

^{18}F -乙基胆碱(^{18}F -FECH)合成新工艺

程 亮^{1,2}, 陈尚东^{1,*}, 石 彬³, 王振光³, 崔夫新²

1. 沈阳化工大学 应用化学学院, 辽宁 沈阳 110142;

2. 北京安迪科电子有限责任公司, 北京 100021;

3. 青岛大学附属医院 PET-CT 中心, 山东 青岛 266061

摘要: ^{18}F -甲基胆碱(^{18}F -FCH)和 ^{18}F -乙基胆碱(^{18}F -FECH), 是两种重要的 ^{18}F 标记的胆碱类似物, 它们既被磷酸激酶磷酸化, 又参与膜磷脂的合成, 广泛应用于正电子发射计算机断层显像(PET-CT)检查, 在肿瘤诊断中具有十分重要的作用。但普遍存在合成产率不高、不稳定或者使用对皮肤具有腐蚀性的三氟甲磺酸银(triflate-Ag), 为合成操作和临床应用带来不便。本工作以 2-溴三氟甲磺酸乙酯($\text{BrC}_2\text{H}_4\text{OTf}$)与 $^{18}\text{F}^-$ 反应生成 $\text{BrC}_2\text{H}_4^{18}\text{F}$, 再与 N,N -二甲基乙醇胺反应, 纯化后得到产品。改变了传统工艺中以价格比较昂贵的 $\text{TsOCH}_2\text{CH}_2\text{TsO}$ 为原料的方法, 避免腐蚀性较强的三氟甲磺酸银(triflate-Ag)柱的 CH_2Br_2 的方法。反应过程温和, 各个反应步骤容易控制, 对合成模块设备的要求较低, 合成时间短, 利于 ^{18}F -乙基胆碱(^{18}F -FECH)的临床应用。

关键词: 2-溴三氟甲磺酸乙酯; ^{18}F -乙基胆碱; 合成工艺

中图分类号: TL923 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-9950(2018)02-0139-06

doi: 10. 7538/hhx. 2018. YX. 2017041

New Method for Synthesis of ^{18}F -Fluoroethylcholine

CHENG Liang^{1, 2}, CHEN Shang-dong^{1,*}, SHI Bin³,
WANG Zhen-guang³, CUI Fu-xin²

1. Applied Chemistry Department, Shenyang University of Chemical Technology, Shenyang 110142, China;

2. Beijing Advance Medical Systems Limited, Beijing 100021, China;

3. The Affiliated Hospital of Qingdao University PET-CT Center, Qingdao 266061, China

Abstract: ^{18}F -fluoromethylcholine and ^{18}F -fluoroethylcholine are two important ^{18}F -labeled choline analogues. They could be phosphorylated by phosphokinase, involving in the synthesis of membrane phospholipids, which are widely used in PET-CT, and also playing an important role in tumor diagnosis. However, the low yield, instability, and the use of corrosive trichomethanesulfonate(triflate-Ag) increased the difficulty of the synthesis, operation and clinical application. In this paper, $\text{BrC}_2\text{H}_4^{18}\text{F}$ was prepared by 2-bromo-trifluoromethanesulfonate ($\text{BrC}_2\text{H}_4\text{OTf}$) and $^{18}\text{F}^-$, and then it reacted with N,N -dimethylethanolamine ion. After purification, the product was obtained. The traditional process was changed to

收稿日期: 2017-06-05; **修订日期:** 2017-08-25

作者简介: 程 亮(1982—), 男, 辽宁锦州人, 硕士研究生, 正电子药物合成专业, E-mail: chengliang_@amschina.com

* **通信联系人:** 陈尚东(1963—), 男, 辽宁朝阳人, 副教授, 金属的腐蚀与防护专业, E-mail: codonicol@163.com

网络出版时间: 2018-03-15; **网络出版地址:** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2045.TL.20180315.1557.010.html>

avoid the corrosive trifluoromethanesulfonate (triflate-Ag) column CH_2Br_2 method, while the expensive $\text{TsOCH}_2\text{CH}_2\text{TsO}$ was not used as the raw material. The reaction process is mild and the reaction steps are easy to control. The low requirements of the synthesis module and short synthesis time are beneficial to the clinical application of ^{18}F -choline (^{18}F -FECH).

