

# Synthese von [ $^{18}\text{F}$ ]TC07 über einen Nitro-Markierungsvorläufer

T.Capito, F.Rösch

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

**Einleitung:**  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) ist der primäre, inhibitorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem der Säugetiere und wechselwirkt mit dem GABA-Rezeptor. Insbesondere zeigte sich in den letzten Jahren, dass der Einfluss der Untereinheiten des GABA<sub>A</sub>-Rezeptor in diversen Krankheitsbildern eine große Rolle spielt und deshalb immer mehr die einzelnen Untereinheiten im Mittelpunkt der aktuellen Forschung stehen. Die relativ hohe Häufigkeit von etwa 20% der  $\alpha_5$ -Untereinheit des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors im Hippocampus lässt die Vermutung zu, dass diese Untereinheit einbezogen ist in die Kontrolle von Emotionen und Ängsten, sowie in Lern- und Gedächtnisvorgängen. Dies macht sie besonders interessant im Bezug auf neue, diagnostisch und therapeutisch verwendbare Erkenntnisse über neurodegenerative Prozesse, in denen besonders die Gedächtnisfunktion und das Lernvermögen beeinträchtigt werden, wie z.B. Alzheimer und über Erkrankungen wie Autismus und posttraumatische Neurosen.

Auf Basis der bereits synthetisierten Referenzverbindungen TC07-TC12 und deren ermittelter Affinitäten soll der Ligand TC07  $^{18}\text{F}$ -markiert werden. Aufgrund ihrer guten Eigenschaften wurde die Nitrofunktion als Abgangsgruppe gewählt.

**Experimentell:** Es wurden alle dargestellten MV<sup>[1,2]</sup> hinsichtlich ihrer Eignung zur Darstellung von [ $^{18}\text{F}$ ]TC07 untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass sowohl der Chlor- als auch der Brom-MV aufgrund ihrer sehr schlechten radiochemischen Ausbeuten von unter 5 % nicht zur Darstellung von TC07 geeignet sind. Da der Nitro-MV sich in ersten Synthesen mit guten Ausbeuten umsetzen lässt, wurde die Synthese des [ $^{18}\text{F}$ ]TC07 ausgehend von einem Nitro-MV optimiert. Dabei wurden die Reaktionsparameter Reaktionszeit und -dauer, Temperatur, Lösungsmittel, Basenzusatz sowie Basen- und MV-Konzentration variiert. Ferner wurde die Reaktion sowohl im Ölbad als auch in der Mikrowelle (Powertest- und Standardmodus) durchgeführt. Exemplarisch seien hier zwei aufgenommene Kinetiken in Abhängigkeit von Reaktionstemperatur und -dauer (2,4  $\mu\text{mol}$  MV, DMF,  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{K222}$ ; Abb. 1 und 2) gezeigt.

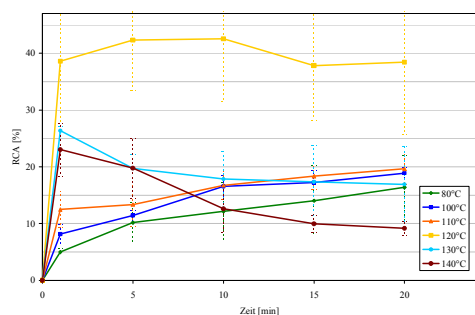


Abb. 1: RCA im Ölbad

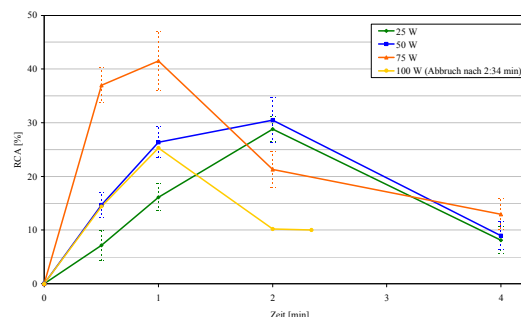


Abb. 2: RCA im Powertest-Modus der Mikrowelle

Im Anschluss an die Optimierung der Reaktion erfolgte die Abtrennung des [ $^{18}\text{F}$ ]TC07 und dessen Überführung in eine injizierbare Lösung. Dabei erfolgte die Separation des Radioliganden mittels semipräparativer HPLC (LiChrospher100 RP 18-5 $\mu$  EC, 10 ml/min, MeCN/0,1 M NaAc-Puffer 50/50).

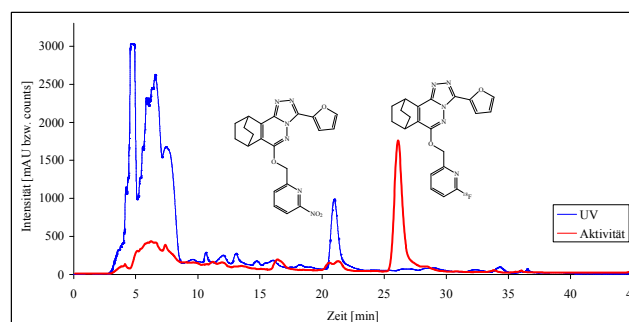


Abb. 3: HPLC-Abtrennung von [ $^{18}\text{F}$ ]TC07

Die so erhaltene Produktfraktion wurde auf einer C18-Kartusche fixiert, mit 2 ml Diethylether in einen Rundkolben überführt und das Lösungsmittel mittels eines Mini-Rotationsverdampfers im Vakuum entfernt. Der Produktkolben wurde mit isotonischer Kochsalzlösung versetzt, mit Ultraschall behandelt und in ein Eppendorffgefäß überführt.

**Ergebnisse:** Nach Optimierung der Reaktionsparameter konnte [ $^{18}\text{F}$ ]TC07 in guten radiochemischen Ausbeuten von über 40 % sowohl im Ölbad als auch in der Mikrowelle erhalten werden. Nach Überführung in eine injektionsfähige Lösung konnte eine korrigierte radiochemische Ausbeute von 15 % nach etwa 110 min ermittelt werden.

Im Weiteren sollen die Evaluierung des  $^{18}\text{F}$ -markierten Liganden TC07 in Kooperation mit der psychiatrischen Klinik und Poliklinik erfolgen.

## Referenz:

[1]Capito T., Piel M., Rösch F., Jahresberichte 2007, Universität Mainz  
[1]Capito T., Rösch F., Jahresberichte 2008, Universität Mainz

## Danksagung

Diese Arbeit wurde finanziell unterstützt durch das Graduiertenkolleg 1044/1 „Entwicklungsabhängige und krankheitsinduzierte Modifikationen im Nervensystem“.