

^{18}F -Markierung des Chlor- und des Brom-Markierungsvorläufer der Verbindung TC07

T. Capito, M. Piel, F. Rösch
Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität

Einleitung: γ -Aminobuttersäure (GABA) ist der primäre, inhibitorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem der Säugetiere. Da der GABA_A -Rezeptor sich als Ziel vieler neuroaktiver Medikamente (u.a. Benzodiazepine, Barbiturate und Steroide) darstellt, ist hier ein hervorragender Angriffspunkt zur Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren. Insbesondere zeigte sich in den letzten Jahren, dass der Einfluss der Untereinheiten des Rezeptors in diversen Krankheitsbildern eine große Rolle spielt und deshalb immer mehr die einzelnen Untereinheiten in den Mittelpunkt der aktuellen Forschung geraten. Besonders die α_5 -Untereinheit des GABA_A -Rezeptors ist interessant hinsichtlich neurodegenerativer Prozesse, in denen besonders die Gedächtnisfunktion und das Lernvermögen beeinträchtigt werden¹.

Die synthetisierten Brom- und Chlor-Markierungsvorläufer des Liganden TC07 sollen ^{18}F -markiert und hinsichtlich einer möglichst hohen radiochemischen Ausbeute optimiert werden.

Experimentell: Zur Trennung, Identifizierung und Bestimmung der radiochemischen Ausbeute der ^{18}F -markierten Produkte wurden sowohl die Radio-DC (Laufmittel Ethylacetat, $R_f=0,34$) als auch die Radio-HPLC (Lichrospher 100 RP18EC-5 μ , 250x10mm, MeCN/H₂O 75:25, 1 ml/min) verwendet.

Abb. 1 zeigt die radiochemischen Ausbeuten der beiden Markierungsvorläufer bei einer Markierungsvorläufereinwaage von 3 mg in DMSO bei Reaktionstemperaturen von 150°C und 180°C. Sowohl unter Verwendung des Chlor- als auch des Brom-Markierungsvorläufers konnten keine radiochemischen Ausbeuten über 5% erreicht werden.

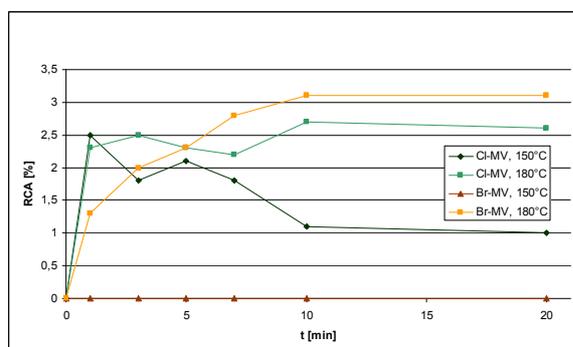


Abb. 1: RCA in DMSO bei 150°C und 180°C, 3 mg Markierungsvorläufer

Weitere Versuche der ^{18}F -Markierung beider Markierungsvorläufer bei 150°C in DMF unter Variation der Markierungsvorläufereinwaage (3 mg und 6 mg) zeigten ebenfalls keine radiochemischen Ausbeuten über 5% (Abbildung 2).

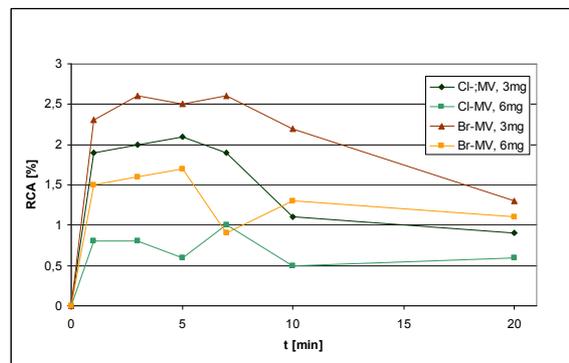


Abb. 2: RCA in DMF bei 150°C unter Variation der Markierungsvorläufereinwaage

Unwesentlich höhere radiochemische Ausbeuten wurden durch eine Mikrowellenreaktion erreicht. Hierbei wurde jedoch nur der Brom-Markierungsvorläufer verwendet (Abbildung 3). Mit 3 mg Markierungsvorläufereinwaage in DMSO konnten bei zwei verschiedenen Wattzahlen (50W und 100W) radiochemische Ausbeuten von um die 5% erzielt werden.

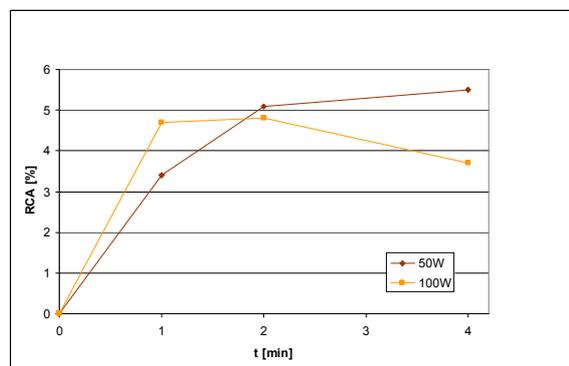


Abb. 3: RCA der Mikrowellenreaktionen des Brom-Markierungsvorläufers (3 mg) in DMSO bei 50 und 100 W

Diskussion:

Aufgrund der unzureichenden radiochemischen Ausbeuten wird zum Einen weiterhin nach geeigneten Parametern zur Mikrowellenmarkierung des Brom-Markierungsvorläufers gesucht, zum Anderen soll durch Synthese eines Nitro-Markierungsvorläufers die Tendenz zur Substitution der Abgangsgruppe gegen [^{18}F]Fluorid erhöht und damit höhere radiochemische Ausbeuten erreicht werden.

Referenz:

[1] T. Capito, M. Piel, F. Rösch; Synthese der inaktiven Referenzverbindungen TC07-TC12 als GABA_A - α_5 -subtypenselektive Liganden, Jahresberichte 2007, Institut für Kernchemie, Universität Mainz