



Juan Francisco Colunga Valladares (Autor)

## **Synthese eines Glykosids von seco-CI-Q-Analogen**

Juan Francisco Colunga Valladares

---

**Synthese eines Glykosids  
von seco-CI-Q-Analogen für eine  
selektive Krebstherapie**

---

 Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/1853>

Copyright:

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

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

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Medizinische Grundlagen der Cancerogenese</b> .....	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Konzepte der Therapie maligner Entartungen</b> .....	<b>5</b>
3.1	Chemotherapie.....	5
3.2	Immuntherapie.....	9
3.3	Gentherapie.....	12
3.4	Das Konzept der reversibel detoxifizierten Prodrugs für eine selektive Krebstherapie.....	13
<b>4</b>	<b>CC-1065, Duocarmycine und Yatakemycin</b> .....	<b>18</b>
4.1	Analoga von CC-1065 und Struktur-Wirkungsbeziehungen.....	20
4.2	<i>seco</i> -Verbindungen und Prodrugs der CC-1065-Analoga.....	22
<b>5</b>	<b>Zielsetzung und Planung der Arbeit</b> .....	<b>24</b>
5.1	Synthese der enantiomerenreinen <i>seco</i> -CI-Q-Analoga.....	26
5.2	Synthese der entsprechenden DNA-Binder und der Zuckereinheiten.....	27
5.3	Synthese des <i>seco</i> -CI-Q-Indol-Analogons.....	27
5.4	Synthese der <i>seco</i> -CI-Q-Indol-Galaktose-Analoga.....	28
<b>6</b>	<b>Darstellung der Ergebnisse</b> .....	<b>29</b>
6.1	Synthese des <i>seco</i> -CI-Q-Indol-Analogons.....	29
6.1.1	Retrosynthetische Analyse.....	29
6.2	Synthese des DHQ-Derivates 34.....	29
6.3	Synthese des <i>seco</i> CI-Q-Analogons 36.....	33
6.4	Diskussion der ausgewählten spektroskopischen Daten von 34, 68, 35 und 36.....	36
6.5	Untersuchungen zur enantioselektiven Synthese des <i>seco</i> -CI-Q-Analogons 36.....	40
6.6	Enantiomerentrennung des <i>seco</i> -CI-Q-Analogons mittels HPLC.....	42

6.7 Diskussion der ausgewählten spektroskopischen Daten der Verbindung 46.....	45
6.8 Synthese der TMI-Carbonsäure 39 .....	45
6.9 Synthese der DMAI-Carbonsäure 41 .....	46
6.10 Synthese des <i>seco</i> -CI-Q-DMAI-Analogons .....	48
6.11 Diskussion der ausgewählten spektroskopischen Daten der Verbindungen 82 und 83 .....	51
6.12 Synthese des <i>seco</i> -CI-Q-DMAI- $\beta$ -D-Galaktosids .....	54
6.13 Synthese des Trichloroacetimidat 43.....	55
6.14 Synthese des Galaktosylbromid 44.....	55
6.15 Synthese des <i>seco</i> -CI-Q-DMAI-Galaktosids 89	56
6.16 Synthese des <i>seco</i> -CI-Q-DMAI-Galaktosid 48	57
6.17 Diskussion der ausgewählte spektroskopischen Daten von 89	58
6.18 Diskussion der ausgewählten spektroskopischen Daten von 48	59
<b>7 <i>In vitro</i>-Zytotoxizitätassays .....</b>	<b>61</b>
7.1 Der HTCFA-Test zur Bestimmung der Zytotoxizitäten.....	61
7.2 <i>In vitro</i> -Zytotoxizitäten der Drugs und des Prodrugs.....	63
<b>8 Massenspektrometrische Untersuchung der DNA-Alkylierungseffizienz der <i>seco</i>-Drugs (+)-83 und (-)-83 .....</b>	<b>64</b>
<b>9 Berechnung der <i>Winstein</i>-Cyclisierung eines <i>seco</i>-CI-Q und eines <i>seco</i>-CI-Analogons .....</b>	<b>67</b>
<b>10 Zusammenfassung .....</b>	<b>68</b>
<b>EXPERIMENTELLER TEIL</b>	<b>76</b>
<b>1 Allgemeine Methoden .....</b>	<b>75</b>
1.1 Präparative Methoden.....	75
1.2 Instrumentelle Analytik und verwendete Geräte.....	75
1.3 Chromatographische Methoden .....	76
1.4 Materialien für die <i>in vitro</i> -Zytotoxizitätssays .....	77

