

# Methoden für den Einbau von Kohlenstoff-11 zur Erzeugung von Radiopharmaka für die Positronenemissionstomographie

Peter J. H. Scott\*

Computertomographie · Kohlenstoff-11 ·  
Positronenemissionstomographie ·  
Radiochemie · Radiopharmaka

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein hochinteressantes, rasch wachsendes Forschungsgebiet, in dem kurzlebige Radionuklide wie Kohlenstoff-11 und Fluor-18 in einem Zyklotron erzeugt und zur Markierung kleiner Moleküle verwendet werden. Die dabei gewonnenen „Radiopharmaka“ werden vor allem bei der nichtinvasiven Untersuchung biochemischer Prozesse in lebenden menschlichen Probanden genutzt (Abbildung 1).

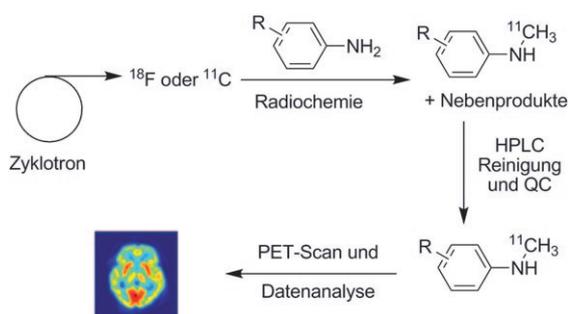


Abbildung 1. Positronenemissionstomographie: vom Labor- zum Untersuchungstisch.

Radiopharmaka können einfache, niedermolekulare Substanzen (Zucker, Peptide, Aminosäuren) genauso sein wie große, komplexe (Taxol, größere Peptide, Proteine, Antikörper), und sie können für Anwendungen, beispielsweise in der Neurologie,<sup>[1]</sup> Onkologie<sup>[2]</sup> und Kardiologie,<sup>[3]</sup> spezifisch hergestellt werden. Als Radiochemie bezeichnet man die Prozesse zur Markierung derartiger Moleküle mit Radioisotopen, was wegen der damit verbundenen starken Strahlung häufig nicht trivial ist. In den vergangenen zwei oder drei Jahrzehnten ist eine Reihe raffinierter radiochemischer Reaktionen und automatisierter Hardwarelösungen

zur Vereinfachung des Prozesses entwickelt worden. Eine detaillierte Diskussion dieser Entwicklungen sprengt den Rahmen dieses Highlights, doch es existieren aktuelle Übersichten in der allgemeinen organisch-chemischen Literatur,<sup>[4]</sup> wobei besonders eine umfassende Veröffentlichung von Miller et al. zu erwähnen ist.<sup>[4a]</sup>

Anwendungsmöglichkeiten für die PET gibt es potenziell unzählige, wenn man bedenkt, wie viele biochemische Prozesse zu jeder beliebigen Zeit im menschlichen Körper (oder andernorts in der Natur) ablaufen. Daher sind künftige Anwendungen, z. B. in der Genomik und der Stammzellenforschung, vorhersehbar und werden hoffnungsvoll erwartet. Wie auch von Miller et al.<sup>[4a]</sup> bemerkt, wird das Potenzial der PET derzeit nicht ausgeschöpft, was allein in der mangelnden Verfügbarkeit geeigneter Radiopharmaka begründet liegt. Die Synthese solcher Verbindungen wiederum ist durch das verfügbare Arsenal an radiochemischen Markierungsreaktionen begrenzt, wobei erschwerend hinzukommt, dass nur ein relativ kleiner Kreis von Radiochemikern die Entwicklung solcher Reaktionen vorantreibt. Der ohnehin langsame Prozess der Neuentwicklung von Reaktionen wird zudem häufig durch die gesteigerte klinische Nachfrage nach Radiopharmaka weiter gebremst. Allerdings betritt derzeit weltweit eine steigende Zahl traditioneller Organiker die Bühne der Radiochemie. Dieser Trend, der sich auch in der aktuellen Welle an Übersichtsartikeln spiegelt,<sup>[4]</sup> lässt eine vielversprechende Lösung der Probleme erahnen. Zahlreiche innovative Techniken (z. B. Festphasensynthese,<sup>[5a-c]</sup> das Arbeiten in fluorigen Phasen,<sup>[5d]</sup> Mikrofluidik<sup>[5e]</sup>) und Reaktionen der organischen Chemie (z. B. die Huisgen-Cycloaddition (Klick-Chemie),<sup>[6]</sup> palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen<sup>[4a,7]</sup>) werden momentan für die radiochemische Synthese adaptiert.