Key words: $\text{BrC}_2\text{H}_4\text{OTf}$; ^{18}F -FECH; synthesis

胆碱是细胞合成磷脂的必要物质,而磷脂是细胞膜的重要组成成分。肿瘤细胞的快速增殖,增加了组织对胆碱的需求。因此胆碱成为重要的代谢显像剂被成功应用于脑肿瘤、食道癌、前列腺癌等恶性肿瘤诊断^[1-2]。Pascali 等^[3]在 2000 年报道了 C-18 为反应载体、Sep-Pak CM 为纯化柱合成 ^{11}C -胆碱,使 ^{11}C -胆碱的合成工艺变得简单,但 ^{11}C 的半衰期 ($T_{1/2} = 20.39 \text{ min}$) 较短,限制了 ^{11}C -胆碱在临床上的应用,为了解决这个问题,人们致力于开发较长半衰期的 ^{18}F 标记胆碱类化合物。研究^[4-5]表明, ^{18}F -甲基胆碱 (^{18}F -FCH) 和 ^{18}F -乙基胆碱 (^{18}F -FECH) 是两种目前应用最为广泛的 ^{18}F 标记胆碱类似物,在脑、前列腺肿瘤诊断中显示出良好的效果。在 ^{18}F -甲基胆碱 (^{18}F -FCH) 的合成中,为提高合成效率,使用三氟甲磺酸银对 $^{18}\text{FCH}_2\text{Br}$ 进行改造^[6] (图 1),三氟甲磺酸银的使用要求在避光的条件下加热 230°C ,对设备要求较高,且三氟甲磺酸银对皮肤腐蚀性

极强,限制了这条工艺路线的应用^[7]。

图 2 是目前国内文献中报道的 ^{18}F -乙基胆碱 (^{18}F -FECH) 应用最广泛的合成工艺,以 $\text{TsOCH}_2\text{CH}_2\text{TsO}$ 为原料,与 $^{18}\text{F}^-$ 反应后生成 $\text{TsOCH}_2\text{CH}_2^{18}\text{F}$,再与 N,N -二甲基乙醇胺 (DMAE) 反应得到 ^{18}F -乙基胆碱^[8]。但 $\text{TsOCH}_2\text{CH}_2\text{TsO}$ 的制备工艺复杂,价格也比较昂贵。

为了简化 ^{18}F -FECH 的合成工艺、降低合成成本、减少使用强腐蚀性和容易变质的化学试剂、避免使用复杂的自动化化学合成装置,本工作探索以 2-溴三氟甲磺酸乙酯 ($\text{BrC}_2\text{H}_4\text{OTf}$) 为前体反应物,经氟化后生成 $\text{BrC}_2\text{H}_4^{18}\text{F}$,再与 DMAE 在 N,N -二甲基甲酰胺 (DMF) 溶液中反应,最终得到目标产品。其目的是使 ^{18}F -FECH 合成反应迅速,产品质量稳定,降低设备要求,或可通过简单修改以 $\text{TsOCH}_2\text{CH}_2\text{TsO}$ 为原料的合成模块参数来完成本工艺下的合成,使 ^{18}F -FECH 的临床应用更加便利。

