

Synthese von ^{11}C -, ^{18}F -, ^{15}O - und ^{13}N -Radiotracer für die Positronenemissionstomographie

Philip W. Miller,* Nicholas J. Long, Ramon Vilar und Antony D. Gee

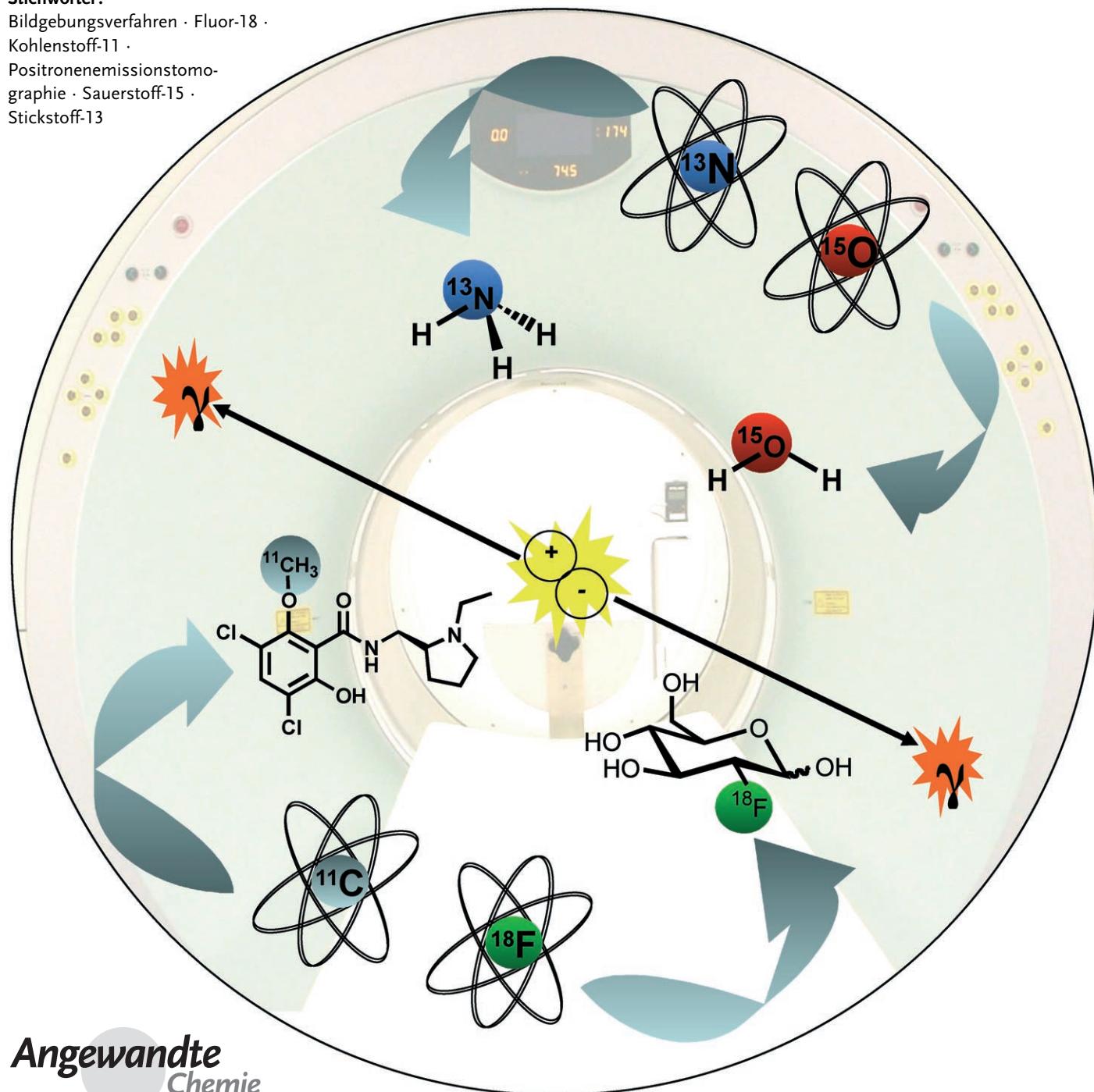
Stichwörter:

Bildgebungsverfahren · Fluor-18 ·

Kohlenstoff-11 ·

Positronenemissionstomographie · Sauerstoff-15 ·

Stickstoff-13



Die Positronenemissionstomographie (PET) ist eine leistungsfähige Bildgebungsmethode, die zur Untersuchung und Visualisierung der menschlichen Physiologie eingesetzt wird. Das Funktionsprinzip der PET beruht auf der Detektion positronenemittierender Radiopharmazeutika. Aus PET-Experimenten können direkte Informationen über Stoffwechselvorgänge, Rezeptor-Enzym-Funktionen und biochemische Mechanismen im lebenden Gewebe erhalten werden. Anders als die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Computertomographie (CT), die in erster Linie anatomische Bilder liefern, kann die PET chemische Veränderungen messen, die bereits vor dem Auftreten anatomischer Krankheitszeichen auftreten. Die PET ist dabei, sich als eine revolutionäre Methode für die Diagnostik von Körperfunktionen zu etablieren, die die Anwendung individueller, auf den Patienten zugeschnittener Behandlungsmethoden ermöglicht. Allerdings ist die Entwicklung von Synthesestrategien für neuartige positronenemittierende Moleküle nicht trivial. In diesem Aufsatz diskutieren wir die entscheidenden Aspekte bei der Synthese von PET-Radiotracern mit den kurzlebigen Positronenemitttern ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O und ^{13}N . Der Schwerpunkt liegt auf den jüngsten Fortschritten bei der Entwicklung von Radiomarkierungsstrategien. Wir hoffen, dass dieser Aufsatz das Interesse von Synthesechemikern auch außerhalb der Radiochemie finden wird und die Bedeutung der PET in der molekularen Bildgebung sowie den Bedarf an neuen, innovativen chemischen Strategien für verbesserte Radiomarkierungstechniken aufzeigt.

1. Einführung

Die Fähigkeit, molekulare Ereignisse in lebenden Systemen in Echtzeit abzubilden und zu überwachen, um so ein detailliertes Bild von den biochemischen und physiologischen Vorgängen in lebenden Organismen zu erhalten, ist eine entscheidende Voraussetzung für den Entwurf innovativer Ansätze zur Früherkennung von Krankheiten und für die gezielte Entwicklung neuer Wirkstoffe. Demzufolge gibt es einen fortwährenden Bedarf an der Verbesserung von Bildgebungstechniken in Bezug auf Empfindlichkeit, räumliche Auflösung, Selektivität und Gewebespezifität.

Bildgebungstechniken wie die Magnetresonanztomographie (MRT) oder Röntgen- und Ultraschallbestrahlung (US) liefern wertvolle Informationen über anatomische Zustände (z. B. durch Strukturbildgebung), sind aber – falls überhaupt – nur begrenzt in der Lage, Stoffwechsel- oder molekulare Ereignisse zu erfassen. Ihre Anwendung in der Krankheitsdiagnostik beschränkt sich deshalb auf solche Fehlfunktionen, die mit Abnormalitäten der Körperstruktur einhergehen. Demgegenüber sind Techniken wie die Positronenemissionstomographie (PET) und die Einzelphotonenemissionsscomputertomographie (SPECT) in der Lage, Stoffwechselvorgänge im lebenden Patienten aufzuzeichnen. Diese Bildungsverfahren beruhen auf der Verwendung exogener radioaktiver Sonden, die ein detektierbares Signal erzeugen.

Aus dem Inhalt

1. Einführung	9137
2. Radiomarkierung mit Kohlenstoff-14	9142
3. Radiomarkierungen mit Fluor-18	9151
4. Radiomarkierung mit Sauerstoff-15 und Stickstoff-13	9165
5. Schlussfolgerungen und Ausblick	9166

Diese „Reportersonden“ können gewebe- und rezeptorspezifisch entworfen werden und liefern so ein detailliertes Bild der betreffenden Struktur oder des betreffenden biologischen Vorgangs.

Allerdings ist die Entwicklung solcher Sonden alles andere als trivial und stellt eine beträchtliche Herausforderung für die Synthesechemie dar. In diesem Aufsatz geben wir einen Überblick über die häufigsten chemischen Ansätze für die Synthese von PET-Tracern, wobei wir die neuesten Entwicklungen und Trends hervorheben, aber auch ungelöste Probleme aufzeigen wollen. Neben den präparativen Aspekten des Gebiets stellen wir wichtige Beispiele für die Anwendung von radioaktiv markierten Molekülen in der biologischen Bildgebung und der Wirkstoffentwicklung vor.

1.1. Positronenemissionstomographie: Prinzipien, Instrumente und Anwendungen

Die PET ist eine nichtinvasive molekulare Bildgebungstechnik, die zur Untersuchung und Visualisierung der menschlichen Physiologie durch die Detektion von positronenemittierenden Radiopharmazeutika genutzt wird. Ein wichtiger Vorteil der PET als Bildgebungstechnik besteht darin, dass sie Informationen über Stoffwechselvorgänge liefert, die mit anderen Techniken, die sich auf die Bestim-

[*] Dr. P. W. Miller, N. J. Long, R. Vilar, A. D. Gee
Department of Chemistry, Imperial College London
South Kensington, London, SW7 2AZ (Großbritannien)
Fax: (+44) 207-594-5804
E-Mail: philip.miller@imperial.ac.uk
A. D. Gee
GSK Clinical Imaging Centre, Imperial College London, Hammersmith Hospital, Du Cane Road, London W12 0NN (Großbritannien)

mung der physikalischen Struktur eines Organs beschränken (z. B. Röntgen- oder Ultraschallbestrahlung), nicht erhältlich sind. Da einige der positronenemittierenden Radionuklide originäre Komponenten von Biomolekülen sind (z. B. C, N und O), besteht die Möglichkeit, die Zielmoleküle direkt zu markieren, ohne ihre biologische Aktivität zu beeinträchtigen. Dies unterscheidet die PET von anderen Techniken, bei denen die zur Bildgebung dienenden Gruppierungen relativ große Moleküle sind, die bei Kupplung an die Zielspezies deren Bioaktivität verändern können. Einige gute Aufsätze sind in der Literatur erschienen, die die Prinzipien der PET und der verwendeten Instrumente beschreiben.^[1-3]

Im Bereich der PET besteht eine der wichtigsten Aufgaben für die Chemie in der Entwicklung schneller Synthesen zur Einführung der kurzlebigen positronenemittierenden Isotope in das Zielmolekül. Üblicherweise muss die markierte Sonde binnen Minuten synthetisiert, gereinigt, analysiert und formuliert werden. Für die Gesamtsynthesezeit wird normalerweise ein Zeitrahmen von ungefähr drei Isotopenhalbwertszeiten veranschlagt; dies reicht aus, um genügend radioaktiv markiertes Material zur Verabreichung an den Patienten zur Verfügung zu haben. Wegen der extrem kurzen Halbwertszeiten der in Tabelle 1 aufgeführten Isotope muss sich das Laboratorium, in dem die markierten Sonden synthetisiert werden, in der Nähe der für die Isotopenherstellung genutzten Einrichtung befinden, und die Sonden müssen unmittelbar nach der Synthese verabreicht werden. Eine Reihe von modernen PET-Einrichtungen beherbergen Zy-



Philip Miller wurde in Co. Armagh (Nordirland) geboren. Er promovierte 2004 bei Dr. S. L. James an der Queen's University in Belfast über die Synthese von Koordinationsfähigen aus mehrzähligen Phophanen. Anschließend verbrachte er einen Postdoc-Aufenthalt am Imperial College in London. Seit 2007 ist er EPSRC-Stipendiat am Imperial College sowie am PET-Zentrum der Universität Aarhus in Dänemark. Seine Forschungsinteressen gelten der Synthese von ¹¹C-Molekülen für Anwendungen in der PET, Mikrofluidikreaktoren für die organische Synthese, Carbonylierungsreaktionen und der metallorganischen Chemie.



Nick Long ist Professor für Synthesechemie am Imperial College in London. Er wurde 1965 in Bristol geboren, studierte Chemie an der Universität Durham (B.Sc. 1986) und promovierte 1989 an der Universität Exeter bei Eddie Abel und Tony Osborne. Nach Lehrtätigkeiten in Exeter und Cambridge wurde er 1995 Lecturer für anorganische Chemie am Imperial College und erhielt dort 2006 einen eigenen Lehrstuhl. Seine Forschungsinteressen gelten vor allem der metallorganischen Synthesechemie und, seit kurzem, der Synthese von Verbindungen für die molekulare Bildgebung. 2006 wurde er mit dem Organometallic Chemistry Award der Royal Society of Chemistry ausgezeichnet.

Tabelle 1: Die in der PET am häufigsten eingesetzten kurzlebigen Radionuklide mit Halbwertszeiten, Kernreaktionen, Zielspezies und Zerfallsprodukten.

Radionuklid	Halbwertszeit, $t_{1/2}$, (min)	Kernreaktion	Targets	Produkte	Zerfallsprodukt
¹¹ C	20.4	$^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$	$\text{N}_2(+\text{O}_2)$ $\text{N}_2(+\text{H}_2)$	[¹¹ C]CO ₂ [¹¹ C]CH ₄	¹¹ B
¹³ N	9.97	$^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$	H_2O $\text{H}_2\text{O} + \text{EtOH}$	[¹³ N]NO _x [¹³ N]NH ₃	¹³ C
¹⁵ O	2.04	$^{15}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$	$\text{N}_2(+\text{O}_2)$	[¹⁵ O]O ₂	¹⁵ N
¹⁸ F	110	$^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$ $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	$\text{Ne}(+\text{F}_2)$ [¹⁸ O]H ₂ O	[¹⁸ F]F ₂ ¹⁸ F ⁻	¹⁸ O

klotrons (zur Herstellung der Radioisotope), Radiosyntheselaboratorien und PET-Scanner im selben Gebäude, um so die effiziente Herstellung und den raschen Transport der kurzlebigen PET-Sonden vom Laboratorium zum Scanner zu gewährleisten.

Die PET-Sonde wird dem Patienten (Tier oder Mensch) durch Inhalation oder häufiger durch intravenöse Injektion verabreicht. Im Körper zerfällt das PET-Radionuklid durch Positronenemission (Schema 1). Das emittierte Positron (β^+) wird nicht direkt detektiert, vielmehr wandert es eine kurze



Ramon Vilar ist Reader für anorganische Chemie am Imperial College in London. Er studierte Chemie an der Universidad Nacional Autónoma de Mexico (MSci 1992) und promovierte 1996 am Imperial College unter der Anleitung von Prof. D. M. P. Mingos. Dort trat er eine Stelle als Lecturer an und wurde 2003 zum Senior Lecturer befördert. 2004 wurde er Gruppenleiter am Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ). 2006 kehrte er auf seine jetzige Position an das Imperial College zurück. Seine Forschungsinteressen gelten der supramolekularen und bioanorganischen Chemie sowie der molekularen Bildgebung.



Tony Gee studierte Chemie an der Universität von Sussex (BSc 1985) und promovierte 1991 in Uppsala, Schweden. Er besitzt zwanzig Jahre Forschungserfahrung im Gebiet der PET-Radiochemie mit Anstellungen an der Universität Uppsala, am Kings College in London und am Universitätskrankenhaus in Aarhus (Dänemark). Zurzeit ist er Direktor in der Abteilung PET- und Radio-tracerentwicklung bei GlaxoSmithKline am GSK Clinical Imaging Centre (CIC) des Hammersmith Hospital in London und außerordentlicher Professor am Department of Chemistry des Imperial College. Seine Forschungen gelten dem Entwurf von Synthesemethoden für kurzlebige positronenemittierende Radionuklide und der Entwicklung und Testung von markierten Sonden für die PET-Bildgebung *in vivo*.



Schema 1. Zerfall eines ^{11}C -Isotops durch Positronenemission unter Bildung eines ^{11}B -Atoms, eines Positron (β^+) und eines Neutrinos (ν).

Strecke (0.5–2.0 cm, je nach seiner charakteristischen kinetischen Energie) und kollidiert mit einem Elektron im umgebenden Gewebe. Diese Kollision von Materie und Antimaterie führt zu einem Annihilationereignis, das zwei Gammastrahlphotonen (γ) von 511 keV erzeugt, die sich im Winkel von 180° in gegensätzliche Richtungen voneinander weg bewegen (Abbildung 1). Durch die simultane Detektion

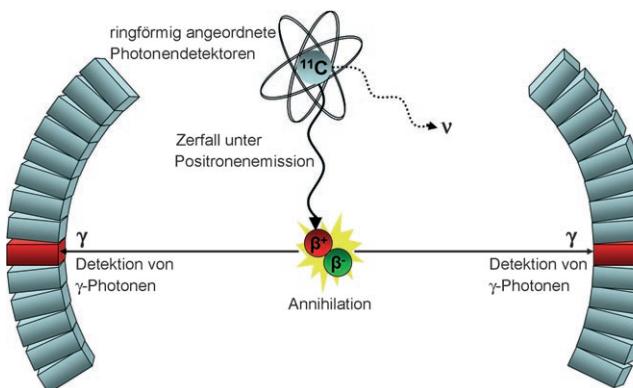


Abbildung 1. Prinzip der PET mit Positronenzerfall und Annihilation unter Bildung von zwei γ -Quanten von 511 keV.

dieser beiden Gammastrahlphotonen, die entlang einer Koinzidenzlinie aus dem Körper herausstrahlen, lässt sich das Annihilationereignis und damit die ungefähre Lage der PET-Sonde im Körper lokalisieren. Der PET-Scanner hat die Form einer Röhre mit ringförmig angeordneten Detektoren. Jeder Detektor ist in einem Koinzidenzschaltkreis mit einem auf der entgegengesetzten Seite des Rings befindlichen Detektor verbunden (Abbildung 2). Viele Millionen einzelner Annihilationereignisse werden benötigt, um genügend Daten für die Erstellung eines PET-Bildes zu erhalten. Ein wichtiger Fortschritt in der Scannertechnologie war die Kombination von PET und CT in einem Gerät.^[4,5] Die kombinierte PET/CT-Technik ermöglicht es, die biochemischen Informationen aus den PET-Scans mit den detaillierten Anatomiebildern des CT-Scans abzulegen.^[6]

Die PET ist eine vollständig quantitative Technik. So können wichtige Informationen über physiologische und biochemische Ereignisse erhalten werden, indem man die Verteilung und Konzentration der markierten Sonde im Körper zeitlich verfolgt. Die PET wird häufig in der Onkologie^[7–9] zur Tumordiagnose eingesetzt. Hierbei wird die Anreicherung und Verstoffwechselung spezieller PET-Sonden innerhalb des Tumors überwacht. In der Kardiologie^[10–12] wurde die PET als ein klinisches Instrument für die Bildgebung von Herzmuskelperfusionen zur Charakterisierung und Diagnostik koronarer Herzkrankheiten etabliert. In der Neurologie^[13–17] verwendet man die PET zur Charakterisierung von neurologischen Störungen (z.B. Frühphasen von Alzheimer und Parkinson), abnormer Neurotransmitterakti-



Abbildung 2. Der Weg eines PET-Radiotracer vom Zyklotron zum PET-Scanner („Bench-to-bedside“). Beginnend links oben: kommerziell erhältliches biomedizinisches Zyklotron; automatisiertes Radiomarkierungssystem, das von außerhalb der heißen Zelle bedient wird; Analytik- und Qualitätskontrolllabor; kombinierter PET/CT-Scanner (Siemens) mit fertigem PET-Bild. Der gesamte Vorgang dauert einige Stunden.

vität, Bewegungsstörungen, Hirnschlag, Epilepsie sowie auch in der Neuroonkologie. Es wird erwartet, dass die PET – als eine In-vivo-Bildgebungsmethode – zunehmende Bedeutung in der Wirkstoffentwicklung finden wird.^[18–21] Man geht davon aus, dass PET-Studien die Selektion von Wirkstoffkandidaten in frühen Testphasen ermöglichen, einen tieferen Einblick in die Wirkungsweise von Wirkstoffen gestatten und bei der Dosierungsauswahl helfen.

1.2. Synthesen mit kurzlebigen PET-Isotopen

Aus präparativer Sicht gibt es eine ganze Reihe von Problemen, die bei der Markierung einer Verbindung mit kurzlebigen Radioisotopen auftreten können.^[22] Die Herstellung von Radioisotopen beginnt in einem Zyklotron,^[23,24] einem kompakten Teilchenbeschleuniger, der Protonen- oder Deuteronenstrahlen im für die Bildung von ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O und ^{18}F benötigten Energiebereich erzeugen kann. Der Strahl wird auf eine Zielfläche (Target) am Auslass des Zyklotrons gerichtet, die das für die Radioisotopenherstellung geeignete Targetmaterial enthält (Tabelle 1). Beim Umgang mit hochenergetischen kurzlebigen radioaktiven Verbindungen sind besondere Sicherheitsvorkehrungen zu treffen. Moderne Radiosyntheselabotorien sind mit bleiummantelten Abzugsschränken mit zentimeterdicken Bleiglasfenstern ausgerüstet (heiße Zellen). Der radioaktiv markierte Grundstein (Synthon), der im Zyklotron erzeugt wurde, wird in die heiße Zelle überführt (gewöhnlich unter einem Inertgasstrom) und dort in mehreren Syntheseschritten in das radioaktiv markierte Endprodukt umgewandelt. Typischerweise werden computergesteuerte automatisierte Systeme oder

Robotersysteme verwendet, um die Strahlungsbelastung für den Anwender möglichst einzuschränken (siehe Abbildung 2).

Für den Zeitrahmen, der für die Synthese einer PET-Sonde zur Verfügung steht, werden als Faustregel drei Isotopenhalbwertszeiten veranschlagt. Die Präparation einer ^{11}C -Verbindung einschließlich Synthese und Reinigung sollte nicht mehr als 60 min dauern, beginnend ab EOB („End of Bombardment“ der Zielfläche mit einem Protonen- oder Deuteronenstrahl im Zyklotron). Einige neue Techniken wie Mikrowellenbestrahlung, Mikrofluidikmethoden, Ultraschallbehandlung, Festphasenextraktion usw. wurden eingeführt, um die Geschwindigkeit, Reproduzierbarkeit und Effizienz von Radiomarkierungsreaktionen inklusive Reinigungsschritten zu verbessern. Zur Synthese radioaktiver Spezies werden auch häufig „On-line“-Verfahren (im Unterschied zu Batch-Synthesen) eingesetzt. Zum Beispiel kann die Umwandlung von $^{11}\text{C}\text{CO}_2$ in $^{11}\text{C}\text{CO}$ leicht ausgeführt werden, indem man $^{11}\text{C}\text{CO}_2$ in einem Heliumstrom über einen heißen Zink- oder Molybdän-Katalysator leitet.

Erschwerend kommt hinzu, dass im Zyklotron nur winzige Mengen der Radioisotope erzeugt werden (typischerweise im piko- bis nanomolaren Bereich). Zum Umgang mit derart kleinen Materialmengen wurden spezielle miniaturisierte Apparaturen entwickelt, die für das Arbeiten mit geringen Substanzmengen ausgelegt sind. Da die Markierungsreaktionen mit nur nanomolaren Mengen von Radioisotopen ausgeführt werden, gibt es normalerweise einen großen stöchiometrischen Überschuss an „kalten“ Reagenzien, wodurch Reaktionskinetiken pseudo-erster Ordnung bezüglich der Radioisotopenkonzentration erhalten werden. Hieraus ergibt sich der Vorteil, dass Reaktionen, die auf der makroskopischen Skala normalerweise Stunden oder Tage dauern würden, oft innerhalb von Minuten oder Sekunden ablaufen. Zu beachten ist aber, dass bei solchen Reaktionen im Spurenbereich schon geringste Verunreinigungen in den Lösungsmitteln und Reagentien störend wirken können.

Bevor ein PET-Tracer einem Patienten verabreicht werden kann, muss außerdem ein Präparat von pharmazeutischer Qualität hergestellt werden. Es ist sicherzustellen, dass der Radiotracer auf geeignete Weise und schnell charakterisiert, gereinigt, formuliert (typischerweise als Kochsalzlösung) und sterilisiert wird. Die geringe Menge der radio-markierten Verbindungen wirft Probleme bei der Charakterisierung auf, z.B. können übliche Analysetechniken wie NMR-Spektroskopie nicht verwendet werden. Zur Charakterisierung der PET-Tracer wird deshalb oft eine Kombination aus HPLC, Dünnschicht- und Gaschromatographie in Verbindung mit geeigneten Radioaktivitäts- und Massendetektoren eingesetzt. Die Qualitätskontrollprozesse für Radiotracer und Radiopharmazeutika^[25,26] sind ähnlich wie bei nichtradioaktiven Pharmazeutika. Es gibt zwei Kategorien von Qualitätskontrolltests: physikochemische Tests und biologische Test. Physikochemische Tests bestimmen den Gehalt des Radioisotops, radiochemischer und chemischer Verunreinigungen,^[27] den pH-Wert, die Ionenstärke, die Osmolalität und den physikalischen Zustand der Probe, während biologische Tests die Sterilität, Apyrogenität und Toxizität messen.

Weitere Parameter, auf die geachtet werden muss, sind die radiochemische Ausbeute (RCY) der Radiosynthese und die spezifische Aktivität (SA) des radiomarkierten Endprodukts. Die RCY ist eine Funktion der chemischen Ausbeute und der Halbwertszeit des Radioisotops und wird ausgedrückt als der Bruchteil der ursprünglichen Radioaktivität der Probe nach einer radiochemischen Trennung; der Wert wird entweder mit oder ohne Korrektur für den Nuklidzerfall angegeben. Eine hohe RCY ist wünschenswert, wenn auch nicht immer entscheidend. Die spezifische Aktivität ist ein Maß für die Radioaktivität pro Einheitsmasse der markierten Verbindung und wird gewöhnlich als Gigabecquerel pro Mikromol ($\text{GBq}\mu\text{mol}^{-1}$) oder Curie pro Mikromol ($\text{Ci}\mu\text{mol}^{-1}$) angegeben. Radioaktiv markierte Verbindungen können die theoretischen Maximalwerte der spezifischen Aktivität nicht erreichen, da die natürlich vorkommenden, stabilen Isotope eine Isotopenverdünnung bedingen. Dieser Effekt zeigt sich besonders dann, wenn ein „Träger“ hinzugefügt wird, der den physikalischen oder chemischen Transfer des Radionuklids im Markierungsprozess unterstützt. Beim Träger handelt es sich oft um das stabile Isotop, wie etwa bei der Herstellung von $^{18}\text{F}\text{F}_2$ für elektrophile Fluorierungen. Eine andere Ursache für Isotopenverdünnung sind Nebenreaktionen mit den natürlich vorkommenden Isotopen in der Umgebung. Beide Effekte bedingen, dass die spezifische Aktivität einer PET-Sonde deutlich vermindert sein kann. Typische spezifische Aktivitäten markierter PET-Produkte liegen im Bereich 50–500 $\text{GBq}\mu\text{mol}^{-1}$ (ca. 1–15 $\text{Ci}\mu\text{mol}^{-1}$).

Da schon bei geringer Radioaktivität ein qualitativ gutes PET-Bild generiert werden kann, genügen sehr geringe Mengen der PET-Sonde im niedrigen Mikrogrammbereich oder darunter. Damit lässt sich das chemische Verhalten der markierten Moleküle *in vivo* untersuchen, ohne dass das biologische System gestört wird. Außerdem können auch sehr wirksame oder toxische Verbindungen in subpharmakologischen oder subtoxikologischen Dosen injiziert werden.

1.3. Auswahl des PET-Radionuklids

Die Halbwertszeit des für die Synthese eines Radiotracers verwendeten Radionuklids sollte auf der Zeitskala des zu untersuchenden biologischen Prozesses liegen. Zum Beispiel lässt sich ein relativ schneller biologischer Prozess wie der Blutstrom recht gut innerhalb der Halbwertszeit von 2 min des ^{15}O -Nuklids verfolgen. Tatsächlich wird ^{15}O -markiertes Wasser häufig in PET-Studien des zerebralen Blutstroms eingesetzt. Für Studien der Proteinsynthese oder des Einbaus von Aminosäuren wäre dagegen ein ^{18}F - oder ^{11}C -markierter Marker besser geeignet, weil ein ^{15}O -markierter Marker weitgehend zerfallen wäre, bevor er seine biologische Zielstruktur erreicht hat.

1.4. Stoffwechsel

1.4.1. Position des Tracers

Die gezielte Entwicklung eines Radiotracers unter Berücksichtigung der günstigsten Markierungsstelle im Molekül

erfordert genaue Kenntnisse des Stoffwechselverhaltens der Verbindung. Oftmals stehen mehrere Stellen in einem Molekül für die Markierung zur Auswahl. Wenn die markierte Verbindung im Körper abgebaut wird, können unerwünschte markierte Stoffwechselprodukte entstehen, die ein störendes Hintergrundsignal im PET-Scan erzeugen. Ein noch größeres Problem liegt vor, wenn solche Stoffwechselprodukte eine pharmakologische Wirkung haben und das von der biologischen Zielstruktur erhaltene Signal verfälschen. Die Blut-Hirn-Schranke (BHS) des Zentralnervensystems ist nur wenig durchlässig für hydrophile Verbindungen (sofern sie nicht durch ein aktives Transportsystem eingeschleust werden). Oft werden deshalb PET-Radiotracer, die für biochemische Studien des Gehirns genutzt werden, an einer metabolisch labilen Stelle markiert (z.B. in Form einer *N*-[¹¹C]Methyl-Gruppe), um hydrophile radiomarkierte Stoffwechselprodukte, die die BHS nicht überqueren können, in die peripheren Organe zu lenken, während die intakten (hydrophoben) Radiotracer in das Hirngewebe gelangen.

1.4.2. Metabolische Anreicherung

In manchen Fällen kann die Kenntnis der Stoffwechselwege einer markierten Verbindung genutzt werden, um die Interpretation einer PET-Studie zu vereinfachen. Ein Beispiel ist der Stoffwechsel des Glucosederivats [¹⁸F]Fluor-2-desoxy-D-glucose ([¹⁸F]FDG). [¹⁸F]FDG verhält sich *in vivo* ähnlich wie Glucose: Es wird durch den Glucosetransporter vom Plasma in das Gewebe transportiert und dort durch das Hexokinaseenzym zum [¹⁸F]FDG-6-phosphat phosphoryliert. Der weitere Stoffwechsel von [¹⁸F]FDG-6-phosphat ist aber gehemmt, weil das 2-O-Atom der Glucose durch ein ¹⁸F-Atom ersetzt ist, wodurch das Molekül nicht mehr als Substrat für den anschließenden enzymatischen Abbau erkannt wird. Dies führt zu einer Anreicherung von [¹⁸F]FDG-6-phosphat in Zellen und ermöglicht die Analyse des Blut-Gewebe-Transports und der Hexokinaseaktivität, sodass eine örtlich begrenzte Bildgebung des Energietstoffwechsels möglich ist. Die Markierung einer exakten Kopie des Glucosemoleküls (z.B. mit ¹¹C oder ¹⁵O) würde dazu führen, dass das Molekül im Krebs-Zyklus umgesetzt wird und eine Vielzahl radiomarkierter Stoffwechselprodukte ergäbe, die im PET-Scan nur schwer zu unterscheiden wären.

1.5. Stereochemie

PET-Studien erfordern normalerweise die Verwendung von enantiomerenreinen markierten Verbindungen. In vielen Fällen liegt das Chiralitätszentrum bereits vor dem Markierungsschritt im Zielmolekül vor, es wurden aber auch etliche Synthesen entwickelt (z.B. von Aminosäuren), um mithilfe chiraler Auxiliare, stereoselektiver Enzyme oder durch Racematspaltung eine asymmetrische Induktion zu erzielen. In manchen Fällen lässt sich ein biologischer Mechanismus elegant klären, indem man beide markierten Enantiomere der Reihe nach einsetzt. Zum Beispiel wird die spezifische Bindung von Rolipram an das Enzym Phosphodiesterase-4 im Zentralnervensystem fast ausschließlich mit dem Enantiomer

[¹¹C]R(-)-Rolipram beobachtet, während [¹¹C]S(+)Rolipram eine homogene Bindung im Hirngewebe zeigt. Da es keine diskrete Hirnregion gibt, die frei von Phosphodiesterase-4 ist, kann das [¹¹C]S(+) Enantiomer genutzt werden, um die freie und nichtspezifisch gebundene Komponente seines biologisch aktiven Antipoden zu bestimmen.^[28]

1.6. Unspezifische Bindung

Unspezifische Bindung bedeutet, dass eine markierte Verbindung an eine nicht-sättigbare Gewebekomponente bindet. Man nimmt an, dass die unspezifische Bindung mit der Neigung eines Moleküls korreliert, unspezifische Wechselwirkungen mit Membranstrukturen einzugehen. Aus praktischer Sicht kann ein starkes Hintergrundsignal durch unspezifische Bindung zu einem verringerten PET-Kontrast führen. Wenn ein PET-Radiotracer nicht in der Lage ist, hinreichend spezifisch an einen bestimmten Rezeptor oder ein bestimmtes Enzym zu binden, so erhält man gewöhnlich ein starkes störendes Signal durch unspezifische Bindungsprozesse. Man kann beispielsweise davon ausgehen, dass ein sehr lipophiles Molekül starke Wechselwirkungen mit den Fettsäuregruppen von Membranlipidschichten eingeht und deshalb nur schwach an seine Zielstruktur bindet. Bezuglich der Auswahl und Entwicklung eines geeigneten Radiotracers gilt die Faustregel, dass PET-Radiotracer einen Lipophilieparameter unter 3 haben sollten (gewöhnlich angegeben als der Logarithmus des Verteilungskoeffizienten zwischen Octanol und Wasser, $\log P$). Für Radiotracer, die in Hirnstudien eingesetzt werden, kann ein bestimmter Grad an Lipophilie erforderlich sein, damit das markierte Molekül die Blut-Hirn-Schranke passieren kann. In diesem Fall gelten $\log P$ -Werte zwischen 1.5 und 3 als optimal. Berechnete $\log P$ -Werte (oftmals als $clog P$ bezeichnet) können zur groben Orientierung dienen, sind aber häufig ungenau und daher mit Vorsicht zu behandeln. Da der $\log P$ nicht die Ionisierung beim physiologischen pH-Wert berücksichtigt, wird die Verteilung oft bei pH 7.4 gemessen und als scheinbarer Verteilungskoeffizient $\log D$ angegeben. Der $\log D$ ist das bevorzugte Standardmaß für die Lipophilie beim Screening von Radiotracerkandidaten.

