



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

SYNTHESE NEUER PYRIDOCARBAZOLE MIT ZYTOTOXISCHER AKTIVITÄT

Verfasserin

Petra Nopp

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, im Mai 2011

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt: Pharmazie

Betreuer: ao. Univ.-Prof. Mag.pharm. Dr.rer.nat. Helmut
Spreitzer

VORWORT

Die vorliegende Arbeit entstand im Zeitraum von Jänner bis September 2010 am Department für Arzneistoffsynthese der Universität Wien.

Ich möchte mich an erster Stelle bei ao. Univ.-Prof. Dr. Helmut Spreitzer für die Ermöglichung der Durchführung, die ausgezeichnete Betreuung, sowie seinen unerschütterlichen Optimismus bedanken.

Weiters bedanke ich mich bei:

Mag. Birgit Bornatowicz für ihre stete Hilfsbereitschaft und unermüdliche Geduld betreffend alle Fragen und Probleme,

FOI Ing. Erich Möllner für seine Hilfe bei der Durchführung der IR-Spektroskopie,

Ing. Peter Unteregger für die Aufnahme der hochauflösenden Massenspektren,

Dr. Leo Jirovetz für die Durchführung der DI-Massenspektrometrie,

Mag. Thomas Nagel für seine Hilfsbereitschaft bei diversen Computerproblemen,

Dr. Nipawan Pongprom für die Aufnahme des UV/Vis-Spektrums.

Meinen Eltern danke ich, dass sie mir das Studium ermöglicht haben und ich auf meinem bisherigen Lebensweg immer mit ihrer vollsten Unterstützung rechnen durfte.

ABKÜRZUNGEN

Å	Ångström
ACN	Acetonitril
AcOH	Essigsäure
aq.	wässrig
BTFAIB	[Bis-(trifluoracetoxy)-iod-]benzol
d ₆ -DMSO	deutერიertes Dimethylsulfoxid
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	dublettisches Dublett
DMF	Dimethylformamid
eq	Äquivalent
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
eV	Elektronenvolt
Fp	Schmelzpunkt
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LHMDS	Lithium bis(trimethylsilyl)amid
Lig	Ligroin
m	Multipett
m/e	Masse/Ladung
MeOH	Methanol
n-BuLi	n-Butyllithium
p	para
Pd(OAc) ₂	Palladium(II)acetat
Pd/C	Palladium on carbon
ppm	part per million
p-TsCl	para-Toluolsulfonsäurechlorid
p-TsOH	para-Toluolsulfonsäure
r.I.	relative Intensität
RP	Reversed Phase

s	Singulett
t	Triplett
TBAHS	Tetrabutylammoniumhydrogensulfat
TEA	Triethylamin
TGF- β	Transforming Growth Factor β
THF	Tetrahydrofuran

INHALTSVERZEICHNIS:

1	EINLEITUNG	1
1.1	BEDEUTUNG DER TUMORCHEMOTHERAPIE	1
1.2	GEWEBSHOMÖOSTASE	1
1.3	ZELLZYKLUS	1
1.4	ENTSTEHUNG VON TUMOREN	2
1.5	ZYTOSTATIKA: INDUKTION VON APOPTOSE	3
1.6	SYNTHETISCHE DNA-MODIFIZIERENDE CHEMOTHERAPEUTIKA	3
1.6.1	Alkylierende Substanzen	4
1.6.1.1	Stickstoff-Lost –Verbindungen	4
1.6.1.2	Aziridin-Derivate	7
1.6.1.3	Mitomycin C	7
1.6.1.4	Methansulfonsäureester	7
1.6.1.5	N-Nitrosoharnstoffe	8
1.6.1.6	Platin-Komplexe	8
1.6.2	Interkalierende Substanzen	9
1.6.2.1	Anthracycline	10
1.6.2.2	Synthetische Trizyklen	11
1.6.2.3	Antibiotika	12
2	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	14
2.1	AUFGABENSTELLUNG	14
2.2	SYNTHESEN	16
2.2.1	Versuche zur Darstellung von 7-(Dimethylamino)-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11-(10H)-dion (8)	16
2.2.1.1	Synthese von 1H-Indol-5-amin (2)	17
2.2.1.2	Synthese von N,N-Dimethyl-1H-indol-5-amin (3)	18
2.2.1.3	Synthese von N,N-Dimethyl-1-tosyl-1H-indol-5-amin (4)	19
2.2.1.4	Synthese von 5-Nitro-1-tosyl-1H-indol (1a)	20
2.2.1.5	Synthese von 5-Bromo-1-tosyl-1H-indol (13a)	21
2.2.1.6	Synthese von Pyridin-3,4-dicarbonsäureanhydrid (5)	22
2.2.1.7	Synthese von Pyridin-3,4-dicarbonsäuredichlorid (5a)	22
2.2.1.8	Friedel-Crafts-Acylierung: Syntheserversuche über Variation von Reaktionsbedingungen und Reaktanden	23
2.2.1.8.1	Syntheserversuche von 4-[[5-(Dimethylamino)-1-tosyl-1H-indol-3-yl]carbonyl]pyridin-3-carbonsäure (6) bzw. -chlorid (15) und 4-[[5-(Dimethylamino)-1H-indol-3-yl]carbonyl]pyridin-3-carbonsäure (6a) bzw. -chlorid (15a)	24

2.2.1.8.2	Syntheseveruche von 4-[(5-Nitro-1-tosyl-1H-indol-3-yl)carbonyl]pyridin-3-carbonsäure (12) bzw. -chlorid (16) und 4-[(5-Nitro-1H-indol-3-yl)carbonyl]pyridin-3-carbonsäure (12a) bzw. -chlorid (16a)	25
2.2.1.8.3	Syntheseveruche von 4-[(5-Bromo-1-tosyl-1H-indol-3-yl)carbonyl]pyridin-3-carbonsäure (14) bzw. -chlorid (17) und 4-[(5-Bromo-1H-indol-3-yl)carbonyl]pyridin-3-carbonsäure (14a) bzw. -chlorid (17a)	26
2.2.1.9	Versuch der regioselektiven Acylierung von 3-Lithio-N,N-dimethyl-1-tosyl-1H-indol-5-amin (12) mit Pyridin-3,4-dicarbonsäureanhydrid (5)	26
2.2.1.10	Syntheseveruche von 7-substituierten Pyridocarbazolen (26a, b, 8) über Addition von Anilinen an 5,8-Isochinolindion (22) und Zyklisierung	29
2.2.1.10.1	Synthese von 5,8-Isochinolindion (22)	30
2.2.1.10.2	Syntheseveruche von 7-[(4-Bromophenyl)amino]isochinolin-5,8-dion (24a), 7-[(4-Methoxyphenyl)amino]isochinolin-5,8-dion (24b), 7-[(4-(Dimethylamino)phenyl)amino]isochinolin-5,8-dion (24c)	31
2.2.1.10.3	Syntheseveruche von 7-Bromo-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11-(10H)-dion (26a) und 7-Methoxy-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11-(10H)-dion (26b)	32
2.2.1.11	Darstellung von 2-(Dimethylamino)-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (29)	33
2.2.1.11.1	Synthese von 2-[(4-(Dimethylamino)phenyl)amino]naphthalin-1,4-dion (28)	33
2.2.1.11.2	Syntheseveruch von 2-(Dimethylamino)-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (29)	34
2.2.1.12	Darstellung von 2-(Dimethylamino)-5-methyl-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (37)	35
2.2.1.13	Darstellung von 5-(2-(Dimethylamino)ethyl)-2-methoxy-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (42)	38
2.2.1.14	Versuch der Darstellung von (Z)-6-{[(2-Dimethylamino)ethoxy]imino}-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-methoxy-5H-benzo[b]carbazol-11(6H)-on (44)	41
3	EXPERIMENTELLER TEIL	42
3.1	ALLGEMEINES	42
3.2	SYNTHESEN	44
3.2.1	2-(4-Aminophenylamino)naphthalin-1,4-dion (31)	44
3.2.2	N-(4-(1,4-Dioxo-1,4-dihydronaphthalin-2-ylamino)phenyl)acetamid (33)	45
3.2.3	N-(Dioxo-6,11-dihydro-5H-benzo[b]carbazol-2-yl)acetamid (35)	46
3.2.4	2-Amino-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (36)	47
3.2.5	2-(Dimethylamino)-5-methyl-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (37)	48
3.2.6	2-(4-Methoxyphenylamino)naphthalin-1,4-dion (39)	50
3.2.7	2-Methoxy-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (40)	51
3.2.8	5-(2-(Dimethylamino)ethyl)-2-methoxy-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (42)	52
4	LITERATURVERZEICHNIS	54
5	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	56
6	ANHANG	57

6.1	SPEKTREN	57
6.2	ZUSAMMENFASSUNG	66
6.3	ABSTRACT	68
6.4	LEBENS LAUF	70

1 EINLEITUNG

1.1 Bedeutung der Tumorchemotherapie

Die Therapie von Tumoren nimmt in der heutigen Medizin aufgrund von steigenden Erkrankungszahlen einen wichtigen Stellenwert ein. Gerade bei raschem invasivem Wachstum und Disseminierung von Tumorzellen, ist der Tumorchemotherapie besondere Bedeutung beizumessen. Obwohl die alleinige Anwendung von Chemotherapeutika zumeist keine Heilung bringt, ist die Kombinationstherapie mit Zytostatika nach der Bestrahlung oder chirurgischen Entfernung des Tumors Therapiestandard. ^[1]

1.2 Gewebshomöostase

Die Neubildung von Zellen und deren Entfernung bei Schädigung sind wichtige Mechanismen vielzelliger Organismen, um zu überleben. Entgleisungen von Zellproliferation, Zelldifferenzierung oder Apoptose (geordneter Zellabbau) führen zu Hyperplasien oder Degeneration von Geweben. Reguliert werden diese Prozesse durch Wachstumsfaktoren, Differenzierungsfaktoren und proapoptotische Signalstoffe, deren Störung die maligne Entartung von Zellen bewirken kann. ^[2]

1.3 Zellzyklus

Proliferationsvorgänge erschließen sich durch den Zellzyklus (siehe Abb. 1): Man unterscheidet zwischen Mitose- und Interphase, wobei die Interphase nochmals in die G₁-, S- und G₂-Phase unterteilt wird. In der G₁-Phase finden Synthesevorgänge von Ribonucleinsäuren und Proteinen, sowie Zellwachstum statt. Die folgende S-Phase ist durch Neubildung der Desoxyribonucleinsäure und Verdopplung des Chromosomensatzes gekennzeichnet. In der G₂-Phase wird auf eventuelle Fehler geprüft, die Chromosomen liegen in Form von Chromatiden vor. Sogenannte „ruhende Zellen“ befinden sich in der G₀-Phase und können jederzeit in den Zellzyklus eintreten. An Kontrollpunkten („Check Points“) zwischen G₁- und S-

Phase, bzw. zwischen S- und G₂-Phase können etwaige DNA-Schäden repariert, der Zellzyklus gestoppt, oder gar die Apoptose eingeleitet werden. Wachstumsfaktoren (z.B. TGF- β) und Steuerungsproteine des Zellzyklus (Cycline) ermöglichen den Übertritt in die jeweils nächste Phase, während das Tumorsuppressor-Gen p53 und Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinasen (z.B. p16, p21) dies im Bedarfsfall verhindern können. Kennzeichnend für maligne Tumore ist die geringe Anzahl an Zellen in der G₀-Phase und häufig auch eine Punktmutation des p53 zu einem Onkogen. ^[1, 3]

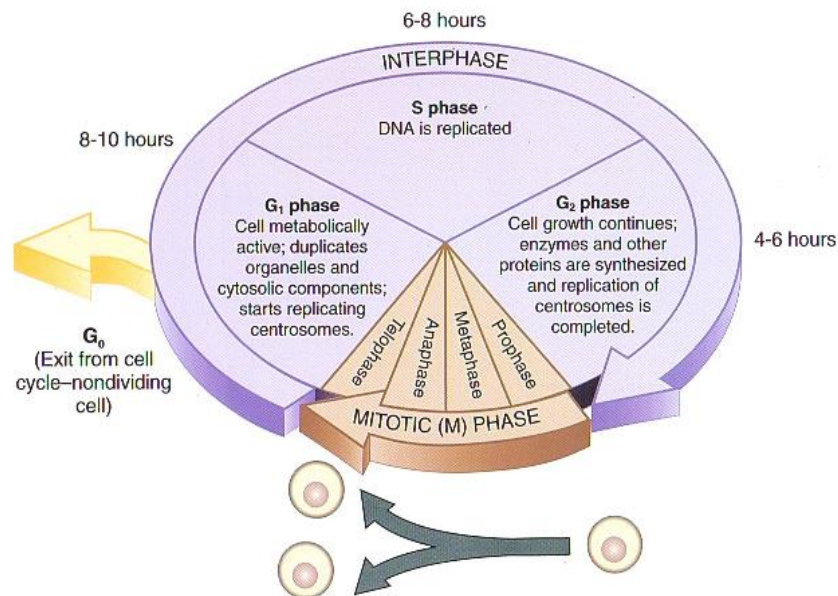


Abb. 1: Zellzyklus

1.4 Entstehung von Tumoren

Die Tumorentstehung ist ein vielstufiger Prozess. Zwar sind die genaueren Zwischenschritte noch nicht vollständig erforscht, doch die beständige Zunahme von Mutationen von Schlüsselgenen, welche an der Regulation von Zellwachstum und Apoptose beteiligt sind, gilt als Hauptursache. Diese mutierten Schlüsselgene werden als Onkogene bezeichnet. Man unterscheidet folgende Mutationsformen: Punktmutation, Deletion, Insertion, Chromosomen-Translokation und Amplifikation. Beginnend mit irreversiblen Genmutationen (Initiation), erhöhter Zellproliferation (Promotion) und schließlich weiteren Genmutationen (Progression), kommt es also zur Entstehung von malignen Tumoren. Initiierte Zellen haben gegenüber normalen

Zellen einen deutlichen Wachstumsvorteil. Sie entwickeln sich viel schneller und umgehen dabei zelluläre Wachstumskontrollen. Man stellte fest, dass ein einzelnes Onkogen nicht in der Lage ist, Tumorstadium auszulösen, sondern dass es dazu der Kooperation mindestens eines zweiten Onkogens bedarf, sowie der Ausschaltung von Tumorsuppressor-Genen, welche im Falle einer Zellschädigung für Wachstumshemmung und programmierten Zelltod sorgen. Daneben können auch noch physikalische und chemische Noxen, wie ionisierende und UV-Strahlung, chemische Karzinogene oder onkogene Viren zur Entgleisung des Zellstoffwechsels führen, sowie bei einigen Tumorarten das Wachstum durch Hormone gefördert werden (z.B.: Estrogen-bedingtes Mammakarzinom). ^[2-4]

1.5 Zytostatika: Induktion von Apoptose

Trotz unterschiedlicher Targets und Wirkweisen, resultiert die Applikation von Zytostatika in der Apoptose-Induktion in Tumorzellen. Dabei spielt das Tumorsuppressor-Gen p53 eine maßgebliche Rolle, da es sowohl die Apoptose einleiten, als auch den Zellzyklus in der G₁- und G₂-Phase anhalten kann. Fehlt p53 oder weist es Mutationen auf, kann dies zu Resistenzen gegen DNA-modifizierende Zytostatika führen, weshalb die Zytostatikatherapie meist durch Strahlentherapie oder Kombination mehrerer Zytostatika mit unterschiedlichen Angriffspunkten unterstützt wird. Der durch Zytostatika eingeleitete Apoptoseweg beginnt mit der Aktivierung von p53 nach der durch das Chemotherapeutikum erfolgten DNA-Schädigung. Das Suppressor-Gen induziert unter anderem die Expression von Bax (proapoptotisches Protein), welches dann Cytochrom c aus den Mitochondrien freisetzt. Dieses aktiviert gemeinsam mit APAF-1 (Apoptose-aktivierender Faktor) Caspase 9 und die nachgeschaltete Caspase 3. Diese Caspasen (Cystein-haltige Aspartasen) spalten ihre Substrate nach Aspartatreten und bewirken DNA-Fragmentierung und Zellschrumpfung. ^[1-3]

1.6 Synthetische DNA-modifizierende Chemotherapeutika

Substanzen, die zur Interaktion mit der DNA befähigt sind, erwiesen sich als äußerst bedeutsam in der Tumorchemotherapie. Grob unterteilt werden sie in Alkylantien,

Interkalatoren, Antimetabolite, Topoisomerase-Hemmer, Mitose-Hemmstoffe und Tumor-aktivierte Prodrugs. ^[1, 3, 4]

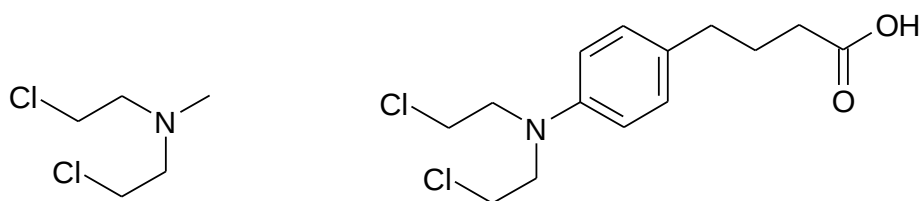
Im Folgenden wird speziell auf die Gruppen der alkylierenden und interkalierenden Chemotherapeutika eingegangen, da die Herstellung ebensolcher Ziel der vorliegenden Arbeit war.

1.6.1 Alkylierende Substanzen

DNA-alkylierende Substanzen sind - meist bifunktionelle - Elektrophile, die im physiologischen Milieu Protonen durch Alkylreste ersetzen können. Unter diesem Begriff werden alle Verbindungen, auch Metall-Komplexe, zusammengefasst, die dazu in der Lage sind. Das gemeinsame Reaktionsprinzip ist die Bildung reaktiver Carbokationen und Angriff nukleophiler Zentren, wie etwa Amino-, Hydroxy- oder Carboxylgruppen. Neben Proteinen interagieren sie auch mit der Base Guanin und bewirken die Vernetzung von DNA-Strängen (Cross-linking). Sie wirken phasenunspezifisch, sind also in allen Phasen des Zellzyklus wirksam. ^[1-4]

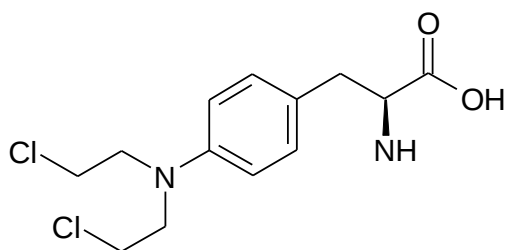
1.6.1.1 Stickstoff-Lost –Verbindungen

Bereits in den 1940er Jahren wurde man auf die zytotoxische Wirkung von Stickstoff-Lost, einer Analogsubstanz des im Ersten Weltkrieg als Kampfstoff eingesetzten Schwefel-Lost, aufmerksam. Obwohl bereits wesentlich weniger toxisch als die Vorstufe, konnten erst nach Erniedrigung der Basizität des Stickstoffs wirksame Derivate mit so geringer Toxizität hergestellt werden, um sie mit Erfolg in der Antitumor-Therapie einzusetzen. Beispiele für diese Substanzklasse sind neben dem eigentlichen Stickstoff-Lost (**Ia**) Chlorambucil (**Ib**), Melphalan (**Ic**), Cyclophosphamid (**Id**), Trofosfamid (**Ie**) und Ifosfamid (**If**).

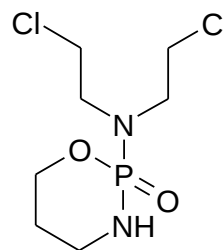


1a

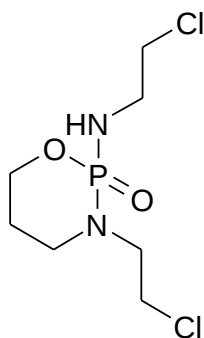
1b



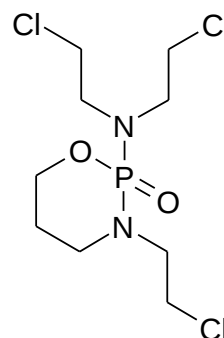
1c



1d



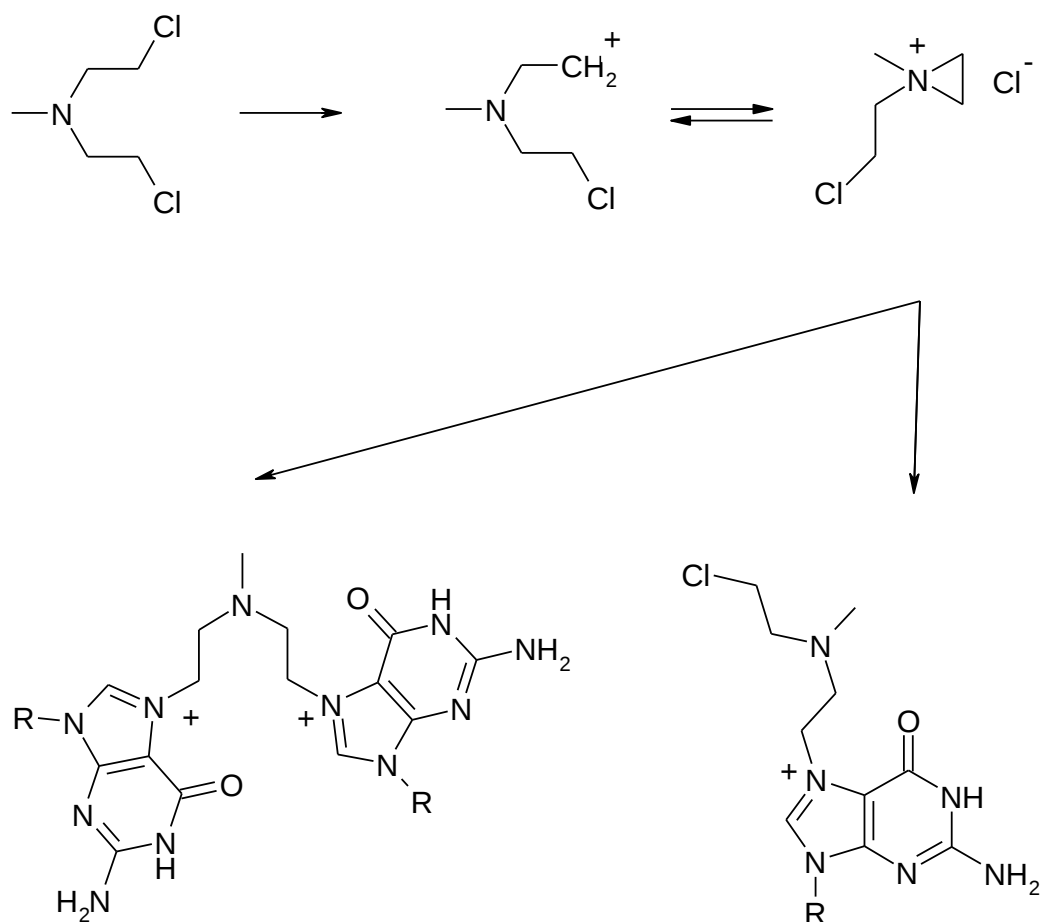
1e



1f

Stickstoff-Lost ist ein bifunktionelles Alkylans und reagiert in mehreren Schritten mit Nukleophilen. Eines der beiden Chloridionen wird abgespalten und das Molekül zu einem Carbokation umfunktioniert. Durch eine nachfolgende intramolekulare Alkylierungsreaktion entsteht ein zyklisches Aziridiniumion, welches ebenfalls alkylierend wirkt. Man unterscheidet zwei Klassen von N-Lost-Derivaten: Die schwächer basischen aromatischen Vertreter reagieren über einen S_N1 -Mechanismus, das Reaktionsgleichgewicht liegt auf der Seite des Lost-Derivates. Das zyklische Carbokation steht dabei im Gleichgewicht mit dem Aziridiniumkation. Stärker basische aliphatische Verbindungen gehen hingegen einen S_N2 -Mechanismus ein, wobei in diesem Fall die Reaktionsgeschwindigkeit sowohl von Lost, als auch von der DNA abhängt. Während die S_N2 -Vertreter eher nur den Stickstoff der DNA

alkylieren, sind die S_N1 -Vertreter unspezifischer. Sie können auch mit DNA-Sauerstoff und –Phosphor interagieren. Die Bifunktionalität von N-Lost-Derivaten erlaubt neben der kovalenten Anlagerung an nukleophile Gruppen auch eine DNA-Interstrang-Quervernetzung (Cross-linking). Bevorzugte Angriffsstelle an der DNA ist durch dessen ausgeprägte Nukleophilie die Position 7 des Guanins (Schema 1).

