

# Synthese des sekundären Markierungsvorläufers [ $^{18}\text{F}$ ]Fluormethyltosylat

F. Beyerlein, M. Piel, T. L. Roß, F. Rösch

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

**Einleitung:** Die Entwicklung einer günstigen und zuverlässigen Synthesemethode eines Markierungsvorläufers für die [ $^{18}\text{F}$ ]Fluormethylierung von Radiopharmaka ist von großem Interesse für die PET-Chemie. Die dafür bisher am häufigsten verwendeten Verbindungen [ $^{18}\text{F}$ ]Fluormethylbromid und [ $^{18}\text{F}$ ]Fluormethyljodid sind jedoch wenig reaktiv und ihre Darstellung ist schwierig. [ $^{18}\text{F}$ ]Fluormethyltosylat ([ $^{18}\text{F}$ ]FMT) hingegen wird als potentielles Reagenz für die [ $^{18}\text{F}$ ]Fluor-methylierung behandelt [1,2].

Metabolitenstudien haben gezeigt, dass die [ $^{18}\text{F}$ ]Fluormethylgruppe im Plasma leicht [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid abspaltet. Durch das Deuteriumanalog kann die Defluorierung jedoch zurückgedrängt werden und [ $^{18}\text{F}$ ]Fluor- $d_2$ -methylverbindungen zeigen eine ähnliche metabolische Stabilität wie ihre [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorethylanaloga [3].

**Motivation:** Aufgrund der längeren Halbwertszeit von F-18 gegenüber C-11 ist eine Markierung mit [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid für viele Radiopharmaka von entscheidender Bedeutung. Oftmals kann das [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid aber nicht direkt in das Zielmolekül eingeführt werden. Daher werden in solchen Fällen sekundäre Markierungsvorläufer wie [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorethyltosylat für die  $^{18}\text{F}$ -Markierung verwendet. Die [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorethylgruppe stellt aber im Vergleich zur [ $^{11}\text{C}$ ]Methylgruppe eine größere Veränderung der Molekülstruktur dar, die sich z. B. bei dopaminergen Neuroliganden negativ auf Affinität und Selektivität auswirken kann. Daher ist es von großem Interesse, eine günstige und reproduzierbare Synthese des [ $^{18}\text{F}$ ]Fluor- $d_2$ -methyltosylats zu etablieren, welches nur geringfügig von der Struktur der [ $^{11}\text{C}$ ]Methylgruppe abweicht und sein Potential für die *in vivo*-Bildgebung bereits gezeigt hat [3].

**Experimentelles:** 20-50 MBq einer wässrigen [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoridlösung wurden unter der Verwendung von Tetra-*n*-butylammoniumhydrogencarbonat als Base azeotrop (Acetonitril) getrocknet und anschließend bei 85 °C mit 10 mg des Methylen-bis-tosylats umgesetzt. Dabei konnte das [ $^{18}\text{F}$ ]FMT mit radiochemischen Ausbeuten von max. 21% nach 10 min erhalten werden, während sich 44% [ $^{18}\text{F}$ ]Tosylfluorid als Nebenprodukt bildeten. Die Bildung des unerwünschten Nebenproduktes konnte daraufhin durch Zusatz von 10  $\mu\text{l}$  Wasser zur Reaktionslösung zurückgedrängt werden. Die RCA des [ $^{18}\text{F}$ ]FMT konnte jedoch nicht verbessert werden.

Zur Optimierung wurde die Synthese in verschiedenen Gemischen aus Acetonitril und *tert.*-Butanol durchgeführt. Die besten Ergebnisse wurden in 800  $\mu\text{l}$  eines 3/1-Gemisches aus Acetonitril und *tert.*-Butanol erzielt (s. Abb1). Die Radiofluorierung wurde daraufhin auf eine Mikrowelle übertragen und es wurden Kinetiken bei verschiedenen Temperaturen und Leistungen aufgenommen. Die radiochemischen Ausbeuten in Abhängigkeit von der Reaktionszeit bei 100 W sind in Abb. 2 gezeigt.

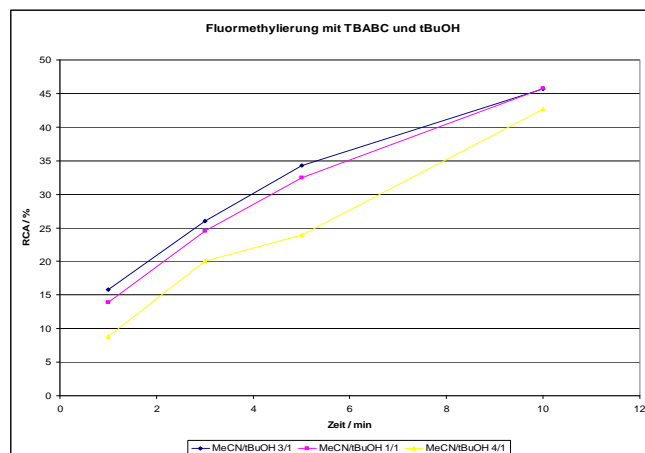


Abb. 1. Verlauf der radiochemischen Ausbeute bei Variation der Lösungsmittelzusammensetzung.

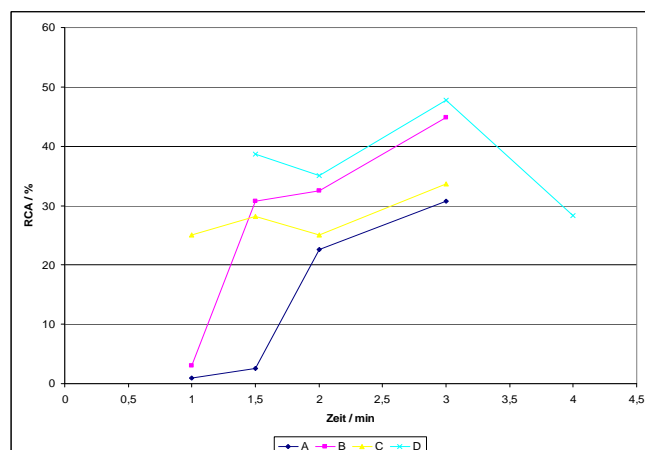


Abb. 2. [ $^{18}\text{F}$ ]Fluormethylierungen in der Mikrowelle, Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von Einwaage und Programm.

**Ergebnisse:** Bei der konventionellen Synthese von [ $^{18}\text{F}$ ]FMT konnte eine radiochemische Ausbeute von 53% über 20 min in einer Mischung aus 75% Acetonitril und 25% *tert.*-Butanol erhalten werden (n=5). Der Zusatz von *tert.*-Butanol ist notwendig, um die Bildung des Nebenproduktes [ $^{18}\text{F}$ ]Tosylfluorid zurückzudrängen.

Bei der Radiofluorierung in der Mikrowelle konnte eine radiochemische Ausbeute von 48% nach 3 min bei 100 W im gleichen Lösungsmittelgemisch erhalten werden. Die Bildung des Nebenproduktes konnte hierbei jedoch nicht so gut zurückgedrängt werden und es wurden auch 28% [ $^{18}\text{F}$ ]Tosylfluorid erhalten.

## Literatur

- [1] Block, D, Coenen HH, Stoecklin, G, *J Label Compd Radiopharm* 1987, **24**, 1029
- [2] Neal, TR, Berridge, MS, *J Label Compd Radiopharm* 2005, **48**, 557
- [3] Zhang, MR, Suzuki, K, *Bioorg Med Chem* 2005, **13**, 1811