

DOI: 10.1002/ange.200600795

¹⁸F-Markierung von Peptiden mithilfe eines Organosilicium-Fluoridacceptors**

Ralf Schirmmacher,* Gerrit Bradtmöller,
Esther Schirmmacher, Oliver Thews, Julia Tillmanns,
Thomas Siessmeier, Hans G. Buchholz,
Peter Bartenstein, Björn Wängler, Christof M. Niemeyer
und Klaus Jurkschat*

Fluor-18 ist eines der am häufigsten genutzten Radionuklide in der Positronen-Emissionstomographie (PET).^[1] Dieses nichtinvasive Bildgebungsverfahren liefert Informationen über die Verteilung von radioaktiv markierten Molekülen in vivo durch 180°-Koinzidenzdetektion zweier Gammaquanten, die durch die Annihilation von beim Zerfall entstehenden Positronen mit Elektronen resultieren. Eine Vielzahl verschiedener Radiotracer wurde für die PET synthetisiert, doch nur wenige Verbindungen, z. B. 2-[¹⁸F]Fluordesoxyglucose (FDG)^[2] und [¹⁸F]Fluordopa,^[3] werden regelmäßig in der Nuklearmedizin verwendet. Der Grund hierfür ist, dass die Einführung von ¹⁸F in Biomoleküle oft nicht regioselektiv verläuft, es häufig zur Bildung von Nebenprodukten kommt

[*] Dr. R. Schirmmacher,^[+] Dr. E. Schirmmacher,^[+] J. Tillmanns,
Dr. T. Siessmeier, Dipl.-Ing. H. G. Buchholz, Prof. Dr. P. Bartenstein
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
55131 Mainz (Deutschland)
Fax: (+49) 6131-172386
E-Mail: schirmmacher@klinik.nuklearmedizin.uni-mainz.de
Dipl.-Chem. G. Bradtmöller,^[+] Prof. Dr. K. Jurkschat
Lehrstuhl für Anorganische Chemie
Universität Dortmund
44221 Dortmund (Deutschland)
Fax: (+49) 231-755-5048
E-Mail: klaus.jurkschat@uni-dortmund.de
Dr. B. Wängler
Abteilung für Radiopharmazeutische Chemie
Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg (Deutschland)
Priv.-Doz. Dr. O. Thews
Institut für Physiologie und Pathophysiologie
Universität Mainz (Deutschland)
Prof. Dr. C. M. Niemeyer
Lehrstuhl für Biologisch-Chemische Mikrostrukturtechnik
Universität Dortmund (Deutschland)

[+] Diese Autoren haben einen gleichwertigen Beitrag geleistet.

[**] Die Autoren danken der International Isotope Society Central European Division für finanzielle Unterstützung. Die Autoren danken weiterhin Philips für Unterstützung und Herrn Prof. Dr. H. J. Wester (TU München) für ein Syntheseprotokoll zur Oximbildung. C.M.N. und G.B. danken dem Zentrum für Angewandte Chemische Genomik, einer Forschungsinitiative der Europäischen Union und des Ministeriums für Innovation und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen, für finanzielle Unterstützung.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

und die radiochemischen Ausbeuten bei diesen Reaktionen gering sind.^[1] Zur Einführung von ^{18}F als Fluorid bedarf es außerdem hoher Temperaturen.

Die intensive Forschungstätigkeit der letzten Jahre auf dem Gebiet der PET verdeutlicht die Bedeutung dieses Verfahrens für die Nuklearmedizin und begründet die Notwendigkeit zur Entwicklung einfacher Markierungsstrategien für Radiotracer. Speziell für Peptide, die bislang nur durch komplexe, vielstufige Prozesse radioaktiv markiert werden konnten, ist die Entwicklung einfacher Markierungsreaktionen entscheidend.^[4] Als Alternative zu den herkömmlichen ^{18}F -Markierungsreaktionen haben Rosenthal et al. [^{18}F]Organofluorsilane als Markierungssynthese vorgeschlagen. Dabei wurde die Markierungsvorstufe Chlortrimethylsilan mit trägerfreiem $^{18}\text{F}^-$ (no carrier added, n.c.a.) in Acetonitril/Wasser in 65 % radiochemischer Ausbeute zum [^{18}F]Organofluorsilan umgesetzt.^[5] In einer Evaluierungsstudie wurde aber eine rasche Hydrolyse der Verbindung beobachtet, die in vivo zu einer hohen ^{18}F -Aufnahme in die Knochen führte und die Verwendung des Synthons fraglich erscheinen lässt.

