



**TURUN
YLIOPISTO**

Matemaattis-luonnontieteellinen
tiedekunta

[¹¹C]fosgeenin valmistus ja käyttö radiokemiassa

Simo Salo

Kemia, Radiofarmaseuttinen kemia

Pro gradu -tutkielma

Laajuus: 30 op

Ohjaajat:

Anna Kirjavainen

Thomas Keller

16.12.2022

Turku

Pro gradu -tutkielma

Pääaine: Kemia

Tekijä: Simo Salo

Otsikko: [¹¹C]fosgeenin valmistus ja käyttö radiokemiassa

Ohjaajat: Anna Kirjavainen, Thomas Keller

Sivumäärä: 31 sivua

Päivämäärä: 16.12.2022

[¹¹C]fosgeeni on PET-radiokemiassa käytetty leimauslähtöaine. Sillä voidaan liittää yhteen amiineja tai amiineja ja alkoholeja muodostaen [¹¹C]urea- tai [¹¹C]karbamaattirakenteita. Lisäksi [¹¹C]fosgeenilla voidaan valmistaa ¹¹C-leimattuja heterosyklisiä rengasrakenteita. Näiden rakenteiden leimaaminen on tärkeää, sillä niitä esiintyy runsaasti PET menetelmän näkökulmasta kiinnostavissa, biologisesti aktiivisissa molekyylyleissä.

[¹¹C]fosgeenin valmistaminen on aina ollut haastavaa. Sen valmistus vaatii runsaasti tilaa vievää laitteistoa ja aiempien valmistusmenetelmien toistettavuus on usein ollut heikkoa. Näistä syistä [¹¹C]fosgeenin käyttö on rajoittunut vain muutamaaan laboratorioon maailmassa. Leimauslähtöaineena [¹¹C]fosgeeni on kuitenkin kiinnostava sen reaktiivisuuden puolesta. Korkea reaktiivisuus mahdollistaa nopean leimauskemian, joka on hiili-11:n lyhyen puoliintumisajan (20,4 minuuttia) näkökulmasta tärkeää.

Tutkimuksen tavoitteena oli valmistaa lähtöainemolekyyli, joka [¹¹C]fosgeenilla leimattaessa muodostaisi [¹¹C]tymiinin. [¹¹C]fosgeeni oli tarkoitus valmistaa tutkimusryhmän kehittämällä uudella menetelmällä. Menetelmässä [¹¹C]hiilidioksidi pelkistetään [¹¹C]hiilimonoksidiksi disilaanivälitteisellä reaktiolla, jonka jälkeen [¹¹C]hiilimonoksidi kloorataan [¹¹C]fosgeeniksi UV-aktivoituna. Pelkistysreaktio on parannus aiempiin menetelmiin, sillä se mahdollistaa nopean ja toistettavan pelkistysreaktion vain vähän tilaa vievässä reaktioastiassa.

[¹¹C]fosgeenia valmistettiin onnistuneesti ja toistettavasti uudella valmistusmenetelmällä. Myös [¹¹C]tymiinin valmistamisessa onnistuttiin.

Avainsanat: PET, radiokemia, hiili-11, fosgeeni

Sisällysluettelo

1. Johdanto	1
1.1. [¹³C]fosgeenin valmistus	2
1.1.1. [¹³ C]fosgeenin valmistus [¹³ C]hiilidioksidista	2
1.1.2. [¹³ C]fosgeenin valmistus [¹³ C]metaanista	6
1.2. [¹³C]fosgeenin käyttö radiokemiassa	9
1.2.1. Yksinkertaiset mallimolekyylit [¹³ C]fosgeenista	9
1.2.2. [¹³ C]isosyanaatit ja [¹³ C]karbamoyylikloridit [¹³ C]fosgeenista	9
1.2.3. [¹³ C]ureat ja [¹³ C]karbamaatit [¹³ C]fosgeenista	11
1.2.4. Heterosykliset ¹³ C-yhdisteet [¹³ C]fosgeenista	14
1.2.5. [¹³ C]fosgeenista johdetut leimauslähtöaineet	16
2. Kokeellinen osa	18
2.1. Materiaalit ja menetelmät	18
2.2. Lähtöaineen synteesi	19
2.2.1. Etyyli- α -formyylipropionaatti (1)	19
2.2.2. Etyyli- β -aminometakrylaatti (2)	19
2.2.3. (Z)-Etyyli- β -(N-bentsoyyliamino)metakrylaatti (3)	20
2.2.4. (Z)- β -(N-bentsoyyliamino)metakryyliamidi (4)	21
2.3 Radiosynteesi	21
2.3.1 [¹³ C]fosgeenin synteesi	21
2.3.2 [¹³ C]tymiinin radioleimaus	24
3. Tulokset ja johtopäätökset	24
Viiteluettelo	26

Lyhenneluettelo

A_m	Molaarinen aktiivisuus
DME	Dimetoksietaani
DMSO	Dimetyylisulfoksidi
EOB	Säteilytyksen päättymisaika (End of bombardment)
GC	Kaasukromatografia (Gas chromatography)
HPLC	Korkean erotuskyvyn nestekromatografia (High-performance liquid chromatography)
NMR	Ydinmagneettinen resonanssi (Nuclear magnetic resonance)
PET	Positroniemissiotomografia
TBAF	Tetrabutyyliammoniumfluoridi
THF	Tetrahydrofuraani
UV	Ultravioletti

1. Johdanto

Positroniemissiotomografia, PET, on lääketieteellinen kuvantamismenetelmä, jossa positronisäteileviä radionuklideja käytetään hyväksi signaalin luomisessa. PET-kuvantamisessa biologisilta ominaisuuksiltaan suotuisa molekyyli leimataan lyhytikäisellä positronisäteilevällä radionuklidilla. Yleisimmin käytettyjä radionuklideja PET-tutkimuksissa ovat fluori-18, happi-15, gallium-68 ja hiili-11.

Hiili-11 on yksi tärkeimmistä radionuklideista PET-radiokemiassa. Hiilen isotooppina se mahdollistaa orgaanisten yhdisteiden leimaamisen suoraan hiiliketjusta, jolloin leimaaminen ei muuta yhdisteen biologisia ominaisuuksia. Sen lyhyt puoliintumisaika (20,4 min) tuo kuitenkin mukanaan haasteita. ^{11}C -leimattujen radiolääkkeiden leimauskemian, puhdistuksen, laadunvarmistuksen ja käyttöönoton tulee olla nopeaa. Hiili-11:llä ei voida myöskään leimata molekyyliä, joiden kulkeutuminen haluttuun kohteeseensa elimistössä kestää pitkään. Lyhyestä puoliintumisajasta voi kuitenkin olla myös hyötyä, sillä se mahdollistaa useiden PET-tutkimusten tekemisen samalla tutkimuskohteella yhden päivän aikana.¹

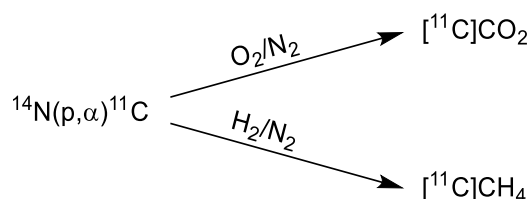
Yleisimmin käytetty leimauslähtöaine ^{11}C -radioleimauksissa on $[^{11}\text{C}]$ metyylijodidi ($[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$) ja sen leimauskemiaa on tutkittu paljon. $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ on hyvin reaktiivinen, minkä ansiosta sillä tehtävät ^{11}C -metylaatioreaktiot ovat nopeita. $[^{11}\text{C}]$ metyylijodidin ongelmana on kuitenkin se, että sillä voidaan ^{11}C -metyloidä vain tiettyjä reaktiivisia funktionaalisia ryhmiä, kuten amideja, amiineja, fenolisia alkoholeja, karboksylaatteja ja tioleja. Lisäksi happi-, typpi- ja rikkiatomiin ^{11}C -metyloidut yhdisteet voivat hajota elimistön demetylaatioprosesseissa, jolloin signaalin luova radionuklidi ei pääse kohteeseensa. Tämän vuoksi hiiliketjun leimaamisen mahdollistavat leimauslähtöaineet, kuten $[^{11}\text{C}]$ hiilidioksidi ($[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$), $[^{11}\text{C}]$ hiilimonoksidi ($[^{11}\text{C}]\text{CO}$) ja $[^{11}\text{C}]$ fosgeeni ($[^{11}\text{C}]$ karbonyylikloridi, $[^{11}\text{C}]\text{COCl}_2$) ovat myös mielenkiinnon kohteita.^{1,2}

$[^{11}\text{C}]$ fosgeenilla voidaan liittää heteroatomeja yhteen $[^{11}\text{C}]$ karbonyyliryhmällä muodostaen $[^{11}\text{C}]$ karbamaatteja sekä symmetrisiä ja epäsymmetrisiä $[^{11}\text{C}]$ ureoita. Lisäksi $[^{11}\text{C}]$ fosgeenilla voidaan leimata $[^{11}\text{C}]$ karbonyyliryhmän sisältäviä heterosyklisiä rengasrakenteita, kuten pyrimidiiniemäksiä. Edellä mainittujen funktionaalisten ryhmien leimaaminen on mahdollista muillakin leimauslähtöaineilla, kuten $[^{11}\text{C}]$ hiilidioksidilla ja $[^{11}\text{C}]$ hiilimonoksidilla, mutta niiden reaktiivisuus on $[^{11}\text{C}]$ fosgeeniin verrattuna heikkoa, minkä seurauksena leimausreaktiot joudutaan

suorittamaan korkeissa lämpötiloissa ja paineissa, sekä käyttämällä siirtymämetallikatalyytteja ja suhteellisen pitkiä reaktioaikoja. [^{11}C]fosgeeni puolestaan on erittäin reaktiivinen, minkä ansiosta [^{11}C]fosgeenilla leimaaminen on nopeaa, reaktio-olosuhteet ovat usein reaktiolämpötilan lämpötilan puolesta maltillisia eikä reaktioita tarvitse tehdä paineistetusti sekä välttyään siirtymämetallikatalyyttien käytöltä.^{2,3}

1.1. [^{11}C]fosgeenin valmistus

[^{11}C]fosgeenin valmistukseen on kaksi pääasiallista synteesireittiä. Synteesi voidaan aloittaa joko [^{11}C]hiilidioksidista tai [^{11}C]metaanista ([^{11}C]CH₄). Molempia voidaan valmistaa suoraan syklotronin kohtiokammiossa ydinreaktiolla $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ eli pommittamalla typpikaasua protoneilla, jolloin tuestä irtoaa alfahiukkanen ja jäljelle jää ^{11}C -ydin. Kun tyypen lisäksi kohtiokammiossa on pieni määrä happea (<1 %) tai vetyä (5–10 %), syntyy päätuotteena [^{11}C]hiilidioksidia tai [^{11}C]metaania (kaavio 1).



Kaavio 1. [^{11}C]hiilidioksidin ja [^{11}C]metaanin valmistus kohtiokammiossa.

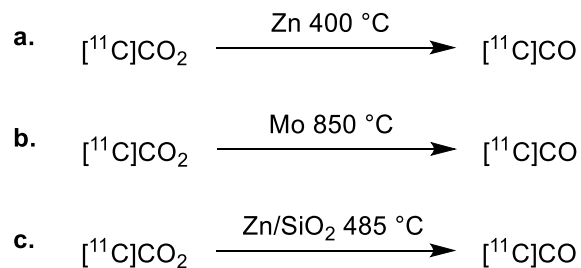
Niin [^{11}C]CH₄- kuin [^{11}C]CO₂-reiteissä on hyvät ja huonot puolensa. Kun synteesi aloitetaan [^{11}C]metaanista, pystytään saavuttamaan korkeampi molaarinen aktiivisuus (A_m), johtuen [^{11}C]hiilidioksidin ”laimenemisesta” ilmassa olevan ei-radioaktiivisen hiilidioksidin päästessä systeemiin esimerkiksi vuotojen tai käytettyjen reagenssien kautta. Saavutettavissa oleva, hiukkaskiihdyttimellä tuotettu, aktiivisuuden määrä on kuitenkin suurempi [^{11}C]hiilidioksidilla ja sen valmistaminen on helpompaa kuin [^{11}C]metaanin.^{4,5}

1.1.1. [^{11}C]fosgeenin valmistus [^{11}C]hiilidioksidista

Tyypillinen synteesireitti on pelkistää syklotronilla valmistettu [^{11}C]CO₂ [^{11}C]CO:ksi, joka kloorataan [^{11}C]fosgeeniksi. [^{11}C]hiilidioksidin pelkistämiseen on useita erilaisia tapoja. Yleisimmin pelkistys suoritetaan suoraan kaasufaasissa käyttämällä pelkistimenä

kolonniin pakattua sinkkiä.⁶⁻¹⁰ Kolonni lämmitetään korkeaan lämpötilaan ja [¹¹C]CO₂-kaasu johdetaan kolonnin läpi, jolloin se pelkistyy [¹¹C]CO:ksi (kaavio 2, a).

Saavutettujen [¹¹C]CO:n saantojen perusteella sinkki on erinomainen pelkistin. Parhaimmillaan sillä saavutetaan yli 99 % pelkistysaste [¹¹C]hiilimonoksidiksi.¹¹ Pelkistysreaktion onnistuminen on kuitenkin hyvin riippuvainen käytetyn sinkin laadusta ja puhtaudesta, minkä seurauksena reaktioiden radiokemiallisissa saannoissa voi olla suuriakin eroja.⁶ Lisäksi pelkistys suoritetaan lämpötilassa (400 °C), joka on lähellä sinkin sulamispistettä, ja minkä johdosta sinkin lämmityksen tulee olla erityisen tarkkaa.^{6,12} Sinkki voi myös sisältää sinkkikarbonaattia, joka on mahdollinen ei-radioaktiivisen hiilimonoksidin lähde.¹² Tämän vuoksi sinkki tulee esikäsitellä hapolla ja kuivata ennen käyttöä. Pelkistykseen käytetty sinkki tulee myös vaihtaa useasti (muutaman synteessin välein)⁶, tai vaihtoehtoisesti pitää inertissä ilmakehässä¹¹, sillä sen pelkistyskyky saattaa laskea hyvin toimivasta täysin käyttökelvottomaksi sen altistuessa ilmakehän hiilidioksidille^{6,11}.

