

SYNTHESE DES MARKIERUNGSVORLÄUFERS UND DER REFERENZVERBINDUNG FÜR (R)-[¹⁸F]MDL 100907

M Herth, M Piel, V Kramer, F Rösch
Institute of Nuclear Chemistry, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Germany

Einleitung: [¹¹C]MDL 100907 kann als selektiver Antagonist des Serotoninrezeptors 5-HT_{2A} eingesetzt werden, um via PET physiologische und biochemische Vorgänge gezielt im serotonergen System zu untersuchen. Hierbei sind vor allem Depressionen, Schizophrenie und andere psychiatrische Störungen zu nennen, welche vom 5-HT_{2A} Rezeptorsystem mit beeinflusst. Ziel dieser Arbeit ist es einen Nitromarkierungs-vorläufer des (R)-[¹⁸F]MDL 100907 sowie die dazugehörige Referenzverbindung zu synthetisieren, um eine ¹⁸F-Markierung zu ermöglichen.

Motivation: [¹¹C]MDL 100907 ist neben [¹⁸F]Altanserin der wohl weit verbreitetste PET-Ligand für das 5-HT_{2A} Rezeptorsystem. Die ¹¹C-markierte Verbindung hat zwar die bessere Subtypaffinität, ist jedoch aufgrund der Halbwertszeit von ¹¹C gegenüber [¹⁸F]Altanserin im Nachteil. Allerdings besitzt MDL 100907 ein Fluoridatom in seiner Struktur, dass potentiell mit ¹⁸F in einer nukleophilen Reaktion markiert werden könnte. Leider befindet sich dieses an einem elektronenreichen Aromaten, so dass die nukleophile Substitution stark gehindert sein sollte. Jedoch wird in der Literatur berichtet³, dass in Mikrowellenreaktionen auch gehinderte Reaktionen stattfinden können. Mit Hilfe der in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen soll der Versuch unternommen, MDL 100907 in einer Mikrowellenreaktion zu [¹⁸F]fluorieren.

Experimentelles: Das benötigte Edukt p-Fluorphenylethylbromid wurde nach Suter et al.¹ synthetisiert. Die eigentliche Synthese nach Ullrich et al.² startet mittels der Überführung eines Esters in ein Keton. Dabei wird zunächst ein Weinrebamid gebildet, das mit dem aromatischen Anion des Veratrols, das mittelst n-Butyllithium hergestellt wird, zum gewünschten Keton reagiert. Anschließend wird mit NaBH₄ zum sekundären Alkohol reduziert, der in einer fraktionierenden Kristallisation in die gebildeten Enantiomere aufgespalten werden kann. Durch eine Kondensationsreaktion wird das Endprodukt (R)-MDL 100907 bzw. sein Nitrovorläufer synthetisiert (siehe Abb.1).

Ergebnisse und Diskussion: Die enantioselektive Synthese der Referenzverbindung (R)-MDL 100907 verlief in einer Gesamtausbeute von >

18%. Der Nitrovorläufer wird in einer einstufigen Synthese aus dem synthetisierten, α-(2,3-Dimethoxyphenyl)-4-piperidinmethanol (1) gewonnen und konnte mit einer Ausbeute von 98 % hergestellt werden. Die Auftrennung der Enantiomere erfolgte über eine diastereomere Salzbildung mit (R)- bzw. (S)- Weinsäurederivaten. Der dabei gewonnene sekundäre Alkohol ermöglicht es, durch Kondensationsreaktionen verschiedene Reste einzuführen und somit Struktur-Wirkungsbeziehungen zu untersuchen.

Ausblick: In naher Zukunft soll eine [¹⁸F]Direktfluorierung des Nitrovorläufers durchgeführt werden. Dabei werden Lösungsmittel, Reaktionszeit und Vorläuferkonzentration getestet, um die radiochemische Ausbeute zu maximieren. Anschließend soll eine Evaluierung sowie eine Vergleichsstudie mit [¹⁸F]Altanserin durchgeführt werden.

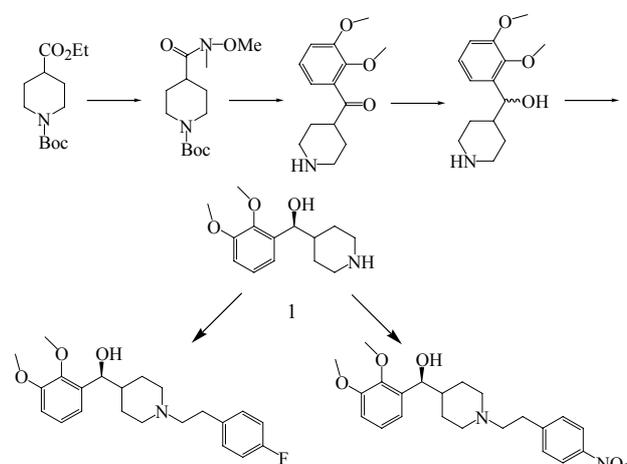


Abb.1:
Synthese des (R)-MDL 100907 und seines Nitroderivates

Literatur:

- ¹ Suter CM, Weston AW (1941); Some fluorinated amine of the pressor type. J. Am. Chem. Soc., 63: 602-605
- ² Ullrich T, Rice K (2000); A practical synthesis of the serotonin 5HT_{2A} receptor antagonist MDL 100907, its enantiomer and their 3-phenolic derivatives as precursors for [¹¹C]labeled PET ligands. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 8: 2427-2432
- ³ Rodriguez JR, Agejas J, Bueno A (2006), Practical synthesis of aromatic ethers by S_NAr of fluorobenzenes with alkoxides. Tetrahedron Letters, 47: 5661-5663