

# Neue Strategien für die $^{18}\text{F}$ -Radiochemie

Ryan Littich und Peter J. H. Scott\*

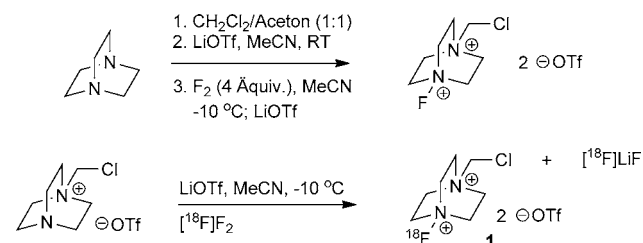
Computertomographie · Fluor · Imaging-Reagentien ·  
Radiochemie · Radiopharmazeutika

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist eine leistungsfähige, nichtinvasive Technik zur dreidimensionalen Bildgebung physiologischer Strukturen und Prozesse in lebenden Systemen. Eine PET-Studie beginnt mit dem Einbau eines kurzlebigen Radionuklids, vor allem Kohlenstoff-11 und Fluor-18, in ein biologisch aktives Molekül. Das resultierende Radiopharmazeutikum wird dem Patienten verabfolgt und setzt während seines Zerfalls Positronen frei, die mit Elektronen aus der umgebenden Materie annihilieren. Die Detektion der während der Annihilation erzeugten  $\gamma$ -Strahlung liefert präzise Aufnahmen von körperlichen Vorgängen. Es ist leicht einzusehen, dass die Handhabung dieser Technik, die den Umgang mit starken Radioemittern, schnelle Arbeitsweisen und eine strikte Qualitätskontrolle erfordert, kein einfaches Unterfangen ist. Vor diesem Hintergrund hat die PET-Forschung eine rasante Entwicklung erfahren.

Es gibt zahlreiche potentielle Anwendungen der PET-Bildgebung,<sup>[1]</sup> eine große Einschränkung war bisher jedoch die zu geringe Zahl geeigneter Radiopharmazeutika. Ein entscheidender Punkt bei der Entwicklung radiopharmazeutischer Reagentien ist die Identifizierung desjenigen Radionuklids, das in das betreffende Molekül eingebaut werden soll. Kohlenstoff-11 und Fluor-18 sind gängige Nuklide, und beide haben ihre eigenen Vorzüge. Eine Radiomarkierung mit  $^{11}\text{C}$  bietet den Vorteil, dass nur minimale Auswirkungen auf die biologische Aktivität des Substrats entstehen und dass der Einbau relativ einfach ist. Außerdem besteht bei  $^{11}\text{C}$ -Radiomarkierungen die Möglichkeit, mehrfache Scans pro Tag in Serie auszuführen. Nachteilig sind die relativ kurze Halbwertszeit von  $^{11}\text{C}$  (20 min) und der mögliche Eintrag von  $^{12}\text{C}$ -Verunreinigungen aus der Umgebung.<sup>[2]</sup>  $^{18}\text{F}$  wird mit Blick darauf verwendet, dass sein Einbau in biologisch aktive Spezies manchmal deren pharmakologisches Profil beeinflusst. Fluor-18 bietet den Vorteil einer beträchtlichen Halbwertszeit (110 min; erlaubt die Auslieferung an externe PET-Einrichtungen), eines sauberen Zerfallsprozesses (97%  $\beta^+$ -Emission) und einer begrenzten Positronenmigration (ungefähr 1 mm; ergibt hochaufgelöste Bilder). Tatsächlich ist die Verwendung von  $^{18}\text{F}$  in der PET-Bildgebung allgegenwärtig, wie das erfolgreiche Beispiel von  $^{18}\text{F}$ -2-Fluor-2-desoxy-D-glucose (FDG) in der Krebsforschung zeigt.

