



universität
wien

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Synthesemöglichkeiten von Amin-substituierten
Azanaphthochinon-anellierten Indolen“

verfasst von / submitted by

Clara Lindner

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2019/ Vienna, 2019

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

Ao. Univ.-Prof. Mag Dr. Helmut Spreitzer

Vorwort und Danksagung

Meine praktische Arbeit absolvierte ich im Zeitraum von Oktober 2018 bis Jänner 2019 am Department für pharmazeutische Chemie im Bereich Arzneistoffsynthese.

Als erstes möchte ich mich bei Ao. Univ-Prof. Mag. pharm. Dr. ret. nat. Helmut Spreitzer für die außerordentlich gute Betreuung während meiner Arbeitszeit bedanken. Bei jeder Fragestellung erhielt ich professionelle Hilfe, um zusammen auf eine Lösung zu kommen.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Mitbetreuerin Mag. pharm. Regina Schoba bedanken, die mich während meiner Arbeit immer motiviert und mit ihrer positiven Art gestärkt hat.

Außerdem danke ich Ao Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. Wolfgang Holzer für die Aufnahme und Interpretation meiner NMR Spektren.

Als nächstes möchte ich mich besonders bei meiner Schwester Johanna bedanken, die meine persönliche Motivatorin war und immer an mich geglaubt hat. Sie hat mir immer gut zugeredet und mich während der ganzen Zeit nie im Stich gelassen. Ohne sie hätte ich das Studium nicht geschafft.

Weiters möchte ich mich bei meinen Eltern Agnes und Klaus bedanken, die mich für Naturwissenschaften begeistern haben und während der ganzen Zeit des Studiums ausnahmslos unterstützt haben. Ohne meine Familie, die Stärke, Motivation und Liebe, die ich tagtäglich spüre, wäre es nie so weit gekommen.

Einem besonderen Dank gilt auch meinem Freund Matthias, der mich vor Prüfungen immer aufgebaut und ermutigt hat. Vor allem im Endspurt habe ich seelische Unterstützung von ihm bekommen. Er hat nie aufgehört an mich zu glauben, was mir unendlich viel Kraft gab und gibt.

Natürlich möchte ich mich auch bei meiner „Study Buddy“ Ines bedanken, mit der ich durch die schwierigsten Zeiten des Studiums gegangen bin und alles gut gemeistert habe.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei meinen Studienkolleginnen und Freundinnen Anita, Angela, Julia, Kerstin und Patrica bedanken, mit denen ich viel Spaß während meiner Studienzeit hatte. Ohne sie wäre das Studium nicht dasselbe gewesen.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1. Allgemein.....	1
1.2. Risikofaktoren.....	1
1.3. Klassifizierung.....	2
1.4. Statistik.....	2
1.5. Therapieinterventionen.....	2
1.5.1. Einteilung.....	2
1.5.1.1. Operationen	3
1.5.1.2. Strahlentherapie.....	3
1.5.1.3. Chemotherapie Allgemein	3
1.5.1.4. Einteilung der Zytostatika	4
1.5.1.5. Interkalierende Verbindungen.....	6
1.5.1.6. Actinomycin D	7
1.5.1.7. Bleomycin	7
1.5.1.8. Anthrazykline und Anthrachinone.....	7
1.6. Nebenwirkungen der Tumorthherapie	9
2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	11
2.1. Zielsetzung.....	11
2.2. Reaktionsschemata	13
2.2.1. Reaktionsschema zur Herstellung des Grundkörpers	13
2.2.2. Reaktionsschema der Alkylierung mit Bromethyl-TBDPS	14
2.2.3. Reaktionsschema der Alkylierung mit Chlorpropyl-TBDPS	15
2.2.4. Reaktionsschema von 2-(5,11-Dioxo-5,11-dihydro-6H-pyrido[4,3b]carbazol-6-yl)ethyl- methansulfonat	16
2.2.5. Reaktionsschema von 6-(2-Azidoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion	16
2.2.6. Reaktionsschema von 6-(2-Aminoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion.....	16

2.3. Synthesen	18
2.3.1. Synthese des Grundkörpers	18
2.3.1.1. Synthese von 1-(Methoxymethyl)-1H-indol-3-carbaldehyd	18
2.3.1.2. Synthese von N,N-Diethylisonicotinamid	19
2.3.1.3. Synthese von 6-(methoxymethyl)-5H,6H,11H-pyrido[4,3-b]-carbazol-5,11-dion	20
2.3.1.4. Synthese von 5H-Pyrido[4,3,b]carbazol-5,11(6H)-dion	21
2.3.2. Synthese von 6-(2-[[[2-methyl-2-ethyl](diphenyl)silyl]oxy]ethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion	22
2.3.3. Synthese von 6-(2-[[[2-Methyl-2-propanyl](diphenyl)silyl]oxy]propyl)-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion	23
2.3.4. Variante 1: Synthese von 6-(2-Hydroxyethyl)-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion	24
2.3.5. Variante 2: Synthese von 6-(2-Hydroxyethyl)-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion	25
2.3.6. Synthese von 2-(5,11Dioxo-5,11-dhydro-&H-pyrido[4,3b]carbazol-6-yl)ethyl-methansulfonat	26
2.3.7. Synthese von 6-(2-Azidoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion	27
2.3.8. Synthese von 6-(2-Aminoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion	28
2.4. Ergebnis	41
3. EXPERIMENTELLER TEIL.....	43
3.1. Materialien und Methoden.....	43
3.2. Synthesen	44
3.2.1. Synthese von 1-(Methoxymethyl)-1H-indol-3-carbaldehyd ⁸	44
3.2.2. Synthese von N,N-Diethylisonicotinamid ⁸	45
3.2.3. Synthese von 6-(Methoxymethyl)-5H,6H,11H-pyrido[4,3-b]-carbazol-5,11-dion ⁸	46
3.2.4. Synthese von 5H-Pyrido[4,3,b]carbazol-5,11(6H)-dion ⁸	48
3.2.5. Synthese von 6-(2-[[[2-Methyl-2-ethyl](diphenyl)silyl]oxy]ethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion ^{8 33}	49
3.2.6. Synthese von 6-(2-[[[2-Methyl-2-propanyl](diphenyl)silyl]oxy]propyl)-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion ^{8 33}	51
3.2.7. Synthese von 6-(2-hydroxyethyl)-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion ³⁴	52

3.2.8. Synthese von 6-(2-Hydroxyethyl)-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion ^{8 33}	53
3.2.9. Synthese von 2-(5,11-Dioxo-5,11-dihydro-6H-pyrido[4,3b]carbazol-6-yl)ethyl-methansulfat ^{34 35 36}	54
3.2.10. Synthese von 6-(2-azidoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion ³⁷	55
4. Literaturverzeichnis	56
5. Abbildungsverzeichnis	60
6. Anhang	61
6.1. Abkürzungen	61
6.2. Spektren	64

1. EINLEITUNG

1.1. Allgemein

Neben Herz-Kreislauf-Erkrankungen zählen Krebserkrankungen zu der zweit häufigsten Todesursache weltweit. Vor allem bösartige Tumore zeichnen sich durch eine gesteigerte Zellproliferation aus. Tumorzellen wachsen, teilen und vermehren sich unkontrolliert, sodass eine abnorme Zellmasse entsteht. ¹ Am Anfang ernährt sich ein Tumor durch Diffusion, kann aber, durch Produktion von vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF), das vaskuläre Endothel stimulieren, sodass es zur Aussprossung und Wachstum neuer Blutgefäße kommt, um sich so mit Nährstoffen versorgen und wachsen zu können. ² Durch Schutz vor Apoptose besitzen Tumorzellen, zusätzlich zur gesteigerten Proliferation, eine höhere Überlebensrate. ¹ Eine weitere Eigenschaft von Tumorzellen ist die lokale Invasion angrenzenden Gewebes, die dieses zerstören können, sowie Fernabsiedelungen (Metastasen), die sich über Blutbahn oder das lymphatische System in verschiedene Körperregionen ausbreiten können. Veränderungen im Genom sind essentiell für die Entstehung der Tumorzellen und treten daher bei jeder Krebsart auf. Eine Mutation ist zum Beispiel die Abwandlung von normalen Genen, die das Zellwachstum regulieren, zu Onkogenen. Aufgrund dieser Mutationen führen diese zur kontinuierlichen Stimulation etlicher Signalwege, die für Zellwachstum, Teilung, Angiogenese, Signaltransduktionswege und DNA-Reparatur verantwortlich sind. Wenn weiters Tumorsuppressorgene durch eine angeborene oder erworbene Mutation ihre Funktion der Erkennung von DNA-Schäden und Entdeckung von inadäquaten Wachstumssignalen verlieren, können Zellen mit spontanen genetischen Mutationen persistieren und sich vermehren. ³

1.2. Risikofaktoren

Obwohl noch längst nicht jeder Risikofaktor für eine Krebsentstehung bekannt ist, ist Krebs unter anderem auf Umweltfaktoren und genetische Exposition zurückzuführen. ¹ Tabak- und Alkoholkonsum, Bewegungsmangel, sowie eine ungesunde fettreiche Ernährung zählen unter anderem zu Risikofaktoren einer Krebserkrankung. ⁴ Sowohl ionisierende als auch nicht-ionisierende Strahlung tragen in 10% aller Fällen dazu bei, dass sich im Körper ein Tumor, wie Leukämie, Lymphome, oder Melanome, entwickelt. ⁵ Indem etwaige Risikofaktoren vermieden oder verhindert werden, könnte man die Mortalität durch Verringerung des Alkoholkonsums, Aufrechterhaltung eines gesunden Körpergewichtes, durch regelmäßige Bewegung und Vermeidung von Tabakprodukten, sowie Bekämpfung infektionsbedingter Risikofaktoren, um 30-50% reduzieren. Die Behandlungsplanung onkologischer Erkrankungen sollte sich an der Art des

Tumors, des Tumorstadiums und der verfügbaren Ressourcen orientieren. Die Präferenz des Patienten sollte nach Möglichkeit in das Therapiekonzept einbezogen werden. Prinzipiell unterschieden werden kurative Therapie, wobei Heilung das Ziel ist und palliative Therapie, welche zur Verbesserung der Lebensqualität führt.⁶

Eine Früherkennung des Krebses verbessert die Genesungschancen und steigert somit die Überlebensrate. Bei Brustkrebs kann mittlerweile mittels Mammographie eine sehr frühe Entwicklung des Tumors erkannt werden. Bei Prostata-Krebs erfolgt eine Frühdiagnose mittels spezifischer Antigen-Testung (PSA).³

1.3. Klassifizierung

Die Unterscheidung und genaue Klassifizierung in benigne (gutartige, lokalisierte) und maligne (bösartige, metastasierende) Tumore ist essentiell für die Behandlung.⁷ Bekannt sind mittlerweile über 100 verschiedene Tumorarten. Sie werden nach topographischen (Lokalisation) und morphologischen (histologischen) Merkmalen beschrieben.⁸

1.4. Statistik

Krebsinzidenz und Mortalität nehmen weltweit signifikant zu. 2018 gab es 18.1 Millionen neu diagnostizierte Krebserkrankungen und 9.6 Millionen Todesfälle auf Grund einer Tumorerkrankung. Die Geschlechter außer Acht gelassen, zählt Lungenkrebs (11.6%) zu der am häufigsten diagnostizierten Krebsform und der häufigsten Krebstodesursache (18.4%), dicht gefolgt von Brustkrebs bei Frauen (11.6%) und Prostatakarzinom bei Männern (7.1%). Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aus dem Jahr 2015 sind maligne Tumorerkrankungen in 91 von 172 Ländern die häufigste bzw. zweithäufigste Todesursache vor dem 70. Lebensjahr und in weiteren 22 Ländern die dritt- oder viert häufigste Todesursache.⁹

In Österreich werden jährlich ca. 40 000 Tumorerkrankungen neu diagnostiziert, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen.¹⁰

1.5. Therapieinterventionen

1.5.1. Einteilung

Eine frühzeitige Erkennung sowie eine nach Möglichkeit operative Therapie ist für eine vollständige Heilung essentiell. Das therapeutische Spektrum zur Behandlung onkologischer Erkrankungen umfasst Operation, Radiotherapie und Chemotherapie.

1.5.1.1. Operationen

Operationen und Strahlentherapie gehören zur primären Behandlung für lokale und nicht metastasierende Tumorarten. Das primäre Ziel einer Operation ist die vollständige Entfernung eines Tumors, die vor allem in frühen Erkrankungsstadien sehr effektiv ist. Es wird dabei auch gesundes Gewebe entfernt, damit sichergestellt wird, dass keine Krebszellen im Körper bleiben und es somit zu keiner weiteren Ausbreitung des Tumors kommen kann. Moderne Operationsverfahren verwenden navigierte mikroskopische Techniken, um sicherzustellen, den Tumor im Gesunden zu entfernen.¹¹

1.5.1.2. Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist eine weitere, sehr kostenintensive, aber wesentliche Behandlungsmethode von Tumorerkrankungen, die oft zusätzlich zu Operationen und Chemotherapie durchgeführt wird. Es wird mit ionisierender Strahlung gearbeitet, indem die betroffene Körperregion entweder durch eine externe Strahlungsquelle bestrahlt wird oder direkt in den Tumor oder seiner Umgebung.¹² Ob eine Bestrahlung durchgeführt wird hängt vom Allgemeinzustand des Patienten, der Art des Tumors und dem Stadium der Tumorerkrankung ab. Eine Strahlentherapie erzielt bei Leberkrebserkrankungen kaum Erfolg. Bei Tumoren des zentralen Nervensystems wird die Behandlung mit Strahlen und im Zuge dessen ein Therapieerfolg, bei 52,3% der behandelten Patienten erreicht.¹³

Eine Strahlentherapie bleibt selten ohne Nebenwirkungen, da auch gesundes Gewebe mitbestrahlt wird. Es kann zu heftigen akuten Nebenwirkungen wie Schleimhautentzündungen (z.B.: Stomatitis), Blutungen, Hautrötungen und Durchfällen kommen, aber auch zu chronischen Nebenwirkungen, abhängig vom bestrahlten Bereich, wie Hautverfärbungen, chronische Durchfälle, Inkontinenz und Mundtrockenheit.^{14 15}

1.5.1.3. Chemotherapie Allgemein

Chemotherapie beruht auf der Anwendung zytotoxischer oder zytostatischer Substanzen, das bedeutet bei rasch proliferierenden Zellen, das Wachstum zu inhibieren oder die Zellen abzutöten. Zytostatika sind eine Untergruppe der Chemotherapeutika und sollen zur vollständigen Beseitigung von Tumorzellen führen. Während Operationen und Strahlentherapie zu den primären Behandlungsverfahren bei lokalisierten, nicht metastasierten Tumoren zählen, wird auf Zytostatika vorwiegend bei disseminierten Tumoren, bei Metastasen und ausgedehnten Rezidiven zurückgegriffen (kurative Chemotherapie). Weiters ist eine Chemotherapie nach Entfernung des Tumors oder nach Bestrahlung sinnvoll, um übrig gebliebene Tumorzellen zu eliminieren (adjuvante Chemotherapie). Neoadjuvante Chemotherapie bezeichnet die Gabe von Zytostatika

vor einem chirurgischen Eingriff ¹¹⁶. 1941 wurde die erste erfolgreiche Chemotherapie bei Prostatakarzinom mit Diethylstilbestrol durchgeführt. In den letzten Jahren wurde das noch nicht gänzlich erforschte Thema der Chemotherapeutika weiter untersucht. Aufgrund des Fortschritts im Verständnis der molekularen und zellulären Grundlagen, sowie bessere Zuordnung von Tumorcharakteristika konnten neue Therapieansätze entwickelt werden. ¹⁶ Viele Wirkstoffe der Zytostatika fallen unter dem Begriff der „small molecules“, darunter auch die in dieser Arbeit genauer besprochene Gruppe der interkalierenden Zytostatika. Darüber hinaus werden auch Target-basierte Verbindungen verwendet. ⁸

1.5.1.4. Einteilung der Zytostatika

Zytostatika zur Behandlung maligner Tumore können nach ihrer Wirkweise eingeteilt werden in:

- Alkylierende Substanzen
- Platinverbindungen
- Hydroxyharnstoffe
- Antimetaboliten
- Mikrotubuli- Inhibitoren
- Topoisomerase- Inhibitoren
- Kinase- Inhibitoren
- Hormone und Hormonantagonisten
- Monoklonale Antikörper
- Zytokine und hämatopoetische Wachstumsfaktoren
- Interkalierende Substanzen ¹⁶¹⁷