Eine andere Möglichkeit des Einsatzes von Siliciumverbindungen zur ^{18}F -Markierung zeigen Arbeiten von Pilcher und Mitarbeitern, die Organosilanole mit nichtradioaktivem HF in hohen Ausbeuten fluorierten.^[6] Die analoge radioaktive Markierungsstrategie wurde zwar vorgeschlagen, bislang wurden jedoch keine Markierungsexperimente mit ^{18}F /HF publiziert.^[7] Kürzlich beschrieben Ting und Mitarbeiter die Umwandlung von Organotriethoxysilanen in [^{18}F]Organofluorsilane, ohne allerdings eine praktische Anwendung für die Synthese potenzieller Radiopharmaka zu demonstrieren.^[8]

Hier berichten wir über die Synthese substituierter [^{18}F]Organofluorsilane aus den entsprechenden Organochlorsilanen sowie ihre Stabilität in vitro und in vivo. Als alternativer Markierungsansatz wird der ^{18}F - ^{19}F -Isotopenaustausch von [^{19}F]Di-*tert*-butylfluorphenylsilan, einem sehr effizienten Fluoridacceptor auf Siliciumbasis (silicon-based fluoride acceptor, SiFA), beschrieben. Als Anwendungsbeispiel für die SiFA-Methode präsentieren wir eine einfach handhabbare Formulierung für die Synthese eines ^{18}F -markierten SiFA-Derivats von Tyr³-Octreotat. Dieses Peptid wird in der Nuklearmedizin zur Diagnose neuroendokriner Tumore verwendet.^[9]

Im Zuge der Untersuchungen wurden zunächst drei [^{18}F]Organofluorsilane hinsichtlich ihrer In-vitro-Stabilität in humanem Serum und ihrer In-vivo-Stabilität in Ratten mit PET evaluiert: [^{18}F]Fluortriphenylsilan (**1**), [^{18}F]tert-Butylfluordiphenylsilan (**2**) und [^{18}F]Di-*tert*-Butylfluorphenylsilan (**3**). Diese Daten sind grundlegend für eine Beurteilung des gesamten Markierungskonzepts.

Die Reaktion der Triorganochlorsilane Ph_3SiCl , $t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$ und $t\text{Bu}_2\text{PhSiCl}$ in Acetonitril ($5\text{--}11.8\ \mu\text{mol mL}^{-1}$) mit dem azeotrop getrockneten Komplex $^{18}\text{F}^-/\text{Kryptofix 2.2.2}/\text{K}^+$ bei Raumtemperatur lieferte fast quantitativ die entsprechenden [^{18}F]Triorganofluorsilane **1–3** (Abbildung 1). Die Verbindungen wurden durch Radio-HPLC, den Zusatz der entsprechenden nichtradioaktiven ^{19}F -Analoge und deren gleichzeitige UV-Detektion charakterisiert. Die spezifischen Aktivitäten von **1–3** ($1500\text{--}1700\ \text{GBq}\ \mu\text{mol}^{-1}$) wurden mithilfe von UV-Kalibrierungskurven bestimmt.