$^{18}\text{F}$ Fluorid wird durch Protonenbeschuss von mit  $^{18}\text{O}$ -angereichertem Wasser über die Kernreaktion  $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$  erzeugt. Die entstehenden  $^{18}\text{F}^-$ -Ionen können durch Ionenaustauschchromatographie isoliert werden. Gasförmiges  $^{18}\text{F}_2$  ist durch die Kernreaktion  $^{20}\text{Ne}(\text{d},\text{a})^{18}\text{F}$  ebenfalls erhältlich.  $^{18}\text{F}^-$  wird für nukleophile Fluorierungen genutzt,  $^{18}\text{F}_2$  für elektrophile Fluorierungen. Beide Reaktionsweisen haben wichtige Anwendungen in der PET-Forschung. Dieses Highlight diskutiert jüngste Fortschritte im Gebiet der  $^{18}\text{F}$ -Radiochemie, eingeteilt nach dem jeweiligen Reaktionsmotiv.

Gouverneur und Mitarbeiter berichteten kürzlich über die Herstellung von  $^{18}\text{F}$ Selectfluor-bistriflat **1**, das prädestiniert ist, das Anwendungsspektrum der elektrophilen Fluorierung in der  $^{18}\text{F}$ -Radiochemie zu verbreitern.<sup>[3]</sup> In Anlehnung an das milde, kommerziell erhältliche Fluorierungsreagens Selectfluor<sup>[4]</sup> wurde **1** durch Chlormethylierung von Diazabicyclo[2.2.2]octan, Anionenaustausch und Fluorierung mit hochspezifisch-aktivem  $^{18}\text{F}$  $\text{F}_2$  synthetisiert (Schema 1).

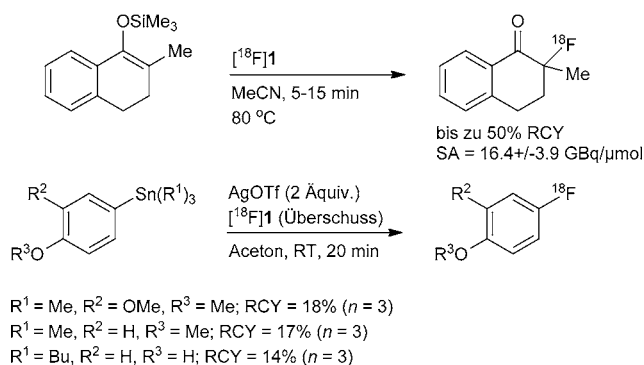


**Schema 1.** Synthese von  $^{18}\text{F}$ Selectfluor-bistriflat **1**.

Das resultierende Bistriflat erwies sich als effektives Fluorierungsmittel in Reaktionen, in denen die Verwendung von konventionellem  $^{18}\text{F}$  $\text{F}_2$  zu komplexen Reaktionsgemischen führte. Zum Beispiel lieferte die Enolat-Fluorierung in Gegenwart eines Arens ausschließlich das gewünschte  $\alpha$ -Fluor- $\alpha$ -methyltetralon in guter Ausbeute (Schema 2). Auch in Umsetzungen wie der  $\text{Ag}^+$ -vermittelten Fluordestannylierung elektronenreicher Substrate, in denen andere Fluorierungsmittel wie  $^{18}\text{F}$  $\text{N}$ -Fluorbenzolsulfonimid reaktionsträge sind, erwies sich  $^{18}\text{F}$ Selectfluor als reaktiv.

