نشریه علمی سازمان انرژی اتمی ایران
شماره ۱۸، صفحات ۸ - ۱، ۱۳۷۸

سنتز کامل ماده N-[^{18}F]-سوکسینیمیدیل -۴- (فلوئورومتیل) بنزوات برای نشاندارسازی پروتئین‌ها به منظور تشخیص سرطان

امیررضا جلیلیان، حسین آفریده، عباس شفیعی، حمید رفیعی، رضا نجفی
آزمایشگاه شیمی PET - بخش سیکلوترون، مرکز تحقیقات کشاورزی و پزشکی هسته‌ای کرج،
سازمان انرژی اتمی ایران

چکیده

N-[^{18}F]-سوکسینیمیدیل-۴- (فلوئورومتیل)بنزوات «۹» [نمودار ۱]طی یک مرحلهٔ واکنش داغ و چهار مرحلهٔ واکنش سرد در آزمایشگاه با بکارگیری کاتالیست انتقال فاز کریپتوفیکس ۲۲۲-^{18}F با مولکول «۸» سنتز شد. بعد از بهینه‌سازی شرایط واکنش، روشهای جداسازی آسانتری برای تهیه آن بکار رفت. سرانجام مولکول حاوی ^{18}F حاصل برای نشاندارکردن پروتئین سرم آلبومین گاوی به عنوان نمونه، مورد استفاده قرار گرفت. پروتئین بدست آمده به روش آسانتری، نسبت به مراجع قبلی [۱]، خالص‌سازی و فرمول‌بندی گردید. بخش کروماتوگرافی مایع باکارکرد عالی (HPLC) حذف [۲] و به جای آن یک ستون ژل تصفیه تهیه شد و در آزمایشگاه برای خالص‌سازی بکار رفت.

مقدمه

عنصر پوزیترون‌دهندهٔ ^{18}F، با دارا بودن دو شاخهٔ پیک قوی ۰/۵۱۱ و ۱/۰۲ میلیون‌الکترون‌ولت، به عنوان یکی از بهترین عوامل تشخیص در بررسی روندهای زیست‌شناختی و آسیب‌شناختی، مانند بررسی جریان خون مغزی و تشخیص نارسائیهای روانی بکار برده می‌شود (مانند ^{18}FDG). اتم فلوئور به علّت داشتن نیمه عمر طولانی‌تر نسبت به سایر پوزیترون دهنده‌ها (۱۰۹/۸ دقیقه)، در بررسی‌های زیست‌شناختی حائز اهمیت است، زیرا پیوند C-F نسبت به بسیاری از نشاندارسازهای حاوی پیوند C-I پایدارتر است [۳].

با نشاندارسازی پروتئین‌هائی مانند پادتن‌های ویژهٔ سلولهای سرطانی و یا پپتیدهای دارای گیرنده روی سلول سرطانی، مانند VIP[1] و سپس تزریق آن به نمونهٔ حاوی سلول سرطانی می‌توان به وسیلهٔ نگاره‌برداری با دوربین PET[2] محل دقیق تومور و مرحلهٔ رشد آن را مشخص نمود. ترکیبات نشاندار کننده زیست مولکول‌ها با ^{18}F دارای دو بخش اصلی هستند: یک بخش واکنش دهنده با گروههای هسته گرای[3] پروتئین‌ها مانند NH_2- و یک بخش حاوی گروهی که ^{18}F جانشین آن می‌شود. به طورکلی این مولکول‌ها را لیگاندهای دوعاملی[4] می‌نامند. بسیاری از فلزّات پرتوزا، از جمله In-111، Tc-99m، تاکنون برای نشاندارسازی پروتئین‌ها بکار رفته‌اند [۴]، ولی کمپلکسهای حاصل، حساسیت زیادی نسبت به دما، یون‌ها و pH دارند. ویژگیهای منحصر به فرد پیوند کووالانسی فلوئور-۱۸، آنرا در این زمینه متمایز کرده است. از بسیاری جنبه‌ها مولکول «۸» از نوع بهترین مولکولهای نشاندارکنندهٔ پروتئینهاست. گروه سوکسینیمیدیل کارآئی بسیار