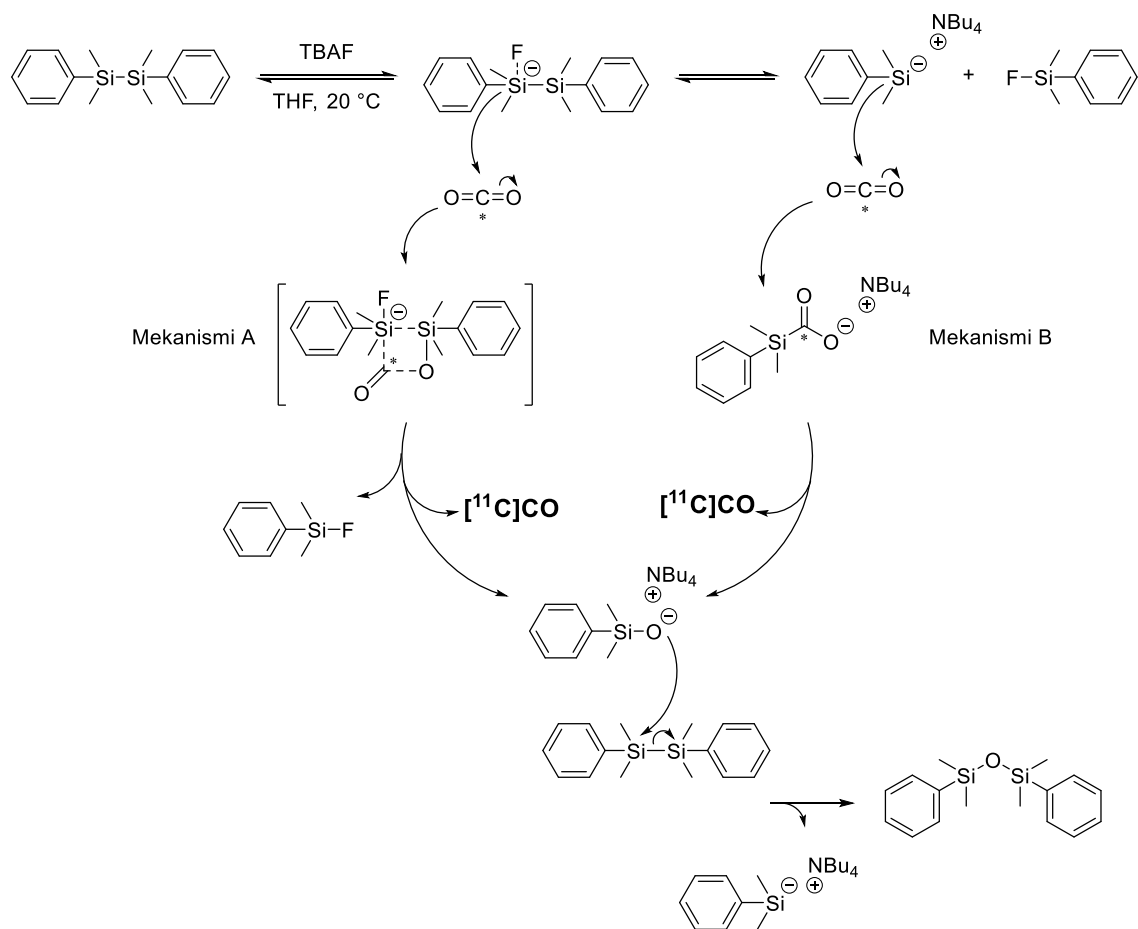


Kaavio 2. [¹¹C]hiilidioksidin pelkistämiseen käytettyjä reaktioita.^{6-11,13,14}

Myös muita kaasufaasissa suoritettavia pelkistysmenetelmiä, kuten molybdeeniä^{11,13} (kaavio 2, b) sekä kiinteässä kantajassa olevaa sinkkiä¹⁴ (kaavio 2, c), on käytetty [¹¹C]CO₂:n pelkistämiseen. Näitä menetelmiä on kuitenkin käytetty vain [¹¹C]CO:n tuotannossa, eikä niitä ole vielä sovellettu [¹¹C]fosgeenin valmistamiseen. Kaasufaasissa suoritettavien pelkistysreaktioiden radiokemialliset saaliit ovat suhteellisen korkeita, mutta niiden toistettavuus on vaihtelevaa ja ne vaativat ylläpitoa sekä tilaa vievää laitteistoa.

Pelkistys [¹¹C]hiilimonoksidiksi voidaan toteuttaa myös nestefaasissa useilla eri tavoilla.¹⁵⁻¹⁷ Nestefaasissa suoritettavien pelkistysmenetelmien etuna on se, että ne voidaan suorittaa reaktioastiassa ilman tilaa ja ylläpitoa vaativaa laitteistoa.

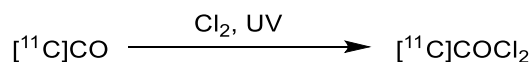
Menetelmistä varteenotettavin on disilaanivälitteinen pelkistysreaktio (kaavio 3), jolla voidaan saavuttaa kaasufaasissa suoritettavien menetelmien kaltaisia $[^{11}\text{C}]$ hiilimonoksidisaaliita ilman kaasufaasimenetelmien ongelmia.¹⁷ Reaktiossa disilaani, kuten 1,1,2,2-tetrametyyli-1,2-difenyyldisilaani, aktivoituu fluoridin avulla sitoen toisen $[^{11}\text{C}]$ hiilidioksidin happiatomeista, jolloin tuotteena syntyy $[^{11}\text{C}]$ hiilimonoksidi. Reaktion mekanismista ei ole täyttä varmuutta, mutta sen on ajateltu tapahtuvan kaaviossa 3 esitetyn mekanismin A tai B mukaisesti.¹⁷ Disilaanivälitteistä pelkistysreaktiota ei ole aikaisemmin sovellettu $[^{11}\text{C}]$ fosgeenin valmistamisessa.



Kaavio 3. Disilaanivälitteisen pelkistysreaktion mahdollinen reaktiomekanismi. Kaavio mukailtu lähteestä 17.¹⁷

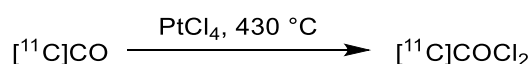
$[^{11}\text{C}]$ fosgeenikemian alussa $[^{11}\text{C}]$ CO kloorattiin aktivoimalla kloorikaasua UV-valolla (kaavio 4).^{7,8} Aktivointi toteutetaan sekoittamalla kloorikaasua valmistettuun $[^{11}\text{C}]$ hiilimonoksidiin kvartsiputkessa, jota valaistaan UV-lampulla. UV-valo radikalisoi klooriatomit, minkä seurauksena ne reagoivat $[^{11}\text{C}]$ hiilimonoksidin kanssa muodostaen

[¹¹C]fosgeenia. UV-valolla suoritetun aktivoinnin tiedetään hajottavan myös fosgeenin hiilimonoksidiksi ja klooriradikaaleiksi¹⁸, mutta menetelmällä saavutettavat [¹¹C]fosgeenin radiokemialliset saaliit ovat silti korkeita (jopa 90 %).⁸



Kaavio 4. [¹¹C]fosgeenin valmistus UV-aktivoituna.^{7,8}

Vaihtoehtoisesti klooraus voidaan suorittaa käyttämällä platinatetrakloridia (PtCl₄).^{6,9,10} [¹¹C]hiilimonoksidi kuljetetaan kuumennetun (430 °C) PtCl₄:in läpi, jolloin [¹¹C]CO₂ reagoi platinatetrakloridin kanssa muodostaen [¹¹C]fosgeenia (kaavio 5). Menetelmän [¹¹C]fosgeenisaaლის oli melko alhainen, noin 30–50 %.⁹ Kyseinen kloorausmenetelmä on herkkä muutoksille PtCl₄:n määrän ja lämmityksen suhteen. PtCl₄ sisältää todennäköisesti platinakarbonyyliyhdisteitä, jotka tuovat reaktioon ei-radioaktiivista hiiltä, minkä seurauksena [¹¹C]fosgeenin molaarinen aktiivisuus laskee ja radiokemiallinen saalis nousee PtCl₄:n määrää kasvatettaessa.⁹ Lisäksi PtCl₄ on hygroskooppinen yhdiste, jonka kuumennuksen seurauksena siihen sitoutunut vesi höyrystyy. Vesi voidaan erottaa [¹¹C]fosgeenista fosforipentoksidiloukulla (P₂O₅).⁹ P₂O₅ on myös erittäin hygroskooppinen aine, joka reagoi veden kanssa muodostaen fosforihappoa (H₃PO₄). PtCl₄:n lämmityksen seurauksena syntyy myös kloorikaasua.



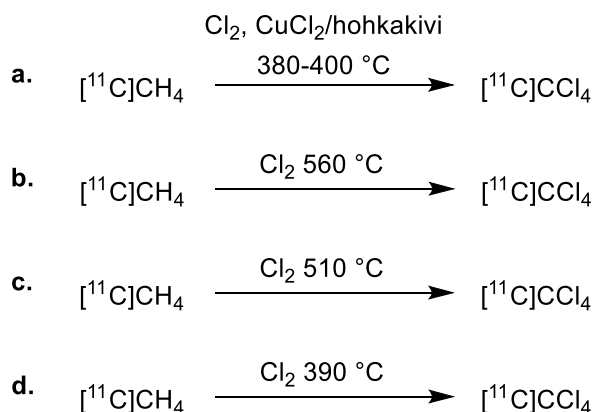
Kaavio 5. [¹¹C]fosgeenin valmistus käyttämällä platinatetrakloridia.^{6,9,10}

Oli [¹¹C]fosgeeni valmistettu millä menetelmällä tahansa, on tärkeää erottaa ylimääräinen kloorikaasu valmistetusta [¹¹C]fosgeenista. Kloori on erittäin reaktiivinen ja se voi reagoida myös leimattavan yhdisteen kanssa johtaen sivutuotteisiin ja leimausreaktion epäonnistumiseen.¹⁹ Kloorikaasu poistetaan johtamalla valmistettu kaasuseos antimonilla (Sb) täytetyn kolonnin läpi. Antimoni reagoi kloorin kanssa, minkä seurauksena kloori pidättyy loukkuun kiinteänä antimonitrikloridina tai nestemäisenä antimonipentakloridina.³

1.1.2. [¹¹C]fosgeenin valmistus [¹¹C]metaanista

Vaikka alun perin [¹¹C]fosgeenia valmistettiin [¹¹C]hiilidioksidista, nykypäivänä sitä valmistetaan pääasiallisesti aloittamalla synteysi [¹¹C]metaanista. Valmistessa [¹¹C]fosgeenia [¹¹C]metaanista ensimmäinen vaihe on aina [¹¹C]metaanin klooraus [¹¹C]hiilitetrakloridiksi ([¹¹C]CCl₄).

Ensimmäinen kloorausmenetelmä oli käyttää kupari(II)kloridilla kyllästettyä hohkakiveä korkeassa lämpötilassa (380–400 °C) katalysoimaan kloorin ja [¹¹C]metaanin välistä reaktiota (kaavio 6, a).^{19–21} Menetelmässä [¹¹C]metaani ja kloorikaasu sekoitetaan ensin kaasuseokseksi, minkä jälkeen seos ohjataan kuumennettuun uuniin, jossa on kupari(II)kloridilla kyllästettyä hohkakiveä. Menetelmällä saadut [¹¹C]CCl₄ saaliit olivat 60–65 % välillä.¹⁹



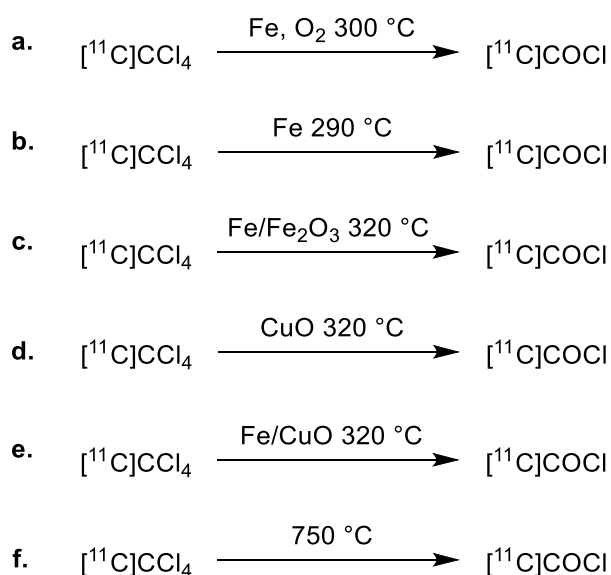
Kaavio 6. [¹¹C]metaanin klooraus [¹¹C]hiilitetrakloridiksi.^{19–25}

Klooraus voidaan suorittaa myös yksinkertaisemmin suoraan kloorin ja [¹¹C]metaanin reaktiolla ilman katalyyttiä (kaavio 6, b²² ja c^{23,24}). [¹¹C]metaani ja kloorikaasu sekoitetaan aiemman menetelmän tavoin kaasuseokseksi ja seos kuljetetaan tyhjään kvartsikoloniin, joka on lämmitetty korkeaan lämpötilaan (510–560 °C). Menetelmällä saadut [¹¹C]CCl₄:n saaliit ovat vielä kupari(II)kloridia käyttävää menetelmää paremmat, jopa yli 90 %.^{22,24} Sama reaktio voidaan suorittaa myös alhaisemmassa lämpötilassa (390 °C) käyttämällä tyhjän kvartsikolonin sijaan lasihelmillä täytettyä kolonnia (kaavio 6, d)²⁵. Tyypillinen [¹¹C]CCl₄:n saalis menetelmällä oli noin 70 %.²⁵

Valmistettu [¹¹C]CCl₄ voidaan muuntaa [¹¹C]fosgeeniksi useilla tavoilla. Ensimmäisenä kehitetty menetelmä käytti rautaa katalysoimaan happikaasun ja [¹¹C]hiilitetrakloridin

reaktiota $[^{11}\text{C}]$ fosgeeniksi (kaavio 7, a).^{19–21,25} Happikaasu lisättiin $[^{11}\text{C}]$ metaanin sekaan ennen sen kloorausta. Kun $[^{11}\text{C}]$ metaani oli muunnettu $[^{11}\text{C}]$ hiilitetrakloridiksi, ohjattiin kaasuseos rautajauhetta sisältävään kuumennettuun (300 °C) kolonniin. Menetelmällä saatu $[^{11}\text{C}]$ fosgeenin radiokemiallinen saalis valmistetusta $[^{11}\text{C}]$ hiilitetrakloridista pysyi tutkimusten välillä melko samana (67 %¹⁹, 79 %²⁵).