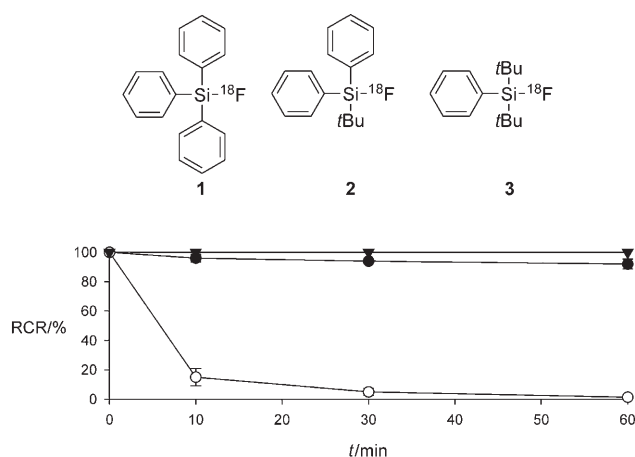


Abbildung 1. Oben: Die [^{18}F]Organofluorsilane **1–3** zur Evaluierung in vitro in humanem Serum und in vivo in Ratten. Unten: In humanem Serum (37.4°C , pH 7.4–7.6) waren nur **2** und **3** stabil ($\circ = \mathbf{1}$, $\bullet = \mathbf{2}$, $\blacktriangledown = \mathbf{3}$). RCR = radiochemische Reinheit.

Zur weiteren Untersuchung der Anwendbarkeit der ^{18}F -markierten Triorganofluorsilane als Modellverbindungen für die Entwicklung von $\text{Si-}^{18}\text{F}$ -Radiopharmaka wurde zunächst ihre Stabilität in humanem Serum studiert (Abbildung 1). In Übereinstimmung mit zuvor publizierten Daten^[10,11] war [^{18}F]Fluortriphenylsilan **1** zwar in neutralem Wasser 4 h stabil (Daten nicht gezeigt), es zersetzte sich jedoch sehr rasch bei pH 7.4–7.6 in humanem Serum. Dagegen zeigten die Verbindungen **2** und **3** eine hohe Stabilität in dieser biologischen Umgebung.

Ermutigt durch diese Ergebnisse wurden die ersten PET-Untersuchungen mit **2** und **3** in gesunden Sprague-Dawley-Ratten durchgeführt, um Informationen über die In-vivo-Stabilität der $\text{Si-}^{18}\text{F}$ -Bindung zu erhalten. Hierzu wurden den Ratten jeweils 20–40 MBq der HPLC-gereinigten Verbindungen **2** und **3** in physiologischer Kochsalzlösung/10 % Ethanol appliziert. Anschließend wurde der thoraco-abdominale Bereich (Brust- und Bauchraum) unter Zuhilfenahme eines PET-Scanners (Philips, Mosaic animal imaging) über 50 Minuten in 5-min-Zeitfenstern untersucht. Da freies $^{18}\text{F}^-$ sofort im gesamten Skelett anreichert, konnte die In-vivo-Stabilität der $\text{Si-}^{18}\text{F}$ -Bindung elegant über die zeitabhängige Anreicherung der Radioaktivität im Knochen (Lendenwirbelkörper (LWK), lumbar vertebra) als Maß der $\text{Si-}^{18}\text{F}$ -Hydrolyse bestimmt werden. Bei vergleichbarer In-vitro-Stabilität (Abbildung 1) waren die In-vivo-Stabilitäten der Organofluorsilane sehr unterschiedlich: Die Mono-*tert*-butyl-Verbindung **2** zeigte eine schnelle Radioaktivitätsakkumulation im Skelett, wohingegen für die Di-*tert*-butyl-Verbindung **3** selbst 50 Minuten nach Injektion nur eine geringe Anreicherung im Knochen festgestellt wurde (Abbildung 2).

Die PET-Studie belegte auch, dass beide Verbindungen vermutlich aufgrund ihrer hohen Lipophilie hauptsächlich in der Leber metabolisiert werden. Da durch Hydrolyse von **2** in vivo $^{18}\text{F}^-$ freigesetzt wird, erfolgte die Ausscheidung der Radioaktivität vornehmlich über die Niere. Verbindung **3** hingegen wurde fast ausschließlich über den Magen-Darm-Trakt ausgeschieden (siehe Hintergrundinformationen).

