



Ulrich Griesbach (Autor)

Synthese und Aktivität borhaltiger Verbindungen für eine selektive Tumortherapie durch Bestrahlung mit thermischen Neutronen

Ulrich Griesbach

Synthese und Aktivität borhaltiger
Verbindungen
für eine selektive Tumortherapie
durch Bestrahlung mit thermischen Neutronen



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/3404>

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>

ALLGEMEINER TEIL

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 2 | Grundlegende Aspekte der Bor-Neutroneneinfang-Krebstherapie | 3 |
| 2.1 | Neutronenquellen für die BNCT..... | 5 |
| 3 | Verbindungen für die BNCT | 6 |
| 3.1 | Borhaltige Verbindungen, die in klinischen Studien verwendet werden..... | 6 |
| 3.2 | Carborane als Borträger für die BNCT | 8 |
| 3.3 | Die Aminosäure Carboranylalanin und das borhaltige Porphyrin BOPP..... | 9 |
| 4 | Herstellung von <i>ortho</i>-Carboranderivaten | 11 |
| 4.1 | Herstellung von <i>ortho</i> -Carboranen aus Alkinen..... | 11 |
| 4.2 | Methoden zur Substitution von Carboranderivaten | 12 |
| 5 | Mit Zuckereinheiten verknüpfte Carborane für die BNCT | 13 |
| 6 | Borhaltige Verbindungen mit DNA-bindenden Einheiten | 16 |
| 7 | Gastrinrezeptor-vermittelte Krebstherapie | 18 |
| 8 | Zielsetzung und Planung der Arbeit | 19 |
| 9 | <i>Ortho</i>-Carboranderivate mit DNA-bindender Indoleinheit | 23 |
| 9.1 | Synthese der mit der Trimethoxyindoleinheit verknüpften <i>ortho</i> -Carboranderivate | 23 |
| 9.1.1 | Synthese der Vorläuferverbindungen | 23 |
| 9.1.2 | Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Indole 47 und 48 | 26 |
| 9.1.3 | Synthese der mit der TMI-Einheit verknüpften Carborane und Abspaltung der Schutzgruppen | 26 |
| 9.1.4 | Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Carborane 68 – 71 | 28 |
| 9.2 | Synthese der mit der Trimethoxyindoleinheit und Glucose verknüpften <i>ortho</i> -Carboranderivate | 29 |
| 9.2.1 | Glycosidierung des Carborans 70 | 29 |
| 9.2.2 | Einführung des Zuckers zu einem früheren Zeitpunkt..... | 30 |
| 9.2.3 | Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Heptynylglucoside 76 – 79 | 31 |
| 9.2.4 | Addition von Decaboran(14) an das Alkin 79 und Abspaltung der Schutzgruppen | 32 |
| 9.2.5 | Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der mit TMI und Glucose verknüpften Carborane 74 , 81 , 82 und 83 | 33 |
| 9.3 | Synthese von Carboranylaminen und -carbonsäuren..... | 34 |
| 9.3.1 | Syntheseplanung..... | 34 |
| 9.3.2 | Synthese der Alkine..... | 36 |
| 9.3.3 | Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindungen 89 , 90 , 91 , 92 93 und 95 | 37 |
| 9.3.4 | Reaktion der Carbamate 90 , 91 , 92 , 93 und 95 sowie der Alkincarbonsäureester 96 , 97 und 98 mit Decaboran(14)..... | 38 |
| 9.3.5 | Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Carborane 5 und 99 – 104 | 41 |
| 9.4 | Verknüpfung der Cbz-geschützten Aminocarborane 100 und 101 mit der DNA-bindenden Bisindoleinheit | 42 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 9.4.1 | Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe und Umsetzung mit Bisindolcarbonsäure 56 | 42 |
