



Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular



0 - REACCIONES DE NEGISHI CON [11C]CH₃I: UN MÉTODO VERSÁTIL PARA LA FORMACIÓN DE ENLACES 11C-C

J. Llop¹, V. Gómez-Vallejo¹, J. Alcázar², N. Alonso², J.I. Andrés², F.P. Cossío³, A. Arrieta³ y L. Rejc¹

¹CIC biomaGUNE. ²Janssen Research & Development. ³UPV-EHU.

Resumen

Objetivo: La mayoría de los compuestos marcados con carbono-11 (11C) se sintetizan mediante la reacción de un agente nucleófilo con [11C]CH₃I. A pesar de su gran utilidad, esta reacción está limitada a la 11C-metilación de alcoholes, aminas o tioles, y no permite la formación de enlaces 11C-C. En este trabajo se presenta un método sencillo, efectivo y general para la generación de enlaces 11C-C, mediante la formación in situ de la especie [11C]CH₃ZnI y su posterior reacción con haluros/triflatos de arilo vía reacciones de acoplamiento tipo Negishi.

Material y métodos: El [11C]CH₃I (producido mediante la yodación de [11C]CH₄ a alta temperatura) se destiló directamente a través de un cartucho relleno de zinc, el haluro de arilo correspondiente y Tetrakis (trifenilfosfina)-paladio(0) como catalizador. Tras la reacción (t = 5 minutos, T = 65°C) el crudo se eluyó con tetrahidrofurano y el eluido se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución con detección radiactiva. Para la síntesis de [11C]timidina, se incluyó una etapa de purificación mediante HPLC semi-preparativa.

Resultado: Con la configuración establecida, el atrapamiento de [11C]CH₃I en el cartucho fue prácticamente cuantitativa. La reacción de metilación mediante acoplamiento tipo Negishi resultó eficiente para una gran variedad de haluros de arilo, con conversiones cercanas al 80% en algunos casos. Para la formación de [11C]timidina, se consiguió una conversión superior al 50%, que resultó en un rendimiento radioquímico a final de síntesis del 6%, no corregido por decaimiento.

Conclusiones: La especie activa [11C]CH₃ZnI puede formarse de manera eficiente mediante reacción de [11C]CH₃I con zinc en presencia de un catalizador de paladio. Dicha especie reacciona eficientemente con haluros y triflatos de arilo para generar los correspondientes compuestos 11C-metilados. La metodología descrita ha permitido abordar la radiosíntesis de [11C]timidina, posible marcador de proliferación celular.