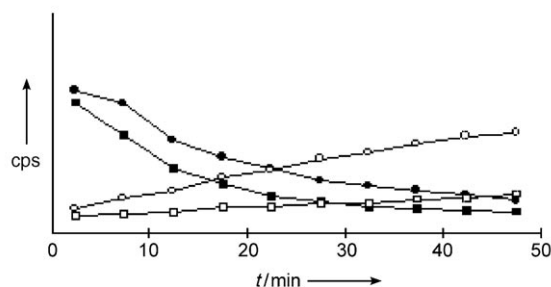
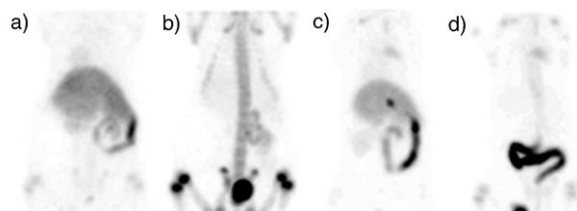


Abbildung 2. Oben: Coronale Maximalintensitätsprojektionen (MIP) des zweiten (5–10 min nach der Injektion, a und c) und des letzten Zeitfensters (45–50 min nach der Injektion, b und d). Die PET-Bilder zeigen für **2** (a, b) eine sehr viel höhere Aktivitätsanreicherung im Knochen als für **3** (c, d). Unten: Aktivität-Zeit-Auftragungen der Anreicherung im Knochen und in der Leber für **2** (○ = lumbare vertebra, ● = Leber) und **3** (□ = lumbare vertebra, ■ = Leber).

Um Organosilane zur ^{18}F -Markierung von Peptiden für die Tumordiagnostik^[12] zu nutzen, müssen die Kupplungsschritte der Markierungsstrategie schnell verlaufen, denn die Halbwertszeit von ^{18}F beträgt lediglich 110 min. Im Idealfall sollte, so wie bei $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Radiopharmaka üblich, keine HPLC-Aufreinigung zur Formulierung der injektionsfertigen Lösung notwendig sein. Werden Triorganochlorsilane als Markierungsvorstufen verwendet, so müssen diese vom ^{18}F -Triorganofluorsilan abgetrennt werden. Dieser Schritt ist zeitintensiv, senkt die radiochemischen Ausbeuten und erfordert einen entsprechend ausgebildeten Radiochemiker. Außerdem sind Organochlorsilane und Organoalkoxysilane hydrolyseempfindlich, was die möglichen Reaktionsbedingungen stark einschränkt.

Ein weiteres Problem der ^{18}F -Radiochemie besteht darin, dass die Markierungsvorstufen für Isotopenaustauschreaktionen, also die ^{19}F -Verbindungen, in relativ hohen Konzentrationen (meistens zwischen 10 und 100 μM) eingesetzt werden müssen, was zu Produkten mit niedriger spezifischer Aktivität führt. Deshalb wäre eine Isotopenaustauschreaktion für die Herstellung von ^{18}F -Triorganofluorsilanen nur dann sinnvoll, wenn 1) die Konzentration der Organofluorsilane so gering ist, dass die Produkte eine ausreichend hohe spezifische Aktivität aufweisen, 2) die Geschwindigkeit des ^{19}F - ^{18}F -Isotopenaustauschs hoch genug ist und 3) in Biomolekülen häufig vorkommende funktionelle Gruppen, z. B. NH_2 oder COOH , den Isotopenaustausch nicht behindern. Um diese Bedingungen zu erfüllen, die Zahl der Reaktionsschritte möglichst gering zu halten und eine HPLC-Aufreinigung zu vermeiden, wurde die Reaktion von ^{19}F - $t\text{Bu}_2\text{PhSiF}$ (**4**) mit n.c.a. ^{18}F -Kryptofix 2.2.2/ K^+ -Komplex in Acetonitril untersucht (Abbildung 3).