Zu den alkylierenden Substanzen zählen unter anderem Stickstoff-Lost-Verbindungen. Es kommt durch Chloridabspaltung zum Ringschluss und zur Bildung eines Aziridinium-Ions. Dieses Ion ist dazu befähigt, nukleophile Gruppen, wie zum Beispiel Amino-, Hydroxyl- oder Carboxylgruppen in Proteinen oder Nucleinsäuren zu alkylieren. Die Alkylierung der DNA führt es zur Inhibition der Replikation und Transkription. Es kommt zu Einzelstrangschäden und DNA-Doppelstrangbrüchen, welche letztendlich durch Apoptosemechanismen zum Zelltod führen. ¹⁶

Bei den Hydroxyharnstoffen wird die DNA-Synthese durch Hemmung des Enzyms Ribonukleotid-Reduktase, welche Ribonukleosiddiphosphate in Desoxyribonukleotide umwandelt, blockiert. Es wird die enzymatische Aktivität blockiert. ¹⁶

Die nächste Gruppe der Zytostatika sind Platinverbindungen, zu denen Cisplatin und Carboplatin gehören. Sie werden über den Cu^{2+} Transporter CTR1 in die Zielzellen aufgenommen und wirken

ähnlich wie alkylierende Substanzen durch Quervernetzung von DNA-Strängen, in dem sie hauptsächlich mit nukleophilen Atomen von den Basen Guanin und Adenin reagieren und so Verknüpfungen auslösen, die zur DNA-Schädigungen und letztendlich zur Apoptose führen.¹⁶

Die wohl bekanntesten Antimetaboliten sind Folsäure-Antagonisten, Purin- und Purinnukleosid-analoga sowie Pyrimidin- und Pyrimidinnukleosidanaloga. Bestimmte Mechanismen machen Tumorzellen, im Gegensatz zu normalen Zellen, sensativer gegenüber Antimetaboliten. Sie können als „falsche“ Stoffwechselbausteine die Synthese von Nucleotiden und Nucleinsäuren inhibieren. Sie wirken bevorzugt in der S-Phase des Zellzyklus. Ein bekanntes Beispiel für diese Gruppe ist Methotrexat als Folsäure-Antagonist, 6-Mercaptopurin als Purinanalogon und 5-Flourouracil als Pyrimidinanalogon.¹⁶

Zu den Mikrotubuli-Inhibitoren, auch als Spindelgifte oder Mitosehemmer bezeichnet, gehören Vinca-Alkaloide (zum Beispiel Vincristin oder Vinblastin), die von Madagaskar-Immergrün abstammen, und Taxane (Paclitaxel und Docetaxel), die ebenfalls pflanzlichen Ursprungs sind. Neben ihrer zytotoxischen Aktivität durch Störung der Mikrotubuli-Funktion haben Vinca-Alkaloide auch einen hypoglykämischen Effekt und werden deshalb auch bei Diabetes angewendet. Der Wirkmechanismus der Taxane beruht auf der Bindung an Tubulin und Blockierung des Spindelapparats, sodass in Tumorzellen Apoptose eingeleitet wird.^{18 19}

Die nächste Gruppe, die Topoisomerase-Inhibitoren, unterteilen sich in Topoisomerase I und Topoisomerase II Hemmstoffe. Topoisomerasen sind Enzyme, die dem Supercoiling der DNA entgegenwirken und Torsionsspannung reduzieren. Irinotecan und Topotecan sind Topoisomerase I Hemmstoffe. Sie binden an die Topoisomerase I und verhindern die Ligation der DNA nach dem Einzelstrangbruch. Etoposid und Teniposid sind Topoisomerase II Hemmstoffe. Auch sie binden und verhindern ebenfalls die Ligation der DNA.¹⁶

Die nächste, eine noch nicht lang erforschte, Gruppe von Zytostatika sind die Kinase-Inhibitoren, genauer Proteintyrosinkinase-Inhibitoren. Durch Überexpression der Proteintyrosinkinasen, wie es bei vielen Tumoren der Fall ist, kommt es zu einer Steigerung der Wachstums- und Differenzierungssignale, was eine erhöhte Gentranskription, Proliferation und Genexpression zur Folge hat. Durch Entwicklung der Kinase-Inhibitoren wurde ein gezielter pharmakologischer Angriff entwickelt und somit eine „targeted therapy“.¹⁶

Hormone und Hormonantagonisten zählen nicht zu den eigentlichen Zytostatika, können aber bei Tumoren, deren Wachstum hormonabhängig ist, zum Einsatz kommen, wie zum Beispiel bei

Prostata oder Mammakarzinomen. Bei einer Hormontherapie kann zwischen ablativer (Entfernung der Keimdrüsen), additiver (gegengeschlechtlich) und kompetitiver (Hormonantagonisten) Therapie unterschieden werden. Durch Reduktion der Hormone wird in Tumorzellen die Zellproliferation unterdrückt und Apoptose eingeleitet.¹⁷

Eine immer bedeutender werdende Gruppe im Einsatz gegen Tumorerkrankungen sind monoklonale Antikörper, wobei es sich entweder um chimäre, humanisierte oder humane Antikörper handelt. Sie werden intravenös oder subkutan verabreicht. Es gibt etliche Wirkmechanismen und Zielstrukturen der Antikörper, unter anderem die Blockierung des epidermalen Wachstumsfaktors durch Cetuximab, CD-20 Antikörper Rituximab, Obinutuzumab und Ibritumomab-Tiuxetan, oder Immunmodulation von T-Zellen durch Ipilimumab.¹⁶

Zytokine (lösliche Mediatoren zellulären Ursprungs) und hämatopoetische Wachstumsfaktoren können eine immunmodulierende oder antiproliferierende Eigenschaft besitzen, wie zum Beispiel Interferone oder Interleukine. Wenn sie stimulierende Effekte auf die Hämatopoese besitzen, spricht man von koloniestimulierenden Faktoren (CSF). Interleukin 2 ist ein Wachstumsfaktor von zentraler Bedeutung für T-Zellen. IL2 ist dafür verantwortlich, dass es zu klonalen T-Zell Vermehrung kommt. Der Rezeptor für IL2 besteht aus drei Untereinheiten. Wenn IL2 an seinen Rezeptor bindet, wird eine die dritte Untereinheit zu den bestehenden zwei Untereinheiten exprimiert. Dann kann IL2 verstärkt an seinen Rezeptor binden und es kommt zum klassischen autokrinen Effekt von IL2 auf T_H-Zellen (T-Helfer Zellen) über das MHCII System. Des Weiteren kommt es zur Aktivierung von B-Zellen, Aktivierung von NK-Zellen und Aktivierung von Monozyten, welche letztendlich zur antitumoralen Wirkung beitragen.¹⁶

1.5.1.5. Interkalierende Verbindungen

Interkalierende Verbindungen sind eine weitere wichtige Gruppe der Zytostatika und können auch zu den zytostatisch wirkenden Antibiotika gezählt werden. Sie werden in Actinomycine, Bleomycine und Anthrazykline unterteilt. Der Begriff „Interkalieren“ bedeutet das Einschieben eines Moleküls zwischen planare Basen der DNA. Alle drei Gruppen weisen vom Aufbau und ihren chemischen Charakteristika gewisse Ähnlichkeiten auf. Sie sind alle aus einem polyzyklischem, aromatischem und planarem Grundgerüst aufgebaut.¹⁶

1.5.1.6. Actinomycin D

Actinomycin D besteht aus zwei zyklischen Peptiden, die an ein Pheonoxazin gebunden sind, welches an einen trizyklischen planaren Grundkörper aus Streptomyces-Arten gebunden sind. Durch Interkalation der DNA und Blockierung der DNA abhängigen RNA-Polymerase I kommt es zur Hemmung der Transkription. Infolge einer gestörten mRNA-Produktion nimmt die Proteinbiosynthese auch nach der Therapie ab. Actinomycin D ist das erste antineoplastische Antibiotikum, welches intravenös verabreicht wird und zur Behandlung verschiedener Tumorarten eingesetzt wird. Es kann jedoch in höheren Dosen zu Leberschäden kommen.²⁰

1.5.1.7. Bleomycin

Bleomycin ist ein weiteres zytostatisch wirkendes Antibiotikum, welches unter anderem bei der Therapie von Hoden-, Keimzellkrebs, Morbus Hodgkin und Lymphomen eingesetzt wird. Es besteht aus einem Komplex von Glykopeptid-Strukturen. Durch Interkalation mit DNA und Bildung von Sauerstoff-Radikalen durch Bindung von Eisen entstehen Einzel- und Doppelstrangbrüche der DNA und in Folge dessen eine gestörte Biosynthese.²¹

1.5.1.8. Anthrazykline und Anthrachinone

Zu dieser Gruppe von zytostatisch wirkenden Antibiotika zählen Doxorubicin und Daunorubicin, welche beide aus Streptomyces – Arten hergestellt werden. Doxorubicin kommt bei vielen soliden Tumoren zum Einsatz, wie bei Mamma oder Bronchialkarzinom. Daunorubicin wird bei akuter lymphatischer und myeloischer Leukämie eingesetzt. Es gibt mittlerweile auch partialsynthetische Präparate, wie zum Beispiel Epirubicin und Idarubicin. Alle Anthrazykline bestehen aus einem planaren Tetrazyklinring, der bei Doxorubicin und Daunorubicin über eine glycosidische Bindung mit dem Aminozucker Daunosamin verbunden ist. Die aus der Natur stammenden Präparate unterscheiden sich nur in einer OH-Gruppe. Ihre Wirkung beruht auf der Hemmung der Topoisomerase II, DNA-Interkalation, sowie Bildung freier Radikale.^{16 22}

Zu den trizyklischen planaren Anthrachinonderivaten gehören Mitoxantron und das Struktur-Analogon Pixantron. Der Wirkmechanismus der beiden Präparate ähnelt sich. Mitoxantron interkaliert zwischen DNA-Basen und führt durch Interaktion mit Topoisomerase II zu Strangbrüchen und Zelltod. Pixantron interkaliert ebenfalls mit DNA und inhibiert die Topoisomerase II. Des Weiteren kommt es auch hier zur Bildung freier Radikale. Pixantron enthält im planaren Grundgerüst einen Pyridin-Ring, welchen andere Anthrazykline und Anthrachinone nicht aufweisen.¹⁶ Aufgrund der Kardiotoxizität der Anthrazykline und Anthrachinone ist der Einsatz jener Medikamente beschränkt, kann und muss aber Nutzen-Risiko bedingt bei verschiedenen Tumorarten verwendet werden.²³ Im Vergleich zu Mitoxantron weist Pixantron

eine geringere Kardiotoxizität auf. In der Arbeit von Krapcho und Mentha konnte bewiesen werden, dass es durch Ersatz des Dihydroxyphenyl-Rings durch einen Aromaten mit π -Elektronmangel zu einer Verringerung der Kardiotoxizität kommt. Pixantron besitzt statt einem Aromaten einen Pyridin-Ring (Aromaten mit π -Elektronmangel).²⁴ Es wird bei Erwachsenen bei rezidiviertem oder aggressivem Non-Hodking-B-Zell-Lymphom eingesetzt.²⁵

Stickstoffatome, welche in Mitoxantron und Pixantron vorhanden sind, haben erhöhte Affinität zur DNA und Topoisomerase II. Stickstoffmoleküle in chemischen Verbindungen weisen einen alkalischen und wasserstoffbrückenbildenden Charakter auf. Es kommt zu einer verstärkten Interkalation mit DNA und einer effektiveren Wirkung. Die Nebenwirkungen sind im Vergleich zu Daunorubicin und Doxorubicin geringer.²⁶

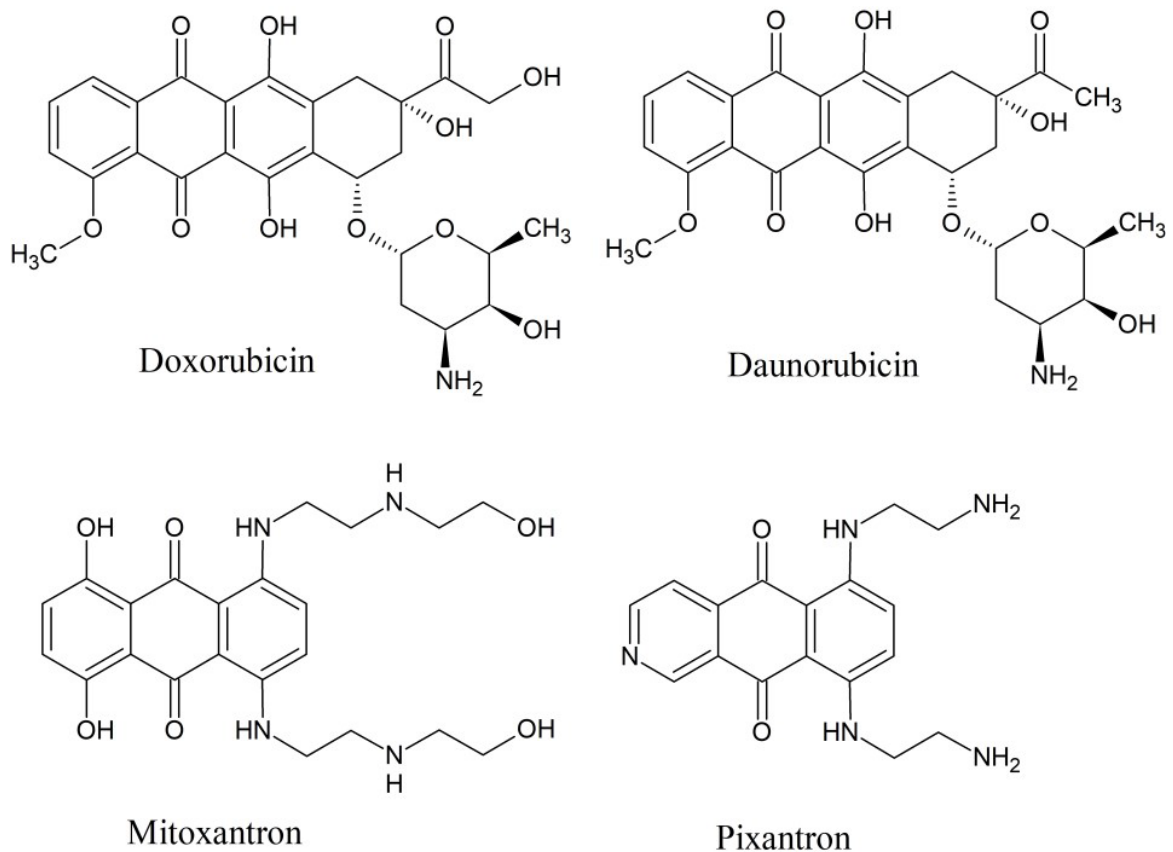


Abbildung 1²⁷

1.6. Nebenwirkungen der Tumorthherapie

Da neben Tumorzellen auch gesunde schnell proliferierende Zellen, wie Haarfollikel, Knochenmarkszellen und Zellen des Magen-Darm-Traktes gehemmt oder getötet werden, kommt es bei der Gabe von Zytostatika zu erheblichen Nebenwirkungen. Sie lassen sich in Früh und Spätreaktionen einteilen. Allen voran ist Knochenmarksdepression eine sehr häufig, schnell auftretende Nebenwirkung. Weiters kann es bei Zytostatika Gabe schnell zu Haarausfall, Blutbildveränderungen, Übelkeit, Erbrechen und Müdigkeit kommen. Nach Beendigung der Therapie minimieren sich jedoch nach kurzer Zeit auch die akuten, früh auftretenden Nebenwirkungen. Jedoch kann es langfristig auch zu Schädigungen bestimmter Organe, wie Herz, Leber oder Niere kommen. Spätfolgen können Jahre nach Therapiebeginn auftreten.

Ein Beispiel für organspezifische Toxizität ist unter anderem Kardiotoxizität. Vor allem interkalierende Verbindungen weisen diese Nebenwirkung auf. Sie können eine Kardiomyopathie und in Folge dessen Herzinsuffizienz auslösen.²⁸ Aufgrund der starken Nebenwirkungen, kann es oft zur Doseinschränkungen kommen. Die Maximaldosis bei Doxorubicin liegt bei 450-550 mg/mq. Um Herzscheiden vorbeugen zu können, sollte die Verabreichungsdauer jener Medikamente um 6 Stunden verlängert werden, oder auf ein Anthrazyklinanaloga zurückgegriffen werden, welches gleich wirksam jedoch weniger toxisch ist als Doxorubicin. Beispiel hierfür wäre Mitoxantron oder Pixantron.²⁹

Trotz der oben angeführten Nebenwirkungen ist der Einsatz von Zytostatika als wesentlicher Bestandteil im Rahmen einer onkologischen Therapie unverzichtbar. Für die Wissenschaft sind solche Medikamente von Interesse, bei denen versucht werden kann die Nebenwirkungen zu reduzieren und im besten Fall auch die Wirkung (bei gleichbleibender Dosis) zu verbessern.¹³⁰

2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

2.1. Zielsetzung

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Synthese von planaren, tetra- und pentazyklischen, stickstoffinsertierten Verbindungen, sowie der biologischen Evaluierung ihres Wirkungsspektrums und Effektivität via diverser Zellversuchsmodelle. Grundlage liefern die Ergebnisse aus Struktur-Wirkungs bzw. Struktur-Nebenwirkungsuntersuchungen von Krapcho und Mentha.²⁴ Ziel des Projekts war es, durch Entwicklung diverser Anthrazyklinderivate, die Kardiotoxizität, eine häufige Nebenwirkung von Anthrazyklinen die derzeit in Verwendung sind, zu senken, dabei aber die Zytotoxizität nicht zu verlieren, bestenfalls sogar zu steigern. Bisher gelang die Synthese verschiedener Grundkörpervarianten. Es zeigte sich, dass bei Synthese von Indol- bzw. Pyrrol-anellierten Azanaphthochinonen mit geeigneter Derivatisierung diese eine starke zytotoxische Aktivität aufweisen.²⁶ (unpublished).

