



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Synthese von Chinazolindion-anellierten Indolen mit
zytotoxischer Aktivität“

verfasst von

Thomas Göls

angestrebter akademischer Grad

Magister der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, im März 2014

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt: Diplomstudium Pharmazie

Betreut von: Ao. Univ.-Prof. Mag. pharm. Dr. rer. nat. Helmut Spreitzer

Vorwort

Der praktische Teil dieser Arbeit wurde am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese der Universität Wien in der Zeit von Oktober 2013 bis Februar 2014 unter der Aufsicht von ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Helmut Spreitzer durchgeführt.

An dieser Stelle möchte ich mich bei ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Helmut Spreitzer für die interessante Themenstellung sowie die exzellente Betreuung und Unterstützung herzlich bedanken.

Danken möchte ich auch ao. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Holzer für die Aufnahme und Interpretation der NMR-Spektren und Ing. Peter Unteregger für die Aufnahme der hochauflösenden Massenspektren.

Mein Dank gilt auch Mag. Thomas Nagel für ein endloses Maß an Geduld und Flexibilität sowie zahllose Hilfestellungen. Seine Begeisterung für das Fach, sein weitreichender Wissensschatz und seine soziale Kompetenz haben mir die praktische Arbeit meiner Diplomarbeit zu einem Vergnügen gemacht.

Auch Mag. Markus Tarnai und Niklas Filipp sollen nicht unerwähnt bleiben. Einerseits für verschiedenste Hilfestellungen und andererseits für das Aufhellen des manchmal eintönigen Laboralltags bin ich ihnen zu Dank verpflichtet.

Meinen Freunden und Studienkollegen schulde ich ebenfalls Dank für viele schöne Stunden, die wir gemeinsam verbracht haben.

Abschließend gebührt mein Dank meinen Eltern und Geschwistern dafür, dass sie mir den Besuch einer Universität ermöglicht haben und stets all meine Entscheidungen unterstützt haben. Insbesondere bedanke ich mich bei meiner Schwester für das Designen der Abbildungen.

Abkürzungen

br s	breites Singulett
CAN	Cer(IV)-ammoniumnitrat
CDCl_3	deutiertes Chloroform
COSY	Correlated Spectroscopy
$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	Kupfer(II)-acetat
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DMF	Dimethylformamid
$\text{DMSO}-d_6$	deutiertes Dimethoxysulfoxid
dq	dublettisches Quartett
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
h	Stunde
H_{Ar}	aromatischer Wasserstoff
J	Kopplungskonstante
m	Multiplett
m/z	Masse-zu-Ladung-Verhältnis
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MnO_2	Mangan(IV)oxid (Braunstein)
NaN_3	Natriumazid
NBS	N-Bromsuccinimid
NCS	N-Chlorsuccinimid
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Palladium(II)-acetat
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	Tetrakis(triphenylphosphin)palladium
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	Bis(triphenylphosphin)dichlorpalladium(II)
PivOH	Pivalinsäure (2,2-Dimethylpropansäure)
q	Quartett
RT	Raumtemperatur
s	Singulett

SeO₂

t

TBAHS

THF

Selendioxid

Triplett

Tetrabutylammoniumhydrogensulfat

Tetrahydrofuran

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Allgemeines	1
1.1.1. Definition	1
1.1.2. Statistik	1
1.1.3. Pathophysiologie der Tumorigenese	2
1.1.3.1. Zellzyklus	3
1.1.3.2. Regulationsmechanismen	4
1.1.3.3. Tumorigenese	4
1.1.3.4. Ätiologie von Neoplasmen	5
1.1.3.5. Eigenschaften von malignen Tumorzellen	9
1.2. Chemotherapie	10
1.2.1. Alkylierende Substanzen	11
1.2.2. Antimetaboliten	11
1.2.3. Mikrotubuli-Inhibitoren	12
1.2.4. Interkalierende Wirkstoffe	12
1.2.4.1. Antracycline	12
1.2.4.2. Synthetische interkalierende Wirkstoffe	13
1.2.4.3. Actinomycine	13
1.2.4.4. Bleomycin	13
1.2.5. Topoisomerase - Inhibitoren	14
1.2.5.1. Topoisomerase I - Inhibitoren	14
1.2.5.2. Topoisomerase II - Inhibitoren	15
1.2.6. Weitere Zytostatika	16
1.3. Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen	16
1.3.1. Suzuki-Miyaura-Kupplung	16
1.3.2. Heck-Kupplung	17

2. Eigene Untersuchungen	20
2.1. Aufgabenstellung	20
2.2. Reaktionsschemata	20
2.3. Darstellung von 10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5H-pyrimido[4,5-b]carbazol-5,11(10H)-dion	23
2.3.1. Reaktionsweg A	23
2.3.2. Reaktionsweg B	29
3. Experimenteller Teil	38
3.1. Allgemeines	38
3.1.1. Chemikalien	38
3.1.2. Synthese-Mikrowelle	38
3.1.3. Analysen	38
3.1.4. Reaktionen unter Schutzatmosphäre	39
3.2. Synthesen	39
3.2.1. Reaktionsweg B	39
4. Literatur	48
5. Abbildungsverzeichnis	52
6. Anhang	53

1. Einleitung

1.1. Allgemeines

1.1.1. Definition

Die Trivialbezeichnung „Krebs“ umfasst eine weite Gruppe von bösartigen Zellwucherungen, die in verschiedenen Lokalisationen im Körper auftreten können. Im medizinischen Sinne spricht man von malignen Tumoren, demgemäß bösartigen Gewebsneubildungen (Neoplasie).

Tumoren können nach Gutartigkeit bzw. Bösartigkeit (Dignität), sowie in weiterer Folge nach ihrem Entstehungsort (Histogenese) oder nach dem Zelltyp eingeteilt werden. Hier setzt auch die Nomenklatur der verschiedenen Ausprägungen von Neoplasmen an, nach der beispielsweise benigne Tumore mit epithelialem (z.B. Adenom im Falle vom Drüsenepithel oder der Schleimhaut des GIT) bzw. mesenchymalen (z.B. Fibrom bei Bindegewebsgeschwulsten) Ursprung jeweils das Suffix –om tragen. Bei malignen Tumoren des Epithels spricht man wiederum von Karzinomen (z.B. Adenokarzinom) und von Sarkomen (z.B. Fibrosarkom), wenn das Mesenchym betroffen ist.¹

Das Stadium, in dem sich ein Tumor befindet, wird nach WHO durch die TNM-Klassifikation, die eine der wichtigsten Anhaltspunkte für Behandlungsart und Prognose ist, eingeteilt. Hier werden das anatomische Ausmaß und der Fortschritt der Erkrankung herangezogen, um eine Aussage zu treffen. Als erster Deskriptor wird die Größe des primären Tumors („T“ in TNM) verwendet. Weiters wird das Fehlen oder Vorhandensein von Metastasen in regionalen Lymphknoten („N“ = Node = Lymphknoten in TNM) und von Fernmetastasen („M“ in TNM) verwertet.²

1.1.2. Statistik

Die aktuellsten Aufzeichnungen und Schätzungen von Inzidenz, Prävalenz und Mortalität aus 184 verschiedenen Ländern stammen aus dem GLOBOCAN 2012 Projekt, das von der International Agency for Research on Cancer (IARC), einer Untereinheit der WHO, betrieben wird. Demnach wurden 2012 weltweit 14.1 Millionen Neuerkrankungen registriert und 8.2 Millionen Todesfälle aufgrund von Krebs verzeichnet. In diesem Jahr lebten 32.6 Millionen mit der Diagnose Krebs. Alleine in Österreich kam es 2011 zu 41 100 Neuerkrankungen und zu 20 400 Todesfällen, die als Ursache maligne Tumoren haben.³

1 – Einleitung

Somit zählen maligne Neoplasmen zu den häufigsten Todesursachen der heutigen Zeit, nur die Anzahl der Tode durch kardiovaskuläre Erkrankungen konnte die der Krebsfälle noch übersteigen. 2011 waren dies 7.9 Millionen Tote durch Krebs, jedoch 16.6 Millionen Menschen, die aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse verstarben.⁴

Die Häufigkeit, mit der Krebsarten bei Frauen und Männern, aber auch in verschiedenen Regionen auftreten, weichen teilweise sehr stark voneinander ab. Es wird spekuliert, dass dies von regional unterschiedlichen Lebensweisen, physiologischen Unterschieden, ungleicher Einkommensverteilung und in weiterer Folge unterschiedlichem Zugang zu Gesundheitseinrichtungen und anderen Parametern abhängt.³

Organsystem	Weltweit ³		Österreich ³	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Brust	-	1 676 633 (1)	-	5 254 (1)
Colorektal	746 298 (3)	614 304 (2)	2 790 (3)	2 084 (2)
Lunge	124 1601 (1)	583 100 (3)	2 851 (2)	1 725 (3)
Gebärmutterhals	-	527 624 (4)	-	363
Gebärmutter	-	319 605	-	908 (4)
Magen	631 293 (4)	320 301 (5)	760	554
Prostata	1 111 689 (2)	-	5 833 (1)	-
Leber	554 369 (5)	228 082	644	311
Blase	330 380	99 413	1 625 (4)	534
Niere	213 924	123 936	818 (5)	504
Schilddrüse	68 179	229 923	334	866 (5)

1.1.3. Pathophysiologie der Tumorigenese

Bei einem gesunden Menschen befinden sich alle Zellen in einem homöostatischen Zustand. Es sterben Zellen ab und werden durch etwa die gleiche Anzahl wieder ersetzt, der Körper befindet sich in einem Gleichgewichtszustand. Bei Tumorerkrankungen ist dieses System zugunsten der Zellproliferation gestört, wodurch sich Zellen ungehindert vermehren können. Die Ursache hierfür liegt meist in einer Mutation von Tumorsuppressor-Genen, die im Zellzyklus den Übergang von der G₁- zur S-Phase sowie von der S- zur G₂-Phase überwachen und Apoptose einleiten, falls auftretende DNA-Schäden nicht mehr repariert werden können. Zu einer Entartung kann es aber auch durch die Mutation anderer Protoonkogene, die die Fortsetzung der Proliferation steuern, kommen. Zum Beispiel können Wachstumsfaktoren und deren

Rezeptoren, G-Proteine und nukleäre Transkriptionsfaktoren betroffen sein. Außerdem zählen auch Viren bzw. deren Erbgut zu den Onkogenen, die eine fortlaufende Stimulierung der Immunreaktion bedingen, wodurch Zytokine und Wachstumsfaktoren gebildet werden und die Zellproliferation angeregt wird. Weiters können virale Gensequenzen mit onkogenem Potential in das menschliche Genom integriert werden.

1.1.3.1. Zellzyklus

Der Zellzyklus wird von somatischen Zellen mit dem Ziel der Replikation durchlaufen. Dieser Vorgang wird in die Interphase und in die Mitose-Phase eingeteilt.

Die Interphase wird wiederum in drei weitere Abschnitte eingeteilt: G_1 -, S- und G_2 -Phase. Die S- oder Synthese-Phase umfasst die Verdopplung des Erbgutes. Die DNA-Doppelhelix wird entspiralisiert und die beiden Stränge werden voneinander getrennt, damit die komplementären Basen an die einzelnen Stränge anknüpfen können.

Da in den G-Phasen keine synthetische Aktivität besteht, spricht man von Gaps oder Lücken. Dies trifft jedoch nur im Sinne der DNA-Synthese zu, da in der G_1 -Phase Organellen und andere Bestandteile des Zytosols repliziert werden. In der G_2 -Phase werden wiederum Enzyme und weitere Proteine, die für die Mitose-Phase benötigt werden, gebildet. Von der G_0 -Phase spricht man, wenn sich eine Zelle für lange Zeit oder gar nicht mehr teilt und somit in der G_1 -Phase stehen bleibt, wie es beispielsweise bei den meisten Nervenzellen der Fall ist. Im Anschluss an die Interphase tritt die Zelle

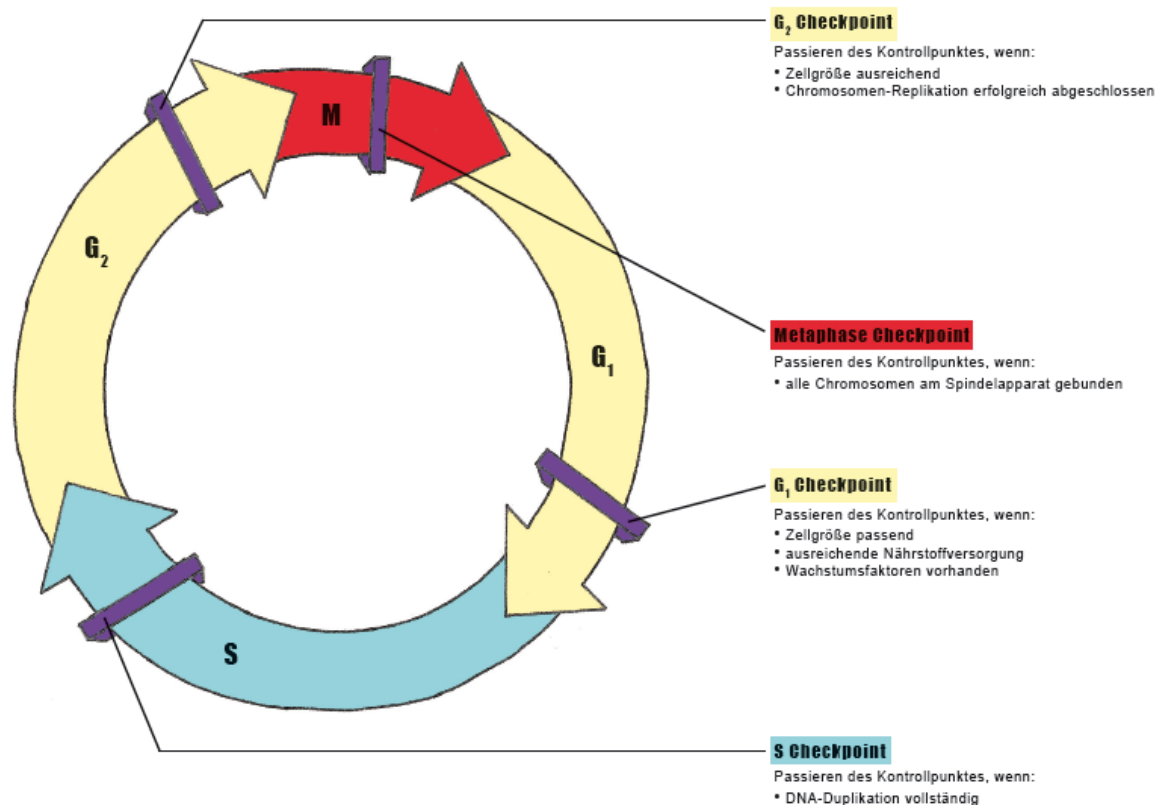


Abb. 1: Zellzyklus mit Checkpoints

1 – Einleitung

in die Mitose-Phase ein, die wiederum in Pro-, Meta-, Ana- und Telophase eingeteilt ist. In der M-Phase werden die Chromosomen (Mitose), der Zellkern (Karyokinese) und schlussendlich die Zelle (Zytokinese) zweigeteilt, wodurch zwei identische Tochterzellen entstehen.⁵

1.1.3.2. Regulationsmechanismen

Die Steuerung des Zellzyklus wird durch äußere und innere Faktoren beeinflusst. Die äußeren Parameter umfassen unter anderem Nährstoffangebot, Zellgröße, Anzahl der Nachbarzellen und gewebespezifische Wachstumsfaktoren. Das Signal, das einer Zelle signalisiert, wann sie sich duplizieren soll, wird von Enzymen, den CDKs (Cyclin-dependent protein kinases), die Phosphatgruppen von ATP auf gewisse Proteine übertragen können und diese somit aktivieren, gesteuert. Die zeitgerechte Phosphorylierung ist wichtig für die Einleitung der weiteren Schritte des Zellzyklus. Der G₁/S-Übergang ist ein Schlüsselschritt für die Zellteilung, ein sogenannter Checkpoint, der durch Cycline vom D-Typ in Kombination mit CDK4 und CDK6 während der G₁-Phase und von Cyclinen vom E-Typus zusammen mit CDK2 gegen Ende von G₁, kontrolliert werden. Die Cyclin-CDK-Komplexe werden wiederum von Tumorsuppressor-Genen und Protoonkogenen deaktiviert, wodurch es zu einer Arretierung oder zur Apoptose kommen kann. Die zwei Familien von Tumorsuppressoren sind einerseits die cip/kip (CDK interacting protein/Kinase inhibitory protein) Familie und andererseits die INK4a/ARF (Inhibitor of Kinase 4a/Alternative Reading Frame) Familie, die das Fortschreiten des Zellzyklus verhindern. p21, p27 und p57 sind Beispiele von Vertretern von cip/kip, wobei p21 von p53 aktiviert wird, welches wiederum durch DNA-Schäden aktiviert wird.⁶

Für ihre Forschungsarbeit über die Schlüsselregulatoren des Zellzyklus erhielten Leland H. Hartwell, Tim Hunt und Sir Paul Nurse 2001 den Nobelpreis für Medizin und Physiologie.⁷

1.1.3.3. Tumorigenese

Eine Neoplasie ist ein Prozess, der über mehrere Stufen verläuft. Im Falle von malignen Tumoren sind 10 spezielle Mutationen notwendig, bevor eine Zelle überhaupt karzinomatös werden kann. Einerseits ist die lange Dauer auf die hohe Anzahl von notwendigen Mutationen zurückzuführen, andererseits ist sie jedoch auch den hochentwickelten Reparaturmechanismen für die DNA, bzw. dem Selbst-Zerstörungsprogramm bei aussichtslosen Fällen, zu verdanken. Überhaupt sind der

1 – Einleitung

Großteil aller Mutationen so störend, dass sofort Apoptose eingeleitet wird, sodass weiteres Wachstum und Fortschreiten im Zellzyklus unmöglich ist.²⁸

Am besten sind diese Vorgänge für colorektale Karzinome untersucht. Diese Art von Krebs benötigt Jahrzehnte, um sich von einer normalen Zelle zu einem malignen Neoplasma zu entwickeln. Durch eine einzelne Mutation, die die Sekretion von Wachstumsfaktoren beeinflusst oder eine Abnormalität in Wachstumsfaktor-Rezeptoren bzw. der Signalübertragung zwischen den Rezeptoren auf der Zelloberfläche und dem Zellkern verursacht, erfährt die Zelle eine erhöhte Zellproliferation. Das Wachstum schreitet dann zu einer abnormalen Form voran, die jedoch noch nicht kanzerös ist. In diesem Stadium spricht man von Adenomen. Erst nach zwei bis drei weiteren Mutationen, wobei das Tumorsuppressorgen p53 betroffen sein muss, entwickelt sich das Adenom zu einem Karzinom.⁵

Durch die Mutation und Ausschaltung von p53, das auch als Wächtergen bezeichnet wird, werden Onkogene nicht mehr unter Kontrolle gehalten. Diese Onkogene kommen in jeder Zelle vor und sind für die Proliferation und den Einstieg in den Zellzyklus wichtig, da sie Wachstumsfaktoren, deren Rezeptoren oder andere Promotoren der Mitose codieren. Wenn das Wachstum abgeschlossen ist, werden diese Gene abgeschaltet und von Anti-Onkogenen (die Tumorsuppressoren entsprechen) streng kontrolliert.

Die Umwandlung zu einer Neoplasie kann also durch folgende Mechanismen stattfinden:²⁸

- Ein menschliches Onkogen wird durch die Einwirkung eines Karzinogens überexprimiert. Oft passiert dies durch Mutation eines Kontrollgens
- Virale Onkogene ahmen aktivierte, menschliche Onkogene nach
- Ein Anti-Onkogen verliert seine Wirkung, beispielsweise durch eine Mutation

1.1.3.4. Ätiologie von Neoplasmen

Wird die genetische Sequenz von Protoonkogenen oder Tumorsuppressor-Genen durch Mutationen verändert oder geht diese verloren, entfällt der regulierende Einfluss auf den Zellzyklus und es kommt zu ungehinderter Zellproliferation, die Zelle entartet. Am häufigsten ist das Tumorsuppressor-Gen p53 betroffen, dessen Gencode auf Chromosom 17 lokalisiert ist.

Eine derartige Mutation kann durch verschiedene Substanzen, die als Karzinogene bezeichnet werden, oder anderen Faktoren verursacht oder begünstigt werden. Laut

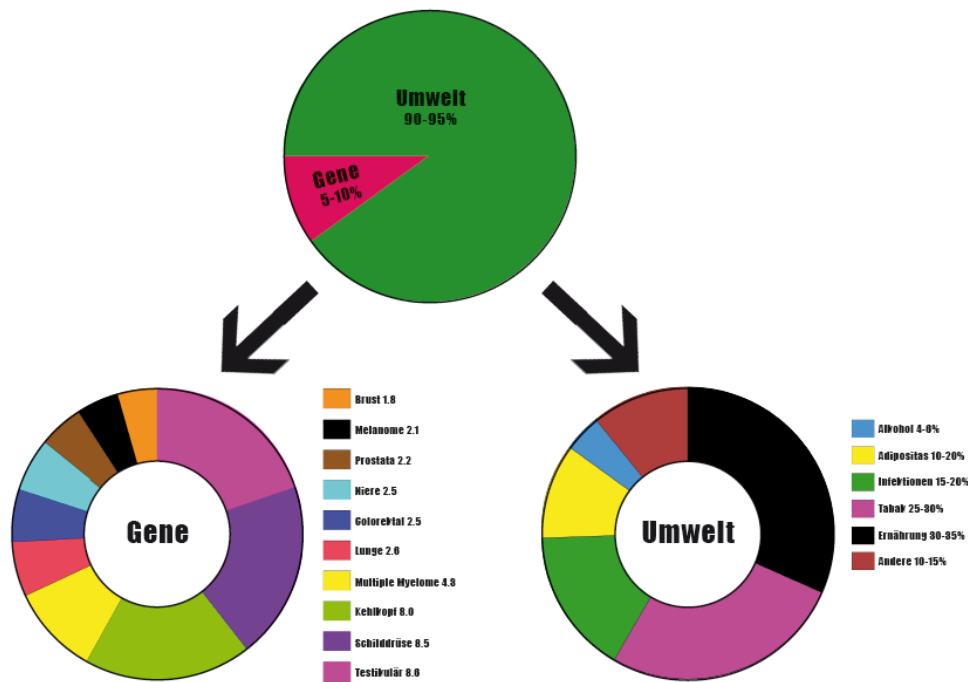


Abb. 2: Einflussfaktoren auf die Tumorigenese

Schätzungen der WHO sind 60 – 90% der Tumorerkrankungen mit derartigen Substanzen in Verbindung zu bringen.

- **Natürliche Karzinogene**

Unter den natürlich vorkommenden krebserregenden Substanzen ist Aflatoxin B1 (AFB1) das potenteste. Es wird als Mycotoxin durch *Aspergillus flavus* gebildet, der oft Nüsse, Getreide und dergleichen befällt. Die Aufnahme von AFB1 steht in Zusammenhang mit hepatozellulärem Karzinomen, Mutagenese und Immunsuppression.⁸

- **Chemische Karzinogene**

Die IARC teilt krebserregende Substanzen in 5 Gruppen ein. Dieses System, das vermutlich am weitesten verbreitet ist, beinhaltet circa 900 Substanzen, die in die folgenden Gruppen eingeteilt werden:

- Gruppe 1: Kanzerogen für Menschen
- Gruppe 2A: Wahrscheinlich kanzerogen für Menschen
- Gruppe 2B: Möglicherweise kanzerogen für Menschen
- Gruppe 3: Kanzerogenität für Menschen nicht klassifizierbar
- Gruppe 4: Wahrscheinlich nicht kanzerogen für Menschen

1 – Einleitung

Der Großteil der Verbindungen ist in den Gruppen 2A, 2B und 3 verteilt, was unter anderem daran liegt, dass die notwendigen Untersuchungen nicht immer durchgeführt werden können und die Ergebnisse von in-vitro-Experimenten nicht immer direkt auf den Menschen übertragbar sind. Deshalb sind nur etwa 100 Substanzen von 900 in der Kategorie 1.⁹

- **Strahlung**

Vermutlich bis zu 10% aller Krebsfälle sind auf DNA-Schäden, die durch ionisierende oder nicht-ionisierende Strahlung verursacht wurden, zurückzuführen. Typische Vertreter sind UV-Licht, radioaktive und andere elektromagnetische Strahlung, die verschiedene Arten von Leukämie, Lymphome, Schilddrüsen-, Haut-, Lungen- und Brustkrebs fördern können.

Das karzinogene Potential von Strahlung kann sehr gut mit dem rapiden Anstieg von malignen Neoplasien in Schweden durch den radioaktiven Niederschlag nach dem Reaktorunfall in Chernobyl illustriert werden.^{10, 11}

- **Viren und Bakterien**

Manche maligne Neoplasien haben ihren Ursprung auch in Viren, die ihr Erbgut in eukaryotische Zellen einschleusen, da sie sich nur so replizieren können. Diese sogenannten Onkoviren oder Tumoviren legen durch verschiedene Mechanismen die Regulation des Zellzyklus lahm und führen so zu einer unkontrollierten Zellproliferation. Das Humane Papillomvirus (HPV), das fast alle Zervixkarzinome verursacht, produziert ein Protein, das dazu führt, dass Proteasome das Tumorsuppressor-Gen p53 zerstören.⁵

Zumindest 6 Viren (Epstein-Barr-Virus (EBV), Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV), HPV, humanes T-Lymphotropen Virus 1 (HTLV-1) und das humane Herpesvirus 8 (HHV-8)) tragen zu etwa 10 – 15% der Krebsfälle bei.¹²

Weiters ist *Helicobacter pylori* als ein Bakterium, das die menschliche Darmmukosa besiedelt, zu nennen. Es ist Hauptauslöser von chronischer Gastritis, peptischen Ulcera und Adenokarzinomen des Magens. Die Kanzerogenität scheint durch NFκB und COX-2 vermittelt zu werden.¹³

- **Lifestyle**

Mit 70 – 90% hat die Lebensführung den größten Einfluss auf die Entstehung maligner Tumoren. Ursachen sind hauptsächlich schlechte Ernährungsgewohnheiten und damit verbunden Übergewicht, Tabak- und Alkoholkonsum.

1 – Einleitung

Mit 30 – 35% hat die Ernährung die größten Auswirkungen auf die Entstehung von malignen Neoplasmen, wobei dieser Einfluss großteils von der Krebsart abhängt. Beispielsweise stehen 70% der colorektalen Neoplasmen in Verbindung mit der Ernährung. Der genaue Mechanismus dahinter ist nicht vollständig geklärt, jedoch werden einige Karzinogene, wie beispielsweise Nitrate, Nitrosamine, Pestizide und Dioxin über die Nahrung aufgenommen.¹⁴

Besonders rotes Fleisch ist durch mehrere Studien in Verruf geraten, da es ein Risikofaktor für die Entstehung von einigen Krebsarten zu sein scheint. Vor allem sind der Gastrointestinal- und Colorektaltrakt, die Prostata, die Blase, die Brust, der Magen, der Pankreas und die Mundhöhle betroffen.^{15, 16, 17, 18}

Während des Kochprozesses von Fleisch entstehen heterozyklische aromatische Amine (HAA), deren Anteil beim Grillen über Holzkohle und Räuchern besonders hoch ist. Der häufigste Vertreter ist PhIP (2-Amino-1-Methyl-6-Phenyl-Imidazo[4,5-b]Pyridin) der, wie die meisten anderen HAAs sehr kanzerogen ist. Nitrite und Nitrate werden wiederum zum Pökeln von Fleisch zur Konservierung eingesetzt. Weiters kann Bisphenol von Plastikcontainern in Nahrungsmittel migrieren. All diese Stoffe sind zu einem gewissen Grad kanzerogen.¹⁴

Ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Rauchen von Tabak-Produkten und Lungenkrebs wurde bereits durch mehrere Studien hergestellt, wobei die erste großflächige epidemiologische Studie dieser Art bereits 1950 durchgeführt wurde.¹⁹

Das Krebsrisiko steigt durch Tabakkonsum aber nicht nur für die Lunge, sondern auch für zumindest 13 andere Organe bzw. Gewebetypen. Überdies sind 25 – 30% aller Todesfälle mit malignen Neoplasmen und 87% aller Todesfälle durch Lungenkrebs auf das Rauchen von Tabak-Produkten zurückzuführen. Insofern ist es nicht überraschend, dass männliche Raucher ein 23-fach und weibliche Raucherinnen ein 17-fach höheres Risiko aufweisen, an Lungenkrebs zu erkranken.¹⁴

Auch Alkoholkonsum erhöht die Gefahr für verschiedene Arten von Neoplasmen. Hier ist nicht nur die Leber zu nennen, sondern auch der gesamte Aerodigestivtrakt, die Mundhöhle, Pharynx, Larynx, Oesophagus, Pankreas, Colon, Rektum, Schilddrüse und Brust.^{20, 21, 22, 23}

Der Zusammenhang zwischen Alkohol und Entzündungsgeschehen ist vor allem für die Leber belegt, der Wirkmechanismus der Karzinogenese durch alkoholische Getränke ist jedoch nicht vollständig aufgeklärt, aber es wird vermutet, dass Ethanol eine Rolle spielt, das aber eher als Cokarzinogen angesehen wird.²⁴

Beim Metabolisieren von Ethanol werden Acetaldehyd und freie Radikale gebildet, die der Hauptfaktor der Kanzerogenität von Alkohol sind. Daneben werden auch durch NFkB vermittelte entzündliche Vorgänge verdächtigt, zur Tumorigenese beizutragen.¹⁴

1 – Einleitung

Dem Alkohol wird die Verantwortung für 25 – 68% der Krebsentstehung des oberen Aerodigestivtraktes zugeschrieben und bis zu 80% dieser Tumoren könnte durch Alkohol- und Tabakabstinenz vermieden werden.²⁵ Weltweit gesehen liegt der Anteil der Alkohol-vermittelten Krebstodesfälle bei 3.5%²⁶, wobei die Unterschiede zwischen den Staaten stark voneinander abweichen. Beispielsweise liegt der Anteil an Krebstodesfällen durch Alkohol in Utah (USA) bei etwa 6%, in Frankreich bei 20% und in Puerto Rico sogar bei 28%.²⁰

Schlussendlich fördert Übergewicht bzw. Adipositas die Entstehung von Krebs in Darm, Brust, Endometrium, Nieren, Oesophagus, Magen, Pankreas, Prostata, Gallenblase, und Leber.²⁷

In den Vereinigten Staaten gehen 14% der Krebs-assoziierten Todesfälle bei Männern und 20% bei Frauen auf Übergewicht bzw. Adipositas zurück.¹⁴

1.1.3.5. Eigenschaften von malignen Tumorzellen

Die Zellen von malignen Tumoren vermehren sich rapide und unkontrolliert, wobei dies als einziges Kriterium nicht ausreicht für die Diagnose Krebs. Beispielsweise ist Psoriasis eine Hauterkrankung, die eine erhöhte Zellproliferation aufweist, jedoch nicht in die Gruppe der Neoplasmen eingeordnet wird, da sie nicht allen Kriterien entspricht. Tumorzellen infiltrieren oft umliegendes Gewebe und lösen die Bildung von neuen Blutgefäßen (Angiogenese) durch die Produktion von Tumor-Angiogenese-Faktoren (TAFs) aus. Das Krebsgewebe wächst und konkurriert mit dem umliegenden, normalen Gewebe um Nährstoffe und Raum für Wachstum. In Konsequenz verliert die normale Zelle an Größe und stirbt ab.²⁸

Wichtig für die Einteilung eines Tumors ist seine Dignität, also ob er gutartig oder bösartig ist. Benigne Neoplasmen sind nicht invasiv, dringen demnach nicht in benachbarte Gewebe ein, sondern wachsen nur lokal begrenzt. Trotzdem können sie allein durch ihr hohes Volumen großen Schaden anrichten, vor allem wenn es sich um einen Tumor des Gehirns handelt. Maligne Tumore haben die Fähigkeit in umliegendes Gewebe einzuwachsen und außerdem können sie sich teilweise vom Ursprungsort lösen und über das Blut- oder Lymphsystem Tochterkolonien, sogenannte Metastasen, in anderen Geweben gründen.

Der Schmerz, der oft mit Tumorerkrankungen einhergeht entsteht durch den Druck, den Neoplasmen auf Nerven direkt ausüben, oder wenn Verbindungen in bzw. zwischen Organen blockiert werden, sodass sich Sekrete aufstauen. Das Absterben von Geweben oder Organen resultiert ebenfalls in starken Schmerzen.⁵

1.2. Chemotherapie

Obwohl ein Großteil der Tumoren chirurgisch entfernt werden können ist dies bei disseminierten Neoplasmen, oder bei einer kritischen Lokalisation, wie zum Beispiel dem Gehirn, nicht möglich. Stattdessen kommen Chemo- und Strahlentherapie zum Einsatz, auch eine Kombination von allen drei Therapieformen ist manchmal adäquat.

Durch die Anwendung von Strahlung werden Chromosomen geschädigt, wodurch die Zellteilung verhindert wird. Bei der Chemotherapie werden Zytostatika genannte Substanzen verabreicht, die eine starke zytotoxische Wirkung auf schnell proliferierende Zellen, zu denen auch Krebszellen gehören, haben. Da aber auch Haarfollikel, das Epithel des Gastrointestinaltraktes und das Knochenmark schnelles Zellwachstum aufweisen, werden auch diese Zellen stark geschädigt und es kommt zu schweren Nebenwirkungen.²⁸

Die Chemotherapie kann verschiedene Ziele verfolgen. So spricht man von der kurativen Chemotherapie, wenn eine Heilung durch eine alleinige Anwendung von Zytostatika angestrebt wird, wobei dies nur bei einem kleinen Teil der Fälle möglich ist. Nach der chirurgischen Entfernung eines Tumors werden oft Strahlen- und Chemotherapie als adjuvante Therapie eingesetzt um verbleibende Krebszellen zu vernichten. Bei der neoadjuvanten Chemotherapie werden Zytostatika noch vor der operativen Entfernung verabreicht um die Größe des Tumors zu reduzieren. Ist nur eine Teilremission, eine Linderung der Symptome und/oder eine Verlängerung der Lebenszeit möglich, spricht man von einer palliativen Chemotherapie.

Eine weitere Schwierigkeit, mit der man in der Tumorbehandlung zu kämpfen hat, ist die Resistenzentwicklung und der damit einhergehende Wirkungsverlust der Therapeutika. Dieser Umstand kann einerseits mit einer zu geringen Dosierung, die aufgrund von unerwünschten Wirkungen nicht erhöht werden kann, oder mit der Pharmakokinetik zusammenhängen, wenn ein Zytostatikum das vom Tumor befallene Körperkompartiment nicht erreichen kann. Andererseits können maligne Neoplasmen zelluläre Resistenzmechanismen durch Mutationen erwerben. Folgende Mechanismen sind hierzu bekannt:²⁹

- Die Resorption in die Zelle wird inhibiert (z.B. Bei Methotrexat)
- Das Zytostatikum wird inaktiviert (z.B. durch die vermehrte Bildung von Aldehyddehydrogenase bei Cyclophosphamid)
- Die Aktivierung im Körper wird herabgesetzt, was besonders gehäuft bei Antimetaboliten auftritt

- Eine erhöhte DNA-Reparatur im Zusammenhang mit Alkylantien, Cisplatin und Topoisomerase-II-Inhibitoren
- Die Zielstruktur wird verändert, sodass das Zytostatikum nicht mehr binden kann
- Durch die Überexpression von Glykoprotein P-170, das unter normalen Bedingungen verschiedene Fremdstoffe aus der Zelle schleust, kann es zu einem erhöhten Abtransport von Zytostatika und somit zu einer Wirkminderung kommen. Glykoprotein P-170 wird vom *mdr1*-Gen („*multidrug resistance*“ Gen) codiert, wobei es auch verwandte Proteine gibt, wie beispielsweise MDP, das *Multidrug resistant Protein, p190*, das ähnliche Aufgaben hat.

1.2.1. Alkylierende Substanzen

Der Wirkmechanismus hinter dieser Gruppe von Zytostatika besteht in einer Alkylierung der DNA. Die Entdeckung geht auf Schwefellost zurück, das im 1. Weltkrieg als Kampfstoff verwendet wurde. Neben der direkten Wirkung auf Haut, Augen usw., wurde ein Effekt auf das blutbildende System und die Magenschleimhaut beobachtet. Studien konnten jedoch erst mit Stickstofflost angestellt werden, da diese Verbindung weitaus weniger toxisch ist. In der Leber findet eine Aktivierung zum Aziridinium-Ion statt, welches dann Proteine oder DNA alkyliert.²⁹

1.2.2. Antimetaboliten

Diese Gruppe verdankt ihre Bezeichnung dem Umstand, dass sie Stoffwechselbausteine strukturell imitieren, jedoch nicht deren Aufgaben erfüllen können und somit die Synthese von RNA und DNA hemmen. Der Großteil der Antimetaboliten hemmt die Synthese von Nucleotiden und Nucleinsäuren und ist dadurch phasenspezifisch für die S-Phase des Zellzyklus. In die folgenden drei Untergruppen kann weiter eingeteilt werden:²⁹

- Folsäure-Antagonisten (z.B. Methotrexat)
- Purin- und Purinnucleosidanaloga (z.B. 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin)
- Pyrimidin- und Pyrimidinnucleosidanaloga (z.B. 5-Fluorouracil)

1.2.3. Mikrotubuli-Inhibitoren

Die Vinca-Alkaloide, die Taxane und die Epitholone, die allesamt aus natürlichen Quellen stammen bzw. von einem Naturstoff abgeleitet sind, sind Mitosegifte, die die Ausbildung des Spindelapparates blockieren. Alle drei Kategorien binden an das Cytoskelettprotein Tubulin. Während jedoch die Vinca-Alkaloide die Polymerisation zu Mikrotubuli inhibieren haben die Taxane und Epitholone eine Stabilisierung der Mikrotubuli zur Folge, was eine Depolymerisation unmöglich macht. Da ein dynamischer Umbau des Spindelapparates von essenzieller Natur ist, wirken die beiden Gruppen ebenfalls als Mitosegift.

1.2.4. Interkalierende Wirkstoffe

Die Gruppe der interkalierenden Arzneistoffe mit zytotoxischer Wirkung umfasst Anthracycline, Actinomycine, Bleomycine und deren synthetische Analoga.²⁹

Der zytotoxische Wirkmechanismus wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Mehrere Mechanismen scheinen beteiligt zu sein. Die wichtigsten scheinen die Interkalation und Hemmung der Enzyme Topoisomerase I und II zu sein. Es kommt zum Einschieben der Verbindung zwischen zwei benachbarte Basenpaare, wodurch die Replikation und Transkription der DNA sowie die Bindung zwischen DNA-, RNA-Polymerase und Transkriptionsfaktoren verhindert wird. Weiters ist die Bildung von freien Radikalen, die die DNA und die Lipidmembran schädigt, Alkylierung und cross-linking der DNA zu nennen. Den wichtigsten Beitrag zur Zytotoxizität scheint jedoch die Hemmung der Topoisomerase zu haben.³⁰

1.2.4.1. Anthracycline

Die Gruppe der Anthracycline gehören zu den potentesten antineoplastischen Wirkstoffen. Die ersten beiden Vertreter, Daunorubicin (DNR) und Doxorubicin (DOX), wurden ursprünglich aus den Kulturen von *Streptomyces peucetius* isoliert. Beide bestehen aus einem Tetracyclinring an dem der Aminosucker Daunosamin glykosidisch gebunden ist. Der einzige Unterschied zwischen den beiden Molekülen besteht in einer zusätzlichen Hydroxy-Gruppe von Doxorubicin. So wie bei vielen anderen Krebstherapeutika sind auch diesen beiden Wirkstoffen durch die Entwicklung von Resistenzen und unerwünschten Nebenwirkungen Grenzen gesetzt.³⁰

Deshalb wurde nach Anthracyclinen gesucht, die den beiden Vorgängern überlegen waren. Epirubicin ist ein halbsynthetisches Derivat von DOX und Idarubicin ist ein Analogon von DNR. Sie gleichen den Muttersubstanzen zwar, was die therapeutische und toxische Wirkung betrifft, die kumulative Kardiotoxizität ist bei Epirubicin jedoch

1 – Einleitung

geringer und Idarubicin kann oral appliziert werden, da es lipophiler ist. Womöglich ist das auch der Grund warum es eine höhere Zytotoxizität aufweist, da es besser in die Zellen aufgenommen wird.²⁹

Weitere zugelassene Anthracycline sind Pirarubicin und Aclarubicin, die jedoch nur bescheidene Verbesserungen hinsichtlich der Resistenzentwicklung zeigen.

Schlussendlich ist Valrubicin zu nennen, das ebenfalls semisynthetisch hergestellt wird, bei speziellen Karzinomformen der Blase zugelassen.³¹

1.2.4.2. Synthetische interkalierende Wirkstoffe

Mitoxantron, dessen Analoga wie Pixantron und Ametantron, und Amsacrin sind jeweils vollsynthetische Zytostatika, deren Wirkmechanismus wie bei den Anthracyclinen noch nicht vollständig geklärt ist, wobei die Interkalation und die Hemmung der Topoisomerase vermutlich hauptsächlich für die zytotoxische Aktivität verantwortlich sind. Die Kardiotoxizität ist bei Mitoxantron, das ein Anthracendion-Grundgerüst aufweist, leicht herabgesetzt, was vermutlich auf eine geringere Bildung von freien Radikalen zurückzuführen ist.²⁹ Das Anwendungsspektrum umfasst Brustkrebs, akute lymphatische und myeloische Leukämie, Androgen-unabhängigen Prostatakrebs, aber auch zur Behandlung von sekundär-progressiver Multipler Sklerose wird Mitoxantron angewendet.^{32, 33}

Amsacrin ist als Acridin-Derivat ebenfalls in der Lage in der DNA zu interkalieren und zeigt zudem eine Hemmung der Topoisomerase II. Hauptsächliche Indikation besteht in der akuten myeloischen Leukämie.²⁹

1.2.4.3. Actinomycine

Actinomycine wurden erstmals als antibiotische Substanz aus Streptomyces-Arten isoliert. Dactinomycin, das dem Actinomycin D entspricht, war das erste Antibiotikum, das auch antineoplastische Aktivität zeigte. Die Wirkung beruht auf der Hemmung der Transkription durch die Bindung an den Initiationskomplex, wodurch die Elongation der RNA-Kette durch die RNA Polymerase verhindert wird.³⁴

1.2.4.4. Bleomycin

Die Gruppe der Bleomycine schließt mehrere metallbindende Glykoproteine ein, von denen Bleomycin A₂ und Bleomycin B₂ in einer Mischung miteinander und kombiniert mit anderen Zytostatika therapeutisch eingesetzt werden. Erstmals entdeckt wurden sie in Kulturen von Streptomyces verticillius. Sie werden hauptsächlich zur Behandlung von Plattenepithelkarzinomen und malignen Lymphomen eingesetzt.

1 – Einleitung

Die Bleomycine entfalten ihre Wirkung durch eine DNA-Degradation und durch die Hemmung der DNA-Synthese. Als metallbindende Glykoproteine können sie mit Fe(II)-Ionen und Sauerstoff einen Komplex bilden, der durch Interkalation an die DNA bindet und dort dann unter Radikalbildung zerfällt, was die Doppelhelix weiter schädigt. Mithilfe der NADPH-Cytochrom-P₄₅₀-Reduktase kann das Eisen-Atom reduziert und der gesamte Komplex reaktiviert werden.

Zu einer Resistenzentwicklung kann es durch die vermehrte Produktion von Bleomycin-Hydrolase kommen. Insofern ist dieses Zytostatikum besonders bei Karzinomen von Geweben, die eine geringe Bleomycin-Hydrolase Aktivität aufweisen, indiziert. Dazu gehören unter anderen Lunge und Plattenepithel.^{29, 35}

1.2.5. Topoisomerase-Inhibitoren

Die DNA Topoisomerasen sind die Lösung für das topologische Problem, das sich bei allen Vorgängen bei denen die DNA Doppelhelix-Stränge voneinander getrennt werden müssen, sei es temporär für die Transkription oder Rekombination oder permanent für die Replikation, ergibt. Diese Herausforderung bewältigen sie, indem sie entweder einen Strang, im Falle der Topoisomerase I, oder beide Stränge, im Fall der Topoisomerase II, reversibel aufbrechen. Dadurch kann sich die Doppelhelix entspiralisieren und ist somit für weitere Abläufe zugänglich.³⁶

1.2.5.1. Topoisomerase I – Inhibitoren

Camptothecin (CPT) wurde als natürlich vorkommendes Alkaloid aus der Rinde des chinesischen Baumes *Camptotheca acuminata* isoliert. Erste Tests offenbarten kurz darauf das hohe antibakterielle und antitumorale Potenzial. Der bemerkenswerte Wirkmechanismus wurde jedoch erst später aufgeklärt. Erste Studien zeigten, dass Camptothecin selektiv zytotoxisch auf Zellen, die sich in der S-Phase befinden, ist und dass der Effekt auf einer Hemmung der RNA und DNA beruht.³⁷ Schlussendlich wurde dann die spezifische Wirkung auf die Topoisomerase I nachgewiesen.³⁸ Am Anfang der klinischen Studien wurde das wasserlösliche CPT-Natriumsalz verwendet, wobei sich bald eine stark verminderte Wirkung und schwerwiegende Nebenwirkungen durch den geöffneten Laktonring zeigten.³⁹

Aus diesem Grund wurden Derivate mit einem intakten Laktonring forciert. Das Ergebnis dieser Bemühungen war die Synthese von Irinotecan und Topotecan, den beiden vielversprechendsten Analoga, die mittlerweile zur Chemotherapie zugelassen sind.

1 – Einleitung

Weitere Derivate sind unter anderem Exatecan, Rubitecan, Lurtotecan und Diflomotecan, die zwar eine gleichwertige oder höhere Zytotoxizität in Relation zu CPT aufweisen, jedoch bis dato noch nicht zugelassen sind.³⁷

Der Mechanismus mit dem Topoisomerase I – Hemmer ihre Wirkung entfalten wird am besten durch das Replikations-Kollisions-Modell beschrieben. Camptothecin stabilisiert den Spaltungskomplex, wodurch sowohl die Spaltungsreaktion, als auch die Religation gehemmt werden. Die Inhibierung der Religation ist zwar reversibel und nicht sonderlich toxisch für die Zelle, jedoch kommt es zu irreversiblen Doppelstrangbrüchen bei der Replikation wenn die Replikationsgabel mit den DNA-Abschnitt mit den Einzelstrangbrüchen kollidiert. Dies führt dann schlussendlich zu einem Anhalten des Zellzyklus in der G₂-Phase und zur Apoptose.^{29, 37, 40}

1.2.5.2. Topoisomerase II - Inhibitoren

Die Topoisomerase II verbraucht ATP um die intakte Doppelhelix durch temporäre Doppelstrangbrüche zu entspiralisieren. Nach Abschluss der Replikation oder Transkription wird das DNA-Rückgrat durch Religation wiederhergestellt. Die Topoisomerase II – Hemmer wirken auf die Religation, um die Zelle dem apoptotischen Zelltod zuzuführen.⁴¹

Einige Vertreter der Topoisomerase II – Hemmer gehören zur Klasse der Podophyllotoxine, die unter anderem Etoposid, Teniposid und natürlich das Podophyllotoxin (PPT) selbst, das zur Behandlung von Condylomata acuminata zugelassen ist, umfasst. Etoposid und Teniposid sind Glykoside des PPT, die beide natürlich im Wurzelstock des Fußblattes, *Podophyllum peltatum*, enthalten sind.⁴² Wie bereits erwähnt stören sie die Religation und konvertieren die Topoisomerase II dadurch zu einem Mitosegift, das zahlreiche Brüche im Genom der behandelten Zellen verursacht.⁴¹ Teniposid ist etwa 10 Mal aktiver als Etoposid.²⁹

Ellipticin ist ebenfalls ein Zytostatikum, das in der Natur vorkommt. In diesem Fall wurde das Alkaloid aus Hundsgiftgewächsen (Apocyanaceae) isoliert. Da Ellipticin und seine Derivate sehr effektiv gegen verschiedene Arten von malignen Neoplasien wirken und die Nebenwirkungen begrenzt werden wurde es zum Mittelpunkt vieler Studien. Für die hohe Zytotoxizität scheinen mehrere Wirkmechanismen zusammen zu spielen, wobei unter anderem die Bildung von freien Radikalen, Interferenz in Tumorsignalwegen, Interkalation sowie die Hemmung der Topoisomerase II von Bedeutung sind.⁴³

Schließlich zeigen auch Doxorubicin, Daunorubicin, Mitoxantron und Amsacrin eine gewisse Inhibierung der Topoisomerase II.⁴¹

Die Forschung in Richtung von neuen Vertretern dieser Wirkstoffklasse hat schon mehrere neue Komponenten bzw. Wirkmechanismen zu Tage gefördert.

