

Synthese verschiedener Linkermoleküle für die BNCT

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 ^{10}B -haltigen Substanz in Tumorzellen und anschließenden Bestrahlung dieser Zellen mit thermischen bzw. epithermischen Neutronen, welche die Kernreaktion $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ induzieren. Die entstandenen α -Partikel und Li-Kerne induzieren irreparable Schäden in der Tumorzell-DNA und töten somit die Tumorzellen ab.

Vorangegangene klinische 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 borenhaltende Linkermoleküle an das Tyr³-Octreotat oder -Octreotid gekoppelt und mit diesen Verbindungen eine hohe Tumor/Gewebe-Rate und hohe Borkonzentration in den Tumorzellen erhalten werden.

Um Vergleiche zwischen eine verschiedene Anzahl an Borclustern tragenden Linkermolekülen ziehen zu können, sollten verschiedene Moleküle dargestellt werden, an die ein oder mehrere Borcluster gekoppelt werden können. Außerdem sollten sie über eine Carboxylfunktion verfügen, über welche sie mit dem Spacermolekül oder der Aminofunktion des Tyr³-Octreotats gekoppelt werden können.

Synthese der Linkermoleküle:

Als Ausgangsverbindungen für die Synthese der Linker wurden 4-Hydroxybenzoesäuremethylester bzw. 4-Aminobenzoessäureethylester gewählt. In der ersten Reaktion sollten die für die Kopplung zum Borcluster notwendige Dreifachbindung in die Moleküle eingeführt werden. Diese wurde über die Umsetzung mit Propargylbromid und Kaliumcarbonat in trockenem Aceton in die Moleküle mit Ausbeuten von 91 bzw. 71% eingeführt.

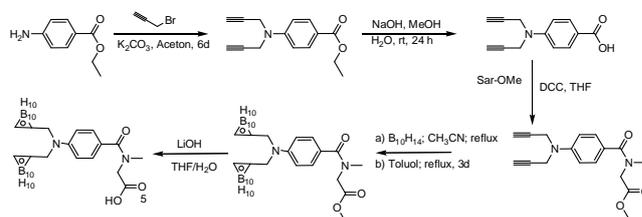


Abb.1:

Syntheschema ausgehend von 4-Aminbenzoesäure-Ethylester

Im nächsten Reaktionsschritt wurde der Methyl- bzw. Ethylester basisch mit einer Ausbeute von 96% hydrolysiert. Die freie Carboxylfunktion wurde mittels DCC und Sarcosinmethylester in THF umgesetzt [1]. Der hier verwendete Sarcosinmethylester diente als Modelverbindung für den dargestellten Sar₅-Spacer. Die Kopplung der Dreifachbindung mit dem Borcluster wurde gemäß Literatur [2] vorgenommen, die Ausbeuten lagen bei 61% für das Di-carboranyl-Produkt und bei 59% für das Mono-carboranyl-Produkt.

Im letzten Reaktionsschritt sollte die Esterfunktion hydrolysiert werden. Auf Grund der in der Literatur beschriebenen Basenlabilität der Borcluster wurde zunächst auf eine basische Hydrolyse verzichtet und versucht, eine saure Esterhydrolyse vorzunehmen. Diese führte nicht zu den gewünschten Produkten. Über die Verwendung von Lithiumhydroxid in THF/H₂O wurden die gewünschten Produkte ohne eine Zersetzung des Borclusters mit Ausbeuten von über 90% dargestellt.

Ergebnis: Es konnten erfolgreich zwei Linkermoleküle synthetisiert sowie ein Reaktionsschema für die Kopplung der Linkermoleküle mit einem Spacer-Analogon etabliert werden. Weiterhin konnten Bedingungen zur basischen Esterhydrolyse unter Erhaltung des Borclusters ermittelt werden.

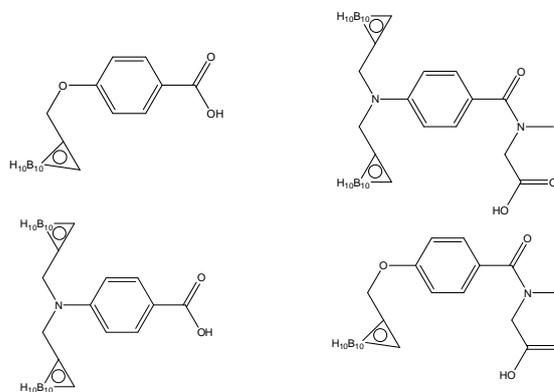


Abb.2: Übersicht über dargestellte Produkte

Literatur:

- [1] M. Bodanszky et al., The Practise of Peptide Synthesis, 1994. 119-120
- [2] Tietze LF, et al., Chembiochem., 2001. 2(5): 326-34