Viele nützliche Radiotracer haben $\log P$ -Werte unter 3, es gibt aber etliche Ausnahmen von dieser Regel. Eine neuere Studie hat gezeigt, dass ab initio bestimmte Wechselwirkungsenergien zwischen einem einzelnen Tracermolekül und einem einzelnen Phospholipidmolekül ein besserer Test auf unspezifische Bindung sind als der gemessene $\log P$ -Wert.^[29] Dies unterstreicht, dass unser Verständnis der unspezifischen Bindungsprozesse auf molekularer und biologischer Ebene allenfalls primitiv ist. Jüngste Arbeiten auf diesem Gebiet lassen den Schluss zu, dass das Phänomen der unspezifischen Bindung mit der Fähigkeit eines Moleküls zusammenhängen könnte, die Phospholipid-Doppelschichtmembran zu hydrolyseren.^[30]

Ein weiterer Faktor, der das Ausmaß der unspezifischen Bindung beeinflusst, ist die Affinität des radiomarkierten Moleküls für die betreffende Zielstruktur. Brauchbare Radiotracer haben typische Affinitäten im niedrigen nanomolaren Bereich oder darunter. Je höher die Affinität einer

Sonde für ihre Zielstruktur ist, desto höher ist prinzipiell das Signal-Rausch-Verhältnis des PET-Tracers. Um die optimale Affinität einer Sonde zu finden, sollten außerdem die Verteilungsdichte der molekularen Zielstruktur und ihr Grad an Bindungsreversibilität berücksichtigt werden. Letzteres ist ein wichtiger Parameter für die Quantifizierung eines PET-Signals *in vivo*.

2. Radiomarkierung mit Kohlenstoff-11

Das allgegenwärtige Vorkommen von Kohlenstoff in Natur- und Wirkstoffen macht Kohlenstoff-11 zu einem außerordentlich wichtigen positronenemittierenden Isotop zur Markierung von biomedizinisch relevanten Molekülen. Vorteilhaft ist, dass ^{11}C -markierte Moleküle das gleiche chemische und biologische Verhalten zeigen wie die unmarkierten Moleküle. Etwaige Bedenken, dass sich die Einführung eines „künstlichen“ Isotops auf die biologischen Eigenschaften der interessierenden Verbindung auswirken könnte (wie es bei der Einführung des ^{18}F -Atoms der Fall ist; siehe Abschnitt 3), können damit ausgeräumt werden. Zu beachten ist, dass die Halbwertszeit von Kohlenstoff-11 nur 20.4 min beträgt, sodass im Allgemeinen keine mehrstufigen Synthesen zur Herstellung von ^{11}C -markierten Molekülen genutzt werden. Davon abgesehen sind zahlreiche Reaktionen für die Einführung von ^{11}C in Zielmoleküle angewendet und eigens entwickelt worden. Eine Einschränkung bei der Synthese von ^{11}C -markierten Verbindungen für die PET ist die geringe Bandbreite an ^{11}C -markierten Vorstufen. Eine kleine Zahl einfacher ^{11}C -Vorstufen ist verfügbar, die direkt in der Synthese eingesetzt oder vor dem Radiomarkierungsschritt in reaktivere sekundäre Vorstufen umgewandelt werden können.

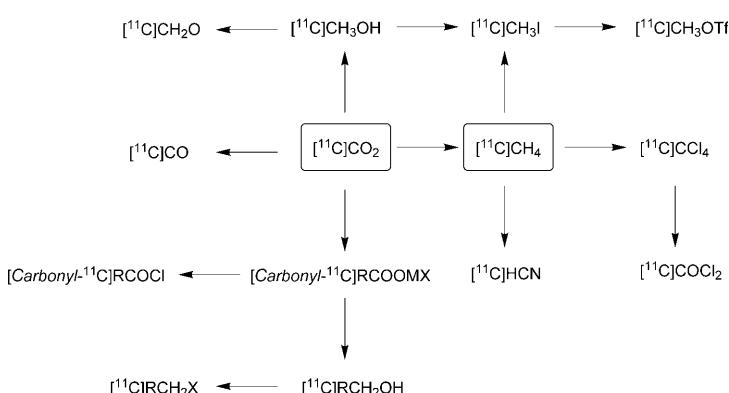
Im Zyklotron wird Kohlenstoff-11 hauptsächlich durch Protonenbeschuss von Stickstoff-14 erzeugt, das sich unter Emission eines α -Teilchens in ^{11}C umwandelt ($^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$). Die beiden wichtigsten ^{11}C -Vorstufen für die Synthese sind $^{11}\text{CO}_2$ und $^{11}\text{CH}_4$, die gebildet werden, wenn kleine Mengen von Sauerstoff bzw. Wasserstoff im Target vorhanden sind. Nahezu alle ^{11}C -markierten Verbindungen für die PET werden aus diesen beiden Bausteinen hergestellt (Schema 2). Die Herausforderung bei der Synthese von ^{11}C -Tracern be-

steht in der Entwicklung von schnellen, verlässlichen und vielseitigen Markierungstechniken zum Einbau des ^{11}C -Isotops in Zielmoleküle unter Verwendung der verfügbaren ^{11}C -Vorstufen. Neben der Entwicklung neuer chemischer Synthesen für die PET haben auch technische Weiterentwicklungen stets eine enorme Rolle auf diesem Gebiet gespielt. Die Verwendung von Synthesemodulen (z.B. GE Tracerlab)^[31,32] Mikrowellenreaktoren,^[33,34] Mikrofluidikreaktoren,^[35] Hochdruckreaktoren,^[36,37] überkritischen Flüssigkeiten,^[38] Festphasensynthesen^[39] und automatisierten „Schlaufladen“-Synthesen^[40,41] in Verbindung mit HPLC-Reinigungsverfahren hat die Geschwindigkeit, Effizienz, Verlässlichkeit und Sicherheit der Radiosynthese deutlich verbessert.

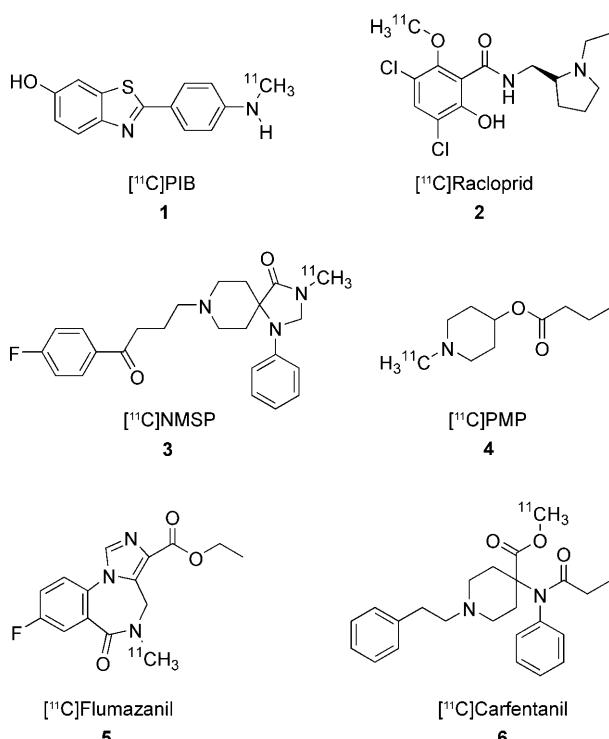
2.1. ^{11}C -Methylierungen

Die ^{11}C -Methylierung wird zum Einbau von $^{11}\text{C}\text{CH}_3$ -Gruppen in ein Zielmolekül verwendet und ist die bei weitem häufigste Methode für die Einführung von ^{11}C in organische Moleküle. ^{11}C -Methyliodid, das am häufigsten eingesetzte Methylierungsreagens, kann in einem nasschemischen Verfahren durch Reduktion von $^{11}\text{C}\text{CO}_2$ mit LiAlH_4 und anschließende Reaktion mit Iodwasserstoffsäure^[42] oder durch Gas-Festkörper-Iodierung von $^{11}\text{C}\text{CH}_4$ bei hohen Temperaturen^[43,44] hergestellt werden. Ein alternatives Methylierungsreagens, ^{11}C -Methyltriflat ($^{11}\text{C}\text{CH}_3\text{OTf}$), hat wegen seiner höheren Reaktivität und Flüchtigkeit^[45] in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Beide Eigenschaften machen es zu einem idealen Reagens für schnelle Methylierungsreaktionen.^[46-50] ^{11}C -Methyltriflat wird hergestellt, indem man gasförmiges ^{11}C -Methyliodid bei 200°C durch eine mit Silbertriflat bestückte Säule leitet.^[51] Weitere ^{11}C -alkylierende Reagentien sind ^{11}C -Ethyliodid, ^{11}C -Propyliodid, ^{11}C -Butyliodid und ^{11}C -Benzyliodid.^[52,53]

Zur Einführung der $^{11}\text{C}\text{CH}_3$ -Gruppe werden im Allgemeinen N-, O- und S-Methylierungen genutzt. Hierbei führt ein Amin, Alkohol oder Thiol eine nucleophile Substitution an einem Methyliodid aus und bildet ein markiertes primäres oder sekundäres Amin, einen Ether bzw. einen Thioether. Die Methode ist einfach und schnell und hat sich als wichtigstes Syntheseverfahren für die Herstellung von ^{11}C -markierten Verbindungen durchgesetzt. Für gewöhnlich genügt es, eine Lösung des Substrats mit $^{11}\text{C}\text{CH}_3\text{I}$ zu versetzen und eine kurze Zeit (typisch sind < 5 min) zu erhitzen. Viele Prozeduren für die ^{11}C -Methylierung sind in der Literatur beschrieben.^[54] Einige wichtige ^{11}C -Tracer, die routinemäßig mit diesem Ansatz hergestellt werden, sind (Schema 3): Pittsburgh-Verbindung B (^{11}C -PIB, **1**) zur Bildgebung von Amyloidablagerungen bei Alzheimer,^[17,50,55,56] Racloprid (**2**)^[57,58] und ^{11}C -N-Methylspiperon^[59] (^{11}C -NMSPI, **3**) zur Bildgebung von Dopamin-Rezeptoren,^[60] ^{11}C -N-Methylperidin-4-yl-propionat (^{11}C -PMP, **4**) zur Kartierung der Acetylcholinesterase-Aktivität bei Alzheimer-Patienten,^[61] ^{11}C -Flumazanil (**5**) zur Bildgebung von Benzodiazepin-Rezeptoren^[62] und ^{11}C -Carfentanil (**6**) für die Bildgebung der Opioid-Rezeptorliganden.^[21,63,64] In den letzten Jahren wurden außerdem einige übergangsmetallvermittelte Methylierungen für die ^{11}C -Markierung eingeführt. Hervorzu-



Schema 2. Die wichtigsten ^{11}C -Vorstufen für die Synthese ^{11}C -markierter Verbindungen, die sich wiederum von $^{11}\text{C}\text{CO}_2$ oder $^{11}\text{C}\text{CH}_4$ ableiten.

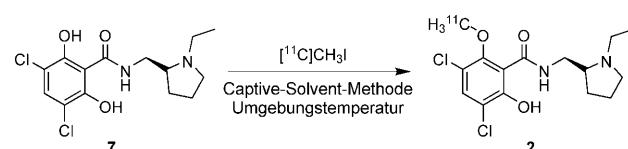


Schema 3. Eine Auswahl wichtiger ¹¹C-Tracer, die durch N- oder O-¹¹C-Methylierungen hergestellt werden.

heben ist die Verwendung von Palladiumkatalysatoren für den Aufbau von C-¹¹C-Bindungen durch Stille- und Suzuki-Kupplungen. Im folgenden Abschnitt betrachten wir einige neuere Methoden zur Herstellung von ¹¹C-CH₃-markierten Verbindungen.

2.1.1. Nucleophile ¹¹C-Methylierungen

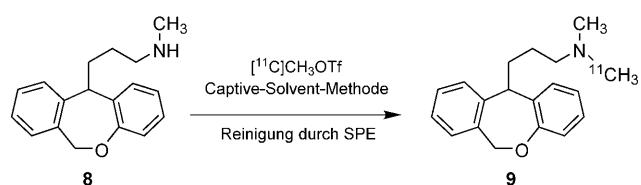
Reproduzierbarkeit und Vielseitigkeit sind zwei entscheidende Vorgaben an ein geeignetes Radiomarkierungsprotokoll. Ein ausgezeichnetes Beispiel sind die eigens für Radiomarkierungen entwickelten Captive-Solvent-Methoden, bei denen das radioaktive Reagens (z.B. ¹¹C-CH₃I) in einer Lösung des Substrats abgefangen wird. Automatisierte Durchflussreaktoren und Reinigungssysteme mit Edelstahl- oder Plastikschläufen als Reaktionskammern finden aufgrund ihrer einfachen Handhabung und vielseitigen Einsatzformen zunehmend Verwendung für einfache ¹¹C-Methylierungen. Die Innenwand der Reaktionsschläufe wird mit mikromolaren Mengen des Substrats in einem passenden Lösungsmittel benetzt, anschließend wird ein Gasstrom von ¹¹C-CH₃I oder ¹¹C-CH₃OTf durch die Schläufe geleitet. Mithilfe dieses Verfahrens wurden zahlreiche biologische Verbindungen in guten radiochemischen Ausbeuten, hohen Reinheiten und kurzen Reaktionszeiten mit ¹¹C-Methylgruppen markiert. Ein Beispiel ist die Synthese von ¹¹C>Racloprid (2)^[40] (Schema 4). Die Effizienz dieser einfachen Verfahren überrascht, wenn man bedenkt, dass die Reaktionsschläufen sehr kleine Oberflächen haben und die Reaktionen ohne Kühlen (zur Anreicherung von ¹¹C-CH₃I) oder Erhitzen ausgeführt werden. Ein weiterer Vorteil der



Schema 4. O-¹¹C-Methylierung von 7 zur Bildung von ¹¹C]Racloprid (2), das zur Bildgebung von Dopamin-D2/D3-Rezeptoren verwendet wird.

Schlaufenreaktoren sind die sehr geringen Lösungsmittel- und Substratmengen, die benötigt werden. Außerdem besteht die Möglichkeit, das System mit einer HPLC-Apparatur zur Produktreinigung zu koppeln, wodurch sich Materialverluste (aufgrund von Substanztransfers ohne ähnliche) minimal halten lassen.

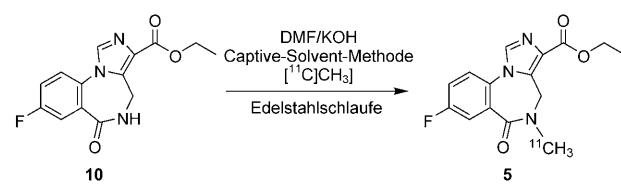
Für die Synthese von ¹¹C]Doxepin (9) (Schema 5) mit dem reaktiveren ¹¹C-Methyltriflat wurde ein kombiniertes System aus einem Schlaufenreaktor und einer Festphasen-



Schema 5. N-¹¹C-Methylierung von Nordoxepin (8) zur Bildung von ¹¹C]Doxepin (9), einem Antagonisten des Histaminrezeptors H1. Doxepin ist ein Antidepressivum.

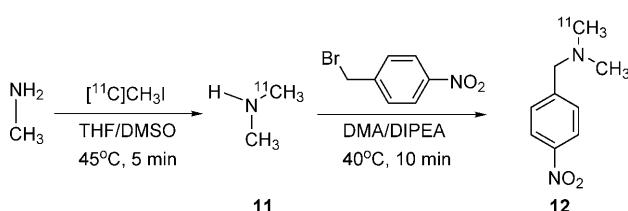
extraktion (SPE) verwendet.^[65,66] Das gasförmige ¹¹C-CH₃OTf wurde durch eine Teflonschlaufe geleitet, deren Innenwand mit einem Film der Vorstufenlösung benetzt war. Die Produkte wurden aus der Schlaufe in eine SPE-Säule gespült, aufkonzentriert und in eine semipräparative HPLC-Säule injiziert. Diese Methode ergab ¹¹C]Doxepin (9) in 40 % RCY und mit hoher radiochemischer Reinheit (99 %) in 40 min ab EOB. ¹¹C-Methylierungen in Schlaufenreaktoren wurden in jüngerer Zeit zur Synthese von ¹¹C]Carfentanil,^[67,68] ¹¹C-L-[Methyl]methionin,^[69] ¹¹C]Gefitinib^[70] und, unter Verwendung eines Säulenmikroreaktors, von ¹¹C]Flumazanil verwendet (Schema 6).^[71]

¹¹C]Dimethylamin (11)^[72] kann als Reagens zur Synthese von ¹¹C-Methylverbindungen mit Dimethylamingruppen verwendet werden. Die Dimethylamingruppe kommt in einer Reihe von Wirkstoffmolekülen vor, z. B. in ¹¹C]Doxepin (9). Zwar wäre in solchen Fällen auch eine direkte Markierung



Schema 6. N-¹¹C-Methylierung von 10 zur Bildung von ¹¹C]Flumazanil (5), einem Benzodiazepin-Antagonisten. Flumazanil verhindert die Verstärkung der GABA-Aktivität (GABA = γ -Aminobuttersäure).

des Monomethylamins mit $[^{11}\text{C}]$ Methyliodid möglich, eine indirekte Methode unter Verwendung von $[^{11}\text{C}]$ Dimethylamin und Bromid-Vorstufen (Schema 7) bietet aber bestimmte Vorteile bezüglich der Handhabung der Vorstufe und der Produktreinigung.

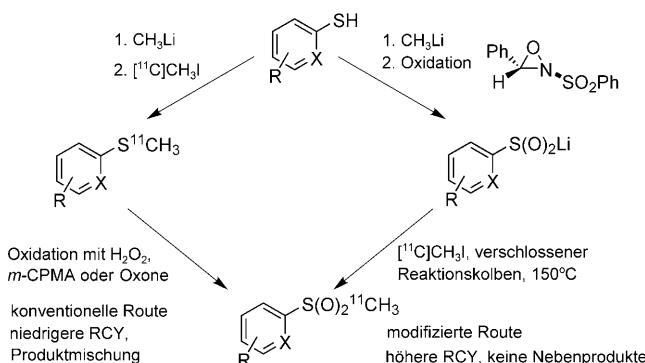


Schema 7. Radiosynthese von $[^{11}\text{C}]$ Dimethylamin (11) und Reaktion mit Brommethyl-4-nitrobenzol zur Bildung von $[^{11}\text{C}]$ Dimethyl-4-nitrobenzylamin (12).

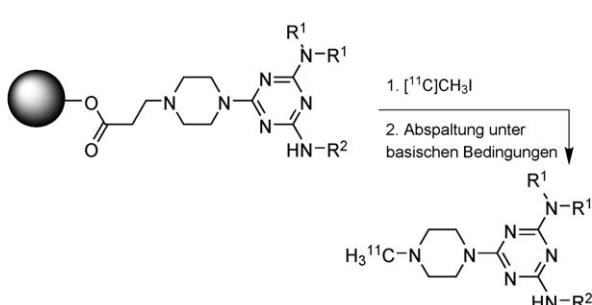
Festphasenmethoden wurden ebenfalls zur Herstellung von ^{11}C -markierten Verbindungen angewendet, entweder in Form von Festphasenextraktionen zur schnellen Produktreinigung^[73] oder in der eigentlichen Synthese durch Verwendung von Polymerträgern. Polymergestützte ^{11}C -Methylierungen mithilfe von Safety-Catch-Linkern ergeben hochreine ^{11}C -Verbindungen, ohne dass eine HPLC-Reinigung nachgeschaltet werden muss.^[74] Zudem beruht dieser Ansatz auf Standardverfahren der kombinatorischen Synthese und sollte prinzipiell für den Aufbau von Bibliotheken ^{11}C -markierter Verbindungen geeignet sein. Ausgehend von einer solchen Verbindungsbibliothek könnten für PET-Anwendungen geeignete Tracermoleküle selektiert und optimiert werden. Eine Einschränkung besteht dahingehend, dass kombinatorische Methoden normalerweise Reagensüberschüsse erfordern, um die Reaktion voranzutreiben. Derartige Bedingungen sind bei der Präparation von PET-Tracern aber nicht möglich, da nur nanomolare Mengen des Isotops produziert werden. Bei der polymergestützten ^{11}C -Methylierung wird ein Vorstufenmolekül über den Safety-Catch-Linker an einen festen Träger gebunden und dann mit dem Markierungsreagens, $[^{11}\text{C}]$ CH₃I, umgesetzt. Anschließend wird die markierte Zielverbindung freigesetzt (Schema 8). Die polymergebundene Vorstufe wird im großen Überschuss gegenüber dem $[^{11}\text{C}]$ CH₃I-Reagens eingesetzt, wodurch die Reaktion bis zum vollständigen Ablauf vorangetrieben wird. Die unmarkierte Vorstufe bleibt

am Harz gebunden, was die Aufreinigung erheblich vereinfacht, da nur die markierte Verbindung vom Polymer eluiert wird. REM- und Kenner-Linker wurden in dieser Studie untersucht (zunächst mit nichtradioaktivem CH₃I). Beide Harze waren nach 15 min fast vollständig alkyliert, und die Abspaltung des alkylierten Produkts war nach 1 min abgeschlossen, sodass die Methode für die Synthese von PET-Tracern geeignet ist. Um realistischere Bedingungen zu testen, wurden substöchiometrische Mengen von CH₃I eingesetzt, wobei niedrigere, aber akzeptable Ausbeuten von 30 bis 50 % erzielt wurden. Das System wurde zur Synthese einer kleinen Bibliothek von PET-Tracern verwendet und auf ein Triazinmolekül fokussiert. Die zerfallskorrigierten RCYs waren niedrig (5–10%; 2–5% bei Verwendung von wieder-aufbereitetem Harz), aber ausreichend für Mikro-PET-Studien an kleinen Tieren. Das selektierte Triazinmolekül ist vielseitig derivatisierbar, wodurch hunderte von markierten PET-Molekülen auf kombinatorische Weise zugänglich werden.

Eine verbesserte Radiosynthese von $[^{11}\text{C}]$ Sulfonen durch S-Alkylierung lithierter Sulfone wurde unlängst beschrieben.^[75] Die Methode verwendet das milde Oxidationsmittel N-Sulfonylaziridin, um das Lithiumthiolat vor dem $[^{11}\text{C}]$ -Alkylierungsschritt zu oxidieren, sodass es verglichen mit anderen Verfahren möglich ist, den $[^{11}\text{C}]$ Alkyltracer in einer späteren Stufe der Synthese einzuführen (Schema 9). Mehrere einfache Aryl- und Heteroarylverbindungen wurden mit guten RCYs synthetisiert (55–67%), die Anwendung der Methode zur Herstellung biologisch relevanter Sulfonmoleküle steht aber noch aus.

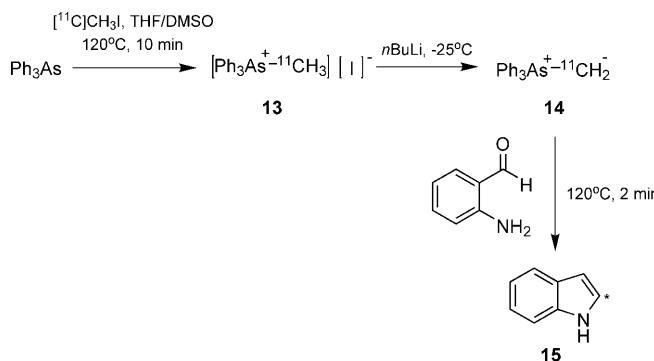


Schema 9. Synthese von $[^{11}\text{C}]$ Alkylsulfonen durch konventionelle S- $[^{11}\text{C}]$ Alkylierung und verbesserte Methode mit S- $[^{11}\text{C}]$ Alkylierung des Lithiumthiolats. X = N oder C; R = H, 4-F oder 2-CO₂CH₃.



Schema 8. ^{11}C -Methylierung einer harzverankerten Vorstufe mit anschließender Freisetzung des markierten Moleküls unter basischen Bedingungen.

^{11}C -markierte Indolringe wurden mithilfe von $[^{11}\text{C}]$ Methyltriphenylarsonium-yliden durch die schnelle Reaktion mit 2-Aminobenzoylverbindungen hergestellt (Schema 10).^[76] Eine ähnliche Methode mit $[^{11}\text{C}]$ Phosphonium-yliden wird in der Synthese von $[^{11}\text{C}]$ Alkenen verwendet.^[77] $[^{11}\text{C}]$ Methyltriphenylarsoniumiodid (13) wurde durch die Reaktion von $[^{11}\text{C}]$ CH₃I mit Triphenylarsin präpariert und durch anschließende Umsetzung mit *n*-Butyllithium in das hochreaktive Ylid, $[^{11}\text{C}]$ Triphenylarsoniummethylid (14), überführt. Die Reaktion von 14 mit 2-Aminobenzaldehyd ergab das $[2-^{11}\text{C}]$ Indol (15) in 27 % zerfallskorrigierter RCY.

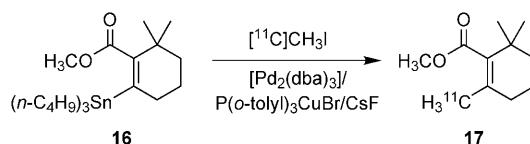


Schema 10. Synthese von [2-¹¹C]Indol (**15**) ausgehend vom [¹¹C]Methyltrifluoropropylarsonium-ylid (**14**). Der Stern kennzeichnet die Position des Radiomarkers.

2.1.2. Palladiumvermittelte [¹¹C]Methylierungen

Palladiumkatalysierte Reaktionen zur Bildung von C-C-Bindungen finden zunehmend Verbreitung in der Synthese von ¹¹C-Verbindungen für die PET. Hintergrund sind die enormen Fortschritte bei den klassischen palladiumkatalysierten Synthesen mit ihren vielfältigen Einsatzmöglichkeiten in C-C-, C-O- und C-N-Kupplungen. Im Zusammenhang mit der Radiosynthese sprechen wir von „palladiumvermittelten“ anstelle von „palladiumkatalysierten“ Reaktionen, da der Palladiumkomplex tatsächlich im großen Überschuss gegenüber der ¹¹C-Vorstufe eingesetzt wird.

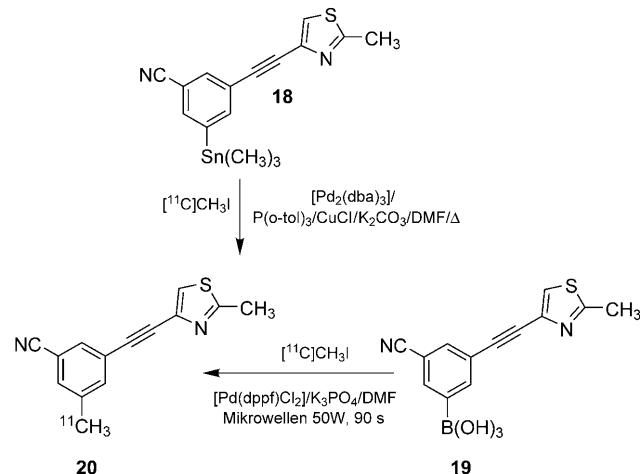
Die am besten untersuchte palladiumvermittelte Reaktion zur Einführung von ¹¹C-Methylgruppen in organische Moleküle ist die Palladium(0)-vermittelte Stille-Kupplung. Die Vorteile der hierbei eingesetzten Stannane sind die gute Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen und die niedrige Polarität, die eine schnelle chromatographische Abtrennung des markierten Produkts vom im großen Überschuss eingesetzten Stannansubstrat ermöglicht. Ein Nachteil der Stannane ist ihre Toxizität, die zu Problemen bei der Herstellung von markierten Verbindungen für den Gebrauch in vivo führen kann. Eine neuere Studie^[78] beschreibt die schnelle palladiumvermittelte Methylierung einer Serie von Alkenyltributylstannanen zur Bildung von methylierten Alkenen und die weitere Anwendung dieser Methode in der Synthese von ¹¹CH₃-markierten Derivaten von 1-Methylalken (**17**) (Schema 11). Unter optimierten Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Base, Pd-Vorstufe, Phosphanligand) konnten die Umsetzungen in 5 min bei 60°C ausgeführt werden, sodass die Reaktion für die Synthese von PET-Tracern geeignet ist. Die Reihenfolge der Reagentienzugabe erwies sich als wichtig für die Erzielung reproduzierbarer Ausbeuten.



Schema 11. Stille-Kreuzkupplung zur Bildung von ¹¹C-markierten Alkenen mithilfe von [¹¹C]CH₃I.

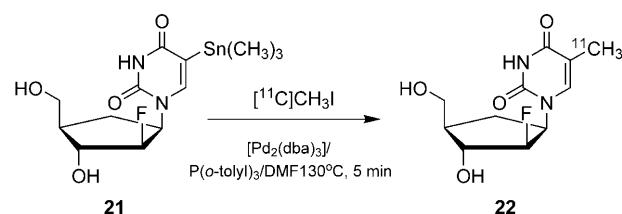
Methyliodid sollte als erstes zum Palladiumkomplex gegeben werden, dann das Stannan und die Base.

Das [¹¹C]Diarylalkin M-MTEB ([¹¹C]3-Methyl-5-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)ethinyl]benzonitril, **20**), das zur Bildgebung der metabotropen Glutamatrezeptoren (mGluR5) verwendet wird, wurde durch palladiumvermittelte Suzuki- und Stille-Kreuzkupplungen hergestellt (Schema 12).^[79] Die Suzuki-Methode, die eine Mikrowellenbestrahlung nutzt, ergab bessere RCYs in kürzeren Reaktionszeiten als die Stille-Methode.



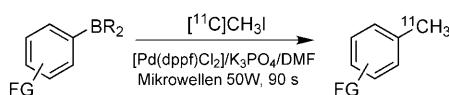
Schema 12. Radiosynthesen von [¹¹C]M-MTEB (**20**) durch Suzuki- und Stille-Reaktionen.

Bei den Stille-Kreuzkupplungen mit [¹¹C]CH₃I hängt die radiochemische Ausbeute des Produkts deutlich von der Art der Palladiumquelle und des Phosphanliganden ab. In einer kürzlichen Studie ergab die Kombination aus dem sperrigen Phosphanliganden P(*o*-Tolyl)₃ und dem Palladium(0)-Komplex [Pd₂(dba)₃] (dba = Dibenzylidenaceton) die besten Ergebnisse in der Stille-Kupplung von 1-(2'-Desoxy-2'-fluor- β -D-arabinofuranosyl)[methyl-¹¹C]thymin ([¹¹C]FMAU, **22**) (Schema 13).^[80] Mit anderen Phosphanliganden wie PPh₃, dppp, AsPh₃ und TFP wurde in einer Reaktionszeit von 5 min kein markiertes Produkt erhalten. Vermutlich ist der P(*o*-Tolyl)₃-Ligand deshalb am effektivsten, weil durch den großen Kegelwinkel sterische Spannung abgebaut und damit der Transmetallierungsschritt erleichtert wird. Mit dem vorab gebildeten Katalysator [Pd{P(*o*-Tolyl)₃}]₂ wurden etwas niedrigere RCYs erzielt. Die Reaktion hängt außerdem von der Art des Lösungsmittels ab, wobei DMF mit seiner doppelten Funktion als Anreicherungs- und Reaktionsmedium für [¹¹C]CH₃I die besten Ergebnisse erbrachte.



Schema 13. Synthese von [¹¹C]FMAU (**22**) durch palladiumvermittelte Stille-Kreuzkupplung mit [¹¹C]CH₃I.