Kohlenstoff-11 ist eines der nützlichsten Radioisotope, da es in viele Moleküle einfach und ohne signifikante Störung ihrer biologischen Aktivität eingebaut werden kann (während das Einfügen einer [<sup>18</sup>F]Fluorethylgruppe in pharmakologisch vielversprechende Leitstrukturen häufig die Aktivität nachteilig beeinflusst). Zugleich jedoch machen konkurrierende Nebenreaktionen mit Umgebungsquellen von Kohlenstoff-12 (z. B. atmosphärisches <sup>12</sup>CO<sub>2</sub>) sowie die Halbwertszeit von 20 min die Herstellung von Kohlenstoff-11-markierten Ra-

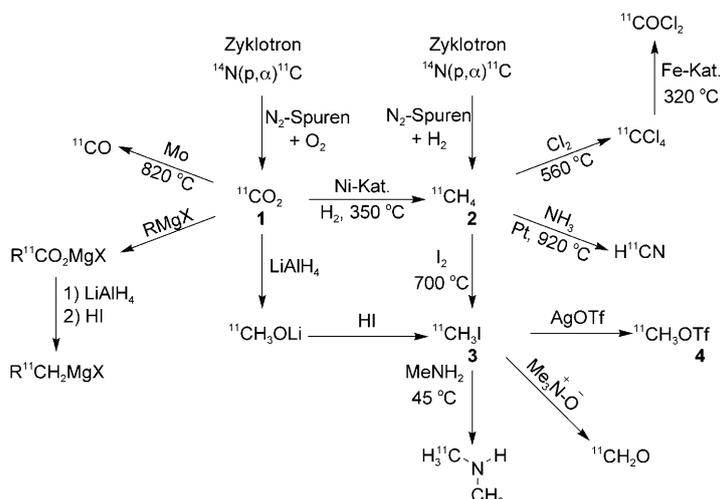
[\*] Dr. P. J. H. Scott  
Department of Radiology  
University of Michigan Medical School  
Ann Arbor, MI 48109 (USA)  
Fax: (+1) 734-615-2557  
E-Mail: pjhscott@hotmail.com

diopharmaka mit hoher spezifischer Aktivität zu einer enormen Herausforderung. Die radiochemischen Reaktionen müssen sehr schnell (typischerweise binnen 5 min abgeschlossen), mit hoher Ausbeute und so sauber ablaufen, dass reine Radiopharmaka zügig aus den Rohgemischen aufgereinigt (durch halbpräparative HPCL oder Festphasenextraktion) und in sterile, pyrogenfreie, isotonische Lösungen für die intravenöse Injektion überführt werden können.

Kohlenstoff-11 wird im Target des Zyklotrons durch eine Kernreaktion mit Stickstoff-14 erzeugt [Gl. (1)] und reagiert



dann mit Spuren eines Gases, Sauerstoff oder Wasserstoff, das dem Stickstoff-14-Targetgas bewusst zugesetzt wurde. Hierbei entsteht  $^{11}\text{CO}_2$  (**1**) bzw.  $^{11}\text{CH}_4$  (**2**), die entweder direkt verwendet, oder, was viel üblicher ist, durch Einsatz einer von vielen hochentwickelten automatisierten Reaktionen (für eine Auswahl siehe Schema 1) in reaktivere Spezies überführt werden (typischerweise  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  (**3**) oder  $^{11}\text{CH}_3\text{OTf}$  (**4**)).



