

УДК 547.057

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОЕДИНЕНИЙ
ПОЛИВАЛЕНТНОГО ИОДА В ПОЛУЧЕНИИ
[¹⁸F]ФТОРСОДЕРЖАЩИХ ТРЕЙСЕРОВ ДЛЯ
ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ
ТОМОГРАФИИ**

М.С. Юсубов, М.С. Ларькина, Л.А. Дрыгунова

Сибирский государственный
медицинский университет, г. Томск
E-mail: yusubov@tmail.ru**Юсубов Мехман
Сулейманович**, д-р. хим. наук,
зав. кафедрой химии, профессор
Сибирского государственного
медицинского университета,
г. Томск.

E-mail: yusubov@tmail.ru

Область научных интересов:
создание фундаментальных
основ экологически безопасных
технологий в тонком
органическом и
биоорганическом синтезе с
использованием соединений
поливалентного иода;
разработка методов получения
диагностических препаратов на
основе фтор- и иодсодержащих
органических соединений для
ядерной медицины.**Ларькина Мария Сергеевна**,
канд. фарм. наук, ст. препод.
кафедры фармацевтической
химии Сибирского
государственного медицинского
университета, г. Томск.

E-mail: mmmaria@sibmail.com

Область научных интересов:
изучение химического состава
растений флоры Сибири;
разработка методов получения
диагностических препаратов на
основе фтор- и иодсодержащих
органических соединений для
ядерной медицины.**Дрыгунова Лариса
Александровна**, канд. хим.
наук, доцент кафедры химии
Сибирского государственного
медицинского университета, г.
Томск.

E-mail: l_drygunova@mail.ru

Область научных интересов:
разработка методов получения
диагностических препаратов на
основе фтор- и иодсодержащих
органических соединений для
ядерной медицины.

Впервые проведен анализ научной литературы по использованию соединений поливалентного иода в синтезе прекурсоров – иодониевых солей для введения атома [¹⁸F]фтора в структуру органических субстратов.

Ключевые слова:Позитронно-эмиссионная томография,
радиофармпрепараты, соединения поливалентного
иода, иодониевые соли, [¹⁸F]радиотрейсеры.**Key words:**Positron Emission Tomography, radiopharmaceuticals, the
compounds of polyvalent iodine, iodonievye salt, [¹⁸F]
radiotracer.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – это современный, чувствительный метод диагностики, применяемый в онкологии, кардиологии, неврологии и т. д., для реализации которого необходимы радиотрейсеры [1–4]. В онкологии ПЭТ используется для обнаружения злокачественных опухолей и для оценки распространенности рака и наличия отдаленных метастазов (более чувствительна, чем компьютерная и магнитно-резонансная томография), в кардиологии – для определения состояния кровотока по коронарным артериям и выявления ишемической болезни сердца, в неврологии – для выявления функциональных изменений головного мозга при сосудистых заболеваниях, деменциях, а также для дифференциальной диагностики очаговых образований. На сегодняшний день в мировой практике ПЭТ наиболее применимы ¹⁸F-меченные соединения, что связано с достаточным для диагностики временем жизни изотопа ¹⁸F.

В связи с коротким периодом полураспада изотопа ¹⁸F (110 мин), к методам получения фторорганических соединений предъявляются особые требования:

- прямое введение метки ¹⁸F, отсутствие

побочных продуктов;

- доступность прекурсора (прекурсора), использование безопасных синтетических методов его получения;
- минимальное число стадий и высокая селективность;
- минимальное время синтеза (не более 60 мин);
- возможность автоматизации в современном модуле комбинаторной химии;
- высокий радиохимический выход;
- отсутствие радиохимических отходов, требующих специальных методов утилизации.

Таким образом, создание технологий, которые будут отвечать требованиям «идеального» синтеза, является важной задачей органической химии, и способствует развитию приоритетного направления критических технологий федерального уровня – «Экология и рациональное природопользование», разделами «Технологии обеспечения безопасности продукции, производств и объектов» и «Технологии минимизации экологических последствий».