| 9.4.2 | Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der mit der Bisindoleinheit verknüpften Carborane 109 – 114 | 44 |
| 10. | Biologische Evaluation der mit der TMI- bzw. Ind₂-Einheit verknüpften Carborane | 46 |
| 10.1 | Der HTCFA-Test zur Bestimmung der Cytotoxizitäten | 46 |
| 10.2 | Der MTT-Test zur Bestimmung der Zellvitalität | 47 |
| 10.3 | Cytotoxizitäten der mit DNA-bindenden TMI-Einheit verknüpften Carborane..... | 49 |
| 10.4 | Cytotoxizitäten der mit DNA-bindenden Ind ₂ -Einheit verknüpften Carborane..... | 50 |
| 10.5 | Aufnahme der Verbindungen 68, 69, 70 und 71 in B-16-Melanomzellen .. | 51 |
| 11 | Verknüpfung der borhaltigen Aminosäure BPA mit der TMI-Einheit | 53 |
| 11.1 | Synthese des TMI·BPA-Konjugates | 54 |
| 11.2 | Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindungen 119 – 125 | 56 |
| 11.3 | Cytotoxizität des TMI·BPA-Konjugates 125 | 57 |
| 12 | Synthese C-glycosidisch verknüpfter Carborane | 58 |
| 12.1 | Synthese der Ethinyl-C-Glycoside für die Reaktion mit Decaboran(14) | 58 |
| 12.2 | Herstellung der Carboranyl-C-Glycoside 58, 143 und 145 | 60 |
| 12.3 | Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindungen 58 und 141 – 145 | 61 |
| 12.4 | Umsetzung der stickstoffhaltigen Ethinyl-C-Glycoside 128 und 129 mit Decaboran(14) | 63 |
| 12.5 | Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindungen 146 und 147 | 64 |
| 12.6 | Synthese der mit zwei Zuckereinheiten C-glycosidisch verknüpften Carborane..... | 65 |
| 12.7 | Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Carboranyl-C-Bis-glycoside 149 – 152 | 66 |
| 12.8 | Cytotoxizität der Carboranyl-C-Glycoside | 67 |
| 13 | Synthese eines mit Testragastrin verknüpften Carborans | 69 |
| 13.1 | Synthese der Tetrapeptidsequenz Boc-Trp-Met-Asp(OAll)-PheNH ₂ (153) | 69 |
| 13.2 | Synthese von Carborancarbonsäuren für die Anknüpfung an das Tetrapeptid 153 | 72 |
| 13.3 | Verknüpfung der Carborancarbonsäure 165 mit dem Tetrapeptid 153 | 73 |
| 13.4 | Mechanismus der Pd-katalysierten Deallylierung | 74 |
| 13.5 | Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindungen 166 und 167 | 75 |
| 13.6 | Cytotoxicität des Tetragastrin-verknüpften Carborans 167 | 76 |
| 14 | Zusammenfassung | 77 |

EXPERIMENTELLER TEIL

| | | |
|----------|----------------------------------|-----------|
| 1 | Allgemeine Methoden | 88 |
| 1.1 | Verwendete Geräte..... | 88 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1.2 | Chromatografische Methoden | 89 |
| 1.3 | Materialien für die <i>in vitro</i> -Cytotoxizitäts- und Boraufnahmeuntersuchungen | 90 |
| 2 | Allgemeine Arbeitsvorschriften | 91 |
| 2.1 | AAV 1: Abspaltung der Tetrahydropyranylschutzgruppe | 91 |
| 2.2 | AAV 2: <i>Dess-Martin</i> -Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden | 91 |
| 2.3 | AAV 3: Reduktive Aminierung von Aldehyden mit BnNH ₂ ·HCl | 92 |
| 2.4.1 | AAV 4 – Variante A: Synthese von Carbonsäureamiden mit EDC und HOBt aus Aminen..... | 92 |