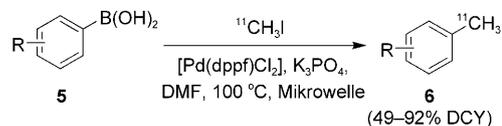
**Schema 1.** Moderne Kohlenstoff-11-Chemie; Tf= Trifluormethansulfonyl.

Am verbreitetsten in der modernen Kohlenstoff-11-Chemie ist die Methylierung einer geeigneten Vorstufe (typischerweise ein Amin oder ein Phenoxid) mit  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  (**3**). Bei weniger aktiven Vorstufen kann durch Einleiten von  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  in eine Säule mit heißem Silbertriflat das aktivierte Methylierungsreagens  $^{11}\text{CH}_3\text{OTf}$  (**4**) erzeugt werden.

Die Verwendung derartiger Methylierungsreaktionen ist weit verbreitet, da viele Wirkstoffe Methylamin/Anilin- und/oder Anisolpharmakophore enthalten, was die Herstellung der entsprechenden Radiopharmaka zu einer leichten Aufgabe macht. Doch die wachsende Verbreitung der PET in der diagnostischen Medizin führt auch zu einem Anstieg der Nachfrage nach komplexeren Radiopharmaka. Hier ist die Methylierung in vielen Fällen keine brauchbare Strategie zur Isotopenmarkierung, sodass alternative Reaktionen benötigt

werden. In den letzten Jahren wurde eine Reihe bahnbrechender Kohlenstoff-11-Reaktionen für diese Zwecke entwickelt.

Hostetler et al. von Merck testeten die Reaktivität von  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  in der palladiumkatalysierten Suzuki-Reaktion (Schema 2).<sup>[7]</sup> Da diese Verbindung keine  $\beta$ -Wasserstoffato-



**Schema 2.** Palladiumkatalysierte Suzuki-Reaktion mit isotopenmarkiertem Methyljodid; DMF = *N,N'*-Dimethylformamid, dppf = 1,1'-Bis(Di-phenylphosphanyl)ferrocen.

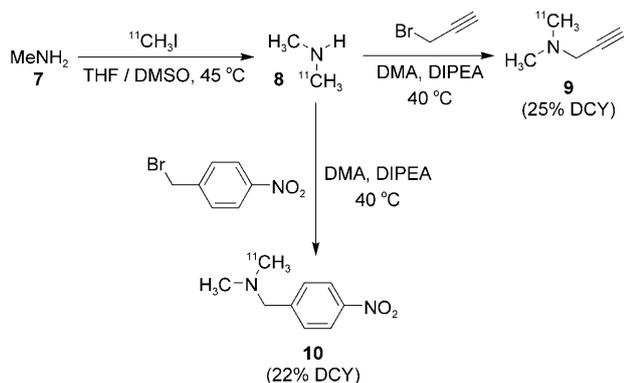
me enthält, ist auch keine  $\beta$ -Eliminierung möglich, eine Reaktion, die beim Einsatz anderer Alkylhalogenide in der Palladiumchemie üblicherweise stört. Als optimale Katalysator/Basen-Kombination erwies sich  $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]/\text{K}_3\text{PO}_4$ .

Mit diesem System wurden einige  $^{11}\text{C}$ -markierte Arylverbindungen **6** in zerfallsbereinigten Ausbeuten (decay-corrected yield, DCY) von 49–92% aus den entsprechenden Boronsäuren **5** gewonnen.