Reaktio voidaan suorittaa myös ilman ylimääräisen happikaasun lisäystä (kaavio 7, b).²² $[^{11}\text{C}]$ fosgeenin radiokemiallinen saalis valmistetusta $[^{11}\text{C}]$ hiilitetrakloridista oli 40–70 %. Lisäksi havaittiin, että kun klooraus tehtiin CuCl_2 katalysoidusti, hapen lisäys heikensi $[^{11}\text{C}]$ CCl_4 :n muodostumista johtaen suurempaan määrään sivutuotteita ($[^{11}\text{C}]$ CH_3Cl , $[^{11}\text{C}]$ CH_2Cl_2 , $[^{11}\text{C}]$ CHCl_3).²²



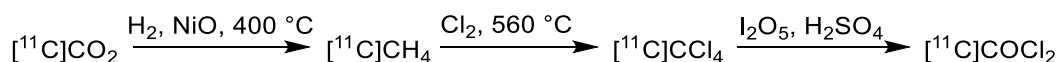
Kaavio 7. $[^{11}\text{C}]$ hiilitetrakloridin hapetus $[^{11}\text{C}]$ fosgeeniksi.^{19–23,25,26}

Hyviä $[^{11}\text{C}]$ fosgeenisäiliitä on saavutettu käyttämällä rauta(III)oksidia hapen lähteenä (kaavio 7, c).²⁶ Reaktio tehtiin lämmittämällä putkeen pakattua raudan ja rauta(III)oksidin seosta ($\text{Fe}:\text{Fe}_2\text{O}_3$, 28:1) korkeaan lämpötilaan (320 °C) ja johtamalla $[^{11}\text{C}]$ hiilitetrakloridi putken läpi. $[^{11}\text{C}]$ fosgeenin radiokemiallista saalista verrattiin pelkällä raudalla suoritettuun reaktioon ja havaittiin sen olevan noin 9 kertaa korkeampi.²⁶ Myös $[^{11}\text{C}]$ fosgeenin molaarinen aktiivisuus oli huomattavasti korkeampi, jopa yli viisinkertainen. Samassa tutkimuksessa tutkittiin myös pelkän kupari(II)oksidin (kaavio 7, d) sekä kupari(II)oksidin ja raudan (kaavio 7, e) käyttöä.²⁶ Kummallakin menetelmällä pystyttiin valmistamaan $[^{11}\text{C}]$ fosgeenia. Menetelmien $[^{11}\text{C}]$ fosgeenisäiliit

olivat kuitenkin heikkoja, minkä vuoksi tutkimuksessa keskityttiin Fe/Fe₂O₃ yhdistelmään.

[¹¹C]fosgeenia pystytään valmistamaan myös tyhjässä kvartsiputkessa korkeassa lämpötilassa (750 °C) ilman reaktiota katalysoivia yhdisteitä (kaavio 7, f).²³ Huomionarvoista on, että antimoniloukku sijoitettiin reaktiokolonnien väliin, kun se tyypillisesti sijaitsee laitteiston lopussa. Tämä johtuu siitä, että kloorikaasun läsnäolo hapetusreaktiossa esti [¹¹C]fosgeenin muodostumisen. Reaktion [¹¹C]fosgeenisäällis [¹¹C]hiilitetrakloridista oli noin 50 %.²³

[¹¹C]metaani voidaan valmistaa myös pelkistämällä syklotronilla valmistettu [¹¹C]hiilidioksidi. Valmistettu [¹¹C]hiilidioksidi sekoitetaan vetykaasun kanssa ja kaasuseos johdetaan kuumennetun (360–410 °C), nikkeli(II)oksidilla täytetyn kolonnin läpi.^{24,27,28} Tätä [¹¹C]metaanin valmistukseen käytettyä reaktiota on käytetty menetelmässä, jossa [¹¹C]CCl₄ muunnetaan [¹¹C]fosgeeniksi käyttämällä kaasuntunnistusputkea.²⁴ Kaasuntunnistusputken alkuperäinen käyttökohde on ilman hiilitetrakloridin konsentraation mittaaminen. Putki sisältää savuavaa rikkihappoa (H₂SO₄) ja jodipentoksidia (I₂O₅), joka muuntaa [¹¹C]CCl₄:n [¹¹C]fosgeeniksi.²⁹ Kyseinen [¹¹C]fosgeenin valmistusmenetelmä on erittäin nopea. [¹¹C]fosgeeni on valmista jo 10 minuuttia säteilytyksen päättymisen jälkeen ja [¹¹C]fosgeenin radiokemiallinen saalis on korkea (80 %).²⁴



Kaavio 8. [¹¹C]fosgeenin valmistus käyttämällä Kitagawa kaasuntunnistusputkea.²⁴

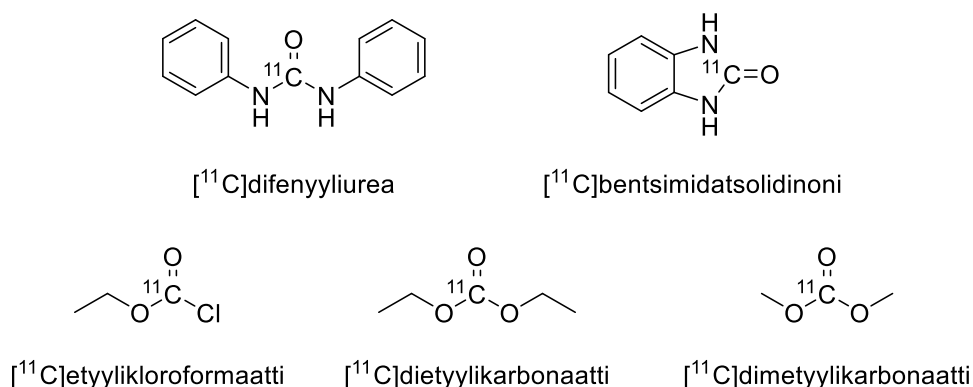
Taulukko 1. [¹¹C]fosgeenin valmistusreitit koottuna. [¹¹C]fosgeenin radiokemiallinen saalis on ilmoitettu aikakorjatusti ja reaktioaika on aika säteilytyksen lopusta valmiiseen [¹¹C]fosgeeniin.

Lähtöaine	Reaktio 1.	Väliaine	Reaktio 2.	[¹¹ C]fosgeeni saalis ja reaktioaika
[¹¹ C]CO ₂	Zn 400 °C ⁶⁻¹⁰	[¹¹ C]CO	Cl ₂ , UV ^{7,8}	80–90 %, 25 min
			PtCl ₄ , 430 °C ^{6,9,10}	30–50 %, 15–22 min
[¹¹ C]CH ₄	Cl ₂ , CuCl ₂ , 380–400 °C ¹⁹⁻²¹ Cl ₂ , 510–560 °C ^{22-24,26} Cl ₂ , 390 °C ²⁵	[¹¹ C]CCl ₄	Fe, O ₂ , 300 °C ^{19-21,25}	35–65 %, 15–20 min
			Fe, 290 °C ²²	36–63 %, 10 min
			Fe/FeO ₃ , 320 °C ²⁶	35 %, 12–13 min
			750 °C ²³	
			I ₂ O ₅ /H ₂ SO ₄ ²⁴	80 %, 10 min

1.2. [¹¹C]fosgeenin käyttö radiokemiassa

1.2.1. Yksinkertaiset mallimolekyylit [¹¹C]fosgeenista

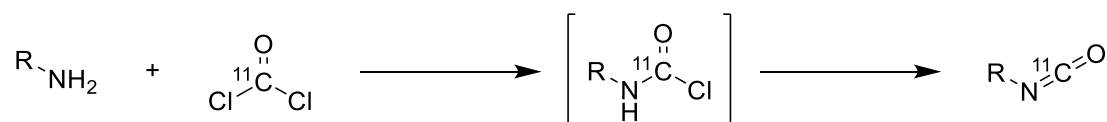
Valmistetun [¹¹C]fosgeenin tunnistamiseen käytetään tyypillisesti yksinkertaisia mallimolekyylejä (kuva 1), koska itse [¹¹C]fosgeenin analysointi on sen korkean reaktiivisuuden seurauksena hankalaa. Valmistettu mallimolekyyli taas voidaan helposti tunnistaa HPLC:n tai GC:n avulla. Reaktioissa on läsnä vain yhtä leimattavaa lähtöainetta, joka reagoi tehokkaasti [¹¹C]fosgeenin kanssa. Yleisimmin käytetty mallimolekyyli on [¹¹C]difenyylirea^{6-8,19,22-24,26}, mutta myös muita leimauskemialtaan yksinkertaisia molekyylejä, kuten [¹¹C]benstimidatsolidinonia²⁵, [¹¹C]etyylikloroformaattia^{6,7}, [¹¹C]dietyylikarbonaattia^{6,7} ja [¹¹C]dimetyylikarbonaattia¹⁰, on käytetty [¹¹C]fosgeenin tunnistamiseen. Yhdisteiden radiokemiallinen saalis on myös lähellä sataa prosenttia, minkä ansiosta reaktion tuotetta voidaan parhaassa tapauksessa käyttää valmistetun [¹¹C]fosgeenin radiokemiallisen saaliin ja molaarisen aktiivisuuden laskemiseen.



Kuva 1. Yksinkertaisia [¹¹C]fosgeenilla leimattuja mallimolekyylejä.^{6-8,10,19,22-26}

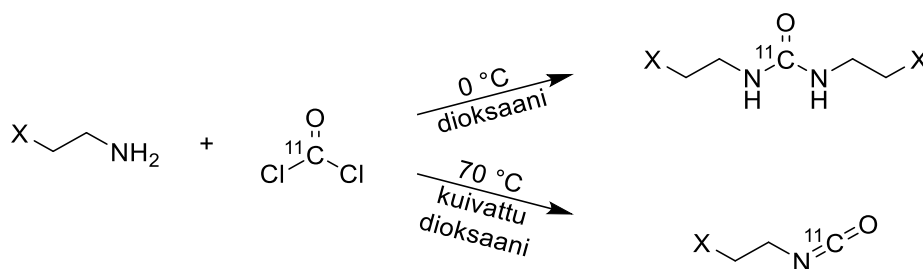
1.2.2. [¹¹C]isosyanaatit ja [¹¹C]karbamoyylikloridit [¹¹C]fosgeenista

[¹¹C]isosyanaatit ja [¹¹C]karbamoyylikloridit ovat välituote epäsymmetristen [¹¹C]ureoiden ja [¹¹C]karbamaattien synteesissä. Yksinkertaisin tapa valmistaa [¹¹C]isosyanaatteja on reaktio primäärisen amiinin kanssa (kaavio 9). Reaktioolosuhteiden tulee kuitenkin olla suunniteltu siten, että reaktio pysähtyy [¹¹C]isosyanaatin muodostuttua eikä reagoi uudestaan amiinin kanssa, jolloin muodostuisi symmetrinen [¹¹C]urea.



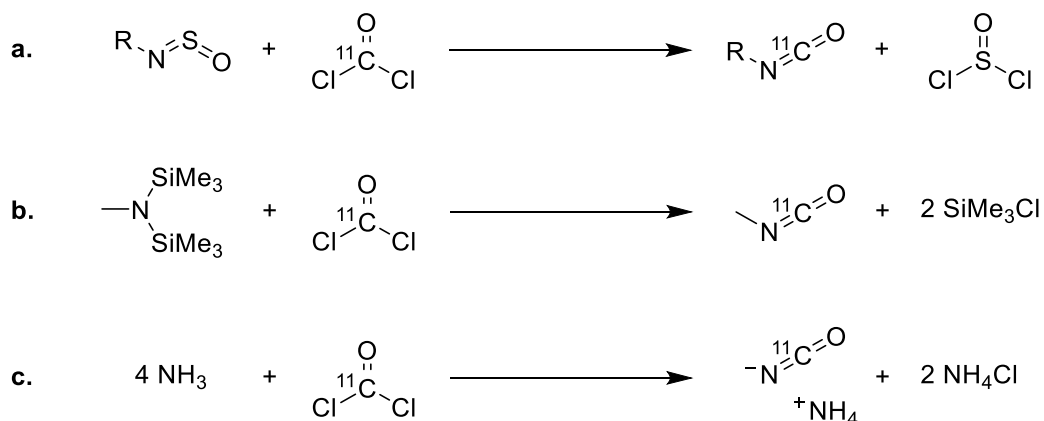
Kaavio 9. Primäärisen amiinin ja [¹¹C]fosgeenin reaktio [¹¹C]isosyanaatiksi.

