

ОПТИМИЗАЦИЯ СИНТЕЗА И ОЧИСТКИ 6- $[^{18}\text{F}]$ ФТОРПИПЕРОНАЛЯ – СИНТОНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПЭТ РАДИОТРЕЙСЕРОВ НА ОСНОВЕ СЛОЖНЫХ МОЛЕКУЛ

© 2023 г. Д. Д. Ваулина, В. В. Орловская, О. С. Федорова,
О. Ф. Кузнецова, Р. Н. Красикова*

*Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН,
197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12а
e-mail: raisa@ihb.spb.ru

Поступила в редакцию 31.03.2023, после доработки 06.07.2023, принята к публикации 12.07.2023

Предложен оптимизированный метод синтеза 6- $[^{18}\text{F}]$ фторпипероналя (6- $[^{18}\text{F}]$ FP) реакцией нуклеофильного замещения нитрогруппы в молекуле предшественника (нитропипероналя – 6-NP) на $[^{18}\text{F}]$ фторид в присутствии тозилата тетрабутиламмония. Благодаря применению этого слабощелочного межфазного катализатора количество исходного 6-NP в реакции было снижено с 4.0 до 0.2 мг, а в результате последующей реакции с сильным основанием (метилатом калия) уменьшено до пренебрежимо малых количеств. В свою очередь, это позволило провести разделение близких по физико-химическим свойствам 6- $[^{18}\text{F}]$ FP и 6-NP простым и эффективным методом твердофазной экстракции на одноразовых картриджах. 6- $[^{18}\text{F}]$ FP был получен с радиохимической чистотой 99% и радиохимическим выходом 10%. Содержание непрореагировавшего 6-NP не превышало 1 мкг/мл, что сравнимо с результатами трудоемкой очистки методом полупрепаративной ВЭЖХ.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, фтор-18, радиотрейсеры, 6- $[^{18}\text{F}]$ фторпиперональ, твердофазная экстракция.

DOI: 10.31857/S0033831123050088, **EDN:** ХТИКТХ

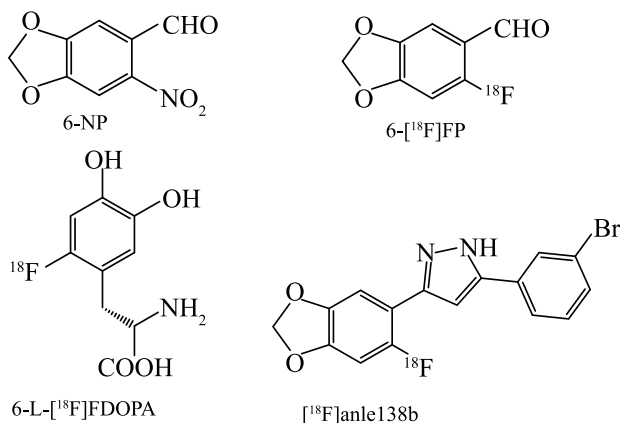
ВВЕДЕНИЕ

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) – быстро развивающийся метод ядерной медицины, занимающий прочное место в современной диагностике. Среди короткоживущих циклотронных ПЭТ радионуклидов наиболее востребованным является фтор-18 ($T_{1/2} = 109.7$ мин). Это обусловлено как его «идеальными» ядерно-физическими характеристиками (97% β^+ , $E_{\beta^+} 0.635$ МэВ, пробег позитронов в ткани 2.4 мм), так и простым и высокопроизводительным методом получения радионуклида в водной мишени циклотрона в форме $[^{18}\text{F}]$ фторида, используемого для введения метки в молекулы методом нуклеофильного радиофторирования [1]. Ввиду малого периода полураспада фтора-18 для синтеза радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) используют экспресс-методы

синтеза и очистки и автоматизированные технологии. Наиболее предпочтительными являются так называемые «прямые» методы, используемые при получении большинства клинически значимых РФЛП, где фтор-18 вводят непосредственно в молекулу предшественника близкой структуры [1, 2]. Однако условия реакций прямого радиофторирования (щелочная среда, высокие температуры, органические растворители) зачастую непригодны для введения метки в сложные биологически активные молекулы или аналоги лекарственных средств, составляющие большую группу РФЛП. В этом случае используют так называемые «непрямые» методы синтеза, где фтор-18 вводят в простые реакционноспособные соединения с различными функциональными группами (синтоны, простетические группы), участвующие в последующем построении необходимой молекулы (build-up synthesis) [3]. Од-

ной из проблем использования синтонов является необходимость их очистки трудоемким и длительным методом полупрепаративной радиоВЭЖХ, что приводит к потере радиоактивности целевого продукта, увеличению времени синтеза и сложностям в автоматизации.