Die Bisdioxopiperazine (ICRF-193, ICRF-187 (Dexrazoxan), Merbaron und Aclarubicin) blockieren die katalytische Aktivität der Topoisomerase II, ohne den DNA-Enzym-Spaltungskomplex zu stabilisieren.⁴⁴ Substanzen, die sowohl Topoisomerase I als auch II zu hemmen scheinen sind verschiedene Triterpenoide.⁴⁵ Die klinische Aktivität von diesen Komponenten muss jedoch vorerst noch genauer untersucht werden.⁴¹

1.2.6. Weitere Zytostatika

Weitere Wirkstoffklassen der Chemotherapie umfassen Platin-Analoga, Hormone, Enzyme, Differenzierungsinduktoren, Hemmstoffe der Tumorsignalwege, Antikörper, Immunotoxine, Zytokine und Histondeacylase-Inhibitoren, auf deren nähere Beschreibung an dieser Stelle verzichtet wird.

1.3. Palladium-katalysierte Kreuzkupplung

1.3.1. Suzuki-Miyaura-Kupplung

Die Suzuki-Kupplung ist eine metallorganische Reaktion, die 1979 von Akira Suzuki entdeckt wurde. Sie dient der Synthese von Biphenylen oder Biphenyl-Derivaten über eine C-C-Bindung. Hierfür ist die Suzuki-Miyaura-Reaktion eine der effizientesten Methoden. Mehrere Tausend Publikationen in den letzten drei Dekaden sind ein Zeichen für die große Bedeutung dieser Kupplung in der organischen Synthese. Der Hauptgrund, warum dieser Reaktion oftmals der Vorzug gegeben wird, liegt in den milden Reaktionsverhältnissen, der Toleranz gegenüber einer breiten Palette an funktionellen Gruppen und der Anwesenheit von Wasser sowie der kommerziellen Erhältlichkeit vieler Boronsäuren, die für diese Reaktion benötigt werden, und deren Umweltsicherheit. Außerdem ist die Abtrennung und die Toxizität von Boron-hältigen Nebenprodukten weniger problematisch im Vergleich zu anderen organometallischen Reaktanten.^{46, 47}

Eine Bororganische Verbindung, wie beispielsweise Boronsäuren, reagiert mit Halogenaromaten oder mit Vinylverbindungen an denen ein Halogenid, R^1X , substituiert ist. Zur Katalyse werden Palladium-Verbindungen angewendet, wobei auch das Vorhandensein einer Base essentiell für den Ablauf der Reaktion ist. Die Kupplung selbst läuft in einem Katalysezyklus ab, der 3 Schritte umfasst.⁴⁸

1 – Einleitung

- Die oxidative Addition des Kohlenstoff-Elektrophils an die Palladium(0)-Verbindung PdL_2 , PdL_3 oder PdL_4 , wobei L normalerweise ein Phosphin-Ligand wie PPh_3 ist.
- Die Transmetallierung des nukleophilen Kohlenstoffs der Bor-Verbindung zum $\text{R}'\text{PdXL}_2$ -Komplex
- Die reduktive Eliminierung des Kreuzkupplungsprodukts, wobei PdL_2 regeneriert wird

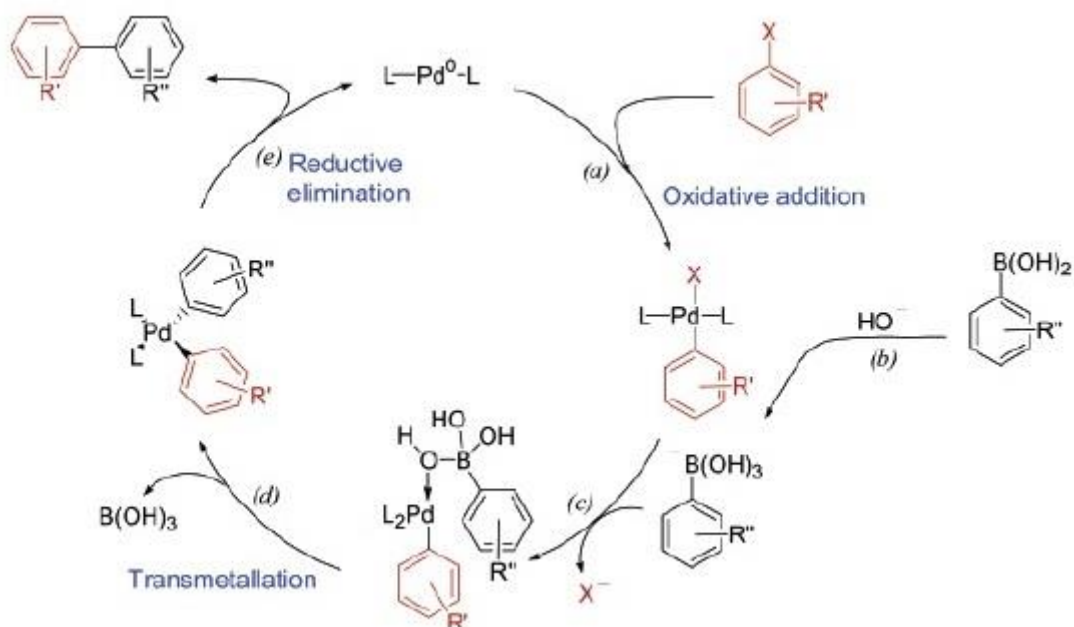


Abb. 3: Katalyse-Zyklus der Suzuki-Kupplung

Während der oxidativen Addition entsteht ein Organopalladium-Komplex durch Aufbrechen der Halogenid-Aryl-Bindung. Das Halogen und der Arylrest sind direkt an Palladium gebunden, das jetzt mit der Oxidationsstufe 2 vorliegt. Bei der Transmetallierung wird der Aryl-Rest von der Boronsäure zum Palladium-Komplex übertragen. Hier spielt die Base, vermutlich in der Aktivierung der Bororganischen Verbindung, eine essenzielle Rolle. Schließlich wird im letzten Schritt die Verbindung zwischen den beiden Aromaten geknüpft und der Palladium-Katalysator wieder regeneriert.^{49, 50}

1.3.2. Heck-Kupplung

Die Heck bzw. Mizoroki-Heck Reaktion wurde 1972 von Richard F. Heck und T. Mizoroki unabhängig voneinander entwickelt.⁵¹ Es handelt sich genauso wie bei der Suzuki-Reaktion um eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung. Die Heck-Reaktion eröffnet einen einfachen Weg um verschiedenste substituierte Olefine, Diene und andere ungesättigte Substanzen, deren Synthese für die Herstellung von Farben, Wirkstoffen, etc. besonders bedeutend ist, zugänglich zu machen.⁵²

1 – Einleitung

Bei der Heck-Reaktion wird auch ein Katalysezyklus durchlaufen, der aus folgenden Schritten besteht:

- Aktivierung bzw. in-situ Generierung des Palladium(0) Katalysators aus einem Precursor
- Oxidative Addition, bei der die Halogen-Kohlenstoff Bindung aufgebrochen und mit Palladium geknüpft wird
- Die Insertion in den Alken-Komponente über einen π -Komplex
- Durch eine β -Hydrid-Eliminierung wird die Doppelbindung gebildet und das Alken vom Katalysator-Komplex abgespalten (nicht in Abb. 4)
- Die reduktive Eliminierung von HX von des Palladium-Komplexes erlaubt die Regenerierung des ursprünglichen Pd(0)-Katalysators

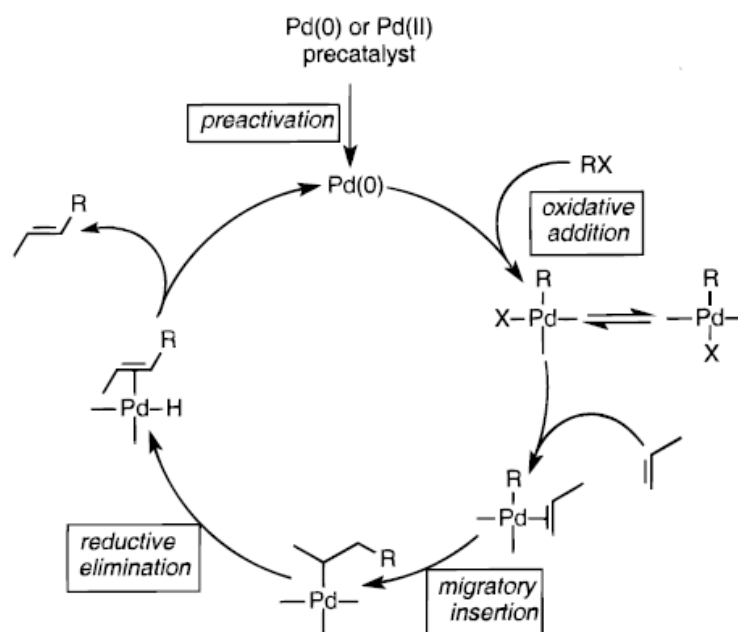


Abb. 4: Katalysezyklus der Heck-Reaktion

Den Einstieg in den Zyklus markiert die in-situ Generierung des Katalysator-Systems. Oft wird Pd(II)-acetat mit Triphenylphosphin zu Bis(Triphenylphosphin)Palladium(0) reduziert. Dieser zusätzliche Schritt ist nötig, da Pd(0)-Komplexe sehr labil sind. Die oxidative Addition läuft analog zur Suzuki-Kupplung. Bei der Insertion, die für Regio- und Stereodiskriminierung verantwortlich ist, wird mit dem Alken ein π -Komplex gebildet, wobei das Alken dann durch eine syn-Addition in die Palladium-Kohlenstoff Bindung insertiert. Hierauf kommt es durch eine β -Hydrid-Eliminierung zur Abspaltung des Alkens vom Katalysator, der in den nächsten Zyklus eintritt, und anschließend zur koordinativen Bindung des Alkens an PdH. Aus diesem Komplex wird die ursprüngliche

1 – Einleitung

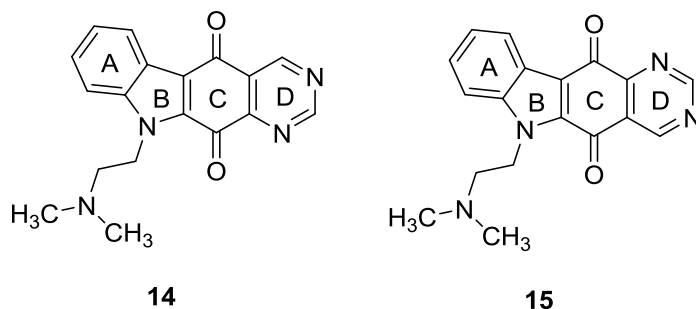
Palladium-Spezies durch Anwesenheit einer Base regeneriert (reduktive Eliminierung), wobei der Komplex zerstört und das Alken freigesetzt wird.

Für ihre Arbeiten zu Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen in der organischen Synthese erhielten Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi und Akira Suzuki 2010 gemeinsam den Nobelpreis für Chemie.⁵³

2. Eigene Untersuchungen

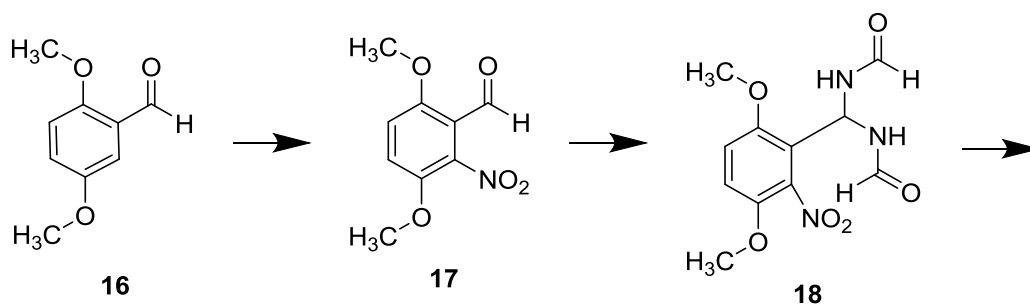
2.1. Aufgabenstellung

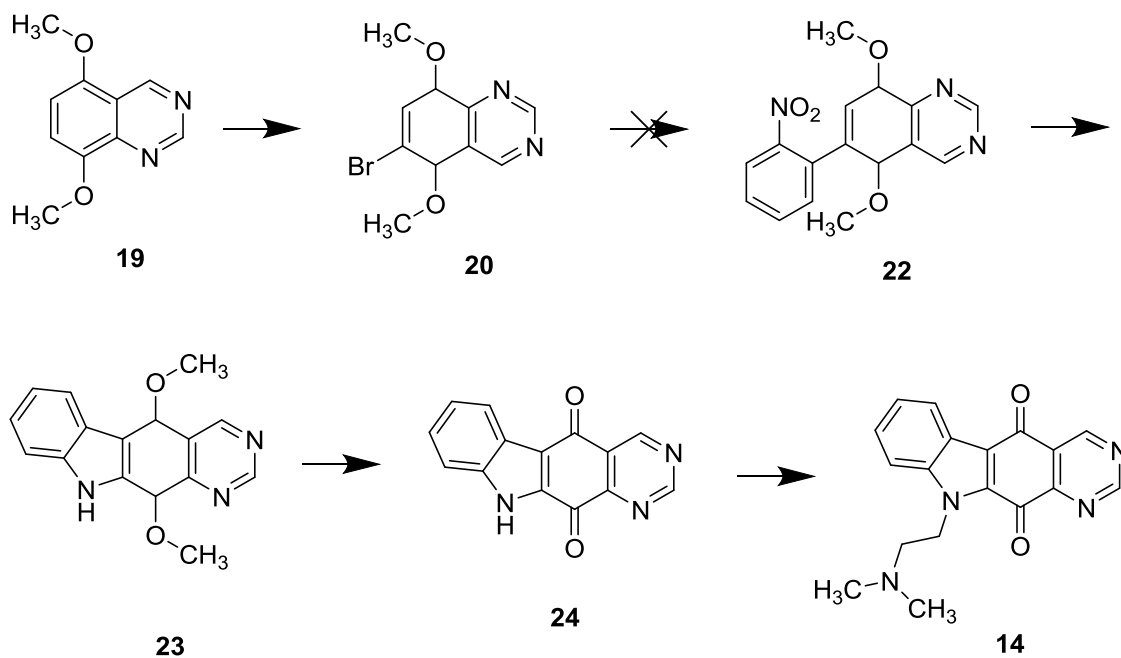
Das Ziel dieser Arbeit war es die Synthese von 10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5H-pyrimido[4,5-b]carbazol-5,11(10H)-dion **14** und 6-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5H-pyrimido[5,4-b]carbazol-5,11(6H)-dion **15** zu realisieren. Reaktionsweg A sah eine vielversprechende 8-stufige Synthese vor, die aufgrund des Fehlschlagens der Suzuki-Kupplung nicht weiterverfolgt wurde. Als Alternative wurde Reaktionsweg B beschrieben, der vorsah, zuerst den Trizyklus, der aus den Ringen A-C besteht, aufzubauen und dann den Pyrimidinring D anzukondensieren. Dieser 5-stufige Reaktionsweg B musste jedoch leider nach der erfolglosen Oxidation der Methylgruppe in Position 2 bzw. 3 verlassen werden. Aufgrund mehrerer Rückschläge während der Synthese blieb nicht genug Zeit, um eine neue Synthese-Strategie zu realisieren.



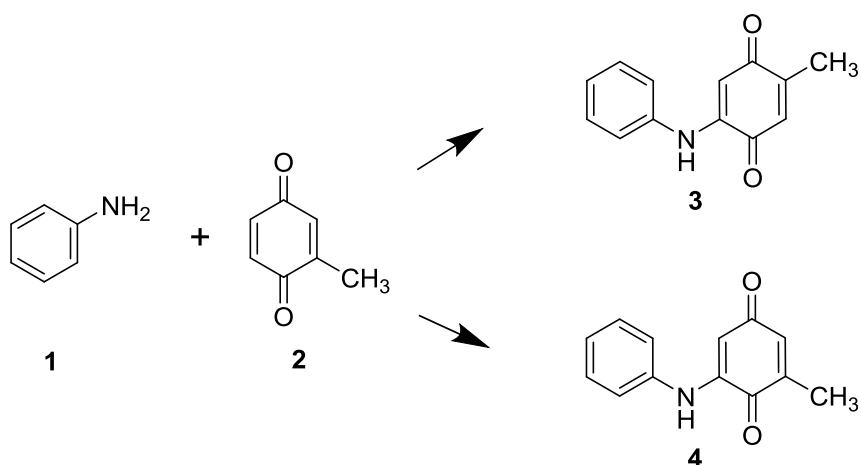
2.2. Reaktionsschemata

2.2.1. Reaktionsweg A

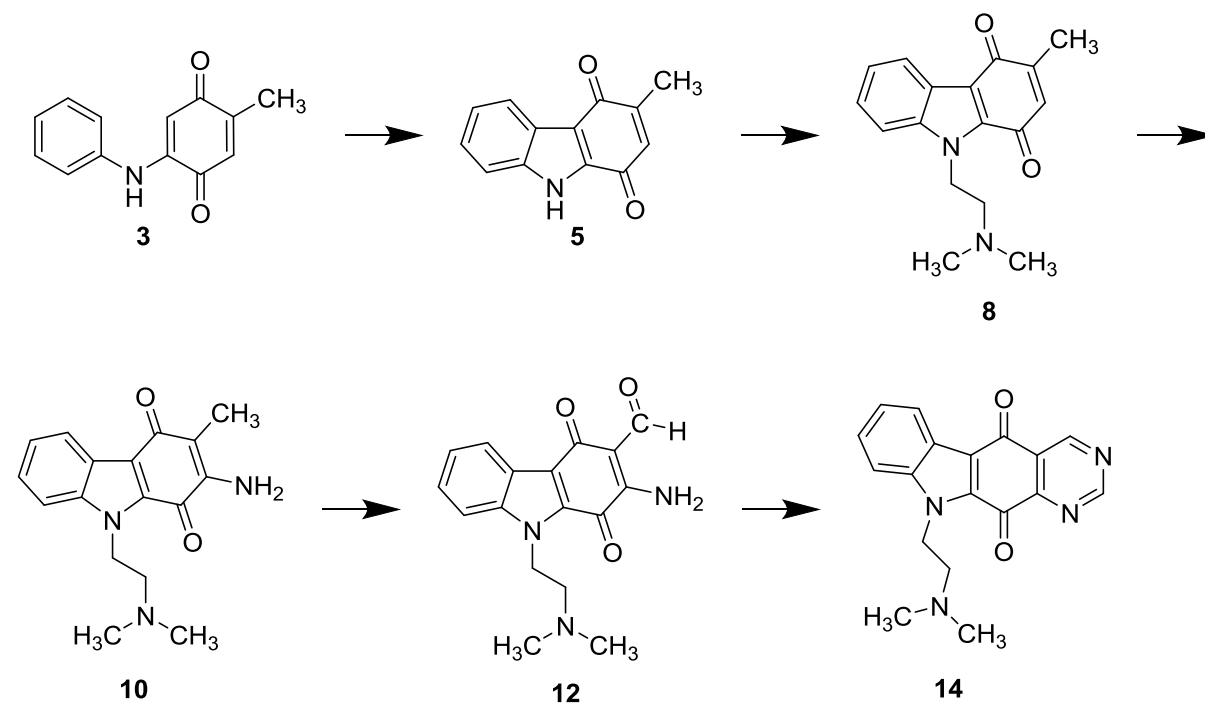




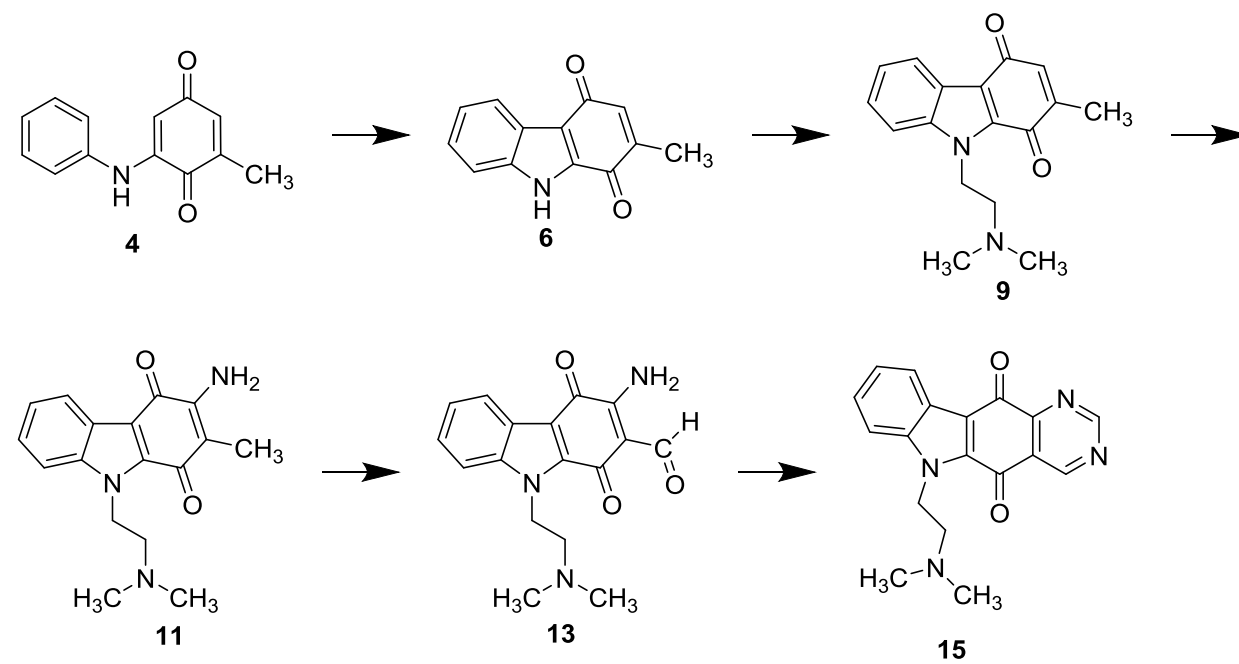
2.2.2. Reaktionsweg B



Isomer A:



Isomer B:

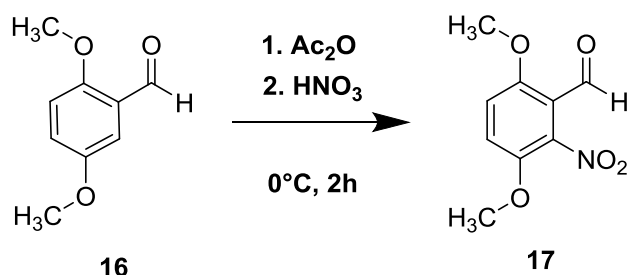


2.3. 10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5H-pyrimido[4,5-b]carbazol-5,11(10H)-dion

2.3.1. Reaktionsweg A

2.3.1.1. Synthese von 3,6-Dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd

(**17**)^{54,55}

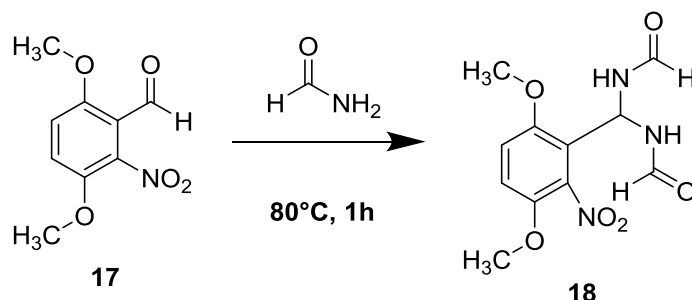


Für die Nitrierung des 2,5-Dimethoxybenzaldehyds (**16**) zum 3,6-Dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (**17**) boten sich u.a. zwei Varianten an. In der Methode nach *Bin Shen et al.*⁵⁴, wird **16** in Essigsäure gelöst und mit Salpetersäure innerhalb von einer Stunde zu **17** nitriert. Diese Methode stellt allerdings nur eine bescheidene Ausbeute von 42% in Aussicht.

Im Vergleich dazu verspricht die Methode von *Yang et al.*⁵⁵ eine Ausbeute von 80%, wobei Essigsäureanhydrid statt Essigsäure als Lösungsmittel verwendet wird. Deshalb wurde dieser Variante der Vorzug gegeben.

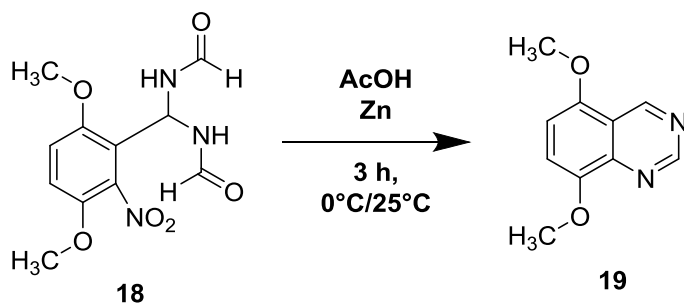
Da die Nitrierung in einer Lösung von **16** in Acetanhydrid heftiger reagierte als jene in Essigsäure wurde die Vorschrift leicht verändert. Entsprechend der ursprünglichen Vorschrift fügt man nacheinander Essigsäureanhydrid und Salpetersäure zu **16** unter Rühren bei 0°C hinzu. Die Kühlung erfolgte auf einem Eiswasserbad, welches sich als nicht effektiv genug für einen größeren Reaktionsansatz herausstellte, weswegen mit Trockeneis/Ethanol auf -15°C bis 0°C gekühlt wurde. Weiters musste die Salpetersäure mittels Tropftrichter langsam zugetropft werden, um eine zu rasche Erwärmung zu unterbinden. Nach dem Rühren der Lösung bei 0°C für zwei Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen, der gelbe Feststoff abfiltriert, mit kaltem Wasser und kaltem Ethanol gewaschen und aus 96%igem Ethanol umkristallisiert. Das reine Produkt konnte als gelbe Nadeln in hoher Ausbeute gewonnen werden.

2.3.1.2. Synthese von N,N'-[(3,6-Dimethoxy-2-nitrophenyl)methylen]diformamid (**18**)⁵⁶



Der Ringschluss zum 5,8-dimethoxychinazolin wurde über das Aminoal (**18**) realisiert, dessen Synthese bei *Shaikh et al.*⁵⁶ beschrieben ist. Hierfür wurde eine Lösung des zuvor erhaltenen 3,6-Dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd in Formamid gelöst und auf 80°C erhitzt und mit trockenem Chlorwasserstoffgas gesättigt, das in situ aus CaCl_2 und HCl freigesetzt wurde. Während der Reaktionsdauer von ca. einer Stunde, während der HCl -Gas durch das Gemisch geleitet wurde, änderte sich das Aussehen der Lösung von hellgelb zu orange-rot. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt, abgenutscht und der erhaltene Feststoff aus verdünntem Ethanol umkristallisiert. **18** wurde als gelber, kristalliner Feststoff in guter Ausbeute gewonnen.

2.3.1.3. Synthese von 5,8-Dimethoxychinazolin (**19**)⁵⁶

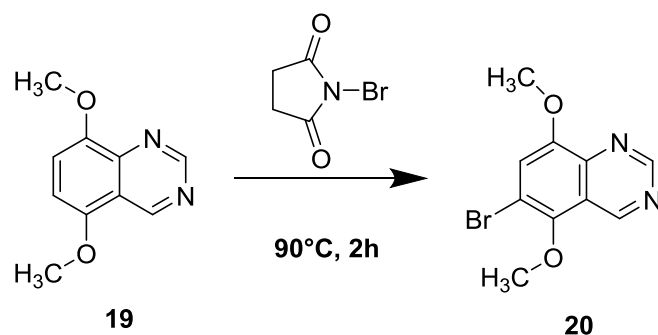


Für den Ringschluss zu **19** wurde das Produkt **18** einer reduktiven Kondensation unterworfen. Dazu wurde in einer Mischung aus Eis und Eisessig suspendiert. Anschließend wurde metallisches Zink in kleinen Portionen über einen Zeitraum von 1,5 Stunden verteilt unter starkem Rühren auf einem Eisbad dem Reaktionsansatz hinzugesetzt. Dabei wurde naszierender Wasserstoff freigesetzt und die Nitrogruppe zum Amin reduziert, mit einer spontanen Kondensation zu Produkt **19**. Nach weiterem Rühren bei Raumtemperatur und Hinzufügen von weiteren Portionen Zink über einen Zeitraum von 1,5 Stunden wurde die Reaktionsmischung direkt in eine 50%ige NaOH -Lösung filtriert und die entstehende gelbe Suspension mit Diethylether extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über

Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in den nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

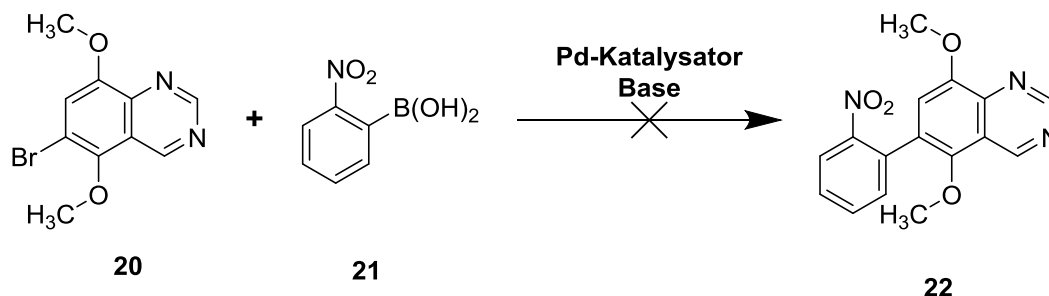
2.3.1.4. Synthese von 6-Brom-5,8-dimethoxychinazolin (**20**)

57



Um das 5,8-Dimethoxychinazolin einer Suzuki-Kupplung zu unterwerfen, musste zunächst eine Bromierung der Verbindung erfolgen. Hierzu wird nach der Vorschrift von Song et al.⁵⁷ vorgegangen. Während im Falle des 5,8-dimethoxychinolins die Selektivität für das 6- bzw. 7-Brom-Derivat in Abhängigkeit des Lösungsmittels zu beobachten war, war die bevorzugte Position im Fall von **19** völlig offen. Aufgrund der hohen Ausbeuten in THF wurde **19** in trockenem THF gelöst. Zu dieser Lösung wurde N-Bromsuccinimid (NBS) zugesetzt und unter Rückfluss für 2 Stunden gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde mit Dichlormethan extrahiert, mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Zur weiteren Reinigung des Rohprodukts wurde das Rohprodukt einer Säulenchromatographie unterzogen. NMR-spektroskopische Untersuchungen mittels NOE zeigten, dass nur das 6-Brom-Derivat entstanden ist. Ein nicht umgesetzter Teil des Ausgangsproduktes konnte wieder gewonnen werden. Das 7-Brom-derivat sowie ein dibromiertes Produkt sind unter diesen Bedingungen nicht entstanden. Ob die Wahl eines anderen Lösungsmittels die Selektivität beeinflusst hätte, ist unklar.

2.3.1.5. Synthese von 5,8-Dimethoxy-6-(2-nitrophenyl)-5,8-dihydrochinazolin (**22**)^{58, 59, 60}



Die Suzuki-Kupplung, die eine Schlüsselrolle am Weg zur Synthese des geforderten tetrazyklischen Systems darstellt, stellte sich als Hürde heraus, die leider nicht überwunden werden konnte.

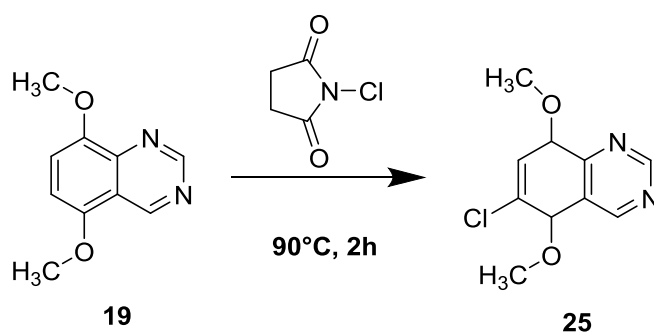
Die ersten Versuche fanden in einer Synthese-Mikrowelle statt. Die Arbeit von Bedford et al.⁵⁸ diente als Referenz. **20** und 2-Nitrophenylboronsäure (**21**) wurden hierzu unter Argon-Atmosphäre in trockenem 1,4-Dioxan gelöst. Als Base in den Synthesen dienten Kaliumcarbonat bzw. Natriumcarbonat. Als Ligand wurden sowohl Triphenylphosphin (in Kombination mit Palladiumacetat), als auch Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) verwendet. Die Mischung wurde für eine Stunde in der Mikrowelle bei 150 W und 110°C erhitzt. Dünnschichtchromatographisches Monitoring zeigte noch das Vorhandensein des Eduktes an, weshalb die Reaktion für eine weitere Stunde fortgesetzt wurde. Trotz des noch vorhandenen Ausgangsprodukts wurde mit der Aufarbeitung begonnen und die entstandenen Spots mittels Säulenchromatographie isoliert. Leider konnte die Bildung von **22** unter Verwendung verschiedener Reaktionsbedingungen mittels NMR-spektroskopischer Untersuchungen nicht bestätigt werden.

Aufgrund der Fehlschläge der Mikrowellensynthese wurde die konventionelle Synthese untersucht. Wieder wurden verschiedene Katalysatoren-Systeme und Basen verwendet. Wie beim mikrowellenbasierten Ansatz kamen Palladiumacetat ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) zum Einsatz. Zusätzlich wurde auch Bis(triphenylphosphin)dichloropalladium(II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) verwendet, ausgehend von der Arbeit von Prabakaran et al.⁵⁹ Als Basen fanden Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und Cäsiumcarbonat Verwendung. Für die Reaktion wurden die Reagenzien in einem trockenen Lösungsmittel gelöst (1,4-Dioxan bzw. DMF), die Mischung am Ultraschallbad entgast und sowohl bei normaler, als auch unter Argonatmosphäre unter Rückfluss erhitzt. Durch DC-Monitoring wurde die Reaktion verfolgt und nach vollständiger Umsetzung des

Edukts aufgearbeitet. Die NMR-spektroskopische Bestätigung der Entstehung von **22** blieb jedoch aus.

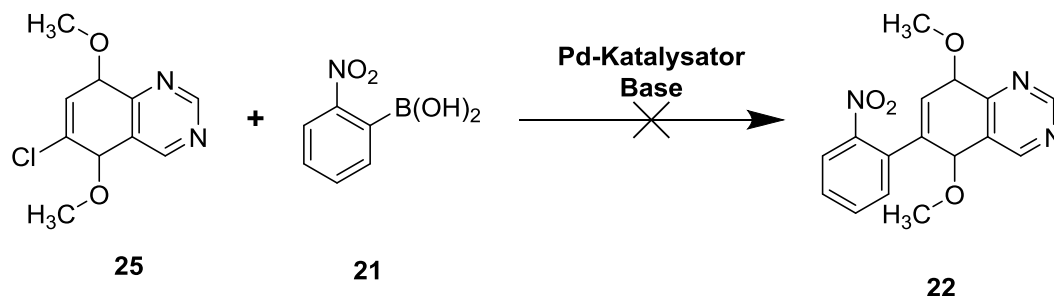
Nachdem nach jeder Reaktion 5,8-Dimethoxychinazolin (**19**) aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden konnte, lag die Vermutung nahe, dass **21** nicht an **20** kuppelt, sondern nur das Brom-Atom vom Ring eliminiert. Aus diesem Grund wurde untersucht, ob ein Chlor-Atom an Position 6 stabiler ist, auch wenn die Reaktivität in diesem Fall nicht so groß ist.

2.3.1.6. Synthese von 6-Chlor-5,8-dimethoxychinazolin (**25**)⁵⁷



Die Chlorierung von **19** erfolgte analog zur Bromierung. Als Lösungsmittel wurde ebenfalls trockenes THF verwendet. Dieser Lösung wurde N-Chlorsuccinimid zugesetzt und unter Rückfluss für 2 Stunden gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wurde mit Dichlormethan extrahiert, mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. DCM wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie aufgereinigt. Die NMR-Analyse zeigte, dass das gewünschte Isomer mit dem Chlor-Atom an Position 6 entstanden ist. Weiters ist auch 6,7-Dichloro-5,8-dimethoxychinazolin entstanden, wobei **25** das vorherrschende Produkt war (3:1). Das gewonnene Produkt wurde wieder für die Suzuki-Kupplung herangezogen.

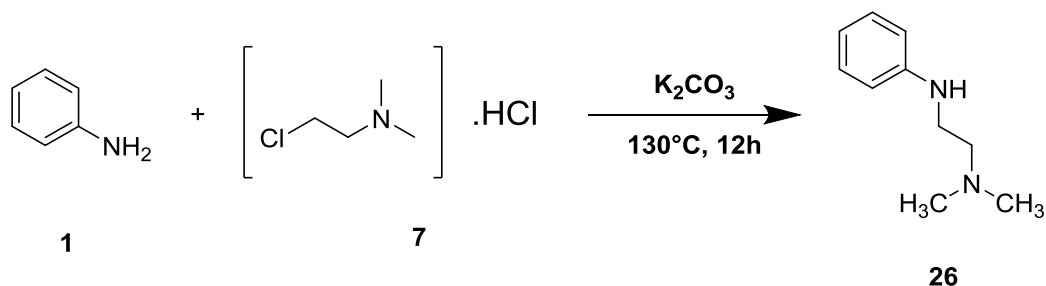
2.3.1.7. Synthese von 5,8-Dimethoxy-6-(2-nitrophenyl)-5,8-dihydrochinazolin (**22**)^{59, 60}



Bei den Versuchen mit **25** wurde nur die konventionelle Synthese untersucht. Als Lösungsmittel wurden trockenes DMF und 1,4-Dioxan herangezogen. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) bzw. Bis(triphenylphosphin)dichloropalladium(II) wurden als Katalysator in Kombination mit Natriumcarbonat als Base zu der Lösung von **25** in den entsprechenden Lösungsmitteln zugesetzt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz wie zuvor mittels Ultraschall entgast und unter Schutzatmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Auch dieses Mal blieb die Bildung von **22** aus und nicht umgesetztes Edukt **25** wurde wiedergewonnen.

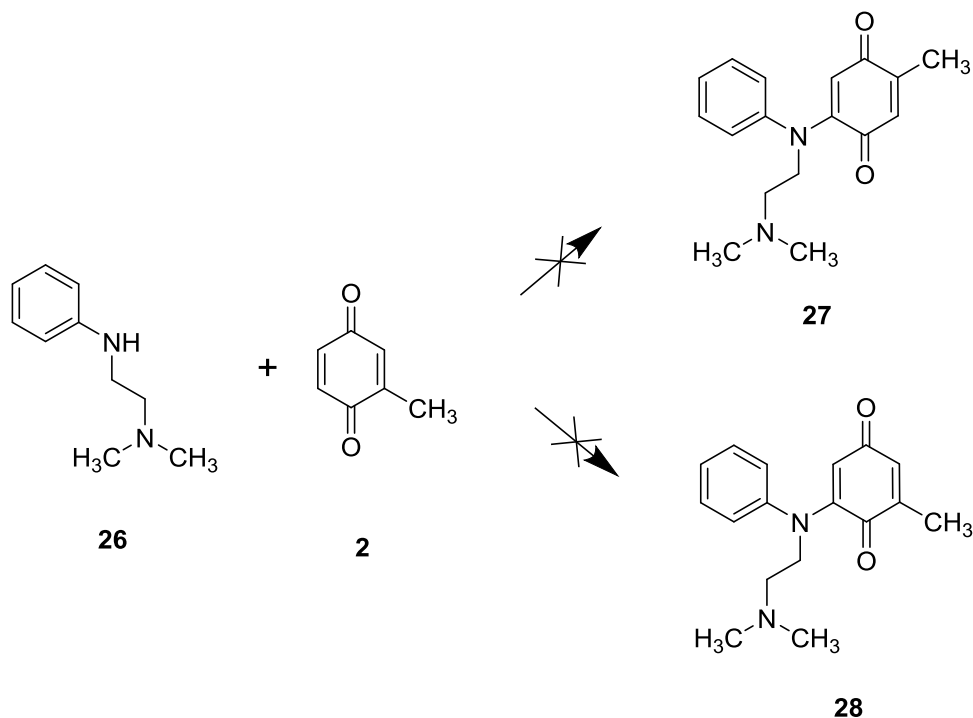
Da sich die Suzuki-Kupplung als Sackgasse erwies wurde die Synthese nach Reaktionsweg B verfolgt.

2.3.2. Reaktionsweg B

2.3.2.1. Synthese von N,N-Dimethyl-N'-phenylethan-1,2-diamin (**26**)⁶¹

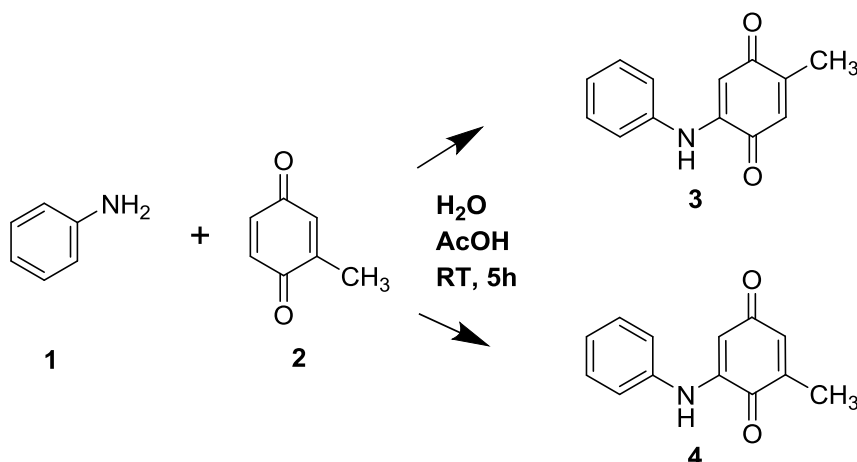
Um die Alkylierung des fertigen Grundgerüsts zu vermeiden wurde versucht, zunächst das Anilin zu Produkt **26** zu alkylieren und anschließend an 2-Methyl-1,4-Benzochinon (**2**) zu addieren. Hierzu war die Synthese von **26** notwendig, die nach der Vorschrift von Parimoo et al⁶¹ durchgeführt wurde und in relativ großen Reaktionsansätzen mit kostengünstigen Ausgangsverbindungen möglich ist. Hierzu wurde 2-Chloro-N,N-dimethyl-ethylamin.HCl **7** mit wasserfreiem Kaliumcarbonat und Anilin in Toluol für 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und eine 2%-ige Natriumhydroxid-Lösung wurde zugesetzt. Die resultierende Mischung wurde mit Toluol extrahiert, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck konnte **26** als rötliches Öl gewonnen werden.

2.3.2.2. Synthese von 2-[[2-(Dimethylamino)ethyl](phenyl)amino]-5-methyl-1,4-benzochinon (**27**) und 2-[[2-(Dimethylamino)ethyl](phenyl)amino]-6-methyl-1,4-benzochinon (**28**)^{62, 63, 64}



Um **27** und **28** darzustellen, wurde **26** mit 2-Methyl-1,4-Benzochinon **2** umgesetzt. Zusätzlich wurde dem Reaktionsansatz die Lewis-Säure $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ hinzugefügt um die Selektivität für die Kupplung an Position 6 zu erhöhen⁶². Beim ersten Versuch wurde **2** in einem Rundkolben zusammen mit $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ in Ethanol gelöst und anschließend **26** portionsweise zugesetzt. Während der Zugabe änderte sich die Färbung von orangefarben zu dunkelviolet. Nachdem die Reaktionsmischung für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde mit DCM extrahiert und säulenchromatographisch getrennt. Leider konnten weder Produkt **27** noch **28** gewonnen werden. In einem weiteren Reaktionsansatz wurde $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ nicht zugesetzt, die anderen Reaktionsbedingungen blieben gleich. Hier konnte ebenfalls nicht das gewünschte Produkt isoliert werden. In einem weiteren Versuch wurde nach der Methode von Yogo et al.⁶³ bzw. Jacini et al.⁶⁴ gearbeitet. Als Lösungsmittel diente Wasser, in dem **2** unter Erwärmen gelöst wird. Dieser Lösung wurde nach dem Abkühlen eine Mischung von Anilin in Eisessig und Wasser zugesetzt. Anschließend wurde für 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung des Reaktionsansatzes war analog zu den vorigen Versuchen. Leider war auch diese Synthese erfolglos, weshalb Anilin **1** an Verbindung **2** addiert wurde.

2.3.2.3. Synthese von 2-Anilino-5-methyl-1,4-benzochinon (**3**) und 2-Anilino-6-methyl-1,4-benzochinon (**4**)^{63, 64}

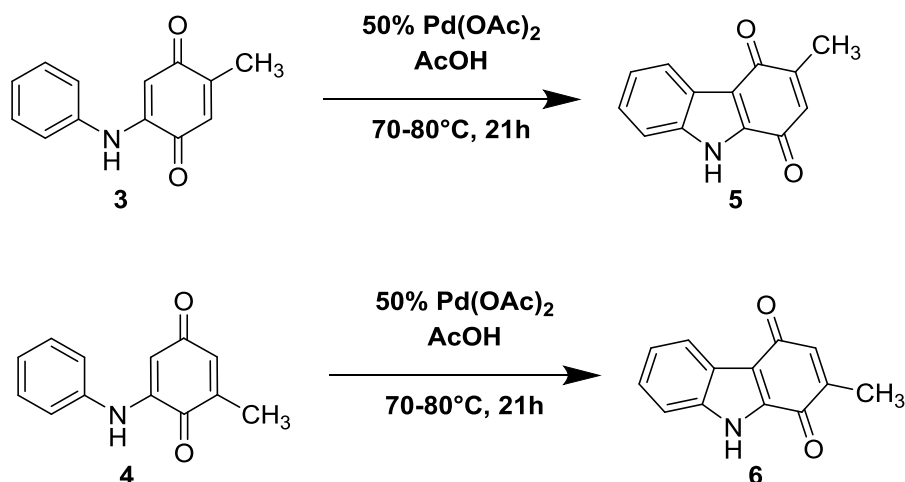


Für die Synthese von **3** und **4** dienten kommerziell erhältliche Verbindungen. Anilin **1** wurde mit 2-Methyl-1,4-Benzochinon **2** umgesetzt um die beiden Isomere darzustellen, wobei die Publikation von Yogo et al.⁶³ als Vorlage diente, die sich wiederum an der Arbeit von Jacini et al.⁶⁴ anlehnt. Die beiden Isomere haben sich in zufriedenstellender Ausbeute gebildet, wobei **3** in höherer Ausbeute erhalten werden konnte. (Verhältnis 1.7:1).

