



Tim Feuerstein (Autor)

**Entwicklung neuer Zytostatika für eine selektive  
Krebstherapie: Synthese sowie *in vitro*- und *in vivo*-  
Untersuchungen**

Tim Feuerstein

---

Entwicklung neuer Zytostatika für eine  
selektive Krebstherapie: Synthese sowie  
*in vitro*- und *in vivo*-Untersuchungen

---



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/3259>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-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>

## INHALTSVERZEICHNIS

|   |          |
|---|----------|
| <b>ALLGEMEINER TEIL.....</b>  | <b>1</b> |
| 1 EINLEITUNG.....   | 1        |
| 2 MEDIZINISCHE GRUNDLAGEN DER CANCEROGENESE.....  | 3        |
| 3 DIAGNOSTIK UND THERAPIE MALIGNER ENTARTUNGEN .....  | 5        |
| 3.1 Chemotherapie .....   | 5        |
| 3.2 Angiogenese-Inhibitoren für die Antitumor-Therapie.....                                       | 9        |
| 3.3 Immuntherapie .....   | 12       |
| 3.4 Das Konzept der reversibel detoxifizierten Prodrugs für eine<br>selektive Krebstherapie ..... | 15       |
| 3.5 Phototherapie.....  | 20       |
| 4 CC-1065 UND DUOCARMYCINE .....  | 24       |
| 4.1 Analoga von CC-1065 und Struktur-Wirkungsbeziehungen.....                                     | 26       |
| 4.2 <i>seco</i> -Verbindungen und Prodrugs von CC-1065-Analoga .....                              | 29       |
| 5 ZIELSETZUNG UND PLANUNG DER ARBEIT .....  | 32       |
| 5.1 Synthese neuartiger <i>seco</i> -CBI-Q-Analoga von CC-1065 .....                              | 32       |
| 5.2 „Proof of Principle“ – <i>In vivo</i> -Untersuchungen.....                                    | 34       |
| 5.3 Untersuchungen zur Synthese von photolabilen Prodrugs des CC-1065 .....                       | 34       |
| 6 SYNTHESE DER <i>SECO</i> -CBI-Q-DERIVATE .....  | 36       |
| 6.1 Retrosynthetische Analyse .....   | 36       |
| 6.2 Literaturbekannte CBI-Synthesen.....  | 37       |
| 6.3 Synthese des gemeinsamen Vorläufers <b>81</b> .....   | 40       |
| 6.4 Synthese der <i>seco</i> -CBI-Q- $\beta$ -D-Galactoside mit Bisindolseitenkette .....         | 45       |
| 6.5 Synthese der <i>seco</i> -CBI-Q- $\beta$ -D-Galactoside mit Trimethoxyindolseitenkette..      | 53       |

---

|  |            |
|--|------------|
| 6.6 Synthese der <i>seco</i> -CBI-Q-Toxine.....  | 58         |
| 7 VARIATION UND OPTIMIERUNG DER SYNTHESESEQUENZ .....  | 60         |
| 8 UNTERSUCHUNGEN ZUR SYNTHESE PHOTOLABILER <i>SECO</i> -CBI- UND<br><i>SECO</i> -CBI-DERIVATE..... | 63         |
| 8.1 Synthese der <i>seco</i> -CBI-Derivate .....   | 63         |
| 8.2 Kupplung über die Trichloracetimidate.....   | 64         |
| 8.3 Kupplung über die Bromide .....  | 66         |
| 9 <i>IN VITRO</i> ZYTOTOXIZITÄTSASSAYS .....   | 73         |
| 9.1 Der HTCFA-Test zur Bestimmung der Zytotoxizitäten.....   | 73         |
| 9.2 <i>In vitro</i> -Zytotoxizitäten der <i>seco</i> -CBI-Q-Derivate.....                          | 75         |
| 10 <i>IN VIVO</i> -UNTERSUCHUNGEN.....   | 77         |
| 10.1 SCID-Maus .....   | 77         |
| 10.2 Bestimmung der Toxizität der <i>seco</i> -CBI-Q-Verbindung <b>87</b> .....                    | 78         |
| 10.3 Subkutane Implantation.....   | 80         |
| 10.4 Orthotope Implantation der Bronchialkarzinomzelllinie A549.....                               | 83         |
| 10.5 Behandlung .....  | 89         |
| 11 ZUSAMMENFASSUNG .....   | 101        |
| <b>EXPERIMENTELLER TEIL .....</b>  | <b>109</b> |
| 1 ALLGEMEINE METHODEN .....  | 109        |
| 1.1 Verwendete Geräte .....  | 109        |
| 1.2 Chromatographische Methoden.....   | 110        |
| 1.3 Spaltungskinetik von <i>seco</i> -CBI-Q- $\beta$ -D-Galaktosiden mittels HPLC-MS ....          | 111        |
| 1.4 Materialien für die <i>in-vitro</i> Zytotoxizitätsassays.....                                  | 111        |
| 1.5 Materialien für die <i>in-vivo</i> -Experimente .....  | 112        |