Важным синтоном является 3,4-метилендиокси-6- ^{18}F фторбензальдегид (6- ^{18}F фторпиперональ, 6- ^{18}F FP), используемый при получении 6-L- ^{18}F FDOPA – меченного фтором-18 аналога L-2,4-дигидроксифенилаланина (DOPA), являющегося широко известным ПЭТ радиотрейсером для оценки плотности дофаминергических терминалов при болезни Паркинсона [4]. Синтез 6- ^{18}F FP основан на реакции ароматического нуклеофильного замещения нитрогруппы в молекуле предшественника, 3,4-метилендиокси-6-нитробензальдегида (6-нитропипероналя, 6-NP) на фтор-18 [5, 6]. 6- ^{18}F FP также служит синтоном в процессе получения меченного фтором-18 производного anle138b (^{18}F anle138b), перспективного радиотрейсера для визуализации агрегатов альфа-синуклеина (α -syn) [7, 8]. Anle138b (3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-(3-бромфенил)-1*H*-пиразол) [9] – недавно разработанный олигомерный модулятор на основе дифенилпиразола, селективно связывающийся с α -syn и ингибирующий процессы его агрегирования при болезни Паркинсона.



Описанный в работе [8] трехстадийный метод синтеза ^{18}F anle138b включает получение 6- ^{18}F FP реакцией радиофторирования 6-NP и последующую очистку методом полупрепаративной радиоВЭЖХ, сопровождающуюся потерями радиоактивного синтона и низким радиохимическим выходом целевого продукта (1% с поправкой на радиоактивный

распад). Стадия очистки является обязательной, так как в ее отсутствие выход второй стадии синтеза (конденсация 6- ^{18}F FP с тозилгидразидом [8]) становится пренебрежимо малым, что, по мнению авторов, обусловлено присутствием в реакционной смеси исходного 6-NP. В недавней работе по синтезу ^{18}F anle138b [10] нами предложены альтернативные методы получения 6- ^{18}F FP, наиболее эффективным из которых является радиофторирование иодониевой соли – бромида (6-формилбензо-1,3-диоксол-5-ил)(фенил)иодония. Недостатком в использовании иодониевых солей в качестве предшественников в синтезе РФЛП является сложность получения и недоступность из коммерческих источников. Поэтому в настоящей работе поставлена задача синтеза 6- ^{18}F FP из коммерчески доступного 6-NP с заменой предложенного ранее метода трудоемкой полупрепаративной ВЭЖХ очистки [8] на более простой и пригодный для автоматизации метод твердофазной экстракции (ТФЭ) на одноразовых картриджах, широко распространенный в автоматизированном синтезе РФЛП [11]. Проблема разделения нитро- и фторпроизводных имеет и общенаучное значение для радиохимии фтора-18, так как нитрогруппа является одной из наиболее распространенных уходящих групп в реакциях ароматического радиофторирования.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и реактивы. Все перечисленные ниже коммерчески доступные растворители и реагенты – N,N-диметилформамид (ДМФА) (содержание H_2O менее 0.005%, Sigma–Aldrich), диметилсульфоксид (ДМСО) ($\geq 99.9\%$, безводный, Sigma–Aldrich), ацетонитрил (MeCN) (содержание H_2O менее 0.03%, ООО «Криохим»), этанол (HPLC grade, Merck), этилацетат (99.8%, PanReac AppliChem), метанол (х.ч., ЗАО «Вектон»), трифторуксусная кислота (ТФУ) (peptide grade, Iris Biotech GmbH), 4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабикло[8.8.8]гексакозан (криптофикс 2.2.2) ($\geq 98\%$, Sigma–Aldrich), *n*-толуолсульфонат тетрабутиламмония (Bu_4NOTs) ($\geq 98\%$, Sigma–Aldrich), безводный карбонат калия (99%, Sigma–Aldrich), метоксид калия (95%, Merck), 6-нитропиперональ (97%, Sigma–Aldrich) – использовали без дополнительной очистки. Для получения фтора-18 использовали воду

[^{18}O] H_2O , обогащенную кислородом-18 ($\geq 97\%$, ЗАО «Глобальные научные технологии», Сосновый Бор, Россия); одноразовые анионообменные картриджи SepPak QMA light, 130 мг (Waters) активировали последовательной промывкой 10 мл 0.5 М K_2CO_3 и 15 мл H_2O ; картриджи для твердофазной экстракции HLB 3cc (Waters) с обращенно-фазным сорбентом активировали промывкой 4 мл EtOH и 10 мл H_2O .

