

# **Synthese von Tetragastrin-CC-1065-Konjugaten und verwandten Verbindungen für eine selektive Krebstherapie**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten  
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
**Xiong Chen**  
aus Shanghai, China

Göttingen 2006

D 7

Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze

Korreferent: Prof. Dr. U. Diederichsen

Tag der mündlichen Prüfung: 04.07.2006

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 2003 bis April 2006 im Institut für Organische Chemie der Universität Göttingen unter Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze, für die interessante Themenstellung, das stete Interesse am Fortgang der Arbeit, die hilfreiche Diskussionen und Anregungen sowie seine Unterstützung und Förderung während dieser Arbeit.

# Inhaltsverzeichnis

## ALLGEMEINER TEIL

1	EINLEITUNG.....	1
2	MEDIZINISCHE GRUNDLAGEN DER CANCEROGENESE.....	3
3	KONZEPTE DER THERAPIE MALIGNER ENTARTUNGEN.....	5
3.1	Chemotherapie .....	5
3.2	Immuntherapie.....	9
3.3	Genherapie .....	12
3.4	Das Konzept der reversibel detoxifizierten Prodrugs für eine selektive Krebstherapie.....	13
4	CC-1065, DUOCARMYCINE UND YATAKEMYCIN.....	18
4.1	Analoga von CC-1065 und Struktur-Wirkungsbeziehungen .....	20
4.2	<i>seco</i> -Verbindungen und Prodrugs der CC-1065-Analoga .....	22
5	CCK-B/GASTRINREZEPTOR-VERMITTELTE KREBSTHERAPIE .....	24
5.1	CCK-B/Gastrin.....	24
6	ZIELSETZUNG UND PLANUNG DER ARBEIT .....	27
7	SYNTHESE DER INDOLHALTIGEN DNA-BINDER.....	30
7.1	Retrosynthetische Analyse.....	30
7.2	Synthese von 5-(2-Chlorethoxy)-indol-2-carbonsäureethylester (49) .....	31
7.3	Synthese von 5-(2-Iodethoxy)-indol-2-carbonsäureethylester (50) .....	33
7.4	Synthese von 5-(2-Hydroxyethoxy)-indol-2-carbonsäureethylester (53) .....	34
7.5	Synthese von 5-Allyloxyindol-2-carbonsäureethylester (57) und 5-(2-Azidoethoxy)-indol-2-carbonsäureethylester (59) .....	35
7.6	Synthese des Indolderivats 62 .....	36
7.7	Synthese des Indolderivats 42 .....	37
7.8	Synthese des Indolderivats 74 .....	39
7.9	Synthese des Bisindolderivats 76 .....	40
7.10	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten von 49 und 42 .....	41

---

<b>8</b>	<b>SYNTHESE VON ANTI-METHYL-SECO-CBI-DNA-BINDERN</b> .....	<b>44</b>
<b>8.1</b>	<b>Synthese des <i>anti</i>-Methyl-<i>seco</i>-CBI-Grundgerüsts 82</b> .....	<b>44</b>
8.1.1.	Nomenklatur der Cyclisierungsprodukte.....	45
<b>8.2</b>	<b>Synthese von <i>anti</i>-Methyl-<i>seco</i>-CBI-DNA-Binder</b> .....	<b>46</b>
8.2.1.	Abspaltung der Boc-Schutzgruppe in 82.....	46
8.2.2.	Kupplung von 84 mit unterschiedlichen DNA-Bindern.....	48
8.2.3.	Modifikation der gekuppelten Verbindungen .....	50
8.2.4.	Überführung zu den Drug-DNA-Bindern durch Debenzylierung .....	52
<b>8.3</b>	<b>Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten von 91 und 101</b> .....	<b>54</b>
<b>9</b>	<b>SYNTHESE DER ANTI-METHYL-SECO-CBI-DNA-BINDER-TETRAGASTRIN-DERIVATE</b> .....	<b>57</b>
<b>9.1</b>	<b>Synthese von Tetragastrin</b> .....	<b>57</b>
9.1.1.	Literaturbekannte Tetragastrinsynthesen.....	57
9.1.2.	Synthese an der Seitenkette geschützten Tetragastrins .....	59
9.1.3.	Synthese von an der Seitenkette ungeschütztem Tetragastrin .....	62
9.1.4.	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten von 131 und 128 .....	65
<b>9.2</b>	<b>Synthese der <i>anti</i>-Methyl-<i>seco</i>-CBI-DNA-Binder-Tetragastrin-Derivate</b> .....	<b>67</b>
9.2.1.	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten von 133 und 136 .....	72
<b>10</b>	<b>SYNTHESE DES ANTI-METHYL-SECO-CBI-DMAI-CARBAMAT-DERIVATS</b> .....	<b>74</b>
<b>11</b>	<b>IN VITRO-ZYTOTOXIZITÄTSUNTERSUCHUNGEN</b> .....	<b>76</b>
<b>11.1</b>	<b>Der HTCFA-Test zur Bestimmung der Zytotoxizitäten</b> .....	<b>76</b>
<b>11.2</b>	<b><i>In vitro</i>-Zytotoxizitäten der <i>anti</i>-Methyl-<i>seco</i>-CBI-DNA-Binder-Derivate</b> .....	<b>78</b>
<b>11.3</b>	<b><i>In vitro</i>-Zytotoxizitäten des <i>anti</i>-Methyl-<i>seco</i>-CBI-DMAI-Carbamats</b> .....	<b>79</b>
<b>12</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>81</b>

**EXPERIMENTELLER TEIL**

<b>1</b>	<b>ALLGEMEINE METHODEN</b> .....	<b>95</b>
1.1	Präparative Methoden .....	95
1.2	Instrumentelle Analytik und verwendete Geräte .....	95
1.3	Chromatographische Methoden .....	97
1.4	Materialien für die <i>in vitro</i> -Zytotoxizitätstests .....	97
<b>2</b>	<b>SYNTHESE DER INDOLHALTIGEN DNA-BINDER</b> .....	<b>99</b>
2.1	Synthese von <b>95</b> .....	<b>99</b>
2.1.1.	<i>p</i> -(2-Chlorethoxy)-nitrophenol (44) .....	99
2.1.2.	<i>p</i> -(2-Chlorethoxy)-anilin (45) .....	100
2.1.3.	5-(2-Chlorethoxy)-indol-2-carbonsäureethylester (49) .....	101
2.1.4.	5-(2-Chlorethoxy)-indol-2-carbonsäure (95).....	102
2.2	Synthese von <b>60</b> .....	<b>103</b>
2.2.1.	5-(2-Iodethoxy)-indol-2-carbonsäureethylester (50) .....	103
2.2.2.	5-(2-Iodethoxy)-indol-2-carbonsäure (60) .....	104
2.3	Synthese von <b>90</b> .....	<b>105</b>
2.3.1.	<i>p</i> -(2-Hydroxyethoxy)-nitrophenol (51) .....	105
2.3.2.	<i>p</i> -(2-Hydroxyethoxy)-anilin (52) .....	106
2.3.3.	5-(2-Hydroxyethoxy)-indol-2-carbonsäureethylester (53) .....	106
2.3.4.	5-(2-Hydroxyethoxy)-indol-2-carbonsäure (90) .....	107
2.4	Synthese von <b>57 und 59</b> .....	<b>108</b>
2.4.1.	<i>p</i> -Allyloxy-nitrophenol (55) .....	108
2.4.2.	<i>p</i> -Allyloxy-anilin (56) .....	109
2.4.3.	5-Allyloxy-indol-2-carbonsäureethylester (57).....	110
2.4.4.	5-Allyloxy-indol-2-carbonsäure (144) .....	111
2.4.5.	5-(2-Azidoethoxy)-indol-2-carbonsäureethylester (59) .....	112
2.5	Synthese von <b>62</b> .....	<b>113</b>
2.5.1.	5-[2-(2-Ethoxycarbonyl)ethyl]-methyl-aminoethoxy]-indol-2-carbonsäure (62).....	113
2.6	Synthese von <b>42</b> .....	<b>114</b>
2.6.1.	(3-Brompropyl)-carbaminsäure- <i>tert</i> -butylester (43) .....	114
2.6.2.	5-(2-Methylaminoethoxy)-indol-2-carbonsäureethylester (64).....	114
2.6.3.	5-{2-[(3- <i>tert</i> -Butoxycarbonylamino-propyl)-methyl-amino]-ethoxy}-indol-2-carbonsäure (42) .....	115
2.7	Synthese von <b>68</b> .....	<b>116</b>
2.7.1.	5-[2-(2-Cyanoethyl)-methyl-aminoethoxy]-indol-2-carbonsäureethylester (67) .....	116
2.7.2.	5-[2-(2-Cyanoethyl)-methyl-aminoethoxy]-indol-2-carbonsäure (68).....	117
2.8	Synthese von <b>74</b> .....	<b>118</b>
2.8.1.	2-Acetylaminoethyl- <i>p</i> -nitrophenyl-ether (71) .....	118
2.8.2.	N-[2-(4-Amino-phenoxy)-ethyl]-acetamidhydrochlorid (72) .....	119
2.8.3.	5-(2-Acetylaminoethoxy)-indol-2-carbonsäureethylester (73).....	120
2.8.4.	5-(2- <i>tert</i> -Butoxycarbonylaminoethoxy)-indol-2-carbonsäureethylester (74).....	121
2.9	Synthese von <b>76</b> .....	<b>122</b>
2.9.1.	1,2-bis-(4-Nitro-phenoxy)-ethan (46) .....	122
2.9.2.	1,2-bis-(2-Ethoxycarbo-indol-5-oxy)-ethan (76).....	123

<b>3</b>	<b>SYNTHESE DES ANTI-METHYL-SECO-CBI-GRUNDGERÜSTES</b> .....	<b>125</b>
3.1	3-Amino-1-benzyloxy- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-naphthalin (78).....	125
3.2	2-Amino-4-benzyloxy-1-iod- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-naphthalin (79).....	126
3.3	( <i>E/Z</i> )-2-Amino-4-benzyloxy- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)- <i>N</i> -(3-chlor-2-butenyl)-1-iod-naphthalin (81).....	127
3.4	<i>rac</i> -{(1,10)- <i>anti</i> -5-Benzyloxy-3-( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-1-(10-chlor-ethyl)-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} (82).....	128
3.5	<i>rac</i> -{(1,10)- <i>syn</i> -5-Benzyloxy-3-( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-1-(10-chlor-ethyl)-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} (83).....	129
3.6	<i>rac</i> -(9,9 <i>a</i> )- <i>syn</i> -2-( <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-9-methyl-1,2,9,9 <i>a</i> -tetrahydro-cyclopropa[ <i>c</i> ]benz[ <i>e</i> ]indol-4-on (86).....	129
3.7	<i>rac</i> -{(1,10)- <i>syn</i> -1-(10-Chlor-ethyl)-5-hydroxy-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-hydrochlorid} (143). 130	
<b>4</b>	<b>SYNTHESE VON ANTI-METHYL-SECO-CBI-DNA-BINDER</b> .....	<b>132</b>
4.1	<i>rac</i> -{3-[(2-{2-[5-Benzyloxy-1-(10-chlor-ethyl)-1,2-dihydro-benzo[ <i>e</i> ]indol-3-carbonyl]-indol-5-yloxy}-ethyl)-methylamino]-propionsäure} (88).....	132
4.2	<i>rac</i> -{(1,10)- <i>anti</i> -5-Benzyloxy-1-(10-chlor-ethyl)-3-[(5-(2-cyanoethyl-methyl-aminoethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} (89).....	133
4.3	<i>rac</i> -{(1,10)- <i>anti</i> -5-Benzyloxy-1-(10-chlor-ethyl)-3-[(5-(2-hydroxyethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} (91).....	134
4.4	<i>rac</i> -{(1,10)- <i>anti</i> -5-Benzyloxy-3-[(5-(2-( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-aminoethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1-(10-chlor-ethyl)-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} (92).....	136
4.5	<i>rac</i> -{3-[(2-{2-[5-Benzyloxy-1-(10-chlor-ethyl)-1,2-dihydro-benzo[ <i>e</i> ]indol-3-carbonyl]-indol-5-yloxy}-ethyl)-amino]-propionsäure} (94).....	137
4.6	<i>rac</i> -{(1,10)- <i>syn</i> -5-Benzyloxy-1-(10-chlor-ethyl)-3-[(5-(2-chlorethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} (96).....	138
4.7	<i>rac</i> -{(1,10)- <i>syn</i> -5-Benzyloxy-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1-(10-chlor-ethyl)-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} (98).....	139
<b>5</b>	<b>ÜBERFÜHRUNG ZU DEN DRUG-DNA-BINDERN DURCH DEBENZYLIERUNG</b> .....	<b>141</b>
5.1	<i>rac</i> -{3-[(2-{2-[1-(10-Chlor-ethyl)-5-hydroxy-1,2-dihydro-benzo[ <i>e</i> ]indol-3-carbonyl]-indol-5-yloxy}-ethyl)-methylamino]-propionsäure} (100).....	141
5.2	<i>rac</i> -{(1,10)- <i>anti</i> -1-(10-Chlor-ethyl)-3-[(5-(2-cyanoethyl-methyl-aminoethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-5-hydroxyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} (101).....	142
5.3	<i>rac</i> -{(1,10)- <i>anti</i> -1-(10-Chlor-ethyl)-5-hydroxyl-3-[(5-(2-hydroxyethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} (102).....	143
<b>6</b>	<b>SYNTHESE VON TETRAGASTRIN</b> .....	<b>145</b>
6.1	<i>N</i> -( <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)- <i>L</i> -tryptophyl- <i>L</i> -methionin (110).....	145
6.2	<i>L</i> -Asparaginsäure- $\beta$ -methylester Hydrochlorid (116).....	146

6.3	<i>N</i> -( <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-L-aspartyl-( $\beta$ -O-methyl)-L-phenylalaninamid (122).....	146
6.4	L-Asparaginsäure- $\beta$ -allylester Hydrochlorid (118).....	147
6.5	<i>N</i> -( <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-L-aspartyl-( $\beta$ -O-allyl)-L-phenylalaninamid (123).....	148
6.6	<i>N</i> -( <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-L-aspartyl-( $\beta$ -O-benzyl)-L-phenylalaninamid (124) .....	149
6.7	<i>N</i> -( <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-L-aspartyl-L-phenylalaninamid (129) .....	150
6.8	L-Aspartyl-L-phenylalaninamid-trifluoracetat (130) .....	151
6.9	<i>N</i> -( <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-L-tryptophyl-L-methionyl-L-aspartyl-( $\beta$ -O-methyl)-L-phenylalaninamid (125).....	152
6.10	<i>N</i> -( <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-L-tryptophyl-L-methionyl-L-aspartyl-L-phenylalaninamid (109) .....	153
6.11	<i>N</i> -( <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-L-tryptophyl-L-methionyl-L-aspartyl-( $\beta$ -O-allyl)-L-phenylalaninamid (126).....	154
6.12	L-Tryptophyl-L-methionyl-L-aspartyl-L-phenylalaninamid-trifluoracetat (131) .....	155
6.13	L-tryptophyl-L-methionyl-L-aspartyl-( $\beta$ -O-benzyl)-L-phenylalaninamid-trifluoracetat (128).....	157
7	<b>SYNTHESE DER ANTI-METHYL-SECO-CBI-DNA-BINDER-TETRAGASTRIN-DERIVATE....</b>	<b>159</b>
7.1	(1 <i>S</i> , 10 <i>R</i> /1 <i>R</i> , 10 <i>S</i> )-3-[(2-{2-[5-Benzyloxy-1-(10-chlor-ethyl)-1,2-dihydro-benzo[ <i>e</i> ]indol-3-carbonyl]-indol-5-yloxy}-ethyl)-methylamino]-propionsäure-[L-tryptophyl-L-methionyl-L-aspartyl-( $\beta$ -O-methyl)-L-phenylalaninamidyl]-amid (133) .....	159
7.2	(1 <i>S</i> , 10 <i>R</i> /1 <i>R</i> , 10 <i>S</i> )-3-[(2-{2-[5-Benzyloxy-1-(10-chlor-ethyl)-1,2-dihydro-benzo[ <i>e</i> ]indol-3-carbonyl]-indol-5-yloxy}-ethyl)-methylamino]-propionsäure-[L-tryptophyl-L-methionyl-L-aspartyl-( $\beta$ -O-benzyl)-L-phenylalaninamidyl]-amid (134).....	161
7.3	(1 <i>S</i> , 10 <i>R</i> /1 <i>R</i> , 10 <i>S</i> )-3-[(2-{2-[5-Benzyloxy-1-(10-chlor-ethyl)-1,2-dihydro-benzo[ <i>e</i> ]indol-3-carbonyl]-indol-5-yloxy}-ethyl)-methylamino]-propionsäure-[L-tryptophyl-L-methionyl-L-aspartyl-L-phenylalaninamidyl]-amid-trifluoracetat (136).....	163
8	<b>SYNTHESE DES ANTI-METHYL-SECO-CBI-DMAI-CARBAMAT-DERIVATS .....</b>	<b>165</b>
8.1	<i>rac</i> -{(1,10)- <i>anti</i> -1-(10-Chlor-ethyl)-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-5-hexylaminocarbonyloxy-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} (140) .....	165
	<b>ABKÜRZUNGEN UND AKRONYME .....</b>	<b>167</b>
	<b>LITERATUR .....</b>	<b>170</b>

Danksagung

Lebenslauf



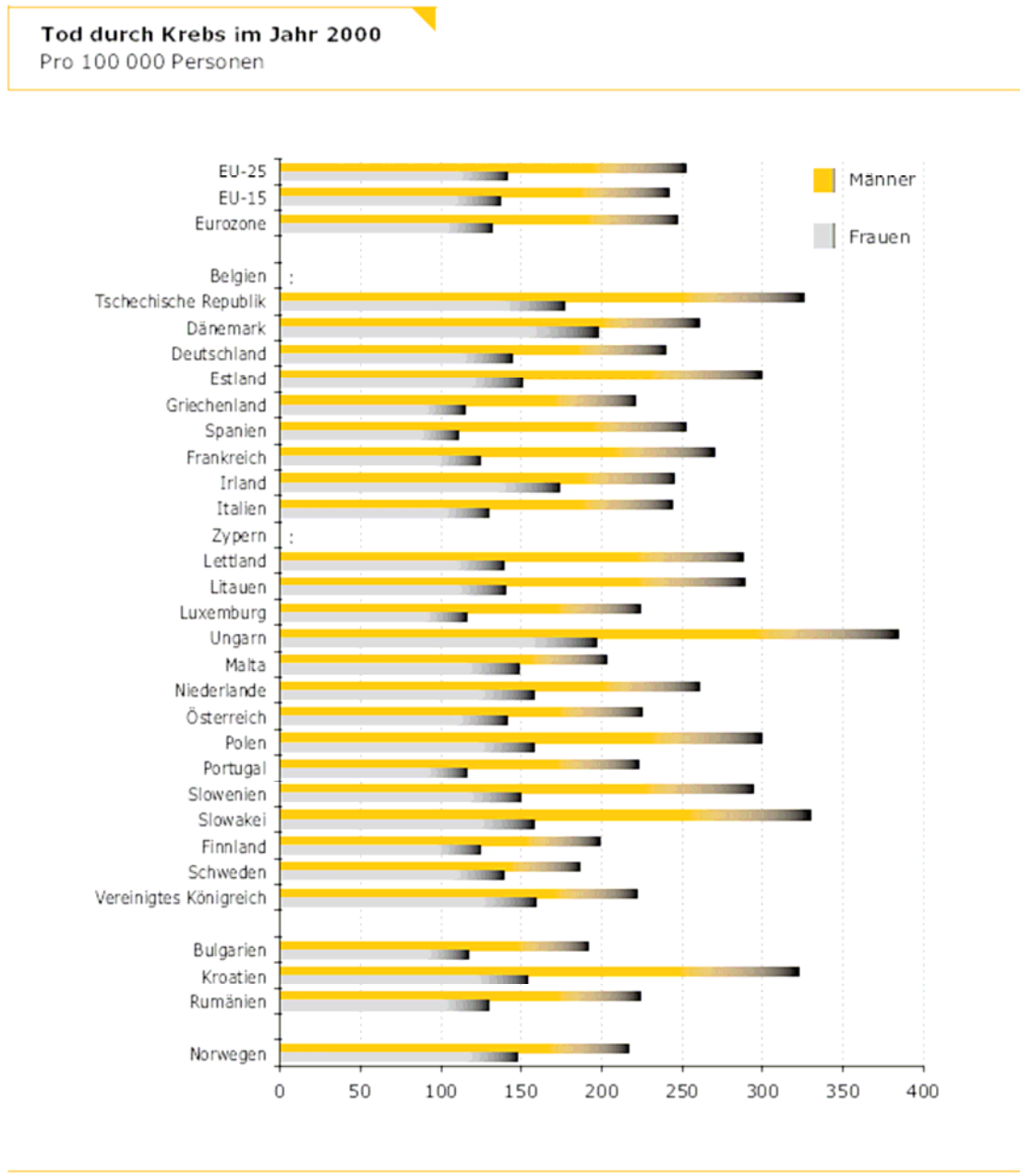
# Allgemeiner Teil

## 1 Einleitung

Die Krankheit Krebs spielte als Todesursache in früheren Generationen nur eine geringe Rolle. In heutiger Zeit tritt sie allerdings als Alterskrankheit aufgrund der verbesserten Lebensbedingungen und medizinischen Versorgung und dadurch bedingt des höheren Lebensalters des Menschen verstärkt in Erscheinung. So ist im Zuge einer ständig gestiegenen durchschnittlichen Lebenserwartung in den westlichen Industrienationen ist auch die Anzahl von Degenerationserkrankungen, die eine längere Entwicklungsphase benötigen, stetig angestiegen. Hierzu gehören die etwa 200 Krebsarten, die bisher beim Menschen bekannt sind. Diese "Vielfalt" hängt damit zusammen, dass im Prinzip jede Körperzelle mutieren und damit den Prozess des ungehemmten Zellwachstums auslösen kann. Wesentliche Risikofaktoren hat auch die Industrialisierung mit sich gebracht, zu denen cancerogene Chemikalien sowie der Abbau der Ozonschicht und damit verbunden die verstärkte Exposition gegenüber UV-Strahlung gehören. Zu den vermeidbaren Risikofaktoren zählen der Tabakrauch und eine ungesunde Ernährungsweise, die zusammen für über die Hälfte aller Krebserkrankungen verantwortlich gemacht werden. Die genetischen Faktoren spielen im Vergleich dazu nur eine untergeordnete Rolle.

Die Konsequenz ist, dass Krebs heute hinter den Herz-Kreislaufkrankungen die zweithäufigste Todesursache darstellt. In Abb. 1 sind die Todesfälle durch Krebs im Jahr 2000 in Europa dargestellt.<sup>1</sup>

Bei der Behandlung von Krebs gehören regelmäßige Untersuchungen im Rahmen der Frühdiagnostik und die Vermeidung von Risikofaktoren zu den eigenverantwortlichen Beiträgen, während in der wissenschaftlichen Forschung die Entwicklung angemessener Therapien im Vordergrund steht. Dabei spielt die Chemotherapie – neben der Chirurgie und der Strahlentherapie – eine wichtige Rolle, da sie im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung häufig die einzig erfolgversprechende Therapieform ist und ein hohes Entwicklungspotential beinhaltet. Bei Anwendung der zur Zeit zur Verfügung stehenden Chemotherapeutika müssen allerdings oft gravierende Nebenwirkungen in Kauf genommen werden, die auf die unzureichende Differenzierung des eingesetzten Zytostatika zwischen malignem und gesundem Gewebe zurückzuführen sind, da im Wesentlichen nur die gesteigerte Proliferationsrate von Krebszellen ausgenutzt wird.



**Abb. 1.** Tod durch Krebs im Jahr 2000.

Zum Beitrag, den die synthetische organische Chemie zur Krebsbehandlung liefern kann, gehört die chemische Modifikation von antitumorwirksamen Naturstoffen, um ihre Selektivität oder ihre Wirksamkeit zu erhöhen. Hierzu sind im Arbeitskreis von *L. F. Tietze* bereits vielversprechende Therapieansätze entwickelt worden.

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen der Forschung für eine selektive Krebstherapie angefertigt und beschäftigt sich mit der Synthese neuer Zytostatika.

## 2 Medizinische Grundlagen der Cancerogenese

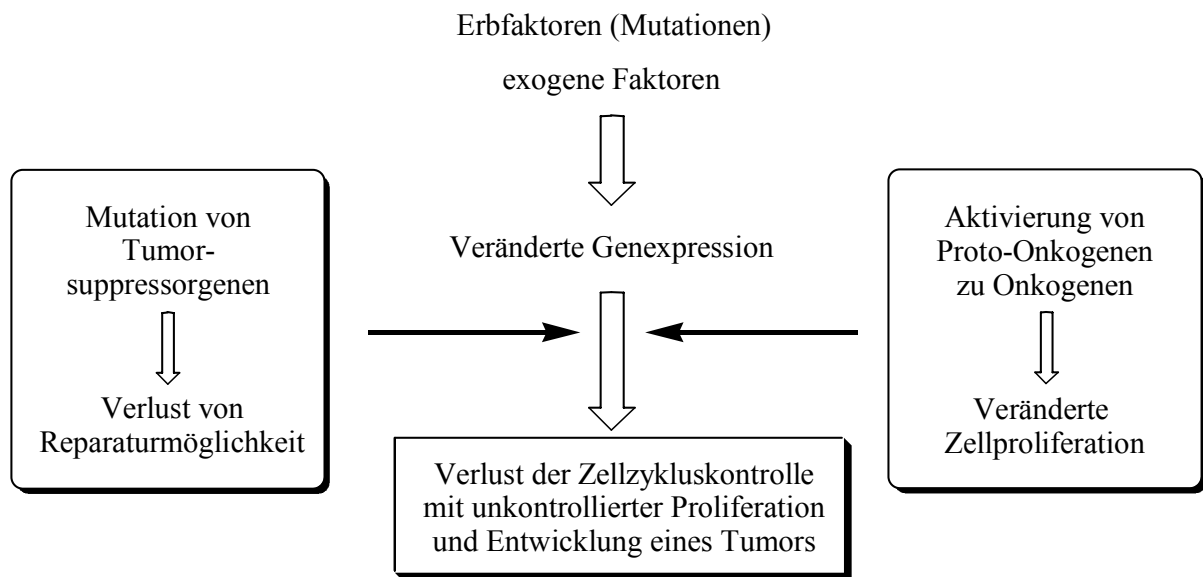
Der exakte molekulare bzw. genetische Mechanismus der Entstehung von Krebs ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Sicher ist, dass der Ausgangspunkt durch Veränderungen in einer einzigen Körperzelle markiert wird. Bevor dies aber zur eigentlichen Cancerogenese, also der unkontrollierten Neubildung von Körperzellen (Neoplasie) führt, müssen in der Folge noch weitere Mutationsereignisse auftreten, die hauptsächlich die Kontrollgene für ungehemmtes Zellwachstum betreffen.<sup>2</sup> Die Ursache solcher Mutationen kann zum einen in der genetischen Prädisposition (endogene Noxen) gesucht werden, die allerdings nur für etwa fünf Prozent der Erkrankungen verantwortlich ist. Den weitaus größeren Teil machen Umwelteinflüsse (exogene Noxen), energiereiche Strahlung,<sup>3</sup> chemische Stoffe (z.B. Asbest, Benzol, Tabakrauch), aber auch eine falsche Ernährungsweise aus. Daneben gelten Krankheitserreger wie Viren (biologische Noxen) für die Entstehung bestimmter Krebsarten als Hauptrisikofaktoren. Zwischen der Einwirkung von Cancerogenen und dem Auftreten einer Krebserkrankung liegt eine Latenzzeit, die beim Menschen Jahre bis Jahrzehnte betragen kann.

Vermehrung, Wachstum, Differenzierung und Tod von Zellen sind genetisch geregelt. Die Funktion der Gene, die diese Vorgänge steuern, wird im Organismus durch übergeordnete, extrazelluläre Kontrollmechanismen reguliert. Über die interzelluläre Kommunikation ist sichergestellt, dass sich gleichartige Zellen in einem Gewebe gleich verhalten und eine funktionelle Einheit bilden. Während die Zellzahl im Entwicklungsstadium stetig zunimmt, bleibt sie nach der Differenzierung auf ihre jeweilige Funktion beim Erwachsenen weitgehend konstant. Untergang und Neubildung (etwa 50 Millionen Zellen pro Sekunde) von Zellen stehen dann im Gleichgewicht. Im Gegensatz zu normalen Zellen erreichen Krebszellen nicht den Endzustand der Differenzierung. Sie vermehren sich unkontrolliert unter Umgehung von körpereigenen Regelmechanismen.

Prinzipiell ist ein Tumor – neben seinem histologischen Erscheinungsbild – durch die Wachstumsgeschwindigkeit und die Wachstumsautonomie charakterisiert. Benigne Tumoren wachsen am Ort ihrer Entstehung als kompakter Zellverband, verdrängen zwar das umliegende Gewebe, zerstören es aber nicht und bilden keine Tochtergeschwülste (Metastasen). Im Gegensatz dazu wachsen maligne Tumoren unkontrolliert, brechen in Organe und Gefäße ein (Invasivität), zerstören diese (Destruktion) und können an anderen Stellen des Organismus Metastasen bilden.<sup>4</sup> Zur makroskopischen Einteilung unterscheidet man Tumoren gemäß der TNM-Klassifizierung.<sup>5</sup> (T = Tumor, N = Nodus/Knoten, M = Metastasen) nach ihrer Abstammung vom jeweiligen Muttergewebe, dem Grad ihrer

Ausdehnung (Staging) und dem histologisch ermittelten Differenzierungsgrad (Grading). Gutartige Zellwucherungen erhalten allgemein die Endung –om und maligne Entartungen entsprechend –karzinom. Die Endung –sarkom gilt für epitheliale Tumoren, wenn sie dem Bindegewebe entstammen.

Im Normalfall dirigieren Gene den Lebenszyklus einer Zelle, wobei die sog. Proto-Onkogene das Zellwachstum fördern und die Tumorsuppressorgene hemmend wirken.<sup>6</sup>



**Abb. 2.** Genetische Grundlagen der Cancerogenese.

Die Umwandlung von Proto-Onkogenen zu Onkogenen durch Mutationen bzw. deren gesteigerte Expression führt zur verstärkten Aktivität der entsprechenden (Onko)-Proteine.<sup>7</sup> Die derart veränderten Wachstumsfaktoren können im Gegensatz zu den physiologischen Proteinen ein Dauersignal zur Zellteilung bewirken und damit der Apoptose entgegenwirken. Darüber hinaus nimmt man an, dass durch mutagene Substanzen die Tumorsuppressorgene, zu denen unter anderem das p53-Gen zählt, inaktiviert werden können (Abb. 2).<sup>8</sup> Die durch p53 kontrollierten Faktoren hemmen den Eintritt von Zellen in die S-Phase des Zellzyklus (Phase der DNA-Synthese) und ermöglichen dadurch eine DNA-Reparatur. Außerdem wird im Fall irreparabler DNA-Schäden durch p53 auch der programmierte Zelltod eingeleitet. Ein durch Mutation verursachter Funktionsverlust derartiger Tumorsuppressorgene fördert also ebenfalls die Zellproliferation. Mutierte p53-Gene wurden inzwischen bei der Hälfte aller menschlichen Tumorarten entdeckt. Die Frage, welche Mutation für die maligne Transformation verantwortlich ist, ist nicht generell zu beantworten. Angesichts der mehrfachen Kontroll- und Steuerungsmechanismen des Zellstoffwechsels muss in einer Zelle mehr als eine Mutation erfolgen, damit sich ein manifester Tumor entwickelt.

### 3 Konzepte der Therapie maligner Entartungen

Therapeutische Maßnahmen beim manifesten Krebs beschränken sich auf eine Vernichtung oder Wachstumshemmung von Tumorzellen. Die drei Säulen der klassischen Tumorthherapie sind sinnbildlich durch die drei "S" (Stahl, Strahl und (S)Chemotherapie) repräsentiert. Bei soliden, klar umgrenzten Tumoren stellt eine operative Entfernung des entarteten Gewebes die Methode mit den besten Heilungschancen und geringsten Nebenwirkungen dar. Ist der Tumor schwer zugänglich oder betrifft er lebenswichtige Strukturen wie zum Beispiel Hirnstrukturen, kann eine Strahlenbehandlung angebracht sein, die zudem für den Gesamtorganismus weniger belastend ist als ein operativer Eingriff. In einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, in dem es bereits zu Metastasenbildung gekommen ist, bleibt jedoch meist nur eine Chemotherapie als letzte Möglichkeit, wobei beträchtliche Nebenwirkungen durch mangelnde Differenzierung zwischen benignem und malignem Gewebe in Kauf genommen werden müssen. Da das Ziel von Chemotherapeutika stark proliferierende Zellen sind, zeigen sich Schäden typischerweise an sich ständig regenerierenden Geweben wie zum Beispiel dem Knochenmark (Aplastie), der Schleimhaut (Mukositis) und Haarzellen (Alopezie).

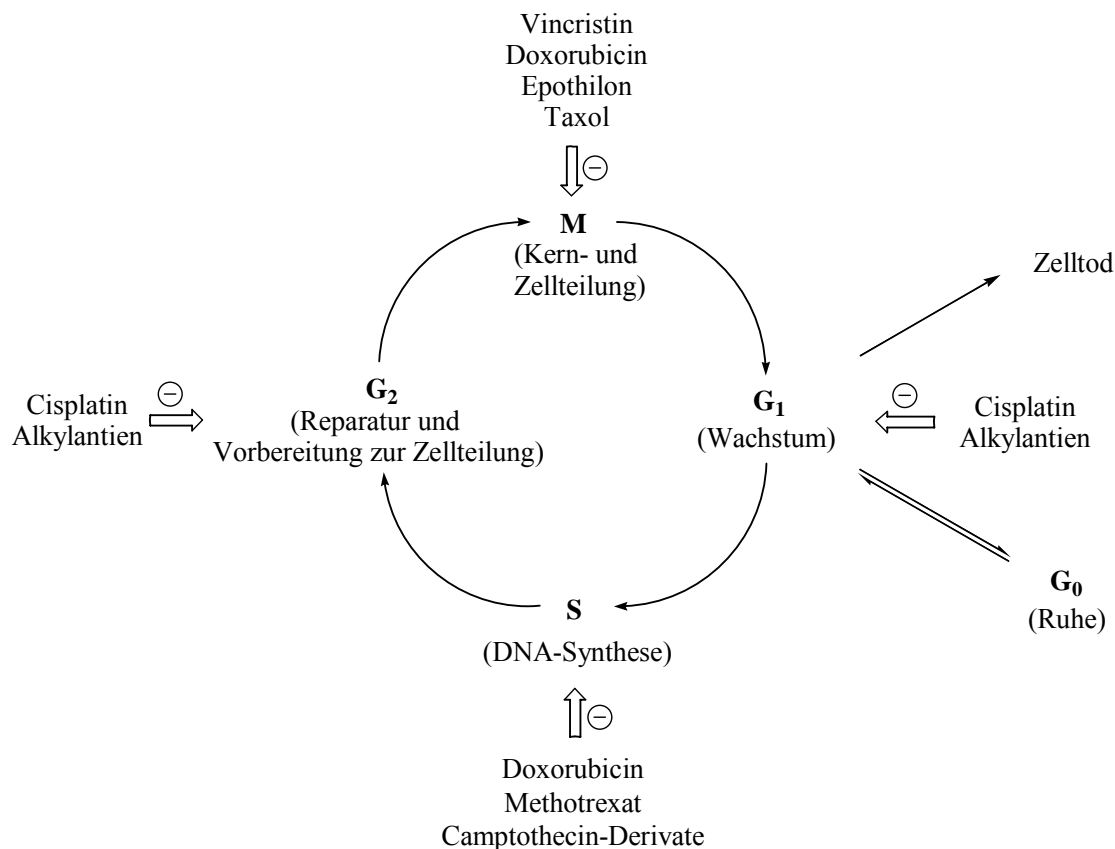
Zu den neuen vielversprechenden Methoden gehören gen- und immuntherapeutische Ansätze, die unterstützend eingesetzt werden können.

#### 3.1 Chemotherapie

Der Begriff Chemotherapie bezeichnet in der Krebsbehandlung die Applikation von toxischen Substanzen (Zytostatika), die in den Stoffwechsel und die Teilung von Zellen eingreifen und dadurch zum Zelltod oder zumindest zu einer Proliferationshemmung führen. Anhand der Wirkmechanismen der in der Tumorthherapie eingesetzten Zytostatika erfolgt eine Einteilung dieser in verschiedene Klassen, je nach deren Angriffspunkt in den Zellzyklus. Man unterscheidet dabei Alkylantien, Antimetabolite, Topoisomerase-Hemmstoffe, Mitose-Hemmstoffe und zytotoxisch wirksame Antibiotika.

Alle eukaryontischen Zellen durchlaufen einen identischen Zellzyklus (Abb. 3.1).<sup>4</sup> Der Teilungszyklus gliedert sich dabei in die eigentliche Mitosephase M und die drei Interphasen G<sub>1</sub>, S und G<sub>2</sub>. In der postmitotischen und präsynthetischen G<sub>1</sub>-Phase (G = gap: Unterbrechung) werden hauptsächlich für die Zellteilung benötigte RNA und Proteine synthetisiert, während in der relativ kurzen S-Phase (Synthesephase) durch Neubildung der DNA der Chromosomensatz verdoppelt und damit die Zellteilung vorbereitet wird. An die S-

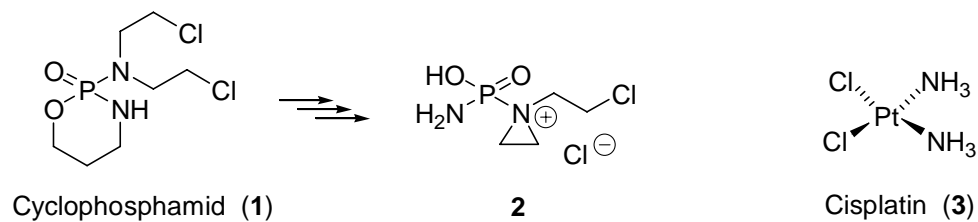
Phase schließt sich die postsynthetische Wachstumsphase ( $G_2$ -Phase) an. In ihr liegen die Chromosomen bereits in Form von Chromatiden vor. Bei der folgenden Mitosephase (M) werden die Chromatiden mit Hilfe von Mikrotubuli getrennt und auf die Tochterzellen verteilt. Nach Trennung der Tochterzellen ist der Zyklus beendet. Ein Teil der Zellen geht in die stabile Ruhephase ( $G_0$ ) über, während der andere Teil wieder in den Zyklus eintritt. Differenziert sich eine Zelle und wird zur Dauergewebiszelle, tritt sie in die stabile Ruhephase ( $G_0$ ) über und teilt sich nicht mehr. In dieser Phase ist die Zelle für Zytostatika in der Regel nicht zugänglich. Der Zellzyklus wird erst wieder aufgenommen, wenn die Zelle externe Signale empfängt, wie zum Beispiel den Kontaktverlust mit der Nachbarzelle. Da sich maligne Entartungen jedoch durch eine gesteigerte Proliferationsrate auszeichnen, befinden sich teilweise nur 10 % der Tumorzellen in Ruhe. Das macht sie für Chemotherapeutika leichter zugänglich.



**Abb. 3.1.** Der Zellzyklus mit Beispielen für Chemotherapeutika und deren Angriffspunkte.

Die bedeutsamste Gruppe der Chemotherapeutika stellen die in der Regel phasenunspezifisch wirkenden DNA-Alkylantien dar. Hierzu gehören Verbindungen unterschiedlicher chemischer Struktur, deren gemeinsames Kennzeichen hochreaktive elektrophile

Alkylgruppen sind. Diese reagieren mit *N*-, *O*- oder *S*-haltigen Nucleophilen in Proteinen und insbesondere in Nucleinsäuren. Die Folge davon sind Quervernetzungen der DNA, abnorme Basenpaarungen und Strangbrüche, die schließlich zum Tod der Zelle führen. Zu dieser Gruppe gehören die schon früh entwickelten Stickstoff-Lost-Derivate wie das Cyclophosphamid (**1**),<sup>9</sup> das als sog. Prodrug erst durch Metabolisierung in den eigentlichen Wirkstoff **2** überführt wird. Ein weiterer wichtiger Vertreter der Alkylantien ist das Cisplatin (**3**) (Abb. 3.2).<sup>10</sup>

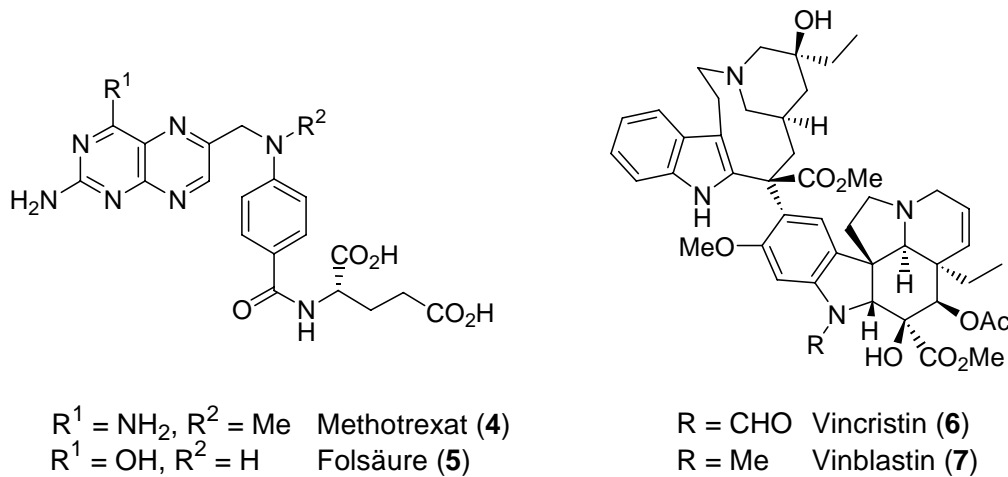


**Abb. 3.2.** Beispiele für DNA-Alkylantien.

Zu einer Gruppe besonders wirksamer Alkylantien gehören das Antibiotikum CC-1065, die Duocarmycine, das Yatakemycin sowie Derivate und Analoga der genannten Verbindungen (s. Kap. 4).

Die Klasse der *Antimetabolite* repräsentiert strukturelle Analoga körpereigener Stoffwechselfbausteine, die als Antagonisten an die Stelle der eigentlichen Metabolite treten. Hierdurch können wichtige Enzyme gehemmt oder funktionsuntüchtige Makromoleküle synthetisiert werden. Als Beispiel (Abb. 3.3) sei der Folsäureantagonist Methotrexat (**4**) genannt, der als falsches Substrat die Bildung von Tetrahydrofolsäure verhindert, die als Intermediat der Purinsynthese essentiell für eine Zellproliferation ist.<sup>11</sup>

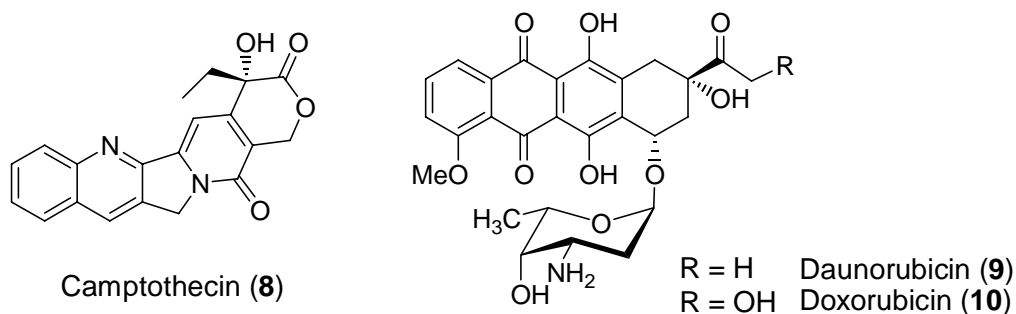
*Mitosehemmstoffe* wirken, wie der Name bereits sagt, in der Mitosephase des Zellzyklus. Die entsprechenden Chemotherapeutika binden an die  $\beta$ -Einheit des Tubulindimers und hemmen dadurch entweder den Aufbau der Kernspindeln (z. B. Colchicin, Vincristin (**6**), Vinblastin (**7**), Abb. 3.4)<sup>12</sup> oder blockieren ihren Abbau (Taxol, Etoposid).<sup>13</sup> Eine Kern- und Zellteilung ist dann nicht mehr möglich.



**Abb. 3.3.** Beispiele für Antimetabolite (4) und Mitosehemmer (6), (7).

Eine weitere Gruppe von Chemotherapeutika sind die *Hemmstoffe* der Topoisomerasen I und II. Die zur Replikation notwendige Entwindung der DNA führt zu einer Verdrillung des DNA-Stückes. Durch die körpereigenen Topoisomerasen wird die Verdrillung aufgehoben, indem einer oder beide DNA-Stränge vorübergehend unterbrochen und nach erfolgter Replikation wieder zusammengefügt werden. Die Hemmung dieser Enzyme und insbesondere die Blockade ihrer Dissoziation von der DNA führt dazu, dass Strangbrüche auftreten, die schließlich den Zelltod bewirken. Typische Vertreter dieser Substanzgruppe sind Derivate des Alkaloids Camptothecin (8) (Abb. 3.4).

Zu den *zytostatischen Antibiotika* zählen in erster Linie die aus *Streptomyces*-Arten isolierten Anthracycline Daunorubicin (9) und Doxorubicin (10) (Abb. 3.4). Ihre zytostatische Wirkung ist besonders ausgeprägt in der S-Phase des Zellzyklus. Sie intercalieren in die DNA und hemmen so die Nucleinsäuresynthese oder inhibieren die DNA- und RNA-Synthese, indem sie durch Radikalbildung Doppelstrangbrüche verursachen.<sup>14</sup>



**Abb. 3.4.** Beispiele für Topoisomerase-Hemmstoffe (8) und zytostatische Antibiotika (9), (10).



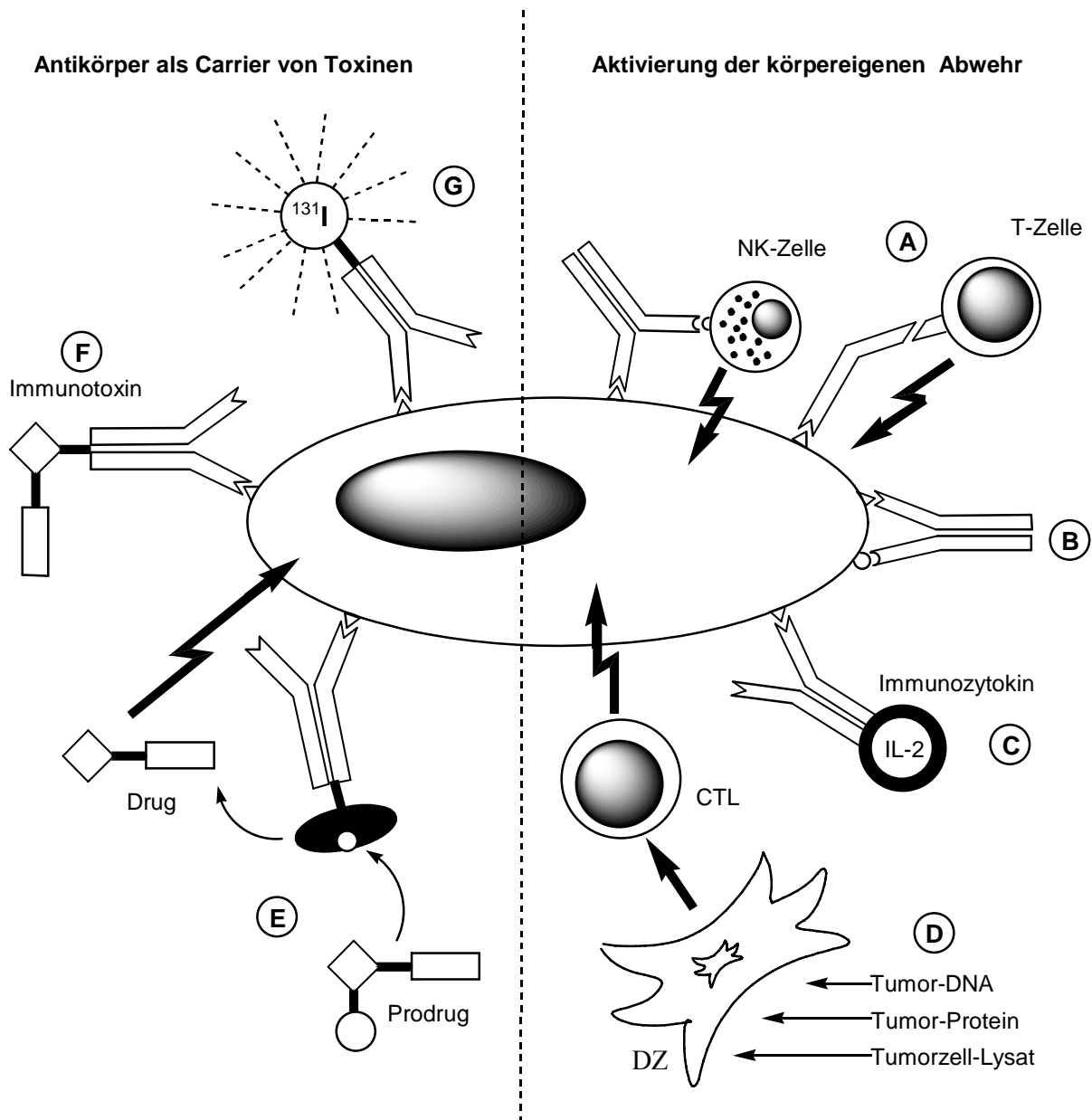
Die Behandlung maligner Tumore mit Chemotherapeutika hat insbesondere in Fällen schwer zugänglicher Tumore oder bei Metastasenbildung zur Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten beigetragen. Neben dem Auftreten zum Teil schwerer akuter Nebenwirkungen, die unter Umständen den Abbruch einer Therapie erfordern, sind die Spätfolgen wie eine Induktion von Sekundärtumoren, eine Schädigung des Knochenmarks, ein Auftreten von Lungenfibrosen oder eine Immundefizienz gravierende Nachteile einer Chemotherapie. Ein weiteres Problem stellen Resistenzentwicklungen von Tumoren gegen einzelne Zytostatika oder Gruppen von Chemotherapeutika dar, die als natürliche Folge der Selektion resistenter Zellen während einer Behandlung auftreten.<sup>15</sup> Die nicht mehr oder nur noch vermindert auf die Chemotherapeutika ansprechenden Zellen sind z. B. in der Lage, das Zytostatikum innerhalb der Zelle zu entgiften, dieses gar nicht erst aufzunehmen oder es nach der Aufnahme wieder in den extrazellulären Raum abzugeben.

Die Notwendigkeit einer chemotherapeutischen Behandlung in bestimmten Fällen sowie die beschriebenen Nebenwirkungen und Resistenzentwicklungen verlangen eine stete Weiterentwicklung im Bereich der Chemotherapeutika.

### 3.2 Immuntherapie

In einem weiteren neuartigen Ansatz wird versucht, das eigene Immunsystem für die Zerstörung entarteter Zellen zu nutzen. So ist die Oberfläche jeder Zelle durch ein komplexes Muster an Oberflächenantigenen gekennzeichnet. Dabei handelt es sich um Glycosphingolipide, also um Substanzen mit einer Kohlenhydratkette und einem lipophilen Ceramidrest. Dieser lagert sich in die Lipiddoppelschicht der Zellmembran ein, während sich der hydrophile Oligosaccharidteil auf der äußeren Membranseite befindet und für die interzelluläre Kommunikation verantwortlich ist. Im Zuge einer malignen Entartung kommt es zu einer Veränderung dieser Oberflächenantigene, die von der Wirtszelle und dem krebsauslösenden Agens abhängig ist. Neben einer Störung der normalen Glycosphingolipid-Synthese, die eine geregelte Zellerkennung verhindert, werden auch neuartige Glycosphingolipide synthetisiert und auf der Oberfläche präsentiert. Diese tumorassoziierten Antigene sind eine wichtige molekulare Eigenheit von Krebszellen und stellen die Voraussetzung für eine Immuntherapie dar.<sup>16</sup> Obwohl das körpereigene Immunsystem solche Strukturen prinzipiell als fremd ansieht, entziehen sich die Krebszellen dieser Erkennung. Einfache mögliche Gründe hierfür sind u. a. eine zu geringe Zahl an tumorassoziierten Antigenen oder die schwere Zugänglichkeit solider Tumore. Die molekularen und

strukturellen Ursachen sind noch nicht eindeutig geklärt. Es werden jedoch verschiedene Ansätze diskutiert, nach denen entartete Zellen nicht mehr über spezielle Erkennungsmerkmale verfügen, die für die Bindung an Lymphozyten erforderlich sind. Hierzu gehört zum Beispiel das Glycoprotein CD40, das normalerweise mit einem speziellen Liganden (CD40L) an den Lymphozyten komplexiert, dessen Bildung durch Kontakt der T-Zelle mit den MHC-Molekülen (Major Histocompatibility Complex) auf der Tumorzelloberfläche angeregt wird.<sup>17</sup> Neben den fehlenden Erkennungsmerkmalen CD40 und MHC zeichnen sich einige Krebszellen darüber hinaus durch die Präsentation von membrangebundenen, komplementregulierenden Proteinen (mCRP) auf ihrer Oberfläche aus, welche sie ebenfalls vor einem Angriff durch das Komplementsystem schützen.<sup>18</sup> Ein Ziel der Immuntherapie ist es daher, diese Defizite von Krebszellen auszunutzen und das körpereigene Immunsystem zu aktivieren. Eine wichtige Rolle spielen hierbei monoklonale Antikörper, die selektiv an tumorassoziierte Antigene binden. Mit deren Hilfe gelingt es beispielsweise, die Krebszellen zu markieren und durch eine entsprechende zweite spezifische Bindungsstelle an den Antikörpern die Anknüpfung von T-Lymphozyten oder natürlichen Killerzellen (NK) zu ermöglichen, die schließlich die Zytolyse der Tumorzelle einleiten (Ansatz **A** in Abb. 3.5). Daneben können die komplementregulierenden Oberflächenproteine durch bifunktionelle Antikörper blockiert und somit inaktiviert werden (Ansatz **B**).<sup>17</sup> Weiterhin wurde festgestellt, dass Zytokine, also regulatorisch wirkende Proteine, eine wichtige Rolle bei der Aktivierung der körpereigenen Abwehrmechanismen spielen. Hierzu gehört zum Beispiel das Interleukin-2 (IL-2), das von aktivierten T-Helfer-Zellen produziert wird und das Wachstum von T-Zell-Klonen anregt. Eine Therapie mit Interleukin-2 kann auf verschiedene Weise erfolgen. Es besteht die Möglichkeit einer direkten Gabe oder einer *in vitro*-Aktivierung von Lymphozyten des Patienten und Reinfusion der als LAK (Lymphokin Aktiviert Killerzellen) bezeichneten Zellen.<sup>15</sup> Eine dritte Möglichkeit ist die Verknüpfung von Interleukinen mit monoklonalen Antikörpern zu den Immunozytokinen, wodurch ihre Selektivität erhöht und die systemischen Nebenwirkungen eingeschränkt werden sollten (Ansatz **C**).<sup>19</sup> Ein vollkommen anderer Ansatz, die körpereigene Abwehr gegen Krebszellen zu mobilisieren, ist deren Verschmelzung mit Antigen-präsentierenden Zellen. Die daraus entstehenden Hybride exprimieren auf ihrer Oberfläche verstärkt tumorassoziierte Antigene und kostimulierende Moleküle wie zum Beispiel das CD40-Protein oder MHC-Moleküle. Sie fungieren als eine Art Impfstoff (Vakzin) und aktivieren zytotoxische Lymphozyten (CTL).<sup>20</sup> Der gleiche Effekt wird auch durch das Beladen von dendritischen Zellen (DZ) mit Tumorproteinen, -peptiden oder -DNA erzielt (Ansatz **D**).<sup>21</sup>



**Abb. 3.5.** Verschiedene Ansätze für eine Immuntherapie von Tumoren: **A** Antikörper-vermittelte Tumorzelllyse; **B** Inaktivierung von komplementregulierenden Antigenen; **C** Immunozytokine; **D** Aktivierung von CTL durch beladene dendritische Zellen; **E** Antikörper-Enzym-Konjugat mit Prodrug (ADEPT); **F** Immunotoxine; **G** Antikörper-Isotopen-Konjugat.

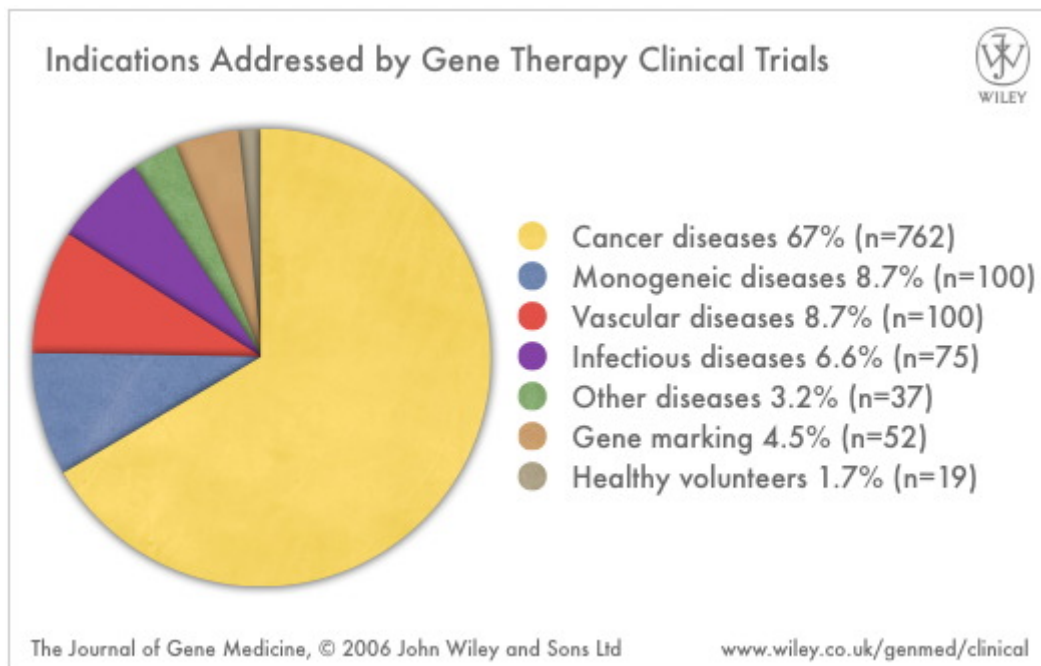
Neben diesen das körpereigene Immunsystem stimulierenden Ansätzen ist ein wichtiger Ansatz in der Immuntherapie die Verwendung von Toxin-Immunkonjugaten, in denen der Antikörper als selektiver „carrier“ für zytotoxische Substanzen eingesetzt wird.<sup>22</sup> Hierbei wird die Spezifität monoklonaler Antikörper für tumorassoziierte Antigene genutzt, um eine Schädigung gesunder Zellen durch die verwendeten Toxine möglichst gering zu halten. Bei dem sogenannten ADEPT-Konzept (Antibody Directed Enzyme Prodrug Therapy) werden

Antikörper-Enzym-Konjugate verwendet, die in der Lage sind, ein reversibel detoxifiziertes Zytostatikum (Prodrug) selektiv an der Krebszelle in seine toxische Form (Drug) zu überführen (Ansatz **E**).<sup>23</sup> Im Gegensatz zu den direkt an die Antikörper gekoppelten Toxinen (Ansatz **F**) weist das ADEPT-System den Vorteil auf, dass nur eine relativ niedrige Konzentration von Immunkonjugaten notwendig ist, da die Enzyme in der Regel eine hohe Aktivität besitzen und in der Lage sind, eine große Anzahl von Prodrugmolekülen direkt am Tumor in das entsprechende Toxin zu überführen. Zusätzlich ergibt sich durch die Diffusion des nicht an den Antikörper gebundenen Zytostatikums ein Effekt auf die umliegenden Tumorzellen (sogenannter bystander effect), welche nicht unbedingt über denselben Antikörper verfügen müssen. Möglich ist des Weiteren eine Kupplung radioaktive Isotope (<sup>131</sup>I, <sup>90</sup>Y) mit Antikörpern. Dieser Ansatz wird nicht nur zur Therapie, sondern auch in der Diagnostik verwendet und ermöglicht u. a. die Lokalisation von Metastasen im Körper (selektive Radio-Therapie) (Ansatz **G**).<sup>24</sup>

Der Großteil der vorgestellten Ansätze zur Immuntherapie nutzt Antikörper als wichtigstes Instrument. Es ist zwar möglich, monoklonale Antikörper in ausreichender Menge herzustellen, doch sind diese in der Regel murinen Ursprungs und lösen daher im Patienten eine Immunantwort aus. Die Verwendung humanisierter oder humaner Antikörper könnte hier Abhilfe schaffen. Problematischer ist hingegen die Tatsache, dass Zellen verschiedener Krebsarten unterschiedliche Antigenmuster präsentieren, die sich darüber hinaus in jedem Individuum unterscheiden. Für optimale Therapieerfolge müssten die Antikörper demzufolge individuell auf die tumorassoziierten Antigene der jeweiligen Patienten abgestimmt werden.

### 3.3 Gentherapie

Gentherapie ist definiert als das Einbringen von Genen in Gewebe oder Zellen mit dem Ziel, durch die Expression und Funktion dieses Gens einen therapeutischen Nutzen zu erzielen.<sup>25</sup> Durch eine gezielte Anreicherung eines Arzneistoffs am Wirkort können die sonst bei systemischer Gabe induzierten Nebenwirkungen reduziert werden. Der für gentherapeutische Methoden prognostizierte Erfolg konnte im Jahr 2000 erstmals für monogene Erbkrankheiten klinisch bestätigt werden.<sup>26</sup> Mittlerweile wird versucht, die Methode der Gentherapie auch bei anderen Erkrankungen einzusetzen. In Abb. 3.6 sind die zur Zeit laufenden klinischen Gentherapiestudien bezüglich der zu therapierenden Krankheiten dargestellt. Die meisten Studien erfolgen im Bereich der Krebsforschung (67%). Einen geringeren Anteil stellen die monogenetischen (8.7%), kardiovaskulären (8.7%) und infektiösen Erkrankungen (6.6%) dar.

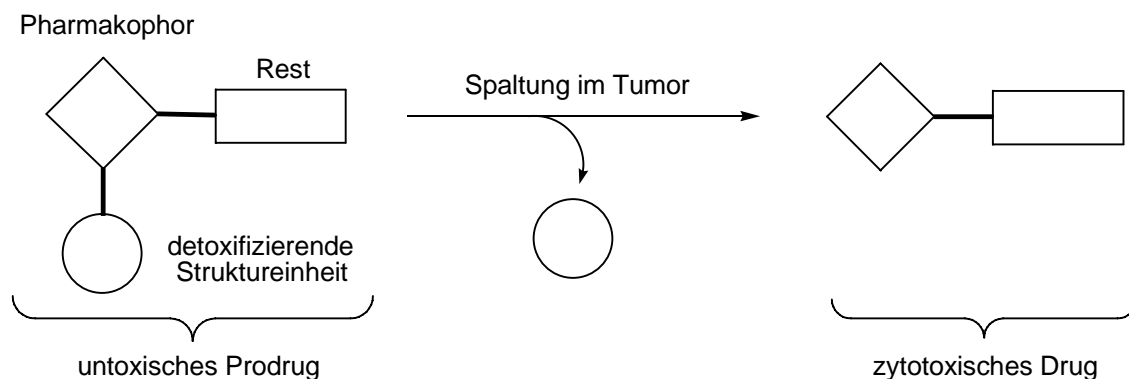


**Abb. 3.6.** Einsatzbereiche zur Zeit laufender klinischer Genterapiestudien (Phase I-III).

Es steht außer Zweifel, dass die Genterapie eine neue Therapieoption in der zukünftigen Medizin darstellen wird.

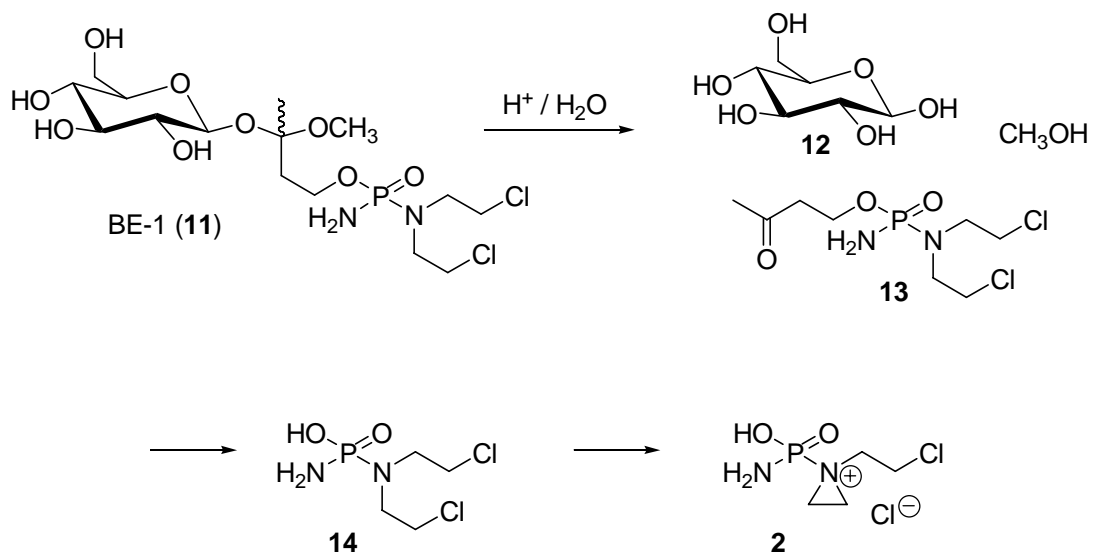
### 3.4 Das Konzept der reversibel detoxifizierten Prodrugs für eine selektive Krebstherapie

Die bis heute praktizierte Chemotherapie von malignen Tumoren ist mit zahlreichen Nebenwirkungen verbunden, da eine Differenzierung zu gesundem Gewebe allein über die gesteigerte Proliferationsrate von Krebszellen nicht ausreicht. Es wurden daher neue Konzepte entwickelt, die genotypische und phänotypische Eigenheiten von Tumorzellen ausnutzen, um eine gezielte Aktivierung von reversibel detoxifizierten Prodrugs direkt an ihrem Wirkort zu ermöglichen.



**Abb. 3.7.** Schematische Darstellung des Konzeptes der reversibel detoxifizierten Prodrugs.

Ein aussagekräftiges Beispiel für eine selektive Therapie auf der Grundlage phänotypischer Eigenschaften von Krebszellen ist der Einsatz säurelabiler Prodrugs. Bereits 1930 beobachtete *O. Warburg* durch *in vitro*-Untersuchungen einen signifikant erniedrigten pH-Wert in Tumorzellen.<sup>27</sup> Ursache hierfür ist die auf eine gesteigerte anabolische und mitotische Aktivität der Krebszellen zurückzuführende erhöhte Lactatproduktion, wobei eine schlechte Versorgung mit Blutgefäßen und ein gestörtes  $\text{H}_3\text{O}^+$ -Transportsystem die Übersäuerung des Gewebes zusätzlich begünstigen.<sup>28</sup> Da bei maligne entarteten Zellen eine über Rezeptoren kontrollierte, geregelte Aufnahme von Glucose außer Kraft gesetzt ist, wird die intrazelluläre Glucosekonzentration direkt durch die Serumkonzentration bestimmt.<sup>29</sup> Dadurch ist es möglich, unter hyperglykämischen Bedingungen, also unter exogener Glucosezufuhr, eine für therapeutische Zwecke nutzbare Absenkung des pH-Wertes um etwa 1.8 Einheiten (von  $\text{pH} \cong 7.4$  auf 5.6) zu erreichen, die über einen Zeitraum von 24 Stunden konstant bleibt.<sup>30</sup> Hierauf aufbauend entwickelte *L. F. Tietze* das Konzept der säurelabilen acetalischen Prodrugs, die erst im Tumorgewebe säurekatalysiert zum aktiven Toxin hydrolysiert werden und das gesunde Gewebe im Idealfall nicht schädigen.<sup>31</sup>



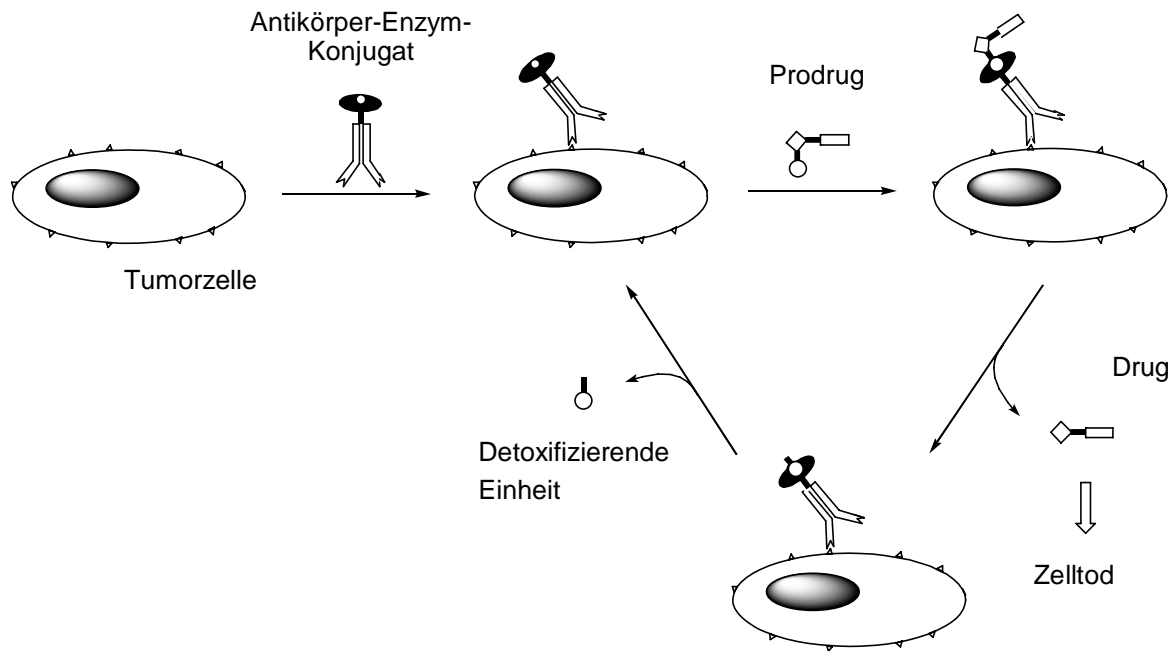
**Abb. 3.8.** Säurekatalysierte Aktivierung des acetalischen Prodrugs BE-1 (11).