۱- Vasoactive Intestinal Peptide

۲- Positron Emission Tomography

۳- Nucleophile

۴- Bifunctional ligands

بالاتری در واکنش با گروه NH_2 نسبت به دیگر گروهها، از جمله ترافلوئوروفنیل در ترافلوئورومتیل‌پنتافلوئوروبنزوات [۵] و گروه آلفا برمو در ۴-فلوئوروآلفابرمواستوفنون [۶]، نشان داده است. از طرفی واکنش جانشینی هسته گرای نوع ۲ (SN_2)[۵] با بازده بالا نسبت به بقیه واکنشهای F ارجحیت دارد. از میان گروههای جانشین شده:هالوژن و ۴-تولوئن‌سولفونات (Tos-) و ۴-نیتروبنزن‌سولفونات (Nos) گروه اخیر ارزش فراوانی دارد. با بررسیهای نهایی ساختار و فعّالیت مولکول (۸) یعنی N-[^{18}F]-سوکسینیمیدیل-۴-(فلوئورومتیل)بنزوات، نشان دادند که این مولکول به عنوان لیگاند دو عاملی،برای نشاندارکردن پروتئین مناسب است. براین اساس، در آزمایشگاه شیمی PET مراحل ساخت آن به انجام رسید و نشاندارکردن پروتئین نمونه به وسیلهٔ آن به عمل آمد.

بخش تجربی

کلیّه مواد اولیّه شیمیایی لازم، از شرکتهای Aldrich و Merck خریداری شد. طیف‌های ^{1}H NMR به وسیلهٔ دستگاه بروکر FT-80 با استاندارد داخلی تترامتیل‌سیلان گرفته شدند و جابجائی شیمیائی δ برحسب ppm تعیین گردید. طیفهای IR با دستگاه FT-IR مدل ATL-Mattson گرفته شدند. نقاط ذوب مواد حاصل به وسیلهٔ دستگاه کوفلر تعیین گردیدند. طیف جرمی با طیف‌نگار MAT-MS-311 در ۷۰ الکترون‌ولت گرفته شد. کروماتوگرافی لایهٔ نازک برروی لایه‌های سیلیکاژل، با پایه پلیمر در حلّال کلروفرم-اتیل‌استات (۹۰-۱۰٪) درون مخزنی به ابعاد ۱۰×۵×۱۰ سانتی‌مترمکعب صورت گرفت. روند کلی واکنشهای شیمیایی در نمودار ۱ مشخص شده است.

روشها

تهیهٔ *N*-هیدروکسی‌سوکسینیمید «۲» [۷]

۴۰ گرم (۰/۳۵ مول) از پودر انیدریدسوکسینیک خالص (۱) با ۲۷/۸ گرم (۰/۳۹ مول) هیدروکسیل آمین‌هیدروکلراید در ۴۰ میلی‌لیتر آب خالص و ۲۰ میلی‌لیتر دی‌اُکسان در یک ارلن روی همزن مغناطیسی به هم زده شد، سپس ۸۰ میلی‌لیتر محلول سود ۵ نرمال قطره قطره به آن افزوده گردید (در حالیکه در دمای ۲۰ درجهٔ سانتی‌گراد نگهداشته شده بود)؛ مخلوط حاصل به مدت ۲ ساعت در ۶۰ درجه سانتی‌گراد دوباره روان شد، سپس به وسیلهٔ تقطیرکنندهٔ سریع در خلاء تقطیر شد و باقیمانده، ۱۰ دقیقه در ۱۶۰ درجه سانتی‌گراد در خلاء آن قدر تقطیر شد که دیگر آب از آن خارج نگردید. باقیماندهٔ مذاب سرد شد و با اتیل‌استات داغ چندبار استخراج گردید. حاصل استخراج تا ربع حجم اوّلیه تغلیظ و بلوری شد. بلورهای ستاره‌ای شکل حاصل در ۹۶ درجه سانتی‌گراد ذوب می‌شوند بازده شیمیایی ۷۰٪ است.