Получение радионуклида фтор-18. Фтор-18 получали по ядерной реакции $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ при облучении [^{18}O] H_2O протонами энергией 16.4 МэВ в водной мишени циклотрона PETtrace 4 (GE Healthcare, Швеция). Облученную [^{18}O] H_2O , содержащую 1.5 – 3.0 ГБк [^{18}F]фторида, доставляли током гелия на вход модуля синтеза. Радиохимический синтез 6- ^{18}F]FP осуществляли на сконструированном в ИМЧ РАН полуавтоматическом модуле с дистанционным управлением; фторирование проводили в реакционном сосуде объемом 5 мл (Wheaton vial).

Синтез 6- ^{18}F]FP. [^{18}F]фторид выделяли из облученной [^{18}O] H_2O on-line сорбцией на анионообменном картридже SepPak QMA light с последующим элюированием растворами, содержащими межфазный катализатор, и удалением растворителей в токе азота. Состав элюента (метод А): 9.0 ± 0.1 мг (25 мкмоль) криптофикса 2.2.2 и 2.0 ± 0.1 мг (12 мкмоль) K_2CO_3 в 2 мл MeCN/ H_2O (96/4 по объему), удаление растворителей – 120°C , 10 мин. Состав элюента (метод Б): 1 мг Bu_4NOTs (2.4 мкмоль) в 1 мл MeOH, удаление растворителей – 90°C , 5 мин. К сухому остатку, содержащему активированный комплекс – $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^+[\text{F}]^-$ (метод А)

или [^{18}F] Bu_4NF (метод Б) – добавляли раствор 6-NP (0.2–4 мг, 1–20 мкмоль) в 0.6 мл ДМСО или ДМФА, реакционную смесь нагревали при $120\text{--}140^\circ\text{C}$ в течение 10 мин.

Разложение предшественника и выделение 6- ^{18}F]FP. После охлаждения до 70°C к реакционной смеси добавляли 20 мкл раствора КОМе в метаноле (10 мг/мл) в 200 мкл растворителя (ДМСО/ДМФА). По истечении 1 мин в смесь добавляли 3 мл воды и полученный раствор пропускали через активированный картридж HLB 3cc; картридж последовательно промывали 1 мл 50%-ного этанола и 1 мл 60%-ного этанола, после чего 6- ^{18}F]FP элюировали 1 мл 97%-ного этанола.

Условия анализа методами радиоВЭЖХ и радиоТСХ. Для оценки эффективности радиофторирования (radiochemical conversion – RCC, табл. 1) и идентификации 6- ^{18}F]FP использовали методы радиоТСХ и радиоВЭЖХ. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинах силикагеля типа «Сорбфил» с УФ-индикатором (ЛЕНХРОМ, Санкт-Петербург); в качестве подвижной фазы использовали этилацетат. Распределение радиоактивности по пластине детектировали с помощью радиоТСХ сканера MiniGITA (Raytest, Германия); R_f [^{18}F]фторида и 6- ^{18}F]FP составил 0.13 и 0.56, соответственно. Для радиоВЭЖХ анализа использовали хроматограф Dionex ISC-5000 (Dionex, Sunnyvale, CA, USA), снабженный краном-дозатором Rheodyne 7125, УФ-детектором (254 нм) и последовательно соединенным с ним детектором по радиоактивности Carrol and Ramsey Associates, CA, USA, model 105-S, с разницей во времени регистрации пиков детекторами в 0.1 мин. Условия хромато-

Таблица 1. Результаты синтеза 6- ^{18}F]FP реакцией радиофторирования 6-NP с использованием различных МФК.