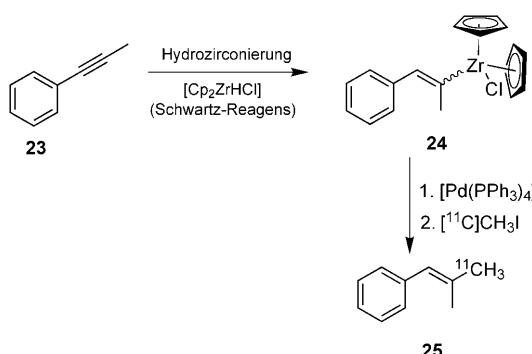
Die palladiumvermittelte Stille-Reaktion von $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ wurde in der Synthese weiterer biologischer Moleküle genutzt, z.B. von $[^{11}\text{C}]$ Prostaglandinen^[81,82] und dem Radioliganden N,N -Dimethyl-2-(2-amino- $[^{11}\text{C}]$ 4-methylphenylthio)benzylamin ($[^{11}\text{C}]$ MADAM) des selektiven Serotonin-transporters (5-HTT).^[83] Nachteile der Stille-Kupplung sind die Bildung toxischer Zinnspezies und die oft problematische Probenreinigung, sodass man nach anderen Verfahren zur Bildung von ^{11}C -C-Bindungen gesucht hat. Das Resultat dieser Forschungen war die Entwicklung von palladiumvermittelten Suzuki-Kupplungen zum Aufbau von $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ -C-Bindungen. Die Suzuki-Kupplung von $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ an Arylboronsäuren oder Arylboronester ist eine zweifellos bessere Methode als die Stille-Reaktion. Testreaktionen mit einer Reihe einfacher funktionalisierter Arylhalogenide ergaben gute RCYs (49–92 %), wenn $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$ als Katalysator eingesetzt wurde (einige Minuten Reaktionszeit, 100 °C, Mikrowellenbestrahlung) (Schema 14). Erneut hing die radio-



Schema 14. Palladiumvermittelte Suzuki-Kupplung von $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ mit Arylboronsäuren oder -estern. FG = Aldehyd-, Halogen-, Nitro-, Ester-, Alkohol-, Carbonsäure- oder Amid-Substituent.

chemische Ausbeute entscheidend von der Reihenfolge der Reagentienzugabe ab. Zuerst muss $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ dem Palladiumkatalysator zugesetzt werden (Bildung des Produkts der oxidativen Addition), dann folgen die Arylboronspezies und die Base. Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei der palladiumvermittelten Sonogashira-Kupplung von terminalen Alkinen mit $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ gemacht.^[85]

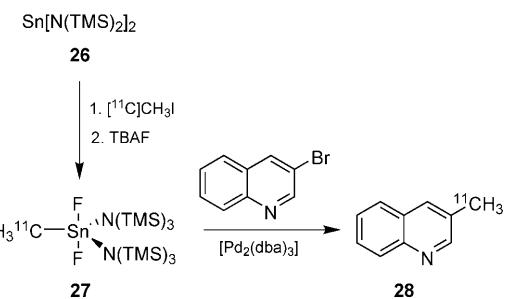
Palladiumvermittelte ^{11}C -C-C-Kupplungen von Alkenylzirconocenen mit $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ wurden kürzlich beschrieben.^[86] Die Alkine wurden zuerst in Alkenylzirconocene überführt und dann in einem Transmetallierungsschritt mit $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ umgesetzt. Der erhaltene Komplex wurde schließlich mit $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ zum ^{11}C -markierten Produkt gekuppelt. Besonders nützlich ist diese Reaktion zum Aufbau der 3,3-Dimethylallylgruppe (Schema 15), die ein wichtiger Baustein vieler Naturstoffe ist. Die Synthese von $[^{11}\text{C}]$ 2-Methylprope-



Schema 15. Synthese von $[^{11}\text{C}]$ 2-Methylpropenylbenzol (25) aus Propiinylbenzol (23) durch Reaktion mit einem Alkenylzirconocen (24), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ und $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$.

nylbenzol (25) wurde als Modellreaktion untersucht. Der Markierungsschritt mit $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ wurde in 6 min bei 60 °C ausgeführt und ergab 25 in 70 % RCY. Um den Substratbereich zu erforschen, wurde eine Reihe von methylsubstituierten Alkinen getestet. Phenylether-, *tert*-Butyl-, *n*-Propyl-, Silylether- und Alkoholalkine als Ausgangsverbindungen ergaben mittlere bis gute RCYs (50–75 %). Leicht reduzierbare Gruppen wie Ester- und Nitrogruppen waren unverträglich mit dem im Hydrozirconierungsschritt eingesetzten Schwartz-Reagens. Diese Art von Reaktionen wurde bisher wenig untersucht, könnte aber breitere Anwendung für Markierungen mit $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ oder $[^{11}\text{C}]$ CO finden.^[87]

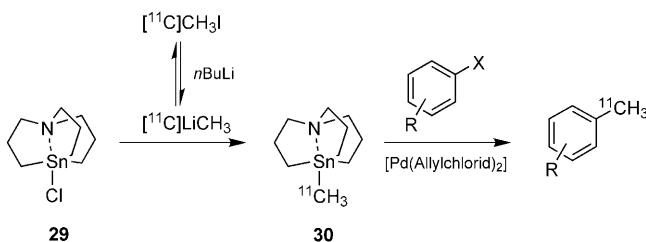
Die Herstellung der in den Stille-Kupplungen eingesetzten Organostannane ist nicht immer trivial. Die Entwicklung eines universell einsetzbaren, zinnhaltigen Methyltransferreagens könnte die Einführung von Methylgruppen in leichter verfügbare Aryl- und Vinylhalogenide ermöglichen und so die Verwendung speziell präparierter Organostannane überflüssig machen. Als sehr reaktive Reagentien in der Stille-Kupplung haben sich fluoridaktivierte Monoorganozinnverbindungen bewährt, die einen effizienten Transfer von Vinyl-, Allyl-, Aryl- und Benzylgruppen auf Aryl- und Vinylhalogenide ermöglichen. Die eigens erforderliche Präparation von Stannan-Vorstufen wird damit vermieden. Das $[^{11}\text{C}]$ Methyl-Transferreagens $[^{11}\text{C}]$ Monomethylstannat ($[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{SnF}_2[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$, 27) wurde kürzlich verwendet, um die $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3$ -Gruppe mit einer Serie von Aryliodiden und -bromiden in Gegenwart eines Palladiumkatalysators zu kuppeln (Schema 16).^[88] Die Umwandlung von $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ in das



Schema 16. Synthese des Methyltransferreagens 27 und Reaktion mit 3-Bromchinolin zum $[^{11}\text{C}]$ 3-Methylchinolin (28).

$[^{11}\text{C}]$ Methylzinnreagens gelang in quantitativen Ausbeuten, und die Pd-katalysierte Kupplung mit den Arylhalogeniden konnte unter ligandenfreien Bedingungen bei 120 °C in 5 min in Dioxan ausgeführt werden. Die $[^{11}\text{C}]$ Methylierung mehrerer Bromchinoline mit dieser Methode ergab gute radiochemische Ausbeuten von 41 bis 78 %.

Ein anderes zinnhaltiges Methyltransferreagens ist 5- $[^{11}\text{C}]$ Methyl-1-aza-5-stanna-bicyclo[3.3.3]undecan (30),^[89] das zur Kupplung von $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3$ mit mehreren Aryl- und Vinylhalogeniden eingesetzt wurde (Schema 17). Zur Herstellung von 30 wird zunächst $[^{11}\text{C}]\text{LiCH}_3$ aus $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ und *n*-Butyllithium erzeugt und anschließend mit 5-Chlor-1-aza-5-stanna-bicyclo[3.3.3]undecan (29) umgesetzt. Die höchsten radiochemischen Ausbeuten wurden in 2 min erzielt, wenn die Kupplung mit einem Palladiumallyl-Katalysator bei 100 °C

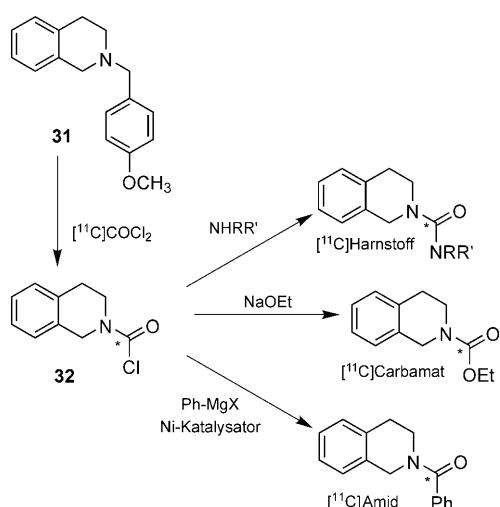


Schema 17. Präparation des [¹¹C]Methyltransferreagens **30** und Stille-Kreuzkupplung mit Aryl- oder Vinylhalogeniden.

ausgeführt wurde. Allerdings streuten die RCYs stark, je nach Art des Arylhalogenidsubstrats. Ein Nachteil dieses Systems ist die recht schwierige Bereitung des $[^{11}\text{C}]$ LiCH₃, was auch die schwankenden RCYs verursachen könnte.

2.2. $[^{11}\text{C}]$ Phosgenierungen

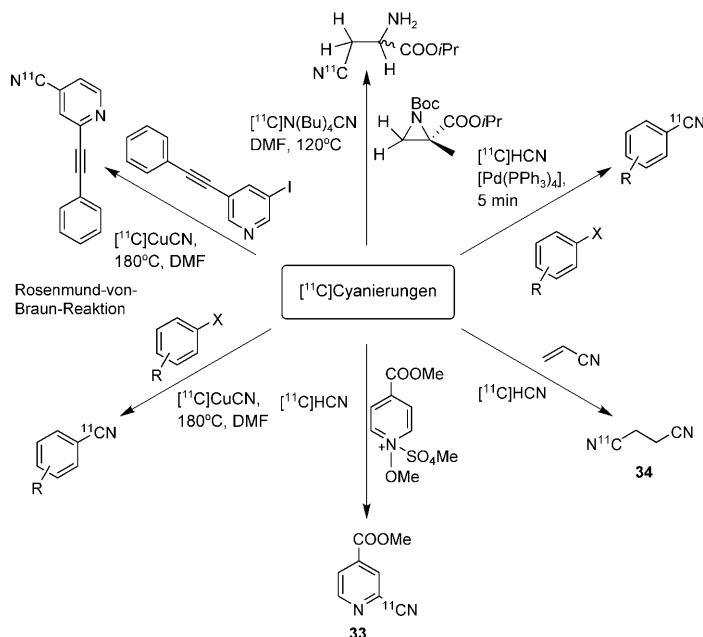
Phosgen (COCl_2) ist ein hochreaktives Molekül und damit ein prinzipiell idealer Baustein für die ^{11}C -Markierung von PET-Verbindungen. Die Synthese von $[^{11}\text{C}]$ Phosgen^[90,91] ist gut ausgearbeitet, dennoch bereitet die verlässliche und reproduzierbare Herstellung einige Schwierigkeiten, was eine weite Verbreitung bisher verhindert hat. $[^{11}\text{C}]$ Phosgen wurde für die Synthese mehrerer symmetrischer und unsymmetrischer ^{11}C -markierter Harnstoffe verwendet.^[92-94] Auch einige $[^{11}\text{C}]$ Carbamoylchloride wurden durch die $[^{11}\text{C}]$ Phosgen-vermittelte Debenzylierung von tertiären Aminen hergestellt (Schema 18).^[95] Die Reaktion von *N*-4-Methoxybenzylamin-tetrahydroisochinolin (**31**) mit $[^{11}\text{C}]$ Phosgen ergab unter optimierten Bedingungen das $[^{11}\text{C}]$ Carbamoylchlorid **32** in 16 min Synthesezeit mit einer zerfallskorrigierten RCY von 74 %. Das $[^{11}\text{C}]$ Carbamoylchlorid konnte anschließend in ^{11}C -markierte Harnstoffe, Carbamate und Amide überführt werden (Schema 18).



Schema 18. Präparation von $[^{11}\text{C}]$ Isochinolin carbamoylchlorid (32) mit $[^{11}\text{C}]$ Phosgen und Synthese von $[^{11}\text{C}]$ Isochinolinharnstoffen, -carbamaten und -amiden.

2.3. $[^{11}\text{C}]$ Cyanierungen

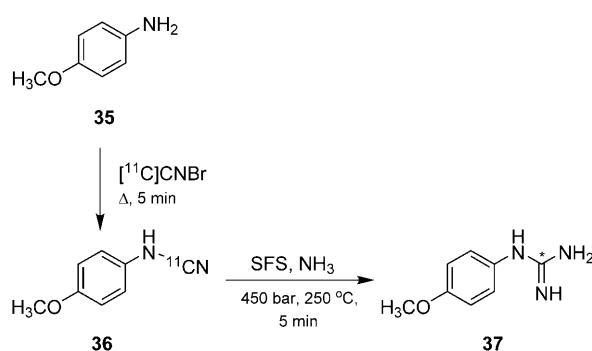
Die Nitrilgruppe kommt in einer Reihe von wichtigen Wirkstoffmolekülen und biologisch interessanten Verbindungen vor und ist somit eine naheliegende Zielstruktur für ¹¹C-Markierungen. Der Grundbaustein für ¹¹C-Cyanierungen ist ^{[11]C}HCN, das gewöhnlich durch die Hydrierung von ^{[11]C}CO₂ zu ^{[11]C}CH₄ an metallischem Nickel und anschließende Umsetzung des ^{[11]C}CH₄ mit NH₃ an Platin erzeugt wird.^[96] ^{[11]C}HCN kann direkt eingesetzt werden, z.B. zur Synthese von ^{[11]C-Cyano}methyl-2-cyanoisonicotinat (**33**) und ^{[11]C-Cyano}1-succinonitril (**34**)^[97] oder zur Ringöffnung von N-aktivierten Aziridin-2-carboxylaten unter Bildung der entsprechenden Aminosäuren (Schema 19).^[98] Eine weitere



Schema 19. Überblick über $[^{11}\text{C}]$ -Cyanierungen.

Möglichkeit zur Einführung der $[^{11}\text{C}]$ CN-Gruppe sind palladiumvermittelte Cyanierungen (Schema 19).^[99,100] Eine indirekte Methode ist die Umwandlung von $[^{11}\text{C}]$ HCN in $[^{11}\text{C}]$ CuCN,^[101] das in der Rosenmund-von-Braun-Reaktion mit Arylhalogeniden reagiert (Schema 19).^[101-103] Die großen Fortschritte bei den allgemeinen palladiumkatalysierten Cyanierungen lassen erwarten, dass die palladiumvermittelten $[^{11}\text{C}]$ Cyanierungen künftig mehr an Bedeutung gewinnen.^[104]

¹¹C-cyanierte Moleküle können auf vielfältige Weise derivatisiert werden, z.B. zu Carbonsäuren, Amiden,^[100] Tetrazolen^[101] und Amidinen.^[103] ^{[11}C]Cyanogenbromid wurde in der Synthese von ¹¹C-markierten Guanidinen^[38] in überkritischem Ammoniak eingesetzt. Hierbei wurden zuerst die Amine durch Reaktion mit ^{[11}C]CNBr in die Cyanamide überführt, die anschließend in die überkritische Flüssigkeit injiziert und unter hohen Drücken und Temperaturen in die Guanidine umgewandelt wurden (Schema 20). Bei der Bildung der ^{[11}C]Cyanamide ergaben aliphatische Amine bes-



Schema 20. Umwandlung von 4-Methoxyanilin (35) in [¹¹C]-Cyanido-4-Methoxyphenylcyanamid (36) mit [¹¹C]CNBr und Reaktion des [¹¹C]-Cyanamids in überkritischem Ammoniak zum [¹¹C]Guanidin 37 in 83% RCY unter optimierten Bedingungen.

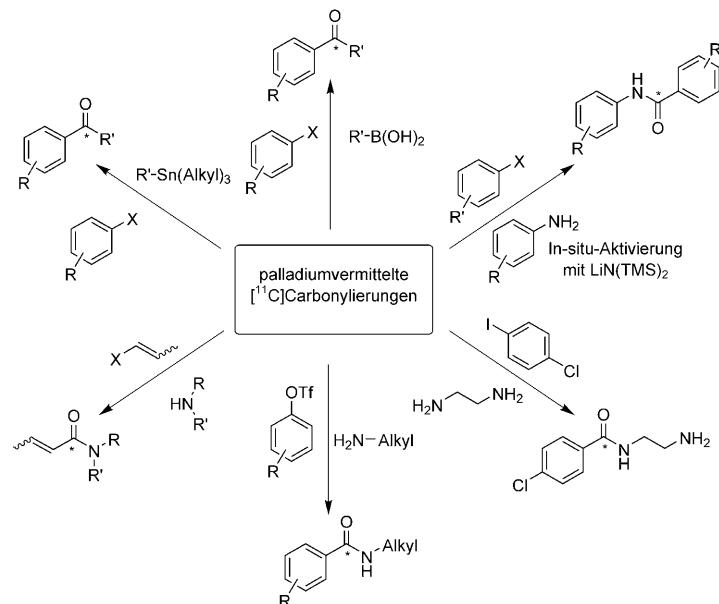
sere RCYs (70–98 %) als aromatische Amine; letztere mussten mit elektronenschiebenden Gruppen aktiviert werden, um hohe RCYs zu erhalten. Was hingegen die Gesamtausbeuten der markierten Guanidine betrifft, lieferten die aromatischen Amine bessere Werte als die aliphatischen Amine.

2.4. ¹¹C-Carbonylierungen

Markierungen mit dem [¹¹C]CO-Molekül^[105] sind aus zwei Gründen interessant: 1) Eine breite Vielfalt von biologisch interessanten Carbonylverbindungen kann durch Carbonylierungsreaktionen synthetisiert werden. 2) Der [¹¹C]CO-Baustein ist durch Reduktion von [¹¹C]CO₂ an metallischem Zink^[106] oder Molybdän^[107] leicht zugänglich. Die am häufigsten eingesetzte Methode zur ¹¹C-Carbonylierung beruht auf palladiumvermittelten Reaktionen. Das wirksamste Verfahren hierfür wurde durch Långström et al. zur Markierung mehrere biologischer Moleküle, einschließlich Imiden, Ketonen, Amiden und Acrylamiden, entwickelt.^[36,108–110] Palladiumkatalysierte Carbonylierungen laufen in einem dreistufigen Katalyzyklus ab: oxidative Addition eines Arylhalogenids an den in situ erzeugten Palladium(0)-Katalysator, insertorische Wanderung von Kohlenmonoxid unter Bildung des Pd-Acyl-Komplexes und schließlich nucleophiler Angriff mit reduktiver Eliminierung zum carbonylierten Produkt. Die Reaktivität des Kohlenmonoxids ist wegen seiner geringen Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln eingeschränkt, sodass der CO-Einschub der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion sein kann. Die Situation verschärft sich, wenn [¹¹C]CO in hoher Isotopenverdünnung eingesetzt wird und der Partialdruck des [¹¹C]CO daher extrem niedrig ist. Eine Lösung des Problems bestand darin, das [¹¹C]CO-Gas durch die Reaktionsmischung zu rezirkulieren.^[110] Abgelöst wurde dieses Verfahren durch die Einführung von Hochdruckreaktionssystemen (HPLC-Mikroautoklaven)^[36,37] zur Erhöhung des [¹¹C]CO-Drucks und Beschleunigung des CO-Einschubs.

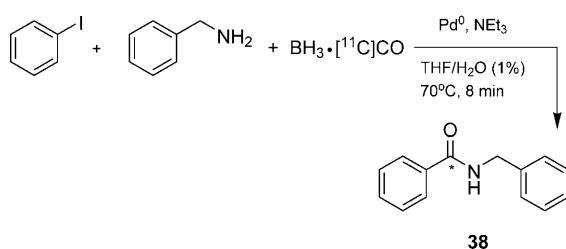
Suzuki-[¹¹C]Carbonylierungen wurden in der Synthese von [Carbonyl-¹¹C]Ketonen bei niedrigen Drücken^[107] und im Mikroautoklaven untersucht.^[111,112] Aryl- und Alkylboronsäuren wurden mit Aryltriflaten als Elektrophilen und [¹¹C]CO in Gegenwart eines Palladiumkatalysators zu [Carbonyl-¹¹C]Biaryl- oder [Carbonyl-¹¹C]Arylbenzylketonen umgesetzt (Schema 21). Die radiochemischen Ausbeuten waren höher, wenn eine organische Base wie *tert*-Butylammoniumfluorid (TBAF), *t*BuO[–] oder TEA dem Reaktionsgemisch zugesetzt wurde. Eine ähnliche Reaktion, die Stille-Kupplung mithilfe des koordinativ ungesättigten Palladium(0)-Komplexes [Pd{P(*o*-Tolyl)₃}₂], wurde zur Synthese von [Carbonyl-¹¹C]Ketonen verwendet (Schema 21).^[108] Mit einer palladiumvermittelten ¹¹C-carbonylierenden Kreuzkupplung von Diphenyliodoniumsalzen mit Phenyltributylstannan bei niedrigen Drücken wurde eine Serie von [Carbonyl-¹¹C]Benzophenonen erhalten.^[113] Mögliche Nachteile dieses Systems sind der niedrige Anreicherungsgrad von [¹¹C]CO in der DME/H₂O-Lösung^[114] und die Bildung von Gemischen ¹¹C-markierter Verbindungen, wenn Iodoniumsalze mit unterschiedlichen Substituenten eingesetzt werden.

Die Synthese von [Carbonyl-¹¹C]Amiden im Mikroautoklavreaktor durch palladiumvermittelte Carboxyaminierungen mit [¹¹C]CO (Schema 21) wurde durch Långström und Mitarbeiter ausführlich untersucht.^[109,115–119] [¹¹C]Carboxyaminierungen konnten auch mit weniger basischen Aminen, wie Anilin- und Indolderivaten, in vernünftigen Ausbeuten ausgeführt werden, wenn die Substrate mithilfe von Lithium-bis(trimethylsilyl)amid^[117] oder 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin^[118] in situ aktiviert wurden. Auch Aryltriflate wurden als organische Elektrophile in der Synthese von [Carbonyl-¹¹C]Amiden eingesetzt.^[119] Aryltriflate sind einfacher herzustellen als Arylhalogenide, sind aber gewöhnlich weniger reaktiv als die Aryliodide. Gute radiochemische Ausbeuten wurden mit Zusätzen von LiBr erzielt.



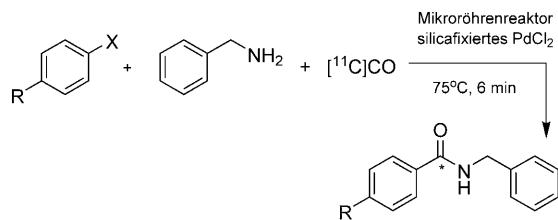
Schema 21. Auswahl von palladiumvermittelten [¹¹C]Carbonylierungen im Hochdruckmikroautoklaven nach Långström. X=I, Br oder Triflat. Sterne markieren die Position des ¹¹C.

Eine Reihe von wirksamen Normaldruckverfahren für palladiumvermittelte $[^{11}\text{C}]$ Carbonylierungen wurde entwickelt. Ein wichtiges Verfahren beruht auf der Verwendung einer Boran-THF-Lösung zur Sequestrierung und Solubilisierung von $[^{11}\text{C}]$ CO in Form eines $\text{BH}_3\cdot[^{11}\text{C}]$ CO-Addukts.^[120] Das auf diese Weise abgefangene $[^{11}\text{C}]$ CO wurde aufkonzentriert und in palladiumvermittelten Kreuzkupplungen von Arylhalogeniden mit Amin- oder Alkohol-Nucleophilen zur Bildung von [*Carbonyl- $[^{11}\text{C}]$ Amiden bzw. $[^{11}\text{C}-\text{Carbonyl}]$ Estern eingesetzt. Für die Modellverbindung [*Carbonyl- $[^{11}\text{C}]$ N-Benzylbenzamid (38)] wurde die beste radiochemische Ausbeute (47 %) erzielt, wenn eine THF-Lösung mit 1 % Wasser bei einer Reaktionstemperatur über 70°C eingesetzt wurde (Schema 22).**



Schema 22. Synthese von 38 durch palladiumvermittelte Carbonylierung mit einem $\text{BH}_3\cdot[^{11}\text{C}]$ CO-Addukt.

Eine anderes Normaldruckverfahren für die palladiumvermittelte $[^{11}\text{C}]$ Carbonylierung von Arylhalogeniden zur Bildung von [*Carbonyl- $[^{11}\text{C}]$ Amiden beruht auf der Verwendung eines Mikroröhrenreaktors mit trägerfixiertem Palladium.^[121] Der Reaktor besteht aus einer 1 mm breiten Röhre aus Polytetrafluorethylen, die mit einem auf Silica fixierten Palladiumkatalysator gepackt ist. Durch das hohe Oberfläche/Volumen-Verhältnis des Silicaträgers wird die Kontaktzeit zwischen dem gasförmigen $[^{11}\text{C}]$ CO und den flüssigen Arylhalogeniden und -aminen verlängert, sodass die $[^{11}\text{C}]$ Carbonylierung effizienter verlaufen kann. Mit diesem System konnten vier Benzylbenzamide mit markierter Carbonylposition nach kurzen Reaktionszeiten (6 min) mit RCYs zwischen 33 und 79 % erhalten werden (Schema 23). Diese Methode bietet einen einfachen und wirkungsvollen Zugang zu [*Carbonyl- $[^{11}\text{C}]$ Amiden, ohne die Notwendigkeit einer komplizierten Ausrüstung. Darüber hinaus konnten die Reaktorschlaufen in aufeinanderfolgenden Markierungsreaktionen wiederverwendet werden, sofern die gleichen Sub-**

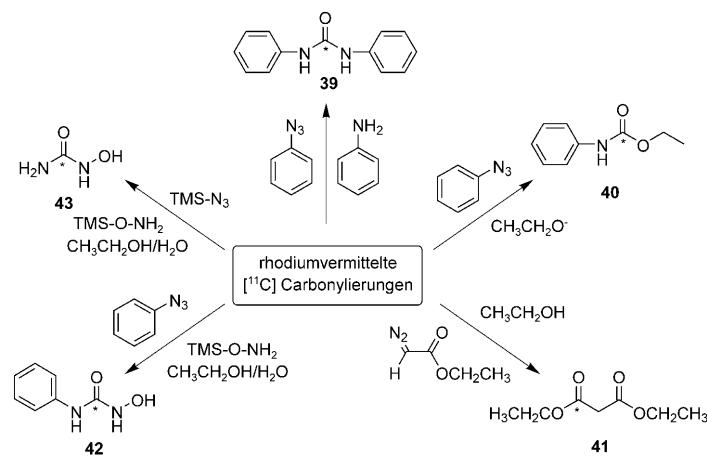


Schema 23. Synthese einer Serie von [*Carbonyl- $[^{11}\text{C}]$ N-Benzylbenzamiden durch palladiumvermittelte Carbonylierung in einem Mikroröhrenreaktor mit trägerfixiertem Palladium. X=I oder Br; R=H, CF_3 , CN oder OCH_3 .*

stratmoleküle eingesetzt wurden, und es besteht die Möglichkeit, verbesserte und schnellere Reinigungsprozeduren anzuwenden.

Rhodiumvermittelte Carbonylierungen^[122–124] sind eine weitere Möglichkeit zur Einführung von $[^{11}\text{C}]$ CO in organische Moleküle. ^{11}C -markierte Malonate,^[123] Hydroxyharnstoffe,^[122] Carbamate^[124] und Diphenylharnstoffe^[124] wurden mithilfe von [RhCl(cod)/(Phosphan)]-Katalysatoren (cod=Cyclooctadien) synthetisiert. Der Rhodiumkatalysator vermittelt die $[^{11}\text{C}]$ CO-Insertion mit anschließender Bildung von rhodiumkoordiniertem $[^{11}\text{C}]$ Isocyanat oder $[^{11}\text{C}]$ Keten als Zwischenstufen, die dann entweder direkt mit dem Nucleophil reagieren oder vor dem nucleophilen Angriff reduktiv vom Rhodiumkomplex abspalten.

Die rhodiumvermittelte $[^{11}\text{C}]$ Carbonylierung von Phenylazid in einem Mikroautoklaven ergab die reaktive $[^{11}\text{C}]$ Isocyanat-Zwischenstufe, die dann mit Anilin oder Ethoxid als Nucleophil zu [*Carbonyl- $[^{11}\text{C}]$ Diphenylharnstoff (39)] bzw. [*11C-Carbonyl]Ethylphenylcarbamat (40)^[124] umgesetzt wurde (Schema 24). Ebenfalls beschrieben wurde eine rho-**

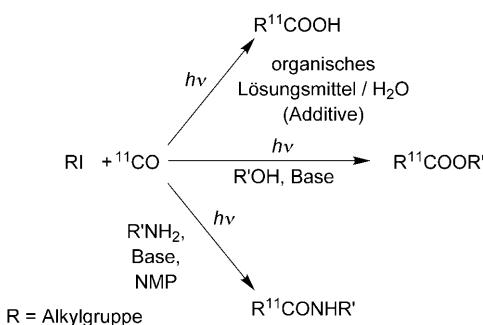


Schema 24. Überblick über rhodiumvermittelte $[^{11}\text{C}]$ Carbonylierungen zur Bildung von [*Carbonyl- $[^{11}\text{C}]$ Harnstoffen und -Carbamaten im Mikroautoklaven.*

diumvermittelte einstufige Prozedur in einem Mikroautoklaven für die Synthese von [*Carbonyl- $[^{11}\text{C}]$ Diethylmalonat (41)]^[123] ausgehend von einem stabilen α -Diazoester und $[^{11}\text{C}]$ CO (Schema 24).^[123] Hierbei wurde eine Mischung aus dem Rh¹-Katalysator, dem Diazoacetat und Ethanol in den Mikroautoklaven injiziert, der zuvor mit $[^{11}\text{C}]$ CO beladen wurde. Die Reaktion verläuft über eine Komplexierung des Ethyldiazoacetats an die aktive Rh-Spezies unter Abspaltung von N_2 , wodurch ein Rh-Carbenoid-Komplex entsteht. $[^{11}\text{C}]$ CO-Insertion und -Wanderung ergibt den $[^{11}\text{C}]$ Rhodium-Ketenyl-Komplex. Der anschließende nucleophile Angriff des Ethanols findet entweder direkt am $[^{11}\text{C}]$ Rhodium-Ketenyl-Komplex statt oder am $[^{11}\text{C}]$ Keten und liefert das Diethyl[*carbonyl- $[^{11}\text{C}]$ malonat in 25 % RCY (Schema 24). Ein ähnliches Reaktionsprotokoll wird in der zweistufigen Synthese der [*Carbonyl- $[^{11}\text{C}]$ Hydroxyharnstoffe 42 und 43 angewendet. Eine Lösung von Trimethylsilylazid oder Phenylazid, dem Rhodiumkatalysator und *o*-Trimethylsilylhydroxylamin in THF wurde in einem mit $[^{11}\text{C}]$ CO beladenen Mikroauto-***

klaven 5 min bei 120°C erhitzt (Schema 24). Nach einem Entschützungsschritt wurden die [Carbonyl-¹¹C]Hydroxyharnstoffe **42** bzw. **43** erhalten.

Eine noch sehr neue Entwicklung ist die radikalische photoinitierte ¹¹C-Carbonylierung zur Synthese von ¹¹C-markierten Verbindungen. Lang- und kurzkettige aliphatische Carbonsäuren,^[125,126] Ester^[126-128] und Amide^[129] wurden mit dieser Methode erhalten (Schema 25). Ein großer Vorteil



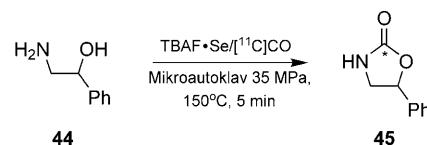
Schema 25. Synthese von [Carbonyl-¹¹C]-markierten aliphatischen Carbonsäuren, Estern und Amiden durch photoinitierte Carbonylierung.

der Methode ist, dass funktionelle Gruppen wie Carbonsäure- und Hydroxygruppen toleriert werden, die z. B. bei Grignard-Synthesen von Carbonsäuren (mit ¹¹C)CO₂, siehe Abschnitt 2.5) geschützt werden müssen. Weiterhin gelingt es mit dieser Reaktion, ¹¹C)CO in aliphatische Moleküle einzuführen. Diese Operation gilt als schwierig, z. B. treten bei palladiumvermittelten ¹¹C-Carbonylierungen Probleme durch β-Hydrid-Eliminierungen auf, weshalb die Umsetzung weitgehend auf arylische und benzyliche Substrate beschränkt ist.

Die beschriebenen photoinitierten ¹¹C-Carbonylierungen wurden in einem modifizierten Mikroautoklaven mit UV-durchlässigem Saphirfenster ausgeführt.^[125] ¹¹C-Carbonsäuren, ¹¹C-Ester und ¹¹C-Amide wurden mit Reaktionsgemischen bestehend aus dem Alkyliodid, einem Keton als Sensibilisator (Aceton oder Benzophenon), dem Nucleophil (Wasser, Alkohol oder Amin) und ¹¹C)CO (40 MPa) unter UV-Bestrahlung (280–400 nm) synthetisiert. Bei der Synthese der [Carbonyl-¹¹C]Amide hatte die Lösungsmittelpolarität einen deutlichen Einfluss auf die Reaktion. Polare Lösungsmittel wie DMSO und DMF ergaben bessere RCYs als das weniger polare Aceton, bildeten andererseits aber merkliche Mengen an Nebenprodukten. Man nimmt an, dass polare Lösungsmittel das ¹¹C)Acylradikal stabilisieren und so den Acylierungsschritt der Reaktion erleichtern. Außerdem wurde gefunden, dass Umsetzungen von ¹¹C)CO von der Rührgeschwindigkeit, der Konzentration des Alkyliodids, dem Druck und der Intensität der UV-Strahlung abhingen.

¹¹C-Carbonylierungen von Aminen, Aminoalkoholen und Alkoholen zur Bildung von [Carbonyl-¹¹C]Harnstoffen, -Carbamaten und -Carbonaten gelangen in hohen RCYs durch selenvermittelte Umsetzungen unter hohem Druck.^[130] Die Reaktion beginnt vermutlich mit der Bildung eines Carbonylselenids aus Kohlenmonoxid und Selen. Die anschließende Reaktion mit dem Amin oder Alkohol ergibt ein

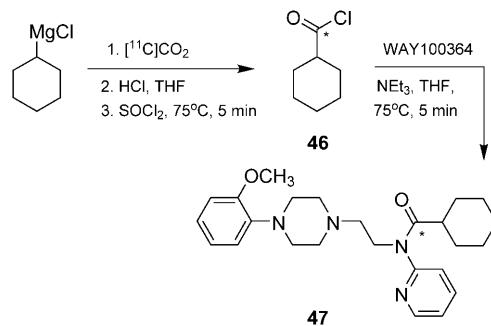
Carbamoselenoat als Zwischenprodukt, das durch Eliminierung von Wasserstoffselenid ein Isocyanat bildet. Ein nukleophiler Angriff des Amins oder Alkohols am Isocyanat ergibt schließlich einen Harnstoff bzw. ein Carbamat. Diese Methode eignet sich besonders gut zur Synthese von cyclischen [Carbonyl-¹¹C]Harnstoffen und -Carbamaten, die in nahezu quantitativen RCYs erhalten wurden. Um eine wirksame Umsetzung mit ¹¹C)CO zu gewährleisten, wird eine gut lösliche Form des Selens benötigt. Ein hierfür geeignetes Reagens ist TBAF, das einen Komplex mit Selen bildet und so die Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln wie THF erhöht (Schema 26).



Schema 26. Synthese der cyclischen Carbamoylverbindung [Carbonyl-¹¹C]5-Phenylloxazolidin-2-on (**45**) durch selenvermittelte ¹¹C-Carbonylierung.

