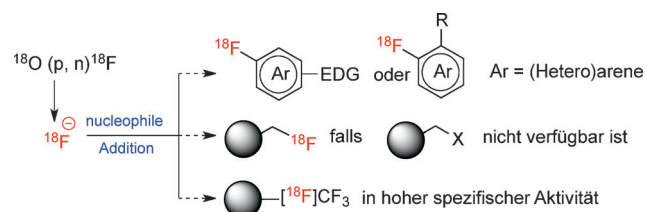


C(sp³)-¹⁸F-Bindungsbildung durch übergangsmetallvermittelte [¹⁸F]Fluorierung

Steven H. Liang* und Neil Vasdev*

Fluor-18 · Kontrastmittel · Positronenemissionstomographie · Radiochemie · Übergangsmetalle

Fluor-18 (¹⁸F; *t*_{1/2} = 109.7 min) ist das am häufigsten verwendete Isotop für die Synthese von Radiopharmazeutika für die molekulare Bildgebung durch Positronenemissionstomographie (PET).^[1] Nucleophile Verdrängungsreaktionen von entsprechend aktivierten Vorstufen mit [¹⁸F]-Fluoridionen werden hierbei routinemäßig eingesetzt. Beispiele für klinisch zugelassene PET-Radiotracer sind: 2-[¹⁸F]Fluor-2-desoxy-D-glucose ([¹⁸F]FDG), der meistgenutzte PET-Radiotracer, hauptsächlich für die Bildgebung in der Onkologie, und (*E*)-4-(2-(6-(2-(2-(¹⁸F)-Fluorethoxy)ethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)vinyl)-*N*-methylbenzamin (AMYVID) zur Visualisierung β-amyloider Plaques bei der Alzheimer-Krankheit und ähnlichen Demenzerkrankungen. Es gibt große Bemühungen, einen allgemeinen Ansatz für die Einführung von ¹⁸F in nicht-aktivierte Vorstufen zu finden, hier gilt es aber mehrere Herausforderungen zu bewältigen. Schema 1 zeigt einige der



Schema 1. Herausforderungen in der ¹⁸F-Radiochemie. EDG = elektrophorenschiebende Gruppe.

noch ungelösten, dringenden Probleme in der Radiochemie: 1) die Einführung von ¹⁸F in nicht-aktivierte Arene (durch klassische S_NAr-Reaktionen schwierig), 2) nucleophile Verdrängungsreaktionen in Abwesenheit geeigneter Abgangsgruppen und 3) die Bildung der [¹⁸F]Trifluormethylgruppe aus leicht zugänglichem [¹⁸F]Fluorid in hoher spezifischer Aktivität.

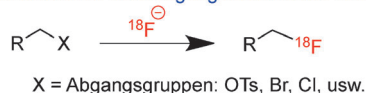
Durchbrüche bei der Entwicklung neuer Radiofluorierungsmethoden wurden in zwei Bereichen erzielt, nämlich der Bindungsbildung zwischen C(sp²)-¹⁸F und zwischen C(sp³)-¹⁸F. In der ersten Kategorie wurden mehrere neue Methoden der ¹⁸F-Fluorierung beschrieben, darunter Palladium-,^[2] Nickel-^[3] und Kupfer-vermittelte Umwandlungen,^[4] auf einem phenolischen Vorläufer basierende Strategien^[5] und Methoden mit hypervalentem Iod(III),^[6] einschließlich der Verwendung von Diaryliodoniumsalzen^[7] oder Aryliodoniumyliden.^[8] Diese umfassende Sammlung neuer Technologien könnte für die Herstellung von PET-Tracern und Radiopharmazeutika genutzt werden.