Одним из перспективных направлений в технологии получения ^{18}F -содержащих радиофармпрепаратов является использование соединений поливалентного иода (СПИ). СПИ являются популярными реагентами для создания «идеальных» методов получения фтор- и иодсодержащих радиофармпрепаратов (РФП), содержащих в своей структуре ароматические и гетероциклические фрагменты. Соединения поливалентного иода занимают ключевое место среди реагентов органического синтеза. Уникальность данных реагентов заключается в том, что они участвуют в окислительных процессах с образованием С-С- и С-Х-связей, где Х = О, N, F, Cl, Br, I, S, Se и т. д. [5]. Их по праву можно отнести к универсальным «инструментам» для получения широкого ряда важных для практического применения веществ. В некоторых случаях только они могут быть теми инструментами, при помощи которых вводят в структуру вещества нужный атом, например, атомы фтора, азота, фосфора и т. д. Преимущество данных соединений заключается в том, что они проявляют схожую окислительную активность с соединениями Hg(II), Tl(III) и Pb(IV) и др., но являются менее токсичными, более доступными и сравнительно дешевыми [1].

В данной статье приведен аналитический обзор методов ^{18}F -мечения различного круга биологически значимых соединений с использованием СПИ.

Введение атомов ^{18}F в органические соединения происходит при нуклеофильном замещении в СПИ – иодониевых солях и их последующем разложении в присутствии фторид-аниона (рис. 1) [6, 7]. В связи с этим, интерес к данным производным поливалентного иода в последние 10 лет резко возрос [5–7].

Как видно из рис. 1, процесс разложения протекает в простых условиях.



Рис. 1. Схема разложения иодониевых солей

Основным преимуществом данного подхода является то, что время реакции обычно составляет не более 30 мин., что очень важно для короткоживущего изотопа ^{18}F . В работе японских химиков представлен простой метод получения препарата для ПЭТ диагностики [^{18}F]DAA1106, который как раз и основывается на вышеприведенном принципе разложения иодониевых солей (рис. 2) [8].

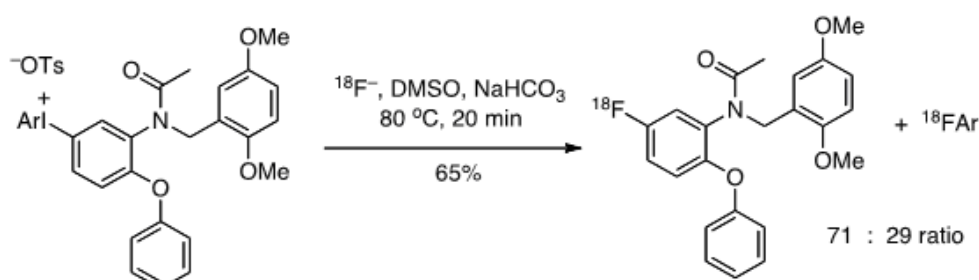


Рис. 2. Схема получения $[^{18}\text{F}]\text{DAA1106}$ – лиганда для визуализации диазепинового рецептора в мозгу человека при ПЭТ-диагностике.

Принципы «идеального» метода получения фторсодержащих РФП на основе СПИ

На рис. 3 приведена схема получения фторсодержащих РФП на основе СПИ, как универсальных инструментов.

