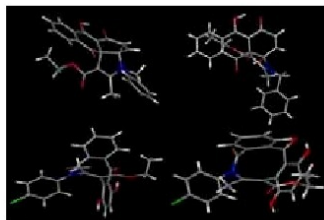




Lothar Werner Schenck (Autor)  
**Darstellung anthracyclinanaloger Strukturen mit  
Hilfe einer modifizierten Nenitzescu-Reaktion**

**Darstellung anthracyclinanaloger  
Strukturen mit Hilfe einer modifizierten  
Nenitzescu-Reaktion**

**Inaugural-Dissertation**  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf



vorgelegt von  
Lothar Werner Schenck  
aus Goch

Düsseldorf 2003



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/2776>

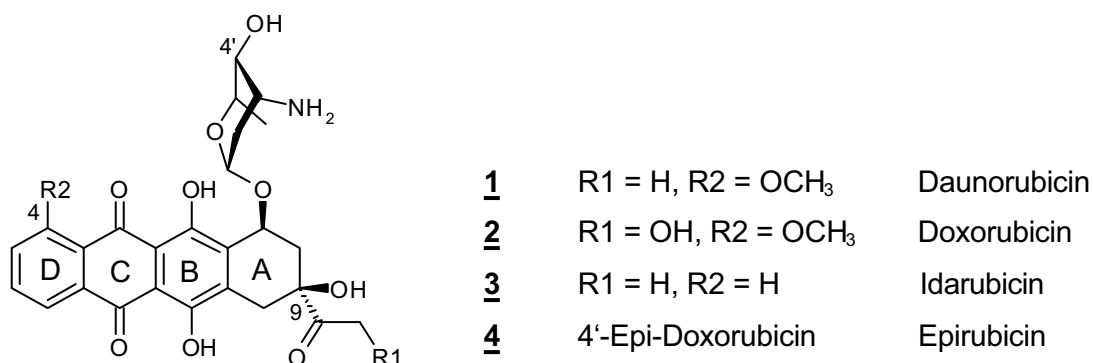
Copyright:  
Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,  
Germany  
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: [info@cuvillier.de](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>

## 1 Einleitung und Problemstellung

### 1.1 Zytostatika als eine von drei Säulen der Anti-Tumorthherapie

Die Anti-Tumorthherapie wird derzeit durch drei Hauptsäulen getragen. Stahl, Strahl und Chemotherapie stellen die palliativen (Tumorverkleinerung) oder je nach Tumorart auch kurativen (Tumorbeseitigung) Möglichkeiten zur Krebsbehandlung dar. Ein chirurgischer Eingriff oder die Bestrahlung eines Tumors werden in der Regel durch die Chemotherapie ergänzt.

Anthracycline, die von Streptomyces-Arten<sup>1</sup> gebildet werden, stellen dabei eine der wichtigsten Möglichkeiten zur Behandlung bestimmter Krebsarten dar. Die Struktur der Anthracycline (**1-4**) besteht formal aus einem Anthrachinon, an das ein weiterer Ring linear anneliert ist. Die Ringe B,C und D bilden einen planaren Anthrachinonchromophor, während der gesättigte annelierte Ring A von der Planarität dieses (BCD)-Grundgerüsts abweicht. Charakteristisch für die Anthracycline ist ebenfalls der  $\alpha$ -glykosidisch verknüpfte Aminozucker am gesättigten Ring A.



Während Daunorubicin (**1**) (Daunoblastin<sup>®</sup>) und Idarubicin (**3**) (Zavedos<sup>®</sup>) bei akuter myeloischer und akuter lymphatischer Leukämie angewendet werden, finden Doxorubicin (**2**) (Adriblastin<sup>®</sup>) und das epimere Epirubicin (**4**) (Farmorubicin<sup>®</sup>) auch

<sup>1</sup> V.E. Tyler, L.R. Brady, J.E. Robbers, Pharmacognosy, Lea & Febiger Philadelphia, **1988**, 9, 361-362

