Vergleichende Untersuchung zur ^{18}F-Fluorethylierung mit den sekundären Markierungsvorläufern 2-[^{18}F]Fluorethyltosylat und 2-Brom-1-[^{18}F]fluorethan

A. Bauman, M. Piel, F. Rösch
Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg - Universität Fritz Straßmann Weg 2, 55128 Mainz

Die Markierung interessanter Biomoleküle über den Weg einer prostethischen Gruppe, erfolgt derzeit hauptsächlich über die Alkylierung von Hydroxy- und Aminofunktionen. Die ^{18}F-Fluorethylierung aromatischer Aminofunktionen stellt dabei aufgrund der geringen Nukleophilie der funktionellen Gruppe, eine chemische Herausforderung dar.
Zwei Eigenschaften lassen die Vermutung zu, dass sich mit [^{18}F]BFE die schwach nukleophilen und bislang schwer zugänglichen, aromatischen Amine unter Umständen besser ^{18}F-fluorethylieren lassen als mit [^{18}F]FETos. [^{18}F]BFE besitzt an Stelle der Tosylatgruppe das Brom als nukleofuge Spezies, das im Sinne des „Hart-Weich"-Konzeptes von Pearson [1] eine weichere Abgangsgruppe darstellt und möglicherweise eine bessere Alkylierung der aromatischen Aminofunktion gestattet. Weiterhin sollte Brom in polar aprotischen Lösungsmitteln wie MeCN, DMF oder DMSO die bessere Abgangsgruppe darstellen [2].
Ziel dieser Arbeit war es den etablierten, sekundären Markierungsvorläufer [^{18}F]FETos [3] mit [^{18}F]BFE [4], zu vergleichen.
Dazu wurden zwei einfache Modellverbindungen, 4-Isopropyl-phenol **(1)** und 4-Methoxy-anilin **(2),** ausgewählt (Abb. 1).

1 **2**

Abbildung 1: Gewählte Modellverbindungen

Diese Modellverbindungen wurden, zur Ermittlung von HPLC-Standardbedingungen, zunächst mit inaktivem BFE zu den entsprechenden Referenzverbindungen umgesetzt. Bei der anschließenden n.c.a. ^{18}F-Markierung wurden bei 85 °C die ^{18}F-fluorethylierenden Eigenschaften von [^{18}F]BFE mit [^{18}F]FETos, unter Berücksichtigung der Parameter Lösungsmittel- und Baseneinfluss, verglichen.
Es zeigte sich, dass die phenolische Modellverbindung in den Lösungsmitteln DMF und DMSO in Anwesenheit von äquimolaren Mengen 5 N NaOH mit beiden sekundären Markierungsvorläufern in hohen radiochemischen Ausbeuten (>90 %) ^{18}F-fluorethyliert werden kann, während im Lösungsmittel Acetonitril mit beiden Markierungsvorläufern nur etwa 50 % an radiochemischer Ausbeute erreicht wurden (Abb. 2, Abb. 3).
Für die Markierung des weniger nukleophilen aromatischen Amins wurden die Markierungsvorläufer [^{18}F]FETos und [^{18}F]BFE in Anwesenheit der Basen NaH und LDA, untersucht. Dies führte bei Verwendung des Systems [^{18}F]FETos/DMF/LDA zu geringen radiochemischen Ausbeuten von 15 % nach 20 Minuten, im Falle des [^{18}F]BFE konnten keine Ausbeuten verzeichnet werden.

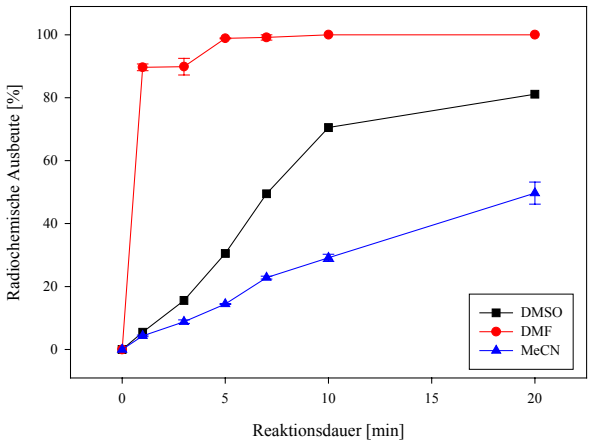

Abbildung 2: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute bei der Markierung von 4-Isopropyl-phenol im System [^{18}F]FETos/5 N NaOH/ 85 °C in verschiedenen Lösemitteln

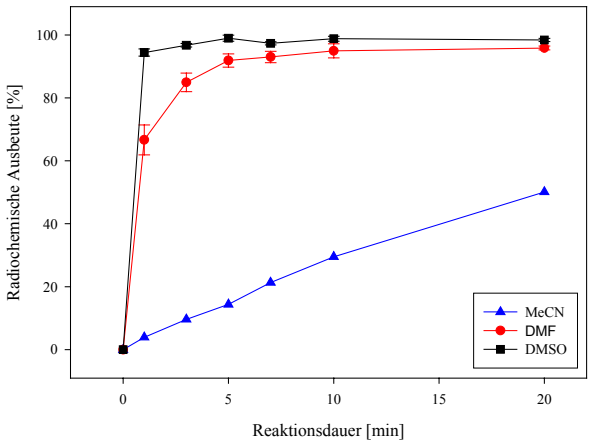

Abbildung 3: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute bei der Markierung von 4-Isopropyl-phenol im System [^{18}F]BFE/5N NaOH/85 °C in verschiedenen Lösemitteln

Aus den Ergebnissen lässt sich nicht ableiten, ob [^{18}F]BFE oder [^{18}F]FETos hinsichtlich der ^{18}F-fluorethylierenden Eigenschaften, der bessere Markierungsvorläufer ist. Mit beiden Vorläufern gelang es die phenolische Modellverbindung **(1)** in hohen radiochemischen Ausbeuten zu alkylieren, während die Markierung der anilinischen Modellverbindung **(2)** auch mit dem stärker alkylierenden [^{18}F]BFE nicht gelang. Im Einzelfall gilt es daher am Molekül zu überprüfen, welcher Markierungsvorläufer geeigneter ist.

Literatur:

[1] R .G. Pearson, Struct. Bonding (Berlin) 80, 1 (1993)
[2] Organikum, 19 Auflage, Johann Ambrosius Barth Verlag, 190, Leipzig (1993)
[3] D. Block, Diplomarbeit: Zur praktisch trägerfreien ^{18}F-Fluoralkylierung und ^{18}F-Fluor-acylierung, Universität zu Köln, 1987.
[4] A.A. Wilson, J.N. Dasilva and S. Houle, Appl. Radiat. Isot. **46**, 765 (1995)