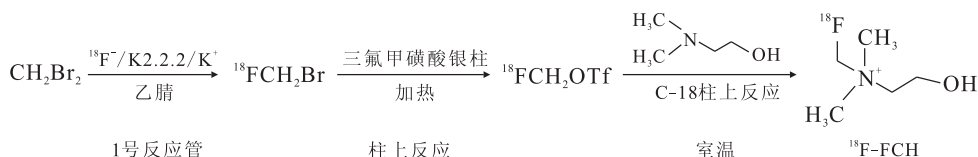


图 1 ^{18}F -甲基胆碱 (^{18}F -FCH) 的合成工艺

Fig. 1 Scheme of synthetic route of ^{18}F -FCH

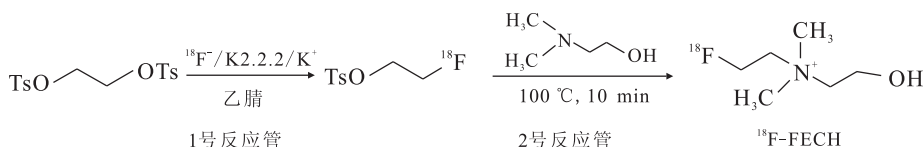


图 2 ^{18}F -乙基胆碱 (^{18}F -FECH) 的传统合成工艺

Fig. 2 Traditional scheme of synthetic route of ^{18}F -FECH

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

HM-12 回旋加速器和 CFN MPS-200 型合成模块,日本住友重工业株式会社;高效液相色谱

仪,日本岛津制作所分析计测事业部;放射性薄层色谱仪,美国 BIOSCAN 公司。

H_2^{18}O (丰度 97%),上海化工研究院;无水乙腈、碳酸钾、 N,N -二甲基乙醇胺、邻二氯苯,美国 Sigma 公司;Kryptofix 2.2.2 (K2.2.2)、2-溴三氟

甲磺酸乙酯,德国 ABX 公司;4-(4-甲基哌啶)吡啶阴离子交换树脂(简称 QMA 柱)、CM 柱,美国 Waters 公司;可裁硅胶板、磷酸二氢钠、乙醇(纯度 95%),北京化学试剂厂。

1.2 实验方法

1.2.1 ¹⁸F⁻ 的生产 用住友 HM-12 回旋加速器以 70 μ A 的质子束流连续轰击 H₂¹⁸O,通过 ¹⁸O(p, n)¹⁸F 核反应,50 min 后用氦气将 ¹⁸F⁻ 从靶传到住友 CFN MPS-200 合成模块的靶水回收瓶中。

1.2.2 ¹⁸F⁻ 的捕获 从靶水回收瓶压出 ¹⁸F⁻ 通过 QMA 柱,采用内置在合成模块中的放化活度探头 RI1 测量 QMA 柱上捕获到的 ¹⁸F⁻ 放射性活度。

1.2.3 ¹⁸F⁻ 的洗脱和干燥 用 0.9 mL K₂.2.2 / K₂CO₃ 溶液(22 mg K₂.2.2 溶于 0.7 mL 乙腈 / 7 mg K₂CO₃ 溶于 0.2 mL 水)将吸附在 QMA 柱上的 ¹⁸F⁻ 淋洗至反应管,加热反应管除去体系里面的水和乙腈。蒸干后继续向反应瓶中加入 0.5 mL 无水乙腈,再次加热蒸干,因反应体系中残留的水分会明显降低合成效率,所以采用乙腈共沸除水,确保反应体系里没有水的存在。

1.2.4 ¹⁸F⁻ 与 BrC₂H₄OTf 的取代 加入邻二氯苯溶解的 BrC₂H₄OTf (15 μ L BrC₂H₄OTf 溶解于 1.0 mL 邻二氯苯)至反应瓶,在 120 $^{\circ}$ C 进行

取代反应生成中间体 BrC₂H₄¹⁸F,整个取代反应过程需要约 6 min。

1.2.5 BrC₂H₄¹⁸F 与 DMAE 的反应 继续在 120 $^{\circ}$ C 下加热将 BrC₂H₄¹⁸F 蒸出,并将其通入到 DMF 溶解的 DMAE 溶液中(500 μ L DMAE 溶解于 1 mL DMF)。观察 1 号反应管附近的活度探头 RI1 和 2 号反应管附近的活度探头 RI2 的示数,RI1 的示数在不断减小的同时 RI2 的示数在不断增大,当 RI1 和 RI2 的示数均趋于稳定,证明 BrC₂H₄¹⁸F 蒸发转移完全,整个过程约 6 min,此后 BrC₂H₄¹⁸F 与 DMAE 在 100 $^{\circ}$ C 下反应 15 min 后冷却至室温。