داده‌های طیفی:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): ۲/۷۵(S,CH_2)

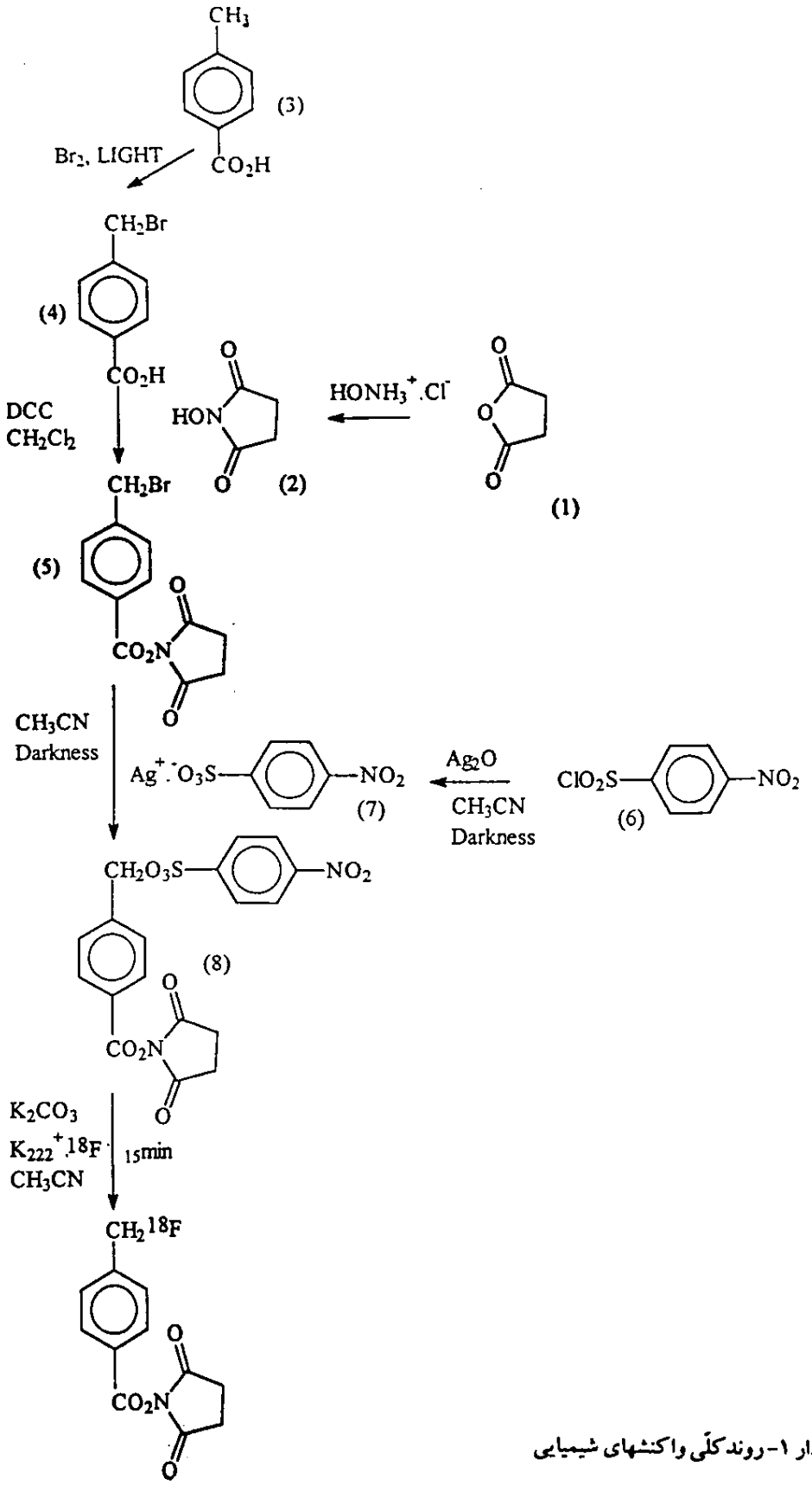
^{1}H NMR (DMSO):۱۰/۵(bs,۱H,OH),۲/۵۹(s,۴H,CH_2)

IR (KBr): λ_{max} ۳۴۴۰(OH), ۱۷۸۵, ۱۷۳۰(C=O)

تهیهٔ ۴-(برمومتیل)بنزوئیک‌اسید(=آلفابرموپاراتولوئیک‌اسید) «۴» [۸]

به مخلوط در حال گرم و روان شدن، ۲۷/۲ گرم (۰/۲ مول) پاراتولوئیک‌اسید (۳) در ۴۰۰ میلی‌لیتر بنزن بی‌آب و مقدار ۳۲ گرم (۰/۲ مول) برم مایع به مدت ۲/۵ ساعت قطره قطره افزوده شد؛ طی این مدت، مخلوط واکنش به وسیلهٔ یک لامپ ۱۰۰ وات شفاف تحت تابش نور قرار گرفت. با افزودن نیمی از برم به

