

# Synthese von C<sup>1</sup>-[<sup>18</sup>F]Fluorethylamino-Asparagin zu Tumorstudien

B. Wolf<sup>1</sup>, R. Schirmmayer<sup>1</sup>, S. Höhnemann<sup>1</sup>, T. Held<sup>2</sup>, G. Förster<sup>2</sup>, P. Bartenstein<sup>2</sup>, F. Rösch<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg Universität, Fritz-Straßmann-Weg 2, 55128 Mainz  
<sup>2</sup>Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz

Die 2-[<sup>18</sup>F]FDG ist der am breitesten eingesetzte PET-Tumor-Tracer. Da sie als Glykolyse-Marker für Tumore wie auch für Normalzellen relevant ist, reichert sich 2-[<sup>18</sup>F]FDG 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 dazu bieten sich Proliferationsmarker wie Aminosäuren zur PET-Tumor-Diagnostik an. Es wurde Asparagin zur Markierung mit [<sup>18</sup>F]Fluor ausgewählt, da bekannt ist, das einige Tumorarten Asparagin nicht selbst synthetisieren können, was gesunde Zellen ausgehend von der  $\alpha$ -Oxobuttersäure können. Der verbreitetste Typ dieser Tumorart ist die Leukemie [1]. Als Zieltracer wurde C<sup>1</sup>-[<sup>18</sup>F]Fluorethylamino-Asparagin (**1**) [Abb. 1] gewählt.

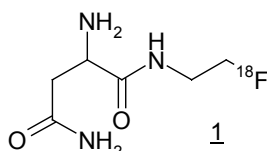


Abb. 1: C<sup>1</sup>-[<sup>18</sup>F]Fluorethylamino - Asparagin

Die Synthese erfolgte nach folgendem Schema [Abb. 2]:

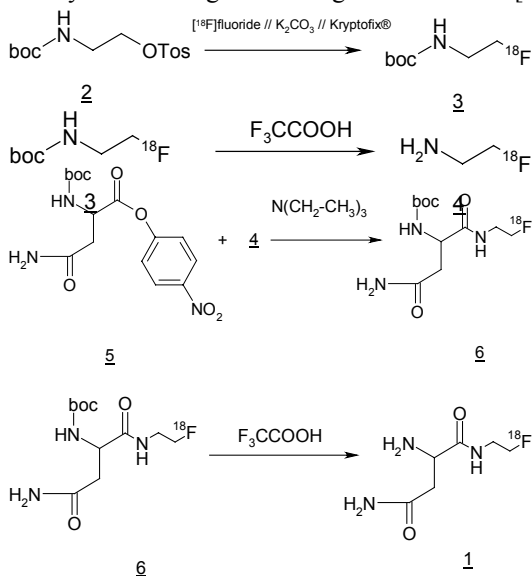


Abb. 2: Syntheschema von C<sup>1</sup>-[<sup>18</sup>F]Fluorethylamino-Asparagin

N-Boc-2-[<sup>18</sup>F]Fluorethylamin (**3**) wird aus N-Boc-2-O-Tosyl-Aminoethanol (**2**) in 10 min bei 140 °C in DMSO mittels [<sup>18</sup>F]Fluorid, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und Kryptofix® erhalten. Die RCA beträgt 50 %. (**3**) wird mittels Trifluoressigsäure quantitativ innerhalb von 8 min zu 2-[<sup>18</sup>F]Fluorethylamin (**4**) umgesetzt. Der so hergestellte sekundäre Markierungsvorläufer (**4**) [2] wird mit N<sup>1</sup>-Boc-C<sup>1</sup>-p-Nitrophenol-Asparagin (**5**) zu N<sup>1</sup>-Boc-C<sup>1</sup>-[<sup>18</sup>F]Fluorethylamino-Asparagin mit einer RCA > 90 % innerhalb von 6 min umgesetzt. Das Produkt (**1**) erhält man nach 8 min Behandlung mit TFA. Die

Aufreinigung wird wie folgt durchgeführt: Man verdünnt mit Wasser, gibt die Lösung erst über eine SCX-Kartusche. Anschließend wird das Produkt auf eine EN-Kartusche fixiert und mit Ethanol eluiert. Dieses Produktgemisch wird eingedampft und mittels HPLC aufgereinigt (Eluens: Wasser: Ethanol: 70:30). Nach der HPLC wird das Produkt nochmals eingengt, damit kein Ethanol mehr in der Lösung die Zellversuche stört.