Auch wurden Seitenketten mit verschiedenen funktionellen Gruppen erarbeitet, die durch Alkylierung an vorhandene Grundkörper angebracht wurden. Man weiß bisher, dass basische Seitenketten für eine gute Wirksamkeit verantwortlich sind, genauer, dass Aminogruppen zu einer beträchtlichen Wirkungssteigerung geführt haben. Es ist daher erstrebenswert zu untersuchen, ob durch Variation der basischen Stickstofffunktion eine weitere Wirkungssteigerung erzielt werden kann. Interessant sind primäre Amine in den Seitenketten, da diese über eine Halbaminalbindung auch kovalent an die DNA binden können. Grundsätzlich ist dies auch bei sekundären Aminen möglich. Tertiäre Amine können nur durch Salzbildung v.a. mit dem Phosphatrückgrat der DNA zu einer Stabilisierung des Interkalators in der DNA beitragen.³¹

Diese Arbeit fokussiert sich auf die Synthese einer primären Aminofunktion in einer Seitenkette eines Ellipticin-analogen Grundkörpers. Die bereits bekannte Herstellung des tetrazyklischen Grundkörpers erfolgt via Anellierung zweier Synthesepartner. Der so entstandene tetrazyklische Grundkörper soll mit einer Ethyl- bzw. Propylseitenkette alkyliert werden. Hierfür werden die vormals freien alkoholischen Sauerstofffunktionen der Seitenketten mit einer Schutzgruppe versehen. Nach der Alkylierung sollte die freie Hydroxyfunktion durch Schutzgruppenabspaltung wiederhergestellt werden. Im weiteren wäre die Hydroxygruppe in ein Mesylat überzuführen, welches eine ausgezeichnete Abgangsgruppe darstellte. Anschließend würde die Synthese des korrespondierenden Azids via Natriumazid erfolgen, welches Reduktion in das primäre Amin umgewandelt werden sollte. Bei einer erfolgreichen Synthese sollte dann eine Evaluierung der Wirkung durchgeführt werden.

Eine alternative Syntheseroute würde die direkte Alkylierung des Grundkörpers mit bereits vorhandener, jedoch geschützter Aminogruppe darstellen.

Die Synthese der entsprechenden C3- Zielverbindungen wurde in dieser Arbeit initiiert, konnte jedoch aus Zeitgründen nicht zu Ende geführt werden.

2.2. Reaktionsschemata

2.2.1. Reaktionsschema zur Herstellung des Grundkörpers

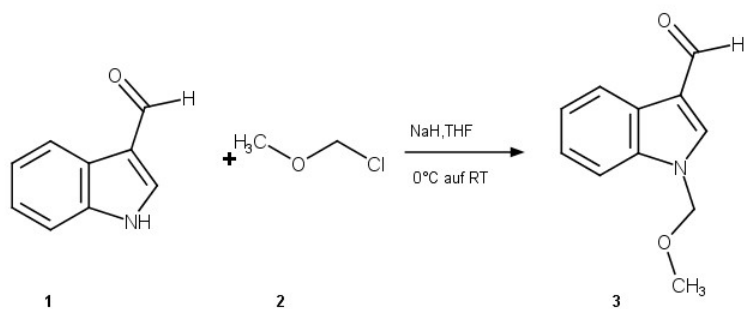


Abbildung 2 Synthese von 1-(Methoxymethyl)-1H-indol-3-carbaldehyd

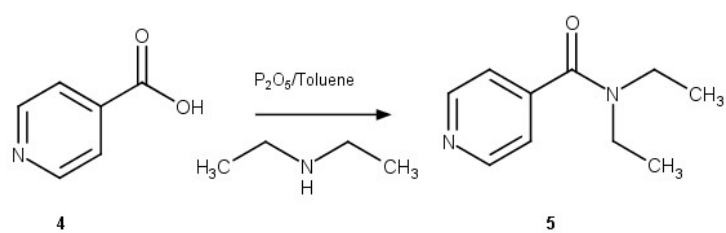


Abbildung 3 Synthese von N,N-Diethylisonicotinamid

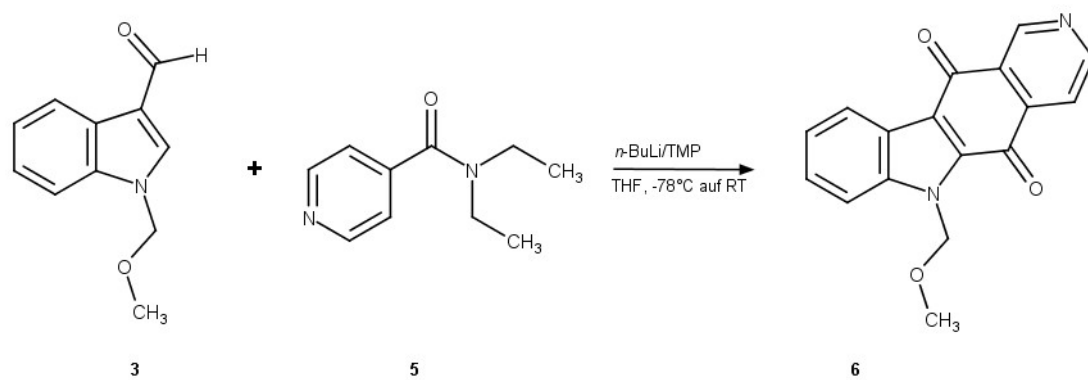


Abbildung 4 Synthese von 6-(Methoxymethyl)-5H,6H,11H-pyrido[4,3b]-carbazol-5,11-dion

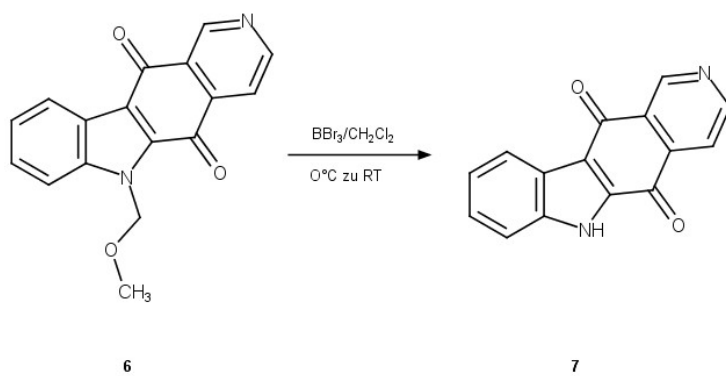


Abbildung 5 Synthese von 5H-Pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion

2.2.2. Reaktionsschema der Alkylierung mit Bromethyl-TBDPS

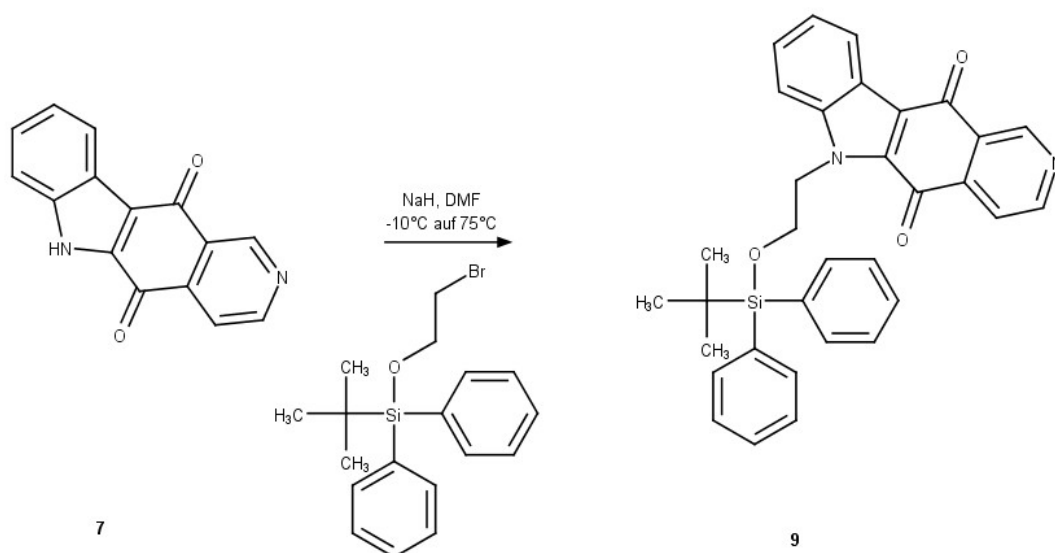


Abbildung 6 Synthese von 6-(2-(((2-Methyl-2-ethyl) (diphenyl) silyl) oxy) ethyl)- 5H-pyrido[4,3b] carbazol-5,11 (6H)-dion

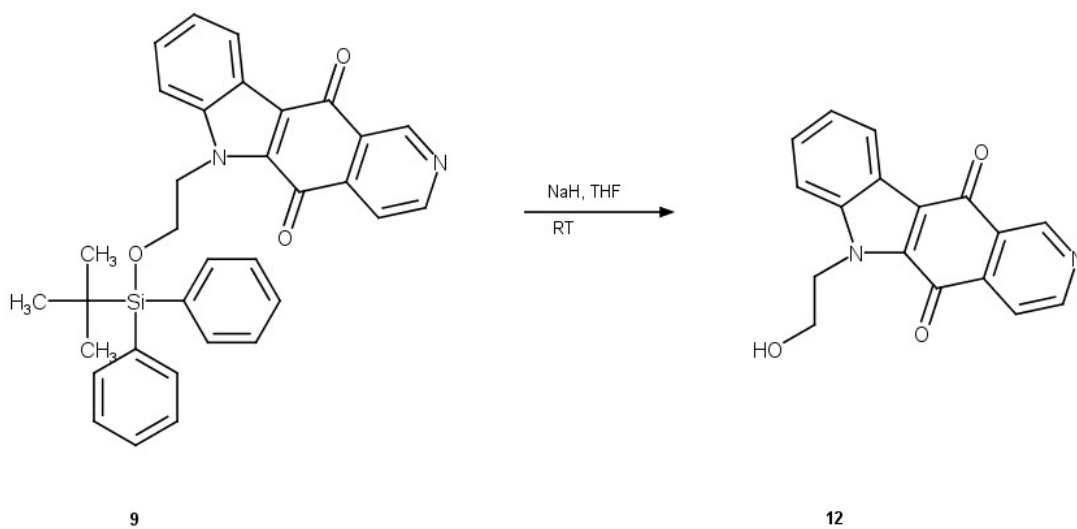


Abbildung 7 Synthese von 6-(2-Hydroxyethyl)-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion

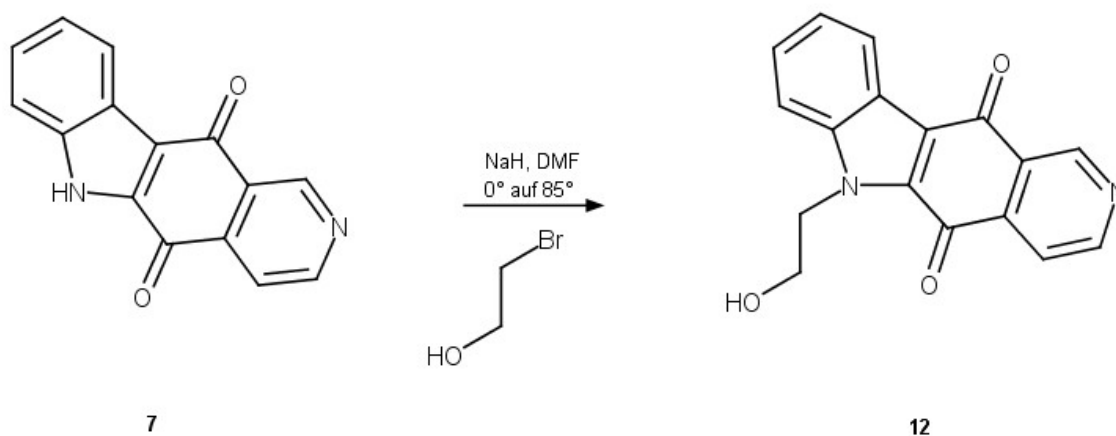


Abbildung 8 Synthese von 6-(2-Hydroxyethyl)-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion

2.2.3. Reaktionsschema der Alkylierung mit Chlorpropyl-TBDPS

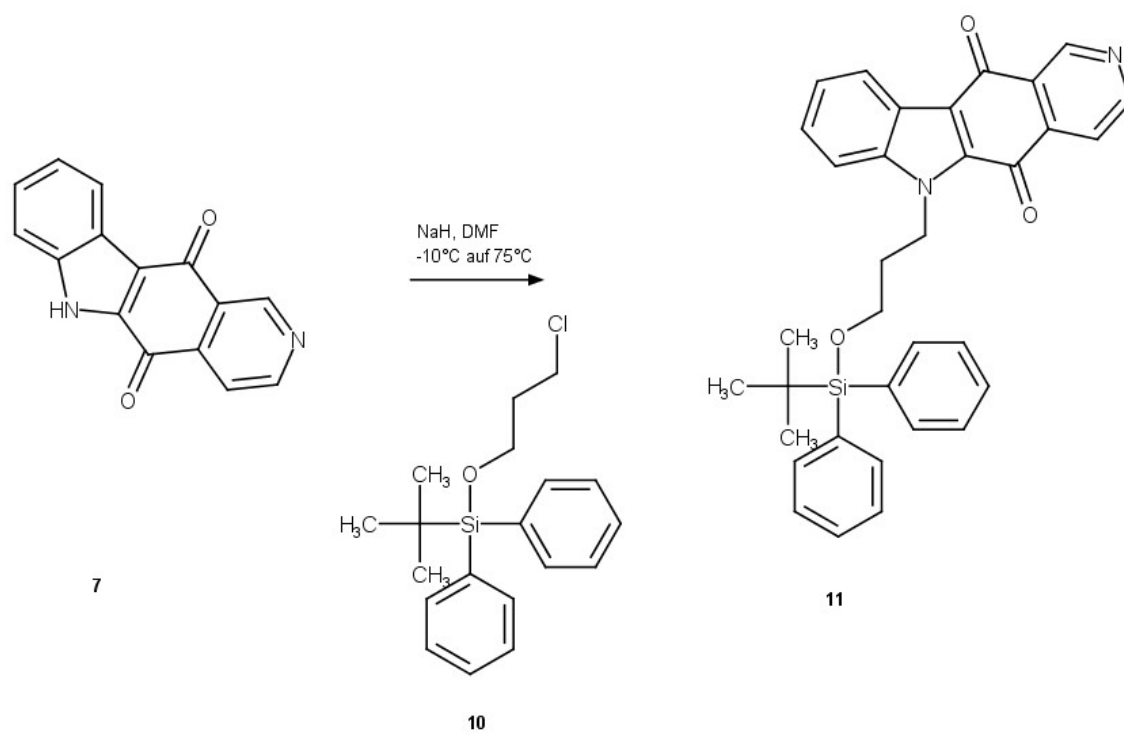


Abbildung 9 Synthese von 6-(2-(((2-Methyl-2-propoxy)(diphenyl)silyl)oxy)propyl)-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion