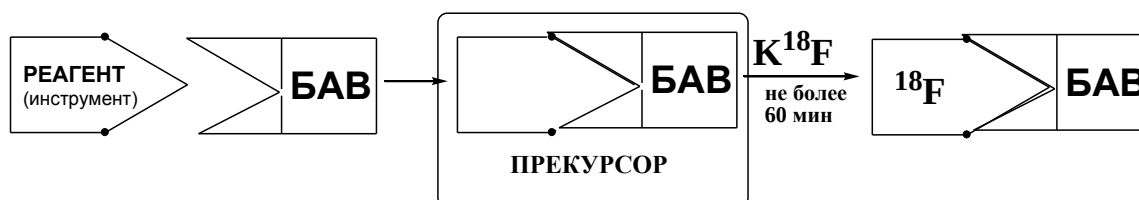


Рис. 3. Схема «идеального» метода получения $[^{18}\text{F}]$ фторсодержащих соединений

Реагентом – «инструментом» для создания «идеальных» методов получения ^{18}F -содержащих биологически важных веществ являются СПИ.

БАВ – биологически активное вещество, применяемое для ПЭТ-диагностики (сахара, компоненты нуклеиновых кислот, аминокислоты и др.).

Прекурсор (прекерсор) – «предшественник» радиофармпрепарата, получается в одну стадию (в отличие от существующих методик) за счет воздействия реагента, что позволяет автоматизировать процесс в современном модуле комбинаторной химии. Одностадийное получение прекурсора из БАВ значительно удешевляет процесс (т. к. исключается длительная дорогостоящая процедура пробоподготовки).

При использовании данного подхода для синтеза радиофармпрепаратов, содержащих ^{18}F , существует ряд проблем. Основная проблема заключается в низкой селективности процесса разложения, приводящего к огромному количеству побочных высокотоксичных продуктов (рис. 4). Обычно выход ^{18}F -содержащего продукта зависит от природы заместителей в ароматическом кольце – электроноакцепторные заместители благоприятствуют вхождению нуклеофила – фторид-аниона. Помимо этого, для выделения целевых фторсодержащих соединений требуется использование сложных методов очистки, что подразумевает их удорожание и повышение экологической нагрузки на окружающую среду. Для решения данных проблем сегодня существуют два основных подхода:

1. Увеличение селективности процесса в результате использования структурных особенностей прекурсора.
2. Варьирование условий разложения иодониевых солей для стимулирования протекания нуклеофильного замещения.

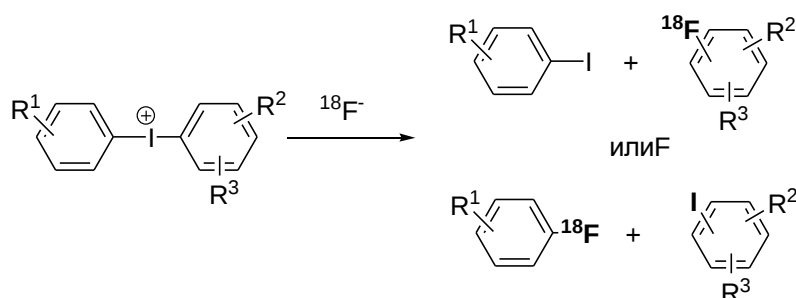


Рис. 4. Принципиальная схема не селективного разложения иодониевых солей

Первый подход, касаемый увеличения селективности разложения иодониевых солей, основывается на использовании структурных особенностей иодониевых солей. Так, Н.Н. Соенен с соавторами показали, что для увеличения селективности необходимо синтезировать арилтиофенил иодониевые соли (рис. 5) [10]. В ходе исследований авторы установили, что селективность нуклеофильного замещения при разложении зависит от природы аниона иодониевой соли. Высокая селективность была ими достигнута при использовании иодоний бромидов. Фторирующий агент был использован стандартный $[^{18}\text{F}]\text{KF}/\text{K2.2.2}$ – Kryptofix 2.2.2/ K_2CO_3 . Несмотря на увеличение селективности и высокий радиохимический выход ^{18}F -содержащих ароматических соединений, данный метод имеет существенный недостаток, заключающийся в том, что полученные ^{18}F -содержащие ароматические субстраты не биогенны, и их использование в качестве прекурсоров для получения радиофармпрепаратов пока не предвидится.