Als mögliche Prodrugs wurden zunächst Acetalglycoside von Ketonen untersucht, wie zum Beispiel das Ketophosphamid BE-1 (11).<sup>32</sup> Unter Säurekatalyse wird dieses nach Abspaltung von Glucose (12) und Methanol zu 13 hydrolysiert, einem instabilen Metaboliten des Chemotherapeutikums Cyclophosphamid (1) (siehe auch Kapitel 3.1). Durch weitere Metabolisierung über die Friedmannsäure (14) entsteht schließlich das Aziridiniumion 2 als

eigentlich zytotoxische Verbindung (Abb. 3.8). Während BE-1 (**11**) an Mammakarzinomzellen der Marshall-Ratte (M1R) unter normalen physiologischen Bedingungen (pH = 7.4) und einer Konzentration von 10 µg/mL praktisch untoxisch war, verringerte sich die Überlebensrate der Krebszellen bei pH = 6.2 um den Faktor  $5 \times 10^4$ . Trotz dieser beeindruckenden Ergebnisse ist es für eine klinische Anwendung jedoch nicht geeignet, da die Zytotoxizität insgesamt zu niedrig ist und daher hohe Dosen notwendig wären.

Ein weiterer vielversprechender Ansatz für eine selektive Krebstherapie unter Verwendung von Prodrugs ist das ADEPT-Konzept (siehe auch Kapitel 3.2).<sup>23</sup> Hierbei wird eine Differenzierung durch monoklonale Antikörper erreicht, die selektiv an tumorassoziierte Antigene binden und kovalent mit Enzymen verknüpft sind. Im ersten Schritt der Therapie wird zunächst das Antikörper-Enzym-Konjugat verabreicht und die Krebszellen dadurch markiert. In einem zweiten, zeitlich verzögerten Schritt wird der Patient mit untoxischen Prodrugformen von zytotoxisch wirksamen Substanzen behandelt, die dann selektiv an den Tumorzellen enzymatisch in ihre aktive Form überführt werden. Diese greifen dann entsprechend ihrer Wirkmechanismen in den Stoffwechsel der Krebszelle ein und entfalten somit ihre zytostatische bzw. zytotoxische Wirkung lediglich im malignen Tumorgewebe, während das Enzym weiterhin aktiv bleibt und weitere Prodrugmoleküle spalten kann (Abb. 3.9). Auf diese Weise ist eine relativ niedrige Konzentration an Antikörper-Enzym-Konjugat ausreichend und außerdem ein Einsatz unterschiedlicher Zytostatika möglich, die lediglich nach demselben Mechanismus toxifizierbar sein müssen.

Hohe Substratspezifität und eine cofaktorunabhängige hohe katalytische Aktivität sind für die verwendeten Enzyme in solchen ADEPT-Systemen unbedingt notwendig. Sinnvoll ist ebenso der Verzicht auf körpereigene Enzymsysteme, da eine Spaltung der Prodrugs sonst auch außerhalb der Tumorzellen erfolgen würde. Geeignete Enzyme sind beispielsweise Peptidasen,<sup>33</sup> alkalische Phosphatase,  $\beta$ -Glucuronidase,<sup>34</sup> Nitroreduktasen oder auch  $\beta$ -Lactamase.<sup>35</sup> Prodrugs mit  $\beta$ -Lactameinheit haben zudem den Vorteil, dass diese durch körpereigene Enzyme nicht gespalten werden und das Enzym eine hohe Spezifität besitzt.

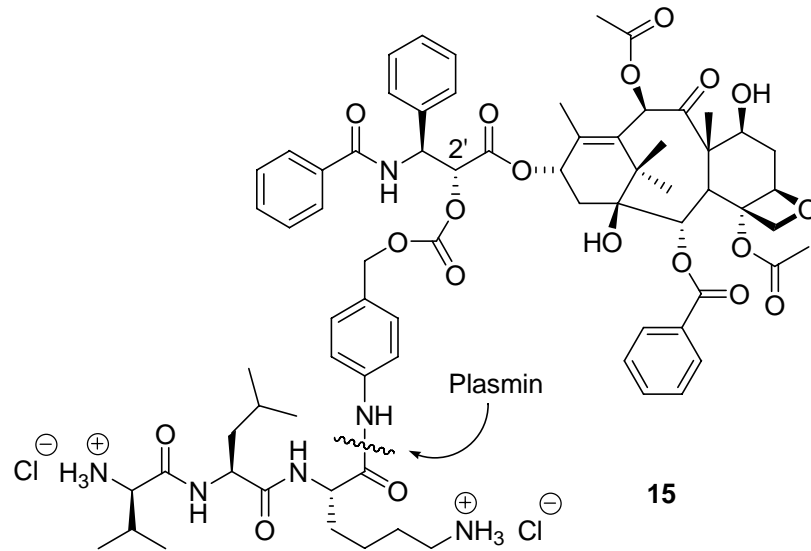


**Abb. 3.9.** Schematische Darstellung des ADEPT-Konzeptes.

Ideale Substrate für den Einsatz als Prodrugs müssen in freier Form eine möglichst hohe Zytotoxizität besitzen und auf einfache Weise in untoxische Derivate überführbar sein, die unter physiologischen Bedingungen stabil sind und erst an den Krebszellen enzymatisch aktiviert werden können. Eine unter diesen Gesichtspunkten gut geeignete Verbindungsklasse sind *seco*-Verbindungen von Analoga des Antibiotikums CC-1065 (**16**), von denen insbesondere zahlreiche *seco*-CI- und *seco*-CBI-Derivate bereits erfolgreich auf ihre Eignung hin untersucht worden sind (siehe Kapitel 4).<sup>36, 37, 38</sup>

Die Gene Directed Enzyme Prodrug Therapy (GDEPT) ist ein dem ADEPT-System verwandter Ansatz.<sup>39</sup> Im Gegensatz zu ADEPT werden dabei nicht die fertigen Enzyme verwendet, sondern ein für das entsprechende Protein codierendes Fremdgen. Dieses Gen wird in die DNA der Tumorzelle implementiert, um dort die Produktion des Enzyms einzuleiten. Das Enzym sollte dabei nicht in den gesunden Körperzellen vorkommen, um das applizierte Prodrug selektiv im Tumorgewebe zu aktivieren. Die Einschleusung des Gens erfolgt oftmals mit Hilfe eines Retrovirus.



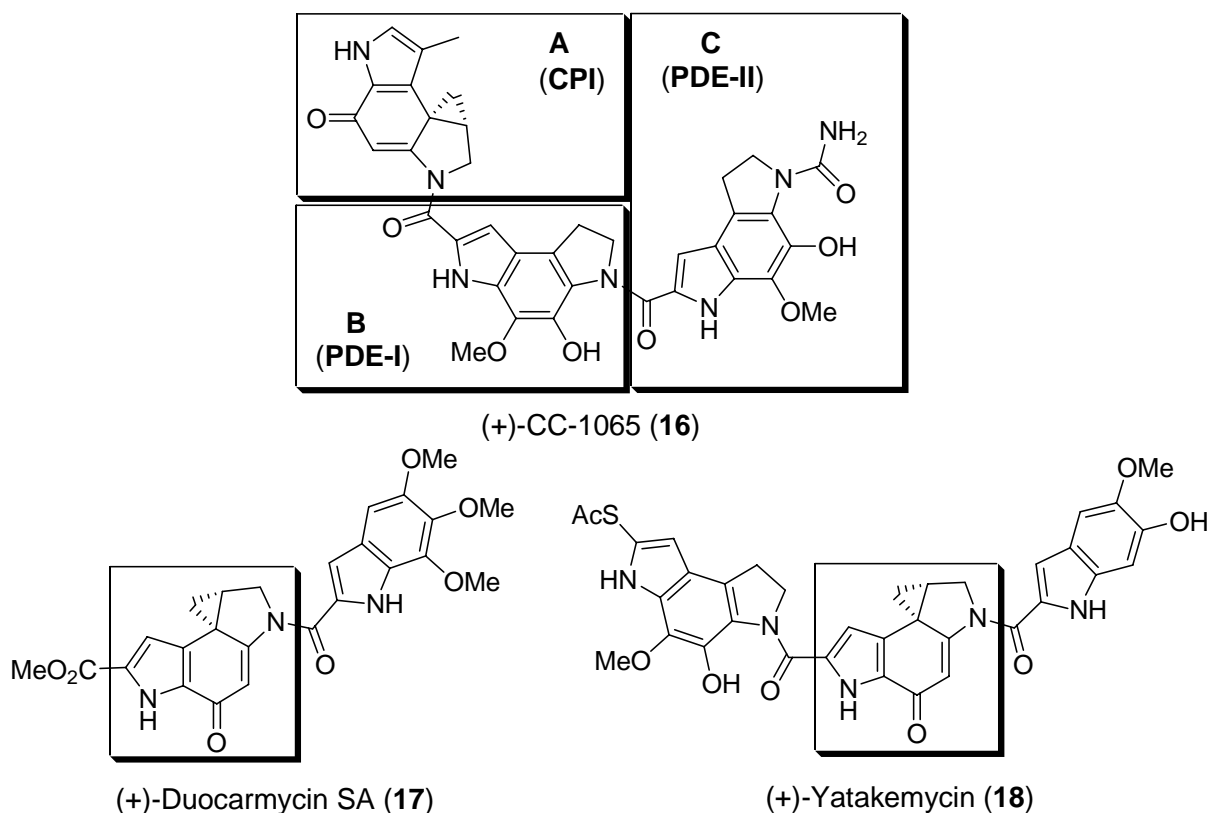


**Abb. 3.10.** Paclitaxel-Prodrug für die Monotherapie.

Eine weitere Möglichkeit der gezielten Behandlung von Tumoren stellt die Monotherapie dar. Diese basiert auf dem Vorliegen von assoziierten Enzymen im Tumorgewebe, die in der Lage sind, ein detoxifiziertes Prodrug unter Freisetzung des korrespondierenden Drugs zu spalten. Mögliche Enzyme sind zum Beispiel  $\beta$ -Glucuronidase, die in erhöhten Konzentrationen in nekrotischen Bereichen von Tumorgeweben nachgewiesen werden konnte, oder auch die Protease Plasmin.<sup>40</sup> Plasmin spielt aufgrund der Beeinflussung der Wachstumsfaktoren und der Angiogenese sowohl beim Tumorwachstum als auch bei der Metastasierung eine wichtige Rolle. So wurden bereits auf Paclitaxel basierende Prodrugs wie **15** erfolgreich in *in vitro*-Untersuchungen eingesetzt. Dabei erfolgt die Detoxifizierung durch die Einführung eines Carbonates an der 2'-Position. Nach der Abspaltung des Tripeptids durch Plasmin kommt es zu einer spontanen Eliminierung des Spacers, was zur Freisetzung des aktiven Drugs führt (Abb. 3.10).<sup>41</sup>

## 4 CC-1065, Duocarmycine und Yatakemycin

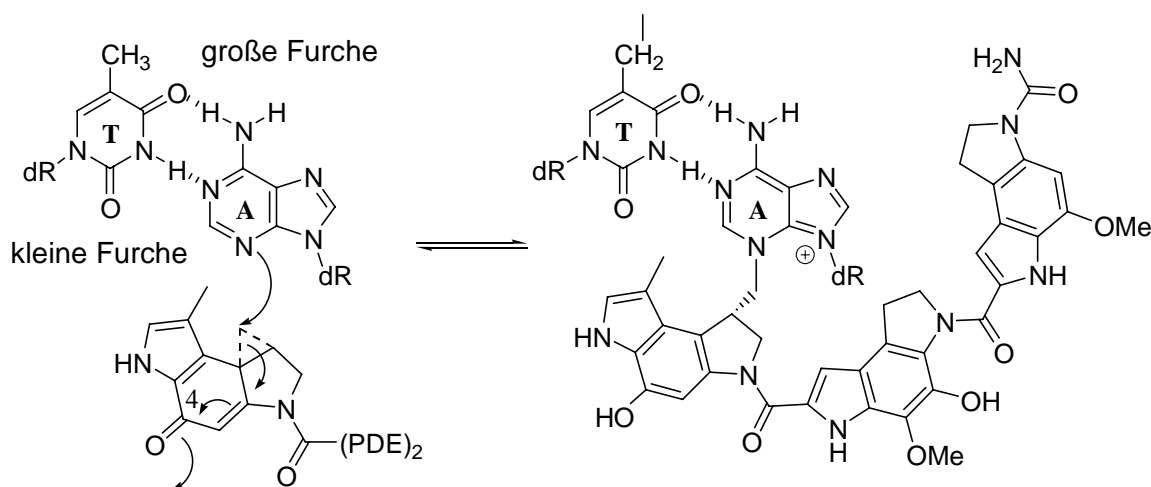
Das Antibiotikum (+)-CC-1065 (**16**) wurde 1978 von Mitarbeitern der *Upjohn-Company* erstmals aus Kulturen von *Streptomyces zelensis* isoliert.<sup>42</sup> Bei den durchgeführten Screenings zeigte es sowohl *in vitro* als auch *in vivo* eine enorm hohe Zytotoxizität, eine breitgefächerte antibiotische Wirksamkeit und eine starke Antitumoraktivität.<sup>43</sup> Die außergewöhnliche Struktur des (+)-CC-1065 setzt sich aus drei substituierten Pyrrolo[2,3-*e*]-indol-Einheiten zusammen, die jeweils über Amidbindungen miteinander verknüpft sind (Abb. 4.1). Die DNA-bindenden Segmente **B** und **C** bestehen aus identisch substituierten 1,2-Dihydro-3*H*-pyrrolo-[3,2-*e*]-indol-Systemen, die mit PDE-I und PDE-II bezeichnet werden. Das pharmakophore Segment **A**, auch als CPI (Cyclopropapyrroloindol) bezeichnet, weist eine Spirocyclopropyl-cyclohexadienon-Struktur auf. Aus anderen Streptomycetenstämmen konnten strukturverwandte Verbindungen wie die Duocarmycine<sup>44</sup> (z.B. Duocarmycin SA (**17**)) sowie das Yatakemycin<sup>45</sup> (**18**), welches mit einem ED<sub>50</sub>-Wert (Toxinkonzentration, bei der das Zellwachstum um 50 % unterbunden wird) von nur 3 pM derzeit das potenteste Zytostatikum darstellt, isoliert werden. Innerhalb der Zytostatika werden die genannten Verbindungen in die Klasse der Alkylantien (s. Kap. 3.1) eingeordnet.



**Abb. 4.1.** Die Alkylantien (+)-CC-1065 (**16**), (+)-Duocarmycin SA (**17**) und (+)-Yatakemycin (**18**).

Die zytotoxische Wirkung des CC-1065 (**16**) und analoger Verbindungen beruht wahrscheinlich auf einer sequenzspezifischen DNA-Alkylierung durch eine Addition des Adenin-*N*-3 an das am niedrigsten substituierte Kohlenstoffatom der Cyclopropaneinheit (Abb. 4.2). Zusätzlich behindern die Wirkstoffe durch ihre bevorzugte Wechselwirkung mit AT-reichen DNA-Regionen die Bindung TATA-Box-bindender Proteine an die DNA und damit die Gentranskription.<sup>46</sup>

Im Verlauf der Untersuchungen des CC-1065 und der Duocarmycine sind mehrere Hypothesen über den Ursprung der beobachteten Alkylierungsselektivität aufgestellt worden. Das von *L. H. Hurley* vertretene Alkylierungsmodell postuliert eine Protonierung der Carbonylfunktion an C-4 durch eine günstig angeordnete Phosphatgruppe im flexiblen DNA-Rückgrat, wodurch sich die Konformation der DNA ändert und das nucleophile *N*-3-Atom in einen günstigen Abstand zum elektrophilen Zentrum des Wirkstoffes gelangt.<sup>47</sup> Gegen dieses Alkylierungsmodell spricht jedoch die Tatsache, dass auch Strukturanaloga, die an C-4 keine Carbonylgruppe tragen, dieselben alkylierenden Eigenschaften und Selektivitäten besitzen.



**Abb. 4.2.** Mechanismus der DNA-Alkylierung durch CC-1065 (**16**).

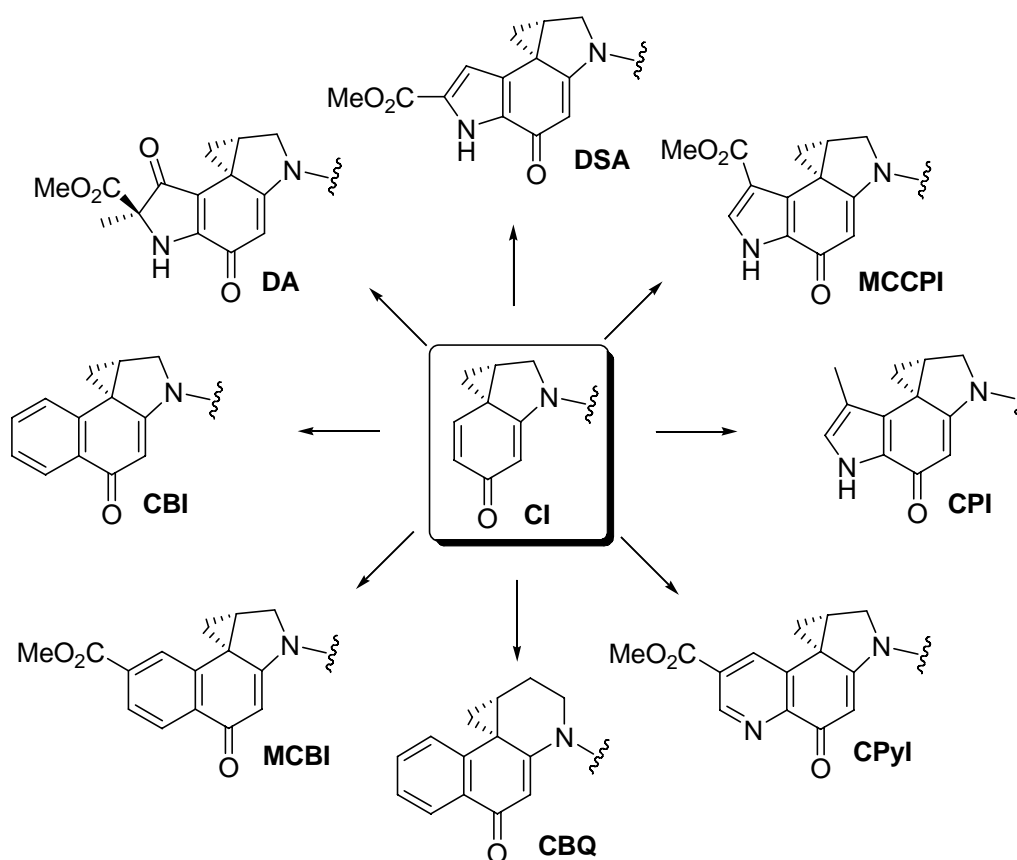
*D. L. Boger* hingegen vertritt das Modell der konformativen Aktivierung, bei dem eine DNA-bindende Untereinheit, die in starrer Weise über eine Amidbindung an das Pharmakophor angeknüpft ist, tief in die kleine Furche der DNA eindringt und dort über Wasserstoffbrückenbindungen an AT-reiche Sequenzen bindet.<sup>48</sup> Diese formerkennende nichtkovalente Bindung und Fixierung der Seitenkette führt zu einer Verdrillung der Amidbindung, wodurch die vinyloge Amidstabilisierung des Enons aufgehoben und die Reaktivität bezüglich eines nucleophilen Angriffs erhöht wird.

(+)-Duocarmycin SA (**17**) und (+)-Yatakemycin (**18**) wurden verwendet, um freie DNA sowie mit Nukleosom Kern Partikel (NCP) gebundene DNA zu alkylieren. Die beide Verbindungen

zeigten ähnliche Aktivitäten an NCP gebundener DNA verglichen mit freier DNA bezüglich Effizienz der Alkylierung sowie Sequenz Selektivität, trotz der sterischen und konformativen Störungen, die durch die NCP Packung verursacht werden. Die Ergebnisse illustrierten dass die *in vitro* Studie von diese Klasse von Antikrebs Verbindungen mit Protein-freier DNA wertvolle Einblicke für ihre *in vivo* Eigenschaft liefern könnte.<sup>49</sup>

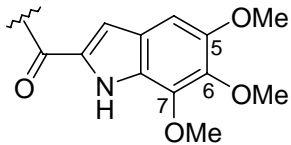
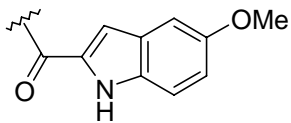
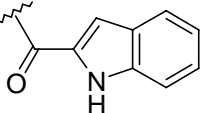
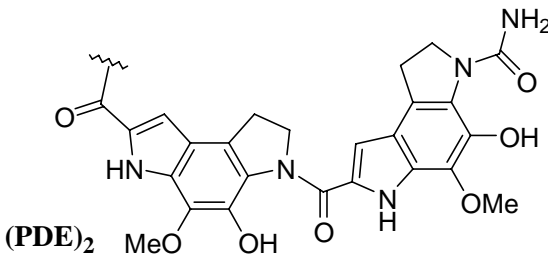
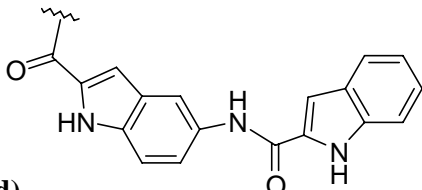
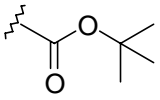
#### 4.1 Analoga von CC-1065 und Struktur-Wirkungsbeziehungen

Trotz einer enorm hohen Zytotoxizität ( $ED_{50} = 20 \text{ pM}$ ) ist CC-1065 (**16**) wegen einer im Tierversuch an Mäusen beobachteten verzögerten letalen Hepatotoxizität nicht für eine klinische Anwendung geeignet.<sup>50</sup> Die Untersuchungen verschiedener Analoga des CC-1065 ergaben eine ähnlich hohe Zytotoxizität, jedoch keine Hepatotoxizität. Diese scheint daher ein Charakteristikum der Originalstruktur und nicht des Wirkmechanismus zu sein.<sup>51</sup> Ziel vieler Synthesen war das CI-Grundgerüst, das eine ungefähr 100fach geringere Toxizität verglichen mit dem natürlichen CPI aufweist. In allen natürlich vorkommenden (CPI, DA, DSA) und synthetisierten (CBI, CBQ, CpyI, MCBI, MCCPI) pharmakophoren Gruppen findet sich somit die Spirocyclopropyl-cyclohexadienon-Struktur des CI wieder (Abb. 4.3).



**Abb. 4.3.** Analoga des CC-1065 mit der pharmakophoren CI-Einheit.

Neben der Variation der phamakophoren Gruppe wurde auch die DNA-bindende Substruktur des CC-1065 und verwandter Verbindungen systematisch untersucht, indem verschiedene Analoga synthetisiert und biologisch getestet wurden.<sup>52</sup> Tabelle 4.1 zeigt einige ausgewählte Beispiele dieser Studien mit den pharmakophoren Gruppen DSA, CPI und CBI (Abb. 4.3) und verschiedenen DNA-bindenden Einheiten.

	DNA-bindende Einheit	ED <sub>50</sub> (L1210) [pM]		
		DSA	CPI	CBI
1	<b>TMI</b> 	10	–	30
2	<b>MMI</b> 	12	–	–
3		65	200	5000
4	<b>(PDE)<sub>2</sub></b> 	–	20	–
5	<b>(Ind)<sub>2</sub></b> 	3	20–40	5–10
6	<b>Boc</b> 	6·10 <sup>3</sup>	3.3·10 <sup>5</sup>	8·10 <sup>4</sup>

**Tabelle 4.1.** Einfluss der DNA-bindenden Struktureinheit auf die Antitumoraktivität von DSA-, CPI- und CBI-Analoga.

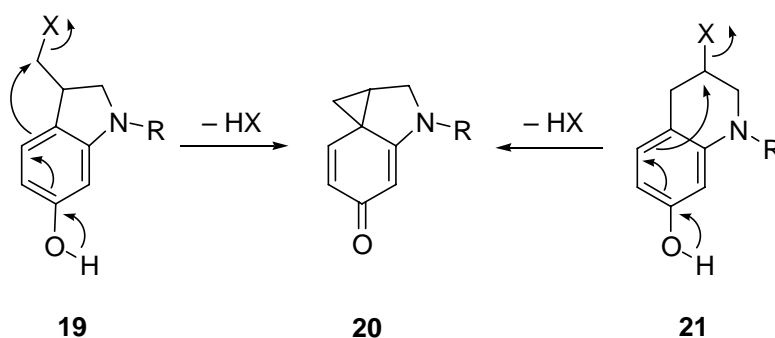
Anhand dieser Strukturvariationen und der daraus resultierenden *in vitro*-Zytotoxizitäten konnten einige charakteristische Struktur-Wirkungsbeziehungen gefunden werden. Während

die C-6- und C-7-Methoxysubstituenten des TMI z. B. nur geringfügig zur biologischen Aktivität beitragen, ist die C-5-Methoxygruppe essentiell für eine hohe Wirksamkeit (Tabelle 4.1. Einträge 1–3). Die Bisindol-Derivate (Eintrag 5) zeigen eine um den Faktor drei bis sechs höhere Zytotoxizität als die TMI-Derivate und Analoga ohne DNA-bindende Struktureinheit sind etwa 1000 bis 10 000 mal weniger wirksam als der Naturstoff (Eintrag 6). Des Weiteren wurde herausgefunden, dass der Pyrrolring im CPI durch einen Benzolring ausgetauscht werden kann (CBI-Analoga), wobei durch Herabsetzung der Ringspannung eine höhere Stabilität und vielfach gesteigerte Toxizität erreicht wird (Eintrag 5).<sup>53</sup>

Insgesamt ergab sich, dass Verbindungen mit der größten chemischen Stabilität die stärkste zytotoxische Aktivität aufwiesen, was möglicherweise auf eine effizientere Hinführung des Wirkstoffes an seinen Wirkort zurückzuführen ist. Das Vorhandensein einer DNA-bindenden Einheit ist zudem notwendig für die Zytotoxizität der Substanzen.

## 4.2 *seco*-Verbindungen und Prodrugs der CC-1065-Analoga

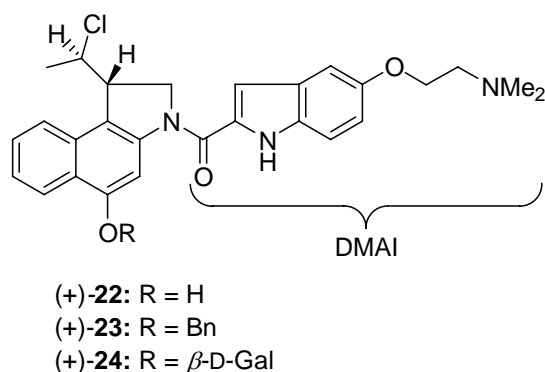
Die entsprechenden *seco*-Verbindungen der oben beschriebenen CC-1065- und Duocarmycin-Analoga zeigen im Allgemeinen ähnliche Toxizitäten und Selektivitäten wie die Spirocyclopropylverbindungen.<sup>54</sup> Es wird daher angenommen, dass aus den *seco*-Verbindungen der Cyclopropanring *in situ* über eine *Winstein-Aryl-3'*-Spirocyclisierung gebildet wird und erst dann eine Alkylierung der DNA stattfindet (Abb. 4.4).<sup>55</sup>



**Abb. 4.4.** *Winstein-Aryl-3'*-Spirocyclisierung der beiden möglichen *seco*-CI-Derivate.

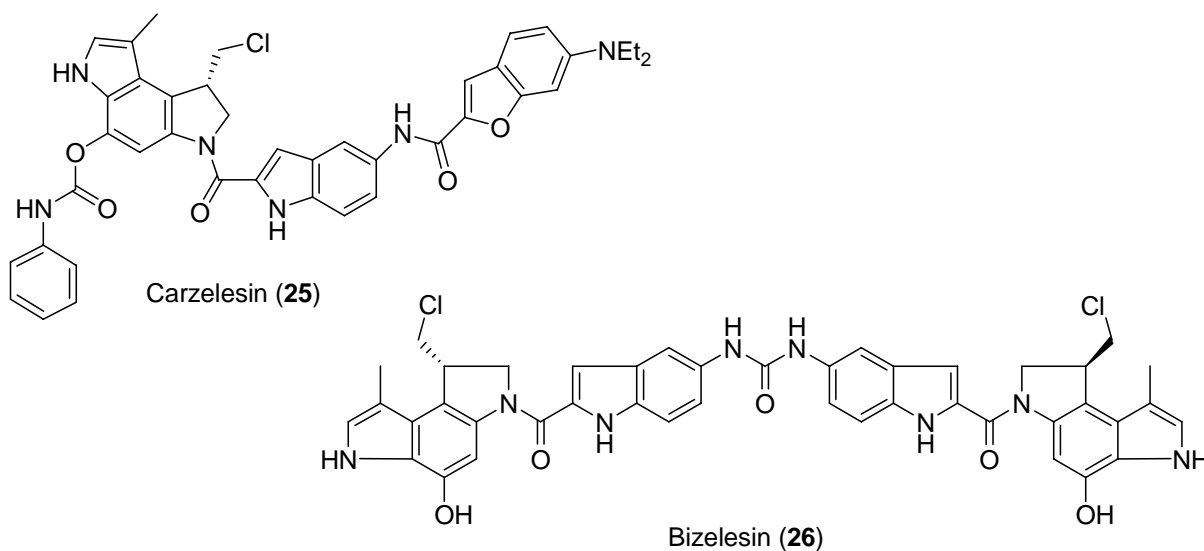
Die Blockierung der phenolischen Hydroxyfunktion, die für den gezeigten Spirocyclisierungsmechanismus von essentieller Bedeutung ist, sollte demzufolge untoxische Vorstufen liefern.<sup>56</sup> In den letzten Jahren gelang im Arbeitskreis *Tietze* die Synthese von Grundkörpern verschiedener Analoga des CC-1065, deren biologische Wirksamkeit getestet wurde.<sup>57,58</sup> Hierbei konnten mit den reversibel durch Glykosidierung detoxifizierten *anti*-Methyl-*seco*-CBI-DMAI-Verbindungen (Abb. 4.5) hervorragende Ergebnisse erzielt werden.<sup>59</sup> Die Zyto-

toxizität des enantiomerenreinen Drugs (+)-**22** ist mit einem  $ED_{50}$ -Wert von 0.75 nM sehr hoch. Von besonderer Bedeutung für eine selektive Krebstherapie ist der außerordentlich hohe Unterschied der Toxizitäten des Prodrugs (+)-**24** und des entsprechenden Drugs (+)-**22** mit einem  $Q ED_{50}$ -Wert von 4800 ( $Q ED_{50} = ED_{50} \text{ des Prodrugs} / ED_{50} \text{ des Prodrugs in Anwesenheit des Enzyms}$ ).



**Abb. 4.5.** Anti-Methyl-seco-CBI-DMAI-Verbindungen.

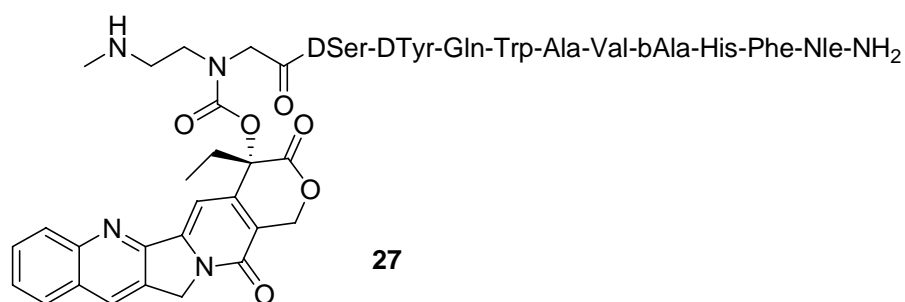
Nach ausführlichen Studien zu Struktur-Wirkungsbeziehungen, wurden Adozelesin, Carzelesin (**25**), Bizelesin (**26**) und KW2189 auch klinisch getestet.<sup>60</sup> Aufgrund schwerer Myelotoxizitäten fielen drei Verbindungen aus der Studie und Bizelesin ist bis heute die einzige Verbindung, die im klinischen Test verblieben ist.



**Abb.4.6** Beispiele für *seco*-Verbindungen in der klinischen Erprobung.

## 5 CCK-B/Gastrinrezeptor-vermittelte Krebstherapie

Die ADEP-Therapie hat, trotz der schon erzielten Erfolge, einige Nachteile. Zum einen müssen vor einer möglichen Anwendung eines einzelnen Medikamentes drei verschiedene Substanzen getestet werden: Drug, Prodrug und Antikörper-Enzym-Konjugat. Daneben muss der Zytotoxizitätsunterschied  $Q_{ED_{50}}$  ( $= ED_{50Prodrug}/ED_{50Drug}$ ) zwischen Drug und Prodrug hinreichend groß sein, um eine ausreichende Differenzierung zwischen gesundem Gewebe und Tumorgewebe zu erreichen. Schließlich haben die benötigten monoklonalen Antikörper – neben einer möglichen unerwünschten Immunantwort – oft eine schlechte Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik. Eine mögliche Alternative ist die Monotherapie, bei der tumorassoziierte Enzyme das applizierte Prodrug aktivieren (siehe Kapitel 3.2). Auch der Einsatz von niedermolekularen Liganden anstelle der monoklonalen Antikörper für ein selektives Tumor-Targeting stellt eine vielversprechende Form der Monotherapie dar. Der Vorteil solcher niedermolekularen Liganden ist ihre schnellere Clearance bei bleibender, hochspezifischer Rezeptoraffinität.<sup>61</sup> Attraktive Zielstrukturen für solche Liganden sind zum Beispiel Peptide, da bei einigen Krebsformen bestimmte Peptid-Rezeptoren auf der Oberfläche der Krebszellen überexprimiert werden. Zu solchen schon im Einsatz befindlichen Peptiden gehören Somatostatin, Substanz P, Gastrin, Bombesin, Neurotensin und das vasoaktive intestinale Peptid (VIP).<sup>62</sup> Entwickelt wurden außerdem Konjugate aus Zytostatika und niedermolekularen Liganden, wie zum Beispiel das Camptothecin-Bombesin-Konjugat **27** (Abb. 5.1).<sup>63</sup>



**Abb. 5.1** Camptothecin-Konjugat mit tumordirigierendem Bombesin-Analogon.

### 5.1 CCK-B/Gastrin

Cholecystokinin (CCK) und Gastrin sind Regulatorpeptide, die der gleichen Familie angehören. Sie spielen eine wichtige Rolle als Hormone des Gastrointestinaltrakts und als

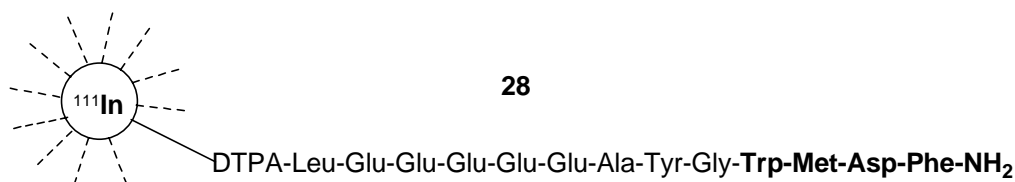


Neurotransmitter im Gehirn.<sup>64</sup> Beide Peptide besitzen an ihrem C-Terminus eine identische Primärstruktur aus fünf Aminosäuren (Gly-**Trp-Met-Asp-Phe-NH<sub>2</sub>**), wobei das Tetrapeptid-Amid das für die biologische Wirkung essentielle Strukturelement repräsentiert.<sup>65</sup> Ihre Funktion wird durch zwei unterschiedliche G-Protein-gekoppelte Rezeptoren gesteuert. Der CCK-A-Rezeptor besitzt eine niedrige, der CCK-B-Rezeptor eine hohe Affinität für Gastrin.<sup>66</sup> Durch Autoradiographie-Studien wurde gezeigt, dass die CCK-B-Rezeptoren – neben ihrem natürlichen Vorkommen im Magen, Blut, Nieren, Gallenblase und Gehirn – auf bestimmten Arten von Tumorzellen in großer Zahl exprimiert werden und auch als Wachstumshormone für diese Zellen fungieren. So konnten sie in einer umfangreichen Studie zum Beispiel in Schilddrüsenkarzinomen (92 %), Lungentumoren (kleinzellig, 57 %), Astrocytomen (65 %) und stromalen Eierstocktumoren (100 %) in hoher Dichte nachgewiesen werden.<sup>66</sup> Über diese Rezeptoren könnte ein selektiver Zugang für zytotoxische Verbindungen zu solchen Krebszellen ermöglicht werden.<sup>67</sup>

Dabei würde die partielle Zerstörung von Zellen der Magenschleimhaut in Kauf genommen, da sich diese regenerieren können. Bei Tests mit menschlichem Serum stellte sich heraus, dass der größte Teil der untersuchten Gastrinderivate nicht an Serumproteine gebunden ist, sondern ungebunden vorliegt. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für eine schnelle "Hintergrund-Clearance".<sup>68</sup> Auch das Vorhandensein von CCK-B-Rezeptoren im Gehirn stellt kein Problem dar, da das hydrophile Peptid nicht die Blut-Hirn-Schranke durchbricht.

Mit Hilfe eines fluoreszenzmarkierten Heptagastrins konnte gezeigt werden, dass die Gastrin/CCK-B-Rezeptoren die Peptide über Endozytose in die Zelle schleusen. Danach kehren sie wieder zur Zelloberfläche zurück, um neue Peptide zu binden. Die Zeit für einen solchen Zyklus beträgt etwa eine Stunde.<sup>67</sup>

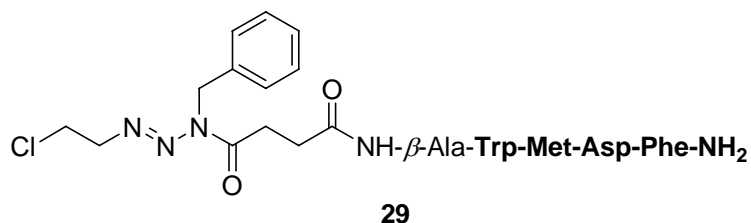
Die Gastrin/CCK-B-Rezeptoren werden seit einiger Zeit auf ihr diagnostisches und therapeutisches Potential hin untersucht. Dabei kamen z.B. radiomarkierte Verbindungen wie das <sup>111</sup>In-DTPA-Minigastrin (**28**) zum Einsatz (Abb. 5.2). Die stark anionische Pentaglutamat-Sequenz scheint dabei für eine hohe Affinität und Rezeptorselektivität wichtig zu sein. Gleichzeitig verringert sie die renale Akkumulation des Derivates, denn dieses wird hauptsächlich über die Nieren (und zu einem kleineren Teil biliär) ausgeschieden.<sup>68</sup>



DTPA = Diethylen-triamin-pentaacetat

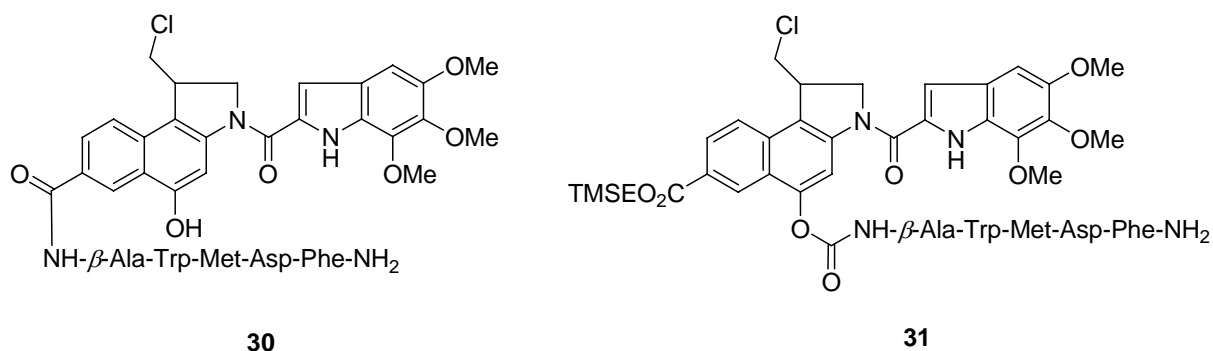
**Abb. 5.2.** Derivat aus Radiometall, Chelatbildner DTPA und Minigastrin.

Es wurden aber auch Konjugate aus Zytostatika und Gastrinderivaten entwickelt, wie zum Beispiel ein Hybrid aus einem Triazenderivat und Pentagastrin (Abb. 5.3). In den durchgeführten Zelltests wurden zwar gute Selektivitäten, aber eine nur geringe Zytotoxizität festgestellt.<sup>69</sup>



**Abb. 5.3.** Derivat aus einem Dialkyltriazin als Alkylans und Pentagastrin.

Im Arbeitskreis von *L. F. Tietze* wurden CCBI-TMI-Pentagastrin-Konjugate erfolgreich von *O. Panknin* synthetisiert.<sup>70</sup> In *in vitro* Zytotoxizitätsuntersuchung zeigten Verbindung **30** sowie **31** keine Selektivität zwischen CCKb-Rezeptor positive und negative Zell-Linien.

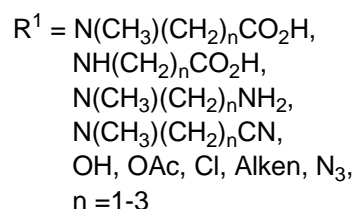
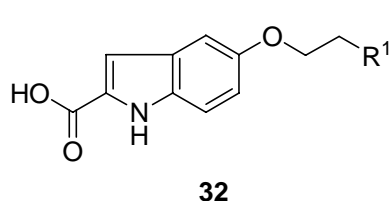


**Abb. 5.4.** CCBI-TMI-Pentagastrin-Konjugate synthetisiert bei *O. Panknin*.

## 6 Zielsetzung und Planung der Arbeit

Im Arbeitskreis von *L. F. Tietze* wurden in den letzten Jahren erfolgreich neuartige CC-1065-Analoga für eine selektive Krebstherapie im Rahmen des ADEPT-Konzeptes entwickelt.<sup>58</sup> Insbesondere mit den von *F. Major* synthetisierten *anti*-Methyl-*seco*-CBI-DMAI-Verbindungen konnten hervorragende Ergebnisse erzielt werden (Abb. 4.5).<sup>59</sup> Es sollten daher auf der Grundlage dieser Untersuchungen neuartige Zytostatika entwickelt werden, die im Rahmen einer Monotherapie durch Verknüpfung mit einem Tetragastrin als „Targeting Component“ eine selektive Krebsbehandlung ermöglichen. Folgende Aufgaben waren zu erfüllen.

- Synthese von DNA Bindern (**32**) mit verschiedenen Resten  $R^1$ , die eine Verknüpfung mit Tetragastrin ermöglicht (Abb. 6.1). Hierzu sollten Struktur-Wirkungsbeziehungen abgeleitet werden.

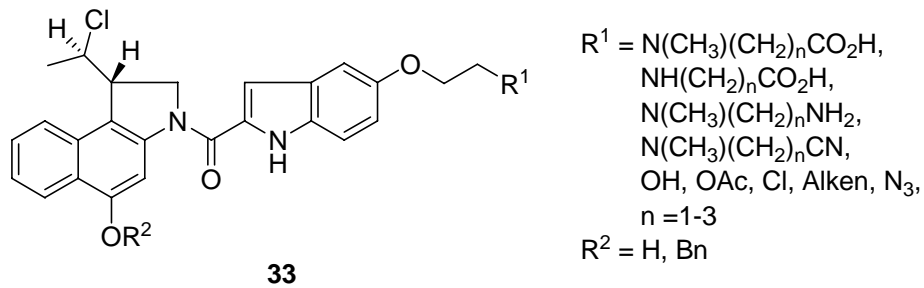


**Abb. 6.1.** Übersicht des zu bearbeitenden DNA-Binder.

$R^1$	Begründungen für die Wahl der Seitenkette
$N(CH_3)(CH_2)_nCO_2H,$ $NH(CH_2)_nCO_2H$	gut Wasserlöslichkeit, über Amidbindung an Gastrin kuppelbar
$NH(CH_2)_nNH_2$	gut Wasserlöslichkeit, über einen Dicarboxyl-Binder an Gastrin kuppelbar, mit einer Carboxyl-Gruppe von Fluoreszenzreagenz kuppelbar
$NH(CH_2)_nCN$	gut Wasserlöslichkeit
OH	über Carbamatbindung an Gastrin kuppelbar
Cl, Alken, $N_3$	hohe chemische Reaktivität, Ausgangsubstanz für die Einführung anderer chemischer Gruppen

**Tabelle 6.1.** Begründungen für die Wahl der Seitenkette.

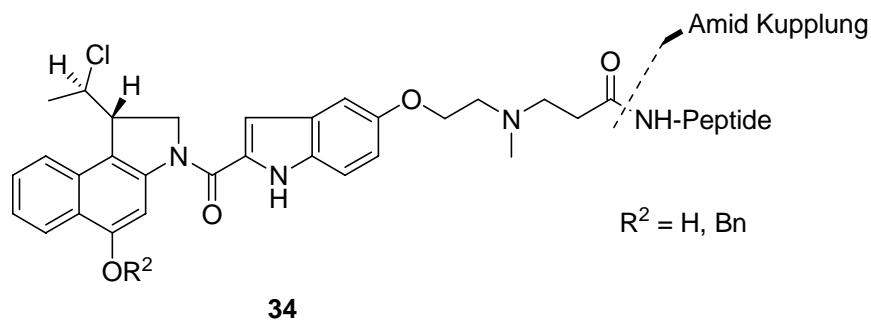
- Kupplung der *anti*-Methyl-*seco*-CBI mit verschiedenen indolartigen DNA-Bindern



**Abb. 6.2.** Allgemeine Struktur des *anti*-Methyl-*seco*-CBI mit unterschiedlichen DNA-Bindern.

- Synthese der *anti*-Methyl-*seco*-CBI-DNA-Binder-Peptid-Derivate

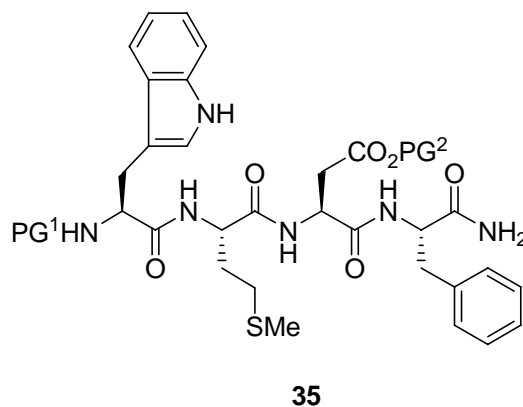
Ziel war es, die neuen *anti*-Methyl-*seco*-CBI-DNA-Binder-Derivate über ihre Carboxylfunktion mit dem *N*-Terminus der Gastrinderivate zu verknüpfen.



**Abb. 6.3.** Allgemeine Struktur der *anti*-Methyl-*seco*-CBI-DNA-Binder-Peptid-Derivate.

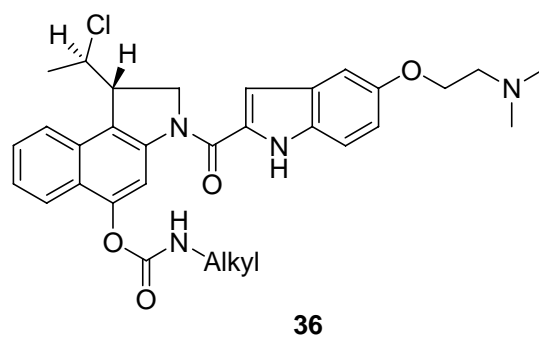
- Synthese des bekannten Tetragastrin

Die Etablierung einer geeigneten Schutzgruppe in der Asparaginsäureseitenkette stand dabei im Vordergrund der Untersuchungen.



**Abb. 6.4.** Allgemeine Struktur des geschützten Tetragastrins.

- Synthese eines Carbamat-geschützten *anti*-Methyl-*seco*-CBI-DMAI-Prodrug

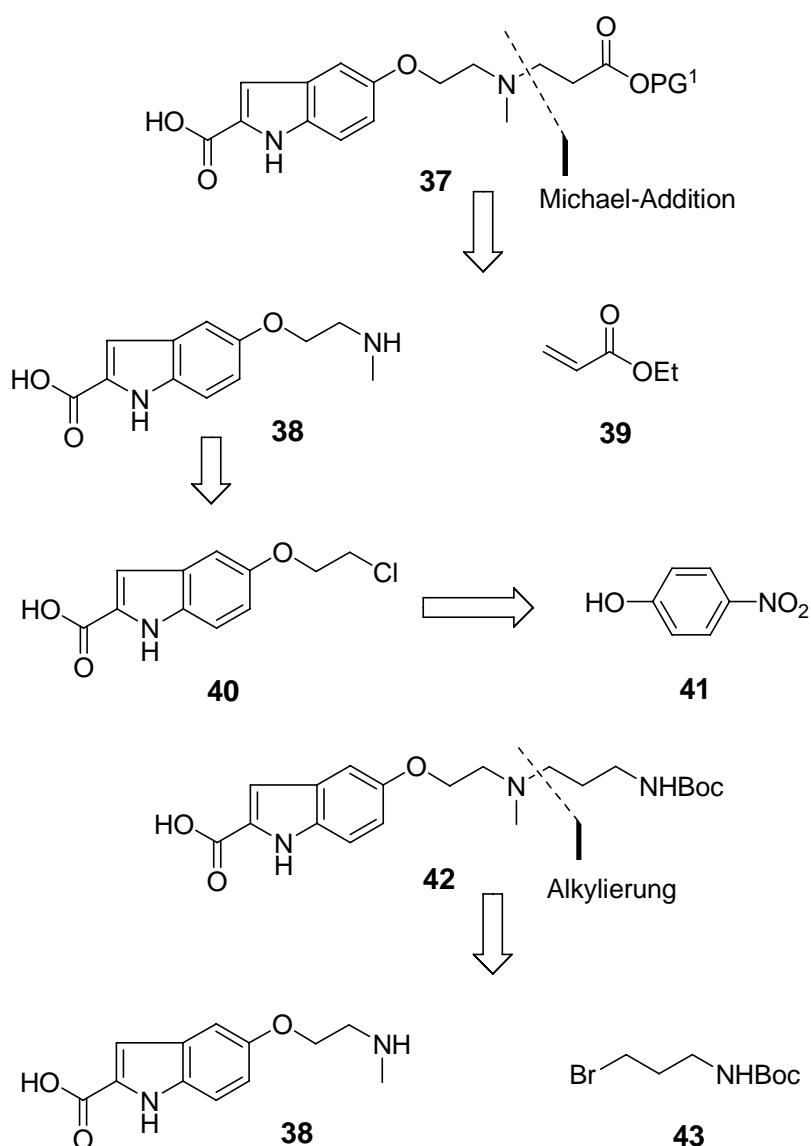


**Abb. 6.5.** Allgemeine Struktur der *anti*-Methyl-*seco*-CBI-DMAI-Carbamate-Derivate.

## 7 Synthese der indolhaltigen DNA-Binder

### 7.1 Retrosynthetische Analyse

Durch retrosynthetische Analyse lässt sich **37** konvergent in **38** und Acrylsäureethylester (**39**) zerlegen. Über eine Michael-Addition sollten sich diese beide Bausteine miteinander verknüpfen lassen. Die Einführung der Methylamingruppe könnte durch Aminierung mit Cl oder I als Abgangsgruppe erfolgen. Das Indolsystem sollte dabei über die *Japp-Klingemann*-Variante der Fischer-Indol-Synthese<sup>71</sup> aufgebaut werden.

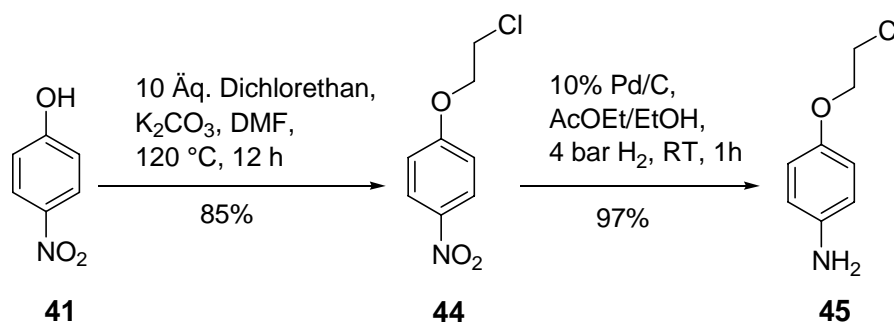


**Schema 7.1.** Retrosynthetische Analyse der indolhaltigen DNA-Binder.

Verbindung **38** könnte auch zur Darstellung von **42** genutzt werden, hierzu sollte **43** als Alkylans synthetisiert werden.

## 7.2 Synthese von 5-(2-Chlorethoxy)-indol-2-carbonsäureethylester (**49**)

Im ersten Schritt der Synthese wurde kommerziell erhältliches 4-Nitrophenol (**41**) mit Dichlorethan sowie Kaliumcarbonat zu **44** umgesetzt. Nach Reduktion der Nitrogruppe von **44** unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre mit Palladium auf Aktivkohle als Katalysator erhielt man das Anilinderivat **45** in eine Ausbeute von 97% (Schema 7.2).



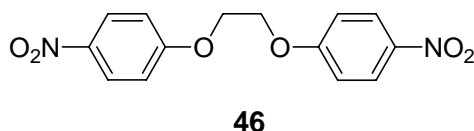
**Schema 7.2.** Synthese des Anilinderivats **45**.

Für die Synthese von **44** aus **41** war es erforderlich, Dichlorethan im größeren Überschuss zu verwenden (Tabelle 7.1), da sonst das Bisphenoxyethan **46** in nicht unerheblicher Menge erhalten wurde.

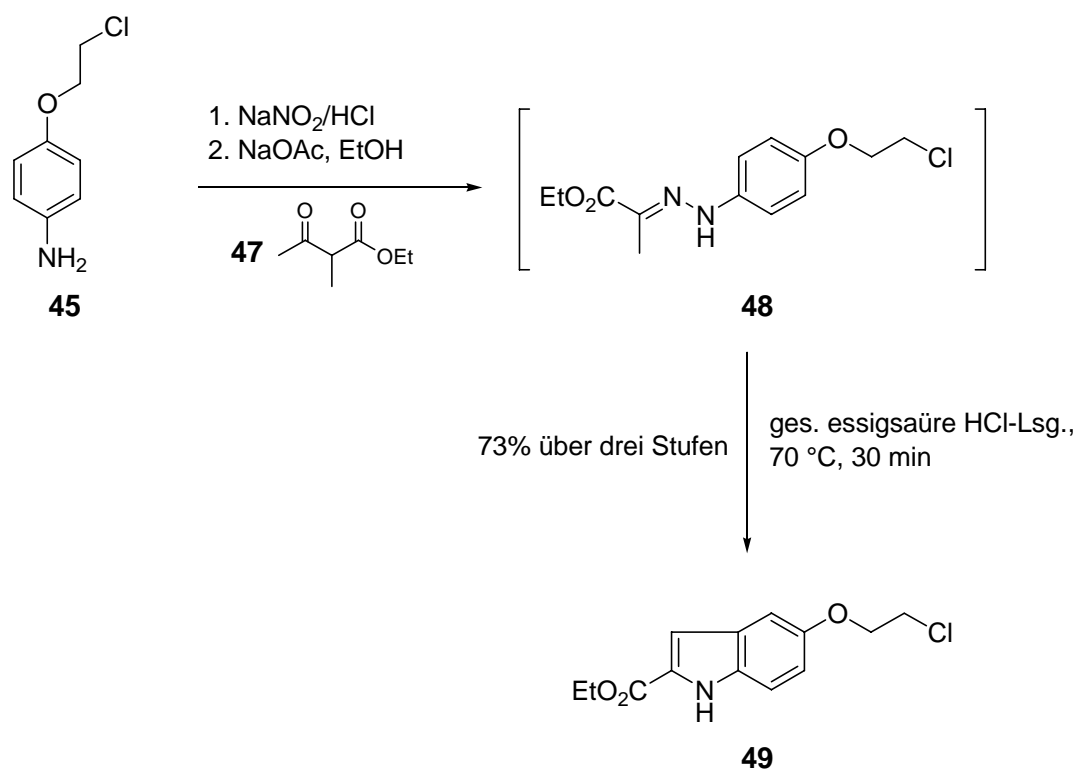
Nr.	Äq. Dichlorethan	Ergebnis
1	4.0	79% (13% <b>46</b> )
2	10.0	85%

**Tabelle 7.1.** Versuchsergebnisse der Alkylierung des Nitrophenols (**41**).

Das unerwartete Nebenprodukt **46** findet jedoch eine interessante Anwendungsmöglichkeit im Rahmen dieser vorliegenden Arbeit, über die in Kapitel 7.9 ausführlich berichtet wird.



**Abb. 7.1.** Struktur des Bisphenoxyethanderivats **46**.



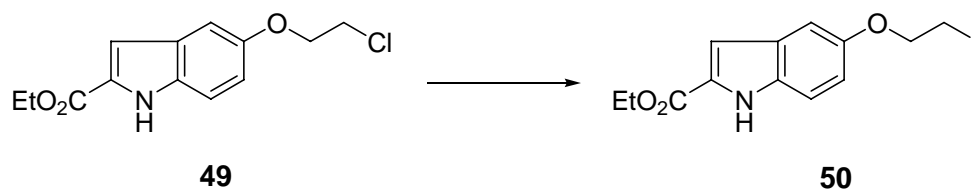
**Schema 7.3.** Synthese des Indols **49**.

Die Diazotierung von **45** mit Natriumnitrit in wässriger  $\text{HCl}$  und sofortiger Umsetzung des Diazoniumsalzes mit einer Suspension aus 2-Methylacetessigsäureethylester (**47**) und Natriumacetat in Ethanol lieferte das Hydrazone **48**. In der anschließenden *Fischer*-Indol-Synthese wurde **48** in einer hergestellten, gesättigten, essigsauren  $\text{HCl}$ -Lösung für 30 min bei 70 °C erhitzt. Nach Kristallisation aus  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1) erhielt man das Indol **49** in einer Ausbeute von 73% über drei Stufen, welches als wichtige Depotverbindung diente (Schema 7.3).



### 7.3 Synthese von 5-(2-Iodethoxy)-indol-2-carbonsäureethylester (**50**)

Wegen der schlechten Abgangsgruppenqualität des Chlors in Indol **49** wurde versucht, ein Iodderivat **50** herzustellen.



**Schema 7.4.** Versuche zur Synthese des Iodderivats **50**.

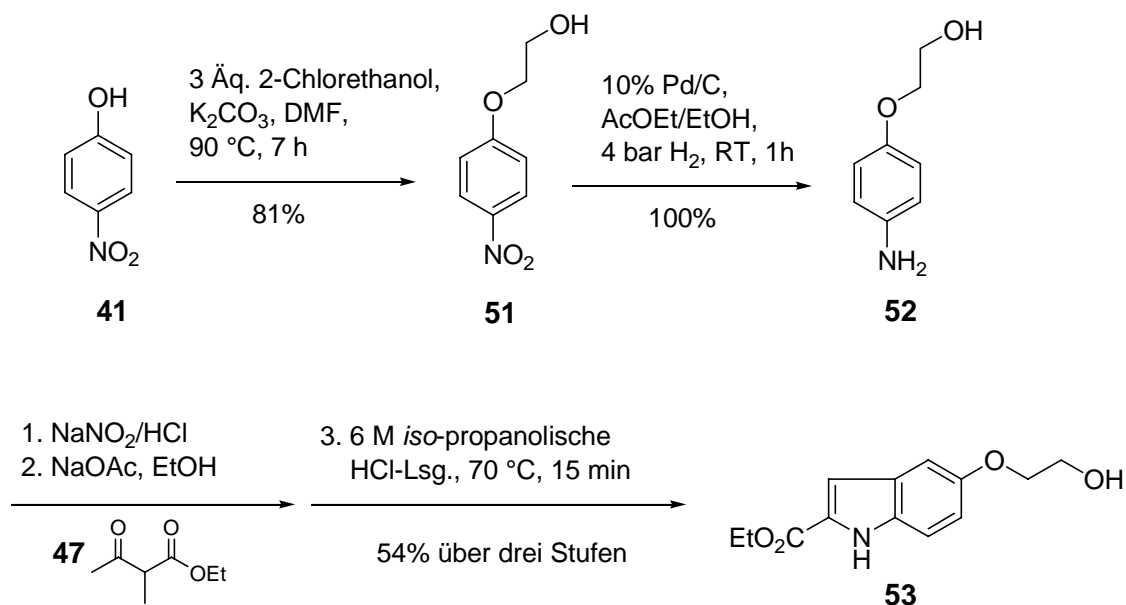
Nr.	Iodid-Quelle	Lösungsmittel	Ausbeute an <b>50</b>
1	NaI	2-Butanon	80% (12% <b>49</b> )
2	NaI	CH <sub>3</sub> CN	85% (1% <b>49</b> )
3	KI	2-Butanon	< 5%
4	KI	CH <sub>3</sub> CN	< 5%

**Tabelle 7.2.** Versuche zur Synthese des Iodderivats **50**.

Alle Reaktionen in Tabelle 7.2 wurden über 2 d unter Rückfluss erhitzt. Die lange Reaktionszeit war wegen des langsamen Umsatzes erforderlich. Kaliumiodid schien ein ungeeignetes Reagenz zu sein, da das gewünschte Iodderivat **50** nur in geringen Mengen erhalten wurde. Mit Natriumiodid als Iodid-Quelle konnten in Acetonitril als Lösungsmittel die besten Ergebnisse erzielt werden. Die Menge an nicht umgesetztes Edukt wurde aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Gemisches bestimmt, da es schwierig war, das Chlorderivat vom Iodderivat abzutrennen.

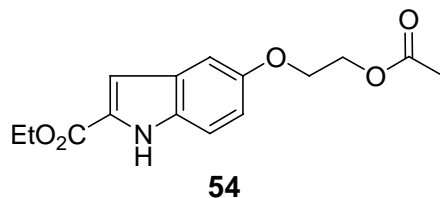
## 7.4 Synthese von 5-(2-Hydroxyethoxy)-indol-2-carbonsäureethylester (53)

Für die Synthese des Hydroxyderivats **53** wurde dieselbe synthetische Strategie wie für das Chlorderivat **49** verfolgt.



**Schema 7.5.** Synthese des Indols **53**.

Das 4-Nitrophenol (**41**) wurde mit 2-Chlorethanol sowie Kaliumcarbonat zu **51** umgesetzt. Nach Reduktion der Nitrogruppe von **51** unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre mit Palladium auf Aktivkohle als Katalysator erhielt man das Anilinderivat **52** in quantitative Ausbeute. Durch Diazotierung, Umsetzung mit 2-Methylacetessigsäureethylester (**47**) und Fischer-Indol-Synthese mit konzentrierter essigsaurer HCl-Lösung sollte **53** als Zielmolekül erhalten werden. Es stellte sich aber heraus, dass das erhaltene Produkt das acetylierte Derivat **54** war.

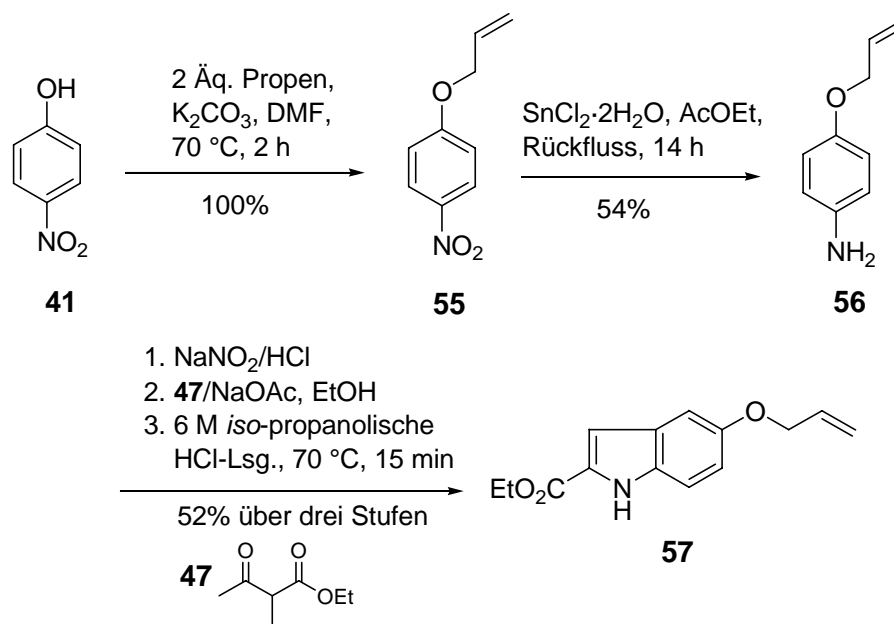


**Abb. 7.2.** Struktur des Acetylhydroxyderivats **54**.

Bei Verwendung der käuflichen 6 M *iso*-propanolischen HCl-Lsg. konnte jedoch die Zielverbindung **53** als gelber Feststoff in einer Ausbeute von 54% über drei Stufen erhalten werden.

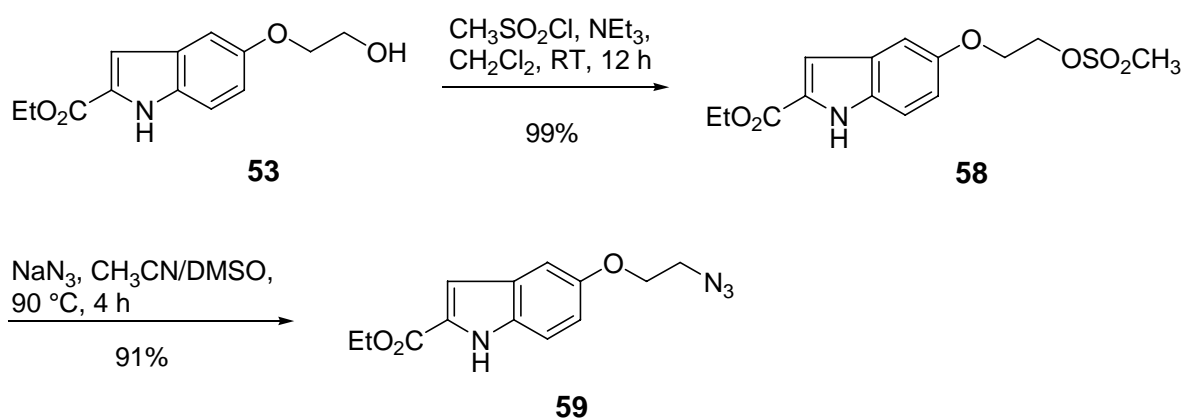
### 7.5 Synthese von 5-Allyloxyindol-2-carbonsäureethylester (**57**) und 5-(2-Azidoethoxy)-indol-2-carbonsäureethylester (**59**)

Zur Synthese des Indols **57** wurde das Phenol **41** mit Propen zu **55** allyliert, das nachfolgend mit  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  zum Anilin **56** reduziert wurde. Die nachfolgende Indolsynthese, die analog zu den bereits beschriebenen Reaktionen durchgeführt wurde, lieferte **57** in 52% über drei Stufen.



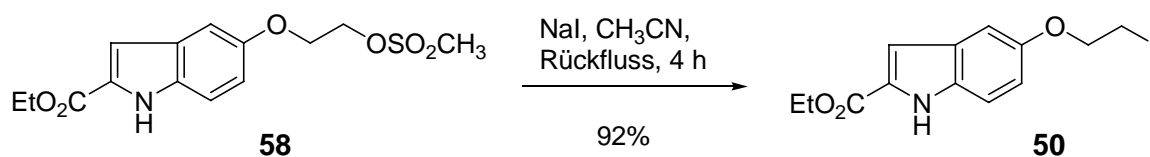
**Schema 7.6.** Synthese des Indols **57**.

Das Hydroxyderivat **53** wurde zuerst mit Methansulfonsäurechlorid sowie Triethylamin zu **58** umgesetzt, welches dann durch Azidolyse das Azidoderivat **59** in einer Ausbeute von 90% über zwei Stufen lieferte.