Номер системы	МФК/основание	6-NP, мг/мкмоль	Растворитель	T , $^\circ\text{C}/t$, мин	RCC, % (по радиоТСХ)
1	K2.2.2 (25 мкмоль), K_2CO_3 (12 мкмоль), MeCN/ H_2O 96/4	4/20	ДМСО	120/10	69 ± 10 ($n = 6$)
2	K2.2.2 (25 мкмоль), K_2CO_3 (12 мкмоль), MeCN/ H_2O 96/4	1/5	ДМСО	120/10	3 ($n = 1$)
3	Bu_4NOTs 2.4 мкмоль/1 мл MeOH	0.2/1	ДМСО	120/10	28 ± 3 ($n = 3$)
4	Bu_4NOTs 2.4 мкмоль/1 мл MeOH	1/5	ДМСО	120/10	38 ± 6 ($n = 3$)
5	Bu_4NOTs 2.4 мкмоль/1 мл MeOH	0.2/1	ДМФА	140/10	55 ± 4 ($n = 3$)

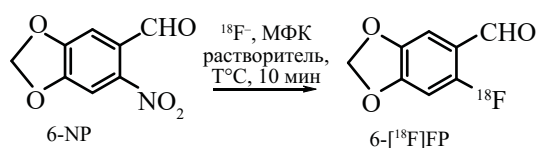


Схема 1. Синтез 6- ^{18}F FP реакцией нуклеофильного радиофторирования 6-NP.

графирования: колонка X-Bridge C18 (150×4.6 мм), элюент: смесь 0.1% трифторуксусной кислоты и ацетонитрила в градиентном режиме: 0 мин – 5% ацетонитрила, 0–8 мин – 5–95% ацетонитрила, линейный градиент, скорость потока 2.0 мл/мин. Времена удерживания R_t 6- ^{18}F FP и 6-NP составляли 4.9 ± 0.1 и 4.8 ± 0.1 мин соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для участия в реакциях нуклеофильного фторирования ^{18}F фторид, образующийся в водной мишени циклотрона в сильно сольватированной форме, переводят в форму активированного комплекса в присутствии межфазных катализаторов (МФК) [1]. В качестве МФК используют краун-эфиры или криптанды в комбинации с различными основаниями, чаще всего аминополиэфир криптофикс 2.2.2 (4,7,13,16,20,24-гексаокса-1,10-диазабицикло[8.8.8]гексакозан, K2.2.2) и карбонат калия (K2.2.2/ K_2CO_3), а также соли тетраалкиламмония. Выбор МФК играет определяющую роль в эффективности радиофторирования [1, 12]. Стандартная методика выделения фтора-18, используемая и в данной работе, включает сорбцию радионуклида на анионнообменной смоле, упакованной в коммерчески доступные одноразовые картриджи (Sep-Pak Plus QMA Light, 130 мг) с последующим элюированием фтора-18 раствором МФК и удалением растворителя и следов воды азеотропной осушкой. Ранее в синтезе 6- ^{18}F FP [5, 6] в присутствии криптофикса 2.2.2 (25 мкмоль) мы применяли щелочной элюент, содержащий 12 мкмоль K_2CO_3 в смеси MeCN/ H_2O (4% H_2O). При использовании 7–8 мг 6-NP RCC составляла $53 \pm 6\%$ (DMCO, 180°C , 5 мин) [5]; полученный 6- ^{18}F FP использовали в синтезе 6-L- ^{18}F FDOPA без промежуточной очистки. Как уже отмечалось [8], применение 6- ^{18}F FP в синтезе ^{18}F janle138b требует удаления непрореагировавшего предшественника, что в случае близких по физико-химическим свойствам веществ (6- ^{18}F

FP и 6-NP) достаточно сложно даже методом полу-препаративной ВЭЖХ [13], а также сопровождается большими потерями радиоактивности целевого продукта [8]. Для разделения методом ТФЭ с учетом невысокой сорбционной емкости одноразовых ТФЭ картриджей необходимо снижение количества исходного 6-NP при сохранении эффективности радиофторирования. Как видно из данных табл. 1 (система 1), при использовании 4 мг (20 мкмоль) предшественника и варьировании условий реакции сохранялась высокая эффективность радиофторирования 6-NP (RCC $69 \pm 10\%$). Однако при уменьшении навески 6-NP до 1 мг (5 мкмоль) эта величина падала до 3% (система 2, Табл.1), а при фторировании 0.2 мг образования продукта не наблюдалось.