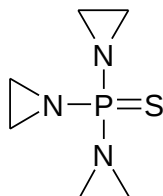


Schema 1: Cross-linking und Angriff von N-Lost an Guanin

Aus der Gruppe der Oxazaphosphorine stellt Cyclophosphamid einen wichtigen Vertreter dar. Durch hepatische Metabolisierung entsteht 4-Hydroxy-Cyclophosphamid, das in der Tumorzelle schließlich zum zytostatisch wirksamen Agens Chlorethylphosphorsäureamid aktiviert wird. Wie bei allen Tumorchemotherapeutika, sind auch bei der Anwendung von N-Lost-Derivaten teils schwere Nebenwirkungen wie Cardio- und Urotoxizität, sowie Übelkeit und Haarausfall zu verzeichnen. ^[1-4]

1.6.1.2 Aziridin-Derivate

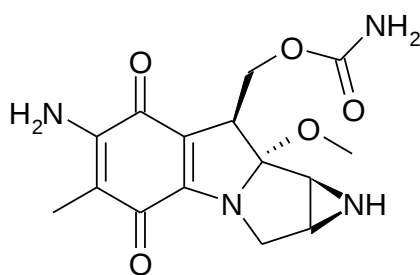
Als Weiterentwicklung der N-Lost-Derivate wurden Substanzen mit Aziridin-Teilstrukturen synthetisiert. Ihr Wirkmechanismus und Nebenwirkungsprofil ist jenen daher sehr ähnlich. Heute wird nur noch ein Vertreter, Thiotepa (**II**), eingesetzt. ^[2]



II

1.6.1.3 Mitomycin C

Mitomycin C (**III**) ist ein alkylierend wirkendes Antibiotikum aus *Streptomyces caespitosus*-Kulturen mit einer Aziridin-Teilstruktur. Durch das Enzym DT-Diaphorase wird die Chinon-Teilstruktur zu Hydrochinon reduziert und somit aktiviert. Einsatz findet es vor allem bei Tumoren des Gastro-Intestinaltraktes und der Blase. ^[2, 3]

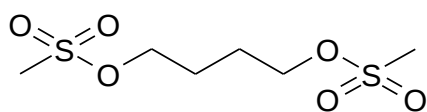


III

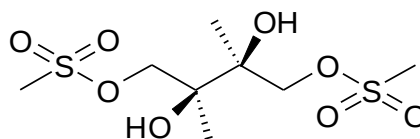
1.6.1.4 Methansulfonsäureester

Vertreter dieser Gruppe sind sowohl mono- als auch bifunktionelle Alkylantien, die DNA-Cross-links ausbilden können. Als Beispiele wären Busulfan (**IVa**) und

Treosulfan (**IVb**) zu nennen. Sie werden bei chronisch myeloischer Leukämie und Ovarialkarzinomen angewendet. ^[1, 2]



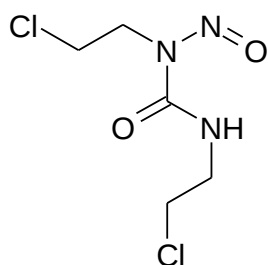
IVa



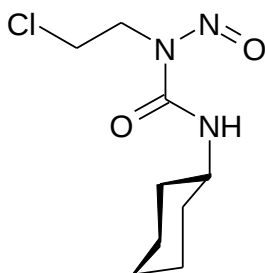
IVb

1.6.1.5 N-Nitrosoharnstoffe

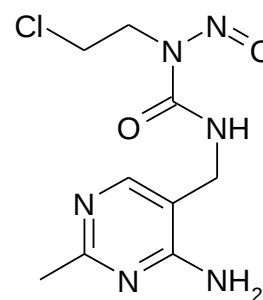
Das Wirkprinzip der Nitrosoharnstoffe beruht auf ihrer Fähigkeit, im Zuge der Reaktion mit Nukleophilen in eine alkylierende und eine acylierende Isocyanat-Teilstruktur zu zerfallen, welche mit Proteinen interagieren können. Über ein während des Substanzzerfalls gebildetes 2-Chlorethylcarboniumion werden bevorzugt der Sauerstoff in Position 6 des Guanins und der Stickstoff in Position 3 des Cytosins alkyliert. Vertreter sind Carmustin (**Va**), Lomustin (**Vb**) und Nimustin (**Vc**). Die Verbindungen durchdringen aufgrund ihrer hohen Lipophilie leicht die Blut-Hirn-Schranke und werden folglich zur Behandlung von Hirntumoren angewendet. ^[1, 2]



Va



Vb

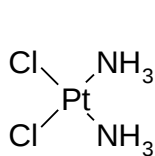


Vc

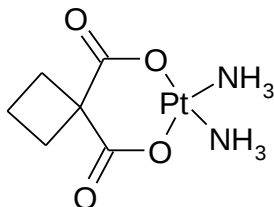
1.6.1.6 Platin-Komplexe

Wie auch die N-Lost-Derivate bilden Pt-Komplexe DNA-Cross-links. Chlorid- oder Carboxyl-Liganden sind die Abgangsgruppen bei den nukleophilen Reaktionen zwischen diesen Substanzen und der DNA oder Proteinen. Da sie nur im

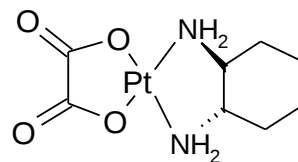
chloridarmen Milieu abgespalten werden können, bilden sich bevorzugt intrazellulär sogenannte Aquo-Komplexe, welche die aktive Form darstellen. Beispiele sind neben Cisplatin (**VIa**) Carboplatin (**VIb**) und Oxaliplatin (**VIc**).^[2]



VIa



VIb



VIc

1.6.2 Interkalierende Substanzen

Interkalation ist das reversible Einlagern planarer Moleküle zwischen die Basenpaare der DNA über Wasserstoffbrücken-Bindungen (siehe Abb. 2)^[5]. Aufgrund dieser Verformung finden bei der darauffolgenden Replikation Insertionen oder Deletionen an der Doppelhelix statt, sodass das Leseraster verschoben und die DNA-Synthese gestört wird^[6]. Die strukturellen Anforderungen für potentielle Wirkstoffe wurden von *Defant et al.*^[7] postuliert: Tri- oder tetrazyklische planare Chromophore mit einer Breite von 3-4 Å, einer Länge von 6-8 Å, sowie einer Gesamtoberfläche von rund 28 Å² erwiesen sich als ideale Liganden. Zusätzliche Stickstoffe im Molekül und p-Chinon-Teilstrukturen bieten außerdem die Möglichkeit zur Wasserstoffbrücken-Bildung^[7,8].

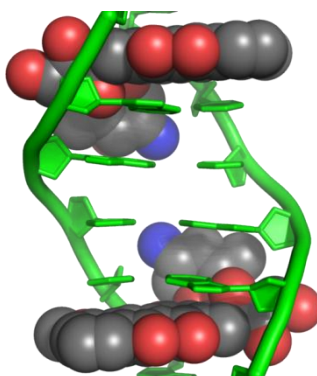
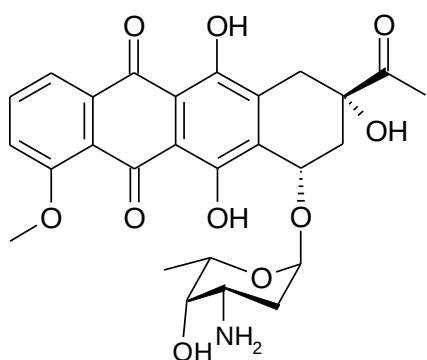


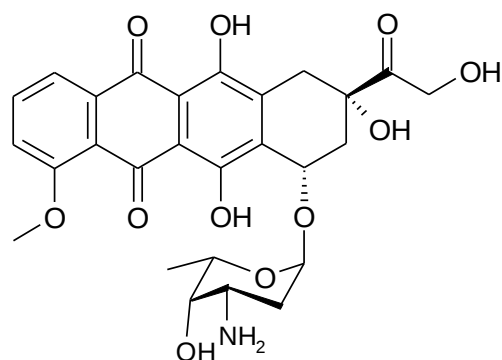
Abb. 2: Interkalationsmodell von Doxorubicin

1.6.2.1 Anthracycline

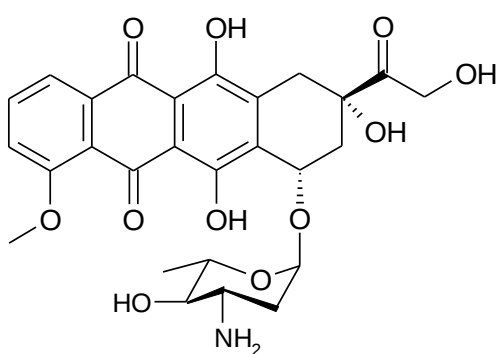
Unter dieser Wirkstoffgruppe versteht man Antibiotika, die von Streptomyces-Stämmen hergestellt und partialsynthetisch abgewandelt werden. Sie wirken nicht nur interkalierend, sondern hemmen auch die Topoisomerase II, was die Wiederverknüpfung der DNA-Doppelstränge verhindert. Weiters hemmen sie die RNA-Polymerase und führen zur Bildung von zytotoxischen reaktiven Sauerstoff-Spezies. Strukturmerkmal und Voraussetzung für die Wirkung der Anthracycline ist das hydrophobe Anthrachinon mit einem α -glykosidisch verknüpften hydrophilen Aminosucker. Als Beispiele wären Daunorubicin (**VIIa**), Doxorubicin (**VIIb**), Epirubicin (**VIIc**) und Idarubicin (**VIIId**) zu nennen. Wie bereits erwähnt, führen Anthracycline zur Bildung reaktiver Sauerstoff-Spezies (ROS), die für die erhebliche Kardiotoxizität dieser Substanzen verantwortlich sind. Dieser schädigende Mechanismus beruht auf der Lipid-Peroxidation durch ROS, die durch das Redoxsystem Anthrachinon/Anthrahydrochinon entstehen. Die Radikale bilden in weiterer Folge Peroxide mit Membranlipiden, die im Herz mangels peroxidabbauender Katalase nicht eliminiert werden können. ^[2]



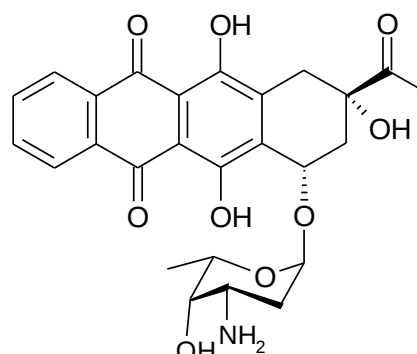
VIIa



VIIb



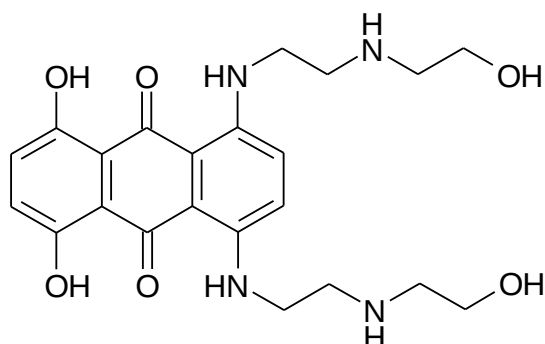
VIIc



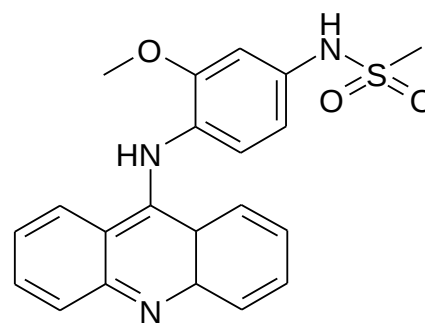
VIId

1.6.2.2 Synthetische Trizyklen

Mit Mitoxantron (**VIIa**) und Amsacrin (**VIIb**) konnten Vertreter mit geringerer Kardiotoxizität synthetisiert werden. Mitoxantron schiebt sich, analog zu Anthracyclinen, reversibel zwischen die Basenpaare der DNA, wobei diese Bindung über kationische Teilstrukturen der Seitenkette und den Aminozucker an anionische Regionen der DNA erfolgt. Amsacrin weist als Trizyklus einen Acridin-Grundkörper auf und wird vor allem bei akuter myeloischer Leukämie (AML) eingesetzt.^[2]



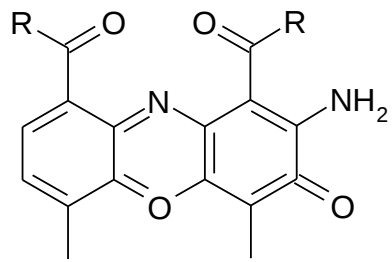
VIIIa



VIIIb

1.6.2.3 Antibiotika

Der Wirkmechanismus von Dactinomycin (**IXa**) beruht auf Interkalation zwischen Guanin und Cytosin, Bildung reaktiver Sauerstoff-Spezies, Topoisomerase II-Hemmung und Wasserstoffbrücken-Bindung mit Guanosin-Teilstrukturen. Aufgrund ihrer Zytotoxizität gelangt die Substanz nicht als Antibiotikum zum Einsatz. Strukturelles Merkmal ist ein trizyklischer Chromophor, verknüpft mit zwei identen zyklischen Pentapeptiden. Mit der Gruppe der Bleomycine stehen weitere interkalierende Antibiotika-Vertreter zur Verfügung. Eingesetzt wird ein Gemisch aus Bleomycin A₂ (siehe Abb. 3) und B₂. Es handelt sich dabei um metallbindende Glykopeptide aus 7 Aminosäuren, verknüpft mit L-Glucose und L-Mannose. Nach dem Einbau in die DNA entstehen über einen Sauerstoff-Fe(II)-Chelat-Komplex reaktive Sauerstoff-Spezies, welche die DNA zerstören. ^[1, 2]



IXa

R=L-Thr-D-Val-L-Pro-Sar-L-Me-Val-O-

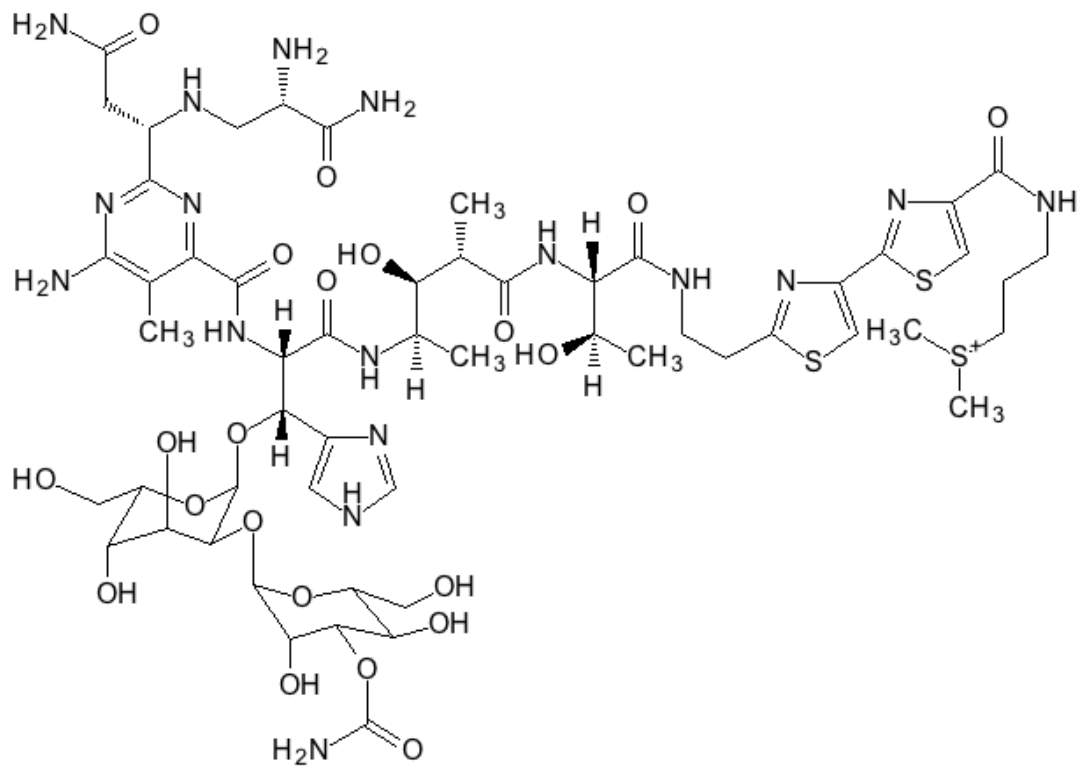
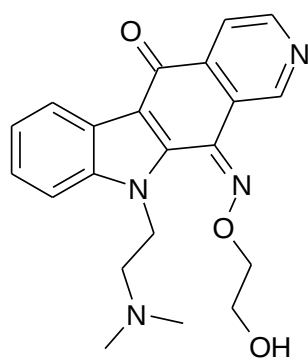


Abb. 3: Bleomycin A₂

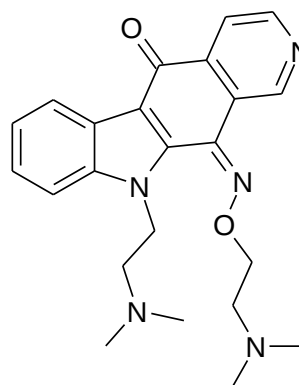
2 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

2.1 Aufgabenstellung

In Anlehnung an die von *Leber* ^[9] synthetisierten Azanaphthochinon-anellierten Indole mit basischen und alkylierenden Substituenten (**A** und **B**), die sehr gute zytotoxische Wirksamkeiten aufwiesen, sollten neue Derivate dieses Verbindungstyps hergestellt werden.

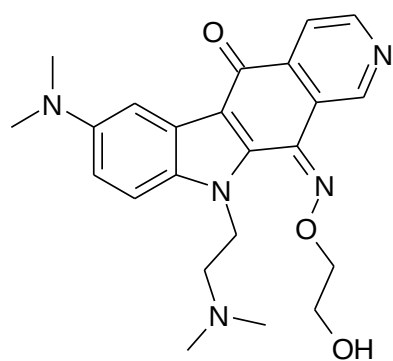


A

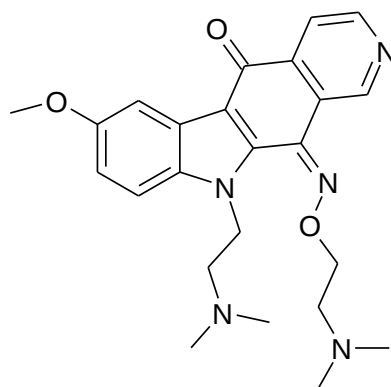


B

Dabei wurde angestrebt, zusätzlich auxochrome Gruppen (Dimethylamino- bzw. Methoxygruppen) in Position 7 des Pyridocarbazol-Grundkörpers einzufügen, um einen bathochromen Shift im UV/Vis-Spektrum zu erreichen (**C** und **D**). Ziel war es, Substanzen mit einem Absorptionsmaximum zwischen 500 und 600 nm herzustellen, da in diesem Bereich liegende Verbindungen sowohl als potente Interkalatoren anzusehen sind, als sich auch zur 2D-Elektronen-Spektroskopie eignen, mit welcher der Arzneistoff-DNA-Komplex der neu synthetisierten Substanzen untersucht werden sollte.