Verwendung bei verschiedenen anderen Karzinomen und Sarkomen<sup>2</sup>. Für den Wirkungsmechanismus der Anthracycline werden vier Modelle<sup>3</sup> postuliert:

| Zytotoxischer Effekt                                | Mechanismus   |
|---|---|
| Hemmung der Nucleinsäuresynthese                    | Interkalation in die DNA,<br>Hemmung der Topoisomerase II |
| Induktion von Strangbrüchen                         | Biotransformation zu freien Radikalen                     |
| Erhöhung der Membranfluidität und<br>-permeabilität | Bindung an Bestandteile der Zellmembran                   |
| Alkylierende Wirkung                                | Nukleophile Addition von Biomolekülen an<br>Chinonmethide |

### 1.1.1 Die Interkalation der Anthracycline

Durch Interkalation des Anthracyclin-Aglykons zwischen die korrespondierenden Basenpaare der DNA wird eine Deformation der DNA bewirkt, die eine Stabilisierung des normalerweise reversiblen Topoisomerase II-DNA Komplexes zur Folge hat. DNA-Doppelstrangbrüche<sup>4</sup> sind die Konsequenz.

Für die Interkalation des Anthracyclin-Moleküls in den DNA-Doppelstrang sind unter anderem van der Waals-Kräfte (Dispersions-/London-Kräfte) verantwortlich. Das interkalierende Molekül lagert sich dabei an die Basenpaare an (**Abb. 1**), ohne die Watson-Crick-Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den einzelnen korrespondierenden Basenpaaren zu trennen. Dieses ist möglich, da der aromatische Chromophor (**Abb. 2**) senkrecht<sup>5</sup> zur Helixachse steht. Ferner wird die Interkalation durch hydrophobe Wechselwirkungen, Charge-Transfer-Wechselwirkungen und Wasserstoffbrücken<sup>6</sup> geeigneter Substituenten am Anthracyclin-Molekül begünstigt. Allgemeine Voraussetzung für die Interkalationsfähigkeit eines Moleküls ist ein

<sup>2</sup> Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, Rote Liste **2002**, Editio Cantor Verlag, Aulendorf

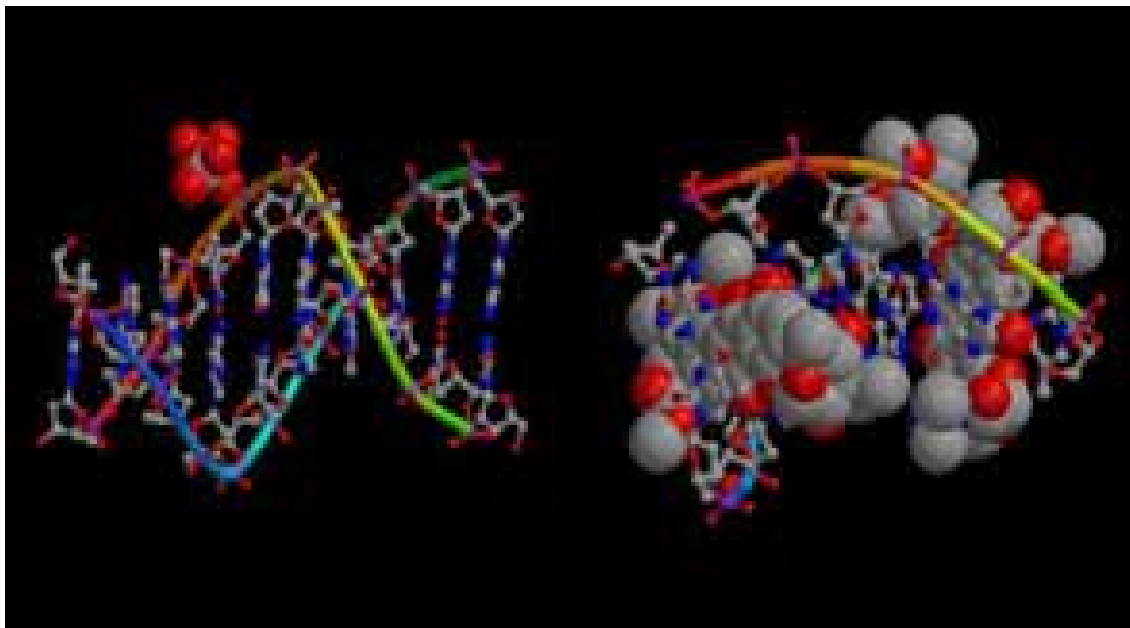
<sup>3</sup> P. Kovacic, J.A. Osuna, Current Pharmaceutical Design, **2000**, Vol. 6, No.3, 289

