FPrTf	3-Fluor-propyltrifluormethansulfonat
FWHM	full-width-half-maximum
HPLC	High Pressure Liquid Chromatographie (Hochdruckflüssigkeitschromatographie)
HV	Hochvakuum
IC <sub>50</sub>	Inhibitions Konzentration 50 %
ID	injizierte Dosis
IT	Isomeric Transition (Isomerieübergang)
k'	Geschwindigkeitskonstante
K	Retentionsfaktor $k = \frac{t_R - t_0}{t_0}$ mit $t_R$ =Retentionszeit und $t_0$ =Totzeit
M	molar
M	Multiplett
mAChR	muskarinische Acetylcholin Rezeptor
n.c.a.	no carrier added (trägerarm)
Na <sub>2</sub> Tyr	Tyrosin Di-Na-Salz
NaI	Natriumiodid Detektor
NaOH	Natriumhydroxid
NMR	Magnet-Resonanz-Spektroskopie
o-DCB	o-Dichlorbenzol

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMP	1,2,2,5,5-Pentamethylpiperidin
PTK	Phasentransferkatalysator
R <sub>cy</sub>	zeitkorrigierte Ausbeute
R <sub>f</sub>	Retentionswert
RP	Reversed Phase (Umkehrphase)
RT	Raumtemperatur
S	Singulett
SPE	Solid-Phase-Extraktion
SPECT	Einzel-Photonen-Emissions-Computertomographie
T	Triplet
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TosEtOH	2-Hydroxyethyl- <i>p</i> -tosylat
TosPrOH	3-Hydroxypropyl-1-tosylat
UV	Ultraviolett Detektor
vdW	van-der-Waals
ZNS	Zentrales Nervensystem
Δ	chemische Verschiebung

## 8 Literaturverzeichnis

---

- 1 H. Becquerel, Emission des radiations nouvelles par l'uranium métallique *Comptes rendus Academy Science de Paris* **1896**, 122, 1086.
- 2 C. Staiger Zur Geschichte der Radiopharmazie, *Pharmazie in unserer Zeit*, **2005**, 6, 454.
- 3 G. de Hevesy The absorption and translocation of lead by plants *Biochem. J.* **1923**, 17, 439.
- 4 O. Chiewitz, G. de Hevesy, Radioactive indicators in the study of phosphorus metabolism in rats *Nature* 1935, 136, 754.
- 5 A. Owunwanne, M. Patel, S. Sadek The Handbook of Radiopharmaceuticals Chapman & Hall Medical London, First Edition **1995**.
- 6 Offizielle Webseite: [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1943/index.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1943/index.html)
- 7 H. J. Biersack, L. M. Freeman (Edts.) Clinical Nuclear Medicine *Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York* **2007**.
- 8 F. J. T. Wackers, D. S. Bermann, J. Maddahi Technetium-99m hexakis-2-methoxyisobutylisonitrile human biodistribution, dosimetry, safety and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging *J. Nucl. Med.* **1989**, 30, 301.
- 9 K. W. Willis, D. A. Martinex, Hedley, E. T. Whye Renal localization of <sup>99m</sup>Tc-(Sn) glucoheptonate and <sup>99m</sup>Tc (Sn) dimercaptosuccinate in the rat by frozen section autoradiography *Radiat. Res.* **1977**, 69, 475.
- 10 J. Gao Quantitative assessment of blood inflow effects in functional MRI signals *Magn. Reson. Med.* **1996**, 36, 314.
- 11 J. Gao Quantitative assessment of blood inflow effects in functional MRI signals *Magn. Reson. Med.* **1996**, 36, 314.
- 12 M. E. Beutel Neurowissenschaften und Psychotherapie: Neuere Entwicklungen, Methoden und Ergebnisse *Psychotherapeut* **2002**, 47, 1.
- 13 Wissenschaftsrat: Stellungnahme zur Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in Hochschulkliniken und außeruniversitären Forschungseinrichtungen *Drs.* 4932/01 **2001**.
- 14 M. E. Beutel Neurowissenschaften und Psychotherapie: Neuere Entwicklungen, Methoden und Ergebnisse *Psychotherapeut* **2002**, 47, 1.
- 15 H. J. Ache, Chemie des Positrons und des positroniums *Angew. Chemie* **1972**, 84, 234-255.
- 16 <http://www.jens-langner.de/ftp/MScThesis.pdf>.
- 17 R. Hofstadter Twenty five years of scintillation counting, *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **1975**, 13.

