

Inhaltsverzeichnis

Allgemeiner Teil

1	Einleitung	1
2	Medizinische Grundlagen der Cancerogenese	3
3	Konzepte der Therapie maligner Entartungen	5
3.1	Chemotherapie	6
3.2	Angiogenese-Inhibitoren.....	10
3.3	Immuntherapie	13
3.4	Das Konzept der reversibel detoxifizierten Prodrugs für eine selektive Krebstherapie	17
4	CC-1065 und Duocarmycine	22
4.1	Analoga von CC-1065 und Struktur-Wirkungsbeziehungen	24
4.2	<i>Seco</i> -Verbindungen und Prodrugs von CC-1065-Analoga.....	27
5	CCK-B/Gastrinrezeptor-vermittelte Krebstherapie	30
5.1	CCK-B/Gastrin.....	31
6	Zielsetzung und Planung der Arbeit	33
6.1	Synthese neuartiger <i>seco</i> -CCBI-Analoga von CC-1065.....	33
6.2	Synthese von <i>seco</i> -CCBI-TMI und <i>seco</i> -CCBI-DMAI	35
6.3	Synthese der <i>seco</i> -CCBI-TMI-Peptid-Derivate	35
6.4	Synthese carbamat-geschützter Prodrugs von <i>seco</i> -CCBI-TMI	36
6.5	Synthese von Tetragastrin	37
7	Synthese der <i>seco</i>-CCBI-Derivate	38
7.1	Retrosynthetische Analyse	38

7.2	Literaturbekannte Synthesen von CBI-Systemen mit zusätzlicher Carboxyl-funktionalität	39
7.3	Synthese der geschützten <i>seco</i> -CCBI-Grundgerüste 83 und 90	42
7.3.1	Synthese der Brom-naphtholcarbonsäure 61 und des Brom-naphtholamins 62 ..	42
7.3.2	Synthese des benzylgeschützten <i>seco</i> -CCBI-Grundgerüsts 83	44
7.3.3	Synthese des silylgeschützten <i>seco</i> -CCBI-Grundgerüsts 90	55
7.3.4	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten von 83 und 90	59
7.4	Synthese der <i>seco</i> -CCBI-TMI-Derivate.....	61
7.4.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten von 91 , 92 und 93	63
7.5	Synthese der <i>seco</i> -CCBI-DMAI-Derivate	66
7.5.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten von 98 , 99 und 100	68
8	Synthese von Tetragastrin	71
8.1	Literaturbekannte Tetra- und Pentagastrinsynthesen.....	71
8.2	Lineare Synthese von Tetragastrin über die allyl- bzw. methylgeschützte Asparaginsäureseitenkette.....	74
8.3	Lineare Synthese von allylgeschütztem Tetragastrin.....	77
8.4	Lineare Synthese von ungeschütztem Tetragastrin.....	78
8.5	"2 + 2"-Synthese von ungeschütztem Tetragastrin	80
8.5.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten von Tetragastrin (107)	83
9	Synthese der <i>seco</i>-CCBI-TMI-Pentagastrin-Derivate	86
9.1	Synthese des benzylgeschützten <i>seco</i> -CCBI-TMI-Pentagastrin-Derivates 140 ..	86
9.1.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten von 140	90
9.2	Synthese des ungeschützten <i>seco</i> -CCBI-TMI-Pentagastrin-Derivates 141	94
9.2.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten von 141	97
10	Synthese des <i>seco</i>-CCBI-TMI-Pentagastrin-Carbamates 155	100
10.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten von 155	106
11	<i>In vitro</i>-Zytotoxizitätsuntersuchungen	110
11.1	Der HTCFA-Test zur Bestimmung der Zytotoxizitäten	110

11.2 <i>In vitro</i> -Zytotoxizitäten der <i>seco</i> -CCBI-TMI-Derivate 92 und 146	112
12 Zusammenfassung	113

