

Abstract

Positron emission tomography (PET) using the positron emitter fluorine-18 has become an important diagnostic tool in nuclear medicine. This technique enables the *in vivo* visualization of physiological processes at the molecular level. For this purpose appropriate radiotracers addressing different molecular targets are required. Therefore, novel ^{18}F -fluorination methods, in particular transition-metal mediated reactions, are highly sought after. These methods enable the preparation of ^{18}F -labelled arenes which were previously hardly available using multi-step syntheses or were not accessible at all.

The aim of this work was to develop a new strategy for the synthesis of [^{18}F]fluorophenylamino acids by means of copper-mediated radiofluorination of aryl(mesityl)iodonium salts (AMI) or boronic acid pinacol esters (BPE) as labelling precursors. The examination of the pharmacological behaviour of these [^{18}F]fluorophenylamino acids is still incomplete owing to their limited availability.

First, the utilization of aryl(mesityl)iodonium salts as labelling precursors was examined for the synthesis of L-2-[^{18}F]fluorophenylalanine (2-[^{18}F]FPhe). Different [^{18}F]fluoride pre-processing methods were applied. It turned out, that the precursor racemised under basic, protic conditions, presumably promoted by a cyclic stabilization of the deprotonated α -carbon leading to low enantiomeric purities. Finally, under optimized low-base conditions, using weak bases instead of the precursor for [^{18}F]fluoride elution, 2-[^{18}F]FPhe was produced in $48\% \pm 8\%$ radiochemical yield (RCY) with an enantiomeric excess (*ee*) of $> 99\%$.

Next, Cu(II)-mediated radiofluorination of BPE substrates was investigated. Especially, using *n*-butanol as a co-solvent increased RCYs significantly. In the case of 6-[^{18}F]fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine (6-[^{18}F]FDOPA), RCY increased from 8% (conventional radiosynthesis) to 40% using alcohol-enhanced Cu(II)-mediated radiofluorination. Thus, 6-[^{18}F]FDOPA, 2-[^{18}F]FPhe, L-4-[^{18}F]fluorophenylalanine (4-[^{18}F]FPhe), 2-[^{18}F]fluoro-phenylethylamine (2-[^{18}F]FPEA), 6-[^{18}F]fluoro-L-*meta*-tyrosine (6-[^{18}F]FMT) and 5-[^{18}F]fluoro-L-*meta*-tyrosine (5-[^{18}F]FMT) were obtained in 40–66% RCY and up to $> 99\%$ *ee*.

Furthermore, the radiosynthesis of 2-[^{18}F]FPhe, 2-[^{18}F]FPEA, 6-[^{18}F]FMT and 5-[^{18}F]FMT using boronic acid pinacol esters was transferred to a remote-controlled synthesis device. High RCYs lead to product activities of 2.4–18.8 GBq enabling the accomplishment of preclinical studies.

Kurzzusammenfassung

Die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) unter der Verwendung des Positronenstrahlers Fluor-18 ist zu einem wichtigen Instrument in der modernen diagnostischen Medizin geworden, da mit ihr physiologische Prozesse *in vivo* visualisiert werden können. Die Entwicklung von neuartigen ^{18}F -Fluorierungsmethoden, insbesondere Übergangsmetall-vermittelte Radiofluorierungen, sind in den letzten Jahren in den Mittelpunkt des radiochemischen Forschungsinteresses gerückt. Diese ermöglichen die Synthese ungeträgerter ^{18}F Fluorarene unter Umgehung komplexer Aufbausynthesen in wenigen Reaktionsschritten (sogenannte „*late-stage*“ ^{18}F -Fluorierungsreaktionen). Des Weiteren werden mit diesen neuen Methoden hohe radiochemische Ausbeuten (RCA) erzielt und diese Verfahren ermöglichen die Herstellung von ^{18}F -markierten Verbindungen, die auf anderen Wegen nur schwer oder gar nicht zugänglich sind.

Das Ziel dieser Arbeit war es, die bislang, aufgrund ihrer beschränkten Zugänglichkeit, pharmakologisch wenig untersuchte Klasse der ^{18}F Fluorphenylaminosäuren mittels der Cu-vermittelten Radiofluorierung zu synthetisieren. Dabei wurden Arylmesityliodoniumsalze (AMI) und Boronsäurepinakolester (BPE) als Markierungsvorläufer untersucht und miteinander verglichen.

Die Verwendung von Arylmesityliodoniumsalzen als Markierungsvorläufer wurde am Beispiel von L-2- ^{18}F Fluorphenylalanin (2- ^{18}F FPhe) untersucht. Insbesondere die unterschiedlichen Vorbereitungsmethoden des ^{18}F Fluorids hatten dabei einen erheblichen Einfluss auf die enantiomere Reinheit von 2- ^{18}F FPhe. Der Vorläufer racemisierte unter basischen und protischen Bedingungen, was wahrscheinlich durch eine cyclische Stabilisierung des deprotonierten α -Kohlenstoffs begünstigt wurde. Unter den optimierten *low-base* Bedingungen, bei dem der Vorläufer durch eine schwache Base in der ^{18}F Fluoridauflösung ausgetauscht wurde, konnte 2- ^{18}F FPhe in 48 % \pm 8 % RCA mit einem Enantiomerenüberschuss (*ee*) von > 99 % hergestellt werden.

Im nächsten Schritt wurden die Kupfer-vermittelte Radiofluorierung von BPE-Substraten als Ausgangsverbindungen für die Radiosynthese von ^{18}F Fluorphenylaminosäure-Derivaten untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass der Zusatz von *n*-Butanol einen ausbeutesteigernden Effekt auf die Cu(II)-vermittelte Radiofluorierung hatte. Im Fall von 6- ^{18}F fluor-L-3,4-dihydroxyphenylalanin (6- ^{18}F FDOPA) erhöhte sich die RCA von 8 % (konventionelle Radiosynthese) auf 40 % durch die Verwendung der Alkohol-unterstützten Cu(II)-vermittelten Radiofluorierung. Mittels dieser Cu-vermittelten ^{18}F -Fluorierungsmethode wurden die ^{18}F Fluorphenylaminosäure-Derivate 6- ^{18}F FDOPA, 2- ^{18}F FPhe, L-4- ^{18}F Fluorphenylalanin (4- ^{18}F FPhe), 2- ^{18}F Fluorphenylethylamin (2- ^{18}F FPEA), 6- ^{18}F Fluor-L-*meta*-tyrosin (6- ^{18}F FMT) und 5- ^{18}F Fluor-L-*meta*-tyrosin (5- ^{18}F FMT) in RCA von 40–66 % und *ee* bis > 99 % synthetisiert werden.

Des Weiteren konnten die Radiosynthesen von 2- ^{18}F FPhe, 2- ^{18}F FPEA, 6- ^{18}F FMT und 5- ^{18}F FMT, ausgehend von BPE-Substraten, auf ein fernbedienbares Synthesemodul übertragen werden. Durch diese war es möglich, hohe Aktivitätsmengen (2,4–18,8 GBq) der ^{18}F Fluorphenylaminosäure-Derivate zu erhalten, so dass diese in präklinischen Studien eingesetzt werden konnten.