|  |     |
|--|-----|
| 2 SYNTHESE DES <i>SECO</i> -CBI-Q-GRUNDGERÜSTES .....  | 114 |
| 2.1 Bromessigsäure- <i>tert</i> -butylester ( <b>65</b> ) .....  | 114 |
| 2.2 <i>tert</i> -Butyl-3-carboxyethyl-3-(diethylphosphono)-propionat ( <b>67</b> ) .....   | 115 |
| 2.3 <i>tert</i> -Butyl-( <i>E</i> )-3-(ethoxycarbonyl)-4-phenyl-3-butenolat ( <b>69</b> ) .....  | 116 |
| 2.4 ( <i>E</i> )-3-Ethoxycarbonyl-4-phenyl-3-butencarbonsäure ( <b>70</b> ) .....  | 117 |
| 2.5 Ethyl-1-acetoxy-3-naphthalincarboxylat ( <b>71</b> ) .....   | 118 |
| 2.6 Ethyl-1-hydroxy-3-naphthalincarboxylat ( <b>72</b> ) .....   | 119 |
| 2.7 Ethyl-1-benzyloxy-3-naphthalincarboxylat ( <b>73</b> ) .....   | 120 |
| 2.8 1-Benzyloxy-3-naphthalincarbonsäure ( <b>74</b> ) .....  | 121 |
| 2.9 3-Amino-1-benzyloxy- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-naphthalin ( <b>56</b> ) .....   | 122 |
| 2.10 2-Amino-4-benzyloxy-1-iod- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-naphthalin ( <b>75</b> ) .....  | 123 |
| 2.11 2-Amino-4-benzyloxy-1-(3'-hydroxy-prop-1'-inyl)- <i>N</i> -( <i>tert</i> -<br>butoxycarbonyl)-naphthalin ( <b>76</b> ) .....  | 124 |
| 2.12 2-Amino-4-benzyloxy-1-(3'-hydroxy-propenyl)- <i>N</i> -( <i>tert</i> -<br>butoxy-carbonyl)-naphthalin ( <b>77</b> ) .....   | 125 |
| 2.13 6-Benzyloxy- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-3 <i>H</i> -benzo[ <i>f</i> ]chinolin ( <b>59</b> ) .....   | 126 |
| 2.14 <i>rac</i> -{6-Benzyloxy-2-hydroxy- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-2,3-dihydro-<br>1 <i>H</i> -benzo[ <i>f</i> ] chinolin} ( <b>79</b> ) .....  | 128 |
| 2.15 <i>rac</i> -{6-Benzyloxy-2-( <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxy-<br>carbonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>f</i> ]chinolin} ( <b>80</b> ) .....  | 129 |
| 2.16 <i>rac</i> -{2-( <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)-6-hydroxy-4-( <i>tert</i> -butoxy-<br>carbonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>f</i> ]chinolin} ( <b>81</b> ) .....   | 130 |
| 3 SYNTHESE DER <i>SECO</i> -CBI-Q-GALACTOSID-IND <sub>2</sub> -DERIVATE .....  | 132 |
| 3.1 <i>rac</i> -{4-[5'-((1 <i>H</i> -Indol-2''-carbonyl)-amino)-1 <i>H</i> -indol-2'-carbonyl]-2-( <i>tert</i> -<br>butyldiphenylsilyloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[ <i>f</i> ]chinolin-6-yl}-<br>2*,3*,4*,6*-tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosid ( <b>82</b> ) ..... | 132 |
| 3.2 <i>rac</i> -{2-( <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[ <i>f</i> ]-<br>chinolin-6-yl}-2*,3*,4*,6*-tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosid ( <b>83</b> ) .....  | 132 |
| 3.3 <i>rac</i> -{4-[5'-((1 <i>H</i> -Indol-2''-carbonyl)-amino)-1 <i>H</i> -indol-2'-carbonyl]-<br>2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[ <i>f</i> ]chinolin-6-yl}-2*,3*,4*,6*-   |     |