В качестве альтернативы K2.2.2/ K_2CO_3 в последние годы часто применяют соли тетраалкиламмония, такие как гидрокарбонат тетраэтиламмония (Et_4NHCO_3) [9, 11], обеспечивающие менее щелочные условия радиофторирования и меньшее образование химических и радиохимических примесей, обусловленное разложением предшественника под влиянием оснований. В серии работ нашей лаборатории была продемонстрирована эффективность использования слабощелочного МФК этой группы – *n*-толуолсульфоната тетрабутиламмония (Bu_4NOTs) – в реакциях алифатического радиофторирования [14–16]. Применение спиртового раствора Bu_4NOTs на стадии элюирования ^{18}F фторида позволяет исключить традиционную [1] длительную стадию азеотропной осушки, а главное – уменьшить количество предшественника в 5–10 раз [16]. Результаты применения этого подхода для синтеза 6- ^{18}F FP приведены в табл. 1. Для элюирования ^{18}F фторида, сорбированного на анионообменной смоле QMA, использовали раствор Bu_4NOTs в метаноле; эффективность элюирования превышала 90%. После удаления метанола в токе азота к полученному активированному комплексу ^{18}F Bu_4NF добавляли раствор предшественника и проводили радиофторирование при $120\text{--}140^\circ\text{C}$ (схема 1).

Как видно из данных табл. 1, в присутствии Bu_4NOTs высокие значения RCC достигались при использовании 1 мкмоль предшественника (система 5, табл. 1), однако и в этом случае разделение 6-NP и 6- ^{18}F FP на одноразовом картридже для ТФЭ осуществить очень сложно, поскольку даже в условиях градиентной ВЭЖХ (рис. 1, а, б) времена удержива-

