



Anke S. Busemann (Autor)

Untersuchungen zur Synthese von Hapten-Membrananker-Konjugat für eineneuartige Tumor-Immuntherapie

Anke Susanne Busemann

**Untersuchungen zur Synthese von Haptenen
und einem Hapten-Membrananker-Konjugat
für eine neuartige Tumor-Immuntherapie**



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/3327>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

Inhaltsverzeichnis

A	Allgemeiner Teil	1
1	Einleitung	3
2	Die Krebsproblematik - Therapiekonzepte	5
2.1	Allgemeine Grundlagen	5
2.2	Verschiedene Ansätze zur Tumorthherapie	7
2.3	Immuntherapien	9
2.3.1	Tumorimmunologie	9
2.3.2	Unspezifische Immuntherapie	11
2.3.3	Passive Immuntherapien	11
2.3.3.1	Monoklonale Antikörper	12
2.3.3.2	Genetisch veränderte Antikörper	13
2.3.3.3	Therapien mit unkonjugierten monoklonalen Antikörpern	14
2.3.3.4	Therapie mit monoklonalen Antikörper- oder Antikörperfragment-Konjugaten	15
2.3.4	Aktive spezifische Immuntherapien	20
2.3.4.1	Vakzinierung mit Tumorzellen	21
2.3.4.2	Vakzinierung mit Peptiden oder Proteinen	21
2.3.4.3	Vakzinierung mit ex vivo beladenen dendritischen Zellen	22
2.3.5	Adoptive Immuntherapien	23
2.3.6	Immuntherapie mit Immunzytokinen	24
3	Neue Konzepte zur selektiven Tumorthherapie	26
3.1	Zellbiologische Grundlagen	26
3.2	Konzept der säurelabilen Prodrugs	27
3.3	Konzept der verkappten Antigene	28
4	Aufgabenstellung und Planung der Arbeit	32
5	Synthese des Hapten-Thiollinker Moleküls 26	36
5.1	Synthese des Azidoalkohols 24	36
5.2	Diskussion der spektroskopische Daten	39
5.3	Veretherung mit dem Linker-Baustein	42
5.4	Diskussion der spektroskopische Daten	44
5.5	Einführung des Thiols und Zyklisierung zum Tetrahydropyridinring	46
5.6	Diskussion der spektroskopischen Daten	47
6	Untersuchungen zur Synthese eines Hapten-Linker-Moleküls mit zusätzlicher immunogener Gruppe	49
6.1	Synthese eines Salicylsäurederivats	49
6.2	Diskussion der spektroskopischen Daten	51

6.3	Synthese eines Terephthalsäurederivats	52
6.4	Diskussion der spektroskopischen Daten	55
7	Synthese des Hapten-Membrananker-Konjugats	57
7.1	Synthese des Glykosylakzeptors	57
7.2	Synthese des Glykosyldonors	58
7.3	Diskussion der spektroskopische Daten	59
7.4	Synthese des Membranankers	61
7.5	Diskussion der spektroskopischen Daten	65
7.6	Veretherung des Membranankers 89 mit dem Hapten-Linker-Molekül 30	69
7.7	Diskussion der spektroskopischen Daten	70
8	Zusammenfassung	72
B	Experimenteller Teil	79
1	Allgemeine Methoden	81
1.1	Arbeitstechniken	81
1.2	Reagenzien und Lösungsmittel	81
1.3	Verwendete Geräte	81
1.4	Chromatographische Trennmethoden	83
2	Synthese des Hapten-Thiolinker-Moleküls	84
2.1	(4 <i>S</i>)-4-Isopropyl-oxazolidin-2-on (Evans Auxiliär) (34)	84
2.2	(4 <i>S</i>)-3-(4'-Chlor-butyryl)-4-isopropyl-oxazolidin-2-on (35)	85
2.3	(4 <i>S</i>)-3-(4'-Azido-butyryl)-4-isopropyl-oxazolidin-2-on (36)	86
2.4	(4 <i>S</i> ,2' <i>S</i>)-3-(4'-Azido)-2'-(2''-methallyl)butyryl-4-isopropyl-oxazolidin-2-on (23)	87
2.5	(4 <i>S</i> ,2' <i>R</i>)-3-(4'-Azido-2'-(2''-oxo-propyl)-butyryl)-4-isopropyl-oxazolidin-2-on (37)	89
2.6	(4 <i>S</i> ,2' <i>R</i>)-3-(4'-Azido-2'-(2''-methyl-[1,3]dioxolan-2''-ylmethyl)-butyryl)-4-iso propyl-oxazolidin-2-on (38)	90
2.7	(2 <i>R</i>)-4-Azido-2-(2'-methyl-[1,3]dioxolan-2'-ylmethyl)-butan-1-ol (24)	91
2.8	1-(6'-Brom-hexyloxy)-4-methoxy-benzol (45)	92
2.9	(2'' <i>R</i>)-1-(6'-[4''-Azido-2''-(2'''-methyl-[1,3]dioxolan-2'''-ylmethyl)-butoxy]-hexyloxy)-4-methoxy-benzol (46)	92
2.10	(6-Brom-hexyloxy)-triisopropyl-silan (48)	93
2.11	(2' <i>R</i>)-6-[4'-Azido-2'-(2''-methyl-[1,3]dioxolan-2''-ylmethyl)-butoxy]-hexyloxy- triiso propylsilan (49)	94
2.12	(2' <i>R</i>)-6-[4'-Azido-2'-(2''-methyl-[1,3]dioxolan-2''-ylmethyl)-butoxy]-hexanol (30)	95
2.13	(2' <i>R</i>)-6-[4'-Azido-2'-(2''-methyl-[1,3]dioxolan-2''-ylmethyl)-butoxy]-hexan-1-thioacetat (50)	97
2.14	(2' <i>R</i>)-6-(2''-Methyl-3',4',2'',1''-tetrahydro-pyridin-2'-ylmethoxy)-hexanthiol (26)	98
3	Bausteine zu neuen Hapten-Strukturen mit zusätzlicher immunogener Gruppe:	99
3.1	2-[6'-(4''-Methoxyphenoxy)hexyloxy]-5-methyl-benzoesäure-methylester (54)	99

