

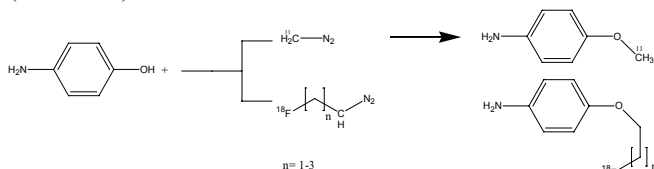
Synthese von N-[¹⁸F]Fluoralkyl-N-nitroso-p-toluolsulfonamiden: Eine möglichen Darstellung von [¹⁸F]Fluordiazoalkanen

D. Grebenar, R. Schirmmacher, E. Schirmmacher, F. Rösch

Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, Fritz-Straßmann-Weg 2, 55128 Mainz

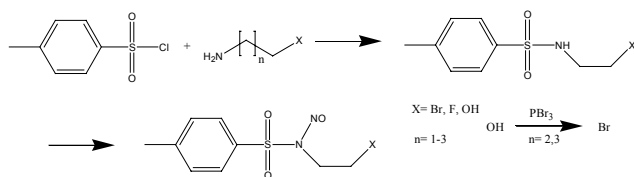
Einleitung: Unter ¹⁸F-prostetischen Gruppen versteht man in der radiopharmazeutischen Chemie kleine ¹⁸F-fluorierte Moleküle wie z.B. 2-[¹⁸F]Fluorethyltosylat, 1-Brom-2-[¹⁸F]Fluorethan oder verschiedene [¹⁸F]Fluor substituierte Phenylverbindungen. Der Vorteil all dieser Substanzen ist ihre einfache und gleichzeitig effiziente Darstellung zur radioaktiven Markierung von polyfunktionellen Molekülen mit [¹⁸F]Fluor. Die Selektivität dieser Synthons ist in starkem Maße von der Nukleophilie der chemischen Gruppen in einem Molekül abhängig. So ist z. B. unter neutralen Bedingungen eine Aminofunktion immer nukleophiler als eine phenolische Hydroxygruppe, was eine radioaktive Markierung der OH-Funktion mittels ¹⁸F-Fluoralkylantien erschwert. Abhilfe kann hierbei die Verwendung einer Hilfsbase schaffen, die zu einer Deprotonierung der phenolischen OH-Funktion führt und somit ihre Nukleophilie erhöht. Es gibt jedoch Markierungsvorläufer, bei denen aufgrund ihrer chemischen Struktur die Verwendung einer Base kontra indiziert ist, da es zu Umlagerungen oder Zersetzungen kommt. Bei solchen Verbindungen müsste relativ aufwendig durch Einführung von Schutzgruppen eine Blockierung der Aminofunktion der radioaktiven ¹⁸F-Markierung vorausgehen.

Aus der ¹¹C-Chemie kennt man das Synthon [¹¹C]Diazomethan, das selektiv aufgrund seines Additionsmechanismus nur mit H-aciden Nucleophilen wie phenolischen OH- oder Estergruppen reagieren kann. Dieses Konzept der radioaktiven Markierung soll auf die Darstellung verschiedenen [¹⁸F]Fluordiazoalkane transferiert werden (Schema 1).



Schema 1: Radioaktive Markierung mit [¹¹C]Diazomethan und [¹⁸F]Fluordiazoalkanen am Beispiel der selektiven OH-Markierung von 4-Aminophenol.

Experimentelle Ergebnisse: Die Darstellung der [¹⁸F]Fluordiazoalkane soll über die basenkatalysierte thermische Zersetzung der korrespondierenden N-[¹⁸F]Fluoralkyl-N-nitroso-p-toluol-sulfonamide erfolgen. Hierzu müssen sowohl die analogen Bromverbindungen als Markierungsvorläufer, als auch die nicht radioaktiven ¹⁹F-fluorierten Standardverbindungen synthetisiert werden. Die Synthese der Verbindungen ist in Schema 2 aufgezeigt.



Schema 2: Allgemeines Syntheschema der N-Haloalkyl-N-nitroso-toluolsulfonamide

In einer ersten Reaktion wird Toluolsulfonylchlorid mit dem entsprechenden Halogenalkylamin zum substituierten Sulfonamid umgesetzt. In einer anschließenden Nitrosierung erhält man die korrespondierenden N-Haloalkyl-N-nitroso-toluolsulfonamide. In Tabelle 1 sind die finalen chemischen Ausbeuten der Produkte aufgeführt. Bei den Bromverbindungen mit n = 2, 3 musste zunächst die OH-Verbindung über die entsprechenden Aminoalkohole dargestellt werden, da die gewünschten Bromalkylamine kommerziell nicht beziehbar waren. In einer einfachen Bromierung mittels PBr₃ konnten die finalen Bromverbindungen synthetisiert werden. Eine Darstellung des ¹⁹F-Fluorstandards über eine Alkylierungsreaktion mittels 1-Brom-3-Fluorpropan ist in Arbeit.

N-Halogen-N-Nitroso-toluolsulfonamide	Chemische Ausbeuten [%]	
	Br	F
	23	9
	49	/
	15	32

Tabelle 1: Chemische Ausbeuten der N-Haloalkyl-N-nitroso-toluolsulfonamide

Die radioaktive Markierung des Bromvorläufers mit n=1 ist bislang in radiochemischen Ausbeuten von 20-30% nach 20 Minuten in Acetonitril bei einer Reaktionstemperatur von 80°C realisierbar (K[¹⁸F]/Kryptofix 2.2.2/K₂CO₃). Die bisherigen experimentellen Daten zeigen jedoch eindeutig eine thermische Zersetzung des Markierungsvorläufers. Die radioaktive Markierung ist bislang nur in Acetonitril möglich, da es in anderen polar aprotischen Lösungsmitteln wie DMF zu einer Zersetzung innerhalb von Sekunden kommt. In DMF ist somit keine radioaktive ¹⁸F-Fluorierung möglich.

Ausblick: Im weiteren Verlauf der Arbeit sollen die noch verbliebenen Bromvorläufer (n= 2-3) mit [¹⁸F]Fluor radioaktiv markiert werden. Aufgrund der größeren Alkylkettenlänge erhofft man sich eine höhere thermische Stabilität und somit auch bessere radiochemische Ausbeuten an ¹⁸F-Fluorierungsprodukt. Weiterhin soll die Freisetzung der finalen [¹⁸F]Fluordiazoalkane aus den N-[¹⁸F]Fluoralkyl-N-nitrosotoluolsulfonamiden versucht werden, um das Potential dieser Verbindungen als ¹⁸F-Fluoralkylantien an ausgewählten Modellsystemen zu prüfen.