Yksi tapa pysäyttää reaktio [¹¹C]isosyanaatin muodostuttua on käyttää primäärisen amiinin vetykloridisuolaa lähtöaineena. Käsittelyn seurauksena amiinin nukleofilisyys laskee ja se ei reagoi muodostuneen [¹¹C]isosyanaatin kanssa.³⁰⁻³⁵ Ongelmana lähtöaineena käytettävissä suoloissa on kuitenkin niiden heikko liukoisuus orgaanisiin liuottimiin, jolloin reaktio joudutaan tekemään suspensiossa. Myös käytetyllä liuottimella^{30,31,36}, reaktiolämpötilalla³⁶ ja amiinin määrällä³⁶ on havaittu olevan merkitystä sille, onko reaktion päätuote symmetrinen [¹¹C]urea vai [¹¹C]isosyanaatti. Esimerkiksi kaaviossa 10 esitetyn reaktion lopputuotteena saatiin [¹¹C]isosyanaattia vain silloin, kun liuotin oli kuivattu huolellisesti. Kun liuotinta ei kuivattu, oli päätuote symmetrinen [¹¹C]urea.^{30,31}



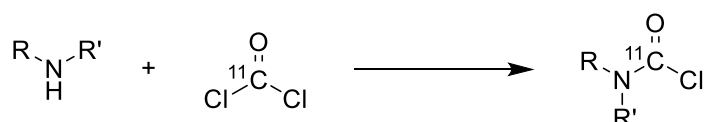
Kaavio 10. Primäärisen amiinin ja [¹¹C]fosgeenin välisen reaktion päätuote riippuu reaktio-olosuhteista (X = Cl tai F).^{30,31}

Yksinkertaisia [¹¹C]isosyanaatteja on valmistettu sulfinyyliamiineista (kaavio 11, a)²¹, *N,N*-bis(trimetyylisilyyli)metyyliamiinista (kaavio 11, b)³⁷⁻³⁹ sekä [¹¹C]ammoniumsyanaatti ammoniakista (kaavio 11, c)^{6,40}. Näillä menetelmillä valmistettujen [¹¹C]isosyanaattien käyttö on kuitenkin rajoittunut yksinkertaisten mallimolekyylien leimaamiseen, poikkeuksena kuitenkin *N,N*-bis(trimetyylisilyyli)metyyliamiinista valmistettu metyyli[¹¹C]isosyanaatti, jota on käytetty [¹¹C]temotsolomidin leimaamisessa (kuva 5).³⁹



Kaavio 11. Yksinkertaisten [^{11}C]isosyanaattien valmistus sulfinyyli- ja *N,N*-bis(trimetyylisilyyli)amiinista sekä [^{11}C]ammoniumsyaanatin valmistus ammoniakista.^{6,21,37-40}

Sekundääristen amiinien kohdalla [^{11}C]isosyanaattirakenne ei voi muodostua, jolloin reaktion tuote on [^{11}C]karbamoyylikloridi (kaavio 12). Sekundääristen amiinien nukleofiilisyyden vuoksi reaktio on kuitenkin vaikea pysäyttää [^{11}C]karbamoyylikloridin muodostuttua, ja tuotteena muodostuukin usein symmetrinen [^{11}C]urea.³ Karbamoyylikloridirakenteet ovat kuitenkin itsessään melko stabiileja⁴¹, minkä ansiosta tiettyjen epäsymmetristen [^{11}C]ureoiden valmistus on mahdollista.



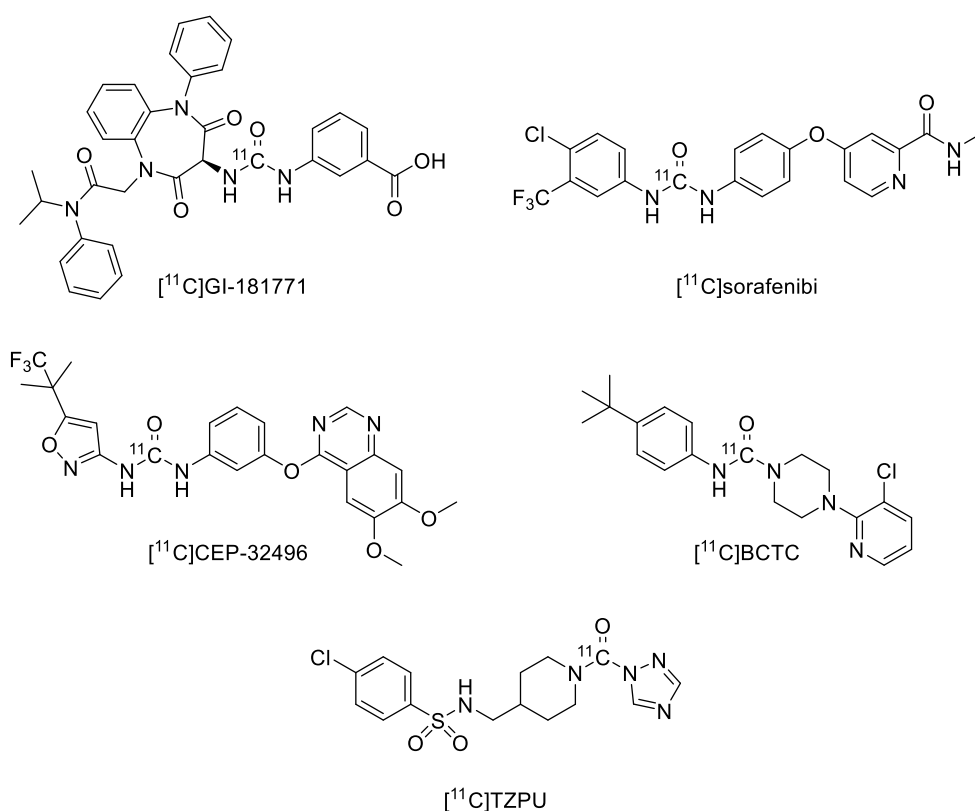
Kaavio 12. [^{11}C]fosgeenin reaktio sekundäärisen amiinin kanssa [^{11}C]karbamoyylikloridiksi.

On syytä mainita, että valmistettuja [^{11}C]isosyanaatti- ja [^{11}C]karbamoyylikloridiyhdisteitä ei eristetä mitenkään, vaan reaktiot tehdään one-pot-tyylisesti, jolloin molemmat lähtöainemolekyylit ovat reaktioastiassa samanaikaisesti heti alusta asti, tai toinen lähtöaine lisätään reaktioseokseen [^{11}C]isosyanaatin tai [^{11}C]karbamoyylikloridin muodostuttua.

1.2.3. [^{11}C]ureat ja [^{11}C]karbamaatit [^{11}C]fosgeenista

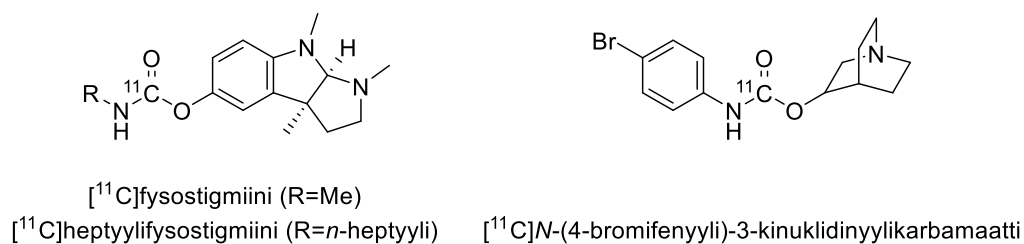
[^{11}C]isosyanaatit ja [^{11}C]karbamoyylikloridit reagoivat amiinien ja alkoholien kanssa muodostaen yhdisteitä, joissa on [^{11}C]urea- tai [^{11}C]karbamaattirakenne. Suuri osa

[¹¹C]jureoista ja [¹¹C]karbamaateista on valmistettu juuri edellä mainitulla tavalla. Esimerkkejä tällä tavalla valmistetuista epäsymmetrisistä [¹¹C]jureoista on esitetty kuvassa 2.^{33–36,42} Epäsymmetristen [¹¹C]jureoiden kohdalla [¹¹C]isosyanaatti voidaan muodostaa kummasta tahansa lähtöaineamiinista. Reaktion radiokemiallinen saalis voi kuitenkin riippua suuresti siitä, kummasta lähtöaineesta [¹¹C]isosyanaatti muodostetaan. [¹¹C]sorafenibin (kuva 2) kohdalla tutkittiin molempia vaihtoehtoja. Kun [¹¹C]isosyanaatti muodostettiin 4-kloori-3-(trifluorimetyyli)aniliinista radiokemiallinen saalis oli jopa 91 %, kun taas 4-(4-aminofenoksi)-*N*-metyyliipyridiini-2-karboksamidista aloittaessa se laski 40 prosenttiin.³³



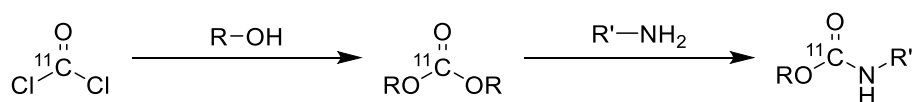
Kuva 2. [¹¹C]fosgeenilla leimattuja epäsymmetrisiä [¹¹C]jureoita.^{33–36,42}

[¹¹C]isosyanaattirakenteen kautta leimattuja [¹¹C]karbamaatteja ovat esimerkiksi [¹¹C]fysostigmiini³⁸, [¹¹C]heptyylifysostigmiini³⁸ ja [¹¹C]*N*-(4-bromifenyyli)-3-kinuklidinylikarbamaatti⁴³ (kuva 2).

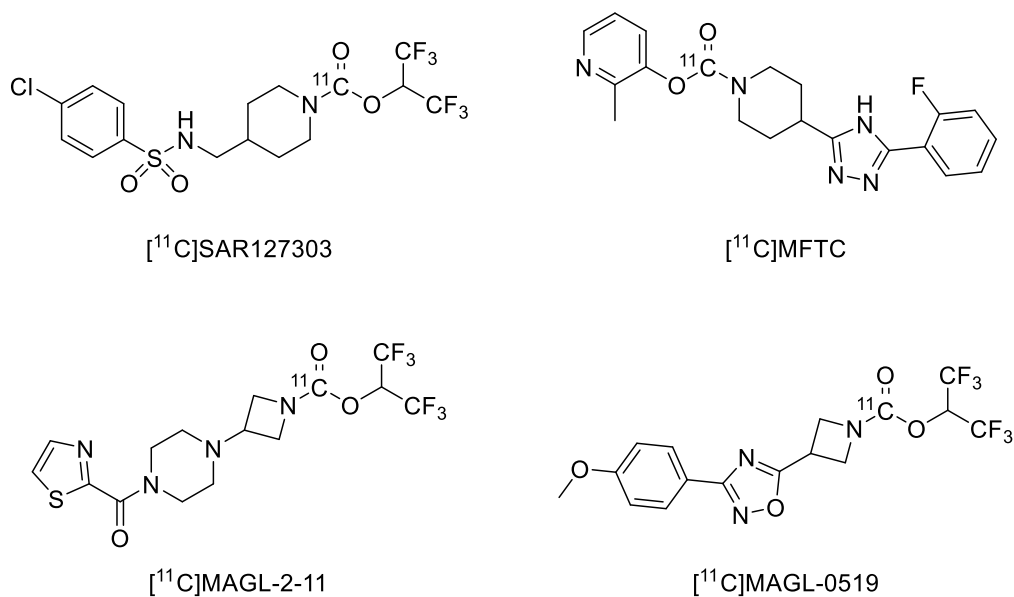


Kuva 3. $[^{11}\text{C}]$ isosyanaatin kautta valmistettuja $[^{11}\text{C}]$ karbamaatteja.^{38,43}

Toinen tapa valmistaa $[^{11}\text{C}]$ karbamaatteja on muodostaa $[^{11}\text{C}]$ fosgeenista ja alkoholista symmetrinen $[^{11}\text{C}]$ karbonaatti, joka voi puolestaan reagoida amiinin kanssa tuottaen $[^{11}\text{C}]$ karbamaatin (kaavio 13). Tätä melko tuoretta leimaustekniikkaa on käytetty kuvassa 4 esitettyjen yhdisteiden leimaamiseen. $[^{11}\text{C}]$ SAR127303⁴², $[^{11}\text{C}]$ MAGL-2-11⁴⁴ ja $[^{11}\text{C}]$ MAGL-0519⁴⁵ ovat kaikki leimattu samalla tavalla, muodostamalla ensin $[^{11}\text{C}]$ fosgeenista ja heksafluoroisopropanolista symmetrinen $[^{11}\text{C}]$ karbonaatti, joka reagoi halutun amiinin kanssa muodostaen ^{11}C -leimatun karbamaatin. Myös $[^{11}\text{C}]$ MFTC on leimattu samaan tyyliin, kuitenkin muodostaen $[^{11}\text{C}]$ karbonaatti 3-hydroksi-2-metyylipyridiinistä ja $[^{11}\text{C}]$ fosgeenista.



