

## Elke Hess: Erzeugung von elementarem [ $^{18}\text{F}$ ]Fluor mittels der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Kernreaktion und Anwendung auf die $^{18}\text{F}$ -Markierung aromatischer Aminosäuren. 2001

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Aspekte der Produktion des wichtigen PET-Nuklids Fluor-18 ( $T_{1/2} = 109,7$  min,  $I_{\text{b}+} = 96,7$  %) in Form von [ $^{18}\text{F}$ ]F<sub>2</sub> auf Grundlage der  $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Kernreaktion untersucht. Besonderer Wert wurde dabei auf die Ergänzung der Anregungsfunktion des  $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Prozesses, die Optimierung der Bestrahlungstechnik und die Untersuchung der radiochemischen Reinheit des erzeugten [ $^{18}\text{F}$ ]F<sub>2</sub> gelegt. Das [ $^{18}\text{F}$ ]F<sub>2</sub> wurde auf die Synthese der aromatischen Aminosäuren 2-[ $^{18}\text{F}$ ]Fluor-L-tyrosin und 6-[ $^{18}\text{F}$ ]Fluor-L-dopa ausgehend von zinnorganischen Vorläufermolekülen angewendet.

Wirkungsquerschnitte der  $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion wurden zwischen 2,5 und 30 MeV mit Hilfe der Folienstapel-Aktivierungstechnik ermittelt. Die  $^{18}\text{F}$ -Aktivität wurde durch g-Spektrometrie und genaue Zerfallskurvenanalysen bestimmt. Die Bestrahlungen erfolgten an drei Zyklotronen ( $E_{\text{p}} = 4 - 30$  MeV) und einer *VAN-DE-GRAAFF*-Maschine ( $E^{\text{p}} < 4$  MeV). Als dünne Targets dienten kommerziell erhältliches  $^{18}\text{O}_2$  und Si $^{18}\text{O}_2$  sowie elektrochemisch hergestelltes Al<sub>2</sub> $^{18}\text{O}_3$ .

Hinsichtlich der ausgeprägten Resonanzstruktur der  $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Anregungsfunktion existieren in der Literatur relativ wenige Aktivierungsdaten. In dieser Arbeit konnte die  $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Anregungsfunktion erweitert werden. Die auf Grundlage der gemessenen Wirkungsquerschnitte berechneten Dicken-Target-Ausbeuten sind etwa 15 % höher als die bisher zur Verfügung stehenden Literaturdaten.

Die Produktion des [ $^{18}\text{F}$ ]F<sub>2</sub> erfolgte mittels der bekannten Zwei-Schritt-Bestrahlungsmethode in einem neu konstruierten, zuverlässig zu betreibenden, aus Aluminium gefertigten Gastarget. Unter den optimierten Bestrahlungsbedingungen wurden bei der Verwendung von 100  $\mu\text{mol}$  F<sub>2</sub> und moderaten Strahlströmen maximale [ $^{18}\text{F}$ ]F<sub>2</sub>-Aktivitäten von 31 GBq mit einer spezifischen Aktivität von 340 GBq/mmol erzeugt (jeweils 30 min nach EOB), was vergleichbar mit Literaturdaten ist. Höhere spezifische Aktivitäten bis zu 800 GBq/mmol ließen sich mit weniger F<sub>2</sub>-Träger erreichen, wobei allerdings die Gesamtaktivität an [ $^{18}\text{F}$ ]F<sub>2</sub> geringer wurde. Die spezifische Aktivität ist damit etwa 2,5 bis 6 mal größer als die des mittels der  $^{20}\text{Ne}(\text{d},\text{a})^{18}\text{F}$ -Reaktion erzeugten [ $^{18}\text{F}$ ]F<sub>2</sub>. Jedoch ist sie nicht ausreichend für die Markierung von Rezeptorliganden. Die radiochemische Reinheit des erzeugten [ $^{18}\text{F}$ ]F<sub>2</sub> war  $> 99$  %.