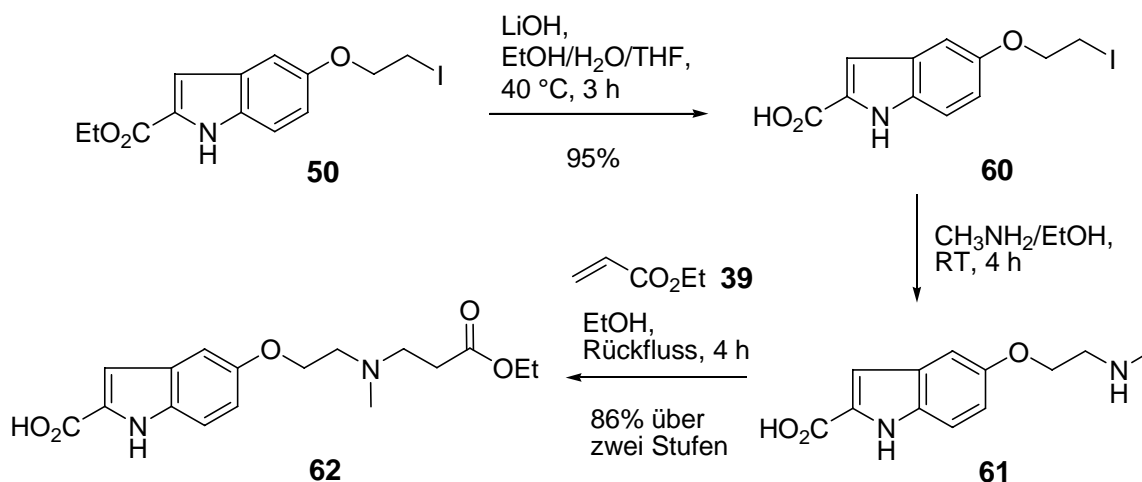
**Schema 7.7.** Synthese des Azidoindols **59**.

Ähnlich konnte **58** in einer Substitution mit 92% Ausbeute in das Iodderivat **50** überführt werden.



**Schema 7.8.** Synthese des Azidoindols **50**.

## 7.6 Synthese des Indolderivats **62**



**Schema 7.9.** Synthese des Indolderivats **62**.

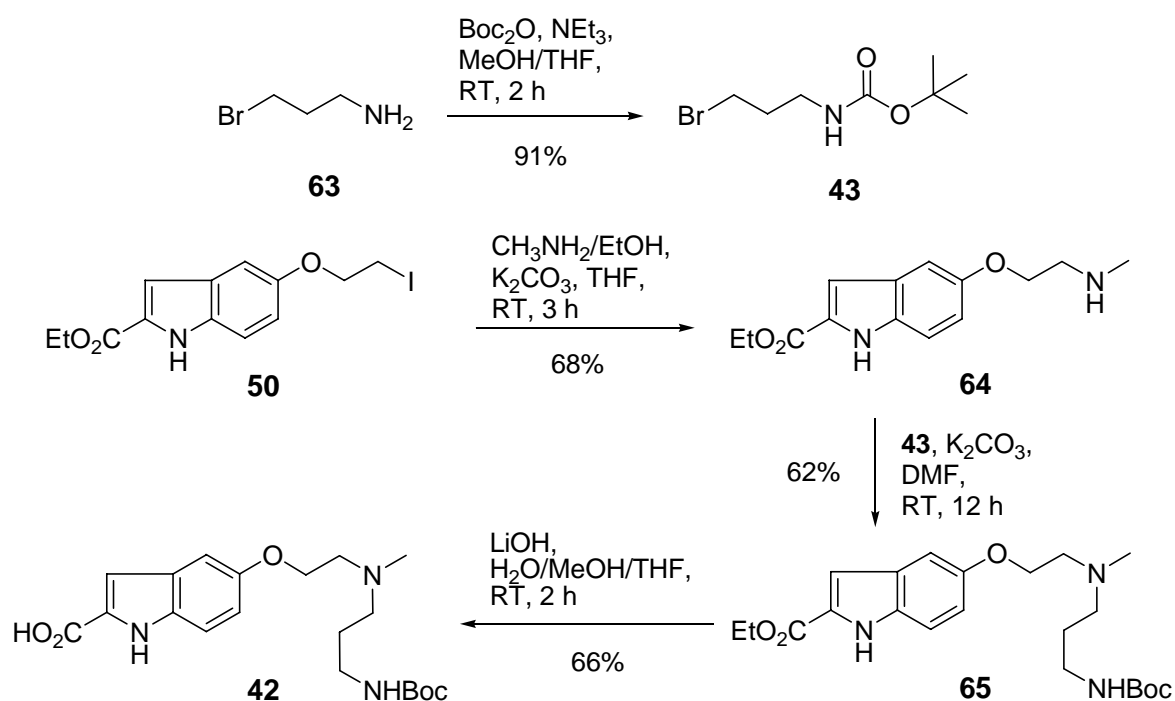
Die Carbonsäuregruppe an Position 2 in **62** sollte über eine Amidbindung mit dem CBI-Grundgerüst gekuppelt werden. Um eine Differenzierung der beiden Säurefunktionen in **62** zu gewährleisten, wurde der Ethylester ins Substrat **50** zuerst mit Lithiumhydroxid-Monohydrat unter Bildung von **60** verseift. Die nachfolgende Aminolyse lieferte die Verbindung **61**, die direkt mit Acrylsäureethylester (**39**) durch Michael-Addition in den gewünschten DNA-Binder **62** überführt wurde.

Der relative hohe Siedepunkt von Ethanol im Vergleich zu Methanol favorisierte die Verwendung des Ethylesters anstatt des Methylesters.

## 7.7 Synthese des Indolderivats **42**

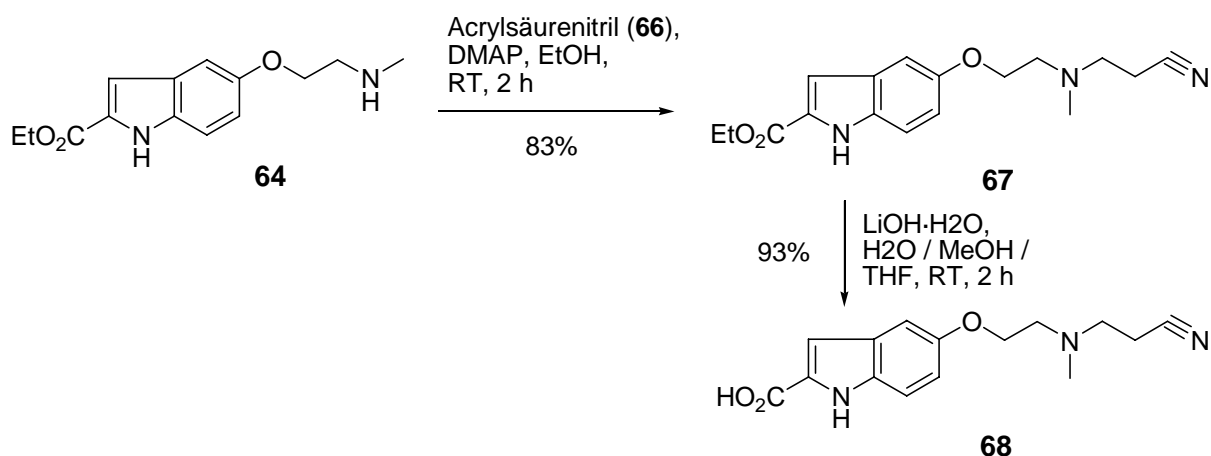
Das kommerziell erhältliche Amin **63** wurde mit Boc-Anhydrid in einer Ausbeute von 91% in das geschützte Derivat **43** überführt<sup>72</sup>.

Ausgehend von dem Iodderivat **50** konnte **64** mit einer ethanolischen Methylamin-Lösung in einer Ausbeute von 68% erhalten werden. Das Reaktionsgemisch sollte nicht längere Zeit gerührt werden, um die Menge des durch Amidierung der Esterfunktion entstandenen Nebenprodukts zu verringern. Das sekundäre Amin **64** konnte anschließend mit **43** zum tertiären Amin **65** umgesetzt werden, welches durch Verseifung das Zielmolekül **42** mit 66% Ausbeute lieferte.



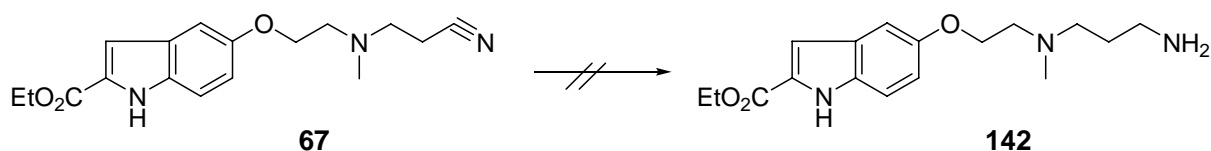
**Schema 7.10.** Synthese des Indolderivats **42**.

Die Michael-Addition von **64** mit Acrylsäurenitril (**66**) wurde bei Raumtemperatur mit DMAP katalysiert<sup>73</sup> und lieferte in einer Ausbeute von 83% den Ester **67**, der dann zu der entsprechenden Säure **68** mit 93% Ausbeute überführt werden konnte.



**Schema 7.11.** Synthese des Indolderivats **68**.

Es wurde versucht, die Nitril-Funktion in **67** zu reduzieren (Schema 7.10 sowie Tabelle 7.3). Bei Raumtemperatur und unter 1 bar Wasserstoff-Atmosphäre verursachte Raney-Nickel die Zersetzung des Eduktes innerhalb einer Stunde. Palladium auf Aktivkohle als Katalysator führte bei 1 d Reaktionszeit zu einem Gemisch. Diese Reduktion wurde nicht weiter getestet, da die Darstellung von **65** durch eine direkte Alkylierung gelang (Schema 7.10).



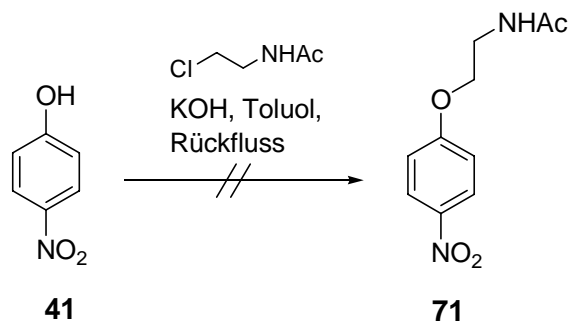
**Schema 7.12.** Versuche zur Reduktion von **67**.

Nr.	Katalysator	H <sub>2</sub> -Druck	Zeit	Ergebnis
1	Raney-Ni	1 bar	2 h	Zersetzung
2	10% Pd/C	1 bar	1 d	Gemisch

**Tabelle 7.3.** Versuche zur Reduktion von **67**.

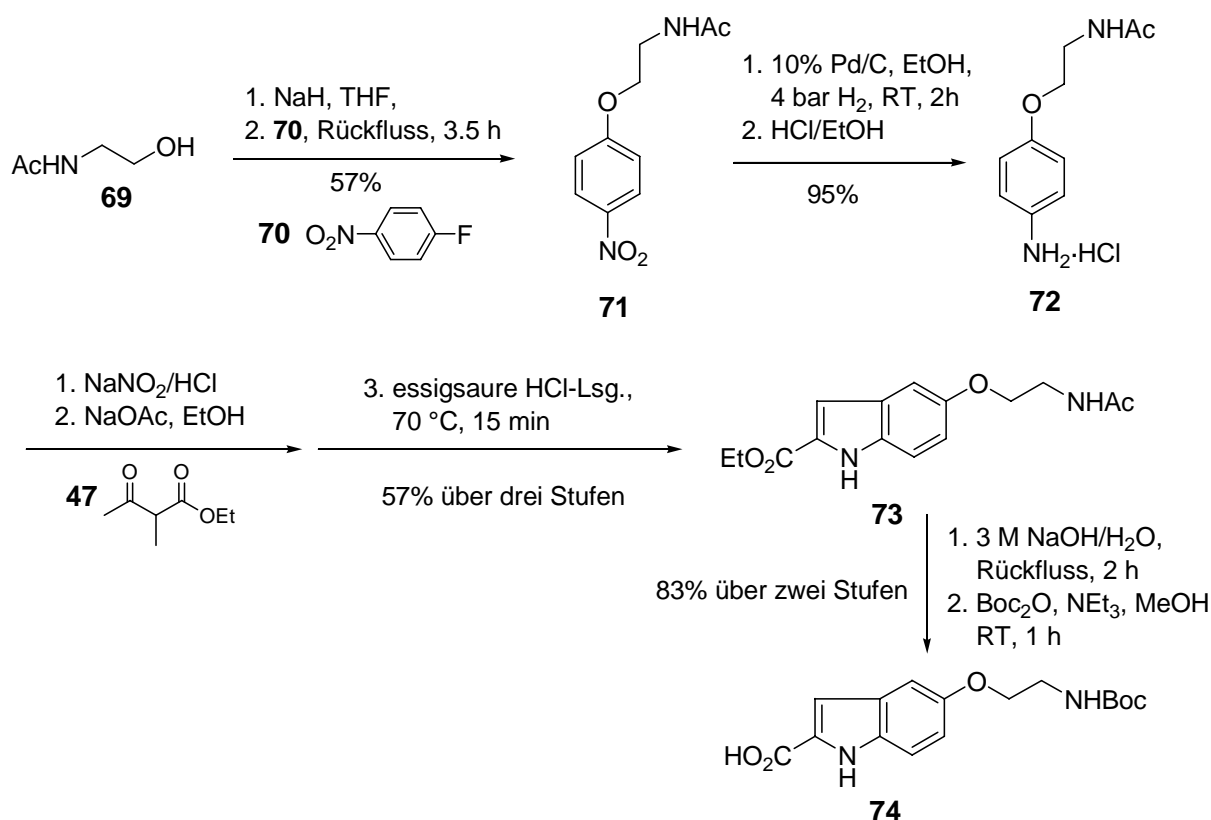
## 7.8 Synthese des Indolderivats 74

Zuerst wurde versucht, das Nitroderivat **71** mit der schon in Kapitel 7.1 beschriebenen Methode durch Umsetzung von **41** mit 2-Chlorethyl-acetamid zu synthetisieren; nach 24 h am Rückfluss in der Gegenwart von Kaliumhydroxid war jedoch keine Reaktion erkennbar.



**Schema 7.13.** Versuche zur Synthese von **71**.

Eine alternative Strategie verlief über eine nucleophile aromatische Substitution<sup>74</sup>, bei welcher der kommerziell erhältliche Alkohol **69** zuerst mit Natriumhydrid deprotoniert und dann mit dem Fluorbenzol **70** am Rückfluss erhitzt wurde. Das gewünschte Nitroderivat **71** wurde in 57% Ausbeute erhalten. Die folgenden Schritte wurden in Analogie zum Indolderivat **49** durchgeführt. Nach der Fischer-Indol-Synthese wurde **73** mit 57% Ausbeute über drei Stufen erhalten. Unter drastischen Bedingungen wurde die Verbindung **73** zugleich verseift sowie deacetyliert, das so entstandene sehr wasserlösliche Zwischenprodukt direkt mit Boc-Anhydrid geschützt und das Zielmolekül **74** letztlich in 83% Ausbeute über zwei Stufen erhalten.

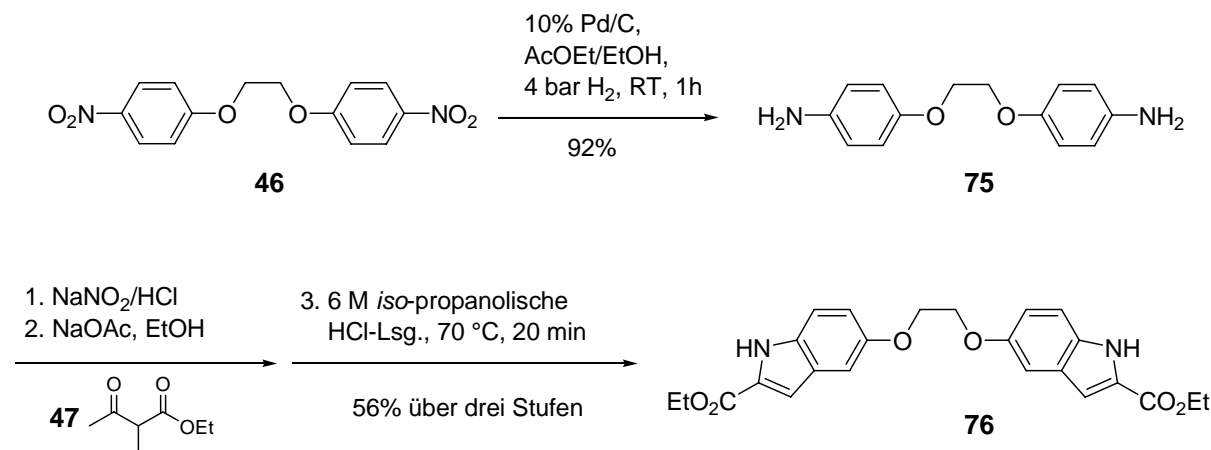


**Schema 7.14.** Synthese des Indolderivats **74**.

## 7.9 Synthese des Bisindolderivats **76**

Das in Kapitel 7.1 erhaltene Nebenprodukt zeigte strukturelle Ähnlichkeit zu Bizelesin (**26**), die einzige heute noch im klinischen Test verbliebende Verbindung der CC-1065 Analoga, und stellte somit ein interessantes Molekül dar.

Es wurde versucht, das Bisindolderivat **76** herzustellen. Analog zu der in Kapitel 7.4 beschriebenen Methode konnte die Verbindung **76** mit einer Ausbeute von 56% über drei Stufen aus **75** erhalten werden.



**Schema 7.15.** Synthese des Bisindolderivats **76**.



## 7.10 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten von **49** und **42**

Es erfolgt hier eine Diskussion der spektroskopischen Daten der indolhaltigen DNA-Bindern, dabei dienen **49** und **42** als Beispiele.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 7.3) von **49** beobachtet man bei  $\delta = 1.41$  ein Triplett mit einer Kopplungskonstante von  $J = 7.2$  Hz, welches der Methylgruppe des Ethylesters zugeordnet werden kann. Diese Kopplungskonstante findet sich im Quartett bei  $\delta = 4.41$  wieder, welches der Methylengruppe des Ethylesters entspricht. Die beiden an C-2' gebundenen Protonen resonieren bei  $\delta = 3.82$  als Triplett mit einer Kopplungskonstante von  $J = 6.0$  Hz und die beiden 1'-H resonieren bei  $\delta = 4.26$  als Triplett mit der gleichen Kopplungskonstante. Von den aromatischen Wasserstoffatomen des Indols **49** resoniert das 6-H am stärksten hochfeldverschoben als Dublett von Dubletts mit  $J_o = 8.7$  Hz und  $J_m = 2.4$  Hz bei  $\delta = 7.02$ . Das Signal für 4-H findet man als Dublett bei  $\delta = 7.09$  mit einer Kopplungskonstante von  $J_m = 2.4$  Hz. Etwas weiter zum tiefen Feld verschoben resoniert 3-H als Dublett bei  $\delta = 7.13$  mit einer Kopplungskonstante von  $J = 1.5$  Hz, die für die Kopplung mit dem NH charakteristisch ist. Das verbleibende tieffeldverschobene Signal für die aromatischen Protonen ist ein Dublett mit  $J_o = 9.3$  Hz bei  $\delta = 7.32$ , das dem 7-H zugeordnet werden kann. Das Indol-NH resoniert in den  $\text{CDCl}_3$ -Spektren gewöhnlich weniger tieffeldverschoben als in den  $\text{DMSO-d}_6$ -Spektren, in diesem Fall bei  $\delta = 9.00$ .

Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum resoniert im Hochfeld die Methylgruppe bei  $\delta = 14.37$ . Für C-2' findet man das Signal bei  $\delta = 42.00$  und C-1' bei  $\delta = 60.99$ . Das Signal für die Methylengruppe des Ethylesters liegt bei  $\delta = 68.98$ . Die aromatischen C-Atome resonieren im Bereich von  $\delta = 104.7$  bis  $\delta = 132.7$ . Charakteristische Verschiebung weist das Sauerstoffsubstituierte C-Atom C-5 bei  $\delta = 153.2$  auf. Das Carbonyl-C-Atom des Esters resoniert typischerweise bei  $\delta = 161.9$ .

Im Massenspektrum erkennt man die Signale vom Molpeak  $[\text{M}]^+$ , sowie des Fragmentes nach Verlust des Ethanol  $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]^+$ .

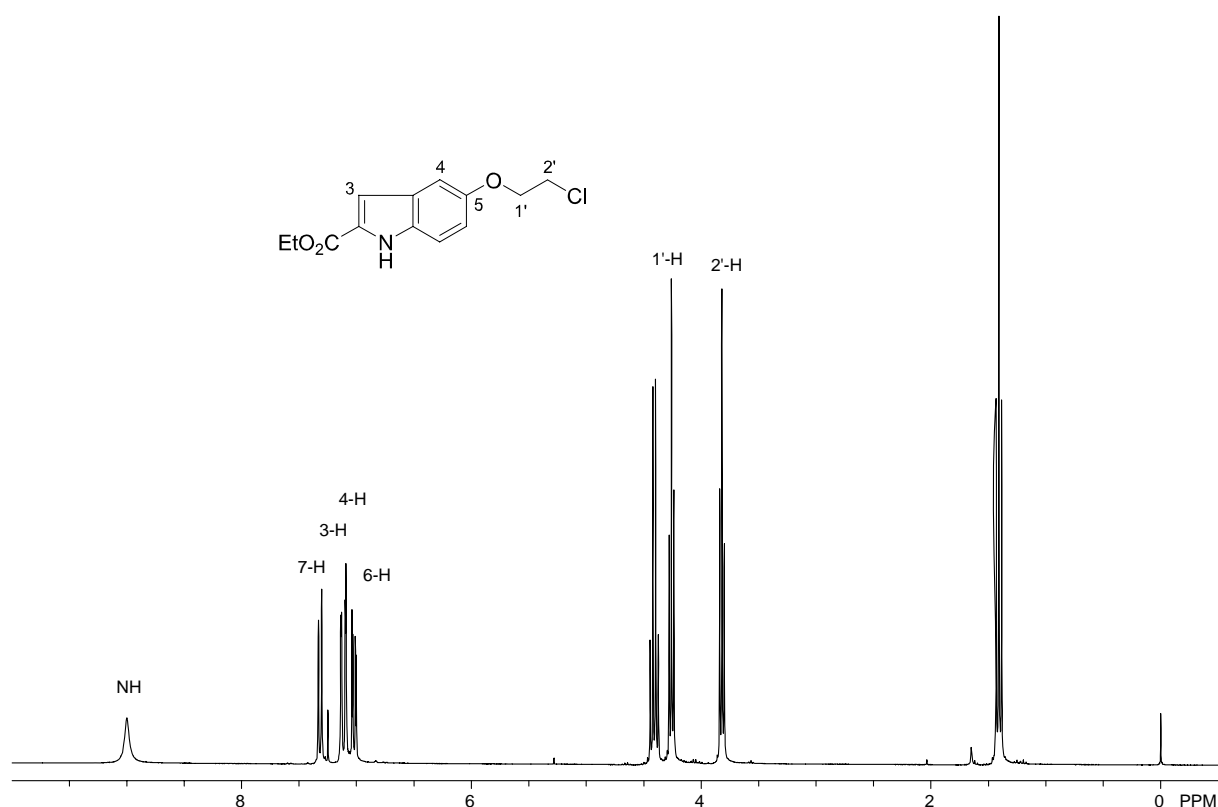


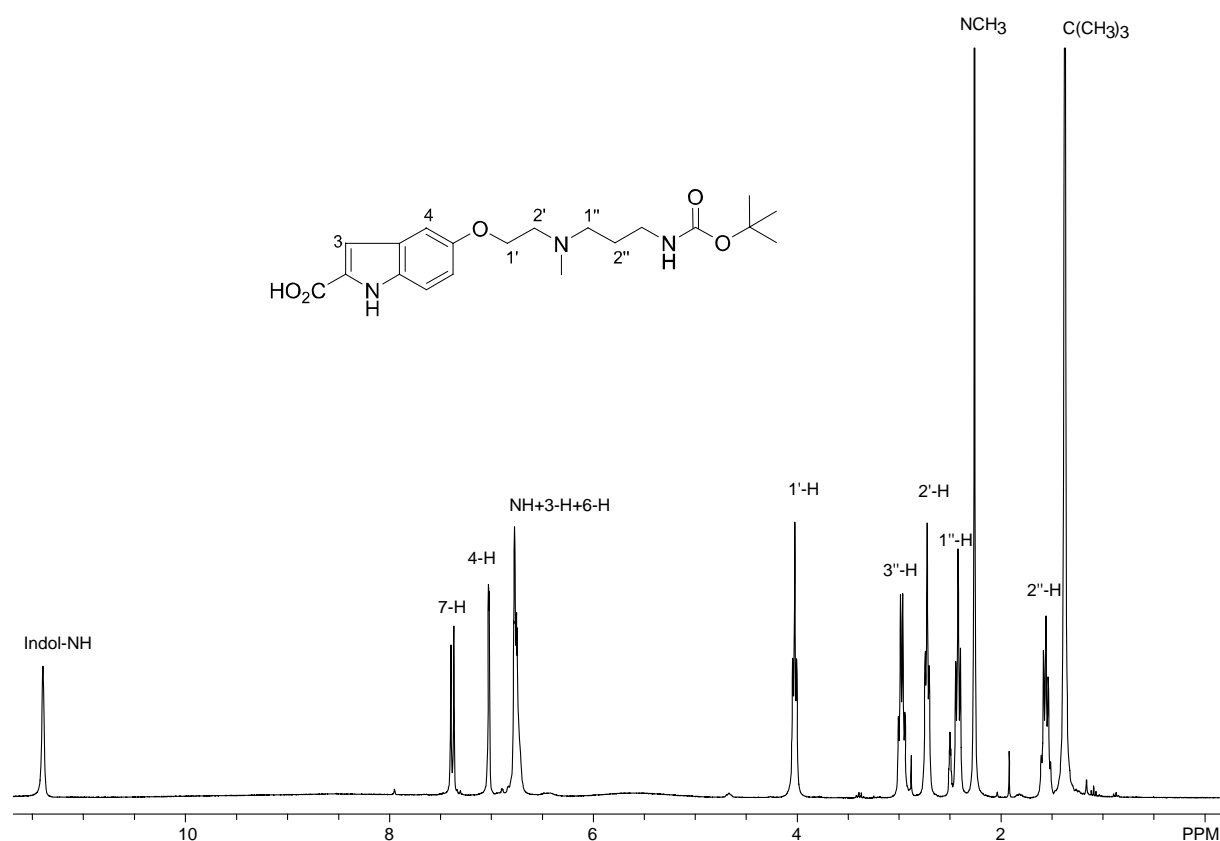
Abb. 7.3.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **49** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (Abb. 7.4) von **42** ist das Signal der *tert*-Butylgruppe deutlich dem Singulett bei  $\delta = 1.37$  zuzuordnen. Das zentrierte Multiplett bei  $\delta = 1.56$  entspricht  $2''$ -H und das Singulett bei  $\delta = 2.26$  der Methylamingruppe. Man erkennt das Triplett für  $1''$ -H bei  $\delta = 2.42$  mit einer Kopplungskonstante von  $J = 6.9$  Hz und das Quartett für  $3''$ -H bei  $\delta = 2.97$  mit  $J = 6.3$  Hz. Als Triplett resoniert  $2'$ -H bei  $\delta = 2.72$  mit einer Kopplungskonstante von  $J = 6.0$  Hz. Diese Kopplungskonstante findet sich im Triplett bei  $\delta = 4.02$  wieder, welches dem Signal des  $2'$ -H entspricht. Die Signale für das 3-H und das 6-H werden von dem Signal des NH-Protons der Boc-Schutzgruppe im Bereich von  $\delta = 6.75$ – $6.77$  überlagert. Für das 4-H findet man ein Dublett bei  $\delta = 7.02$  ( $J_m = 2.4$  Hz) und für das 7-H ein Dublett bei  $\delta = 7.38$  ( $J_0 = 8.7$  Hz). Das Indol-NH resoniert bei  $\delta = 11.40$ .

Mit Hilfe des  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -Korrelationsexperimentes konnten die für das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum getroffenen Zuordnungen auf das Kohlenstoffspektrum übertragen werden. Das Signal für die *tert*-Butylgruppe liegt bei  $\delta = 28.21$ . Man erkennt das Signal für C- $2''$  bei  $\delta = 27.05$ , für C- $3''$  bei  $\delta = 38.28$  und für C- $1''$  bei  $\delta = 54.92$ . Die Methylamingruppe zeigt eine Verschiebung bei  $\delta = 42.31$ . Weiter zum tiefen Feld verschoben resonieren C- $2'$  und C- $1'$  bei  $\delta = 55.91$  beziehungsweise  $\delta = 66.19$ . Charakteristisch resoniert das quartäre C-Atom der *tert*-

Butylgruppe bei  $\delta = 77.27$ . Die aromatischen C-Atome resonieren im Bereich von  $\delta = 103.0$  bis  $\delta = 136.0$ . Charakteristische Verschiebung weist das Sauerstoff-substituierte C-Atom C-5 bei  $\delta = 152.4$  auf. Die Carbonyl-C-Atome der Boc-Gruppe und der Carbonsäure resonieren typischerweise bei  $\delta = 155.5$  beziehungsweise  $\delta = 165.6$ .

Daneben bestätigt ein hochaufgelöstes ESI-Massenspektrum die angenommene Struktur.



**Abb. 7.4.**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **42** (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ).

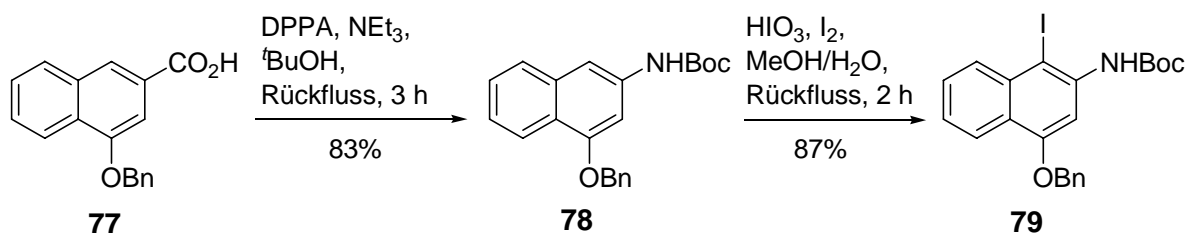
## 8 Synthese von *anti*-Methyl-*seco*-CBI-DNA-Bindern

In diesem Kapitel wurde versucht, das *anti*-Methyl-*seco*-CBI-Grundgerüst mit unterschiedlichen indolhaltigen DNA-Bindern, die in Kapitel 7 dargestellt wurden, zu koppeln. Außerdem wurden hier die Modifikation der gekuppelten Verbindungen, die Entschützung des Prodrug sowie alternative Strategien zum Zielmolekül behandelt.

### 8.1 Synthese des *anti*-Methyl-*seco*-CBI-Grundgerüsts **82**

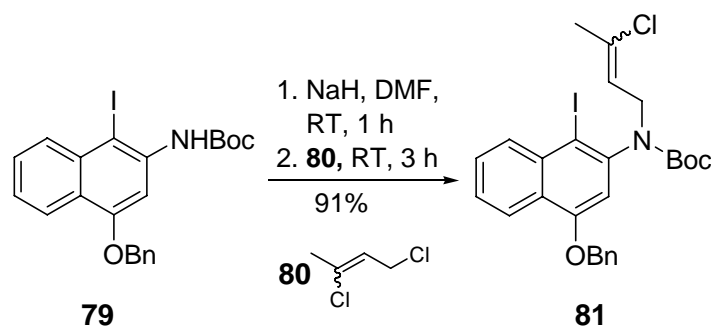
Das vorliegende Kapitel beschreibt die Synthese des *anti*-Methyl-*seco*-CBI-Grundgerüsts nach bekannten Methoden aus dem Arbeitskreis *Tietze*.<sup>75,76,77</sup>

Als Ausgangspunkt der Synthese des Grundgerüsts **82** diente die Naphtholcarbonsäure **77**, welche unter Verwendung klassischer Synthesemethoden ausgehend von Benzaldehyd in sechs Stufen hergestellt werden kann.<sup>78,79</sup> Die im Molekül enthaltene Carbonsäurefunktionalität konnte direkt durch eine *Curtius*-Umlagerung in eine geschützte Aminofunktion umgewandelt werden. Man verwendete hierzu Diphenylphosphorylazid (DPPA), das sog. *Hamado-Shiori*-Reagenz, und rührte 3 Stunden unter Rückfluss in Gegenwart von *tert*-Butylalkohol und Triethylamin. Auf die übliche Verwendung von Molsieb (4 Å) konnte verzichtet werden, da diese die Ausbeute kaum verbesserte (83% im Vergleich zu 84% mit Molsieb). **78** wurde nach der Methode von *Königstein*<sup>80</sup> regioselektiv an C-4 iodiert und lieferte das Aryliodid **79** in 87% Ausbeute.



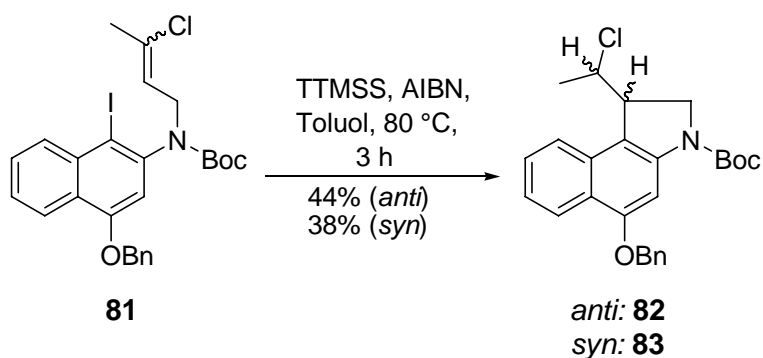
#### Schema 8.1. Synthese des Aryliodids **79**.

Die Synthese der Benzoinoline **82** und **83** erfolgte über eine Alkylierung von **79** mit dem Allylchlorid **80** und nachfolgende radikalische Cyclisierung. Hierzu wurde das Boc-geschützte Naphthylaminderivat **79** mit NaH deprotoniert und mit einem kommerziell erhältlichen *E/Z*-Gemisch von 1,3-Dichlor-2-buten (**80**) in 91% Ausbeute zu dem *E/Z*-Gemisch **81** umgesetzt (Schema 8.2.).



**Schema 8.2.** Alkylierung des Naphthylaminderivates **79**.

In der anschließenden radikalischen Cyclisierungsreaktion wurde das *E/Z*-Gemisch **81** mit Tris-(trimethylsilyl)-silan (TTMSS) und AIBN in Toluol bei 80 °C zu **82** bzw. **83** transformiert. Der Aufbau der zwei stereogenen Zentren erfolgte unselektiv und es entstanden etwa gleiche Mengen der racemischen *anti*- und *syn*-Diastereomere **82** bzw. **83** (Schema 8.3.) in einer Gesamtausbeute von 82%.



**Schema 8.3.** Radikalische Cyclisierungsreaktion.

### 8.1.1. Nomenklatur der Cyclisierungsprodukte

Die Diastereomere waren aufgrund deutlich unterschiedlicher  $R_f$ -Werte problemlos chromatographisch voneinander trennbar.

Die relative Konfiguration der Diastereomere wurde durch eine Kristallstrukturanalyse ermittelt.<sup>59</sup> Gemäß der relativen Konfiguration der Wasserstoffatome an C-1 und C-10 werden die Diastereomere gemäß Abbildung 8.1 mit *syn* und *anti* bezeichnet.

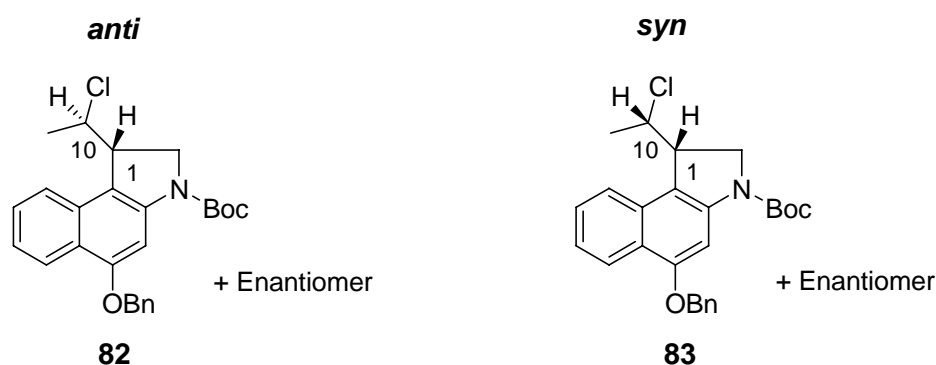
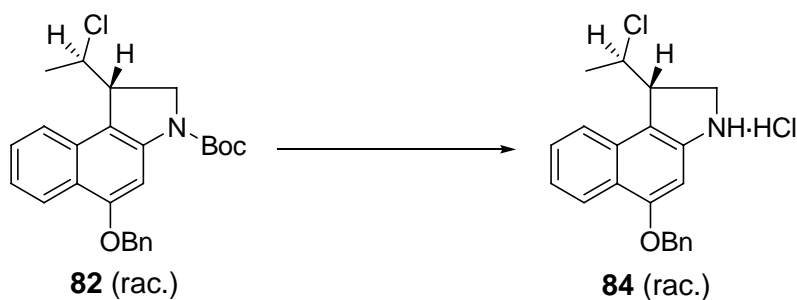


Abb. 8.1. Nomenklatur der diastereomeren Enantiomerenpaare **82** und **83**.

## 8.2 Synthese von *anti*-Methyl-*seco*-CBI-DNA-Binder

### 8.2.1. Abspaltung der Boc-Schutzgruppe in **82**

Um die Boc-Schutzgruppe in **82** abzuspalten, wurden unterschiedliche Bedingungen getestet. Aufgrund von Löslichkeitsproblemen schien die in der Literatur beschriebene Methode<sup>81</sup> nicht praktikabel zu sein. Nach 1 d Rühren bei Raumtemperatur war die Reaktion nicht vollständig (Tabelle 8.1, Eintrag 1). Die Temperatur wurde auf 60 °C erhöht; die Reaktion war allerdings nach 2 h immer noch nicht komplett (Tabelle 8.1, Eintrag 2). Der Wechsel zu einem Lösungsmittelgemisch von Ethanol und THF brachte keine Verbesserung (Tabelle 8.1, Eintrag 3).



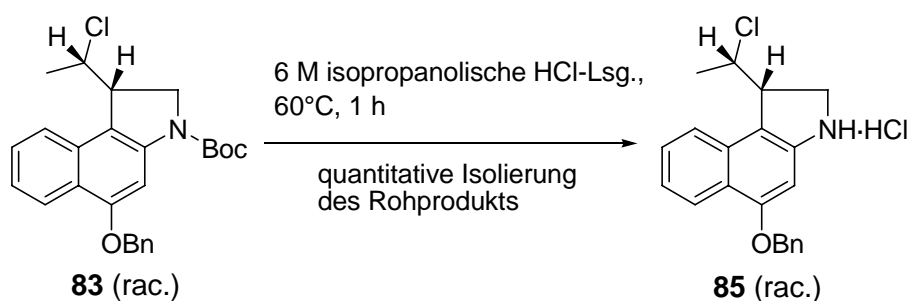
Schema 8.4. Abspaltung der Boc-Schutzgruppe in **82**.

Da die Anwesenheit von Wasser im Reaktionsgemisch zu der schlechten Löslichkeit beitragen könnte, wurde eine käufliche 6 M *iso*-propanolische HCl-Lösung verwendet (Tabelle 8.1, Eintrag 4). Unter diesen Bedingungen war die Reaktion nach 1 h bei 60 °C vollständig und das Rohprodukt **84** wurde quantitativ erhalten. Wegen der Instabilität von **84** wurde keine weitere Reinigung durchgeführt.

Nr.	Reagenz	T / Zeit	Ergebnis
1	12 M HCl (H <sub>2</sub> O) / AcOEt =1:2	RT / 1 d	sehr schlechte Löslichkeit
2	12 M HCl (H <sub>2</sub> O) / AcOEt =1:2	60 °C / 2 h	nicht komplett
3	12 M HCl (H <sub>2</sub> O) / EtOH / THF =1:1:1	60 °C / 2 h	nicht komplett
4	6 M HCl ( <i>i</i> -PrOH) / AcOEt =1:1	60 °C / 1 h	komplett

**Tabelle 8.1.** Versuche zur Entschützung von **82**.

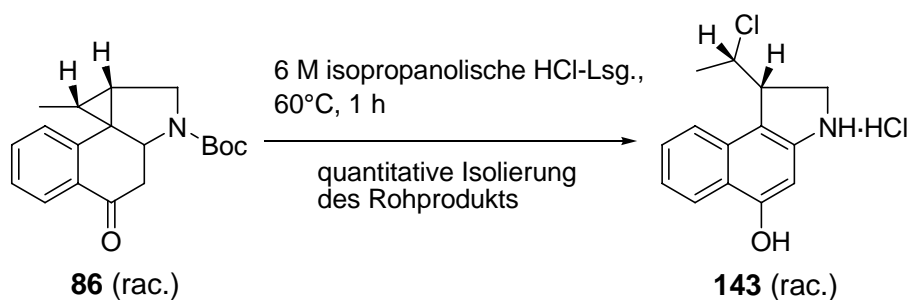
Die vorgestellte Bedingung ließ sich ebenfalls auf die Entschützung von **83** anwenden, welches eine noch schlechtere Wasserlöslichkeit als **82** zeigte (Schema 8.4).



**Schema 8.4.** Abspaltung der Boc-Schutzgruppe in **83**.

Die käufliche 6 M *iso*-propanolische HCl-Lösung wurde auch erfolgreich bei der Fischer-Indol-Synthese verwendet, wie schon in Kapitel 7 beschrieben.

Eine weitere Verwendung der *iso*-propanolischen HCl-Lösung ist in Schema 8.5 gezeigt. Verbindung **86**, die nach *T. Herzig* aus **83** dargestellt konnte<sup>58</sup>, wurde mit der *iso*-propanolischen HCl-Lösung versetzt, wobei sich das Molekül **143** quantitativ bildete. Neben der Abspaltung der Boc-Schutzgruppe wurde der Cyclopropanring in **86** mit Chlorid selektiv geöffnet. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigte nur die Anwesenheit des Enantiomerenpaares **143**, was eine gute Bestätigung der Wirkungsweise vom Methyl-*seco*-CBI-Grundgerüst ergab<sup>82</sup>.

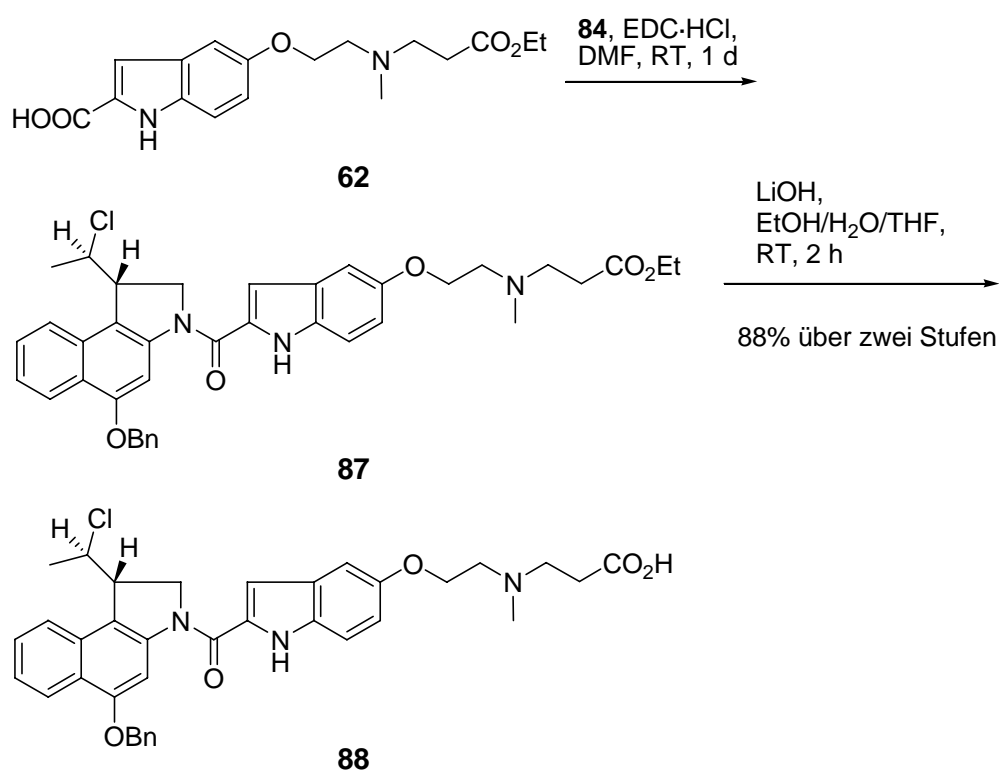


**Schema 8.5.** Selektive Ringöffnung von **86**.

### 8.2.2. Kupplung von **84** mit unterschiedlichen DNA-Bindern

Nach erfolgreicher Synthese des *anti*-Methyl-*seco*-CBI-Grundgerüsts **84** konnte nun die Kupplung mit den in Kapitel 7 erhaltenen DNA-Bindern nach literaturbekannter Methode<sup>81</sup> durchgeführt werden. Hierzu wurde EDC·HCl, ein aus der Peptidchemie bekanntes, wasserlösliches Carbodiimid-Derivat, als Kupplungsreagenz verwendet.

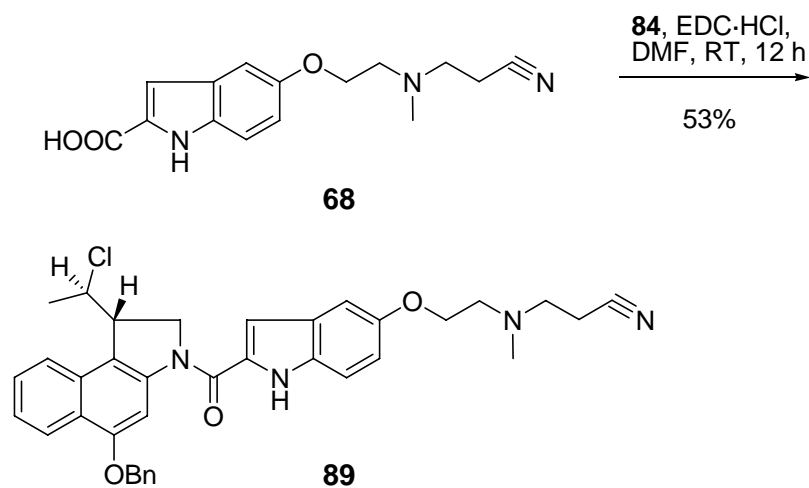
Das Indolderivat **62** wurde mit **84** gekuppelt und anschließend mit Lithiumhydroxid verseift. Die Verbindung **88** wurde in einer Ausbeute von 88% über zwei Stufen erhalten (Schema 8.6).



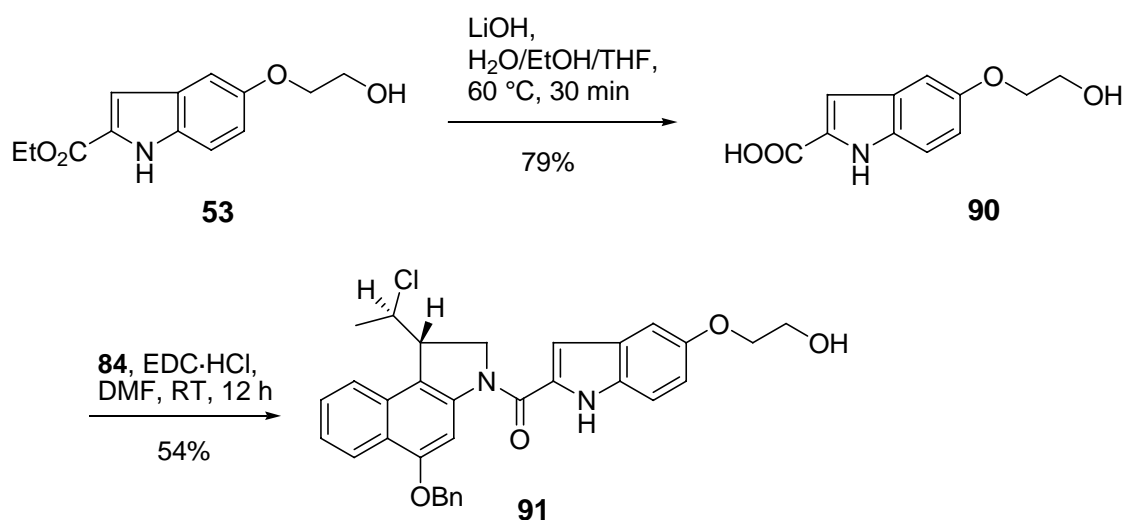
**Schema 8.6.** Synthese von **88**.

Ausgehend von **68** wurde die nitrilhaltige Verbindung **89** mit 53% Ausbeute gebildet (Schema 8.7).

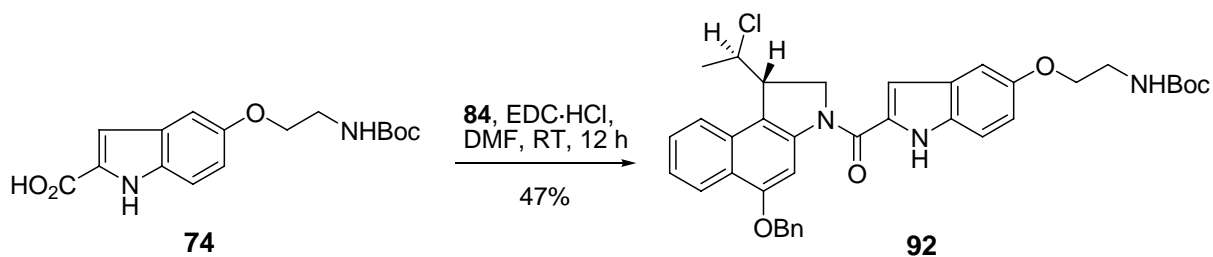


Schema 8.7. Synthese von **89**.

Für die Darstellung von **91** wurde der Ester **53** mit Lithiumhydroxid zu der Säure **90** verseift, welche nach Kupplung mit **84** das gewünschte Zielmolekül **91** mit 54% Ausbeute lieferte (Schema 8.8).

Schema 8.8. Synthese von **91**.

Die Kupplung von **74** mit **84** zum Derivat **92** verlief in einer Ausbeute von 47% (Schema 8.9).

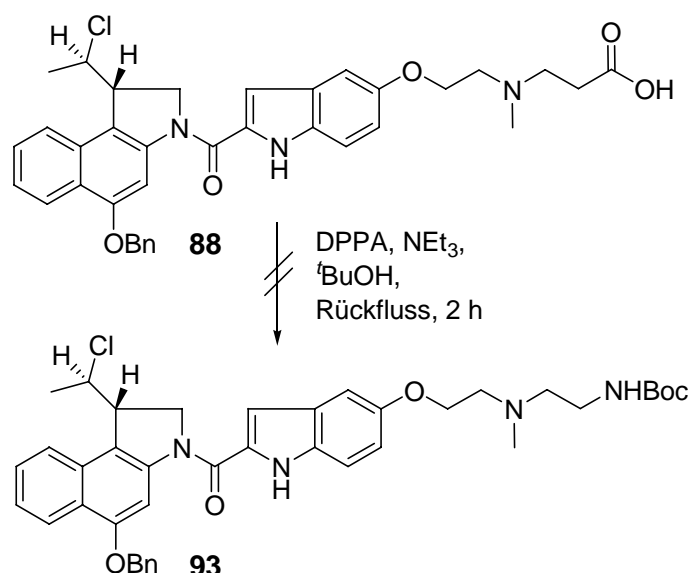
Schema 8.9. Synthese von **92**.

Die vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass die Ausbeuten der Kupplungsreaktion von der Art des DNA-Binders abhängig ist.

### 8.2.3. Modifikation der gekuppelten Verbindungen

Die in Kapitel 8.2.2 beschriebene Methode für die Darstellung der Prodrug-DNA-Binder war zwar erfolgreich, jedoch nicht effizient, da die dort gekuppelten DNA-Binder keinerlei weitere Modifikationen zuließen und dennoch jeweils nur ein neues Prodrug lieferten. Zur besseren Analyse der Struktur-Wirkungsbeziehungen sind jedoch mehrere strukturell ähnliche Prodrugs wünschenswert. Daher wurden in diesem Kapitel DNA-Binder gekuppelt, die dann nachträglich weiter modifiziert werden könnten, um einen Zugang zu viele unterschiedlichen analogen Prodrugs zu haben.

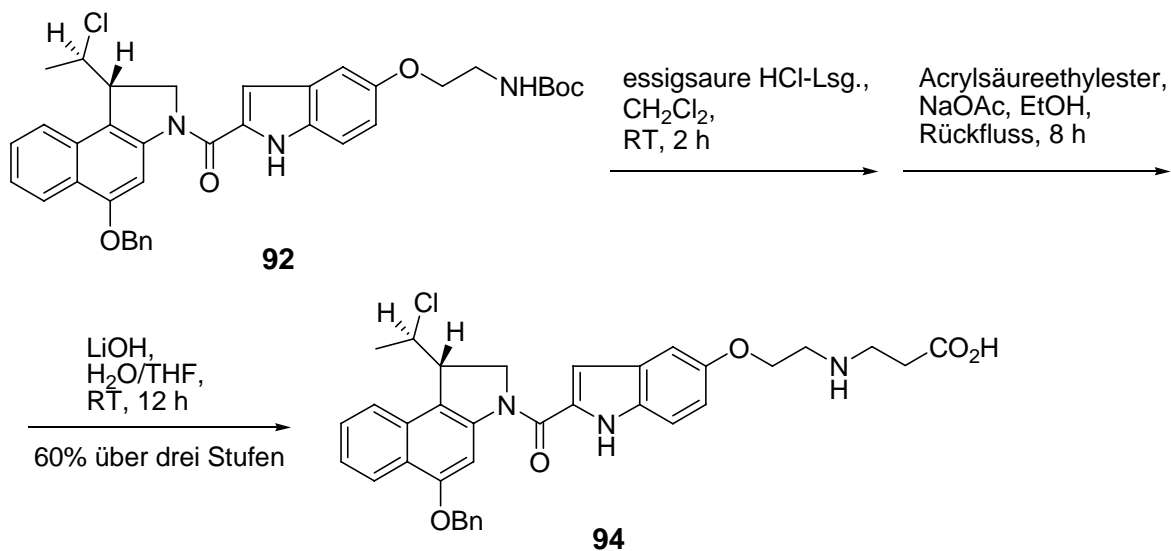
Zuerst wurde versucht, die im Molekül **88** enthaltene Carbonsäurefunktionalität direkt in einer *Curtius*-Umlagerung<sup>83</sup> in eine geschützte Aminofunktion umzuwandeln. Unter Standardbedingungen wurde **88** mit Diphenylphosphorylazid (DPPA) versetzt und 2 Stunden unter Rückfluss in Gegenwart von *tert*-Butylalkohol und Triethylamin gerührt. Nach Aufarbeitung erhielt man ein untrennbares Gemisch, das jedoch im Massenspektrum den gewünschten Molekülpeak zeigte.



**Schema 8.10.** Versuche zur *Curtius*-Umlagerung von **88**.

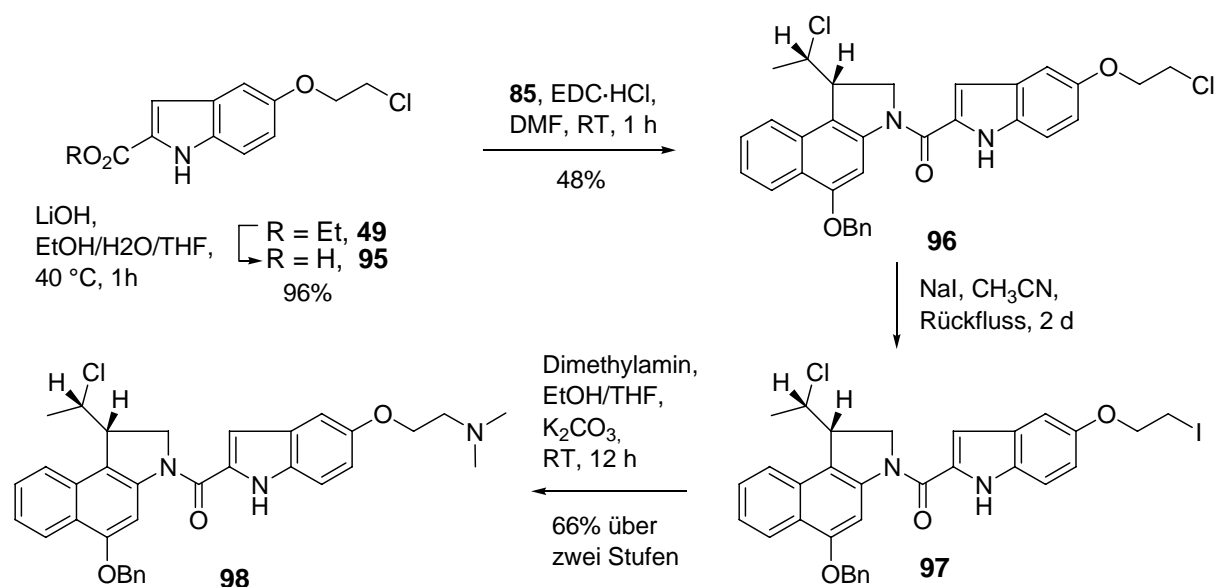
Es wurde ebenfalls versucht, eine Carboxylgruppe in dem gekuppelten Prodrug-DNA-Binder **92** durch Michael-Addition einzuführen (Schema 8.11). Hierzu wurde **92** mit einer

essigsaurer HCl-Lsg. geschützt, um anschließend den Acrylsäureethylester nucleophil anzugreifen. Nach Verseifung mit Lithiumhydroxid konnte die gewünschte Zielverbindung in 60% über drei Stufen erhalten werden.



**Schema 8.11.** Synthese von **94** durch Michael-Addition.

Aufgrund der hervorragenden Ergebnisse von *anti*-Methyl-*seco*-CBI-DMAI-Verbindungen im Zelltest stellte das dialkylamin-substituierte Indol eine interessante Gruppe dar<sup>59</sup>. Es wurde versucht, die Dialkylamingruppe in der letzten Stufe einzuführen. Als Testsystem wurde die *syn*-Verbindung **85** verwendet (Schema 8.12). Zuerst wurde die Säure **95**, die man durch Verseifung von **49** erhielt, mit **85** gekuppelt. Das entstandene Chlorderivat **96** wurde durch *Finkelstein*-Reaktion in das Iodderivat **97** überführt, welches nach Aminierung das gewünschte Zielmolekül **98** in 66% Ausbeute über zwei Stufen lieferte.



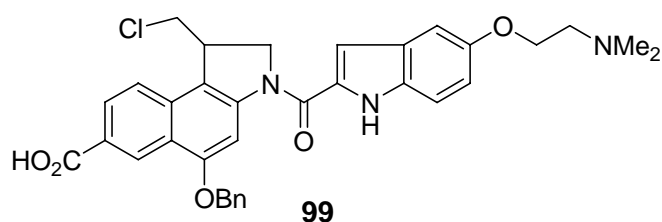
**Schema 8.12.** Alternative Strategie zu Methyl-*seco*-CBI-DNA-Bindern.

Der Vorteil der in Schema 8.12 gezeigten Strategie liegt darin, mit unterschiedlichen Dialkylaminogruppen das entsprechende Zielmolekül über nur eine Stufe aufzubauen.

### 8.2.4. Überführung zu den Drug-DNA-Bindern durch Debenzylierung

In diesem Kapitel wurde versucht, die Benzyl-Schutzgruppe der Prodrugs zu entschützen, damit das entsprechende toxische Drug freigesetzt wurde und für biologische Testungen zugänglich war.

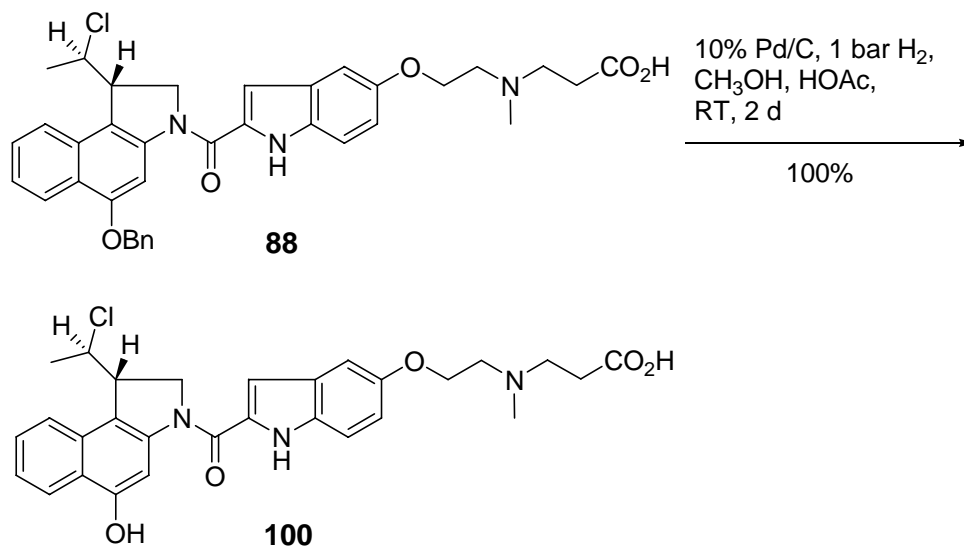
Das literaturbekannte Verfahren behandelt die katalytische Transferhydrierung mit Ammoniumformiat als Wasserstoffquelle<sup>84</sup>. Allerdings gibt es einige Nachteile an dieser Methode; z. B. hängt die Ausbeute stark von Parametern wie Temperatur und Zeit ab. Des weiteren gelang dieses Verfahren in einigen Fällen nicht, wie *O. Panknin*<sup>70</sup> zeigte, dass das Molekül **99** nicht erfolgreich debenzyliert werden konnte.



**Abb. 8.2.** Struktur von **99**.

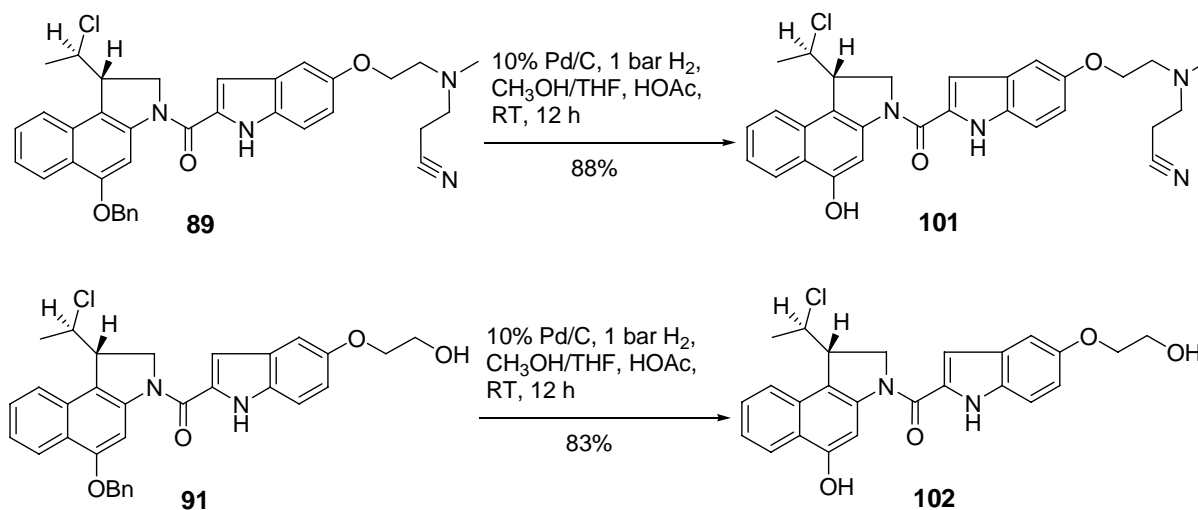
Das Problem, das mit der direkten Hydrierung mit Wasserstoff verbunden ist, ist die *in situ* ablaufende *Winstein* Spirocyclisierung des debenzylierten Moleküls.

Deshalb wurde im Rahmen dieser Dissertation versucht, durch Zusatz von Säure in das Reaktionsgemisch den Anteil an Nebenprodukt zu verringern.



**Schema 8.13.** Synthese von **100**.

Nach einigen Versuchen verlief die Reaktion wie gewünscht (Schema 8.13). Mit Zusatz von Essigsäure (30% basierend auf dem Gewicht vom Edukt) konnte das benzylgeschützte Derivat **88** langsam zur Zielverbindung **100** mit quantitativer Ausbeute reagieren.



**Schema 8.14.** Synthese von **101** und **102**.

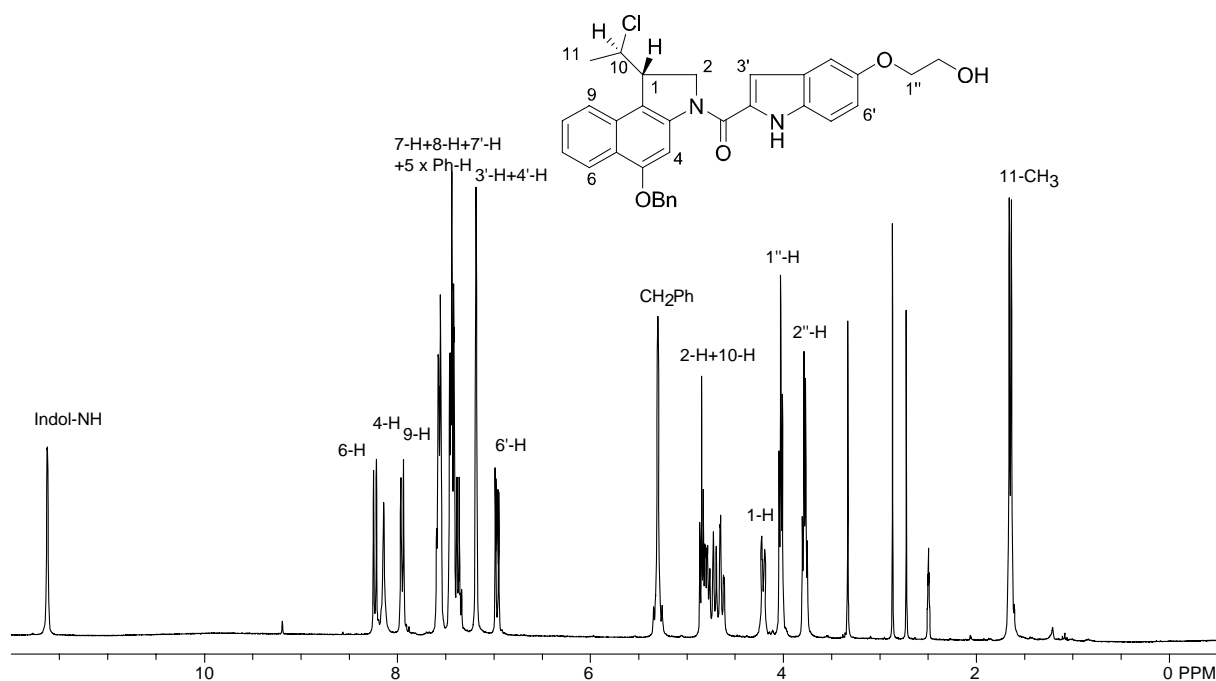
Analog dazu wurden die Zielmoleküle **101** und **102** in 88% bzw. 83% Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung gebildet, welche nach Umkristallisation aus Ethanol mit 58% bzw. 48% Ausbeute weiter aufgereinigt werden konnten.

### 8.3 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten von **91** und **101**

Als Beispiel für die spektroskopischen Daten der *anti*-Methyl-*seco*-CBI-DNA-Binder-Derivate sollen hier die Daten für den Benzylester **91** näher diskutiert werden. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **91** findet man das Signal der 11- $\text{CH}_3$ -Gruppe bei  $\delta = 1.65$  als Dublett mit einer Kopplungskonstante von  $J = 6.9$  Hz. Das 2''-H resoniert bei  $\delta = 3.78$  als Quartett mit einer Kopplungskonstante von  $J = 5.4$  Hz und das 1''-H resoniert bei  $\delta = 4.03$  als Triplet mit einer identischen Kopplungskonstante. Das Signal für das 1-H ist als Multiplet bei  $\delta = 4.19$ – $4.22$  zu erkennen. Die Signale für 2-H und 10-H überlagern sich im Bereich vom  $\delta = 4.61$ – $4.87$ . Die Signale der beiden benzylichen Protonen des Benzylethers spalten als Multiplet im Bereich von  $\delta = 5.25$ – $5.35$  auf. Die Zuordnung der Protonen des Indolring erfolgt wie schon in Kapitel 7.8 diskutiert. Die Protonen an dem Phenylring der Benzylgruppe erzeugen ein Multiplet im Bereich von  $\delta = 7.33$ – $7.60$ , in dem auch die Signale für 7-H, 8-H und 7'-H liegen. Die verbleibenden tieffeldverschobenen Signale der aromatischen Protonen sind die Dubletts bei  $\delta = 7.95$  ( $J = 8.7$  Hz) und  $8.23$  ( $J = 7.8$  Hz), die dem 9-H bzw. 6-H entsprechen, sowie das breite Singulett bei  $\delta = 8.14$ , welches dem 4-H entspricht. Charakteristisch ist darüber hinaus das zum tiefen Feld verschobene breite Singulett bei  $\delta = 11.62$  für das Indol-NH.