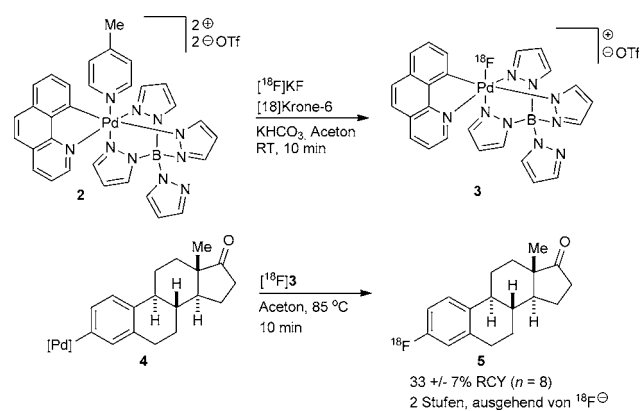
Bis vor kurzem wurden stabile elektrophile  $^{18}\text{F}$ -Fluorierungsreagentien nach der Art von **1** ausschließlich unter Verwendung von hochspezifisch-aktivem  $^{18}\text{F}$  $\text{F}_2$  hergestellt. Ritter und Mitarbeiter berichteten nun über das erste elektrophile  $^{18}\text{F}$ -Fluorierungsreagens, **3**, das unter Verwendung

[\*] Dr. R. Littich, Dr. P. J. H. Scott  
Department of Radiology, University of Michigan Medical School  
Ann Arbor, MI 48109 (USA)  
E-Mail: pjhsconfig@umich.edu



**Scheme 2.** Anwendung von  $[^{18}\text{F}]$ Selectfluor-bistriflat **1** in der Synthese.

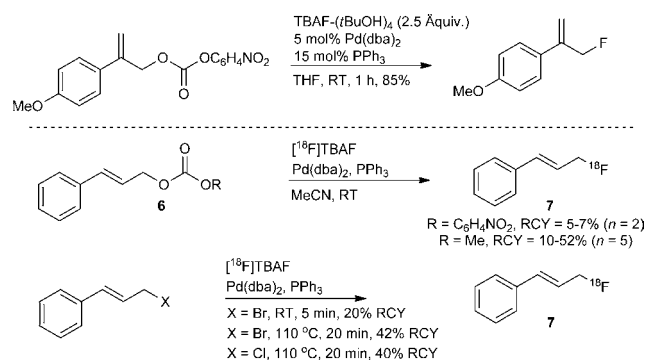
von  $[^{18}\text{F}]$ Fluorid-Ionen hergestellt wurde (Schema 3).<sup>[5]</sup> Die Behandlung der in situ erzeugten fluorophilen Palladium(IV)-Spezies **2** mit  $[^{18}\text{F}]\text{KF}$  ergab **3**. Nach Filtration von **3**



**Scheme 3.** Synthese des elektrophilen  $[^{18}\text{F}]$ Fluorierungsreagens **3** und Anwendung in der PET-Bildgebung.

über ein polymergestütztes Harz wurden  $\text{Pd}^{\text{II}}$ -Arylkomplexe wie das von Estron abgeleitete **4** eingeführt, woraufhin das Reaktionsgemisch vor der weiteren Umsetzung 10 min bei  $85^\circ\text{C}$  erwärmt wurde. Die zweistufigen  $^{18}\text{F}$ -Markierungen ergaben allgemein zufriedenstellende radiochemische Ausbeuten der Zielverbindungen (z. B. **5**; Schema 3). Mit Blick auf die breitere Verfügbarkeit von  $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$  im Vergleich zu  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$  bedeutet die Entwicklung von **3** einen leichteren Zugang zu präparativ nützlichem elektrophilem  $[^{18}\text{F}]$ Fluor.