2.2.4. Reaktionsschema von 2-(5,11-Dioxo-5,11-dihydro-6H-pyrido[4,3b]carbazol-6-yl)ethyl-methansulfonat

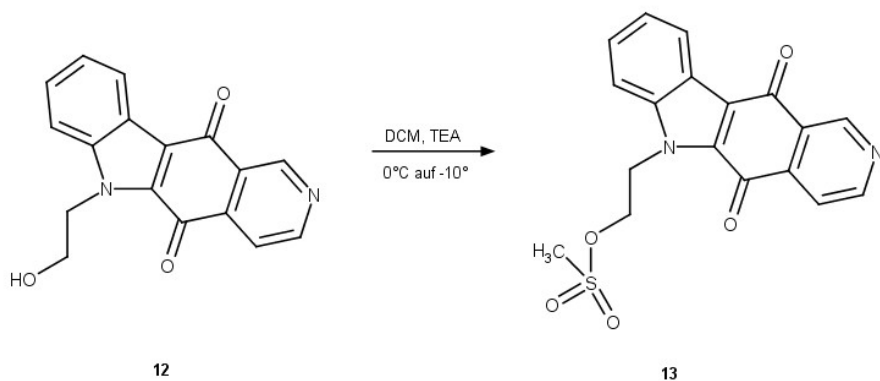


Abbildung 10 Synthese von 2-(5,11-Dioxo-5,11-dihydro-6H-pyrido[4,3b]carbazol-6-yl)ethyl-methansulfonat

2.2.5. Reaktionsschema von 6-(2-Azidoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion

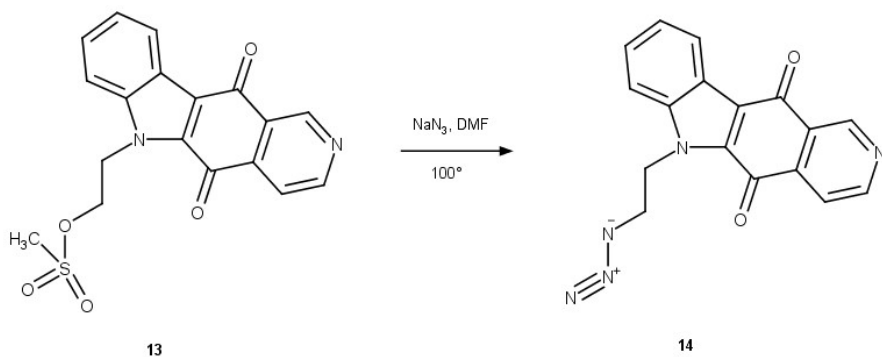


Abbildung 11 Synthese von 6-(2-Azidoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion

2.2.6. Reaktionsschema von 6-(2-Aminoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion

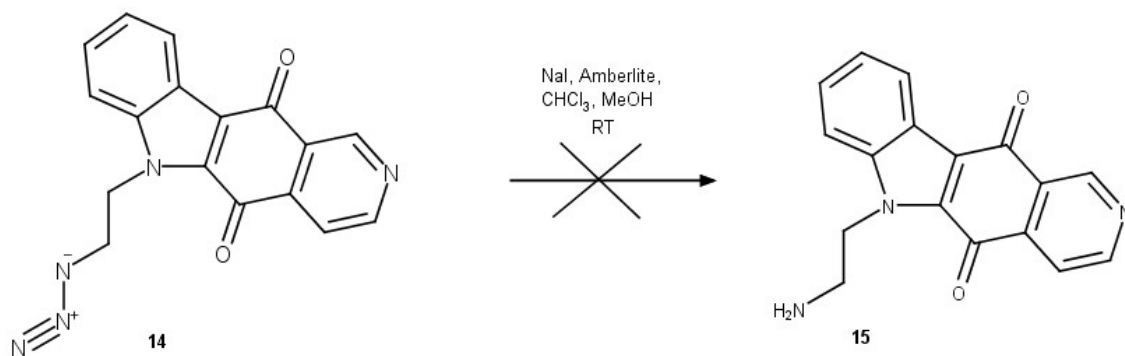


Abbildung 12 Versuch 1a und 1b: Reduktion eines polaren Azids und darauffolgende Aufreinigung mittels Ionenaustauscherharz

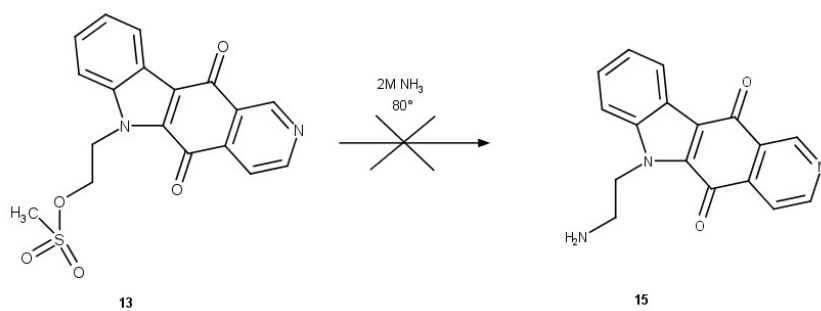


Abbildung 13 Versuch 2: Nukleophile Substitution via Umsetzung mit NH_3 -Lösung

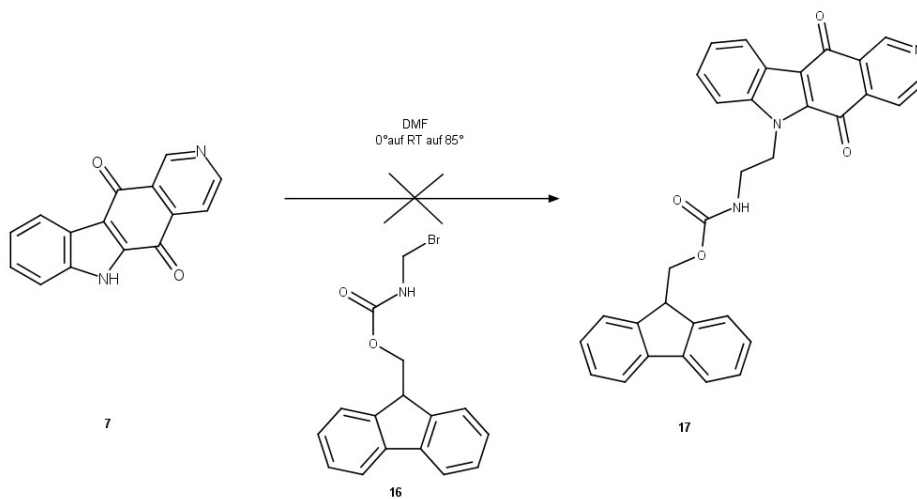


Abbildung 14 Versuch 3: Alkylierung der Seitenkette via N-Fmoc geschützter Aminofunktion

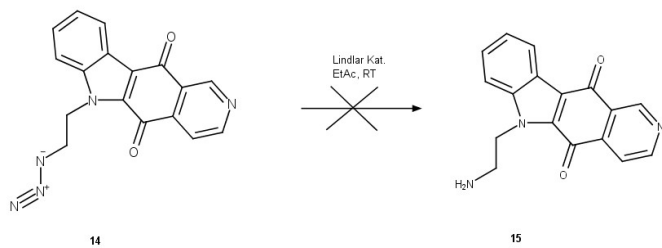


Abbildung 15 Versuch 4: Hydrierung des Azids mittels Lindlar Katalysator

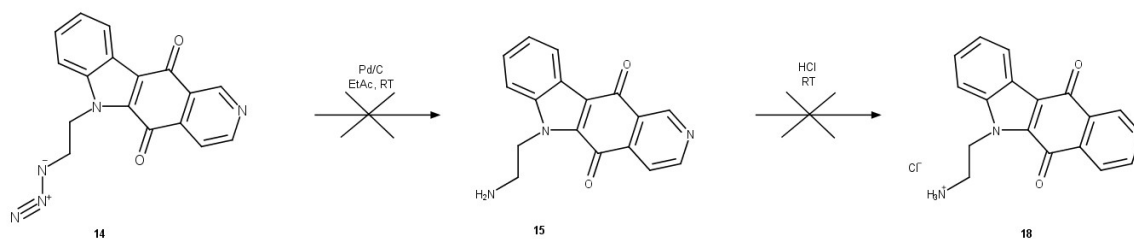


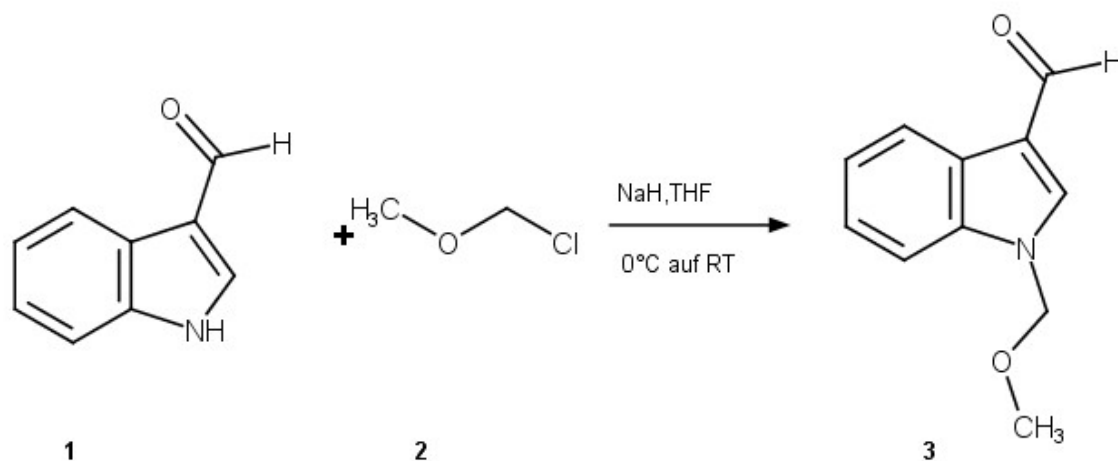
Abbildung 16 Versuch 6, 7, 8, 9, 10 und 11: Diverse Versuche zur Hydrierung des Azids mit Palladium/Kohle als Katalysator

2.3. Synthesen

2.3.1. Synthese des Grundkörpers

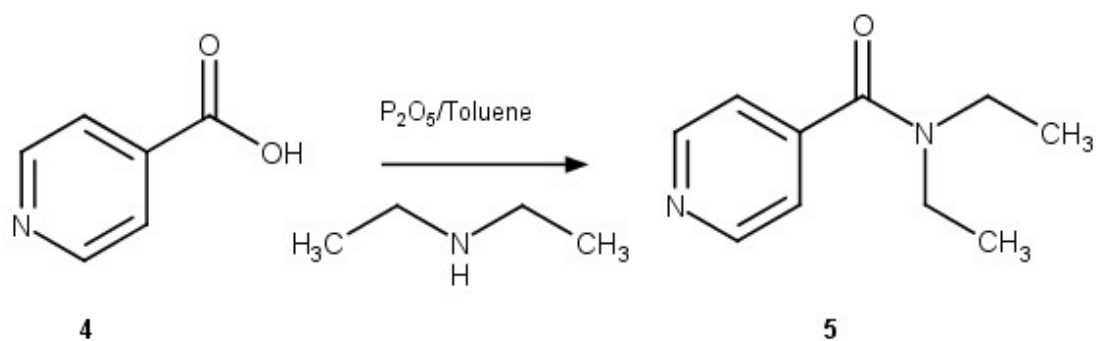
2.3.1.1. Synthese von 1-(Methoxymethyl)-1H-indol-3-carbaldehyd

Die Synthese des Grundkörpers läuft in 4 Schritten ab und wurde nach der Vorschrift von Thomas Nagel ⁸ sowie in Anlehnung an Comins et al ³² durchgeführt. Begonnen wurde mit der Synthese von 1-(Methoxymethyl)-1H-indol-3-carbaldehyd (**3**), einer der beiden Ausgangsverbindungen des Grundkörpers, der bei -23°C zu einer Suspension aus NaH in trockenem THF hinzugefügt wurde. Es wurde bei den Reaktionen unter Luftausschluss in Argonathmosphäre gearbeitet. Verbindung **1** wurde durch NaH deprotoniert und anschließend konnte die Alkylierung der Schutzgruppe (Chloromethoxymethan **2**) bei -23°C erfolgen. Die Reaktion wurde mit 5%iger NaHCO₃-Lösung verdünnt und beendet und dann mit Diethylether extrahiert und schlussendlich über NaSO₄ getrocknet. Der Rückstand wurde mit Hexan/Ethylacetat (1:1, V/V) umkristallisiert. Das Produkt (**3**) ergab hell- bis dunkelbraune Kristalle.



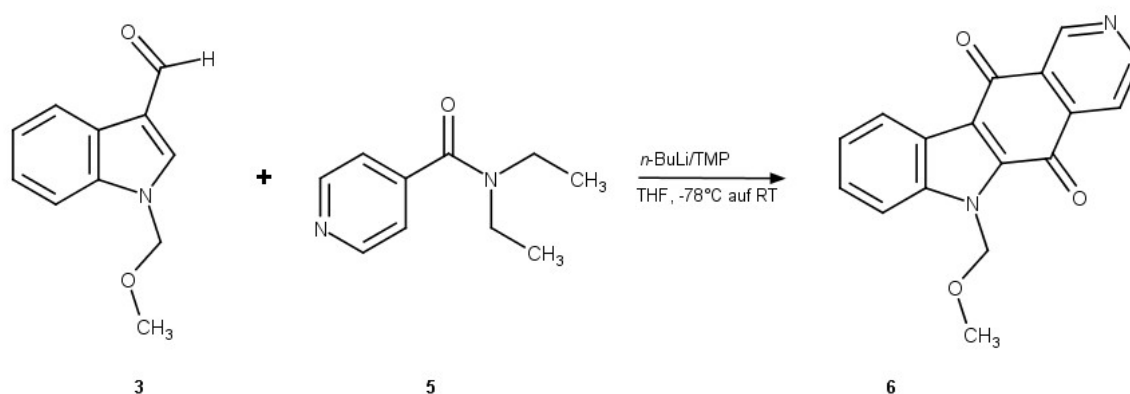
2.3.1.2. Synthese von N,N-Diethylisonicotinamid

Die Vorschrift dieser Synthese wurde aus der Dissertation von Thomas Nagel ⁸ entnommen. Der zweite Teil des Grundkörpers wurde aus Isonicotinsäure (**4**) und Diethylamin hergestellt, indem beide Edukte in trockenem Toluol gelöst wurden. Da es sich um eine exotherme Reaktion handelt, wurde anschließend Phosphorsäureanhydrid nur portionsweise zugesetzt. Nach Beenden der Reaktion mit 10% NaOH- Lösung wurde die wässrige Phase mit 1:1 Diethylether:Toluol extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde auf weitere Reinigungsschritte verzichtet. Man erhält N,N-Diethylisonicotinamid (**5**).



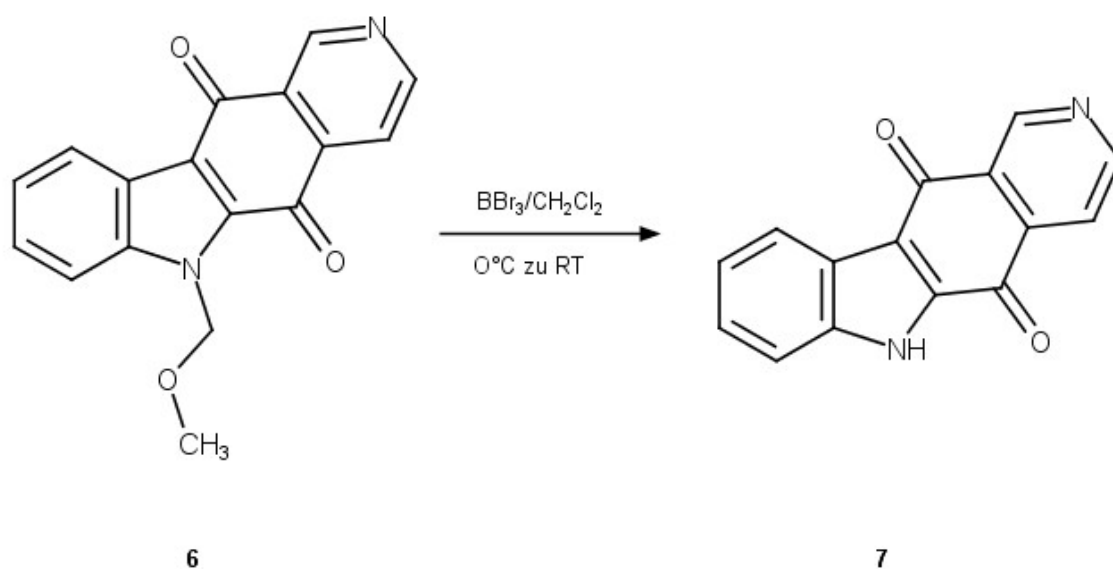
2.3.1.3. Synthese von 6-(methoxymethyl)-5H,6H,11H-pyrido[4,3-b]-carbazol-5,11-dion

Die Synthese des MOM geschützten Pyridocarbazoldions (**6**) unterliegt der Vorschrift der Dissertation von Thomas Nagel ⁸. Es wurden die Produkte **3** und **5** anelliert, indem zuerst eine starke Base, Lithiumtetramethylpiperidion aus 2,2,6,6- Tetramethylpiperidin (TMP) und *n*-Butyllithium (*n*-BuLi) hergestellt wurde, die man für die Anellierung der beiden vormals hergestellten Reaktionspartner benötigte. Da *n*-Butyllithium sehr reaktiv ist, sollte auf jeden Fall ein Becherglas mit Ethylacetat bereitgestellt werden, damit die verwendeten Geräte, welche Butyllithiumrückstände besitzen, in Ethylacetat gefahrlos entsorgt werden können. Danach erwärmte sich die Lithium-TMP-Lösung innerhalb von 30 Minuten von -70°C auf 0°C und wurde dann anschließend weitere 30 Minuten bei gleichen Bedingungen gerührt. Es hat sich herausgestellt, dass die Ausbeute höher ist, wenn zuerst Tetramethylpiperidin zu abs. THF hinzugefügt wird und erst anschließend das *n*-Butyllithium. Durch diese Abweichung der Vorschrift von Thomas Nagel kann man die Ausbeute von 33% auf 48% steigern. Anschließend wurden beide Reaktionspartner bei -78°C in abs. THF tropfenweise zugegeben, wobei die Temperatur unter -65°C bleiben musste. Die Reaktion wurde auf RT erwärmt und 2h lang gerührt anschließend mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum eingedunstet. Für die Aufreinigung wurde als erstes in Ethylacetat umkristallisiert und der Rückstand wurde dann durch Säulenchromatographie (Ethylacetat:Hexan 5:5) aufgereinigt. Die erhaltenen Produktfraktionen wurden anschließend noch einmal umkristallisiert. Das entstandene Produkt **6** ist ein orange-brauner Feststoff.