Experimenteller Teil

1 Allgemeine Methoden	124
1.1 Präparative Methoden	124
1.2 Instrumentelle Analytik und verwendete Geräte	124
1.3 Chromatographische Methoden	126
1.4 Materialien für die <i>in vitro</i> -Zytotoxizitätstests	126
2 Synthese der Brom-Naphtholderivate 61 und 62	128
2.1 Bromessigsäure- <i>tert</i> -butylester (52).....	128
2.2 <i>tert</i> -Butyl-3-carboxyethyl-3-(diethylphosphono)-propionat (54).....	129
2.3 <i>tert</i> -Butyl-(<i>E</i>)-3-(ethoxycarbonyl)-4-(4-bromphenyl)-3-butenolat (56).....	130
2.4 (<i>E</i>)-3-Ethoxycarbonyl-4-(4-bromphenyl)-3-butencarbonsäure (57).....	131
2.5 Ethyl-1-acetoxy-7-brom-3-naphthalincarboxylat (58).....	132
2.6 Ethyl-7-brom-1-hydroxy-3-naphthalincarboxylat (59).....	133
2.7 Ethyl-1-benzyloxy-7-brom-3-naphthalincarboxylat (60)	134
2.8 1-Benzyloxy-7-brom-3-naphthalincarbonsäure (61)	135
2.9 3-Amino-1-benzyloxy-7-brom- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-naphthalin (62).....	136
3 Synthese des benzylgeschützten <i>seco</i>-CCBI-Grundgerüsts 83	137
3.1 1-Benzyloxy-7-benzyloxycarbonyl-3-naphthalincarbonsäure (63).....	137
3.2 3-Amino-1-benzyloxy-7-benzyloxycarbonyl- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-naphthalin (80)	138
3.3 2-Amino-4-benzyloxy-6-benzyloxycarbonyl- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-1-iod- naphthalin (81)	139

3.4	(<i>E/Z</i>)-2-Amino-4-benzyloxy-6-benzyloxycarbonyl- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)- <i>N</i> -(3-chlor-2-propenyl)-1-iod-naphthalin (82).....	140
3.5	(1 <i>R/S</i>)-5-Benzyloxy-3-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-1-chlormethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-7-carbonsäurebenzylester (83).....	141
4	Synthese des silylgeschützten <i>seco</i>-CCBI-Grundgerüsts 90.....	143
4.1	2-(Trimethylsilyl)-ethanol (85).....	143
4.2	3-Amino-1-benzyloxy- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-7-[2-(trimethylsilyl)-ethoxycarbonyl]-naphthalin (87).....	144
4.3	2-Amino-4-benzyloxy- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-1-iod-6-[2-(trimethylsilyl)-ethoxycarbonyl]-naphthalin (88).....	145
4.4	(<i>E/Z</i>)-2-Amino-4-benzyloxy- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)- <i>N</i> -(3-chlor-2-propenyl)-1-iod-6-[2-(trimethylsilyl)-ethoxycarbonyl]-naphthalin (89).....	146
4.5	(1 <i>R/S</i>)-5-Benzyloxy-3-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-1-chlormethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-7-carbonsäure-[2-(trimethylsilyl)-ethyl]-ester (90).....	147
5	Synthese der <i>seco</i>-CCBI-TMI-Derivate 91 und 93	149
5.1	(1 <i>R/S</i>)-5-Benzyloxy-1-chlormethyl-3-(5,6,7-trimethoxyindol-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-7-carbonsäurebenzylester (91).....	149
5.2	(1 <i>R/S</i>)-5-Benzyloxy-1-chlormethyl-3-(5,6,7-trimethoxyindol-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-7-carbonsäure-[2-(trimethylsilyl)-ethyl]-ester (93)..	150
6	Lineare Synthese von Tetragastrin über die allyl- bzw. methylgeschützte Asparaginsäureseitenkette	152
6.1	L-Asparaginsäure- -allylester-hydrochlorid (117)	152
6.2	<i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-L-asparaginsäure- -allylester (118).....	153
6.3	<i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-L-aspartyl-(-O-allyl)-L-phenylalaninamid (119)..	154
6.4	<i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-L-methionyl-L-aspartyl-(-O-allyl)-L-phenylalaninamid (121)	155
6.5	<i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-L-tryptophyl-L-methionyl-L-aspartyl-(-O-methyl)-L-phenylalaninamid (123)	156