Die Reaktion von **4** (1 μg , 4.1 nmol) in Acetonitril (100 μL) mit getrocknetem ^{18}F -Kryptofix 2.2.2/ K^+ -Komplex

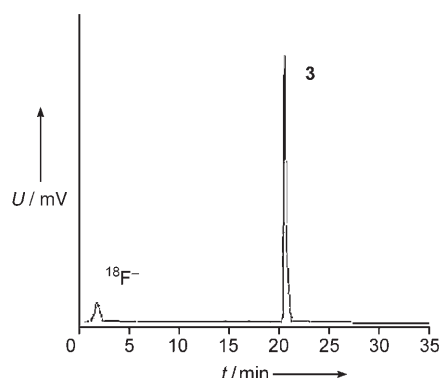
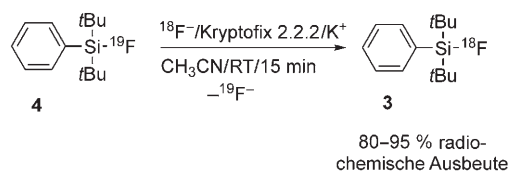
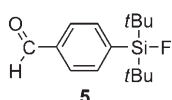


Abbildung 3. Oben: Synthese von **3** aus **4** und ^{18}F -Kryptofix 2.2.2/ K^+ . Unten: HPL-Chromatogramm des Reaktionsgemischs aus **4** (1 μg (4.1 nmol)) und ^{18}F -Kryptofix 2.2.2/ K^+ -Komplex (1 GBq) in CH_3CN (100 μL) nach 15 min Reaktionszeit bei Raumtemperatur.

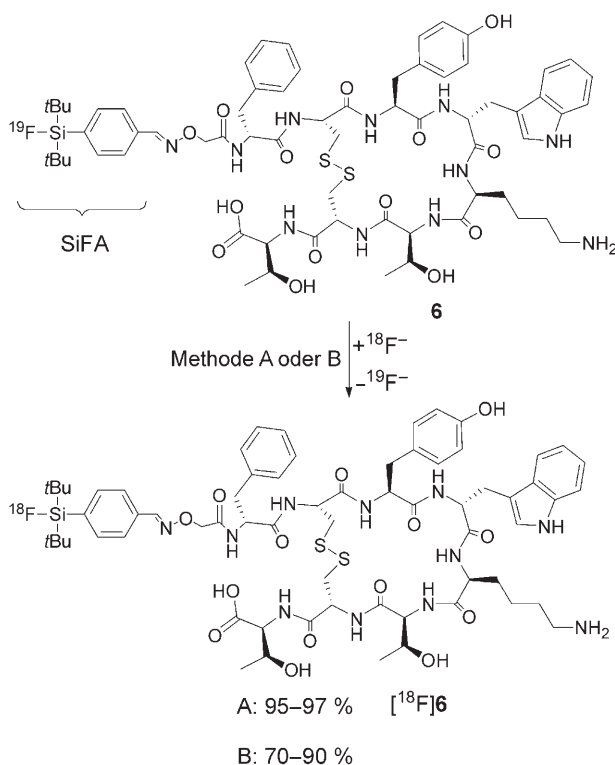
(1 GBq) führte bei Raumtemperatur ohne Rühren nach nur 15 min zu Ausbeuten von 80–95 % an **3** mit einer spezifischen Aktivität zwischen 194 und 230 $\text{GBq}\mu\text{mol}^{-1}$. Diese Isotopenaustauschreaktion verläuft bemerkenswert schnell und übertrifft die radiochemischen Ausbeuten von 50–70 %, die normalerweise bei nucleophilen ^{18}F - ^{19}F -Substitutionen von aktivierten Arenen bei hoher Temperatur mit anschließender HPLC-Aufreinigung erhalten werden.^[13,14] Die spezifische Aktivität des Produkts liegt im Bereich der spezifischen Aktivitäten klinisch verwendeter Radiotracer (100–1000 $\text{GBq}\mu\text{mol}^{-1}$).^[1] Als Folge der milden Reaktionsbedingungen entstehen bei der SiFA-Methode keinerlei radioaktive Nebenprodukte. Falls es, wie bei Neurorezeptoren,^[15] für die Bildgebung erforderlich ist, können die spezifischen Aktivitäten noch weiter erhöht werden, indem größere Radioaktivitätsmengen eingesetzt werden.