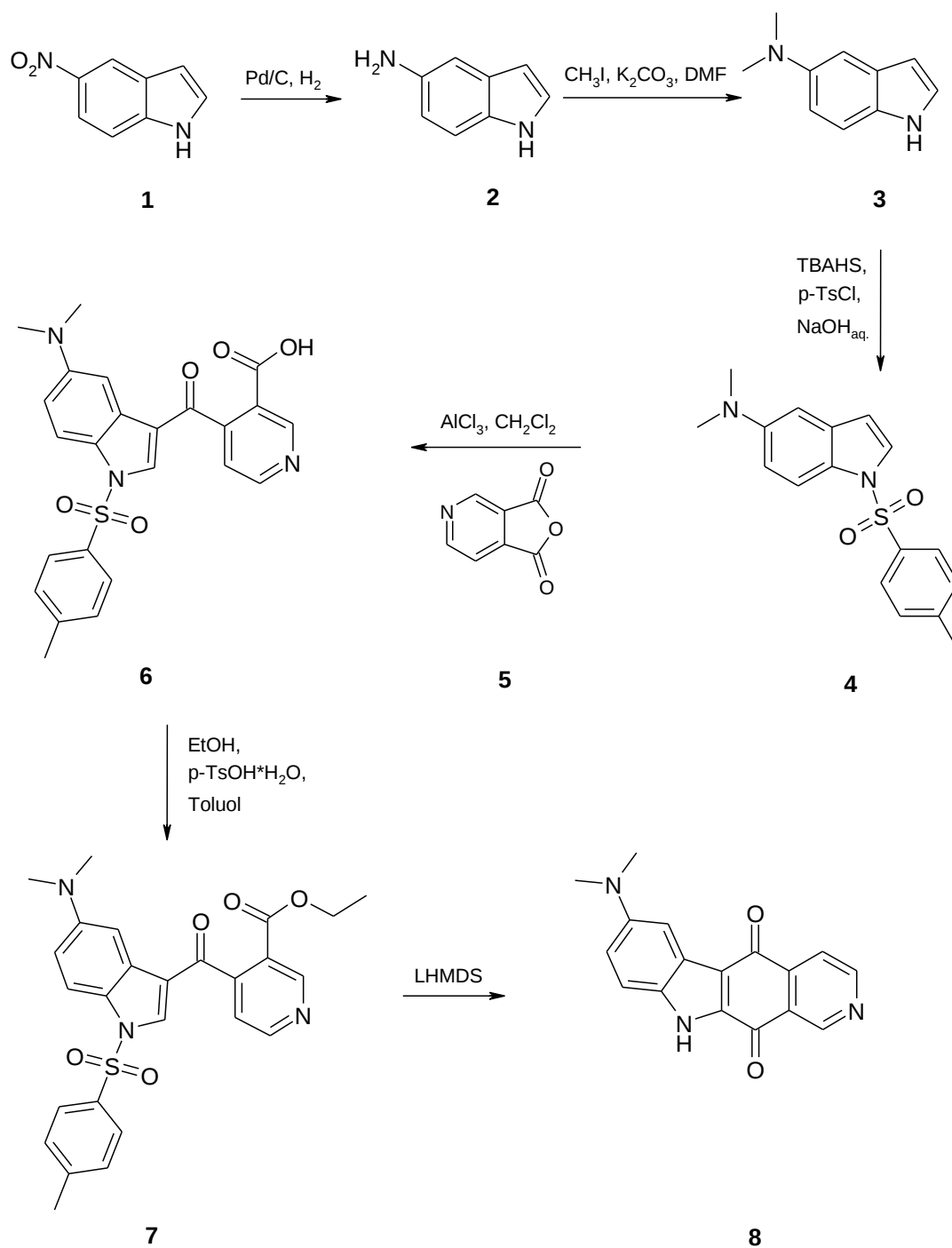
C



D

2.2 Synthesen

2.2.1 Versuche zur Darstellung von 7-(Dimethylamino)-5*H*-pyrido[3,4-*b*]carbazol-5,11-(10*H*)-dion (8)



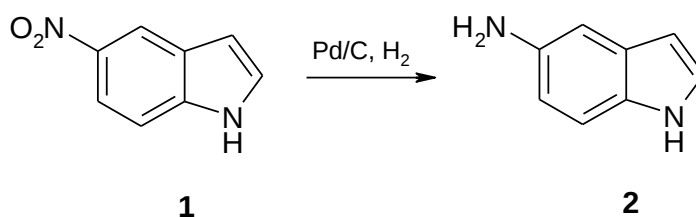
Schema 2

Für die Synthese von **8** wurde, nach Hydrierung der Nitrogruppe von **1**, anschließender Methylierung und Schützen des Indol-Stickstoffes mit einer Tosylgruppe, nach einer Vorschrift von *Ketcha* und *Gribble* ^[10] vorgegangen. Über eine Friedel-Crafts-Acylierung sollte Pyridin-3,4-dicarbonsäure, eingesetzt in Form ihres reaktiven Anhydrids (**5**), an Position 3 des Indol-Grundkörpers addiert und anschließend die freie Säuregruppe, ebenfalls nach einer Vorschrift von *Ketcha* und *Gribble* ^[10], zum entsprechenden Ketoester (**7**) umgesetzt werden. Die abschließende Zyklisierung zum Pyridocarbazol-Grundkörper (**8**) sollte nach einer modifizierten ^[11] Methode von *Saulnier* und *Gribble* ^[10] erfolgen und im Zuge dieser Reaktion auch die Schutzgruppe wieder abgespalten werden (siehe Schema 2).

Allerdings gelangte man auf diese Weise nur bis zum *N,N*-Dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-5-amin (**4**). Der folgende Acylierungsversuch ergab kein Produkt, die Vorstufen (**4** und **5**) gingen unverändert aus der Reaktion hervor.

Im Folgenden werden also, ausgehend vom ursprünglichen Syntheseplan (siehe Schema 2), die Herstellung von Edukten und verschiedene Synthesewege der Friedel-Crafts-Acylierungsreaktion (konventionell ^[10] und mittels Mikrowelle) von 5-substituierten Indolen mit Pyridin-3,4-dicarbonsäure, in Form ihres Anhydrids und Säurechlorids (Schema 6), dokumentiert, um letztlich zum gewünschten Produkt (**8**) zu gelangen.

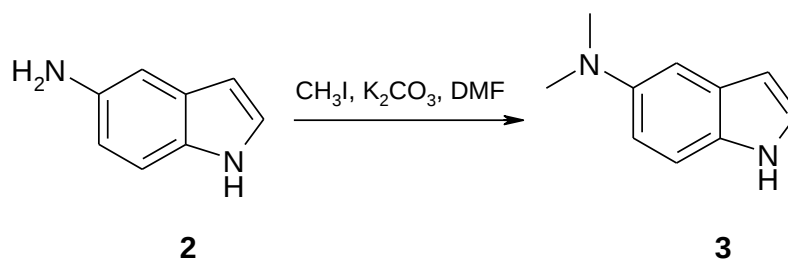
2.2.1.1 Synthese von 1*H*-Indol-5-amin (**2**)



5-Nitro-1*H*-indol (**1**) wurde in absolutem Ethanol gelöst, langsam zu einer Pd/C-EtOH_{abs.}-Suspension, gesättigt mit H₂, getropft und 24 h lang bei 40°C und Atmosphärendruck hydriert (DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOAc/Lig = 1/1) ^[12]. Die festen Rückstände wurden über Celite abfiltriert und der Ethanol unter vermindertem

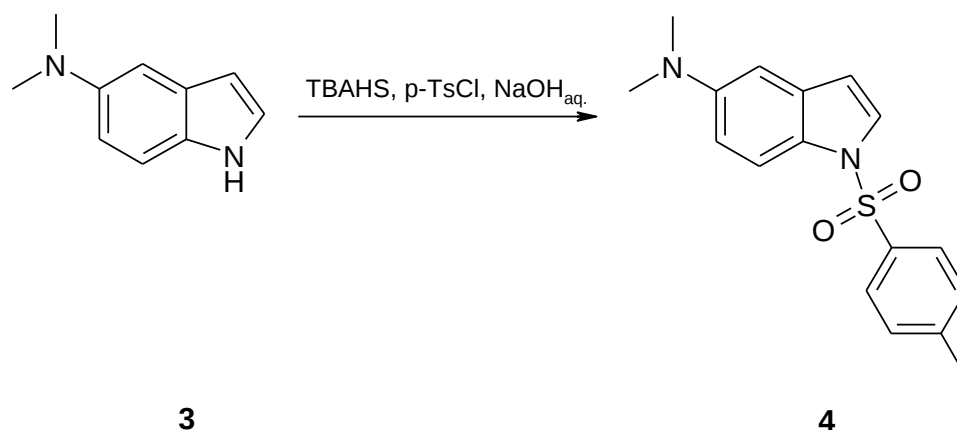
Druck entfernt. Für die folgende Reaktion setzte man das Rohprodukt, in Form von violett-braunen Kristallen, ein.

2.2.1.2 Synthese von *N,N*-Dimethyl-1*H*-indol-5-amin (**3**)



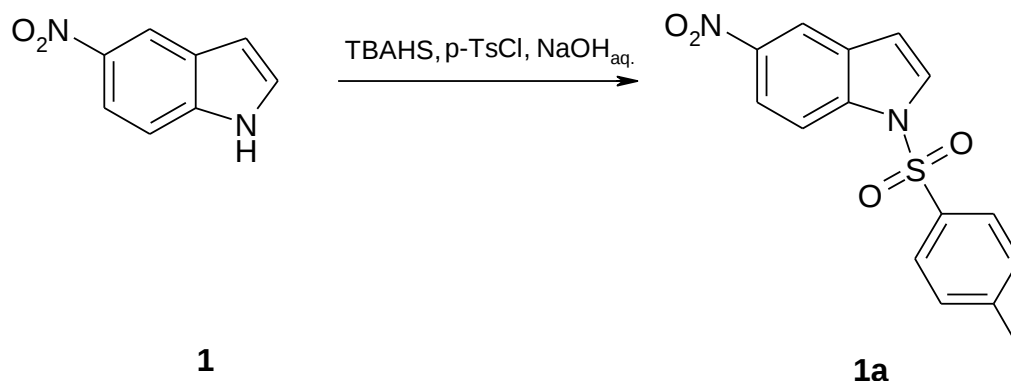
Verbindung **2** versetzte man langsam mit je 2.2 Äquivalenten K_2CO_3 und Methyljodid und löste die Mischung in DMF ^[13]. Um eine zu stark exotherme Reaktion zu vermeiden, tauchte man den Kolben in Eis. Das Gemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOAc/Lig = 1/3) und anschließend das Lösungsmittel am Kugelrohr unter vermindertem Druck entfernt. Der feste braune Rückstand wurde in EtOAc gelöst und das während der Reaktion entstandene Kaliumiodid abfiltriert. Zur Reinigung wurde die Substanz auf einer Säule chromatographiert (Kieselgel, EtOAc/Lig = 2/3) und im nächsten Reaktionsschritt mit einer Schutzgruppe versehen.

2.2.1.3 Synthese von *N,N*-Dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-5-amin (4)



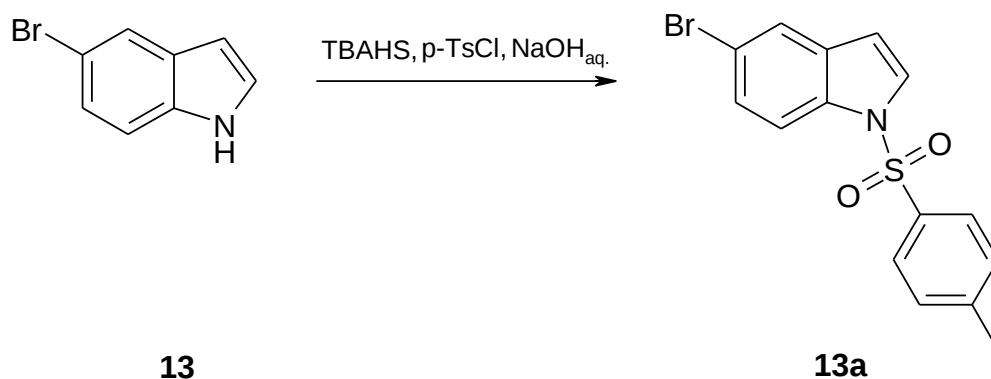
Verbindung 3, gelöst in Toluol, wurde mit dem Phasentransfer-Katalysator Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (TBAHS) versetzt und diesem Gemisch bei 0°C langsam 50%ige wässrige NaOH und p-Toluolsulfonsäurechlorid beigelegt ^[14]. Nach 3-stündigem Rühren bei Raumtemperatur (DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOAc/Lig = 3/7) beendete man die Reaktion und wusch die organische Phase zwei Mal mit je 10 ml 1N HCl, zwei Mal mit je 10 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung, ein Mal mit 10 ml H₂O und ein Mal mit 10 ml gesättigter NaCl-Lösung. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Evaporieren des Lösungsmittels, erfolgte die Reinigung säulenchromatographisch über Kieselgel mit oben erwähntem Fließmittel, woraus ein hellbraunes Öl resultierte.

2.2.1.4 Synthese von 5-Nitro-1-tosyl-1*H*-indol (**1a**)



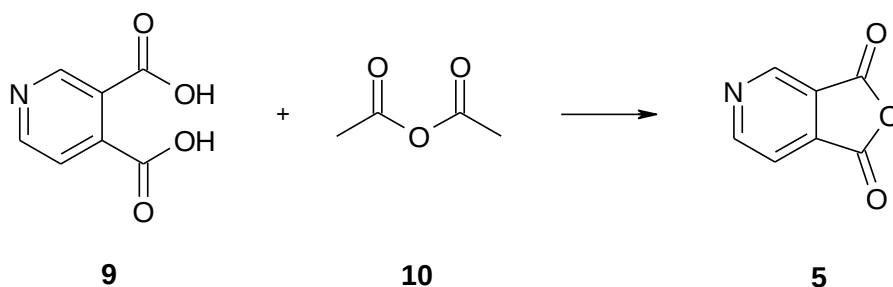
Verbindung **1**, gelöst in Toluol, versetzte man mit TBAHS und fügte dem Gemisch bei 0°C langsam 50%ige wässrige NaOH und p-Toluolsulfonsäurechlorid bei ^[14]. Die gelbe Lösung verfärbte sich nach Rot. Nach mehrstündigem Rühren bei Raumtemperatur (DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOAc/Lig = 1/1) wurde die Reaktion beendet und die organische Phase zwei Mal mit je 10 ml 1N HCl, zwei Mal mit je 10 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung, ein Mal mit 10 ml H₂O und ein Mal mit 10 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Evaporieren des Lösungsmittels erfolgte die Reinigung durch Umkristallisieren aus EtOAc. Man erhielt hellgelbe Kristalle in schlechter Ausbeute.

2.2.1.5 Synthese von 5-Bromo-1-tosyl-1*H*-indol (**13a**)



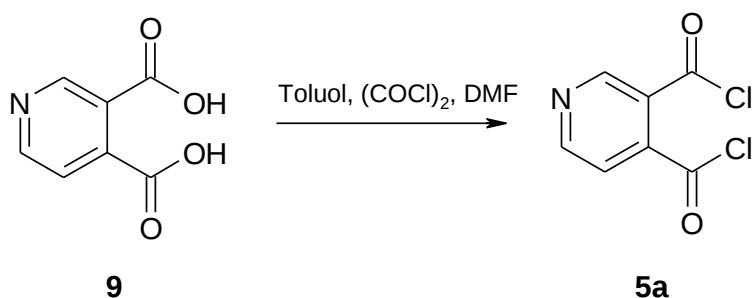
Verbindung **13** wurde in Toluol gelöst und mit TBAHS als Phasentransfer-Katalysator versetzt. Bei 0°C fügte man langsam 50%ige wässrige NaOH und p-Toluolsulfonsäurechlorid dazu und ließ bei Raumtemperatur rühren (DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOAc/Lig = 1/1) ^[14]. Nach 24 h beendete man die Reaktion und wusch die organische Phase zwei Mal mit je 10 ml 1N HCl, zwei Mal mit je 10 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung, ein Mal mit 10 ml H₂O und ein Mal mit 10 ml gesättigter NaCl-Lösung. Nach Trocknen über Na₂SO₄ verdampfte man das Lösungsmittel und setzte für Folgereaktionen das Rohprodukt ein.

2.2.1.6 Synthese von Pyridin-3,4-dicarbonsäureanhydrid (5)



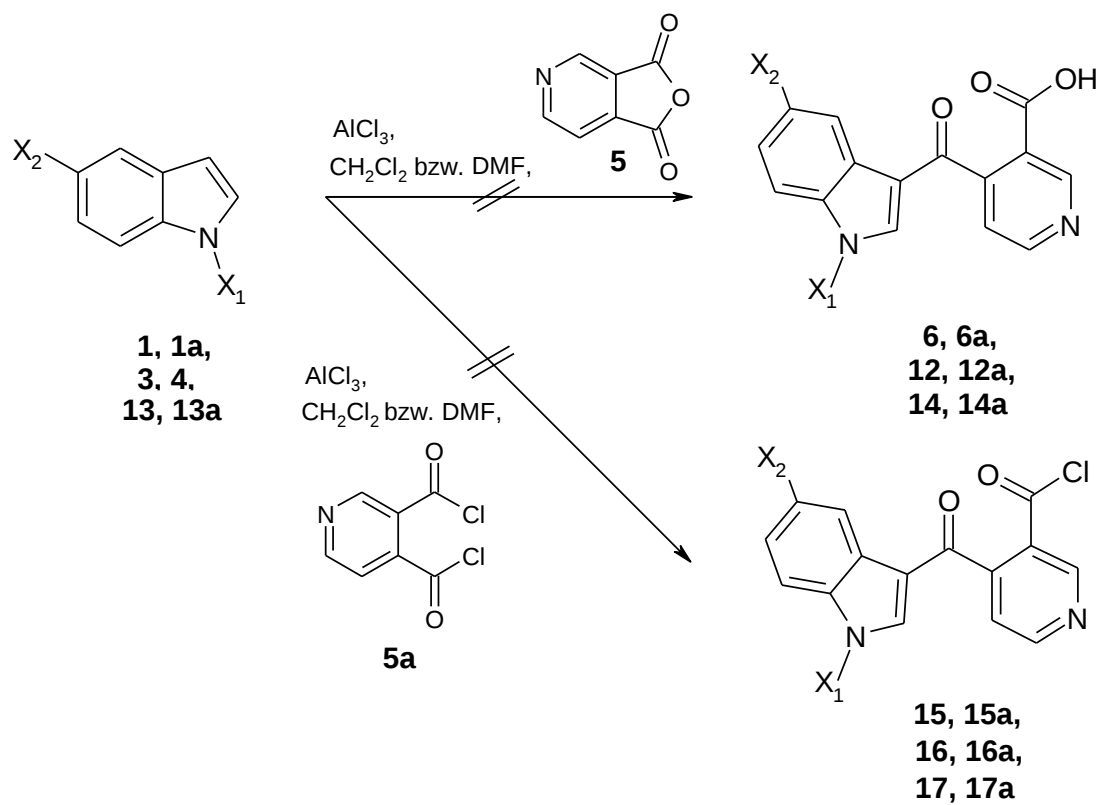
Unter Argongas-Atmosphäre versetzte man Pyridin-3,4-dicarbonsäure (**9**) mit frisch destilliertem Acetanhydrid (**10**) und erhitze zum Rückfluss ^[15]. Die Suspension verfärbte sich von weiß nach braun. Nach 30 min. wurde die Reaktion beendet und das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt. Anschließend destillierte man das überschüssige Acetanhydrid unter vermindertem Druck ab und erhielt einen festen braunen Rückstand, den man in einer Reibschale fein verrieb und in einer Büchi-Apparatur bei ca. 110°C sublimierte.

2.2.1.7 Synthese von Pyridin-3,4-dicarbonsäuredichlorid (5a)



Unter Argongas-Atmosphäre versetzte man **9** mit etwas absolutem Toluol und kühlte das Gemisch auf -10°C ab. Anschließend tropfte man Oxalylchlorid und 2 Tropfen DMF als Katalysator dazu und ließ bei Raumtemperatur ca. 2 h lang rühren ^[16], bis die Lösung klar wurde (DC-Kontrolle: RP-Kieselgel, ACN). Nach Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck, wurde für Folgereaktionen das Rohprodukt, in Form eines hellgelben Öles, eingesetzt.

2.2.1.8 Friedel-Crafts-Acylierung: Syntheserversuche über Variation von Reaktionsbedingungen und Reaktanden



X_2	$X_1 = \text{p-TsCl}$	$X_1 = \text{H}$
$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	4, 6, 15	3, 6a, 15a
$-\text{NO}_2$	1a, 12, 16	1, 12a, 16a
$-\text{Br}$	13a, 14, 17	13, 14a, 17a

Schema 3

2.2.1.8.1 **Syntheseveruche von 4-[[5-(Dimethylamino)-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl]carbonyl]pyridin-3-carbonsäure (6) bzw. -chlorid (15) und 4-[[5-(Dimethylamino)-1*H*-indol-3-yl]carbonyl]pyridin-3-carbonsäure (6a) bzw. -chlorid (15a)**

Die Reaktion erfolgte unter Argon: Zu einer Suspension von AlCl_3 in absolutem CH_2Cl_2 fügte man **5** und ließ das Gemisch 30 min. lang bei Raumtemperatur rühren^[10]. Nach dieser Zeit wurde tropfenweise eine Lösung von **4** in absolutem CH_2Cl_2 hinzugefügt und die Mischung weitere 2 h gerührt (DC-Kontrolle: Kieselgel, $\text{Lig}/\text{EtOAc} = 3/2$). Da nach dieser Zeit noch keine Umsetzung erfolgt war, wurde das Gemisch weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 3 h lang zum Rückfluss erhitzt. Es bildete sich auf diese Weise kein Produkt. Da sich durch die Dimethylamino-Gruppe in Position 5 ein verstärkter Verbrauch an Lewis-Säure ergab, wurden nachträglich noch 2 Äquivalente AlCl_3 hinzugefügt, was allerdings ebenfalls keinen Erfolg zeigte. Auch die Reaktion von **4** mit Pyridin-3,4-dicarbonsäurechlorid (**5a**) ergab weder bei Raumtemperatur, noch durch Erhitzen zum Rückfluss die gewünschte Substanz. Die Umsetzung von ungeschütztem Edukt (**3**) mit dem Anhydrid (**5**) bzw. Säurechlorid (**5a**) funktionierte auf diese Weise ebenfalls nicht: in beiden Fällen konnten die Vorstufen unverändert rückgewonnen werden.

Als Variation der oben beschriebenen Friedel-Crafts-Acylierung ersetzte man CH_2Cl_2 durch das stark polare und höher siedende DMF^[17] und versuchte die Synthesen erneut – zuerst unter Weglassen der Lewis-Säure. Nachdem jedoch trotz Rückfluss-Erhitzens keine Umsetzung erfolgt war, wurde nachträglich ein Überschuss AlCl_3 (5 eq) hinzugefügt und nach Nachlassen der stark exothermen Reaktion wieder mehrere Stunden zum Rückfluss erhitzt. Doch auch in diesem Fall konnten keine Produkte generiert werden.

Unter Ausnutzung der verringerten Reaktionsdauer wurden oben genannte Versuche in einer Mikrowelle wiederholt (200 Watt, 40 bis 100°C für CH_2Cl_2 , bzw. 40 bis 150°C für DMF, 30 min.). In keinem Fall hatte sich ein Produkt gebildet.

Bei *Guenadil et al.*^[18] findet sich ein Erklärungsversuch für dieses Reaktionsverhalten: das Hauptproblem bei Friedel-Crafts-Acylierungen von

elektronenreichen Aromaten ist deren starke Komplexierung durch Lewis-Säuren. Als Folge werden aromatische Substrate, die in klassischen elektrophilen Substitutionsreaktionen aktiviert werden, paradoxerweise inaktiviert.

Deshalb unterwarf man elektronenarme Aromaten (5-Nitro- bzw. 5-Bromindol) demselben Prozess.