Die Eignung des [ $^{18}\text{F}$ ]F<sub>2</sub> für eine elektrophile Radiofluorierung wurde an der bekannten Radiosynthese von 6-[ $^{18}\text{F}$ ]Fluor-L-dopa überprüft. Die gemessenen chemischen Ausbeuten ( $59,4 \pm 4,6$  %) und die erzielten Produktaktivitäten (2,6 GBq) sind vergleichbar mit Literaturdaten. Weiterhin wurde 2-[ $^{18}\text{F}$ ]Fluor-L-tyrosin erstmals durch regioselektive Fluordestannylierung synthetisiert. Das zinnorganische L-Tyrosin-Derivat 2-*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-(4-*tert*-butyloxycarbonyloxy-2-trimethylstannylphenyl)-propionsäureethylester war besonders geeignet für eine schnelle Radiosynthese, da diese mit hohen Fluorierungsausbeuten durchgeführt werden konnte und sich die verschiedenen Schutzgruppen in einem einzigen Reaktionsschritt vollständig hydrolisieren ließen. Die chemische Gesamtausbeute dieser Synthese ist mit  $41,7 \pm 0,6$  % etwa 17 mal höher als die der bisher üblichen elektrophilen Fluordeprotonierung von L-Tyrosin. Die Aktivität des enantiomeren- und isomerenreinen Produkts betrug 1,7 GBq.

---

Several aspects of production of the important PET-nuclide fluorine-18 ( $T_{1/2} = 109,7$  min,  $I_{\text{b}+} = 97$  %) in the form of [ $^{18}\text{F}$ ]F<sub>2</sub> via the  $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$  nuclear reaction were investigated. Special emphasis was placed on the development of the nuclear data base of the  $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$  reaction, on optimisation of the nuclide production techniques and on characterisation of the reaction products. [ $^{18}\text{F}$ ]F<sub>2</sub> was then applied to the synthesis of the aromatic amino acids 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-L-tyrosine and 6-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-L-dopa.

The excitation function of the  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  process was investigated from threshold to 30 MeV using the stacked-foil activation method.  $^{18}\text{F}$ -activity was measured via g-ray spectrometry and exact decay curve analysis. Irradiations were done at three different cyclotrons ( $E_p = 4 - 30$  MeV) and one *VAN DE GRAAFF* machine ( $E_p < 4$  MeV). As thin  $^{18}\text{O}$ -enriched targets commercially available  $^{18}\text{O}_2$  and  $\text{Si}^{18}\text{O}_2$  and electrochemically prepared  $\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$  were utilised. Considering the strong resonance structure of the excitation function only little activation data were available in the literature. In this work the gaps could be filled and the data base streng-thened. The integral yield of fluorine-18 calculated from the new excitation curve is slightly higher than that from the hitherto accepted data set.

Production of  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$  was carried out via the known two step irradiation method using a reliable aluminium gas target. Under optimum conditions using 100  $\mu\text{mol}$   $\text{F}_2$  a maximum  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -activity of 31 GBq and a specific radioactivity of 340 GBq/mmol (both 30 min after EOB) could be achieved. This is comparable to the best literature value. Higher specific activities up to 800 GBq/mmol could be achieved with less  $\text{F}_2$  carrier. The total activity is then lower. The specific activity is 2.5 to 6 times higher than the specific activity of the  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$  produced via the  $^{20}\text{Ne}(d,a)^{18}\text{F}$  reaction. However, this specific radioactivity is not high enough for labelling receptor ligands. The  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$  was radiochemically pure ( $> 99\%$ ).

The quality of the  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$  produced was checked through the known synthesis of 6- $[^{18}\text{F}]\text{fluoro-L-dopa}$  via fluorodestannylation. Final product activities (2.6 GBq) and the chemical yield ( $59.4 \pm 4.6\%$ ) were comparable to the literature values.

Furthermore 2- $[^{18}\text{F}]\text{fluoro-L-tyrosine}$  was synthesised for the first time via regioselective fluorodestannylation using  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ . The compound 2-*tert*-butyloxycarbonylamino-3-(4-*tert*-butyloxycarbonyloxy-2-trimethylstannanylphenyl)-propionicacid ethyl ester was especially suitable for a fast radiosynthesis, because of the high fluorination yield and because the full deprotection of the functional groups could be carried out in one reaction step. About 1.7 GBq of the enantiomeric and isomeric pure product could be isolated. The yield of the total synthesis is about 17 times higher than that achieved by fluorodeprotonation of L-tyrosine. The activities of both tracers are high enough for performing several patient investigations as well as for transportation over relatively large distances.