Für die Reaktion wurde **2** in Wasser unter Erwärmen gelöst, wodurch eine gelb-grüne Lösung entstand. Nach dem Abkühlen wurde der Lösung eine Mischung aus Anilin mit Eisessig und Wasser zugesetzt, wodurch sich die Farbe von gelb-grün zu violett änderte. Die Mischung wurde, nachdem sie für 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt hatte, mit DCM extrahiert, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurden die beiden entstandenen Isomere mittels Säulenchromatographie isoliert. **3** und **4** wurden als violette Kristalle gewonnen, die sehr gut in DCM löslich sind.

2.3.2.4. Synthese von 3-Methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dion (**5**) und 2-Methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dion (**6**)^{63, 65, 66,}

67



Der Ringschluss zum Tricyclus wurde durch die palladiumkatalysierte Heck-Reaktion realisiert. Dieses Mal gelang die Reaktion, jedoch war die Ausbeute bescheiden. Der erste Versuch wurde nach der Vorschrift von Yogo et al.⁶³ mit Pd(OAc)₂ in äquimolarer Menge und Eisessig als Lösungsmittel durchgeführt. Es wurde unter Schutzatmosphäre für 60 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Der unlösliche Rückstand wurde abfiltriert, mit Aceton gewaschen und anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der zurückgebliebene Feststoff wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt und das Produkt konnte mit einer Ausbeute von 20% gewonnen werden.

Die Publikation von Liégault et al.⁶⁵ versprach durch den Einsatz von Pivalinsäure (2,2-Dimethylpropansäure) anstatt von Essigsäure eine Erhöhung der Ausbeute durch eine co-katalytische Wirkung von Pivalinsäure sowie durch eine Anhebung der Selektivität und infolgedessen eine verringerte Formation von Nebenprodukten. Für die Reaktion wurden **3** bzw. **4** in PivOH suspendiert, Pd(OAc)₂ und K₂CO₃ zugesetzt. Es wurde bei 120°C unter normaler Atmosphäre für 14 Stunden gerührt, jedoch blieb ein signifikanter Anstieg der Ausbeute aus, die in etwa mit der bereits beschriebenen Methode mit einer Ausbeute von 40% vergleichbar ist.

Bei weiteren Reaktionsansätzen wurde die Reaktion in Essigsäure und bei normaler Atmosphäre durchgeführt, da laut Akermarck et al.⁶⁶ Sauerstoff eine wichtige Rolle als Oxidationsmittel bei dem intramolekularen Ringschluss spielt. Deshalb wurde **3** bzw. **4** in AcOH gelöst, 10% Pd(OAc)₂ zugefügt und für 21 Stunden bei circa 70°C erhitzt. Die vollständige Umsetzung des Edukts konnte schon nach 21 Stunden mittels DC-

2 – Eigene Untersuchungen

Monitoring bestätigt werden und die Reaktion wurde beendet. Die Essigsäure wurde unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt. Eine höhere Reinheit konnte noch durch anschließendes Umkristallisieren aus DCM erreicht werden. Mit dieser Methode konnten erstmals Ausbeuten um 50% erreicht werden.

Um die Produktmenge weiter zu steigern wurde untersucht, ob das eingesetzte Palladiumacetat, das während der Reaktion zu metallischem Palladium(0) reduziert wird, mit Kupferacetat als Oxidationsmittel wieder zu Palladium (II) regeneriert werden kann.⁶⁷ Die Reaktion lief unter den gleichen Bedingungen wie zuvor ab, es wurden der Lösung jedoch zusätzlich zu den 50 Mol% Pd(OAc)₂ 50 Mol% Cu(OAc)₂ zugesetzt. Wider Erwartung sank die Ausbeute jedoch.

Nach Analyse der bisherigen Reaktionsbedingungen zeigte sich, dass die Menge des verwendeten Lösungsmittels die Ausbeuten beeinflusst. Es zeigte sich, dass 28 ml/mmol Edukt die beste Ausbeute liefert. Bei dieser Menge steigt die Ausbeute auf zufriedenstellende 60%.

Nach NMR-Analyse konnte **5** identifiziert werden, das das natürlich vorkommende Alkaloid „Murrayachinon-A“ aus der Wurzelrinde von *Murraya euchrestifolia* ist.⁶⁸

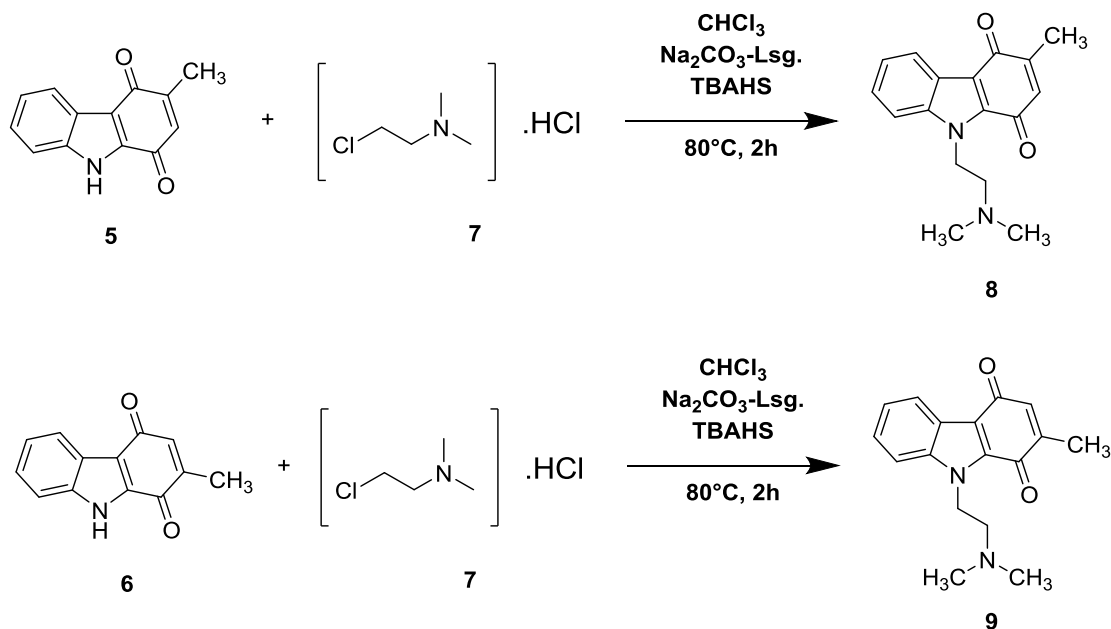
Produkt 5 [mmol]	Pd(OAc) ₂ [%]	AcOH [ml]	AcOH [ml/mmol]	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
2.34*	77.5	50	21.4	118	1	25.6
0.7*	10	20	28.6	95	24	41.3
2.34	50	20	8.5	80	19	28.5
2.34	50	60	25.6	80	19	49.4
2.34	50	90	38.5	70	26	48.6
7.1	50	200	28.2	70	21	60.0
4.7*	100	100	21.3	70	48	27.0

* Reaktion unter Schutzatmosphäre

Produkt 6 [mmol]	Pd(OAc) ₂ [%]	AcOH [ml]	AcOH [ml/mmol]	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
0.46*	100	20	43.5	118	1	20.6
5.50*	10	50	9.1	95	48	20.2
2,81	50	80	28.5	70	21	47,5
4.7*	100	100	21.3	70	48	35.0

* Reaktion unter Schutzatmosphäre

2.3.2.5. Synthese von 9-[2-(Dimethylamino)ethyl]-3-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dion (**8**) und 9-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dion (**9**)⁶⁹

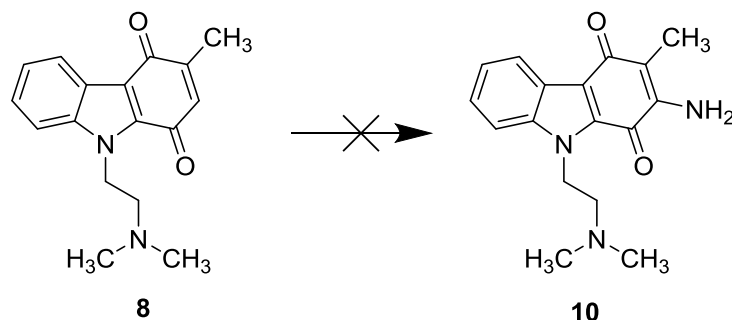


Der Addition des Amins an das vorliegende Molekül, um Ring D zu schließen, geht die Alkylierung an den Stickstoff des Carbazol-Grundgerüsts voraus. Dieser Schritt ist notwendig, um Nebenreaktionen am Carbazol-N in nachfolgenden Reaktionen zu unterbinden.

Für die Alkylierung wurde **5** bzw. **6** in Chloroform gelöst und mit wässriger Na_2CO_3 -Lösung, 2-Chloro-N,N-dimethyl-ethylamin Hydrochlorid (**7**) und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat als Phasentransfer-Katalysator versetzt und für 2 Stunden unter Rückfluss kräftig gerührt. Es wurde mit DCM extrahiert, mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt.

Diese Reaktion stellte sich als sehr zufriedenstellend heraus, da sie einerseits gute Ausbeuten bei sehr geringem Zeitaufwand aufwies und sich das Produkt von Nebenprodukten sowie von den jeweiligen Edukten durch Säulenchromatographie sehr leicht abtrennen ließ.

2.3.2.6. Synthese von 2-Amino-9-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dion (**10**)^{70, 71, 72, 73}



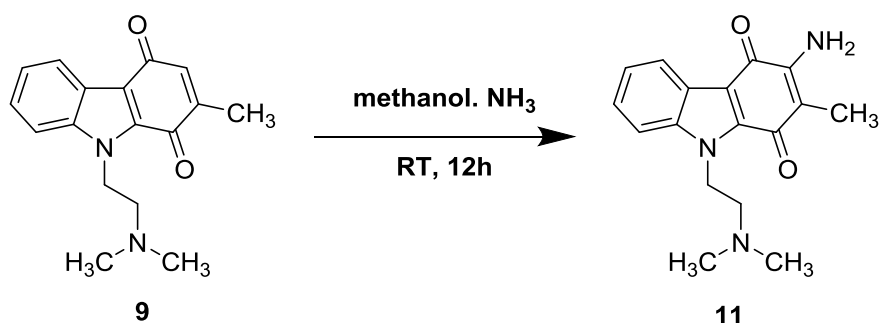
Die Addition einer Aminofunktion in Position 2 von Verbindung **8** stellte sich im Gegensatz zur gleichen Synthese mit Verbindung **9** als schwierig heraus. Zur Darstellung von **10** wurden Synthesen mit ammoniakalischer Methanollösung sowie mit Natriumazid im sauren Milieu untersucht, wobei der Erfolg bei beiden ausblieb.

Die erste Reaktion wurde nach der Vorschrift eines Patents durchgeführt⁷⁰, wobei eine kommerziell erhältliche trockene 7M Lösung von Ammoniak in Methanol verwendet wurde. **8** wurde in der methanolischen Ammoniak-Lösung für 24 Stunden gerührt und nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck durch Säulenchromatographie gereinigt. Die Bildung des Produkts **10** konnte trotz der vollständigen Umsetzung des Edukts leider nicht bestätigt werden.

Als alternative Methode wurde eine Umsetzung mit NaN_3 im sauren Milieu durchgeführt.⁷¹ Hierzu diente ebenfalls Methanol als Lösungsmittel. Nach dem Zusatz von Ammoniumchlorid und Natriumazid wurde für 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach der Aufarbeitung und Trennung mittels Säulenchromatographie konnte nicht das gewünschte Produkt isoliert werden.

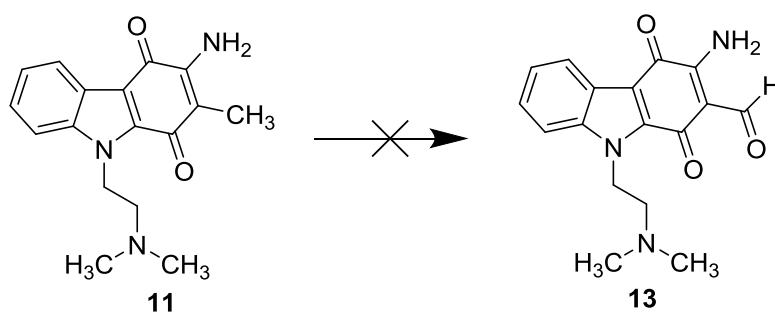
Da für die Reaktion mit Natriumazid ein saures Milieu benötigt wird, wurde in weiteren Versuchen nach anderen Methoden^{72, 73} gearbeitet, die statt Ammoniumchlorid mittels 2N Salzsäure einen pH-Wert zwischen 3 und 4 einstellen. Das Edukt wurde in MeOH gelöst, entgast und unter Inertgas gesetzt. Zu der Mischung wurde eine Lösung von NaN_3 in Wasser zugesetzt. Die gesamte Reaktionsmischung wurde dann auf einen pH-Wert von 4 mit 2N Salzsäure eingestellt. Das Gemisch wurde vorerst bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Aufgrund einer nicht erfolgten Umsetzung des Edukts wurde dann für weitere 3 Stunden auf 70°C erhitzt. Aus den verschiedenen Verbindungen, die entstanden waren, konnte das gewünschte Produkt leider nicht isoliert werden. Ein weiterer Reaktionsansatz, der von Beginn an auf 50°C erwärmt wurde, verlief ebenfalls ohne Ergebnis. Die Synthese von Isomer **8** wurde an diesem Punkt beendet.

2.3.2.7. Synthese von 3-Amino-9-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dion (**11**)⁷⁰



Im Falle von Verbindung **9** konnte beobachtet werden, dass die Reaktion zum gewünschten Produkt **11** sowohl mit Natriumazid als auch mit Ammoniak erfolgreich durchgeführt werden konnte. Im Vergleich war jedoch die Synthese in ammoniakalischem Methanol aufgrund der signifikant höheren Ausbeute und der Einfachheit der Reaktion zu favorisieren. Wie bereits vorher beschrieben wurde **9** in einer 7M Lösung von Ammoniak in Methanol gelöst und für 12 Stunden in einem geschlossenen Reaktionsgefäß bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Entfernen der flüchtigen Bestandteile und Reinigung mittels Säulenchromatographie konnte **11** als reine, braune Kristalle dargestellt werden.

2.3.2.8. Synthese von 3-Amino-9-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,4-dioxo-4,9-dihydro-1H-carbazol-2-carbaldehyd (**13**)^{74, 75}



Die Oxidation der Methylgruppe zu einem Aldehyd an Position 3 sollte mittels MnO_2 durchgeführt werden.

Dazu wurde **11** in ETOAc gelöst und unter starkem Rühren bei RT mit MnO_2 versetzt⁷⁴. Da nach 2 Stunden keine Veränderung festgestellt werden konnte, wurde eine weitere Menge Braunstein zugesetzt und für weitere 2 Stunden gerührt. Nachdem auch dann keine Umsetzung des Edukts beobachtet werden konnte, wurde die

2 – Eigene Untersuchungen

Reaktionsmischung auf 70°C erhitzt. Obwohl das Edukt nach 12 Stunden noch nicht völlig umgesetzt war wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet: Braunstein wurde über Celite® abfiltriert, gut nachgewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach der Trennung mittels Säulenchromatographie und anschließender NMR-spektroskopischer Untersuchung konnte das gewünschte Produkt nicht isoliert werden.

In einem weiteren Reaktionsansatz wurde als Lösungsmittel DCM verwendet und bei Raumtemperatur 2,5 Tage gerührt. Das unter diesen Bedingungen nicht umgesetzte Edukt konnte wiedergewonnen werden. In einem dritten Ansatz wurde Toluol als Solvens verwendet und 10 Äquivalente Braunstein eingesetzt. Nach dem Rühren bei Raumtemperatur konnte nach 24 Stunden ebenfalls keine Umsetzung beobachtet werden, daher wurde auf 70°C erhitzt. Auch durch diese Reaktionsbedingungen konnte **13** nicht dargestellt werden.

Nach weiteren Literaturrecherchen wurde Selendioxid als klassisches Oxidationsmittel für dieses Syntheseproblem identifiziert.⁷⁵

11 wurde gemeinsam mit SeO₂ in 1,4-Dioxan gelöst und unter Rückfluss für 4 Stunden erhitzt. DC-Monitoring zeigte ein vollständiges Verschwinden des Eduktes an. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt, mit ETOAc extrahiert, mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach der Reinigung des Rohproduktes mittels Säulenchromatographie und anschließender NMR-spektroskopischer Analyse konnte bestätigt werden, dass **13** auch bei dieser Reaktion nicht entstanden ist.

Bei einem weiteren Versuch wurde das Edukt mit Selendioxid in 1,4-Dioxan bei Raumtemperatur für mehrere Stunden gerührt. Während des stündlichen DC-Monitorings zeigte sich eine Umsetzung von **11** in ähnlicher Weise wie beim vorherigen Reaktionsansatz. Nach der Aufarbeitung des Reaktionsansatzes zeigte sich, dass auch unter diesen Bedingungen der angestrebte Aldehyd nicht gebildet wurde. Aufgrund der zeitintensiven vorangegangenen Untersuchungen blieb nicht mehr genug Zeit, um weitere Syntheserouten zu untersuchen. Dies wird Gegenstand zukünftiger Arbeiten sein.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeines

3.1.1. Chemikalien

Sämtliche Chemikalien und Lösungsmittel wurden von folgenden Firmen bezogen: Sigma Aldrich (www.sigma-aldrich.com), Acros (www.acros.com), Fisher Chemicals (<http://www.fishersci.com>)

3.1.2. Synthese-Mikrowelle

Discover System, Model Nr. 908010 von CEM Corporation (Max. Leistung: 700 W, max. Stromstärke: 6.3 A, Frequenz: 50/60 Hz, max. Mikrowellen-Leistung: 300 W)

3.1.3. Analysen

3.1.3.1. NMR-Spektren

Bruker Avance III 400 (400 MHz für ^1H -Spektrum und 100 MHz für ^{13}C -Spektrum)

3.1.3.2. Hochauflösende MS-Spektren

Finnigan MAT 8230 (EI, 70eV)

3.1.3.3. Chromatographische Trennung

Dünnschichtchromatographie:

DC-Fertigfolien ALUGRAM[®] Xtra SIL G/UV₂₅₄, 0.20 mm x 20 cm x 20 cm, Kieselgel 60 mit Fluoreszenz-Indikator UV₂₅₄ von Macherey-Nagel

Säulenchromatographie:

Kieselgel 60 Å, 0.04 – 0.063 mm von Macherey-Nagel

Kieselgel 60 Å, 0.060 – 0.200 mm von Acros

Schmelzpunktbestimmung

Reichert-Kofler-Heiztischmikroskop

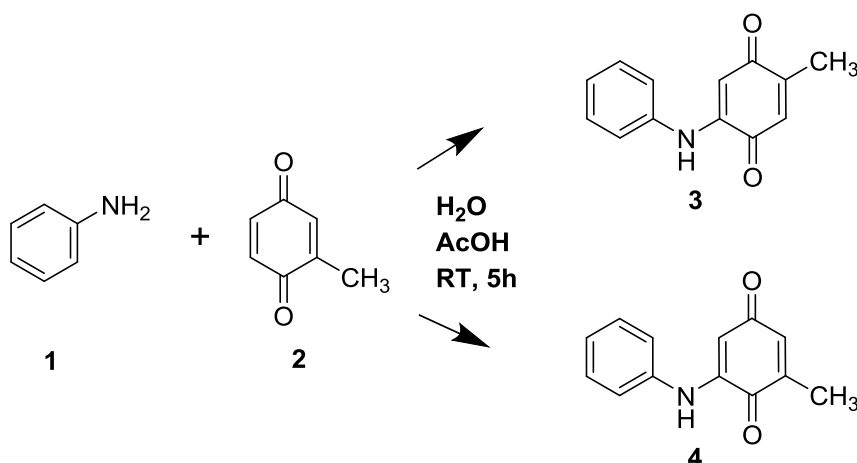
3.1.4. Reaktionen unter Schutzatmosphäre

Für Reaktionen, die eine Schutzatmosphäre benötigen, werden die Glasgeräte für 2 Stunden bei 150°C ausgeheizt und heiß zusammengesetzt. Die Reagenzien werden über ein Septum mittels Spritze zugesetzt. Als Inertgas wird Argon verwendet, das während der gesamten Reaktion kontinuierlich eingeleitet wird.

3.1. Synthesen

3.1.1. Reaktionsweg B

3.1.2.1. Synthese von 2-Anilino-5-methyl-1,4-Benzochinon (**3**) und 2-Anilino-6-methyl-1,4-Benzochinon (**4**)^{64,63}



2-Methyl-Benzochinon **2** (17.80g, 145.78 mmol, 2 Äq.) und 2200 ml Wasser werden in einem 3000 ml Rundkolben unter Rühren erhitzt bis 1,4-Toluchinon weitgehend gelöst ist. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen und setzt anschließend eine Mischung von Anilin **1** (6.80g, 73.02 mmol, 1 Äq) in 5 ml Eisessig und 50 ml Wasser zu.

Das Reaktionsgemisch wird für 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird dreimal mit je 200ml Dichlormethan extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der trockene Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan).

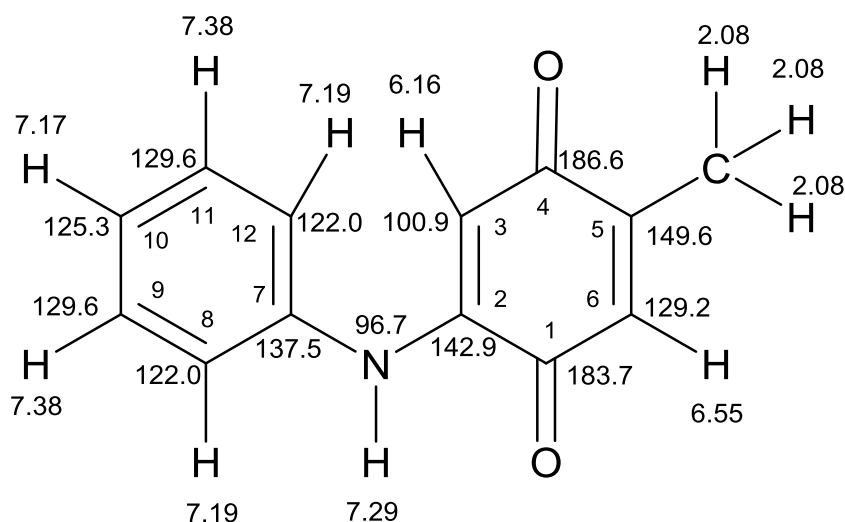
Ausbeute:

Ausbeute **3**: 8.28 g (53.18 %), die als dunkle, violette Kristalle vorliegen.

Ausbeute **4**: 4.86 g (31.21 %), die als dunkle, violette Kristalle vorliegen.

Charakterisierung:

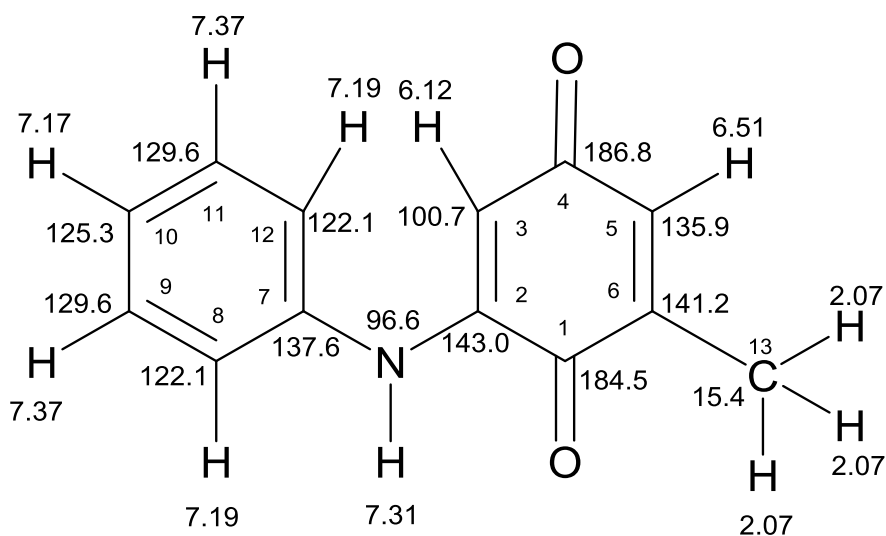
Schmelzpunkt: 155 – 157 °C



2-Anilino-5-methyl-1,4-Benzochinon (3**):**

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.38 – 7.17 (m, 5H, H_{Ar}), 7.29 (br s, 1H, NH), 6.55 (q, J = 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.16 (s, 1H, H_{Ar}), 2.08 (d, J = 1.6 Hz, 3H, 5-CH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 186.6 (C-4), 183.7 (C-1), 149.6 (C-5), 142.9 (C-2), 137.5 (C-7), 129.6 (C-11, C-9), 129.2 (C-6), 125.3 (C-10), 122.0 (C-8, C-12), 100.9 (C-3)

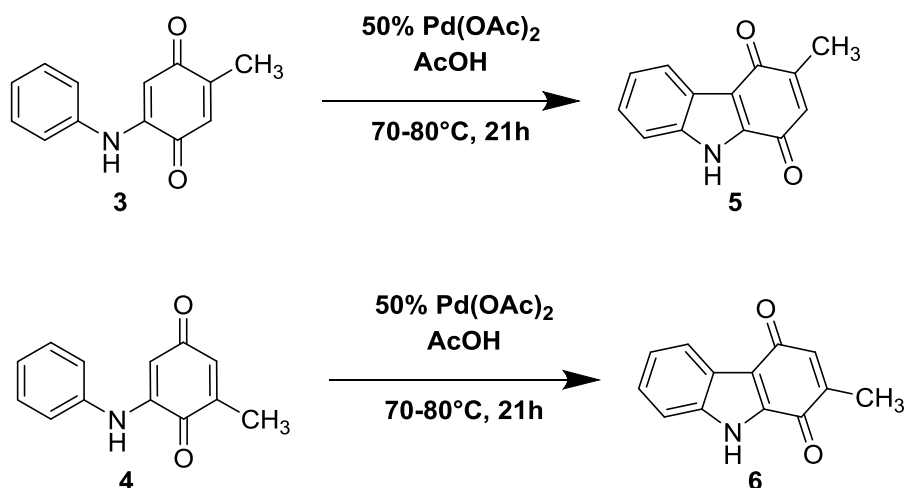


2-Anilino-6-methyl-1,4-Benzochinon (4**):**

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.37 – 7.17 (m, 5H, H_{Ar}), 7.31 (br s, 1H, NH), 6.51 (dq, d: J = 2.5 Hz, q: J = 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 2.07 (d, J = 1.6 Hz, 3H, 5-CH₃)

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 186.8 (C-4), 184.5 (C-1), 143.0 (C-2), 141.2 (C-6), 137.6 (C-7), 135.9 (C-5), 129.6 (C-11, C-9), 125.3 (C-10), 122.1 (C-8, C-12), 100.7 (C-3), 15.4 (C-13)

3.1.2.2. Synthese von 2-Methyl-1H-Carbazol-1,4-(9H)-dion (**5**) und 3-Methyl-1H-Carbazol-1,4-(9H)-dion (**6**)^{63, 66}



In einem Dreihalskolben wird **3** (7.1 mmol, 1 Äqu.) bzw. **4** (2.81 mmol, 1 Äqu.) unter Rühren bei Raumtemperatur in Eisessig (**3**: 200 ml, **4**: 80 ml) gelöst. Nach Entgasen der Lösung mittels Ultraschall wird Palladium(II)-acetat (0.5 Äqu.) zugesetzt und das Reaktionsgemisch für 21 Stunden bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Essigsäure unter vermindertem Druck entfernt und der verbleibende Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan) gereinigt. Zur weiteren Reinigung wird aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute:

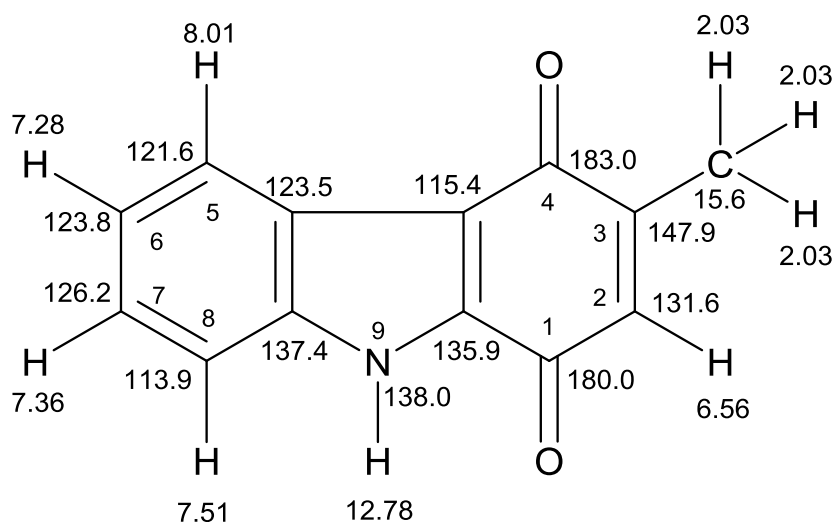
Ausbeute **5**: 25.6 – 60.0 %, die als rote Kristalle vorliegen

Ausbeute **6**: 20.6 – 47.5 %, die als rote Kristalle vorliegen

Charakterisierung:

Schmelzpunkt: 237 - 239 °C

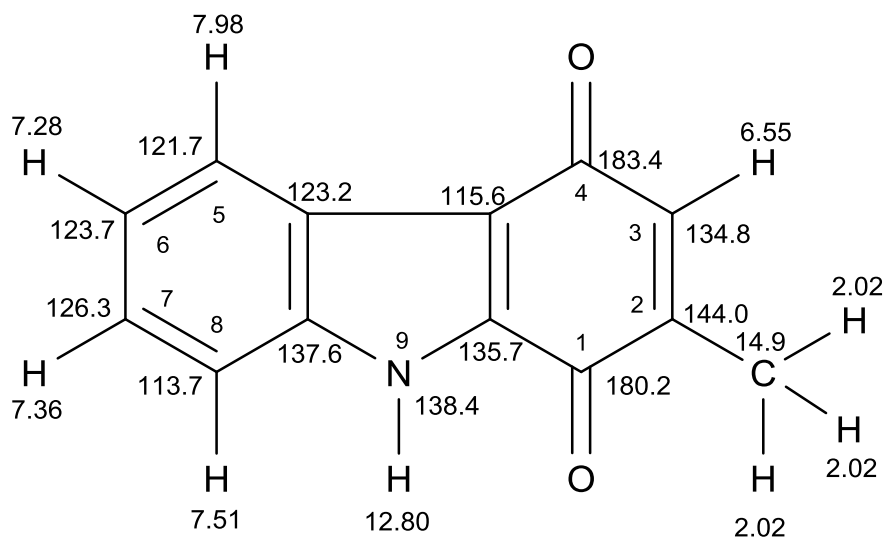
3 – Experimenteller Teil



2-Methyl-1H-Carbazol-1,4(9H)-dion (**5**):

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ = 12.78 (s, 1H, NH), 8.01 (d, 1H, H_{Ar}), 7.51 (d, 1H, H_{Ar}), 7.36 – 7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 6.56 (g, J = 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 2.03 (d, J = 1.6 Hz, 3H, 3-CH₃)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ = 183.0 (C-4), 180.0 (C-1), 147.9 (C-3), 137.4 (C-8a), 135.9 (C-9a), 131.6 (C-2), 126.2 (C-7), 123.8 (C-6), 123.5 (C-4b), 121.6 (C-5), 115.4 (C-4a), 113.9 (C-8)

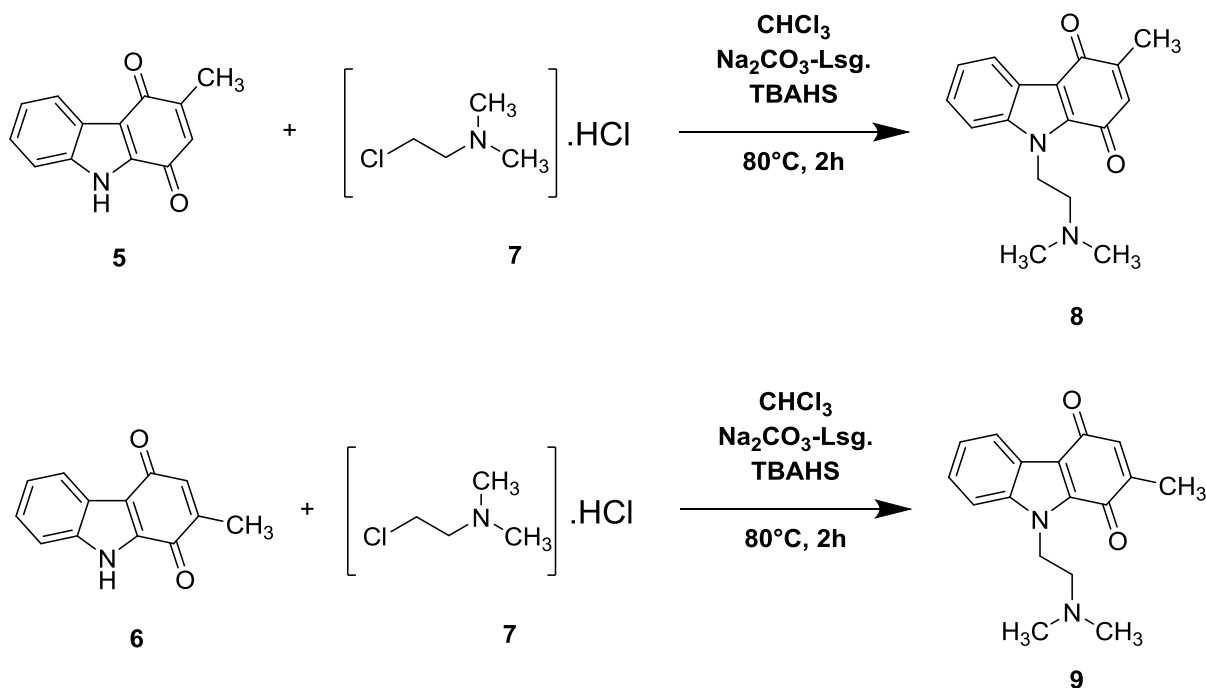


3-Methyl-1H-Carbazol-1,4(9H)-dion (**6**):

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ = 12.80 (s, 1H, NH), 7.98 – 7.28 (m, 4H, H_{Ar}), 6.55 (g, J = 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 2.02 (d, J = 1.6 Hz, 3H, 2-CH₃)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ = 183.4 (C-4), 180.2 (C-1), 144.0 (C-2), 137.6 (C-8a), 135.7 (C-9a), 134.8 (C-3), 126.3 (C-7), 123.7 (C-6), 123.2 (C-4b), 121.7 (C-5), 115.6 (C-4a), 113.7 (C-8)

3.1.2.3. Synthese von 9-[2-(Dimethylamino)ethyl]-3-methyl-1H-carbazoi-1,4(9H)-dion (**8**) und 9-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-methyl-1H-carbazoi-1,4(9H)-dion (**9**)⁶⁹



2-Methyl-1H-Carbazol-1,4-(9H)-dion (**5**) (0.3 mmol, 1 Äqu.) bzw. 3-Methyl-1H-Carbazol-1,4-(9H)-dion (**6**) (1.3 mmol, 1 Äqu.) wird in einem Rundkolben in 20 ml Chloroform gelöst. Zu dieser Mischung wird eine Lösung aus Natriumcarbonat (5 Äqu.), 2-Chloro-N,N-dimethyl-ethylamin Hydrochlorid (**7**) (5 Äqu.) und 15 mg Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 15 ml Wasser zugesetzt. Anschließend wird für 2 Stunden unter Rückfluss kräftig gerührt.

Das Produkt wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zuerst mit Wasser, dann mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Schließlich wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der feste Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 8+2) gereinigt.

Ausbeute:

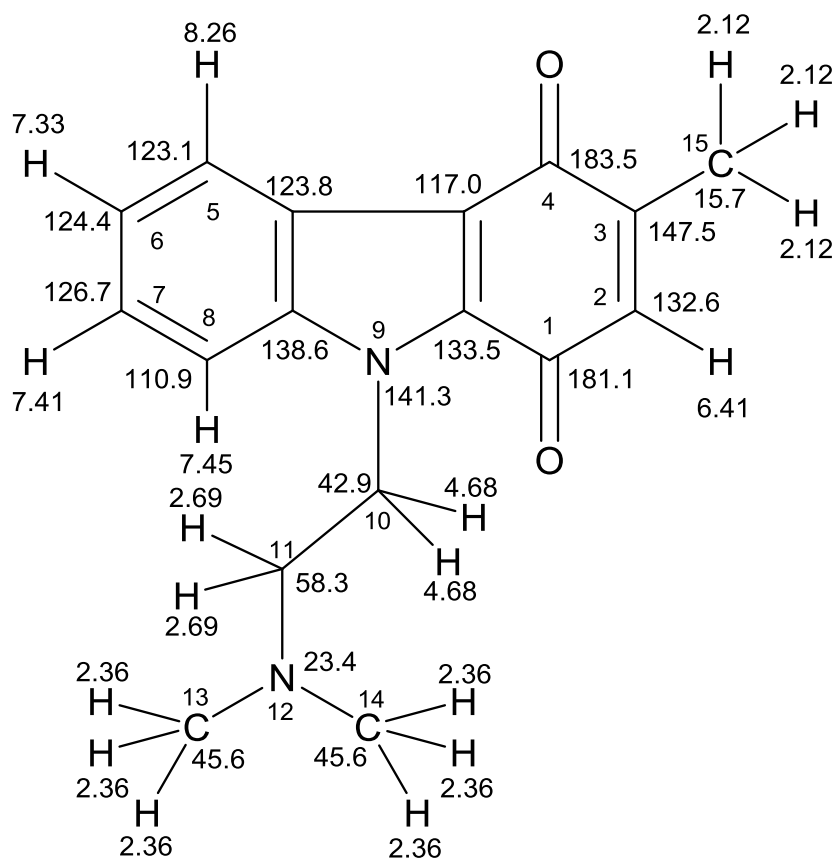
Ausbeute **8**: 67.6 %, die als rote Festschubstanz vorliegen.

Ausbeute **9**: 91.2 %, die als rote Festschubstanz vorliegen

Charakterisierung:

Schmelzpunkt: **8**: 86 – 93°C

9: 82 – 86°C

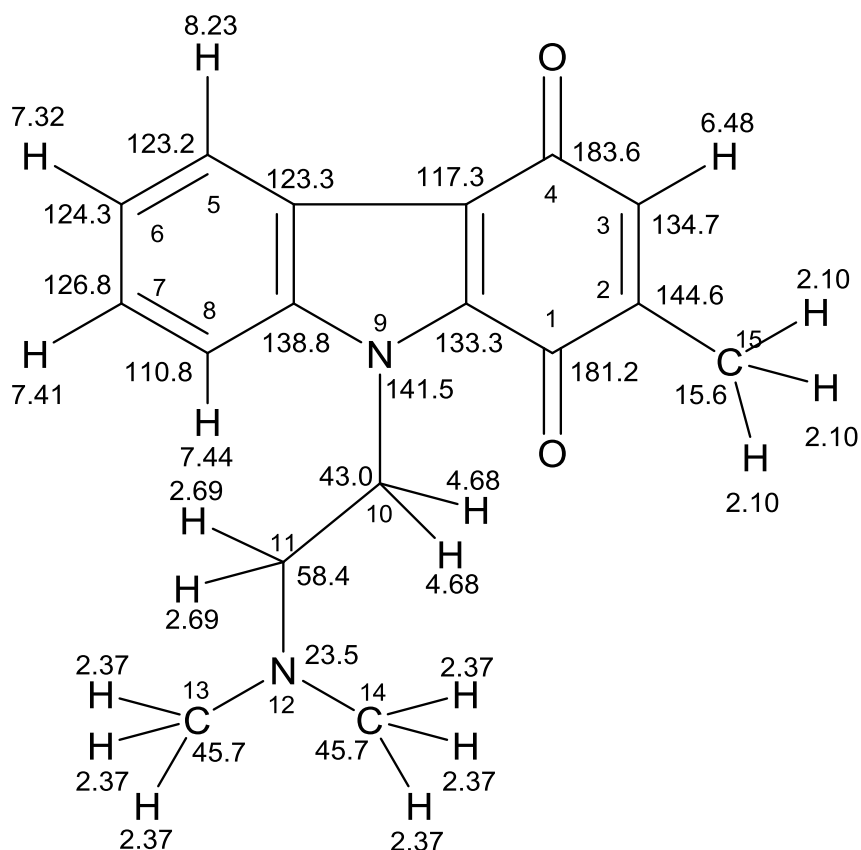


9-[2-(Dimethylamino)ethyl]-3-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dion (**8**):

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.26 – 7.33 (m, 4H, H_{Ar}), 6.41 (g, J = 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 4.68 (m, 2H, 10-CH₂), 2.69 (m, 2H, 11-CH₂), 2.36 (s, 6H, 13-CH₃, 14-CH₃), 2.12 (d, J = 1.6 Hz, 3H, 3-CH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 183.5 (C-4), 181.1 (C-1), 147.5 (C-3), 138.6 (C-8a), 133.5 (C-9a), 132.6 (C-2), 126.7 (C-7), 124.4 (C-6), 123.8 (C-4b), 123.1 (C-5), 117.0 (C-4a), 110.9 (C-8), 58.3 (C-11), 45.6 (C-13, C-14), 42.9 (C-10), 15.7 (C-15)

HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₇H₁₉N₂O₂: 283.1441; gefunden: 283.1447



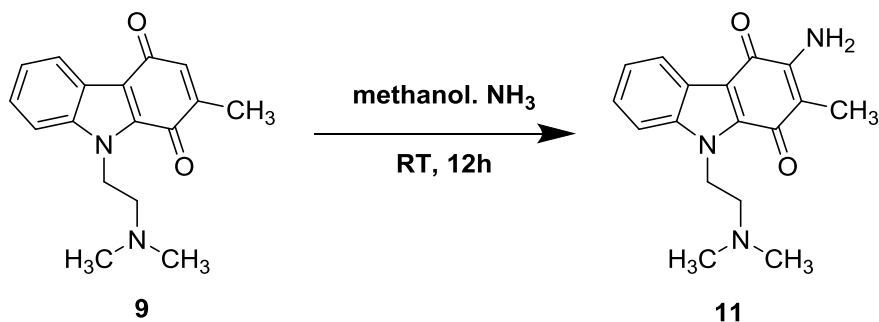
9-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dion (**9**):

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.23 – 7.32 (m, 4H, H_{Ar}), 6.48 (g, J = 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 4.68 (m, 2H, 10- CH_2), 2.69 (m, 2H, 11- CH_2), 2.37 (s, 6H, 13- CH_3 , 14- CH_3), 2.10 (d, J = 1.6 Hz, 3H, 2- CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 183.6 (C-4), 181.2 (C-1), 144.6 (C-2), 138.8 (C-8a), 134.7 (C-3), 133.3 (C-9a), 126.8 (C-7), 124.3 (C-6), 123.3 (C-4b), 123.2 (C-5), 117.3 (C-4a), 110.8 (C-8), 58.4 (C-11), 45.7 (C-13, C-14), 43.0 (C-10), 15.6 (C-15)

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$: 283.1441; gefunden: 283.1449

3.1.2.4. Synthese von 3-Amino-9-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dion (**11**)⁷⁰



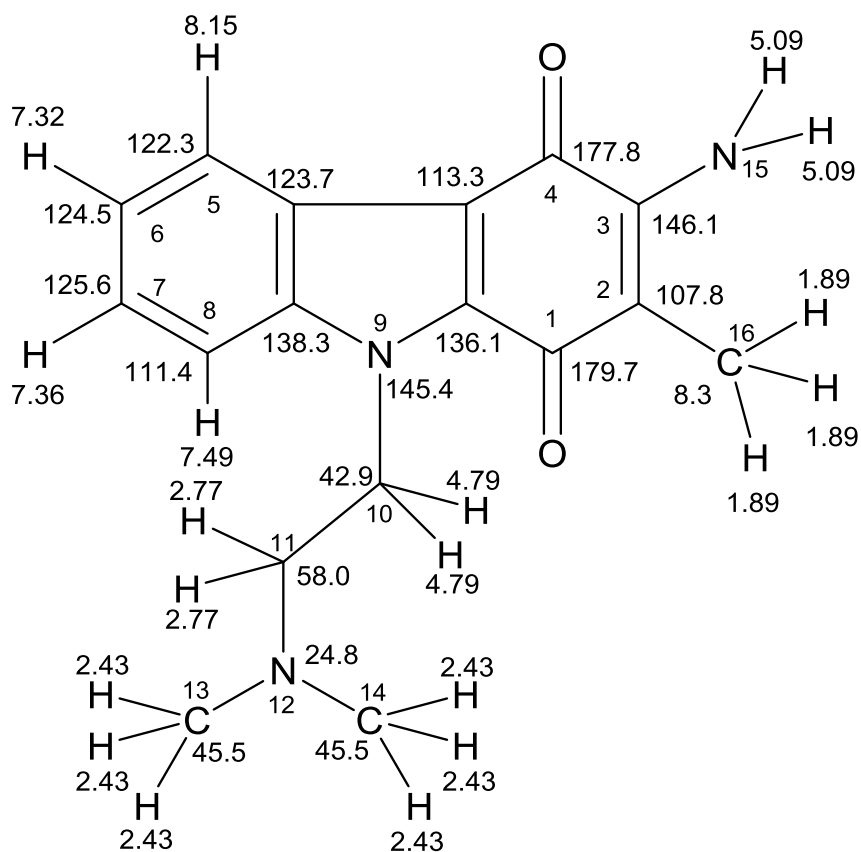
In einem 50 ml Rundkolben wird **9** (1.17 mmol, 1 Äqu.) in 15 ml 7 M ammoniakalischer Methanol-Lösung (105 mmol, 105 Äqu.) gelöst und mit einem Stopfen verschlossen. Es wird für 12 Stunden gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende feste Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 8+2) gereinigt.

Ausbeute: 81.0 %, die als dunkelgrüner Feststoff vorliegen.