2.2.1.8.2 Syntheseversuche von 4-[(5-Nitro-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)carbonyl]pyridin-3-carbonsäure (12) bzw. -chlorid (16) und 4-[(5-Nitro-1*H*-indol-3-yl)carbonyl]pyridin-3-carbonsäure (12a) bzw. -chlorid (16a)

Unter Inertgas-Atmosphäre versetzte man eine Suspension von AlCl_3 in absolutem CH_2Cl_2 mit **5** und rührte das Gemisch 30 min. lang bei Raumtemperatur ^[10]. Nach dieser Zeit wurde tropfenweise in absolutem CH_2Cl_2 gelöstes 5-Nitro-1-tosyl-1*H*-indol (**1**) hinzugefügt und die Mischung weitere 2 h gerührt (DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOAc/Lig = 2/1 + 5% TEA). Da nach dieser Zeit noch keine Umsetzung erfolgt war, wurde das Gemisch 12 h lang zum Rückfluss erhitzt. Trotzdem setzten sich die Vorstufen nicht um. Weitere Zugabe von Lewis-Säure und Rückfluss-Erhitzen blieben ergebnislos. Auch beim Durchführen der Reaktion mit Säurechlorid (**5a**) wurden am Ende wieder die Vorstufen zurückgewonnen. Das ungeschützte Nitroindol (**1a**) reagierte ebenfalls weder mit **5** noch mit **5a**.

Ersetzen von CH_2Cl_2 durch DMF ^[17], Beifügen von 5 Äquivalenten AlCl_3 und mehrstündiges Rückfluss-Erhitzen blieb in allen Fällen ergebnislos.

Alle oben beschriebenen Versuche wurden in einer Mikrowelle wiederholt (200 Watt, 40 bis 100°C für CH_2Cl_2 , bzw. 40 bis 150°C für DMF, 30 min.): in keinem Fall hatte sich ein Produkt gebildet.

Vermutlich ist durch den negativen Mesomerieeffekt der Nitrogruppe in Position 5 die Reaktivität von Position 3 herabgesetzt, weshalb keine Acylierung stattfand.

2.2.1.8.3 Syntheseveruche von 4-[(5-Bromo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)carbonyl]pyridin-3-carbonsäure (14) bzw. -chlorid (17) und 4-[(5-Bromo-1*H*-indol-3-yl)carbonyl]pyridin-3-carbonsäure (14a) bzw. -chlorid (17a)

Die Reaktion fand unter Argon statt: Zu einer Suspension von AlCl_3 in absolutem CH_2Cl_2 tropfte man Verbindung **5**, ließ das Gemisch 30 min. lang bei Raumtemperatur rühren^[10] und versetzte es nach dieser Zeit mit einer Lösung von 5-Bromo-1-tosyl-1*H*-indol (**13**) in absolutem CH_2Cl_2 und rührte die Mischung weitere 2 h (DC-Kontrolle: RP-Kieselgel, ACN). Da nach dieser Zeit noch keine Umsetzung erfolgt war, wurde das Gemisch 12 h lang zum Rückfluss erhitzt. Weitere Zugabe von Lewis-Säure und Rückflusserhitzen blieben ergebnislos. Auch beim Durchführen der Reaktion mit Säurechlorid (**5a**) wurden am Ende wieder die Vorstufen zurückgewonnen. Das ungeschützte Bromindol (**13a**) reagierte ebenfalls weder mit **5** noch mit **5a**.

Ersetzen von CH_2Cl_2 durch DMF^[17], Beifügen von 5 Äquivalenten AlCl_3 und mehrstündiges Rückfluss-Erhitzen ergab wieder kein Produkt.

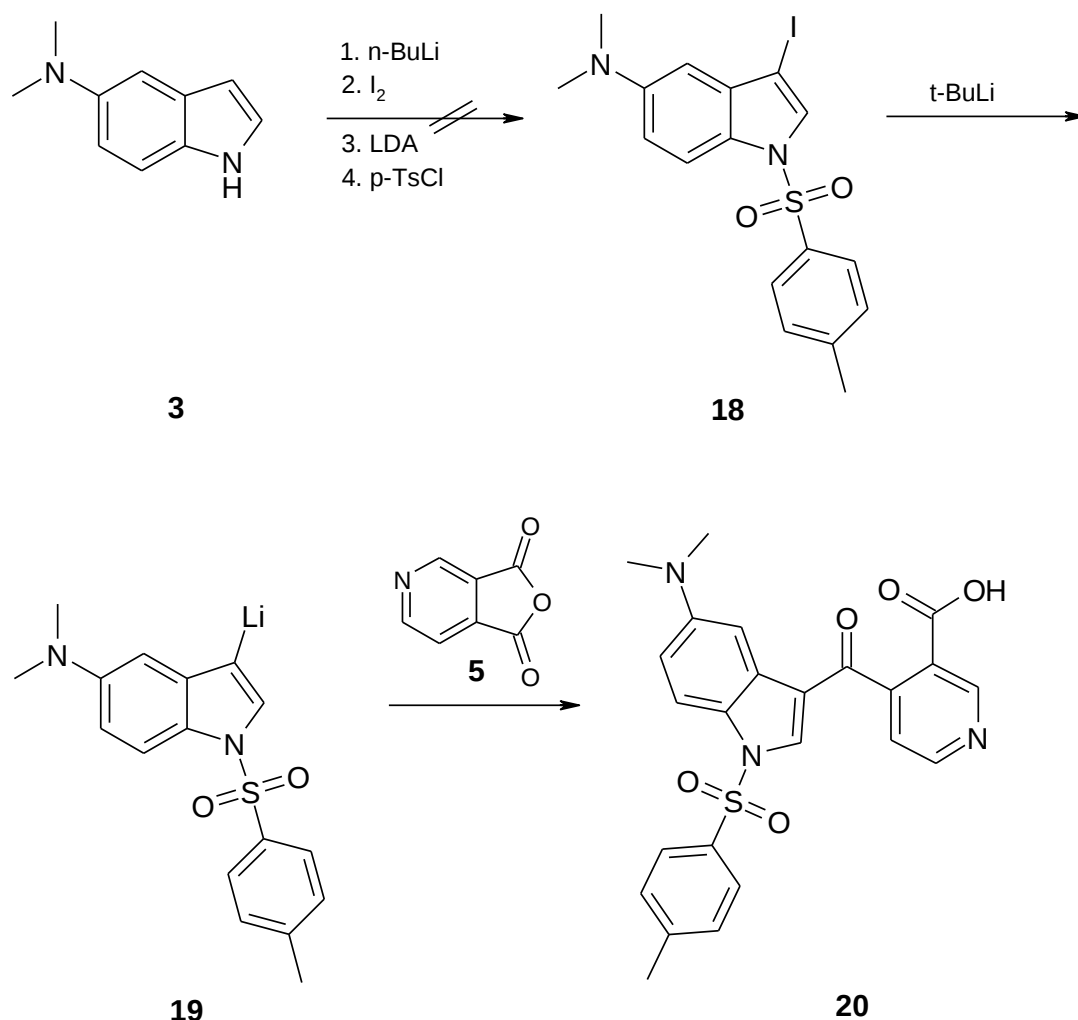
Alle oben beschriebenen Versuche wurden in einer Mikrowelle wiederholt (200 Watt, 40 bis 100°C für CH_2Cl_2 , bzw. 40 bis 150°C für DMF, 30 min.): in keinem Fall hatte sich ein Produkt gebildet.

Ein Erklärungsversuch wäre in diesem Fall wieder – analog zu 2.2.1.8.2 – die zu geringe Reaktivität des elektronenarmen Aromaten.

2.2.1.9 Versuch der regioselektiven Acylierung von 3-Lithio-*N,N*-dimethyl-1-tosyl-1*H*-indol-5-amin (12) mit Pyridin-3,4-dicarbonsäureanhydrid (5)

Als Alternative zur Lewis-Säure-katalysierten Friedel-Crafts-Acylierung findet sich bei *Saulnier* und *Gribble*^[19] ein regioselektiver Zugang zu 3-acylierten Elektronenüberschuss-Aromaten (siehe Schema 4): in einer Eintopfreaktion sollte der Indol-Grundkörper (**3**) an Position 1 mit einer Schutzgruppe versehen und

zugleich an Position 3 iodiert werden. Dies würde es im nächsten Schritt möglich machen, mit der starken Base t-BuLi den Iod-Substituenten gegen Lithium, unter Bildung eines nucleophilen Zentrums, auszutauschen.



Schema 4

1. Schritt:

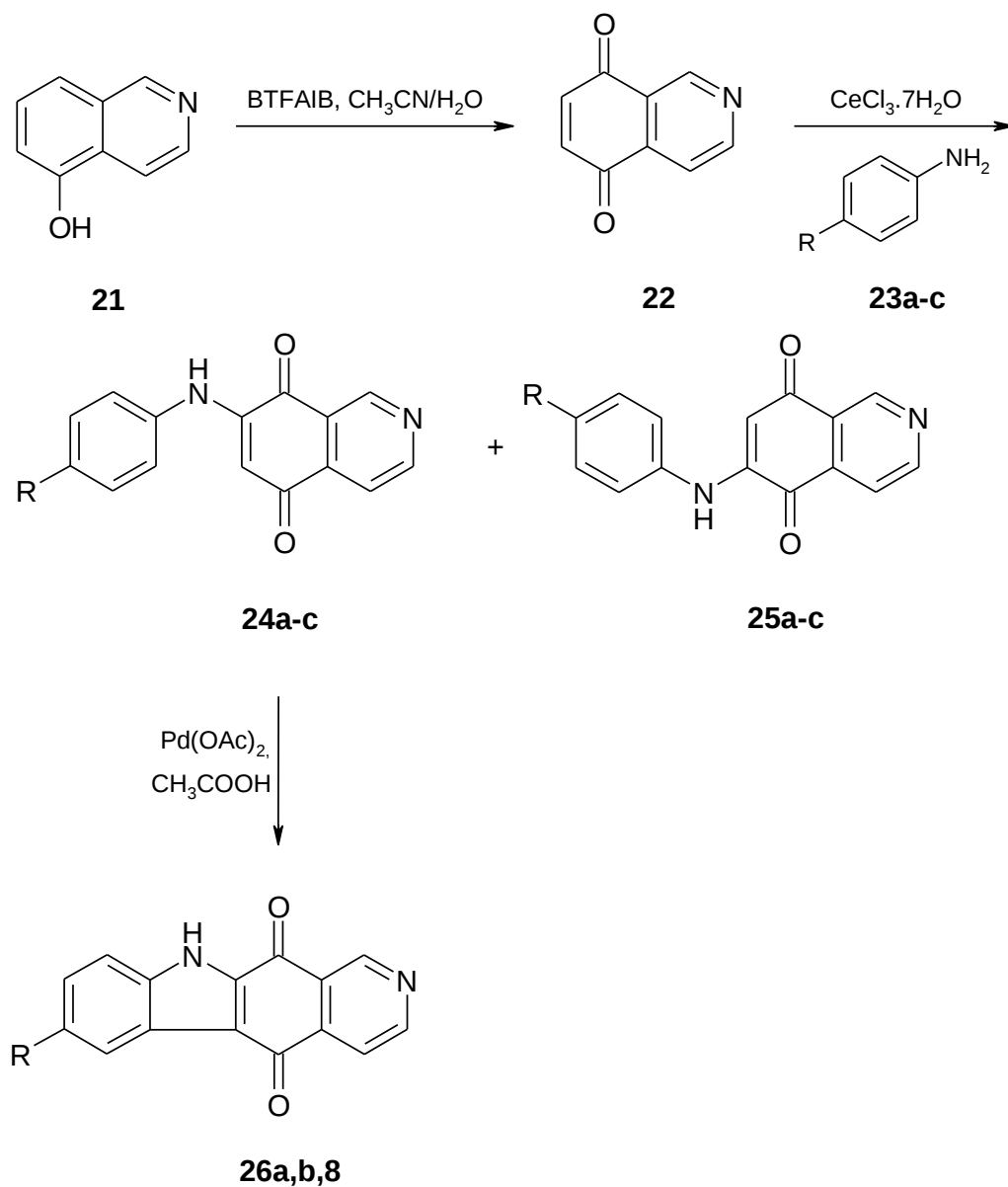
Die Reaktion erfolgte unter Argongas-Atmosphäre: Eine Lösung von *N,N*-Dimethyl-1*H*-indol-5-amin (**3**) in frisch destilliertem THF wurde mittels Trockeneis auf -78°C gekühlt und innerhalb von 5 min. mit 1 Äquivalent n-BuLi (1.6 molare Lösung in Hexan) versetzt, wobei die geforderte Temperatur genau eingehalten wurde. Die resultierende schwarze Suspension ließ man dann innerhalb einer Stunde auf 15°C aufwärmen und tropfte sie mittels Spritze innerhalb von 10 min. zu einer

äquimolaren Lösung von Iod in absolutem THF, wobei wieder auf -78°C abgekühlt wurde. Das Gemisch ließ man 1 h bei dieser Temperatur rühren, brachte es anschließend innerhalb von 1 weiteren h auf 5°C und fügte einen Tropfen absoluten MeOH dazu. Über einen Zeitraum von 45 min. kühlte man die Mischung wieder auf -78°C ab, tropfte eine äquimolare Menge einer Lithiumdiisopropylamid-Lösung (LDA) dazu (2 M in Hexan) und rührte eine halbe Stunde lang unter Einhaltung der Temperatur. Nun wurde rasch ein Äquivalent p-TsCl, gelöst in etwas absolutem THF, dazugefügt und die Mischung 2 h lang bei -78°C gerührt. An dieser Stelle entfernte man das Trockeneis und ließ den Kolben langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Zur Aufarbeitung wurde die gelb-schwarze Suspension auf 5°C gekühlt, in eine 2%ige wässrige NaHCO_3 -geleert und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wusch man ein Mal mit 3%iger wässriger Na_2SO_3 -Lösung, zwei Mal mit H_2O und 2 Mal mit gesättigter NaCl-Lösung. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Evaporieren des Lösungsmittels erhielt man einen grün-braunen öligen Rückstand.

2. Schritt:

Oben genannter Rückstand wurde in einem Dreihals-Kolben vorgelegt und in absolutem THF gelöst. Eine Kältemischung aus flüssigem N_2 mit EtOH ermöglichte die Kühlung des Kolbens auf -108°C . Bei dieser Temperatur fügte man rasch eine Lösung von 2 Äquivalenten t-BuLi (1.7 M in Pentan) in absolutem THF unter Inertgas-Atmosphäre dazu und rührte das Gemisch 10 min. lang bei -100°C . Anschließend wurde eine Lösung von Pyridin-3,4-dicarbonsäureanhydrid (**5**) in absolutem THF unter strikter Einhaltung der Temperatur dazugefügt und die braune Lösung 1 h lang gerührt. Über Nacht ließ man den Kolben auf Raumtemperatur erwärmen. Trotz des pH-Wertes von 4.5 brachte man die Mischung zur Aufarbeitung nicht – wie gefordert - mit HCl auf einen pH-Wert von 2-3, sondern versetzte sie mit H_2O , um die Dimethylamino-Gruppe nicht zu protonieren, und extrahierte mehrmals mit CH_2Cl_2 . Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Verdampfen des Lösungsmittels konnte allerdings weder mittels DC, noch via NMR-Spektroskopie eine Produktbildung festgestellt werden. Auch die separate Untersuchung der Wasserphase blieb ergebnislos.

2.2.1.10 Syntheseversuche von 7-substituierten Pyridocarbazolen (26a, b, 8) über Addition von Anilinen an 5,8-Isochinolindion (22) und Zyklisierung



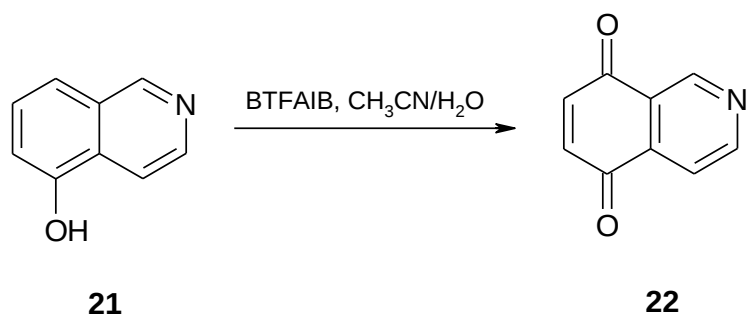
Schema 5

R	
-Br	23a, 24a, 25a, 26a
-OCH ₃	23b, 24b, 25b, 26b
-N(CH ₃) ₂	23c, 24c, 25c

Anstelle einer Friedel-Crafts-Acylierung, sollte es nach einer Vorschrift von *Stasevych* und *Plotnikov* ^[20] möglich werden, durch die Addition von 4-Brom-, 4-Methoxy- bzw. 4-Dimethylaminoanilin (**23a-c**) an 5,8-Isochinolindion (**22**) ^[21] und anschließende Zyklisierung ^[22], zu den gewünschten Pyridocarbazolen (**26a, b, 8**) zu gelangen (Schema 5). Es zeigte sich aber, dass auf diese Weise nicht alle 4-substituierten Aniline an **22** addiert werden können: 4-Dimethylaminoanilin (**23c**) reagierte nicht mit dem Chinon. 4-Brom- (**23a**) bzw. 4-Methoxyanilin (**23b**) konnten zwar erfolgreich an das Chinon gehängt werden, es entstanden allerdings, aufgrund der Unsymmetrie von Verbindung **22**, Isomere. Sowohl an der gewünschten Position 7, als auch an Position 6, fand demnach eine Addition statt.

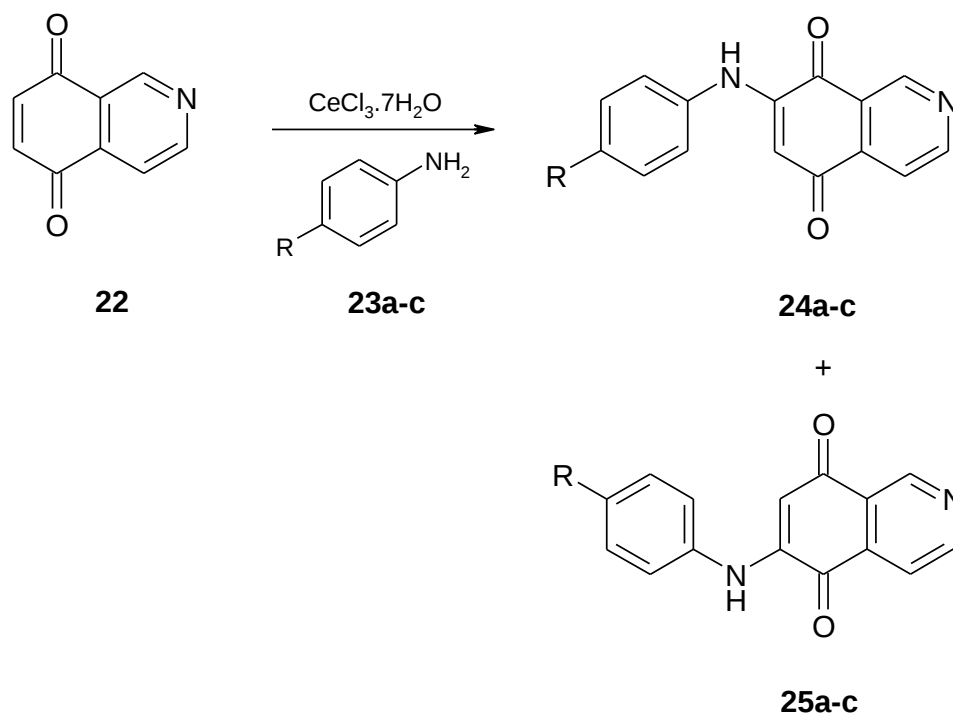
Im Folgenden werden die Zwischenschritte dieses Reaktionsschemas näher erläutert.

2.2.1.10.1 Synthese von 5,8-Isochinolindion (**22**)



Zu Verbindung **22** gelangte man über die Oxidation von käuflich erworbenem 5-Hydroxyisochinolin (**21**) nach einer Vorschrift von *Barret et al.* ^[21] mit [Bis-(trifluoracetoxy)-iod-]benzol (BTFAIB). Dazu suspendierte man die Vorstufen in einer Mischung aus Acetonitril und H₂O (2:1) bei 0°C und ließ das Gemisch 2 h bei dieser Temperatur rühren (DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOAc). Zur Aufarbeitung evaporierte man das Lösungsmittelgemisch bei Raumtemperatur, trocknete das thermolabile Produkt an der Pumpe und setzte für Folgereaktionen das rotbraun gefärbte Rohprodukt ein.

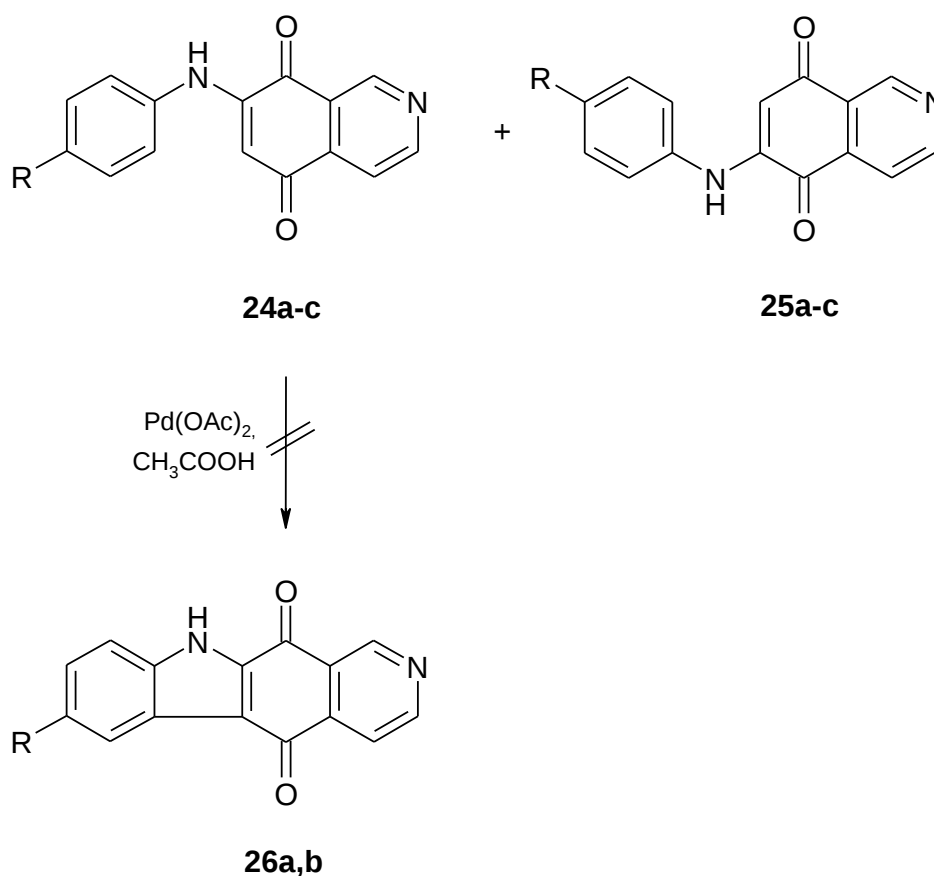
2.2.1.10.2 Syntheseversuche von 7-[(4-Bromophenyl)amino]isochinolin-5,8-dion (24a), 7-[(4-Methoxyphenyl)amino]isochinolin-5,8-dion (24b), 7-[[4-(Dimethylamino)phenyl]amino]isochinolin-5,8-dion (24c)



Bei allen 3 Syntheseversuchen bediente man sich folgender Vorschrift von *Stasevych* und *Plotnikov* ^[20]: Äquimolare Mengen von Chinon (**22**), 4-substituiertem Anilin (**23a-c**) und $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ als Katalysator wurden in Ethanol suspendiert und 20 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOAc/Lig = 1/2). Nach dieser Zeit konnte aber nur die Umsetzung des Brom- und Methoxy-Derivates zu den entsprechenden 7-Aryl-Chinonen beobachtet werden. Selbst nach 40-stündigem Rühren erfolgte keine Umsetzung zum entsprechenden Dimethylamino-Derivat (**24c**), weshalb die Reaktion an dieser Stelle abgebrochen wurde. Zur Aufarbeitung von **24a** und **24b** entfernte man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und reinigte die Rohprodukte säulenchromatographisch (Kieselgel, EtOAc/Lig = 1/2), wobei versucht wurde, die während der Synthese entstandenen Isomere (**24a, b**, bzw. **25a, b**) zu trennen. Die nachfolgenden DC-Untersuchungen und NMR-Spektren zeigten aber, dass dies aufgrund der zu dicht aufeinanderfolgenden R_F -Werte nicht gelungen war. Auch durch Variation der Fließmittelgemische und Chromatographie

auf präparativen DC-Platten konnte keine effiziente Trennung erreicht werden. Deshalb setzte man für die folgende Zyklisierung das Isomerengemisch ein.