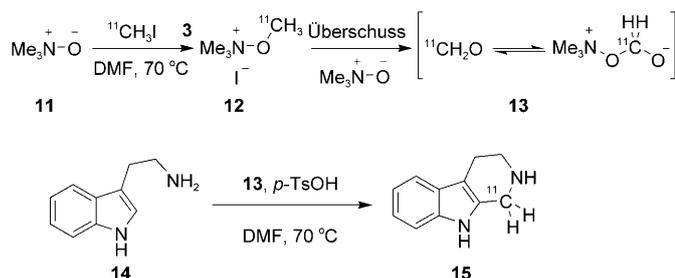
Ein Nachteil bei  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  ist, dass zunächst eine methylierungsgünstige nucleophile Vorstufe hergestellt werden muss. Empfindlichere Vorstufen mit anderen reaktiven funktionellen Gruppen können sich als problematisch bei der Handhabung und Lagerung erweisen, was im Hinblick auf die Produktion für klinische Belange unerwünscht ist. Jacobson und Mishani beschrieben eine unter diesem Aspekt interessante Umkehr des Reaktivitätsprofils.<sup>[8]</sup> Sie setzten  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  mit Methylamin (**7**) um und nutzten das gebildete [ $^{11}\text{C}$ ]Dimethylamin **8** für die Herstellung von PET-Biomarkern (z. B. **9** und **10**), die nun die [ $^{11}\text{C}$ ]Dimethylaminogruppe der jeweiligen

elektrophilen Alkylhalogenidvorstufe enthielten (Schema 3). Es ist zu erwarten, dass diese Reaktion künftig in der Kohlenstoff-11-Chemie breite Anwendung finden wird.

Hooker et al. befassten sich intensiv mit der Entwicklung neuartiger Reaktionen zur Verbesserung der Kohlenstoff-11-Radiochemie und veröffentlichten vor kurzem zwei nützliche Beispiele.<sup>[9,10]</sup> Wie bei den oben beschriebenen Reaktionen ist auch bei der ersten der beiden Reaktionen  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  der Ausgangspunkt, wobei es nun für eine verbesserte, ausgesprochen milde und schnelle Synthese von [ $^{11}\text{C}$ ]Formaldehyd (**13**) genutzt wird (Schema 4). Die Behandlung von Trimethylamin-N-oxid (TMAO, **11**) mit  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  (**3**) ergab Verbindung **12**, die sich sofort zu  $^{11}\text{CH}_2\text{O}$  (**13**) zersetzte. In einer Testreaktion lieferte die Behandlung von Tryptamin (**14**) mit  $^{11}\text{CH}_2\text{O}$  unter sauren Bedingungen das markierte 2,3,4,9-Tetrahydro-1*H*- $\beta$ -



**Scheme 3.** Reaktionen von [ $^{11}\text{C}$ ]Dimethylamin **8**; DIPEA = *N,N'*-Diisopropylethylamin, DMA = Dimethylamin, DMSO = Dimethylsulfoxid.



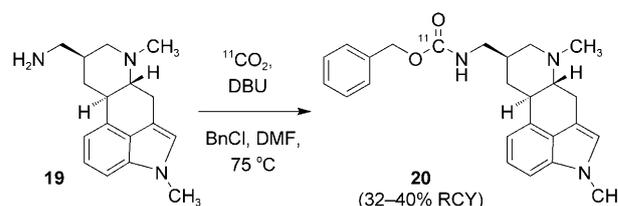
**Scheme 4.** Reaktionen von [ $^{11}\text{C}$ ]Formaldehyd (**13**); Ts = Toluolsulfonyl.

carbolin **15** in hervorragender radiochemischer Ausbeute und ausgezeichneter spezifischer Aktivität ( $3.0\text{--}4.5\text{ Ci }\mu\text{mol}^{-1}$ ).

Bei der zweiten von Hooker et al. beschriebenen Reaktion handelt es sich um eine neuartige Eintopfmethode für den Einbau von  $^{11}\text{CO}_2$  in Carbamate (Tabelle 1).<sup>[10]</sup> Die oben beschriebenen Markierungsreaktionen erfordern zunächst die Umwandlung von  $^{11}\text{CO}_2$  in  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ , was zu einer Gesamtreaktionszeit von mehr als 20 min führen und so die Ausgangsradioaktivität um mehr als die Hälfte verringern kann. Daher besteht ein Bedarf an Eintopfreaktionen mit  $^{11}\text{CO}_2$  als reaktiver Spezies, wengleich diese wegen der wenigen Substrate mit geeigneten Markierungsmotiven eher unüblich sind. Dennoch ist angesichts der wachsenden Nachfrage nach neuen radiochemischen Reaktionen diese jüngste Arbeit von Hooker et al. äußerst zeitgemäß und im Fachgebiet von großem Interesse. Mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) wurde  $^{11}\text{CO}_2$  abgefangen, wobei die Autoren die Bildung von **16** vorschlugen, das mit Alkylhalo-