Charakterisierung:

Schmelzpunkt: 167 – 171°C

3 – Experimenteller Teil



3-Amino-9-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dion (**11**):

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.15 – 7.32 (m, 4H, H_{Ar}), 5.09 (br s, 2H, NH₂), 4.79 (m, 2H, 10-CH₂), 2.77 (m, 2H, 11-CH₂), 2.43 (s, 6H, 13-CH₃, 14-CH₃), 1.89 (s, 3H, 2-CH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 179.7 (C-1), 177.8 (C-2), 146.1 (C-3), 138.3 (C-8a), 136.1 (C-9a), 125.6 (C-7), 124.5 (C-6), 123.7 (C-4b), 122.3 (C-5), 113.3 (C-4a), 111.4 (C-8), 107.8 (C-2), 58.0 (C-11), 45.5 (C-13, C-14), 42.9 (C-10), 8.3 (C-16)

HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₇H₁₉N₂O₂: 298.1550; gefunden: 298.1557

4. Literatur

1. Meurer, D. G.; Wolf, S., Allgemeine Pathologie, 7. Auflage **2007**.
2. Cancer, U.-I. U. A., "What is TNM?", aufrufbar unter <http://www.uicc.org/resources/tnm/about>.
3. IARC, GLOBOCAN 2012 (IARC) , Section of Cancer Information (14/3/2014), aufrufbar unter http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. **2012**.
4. WHO, Global Health Observatory Data Repository - Number of deaths, aufrufbar unter <http://apps.who.int/gho/data/node.main.CODWORLD?lang=en>. **2011**.
5. Tortora, G. J.; Derrickson, B., Principles of Anatomy and Physiology. 12th Edition.
6. Galderisi, U.; Jori, F. P.; Giordano, A., Cell cycle regulation and neural differentiation. *Oncogene* **2003**, 22 (33), 5208-19.
7. AB, N. M., The Nobel Prize in Physiology or Medicine for 2001 - Press Release, 23 Mar 2014, aufrufbar unter http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2001/press.html. **2013**.
8. Al-Hammadi, S.; Marzouqi, F.; Al-Mansouri, A.; Shahin, A.; Al-Shamsi, M.; Mensah-Brown, E.; Souid, A. K., The cytotoxicity of aflatoxin b1 in human lymphocytes. *Sultan Qaboos University medical journal* **2014**, 14 (1), e65-71.
9. Society, A. C., Known and Probable Human Carcinogens, aufrufbar unter <http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/othercarcinogens/generalinformationaboutcarcinogens/known-and-probable-human-carcinogens> Last Medical Review: 06/29/2011
Last Revised: 10/17/2013
10. Tondel, M.; Lindgren, P.; Hjalmarsson, P.; Hardell, L.; Persson, B., Increased incidence of malignancies in Sweden after the Chernobyl accident—a promoting effect? *American Journal of Industrial Medicine* **2006**, 49 (3), 159-168.
11. Belpomme, D.; Irigaray, P.; Hardell, L.; Clapp, R.; Montagnier, L.; Epstein, S.; Saso, A. J., The multitude and diversity of environmental carcinogens. *Environmental Research* **2007**, 105 (3), 414-429.
12. Martin, D.; Gutkind, J. S., Human tumor-associated viruses and new insights into the molecular mechanisms of cancer. *Oncogene* **2008**, 27 Suppl 2, S31-42.
13. Wu, C. Y.; Wang, C. J.; Tseng, C. C.; Chen, H. P.; Wu, M. S.; Lin, J. T.; Inoue, H.; Chen, G. H., Helicobacter pylori promote gastric cancer cells invasion through a NF-kappaB and COX-2-mediated pathway. *World journal of gastroenterology : WJG* **2005**, 11 (21), 3197-203.
14. Anand, P.; Kunnumakara, A.; Sundaram, C.; Harikumar, K.; Tharakan, S.; Lai, O.; Sung, B.; Aggarwal, B., Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes. *Pharm Res* **2008**, 25 (9), 2097-2116.
15. Tappel, A., Heme of consumed red meat can act as a catalyst of oxidative damage and could initiate colon, breast and prostate cancers, heart disease and other diseases. *Medical Hypotheses* **2007**, 68 (3), 562-564.
16. García-Closas, R.; García-Closas, M.; Kogevinas, M.; Malats, N.; Silverman, D.; Serra, C.; Tardón, A.; Carrato, A.; Castaño-Vinyals, G.; Dosemeci, M.; Moore, L.; Rothman, N.; Sinha, R., Food, nutrient and heterocyclic amine intake and the risk of bladder cancer. *European Journal of Cancer* **2007**, 43 (11), 1731-1740.
17. O'Hanlon, L. H., High meat consumption linked to gastric-cancer risk. *The Lancet Oncology* **2006**, 7 (4), 287.
18. Toporcov, T. N.; Antunes, J. L. F.; Tavares, M. R., Fat food habitual intake and risk of oral cancer. *Oral Oncology* **2004**, 40 (9), 925-931.
19. Wynder, E. L.; Muscat, J. E., The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environmental health perspectives* **1995**, 103 Suppl 8, 143-8.

20. Tuyns, A. J., Epidemiology of alcohol and cancer. *Cancer research* **1979**, 39 (7 Pt 2), 2840-3.
21. Seitz, H. K.; Stickel, F.; Homann, N., Pathogenetic mechanisms of upper aerodigestive tract cancer in alcoholics. *International Journal of Cancer* **2004**, 108 (4), 483-487.
22. Alcohol, tobacco and breast cancer - collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *Br J Cancer* **2002**, 87 (11), 1234-1245.
23. Williams, R. R.; Horm, J. W., Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: interview study from the Third National Cancer Survey. *Journal of the National Cancer Institute* **1977**, 58 (3), 525-47.
24. Pöschl, G.; Seitz, H. K., ALCOHOL AND CANCER. *Alcohol and Alcoholism* **2004**, 39 (3), 155-165.
25. La Vecchia, C.; Tavani, A.; Franceschi, S.; Levi, F.; Corrao, G.; Negri, E., Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral Oncology* **1997**, 33 (5), 302-312.
26. Boffetta, P.; Hashibe, M.; La Vecchia, C.; Zatonski, W.; Rehm, J., The burden of cancer attributable to alcohol drinking. *International Journal of Cancer* **2006**, 119 (4), 884-887.
27. Calle, E. E.; Rodriguez, C.; Walker-Thurmond, K.; Thun, M. J., Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *New England Journal of Medicine* **2003**, 348 (17), 1625-1638.
28. Greene, R. J.; Harris, N. D., Pathology and Therapeutics for Pharmacists, 3. Auflage. **2008**, 982.
29. Aktories, K.; Förstermann, U.; Hofmann, F.; Starke, K., Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 10. Auflage. **2009**, 1224.
30. Minotti, G.; Menna, P.; Salvatorelli, E.; Cairo, G.; Gianni, L., Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacological reviews* **2004**, 56 (2), 185-229.
31. Dinney, C. P. N.; Greenberg, R. E.; Steinberg, G. D., Intravesical valrubicin in patients with bladder carcinoma in situ and contraindication to or failure after bacillus Calmette-Guérin. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* **2013**, 31 (8), 1635-1642.
32. Parker, C.; Waters, R.; Leighton, C.; Hancock, J.; Sutton, R.; Moorman, A. V.; Ancliff, P.; Morgan, M.; Masurekar, A.; Goulden, N.; Green, N.; Révész, T.; Darbyshire, P.; Love, S.; Saha, V., Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *The Lancet* **376** (9757), 2009-2017.
33. Fox, E. J., Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: A review. *Clinical Therapeutics* **2006**, 28 (4), 461-474.
34. Hollstein, U., Actinomycin. Chemistry and mechanism of action. *Chemical Reviews* **1974**, 74 (6), 625-652.
35. Hecht, S. M., Bleomycin: New Perspectives on the Mechanism of Action1. *Journal of Natural Products* **1999**, 63 (1), 158-168.
36. Champoux, J. J., DNA TOPOISOMERASES: Structure, Function, and Mechanism. *Annual Review of Biochemistry* **2001**, 70 (1), 369-413.
37. Ulukan, H.; Swaan, P., Camptothecins. *Drugs* **2002**, 62 (14), 2039-2057.
38. Hsiang, Y. H.; Hertzberg, R.; Hecht, S.; Liu, L. F., Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I. *The Journal of biological chemistry* **1985**, 260 (27), 14873-8.
39. Gottlieb, J. A.; Guarino, A. M.; Call, J. B.; Oliverio, V. T.; Block, J. B., Preliminary pharmacologic and clinical evaluation of camptothecin sodium (NSC-100880). *Cancer chemotherapy reports. Part 1* **1970**, 54 (6), 461-70.

40. Hsiang, Y. H.; Lihou, M. G.; Liu, L. F., Arrest of replication forks by drug-stabilized topoisomerase I-DNA cleavable complexes as a mechanism of cell killing by camptothecin. *Cancer research* **1989**, *49* (18), 5077-82.
41. Hande, K. R., Topoisomerase II inhibitors. *Update on Cancer Therapeutics* **2008**, *3* (1), 13-26.
42. Hande, K. R., Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* **1998**, *34* (10), 1514-21.
43. Stiborova, M.; Poljakova, J.; Martinkova, E.; Borek-Dohalska, L.; Eckschlager, T.; Kizek, R.; Frei, E., Ellipticine cytotoxicity to cancer cell lines - a comparative study. *Interdisciplinary toxicology* **2011**, *4* (2), 98-105.
44. Jensen, L. H.; Nitiss, K. C.; Rose, A.; Dong, J.; Zhou, J.; Hu, T.; Osheroff, N.; Jensen, P. B.; Sehested, M.; Nitiss, J. L., A novel mechanism of cell killing by anti-topoisomerase II bisdioxopiperazines. *The Journal of biological chemistry* **2000**, *275* (3), 2137-46.
45. Mizushima, Y.; Iida, A.; Ohta, K.; Sugawara, F.; Sakaguchi, K., Novel triterpenoids inhibit both DNA polymerase and DNA topoisomerase. *The Biochemical journal* **2000**, *350 Pt 3*, 757-63.
46. Suzuki, A., Recent advances in the cross-coupling reactions of organoboron derivatives with organic electrophiles, 1995–1998. *Journal of Organometallic Chemistry* **1999**, *576* (1–2), 147-168.
47. Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D., Recent applications of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction in organic synthesis. *Tetrahedron* **2002**, *58* (48), 9633-9695.
48. Matos, K.; Soderquist, J. A., Alkylboranes in the Suzuki-Miyaura Coupling: Stereochemical and Mechanistic Studies. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63* (3), 461-470.
49. Braga, A. A. C.; Ujaque, G.; Maseras, F., A DFT Study of the Full Catalytic Cycle of the Suzuki-Miyaura Cross-Coupling on a Model System. *Organometallics* **2006**, *25* (15), 3647-3658.
50. Gonzalez, R. R.; Liguori, L.; Carrillo, A. M.; Bjorsvik, H.-R., Synthesis of 2-Nitro- and 2,2'-Dinitrobiphenyls by Means of the Suzuki Cross-Coupling Reaction. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (23), 9591-9594.
51. Heck, R. F.; Nolley, J. P., Jr., Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (14), 2320-2.
52. Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V., The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. *Chem. Rev. (Washington, D. C.)* **2000**, *100* (8), 3009-3066.
53. AB, N. M., The Nobel Prize in Chemistry 2010, 27 Mar 2014, aufrufbar unter http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/ **2013**.
54. Shen, B.; Loeffler, D.; Reischl, G.; Machulla, H.-J.; Zeller, K.-P., Nucleophilic substitution of nitro groups by [¹⁸F]fluoride in methoxy-substituted ortho-nitrobenzaldehydes-A systematic study. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130* (2), 216-224.
55. Yang, D.; Guo, W.; Cai, Y.; Jiang, L.; Jiang, K.; Wu, X., Efficient synthesis of novel six-member ring-fused quinoline derivatives via the Friedlander reaction. *Heteroat. Chem.* **2008**, *19* (3), 229-233.
56. Shaikh, I. A.; Johnson, F.; Grollman, A. P., Streptonigrin. 1. Structure-activity relationships among simple bicyclic analogs. Rate dependence of DNA degradation on quinone reduction potential. *J. Med. Chem.* **1986**, *29* (8), 1329-40.
57. Song, J.; Jeong, S.; Ham, S. W., Regioselective bromination of 5,8-dimethoxyquinoline with N-bromosuccinimide. *J. Korean Chem. Soc.* **2002**, *46* (4), 402-404.
58. Bedford, R. B.; Butts, C. P.; Hurst, T. E.; Lidstroem, P., The Suzuki coupling of aryl chlorides under microwave heating. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346* (13-15), 1627-1630.
59. Khan, F. N.; Prabakaran, Jin, J. S.; Khan, F. N., Ligand-free, PdCl₂(PPh₃)₂ catalyzed, microwaveassisted Suzuki coupling of 1-chloro-3-phenylisoquinoline in the

- synthesis of diversified 1,3-disubstituted isoquinolines. *Research on Chemical Intermediates* **2012**, 38 (2), 337 - 346.
60. Majo, V. J.; Prabhakaran, J.; Mann, J. J.; Kumar, J. S. D., Facile palladium-catalyzed synthesis of 3-arylpyrazolo[1,5-a]pyrimidines. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345 (5), 620-624.
 61. Parimoo, P.; Grabowski, B. F.; Haney, W. G., Jr., Potential antihistamines with increased receptor specificity. *J. Pharm. Sci.* **1972**, 61 (6), 974-6.
 62. Benites, J.; Valderrama, J. A.; Bettega, K.; Pedrosa, R. C.; Calderon, P. B.; Verrax, J., Biological evaluation of donor-acceptor aminonaphthoquinones as antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45 (12), 6052-6057.
 63. Yogo, M.; Ito, C.; Furukawa, H., Synthesis of some carbazolequinone alkaloids and their analogs. Facile palladium-assisted intramolecular ring closure of arylamino-1,4-benzoquinones to carbazole-1,4-quinones. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39 (2), 328-34.
 64. Jacini, G., The study of quinones with respect to their bacteriostatic activity. *Gazz. Chim. Ital.* **1947**, 77, 252-5.
 65. Liegault, B.; Lee, D.; Huestis, M. P.; Stuart, D. R.; Fagnou, K., Intramolecular Pd(II)-Catalyzed Oxidative Biaryl Synthesis Under Air: Reaction Development and Scope. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (13), 5022-5028.
 66. Akermark, B.; Hagelin, H.; Oslob, J. D., Oxygen as oxidant in palladium-catalyzed inter- and intramolecular coupling reactions. *Chemistry - A European Journal* **1999**, 5 (8), 2413 - 2416.
 67. Knoelker, H.-J.; O'Sullivan, N., Indoloquinones. 3. Palladium-promoted synthesis of hydroxy-substituted 5-cyano-5H-benzo[b]carbazole-6,11-diones. *Tetrahedron* **1994**, 50 (37), 10893-908.
 68. Furukawa, H.; Wu, T. S.; Ohta, T.; Kuoh, C. S., Chemical constituents of *Murraya euchrestifolia* Hayata. Structures of novel carbazolequinones and other new carbazole alkaloids. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33 (10), 4132-8.
 69. Luo, Y.-L.; Chou, T.-C.; Cheng, C. C., Design of antineoplastic agents on the basis of the "2-phenylnaphthalene-type" structural pattern. 3. Synthesis and biological activity evaluation of 5H-benzo[b]naphtho[2,3-d]pyrrole-6,11-dione derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33 (1), 113-17.
 70. Allen, G. R., Jr.; Poletto, J. F. 3-Formyl-4,7-indoloquinones. US3226397, 1965.
 71. 4,7-diacyloxybenzofuran derivatives. EP295851, 1988.
 72. Manzanaro, S.; Vicent, M. J.; Martin, M. J.; Salvador-Tormo, N.; Perez, J. M.; Blanco, M. d. M.; Avendano, C.; Menendez, J. C.; de la Fuente, J. A., Synthesis and biological evaluation of new 1,5-diazaanthraquinones with cytotoxic activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12 (24), 6505-6515.
 73. Josey, B. J.; Inks, E. S.; Wen, X.; Chou, C. J., Structure-Activity Relationship Study of Vitamin K Derivatives Yields Highly Potent Neuroprotective Agents. *J. Med. Chem.* **2013**, 56 (3), 1007-1022.
 74. Takayanagi, H.; Oshima, J.; Furuhashi, K.; Takeda, K.; Ogura, H.; Komiyama, K.; Hata, T., One step preparation of 6-demethyl-6-formylmitomycin C and cytotoxicity activity of its derivatives. *J. Antibiot.* **1992**, 45 (11), 1815-17.
 75. Goswami, S.; Mukherjee, R.; Mukherjee, R.; Jana, S.; Maity, A. C.; Adak, A. K., Simple and efficient synthesis of 2,7-difunctionalized-1,8-naphthyridines. *Molecules* **2005**, 10 (8), 929-36.

5. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Design von Alexandra Göls

Abbildung 2: Design von Alexandra Göls, Daten aus Literatur¹⁴

Abbildung 3: Literaturstelle⁵⁰

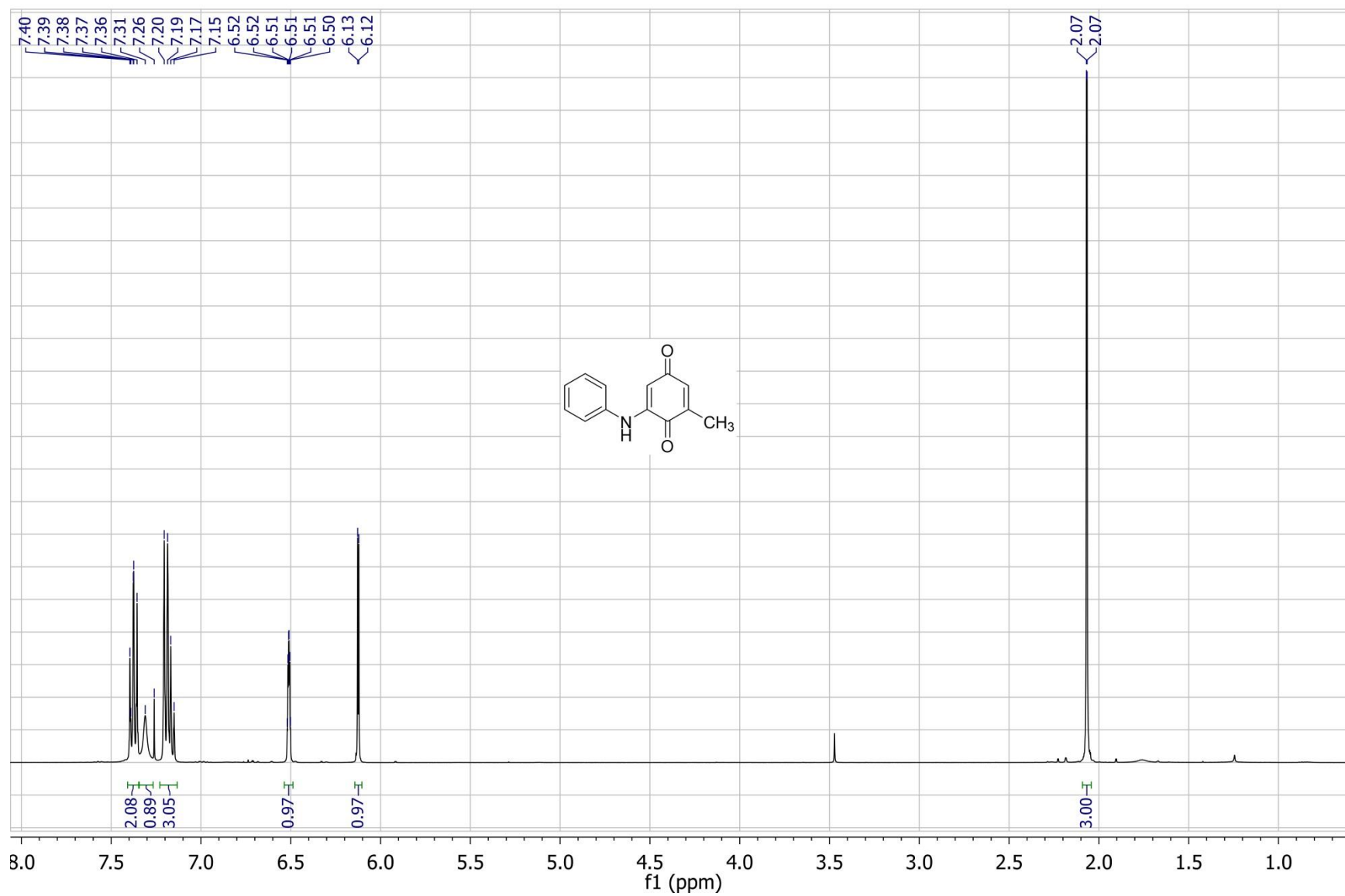
Abbildung 4: Literaturstelle⁵²

Ich habe mich bemüht, sämtliche Inhaber der Bildrechte ausfindig zu machen und ihre Zustimmung zur Verwendung der Bilder in dieser Arbeit eingeholt. Sollte dennoch eine Urheberrechtsverletzung bekannt werden, ersuche ich um Meldung bei mir.

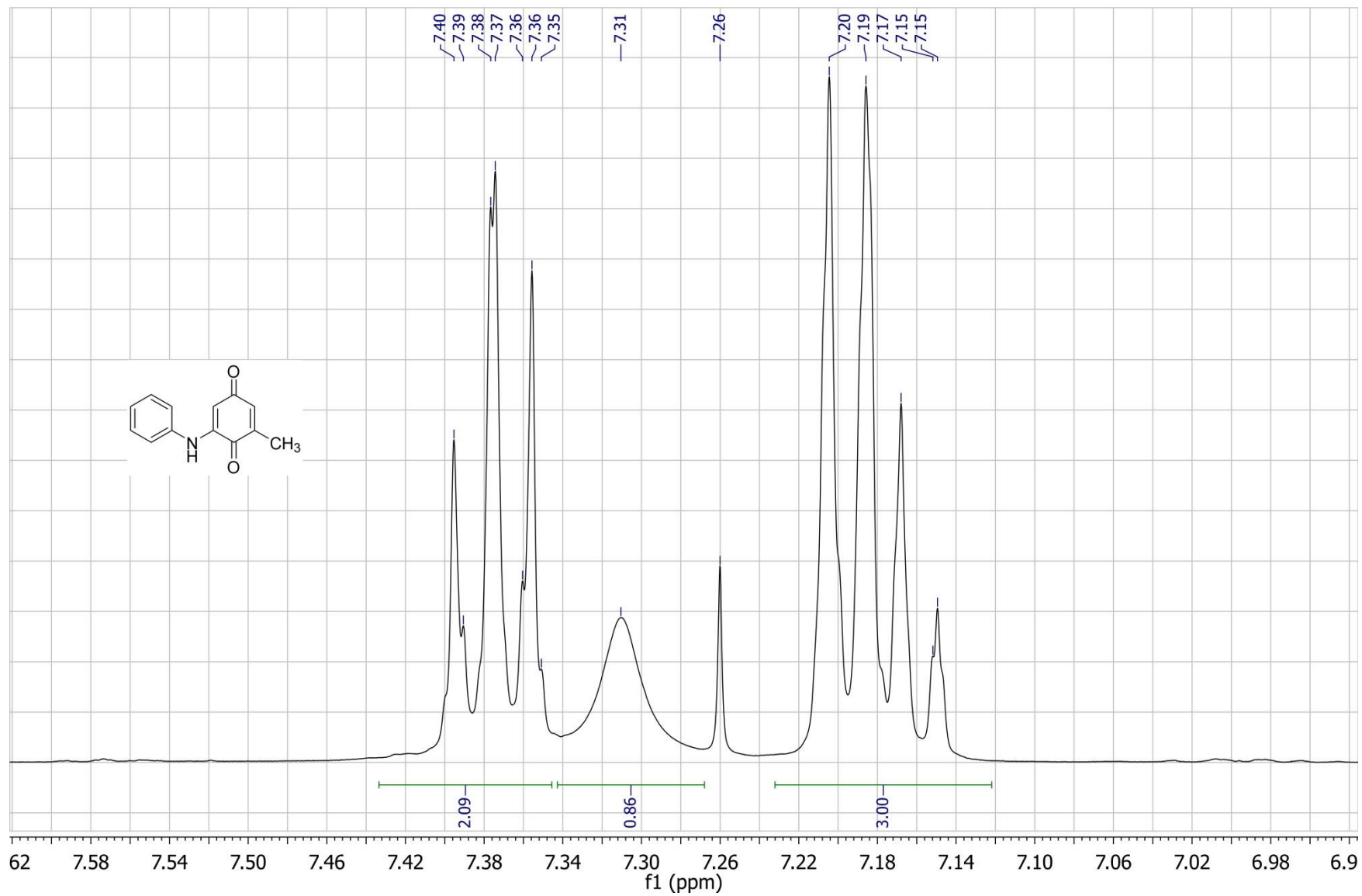
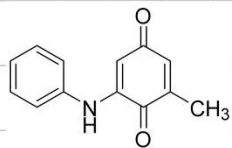
6. Anhang

Spektren

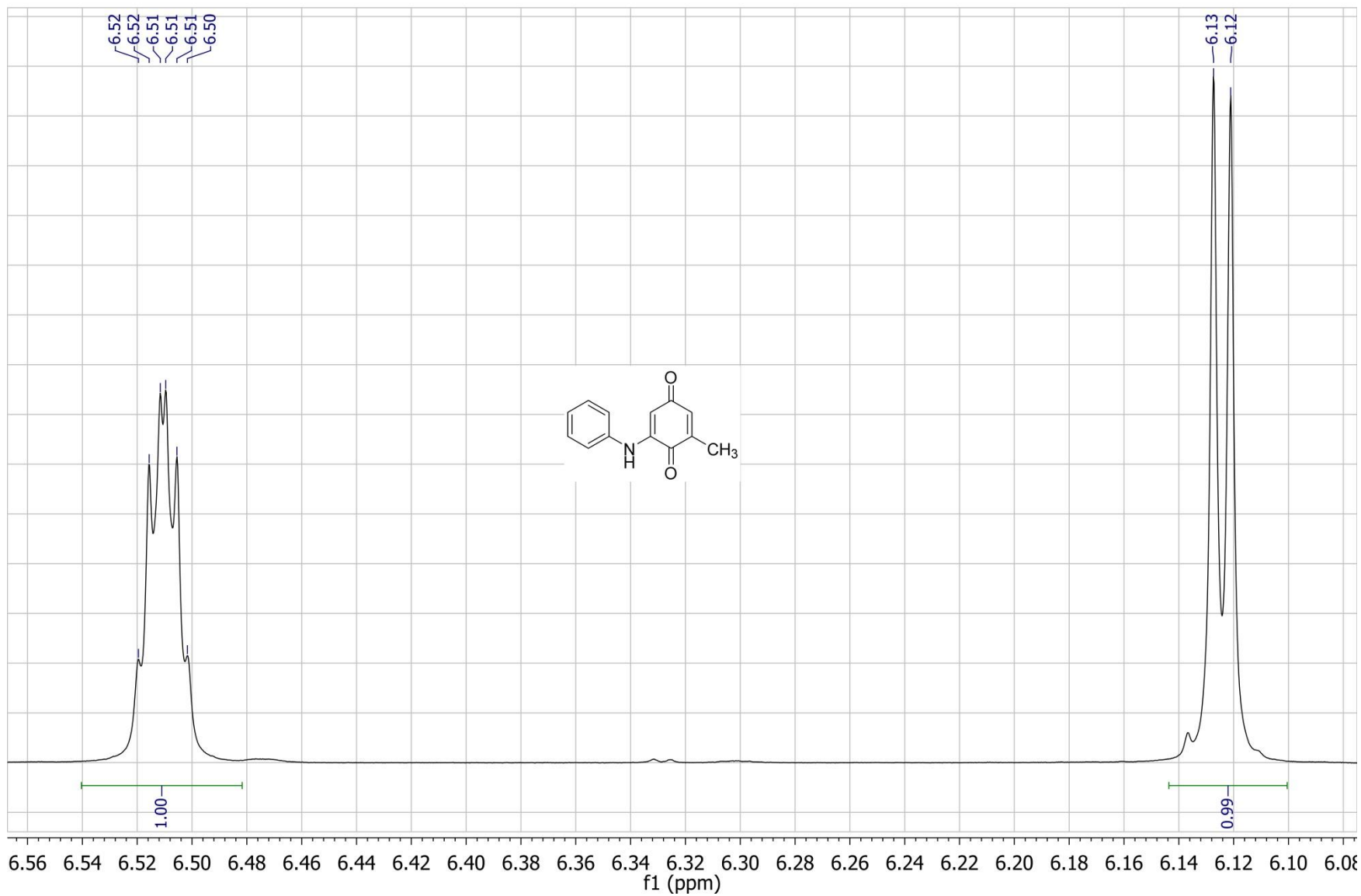
2-Anilino-6-methyl-1,4-benzoquinon (1H)



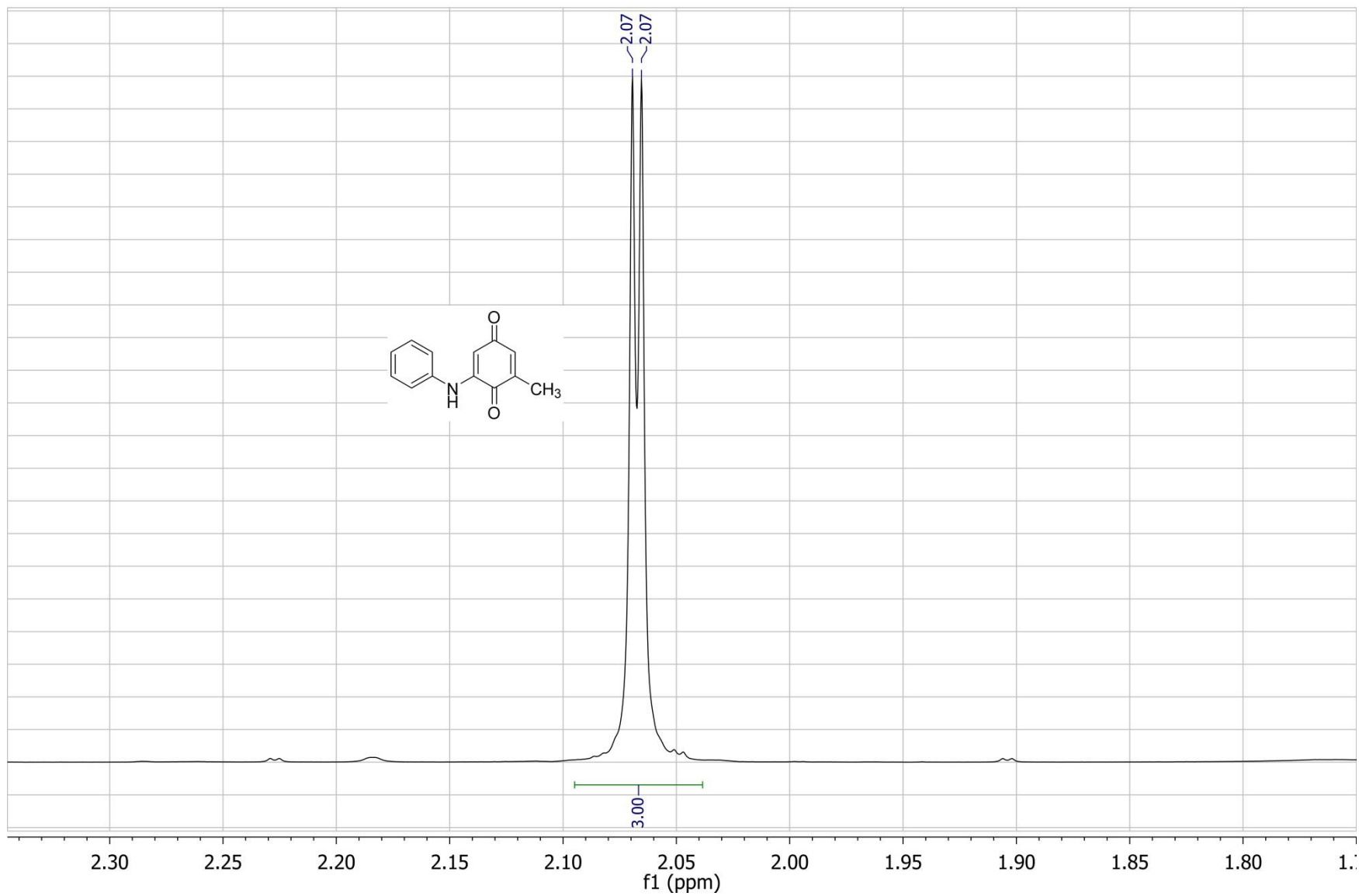
2-Anilino-6-methyl-1,4-benzochinon (1H)



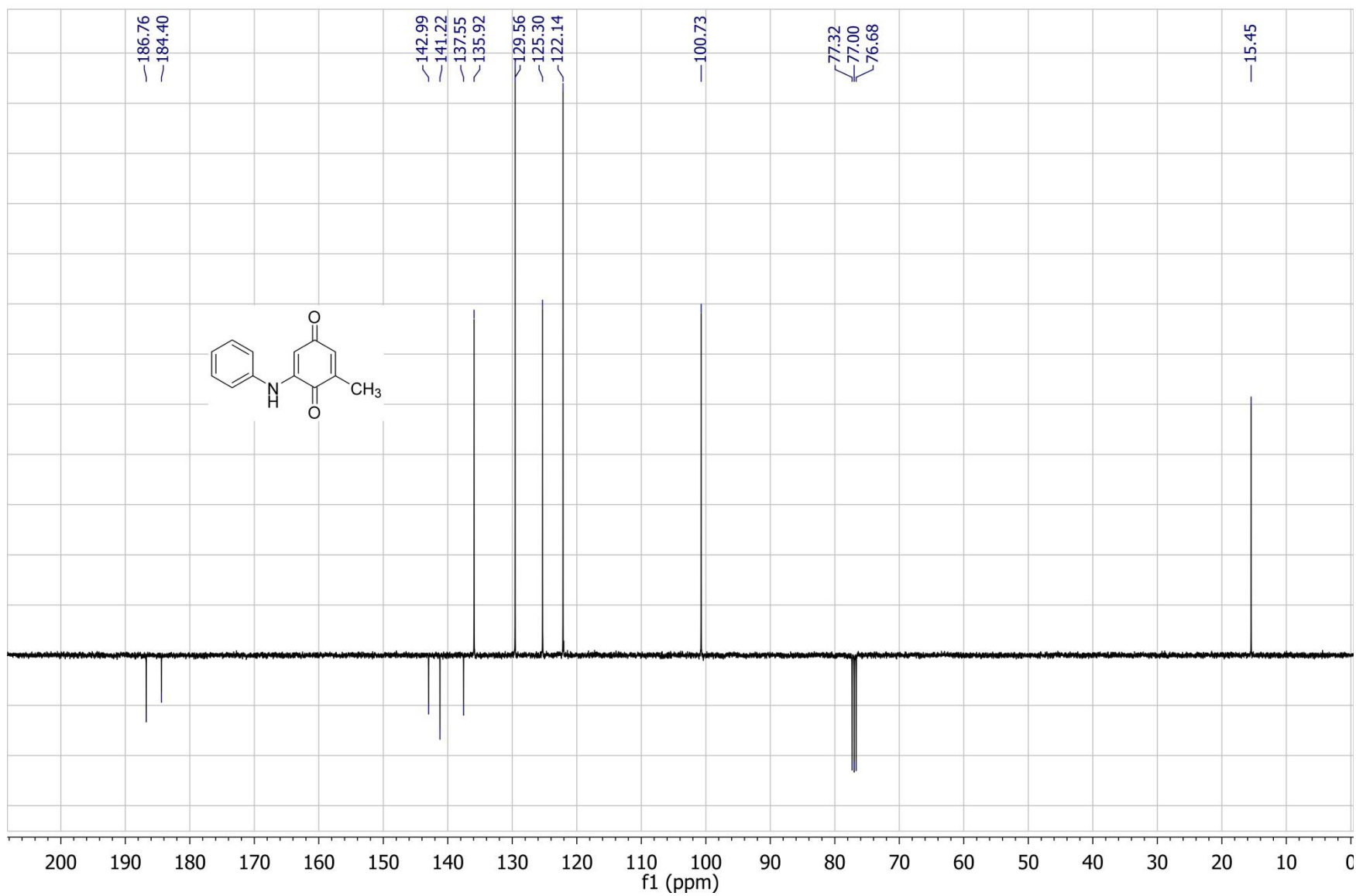
2-Anilino-6-methyl-1,4-benzochinon (1H)



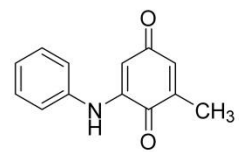
2-Anilino-6-methyl-1,4-benzoquinon (1H)



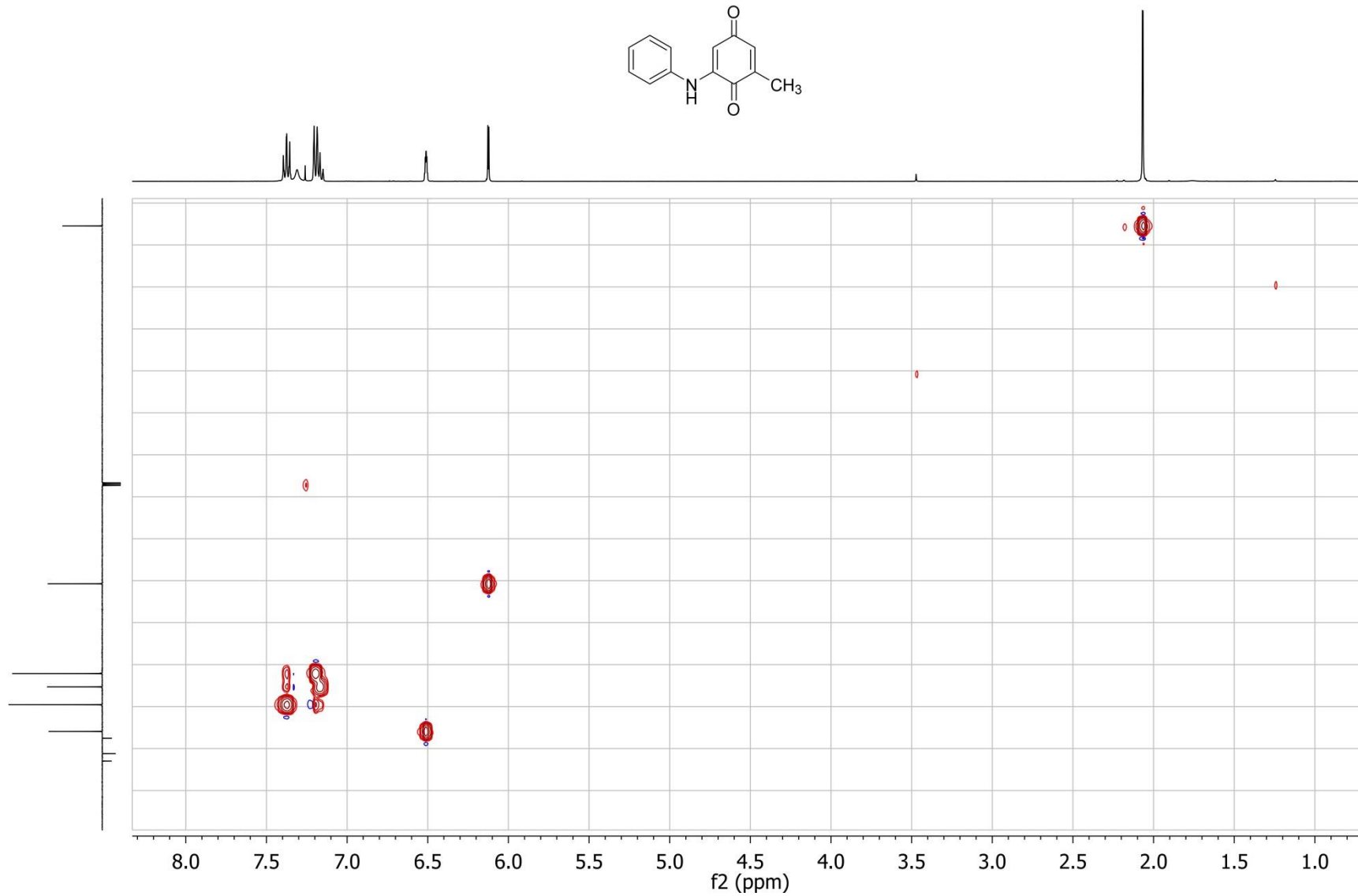
2-Anilino-6-methyl-1,4-benzochinon (13C APT)



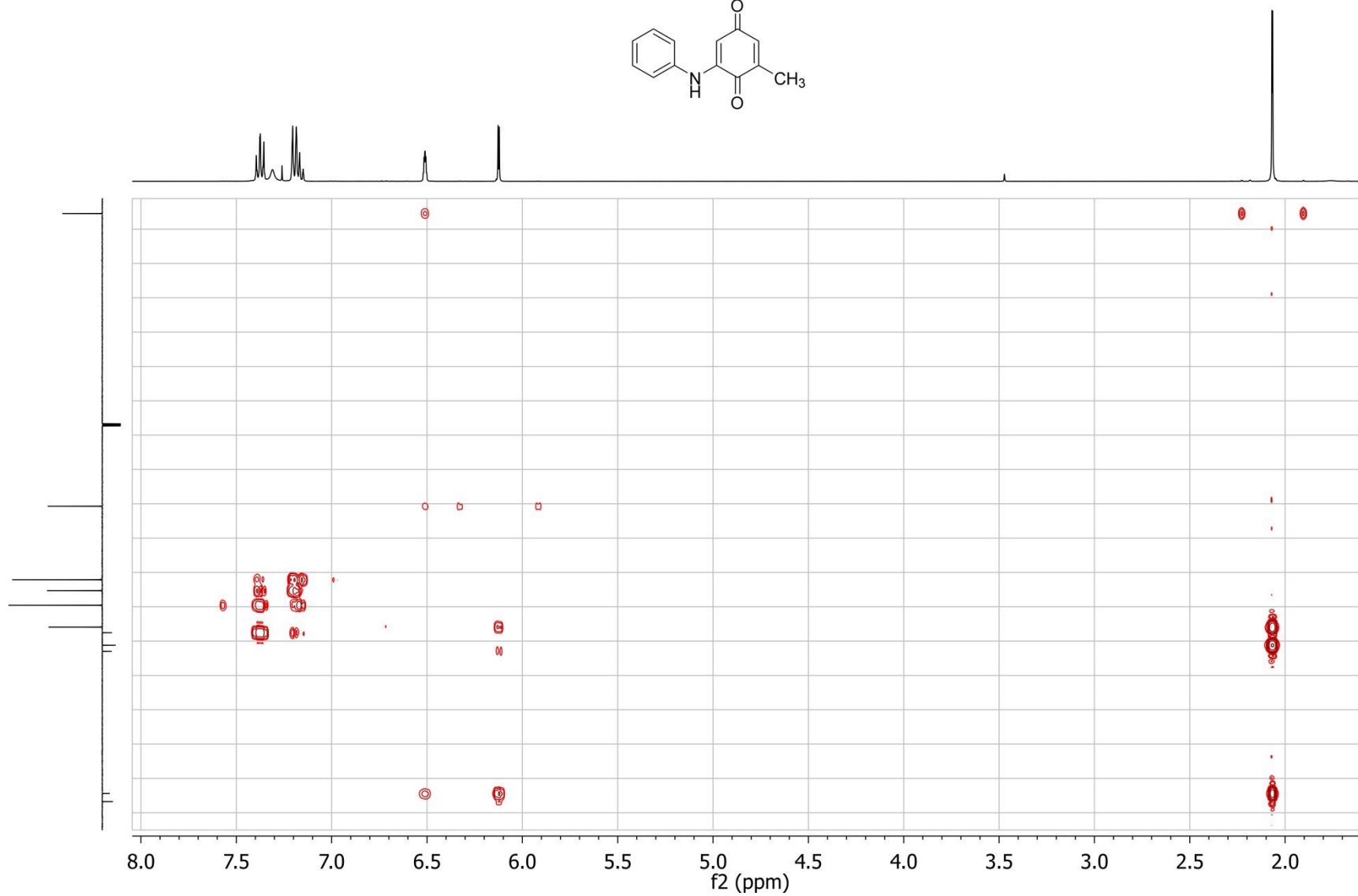
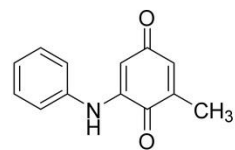
2-Anilino-6-methyl-1,4-benzochinon (HSQC)



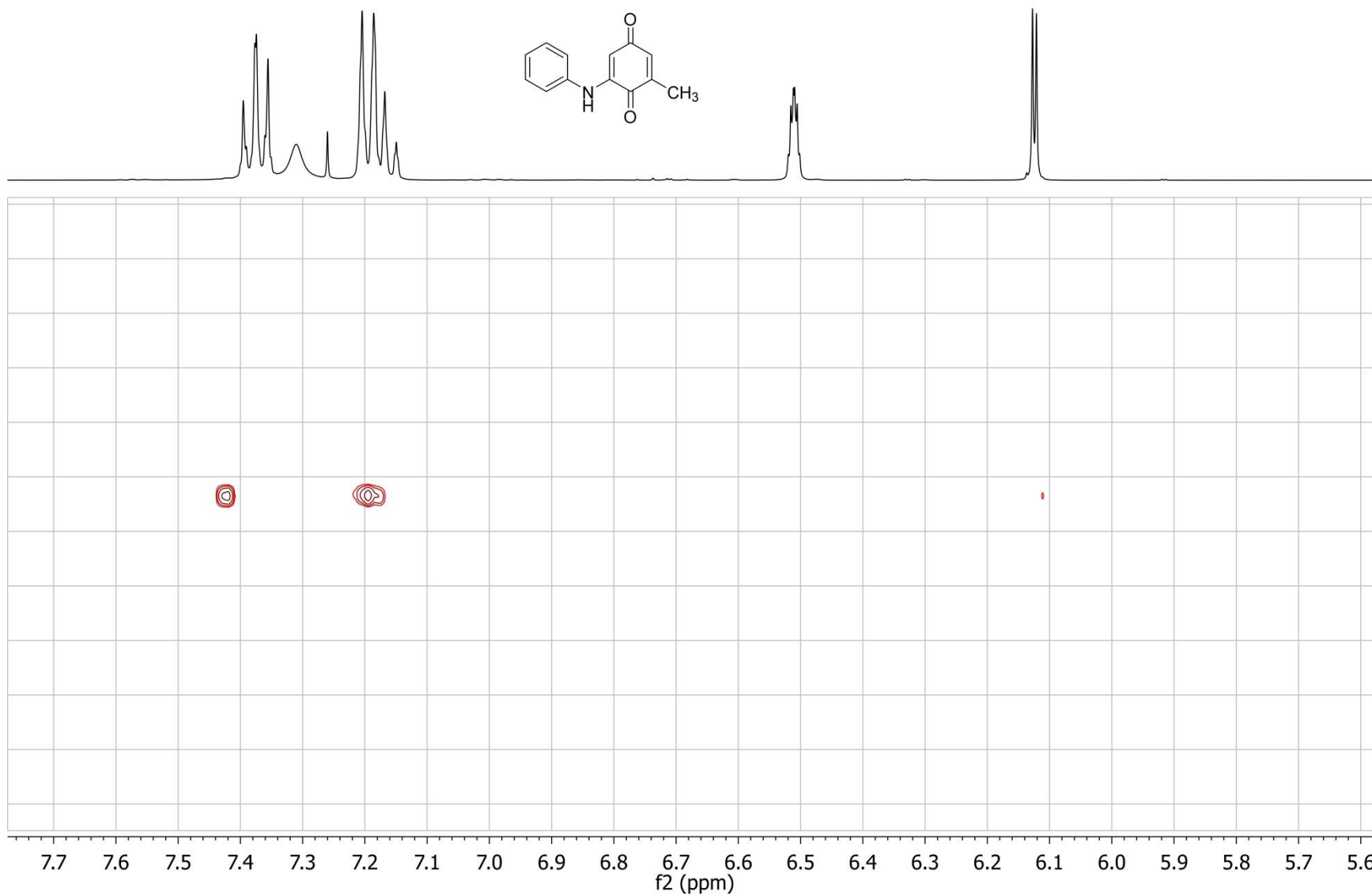
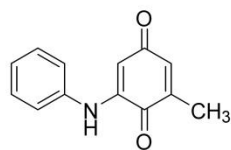
~ 49 ~



