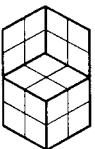


2748-1411

Dirk Mayert

**Struktur und Oestrogenrezeptoraffinität
von
Cycloalkeno[1,2-b]indolen**



**Verlag
Dr. Köster**

Berlin

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Allgemeines	1
1.2.	Das Oestrogenrezeptorsystem: Struktur und Wirkmechanismus	3
1.3.	Antioestrogene	5
1.3.1.	Wirkmechanismus und -spektrum	5
1.3.2.	Struktur von Antioestrogenen	8
2.	Aufgabenstellung	11
3.	Synthesen	12
3.1.	Darstellung der <u>Indeno[1,2-b]indole</u>	13
3.1.1.	Darstellung der N-Methyl-indeno[1,2-b]indole	15
3.1.2.	Etherspaltung von <u>7</u>	16
3.1.3.	Spektroskopische Untersuchungen der Indole <u>5 - 7</u>	17
3.2.	Darstellung der <u>Benzo[a]carbazole</u>	24
3.2.1.	Spektroskopische Untersuchungen der Benzo[a]carbazole	25
3.3.	Darstellung der <u>Cyclohept[1,2-b]indole</u>	28
3.3.1.	Darstellung des Ketons <u>21</u>	28
3.3.2.	Darstellung der NH-cyclohept[1,2-b]indole	29
3.3.3.	Darstellung der N-Alkyl-cyclohept[1,2-b]indole	32
3.3.4.	Spektroskopische Untersuchungen der Cyclohept[1,2-b]indole	32
3.3.5.	Darstellung des Phenylhydrazins <u>41</u>	35
3.3.6.	Struktur des Indols <u>43</u>	36
3.4.	Darstellung der <u>Cyclooct[1,2-b]indole</u>	38
3.4.1.	Darstellung des Ketons <u>53</u>	38
3.4.2.	Darstellung der NH- und N-Alkyl-cyclooct[1,2-b]indole	40
3.4.3.	Spektroskopische Untersuchungen der Cyclooct[1,2-b]indole	41
3.5.	Darstellung der <u>Cyclonon[1,2-b]indole</u>	44
3.5.1.	Darstellung des Ketons <u>65</u>	44
3.5.2.	Darstellung des NH-cyclonon[1,2-b]indols <u>66</u>	45
3.5.3.	NMR-spektroskopische Untersuchung von <u>66</u>	45

4.	Einführung der Chinon-Partialstruktur in die Substanzklasse der Cycloalkeno[1,2-b]indole	47
4.1.	Synthesen	47
4.2.	Darstellung des Ketons <u>71</u>	48
4.3.	Struktur der Pentadiensäuren <u>19</u> und <u>69</u>	49
4.4.	Darstellung der 1,4-substituierten Cyclohept[1,2-b]indole	53
4.5.	Spektroskopische Untersuchungen von der 1,4-substituierten Cyclohept[1,2-b]indole	55
4.6.	Spektroskopische Untersuchungen der Chinone und Hydrochinone	55
4.7.	Umsetzung der Chinone <u>77</u> und <u>80</u> mit DDQ	58
4.8.	Spektroskopische Untersuchung der Oxidationsprodukte	60
4.9.	Gegensynthese zum Benzo[a]carbazol <u>82</u>	63
4.10.	Spektroskopische Untersuchungen von <u>82.A</u>	65
4.11.	Diskussion des Reaktionsweges	65
5.	Struktur von Wirkstoff und Rezeptor	68
6.	Theoretische Methoden zur Ermittlung der Molekülgeometrie	69
6.1.	Konformationsanalyse	71
6.1.1.	Verwendete Programmparameter	72
6.1.2.	Ergebnisse der Konformationsanalysen	74
6.2.	Ergebnisse semiempirischer Berechnungen	79
7.	Vergleich theoretischer und experimenteller Daten	82
7.1.	¹ H-NMR-spektroskopische Daten	82
7.1.1.	Chemische Verschiebung des Aromatenprotons 1-H	82
7.1.2.	Vicinale Kopplungen aliphatischer Protonen	84
7.2.	UV-spektroskopische Untersuchungen	85
7.3.	IR-spektroskopische Untersuchungen	88
8.	Pharmakologische Untersuchungen	89
8.1.	Testsystem zur Bestimmung der Oestrogenrezeptoraffinität	90
8.1.1.	Ergebnisse	91
8.2.	Untersuchung der Tumorwirksamkeit	96

9.	Struktur-Wirkungs-Untersuchungen	98
9.1.	Struktur von Oestradiol	98
9.2.	Untersuchungen zur Struktur der 2-Phenylindole	99
9.3.	Diskussion zur Wirkstruktur von Cycloalkeno[1,2-b]indolen	101
9.4.	Wirkstruktur von Stilben- und Triphenylethylen-Derivaten	105
9.5.	Strukturmodell der Hormonbindungsstelle des Oestrogenrezeptors	107
10.	Zusammenfassung	110
11.	Experimenteller Teil	117
	Allgemeine Angaben	117
12.	Literaturverzeichnis	223