| 2.4.2 | AAV 4 – Variante B: Synthese von Carbonsäureamiden mit EDC und HOBt aus a) Boc- oder b) Cbz-geschützten Aminen..... | 92 |
| 2.5 | AAV 5: Umsetzung von Alkinen mit Decaboran(14) zu <i>ortho</i> -Carboran-derivaten | 93 |
| 2.6 | AAV 6: Hydrogenolyse von Benzylethern und -amiden | 93 |
| 2.7 | AAV 7: Abspalten von Acetylgruppen nach <i>Zemplén</i> | 94 |
| 2.8 | AAV 8: Hydrogenolyse perbenzylierter Zuckerderivate mit Pd(OH) ₂ /C.... | 94 |
| 2.9 | AAV 9: Synthese der <i>N</i> -Boc geschützten Aminosäuren | 94 |
| 3 | Synthese der Carboranyl-TMI-Derivate | 95 |
| 3.1 | 5-Hexin-1-ol (54) | 95 |
| 3.2 | 2-(Hex-5-inyloxy)-tetrahydropyran (63)..... | 95 |
| 3.3 | (7-Hydroxyhept-5-inyloxy)-tetrahydropyran (61)..... | 96 |
| 3.4 | 5,6,7-Trimethoxyindol-1,2-dicarbonsäure-1- <i>tert</i> -butylester-2- methylester (60) | 96 |
| 3.5 | 5,6,7-Trimethoxyindol-1,2-dicarbonsäure-1- <i>tert</i> -butylester (49)..... | 97 |
| 3.6 | 2-(7-Benzyloxyhept-5-inyloxy)-tetrahydropyran (64)..... | 98 |
| 3.7 | 2-[2-(4-Benzyloxybut-2-inyloxy)-ethoxy]-tetrahydropyran (66)..... | 98 |
| 3.8 | 7-Benzyloxyhept-5-in-1-ol (173)..... | 99 |
| 3.9 | 2-(4-Benzyloxybut-2-inyloxy)-ethanol (67)..... | 100 |
| 3.10 | 7-Benzyloxyhept-5-inal (52) | 100 |
| 3.11 | (4-Benzyloxybut-2-inyloxy)-acetaldehyd (53)..... | 101 |
| 3.12 | Benzyl-(7-benzyloxyhept-5-ynyl)-amin (50) | 101 |
| 3.13 | Benzyl-[2-(4-benzyloxybut-2-inyloxy)-ethyl]-amin (51) | 102 |
| 3.14 | 2-[Benzyl-(7-benzyloxyhept-5-ynyl)-carbamoyl]-5,6,7-trimethoxy- indol-1-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (47) | 102 |
| 3.15 | 2-{Benzyl-[2-(4-benzyloxybut-2-inyloxy)-ethyl]-carbamoyl}-5,6,7- trimethoxyindol-1-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (48) | 103 |
| 3.16 | 5,6,7-Trimethoxyindol-2-carbonsäurebenzyl-(7-benzyloxy-5 <i>C</i> ,6 <i>C</i> - dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12)ylheptyl)-amid (68) | 104 |
| 3.17 | 5,6,7-Trimethoxyindol-2-carbonsäurebenzyl-[2-(4-benzyloxy-2 <i>C</i> ,3 <i>C</i> - dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12)ylbutyloxy)-ethyl]-amid (69)..... | 105 |
| 3.18 | 5,6,7-Trimethoxyindol-2-carbonsäure-(7-hydroxy-5 <i>C</i> ,6 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12)ylheptyl)-amid (70)..... | 105 |
| 3.19 | 5,6,7-Trimethoxyindol-2-carbonsäure-[2-(4-hydroxy-2 <i>C</i> ,3 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12)ylbutyloxy)-ethyl]-amid (71) | 106 |
| 3.20 | 7-Hydroxyhept-2-ynyl-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranosid (76) ... | 107 |
| 3.21 | 7-Oxohept-2-ynyl-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-gluco-pyranosid (77) | 109 |
| 3.22 | <i>N</i> -Benzyl-7-aminohept-2-ynyl-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D- glucopyranosid (78) | 109 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 3.23 | {Benzyl-[7-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranosyl)-hept-5-ynyl]-carbamoyl}-5,6,7-trimethoxyindol-1-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (79) | 110 |
