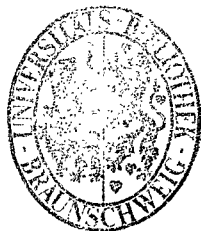


**Synthesen biotinylierter Steroide der Klassen
17 β -Estradiol, Testosteron und 17 α -Hydroxy-Progesteron,
Tracer für Studien zu biospezifischen Wechselwirkungen mit den
natürlichen Liganden: Steroidrezeptoren,
hormonbindenden Globulinen und Antikörpern**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
Dr. rer. nat.
an der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Universität Regensburg



vorgelegt von
Birgit Paulus
aus Pfreimd



I. Einleitung und Themenstellung	1
II. Synthesekonzepte und Methoden	12
III. Darstellung der Etherketten	18
III.1 Darstellung der ω-<i>tert</i>-Butyldimethylsilyloxy-<i>n</i>-oxa-alkylbromide <u>27a,b</u>	18
III.1.1 Darstellung der ω -Tetrahydropyranlyoxy-alkan-1-ole <u>21a,b</u>	18
III.1.2 Darstellung der ω -Tetrahydropyranlyoxy-alkylmesylate <u>22a,b</u>	19
III.1.3 Darstellung der ω -Tetrahydropyranlyoxy- <i>n</i> -oxa-alkan-1-ole <u>23a,b</u>	19
III.1.4 Darstellung der ω -Tetrahydropyranlyoxy- <i>n</i> -oxa-alkylmesylate <u>24a,b</u>	20
III.1.5 Darstellung der ω -Tetrahydropyranlyoxy- <i>n</i> -oxa-alkylbromide <u>25a,b</u>	20
III.1.6 Darstellung der ω -Hydroxy- <i>n</i> -oxa-alkylbromide <u>26a,b</u>	21
III.1.7 Darstellung der ω - <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy- <i>n</i> -oxa-alkylbromide <u>27a,b</u>	21
III.2 Darstellung des 9-<i>tert</i>-Butyldimethylsilyloxy-5-oxa-nonylmesylats <u>29</u>	21
III.2.1 Darstellung von 9-Hydroxy-5-oxa-nonylmesylat <u>28</u>	22
III.2.2 Darstellung von 9- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy-5-oxa-nonylmesylat <u>29</u>	22
III.3 Darstellung der 3-(<i>n</i>-Aminoalkyloxy)-propionitrile <u>34a,b</u>	22
III.3.1 Darstellung der 3-(<i>n</i> -Bromalkyloxy)-propionitrile <u>32a,b</u>	22
III.3.2 Darstellung der 3-(<i>n</i> -Azidoalkyloxy)-propionitrile <u>33a,b</u>	23
III.3.3 Darstellung der 3-(<i>n</i> -Aminoalkyloxy)-propionitrile <u>34a,b</u>	23
IV. Darstellung 7α/β-biotinylierter 17-Hydroxy-androst-4-en-3-one mit Alkylspacern verschiedener Länge	24
IV.1 Synthese von 17 β -Acetoxy-androst-4,6-dion <u>35</u>	26
IV.2 Synthese der <i>n</i> -(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-alkylbromide <u>64a-c</u>	27
IV.3 Synthese der 17 β -Acetoxy-7 α / β -(<i>n</i> '- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxyalkyl)-androst-4-en-3-one <u>36-38a,b</u>	27
IV.4 Darstellung der 17 β -Acetoxy-7 α / β -(<i>n</i> '-alkanol)-androst-4-en-3-one <u>39-41a,b</u>	32
IV.4.1 Synthese der 17 β -Acetoxy-7 α / β -(<i>n</i> '-alkanol)-androst-4-en-3-one <u>39-41a</u>	32
IV.4.1 Synthese der 17 β -Acetoxy-7 α / β -(<i>n</i> '-alkanol)-androst-4-en-3-one <u>39-41b</u>	32
IV.5 Darstellung der 17 β -Acetoxy-7 α / β -(<i>n</i> '-alkylmesylat)-androst-4-en-3-one <u>42-44a,b</u>	34
IV.6 Darstellung der 17 β -Acetoxy-7 α / β -(<i>n</i> '-alkylazid)-androst-4-en-3-one <u>45-47a,b</u>	36
IV.7 Synthese der 17 β -Acetoxy-7 α / β -(<i>n</i> '-alkylamin)-androst-4-en-3-one <u>48-50a,b</u>	37