- 
- 18 E. Rutherford, J. Chadwick and C. D. Ellis, Radiations from Radioactive Substances, Cambridge University Press, Cambridge, **1930**.
- 19 C. L. Melcher Scintillation Crystals for PET *J Nucl. Med.* **2000** 41, 1051.
- 20 S. R. Cherry, Y. Shao, R. W. Silverman, K. Meadors, S. Siegel, A. Chatziioannou, J. W. Young, W. Jones, J. C. Moyers, D. Newport, A. Boutefnouchet, T. H. Farquhar, M. Andreaco, M. J. Paulus, D. M. Binkley, R. Nutt, M. E. Phelps MicroPET: a high resolution PET scanner for imaging small animals; *Nuclear Science, IEEE Transactions* **1997**, 44, 1161.
- 21 B. Riemann, K. P. Schäfers, O. Schober, M. Schäfers Small animal PET in preclinical studies: opportunities and challenges, *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2008**, 52, 215.
- 22 S. Weber, A. Bauer, A. Herzog, F. Kehren, H. Mühlensiepen, J. Vogelbruch, H. H. Coenen, K. Zilles. H. Halling, Recent results of the TierPET scanner *IEE Transaction on Nuclear Sciences* **2000**, 47, 1665.
- 23 H. N. Wagner Jr., H. D. Burns, R. F. Dannals, D. F. Wong, B. Langstrom, T. Duelfer, J. J. Frost, H. T. Ravert, J. M. Links, S. B. Rosenbloom, S. E. Lukas, A. V. Kramer, M. J. Kuhar Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. *Science* **1983**, 221, 1264.
- 24 K. Wienhard, R. Wagner, W. D. Heiss PET-Grundlagen und Anwendung der Positronen-Emissions-Tomography, *Springer Verlag, Berlin, Heidelberg* **1989**.
- 25 M. M. Ter-Pogossian, M. E. Raichle, B. E. Sobel Tomographie mit radioaktiv markierten Substanzen; *Spekt. der Wissenschaften* **1980**, 12, 120.
- 26 T. J. McCarthy, S. W. Schwarz, M. J. Welch Nuclear medicine and positron emission tomography: An overview *J. Chem. Educ.* **1994**, 71, 830.
- 27 M. E. Phelps, J. Mazziotta, H. Schelbert, Positronen emissions tomography and autoradiography, *Raven Press, NY* **1986**.
- 28 H. Schütte Medizinische Isotope in der organischen Chemie und Biochemie, *Verlag Chemie Weinheim*, **1996**.
- 29 G. Stöcklin, S. M. Qaim, F. Rösch The impact of radioactivity on medicine *Radiochim. Acta* **1995**, 71, 249.
- 30 E. L. Coe Inhibition of glycolysis in ascites tumor cells pre-incubated with 2-FDG *Biochim. Biophys. Acta* **1972**, 264, 319.
- 31 G. Stöcklin, V. W. Pike Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography Methodological Aspects, *Kluwer Academic Publishers Dordrecht/Boston/London*, **1993**.
- 32 H.H. Binder Lexikon der chemischen Elemente *S. Hirzel Verlag* **1999**.
- 33 P. W. Atkins Physikalische Chemie *VCH Weinheim; Basel; Cambridge; New York* 1.Auflage **1987**.

- 
- 34 R. van Grieken, M. de Bruin Nomenclature for radioanalytical chemistry (IUPAC Recommendations 1994) *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2526.
- 35 A. H. Snell Minutes of the Pasadena Meeting 1936: A new radioactive isotope of fluorine. *Proceedings of the American Physical Society: Phys. Rev.* **1937**, *51*, 143.
- 36 J. F. Volker, H. C. Hodge, H. J. Wilson. S. N Van Voorhis The adsorption of fluorides by enamel, dentin, bone and hydroxyapatite as shown by the radioactive isotope. *J. Biol. Chem.* **1940**, *134*, 543.
- 37 M. E. Phelps, J. C. Mazziotta, Positron emission tomography: human brain function and biochemistry *Science* **1985**, *228*, 799.
- 38 M. E. Phelps, J. C. Mazziotta, H. R. Schelbert (Eds.), Positron Emission Tomography and Autoradiography: Principles and Applications for the Brain and Heart, *Raven Press, New York*, **1986**.
- 39 M. E. Phelps, Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 9226.
- 40 B. M. Gallagher, J. S. Fowler, N. I. Gutterson, R. R. McGregor, C. N. Wan, A. P. Wolf Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design - some factors responsible for biodistribution of [<sup>18</sup>F]2-deoxy-2-fluoro-d-glucose *J. Nucl. Med.* **1978**, *19*, 1154.
- 41 M. Reivich, D. Kuhl, A. Wolf, J. Greenberg, M. Phelps, T. Ido, V. Casella, J. Fowler, E. Hoffman, A. Alavi, P. Som, L. Sokoloff Fluorodeoxyglucose-<sup>18</sup>F-method for the measurement of local cerebral glucose-utilization in man *Circ. Res.* **1979**, *44*, 127.
- 42 H. H. Coenen, P. Kling, G. Stöcklin Cerebral metabolism of L-2-[<sup>18</sup>F]fluorotyrosine, a new PET-tracer of protein synthesis *J. Nucl. Med.* **1989**, *30*, 1367.
- 43 C. Y. Shiue, M. J. Welch Update on PET radiopharmaceuticals: life beyond fluorodeoxyglucose *Radiol. Clin. N. Am.* **2004**, *42*, 1033.
- 44 O. Couturier, A. Luxen A, J. F. Chatal, J. P. Vuillez, P. Rigo, R. Hustinx Fluorinated tracers for imaging cancer with positron emission tomography *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2004**, *31*, 1182.
- 45 R. E. Bigler, G. Sgouros Biological analysis and dosimetry for <sup>15</sup>O-labeled O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> and CO gases administered continuously by inhalation *J. Nucl. Med* **1983**, *24*, 431.
- 46 P. V. Harper, K. A. Lathrop, H. Krizek Clinical feasibility of myocardial imaging with [<sup>13</sup>N]-NH<sub>3</sub> *J. Nucl. Med.* **1972**, *13*, 278.
- 47 H. H. Coenen: Radiopharmazeutische Chemie: Grundlagen zur in vivo Untersuchung molekularer Vorgänge mit PET *Der Nuklearmediziner* **1994**, *17*, 203.
- 48 M. Pagani, S. Stone-Elander, S. A. Larsson Alternative positron emission tomography with non-conventional positron emitters: effects of their physical properties on image quality and potential clinical applications *Eur. J. Nucl. Med.* **1997**, *24*, 1301.
- 49 T. Kuwert, F. Grünwald, U. Haberkorn, T. Krause (Hrsg.) *Nuklearmedizin*. Stuttgart **2008**.

