

Synthese eines chemoselektiven bifunktionellen Chelators für die molekulare Bildgebung

V. Nagel¹, P. Riss², F. Rösch¹

¹Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, D-55128 Mainz, Deutschland;

²Wolfson Brain Imaging Centre, University of Cambridge, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK

Einleitung: Die molekulare Bildgebung mittels PET spielt eine bedeutende Rolle im Bereich der Tumordiagnostik. Dank seiner Verfügbarkeit über den ⁶⁸Ge/⁶⁸Ge- Radionuklidgenerator sowie seiner guten Nuklideigenschaften, wie einer Halbwertszeit von 68 Minuten, gewinnt das PET-Nuklid ⁶⁸Ga zunehmend an Bedeutung. Die Komplexbildung durch einen bifunktionellen Chelator (BFC) erlaubt außerdem eine einfache und effiziente Markierung von Biomolekülen. NOTA als Ligand für ⁶⁸Ga hat den Vorteil des TACN als Grundkörper mit einer optimalen Ringgröße für das Metallion. Zusätzlich ist dieser BFC bei RT mit ⁶⁸Ga markierbar. Der verwendete Linker 2-(*p*-Nitrophenyl)-2-bromessigsäure-*tert*-butylester ermöglicht eine große Vielfalt funktionelle, koplungsfähige Gruppen in das Molekül zu integrieren: Die Synthese zum Isothiocyanat-Derivat erlaubt die Umsetzung mit primären Aminen zu Thioharnstoffen. „Site specific labelling“ würde über eine Maleinimidfunktion als Teil des BFC möglich, da diese selektiv mit Thiolresten reagiert. Somit besteht die Möglichkeit einer selektiven Umsetzung des BFC mit Peptiden.

Experimentelles: Die Synthese des Grundkörpers TACN erfolgte modifiziert nach Vögtle.^[1] Anschließende Umsetzung mit 2-(*p*-Nitrophenyl)-2-bromessigsäure-*tert*-butylester ergab ein Gemisch aus mono- und divalentem Produkt. Beide wurden isoliert und mit *tert*-Butylbromacetat alkyliert. Um die Isothiocyanate zu erhalten, erfolgte eine Reduktion zur Aminofunktion und Entschützung der Säuregruppen mit TFA. Die anschließende Reaktion mit Thiophosgen sollte die koplungsfähigen Endprodukte liefern.

Für die Maleinimid-Derivate wurde die Aminofunktion mit *N*-Methoxycarbonylmaleinimid umgesetzt und die Säuregruppen entschützt.^[2] Die Aufreinigung der Endstufen erfolgte mit HPLC.

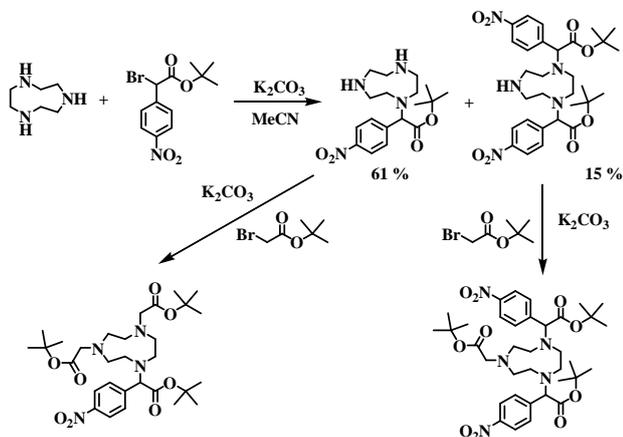


Abb. 1: Syntheseroute zum mono- und divalenten NODAPA(*tert*-Bu)₃-NO₂.

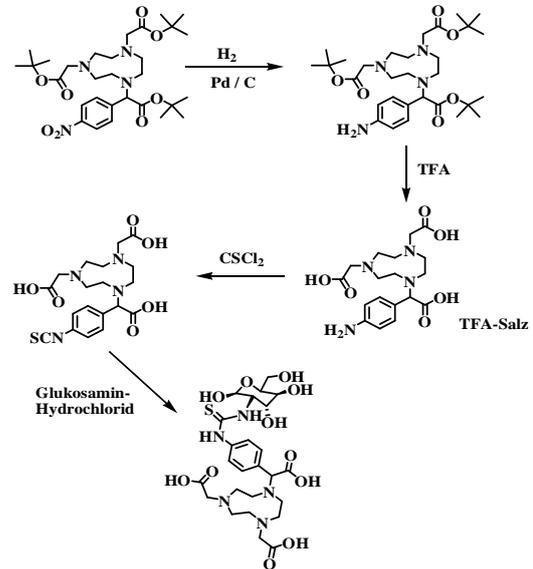


Abb. 2: Syntheseroute zum NODAPA-Glukosamin-Derivat.

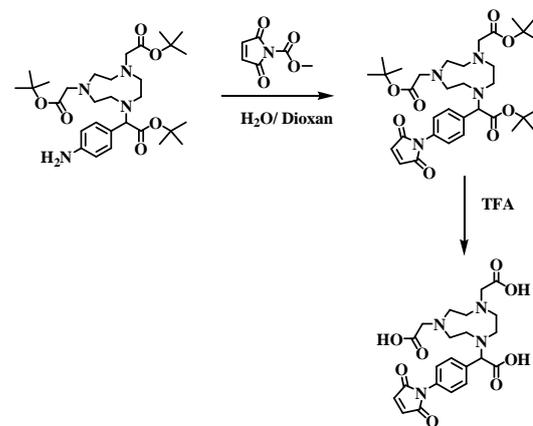


Abb. 3: Syntheseroute zum NODAPA-Maleinimid-Derivat.

Für das divalente Molekül wurde jeweils analog vorgegangen.

Ergebnisse: Die Syntheseroute zum NODAPA(*tert*-Bu)₃-NO₂ konnte optimiert werden. Es gelang außerdem beide Maleinimid-Derivate zu synthetisieren; das divalente Derivat wurde bereits mit ⁶⁸Ga markiert (50°C, 60%). Die Umsetzung der NCS-Derivate mit Glukosamin steht noch aus.

Literatur:

[1] W. Raßhofer, et al., *Liebigs Ann. Chem.*, 1340 (1977).

[2] J. Schlesinger, et al., *Bioconjug. Chem.* 20, 1340 (2009).