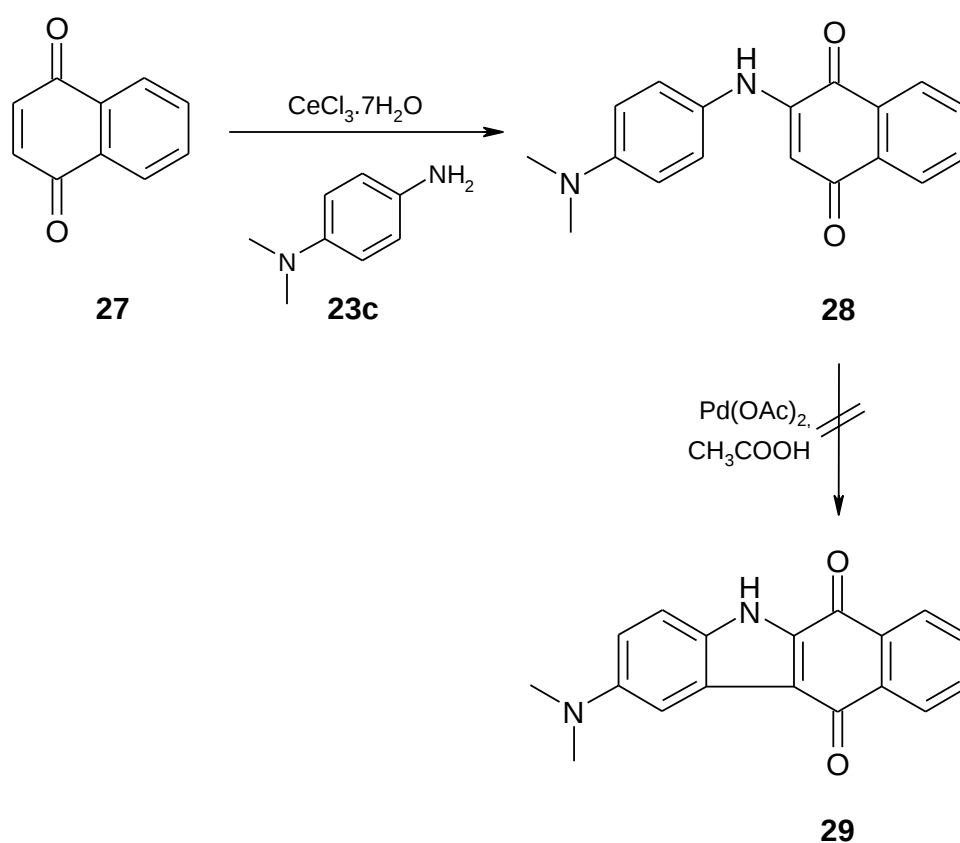
2.2.1.10.3 Syntheserversuche von 7-Bromo-5*H*-pyrido[3,4-*b*]carbazol-5,11-(10*H*)-dion (26a) und 7-Methoxy-5*H*-pyrido[3,4-*b*]carbazol-5,11-(10*H*)-dion (26b)



Bei Sridharan ^[22] findet sich eine Vorschrift zur Mikrowellen-gestützten Zyklisierung (Einstellungen: 600 W, 150°C, 25 min.): die Vorstufen (**24a** und **24b**) wurden in Eisessig gelöst und einige Tropfen des höher siedenden DMF hinzugefügt. Als Katalysator kam Pd(OAc)₂ (2 eq) zum Einsatz. Jedoch erfolgte in keinem Fall eine Umsetzung, die nachfolgenden spektroskopischen Untersuchungen ergaben vielmehr, dass sich die Vorstufen zersetzt hatten.

2.2.1.11 Darstellung von 2-(Dimethylamino)-5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-dion (29)

Analog zu 2.2.1.10.2 versuchte man die Addition von 4-Dimethylaminoanilin (**23c**) an Naphthochinon (**27**) und anschließende Zyklisierung mit Pd(OAc)₂ (siehe Schema 6).



Schema 6

2.2.1.11.1 Synthese von 2-[[4-(Dimethylamino)phenyl]amino)naphthalin-1,4-dion (28)

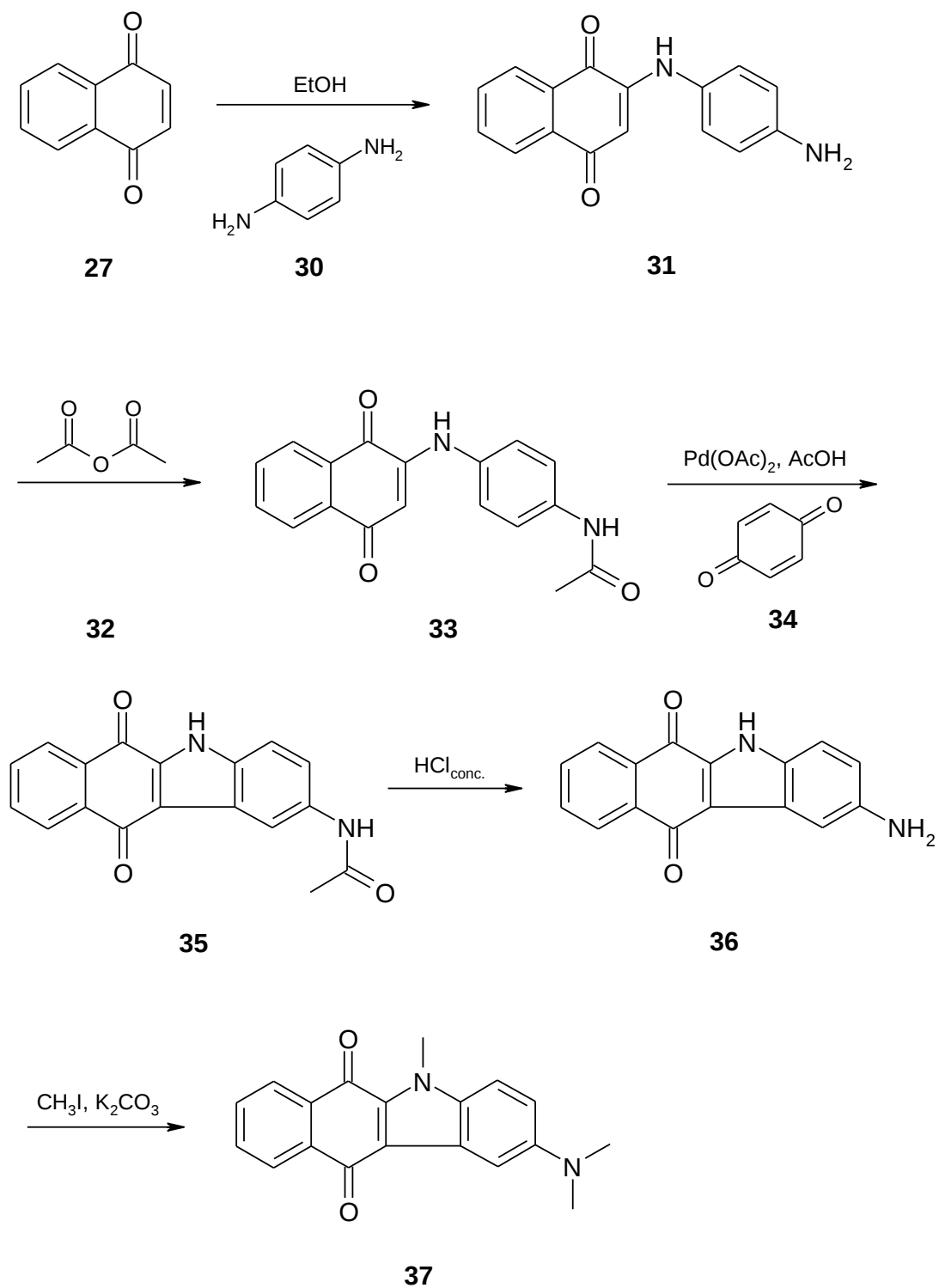
Äquimolare Mengen von Chinon (**27**), 4-substituiertem Anilin (**23c**) und CeCl₃·7H₂O als Katalysator wurden in Ethanol suspendiert ^[20] und 40 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOAc/Lig = 1/2). Zur Aufarbeitung entfernte man

das Lösungsmittel am Rotavapor und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, EtOAc/Lig = 1/2). Es resultierte ein fester violetter Rückstand, der für die folgende Zyklisierungsreaktion eingesetzt wurde.

2.2.1.11.2 Syntheseversuch von 2-(Dimethylamino)-5*H*-benzo[b]carbazol-6,11-dion (29)

Man ging auch hier nach der Methode von *Sridharan* ^[22] vor (Mikrowellen-Einstellungen: 600 W, 150°C, 15 min.): die Vorstufe (**28**) wurde in Eisessig gelöst und einige Tropfen DMF hinzugefügt. Als Katalysator kam Pd(OAc)₂ (2 eq) zum Einsatz. Es bildete sich wiederum kein Produkt.

2.2.1.12 Darstellung von 2-(Dimethylamino)-5-methyl-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (37)

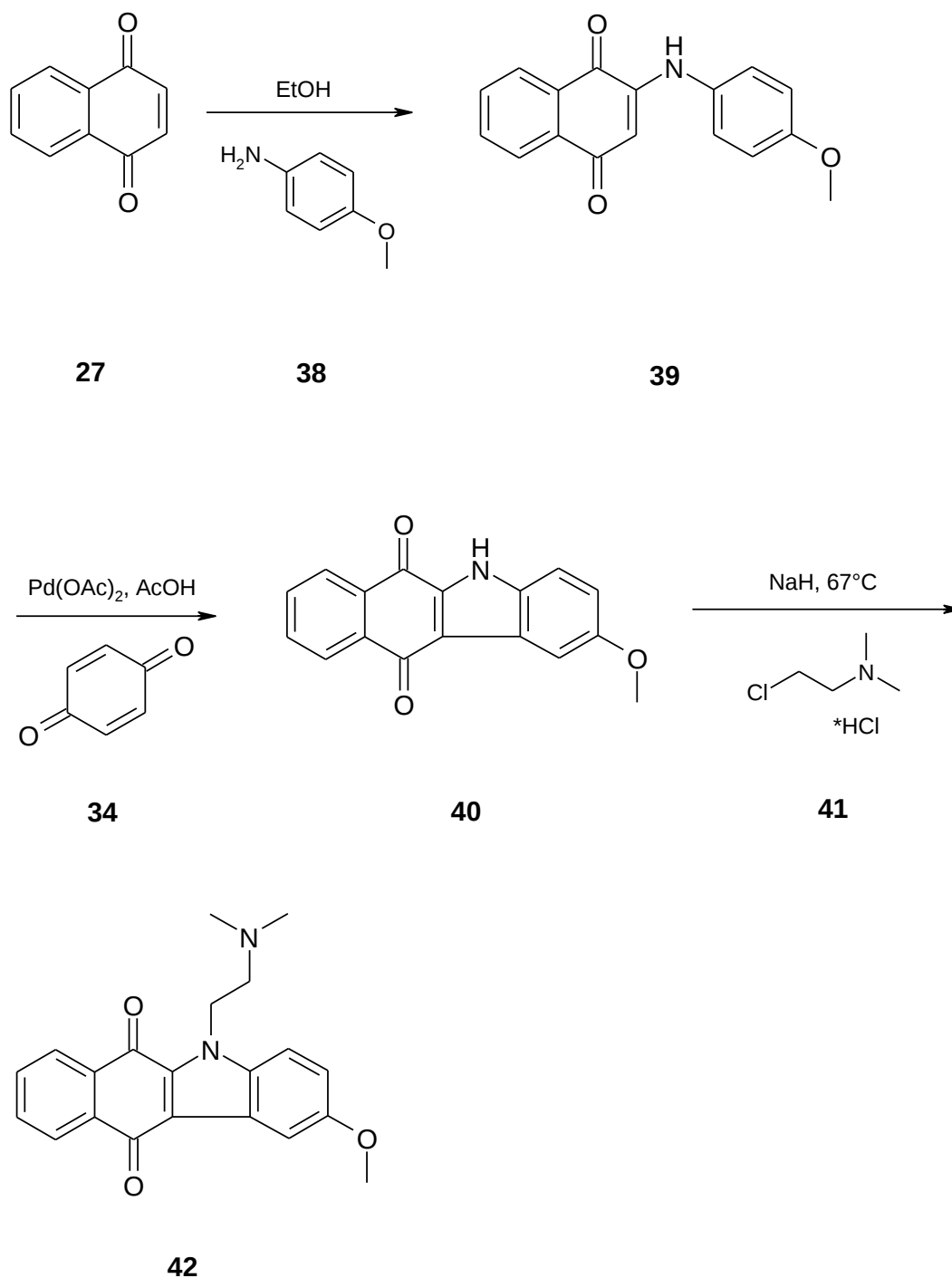


Schema 7

Illos et al. ^[23] beschrieben einen Weg zur Synthese von 2-Amino-substituierten Benzocarbazolen (siehe Schema 7): ausgehend von der Michael-ähnlichen Additionsreaktion zwischen Naphthochinon (27) und p-Phenylendiamin (30) erhielt man nach 96-stündigem Rühren bei Raumtemperatur und säulenchromatographischer Reinigung 2-(4-Aminophenylamino)naphthalin-1,4-dion (31). Die folgende Acetylierung ^[24] des freien Aminoterminus mit einem Überschuss Acetanhydrid (32) und wenigen Tropfen konzentrierter H₂SO₄ als Katalysator bei 0°C ergab N-(4-(1,4-Dioxo-1,4-dihydronaphthalin-2-ylamino)phenyl)acetamid (33) in sehr guten Ausbeuten. Das Rohprodukt wurde dann nach *Bittner, Krief und Massil* ^[25] zyklisiert: äquimolare Mengen der Vorstufe, Palladium(II)acetat und Benzochinon (34) als Reoxidans wurden einige Stunden zum Rückfluss erhitzt, wobei der Reaktionsverlauf sehr gut verfolgt werden konnte, da das entstandene N-(Dioxo-6,11-dihydro-5H-benzo[b]carbazol-2-yl)acetamid (35) anhand eines orangen Spots, mit niedrigerem R_F-Wert als die Vorstufe, auf der DC identifizierbar war. Im folgenden Schritt spaltete man nach einer Vorschrift von *Illos et al.* ^[26] mittels konzentrierter HCl unter Rückfluss den Acetylrest ab und neutralisierte das Gemisch nach erfolgter Reaktion zur Aufarbeitung nicht mit NaOH, sondern mit dem schwächer basischen NaHCO₃, um eine Salzbildung mit dem ungeschützten Pyrrol zu vermeiden. Über den Umweg der Acetylierung war es also gelungen, einen Amino-substituierten Benzocarbazol-Grundkörper (36) aufzubauen, der im folgenden Schritt nach *Liou* ^[13] mit 2.2 Äquivalenten CH₃I und K₂CO₃ in DMF methyliert wurde. Anders als bei der in Punkt 2.2.1.2 beschriebenen Methylierungsreaktion von 1H-Indol-5-amin (2), wurde hier allerdings auch der ungeschützte Pyrrol-Stickstoff methyliert und man erhielt 2-(Dimethylamino)-5-methyl-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dion (37). Anhand des im ¹H-NMR auftretenden Singulets von 3 Protonen bei 4.24 ppm konnte eindeutig die Methylierung der 5-Position festgestellt werden, da diese chemische Verschiebung auch von *Boogard et al.* ^[27] für eine vergleichbare Substanz dokumentiert wurde. Das Singulett für 6 Protonen bei 3.73 konnte der Dimethylaminogruppe zugeordnet werden. Alle Protonen am Aromaten wiesen eine Verschiebung zwischen 7.88 und 8.61 auf und waren somit mit einer ähnlichen bereits von *Illos et al.* ^[26] beschriebenen Substanz vergleichbar. Im ¹³C-NMR traten die Signale für die Methylgruppe am Pyrrol bzw. für die Dimethylaminogruppe bei 32.6 bzw. 56.7 ppm auf, sowie die beiden typischen Carbonyl-Resonanzen des Chinons bei 178.1 und 180.0. Die Signale der

übrigen aromatischen C-Atome lagen zwischen 113.6 und 143.7 ppm. Der Molekülionenpeak bei 304 im Massenspektrum bestätigte, dass die gewünschte Verbindung (**37**) entstanden war.

2.2.1.13 Darstellung von 5-(2-(Dimethylamino)ethyl)-2-methoxy-5H-benzo[*b*]carbazol-6,11-dion (42)



Schema 8

Wie schon in Punkt 2.2.1.12 beschrieben, erfolgte auch hier der erste Reaktionsschritt nach *Illos et al.* ^[26]: p-Methoxyanilin (**38**) wurde an Naphthochinon

(27) addiert und das entstandene 2-(4-Methoxyphenylamino)naphthalin-1,4-dion (39) nach *Bittner, Krief und Massil* ^[25] unter Inertgas-Atmosphäre in einer Palladium-katalysierten Reaktion zum 2-Methoxy-5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-dion (40) kondensiert. Hierbei erfolgte eine Farbänderung von violett nach rot und man erhielt nach der säulenchromatographischen Reinigung das Produkt in Form von orange-roten Kristallen. Die anschließende N-Alkylierung ^[28] ergab 5-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-methoxy-5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-dion (42). Dabei wurde zuerst über NaH der Pyrrol-Stickstoff deprotoniert und mit 2-Chlor-*N,N*-dimethylethanamin Hydrochlorid (41) die Alkyl-Seitenkette eingeführt. Nach mehrstündigem Rühren bei 67°C unter Inertgasatmosphäre reinigte man das Rohprodukt sowohl säulenchromatographisch, als auch auf einer DC-Platte und erhielt die Substanz (42) in mäßiger Ausbeute als orange-rote Kristalle. Anhand des im ¹H-NMR auftretenden Aufspaltungsmusters der 2-Dimethylaminoethylgruppe (Singulett von 6 Protonen bei 2.21 ppm und die beiden Triplets für je 2 Protonen bei 2.63 bzw. 4.73 ppm), konnte gezeigt werden, dass die gewünschte Alkylierung am Pyrrol-Stickstoff stattgefunden hatte. Der Strukturvergleich mit ähnlichen Substanzen ^[29] bestätigte dieses Ergebnis. Alle übrigen Protonen am Aromaten wiesen Verschiebungen zwischen 7.09 und 8.05 auf. Im ¹³C-NMR traten die Signale für die Seitenkette am Pyrrol bei 45.4 (Dimethylaminogruppe) bzw. bei 56.0 und 58.5 (Methylengruppen) ppm auf, sowie die Carbonyl-Resonanzen des Chinons bei 177.6 und 180.1 ppm. Die Signale der übrigen aromatischen C-Atome lagen zwischen 102.1 und 157.3 ppm. Laut UV/Vis-Spektroskopie lag das Absorptionsmaximum bei 432 nm (siehe Abb. 4), die Substanz eignete sich demnach nicht zur 2D-Elektronen-Spektroskopie.

