

SYNTHESE DES MARKIERUNGSVORLÄUFERS UND DER REFERENZVERBINDUNG FÜR (R)-[¹⁸F]FE1-MDL 100907

M Herth, M Piel, V Kramer, F Rösch

Institute of Nuclear Chemistry, Johannes Gutenberg-University Mainz, D-55128 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 mitbeeinflusst.

Motivation: Racemisches [¹⁸F]FE1-MDL 100907 konnte in jüngster Zeit in unserem Arbeitskreis in hoher radiochemischer Ausbeute (~ 80%) synthetisiert werden. Erste autoradiographische Versuche zeigten viel versprechende Ergebnisse. Aus der Literatur ist jedoch bekannt, dass die Affinitäten der R-Derivate ungefähr um den Faktor 100 besser sind als die der S-Enantiomere. Daher war es ein Ziel dieser Arbeit einen Nitro-markierungsvorläufer des (R)-[¹⁸F]FE1-MDL 1009078 sowie die dazugehörige Referenzverbindung zu synthetisieren, um eine [¹⁸F]Fluorethylierung zu ermöglichen.

Experimentelles: Das benötigte Edukt p-Fluorphenylethylbromid wurde nach Suter et al.¹ synthetisiert. Die eigentliche Synthesestrategie für den Vorläufer 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 TBDPS-Guajacols 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 können. Durch eine Kondensationsreaktion wird (R)-MDL 105725 hergestellt. Die abschließende Fluorethylierung mit Bromfluorethan wird in DMF durchgeführt, um das Endprodukt (R)-FE1-MDL 100907 zu erhalten (siehe Abb.1).

Ergebnisse und Diskussionen: Die enantioselektive Synthese des (R)-MDL 105725 verlief in einer Gesamtausbeute von > 13%. Das Endprodukt (R)-FE1-MDL 100907 konnte in einer Ausbeute von 27% dargestellt werden. Die Auftrennung der Enantiomere erfolgte über eine diastereomere Salzbildung mit (R)- bzw. (S)-Weinsäurederivaten. Dabei konnte einer guten

optischen Reinheit hergestellt werden. Hingegen schlug die Synthese des S-Derivates fehl.

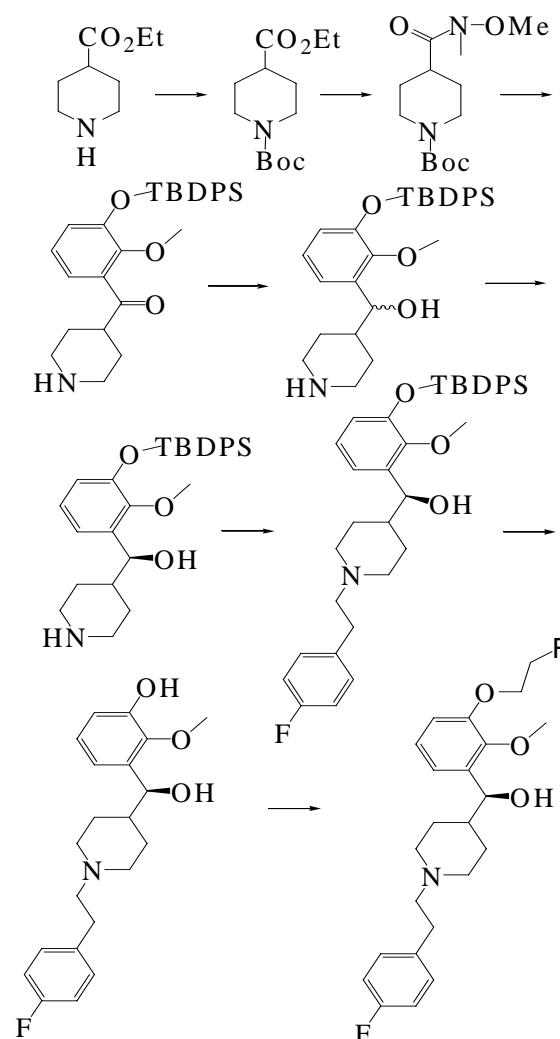


Abb.1: Synthese des (R)-FE1-MDL 100907 und seines Vorläufers (R)-MDL 105725

Ausblick: In naher Zukunft soll eine [¹⁸F]Fluorethylierung mit Hilfe von [¹⁸F]FETos durchgeführt werden.

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: 2427-243