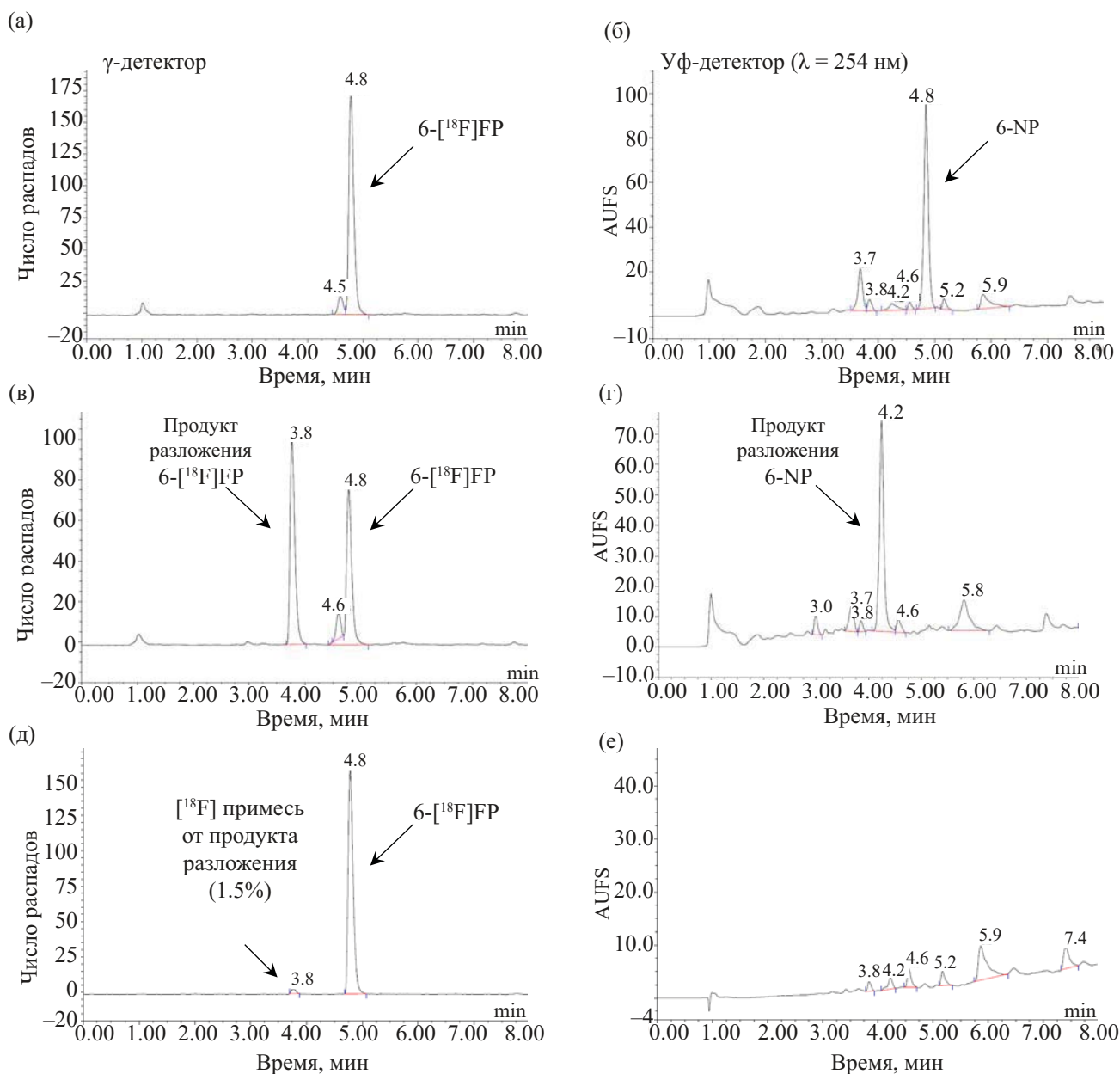


Рис. 1. Данные ВЭЖХ анализа: (а, б) реакционная смесь после радиофторирования; (в, г) реакционная смесь после реакции с метоксидом калия; (д, е) 6-[^{18}F]FP после ТФЭ очистки. (а, в, д) γ -детектор; (б, г, е) УФ, 254 нм.

ния этих соединений практически не различаются. В работе [8] по синтезу [^{18}F]anle138b для их разделения методом ТФЭ было предложено перевести 6-нитропиперональ в 6-аминопиперональ реакцией с порошкообразным железом в растворе концентрированной HCl в этаноле (100°C, 10 мин). Однако после очистки на обращенно-фазном картридже радиохимический выход 6-[^{18}F]FP оказался пренебрежимо малым, а сам предложенный метод практически невозможно автоматизировать. Другим подходом к

этой проблеме является использование метоксидов щелочных металлов, селективно реагирующих с предшественником, образуя продукты значительно более полярные, чем фторсодержащий аналог, что позволяет проводить разделение этих соединений. Этот подход был применен в автоматизированном синтезе [^{18}F]флютаметамола [17] – радиотрейсера для визуализации амилоидных агрегатов у пациентов с болезнью Альцгеймера [18]. После радиофторирования нитропредшественника в реакционную

Таблица 2. Состав реакционной смеси после реакции с метоксидом калия (70°C, 1 мин) по данным радиоВЭЖХ (Рис. 1, в, г).

Мольное соотношение КОМе/6-NP	Растворитель для КОМе	6-[¹⁸ F]FP, %	6-NP, %
1/1	ДМСО	0–20	5–15
1/1	МеОН	60–65	5–10
2/1	МеОН	50–60	пренебрежимо малое

смесь добавляли метоксид натрия, и образующийся продукт разложения и меченный фтором-18 радиолиганд разделяли методом ТФЭ с использованием комбинации одноразовых картриджей. Другим примером, но с использованием метоксида калия для разложения предшественника, является разделение на одноразовом картридже нитромазенила и [¹⁸F]флюмазенила [19] – радиолиганда для оценки плотности центральных бензодиазепиновых рецепторов при эпилепсии [20]. Основываясь на этой работе, мы также использовали метоксид калия (табл. 2); подбор условий проводили под контролем радиоВЭЖХ (рис. 1). Было показано, что при двукратном мольном избытке КОМе/6-NP (табл. 2, нижняя строка) в реакционной смеси практически не остается нитропредшественника, что видно по исчезновению соответствующего пика на ВЭЖХ и появлению пика деривата с временем удерживания, сильно отличающимся от фторпроизводного (рис. 1, б, г). Это позволило перейти к разработке условий очистки 6-[¹⁸F]FP методом ТФЭ. К сожалению, в этих условиях (табл. 2, нижняя строка) отмечалось и частичное разложение целевого 6-[¹⁸F]FP с образованием неидентифицированного меченого продукта (рис. 1, в), что осложняло стадию очистки.