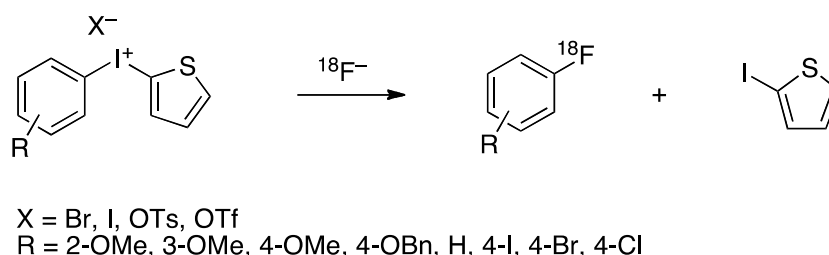


Рис. 5. Схема селективного разложения арилтионилиодониевой соли

Одновременно эту же идею развил английский ученый М.А. Carroll [11]. Однако разложение тозилатов и трифторацетатов арилтионилиодониевых солей с использованием Cs^{18}F как источника ^{18}F фторид-аниона протекало малоселективно, была получена смесь 6 соединений (рис. 6).

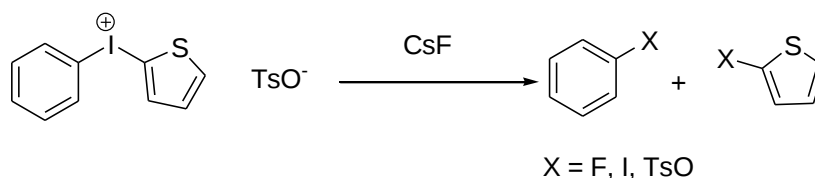


Рис. 6. Схема неселективного разложения фенилтионилиодониевой соли

Более селективным оказался метод с использованием СПИ на основе пиридина и хинолина [11]. Так, анизилпиридилиодониевая и анизилхинолинилиодониевая соли селективно разлагались до 3-фторпиридина и 3-фторхинолина (рис. 7). С точки зрения значимости получаемых фторсодержащих гетероциклических соединений, эти исследования очень важны. При этом гетероарилфториды, в сравнении с арилфторидами, более привлекательны как биологически активные соединения.

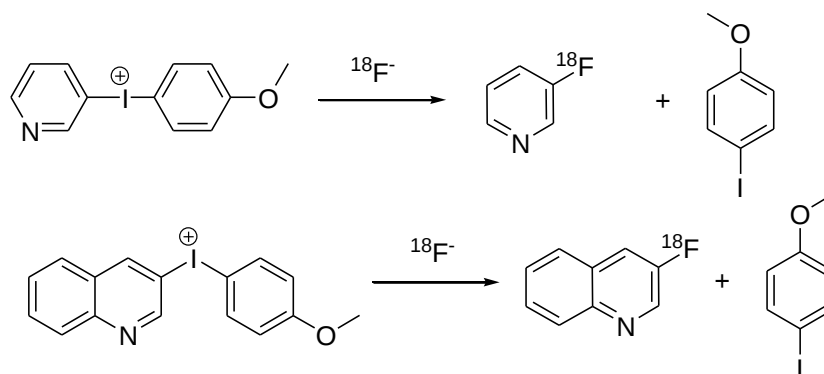


Рис. 7. Схема разложения анизилпиридинил- и анизилхинолинилиодониевых солей

Этими же авторами были предприняты попытки получить фторпроизводные анизола, которые, по мнению автора, имеют сходство с известными ПЭТ-диагностикумами на основе фторпроизводных тирозина [12]. В этом случае разложение протекало менее селективно и выходы фторпроизводных не превышали 5 % (рис. 8). Добавки ловушек радикалов увеличивало выход фторидов до 23 % при их соотношении 1,3:1.