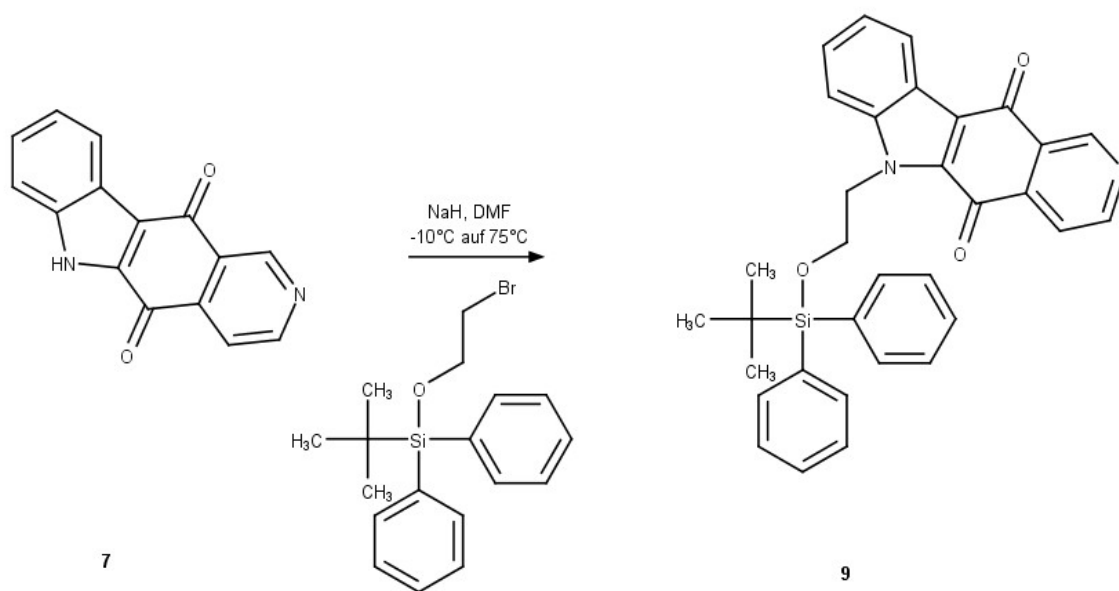
2.3.1.4. Synthese von 5H-Pyrido[4,3,b]carbazol-5,11(6H)-dion

Zur Abspaltung der Schutzgruppe diente die Dissertation von Thomas Nagel⁸ ebenfalls als Vorlage. Im letzten Schritt der vierstufigen Reaktion zur Herstellung des Grundkörpers wurde die Reaktionsmischung auf 0°C abgekühlt. Mittels Bortribromid (BBr_3), eine Lewis-Säure, wurde die Methoxymethyl-Schutzgruppe abgespalten indem BBr_3 langsam zugetropft wurde und die entstandene Lösung in 30 Minuten Raumtemperatur erreichte. Die Reaktionsmischung wurde mit NaHCO_3 verdünnt und eine weitere Stunde gerührt. Dabei wurde die Reaktion zum Sieden erhitzt, damit DCM abdampfen konnte. Nachdem die Reaktionsmischung abgekühlt war, wurde das Rohprodukt filtriert. Der Rückstand wurde zuerst mit kaltem Wasser und anschließend gründlich mit DCM nachgewaschen. Es wurde aus Ethylacetat umkristallisiert und Endprodukt **7** erhalten.



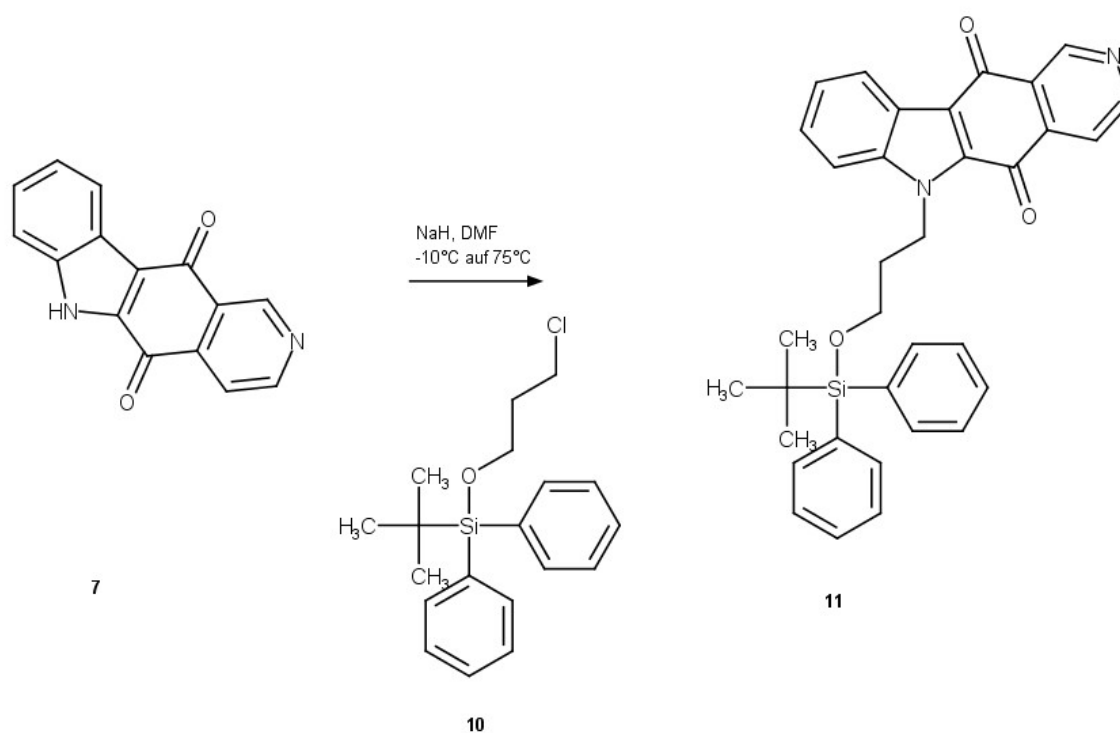
2.3.2. Synthese von 6-(2-[[[(2-methyl-2-ethyl)(diphenyl)silyl]oxy]ethyl]-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion

Für diese und alle weiteren Alkylierungen wurde nach der Vorschrift von Thomas Nagel⁸ und nach Jin, Guo Hua et al.³³ gearbeitet. NaH (60% Dispersion in Mineralöl) wurden für die Deprotonierung des Grundkörpers in abs. DMF vorgelegt. Die Dispersion wurde auf -10°C abgekühlt und Substanz **7**, welche zuerst in DMF gelöst wurde, langsam hinzugetropft. Danach wurde das Eisbad entfernt und für 1 Stunde gerührt. Bromethyl-TBDPS konnte während der Wartezeit in abs. DMF gelöst und nach Ablauf einer Stunde zugetropft werden. Nach Zusatz der Seitenkette wurde die Reaktionsmischung auf 75°C aufgeheizt und für insgesamt 43h lang alkylert. Nach einer DC Kontrolle und nachdem die Reaktion abgekühlt war, wurde sie mit Wasser beendet, mit Ethylacetat extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt, sodass, 6-(2-[[[(2-Methyl-2-ethyl)(diphenyl)silyl]oxy]ethyl]-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion (**9**) in guter Ausbeute entstand.



2.3.3. Synthese von 6-(2-[[[2-Methyl-2-propanyl)(diphenyl)silyl]oxy}propyl)-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion

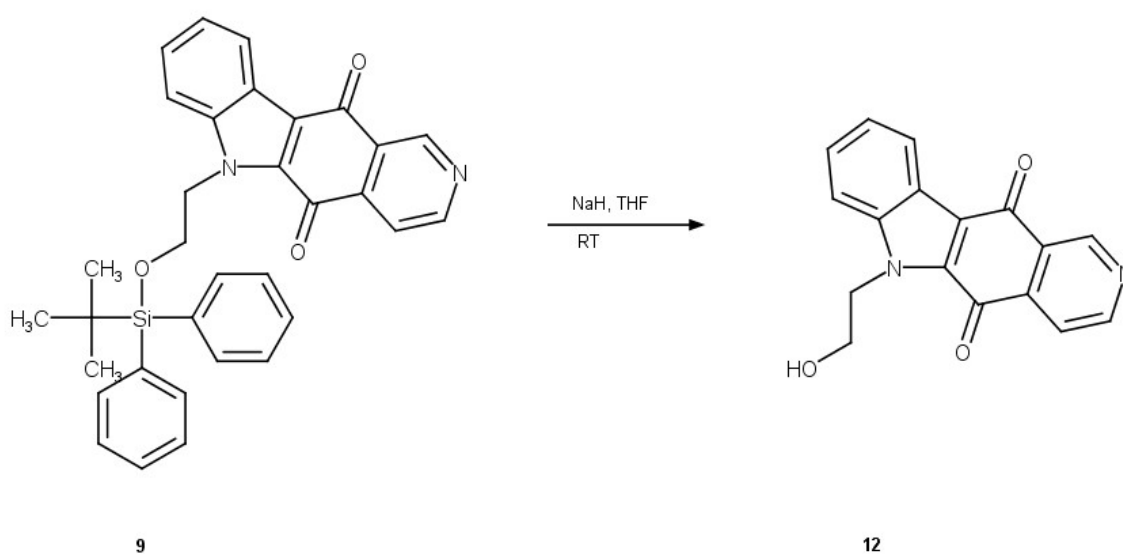
Für diese und alle weiteren Alkylierungen wurde nach der Vorschrift von Thomas Nagel⁸ und nach Jin, Guo Hua et al.³³ gearbeitet. NaH (60% Dispersion in Mineralöl) wurden für die Deprotonierung des Grundkörpers in abs. DMF vorgelegt. Die Dispersion wurde auf -10°C abgekühlt und Verbindung **7**, welche zuerst in DMF gelöst wurde, langsam hinzutropft. Danach wurde das Eisbad entfernt und für 1 Stunde gerührt. Chlorpropyl-TBDPS konnte während der Wartezeit in trockenen DMF gelöst werden und nach Ablauf einer Stunde zugetropft werden. Nach Zusatz der Seitenkette wurde die Reaktionsmischung auf 75°C aufgeheizt und für insgesamt 43h lang alkylert. Nach einer DC Kontrolle und nachdem die Reaktion abgekühlt war, wurde sie mit Wasser beendet, mit Ethylacetat ausgeschüttelt und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. 6-(2-[[[2-Methyl-2-propanyl)(diphenyl)silyl]oxy}propyl)-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion entstand allerdings nur in unzureichender Ausbeute.



2.3.4. Variante 1: Synthese von 6-(2-Hydroxyethyl)-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion

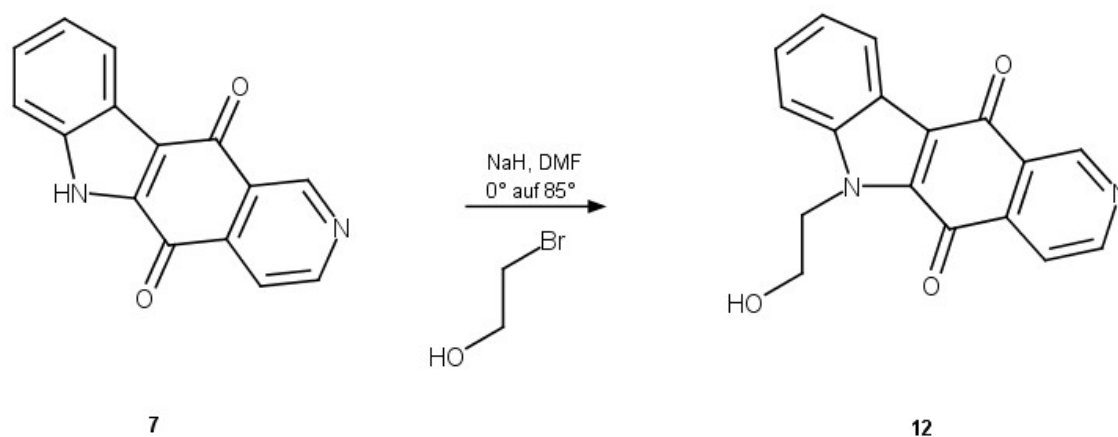
Die folgende Synthese unterliegt den Vorlagen von Shahabi M.³⁴. Im folgenden Schritt musste vom Produkt 6-(2-[[[(2-Methyl-2-ethyl)(diphenyl)silyl]oxy]ethyl]-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion (**9**) der vorherigen Synthese die Schutzgruppe wieder abgespalten werden, sodass die freie Hydroxyfunktion in der Seitenkette wieder hergestellt werden konnte. Die Abspaltung erfolgte nur von der Ethyl-Seitenkette. Auf weitere Versuche am Propyl-Derivat wurde aufgrund geringer Ausbeute und Zeitmangel verzichtet.

Zu einer Lösung von **9** in abs. THF wurde Tetra-n-butylammoniumfluorid zugetropft und 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem der Reaktionsverlauf mittels Dünnschichtchromatographie überprüft und festgestellt wurde, dass das Edukt vollständig umgesetzt war, konnte die Reaktion mit Wasser verdünnt und beendet werden. Anschließend wurde mit Ethylacetat ausgeschüttelt und über Na₂SO₄ getrocknet. Anschließend wurde eingeeengt und der ölige Rückstand mittels Säulenchromatographie aufgereinigt. Das Produkt 6-(2-Hydroxyethyl)-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion (**12**) lag in Form roter Kristalle vor.



2.3.5. Variante 2: Synthese von 6-(2-Hydroxyethyl)-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion

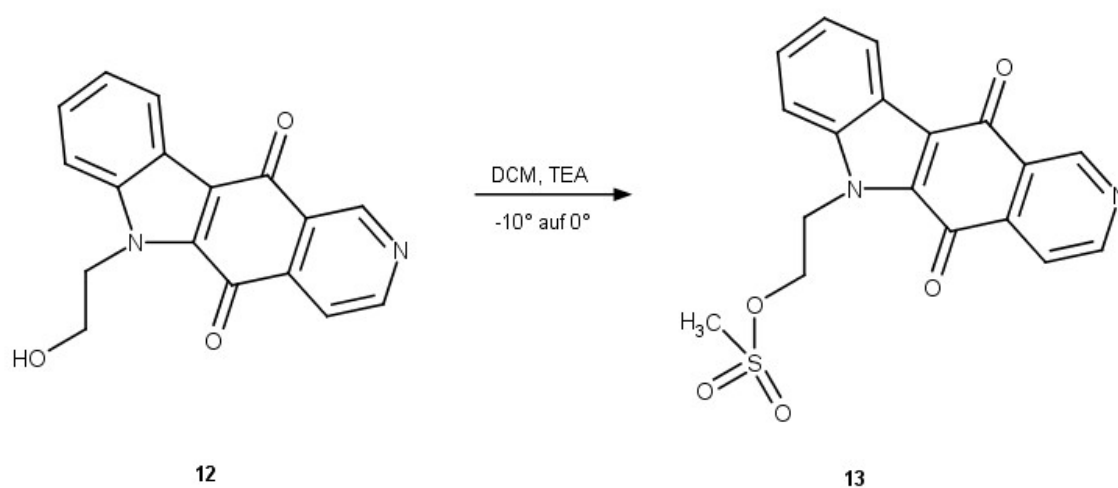
Ein weiterer Syntheseweg, um zur Substanz **12** zu gelangen ist die Alkylierung des Grundkörpers **7** mit Bromethanol. Hier wurde wieder nach Vorschrift der Dissertation von Thomas Nagel^{8 33} gearbeitet, indem NaH als 60% Dispersion in abs. DMF vorgelegt wurde. Parallel dazu wurde **7** in abs. DMF gelöst und zur Natriumhydrid Dispersion bei -10°C hinzugefügt. Bei RT wurde eine Stunde lang gerührt und anschließend der Reaktionspartner Bromethanol tropfenweise hinzugefügt. Danach wurde auf 85°C aufgeheizt und für insgesamt 20 Stunden alkylert. Nach positiver DC Kontrolle, worauf kein Edukt mehr sichtbar war, wurde die Reaktion mit Wasser beendet und mittels EtOAc ausgeschüttelt. Die Aufreinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie (EtOAc:Hexan 5:5). Sowohl die Synthese mit OH-Schutzgruppe als auch ohne geschützte Hydroxyfunktion führten zum Produkt 6-(2-Hydroxyethyl)-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion (**12**), wobei die Ausbeute bei der Synthese mit Bromethanol bei 45% liegt. Hingegen ist die Ausbeute über die zweistufige Synthese insgesamt geringer. Sie beträgt 42%. Bei der Alkylierung mit Bromethanol beträgt die Ausbeute 45%.