- 
- 50 A. Plenevaux, M. Guillaume, C. Brihaye, C. Lemaire, R. Cantineau Chemical processing for production of no-carrier-added selenium-73 from germanium and arsenic targets and synthesis of L-2-amino-4-([<sup>73</sup>Se]methylseleno)butyric acid (L-[<sup>73</sup>Se]selenomethionine *Appl. Radiat. Isot.* **1990**, *41*, 829.
- 51 A. Schwarze, T. Kuwert Nuklearmedizinische Diagnostik bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems *Der Radiologe*, **2000**, *10*, 858.
- 52 B. M. Gallagher, J. S. Fowler, N. I. Gutterson, R. R. McGregor, C. N. Wan, A. P. Wolf Metabolic Trapping as a Principle of Radiopharmaceutical Design: Some Factors Responsible for the Biodistribution of [<sup>18</sup>F]2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose; *J. Nucl. Med.* **1978**, *19*, 1154.
- 53 M. Reivich, D. Kuhl, A. Wolf, J. Greenberg, M. Phelps, T. Ido, V. Casella, J. Fowler, E. Hoffman, A. Alavi, P. Som, L. Sokoloff The [<sup>18</sup>F]fluorodeoxy-glucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man *Circ. Res.* **1979**, *44*, 127.
- 54 S. Yu Review of <sup>18</sup>F-FDG synthesis and quality control *Biomed. Imaging Interv. J.* **2006**, *2*, e57.
- 55 H. H. Coenen, S. M. Moerlein Regiospecific Aromatic fluordemetallation of Group Ivb Metalloarenes Using Elemental Fluorine or Acetyl Hypofluorite *J. Fluorine Chem.* **1987**, *36*, 63.
- 56 G. Stöcklin In: Principles of Nuclear Medicine, H. N. Wagner, Z. Szabo Eds. **1995**.
- 57 E. F. J. de Vries, G. Luurtsema, M. Brüssermann, P. H. Elsinga, W. Vaalburg Fully automated synthesis module for the high yield one-pot preparation of 6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-DOPA *Appl. Rad. Isot.* **1999**, *51*, 389.
- 58 C. Lemaire, P. Damhaut, A. Plenevaux, D. Comar Enantioselective synthesis of 6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-dopa from no-carrier-added fluorine-18-fluoride *J. Nucl. Med.* **1994**, *35*, 1996.
- 59 F. M. Wagner, J. Ermert, H. H. Coenen Three-Step, "One-Pot" Radiosynthesis of 6-Fluoro-3,4-Dihydroxy-L-Phenylalanine by Isotopic Exchange *J. Nucl. Med.* **2009**, *10*, 1724.
- 60 D. Naumann Fluor und Fluorverbindungen; in: Anorganische Chemie in Einzeldarstellungen, Bd. 2, A. Schneider (Ed.), Darmstadt 1980.
- 61 T. Irie, K. Fukushi, T. Ido, T. Nozaki, Y. Kasida 18F-Fluorination by Crown Ether-Metal Fluorid: (I) On Labeling 18F-21-Fluoroprogesterone *Int. J. Appl. Rad. Isot.* 1982, *33*, 591.
- 62 J. P. de Kleijn, J. W. Seetz, J. F. Zawiero, B. van Zanten Labelling with Reactor Produced <sup>18</sup>F-III. Polymer Supported <sup>18</sup>F as a Fluorinating Agent *Int J. Appl. Rad. Isot* **1977**, *28*, 591.
- 63 D. O. Kiesewetter, W. C. Eckelmann, R. M. Cohen, R. D. Finn, S. M. Larson Syntheses and D<sub>2</sub> Receptor Affinities of Derivatives of Spiperone Containing Aliphatic Halogens *J. Appl. Rad. Isot.* **1986**, *37*, 1181.
- 64 H. H. Coenen, B. Klatte, A. Knöchel, M. Schüller, G. Stöcklin Preparation of n.c.a. 17-[<sup>18</sup>F]fluoroheptadecanoic acid in high yields via aminopolyether supported nucleophilic fluorination *J. Label. Compds. Radiopharm.* 1986, *23*, 455.

