

Zusammenfassung

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die Magnetresonanztomographie (MRT) sind wichtige medizinische, bildgebende Verfahren zur Diagnostik verschiedenster Krankheiten. Seit der Inbetriebnahme der ersten hybriden PET/MR-Geräte ist eine gleichzeitige Bildgebung mit beiden Modalitäten ebenfalls möglich. Um das diagnostische Potenzial dieser Methoden voll auszuschöpfen, kann dabei eine Kombination aus einer PET-aktiven Substanz und einer paramagnetischen Komponente verabreicht werden. Damit beide Substanzen identisches pharmakokinetisches Verhalten besitzen, werden dabei möglichst chemisch identische, also isotop radiomarkierte Verbindungen verwendet.

Die MRT-Komponente besteht dabei entweder aus metallischen Nanopartikeln oder Small-Molecule-Koordinationsverbindungen, die als Zentralatom ein Kation mit hohem magnetischen Moment besitzen. Neben Gadolinium(III) mit sieben ungepaarten Elektronen ist in jüngster Zeit auch das Übergangsmetall Mangan in den Fokus der medizinischen Forschung gerückt, da es als zweiwertiges Kation im oktaedrischen Ligandenfeld fünf ungepaarte Elektronen und damit ein hohes magnetisches Moment aufweist. Mangan als freies Ion ist neurotoxisch, weswegen die eingesetzten Koordinationsverbindungen hohe thermodynamische und kinetische Stabilität besitzen müssen. Besonders Polyaminocarboxylatliganden wie das Ethylendiaminotetraessigsäure-(EDTA)-Derivat *trans*-Cyclohexyldiaminotetraessigsäure (CDTA) haben sich diesbezüglich als besonders geeignet erwiesen. Es ist bekannt, dass die Kupplung von mehreren paramagnetischen Chelateinheiten innerhalb eines Moleküls dessen intramolekulare Rotation einschränkt und somit die Relaxivitäten der erhaltenen Kontrastmittel erhöht werden.

Seitdem der Positronenemitter Mangan-52g erfolgreich dargestellt und isoliert werden konnte, ist der Weg zu einer Late-Stage-Radiomarkierung dieser Mangankomplexe zum Erhalt von bimodalen PET/MR-Kontrastmittel auf Manganbasis geebnet. Im Hinblick auf die Synthese von Mangankomplexen mit gesteigerter Relaxivität wurde dabei die Synthese von funktionalisierten Liganden auf Basis von CDTA angestrebt.

Der funktionalisierte CDTA-Baustein Tetra-*tert*-butyl-4-(hydroxymethyl)-*trans*-1,2-diaminocyclohexan-*N,N,N',N'*-tetraacetat **5** wurde ausgehend von 3,4-Cyclohexenylmethanol in einer fünfstufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 20% erfolgreich dargestellt. Dabei befindet sich die funktionelle Gruppe möglichst weit vom späteren Chelator käfig entfernt, um die Koordinationseigenschaften der Donoratome nicht sterisch zu

beeinträchtigen. Die Carboxylatfunktionen wurden dabei im Hinblick auf die späteren Synthesen als *tert*-Butylester geschützt.

Mit diesem erfolgreich dargestellten Chelatorvorläufer wurden Kupplungsversuche an starre zentrale Einheiten unternommen, um multimere, auf CDTA basierende Chelatoreinheiten zu erhalten. Als Zentraleinheiten eigneten sich dabei Benzolgrundgerüste, verbrückte aliphatische Systeme wie Adamantan, aber auch Heteroaromaten wie beispielsweise Phosphazen.

Eine Kupplung des *tert*-Butyl-geschützten Alkohols **5** an Phosphazen wurde zunächst als Testreaktion mit dem Alkohol 3,4-Cyclohexenylmethanol durchgeführt. Allerdings konnte das gewünschte Produkt vermutlich aufgrund einer nicht ausreichenden Deprotonierung des aliphatischen Alkohols und aus sterischen Gründen nicht erfolgreich durchgeführt werden.

Versuche, das Aminoderivat der Chelatoreinheit **5** über Amidbindung an ein starres Adamantylgerüst zu koppeln, gelangen aufgrund einer erfolglosen Synthese einer geeigneten Adamantylcarbonsäureeinheit nicht.

Ebenfalls als starre zentrale Einheit geeignet wurde der Heteroaromat 1,3,5-Triazin erachtet. Zum Erhalt eines dimeren CDTA-Liganden mit einer zusätzlichen Funktionalisierung auf Triazin-Basis wurde zunächst das mit einer Dimethoxybenzyleinheit geschützte *N*-(2,4-Dimethoxybenzyl)-4,6-propargyl-1,3,5-triazin-2-amin **17** unter Verwendung von Propargylamin in einer Ausbeute von 89% erhalten. Der Alkohol **5** wurde in einer zweistufigen Synthese (Ausbeute 65%) in das Azid **10** umgesetzt, welches mit dem Dialkin **17** erfolgreich durch Kupfer(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition gekuppelt werden konnte. Allerdings konnte das gewünschte Kupplungsprodukt *N*-(2,4-Dimethoxybenzyl)-*N,N*-bis-triazoltriazin-CDTA(^tBu)₂ **18** nicht in der gewünschten, zur folgenden Radiosynthese notwendigen Reinheit isoliert werden.