Die momentan verwendeten Syntheseverfahren für ^{18}F -markierte Peptide umfassen mehrstufige Reaktionen und nutzen prosthetische Gruppen, um eine Biokonjugation durch Acylierung, Amidierung, Alkylierung, photochemische Konjugation^[4,12] oder die kürzlich beschriebene chemoselektive Oxim-Bildung zu ermöglichen.^[16,17] All diese Methoden sind komplex und daher besonders im Hinblick auf die kurze Halbwertszeit von ^{18}F problematisch. Aus diesem Grund gibt es bislang keine zuverlässigen Formulierungen zur radioaktiven ^{18}F -Markierung, wie sie für die radioaktive Markierung von Peptiden mit Metallisotopen bekannt sind.^[4,12] Im Idealfall sollte die radioaktive Markierung direkt im kommerziell erhältlichen ^{18}F -/ ^{18}O -Wasser oder mit getrocknetem ^{18}F -Kryptofix 2.2.2/ K^+ -Komplex in polar aprotischen Solventien ausgeführt werden können. Bislang wurde allerdings die nucleophile ^{18}F -Fluorierung in Wasser als schwierig erachtet, da das Fluoridion stark solvatisiert und deshalb nur wenig nucleophil ist. Um diese Probleme zu umgehen und um die oben beschriebene Markierungsmethode auf potenzielle



Radiopharmaka wie Peptide anzuwenden, wurde *p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzaldehyd (*p*-(*t*Bu₂FSi)C₆H₄C(O)H, **5**) synthetisiert (siehe Hintergrundinformationen), der durch eine chemoselektive Oxim-Bildung an Aminoxy-funktionalisierte Peptide gekuppelt werden kann.^[16]

Der Organosilyl-Benzaldehyd **5** wurde an ein Aminoxy-Derivat des in der Nuklearmedizin häufig verwendeten Peptids Tyr³-Octreotat^[18] gekuppelt,^[19] das durch eine Festphasensynthese mit Fmoc-Strategie hergestellt wurde (siehe Hintergrundinformationen). Nach der Kupplung mit **5** in Acetonitril/Wasser (90:10) bei pH 4 konnte die Markierungsvorstufe **6** durch eine HPLC-Aufreinigung mit über 98 % Reinheit erhalten werden. Ein erstes Isotopenaustauschexperiment von **6** (100 µg, 74 nmol) mit ¹⁸F-/Kryptofix 2.2.2/K⁺-Komplex in 800 µL Acetonitril führte nach 10–15 min bei Raumtemperatur zu [¹⁸F]-**6** in 95–97 % Ausbeute (Schema 1).



Schema 1. Synthese des ¹⁸F-markierten Organosilyl-Tyr³-Octreotats [¹⁸F]-**6**. Methode A: **6** (100 µg, 74 nmol), ¹⁸F-/Kryptofix 2.2.2/K⁺ (280–360 MBq), CH₃CN (800 µL), RT, 10–15 min. Methode B: **6** (100 µg, 74 nmol) in CH₃CN (40 µL), ¹⁸F-/ [¹⁸O]H₂O (200–300 µL, 175–250 MBq), 95 °C, 30 min.

Dies ist die schnellste, selektivste und mildeste ¹⁸F-Markierungsreaktion, die bislang beschrieben wurde. Um das toxische Kryptofix 2.2.2, Kaliumionen und nicht umgesetztes ¹⁸F[–] zu entfernen, wurde das Reaktionsgemisch mit Natriumdihydrogenphosphat-Puffer (0.25 N, pH 4.5, 10 mL) verdünnt und über eine C-18-Festphasenextraktionskartusche gegeben. Das radioaktive Peptid [¹⁸F]-**6** wurde auf der Kartusche zurückgehalten (Extraktionseffizienz ca. 80 %) und mit Wasser

gewaschen, um die Menge an ¹⁸F[–] auf einen Wert unter 1 % zu reduzieren. Durch Eluieren der Kartusche mit Ethanol (1 mL, Eluierungseffizienz ca. 80 %) und anschließendes Zugabe isotoner Kochsalzlösung (9 mL) wurde eine injektionsfertige [¹⁸F]-**6**-Lösung erhalten. Die gesamte Reaktion einschließlich der Aufreinigung dauerte 25 Minuten, und die präparativen radiochemischen Ausbeuten betrugen 55–65 % bei über 98 % radiochemischer Reinheit des Produkts.