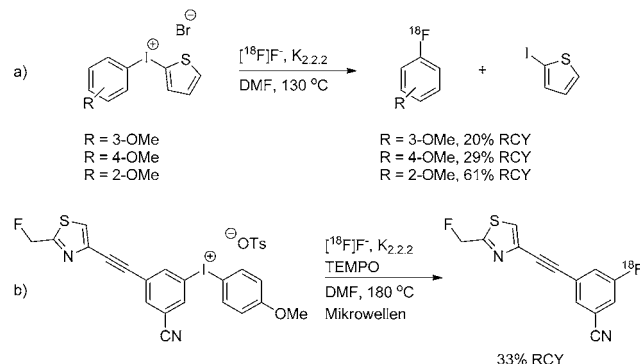
Mehrere Berichte, die verbesserte Methoden und Substrate für nukleophile Fluorierungen beschreiben, sind jüngst in der Literatur erschienen. Gouverneur und Mitarbeiter entwickelten ein Protokoll für palladiumkatalysierte allylische Fluorierungen,<sup>[6]</sup> das sehr schön die Adaption moderner Synthesemethoden an die radiochemische Synthese illustriert. Allyl-4-nitrophenylcarbonate wurden bei Behandlung mit TBAF- $(t\text{BuOH})_4$  in Gegenwart von katalytischem  $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$  (TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, dba = Dibenzylidenacetone) glatt in die entsprechenden Allylfluoride umgewandelt (Schema 4). Die Methode wurde dann mit Blick auf die zeitlichen Einschränkungen, denen die Handhabung von Radionukliden unterliegt, evaluiert. Nitro-



**Scheme 4.** Pd-katalysierte allylische  $[^{18}\text{F}]$ Fluorierungsreaktionen.

phenylcinnamylcarbonat **6** ergab das entsprechende Fluorid **7** in 7 % radiochemischer Ausbeute (RCY); höhere Ausbeuten (10–52 % RCY) wurden mit Methylcinnamylcarbonat als Substrat bei verlängerten Reaktionszeiten (30 min) beobachtet. Auch im Vergleich mit direkten  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Fluorierungen lieferte das Protokoll zufriedenstellende Ausbeuten. Setzte man Cinnamylbromid 5 min bei Raumtemperatur um, wurden 20 % RCY des entsprechenden Fluorids erhalten. Energetischere Bedingungen ( $110^\circ\text{C}$ , 20 min) lieferten Cinnamylfluorid in 40 und 42 % RCY ausgehend von Cinnamylchlorid bzw. -bromid. Interessanterweise wurden Produkte der konkurrierenden  $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitution, wie sie bei direkten Substitutionen manchmal auftreten, in der Pd-vermittelten Variante nicht nachgewiesen.

Neuartige Substrate für die nukleophile aromatische Substitution ( $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ ) wurden kürzlich zum Thema innerhalb von Studien zur  $[^{18}\text{F}]$ Fluorierung. Insbesondere fanden symmetrische und asymmetrische Diaryliodoniumsalze ein beträchtliches Interesse als Vorstufen, da sie leicht herzustellen und mit moderat elektronenreichen Arensystemen kompatibel sind.<sup>[7]</sup> Zum Beispiel beschrieben Coenen und Mitarbeiter Aryl(2-thienyl)iodoniumsalze als reaktive Substrate für  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ -Reaktionen mit  $^{18}\text{F}^-$  (Schema 5a).<sup>[8]</sup> Auf ähnliche Weise nutzten Pike und Mitarbeiter Diaryliodoniumtosylate in der Synthese von mGluR5-Radioliganden (Schema 5b).<sup>[9]</sup> Fortschritte in diesem Bereich haben das Anwendungsspektrum der klassischen  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ -Chemie über elektronenarme Arene

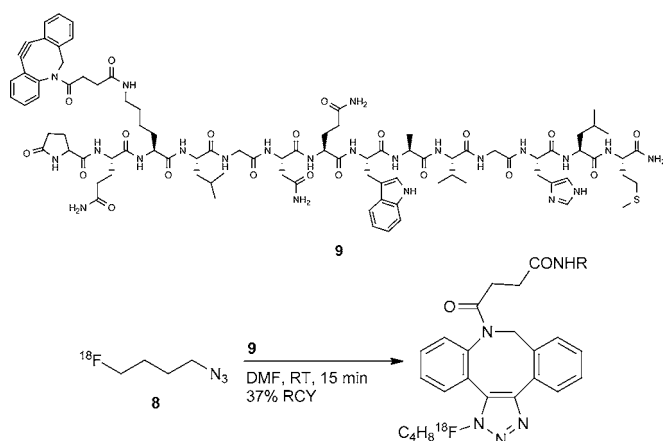


**Scheme 5.** Diaryliodoniumsalze für die Herstellung von  $[^{18}\text{F}]$ Fluorarenen ( $\text{K}_{2.2.2}$  = Kryptofix 2.2.2, TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl).

hinaus verbreitert und Reaktionen dieser Art für einen Einsatz in der  $^{18}\text{F}$ -Radiochemie tauglich gemacht.

