

Abstract

In vivo imaging with positron emission tomography generally demands radiotracers with a high specific activity. In case of fluorine-18 the required no-carrier-added (n.c.a.) starting material is only available in form of fluoride. This and the short half-life of 109.7 minutes of the radionuclide lead to the demand of special methods for radiosyntheses. The only practical procedure for manufacturing n.c.a. [¹⁸F]fluoro-compounds is therefore nucleophilic substitution. There is, however, still a lack of effective procedures for the labelling of electron rich aromatic molecules starting from n.c.a. [¹⁸F]fluoride.

A process for n.c.a. radiofluorination of these compounds is offered by the reaction of iodonium compounds as starting materials. In this study modern procedures for the synthesis of iodoniumsalts and -ylides were investigated. Several precursor molecules for the versatile synthetic building block 4-[¹⁸F]fluoriodobenzene were synthesised. In this course, a new one-pot procedure for the synthesis of iodoniumylides was developed.

Further on, the syntheses of suitable iodonium precursors for two fluorophenoxy-derivatives, which are possible antidepressants, were investigated. Due to their binding profile these compounds can be considered as ligands for the serotonin reuptake transporter (SERT) and the norepinephrin reuptake transporter (NET), respectively. The preparation of appropriate iodonium salts proved to be too problematic, while the synthesis of suitable iodoniumylides could be accomplished with satisfactory yields of about 30 % and 40 %, respectively. Both compounds were labelled with n.c.a. [¹⁸F]fluoride and deprotected to the desired target compounds 4-((3-[¹⁸F]fluorophenoxy)(phenyl)methyl)piperidine and 4-((4-[¹⁸F]fluorophenoxy)(phenyl)methyl)piperidine in radiochemical yields of about 40 % and 25 %, respectively. Those are now available for preclinical evaluation studies.

Furthermore, a process for the palladium catalysed synthesis of ¹⁸F-labelled aromatic molecules was investigated. Initially a suitable reaction protocol was developed for further examination of the dependence of the radiochemical yield on the amount of added carrier. It turned out, however, that the reaction did not proceed without the addition of fluoride-carrier.

For the identification of the radioactive products and the determination of the radiochemical yields suitable

Chromatographic conditions for the identification of all radioactive products and the determination of their radiochemical yields via HPLC were developed. Furthermore chromatographic conditions for the isolation of the pharmacological relevant n.c.a. [¹⁸F]fluorophenoxy-derivatives in highest purity were developed.

Kurzzusammenfassung

Zur *in vivo* Bildgebung mittels Positronen Emissions Tomographie (PET) werden Radiotracer fast immer mit hoher spezifischer Aktivität benötigt. Im Falle von Fluor-18 steht das hierfür benötigte trägerarme (n.c.a.) Ausgangsmaterial lediglich in Form von Fluorid zur Verfügung. Dies und die kurze Halbwertszeit von 109,7 Minuten machen spezielle Synthesemethoden erforderlich. Das einzige praktische Verfahren zur Herstellung derartiger Verbindungen ist somit die nukleophile Substitution. Es besteht allerdings nach wie vor ein Mangel an effektiven Verfahren, ausgehend von n.c.a. [¹⁸F]Fluorid elektronenreiche aromatische Moleküle zu radiofluorieren.

Ein Verfahren, um derartige Verbindungen auf direktem Weg herzustellen, bieten aromatische Iodoniumverbindungen als Ausgangsverbindungen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden daher moderne Synthesemethoden zur Herstellung von Iodoniumsalzen und -yliden untersucht. So konnten verschiedene Vorläufer zur Herstellung des vielseitigen Synthesebausteins n.c.a. 4-[¹⁸F]Fluoriodbenzol hergestellt werden. Im Zuge dieser Untersuchungen wurde auch ein neuartiges Eintopf-Verfahren zur Herstellung von Iodoniumyliden entwickelt.

Darüber hinaus wurde die Synthese geeigneter Iodoniumvorläufer für zwei komplexe Fluorphenoxy-Derivate, welche potentielle Antidepressiva sind, untersucht. Diese Verbindungen kommen aufgrund ihres Bindungsprofils als Liganden für den Serotonin Wiederaufnahmetransporter (SERT) bzw. den Norepinephrin Wiederaufnahmetransporter (NET) in Frage. Die Synthese entsprechender Iodoniumsalze erwies sich jedoch als zu problematisch, während die Herstellung geeigneter Iodoniumylide mit 30 % bzw. 40 % in befriedigenden Ausbeuten durchgeführt werden konnten. Beide wurden in einer Direktmarkierung mit n.c.a. [¹⁸F]Fluorid und anschließender Entschützung zu den gewünschten Zielverbindungen 4-((3-[¹⁸F]Fluorphenoxy)(phenyl)methyl)piperidin und 4-((4-[¹⁸F]Fluorphenoxy)(phenyl)methyl)piperidin umgesetzt, wobei radiochemische Ausbeuten von etwa 40 % und etwa 25 % erzielt wurden. Diese stehen nun für präklinische Evaluierungsstudien zur Verfügung.

Weiterhin wurde ein Palladium-katalysiertes Verfahren zur Herstellung ¹⁸F-markierter aromatischer Verbindungen untersucht. Hierfür wurde zunächst eine geeignete Reaktionsvorschrift entwickelt, anhand derer die Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Menge an zugesetztem Träger ermittelt wurde. Es zeigte sich jedoch, dass die Reaktion ohne Zusatz von Fluorid-Träger nicht abläuft.

Zur Identifizierung aller radioaktiven Produkte sowie der Bestimmung der radiochemischen Ausbeuten mittels HPLC wurden geeignete chromatographische Bedingungen entwickelt. Darüber hinaus wurden chromatographische Bedingungen zur Isolierung der pharmakologisch relevanten n.c.a. [¹⁸F]Fluorphenoxy-Derivate mit höchster Reinheit entwickelt