Mit Hilfe des  $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ -Korrelationsexperimentes konnten die für das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum getroffenen Zuordnungen auf das Kohlenstoffspektrum übertragen werden. Man beobachtet das Signal für C-11 erwartungsgemäß im Hochfeld bei  $\delta = 23.33$ . Darüber hinaus sind die für Indoline charakteristischen Signale für C-1, C-2 und C-10 bei  $\delta = 45.92$ ,  $52.00$  und  $61.33$  zu finden. C-2'' resoniert bei  $\delta = 59.73$  und C-1'' resoniert bei  $\delta = 69.93$ . Das Signal für die benzyliche  $\text{CH}_2$ -Gruppe liegt bei  $\delta = 69.63$ . Die Zuordnung der tertiären C-Atome des Indolring erfolgt wie schon in Kapitel 7.8 diskutiert. Die Aromatischen C-Atome resonieren im Bereich von  $\delta = 98.40$  bis  $\delta = 142.2$ . Charakteristischen Verschiebungen weisen die Sauerstoff-substituierte C-Atome C-5 und C-5' bei  $\delta = 153.2$  bzw.  $154.2$  auf. Das Carbonyl-C-Atom resoniert typischerweise bei  $\delta = 160.1$ .

Daneben bestätigt ein hochaufgelöstes ESI-Massenspektrum die angenommene Struktur.



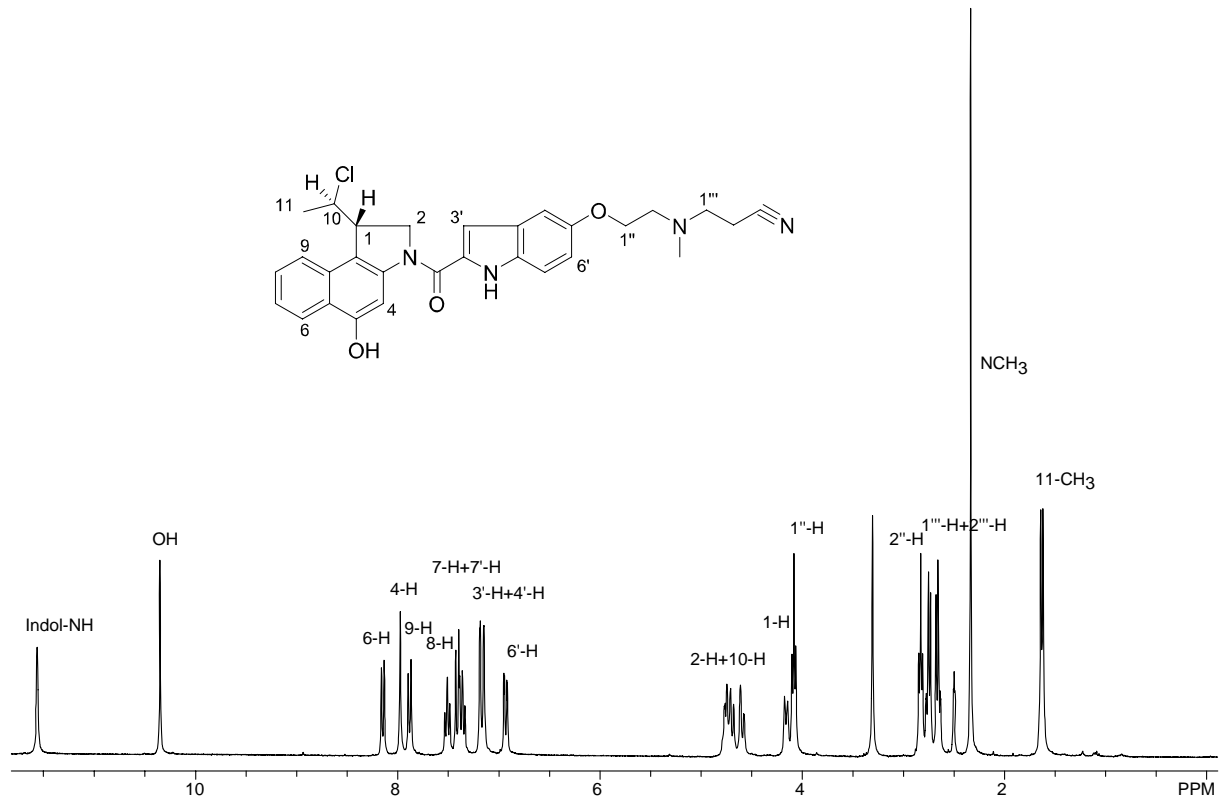
**Abb. 8.3.**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **91** (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ).

Stellvertretend für die debenzylierten *anti*-Methyl-*seco*-CBI-DNA-Binder-Derivate **100**, **101**, **102** sollen hier die spektroskopischen Daten von Verbindung **101** besprochen werden. Basierend auf der Diskussion der NMR-Daten von **91** wurden hier nur die Unterschiede aufgezeigt. So resonieren  $1''''\text{-H}$  und  $2''''\text{-H}$  im Bereich von  $\delta = 2.63\text{--}2.78$  je als ein Multiplett. Das Signal für  $2''\text{-H}$  findet man bei  $\delta = 2.83$  als Triplet mit einer Kopplungskonstante von  $J = 5.7$  Hz. Diese Kopplungskonstante findet sich im Triplet bei  $\delta = 4.08$  wieder, welches dem  $1''\text{-H}$  entspricht. Im Bereich von  $\delta = 5.0\text{--}5.5$  findet man das Signal für die benzylichen Protonen des Benzylethers nicht mehr. Unter den Signalen des Naphthalinsystems findet man für 7-H bei  $\delta = 7.36$  ein Triplet mit einer Kopplungskonstante von  $J = 6.9$  Hz und 8-H bei  $\delta = 7.51$  ein Triplet mit einer Kopplungskonstante von  $J = 7.2$  Hz. Beide Signale werden im Fall des benzygeschützten Prodrugs von den Signalen der Protonen am Phenylring der Benzylgruppe überlagert. Zum tiefen Feld verschoben liegen Singulets bei  $\delta = 10.35$  für OH und  $\delta = 10.56$  für Indol-NH.

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum erkennt man das Signal von C- $2''''$  bei  $\delta = 15.26$ , welches typisch für eine mit einer Nitrilfunktionalität verbundene Methylengruppe ist. Das C-Atom des Methylamin resoniert bei  $\delta = 41.73$  und das Signal bei  $\delta = 52.44$  entspricht C- $1''''$ . Die Aromatischen C-Atome resonieren im Bereich von  $\delta = 100.3$  bis  $\delta = 142.2$ . Charakteristischen Verschiebungen weisen die Sauerstoff-substituierte C-Atome C-5 und

C-5' bei  $\delta = 152.9$  bzw.  $153.8$  auf. Das Carbonyl-C-Atom resoniert typischerweise bei  $\delta = 159.9$ .

Daneben bestätigt ein hochaufgelöstes ESI-Massenspektrum die angenommene Struktur.



**Abb. 8.4.**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **101** (300 MHz, DMSO- $d_6$ ).



## 9 Synthese der *anti*-Methyl-*seco*-CBI-DNA-Binder-Tetragastrin-Derivate

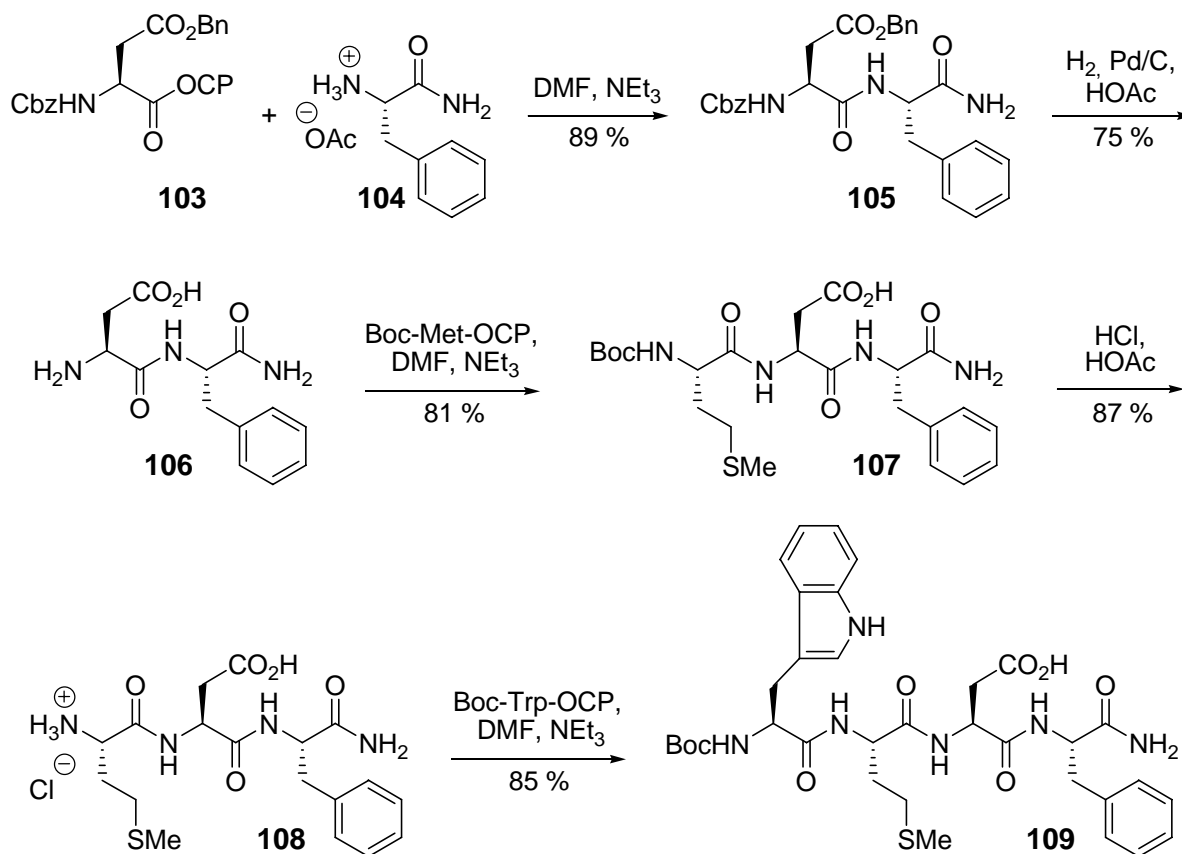
In diesem Kapitel wurde versucht, das Tetragastrin mit unterschiedlichen Schutzgruppen in der Asparaginsäureseitenkette zu synthetisieren sowie die Kupplung der erhaltenen Peptide mit *anti*-Methyl-*seco*-CBI-DNA-Binder-Derivat, die in Kapitel 8 dargestellt wurden, durchzuführen.

### 9.1 Synthese von Tetragastrin

Die Struktur des 1964 erstmals isolierten Heptadecapeptids Gastrin wurde von *H. Gregory et al.* kurze Zeit später aufgeklärt und unter anderem durch die erste Totalsynthese von *J. C. Anderson et al.* bestätigt.<sup>85</sup> Nachfolgende Untersuchungen zu Struktur-Wirkungsbeziehungen ergaben, dass nur das C-terminale Tetrapeptid-Amid Trp-Met-Asp-Phe-NH<sub>2</sub> für die biologische Wirkung essentiell ist.<sup>65</sup>

#### 9.1.1. Literaturbekannte Tetragastrinsynthesen

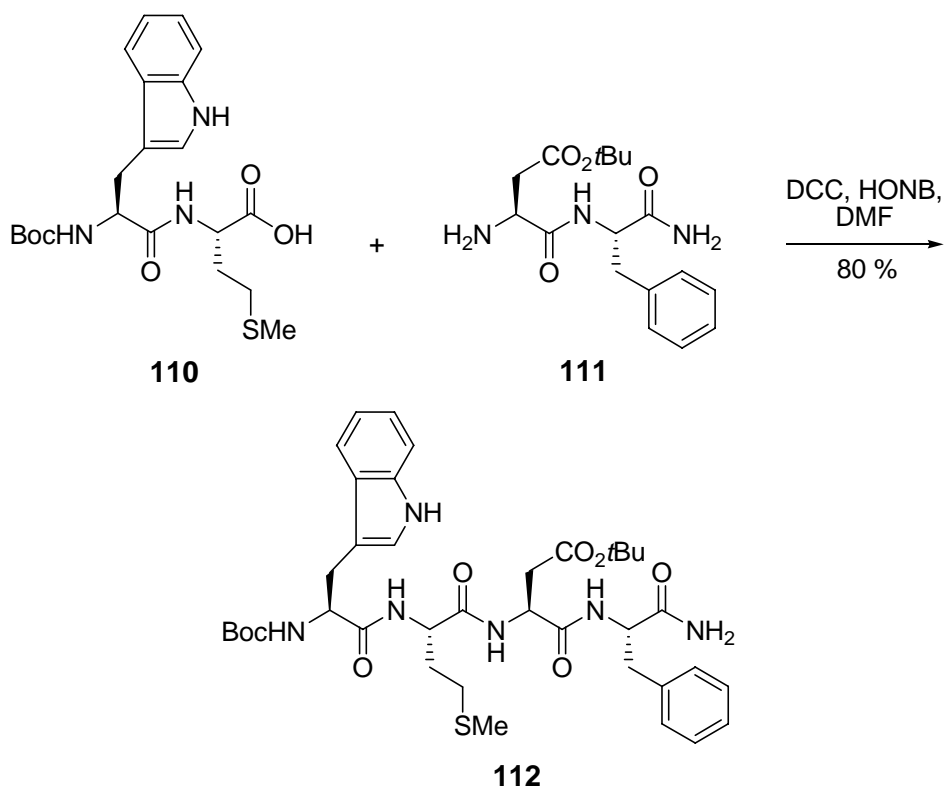
Auf der Suche nach einem möglichst effizienten Zugang zum Tetragastrin wurden zunächst die schon literaturbekannten Synthesen dieses Systems näher betrachtet. Es gibt zwei Möglichkeiten, je nachdem mit geschützter oder ungeschützter Asparaginsäureseitenkette gearbeitet wird. Das im Schema 9.1 gezeigte Beispiel verwendet eine Synthese mit ungeschützter Asparaginsäureseitenkette.<sup>86</sup> Der Aktivester der zweifach benzylgeschützten L-Asparaginsäure **103** wurde mit dem Salz des L-Phenylalaninamids **104** zum geschützten Dipeptid **105** gekuppelt, welches anschließend hydrogenolytisch zu **106** entschützt wurde. Nach Kupplung des Dipeptides **106** mit dem Boc-geschützten Aktivester von L-Methionin zum Tripeptid **107** konnte die Boc-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen entfernt werden. Das Hydrochlorid **108** des Tripeptides wurde schließlich mit dem Boc-geschützten Aktivester von L-Tryptophan zum Boc-geschützten Tetragastrin **109** umgesetzt. Der Nachteil der vorgestellten Sequenz, die auch im größeren Maßstab durchgeführt werden kann, ist die noch relativ hohe Anzahl an Synthesestufen, wobei zusätzlich die eingesetzten Aktivester synthetisiert werden müssen.



**Schema 9.1.** Lineare Synthese von Tetragastrin (**109**) nach *J. M. Davey et al.*

*P. Henklein et al.* synthetisierten Tetragastrin mit einer *t*-Butyl-Schutzgruppe in der Asparaginsäureseitenkette.<sup>87</sup> Der Schlüsselschritt dieser Strategie ist im Schema 9.2 gezeigt, in der eine "2 + 2"-Synthesestrategie angewandt wurde, die die Kupplung von zwei Dipeptiden zum Tetrapeptid beinhaltet.

Nach Bereitstellung der beiden Dipeptide erfolgte die Kupplung zum zweifach geschützten Tetragastrin (**112**) unter Aktivierung mit DCC/HONB. Im Vergleich zum stufenweisen Aufbau des Peptides konnten bei der "2 + 2"-Synthesestrategie drei Reaktionsschritte eingespart werden.



**Schema 9.2.** Schlüsselschritt der "2 + 2"-Synthese von geschütztem Tetragastrin (**112**) nach P. Henklein.

Bei der Synthese von Tetragastrin wurde in der Literatur von einigen Nebenprodukten berichtet,<sup>87</sup> wie z.B. Aminosuccinimidbildung an der Asparaginsäure, Substitution am Indolring des Tryptophan sowie Oxidation des Methionins.

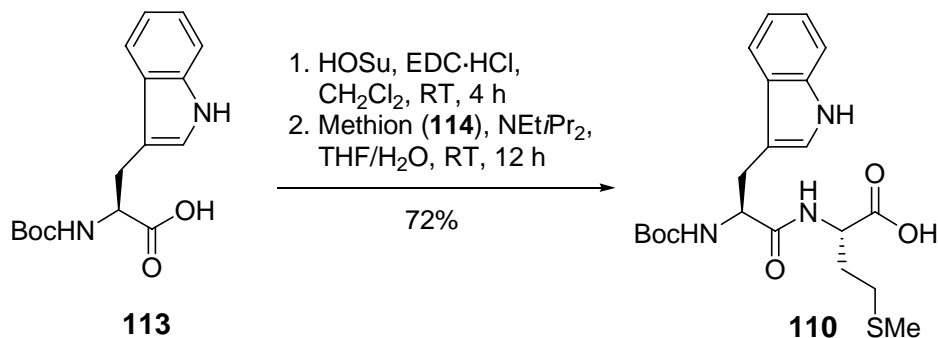
Im Arbeitskreis wurden einige Tetragastrinderivate von U. Griesbach<sup>88</sup> und O. Panknin<sup>70</sup> dargestellt, jedoch gab es einige ungelöste Probleme, wie z.B. das Dublettsignal im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des erhaltenen Tetragastrin. Hierfür wurden in dieser Dissertation noch einige an der Seitenkette geschützte Tetragastrin-Derivate sowie ungeschütztes Tetragastrin synthetisiert.

### 9.1.2. Synthese an der Seitenkette geschützten Tetragastrins

In der vorliegenden Arbeit wurden drei Tetragastrinderivate, die an der Asparaginsäureseitenkette mit jeweils Methyl-, Allyl- sowie Benzyl-Schutzgruppen geschützt waren, synthetisiert. Dabei sollte eine "2 + 2"-Synthesestrategie verwendet werden.

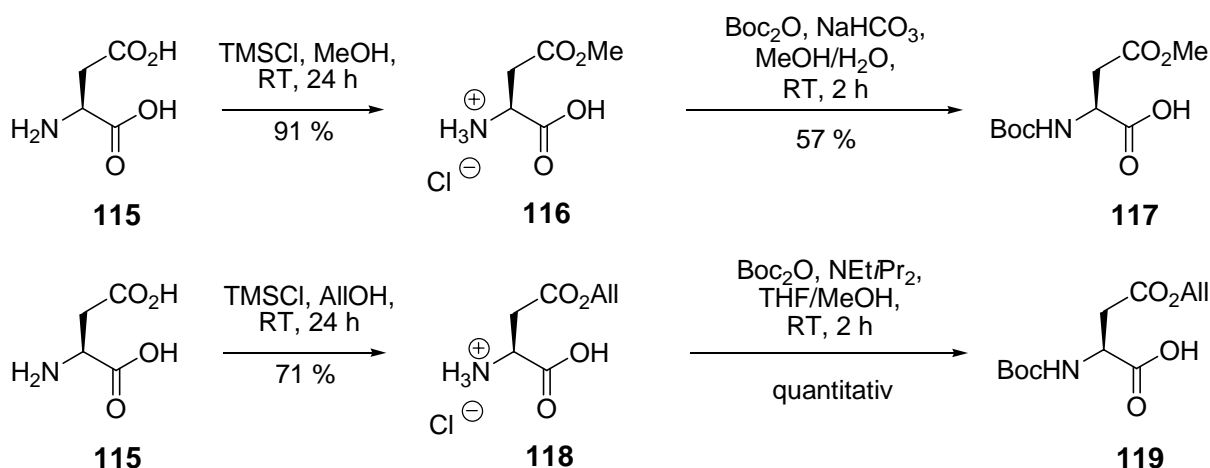
Für die Darstellung des N-terminalen Dipeptids wurde das käufliche Boc-Trp-OH (**113**) nach Aktivierung mit HOSu/EDC mit L-Methionin (**114**) unter Zusatz von Hünig-Base zu

Boc-Trp-Met-OH (**110**) in 72% Ausbeute gekuppelt (Schema 9.3). Anhand von  $^{13}\text{C}$ -NMR-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das Peptid **110** diastereomerenrein erhalten werden konnte, was auch durch den Drehwert ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.6^\circ$ ) bestätigt wurde.<sup>70</sup>



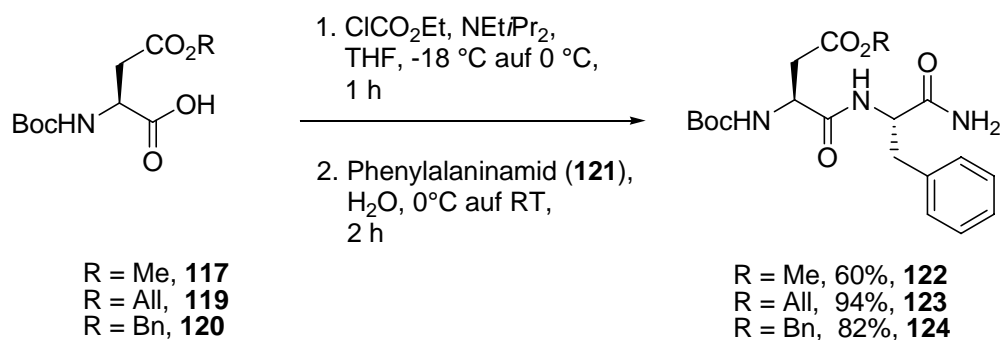
**Schema 9.3.** Synthese des *N*-terminalen Dipeptides Boc-Trp-Met-OH (**110**).

Für die Einführung der Schutzgruppe an der Seitenkette wurde L-Asparaginsäure (**115**) nach der Methode von *G. A. Lajoie* et al. mit  $\text{TMSCl}$  in Methanol oder Allylalkohol selektiv an der  $\beta$ -Carboxylgruppe verestert.<sup>89</sup> Die so erhaltenen Ester wurden mit Boc-Anhydrid in Boc-Asp( $\beta$ -OMe)-OH (**117**) bzw. Boc-Asp( $\beta$ -O-allyl)-OH (**118**) überführt (Schema 9.4).



**Schema 9.4.** Synthese von Boc-Asp(OMe)-OH (**117**) und Boc-Asp(OAll)-OH (**119**).

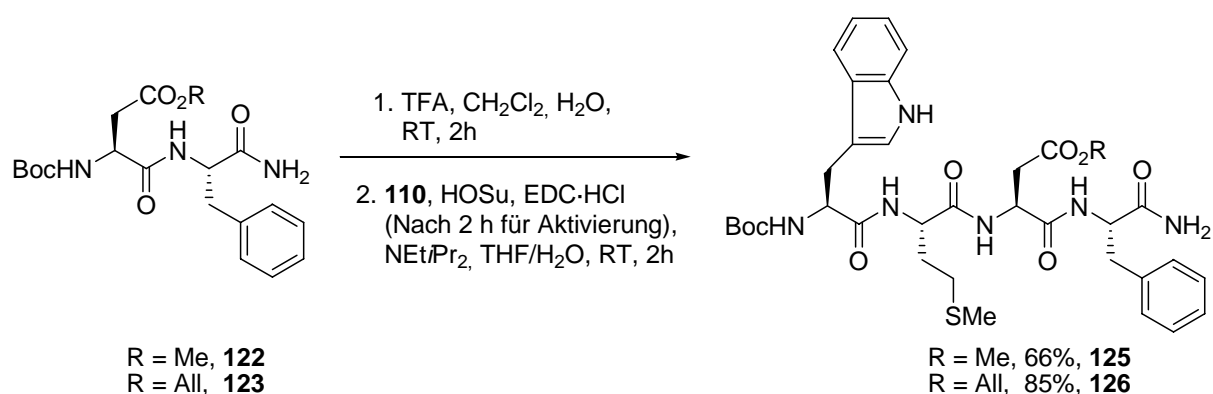
Zur Darstellung der *C*-terminalen Dipeptide **122** wurde die Carbonsäure der geschützten L-Asparaginsäure **117** als gemischtes Anhydrid aktiviert, welches in situ hergestellt und mit L-Phenylalaninamid (**121**) in einer Ausbeute von 60 % zu **110** umgesetzt wurde (Schema 9.5). Ausgehend von **119** oder von kommerziell erhältlichlicher **120** konnten die Dipeptide **123** bzw. **124** auf dem gleichen Weg mit 94% bzw. 82% Ausbeute erhalten werden.



**Schema 9.5.** Synthese der geschützten C-terminalen Dipeptide.

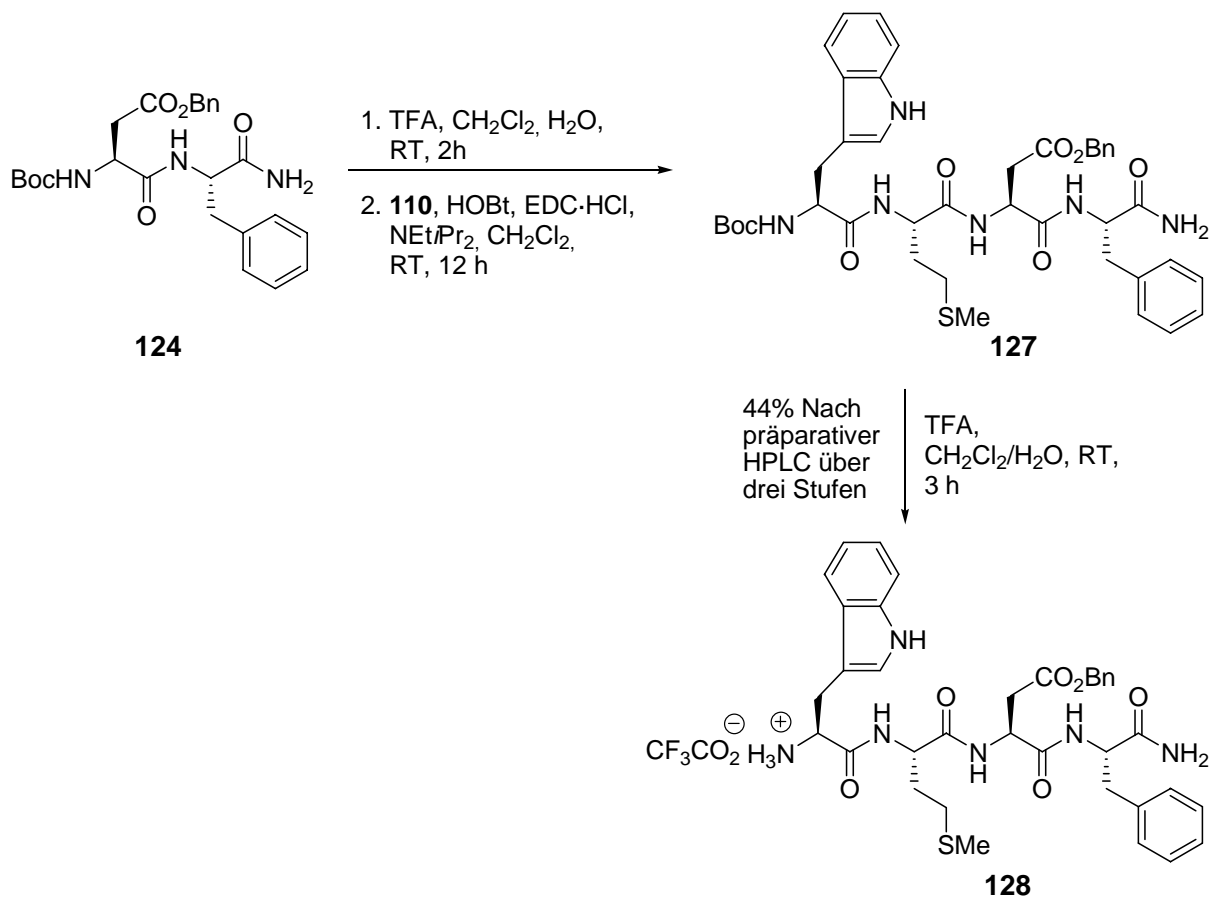
Im nächsten Schritt wurde das *N*-terminale Dipeptid **110** zuerst mit HOSu/EDC aktiviert, dann mit dem durch Boc-Entschützung von **122** entstandenen C-terminalen Dipeptid gekuppelt. Nach Säulenchromatographie erhielt man in 66% Ausbeute das Tetrapeptid **125** (Schema 9.6), dessen Reinheit etwa 85% betrug.

Analog dazu wurde das allylgeschützte Tetrapeptid **126** in einer Ausbeute von 85% dargestellt, jedoch konnte durch Säulenchromatographie nur eine Reinheit von etwa 70% erzielt werden.



**Schema 9.6.** Synthese der Tetrapeptide **125** und **126**.

Das benzylgeschützte Tetrapeptid **127** wurde unter Verwendung von HOBt anstelle von HOSu synthetisiert. Nach Boc-Entschützung unter üblichen Bedingungen sowie präparativer HPLC-Reinigung konnte **128** in einer Ausbeute von 44 % über drei Stufen erhalten werden (Schema 9.7).

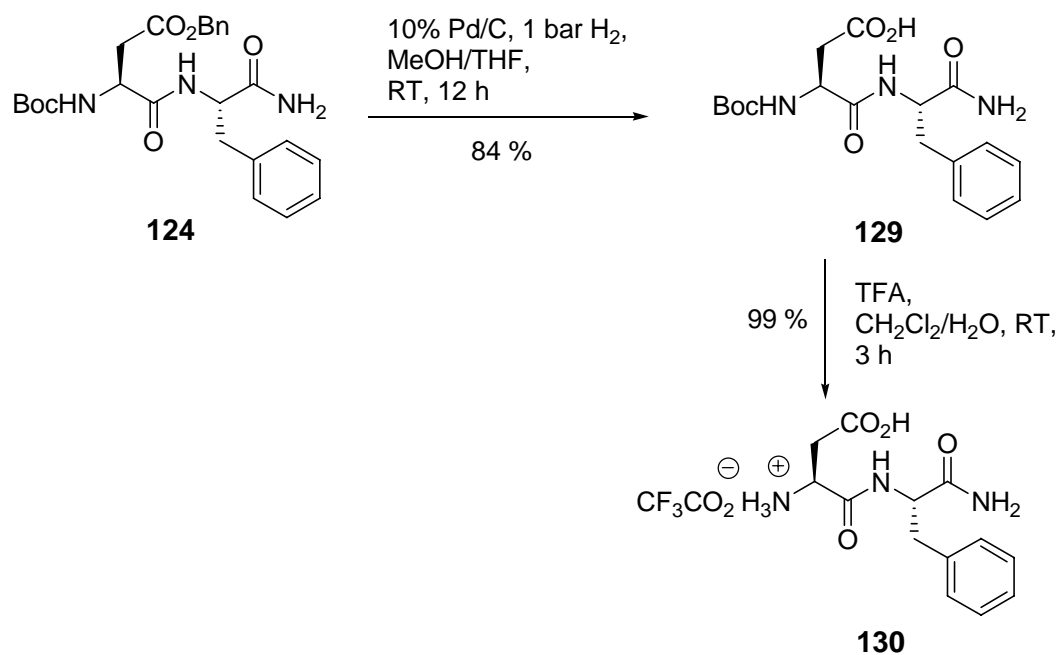


**Schema 9.7.** Synthese des Tetrapeptides **128**.

### 9.1.3. Synthese von an der Seitenkette ungeschütztem Tetragastrin

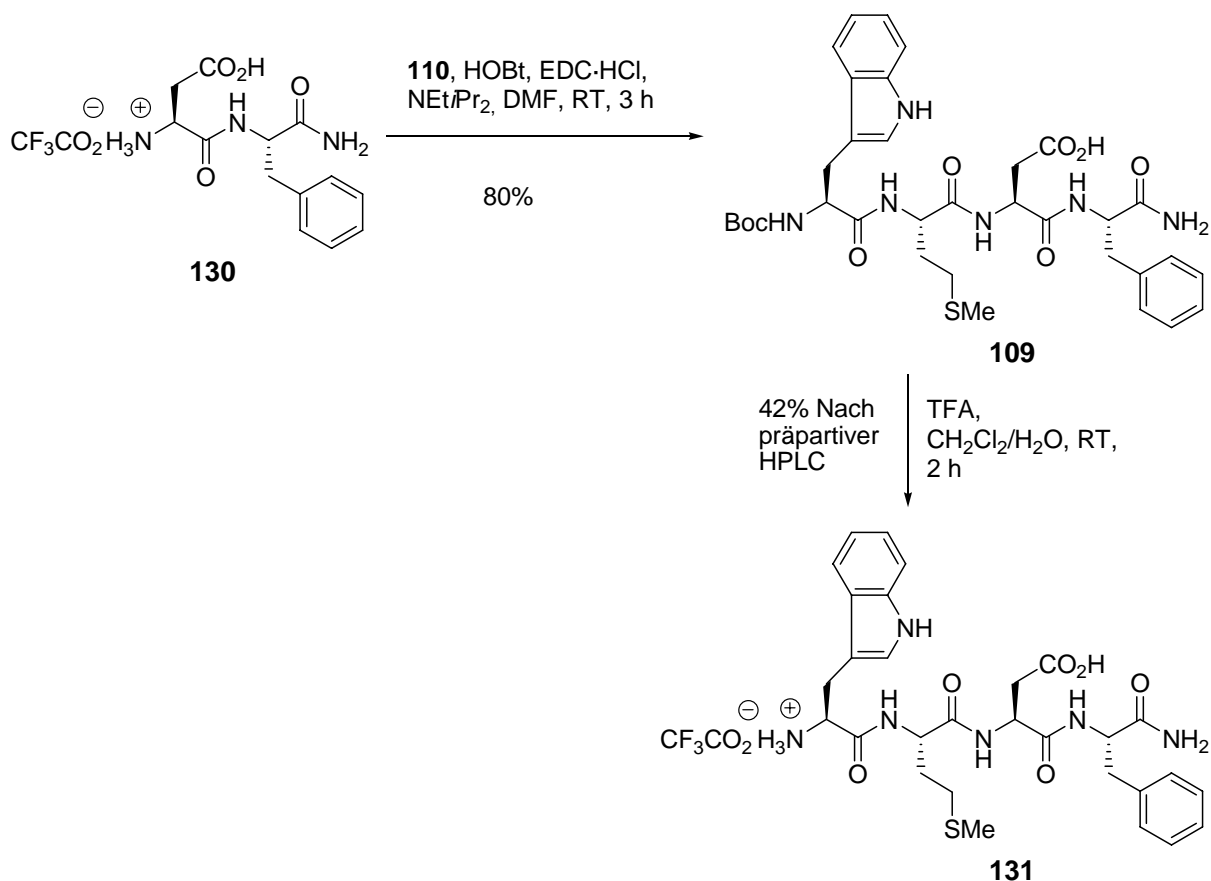
Für die Synthese von an der Seitenkette ungeschütztem Tetragastrin wurden zwei Strategien verwendet.

Ausgehend vom Dipeptid **124** wurde **129** durch Hydrierung in einer Ausbeute von 84% erhalten, welches nach Boc-Entschützung das entsprechende ungeschützte Dipeptid **130** mit 99% Ausbeute lieferte (Schema 9.8).



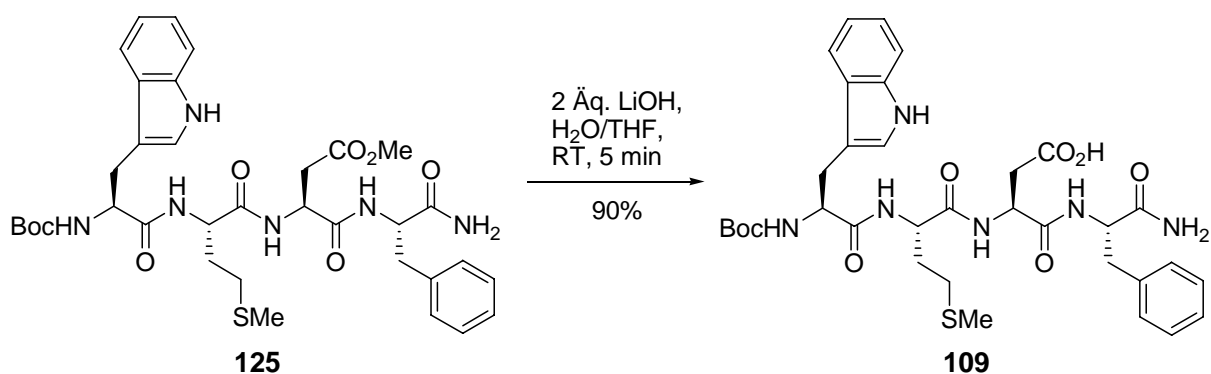
**Schema 9.8.** Synthese des ungeschützten C-terminalen Dipeptides (**130**).

Im nächsten Schritt wurde das *N*-terminale Dipeptid **110** zuerst mit HOBt/EDC aktiviert und dann mit **130** gekuppelt. Nach Boc-Entschützung unter üblichen Bedingungen sowie präparativer HPLC-Reinigung konnte das Tetragastrin **131** als TFA-Salz in einer Ausbeute von 42 % erhalten werden (Schema 9.9). Durch HPLC und NMR-Vergleichsanalyse mit einer kommerziellen Tetragastrinprobe<sup>90</sup> konnte gezeigt werden, dass diese identisch waren.



**Schema 9.9.** Synthese des Tetrapeptids **131**.

Eine alternative Strategie zur Darstellung von **109** war die direkte Verseifung des Methylesters **125**. Es gibt einige literaturbekannte Vorschriften<sup>91</sup>, welche die Verseifung von Asparaginsäure- $\beta$ -methylester in Polypeptiden behandeln. In diesem Fall wurde das Edukt **125** mit 2 Äq. Lithiumhydroxid versetzt und die Reaktion nach 5 min Rühren bei Raumtemperatur beendet. Nach Aufarbeitung wurde die Zielverbindung **109** mit 90% Ausbeute und einer Reinheit von etwa 85% erhalten. Verlängerung der Reaktionszeit führte zu einer Verdoppelung und Verdreifachung mehrerer Signalen des <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum, dies ist vermutlich auf eine Isomerisierung der stereogenen Zentren zurückzuführen.



**Schema 9.10.** Verseifung von **125**.



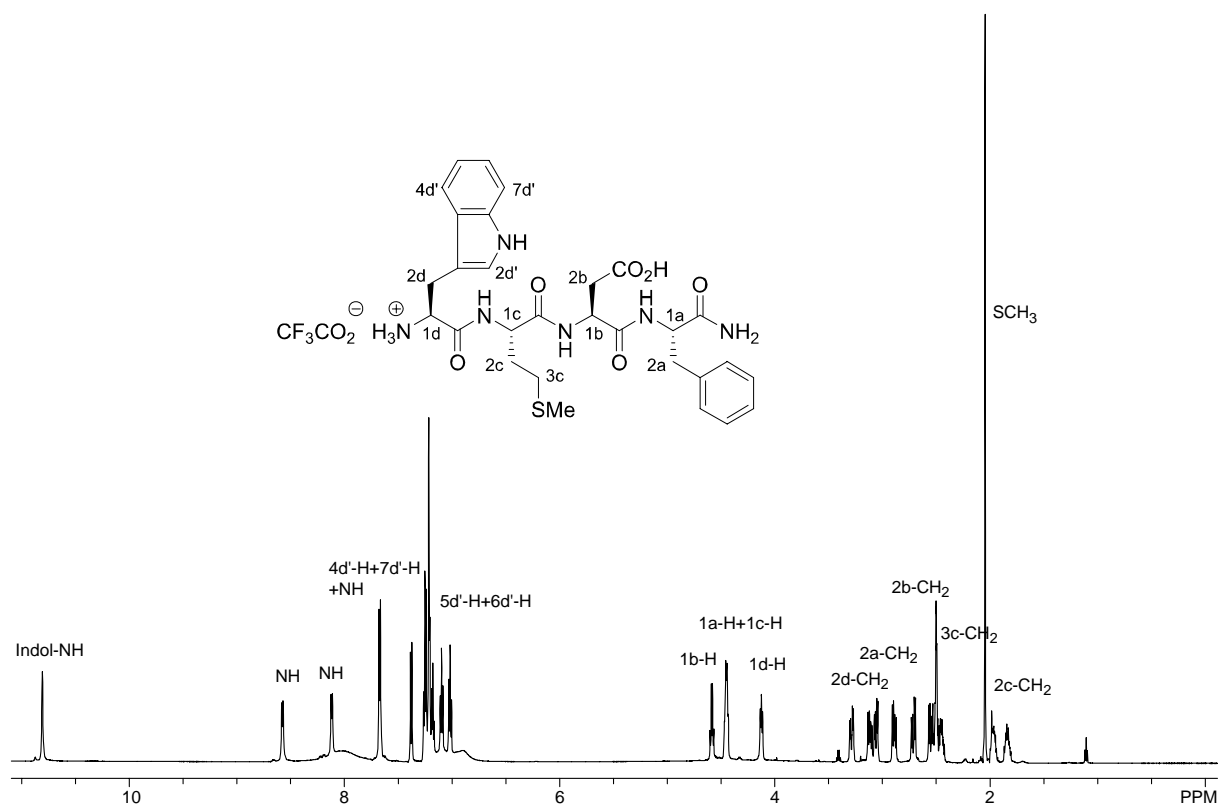
#### 9.1.4. Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten von **131** und **128**

Die genaue Zuordnung der Signale erfolgte unter Zuhilfenahme von  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -Korrelationsexperimenten. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des erhaltenen Tetragastrins **131** findet man das Signal für  $2\text{c-H}_a$  als Multipllett im Bereich von  $\delta = 1.81\text{--}1.87$  und für  $2\text{c-H}_b$  als Multipllett im Bereich von  $\delta = 1.94\text{--}2.00$ . Für die Methylgruppe am Schwefel des Methionins beobachtet man ein Singulett bei  $\delta = 2.05$ . Die Signale der beiden diastereotopen Protonen an C-2c fallen in einem Multipllett im Bereich von  $\delta = 2.42\text{--}2.52$  zusammen. Die anderen Protonen der Methylenruppen resonieren je als ein Dublett von Dubletts, wie z.B.  $2\text{b-H}_b$  bei  $\delta = 2.71$  ( $J = 16.2, 6.6$  Hz),  $2\text{a-H}_b$  bei  $\delta = 3.06$  ( $J = 13.8, 5.4$  Hz) und  $2\text{d-H}_b$  bei  $\delta = 3.29$  ( $J = 15.0, 5.4$  Hz).

Charakteristische Signale des Tetrapeptids sind die Multipletts für die  $\alpha$ -Protonen an den Stereozentren der Aminosäuren, so findet man für das  $1\text{d-H}$ ,  $1\text{c-H}$ ,  $1\text{a-H}$  und  $1\text{b-H}$  Multipletts zwischen  $\delta = 4.11$  und  $4.60$ .

Im Bereich der aromatischen Protonen findet man für das  $5\text{d}'\text{-H}$  bei  $\delta = 7.02$  ein Tripllett mit einer Kopplungskonstante von  $J = 7.2$  Hz und für das  $6\text{d}'\text{-H}$  bei  $\delta = 7.10$  ein Tripllett mit einer identischen Kopplungskonstante. Der Phenylring des Phenylalaninamids kann dem Multipllett im Bereich von  $\delta = 7.17\text{--}7.27$  zugeordnet werden. Im tieferen Feld liegen zwei weitere Signale des Indols. Das  $7\text{d}'\text{-H}$  resoniert als Dublett bei  $\delta = 7.38$  mit einer *ortho*-Kopplung von  $J = 7.2$  Hz und das  $4\text{d}'\text{-H}$  ebenfalls als Dublett bei  $\delta = 7.68$  mit einer *ortho*-Kopplung von  $J = 7.8$  Hz zum  $5\text{d}'\text{-H}$ . Im Anschluss an die aromatischen Protonen findet man weitere NH-Protonen im Bereich von  $\delta = 7.67\text{--}8.58$ . Das Indol-NH des Tryptophans resoniert typischerweise am weitesten tieffeldverschoben als Singulett bei  $\delta = 10.80$ .

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum erkennt man das Signal der Methionin-Methylgruppe bei  $\delta = 14.28$ . Die fünf Signale der alkyischen  $\text{CH}_2$ -Gruppen zwischen  $\delta = 26.96$  und  $37.18$ . Von  $\delta = 49.52$  bis  $\delta = 53.62$  resonieren die  $\alpha$ -C-Atome der Aminosäuren. Die aromatischen C-Atome können den Signalen im Bereich von  $\delta = 106.7$  bis  $\delta = 137.4$  zugeordnet werden. Die carbonylischen C-Atome zeigen charakteristische Verschiebungen im Bereich von  $\delta = 168.1$  bis  $\delta = 172.1$ . Daneben bestätigt ein hochaufgelöstes ESI-Massenspektrum die angenommene Struktur.



**Abb. 9.1.**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **131** (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 80 °C).

Für die erhaltenen Tetragastrin-Derivate, die an der Asparaginsäureseitenkette geschützt sind, ist in der Abb. 9.2 das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Benzylesters **128** als Beispiel gezeigt. Im Vergleich zu dem ungeschützten Tetragastrin **131** resultieren aus der Einführung der Benzylschutzgruppe nur wenig Unterschiede. Bemerkenswert ist die Verschiebung beider diastereotopen Protonen an C-2c zum tiefen Feld von 0.12 ppm.

Die zwei benzyliche Protonen des Benzylesters resonieren als Singulett bei  $\delta = 5.09$ . Auch im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum findet man das Signal für das benzyliche C-Atom bei  $\delta = 65.33$ .

Daneben bestätigt ein hochaufgelöstes ESI-Massenspektrum die angenommene Struktur.

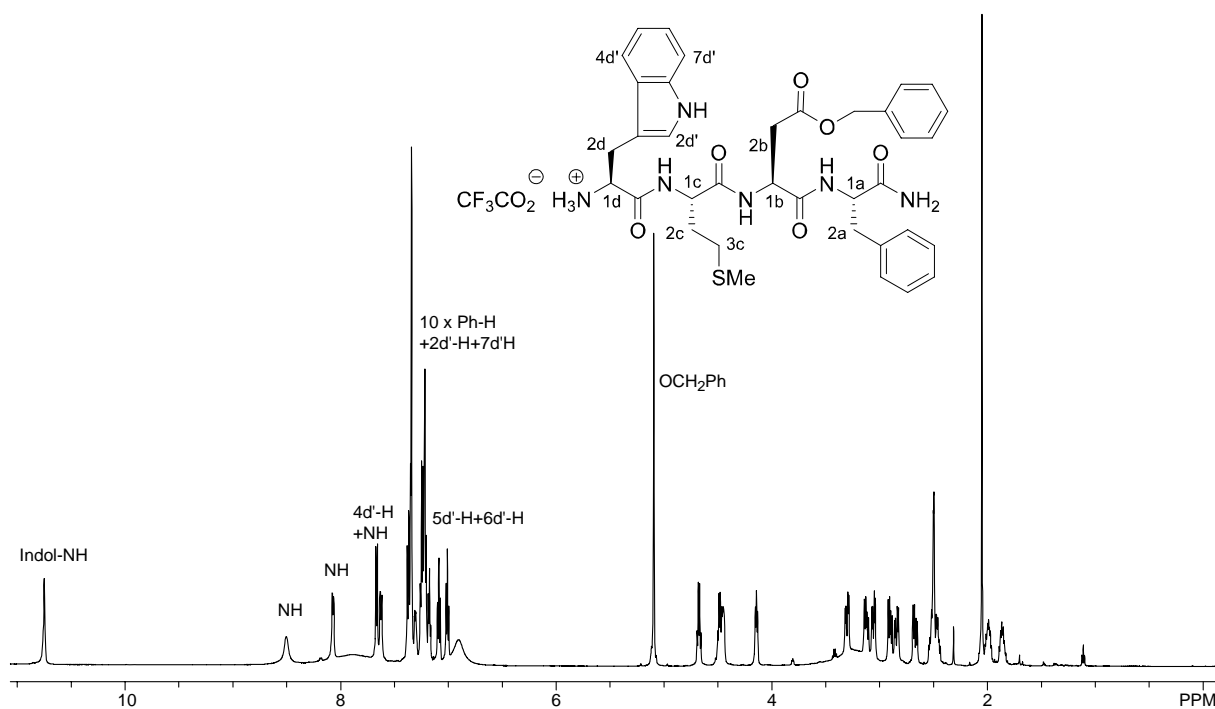
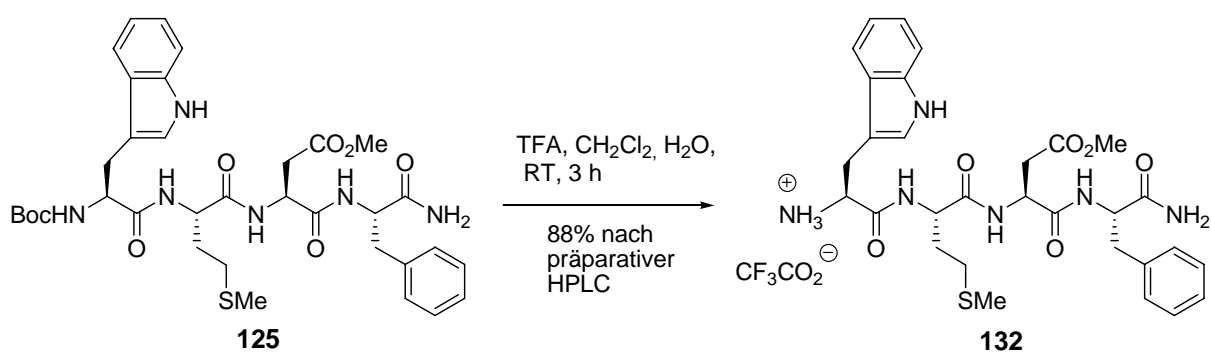


Abb. 9.2.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **128** (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $100\text{ }^\circ\text{C}$ ).

## 9.2 Synthese der *anti*-Methyl-*seco*-CBI-DNA-Binder-Tetragastrin-Derivate

In diesem Kapitel wurde die Kupplung zwischen dem *seco*-Drug mit einem DNA-Binder und dem Peptid durchgeführt. Für den Drug-Teil wurde zunächst die Carbonsäure **88** verwendet, während die an der Seitenkette geschützten Tetragastrin-Derivate **132** und **128** als Peptid-Teil dienten.

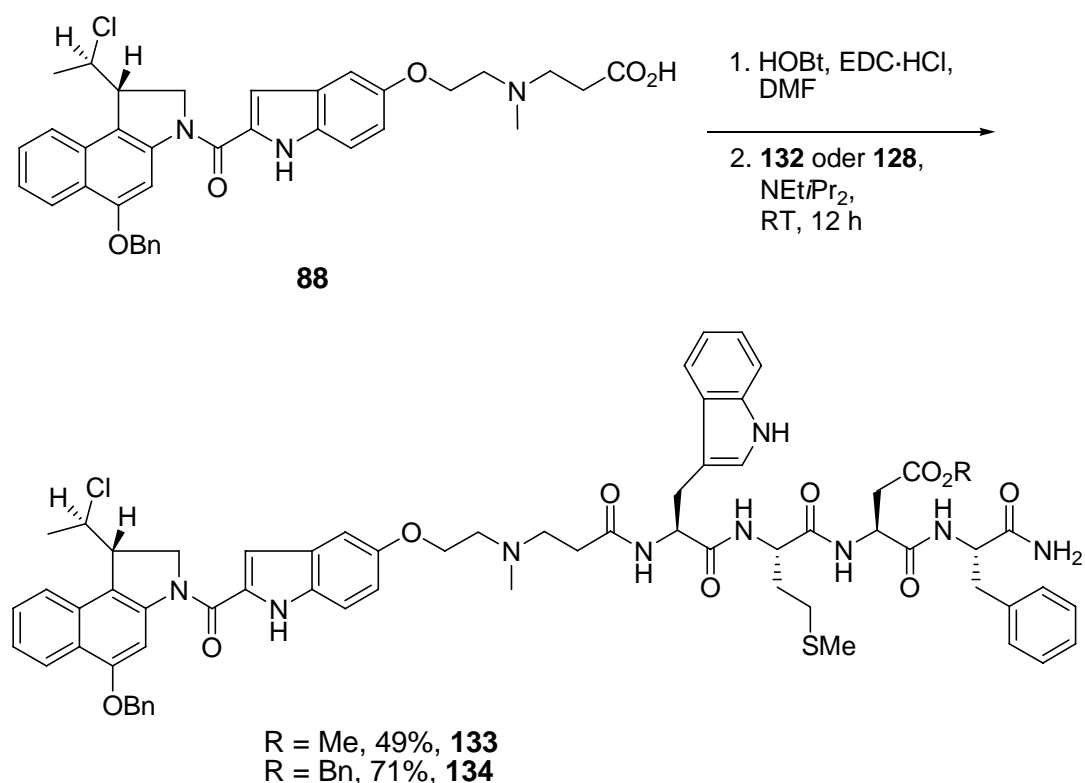
Zuerst wurde **125** durch Boc-Entschützung mit nachfolgender präparativen HPLC-Reinigung in **132** mit 88% Ausbeute überführt (Schema 9.11).



Schema 9.11. Synthese von **132**.

Die Carbonsäure **88** wurde mit HOBt sowie EDC aktiviert und anschließend mit dem Peptid **132** in Gegenwart von *Hünig*-Base umgesetzt. Das Zielmolekül **133** wurde nach Chromatographie an Kieselgel in eine Ausbeute von 49% erhalten (Schema 9.12). In den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurde nur ein Signalsatz gefunden, obwohl die Verbindungen **133** und **134** als Gemisch zweier Diastereomere vorliegen, da **88** als racemisches Gemisch eingesetzt wurde.

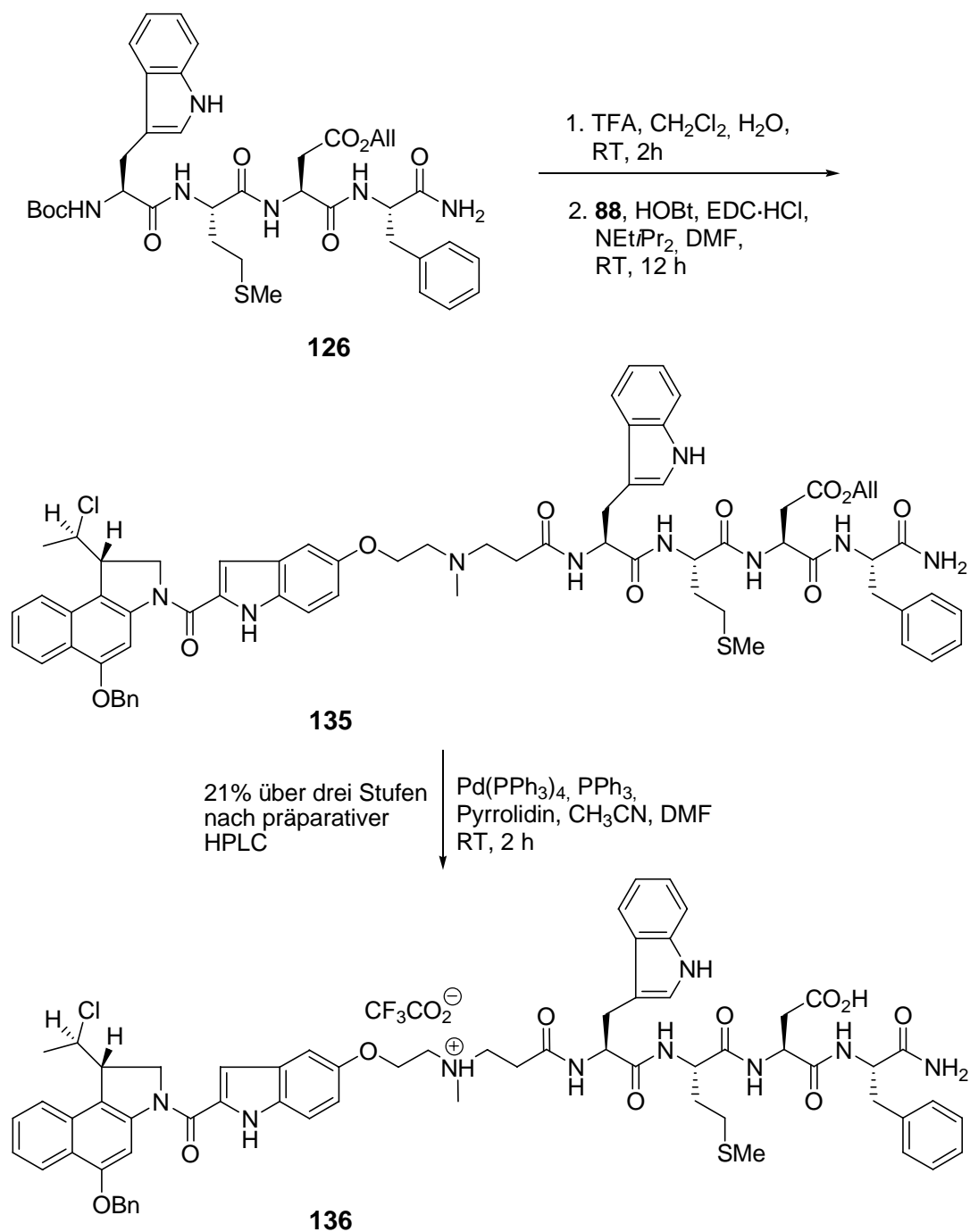
Analog dazu wurde die Verbindung **134**, die an der Asparaginsäureseitenkette eine Benzylschutzgruppe besitzt, in einer Ausbeute von 71% synthetisiert.



**Schema 9.12.** Synthese von **133** und **134**.

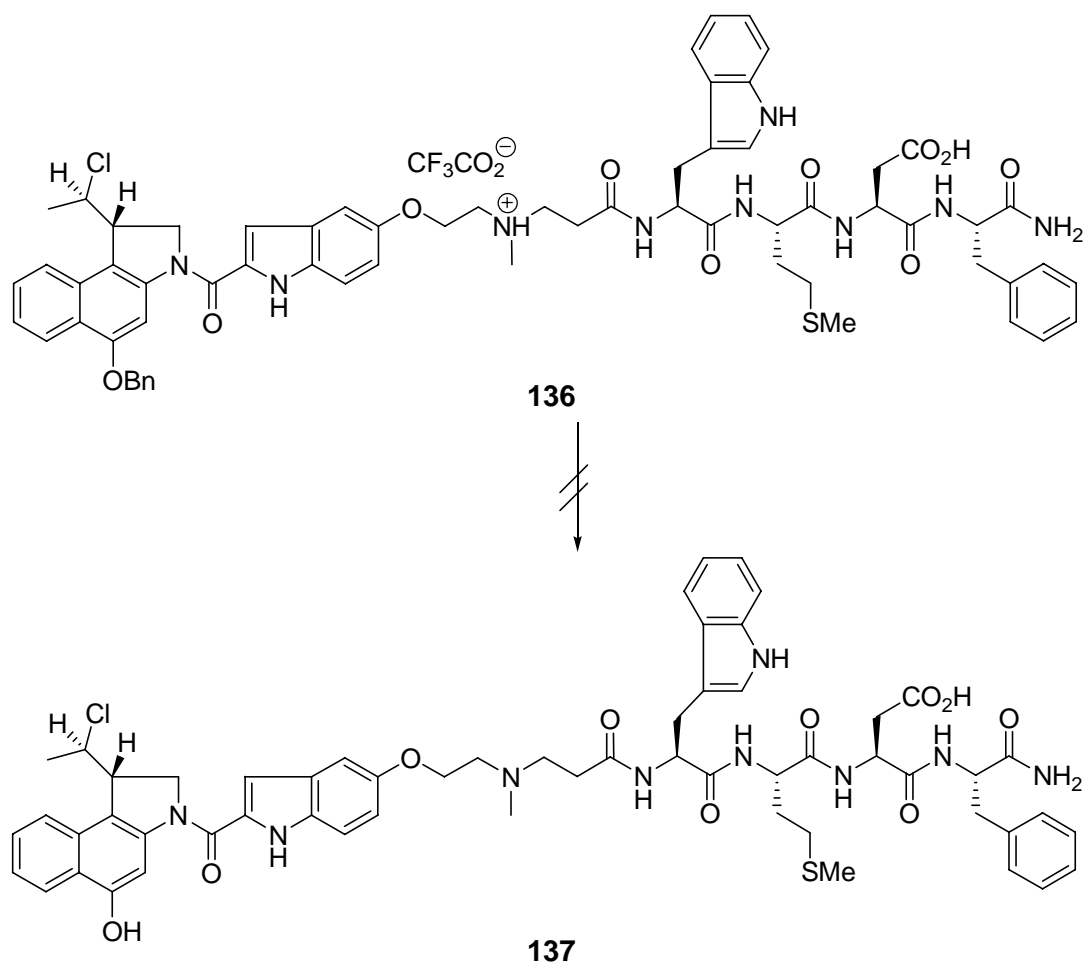
Auf dem gleichen Weg wurde das Molekül **135** synthetisiert, welches anschließend durch die Spaltung des Allylestere in **136** überführt werden konnte. Die Ausbeute betrug 21% über drei Stufen (Schema 9.13).

Die Spaltung des Allylestere in **135** gelang mit Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0)<sup>92</sup> als Katalysator und Pyrrolidin als Nucleophil<sup>93</sup> in einer *Tsuji-Trost*-artigen allylischen Substitution.<sup>94</sup>



### Schema 9.13. Synthese von **136**.

Ausgehend vom **136** sollte das freie Toxin durch Spaltung des Benzylethers erhalten werden (Schema 9.14). Dazu wurden die für die Entschützung des Benzylesters **88** etablierten Bedingungen mit Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff getestet, jedoch gelang die Umsetzung nicht (Tabelle 9.1, Eintrag 1). Unter Transferhydrierung-Bedingungen<sup>95</sup> bei 40 °C in Ameisensäure und Methanol zersetzte sich **136**. Im Massenspektrum war lediglich das Oxidationsprodukt von **136** nachzuweisen, welches durch Oxidation des Thioethers in der Methioninseitenkette entstand.



**Schema 9.14.** Versuche zur Debenzylierung von **136**.

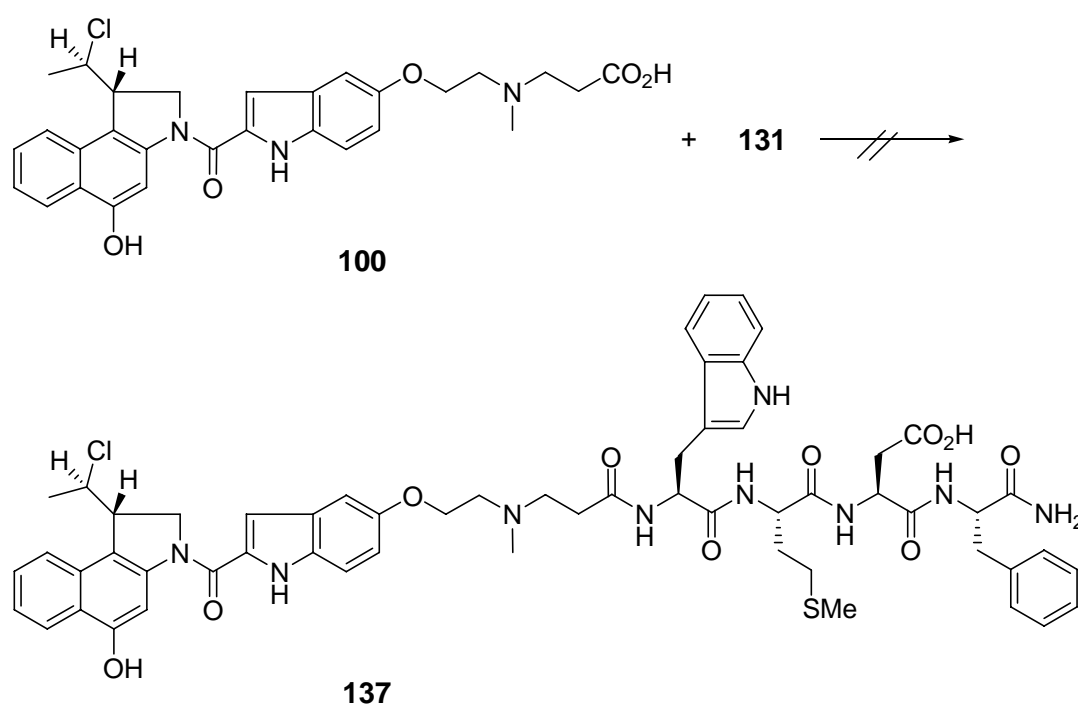
Nr.	Katalysator	Bedingungen	T	Ergebnis
1	10% Pd/C	1 bar H <sub>2</sub> , THF/MeOH	RT	keine Reaktion
2	10% Pd/C	HCO <sub>2</sub> H/MeOH	40 °C	Zersetzung

**Tabelle 9.1.** Versuche zur **137** durch Debenzylierung.

Die Entschützung des Benzylethers in **133** sowie **134** unter den in Tabelle 9.1 angegebenen Bedingungen gelang ebenfalls nicht. Ein möglicher Grund könnte in einer Inhibierung des Katalysators durch den Thioester des Methionins liegen.

Aus diesem Grund wurde nach einer Möglichkeit gesucht, die phenolische Hydroxyfunktion während der Synthese ungeschützt zu lassen. Hierzu wurden unterschiedliche Bedingungen (Tabelle 9.2) für die Kupplung zwischen dem Drug-Teil **100** und dem Peptid-Teil **131** getestet, jedoch versagten alle verwendeten Bedingungen. *O.Panknin* hat gezeigt<sup>70</sup>, dass das Drug-Peptid-Derivat **30** durch Ausbildung vom Aktivester mittels HOSu/EDC synthetisiert

werden konnte. Im Fall der Carbonsäure **100** war jedoch die Bildung des Aktivesters nicht erfolgreich (Eintrag 1). Beim Einsatz des sehr reaktiven HATU erhielt man ein untrennbares Gemisch, das jedoch im Massenspektrum den gewünschten Molekülpeak zeigte (Eintrag 2). Wurden jedoch drei Äquivalente HATU und HOAt eingesetzt um einen vollständigen Umsatz zu erzielen, trat die bereits beschriebene Nebenreaktion der Aminosuccinimidbildung auf, was sowohl im Massenspektrum sowie im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu erkennen war (Eintrag 3). Der Einsatz von EDC und HOBT als Aktivatoren lieferte ebenfalls ein untrennbares Produktgemisch, in dem wiederum die Bildung des Aminosuccinimids nachgewiesen werden konnte (Eintrag 4).



**Schema 9.15.** Versuche zur Synthese von **137** durch Kupplung.

Nr.	Kupplungsreagenz	Äq. des Kupplungsreagenzes	Ergebnis
1	HOSu/EDC	2	kein Aktivester gebildet
2	HATU/HOAt	1	Gemisch
3	HATU/HOAt	3	Gemisch
4	HOBt/EDC	1	Gemisch

**Tabelle 9.2.** Versuche zur Synthese von **137** durch Kupplung.

### 9.2.1. Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten von **133** und **136**

Die genaue Zuordnung der Signale erfolgte unter Zuhilfenahme von  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -Korrelationsexperimenten. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **133** setzt sich im Wesentlichen aus den Einzelspektren für das Drug und das Tetrapeptid zusammen. So findet man das Signal der 11- $\text{CH}_3$ -Gruppe bei  $\delta = 1.65$  als Dublett mit einer Kopplungskonstante von  $J = 6.0$  Hz. Die beide Multipletts im Bereich von  $\delta = 1.77$ – $1.83$  und  $\delta = 1.88$ – $2.04$  entsprechen den diastereotypen Protonen am C-2 Atom. Man beobachtet für die Methylgruppe am Schwefel des Methionins ein Singulett bei  $\delta = 2.01$  und für Methylamino-Gruppe ein Singulett bei  $\delta = 2.21$ . Die Signale der alkyli-schen  $\text{CH}_2$ -Gruppen von Tetragastrin findet man im Bereich von  $\delta = 2.25$ – $3.17$ , meistens als Multiplett. Im diesem Bereich resonieren auch  $2''''\text{-H}$ ,  $1''''\text{-H}$  und  $2''\text{-H}$ . Man erkennt das Signal für den Methylester bei  $\delta = 3.57$  als Singulett. Die  $\alpha$ -Protonen an den Stereozentren der Aminosäuren resonieren als Multipletts im Bereich von  $\delta = 4.32$ – $4.64$ . Die Signale der beiden benzyli-schen Protonen des Benzylethers spalten als Multiplett im Bereich von  $\delta = 5.30$ – $5.33$  auf. Die Protonen des aromatischen Systems resonieren im Bereich von  $\delta = 6.92$ – $8.24$ , darunter findet man für  $6'\text{-H}$  ein Dublett bei  $\delta = 6.92$  ( $J = 8.4$  Hz), für  $5d'\text{-H}$  ein Triplet bei  $\delta = 6.97$  ( $J = 7.2$  Hz), für  $6d'\text{-H}$  ein Triplet bei  $\delta = 7.06$  ( $J = 7.2$  Hz), für  $9\text{-H}$  ein Dublett bei  $\delta = 7.97$  ( $J = 8.4$  Hz) sowie für  $6\text{-H}$  ein Dublett bei  $\delta = 8.24$  ( $J = 8.4$  Hz). Zum tiefen Feld verschoben resonieren die zwei Indol-NH bei  $\delta = 10.78$  und  $\delta = 11.61$  je als breites Singulett.