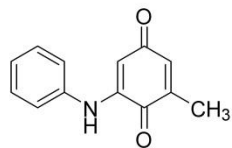
2-Anilino-6-methyl-1,4-benzochinon (HMBC)



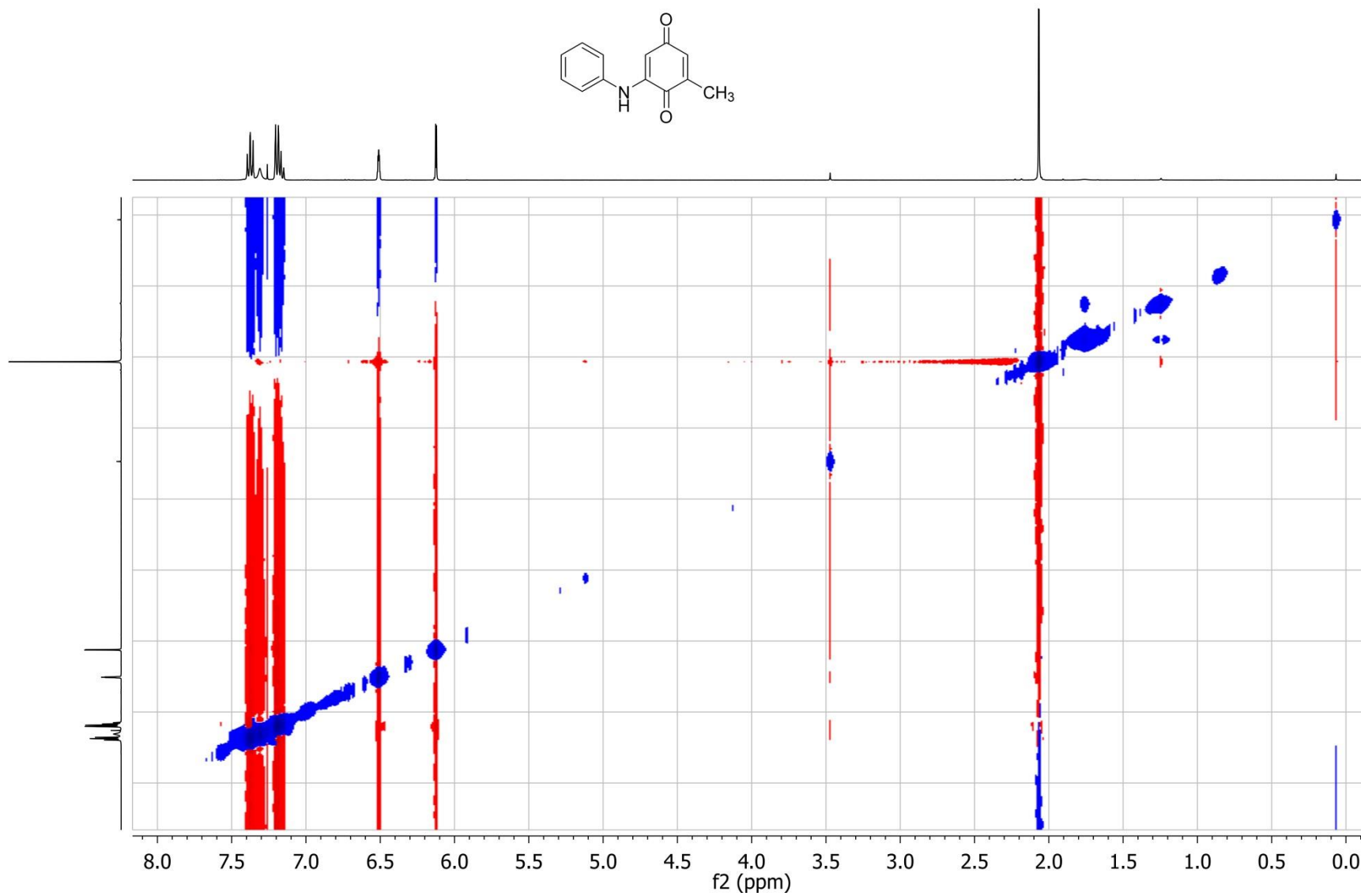
2-Anilino-6-methyl-1,4-benzochinon (15N HMBC)



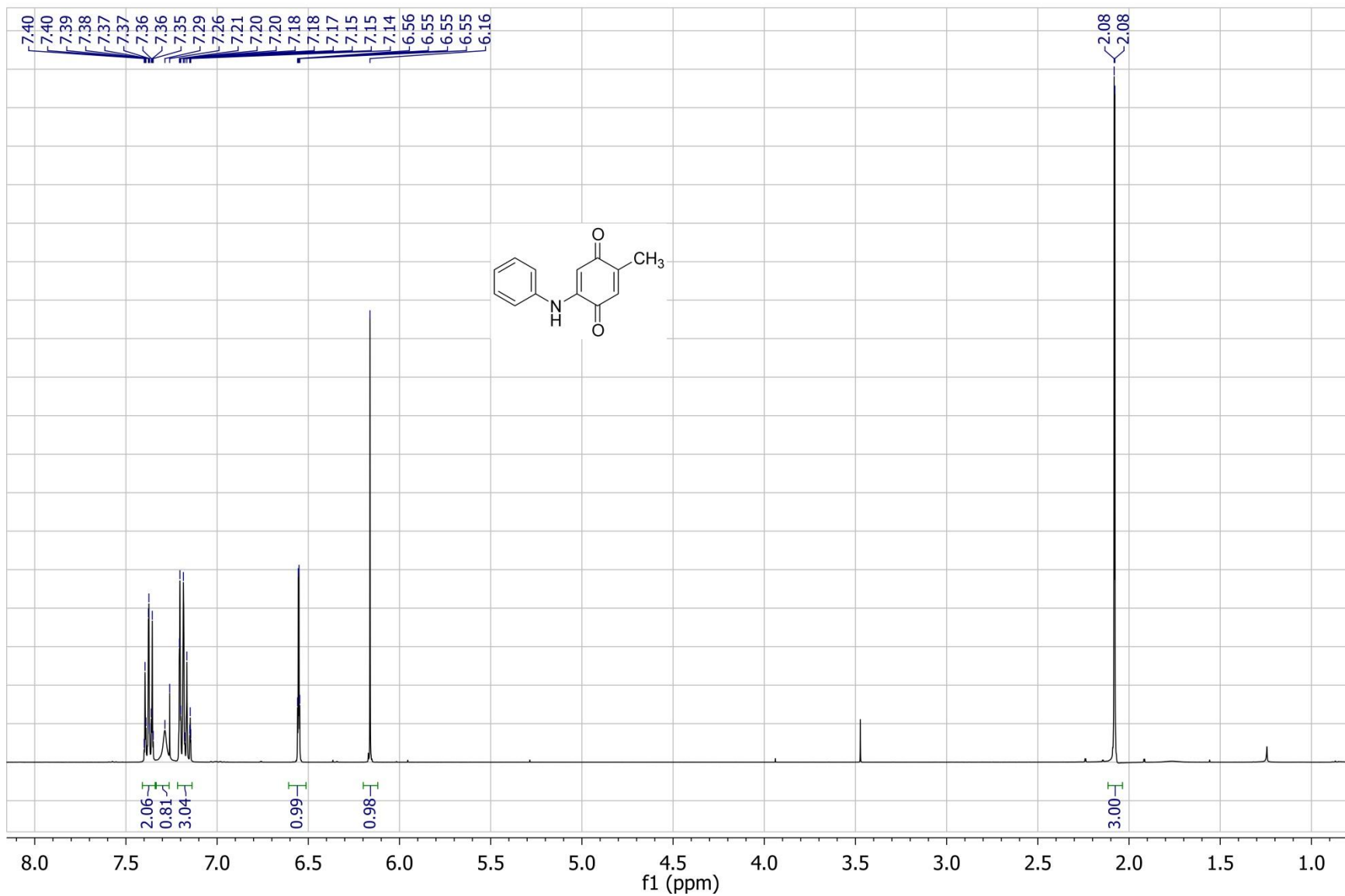
2-Anilino-6-methyl-1,4-benzochinon (NOESY)



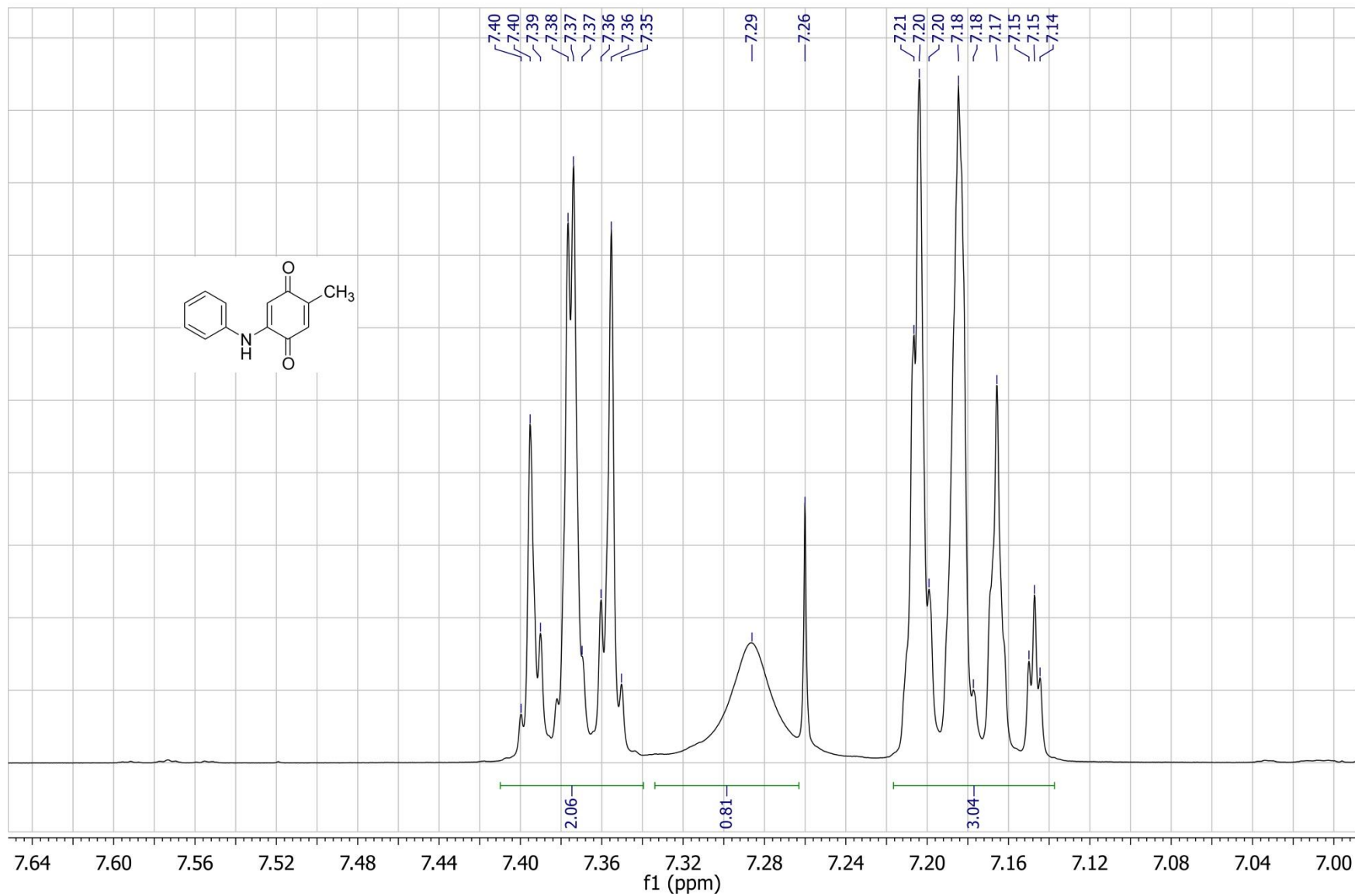
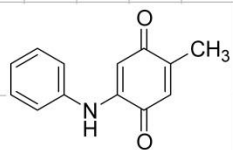
~ 62 ~



2-Anilino-5-methyl-1,4-benzochinon (1H)

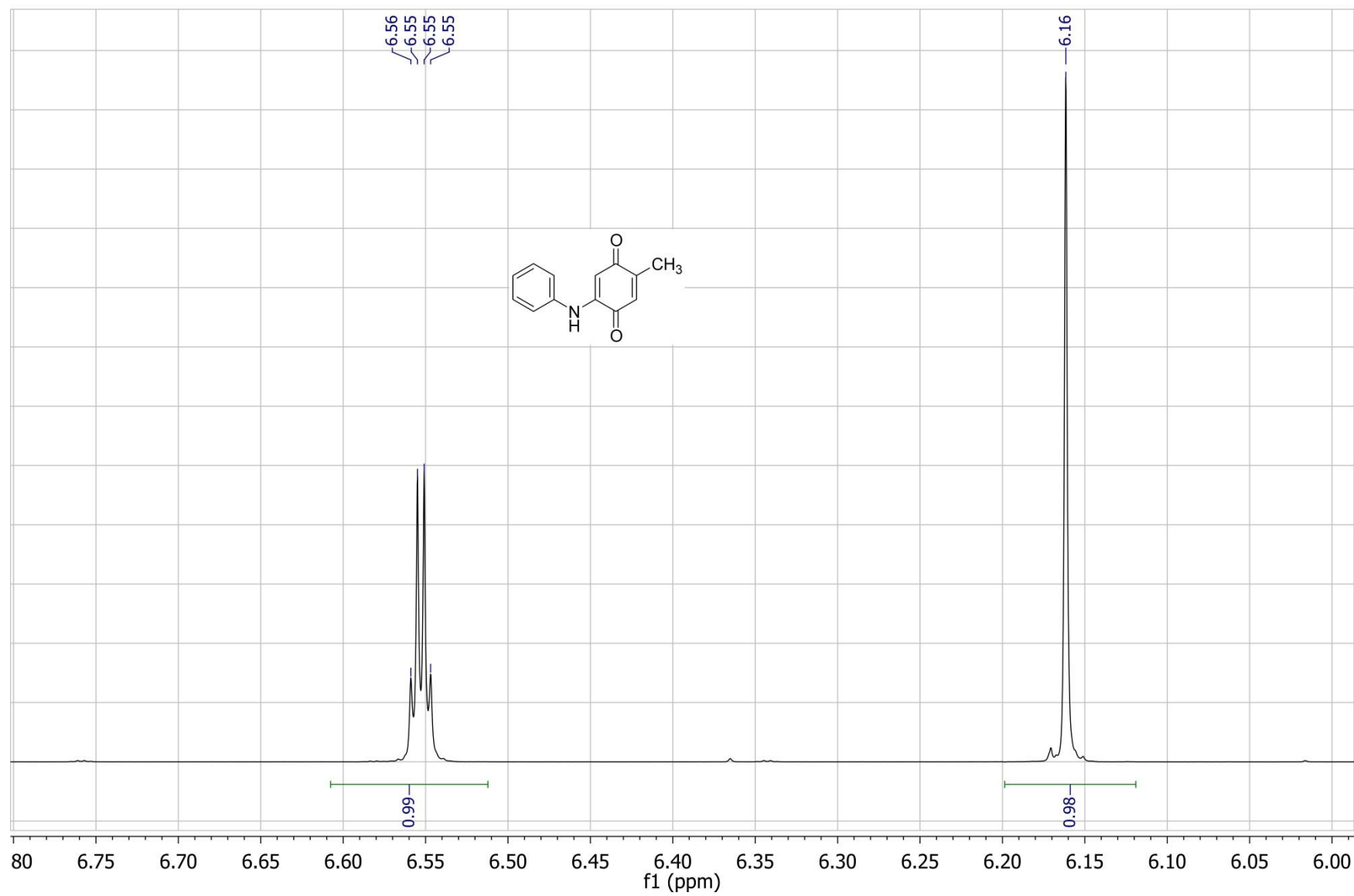


2-Anilino-5-methyl-1,4-benzoquinon (1H)

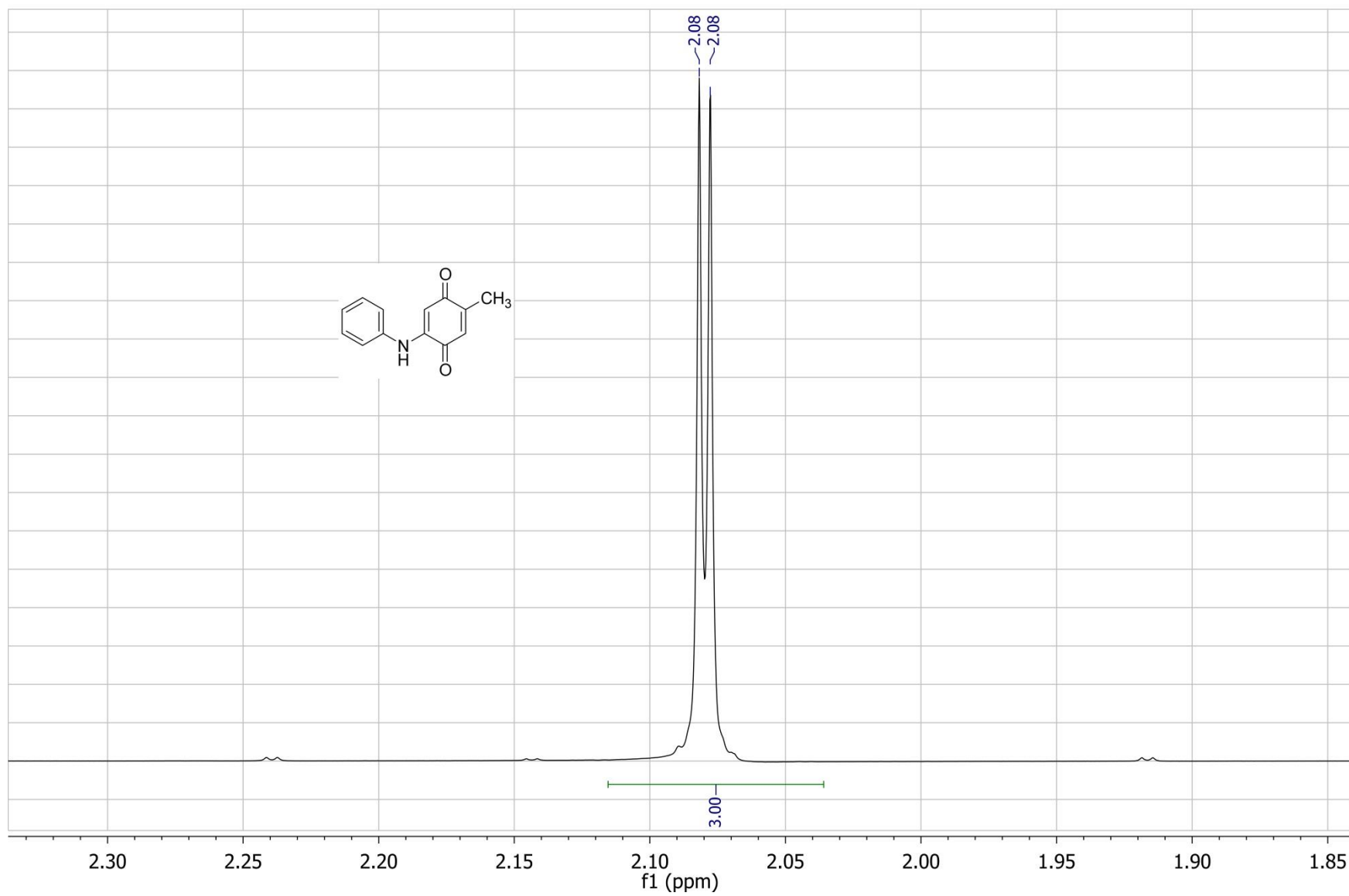


2-Anilino-5-methyl-1,4-benzoquinon (1H)

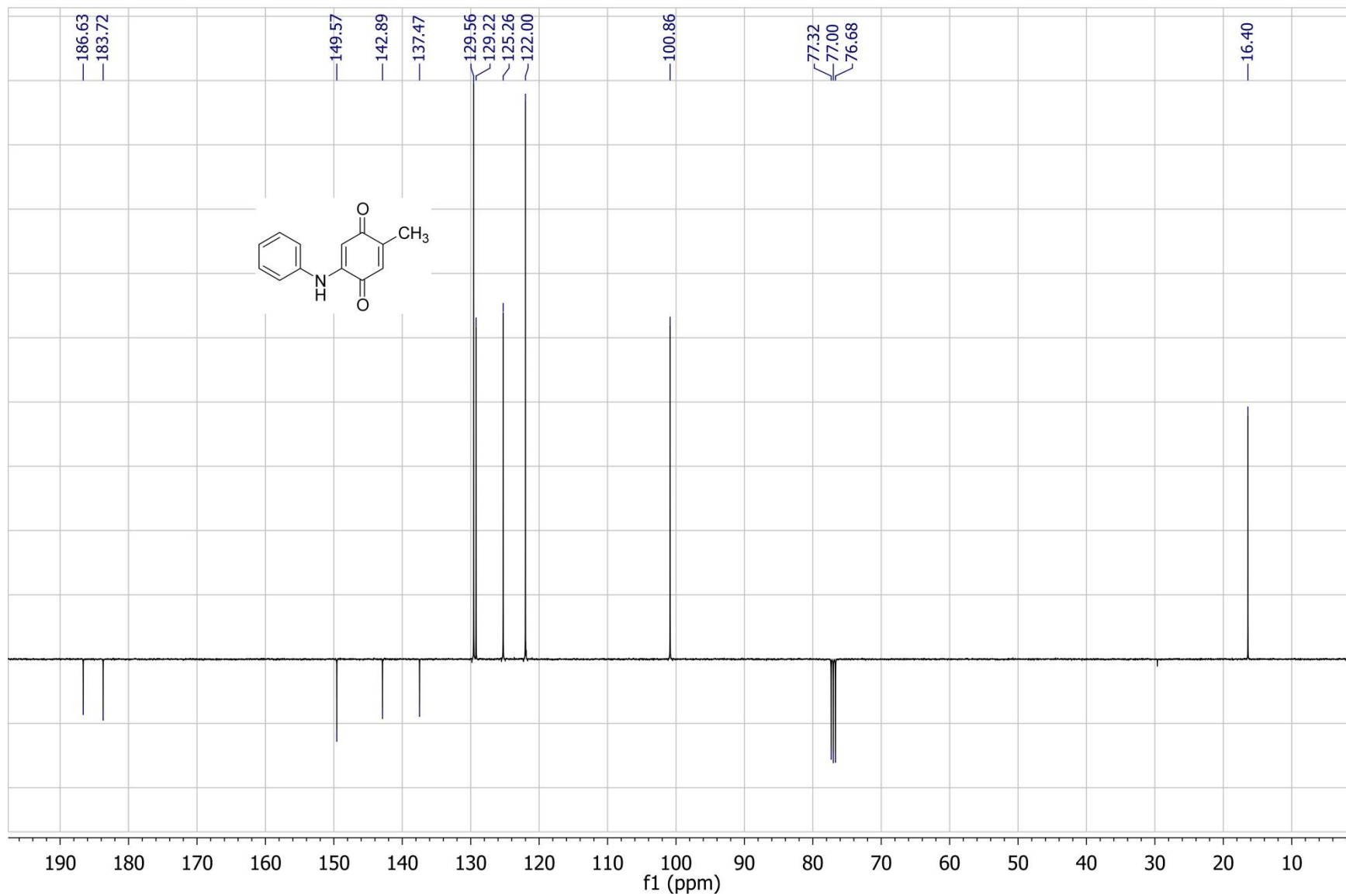
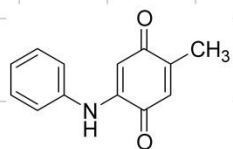
~ 59 ~



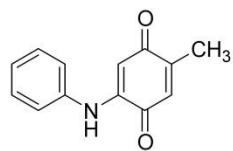
2-Anilino-5-methyl-1,4-benzoquinon (1H)



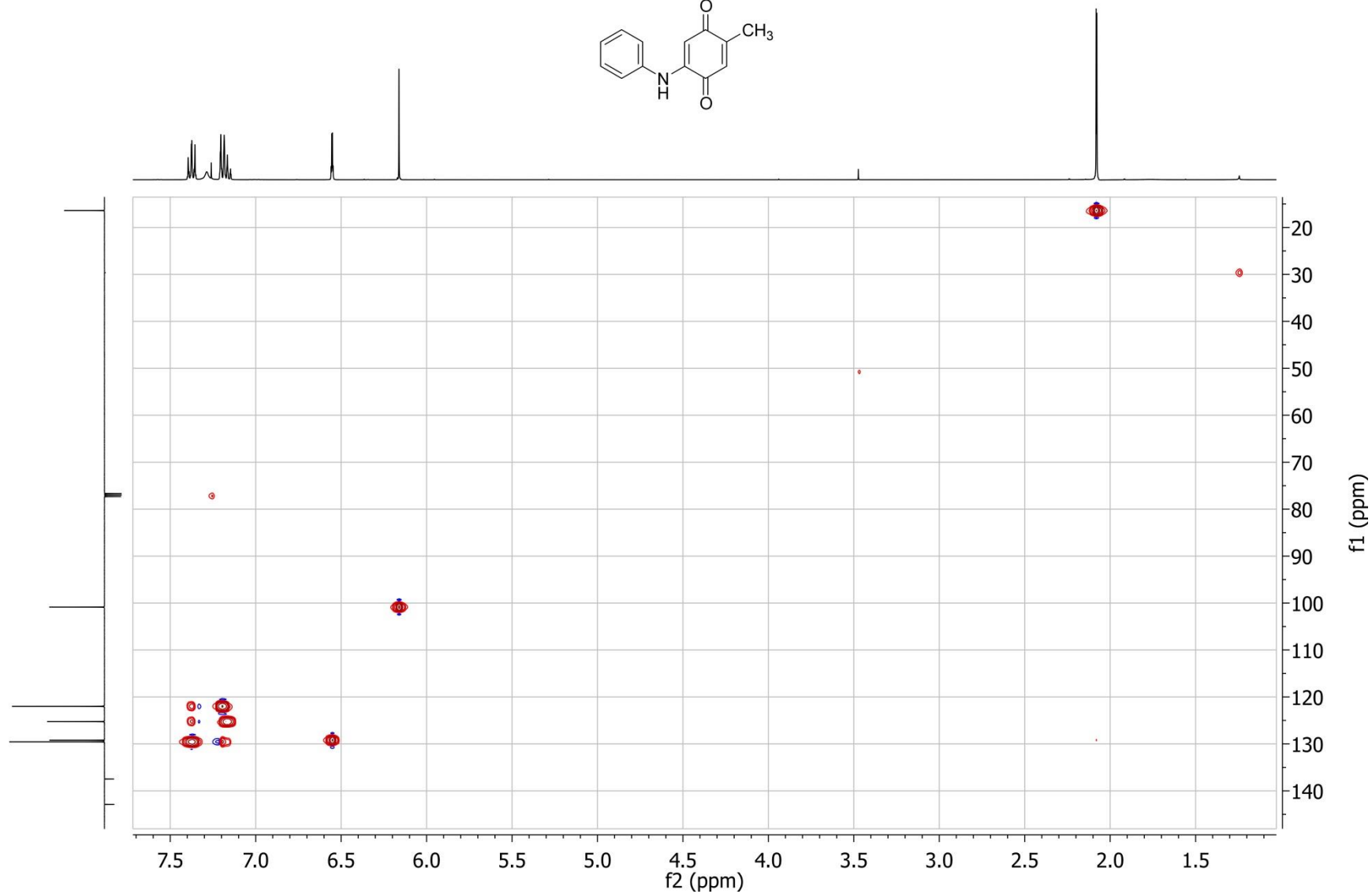
2-Anilino-5-methyl-1,4-benzochinon (13C APT)



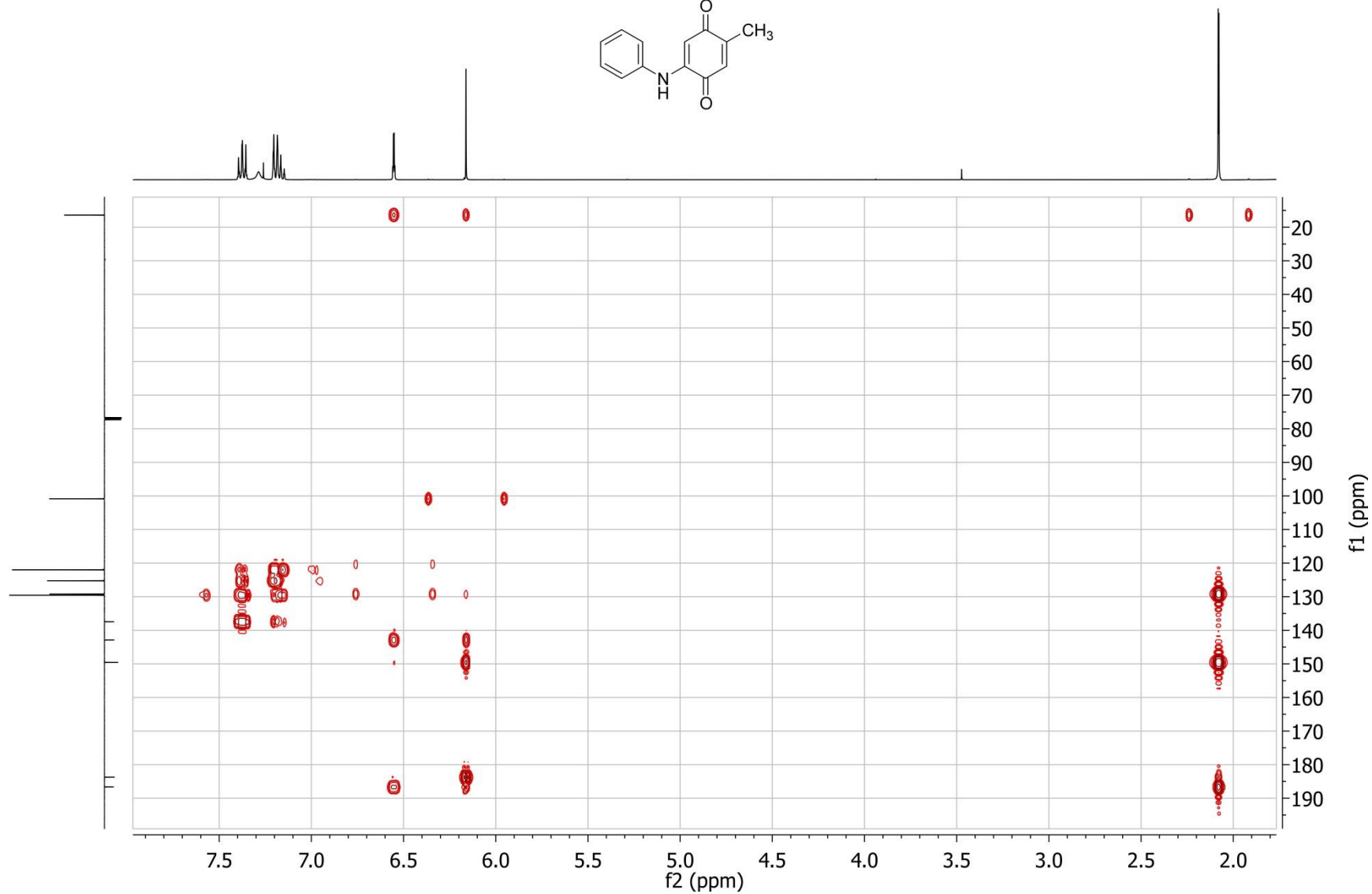
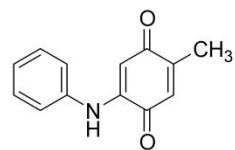
2-Anilino-5-methyl-1,4-benzochinon (HSQC)



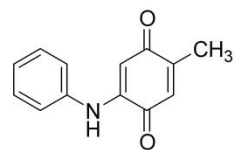
~ 89 ~



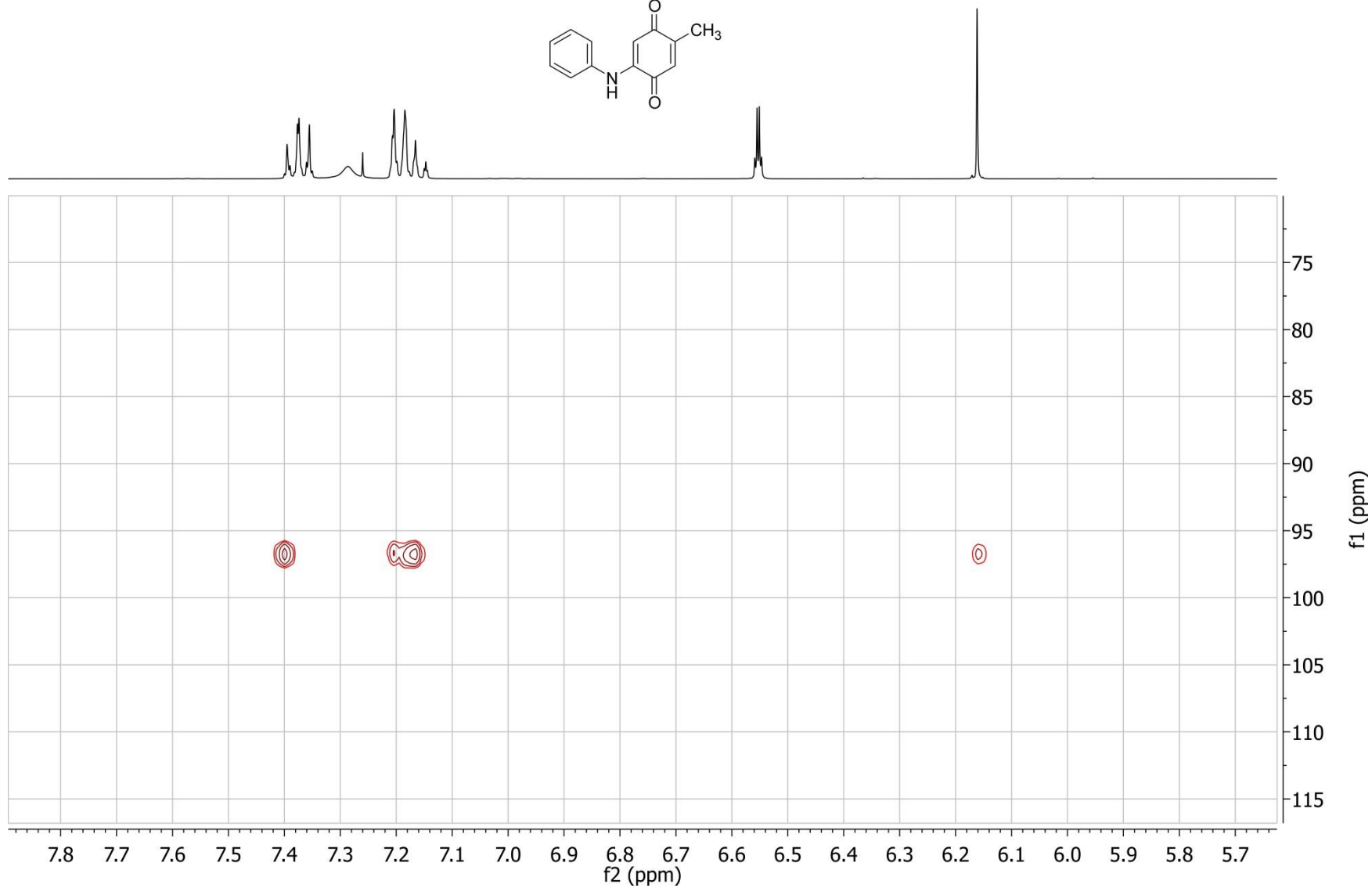
2-Anilino-5-methyl-1,4-benzoquinon (HMBC)



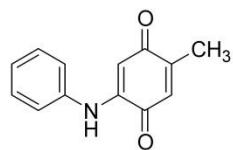
2-Anilino-5-methyl-1,4-benzochinon (15N HMBC)



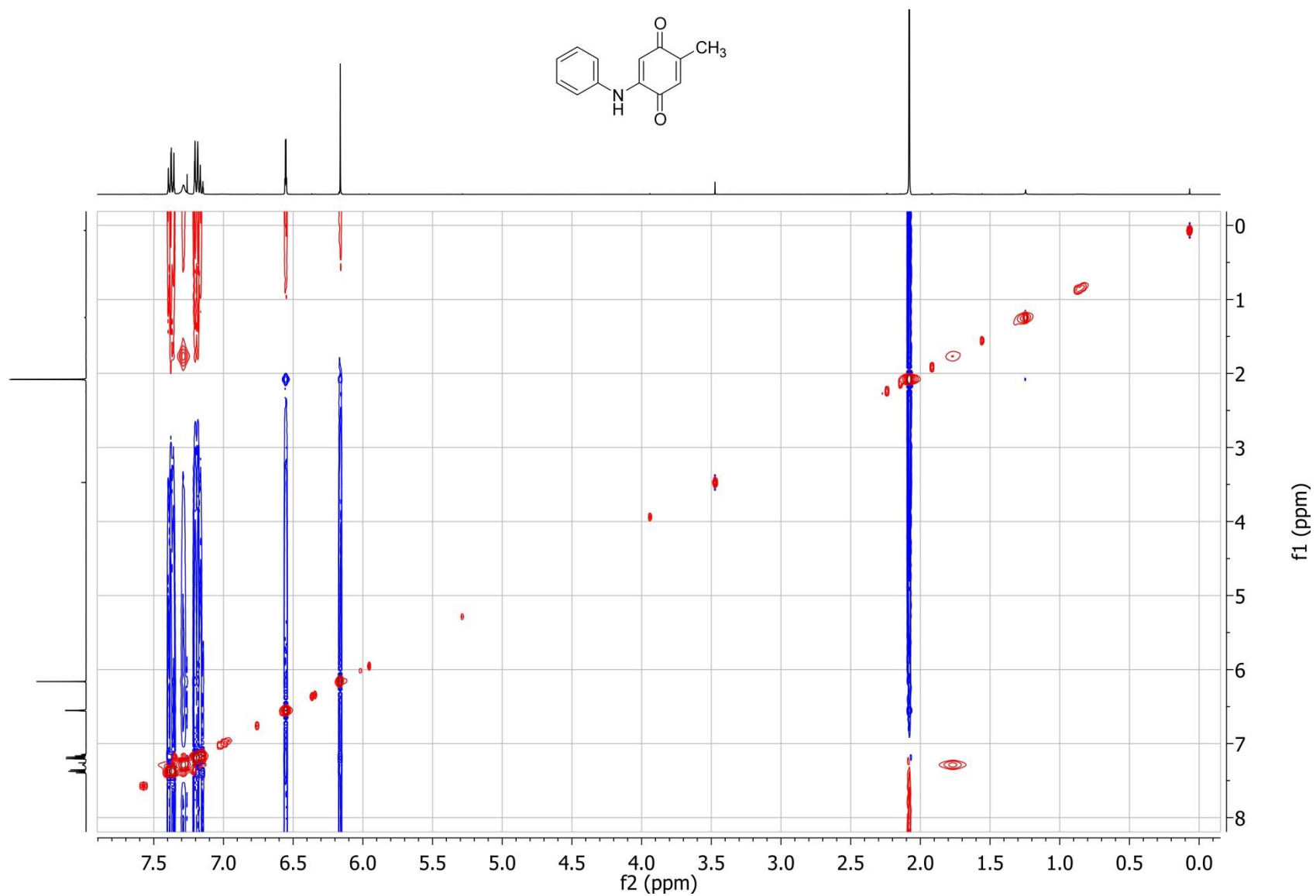
~ 70 ~



2-Anilino-5-methyl-1,4-benzochinon (NOESY)

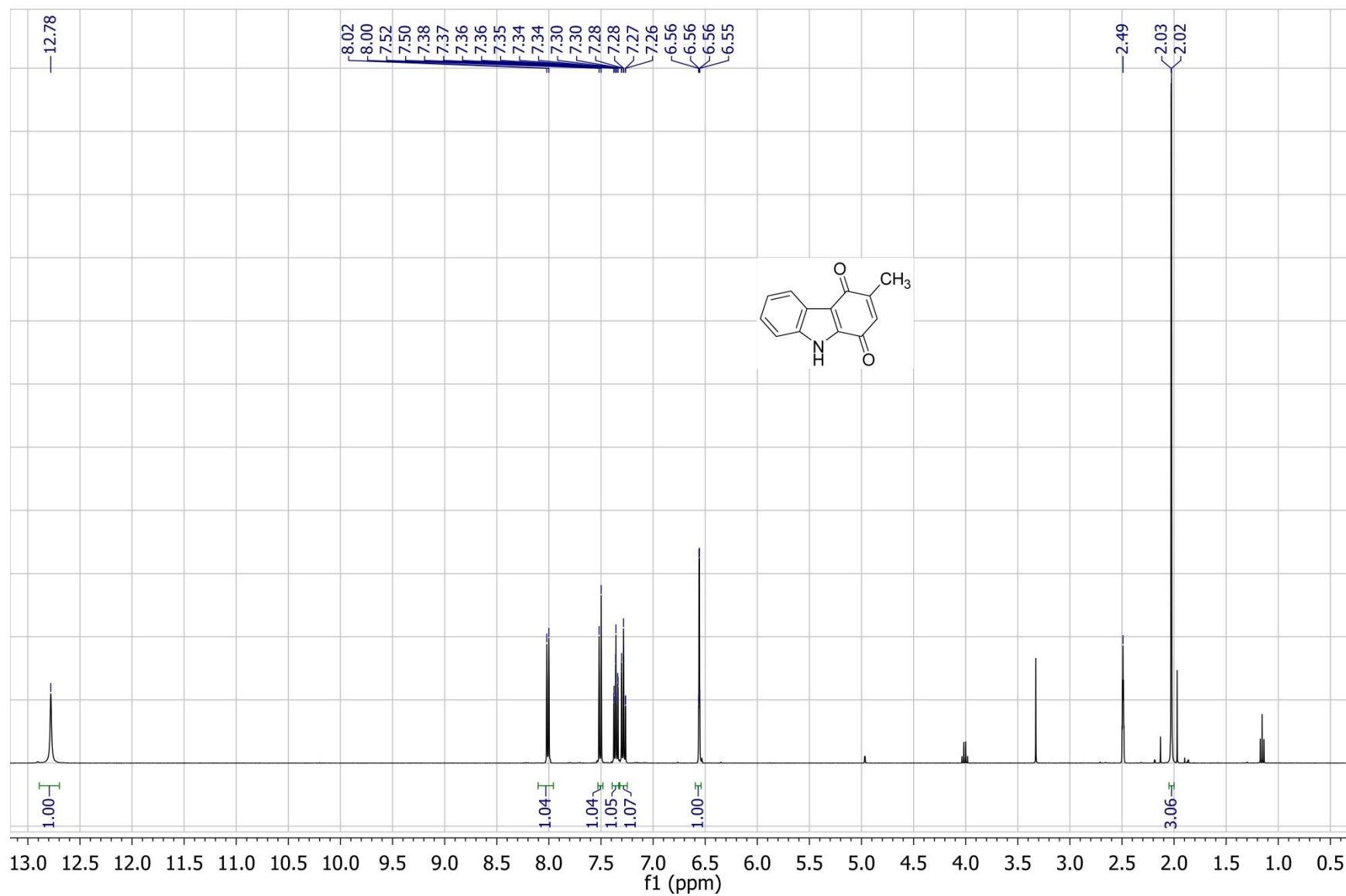


~ 71 ~

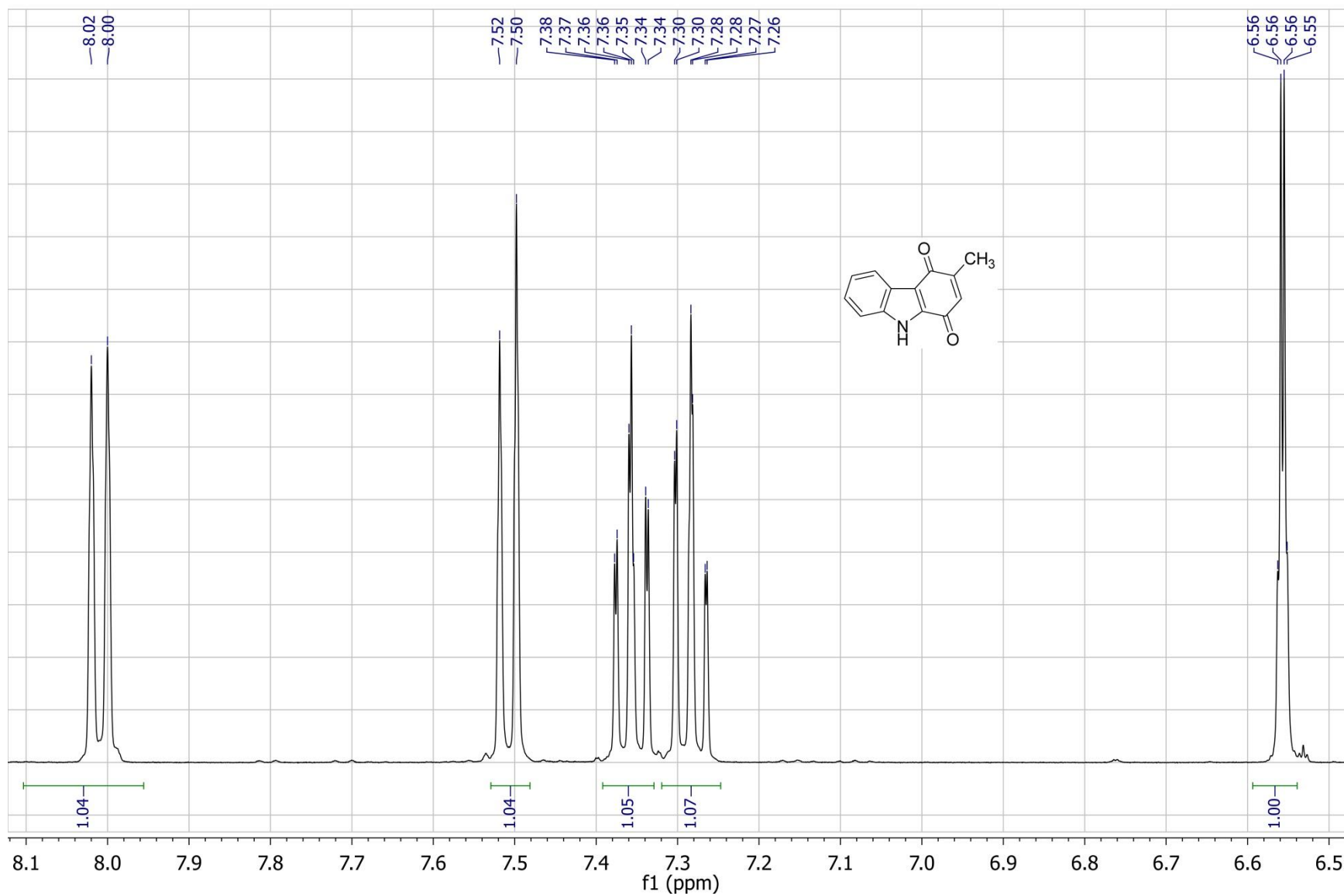


~ 72 ~

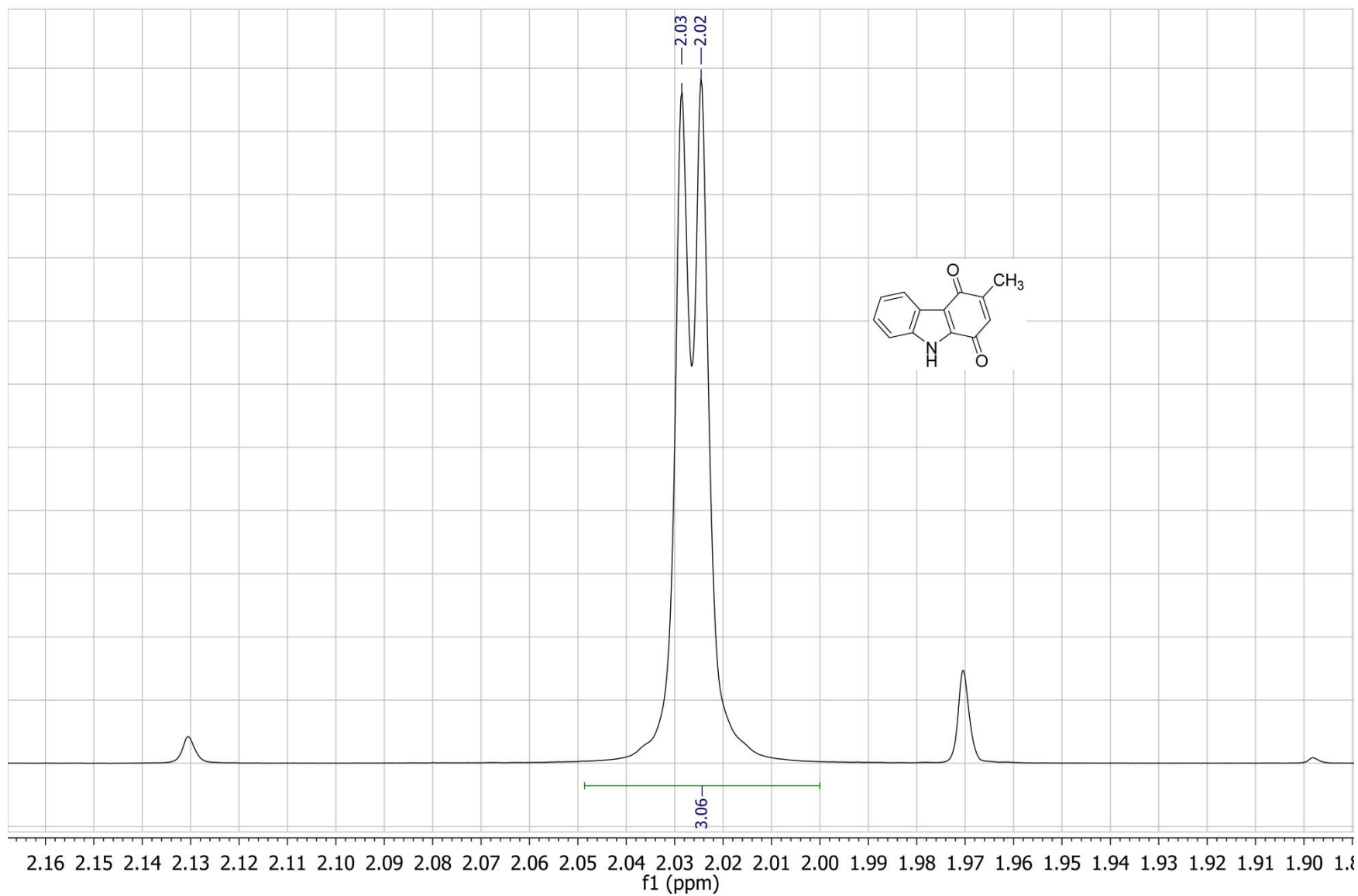
3-Methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dion (1H)