В целом, несмотря на огромные преимущества метода ТФЭ (быстрота, надежность, простота автоматизации, использование одноразовых картриджей и др.), подбор условий разделения, обеспечивающих необходимую химическую и радиохимическую чистоту продукта, является нетривиальной задачей. Исходя из состава разделяемой смеси, для очистки 6-[¹⁸F]FP наиболее подходящим является обращенно-фазный картридж Oasis HLB 3cc (Waters), не имеющий силанольных групп, включающий как гидрофильный, так и липофильный фрагменты и пригодный для разделения в кислых и

щелочных условиях (стабилен в области pH 0–14). HLB картриджи различной емкости успешно применяются на стадии очистки РФЛП в автоматизированных модулях синтез [21, 22]. Однако при пропуске разбавленной водой реакционной смеси на HLB картридже сорбировались оба радиоактивных продукта (сорбировано >99% радиоактивности). Для выделения 6-[¹⁸F]FP использовали разработанный ранее метод фракционного элюирования [22], включающий последовательную промывку картриджа 1 мл водного 50%-ного EtOH и 1 мл водного 60%-ного EtOH. При подборе оптимальной концентрации и объема этанола, обеспечивающих минимальные потери целевого меченого продукта во фракциях элюата, использовали контроль методом радиоВЭЖХ. Финальное элюирование HLB картриджа этанолом (1 мл, 97%) позволило получить фракцию 6-[¹⁸F]FP с пренебрежимо малым содержанием 6-NP – ~1 мкг/мл (рис. 1, е), что сравнимо с эффективностью очистки традиционным методом полупрепаративной ВЭЖХ. Радиохимическая чистота полученного 6-[¹⁸F]FP превышала 98% (рис. 1, д). Радиохимический выход с поправкой на радиоактивный распад составил 10% при времени синтеза 45 мин. Основные потери радиоактивного продукта обусловлены образованием радиоактивной примеси на этапе разложения 6-NP метоксидом калия (40–50%, рис. 1, в).