Mit Hilfe des  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -Korrelationsexperimentes konnten die für das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum getroffenen Zuordnungen direkt auf das Kohlenstoffspektrum übertragen werden. So findet man die charakteristischen Verschiebungen für  $\text{SCH}_3$ -Gruppe bei  $\delta = 14.54$ , für C-11 bei  $\delta = 23.32$  sowie für die  $\text{NCH}_3$ -Gruppe bei  $\delta = 41.78$ . Die fünf Signale der alkyli-schen  $\text{CH}_2$ -Gruppen von Tetragastrin findet man bei  $\delta = 27.20$ – $37.29$ , während die  $\alpha$ -C-Atome der Aminosäuren bei  $\delta = 49.51$ – $53.89$  resonieren. Die Aromatischen C-Atome resonieren im Bereich von  $\delta = 98.41$  bis  $\delta = 142.1$ . Charakteristischen Verschiebungen weisen die Sauerstoff-substituierte C-Atome C-5 / C-5' bei  $\delta = 152.9$  /  $154.2$  auf. Die sieben Carbonyl-C-Atome resonieren typischerweise bei  $\delta = 160.1$ – $172.3$ .

Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **136** (Abb. 9.4) zeigt eine wesentliche Ähnlichkeit zum Spektrum von **133**. Nennenswert ist das Fehlen eines Signals für den Allylester von seinem Vorläufer **135**. Außerdem findet man ein typisches breites Singulett bei  $\delta = 12.39$  für die Carbonsäure.



Daneben bestätigen hochaufgelöste ESI-Massenspektren die angenommene Struktur von **133** und **136**.

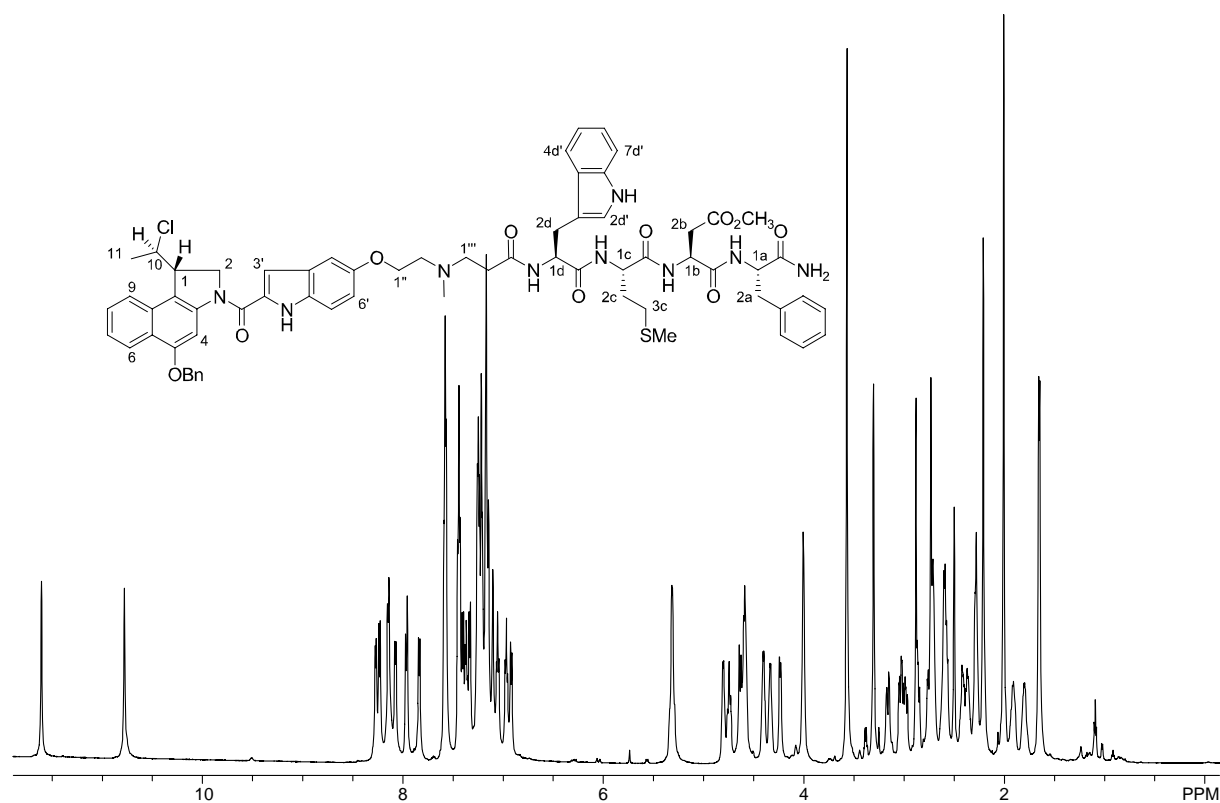


Abb. 9.3. <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **133** (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

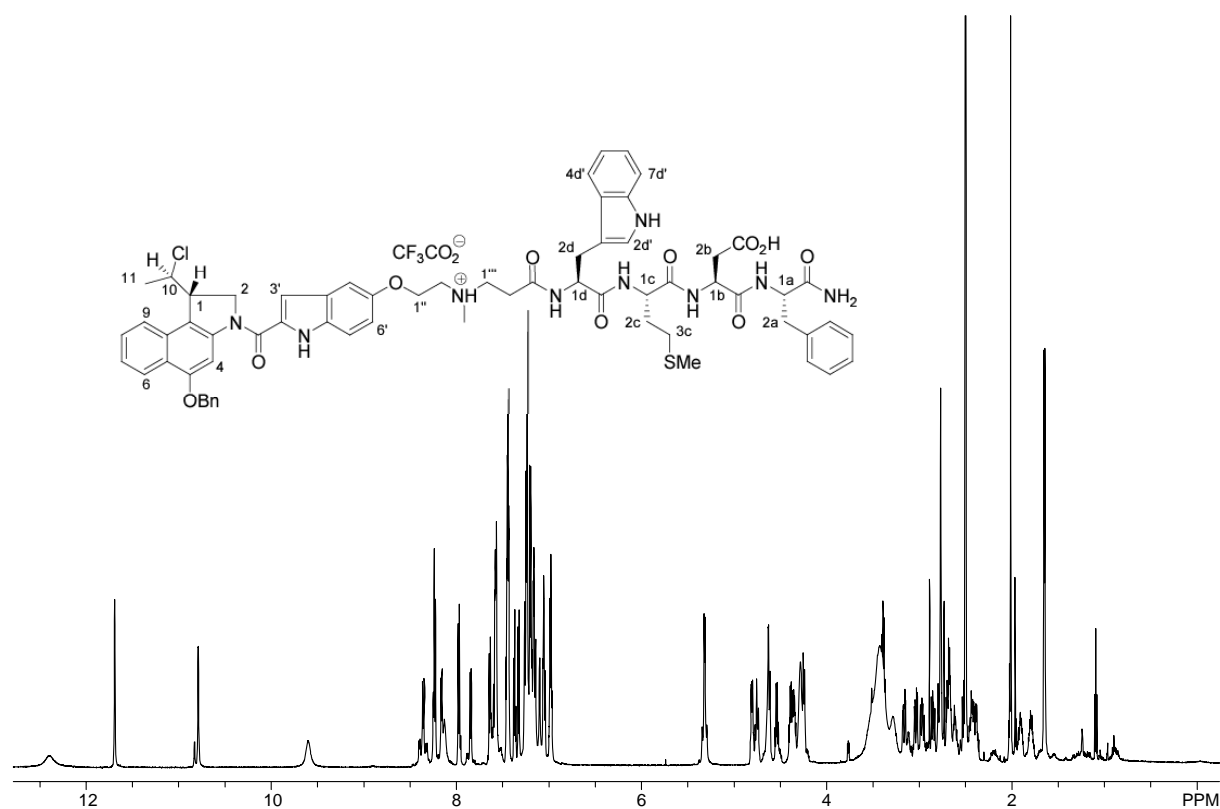


Abb. 9.4. <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **136** (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

## 10 Synthese des *anti*-Methyl-*seco*-CBI-DMAI-Carbamat-Derivats

Organische Carbamate finden in der Medizin eine breite Anwendung als Antikrebs- und Antimalariamittel sowie als antimikrobielle Wirkstoffe<sup>96</sup>. Sie können einerseits direkt als Drug oder auch – wie beispielweise in der Krebstherapie üblich – als Prodrug eingesetzt werden. Für die Entwicklung eines Antikrebs-Prodrugs ist es wichtig, die freie phenolische Hydroxylgruppe, die im Allgemeinen für die Zytotoxizität notwendig ist, in Form eines Carbamats zu maskieren. Die Einführung eines Carbamat-Prodrugs kann hinsichtlich einer verbesserten Pharmakokinetik, der Synthese-Sicherheit in großem Maßstab sowie einer selektiven Überführung in das entsprechende toxische Drug in der Tumorzelle vorteilhaft sein.

Carzelesin (**25**) und KW2189 sind zwei CC-1065-Analoga mit einer Carbamatgruppe und wurden klinisch getestet (Kapitel 4.2). *D. L. Boger* et al. hatten auch verschiedene carbamathaltige Analoga von CC-1065 synthetisiert und die *in vitro* Zytotoxizität getestet<sup>97</sup>.

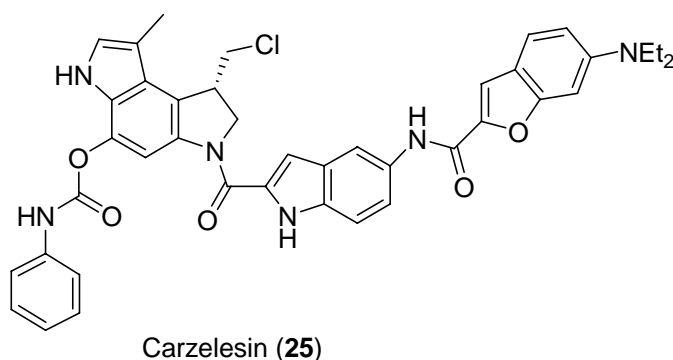
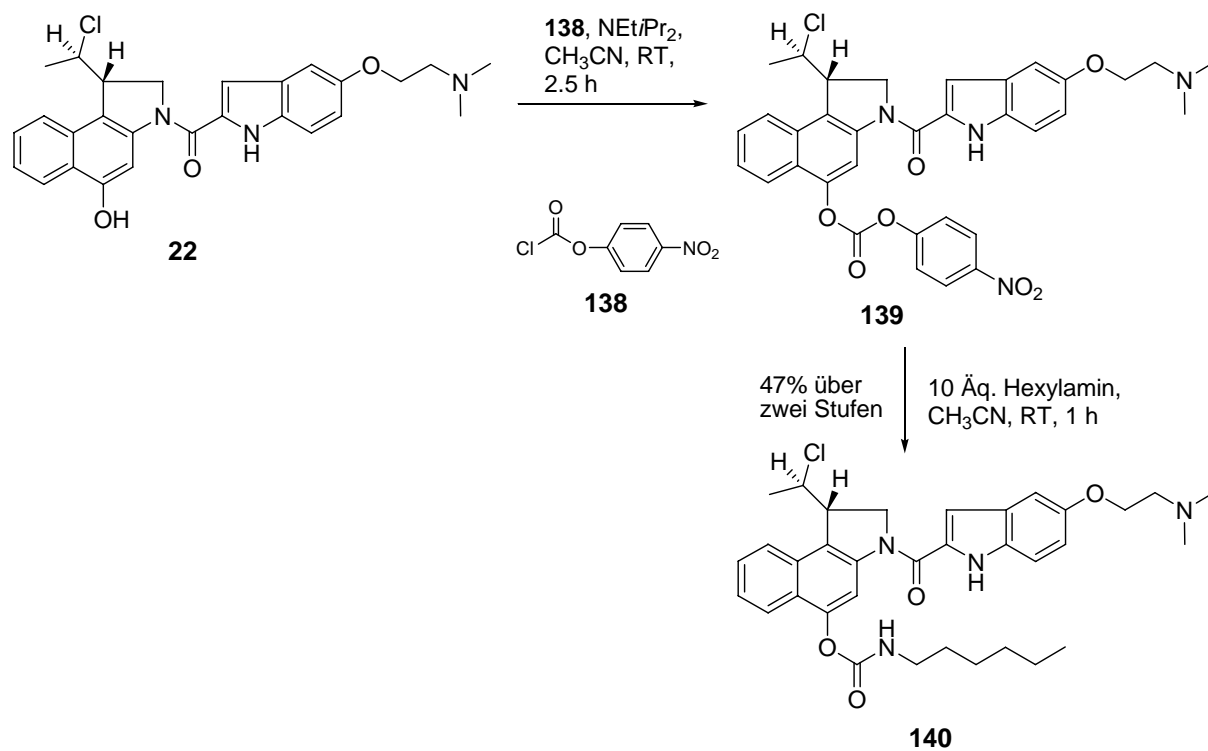


Abb. 10.1. Struktur von **25**.

Aufgrund der hervorragenden *in vitro* Ergebnisse der von *F. Major* synthetisierten *anti*-Methyl-*seco*-CBI-DMAI-Verbindungen (Abb. 4.5),<sup>59</sup> wurde in diesem Teil der Arbeit versucht, ein Prodrug daraus zu entwickeln, das eine Carbamat-Einheit beinhalten sollte.

Hierzu wurde zuerst das Drug **22** nach *F. Major* synthetisiert<sup>59</sup> und anschließend mit dem Chlorameisensäure-4-nitrophenylester (**138**) unter Zusatz von *Hünig*-Base aktiviert. Da das so entstandene Zwischenprodukt **139** nicht hinreichend stabil war, wurde es direkt mit dem Hexylamin versetzt und das Carbamat-Derivat **140** in einer Ausbeute von 47% über zwei Stufen erhalten.



**Schema 10.1.** Synthese des Carbamat-Prodrugs **140**.

## 11 *In vitro*-Zytotoxizitätsuntersuchungen

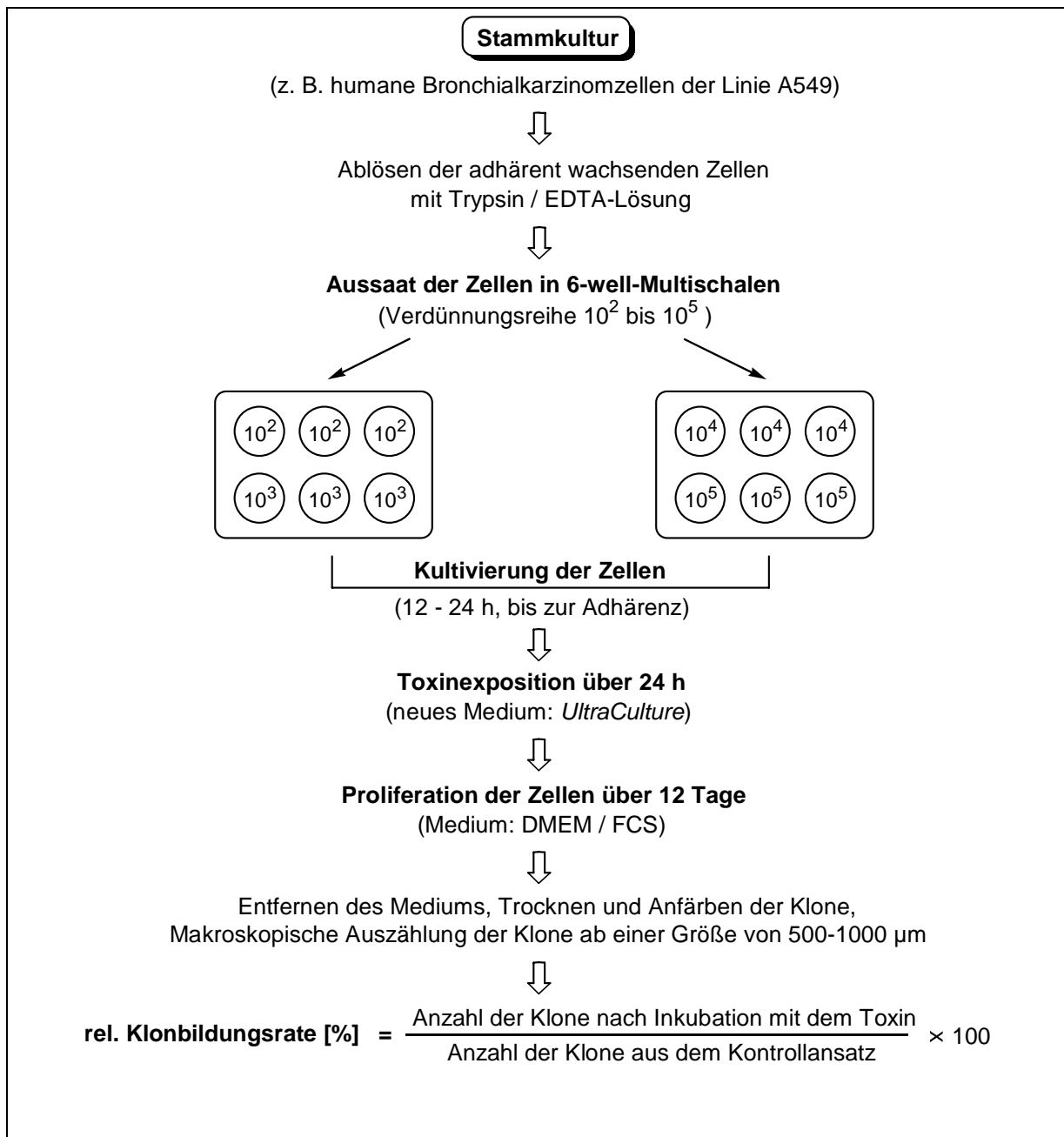
Im Rahmen dieser Arbeit wurden mit den synthetisierten *anti*-Methyl-*seco*-CBI-Derivaten **100**, **101**, **102**, den entsprechenden benzylgeschützten Verbindungen **88**, **89**, **91** und dem Carbamat **140** *in vitro*-Zellversuche durchgeführt.

### 11.1 Der HTCFA-Test zur Bestimmung der Zytotoxizitäten

Die Bestimmung der Zytotoxizitäten erfolgte durch einen Klonogenitätstest, der sich an den sog. HTCFA-Test (Human Tumor Colony Forming Ability-Test) anlehnt. Dabei wird die Proliferationsfähigkeit einzelner Zellen untersucht. Als Zelllinie diente das adhärent wachsende humane Bronchialkarzinom der Linie A549.

Die Aussaat der Tumorzellen erfolgte aus einer Stammkultur, in der sie in einem Kulturmedium (DMEM mit Zusatz von 10 % fötalem Kälberserum, 44 mM NaHCO<sub>3</sub> und 4 mM Glutamin) bei 37 °C und 7.5 % CO<sub>2</sub>-Begasung in Luft permanent gehalten wurden, in Konzentrationen von 10<sup>2</sup> bis 10<sup>5</sup> Zellen in 6-well Multischalen (Schema 11.1). Nach 24 Stunden entfernte man das Kulturmedium, wusch die Zellen einmal mit dem serumfreien Inkubationsmedium *UltraCulture* und inkubierte anschließend in diesem Medium 24 Stunden mit 10 bis 12 verschiedenen Konzentrationen (3 Log-Stufen) der zu testenden Substanz. Diese wurde vorher frisch in einer DMSO-Stocklösung angesetzt und mit dem Inkubationsmedium verdünnt, so dass in den Näpfen letztlich eine Konzentration von 1 % DMSO vorlag.

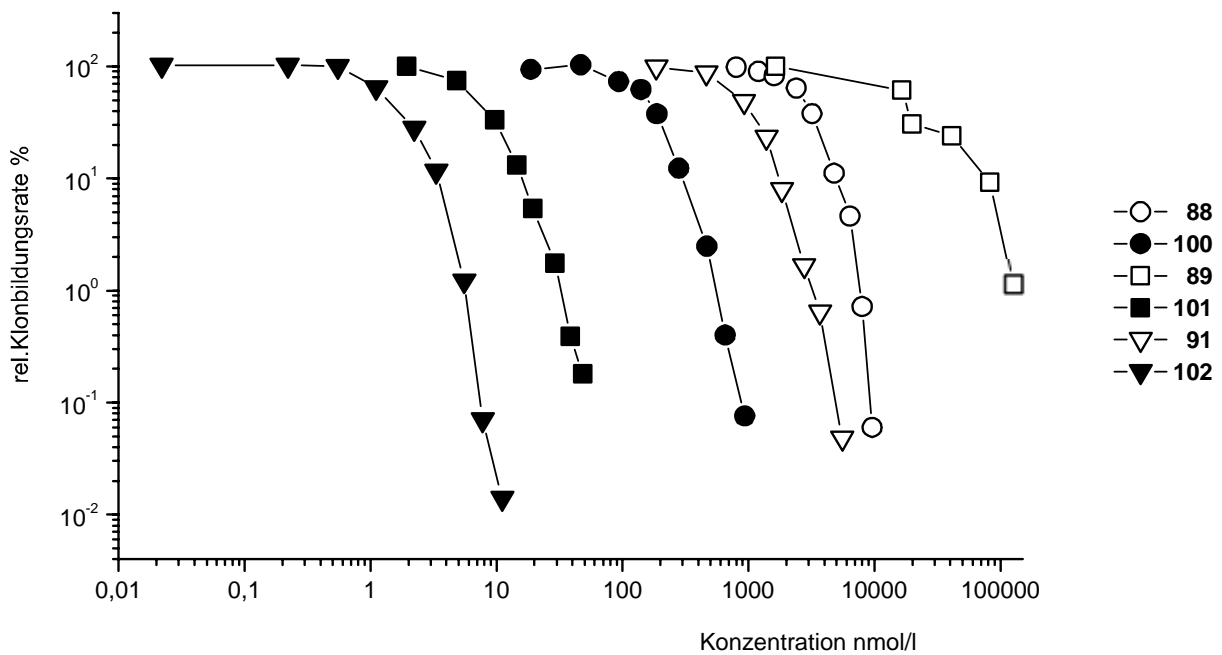
Nach Entfernen der Testsubstanz und einem weiteren Waschgang wurden die verbliebenen Zellen 12 Tage kultiviert. Anschließend wurde das Kulturmedium entfernt, die entstandenen Klone getrocknet, mit *Löfflers* Methylenblau angefärbt und ab einer Klongröße von ca. 500 µm makroskopisch ausgezählt. Die Bestimmung der relativen Klonbildungsraten erfolgte anhand der in (Schema 11.1) angegebenen Formel, wobei sich die Klonzahl des Kontrollversuches aus unbehandelten Zellen ergab und gleich 100 % gesetzt wurde. Soweit nicht anders angegeben, wurde jede Versuchsreihe in der Regel dreimal durchgeführt, um reproduzierbare Testergebnisse zu erzielen.



**Schema 11.1.** Schematische Darstellung des HTCFA-Tests (Human Tumor Colony Forming Ability Test), modifiziert nach *I. Schubert*.

## 11.2 *In vitro*-Zytotoxizitäten der *anti*-Methyl-*seco*-CBI-DNA-Binder-Derivate

Die getesteten Verbindungen weisen bezüglich der DNA-Binder-Komponente erhebliche strukturelle Unterschiede auf. Dieses spiegelt sich auch bei den gemessenen Zytotoxizitäten wider. So findet man bei den ED<sub>50</sub>-Werte für die benzylgeschützten Derivate einen Faktor von 20 und für die ungeschützten Derivate einen Faktor von 110. Der Bereich der Q ED<sub>50</sub>-Werte variiert zwischen 20 und 1900.

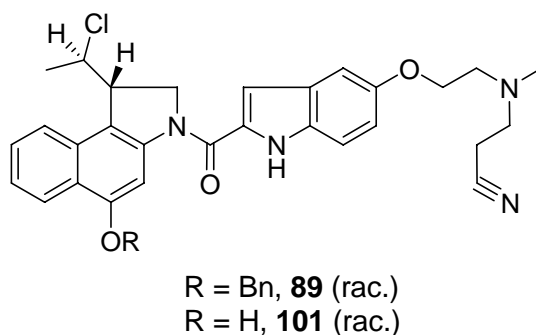


**Schema 11.2.** Vergleich der *in vitro*-Zytotoxizitäten von *anti*-Methyl-*seco*-CBI-DNA-Binder-Derivate auf humanen Bronchialkarzinomzellen der Linie A549.

Substanz	Selektivität	ED <sub>50</sub> in nmol/l
<b>88</b>	20	2750
<b>100</b>		160
<b>89</b>	1900	17500
<b>101</b>		9
<b>91</b>	640	890
<b>102</b>		1.4

**Tabelle 11.1.** Übersicht der ED<sub>50</sub> Werte der (+/-)-anti-Methyl-*seco*-CBI-DNA-Binder-Derivate.

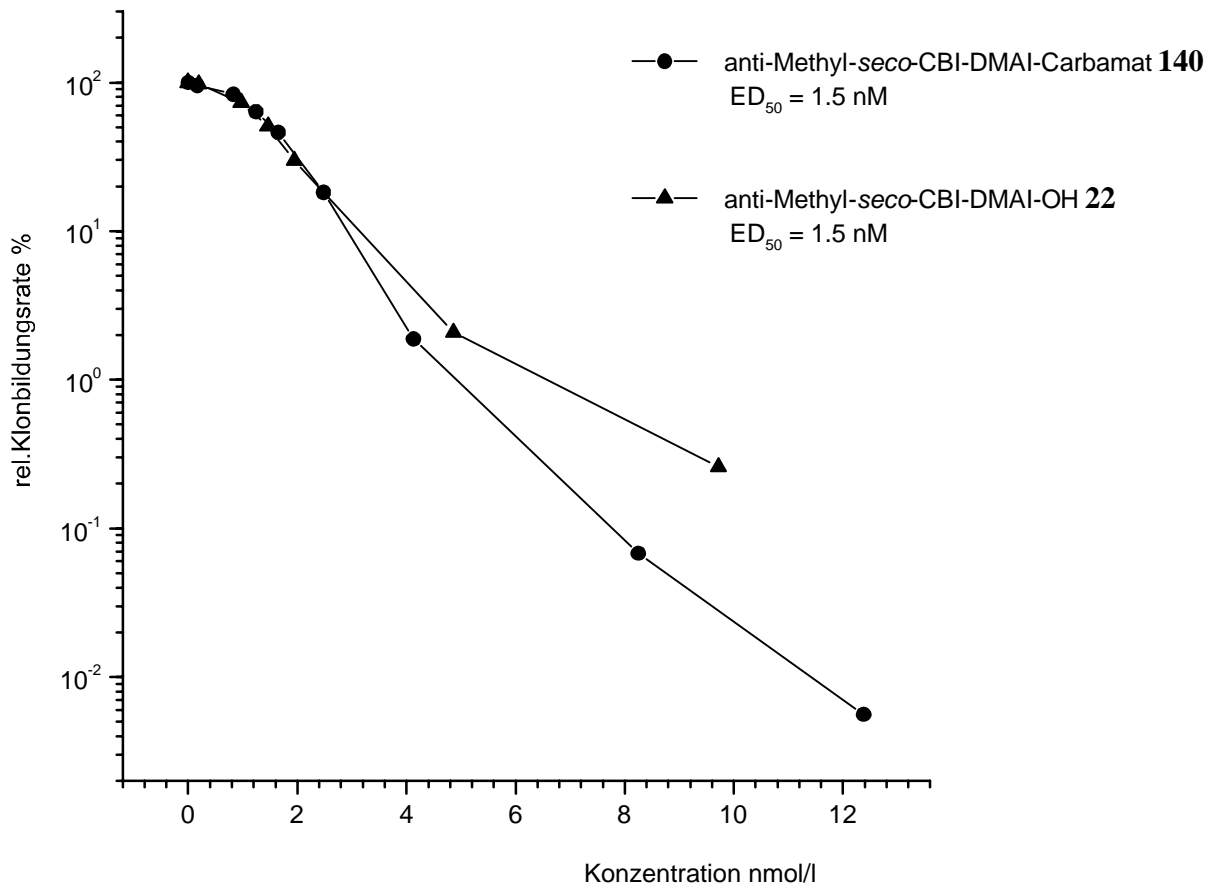
Besonders interessant ist die Verbindung **101** mit einer Nitrilgruppe in der DNA-Bindungskomponente mit einem ED<sub>50</sub>-Wert von 9 nM und 17500 nM für das entsprechende benzylgeschützte Derivat **89**. Mit einem Q ED<sub>50</sub>-Werte von 1900 stellt **101** einen geeigneten Kandidat für weitere Entwicklungen dar.



**Abb. 11.1.** Strukturen von **89** und **101**.

### 11.3 *In vitro*-Zytotoxizitäten des anti-Methyl-*seco*-CBI-DMAI-Carbamats

Das Carbamat-Derivat **140** zeigt den gleichen ED<sub>50</sub>-Wert von 1.5 nM wie das entsprechende Drug **22**, was **140** zu einem interessanten Kandidat für weitere Entwicklungen macht.



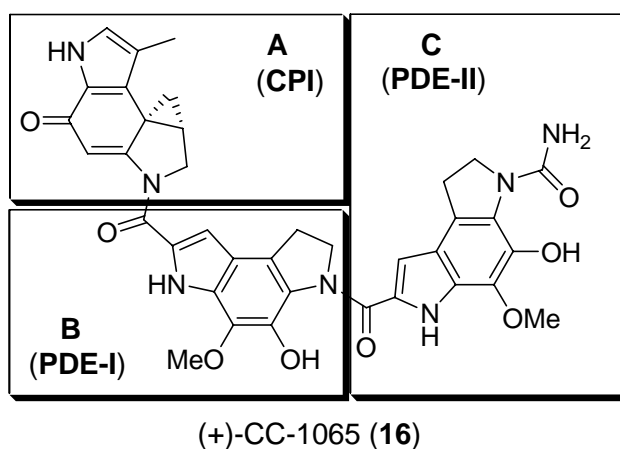
**Schema 11.3.** Vergleich der *in vitro*-Zytotoxizitäten von **140** und **22** auf humanen Bronchialkarzinomzellen der Linie A549.



## 12 Zusammenfassung

Krebserkrankungen stellen heute mit einem Viertel aller Todesfälle nach den Herz-Kreislaufkrankungen die zweithäufigste Todesursache in den Industrienationen dar. Dieses Verhältnis wird sich in Zukunft vermutlich noch mehr in Richtung der Tumorerkrankungen verschieben. Neben den entscheidenden Faktoren der Prävention und der Vermeidung von Risikofaktoren steht die Entwicklung angemessener Therapien im Vordergrund der wissenschaftlichen Forschung. Dabei spielt die Chemotherapie eine wichtige Rolle, da sie im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, in dem es häufig zur Bildung von Metastasen kommt, die einzig erfolgversprechende Therapieform darstellt. Bei Anwendung der zur Zeit zur Verfügung stehenden Chemotherapeutika müssen allerdings gravierende Nebenwirkungen in Kauf genommen werden, die häufig zu einem Abbruch der Therapie führen oder zumindest eine Reduktion der Dosis erforderlich macht, so dass eine Heilung nicht mehr gewährleistet ist. Diese Nebenwirkungen sind auf eine nicht ausreichende Differenzierung zwischen malignem und gesundem Gewebe zurückzuführen, da im Wesentlichen nur die gesteigerte Proliferationsrate von Krebszellen ausgenutzt wird.

Auf der Suche nach neuen Therapiemöglichkeiten wurden im Arbeitskreis von *L. F. Tietze* vielversprechende Ansätze unter anderen für das ADEPT-Konzept entwickelt, das die Nutzung einer gezielten Aktivierung von reversibel detoxifizierten Prodrugs direkt am erwünschten Wirkort beinhaltet. Dabei kommen Analoga des Antibiotikums (+)-CC-1065 (**16**) zum Einsatz, das eine sehr hohe Zytotoxizität besitzt. Neben dem Pharmakophor (Segment **A**), spielen auch die DNA-Bindungskomponenten (Segment **B** und **C**) eine wichtige Rolle für die Wirksamkeit.

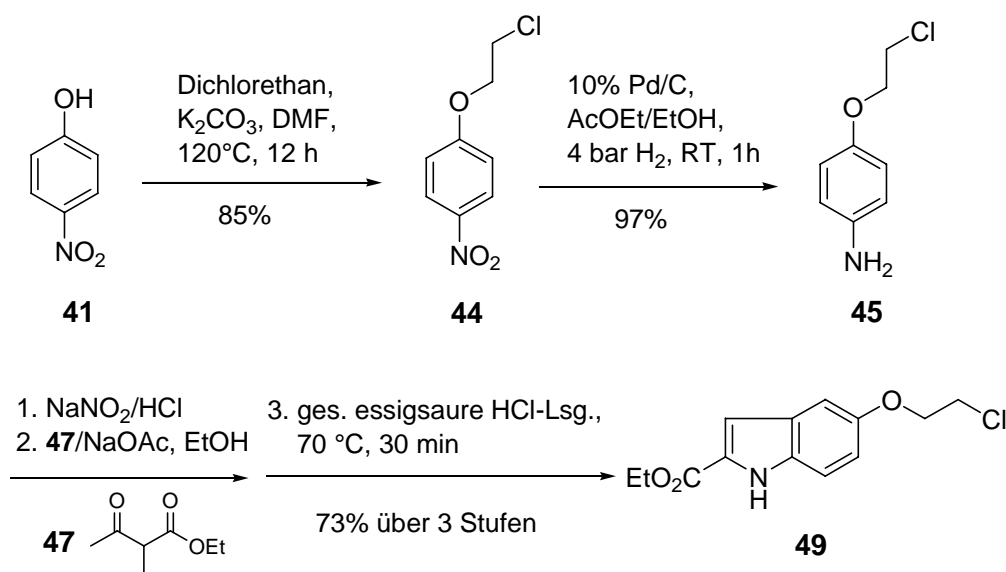


**Abb. 12.1.** Das Antitumor-Antibiotikum (+)-CC-1065 (**16**).

Bei dem ADEPT-Konzept handelt es sich um einen binären Therapieansatz, der den Nachteil höherer Kosten mit sich bringt. Deswegen ist zusätzlich die Entwicklung niedermolekularer Liganden für das selektive Targeting von Tumorzellen von Interesse. Zu solchen niedermolekularen Liganden gehören Peptide wie das Tetragastrin. Diese Peptide können einen selektiven Zugang zu Krebszellen ermöglichen, auf deren Oberfläche der CCK-B/Gastrinrezeptor überexprimiert wird.

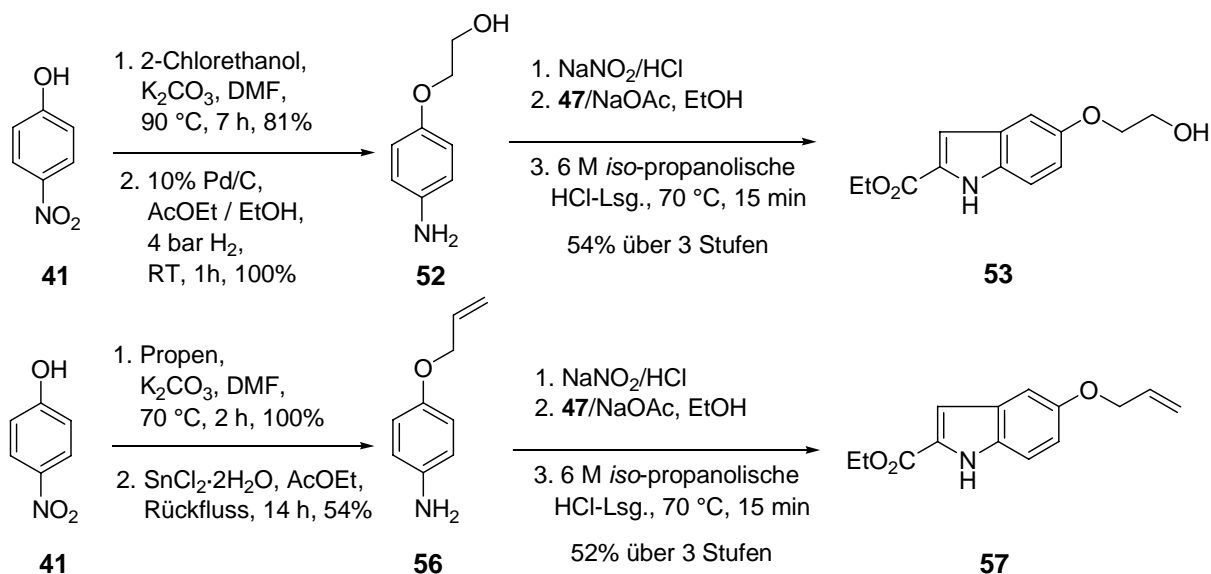
In dieser Arbeit wird die Entwicklung neuartiger CC-1065-Analoga mit DNA-Bindern und einem Tetragastrin-Derivat beschrieben. Zusätzlich wurden auch die Verknüpfungen zwischen einem Prodrug (**88**), das eine freie Carboxylgruppe besitzt und den synthetisierten Tetragastrin-Derivaten durchgeführt. Des Weiteren wurde ein Carbamat-Prodrug **140** des *anti*-Methyl-*seco*-CBI-DMAI synthetisiert. Mit den erhaltenen Carbamat-Prodrug **140** und den anderen *anti*-Methyl-*seco*-CBI-Derivate wurden *in vitro* Zytotoxizitätsuntersuchungen durchgeführt.

Das Indolsystem, das als DNA-Binder eingesetzt wurde, konnte über die *Japp-Klingemann*-Variante der Fischer-Indol-Synthese aufgebaut werden. Ausgehend von 4-Nitrophenol (**41**) wurde das Indolderivat **49** in einer Ausbeute von 60% über fünf Stufen synthetisiert.



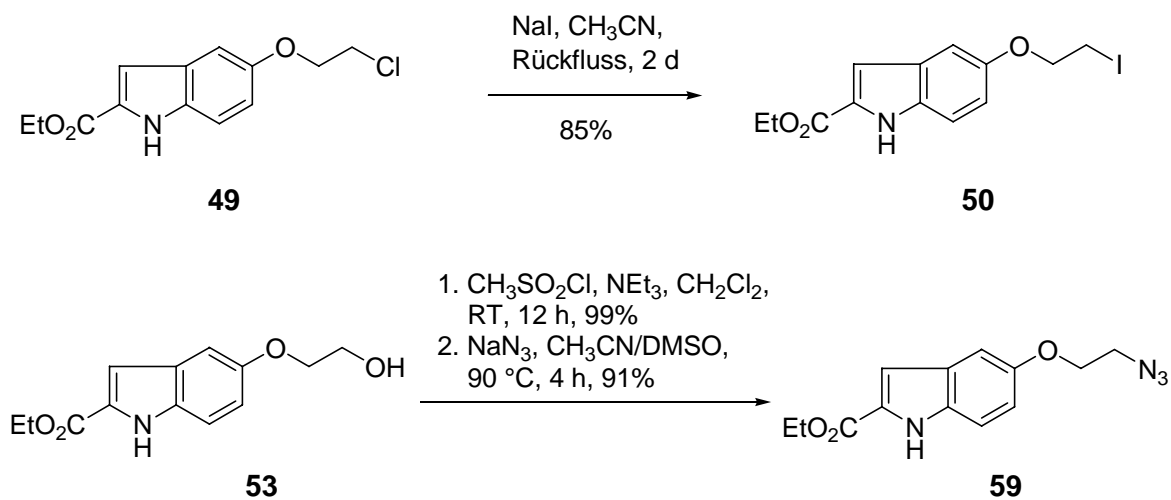
**Schema 12.1.** Synthese von **49**.

Auf ähnlichem Weg wurden die Indolderivate **53** und **57** in Ausbeuten von 44% bzw. 28% jeweils über fünf Stufen hergestellt.



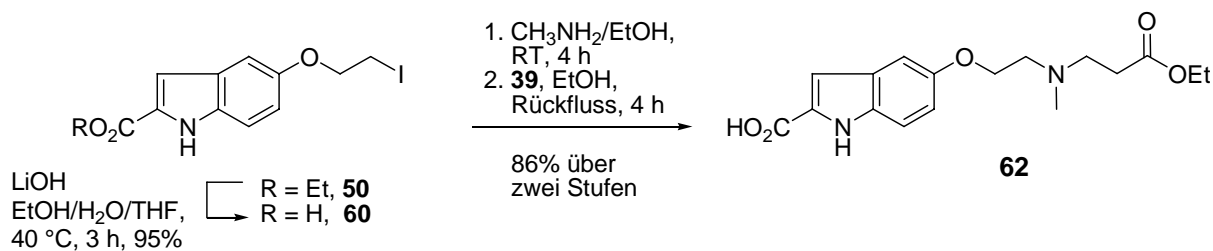
**Schema 12.2.** Synthese von **53** und **57**.

Durch eine *Finkelstein*-Reaktion wurde das Chlorderivat **49** in das Iodderivat **50** in 85% Ausbeute überführt. Das Azidderivat **59** wurde in einer Gesamtausbeute von 90% über zwei Stufen durch die Bildung eines Sulfonsäureesters und anschließende Azidolyse dargestellt.



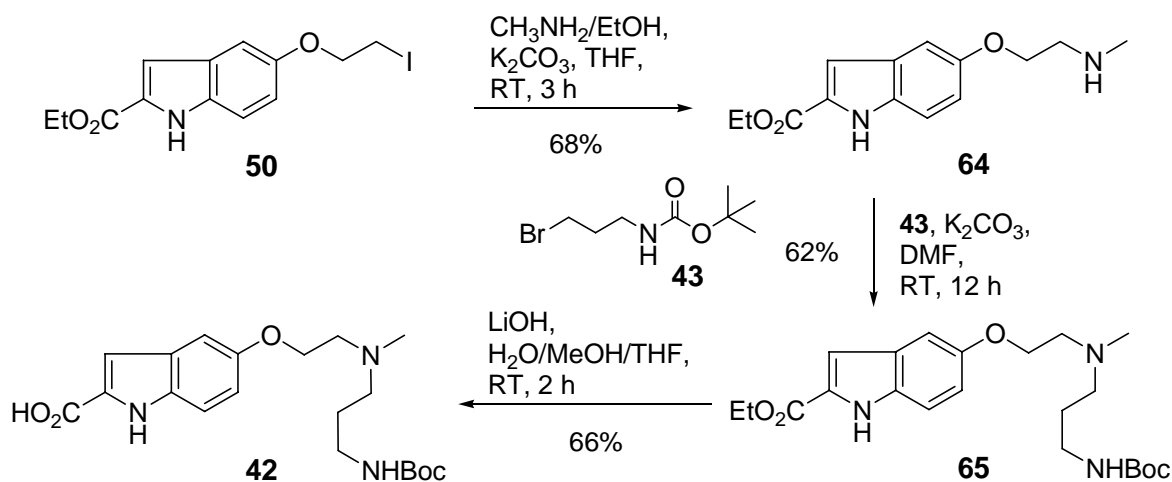
**Schema 12.3.** Synthese von **50** und **59**.

Für die Synthese des Indolderivats **62** wurde die Carbonsäure **60**, die durch Verseifung des Ester **50** dargestellt wurde, mit einer ethanolischen Methylamin-Lösung umgesetzt und anschließend an Acrylsäureethylester (**39**) addiert. Die Ausbeute dieser zwei-stufigen Synthese betrug 86%.



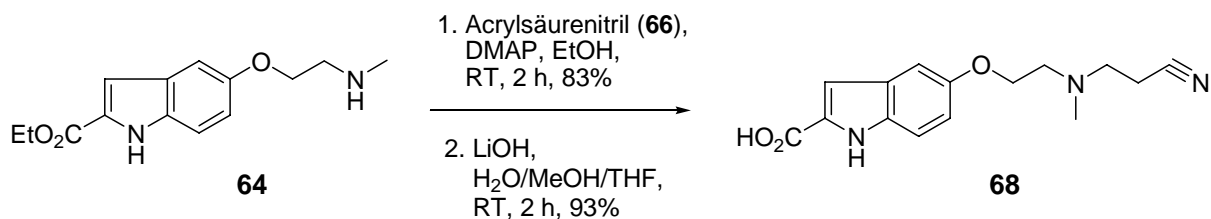
#### Schema 12.4. Synthese von **62**.

Die Synthese von **42** verlief über eine direkte Substitution. Hierzu wurde das aus **50** gebildete Amin **64** mit **43** zum Ester **65** umgesetzt, aus dem durch Verseifung die Carbonsäure **42** in einer Ausbeute von 41% über zwei Stufen erhalten wurde.



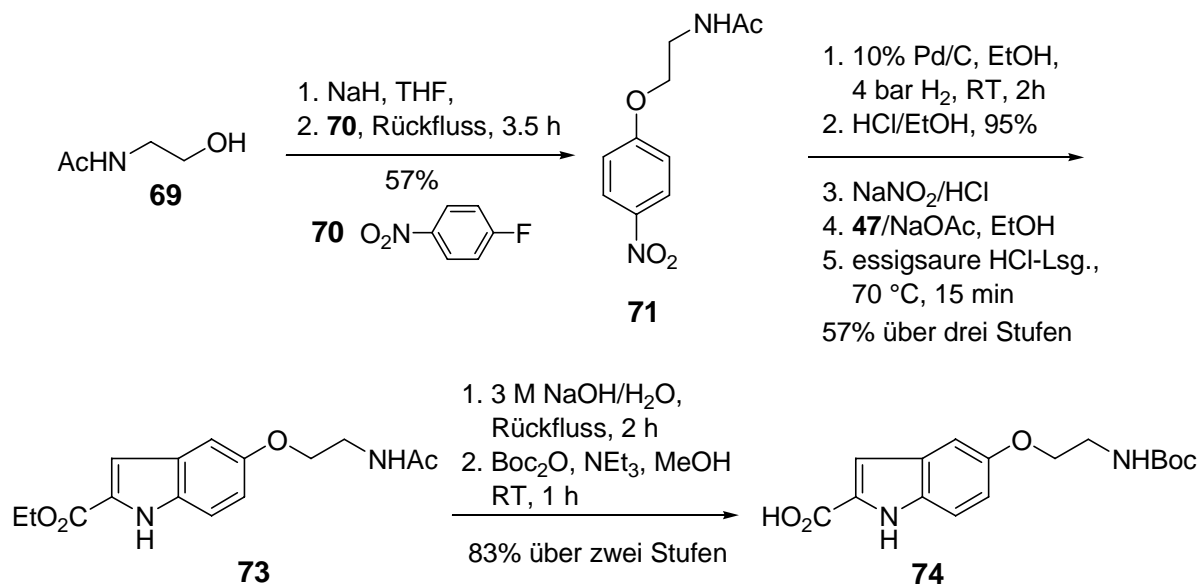
#### Schema 12.5. Synthese von **42**.

Die DNA-Bindungskomponente mit einer Nitrilgruppe **68**, wurde durch eine Michael-Addition von Acrylnitril (**66**) an das Amin **64** unter DMAP-Katalyse hergestellt. Ausgehend von **64**, konnte die Carbonsäure **68** in einer Ausbeute 77% über zwei Stufen synthetisiert werden.



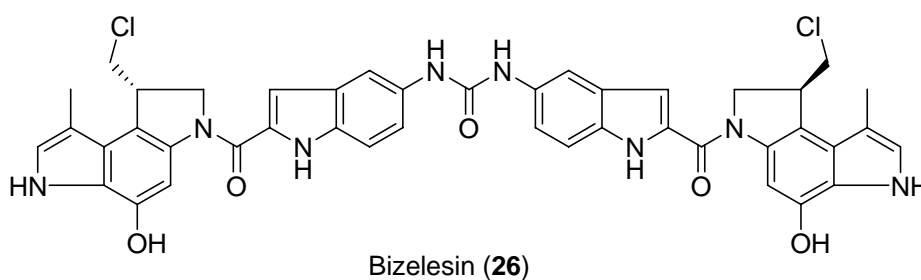
#### Schema 12.6. Synthese von **68**.

Zur Synthese der Indolcarbonsäure **74** wurde die Nitroverbindung **71**, die durch eine nucleophile aromatische Substitution aus **69** und **70** erhalten wurde, unter den beschriebenen Bedingungen in einer Ausbeute von 45% über sechs Stufen synthetisiert.

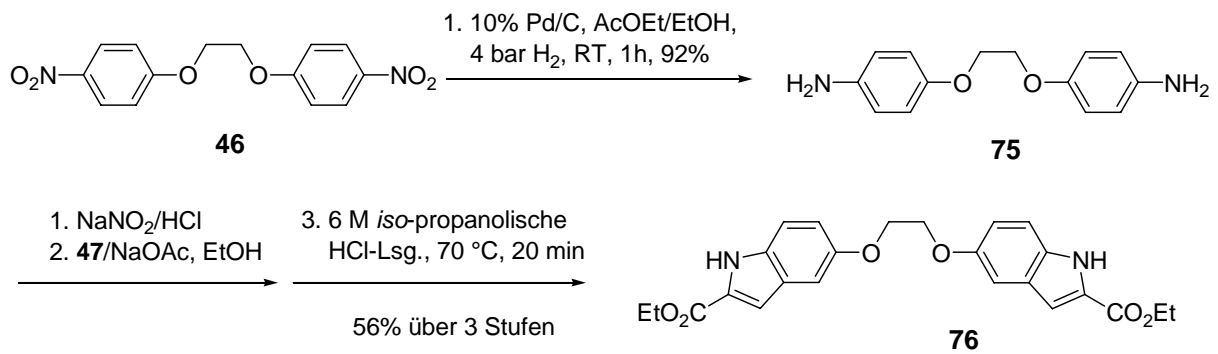


**Schema 12.7.** Synthese von **74**.

Schließlich wurde auch aus **46** das Bisindol **76** hergestellt. Diese DNA-Bindungskomponente hat eine gewisse strukturelle Ähnlichkeit mit der entsprechenden Komponente im Bizelesin (**26**), das die einzige heute noch im klinischen Test verbliebende Verbindung der CC-1065 Analoga darstellt. Unter den entwickelten Bedingungen wurde das Bisindolderivat **76** in einer Ausbeute von 52% über vier Stufen gebildet.

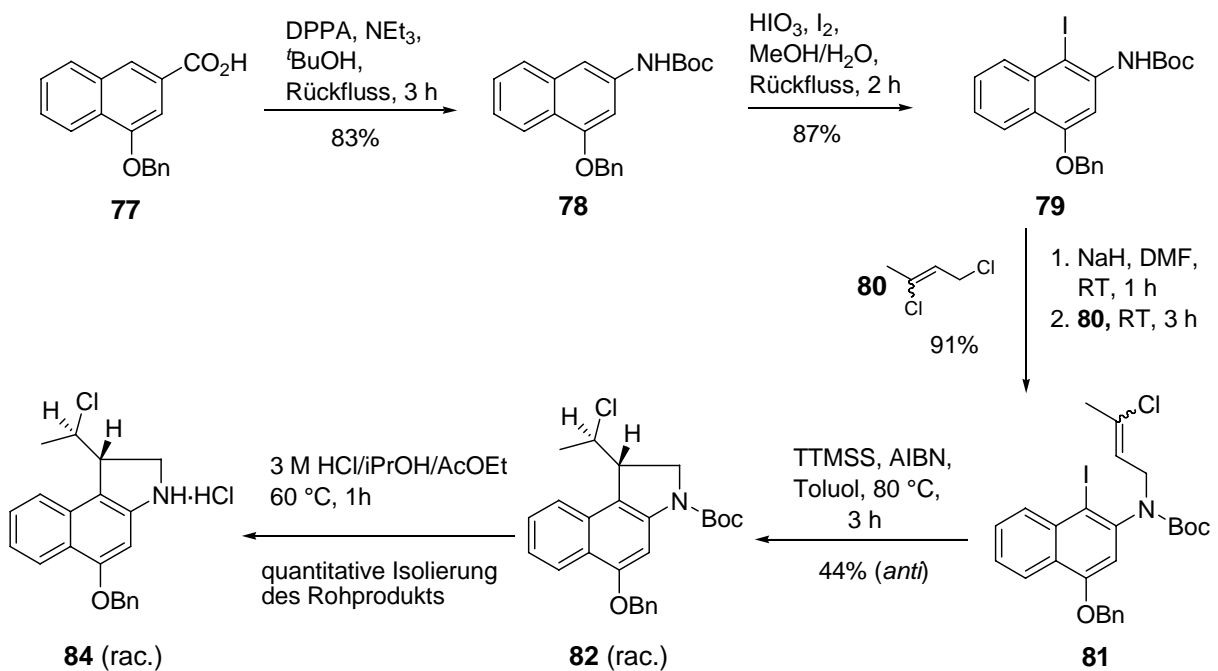


**Abb. 12.2.** Struktur von Bizelesin (**26**).



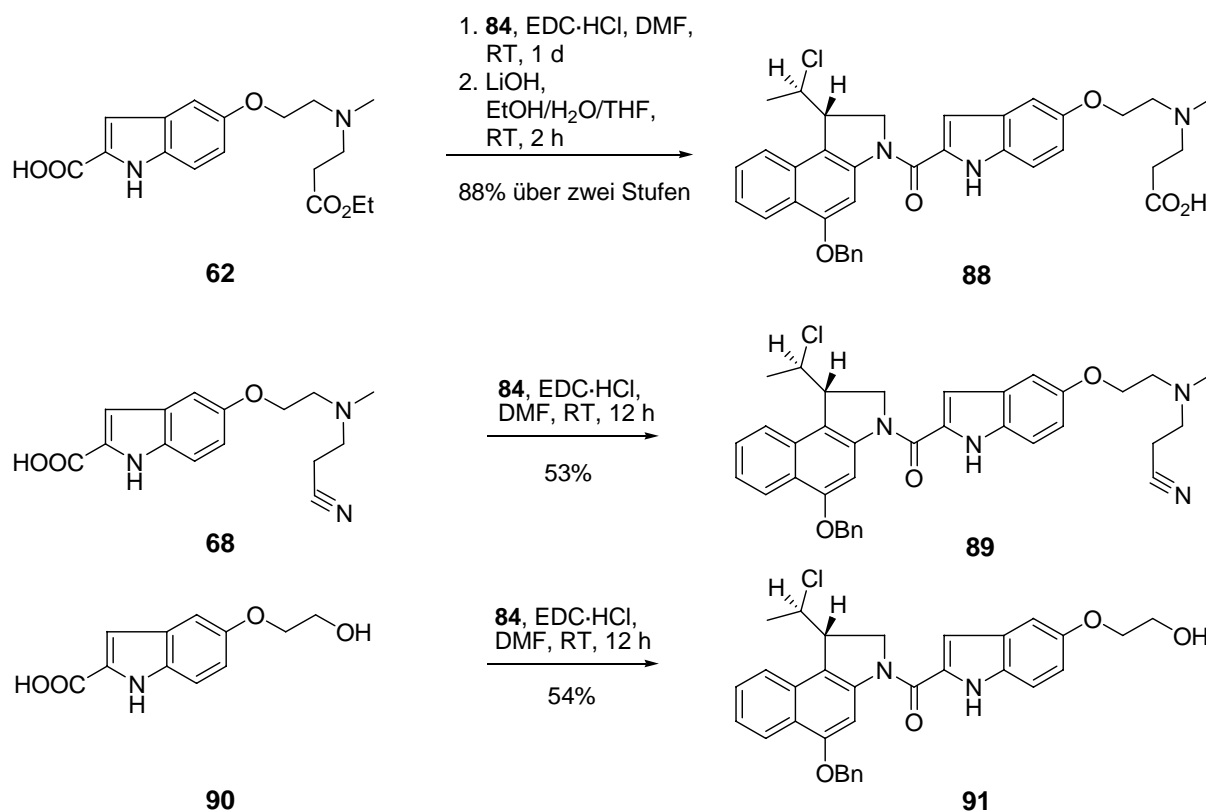
**Schema 12.8.** Synthese von **76**.

Die Synthese des *anti*-Methyl-*seco*-CBI-Grundgerüsts **82** wurde nach bekannten Methoden aus dem Arbeitskreis *Tietze* durchgeführt und die anschließende Boc-Entschützung gelang mit einer käuflichen, *i*-propanolischen Salzsäure-Lösung.



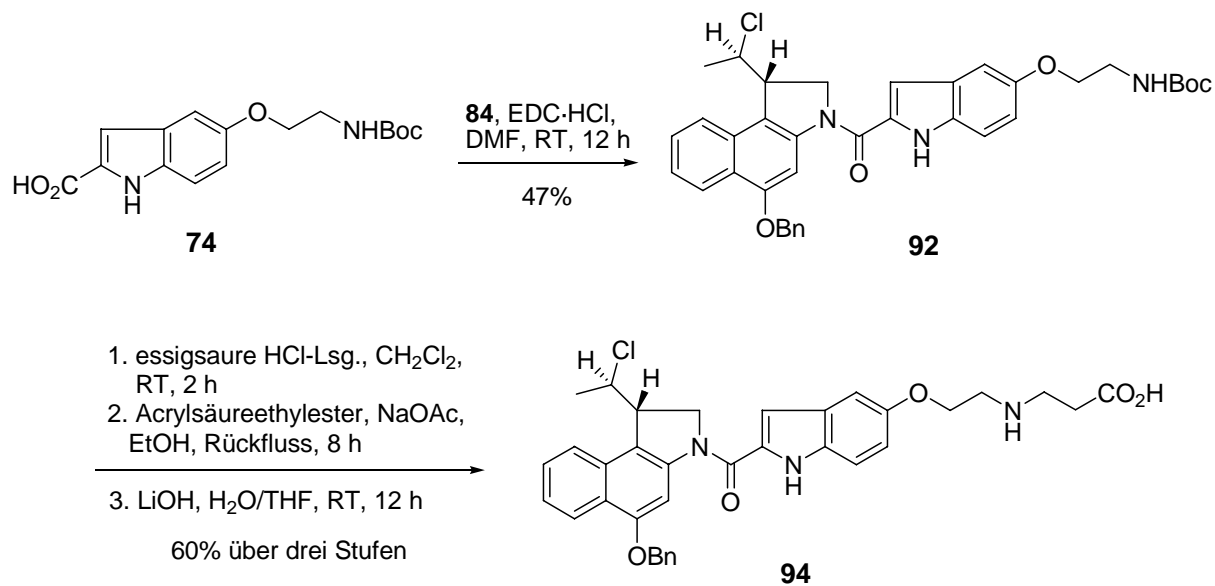
**Schema 12.9.** Synthese von **84**.

Die Kupplungen zwischen dem *anti*-Methyl-*seco*-CBI-Grundgerüst **84** und den indolhaltigen DNA-Bindern erfolgte erfolgreich nach literaturbekannter Methode.



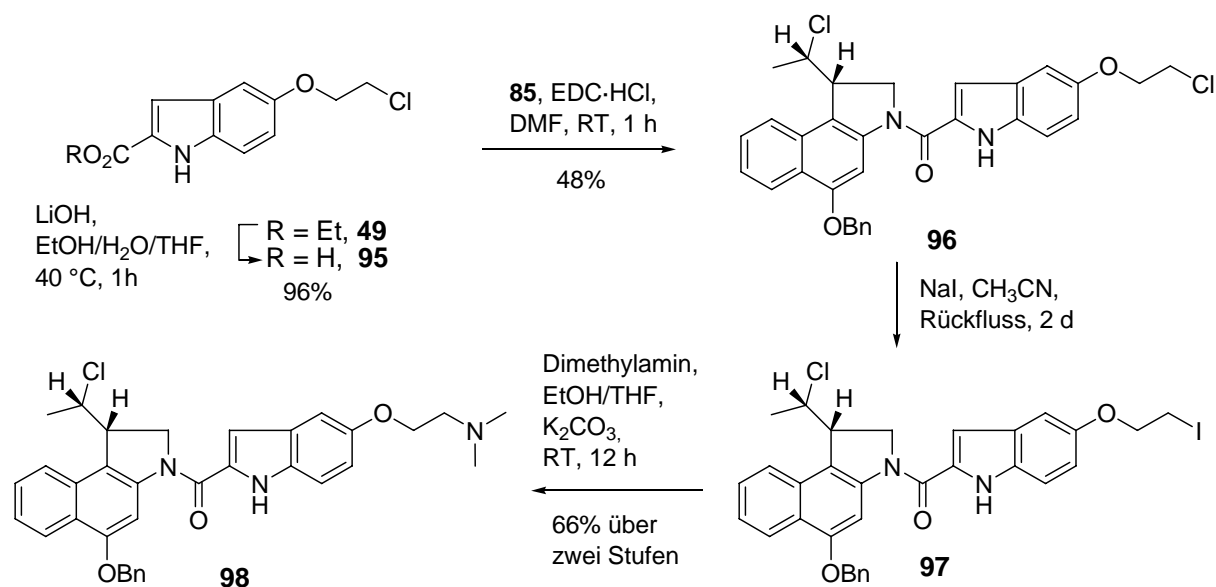
**Schema 12.10.** Synthese von **88**, **89** und **91**.

Um einen Zugang zu vielen unterschiedlichen analogen Prodrugs zu ermöglichen, wurde der DNA-Binder **74** mit **84** zu **92** gekuppelt, das nachfolgend weiter modifiziert werden konnte. So wurde aus **92** durch eine dreistufige Umwandlung in einer Ausbeute von 60% die Verbindung **94** erhalten.



**Schema 12.11.** Synthese von **94**.

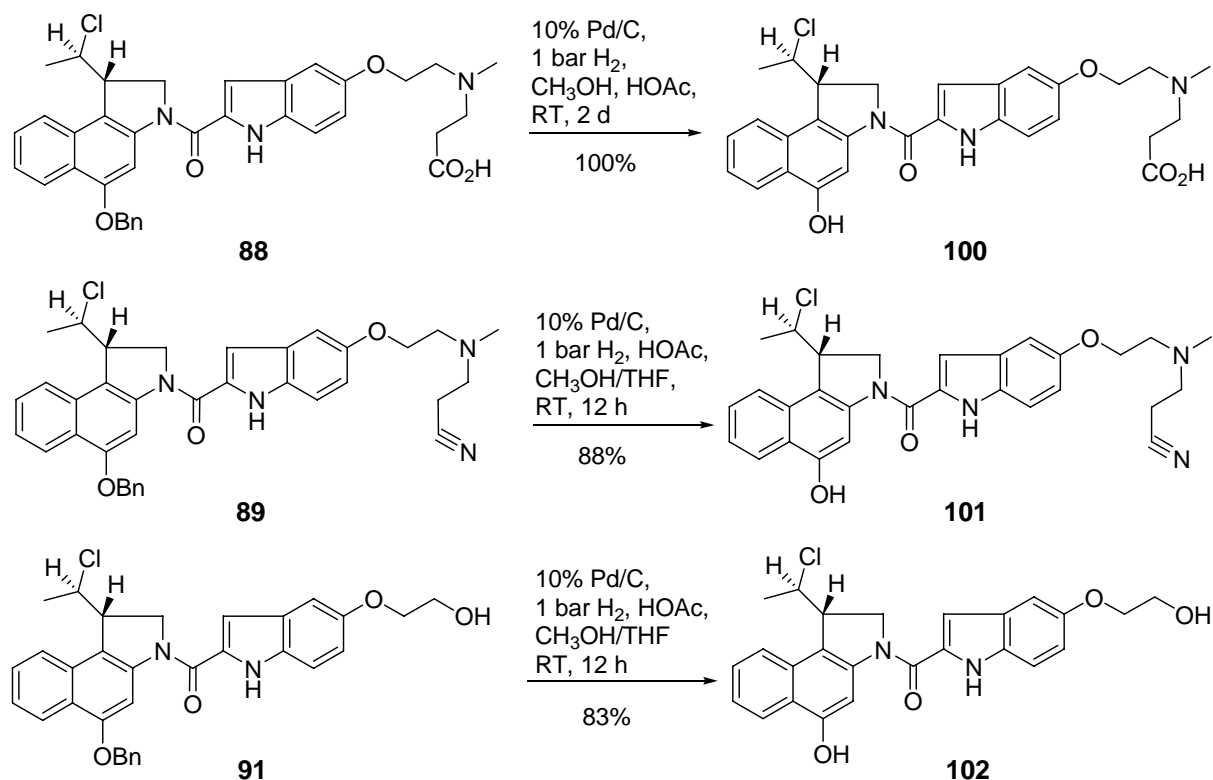
Aufgrund der hervorragenden Ergebnisse von *anti*-Methyl-*seco*-CBI-DMAI-Verbindungen im Zelltest stellte das dialkylamin-substituierte Indol eine interessante Gruppe dar. Es ist in dieser Arbeit gelungen, die Dialkylamingruppe in der letzten Stufe einzuführen. Das aus **95** und **85** erhaltene Chlorderivat **96** konnte durch *Finkelstein*-Reaktion in das Iodderivat **97** überführt werden, welches nach Aminierung das gewünschte Zielmolekül **98** in 66% Ausbeute über zwei Stufen lieferte.



**Schema 12.12.** Synthese von **97**.

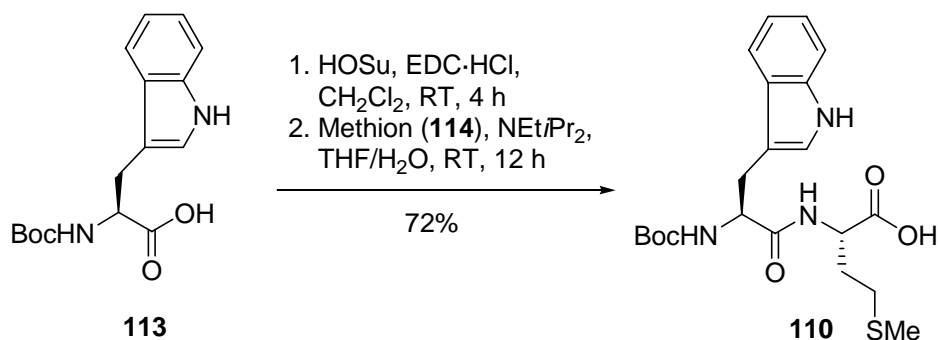
Die Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe der Prodrugs ließ sich durch katalytische Hydrierung unter Zusatz von Essigsäure erfolgreich durchführen. Somit konnten die drei neuen *seco*-Drugs **100-102** in Ausbeuten zwischen 83-100% hergestellt und für *in vitro* Zytotoxizitätsuntersuchungen zur Verfügung gestellt werden.





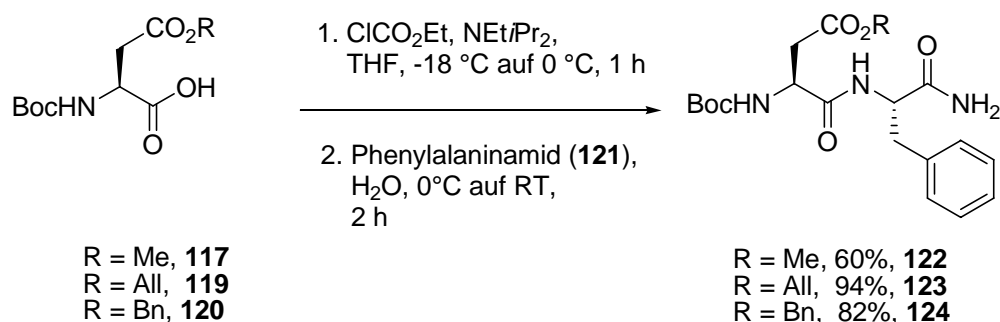
**Scheme 12.13.** Synthese von **100**, **101** und **102**.

Die Synthese der Tetragastrin-Derivate, welche an der Asparaginsäureseitenkette geschützt sowie ungeschützt waren, wurde nach einer "2 + 2"-Synthesestrategie unter Standardbedingungen durchgeführt. Zuerst wurden die Dipeptid synthetisiert. So erhielt man das *N*-terminale Dipeptid **110** unter Verwendungen von HOSu und EDC in einer Ausbeute von 72%.



