

# 1. Einleitung

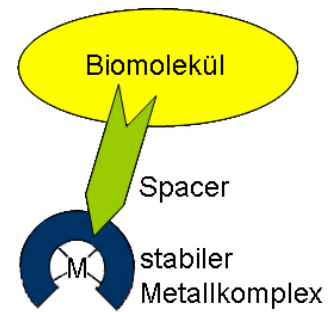
Radioaktive Nuklide verschiedenster Metalle finden heutzutage Anwendung in der Nuklearmedizin. Die Diagnostik wird von dem metastabilen,  $\gamma$ -strahlenden Technetium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) dominiert, was vor allem an dessen guter Verfügbarkeit als Generatorkern liegt.<sup>[1,2]</sup> In der Positronenemissionstomographie (PET) nutzt man neben  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$ , und  $^{13}\text{N}$  die Metallnuklide  $^{64}\text{Cu}$  und  $^{68}\text{Ga}$  zum Markieren von Biomolekülen.<sup>[3-10]</sup>

1 H																	2 He
3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne
11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar
19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
55 Cs	56 Ba	57 La	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
87 Fr	88 Ra	89 Ac	104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg							
		58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu		
		90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr		

Abb. 1.1: Metalle mit nuklearmedizinisch relevanten Nukliden

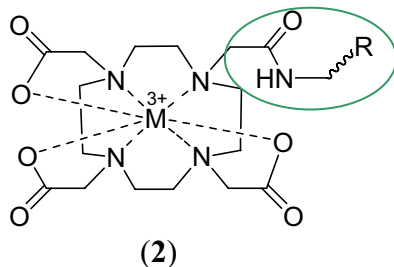
Im Gegensatz zur Diagnostik werden für die Therapie meist  $\beta^-$ - und  $\alpha$ -Strahler verwendet. Einige radioaktive Nuklide von Lanthanoiden ( $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ) sind neben  $^{90}\text{Y}$  Grundlage wirksamer Radiopharmaka in der Krebstherapie.<sup>[11-18]</sup>  $^{153}\text{Sm}$  ( $t_{1/2} = 1.9$  d,  $\beta^-$ ) ersetzt wegen der kürzeren Halbwertszeit zunehmend  $^{89}\text{Sr}$  ( $t_{1/2} = 50.5$  d) in der Behandlung von Knochenkrebs. Mit  $^{149}\text{Tb}$  steht ein  $\alpha$ -Strahler ( $t_{1/2} = 4.1$  h) für eine Radioimmuntherapie zur Verfügung. Aufgrund der sehr geringen Reichweite von Alphateilchen im Körper (wenige  $\mu\text{m}$ ) könnte es bei der Behandlung kleiner Metastasen eingesetzt werden, um so die Schädigung gesunden Gewebes zu minimieren.<sup>[19]</sup> Die Strahlung von Augerelektronenemittern wie zum Beispiel  $^{111}\text{In}$  besitzt eine Reichweite im Nanometerbereich und ist somit für den Einsatz auf subzellularer Ebene geeignet.<sup>[20,21]</sup>

Für den medizinischen Einsatz der Metall-Nuklide ist die Synthese von stabilen, tumorselektiven Komplexverbindungen, die *in vivo* keinem oder nur einem definierten Metabolismus unterliegen von großem Interesse. Ein Ansatz für die Behandlung von Tumoren ist dabei die Markierung von biospezifischen Peptiden (z.B. Octreotid) oder bioselektiven monoklonalen Antikörpern. Für eine Markierung können zwei unterschiedliche Strategien verfolgt werden. Entweder wird ein stabiler Metallkomplex, mit einer zum Ligandenaustausch fähigen Stelle, direkt an eine funktionelle Gruppe des Biomoleküls gebunden oder das Metall-Ion wird verkapselt. Die Kopplung des Komplexes geschieht dann über die Ligandperipherie (1).

