

Synthese eines Sar₅-Spacers zur Synthese von *closo*Boran-Octreotid-Derivaten

T.Heß, F.Rösch

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

Einleitung: Krebserkrankungen sind derzeit die zweithäufigste Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland. Klinische Therapien wie Resektion, Chemotherapie und Strahlentherapie sind insbesondere bei hochgradigen Hirntumoren, Astrozytomen und metastasierten Tumoren stark eingeschränkt.

Behandlungstherapien wie die Bor-Neutronen-Einfang-Therapie (BNCT) haben deshalb an Beachtung gewonnen. Diese basiert auf der selektiven Aufnahme einer ¹⁰B-haltigen Substanz in Tumorzellen und anschließenden Bestrahlung dieser Zellen mit thermischen bzw. epithermischen Neutronen, welche die Kernreaktion ¹⁰B(n,α)⁷Li induzieren. Die entstandenen α-Partikel und Li-Kerne induzieren irreparable Schäden in der Tumorzell-DNA und töten somit die Tumorzellen ab.

Bisherige klinischen Studien scheiterten an der mangelnden Tumorselektivität der applizierten Substanzen sowie einer zu geringen Bormenge im Tumorgewebe. In den letzten Jahren wurden viele neue Bor-konjugierte Verbindungen synthetisiert. Die besten Ergebnisse wurden mit der Verwendung von tumoraffinen Peptiden deren Rezeptoren auf der Tumoroberfläche überexprimiert sind erzielt.

Tyr³-Octreotat ist ein Somatostatin-Analogon mit einer hohen Affinität zum Subtyp 2 des Somatostatin-Rezeptors, der auf den Tumoroberflächen vieler neuroendokriner Tumore überexprimiert ist. Diese Überexprimierung der Somatostatin-Rezeptoren auf vielen neuroendokrinen Tumoren und die Verfügbarkeit eines hochaffinen Moleküls für diese Rezeptoren stellt auch für die BNCT eine gute Basis dar. So könnten borenthaltende Moleküle an das Tyr³-Octreotat oder -Octreotid gekoppelt und mit diesen Verbindungen eine hohe Tumor/Gewebe-Rate und hohe Borkonzentration in den Tumorzellen erhalten werden. Erste Versuche dieses Ziel zu verwirklichen, ergaben ein Carboranylhexansäure-Tyr³-Octreotat [1]. Affinitätsstudien zeigten gute Werte, biologische Untersuchungen stehen noch aus.

Synthese des Sar₅-Spacers: Als Spacer-Molekül wurde ein Sarcosin-Oligomer gewählt. Sarcosin, eine nicht essentielle Aminosäure, hat als Glycin-Derivat den Vorteil, dass es optisch nicht aktiv ist und in der Kopplungsschemie keine Racemisierung zu befürchten ist. Im ersten Schritt der Synthese wurde - um einen selektiven Aufbau zu gewährleisten - die Aminofunktion mit einer Benzoyloxycarbonyl-Schutzgruppe geschützt.

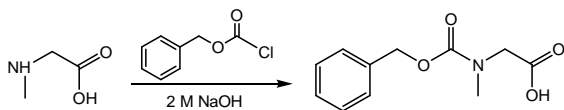


Abb.1: Einführung der Benzoyloxycarbonyl-Schutzgruppe

Nach der Schützung der Aminofunktion wurde das Oligomer mittels Kopplung von Sarcosinmethylester an das zuvor dargestellte Produkt aufgebaut. Als Kopplungs-

reagentien wurden Chlorethylformiat [2] bzw. DCC [3] verwendet. Die Ausbeuten lagen bei der Verwendung von Chlorethylformiat zwischen 70% und 88%. Mit der Verwendung von DCC konnten die Ausbeuten um 8% gesteigert werden.

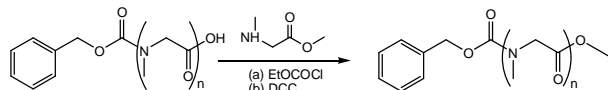


Abb.2: Kopplung der Sarcosin-Einheiten

Um an das aus der Kopplung erhaltene Sarcosinoligomer eine weitere Sarcosineinheit koppeln zu können, musste zuvor die mit dem Methylester geschützte Carboxylfunktion entschützt werden. Dies wurde mittels klassischer basischer Esterhydrolyse-Bedingungen bei Ausbeuten von 88 – 99 % erreicht

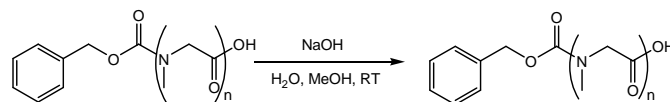


Abb.2: Hydrolyse der Methylester

Nach Aufbau des Sar₅-Oligomers musste, um die Verbindung zu den Linkermolekülen darstellen zu können, die Aminofunktion des Spacers entschützt werden. Mittels klassischer Bedingungen, wie Hydrierung der Komponente mit Palladium auf Aktivkohle (5 %) in Methanol, wurde die Schutzgruppe abgespalten und das Produkt mit einer Ausbeute von 99% erhalten

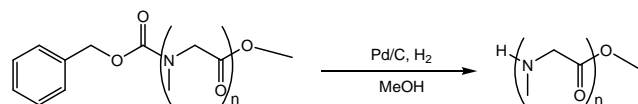


Abb.3: Hydrierung der Benzoyloxycarbonyl-Schutzgruppe

Ergebnis: Es konnte die einfache Synthese eines Sar₅-Spacers mit einer Gesamtausbeute von 18% in 9 Synthesestufen gezeigt werden. Die Etablierung einer geeigneten Schutzgruppenchemie ermöglicht die selektive Entschützung der Amino- bzw. Carboxylfunktion mit jeweils nahezu quantitativer Ausbeute.

Literatur:

- [1] E. Schirrmacher et al., Tetrahedron Lett. 2003. **44**: p. 9143–45
- [2] M. Bodanszky, et al., The Practise of Peptide Synthesis, 1994. p. 92
- [3] K. Titlestad, Acta Chem. Scan, 1975. p.153-67