1.2.6 ¹⁸F-FECH 的纯化 将最终的反应液通过 Sep-Pak CM 柱进行纯化,Sep-Pak CM 柱为弱阳离子交换柱,¹⁸F-FECH 被 CM 柱捕获。用 10 mL φ =95% 乙醇进行淋洗,此时乙醇将没有参加反应的 DMAE、DMF 和邻二氯苯等杂质淋洗下来,用废液瓶收集;再用 10 mL 注射用水淋洗 Sep-Pak CM 柱除杂质。最后用 10 mL 生理盐水淋洗,生理盐水中的钠离子与 ¹⁸F-FECH 完成离子交换,经 0.22 μ m 无菌滤膜过滤得产品。合成路线示于图 3。

1.2.7 放射化学产率的测定 以产品活度与 QMA 柱捕获 ¹⁸F⁻ 活度的比值即可计算得到合成的 ¹⁸F-FECH 的放射化学产率 EOS。

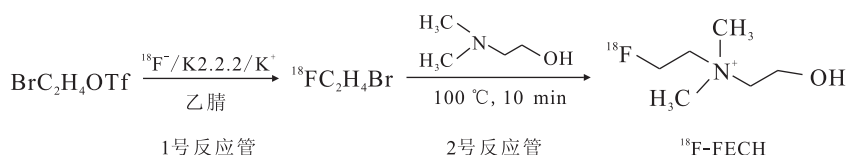


图 3 ¹⁸F-乙基胆碱(¹⁸F-FECH)的合成新工艺

Fig. 3 New scheme of synthetic route of ¹⁸F-FECH

1.2.8 ¹⁸F-FECH 放射化学纯度检测

1) 高效液相色谱法(HPLC)

用高效液相色谱对产品进行质量控制,以 φ =20% 乙腈水溶液为流动相(含 0.025 mol/L NaH₂PO₄)^[7],紫外检出波长设定为 250 nm,放射性检测器为 FC-3600,色谱柱为 C18(5 μ m, 4.6 mm $\times$ 250 mm),流速为 1 mL/min。

2) 薄层色谱法(TLC)

用毛细管蘸取微量 ¹⁸F-FECH 的生理盐水溶液,在 2 cm $\times$ 10 cm 的硅胶板上点样,以 V(乙腈):V(水)=90:10 的展开剂展开,用放射性薄层色

谱仪测量放射性活度分布。

2 结果与讨论

利用住友 CFN MPS-200 型合成模块,以 BrC₂H₄OTf 和 ¹⁸F⁻ 进行取代反应,再与 DMAE 的 DMF 溶液反应生成 ¹⁸F-FECH,整个合成过程无需进行人为干预,合成耗时 38 min。RI1 测得捕获到的 ¹⁸F⁻ 放射性活度为 127.1 GBq,RI2 测得产品活度为 25.5 GBq;经计算得到未校正放化收率 EOS 为 20.06%。HPLC 法和 TLC 法测得结果示于图 4 和图 5。由图 4、5 可知,¹⁸F⁻ 的保留

时间(t_R)为 1.8 min, ^{18}F -FECH 的保留时间为 3.2 min;游离的 $^{18}\text{F}^-$ 在原点, ^{18}F -FECH 的 $R_f = 0.5 \sim 0.7$ ^[9];计算得到纯化纯度大于 98%。表明本合成方法可作为 ^{18}F -FECH 合成的新方法,合成工艺流程图示于图 6。

