



Frank Haurert (Autor)

Totalsynthese von *seco*-Duocarmycin SA und Analoga im Rahmen einer gezielten Tumorthherapie

FRANK HAUNERT

Totalsynthese von *seco*-Duocarmycin SA
und Analoga im Rahmen
einer gezielten Tumorthherapie



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/3560>

Copyright:

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

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

INHALTSVERZEICHNIS

ALLGEMEINER TEIL.....	1
1 Einleitung	1
2 Medizinische Grundlagen der Cancerogenese.....	3
3 Konzepte der Tumorthherapie.....	5
3.1 Chemotherapie	5
3.2 Immuntherapie	10
3.3 Konzept der reversibel detoxifizierten Prodrugs	13
3.4 Phototherapie	17
3.4.1 Photodynamische Krebstherapie	17
3.4.2 Photolabile Prodrugs	18
4 CC-1065 und Duocarmycin SA	21
4.1 (+)-CC-1065.....	21
4.2 (+)-Duocarmycin SA	22
4.3 Sequenzspezifische DNA-Alkylierung.....	23
4.4 Analoga von CC-1065 und Struktur-Wirkungsbeziehungen.....	25
4.5 <i>Seco</i> -Verbindungen und Prodrugs von CC-1065-Analoga.....	28
5 Totalsynthesen von (+)-Duocarmycin SA	31
5.1 <i>D. L. Boger</i> (1993).....	31
5.2 <i>M. Natsume</i> (1994).....	33
5.3 <i>M. Natsume</i> (1995).....	35
5.4 <i>Y. Fukuda</i> (1997).....	36
6 Zielsetzung und Planung der Arbeit.....	37
6.1 Synthese von <i>seco</i> -Duocarmycin SA.....	37
6.2 Synthese von <i>seco</i> -DSA-Ind ₂	38
6.3 Synthese von <i>seco</i> -CCI-TMI	39
6.4 Synthese der Prodrugs.....	39
6.5 Untersuchungen zur Synthese von photolabilen Prodrugs des Duocarmycin SA.....	40
7 Synthese von <i>seco</i>-Duocarmycin SA	41
7.1 Retrosynthetische Analyse.....	41

7.2	Synthese des Indolgrundgerüsts.....	43
7.2.1	Substrate für die Cyclisierung mit vollständigem Substitutionsmuster	43
7.2.2	Substrate für die Cyclisierung mit vereinfachtem Substitutionsmuster	45
7.2.3	<i>Fischer</i> -Indol-Synthese	46
7.2.4	Untersuchungen zur weiteren Funktionalisierung des Indols 88	49
7.2.5	Abspaltung der Methoxygruppe.....	51
7.2.6	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten	53
7.3	Synthese von <i>seco</i> -DSA: undifferenzierte Schutzgruppenstrategie	54
7.3.1	Verwendung der <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe.....	54
7.3.2	Verwendung der Benzyl-Schutzgruppe	58
7.3.3	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten	60
7.4	Synthese von <i>seco</i> -DSA: differenzierte Schutzgruppenstrategie	62
7.5	Synthese von <i>seco</i> -Duocarmycin SA.....	65
7.5.1	Synthese <i>via N</i> -Boc-, <i>O</i> -Boc-DSA.....	65
7.5.2	Synthese <i>via N</i> -Bn-, <i>O</i> -Bn-DSA	66
7.5.3	Synthese <i>via N</i> -Boc-, <i>O</i> -Bn-DSA	67
7.5.4	Diskussion der spektroskopischen Daten von <i>seco</i> -Duocarmycin SA	69
8	Synthese von Duocarmycin SA-Analoga.....	71
8.1	Variation der DNA-bindenden Substruktur.....	71
8.1.1	Diskussion der spektroskopischen Daten.....	72
8.2	Variation der pharmakophoren Substruktur.....	73
8.2.1	Synthese von <i>seco</i> -CCI-TMI.....	74
8.2.2	Synthese von <i>seco</i> -CCI-MMI	75
8.2.3	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten	76
9	Synthese glykosidischer Prodrugs	78
9.1	Synthese glykosidischer Prodrugs des <i>seco</i> -Duocarmycin SA.....	78
9.2	Synthese glykosidischer Prodrugs des <i>seco</i> -CCI-TMI	79
9.2.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten	80