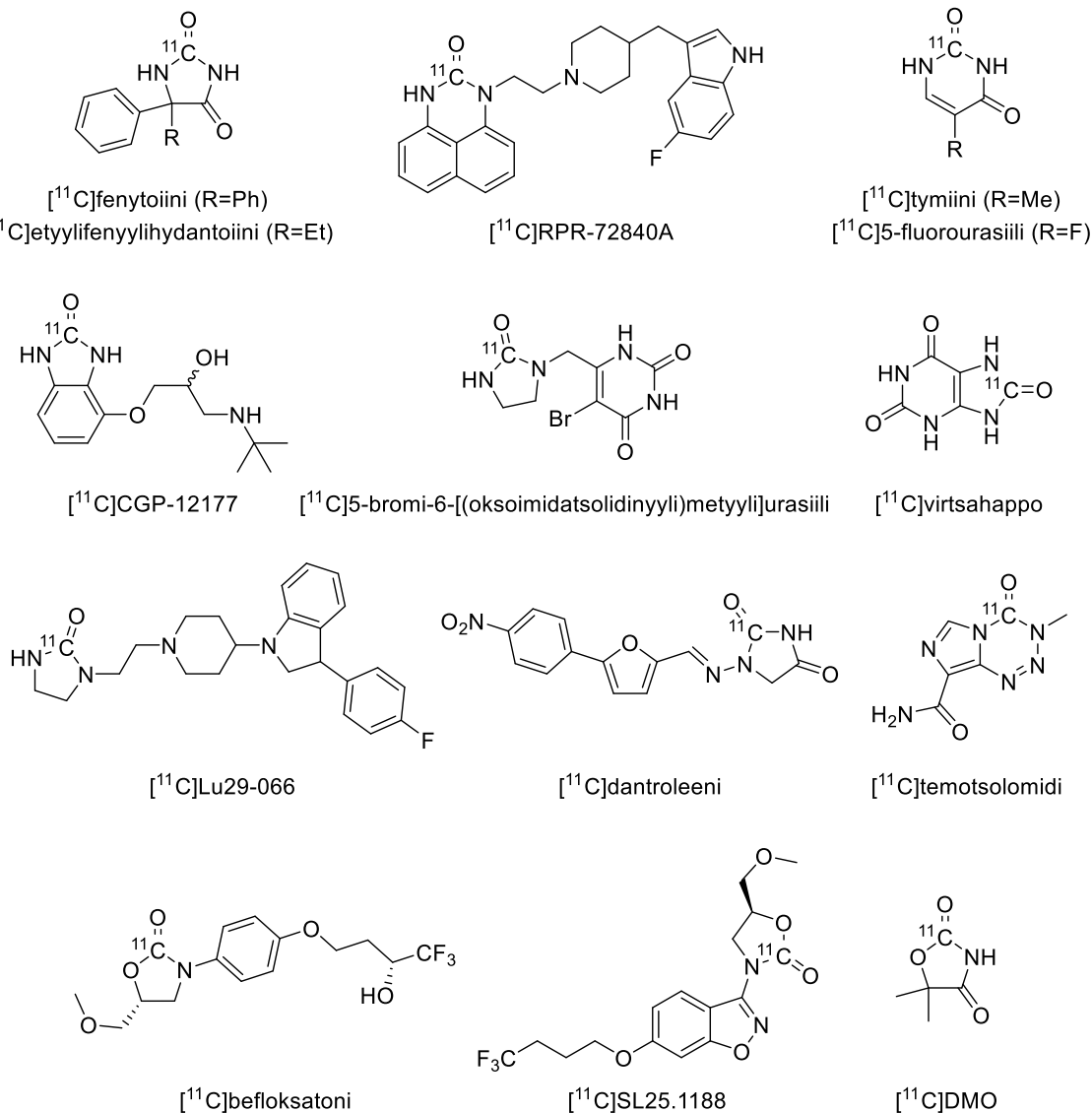
Kaavio 13. $[^{11}\text{C}]$ karbamaattien valmistus $[^{11}\text{C}]$ karbonaatin kautta.



Kuva 4. Symmetrisistä $[^{11}\text{C}]$ karbonaateista valmistettuja $[^{11}\text{C}]$ karbamaatteja.

1.2.4. Heterosykliset ^{11}C -yhdisteet [^{11}C]fosgeenista

Kun lähtöaine sisältää sopivat funktionaaliset ryhmät, kuten kaksi amiinia tai amiinin ja alkoholin sopivan etäisyyden päässä toisistaan, voi [^{11}C]fosgeeni reagoida molempien ryhmien kanssa ja muodostaa syklisten [^{11}C]urean tai [^{11}C]karbamaatin. Tällä tavalla on leimattu useita viisi- ja kuusirengsarakenteisia [^{11}C]ureoita ja [^{11}C]karbamaatteja, joista esimerkkejä on esitetty kuvassa 5.^{10,20,26,39,46–58}

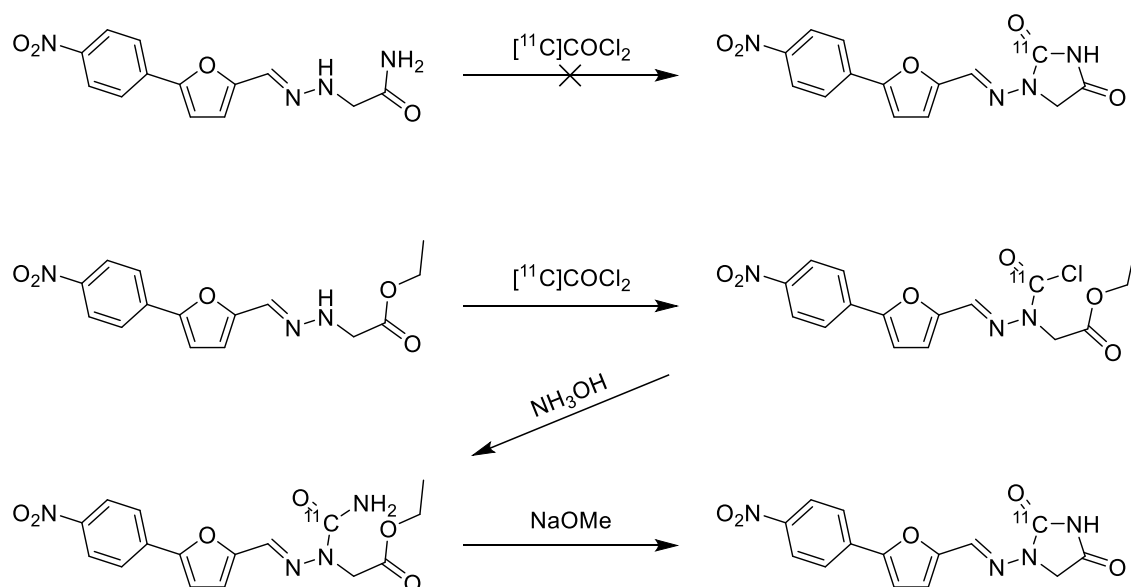


Kuva 5. [^{11}C]fosgeenilla leimattuja syklistä [^{11}C]ureoita ja [^{11}C]karbamaatteja.

Rengsarakenteen muodostumisen nopeuden kannalta tärkeä tekijä on lähtöaineen amiini- ja alkoholiryhmien oikea konfiguraatio. Parhaassa tapauksessa ryhmät

suuntaavat oikeaan suuntaan esimerkiksi jäykän rengasrakenteen ansiosta, jolloin reaktio on käytännössä välitön ja saanto lähes täydellinen, kuten kuvassa 1 esitetyn [^{11}C]bentsimidatsolidinonin kohdalla.²⁵ Tämä ei kuitenkaan tarkoita, että diamiinien tai aminoalkoholien, joissa on yksinkertainen sidos, reaktiivisuus olisi alhainen, sillä myös ne reagoivat tehokkaasti muodostaen rengasrakenteita.

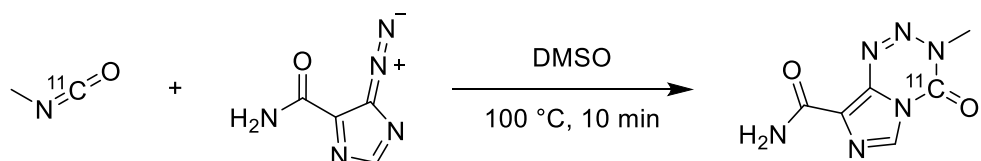
Kun lähtöaineen amiini on osa amidia, on leimaamisen [^{11}C]fosgeenilla havaittu olevan huomattavasti hankalampaa. Esimerkiksi [^{11}C]dantroleenin (kuva 5) leimaus ei onnistunut suoraan kaaviossa 14 esitetyllä yksivaiheisella reaktiolla, minkä seurauksena yhdisteen leimaamiseen täytyi kehittää monivaiheinen synteesi.⁵⁴ Tämä voi johtua siitä, että primääriset amidit reagoivat tehokkaasti fosgeenin kanssa muodostaen nitrilejä.⁴¹ [^{11}C]fosgeenin tapauksessa hiili-11-leima poistuu tällöin yhdisteestä [^{11}C]hiilidioksidina.



Kaavio 14. [^{11}C]dantroleenin monivaiheinen synteesi.⁵⁴

Lisäksi leimattavan yhdisteen muut reaktiiviset ryhmät vaikuttavat halutun tuotteen muodostumisen tehokkuuteen. Kuten jo mainittu, [^{11}C]fosgeeni on erittäin reaktiivinen ja reagoi useiden erilaisten funktionaalisten ryhmien kanssa. Tämä tarkoittaa lähtöaineen kohdalla sitä, että muita ryhmiä täytyy suojata tai tyytyä alhaisempaan saantoon. Useimmiten suojaryhmästrategioita ei kuitenkaan käytetä, sillä ne pidentävät ja hankaloittavat synteisiä.

[¹¹C]temotsolomidi (kuva 5) eroaa kuvan muista yhdisteistä siinä, että se on ainoa heterosyklinen [¹¹C]urea, joka on valmistettu käyttämällä lähtöaineena diatsoyhdistettä (kaavio 15).³⁹ [¹¹C]temotsolomidin synteesi suoritettiin valmistamalla [¹¹C]fosgeenista metyyli[¹¹C]isosyanaattia (kaavio 11, b), jota käytettiin reaktiossa 5-diatsoimidatsoli-4-karboksamidin kanssa tuottamaan [¹¹C]temotsolomidia. Reaktio oli hidas (10 minuuttia) ja sen radiokemiallinen saalis alhainen (noin 10–15 %), mutta se on [¹¹C]fosgeenikemian näkökulmasta kiinnostava ja osoittaa [¹¹C]fosgeenista johdettujen [¹¹C]isosyanaattien käytön laajuutta leimauslähtöaineina.

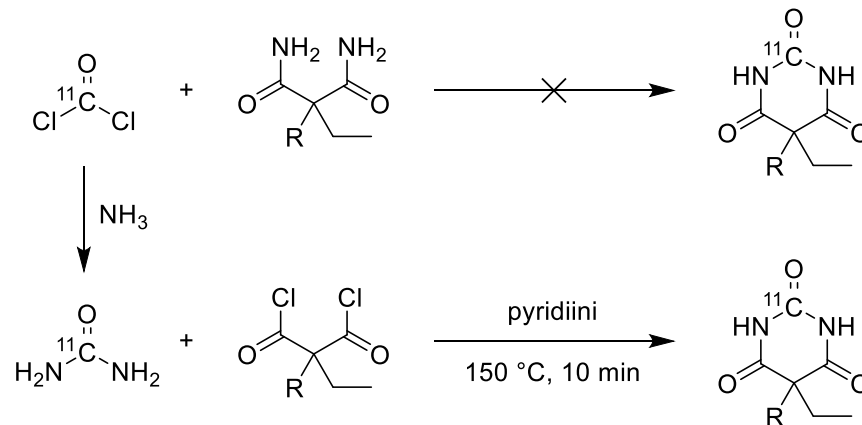


Kaavio 15. [¹¹C]temotsolomidin synteesi metyyli[¹¹C]isosyanaatista.³⁹

1.2.5. [¹¹C]fosgeenista johdetut leimauslähtöaineet

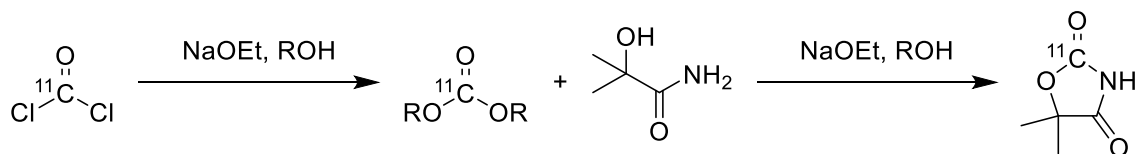
[¹¹C]fosgeenista valmistettavia yksinkertaisia yhdisteitä, kuten [¹¹C]ureaa, [¹¹C]dimetyylikarbonaattia ja [¹¹C]dietyylikarbonaattia, voidaan käyttää myös leimauslähtöaineina. Kun [¹¹C]fosgeeni muunnetaan [¹¹C]ureaksi, muuttuu leimauslähtöaine elektrofiilisestä ([¹¹C]COCl₂) nukleofiiliseksi ([¹¹C]urea). Muutos voi mahdollistaa reaktioita, jotka eivät ole suoraan [¹¹C]fosgeenilla mahdollisia. [¹¹C]dimetyyli- ja [¹¹C]dietyylikarbonaatti puolestaan käyttäytyvät [¹¹C]fosgeenin tavoin, mutta ovat siihen verrattuna vähemmän reaktiivisia.

[¹¹C]urea voidaan valmistaa kuplittamalla [¹¹C]fosgeeni joko ammoniakkin vesiliuokseen^{6,40,46} tai jäädytettyyn ammoniakkiin liuokseen²⁵. Reaktio [¹¹C]ureaksi on pitkä, jopa 15 minuuttia suhteellisen korkeassa lämpötilassa (100 °C). Lämmitys tarvitaan, koska ilman sitä reaktion tuote on [¹¹C]ammoniumsyanaatti (kaavio 11, c).⁴⁰ Kuten luvussa 1.2.5. mainittiin, amidien leimaaminen [¹¹C]fosgeenilla on hankalaa. Esimerkiksi [¹¹C]barbitaalin ja [¹¹C]fenobarbitaalin leimaaminen ei onnistunut suoraan [¹¹C]fosgeenilla. Vaihtoehtoinen lähestymistapa oli muuntaa [¹¹C]fosgeeni [¹¹C]ureaksi, ja vaihtaa lähtöaine diamidista dikloridiin. Tällä tavalla [¹¹C]barbitaalien leimaaminen onnistui (kaavio 16).⁴⁶ Reaktion korkea lämpötila (150 °C) ja pitkä kesto (10 minuuttia) osoittaa hyvin [¹¹C]urean heikomman reaktiivisuuden [¹¹C]fosgeeniin verrattuna.



