

Synthese halogener O⁶-benzylsubstituierter Guanin-Zucker-Konjugate zur Radioiod-Markierung

S. Heil, R. Schirmmacher, M. Piel, F. Rösch

Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, Fritz-Straßmann-Weg 2, 55128 Mainz

Einleitung: Bestimmte Tumorarten produzieren ein Enzym, das die Therapie mit alkylierenden bzw. chlorethylierenden Chemotherapeutika erschwert. Die Wirkung dieser Substanzgruppen beruht auf einer Blockierung der TumordNA durch Alkylierung ihrer Nucleobasen, die im günstigsten Fall einen Rückgang des Tumorwachstums zur Folge hat. Das Enzym Methylguaninmethyltransferase (MGMT) ist in der Lage, diese Blockierung der DNA effektiv rückgängig zu machen. Als Folge dieses Reparaturschrittes sind die Tumorzellen wieder in der Lage, sich zu vermehren. Schon seit einiger Zeit ist bekannt, dass MGMT eine hohe Affinität zu bestimmten O⁶-substituierten Guaninen aufweist. Unter diesen steht das O⁶-Benzylguanin mit an vorderster Stelle (IC₅₀ = 0,62 µM) [1]. Durch Synthese eines geeigneten radioaktiv markierten Substrates könnte eine MGMT-Statusbestimmung des Tumorgewebes und damit eine Therapieempfehlung hinsichtlich der Anwendbarkeit der oben genannten Therapeutika möglich werden [2,3].

Zielstellung: In der Hoffnung, die Aufnahmegeschwindigkeit der MGMT-Substrate in das Tumorgewebe zu erhöhen, wird das O⁶-substituierte Guanin in 9-Position über einen Alkylspacer mit einer β-Glucoseeinheit konjugiert. Die Konjugate werden mit einer Spacerlänge von zwei und acht Kohlenstoffatomen synthetisiert [4]. Das im ersten Schritt synthetisierte Trimethylammoniumsalz des Guanins [5] ist die Ausgangsverbindung der O⁶-derivatisierten Guanine, die einen der Bausteine der Guanin-Glucose-Konjugate darstellen:

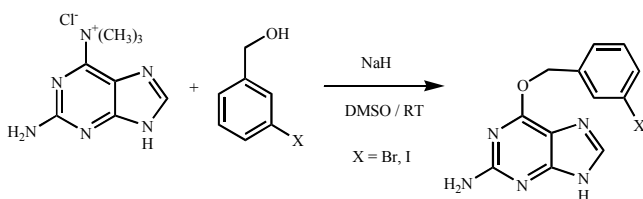


Abb. 1: O⁶-Halogenbenzylguanine

Während die Darstellung des C₂-Bromalkylglucosids von penta-Acetyl-β-D-glucose ausging, die mit 2-Bromethanol umgesetzt wurde (Abb. 2), verlief die Darstellung des C₈-Bromalkylglucosids in einer ähnlichen Reaktion (Königs-Knorr) unter Verwendung von α-D-1-Bromglucose und ω-Bromoctanol (Abbildung 3):

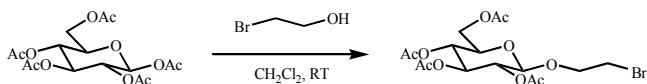


Abb. 2: C₂-Bromalkylglucosid

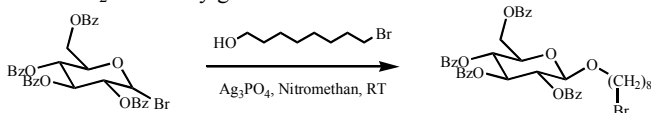


Abb. 3: C₈-Bromalkylglucosid

Sowohl das durch Umsetzung mit m-Iodbenzylalkohol erhaltene m-Iodbenzylguanin (3-IBG / Abb. 1) als auch die analoge Bromverbindung konnte mit dem C₂-Bromalkylglucosid zum gewünschten Konjugat gekoppelt werden (Abb. 4).

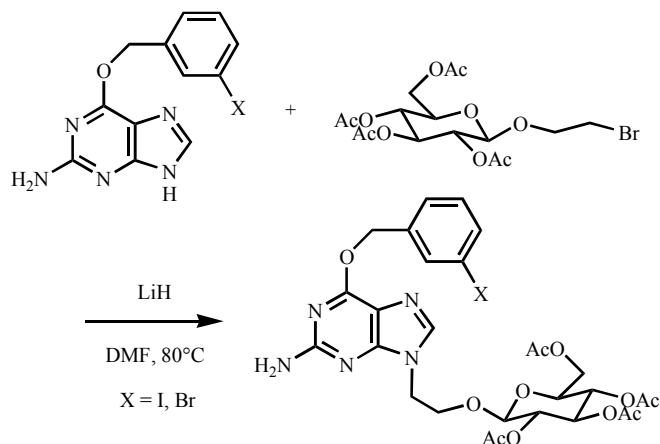


Abb. 4: Kopplung zum C₂-Konjugat

Während die Darstellung der theoretisch wasserempfindlicheren C₂-Konjugate trotz schwieriger Aufarbeitung auf Anhieb funktionierte, führten erste Versuche, zu den analogen C₈-Konjugaten zu gelangen, zu keinem positiven Ergebnis. Umsatzkontrollen während den Reaktionen zeigten zwar nach kurzer Reaktionszeit nahezu vollständigen Umsatz, aber nach entsprechender Aufarbeitung konnte das Produkt nicht isoliert werden: Es kam während der säulenchromatographischen Reinigung zur teilweisen Abspaltung der Zuckerschutzgruppen. Die gewünschte Verbindung konnte nach Aufarbeitung zwar massenspektrometrisch nachgewiesen werden, allerdings befanden sich eine Fülle von Nebenprodukten in der Probe, weshalb von einer weiteren Aufreinigung abgesehen wurde.

Ausblick:

- Radioiodierung des schon synthetisierten bromierten Markierungsvorläufer des C₂-Konjugats.
- Variation der Aufarbeitungsmethode bei der Synthese des C₈-Iodstandard und des bromierten Markierungsvorläufer.
- Radioiodierung der bromierten C₈-Verbindung.
- *in vitro*-Evaluierung der nicht radioaktiven Iod-Derivate.

[1] J. Reinhard et al., Int. J. Cancer; **93**, 373-379 (2001)

[2] R. Schirmmacher et. al., Applied Radiation and Isotopes 2002 (in press)

[3] G. Vaidyanathan et al., Bioconjugate Chem; **11**, 868-875 (2000)

[4] J. Reinhard et. al., J.Med.Chem; **44**, 4050-4061 (2001)

[5] R. Schirmmacher et al., Synthesis (2002) (in press)