|  |     |
|--|-----|
| tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosid ( <b>84</b> ).....  | 135 |
| 3.4 <i>rac</i> -{2-Chlor-4-[5'-((1 <i>H</i> -indol-2''-carbonyl)-amino)-1 <i>H</i> -indol-2'-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[ <i>f</i> ]chinolin-6-yl}-2*,3*,4*,6*-tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosid ( <b>85</b> ) ..... | 136 |
| 3.5 4-[5'-((1 <i>H</i> -indol-2''-carbonyl)-amino)-1 <i>H</i> -indol-2'-carbonyl]-3 <i>H</i> -benzo[ <i>f</i> ]chinolin-6-yl}-2*,3*,4*,6*-tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosid ( <b>86</b> ) .....                             | 136 |
| 3.6 <i>rac</i> -{2-Chlor-4-[5'-((1 <i>H</i> -indol-2''-carbonyl)-amino)-1 <i>H</i> -indol-2'-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[ <i>f</i> ]chinolin-6-yl}- $\beta$ -D-galactopyranosid ( <b>87</b> ) .....                                     | 139 |
| 4. SYNTHESE DER <i>SECO</i> -CBI-Q-GALAKTOSID-TMI-DERIVATE .....   | 141 |
| 4.1 <i>rac</i> -{4-[(5',6',7'-trimethoxyindol-2-yl)carbonyl]-2-( <i>tert</i> -butyldiphenylsilanyloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[ <i>f</i> ]chinolin-6-yl}-2*,3*,4*,6*-tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosid ( <b>88</b> ).....  | 141 |
| 4.2 <i>rac</i> -{4-[(5',6',7'-trimethoxyindol-2-yl)carbonyl]-2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[ <i>f</i> ]chinolin-6-yl}-2*,3*,4*,6*-tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosid ( <b>90</b> ).....                                  | 143 |
| 4.3 <i>rac</i> -{2-Chlor-4-[(5',6',7'-trimethoxyindol-2-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[ <i>f</i> ]chinolin-6-yl}-2*,3*,4*,6*-tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosid ( <b>91</b> ) .....                                    | 144 |
| 4.4 <i>rac</i> -{2-Chlor-4-[(5',6',7'-trimethoxyindol-2-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[ <i>f</i> ]chinolin-6-yl}- $\beta$ -D-galactopyranosid ( <b>93</b> ) .....  | 145 |
| 4.5 4-[5',6',7'-trimethoxyindol-2-yl)carbonyl]-3 <i>H</i> -benzo[ <i>f</i> ]chinolin-6-yl]- $\beta$ -D-galaktopyranosid ( <b>92a</b> ) .....   | 145 |
| 5 ALTERNATIVER ZUGANG ZU CBI-Q-DERIVATEN.....  | 148 |
| 5.1 ( <i>R</i> )- <i>N</i> -(3'-oxiranylmethyl)-2-amino-4-benzyloxy- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-1-iod-naphthalin ( <i>R</i> - <b>95</b> ).....   | 148 |
| 5.2 ( <i>S</i> )- <i>N</i> -(3'-oxiranylmethyl)-2-amino-4-benzyloxy- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-1-iod-naphthalin ( <i>S</i> - <b>95</b> ) .....  | 148 |
| 5.3 <i>R</i> -{6-Benzyloxy-2-hydroxy- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>f</i> ] chinolin} ( <i>R</i> - <b>79</b> ).....   | 150 |
| 5.4 <i>S</i> -{6-Benzyloxy-2-hydroxy- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>f</i> ] chinolin} ( <i>S</i> - <b>79</b> ) .....  | 150 |