2.3.6. Synthese von 2-(5,11Dioxo-5,11-dhydro-&H-pyrido[4,3b]carbazol-6-yl)ethyl-methansulfonat

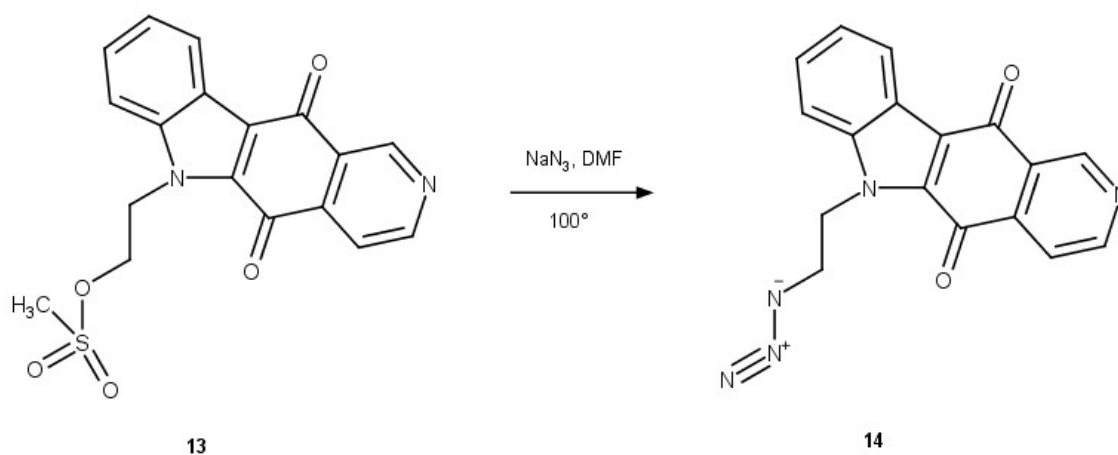
In der Folge wurde die Hydroxygruppe in der Seitenkette in ein Mesylat übergeführt. Es wurde wieder auf die Arbeitsvorschrift von Shahabi M.³⁴ zurückgegriffen. Zu einer Lösung von Substanz **12** in abs. DCM wurde absolutes TEA zugetropft. Anschließend wurde bei -10°C bis 0°C langsam Methansulfonsäurechlorid hinzugefügt. Die Reaktion wurde 20 Minuten im Eisbad gerührt und danach binnen 40 Minuten unter Rühren auf Raumtemperatur gebracht. Der Reaktionsverlauf mittels DC überprüft, wobei kein Edukt mehr zu erkennen war, sodass die Reaktion mit Eiswasser beendet werden konnte.

Bei den Aufarbeitungsschritten wurde nach Whelton³⁵ und Crossfeld³⁶ gearbeitet. Es wurde zunächst mit Eiswasser extrahiert, danach wurde 1x mit 10%iger HCl, dann 1x mit NaHCO₃ und zuletzt mit gesättigter NaCl Lösung extrahiert. Danach wurde die organische Phase bei 30° eingengt und mittels Säulenchromatographie (DCM: EtOAc 5:5) aufgereinigt. Das Produkt 2-(5,11-Dioxo-5,11-dhydro-6H-pyrido[4,3b]carbazol-6-yl)ethyl-methansulfat (**13**) bildete rot-orange Kristalle.

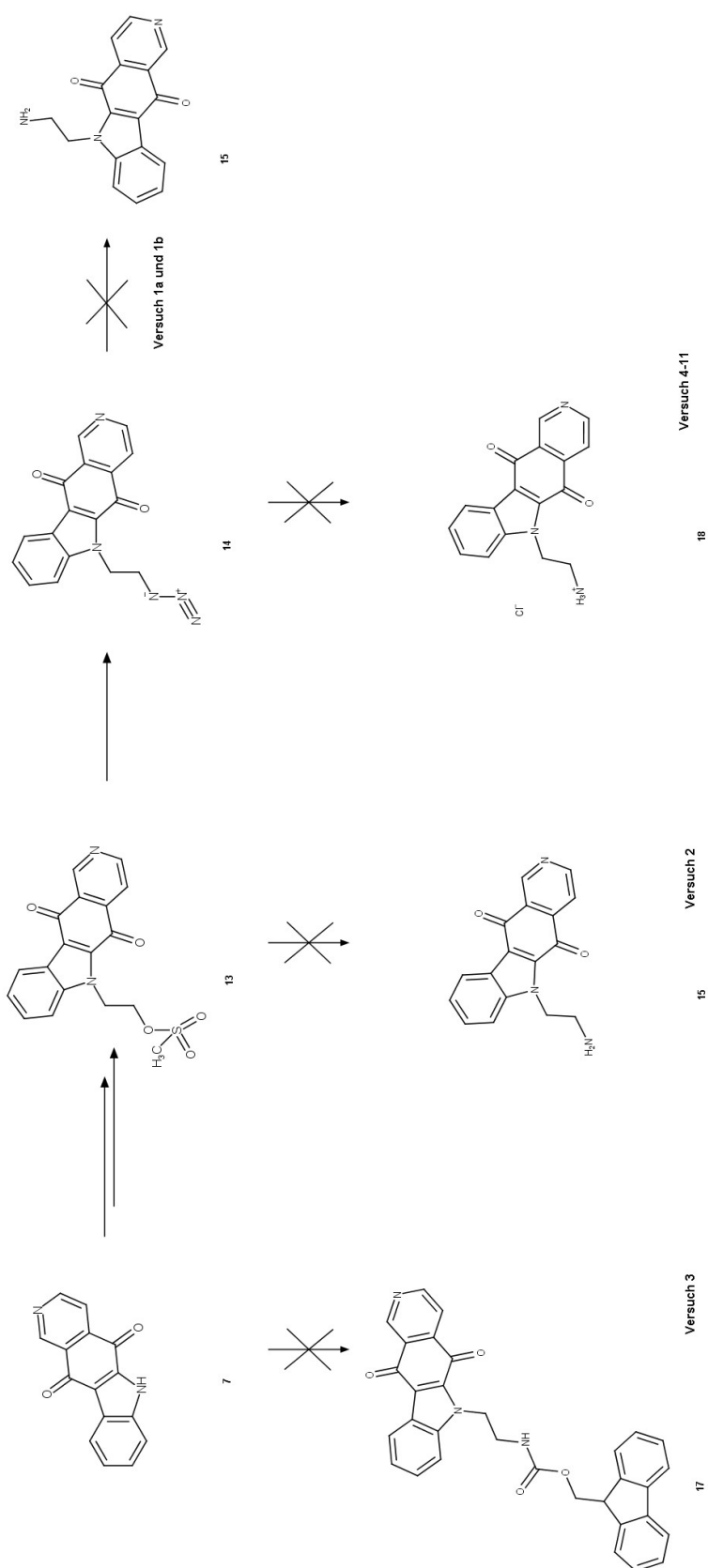


2.3.7. Synthese von 6-(2-Azidoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion

Es wurde nach Hay, M P et al. gearbeitet ³⁷, womit die Mesylatgruppe in eine Azidofunktion umgewandelt werden sollte. Zu diesem Zweck wurde **13** in abs. DMF gelöst und NaN_3 zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde auf 100°C erwärmt und 1 – 1½ h lang gerührt. Mittels DC wurde überprüft, ob das Edukt vollständig reagiert hatte. Da kein Edukt mehr auf der DC-Platte sichtbar war, konnte anschließend die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und mit DCM ausgeschüttelt werden. Das Extrakt wurde eingeeengt und mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (EtOAc:Hexan 9:1). Das Produkt 6-(2-Azidoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion (**14**) konnte für den terminalen Syntheseschritt der primären Aminofunktionen in den Seitenketten verwendet werden.

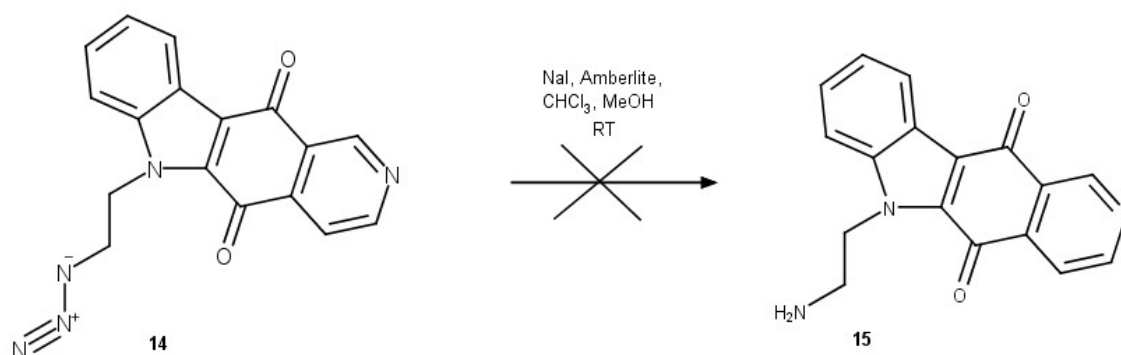


2.3.8. Synthese von 6-(2-Aminoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion



Versuch 1a.: Reduktion des Azids und Aufreinigung mittels Ionenaustauscherharz

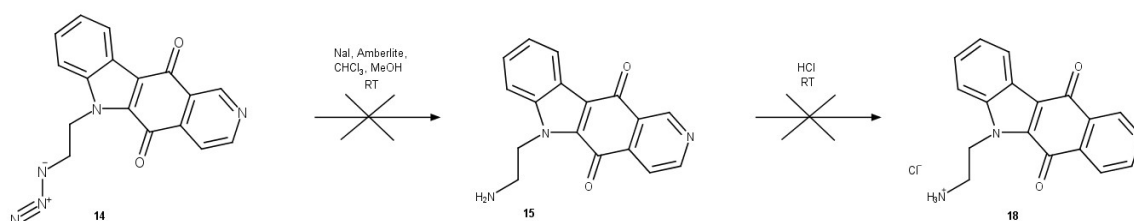
Es wurde nach der Vorschrift von Suthagar et al. gearbeitet³⁸. Beim ersten Versuch zur Herstellung einer primären Aminofunktion in der Seitenkette wurden 0,04675g 6-(2-Azidoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion in 3ml Chloroform gelöst. 0,16ml Amberlite und 0,088g Natriumiodid (NaI) wurden zum Edukt hinzugefügt. Das Lösungsmittel wurde am Rotavapor bei 40° und 200 mbar 25 min lang zur Trockene eingedampft. Anschließend wurde ein Überschuss an Amberlite, MeOH und 1M HCl in MeOH hinzugefügt. Mit der entstandenen stationären Phase wurde eine Säule befüllt, die zuerst mit MeOH gespült wurde, danach mit Wasser und zuletzt mit 2N NH₃-Lösung in EtOH. Das gesamte Rohprodukt wurde zur Trockene eingengt. Ammoniak wurde auf der Hochvakuumpumpe entfernt und anschließend wurde ein ¹H-NMR und ein HRMS aufgenommen, die jedoch die Struktur **15** ausschlossen.



Versuch 1b: Reduktion des Azids und Aufreinigung mittels Ionenaustauscherharz

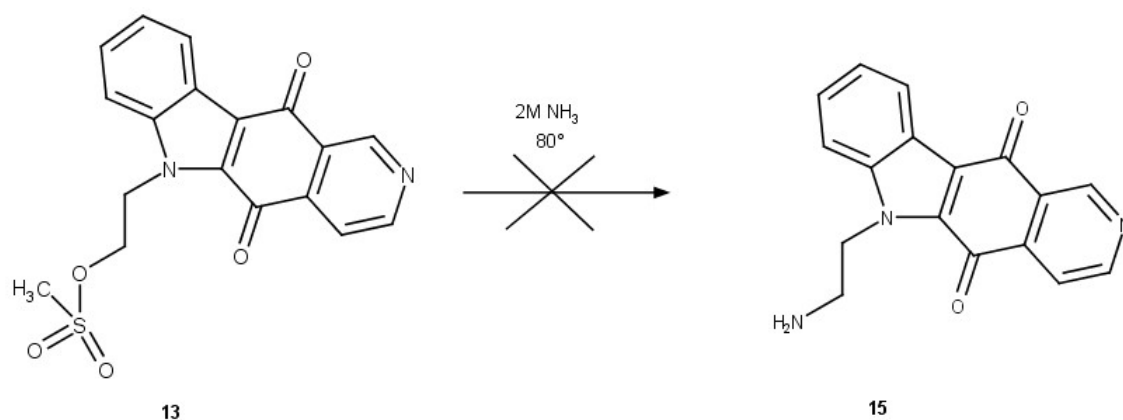
Es wurde wieder nach der Vorschrift von Suthagar et al. gearbeitet.³⁸

Beim zweiten Versuch wurden 0,0952g 6-(2-Azidoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion in 3ml Chloroform gelöst, 1ml Amberlite und 0,18g NaI wurden zum Edukt hinzugefügt. Das Lösungsmittel wurde am Rotavapor bei 40° und 200mbar 25 min lang zur Trockene eingedampft. Anschließend wurde ein Überschuss an Amberlite, 5ml MeOH und 5ml 1M HCl in MeOH hinzugefügt. Mit der entstandenen stationären Phase wurde eine Säule befüllt, die zuerst mit 200ml MeOH gespült wurde, danach mit 500ml Wasser und zuletzt mit 2N NH₃ Lösung in EtOH. Das gesamte Rohprodukt wurde zur Trockene eingengt. Ammoniak wurde auf der Hochvakuumpumpe entfernt und anschließend wurde HCl hinzugefügt, um die primäre Aminofunktion in ein Ammoniumhydrochloridsalz überzuführen. Es wurden ein ¹H-NMR und ein HRMS aufgenommen, die jedoch erneut die Struktur **15** ausschlossen.