۵- Nucleophilic Substitution



نمودار ۱- روند کلّی واکنشهای شیمیایی

این مخلوط، رسوب سفیدی در ظرف تشکیل گردید. پس از پایان افزودن برم، محصول واکنش به مدت یک ساعت دیگر دوباره روان شد، سپس به دمای محیط رسید و از صافی گذرانده شد، اسید خود بلوری شده جمع آوری گردید (۲۸/۶ گرم و بازده ۶۷٪) که نقطه ذوب آن ۲۲۶ درجه سانتی‌گراد است.

داده‌های طیفی:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): ۷/۷۸(ABq. ۴H, aromatic), ۴/۵۱(s,۲H,CH_2)

تهیهٔ *N*-سوکسینیمیدیل ۴-(برمومتیل)بنزوات «۵»

مخلوط ۰/۲۰۶ گرم (۱ میلی‌مول) دی‌سیکلوهگزیل‌کربودی‌ایمید (DCC)* و ۰/۱۱۵ میلی‌مول N-هیدروکسی سوکسینیمید «۲» و ۰/۲۱۵ گرم (۱ میلی‌مول) ۴-(برمومتیل)بنزوئیک‌اسید در ۱۰ میلی‌لیتر دی‌کلرومتان خشک** طی ۱ ساعت به شدّت روی همزن مغناطیسی به هم خورد. سپس مخلوط روی کاغذ صافی صاف گردید. و مایع زیرصافی در خلا تبخیر و در آخر، در مخلوط اتیل‌استات-هگزان بلوری شد. ماده نهائی در ۱۱۲-۱۱۵ درجه سانتی‌گراد ذوب می‌شود (بازده واکنش ۷۰٪).

داده‌های طیفی:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): ۷/۸۱(ABq. ۴H, aromatic), ۴/۵(s,۲H,CH_2), ۲/۸۹(s,۴H,CH_2)

IR (KBr): λ_{max} ۱۷۹۳, ۱۷۰۷(C=O)

MS, m/z (EI) ۲۳۲, ۱۹۹, ۱۷۱

تهیهٔ ۴-نیتروبنزن‌سولفونات نقره «۷» [۱]

۱/۷ گرم (۷/۳ میلی‌مول) نیترات نقره در ۱۷ میلی‌لیتر آب مقطر ۸۵ درجه سانتی‌گراد حل شد و به آن محلول ۰/۳۹ گرم (۱ میلی‌مول) سود در ۱۷ میلی‌لیتر آب مقطّر، در حالیکه روی همزن مغناطیسی به شدّت به هم می‌خورد، افزوده شد. ۵ دقیقه بعد مخلوط روی کاغذ صافی صاف گردید و با ۵ سهم ۱۰ میلی‌لیتری آب مقطّر ۸۵ درجه سانتی‌گراد شستشو داده شد؛ اکسید نقره حاصل، در کورهٔ ۱۲۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۵ دقیقه حرارت دید، سپس به همراه ۰/۶ گرم (۲/۷ میلی‌مول) ۴-نیتروبنزن‌سولفونیل‌کلراید «۶» و ۱۰ میلی‌لیتر استونیتریل بی‌آب شده به وسیلهٔ پودر سولفات‌سدیم خشک طی دو روز در تاریکی به شدّت به هم زده شده و از صافی گذرانده شد و زیر صافی در خلاء تغلیظ گردید. بلورهای ستاره‌ای زرد رنگ مسطّح با نقطه ذوب بالا مستقیماً در واکنش بعدی بکار رفتند.