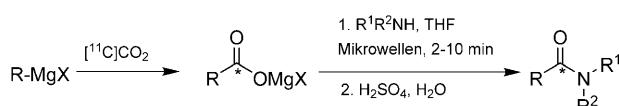
2.5. Synthese mit ¹¹C-Kohlendioxid

[¹¹C]CO₂ kann mit metallorganischen Grignard-Reagenzien zu [¹¹C]Carboxymagnesiumhalogeniden umgesetzt und anschließend in [¹¹C]Carbonsäuren überführt werden. Diese wiederum lassen sich in die reaktiveren Säurechloride umwandeln, die mit Aminen [Carbonyl-¹¹C]Amide bilden. Die Methode wurde zur ¹¹C-Markierung der Carbonylposition des wichtigen 5HT_{1A}-Rezeptorliganden WAY100635 (**47**) genutzt (Schema 27).^[131,132] Das komplexe biologische Moleköl



Schema 27. Einstufige Synthese von [Carbonyl-¹¹C]WAY100635 (**47**) durch Reaktion von [Carbonyl-¹¹C]Cyclohexylsäurechlorid (**46**) mit WAY100634.

BAY 59-8862, ein als onkologischer Biotracer verwendbares Taxanderivat, wurde mit einem ähnlichen Verfahren durch Reaktion der Lithiumvorstufe mit [¹¹C]Acetylchlorid hergestellt. Letzteres war durch die Reaktion von ¹¹C)CO₂ mit Methylmagnesiumbromid und Phthaloyldichlorid zugänglich.^[133] Auch die direkte Synthese von [Carbonyl-¹¹C]Amiden ausgehend von [¹¹C]Carboxymagnesiumhalogeniden wurde beschrieben;^[134,135] die Reaktion wurde durch Mikrowellenbestrahlung beschleunigt (Schema 28).^[136] Mög-

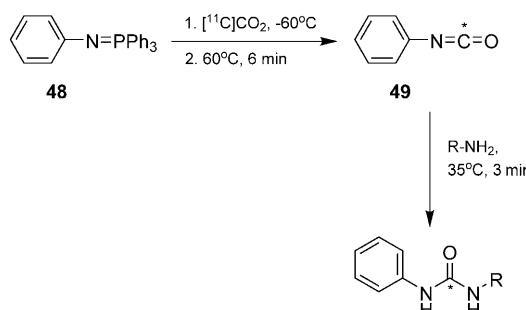


Schema 28. Synthese von [Carbonyl-¹¹C]Amiden durch Umsetzung von [¹¹C]Carboxymagnesiumhalogeniden mit Aminen unter Mikrowellenbestrahlung.

liche Probleme, die bei der direkten Reaktion von [¹¹C]CO₂ mit metallorganischen Reagentien auftreten können, sind die Kontaminierung mit atmosphärischem CO₂, die die spezifische Aktivität des Tracers vermindern kann, und die Hydrolyseempfindlichkeit des metallorganischen Reagens.

[¹¹C]Acetat, das in der Untersuchung des myokardialen O₂-Stoffwechsels^[137] und der Diagnose von Prostatakrebs^[138] eingesetzt wird, wurde durch [¹¹C]Carboxylierung von Grignard-Reagentien mit automatisierten Captive-Solvent-Methoden in Reaktionsschläufen präpariert.^[41,139,140] Die Innenwand der Schläufen wurde mit Methylmagnesiumbromid beschichtet. [¹¹C]CO₂ wurde durch den Reaktor geleitet und bildete [¹¹C]Acetatmagnesiumbromid, das abgefangen und zum [¹⁻¹¹C]Acetat neutralisiert wurde. Das [¹⁻¹¹C]Natriumacetat wurde in hoher RCY (65 %) in einer Reaktionszeit von 5 min erhalten.^[140]

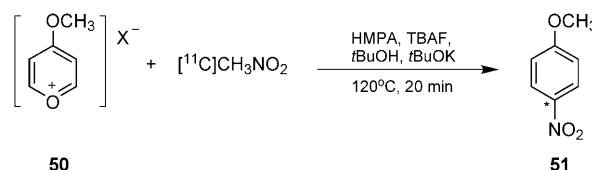
Eine kürzlich entwickelte einstufige Methode für die Synthese von unsymmetrischen ¹¹C-markierten Harnstoffen geht von Triphenylphosphaniminen und [¹¹C]CO₂ aus.^[141] Zunächst wird [¹¹C]Phenylisocyanat (**49**) durch Reaktion von Triphenylphosphanimin (**48**) und [¹¹C]CO₂ erzeugt (Schema 29). Die nachfolgende Reaktion von **49** mit Aminen ergibt in kurzen Reaktionszeiten (3 min) [¹¹C]Harnstoffe. Die besten RCYs (45–49 %) wurden mit relativ basischen primären Aminen erzielt, während das aromatische Anilin nur 8 % RCY ergab. Ein besonderer Vorzug dieser Methode zur Synthese von [¹¹C]Harnstoffen ist die leichtere Verfügbarkeit des [¹¹C]CO₂ im Vergleich zu den recht anspruchsvollen [¹¹C]Phosgen- und [¹¹C]CO-Bausteinen. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, einen sehr breiten Bereich von [¹¹C]Harnstoffen durch Variieren sowohl der Phosphanimin- als auch der Amin-Komponente zugänglich zu machen. Der praktische Nutzen der Methode könnte jedoch dadurch eingeschränkt sein, dass die meisten Phosphanimine stark luft- und feuchtigkeitsempfindlich sind.



Schema 29. Synthese von unsymmetrischen [¹¹C]Harnstoffen durch Umsetzung von Triphenylphosphanimin (**48**) mit [¹¹C]CO₂ zu [¹¹C]Phenylisocyanat (**49**) und anschließende Reaktion mit einem Amin. R = Ph, Br, nPr oder 5-Methoxytryptamin.

2.6. Verschiedene ¹¹C-Reaktionen

Pyryliumsalze, die aus einem cyclisch konjugierten Oxoiumkation und einem Gegenanion bestehen, wurden als Vorstufen zur Bildung von Benzolderivaten mit ¹¹C-markierter Ringposition verwendet.^[142] Die Kondensationsreaktion des Pyryliumsalzes **50** mit [¹¹C]Nitromethan, das durch Reaktion von [¹¹C]Methyliodid mit Silbernitrat präpariert wurde, ergibt Methoxy-4-nitro-[4-¹¹C]benzol (**51**) (Schema 30). Um eine effiziente Reaktion zu erzielen, war



Schema 30. Direkte Markierung von aromatischen Ringen mithilfe eines Pyryliumsalzes und [¹¹C]CH₃NO₂. Der Stern markiert die Position des ¹¹C. X = ClO₄ oder BF₄.

die Verwendung eines Lösungsmittelgemischs aus HMPT und *tert*-Butanol sowie der Zusatz einer Hilfsbase (TBAF) nötig. Nach Zusatz von TBAF zur Lösung des Pyryliumsalzes in HMPT und Anreicherung von [¹¹C]CH₃NO₂ wurde die Lösung von *t*BuOK in *t*BuOH zugesetzt und 20 min auf 120°C erhitzt, woraufhin RCYs von 77 % erzielt wurden (Schema 30). Allerdings galten diese optimierten Bedingungen nur für das Methoxypyryliumsalz; mit anderen Substituenten wurden deutlich niedrigere RCYs erhalten.

3. Radiomarkierungen mit Fluor-18

Fluor-18 ($t_{1/2} = 110$ min) ist das am häufigsten verwendete Radionuklid in der PET. Die Entwicklung und Anwendung des wichtigsten PET-Tracers, 2-[¹⁸F]Fluor-2-desoxy-D-glucose ([¹⁸F]FDG, **53**), zur Bildgebung, Diagnose und gezielten Behandlung von Krebs hat entscheidende Impulse für die weltweite Verbreitung der PET-Bildgebung gegeben. ¹⁸F zeichnet sich durch außergewöhnlich günstige physikalische Merkmale aus, darunter eine kurze, aber handhabbare Halbwertszeit von 110 min, die genügend Zeit für mehrstufige Markierungsreaktionen lässt, und eine kurze Positronenreichweite im Gewebe (2.3 mm), die die höchste Bildauflösung aller verfügbaren Positronenstrahler ergibt. Die Halbwertszeit des ¹⁸F-Isotops ist lang genug, um die PET-Tracer mehrere Stunden transportieren zu können. Zum Beispiel hat eine ¹⁸F-Dosis mit 1 GBq nach vierstündigem Transport noch immer eine Aktivität von 250 MBq. Ein weiterer Vorteil von ¹⁸F-markierten Verbindungen besteht darin, dass mehrere Patienten mit einer einzelnen Dosis untersucht werden können. Normalerweise kommt ein PET-Zentrum mit einer einzigen Lieferung [¹⁸F]FDG pro Tag aus.

Es gibt zwei offensichtliche Nachteile, die mit der Anwendung des ¹⁸F-Isotops zur Markierung von PET-Molekülen einhergehen: 1) Es existiert nur ein relativ kleiner Pool biologisch aktiver fluororganischer Zielmoleküle. 2) Das Ein-

führen des „nichtnatürlichen“ Fluoratoms kann unbekannte Auswirkungen auf die biologischen Eigenschaften eines Moleküls haben,^[143] und es ist schwierig, einen direkten Vergleich zwischen den biologischen Eigenschaften der nichtfluorierten Stammmoleküle, die möglicherweise im Detail bekannt sind, und dem ¹⁸F-markierten Derivat anzustellen. Allerdings ist die Zahl an biologisch aktiven fluororganischen Wirkstoffen in den letzten Jahren deutlich gestiegen.^[144–147] Der Grund hierfür ist, dass die einfache Substitution eines H-Atoms durch ein F-Atom oftmals die physikalischen und/oder biologischen Eigenschaften des Moleküls günstig beeinflusst.

In diesem Abschnitt stellen wir die derzeitigen Methoden der ¹⁸F-Markierung vor, wobei wir neben etablierten Verfahren der ¹⁸F-Fluorierung auch neueste Entwicklungen diskutieren. Auf mehrere allgemeine^[148,149] und spezialisiertere Aufsätze^[150–152] zum Thema ¹⁸F-Markierung sei hiermit verwiesen.

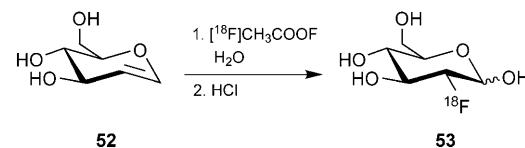
3.1. Strategien für die ¹⁸F-Radiomarkierung

Verglichen mit den vielfältigen Strategien zur ¹¹C-Markierung gibt es relativ wenige chemische Methoden, um ein ¹⁸F-Isotop in ein Molekül einzuführen. Die Hauptsynthesestrategien für die ¹⁸F-Markierung können in zwei Klassen eingeteilt werden: 1) direkte Fluorierungen, bei denen das ¹⁸F-Isotop in einem Schritt in das Zielmolekül eingeführt wird; 2) indirekte Fluorierungen, die so genannte prosthetische ¹⁸F-Gruppen verwenden und eine mehrstufige Synthese erfordern. Die prosthetischen Gruppen sind zumeist kleine ¹⁸F-markierte Alkyl- oder Arylgruppen, die reaktive funktionelle Gruppen tragen und mit komplexeren biologischen Molekülen umgesetzt werden, die z. B. zu instabil sind, um eine direkte Fluorierung eingehen zu können. Die direkten Strategien zur ¹⁸F-Markierung können in zwei Untergruppen eingeteilt werden: nucleophile und elektrophile Fluorierungen. Die nucleophilen ¹⁸F-Fluorierungen werden weitaus häufiger genutzt, weil sie eine größere Selektivität aufweisen und Verbindungen mit hoher spezifischer Aktivität zugänglich machen.

3.2. Elektrophile Reaktionen zur Markierung mit Fluor-18

Elektrophile ¹⁸F-Fluorierungen werden aus zwei Gründen heutzutage weniger bevorzugt: 1) Sie liefern Produkte mit geringerer spezifischer Aktivität, da die Herstellung des ¹⁸F₂ ein Trägermedium erfordert. 2) Die Markierung mit elektrophilen Reagentien wie ¹⁸F₂ ist im Allgemeinen unspezifisch und kann zu Mischungen ¹⁸F-markierter Produkte führen. Meist sind beträchtliche Vorkehrungen nötig, um die sehr reaktive ¹⁸F₂-Spezies unter Kontrolle zu bekommen. Dies hat zur Entwicklung von milderen und selektiveren elektrophilen ¹⁸F-Fluorierungsreagentien geführt. Ein Beispiel ist das kürzlich eingeführte ¹⁸F-N-Fluorbenzolsulfonimid,^[153] das zur Herstellung von markierten fluorierten Ketonen und allylischen Fluoriden genutzt wurde. Auch wenn heute die nucleophile Fluorierung der bei weitem häufigste Syntheseansatz für die ¹⁸F-Radiomarkierung ist, hat die

elektrophile Fluorierung doch eine wichtige und historische Rolle in der Entwicklung von ¹⁸F-markierten Molekülen für die PET-Bildgebung gespielt. So wurde die erste Synthese des überaus wichtigen PET-Tracers ^{[18}F]FDG (53) durch eine elektrophile Fluorierung ausgeführt (Schema 31).^[154] Aktuellere Beispiele wichtiger PET-Tracer, deren Herstellung nach wie vor auf elektrophilen ¹⁸F-Fluorierungen beruht, sind ^{[18}F]Fluor-L-Dopa und 2-L-[¹⁸F]Fluortyrosin.



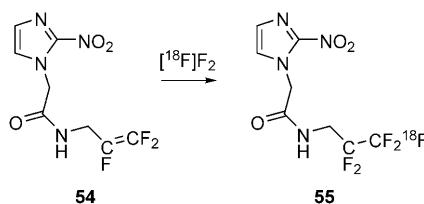
Schema 31. Elektrophile ^{[18]F}Fluorierung mit ^{[18]F}Acetylhypofluorit zur Herstellung von ^{[18]F}FDG.

Das häufigste Reagens für die elektrophile Fluorierung ist ^{[18]F}F₂, das durch die Kernreaktionen ²⁰Ne(d,α)^{[18]F} oder ¹⁸O-(p,n)^{[18]F} erzeugt wird. Es wird entweder in Reinform eingesetzt oder vor der Synthese in das weniger reaktive Derivat Acetylhypofluorit (CH₃COO^{[18]F}F) umgewandelt. Andere Derivate, die als elektrophile Fluorierungsreagentien verwendet wurden, sind ^{[18]F}Fluorpyridone^[155–157] und ^{[18]F}Fluor-N-sulfonamide.^[158] Diese Reagentien können elektronenreiche Substrate wie Alkene und Aryle fluorieren, entweder durch direkte elektrophile Substitution oder durch Demetallierung von metallorganischen Reagentien wie Organoquecksilber- oder Organozinnreagentien. Beispiele für diese Reaktionen werden in den zwei folgenden Abschnitten besprochen.

3.2.1. Direkte elektrophile ^{[18]F}Fluorierungen

Wie schon erwähnt, beruhte die erste Synthese von ^{[18]F}FDG auf einer direkten elektrophilen Substitution. FDG ist ein Glucosemimetikum, das in neurologischen, kardiovaskulären und onkologischen Studien erfolgreich eingesetzt wurde. Beim Transport in die Zelle (auf ähnlichen Stoffwechselwegen wie Glucose) kann es durch Hexokinase zum FDG-6-phosphat phosphoryliert werden. Anders als die phosphorylierte Glucose geht FDG-6-phosphat kaum weitere Umsetzungen ein und reichert sich deshalb in Zellen an, sodass es den Blut-Gewebe-Transport und die Hexokinaseaktivität anzeigen kann und eine örtlich begrenzte Bildgebung des Energiestoffwechsels ermöglicht. Die erhaltenen Informationen können zur Identifizierung und Charakterisierung von Krankheiten genutzt werden, die mit dem Glucosestoffwechsel zusammenhängen. Zum Beispiel haben experimentelle und klinische Studien gezeigt, dass die Aufnahme von FDG in Krebszellen (einhergehend mit einer gesteigerten Glycolyse) mit der Tumorwachstumsgeschwindigkeit und dem Metastasierungsgrad korreliert. Dies macht ^{[18]F}FDG zu einer leistungsfähigen Bildgebungssubstanz zur Tumorlokalisierung und zur Bestimmung der Tumorantwort auf therapeutische Maßnahmen.

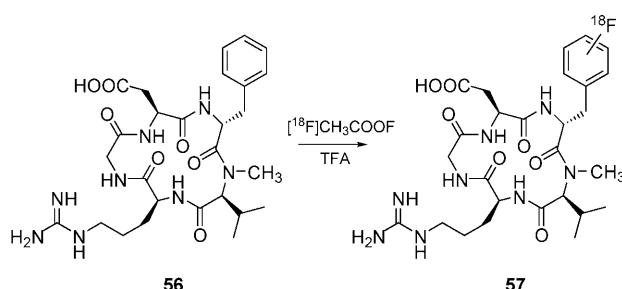
Es gibt ein anhaltendes Interesse an der Entwicklung von molekularen Sonden für die Detektion von Gewebehypoxie. Sauerstoffmangel im Gewebe kann mit zahlreichen Krankheitszuständen verbunden sein. Es wurde gefunden, dass bestimmte 2-Nitroimidazole wie 2-(2-Nitro-1*H*-imidazol-1-yl)-*N*-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)acetamid (EF5, **55**, Schema 32)



Schema 32. Bildung des Hypoxie-Tracers $[^{18}\text{F}]$ EF5 (**55**) durch direkte elektrophile $[^{18}\text{F}]$ -Fluorierung mit $[^{18}\text{F}]$ F₂.

zur Detektion von Hypoxie genutzt werden können, da die Geschwindigkeit ihres bioreduktiven Stoffwechsels invers vom Sauerstoffpartialdruck abhängt. Ein Beispiel für diese Art von Tracer ist $[^{18}\text{F}]$ EF5, das durch direkte Fluorierung der entsprechenden Allylvorstufe **54** erhalten wird (Schema 32).^[159]

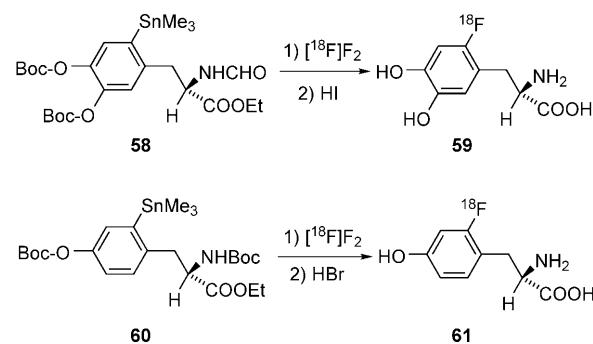
Ein anderes Reagens, das häufig für elektrophile Fluorierungen verwendet wird, ist Acetylhypofluorit, $[^{18}\text{F}]$ CH₃-COOF. Dieses Reagens wurde z.B. zur Radiofluorierung eines cyclischen RGD-Peptids für die PET-Bildgebung von Tumoren verwendet.^[160] Arg-Gly-Asp(RGD)-Peptide werden durch Integreine erkannt, eine Familie von transmembranären Glycoproteinen, die die Zelladhäsion an Proteine der extrazellulären Matrix sowie an andere Zellen vermitteln. Da die Adhäsivität von Tumorzellen mit ihrer Metastasierungsfähigkeit korreliert, wurde vorgeschlagen, dass molekulare Sonden, die mit Integrinrezeptoren wechselwirken (so wie cyclische RGD-Peptide), zur Tumorbildgebung genutzt werden könnten. Schema 33 zeigt die elektrophile Radiofluorierung des Phenylalaninrestes eines cyclischen RGD-Peptids (**56**) durch Acetylhypofluorit. Die Reaktion ergab verschiedene mono- und difluorierte Produkte (**57**), von denen einige durch Chromatographie gereinigt und erfolgreich zur Bildgebung von Integrinrezeptoren verwendet wurden.



Schema 33. Elektrophile $[^{18}\text{F}]$ Fluorierung von cyclischen RGD-Peptiden durch $[^{18}\text{F}]$ CH₃COOF.

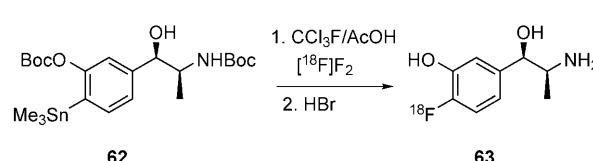
3.2.2. Fluorierung durch Demetallierung von metallorganischen Reagentien

Bei diesem Reaktionstyp wird eine metallorganische Zwischenstufe hergestellt und anschließend mit dem Fluorierungsreagens umgesetzt. Eines der ersten Beispiele für die Anwendung dieses Verfahrens war die Synthese von $[^{18}\text{F}]$ -Fluor-L-Dopa (**59**) aus einer Organozinnvorstufe (**58**) (Schema 34).^[161] Ein ähnlicher Ansatz kam kürzlich auch bei der Synthese von 2-[$[^{18}\text{F}]$ Fluor-L-tyrosin (**61**) zur Anwendung (Schema 34).^[162] Diese fluorierte Aminosäure lässt sich in Proteine einbauen, was zur PET-Bildgebung des Proteinstoffwechsels *in vivo* genutzt werden könnte.^[163,164]



Schema 34. Synthese von $[^{18}\text{F}]$ Fluor-L-Dopa (**59**) und 2-[$[^{18}\text{F}]$ Fluor-L-tyrosin (**61**) durch direkte Fluorierung von Organozinnvorstufen mit $[^{18}\text{F}]$ F₂.

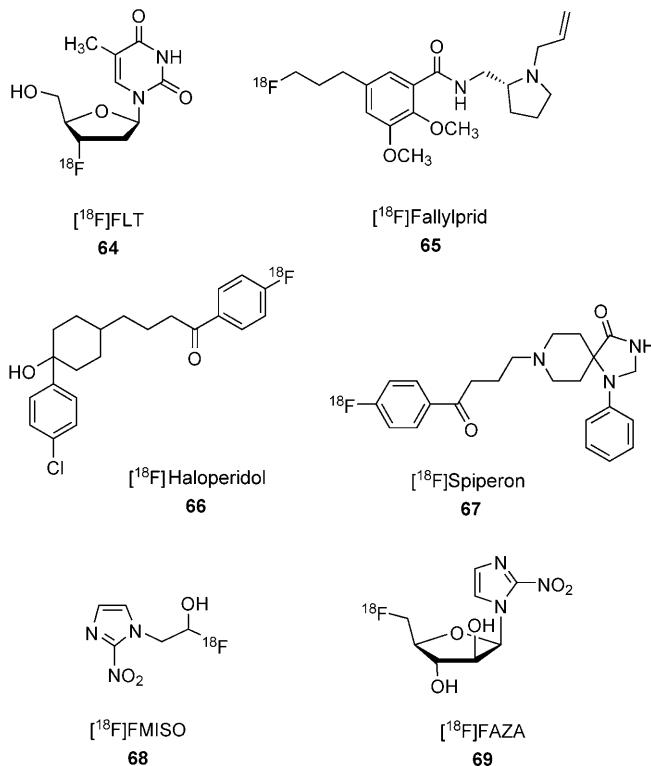
Die elektrophile aromatische $[^{18}\text{F}]$ -Substitution von metallorganischen Verbindungen wurde zur Herstellung von $[^{18}\text{F}]$ Metaraminolderivaten verwendet, die als Tracer für sympathetische Herzinnervation genutzt werden. Erste Syntheseansätze beruhten auf der elektrophilen aromatischen Substitution einer Acetoxyquecksilbergruppe mit $[^{18}\text{F}]$ Acetylhypofluorit.^[165] Die Methode lieferte Tracer mit niedriger spezifischer Aktivität, die für PET-Studien am Menschen nur eingeschränkt tauglich waren. Eine neuere Studie hat ergeben, dass $[^{18}\text{F}]$ -Metaraminolderivate mit höheren spezifischen Aktivitäten zugänglich sind.^[166] Im speziellen Fall wurde (1*R*,2*S*)-4-[$[^{18}\text{F}]$ Fluormetaraminol (**63**) durch Reaktion des Organozinnreagens **62** mit $[^{18}\text{F}]$ F₂ synthetisiert (Schema 35). Der hauptsächliche Unterschied zu früheren elektrophilen Fluorierungen war die Verwendung von $[^{18}\text{F}]$ F₂ hoher spezifischer Aktivität, das mit einer „Post-Target“-Methode (zuvor von Bergman entwickelt)^[167] erzeugt wurde. Das Verfahren ergab eine 1000fach verbesserte spezifische Aktivität des Tracers.



Schema 35. Herstellung von **63** mit verbesserter spezifischer Aktivität durch Umsetzung der Organozinnvorstufe mit $[^{18}\text{F}]$ F₂.

3.3. Nucleophile ^{18}F -Substitutionsreaktionen

Nucleophile ^{18}F -Fluorierungen werden routinemäßig zur Herstellung der wichtigsten ^{18}F -PET-Radiotracer eingesetzt (Schema 36): $[^{18}\text{F}]$ FDG (53) und 3'-Desoxy-3' $[^{18}\text{F}]$ fluorothyridin ($[^{18}\text{F}]$ FLT, 64)^[168–170] für onkologische Untersuchungen;



Schema 36. Eine Auswahl der wichtigsten ^{18}F -Tracer.

$[^{18}\text{F}]$ Fallyprid (65),^[171,172] $[^{18}\text{F}]$ Haloperidol (66)^[173] und $[^{18}\text{F}]$ Spiperon (66)^[174,175] für Dopaminrezeptorstudien;^[60] $[^{18}\text{F}]$ Fluorazomycinarabinofuranosid ($[^{18}\text{F}]$ FAZA, 67)^[176] und $[^{18}\text{F}]$ Fluormisonidazol ($[^{18}\text{F}]$ FMISO, 68)^[177,178] für die Bildgebung von Gewebehypoxien.^[179,180] Nucleophiles $^{18}\text{F}^-$ wird gewöhnlich durch die Kernreaktion $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ aus angereichertem $[^{18}\text{O}]$ H_2O gewonnen. Das aus dem Targetmaterial erzeugte $^{18}\text{F}^-$ wird an einer Ionenaustauschersäule abgefangen, wodurch $[^{18}\text{O}]$ H_2O zurückgewonnen werden kann, und mit Kaliumcarbonat in Wasser/Acetonitril eluiert. Allerdings ist das erhaltene wässrige Fluorid wegen seines hohen Solvationsgrades ein schwaches Nucleophil. Um die Reaktivität des $[^{18}\text{F}]$ Fluorid-Ions soweit zu erhöhen, dass nucleophile Substitutionen effizient werden, kann man ein Phasentransferreagens zusetzen (Kryptofix-222, K₂₂₂) und anschließend das Wasser entfernen. Der Azakryptant K₂₂₂ (Abbildung 3) bildet einen starken Komplex mit dem Kaliumkation, sodass in einem polaren nichtprotischen Lösungsmittel wie DMF, DMSO oder

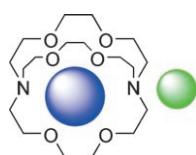


Abbildung 3. Komplexbildung eines Kaliumions (blau) durch den Azakryptanten Kryptofix-222 (K₂₂₂); grün: F^- .

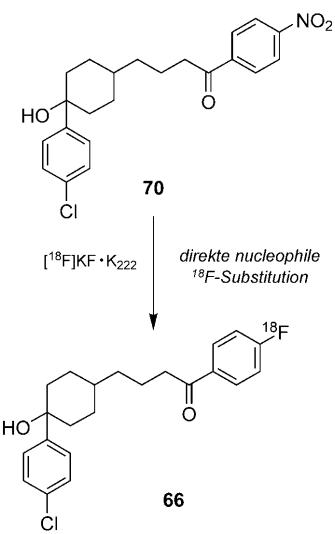
Acetonitril ein frei zugängliches („nacktes“) und damit hoch nucleophiles Fluorid-Ion zurückbleibt.

Ein anderes Reagens, das häufig anstelle von $[^{18}\text{F}]$ KF-K₂₂₂ eingesetzt wird, ist $[^{18}\text{F}]$ -Tetrabutylammoniumfluorid ($[^{18}\text{F}]$ TBAF), das durch Auffangen von $^{18}\text{F}^-$ an einer Ionenaustauschersäule und Eluieren mit Tetrabutylammoniumhydrogencarbonat gewonnen wird.^[181] Vergleiche zwischen der Reaktivität von „kaltem“ KF-K₂₂₂ und in situ erzeugtem wasserfreiem TBAF zeigen, dass TBAF in kurzen Reaktionszeiten (< 10 min) höhere Ausbeuten an fluorierten Produkten ergibt.^[182] $[^{18}\text{F}]$ TBAF wurde kürzlich als hochwirksames Fluorierungsreagens in protischen *tert*-Alkoholen als Reaktionsmedien zur Synthese von $[^{18}\text{F}]$ FLT (64), $[^{18}\text{F}]$ FMISO (68) und $[^{18}\text{F}]$ FP-CIT eingesetzt.^[183–185]

Nucleophile $[^{18}\text{F}]$ Fluorierungen erfordern außerdem, dass das umzusetzende Substratmolekül eine geeignete Abgangsgruppe trägt und – im Fall aromatischer Ringe – genügend aktiviert ist. Direkte nucleophile Substitutionen mit ^{18}F können in zwei weitere Kategorien unterteilt werden: aliphatische und aromatische ^{18}F -Substitutionen.

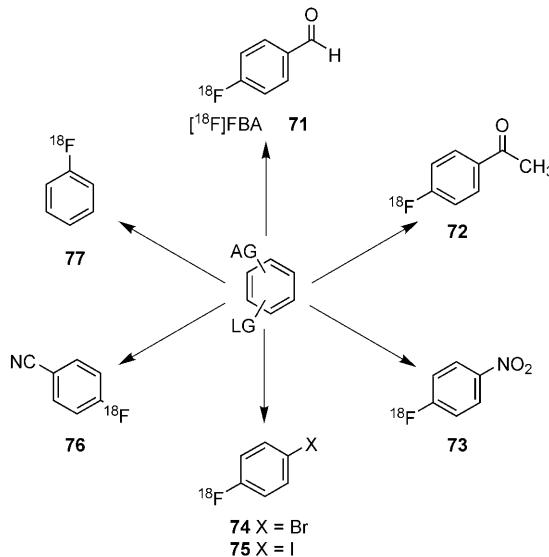
3.3.1. Nucleophile aromatische ^{18}F -Substitution

Direkte nucleophile Substitutionen mit ^{18}F bieten einen einfachen, einstufigen Zugang zu einer Bandbreite von markierten aromatischen Verbindungen. Voraussetzung für den Erfolg der Reaktion ist, dass der aromatische Ring durch eine elektronenziehende Gruppe (Nitro-, Cyano- oder Acyl-) in *ortho*- oder *para*-Stellung zur Abgangsgruppe genügend aktiviert ist. Typische Abgangsgruppen bei nucleophilen aromatischen ^{18}F -Fluorierungen sind Nitro-, Trialkylamin-, Halogen-, Mesylat-, Tosylat- und Triflatgruppen. Die nucleophile aromatische ^{18}F -Substitution ist oft die Methode der Wahl, um ^{18}F -markierte Verbindungen mit hohen radiochemischen Ausbeuten und spezifischen Aktivitäten in einer simplen einstufigen Prozedur herzustellen. Ein Beispiel ist die Synthese von $[^{18}\text{F}]$ Haloperidol (66) (Schema 37).^[173]



Schema 37. Direkte Synthese von $[^{18}\text{F}]$ Haloperidol (66) aus der Nitrovorstufe 70.

Direkte ^{18}F -Fluorierungen sind wegen der energischen Reaktionsbedingungen (hohe Temperaturen, polare organische Lösungsmittel) nicht immer für die Synthese von ^{18}F -Tracern geeignet. Häufig werden deshalb indirekte ^{18}F -Fluorierungen genutzt, die kleine ^{18}F -markierte reaktive Vorstufen verwenden, die bereits das Strukturgerüst des Zielmoleküls enthalten (wie im Fall von Rezeptorliganden) oder als ein prosthetischer Anker des Zielmoleküls agieren (wie im Fall größerer Biomoleküle wie Proteine). Zum Beispiel können ^{18}F -Fluorarene mit einer reaktiven funktionellen Gruppe als ^{18}F -Vorstufe oder als prosthetischer Anker eingesetzt werden, indem man sie in einer raschen Reaktion und unter milden Bedingungen im Anschluss an den anfänglichen, direkten ^{18}F -Fluorierungsschritt umsetzt. Eine ganze Reihe von ^{18}F -Fluorarenvorstufen kann routinemäßig synthetisiert werden: 4-[^{18}F]Fluorbenzaldehyd ([^{18}F]FBA, 71), 4-[^{18}F]Fluorphenylethan (72), 4-[^{18}F]Fluornitrobenzol (73), 1-Brom-4-[^{18}F]fluorbenzol (74), 1-[^{18}F]Fluor-4-iodbenzol (75), 4-[^{18}F]Fluorbenzonitril (76) und [^{18}F]Fluorbenzol (77) (Schema 38).

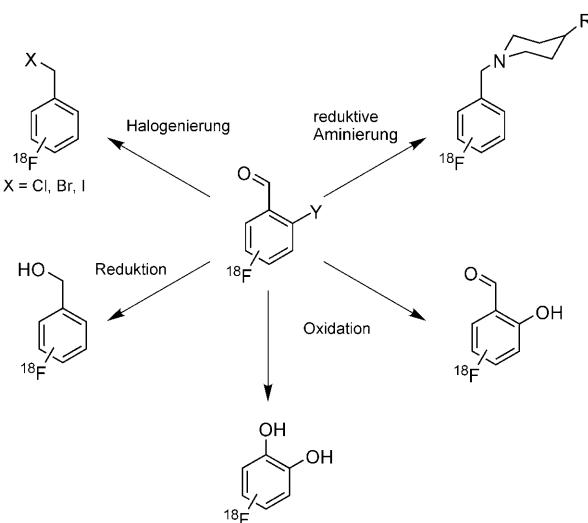


Schema 38. Synthese von einfachen ^{18}F -Fluorarenvorstufen durch direkte nucleophile ^{18}F -Substitution. AG = aktivierende Gruppe (NO_2 , Nitril oder Carbonyl). LG = Abgangsgruppe (NO_2 , Halogen, Triflat, Tosylat, Mesylat, Trialkylammoniumhalogenid oder Iodoniumsalz). X = Halogen (I oder Br).