Mit dem C<sup>1</sup>-[<sup>18</sup>F]Fluorethylamino-Asparagin wurden Zellversuche durchgeführt, wobei unterschiedliche Tumorzelltypen (3 Plattenepitele (PCI13; A549; RPMI 2650) und 2 Hautkrebszellstämme (Mel398; Mz7Mel) unterschiedlich lang mit dem C<sup>1</sup>-[<sup>18</sup>F]Fluorethylamino-Asparagin inkubiert wurden (Abb. 3).

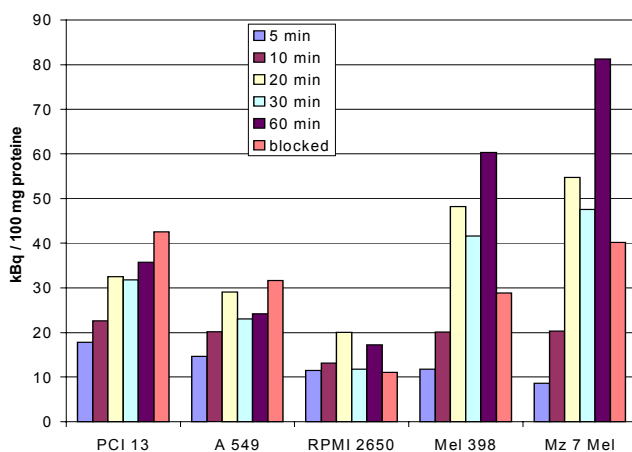


Abb. 3: Inkubation von C<sup>1</sup>-[<sup>18</sup>F]Fluorethylamino-Asparagin mit verschiedenen Zelltypen

Der Vergleich mit den analogen Werten für 2-[<sup>18</sup>F]FDG und O-(2-[<sup>18</sup>F]Fluorethyl)-L-Tyrosin ([<sup>18</sup>F]FET) ist in Abb. 4 dargestellt. Demnach zeigt das C<sup>1</sup>-[<sup>18</sup>F]Fluorethylamino-Asparagin ([<sup>18</sup>F]FEAA) einen 3-10-fach höheren Uptake in die Tumorzellen als die anderen [<sup>18</sup>F]markierten Tumortracer.

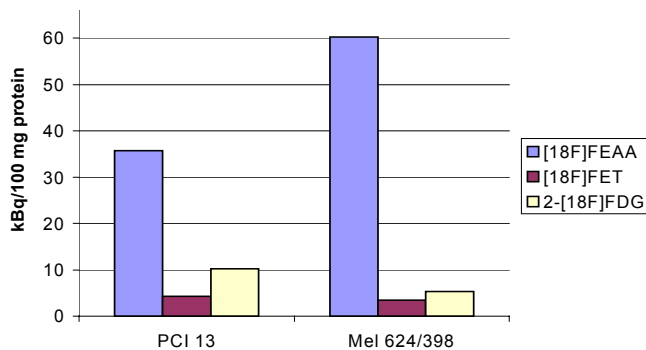


Abb. 4: Uptake-Vergleich einiger [<sup>18</sup>F]Tumortracer

- [1.] F. Mutschler, Arzneimittelwirkung, 7 Auflage, Wissenschaftsverlag, 1994  
 [2.] M. Jelinski, K. Hamacher, H.H. Coenen; Nuklearmedizin 38, A22, (1999)