Der direkte Einbau des  $^{18}\text{F}$ -Radionuklids durch entweder nukleophile oder elektrophile Substitution wird häufig zur Herstellung von Radiopharmazeutika genutzt. Substrate, die nicht für eine direkte Substitution geeignet sind, stellen für Radiochemiker jedoch eine bekannte Einschränkung dar. In diesen Fällen bieten sich indirekte  $^{18}\text{F}$ -Fluorierungen an, und zwar in Form von biomolekularen Reaktionen, die eine reaktive  $^{18}\text{F}$ -markierte prosthetische Gruppen an den interessierenden Liganden knüpfen.

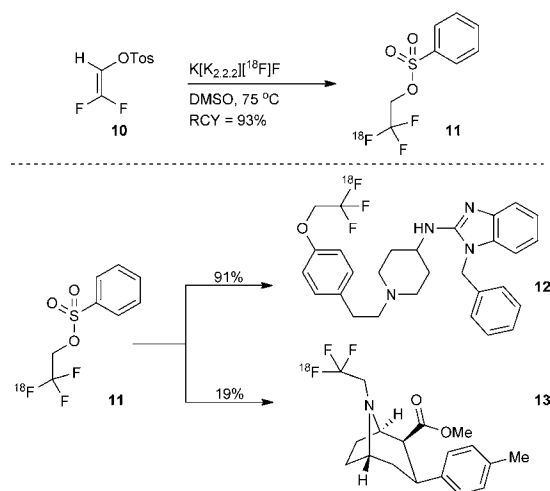
$^{18}\text{F}$ -Fluorazide fanden über die 1,3-dipolare Azid-Alkin-(Huisgen)-Cycloaddition zunehmend Anwendung als prosthetische Gruppen in der  $^{18}\text{F}$ -Radiochemie.<sup>[10]</sup> Studien zur Anwendung der Huisgen-Cycloaddition in der PET mussten seit jeher Überlegungen in Bezug auf geistiges Eigentum und mögliche Kontaminationen durch zytotoxische Übergangsmetalle einbeziehen.<sup>[11]</sup> Um Komplikationen in Verbindung mit Kupferkontaminationen zu umgehen, beschrieben Feringa et al. kürzlich die Anwendung von kupferfreien Klick-Reaktionen mit gespannten Azacyclooctinyl-Spezies.<sup>[12]</sup> Das  $^{18}\text{F}$ -Azid **8** wurde mit Azacyclooctin-modifiziertem Bombesin **9** bei Umgebungstemperatur 15 min inkubiert (Schema 6).



**Schema 6.** Beispiel für die Anwendung einer kupferfreien Klick-Reaktion zur  $^{18}\text{F}$ -Radiomarkierung. R = Bombesin.

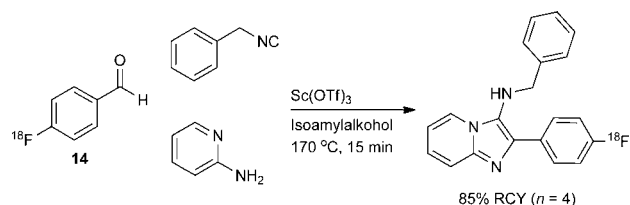
Eine zufriedenstellende radiochemische Ausbeute wurde in diesem ersten Beispiel einer  $^{18}\text{F}$ -Radiomarkierung mittels kupferfreier Alkin-Azid-[3+2]-Cycloaddition beobachtet.