داده‌های طیفی:

IR (KBr): λ_{max} ۱۲۴۰, ۱۴۰۰(O=S=O), ۱۳۵۰, ۱۴۲۰(NO_2), ۱۶۰۷(aromatic)

تهیهٔ *N*-سوکسینیمیدیل-۴-[(۴-نیتروبنزن‌سولفونیل)اکسی‌متیل]بنزوات «۸» [۱]

جسم حاصل از مرحلهٔ قبل در ۲۰ میلی‌لیتر استونیتریل خشک حل و سپس ۰/۳ گرم (۰/۹۶ میلی‌مول) از مادهٔ شیمیایی «۵» به آن افزوده شد و در تاریکی به مدت ۴۸ ساعت به هم خورد. سپس محصول واکنش روی کاغذ صافی صاف شد و زیر صافی در خلاء تغلیظ گردید. جسم حاصل در

---

*- DCC به سرعت در مجاورت رطوبت هوا به جامد سفیدرنگ دی‌سیلکوهگزیل‌اوره نامحلول در حلالهای آلی تبدیل می‌گردد. برای خالص‌سازی، ابتدا نمونه جامد ناخالص را در دی‌کلرومتان خشک حل کرده (حداقل حلال) سپس صاف می‌کنیم و زیر صافی را در خلاء تبخیر می‌نماییم. مایع شفاف غلیظ و ناروان حاصل، DCC است.

**- دی‌کلرومتان به مدت ۱۲ ساعت در مجاورت صافی مولکولی[۶] ۰/۴ آنگستروم قرار می‌گیرد تا بی‌آب شود.

۶- Malecular Sieve

اتیل‌استات داغ حل و از ستون سیلیکاژل عبور داده شد. سپس مجدداً در خلاء تغلیظ و در دی‌کلرومتان-هگزان بلوری شد. بلورهای سفیدرنگ حاصل در ۸۰-۸۳ درجه سانتی‌گراد ذوب می‌شوند.

داده‌های طیفی:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): ۸/۲۵ (m, ۶H, aromatic), ۷/۹۳(d, ۲H, aromatic), ۵/۲۵(s, ۲H, CH_2), ۲/۹۱(s, ۴H, CH_2)

IR (KBr): λ_{max} ۱۷۹۵, ۱۷۶۹(C=O), ۱۶۰۰(artomatic), ۱۳۵۴, ۱۵۳۲(No_2)

فلوئوردار کردن با $[^{19}F]$ مادهٔ N-سوکسینیمیدیل-۴-[(۴-نیتروبنزن‌سولفونیل)اکسی‌متیل]بنزوات«۸»

۴ میلی‌گرم (۶۷ میکرومول) فلوئورید پتاسیوم و ۱۰ میلی‌گرم (۲۶ میکرومول) کریپتوفیکس ۲۲۲ در یک ظرف کوچک ۲ میلی‌لیتری با هم مخلوط شد و پس از اضافه کردن ۰/۵ میلی‌لیتر استونیتریل بی‌آب به مخلوط، در دمای ۸۰-۹۰ درجه سانتی‌گراد و با جریان سریع گاز آرگون، مخلوط خشک گردید؛ با افزودن مجدد ۲ سهم استونیتریل ۰/۵ میلی‌لیتری و خشک کردن مجدّد، مقدار ۴ میلی‌گرم (۹ میکرومول) از مادهٔ «۸» در ۲۰۰ میکرولیتر استونیتریل، به آن افزوده شد، سپس مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه به این مخلوط تا حدود ۱۰۰ درجهٔ سانتی‌گراد حرارت داده شد؛ در این مدت رنگ محصول واکنش به شفافیت گرائید. به وسیلهٔ کروماتوگرافی بر لایه نازک در حلال کلروفرم، تشکیل جسم جدیدی در Rf حدود ۰/۲۲ مشاهده شد، در صورتی که جسم اوّلیه در حلاّل باقی مانده بود. برای بهینه‌سازی بازده واکنش، این عمل حدود ۲۰ بار با تغییر دادن دما، نسبت غلظت کریپتوفیکس ۲۲۲ به فلوئورید پتاسیوم، و غلظت جسم «۸» تکرار شد و شرایط بهینه چنین بدست آمد: دما ۱۰۵ درجه سانتی‌گراد، کریپتوفیکس ۴ برابر مولی فلوئوریدپتاسیوم و ۴ میلی‌گرم از مادهٔ «۸».