PET-Tracer mit aliphatischen ¹⁸F-Motiven werden normalerweise über eine nucleophile Substitutionsreaktion zwischen aktivierten Abgangsgruppen, beispielsweise Halogeniden oder Aryl-/Alkylsulfonaten, und einem [¹⁸F]Fluoridion in Gegenwart einer Base synthetisiert. Diese konventionellen Methoden erfordern im Allgemeinen ein stabiles Vorläufermolekül, das hohen Temperaturen (> 100 °C) und basischen Umgebungen standhält, Eliminierungsprozesse toleriert und im Fall von chiralen Molekülen gegen Racemisierung/Epimerisierung beständig ist. Für die Erforschung milderer Reaktionsbedingungen, einschließlich der Vermeidung azeotroper Trocknung von [¹⁸F]Fluorid,^[9] werden weiterhin große Bemühungen angestrengt. In diesem Highlight wollen wir zwei neuere Fortschritte beim Aufbau aliphatischer Kohlenstoff-¹⁸F-Bindungen herausheben, nämlich die Ringöffnung von Epoxiden und die Reaktion von benzylicen C-H-Bindungen unter Verwendung von [¹⁸F]Fluorid mit [(Salen)-Co^{III}X]- bzw. [(Salen)Mn^{IV}X]-Vorstufen (X = anionische Gegenionen) (Schema 2). Solche chiralen übergangsmetallvermittelten Radiofluorierungsmethoden bieten eine neue Synthesestrategie für ¹⁸F-markierte Aliphaten und ermöglichen die Einführung neuer Funktionalitäten, die für die Entwicklung von PET-Radiopharmazeutika von Nutzen sein könnten.

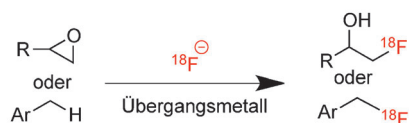
Die Gruppe von Doyle beschrieb kürzlich eine enantio-selektive aliphatische Fluorierung mithilfe eines ¹⁸F-Cobalt-Salenkomplexes (Schema 3a,b) zur Synthese von [¹⁸F]Fluorhydrinen.^[10] [¹⁸F]Fluorid in Wasser wurde zuerst an einem Ionenaustauscherharz gebunden, dann entweder mit dem monomeren oder dem dimeren luftstabilen Cobalt-Salenkomplex **1** (ca. 20–30 mg in MeOH) gespült, um die (Salen)Co^{III},¹⁸F-Verbindung **2** nach Freisetzung vom Harz mit einer Ausbeute von etwa 50 % zu erhalten. Die Radiofluor-

[*] Prof. S. H. Liang, Prof. N. Vasdev
Division of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
Massachusetts General Hospital
Department of Radiology, Harvard Medical School
55 Fruit St., White 427, Boston, MA 02114 (USA)
E-Mail: Liang.Steven@mgh.harvard.edu
Vasdev.Neil@mgh.harvard.edu

konventionelle Verdrängungsreaktion mit voraktivierter Vorstufe

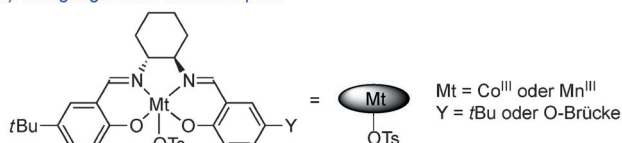


unkonventionelle Übergangsmetallvermittelte Radiofluorierung

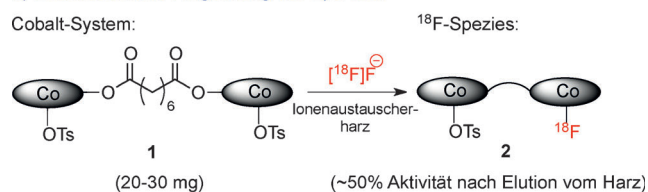


Schema 2. Konventionelle und unkonventionelle Übergangsmetallvermittelte Radiofluorierungen an aliphatischen Kohlenstoffatomen. Ts = 4-Toluolsulfonyl.

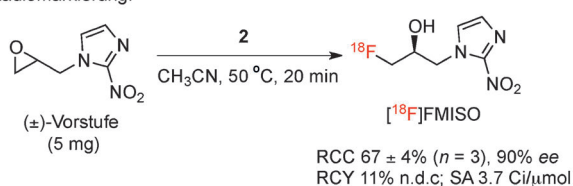
a) Übergangsmetall-Salenkomplex



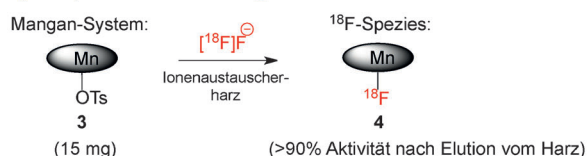
b) Enantioselektive Ringöffnung von Epoxiden



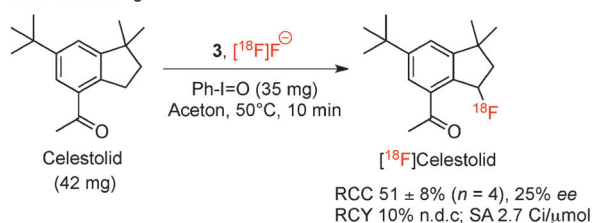
Radiomarkierung:



c) Benzylische C-H-Fluorierung



Radiomarkierung:



Schema 3. Cobalt- oder Mangan-vermittelte ^{18}F -Chemie. RCC = radiochemischer Umsatz, berechnet aus chromatographischen Profilen; n.d.c. = nicht zerfallskorrigiert; RCY = isolierte radiochemische Ausbeute; SA = spezifische Aktivität.