| 3.24 | 5,6,7-Trimethoxyindol-2-carbonsäurebenzyl-[7-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5 <i>C</i> ,6 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12)ylheptyl]-amid (81) | 111 |
| 3.25 | 5,6,7-Trimethoxyindol-2-carbonsäure-[7-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5 <i>C</i> ,6 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12)ylheptyl]-amid (74)..... | 112 |
| 3.26 | 5,6,7-Trimethoxyindol-2-carbonsäurebenzyl-(7- β -D-glucopyranosyl-5 <i>C</i> ,6 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12)ylheptyl)-amid (83)..... | 113 |
| 3.27 | 5,6,7-Trimethoxyindol-2-carbonsäure-(7- β -D-glucopyranosyl-5 <i>C</i> ,6 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12)ylheptyl)-amid (82) | 114 |
| 4 | Synthese von Carboranylaminoalkoholen und -carbonsäuren | 115 |
| 4.1 | 4-Benzyloxybut-2-inal (88) | 115 |
| 4.2 | Benzyl-(4-benzyloxybut-2-ynyl)-amin (89)..... | 115 |
| 4.3 | <i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -benzyloxycarbonyl-(4-benzyloxybut-2-ynyl)-amin (90) | 116 |
| 4.4 | <i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -benzyloxycarbonyl-(7-benzyloxyhept-5-ynyl)-amin (91) | 116 |
| 4.5 | <i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -benzyloxycarbonyl-[2-(4-benzyloxybut-2-ynoxy)-ethyl]-amin (92)..... | 117 |
| 4.6 | <i>N</i> -Benzyl- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonyl-propargylamin (95) | 118 |
| 4.7 | <i>N</i> -Benzyl- <i>N-tert</i> -butyloxycarbonyl-(7-benzyloxyhept-5-ynyl)-amin (93) | 118 |
| 4.8 | <i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -benzyloxycarbonyl-(4-benzyloxy-2 <i>C</i> ,3 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodeca-boranyl(12)butyl)-amin (99) | 119 |
| 4.9 | <i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -benzyloxycarbonyl-(7-benzyloxy-5 <i>C</i> ,6 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodeca-boranyl(12)heptyl)-amin (100)..... | 119 |
| 4.10 | <i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -benzyloxycarbonyl-[2-(4-benzyloxy-2 <i>C</i> ,3 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodecaboranyl(12)butyloxy)-ethyl]-amin (101) | 120 |
| 4.11 | <i>N</i> -Benzyl- <i>N-tert</i> -butoxycarbonyl-(7-benzyloxy-5 <i>C</i> ,6 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodecaboranyl(12)heptyl)-amin (102)..... | 121 |
| 4.12 | 1,2-Dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12)-1-carbonsäureethylester (103)..... | 121 |
| 4.13 | 1,2-Dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12) (<i>o</i> -Carboran, 5) | 122 |
| 4.14 | 4 <i>C</i> ,5 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodecaboranyl(12)pentansäurebenzylester (104).... | 122 |
| 4.15 | 1,2-Dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12)-1-carbonsäure (164)..... | 123 |
| 4.16 | 4 <i>C</i> ,5 <i>C</i> -Dicarba- <i>closo</i> -dodecaboranyl(12)pentansäure (165) | 123 |
| 5 | Synthese der Carboranyl-Ind₂-Derivate..... | 124 |