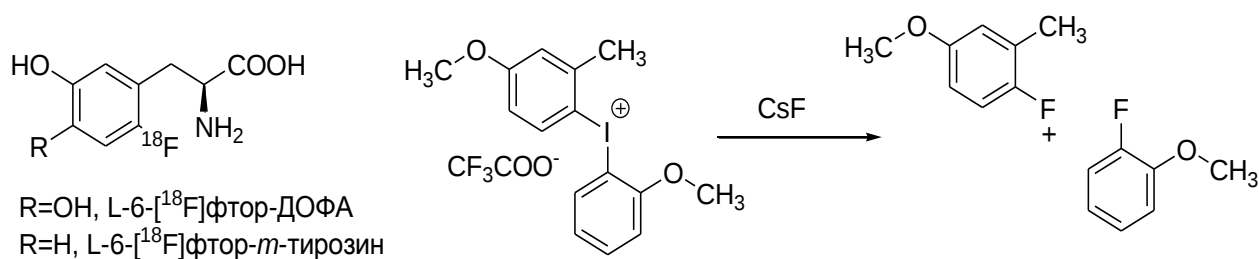


Рис. 8. Схема разложения дианизилиодониевой соли

Известный фторорганик S.G. DiMagno также занялся проблемой увеличения селективности нуклеофильного замещения фторид-аниона при разложении иодониевых солей. Он с соавторами синтезировал иодониевые соли, содержащие циклофановый фрагмент со стерически объемным заместителем в орто-положении к атому иода (рис. 9). При разложении данных иодоний-фторидов были получены преимущественно фторорганические соединения без циклофанового кольца [13, 14]. Несмотря на удовлетворительную селективность, данный подход имеет ряд недостатков. *Во-первых*, малодоступность циклофанов, для их синтеза используются сложные синтетические процедуры и малодоступные соединения. *Во-вторых*, как и в вышеописанном случае, полученные ароматические фториды также не биогенны, и пока не могут быть использованы в качестве радиотрейсеров для ПЭТ-диагностики.

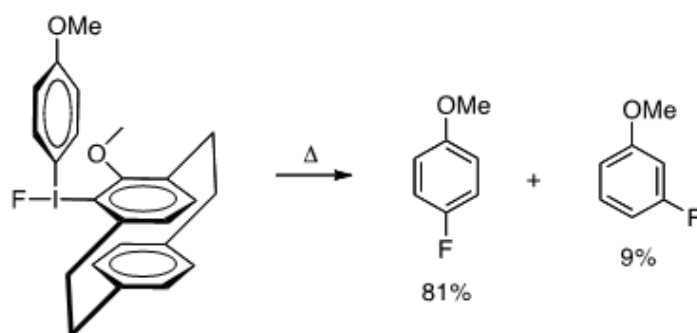


Рис. 9. Схема разложения иодоний фторида

Вторая группа органиков-синтетиков повышения селективности достигает варьированием условий реакции разложения. Наиболее значимые результаты были получены известным американским радиохимиком V.W. Pike [15–17]. Варьируя условиями реакции, V.W. Pike с соавторами смогли достичь высокой селективности при разложении несимметричных диарилйодониевых солей и с выходами до 86 % получить ^{18}F -содержащие арилфториды (рис. 10).