Um zu prüfen, ob die Isotopenaustauschreaktion auch im kommerziell erhältlichen ¹⁸F[–]/[¹⁸O]Wasser gelingt, wurde eine Lösung von **6** (100 µg, 74 nmol) in Acetonitril (40 µL) mit ¹⁸F[–]/[¹⁸O]Wasser (200 µL, 175–250 MBq) bei Raumtemperatur 15 min lang umgesetzt. Die nachfolgende HPLC-Qualitätskontrolle ergab jedoch, dass die Ausbeute an [¹⁸F]-**6** bei nur ca. 5 % lag. Dagegen lieferte die Reaktion bei 95 °C radiochemische Ausbeuten von 70–90 % (HPLC), ohne dass eine Hydrolyse der ¹⁸F-Si-Bindung oder eine Zersetzung des Peptids beobachtet wurde. Die Aufreinigung zur Herstellung der injektionsfertigen Lösung erfolgte analog zur oben beschriebenen Methode über eine Festphasenextraktionskartusche. Die berechnete spezifische Aktivität für [¹⁸F]-**6** lag bei beiden Methoden bei 3–5 GBq µmol^{–1}, was für PET-Studien ausreicht. Es ist jedoch zu erwarten, dass durch Einsatz größerer Mengen an ¹⁸F[–] beim Isotopenaustausch auch höhere spezifische Aktivitäten erhalten werden können.

Hier wurde ein schneller und vielseitiger Weg zu ¹⁸F-markierten Peptiden vorgestellt. Das SiFA-derivatisierte Tyr³-Octreotat **6** wurde synthetisiert und sowohl mit ¹⁸F-/Kryptofix 2.2.2/K⁺-Komplex in Acetonitril bei Raumtemperatur als auch mit ¹⁸F[–]/[¹⁸O]Wasser bei 95 °C radioaktiv markiert. Die schnelle und effiziente radioaktive Markierung unter außerordentlich milden Reaktionsbedingungen und die In-vivo-Stabilität von [¹⁸F]-**6** verdeutlichen das große Potenzial der SiFA-Methode für die Entwicklung von PET-Radiopharmaka. Verbindung [¹⁸F]-**6** wird zurzeit in der In-vivo-Bildgebung von Tumoren untersucht.

Experimentelles

Die Organosilane *t*Bu₂PhSiX (X = H,^[20] F,^[21] Cl,^[20] I^[21]) und *t*BuPh₂SiF^[22] wurden in dieser Arbeit durch Methoden erhalten, die in den Hintergrundinformationen beschrieben sind. Weiterhin finden sich dort die Synthesevorschriften für *p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzaldehyd (**5**) und das Peptid **6**. Die bekannte Verbindung *t*Bu₂PhSiF (**4**) wurde zudem einkristallin erhalten und röntgenstrukturanalytisch charakterisiert.^[23]

[¹⁸F]-**6**: Methode A: **6** (100 µg, 74 nmol) wurde in Acetonitril gelöst, und ¹⁸F-/Kryptofix 2.2.2/K⁺ (280–360 MBq) in Acetonitril wurde bis zu einem Gesamtvolumen von 800 µL zugegeben. Die Lösung wurde 10–15 min bei Raumtemperatur belassen, anschließend mit Natriumdihydrogenphosphat-Lösung (0.25 N, pH 4.5, 10 mL) verdünnt und über eine C-18-Sepak-Kartusche (Merck) gegeben. Nach Spülen der Kartusche mit Wasser (2 mL) und anschließendem Eluieren mit Ethanol (1 mL) wurde [¹⁸F]-**6** (160–240 MBq) als injektionsfertige Lösung erhalten.

[¹⁸F]-**6**: Methode B: Eine Lösung von **6** (100 µg, 74 nmol) in Acetonitril (40 µL) wurde zu ¹⁸F[–]/[¹⁸O]H₂O (200–300 µL, 175–250 MBq, PetNet Erlangen) gegeben und die Mischung in einem geschlossenen Reaktionsgefäß 30 min auf 95 °C erhitzt. Die Lösung wurde mit Wasser (5 mL) verdünnt und über eine C-18-Sepak-Kartusche (Merck) gegeben. Nach Spülen der Kartusche mit Wasser

(2 mL) und anschließendem Eluieren mit Ethanol (1 mL) wurde [^{18}F]-**6** (95–150 MBq) als injektionsfertige Lösung erhalten.