10 Untersuchungen zur Synthese photolabiler Duocarmycin SA-Derivate	83
10.1 Kupplung über die Trichloracetimide	83
10.2 Kupplung über die Bromide	85
11 <i>In vitro</i>-Zytotoxizitätsassays.....	87
11.1 Der HTCFA-Test zur Bestimmung der Zytotoxizitäten	87
11.1.1 <i>In vitro</i> -Zytotoxizitäten der <i>N</i> -Benzyl- <i>seco</i> -DSA-Derivate	89
11.1.2 <i>In vitro</i> -Zytotoxizitäten der <i>seco</i> -Duocarmycin SA-Derivate...	90
11.1.3 <i>In vitro</i> -Zytotoxizitäten der <i>seco</i> -DSA-Ind ₂ -Derivate.....	91
11.1.4 <i>In vitro</i> -Zytotoxizitäten der <i>seco</i> -Duocarmycin SA- Glykoside	92
11.2 Der MTT-Test zur Bestimmung der Zellvitalität.....	94
11.2.1 <i>In vitro</i> -Zytotoxizitäten der <i>seco</i> -Duocarmycin SA-Derivate...	94
11.2.2 <i>In vitro</i> -Zytotoxizitäten der <i>seco</i> -CCI-TMI-Derivate	96
11.2.3 <i>In vitro</i> -Zytotoxizitäten der <i>seco</i> -CCI-MMI-Derivate	97
11.2.4 <i>In vitro</i> -Zytotoxizitäten der <i>seco</i> -CCI-TMI-Glykoside.....	98
12 Zusammenfassung und Ausblick.....	100
EXPERIMENTELLER TEIL	113
1 Allgemeine Methoden.....	113
1.1 Verwendete Geräte	113
1.2 Chromatographische Methoden	114
1.3 Materialien für die <i>in vitro</i> -Zytotoxizitätsassays	115
1.3.1 HTCFA-Test.....	115
1.3.2 MTT-Test.....	115
2 Synthese des Indolgrundgerüsts	117
2.1 5-Benzyloxy-2-brom-anilin (74)	117
2.2 5-Benzyloxy-2-brom- <i>N</i> -methansulfonyl-anilin (75).....	118
2.3 3-Benzyloxy- <i>N</i> -methansulfonyl-anilin (76).....	118
2.4 5-Benzyloxy-2,4-dibrom- <i>N</i> -methansulfonyl-anilin (77).....	119
2.5 5-Benzyloxy-2-brom- <i>N</i> -methansulfonyl-4-nitro-anilin (78)	120
2.6 4-Amino-5-benzyloxy-2-brom- <i>N</i> -methansulfonyl-anilin (79).....	121
2.7 (2-Methoxy-4-nitrophenyl)-hydrazin (84)	122

2.8	2-[(2-Hydroxy-4-nitrophenyl)-hydrazono]-propionsäuremethylester (85)	123
2.9	2-[(2-Methoxy-4-nitro-phenyl)-hydrazono]-propionsäuremethylester (86)	124
2.10	7-Hydroxy-5-nitro-indol-2-carbonsäuremethylester (87).....	125
2.11	7-Methoxy-5-nitro-indol-2-carbonsäuremethylester (88).....	126
2.12	5-Amino-7-methoxy-indol-2-carbonsäuremethylester (96)	127
2.13	5-Amino- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-7-methoxy-indol-2-carbonsäuremethylester (97).....	128
2.14	5-Amino-4-Brom- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-7-methoxy-indol-2-carbonsäuremethylester (98).....	129
2.15	5-Amino-4-brom-7-methoxy-indol-2-carbonsäuremethylester (99)	130
2.16	5-Amino-4-brom-1-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-7-methoxy-indol-2-carbonsäuremethylester (100).....	131
2.17	5-Amino- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-4-iod-7-methoxy-indol-2-carbonsäuremethylester (101).....	132
3	Synthese von <i>seco</i>-DSA: undifferenzierte Schutzgruppenstrategie.....	133
3.1	1-(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-7-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyloxy)-5-nitro-indol-2-carbonsäuremethylester (103).....	133
3.2	5-Amino-1-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-7-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyloxy)-indolin-2-carbonsäuremethylester (104).....	134
3.3	5-Amino-1-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-7-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyloxy)-indol-2-carbonsäuremethylester (105).....	134
3.4	5-Amino- <i>N</i> ,1-(di- <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-7-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyloxy)-indolin-2-carbonsäuremethylester (106)	135
3.5	5-Amino-4-brom- <i>N</i> ,1-(di- <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-7-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyloxy)-indolin-2-carbonsäuremethylester (107).....	136
3.6	<i>N</i> ,1-(Di- <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-7-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyloxy)-5-amino-indol-2-carbonsäuremethylester (108).....	137
3.7	4-Brom- <i>N</i> ,1-(di- <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-7-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyloxy)-5-amino-indol-2-carbonsäuremethylester (109).....	138
3.8	(<i>E/Z</i>)-4-Brom- <i>N</i> ,1-(di- <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-7-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyloxy)- <i>N</i> -(3-chlorprop-2-enyl)-5-amino-indol-2-carbonsäuremethylester (110).....	139