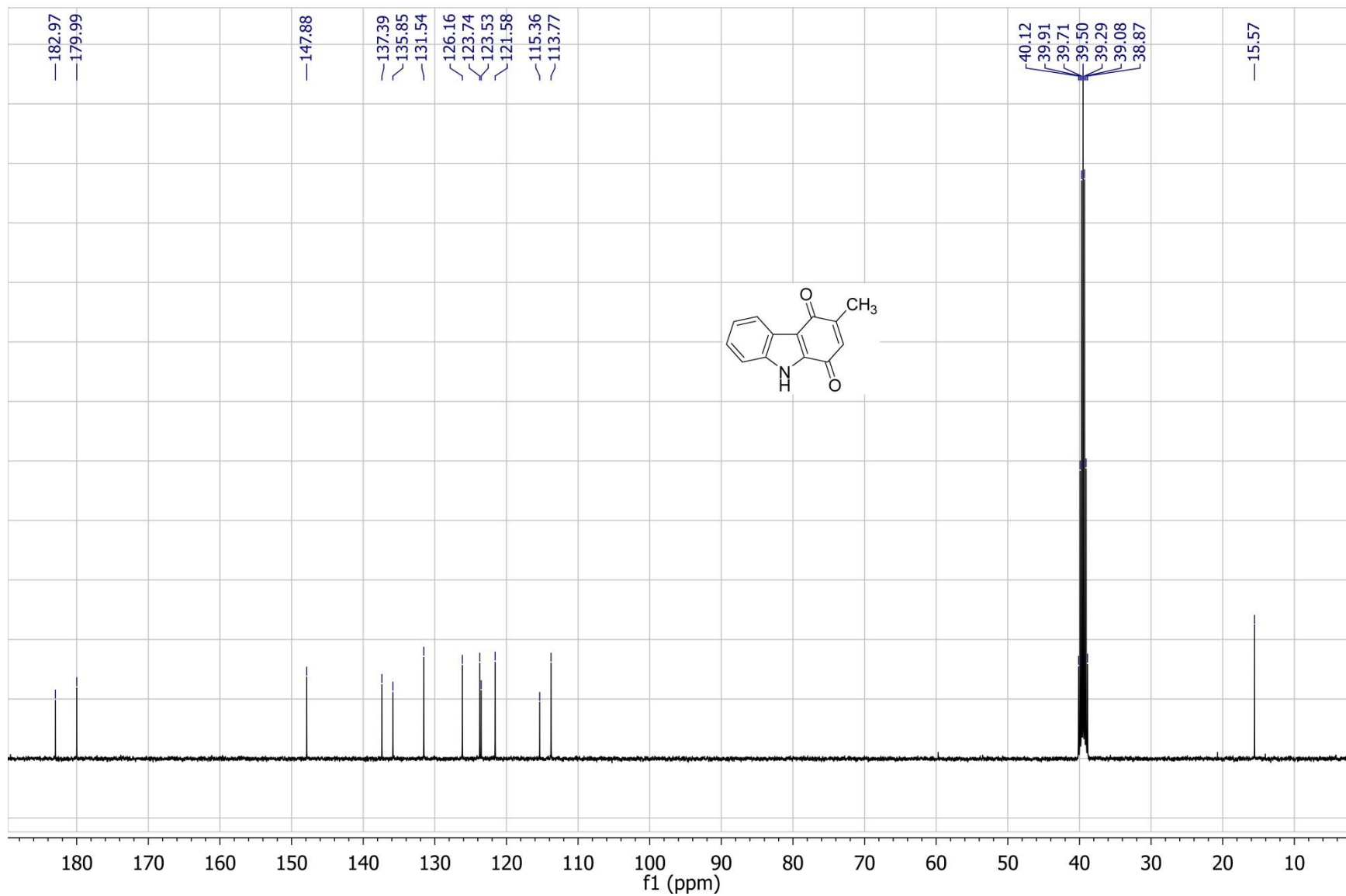
3-Methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dion (1H)



3-Methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dion (1H)

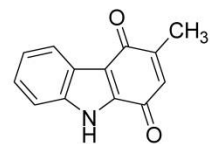


3-Methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dion (13C)

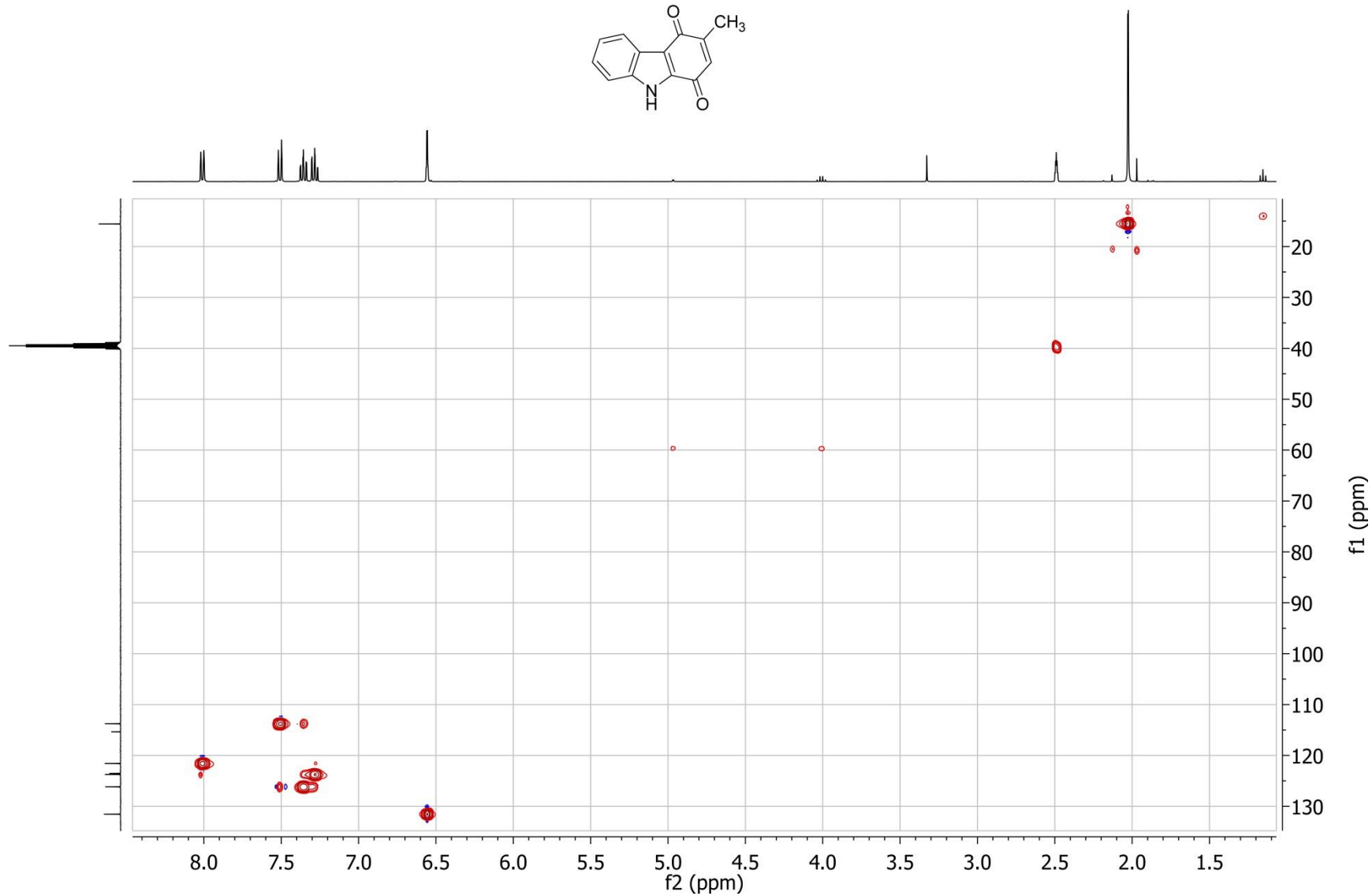


~ 9/ ~

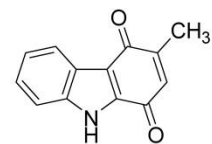
3-Methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dion (HSQC)



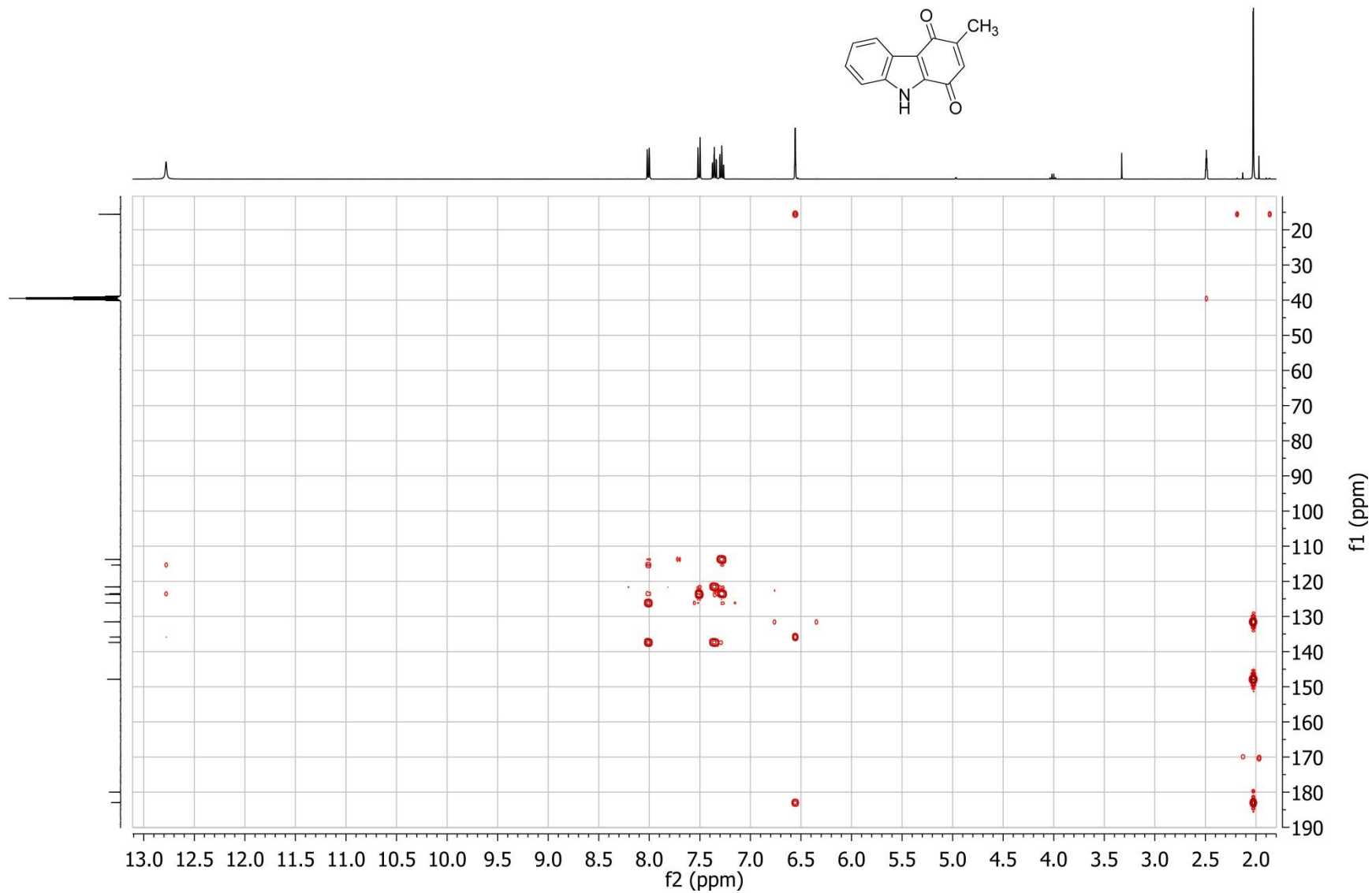
~ 76 ~



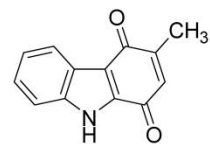
3-Methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dione (HMBC)



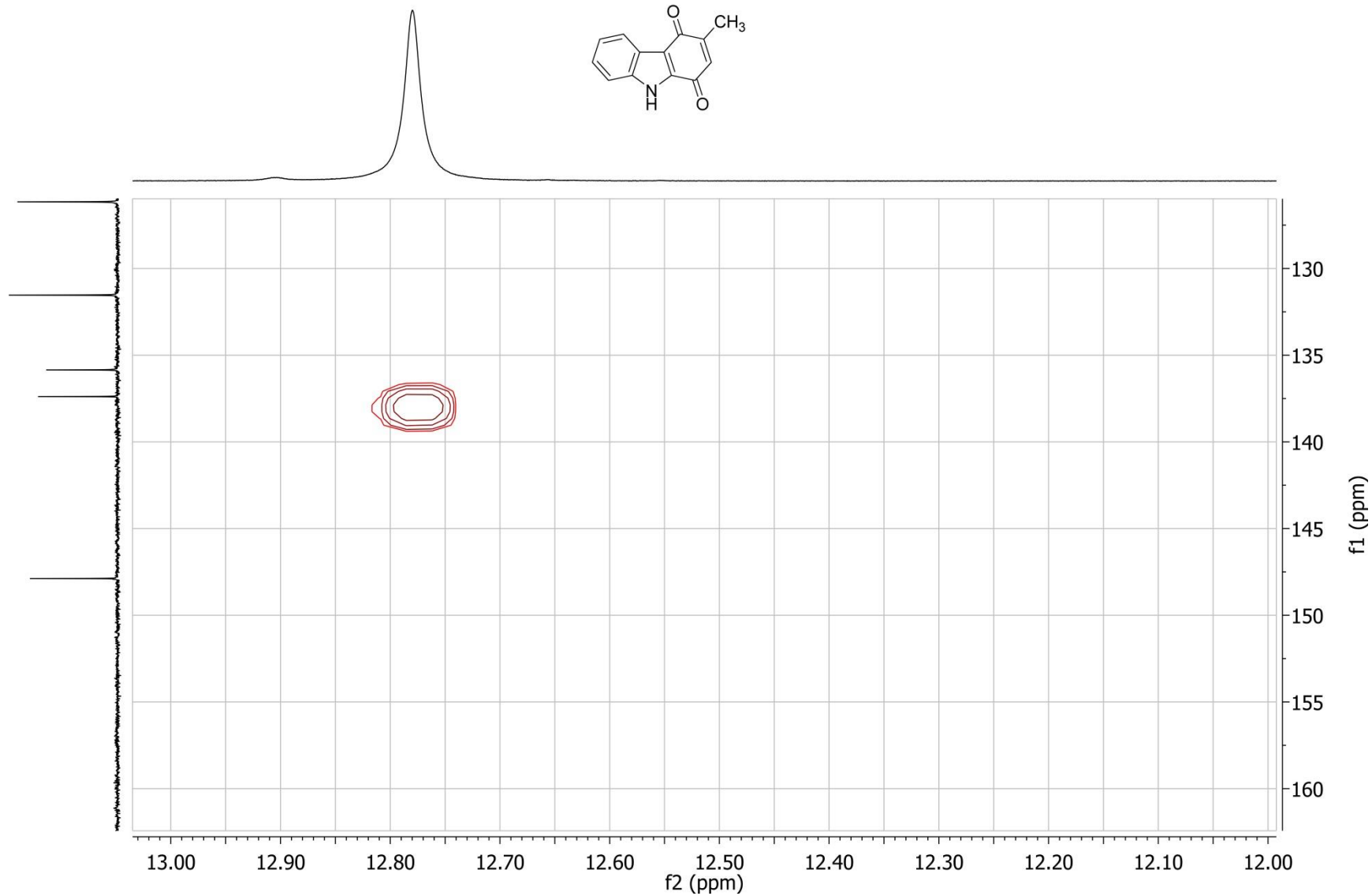
~ 77 ~



3-Methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dione (15N HSQC)

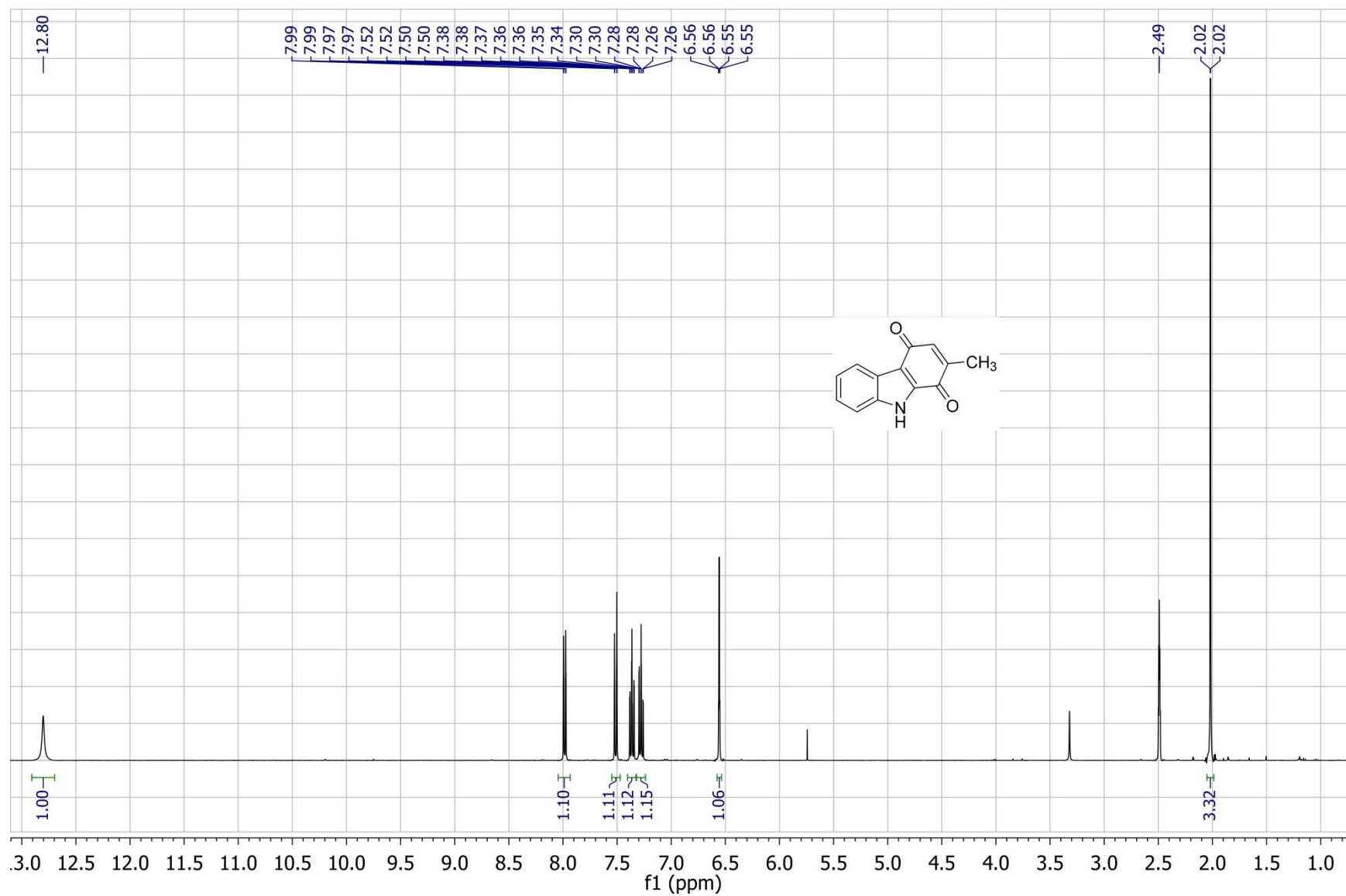


~ 78 ~



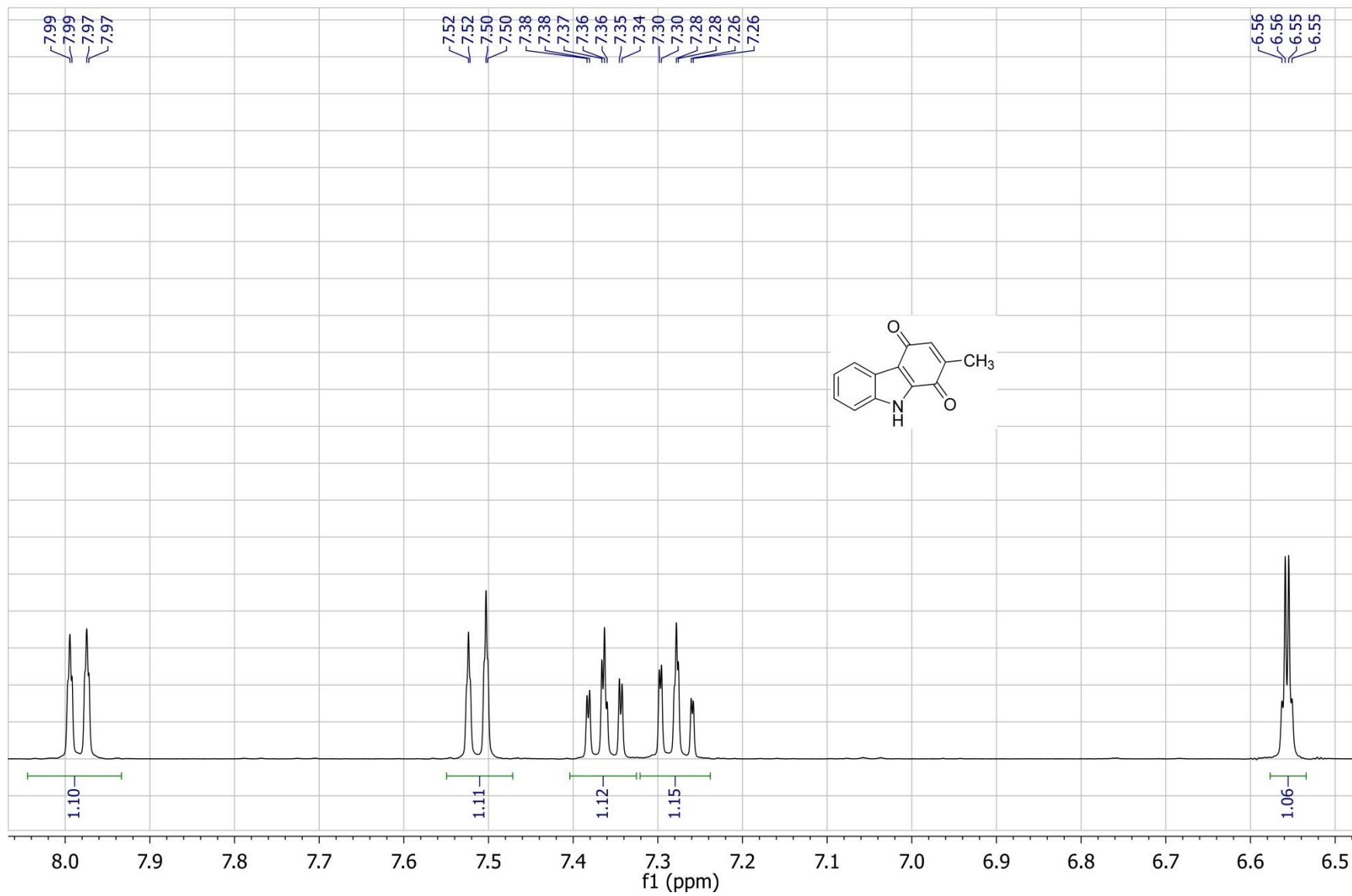
~ 67 ~

2-Methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dione (1H)

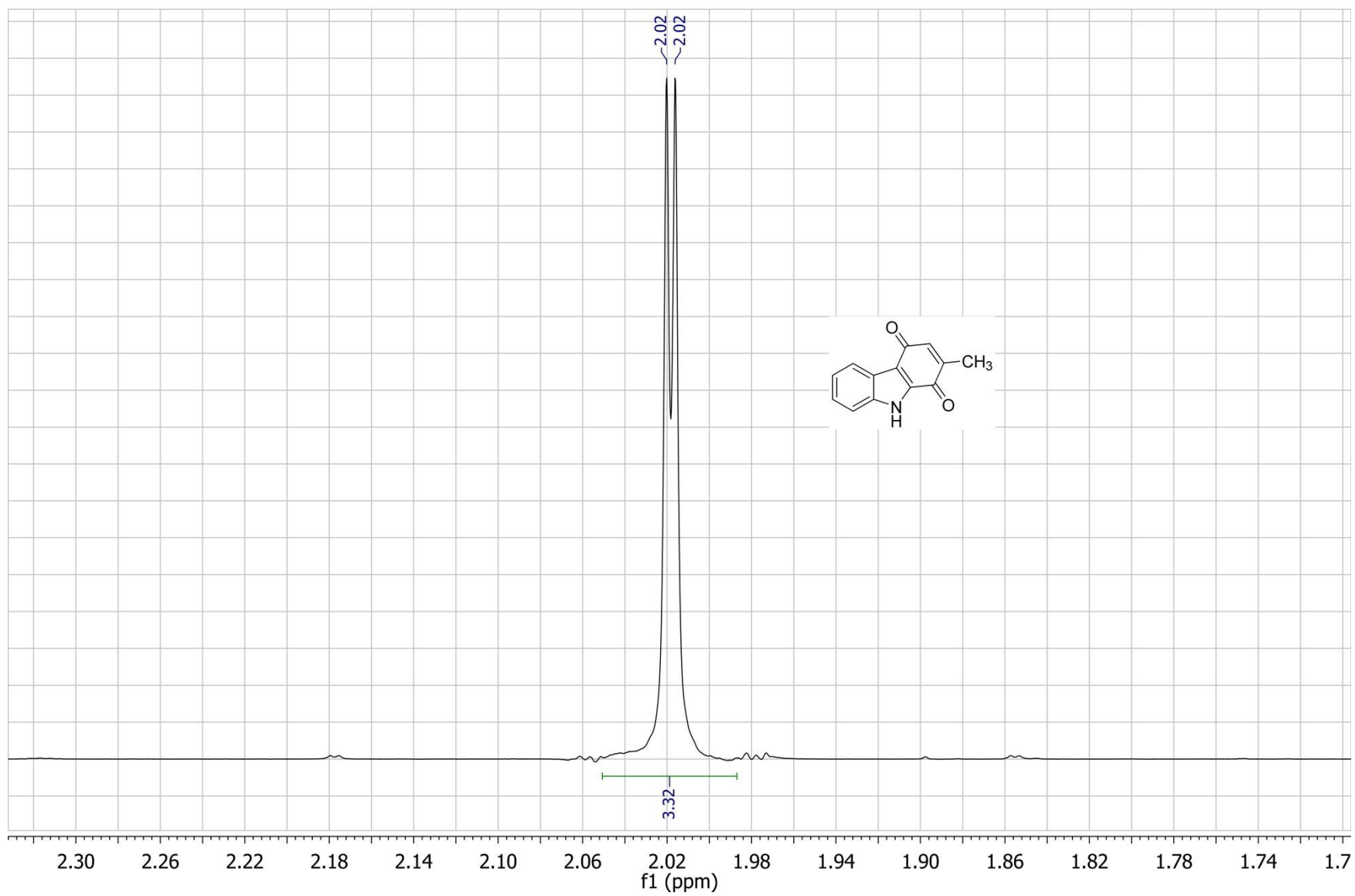


~ 08 ~

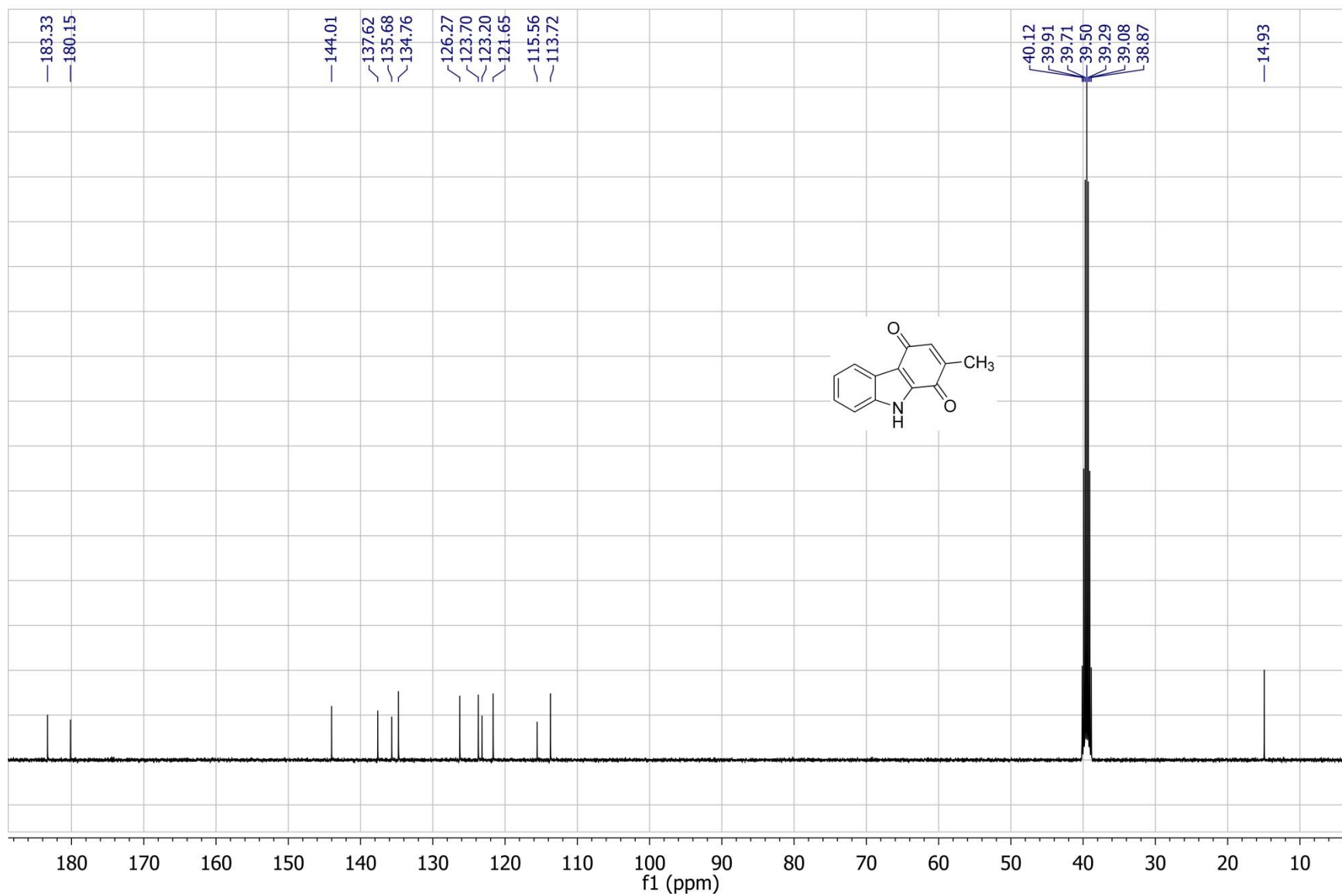
2-Methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dion (1H)



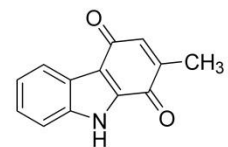
2-Methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dion (1H)



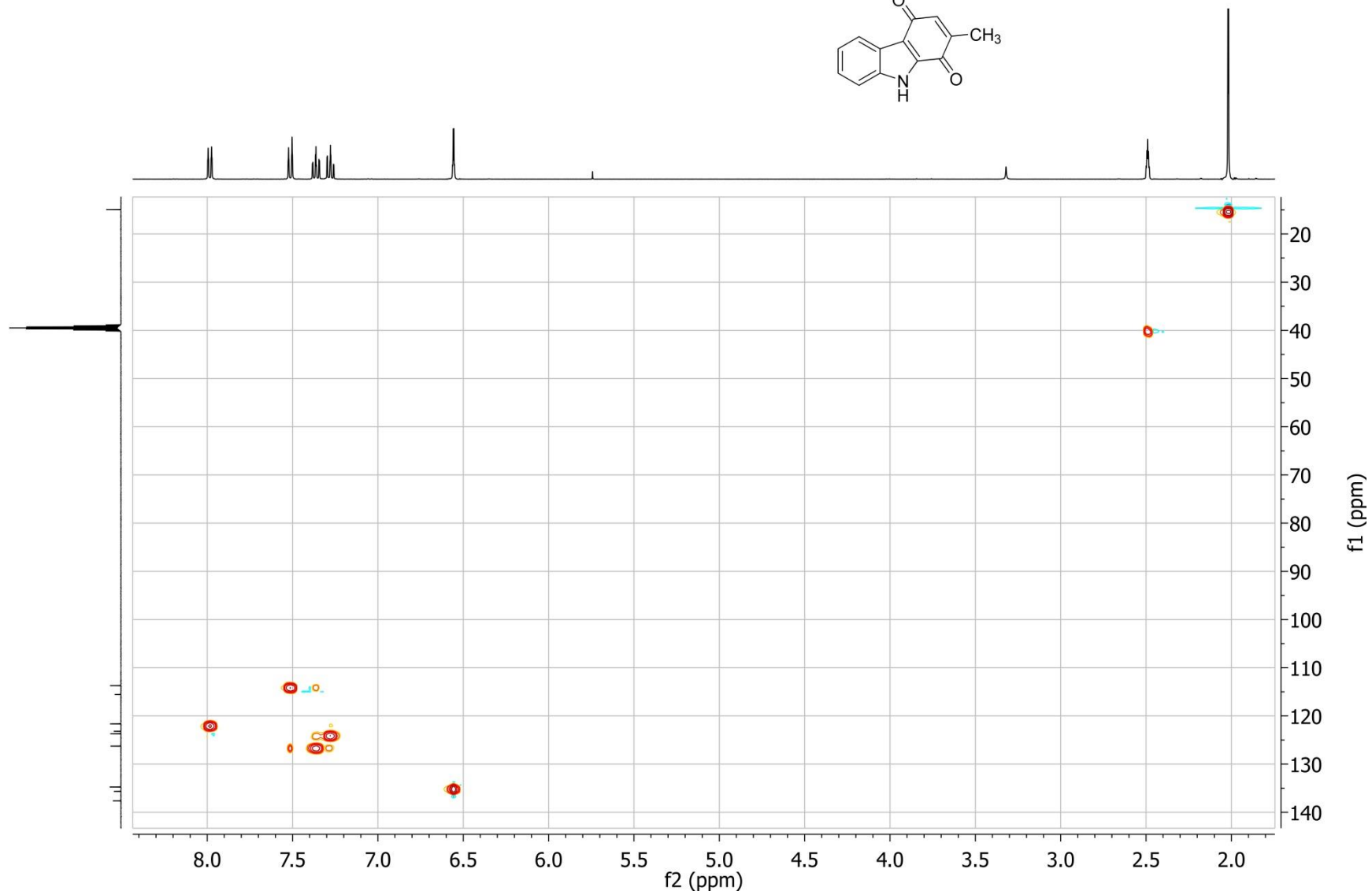
2-Methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dione (13C)



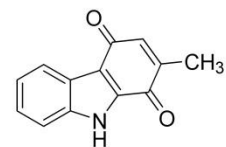
2-Methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dione (HSQC)



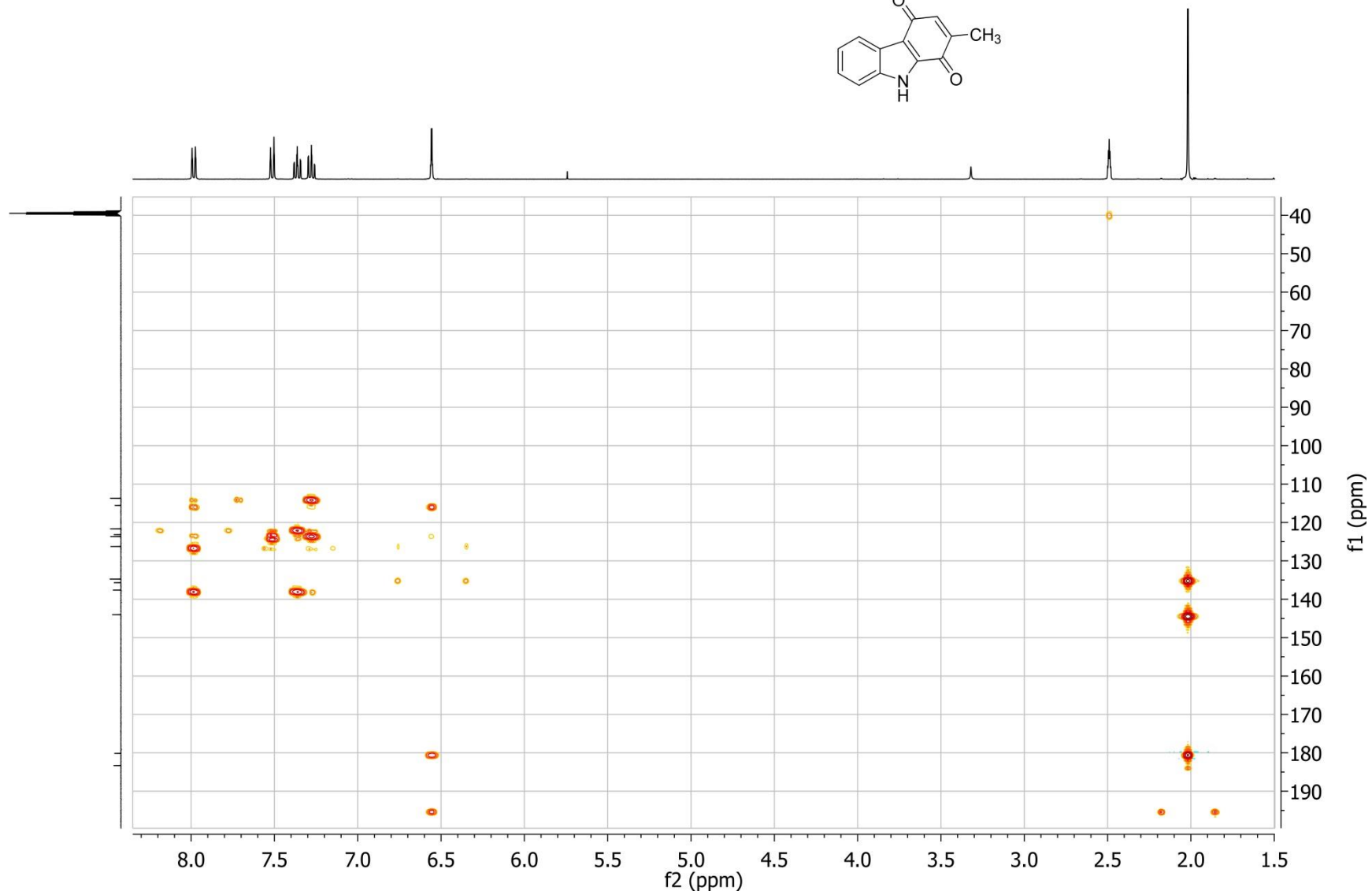
~ 83 ~



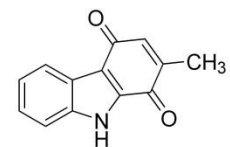
2-Methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dion (HMBC)



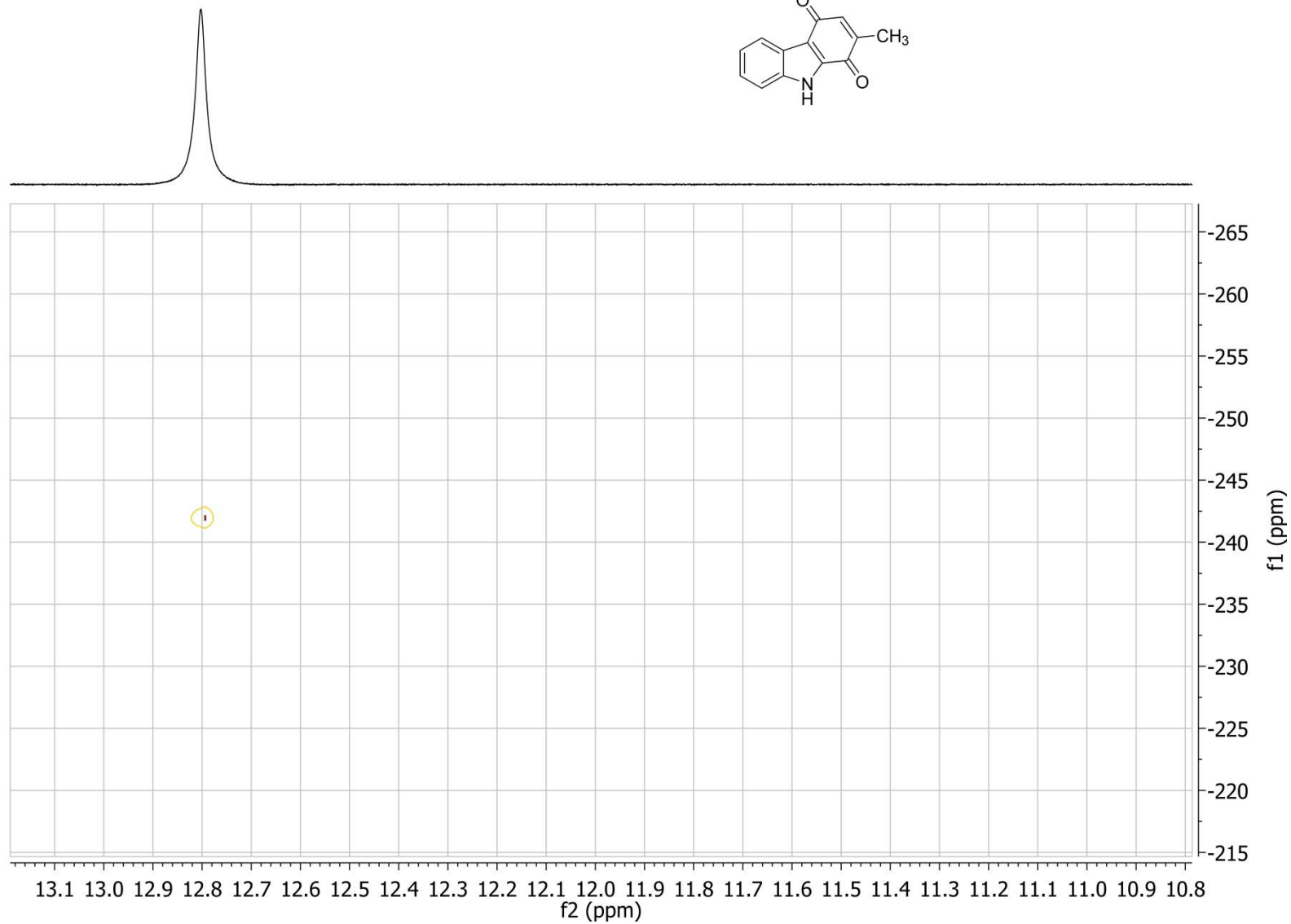
~ 84 ~



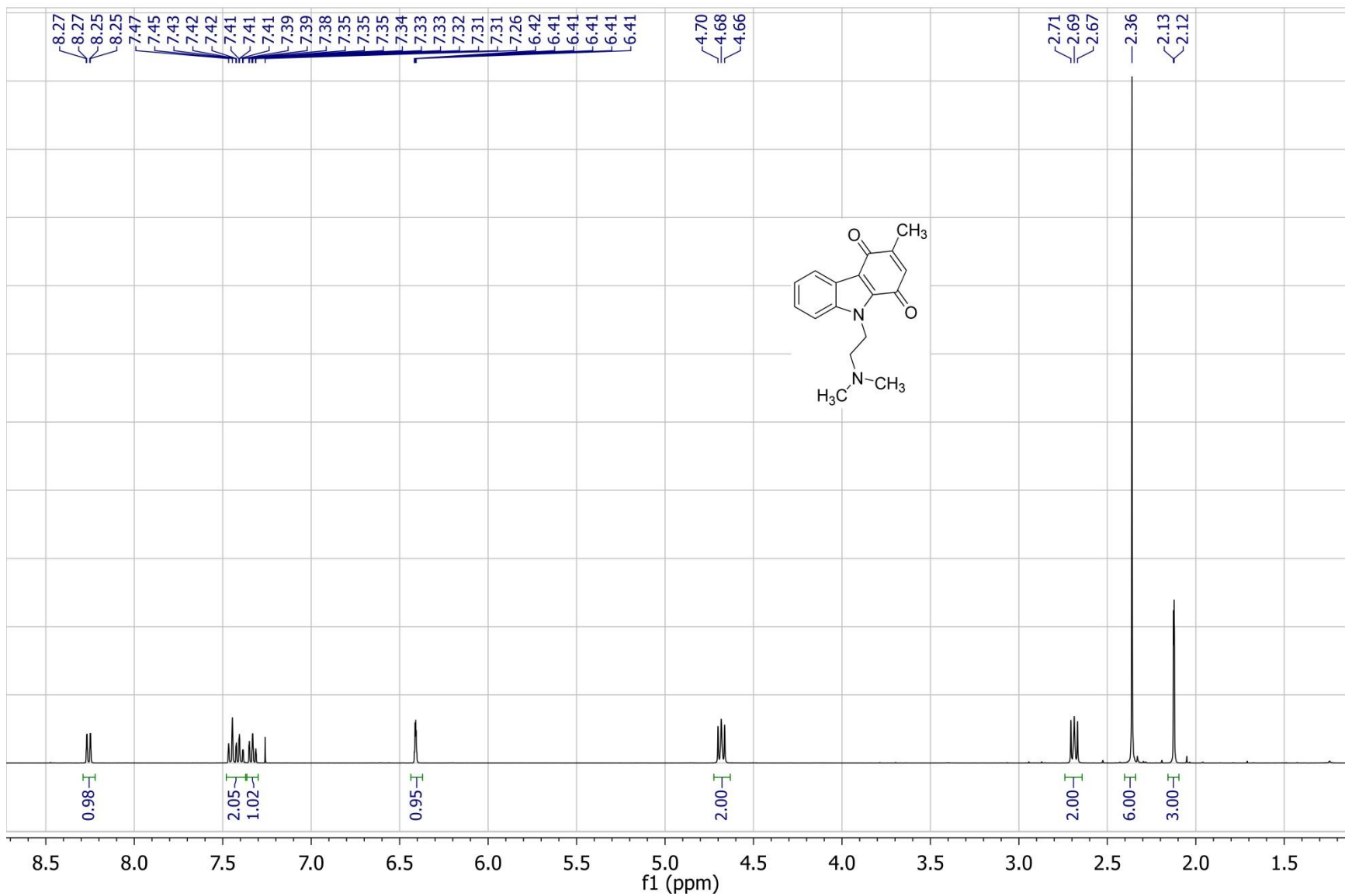
2-Methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dione (15N HSQC)



