

Nukleophile ^{18}F -Markierungen der Aminosäure Asparagin

B. Wolf, R. Schirmacher, M. Piel, W. Hamkens, F. Rösch
Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die 2- ^{18}F FDG ist der am breitesten eingesetzte PET-Tumor-Tracer. Da sie als Glykolyse-Marker für Tumor- wie auch für Normalzellen relevant ist, reichert sich 2- ^{18}F FDG zum einen nicht nur in Tumoren, sondern auch in entzündlichem Gewebe an. Die Diagnostik malignen Gewebes wird dadurch erschwert. Zum anderen ist die Diagnostik von Hirntumoren nicht trivial, da das Gehirn seinen Energiebedarf ausschließlich durch Glukose bestreitet und damit einen hohen Aktivitätsuntergrund liefert.

Alternativ werden Tumor-Tracer gesucht, die auf anderen Stoffwechselfparametern beruhen. Als Proliferationsmarker eignen sich dazu die verschiedene ^{18}F - bzw. ^{11}C -markierte Aminosäuren. Da die meisten gesunden Zellen proliferieren, sind die Anreicherungsunterschiede zwischen Tumor und Normalgewebe jedoch auch hier stets qualitativ. Eine wesentliche Ausnahme bildet das Gehirn.

Um auch für periphere Tumore die Akkumulationsverhältnisse zu verbessern, sollten Asparaginderivate ^{18}F -fluoriert werden. Asparagin ist für gesunde Zellen nichtessenziell, für gewisse Tumorarten aber essenziell [1]. Man kann in diesen Fällen erwarten, daß zugeführtes Asparagin sich primär in Tumoren anreichert und somit einen hohen Kontrast zwischen Tumor und gesundem Gewebe erzielt. Es wurden folgende zwei Derivate des Asparagins synthetisiert (Abb. 1).

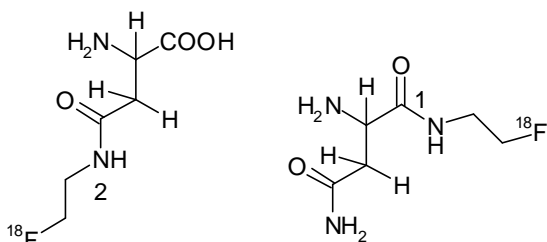


Abb.1: Fluorierte Derivate des Asparagins

Die Markierung des N^2 -Derivats wurde nach folgendem Schema durchgeführt (Abb. 2).

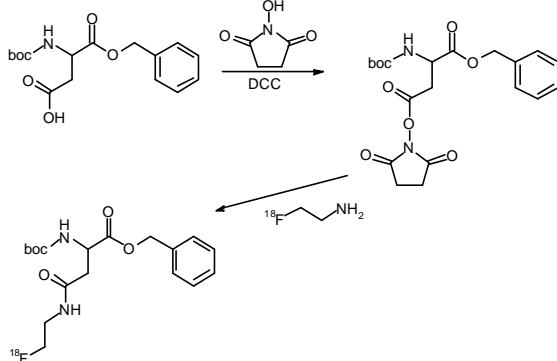


Abb.2: Synthese von N^2 -(2- ^{18}F Fluorethyl)-Asparagin

In einem typischen Versuchsverlauf werden 15 mg N^1 -Boc- C^4 -[N-Hydroxysuccinimidester]- C^1 -Benzylester-Asparaginsäure in 500 μl DMF gelöst, mit 17 μl Triethylamin und 4 MBq 2- ^{18}F Fluorethylamin-Lösung [2] versetzt. Es werden nach bestimmten Zeiten Aliquots entnommen, um die radiochemische Ausbeute (RCA, bezogen auf 2- ^{18}F Fluorethylamin) mittels Radio-Dünnschicht-Chromatographie zu bestimmen. Die besten Ausbeuten ließen sich in DMF bei 95°C nach 8 min mit 80% erzielen.

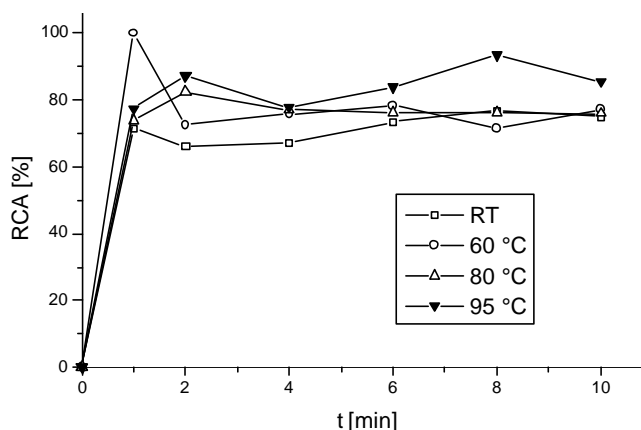


Abb.3: Ausbeuten von N^1 -Boc- N^2 -(2- ^{18}F Fluorethyl)-Asparagin, bezogen auf 2- ^{18}F Fluorethylamin.

Die Boc-Schutzgruppe ließ sich mittels F_3CCOOH quantitativ abspalten. Anschließend wird der Ester mit NaOH in hohen Ausbeuten gespalten.

Die Synthese des C^1 -Derivats erfolgte nach dem Schema durchgeführt in Abb.2. 10 mg N^1 -Boc- C^1 -Nitrophenolester-Asparagin werden in 500 μl DMF gelöst, mit 17 μl Ethylamin und 4 MBq 2- ^{18}F Fluorethylamin-Lösung [2] versetzt. Die höchsten Ausbeuten ließen sich in DMF bei 80°C nach 6 min mit fast 100% erzielen. Die Boc-Schutzgruppe wird anschließend mit Trifluoressigsäure quantitativ abgespalten.

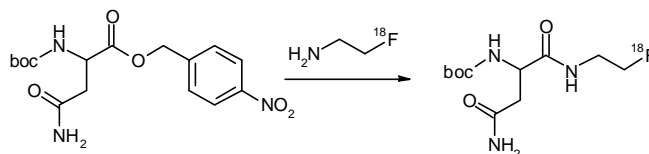


Abb.4: Synthese von C^1 -(2- ^{18}F Fluorethyl)-Asparagin

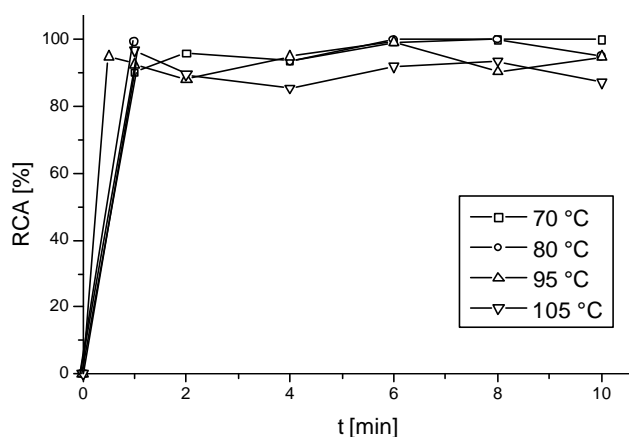


Abb.5: Ausbeuten von N^1 -Boc- C^1 -(2- ^{18}F Fluorethylamino)-Asparagin, bezogen auf 2- ^{18}F Fluorethylamin.

- [1] F.Mutschler, Arzneimittelwirkung, 7. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1994
- [2] B. Wolf et al., 2- ^{18}F Fluorethylamin, ein möglicher sekundärer Markierungsvorläufer für die Markierung von Proteinen, dieser Jahresbericht, Beitrag B1