

Horst Elias, Herbert F. Lotterhos und Kurt Weimer

Notiz über die schnelle Synthese von [3-¹¹C]β-Alanin

Aus dem Eduard-Zintl-Institut der Technischen Hochschule Darmstadt,
Anorganische Chemie III

(Eingegangen am 5. Juli 1972)

Die kurzlebigen Radionuklide ¹¹C (*t*_{1/2} = 20.3 Min.), ¹³N (*t*_{1/2} = 9.96 Min.) und ¹⁵O (*t*_{1/2} = 2.03 Min.) sind für die Nuklearmedizin von besonderem Interesse, weil sie als β⁺-Strahler günstige Strahlungseigenschaften für die szintigraphische Abbildung von Organen besitzen und Radioisotope von lebenswichtigen Elementen darstellen^{1,2)}. Chemische Synthesen mit solch kurzlebigen Nukliden müssen sofort nach deren Erzeugung (im allgemeinen am Cyclotron) beginnen und sollten nicht wesentlich länger als 3–4 Halbwertszeiten des betreffenden Nuklids (Aktivitätsabfall auf etwa 1/10) beanspruchen, damit die spezifische Aktivität im Augenblick der Anwendung noch ausreichend hoch ist.

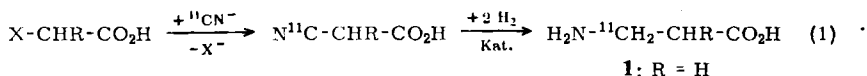
Für schnelle Synthesen mit dem Kohlenstoff-Isotop ¹¹C bedeutet dies, daß Synthese, Reinigung und medizinische Präparierung der markierten Verbindung etwa 60–80 Min. nach Ende der Cyclotron-Bestrahlung abgeschlossen sein müssen, die zur Erzeugung der ¹¹C-Aktivität durchgeführt wird. Dabei ist zu berücksichtigen, daß das Spektrum der ¹¹C-Verbindungen, die bei der Cyclotron-Bestrahlung je nach Art der bestrahlten Probe erzeugt werden können, z. Zt. auf ¹¹CO, ¹¹CO₂, ¹¹CN⁻ und H¹¹C ≡ CH beschränkt ist^{1,2)}.

Die schnelle Synthese von ¹¹C-markierten Aminosäuren (AS) erscheint mit ¹¹CN⁻ (oder vielleicht auch ¹¹CO₂) als Vorstufe am günstigsten. Für ¹¹CN⁻ als Vorstufe gibt es zwei grundsätzlich verschiedene Methoden:

1) Einführung von ¹¹CN⁻ als Nitrilgruppe bei vorgegebener Aminofunktion und Verseifung der Nitrilgruppe (AS mit der Gruppe –¹¹CO₂H).

2) Einführung von ¹¹CN⁻ als Nitrilgruppe bei vorgegebener Säurefunktion und Hydrierung der Nitrilgruppe (AS mit der Gruppe H₂N–¹¹CH₂–).

Die Auswertung der Literatur vor allem über ¹⁴C-markierte AS³⁾ läßt vermuten, daß die Hydrierung der Nitrilgruppe (Methode 2) rascher durchführbar ist als deren hydrolytische Spaltung (Methode 1). Ein einfacher Reaktionsweg, der entsprechend Methode 2) zu ¹¹C-markierten β-AS führt, besteht in folgenden bekannten Umsetzungen (X = Halogen):



Für [3-¹¹C]β-Alanin (1) wurden folgende Ergebnisse erhalten: 1) Die Umsetzung von 2.5 mMol Chloressigsäure mit ¹¹CN⁻ kann einschließlich der Isolierung der rohen Cyanessigsäure (Ausb. 70%) in etwa 40 Min. durchgeführt werden. 2) Die Hydrierung der Cyanessigsäure

¹⁾ H. Elias, *Chemie in unserer Zeit* 5, 82 (1971).

²⁾ A. P. Wolf, *Proceedings of the 6th Radiochemical Conference*, Mai 1971, Marienbad; *Radioisotopy [Praha]* 12, 499 (1971).

³⁾ H.-R. Schütte, *Radioaktive Isotope in der organischen Chemie und Biochemie*, Verlag Chemie, Weinheim 1966.

mit PtO_2 als Katalysator ist bei $p(\text{H}_2) = 3.5\text{--}4$ at in etwa 15 Min. möglich. 3) Der Gesamtzeitbedarf (einschließlich 10 Min. für Transport der bestrahlten Probe) für die Herstellung einer wäßrigen, im Tierversuch (Mäuse) nicht toxisch wirkenden Lösung von **1** über die Reaktionsfolge (1) liegt bei etwa 80 Min. 4) Der Gesamtzeitbedarf steigt auf etwa 90 Min., wenn **1** in reiner, fester Form isoliert wird. 5) Die spezifische Aktivität von **1** ist durch die spezifische ^{11}C -Aktivität der eingesetzten Cyanid-Ionen gegeben.