Weitere innovative  $^{18}\text{F}$ -Reagentien zur Synthese von Radiopharmazeutika wurden kürzlich vorgestellt. Vor dem Hintergrund, dass die Trifluormethylgruppe ein privilegiertes Motiv in niedermolekularen Wirkstoffen ist, entwickelten Riss und Aigbirhio eine Methode zur Synthese von 1- $^{18}\text{F}$ -Fluor-1,1-difluormethylgruppen.<sup>[13]</sup> Eine einfache und effiziente Prozedur für die Herstellung von 2- $^{18}\text{F}$ -Fluor-2,2-difluorethyltosylat **11** ausgehend von Difluorvinylsulfonat **10** wurde angewendet (Schema 7). Das gebildete  $^{18}\text{F}$ -Fluor-ethylierungsreagens erwies sich als effektiv in O- und N-Alkylierungen und lieferte das Molekül **12** für die Bildgebung von Nervenfasernäueln sowie das Tropanderivat **13**.



**Schema 7.** Herstellung und Anwendung von 2- $^{18}\text{F}$ -Fluor-2,2-difluorethyltosylat **11**.

Gouverneur und Mitarbeiter zeigten kürzlich, dass 4- $^{18}\text{F}$ -Fluorbenzaldehyde effiziente Reagentien für die Übertragung von  $^{18}\text{F}$  in klassischen Mehrkomponentenreaktionen sind.<sup>[14]</sup> Insbesondere konnte der 4- $^{18}\text{F}$ -Fluorbenzaldehyd **14** auf effiziente Weise in Groebke-Bienaymé-Blackburn-Reaktionen eingesetzt werden (Schema 8). Auch Ugi-, Passerini-



**Schema 8.** Groebke-Bienaymé-Blackburn-Reaktion zum Einbau von  $^{18}\text{F}$ -Fluor.

und Biginelli-Reaktionen wurden durchgeführt und ergaben gute bis exzellente radiochemische Ausbeuten. Insbesondere sei erwähnt, dass die 3,4-Dihydropyrimidin-2-(1*H*)-one, Imidazo[1,2-*a*]pyridine und  $\alpha$ -Acetoxyamide, die mit diesen Methoden erhalten wurden,  $^{18}\text{F}$ -Substituenten aufweisen, die durch konventionelle, direkte  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ -Methoden nicht eingeführt werden können.

Als Reaktion auf den steigenden Bedarf an Radiopharmazeutika sind intensive Forschungsprogramme zur Entwicklung neuer Radiomarkierungsmethoden ins Leben gerufen worden. Diese Arbeiten lieferten ein eindrucksvolles Spektrum von Methoden und Reaktionen für die  $^{18}\text{F}$ -Radiochemie. Die hier vorgestellten Beiträge illustrieren die beträchtlichen Fortschritte bei direkten elektrophilen und nukleophilen Fluorierungen sowie auch bei der Verwendung radiomarkierter prosthetischer Gruppen.