Nitrobenzolderivate sind die am häufigsten eingesetzten Vorstufen in der Herstellung von einfachen ^{18}F -Fluorarenen. Die Nitrogruppe fungiert sowohl als aktivierende Gruppe (in *ortho*- und *para*-Stellung) als auch, unter den richtigen Bedingungen, als Abgangsgruppe. Sie kann außerdem zum Amin reduziert und weiter zu tertiären Aminen, Piperazinen und Anilinchinazolinen sowie darüber hinaus zu Alkoholen, Hydrazinen und Sulfonylchloriden umgesetzt werden.

[^{18}F]Fluorbenzaldehyde lassen sich leicht in guten radiochemischen Ausbeuten aus ihren Nitro- oder Trimethylammoniumtriflat-Vorstufen durch direkte ^{18}F -Fluorierung mit der [^{18}F]KF/K₂₂₂-Methode erhalten, wenn die Abgangsgruppen durch eine Acylgruppe in *ortho*- oder *para*-Stellung hin-

reichend aktiviert sind. Die [^{18}F]Fluorbenzaldehyde (Schema 39) können durch Reduktion in Benzylalkohole überführt werden, die sich durch anschließende Halogenierung in die chlorierten, bromierten oder iodierten Benzyl-



Schema 39. Reaktionen einfacher ^{18}F -Fluorbenzaldehyde. ^{18}F ist an der *ortho*- oder *para*-Position des Rings angebracht. Y = MEM-Schutzgruppe oder H.

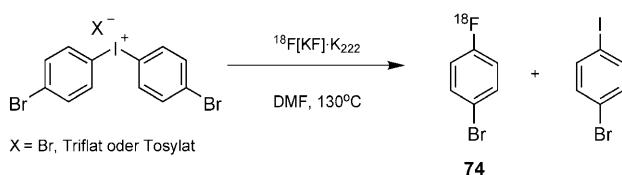
halogenide umwandeln lassen. ^{18}F -markierte Phenole und Catechole sind durch Oxidation von ^{18}F -Fluorbenzaldehyden zugänglich, allerdings nur mit zusätzlichen Schutzgruppenoperationen. [^{18}F]Fluorbenzylamine^[150] können ebenfalls aus [^{18}F]Fluorbenzaldehyd durch eine reduktive Aminierung synthetisiert werden (Schema 39).

[^{18}F]Fluorarylketone lassen sich ähnlich wie die [^{18}F]Fluorbenzaldehyde durch direkte Substitution der NO_2 -Gruppe oder einer anderen geeigneten Abgangsgruppe erhalten, wenn der Arylring durch die Carbonylgruppe hinreichend aktiviert ist. Der aktivierende Einfluss der ketonischen Carbonylgruppe ist geringer als der einer NO_2 - oder Nitrilgruppe, was in niedrigeren, aber noch immer guten radiochemischen Ausbeuten resultiert. Mit Trimethylammoniumtriflat als Abgangsgruppe wurden die besten RCYs in der Synthese von [^{18}F]Fluorarylketonen erzielt.^[186] Auch Chlorid hat sich als eine effiziente Abgangsgruppe in der Synthese von [^{18}F]Fluorospiperon und [^{18}F]Haloperidol erwiesen.^[187,188]

Durch die stark elektronenziehende Wirkung der Nitrilgruppe können ^{18}F -Fluorbenzonitril-Vorstufen in hohen radiochemischen Ausbeuten aus den entsprechenden Trimethylammoniumsubstraten erhalten werden.^[189] Die Nitrilgruppe kann anschließend in reaktive Gruppen wie *N*-(4-[^{18}F]Fluorbenzyl)-2-bromacetamid umgewandelt werden, das zur ^{18}F -Markierung von Peptiden und Oligonucleotiden dient (siehe Abschnitt 3.5.1).^[190]

Die vielfältigen Anwendungen palladiumkatalysierter Kreuzkupplungen in der organischen Chemie (Heck-, Stille-, Suzuki-Miyaura-, Negishi-, Sonogashira- und Buchwald-Hartwig-Reaktionen)^[123,124,191-194] haben auch in der Radiochemie ihren Niederschlag gefunden. Eine potenziell wichtige Anwendung der palladiumkatalysierten Kreuzkupplung,

die als Testfall für den Einsatz solcher Strategien für die Tracersynthese gelten kann, ist die schnelle und effektive Synthese von markierten $[^{18}\text{F}]$ Fluorhalogenarenen. Die Synthese der relativ einfachen $[^{18}\text{F}]$ Fluorhalogenbenzol-Vorstufen hat sich bis vor kurzem als überraschend schwierig erwiesen. Konventionelle Synthesemethoden für die Herstellung von $[^{18}\text{F}]$ Fluorarenen gehen von aktivierten Arylgruppen aus, die gute radiochemische Ausbeuten in akzeptablen Reaktionszeiten liefern. Allerdings ist dieser Ansatz auf Ringe mit elektronenziehenden Substituenten beschränkt. Die Verwendung von Iodoniumsalzen als Vorstufen^[195,196] in nucleophilen $[^{18}\text{F}]$ -Substitutionen hat sich als extrem nützliche Alternative zur Synthese einer Reihe einfacher $[^{18}\text{F}]$ -Fluorarene erwiesen, die durch andere konventionelle Verfahren nicht zugänglich sind. Eine kürzlich veröffentlichte Studie^[197] vergleicht gebräuchliche Methoden für die einstufige Synthese von 1-Brom-4- $[^{18}\text{F}]$ fluorbenzol (74). Die Verwendung der symmetrischen Bis(4-bromphenyl)iodoniumsalze ergab die höchsten RCYs an 1-Brom-4- $[^{18}\text{F}]$ fluorbenzol (Schema 40) und keine $[^{18}\text{F}]$ -Nebenprodukte (wie bei Verwendung der unsymmetrischen (4-Bromphenyl)phenyliodoniumsalze zu beobachten).

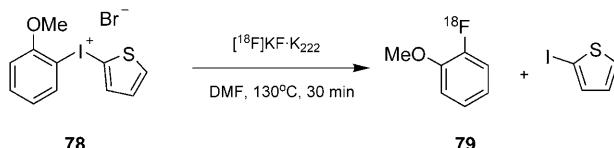


Schema 40. Einstufige Synthese von 74 aus Bis(4-bromphenyl)iodoniumsalzen.

Die erstmalige Verwendung von Iodoniumsalzen als eine allgemeine Route zur trägerfreien („no-carrier-added“, NCA) Synthese von nichtaktivierten $[^{18}\text{F}]$ -Fluorarenen mit hoher spezifischer Aktivität wurde durch Pike et al. beschrieben.^[198] Die Prozedur wurde seither stark verbessert und dient heute als äußerst verlässliche und vielseitige Methode zur Herstellung von nichtaktivierten oder elektronenreichen $[^{18}\text{F}]$ -Fluorarenen. Reaktionsbedingungen, Temperatur, Wahl des Anions und des Lösungsmittels sind in einer Reihe von Studien optimiert worden. Pike und Mitarbeiter^[199] beschrieben die Reaktion von Aryliodoniumsalzen mit $[^{18}\text{F}]$ Fluorid bei 80°C in Acetonitril zur Herstellung von markierten Arylfluoriden. Die Regioselektivität dieser Reaktion ließ sich elektronisch und auch durch den sterischen Anspruch des *ortho*-Substituenten (*ortho*-Effekt) steuern. Der *ortho*-Effekt kann ein entscheidender Faktor sein, um die Umsetzung elektronenreicher Ringe hin zum nucleophilen Angriff und damit zur Fluorierung zu lenken. *ortho*-Substituierte Arylfluoride können mithilfe unsymmetrischer Diaryliodoniumsalze selektiv hergestellt werden. Bei unsymmetrischen Diaryliodoniumsalzen findet der nucleophile Angriff des Fluorids am stärker aktivierten Ring statt. Bei der Fluorierung von Iodoniumsalzen, die eine Phenylgruppe und einen elektronenreichen Arylring (Alkyl- oder Alkoxysub-

stituenten) enthielten, wurde $[^{18}\text{F}]$ Fluorbenzol als das einzige Produkt gefunden.

Umsetzungen von heteroaromatischen Iodoniumsalzen, die den elektronenreichen 2-Thienylring enthalten, wurden kürzlich als eine Methode beschrieben,^[200] um nucleophile $[^{18}\text{F}]$ -Substitutionen zum weniger elektronenreichen Arylring zu lenken. Die Reaktion des 2-Methoxyphenyl(2-thienyl)iodoniumsalzes 78 mit $[^{18}\text{F}]$ Fluorid zum *ortho*- $[^{18}\text{F}]$ Fluoranisol (79) wurde als Modellreaktion untersucht (Schema 41). Hierbei wurde der Einfluss der sterischen Verhältnisse auf die



Schema 41. Synthese von *ortho*- $[^{18}\text{F}]$ Fluoranisol (79) mithilfe des heteroaromatischen Iodoniumsalzes 78.

Reaktionskinetik und die RCY studiert, indem die Stellung der Methoxygruppe zwischen den Positionen 2, 3 und 4 gewechselt wurde. Auch die Rolle des Anions und des Lösungsmittels wurde untersucht. DMF ergab bessere RCYs in der Modellreaktion als DMSO, Acetonitril und Dimethylacetamid (DMA), die allesamt geringe oder sehr geringe Ausbeuten lieferten. Der Einfluss der Temperatur erwies sich als bedeutend; 130°C waren optimal, bei höheren Temperaturen sanken die RCYs, vermutlich durch thermischen Zerfall des Iodoniumsalzes. Es ist bekannt, dass die Anionen von Iodoniumsalzen einen merklichen Einfluss auf deren Reaktion mit Nucleophilen haben. Bromidsalze ergaben die besten RCYs, obschon das Triflatsalz die höchste Reaktionsgeschwindigkeit in den ersten 5 min der Radiomarkierungsreaktion zeigte. Erwartungsgemäß wurde gefunden, dass der nucleophile $[^{18}\text{F}]$ -Angriff am unsymmetrischen Iodoniumsalz vom elektronischen Charakter der Arylgruppen des Salzes abhängt. Die sehr elektronenreiche 2-Thienylgruppe unterliegt keinem nucleophilen Angriff durch $[^{18}\text{F}]$, sondern lenkt das Nucleophil zum weniger elektronenreichen Ring, wodurch ein selektiv $[^{18}\text{F}]$ -markiertes Produkt entsteht. Allgemein wurde gefunden, dass die radiochemischen Ausbeuten stiegen, wenn schwächere elektronenschiebende Substituenten am Ring angebracht wurden. Eine Ausnahme hiervon war die Modellreaktion von 78, die wegen des *ortho*-Effekts der Methoxygruppe eine hohe RCY von 61% ergab. Zuvor war gefunden worden, dass die sterisch anspruchsvollen *ortho*-Substituenten nach dem nucleophilen Angriff die äquatorialen Positionen der trigonal-bipyramidalen Iod-Zwischenstufe einnehmen, sodass die Bindung des $[^{18}\text{F}]$ an diesen Ring bevorzugt wird.^[199]

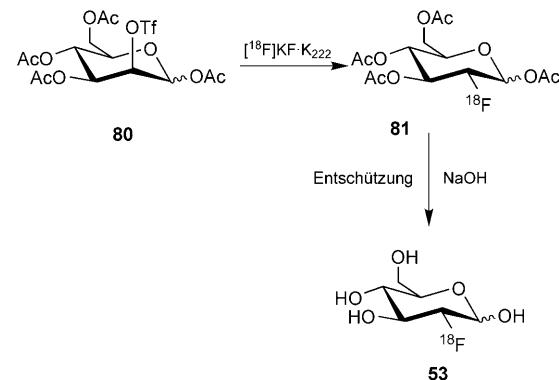
3.3.2. Nucleophile heteroaromatische $[^{18}\text{F}]$ -Substitutionen

Strategien zur Synthese von heteroaromatischen $[^{18}\text{F}]$ -Verbindungen^[201] sind vor allem wegen der großen Bandbreite an biologischen Pyridylmolekülen interessant, von denen z. B. einige an den Nicotinrezeptor binden. Erste Modellreaktionen von $[^{18}\text{F}]$ Fluorid mit Pyridinen mit *ortho*-

ständiger Abgangsgruppe wurden unter konventionellem Erhitzen oder Mikrowellenbestrahlung untersucht.^[202] Nucleophile Substitutionen von 2-Nitro- und 2-Trimethylammoniumpyridinen durch $[^{18}\text{F}]KF\text{-K}_{222}$ ergaben höchste radiochemische Ausbeuten bei kürzesten Reaktionszeiten. Aus 2-Trimethylammoniumpyridin in DMSO wurden unter Mikrowellenbestrahlung binnen einer Minute ausgezeichnete radiochemische Ausbeuten an 2- $[^{18}\text{F}]$ Fluoropyridin erhalten. Die Reaktionen verliefen generell schneller, wenn Mikrowellenbestrahlung angewendet wurde; nach 2 min Mikrowellenbestrahlung wurden in etwa die gleichen radiochemischen Ausbeuten erzielt, wie nach 10 min konventionellem Erhitzen auf 180°C. Nucleophile ^{18}F -Substitutionen von 4-Nitropyridin führen in kurzen Reaktionszeiten effizient zum 4- $[^{18}\text{F}]$ Fluoropyridin, allerdings konnte das 3- $[^{18}\text{F}]$ Fluoropyridin mit diesen Methoden nicht hergestellt werden.^[203] Eine *meta*-Substitution ist möglich, wenn elektronenziehende Substituenten in *ortho*- oder *para*-Stellung vorliegen und die *meta*-Abgangsgruppe aktivieren.^[204] Heteroaromatische nucleophile ^{18}F -Substitutionen an der *ortho*-Position zur Pyridylgruppe sind die effizienteste Route zu ^{18}F -markierten Fluoropyriden mit $[^{18}\text{F}]KF\text{-K}_{222}$. Zusätzliche aktivierende Gruppen, wie sie bei homoaromatischen Ringen benötigt werden, sind für nucleophile ^{18}F -Substitutionen der *ortho*- oder *para*-Position von Pyriden gewöhnlich nicht erforderlich, die einzige Voraussetzung ist eine gute Abgangsgruppe. Die radiochemischen Ausbeuten sind im Allgemeinen moderat bis gut, wenn in DMSO 10–20 min konventionell auf 100–180°C erhitzt wird oder wenn 1–2 min eine Mikrowellenstrahlung von 100 W verwendet wird.

3.3.3. Aliphatische nucleophile ^{18}F -Substitutionen

Direkte aliphatische nucleophile ^{18}F -Reaktionen laufen meist bereitwillig ab und sind als Methode zur Herstellung von ^{18}F -markierten Tracern weit verbreitet. Anders als bei aromatischen Substitutionen sind keine aktivierenden Gruppen nötig. Die einzige Voraussetzung für aliphatische nucleophile ^{18}F -Reaktionen ist eine gute Abgangsgruppe wie Triflat, Tosylat, Mesylat, Iodid oder Bromid. Der hauptsächliche Nachteil dieser Methode besteht darin, dass – ähnlich wie bei den direkten aromatischen ^{18}F -Reaktionen – funktionelle Gruppen, die um den nucleophilen Angriff konkurrieren können, geschützt werden müssen (z.B. Säure-, Alkohol- und Amingruppen). Dies bedingt zusätzliche Synthese- und Reinigungsschritte, die zu längeren Syntheszeiten führen können. Ein herausragendes Beispiel einer aliphatischen nucleophilen ^{18}F -Substitution ist die Synthese von $[^{18}\text{F}]FDG$ (53),^[205,206] die einen acetylgeschützten Zucker, Tetra-*O*-acetyl-2-triflat- β -mannose (80), im direkten ^{18}F -Fluorierungsschritt einsetzt (Schema 42). Eine Entschüttung der Estergruppen schließt die Synthese von $[^{18}\text{F}]FDG$ ab. Für die Herstellung von $[^{18}\text{F}]FDG$ steht heute eine Reihe von automatisierten Synthesemodulen zur Verfügung, die polymergebundene Reagentien zur Anreicherung der $^{18}\text{F}^-$ -Ionen für die nucleophile Substitution mit dem geschützten Zucker verwenden. Solche Apparaturen erlauben auch die einfache Wiedergewinnung des kostbaren ^{18}O -angereicherten Wassers, das für die ^{18}F -Gewinnung verwendet wird, sowie die schnelle

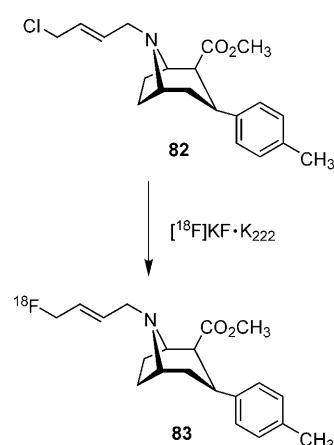


Schema 42. Synthese von $[^{18}\text{F}]FDG$ (53) durch Entschüttung des geschützten $[^{18}\text{F}]$ Zuckers 81.

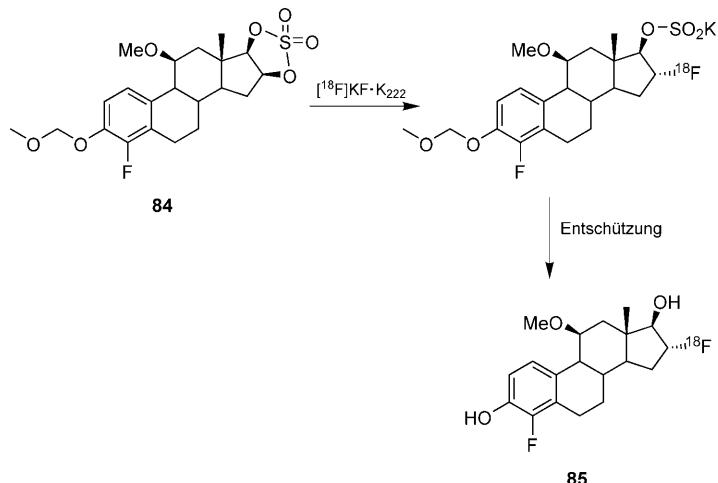
Aufreinigung des $[^{18}\text{F}]FDG$. Damit sind in der Synthese von $[^{18}\text{F}]FDG$ RCYs von über 70% in Reaktionszeiten von ungefähr 30 min erreichbar. Eine neuere Methode zur $[^{18}\text{F}]FDG$ -Synthese verwendet einen geschützten harzgebundenen Zucker, der bei der Umsetzung mit $[^{18}\text{F}]KF\text{-K}_{222}$ in Acetonitril freigesetzt wird (Reaktionszeit 2–4 min).^[207] Nach Entschüttung wurde $[^{18}\text{F}]FDG$ in hoher RCY (73%) und hoher chemischer Reinheit erhalten.

Aliphatische ^{18}F -Reaktionen wurden zur effizienten Markierung vieler komplexer organischer Moleküle in entweder einem Schritt (falls keine Schutzgruppen nötig sind) oder in zwei Schritten (mit Entschüttung) eingesetzt.^[150] Neuere Beispiele umfassen die einstufige Synthese von selektiven Dopamintransporterliganden wie $[^{18}\text{F}]LBT-999$ (83) (Schema 43)^[208] und verwandten Verbindungen wie $[^{18}\text{F}]FP-CIT$.^[209] Zweistufige Prozesse sind z.B. die Synthesen von $[^{18}\text{F}]$ Östradiolderivaten (Brustkrebstracer) wie 16α - $[^{18}\text{F}]$ Fluoröstradiol ($[^{18}\text{F}]FES$)^[210,211] und $4\text{F}-\text{M}$ $[^{18}\text{F}]FES$ (85)^[212] (Schema 44), die von geschützten cyclischen Sulfo-natderivaten ausgehen.

Eine alternative Methode zur $[^{18}\text{F}]KF\text{-K}_{222}$ -Prozedur in aprotischen Lösungsmitteln beruht auf der Verwendung von $[^{18}\text{F}]TBAF$ in tertiären Alkoholen. Im Allgemeinen sind protische Lösungsmittel wie Alkohole nicht für nucleophile Substitutionen geeignet, weil sie das Nucleophil solvatisieren

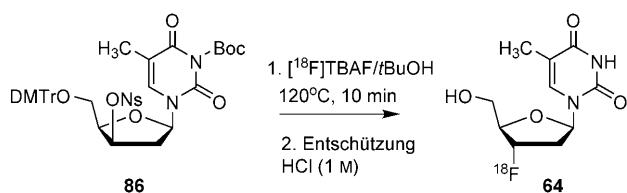


Schema 43. Einstufige Synthese von $[^{18}\text{F}]LBT-999$ (83) aus der chlorierten Vorstufe 82.



Schema 44. Zweistufige Synthese des $[^{18}\text{F}]$ Östradiolderivats $4\text{F}-\text{M}-[^{18}\text{F}]$ FES (85) aus der geschützten cyclischen Sulfonatvorstufe 84.

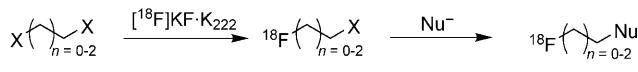
und seine Reaktivität einschränken. Dennoch wurde kürzlich berichtet, dass die Verwendung von tertiären Alkoholen bestimmte Vorteile für nucleophile ^{19}F - und ^{18}F -Reaktionen mit sich bringt.^[183–185,213] Demnach unterdrückt das protische Medium die Bildung von Nebenprodukten und beschleunigt die nucleophile Fluorierung. So wurde z. B. bei der Synthese von $[^{18}\text{F}]$ FLT (64) (Schema 45) eine bemerkenswerte Verbesserung der RCY (65 %) verglichen mit bisherigen Methoden (15 %) erzielt.



Schema 45. Synthese von $[^{18}\text{F}]$ FLT (64) durch Umsetzung der geschützten Vorstufe 86 mit $[^{18}\text{F}]$ TBAF in tert-Butylalkohol.

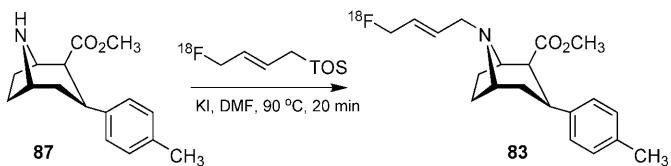
3.3.4. Einfache $[^{18}\text{F}]$ Fluoralkylderivate

$[^{18}\text{F}]$ Fluoralkylderivate sind wichtige Syntheseverstufen zur Einführung von $[^{18}\text{F}]$ Fluoralkylgruppen in Zielmoleküle, die unter den Reaktionsbedingungen einer direkten nucleophilen $[^{18}\text{F}]$ Fluorierung problematisch zu synthetisieren wären. Einfache $[^{18}\text{F}]$ Fluoralkylderivate werden durch die Reaktion von nucleophilem $[^{18}\text{F}]$ Fluorid mit Dihalogen- oder Disulfonatalkylverbindungen hergestellt. Die selektive Bildung der Mono- $[^{18}\text{F}]$ fluoralkylhalogenide oder -sulfonate wird erreicht, indem man die Alkylverbindung im großen Überschuss über $^{18}\text{F}^-$ einsetzt. Eine ganze Reihe von $[^{18}\text{F}]$ Fluoralkylierungsreagentien mit Methyl-, Ethyl- und Propyleinheiten sowie passenden Abgangsgruppen für Reaktionen mit nucleophilen Spezies wurde entwickelt (Schema 46).^[214–218] Die einfachen Mono- $[^{18}\text{F}]$ fluoralkylhalogenide oder -sulfonate bieten einen alternativen Zugang zur Synthese von markierten biologischen Verbindungen wie



X = Br, I oder Tosylat

Schema 46. Synthese und Umsetzung einfacher $[^{18}\text{F}]$ Fluoralkylderivate.

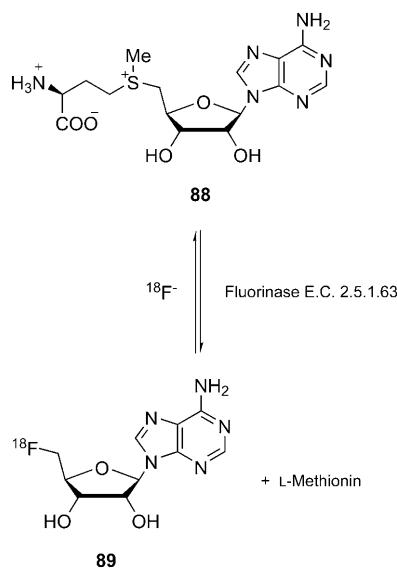


Schema 47. Synthese von $[^{18}\text{F}]$ LBT-999 (83) durch Umsetzung von (E)- $[^{18}\text{F}]$ Fluor-4-tosyloxybut-2-en mit dem sekundären Amine 87 (vgl. Schema 43).

dem Dopamintransporterliganden $[^{18}\text{F}]$ LBT-999 (83)^[219] (Schema 47) und dem verwandten $[^{18}\text{F}]$ FP-CIT.^[220]

3.3.5. $[^{18}\text{F}]$ Fluorinase-Reaktionen

In biologischen Systemen ist die Bildung von C-F-Bindungen ein sehr seltener Prozess, weshalb die Verwendung des Fluorinaseenzyms aus dem Bakterium *Streptomyces cattleya* zur direkten Einführung von ^{18}F in organische Moleküle ein großer Durchbruch auf dem Gebiet der Radioaktivierung war. In jüngsten Arbeiten konnte die Gruppe um O'Hagan^[221,222] das Fluorinaseenzym isolieren und überexprimieren und in der hochselektiven Bildung von C-F-Bindungen für ^{18}F -Radiomarkierungen verwenden. Die ersten Versuche mit dem Wildtyp-Enzym ergaben niedrige RCYs von ca. 1 %,^[223] bewiesen aber die prinzipielle Eignung der Methode. Eine neuere Studie mit dem überexprimierten Fluorinaseenzym erbrachte eine enorme Verbesserung, wobei das Reaktionsprodukt $[^{18}\text{F}]$ -5'-Fluor-5'-desoxyadenin ($[^{18}\text{F}]$ 5'-FDA, 89) in 2 h Reaktionszeit mit 95 % RCY gewonnen wurde.^[224] Es wurde gefunden, dass die Fluorierung eine Gleichgewichtsreaktion ist (Schema 48), die mithilfe eines gekoppelten Fluorinase-Oxidase-Enzymsystems in Richtung des Produkts $[^{18}\text{F}]$ 5'-FDA (89) verschoben werden kann. Die Oxidase entfernt das entstehende L-Methionin aus der Reaktion und verschiebt das Gleichgewicht nach rechts, wodurch sowohl die Reaktionsgeschwindigkeit als auch der Gesamtumsatz steigen. Andere gekoppelte Enzymsysteme kamen in der Synthese der markierten Derivate $[^{18}\text{F}]$ -5'-Fluor-5'-desoxyinosin ($[^{18}\text{F}]$ -5'-FDI) (RCY 75 %, 4 h) und des freien Zuckers $[^{18}\text{F}]$ -5-Fluor-5-desoxy-D-ribose ($[^{18}\text{F}]$ -5-FDR) (RCY 45 %, 4 h) zum Einsatz. Die Inkubationszeiten dieser enzymatischen Reaktionen sind für den Zeitrahmen einer PET-Markierung relativ lang (2–4 h), man geht aber davon aus, dass Evolutionstechniken leistungsfähigere Enzyme liefern können, die deutlich höhere Reaktionsgeschwindigkeiten ermöglichen. Die hauptsächliche Einschränkung dieser Technik liegt in der Spezifität des Fluorinaseenzyms begründet, was die Entwicklung einer allgemeinen Fluorierungs-methode erschwert. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass durch Anwendung zusätzlicher enzymkoppelter Systeme und Hydrolysereaktionen eine Serie von Derivaten markiert

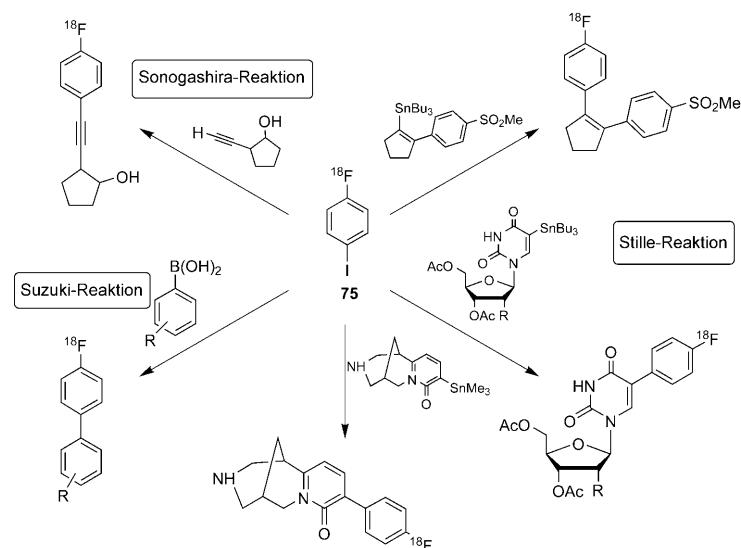


Schema 48. Fluorinase-Oxidase-Reaktion zur Synthese von $[^{18}\text{F}]$ -5'-Fluor-5'-desoxyadenin ($[^{18}\text{F}]$ 5'-FDA).

werden kann. Weitere Studien zur Spezifität modifizierter Adenin- und Ribosesubstrate versprechen, die Bandbreite ^{18}F -markierter Verbindungen und die Vielseitigkeit der Methode zu erweitern. Der besondere Vorteil enzymatischer Methoden zur Synthese von radioaktiv markierten Verbindungen ist ihre hohe Chemospezifität und die Bildung nur weniger Nebenprodukte, wodurch eine vereinfachte Probenreinigung möglich wird. Die Anwendung von Biotransformationen zur Synthese von kurzlebigen radioaktiv markierten Verbindungen ist ohne Frage eine Herausforderung, kann aber, wie wir gesehen haben, extrem eindrucksvolle Ergebnisse liefern.

3.4. Indirekte ^{18}F -Markierung durch Verwendung von $[^{18}\text{F}]$ Fluorhalogenbenzolderivaten

1-Brom-4- $[^{18}\text{F}]$ fluorbenzol (**74**) und 1- $[^{18}\text{F}]$ Fluor-4-iodbenzol (**75**) wurden als ^{18}F -Vorstufen in palladiumvermittelten Kreuzkupplungen zum Aufbau komplexer ^{18}F -markierter Moleküle eingesetzt. 1- $[^{18}\text{F}]$ Fluor-4-iodbenzol (**75**) kann durch thermische Zersetzung von 4,4'-Diododiphenyliodoniiumtriflat in Gegenwart von ^{18}F hergestellt werden (siehe Abschnitt 3.3.1). Das im Überschuss gebildete Nebenprodukt Diiodbenzol wird durch automatisierte Festphasenextraktion entfernt.^[225] Die Suzuki-Reaktion wurde als eine Methode zur Kupplung einfacher $[^{18}\text{F}]$ Fluorarylderivate zur Bildung von $[^{18}\text{F}]$ Fluorbiphenylen untersucht (Schema 49).^[225] Die Umsetzung von **75** mit *p*-Tolylboronsäure wurde als Modellreaktion genutzt, um die Aktivität verschiedener Pd-Komplexe, Basen und Lösungsmittel zu testen. Die optimalen Bedingungen, unter denen die höchsten RCYs erzielt wurden, umfassten den $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ -Komplex, Cs_2CO_3 als Additiv, Acetonitril als Lösungsmittel und eine Reaktionstemperatur von 60°C bei 5 min Reaktionszeit. Eine Serie von ^{18}F -markierten Biphenylen wurde damit hergestellt. Die als

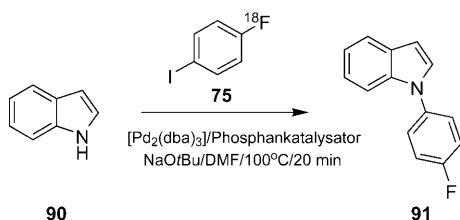


Schema 49. Synthese von $[^{18}\text{F}]$ Fluorverbindungen durch palladiumvermittelte Reaktionen von 1- $[^{18}\text{F}]$ Fluor-4-iodbenzol (**75**).

Kupplungspartner eingesetzte *p*-Tolylboronsäure kann verschiedene Substituenten tragen, z.B. Ester-, OMe -, SMe -, Methansulfonyl-, Hydroxy- und Nitrogruppen; mit Carbonsäuresubstituenten wurden dagegen geringe RCYs erzielt. Sowohl Boronsäuren als auch Boronsäureester werden in der Modellreaktion effizient gekuppelt. Eine ähnliche Reaktion ist die palladiumvermittelte Stille-Kupplung von Trialkylzinnverbindungen mit **75**, die zur selektiven Bildung von COX-2-Inhibitoren führt.^[226] In Katalysator- und Lösungsmitteltests wurden optimierte Reaktionsbedingungen ermittelt (Katalysatorsystem $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]/\text{P}(o\text{-tol})_3/\text{CuI}$, Lösungsmittelgemisch DMF/Toluol, Reaktionstemperatur 65°C), die eine hohe radiochemische Ausbeute von 93 % ergaben.

Eine Stille-Kreuzkupplung wurde auch zur Synthese von Nucleotiden verwendet (Schema 49).^[227] Höchste RCYs wurden mit einem Katalysatorsystem $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]/\text{CuI}/\text{AsPh}_3$ (1:1:1) in DMF/Dioxan-Lösungsmittelgemisch bei 65°C und einer Reaktionszeit von 20 min erzielt. Eine weitere Anwendung der Stille-Reaktion war die Synthese von $[^{18}\text{F}]$ -markierten Cytosinalkaloiden ausgehend von 1-Brom-4- $[^{18}\text{F}]$ fluorbenzol (**74**), die in kurzen Reaktionszeiten von 10–15 min gute RCYs (68 %) lieferte.^[228] Wüst und Kniess^[229] berichteten über palladiumvermittelte Sonogashira-Kupplungen von **75** zur Bildung einer Serie terminaler Alkine (Schema 49), die eine Hydroxygruppe enthalten konnten.