| 5.1 | 5-[(1 <i>H</i> -Indol-2'-yl)-carbonyl]amino}-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäurebenzyl-(7-benzyloxy-5 <i>C</i> ,6 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12)ylheptyl)-amid (109)..... | 124 |
| 5.2 | 5-[(1 <i>H</i> -Indol-2'-yl)-carbonyl]amino}-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäurebenzyl-[2-(4-benzyloxy-2 <i>C</i> ,3 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodecaboranyl(12)butyloxy)-ethyl]-amid (110) | 125 |
| 5.3 | 5-[(1 <i>H</i> -Indol-2'-yl)-carbonyl]amino}-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäure-(7-benzyloxy-5 <i>C</i> ,6 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12)ylheptyl)-amid (111)..... | 126 |
| 5.4 | 5-[(1 <i>H</i> -Indol-2'-yl)-carbonyl]amino}-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäure-[2-(4-benzyloxy-2 <i>C</i> ,3 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodecaboranyl(12)butyloxy)-ethyl]-amid (112) | 127 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 5.5 | 5-[(1 <i>H</i> -Indol-2'-yl)-carbonyl]amino}-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäure-(7-hydroxy-5 <i>C</i> ,6 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12)ylheptyl)-amid (113) . | 128 |
| 5.6 | 5-[(1 <i>H</i> -Indol-2'-yl)-carbonyl]amino}-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäure-[2-(4-hydroxy-2 <i>C</i> ,3 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodecaboranyl(12)butyloxy)-ethyl]-amid (114) | 129 |
| 6 | Synthese des TMI-BPA-Konjugates..... | 129 |
| 6.1 | <i>p</i> -Iod-L-phenylalanin (118) | 129 |
| 6.2 | <i>p</i> -Iod-L-phenylalanin- <i>tert</i> -butylester (119) | 130 |
| 6.3 | (1 <i>S</i>)-2-[1- <i>tert</i> -Butoxycarbonyl-2-(4-iodphenyl)-ethylcarbamoyl]-5,6,7-tri-methoxyindol-1-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (120)..... | 131 |
| 6.4 | (1 <i>S</i>)-2-{1- <i>tert</i> -Butoxycarbonyl-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-ethylcarbamoyl}-5,6,7-trimethoxyindol-1-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (122)..... | 132 |
| 6.5 | (1 <i>S</i>)-2-[1- <i>tert</i> -Butoxycarbonyl-2-(4-boronophenyl)-ethylcarbamoyl]-5,6,7-trimethoxyindol-1-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (124) | 133 |
| 6.6 | (1 <i>S</i>)-2-[1-Hydroxycarbonyl-2-(4-boronophenyl)-ethylcarbamoyl]-5,6,7-trimethoxyindol (125) | 134 |
| 7 | Synthese der Carboranyl-C-Glycoside | 134 |
| 7.1 | (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-3,4,5-Tris-benzyloxy-2-benzyloxymethyl-6-(1 <i>C</i> ,2 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12)ylethyl)-tetrahydropyran (141)..... | 135 |
| 7.2 | (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-Tris-benzyloxy-2-benzyloxymethyl-6-(1 <i>C</i> ,2 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12)ylethyl)-tetrahydropyran (142) | 135 |
| 7.3 | (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-3,4,5-Tris-benzyloxy-2-benzyloxymethyl-6-(1 <i>C</i> ,2 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12)ylpropyl)-tetrahydropyran (144)..... | 136 |