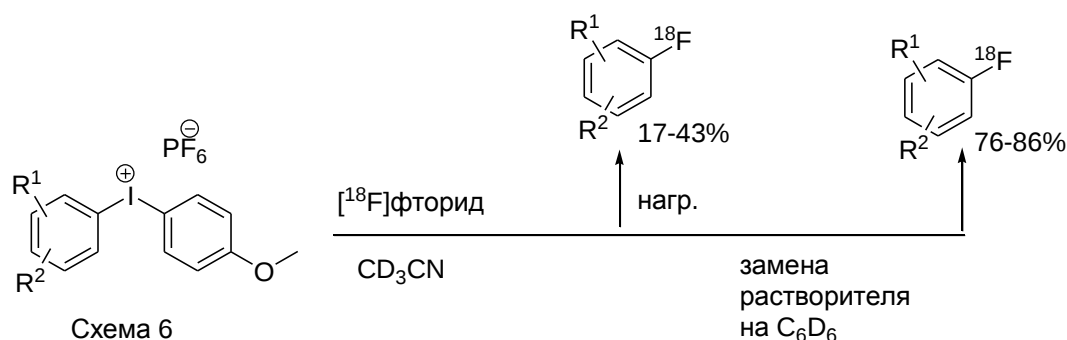


Рис. 10. Схема разложения несимметричных диарилйодониевых солей

И в то же время этим авторам в синтезе лигандов для глутаминовых рецепторов в ПЭТ-диагностике не удалось достичь высокой селективности [18]. Реакция была проведена в различных условиях, и только добавление ТЕМПО позволило получить целевой продукт с радиохимической селективностью около 40 % при температуре от 60 до 200 °С (рис. 11).

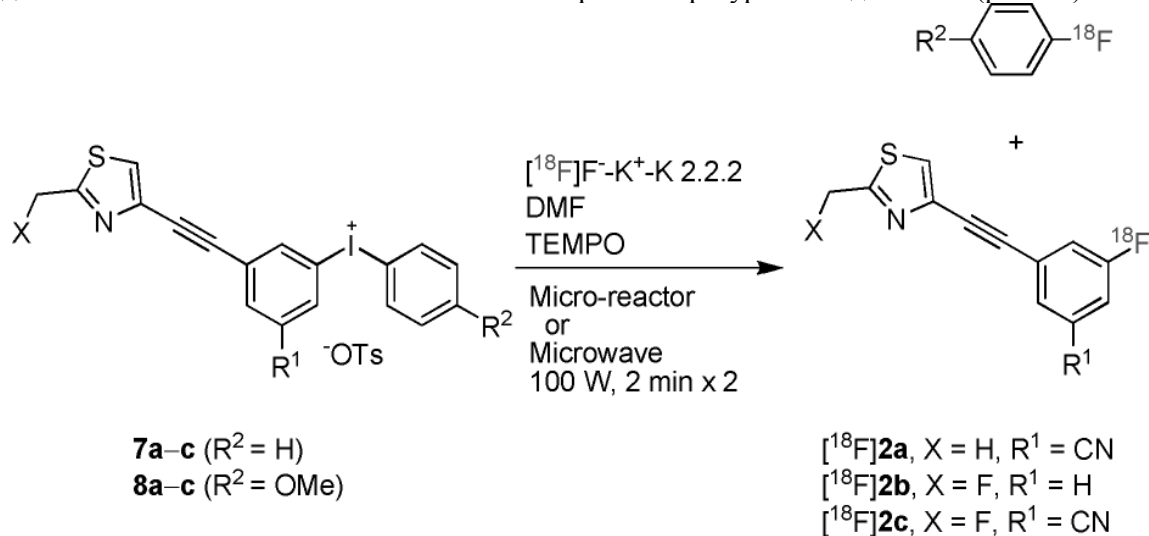


Рис. 11. Схема разложения иодониевой соли

Невысокая селективность была и в случае получения 4-[^{18}F]фторидбензола при разложении 4,4'-дйоддифенилйодониевых и 4,4'-дйоддифенилйодониевых солей [19, 20]. Радиохимические выходы 4-фторбромбензола и 4-фторидбензола не превышали 52 % (рис. 12).

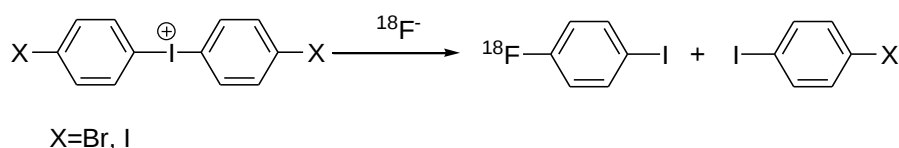


Рис. 12. Схема разложения дигалогендифенилйодониевых солей

Таким образом, ни первая, ни вторая группа исследователей не решили проблемы селективности полностью, реакции получения целевых фторсодержащих соединений малоселективны и требуют использования труднодоступных исходных соединений.