Basierend auf Benzol als zentraler Einheit konnten in jeweils dreistufigen Synthesen drei funktionalisierte Trialkinylphenolderivate (O-Acetyl-(2,4,6-triethinyl)phenol **8a**); *O*-Methoxyethoxymethyl-(2,4,6-triethinyl)phenol **8b**); 5-(2,4,6-Triethinylphenoxy)-pentansäure-ethylester **8c**)) mit jeweils Gesamtausbeuten von über 70% erhalten werden. Mithilfe von Kupfer(I)-katalysierter 1,3-dipolarer Cycloaddition konnte aus dem Azid-Derivat **10** und dem Valerat-geschützten Trialkinylderivat **8c**) bzw. unfunktionalisiertem Trialkinylbenzol die Ligandenstrukturen *O*-Valerat-tris-triazolphenol-(CDTA^tBu)₃ (Val-TTB-(CDTA^tBu)₃ **11a**) (Ausbeute 25%)) und Tristriazolbenzol-(CDTA^tBu)₃ (TTB-(CDTA(^tBu)₃ **11b**) (Ausbeute

29%)) mit jeweils drei Chelatereinheiten erhalten werden. Nach Entfernung der *tert*-Butyl-Schutzgruppen wurden so die trimeren CDTA-Liganden *O*-Valerat-tristriazolphenol-(CDTA)₃ (Val-TTB-(CDTA)₃ **12a**) und Tristriazolbenzol-(CDTA)₃ (TTB-(CDTA)₃ **12b**) erhalten.

Mit dem Modellsystem *trans*-CDTA wurden trägerarme und geträgerte Radiomarkierungen mit Mangan-52g durchgeführt. Die Reaktion war bei Raumtemperatur innerhalb von 30 min vollständig abgelaufen. Mithilfe von Reversed-Phase-Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (RP-HPLC) gelang ein geeignetes analytisches Verfahren zur Identifikation und Abtrennung des dargestellten [^{52g}Mn][Mn(CDTA)]²⁻ ([^{52g}Mn]**19**). Anhand dieses Modellsystems wurde die trägerarme Radiosynthese von **12a**) und **12b**) durchgeführt, auch hier konnte nach einer Reaktionszeit von 30 min kein freies ^{52g}Mn²⁺ im Reaktionsgemisch mehr nachgewiesen werden. Die Etablierung eines geeigneten HPLC-Verfahrens gestaltete sich mit den Radiokomplexen [^{52g}Mn][Mn_x(**12a**)]^{y-} und [^{52g}Mn][Mn_x(**12b**)]^{y-} jedoch als sehr schwierig, da sich aufgrund der Größe, Azidität und Polarität der Moleküle die meisten stationären Phasen als nicht geeignet erwiesen. Als Kompromiss wurde ein System aus einer polaren stationären Phase und einem relativ unpolaren, basischen Lösungsmittel verwendet, welches die Radiokomplexe allerdings nur leicht retardiert. Die vollständige Abtrennung des Radiokomplexes von überschüssigem Liganden ist aufgrund von ähnlicher Größe und Polarität bisher nicht gelungen.

Zur Beurteilung der *in vivo* Stabilität der synthetisierten Verbindungen wurde als Vergleichsmodell erneut der CDTA-Radiokomplex [^{52g}Mn]**19** herangezogen. Der durch semipräparative RP-HPLC abgetrennte Radiokomplex [^{52g}Mn][Mn(CDTA)]²⁻ wurde in humanem Blutserum inkubiert und mithilfe des Tracerprinzips die Komplexdissoziation untersucht. Durch Size-Exclusion-HPLC konnte gezeigt werden, dass der Radiokomplex sich sukzessive zersetzt und das freigewordene Radiomangan in die größeren Serumproteine aufgenommen wird. Die Dissoziationshalbwertszeit betrug dabei etwa 12 h.

Da die Ausscheidungsrate von [Mn(CDTA)]²⁻ allerdings 85% nach 1 h beträgt (gezeigt durch Biodistributionsstudien an Mäusen), ist die gemessene Komplexstabilität von $t_{\text{Diss}1/2} = 12$ h für [Mn(CDTA)]²⁻ trotzdem ausreichend für mögliche *in vivo* Anwendungen.

Durch Relaxivitätsmessungen am Mangankomplex des unfunktionalisierten Liganden **12b**) konnte durch die Inversion-Recovery-Methoden bei vier verschiedenen Konzentrationen longitudinale Relaxivitätswerte von $r_1 = 8,8 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ bei 25 °C und $r_1 = 6,6 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ pro Metallzentrum gemessen werden. Diese Werte sind gegenüber dem monomeren CDTA-

Komplex um den Faktor 2,5 erhöht und befinden sich in einem ähnlichen Bereich wie die Werte vergleichbarer, hexamerer Mn-EDTA-Komplexe.

Für das Gesamtmolekül gilt demnach eine Relaxivität von $r_1 = 26,4 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (25 °C) bzw. $19,8 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (37 °C), was in Verbindung mit der mutmaßlich großen in vivo Stabilität des Komplexes und gleichzeitig der Möglichkeit der isotopen Late-Stage-Markierung mit dem Positronen-emittierenden Radiometall Mangan-52g äußerst vielversprechend ist.

Durch die Synthese dieses trimeren CDTA-Komplexes auf Manganbasis und die erfolgreich durchgeführten Radiosynthesen und Relaxivitätsmessungen konnte der erste radiomarkierte, trimere Mangan-Small-Molecule-Komplex dargestellt werden, der sich zur weiteren Untersuchung im Hinblick auf bimodale PET/MR-Anwendungen eignet.