IV.8 Darstellung der 17 β -Hydroxy-7 α / β -(n'-alkylamin)-androst-4-en-3-one <u>48a, 49/50a, b</u>	38
IV.9 Synthese der 17 β -Hydroxy-7 α / β -(biotinyl-n'-alkylamin)-androst-4-en-3-one <u>54a, 55a, b</u>	39
IV.10 Darstellung von 17 β -Acetoxy-7 β -(biotinyl-n'-alkylamin)-androst-4-en-3-on <u>59</u>	41
IV.11 Synthese von 17 β -Hydroxy-7 β -(biotinyl-n'-alkylamin)-androst-4-en-3-on <u>54b</u>	42
IV.12 Synthese der 17 β -Hydroxy-7 α / β -(biotinyl-amino-3,6-dioxaoctanylaminocarbonyl-heptyl-n'-alkylamin)-androst-4-en-3-one <u>56/57a, b</u>	43
V. Darstellung 7α-biotinylierter 17β-Hydroxy-androst-4-en-3-one mit Etherketten als Spacer	46
V.1 Synthese der 17 β -Acetoxy-7 α -(ω '-tert-butyl-dimethylsilyl-n'-oxa-alkyl)-androst-4-en-3-one <u>60, 61</u>	47
V.2 Darstellung der 17 β -Acetoxy-7 α -(ω '-hydroxy-n'-oxa-alkyl)-androst-4-en-3-one <u>62, 63</u>	48
V.3 Synthese der 17 β -Acetoxy-7 α -(ω '-mesyl-n'-oxa-alkyl)-androst-4-en-3-one <u>64, 65</u>	50
V.4 Darstellung der 17 β -Acetoxy-7 α -(ω '-azido-n'-oxa-alkyl)-androst-4-en-3-one <u>66, 67</u>	51
V.5 Darstellung der 17 β -Acetoxy-7 α -(ω '-amino-n'-oxa-alkyl)-androst-4-en-3-one <u>72, 73</u>	51
V.6 Darstellung der 17 β -Hydroxy-7 α -(ω '-amino-n'-oxa-alkyl)-androst-4-en-3-one <u>68, 69</u>	52
V.7 Synthese des 17 β -Hydroxy-7 α -(biotinyl-aminocapryl-9'-amino-6'-oxa-nonyl)-androst-4-en-3-on <u>70</u>	52
V.8 Darstellung des 17 β -Hydroxy-7 α -(biotinyl-13'-amino-7'-oxa-tridecyl)-androst-4-en-3-on <u>74</u>	53
V.9 Darstellung des 17 β -Hydroxy-7 α -(biotinyl-amino-3,6-dioxaoctanyl-aminocarbonyl-heptyl-13'-amino-7'-oxa-tridecyl)-androst-4-en-3-on <u>74</u>	54
VI. Darstellung von 3-(Biotinylaminocapryl-hydrazon)-androst-4-en <u>76</u> und 17α-(Biotinylamino-3,6-dioxaoctanyl-aminocarbonyl-heptyl-2'-ethyl-amino)-androst-4-en-3-on <u>88</u>	55
VI.1 Darstellung von 3-(Biotinylaminocapryl-hydrazon)-androst-4-en <u>76</u>	55
VI.2 Darstellung von 17 α -(Biotinylamino-3,6-dioxaoctanyl-aminocarbonyl-heptyl-2'-ethyl-amino)-androst-4-en-3-on <u>88</u>	56
VI.2.1 Darstellung von 3,3-(Dioxymethylen)-androst-4-en-17-on <u>84</u>	59
VI.2.2 Darstellung von 17 α -(2'-Oxiran)-3,3-(dioxymethylen)-androst-4-en-17-on <u>85</u>	59
VI.2.3 Darstellung von 17 α -Cyanomethyl-3,3-(dioxymethylen)-androst-4-en-17-on <u>86</u>	60