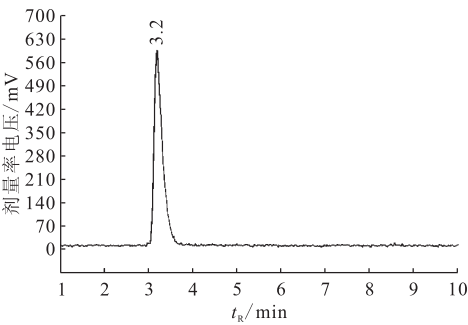


图 4 ^{18}F -FECH 的 HPLC 图谱

Fig. 4 HPLC spectrum of ^{18}F -FECH

Zuhayra 等^[10]报道了用此合成路线合成 ^{18}F -乙基胆碱(^{18}F -FECH),不校正放化产率EOS=

(47 ± 5)%,合成时间40 min, Sep-Pak CM柱捕获粗产品用生理盐水淋洗,放射化学纯度大于 99.9%。本课题组按照 Zuhayra 等^[10]提供的合成条件,反复进行合成实验,不校正放化产率均未达到(47 ± 5)%。对比条件差异,除了使用不同的合成模块外,使用的合成气体也不同。Zuhayra 等^[10]使用氦气做为辅助合成气体,而本研究使用的是氮气。目前尚未可知辅助合成的气体对 EOS 的影响。

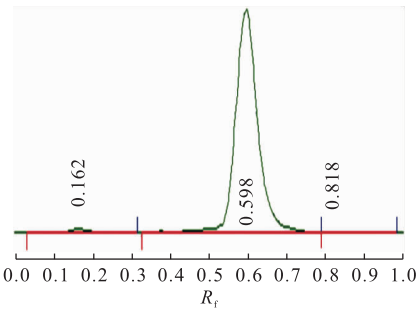
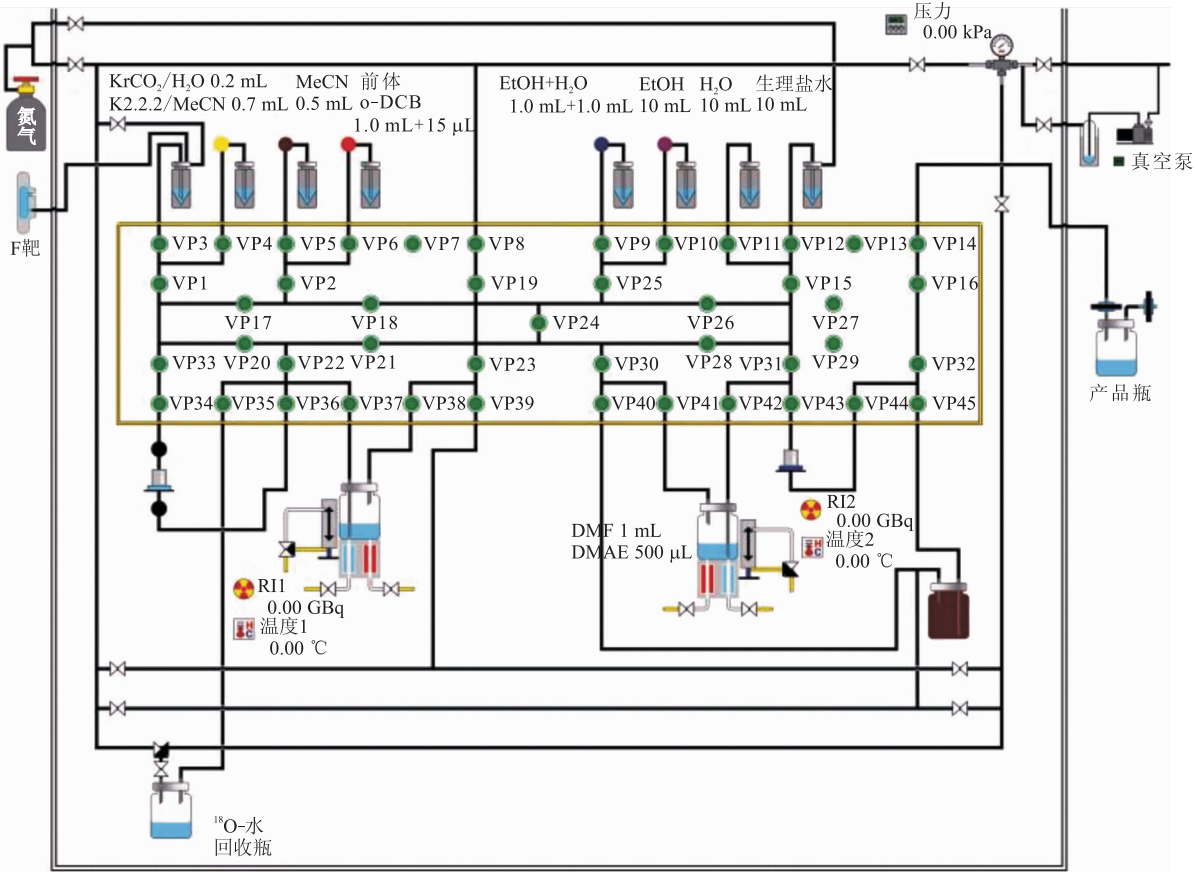


