

# Synthese und nukleophile $^{18}\text{F}$ -Markierung von Tyrosin-Derivaten und aromatischen Modellverbindungen

F. Beyerlein, P.J. Riß, M. Piel, F. Rösch

Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, D-55128 Mainz, Germany

**Einleitung:** Die Parkinsonsche Erkrankung (PD) ist eine der meist verbreiteten neurodegenerativen Erkrankungen. Ursache für das Auftreten klinischer Symptome von Morbus Parkinson ist die Degeneration dopaminergener Neuronen in der Substantia nigra. Der am längsten eingesetzte Tracer für die Parkinson-Diagnostik ist 6- $^{18}\text{F}$ Fluor-L-dopa. Dieses wird zu 6- $^{18}\text{F}$ -L-Dopamin decarboxyliert und in dieser Form zusammen mit endogenem L-Dopamin in den intrasynaptischen Vesikeln gespeichert. Die präsynaptische Anreicherung liefert hierbei die klinisch relevante Information. Allerdings besitzt 6- $^{18}\text{F}$ Fluor-L-dopa keine idealen Tracereigenschaften zur Darstellung der Syntheserate des Dopamins, da durch zahlreiche Metaboliten ein sehr großer Aktivitätsuntergrund erzeugt wird [1]. Dagegen besitzt 6- $^{18}\text{F}$ Fluor-L-*m*-tyrosin gegenüber 6- $^{18}\text{F}$ Fluor-L-dopa einen deutlich vereinfachten Metabolismus. Sein Einsatz in der Routinediagnostik wird jedoch durch die schlechten radiochemischen Ausbeuten bei der elektrophilen  $^{18}\text{F}$ -Fluorierung eingeschränkt [2].

**Motivation:** 6- $^{18}\text{F}$ Fluor-L-*m*-tyrosin ist ein Radiotracer mit großem Potential für die medizinische Diagnostik und die klinische Routine. Bei besserer Verfügbarkeit könnte es die wichtige Rolle des 6- $^{18}\text{F}$ Fluor-L-dopa übernehmen. Daher sollte eine Syntheseroute für einen geeigneten Markierungsvorläufer des 6- $^{18}\text{F}$ Fluor-L-*m*-tyrosins entwickelt werden, die eine möglichst effiziente nukleophile Markierung mit  $^{18}\text{F}\text{F}^-$  ermöglicht und die Anzahl der radioaktiven Reaktionsschritte gering hält.

**Experimentelles:** Die Darstellung der Markierungsvorläufer sollte durch eine mehrstufige Synthese, in deren Verlauf in *meta*-Position bromierte *p*-Dialkylaminoacetophenone mit enantiomerenreinen, aktivierten Aminosäurederivaten gekoppelt werden, erfolgen. Daher sollten an Amino- und Carboxylfunktion geschützte (*S*)-Aziridin-2-carboxylate und durch Metallierung in *meta*-Position aktivierte Aromaten synthetisiert werden. Nach der  $^{18}\text{F}$ -Fluorierung sollte die Carbonyl-aktivierte Verbindung durch Baeyer-Villiger-Oxidation in *meta*-Position in den Acetylestern des geschützten 6- $^{18}\text{F}$ Fluor-L-*m*-tyrosin überführt und anschließend unter saurer Abspaltung der Schutzgruppen in das Produkt überführt werden. Als nukleofuge Abgangsgruppe wurde die Trialkylammonium-Gruppe gewählt, da sie bei nukleophilen  $^{18}\text{F}$ -Fluorierungen die besten Ausbeuten erzielt und erst durch die Quarternisierung am Stickstoff aktiviert wird.

**Ergebnisse:** Der entscheidende Reaktionsschritt in diesem Synthesekonzept war die Darstellung eines enantiomerenreinen, für die nukleophile, Metallvermittelte Substitution an Aromaten aktivierten Synthons, ausgehend von Amino- und Carboxylgeschützten Derivaten des (*S*)-Serins. Trotz systematischer Variation der Reaktionsparameter wie

Lösungsmittel, Reaktionstemperatur, Reaktionsdauer und verwendetem Basenzusatz gelang es nicht, das für die Synthese des 6- $^{18}\text{F}$ Fluor-L-*m*-tyrosins zentrale Synthone darzustellen. Als Carbonyl-aktivierte, funktionalisierte Kopplungsreagenzien wurden drei verschiedene tertiäre Amine synthetisiert. Ihre Quarternisierung mit Methyltriflat gelang jedoch nicht. Die Markierung der Modellverbindung *p*-Nitroacetophenon führte unter Verwendung einer Labormikrowelle zu einer maximalen radiochemischen Ausbeute von 13 % bei 90 Sekunden Reaktionsdauer und einer Leistung von 90 Watt.

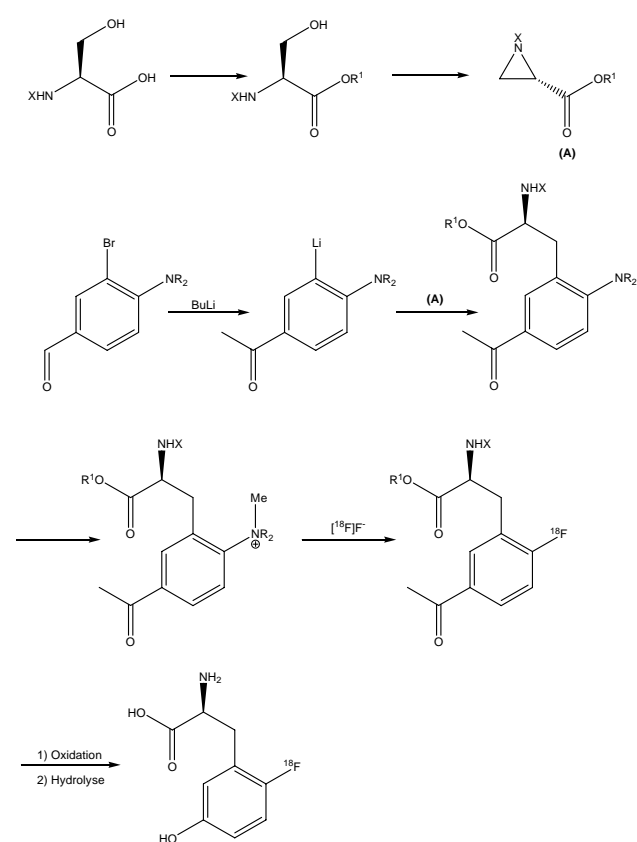


Abb. 1. Syntheschema des Markierungsvorläufers und nukleophile  $^{18}\text{F}$ -Markierung

**Ausblick:** Basierend auf diesen Ergebnissen soll eine alternative Syntheseroute basierend auf einer klassischen Schöllkopf-Synthese untersucht werden. Das dabei entstehende Enantiomeregemisch müsste über HPLC an chiralem Säulenmaterial getrennt werden, da es sonst zu einer Racemisierung während der  $^{18}\text{F}$ -Fluorierung kommen könnte [3].

## Literatur:

- [1] DeJesus OT, Endres CJ, Shelton SE, Nickles RJ, Holden JE, J Nucl Med 38 (1997), 630
- [2] Nahmias C, Wahl L, Chirakal R, Firnau G, Garnett ES, Movement Disorders 10 (1995), 298,
- [3] Thierling T, Dissertation, Forschungszentrum Jülich 2002