6.6	<i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-L-tryptophyl-L-methionyl-L-aspartyl-L-phenylalaninamid (107)	158
7	Lineare Synthese von allylgeschütztem Tetragastrin	160
7.1	<i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-L-aspartyl-L-phenylalaninamid (124).....	160
7.2	L-Aspartyl-(-O-allyl)-L-phenylalaninamid-hydrochlorid (125).....	161
7.3	<i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-L-methionyl-L-aspartyl-(-O-allyl)-L-phenylalaninamid (121)	162
7.4	<i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-L-tryptophyl-L-methionyl-L-aspartyl-(-O-allyl)-L-phenylalaninamid (126)	163
8	Lineare Synthese von ungeschütztem Tetragastrin	165
8.1	<i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-L-methionin-(<i>N</i> -hydroxysuccinimid)-ester (127)...	165
8.2	<i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-L-methionyl-L-aspartyl-L-phenylalaninamid (105)	165
8.3	<i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-L-tryptophan-(<i>N</i> -hydroxysuccinimid)-ester (128)..	167
8.4	<i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-L-tryptophyl-L-methionyl-L-aspartyl-L-phenylalaninamid (107)	167
9	"2 + 2" - Synthese von ungeschütztem Tetragastrin	169
9.1	<i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-L-tryptophyl-L-methionin (114)	169
9.2	<i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-L-tryptophyl-L-methionin-(<i>N</i> -hydroxysuccinimid)-ester (132).....	170
9.3	<i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-L-aspartyl-(-O- <i>tert</i> -butyl)-L-phenylalaninamid (130)	171
9.4	L-Aspartyl-L-phenylalaninamid-trifluoracetat (131).....	172
9.5	<i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-L-tryptophyl-L-methionyl-L-aspartyl-L-phenylalaninamid (107)	173
9.6	L-Tryptophyl-L-methionyl-L-aspartyl-L-phenylalaninamid-trifluoracetat (133)	174
10	Synthese des benzylgeschützten <i>seco</i>-CCBI-TMI-Pentagastrin-Derivates	140
	176