图 5 ^{18}F -FECH 的 TLC 图谱

Fig. 5 TLC spectrum of ^{18}F -FECH



VP1—VP45——气动阀门;RI1、RI2——活度探头

图 6 CFN MPS-200 合成模块 ^{18}F -FECH 合成流程

Fig. 6 Synthetic flowchart of ^{18}F -FECH in CFN MPS-200 module

用于替代 ^{11}C -胆碱的 PET-CT 显像剂主要有 ^{18}F -甲基胆碱(^{18}F -FCH)和 ^{18}F -乙基胆碱(^{18}F -FECH)两种,其中 ^{18}F -甲基胆碱(^{18}F -FCH)的合成工艺路线,关键步骤是制备氟甲基化试剂,然后再与 DMAE 反应。常用的氟甲基化试剂主要是氟甲基对甲苯磺酸酯($^{18}\text{FCH}_2\text{OTs}$)、氟碘甲烷($^{18}\text{FCH}_2\text{I}$)、 $^{18}\text{FCH}_2\text{Br}$ 和氟甲基三氟甲磺酸酯($^{18}\text{FCH}_2\text{OTf}$)^[11]。但都存在一些问题,如 TsOCH_2OTs 制备繁琐且其制备的 ^{18}F -FCH 的放化收率较低; $^{18}\text{FCH}_2\text{OTs}$ 需要制备三氟甲磺酸银(triflate-Ag)柱且要求加热到 $230\text{ }^\circ\text{C}$,对设备要求高; $^{18}\text{FCH}_2\text{I}$ 易被氧化,放化收率较低,且腐蚀性强。因此,以 $\text{TsOCH}_2\text{CH}_2\text{TsO}$ 为原料,与 $^{18}\text{F}^-$ 反应后生成 $\text{TsOCH}_2\text{CH}_2^{18}\text{F}$ 制备 ^{18}F -乙基胆碱是国内应用最广泛的合成路线。它的优点是对设备要求不高,缺点是合成效率不稳定,其原料 $\text{TsOCH}_2\text{CH}_2\text{TsO}$ 价格比较昂贵,较难获得。本工作探索了在住友 CFN MPS-200 合成模块上,以 2-溴三氟甲磺酸乙酯($\text{BrC}_2\text{H}_4\text{OTf}$)为原料,—OTf 与 $^{18}\text{F}^-$ 进行取代反应后,再与 DMAE 的 DMF 溶液反应生成 ^{18}F -FECH 的合成路线,国内尚未检索到此类报道。 $\text{BrC}_2\text{H}_4\text{OTf}$ 在常温下是黄褐色粘稠液体,合成前用微量注射器抽取 $15\text{ }\mu\text{L}$,加入到 1.0 mL 邻二氯苯中形成溶液。 $\text{BrC}_2\text{H}_4\text{OTf}$ 的投入量是重要因素,氟化反应最后阶段,左侧 1 号反应管 RI1 活度为参加氟化反应的 $^{18}\text{F}^-$ 的量, $\text{BrC}_2\text{H}_4^{18}\text{F}$ 以气体形式蒸出转移到右侧 2 号反应管,RI2 的最大活度近似为 $\text{BrC}_2\text{H}_4^{18}\text{F}$ 的生成量,则 RI2/RI1 活度比可看做 $\text{BrC}_2\text{H}_4^{18}\text{F}$ 的转化率。图 7 为 $\text{BrC}_2\text{H}_4\text{OTf}$ 投入量与转化率的关系。由图 7 可知, $\text{BrC}_2\text{H}_4\text{OTf}$ 的投入量在 $15\text{ }\mu\text{L}$ 为宜。 $\text{BrC}_2\text{H}_4^{18}\text{F}$ 的转移温度以不大于 $130\text{ }^\circ\text{C}$ 为宜,温度过高加快 $\text{BrC}_2\text{H}_4\text{OTf}$ 的分解,气相色谱(GC)分析表明在 $230\text{ }^\circ\text{C}$ 时, $\text{BrC}_2\text{H}_4\text{OTf}$ 会完全分解^[10]。