| 7.4 | (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)- <i>N</i> -[4,5-Bis-benzyloxy-6-benzyloxymethyl-2-(1 <i>C</i> ,2 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12)ylethyl)-tetrahydropyran-3-yl]-acetamid (146) | 137 |
| 7.5 | (2 <i>aS</i> ,3 <i>aS</i> ,4 <i>aR</i> ,5 <i>aR</i> ,6 <i>aR</i> ,2 <i>bS</i> ,3 <i>bS</i> ,4 <i>bR</i> ,5 <i>bR</i> ,6 <i>bR</i>)-2 <i>a</i> -(1 <i>C</i> ,2 <i>C</i> -Dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12)ylethyl)-3 <i>a</i> ,4 <i>a</i> ,5 <i>a</i> -tris-benzyloxy-6 <i>a</i> -[2-(3 <i>b</i> ,4 <i>b</i> ,5 <i>b</i> -tris-benzyloxy-6 <i>b</i> -benzyloxymethyl-tetrahydropyran-2 <i>b</i> -yl)-ethyl]-tetrahydropyran (149)..... | 138 |
| 7.6 | (2 <i>aR</i> ,3 <i>aR</i> ,4 <i>aR</i> ,5 <i>aS</i> ,6 <i>aS</i> ,2 <i>bR</i> ,3 <i>bR</i> ,4 <i>bR</i> ,5 <i>bS</i> ,6 <i>bS</i>)-1,2-Bis-(3,4,5-tris-benzyloxy-2-benzyloxymethyl-tetrahydropyran-6-yl)-1 <i>C</i> ,2 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12) (151) | 139 |
| 7.7 | Palladium(II)-hydroxid auf Aktivkohle (<i>Pearlman</i> -Katalysator) | 140 |
| 7.8 | (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3,4,5-Tris-hydroxy-2-hydroxymethyl-6-(1 <i>C</i> ,2 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12)ylethyl)-tetrahydropyran (58) | 140 |
| 7.9 | (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-Tris-hydroxy-2-hydroxymethyl-6-(1 <i>C</i> ,2 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12)ylethyl)-tetrahydropyran (143) | 141 |
| 7.10 | (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3,4,5-Tris-hydroxy-2-hydroxymethyl-6-(1 <i>C</i> ,2 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12)ylpropyl)-tetrahydropyran (145)..... | 141 |
| 7.11 | (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- <i>N</i> -[4,5-Bis-hydroxy-6-hydroxymethyl-2-(1 <i>C</i> ,2 <i>C</i> -dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12)ylethyl)-tetrahydropyran-3-yl]-acetamid (147) | 142 |
| 7.12 | (2 <i>aS</i> ,3 <i>aR</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>aS</i> ,6 <i>aR</i> ,2 <i>bS</i> ,3 <i>bS</i> ,4 <i>bR</i> ,5 <i>bS</i> ,6 <i>bR</i>)-2 <i>a</i> -(1 <i>C</i> ,2 <i>C</i> -Dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12)ylethyl)-3 <i>a</i> ,4 <i>a</i> ,5 <i>a</i> -tris-hydroxy-6 <i>a</i> -[2-(3 <i>b</i> ,4 <i>b</i> ,5 <i>b</i> -tris-hydroxy-6 <i>b</i> -hydroxymethyl-tetrahydropyran-2 <i>b</i> -yl)-ethyl]-tetrahydropyran (150) | 143 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 7.13 | (2aR,3aS,4aR,5aR,6aS,2bR,3bS,4bR,5bR,6bS)-1,2-Bis-(3,4,5-tris-hydroxy-2-hydroxymethyl-tetrahydropyran-6-yl)-1C,2C-dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran(12) (152) | 143 |
| 8 | Synthese des Carboran-Tetrapeptid-Konjugates..... | 144 |
| 8.1 | L-Asparaginsäure- β -allylester Hydrochlorid (156) | 144 |
| 8.2 | N-Boc-L-Asparaginsäure- β -allylester (157)..... | 144 |
| 8.3 | N-Boc-L-Methionin (158)..... | 145 |
| 8.4 | N-Boc-L-Tryptophan (159)..... | 145 |
