

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, Addenbrooke's Hospital, University of Cambridge, Cambridge, Großbritannien

Einleitung: Im Bereich der Tumordiagnostik spielt die molekulare Bildgebung mittels Positronenemissionstomographie (PET) eine große Rolle. Geeignete Radionuklide sind für die PET von zentraler Bedeutung. ⁶⁸Ga hat eine hervorragende Verfügbarkeit über den ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga-Radionuklidgenerator und zudem sehr gute Nuklideigenschaften, die seine nuklearmedizinische Anwendung erleichtern. Die Komplexierung dieses Metalls durch einen bifunktionellen Chelator (BFC) erlaubt außerdem eine einfache Markierung von Biomolekülen. NOTA als Ligand für ⁶⁸Ga hat den Vorteil des TACN als Grundkörper mit einer optimalen Ringgröße für das Ga³⁺-ion. Von Vorteil ist hier zusätzlich die Markierbarkeit bei RT und milden pH. Der verwendete Linker 2-(*p*-Nitrophenyl)-2-bromessigsäure-*tert*-butylester ermöglicht diverse funktionelle, kupplungsfähige Gruppen in das Molekül zu integrieren. So erlaubt das Isothiocyanat-Derivat die effektive Umsetzung mit primären Aminen zu Thioharnstoffen. „site specific labelling“ an Peptide oder Antikörper würde beispielsweise über eine Maleinimidfunktion am BFC möglich, da diese selektiv mit Thiolfunktionen reagiert. Somit besteht die Möglichkeit einer selektiven Umsetzung des BFC mit Peptiden, Antikörpern, Aminosäuren und anderen Biomolekülen.

Experimental: 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 mit *tert*-Butylbromacetat alkyliert. Um die Isothiocyanate zu erhalten, erfolgte eine Reduktion zur Aminofunktion und Entschützung der Säuregruppen mit TFA. Die Reaktion mit Thiophosgen ergibt die kupplungsfähigen Endprodukte.

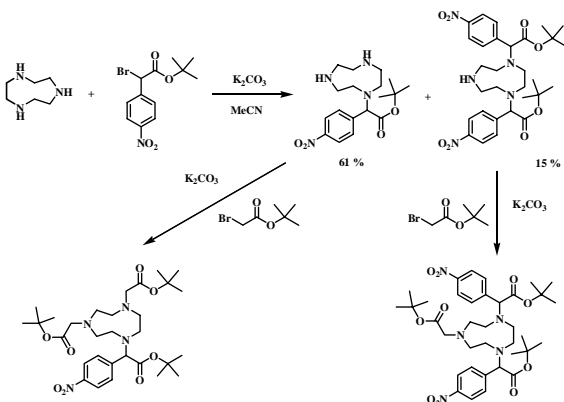


Abb. 1: Syntheseroute zum mono- und divalenten NODAPA(*tert*-Bu)₃-NO₂.

Als primäres Amin wurde das Glukosamin gewählt und verschiedene Reaktionsbedingungen getestet. Sowohl die Reaktionstemperatur, Lösungsmittel und Base variierten. Das Maleinimid-Derivat wurde mit Glutathion in MeOH

umgesetzt. Alle Reaktionen erfolgten analog für mono- und divalente Moleküle.

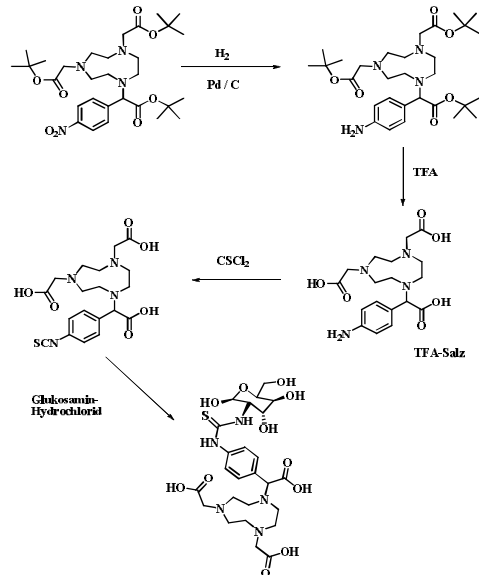


Abb. 2: Syntheseroute zum NODAPA-Glukosamin-Derivat.

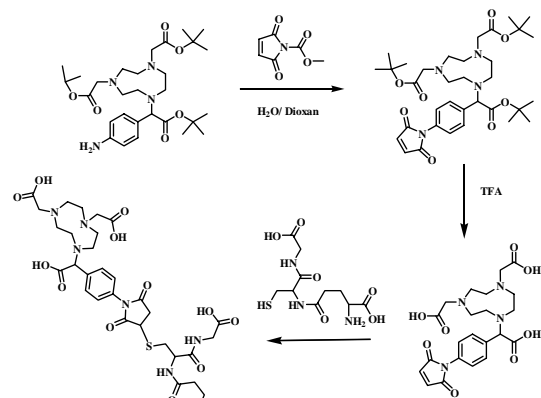


Abb. 3: Syntheseroute zum NODAPA-Maleinimid-Derivat.

Ergebnisse: Aus der Umsetzung des Isothiocyanats mit Glukosamin konnte bis jetzt kein Produkt nachgewiesen werden. Hohe Temperaturen unter stark basischen Bedingungen führen zur Zersetzung des BFCs. Die Kupplungsprodukte der Maleinimid-Derivate wurden mittels ESI nachgewiesen.

Literatur:

- [1] W. Raßhofer, F. Vögtle, *Liebigs Ann. Chem.*, **1977**, 1340.
- [2] J. Schlesinger *et al.*, *Bioconjug. Chem.* **20**, **2009**, 1340.

Acknowledgements:

Diese Arbeit wurde finanziell unterstützt von COST D38.