通过对比图 2 和图 3 的工艺路线可以看出,以 $\text{TsOCH}_2\text{CH}_2\text{TsO}$ 和以 $\text{BrC}_2\text{H}_4\text{OTf}$ 在合成 ^{18}F -FECH 时,对合成模块的要求是相似的,如相同的反应管数、相似的加热温度。即能够以 $\text{TsOCH}_2\text{CH}_2\text{TsO}$ 为原料合成 ^{18}F -FECH 的合成模块,稍加改造即可以完成以 $\text{BrC}_2\text{H}_4\text{OTf}$ 为原料进行 ^{18}F -FECH 的合成,扩展了 ^{18}F -FECH 的合成方法,为其应用提供了便利条件。

在本方法的合成过程中,关键步骤是—OTf 与 $^{18}\text{F}^-$ 进行取代反应生成 $\text{BrC}_2\text{H}_4^{18}\text{F}$, $120\text{ }^\circ\text{C}$ 加

热 1 号反应管将中间体 $\text{BrC}_2\text{H}_4^{18}\text{F}$ 蒸出,通入到 DMAE 的 DMF 溶液中。本步骤要留心观察住友 CFN MPS-200 合成模块上测量 1 号反应管和 2 号反应管的放射性活度探头,随着 $\text{BrC}_2\text{H}_4^{18}\text{F}$ 的转移,1 号反应管的活度示数 RI1 不断降低,而 2 号反应管的活度示数 RI2 逐渐上升,当 RI1 与 RI2 的示数趋于平稳,即表明 $\text{BrC}_2\text{H}_4^{18}\text{F}$ 转移完全,方可进行下一步反应,本步骤大约需要 6 min 。

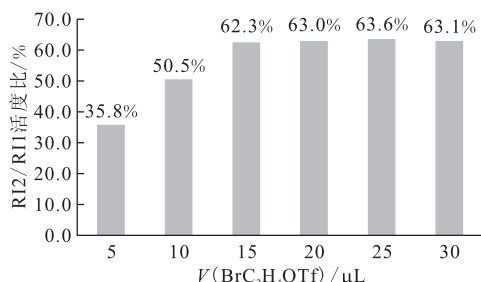


图 7 $\text{BrC}_2\text{H}_4\text{OTf}$ 投入量与转化率关系

Fig. 7 Relation between $\text{BrC}_2\text{H}_4\text{OTf}$ volume and conversion rate

^{18}F -FECH 的纯化方法是采用 CM 柱离子交换方式,与 ^{11}C -胆碱的纯化原理和工艺大体相同, ^{18}F -FECH 被 CM 阳离子交换柱捕获,再以生理盐水淋洗, Na^+ 在 CM 柱上与 ^{18}F -FECH 完成离子交换,即被洗脱。