Eingegangen am 24. September 2011  
Online veröffentlicht am 23. Dezember 2011

- [1] Übersichtsartikel: P. W. Miller, N. J. Long, R. Vilar, A. D. Gee, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9136; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8998, zit. Lit.
- [2] Siehe auch: P. J. H. Scott, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6115; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6001.
- [3] H. Teare, E. G. Robins, A. Kirjavainen, S. Forsback, G. Sandford, O. Solin, S. K. Luthra, V. Gouverneur, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6973; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6821; andere elektrophile  $^{18}\text{F}$ -Fluorierungsreagentien, siehe: a)  $^{18}\text{F}$  NFSI: H. Teare, E. G. Robins, E. Arstad, S. K. Luthra, V. Gouverneur, *Chem. Commun.* **2007**, 2330–2332; b)  $^{18}\text{F}$  AcOF: C.-Y. Shiue, P. A. Salvadori, A. P. Wolf, J. S. Fowler, R. R. MacGregor, *J. Nucl. Med.* **1982**, *23*, 899, zit. Lit.
- [4] R. E. Banks, S. N. Mohialdin-Khaffaf, G. S. Lal, I. Sharif, R. G. Syvret, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 595.
- [5] E. Lee, A. S. Kamlet, D. C. Powers, C. N. Neumann, G. B. Boursalian, T. Furuya, D. C. Choi, J. M. Hooker, T. Ritter, *Science* **2011**, *334*, 639.
- [6] C. Hollingworth, A. Hazari, M. N. Hopkinson, M. Tredwell, E. Benedetto, M. Huiban, A. Gee, J. M. Brown, V. Gouverneur, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2661; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2613.
- [7] a) V. W. Pike, F. I. Aigbirhio, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2215; b) V. W. Pike, F. I. Aigbirhio, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1995**, *37*, 120; c) R. Gail, C. Hocke, H. H. Coenen, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1997**, *40*, 50; d) A. Shah, V. W. Pike, D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2043; e) J. Ermert, C. Hocke, T. Ludwig, R. Gail, H. H. Coenen, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2004**, *47*, 429; f) M. A. Carroll, J. Nairne, G. Smith, D. A. Widdowson, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 127.
- [8] T. L. Ross, J. Ermert, C. Hocke, H. H. Coenen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8018.
- [9] S. Telu, J.-H. Chun, F. G. Siméon, S. Lu, V. W. Pike, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6629.
- [10] Übersichtsartikel zur kupferkatalysierten Huisgen-Cycloaddition: M. Meldal, C. W. Tornøe, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.
- [11] Übersichtsartikel: a) M. Glaser, E. G. Robins, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2009**, *52*, 407; b) C. Mamat, T. Ramenda, F. R. Wuest, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2009**, *6*, 21.
- [12] a) L. Campbell-Verduyn, L. Mirfeizi, A. K. Schoonen, R. A. Dierckx, P. H. Elsinga, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11313; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11117; zentrale Arbeiten zur kupferfreien Azid-Alkin-Kupplung: b) G. Wittig, A. Krebs, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 3260; c) N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046.
- [13] F. I. Aigbirhio, P. J. Riss, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11873–11875.
- [14] L. Li, M. N. Hopkinson, R. L. Yona, R. Bejot, A. D. Gee, V. Gouverneur, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 123.

SciTec Career



...the ultimate global JobMachine  
for scientists and engineers.

www.scitec-career.com

Online vacancies worldwide  
 in physics, chemistry, chemical engineering,  
 construction engineering,  
 materials science and life sciences.



Are you able to look beyond present technology constraints?

Utrecht University and Eindhoven University of Technology are looking for:

## 2 Assistant Professors in Solar Fuels



The recently established alliance between Utrecht University and Eindhoven University of Technology (The Netherlands) aims at setting up novel challenging research programs among others in the area of Catalysis. The Solar Fuels initiative builds on existing strengths in the field of Inorganic Chemistry and Catalysis and fits within the focal area of sustainable energy. Since the profiles of the two positions are highly complementary, the successful candidates will be asked to set up a highly collaborative and innovative research program, supported with PhD and postdoc positions.

The focus of the Eindhoven position (research group of Professor E.J.M. Hensen) is on knowledge generation of the reaction mechanism relevant to artificial photosynthesis with the aim to guide the design and synthesis of novel inorganic materials for photo-, electro- and photoelectrochemical catalysis. The Utrecht position (research group of Professor B.M. Weckhuysen) concentrates on advanced in-situ micro-spectroscopic investigations to study chemical processes in inorganic materials at the single molecule and/or single particle level.

Are you a motivated researcher in one of the above areas? Are you able to look beyond present technology constraints? Then we invite you to apply. The application deadline is 1 March 2012.

For detailed job descriptions and online application forms, please visit:

[www.uu.nl/vacancies](http://www.uu.nl/vacancies) for the position in Utrecht

[www.tue.nl/jobs](http://www.tue.nl/jobs) for the position in Eindhoven