3.2	5-Brommethyl-2-[6'-(4''-methoxyphenoxy)-hexyloxy]-benzoesäure-methyl ester (55)	100
3.3	5-[4''-Azido-2''-(2'''-methyl-[1,3]dioxolan-2'''-ylmethyl)-butoxy-methyl]-2-[6'-(<i>p</i> -methoxyphenoxy)-hexyloxy]-benzoesäure (57)	100
3.4	4-Azido-2-(2'-methyl-[1,3]dioxolan-2'-ylmethyl)-butyl-methansulfonat (59)	101
3.5	4-Azido-2-(2'-methyl-[1,3]dioxolan-2'-ylmethyl)-butyl-trichloracetimidat (60)	102
3.6	(2R)-4-Azido-2-(2'-methyl-[1,3]dioxolan-2'-ylmethyl)butyl-benzyl-ether (62)	103
3.7	5-[6'-(4''-Methoxyphenoxy)-hexyloxy]-isophthalsäure-dimethylester (67)	104
3.8	3-Hydroxymethyl-5-[6'-(4''-methoxyphenoxy)-hexyloxy]-benzoesäure-methyl ester (68)	105
4	Synthese der Vorstufe eines Hapten-Membrananker Konjugats	106
4.1	Synthese des Glycerolbausteins 77	106
4.1.1	(2S)-1,2- <i>O</i> -Isopropyliden-glycerol (73)	106
4.1.2	(2S)-1,2- <i>O</i> -Isopropyliden-3- <i>O</i> -benzyl-glycerol (74)	107
4.1.3	(2R)-1,2-Di- <i>O</i> -octadecyl-3- <i>O</i> -benzyl-glycerol (76)	108
4.1.4	(2S)-1,2-Di- <i>O</i> -octadecyl-glycerol (77)	109
4.2	Synthese des Membranankers 89	110
4.2.1	2a,3a,6a,2b,3b,4b,6b-Hepta- <i>O</i> -acetyl-maltoseimidat (80)	110
4.2.2	1'-(2a,3a,6a,2b,3b,4b,6b-Hepta- <i>O</i> -acetyl- β -D-maltopyranosyl-2',3'-di- <i>O</i> -octadecyl-glycerol (84)	111
4.2.3	1'-[4b,6b-(<i>p</i> -Methoxybenzylidenacetal)- β -D-maltopyranosyl]-2',3'-di- <i>O</i> -octadecyl-glycerol (86)	113
4.2.4	1'-[4b,6b-(<i>p</i> -Methoxybenzylidenacetal)-2a,3a,6a,2b,3b-penta-(<i>p</i> -methoxy-benzyloxy)- β -D-maltopyranosyl]-2',3'-di- <i>O</i> -octadecyl-glycerol (87)	114
4.2.5	1'-[2a,3a,6a,2b,3b,4b-Hexa-(<i>p</i> -Methoxy-benzyloxy)- β -D-maltopyranosyl]-2',3'-di- <i>O</i> -octadecyl-glycerol (89)	116
4.3	Synthese des Vorläufers des Hapten-Membrananker-Konjugats 92	117
4.3.1	6b-[(2'''R)-6''-[4'''-Azido-2'''-(2 ^{IV} -methyl-[1,3]dioxolan-2 ^{IV} -ylmethyl)-butoxy]-hexanyl]-1a-[(1',2'-Di- <i>O</i> -octadecal)glyceryl]-2a,3a,6a,2b,3b,4b-Hexa-(<i>p</i> -methoxy-benzyl oxy)- β -D-maltopyranose (91)	117
4.3.2	6b-[(2'''R)-6''-[4'''-Azido-2'''-(2 ^{IV} -oxo-propyl)-butoxy]-hexanyl]-1a-[(1',2'-Di- <i>O</i> -octadecal)glyceryl]-2a,3a,6a,2b,3b,4b-Hexa-(<i>p</i> -methoxy-benzyloxy)- β -D-maltopyranose (92)	119
C	Anhang	121
	Abkürzungen und Akronyme	123
	Berechnung der AB-Signale	125
	Literatur	126