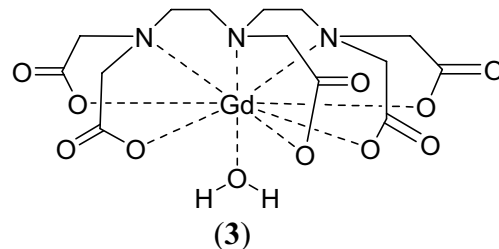


(1)

Solche stabilen Chelatkomplexe werden zur Zeit vor allem durch vielzählige Aminoessigsäuren gebildet.<sup>[22-24]</sup> Einen nahezu idealen bifunktionellen Komplexliganden stellt DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecanetetraacetic acid) dar. Neben den sehr guten Komplexierungseigenschaften kann eine Carboxylatfunktion für die N-terminale Peptidverknüpfung genutzt werden, um auf diese Weise eine Bindung an Biomoleküle zu realisieren (2).<sup>[25,26]</sup>



(2)



(3)

Ähnlich gute Komplexierungseigenschaften weist das DTPA (**d**iethyl**t**riam**i**ne**p**enta**a**cetic **a**cid) auf. Es koordiniert an das Gadolinium-Ion (3) und verhindert so die Nebenwirkungen des Kalziumantagonisten bei dessen Einsatz in der Kernspintomographie.<sup>[27]</sup>

Strukturelle Informationen zu den verwendeten Komplexen sind jedoch oftmals nicht vorhanden. Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Bioverteilung sowie Studien über die *in vivo*-Dissoziation vergleichbarer <sup>67</sup>Cu-Komplexe zeigten, dass es zu Unterschieden in Stabilität und Wirksamkeit der einzelnen Metall-Komplexen kommt. So koordinierte das radioaktive <sup>67</sup>Cu nach Applikation des DOTA-Komplexes an die Nucleobasen der DNA.<sup>[28,29]</sup>

Vor diesem Hintergrund besteht fortwährendes Interesse an der Entwicklung neuartiger, effektiv chelatisierender Ligandsysteme, die in der Lage sind, verkapselnde Metallkomplexe zu bilden. Im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen strukturchemische Untersuchungen an den gebildeten Koordinationsverbindungen.

Für die Charakterisierung hochkoordinierter Lanthanoid(III)-Ionen wurden im ersten Teil der Arbeit die in Abb. 1.2 dargestellten Liganden mit Lanthanoidsalzen umgesetzt. Vielzählige

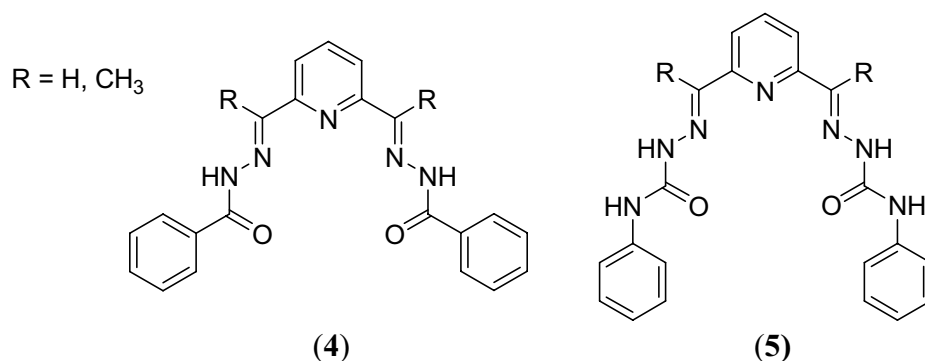


Abb. 1.2: Vielzähliges Pyridin-2,6-bis(benzoylhydrazon) (4) und Pyridin-2,6-bis(semicarbazon) (5) als typische Liganden

Hydrazone und Semicarbazone haben sich bereits als geeignet erwiesen, stabile Lanthanoid-Komplexe zu bilden.<sup>[30-34]</sup> Der Benzoylhydrazon-Ligand **4** ist zudem in der Lage während der Koordination zu deprotonieren und so die Ladung der entstehenden Komplexspezies zu beeinflussen.<sup>[35]</sup>

Im zweiten Teil der Arbeit sollen dann die gleichen Hydrazon- und Semicarbazon-Einheiten auf ein tripodales Tris(formylphenyl)phosphan-System übertragen werden, um so Liganden zu schaffen, die in der Lage sind, Metall-Ionen komplett zu umhüllen und deren Ladung zu kompensieren.