<sup>4</sup> J.R. Dimmrock, P. Kumar, Curr. Med. Chem. **1997**, 4, 1

<sup>5</sup> D.E. Graves, L.M. Velea, Curr. Org. Chem. **2000**, 4, 915

<sup>6</sup> R.B. Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug **1992**, Acad. Press, 1, 93

planares, kondensiertes Drei- bis Vierringsystem mit einer Mindestfläche von 28 Å<sup>2</sup>. Außerdem muss das Einschleiben eines Interkalators in den DNA-Doppelstrang ohne Zerstörung der Watson-Crick-Wasserstoffbrückenbindungen geschehen können. Substituenten am Chromophor müssen neutral oder positiv geladen sein. Funktionelle Gruppen, die als H-Donatoren agieren und so Wasserstoffbrücken mit freien Elektronenpaaren der DNA bilden können, unterstützen ebenfalls die Interkalation<sup>7,8</sup>.

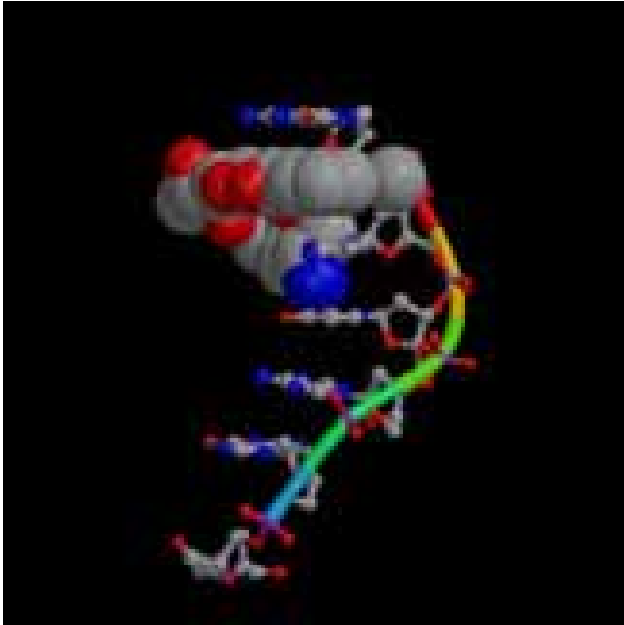


**Abb.1** Röntgenkristallographische 3-D Struktur eines DNA-Fragmentes mit solvatisiertem Magnesiumion

DNA-Nogalamycin-Komplex  
(J. P. Miller, 1994)<sup>8</sup>

<sup>7</sup> U. Pindur, M. Haber, H. Sattler, Pharmazie in unserer Zeit **1992**, 21, 21

<sup>8</sup> J.P. Miller, R.J. Stoodley, Ph. D. thesis, University of Manchester, Institute of Science and Technology, **1994**



**Abb. 2** DNA-Daunorubicin-Komplex mit senkrechter Ausrichtung des Aglykons zur Helix-Achse (J. P. Miller, 2001)<sup>8</sup>

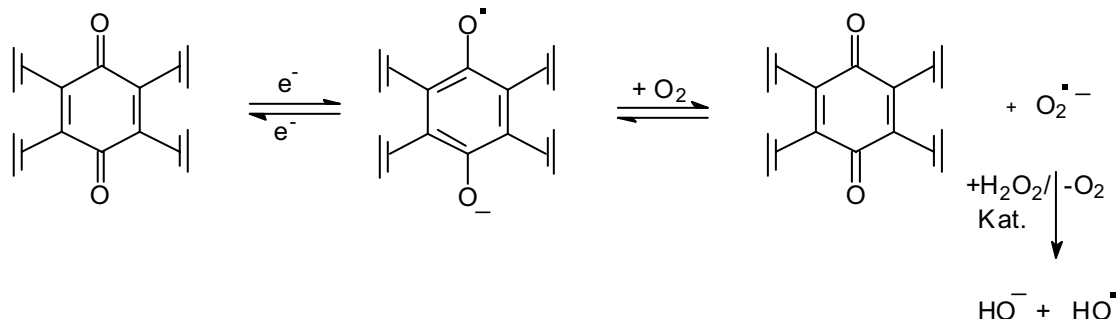
### 1.1.2 Die Biotransformation der Anthracycline zu freien Radikalen