- 
- 65 H. H. Coenen No-carrier-added  $^{18}\text{F}$ -Chemistry of radiopharmaceuticals In: Synthesis and application of isotopically labelled compounds *T. A. Baillie J. R. Jones (Eds.) Elsevier Science Publishers Amsterdam 1989*, 443.
- 66 D. Block, B. Klatte, A. Knöchel, R. Beckmann, U. Holm N.c.a. [ $^{18}\text{F}$ ]-labelling of aliphatic compounds in high yields via aminopolyether – supported nucleophilic substitution *J. Label. Compds. Radiopharm. 1986*, 23, 468.
- 67 D. Block, H. H. Coenen, G. Stöcklin The n.c.a. nucleophilic  $^{18}\text{F}$ -fluorination of 1-N-disubstituted alkanes as fluoroalkylation agents *J. Label. Compds. Radiopharm. 1987*, 24, 1029.
- 68 A. F. Holemann, E. Wiberg Lehrbuch der Anorganischen Chemie *deGruyter*, 1985, 91-100, 935.
- 69 A. Rodrigue, J. W. Bovenkamp, B. V. Lacroix, R. A. B. Bannard, G. W. Buchanan Complexes of 18-crown-6 macrocyclic ethers obtained from ethereal solvents. Complexes of potassium and sodium salts with host: guest ratios of 1:2 and 1:3 *Can. J. Chem. 1986*, 64, 808.
- 70 M. Maeda, T. Fukumura, M. Kojima Nucleophilic Displacement of Activated Aromatic Dimethylsulfonium Groups by [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluoride Ion *J. Lab. Comp Radiopharm. 1999*, 23, 1104.
- 71 M. Attina., F. Cacace, A. P. Wolf Labeled Aryl Fluorides from the Nucleophilic Displacement of Activated Nitro Groups by  $^{18}\text{F}\text{-F}^-$  *J. Lab. Comp. Radiopharm. 1983*, 20, 50.
- 72 M. S. Haka, M. R. Kilbourn, G. L. Watkins, S. A. Toorongian Aryltrimethylammonium trifluoromethanesulfonates as precursor to aryl [ $^{18}\text{F}$ ]fluorides: Improved synthesis of [ $^{18}\text{F}$ ]GBR-13119 *J. Lab. Comp. Radiopharm. 1980*, 27, 823.
- 73 K. Hamacher, H. H. Coenen, G. Stöcklin N.c.a. Radiofluorination of Spiperone and N-methylspiperone via Aminopolyether Supported Direct Nucleophilic Substitution *J. Lab. Comp. Radiopharm. 1986*, 23, 1047.
- 74 A. Katsifis., K. Hamacher, J. Schnitter, G. Stöcklin Optimization Studies Concerning the Direct Nucleophilic Fluorination of Butyrophenone Neuroleptics *J. Lab. Comp. Radiopharm 1993*, 32, 1015.
- 75 H. L. Atkins, D. R. Christman, J. S. Fowler, W. Hauser, R. M. Hoyte, J. F. Klopper, S. S. Lin, A. P. Wolfe Organic Radiopharmaceuticals Labeled with Isotopes of Short Half Life V.  $^{18}\text{F}$ -Labeled 5-and 6-Fluorotryptophane *J. Nucl. Med. 1972*, 13, 713.
- 76 T. J. Tewson, M. J. Welch Preparation of Fluorine-18 Aryl Fluorides: Piperidyl Triazines as a Source of Diazonium Salts *J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1979*, 1149.
- 77 A. Plenevaux, C. Lemaire, A. J. Palmer, P. Damhaut, D. Comar Synthesis of non-activated  $^{18}\text{F}$ -fluorinated aromatic compounds through nucleophilic substitution and decarboxylation reaction *Appl. Radiat. Isot. 1992*, 43, 1035.
- 78 C. Hocke, R. Gail, H. H. Coenen Direct n.c.a.  $^{18}\text{F}$ -fluorination of halo- and alkylarenes via corresponding diphenyliodonium salts; *J. Label. Compds. Radiopharm. 1997*, 40, 50.

- 
- 79 A. Shah A, V. W. Pike, D. A. Widdowson The synthesis of [<sup>18</sup>F]fluorarenes from the reaction of cyclotron-produced [<sup>18</sup>F]fluoride ion with diaryliodonium; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 2043.
- 80 D. Block, H. H. Coenen, G. Stöcklin N.c.a. Fluoracylation via Fluorocboxylic Acid Esters *J. Lab. Comp. Radiopharm.* **1988**, 25, 185.
- 81 M. R. Kilbourn, C. S. Dence, M. J. Welch, C. J. Mathias Fluorine-18 labeling of proteins *J. Nuc. Med.* **1987**, 28, 462.
- 82 Y. Shai, K. L. Kirk, M. A. Channing, B. B. Dunn, M. A. Lesniak, R. C. Eastman, R. D. Finn, J. Roth, K. A. Jacobson <sup>18</sup>F-Labeled Insulin. A Prosthetic Group Methodology for Incorporation of a Positron Emitter into Peptides and Proteins *Biochem.* **1989**, 28, 4801.
- 83 S. Guhlke, H-J. Wester, C. Bruns, G. Stöcklin (2-[<sup>18</sup>F]fluoropropionyl-(d)phe<sup>1</sup>)-octreotide, a potential radiopharmaceutical for quantitative somatostatin receptor imaging with PET: Synthesis, radiolabeling, *in vitro* validation and biodistribution in mice *Nucl. Med. Biol.* 1994, 6, 819.
- 84 F. Dollé, L. Martarello, Y. Bramoulle, M. Bottlaender, A. D.Gee, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2005**, 48, 501.
- 85 M. C. Cleij, J. C. Clark, J. C. Baron, F. I. Aigbirhio, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2007**, 50, 19.
- 86 M. Jelinski, K. Hamacher, H.H. Coenen C-Terminal <sup>18</sup>F-fluoroethylamidation exemplified on [Gly-OH<sup>9</sup>] oxytocin, *J. Label. Compds. Radipharm.* **2002**, 45, 217.
- 87 R. Gail, H.H. Coenen, G. Stöcklin: <sup>18</sup>F-Fluoroacylation by 4-[<sup>18</sup>F]Fluorophenyllithium via 4-[<sup>18</sup>F]Fluorohalobenzenes *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1994**, 35, 197.
- 88 T. Ludwig, R. Gail, J. Ermert, H.H. Coenen: New Ways to N.c.a. Radiofluorinated Aromatic Compounds. in: Synthesis and Applications of Isotopically Labelled Compounds. *U. Pleiss, R. Voges (Eds.) Vol. 7, John Wiley & Sons, Chichester, 2001*, 358.
- 89 R. Gail, C. Hocke, H.H. Coenen: Diphenyliodonium Salts as Precursor for Direct N.c.a. F-18-Fluorination of Halo- and Alkyl-Substituted Arenes. *J. Nucl. Med.* **1997**, 38, 43P.
- 90 T. Ludwig Zur n.c.a. <sup>18</sup>F-Fluorarylierung über metallorganische Zwischenstufen ausgehend von para-[<sup>18</sup>F]-Fluorhalobenzolen. Diplomarbeit, Universität zu Köln **1997**.
- 91 J. Marik, J. L. Sutcliffe *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6681.
- 92 M. Glaser, E. Årstad *Bioconjugate Chem.* **2007**, 18, 989.
- 93 T. Ramenda, R. Bergmann, F. Wuest *Lett. Drug Des. & Disc.* **2007**, 4, 279.
- 94 B. Kuhnast, B. de Bruinn, F. Hinnen, B. Tavitian, F. Dollé *Bioconjugate Chem.* **2004**, 15, 617.
- 95 A. J. Fischmann, J. W. Babich, H. W. Strauss A Ticket to Ride: Peptide Radiopharmaceuticals *J. Nucl. Med* **1993**, 34, 2253.