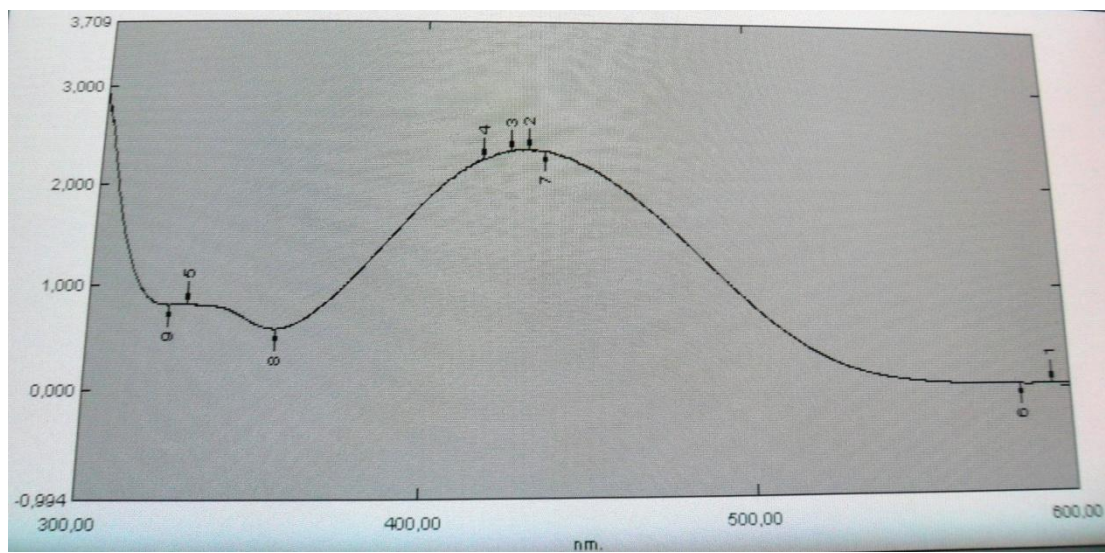
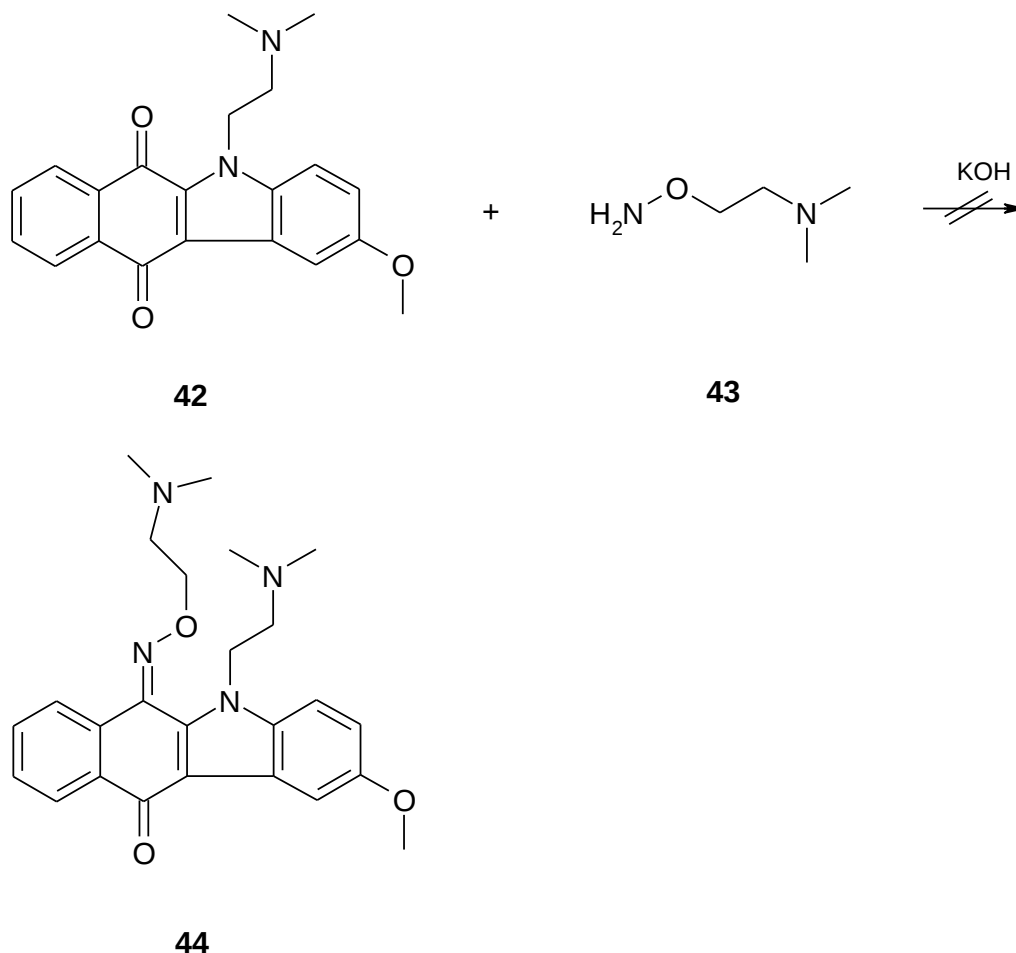


Abb. 4: UV-Spektrum von Verbindung **42** in EtOH

2.2.1.14 Versuch der Darstellung von (Z)-6-[[2-(Dimethylamino)ethoxy]imino]-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-methoxy-5*H*-benzo[*b*]carbazol-11(6*H*)-on (44)



Schema 9

Um zu weiteren potentiell interkalierenden Substanzen zu gelangen, versuchte man über eine Azakondensation zwischen **42** und 2-(Aminoxy)-*N,N*-dimethylethanamin^[30] (**43**) und KOH als nukleophiler Base, das entsprechende Oxim (**44**) zu generieren. Dazu wurde Verbindung **42** unter Erwärmen in MeOH gelöst, nacheinander die Seitenkette (**43**) und 50%ige wässrige KOH dazugetropft und die Mischung mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOAc/MeOH = 9.5/0.5). Es erfolgte jedoch keine Umsetzung, die Vorstufen (**42** und **43**) konnten rückgewonnen werden.

3 EXPERIMENTELLER TEIL

3.1 Allgemeines

NMR-Spektren:

Die Aufnahme der ^1H - und ^{13}C -Spektren erfolgten auf einem Bruker Avance DPX-200 Spektrometer (200.13 MHz für ^1H , 50.32 MHz für ^{13}C). Als interner Standard wird das Lösungsmittelsignal herangezogen und auf Tetramethylsilan bezogen: $\delta = 2.49$ ppm (^1H in d_6 - DMSO) und $\delta = 39.5$ ppm (^{13}C in d_6 - DMSO).

Massenspektren:

Hochauflösende Massenspektren wurden auf einem Finnigan MAT 900 (ESI, 4 kV, 3 μA , MeOH/ACN) aufgenommen.

IR-Spektren:

Die Aufnahmen der IR-Spektren wurden mit einem KBr-Pressling auf einem Perkin Elmer 1600 Series FTIR durchgeführt.

UV/Vis-Spektrum:

Das UV/Vis-Spektrum wurde am Department für Physikalische Chemie der Universität Wien aufgenommen.

Mikrowelle:

Die Mikrowellen-assistierten Synthesen wurden in einer Synthos 3000 Anton Paar durchgeführt.

Schmelzpunkte:

Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte auf einem Kofler Heiztischmikroskop. Die Werte sind unkorrigiert.

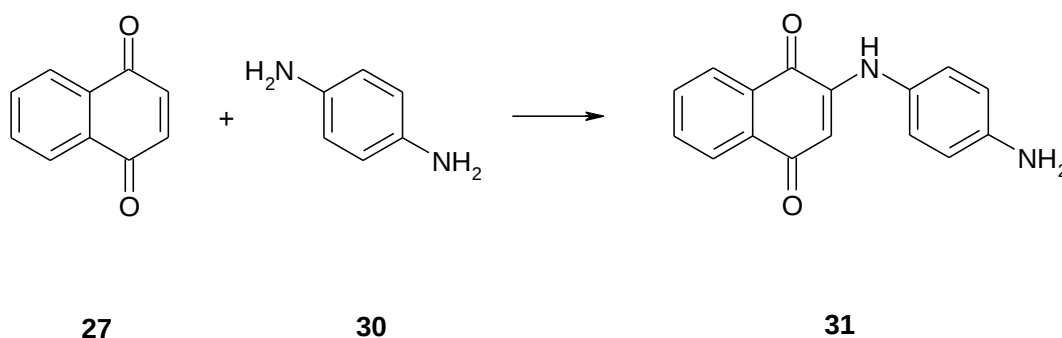
Chromatographie:

Für die Dünnschichtchromatographie wurden Merck DC-Aluminiumfolien (Kieselgel 60 F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm) verwendet, präparative Dünnschichtchromatographie erfolgte auf Platten von Merck (KG 60 F₂₅₄, Schichtdicke 2 mm).

Zur Säulenchromatographie verwendete man Merck Kieselgel 60 (70-230 mesh ASTM).

3.2 Synthesen

3.2.1 2-(4-Aminophenylamino)naphthalin-1,4-dion (31)

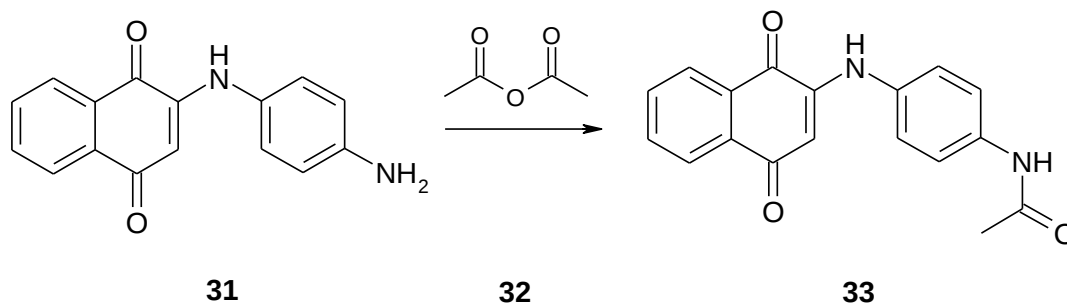


5 g Naphthochinon (0.032 mol) (**27**) werden mit 350 ml Ethanol versetzt und eine Lösung von p-Phenyldiamin (3.16 g, 0.015 mol) (**30**) in 150 ml Ethanol zugetropft ^[23]. Man lässt das Gemisch 96 h bei Raumtemperatur rühren (DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOAc/Lig = 2/1 + 5% TEA), entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und reinigt das Produkt säulenchromatographisch (Kieselgel, Substanz in CH₂Cl₂/MeOH lösen und auf Kieselgel aufziehen, Fließmittel: EtOAc/Lig = 2/1 +5% TEA).

Ausbeute: 610 mg (15.5%), dunkelvioletter fester Rückstand

Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.

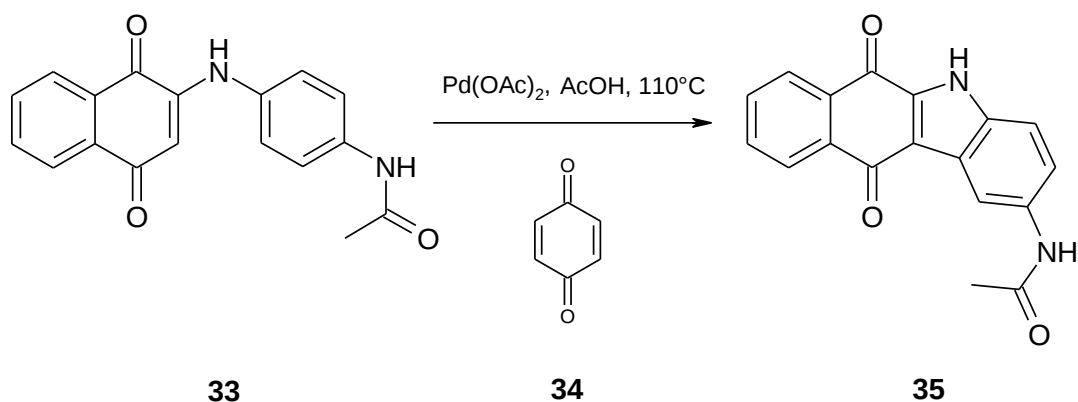
3.2.2 *N*-(4-(1,4-Dioxo-1,4-dihydronaphthalin-2-ylamino)phenyl)acetamid (33)



Zu 610 mg (2.32 mmol) von **31** werden 15 ml Acetanhydrid (**32**) und 1-2 Tropfen konzentrierte H₂SO₄ getropft ^[24], wobei eine Temperatur von 0°C eingehalten wird. Dann lässt man das Gemisch 2 h bei Raumtemperatur rühren, der Reaktionsverlauf wird mittels DC überprüft (Kieselgel, EtOAc/Lig = 2/1 + 5% TEA). Den violetten Niederschlag nutschts man ab, wäscht gründlich mit Ether nach und trocknet die Substanz. Für die Folgereaktion wird das Rohprodukt eingesetzt.

Rohausbeute: 578 mg (81.4%), fester violetter Rückstand

3.2.3 *N*-(Dioxo-6,11-dihydro-5*H*-benzo[*b*]carbazol-2-yl)acetamid (**35**)

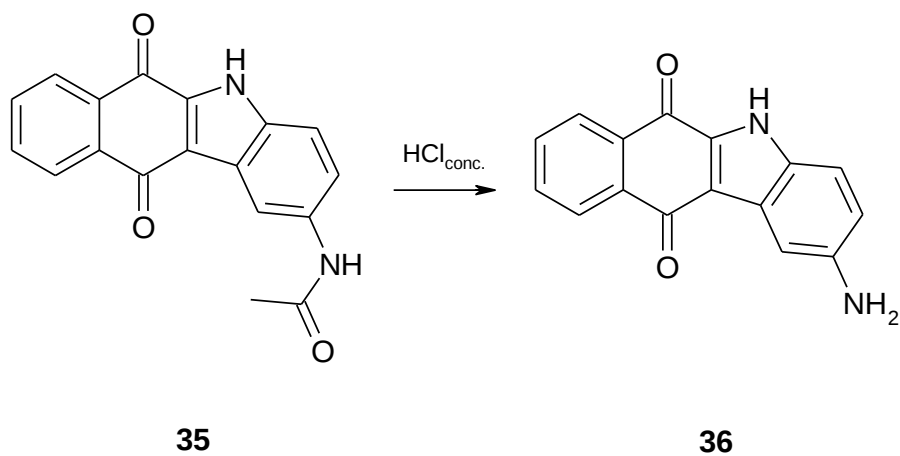


Die Reaktion erfolgt unter Argon: Eine Mischung von 578 mg (1.89 mmol) **33**, 204 mg (1.89 mmol) 1,4-Benzochinon (**34**) und 424 mg (1.89 mmol) Pd(OAc)₂ in 57 ml Eisessig wird unter Rühren auf 110°C erhitzt ^[25] und diese Temperatur für 2 h gehalten. Innerhalb dieses Zeitraumes sollte sich das gesamte Edukt umsetzen (DC-Kontrolle: Kieselgel, CH₂Cl₂/EtOH = 9/1). Man lässt den Kolben auf Raumtemperatur abkühlen, filtriert den Rückstand ab und wäscht gut mit Eisessig nach. Der Eisessig wird unter Einsatz einer Wasserstrahlpumpe abdestilliert und der feste Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/EtOH = 9/1).

Ausbeute: 190 mg (33.1%), dunkelrote Kristalle

Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.

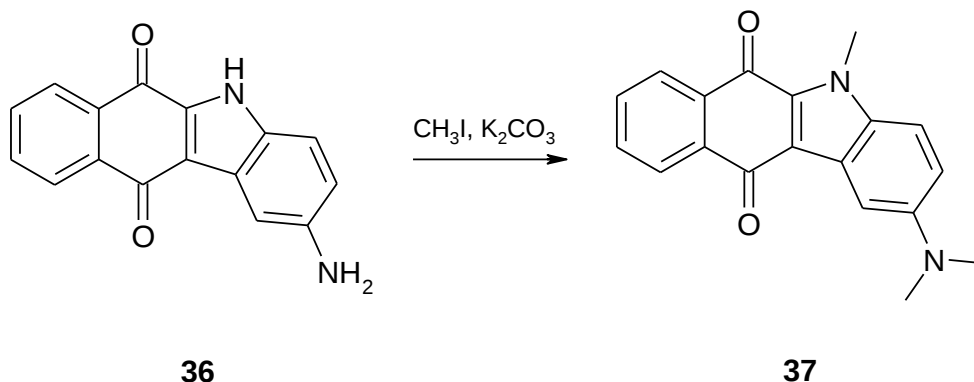
3.2.4 2-Amino-5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-dion (36)



Um die Acetylgruppe abzuspalten, versetzt man 190 mg (0.63 mmol) von **35** mit 5 ml EtOH und 5 ml konzentrierter HCl ^[26] und erhitzt 4 h unter Rückfluss (DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOAc/Lig = 2/1 + 5% TEA). Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur neutralisiert man die Lösung mit NaHCO₃. Die Substanz wird mehrmals mit EtOAc extrahiert, die organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel evaporiert. Für die Folgereaktion wird wieder das Rohprodukt eingesetzt.

Rohausbeute: 148 mg (89.7%), brauner fester Rückstand

3.2.5 2-(Dimethylamino)-5-methyl-5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-dion (37)



148 mg (0.56 mmol) von **36** werden unter Kühlung mit 0.09 ml (1.40 mmol) CH₃I, 193 mg K₂CO₃ und 7 ml DMF versetzt ^[13]. Sobald die exotherme Reaktion nachlässt, wird mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle: Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH = 9/1). Zur Aufarbeitung wird das DMF am Kugelrohr entfernt und der feste braune Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH = 9/1). Um ein analysenreines Produkt zu erhalten, wird die Substanz nochmals auf einer DC-Platte (Kieselgel, Lauf- und Elutionsmittel: CH₂Cl₂/MeOH = 9/1, Schichtdicke: 2 mm) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird am Rotavapor entfernt und das Produkt getrocknet.

Ausbeute: 146 mg (85.8%), brauner Feststoff

Charakterisierung:

Fp: 253°C

^1H -NMR (200 MHz, d_6 -DMSO):

δ = 8.61 (s, 1H, H-1), 8.17 (m, 2H, H-7, H-10), 8.10 (m, 2H, H-8, H-9), 7.88 (m, 2H, H-3, H-4), 4.24 (s, 3H, 5-CH₃), 3.73 (s, 6H, N(CH₃)₂) ppm

^{13}C -NMR (50 MHz, d_6 -DMSO):

δ = 180.0 (C-11), 178.1 (C-6), 143.7 (C-2), 138.7 (C-5a), 137.1 (C-4a), 134.4 (C-9), 133.7 (C-8), 133.1 (C-6a), 132.9 (C-11b), 126.3 (C-10), 125.7 (C-7), 122.0 (C-10a), 119.5 (C-4), 117.8 (C-11a), 114.3 (C-3), 113.6 (C-1), 56.7 (N(CH₃)₂), 32.6 (5-CH₃) ppm

IR (KBr):

ν = 3453, 2924, 2361, 1646, 1585 cm^{-1}

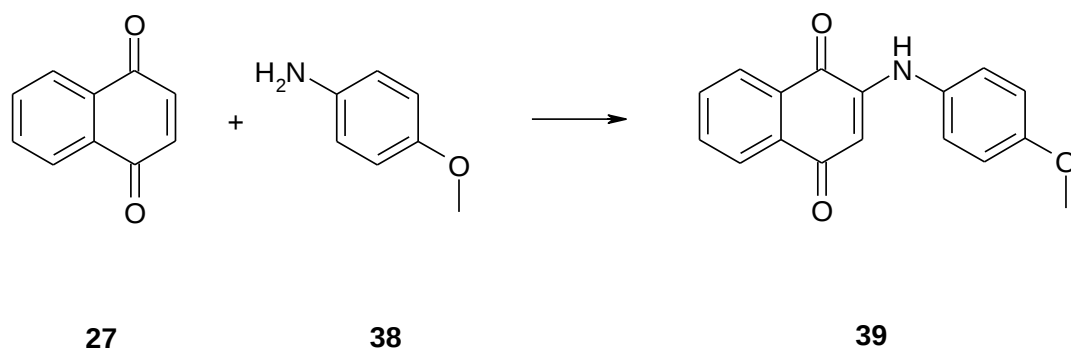
MS (m/e, r.I.):

304 (M^+ , 100), 289 (16.34), 260 (9.19), 142 (26.95), 128 (25.11), 101 (14.58), 86 (71.88), 71 (8.24), 58 (31.3), 42 (17.10), 41 (10.48)

HRMS:

m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_2$: 305.1290, gefunden: 305.1297

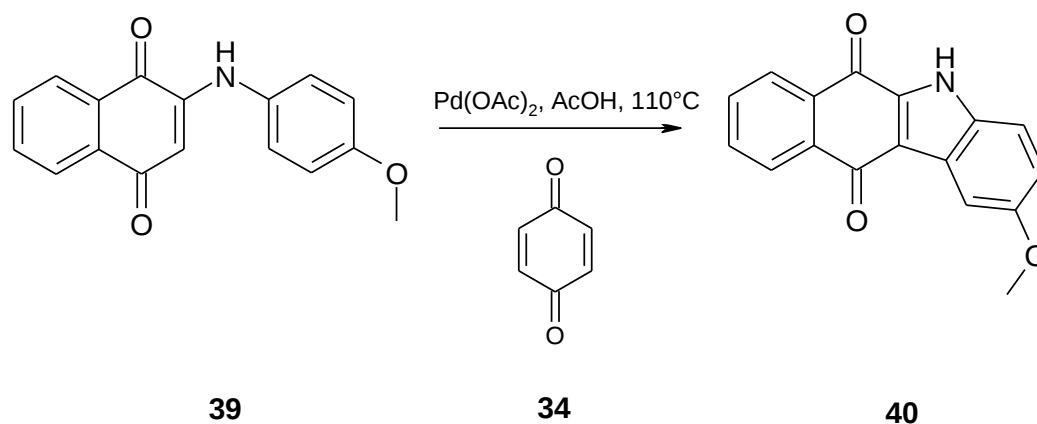
3.2.6 2-(4-Methoxyphenylamino)naphthalin-1,4-dion (39)



5 g Naphthochinon (0.032 mol) (**27**) werden mit 350 ml Ethanol versetzt und eine Lösung von p-Methoxyanilin (4.20 g, 0.034 mol) (**38**) in 150 ml Ethanol zugetropft ^[23]. Man lässt das Gemisch 96 h bei Raumtemperatur rühren (DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOAc/Lig = 1/2) und entfernt den Ethanol unter vermindertem Druck. Da sich die Vorstufen weitestgehend umgesetzt haben, wird für den nächsten Arbeitsschritt das Rohprodukt eingesetzt.

Rohausbeute: 7.72 g (86.5%), dunkelvioletter fester Rückstand

3.2.7 2-Methoxy-5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-dion (**40**)

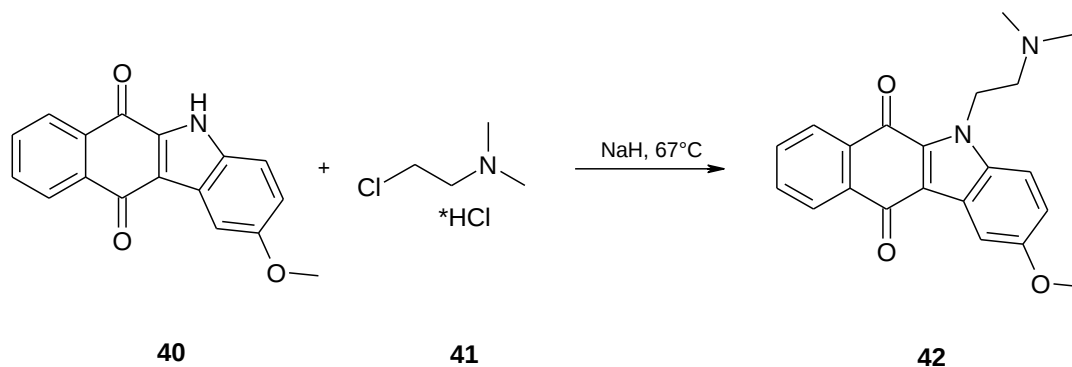


Die Reaktion erfolgt unter Argon: Eine Mischung von 1.68 g (6.02 mmol) **39**, 654 mg (6.06 mmol) 1,4-Benzochinon (**34**) und 1.36 g (6.06 mmol) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ in 180 ml Eisessig^[25] wird unter Rühren 2 h zum Rückfluss erhitzt (DC-Kontrolle: Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 9/1$), wobei eine Farbänderung von violett nach rot eintritt. Man lässt den Kolben auf Raumtemperatur abkühlen, filtriert den Rückstand ab und wäscht gut mit Eisessig nach. Der Eisessig wird unter Einsatz einer Wasserstrahlpumpe abdestilliert und der feste Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$).