Die palladiumvermittelte *N*-Arylierung von **75** mit dem Indol **90** wurde ausführlich untersucht (Schema 50).^[230,231] Optimale RCYs wurden mit $\text{CuI}/1,2\text{-Ethylendiamin}$ und dem Präkatalysator $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]/2,9\text{-Dicyclohexylphosphanyl-2'-}(N,N\text{-dimethylamino})\text{biphenyl}$ erhalten (81–90 % mit Natrium-*tert*-butoxid als Base in Toluol bei 100°C nach 20 min Reaktionszeit). Bei diesen Verbindungen ist die direkte ^{18}F -Fluorierung nicht möglich, weil die aromatischen Ringe durch die elektronenziehenden Gruppen nicht genügend aktiviert sind, sodass die indirekte Kupplung der einzige Zugang zur ^{18}F -Markierung ist.



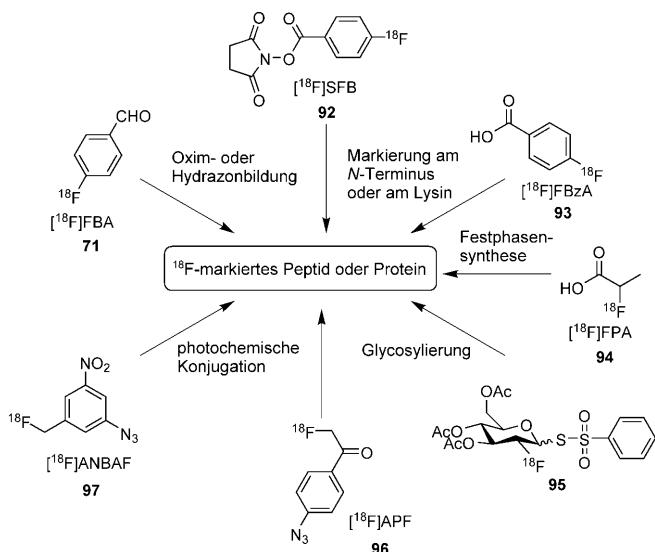
Schema 50. N-Arylierung von 1-Iod-4-[¹⁸F]fluorbenzol (75) zur Bildung des 4-[¹⁸F]Fluorphenylindols 91.

3.5. ¹⁸F-Markierung von Biomolekülen

Die Isotopenmarkierung von Biomolekülen (Oligonucleotiden, Peptiden und Proteinen) für Anwendungen in der PET wird zunehmend wichtig, da diese Verbindungen immer häufiger als Wirkstoffe und in der Diagnose verwendet werden. Bei den meisten Peptiden und Proteinen ist eine direkte Markierung mit nucleophilem [¹⁸F]Fluorid wegen der energischen Reaktionsbedingungen (hohe Temperaturen, basische Bedingungen, organische Lösungsmittel) ungeeignet. Die Methode der Wahl, um ¹⁸F in diese Biomoleküle einzuführen, ist daher die Umsetzung mit prosthetischen ¹⁸F-Gruppen, die unter milden Reaktionsbedingungen (Raumtemperatur, wässrige Lösung) ausgeführt werden kann. Die Reaktion mit der prosthetischen Gruppe sollte zudem chemoselektiv sein und keine nachteiligen Effekte auf die biologischen Eigenschaften des Biomoleküls haben. Das Gebiet der peptidbasierten Radiopharmazeutika für die Bildgebung wurde in einem Übersichtsartikel zusammengefasst,^[232] ebenso wie die Synthese von ¹⁸F-markierten Peptiden (2001)^[233] und die Anwendung markierter Oligonucleotide als Radiopharmazeutika (2002). Dieser Abschnitt befasst sich mit den neueren Entwicklungen in der Radiomarkierung von Peptiden und Biomolekülen mit ¹⁸F.

3.5.1. Gängige ¹⁸F-Reagentien für die Peptidmarkierung

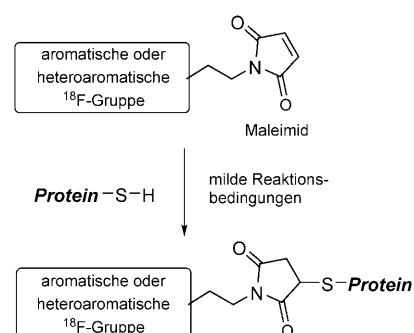
Eine Reihe von prosthetischen ¹⁸F-Gruppen ist für die Peptidmarkierung entwickelt worden (Schema 51), von denen jede ihre Stärken und Schwächen hinsichtlich Einfachheit der Synthese und Reaktivität mit dem Zielpeptid hat. Es gibt kein allgemeines Protokoll für die Synthese von markierten Peptiden, und oft müssen mehrere Markierungsprozeduren getestet und optimiert werden, um die beste Methode für ein bestimmtes Peptid zu finden. Die meisten der Peptidmarkierungsstrategien verwenden prosthetische ¹⁸F-Reagentien, die an Amino-, Carbonsäure- oder Sulfhydrylgruppen im Peptid angreifen. Besonders häufig wurden primäre Aminogruppen am N-Terminus oder an Lysinresten in Proteinen oder Peptiden herangezogen. Das wichtigste ¹⁸F-Markierungsreagens für diese Reaktionen ist der aktive Ester *N*-Succinimidyl-4-[¹⁸F]fluorbenzoat ([¹⁸F]SFB, 92), der durch eine Acylierungsreaktion an das Peptid geknüpft wird. Die Herstellung von [¹⁸F]SFB ist zwar gut dokumentiert,^[235] erfordert aber eine zeitraubende dreistufige Synthese. In jüngster Zeit wurden jedoch einige Anstrengungen in die Entwicklung einer automatisierten Synthese investiert.^[236] Als ein ebenfalls vielseitiges Markierungsreagens hat sich 4-



Schema 51. Reagentien für die ¹⁸F-Markierung von Proteinen, Peptiden und Oligonucleotiden.

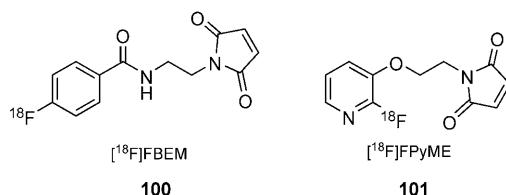
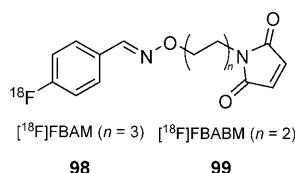
[¹⁸F]Fluorbenzaldehyd ([¹⁸F]FBA, 71) erwies sich als deutlich leichter herzustellen als [¹⁸F]SFB. Mit [¹⁸F]FBA gelang die chemoselektive ¹⁸F-Markierung von Aminoxypeptiden (über die Bildung einer Oximgruppe) mit hohen RCYs bei milden Reaktionsbedingungen.^[237] Photochemische Konjugationen mit 4-Azidophenacyl[¹⁸F]fluorid ([¹⁸F]APF, 96)^[235] für Peptidmarkierungen und mit 3-Azido-5-nitrobenzyl[¹⁸F]fluorid ([¹⁸F]ANBF, 97)^[238] für Oligonucleotidmarkierungen wurden ebenfalls beschrieben.

Die Reaktion von Peptiden oder Proteinen, die eine freie Thiolgruppe enthalten, mit ¹⁸F-Maleimidreagentien (Schema 52) wie [¹⁸F]FBAM (98), [¹⁸F]FBABM (99), *N*-[2-(4-[¹⁸F]Fluorbenzamido)ethyl]maleimid ([¹⁸F]FBEM, 100) oder 1-[3-(2-[¹⁸F]Fluorpyridin-3-yloxy)propyl]pyrrol-2,5-dion



Schema 52. Synthese von ¹⁸F-markierten Proteinen durch Reaktion von ¹⁸F-Maleimiden mit freien Thiolgruppen.

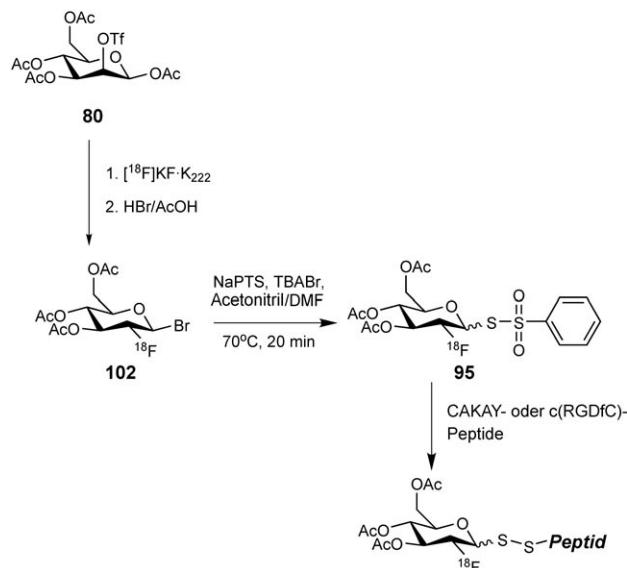
([¹⁸F]FpyME, 101) (Schema 53) unter Bildung einer Thioetherbindung ist eine chemoselektive Markierungstechnik, die unter milden Reaktionsbedingungen hohe RCYs ergibt. Da die meisten Proteine Cysteinreste enthalten (oder durch gentechnische Verfahren mit Cysteinresten versehen werden können) haben diese prosthetischen ¹⁸F-Maleimidgruppen das Potenzial, eine große Bandbreite von Peptiden, Proteinen



Schema 53. $[^{18}\text{F}]$ -Maleimidreagentien für die Umsetzung mit Thiolgruppen zur Peptid- und Proteinmarkierung.

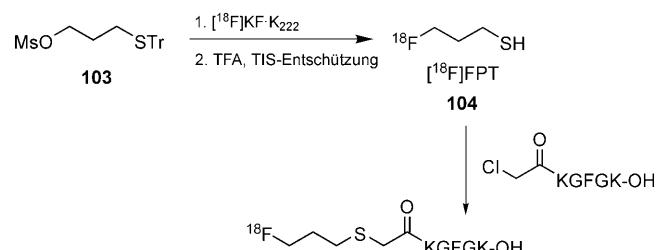
und Oligonukleotiden zu markieren. $[^{18}\text{F}]$ -Maleimide können in zwei effizienten Stufen (über eine Oximbildung) durch die Reaktion eines Aminoxymaleimids mit $[^{18}\text{F}]$ FBA (**71**) unter Bildung von $[^{18}\text{F}]$ FBABM (**99**)^[239] oder $[^{18}\text{F}]$ FBAM (**98**) erhalten werden.^[240,241] Die Kupplung von $[^{18}\text{F}]$ SFB (**92**) mit N-(2-Aminoethyl)maleimid zum Amid $[^{18}\text{F}]$ FBEM (**100**)^[242] ist eine alternative Route zu $[^{18}\text{F}]$ -Maleimiden, die gesamte Synthese ist aber relativ lang (150 min). Die dreistufige Synthese des Pyridylmaleimidreagens $[^{18}\text{F}]$ FPyME (**101**)^[243] beruht auf einer heteroaromatischen nucleophilen Substitution zur Einführung von $[^{18}\text{F}]$ in die *ortho*-Position des Pyridylrings. Die obigen prothetischen $[^{18}\text{F}]$ -Maleimidgruppen sind vielfach genutzt worden, um im letzten Konjugationsschritt eine Verknüpfung mit freien Thiolgruppen in Peptiden oder Proteinen herzustellen.

Die $[^{18}\text{F}]$ -Glycosylierung von Aminosäuren^[244,245] und Peptiden^[246] mit einem neuartigen chemoselektiven Derivat von $[^{18}\text{F}]$ FDG wurde als eine wirksame Methode zur Einführung des $[^{18}\text{F}]$ -Tracers beschrieben. Die Methode kombiniert die O-Glycosylierung, die die Bioverfügbarkeit und die Blut-Hirn-Gängigkeit erhöhen kann, mit der $[^{18}\text{F}]$ -Markierung in einer Reaktionsstufe. Erste Modellreaktionen wurden mit den Fmoc-geschützten Aminosäuren Serin und Threonin als Glycosylakzeptoren und vierfach O-acetyliertem 2-Desoxy-2- $[^{18}\text{F}]$ fluoropyranosid als Glycosylierungsreagens ausgeführt. Mit BF_3 als Promotor wurden die geschützten $[^{18}\text{F}]$ -glycosylierten Aminosäuren in moderaten RCYs von 25 % bzw. 12 % erhalten. Eine verfeinerte Methode mit 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-desoxy-2- $[^{18}\text{F}]$ fluoroglucopyranosylbromid (**102**) ergab unter Koenigs-Knorr-Bedingungen eine verbesserte RCY von 67 % für das geschützte Serinderivat.^[245] In einer jüngsten Studie wurde der neue $[^{18}\text{F}]$ -Glycosyldonor 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-desoxy-2- $[^{18}\text{F}]$ fluoroglucopyranosylphenylthiosulfonat ($\text{Ac}_3-[^{18}\text{F}]$ FGlc-PTS, **95**) für die $[^{18}\text{F}]$ -Glycosylierung cyclischer RGD-Peptide entwickelt.^[246] Das Reagens wurde in drei Syntheseschritten in 33 % RCY erzeugt und durch semipräparative HPLC gereinigt. Diese Strategie kombiniert die chemospezifische $[^{18}\text{F}]$ -Markierung mit der Glycosylierung eines Cysteinrestes im Zielpeptid und ergibt eine ausgezeichnete RCY von 95 % bei einer Reaktionszeit von 15 min im letzten Konjugationsschritt (Schema 54).



Schema 54. $[^{18}\text{F}]$ -Glycosylierung von Peptiden mit $\text{Ac}_3-[^{18}\text{F}]$ FGlc-PTS (**95**).

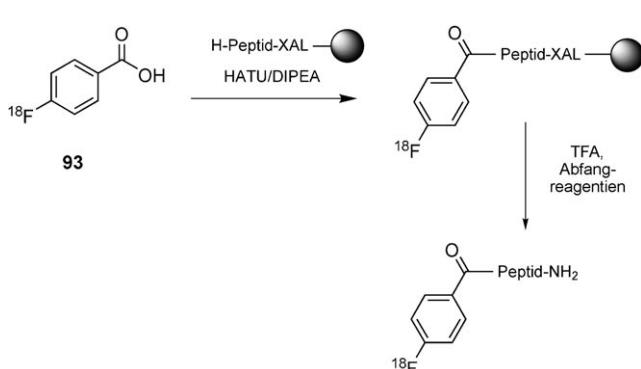
Einfache $[^{18}\text{F}]$ Fluorthiolreagentien wie 3- $[^{18}\text{F}]$ Fluorpropan-1-thiol ($[^{18}\text{F}]$ FPT, **104**) wurden kürzlich als eine neue Verbindungsklasse zur Erzeugung von markierten Peptiden für die PET beschrieben.^[247] Zwar waren die RCYs der $[^{18}\text{F}]$ -markierten Peptide niedriger als mit der oben beschriebenen Oxim-Methode, dafür konnten chloracetylierte Modellpeptide aber mit beeindruckender Chemoselективität am N-Terminus markiert werden. Drei neue $[^{18}\text{F}]$ Fluorthiole wurden durch die Reaktion mesylierter geschützter Thiole mit $[^{18}\text{F}]$ KF-K₂₂₂ und anschließende Entschützung entwickelt (Schema 55). Die markierten Peptide wurden mit ausgezeichneten analytischen RCYs erhalten, die RCYs der isolierten Produkte waren allerdings niedrig (1–32 %).



Schema 55. Herstellung von $[^{18}\text{F}]$ FPT (**104**) aus dem geschützten Thiol **103** und Reaktion mit dem N-terminal chloracetylierten Modellpeptid $\text{ClCH}_2\text{C(O)-KGFGK-OH}$.

Festphasenmethoden sind für die Synthese von Radiotraceren besonders nützlich, weil sie in automatisierte Syntheseprotokolle integriert werden können und so eine schnelle Synthese und einfache Produktabtrennung ermöglichen. Festphasenmethoden wurden z. B. in der Synthese von $[^{18}\text{F}]$ -markierten Peptiden mithilfe von 4- $[^{18}\text{F}]$ Fluorbenzoësäure ($[^{18}\text{F}]$ FBzA, **93**)^[248,249] und 2- $[^{18}\text{F}]$ Fluorpropionsäure ($[^{18}\text{F}]$ FPA, **94**) eingesetzt.^[39] Die Synthese der 4- $[^{18}\text{F}]$ Fluorbenzoylpeptide wurde in zwei Stufen ausgehend von

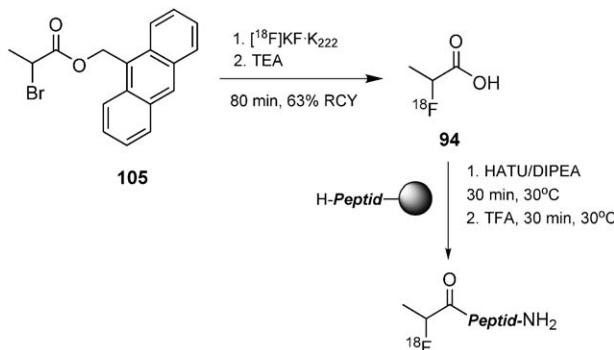
[¹⁸F]FBzA erreicht (Schema 56). In Gegenwart von HATU/DIPEA war die ¹⁸F-Markierung mit [¹⁸F]FBzA in 2 min abgeschlossen; die Abspaltung vom Polyethylenglycol-Polystyrol-Harz und die Entschützung der Seitenketten waren nach 7 min erreicht. Die 4-[¹⁸F]Benzoylpeptide wurden mit einer radiochemischen Reinheit > 99 % und einer zerfallskorrigierten RCY > 90 % nach HPLC erhalten.



Schema 56. Festphasenmethode zur ¹⁸F-Peptidmarkierung mit [¹⁸F]FBzA (93).

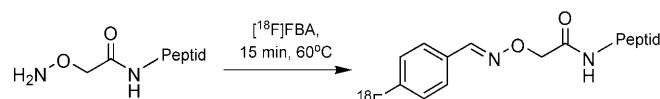
Anstelle der häufig eingesetzten prosthetischen Gruppen [¹⁸F]FBzA (95) und [¹⁸F]SFB (92) kann auch [¹⁸F]FPA (94) als Markierungsgruppe in der Synthese von ¹⁸F-markierten Peptiden verwendet werden. Von der kleinen [¹⁸F]FPA-Gruppe wurde angenommen, dass sie, verglichen etwa mit [¹⁸F]FBzA, nur minimale Auswirkungen auf die biologischen Eigenschaften (z.B. Lipophilie) von Proteinen hat.^[235] In einem Festphasenprotokoll wurde [¹⁸F]FPA durch die Reaktion von [¹⁸F]KF-K₂₂₂ mit 9-Methylanthranyl-2-brompropionat (105) hergestellt und mit dem geschützten Peptid umgesetzt, wobei verschiedene Harzträger getestet wurden (Schema 57). ¹⁸F-markierte Peptide wurden in einer Gesamtreaktionszeit von 175 min in Ausbeuten von 6 bis 16 % erhalten, je nach Peptid, Harz und Konjugationsbedingungen.

Die Bildung einer chemoselektiven Hydrazonbindung durch Konjugation von Hydrazin-funktionalisierten Vorstufen mit der prosthetischen Gruppe [¹⁸F]FBA (71) ist eine verbreitete Route zu ¹⁸F-markierten Peptiden und Proteinen. Die Peptidkonjugation verläuft mit ausgezeichneten



Schema 57. Herstellung von [¹⁸F]FPA (94) und Festphasensynthese eines [¹⁸F]-Peptids.

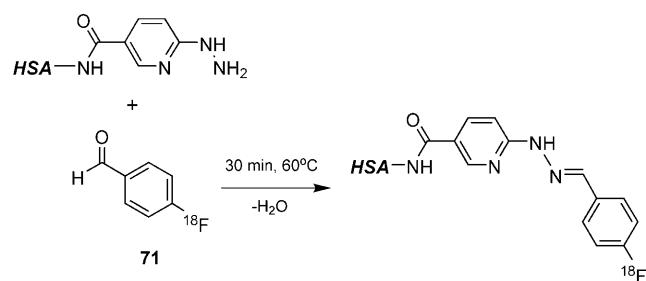
RCYs,^[250,251] ein hauptsächlicher Nachteil der Methode ist aber die erforderliche Herstellung der Hydrazin-funktionalisierten Peptide. Humanserumalbumin (HSA) ist kürzlich mit dieser Methode markiert worden,^[252] wobei zunächst Hydrazinonicotinsäure (HYNIC) an HSA konjugiert und dann mit [¹⁸F]FBA umgesetzt wurde (Schema 58). Die Konjugationseffizienz lag zwischen 25 und 99 % und erwies sich als stark



Schema 58. Herstellung von [¹⁸F]HSA durch HSA-HYNIC-Kupplung und von [¹⁸F]FBA (71) durch Bildung einer Hydrazonbindung.

abhängig von den Reaktionsbedingungen. Optimale Bedingungen wurden bei höheren Proteinkonzentrationen (3 mg/1.5 mL), Inkubationszeiten von 30 min und einer Reaktionstemperatur von 60°C erreicht. Man kann Vergleiche ziehen zwischen der im Folgenden diskutierten Oximbildung und der Hydrazonbildung.

Die effiziente und chemoselektive Bildung von ¹⁸F-markierten RGD-Peptiden, Tyr³-Octreotat (TOCA) und Octreotidderivaten kann über eine Oximbildung ausgehend von ungeschützten Vorstufen in wässrigen Medien erreicht werden.^[237,253] Ein Beispiel ist die chemoselektive Oximbildung zwischen einer ungeschützten Aminoxy-funktionalisierten Vorstufe und [¹⁸F]FBA (71) (Schema 59). Die RCYs

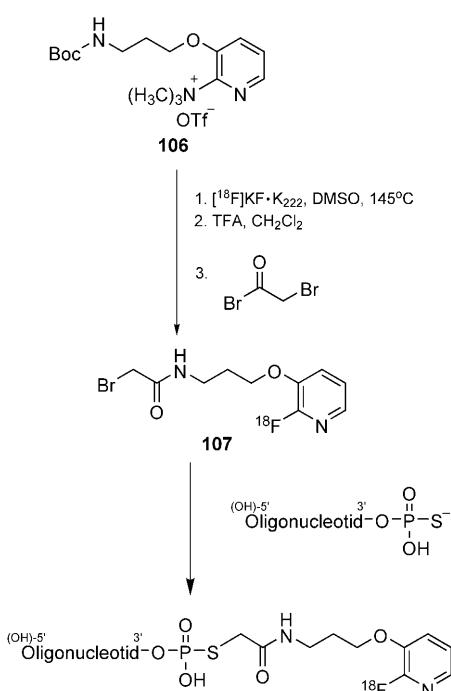


Schema 59. Synthese von ¹⁸F-markierten Peptiden über eine Oximbildung mit [¹⁸F]FBA (71).

der N-4-[¹⁸F]Fluor(benzyliden)oxime hängen von der Reaktionszeit, der Temperatur, der Peptidkonzentration und dem pH-Wert ab. Bei 60°C und pH 2–3 wurden in 15 min Markierungsausbeuten von 60 bis 80 % bei niedrigen Peptidkonzentrationen (0.5 mmol L⁻¹) erzielt. Die Gesamtausbeute über zwei Stufen (Herstellung von [¹⁸F]FBA und Konjugation) war 40 % ab EOF. Eine derlei einfache und schnelle Peptidmarkierung könnte die Routineproduktion großer Tracermengen für den klinischen Gebrauch ermöglichen. Die Spezifität der [¹⁸F]FBA-Reaktion mit der Aminoxygruppe wurde durch Inkubationsexperimente mit konkurrierenden Aminosäuren (Cystein, Lysin, Arginin, Histidin und Serin) in An- und Abwesenheit von 2-Aminoxyessigsäure belegt. In Abwesenheit von 2-Aminoxyessigsäure reagiert [¹⁸F]FBA mit Cystein, während in Gegenwart der 2-Aminoxyessigsäure die

4-[¹⁸F]Fluorbenzylidenaminoxyessigsäure in 93 % RCY entsteht, was die hohe Spezifität der Oximbildung beweist.

Ein kürzlich eingeführtes [¹⁸F]Fluorpyridinbromacetamid-Reagens für die Markierung von Oligonucleotiden ist 2-Brom-N-[3-(2-[¹⁸F]fluorpyridin-3-yloxy)propyl]acetamid ([¹⁸F]FpyBrA, **107**).^[254] Die Pyridylgruppe ermöglicht den effizienten Einbau von ¹⁸F in *ortho*-Stellung durch nucleophile Substitution einer Trimethylammoniumtriflatgruppe. Die Bromacetamidfunktion von [¹⁸F]FpyBrA gewährleistet die effiziente Alkylierung einer Phosphothioatmonoestergruppe einsträngiger Oligonucleotide (Schema 60).



Schema 60. Synthese von [¹⁸F]FpyBrA (**107**) aus der Boc-geschützten Vorstufe **106** und anschließende ¹⁸F-Markierung von Oligonucleotiden (9- oder 18-meren).

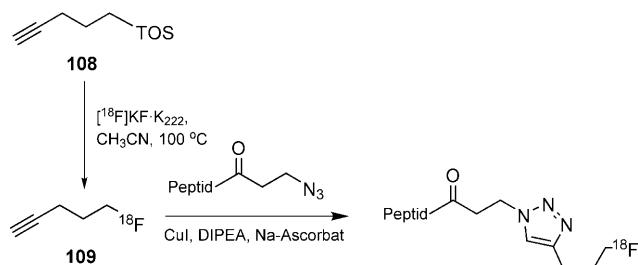
[¹⁸F]FpyBrA (**107**) konnte so regioselektiv an das 3'-Ende von 9-meren und 18-meren einsträngigen Oligonucleotiden konjugiert werden. Optimale Bedingungen der Konjugationsreaktion waren 15 min Reaktionszeit, MeOH/0.1M PBS, pH 7.4 und 120°C. Die gesamte Radiosyntheseprozedur, einschließlich HPLC-Reinigung und Formulierung, benötigte 140–160 min.

[¹⁸F]FpyBrA ist eine wertvolle Alternative zu den prothetischen Gruppen *N*-(4-[¹⁸F]Fluorbenzyl)-2-bromacetamid ([¹⁸F]FBBA),^[190] [¹⁸F]SFB (**92**)^[255] und 3-Azido-5-nitrobenzyl-[¹⁸F]fluorid ([¹⁸F]ANBF, **97**)^[238] in der Markierung von Oligonucleotiden. Der hauptsächliche Nachteil von [¹⁸F]FpyBrA ist dessen dreistufige Synthese, die ca. 85 min in Anspruch nimmt.

3.5.2. ¹⁸F-Markierung mithilfe der Klick-Reaktion

Die schnelle Bildung von Triazolringen mithilfe der 1,3-dipolaren Huisgen-Cycloaddition von Alkinen an Azide

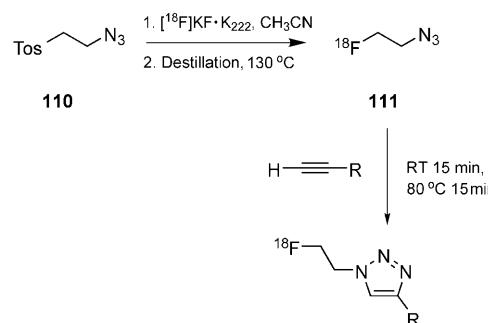
(Klick-Reaktion) wurde kürzlich für die Synthese von ¹⁸F-markierten Biomolekülen genutzt. Die Klick-Reaktion ist für Radiosynthesestrategien besonders geeignet, weil sie schnell und selektiv ist und unter milden Reaktionsbedingungen abläuft. Die erste Anwendung der Klick-Reaktion zur Herstellung von ¹⁸F-markierten Peptidfragmenten wurde von Marik und Sutcliffe beschrieben.^[39] Hierzu benötigte ¹⁸F-markierte Alkine wurden durch nucleophile ¹⁸F-Substitution eines Alkintosylats präpariert (Schema 61). Konventionelle



Schema 61. Bildung eines einfachen [¹⁸F]Fluoralkins (**109**) aus dem Tosylat **108** und anschließende ¹⁸F-Markierung von Peptiden durch die Klick-Reaktion.

Kupfer(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionen von Aziden und Alkinen erfordern normalerweise Reaktionszeiten von mehreren Stunden und scheinen daher auf den ersten Blick ungeeignet für schnelle Synthesen von PET-Tracern. Durch den großen stöchiometrischen Überschuss des Cu^1 -Katalysators und des Azids gegenüber dem [¹⁸F]Alkin resultieren aber dennoch gute bis exzellente RCYs (54–99 %) in 10 min Reaktionszeit bei Raumtemperatur unter basischen Bedingungen. Die markierten Verbindungen wurden mit einer einfachen Reinigungsmethode – Extraktion an einer C18-Sep-Pak-Säule und anschließendes Verdampfen des Eluens und des überschüssigen [¹⁸F]Fluoralkins – in hoher Reinheit erhalten.

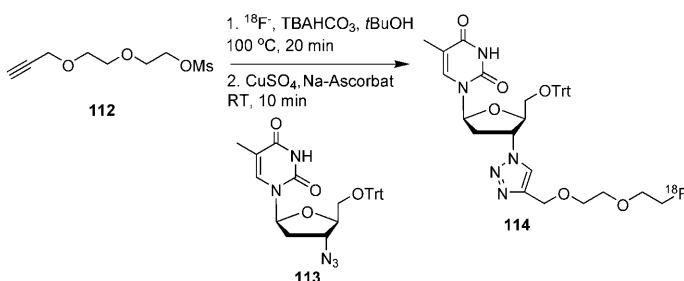
Die Herstellung von 2-[¹⁸F]Fluorethylazid (**111**) und dessen Kupfer(I)-katalysierte Huisgen-Cycloaddition mit einer Bibliothek von terminalen Alkinen wurde kürzlich beschrieben (Schema 62).^[256] Die Reaktionspartner wurden 15 min bei Umgebungsbedingungen umgesetzt und weitere 15 min in einer Pufferlösung (pH 6.0, Wasser/Acetonitril/DMF) unter einer Inertgasatmosphäre in Gegenwart eines Kupfer(I)-Überschusses erhitzt. Die RCYs der markierten



Schema 62. ¹⁸F-Markierung von terminalen Alkinen durch Klick-Reaktion mit 2-[¹⁸F]Fluorethylazid (**111**).

Produkte reichten von 15 bis 98 % und hingen stark von der Art der Alkins und dem verwendeten Katalysatorsystem ab. Die milden Reaktionsbedingungen und die Verträglichkeit mit einer Vielzahl funktioneller Gruppen (Säuren, Amide, Alkohole, primäre Amine usw.) machen diese Reaktion zu einer ausgezeichneten Methode für die Markierung komplexer Biomoleküle. 2-[¹⁸F]Fluorethylazid (**111**) erwies sich als geeignetes Reagens für die Markierung eines als Modellsubstrat untersuchten Alkinpeptids, das unter milden Reaktionsbedingungen in 15 min (für den Cycloadditionsschritt) mit einer zerfallskorrigierten RCY von 92 % in hoher Reinheit (> 99 %) fluoriert wurde.

[¹⁸F]Glycoalkine und [¹⁸F]Glycoazide wurden kürzlich als Vorstufen für die Klick-Reaktion zur ¹⁸F-Markierung von kleinen Biomolekülen wie Monosacchariden, Aminosäuren und Oligonucleotiden^[257] sowie großen RGD-Peptiden^[258] verwendet. Für die Oligonucleotidmarkierung wurde eine vereinfachte Syntheseprozedur genutzt, die es ermöglichte, die [¹⁸F]Fluorierung der Mesylatvorstufe **112** und die Cycloaddition an das Azid **113** (zur Bildung der ¹⁸F-markierten Vorstufe **114**) in einem einzigen Reaktionsgefäß auszuführen, ohne das Lösungsmittelsystem zu wechseln (Schema 63). Die 1,3-Cycloaddition, die mit CuSO₄/Na-Ascorbat ausgeführt wurde, war nach nur 10 min Reaktionszeit vollständig abgeschlossen. Die Reaktionen waren insgesamt nach 40 min ab EOB beendet und die RCYs der [¹⁸F]Alkin-Azid-Reaktionen lagen über 90 %.



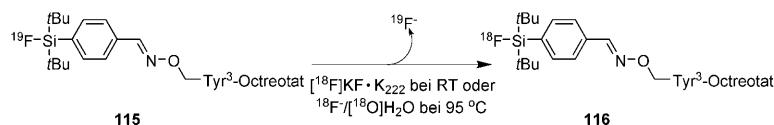
Schema 63. ¹⁸F-Markierung eines Oligonucleotids durch Klick-Reaktion in einem einzigen Reaktionsgefäß.

Die Klick-Reaktion bietet eine effiziente und milde Route zur Synthese ¹⁸F-markierter Verbindungen und wird in Zukunft sicher breite Anwendung als Methode zur Einführung von PET-Isotopen in Zielmoleküle finden. Ein mögliches Problem, das die Anwendung der Reaktion begrenzen könnte, kann die Zersetzung des Kupferkatalysators unter sauren Bedingungen sein. Darüber hinaus ist nicht erforscht, welche biologischen Auswirkungen der Einbau von Triazolringen in Biomoleküle hat.