- 
- 96 S. J. Gatley Silver oxide assisted synthesis of fluoroalkanes; Measurements with a fluoride electrode and with fluorine-18 *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1982**, *33*, 255.
- 97 A. J. Palmer Recoil labelling of fluorine-18 labelled chlorofluoromethanes and tetrafluoromethane *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1978**, *29*, 545
- 98 H. H. Coenen, M. Colosimo, M. Schüller, G. Stöcklin Preparation of n.c.a. [<sup>18</sup>F]-CH<sub>2</sub>BrF via aminopolyether supported nucleophilic substitution *J. Label. Comp. Radiopharm.* **1985**, *6*, 587.
- 99 B. Klatte Doktorarbeit, *Universität Hamburg* **1984**.
- 100 H. H. Coenen, M. Colosimo, M. Schüller, G. Stöcklin, B. Klatte, A. Knöchel Mild and effective aliphatic and aromatic n.c.a. <sup>18</sup>F-fluorination using crown ether, *J. Nucl. Med.* **1985**, *26*, P37.
- 101 D. Block, H. H. Coenen, G. Stöcklin The N.C.A. nucleophilic <sup>18</sup>F-fluorination of 1,*N*-disubstituted alkanes as fluoroalkylation agents *J. Label. Comp. Radiopharm.* **1987**, *9*, 1029.
- 102 D. Block, H. H. Coenen, G. Stöcklin N.C.A. <sup>18</sup>F-fluoroalkylation of H-acidic compounds *J. Label. Comp. Radiopharm.* **1987**, *2*, 201.
- 103 C. Y. Shiue, L. Q. Bai, R. R. Teng, A. P. Wolf Syntheses of no-carrier-added (NCA) [<sup>18</sup>F]fluoroalkyl halides and their application in the syntheses of [<sup>18</sup>F]fluoroalkyl derivatives of neurotransmitter receptor active compounds *J. Label. Comp. Radiopharm.* **1986**, *1*, 55.
- 104 P. L. Chesis, M. J. Welch Comparison of bromo- and iodoalkyl triflates for <sup>18</sup>F-labelling of amines *Appl. Radiat. Isot* **1990**, *414*, 259.
- 105 S. J. Oh, Y. S. Choe, D. Y. Chi, S. E. Kim, Y. Choi, K. H. Lee, H. Y. Ha, B. T. Kim Re-evaluation of 3-bromopropyl triflate as the precursor in the preparation of 3-[<sup>18</sup>F]fluoropropyl bromide *Appl. Radiat. Isot* **1999**, *51*, 293.
- 106 S. Comagic, M. Piel, R. Schirmacher, S. Höhnemann, F. Rösch Efficient synthesis of 2-bromo-1-[<sup>18</sup>F]fluoroethane and its application in the automated preparation of <sup>18</sup>F-fluoroethylated compounds *Appl. Radiat. Isot.* **2002**, *56*, 847.
- 107 D. M. Jewett A simple synthesis of [<sup>11</sup>C]methyl triflate *Appl. Radiat. Isot* **1992**, *43*, 1383.
- 108 G. K. Mulholland, B. H. Mock, Q. H. Zheng, M. T. Vavrek New [<sup>18</sup>F]Fluoroethylation Approaches from Ethylene Cyclic Sulfate *J. Label. Comp. Radiopharm.* **1999**, *42*, S318.
- 109 R. Iwata, C. Pscali, A. Boggi, S. Furumoto, K. Terasaki, K. Yanai [<sup>18</sup>F]Fluoromethyl triflate, a novel and reactive [<sup>18</sup>F]fluoromethylating agent: preparation and application to the on-column preparation of [<sup>18</sup>F]fluorocholesterol *Appl. Radiat. Isot.* **2002**, *57*, 347.
- 110 M. R. Zhang, K. Furutsuka, Y. Yoshida, K. Suzuki How to increase the reactivity of [<sup>18</sup>F]fluoroethyl bromide: [<sup>18</sup>F]fluoroethylation of amine, phenol and amide functional groups with [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub>EtBr [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub>EtBr/Nal and [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub>EtOTf *J. Label. Comp. Radiopharm.* **2003**, *46*, 587.

