

Synthese und ^{18}F -Markierung des Monoaminoxidase-Hemmers Harmin

T.Capito, M.Piel, F.Rösch

Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, Fritz-Strassmann-Weg 2, 55128 Mainz

Einleitung: Monoaminoxidasen (MAO) sind Enzyme, die an der oxidativen Desaminierung von Monoaminen im Stoffwechsel beteiligt sind. Es existieren zwei verschiedene Klassen von MAO im Körper, MAO A und MAO B, wobei jede Form durch ihre Substratspezifität, Substratspezifität und Sensitivität gegenüber inhibitorischen Substanzen charakterisiert werden kann. Durch Blockade des Enzyms Monoaminoxidase (MAO) kommt es zu einer Erhöhung der Konzentration der Monoamine in den Vesikeln der Nervenzelle. Für MAO B existieren bereits seit längerem geeignete, radiopharmazeutisch einsetzbare Verbindungen wie L- ^{11}C Deprenyl und L- ^{11}C Deprenyl-D₂. Sie werden verwendet bei Untersuchungen zu neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Alzheimer, Schizophrenie und Suchterscheinungen wie Nikotin- und Kokainabhängigkeit [1].

Harmin (1-Methyl-7-methoxy-3-carbolin) gehört zur Substanzklasse der β -Carbolinalkaloide und ist ein Monoaminoxidase A-Hemmer. Als geeigneter Marker zur Bildgebung von MAO A wurde bereits das ^{11}C Harmin untersucht. Erste Veröffentlichungen zeigen eine hohe Affinität des ^{11}C Harmins zu MAO A ([2,3]), welche bisher mittels PET nicht visualisiert werden konnte. Allerdings wurde das entsprechende ^{18}F -Analogon bisher noch nicht untersucht. Bedingt durch die Molekülstruktur sollte die Radiosynthese unter Verwendung des sekundären Markierungsvorläufers ^{18}F Fluorethyltosylat (^{18}F FETos) erfolgen. Aufgrund der Synthese und Markierungsstrategie wird als Produkt ^{18}F Fluorethylharmin (^{18}F FE-Harmin) erhalten.

Synthese von ^{18}F FE-Harmin: Um das Molekül mit ^{18}F FETos zu markieren, ist eine nukleophile Funktion notwendig. Durch eine Demethylierungsreaktion sollte daher das Harmin in sein demethyliertes Hydroxyderivat überführt werden. Die saure Etherspaltung des Harmins (1) wurde gemäß Literatur mit Bromwasserstoffsäure in Eisessig durchgeführt und lieferte Harmol (2) mit Ausbeuten von über 70% [2].

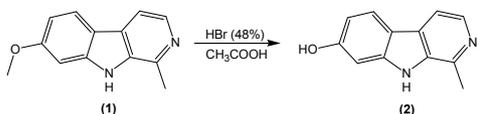


Abb.1: Synthese von Harmol (2)

Die Synthese des FE-Harmin (3) erfolgte aus dem synthetisierten Harmol (2) und 1-Brom-2-fluorethan in Ethanol unter Verwendung eines Überschusses an den Hilfsbasen Kaliumcarbonat und Natriumethanolat.

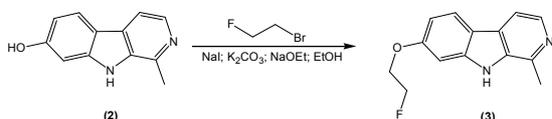


Abb.2: Synthese von Fluorethyl-Harmin (3)

Die Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der ^{18}F -Fluorethylierung des Harmols (2) wurde in DMSO durchgeführt und die phenolische Hydroxyfunktion mittels einer 5N Natronlauge deprotoniert.

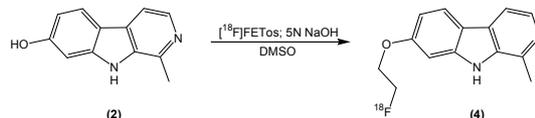


Abb.3: Synthese von ^{18}F Fluorethyl-Harmin (4)

Zur Untersuchung der Reaktionskinetiken wurde der Markierungsvorläufer auf eine gewünschte Reaktionstemperatur temperiert (80-160°C) und die Reaktion durch Zugabe des ^{18}F FETos gestartet. Nach gewählten Zeitpunkten (t = 1, 3, 5, 7, 10 und 20 Minuten) wurden der Reaktionslösung Aliquots von 100 μl entnommen, um ihre Zusammensetzung zu analysieren.

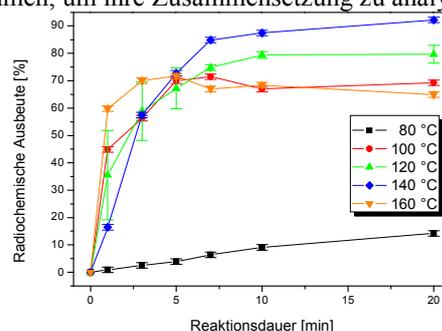


Abb.4: Temperaturabhängigkeit der Umsetzung des Harmols mit ^{18}F FETos in DMSO unter Zugabe äquimolarer Mengen 5N NaOH, c(Harmol)=15 $\mu\text{mol}/\text{mL}$

Trennung und Analyse: Analytische HPLC: LiChrospher 100 RP 18-5 μ EC; 250x4 mm, 50 mM Ammoniumformiat/Acetonitril (60:40); Fluss 1,0 ml/min; UV-Detektion bei 254 nm; Retentionszeit 5,2 min.

Ergebnis: Es konnte gezeigt werden, dass der Markierungsvorläufer Harmol (2) im Lösungsmittel DMSO in Anwesenheit von äquimolaren Mengen 5N NaOH mit dem sekundären Markierungsvorläufer ^{18}F FETos in hohen RCA (>85%) ^{18}F -fluorethylt werden kann. Die optimale Reaktionstemperatur liegt bei 140°C, wobei bereits nach drei Minuten eine radiochemische Ausbeute von über 80 % erreicht wurde.

Ausblick: Im Rahmen der weiteren Evaluierung sollen die Affinitäten des FE-Harmins zur MAO-A bestimmt und erste Tier-PET-Studien an Ratten durchgeführt werden.

Literatur:

- [1] MacGregor R.R et al., J Lab Compds Radiopharm (1988) **25**, 1
- [2] Bergström M. et al., Nucl Med Biol (1997) **24**, 381-389
- [3] Capito T. et al., JB 2004 Bericht C9