

Thomas Ludwig: Trägerarme Synthese ¹⁸F-markierter, ausgewählter NMDA- und D4-Rezeptorliganden durch Einsatz geeigneter [¹⁸F]Fluorbenzolderivate. 2001

Im Rahmen der Arbeit wurden neue Strategien zur trägerarmen (n.c.a.) Darstellung von ¹⁸F-markierten Rezeptorliganden entwickelt und evaluiert, die als Radiodiagnostika zur Charakterisierung zerebraler Neurorezeptoren mittels der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) von großem Interesse sind. Als Zielmoleküle wurden im Zusammenhang mit dem Neuroforschungsprogramm des FZJ die Darstellung von n.c.a. (±)-3-(4-Hydroxy-4-(4-[¹⁸F]fluorphenyl)-piperidin-1-yl)chroman-4,7-diol, einem Liganden mit hoher Affinität zum Subtyp NR2B der NMDA-Rezeptoren, und n.c.a. (3-(4-[¹⁸F]Fluorphenoxy)propyl)-(2-(4-tolylphenoxy)ethyl)amin ([¹⁸F]FPTEA), einem Dopamin-D4 Rezeptorliganden, untersucht. Zur Darstellung von n.c.a. (±)-3-(4-Hydroxy-4-(4-[¹⁸F]fluorphenyl)-piperidin-1-yl)chroman-4,7-diol wurde die ¹⁸F-Fluorarylierung über metallorganische Zwischenstufen als Markierungsmethode modifiziert und optimiert. Die Ausgangsverbindung n.c.a. 1-Brom-4-[¹⁸F]fluorbenzol konnte über 4,4'-Dibromdiphenyliodonium Salze mit anschließender präparativer säulenchromatographischer Trennung in radiochemischen Ausbeuten von 30 - 40 % dargestellt werden. Ausgehend von n.c.a. 1-Brom-4-[¹⁸F]fluorbenzol sind 4-[¹⁸F]Fluorphenyllithium und 4-[¹⁸F]Fluorphenylmagnesiumbromid unter Zusatz geeigneter Träger (Brombenzol, tert.-Butyliodid, Ethylmagnesiumbromid) quantitativ darstellbar. Die Eignung der metallorganischen ¹⁸F-Fluorarylierungsagenzien wurde an Modellverbindungen, wie z.B. auch Piperidinon-Derivaten, überprüft, wobei hohe RCA von 20 - 30 % erzielt wurden. Ein direkter Markierungsvorläufer des NMDA-Rezeptorliganden war jedoch über eine Synthese des als 1,3-Dioxolan geschützten Piperidinon-Derivates nicht zugänglich. Zur Darstellung von n.c.a. ([¹⁸F]Fluoraryloxy)alkylaminen wurde ein Synthesekonzept über n.c.a. 4-[¹⁸F]Fluorphenol entwickelt und evaluiert. N.c.a. 4-[¹⁸F]Fluorphenol konnte in einer dreistufigen Synthese ausgehend von entsprechend substituierten Benzophenon-Derivaten über eine Baeyer-Villiger-Oxidation in radiochemischen Ausbeuten von ca. 60 % innerhalb von 60 Minuten dargestellt werden. Die Umsetzungen zu n.c.a. [¹⁸F]Fluorarylethern wurde an entsprechenden Modellverbindungen optimiert und ergab je nach Alkylhalogenid radiochemische Ausbeuten von 25 - 60 %. Zur Synthese von n.c.a. [¹⁸F]FPTEA erwies sich die vorherige Umsetzung zu n.c.a. 1-(3-Brompropoxy)-4-[¹⁸F]fluorbenzol geeigneter, als eine direkte Reaktion von n.c.a. 4-[¹⁸F]Fluorphenol mit einem entsprechenden N-geschützten Edukt. Die folgende Umsetzung von n.c.a. 1-(3-Brompropoxy)-4-[¹⁸F]fluorbenzol mit 2-(4-Tolyloxy)ethylamin zu n.c.a. [¹⁸F]FPTEA ergab unter Berücksichtigung der erhaltenen radiochemischen Ausbeuten und auftretenden Verluste während der Synthesen von n.c.a. 4-[¹⁸F]Fluorphenol und n.c.a. 1-(3-Brompropoxy)-4-[¹⁸F]fluorbenzol die besten radiochemischen Ausbeuten von 25 - 30 % in Ethanol bzw. 2-Butanon innerhalb von 30 Minuten bei 90 - 95 °C. Damit ist die Nützlichkeit eines weiteren ¹⁸F-Synthesesythons für die Herstellung elektronenreicher Arylverbindungen ([¹⁸F]Fluorphenolether) hoher spezifischer Aktivität dokumentiert.