- 
- 111 M. R. Zhang, K. Furutsuka, J. Maeda, T. Kikuchi, T. Kida, T. Okauchi, T. Irie, K. Suzuki *N*-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl-4-piperidyl acetate ([<sup>18</sup>F]FETP4A): A PET tracer for imaging brain acetylcholinesterase in vivo *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2519.
- 112 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 <sup>18</sup>F-labeled Choline as an Oncologic Tracer for Positron Emission Tomography: Initial Findings in Prostate *Cancer Res.* **2000**, *61*, 110.
- 113 H. J. Wester, M Herz, W. Weber, P. Heiss, R. Senekowitsch-Schmidtke, M. Schwaiger, G. Stöcklin Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[F-18]Fluorethyl)-(L)-tyrosine (FET) for tumor imaging *J. Nucl. Med.* **1999**, *40*, 205.
- 114 A. A. Wilson, J. N. Dasilva, S. Houle Synthesis of two radiofluorinated cocaine analogues using distilled 2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl bromide; *Appl. Radiat. Isot.* **1995**, *46*, 765.
- 115 S. M. Moerlein, J. S. Perlmutter Binding of 5-(2'-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)flumazenil to central benzodiazepine receptors measured in living baboon by positron emission tomography *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, *218*, 109.
- 116 S. M. Moerlein, J. S. Perlmutter Central serotonergic S2 binding in papio anubis measured in vivo with *N*-ω-[<sup>18</sup>F]fluoroethylketanserin and PET *Neurosci. Lett.* **1991**, *123*, 23.
- 117 H. H. Coenen, P. Laufer, G. Stöcklin, K. Wienhard, G. Pawlik, H. G. Böcker-Schwarz, W. D. Heiss 3-*N*-(2'-[<sup>18</sup>F]fluorethyl)spiperone: a new ligand for cerebral dopamine receptor studies with PET *Life Sciences* **1987**, *40*, 81.
- 118 D. Treble The Metabolism of 2-Fluoroethanol *H. Biochem J.* **1962**, *82*, 129.
- 119 F. Swarts, *Bull. Acad. Belg. Cl. Sci*, **1914**, 7.
- 120 G. Schrader, *I.G. Leverkusen German Patent J. 53803* **1935**.
- 121 F. L. M. Pattison, W. C. Howell, A. J. McNamara, J. C. Schneider, J. F. Walker Toxic Fluorine Compounds. III. ω-Fluoroalcohols *J. Org. Chem.*, **1956**, *21*, 739.
- 122 A. Ochsenbein, L. Huber *Dossier Chemische Kampfstoffe* **2003**, [www.dtig.org/docs/BCW\\_1.pdf](http://www.dtig.org/docs/BCW_1.pdf).
- 123 K. Roth, Kurios, Spannend, Alltäglich... Das Sinnloseste: Der Zitronensäurezyklus *Chem. unserer Zeit*, **2005**, *39*, 348.
- 124 T. J. Tewson, J. Welch Preparation and preliminary biodistribution of "No Carrier Added" Fluorine-18 Fluorethanol, *J. Nucl. Med.* **1980**, *6*, 559.
- 125 G. D. Robinson Biologically active <sup>18</sup>F-Fluorine organic compounds: Rapid, high specific activity synthesis of <sup>18</sup>F-fluorocarboxylates and derivatives *Radiopharm. Lab. Comp. Proceedings of an IAEA Symposium, Copenhagen* **1973**, *1*, 423.
- 126 M. G. Straatmann, M. J. Welch Fluorine-18-Labeled Diethylaminosulfur Trifluoride (DAST): An F-for-OH Fluorinating Agent, *J. Nucl. Med.* **1977**, *2*, 151.

- 
- 127 G. K. Mulholland, B. H. Mock, Q. H. Zheng, M. T. Vavrck New [<sup>18</sup>F]Fluoroethylation Approaches From Ethylene Cyclic Sulfate *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1999**, *42*, S318.
- 128 M. R. Zhang, K. Furutsuka, Y. Yoshida, K. Suzuki How to increase the reactivity of [F-18]fluoroethyl bromide: [F-18]fluoroethylation of amine, phenol and amide functional groups with [F-18]FETBr, [F-18]FETBr/Nal and [F-18]FETOTf. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2003**, *46*, 587.
- 129 F. T. Chin, J. L. Musachio, L. Cai, V. W. Pike Synthese and Applications of three [<sup>18</sup>F]-Fluoroalkylating Agents in a commercial automated Radiosynthesis Apparatus *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2003**, *46*, S172.
- 130 M. Piel, A. Bauman, R. Schirmmacher, F. Rösch In situ synthesis of 2-Iodo-1-[<sup>18</sup>F]fluoroethane *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2003**, *46*, S207.
- 131 E. Briard and V.W. Pike Substitution-reduction: an alternative process for the [<sup>18</sup>F]N-(2-fluoroethylation) of anilines *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2004**, *47*, 217.
- 132 J. Schmaljohann, S. Kürpig, S. Guhlke High yield synthesis of <sup>18</sup>F-Fluoroethylcholine on a automated SynChrom synthesis module *J. Nucl. Med.* **2008**, *49*, 307P.
- 133 S. Guhlke, J. Schmaljohann, S. Kürpig, H. J. Biersack A new versatile <sup>18</sup>F-fluoroethylation method based on solid phase extraction (SPE) of <sup>18</sup>F-fluoroethylbromide (FEB) *J. Nucl. Med.* **2008**; *49*, 302P.
- 134 Dissertation S. Kürpig; Dissertation A. Khezami (beide in Arbeit).
- 135 S. J. Admiraal, D. Herschlag Mapping the transition state for ATP hydrolysis: implications for enzymatic catalysis *Chemistry & Biology* **1995**, *2*, 729.
- 136 D. W. Kim, D. S. Ahn, Y. H. Oh, S. Lee, H. S. Kil, S. J. Oh, S. J. Lee, J. S. Kim, J. S. Ryu, D. H. Moon, D. Y. Chi A New Class of S<sub>N</sub>2 Reactions Catalyzed by Protic Solvents: Facile Fluorination for Isotopic Labeling of Diagnostic Molecules *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 16394.
- 137 A. Bauman, M. Piel, R. Schirmmacher, F. Rösch Efficient alkali iodide promoted <sup>18</sup>F-fluoroethylations with 2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl tosylate and 1-bromo-2-[<sup>18</sup>F]fluoroethane *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 9165.
- 138 M. R. Zhang, A. Tsuchiyama, T. Haradahira, Y. Yoshida, K. Furutsuka, K. Suzuki Development of an automated system for synthesizing <sup>18</sup>F-labeled compounds using [<sup>18</sup>F]-fluoroethyl bromide as a synthetic precursor *Appl. Rad. Isot.* **2002**, *57*, 335.
- 139 D. Y. Chi, M. R. Kilbourn, J. A. Katzenellenbogen, J. W. Brodack, M. J. Welch A rapid and efficient method for the fluoroalkylation of amines and amides. Development of a method suitable for incorporation of the short-lived positron emitting radionuclide fluorine-18 *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 658.
- 140 F. L. M. Pattison, D. A. V. Peters, F. H. Dean Aliphatic viginal fluorobromides some preparations and reactions *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 1689.