Таким образом, показана возможность эффективного разделения близких по физико-химическим свойствам нитропредшественника (6-NP) и продукта его радиофторирования (6-[¹⁸F]FP) методом ТФЭ, что стало возможным в результате уменьшения количества исходного 6-NP на стадии радиофторирования и последующей реакции его разложения метоксидом калия. Использование относительно мягких условий этой реакции и одноразовых картриджей на стадии ТФЭ очистки позволяет адаптировать этот метод в автоматизированные модули синтеза РФЛП, при этом время синтеза может быть сокращено.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства образования и науки, тема FMMW-2022-0006.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Coenen H.H., Ermert J. // Clin. Transl. Imaging. 2018. Vol. 6. P. 169–193.
2. Coenen H.H., Elsinga P.H., Iwata R., Kilbourn M.R., Pillai M.R., Rajan M.G., Wagner H.N. Jr, Zaknun J.J. // Nucl. Med. Biol. 2010. Vol. 37. P. 727–740.
3. van der Born D., Pees A., Poot A.J., Orru R.V.A., Windhorst A.D., Vugts D.J. // Chem. Soc. Rev. 2017. Vol. 46, N 15. P. 4709–4773.
4. Taïeb D., Imperiale A., Pacak K. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2016. Vol. 43. P. 1187–1189.
5. Krasikova R.N., Zaitsev V.V., Ametamey S.M., Kuznetsova O.F., Fedorova O.S., Mosevich I.K., Belokon Y.N., Vyskočild Š., Shatik S.V., Nader M., Schubiger P.A. // Nucl. Med. Biol. 2004. Vol. 31. P. 597–603.
6. Красикова Р.Н., Кузнецова О.Ф., Федорова О.С., Мосевич И.К., Малеев В.И., Белоконь Ю.Н., Савельева Т.Ф., Сагиян А.С., Дадаян С.А., Петросян А.А. // Радиохимия. 2007. Т. 49, № 5. С. 449–454.
7. Zarrad F., Zlatopolskiy B.D., Urusova E.A., Neumaier B. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2015. Vol. 58. S241.
8. Zarrad F. Ph.D. Dissertation. Köln, Germany: Univ. of Köln, 2017. <https://kups.ub.uni-koeln.de/7640/> (accessed Jan. 12, 2022).
9. Wagner J., Ryazanov S., Leonov A., Levin J., Shi S., Schmidt F., Prix C., Pan-Montojo F., Bertsch U., Mitteregger-Kretschmar G. et al. // Acta Neuropathol. 2013. Vol. 125. P. 795–813.
10. Orlovskaya V.V., Fedorova O.S., Viktorov N.B., Vaulina D.D., Krasikova R.N. // Molecules. 2023. Vol. 28. Article 2732.
11. Krasikova R. // Curr. Org. Chem. 2013. Vol. 17. P. 2097–2107.
12. Krasikova R.N., Orlovskaya V.V. // Appl. Sci. 2022. Vol. 12, N 1. P. 321.
13. Wenzel B., Günther R., Brust P., Steinbach J. // J. Chromatogr. A. 2013. Vol. 1311. P. 98–105.
14. Orlovskaya V., Fedorova O., Nadporojskii M., Krasikova R. // Appl. Radiat. Isot. 2019. Vol. 152. P. 135–139.
15. Fedorova O.S., Orlovskaya V.V., Nadporojskii M., Krasikova, R.N. // Radiochim. Acta. 2020. Vol. 108. P. 979–988.
16. Orlovskaya V., Antuganov D., Fedorova O., Timofeev V., Krasikova R. // Appl. Radiat. Isot. 2020. Vol. 163. Article 109195.
17. Fairway S., Mantzilas D., Horn E., Powell N. // J. Nucl. Med. 2010. Vol. 51 (Suppl. 2). P. 140.
18. Matsuda H., Ito K., Ishii K., Shimosegawa E., Okazawa H., Mishina M., Mizumura S., Ishii K., Okita K., Shigemoto Y., Kato T., Takenaka A., Kaida H., Hanaoka K., Matsunaga K., Hatazawa J., Ikawa M., Tsujikawa T., Morooka M., Ishibashi K., Kameyama M., Yamao T., Miwa K., Ogawa M., Sato N. // Front. Neurol. 2021. Vol. 11. Article 578753.
19. Nasirzadeh M., Vaulina D.D., Gomzina N.A. // IX Int. Conf. of Young Scientists on Chemistry «Mendeleev-2015.» Abstract Book. 2015. P. 270–271.
20. Odano I., Halldin C., Karlsson P., Varrone A., Airaksinen A., Krasikova R.N., Farde L. // Neuroimage. 2009. Vol. 45. P. 891–902.
21. Liu Y., Zhu L., Plössl K., Choi S.R., Qiao H., Sun X., Li S., Zha Z., Kung H.F. // Nucl. Med. Biol. 2010. Vol. 37. P. 917–925.
22. Vaulina D., Gomzina N., Nasirzadeh M. // Appl. Radiat. Isot. 2018. Vol. 135. P. 110–114.

Optimization of the Synthesis and Purification of 6- ^{18}F Fluoropiperonal, Synton for the Preparation of Complex Molecules Used as PET Tracers

D. D. Vaulina, V. V. Orlovskaya, O. S. Fedorova, O. F. Kuznetsova, R. N. Krasikova*

Bechtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 197376 Russia

**e-mail: raisa@ihb.spb.ru*

Received March 31, 2023; revised July 6, 2023; accepted July 12, 2023

An optimized synthesis method for 6- ^{18}F fluoropiperonal (6- ^{18}F FP) via nucleophilic substitution of the nitro group in the precursor molecule (nitropiperonal, 6-NP) with ^{18}F fluoride in the presence of tetrabutylammonium tosylate has been proposed. Using this weakly basic phase transfer catalyst, the amount of initial 6-NP in the reaction was reduced from 4.0 to 0.2 mg with negligible amounts after subsequent treatment of the reaction mixture with a strong base (potassium methoxide). In turn, this made it possible to separate 6- ^{18}F FP and 6-NP with similar physicochemical properties by a simple and efficient solid-phase extraction technique on disposable cartridges. 6- ^{18}F FP was obtained with radiochemical purity of 99% and a radiochemical yield of 10%. The content of unreacted 6-NP did not exceed 1 $\mu\text{g/mL}$, which is comparable to the results of laborious semi-preparative HPLC purification.

Keywords: positron emission tomography, fluorine-18, radiotracers, 6- ^{18}F fluoropiperonal, solid phase extraction