

Thomas Tierling: Zur Synthese von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA durch nukleophile ¹⁸F-Fluorierung Carbonyl-aktivierter aromatischer Aminosäurederivate. 2001

Das L-DOPA-Analogon 6-[¹⁸F]Fluor-L-3,4-dihydroxyphenylalanin (6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA) ist in der nuklearmedizinischen Diagnostik einer der wenigen etablierten Radiotracer, der zur in vivo Erfassung des präsynaptischen Dopamin-Metabolismus mittels PET eingesetzt wird. Dessen Routineeinsatz ist jedoch aufgrund einer fehlenden effizienten und automatisierbaren nukleophilen Synthesemethode mit dem allgemein verfügbaren n.c.a. [¹⁸F]Fluorid eingeschränkt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher eine neue, effiziente Methode zur Darstellung von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA durch die erstmalige direkte nukleophile ¹⁸F-Fluorierung eines geschützten Aminosäurederivates mit [¹⁸F]Fluorid entwickelt und evaluiert.

Im Rahmen der Evaluierung des Synthesekonzeptes anhand äquivalent substituierter Modellverbindungen wurde der 2-Benzyloxy-4-[¹⁸F]fluor-5-methylbenzaldehyd durch ¹⁸F-für-¹⁹F Substitution mit einer radiochemischen Ausbeute von 85 ± 5 % und durch ¹⁸F-für-N(CH₃)₃ Substitution an (5-Benzyloxy-4-formyl-2-methyl-phenyl)-trimethylammoniumtriflat mit einer radiochemischen Ausbeute von 92 ± 5 % synthetisiert. Die Darstellung von n.c.a. 2-Benzyloxy-4-[¹⁸F]fluor-5-methylphenol gelang durch nachfolgende Baeyer-Villiger-Oxidation mit 3-Chlor-peroxybenzoesäure mit einer radiochemischen Ausbeute von 54 ± 5 % nach einer Gesamt-synthesedauer von 40 Minuten.

Zur Synthese von c.a. 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA konnte mit 5-(4-Benzyloxy-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin ein geeigneter Markierungsvorläufer für eine ¹⁸F-für-¹⁹F Substitution mit einem Diastereomerenüberschuss von 84 % dargestellt werden. Die Synthese gelang durch elektrophile Alkylierung des lithiierten (R)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin mit 4-Benzyloxy-2-fluorbenzylbromid und anschließende For-mylierung mit Dichlormethyl-methylether und einem 6-fachen Überschuss an Zinn(IV)-chlorid.

Die ¹⁸F-für-¹⁹F Substitution an 5-(4-Benzyloxy-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin in DMF bei 130 °C ergab unter Einsatz des Phasentransfer-katalysatorsystems aus Kryptofix[®] 2.2.2. und Kaliumcarbonat innerhalb von drei Minuten radiochemische Ausbeuten von 30 ± 5 %. Die Synthese von c.a. 6-[¹⁸F]Fluor-DOPA gelang durch Baeyer-Villiger-Oxidation der Aldehyd-funktion des Intermediates

5-(4-Benzyloxy-2-[¹⁸F]fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin mit 3-Chlorperoxybenzoesäure zum entsprechenden Formiat und anschließende Hydrolyse mit Bromwasserstoff-Lösung mit einer radiochemischen Ausbeute von 16 ± 2 % und einem Enantiomerenüberschuss des erforderlichen L-Isomers von 70 % nach einer Gesamtsynthesedauer von 70 Minuten. Der Trägergehalt an 6-Fluor-DOPA ist etwa um den Faktor 10 kleiner als bei den elektrophilen Synthesen von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA. Die höhere Ausgangsaktivität an n.c.a. [¹⁸F]Fluorid im Vergleich zu [¹⁸F]F₂ ermöglicht zudem die Herstellung des Radiotracer in fünffach größerer Aktivitätsmenge. Der Enantiomeren-überschuss ist im Hinblick auf eine Produktion ohne chirale HPLC-Trennung jedoch nicht ausreichend.

6-[¹⁸F]Fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine (6-[¹⁸F]fluoro-L-DOPA), an analogue of L-DOPA, is an established radiotracer for diagnostic PET-studies of the integrity and function of the nigro-striatal dopaminergic system. The use of this important compound in clinical centers is mainly limited by the lack of a nucleophilic radiofluorination method of preparation using the advantage of large scale production of [¹⁸F]fluoride. In this work a new convenient nucleophilic labelling method using [¹⁸F]fluoride has been developed.

With regard to the synthesis of 6-[¹⁸F]fluoro-L-DOPA via nucleophilic ¹⁸F-fluorination of carbonyl-activated aromatic amino acid derivatives, several O-protected

4-fluoro-2-hydroxy-5-methyl-benzaldehydes were prepared as model compounds in order to evaluate the concept of synthesis. The 2-benzyloxy-4-¹⁸F-fluoro-5-methyl-benzaldehyde was prepared via ¹⁸F-for-¹⁹F substitution with a radiochemical yield of 85 ± 5 % and via ¹⁸F-for-N(CH₃)₃ substitution on (5-benzyloxy-4-formyl-2-methyl-phenyl)-trimethylammoniumtriflate with a radiochemical yield of 92 ± 5 %. Thereof the synthesis of n.c.a. 2-benzyloxy-4-¹⁸F-fluoro-5-methyl-phenol was achieved by Baeyer-Villiger oxidation with m-chloroperbenzoic acid with an overall radiochemical yield of 54 ± 5 % within 40 minutes. An appropriate precursor for the synthesis of 6-¹⁸F-fluoro-L-DOPA was synthesized by electrophilic alkylation of the lithiated bis-lactim ether (R)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazine with 4-benzyloxy-2-fluoro-benzylbromide. The corresponding

5-(4-benzyloxy-2-fluoro-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazine, obtained with a diastereomeric excess of 84 %, was formylated in the aromatic 5-position with dichloromethyl methyl ether in the presence of a sixfold excess of tin(IV)chloride. The nucleophilic ¹⁸F-fluorination of 5-(4-benzyloxy-2-fluoro-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazine was performed in DMF at 130 °C in the presence of the common Kryptofix 222/potassium carbonate system for 3 minutes. The radiochemical yield of the isotopic exchange was about 30 ± 5 %.

Baeyer-Villiger oxidation of

5-(4-benzyloxy-2-¹⁸F-fluoro-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazine to the corresponding formiate with m-chloroperbenzoic acid and subsequent hydrolysis and deprotection under strong acidic conditions led to the formation of c.a. 6-¹⁸F-fluoro-DOPA with an enantiomeric excess of the L-isomer of about 70 %. The overall radiochemical yield of 6-¹⁸F-fluoro-L-DOPA was 14 to 18 % within 70 minutes. According to the amount of 11 μmol precursor the carrier content is lower by a factor of about 10 in comparison to the electrophilic ¹⁸F-fluorination methods commonly used. Furthermore, use can be made of the fivefold higher production of [¹⁸F]fluoride compared to [¹⁸F]F₂. However, the racemic mixture of 6-¹⁸F-fluoro-L-DOPA still requires a chiral HPLC separation.