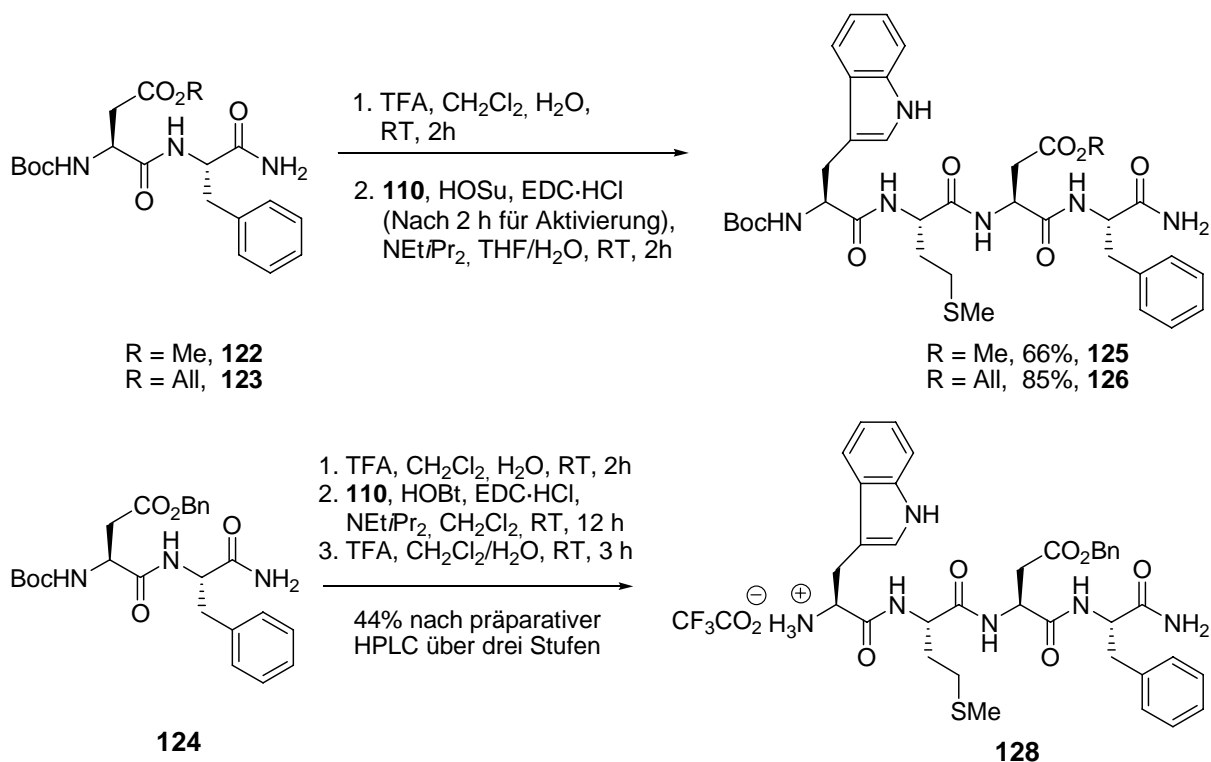
**Scheme 12.14.** Synthese von **110**.

Zur Darstellungen der *C*-terminalen Dipeptide wurden die Carbonsäure der geschützten *L*-Asparaginsäuren **117**, **119** und **120** als gemischtes Anhydrid aktiviert, dann mit Phenylalaninamid (**121**) in die entsprechenden Dipeptide **122**, **123** und **124** überführt.



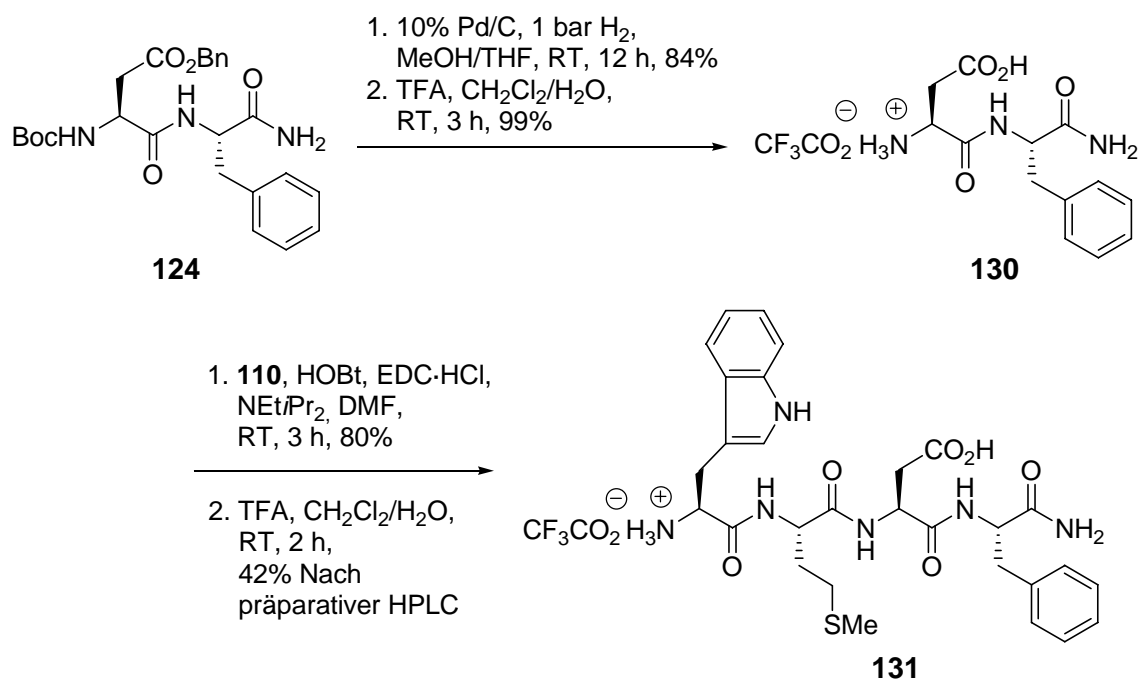
**Schema 12.15.** Synthese von **122**, **123** und **124**.

Nach Bereitstellung des N-terminalen sowie der C-terminalen Dipeptide erfolgten die Kupplungen zu den entsprechenden Tetragastrin-Derivaten. So erhielt man **125**, **126** und **128**, die an der Asparaginsäureseitenkette als Methyl-, Allyl- sowie Benzylester geschützt sind.



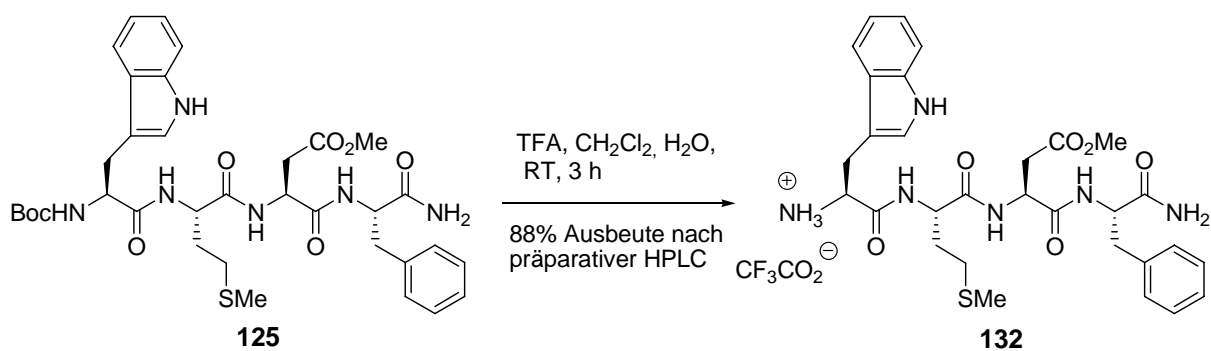
**Schema 12.16.** Synthese von **125**, **126** und **128**.

Für die Synthese des an der Seitenkette ungeschützten Tetragastrins **131** wurde zuerst aus **124** das Dipeptid **130** durch die Abspaltung der Benzyl- und der Boc-Gruppe synthetisiert und anschließend mit **110** unter Verwendung von HOBt sowie EDC gekuppelt. Nach erneuter Entschützung der Boc-Gruppe sowie präparativer HPLC-Reinigung erhielt man das Tetragastrin **131**. Durch HPLC und NMR-Vergleichsanalyse mit einer kommerziellen Tetragastrinprobe konnte gezeigt werden, dass diese identisch waren.



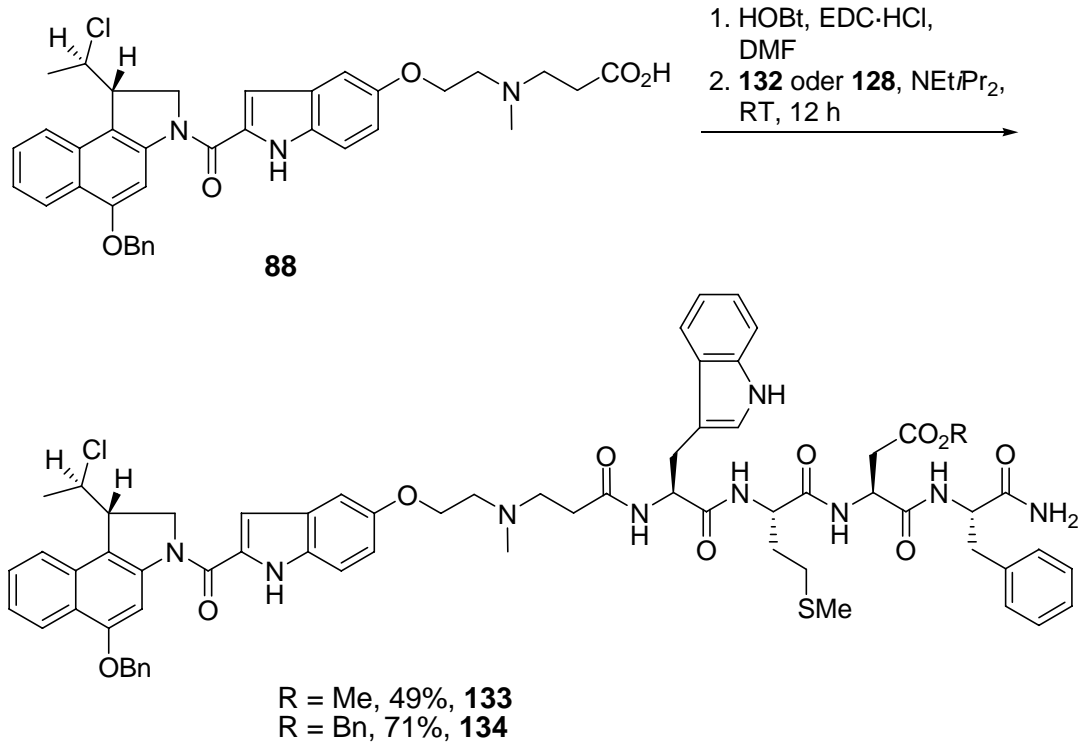
**Schema 12.17.** Synthese von **131**.

Für die Kupplung zwischen Drug und Peptid wurde die Carbonsäure **88** als der Drug-Teil verwendet, während die an der Seitenkette geschützten Tetragastrin-Derivate **132** und **128** als Peptid-Teil dienen.



**Schema 12.18.** Synthese von **132**.

Die Verbindungen **133** und **134** wurden unter Standardbedingungen mit HOBT und EDC als Aktivatoren synthetisiert und in Ausbeuten von 49% bzw. 71% erhalten.

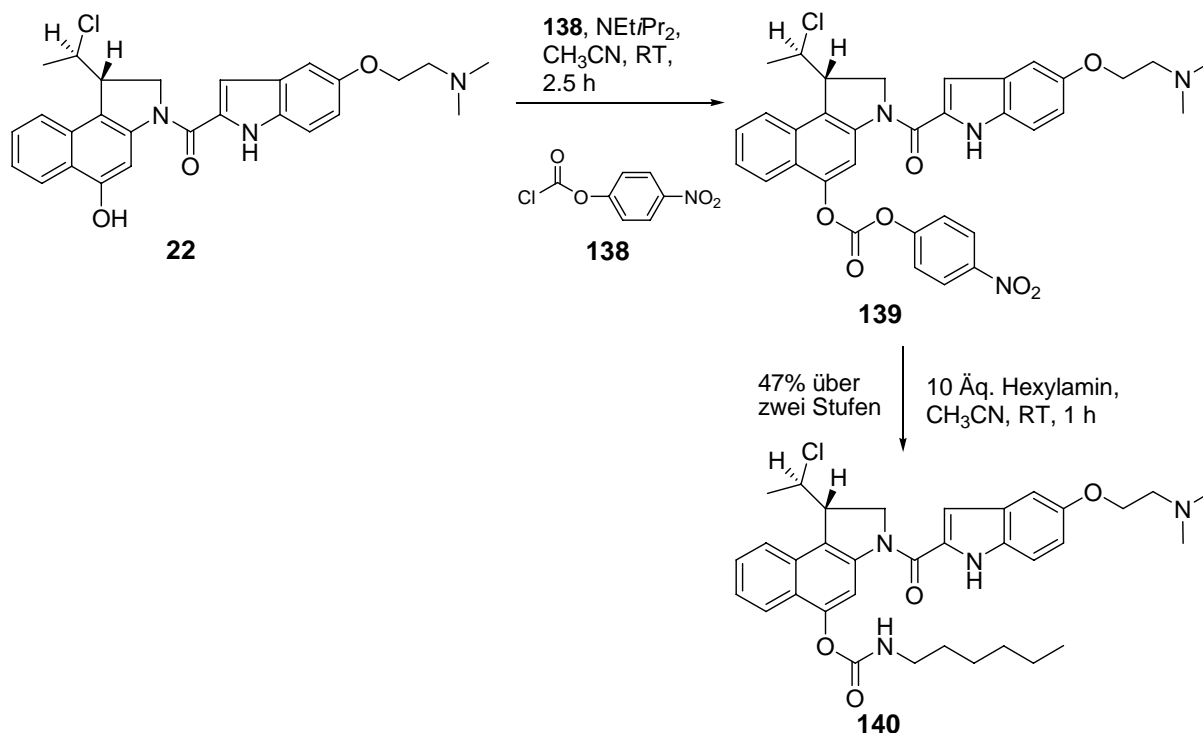


**Schema 12.19.** Synthese von **133** und **134**.

Die Herstellung des an der Seitenkette ungeschützten peptidischen Prodrugs **136** wurde über einen Allylester **135** erreicht. Die Spaltung des Allylestere in **135** gelang mit Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) als Katalysator und Pyrrolidin als Nucleophil.



Für die Synthese des carbamathaltigen Prodrugs **140** wurde die Phenol-Gruppe von **22** mit Chlorameisensäure-4-nitrophenylester (**138**) aktiviert und anschließend mit Hexylamin in das Carbamat überführt.



**Schema 12.21.** Synthese von **140**.

Im Rahmen dieser Dissertation konnten insgesamt acht benzylgeschützte *seco*-Drugs und drei der korrespondierenden freien *seco*-Drugs synthetisiert und analysiert werden. Als bestes Ergebnis der *in vitro*-Zytotoxizitätsuntersuchungen konnte für **101** ein  $\text{ED}_{50}$ -Werte von 9 nM und für das benzylgeschützte Derivat **89** ein  $\text{ED}_{50}$ -Werte von 17.5  $\mu\text{M}$  ermittelt werden. Dies entspricht einen  $\text{Q ED}_{50}$  Werte von 1900.

Das Carbamat-Derivat **140** zeigte den gleichen  $\text{ED}_{50}$  Wert von 1.5 nM wie das entsprechende Drug **22**.

Somit können die Verbindungen **101** sowie **140** als geeignete Kandidaten für weitere Entwicklungen dienen.

# Experimenteller Teil

## 1 Allgemeine Methoden

### 1.1 Präparative Methoden

Umsetzungen wurden – soweit nötig – in ausgeheizten Glasapparaturen unter einer Argon-Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Lösungsmittel wurden vor ihrer Verwendung entsprechend der üblichen Laboratoriumsmethoden gereinigt und getrocknet. Käufliche Substanzen wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt.

### 1.2 Instrumentelle Analytik und verwendete Geräte

**Schmelzpunkte:** Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte mit dem Schmelzpunktbestimmungsgerät FP 61 der Firma *Mettler*. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

**UV-Spektren:** UV-Spektren wurden mit dem Modell Lambda 2 der Firma *Perkin-Elmer* aufgenommen.

**IR-Spektren:** Infrarot-Spektren wurden mit dem Modell Vector 22 der Firma *Bruker* gemessen. Feststoffe wurden als KBr-Presslinge, flüssige Substanzen als Film zwischen NaCl-Platten gemessen.

**Drehwerte:** Drehwerte wurden in einem Polarimeter Modell 241 der Firma *Perkin-Elmer* gemessen.

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektren:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektren wurden mit den Modellen Mercury-200, VXR-200 (200 MHz), Unity-300 (300 MHz), Inova-500 (500 MHz) und Unity Inova-600 (600 MHz) der Firma *Varian* und dem Modell AMX-300 (300 MHz) der Firma *Bruker* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der  $\delta$ -Skala angegeben, als interner Standard diente Tetramethylsilan ( $\delta_{\text{TMS}} = 0.00$  ppm). Zur Kennzeichnung der Signalmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), s<sub>br</sub> (breites Singulett), d (Dublett), t (Triplet), m (Multipllett) und m<sub>c</sub> (zentriertes Multipllett). Die

Kopplungskonstanten  $J$  sind in Hertz (Hz) angegeben. Im Fall diastereotoper Protonen kennzeichnet ein tiefgestelltes "b" das tieffeldverschobene Signal und ein tiefgestelltes "a" das hochfeldverschobene Signal.

**$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden mit den Modellen Mercury-200, VXR-200 (50 MHz), Unity-300 (75 MHz), Inova-500 (125 MHz) und Inova-600 (150 MHz) der Firma *Varian* und dem Modell AMX-300 (75 MHz) der Firma *Bruker* aufgenommen. Als interner Standard diente  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta \text{CDCl}_3 = 77.00$  ppm), wobei die chemischen Verschiebungen ( $\delta$ -Skala) den  $^1\text{H}$ -breitbandenkoppelten Spektren entnommen und die Multiplizitäten der Signale in Multipllett-Selection-Experimenten (APT-Pulsfolge) oder über eine inverse  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -Korrelation bestimmt wurden.

**Massenspektren:** Massenspektren wurden mit den Modellen MAT 311A (niederaufgelöste Spektren) und MAT 731 (hochaufgelöste Spektren) der Firma *Varian* gemessen. In Klammern sind die relativen Intensitäten bezogen auf den Basispeak ( $I = 100\%$ ) angegeben.

**Elementaranalysen:** Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Labor des Instituts für Organische Chemie der Universität Göttingen bestimmt.



### 1.3 Chromatographische Methoden

**Dünnschichtchromatographie (DC):** Es wurden DC-Fertigfolien SIL G/UV<sub>254</sub> (Schichtdicke 0.25 mm) der Firma *Macherey-Nagel & Co.* verwendet. Angegeben sind R<sub>F</sub>-Werte. Neben der UV-Detektion dienten eine Vanillin-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung (0.5 g Vanillin, 3 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 85 mL MeOH, 10 mL HOAc) und eine Molybdätophosphorsäure-Lösung (10 % in EtOH) als Anfärbereagenzien.

**Säulenchromatographie:** Säulenchromatographische Trennungen wurden mit Kieselgel 60 (Korngröße: 0.040–0.063 mm) der Firma *Merck* durchgeführt.

**Präparative Dünnschichtchromatographie (PDC):** Die Platten für die PDC wurden selbst hergestellt. Dazu wurden 65 mL einer Mischung von 1200 g Kieselgel 60 PF<sub>254</sub> der Firma *Merck* und 2800 mL Wasser auf eine Glasplatte (20 × 20 cm) aufgetragen und gleichmäßig verteilt, um eine Schichtdicke von ca. 2 mm zu erhalten. Die Platten wurden 24 h bei Zimmertemperatur und 4 h bei 120 °C getrocknet.

**Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC):** Die analytischen Trennungen erfolgten mit einer HPLC-Anlage der Firma *Jasco*, bestehend aus einem AS-2055 Plus Sampler, einem DG-1580-54 Degasser, einer LG-1580-04 Mischkammer, einer PU-2080 Plus Pumpe und einem MD-2010 Plus Multiwavelength Detector. Verwendet wurde eine Säule des Typs Kromasil 100 C18 (5 µm, 250 × 4 mm) der Firma *Jasco*. Die präparativen Trennungen erfolgten mit einer HPLC-Anlage der Firma *Jasco* bestehend aus zwei PU-2087 Plus Pumpen, einem UV-2075 Plus UV/VIS-Detector und einer Mischkammer Mika 1000 der Firma *Portmann Instruments*. Verwendet wurde eine Säule des Typs Kromasil 100 C18 (7 µm, 250 × 20 mm) der Firma *Jasco* in Verbindung mit einer Vorsäule des Typs Kromasil 100 C18 (5 µm, 50 × 20 mm) der Firma *Jasco*.

### 1.4 Materialien für die *in vitro*-Zytotoxizitätstests

**Zelllinie:** A549, ATCC-CCL 185 (American Type Culture Collection Certified Cell Lines), eine 1972 aus einem cancerogenen Tumorexplantat der Lunge eines 58-jährigen männlichen Patienten etablierte, epithelähnliche, adhären in Monolayern wachsende Zelllinie. Herkunft: Institut für Zellbiologie der Universität Essen.

**Zellzählkammer:** Nach *Neubauer* mit Zählkammer der Firma *Bürker*.

**Multiwellplatten:** 6-Multiwellplatten der Firma *Biochrom*.

**Zellablösungsreagenz:** Trypsin-EDTA-Lösung für die Passagierung von Monolayer-kulturen der Firma *Biochrom*. 0.05–0.02 % in PBS (Phosphat-Buffered-Saline) ohne  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ .

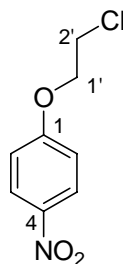
**Medium:** DMEM (*Dulbecco's Modified Eagles Medium*) der Firma *Biochrom* in Form von Trockenmedium (enthält 4.5 g/L Glucose). Ansatz: 13.43 g/L in bidestilliertem Wasser mit 3.7 g/L Natriumhydrogencarbonat als Puffer. Das Medium wurde mit verdünnter Salzsäure auf  $\text{pH} = 7.3$  titriert. Als serumfreies Medium wurde *UltraCulture* (Zusatz: 2 mM L-Glutamin) der Firma *Cambrex* eingesetzt.

**Medium-Zusätze:** 10 % FKS (Fötales Kälberserum) der Firma *Biochrom*, inaktiviert durch Hitze, 30 min bei 56 °C; 4 mM L-Glutamin der Firma *Biochrom*.

## 2 Synthese der indolhaltigen DNA-Binder

### 2.1 Synthese von 95

#### 2.1.1. *p*-(2-Chlorethoxy)-nitrophenol (44)



Zu einer Mischung von *p*-Nitrophenol (20.0 g, 144 mmol, 1 Äq.) und Kaliumcarbonat (39.8 g, 288 mmol, 2 Äq.) wurde DMF (200 mL) zugegeben. Dann wurde Dichlorethan (142.5 g, 1.44 mol, 10 Äq.) zugegeben und 12 h bei 120 °C gerührt. Danach wurde Dichlorethan im Vakuum entfernt und Wasser (200 mL) hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde mit AcOEt (2 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Titelverbindung wurde als brauner Feststoff (24.8 g, 122.8 mmol, 85 %) erhalten.

$R_f = 0.7$  (PE/AcOEt = 3:1).

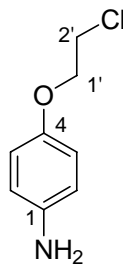
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.88$  (t,  $J = 5.7$  Hz, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 4.34 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 6.97–7.03 (m<sub>c</sub>, 2 H, 2-H, 6-H), 8.18–8.24 (m<sub>c</sub>, 2 H, 3-H, 5-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 41.42$  (C-2'), 68.46 (C-1'), 114.5 (C-2, C-6), 125.9 (C-3, C-5), 141.8 (C-4), 163.1 (C-1).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 201.3 (48) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>3</sub> (201.61).

### 2.1.2. *p*-(2-Chlorethoxy)-anilin (**45**)



Eine Lösung von **44** (24.8 g, 123 mmol, 1 Äq.) in AcOEt/EtOH (100 mL/40 mL) wurde mit Palladium auf Aktivkohle (10 %ig, 0.74 g) versetzt, 1 h bei Raumtemperatur unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre (4 bar) geschüttelt. Der Feststoff wurde durch Filtration über Celite abgetrennt, gründlich mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (2:1) nachgespült. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde die Titelverbindung (20.4 g, 119 mmol, 97%) als weißer Feststoff erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.7 (PE/AcOEt = 1:1).

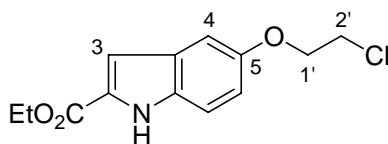
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.85 (t, *J* = 5.4 Hz, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 4.34 (t, *J* = 5.4 Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4.60 (s<sub>br</sub>, 2 H, NH<sub>2</sub>), 6.49–6.55 (m<sub>c</sub>, 2 H, 2-H, 6-H), 6.66–6.71 (m<sub>c</sub>, 2 H, 3-H, 5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 43.15 (C-2'), 68.68 (C-1'), 114.8 (C-3, C-5), 115.8 (C-2, C-6), 142.8 (C-1), 149.1 (C-4).

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 171.1 (34) [M]<sup>+</sup>.

**C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>ClNO** (171.62).

### 2.1.3. 5-(2-Chlorethoxy)-indol-2-carbonsäureethylester (49)



Zu einer Lösung des Anilinderivates **45** (20.4 g, 119 mmol, 1.0 Äq.) in Wasser (280 mL) und konzentrierter Salzsäure (18.8 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von NaNO<sub>2</sub> (8.66 g, 102 mmol, 1.0 Äq.) in Wasser (76 mL) getropft und die Reaktionsmischung 15 min bei 0 °C gerührt (Lösung A).

Eine Suspension aus NaOAc (39.0 g, 476 mmol, 4.0 Äq.) in Ethanol (252 mL) wurde bei 0 °C tropfenweise mit 2-Methylacetessigsäureethylester (17.2 g, 119 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Nach Rühren bei 0 °C für 10 min wurde Wasser (36 mL) zugegeben (Lösung B).

Anschließend gab man Lösung A zügig zu Lösung B, erwärmte auf Raumtemperatur und rührte 2 h bei Raumtemperatur. Nach Entfernen des Ethanols im Vakuum wurde die wässrige Phase mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zu dem erhaltenen braunen Öl gab man eine Lösung von ges. HCl/HOAc (180 mL). Die Reaktionsmischung wurde 30 min bei 70 °C gerührt. Anschließend ließ man auf Raumtemperatur abkühlen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernen. Wasser wurde zugegeben, die wässrige Phase mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1) umkristallisiert, und die Titelverbindung als gelber Feststoff (32.3 g, 87.4 mmol, 73 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.2 (PE/AcOEt = 10:1).

**Smp.:** 146–147 °C.

**UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 216.0 nm (4.427), 293.0 (4.297).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3321, 1666, 1536, 1345, 1232.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.82 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 4.26 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.02 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1 H, 6-H), 7.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.13 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.32 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H, 7-H), 9.00 (s, 1 H, Indol-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.37$  ( $\text{CH}_3$ ), 42.00 (C-2'), 60.99 (C-1'), 68.98 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 104.7 (C-4), 108.2 (C-3), 112.9 (C-7), 117.3 (C-6), 127.8, 128.2 (C-2, C-3a), 132.7 (C-7a), 153.2 (C-5), 161.9 (C=O).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 267.1 (88)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$  (267.71).

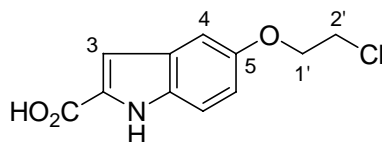
Ber.: 290.05544 für  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Gef.: 290.05540 (ESI-HRMS).

Ber.: C: 58.32      H: 5.27      N: 5.23

Gef.: C: 58.56      H: 5.29      N: 5.06

#### 2.1.4. 5-(2-Chlorethoxy)-indol-2-carbonsäure (95)



Zu einer Lösung von **49** (2.68 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in EtOH/H<sub>2</sub>O/THF (1:1:1, 120 mL), versetzte man LiOH·H<sub>2</sub>O (1.26 g, 30.0 mmol, 3.0 Äq.). Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei 40 °C gerührt. Man ließ auf 0 °C abkühlen, gab H<sub>2</sub>O (50 mL) hinzu und mit 1 M HCl auf pH = 2 einstellte. Die wässrige Phase wurde mit AcOEt (2 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Titelverbindung (2.30 g, 9.6 mmol, 96 %) wurde als brauner Feststoff erhalten.

$R_f = 0.4$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20:1 + 1\% \text{HOAc}$ ).

**Smp.:** 206–207 °C (zers.).

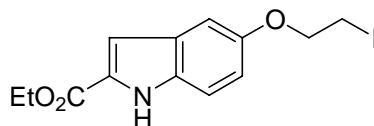
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 3.93$  (t,  $J = 5.1$  Hz, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 4.23 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 6.94 (dd,  $J = 9.0, 2.4$  Hz, 1 H, 6-H), 7.00 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, 3-H), 7.14 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1 H, 4-H), 7.36 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H, 7-H), 11.61 (s, 1 H, Indol-NH), 12.80 (s<sub>br</sub>, 1 H, COOH).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 239.1 (65)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$  (239.65).

## 2.2 Synthese von 60

### 2.2.1. 5-(2-Iodethoxy)-indol-2-carbonsäureethylester (50)



Zu einer Lösung von **49** (3.28 g, 12.3 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem CH<sub>3</sub>CN (140 mL), gab man NaI (36.7 g, 245 mmol, 20 Äq.), rührte 2 d am Rückfluss. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (150 mL) versetzt, mit AcOEt (2 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Titelverbindung (4.12g, 11.5 mmol, 94 %) wurde als gelben Feststoff erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.3 (PE/AcOEt = 10:1).

**Smp.**: 144 °C.

**UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 216.0 nm (4.459), 293.5 (4.328).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3320, 1666, 1535, 1341, 1214.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 4.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.02 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1 H, 6-H), 7.09 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H, 4-H), 7.14 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.33 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, 7-H), 9.01 (s, 1 H, Indol-NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.58 (C-2'), 14.38 (CH<sub>3</sub>), 61.00 (C-1'), 69.47 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 104.7 (C-4), 108.1 (C-3), 112.9 (C-7), 117.3 (C-6), 127.7, 128.1 (C-2, C-3a), 132.5 (C-7a), 152.9 (C-5), 161.9 (C=O).

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 358.9 (36) [M]<sup>+</sup>.

**C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>INO<sub>3</sub>** (359.16).

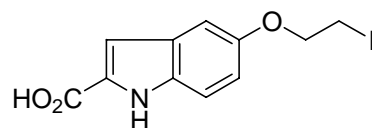
Ber.: 360.00911 für [M+H]<sup>+</sup>

Gef.: 360.00927 (ESI-HRMS).

Ber.: C: 43.47      H: 3.93      N: 3.90

Gef.: C: 43.56      H: 3.90      N: 3.78

### 2.2.2. 5-(2-Iodethoxy)-indol-2-carbonsäure (60)



Zu einer Lösung von **50** (1.08 g, 3.0 mmol, 1.0 Äq.) in EtOH/H<sub>2</sub>O/THF (1:1:1, 60 mL), versetzte man LiOH·H<sub>2</sub>O (378 mg, 9.0 mmol, 3.0 Äq.). Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei 40 °C gerührt. Man ließ auf 0 °C abkühlen, gab H<sub>2</sub>O (40 mL) hinzu und mit 1 M HCl auf pH = 2 einstellte. Die wässrige Phase wurde mit AcOEt (2 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Titelverbindung (0.94 g, 2.8 mmol, 95 %) wurde als brauner Feststoff erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.4 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20:1+ 1% HOAc).

**Smp.**: 202–203 °C (zers.).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3449, 2571, 1666, 1538, 1229.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 3.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 4.24 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 6.94 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1 H, 6-H), 7.00 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H, 4-H), 7.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, 7-H), 11.58 (s, 1 H, Indol-NH), 12.8 (s<sub>br</sub>, 1 H, COOH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 4.16 (C-2'), 68.84 (C-1'), 104.1 (C-4), 106.9 (C-3), 113.4 (C-7), 116.1 (C-6), 127.1, 128.8 (C-2, C-3a), 132.9 (C-7a), 152.2 (C-5), 162.6 (C=O).

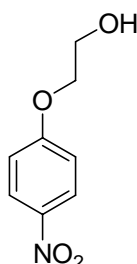
**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 331.2 (17) [M]<sup>+</sup>.

**C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>INO<sub>3</sub>** (331.11).



## 2.3 Synthese von 90

### 2.3.1. *p*-(2-Hydroxyethoxy)-nitrophenol (**51**)



Zu einer Mischung von *p*-Nitrophenol (20.0 g, 144 mmol, 1.0 Äq.) und Kaliumcarbonat (39.8 g, 288 mmol, 2.0 Äq.) wurde DMF (200 mL) zugegeben. Dann wurde 2-Chlorethanol (34.8 g, 432 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und 7 h bei 90 °C gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und Wasser (200 mL) hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde mit AcOEt (2 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Nitroderivat **51** wurde als blass-gelbliche Nadel (21.5 g, 117 mmol, 81 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.5 (PE/AcOEt = 1:1).

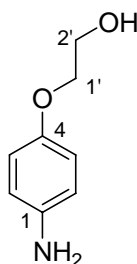
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.75 (t, *J* = 4.9 Hz, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 4.14 (t, *J* = 4.8 Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4.48 (s, 1 H, OH), 7.11–7.17 (m<sub>c</sub>, 2 H, 2-H, 6-H), 8.16–8.21 (m<sub>c</sub>, 2 H, 3-H, 5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 59.25 (C-2'), 70.55 (C-1'), 115.0 (C-2, C-6), 125.7 (C-3, C-5), 140.7 (C-4), 164.0 (C-1).

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 183.1 (53) [M]<sup>+</sup>.

**C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>** (183.16).

### 2.3.2. *p*-(2-Hydroxyethoxy)-anilin (**52**)

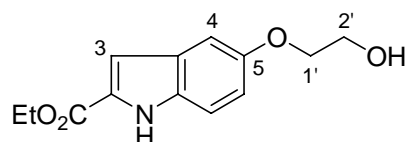


Eine Lösung des Nitroderivats **51** (4.9 g, 26.8 mmol, 1.0 Äq.) in AcOEt/MeOH (40 mL/20 mL) wurde mit Palladium auf Aktivkohle (10 %ig, 0.24 g) versetzt, 1 h bei Raumtemperatur unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre (4 bar) geschüttelt. Der Feststoff wurde durch Filtration über Celite abgetrennt, gründlich mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (2:1) nachgespült. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde die Zielverbindung **52** (4.3 g, 26.8 mmol, 100%) als gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.3$  (PE/AcOEt = 1:1).

$C_8H_{11}NO_2$  (153.18).

### 2.3.3. 5-(2-Hydroxyethoxy)-indol-2-carbonsäureethylester (**53**)



Zu einer Lösung des Aminoderivats **52** (4.94 g, 32.2 mmol, 1.0 Äq.) in Wasser (50 mL) und konzentrierter Salzsäure (6.0 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von NaNO<sub>2</sub> (2.22 g, 32.2 mmol, 1.0 Äq.) in Wasser (15 mL) getropft und die Reaktionsmischung 15 min bei 0 °C gerührt (Lösung A).

Eine Suspension aus NaOAc (10.57 g, 129 mmol, 4.0 Äq.) in Ethanol (40 mL) wurde bei 0 °C tropfenweise mit 2-Methylacetessigsäureethylester (4.64 g, 32.2 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Nach Rühren bei 0 °C für 10 min wurde Wasser (10 mL) zugegeben (Lösung B).

Anschließend gab man Lösung A zügig zu Lösung B, erwärmte auf Raumtemperatur und rührte 2 h bei Raumtemperatur. Nach Entfernen des Ethanols im Vakuum wurde die wässrige Phase mit AcOEt (2 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zu dem erhaltenen braunen Öl gab man eine Lösung von 6 M HCl/*i*-PrOH (27 mL). Die Reaktionsmischung wurde 15 min bei 70 °C gerührt. Anschließend ließ man auf Raumtemperatur abkühlen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernen. Wasser (100 mL) wurde zugegeben, die wässrige Phase mit AcOEt (2 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 100:1) erhielt man die Titelverbindung als gelben Feststoff (4.3 g, 17.3 mmol, 54 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.4 (PE / EE = 1:1).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 216.0 nm (4.422), 293.5 (4.288), 322.5 (3.722).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3327, 1687, 1528, 1449, 1341, 1214.

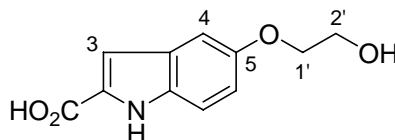
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.73 (q, *J* = 5.1 Hz, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 3.98 (t, *J* = 5.1 Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.78 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H, OH), 6.94 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1 H, 6-H), 7.04 (s, 1 H, 3-H), 7.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.36 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, 7-H), 11.66 (s, 1 H, Indol-NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 14.18 (CH<sub>3</sub>), 59.64, 60.15 (C-1', C-2'), 69.83 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 103.1 (C-4), 107.2 (C-3), 113.3 (C-7), 116.5 (C-6), 127.0, 127.5 (C-2, C-3a), 132.7 (C-7a), 153.2 (C-5), 161.1 (C=O).

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 249.1 (77) [M]<sup>+</sup>.

**C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>** (249.26).

### 2.3.4. 5-(2-Hydroxyethoxy)-indol-2-carbonsäure (90)



Zu einer Lösung von **53** (1.25 g, 5.0 mmol, 1.0 Äq) in H<sub>2</sub>O/EtOH/THF (1:1:1, 75 mL) gab man LiOH·H<sub>2</sub>O (0.60 g, 15 mmol, 3.0 Äq.) und ließ 30 min bei 60 °C rühren. Danach wurde Wasser (50 mL) zugegeben, mit 2 M HCl den pH-Wert der Lösung auf 2 eingestellt. Die Organische Lösung wurde im Vakuum entfernt und die wässrige Phase wurde mit AcOEt (2 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet

und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Zielverbindung (0.88 g, 4.0 mmol, 79 %) wurde als brauner Feststoff erhalten.

$R_f = 0.5$  (PE / EE = 1:1).

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 216.0 nm (4.348), 293.0 (4.195), 322.5 (3.624).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2949, 1666, 1536, 1437, 1230.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 3.74 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 3.98 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 6.92 (dd,  $J$  = 8.7, 2.4 Hz, 1 H, 6-H), 7.00 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H, 3-H), 7.10 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1 H, 4-H), 7.35 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H, 7-H), 11.54 (s, 1 H, Indol-NH).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 59.78 (C-1'), 69.93 (C-2'), 103.2 (C-4), 106.9 (C-3), 113.3 (C-7), 116.2 (C-6), 127.2, 128.9 (C-2, C-3a), 132.6 (C-7a), 153.2 (C-5), 162.8 (C=O).

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 220.1 (84) [M-H]<sup>-</sup>, 441.0 (100) [2M-H]<sup>-</sup>.

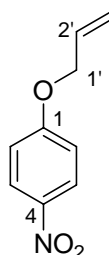
C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> (221.21).

Ber.: C: 59.73 H: 5.01 N: 6.33

Gef.: C: 59.60 H: 4.79 N: 6.06

## 2.4 Synthese von 57 und 59

### 2.4.1. *p*-Allyloxy-nitrophenol (55)



Zu einer Mischung von *p*-Nitrophenol (13.9 g, 0.1 mol, 1.0 Äq.) und Kaliumcarbonat (27.6 g, 0.2 mol, 2.0 Äq.) wurde DMF (150 mL) gegeben. Dann wurde Allylalkohol (24.2 g, 0.2 mol, 2.0 Äq.) zugegeben und 2 h bei 70 °C gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und Wasser (200 mL) hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde mit AcOEt (2 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Nitroderivat wurde als gelbes Öl (19.3 g, 0.1 mmol, 100 %) erhalten.

$R_f = 0.7$  (PE/EE = 3:1).

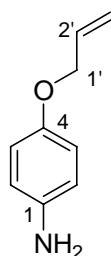
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 4.71 (dt,  $J$  = 5.4, 1.2 Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 5.30 (dq,  $J$  = 10.8, 1.5 Hz, 1 H, 3'-H<sub>a</sub>), 5.42 (dq,  $J$  = 17.4, 1.5 Hz, 1 H, 3'-H<sub>b</sub>), 5.98–6.11 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2'-H), 7.11–7.16 (m<sub>c</sub>, 2 H, 2-H, 6-H), 8.15–8.20 (m<sub>c</sub>, 2 H, 3-H, 5-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 68.96 (C-1'), 115.1 (C-2, C-6), 118.1 (C-3'), 125.7 (C-3, C-5), 132.5 (C-2'), 140.8 (C-4), 163.4 (C-1).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 179.1 (65) [M]<sup>+</sup>.

**C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>** (179.17).

#### 2.4.2. *p*-Allyloxy-anilin (**56**)



Zu einer Mischung des Nitroderivats **55** (4.5 g, 25 mmol, 1.0 Äq.) und SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (22.6 g, 0.1 mol, 4.0 Äq.) wurde AcOEt (100 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 14 h am Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser zugegeben (100 mL) und der pH-Wert der Lösung wurde mit 2 M NaOH auf 11 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 200 mL, 3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10:1) erhielt man das Aminoderivat als gelbes Öl (2.0 g, 13.4 mmol, 54 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.2 (PE/AcOEt = 3:1).

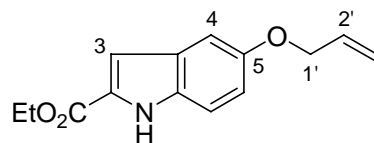
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 4.40 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4.56 (s<sub>br</sub>, 2 H, NH<sub>2</sub>), 5.20 (dd,  $J$  = 10.5, 1.5 Hz, 1 H, 3'-H<sub>a</sub>), 5.34 (dd,  $J$  = 16.8, 1.8 Hz, 1 H, 3'-H<sub>b</sub>), 5.94–6.07 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2'-H), 6.50–6.55 (m<sub>c</sub>, 2 H, 2-H, 6-H), 6.65–6.70 (m<sub>c</sub>, 2 H, 3-H, 5-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 68.80 (C-1'), 114.9 (C-3, C-5), 115.6 (C-2, C-6), 116.6 (C-3'), 134.4 (C-2'), 142.4 (C-1), 149.5 (C-4).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 149.1 (24) [M]<sup>+</sup>.

**C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO** (149.19).

### 2.4.3. 5-Allyloxy-indol-2-carbonsäureethylester (57)



Zu einer Lösung des Aminoderivats **56** (2.0 g, 13.4 mmol, 1.0 Äq.) in Wasser (30 mL) und konzentrierter Salzsäure (2.7 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von NaNO<sub>2</sub> (0.92 g, 13.3 mmol, 1.0 Äq.) in Wasser (10 mL) getropft und die Reaktionsmischung 15 min bei 0 °C gerührt (Lösung A).

Eine Suspension aus NaOAc (4.2 g, 51.2 mmol, 4.0 Äq.) in Ethanol (20 mL) wurde bei 0 °C tropfenweise mit 2-Methylacetessigsäureethylester (1.90 g, 13.2 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Nach Rühren bei 0 °C für 10 min wurde Wasser (5 mL) zugegeben (Lösung B).

Anschließend gab man Lösung A zügig zu Lösung B, erwärmte auf Raumtemperatur und rührte 2 h bei Raumtemperatur. Nach Entfernen des Ethanols im Vakuum wurde die wässrige Phase mit AcOEt (2 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zu dem erhaltenen braunen Öl gab man eine Lösung von 6 M HCl/*i*-PrOH (13 mL). Die Reaktionsmischung wurde 15 min bei 70 °C gerührt. Anschließend ließ man auf Raumtemperatur abkühlen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernen. Wasser (100 mL) wurde zugegeben, die wässrige Phase mit AcOEt (2 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/AcOEt = 6:1 → 3:1) erhielt man die Titelverbindung als gelben Feststoff (1.7 g, 6.9 mmol, 52 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.8 (PE/AcOEt = 3:1).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 216.0 nm (4.421), 293.5 (4.296), 321.5 (3.712).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3320, 1686, 1530, 1450, 1342, 1258.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.54 (dt, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 5.25 (dq, *J* = 10.8, 1.5 Hz, 1 H, 3'-H<sub>a</sub>), 5.41 (dq, *J* = 18.6, 1.8 Hz, 1 H, 3'-H<sub>b</sub>), 6.00–6.13 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2'-H), 6.96 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1 H, 6-H), 7.05 (s, 1 H, 3-H), 7.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, 7-H), 11.70 (s, 1 H, Indol-NH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 14.19 (CH<sub>3</sub>), 60.18 (C-1'), 68.57 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 103.5 (C-4), 107.2 (C-3), 113.4 (C-7), 116.5 (C-6), 116.9 (C-3'), 127.0, 127.6 (C-2, C-3a), 132.8 (C-7a), 134.0 (C-2'), 152.8 (C-5), 161.2 (C=O).

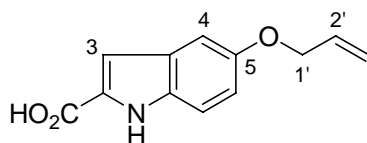
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 245.1 (48) [M]<sup>+</sup>.

**C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>** (245.27).

Ber.: C: 68.56 H: 6.16 N: 5.71

Gef.: C: 68.43 H: 6.18 N: 5.64

#### 2.4.4. 5-Allyloxy-indol-2-carbonsäure (144)



Zu einer Lösung von **57** (380 mg, 1.55 mmol, 1.0 Äq) in H<sub>2</sub>O/MeOH/THF (4.5 mL/1.5 mL/4.5 mL) gab man LiOH·H<sub>2</sub>O (180 mg, 4.29 mmol, 2.8 Äq.), und ließ 2 h bei Raumtemperatur rühren. Danach wurde Wasser (20 mL) zugegeben, mit 2 M HCl der pH-Wert der Lösung auf 3 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit AcOEt (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Zielverbindung (260 mg, 1.2 mmol, 77 %) wurde als blass-gelblicher Feststoff erhalten.

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 216.0 nm (4.432), 293.0 (4.288), 322.5 (3.691).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3344, 3077, 1691, 1439, 1197.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 4.53 (dt,  $J$  = 5.4, 1.2 Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 5.24 (dq,  $J$  = 10.5, 1.5 Hz, 1 H, 3'-H<sub>a</sub>), 5.40 (dq,  $J$  = 16.8, 1.5 Hz, 1 H, 3'-H<sub>b</sub>), 6.00–6.13 (mc, 1 H, 2'-H), 6.93 (dd,  $J$  = 9.0, 2.7 Hz, 1 H, 6-H), 7.01 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H, 3-H), 7.11 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H, 4-H), 7.35 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1 H, 7-H), 11.58 (s, 1 H, Indol-NH), 12.79 (s<sub>br</sub>, 1 H, COOH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 68.63 (C-1'), 103.5 (C-4), 106.9 (C-3), 113.3 (C-7), 116.1 (C-6), 117.0 (C-3'), 127.2, 128.7 (C-2, C-3a), 132.7 (C-7a), 134.1 (C-2'), 152.7 (C-5), 162.7 (C=O).

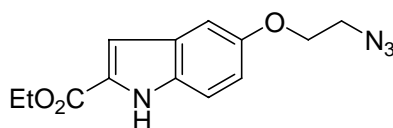
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 216.0 (84) [M-H]<sup>-</sup>, 432.9 (100) [2M-H]<sup>-</sup>.

**C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>** (217.22).

Ber.: C: 66.35 H: 5.10 N: 6.45

Gef.: C: 66.52 H: 5.05 N: 6.41

### 2.4.5. 5-(2-Azidoethoxy)-indol-2-carbonsäureethylester (59)



Zu einer Lösung von **53** (500 mg, 2.0 mmol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) gab man CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl (250 mg, 2.2 mmol, 1.1 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) und NEt<sub>3</sub> (220 mg, 2.2 mmol, 1.1 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), ließ 12 h auf Raumtemperatur rühren. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde Wasser (30 mL) zugegeben, mit AcOEt (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 100:1 → 100:5) erhielt man die Zwischenverbindung **58** als blass-gelblichen Feststoff (650 mg, 1,99 mmol, 99 %).

Ein Lösungsgemisch aus CH<sub>3</sub>CN/DMSO (10 mL/2 mL) wurde mit der Zwischenverbindung (164 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) sowie Natriumazid (130 mg, 2 mmol, 4.0 Äq.) versetzt, und 3 h bei 90 °C gerührt. Es wurde Wasser (30 mL) zugegeben, mit AcOEt (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 50:1) erhielt man die Titelverbindung als blass-gelblichen Feststoff (125 mg, 0.46 mmol, 91 %).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 216.0 nm (4.425), 293.0 (4.285).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3316, 2113, 1668, 1536, 1216.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.64 (t, *J* = 4.8 Hz, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 4.17 (t, *J* = 4.8 Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.95 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1 H, 6-H), 7.05 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.15 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H, 4-H), 7.38 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, 7-H), 11.72 (s, 1 H, Indol-NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 14.17 (CH<sub>3</sub>), 49.62 (C-2'), 60.19 (C-1'), 67.15 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 103.5 (C-4), 107.2 (C-3), 113.5 (C-7), 116.2 (C-6), 126.9, 127.7 (C-2, C-3a), 132.9 (C-7a), 152.5 (C-5), 161.1 (C=O).

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 274.1 (100) [M]<sup>+</sup>.

**C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>** (274.28).

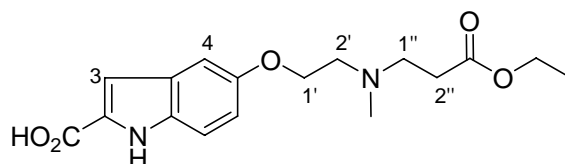
Ber.: C: 56.93 H: 5.14 N: 20.43

Gef.: C: 56.72 H: 4.88 N: 20.25



## 2.5 Synthese von 62

### 2.5.1. 5-[2-(2-Ethoxycarbonylethyl)-methyl-aminoethoxy]-indol-2-carbonsäure (62)



Eine Lösung von Methylamin in Ethanol (8 M, 80 mL) wurde mit **60** (3.31 g, 10.0 mmol, 1.0Äq.) versetzt, 4h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum gab man Acrylsäureethylester (40 mL) und EtOH (40 mL). Das Reaktionsgemisch wurde 4 h zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (100 mL) zugegeben, und mit *n*-Butanol (2 × 100 mL) extrahiert. Das nach Entfernen des *n*-Butanols erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel adsorbiert und durch Säulenchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10:2 → 10:3 + 0.1% konz. Salzsäure) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung als braunen Feststoff (2.88 g, 8.6 mmol, 86 % über zwei Stufen).

**R<sub>f</sub>** = 0.4 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10:2 + 1% HOAc).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3246, 1731, 1534, 1401, 1283.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.19 (t, *J* = 6.6 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.84 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 2.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, 2''-H<sub>2</sub>), 3.45–3.54 (m, 4 H, 2'-H<sub>2</sub>, 1''-H<sub>2</sub>), 4.10 (q, *J* = 6.6 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.40 (s<sub>br</sub>, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 6-H), 7.01 (s, 1 H, 3-H), 7.18 (d, 1 H, 4-H), 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, 7-H), 11.64 (s, 1 H, Indol-NH).

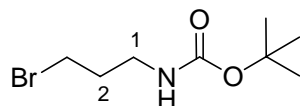
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 13.89 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.42 (C-2''), 40.04 (NCH<sub>3</sub>), 50.75 (C-1''), 53.80 (C-2'), 60.49 (C-1'), 62.75 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 103.8 (C-4), 106.8 (C-3), 113.4 (C-7), 115.8 (C-6), 126.9, 128.9 (C-2, C-3a), 132.9 (C-7a), 151.9 (C-5), 162.5 (C=O), 169.8 (C=O).

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 335 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** (334.37).

## 2.6 Synthese von 42

### 2.6.1. (3-Brompropyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (43)



Eine Lösung von **63** (4.38 g, 20 mmol, 1.0 Äq.) in THF/MeOH (60 mL/30 mL) wurde mit NEt<sub>3</sub> (2.52 g, 25 mmol, 1.3 Äq.) sowie Boc<sub>2</sub>O (5.24 g, 24 mmol, 1.2 Äq.) versetzt, 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde Wasser (100 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Ether (2 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/AcOEt = 50:1 → 2:1) erhielt man die Titelverbindung als farbloses Öl (4.35 g, 0.54 mmol, 91 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.5 (PE/AcOEt = 10:1).

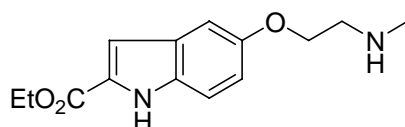
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.45 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.05 (m<sub>c</sub>, 2H, 2-H<sub>2</sub>), 3.27 (s<sub>br</sub>, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 3.45 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H, 3-H<sub>2</sub>), 4.72 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.33 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.79 (C-3), 32.63 (C-2), 38.92 (C-1), 79.43 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 155.9 (C=O).

**MS** (DCI, 200 eV): *m/z* (%) = 239.2 (93) [M+H]<sup>+</sup>.

**C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>** (238.12).

### 2.6.2. 5-(2-Methylaminoethoxy)-indol-2-carbonsäureethylester (64)



Zu einer Lösung der **50** (5.0g, 13.9 mmol, 1.0 Äq.) in THF (30 mL) wurden Methylamin (8 M in EtOH, 20 mL) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.0g, 21.7 mmol, 1.6 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser versetzt, und mit AcOEt extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im

Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} = 10:1 \rightarrow 5:1$ ) erhielt man die Zielverbindung als braunen Feststoff (2.5 g, 9.5 mmol, 68 %).

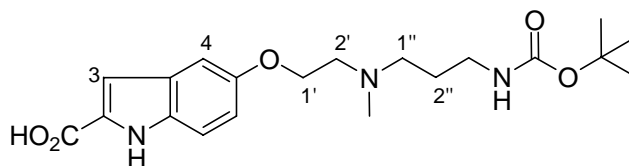
$R_f = 0.2$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.32$  (t,  $J = 6.9$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.45 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.00 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2 H,  $2'\text{-H}_2$ ), 4.06 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2 H,  $1'\text{-H}_2$ ), 4.32 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.55 (sbr, 1 H, NH), 6.95 (dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz, 1 H, 6-H), 7.05 (s, 1 H, 3-H), 7.13 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1 H, 4-H), 7.38 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1 H, 7-H), 11.73 (sbr, 1 H, Indol-NH).

$\text{MS}$  (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 262.0 (21)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$  (262.30).

### 2.6.3. 5-{2-[(3-*tert*-Butoxycarbonylamino-propyl)-methyl-amino]-ethoxy}-indol-2-carbonsäure (42)



Zu einer Lösung von **64** (262 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (5 mL) gab man  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (210 mg, 1.5 mmol, 1.5 Äq.) sowie **43** (360 mg, 1.5 mmol, 1.5 Äq.), ließ 12 h auf Raumtemperatur rühren. Nach Entfernen DMF im Vakuum, Wasser (50 mL) wurde zugegeben und mit AcOEt ( $3 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50:1 \rightarrow 10:1$ ) erhielt man das Zwischenprodukt (260 mg) als braunes Öl. Das Zwischenprodukt wurde in einem Lösungsgemisch aus  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{THF}$  (3 mL/1 mL/3 mL) gelöst, mit  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (80 mg, 2 mmol, 3.0 Äq., bezug. des Zwischenprodukt) versetzt, 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (20 mL) zugegeben, mit *n*-Butanol ( $3 \times 30$  mL) extrahiert. Das nach Entfernen des *n*-Butanols erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel adsorbiert und durch Säulenchromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 5:1 \rightarrow 2:1$ ) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung als blass-gelblichen Feststoff (160 mg, 0.41 mmol, 41 % über zwei Stufen).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 288.5 nm (2.988).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3322, 2975, 1692, 1536, 1407.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.37 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.56 (m<sub>c</sub>, 2H, 2''-H<sub>2</sub>), 2.26 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.42 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 2.72 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 2.97 (q,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H, 3''-H<sub>2</sub>), 4.02 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 6.75–6.77 (m, 3 H, 3-H, 6-H, NH), 7.02 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.38 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H, 7-H), 11.40 (s, 1 H, Indol-NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 27.05 (C-2''), 28.21 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 38.28 (C-3''), 42.31 (NCH<sub>3</sub>), 54.92 (C-1''), 55.91 (C-2'), 66.19 (C-1'), 77.27 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 103.0 (C-4), 103.5 (C-3), 113.0 (C-7), 113.5 (C-6), 127.7, 131.5 (C-2, C-3a), 136.0 (C-7a), 152.4 (C-5), 155.5 (CONH), 165.6 (C=O).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 392.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 414.1 (44) [M + Na]<sup>+</sup>.

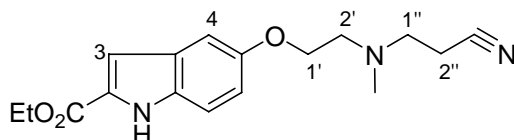
**C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>** (391.46).

Ber.: 392.21800 für [M+H]<sup>+</sup>

Gef.: 392.21798 (ESI-HRMS).

## 2.7 Synthese von 68

### 2.7.1. 5-[2-(2-Cyanoethyl)-methyl-aminoethoxy]-indol-2-carbonsäureethylester (67)



Zu einer Suspension von **64** (170 mg, 0.65 mmol, 1.0 Äq.) in Acrylsäurenitril (1 mL) und EtOH (1 mL) wurde DMAP (20 mg, 0.16 mmol, 0.25 Äq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser (20 mL) beendet und mit AcOEt (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 50:1 → 20:1) erhielt man die Titelverbindung als weißen Feststoff (170 mg, 0.54 mmol, 83 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.7 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10:1).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 215.5 nm (4.473), 294.0 (4.323), 323.0 (3.733).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3306, 1688, 1529, 1341, 1218.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.33 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.31 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.61–2.78 (m, 4 H, 1''-H<sub>2</sub>, 2''-H<sub>2</sub>), 2.80 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 4.04 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4.33 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.93 (dd,  $J$  = 9.0, 2.4 Hz, 1 H, 6-H), 7.04 (d, 1 H,  $J$  = 1.5 Hz, 3-H), 7.12 (d, 1 H,  $J$  = 2.4 Hz, 4-H), 7.36 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1 H, 7-H), 11.69 (s, 1 H, Indol-NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 14.20 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 15.26 (C-2''), 41.70 (NCH<sub>3</sub>), 52.44 (C-1''), 55.06 (C-2'), 60.18 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 66.24 (C-1'), 103.1 (C-4), 107.2 (C-3), 113.4 (C-7), 116.4 (C-6), 119.9 (C≡N), 127.0, 127.6 (C-2, C-3a), 132.8 (C-7a), 153.0 (C-5), 161.2 (C=O).

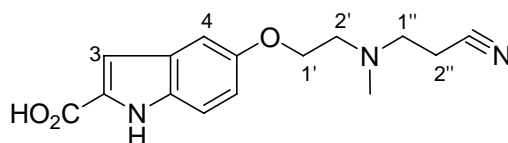
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 338.1 (18) [M+Na]<sup>+</sup>, 652.9 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>, 314.2 (100) [M-H]<sup>-</sup>.

**C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>** (315.37).

Ber.: C: 64.74 H: 6.71 N: 13.32

Gef.: C: 64.69 H: 6.73 N: 13.12

### 2.7.2. 5-[2-(2-Cyanoethyl)-methyl-aminoethoxy]-indol-2-carbonsäure (68)



Zu einem Lösungsgemisch von H<sub>2</sub>O/MeOH/THF (3 mL/1 mL/3 mL) gab man **67** (270 mg, 0.86 mmol, 1.0 Äq.) sowie LiOH·H<sub>2</sub>O (110 mg, 2.6 mmol, 3.0 Äq.), ließ 2 h bei Raumtemperatur rühren. Danach wurde Wasser (20 mL) zugegeben, mit 1 M HCl der pH-Wert der Lösung auf 5 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit *n*-Butanol (3 × 50 mL) extrahiert. Das nach Entfernen des *n*-Butanols erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel adsorbiert und durch Säulenchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10:1 + 0.1% konz. Salzsäure) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung als braunen Feststoff (230 mg, 0.8 mmol, 93 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.6 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10:2 + 1% HOAc).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2.32 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.62–2.76 (m, 4 H, 1''-H<sub>2</sub>, 2''-H<sub>2</sub>), 2.80 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 4.03 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 6.81 (dd,  $J$  = 9.0, 2.4 Hz, 1 H, 6-H), 6.84 (d, 1 H,  $J$  = 1.5 Hz, 3-H), 7.06 (d, 1 H,  $J$  = 2.1 Hz, 4-H), 7.34 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H, 7-H), 11.27 (s, 1 H, Indol-NH).

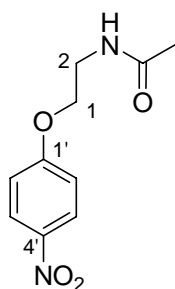
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 15.24$  (C-2''), 41.72 (NCH<sub>3</sub>), 52.43 (C-1''), 55.12 (C-2'), 66.27 (C-1'), 103.1 (C-4), 104.6 (C-3), 113.0 (C-7), 114.3 (C-6), 119.9 (C $\equiv$ N), 127.5, 131.8 (C-2, C-3a), 133.7 (C-7a), 152.5 (C-5), 165.5 (C=O).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 287.3 (13) [M]<sup>+</sup>.

**C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>** (287.31).

## 2.8 Synthese von 74

### 2.8.1. 2-Acetylaminoethyl-*p*-nitrophenyl-ether (71)



Zu einer Suspension von NaH (0.48g, 12.0 mmol, 1.2 Äq., mit Pentan dreimal gewaschen) in absolutem THF (20 ml) wurde eine Lösung von **69** (1.03 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem THF (20 ml) gegeben. Man erhitzte das Reaktionsgemisch zum Sieden, gab tropfenweise **70** (1.13 g, 8.0 mmol, 0.8 Äq.) hinzu und rührte für weitere 3.5 h am Rückfluss. Anschließend ließ man auf Raumtemperatur abkühlen. Wasser (100 mL) wurde zugegeben, die wässrige Phase mit Essigester (2 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (AcOEt/MeOH = 40:1 → 20:1) erhielt man die Titelverbindung als gelben Feststoff (1.02 g, 4.5 mmol, 57 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.3 (AcOEt/MeOH = 20:1).

**Smp.**: 119 °C .

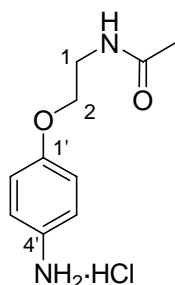
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.04$  (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.71 (q,  $J = 5.4$  Hz, 2 H, 2-H<sub>2</sub>), 4.15 (t, 2 H,  $J = 5.4$  Hz, 1-H<sub>2</sub>), 6.06 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 6.94–6.98 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 8.18–8.21 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 23.21$  (CH<sub>3</sub>), 38.73 (C-2), 67.50 (C-1), 114.4(C-2', C-6'), 125.9 (C-3', C-5'), 141.7 (C-4'), 163.4 (C-1'), 170.4 (C=O).

**MS** (DCI, 200 eV):  $m/z$  (%) = 242.3 (100) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 466.4 (14) [2M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

$C_{10}H_{12}N_2O_4$  (224.21).

### 2.8.2. N-[2-(4-Amino-phenoxy)-ethyl]-acetamidhydrochlorid (72)



Zu einer Lösung von **71** (4.19 g, 18.7 mmol, 1.0 Äq.) in EtOH (100 mL) wurde bei Raumtemperatur Palladium auf Aktivkohle (10 %ig, 210 mg) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei Raumtemperatur unter  $H_2$ -Atmosphäre (4 bar) geschüttelt, der Feststoff durch Filtration über Celite abgetrennt, gründlich mit  $CH_2Cl_2/MeOH$  (2:1) nachgespült. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt,  $HCl/EtOH$  (1 M, 20 mL) wurde tropfenweise zugegeben. Die ausgefallenen Feststoff wurden abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Die Titelverbindung (4.10 g, 17.8 mmol, 95 %) wurde als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.1$  ( $CH_2Cl_2/MeOH = 10:1$ ).

**Smp.:** 188–190 °C (zer.).

Zur NMR Analyse wurde die freie Base benutzt.

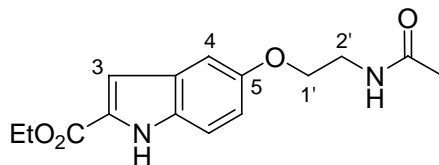
**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 2.00$  (s, 3 H,  $CH_3$ ), 3.43 ( $s_{br}$ , 2 H,  $NH_2$ ), 3.61 (q,  $J = 5.4$  Hz, 2 H, 1- $H_2$ ), 3.95 (t, 2 H,  $J = 5.1$  Hz, 2- $H_2$ ), 6.07 ( $s_{br}$ , 1 H, NH), 6.62–6.65 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 6.71–6.74 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H).

**$^{13}C$ -NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 23.24$  ( $CH_3$ ), 39.10 (C-1), 67.36 (C-2), 115.5 (C-2', C-6'), 116.3 (C-3', C-5'), 140.4 (C-4'), 151.4 (C-1'), 170.2 (C=O).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 194.2 (13)  $[M-HCl]^+$ .

$C_{10}H_{15}ClN_2O_2$  (230.69).

### 2.8.3. 5-(2-Acetylaminoethoxy)-indol-2-carbonsäureethylester (73)



Zu einer Lösung von Anilinderivats **72** (4.44 g, 19.1 mmol, 1.0 Äq.) in Wasser (60 mL) und konzentrierter Salzsäure (1.6 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von NaNO<sub>2</sub> (1.32 g, 19.1 mmol, 1.0 Äq.) in Wasser (27 mL) getropft und die Reaktionsmischung 15 min bei 0 °C gerührt (Lösung A).

Eine Suspension aus NaOAc (6.27 g) in Ethanol (85 mL) wurde bei 0 °C tropfenweise mit 2-Methylacetessigsäureethylester (2.75 g, 19.1 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Nach Rühren bei 0 °C für 10 min wurde Wasser (21 mL) zugegeben (Lösung B).

Anschließend gab man Lösung A zügig zu Lösung B, erwärmte auf Raumtemperatur und rührte 2 h. Nach Entfernen des Ethanols im Vakuum wurde die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 150 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zu dem erhaltenen braunen Öl gab man eine Lösung von ges. HCl/HOAc (60 mL). Die Reaktionsmischung wurde 30 min bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernen, Wasser (100 mL) zugegeben, die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 150 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 40:1 → 20:1) erhielt man die Titelverbindung als weißen Feststoff (3.15 g, 10.9 mmol, 57 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.5 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10:1).

**Smp.**: 175 °C .

**UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 215.5 nm (4.377), 293.5 (4.233), 321.5 (3.647).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3253, 2939, 1652, 1529, 1214.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.84 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>C=O), 3.42 (q, *J* = 5.7 Hz, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 3.97 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4.32 (q, *J* = 6.9 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.92 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1 H, 6-H), 7.03 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, 3-H), 7.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.36 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, 7-H), 8.04 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 11.68 (s, 1 H, Indol-NH).



$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 14.29 (OCH $_2$ CH $_3$ ), 22.53 (CH $_3$ C=O), 38.38 (C-2'), 60.30 (OCH $_2$ CH $_3$ ), 66.72 (C-1'), 103.2 (C-4), 107.3 (C-3), 113.4 (C-7), 116.5 (C-6), 127.0, 127.6 (C-2, C-3a), 132.8 (C-7a), 153.0 (C-5), 161.2 (CH $_3$ C=O), 169.5 (COO).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 290.3 (2) [M] $^+$ .

**C $_{15}$ H $_{18}$ N $_2$ O $_4$**  (290.32).

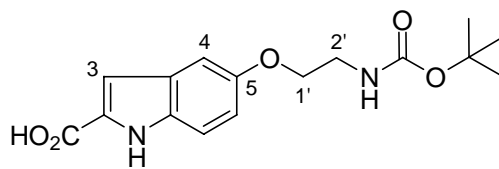
Ber.: 313.11588 für [M+Na] $^+$

Gef.: 313.11562 (ESI-HRMS).

Ber.: C: 62.06      H: 6.25      N: 9.65

Gef.: C: 61.75      H: 6.26      N: 9.47

#### 2.8.4. 5-(2-*tert*-Butoxycarbonylaminoethoxy)-indol-2-carbonsäureethylester (**74**)



Eine Suspension von **73** (3.15 g, 10.9 mmol, 1.0 Äq) in 3 M NaOH (20 mL, 60 mmol) wurde 2 h am Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit HOAc auf pH = 8 eingestellt. Nach Entfernen des Wassers im Vakuum, gab man MeOH (100 mL), Boc $_2$ O (3.08 g, 14.1 mmol, 1.3 Äq.), NEt $_3$  (2.20 g, 21.7 mmol, 2.0 Äq.) hinzu und rührte 1 h bei Raumtemperatur. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, und der Rückstand mit Wasser (50 mL) versetzt. Die Wasser Phase wurde mit 1 M HCl auf pH = 2 gebracht, mit CH $_2$ Cl $_2$  (2  $\times$  150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na $_2$ SO $_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (CH $_2$ Cl $_2$ /MeOH = 10:1 + 0.1% HOAc) erhielt man die Titelverbindung als weißen Feststoff (2.90 g, 9.1 mmol, 83 %).

**R $_f$**  = 0.6 (CH $_2$ Cl $_2$ /MeOH = 10:1 + 1% HOAc).

**Smp.**: 150–153 °C.

**UV** (CH $_3$ CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 216.0 nm (4.420), 292.5 (4.221).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm $^{-1}$ ) = 3323, 2978, 1698, 1526, 1166.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.39 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.30 (q, *J* = 5.7 Hz, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 3.94 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 6.85 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1 H, 6-H), 6.89 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 6.94 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 7.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.32 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, 7-H), 11.41 (s, 1 H, Indol-NH).

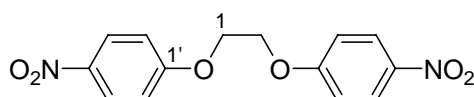
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 28.15 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 39.60 (C-2'), 66.89 (C-1'), 77.63 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 103.3 (C-4), 104.6 (C-3), 112.9 (C-7), 114.4 (C-6), 127.5, 131.9 (C-2, C-3a), 133.2 (C-7a), 152.5 (C-5), 155.6 (CON), 164.2 (COOH).

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 343 (31) [M+Na]<sup>+</sup>, 319 (100) [M-H]<sup>-</sup>.