3.9	(1 <i>R/S</i>)-3,6-(Di- <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-5-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyloxy)-1-chlormethyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>e</i>]indol-7-carbonsäuremethylester (111)	140
3.10	1-Benzyl-7-benzyloxy-5-nitro-indol-2-carbonsäuremethylester (113)...	141
3.11	5-Amino-1-benzyl-7-benzyloxy-indol-2-carbonsäuremethylester (114)	142
3.12	5-Amino-1-benzyl-7-benzyloxy- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-indol-2-carbonsäuremethylester (115)	143
3.13	5-Amino-1-benzyl-7-benzyloxy-4-brom- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-indol-2-carbonsäuremethylester (116)	144
3.14	5-Amino-1-benzyl-7-benzyloxy- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-4-iod-indol-2-carbonsäuremethylester (117)	145
3.15	(<i>E/Z</i>)-5-Amino-1-benzyl-7-benzyloxy-4-brom- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)- <i>N</i> -(3-chlorprop-2-enyl)-indol-2-carbonsäuremethylester (118).....	146
3.16	(1 <i>R/S</i>)-1-Benzyl-5-benzyloxy-3-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-1-chlormethyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>e</i>]indol-7-carbonsäuremethylester (120).....	147
4	Synthese von <i>seco</i>-DSA: differenzierte Schutzgruppenstrategie	148
4.1	7-Benzyloxy-5-nitro-indol-2-carbonsäuremethylester (121)	148
4.2	7-Benzyloxy-1-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-5-nitro-indol-2-carbonsäuremethylester (122)	149
4.3	5-Amino-7-benzyloxy-1-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-indol-2-carbonsäuremethylester (123)	150
4.4	5-Amino-7-benzyloxy- <i>N</i> ,1-(di- <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-indol-2-carbonsäuremethylester (123a)	151
4.5	5-Amino-7-benzyloxy-4-brom- <i>N</i> ,1-(di- <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-indol-2-carbonsäuremethylester (124).....	152
4.6	(<i>E/Z</i>)-5-Amino-7-benzyloxy-4-brom- <i>N</i> ,1-(di- <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)- <i>N</i> -(3-chlorprop-2-enyl)-indol-2-carbonsäuremethylester (125).....	153
4.7	(1 <i>R/S</i>)-5-Benzyl-3,6-(di- <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-1-chlormethyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>e</i>]indol-7-carbonsäuremethylester (126)...	154

5	Synthese von <i>seco</i>-Duocarmycin SA	156
5.1	(1 <i>R/S</i>)-1-Benzyl-5-benzyloxy-3-[(5,6,7-trimethoxyindol-2-yl)-carbonyl]-1-chlormethyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>e</i>]indol-7-carbonsäuremethylester (127)	156
5.2	(1 <i>R/S</i>)-6-Benzyl-3-[(5,6,7-trimethoxyindol-2-yl)carbonyl]-1-chlormethyl-5-hydroxy-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>e</i>]indol-7-carbonsäuremethylester (128)	157
5.3	(1 <i>R/S</i>)-5-Benzyloxy-3-[(5,6,7-trimethoxyindol-2-yl)carbonyl]-1-chlormethyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>e</i>]indol-7-carbonsäuremethylester (129)	158
5.4	(1 <i>R/S</i>)-3-[(5,6,7-Trimethoxyindol-2-yl)carbonyl]-1-chlormethyl-5-hydroxy-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>e</i>]indol-7-carbonsäuremethylester (63)	159
6	Synthese von Duocarmycin SA-Analoga	161
6.1	(1 <i>R/S</i>)-3-[5-(1 <i>H</i> -Indol-2-carbonyl)amino]-1 <i>H</i> -indol-2-carbonyl]-5-benzyloxy-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>e</i>]indol-7-carbonsäuremethylester (130)	161
6.2	(1 <i>R/S</i>)-3-[5-(1 <i>H</i> -Indol-2-carbonyl)amino]-1 <i>H</i> -indol-2-carbonyl]-5-hydroxy-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>e</i>]indol-7-carbonsäuremethylester (67)	162
6.3	(1 <i>R/S</i>)-5-Benzyloxy-3-[(5,6,7-trimethoxyindol-2-yl)carbonyl]-1-chlormethyl-1,2,6,7,8,9-hexahydro-3 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol (135)	163
6.4	(1 <i>R/S</i>)-3-[(5,6,7-Trimethoxyindol-2-yl)carbonyl]-1-chlormethyl-5-hydroxy-1,2,6,7,8,9-hexahydro-3 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol (136)	164
6.5	(1 <i>R/S</i>)-5-Benzyloxy-3-[(5-methoxyindol-2-yl)carbonyl]-1-chlormethyl-1,2,6,7,8,9-hexahydro-3 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol (137)	165
6.6	(1 <i>R/S</i>)-3-[(5-Methoxyindol-2-yl)carbonyl]-1-chlormethyl-5-hydroxy-1,2,6,7,8,9-hexahydro-3 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol (138)	167
7	Synthese glykosidischer Prodrugs	168
7.1	(1 <i>R/S</i>)-5-(2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galaktopyranosyl)-3-[(5,6,7-trimethoxyindol-2-yl)carbonyl]-1-chlormethyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>e</i>]indol-7-carbonsäuremethylester (140a)	168
7.2	(1 <i>R/S</i>)-3-[(5,6,7-Trimethoxyindol-2-yl)carbonyl]-1-chlormethyl-5-(β -D-galaktopyranosyl)-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>e</i>]indol-7-carbonsäuremethylester (140)	169