Eingegangen am 1. März 2006,
veränderte Fassung am 13. Juni 2006
Online veröffentlicht am 3. August 2006

Stichwörter: Fluoridaustausch · Isotopenmarkierung ·
Organofluorsilane · Peptide

- [1] „Chemistry of Fluorine-18 Radiopharmaceuticals“: S. E. Snyder, M. Kilbourn in *Handbook of Radiopharmaceuticals, Radiochemistry and Applications* (Hrsg.: M. Welch, C. S. Redvanly), Wiley, Chichester, **2003**.
- [2] T. Ido, C.-N. Wan, J. S. Fowler, A. P. Wolf, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2341.
- [3] G. Firnaeu, C. Nahmias, E. S. Garnett, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1973**, *24*, 182.
- [4] P. Blower, *Dalton Trans.* **2006**, 1705.
- [5] M. S. Rosenthal, A. L. Bosch, R. J. Nickles, S. J. Gatley, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1985**, *36*, 318.
- [6] A. S. Pilcher, H. L. Ammon, P. DeSong, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5166.
- [7] J. C. Walsh, K. M. Akhoon, N. Satyamurthy, J. R. Barrio, M. E. Phelps, S. S. Gambhir, T. Toyokuni, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1999**, *42*, S1.
- [8] R. Ting, M. J. Adam, T. J. Ruth, D. M. Perrin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13094.
- [9] M. de Jong, W. A. P. Breeman, W. H. Bakker, P. P. M. Kooij, B. F. Bernard, L. J. Hofland, T. J. Visser, A. Srinivasan, M. A. Schmidt, J. L. Erion, J. E. Bugaj, H. R. Mäcke, E. P. Krenning, *Cancer Res.* **1998**, *58*, 437.
- [10] C. G. Swain, R. M. Esteve, R. H. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 965.
- [11] H. H. Szmant, G. A. Brost, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 5763.
- [12] „Radiolabeled Peptides for Tumor Imaging“: L. C. Knight in *Handbook of Radiopharmaceuticals, Radiochemistry and Applications* (Hrsg.: M. Welch, C. S. Redvanly), Wiley, Chichester, **2003**.
- [13] R. Bolton, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2002**, *45*, 485.
- [14] M. S. Haka, M. R. Kilbourn, G. L. Watkins, S. A. Toorongan, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1989**, *27*, 823.
- [15] „Neurological Applications“: N. I. Bohnen in *Principles and Practice of Positron Emission Tomography* (Hrsg.: R. L. Wahl, J. W. Buchanan), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2002**, zit. Lit.
- [16] G. Thumshirn, U. Hersel, S. L. Goodman, H. Kessler, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2717.
- [17] T. Poethko, M. Schottelius, G. Thumshirn, U. Hersel, M. Herz, G. Henriksen, H. Kessler, M. Schwaiger, H. J. Wester, *J. Nucl. Med.* **2004**, *45*, 892.
- [18] Tyr³-Octreotate wurde durch Fmoc-Festphasenpeptidsynthese in Anlehnung an eine beschriebene Prozedur erhalten (E. Schirmacher, R. Schirmacher, C. Beck, W. Mier, N. Trautman, F. Rösch, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9143).
- [19] J. C. Reubi, M. Gugger, B. Waser, *Eur. J. Nucl. Med.* **2002**, *29*, 855.
- [20] T. Kusakawa, W. Ando, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *559*, 11.
- [21] H.-W. Lerner, S. Scholz, M. Bolte, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2001**, *627*, 1638.
- [22] R. Damrauer, R. A. Simon, B. Kanner, *Organometallics* **1988**, *7*, 1161.
- [23] G. Bradtmöller, K. Jurkschat, M. Schürmann, *Acta Crystallogr. Sect. E* **2006**, *62*, 1303.