1.5	Materialien für die Massenspektroskopische Analyse.....	78
2	Synthese des DHQ-Derivates 36 durch <i>Sandmeyer</i> -Reaktion.....	79
2.1	4-Iod-3-nitrophenol 52.....	79
2.2	4-Iod-3-nitro-phenylbenzylether 53.....	80
2.3	5-Benzyloxy-2-iod-anilin 54.....	81
2.4	5-Benzyloxy- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-2-iod-anilin 55.....	82
2.5	1-Amino-5-benzyloxy-2(3'-hydroxy-prop-1'-inyl)- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxy-carbonyl)-benzol 56.....	83
3	Synthese des DHQ-Derivates 34 durch einer <i>Michael</i> -Reaktion mit Acrolein ..	84
3.1	<i>N</i> -Methansulfonyl 3-aminophenol 59.....	84
3.2	<i>N</i> -Methansulfonyl-3,4-dihydrochinolin 62 .....	85
3.3	<i>N</i> - <i>p</i> -Toluoehsulfonyl-3,4-dihydrochinolin 63.....	86
3.4	<i>N</i> -Methansulfonyl-3,4-dihydro-7-benzyloxychinolin 64 .....	87
3.5	7-Benzyloxy-3,5-dihydrochinolin 67.....	88
3.6	<i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-3,4-dihydro-7-benzyloxychinolin 34.....	89
4	Untersuchung der Synthese des <i>seco</i> -CI-Q-Analogons 36 durch <i>Finkelstein</i> - Reaktion.....	90
4.1	( <i>rac</i> )- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-3-Brom-1,2,3,4 tetrahydro-7-benzyloxychinolin 68 .....	90
4.2	( <i>rac</i> )-7-(Benzyloxy)-1-(methylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-ol 72 .....	91
4.3	( <i>rac</i> )-7-(Benzyloxy)-3- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-ol 35 .....	92
4.4	( <i>rac</i> )- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-3-Chlor-1,2,3,4 tetrahydro-7-benzyloxychinolin 36 .....	94
4.5	( <i>rac</i> )- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-3-Chlor-1,2,3,4 tetrahydrochinolin 46.....	95
5	Enantiomertrennung von <i>rac</i> - <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-3-Chlor- 1, 2, 3, 4 tetra- hydrochinolin 46 .....	96
5.1	(+)- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-3-Chlor-1,2,3,4 tetrahydrochinolin 46.....	96
5.2	(-)- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-3-Chlor-1,2,3,4 tetrahydrochinolin 46.....	97
5.3	(+)- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-3-Chlor-1,2,3,4 tetrahydro-7-benzyloxychinolin 36 .....	98