داده‌های طیفی:

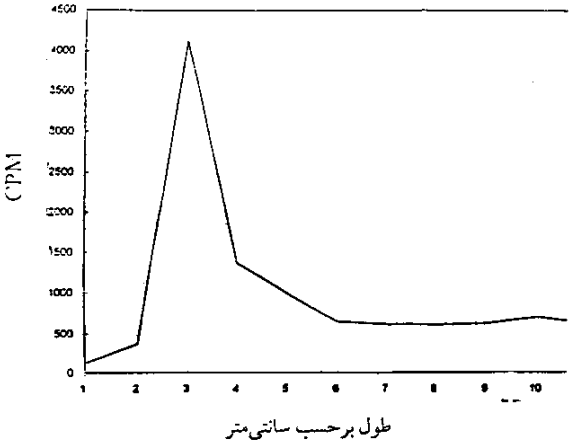
^{1}H NMR ($CDCl_3$): ۷/۸۰(AB, ۴H,aromatic), ۵/۴۲ (s, ۲H, CH_2), ۲/۸۶(s, ۴H, CH_2)

فلوئوردار کردن با $[^{18}F]$ مادهٔ «۸» [۱]

الف) تهیهٔ فلوئور-۱۸: ۷ میلی‌کوری آکتیویته حاصل از بمباران آب غنی شده H_2O-^{18}O (با درجهٔ خلوص بالای ۹۵٪) در ظرف کوچکی از جنس نقره به حجم ۱/۷ میلی‌لیتر، تحت تابش پروتون ۱۸ Me در سیکلوترون مرکز تحقیقات کشاورزی-پزشکی هسته‌ای کرج به یک ظرف شیشه‌ای کوچک ۲ میلی‌لیتری منتقل گردید و به آن ۰/۱۷ میلی‌گرم (۱/۲ میکرومول) کربنات‌پتاسیوم و ۰/۹ میلی‌گرم (۲/۴ میکرومول) کریپتوفیکس ۲۲۲ افزوده شد سپس با همزن مغناطیسی و جریان سریع آرگون، مادّه رادیوآکتیو خشک بدست آمد.

ب) سپس بی‌درنگ به آن ۱/۱ میلی‌گرم (۲/۵ میکرومول) مادّهٔ «۸» در ۰/۲۵ میلی‌لیتر استونیتریل افزوده شد و ۵دقیقه در ۴۵ درجه سانتی‌گراد حرارت دید پس از رسیدن به دمای آزمایشگاه، یک قطره از محصول واکنش با روش کروماتوگرافی روی غشای نازک سیلیکاژل باپایه پلیمری در حلال کلروفرم-اتانول (۹۰٪-۱۰٪) گسترش یافت، سپس به دستگاه جستجوگر کروماتوگرام مجهز به تجزیه گر چندکاناله انتقال یافت و شمارش آکتیویته صفحه کروماتوگرام در فواصل پی در پی به عمل آمد. بیش از ۹۰٪ آکتیویته در R_f حدود ۰/۲۲ (در فاصله ۳ سانتی‌متری مبدأ مشاهده شد (نمودار ۲) که باکروماتوگرام همزمان نمونهٔ حاصل از واکنش مادّهٔ «۸» با فلوئور-۱۹ مطابقت داشت. کروماتوگرام جذب UV آن در نمودار ۳ نشان داده شده است و شدّت جذب [۶]

۶- Absorbance



نمودار ۲- رادیوکروماتوگرام واکنش ^{18}F با ماده (۸)

۱/۷۶۵ در فاصله ۳ سانتی‌متری مبدأ منطبق بر محل بیشینهٔ آکتیویته در رادیوکروماتوگرام بود. (آکتیویته ویژه در حدود ۳۰۰Ci/mmole بود.) محتوای واکنش از ستون سیلیکاژل کوچک عبور داده شد تا املاحی مانند فلوئوروکربنات جدا شود، پس از آن ستون با ۱ میلی‌لیتر دی‌کلرومتان شسته شد.

واکنش پروتئین با *N-[^{18}F]*-سوکسینیمیدیل-۴-(فلوئورومتیل) بنزوات«۹»

محلول رادیوآکتیو در ۱ میلی‌لیتر حلّال واکنش فوق در یک لولهٔ آزمایش ۵ میلی‌لیتری بی‌آب گردید و در ۱۵ میکرولیتر استونیتریل حل و ۰/۳ میلی‌گرم پروتئین در ۰/۲ میلی‌لیتر محلول بیکربنات سدیم ۰/۰۵ مولار (pH=۸/۵) به آن افزوده شد و حاصل در دمای ۳۷°C به مدت ۱۵ دقیقه باقی ماند سپس محتویات لوله به یک ستون ژل تصفیه* انتقال یافت و با محلول بافر فسفات** شستشو داده شد. سپس، حدود ۸ میلی‌لیتر مادّهٔ رادیوآکتیو از ستون خارج گردید (نمودار ۴). خروج پروتئین نشاندار نشده در شرایط ستون بکار رفته، با آشکارساز UV مشخص شد که در حالت عادی همزمان با خروج آکتیویته است.*** پروتئین نشاندارشده از لحاظ خلوص رادیوشیمیایی کاملاً تائید می‌گردد. ۳۳٪ آکتیویته اوّلیه بکار رفته در واکنش F-۱۸ با پروتئین، به شکل پروتئین نشاندار شده خارج گردید.