Kaavio 16. $[^{11}\text{C}]$ barbitaalin ($\text{R}=\text{Et}$) ja $[^{11}\text{C}]$ fenobarbitaalin ($\text{R}=\text{Ph}$) synteesi.⁴⁶

$[^{11}\text{C}]$ dimetyyli- ja $[^{11}\text{C}]$ dietyylikarbonaattien valmistus on $[^{11}\text{C}]$ ureaan verrattuna helpompaa. $[^{11}\text{C}]$ fosgeeni kuplitetaan natriumetoksidia sisältävään metanoli-¹⁰ tai etanoli-liuokseen⁵⁹. Liuottimen mukaan tuotteena saadaan joko $[^{11}\text{C}]$ dimetyyli- tai $[^{11}\text{C}]$ dietyylikarbonaattia. Näitä leimauslähtöaineita on käytetty kuvassa 5 esitetyn $[^{11}\text{C}]$ 5,5-dimetyylioksatsolidiini-2,4-dionin ($[^{11}\text{C}]$ DMO) leimaamiseen (kaavio 17). Reaktio on siinä mielessä yksinkertainen, että leimausreaktio voidaan tehdä samassa liuoksessa, jossa $[^{11}\text{C}]$ karbonaatti valmistettiin.^{10,59} $[^{11}\text{C}]$ DMO:ta leimattiin myös suoraan $[^{11}\text{C}]$ fosgeenilla, mutta reaktion radiokemiallinen saalis ja puhtaus oli huomattavasti heikompi.¹⁰

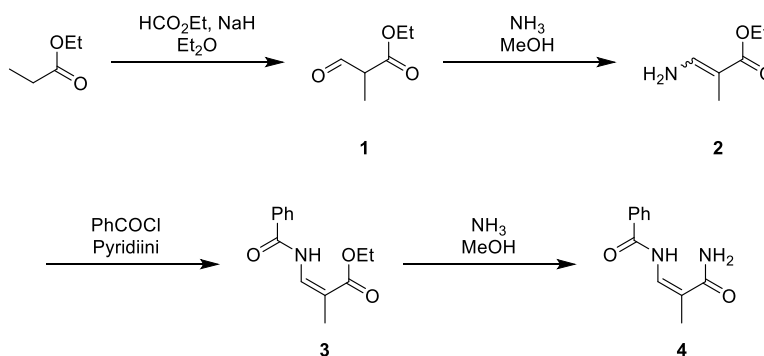


Kaavio 17. $[^{11}\text{C}]$ DMO:n valmistus $[^{11}\text{C}]$ dimetyyli- ($\text{R}=\text{Me}$)¹⁰ tai $[^{11}\text{C}]$ dietyylikarbonaatista ($\text{R}=\text{Et}$)⁵⁹.

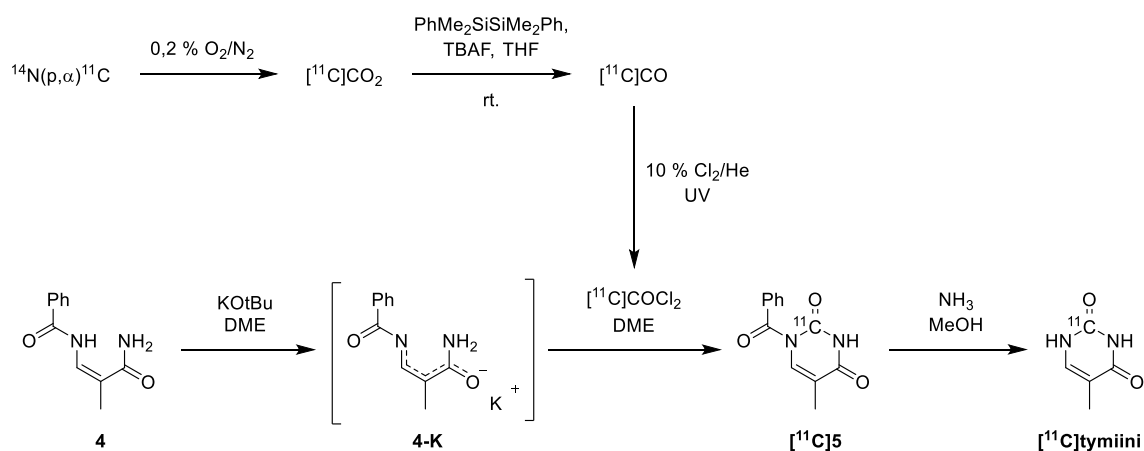
2. Kokeellinen osa

Työn tavoitteena oli valmistaa lähtöainemolekyyli, (Z)-β-(N-bentsoyyliamino)-metakryyliamidin, jota voidaan käyttää [¹¹C]tymiinin leimaamiseen [¹¹C]fosgeenilla (kaavio 18). Lähtöaineen synteysi sekä [¹¹C]tymiinin radioleimaus suoritettiin julkaistua menetelmää mukailen.⁴⁸

Lähtöaineen synteysi



Radiosynteysi



Kaavio 18. Lähtöaineen synteysi, [¹¹C]fosgeenin valmistus ja [¹¹C]tymiinin radioleimaus.

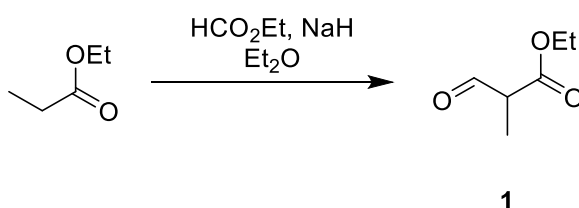
2.1. Materiaalit ja menetelmät

Kaikki työssä käytetyt kemikaalit hankittiin kaupallisista lähteistä. Lähtöaineen synteysin tuotteet analysoitiin laitekeskuksen 500 MHz Bruker AVANCE-III NMR-laitteistolla. [¹¹C]hiilidioksidin valmisti Åbo Akademin kiihdytinlaboratorio.

Radiosynteesin tuote analysoitiin HPLC-laitteistolla. Laitteisto koostuu VWR Hitachi L-2130 pumpusta, WVR Hitachi L2400 UV-detektorista ja radioaktiivisuusdetektorista sekä manuaali-injektorista. Tuote analysoitiin seuraavalla metodilla; Waters SunFire C18, 5 μm , 4,6 \times 150 mm, 98:2 H₂O:EtOH, 1 ml/min, $\lambda = 254$ nm, tyymiinin R_t = 6 minuuttia.

2.2. Lähtöaineen synteesi

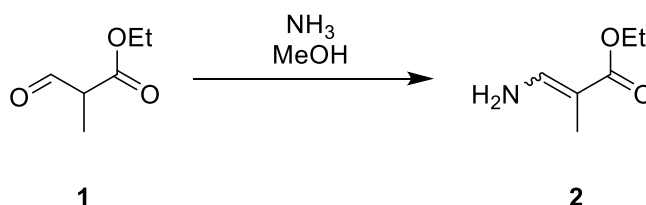
2.2.1. Etyyli- α -formyylipropionaatti (1)



Kaavio 19. Etyyli- α -formyylipropionaatin synteesi.

1,90 g natriumhydriä (NaH) sekoitettiin 30,0 ml dietyylieetteriin (Et₂O) ja jäädytettiin 0 °C. Suspensioon lisättiin liuos, joka valmistettiin sekoittamalla 10,4 ml etyyliformiaattia, 7,50 ml etyylipropionaattia ja 50,0 ml dietyylieetteriä. Reaktioseosta sekoitettiin 60 tuntia huoneenlämmössä. Reaktioseokseen lisättiin 100 ml vettä ja seos neutraloitiin 37 % suolahappoliuoksella (HCl). Liuos uutettiin 3 kertaa 100 ml dikloorimetaanilla (CH₂Cl₂) ja kuivattiin natriumsulfaatilla (Na₂SO₄). Na₂SO₄ suodatettiin pois liuksesta. Liuotin poistettiin haihduttamalla, jolloin lopputuotteeksi saatiin 3,09 g etyylä α -formyylipropionaattia (1) (saanto 36,6 %).

2.2.2. Etyyli- β -aminometakrylaatti (2)



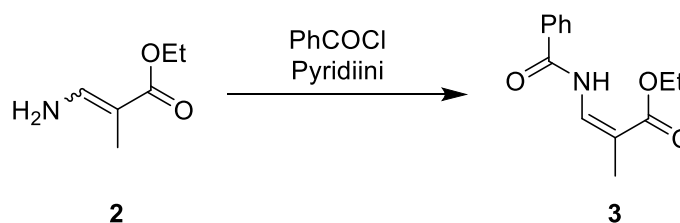
Kaavio 20. Etyyli- β -aminometakrylaatin synteesi.

3,09 g yhdistettä **1** sekoitettiin dietyylieetteriin (5 ml). Liuokseen lisättiin 16 ml 4 M NH₃ MeOH liuosta, jonka jälkeen reaktioseosta refluksoitettiin 2 tuntia. Refluksoinnin jälkeen liuotin poistettiin pyöröhaihduttimella. Saatiin 3,06 g etyyli-β-aminometakrylaattia (**2**) (saanto 100 %).

(*Z*)-Etyyli-β-aminometakrylaatti: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,25 (3H, t, *J*=7,14 Hz), 1,68 (3H, s), 4,23 (2H, br s), 4,13 (2H, q, *J*=7,04 Hz), 7,44 (1H, t, *J*=10,4 Hz).

(*E*)-Etyyli-β-aminometakrylaatti: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,25 (3H, t, *J*=7,14 Hz), 1,69 (3H, s), 4,23 (2H, br s), 4,13 (2H, q, *J*=7,04 Hz), 6,65 (1H, t, *J*=10,4 Hz).

2.2.3. (*Z*)-Etyyli-β-(*N*-bentsoyyliamino)metakrylaatti (**3**)

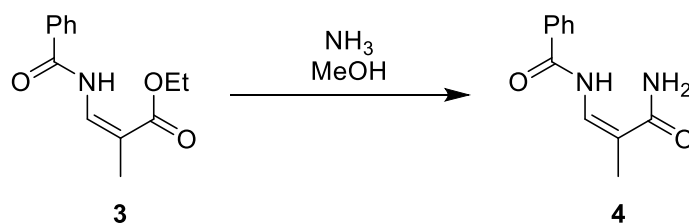


Kaavio 21. (*Z*)-Etyyli-β-(*N*-bentsoyyliamino)metakrylaatin synteesi.

520 mg yhdistettä **2** sekoitettiin 20 ml kloroformia. Liuos lisättiin pyridiinistä (620 µl) ja bentsoyylikloridista (470 µl) valmistettuun jäädytettyyn (0 °C) reaktioliuokseen. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli. Liuotin poistettiin haihduttamalla. Tuotteeseen lisättiin 10 ml 10 % HCl-liuosta ja uutettiin kaksi kertaa 10 ml:lla dietyylieetteriä. Saatu liuos kuivattiin Na₂SO₄:lla ja dietyylieetteri haihdutettiin poistyyppikaasun avulla. Saatu raakatuote puhdistettiin pylväskromatografisesti käyttäen nestefaasina 5 % etyyliasetaattia heksaanissa ja stationäärifaasina silikaa. Kerätty (*Z*)-etyyli-β-(*N*-bentsoyyliamino)metakrylaatti (**3**) uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,28 (3H, t, *J*=7,13 Hz), 1,85 (3H, d, *J*=1,20 Hz), 4,20 (2H, q, *J*=7,13 Hz), 7,42 (2H, t, *J*=7,61 Hz), 7,46 (1H, t, *J*=7,83 Hz), 7,55 (1H, dd, *J*=1,10, 10,9Hz), 7,87 (2H, d, *J*=7,34 Hz), 11,4 (1H, d, *J*=9,33 Hz).

2.2.4. (Z)- β -(N-bentsoyyliamino)metakryyliamidi (4)



Kaavio 22. (Z)- β -(N-bentsoyyliamino)metakryyliamidin synteesi.

Saatu tuote **3** liuotettiin 5 ml metanolia, johon lisättiin 5 ml 30 % NH₃-vesiliuosta. Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia, minkä jälkeen se jätettiin viikoksi reagoimaan huoneenlämmössä ilman sekoitusta. Reaktioseokselle tehtiin pylväskromatografia käyttäen nestefaasina 50 % etyyliasetaattia heksaanissa ja stationääriifaasina silikaa. Saatiin 36,1 mg vaaleaa, kiteistä ainetta, josta NMR-datan perusteella haluttua (Z)- β -(N-bentsoyyliamino)metakryyliamidia (**4**) oli 74,7 %. (saanto 3,28 %, tuotteesta **2** laskettuna).

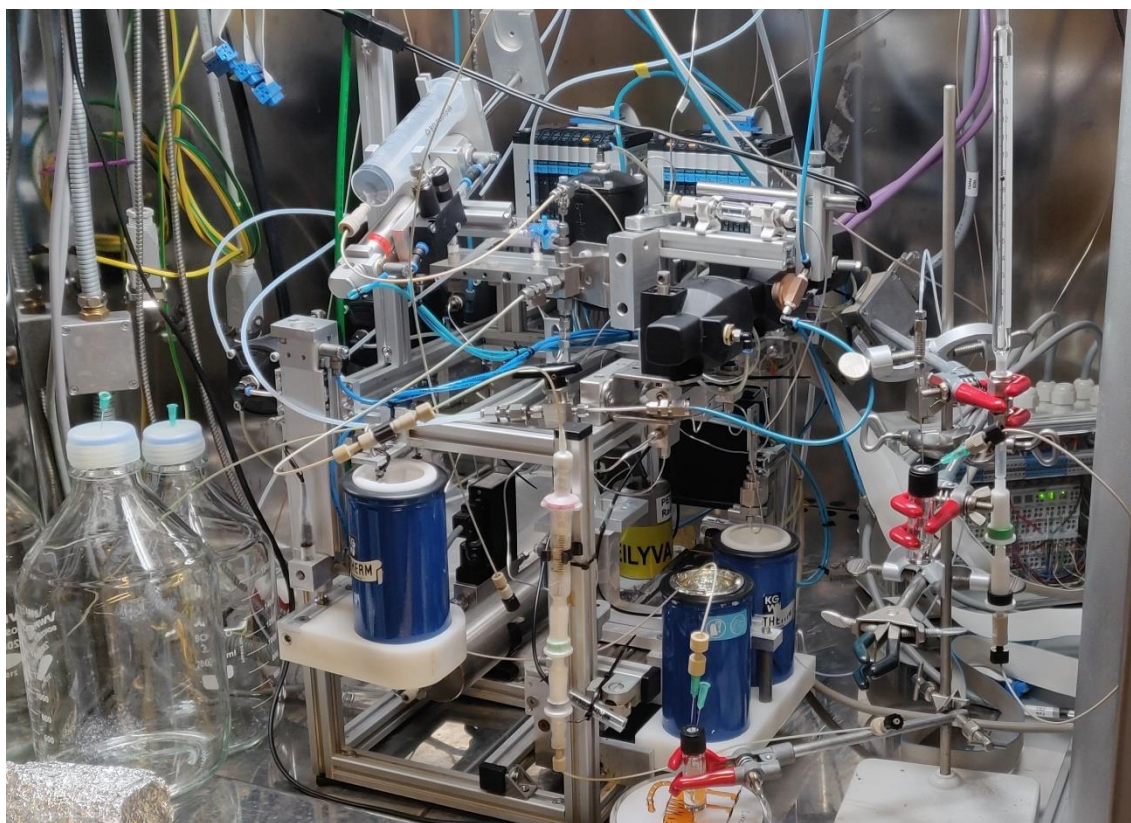
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1,97 (3H, d, J = 1,16 Hz), 5,65 (2H, br s), 7,48 (2H, t, J = 7,83 Hz), 7,55 (1H, t, J = 7,70 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,70 Hz), 7,95 (2H, d, J = 7,17 Hz), 12,2 (1H, br d).

