

9.7 Kurzzusammenfassung/ Abstract

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich im Rahmen eines Kooperationsprojektes mit der Arbeitsgruppe von Prof. *Karl-Anton Kreuzer* des Universitätsklinikums Köln mit der Darstellung neuartiger Substrate zur Behandlung chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) und der mechanistischen Aufklärung der zugrunde liegenden Substanzklasse. Hierbei wurde die literaturbekante Verbindung NO-ASA als Basis für eine Reihe von Derivaten verwendet. Es konnten drei neue Verbindungen (NO-BA, NO-Naphthyl und Cl-BA) mit einer exzellenten Zytotoxizität und hoher Selektivität erhalten werden. Dies liegt an der apoptoseinduzierenden Eigenschaft der Substanzen, was mittels *in-vitro*- und *in-vivo*-Experimenten bewiesen werden konnte. Die zugrunde liegende Syntheseroute von NO-ASA wurde vollständig überarbeitet und bietet nun einen deutlich effizienteren Zugang zu neuen potentiellen Wirkstoffen. Die mechanistische Aufklärung erfolgte zum einen mithilfe von Ethinderivaten von NO-BA, welche in bioorthogonalen Reaktionen eingesetzt wurden. Dadurch konnte gezeigt werden, dass NO-BA mit den Mitochondrien und den endoplasmatischen Retikula interagiert. Zum anderen wurde mittels photolabiler NO-BA-Derivate bei Tieftemperatur-Belichtungs-experimenten, unter NMR-spektroskopischer Verfolgung, 4-Hydroxybenzylnitrat als die freigesetzte Verbindung identifiziert. An dieser Stelle widersprechen die experimentell ermittelten Daten den computerchemischen Berechnungen der Literatur.

In this report the synthesis of new substances for the treatment of chronic lymphatic leukemia and the mechanistical investigations of the substrate class were achieved in cooperation with the workgroup of Prof. *Karl-Anton Kreuzer* from the University hospital of Cologne. Based on the literature known compound NO-ASA three new derivatives (NO-BA, NO-Naphthyl and Cl-BA) showed a remarkable cytotoxicity and high selectivity. The apoptotic inductivity of those compounds could be identified as the reason for these findings and was experimentally proven *in vitro* and *in vivo*. The known synthesis pathway for NO-ASA was completely revised and is now much more efficient in gaining new potential drugs. On the one hand mechanistical investigations were performed by using ethyne tagged NO-BA-derivatives. With those compounds it was possible to show that the substances interact with the mitochondria and the endoplasmic reticula by using bioorthogonal reactions. On the other hand photolabile NO-BA derivatives were used in low temperature irradiation experiments, monitored by NMR techniques, to obtain 4-hydroxybenzyl nitrate as the released species. These experimentally data disagree theoretical calculations from the literature.