| 8.5 | N-Boc-L-Asparagyl- β -allylester-L-phenylalaninamid (Boc-Asp(OAll)-PheNH ₂ , 162) | 146 |
| 8.6 | N-Boc-L-Methionyl-L-asparagyl- β -allylester-L-phenylalaninamid (Boc-Met-Asp(OAll)-PheNH ₂ , 163)..... | 147 |
| 8.7 | N-Boc-L-Tryptophyl-L-methionyl-L-asparagyl- β -allylester-L-phenylala- ninamid (Boc-Trp-Met-Asp(OAll)-PheNH ₂ , 153) | 148 |
| 8.8 | N-(3C,4C-Dicarba- <i>closo</i> -dodecaboranyl(12)butylcarbonyl)-L-trypto- phyl-L-methionyl-L-asparagyl- β -allylester-L-phenylalaninamid (166)..... | 149 |
| 8.9 | N-(3C,4C-Dicarba- <i>closo</i> -dodecaboranyl(12)butylcarbonyl)-L-trypto- phyl-L-methionyl-L-asparagyl-L-phenylalaninamid (167)..... | 150 |
| 9 | in vitro-Cytotoxizitäts- und Boraufnahmeuntersuchungen | 151 |
| 9.1 | HTCFA-Tests zur Bestimmung der Klonbildungsrate | 151 |
| 9.1.1 | Experimentelles | 151 |
| 9.1.2 | Messwerte für die Toxizität des Carboran-TMI-Konjugates 68 | 152 |
| 9.1.3 | Messwerte für die Toxizität des Carboran-TMI-Konjugates 69 | 152 |
| 9.1.4 | Messwerte für die Toxizität des Carboran-TMI-Konjugates 70 | 153 |
| 9.1.5 | Messwerte für die Toxizität des Carboran-TMI-Konjugates 71 | 153 |
| 9.1.6 | Messwerte für die Toxizität des Carboran-Ind ₂ -Konjugates 109 | 154 |
| 9.2 | MTT-Tests zur Bestimmung der Zellvitalität..... | 154 |
| 9.2.1 | Experimentelles | 154 |
| 9.2.2 | Messwerte für die Toxizität des TMI-Carboran-Glucose- Konjugates 83 | 155 |
| 9.2.4 | Messwerte für die Toxizität des TMI-Carboran-Glucose- Konjugates 82 | 155 |
| 9.2.4 | Messwerte für die Toxizität des Carboran-Ind ₂ -Konjugates 111 | 156 |
| 9.2.5 | Messwerte für die Toxizität des Carboran-Ind ₂ -Konjugates 113 | 156 |
| 9.2.6 | Messwerte für die Toxizität von TMI-BPA 125 | 157 |
| 9.2.7 | Messwerte für die Toxizität des Carboranyl- β -D-C-Glucosides 58 | 157 |
| 9.2.8 | Messwerte für die Toxizität des Carboranyl- α -D-C-Glucosides 143 | 158 |
| 9.2.9 | Messwerte für die Toxizität des Methylcarboranyl- β -D-C- Glucosides 145 | 158 |
| 9.2.10 | Messwerte für die Toxizität des Carboranyl- α -D-C-Glucosacetamids 147 | 159 |
| 9.2.11 | Messwerte für die Toxizität des Carboranyl- β -D-C-Bisglucosides 150 . | 159 |
| 9.2.12 | Messwerte für die Toxizität des Carboranyl-Tetrapeptid-Konjugates 167 | 160 |
| 9.3 | Untersuchung der Boraufnahme an B-16 Melanomzellen..... | 160 |
| 9.3.1 | Bestimmung der Cytotoxizität an B-16 Melanomzellen | 160 |
| 9.3.2 | Messwerte für die Toxizität des Carboran-TMI-Konjugates 68 | 160 |

| | | |
|-------|---|------------|
| 9.3.3 | Messwerte für die Toxizität des Carboran-TMI-Konjugates 69 | 161 |
| 9.3.4 | Messwerte für die Toxizität des Carboran-TMI-Konjugates 70 | 161 |
| 9.3.5 | Messwerte für die Toxizität des Carboran-TMI-Konjugates 71 | 161 |
| 9.3.6 | Bestimmung der Boraufnahme in B-16 Melanomzellen..... | 161 |
| 9.3.7 | Messwerte für die Boraufnahme in B-16 Melanomzellen | 162 |
| | Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen | 163 |
| | Literaturverzeichnis und Anmerkungen..... | 164 |
| | Danksagung..... | 170 |
| | Lebenslauf..... | 171 |