<b>C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub></b> (320.34).	Ber.:	C: 59.99	H: 6.29	N: 8.74
	Gef.:	C: 60.26	H: 6.61	N: 8.99

## 2.9 Synthese von 76

### 2.9.1. 1,2-bis-(4-Nitro-phenoxy)-ethan (46)



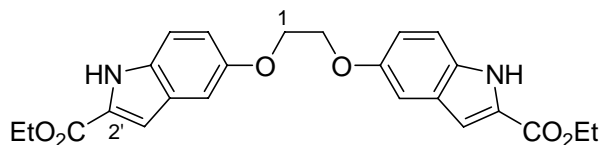
**R<sub>f</sub>** = 0.2 (PE/AcOEt = 3:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.47 (s, 4 H, 1-H<sub>2</sub>, 2-H<sub>2</sub>), 7.01–7.04 (m<sub>c</sub>, 4 H, 2 × 2'-H, 2 × 6'-H), 8.22–8.25 (m<sub>c</sub>, 4 H, 2 × 3'-H, 2 × 5'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 66.74 (C-1, C-2), 114.6 (2 × C-2', 2 × C-6'), 126.0 (2 × C-3', 2 × C-5'), 142.0 (2 × C-4'), 163.3 (2 × C-1').

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 304.0 (100) [M]<sup>+</sup>.

**C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>** (304.25).

**2.9.2. 1,2-bis-(2-Ethoxycarbo-indol-5-oxy)-ethan (76)**

Eine Lösung von **46** (4.5 g, 14.8 mmol, 1.0 Äq.) in AcOEt/EtOH (60 mL/30 mL) wurde mit Palladium auf Aktivkohle (10 %ig, 0.18 g) versetzt, 1 h bei Raumtemperatur unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre (4 bar) geschüttelt. Der Feststoff wurde durch Filtration über Celite abgetrennt, gründlich mit Methanol nachgespült. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde die Zwischenverbindung **75** (3.3 g, 13.5 mmol, 92%) als gelber Feststoff erhalten.

Zu einer Lösung von Anilinderivats **75** (2.0 g, 8.2 mmol, 1.0 Äq.) in Wasser (40 mL) und konzentrierter Salzsäure (3 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von NaNO<sub>2</sub> (1.13 g, 16.4 mmol, 2.0 Äq.) in Wasser (15 mL) getropft und die Reaktionsmischung 15 min bei 0 °C gerührt (Lösung A).

Eine Suspension aus NaOAc (4.04 g, 49.2 mmol, 6.0 Äq.) in Ethanol (30 mL) wurde bei 0 °C tropfenweise mit 2-Methylacetessigsäureethylester (2.36 g, 16.4 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Nach Rühren bei 0 °C für 10 min wurde Wasser (7.5 mL) zugegeben (Lösung B).

Anschließend gab man Lösung A zügig zu Lösung B, erwärmte auf Raumtemperatur und rührte 2 h bei Raumtemperatur. Nach Entfernen des Ethanols im Vakuum wurde die wässrige Phase mit AcOEt (2 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zu dem erhaltenen braunen Öl gab man eine Lösung der 6 M HCl/*i*-PrOH (20 mL). Die Reaktionsmischung wurde 20 min bei 70 °C gerührt. Anschließend ließ man auf Raumtemperatur abkühlen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernen. Wasser (100 mL) wurde zugegeben, die wässrige Phase mit AcOEt (2 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 100:1 → 50:1) erhielt man die Titelverbindung als blass-gelblichen Feststoff (2.0 g, 4.6 mmol, 56 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.3 (PE/AcOEt = 3:1).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 218.0 nm (4.701), 294.0 (4.581).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3325, 1678, 1529, 1447, 1212.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 6 H, 2 × CH<sub>3</sub>), 4.30–4.37 (m, 8 H, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 1-H<sub>2</sub>, 2-H<sub>2</sub>), 6.99 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 2 H, 2 × 6'-H), 7.06 (d, *J* = 1.2 Hz, 2 H, 2 × 3'-H), 7.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 2 H, 2 × 4'-H), 7.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, 2 × 7'-H), 11.72 (s, 2 H, 2 × Indol-NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 14.21 (2 × CH<sub>3</sub>), 60.21 (2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 66.79 (C-1, C-2), 103.2 (2 × C-4'), 107.2 (2 × C-3'), 113.5 (2 × C-7'), 116.5 (2 × C-6'), 127.0, 127.6 (2 × C-2', 2 × C-3'a), 132.8 (2 × C-7'a), 153.0 (2 × C-5'), 161.2 (2 × C=O).

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 459.0 (46) [M+Na]<sup>+</sup>, 895.4 (95) [2M+Na]<sup>+</sup>, 435.3 (100) [M-H]<sup>-</sup>.

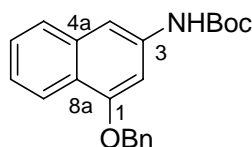
**C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>** (436.46).

Ber.: 437.17071 für [M+H]<sup>+</sup>

Gef.: 437.17064 (ESI-HRMS).

### 3 Synthese des *anti*-Methyl-*seco*-CBI-Grundgerüsten

#### 3.1 3-Amino-1-benzyloxy-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-naphthalin (78)



Zu einer Suspension der Carbonsäure **77** (8.36 g, 30.0 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem *tert*-Butylalkohol (0.24 L) gab man DPPA (9.08 g, 33.0 mmol, 1.1 Äq.) und Triethylamin (3.64 g, 36.0 mmol, 1.2 Äq.). Das Reaktionsgemisch wurde 3 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur in Wasser (200 mL) gegossen, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/AcOEt = 10:1 → 5:1) erhielt man die Zielverbindung als weißen Feststoff (8.66 g, 24.8 mmol, 83 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.5 (PE/AcOEt = 10:1).

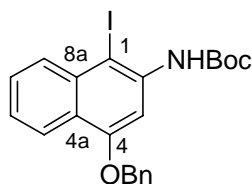
**Smp.:** 130–133 °C .

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.55 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 5.21 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.64 (s, 1 H, NH), 7.05 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H, 2-H), 7.30–7.53 (m, 8 H, 4-H, 6-H, 7-H, 5 × Ph-H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 5-H), 8.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.36 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 70.11 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.62 (CH<sub>2</sub>Ph), 99.15 (C-2), 106.9 (C-4), 122.0 (C-8), 122.5 (C-8a), 123.7 (C-7), 126.8, 127.1, 128.0 (C-5, C-6, Ph-C<sub>p</sub>), 127.4 (2 × Ph-C<sub>o</sub>), 128.6 (2 × Ph-C<sub>m</sub>), 134.7 (C-4a), 136.2, 136.8 (C-3, Ph-C<sub>i</sub>), 152.8 (C=O), 155.2 (C-1).

**C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>** (349.42).

### 3.2 2-Amino-4-benzyloxy-1-iod-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-naphthalin (79)



Zu einer Lösung des Naphthalinderivats **78** (3.64 g, 10.4 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH/H<sub>2</sub>O = 4:1 (225 mL) wurden HIO<sub>3</sub> (0.37 g, 2.1 mmol, 0.2 Äq.) und Jod (1.06 g, 4.2 mmol, 0.4 Äq.) gegeben und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Methanols im Vakuum wurde die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/AcOEt = 10:1) erhielt man die Titelverbindung als braunen Feststoff (4.31 g, 9.1 mmol, 87 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.7 (PE/AcOEt = 10:1).

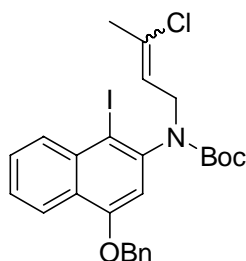
**Smp.**: 110°C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.58 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 5.28 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.31 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 7.36–7.57 (m, 7 H, 6-H, 7-H, 5 × Ph-H), 8.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H, 8-H), 8.04 (s, 1 H, 3-H), 8.23 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1 H, 5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.35 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 70.35 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.23 (C-1), 81.18 (CH<sub>2</sub>Ph), 99.89 (C-3), 122.7 (C-5), 123.7 (C-4a), 124.5 (C-6), 127.8 (2 × Ph-C<sub>o</sub>), 128.1 (Ph-C<sub>p</sub>), 128.6 (2 × Ph-C<sub>m</sub>), 128.6 (C-7), 131.2 (C-8), 134.7 (C-8a), 136.6 (Ph-C<sub>i</sub>), 138.3 (C-2), 152.8 (C=O), 155.7 (C-4).

**C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>INO<sub>3</sub>** (475.32).

### 3.3 (*E/Z*)-2-Amino-4-benzyloxy-*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)-*N*-(3-chlor-2-butenyl)-1-iod-naphthalin (81)



Zu einer Suspension von NaH (0.84 g, 21.1 mmol, 2.5 Äq. als 60 %ige Suspension in Mineralöl) in absolutem DMF (50 mL) wurde eine Lösung des Naphthalinderivates **79** (4.01 g, 8.4 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem DMF (30 mL) gegeben. Man ließ 1 h bei Raumtemperatur rühren, gab (*E/Z*)-1,3-Dichlor-2-buten (2.0 g, 16.0 mmol, 1.9 Äq.) hinzu und rührte für weitere 3 h bei Raumtemperatur. Die Reaktion wurde durch vorsichtige Zugabe einer gesättigten NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (60 mL) beendet und die Reaktionsmischung mit Essigester (2 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/AcOEt = 10:1 → 5:1) lieferte die Titelverbindung als blass-gelblichen Feststoff (4.29 g, 7.6 mmol, 91 %).

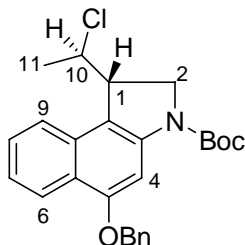
$R_f$  = 0.5, 0.6 (PE/AcOEt = 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.32, 1.58 (2 × s, zus. 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.80, 2.03 (2 × s, zus. 3 H, 4'-CH<sub>3</sub>), 3.82–4.25 (m, 1 H, 1'-H<sub>a</sub>), 4.48–4.55 (m, 1 H, 1'-H<sub>b</sub>), 5.19–5.29 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5.70–5.84 (m, 1 H, 2'-H), 6.69–6.81 (m, 1 H, 3-H), 7.36–7.60 (m, 7 H, 6-H, 7-H, 5 × Ph-H), 8.20–8.32 (m, 2 H, 5-H, 8-H).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 586 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 1149 (40) [2M+Na]<sup>+</sup>.

**C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClINO<sub>3</sub>** (563.86).

### 3.4 *rac*-{(1,10)-*anti*-5-Benzyloxy-3-(*tert*-butyloxycarbonyl)-1-(10-chlor-ethyl)-1,2-dihydro-3*H*-benz[*e*]indol} (**82**)



Der Iodaromat **81** (5.13 g, 9.1 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Toluol (150 mL) gelöst und die Lösung gründlich durch Einleiten eines lebhaften Argon-Gasstromes entgast. Dann versetzte man mit Tris-(trimethylsilyl)-silan (2.48 g, 10.0 mmol, 1.1 Äq.) sowie AIBN (0.37 g, 2.27 mmol, 0.25 Äq.) und rührte das Gemisch für 3 h bei 80 °C. Nach Entfernen des Toluols im Vakuum wurde wasser (100 mL) versetzt, die wässrige Phase mit Essigester (2 × 150 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/AcOEt = 100:1 → 8:1) erhielt man die Titelverbindung **82** als weißen Feststoff (1.76 g, 4.0 mmol, 44 %) und das *syn*-Derivat **83** (1.50 g, 3.4 mmol, 38 %)

$R_f = 0.5$  (PE/AcOEt = 10:1).

**Smp.:** 171 °C .

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.58\text{--}1.63$  (m, 12 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 11-CH<sub>3</sub>), 3.82 (m, 1 H, 1-H), 4.07 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H<sub>a</sub>), 4.32 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H<sub>b</sub>), 4.60 (m<sub>c</sub>, 1 H, 10-H), 5.26 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 7.29–7.64 (m, 8 H, 7-H, 8-H, 9-H, 5 × Ph-H), 7.88 (s<sub>br</sub>, 1 H, 4-H), 8.30 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H, 6-H).

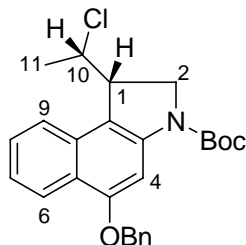
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 23.73$  (11-CH<sub>3</sub>), 28.49 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 46.10 (C-1), 50.80 (C-2), 60.19 (C-10), 70.20 (OCH<sub>2</sub>), 80.89 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 96.27 (C-4), 115.4 (C-9b), 122.1 (C-5a), 122.4, 122.9, 123.6 (C-6, C-7, C-9), 127.3 (C-8), 127.6, 128.0, 128.5 (5 × Ph-CH), 130.4 (C-9a), 136.9 (Ph-C<sub>i</sub>), 142.0 (C-3a), 152.4 (C=O), 155.8 (C-5).

**MS** (DCI, 200 eV):  $m/z$  (%) = 455.3 (100) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 438.3 (62) [M+H]<sup>+</sup>.

**C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClNO<sub>3</sub>** (437.97).



### 3.5 *rac*-{(1,10)-*syn*-5-Benzoyloxy-3-(*tert*-butyloxycarbonyl)-1-(10-chloroethyl)-1,2-dihydro-3*H*-benz[*e*]indol} (83)



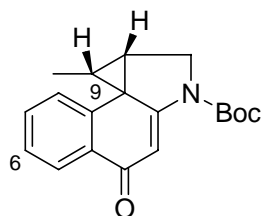
$R_f = 0.6$  (PE / EE = 10:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.15$  (d,  $J = 6.3$  Hz, 3 H, 11- $\text{CH}_3$ ), 1.60 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 4.03–4.18 (m, 2 H, 1-H, 2- $\text{H}_a$ ), 4.36 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2- $\text{H}_b$ ), 4.68 (m<sub>c</sub>, 1 H, 10-H), 5.25 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 7.29–7.66 (m, 8 H, 7-H, 8-H, 9-H, 5 × Ph-H), 7.86 (s<sub>br</sub>, 1 H, 4-H), 8.29 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.88$  (11- $\text{CH}_3$ ), 28.49 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 46.06 (C-1), 49.91 (C-2), 58.24 (C-10), 70.26 ( $\text{OCH}_2$ ), 81.04 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 96.36 (C-4), 114.5 (C-9b), 121.9 (C-5a), 122.4, 123.1, 123.6 (C-6, C-7, C-9), 127.6, 127.8, 128.0, 128.6 (C-8, 5 × Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 130.2 (C-9a), 136.8 (Ph- $\text{C}_i$ ), 142.0 (C-3a), 152.4 (C=O), 156.0 (C-5).

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClNO}_3$  (437.97).

### 3.6 *rac*-(9,9a)-*syn*-2-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-9-methyl-1,2,9,9a-tetrahydro-cyclopropa[*c*]benz[*e*]indol-4-on (86)



Zu einer Lösung von Benzylether **83** (265 mg, 0.61 mmol, 1.0 Äq.) in THF/MeOH = 3:2 (50 mL) wurde bei Raumtemperatur Palladium auf Aktivkohle (10 %ig, 50 mg) und HOAc (0.1 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 d bei Raumtemperatur unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre (1 bar) gerührt, der Feststoff durch Filtration über Celite abgetrennt und

gründlich mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (2:1) nachgespült. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt und das Zwischenprodukt (200 mg, 0.57 mmol, 95 %) als weißer Feststoff erhalten.

Zu einer Lösung von Zwischenprodukt (40 mg, 0.11 mmol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) wurde bei Raumtemperatur DBU (25 mg, 0.16 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Man ließ 12 h bei Raumtemperatur rühren und beendete durch Zugabe einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL). Die wässrige Phase wurde mit Essigester (2 × 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/AcOEt = 10:1 → 3:1) erhielt man die Titelverbindung als weißen Feststoff (30 mg, 0.096 mmol, 83 %).

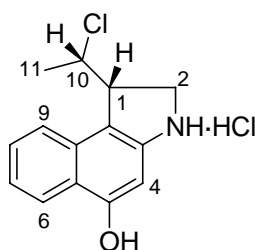
$R_f = 0.3$  (PE/AcOEt = 3:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.08$  (d,  $J = 6.0$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.53 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.73–1.79 (m, 1 H, 9-H), 2.74 (dd,  $J = 7.8, 5.4$  Hz, 1 H, 9a-H), 3.88–4.06 (m, 2 H, 1-H<sub>a</sub>, 1-H<sub>b</sub>), 6.80 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H, 8-H), 6.84 (s<sub>br</sub>, 1 H, 3-H), 7.32 (dt,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1 H, 6-H), 7.43 (dt,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1 H, 7-H), 8.15 (dd,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 1 H, 5-H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.83$  (CH<sub>3</sub>), 27.13 (C-9a), 28.15 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.24 (C-9), 37.72 (C-8b), 49.10 (C-1), 83.36 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 109.5 (C-3), 120.5 (C-8), 126.1 (C-6), 126.6 (C-5), 131.6 (C-7), 132.7 (C-4a), 141.1 (C-8a), 150.8 (C=O), 157.5 (C-2a), 186.3 (C-4).

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (311.37).

### 3.7 *rac*-{(1,10)-*syn*-1-(10-Chlor-ethyl)-5-hydroxy-1,2-dihydro-3H-benz[e]indol-hydrochlorid} (143)



Das Edukt **86** (18 mg, 0.058 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus 6 M HCl/*i*-PrOH:AcOEt = 1:1 (2 mL) gelöst und 1 h auf 60 °C erhitzt. Anschließend ließ man auf Raumtemperatur abkühlen. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum (durch azeotrope

Destillation mit Toluol) wurde der Rückstand mit Et<sub>2</sub>O gewaschen. Man erhielt die Titelverbindung als grauen Feststoff (16 mg, 0.056 mmol, 97 %).

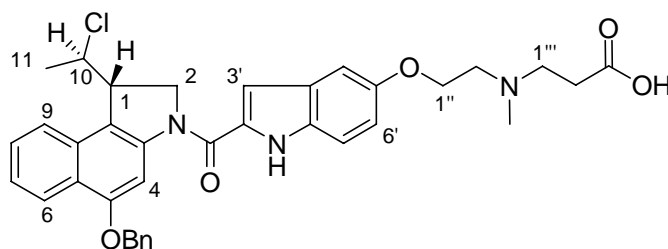
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.91–3.93 (m, 2 H, 2-H<sub>a</sub>, 2-H<sub>b</sub>), 4.45 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1-H), 4.91 (m<sub>c</sub>, 1 H, 10-H), 6.94 (s, 1 H, 4-H), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 7-H), 7.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 9-H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 6-H), 11.03 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 19.14 (11-CH<sub>3</sub>), 45.79 (C-2), 47.93 (C-1), 58.58 (C-10), 98.97 (C-4), 119.1 (C-9b), 123.2 (C-6), 124.0 (C-9), 124.3 (C-5a), 125.0 (C-7), 128.0 (C-8), 129.6 (C-9a), 136.2 (C-3a), 155.4 (C-5).

**C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO** (284.18).

## 4 Synthese von *anti*-Methyl-*seco*-CBI-DNA-Binder

### 4.1 *rac*-{3-[(2-{2-[5-Benzyloxy-1-(10-chlor-ethyl)-1,2-dihydro-benzo[*e*]indol-3-carbonyl]-indol-5-yloxy}-ethyl)-methylamino]-propionsäure} (88)



Das Indolderivat **62** (371 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) und **84** (440 mg, 1 mmol, 1.0 Äq.) wurden in DMF (50 mL) gelöst, mit EDC·HCl (382 mg, 2 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, Wasser (50 mL) zugegeben, die wässrige Phase mit AcOEt (3 × 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der so erhaltene Feststoff (710 mg) wurde in einem Lösungsgemisch von EtOH/H<sub>2</sub>O/THF = (20 mL/20 mL/40 mL) gelöst und mit LiOH·H<sub>2</sub>O (126 mg, 3 mmol, 3.0 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser (50 mL) versetzt und der pH-Wert der Lösung mit 1 M HCl auf pH = 3 gebracht. Die wässrige Phase wurde mit AcOEt (3 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert, und die Titelverbindung als grauer Feststoff (550 mg, 0.88 mmol, 88 % über zwei Stufen) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.1 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10:1+ 1% HOAc).

**UV** (MeOH): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 207.0 nm (4.710), 248.5 (4.362), 301.0 (4.435), 337.0 (4.362).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3416, 1624, 1523, 1408, 1235.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.65 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 2.86 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 2.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2''''-H<sub>2</sub>), 3.34–3.57 (m, 4 H, 2''-H<sub>2</sub>, 1'''-H<sub>2</sub>), 4.22–4.25 (m, 1 H, 1-H), 4.43 (s<sub>br</sub>, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 4.72–4.81 (m, 3 H, 2-H<sub>2</sub>, 10-H), 5.31 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.00 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1 H, 6'-H), 7.21 (s, 1 H, 3'-H), 7.27 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H, 4'-H), 7.34–7.60 (m,

8 H, 7-H, 8-H, 7'-H, 5 × Ph-H), 7.97 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H, 9-H), 8.13 (s, 1 H, 4-H), 8.23 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H, 6-H), 11.08 (s<sub>br</sub>, 1 H, COOH), 11.71 (s, 1 H, Indol-NH).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 23.33$  (C-11), 28.49 (C-2'''), 40.06 (NCH<sub>3</sub>), 45.88 (C-1), 51.14 (C-1'''), 52.00 (C-2), 53.94 (C-2''), 61.33 (C-10), 62.87 (C-1''), 69.64 (CH<sub>2</sub>Ph), 98.39 (C-4), 104.1 (C-4'), 105.4 (C-3'), 113.2 (C-7'), 115.6 (C-6'), 117.6 (C-9b), 122.6 (C-6), 123.1 (C-9), 123.8 (C-7), 127.4, 127.8, 128.4, 129.6, 131.2, 132.0, 136.8 (C-5a, C-8, C-9a, 6 × Ph-C, C-2', C-3'a, C-7'a), 142.1 (C-3a), 152.0, 154.2 (C-5, C-5'), 160.0 (CON), 171.4 (COOH).

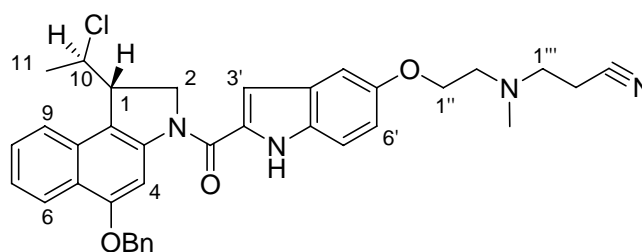
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 626.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (626.14).

Ber.: 626.24163 für [M+H]<sup>+</sup>

Gef.: 626.24158 (ESI-HRMS).

#### 4.2 *rac*-{(1,10)-*anti*-5-Benzoyloxy-1-(10-chlor-ethyl)-3-[(5-(2-cyanoethyl-methyl-aminoethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3H-benz[e]indol} (89)



Eine Lösung von **84** (220 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) und **68** (200 mg, 0.7 mmol, 1.4 Äq.) in DMF (15 mL) wurde mit EDC·HCl (192 mg, 1 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, Wasser (50 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit AcOEt (3 × 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 100:1 → 25:1) erhielt man die Titelverbindung als blass-grauen Feststoff (160 mg, 0.26 mmol, 53 %).

R<sub>f</sub> = 0.2 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 100:3).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 207.0 nm (4.784), 250.0 (4.404), 290.0 (4.410), 300.0 (4.567), 339.5 (4.475).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3392, 2924, 1622, 1408, 1266.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.65 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.63–2.77 (m, 4 H, 1'''-H<sub>2</sub>, 2'''-H<sub>2</sub>), 2.83 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2 H, 2''-H<sub>2</sub>), 4.08 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 4.21 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H, 1-H), 4.63 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1 H, 2-H<sub>a</sub>), 4.71 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1 H, 2-H<sub>b</sub>), 4.78–4.81 (m, 1 H, 10-H), 5.30 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.95 (dd,  $J$  = 8.7, 2.1 Hz, 1 H, 6'-H), 7.18–7.20 (m, 2 H, 3'-H, 4'-H), 7.36–7.60 (m, 8 H, 7-H, 8-H, 7'-H, 5 × Ph-H), 7.95 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H, 9-H), 8.14 (s, 1 H, 4-H), 8.23 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 11.63 (s, 1 H, Indol-NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 15.27 (C-2'''), 23.32 (C-11), 41.72 (NCH<sub>3</sub>), 45.90 (C-1), 51.99 (C-2), 52.45 (C-1'''), 55.07 (C-2''), 61.31 (C-10), 66.33 (C-1''), 69.62 (CH<sub>2</sub>Ph), 98.38 (C-4), 103.3 (C-4'), 105.4 (C-3'), 113.1 (C-7'), 115.9 (C-6'), 117.5 (C-9b), 119.9 (C≡N), 122.6 (C-6), 123.0 (C-9), 123.7 (C-7), 127.3, 127.4, 127.5, 127.8, 128.4, 129.6, 130.9, 131.7, 136.8 (C-5a, C-8, C-9a, 6 × Ph-C, C-2', C-3'a, C-7'a), 142.1 (C-3a), 152.9, 154.2 (C-5, C-5'), 160.1 (CON).

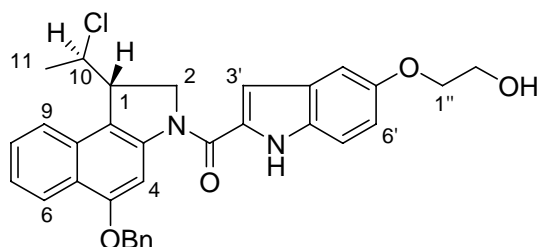
**C<sub>36</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>** (607.17).

Ber.: 607.24705 für [M+H]<sup>+</sup>

Gef.: 607.24690 (ESI-HRMS).

### 4.3 *rac*-{(1,10)-*anti*-5-Benzoyloxy-1-(10-chlor-ethyl)-3-[(5-(2-hydroxyethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3*H*-benz[*e*]indol}

(91)



Eine Lösung von **84** (220 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) und **90** (221 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (15 mL) wurde mit EDC·HCl (192 mg, 1 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und anschließend 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt,

Wasser (50 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit AcOEt (3 × 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 50:1 → 20:1) erhielt man die Titelverbindung als blass-grauen Feststoff (145 mg, 0.27 mmol, 54 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.2 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 100:3).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 207.0 nm (4.740), 250.0 (4.388), 290.0 (4.373), 300.0 (4.531), 339.5 (4.442).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3427, 2920, 1620, 1517, 1409.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.65 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.78 (q, *J* = 5.4 Hz, 2 H, 2''-H<sub>2</sub>), 4.03 (t, *J* = 5.4 Hz, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 4.19–4.22 (m, 1 H, 1-H), 4.61–4.87 (m, 3 H, 2-H<sub>2</sub>, 10-H), 5.25–5.35 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.97 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1 H, 6'-H), 7.18 (s<sub>br</sub>, 2 H, 3'-H, 4'-H), 7.33–7.60 (m, 8 H, 7-H, 8-H, 7'-H, 5 × Ph-H), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, 9-H), 8.14 (s, 1 H, 4-H), 8.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 6-H), 11.62 (s, 1 H, NH).

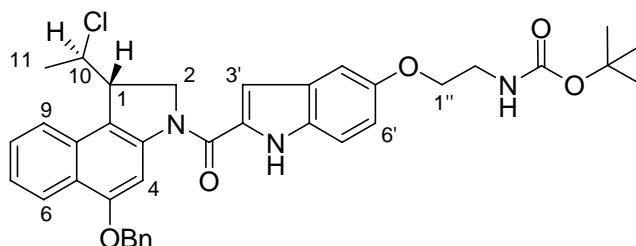
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 23.33 (C-11), 45.92 (C-1), 52.00 (C-2), 59.73 (C-2''), 61.33 (C-10), 69.63 (CH<sub>2</sub>Ph), 69.93 (C-1''), 98.40 (C-4), 103.3 (C-4'), 105.4 (C-3'), 113.1 (C-7'), 115.9 (C-6'), 117.5 (C-9b), 122.6 (C-6), 123.0 (C-9), 123.7 (C-7), 127.4, 127.4, 127.6, 127.7, 127.8, 128.4, 129.6, 130.8, 131.7, 136.8 (C-5a, C-8, C-9a, 6 × Ph-C, C-2', C-3'a, C-7'a), 142.2 (C-3a), 153.2, 154.2 (C-5, C-5'), 160.1 (C=O).

**C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>** (541.04).

Ber.: 541.18886 für [M+H]<sup>+</sup>

Gef.: 541.18885 (ESI-HRMS).

**4.4** *rac*-{(1,10)-*anti*-5-Benzoyloxy-3-[(5-(2-(*tert*-butyloxycarbonyl)-aminoethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1-(10-chlor-ethyl)-1,2-dihydro-3*H*-benz[*e*]indol} (92)



Eine Lösung von **84** (440 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (50 mL) wurde mit **74** (320 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) und EDC·HCl (192 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, Wasser (50 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit AcOEt (3 × 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 50:1 → 20:1) erhielt man die Titelverbindung als weißen Feststoff (300 mg, 0.47 mmol, 47 %).

$R_f = 0.5$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 100:3).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 207.0 nm (4.761), 250.0 (4.383), 290.0 (4.399), 300.0 (4.557), 339.5 (4.469).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3450, 1706, 1618, 1415, 1170.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.41 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.65 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.44 (q,  $J = 5.7$  Hz, 2 H, 2''-H<sub>2</sub>), 4.00 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 4.22–4.25 (m, 1 H, 1-H), 4.61–4.83 (m, 3 H, 2-H<sub>2</sub>, 10-H), 5.31 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.94 (dd,  $J = 9.0, 2.7$  Hz, 1 H, 6'-H), 6.96 (s<sub>br</sub>, 1 H, NHBoc), 7.17 (s<sub>br</sub>, 2 H, 3'-H, 4'-H), 7.36–7.60 (m, 8 H, 7-H, 8-H, 7'-H, 5 × Ph-H), 7.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H, 9-H), 8.13 (s, 1 H, 4-H), 8.23 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H, 6-H), 11.61 (s, 1 H, Indol-NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 23.32 (C-11), 28.14 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 39.50 (C-2''), 45.88 (C-1), 51.97 (C-2), 61.32 (C-10), 66.88 (C-1'), 69.62 (CH<sub>2</sub>Ph), 77.65 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 98.39 (C-4), 103.4 (C-4'), 105.4 (C-3'), 113.1 (C-7'), 115.8 (C-6'), 117.5 (C-9b), 122.6 (C-6), 123.1 (C-9), 123.7 (C-7), 127.3, 127.4, 127.5, 127.8, 128.4, 129.6, 130.9, 131.7, 136.8 (C-5a, C-8, C-9a, 6



× Ph-C, C-2', C-3'a, C-7'a), 142.1(C-3a), 152.9, 154.2, 155.6 (C-5, C-5', CONH), 160.0 (CON).

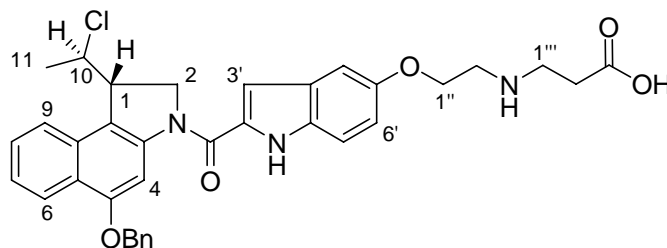
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 662.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (640.17).

Ber.: 640.25728 für [M+H]<sup>+</sup>

Gef.: 640.25716 (ESI-HRMS).

#### 4.5 *rac*-{3-[(2-{2-[5-Benzyloxy-1-(10-chlor-ethyl)-1,2-dihydrobenzo[*e*]indol-3-carbonyl]-indol-5-yloxy}-ethyl)-amino]-propionsäure} (94)



Zu einer Lösung von **92** (17 mg, 0.027 mmol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) wurde tropfenweise eine ges. HCl/HOAc (1 mL) gegeben und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Zu einer Suspension des erhaltenen Niederschlags (19 mg) in Ethanol (3 mL) gab man Natriumacetat (4 mg, 0.05 mmol, 2.0 Äq.) und Acrylsäureethylester (20 mg, 0.20 mmol, 7.4 Äq.) und rührte 8 h am Rückfluss. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch präparative DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10:1) gereinigt.

Das so erhaltene Esterderivat (17 mg) wurde in H<sub>2</sub>O/THF (0.5 mL/1.5 mL) gelöst, mit LiOH·H<sub>2</sub>O (1.5 mg, 0.036 mmol, 1.3 Äq.) versetzt und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 M HCl auf pH = 2 eingestellt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand durch präparative DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10:2+ 5% HOAc) gereinigt und man erhielt die Titelverbindung (10 mg, 0.016 mmol, 60%) als blass-gelben Feststoff.

R<sub>f</sub> = 0.05 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10:1+ 1% HOAc).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.65 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 2.49 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H, 2'''-H<sub>2</sub>), 2.86 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H, 1'''-H<sub>2</sub>), 2.92 (t, *J* = 5.4 Hz, 2 H, 2''-H<sub>2</sub>), 4.03 (t,

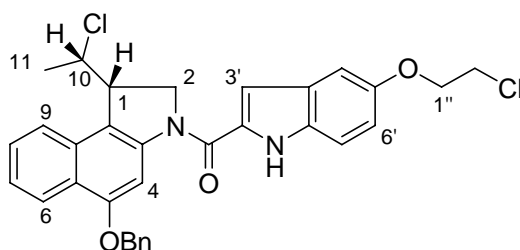
$J = 6.0$  Hz, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 4.23 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1 H, 1-H), 4.62 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1 H, 2-H<sub>a</sub>), 4.72 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1 H, 2-H<sub>b</sub>), 4.77–4.82 (m<sub>c</sub>, 1 H, 10-H), 5.31 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.94 (dd,  $J = 9.0$ , 2.1 Hz, 1 H, 6'-H), 7.17–7.18 (s<sub>br</sub>, 2 H, 3'-H, 4'-H), 7.36–7.60 (m, 8 H, 7-H, 8-H, 7'-H, 5 × Ph-H), 7.96 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H, 9-H), 8.13 (s, 1 H, 4-H), 8.23 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H, 6-H), 11.61 (s, 1 H, Indol-NH).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 23.33$  (C-11), 34.25 (C-2'''), 44.70 (C-1'''), 45.90 (C-1), 47.97 (C-2''), 51.98 (C-2), 61.33 (C-10), 67.79 (C-1''), 69.62 (CH<sub>2</sub>Ph), 98.39 (C-4), 103.4 (C-4'), 105.4 (C-3'), 113.1 (C-7'), 115.9 (C-6'), 117.5 (C-9b), 122.6 (C-6), 123.1 (C-9), 123.7 (C-7), 127.4, 127.5, 127.8, 128.4, 129.6, 130.9, 131.7, 136.8 (C-5a, C-8, C-9a, 6 × Ph-C, C-2', C-3'a, C-7'a), 142.1 (C-3a), 153.0, 154.2 (C-5, C-5'), 160.1 (CON), 172.4 (COOH).

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 634.2 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (612.11).

#### 4.6 *rac*-{(1,10)-*syn*-5-Benzoyloxy-1-(10-chlor-ethyl)-3-[(5-(2-chlorethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3*H*-benz[*e*]indol} (96)



Eine Lösung von **85** (220 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) und **95** (120 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (25 mL) wurde mit EDC·HCl (192 mg, 1 mmol, 2.0 Äq.) sowie NaHCO<sub>3</sub> (84 mg, 1 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und anschließend 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, Wasser (50 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit AcOEt (3 × 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 50:1) erhielt man die Titelverbindung als blassgelblichen Feststoff (135 mg, 0.24 mmol, 48 %).

R<sub>f</sub> = 0.2 (PE/AcOEt = 10:1).

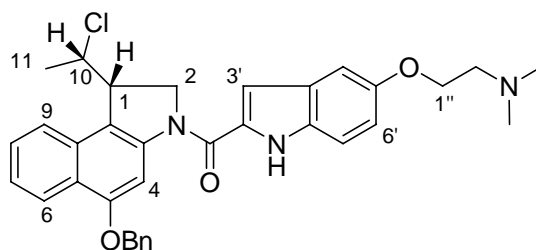
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.82 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, 2''-H<sub>2</sub>), 4.23 (t, *J* = 5.7 Hz, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 4.28 (d, *J* = 9.9 Hz, 1 H, 1-H), 4.55 (t, *J* = 10.2 Hz, 1 H, 2-H<sub>a</sub>), 4.71–4.74 (m<sub>c</sub>, 1 H, 10-H), 4.89 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H, 2-H<sub>b</sub>), 5.21 (d, *J* = 4.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.96 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1 H, 6'-H), 7.06 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H, 3'-H), 7.14 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, 4'-H), 7.33–7.56 (m, 8 H, 7-H, 8-H, 7'-H, 5 × Ph-H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 9-H), 8.27 (s, 1 H, 4-H), 8.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, 6-H), 10.23 (s, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 17.85 (C-11), 42.03 (C-2''), 47.37 (C-1), 52.29 (C-2), 57.92 (C-10), 68.80 (C-1''), 70.30 (CH<sub>2</sub>Ph), 98.35 (C-4), 104.4 (C-4'), 106.3 (C-3'), 112.9 (C-7'), 116.5 (C-9b), 117.1 (C-6'), 122.3 (C-9), 123.6 (C-6), 124.2 (C-7), 127.6, 127.8, 127.9, 128.1, 128.5, 129.7, 130.6, 131.9, 136.6 (C-5a, C-8, C-9a, 6 × Ph-C, C-2', C-3'a, C-7'a), 142.3 (C-3a), 153.1, 155.7 (C-5, C-5'), 160.4 (C=O).

C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (559.48).

#### 4.7 *rac*-{(1,10)-*syn*-5-Benzoyloxy-3-[(5-(2-(*N,N*-dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1-(10-chlor-ethyl)-1,2-dihydro-3*H*-benz[*e*]indol}

(98)



Zu einer Lösung von **96** (28 mg, 0.05 mmol, 1.0 Äq) in CH<sub>3</sub>CN (5 mL) wurde NaI (300 mg, 2 mmol, 40 Äq.) gegeben, rührte 2 d am Rückfluss. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (30 mL) zugegeben und mit AcOEt (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in THF (0.2 mL) gelöst, mit Kaliumcarbonat (40 mg, 0.29 mmol, 5.8 Äq.) und einer Lösung von Dimethylamin in Ethanol (5.6 M, 0.1 mL) versetzt und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde Wasser (20 mL) zugegeben und mit AcOEt (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an

Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 50:1 → 25:1) erhielt man die Titelverbindung als blass-gelben Feststoff (19 mg, 0.033 mmol, 66 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.3 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 2.37 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.78 (t, *J* = 5.4 Hz, 2 H, 2''-H<sub>2</sub>), 4.11 (t, *J* = 5.4 Hz, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 4.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 1-H), 4.58 (t, *J* = 10.2 Hz, 1 H, 2-H<sub>a</sub>), 4.70–4.73 (m<sub>c</sub>, 1 H, 10-H), 4.90 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H, 2-H<sub>b</sub>), 5.19–5.28 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, 6'-H), 7.06 (s, 1 H, 3'-H), 7.14 (s, 1 H, 4'-H), 7.33–7.55 (m, 8 H, 7-H, 8-H, 7'-H, 5 × Ph-H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 9-H), 8.26 (s, 1 H, 4-H), 8.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 10.06 (s, 1 H, Indol-NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 17.85 (C-11), 45.81 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 47.41 (C-1), 52.29 (C-2), 57.93 (C-10), 58.31 (C-2''), 66.40 (C-1''), 70.33 (CH<sub>2</sub>Ph), 98.38 (C-4), 103.5 (C-4'), 106.3 (C-3'), 112.7 (C-7'), 116.5 (C-9b), 117.4 (C-6'), 122.3 (C-9), 123.6 (C-6), 124.1 (C-7), 127.5, 127.6, 127.8, 128.0, 128.2, 128.5, 129.7, 130.4, 131.5, 136.6 (C-5a, C-8, C-9a, 6 × Ph-C, C-2', C-3'a, C-7'a), 142.4 (C-3a), 153.8, 155.7 (C-5, C-5'), 160.4 (C=O).

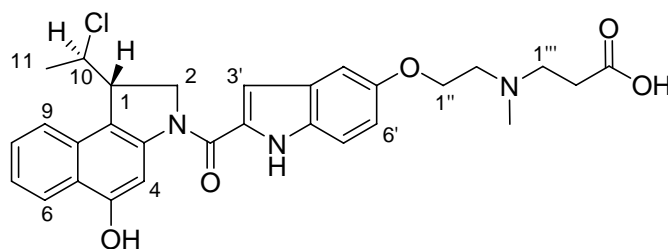
**C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>** (568.11).

Ber.: 568.23615 für [M+H]<sup>+</sup>

Gef.: 568.23591 (ESI-HRMS).

## 5 Überführung zu den Drug-DNA-Bindern durch Debenzylierung

### 5.1 *rac*-{3-[(2-{2-[1-(10-Chlor-ethyl)-5-hydroxy-1,2-dihydro-benzo[*e*]indol-3-carbonyl]-indol-5-yloxy}-ethyl)-methylamino]-propionsäure} (100)



Zu einer Lösung von Benzylether **88** (31 mg, 0.05 mmol, 1.0 Äq.) in THF/MeOH = 1:1 (6 mL) wurde bei Raumtemperatur Palladium auf Aktivkohle (10 %ig, 6 mg) und HOAc (10 mg) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 d bei Raumtemperatur unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre (1 bar) gerührt, der Feststoff durch Filtration über Celite abgetrennt und gründlich mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 2:1 nachgespült. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und die Titelverbindung (27 mg, 0.05 mmol, 100 %) als gelber Feststoff erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.1 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10:2 + 1% HOAc).

**UV** (MeOH): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 248.5 (4.213), 303.0 (4.304), 339.5 (4.291).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3417, 1589, 1518, 1415.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.63 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 2.50 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 2.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, 2'''-H<sub>2</sub>), 3.08 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H, 1'''-H<sub>2</sub>), 3.17-3.19 (s<sub>br</sub>, 2 H, 2''-H<sub>2</sub>), 4.15-4.18 (m, 1 H, 1-H), 4.26 (s<sub>br</sub>, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 4.57-4.76 (m, 3 H, 2-H<sub>2</sub>, 10-H), 6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, 6'-H), 7.15 (s, 1 H, 3'-H), 7.21 (s, 1 H, 4'-H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 7-H), 7.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, 7'-H), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 9-H), 7.98 (s, 1 H, 4-H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 6-H), 10.42 (s<sub>br</sub>, 1 H, OH), 11.61 (s, 1 H, Indol-NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 23.39 (C-11), 30.10 (C-2'''), 40.78 (NCH<sub>3</sub>), 45.88 (C-1), 51.96 (C-1'''), 52.15 (C-2), 54.58 (C-2''), 61.52 (C-10), 64.41 (C-1''), 100.4 (C-4), 103.7 (C-4'), 105.3 (C-3'), 113.2 (C-7'), 115.6 (C-6'), 115.8 (C-9b), 122.8, 122.9, 123.1 (C-6,

C-7, C-9), 127.0 (C-8), 122.2, 127.4, 129.8, 131.2, 131.8 (C-5a, C-9a, C-2', C-3'a, C-7'a), 142.2 (C-3a), 152.4, 153.9 (C-5, C-5'), 159.9 (CON), 172.5 (COOH).

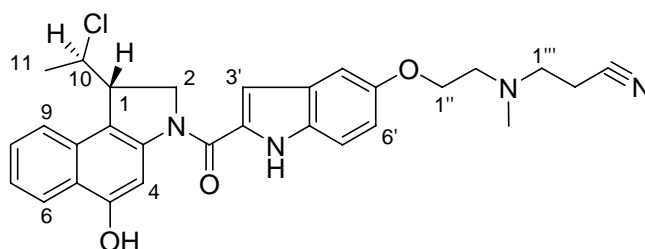
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 536.1 (100)  $[M+H]^+$ .

**C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>** (536.02).

Ber.: 536.19468 für  $[M+H]^+$

Gef.: 536.19464 (ESI-HRMS).

## 5.2 *rac*-{(1,10)-*anti*-1-(10-Chlor-ethyl)-3-[(5-(2-cyanoethyl-methyl-aminoethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-5-hydroxyl-1,2-dihydro-3*H*-benz[*e*]indol} (101)



Zu einer Lösung von Benzylether **89** (30 mg, 0.05 mmol, 1.0 Äq.) in THF/MeOH = 1:1 (6 mL) wurde bei Raumtemperatur Palladium auf Aktivkohle (10 %ig, 6 mg) und HOAc (10 mg) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 d bei Raumtemperatur unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre (1 bar) gerührt, der Feststoff durch Filtration über Celite abgetrennt und gründlich mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (2:1) nachgespült. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und Säulenchromatographie an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 50:1 → 25:1) lieferte die Titelverbindung als blass-gelblicher Feststoff (23 mg, 0.044 mmol, 88 %). Weitere Reinigung konnte durch Umkristallisierung aus Ethanol ermöglicht werden (15 mg, 0.029 mmol, 58 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.3 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20:1).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 206.0 nm (4.696), 249.0 (4.418), 301.0 (4.553), 339.5 (4.471).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3432, 1581, 1517, 1422, 1178.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.63 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.63–2.78 (m, 4 H, 1''-H<sub>2</sub>, 2''-H<sub>2</sub>), 2.83 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2 H, 2''-H<sub>2</sub>), 4.08 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 4.16 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1 H, 1-H), 4.57–4.77 (m, 3 H, 2-H<sub>2</sub>, 10-H), 6.93 (dd,  $J$  = 8.7, 2.4 Hz, 1 H, 6'-H), 7.15–7.19 (m, 2 H, 3'-H, 4'-H), 7.36 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H, 7-H), 7.41 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H, 7'-H), 7.51 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H, 8-H), 7.88 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H, 9-H), 7.98 (s, 1 H, 4-H), 8.15 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 10.35 (s, 1 H, OH), 11.56 (s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 15.26$  (C-2'''), 23.35 (C-11), 41.73 (NCH<sub>3</sub>), 45.87 (C-1), 52.13 (C-2), 52.44 (C-1'''), 55.08 (C-2''), 61.47 (C-10), 66.33 (C-1''), 100.3 (C-4), 103.3 (C-4'), 105.2 (C-3'), 113.1 (C-7'), 115.7 (C-6'), 115.8 (C-9b), 119.9 (C $\equiv$ N), 122.8 (C-7), 122.9 (C-9), 123.1 (C-6), 126.9 (C-8), 122.1, 127.5, 129.8, 131.0, 131.6 (C-5a, C-9a, C-2', C-3'a, C-7'a), 142.2 (C-3a), 152.9, 153.8 (C-5, C-5'), 159.9 (CON).

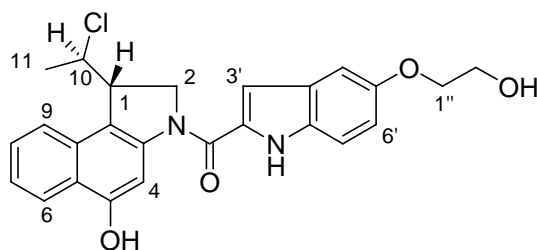
$\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_3$  (517.02).

Ber.: 517.20009 für  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Gef.: 517.20011 (ESI-HRMS).

### 5.3 *rac*-{(1,10)-*anti*-1-(10-Chlor-ethyl)-5-hydroxyl-3-[(5-(2-hydroxyethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3*H*-benz[*e*]indol}

(102)



Zu einer Lösung von Benzylether **91** (27 mg, 0.05 mmol, 1.0 Äq.) in THF/MeOH = 1:1 (6 mL) wurde bei Raumtemperatur Palladium auf Aktivkohle (10 %ig, 5 mg) und HOAc (10 mg) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 d bei Raumtemperatur unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre (1 bar) gerührt, der Feststoff durch Filtration über Celite abgetrennt und gründlich mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (2:1) nachgespült. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 50:1 → 25:1) lieferte die Titelverbindung als blass-gelblicher Feststoff (19 mg, 0.042 mmol, 83 %). Weitere Reinigung konnte durch Umkristallisierung aus Ethanol ermöglicht werden (11 mg, 0.024 mmol, 48 %).

$R_f = 0.3$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20:1).

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 205.0 nm (4.650), 249.0 (4.377), 301.0 (4.502), 339.5 (4.411).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3317, 1580, 1518, 1428, 1265.

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1.63$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.76 (q,  $J = 5.4$  Hz, 2 H, 2''-H<sub>2</sub>), 4.01 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 4.17 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1 H, 1-H), 4.60 (dd,

$J = 10.8, 1.8$  Hz, 1 H, 2-H<sub>a</sub>), 4.71 (t,  $J = 10.8$  Hz, 1 H, 2-H<sub>b</sub>), 4.73–4.77 (m, 1 H, 10-H), 4.82 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OH), 6.94 (dd,  $J = 9.0, 1.8$  Hz, 1 H, 6'-H), 7.15–7.17 (m, 2 H, 3'-H, 4'-H), 7.36 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H, 7-H), 7.41 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H, 7'-H), 7.51 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H, 8-H), 7.88 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H, 9-H), 7.97 (s, 1 H, 4-H), 8.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H, 6-H), 10.34 (s, 1 H, OH), 11.54 (s, 1 H, Indol-NH).

<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 23.36$  (C-11), 45.89 (C-1), 52.14 (C-2), 59.72 (C-2''), 61.48 (C-10), 69.92 (C-1''), 100.4 (C-4), 103.3 (C-4'), 105.3 (C-3'), 113.0 (C-7'), 115.8 (C-6'), 115.9 (C-9b), 122.8 (C-7), 122.9 (C-9), 123.1 (C-6), 127.0 (C-8), 122.2, 127.5, 129.8, 131.0, 131.6 (C-5a, C-9a, C-2', C-3'a, C-7'a), 142.2 (C-3a), 153.1, 153.8 (C-5, C-5'), 159.9 (C=O).

C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (450.91).

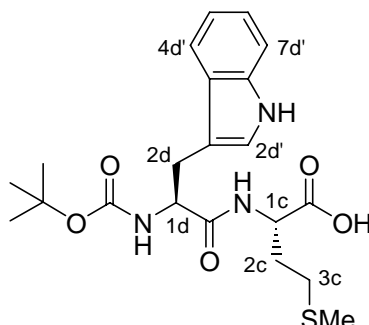
Ber.: 451.14191 für [M+H]<sup>+</sup>

Gef.: 451.14189 (ESI-HRMS).



## 6 Synthese von Tetragastrin

### 6.1 *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-*L*-tryptophyl-*L*-methionin (110)



Zu einer Lösung von Boc-*L*-Tryptophan (3.04 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL) bei 0 °C gab man HOSu (1.15 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) und EDC·HCl (1.92 g, 10 mmol, 1.0 Äq.) und rührte für 4 h bei Raumtemperatur. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit THF (100 mL) versetzt und anschließend zu einer Lösung von *L*-Methionin (1.49 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) und DIEA (1.29 g, 10 mmol, 1.0 Äq.) in Wasser (100 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das THF im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit 1 M HCl auf pH 2 eingestellt und mit Et<sub>2</sub>O (2 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der so erhaltene weiße Feststoff (3.16 g, 7.2 mmol, 72 %) wurde nicht weiter gereinigt.

$R_f = 0.3$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 15:1 + 0.5 % HOAc).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -16.6^\circ$  ( $c = 0.5$  in MeOH).

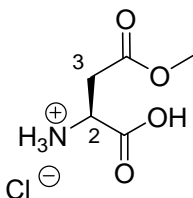
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C):  $\delta = 1.33$  (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.85–2.03 (m, 2 H, 2c-H<sub>2</sub>), 2.06 (s, 3 H, SCH<sub>3</sub>), 2.47–2.52 (m, 2 H, 3c-H<sub>2</sub>), 2.97 (dd,  $J = 14.7, 8.7$  Hz, 1 H, 2d-H<sub>a</sub>), 3.16 (dd,  $J = 14.7, 4.8$  Hz, 1 H, 2d-H<sub>a</sub>), 4.26–4.33 (m, 1 H, 1d-H), 4.38–4.45 (m, 1 H, 1c-H), 6.27 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H, BocNH), 6.98 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1 H, 5d'-H), 7.06 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1 H, 6d'-H), 7.12 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1 H, 2d'-H), 7.33 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, 7d'-H), 7.57 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H, 4d'-H), 7.75 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H, NH), 10.53 (s<sub>br</sub>, 1 H, Indol-NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C):  $\delta = 14.14$  (SCH<sub>3</sub>), 27.31 (C-2d), 27.62 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.25 (C-3c), 30.94 (C-2c), 50.73 (C-1c), 54.95 (C-1d), 77.78 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 109.75 (C-3d'), 110.70 (C-7d'), 117.65, 117.81 (C-4d', C-5d'), 120.24 (C-6d'), 123.06 (C-2d'), 127.16 (C-3ad'), 135.83 (C-7ad'), 154.46 (C(O)OtBu), 171.28, 172.12 (2 × C=O).

MS (DCI, NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%) = 453.4 (52) [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (435.54).

## 6.2 L-Asparaginsäure- $\beta$ -methylester Hydrochlorid (116)



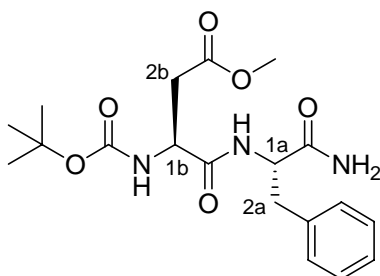
Zu einer bei Raumtemperatur gerührten Suspension von L-Asparaginsäure **115** (3.99 g, 30.0 mmol) in Methanol (30 mL) wurde über 10 min TMSCl (4.7 mL, 36.0 mmol) gegeben und weitere 24 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung in Et<sub>2</sub>O (300 mL) gegossen, wobei das Hydrochlorid **116** als farbloser Feststoff ausfiel. Dieser wurde abgesaugt, mit Et<sub>2</sub>O gewaschen und im Vakuum getrocknet (5.01 g, 27.3 mmol, 91%).

Smp.: 186 °C (zers.).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2.97 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2 H, 3-H<sub>2</sub>), 3.64 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.16 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1 H, 2-H), 8.57 (s<sub>br</sub>, 3 H, NH<sub>3</sub>).

C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>4</sub> (183.59).

## 6.3 N-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-L-aspartyl-( $\beta$ -O-methyl)-L-phenylalaninamid (122)



Zur Lösung des Hydrochlorides **116** (5.51 g, 30.0 mmol) in MeOH (150 mL) wurden bei Raumtemperatur Di-*tert*-butyldicarbonat (7.86 g, 36.0 mmol) und NaHCO<sub>3</sub> (5.04 g, 60.0 mmol)/H<sub>2</sub>O (150 mL) gegeben und 2 h gerührt. Nach Entfernen des Methanols im Vakuum wurde die wässrige Phase mit Ether (50 mL) extrahiert. Dann wurde die wässrige Phase mit 0.5 M HCl auf pH 2 eingestellt und mit EtOAc (2 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen (AcOEt) wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt **117** als farbloses Öl (4.24 g, 17.1 mmol, 57 %).

Zu einer Lösung der Aminosäure **117** (0.12 g, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (22 mL) bei  $-18.0\text{ }^\circ\text{C}$  gab man DIEA (65 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) und Chlorameisensäureethylester (54 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) und rührte 30 min bei  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ . Anschließend wurde einer Lösung von L-Phenylalaninamid (82 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) in Wasser (20 mL) zugegeben und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des THF im Vakuum wurde der Niederschlag abfiltriert, mit  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen und getrocknet im Vakuum. Man erhielt das Zielverbindung als weißen Feststoff (0.12 g, 0.3 mmol, 60 %).

$R_f = 0.3$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 15:1 + 0.5\% \text{HOAc}$ ).

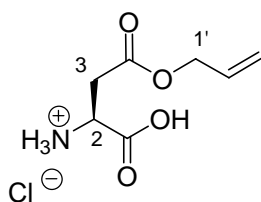
**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -30.3\text{ }^\circ$  ( $c = 0.35$  in MeOH).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $100\text{ }^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 1.37$  (9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.51 (dd,  $J = 15.9, 7.8$  Hz, 1 H, 2b- $\text{H}_a$ ), 2.65 (dd,  $J = 15.6, 7.8$  Hz, 1 H, 2b- $\text{H}_b$ ), 2.87 (dd,  $J = 13.5, 7.8$  Hz, 1 H, 2a- $\text{H}_a$ ), 3.03 (dd,  $J = 14.1, 5.4$  Hz, 1 H, 2a- $\text{H}_b$ ), 3.57 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 4.27 (dt,  $J = 7.5, 6.0$  Hz, 1 H, 1b-H), 4.45 (dt,  $J = 7.5, 5.7$  Hz, 1 H, 1a-H), 6.65 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1 H, BocNH), 6.90 ( $s_{\text{br}}$ , 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 7.11–7.27 (m, 5 H,  $5 \times \text{Ph-H}$ ), 7.49 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H, NH).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 416.2 (40)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 809.0 (100)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$  (393.43).

#### 6.4 L-Asparaginsäure- $\beta$ -allylester Hydrochlorid (**118**)



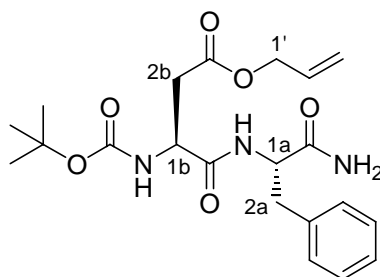
Zu einer bei Raumtemperatur gerührten Suspension von L-Asparaginsäure **115** (2.66 g, 20.0 mmol) in Allylalkohol (30 mL) wurde über 6 min  $\text{TMSCl}$  (3.9 mL, 30.0 mmol) gegeben und weitere 24 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung in  $\text{Et}_2\text{O}$  (150 mL) gegossen, wobei das Hydrochlorid **118** als farbloser Feststoff ausfiel. Dieser wurde abgesaugt, mit  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen und im Vakuum getrocknet (2.96 g, 14.1 mmol, 71%).

**Smp.:**  $180\text{ }^\circ\text{C}$  (zers.).

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 3.03$  (d,  $J = 5.4$  Hz, 2 H, 3- $\text{H}_2$ ), 4.36 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1 H, 2-H), 4.63 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2 H, 1'- $\text{H}_2$ ), 5.27 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H, 3'- $\text{H}_a$ ), 5.34 (dd,  $J = 15.4, 1.5$  Hz, 1 H, 3'- $\text{H}_b$ ), 5.91–5.95 (m, 1 H, 2'-H).

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$  (209.63).

### 6.5 *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-L-aspartyl-( $\beta$ -O-allyl)-L-phenylalaninamid (123)



Zur Lösung des Hydrochlorides **118** (2.10 g, 10.0 mmol) in THF/MeOH (50 mL/50 mL) wurden bei Raumtemperatur Di-*tert*-butyldicarbonat (2.80 g, 13.0 mmol) und  $\text{NEt}_3\text{Pr}_2$  (3.88 g, 30.0 mmol) gegeben und 2 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde Wasser (50 mL) zugegeben, mit Ether (30 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 0.5 M HCl auf pH 2 eingestellt und mit EtOAc ( $2 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen (AcOEt) wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt **119** als farbloses Öl (2.80 g, 10.0 mmol, 100 %).

Zu einer Lösung der Aminosäure **119** (2.80 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (100 mL) bei  $-18.0^\circ\text{C}$  gab man DIEA (1.29 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) und Chlorameisensäureethylester (1.09 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) und rührte 1 h bei  $-10^\circ\text{C}$ . Anschließend wurde eine Lösung von L-Phenylalaninamid (1.64 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in Wasser (40 mL) zugegeben und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des THF im Vakuum goss man den Rückstand in 1 M HCl (50 mL) und extrahierte mit EtOAc ( $2 \times 100$  mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Umkristallisierung aus EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  erhielt man das Zielverbindung als weißen Feststoff (3.95 g, 94 %).

$R_f = 0.8$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1 + 1\% \text{HOAc}$ ).

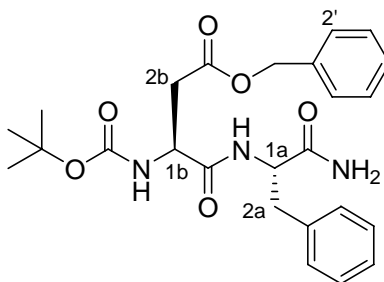
**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.9^\circ$  ( $c = 0.45$  in MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.37 (9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.55 (dd, *J* = 15.9, 9.0 Hz, 1 H, 2b-H<sub>a</sub>), 2.67 (dd, *J* = 16.2, 5.1 Hz, 1 H, 2b-H<sub>b</sub>), 2.85 (dd, *J* = 13.8, 8.4 Hz, 1 H, 2a-H<sub>a</sub>), 3.01 (dd, *J* = 13.8, 4.8 Hz, 1 H, 2a-H<sub>b</sub>), 4.28 (dt, *J* = 8.1, 5.1 Hz, 1 H, 1b-H), 4.42 (dt, *J* = 7.8, 5.1 Hz, 1 H, 1a-H), 4.54 (dd, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 5.20 (dd, *J* = 10.5, 1.2 Hz, 1 H, 3'-H<sub>a</sub>), 5.30 (dd, *J* = 17.1, 1.5 Hz, 1 H, 3'-H<sub>b</sub>), 5.83–5.96 (m, 1 H, 2'-H), 7.08 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 7.11–7.27 (m, 5 H, 5 × Ph-H), 7.35 (s, 1 H, BocNH), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, NH).

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 442.1 (58) [M+Na]<sup>+</sup>, 860.9 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>.

**C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>** (419.47).

### 6.6 *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-L-aspartyl-(β-O-benzyl)-L-phenylalaninamid (**124**)



Zu einer Lösung der Aminosäure **120** (1.0 g, 3.1 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (50 mL) bei  $-18.0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gab man Triethylamin (0.37 g, 3.7 mmol, 1.2 Äq.) und Chlorameisensäureethylester (0.35 g, 3.2 mmol, 1.0 Äq.) und rührte 1 h bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Anschließend wurde eine Lösung von L-Phenylalaninamid (0.51 g, 3.1 mmol, 1.0 Äq.) in Wasser (20 mL) zugegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des THF im Vakuum wurde der Rückstand mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Säulenchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 100:3 → 100:5) erhielt man das Dipeptid **124** als weißen Schaum (1.19 g, 2.5 mmol, 82 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.2 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 40:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29.8\text{ }^{\circ}$  (*c* = 1.0 in DMF).

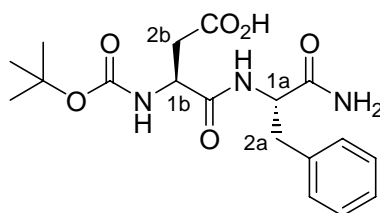
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): δ = 1.41 (9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.48 (dd, *J* = 17.4, 6.0 Hz, 1 H, 2b-H<sub>a</sub>), 2.91 (dd, *J* = 17.4, 6.3 Hz, 1 H, 2b-H<sub>b</sub>), 3.19 (dd, *J* = 13.8, 10.2 Hz, 1 H, 2a-H<sub>a</sub>), 3.47 (dd, *J* = 14.1, 4.8 Hz, 1 H, 2a-H<sub>b</sub>), 4.16–4.24 (m, *J* = 1 H, 1b-H), 4.52 (d, *J* = 4.5 Hz,

2 H,  $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ), 4.68 (dd,  $J = 10.2, 4.5$  Hz, 1 H, 1a-H), 4.79 (t, 1 H, NH), 6.96 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 7.16–7.33 (m, 11 H,  $10 \times \text{Ph-H}$ , NH).

**MS** (DCI,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z$  (%) = 487.4 (52)  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$  (469.53).

### 6.7 *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-*L*-aspartyl-*L*-phenylalaninamid (**129**)



Eine Lösung des benzylgeschützten Dipeptids **124** (390 mg, 0.83 mmol) in einem Gemisch aus THF/MeOH = 1:1 (16 mL) versetzte man mit Palladium auf Aktivkohle (10 %ig, 40 mg) und rührte 12 h bei Raumtemperatur unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre (1 bar). Der Feststoff wurde durch Filtration über Celite abgetrennt und gründlich mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (2:1) nachgespült. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und die Titelverbindung (264 mg, 0.70 mmol, 84 %) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.4$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1 + 1\% \text{HOAc}$ ).

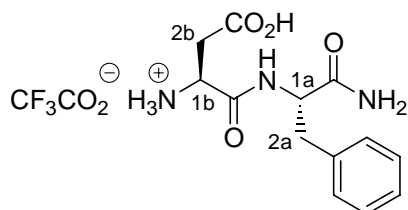
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 80 °C):  $\delta = 1.39$  (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.45 (dd,  $J = 16.5, 7.8$  Hz, 1 H, 2b- $\text{H}_a$ ), 2.60 (dd,  $J = 16.2, 5.4$  Hz, 1 H, 2b- $\text{H}_b$ ), 2.89 (dd,  $J = 13.8, 7.8$  Hz, 1 H, 2a- $\text{H}_a$ ), 3.05 (dd,  $J = 13.8, 5.1$  Hz, 1 H, 2a- $\text{H}_b$ ), 4.21–4.28 (m, 1 H, 1b-H), 4.46 (td,  $J = 8.1, 5.4$  Hz, 1 H, 1a-H), 6.71 (s<sub>br</sub>, 1 H,  $\text{BocNH}$ ), 6.99 (s<sub>br</sub>, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 7.18–7.27 (m, 5 H,  $5 \times \text{Ph-H}$ ), 7.53 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, NH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 80 °C):  $\delta = 27.82$  ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 35.96, 37.24 (C-2a, C-2b), 51.25 (C-1b), 53.30 (C-1a), 78.25 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 125.80 (Ph- $\text{C}_p$ ), 127.60, 128.81 ( $4 \times \text{Ph-C}$ ), 137.31 (Ph- $\text{C}_i$ ), 154.53 ( $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{OtBu}$ ), 170.21, 171.38, 172.09 ( $3 \times \text{C=O}$ ).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 402.1 (74)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 378.0 (100)  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6$  (379.41).

### 6.8 L-Aspartyl-L-phenylalaninamid-trifluoracetat (130)



Eine Suspension des geschützten Dipeptids **129** (244 mg, 0.64 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL) versetzte man mit Wasser (0.3 mL) und TFA (1.8 mL) und rührte 3 h bei Raumtemperatur. Anschließend wurde die TFA unter Zugabe von Toluol durch azeotrope Destillation im Vakuum entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Man erhielt das TFA-Salz des Dipeptids als weißes Pulver, das direkt weiter eingesetzt wurde (250 mg, 0.64 mmol, 99%).

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17.8^\circ$  ( $c = 0.45$  in  $\text{H}_2\text{O}$ ).

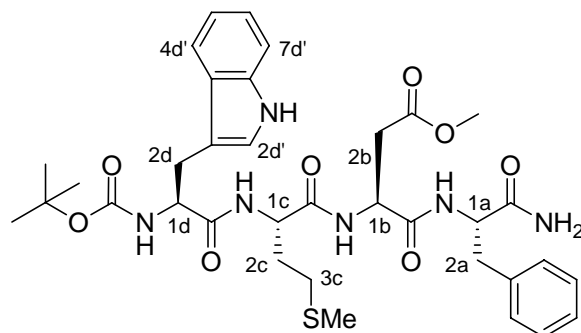
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $80^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 2.76$  (dd,  $J = 17.7, 7.8$  Hz, 1 H, 2b- $\text{H}_a$ ), 2.85–2.92 (m, 2 H, 2b- $\text{H}_b$ , 2a- $\text{H}_a$ ), 3.09 (dd,  $J = 14.7, 5.1$  Hz, 1 H, 2a- $\text{H}_b$ ), 4.08 (dd,  $J = 7.5, 4.5$  Hz, 1 H, 1b-H), 4.47–4.51 ( $m_c$ , 1 H, 1a-H), 7.03 ( $s_{br}$ , 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 7.20–7.28 (m, 5 H,  $5 \times \text{Ph-H}$ ), 8.43 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H, NH), 8.63 ( $s_{br}$ , 1 H,  $\text{NH}^+$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $80^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 35.08$  (C-2b), 37.09 (C-2a), 48.79 (C-1b), 54.27 (C-1a), 125.98 ( $\text{Ph-C}_p$ ), 127.77, 128.76 ( $4 \times \text{Ph-C}$ ), 137.38 ( $\text{Ph-C}_i$ ), 167.19, 170.60, 171.81 ( $3 \times \text{C=O}$ ).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 280.0 (100)  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{CO}_2]^+$ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$  (393.32).

### 6.9 *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-*L*-tryptophyl-*L*-methionyl-*L*-aspartyl-( $\beta$ -*O*-methyl)-*L*-phenylalaninamid (**125**)



Zu einer Suspension von Dipeptid **122** (708 mg, 1.8 mmol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) und Wasser (1 mL) gab man tropfenweise TFA (10 mL) und rührte 2 h bei Raumtemperatur. Anschließend wurde die TFA unter Zugabe von Toluol durch azeotrope Destillation im Vakuum entfernt und der Rückstand in Wasser (40 mL) gelöst sowie mit DIEA (465 mg, 3.6 mmol, 2.0 Äq.) versetzt (Lösung A).

Zu einer Lösung des Dipeptids **110** (784 mg, 1.8 mmol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) bei 0 °C gab man HOSu (207 mg, 1.8 mmol, 1.0 Äq.) und EDC·HCl (345 mg, 1.8 mmol, 1.0 Äq.) und rührte bei Raumtemperatur für 2 h. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit THF (40 mL) versetzt und die entstandene Lösung zu Lösung A getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend THF im Vakuum entfernt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt die Titelverbindung als weißen Feststoff (0.838 g, 1.2 mmol, 66%).