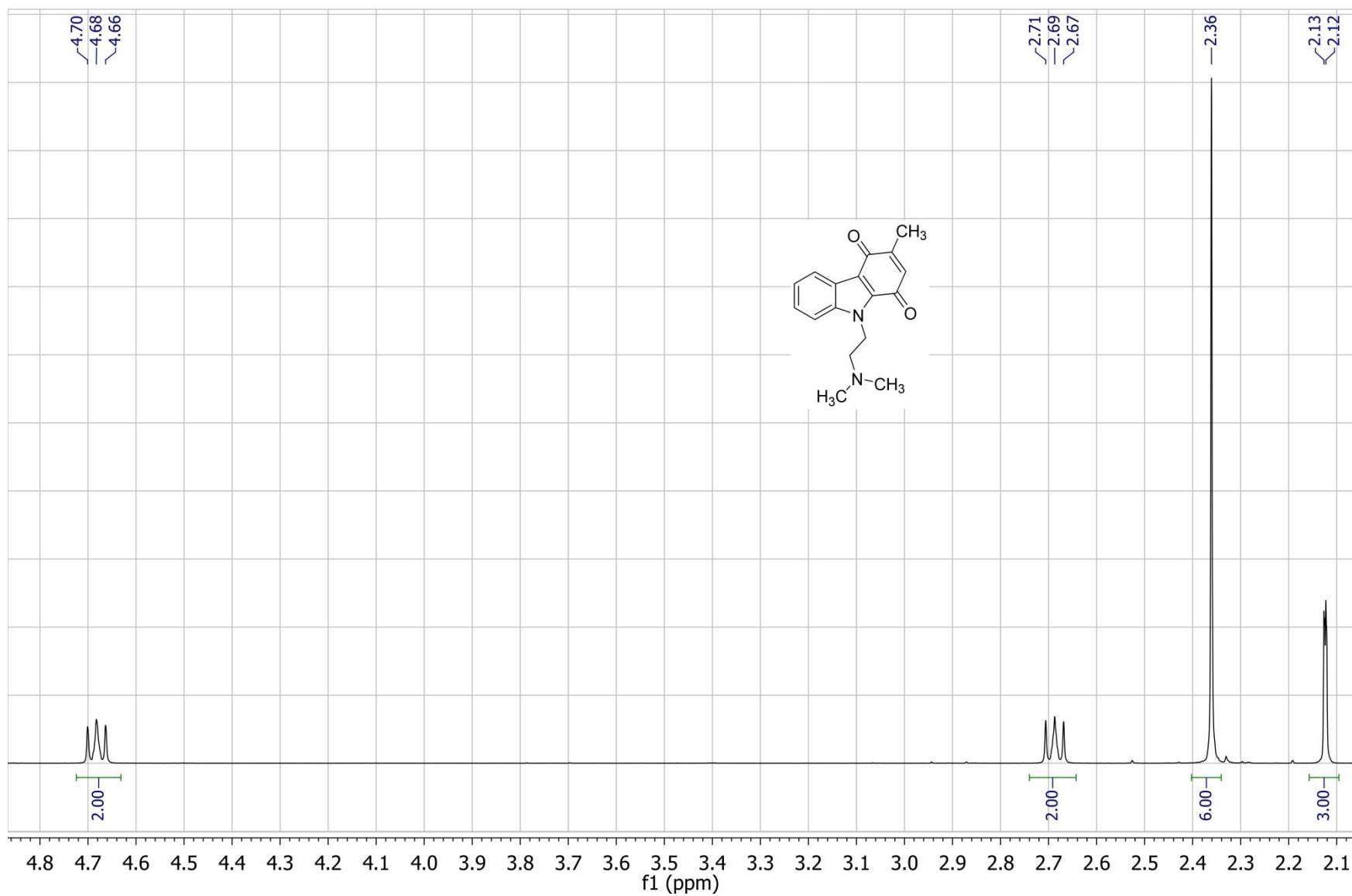
~ 85 ~



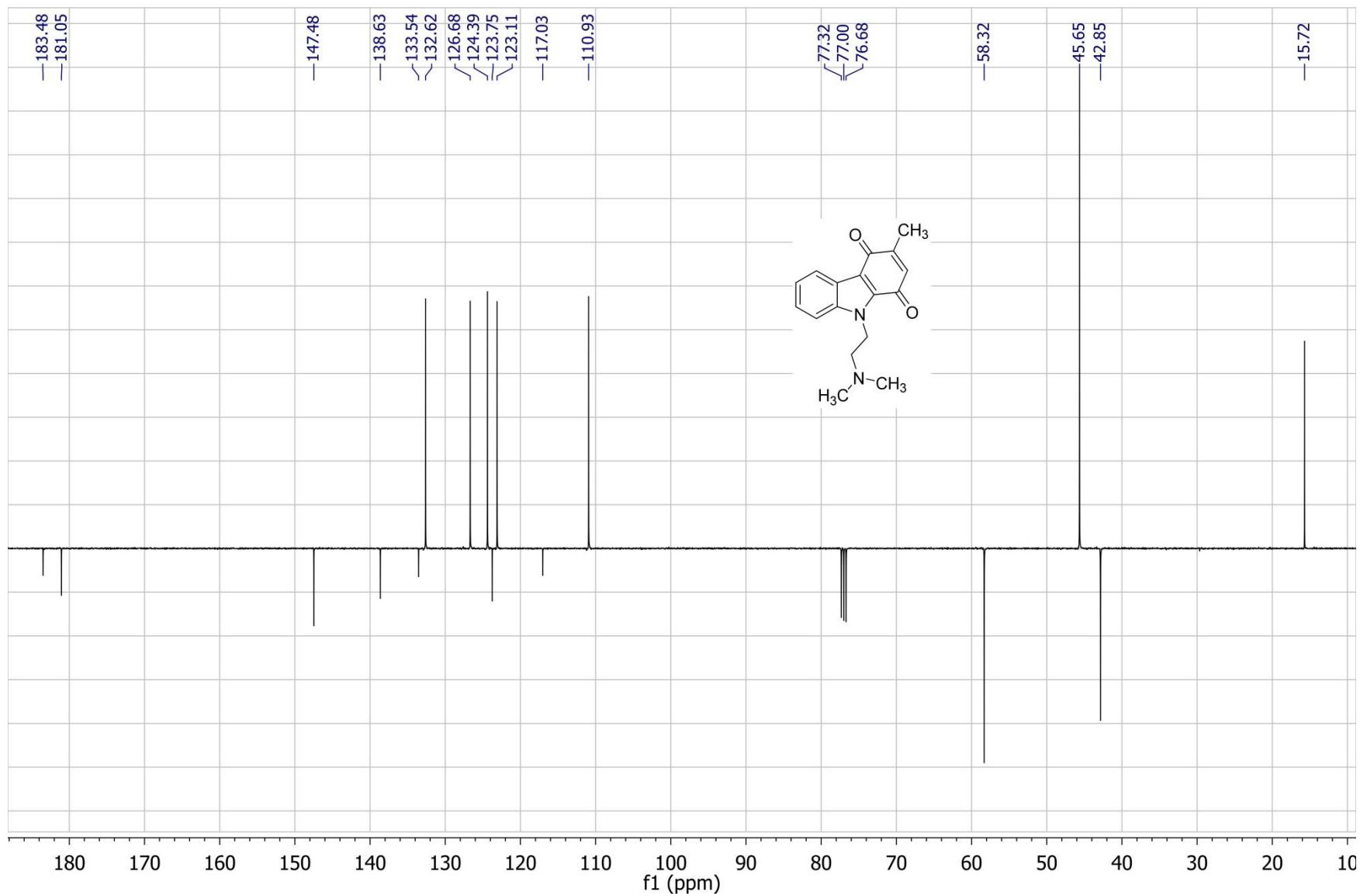
9-[2-(Dimethylamino)ethyl]-3-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dione (1H)



9-[2-(Dimethylamino)ethyl]-3-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dione (1H)



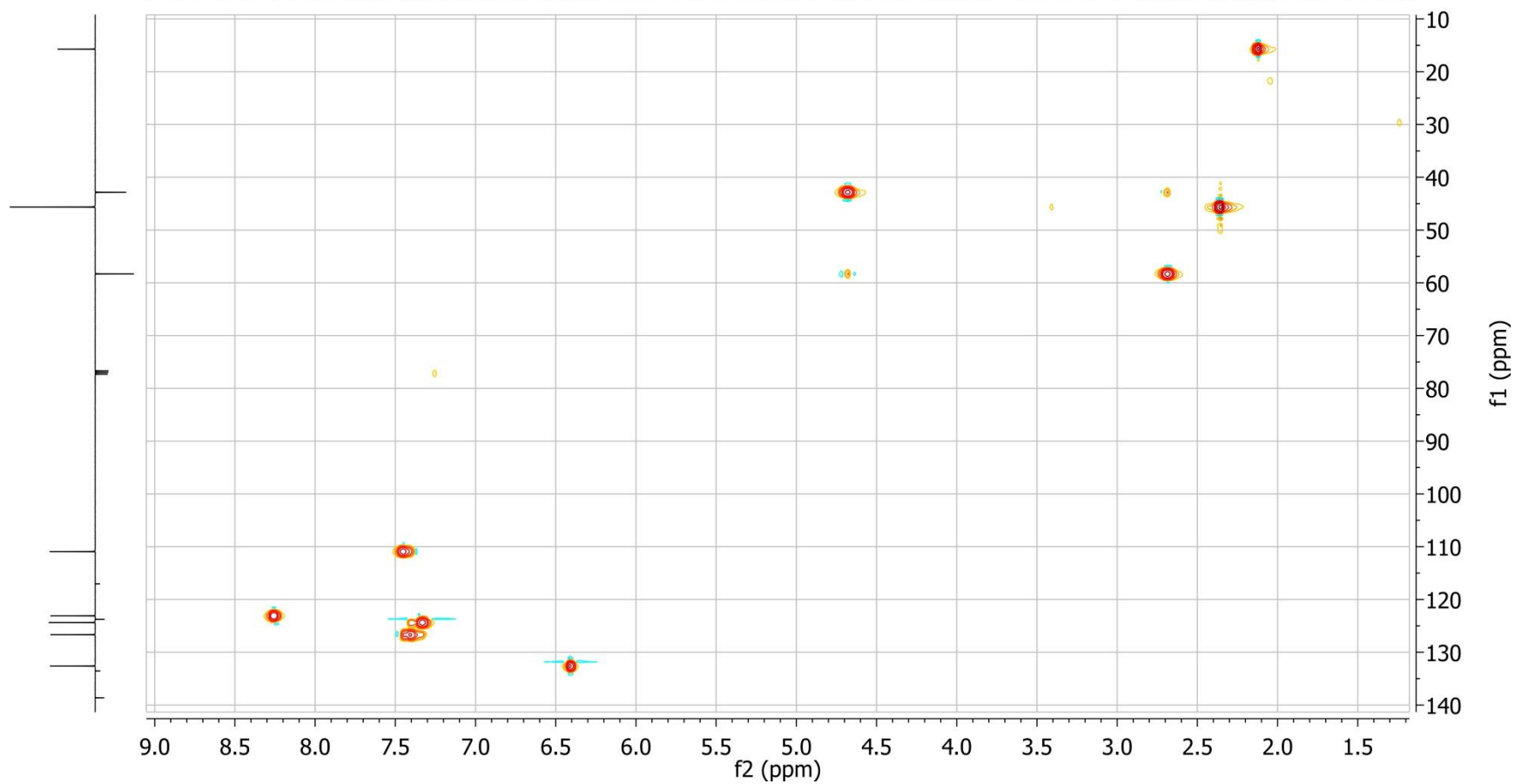
9-[2-(Dimethylamino)ethyl]-3-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dione (¹³C APT)



9-[2-(Dimethylamino)ethyl]-3-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dione (HSQC)



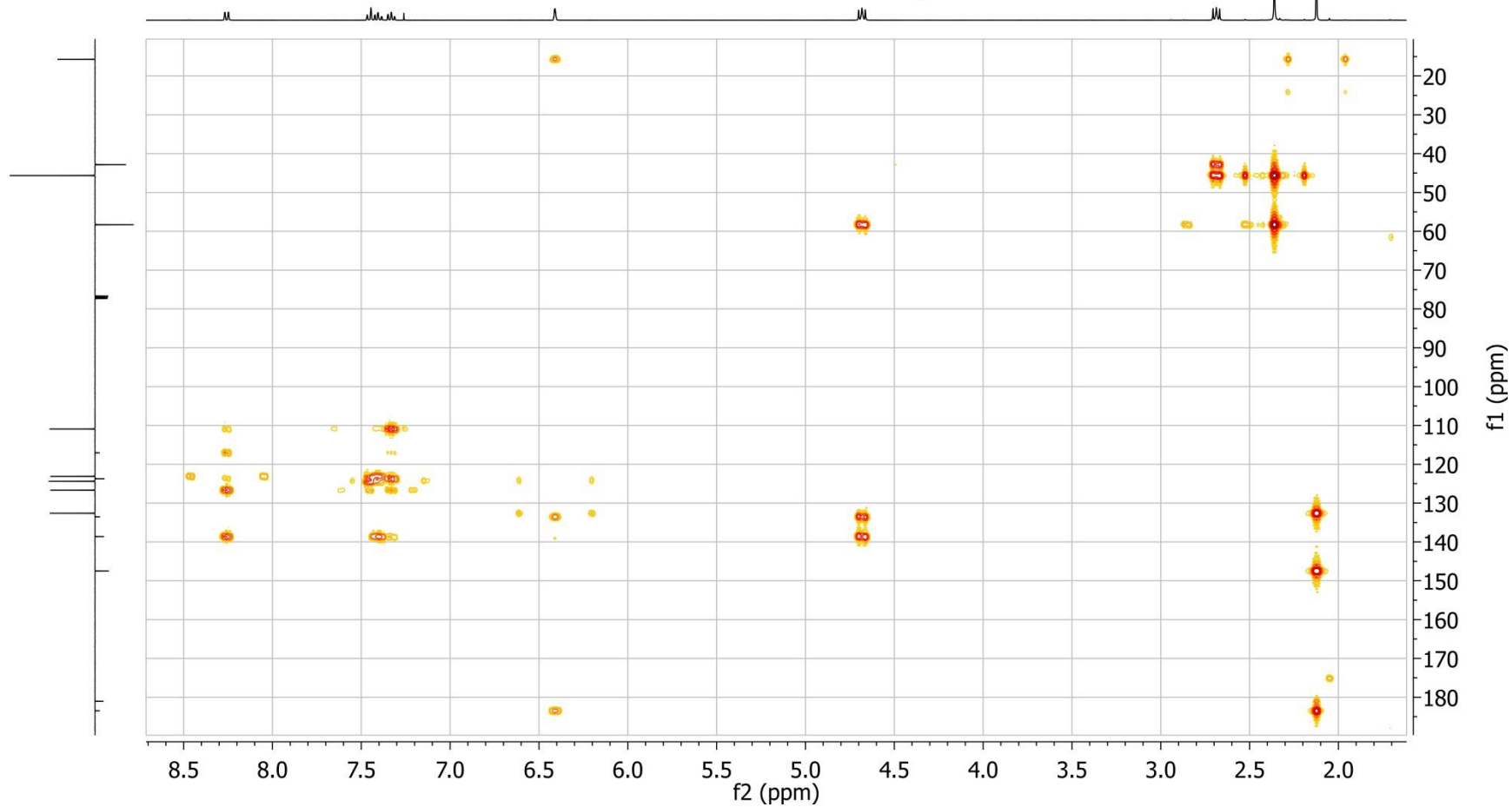
~ 68 ~



9-[2-(Dimethylamino)ethyl]-3-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dione (HMBC)



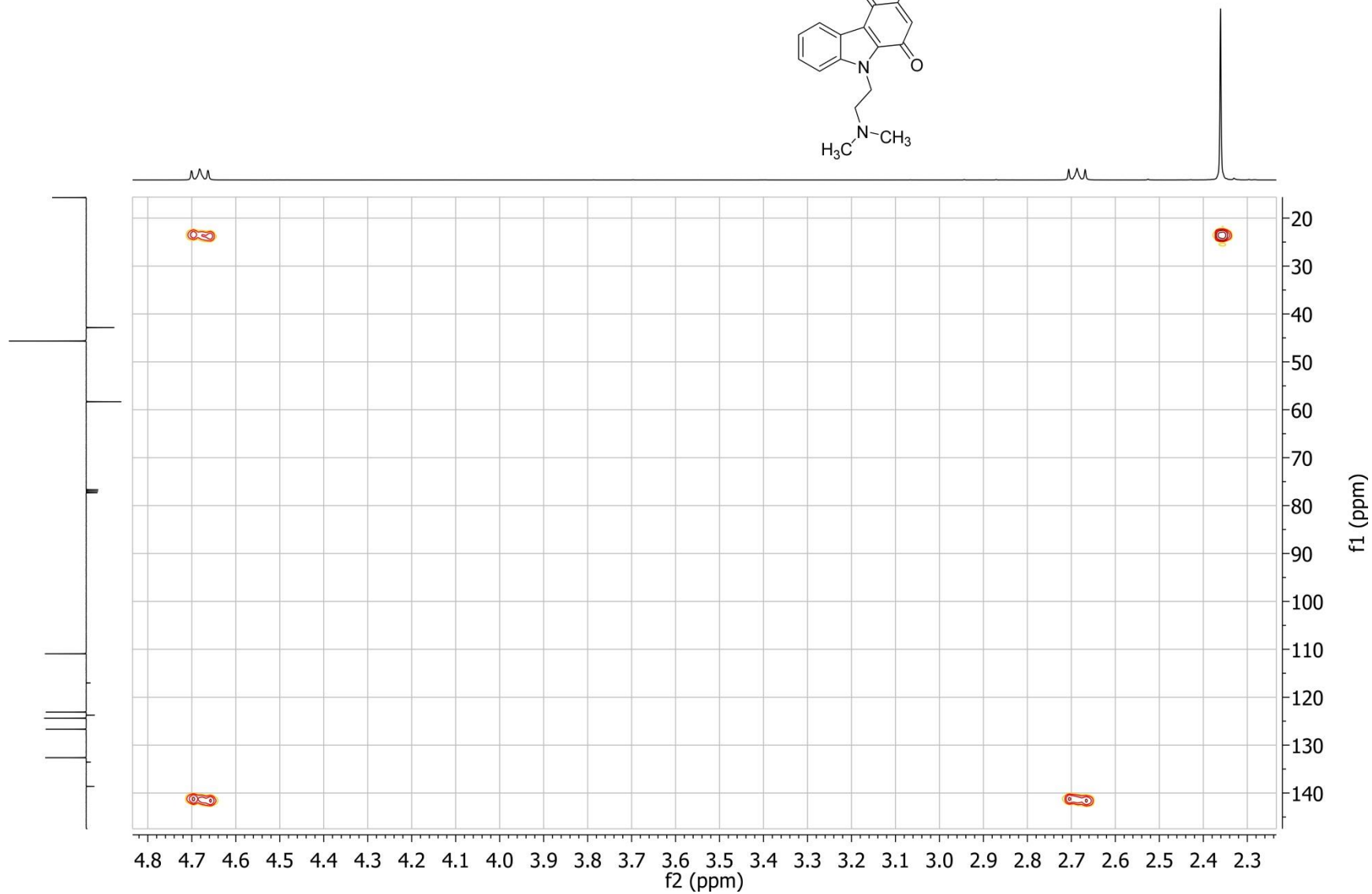
~ 06 ~

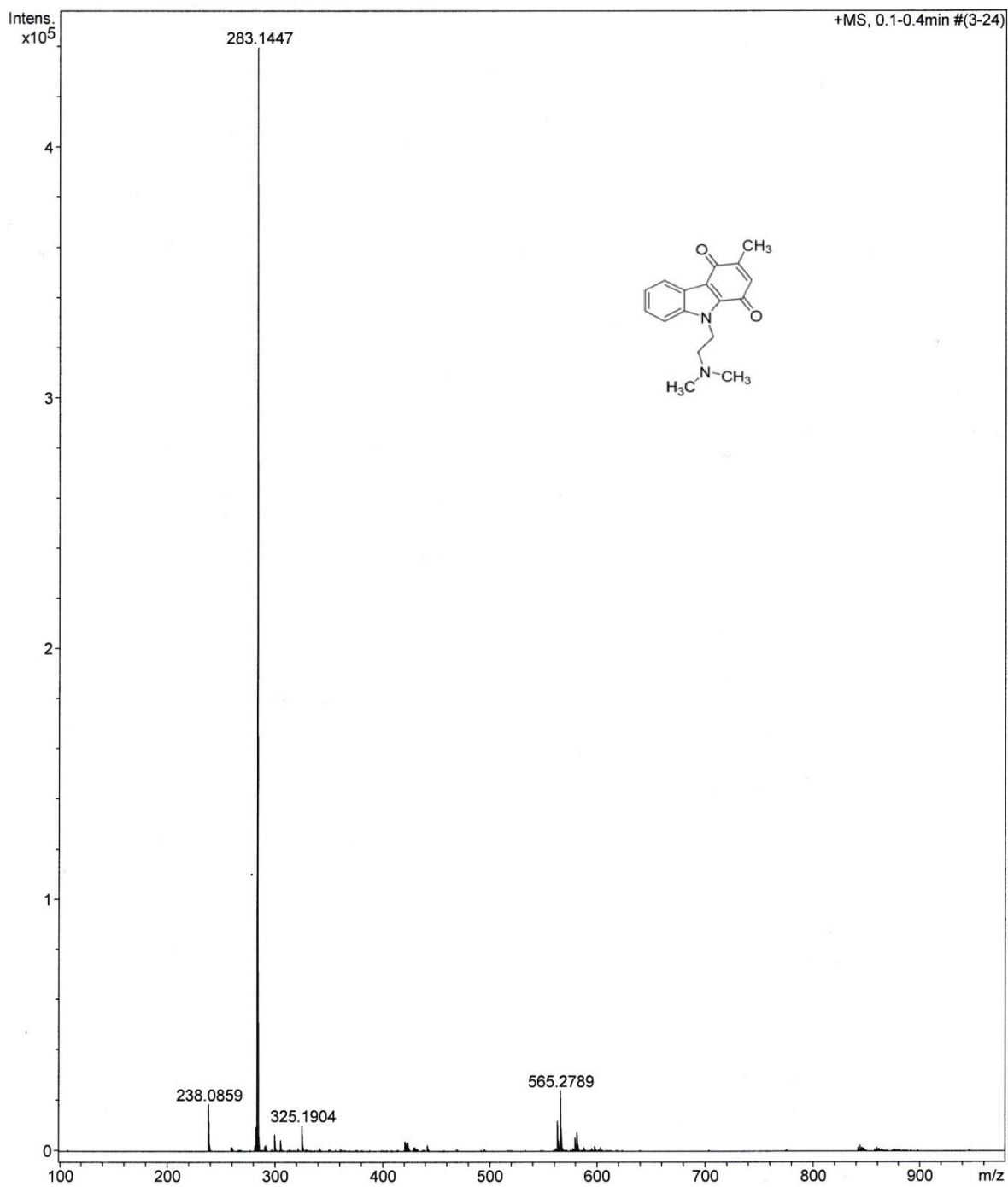


9-[2-(Dimethylamino)ethyl]-3-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dione (15N HMBC)

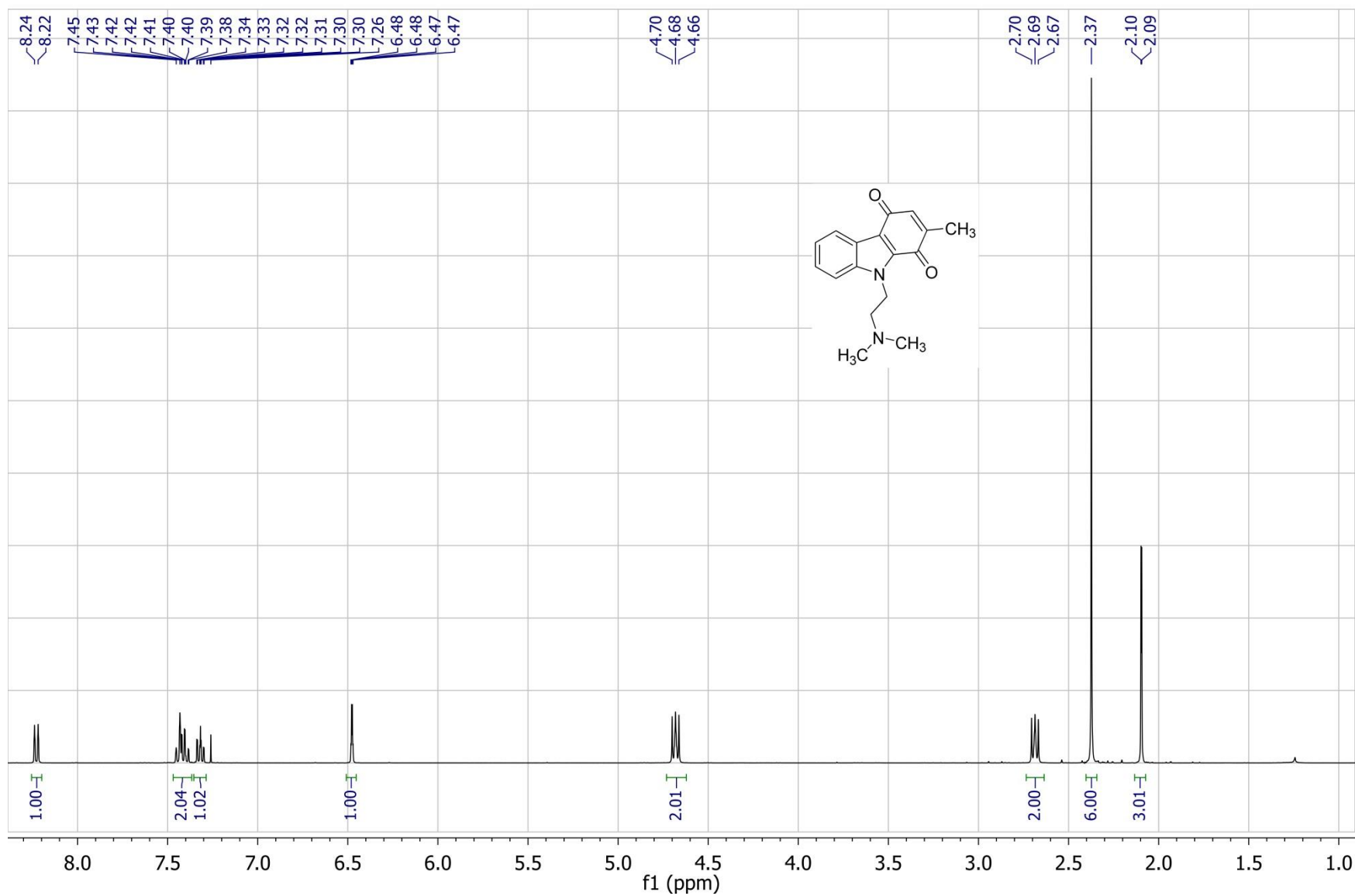


~ 91 ~

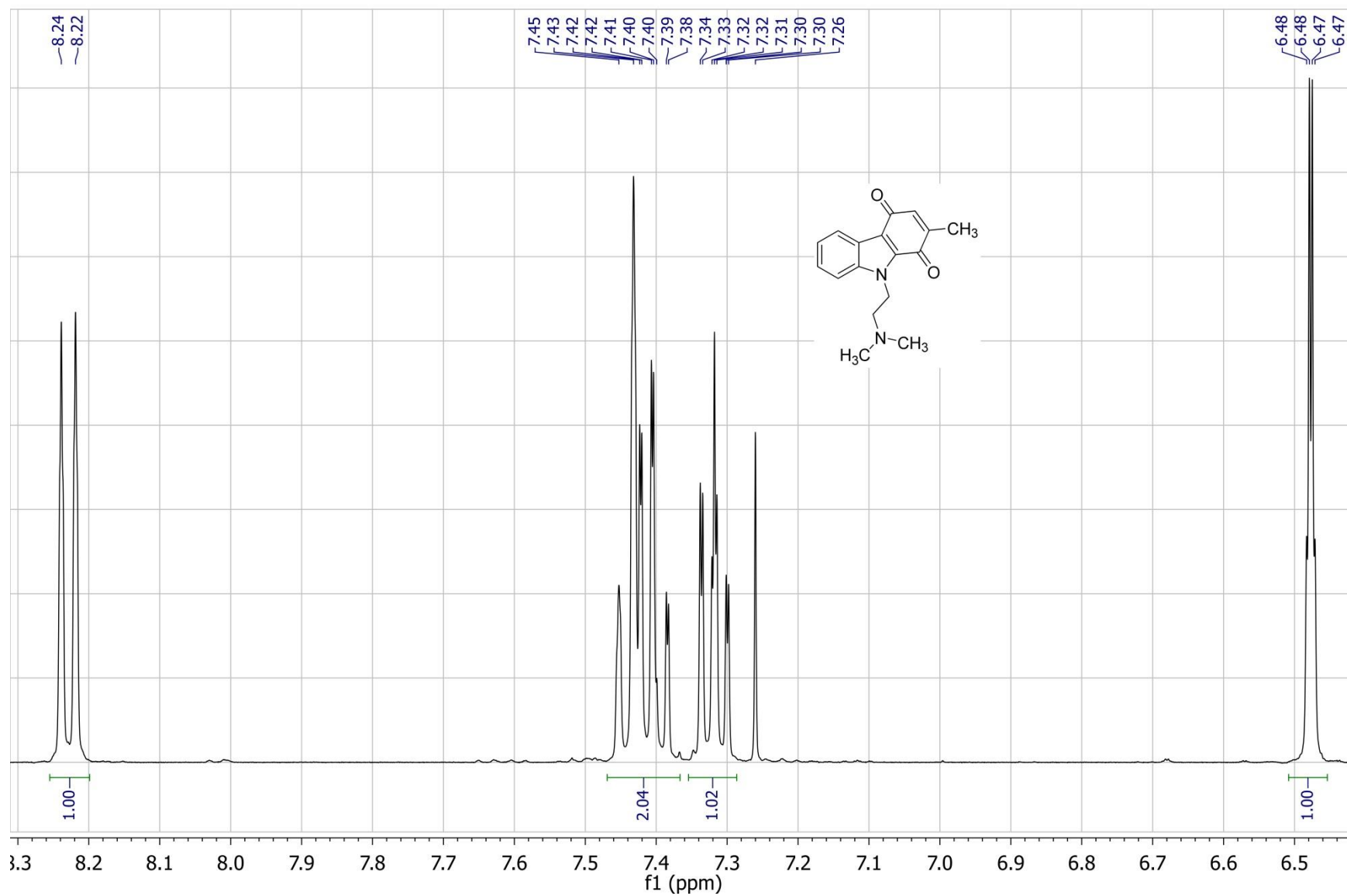




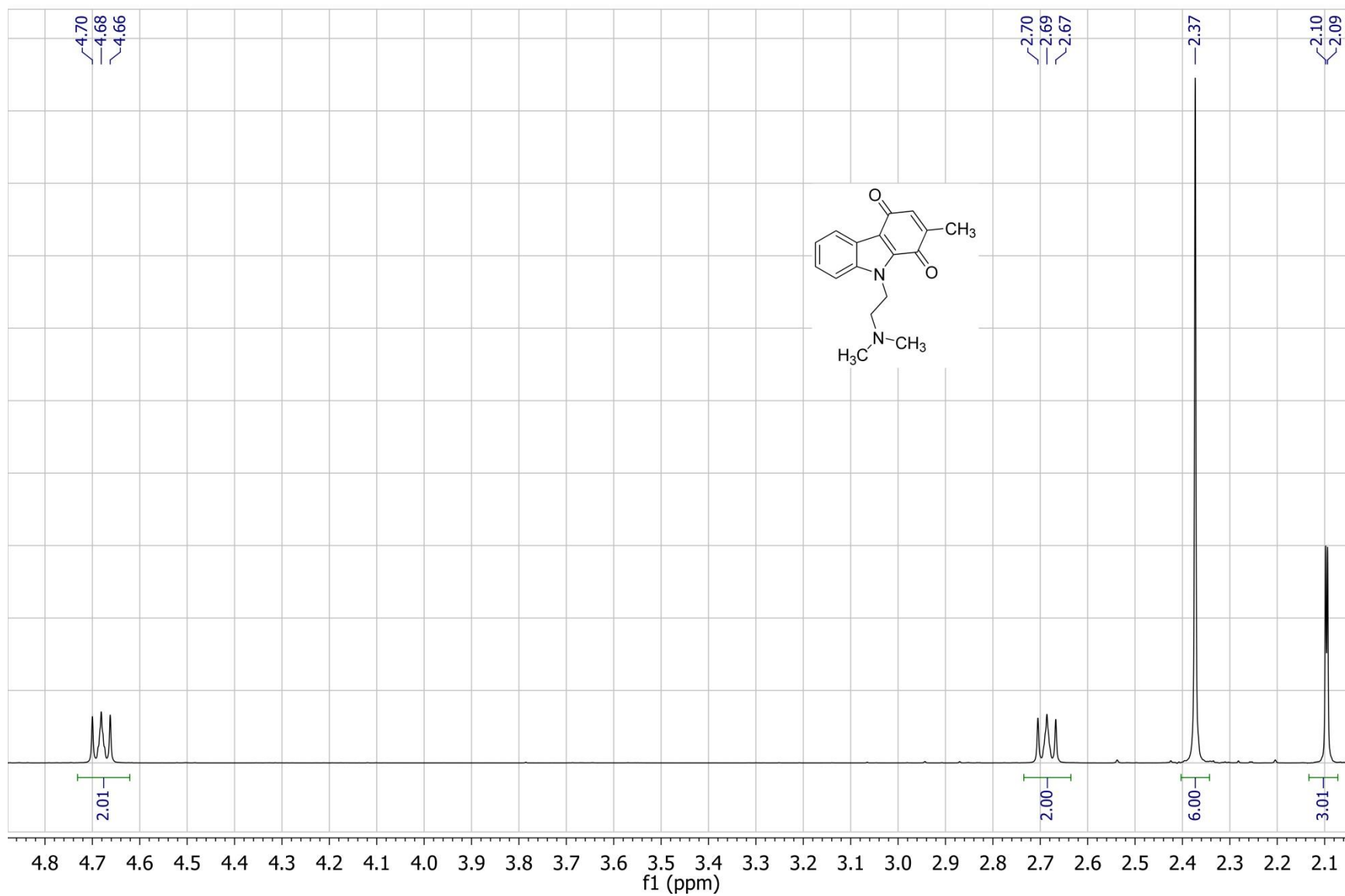
9-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dione (1H)



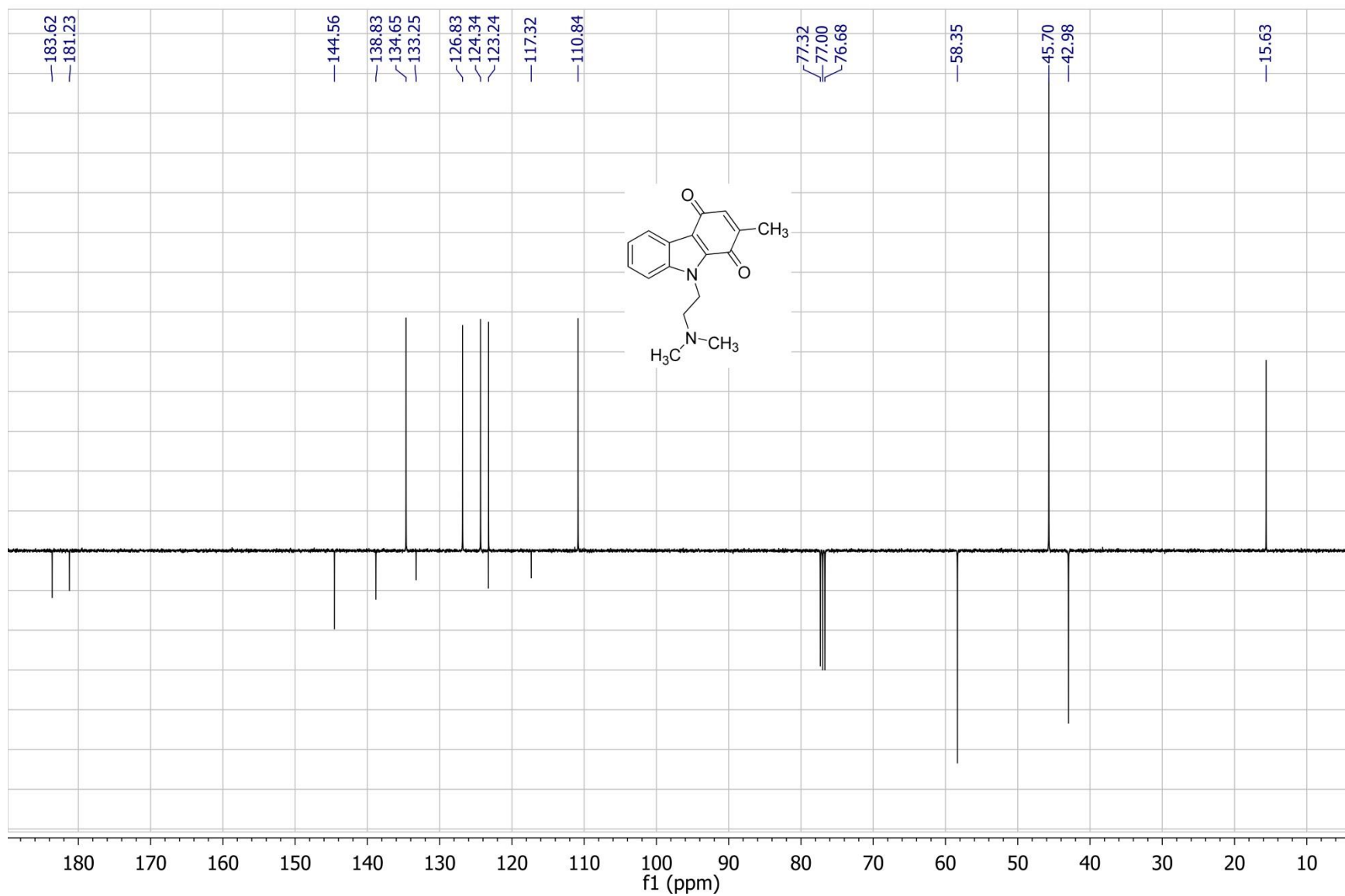
9-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dione (1H)



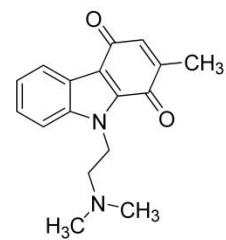
9-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dione (1H)



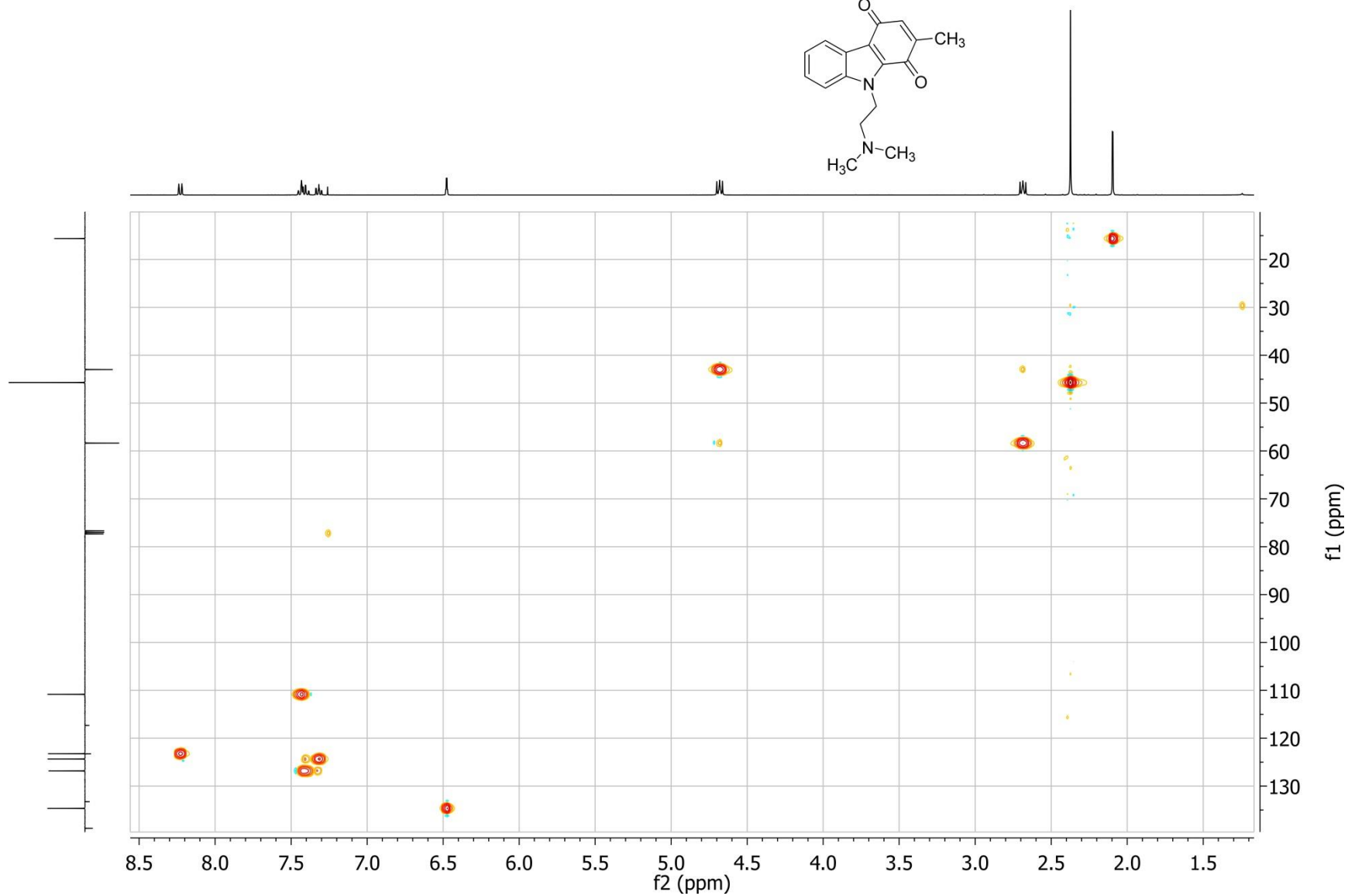
9-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dione (13C APT)



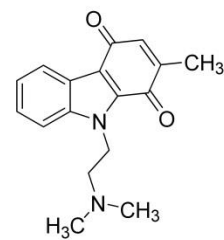
9-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dione (HSQC)



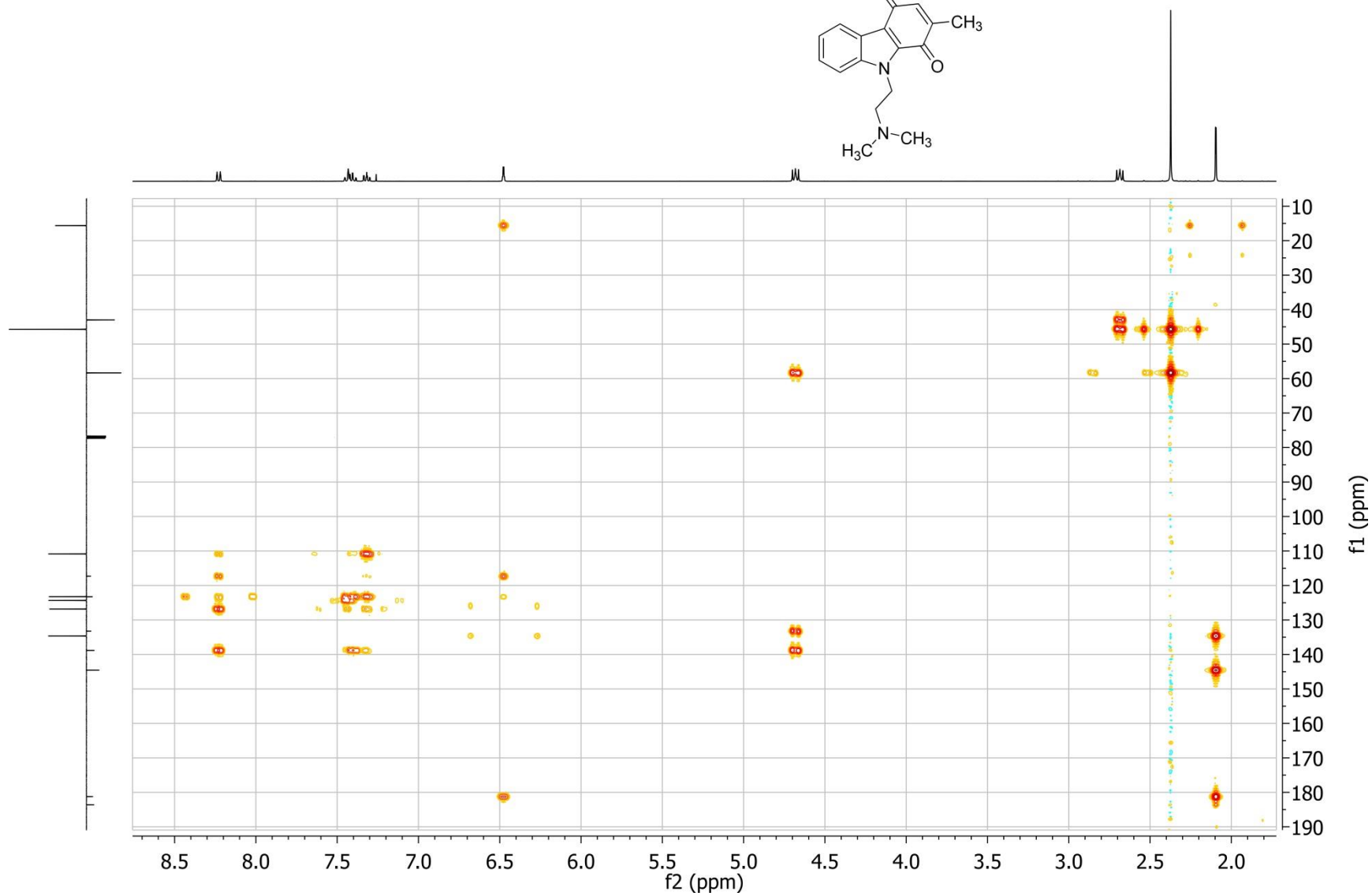
~ 97 ~



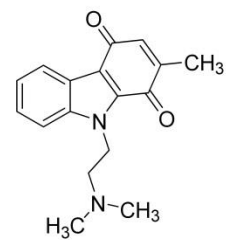
9-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dione (HMBC)