نتیجه‌گیری

مادّه «۹»، نشاندارکنندهٔ مناسب پروتئین‌ها با فلوئور-۱۸ است. چون پروتئین باگروه آمین واکنش انجام می‌دهد و ۷۵٪ پروتئین‌ها حاوی این گروه عامل می‌باشند، واکنش برای اکثر پروتئینها انجام‌پذیر است. کلیه مراحل سنتز و خالص‌سازی و کنترل کیفی مواد شیمیایی و پروتئین نشاندار در آزمایشگاه شیمی PET بخش سیکلوترون مرکز تحقیقات کشاورزی و پزشکی هسته‌ای کرج انجام گرفت. تولید دیگر رادیوداروهای فلوئور-۱۸ در این بخش نیز امکان‌پذیر است.

---

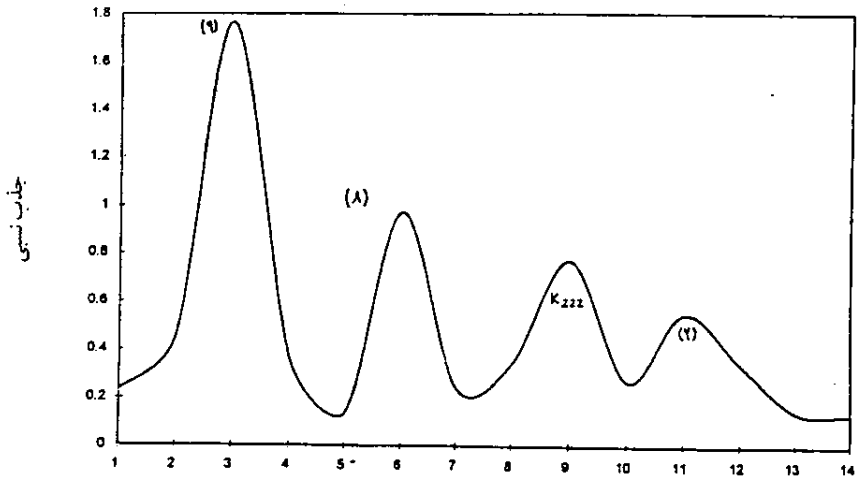
* – طرز تهیه ستون تصفیه در آزمایشگاه: ۲ گرم پودر سفادکس G-50 در ۳۰ میلی‌لیترآب مقطر ریخته شد و روی همزن مغناطیسی به مدت ۱۲ ساعت بهم خورد، سپس یک ستون شیشه‌ای شیردار به قطر ۲/۵ و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر که انتهای آن به وسیلهٔ یک قطعهٔ پشم شیشه مسدود گردیده بود از محلول حاوی پودر پر شد و شیر ستون باز گذاشته شد تا آب خارج گردد. بلافاصله محلول سرد بافر فسفات بی‌گاز شده (به وسیلهٔ گاز ازت) به ستون افزوده گردید تا این که حجمی معادل ۳ برابر حجم ستون از آن بافر عبور کند و قبل از خشک شدن بالای ستون شیر آن بسته شد و با سوزن تزریق زیرپوستی تا یک سانتی‌متر از ژل بالای ستون برداشته شد. ۳۰ دقیقه بعد ستون آماده استفاده بود.

** – طرز تهیه بافر فسفات: مخلوط ۸ گرم کلرایدسدیم و ۰/۲ گرم کلرایدپتاسیوم و ۱/۴۴ گرم دی‌سدیم‌هیدروژن‌فسفات دو آبه و ۰/۲ گرم نمک پتاسیوم‌دی‌هیدروژن‌فسفات با آب دوبار تقطیر شده در یک بالن درجه‌دار ۱ لیتری به حجم رسید و به شدت به هم زده شد.