制备过程无废气排放,生产安全;整个合成过程在铅制合成热室中由 CFN MPS-200 合成模块全自动化完成,无人干预,避免了被辐射的风险。

3 结 论

由回旋加速器生产出来的 $^{18}\text{F}^-$ 与 2-溴三氟甲磺酸乙酯($\text{BrC}_2\text{H}_4\text{OTf}$)反应生成 $\text{BrC}_2\text{H}_4^{18}\text{F}$,在 $120\text{ }^\circ\text{C}$ 下将 $\text{BrC}_2\text{H}_4^{18}\text{F}$ 蒸出到 N,N -二甲基乙醇胺(DMAE)的 DMF 溶液中, $100\text{ }^\circ\text{C}$ 反应得到粗产品,通过 Sep-Pak CM 柱吸附,再分别用酒精、注射用水清洗 Sep-Pak CM 柱除去杂质,最后用生理盐水淋洗经过 $0.22\text{ }\mu\text{m}$ 无菌滤膜过滤得到产品。合成产品的放化纯度大于 98% ,未校正放化产率 EOS 为 20.06% ,合成时间小于 40 min 。以 $\text{BrC}_2\text{H}_4\text{OTf}$ 为起始原料进行 ^{18}F -FECH 的合成,改变了传统报道中使用 1,2-乙二醇二对甲苯磺酸酯为前体,此种合成方法过程简单、容易操作,是合成 ^{18}F -FECH 的一条新途径。

参考文献:

- [1] Hara T, Kosaka N, Kondo T, et al. Imaging of brain tumor, lung cancer, esophagus cancer, colon cancer, and bladder cancer with [C-11]choline[J]. J Nucl Med, 1997, 38(suppl): 250.
- [2] Hara T, Kosaka N, Shinoura N, et al. PET imaging of brain tumor with [methyl¹¹C]choline[J]. J Nucl Med, 1997, 38: 842-847.
- [3] Pascali C, Bogni A, Itawa R, et al. [¹¹C]methylation on a C18Sep-Pak cartridge: a convenient way to produce [N-methyl-¹¹C] choline[J]. J Labelled Compd Radiopharm, 2015, 43(2): 195-203.
- [4] Hara T. ¹⁸F-fluorocholine: a new oncologic PET tracer[J]. J Nucl Med, 2001, 42: 1815-1817.
- [5] de Grado T R, Baldwin S W, Wang S, et al. Synthesis and evaluation of ¹⁸F-labeled choline analogs as oncologic PET tracers[J]. J Nucl Med, 2001, 42: 1805-1814.
- [6] 李彦鹏,温馨,程兵,等. (N-[¹⁸F]氟甲基)胆碱的自动化合成及其生物分布研究[J]. 同位素, 2017, 30(1): 28-35.
- [7] 王劲,程亮,唐明灯,等. (N-[¹⁸F]氟甲基)胆碱的合成与质量控制[J]. 国际医学放射学杂志, 2014, 38(3): 171-174.
- [8] Hara T, Kosaka N, Kishi H. Development of ¹⁸F-flouroethylcholine for cancer imaging with PET: synthesis, biochemistry, and prostate cancer imaging[J]. J Nucl Med, 2002, 43(1): 187-199.
- [9] Shao X, Hockley B G, Hoareau R, et al. Fully automated preparation of [¹¹C]choline and [¹⁸F]fluoromethylcholine using TracerLab synthesis modules and facilitated quality control using analytical HPLC[J]. Appl Rad Isotop, 2011, 69: 403-409.
- [10] Zuhayra M, Alfteimi A, Papp L, et al. Simplified fast and high yielding automated synthesis of [¹⁸F]fluoroethylcholine for prostate cancer imagin[J]. Bioorg Med Chem, 2008, 16: 9121-9126.
- [11] 温洪亮. [¹⁸F]氟代胆碱类化合物的合成及肿瘤显像[D]. 北京:中国协和医科大学, 2001: 52-60.