|  |     |
|--|-----|
| 5.5 5-Benzyloxy-3- <i>N</i> -( <i>tert</i> butoxycarbonyl)-1-hydroxymethyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[e]indol ( <b>96</b> ) .....  | 152 |
| 6 SYNTHESE PHOTOLABILER CBI- UND CBI-Q-DERIVATE.....   | 153 |
| 6.1 2-Nitrobenzyltrichloracetimidat ( <b>102</b> ) .....   | 153 |
| 6.2 3,4-Dimethoxy-2-nitrobenzyltrichloracetimidat ( <b>104</b> ).....  | 154 |
| 6.3 1-Brommethyl-2-nitrobenzol ( <b>107</b> ) .....  | 155 |
| 6.4 1-Brommethyl-4,5-dimethoxy-2-nitrobenzol ( <b>109</b> ) .....  | 156 |
| 6.5 3-Amino-1-(2-nitrobenzyloxy)- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-naphthalin ( <b>112</b> )...  | 157 |
| 6.6 2-Amino-4-(2-nitrobenzyloxy)-1-iod- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-naphthalin ( <b>114</b> ).....  | 158 |
| 6.7 ( <i>E/Z</i> )-2-Amino-4-(2-nitrobenzyloxy)- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)- <i>N</i> -(3'-chlor-2'-propenyl)-1-iodnaphthalin ( <b>116</b> ).....                                  | 159 |
| 6.8 5-(2'-Nitrobenzyloxy)-3- <i>N</i> -[ <i>tert</i> -butoxycarbonyl]-1-chlormethyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[e]indol ( <b>118</b> ) .....  | 160 |
| 6.9 5-(2'-Nitrobenzyloxy)-3- <i>N</i> -[(5',6',7'-trimethoxyindol-2-yl)carbonyl]-1-chlormethyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[e]indol ( <b>120</b> ) .....   | 161 |
| 6.10 3-Amino-1-(2-nitro-4,5-dimethoxy-benzyloxy)- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-naphthalin ( <b>113</b> ).....  | 162 |
| 6.11 2-Amino-4-(2-nitro-4,5-dimethoxybenzyloxy)-1-iod- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-naphthalin ( <b>115</b> ).....   | 163 |
| 6.12 ( <i>E/Z</i> )-2-Amino-4-(2-nitro-4,5-dimethoxy-benzyloxy)- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)- <i>N</i> -(3'-chlor-2'-propenyl)-1-iodnaphthalin ( <b>117</b> ) .....                 | 165 |
| 6.13 3-Amino-1-[6,7-dimethoxycumarin-4-yl)methyl]- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-naphthalin ( <b>130</b> ).....   | 166 |
| 6.14 3-Amino-1-(6-methoxycumarin-4-yl)methyl)- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-naphthalin ( <b>129</b> ) .....  | 167 |
| 6.15 <i>rac</i> -{6-[2*-Nitrobenzyloxy]-2-( <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>f</i> ]chinolin} ( <b>110</b> )..... | 168 |
| 7. SYNTHESE DER CBI-EINHEIT .....  | 170 |
| 7.1 ( <i>E/Z</i> )-2-Amino-4-benzyloxy- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)- <i>N</i> -(3'-chlorprop-2'-enyl)-1-iodnaphthalin ( <b>98</b> ) .....   | 170 |

|  |            |
|--|------------|
| 7.2 5-Benzyloxy-3- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-1-chlormethyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[e]indol ( <b>99</b> ).....  | 171        |
| 7.3 3-( <i>tert</i> -Butoxycarbonyl)-1-chlormethyl-5-hydroxy-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[e]indol ( <b>100</b> ).....              | 172        |
| 7.4 5-Benzyloxy-3-[(5',6',7'-trimethoxyindol-2-yl)carbonyl]-1-chlormethyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[e]indol ( <b>131</b> )..... | 173        |
| 7.5 3-[(5',6',7'-trimethoxyindol-2-yl)carbonyl]-1-chlormethyl-5hydroxy-1,2dihydro-3 <i>H</i> -benz[e]indol ( <b>132</b> ).....     | 174        |
| 8. SPALTUNGSKINETIK VON <i>SECO</i> -CBI-Q-GALACTOSIDEN MITTELS HPLC UND MASSENSPEKTROMETRIE.....                                  | 175        |
| 9. <i>IN VIVO</i> -UNTERSUCHUNGEN.....   | 176        |
| 9.1 Orthotoper Transfer humaner Karzinomzellen in SCID-Mäuse.....  | 176        |
| 9.2 MSCT-Untersuchung.....   | 177        |
| 9.3 Sektion.....   | 177        |
| 9.4 Histologische Färbetechniken.....  | 179        |
| 9.5 Immunhistochemische Färbetechniken.....  | 179        |
| <b>ANHANG .....</b>  | <b>184</b> |
| 1 IN-VITRO ZYTOTOXIZITÄTSASSAYS.....   | 184        |
| 1.1 Ergebnis für das Galactosid <b>87</b> .....  | 184        |
| 1.2 Ergebnis für das Galactosid <b>93</b> .....  | 185        |
| 2 ABKÜRZUNGEN UND AKRONYME.....  | 187        |
| 3 LITERATURVERZEICHNIS.....  | 189        |

## DANKSAGUNG

## LEBENS LAUF