geniden zu den Intermediaten **17** reagiert. Aus ihnen lassen sich durch Behandeln mit einem Amin die [ $^{11}\text{C}$ ]Carbamate **18** erhalten. Die Ausbeuten der Reaktion sind moderat ( $\leq 77\%$ ), was sich jedoch noch ändern dürfte, doch sie liefert bereits verwendbare Mengen von Produkten mit hoher spezifischer Aktivität ( $5\text{ Ci }\mu\text{mol}^{-1}$ ). Des Weiteren toleriert diese neuartige Markierungsstrategie Wasser: Eine Zugabe von 10 mg Wasser zu den Reaktionen beeinflusst die Ausbeute nur minimal.

Ein wesentliches, gelegentlich in der Radiochemie auftretendes Hindernis ist, dass sich an einfachen Testverbindungen entwickelte Reaktionen nicht ohne Schwierigkeiten auf komplexe radiopharmazeutische Vorstufen übertragen lassen. Erfreulicherweise gilt das im Fall der von Hooker et al. beschriebenen Methode zur Carbamatherstellung nicht. Ihre Eignung wurde höchst eindrucksvoll mit der Synthese von



**Scheme 5.** Radiochemische Synthese von [ $^{11}\text{C}$ ]Metergolin; Bn = Benzyl.

[ $^{11}\text{C}$ ]Metergolin **20** demonstriert, einem PET-Liganden für Serotonin(5HT)-Rezeptoren (Schema 5). Hierzu wurde Benzylchlorid mit dem DBU/ $^{11}\text{CO}_2$ -Komplex behandelt, und das resultierende Intermediat mit der Aminvorstufe **19** abgefangen. Auf diese Art konnte [ $^{11}\text{C}$ ]Metergolin mit einer

**Tabelle 1:** DBU-vermittelter Einbau von  $^{11}\text{CO}_2$  in Carbamate.<sup>[a]</sup>

Eintrag	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[b]</sup>	Eintrag	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[b]</sup>
1		60	6		77 33 <sup>[c]</sup>
2		48	7		22 11
3		16	8		12 69 <sup>[c]</sup>
4		7 16 <sup>[c]</sup>	9		6
5		4	10		< 1

[a] Alle Reaktionen wurden mit dem Amin (100 mM), dem Alkylchlorid und DBU in DMF (0.3 mL) durchgeführt. [b] Durchschnittliche radiochemische Ausbeute (RCY) für zwei oder mehr Synthesen. [c] RCY für die Reaktion mit dem entsprechenden Alkylbromid.

radiochemischen Ausbeute von 32–40% gewonnen werden. Aufgrund ihrer konzeptionellen Einfachheit und Effizienz sollte diese Reaktion ausgesprochen schnell zur Methode der Wahl für die Synthese ähnlicher  $^{11}\text{C}$ -markierter Biomarker werden.

Die Entwicklung weiterer neuer radiochemischer Markierungsmethoden wird unabdingbar sein, um die wachsende Nachfrage nach neuartigen Radiopharmaka für die Nuklearmedizin zu befriedigen. Weltweit arbeiten zahlreiche Forschungsgruppen mit großem Erfolg an diesem Thema, was durch die hier vorgestellten neuen  $^{11}\text{C}$ -Markierungsreaktionen eindrucksvoll unterstrichen wird. Diese Reaktionen bereichern in Verbindung mit der zunehmenden Verbreitung von Techniken wie der Festphasensynthese und der Verwendung fluorierter Phasen die Kunst und Wissenschaft der radiopharmazeutischen Synthese enorm.