7.3	(1 <i>R/S</i>)-5-(β -D-Glucopyranosyl)-3-[(5,6,7-trimethoxyindol-2-yl)carbonyl]-1-chlormethyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>e</i>]indol-7-carbonsäuremethylester (142)	170
7.4	(1 <i>R/S</i>)-(3-[(5,6,7-Trimethoxyindol-2-yl)carbonyl]-1-chlormethyl-5-hydroxy-1,2,6,7,8,9-hexahydro-3 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-5-yl)- β -D-galaktopyranosid (143).....	171
7.5	(1 <i>R/S</i>)-(3-[(5,6,7-Trimethoxyindol-2-yl)carbonyl]-1-chlormethyl-5-hydroxy-1,2,6,7,8,9-hexahydro-3 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-5-yl)-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranosid (144a).....	172
7.6	(1 <i>R/S</i>)-(3-[(5,6,7-Trimethoxyindol-2-yl)carbonyl]-1-chlormethyl-5-hydroxy-1,2,6,7,8,9-hexahydro-3 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-5-yl)- β -D-glucopyranosid (144).....	173
8	Synthese photolabiler Duocarmycin SA-Derivate	174
8.1	4-Hydroxymethyl-7-methoxy-cumarin (147)	174
8.2	4-Hydroxymethyl-6,7-dimethoxy-cumarin (148)	175
8.3	(7-Methoxy-cumarin-4-yl)methyl-trichloracetimidat (149).....	175
8.4	(6,7-Dimethoxy-cumarin-4-yl)methyl-trichloracetimidat (150)	176
8.5	5-Amino-1-benzyl- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-7-[(6,7-dimethoxy-cumarin-4-yl)methyl]-indol-2-carbonsäuremethylester (155)	177
9	<i>In vitro</i>-Zytotoxizitätsassays.....	179
9.1	Ergebnisse der HTCFA-Tests	179
9.1.1	Ergebnis für <i>N</i> -Benzyl- <i>seco</i> -DSA-Boc-Benzylether (120)	179
9.1.2	Ergebnis für <i>N</i> -Benzyl- <i>seco</i> -Duocarmycin SA-Benzylether (127)	180
9.1.3	Ergebnis für <i>N</i> -Benzyl- <i>seco</i> -Duocarmycin SA (128).....	180
9.1.4	Ergebnis für <i>seco</i> -Duocarmycin SA-Benzylether (129).....	181
9.1.5	Ergebnis für <i>seco</i> -Duocarmycin SA (63)	181
9.1.6	Ergebnis für <i>seco</i> -DSA-Ind ₂ -Benzylether (130)	182
9.1.7	Ergebnis für <i>seco</i> -DSA-Ind ₂ (67)	182
9.1.8	Ergebnis für <i>seco</i> -Duocarmycin SA- β -D-Glucosid (142)	183
9.1.9	Ergebnis für <i>seco</i> -Duocarmycin SA- β -D-Galaktosid (140) ...	183
9.2	Ergebnisse der MTT-Tests	184
9.2.1	Ergebnis für <i>seco</i> -Duocarmycin SA-Benzylether (129).....	184
9.2.2	Ergebnis für <i>seco</i> -Duocarmycin SA (63)	185
9.2.3	Ergebnis für <i>seco</i> -CCI-TMI-Benzylether (135)	185

9.2.4	Ergebnis für <i>seco</i> -CCI-TMI (136)	186
9.2.5	Ergebnis für <i>seco</i> -CCI-MMI-Benzylether (137).....	187
9.2.6	Ergebnis für <i>seco</i> -CCI-MMI (138)	187
9.2.7	Ergebnis für <i>seco</i> -CCI-TMI- β -D-Glucosid (144)	188
9.2.8	Ergebnis für <i>seco</i> -CCI-TMI- β -D-Galaktosid (143).....	189
ANHANG		190
1 Abkürzungen und Akronyme.....		190
2 Literaturverzeichnis		192
 DANKSAGUNG		
 LEBENS LAUF		