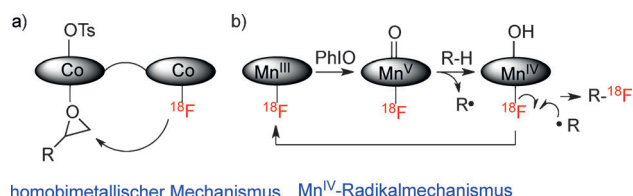
rierung zwischen **2** und den racemischen Epoxiden erfolgte bei 50°C in MTBE (Methyl-*tert*-butylether) oder CH_3CN

innerhalb von 20 Minuten, wobei eine Ausbeute der Radionuklideinführung von 20–70% und mehr als 90% *ee* erzielt wurden. Mehrere Radiotracer, einschließlich eines experimentellen Radiotracers zur Bildgebung von Tau-Protein (^{18}F THK5105), ^{18}F FETNIM und N-Cbz- ^{18}F Fluorthreonin, wurden hergestellt.

Um Anwendungsmöglichkeiten dieser Methode in der Herstellung von PET-Radiopharmaka aufzuzeigen, wurde eine halbautomatisierte Radiosynthese eines Nitroimidazol-basierten Kontrastmittels zur Hypoxie-Bildgebung, ^{18}F FMISO, durchgeführt. In 40 Minuten wurden 12 mCi an isoliertem Produkt in einer nicht zerfallskorrigierten Ausbeute von 10% mit einer spezifischen Aktivität von 3.7 Ci μmol⁻¹ erhalten. Die ICP-MS-Analyse zeigte nur Spurenrückstände (5 ppb) an Cobalt im Produkt. Damit stellt die Methode ein einfach durchführbares Verfahren zur Synthese von markierten Verbindungen und klinisch einsetzbaren PET-Radiotracern unter milden Reaktionsbedingungen dar.

Die Gruppen von Groves und Hooker haben eine weitere Reaktionsklasse für radiochemische Umwandlungen entdeckt, die es ermöglicht, an sp^3 -Kohlenstoff gebundenen Wasserstoff direkt durch ^{18}F Fluorid an der Benzylposition zu ersetzen, sodass keine voraktivierten Vorstufen erforderlich sind.^[11] Wie für das bereits beschriebene Cobaltsystem wurde das wässrige ^{18}F Fluorid an ein Ionenaustauscherharz gebunden und anschließend durch Zugabe von $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{Salen})\text{OTs}]$ (**3**; 15 mg in Aceton; Schema 1) wieder freigesetzt, wobei der ^{18}F -Transferrkatalysator **4** nach Bindung und Freisetzung vom Harz mit einer Effizienz von mehr als 90% erhalten wurde (Schema 3 a,c). Es ist anzumerken, dass diese Methode kein azeotropes Trocknungsverfahren von ^{18}F erfordert und sowohl Feuchtigkeit als auch Luft verträgt. Die Reaktion wurde in Gegenwart eines Vorläufermoleküls und eines Oxidationsmittels (PhIO; 35–60 mg) in Aceton bei 50°C in 10 Minuten durchgeführt. Die radiochemischen Ausbeuten für die Einführung von ^{18}F in verschiedene organische Moleküle betrugen zwischen 20 und 70%, und mehrere biologisch aktive Moleküle, einschließlich Inhibitoren von Cyclooxygenase (COX), Monoaminoxidase B (MAO-B), Phosphodiesterase (PDE) und Angiotensin-konvertierendem Enzym (ACE), wurden an der Benzylposition durch Austausch von H gegen ^{18}F funktionalisiert. Beispielsweise wurde ^{18}F Celestolid in einer nicht zerfallskorrigierten Ausbeute von 10% mit einer spezifischen Aktivität von 2.7 Ci μmol⁻¹ isoliert. Die Beispiele belegen, dass diese Methode zur Einführung von ^{18}F in Moleküle mit benzylischen C-H-Funktionalitäten geeignet ist.