Versuch 2: Nukleophile Substitution via Umsetzung mit NH_3 -Lösung

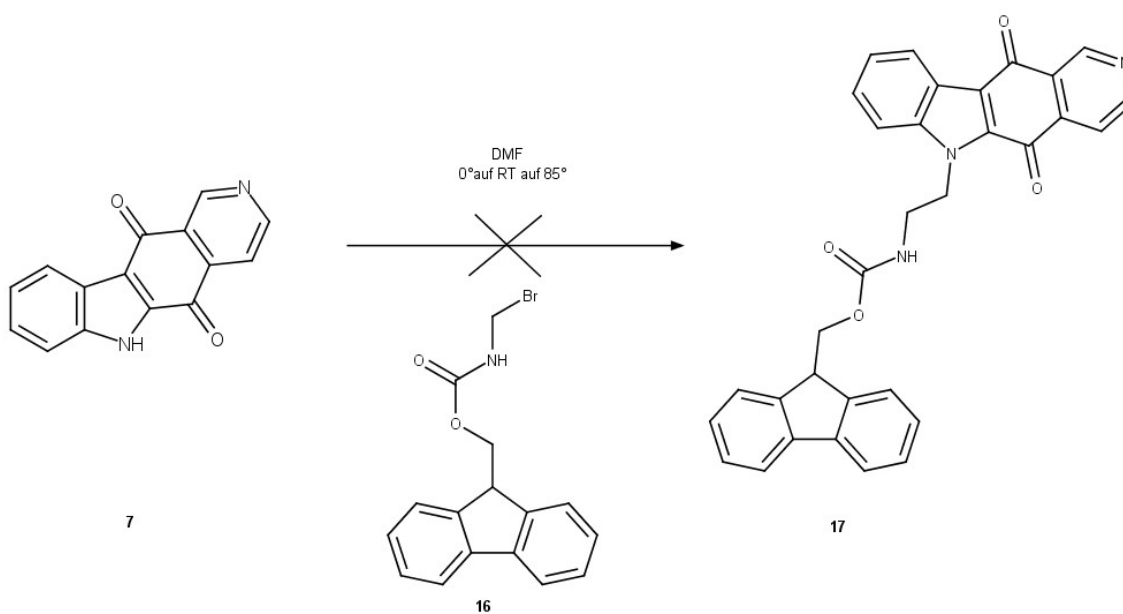
Bei diesem Versuch wurde nach der Vorlage von Shahabi M.³⁴ gearbeitet und 64,8mg 2-(5,11-Dioxo-5,11-dihydro-6H-pyrido[4,3b]carbazol-6-yl)ethyl-methansulfonat in ein Glasschraubgefäß eingewogen, mit 6,79 ml (ca. 7 ml) 2N NH_3 Lösung versetzt und bei 110°C Badtemperatur über Nacht gerührt. Eine DC-Kontrolle erschien aussichtsreich, da das Edukt vollständig umgesetzt war und der neue Spot einen geringeren R_f -Wert aufwies. Nach Aufarbeitung zeigten allerdings weder das ^1H -NMR-Spektrum noch das HRMS, dass Struktur **15** gebildet wurde.



Versuch 3: Alkylierung mit N-Fmoc als Schutzgruppe für die primäre Aminofunktion

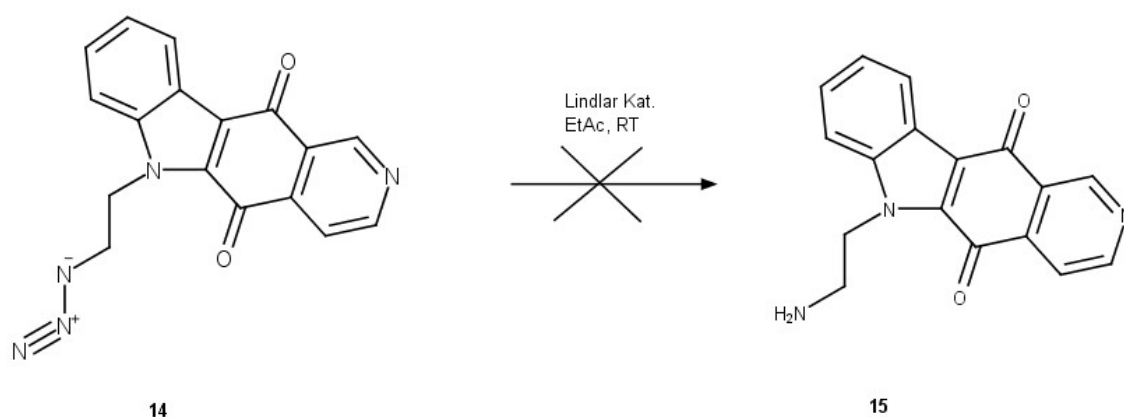
Die Alkylierung wurde analog zur Dissertation von Thomas Nagel ⁸ durchgeführt. NaH (60% Dispersion in Mineralöl) (0.05g 0.002mol 2.5eq.) wurde in abs. DMF vorgelegt. Parallel dazu wurde Substanz **7** (0.200g 0.0008mol) in abs. DMF (ca. 20ml) gelöst und bei 0°C zur Natriumhydrid-Suspension zugegeben. Es wurde eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Fmoc-Schutzgruppe (0.55g 0.0016mol 2eq) zugetropft und auf 85°C erwärmt. DC Kontrollen nach 1,5h und nach 3h ergaben kein eindeutiges Ergebnis. Danach wurde über Nacht weitergerührt und am darauffolgenden Tag wurden noch 2 eq. an Seitenkette hinzugefügt, welche laut DC Kontrolle sofort verbraucht wurden.

Fazit: Chemisch ist eine Alkylierung offensichtlich nicht möglich, da ein basisches Milieu vorliegt und die Fmoc-Schutzgruppe im basischen Milieu leicht spaltbar ist. Dieser Versuch ergab weder eine positive ¹H-NMR noch eine positive HRMS Vermessung.



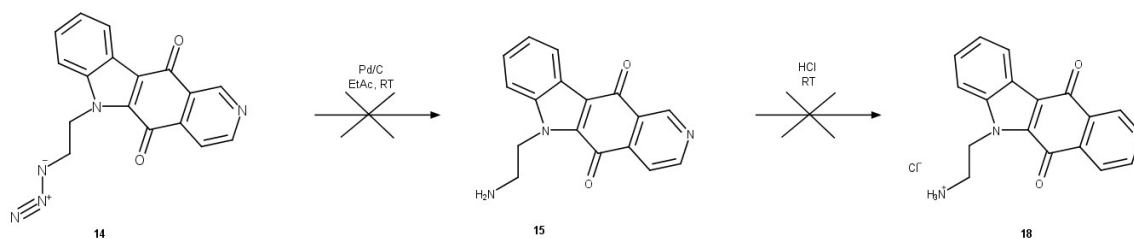
Versuch 4: Hydrierung des Azids mittels Lindlar Katalysator

Bei allen Hydrierungen (Versuch 4 – 11) wurde nach Vorschrift von Kolb H. et al gearbeitet.³⁹ Bei der Hydrierung sollte 6-(2-Azidoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion (**14**) zu 6-(2-aminoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion reduziert werden. Es wurden 18 mg des Edukts in EtOAc gelöst, mit 1mg Lindlar-Katalysator versetzt und 1 ½ h hydriert. Eine DC-Kontrolle verlief negativ. Nach Hinzufügen einer weiteren Spatelspitze des Katalysators, wurde über Nacht hydriert, jedoch ebenfalls kein positives Ergebnis erzielt. Offensichtlich war die Reduktionskraft des Lindlar-Katalysators zu schwach.



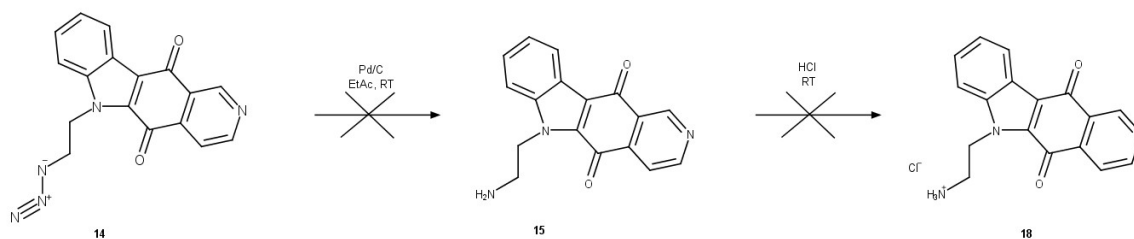
Versuch 5: Hydrierung des Azids mit Pd/Kohle als Katalysator

Bei dieser Hydrierung ³⁹ sollte 6-(2-Azidoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion (**14**) zu 6-(2-aminoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion (**15**) reduziert werden, indem 20mg des Edukts in EtOAc gelöst und mit 1mg Pd/Kohle versetzt und 1 h unter H₂-Atmosphäre umgesetzt wurden. Nach einer DC-Kontrolle wurde eine weitere Stunde hydriert. Bei der Aufarbeitung wurde die Lösung mit 2N HCl versetzt (4 ml 12N HCl + 20 ml Wasser) und ausgeschüttelt. Anschließend erfolgte eine azeotrope Trocknung mit DCM. Überraschenderweise verlief auch dieser Versuch, einen Zugang zu **15** zu eröffnen negativ.



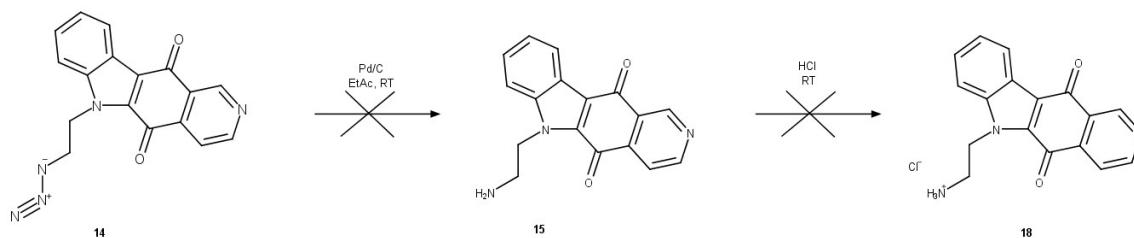
Versuch 6: Hydrierung des Azids mit Pd/Kohle als Katalysator

Bei der Hydrierung ³⁹ soll 6-(2-Azidoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion (**14**) zu 6-(2-aminoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion (**15**) reduziert werden, indem 42,3mg des Edukts in EtOAc gelöst und mit 5mg Pd/Kohle versetzt und 2 h hydriert wurden. Erneut ließ die DC Kontrolle ein scheinbar positives Resultat erwarten. Es wurde noch eine weitere Stunde hydriert. Bei der Aufarbeitung wurde die Lösung mit 1N HCl versetzt (2ml 12N HCL + 22ml Wasser) und extrahiert. Anschließend wurde erneut azeotrop mit DCM getrocknet, doch das Resultat war erneut negativ.



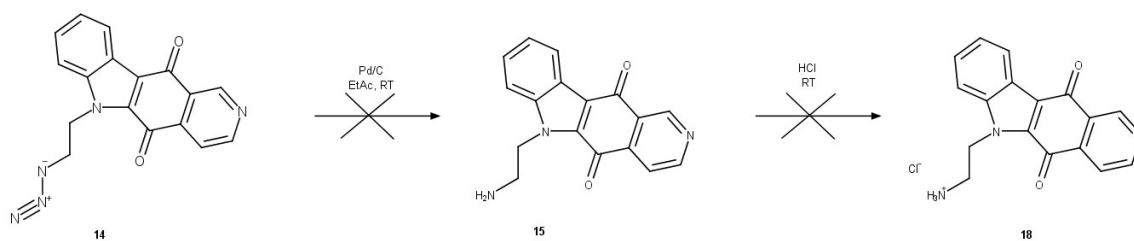
Versuch 7: Hydrierung des Azids mit Pd/Kohle als Katalysator

Bei der Hydrierung³⁹ sollte 6-(2-Azidoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion (**14**) zu 6-(2-aminoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion (**15**) reduziert werden, indem 42,3mg des Edukts in EtOAc gelöst, mit 5mg Pd/Kohle versetzt und 2 h hydriert wurden. Letztlich war auch dieser Versuch negativ.



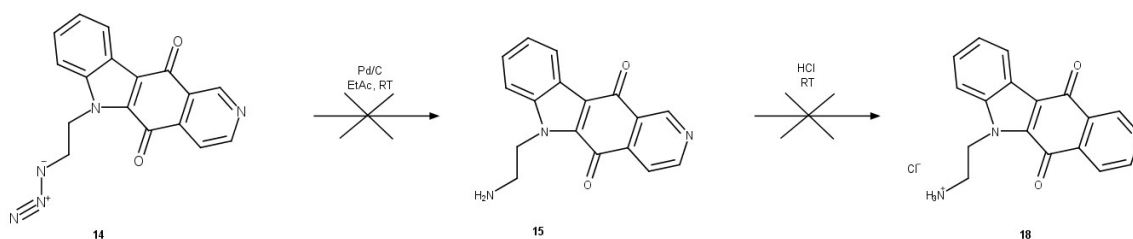
Versuch 8: Hydrierung des Azids mit Pd/Kohle als Katalysator

Bei der Hydrierung³⁹ sollten 6-(2-Azidoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion (**14**) zu 6-(2-aminoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion (**15**) reduziert werden, indem 45mg des Edukts in EtOAc mit 6mg Pd/Kohle versetzt und 2 h hydriert wurden. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels wurde in Alox-Gel aufgenommen und mittels semiautomatischer Mitteldrucksäule aufgereinigt. Das Resultat war erneut negativ.



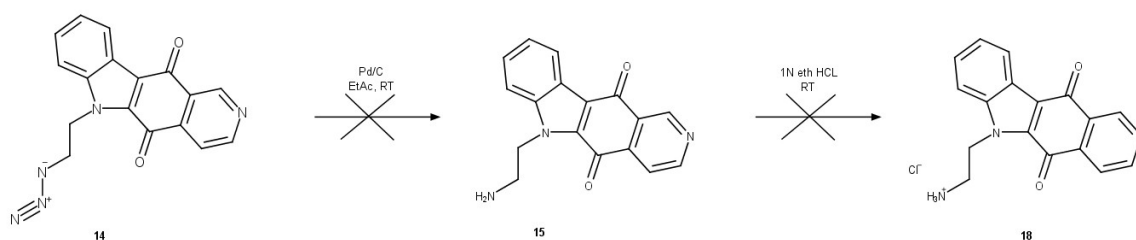
Versuch 9: Hydrierung des Azids mit Pd/Kohle als Katalysator

Bei der Hydrierung³⁹ sollte 6-(2-Azidoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion (**14**) zu 6-(2-aminoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion (**15**) reduziert werden, indem 45mg des Edukts in EtOAc mit 6mg Pd/Kohle 2 h hydriert wurden. Die Aufarbeitung erfolgte so, dass das Filtrat mit 2N HCl versetzt (1ml) und ausgeschüttelt wurde. Die Wasserphase wurde wiederum azeotrop getrocknet. Das Resultat war erneut negativ.



Versuch 10: Hydrierung des Azids mit Pd/Kohle als Katalysator

Bei der Hydrierung³⁹ sollte 6-(2-Azidoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion (**14**) zu 6-(2-aminoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion (**15**) reduziert werden, indem 45mg des Edukts in EtOAc mit 6mg Pd/Kohle 4 h hydriert wurden. Nach Abfiltration des Katalysators wurde mit 1N etherischen HCl-Lösung (0.08ml) versetzt. Die organische Phase färbte sich sofort leicht rötlich, H₂O wurde hinzugefügt und anschließend wurde wiederum azeotrop getrocknet. Es wurde ein 1H-NMR und ein hochauflösendes Massenspektrum aufgenommen. Das HRMS zeigte zwar ein positives Resultat, ebenso das erste 1H-NMR-Spektrum, ein später durchgeführtes 1H-NMR-Spektrum ergab jedoch, dass sich das Produkt zu einem gewissen Anteil zersetzt hatte.



HRMS: m/z berechnet für C₁₇H₁₃N₃O₂ ([M+H]⁺): 291.310 ; exp.: 291.1083

Versuch 11: Hydrierung des Azids mit Pd/Kohle als Katalysator

Bei der Hydrierung³⁹ sollte 6-(2-Azidoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion (**14**) zu 6-(2-aminoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion (**15**) reduziert werden, indem 45mg des Edukts in EtOAc mit 6mg Pd/Kohle versetzt und 24 h hydriert wurden. Es ergab eine positive DC Kontrolle. Bei der Aufarbeitung wurde nach Abfiltrieren des Katalysators mit einer 1N etherischen HCl-Lösung (0.05ml) ausgefällt und filtriert. Der Rückstand wurde in MeOH gelöst und zur Trockene eingeeengt und lieferte rote Kristalle, die aus DCM umkristallisiert wurden. Das ¹H-NMR-Spektrum war erneut nicht eindeutig, es wurden wiederum Zersetzungsprodukte gebildet. Ebenso wie vorhin deutete das hochauflösende Massenspektrum auf die Bildung von **15** hin. Es wurde angenommen, dass sich zwar das primäre Amin bildete, jedoch relativ schnell zersetzt und sich ein Nebenprodukt (**19**) bildete.