3.6. Verschiedene Reaktionen für die ¹⁸F-Markierung

Mit Arylfluoroborat und Alkyfluorosilicat funktionalisierte Biotinmoleküle wurden vor kurzem als neuartige Vor-

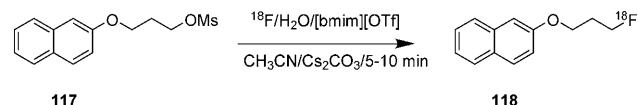
stufen für ¹⁸F-Markierungen in wässriger Phase für die Umsetzung mit dem Glycoprotein Avidin verwendet.^[259] Eine verwandte Methode wurde bei der einstufigen ¹⁸F-Markierung des Peptids Tyr³-Octreotat genutzt, wobei der Isotopenaustausch von ¹⁹F gegen ¹⁸F mithilfe eines an das Zielpeptid gebundenen Organosilanfluoridakzeptors (**115**) erreicht wurde.^[260] Die Methode ist technisch einfacher als die mehrstufigen Peptidmarkierungsreaktionen (z. B. die Oximbildung), wird unter milden Bedingungen ausgeführt und vermeidet insbesondere die zeitraubende HPLC-Reinigung. Mit dem [¹⁸F]KF-K₂₂₂-Verfahren wurde in 15 min bei Raumtemperatur in Acetonitril eine selektive ¹⁸F-Fluorierung erzielt (Schema 64). Kommerziell erhältliches wässriges ¹⁸F- konnte effektiv verwendet werden, wenn die Reaktionstem-



Schema 64. Synthese des markierten Peptids [¹⁸F]Tyr³-Octreotat (**116**) durch ¹⁹F/¹⁸F-Isotopenaustausch mithilfe eines Fluororganosilans.

peratur auf 95 °C erhöht wurde; nach 30 min wurden RCYs von 70 bis 90 % erhalten. Der hauptsächliche Nachteil dieser Methode ist, dass relativ niedrige spezifische Aktivitäten produziert werden (3–5 GBq μmol^{-1}), was die Anwendung in der Herstellung von ¹⁸F-Tracern einschränken könnte. Höhere spezifische Aktivitäten könnten erreichbar sein, indem man größere Mengen von ¹⁸F- einsetzt.

Ionische Flüssigkeiten sind aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften vielversprechende Reaktionsmedien für verbesserte Radiomarkierungsreaktionen. In dieser Hinsicht untersuchten Chi und Mitarbeiter [¹⁸F]Fluorierungen von Mesyloxyalkanen in der ionischen Flüssigkeit 1-Butyl-3-methylimidazoliumtriflat ([bmim][OTf]) (Schema 65).^[261] Die Methode ist vor allem deshalb interessant, weil die Reakti-



Schema 65. Modellreaktion von 2-(3-Methansulfonyloxypropoxy)naphthalin (**117**) mit wässrigem [¹⁸F]Fluorid in der ionischen Flüssigkeit [bmim][OTf] zur Bildung des ¹⁸F-markierten Propoxynaphthalins **118**.

onslösung größere Mengen Wasser enthalten kann. Das [¹⁸F]Fluorid kann direkt zum Vorstufenmaterial gegeben werden, ohne dass unter strengem Wasserausschluss gearbeitet werden muss, wie es normalerweise bei nucleophilen [¹⁸F]Fluorierungen notwendig ist. In Modellreaktionen wurden in 5–10 min bei 100 °C RCYs von > 90 % erzielt.

Ionische Flüssigkeiten wurden auch in einem ähnlichen Ansatz zur Synthese von 3'-Desoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidin (^{[18}F]FLT)^[262] und [¹⁸F]FDG^[263] verwendet. Die Radiosynthese des Tracers [¹⁸F]FESB, der möglicherweise zur Bildgebung der Alzheimer-Krankheit dienen kann, konnte deutlich

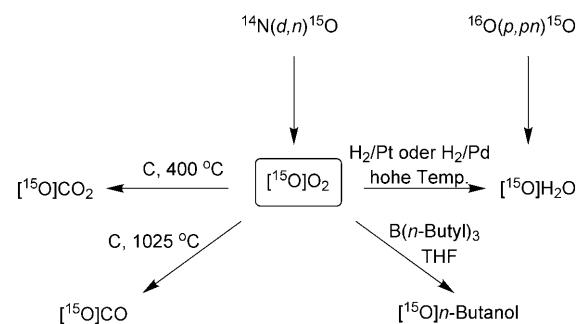
verbessert werden, wenn der $[^{18}\text{F}]$ Fluorierungsschritt in der ionischen Flüssigkeit 1-Butyl-3-methylimidazoliumtetrafluoroborat ($[\text{bmim}][\text{BF}_4]$) ausgeführt wurde.^[264]

4. Radiomarkierung mit Sauerstoff-15 und Stickstoff-13

Neben Kohlenstoff-11 und Fluor-18 finden vor allem noch die Radionuklide Sauerstoff-15 und Stickstoff-13 in der Herstellung von PET-Tracern Verwendung, da die stabilen Isotope, ^{16}O und ^{14}N , in biologisch aktiven organischen Molekülen allgegenwärtig sind. Wegen der extrem kurzen Halbwertszeiten von ^{13}N ($t_{1/2} = 10 \text{ min}$) und insbesondere ^{15}O ($t_{1/2} = 2 \text{ min}$) sind Radiosynthesemethoden mit diesen beiden Isotopen aber relativ stark eingeschränkt. In der Praxis sind die Halbwertszeiten zu kurz, um radiochemische Synthesen mit mehr als einem Reaktionsschritt auszuführen, und in der Synthese komplexer Moleküle, die zumeist zeitaufwändige Reinigungsschritte erfordern, werden sie nur selten verwendet. Einfache chemische Produkte wie $[^{15}\text{O}]CO_2$, $[^{15}\text{O}]H_2O$ und $[^{13}\text{N}]NH_3$ können direkt aus dem Zyklotrontarget erhalten und in unveränderter Form eingesetzt oder rasch in andere einfache Produkte umgewandelt werden (Beispiel: $[^{15}\text{O}]CO_2 \rightarrow [^{15}\text{O}]CO$). Die kurzen Halbwertszeiten dieser Isotope bringen zwar Nachteile für die Synthese und klinische Anwendung mit sich, bieten andererseits aber die Möglichkeit, in kurzen Zeiträumen (5–10 min) wiederholte PET-Scans am selben Patienten vorzunehmen. Haupthindernis für die Anwendung von ^{15}O - und ^{13}N -markierten Verbindungen bleibt aber die schwierige Synthese von Molekülen mit derart kurzen Halbwertszeiten.

4.1. Syntheseverfahren mit ^{15}O

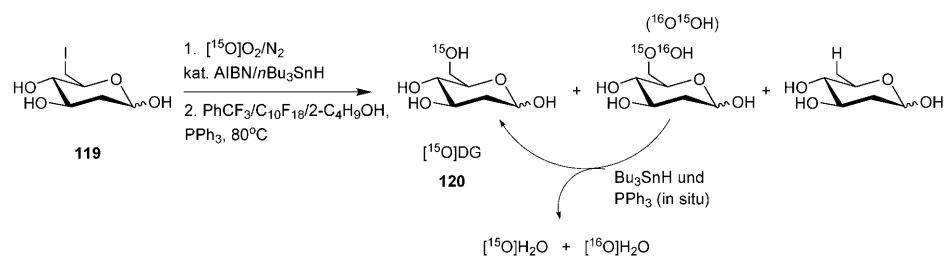
Die ältesten PET-Verfahren beruhten auf der Verwendung von ^{15}O -markiertem O_2 , CO und CO_2 , da eines der ersten Zyklotrons eine Deuteronmaschine war, die hauptsächlich zur ^{15}O -Erzeugung genutzt wurde. Erst Mitte der 70er Jahre kamen Geräte auf den Markt, die eine größere Bandbreite von Isotopen für biomedizinische Anwendungen verfügbar machten. Sauerstoff-15 wird gewöhnlich durch die Reaktion $^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$ erzeugt, wobei die Bestrahlung von Stickstoffgas mit < 5% Sauerstoffgehalt den Baustein $[^{15}\text{O}]O_2$ ergibt. Eine gebräuchliche Anwendung von Sauerstoff-15 ist die Untersuchung des zerebralen Blutstroms (rCBF) mit ^{15}O -markiertem Wasser.^[265–268] Es gibt drei prinzipielle Methoden zur Herstellung von ^{15}O -markiertem Wasser: 1) Umwandlung von $[^{15}\text{O}]O_2$ in $[^{15}\text{O}]CO_2$ (Schema 66), das nach Einatmen in die Lunge durch das Enzym Carbonsäureanhydrase sofort zu $[^{15}\text{O}]H_2O$ umgewandelt wird.^[269] 2) Umwandlung von $[^{15}\text{O}]O_2$ in $[^{15}\text{O}]H_2O$ durch Reduktion an einem Platin-^[270] oder Palladiumkatalysator^[271–273] bei hohen Temperaturen (Schema 66). 3) Durch Be-



Schema 66. Synthesen gebräuchlicher ^{15}O -Verbindungen für die PET.

schuss von $[^{16}\text{O}]H_2O$ mit Protonen (Schema 66).^[274,275] Das mit dieser Methode erzeugte $[^{15}\text{O}]H_2O$ kann intravenös verabreicht werden. In älteren Studien wurden $[^{15}\text{O}]O_2$ oder $[^{15}\text{O}]H_2O$ zur Untersuchung der Blutstroms im Gehirn und in anderen Organen eingesetzt.^[276–278] $[^{15}\text{O}]CO$, das durch die Reduktion von $[^{15}\text{O}]O_2$ an Kohlenstoffpartikeln bei hoher Temperatur erzeugt wird,^[270,272] kann zur Messung des regionalen Blutvolumens verwendet werden.^[270,279] Zur Messung von zerebralen Blutströmen und für Nervenaktivierungsstudien war ^{15}O -markiertes Butanol^[280,281] besser geeignet als $[^{15}\text{O}]H_2O$.^[282]

Ein jüngst veröffentlichter Bericht beschreibt eine einstufige Synthese von 6- $[^{15}\text{O}]$ -2-Desoxy- D -Glucose ($[^{15}\text{O}]DG$, **120**) aus dem entsprechenden Iodid (Schema 67) über eine neuartige ^{15}O -Markierungsmethode.^[283] Die Autoren führten an, dass die Verwendung von milden und neutralen Radikalreaktionsbedingungen die Schützung der freien Hydroxygruppen überflüssig macht. Die Markierung findet im letzten Schritt der Synthese statt, was im Fall kurzlebiger Radionuklide natürlich sehr wichtig ist. Die bekannten ^{17}O - und ^{18}O -Markierungsstrategien von geschützten Zuckern wurden mithilfe dieser schutzgruppenfreien Strategie neu entworfen (durch Verwendung von Luft, Alkylhalogenid, Bu_3SnH und AIBN),^[284] wobei durch den Verzicht auf Schutzgruppenoperationen die Reaktionszeit von 10 h auf einige Minuten verkürzt werden konnte. Ein speziell entwickeltes Heißmantelreaktionsgefäß, ausgerüstet mit einem gesinterten Glasboden, wurde verwendet, um den ^{15}O -Sauerstoff in Form feiner Bläschen in die Reaktionsmischung einzuleiten. Dieses Vorgehen erhöht den Anreicherungsgrad des $[^{15}\text{O}]O_2$ in der Lösung. Nach ca. 7 min wurde das $[^{15}\text{O}]DG$ mit einer RCY von berechneten 80% und einer zerfallskorrigierten radiochemischen Reinheit von etwa 70% erhalten (der Rest war



Schema 67. Schnelle Synthese von 6- $[^{15}\text{O}]$ -2-Desoxy- D -Glucose ($[^{15}\text{O}]DG$, **120**) aus dem iodierten Zucker 119.

¹⁵O-markiertes Wasser). In PET-Experimenten am Tiermodell konnten aufeinanderfolgende [¹⁵O]DG-[¹⁵O]H₂O-[¹⁸F]FDG-Messungen in 5-minütigen Intervallen ausgeführt werden. Die PET-Bilder zeigten die erwartete Anreicherung von ¹⁵O in den am Glucosestoffwechsel beteiligten Organen (Herz, Nieren und Blase). Die nachvollziehbaren Mengen und Ausbeuten an ¹⁵O-markierten Produkten, die Einfachheit der Oxygenierungsreaktion und die einstufige Syntheseprozess machen dieses Verfahren zu einer interessanten ¹⁵O-Markierungsmethode mit hohen RCYs von [¹⁵O]DG.

4.2. Syntheseverfahren mit ¹³N

Stickstoff-13 wird im Zyklotron durch die Kernreaktion ¹⁶O(*p*,*n*)¹³N erzeugt. ¹³N ist in Wasser als Nitrat oder Nitrit verfügbar ([¹³N]NO₃), und die anschließende Reduktion mit Devarda-Legierung (Al/Cu/Zn) liefert die derzeit gebräuchlichste ¹³N-Quelle, [¹³N]Ammoniak.^[285–288] [¹³N]NH₃ kann auch durch Zusatz von Ethanol zum Targetwasser^[289] oder durch Verwendung von Methangas im Target^[290] erzeugt werden.

Die 10-minütige Halbwertszeit des Stickstoff-13 schließt längere Synthesereaktionen aus, und Routineanwendungen in der PET beschränken sich auf einfache Prozeduren, z. B. die Verwendung von [¹³N]Ammoniak zur Messung des myokardialen Blutstroms^[291–294] und die Einführung von ¹³N in Aminosäuren durch enzymatische Synthese.^[295–300] [¹³N]Ammoniak wurde zur Herstellung von [¹³N]Cisplatin verwendet,^[301] einem der am intensivsten untersuchten Tumortheraupetika. Einige unergiebige, mehrstufige Synthesen von [¹³N]Cisplatin waren beschrieben worden, bevor 1997 ein bequemes und schnelles Säulenverfahren mit einem starken Anionenaustauscherharz als Trägermaterial vorgestellt wurde (Schema 68).^[301] Das Verfahren besteht aus einem zweistufigen Reaktions-/Reinigungsprozess: Im ersten Schritt wird gasförmiger [¹³N]Ammoniak mit einem Tetraiodoplatinsalz, das an ein starkes Anionenaustauscherharz (LiChrolut SAX) gebunden ist, umgesetzt. Im zweiten Schritt wird die Diioddiaminospezies durch eine Ligandenaustauschreaktion mit festem Silber(I)-chlorid in [¹³N]Cisplatin umgewandelt. Die vollständige Synthese, einschließlich der sterilen Formulierung des Produkts, kann in 15 min abgeschlossen werden. Mit optimierten Syntheseparametern wird trägerfixiertes

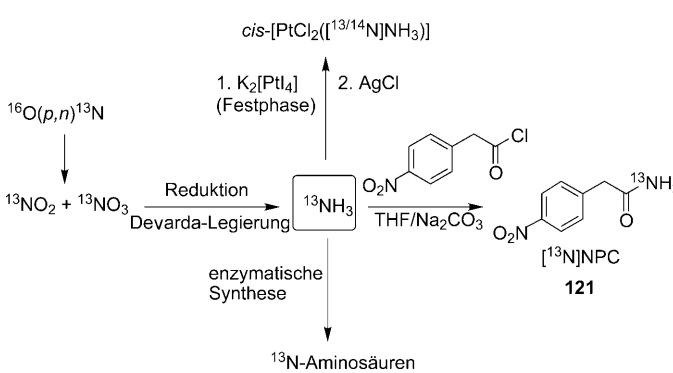
[¹³N]Cisplatin in injektionsbereiter Form mit einer zerfalls-korrigierten RCY von 80 %, einer spezifischen Aktivität von 30 MBq μ mol⁻¹ und einer radiochemischen Reinheit von >98 % erhalten.

Ein automatisiertes System zur hochspezifischen Synthese von ¹³N-markierten Verbindungen wurde entwickelt, das [¹³N]NH₃ als Synthesevorstufe verwendet.^[288,302] Das System ermöglicht die Herstellung einer wässrigen [¹³N]NH₃-Lösung, ihre Aufkonzentrierung und den Entzug des Wassers, die Umsetzung des wasserfreien [¹³N]NH₃ mit dem Substrat und die Reinigung und Formulierung. Zum Beispiel wurde [¹³N]p-Nitrophenylcarbamat ([¹³N]NPC, 121) in intravenös injizierbarer Form nach 5 min mit einer spezifischen Aktivität von 460 GBq μ mol⁻¹ und einer radiochemischen Reinheit von >99 % erhalten. Unter modifizierten Bedingungen kann [¹³N]NPC auch mit einer extrem hohen spezifischen Aktivität von 1800 GBq μ mol⁻¹ erzeugt werden.

5. Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Positronenemissionstomographie ist eine multidisziplinäre Technik. Um PET-Scans effizient erzeugen und interpretieren zu können, bedarf es der Mitwirkung von Physikern, Chemikern, Ingenieuren, Pharmakologen, Ärzten, Veterinären, Mathematikern und Informatikern. Mit zunehmender Verbreitung der PET in der klinischen Anwendung und in der Grundlagenforschung steigt der Bedarf an der Entwicklung neuer Radiotracer und verbesserter Synthesemethoden für existierende Verbindungen, und an dieser Stelle kommen natürlich Chemiker ins Spiel. Die Radiosynthese von kurzlebigen positronenemittierenden Isotopen bringt große Herausforderungen für die Chemie mit sich. Man benötigt schnelle Reaktionen und Reinigungsprozeduren, und der Umgang mit radioaktiven Substanzen ist generell problematisch. Ein großes Problem besteht darin, dass nur wenige Synthesebausteine verfügbar sind, die sich für Markierungsreaktionen zur Herstellung von PET-Tracern eignen. In der „normalen“ chemischen Forschung spielen die extrem einfachen Kohlenstoff-, Stickstoff-, Sauerstoff- und Fluorospezies, wie sie als Tracerbausteine benötigt werden, keine große Rolle. Eine größere Bandbreite von Synthesebausteinen für Markierungsreaktionen würde vielseitigere Markierungsstrategien zur Folge haben und den Zugang zu Molekülen eröffnen, die mit den gegenwärtigen Methoden nur schwer oder überhaupt nicht markiert werden können.

Die Fortschritte, die Chemiker bei der Entwicklung von Synthesemethoden für teilweise sehr komplexe Moleküle für Anwendungen in der PET erzielt haben, sind beträchtlich. Entwicklungen innerhalb der konventionellen Synthesechemie spielen natürlich eine wichtige Rolle und wirken sich oft massiv auf Fortschritte in der Radiosynthese aus. Die Anwendung von palladiumvermittelten Kupplungen, trägergebundenen Reagentien und Mikrofluidiktechniken oder etwa der Einsatz des Fluorinaseenzyms für die Bildung von ¹⁸F-C-Bindungen sind nur einige Beispiele aus der jüngeren Zeit. Die Zusammenarbeit von „normalen“ Chemikern und Radiochemikern wird entscheidend sein für zukünftige Fortschritte auf diesem Gebiet. Wir hoffen, dass dieser Aufsatz



Schema 68. Synthese von ¹³N-Verbindungen für die PET.

dazu beitragen kann, das Feld der Radiosynthese in das Bewusstsein der konventionellen Chemie zu bringen, und dass es uns gelungen ist, einige der zentralen Herausforderungen bei der Radiosynthese mit kurzlebigen Isotopen für Anwendungen in der PET aufzuzeigen.

Abkürzungen

AIBN	Azobisisobutyronitril	nPr	<i>n</i> -Propyl
BHS	Blut-Hirn-Schranke	PBS	phosphatgepufferte Salzlösung
Bn	Benzyl	[¹⁵ O]DG	6-[¹⁵ O]-2-Desoxy-D-glucose
COX	Cyclooxygenase	rCBF	regionaler zerebraler Blutstrom
c(RGD)	cyclisches RGD-Peptid	RCY	radiochemische Ausbeute
dba	Dibenzylidenaceton	RGD	Arginin-Glycin-Asparaginsäure
DIPEA	<i>N,N'</i> -Diisopropylethylamin	SA	spezifische Aktivität
DMA	Dimethylacetamid	SFS	Synthese in überkritischem Fluid
DME	Dimethylether	SPE	Festphasensynthese
DMF	Dimethylformamid	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
DMSO	Dimethylsulfoxid	Tf	Triflat
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen	TFA	Trifluoressigsäure
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan	TFP	Tri-2-furylphosphan
EOB	„End of Bombardment“	TIS	Triisopropylsilan
[¹⁸ F]ANBF	3-Azido-5-nitrobenzyl-[¹⁸ F]fluorid	TMS	Trimethylsilyl
[¹⁸ F]FBA	4-[¹⁸ F]Fluorbenzaldehyd	Tr	Trityl(triphenylmethyl)
[¹⁸ F]FBABM	<i>N</i> -(4-[(4-[¹⁸ F]Fluorbenzyliden)amino-oxy]butyl)maleimid		
[¹⁸ F]FBAM	<i>N</i> -(6-[(4-[¹⁸ F]Fluorbenzyliden)amino-oxy]hexyl)maleimid		
[¹⁸ F]FBzA	4-[¹⁸ F]Fluorbenzoësäure	[1]	J. S. Fowler, A. P. Wolf, <i>Acc. Chem. Res.</i> 1997 , <i>30</i> , 181.
[¹⁸ F]-5'-FDA	5'-[¹⁸ F]Fluor-5'-desoxyadenin	[2]	M. E. Phelps, <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> 2000 , <i>97</i> , 9226.
[¹⁸ F]FDG	2-[¹⁸ F]Fluor-2-desoxy-D-glucose	[3]	A. M. J. Paans, A. van Waarde, P. H. Elsinga, A. T. M. Willemsen, W. Vaalburg, <i>Methods</i> 2002 , <i>27</i> , 195.
[¹⁸ F]FES	16 α -[¹⁸ F]Fluoröstradiol	[4]	D. W. Townsend, S. R. Cherry, <i>Eur. Radiol.</i> 2001 , <i>11</i> , 1968.
[¹⁸ F]FESB	1-(2'-[¹⁸ F]-Fluorethoxy)-2,5-bis(4'-methoxystyryl)benzol	[5]	T. Beyer, D. W. Townsend, T. Brun, P. E. Kinahan, M. Charron, R. Roddy, J. Jerin, J. Young, L. Byars, R. Nutt, <i>J. Nucl. Med.</i> 2000 , <i>41</i> , 1369.
[¹⁸ F]FLT	3'-Desoxy-3'-[¹⁸ F]fluorothymidin	[6]	T. M. Blodgett, C. C. Meltzer, D. W. Townsend, <i>Radiology</i> 2007 , <i>242</i> , 360.
[¹⁸ F]FMISO	[¹⁸ F]Fluormisonidazol	[7]	K. A. Wood, P. J. Hoskin, M. I. Saunders, <i>Clin. Oncol.</i> 2007 , <i>19</i> , 237.
4F-M-[¹⁸ F]FES	11 β -Methoxy-4,16 α -[16 α - ¹⁸ F]difluoröstradiol	[8]	W. A. Weber, <i>J. Clin. Oncol.</i> 2006 , <i>24</i> , 3282.
Fmoc	9-Fluorenylmethylcarbamat	[9]	N. Oriuchi, T. Higuchi, T. Ishikita, M. Miyakubo, H. Hanaoka, Y. Iida, K. Endo, <i>Cancer Sci.</i> 2006 , <i>97</i> , 1291.
[¹⁸ F]FPA	2-[¹⁸ F]Fluorpropionsäure	[10]	M. Schwaiger, S. Ziegler, S. G. Nekolla, <i>J. Nucl. Med.</i> 2005 , <i>46</i> , 1664.
[¹⁸ F]FPB	4-[¹⁸ F]Fluorphenacylbromid	[11]	M. F. Di Carli, S. Dorbala, J. Meserve, G. El Fakhri, A. Sitek, S. C. Moore, <i>J. Nucl. Med.</i> 2007 , <i>48</i> , 783.
[¹⁸ F]FP-CIT	<i>N</i> -(3-[¹⁸ F]Fluorpropyl)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodphenyl)nortropan	[12]	R. A. Dekemp, K. Yoshinaga, R. S. B. Beanlands, <i>J. Nucl. Cardiol.</i> 2007 , <i>14</i> , 380.
[¹⁸ F]FPT	3-[¹⁸ F]Fluorpropan-1-thiol	[13]	K. Herholz, W. D. Heiss, <i>Mol. Imaging Biol.</i> 2004 , <i>6</i> , 239.
[¹⁸ F]FpyBrA	2-Brom- <i>N</i> -(3-(2-[¹⁸ F]fluorpyridin-3-yloxy)propyl)acetamid	[14]	C. Y. Wu, V. W. Pike, Y. M. Wang, <i>Curr. Top. Dev. Biol.</i> 2005 , <i>70</i> , 171.
[¹⁸ F]FpyME	1-[3-(2-[¹⁸ F]Fluorpyridin-3-yloxy)propyl]pyrrol-2,5-dion	[15]	L. S. Cai, R. B. Innis, V. W. Pike, <i>Curr. Med. Chem.</i> 2007 , <i>14</i> , 19.
[¹⁸ F]SFB	<i>N</i> -Succinimidyl-4-[¹⁸ F]fluorbenzoat	[16]	R. M. Cohen, <i>Mol. Imaging Biol.</i> 2007 , <i>9</i> , 204.
GABA	γ -Aminobuttersäure	[17]	A. Nordberg, <i>Lancet Neurol.</i> 2004 , <i>3</i> , 519.
HMPT	Hexamethylphosphoramid	[18]	J. L. Wang, L. Maurer, <i>Curr. Top. Med. Chem.</i> 2005 , <i>5</i> , 1053.
HSA	Humanserumalbumin	[19]	E. O. Aboagye, P. M. Price, T. Jones, <i>Drug Discovery Today</i> 2001 , <i>6</i> , 293.
5-HTT	Serotonintransporterprotein	[20]	A. D. Gee, <i>Br. Med. Bull.</i> 2003 , <i>65</i> , 169.
HYNIC	Hydrazinonicotinsäure	[21]	J. R. Lever, <i>Curr. Pharm. Des.</i> 2007 , <i>13</i> , 33.
K ₂₂₂	Krytopfix{222} (4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosan)	[22]	P. H. Elsinga, <i>Methods</i> 2002 , <i>27</i> , 208.
Ms	Mesylat	[23]	P. McQuade, D. J. Rowland, J. S. Lewis, M. J. Welch, <i>Curr. Med. Chem.</i> 2005 , <i>12</i> , 807.
[¹³ N]NPC	[¹³ N] <i>p</i> -Nitrophenylcarbamat	[24]	A. M. J. Paans, <i>Nukleonika</i> 2003 , <i>48</i> , S169.
		[25]	G. B. Saha, <i>Fundamentals of Nuclear Pharmacy</i> , 5. Aufl., Springer, Heidelberg, 2003 , S. 151.

P.W.M. dankt dem EPSRC für finanzielle Unterstützung (Life Science Interface Fellowship).

Eingegangen am 16. Januar 2008

Übersetzt von Dr. Frank Maaß, Weinheim

- [26] R. Nakao, K. Furutaka, M. Yamaguchi, K. Suzuki, *Nucl. Med. Biol.* **2006**, *33*, 441.
- [27] P. J. H. Scott, M. R. Kilbourn, *Appl. Radiat. Isot.* **2007**, *65*, 1359.
- [28] C. A. Parker, J. C. Matthews, R. N. Gunn, L. Martarello, V. J. Cunningham, D. Dommett, S. T. Knibb, D. Bender, S. Jakobsen, J. Brown, A. D. Gee, *Synapse* **2005**, *55*, 270.
- [29] L. Rosso, A. D. Gee, I. R. Gould, *J. Comput. Chem.* **2008**, *29*, 2397.
- [30] D. R. Casey, S. C. Sebai, G. C. Shearman, O. Ces, R. V. Law, R. H. Templer, A. D. Gee, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2008**, *47*, 650.
- [31] D. Kryza, V. Tadino, M. A. Filannino, G. Villeret, L. Lemoucheux, *Nucl. Med. Biol.* **2008**, *35*, 255.
- [32] F. Lodi, S. Trespidi, D. Di Pierro, M. Marengo, M. Farsad, S. Fanti, R. Franchi, S. Boschi, *Appl. Radiat. Isot.* **2007**, *65*, 691.
- [33] S. Stone-Elander, N. Elander, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2002**, *45*, 715.
- [34] N. Elander, J. R. Jones, S. Y. Lu, S. Stone-Elander, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 239.
- [35] H. Audrain, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1802; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1772.
- [36] „Methods and Apparatus for Production and Use of ^{11}C Carbon Monoxide in Labelling Synthesis“: International Patent Application, T. Kihlberg, B. Langstrom, T. Ferm, J. Eriksson, PCT/IB2005/001939, **2005**.
- [37] E. D. Hostetler, H. D. Burns, *Nucl. Med. Biol.* **2002**, *29*, 845.
- [38] G. B. Jacobson, G. Westerberg, K. E. Markides, B. Langstrom, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6868.
- [39] J. Marik, S. H. Hausner, L. A. Fix, M. K. J. Gagnon, J. L. Sutcliffe, *Bioconjugate Chem.* **2006**, *17*, 1017.
- [40] A. A. Wilson, A. Garcia, L. Jin, S. Houle, *Nucl. Med. Biol.* **2000**, *27*, 529.
- [41] R. J. Davenport, K. Dowsett, V. W. Pike, *Appl. Radiat. Isot.* **1997**, *48*, 1117.
- [42] B. Langstrom, G. Antoni, P. Gullberg, C. Halldin, P. Malmborg, K. Nagren, A. Rimland, H. Svard, *J. Nucl. Med.* **1987**, *28*, 1037.
- [43] P. Larsen, J. Ulin, K. Dahlstrom, M. Jensen, *Appl. Radiat. Isot.* **1997**, *48*, 153.
- [44] J. M. Link, K. A. Krohn, J. C. Clark, *Nucl. Med. Biol.* **1997**, *24*, 93.
- [45] D. M. Jewett, *Appl. Radiat. Isot.* **1992**, *43*, 1383.
- [46] C. Thominiaux, F. Dolle, M. L. James, Y. Bramouille, H. Boutin, L. Besret, M. C. Gregoire, H. Valette, M. Bottlaender, B. Tavitian, P. Hantraye, S. Selleri, M. Kassiou, *Appl. Radiat. Isot.* **2006**, *64*, 570.
- [47] F. Dolle, P. Emond, S. Mavel, S. Demphel, F. Hinnen, Z. Mincheva, W. Saba, H. Valette, S. Chalon, C. Halldin, J. Helfenbein, J. Legaillard, J. C. Madelmont, J. B. Deloye, M. Bottlaender, D. Guilloteau, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1115.
- [48] A. A. Wilson, A. Garcia, A. Chestakova, H. Kung, S. Houle, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2004**, *47*, 679.
- [49] K. Kawamura, K. Ishiwata, *Ann. Nucl. Med.* **2004**, *18*, 165.
- [50] C. Solbach, M. Uebel, G. Reischl, H. J. Machulla, *Appl. Radiat. Isot.* **2005**, *62*, 591.
- [51] D. M. Jewett, *Appl. Radiat. Isot.* **1992**, *43*, 1383.
- [52] B. Langstrom, G. Antoni, P. Gullberg, C. Halldin, K. Nagren, A. Rimland, H. Svard, *Appl. Radiat. Isot.* **1986**, *37*, 1141.
- [53] G. Antoni, B. Langstrom, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1987**, *24*, 125.
- [54] R. Bolton, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2001**, *44*, 701.
- [55] W. E. Klunk, H. Engler, A. Nordberg, Y. M. Wang, G. Blomqvist, D. P. Holt, M. Bergstrom, I. Savitcheva, G. F. Huang, S. Estrada, B. Ausen, M. L. Debnath, J. Barletta, J. C. Price, J. Sandell, B. J. Lopresti, A. Wall, P. Koivisto, G. Antoni, C. A. Mathis, B. Langstrom, *Ann. Neurol.* **2004**, *55*, 306.
- [56] C. A. Mathis, B. J. Lopresti, W. E. Klunk, *Nucl. Med. Biol.* **2007**, *34*, 809.
- [57] X. S. Fei, B. H. Mock, T. R. DeGrado, J. Q. Wang, B. E. Glick-Wilson, M. L. Sullivan, G. D. Hutchins, Q. H. Zheng, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1897.
- [58] O. Langer, K. Nagren, F. Dolle, C. Lundkvist, J. Sandell, C. G. Swahn, F. Vaufrey, C. Crouzel, B. Maziere, C. Halldin, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1999**, *42*, 1183.
- [59] K. Suzuki, O. Inoue, K. Tamate, F. Mikado, *Appl. Radiat. Isot.* **1990**, *41*, 593.
- [60] M. Laruelle, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2000**, *20*, 423.
- [61] D. E. Kuhl, R. A. Koeppe, S. Minoshima, S. E. Snyder, E. P. Ficaro, N. L. Foster, K. A. Frey, M. R. Kilbourn, *Neurology* **1999**, *52*, 691.
- [62] V. W. Pike, C. Halldin, C. Crouzel, L. Barre, D. J. Nutt, S. Osman, F. Shah, D. R. Turton, S. L. Waters, *Nucl. Med. Biol.* **1993**, *20*, 503.
- [63] H. T. Ravert, B. Bencherif, I. Madar, J. J. Frost, *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 759.
- [64] D. J. Scott, C. S. Stohler, R. A. Koeppe, J. K. Zubieta, *Synapse* **2007**, *61*, 707.
- [65] R. Iwata, C. Pascali, A. Bogni, Y. Miyake, K. Yanai, T. Ido, *Appl. Radiat. Isot.* **2001**, *55*, 17.
- [66] R. Iwata, C. Pascali, A. Bogni, K. Yanai, M. Kato, T. Ido, K. Ishiwata, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2002**, *45*, 271.
- [67] A. R. Studenov, S. Jivan, M. J. Adam, T. J. Ruth, K. R. Buckley, *Appl. Radiat. Isot.* **2004**, *61*, 1195.
- [68] A. R. Studenov, S. Jivan, K. R. Buckley, M. J. Adam, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2003**, *46*, 837.
- [69] V. Gómez, J. D. Gispert, V. Amador, J. Llop, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2008**, *51*, 83.
- [70] D. P. Holt, H. T. Ravert, R. F. Dannals, M. G. Pomper, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2006**, *49*, 883.
- [71] M. C. Cleij, J. C. Clark, J. C. Baron, F. I. Aigbirhio, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2007**, *50*, 19.
- [72] O. Jacobson, E. Mishani, *Appl. Radiat. Isot.* **2008**, *66*, 188.
- [73] C. Lemaire, A. Plenevaux, J. Aerts, G. Del Fiore, C. Brihaye, D. Le Bars, D. Comar, A. Luxen, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1999**, *42*, 63.
- [74] D. Maclean, J. Zhu, M. Y. Chen, R. Hale, N. Satymurthy, J. R. Barrio, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10168.
- [75] C. Martin, F. Sandrinelli, C. Perrio, S. Perrio, M. C. Lasne, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 210.
- [76] J. Zessin, J. Steinbach, B. Johannsen, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1999**, *42*, 725.
- [77] T. Kihlberg, P. Gullberg, B. Langstrom, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1990**, *28*, 1115.
- [78] T. Hosoya, K. Sumi, H. Doi, M. Wakao, M. Suzuki, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 410.
- [79] T. G. Hamill, S. Krause, C. Ryan, C. Bonnefous, S. Govek, T. J. Seiders, N. D. P. Cosford, J. Roppe, T. Kamenecka, S. Patel, R. E. Gibson, S. Sanabria, K. Riffel, W. S. Eng, C. King, X. Q. Yang, M. D. Green, S. S. O’Malley, R. Hargreaves, H. D. Burns, *Synapse* **2005**, *56*, 205.
- [80] L. Samuelsson, B. Langstrom, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2003**, *46*, 263.
- [81] M. Björkman, H. Doi, B. Resul, M. Suzuki, R. Noyori, Y. Watanabe, B. Langstrom, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2000**, *43*, 1327.
- [82] M. Suzuki, H. Doi, K. Kato, M. Björkman, B. Langstrom, Y. Watanabe, R. Noyori, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8263.
- [83] J. Tarkiainen, J. Vercouillie, P. Emond, J. Sandell, J. Hiltunen, Y. Frangin, D. Guilloteau, C. Halldin, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2001**, *44*, 1013.
- [84] E. D. Hostetler, G. E. Terry, H. D. Burns, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2005**, *48*, 629.
- [85] F. Wüst, J. Zessin, B. Johannsen, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2003**, *46*, 333.