Помимо этого все группы исследователей стремятся для увеличения селективности использовать безводную среду и дейтерированные растворители. В большинстве случаев это не достижимо, т. к. многие фторсодержащие неорганические и органические соли получить в безводной форме практически невозможно. Все вышесказанное делает предложенные методики нерациональными, требующими дополнительных процедур очистки, пробоподготовки и т. п.

Для решения существующих проблем необходимо вести целенаправленный синтез иодониевых солей, имеющих структурные особенности, которые исключают наличие противоиона, тогда проведение реакции разложения в водной среде становится возможным. Водная среда очень важна в ходе дальнейших исследований ^{18}F -содержащих органических соединений *in vivo*. При использовании водной среды сокращается время пробоподготовки перед введением препарата в биологические системы, а также появляется возможность проведения процесса в физиологических растворах или дистиллированной воде при стерилизации.

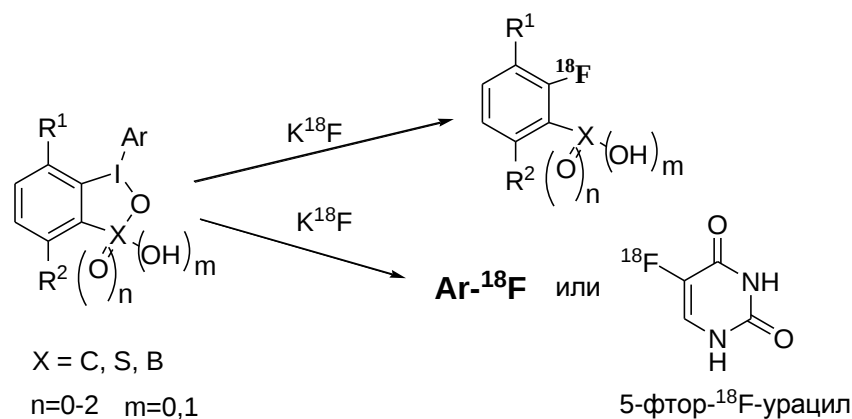


Рис. 13. Схема разложения иодоксолов, бороксолов, сульфоксолов

Для решения этих проблем мы планируем произвести селективный синтез фторпроизводных, используя в качестве иодониевых солей иодоксолы, бороксолы, сульфоксолы (рис. 13) [21].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ametamey S.M., Honer M., Schubiger P.A. Molecular Imaging with PET // Chem. Rev. – 2008. – V. 108. – №. 5. – P. 1501–1516.
2. Miller P.W., Long N.J., Vilar R., Gee A.D. Synthesis of ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , and ^{13}N Radiolabels for Positron Emission Tomography // Angew. Chem. Int. Ed. – 2008. – № 47. – P. 8998–9033.
3. Purser S., Moore P.R., Swallow S., Gouverneur V. Fluorine in medicinal chemistry // Chem. Soc. Rev. – 2008. – № 37. – P. 320–330.
4. Zhdankin V.V. Chemistry of polyvalent iodine // Chem. Rev. – 2008. – V. 108. – P. 5299–5358.
5. Dong Wook Kim, Hwan-Jeong Jeong, Seok Tae Lim, Myung-Hee Sohn. Recent Trends in the Nucleophilic [^{18}F]-radiolabeling Method with No-carrier-added [^{18}F]fluoride // Nucl Med Mol Imaging. – 2010. – № 44. – P. 25–32.
6. Yusubov M.S., Maskaev A.V., Zhdankin V.V. Iodonium salts in organic synthesis // ARKIVOC. – 2011. – (i) – P. 370–409.
7. Merritt E.A., Olofsson B. Diaryliodonium Salts: A Journey from Obscurity to Fame // Angew. Chem. Int. Ed. – 2009. – № 48. – P. 9052–9070.