2.3 Radiosynteesi

2.3.1 [¹¹C]fosgeenin synteesi

[¹¹C]fosgeeni valmistettiin tutkimusryhmän rakentamalla laitteistolla (kuva 6), jota ohjattiin manuaalisesti kosketusnäytön avulla (kuva 7). Laitteeseen kuuluu hiilidioksidia sitova Askariittiloukku. Askariitti, englanniksi Ascarite(II), on kaupallinen nimi natriumhydroksidilla pinnoitetulle silikalle. Loukku valmistettiin 10 ml:n muoviruiskuun. Ruiskun päähän laitettiin lasivillaa, joka esti Askariitin pääsyn pois ruiskusta. Tämän jälkeen ruisku täytettiin Askariitilla ja suljettiin myös toisesta päästä lasivillalla. Natriumhydroksidi reagoi hiilidioksidin kanssa tehokkaasti muodostaen natriumkarbonaattia. Askariitissa on seassa väriaine, jonka ansiosta reagoanut Askariitti muuttuu siniseksi. Yksittäinen loukku pysyy toimintakykyisenä useita kuukausia, mutta kuitenkin vain silloin, kun sitä suojellaan käyttökertojen välissä ilmankehän hiilidioksidilta. Laitteiston loppuosassa on antimoniloukku, jonka avulla valmistetusta [¹¹C]fosgeenista saadaan erotettua reagoimaton kloorikaasu. Loukku valmistettiin

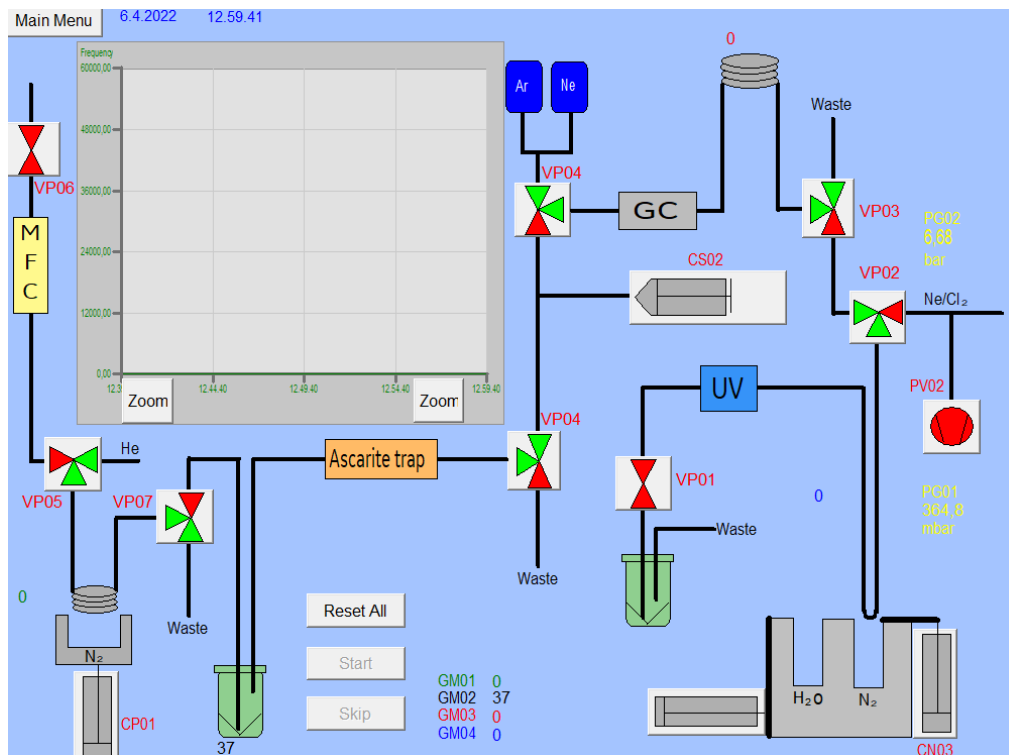
sekoittamalla antimonijauhetta (noin 1,5 g) ja pieniä (1 mm) lasipalloja (noin 1 g). Lasipallojen ja antimonin seos siirrettiin kvartsiputkeen, joka tukittiin lasivillalla molemmista päistään. Teoriassa loukun sisältämä antimoni määrä riittäisi satoja synteesejä. Loukun sisältö vaihdetaan kuitenkin silloin tällöin, karkeasti arvioituna kymmenen synteessin välein.



Kuva 6. [^{11}C]fosgeenin synteesilaitteisto.

Tyypillisen [^{11}C]fosgeenisynteesin valmistelu aloitettiin useita tunteja ennen säteilytyksen loppua (EOB, end of bombardment). Valmisteluihin kuului kaasukromatografiakolonni esikäsitteily. Kolonni lämmitettiin korkeaan lämpötilaan (250 °C) ja sen läpi johdettiin heliumkaasua noin kahden tunnin ajan. Tunti ennen EOB:ta, kolonniunin lämpötila laskettiin 100 °C:een. Puolituntia ennen EOB:ta [^{11}C]CO₂- ja [^{11}C]CO-loukkujen kylmäastiat täytettiin nestetyypellä ja [^{11}C]CO₂-loukku laskettiin nestetyypen jäähtymään. Pelkistysreaktion reagenssit punnittiin suoraan kahden millilitran kartiopohjaiseen reaktioastiaan (4,2 mg tetrabutyyliammoniumfluoridia (TBAF) ja 63 mg 1,1,2,2-tetrametyyli-1,2-difenyylidisilaania). Reaktioastia asetettiin paikalleen synteesilaitteistoon ja sen läpi

ohjattiin heliumkaasua 13–15 ml/min nopeudella. Kaasun virtausnopeus mitattiin käyttämällä elektronista virtausmittaria. 15 minuuttia ennen EOB:ta reaktioastiaan lisättiin liuottimeksi 1,0 ml tetrahydrofuraania (THF).



Kuva 7. ^{11}C]fosgeenin synteesilaitteiston kauko-ohjaukseen käytetyn kosketusnäytön näkymä.

^{11}C]fosgeenin valmistus aloitettiin syklotronin kohtiokammioista, jossa typpikaasua pommitettiin protoneilla ($^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$) hapen läsnäolossa (0,2 %), jolloin muodostui ^{11}C]CO₂:a (säteilytysaika 3 minuuttia, 7 μA , 18 MeV). Säteilytyksen päätyttyä kohtiokammion sisältö siirrettiin kuumakemiakammioon, jossa valmistettu ^{11}C]CO₂ kerättiin nestetyellä jäähdytettyyn loukkuun (-196 °C). Loukku nostettiin nestetyestä ja ^{11}C]CO₂ kuljetettiin reaktioastiaan, jossa se pelkistettiin ^{11}C]CO:ksi disilaanivälitteisesti. Valmistettu ^{11}C]CO kuljetettiin Askariitti-loukun läpi keräysruiskuun. Keräysruiskun sisältö injektoidiin preparatiiviseen kaasukromatografiakoloniin, jonka avulla ^{11}C]CO puhdistettiin mahdollisista epäpuhtauksista. Puhdas ^{11}C]CO kerättiin silikalla täytettyyn, nestetyellä jäähdytettyyn loukkuun. Kun kaikki ^{11}C]CO oli kerätty, loukkuu lämmitettiin vesihautessa, minkä jälkeen ^{11}C]CO kuljetettiin heliumkaasun avulla kvartsiputkeen ja siihen sekoitettiin 10 prosentista kloorikaasua.

Kaasuseosta aktivoitiin UV-valon avulla 5 minuuttia, minkä seurauksena muodostui [¹¹C]fosgeenia. Valmis [¹¹C]fosgeeni kuljetettiin reaktioastiaan antimoniloukun läpi. [¹¹C]fosgeenin synteesi, EOB-ajasta laskettuna, kesti tyypillisesti noin 20–25 minuuttia.

2.3.2 [¹¹C]tymiinin radioleimaus

Noin 2 tuntia ennen EOB:ta 0,71 mg valmistettua yhdistettä **4** ja 0,39 mg kalium-tert-butoksidia (KOTBu) liuotettiin 500 µl dimetoksietaania (DME) ja sekoitettiin. EOB:n lähestyessä reaktioastia siirrettiin sekoittimesta omalle paikalleen kuumakemiakammioon. [¹¹C]fosgeeni valmistettiin luvun 2.3.1 mukaisesti ja kuplitettiin liuokseen heliumkaasun avulla. Kuplitusta jatkettiin minuutin ajan, jonka jälkeen reaktioastia siirrettiin lämmittimeen (80 °C), ja DME haihdutettiin pois. Kun liuotin oli haihdutettu, jäljelle jääneeseen kiinteään aineeseen ([¹¹C]**5**) lisättiin 100 µl laimeaa ammoniakki metanoli liuosta (5 ekv.). Reaktion annettiin jatkua noin minuutin ajan, jonka jälkeen tuote analysoitiin HPLC-laitteistolla. Mahdollinen radioaktiivinen fraktio kuuden minuutin retentioajalla kerättiin ja mitattiin. Kerätyn fraktion radioaktiivisuutta verrattiin injektoidun näytteen radioaktiivisuuteen, josta laskettiin [¹¹C]tymiinin radiokemiallinen saalis.

3. Tulokset ja johtopäätökset

Lähtöainetta valmistettiin onnistuneesti. Lähtöaineen puhtaus oli kuitenkin heikko, mutta ajallisten rajoitusten seurauksena tyydyttiin epäpuhtaaseen tuotteeseen ja siirryttiin radioleimauksiin.

[¹¹C]tymiinin leimausreaktio suoritettiin viisi kertaa (taulukko 2). [¹¹C]fosgeenin valmistus onnistui melko toistettavasti. Synteesin 2 korkea aktiivisuusaanto selittyy pelkistysreaktioastian myöhäisellä huuhtelulla. Normaalisissa synteesissä reaktioastian huuhtelu heliumkaasulla aloitettiin 30 minuuttia ennen EOB:ta, kun taas synteesissä 2 se aloitettiin 10 minuuttia ennen EOB:ta. Huuhtelun tarkoituksena on poistaa reaktioastiasta mahdollisimman paljon ei-radioaktiivista hiilidioksidia. Myöhemmin aloitetun huuhtelun seurauksena reaktiossa oli todennäköisesti läsnä enemmän ei-radioaktiivista hiilidioksidia. Ei-radioaktiivisen kantajan lisäämisen tiedetään parantavan aktiivisuusaantoa, kuitenkin molaarisen aktiivisuuden kustannuksella. Huuhtelun pituuden vaikutusta aktiivisuusaantoon ja molaariseen aktiivisuuteen tulee kuitenkin tutkia lisää. Synteesin 3 alhaisempi kokonaisaktiivisuus johtui puolestaan ongelmasta heliumkaasun virtausnopeuden kanssa. Ongelma havaittiin kuitenkin niin myöhään, että sen korjaaminen ennen synteesin alkua olisi ollut mahdotonta.

[¹¹C]tyymiiniä valmistettiin onnistuneesti synteeseissä 4 ja 5 sekä hyvin pienissä määrin synteeseissä 3. Synteetit 1 ja 2 suoritettiin käyttämällä suurta määrää lähtöainetta (8,53 mg) ja KOtBu:a (4,69 mg). Tämän havaittiin olevan ongelmallista, sillä reagenssit eivät lienneet kunnolla käytettyyn liuottimeen. Synteeseissä 3 liuottimen määrää kasvatettiin (1000 µl) ja lähtöaineen määrää laskettiin (2,28 mg). Muutos auttoi liukenemisen kanssa, minkä seurauksena synteetit 4 ja 5 suoritettiin vielä pienemmällä määrällä lähtöainetta (0,71 mg) ja KOtBu:a (0,39 mg).

Taulukko 2. Radiosynteesien tulokset. Aktiivisuudet on aikakorjattu EOB ajankohtaan. [¹¹C]tyymiinin radiokemiallinen saalis on määritetty HPLC laitteistolla.

Synteesi	Väliuotteen (¹¹ C)5 kokonaisaktiivisuus (MBq)	Loppuotteen kokonaisaktiivisuus (MBq)	[¹¹ C]tyymiinin radiokemiallinen saalis (%)
1.	688,4	686,7	0
2.	1474	1255	0
3.	461,0	390,6	<1
4.	580,9	345,2	16,4
5.	552,1	412,7	16,1

Synteeseissä 1–3 ammoniakkia käytettiin runsaasti ylimäärin. Suuren ylimäärän ajateltiin aiheuttavan suuren määrän sivureaktioita, sillä HPLC-data oli vaikeaselkoista. Tämän vuoksi synteetit 4 ja 5 tehtiin pienemmällä määrällä ammoniakkia (noin 5 ekv.). Ammoniakin määrän vähennys näkyi HPLC-tuloksissa selkeästi siistimpinä kromatogrammeina.