- [86] F. R. Wuest, M. Berndt, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2006**, 49, 91.
- [87] C. A. Bertelo, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 228.
- [88] M. Huiban, A. Huet, L. Barre, F. Sobrio, E. Fouquet, C. Perrio, *Chem. Commun.* **2006**, 97.
- [89] T. Forngren, L. Samuelsson, B. Langstrom, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2004**, 47, 71.
- [90] K. I. Nishijima, Y. Kuge, K. Seki, K. Ohkura, N. Motoki, K. Nagatsu, A. Tanaka, E. Tsukamoto, N. Tamaki, *Nucl. Med. Biol.* **2002**, 29, 345.
- [91] P. Landais, C. Crouzel, *Appl. Radiat. Isot.* **1987**, 38, 297.
- [92] F. Dollé, L. Martarello, Y. Bramouille, M. Bottlaender, A. D. Gee, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2005**, 48, 501.
- [93] P. Lidstrom, T. A. Bonasera, M. Marquez-M, S. Nilsson, M. Bergstrom, B. Langstrom, *Steroids* **1998**, 63, 228.
- [94] D. Roeda, B. Tavitian, C. Coulon, F. David, F. Dolle, C. Fuseau, A. Jobert, C. Crouzel, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, 5, 397.
- [95] L. Lemoucheux, J. Rouden, M. Ibazizene, F. Sobrio, M. C. Lasne, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7289.
- [96] R. Iwata, T. Ido, T. Takahashi, H. Nakanishi, S. Iida, *Appl. Radiat. Isot.* **1987**, 38, 97.
- [97] C. W. Somawardhana, M. Sajjad, R. M. Lambrecht, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 370.
- [98] N. M. Gillings, A. D. Gee, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2001**, 44, 909.
- [99] Y. Andersson, B. Langstrom, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 1395.
- [100] Y. Andersson, M. Bergstrom, B. Langstrom, *Appl. Radiat. Isot.* **1994**, 45, 707.
- [101] M. Ponchard, F. Hinnen, S. Demphel, C. Crouzel, *Appl. Radiat. Isot.* **1997**, 48, 755.
- [102] W. B. Mathews, J. A. Monn, H. T. Ravert, D. P. Holt, D. D. Schoepp, R. F. Dannals, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2006**, 49, 829.
- [103] F. Siméon, F. Sobrio, F. Gouraud, L. Barre, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2001**, 690.
- [104] M. Sundermeier, A. Zapf, M. Beller, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 3513.
- [105] B. Långström, O. Itsenko, O. Rahman, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2007**, 50, 794.
- [106] J. C. Clark, P. D. Buckingham, *Short-lived Radioactive Gases for Clinical Use*, Butterworths, London, **1975**, S. 231.
- [107] S. K. Zeisler, M. Nader, A. Theobald, F. Oberdorfer, *Appl. Radiat. Isot.* **1997**, 48, 1091.
- [108] F. Karimi, J. Barletta, B. Langstrom, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2374.
- [109] J. Eriksson, O. Aberg, B. Langstrom, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 455.
- [110] P. Lidström, T. Kihlberg, B. Langstrom, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 2701.
- [111] O. Rahman, J. Llop, B. Langstrom, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2674.
- [112] O. Rahman, T. Kihlberg, B. Langstrom, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 474.
- [113] M. H. Al-Qahtani, V. W. Pike, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 1033.
- [114] M. H. Al-Qahtani, V. W. Pike, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2000**, 43, 825.
- [115] T. Kihlberg, B. Langstrom, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9201.
- [116] F. Karimi, B. Langstrom, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2002**, 2111.
- [117] F. Karimi, B. Langstrom, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 541.
- [118] F. Karimi, B. Langstrom, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2132.
- [119] O. Rahman, T. Kihlberg, B. Langstrom, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3558.
- [120] H. Audrain, L. Martarello, A. Gee, D. Bender, *Chem. Commun.* **2004**, 558.
- [121] P. W. Miller, N. J. Long, A. J. de Mello, R. Vilar, H. Audrain, D. Bender, J. Passchier, A. Gee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2875.
- [122] J. Barletta, F. Karimi, B. Langstrom, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2006**, 49, 429.
- [123] J. Barletta, F. Karimi, H. Doi, B. Langstrom, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2006**, 49, 801.
- [124] H. Doi, J. Barletta, M. Suzuki, R. Noyori, Y. Watanabe, B. Langstrom, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 3063.
- [125] O. Itsenko, B. Langstrom, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2244.
- [126] O. Itsenko, B. Langstrom, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4661.
- [127] O. Itsenko, T. Kihlberg, B. Langstrom, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3830.
- [128] O. Itsenko, D. Norberg, T. Rasmussen, B. Langstrom, C. Chatgilialoglu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9020.
- [129] O. Itsenko, T. Kihlberg, B. Langstrom, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4356.
- [130] T. Kihlberg, F. Karimi, B. Langstrom, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3687.
- [131] D. R. Hwang, N. R. Simpson, J. Montoya, J. J. Mann, M. Laruelle, *Nucl. Med. Biol.* **1999**, 26, 815.
- [132] J. A. McCarron, D. R. Turton, V. W. Pike, K. G. Poole, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1996**, 38, 941.
- [133] P. Mäding, J. Zessin, U. Pleiss, F. Füchtner, F. Wüst, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2006**, 49, 357.
- [134] C. Aubert, C. Huard-Perrio, M. C. Lasne, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 2837.
- [135] C. Perrio-Huard, C. Aubert, M. C. Lasne, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 311.
- [136] S. Y. Lu, J. S. Hong, V. W. Pike, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2003**, 46, 1249.
- [137] J. van den Hoff, W. Burchert, A. R. Borner, H. Fricke, G. Kuhnel, G. J. Meyer, D. Otto, E. Weckesser, H. G. Wolpers, W. H. Knapp, *J. Nucl. Med.* **2001**, 42, 1174.
- [138] D. E. Ponde, C. S. Dence, N. Oyama, J. Kim, Y. C. Tai, R. Laforest, B. A. Siegel, M. J. Welch, *J. Nucl. Med.* **2007**, 48, 420.
- [139] D. Le Bars, M. Malleval, F. Bonnefoi, C. Tourvieille, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2006**, 49, 263.
- [140] D. Soloviev, C. Tamburella, *Appl. Radiat. Isot.* **2006**, 64, 995.
- [141] E. W. Van Tilburg, A. D. Windhorst, M. Van der Mey, J. D. M. Herscheid, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2006**, 49, 321.
- [142] P. Mäding, J. Steinbach, B. Johannsen, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2000**, 43, 565.
- [143] B. K. Park, N. R. Kitteringham, P. M. O'Neill, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2001**, 41, 443.
- [144] H. J. Böhm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn, K. Müller, U. Obst-Sander, M. Stahl, *ChemBioChem* **2004**, 5, 637.
- [145] J. P. Begue, D. Bonnet-Delpont, *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 992.
- [146] C. Isanbor, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 303.
- [147] K. L. Kirk, *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 1013.
- [148] D. Le Bars, *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 1488.
- [149] M. J. Adam, D. S. Wilbur, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 153.
- [150] M. C. Lasne, C. Perrio, J. Rouden, L. Barre, D. Roeda, F. Dolle, C. Crouzel, *Top. Curr. Chem.* **2002**, 222, 201.
- [151] S. E. Snyder, M. R. Kilbourn in *Handbook of Radiopharmaceuticals: Radiochemistry and Applications* (Hrsg.: M. J. Welch, C. S. Redvanly), Wiley, **2002**.
- [152] M. R. Kilbourn, *Fluorine-18 Labelling of Radiopharmaceuticals (Nuclear Science Series)* (Hrsg.: M. R. Kilbourn), National Academy Press, Washington, **1990**, S. 1.
- [153] H. Teare, E. G. Robins, E. Arstad, K. L. Sajinder, V. Gouverneur, *Chem. Commun.* **2007**, 2330.
- [154] R. E. Ehrenkaufer, J. F. Potocki, D. M. Jewett, *J. Nucl. Med.* **1984**, 25, 333.
- [155] S. T. Purrington, W. A. Jones, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 761.

- [156] F. Oberdorfer, E. Hofmann, W. Maier-Borst, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1988**, 25, 999.
- [157] F. Oberdorfer, E. Hofmann, W. Maier-Borst, *Appl. Radiat. Isot.* **1988**, 39, 685.
- [158] N. Satyamurthy, G. T. Bida, M. E. Phelps, J. R. Barrio, *Appl. Radiat. Isot.* **1990**, 41, 733.
- [159] W. R. Dolbier, A. R. Li, C. J. Koch, C. Y. Shiue, A. V. Kachur, *Appl. Radiat. Isot.* **2001**, 54, 73.
- [160] M. Ogawa, K. Hatano, S. Oishi, Y. Kawasumi, N. Fujii, M. Kawaguchi, R. Doi, M. Imamura, M. Yamamoto, K. Ajito, T. Mukai, H. Saji, K. Ito, *Nucl. Med. Biol.* **2003**, 30, 1.
- [161] M. Namavari, A. Bishop, N. Satyamurthy, G. Bida, J. R. Barrio, *Appl. Radiat. Isot.* **1992**, 43, 989.
- [162] E. Hess, S. Sichler, A. Kluge, H. H. Coenen, *Appl. Radiat. Isot.* **2002**, 57, 185.
- [163] I. Rutten, J. E. Cabay, N. Withofs, C. Lemaire, J. Aerts, V. Baart, R. Hustinx, *J. Nucl. Med.* **2007**, 48, 720.
- [164] R. Hustinx, C. Lemaire, G. Jerusalem, P. Moreau, D. Cataldo, J. Aerts, B. Duysinx, A. Luxen, *J. Nucl. Med.* **2002**, 43, 77P.
- [165] D. M. Wieland, K. C. Rosenspire, G. D. Hutchins, M. Van Dort, J. M. Rothley, S. G. Mislankar, H. T. Lee, C. C. Massin, D. L. Gildersleeve, P. S. Sherman, M. Schwaiger, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 956.
- [166] O. Eskola, T. Gronroos, J. Bergman, M. Haaparanta, P. Marjamaki, P. Lehtinen, S. Forsback, O. Langer, F. Hinnen, F. Dolle, C. Halldin, O. Solin, *Nucl. Med. Biol.* **2004**, 31, 103.
- [167] J. Bergman, O. Solin, *Nucl. Med. Biol.* **1997**, 24, 677.
- [168] L. B. Been, A. J. H. Suurmeijer, D. C. P. Cobben, P. L. Jager, H. J. Hoekstra, P. H. Elsinga, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2004**, 31, 1659.
- [169] J. R. Grierson, A. F. Shields, *Nucl. Med. Biol.* **2000**, 27, 143.
- [170] A. F. Shields, J. R. Grierson, B. M. Dohmen, H. J. Machulla, J. C. Stayanoff, J. M. Lawhorn-Crews, J. E. Obradovich, O. Muzik, T. J. Mangner, *Nat. Med.* **1998**, 4, 1334.
- [171] J. Mukherjee, B. T. Christian, K. A. Dunigan, B. Z. Shi, T. K. Narayanan, M. Satter, J. Mantil, *Synapse* **2002**, 46, 170.
- [172] J. Mukherjee, Z. Y. Yang, M. K. Das, T. Brown, *Nucl. Med. Biol.* **1995**, 22, 283.
- [173] M. R. Kilbourn, M. J. Welch, C. S. Dence, T. J. Tewson, H. Saji, M. Maeda, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1984**, 35, 591.
- [174] K. Hamacher, W. Hamkens, *Appl. Radiat. Isot.* **1995**, 46, 911.
- [175] A. Katsifis, K. Hamacher, J. Schnitter, G. Stocklin, *Appl. Radiat. Isot.* **1993**, 44, 1015.
- [176] M. Piert, H. J. Machulla, M. Picchio, G. Reischl, S. Ziegler, P. Kumar, H. J. Wester, R. Beck, A. J. B. McEwan, L. I. Wiebe, M. Schwaiger, *J. Nucl. Med.* **2005**, 46, 106.
- [177] J. R. Grierson, J. M. Link, C. A. Mathis, J. S. Rasey, K. A. Krohn, *J. Nucl. Med.* **1989**, 30, 343.
- [178] C. W. Chang, T. K. Chou, R. S. Liu, S. J. Wang, W. J. Lin, C. H. Chen, H. E. Wang, *Appl. Radiat. Isot.* **2007**, 65, 682.
- [179] D. Sorger, M. Patt, P. Kumar, L. I. Wiebe, H. Barthel, A. Seese, C. Dannenberg, A. Tannappel, R. Kluge, S. Sabri, *Nucl. Med. Biol.* **2003**, 30, 317.
- [180] J. G. Rajendran, D. A. Mankoff, F. O'Sullivan, L. M. Peterson, D. L. Schwartz, E. U. Conrad, A. M. Spence, M. Muzi, D. G. Farwell, K. A. Krohn, *Clin. Cancer Res.* **2004**, 10, 2245.
- [181] K. Hamacher, H. H. Coenen, *Appl. Radiat. Isot.* **2002**, 57, 853.
- [182] H. Sun, S. G. DiMagno, *Chem. Commun.* **2007**, 528.
- [183] D. W. Kim, D. S. Ahn, Y. H. Oh, S. Lee, H. S. Kil, S. J. Oh, S. J. Lee, J. S. Kim, J. S. Ryu, D. H. Moon, D. Y. Chi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16394.
- [184] S. J. Lee, S. J. Oh, D. Y. Chi, S. H. Kang, H. S. Kil, J. S. Kim, D. H. Moon, *Nucl. Med. Biol.* **2007**, 34, 345.
- [185] D. W. Kim, H.-J. Jeong, S. T. Lim, M.-H. Sohn, J. A. Katzenellenbogen, D. Y. Chi, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 957.
- [186] W. R. Banks, D. R. Hwang, *Appl. Radiat. Isot.* **1994**, 45, 599.
- [187] K. Hashizume, H. Tamakawa, N. Hashimoto, Y. Miyake, *Appl. Radiat. Isot.* **1997**, 48, 1179.
- [188] K. Hashizume, N. Hashimoto, D. G. Cork, Y. Miyake, *Chem. Lett.* **1995**, 835.
- [189] C. Y. Shiue, J. S. Fowler, A. P. Wolf, M. Watanabe, C. D. Arnett, *J. Nucl. Med.* **1985**, 26, 181.
- [190] B. Kuhnast, F. Hinnen, R. Boisgard, B. Tavitian, F. Dolle, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2003**, 46, 1093.
- [191] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.
- [192] A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Cross-Coupling React.* **2002**, 219, 131.
- [193] J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 852.
- [194] C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 314.
- [195] V. W. Pike, F. Butt, A. Shah, D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 245.
- [196] A. Shah, V. W. Pike, D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 2463.
- [197] J. Ermert, C. Hocke, T. Ludwig, R. Gail, H. H. Coenen, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2004**, 47, 429.
- [198] V. W. Pike, F. I. Aigbirhio, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2215.
- [199] A. Shah, V. W. Pike, D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 2043.
- [200] T. L. Ross, J. Ermert, C. Hocke, H. H. Coenen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8018.
- [201] F. Dolle, *Curr. Pharm. Des.* **2005**, 11, 3221.
- [202] L. Dolci, F. Dolle, S. Jubeau, F. Vaufrey, C. Crouzel, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1999**, 42, 975.
- [203] M. Karramkam, F. Hinnen, F. Vaufrey, F. Dolle, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2003**, 46, 979.
- [204] H. F. Beer, M. Haeberli, S. Ametamey, P. A. Schubiger, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1995**, 36, 933.
- [205] K. Hamacher, H. H. Coenen, G. Stocklin, *J. Nucl. Med.* **1986**, 27, 235.
- [206] B. Beuthien-Baumann, K. Hamacher, F. Oberdorfer, J. Steinbach, *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 107.
- [207] L. J. Brown, D. R. Bouvet, S. Champion, A. M. Gibson, Y. Hu, A. Jackson, I. Khan, N. C. Ma, N. Millot, H. Wadsworth, R. C. D. Brown, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 959; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 941.
- [208] F. Dollé, J. Helfenbein, F. Hinnen, S. Mavel, Z. Mincheva, W. Saba, M. A. Schollhorn-Peyronneau, H. Valette, L. Garreau, S. Chalon, C. Halldin, J. C. Madelmont, J. B. Deloye, M. Bottlaender, J. Le Gailliard, D. Guilloteau, P. Emond, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2007**, 50, 716.
- [209] S. J. Lee, S. J. Oh, D. Y. Chi, S. H. Kang, H. S. Kil, J. S. Kim, D. H. Moon, *Nucl. Med. Biol.* **2007**, 34, 345.
- [210] F. Dehdashti, F. L. Flanagan, J. E. Mortimer, J. A. Katzenellenbogen, M. J. Welch, B. A. Siegel, *Eur. J. Nucl. Med.* **1999**, 26, 51.
- [211] P. Kumar, J. Mercer, C. Doerkson, K. Tonkin, A. J. B. McEwan, *J. Pharm. Pharm. Sci.* **2007**, 10, 256.
- [212] N. Ahmed, R. Langlois, S. Rodrigue, F. Benard, J. E. van Lier, *Nucl. Med. Biol.* **2007**, 34, 459.
- [213] S. J. Lee, S. J. Oh, D. Y. Chi, B. S. Lee, J. S. Ryu, D. H. Moon, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2008**, 51, 80.
- [214] D. Y. Chi, M. R. Kilbourn, J. A. Katzenellenbogen, M. J. Welch, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 658.
- [215] S. Comagic, M. Piel, R. Schirrmacher, S. Hohnemann, F. Rosch, *Appl. Radiat. Isot.* **2002**, 56, 847.
- [216] P. L. Chesis, M. J. Welch, *Appl. Radiat. Isot.* **1990**, 41, 259.
- [217] J. Bergman, O. Eskola, P. Lehtinen, O. Solin, *Appl. Radiat. Isot.* **2001**, 54, 927.
- [218] L. Zheng, M. S. Berridge, *Appl. Radiat. Isot.* **2000**, 52, 55.
- [219] F. Dolle, F. Hinnen, P. Emond, S. Mavel, Z. Mincheva, W. Saba, M. A. Schollhorn-Peyronneau, H. Valette, L. Garreau, S. Chalon, C. Halldin, J. Helfenbein, J. Legaillard, J. C. Madel-

- mont, J. B. Deloye, M. Bottlaender, D. Guilloteau, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2006**, *49*, 687.
- [220] R. P. Klok, P. J. Klein, J. D. M. Herscheid, A. D. Windhorst, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2006**, *49*, 77.
- [221] D. O'Hagan, C. Schaffrath, S. L. Cobb, J. T. G. Hamilton, C. D. Murphy, *Nature* **2002**, *416*, 279.
- [222] C. Schaffrath, H. Deng, D. O'Hagan, *FEBS Lett.* **2003**, *547*, 111.
- [223] L. Martarello, C. Schaffrath, H. Deng, A. D. Gee, A. Lockhart, D. O'Hagan, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2003**, *46*, 1181.
- [224] H. Deng, S. L. Cobb, A. D. Gee, A. Lockhart, L. Martarello, R. P. McGlinchey, D. O'Hagan, M. Onega, *Chem. Commun.* **2006**, 652.
- [225] B. Steiniger, F. R. Wuest, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2006**, *49*, 817.
- [226] F. R. Wüst, A. Hohne, P. Metz, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 503.
- [227] F. R. Wüst, T. Kniess, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2004**, *47*, 457.
- [228] E. Marriere, J. Rouden, V. Tadino, M. C. Lasne, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1121.
- [229] F. R. Wüst, T. Kniess, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2003**, *46*, 699.
- [230] F. R. Wüst, T. Kniess, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2005**, *48*, 31.
- [231] E. Marriere, L. Chazalviel, M. Dhilly, J. Toutain, C. Perrio, F. Dauphin, M. C. Lasne, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1999**, *42*, S69.
- [232] S. M. Okarvi, *Med. Res. Rev.* **2004**, *24*, 357.
- [233] S. M. Okarvi, *Eur. J. Nucl. Med.* **2001**, *28*, 929.
- [234] C. K. Younes, R. Boisgard, B. Tavitian, *Curr. Pharm. Des.* **2002**, *8*, 1451.
- [235] H. J. Wester, K. Hamacher, G. Stocklin, *Nucl. Med. Biol.* **1996**, *23*, 365.
- [236] P. Mäding, F. Füchtner, F. Wüst, *Appl. Radiat. Isot.* **2005**, *63*, 329.
- [237] T. Poethko, M. Schottelius, G. Thumshirn, U. Hersel, M. Herz, G. Henriksen, H. Kessler, M. Schwaiger, H. J. Wester, *J. Nucl. Med.* **2004**, *45*, 892.
- [238] C. W. Lange, H. F. VanBrocklin, S. E. Taylor, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2002**, *45*, 257.
- [239] T. Toyokuni, J. C. Walsh, A. Dominguez, M. E. Phelps, J. R. Barrio, S. S. Gambhir, N. Satyamurthy, *Bioconjugate Chem.* **2003**, *14*, 1253.
- [240] C. Hultsch, M. Berndt, R. Bergmann, F. Wuest, *Appl. Radiat. Isot.* **2007**, *65*, 818.
- [241] M. Berndt, J. Pietsch, F. Wuest, *Nucl. Med. Biol.* **2007**, *34*, 5.
- [242] W. Cai, X. Z. Zhang, Y. Wu, X. Chen, *J. Nucl. Med.* **2006**, *47*, 1172.
- [243] B. de Bruin, B. Kuhnast, F. Hinnen, L. Yaouancq, M. Amessou, L. Johannes, A. Samson, R. Boisgard, B. Tavitian, F. Dolle, *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 406.
- [244] S. Maschauer, M. Pischetsrieder, T. Kuwert, O. Prante, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2005**, *48*, 701.
- [245] S. Maschauer, T. Kuwert, O. Prante, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2006**, *49*, 101.
- [246] O. Prante, J. Einsiedel, R. Haubner, P. Gmeiner, H. J. Wester, T. Kuwert, S. Maschauer, *Bioconjugate Chem.* **2007**, *18*, 254.
- [247] M. Glaser, H. Karlsen, M. Solbakken, J. Arukwe, F. Brady, S. K. Luthra, A. Cuthbertson, *Bioconjugate Chem.* **2004**, *15*, 1447.
- [248] J. L. Sutcliffe-Goulden, M. J. O'Doherty, P. K. Marsden, I. R. Hart, J. F. Marshall, S. S. Bansal, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2002**, *29*, 754.
- [249] J. L. Sutcliffe-Goulden, M. J. O'Doherty, S. S. Bansal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1501.
- [250] Y. S. Lee, J. M. Jeong, H. W. Kim, Y. S. Chang, Y. J. Kim, M. K. Hong, G. B. Rai, D. Y. Chi, W. J. Kang, J. H. Kang, D. S. Lee, J. K. Chung, M. C. Lee, Y. G. Suh, *Nucl. Med. Biol.* **2006**, *33*, 677.
- [251] K. Bruus-Jensen, T. Poethko, M. Schottelius, A. Hauser, M. Schwaiger, H. J. Wester, *Nucl. Med. Biol.* **2006**, *33*, 173.
- [252] Y. S. Chang, J. M. Jeong, Y. S. Lee, H. W. Kim, G. B. Rai, S. J. Lee, D. S. Lee, J. K. Chung, M. C. Lee, *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 1329.
- [253] T. Poethko, M. Schottelius, G. Thumshirn, M. Herz, R. Haubner, G. Henriksen, H. Kessler, M. Schwaiger, H. J. Wester, *Radiochim. Acta* **2004**, *92*, 317.
- [254] B. Kuhnast, B. de Bruin, F. Hinnen, B. Tavitian, F. Dolle, *Bioconjugate Chem.* **2004**, *15*, 617.
- [255] E. Hedberg, B. Langstrom, *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 1034.
- [256] M. Glaser, E. Arstad, *Bioconjugate Chem.* **2007**, *18*, 989.
- [257] U. Sirion, H. J. Kim, J. H. Lee, J. W. Seo, B. S. Lee, S. J. Lee, S. J. Oh, D. Y. Chi, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3953.
- [258] Z. B. Li, Z. Wu, K. Chen, F. T. Chin, X. Chen, *Bioconjugate Chem.* **2007**, *18*, 1987.
- [259] R. Ting, M. J. Adam, T. J. Ruth, D. M. Perrin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13094.
- [260] R. Schirrmacher, G. Bradtmöller, E. Schirrmacher, O. Thews, J. Tillmanns, T. Siessmeier, H. G. Buchholz, P. Bartenstein, B. Wängler, C. M. Niemeyer, K. Jurkschat, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6193; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6047.
- [261] D. W. Kim, Y. S. Choe, D. Y. Chi, *Nucl. Med. Biol.* **2003**, *30*, 345.
- [262] B. S. Moon, K. C. Lee, G. I. An, D. Y. Chi, S. D. Yang, C. W. Choi, S. M. Lim, K. S. Chun, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2006**, *49*, 287.
- [263] H. W. Kim, J. M. Jeong, Y. S. Lee, D. Y. Chi, K. H. Chung, D. S. Lee, J. K. Chung, M. C. Lee, *Appl. Radiat. Isot.* **2004**, *61*, 1241.
- [264] P. Kumar, W. Z. Zheng, S. A. McQuarrie, J. H. Jhamandas, L. I. Wiebe, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2005**, *48*, 983.
- [265] S. C. Jones, J. H. Greenberg, R. Dann, G. D. Robinson, M. Kushner, A. Alavi, M. Reivich, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **1985**, *5*, 566.
- [266] B. Weber, G. Westera, V. Treyer, C. Burger, N. Khan, A. Buck, *J. Nucl. Med.* **2004**, *45*, 1344.
- [267] F. Schneider, R. E. Gur, L. H. Mozley, R. J. Smith, P. D. Mozley, D. M. Censis, A. Alavi, R. C. Gur, *Psychiatry Res. Neuroimaging* **1995**, *61*, 265.
- [268] P. Herscovitch, M. E. Raichle, M. R. Kilbourn, M. J. Welch, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **1987**, *7*, 527.
- [269] I. Kanno, A. A. Lammertsma, J. D. Heather, J. M. Gibbs, C. G. Rhodes, J. C. Clark, T. Jones, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **1984**, *4*, 224.
- [270] M. S. Berridge, A. H. Terris, E. H. Cassidy, *Appl. Radiat. Isot.* **1990**, *41*, 1173.
- [271] M. Sajjad, J. S. Liow, J. Moreno-Cantu, *Appl. Radiat. Isot.* **2000**, *52*, 205.
- [272] J. C. Clark, C. Crouzel, G. J. Meyer, K. Strijckmans, *Appl. Radiat. Isot.* **1987**, *38*, 597.
- [273] B. M. Palmer, M. Sajjad, D. A. Rottenberg, *Nucl. Med. Biol.* **1995**, *22*, 241.
- [274] G. K. Mulholland, M. R. Kilbourn, J. J. Moskwa, *Appl. Radiat. Isot.* **1990**, *41*, 1193.
- [275] J. VanNaemen, M. Monclus, P. Damhaut, A. Luxen, S. Goldman, *Nucl. Med. Biol.* **1996**, *23*, 413.
- [276] B. D. Ahluwalia, C. A. Hales, G. L. Brownell, H. Kazemi, *RSNA and AAPM*, Chicago, Nov. **1973**.
- [277] G. L. Brownell, C. A. Burnham, D. A. Chester, J. A. Correia, J. E. Correll, B. J. Hoop, J. Parker, R. Subramanyam (Workshop on Reconstruction Tomography, 1976), *Reconstruction Tomography in Diagnostic Radiology and Nuclear Medicine* (Hrsg.: M. M. Ter-Pogossian, M. E. Phelps, G. L. Brownell), University Park Press, Baltimore, **1977**, S. 293.
- [278] M. E. Raichle, *Sci. Am.* **1994**, *270*, 58.

- [279] E. Rostrup, G. M. Knudsen, I. Law, S. Holm, H. B. W. Larsson, O. B. Paulson, *Neuroimage* **2005**, 24, 1.
- [280] G. W. Kabalka, R. M. Lambrecht, M. Sajjad, J. S. Fowler, S. A. Kunda, G. W. McCollum, R. Macgregor, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1985**, 36, 853.
- [281] S. M. Moerlein, G. G. Gaehle, K. R. Lechner, R. K. Bera, M. J. Welch, *Appl. Radiat. Isot.* **1993**, 44, 1213.
- [282] J. R. Votaw, T. R. Henry, T. M. Shoup, J. M. Hoffman, J. L. Woodard, M. M. Goodman, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **1999**, 19, 982.
- [283] H. Yorimitsu, Y. Murakami, H. Takamatsu, S. Nishimura, E. Nakamura, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2768; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2708.
- [284] M. Sawamura, Y. Kawaguchi, E. Nakamura, *Synlett* **1997**, 801.
- [285] W. Vaalburg, J. A. A. Kamphuis, H. D. Beerling-van der Molen, S. Reiffers, A. Rijskamp, M. G. Woldring, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1975**, 26, 316.
- [286] S. J. Gatley, C. Shea, *Appl. Radiat. Isot.* **1991**, 42, 793.
- [287] D. P. Sobczyk, J. van Grondelle, A. M. de Jong, M. J. A. de Voigt, R. A. van Santen, *Appl. Radiat. Isot.* **2002**, 57, 201.
- [288] K. Suzuki, Y. Yoshida, N. Shikano, A. Kubodera, *Appl. Radiat. Isot.* **1999**, 50, 1033.
- [289] M. S. Berridge, B. J. Landmeier, *Appl. Radiat. Isot.* **1993**, 44, 1433.
- [290] R. N. Krasikova, O. S. Fedorova, M. V. Korsakov, B. L. Bennington, M. S. Berridge, *Appl. Radiat. Isot.* **1999**, 51, 395.
- [291] G. Porenta, J. Czernin, H. R. Schelbert, *Positron Emission Tomography of the Heart* (Hrsg.: S. R. Bergmann, B. E. Sobel), Futura Publication, **1992**, S. 153.
- [292] T. Schepis, O. Gaemperli, V. Treyer, I. Valenta, C. Burger, P. Koepfli, M. Namdar, I. Adachi, H. Alkadhi, P. A. Kaufmann, *J. Nucl. Med.* **2007**, 48, 1783.
- [293] H. R. Schelbert, M. E. Phelps, S. C. Huang, N. S. Macdonald, H. Hansen, D. E. Kuhl, *Circulation* **1981**, 63, 1259.
- [294] W. G. Kuhle, G. Porenta, S. C. Huang, D. Buxton, S. S. Gambhir, H. Hansen, M. E. Phelps, H. R. Schelbert, *Circulation* **1992**, 86, 1004.
- [295] A. S. Gelbard, E. Nieves, S. Filc-DeRicco, K. C. Rosenspire, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1986**, 23, 1055.
- [296] K. Suzuki, K. Tamate, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1984**, 35, 771.
- [297] J. R. Barrio, F. J. Baumgartner, E. Henze, M. S. Stauber, J. E. Egbert, N. S. Macdonald, H. R. Schelbert, M. E. Phelps, F. T. Liu, *J. Nucl. Med.* **1983**, 24, 937.
- [298] A. J. L. Cooper, A. S. Gelbard, *Anal. Biochem.* **1981**, 111, 42.
- [299] A. S. Gelbard, R. S. Benua, R. E. Reiman, J. M. McDonald, J. J. Vomero, J. S. Laughlin, *J. Nucl. Med.* **1980**, 21, 988.
- [300] A. S. Gelbard, L. P. Clarke, J. M. McDonald, W. G. Monahan, R. S. Tilbury, T. Y. T. Kuo, J. S. Laughlin, *Radiology* **1975**, 116, 127.
- [301] M. Holschbach, W. Hamkens, A. Steinbach, K. Hamacher, G. Stocklin, *Appl. Radiat. Isot.* **1997**, 48, 739.
- [302] K. Suzuki, Y. Yoshida, *Appl. Radiat. Isot.* **1999**, 50, 497.