- 
- 141 H.J. Wester, M. Herz, W. Weber, P. Heiss, R. Senekowitsch-Schmidtke, M. Schwaiger, G. Stöcklin Synthesis and Radiopharmacology of O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-Tyrosine for Tumor Imaging *J. Nuc. Med.* **1999**, *40*, 205.
- 142 D. Block, H. H. Coenen, G. Stöcklin The N.C.A. nucleophilic <sup>18</sup>F-fluorination of 1,N-disubstituted alkanes as fluoroalkylation agents *J Label. Compd. Radiopharm.* **1987**, *23*, 1042.
- 143 R. Tietze, C. Hocke, S. Löber, H. Hübner, T. Kuwert, P. Gmeiner, O. Prante Syntheses and radiofluorination of two derivatives of 5-cyano-indole as selective ligands for the dopamine subtype-4 receptor *J. Label. Comp. Radiopharm* **2005**, *49*, 55.
- 144 F. L. Pattison, W. C. Howell, A. J. McNamara, J. C. M. Schneider, J. F. Walker *J. Org. Chem.*, **1956**, *21*, 739.
- 145 Produktinformation von der Seite: [www.aldrich.com](http://www.aldrich.com) (zuletzt eingesehen am 02.11.2011).
- 146 W. F. Riker, W. C. Wescoe The pharmacology of Flaxedil with observations on certain analogs. *Ann. New York Acad. Sci.* **1951**, *54*, 373-394.
- 147 R. Hammer, C.P. Berrie, N.J. Birdsall, A.S. Burgen, E.C. Hulme Pirenzepine distinguishes between different subclasses of muscarinic receptors. *Nature* 1980, *83*, 90-99.
- 148 T. Bonner, N. Buckley, A. Young, M. Brann Identification of a family of muscarinic acetylcholine receptor genes *Science* **1987**, *237*, 527-532.
- 149 T. Kubo, A. Maeda, K. Sugimoto, I. Akiba, A. Mikami, H. Takahashi, T. Haga, K. Haga, A. Ichiyama, K. Kangawa, Primary structure of porcine cardiac muscarinic acetylcholine receptor deduced from the cDNA sequence. *FEBS Lett.* **1986**, *209*, 367-372.
- 150 E.C. Hulme, N.J. Birdsall, N.J. Buckley Muscarinic receptor subtypes *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1990**, *30*, 633-73.
- 151 K. Allmann, K.M. Page, C.A. Curtis, E.C. Hulme Scanning mutagenesis identifies amino acid side chain in transmembrane domain 5 of the M1 muscarinic receptor that participate in binding the acetyl methyl group of acetylcholine *Mol. Pharmacol.* **2000**, *58*, 175-184.
- 152 T. Haga, K. Haga, K. Kameyama, H. Nakata, *Life Sci.* **1993**, *52*, 421-428; b) J. Wess, N. Blin, E. Mutschler, K. Bluml Muscarinic acetylcholine receptors: structural basis of ligand binding and G-protein coupling *Life Sci.* **1995**, *56*, 915-922.
- 153 M. P. Caufield, N. J. Brisdall International Union of Pharmacology. XVII. Classification of Muscarinic Acetylcholine Receptors *Pharmacol. Rev* **1998**, *50*, 279-290.
- 154 A. Duttaroy, J. Gomeza, J. Gan, N. Siddiqui, A. Basile, W. Harman, P. Smith, C. Felder, A. Levey, J. Wess Evaluation Of Muscarinic Agonist-Induced Analgesia In Muscarinic Acetylcholine Receptor Knockout Mice *Mol. Pharmacol.* **2002**, *62*, 1084-1093.