In this thesis new strategies were developed and evaluated for the no-carrier-added (n.c.a.) ¹⁸F-labelling of receptor ligands as radiodiagnosics for characterization of brain receptors using positron-emission- tomography (PET). Special emphasis was placed on the synthesis of n.c.a. (±)-3-(4-hydroxy-4-(4-[¹⁸F]fluorphenyl)-piperidin-1-yl)chroman-4,7-diol, a ligand with high affinity for the NR2B subtype of NMDA receptors and n.c.a. (3-(4-[¹⁸F]fluorphenoxy)propyl)-(2-(4-tolylphenoxy)ethyl)amin ([¹⁸F]FPTEA) a dopamin D4 receptor ligand. In order to synthesize n.c.a. (±)-3-(4-hydroxy-4-(4-[¹⁸F]fluorphenyl)-piperidin-1-yl)chroman-4,7-diol the ¹⁸F-fluoroarylation method via metallorganic intermediates was modified and improved. The precursor n.c.a. 1-bromo-4-[¹⁸F]fluorobenzene was synthesized via diphenyliodonium salts and isolated by column

chromatography with 30 - 40 % radiochemical yield. The preparation of 4-[¹⁸F]fluorophenyllithium and 4-[¹⁸F]fluorophenylmagnesium bromide via n.c.a. 1-bromo-4-[¹⁸F]fluorobenzene was performed with added carrier (bromobenzene, tert.-butyliodide, ethylmagnesium bromide) in quantitative yields. The suitability of the organometallic ¹⁸F-fluoroarylation agents was proven with several model compounds. High radiochemical yields of 20 - 30 % were obtained also with piperidinone-derivatives. The preparation of a suitable precursor for the synthesis of the NMDA receptor ligand, however, could not be achieved by synthesis of appropriate 1,3-dioxolane protected piperidinone derivatives. Further, the synthesis of n.c.a. ([¹⁸F]fluoroaryloxy)alkylamines via n.c.a. 4-[¹⁸F]fluorophenol was developed and evaluated. N.c.a. 4-[¹⁸F]fluorophenol was prepared via a three-step synthesis starting from suitable substituted benzophenones using the Baeyer-Villiger reaction in radiochemical yields of about 60 % in a total synthesis time of 60 minutes. The synthesis of n.c.a. [¹⁸F]fluoroarylethers with corresponding model compounds was optimized and lead to a radiochemical yield of 25 - 60 %, depending on the alkylhalide used. The preparation of n.c.a. 1-(3-bromopropoxy)-4-[¹⁸F]fluorobenzene proved advantageous in comparison to direct use of 4-[¹⁸F]fluorophenol for coupling with a corresponding N-protected precursor for the synthesis of n.c.a. [¹⁸F]FPTEA. With regard to the radiochemical yields and the loss of activity during the synthesis and isolation of n.c.a. 4-[¹⁸F]fluorophenol and n.c.a. 1-(3-bromopropoxy)-4-[¹⁸F]fluorobenzene, [¹⁸F]FPTEA was obtained by reaction with 2-(4-tolyloxy)ethylamin in radiochemical yields of about 25 -30 % in ethanol or 2-butanone as solvent with a synthesis time of 30 minutes and a reaction temperature of 90 - 95 °C. Thus, the utility of a further ¹⁸F-synthon for labelling of electron rich arenes (i.e. [¹⁸F]fluorophenoethers) with high specific activity could be documented.