VI.2.4 Reduktion zum 17 α -Aminoethyl-3,3-(dioxymethylen)-androst-4-en-17-on <u>87</u>	61
VI.2.5 Biotinylierung und Spaltung der Schutzgruppen zum 17 α -(Biotinyl-amino-3,6-dioxa-octanyl-aminocarbonyl-heptyl-2'-ethylenamin)-androst-4-en-17-on <u>88</u>	61
VII. Darstellung von 17α-Hydroxy-7α-(biotinyl-11'-undecylamin)-pregn-4-en-3-on <u>97</u> und 17α-Hydroxy-7α-(biotinylaminocapryl-11'-undecylamin)-pregn-4-en-3-on <u>98</u>	63
VII.1 Darstellung von 17 α -Hydroxy-pregn-4,6-dien-3-on <u>90</u>	65
VII.2 Synthese von 17 α -Trimethylsilyloxy-pregn-4,6-dien-3-on <u>91</u>	65
VII.3 Synthese von 17 α -Trimethylsilyloxy-7 α / β -(11'-tert-butyl-dimethylsilyloxy-undecyl)-pregn-4-en-3-on <u>92a, b</u>	66
VII.4 Synthese von 17 α -Hydroxy-7 α -(11'-undecanol)-pregn-4-en-3-on <u>93</u>	67
VII.5 Synthese von 17 α -Hydroxy-7 α -(11'-undecylmesyl)-pregn-4-en-3-on <u>94</u>	67
VII.6 Synthese von 17 α -Hydroxy-7 α -(11'-undecylazid)-pregn-4-en-3-on <u>95</u>	68
VII.7 Synthese von 17 α -Hydroxy-7 α -(11'-undecylamin)-pregn-4-en-3-on <u>96</u>	68
VII.8 Synthese von 17 α -Hydroxy-7 α -(biotinyl-11'-undecylamin)-pregn-4-en-3-on <u>97</u>	69
VII.9 Synthese von 17 α -Hydroxy-7 α -(biotinyl-aminocapryl-11'-undecylamin)-pregn-4-en-3-on <u>98</u>	70
VIII. Darstellung von 3-(13'-biotinylaminocapryl-5',10'-dioxo-tridecylamino-oxo)-estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol <u>106</u>	71
VIII.1 Darstellung von 3-(9'-Tetrahydropyran-5'-oxa-nonyloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol <u>102</u>	73
VIII.2 Darstellung von 3-(9'-Hydroxy-5'-oxa-nonyloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol <u>103</u>	73
VIII.3 Darstellung von 3-(12'-Cyano-5',10'-dioxo-dodecyl-oxo)-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol <u>104</u>	74
VIII.4 Darstellung von 3-(13'-Amino-5',10'-dioxo-tridecyl-oxo)-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol <u>105</u>	75
VIII.5 Darstellung von 3-(13'-Biotinylaminocapryl-5',10'-dioxo-tridecylamino-oxo)-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol <u>106</u>	76

IX. Darstellung von 17β-Estradiolderivaten, die an der 6α-Position über eine Etherfunktion verknüpft werden	77
IX.1 Darstellung von 6α-(Biotinylaminocapryl-3'-aminopropoxy)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol <u>114</u> und 6α-(Biotinylamino-3,6-dioxaoctanyl-aminocarbonylheptyl-3'-aminopropoxy)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol <u>115</u>	80
IX.1.1 Darstellung von 3,17 β -Diacetoxy-estra-1,3,5(10)-trien <u>107</u>	80
IX.1.2 Darstellung von 6-Keto-3,17 β -diacetoxy-estra-1,3,5(10)-trien <u>108</u>	80
IX.1.3 Darstellung von 6-Keto-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol <u>109</u>	81
IX.1.4 Darstellung von 6-Keto-3,17 β -(bis-tetrahydropyranoxy)-estra-1,3,5(10)-trien <u>110</u>	81
IX.1.5 Reduktion zum 6 α -Hydroxy-3,17 β -(bis-tetrahydropyranoxy)-estra-1,3,5(10)-trien <u>111</u>	82
IX.1.6 Cyanethylierung zum 6 α -(2'-Cyanoethoxy)-3,17 β -(bis-tetrahydropyranoxy)-estra-1,3,5(10)-trien <u>112</u>	82
IX.1.7 Darstellung von 6 α -(3'-Aminopropoxy)-3,17 β -(bis-tetrahydropyranoxy)-estra-1,3,5(10)-trien <u>113</u>	84
IX.1.8 Darstellung von 6 α -(Biotinylaminocapryl-3'-amino-propoxy)-3,17 β -(bis-tetrahydropyranoxy)-estra-1,3,5(10)-trien <u>116</u>	85
IX.1.9 Darstellung von 6 α -(Biotinylamino-3,6-dioxaoctanyl-aminocarbonylheptyl-3'-aminopropoxy)-3,17 β -(bis-tetrahydropyranoxy)-estra-1,3,5(10)-trien <u>117</u>	86
IX.1.10 Spaltung der THP-Schutzgruppen	87
IX.1.10.1 Darstellung von 6 α -(Biotinylaminocapryl-3'-amino-propoxy)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol <u>114</u>	87
IX.1.10.2 Darstellung von 6 α -(Biotinylamino-3,6-dioxaoctanyl-aminocarbonylheptyl-3'-aminopropoxy)-estra-1,3,5(10)-trien <u>115</u>	88
IX.2 Darstellung von 6α-(Biotinylaminocapryl-5,10-dioxa-13'-aminotridecyloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol <u>122</u> und 6α-(Biotinylamino-3,6-dioxaoctanyl-aminocarbonylheptyl-5',10'-dioxa-13-aminotridecyloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol <u>123</u>	89
IX.2.1 Darstellung des 6 α -(9'- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy-5'-oxa-nonyl)-3,17 β -(bis-tetrahydropyranoxy)-estra-1,3,5(10)-trien <u>118</u>	89
IX.2.2 Darstellung des 6 α -(9'-Hydroxy-5'-oxa-nonyl)-3,17 β -(bis-tetrahydropyranoxy)-estra-1,3,5(10)-trien <u>119</u>	89
IX.2.3 Darstellung des 6 α -(12'-Cyano-5',10'-dioxadodecyl)-3,17 β -(bis-tetrahydropyranoxy)-estra-1,3,5(10)-trien <u>120</u>	90