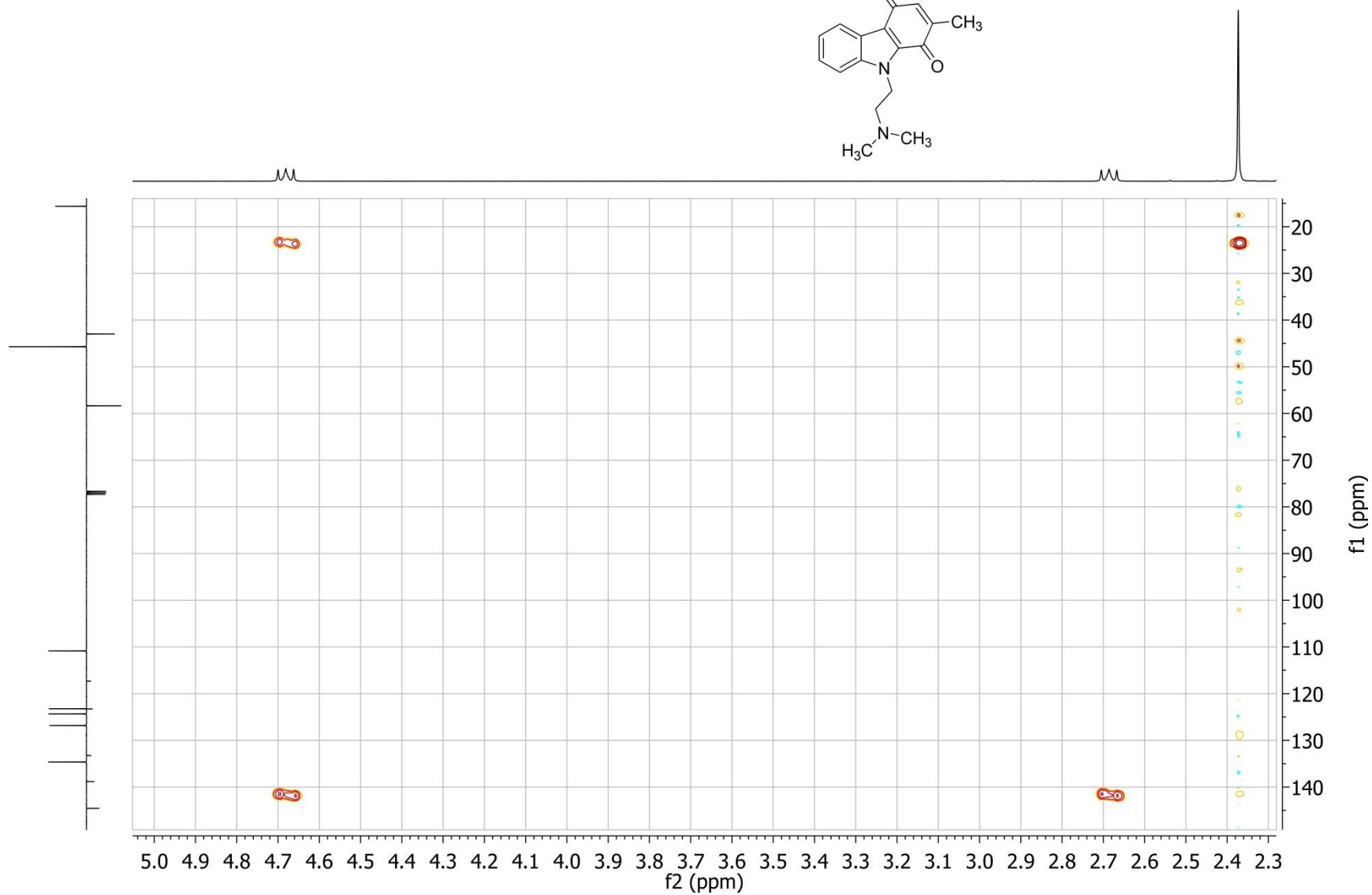
~ 86 ~

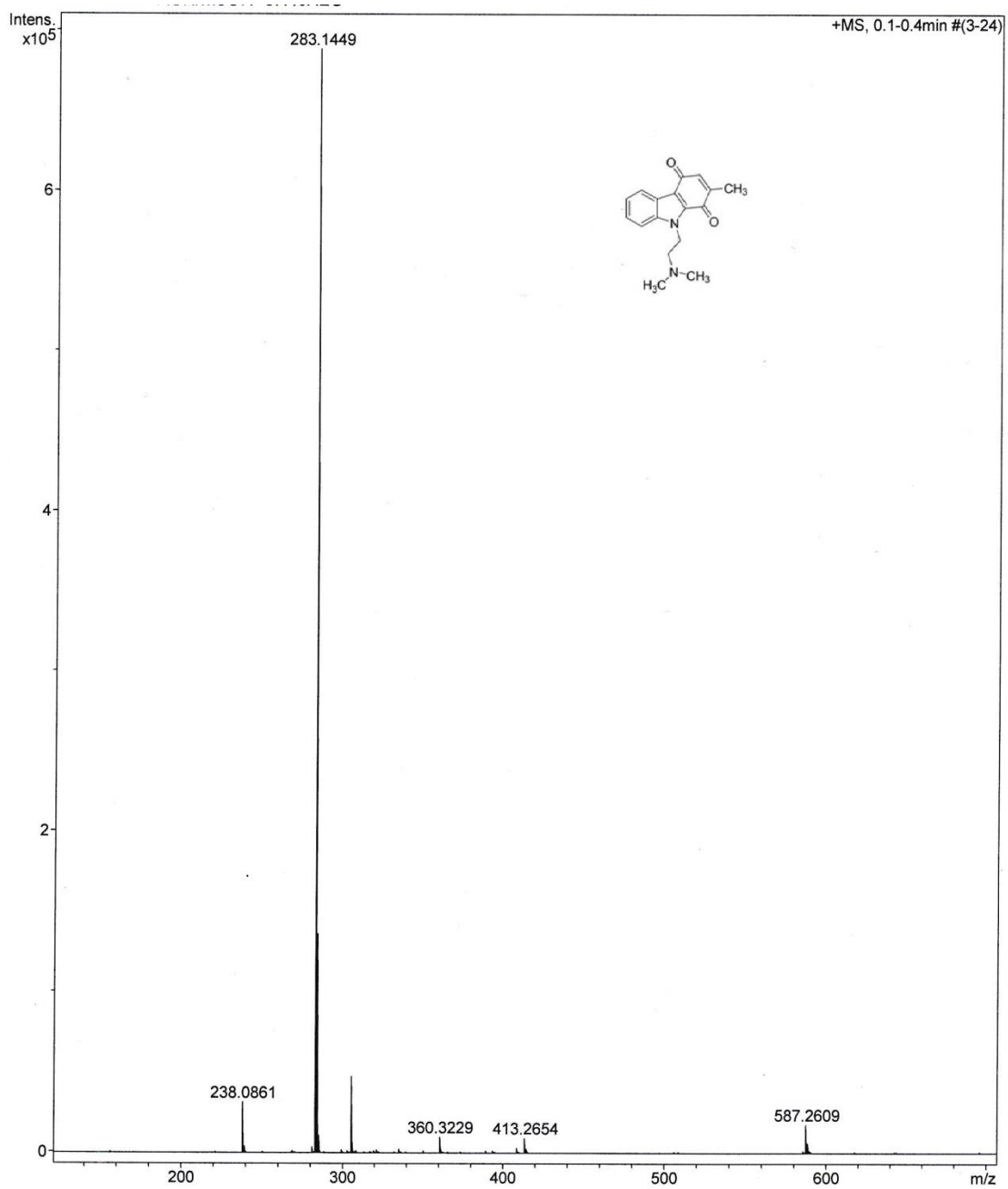


9-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dione (15N HMBC)

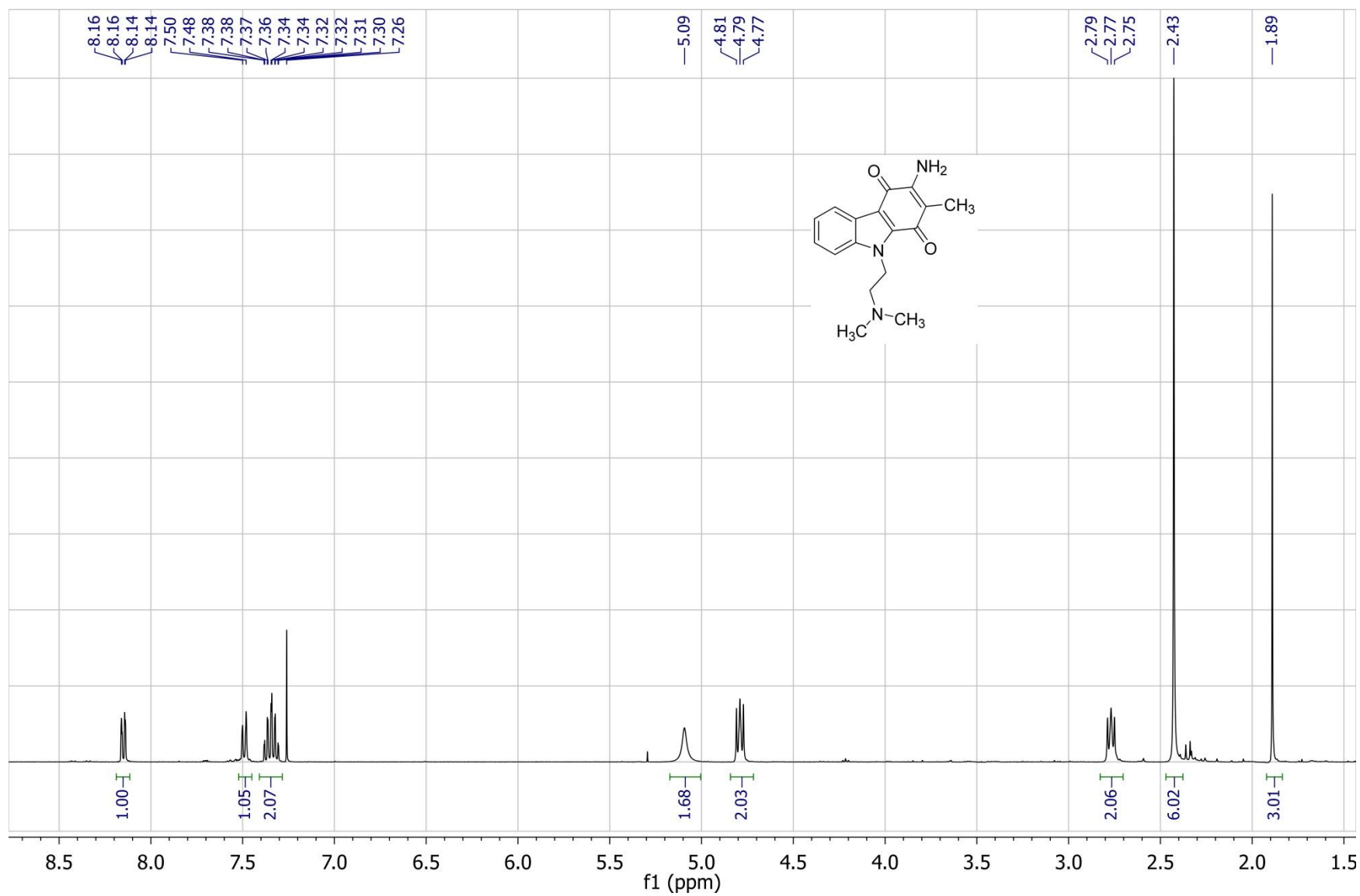


~ 66 ~

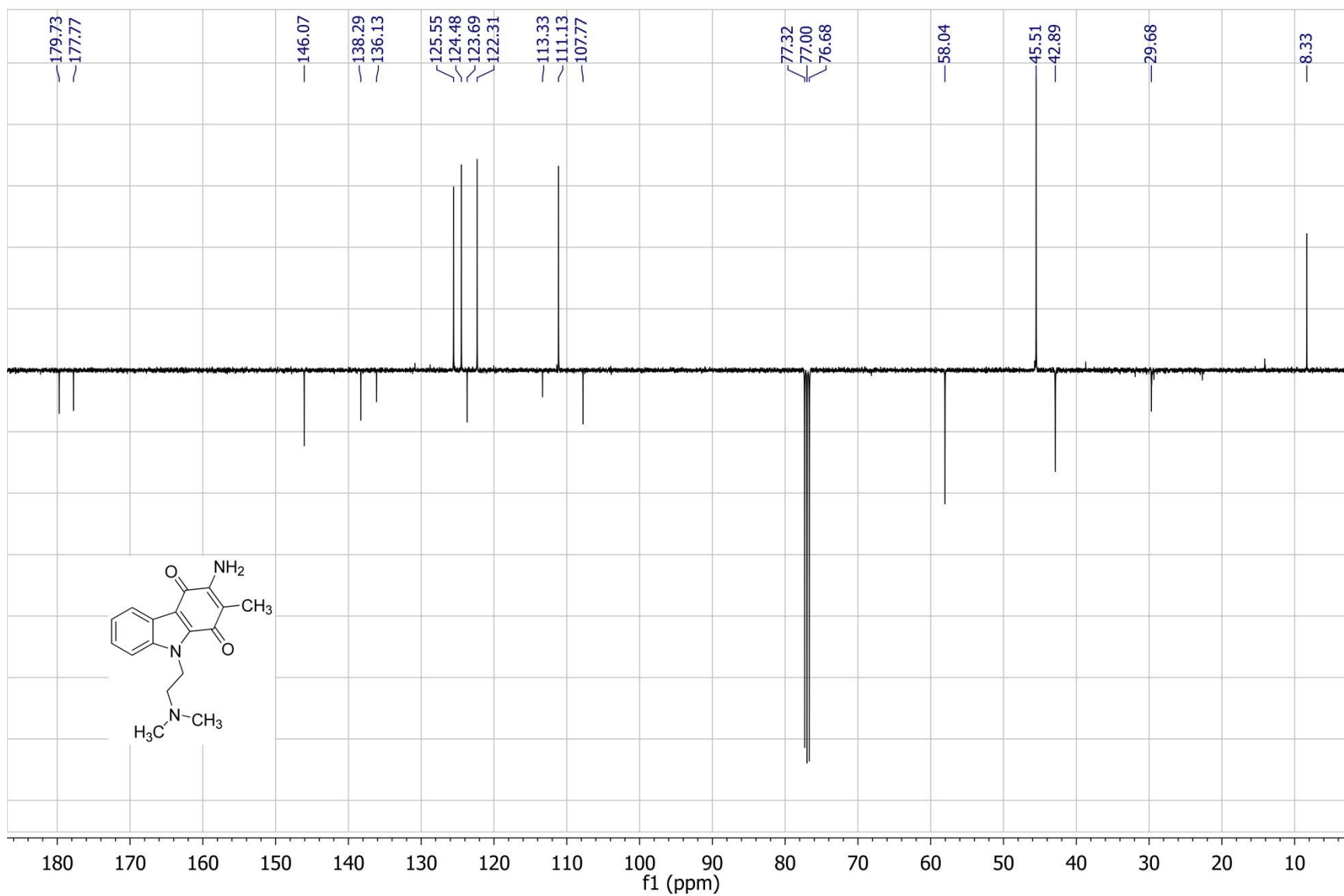




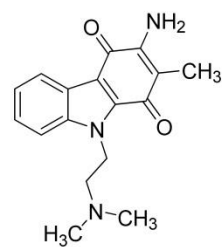
3-Amino-9-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dion (1H)



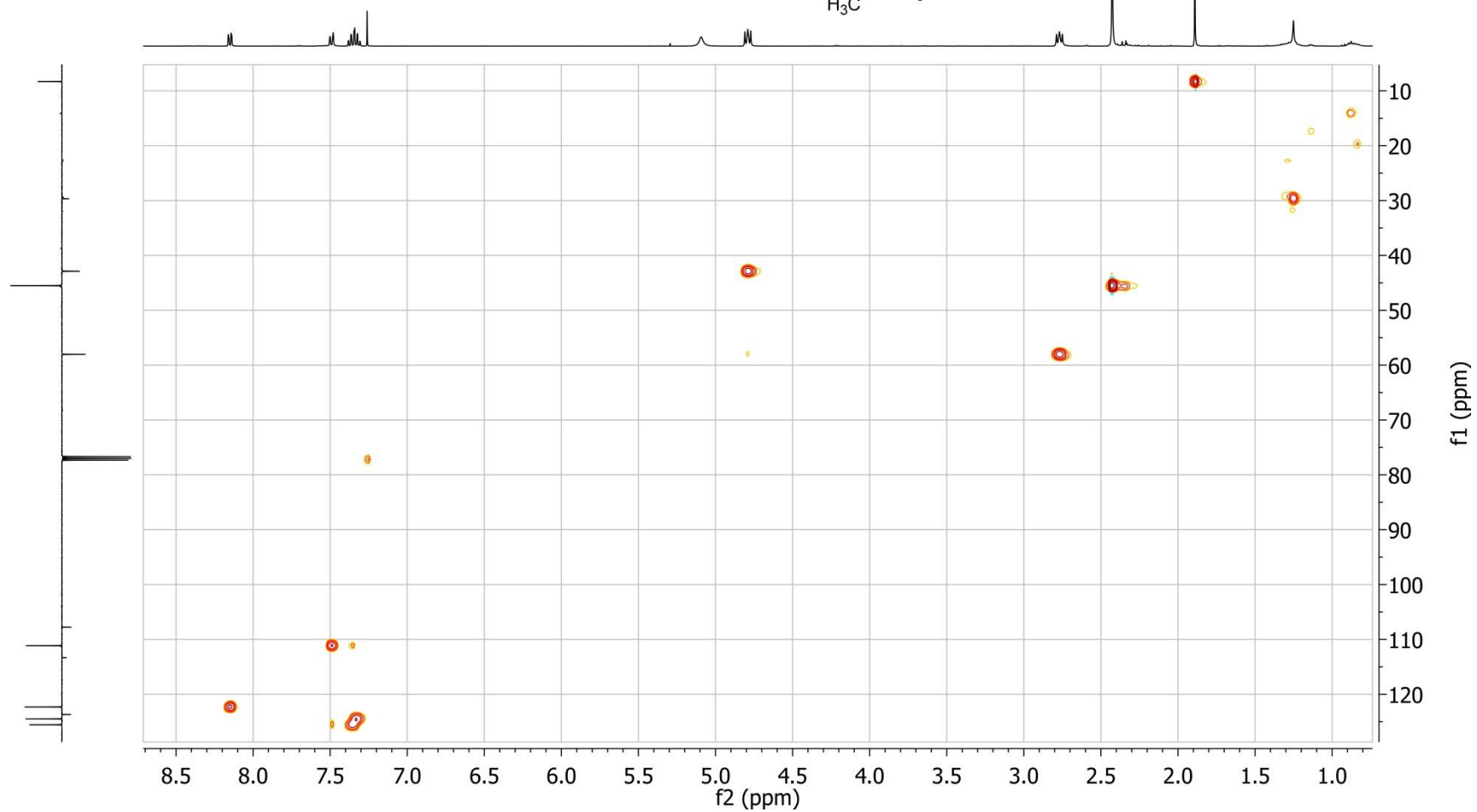
3-Amino-9-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dione (13C APT)



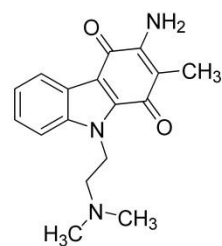
3-Amino-9-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dione (HSQC)



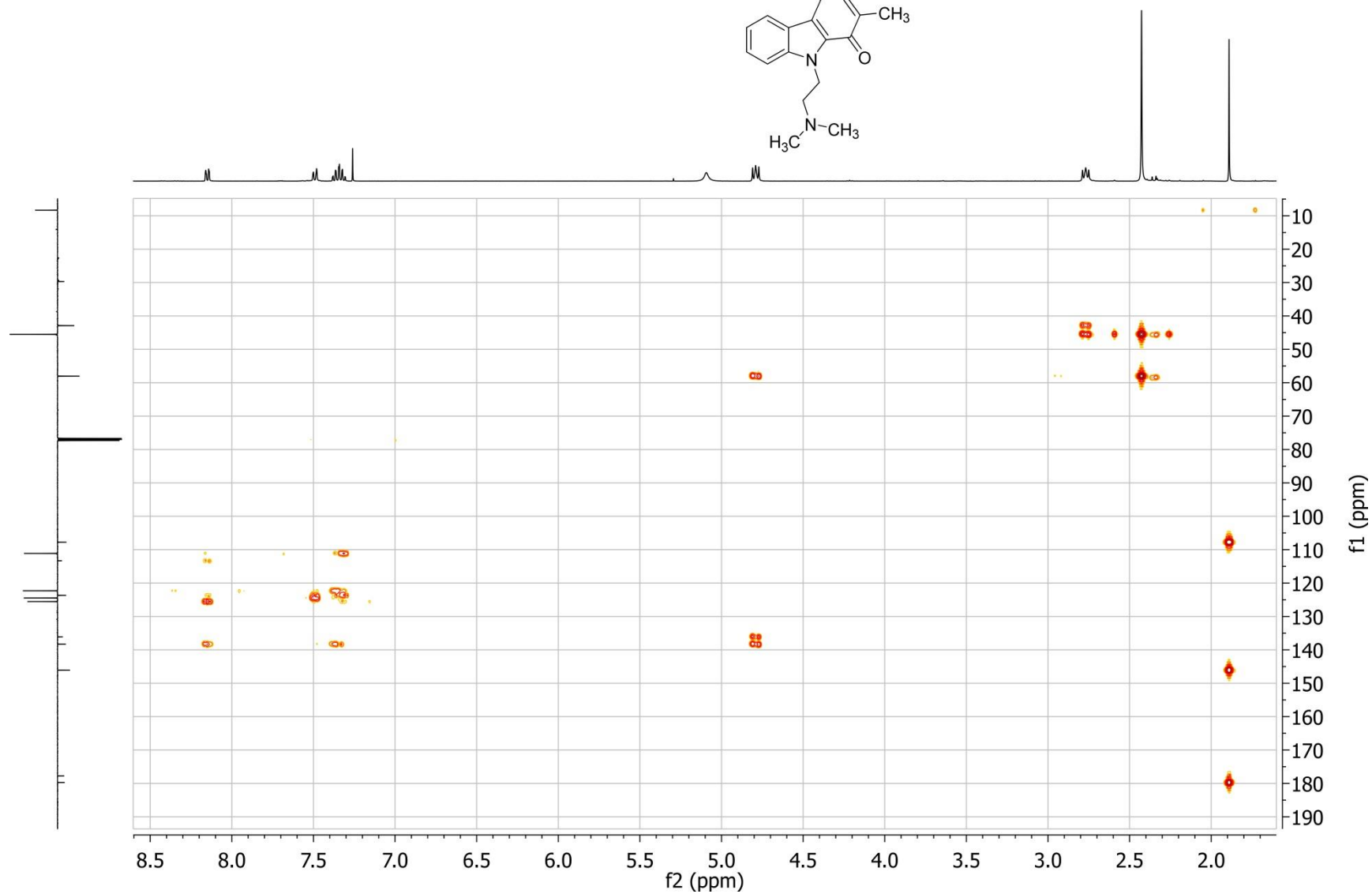
~ 103 ~



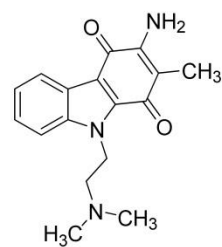
3-Amino-9-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dione (HMBC)



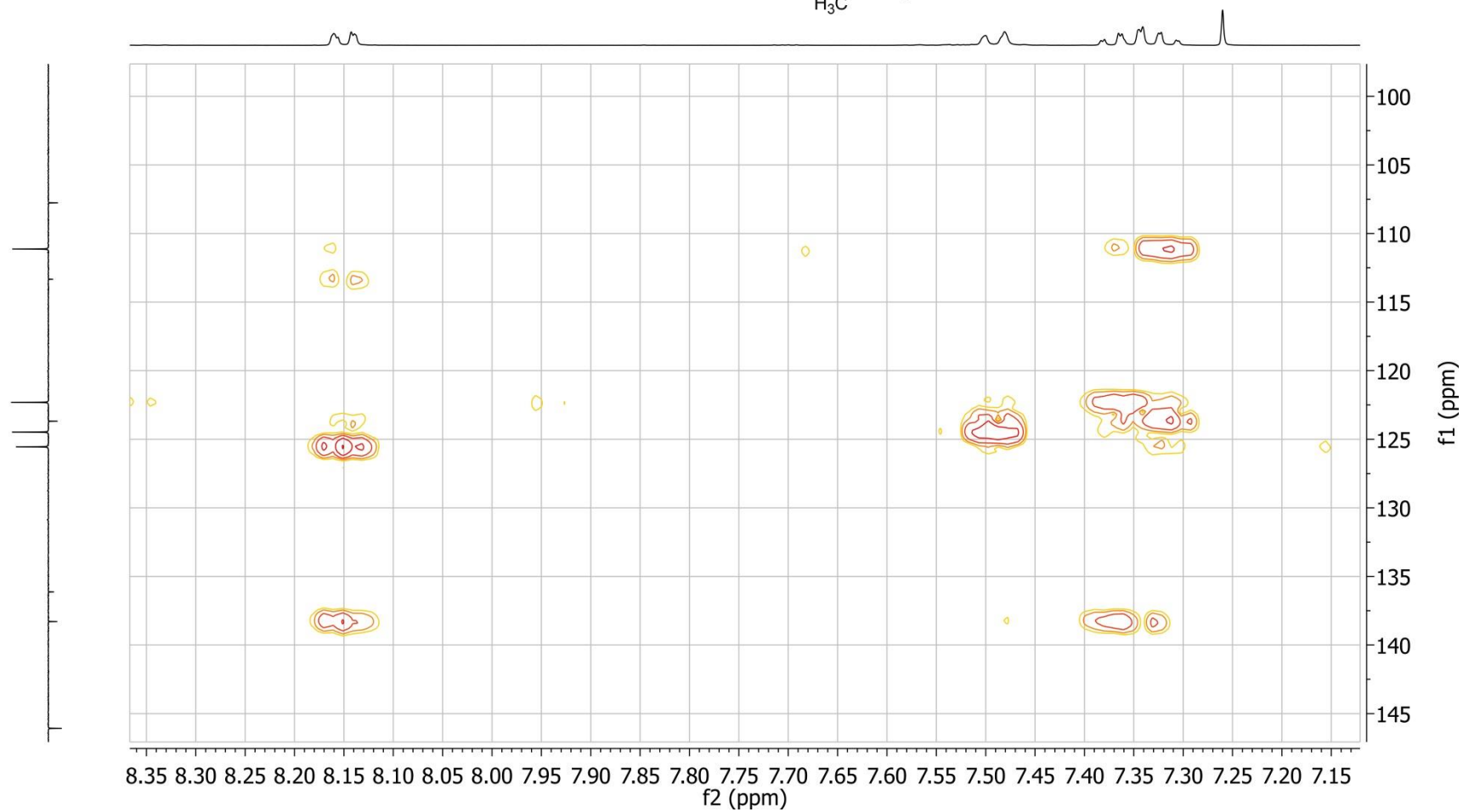
~ 104 ~



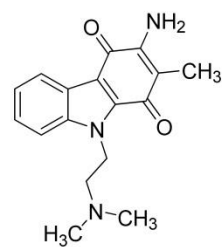
3-Amino-9-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dione (HMBC)



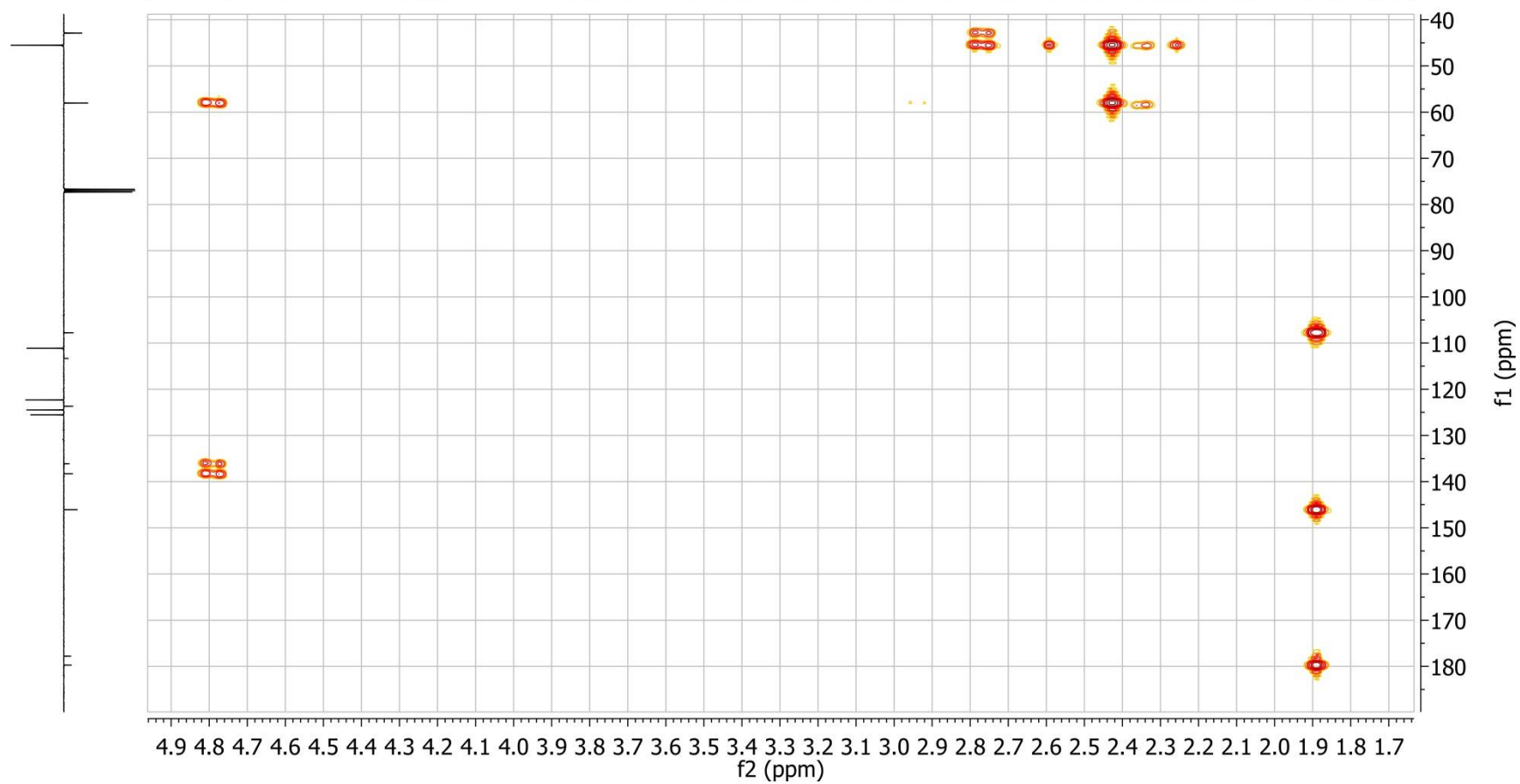
~ 105



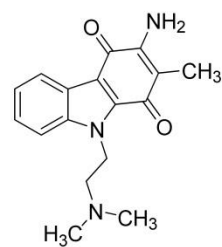
3-Amino-9-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dione (HMBC)



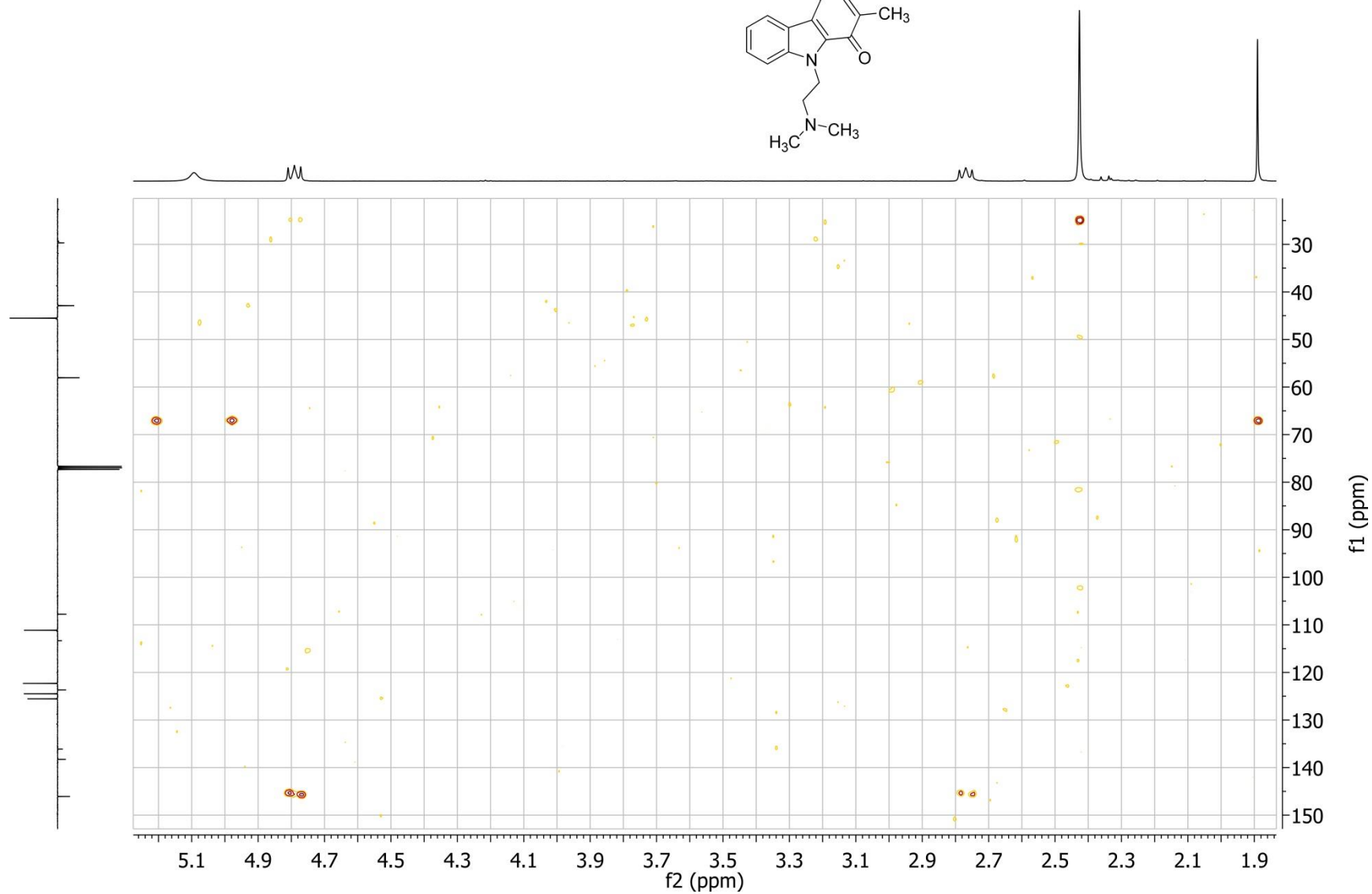
~ 106 ~

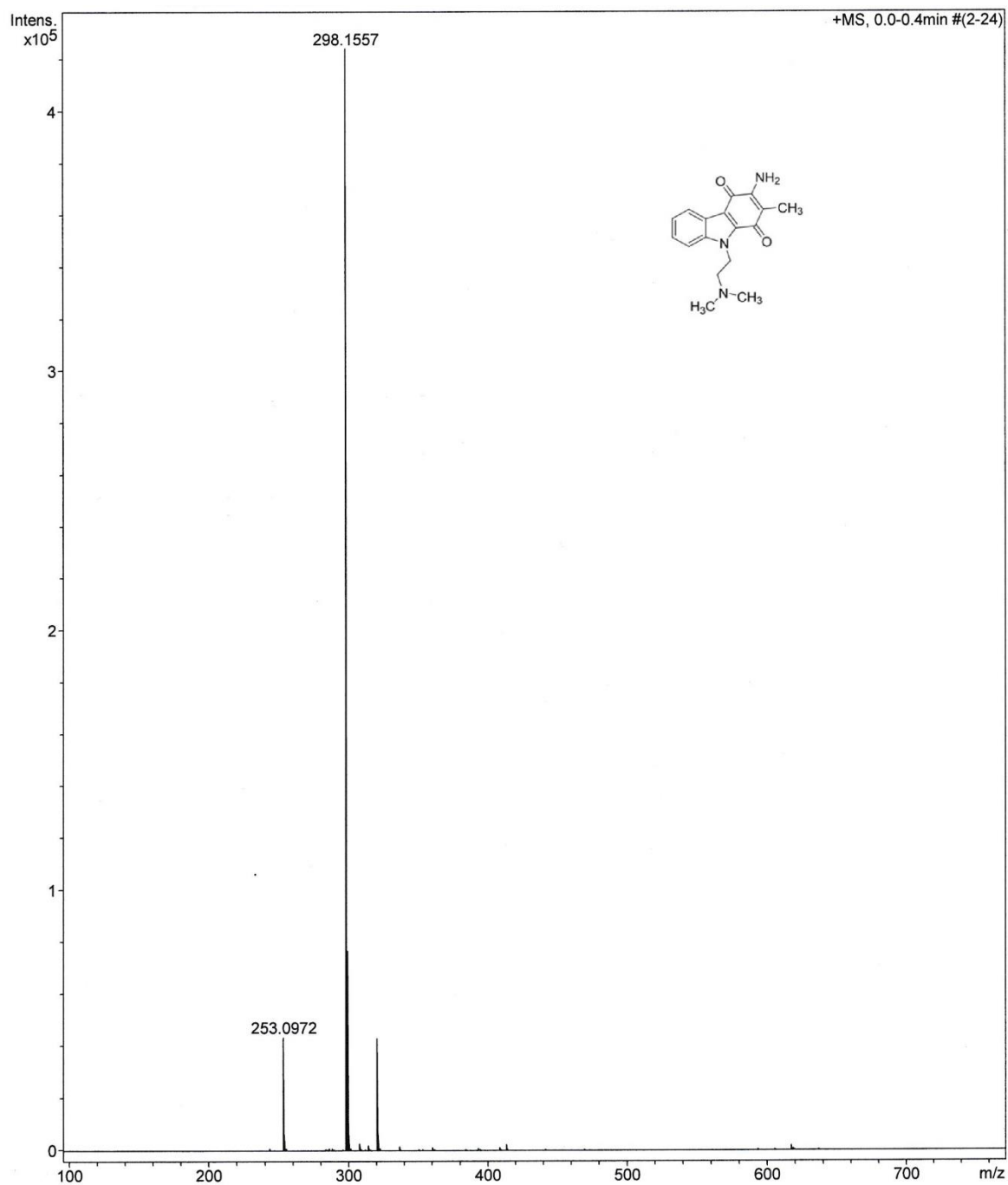


3-Amino-9-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-methyl-1H-carbazol-1,4(9H)-dione (15N HMBC)



~ 107 ~





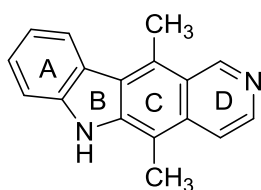
Exposé

Jedes Jahr sterben mehrere Millionen Menschen an den Folgen von malignen Tumorerkrankungen. Neben der Strahlentherapie und der chirurgischen Entfernung des Neoplasmas ist die Behandlung mit Zytostatika eine der wichtigsten Therapieformen. Deshalb ist die Erforschung neuer zytotoxischer Substanzen von hoher Wichtigkeit. Wie bei zahlreichen anderen Erkrankungen wird die Natur als Vorbild für die Wirkstoffentwicklung herangezogen. Im Falle der Zytostatika sind beispielsweise Anthracycline aus *Streptomyces peucetius* Kulturen, Taxane aus verschiedenen Eiben-Arten und Ellipticin (29) als ein Alkaloid der Hundsgiftgewächse (Apocyanaceae) zu nennen. Letzteres wurde für die vorliegende Arbeit herangezogen, um durch strukturelle Veränderungen eine Wirkungssteigerung zu erreichen.

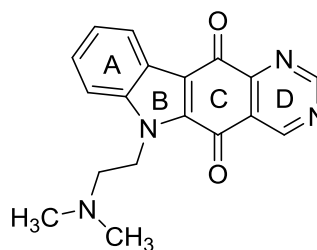
Die Synthese der Zielstruktur 10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5H-pyrimido[4,5-b]carbazol-5,11(10H)-dion (15) beinhaltet das Einbringen eines weiteren Stickstoffs in Ring D, die Alkylierung des Stickstoffs in Ring B und die Veränderung von Ring C zu einer 1,4-Benzochinon Struktur.

Für die Realisation wurden zwei verschiedene Synthesewege beschrieben. Reaktionsweg A startet mit der Nitrierung von 2,5-Methoxybenzaldehyd. Nachdem der Ring über das Aminoal zum 5,8-Dimethoxychinazolin geschlossen wurde, konnte die Substanz an Position 6 bromiert bzw. chloriert werden. Die Verknüpfung des Brom- bzw. Chlor-Derivates mit 2-Nitrophenylboronsäure über die Suzuki-Kupplung, der anschließende Ringschluss zum Tetrazyklus, die Oxidation der beiden Methoxy-Gruppen und schließlich die Alkylierung des Stickstoffs in Ring B hätte 15 ergeben.

Aufgrund des Fehlschlagens der Suzuki-Kupplung wurde Reaktionsweg B ausgewählt, der das Zielmolekül von Ring A ausgehend aufbaut. Anilin und 2-Methyl-1,4-Benzochinon dienten als Ausgangssubstanz und wurden im ersten Schritt miteinander verknüpft. Der Ringschluss zum Trizyklus wurde über die Heck-Reaktion realisiert. Anschließend folgte die Alkylierung des Stickstoffs und die Aminierung. Die beiden letzten Schritte umfassten die Oxidation der Methylgruppe zum Aldehyd und den schlussendlichen Ringschluss, wobei dem Syntheseweg bei der Oxidation ein Ende gesetzt wurde.



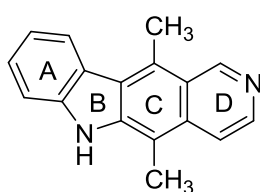
29



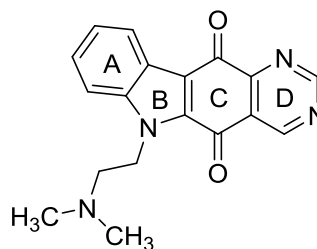
15

Abstract

Every year millions of people die from the consequences of malignant tumors. Aside from radiation therapy and surgical removal of the neoplasm, antineoplastic treatment is one of the main forms of therapy. Therefore, the exploration of new cytotoxic agents is of great importance. As with many other diseases, nature is used as a model for drug development. In the case of cytostatic agents anthracyclines from *Streptomyces peucetius* cultures, taxanes from different yew species and ellipticine (29), an alkaloid of the dogbane family (Apocyanaceae) can be mentioned as examples. The latter was used as a starting point for this thesis to achieve a substance with enhanced activity through structural changes. The synthesis of the target structure 10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5H-pyrimido[4,5-b]carbazol-5,11(10H)-dione (15) included the introduction of another nitrogen atom into ring D, an alkylation of the nitrogen in ring B and changing ring C to a 1,4-benzoquinone structure. For the realization of 15 two different synthesis methods were approached. Pathway A starts with the nitration of 2,5-methoxybenzaldehyde. After ring closure via the amination to obtain 5,8-Dimethoxyquinazoline, the substance was brominated or chlorinated at position 6. The linking of the bromo- or chloro-derivative with 2-nitrophenylboronic acid via Suzuki coupling, the subsequent ring closure to obtain the tetracycle, the oxidation of the two methoxy groups and finally the alkylation of the nitrogen in ring B would have yielded 15. Due to the failure of the Suzuki coupling reaction, path B was selected, which assembles the molecule starting with ring A. Aniline and 2-methyl-1,4-benzoquinone served as starting material and were linked in the first step. The ring closure was realized via the Heck reaction. Then alkylation of the nitrogen and the amination followed. The last two steps involved the oxidation of the methyl group to the aldehyde and the eventual ring closure, with the synthesis being terminated due to the unsuccessful execution of the oxidation.



29



15

THOMAS GÖLS

SCHULAUSBILDUNG

1995-1999 Volksschule Neudörfel

1999-2007 BRG Gröhrmühlgasse Wr. Neustadt mit naturwiss. Schwerpunkt

Abschluss: Matura mit ausgezeichnetem Erfolg

ZIVILDIENTST

September 2007 - Mai 2008: Landespflegeanstalt Neudörfel

AKADEMISCHE AUSBILDUNG

Oktober 2008 bis April 2014: Studium der Pharmazie an der Universität Wien

BERUFSERFAHRUNGEN

Ferialpraktika

August 2004:	Buchbinderei Frauenberger
August 2007:	Burgenländische Landesregierung
Juni 2008:	Firma Murexin, Wiener Neustadt
Juli und August 2008:	Fa. Sanochemia, Neufeld
Juli und August 2009:	Schlangenapotheke, Hornstein
Juli 2010:	Passageapotheke, Neudörfel

Anstellungen während der Studienzeit

Cineplexx Wr. Neustadt:

- Februar 2008 - November 2009: Geringfügige Anstellung als Kassenkraft
- Dezember 2009 - Juni 2010: Teilzeitkraft in der Filmvorführung
- Juli 2010 - April 2011: Assistent der Betriebsleitung auf Teilzeitbasis

April 2012 - September 2013:	Auge Gottes Apotheke, 1090 Wien
Oktober 2013 – März 2014:	Anstellung als Tutor im Rahmen des Praktikums für Arzneistoffsynthese am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese der Universität Wien

Sprachkenntnisse

Englisch in Wort und Schrift

Französisch in Wort und Schrift