10.1	(1 <i>R/S</i>)-5-Benzoyloxy-1-chlormethyl-3-(5,6,7-trimethoxyindol-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-7-carbonsäure (134).....	176
10.2	(1 <i>R/S</i>)-5-Benzoyloxy-1-chlormethyl-3-(5,6,7-trimethoxyindol-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-7-carbonsäure-(<i>N</i> -hydroxy-succinimid)-ester (135). 177	
10.3	(1 <i>R/S</i>)-5-Benzoyloxy-1-chlormethyl-3-(5,6,7-trimethoxyindol-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-7-carbonsäure- -alanyl-amid (137).....	178
10.4	(1 <i>R/S</i>)-5-Benzoyloxy-1-chlormethyl-3-(5,6,7-trimethoxyindol-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-7-carbonsäure-[2-(<i>N</i> -succinimidyl-oxycarbonyl)-ethyl]-amid (138)	179
10.5	(1 <i>R/S</i>)-5-Benzoyloxy-1-chlormethyl-3-(5,6,7-trimethoxyindol-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-7-carbonsäure-[-alanyl-L-tryptophyl-L-methionyl(O)-L-aspartyl-L-phenylalaninamidyl]-amid (140).....	180
11	Synthese des ungeschützten <i>seco</i>-CCBI-TMI-Pentagastrin-Derivates 141 183	
11.1	(1 <i>R/S</i>)-1-Chlormethyl-5-hydroxy-3-(5,6,7-trimethoxyindol-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-7-carbonsäure- -alanylamid (142)	183
11.2	(1 <i>R/S</i>)-1-Chlormethyl-5-hydroxy-3-(5,6,7-trimethoxyindol-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-7-carbonsäure-[2-(<i>N</i> -succinimidyl-oxycarbonyl)-ethyl]-amid (145)	184
11.3	(1 <i>R/S</i>)-1-Chlormethyl-5-hydroxy-3-(5,6,7-trimethoxyindol-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-7-carbonsäure-[-alanyl-L-tryptophyl-L-methionyl-L-aspartyl-L-phenylalaninamidyl]-amid (141)	185
12	Synthese des <i>seco</i>-CCBI-TMI-Pentagastrin-Carbamates 155..... 187	
12.1	(1 <i>R/S</i>)-1-Chlormethyl-5-hydroxy-3-(5,6,7-trimethoxyindol-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-7-carbonsäure-[2-(trimethylsilyl)-ethyl]-ester (146)	187
12.2	-Alanin-benzylester-hydrochlorid (150)	188
12.3	3-Isocyano-propionsäure-benzylester (151)	189
12.4	(1 <i>R/S</i>)-5-(2-Benzoyloxycarbonyl-ethylcarbamoyloxy)-1-chlormethyl-3-(5,6,7-trimethoxyindol-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-7-carbonsäure-[2-(trimethylsilyl)-ethyl]-ester (152).....	189

12.5	(1 <i>R/S</i>)-5-(2-Carboxy-ethylcarbamoxyloxy)-1-chlormethyl-3-(5,6,7-trimethoxyindol-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-7-carbonsäure-[2-(trimethylsilyl)-ethyl]-ester (153).....	191
12.6	(1 <i>R/S</i>)-1-Chlormethyl-5-[2-(<i>N</i> -succinimidylloxycarbonyl)-ethyl-carbamoxyloxy]-3-(5,6,7-trimethoxyindol-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-7-carbonsäure-[2-(trimethylsilyl)-ethyl]-ester (154).....	192
12.7	(1 <i>R/S</i>)-1-Chlormethyl-5-(L-phenylalaninamidyl-L-aspartyl-L-methionyl-L-tryptophyl- -alanyl-carbonyloxy)-3-(5,6,7-trimethoxyindol-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-7-carbonsäure-[2-(trimethylsilyl)-ethyl]-ester (155)	193
13	Synthese des <i>seco</i>-CCBI-TMI-Derivates 92 zur Toxizitätsbestimmung.....	196
13.1	(1 <i>R/S</i>)-1-Chlormethyl-5-hydroxy-3-(5,6,7-trimethoxyindol-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-7-carbonsäure (92).....	196
14	Synthese der <i>seco</i>-CCBI-DMAI-Derivate.....	198
14.1	(1 <i>R/S</i>)-5-Benzoyloxy-1-chlormethyl-3-{5-[2-(<i>N,N</i> -dimethylamino)-ethoxy]-indol-2-carbonyl}-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-7-carbonsäure-benzylester (98)	198
14.2	(1 <i>R/S</i>)-5-Benzoyloxy-1-chlormethyl-3-{5-[2-(<i>N,N</i> -dimethylamino)-ethoxy]-indol-2-carbonyl}-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-7-carbonsäure (99).....	199
14.3	(1 <i>R/S</i>)-5-Benzoyloxy-1-chlormethyl-3-{5-[2-(<i>N,N</i> -dimethylamino)-ethoxy]-indol-2-carbonyl}-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-7-carbonsäure-methylester (100)...	201

Anhang

1	Abkürzungen und Akronyme	203
2	Literaturverzeichnis.....	206
3	Danksagung.....	219
4	Lebenslauf.....	221