Ausbeute: 1.48 g (88.8%), orange-rote Kristalle

Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.

3.2.8 5-(2-(Dimethylamino)ethyl)-2-methoxy-5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-dion (42)



Die Reaktion erfolgt unter Argon: In einem ausgeheizten 2-Hals-Kolben werden 95 mg (2.39 mmol) einer 60%-igen Suspension von NaH in Paraffin vorgelegt, welche mit absolutem Hexan gewaschen wird^[28]. Man versetzt das NaH mit 3 ml absolutem DMF und kühlt mittels Eisbad auf 0°C. Anschließend tropft man langsam eine Suspension von 250 mg (0.90 mmol) **40** in 2 ml absolutem DMF dazu und rührt das Gemisch 30 min. lang. Nach dieser Zeit wird eine Lösung von 196 mg (1.36 mmol) 2-Chlor-*N,N*-dimethylethanamin Hydrochlorid (**41**) in 3 ml absolutem DMF zugetropft und die Mischung 4 h lang bei 67°C gerührt (DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOAc/Lig = 2/1 + 5% TEA). Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 5 ml H₂O versetzt, 3 Mal mit EtOAc extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel entfernt man am Rotavapor, bzw. verbleibendes DMF am Kugelrohr, und reinigt die Hälfte des Rohproduktes säulenchromatographisch (Kieselgel, EtOAc/Lig = 2/1 + 5% TEA). Da die Vorstufe auf diese Weise nicht vollständig vom Endprodukt abzutrennen ist, wird zusätzlich noch 2 Mal auf einer DC-Platte chromatographiert (Kieselgel, Lauf- und Elutionsmittel: EtOAc/ Lig = 2/1 + 5% TEA, Schichtdicke: 2 mm).

Ausbeute: 57 mg (18.2%), orange-rote Kristalle

Charakterisierung:

Fp: 130°C

^1H -NMR (200 MHz, d_6 -DMSO):

δ = 8.06 (m, 2H, H-8, H-9), 7.82 (m, 2H, H-7, H-10), 7.73 (s, 1H, H-1), 7.67 (m, 1H, H-4), 7.13 (dd, 1H, J = 2, 8 Hz, H-3), 4.73 (t, 2H, J = 8 Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 2.63 (t, 2H, J = 6 Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.21 (s, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ppm

^{13}C -NMR (50 MHz, d_6 -DMSO):

δ = 180.1 (C-11), 177.6 (C-6), 157.3 (C-2), 134.6 (C-5a), 134.4 (C-4a), 134.0 (C-8), 133.4 (C-6a), 133.2 (C-9), 126.2 (C-7), 125.6 (C-10), 124.0 (C-11a), 118.5 (C-3), 113.6 (C-4), 102.1 (C-1), 58.5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 56.0 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$), 55.4 (OCH_3), 45.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$) ppm

IR (KBr):

ν = 2924, 2851, 2361, 1647, 1588, 1507, 1481, 1457 cm^{-1}

HRMS:

m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2\text{H}$: 349.1552, gefunden: 349.1562

UV/Vis:

Absorptionsmaximum bei λ = 432 nm

4 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Forth W., Henschler D., Rummel W., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Auflage, Urban & Fischer, **2001**, 922-935 und 943-946
- [2] Steinhilber D., Schubert-Zsilavecz M., Roth H. J., *Medizinische Chemie-Targets und Arzneistoffe*, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, **2005**, 461-466 und 471-478, sowie 486-490
- [3] Mutschler E. *et al.*, *Mutschler Arzneimittelwirkungen*, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 8. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, **2001**, 873-880 und 883, 888-891 und 897-899
- [4] Abraham D. J., *Burger's Medicinal Chemistry & Drug Discovery*, 6th Edition, Vol. 5: Chemotherapeutic Agents, Wiley Interscience, **2003**, 2-5, 10, 52-55
- [5] Walter W., Francke W., *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 23. Auflage, S. Hirzel Verlag Stuttgart Leipzig, **1998**, 938
- [6] Müller-Esterl W. *et al.*, *Biochemie*, Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler, 1. Auflage, Elsevier Spektrum Akademischer Verlag, **2004**, 315
- [7] Defant A., Guella G., Mancini I., *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2007**, 340 (3), 147-153
- [8] Bolognese A. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47 (4), 849-858
- [9] Leber S., *Synthese neuer azanaphthochinon-anellierter Pyrrole und Indole als Zytostatika*, Dissertation, Universität Wien, **2007**
- [10] Ketcha D. M., Gribble G. W., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50 (26), 5456
- [11] Spreitzer H. *et al.*, *Heterocycles*, **2001**, 54 (1), 111-121
- [12] Ferlin M. G. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, 8, 1415-1422
- [13] Liou J.-P. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2008**, 51 (14), 4353
- [14] Berry J. M. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48 (2), 643
- [15] Ketcha D. M., Gribble G.W., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50 (26), 5451-5457

- [16] Shanab K., *Synthese von Precursoren von A3-Adenosin-Rezeptor PET-Tracern und möglichen Metaboliten*, Dissertation, Universität Wien, **2008**, S. 96
- [17] Liacha M. et al., *Monatshefte für Chemie*, **1999**, 130 (11), 1093-1097
- [18] Guenadil F. et al., *Lett. Org. Chem.*, **2008**, 5, 665-668
- [19] Saulnier M. G., Gribble G. W., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48 (16), 2690-2695
- [20] Stasevych M. V., Plotnikov Y. M., *Heteroat. Chem.*, **2005**, 16 (3), 205
- [21] Barret R., Daudon M., *Tetrahedron Letters* 31, **1990**, 4871
- [22] Sridharan V. et al., *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 4614-4621
- [23] Illos R. A. et al., *Tetrahedron Letters* 47, **2006**, 5543-5546
- [24] Hoover J. R. E., Day A. R. J., *Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 4148-4152
- [25] Bittner S., Krief P., Massil T., *Synthesis*, **1991**, 1, 215-216
- [26] Illos R. A. et al., *Tetrahedron Letters* 47, **2006**, 5544
- [27] Boogard A. T. et al., *Tetrahedron*, **1994**, 50 (16), 4811-4828
- [28] Leber S., *Synthese neuer azanaphthochinon-anellierter Pyrrole und Indole als Zytostatika*, Dissertation, Universität Wien, **2007**, S. 101
- [29] Wulz E., *Synthese von Azanaphthochinon-anellierten Pyrrolen mit DNA-interkalierenden und alkylierenden Eigenschaften*, Dissertation, Universität Wien, **2004**
- [30] Cerri A. et al., *J. Med.Chem.*, **2000**, 43 (12), 2332-2349

5 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

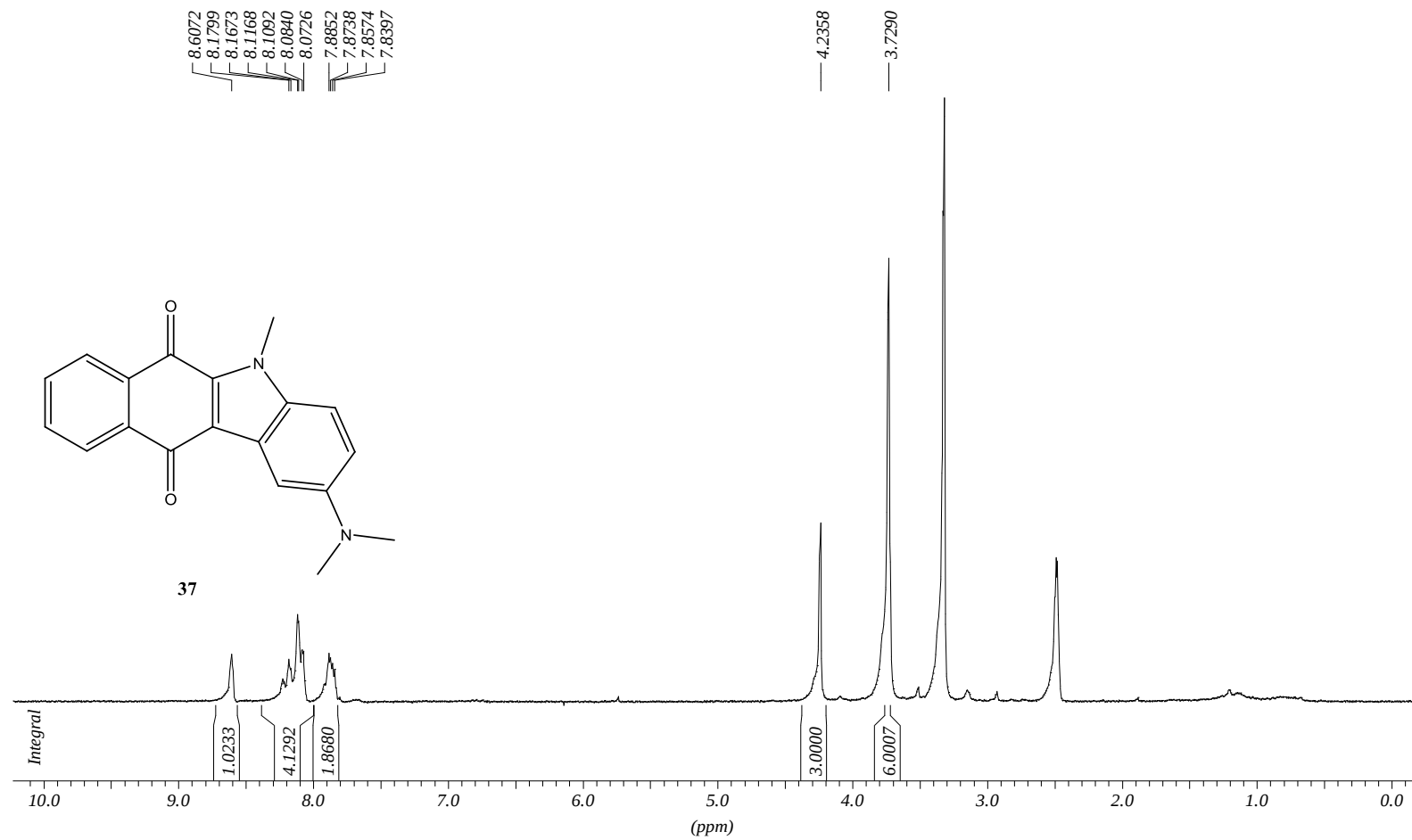
Abb. 1: http://www.biologycorner.com/APbiology/inheritance/9-1_mitosis.html,
vom 18.4.2011)

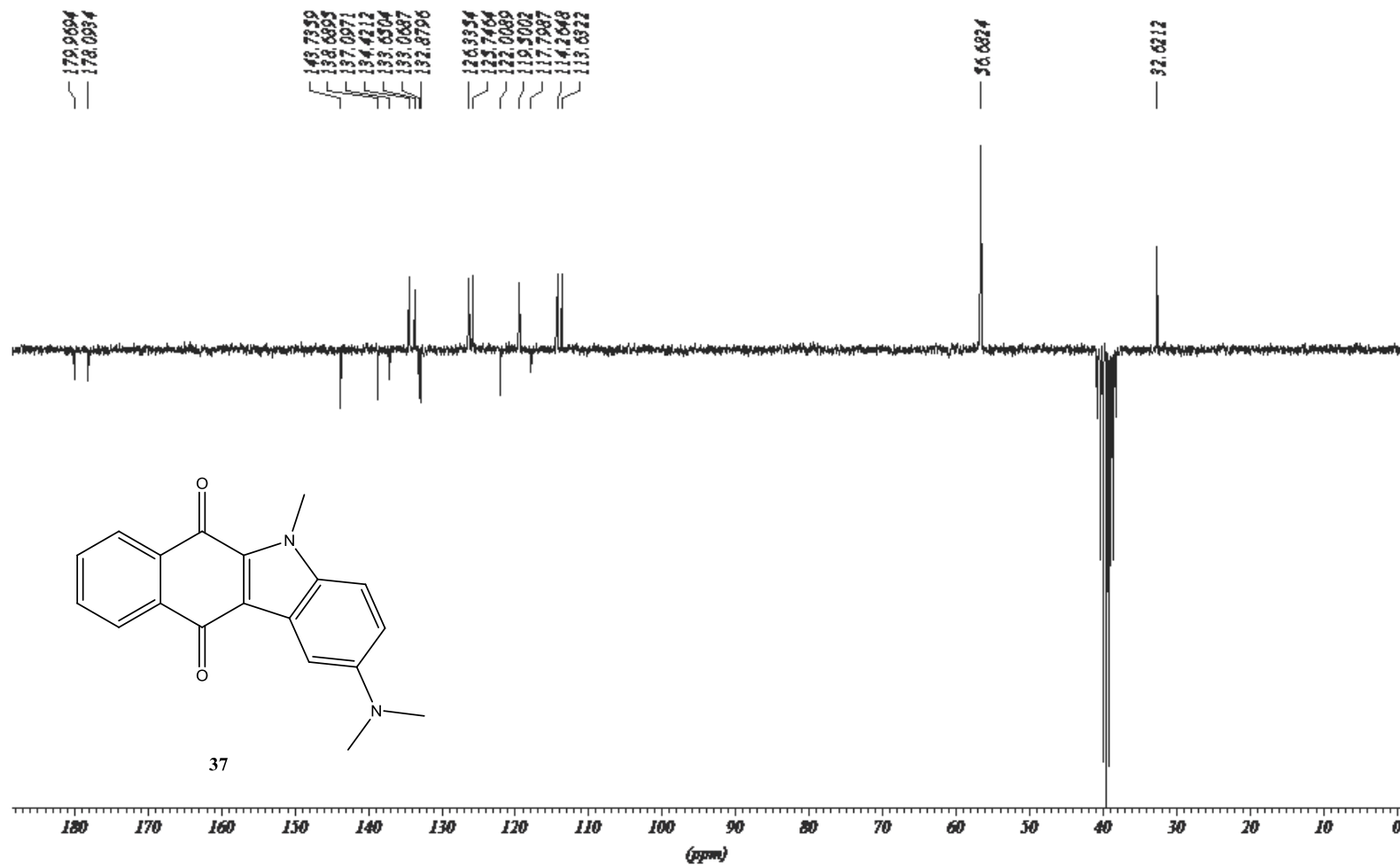
Abb. 2:
[http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Doxorubicin%E2%80%93DNA_co
mplex_1D12.png&filetimestamp=20071128191122](http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Doxorubicin%E2%80%93DNA_complex_1D12.png&filetimestamp=20071128191122), vom 21.4.2011

Abb. 3:
[http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Bleomycin.png&filetimestamp=200
70203015158](http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Bleomycin.png&filetimestamp=20070203015158), vom 27.4.2011

6 ANHANG

6.1 Spektren





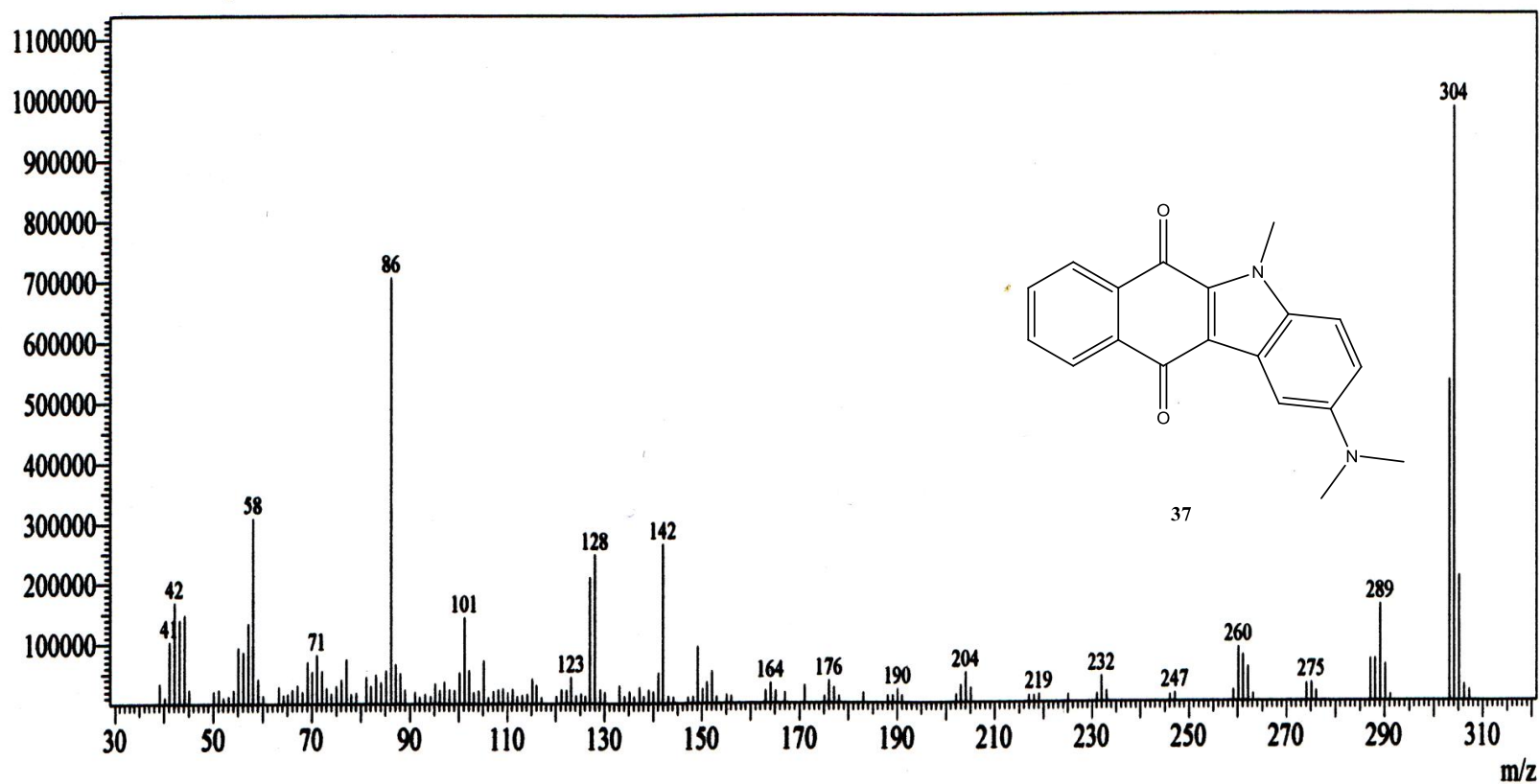
Spectrum

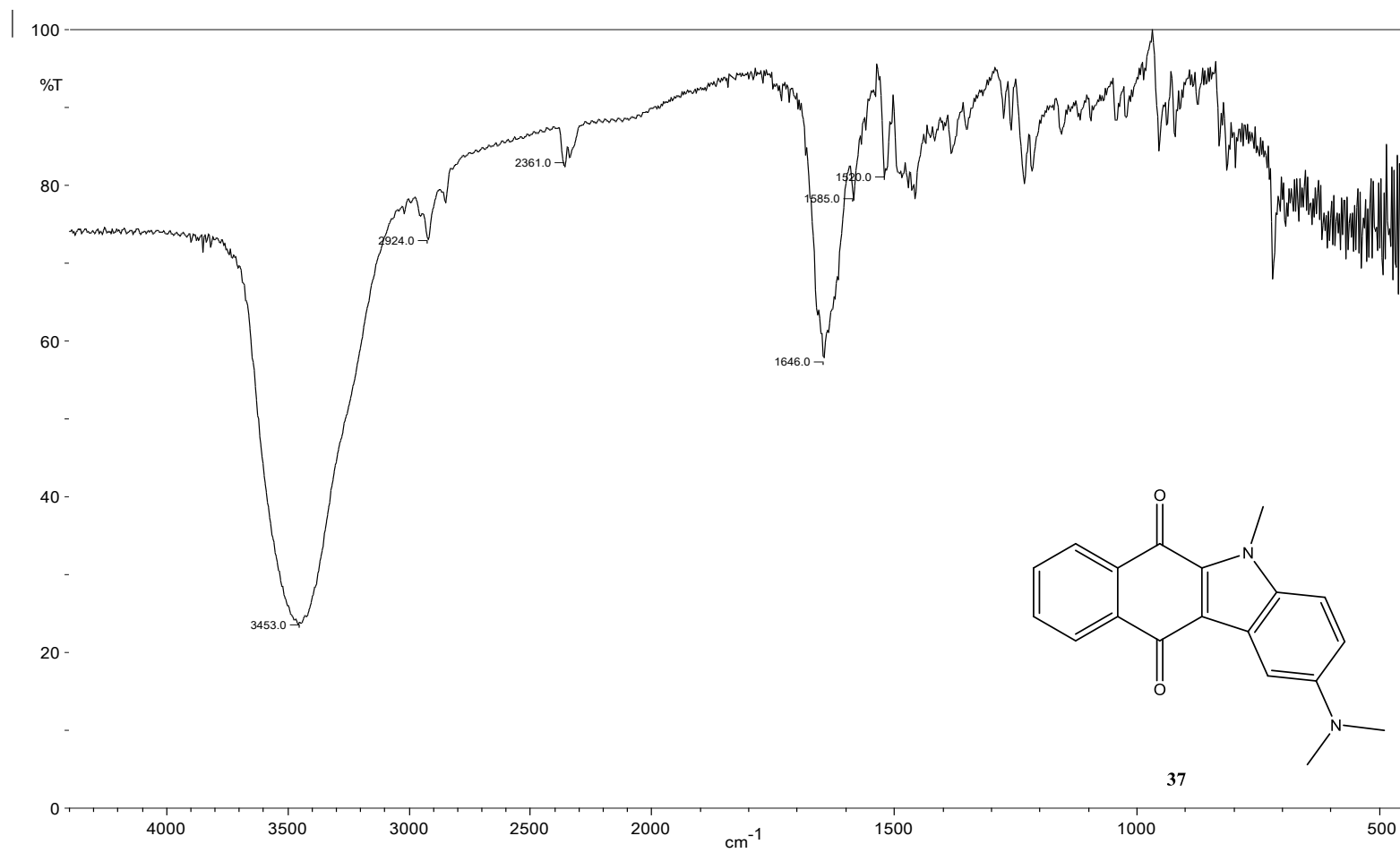
Line#:1 R.Time:7.717(Scan#:903)