Die Reaktionsfolge entsprechend Gl. (1) sollte allgemein anwendbar sein, und zwar auch zur schnellen Synthese von ^{11}C -markierten $\gamma,\delta,\dots,\omega\text{-AS}$.

Wir danken Herrn Prof. Dr. P. Brix, Institut für Technische Kernphysik der Techn. Hochschule Darmstadt, und Herrn Prof. Dr. A. P. Wolf, Chemistry Department, Brookhaven National Laboratory (Long Island, USA), für die Möglichkeit zur ^{11}C -Aktivierung von KCN^4 bzw. NaCN^5 .

Beschreibung der Versuche

In einem Glaskölbchen (5 ccm) wird eine Lösung von 2.5 mMol Chloressigsäure und 1.25 mMol Na_2CO_3 in 0.55 ccm H_2O mit 2.5 mMol K^{11}CN^4 (spezif. Aktivität: etwa $0.025 \mu\text{Ci}$ pro mMol bei Bestrahlungsende) oder $\text{Na}^{11}\text{CN}^5$ (spezif. Aktivität: etwa $215 \mu\text{Ci}$ pro mMol bei Bestrahlungsende) versetzt und 5 Min. bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird die Lösung während 10 Min. in einem Wasserbad von anfänglich 65° auf $90\text{--}92^\circ$ aufgeheizt und weitergerührt. Insgesamt 22 Min. nach der Cyanid-Zugabe wird unter Kühlen mit 0.25 ccm konz. Salzsäure versetzt, bis zur Trockne eingengt und der Rückstand mit absol. Äthanol extrahiert (3×1 ccm). Dann wird der in das Hydriergefäß abgesaugte, klare und nur leicht rosafarbene Extrakt bis zu einem leicht gelblichen Öl eingengt (Zeitbedarf bis hierher etwa 38 Min.). Die rohe Cyanessigsäure wird darauf in 1.8 ccm Eisessig aufgenommen und nach Zugabe von 30 mg PtO_2 bei 60° bis zur Sättigung hydriert (etwa 15 Min. bei 3.5 bis 4 at, 30–35 Min. bei 1 at). Nach der Reduktion wird die Suspension mit einer Spatelspitze Aktivkohle bei 50° 0.5 Min. lang geschüttelt, dann das Platin/Aktivkohle-Gemenge durch Absaugen der fast farblosen Lösung abgetrennt und mit Eisessig gewaschen (3×1 ccm).

Zur weiteren Aufarbeitung bieten sich zwei Möglichkeiten:

α) *Wäßrige Lösung von 1 für Injektionen*: Die essigsäure Lösung von **1** wird fast vollständig eingengt, mit Natronlauge auf pH 7–7.5 eingestellt und durch ein Millipore-Filter⁶ gedrückt. Die mit Wasser auf 5 ccm verdünnte Lösung ist klar und farblos (Zeitbedarf etwa 15 Min.). Die chemische Ausb. (kolorimetrisch mit Ninhydrin bestimmt) liegt bei 72%. Spezif. Aktivität: 6% des Wertes bei Bestrahlungsende.

β) *Isolierung von 1*: Die etwa auf die Hälfte eingengte Lösung wird mit 50 ccm wasserfreiem Dioxan versetzt, anschließend mit wenigen Kristallen $\beta\text{-Alanin}$ in Dioxan (ausgefällt aus Eisessig durch Dioxan-Zusatz) geimpft und unter Schütteln in Eiswasser gekühlt. Die nach etwa 2 Min. ausgefallenen farblosen Flocken werden abgesaugt, in 1.5 ccm Eisessig gelöst und durch Dioxan-Zusatz erneut ausgefällt. Nach Absaugen, Waschen mit 2–3 ccm Äther und kurzem Trockensaugen wird feinkristallines **1** vom Schmp. $182\text{--}183^\circ$ erhalten.

⁴) K^{11}CN durch Bestrahlung von KCN mit 50 MeV γ -Quanten über die Kernreaktion $^{12}\text{C}(\gamma,n)^{11}\text{C}$; siehe Diplomarbeit H. F. Lotterhos, Techn. Hochschule Darmstadt 1972.

⁵) Na^{11}CN durch Protonenbestrahlung (33 MeV) von NaCN über die Kernreaktion $^{12}\text{C}(p,pn)^{11}\text{C}$ bzw. $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$; siehe Dissertation K. Weimer, Techn. Hochschule Darmstadt 1972.

⁶) Typ „Swinnex®-13“, 0.22 μ ; Hersteller: Millipore Corporation, Bedford, Mass. 01730, USA.

Das Produkt ist bis auf eine in Spuren vorliegende, nicht identifizierte Verunreinigung chromatographisch rein (DC-Chromatographie auf Cellulose-Platten; Laufmittel: Äthanol/Ammoniak/Wasser 85:7:8; Anfärbung mit Ninhydrin). Zeitbedarf für die Isolierung etwa 25 Min. Die chemische Ausb. beträgt etwa 35%. Spezif. Aktivität: 4.5% des Wertes bei Bestrahlungsende.

[255/72]