IX.2.4 Darstellung von 6 α -(13'-Amino-5',10'-dioxa-tridecyl)-3,17 β -(bis-tetrahydropyranoxy)-estra-1,3,5(10)-trien <u>121</u>	90
IX.2.5 Darstellung von 6 α -(Biotinylaminocapryl-5',10'-dioxa-13'-amino-tridecyloxy)-3,17 β -(bis-tetrahydropyranoxy)-estra-1,3,5(10)-trien <u>124</u>	91
IX.2.6 Darstellung von 6 α -(Biotinylamino-3,6-dioxaoctanyl-aminocarbonylheptyl-5',10'-dioxa-13'-aminotridecyloxy)-3,17 β -(bis-tetrahydropyranoxy)-estra-1,3,5(10)-trien <u>125</u>	92
IX.2.7 Spaltung der THP-Schutzgruppen	93
X. Darstellung von 17β-Estradiolverbindungen, die an der 6-Position über eine Aminfunktion derivatisiert sind	96
X.1 Darstellung der 6α/β-(Biotinyl-aminocapryl-12'-oxa-15'-aminopentadecyl-amin)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diole <u>130a,b</u> und der 6α/β-(Biotinyl-amino-3,6-dioxaoctanyl-aminocarbonylheptyl-12'-oxa-15'-amidopentadecylamin)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diole <u>132a,b</u>	99
X.1.1 Darstellung der 17 β -Acetoxy-6 α / β -(ω '-cyano-n'-oxa-alkylamin)-estra-1,3,5(10)-trien-3-ole <u>126a,b</u> und <u>127a,b</u>	99
X.1.2 Reduktion der Nitrilgruppen, Darstellung der 6 α / β -(ω '-amino-n'-oxa-alkylamin)-estra-1,3,5(10)-trien-3-ole <u>128a,b</u> und <u>129</u>	102
X.1.3 Biotinylierung der Amine <u>128a,b</u> bzw. <u>129</u> mit den Biotinylierungsreagentien <u>17</u> und <u>18</u>	103
X.2 Darstellung der 6α/β-(Biotinyl-aminocapryl-6'-amino-hexylamin)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diole <u>139a,b</u> und der 6α/β-(biotinyl-amino-3,6-dioxaoctanyl-aminocarbonylheptyl-6'-amido-hexylamin)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diole <u>140a,b</u>	106
X.2.1 Reduktive Aminierung mit 6-Aminocapronitril <u>136</u>	106
X.2.1.1 Darstellung von 6-Azidocapronitril <u>135</u>	106
X.2.1.2 Darstellung von 6-Aminocapronitril <u>136</u>	106
X.2.1.3 Darstellung von 17 β -Acetoxy-6 α / β -(5'-cyanopentylamin)-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol <u>137</u>	107
X.2.1.4 Reduktion zum 6 α / β -(6'-Amino-hexylamin)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol <u>138</u>	107
X.2.1.5 Biotinylierung desamins <u>138</u> mit den Biotinylierungsreagentien <u>17</u> und <u>18</u>	108
X.2.2 Untersuchungen zur reduktiven Aminierung mit N-(6-Amino-hexyl)-phthalimid <u>146</u>	110
X.2.2.1 Darstellung von N-(6-Hydroxyhexyl)-phthalimid <u>143</u>	110