5.4	(-)- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-3-Chlor-1,2,3,4 tetrahydro-7-benzyloxychinolin 36	100
<b>6</b>	<b>Synthese der DNA-bindende Komponenten</b>	<b>100</b>
6.1	Synthese der TMI-Carbonsäure 39	100
6.1.1	$\alpha$ -Azido-3,4,5-trimethoxyzimtsäuremethylesters 74	100
6.1.2	5,6,7-Trimethoxyindol-2-carbonsäuremethylester 75	101
6.1.3	5,6,7-Trimethoxyindol-2-carbonsäure 39	101
6.2	Synthese der DMAI-carbonsäure 41	102
6.2.1	<i>N,N</i> -Dimethyl-(2,4-nitrophenoxy)-ethylamin 77	102
6.2.2	4-[2-( <i>N,N</i> -Dimethylamino)-ethoxy]-anilin 78	103
6.2.3	5-[2-( <i>N,N</i> -Dimethylamino)ethoxy]-indol-2-carbonsäureethylester 81	104
6.2.4	5-[2-( <i>N,N</i> -Dimethylamino)-ethoxy]-indol-2-carbonsäure-hydrochlorid 41	105
<b>7</b>	<b>Synthese des <i>seco</i>-CI-Q-DMAI-Analogons (Benzylether)</b>	<b>106</b>
7.1	( <i>rac</i> )-(7-(Benzyloxy)-3-Chlor-3,4-dihydrochinolin-1(2 <i>H</i> )-yl)(5-(2-(dimethylamino)ethoxy)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methanon 82	106
7.2	(+)-(7-(Benzyloxy)-3-Chlor-3,4-dihydrochinolin-1(2 <i>H</i> )-yl)(5-(2-(dimethylamino)ethoxy)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methanon 82	107
7.3	(-)-(7-(Benzyloxy)-3-chloro-3,4-dihydrochinolin-1(2 <i>H</i> )-yl) (5-(2-(dimethylamino)ethoxy)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methanone 82	108
<b>8</b>	<b>Synthese des <i>seco</i>-CI-Q-DMAI-Analogons (Drug)</b>	<b>109</b>
8.1	( <i>rac</i> )-(3-Chlor-7-hydroxy-3,4-dihydrochinolin-1(2 <i>H</i> )-yl)(5-(2-(dimethylamino)ethoxy)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methanone 83	109
8.2	(-)-(3-Chloro-7-hydroxy-3,4-dihydroquinolin-1(2 <i>H</i> )-yl)(5-(2-(dimethylamino)ethoxy)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methanone 83	110
8.3	(+)-(3-Chlor-7-hydroxy-3,4-dihydrochinolin-1(2 <i>H</i> )-yl)(5-(2-(dimethylamino)ethoxy)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methanone 83	111
<b>9</b>	<b>Synthese der Galaktosyldonoren</b>	<b>112</b>
9.1	$\alpha/\beta$ -D-Galaktose-pentaacetat 90	112
9.2	2-(acetoxymethyl)-6-hydroxytetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3,4,5-triyl triacetat 91	113
9.3	2,3,4,6- $\alpha/\beta$ -D-Pentaacetylgalaktosetrichloroacetimidat 43	113
9.4	2,3,4,6- $\alpha/\beta$ -D-Pentaacetylgalaktosebromid 44	114

<b>10</b>	<b>Synthese des (<i>rac</i>)-<i>seco</i>-CI-Q-DMAI-Galaktosid-Analogas (Prodrug) .....</b>	<b>114</b>
10.1	( <i>rac</i> )-2-(acetoxymethyl)-6-(3-Chlor-1-(5-(2-(dimethylamino)ethoxy)-1 <i>H</i> -indole-2-carbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yloxy)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3,4,5-triyltriacetate 89.....	114
10.2	( <i>rac</i> )-(3-Chloro-7-(3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yloxy)-3,4-dihydroquinolin-1(2 <i>H</i> )-yl)(5-(2-(dimethylamino)ethoxy)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methanone 48.....	116
<b>11</b>	<b>Massenspektrometrische Untersuchung der DNA-Alkylierungseffizienz der <i>seco</i>-Drugs (+)-83 und (-)-83 .....</b>	<b>117</b>
11.1	Umsetzung von (+)-83 mit DNA im Verhältnis 1:1 .....	117
11.2	Umsetzung von (+)-83 mit DNA im Verhältnis 5:1 .....	117
11.3	Umsetzung von (-)-83 mit DNA im Verhältnis 1:1 .....	118
11.4	Umsetzung von (-)-83 mit DNA im Verhältnis 5:1 .....	118
<b>12</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>120</b>
12.1	Abkürzungen und Akronyme .....	120
12.2	Literaturverzeichnis .....	123
12.3	Danksagung	129
12.4	Lebenslauf	131