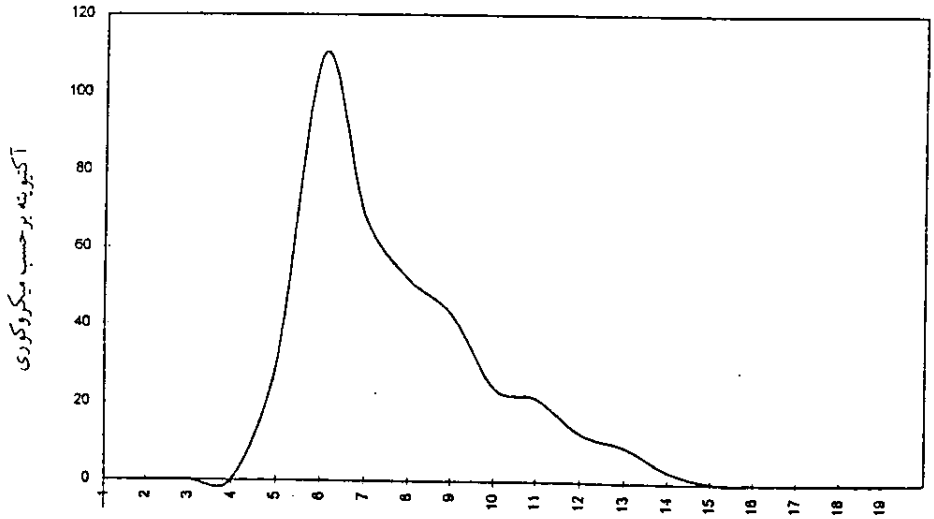
*** – روی ستون فوق ۱ میلی‌گرم پروتئین تزریق گردید و پس از شستشو با محلول بافر فسفات، هر میلی‌لیتر محلول مایع خروجی ستون با معرّف بیوره کنترل شد و جذب UV آن به وسیلهٔ اسپکتروفتومتز تعیین گردید که بیشینهٔ جذب در حجم ۸ میلی‌لیتر از ستون است.

تشکر

دستگاه تجزیه گر هسته‌ای کروماتوگرام به توسّط آقایان مهندس علی‌اکبر جعفری خرّمی و مهندس عبدالرحیم پرتوی ساخته شد. طیف‌های ^{1}H NMR و MASS به توسط گروه شیمی آلی دانشکدهٔ داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران گرفته شد. از همهٔ آنان و همچنین از همکاری گروه کارگردانی سیکلوترون در انجام بمبارانها کمال تشکر را داریم.



نمودار ۳-کروماتوگرام UV واکنش ^{18}F با ماده «۸»



نمودار ۴-رادیوکروماتوگرام واکنش ماده «۹» با پروتئین

References

1. L. Lang, W.C. Eckelman, Appl. Radiat. Isot., 45, 12, 1155, (1994).
2. L. Lang, W.C. Eckelman, Appl. Radiat. Isot., 48, 2, 169, (1997).
3. D.S. Wilbur. Bioconj. Chem., 3, 433, (1982).
4. O. Gansow, Nucl. Med. Biol., 18, 501, (1991).
5. L. Herman, J. Labelled Compd. Radiopharm., 30, 205.(1991).
6. L. Fyllis, Nucl Med. Biol., 18, 7, 813, (1991).
7. M. Robert, Phys. Chem., 2, 346, (1965).
8. G.H. Daub, J. Org. Chem. 54, 437, (1965).

SYNTHESIS OF [^{18}F]-N-SUCCINIMDYL 4-FLUOROMETHYL BENZOATE AND ITS PROTEIN LABELING PROPERTY IN DETECTION OF MALIGNANCIES

A.R. Jalilian, H. Afarideh, A. Shafiee, H. Rafii, R. Najafi

PET Chemistry Lab, Nuclear Research Center for Agriculture & Medicine, AEOI, P.O. Box 31585-4395, Karaj - Iran

Abstract

[^{18}F]-N-Succinimidyl 4-fluoromethyl benzoate (9) is prepared through a one-step hot reaction and a four-step cold reaction. After optimizing the reaction conditions, more simple methods are suggested to be used in order to prepare substance (9).

Finally, the labeled molecule is purified via an easier way in comparison to the published methods. HPLC procedure is replaced with a hand-made gel filtration column and is utilized in satisfactorily.