

Kurzzusammenfassung

Synthese neuer apoptoseinduzierender Nucleosidanaloga mit Butadien-Fe(CO)₃-Substruktur zur Aufklärung des Wirkmechanismus und Verbesserungen der biologischen Eigenschaften

Eisenhaltige Nucleosidanaloga auf Basis von Fe(CO)₃-komplexierten 3'-Vinyl-2',3'-dideoxy-2'3'-dehydronucleosiden zeigen selbst an hoch resistenten Zelllinien (Caspase 3 und CD 95 inaktiv) erstaunliche apoptoseinduzierende Eigenschaften. Daher wird ein neuer Mechanismus, vielleicht sogar ein neues molekulares Target vermutet.

Beschrieben wird die Synthese mehrerer Konjugate derartiger Nucleosidanaloga mit Fluoreszenzfarbstoffen bzw. mit Biotin, die als biochemische Werkzeuge dazu dienen sollen, mehr über den Wirkmechanismus herauszufinden. Zudem wird ein neues Tryptanthrin-Konjugat mit stark apoptoseinduzierenden Eigenschaften vorgestellt.

Ausgehend von Methyl-*α*-D-glucopyranosid wurde durch Ringverengung ein enantiomerenreiner 2,5-Dihydrofuran-carbaldehyd erhalten, der durch Wittig-Olefinierung mit verschiedenen 6-Phthalimidohexylestern zu den entsprechenden Dienen umgesetzt wurde. Diese können mit Fe₂(CO)₉ diastereoselektiv komplexiert und durch Vorbrücken-Glycosidierung in die entsprechenden Nucleosidanaloga überführt werden. Nach Hydrazinolyse des Phthalimids wurden Standardverfahren der Peptidchemie, sowie eine nucleophile Addition zur Synthese der avisierten Konjugate genutzt. Es zeigte sich, dass im Fall der Fluoreszenzsonden-Konjugate (7-Dimethylaminocoumarin) eine größere Länge des Alkyllinkers für den Erhalt der apoptoseinduzierenden Wirkung wichtig ist. Deshalb wurden ausgehend von 9-Decenol durch Olefinmetathese Halogensigsäure-18-Phthalimidooctadecanylester hergestellt und auf die Synthese angewendet.

Weitere Experimente beschäftigen sich mit der Einführung einer, die Wasserlöslichkeit verbessernder Diol-Seitenkette sowie mit dem Versuch, durch Einsatz von Carbamatschutzgruppen am Cytosin-NH₂ eine Steigerung der Tumorselektivität zu erreichen.