- 
- 155 J. Daiss, M. Albrecht, K. Mohr, R. Tacke A Novel Silicon-Based Uncharged Allosteric Modulator for Ligand Binding to Muscarinic M2 Receptors: Synthesis and Pharmacological Characterization *Organometallics* **2004**, *23*, 6052.
- 156 Z. P. Zhuang, M. P. Kung, C. Hou, D. M. Skovronsky, T. L. Gur, K. Plössl, J. Q. Trojanowski, V. M. Y. Lee, H. F. Kung Radioiodinated styrylbenzenes and thioflavins as probes for amyloid aggregates. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1905.
- 157 H. A. Kaim, B. Weber, M. O. Kurrer, G. Westera, A. Schweitzer, J. Gottschalck, G. K. von Schultheiss, A. Buck [<sup>18</sup>F]FDG and [<sup>18</sup>F]FET uptake in experimental soft tissue infection. *Eur. J. Nucl. Med.* **2002**, *29*, 648.
- 158 H. J. Wester, M. Herz, W. Weber, P. Heiss, R. Senekowitsch-Schmidtke, M. Schwaiger, G. Stöcklin Synthesis and radiopharmacology of *O*-(2-[F-18]Fluoroethyl)-(L)-tyrosine (FET) for tumor imaging *J. Nucl. Med.* **1999**, *40*, 205.
- 159 A. M. Messing-Jünger, F. W. Floeth, D. Pauleit, G. Ruttenberger, R. Willing, J. Gartner, H. H. Coenen, K.-J. Langen Childs Nerv. Syst. 2002, *18*, 445.
- 160 K. Hamacher, H. H. Coenen Efficient routine production of the <sup>18</sup>F-labelled amino acid *O*-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine *Appl. Radiat. Isotopes* **2002**, *57*, 853.
- 161 G. Tang, M. Wang, X. Tang, L. Luo, M. Gan Synthesis and evaluation of *O*-(3-[<sup>18</sup>F]fluoropropyl)-L-tyrosine as an oncologic PET tracer *Nucl. Med. Bio.* **2003**, *30*, 733.
- 162 P. Narayan, P. Jajodia, J. Kurhanewicz, A. Thomas, J. MacDonald, B. Hubesch, M. Hedgcock, C. M. Anderson, T. L. James, E. A. Tanagho et al. Characterization of prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and normal prostates using transrectal <sup>31</sup>phosphorus magnetic resonance spectroscopy: a preliminary report. *J Urol.* **1991**, *146*, 66.
- 163 M. A. Shinkwin, R. E. Lenkinski, J. M. Daly, M. B. Zlatkin, T. S. Frank, G. A. Holland, H. Y. Kressel Integrated magnetic resonance imaging and phosphorus spectroscopy of soft tissue tumors *Cancer* **1991**, *67*,1849.
- 164 R. Katz-Brull, H. Degani Kinetics of choline transport and phosphorylation in human breast cancer cells, NMR application of the zero trans method *Anticancer Res.* **1996**, *16*, 1375.
- 165 A. Ramírez de Molina, A. Rodríguez-González, R. Gutiérrez, L. Martínez-Piñeiro, J. J. Sánchez, F. Bonilla, R. Rosell, J. Carlos Lacal Overexpression of choline kinase is a frequent feature in human tumor-derived cell lines and in lung, prostate, and colorectal human cancer *Biochem Biophys Res Commun.* **2002**, *296*, 580.
- 166 T. Hara, N- Kosaka, H- Kishi PET imaging of prostate cancer using carbene-11-choline. *J. Nucl. Med.* **1998**, *39*, 990.

- 
- 167 T. Hara, N. Kosaka, N. Shinoura, T. Kondo PET imaging of brain tumors with [methyl-<sup>11</sup>C]choline  
*J. Nucl. Med.* **1997**, *38*, 938.
- 168 T. R. DeGrado, S. W. Baldwin, S. Wang, M. D. Orr, R. P. Liao, H. S. Friedman, R. Reiman, D. T. Price, R. E. Coleman Synthesis and Evaluation of <sup>18</sup>F-Labeled Choline Analogs as Oncologic PET Tracers *J. Nucl. Med.* **2001**, *12*, 1805.
- 169 T. Hara, N. Kosaka, H. Kishi Development of <sup>18</sup>F-fluoroethylcholine for cancer imaging with PET: synthesis, biochemistry, and prostate cancer imaging. *J. Nucl. Med.* **2002**, *43*, 187.
- 170 D. T. Price, E. Coleman, R. P. Liao, C. N. Robertson, T. J. Polascik, T. T. DeGrado Comparison of [<sup>18</sup>F]fluorocholine and [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose for positron emission tomography of androgen dependent and androgen independent prostate cancer. *J. Urol.* **2002**, *168*, 273.
- 171 H. Bender, V. Wiludda, A. Matthies, H. Palmedo, H. J. Biersack, S. Gohlke Use of 18-F-Fluoro-Ethyl-and Methyl-Choline PET in Prostate Cancer: A comparative and feasibility Study *44. DGN Berlin* **2006**, P31.
- 172 Internetquelle: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00520546> (zuletzt eingesehen am 02.11.2011).
- 173 Internetquelle: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00670527> (zuletzt eingesehen am 02.11.2011).
- 174 T. Hara, N. Kosaka, H. Kishi Development of <sup>18</sup>F-Fluoroethylcholine for Cancer Imaging with PET: Synthesis, Biochemistry, and Prostate Cancer Imaging *J. Nucl. Med.* **2002**, *43*, 187.
- 175 G. Zucchi, R. Scopelliti, J. C. Buenzli *J. Chem. Soc. Dalton Trans* **2001**, *13*, 1975.
- 176 V. Singh, A. Srikrishna Prof. Sukh Dev A Tribut to *ARKIVOC* **2003**, *3*, 1.
- 177 H. H. Coenen, P. Kling, G. Stocklin Cerebral metabolism of L-2-[<sup>18</sup>F]Fluorotyrosine, a new PET-tracer of protein synthesis. *J. Nucl. Med.* 1989, *30*, 1367.