Die Mechanismen der oben beschriebenen Reaktionen hängen von der Art des Übergangsmetalls und den Reaktionsbedingungen ab. Für die Bildung von ^{18}F Fluorhydrin scheint ein homobimetallischer Mechanismus wahrscheinlich (Schema 4a). Die Autoren vermuten, dass das racemische Epoxid an das Cobaltzentrum koordiniert und von einem ^{18}F Fluoridion enantioselektiv angegriffen wird. Es wird angenommen (gestützt auf DFT-Rechnungen), dass der Mangan(IV)- ^{18}F -Komplex, der durch PhIO-Oxidation und H-Abstraktion vom R-H gebildet wird, am Katalysezyklus beteiligt ist (Schema 4b). Die anschließende Reaktion zwischen einem Benzylradikal und dem ^{18}F -Mn^{IV}-OH-Komplex führt



Schema 4. Plausible Mechanismen für Radiomarkierungsreaktionen mit Fluor-18.

sehr wahrscheinlich zum thermodynamisch bevorzugten Produkt.

Die hier beschriebenen Beispiele illustrieren die jüngsten Fortschritte bei der Entwicklung von Radiofluorierungsmethoden und unkonventionellen aliphatischen $^{12}C(sp^3)$ - ^{18}F -Bindungsbildungen, einschließlich enantioselektiver Reaktionen. Weitere Fortschritte in diesem Bereich können erwartet werden, z.B. bei der Anwendung von Ringöffnungsreaktionen mehrfach substituierter Epoxide, in der selektiven Funktionalisierung von relativ inaktiven C-H-Bindungen und beim Einsatz geringerer Mengen an Katalysator und/oder Substrat. Vor dem klinischen Einsatz dieser Methoden sind jedoch Maßstabsvergrößerung sowie Qualitätskontrolle und Validierung erforderlich.

Eingegangen am 9. Juli 2014

Online veröffentlicht am 22. September 2014

- [1] a) J. S. Fowler, A. P. Wolf, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 181–188; b) M. E. Phelps, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 9226–9233; c) P. W. Miller, N. J. Long, R. Vilar, A. D. Gee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8998–9033; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9136–9172; d) S. M. Ametamey, M. Honer, P. A. Schubiger,

Chem. Rev. **2008**, *108*, 1501–1516; e) L. Cai, S. Lu, V. W. Pike, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2853–2873.

- [2] E. Lee, A. S. Kamlet, D. C. Powers, C. N. Neumann, G. B. Boursalian, T. Furuya, D. C. Choi, J. M. Hooker, T. Ritter, *Science* **2011**, *334*, 639–642.
[3] E. Lee, J. M. Hooker, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17456–17458.
[4] M. Tredwell, S. M. Preshlock, N. J. Taylor, S. Gruber, M. Huiban, J. Passchier, J. Mercier, C. Génicot, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7751–7755; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7885–7889.
[5] Z. Gao, Y. H. Lim, M. Tredwell, L. Li, S. Verhoog, M. Hopkinson, W. Kaluza, T. L. Collier, J. Passchier, M. Huiban, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6733–6737; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6837–6841.
[6] a) V. W. Pike, F. I. Aigbirhio, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2215–2216; b) M. A. Carroll, J. Nairne, G. Smith, D. A. Widdowson, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 127–132; c) T. L. Ross, J. Ermert, C. Hocke, H. H. Coenen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8018–8025; d) B. Wang, J. W. Graskemper, L. Qin, S. G. Di-Magno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4079–4083; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4173–4177.
[7] a) N. Ichiishi, A. J. Canty, B. F. Yates, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5134–5137; b) N. Ichiishi, A. F. Brooks, J. J. Topczewski, M. E. Rodnick, M. S. Sanford, P. J. H. Scott, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3224–3227.
[8] a) B. Rotstein, N. Stephenson, N. Vasdev, S. H. Liang, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5365; b) J. Cardinale, J. Ermert, S. Humpert, H. H. Coenen, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 17293–17299.
[9] J. Aerts, S. Voccia, C. Lemaire, F. Giacomelli, D. Goblet, D. Thonon, A. Plenevaux, G. Warnock, A. Luxen, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 64–66, und zit. Lit.
[10] T. J. A. Graham, R. F. Lambert, K. Ploessl, H. F. Kung, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5291–5294.
[11] X. Huang, W. Liu, H. Ren, R. Neelamegam, J. M. Hooker, J. T. Groves, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6842–6845.