Eingegangen am 18. März 2009

Online veröffentlicht am 24. Juni 2009

- 
- [1] Übersichten: a) A. Nordberg, *Lancet Neurol.* **2004**, *3*, 519; b) L. Cai, R. B. Innis, V. W. Pike, *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 19; c) R. M. Cohen, *Mol. Imaging Biol.* **2007**, *9*, 204; d) C. Wu, V. W. Pike, Y. Wang, *Curr. Top. Dev. Biol.* **2005**, *70*, 171; e) R. Sanchez-Pernaute, A. L. Brownell, B. G. Jenkins, O. Isacson, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2005**, *207*(2 Suppl.), 251.
- [2] Übersichten: a) J. R. Mercer, *J. Pharm. Pharm. Sci.* **2007**, *10*, 180; b) N. Oriuchi, T. Higuchi, T. Ishikita, M. Miyakubo, H. Hanaoka, Y. Iida, K. Endo, *Cancer Sci.* **2006**, *97*, 1291; c) D. Le Bars, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1488; d) A. M. Scott in *Positron Emission Tomography: Basic Sciences* (Hrsg.: D. L. Bailey, D. W. Townsend, P. E. Valk, M. N. Maisey), Springer, London, **2005**, S. 311; e) H. Fukuda, S. Furumoto, R. Iwata, K. Kubota, *Int. Congr. Ser.* **2004**, *1264*, 158.
- [3] Übersichten: a) F. Y. J. Keng, *Ann. Acad. Med. Singapore* **2004**, *33*, 175; b) S. Furst, *MTA* **1999**, *14*, 506.
- [4] Übersichten: a) P. W. Miller, N. J. Long, R. Vilar, A. D. Gee, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9136; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8998; b) L. Cai, S. Lu, V. Pike, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2843; c) R. Schirmmayer, C. Wängler, E. Schirmmayer, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2007**, *4*, 317; d) F. Wuest, M. Berndt, T. Kniess, *Ernst Schering Res. Found. Workshop* **2007**, *64*, 183; e) B. Långström, O. Itsenko, O. Rahman, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2007**, *50*, 794; f) G. Antonin, B. Långström in *Positron Emission Tomography: Basic Sciences* (Hrsg.: D. L. Bailey, D. W. Townsend, P. E. Valk, M. N. Maisey), Springer, London, **2005**, S. 223.
- [5] a) Eine aktuelle Übersicht ist: B. G. Hockley, P. J. H. Scott, M. R. Kilbourn in *Linker Strategies in Solid-Phase Organic Synthesis* (Hrsg.: P. J. H. Scott), Wiley, Chichester, **2009**, im Druck; b) L. J. Brown, D. R. Bouvet, S. Champion, A. M. Gibson, Y. Hu, A. Jackson, I. Khan, N. Ma, N. Millot, H. Wadsworth, R. C. D. Brown, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 959; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 941; c) J. Marik, S. H. Hausner, L. A. Fix, M. K. Gagnon, J. L. Sutcliffe, *Bioconjugate Chem.* **2006**, *17*, 1017; d) R. Bejot, T. Fowler, L. Carroll, S. Boldon, J. E. Moore, J. Declerck, V. Gouverneur, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 586; e) H. Audrain, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1802; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1772.
- [6] a) Eine aktuelle Übersicht ist: C. Mamat, T. Ramenda, F. R. Wuest, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2009**, *6*, 21; b) M. Glaser, E. Årstad, *Bioconjugate Chem.* **2007**, *18*, 989; c) J. Marik, J. L. Sutcliffe, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6681.
- [7] E. D. Hostetler, G. E. Terry, H. D. Burns, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2005**, *48*, 629.
- [8] O. Jacobson, E. Mishani, *Appl. Radiat. Isot.* **2008**, *66*, 188.
- [9] J. M. Hooker, M. Schönberger, H. Schieferstein, J. S. Fowler, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6078; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5989.
- [10] J. M. Hooker, A. T. Reibel, S. M. Hill, M. J. Schueller, J. S. Fowler, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3534; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3482.
-