8. Zhang M.-R., Kumata K., Suzuki K. A practical route for synthesizing a PET ligand containing [^{18}F]fluorobenzene using reaction of diphenyliodonium salt with [^{18}F]F $^-$ // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – № 48. – P. 8632–8634.
9. Ross T.L., Ermert J., Hocke C., Coenen H.H. Nucleophilic ^{18}F -Fluorination of Heteroaromatic Iodonium Salts with No-Carrier-Added [^{18}F]Fluoride // *J. Amer. Chem. Soc.* – 2007. – № 129. – P. 8018–8025.
10. Carroll M.A., Jones C., Tang S.-L. Fluoridation of 2-thienyliodonium salts // *J. Labelled Compd. Radiopharm.* – 2007. – № 50. – P. 450–451.
11. Carroll M.A., Nairne J., Woodcraft J.L. Diaryliodonium salts: a solution to 3-[^{18}F]fluoropyridine // *J. Labelled Compd. Radiopharm.* – 2007. – № 50. – P. 452–454.
12. Carroll M.A., Nairne J., Smith G., Widdowson D.A. Radical scavengers: A practical solution to the reproducibility issue in the fluoridation of diaryliodonium salts // *J. Fluorine Chem.* – 2007. – № 128. – P. 127–136.
13. Wang B., Graskemper J.W., Qin L., DiMagno S.G. Regiospecific Reductive Elimination from Diaryliodonium Salts // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2010. – № 49. – P. 4079–4083.
14. Graskemper J.W., Wang B., Qin L., Neumann K.D., DiMagno S.G. Unprecedented Directing Group Ability of Cyclophanes in Arene Fluorinations with Diaryliodonium Salts // *Org. Lett.* – 2011. – № 13. – P. 3158–3161.
15. Lee Y.-S., Hodoscek M., Chun J.-H., Pike V.W. Conformational Structure and Energetics of 2-Methylphenyl(2'-methoxyphenyl)iodonium Chloride: Evidence for Solution Clusters // *Chem. Eur. J.* – 2010. – № 16. – P. 10418–10510.
16. Chun J.-H., Lu S., Lee Y.-S., Pike V.W. Fast and High-Yield Microreactor Syntheses of ortho-Substituted [^{18}F]Fluoroarenes from Reactions of [^{18}F]Fluoride Ion with Diaryliodonium Salts // *J. Org. Chem.* – 2010. – № 75. – P. 3332–3338.
17. Chun J.-H., Lu S., Pike V.W. Rapid and Efficient Radiosyntheses of meta-Substituted [^{18}F]Fluoroarenes from [^{18}F]Fluoride Ion and Diaryliodonium Tosylates within a Microreactor // *Eur. J. Org. Chem.* – 2011. – № 23. – P. 4439–4447.
18. Telu S., Chun J.-H., Siméon F.G., Lu S., Pike V.W. Syntheses of mGluR5 PET radioligands through the radiofluorination of diaryliodonium tosylates // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – № 9. – P. 6629–6638.
19. Wuest F.R., Kniess T. Synthesis of 4-[^{18}F]fluoroiodobenzene and its application in sonogashira cross-coupling reaction // *J. Labelled Compd. Radiopharm.* – 2003. – № 46. – P. 699–713.
20. Ermert J., Hocke C., Ludwig T., Gail R., Coenen H.H. Comparison of pathways to the versatile synthon of no-carrier-added 1-bromo-4-[^{18}F]fluorobenzene // *J. Labelled Compd. Radiopharm.* – 2004. – № 47. – P. 429–441.
21. Nemykin V.N., Maskaev A.V., Geraskina M.R., Yusubov M.S., Zhdankin V.V. Preparation and X-ray Crystal Study of Benziodoxaborole Derivatives: New Hypervalent Iodine Heterocycles // *Inorganic Chemistry.* – 2011. – V. 50. – № 21. – P. 11263–11272.

Поступила 28.11.2011 г.