Durch enzymkatalysierte Ein-Elektronen-Reduktion (NADH-Cytochrom-b<sub>5</sub>-Reduktase, NADPH-Cytochrom-P-450-Reduktase) der Anthracycline (**1-4**) entstehen Semichinon-Radikale, die mit molekularem Sauerstoff unter Regenerierung der Chinonstruktur zu freien Superoxidradikalen (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) weiterreagieren können. Mit Wasserstoffperoxid (**Schema 1**) entstehen daraus toxische Hydroxylradikale<sup>9</sup> (HO<sup>•</sup>), die eine Membranlipidperoxidation zur Folge haben. Diese reaktiven Sauerstoff Spezies (ROS) werden unter anderem für die DNA-Doppelstrangbrüche verantwortlich gemacht. Diese These wird durch das Vorkommen Zytostatika-resistenter Tumorzellen untermauert, da diese geringere Mengen an NADPH-Cytochrom-P-450-Reduktase<sup>10</sup> besitzen. Fraglich ist jedoch, ob die Radikale für eine zytotoxische Wirkung in klinisch relevanten Mengen entstehen. Viele menschliche Gewebe verfügen über Radikalfänger-Enzyme (Katalase, Glutathionperoxidase), die die Zytotoxizität von Radikalen limitieren. Vielmehr schreibt

<sup>9</sup> S. Mueller, A.H. Schönthal, E. Cadenas, Pharmazeutische Zeitung **2000**, 145 (18), 11

<sup>10</sup> P. Kovacic, J.A. Osuna, Current Pharmaceutical Design, **2000**, Vol. 6, No.3, 289

man den aus Anthracyclinen entstandenen ROS die für Anthracycline typische kardiotoxische Nebenwirkung<sup>11</sup> zu, da das Herzmuskelgewebe arm an radikalfangender Katalase<sup>12</sup> ist.



### Schema 1

Chinoide Struktur der Anthracycline 1-4, C-Ring

freies Semichinonradikal

Allerdings kann die Kardiotoxizität nicht alleine auf die ROS zurückgeführt werden, da bestimmte Anthracyclin-Analoga ohne die 4-Methoxy-Gruppe bei äquivalenter Dosierung eine vergleichbare oder sogar erhöhte Zytotoxizität aufweisen. Gleichzeitig findet man bei diesen in 4-Position unsubstituierten Anthracyclinen jedoch eine verringerte Kardiotoxizität<sup>13</sup>, so dass Substituenteneinflüsse am Aglykon mit verantwortlich für die Schädigung des Herzmuskels sind.

### 1.1.3 Die Beeinflussung von Zellmembraneigenschaften durch Anthracycline

Über die Beeinflussung von Zellmembraneigenschaften gibt es bislang nur Hypothesen, die in ihrer Summe davon ausgehen, dass durch die Anlagerung der Anthracycline an die Zellmembran der Apoptosemechanismus<sup>14</sup> wieder in Gang gesetzt wird. Tumorzellen besitzen diesen wichtigen „kontrollierten Selbstzerstörungsmechanismus“ nicht mehr.

<sup>11</sup> J.R. Dimmrock, P. Kumar, *Curr. Med. Chem.* **1997**, 4, 2-3

<sup>12</sup> P.J. O'Brien, *Chem. Biol. Interact.* **1992**, 81, 219

<sup>13</sup> K.H. Spitzzy, K. Karrer, 13<sup>th</sup> International Congress of Chemotherapy, Wien, **1983**, PS 12.4.8-17

<sup>14</sup> P. Kovacic, J.A. Osuna, *Current Pharmaceutical Design*, **2000**, Vol. 6, No.3, 290