X.2.2.2 Darstellung von N-(6-Bromhexyl)-phthalimid <u>144</u>	110
X.2.2.3 Darstellung von N-(6-Azidohexyl)-phthalimid <u>145</u>	111
X.2.2.4 Darstellung von N-(6-Aminoethyl)-phthalimid <u>146</u>	111
X.2.2.5 Untersuchungen zur Umsetzung von N-(6-Aminoethyl)-phthalimid <u>146</u> mit 6-Keto-E2 <u>108</u> in der reduktiven Aminierung	112
X.2.3 Reduktive Aminierung mit 6-Aminoethylanol <u>141</u>	112
X.2.3.1 Darstellung von 17 β -Acetoxy-6 α / β -(6'-hydroxyhexylamin)-estra-1,3,5(10)-trien- 3-ol <u>148a,b</u>	113
X.2.3.2 Darstellung von 17 β -Acetoxy-6 α / β -(6'- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy-hexylamin)-estra- 1,3,5(10)-trien-3-ol <u>149a,b</u>	115
X.2.3.3 Spaltung der 17 β -Acetoxy-Schutzgruppen zu den 6 α / β -(6'- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl- oxy-hexylamin)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diolen <u>150a,b</u>	115
X.2.3.4 Schutz des sekundärenamins durch die <i>tert</i> -Butyldicarbonat-Schutzgruppe	116
X.2.3.5 Einführung der Tetrahydropyranloxy-Schutzgruppen	117
X.2.3.6 Spaltung der <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe	117
X.2.3.7 Darstellung der 6 α / β -(<i>N-tert</i> -butyldicarbonyl-6'-mesylhexylamin)-3,17 β -(bis- tetrahydropyranloxy)-estra-1,3,5(10)-triene <u>155a,b</u>	118
X.2.3.8 Darstellung der 6 α / β -(<i>N-tert</i> -butyldicarbonyl-6'-azidoethylamin)-3,17 β -(bis- tetrahydropyranloxy)-estra-1,3,5(10)-triene <u>156a,b</u> über eine S _N 2-Reaktion	118
X.2.3.9 Reduktion der Azide zu den Aminen über die Staudinger-Reaktion	119
X.2.3.10 Entfernung der Schutzgruppen	119
XI. Darstellung von 7α-(Biotinyl-aminocapryl-11'-undecylamin)-estra-1,3,5(10)-trien- 3,17β-diol <u>167</u>	121
XI.1 Darstellung von 11-Brom-N-n-butyl-undecylamid <u>170</u>	124
XI.2 Darstellung von 11-Iod-N-n-butyl-undecylamid <u>171</u>	125
XI.3 Darstellung von 3,17 β -(bis-Tetrahydropyranloxy)-6-keto-7 α -(11'-undecyl-N-methyl- N-butylamid)-estra-1,3,5(10)-trien <u>162</u>	125
XI.4 Darstellung von 7 α -(11'-undecyl-N-methyl-N-butylamid)-estra-1,3,5(10)-trien- 3,17 β -diol <u>163</u>	126
XI.5 Darstellung von 3,17 β -(bis-Tetrahydropyranloxy)-7 α -(11'-undecyl-N-methyl-N- butylamid)-estra-1,3,5(10)-trien <u>164</u>	127
XI.6 Darstellung von 3,17 β -(bis-Tetrahydropyranloxy)-7 α -(11'-undecanol)-estra-1,3,5(10)- trien <u>165</u>	127

XI.7 Cyanethylierung zum 3,17 β -(bis-Tetrahydropyranloxy)-7 α -(13'-cyano-11'-oxa-tri- decyl)-estra-1,3,5(10)-trien <u>172</u>	128
XI.8 Reduktion zum 3,17 β -(bis-Tetrahydropyranloxy)-7 α -(14'-amino-11'-oxa-tridecyl)- estra-1,3,5(10)-trien <u>166</u>	128
XI.9 Darstellung von 3,17 β -(bis-Tetrahydropyranloxy)-7 α -(Biotinyl-aminocapryl-11'- undecylamin)-estra-1,3,5(10)-trien <u>173</u>	129
XI.10 7 α -(Biotinyl-aminocapryl-11'-undecylamin)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol <u>167</u>	130
XII. Anwendungen und Ergebnisse	131
XIII. Zusammenfassung	139
XIV. Experimenteller Teil	162
XV. Literaturverzeichnis	247
XVI. ¹³C-Werte	253
XVII. Anhang	265