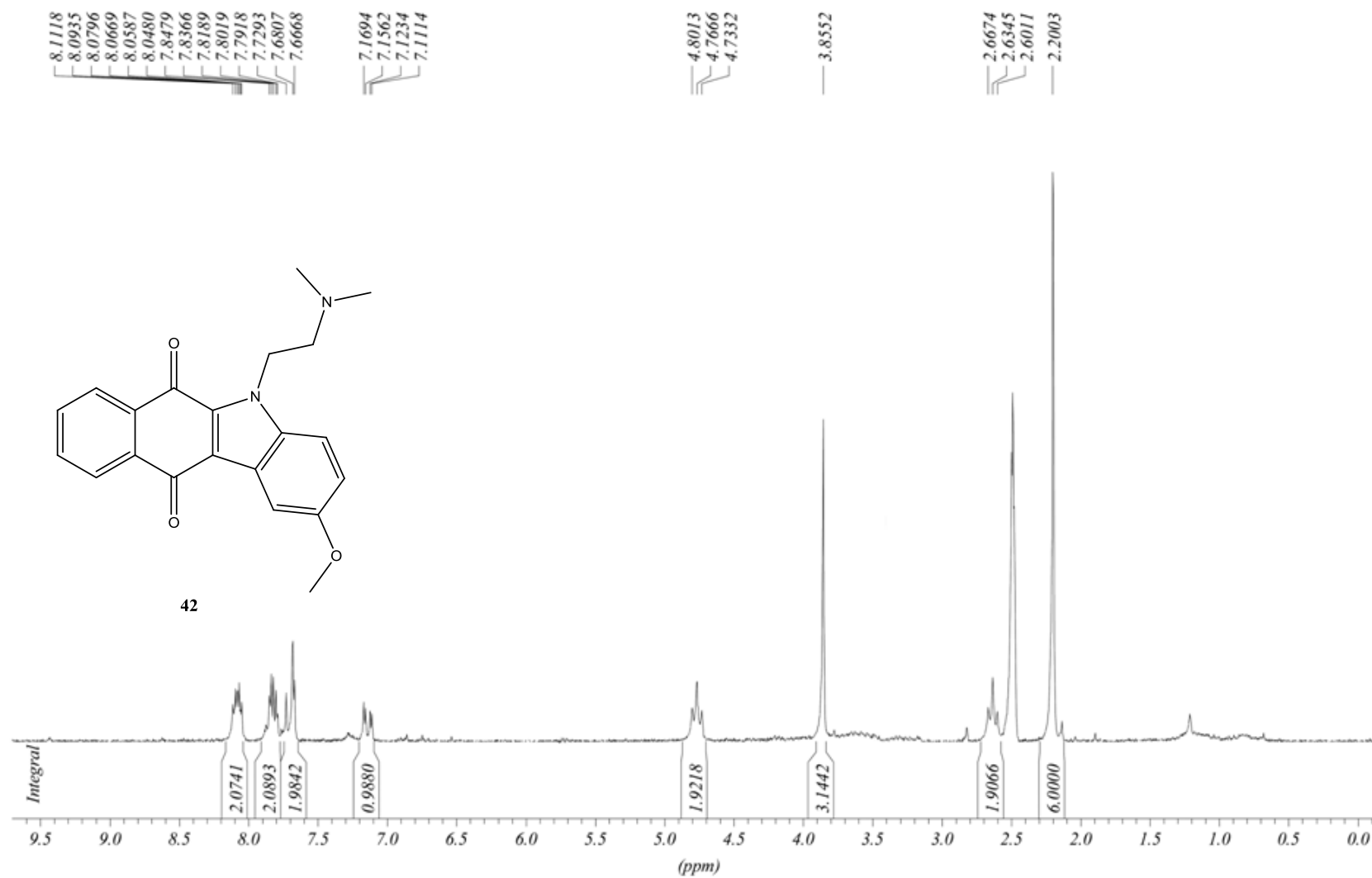
MassPeaks:148

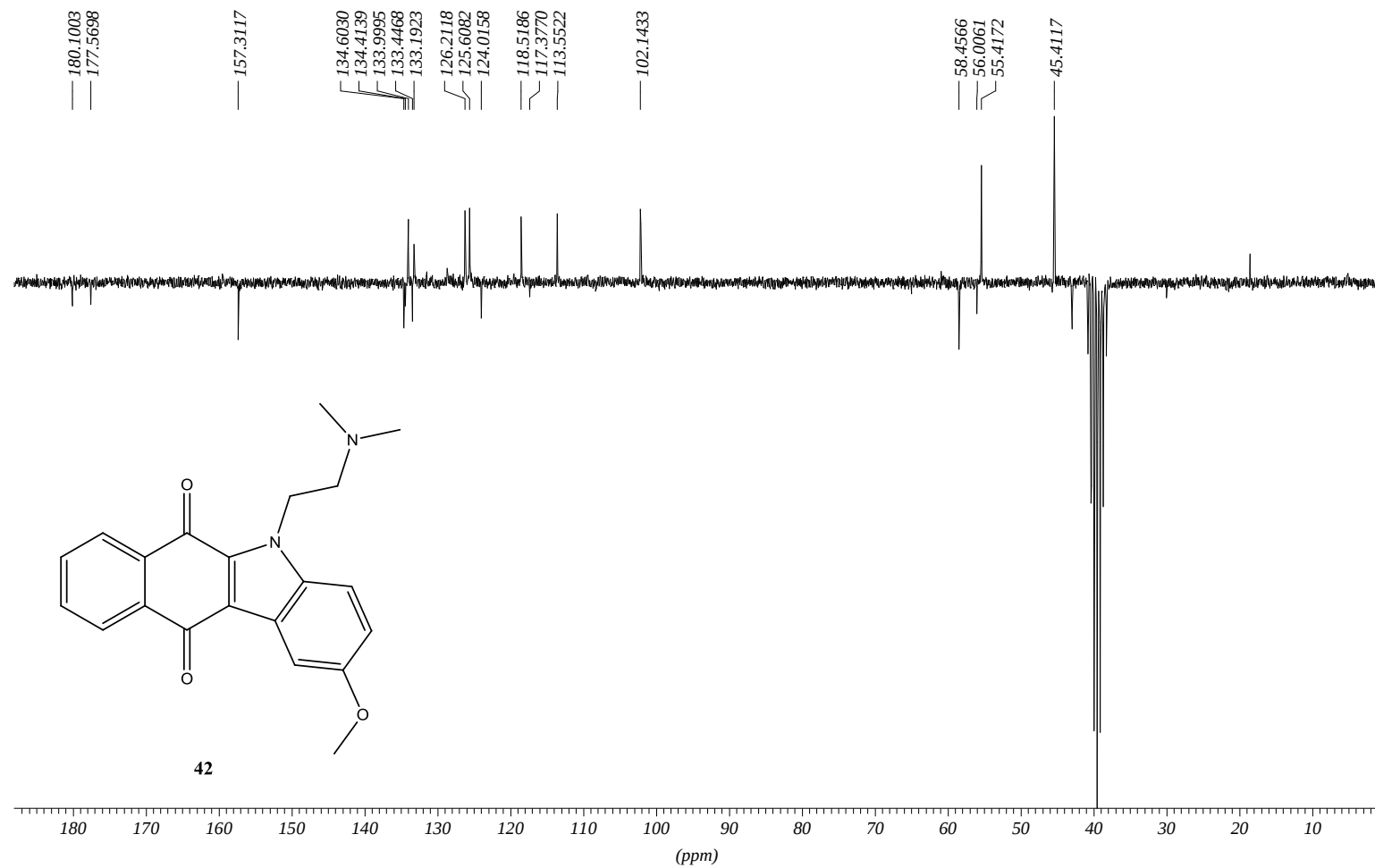
RawMode:Single 7.717(903) BasePeak:304.15(983427)

BG Mode:None Group 1 - Event 1

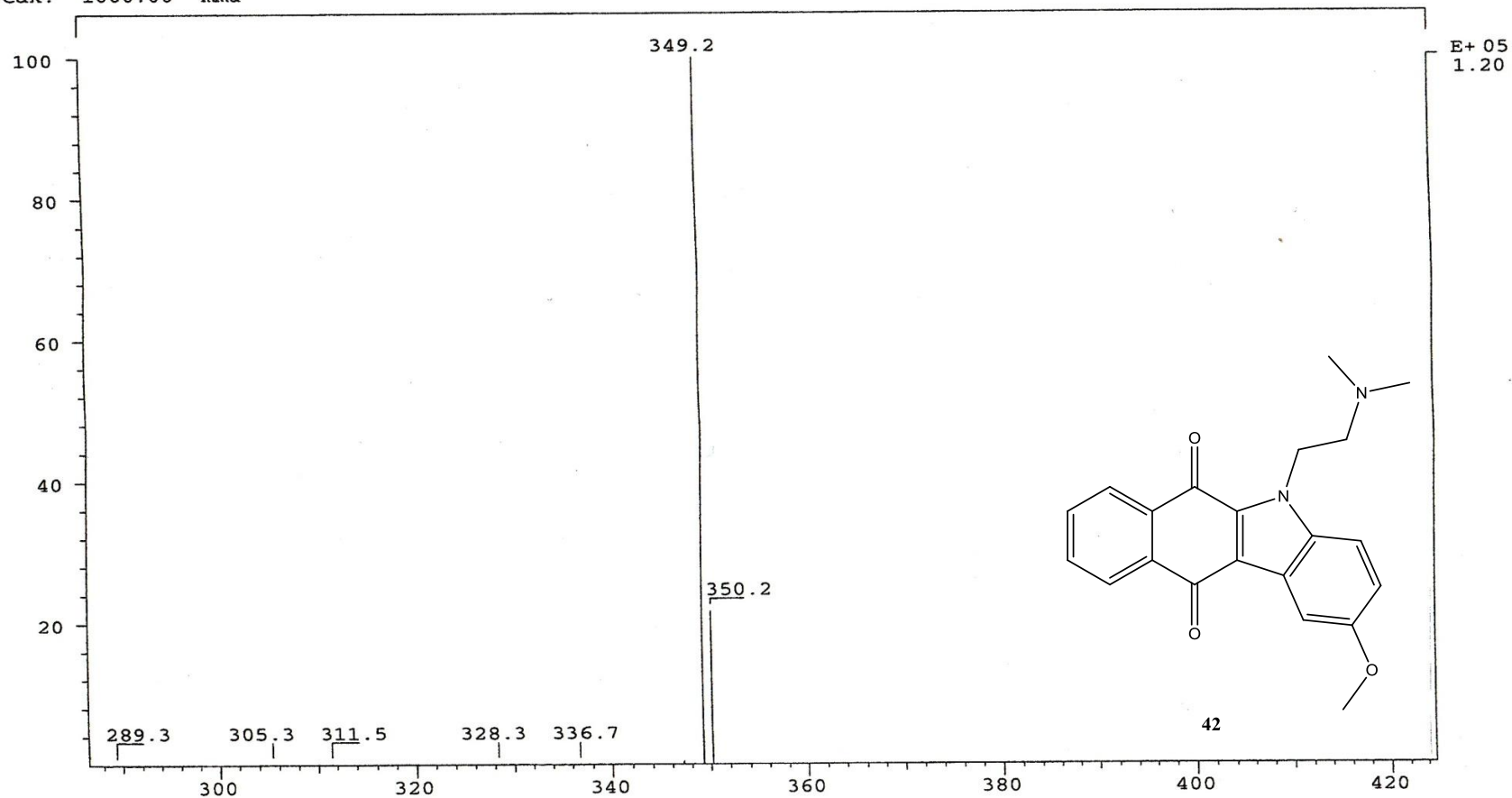


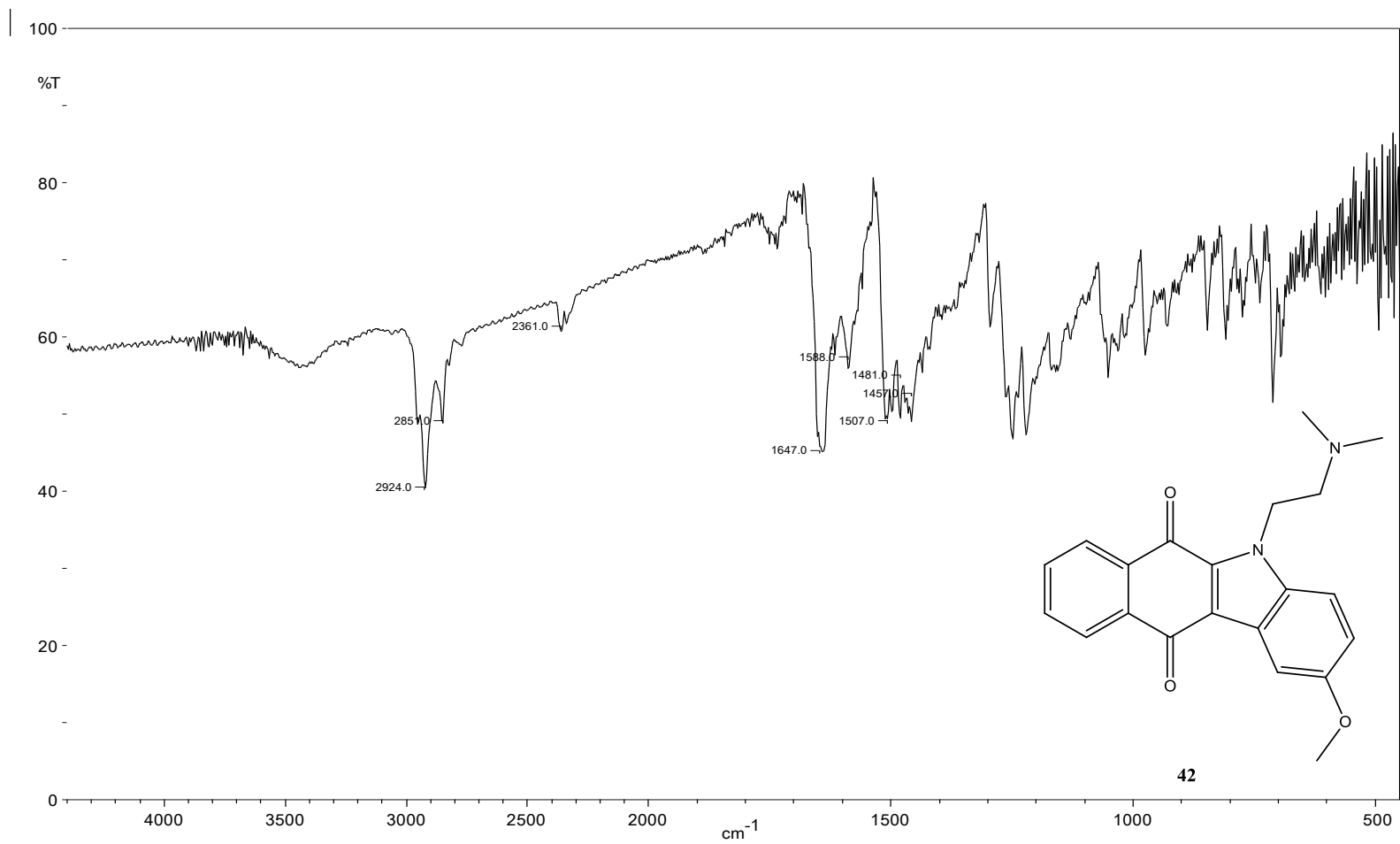






SPEC: 36276_1 20-Nov-92 Elapse: 00:21.9 1
Samp: PNALK Start: 12:00:02 11
Comm: 4kV 0.3uA MeOH/ACN
Mode: ESI +VE +APICID LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
Oper: phu Client: NOPP/Spreitzer Inlet:
Base: 349.2 Inten: 119587 Masses: 180 > 1100
Norm: 349.2 RIC: 181771 #peaks: 265
Peak: 1000.00 mmu

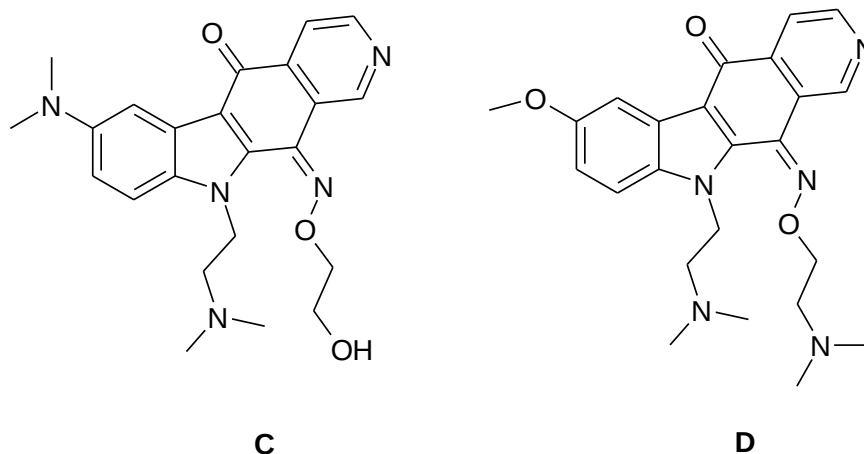




6.2 Zusammenfassung

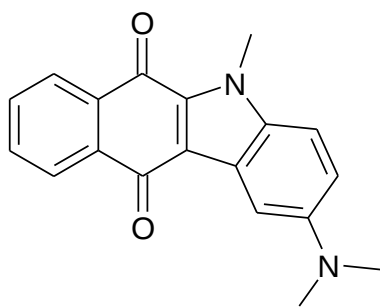
SYNTHESE NEUER PYRIDOCARBAZOLE MIT ZYTOTOXISCHER AKTIVITÄT

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Herstellungsversuch neuer azanaphthochinon-anellierter Indole mit zytotoxischer Aktivität. Um die biologische Aktivität zu erhöhen, sollten basische und alkylierende Seitenketten eingefügt, sowie mittels auxochromer Gruppen an Position 7 ein bathochromer Shift im UV/Vis-Spektrum erzielt werden. Dies sollte es dann möglich machen, mittels 2D-Elektronen-Spektroskopie das Interkalationsverhalten der Substanzen an der DNA zu beobachten. Um zu den gewünschten Pyridocarbazolen (**C** und **D**) zu gelangen, wurde die Friedel-Crafts-Acylierung unter konventionellen und modifizierten Bedingungen angewendet, sowie nach deren Misslingen nach alternativen Synthesekonzepten gesucht. Alle Versuche blieben jedoch ergebnislos.

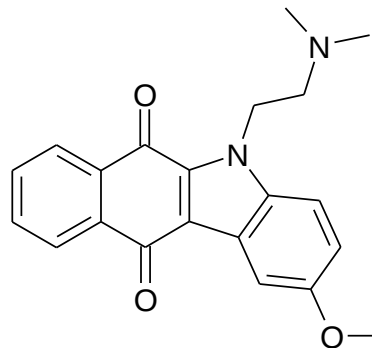


Über einfache Additionsreaktionen von p-substituierten Anilinen an p-Benzochinon und anschließende Pd-katalysierte Zyklisierung, konnten am Ende planare tetrazyklische Chromophore (**37** und **42**) hergestellt werden, von welchen ein gewisses zytotoxisches Potential erwartet werden kann, wobei die

Absorptionsmaxima der Verbindungen unter dem für die 2D-Elektronen-Spektroskopie geforderten Bereich (500-600 nm) lagen.



37

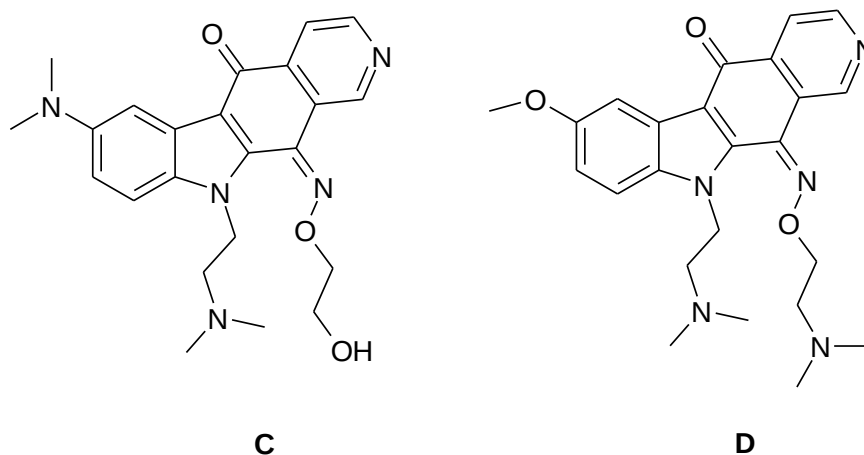


42

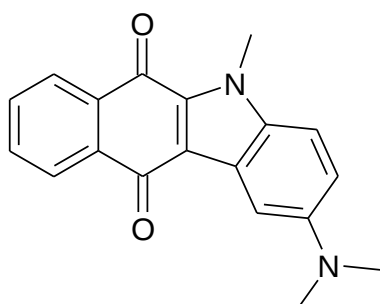
6.3 Abstract

SYNTHESIS OF NEW PYRIDOCARBAZOLES WITH CYTOTOXIC ACTIVITY

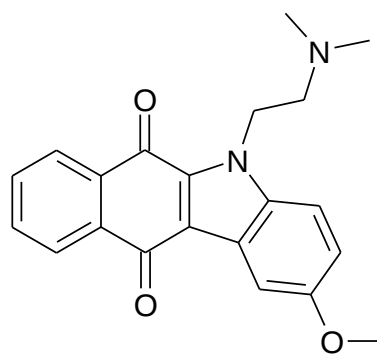
The present work shows several efforts of synthesis of new azanaphthoquinone fused indoles as anticancer compounds. For increase of biological activity basic and alkylating sidechains should be added, as well as auxochrome substituents in the 7-position to get a bathochrome shift in the UV-Vis experiment. Compounds with absorption maxima ideally between 500 and 600 nm should be made accessible to 2D-Electronic Spectroscopy to detect their mechanisms of intercalation. To obtain the requested pyridocarbazoles (**C** and **D**) Friedel-Crafts acylation was attempted under conventional and modified reaction conditions and due to their failure alternative concepts of synthesis were sought. These attempts remained without result, as well.



By simple addition reactions of p-substituted anilines to p-benzoquinone followed by Pd-catalysed cyclization reaction planar tetracyclic chromophores (**37** and **42**) could be synthesized. Although their absorption maxima were below 500 nm, a certain amount of cytotoxic potential can be expected.



37



42

6.4 Lebenslauf

Name: Petra Nopp
Geboren am: 17. Juni 1984
Geburtsort: Linz

Ausbildung:

1994 – 2002: Bischöfliches Gymnasium Petrinum, Linz
Ab 10/2002: Studium der Pharmazie in Wien
01/2010 – 09/2010: Diplomarbeit am Department für Arzneistoffsynthese,
Universität Wien

Berufliche Tätigkeiten:

ab April 2011: Apotheke zur Spinnerin am Kreuz, Wien
SS 2010 - SS 2011: Tutorin in den Übungen zur Arzneistoffsynthese,
Universität Wien
2004 - 2008: Centralapotheke Linz, Ferialpraktika
2001 - 2003: Apotheke Ottensheim, Ferialpraktika