**R<sub>f</sub>** = 0.3 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 15:1 + 5% HOAc).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -21.6^\circ$  ( $c = 0.45$  in MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C):  $\delta = 1.31$  (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.77–1.98 (m, 2 H, 2c-H<sub>2</sub>), 2.03 (s, 3 H, SCH<sub>3</sub>), 2.40–2.46 (m, 2 H, 3c-H<sub>2</sub>), 2.57 (dd,  $J = 16.2, 7.2$  Hz, 1 H, 2b-H<sub>a</sub>), 2.74 (dd,  $J = 16.2, 6.0$  Hz, 1 H, 2b-H<sub>b</sub>), 2.85–3.09 (m, 3 H, 2a-H<sub>2</sub>, 2d-H<sub>a</sub>), 3.15 (dd,  $J = 14.7, 4.8$  Hz, 1 H, 2d-H<sub>b</sub>), 3.58 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.23–4.30 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1d-H), 4.31–4.48 (m, 2 H, 1c-H, 1a-H), 4.56–4.63 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1b-H), 6.87 (s<sub>br</sub>, 2 H, NH), 6.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H, 5d'-H), 7.05 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H, 6d'-H), 7.10–7.34 (m, 7 H, 2d'-H, 7d'-H, 5 × Ph-H), 7.55–7.57



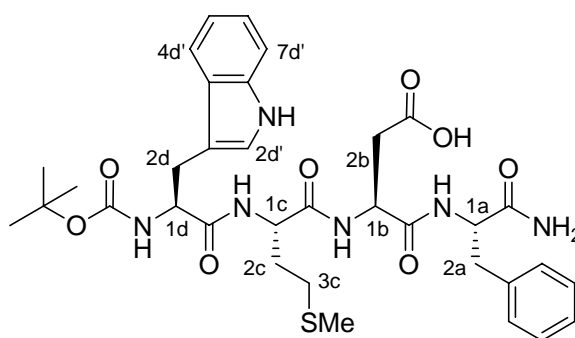
(d,  $J = 7.8$  Hz, 2 H, NH, 4d'-H), 7.72 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H, NH), 7.91 (sbr, 1 H,  $J = 7.8$  Hz, 1 H, NH), 10.51 (s, 1 H, Indol-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ , 100 °C):  $\delta = 14.16$  (SCH $_3$ ), 27.16 (C-2d), 27.62 (C(CH $_3$ ) $_3$ ), 29.08 (C-3c), 31.46 (C-2c), 35.37 (C-2b), 37.03 (C-2a), 49.34 (C-1b), 50.79 (OCH $_3$ ), 51.71 (C-1c), 53.52 (C-1a), 55.07 (C-1d), 77.87 (C(CH $_3$ ) $_3$ ), 109.8 (C-3d'), 110.7 (C-7d'), 117.7, 117.8 (C-4d', C-5d'), 120.3 (C-6d'), 123.0 (C-2d'), 125.6, 127.1, 127.5, 128.5 (C-3ad', 5  $\times$  Ph-C), 135.8 (C-7ad'), 137.2 (Ph-C $_i$ ), 154.6 (C(O)OtBu), 169.0, 169.9, 170.5, 171.6, 171.8 (5  $\times$  C=O).

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 733.5 (43) [M+Na] $^+$ , 1443.4 (100) [2M+Na] $^+$ .

C $_{35}$ H $_{46}$ N $_6$ O $_8$ S (710.84).

### 6.10 *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-L-tryptophyl-L-methionyl-L-aspartyl-L-phenylalaninamid (109)



Zu einer Lösung von **125** (10 mg, 0.014 mmol, 1.0Äq.) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von LiOH·H $_2$ O (1.0 mg, 0.024 mmol, 2.0 Äq.) in Wasser (1 mL) getropft und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 0.5 M HCl auf pH 2 eingestellt und mit EtOAc (2  $\times$  30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na $_2$ SO $_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt **119** als weißen Feststoff (9 mg, 0.013 mmol, 90 %).

$R_f = 0.2$  (CH $_2$ Cl $_2$ /MeOH = 10:1 + 0.5 % HOAc).

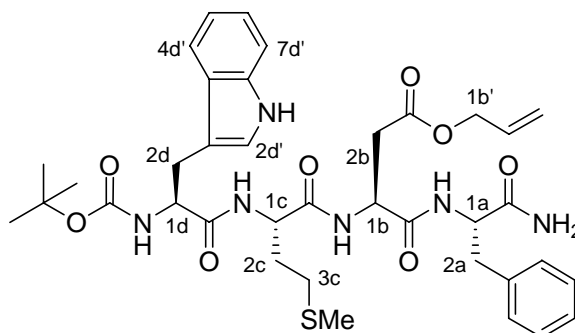
$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz, DMSO- $d_6$ , 80 °C):  $\delta = 14.28$  (SCH $_3$ ), 27.27 (C-2d), 27.77 (C(CH $_3$ ) $_3$ ), 28.94 (C-3c), 32.14 (C-2c), 36.74 (C-2b), 37.09 (C-2a), 48.70 (C-1b), 51.51 (C-1c), 53.64 (C-1a), 55.11 (C-1d), 77.91 (C(CH $_3$ ) $_3$ ), 110.0 (C-3d'), 110.9 (C-7d'), 117.8 (C-5d'), 118.0 (C-4d'), 120.4 (C-6d'), 123.2 (C-2d'), 125.7 (Ph-C $_p$ ), 127.2 (C-3ad'), 127.6, 128.7 (4  $\times$  Ph-C),

135.9 (C-7ad'), 137.7 (Ph-C<sub>i</sub>), 154.6 (C(O)OtBu), 168.7, 170.2, 171.3, 171.9, 172.5 (5 × C=O).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 719.3 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 1415.1 (24) [2M+Na]<sup>+</sup>, 695.3 (100) [M-H]<sup>-</sup>.

**C**<sub>34</sub>**H**<sub>44</sub>**N**<sub>6</sub>**O**<sub>8</sub>**S** (696.81).

### 6.11 *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-*L*-tryptophyl-*L*-methionyl-*L*-aspartyl-(β-*O*-allyl)-*L*-phenylalaninamid (**126**)



Zu einer Suspension von Dipeptid **123** (838 mg, 2.0 mmol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) und Wasser (0.6 mL) gab man tropfenweise TFA (6 mL) und rührte 2 h bei Raumtemperatur. Anschließend wurde die TFA unter Zugabe von Toluol durch azeotrope Destillation im Vakuum entfernt und der Rückstand in Wasser (40 mL) gelöst sowie mit DIEA (517 mg, 4.0 mmol, 2.0 Äq.) versetzt (Lösung A).

Zu einer Lösung des Dipeptids **110** (871 mg, 2.0 mmol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) bei 0 °C gab man HOSu (230 mg, 2.0 mmol, 1.0 Äq.) und EDC·HCl (383 mg, 2.0 mmol, 1.0 Äq.) und rührte bei Raumtemperatur für 2 h. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit THF (40 mL) versetzt und die entstandene Lösung zu Lösung A getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend THF im Vakuum entfernt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt die Titelverbindung als weißen Feststoff (1.26 g, 1.7 mmol, 85%).

**R<sub>f</sub>** = 0.3 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 15:1 + 5% HOAc).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -16.0^\circ$  ( $c = 0.35$  in MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.32$  (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.77–1.94 (m, 2 H, 2c-H<sub>2</sub>), 2.02 (s, 3 H, SCH<sub>3</sub>), 2.39–2.44 (m, 2 H, 3c-H<sub>2</sub>), 2.59 (dd,  $J = 16.2, 7.8$  Hz, 1 H, 2b-H<sub>a</sub>), 2.76–3.12

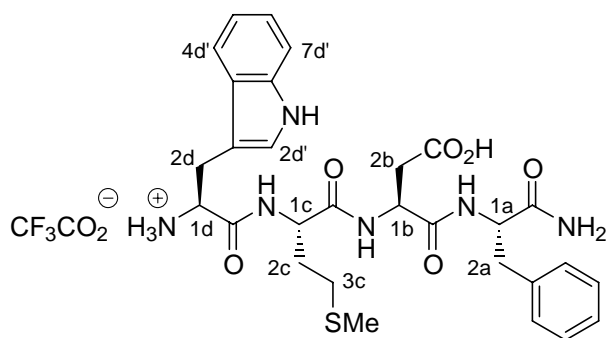
(m, 5 H, 2b-H<sub>b</sub>, 2a-H<sub>2</sub>, 2d-H<sub>2</sub>), 4.20–4.26 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1d-H), 4.35–4.44 (m, 2 H, 1c-H, 1a-H), 4.51–4.54 (m, 2 H, 1b'-H<sub>2</sub>), 4.58–4.65 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1b-H), 5.18 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1 H, 3b'-H<sub>a</sub>), 5.28 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1 H, 3b'-H<sub>b</sub>), 5.82–5.95 (m, 1 H, 2b'-H), 6.85 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H, BocNH), 6.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H, 5d'-H), 7.06 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H, 6d'-H), 7.14–7.34 (m, 9 H, 2d'-H, 7d'-H, 5 × Ph-H, NH<sub>2</sub>), 7.59 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H, 4d'-H), 7.86 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H, NH), 7.99 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H, NH), 8.24 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H, NH), 10.76 (s, 1 H, Indol-NH).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 14.57$  (SCH<sub>3</sub>), 27.29 (C-2d), 28.05 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.26 (C-3c), 31.99 (C-2c), 35.75 (C-2b), 37.35 (C-2a), 49.44 (C-1b), 51.80 (C-1c), 53.87 (C-1a), 55.21 (C-1d), 64.63 (C-1b'), 78.10 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 110.2 (C-3d'), 111.2 (C-7d'), 117.7, 117.8 (C-4d', C-5d'), 118.4 (C-3b'), 120.7 (C-6d'), 123.6 (C-2d'), 126.2, 127.3, 128.0, 129.1 (C-3ad', 5 × Ph-C), 132.4 (C-2b'), 136.0 (C-7ad'), 137.6 (Ph-C<sub>i</sub>), 155.3 (C(O)OtBu), 169.6, 169.8, 171.0, 172.1, 172.4 (5 × C=O).

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 759.3 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 1495.1 (68) [2M+Na]<sup>+</sup>.

C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S (736.88).

## 6.12 L-Tryptophyl-L-methionyl-L-aspartyl-L-phenylalaninamid-trifluoracetat (131)



Zu einer Lösung des Dipeptids **110** (218 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (4 mL) gab man HOBT (68 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) und EDC·HCl (96 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) und rührte bei Raumtemperatur für 30 min. Anschließend tropfte man eine Lösung von **130** (200 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) und DIEA (195 mg, 1.5 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (4 mL) zu und rührte bei Raumtemperatur für 3 h. Das Reaktionsgemisch wurde mit 0.5 M HCl auf pH 2 eingestellt und mit EtOAc (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20:1 → 10:1 + 0.1 % HOAc) erhielt man das geschützte Tetrapeptid **109** (280 mg, 0.4 mmol). Eine Suspension des erhaltenen Tetrapeptids **109** (280 mg, 0.4 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) versetzte man mit Wasser (0.4 mL) und TFA (2 mL) und rührte 2 h bei Raumtemperatur. Anschließend wurde die TFA unter Zugabe von Toluol durch azeotrope Destillation im Vakuum entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Nach präparativer HPLC erhielt man das TFA-Salz des Tetrapeptids **131** als weißes Pulver (120 mg, 0.17 mmol, 34% über zwei Stufen).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 80 °C): δ = 1.81–1.87 (m, 1 H, 2c-H<sub>a</sub>), 1.94–2.00 (m, 1 H, 2c-H<sub>b</sub>), 2.05 (s, 3 H, SCH<sub>3</sub>), 2.42–2.52 (m, 2 H, 3c-H<sub>2</sub>), 2.55 (dd, *J* = 16.2, 6.6 Hz, 1 H, 2b-H<sub>a</sub>), 2.71 (dd, *J* = 16.2, 6.6 Hz, 1 H, 2b-H<sub>b</sub>), 2.89 (dd, *J* = 13.8, 7.8 Hz, 1 H, 2a-H<sub>a</sub>), 3.06 (dd, *J* = 13.8, 5.4 Hz, 1 H, 2a-H<sub>b</sub>), 3.12 (dd, *J* = 15.0, 8.4 Hz, 1 H, 2d-H<sub>a</sub>), 3.29 (dd, *J* = 15.0, 5.4 Hz, 1 H, 2d-H<sub>b</sub>), 4.11–4.14 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1d-H), 4.44–4.47 (m, 2 H, 1c-H, 1a-H), 4.57–4.60 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1b-H), 7.01 (s<sub>br</sub>, 2 H, NH<sub>2</sub>), 7.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 5d'-H), 7.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 6d'-H), 7.17–7.27 (m, 6 H, 2d'-H, 5 × Ph-H), 7.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 7d'-H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H, 4d'-H, NH), 8.02 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH<sup>+</sup>), 8.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, NH), 8.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, NH), 10.80 (s, 1 H, Indol-NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 80 °C): δ = 14.28 (SCH<sub>3</sub>), 26.96 (C-2d), 29.20 (C-3c), 31.87 (C-2c), 35.71 (C-2b), 37.18 (C-2a), 49.52 (C-1b), 51.97 (C-1c), 52.54 (C-1d), 53.62 (C-1a), 106.7 (C-3d'), 111.1 (C-7d'), 118.1 (C-4d'), 118.1 (C-5d'), 120.8 (C-6d'), 124.6 (C-2d'), 125.8 (Ph-C<sub>p</sub>), 126.9 (C-3ad'), 127.7, 128.7 (4 × Ph-C), 136.2 (C-7ad'), 137.4 (Ph-C<sub>i</sub>), 168.1, 169.6, 170.1, 171.3, 172.1 (5 × C=O).

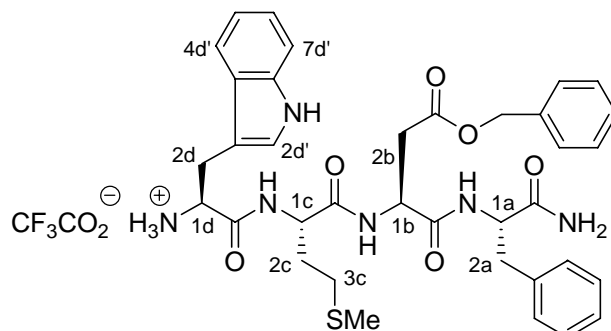
**C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S** (710.72).

Ber.: 597.24898 für [M–CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>

Gef.: 597.24893 (ESI-HRMS).

**HPLC** (präparative Säule, Kromasil 100 C18; Eluent A: H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA; Eluent B: CH<sub>3</sub>CN; Gradient: 20% in 5 min, auf 60% in 20 min; Flow: 10 mL/min): R<sub>t</sub>: 19 min.

### 6.13 L-tryptophyl-L-methionyl-L-aspartyl-( $\beta$ -O-benzyl)-L-phenylalaninamid-trifluoracetat (**128**)



Zu einer Lösung von Dipeptid **124** (118 mg, 0.25 mmol, 1.2 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) und Wasser (0.05 mL) gab man tropfenweise TFA (1 mL) und rührte 2 h bei Raumtemperatur. Anschließend wurde die TFA unter Zugabe von Toluol durch azeotrope Destillation im Vakuum entfernt und der Rückstand mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) sowie DIEA (78 mg, 0.6 mmol, 3.0 Äq.) versetzt (Lösung A).

Zu einer Lösung des Dipeptids **110** (88 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) gab man HOBt (34 mg, 0.25 mmol, 1.2 Äq.) und EDC·HCl (48 mg, 0.25 mmol, 1.2 Äq.) und rührte bei Raumtemperatur für 30 min. Anschließend tropfte man Lösung A zu und rührte bei Raumtemperatur für 12 h. Das Reaktionsgemisch wurde mit 0.5 M HCl auf pH 2 eingestellt und mit EtOAc (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (30 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) gelöst, mit Wasser (0.2 mL) und TFA (2 mL) versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die TFA unter Zugabe von Toluol durch azeotrope Destillation im Vakuum entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Nach präparativer HPLC erhielt man das TFA-Salz des Tetrapeptids **128** als weißes Pulver (70 mg, 0.087 mmol, 44% über zwei Stufen).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C):  $\delta$  = 1.83–1.89 (m, 1 H, 2c-H<sub>a</sub>), 1.97–2.02 (m, 1 H, 2c-H<sub>b</sub>), 2.05 (s, 3 H, SCH<sub>3</sub>), 2.44–2.54 (m, 2 H, 3c-H<sub>2</sub>), 2.67 (dd,  $J$  = 16.2, 7.2 Hz, 1 H, 2b-H<sub>a</sub>), 2.84 (dd,  $J$  = 16.2, 6.6 Hz, 1 H, 2b-H<sub>b</sub>), 2.90 (dd,  $J$  = 13.8, 7.2 Hz, 1 H, 2a-H<sub>a</sub>), 3.06 (dd,  $J$  = 13.8, 5.4 Hz, 1 H, 2a-H<sub>b</sub>), 3.12 (dd,  $J$  = 15.0, 7.8 Hz, 1 H, 2d-H<sub>a</sub>), 3.30 (dd,  $J$  = 14.4, 5.1 Hz, 1 H, 2d-H<sub>b</sub>), 4.13–4.15 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1d-H), 4.45–4.50 (m, 2 H, 1c-H, 1a-H), 4.66–4.69 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1b-H), 5.09 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 6.91 (s<sub>br</sub>, 2 H, NH), 7.01 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H, 5d'-H),

7.09 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H, 6d'-H), 7.16–7.38 (m, 12 H, 2d'-H, 7d'-H, 10 × Ph-H), 7.63 ( $J = 7.8$  Hz, 1 H, NH), 7.67 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H, 4d'-H), 8.07 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H, NH), 8.50 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 10.75 (s, 1 H, Indol-NH).

<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C):  $\delta = 14.15$  (SCH<sub>3</sub>), 26.88 (C-2d), 29.13 (C-3c), 31.64 (C-2c), 35.61 (C-2b), 37.17 (C-2a), 49.38 (C-1b), 51.98 (C-1c), 52.52 (C-1d), 53.51 (C-1a), 65.33 (OCH<sub>2</sub>), 106.7 (C-3d'), 111.0 (C-7d'), 117.9 (C-4d'), 118.0 (C-5d'), 120.7 (C-6d'), 124.4 (C-2d'), 125.7 (Ph-C<sub>p</sub>), 126.8 (C-3ad'), 127.3, 127.5, 127.8, 128.6 (8 × Ph-C), 127.4 (Ph-C<sub>p</sub>), 135.5 (Ph-C<sub>i</sub>), 136.1 (C-7ad'), 137.2 (Ph-C<sub>i</sub>), 168.1, 169.0, 169.5, 170.0, 171.8 (5 × C=O).

**C<sub>38</sub>H<sub>43</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S** (800.84).

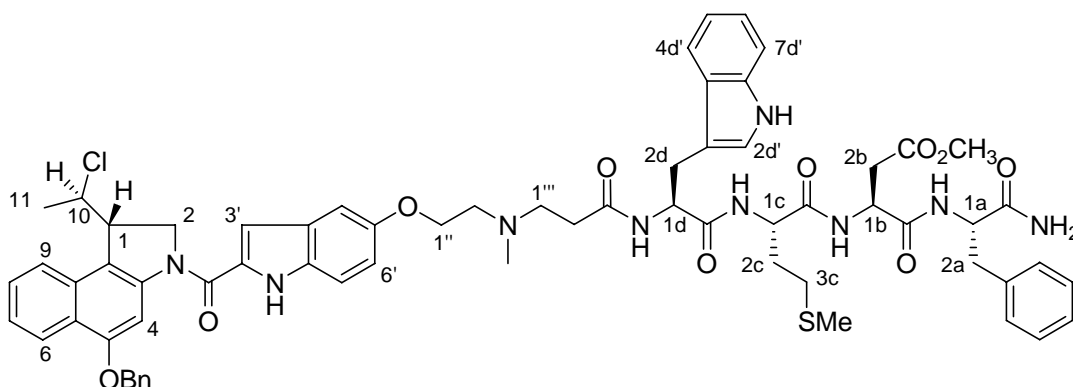
Ber.: 687.29593 für [M–CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>

Gef.: 687.29597 (ESI-HRMS)

**HPLC** (präparative Säule, Kromasil 100 C18; Eluent A: H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA; Eluent B: CH<sub>3</sub>CN; 55% A, 45% B ; Flow: 12 mL/min): R<sub>t</sub>: 14 min.

## 7 Synthese der *anti*-Methyl-*seco*-CBI-DNA-Binder-Tetragastrin-Derivate

### 7.1 (1*S*, 10*R*/1*R*, 10*S*)-3-[(2-{2-[5-Benzyloxy-1-(10-chlor-ethyl)-1,2-dihydro-benzo[*e*]indol-3-carbonyl]-indol-5-yloxy}-ethyl)-methylamino]-propionsäure-[L-tryptophyl-L-methionyl-L-aspartyl-( $\beta$ -O-methyl)-L-phenylalaninamidyl]-amid (**133**)



Zu einer Lösung von **88** (25 mg, 0.04 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (1.5 mL) gab man HOBt (8 mg, 0.06 mmol, 1.5 Äq.) und EDC·HCl (12 mg, 0.06 mmol, 1.5 Äq.) und rührte bei Raumtemperatur für 15 min (Lösung A).

Zu einer Lösung von **132** (29 mg, 0.04 mmol, 1.0 Äq.) und DIEA (16 mg, 0.12 mmol, 3.0 Äq.) in DMF (1 mL) tropfte man Lösung A und rührte bei Raumtemperatur für 12 h. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (30 mL) versetzt und mit EtOAc (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20:1 → 10:1) erhielt man das Molekül **133** als blass-gelben Feststoff (24 mg, 0.02 mmol, 49 %).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 1.77–1.83 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2c-H<sub>a</sub>), 1.88–2.04 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2c-H<sub>b</sub>), 2.01 (s, 3 H, SCH<sub>3</sub>), 2.21 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 2.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2''''-H<sub>2</sub>), 2.34–2.44 (m, 2 H, 3c-H<sub>2</sub>), 2.56–2.60 (m, 3 H, 1'''-H<sub>2</sub>, 2b-H<sub>a</sub>), 2.71–2.77 (m, 3 H, 2''-H<sub>2</sub>, 2b-H<sub>b</sub>), 2.84–2.88 (m, 1 H, 2a-H<sub>a</sub>), 2.97–3.05 (m, 2 H, 2a-H<sub>b</sub>, 2d-H<sub>a</sub>), 3.15–3.17 (m, 1 H, 2d-H<sub>b</sub>), 3.57 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (s<sub>br</sub>, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 4.22–4.25 (m, 1 H, 1-H), 4.32–4.35 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1c-H), 4.39–4.42 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1a-H), 4.59–4.64 (m, 3 H, 1b-H, 1d-H, 2-H<sub>a</sub>), 4.73–4.76 (m, 1 H, 2-H<sub>b</sub>), 4.79–4.82 (m<sub>c</sub>, 1 H, 10-H), 5.30–5.33 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.92 (d,

$J = 8.4$  Hz, 1 H, 6'-H), 6.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H, 5d'-H), 7.06 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H, 6d'-H), 7.10–7.45 (m, 18 H, 3'-H, 4'-H, 7'-H, 7-H, 10 × Ph-H, NH<sub>2</sub>, 2d'-H, 7d'-H), 7.57–7.59 (m, 2 H, 8-H, 4d'-H), 7.84 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H, NH), 7.97 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H, 9-H), 8.07 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H, NH), 8.14–8.15 (m, 2 H, 4-H, NH), 8.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H, 6-H), 8.27 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H, NH), 10.78 (s, 1 H, Indol-NH<sub>Trp</sub>), 11.61 (s, 1 H, Indol-NH).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 14.54$  (SCH<sub>3</sub>), 23.32 (C-11), 27.20 (C-2d), 29.37 (C-3c), 31.47 (C-2c), 33.04 (C-2'''), 35.63 (C-2b), 37.29 (C-2a), 41.78 (NCH<sub>3</sub>), 45.90 (C-1), 49.51 (C-1b), 51.39 (OCH<sub>3</sub>), 51.98, 51.98 (C-1c, C-2), 53.31, 53.43 (C-1d, C-1'''), 53.89 (C-1a), 55.30 (C-2''), 61.31 (C-10), 66.05 (C-1''), 69.64 (CH<sub>2</sub>Ph), 98.41 (C-4), 103.3 (C-4'), 105.4 (C-3'), 110.0 (C-3d'), 111.2 (C-7d'), 113.1 (C-7'), 115.9 (C-6'), 117.6 (C-9b), 118.1, 118.3 (C-4d', C-5d'), 120.7 (C-6d'), 122.6 (C-6), 123.1 (C-9), 123.5 (C-7), 123.7 (C-2d'), 126.1, 127.3, 127.4, 127.5, 127.8, 127.9, 128.1, 128.4, 128.8, 129.0, 129.6, 130.8, 131.7 (Ph-C<sub>p</sub>, Ph-C<sub>pPh</sub>, C-3ad', C-5a, C-8, C-9a, C-2', C-3'a, C-7'a, 8 × Ph-C), 136.0, 136.8, 137.6 (C-7ad', Ph-C<sub>i</sub>, Ph-C<sub>iPh</sub>), 142.1 (C-3a), 152.9, 154.2 (C-5, C-5'), 160.1 (CON), 169.6, 170.5, 171.0, 171.5, 171.9, 172.3 (6 × C=O).

**C<sub>66</sub>H<sub>72</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>10</sub>S** (1217.48).

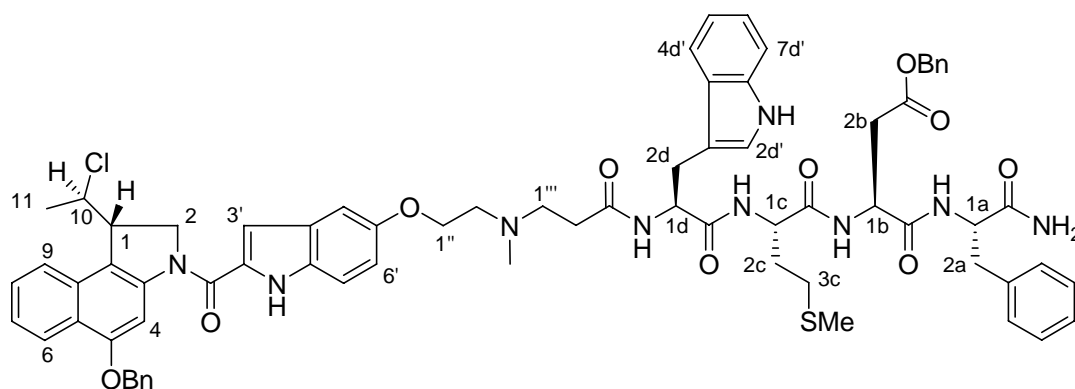
Ber.: 1218.48841 für [M+H]<sup>+</sup>

Gef.: 1218.48931 (ESI-HRMS)

**HPLC** (analytische Säule, Kromasil 100 C18; Eluent A: H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA; Eluent B: CH<sub>3</sub>CN; Gradient: 30% in 5 min, auf 90% in 25 min; Flow: 0.8 mL/min): R<sub>t</sub>: 28 min.



**7.2 (1*S*, 10*R*/1*R*, 10*S*)-3-[(2-{2-[5-Benzoyloxy-1-(10-chlor-ethyl)-1,2-dihydro-benzo[*e*]indol-3-carbonyl]-indol-5-yloxy}-ethyl)-methylamino]-propionsäure-[L-tryptophyl-L-methionyl-L-aspartyl-( $\beta$ -O-benzyl)-L-phenylalaninamidyl]-amid (**134**)**



Zu einer Lösung von **88** (25 mg, 0.04 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (1 mL) gab man HOBt (8 mg, 0.06 mmol, 1.5 Äq.) und EDC·HCl (12 mg, 0.06 mmol, 1.5 Äq.) und rührte bei Raumtemperatur für 30 min (Lösung A).

Zu einer Lösung von **128** (32 mg, 0.04 mmol, 1.0 Äq.) und DIEA (16 mg, 0.12 mmol, 3.0 Äq.) in DMF (1 mL) tropfte man Lösung A und rührte bei Raumtemperatur für 12 h. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (30 mL) versetzt und mit EtOAc (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20:1 → 10:1) erhielt man **132** als blass-gelben Feststoff (37 mg, 0.029 mmol, 71 %).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.65 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 1.76–1.85 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2c-H<sub>a</sub>), 1.85–1.95 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2c-H<sub>b</sub>), 2.00 (s, 3 H, SCH<sub>3</sub>), 2.20 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 2.28 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H, 2''''-H<sub>2</sub>), 2.34–2.43 (m, 2 H, 3c-H<sub>2</sub>), 2.57–2.66 (m, 3 H, 1'''-H<sub>2</sub>, 2b-H<sub>a</sub>), 2.70 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H, 2''-H<sub>2</sub>), 2.77–2.89 (m, 2 H, 2b-H<sub>b</sub>, 2a-H<sub>a</sub>), 2.98–3.05 (m, 2 H, 2a-H<sub>b</sub>, 2d-H<sub>a</sub>), 3.12–3.19 (m, 1 H, 2d-H<sub>b</sub>), 4.00 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1''-H<sub>2</sub>), 4.23 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1 H, 1-H), 4.33–4.37 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1c-H), 4.40–4.44 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1a-H), 4.57–4.61 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1d-H), 4.63–4.70 (m, 2 H, 1b-H, 2-H<sub>a</sub>), 4.73–4.76 (m, 1 H, 2-H<sub>b</sub>), 4.80–4.81 (m<sub>c</sub>, 1 H, 10-H), 5.05–5.10 (m<sub>c</sub>, 2 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 5.29–5.34 (m<sub>c</sub>, 2 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 6.92 (dd,  $J$  = 9.0, 2.4 Hz, 1 H, 6'-H), 6.97 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H, 5d'-H), 7.05 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H, 6d'-H), 7.11–7.45 (m, 23 H, 3'-H, 4'-H, 7'-H, 7-H, 15 × Ph-H, NH<sub>2</sub>, 2d'-H, 7d'-H), 7.57–7.58 (m, 2 H, 8-H, 4d'-H), 7.84 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H,

NH), 7.96 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H, 9-H), 8.07 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H, NH), 8.14 (s<sub>br</sub>, 1 H, 4-H), 8.20 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H, NH), 8.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H, 6-H), 8.28 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H, NH), 10.78 (s, 1 H, Indol-NH<sub>Trp</sub>), 11.61 (s, 1 H, Indol-NH).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 14.57$  (SCH<sub>3</sub>), 23.34 (C-11), 27.21 (C-2d), 29.41 (C-3c), 31.52 (C-2c), 33.10 (C-2'''), 35.66 (C-2b), 37.35 (C-2a), 41.81 (NCH<sub>3</sub>), 45.93 (C-1), 49.52 (C-1b), 52.05 (C-1c, C-2), 53.34 (C-1'''), 53.50 (C-1d), 53.94 (C-1a), 55.32 (C-2''), 61.32 (C-10), 65.71 (CO<sub>2</sub>C<sub>H</sub>Ph), 66.10 (C-1''), 69.66 (OC<sub>H</sub>Ph), 98.43 (C-4), 103.3 (C-4'), 105.4 (C-3'), 110.0 (C-3d'), 111.2 (C-7d'), 113.1 (C-7'), 115.9 (C-6'), 117.6 (C-9b), 118.1, 118.4 (C-4d', C-5d'), 120.8 (C-6d'), 122.7 (C-6), 123.1 (C-9), 123.5 (C-7), 123.8 (C-2d'), 126.2, 127.4, 127.6, 127.8, 127.9, 128.0, 128.3, 128.4, 129.1, 129.6, 130.9, 131.7 (C-3ad', C-5a, C-8, C-9a, C-2', C-3'a, C-7'a, 15 × Ph-C), 136.2, 136.8, 137.6 (C-7ad', 3 × Ph-C<sub>i</sub>), 142.2 (C-3a), 153.0, 154.2 (C-5, C-5'), 160.1 (CON), 169.6, 170.0, 171.1, 171.6, 171.9, 172.4 (6 × C=O).

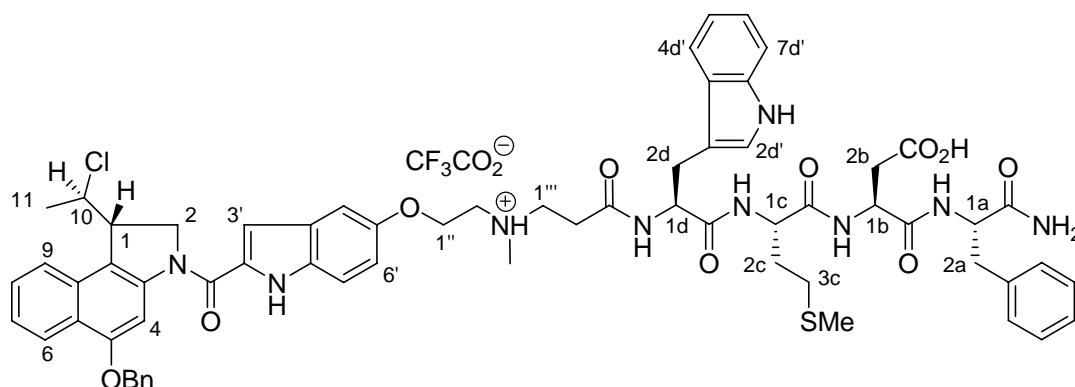
**C<sub>72</sub>H<sub>76</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>10</sub>S** (1294.95).

Ber.: 1294.51971 für [M+H]<sup>+</sup>

Gef.: 1294.51973 (ESI-HRMS)

**HPLC** (analytische Säule, Kromasil 100 C18; Eluent A: H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA; Eluent B: CH<sub>3</sub>CN; Gradient: 45% in 5 min, auf 85% in 20 min; Flow: 0.8 mL/min): R<sub>t</sub>: 23 min.

**7.3 (1*S*, 10*R*/1*R*, 10*S*)-3-[(2-{2-[5-Benzyloxy-1-(10-chlor-ethyl)-1,2-dihydro-benzo[*e*]indol-3-carbonyl]-indol-5-yloxy}-ethyl)-methylamino]-propionsäure-[L-tryptophyl-L-methionyl-L-aspartyl-L-phenylalaninamidyl]-amid-trifluoracetat (136)**



Eine Suspension des geschützten Tetrapeptids **126** (30 mg, 0.04 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) versetzte man mit Wasser (0.05 mL) und TFA (0.5 mL) und rührte 1.5 h bei Raumtemperatur. Anschließend wurde die TFA unter Zugabe von Toluol durch azeotrope Destillation im Vakuum entfernt und der Rückstand in DMF (5 mL) gelöst (Lösung A).

Zu einer Lösung von **88** (25 mg, 0.04 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (1.0 mL) gab man HOBt (8 mg, 0.06 mmol, 1.5 Äq.) und EDC·HCl (12 mg, 0.06 mmol, 1.5 Äq.), rührte bei Raumtemperatur für 15 min (Lösung B).

Zu Lösung A gab man DIEA (16 mg, 0.12 mmol, 3.0 Äq.), tropfte anschließend Lösung B zu und rührte 12 h bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (30 mL) versetzt und mit EtOAc (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20:1 → 10:1) erhielt man **135** als blass-gelben Feststoff (30 mg, 0.024 mmol).

Zu einer Lösung von **135** (30 mg, 0.024 mmol, 1.0 Äq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (8 mg, 6.9 μmol, 0.3 Äq.) und Triphenylphosphan (16 mg, 61 μmol, 2.5 Äq.) in einem Gemisch aus trockenem und entgastem CH<sub>3</sub>CN (1 mL) und DMF (1 mL) wurde Pyrrolidin (60 μL, 0.73 mmol, 30 Äq.) gegeben und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (30 mL) versetzt, mit 1.0 M HCl auf pH 3 eingestellt und mit EtOAc (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das

Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zuerst mit Et<sub>2</sub>O gewaschen, dann mit präparativer HPLC gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung **136** (10 mg, 8.3 μmol, 21% über drei Stufen).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 1.76–1.82 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2c-H<sub>a</sub>), 1.88–1.94 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2c-H<sub>b</sub>), 2.01 (s, 3 H, SCH<sub>3</sub>), 2.38–2.49 (m, 2 H, 3c-H<sub>2</sub>), 2.50–2.52 (m, 1 H, 2b-H<sub>a</sub>), 2.67–2.70 (m, 3 H, 2''''-H<sub>2</sub>, 2b-H<sub>b</sub>), 2.77 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 2.85 (dd, *J* = 13.8, 8.4 Hz, 1 H, 2a-H<sub>a</sub>), 2.97 (dd, *J* = 14.4, 9.0 Hz, 1 H, 2d-H<sub>a</sub>), 3.04 (dd, *J* = 13.8, 4.8 Hz, 1 H, 2a-H<sub>b</sub>), 3.16 (dd, *J* = 14.4, 4.5 Hz, 1 H, 2d-H<sub>b</sub>), 3.37–3.42 (s<sub>br</sub>, 4 H, 1''''-H<sub>2</sub>, 2''-H<sub>2</sub>), 4.24–4.28 (m, 3 H, 1''-H<sub>2</sub>, 1-H), 4.36–4.39 (m, 2 H, 1a-H, 1c-H), 4.54 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1b-H), 4.61–4.63 (m, 2 H, 1d-H, 2-H<sub>a</sub>), 4.76–4.80 (m, 1 H, 2-H<sub>b</sub>), 4.80–4.81 (m<sub>c</sub>, 1 H, 10-H), 5.30–5.33 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.97–6.99 (m, 2 H, 6'-H, 5d'-H), 7.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 6d'-H), 7.10–7.45 (m, 16 H, 3'-H, 4'-H, 7'-H, 7-H, 10 × Ph-H, NH<sub>2</sub>, 2d'-H, 7d'-H), 7.57–7.65 (m, 3 H, 8-H, 4d'-H, NH), 7.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, NH), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 9-H), 8.13 (s<sub>br</sub>, 1 H, 4-H), 8.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, NH), 8.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 6-H), 8.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, NH), 9.60 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH<sup>+</sup>), 10.79 (s, 1 H, Indol-NH<sub>Trp</sub>), 11.69 (s, 1 H, Indol-NH), 12.39 (s<sub>br</sub>, 1 H, COOH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 14.55 (SCH<sub>3</sub>), 23.33 (C-11), 27.62 (C-2d), 29.38 (C-2'''), 29.39 (C-3c), 31.73 (C-2c), 35.81 (C-2b), 37.23 (C-2a), 40.09 (NCH<sub>3</sub>), 45.88 (C-1), 49.52 (C-1b), 51.85, 51.89, 51.98 (C-1c, C-2, C-1'''), 53.58 (C-1d), 53.83 (C-1a), 54.18 (C-2''), 61.33 (C-10), 62.65 (C-1''), 69.63 (CH<sub>2</sub>Ph), 98.37 (C-4), 104.1 (C-4'), 105.4 (C-3'), 109.9 (C-3d'), 111.2 (C-7d'), 113.2 (C-7'), 115.6 (C-6'), 117.6 (C-9b), 118.1, 118.4 (C-4d', C-5d'), 120.8 (C-6d'), 122.6 (C-6), 123.1 (C-9), 123.7 (C-7), 123.8 (C-2d'), 126.1, 127.3, 127.4, 127.5, 127.8, 127.9, 128.1, 128.4, 128.8, 129.0, 129.6, 131.2, 132.0 (Ph-C<sub>p</sub>, Ph-C<sub>pPh<sub>e</sub></sub>, C-3ad', C-5a, C-8, C-9a, C-2', C-3'a, C-7'a, 8 × Ph-C), 136.0, 136.8, 137.7 (C-7ad', Ph-C<sub>i</sub>, Ph-C<sub>iPh<sub>e</sub></sub>), 142.1 (C-3a), 151.9, 154.2 (C-5, C-5'), 160.0 (CON), 169.0, 169.9, 171.0, 171.5, 171.8, 172.4 (6 × C=O).

**C<sub>67</sub>H<sub>71</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>12</sub>S** (1318.85).

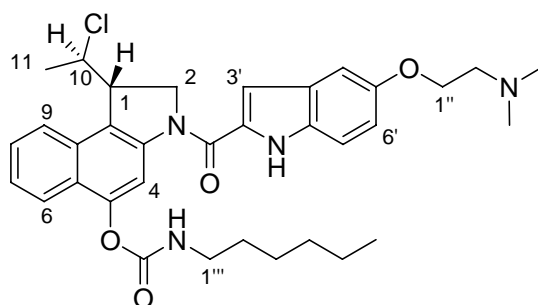
Ber.: 1204.47276 für [M–CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>

Gef.: 1204.47254 (ESI-HRMS)

**HPLC** (präparative Säule, Kromasil 100 C18; Eluent A: H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA; Eluent B: CH<sub>3</sub>CN; Gradient: 36% in 5 min, auf 90% in 20 min; Flow: 10 mL/min): R<sub>t</sub>: 23 min.

## 8 Synthese des *anti*-Methyl-*seco*-CBI-DMAI-Carbamat-Derivats

### 8.1 *rac*-{(1,10)-*anti*-1-(10-Chlor-ethyl)-3-[(5-(2-(*N,N*-dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-5-hexylaminocarbonyloxy-1,2-dihydro-3*H*-benz[*e*]indol} (140)



Zu einer Suspension von **22** (44 mg, 86  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (16 mL) wurde **138** (36 mg, 179  $\mu\text{mol}$ , 2.1 Äq.) sowie DIPEA (56 mg, 433  $\mu\text{mol}$ , 5.0 Äq.) gegeben und 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Toluol gewaschen, mit einer Lösung des Hexylamin (90 mg, 889  $\mu\text{mol}$ , 10.0 Äq.) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (15 mL) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (20 mL) zugegeben und mit AcOEt ( $2 \times 30$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1$ ) erhielt man die Titelverbindung als blass-gelblichen Feststoff (24 mg, 40  $\mu\text{mol}$ , 47% über zwei Stufen).

$R_f = 0.3$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Acetone- $d_6$ ):  $\delta = 0.87\text{--}0.92$  (m, 3 H, 6'''- $\text{CH}_3$ ), 1.33–1.44 (m, 6 H, 3'''- $\text{H}_2$ , 4'''- $\text{H}_2$ , 5'''- $\text{H}_2$ ), 1.58–1.66 (m, 2 H, 2'''- $\text{H}_2$ ), 1.69 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3 H, 11- $\text{CH}_3$ ), 2.39 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.84 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2 H, 2''- $\text{H}_2$ ), 3.27 (q,  $J = 6.6$  Hz, 2 H, 1'''- $\text{H}_2$ ), 4.17 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2 H, 1''- $\text{H}_2$ ), 4.20–4.25 (m, 1 H, 1-H), 4.63–4.86 (m, 3 H, 2- $\text{H}_2$ , 10-H), 6.93 (dd,  $J = 9.0, 2.4$  Hz, 1 H, 6'-H), 7.16–7.19 (m, 3 H, 4'-H, 3'-H, CONH), 7.37–7.50 (m, 3 H, 7-H, 8-H, 7'-H), 7.91–7.98 (m, 2 H, 6-H, 9-H), 8.44 (s, 1 H, 4-H), 10.84 (s, 1 H, Indol-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, Acetone- $d_6$ ):  $\delta = 14.30$  (C-6'''), 23.24, 27.14, 32.22 (C-3''', C-4''', C-5'''), 23.95 (C-11), 30.52 (C-2'''), 41.87 (C-1'''), 45.82 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 47.61 (C-1), 52.95 (C-2), 58.74 (C-2''), 61.53 (C-10), 66.94 (C-1'), 104.16 (C-4'), 106.65 (C-3'), 112.07 (C-4), 113.87 (C-7'), 117.22 (C-6'), 123.4, 124.1 (C-6, C-9), 123.6 (C-9b), 125.3 (C-7), 126.2

(C-5a), 127.9 (C-8), 129.2, 130.8, 131.9, 132.8 (C-9a, C-2', C-3'a, C-7'a), 142.9 (C-3a), 148.6, 154.4, 155.5 (C-5, C-5', CONH), 160.9 (CON).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 605.4 (100)  $[M+H]^+$ .

**C<sub>34</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>** (605.2).

## Abkürzungen und Akronyme

A	Adenin
Ac	Acetyl
ADEPT	Antibody Directed Enzyme Prodrug Therapy
Äq.	Äquivalente
AIBN	$\alpha$ , $\alpha'$ -Azabisobutyronitril
APT	Attached Proton Test
Asp	Asparaginsäure
$\beta$ -Ala	$\beta$ -Alanin
Ber.	Berechnet
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bsp.	Beispiel
Bu	Butyl
CBI	Cyclopropabenzindol
CBQ	Cyclopropabenzochinolin
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CCK	Cholecystokinin
CI	Cyclopropaindol
CPI	Cyclopropapyrroloindol
CPyI	7-Methoxycarbonyl-cyclopropapyridoindol
DA	Duocarmycin A
DSA	Duocarmycin Stable A
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DIEA	Diisopropylethylamin
DMAI	5-[2-( <i>N,N</i> -Dimethylamino)ethoxy]-indol
DMAP	4-( <i>N,N</i> -Dimethylamino)-pyridin
DMEM	<i>Dulbecco's</i> Modified Eagles Medium
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenylphosphorylazid

---

EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimid-hydrochlorid
ED <sub>50</sub>	Effektive Dosis; Toxinkonzentration, bei der das Zellwachstum 50 % unterbunden wird
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
FKS	Fötales Kälberserum
FT-ICR	Fourier-Transformation-Ion-Cyclotron-Resonanz
Gef.	Gefunden
ges.	gesättigt
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	1-Hydroxy-benzotriazol
HOCP	2,4,5-Trichlorphenol
HONB	<i>N</i> -Hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarboximid
HOSu	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	hochaufgelöstes Massenspektrum
HTCFA	Human Tumor Colony Forming Ability
Hz	Hertz
<i>i</i>	ipso
IR	Infrarot-Spektroskopie
kat.	katalytische Mengen
Kat.	Katalysator
konz.	konzentriert
<i>m</i>	meta
max	maximal
MCBI	7-Methoxy-CBI
MCCPI	Methoxycarbonyl-CPI
Me	Methyl
MeOH	Methanol
Met	Methionin



---

MMI	5-Methoxyindol
MS (4 Å)	Molekularsieb (4 Å)
MS	Massenspektrometrie
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
PDE	Pyrrrolodihydroindol
PE	<i>n</i> -Pentan
Ph	Phenyl
Phe	Phenylalanin
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
R <sub>t</sub>	Retentionszeit
RT	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
T	Thymin
<i>tert</i>	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TMI	5,6,7-Trimethoxyindol
TMS	Trimethylsilyl
TOCSY	Total Correlation Spectroscopy
Trp	Tryptophan
TTMSS	Tris-(trimethylsilyl)-silan
UV	Ultraviolett-Spektroskopie

## Literatur

- <sup>1</sup> Daten aus Eurostat Jahrbuch **2005**;  
[http://epp.eurostat.cec.eu.int/cache/ITY\\_OFFPUB/KS-CD-05-001-2/DE/KS-CD-05-001-2-DE.PDF](http://epp.eurostat.cec.eu.int/cache/ITY_OFFPUB/KS-CD-05-001-2/DE/KS-CD-05-001-2-DE.PDF).
- <sup>2</sup> V. Schirrmacher, *Krebs – Tumoren, Zellen, Gene*, Spektrum der Wissenschaft – Verlagsgesellschaft, Heidelberg, **1990**.
- <sup>3</sup> W. Burkart, *Spektrum der Wissenschaft* **1994**, 12, 112.
- <sup>4</sup> P. Erbar, *Onkologie – Einführung in Pathophysiologie, Klinik und Therapie maligner Tumoren*, 2. Aufl., Schattauer Verlag, Stuttgart, **1995**.
- <sup>5</sup> siehe <http://www.krebsinformation.de/tnm-system.html> und dortige Verweise.
- <sup>6</sup> R. A. Weinberg, *Spezial: Krebsmedizin*, *Spektrum der Wissenschaft* **1996**, 7–17.
- <sup>7</sup> H. Varmus, R. A. Weinberg, *Gene und Krebs – Biologische Wurzeln der Tumorentstehung*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1996**.
- <sup>8</sup> R. A. Weinberg, *Science* **1985**, 230, 770–776.
- <sup>9</sup> O. M. Friedman, A. M. Seligman, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 655–658; H. Arnold, F. Bourseaux, *Angew. Chem.* **1958**, 70, 539–544; H. Arnold, F. Bourseaux, N. Brock, *Nature* **1958**, 181, 931–931.
- <sup>10</sup> E. Wiltshaw, *Platinum Metals Rev.* **1979**, 23, 90–98; S. E. Sherman, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **1987**, 87, 1153–1181; T. Boulikas, M. Vougiouka, *Oncology Reports* **2003**, 10, 1663–1682.
- <sup>11</sup> C. Bystroff, S. J. Oatley, J. Kraut, *Biochemistry* **1990**, 29, 3263–3277.
- <sup>12</sup> E. K. Rowinsky, R. C. Donehower, *Pharmac. Ther.* **1991**, 52, 35–84.
- <sup>13</sup> J. Rohr, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2284–2289; K. C. Nicolaou, R. K. Guy, P. Potier, *Sci. Am.* **1996**, 272, 84–88; M. E. Wall, M. C. Wani, *Cancer Res.* **1995**, 55, 753–760; K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 15–44; A. G. Chaudhary, M. M. Gharpure, J. M. Rimoldi, M. D. Chordia, A. A. L. Gunatilaka, D. G. I. Kingston, S. Grover, C. M. Lin, E. Hamel, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4097–4098; K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 38–69; D. G. I. Kingston, *Pharmac. Ther.* **1991**, 52, 1–34; S. B. Horwitz, I. Ringel, *J. Nat. Cancer Inst.* **1991**, 83, 288–291; M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2325–2327.
- <sup>14</sup> R. C. Young, R. F. Ozols, C. E. Myers, *New Eng. J. Med.* **1981**, 305, 139–153.

- <sup>15</sup> H. zur Hausen in *Krebs – Forschung, Diagnostik, Therapie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1992**.
- <sup>16</sup> T. Boon, P. G. Coulie, B. Van den Eynde, *Immunology Today* **1997**, *18*, 267–268.
- <sup>17</sup> R. T. Costello, J. A. Gastaut, D. Olive, *Immunology Today* **1999**, *20*, 488–493.
- <sup>18</sup> A. Gorter, S. Meri, *Immunology Today* **1999**, *20*, 576–582.
- <sup>19</sup> D. Ockert, M. Schmitz, M. Hampl, E. P. Rieber, *Immunology Today* **1999**, *20*, 63–65.
- <sup>20</sup> P. Sanderson, G. G. MacPherson, C. H. Jenkins, P. C. Calder, *J. Leukocyte Biol.* **1997**, *62*, 771–777.
- <sup>21</sup> A. Kugler, G. Stuhler, P. Walden, G. Zoller, A. Zobywalski, P. Brossart, U. Trefzer, S. Ullrich, C. A. Müller, V. Becker, A. J. Gross, B. Hemmerlein, L. Kanz, G. A. Müller, R. H. Ringert, *Nat. Med.* **2000**, *6*, 332–336.
- <sup>22</sup> G. A. Pietersz, A. Rowland, M. J. Smyth, I. F. C. McKenzie, *Adv. Immunol.* **1994**, *56*, 301–387; G. A. Pietersz, I. F. C. McKenzie, *Immun. Rev.* **1992**, *129*, 57–80.
- <sup>23</sup> G. M. Dubowchik, M. A. Walker, *Pharmacology & Therapeutics* **1999**, *83*, 67–123; L. N. Jungheim, T. A. Shepherd, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1553–1566.
- <sup>24</sup> M. E. Schott, J. Scholm, K. Siler, D. E. Milenic, D. Eggenesperger, D. Colcher, R. Cheng, W. J. Kruper, W. Fordyce, W. Goeckeler, *Cancer* **1994**, *73*, 993–998; D. J. Buchsbaum, T. S. Lawrence, *Targeted Diagn. Ther.* **1990**, *3*, 215–255.
- <sup>25</sup> M. Hallek, H. Buening, M. Ried, U. Hacker, Ch. Kurzeder, C.M. Wendtner, *Der Internist* **2001**, *42*, 1306–1313.
- <sup>26</sup> M. Cavazzana-Calvo, S. Hacein-Bey, G. de Saint Basile, F. Gross, E. Yvon, P. Nusbaum, F. Selz, C. Hue, S. Certain, J. L. Casanova, P. Bousso, F. Le Deist, A. Fischer, *Science*, **2000**, *288*, 669–672.
- <sup>27</sup> O. Warburg, K. Gawehn, A. W. Geissler, W. Schröder, H. S. Gewitz, W. Volker, *Die Naturwissenschaften* **1959**, *46*, 25–29; O. Warburg, *The Metabolism of Tumors*, Constable, London **1930**.
- <sup>28</sup> F. Schneider, *Die Naturwissenschaften* **1981**, *68*, 20–27.
- <sup>29</sup> M. von Ardenne, P. G. Reitnauer, D. Schmidt, *Acta Biol. Med. Germ.* **1969**, *22*, 35–36.
- <sup>30</sup> M. von Ardenne, P. G. Reitnauer, *Arch. Geschwulstforschung* **1975**, *45*, 135–145; E. Jähde, M. F. Rajewsky, *Cancer Res.* **1982**, *42*, 1505–1512; S. P. Osinsky, G. V. Evtushenko, E. A. Annin, L. N. Bubnovskaja, *Med. Oncol. Tumor Phar.* **1990**, *7*, 249–256; S. P. Osinsky, L. N. Bubnovskaja, T. Sergienko, *Anticancer Res.* **1987**, *7*, 199–201.

- <sup>31</sup> L. F. Tietze, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1988**, *36*, 728–737; L. F. Tietze, *Molecular Aspects of Chemotherapy*, E. Borowski, D. Shugar (Hrsg.), Pergamon Press, New York, **1990**.
- <sup>32</sup> L. F. Tietze, R. Fischer, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 1002; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 969–970; L. F. Tietze, R. Fischer, H. J. Guder, A. Goerlach, M. Neumann, T. Krach, *Carbohydr. Res.* **1987**, *164*, 177–194; L. F. Tietze, R. Fischer, H. J. Guder, M. Neumann, *Liebigs Ann.* **1987**, 847–856; L. F. Tietze, M. Beller, R. Fischer, M. Lögers, E. Jähde, K. H. Glüsenkamp, M. F. Rajewsky, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 812–813; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 782–783; L. F. Tietze, R. Fischer, M. Beller, R. Seele, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 151–157.
- <sup>33</sup> C. J. Springer, P. Antoniow, K. D. Bagshawe, F. Searle, G. M. F. Bisset, M. Jarman, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 677–681.
- <sup>34</sup> E. Bakina, Z. Wu, M. Rosenblum, D. Farquhar, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4013–4018.
- <sup>35</sup> V. M. Vrudhula, H. P. Svensson, K. A. Kennedy, P. D. Senter, P. M. Wallace, *J. Bioconjugate Chem.* **1993**, *4*, 334–340.
- <sup>36</sup> R. Hannemann, *Dissertation*, Universität Göttingen, **1993**.
- <sup>37</sup> W. Buhr, *Dissertation*, Universität Göttingen, **1995**.
- <sup>38</sup> L.F. Tietze, M. Lieb, T. Herzig, F. Haunert, I. Schuberth, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1929–1939; L. F. Tietze, T. Herzig, A. Fecher, F. Haunert, I. Schuberth, *ChemBioChem* **2001**, 758–765.
- <sup>39</sup> W. A. Denny, *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 577–595; M. de Graaf, E. Boven, H. W. Scheeren, H. J. Haisma, H. M. Pinedo, *Curr. Pharm. Design* **2002**, *8*, 1391–1403, W. A. Denny, *Curr. Pharm. Design* **2002**, *8*, 1349–1361.
- <sup>40</sup> A. P. Mazar, *Anti-Cancer Drugs* **2001**, *12*, 387–400.
- <sup>41</sup> F. M. H. de Groot, L. W. A. van Berkom, H. W. Scheeren, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3093–3102.
- <sup>42</sup> L. J. Hanka, A. Dietz, S. A. Gerpheide, S. L. Kuentzel, D. G. Martin, *J. Antibiot.* **1978**, *31*, 1211–1217; D. G. Martin, C. Biles, S. A. Gerpheide, L. J. Hanka, W. C. Krueger, J. P. McGovren, S. A. Mizsak, G. L. Neil, J. C. Stewart, J. Visser, *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1119–1125.
- <sup>43</sup> J. P. McGroven, G. L. Clarke, E. A. Pratt, T. F. DeKoning, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 63–70.
- <sup>44</sup> M. Ichimura, T. Ogawa, K. Takahashi, E. Kobayashi, I. Kawamoto, T. Yasuzawa, I. Takahashi, H. Nakano, *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1037–1038.

- <sup>45</sup> Y. Igarashi, K. Futamata, T. Fujita, A. Sekine, H. Senda, H. Naoki, T. Furumai, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 107; J. P. Parrish, D. B. Kastinsky, S. E. Wolkenberg, Y. Igarashi, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10971–10976.
- <sup>46</sup> S. Y. Chiang, J. Welch, F. J. Rauscher, T. A. Beerman, *Biochemistry* **1994**, *33*, 7033–7040.
- <sup>47</sup> L. H. Hurley, C.-S. Lee, J. P. McGovren, M. A. Warpehoski, M. A. Mitchell, R. C. Kelly, P. A. Aristoff, *Biochemistry* **1988**, *27*, 3886–3892; L. H. Hurley, M. A. Warpehoski, C.-S. Lee, J. P. McGovren, T. A. Scahill, R. C. Kelly, M. A. Mitchell, N. A. Wicnienski, I. Gebhard, P. D. Johnson, V. S. Bradford, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4633–4649.
- <sup>48</sup> D. L. Boger, D. L. Hertzog, B. Bollinger, D. S. Johnson, H. Cai, J. Goldberg, P. Turnbull, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4977–4986; D. L. Boger, B. Bollinger, D. L. Hertzog, D. S. Johnson, H. Cai, P. Mésini, R. M. Garbaccio, Q. Jin, P. A. Kitos, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4987–4998.
- <sup>49</sup> J. D. Trzuppek, J. M. Gottesfeld, D. L. Boger, *Nature, chemical biology*, **2006**, *2*, 79–82.
- <sup>50</sup> J. P. McGovren, G. L. Clarke, E. A. Pratt, T. F. DeKoning, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 63–70.
- <sup>51</sup> a) D. L. Boger, C. W. Boyce, R. M. Garbaccio, J. A. Goldberg, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 787–828; b) D. L. Boger, D. S. Johnson, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1542–1580; S. E. Wolkenberg, D. L. Boger, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2477–2496.
- <sup>52</sup> J. P. Parrish, D. B. Kastinsky, F. Stauffer, M. P. Hedrick, I. Hwang, D. L. Boger, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3815–3838.
- <sup>53</sup> D. L. Boger, T. Ishizaki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 793–796.
- <sup>54</sup> L. F. Tietze, T. Feuerstein, *Current Pharmaceutical Design* **2003**, *9*, 2155–2175.
- <sup>55</sup> R. Baird, S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 567–578.
- <sup>56</sup> L. F. Tietze, M. Lieb, T. Herzig, F. Hauerth, I. Schuberth, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1929–1939; M. P. Hay, R. F. Anderson, D. M. Ferry, W. R. Wilson, W. A. Denny, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5533–5545.
- <sup>57</sup> L. F. Tietze, R. Hannemann, W. Buhr, M. Lögers, P. Menningen, M. Lieb, D. Starck, T. Grote, A. Döring, I. Schuberth, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2840–2842; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2674–2677; L. F. Tietze, T. Feuerstein, *Aust. J. Chem.* **2003**, *56*, 841–854.
- <sup>58</sup> A. Fecher, Dissertation, Göttingen **2000**; T. Herzig, Dissertation, Göttingen **2000**; T. Feuerstein, Dissertation, Göttingen **2003**.
- <sup>59</sup> F. Major, Diplomarbeit, Göttingen **2003**.

- <sup>60</sup> A. Sato, L. McNulty, K. Cox, S. Kim, A. Scott, K. Daniell, K. Summerville, C. Price, S. Hudson, K. Kiakos, J. A. Hartley, T. Asoa, M. Lee, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 3903–3918 und hierin zitierte Literatur.
- <sup>61</sup> W. Maison, J. V. Frangioni, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4874–4876.
- <sup>62</sup> M. Langer, A. G. Beck-Sickinger, *Curr. Med. Chem. Anti Cancer Agents* **2001**, 1, 71–93.
- <sup>63</sup> T. W. Moody, S. A. Mantey, T. K. Pradhan, M. Schumann, T. Nakagawa, A. Martinez, J. Fuselier, D. H. Coy, R. T. Jensen, *J. Bio. Chem.* **2004**, 279, 23580–23589.
- <sup>64</sup> J.-C. Schaer, J. C. Reubi, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1999**, 84, 233–239.
- <sup>65</sup> H. J. Tracy, R. A. Gregory, *Nature* **1964**, 204, 935–938; J. S. Morley, H. J. Tracy, R. A. Gregory, *Nature* **1965**, 207, 1356–1359.
- <sup>66</sup> J. C. Reubi, J.-C. Schaer, B. Waser, *Cancer Res.* **1997**, 57, 1377–1386.
- <sup>67</sup> N. I. Tarasova, S. A. Wank, E. A. Hudson, V. I. Romanov, G. Czerwinski, J. H. Resau, C. J. Michejda, *Cell Tissue Res.* **1997**, 287, 325–333.
- <sup>68</sup> T. M. Behr, N. Jenner, S. Radetzky, M. Béhé, S. Gratz, S. Yücekent, F. Raue, W. Becker, *Eur. J. Nucl. Med.* **1998**, 25, 424–430; T. M. Behr, N. Jenner, M. Béhé, C. Angerstein, S. Gratz, F. Raue, W. Becker, *J. Nucl. Med.* **1999**, 40, 6, 1029–1044; T. M. Behr, M. Béhé, C. Angerstein, S. Gratz, R. Mach, L. Hagemann, N. Jenner, M. Stiehler, K. Frank-Raue, F. Raue, W. Becker, *Clin. Cancer Res.* **1999**, 5, 3124s–3138s.
- <sup>69</sup> B. F. Schmidt, L. Hernandez, C. Rouzer, G. Czerwinski, G. Chmurny, C. J. Michejda, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3812–3818.
- <sup>70</sup> O. Panknin, Dissertation, Göttingen, **2004**.
- <sup>71</sup> R. R. Phillips, *Organic Reactions* (New York), **1959**, 10, 143–78.
- <sup>72</sup> S. N. Georgiades, J. Clardy, *Org. Lett.*, **2005**, 19, 4091–4094.
- <sup>73</sup> D. Bensa, J. Rodriguez, *Synthetic Communications*, **2004**, 34, 1515–1533.
- <sup>74</sup> J. Skarzewski, Z. Skrowaczewska, *Tetrahedron*, **1976**, 32, 1221–1224.
- <sup>75</sup> D. Spiegl, Diplomarbeit, Göttingen **2004**.
- <sup>76</sup> T. Herzig, Dissertation, Göttingen **2000**.
- <sup>77</sup> L. F. Tietze, A. Fecher, T. Herzig, *PCT Int. Appl.* **2001**, WO2001083448; L. F. Tietze, T. Herzig, *Ger. Offen.* **2001**, DE10021335; L. F. Tietze, T. Herzig, A. Fecher, F. Haurert, I. Schubert, *ChemBioChem* **2001**, 758–765; L. F. Tietze, T. Feuerstein, *Aust. J. Chem.* **2003**, 56, 841–854; L. F. Tietze, T. Feuerstein, *Curr. Pharm. Des.* **2003**, 9, 2155–2175.
- <sup>78</sup> D. L. Boger, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1995**, 50, 1271–1275; D. L. Boger, W. Han, C. M. Tarby, C. W. Boyce, H. Cai, Q. Jin, P. A. Kitos, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4894–4912.

- <sup>79</sup> A. Fecher, Dissertation, Göttingen **2000**.
- <sup>80</sup> H. O. Wirth, O. Königstein, W. Kern, *Ann. Chem.* **1960**, 643, 84–104.
- <sup>81</sup> J. P. Parrish, D. B. Kastrinsky, I. Hwang, D. L. Boger, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8984–8990.
- <sup>82</sup> B. Krewer, Diplomarbeit, Göttingen **2005**.
- <sup>83</sup> K. Ninomiya, T. Shioiri, S. Yamada, *Tetrahedron* **1974**, 30, 2151–2157.
- <sup>84</sup> S. Ram, L. D. Spicer, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 515–516; T. Bieg, W. Szeja, *Synthesis* **1985**, 76–77.
- <sup>85</sup> H. Gregory, P. M. Hardy, D. S. Jones, G. W. Kenner, R. C. Sheppard, *Nature* **1964**, 204, 931–933; J. C. Anderson, M. A. Barton, R. A. Gregory, P. M. Hardy, G. W. Kenner, J. K. MacLeod, J. Preston, R. C. Sheppard, J. S. Morley, *Nature* **1964**, 204, 933–934.
- <sup>86</sup> J. M. Davey, A. H. Laird, J. S. Morley, *J. Chem. Soc. C* **1966**, 555–566.
- <sup>87</sup> P. Henklein, M. Boomgaarden, E.-M. Nieke, M. Georgi, H. Niedrich, *Pharmazie* **1988**, 43, 10–12.
- <sup>88</sup> U. Griesbach, Dissertation, Göttingen, **2002**.
- <sup>89</sup> P. J. Belshaw, S. Mzengeza, G. A. Lajoie, *Synth. Commun.* **1990**, 20, 3157–3160.
- <sup>90</sup> Das Peptid ist von Firma *Bachem*.
- <sup>91</sup> E. Didier, D. C. Horwell, M. C. Pritchard, *Tetrahedron* **1992**, 48, 8471–8490.
- <sup>92</sup> D. R. Coulson, *Inorg. Synth.* **1975**, 13, 121–124.
- <sup>93</sup> R. Deziel, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4371–4372.
- <sup>94</sup> F. Guibé, *Tetrahedron* **1997**, 54, 2967–3042; H. Kunz, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 49–50; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 71–72.
- <sup>95</sup> B. ElAmin, G. M. Anantharamaiah, G.P. Royer, G. E. Means, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3442–3444; D. C. Gowda, *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* **2002**, 41B, 1064–1067.
- <sup>96</sup> S. Ray, D. Chaturvedi, *Drugs of the Future* **2004**, 29, 343–357.
- <sup>97</sup> D. L. Boger, C. W. Boyce, R. M. Garbaccio, M. Searcey, Q. Jin, *Synthesis* **1999**, 1505–1509.

## Danksagung

Zunächst gilt mein Dank der NMR-Abteilung des Instituts für Organische und Biomolekulare Chemie mit Herrn U. Leonhardt, Frau C. Siebert, Herrn M. Weitemeyer, Frau C. Zolke und ganz besonders ihrem Leiter Herrn R. Machinek. Frau G. Udvarnoki und Herrn Dr. Holm Frauendorf danke ich für die Aufnahme von Massenspektren, Herrn F. Hambloch für die Anfertigung von Elementaranalysen. Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Ingrid Schuberth, Anja Herdlitschke und Angela Rübeling für die Durchführung der *in vitro*-Zytotoxizitätsuntersuchungen. Ebenso danke ich Frau E. Pfeil für die Aufnahme zahlreiche IR- und UV-Spektren. Unserer IT-Experten Frau M. Pretor, T. Kinzel und S. Hellkamp, schulde ich ebenfalls großen Dank.

Für das sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit bedanke ich mich bei O. Elsner, H. Schuster, F. Lotz, L. Nacke, T. Redert, D. Spiegel und C. Brazel.

Der Abteilung von Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze danke ich für die stete Hilfsbereitschaft und das gute Arbeitsklima. Besonders danke ich O. Elsner, H. Schuster, F. Major, Dr. O. Panknin, Dr. C. Vock, Dr. R. Singidi, S. Hampel, C. Noll, F. Stecker, C. Raith und D-S. Liu für grenzenlosen Ideenaustausch im Labor und Hilfe im Leben.

Dem DFG-Graduiertenkolleg 782 danke ich für die finanzielle Förderung während meiner Promotion.

Ich danke meiner Familie für das Verständnis und Unterstützung in den Jahren der Promotion.



## Lebenslauf

- 20.09.1974 Geboren als Sohn von Shu-Hong Chen und seiner Frau WenZhen Sun in Shanghai, China
- 1980 – 1986 Besuch der Grundschule in Shanghai, China
- 1986 – 1992 Besuch der Mittelschule in Shanghai, China
- 1992 – 1996 Studium im Fachbereich Chemie der Ostchinesischen Pädagogischen Universität in Shanghai, China  
Abschluß : Bachelor of Science
- 1996 – 1998 Forschungsassistent im Shanghai Institut für Pharmazeutische Industrie
- 1998 – 2001 Studium im Fachbereich Chemie der Peking Universität in Peking, China  
Abschluß : Master of Science
- 2001 – 2002 Forschungsassistent im Shanghai Institut für Pharmazeutische Industrie
- März 2003 – April. 2006 Dissertation am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität in Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze über die "Synthese von Tetragastrin-CC-1065-Konjugaten und verwandten Verbindungen für eine selektive Krebstherapie"
- Juli 2006 Mündliche Promotionsprüfung