[¹¹C]tyymiinin radiokemiallinen saalis synteeseissä 4 ja 5 oli hyvä, kun huomioidaan lähtöaineen puhtaus. [¹¹C]fosgeenilla leimattaessa epäpuhtaan lähtöaineen voisi ajatella laskevan saalista merkittävästi, koska [¹¹C]fosgeeni reagoi tehokkaasti monenlaisten yhdisteiden kanssa. Radiokemiallista saalista pystyttäisiin todennäköisesti parantamaan puhdistamalla lähtöaine epäpuhtauksistaan.

Viiteluettelo

1. Scott, P. J. H. Methods for the incorporation of carbon-11 to generate radiopharmaceuticals for PET imaging. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **48**, 6001–6004 (2009).
2. Fukumura, T., Mori, W., Ogawa, M., Fujinaga, M. & Zhang, M. R. [¹¹C]phosgene: Synthesis and application for development of PET radiotracers. *Nucl. Med. Biol.* **92**, 138–148 (2021).
3. Roeda, D. & Dollé, F. [¹¹C]Phosgene: A Versatile Reagent for Radioactive Carbonyl Insertion Into Medicinal Radiotracers for Positron Emission Tomography. *Curr. Top. Med. Chem.* **10**, 1680–1700 (2010).
4. Noguchi, J. & Suzuki, K. Automated synthesis of the ultra high specific activity of [¹¹C]Ro15-4513 and its application in an extremely low concentration region to an ARG study. *Nucl. Med. Biol.* **30**, 335–343 (2003).
5. Andersson, J., Truong, P. & Halldin, C. In-target produced [¹¹C]methane: Increased specific radioactivity. *Appl. Radiat. Isot.* **67**, 106–110 (2009).
6. Roeda, D. *Some radiopharmaceuticals derived from carbon-eleven labelled phosgene: synthesis and clinical application*. Väitöskirja. Vrije universiteit Amsterdam. (Krips repro meppel, 1982).
7. Roeda, D. & Westera, G. A u.v.-induced on-line synthesis of ¹¹C-phosgene and the preparation of some of its derivatives. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **32**, 931–932 (1981).
8. Diksic, M., Jolly, D. & Farrokhzad, S. On-line Synthesis of ‘No-Carrier-added’ [¹¹C]Phosgene*. *Int. J. Nucl. Med. Biol.* **9**, 283–285 (1982).
9. Crouzel, C., Roeda, D., Berridge, M., Knipper, R. & Comar, D. ¹¹C-labelled phosgene: an improved procedure and synthesis device. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **34**, 1558–1559 (1983).
10. Ginos, J. Z. Synthesis of [2-¹¹C]5,5dimethyl2,4oxazolidinedione with and without added dimethyl carbonate as a carrier for studies with positron tomography. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **36**, 793–802 (1985).

11. Dahl, K. *et al.* An evaluation of a high-pressure ^{11}C CO carbonylation apparatus. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **58**, 220–225 (2015).
12. Huston, J. L. & Norris, T. H. Production of Radioactive Carbon monoxide and Phosgene from barium carbonate. *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 1968–1969 (1948).
13. Zeisler, S. K., Nader, M., Theobald, A. & Oberdorfer, F. Conversion of no-carrier-added ^{11}C carbon dioxide to ^{11}C carbon monoxide on molybdenum for the synthesis of ^{11}C -labelled aromatic ketones. *Appl. Radiat. Isot.* **48**, 1091–1095 (1997).
14. Dahl, K., Ulin, J., Schou, M. & Halldin, C. Reduction of ^{11}C CO₂ to ^{11}C CO using solid supported zinc. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **60**, 624–628 (2017).
15. Taddei, C., Bongarzone, S., Karim, A., Dheere, H. & Gee, A. D. ^{11}C CO₂ to ^{11}C CO Conversion Mediated by ^{11}C Silanes: A Novel Route for ^{11}C Carbonylation Reactions. *Chem. Commun.* **51**, 11795–11797 (2015).
16. Anders, D. A., Bongarzone, S., Fortt, R., Gee, A. D. & Long, N. J. Electrochemical ^{11}C CO₂ to ^{11}C CO conversion for PET imaging. *Chem. Commun.* **53**, 2982–2985 (2017).
17. Taddei, C., Bongarzone, S. & Gee, A. D. Instantaneous Conversion of ^{11}C CO₂ to ^{11}C CO via Fluoride-Activated Disilane Species. *Chem Eur J.* **23**, 7682–7685 (2017).
18. Calvin, M., Heidelberger, C., Reid, J. C., Tolbert, B. M. & Yankwich, P. E. *Isotopic Carbon.* (1949).
19. Landais, P. & Crouzel, C. A new synthesis of carbon-11 labelled phosgene. *Int. J. Radiat. Appl. Instrumentation.* **38**, 297–300 (1987).
20. Brady, F. *et al.* Asymmetric Synthesis of a Precursor for the Automated Radiosynthesis of benzimidazol-2- ^{11}C one (S- ^{11}C CGP 12177) as a Preferred Radioligand for β -Adrenergic Receptors. *Appl. Radiat. Isot.* **42**, 621–628 (1991).
21. Brown, G. D. *et al.* Two routes to ^{11}C -carbonyl]organo-isocyanates utilizing ^{11}C phosgene (^{11}C organo-isocyanates from ^{11}C phosgene). *Nucl. Med. Biol.* **28**, 991–998 (2001).
22. Link, J. M. & Krohn, K. A. A Simplified production of high specific activity

- [¹¹C] labelled phosgene, ¹¹COCl₂. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **40**, 306–308 (1997).
23. Bramoullé, Y., Roeda, D. & Dollé, F. A simplified [¹¹C]phosgene synthesis. *Tetrahedron Lett.* 313–316 (2010).
 24. Ogawa, M., Takada, Y., Suzuki, H., Nemoto, K. & Fukumura, T. Simple and effective method for producing [¹¹C]phosgene using an environmental CCl₄ gas detection tube. *Nucl. Med. Biol.* **37**, 73–76 (2010).
 25. Steel, C. J. *et al.* An automated radiosynthesis of 2-[¹¹C]thymidine using anhydrous [¹¹C]urea derived from [¹¹C]phosgene. *Appl. Radiat. Isot.* **51**, 377–388 (1999).
 26. Nishijima, K. I. *et al.* A simplified and improved synthesis of [¹¹C]phosgene with iron and iron (III) oxide. *Nucl. Med. Biol.* **29**, 345–350 (2002).
 27. Larsen, P., Ulin, J., Dahlstrøm, K. & Jensen, M. Synthesis of [¹¹C]iodomethane by iodination of [¹¹C]methane. *Appl. Radiat. Isot.* **48**, 153–157 (1997).
 28. Link, J. M., Krohn, K. A. & Clark, J. C. Production of [¹¹C]CH₃I by single pass reaction of [¹¹C]CH₄ with I₂. *Nucl. Med. Biol.* **24**, 93–97 (1997).
 29. KOMYO RIKAGAKU KOGYO K.K. Instruction manual, Carbon tetrachloride detector tube (147S) 3rd edition.
 30. Diksic, M., Farrokhzad, S., Yamamoto, Y. L. & Feindel, W. Synthesis of ‘no-carrier-added’ ¹¹C-labelled nitrosoureas. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **89**, 45–54 (1985).
 31. Conway, T. & Diksic, M. Synthesis of ‘No-carrier-added’ carbon-11 SarCNU: The sarcosinamide analog of the chemotherapeutic agent BCNU. *J. Nucl. Med.* **29**, 1957–1960 (1988).
 32. Conway, T. & Diksic, M. PET studies of potential chemotherapeutic agents-X. Synthesis of ‘no-carrier-added’ (¹¹C)-HECNU: The hydroxyethyl analog of the chemotherapeutic agent BCNU. *Appl. Radiat. Isot.* **42**, 441–446 (1991).
 33. Asakawa, C. *et al.* Sorafenib: Radiosynthesis and preliminary PET study of brain uptake in P-gp/Bcrp knockout mice. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **21**, 2220–2223 (2011).

34. Shimoda, Y. *et al.* [¹¹C-carbonyl]CEP-32496: Radiosynthesis, biodistribution and PET study of brain uptake in P-gp/BCRP knockout mice. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **24**, 3574–3577 (2014).
35. Kumata, K. *et al.* [¹¹C]BCTC: Radiosynthesis and in vivo binding to transient receptor potential vanilloid subfamily member 1 (TRPV1) receptor in the mouse trigeminal nerve. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **27**, 4521–4524 (2017).
36. Dollé, F., Martarello, L., Bramoullé, Y., Bottlaender, M. & Gee, A. D. Radiosynthesis of carbon-11-labelled GI181771, a new selective CCK-A agonist. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **48**, 501–513 (2005).
37. Crouzel, C. & Maitre, E. [¹¹C]Methylisocyanate: a new synthesis process. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **35**, 103–104 (1994).
38. Crouzel, C., Hinnen, F. & Maitre, E. Radiosynthesis of methyl and heptyl [¹¹C]isocyanates from [¹¹C]phosgene, application to the synthesis of carbamates: [¹¹C]physostigmine and [¹¹C]heptylphysostigmine. *Appl. Radiat. Isot.* **46**, 167–170 (1995).
39. Brown, G. D. *et al.* Antitumor imidazotetrazines. 40.1 Radiosyntheses of [4-¹¹C-Carbonyl]- and [3-*N*-¹¹C-methyl]-8-carbamoyl-3-methylimidazo[5,1-*d*]-1,2, 3,5-tetrazin-4(3*H*)-one (temozolomide) for positron emission tomography (PET) studies. *J. Med. Chem.* **45**, 5448–5457 (2002).
40. Roeda, D., Crouzel, C., Van Der Jagt, P. J., Van Zanten, B. & Comar, D. Synthesis of ¹¹C-urea for medical use. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **31**, 549–551 (1980).
41. Babad, H. & Zeiler, A. G. The Chemistry of Phosgene. *Chem. Rev.* **73**, 75–91 (1973).
42. Wang, L. *et al.* Synthesis and preclinical evaluation of sulfonamidobased [¹¹C-Carbonyl]-carbamates and ureas for imaging monoacylglycerol lipase. *Theranostics* **6**, 1145–1159 (2016).
43. Dolle, F. *et al.* Synthesis and preliminary evaluation of a carbon-11-labelled agonist of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **44**, 785–795 (2001).
44. Chen, Z. *et al.* Design, Synthesis, and Evaluation of Reversible and Irreversible

- Monoacylglycerol Lipase Positron Emission Tomography (PET) Tracers Using a 'tail Switching' Strategy on a Piperazinyl Azetidine Skeleton. *J. Med. Chem.* **62**, 3336–3353 (2019).
45. Cheng, R. *et al.* In Vitro and in Vivo Evaluation of ¹¹C-Labeled Azetidincarboxylates for Imaging Monoacylglycerol Lipase by PET Imaging Studies. *J. Med. Chem.* **61**, 2278–2291 (2018).
 46. Roeda, D. & Westera, G. The synthesis of some ¹¹C-labelled antiepileptic drugs with potential utility as radiopharmaceuticals: Hydantoins and barbiturates. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **32**, 843–845 (1981).
 47. Roeda, D. *et al.* Synthesis of [¹¹C]RPR-72840A and its evaluation as a radioligand for the serotonin reuptake site in positron emission tomography. *Bioorganic Med. Chem.* **5**, 397–403 (1997).
 48. Seki, K. I. *et al.* New [¹¹C]phosgene based synthesis of [¹¹C]pyrimidines for positron emission tomography. *Heterocycles* **77**, 1307–1321 (2009).
 49. Nishijima, K. *et al.* Preparation and pharmaceutical evaluation for clinical application of high specific activity *S*-(-)[¹¹C]CGP-12177, a radioligand for β-adrenoreceptors. *Nucl. Med. Commun.* **25**, 845–849 (2004).
 50. Hammadi, A. & Crouzel, C. Asymmetric synthesis of (2*S*)-and (2*R*)-4-(3-*t*-butylamino-2-hydroxypropoxy)-benzimidazol-2-[¹¹C]-one ((*S*)- and (*R*)-[¹¹C]CGP 12177) from optically active precursors. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **29**, 681–690 (1991).
 51. Takahashi, M. *et al.* Synthesis of ¹¹C-labeled uracil derivative for a pet tracer targeting thymidine phosphorylase. *Heterocycles* **76**, 237–241 (2008).
 52. Yashio, K. *et al.* Synthesis of [¹¹C]uric acid, using [¹¹C]phosgene, as a possible biomarker in PET imaging for diagnosis of gout. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **22**, 115–119 (2012).
 53. Amokhtari, M. *et al.* Synthesis of [¹¹C]Lu 29.066, a 5-HT₂ receptor antagonist. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **42**, 437–446 (1999).
 54. Takada, Y., Ogawa, M., Suzuki, H. & Fukumura, T. Radiosynthesis of [2-¹¹C-carbonyl]dantrolene using [¹¹C]phosgene for PET. *Appl. Radiat. Isot.* **68**, 1715–1720 (2010).

55. Dollé, F. *et al.* Synthesis and in vivo imaging properties of [¹¹C]befloxatone: A novel highly potent positron emission tomography ligand for mono-amine oxidase-A. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **13**, 1771–1775 (2003).
56. Dollé, F. *et al.* Efficient synthesis of [¹¹C]befloxatone, a selective radioligand for the in vivo imaging of MAO-A density using PET. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **46**, 783–792 (2003).
57. Bramoullé, Y. *et al.* Radiosynthesis of (*S*)-5-methoxymethyl-3-[6-(4,4,4-trifluorobutoxy)benzo[*d*]isoxazol-3-yl]oxazolidin-2-[¹¹C]one ([¹¹C]SL25.1188), a novel radioligand for imaging monoamine oxidase-B with PET. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **51**, 153–158 (2008).
58. Diksic, M. A New, Simple, High-Yield Synthesis of ‘No-Carrier-Added’ ¹¹C-labelled DMO. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **35**, 1035–1037 (1984).
59. Berridge, M., Comar, D., Roeda, D. & Syrota, A. Synthesis and in vivo Characteristics of [2-¹¹C]5,5-Dimethyloxazolidine-2,4-Dione (DMO). *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **33**, 647–651 (1982).