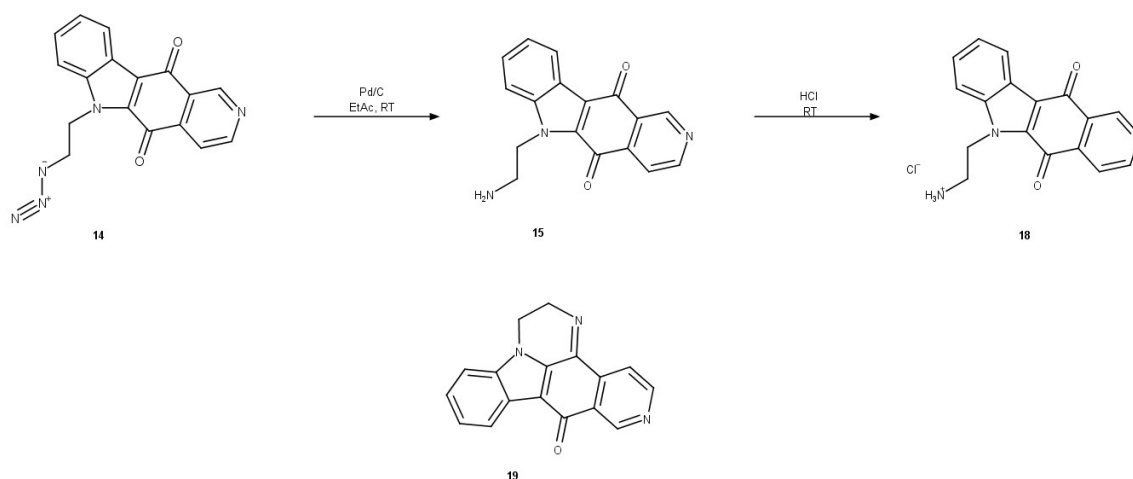


Abbildung 17 Hydrierung des Azids mit Pd/Kohle als Katalysator

HRMS: m/z berechnet für C₁₇H₁₃N₃O₂ ([M+H]⁺): 291.310 ; exp.: 291.1083

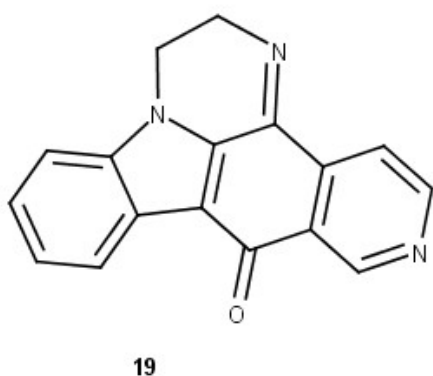
2.4. Ergebnis

Laut Ergebnissen der hochauflösenden Massen bildet sich bei einem C2-Linker mit endständiger primären Aminofunktion sehr leicht ein Zersetzungs- bzw. Folgeprodukt.

Die primäre Aminofunktion ist während der Aufarbeitung instabil und zerfällt, weshalb auch kein positives NMR aufgenommen werden konnte. Aufgrund der wiederholten Versuche, wird angenommen, dass es durch den C2 Linker, zur Ausbildung eines zyklischen Imins kommt. (HRMS siehe Anhang) als Folge einer Ringbildung zwischen der Amino- und Carbonylgruppe.

Möglicherweise ist die Bildung dieses cyclischen Sechsrings begünstigt und kann sich daher leicht bilden.

Ausblick: Interessant für weitere Untersuchungen wären Synthesen mit demselben Grundkörper, jedoch sollte versucht werden, anstatt des C2-Linkers einen C3- oder C4-Linker zu verwenden, da die Bildung von Heptan bzw. Oktanringen im Vergleich zu Hexanringen eher benachteiligt sein sollten.



HRMS: m/z berechnet für $C_{17}H_{11}N_3O$ ($[M+H]^+$): 273,295 ; exp.: 274.0975

3. EXPERIMENTELLER TEIL

3.1. Materialien und Methoden

Alle Synthesen, die im experimentellen Teil aufgelistet sind werden unter Luftausschluss in Argonatmosphäre durchgeführt. Die Lösungsmittel (THF, DCM, DMF) sind abs. und müssen vor Benutzen 2 Tage davor entsprechend hergestellt werden.²⁷

Sowohl ^1H -NMR Spektren, als auch ^{13}C -NMR Spektren sind mit einem Bruker UltraShield™ 500 MHz-Gerät aufgenommen worden. Es sind weiters die chemischen Verschiebungen in ppm (parts per million) angegeben und das Lösungsmittel, in dem die Substanz vermessen worden ist, als interner Standard verwendet.²⁷

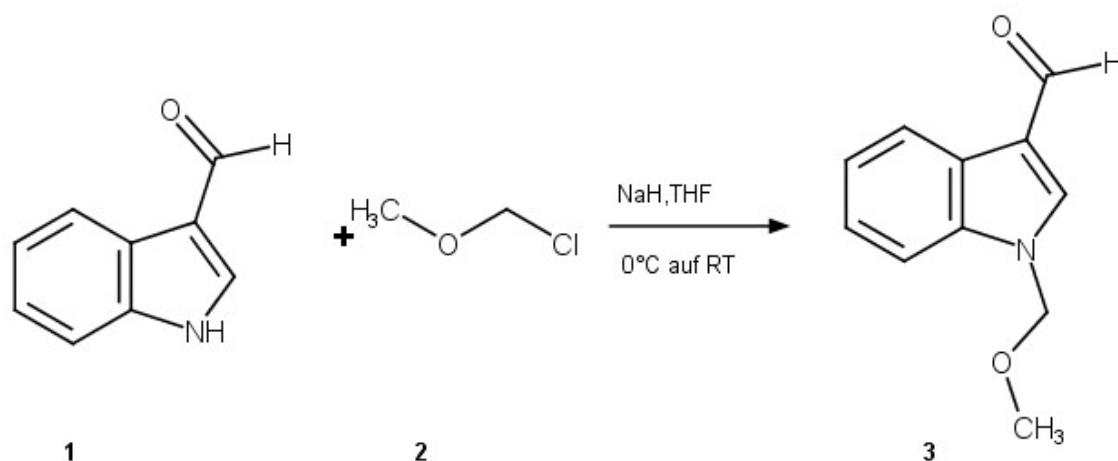
Die HRMS-Aufnahmen sind auf einem Bruker maXis HD mit einem UHPLC-Trennsystem, gekoppelt mit einem Time-of-Flight-Analysator, aufgenommen worden.²⁷

Die Aufreinigungsschritte erfolgten mit einer semiautomatischen Mitteldrucksäule (Biotage – Isolera One™), wofür hauptsächlich „SNAP Cartridge KP-Sil“-Säulen als stationäre Phase in verschiedenen Größen verwenden wurden.²⁷

Für Dünnschichtchromatographie-Kontrollen während und nach den Synthesen wurden meist mit Kieselgel beschichtete Platten verwendet. Es wurden weiters mit Aluminiumoxid oder mit RP-18-KG beschichtete Platten (DC-Fertigfolien ALUGRAM® Xtra SIL G/UV254) gearbeitet.²⁷

3.2. Synthesen

3.2.1. Synthese von 1-(Methoxymethyl)-1H-indol-3-carbaldehyd ⁸

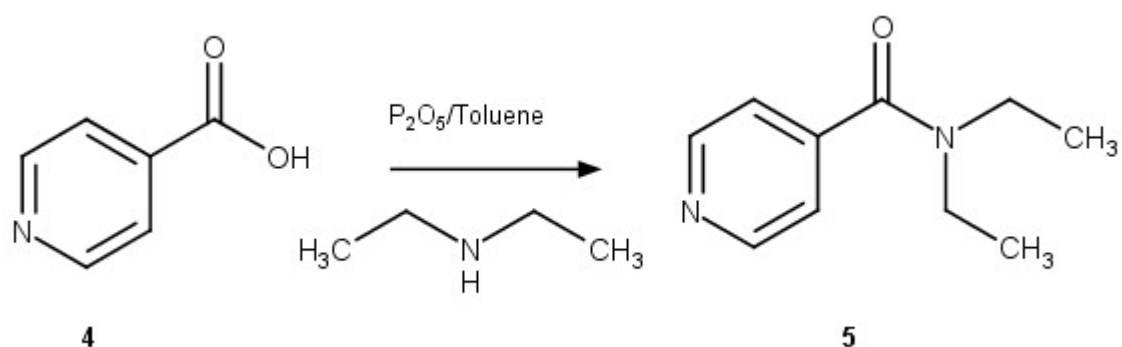


NaH (60% Dispersion in Mineralöl) (1.26g, 31.5mmol) wird in abs. THF (20ml) suspendiert. Die Suspension wird auf -23°C abgekühlt und eine Lösung von 1H-indol-3-carbaldehyd (4.35g, 30mmol **1**) in abs. THF (70ml) wird langsam dazu getropft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gebracht und für 30 Minuten lang gerührt. Anschließend wird sie wieder auf -23° abgekühlt. Es wird langsam Chloro-(methoxy)-methan (2.5ml, 33mmol **2**) zugetropft. Danach wird die Lösung auf Raumtemperatur gebracht und 5% NaHCO₃-Lösung (50ml) zugesetzt, um die Reaktion zu beenden. In einem Scheidetrichter wird die THF-Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird anschließend mit Diethylether extrahiert und die organischen Phasen werden vereinigt. Die vereinigte organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und mittels einer Glassinternutsche filtriert. Das Lösungsmittel wird anschließend am Rotavapor abgedampft. Es wird mit Hexan/Ethylacetat (1:1, V/V) umkristallisiert. Die Ausbeute von 1-(Methoxymethyl)-1H-indol-3-carbaldehyd (**3**) (19.6mmol Schmelzpunkt: 77-78°C) beträgt 4,016g (65,33%).

Charakterisierung:

HRMS: m/z berechnet für C₁₁H₁₃NO₂ ([M+H]⁺): 192.2302 ; exp.: 191.089

3.2.2. Synthese von N,N-Diethylisonicotinamid ⁸

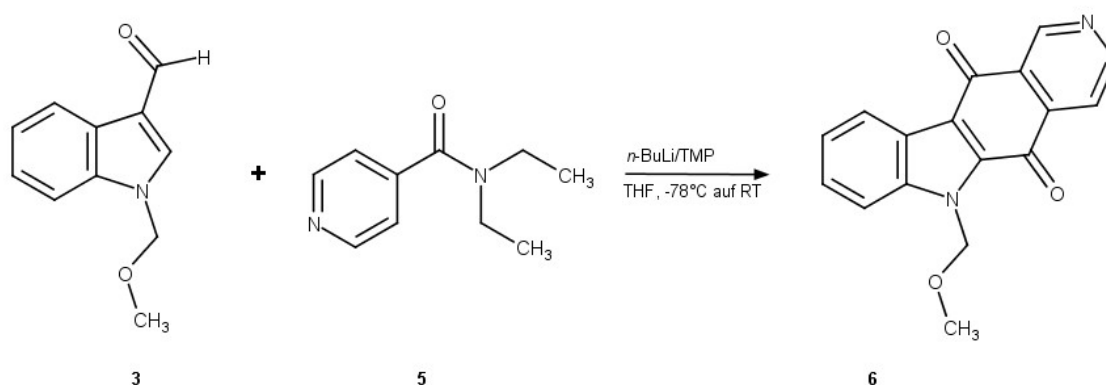


Isonicotinsäure (12.25g, 0.1mol **4**) und Diethylamin (37ml, 0.35mol) werden eingewogen und in abs. Toluol (50ml) gelöst. Phosphorsäureanhydrid (15.6g, 0.11mol) wird portionsweise und langsam hinzugefügt (exotherm!). Die Reaktionsmischung wird unter Rückfluss (100°C) 4h lang gerührt und anschließend mit einem Eisbad abgekühlt. Danach werden 10% NaOH zum Beenden der Reaktion verwendet. Die organische Phase wird gleich abgetrennt und die wässrige Phase mit 1:1 Diethylether:Toluol extrahiert. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotavapor abgedampft. Insgesamt ergibt die Reaktion ein dunkelbraun bis orange gefärbtes Öl. Die Ausbeute von Isonicotinsäureamid (**5**) (0.076mol) beträgt 13,66g (76.6%).

Charakterisierung:

HRMS: m/z berechnet für C₁₀H₁₄N₂O ([M+H]⁺): 179.111 ; exp.: 179.118

3.2.3. Synthese von 6-(Methoxymethyl)-5H,6H,11H-pyrido[4,3-b]-carbazol-5,11-dion ⁸



Um eine Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidin Lösung herzustellen muss man zuerst 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (7.6ml 44.88mmol, 4eq.) langsam in abs., abgekühltes (-70°C) THF (160ml) unter Argon zutropfen. Anschließend gibt man *n*-BuLi (17.96ml, 44.88mmol, 4eq.) tropfenweise zu. Danach soll die Reaktionsmischung in 30 Minuten auf ca -5°C bis 0°C gekühlt werden und weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt werden. Die Reaktionsmischung wird abermals auf -70°C abgekühlt und eine Lösung aus **3** (2.12g, 10.8mmol, 1eq) und **5** (2.00g, 11mmol, 1eq.) in abs. THF (160ml) wird langsam zugetropft, sodass die Reaktionstemperatur -65°C niemals überschreitet. Nach Hinzufügen der Reaktionspartner wird der Reaktionskolben aus dem Eisbad genommen und binnen 2h soll die Reaktionsmischung Raumtemperatur erlangen. Danach wird die Reaktion durch Zugabe von 100ml Wasser beendet. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert und mit Na₂SO₄ getrocknet. Es wird mittels Glassinternutsche filtriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abgedampft. Für die Aufreinigung wird als erstes in Ethylacetat umkristallisiert und dann mittels Säulenchromatographie (Ethylacetat:Hexan 5:5) getrennt. Nach Eindampfen der Fließmittel erhält man einen orange-braunen Feststoff. Die Ausbeute von 6-(Methoxymethyl)-5H,6H,11H-pyrido[4,3-b]-carbazol-5,11-dion (**6**) (Schmelzpunkt 199-201°C) beträgt 1.5g (48%).

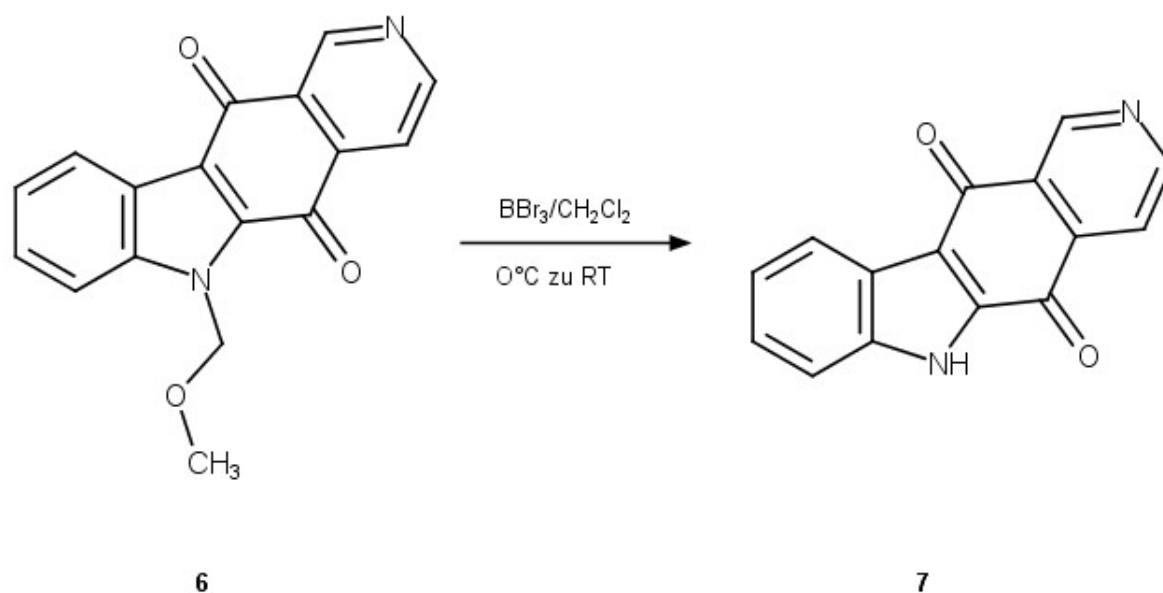
Charakterisierung:

HRMS: m/z berechnet für $C_{17}H_{13}N_2O_3$ ($[M+H]^+$): 293.0921; exp.: 293.0922

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.45 (d, J = 0.6 Hz, H-1, 1H), 9.05 (d, J = 5.0 Hz, H-3, 1H), 8.48 (m, H-10, 1H), 7.96 (dd, J = 5.0, 0.6 Hz, H-4, 1H), 7.65 (m, H-7, 1H), 7.54 (m, H-8, 1H), 7.45 (m, H-9, 1H), 6.14 (s, H-12, 2H), 3.39 (s, H-13, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 181.0 (C-11, 1C), 177.8 (C-5, 1C), 155.1 (C-3, 1C), 148.4 (C-1, 1C), 140.2 (C-6a, 1C), 139.0 (C-4a, 1C), 134.4 (C-5a, 1C), 128.7 (C-8, 1C), 126.0 (C-11a, 1C), 125.4 (C-9, 1C), 124.1 (C-10, 1C), 123.7 (C-10a, 1C), 120.3 (C-10b, 1C), 118.6 (C-4, 1C), 112.0 (C-7, 1C), 75.4 (C-12, 1C), 56.6 (C-13, 1C).

3.2.4. Synthese von 5H-Pyrido[4,3,b]carbazol-5,11(6H)-dion ⁸

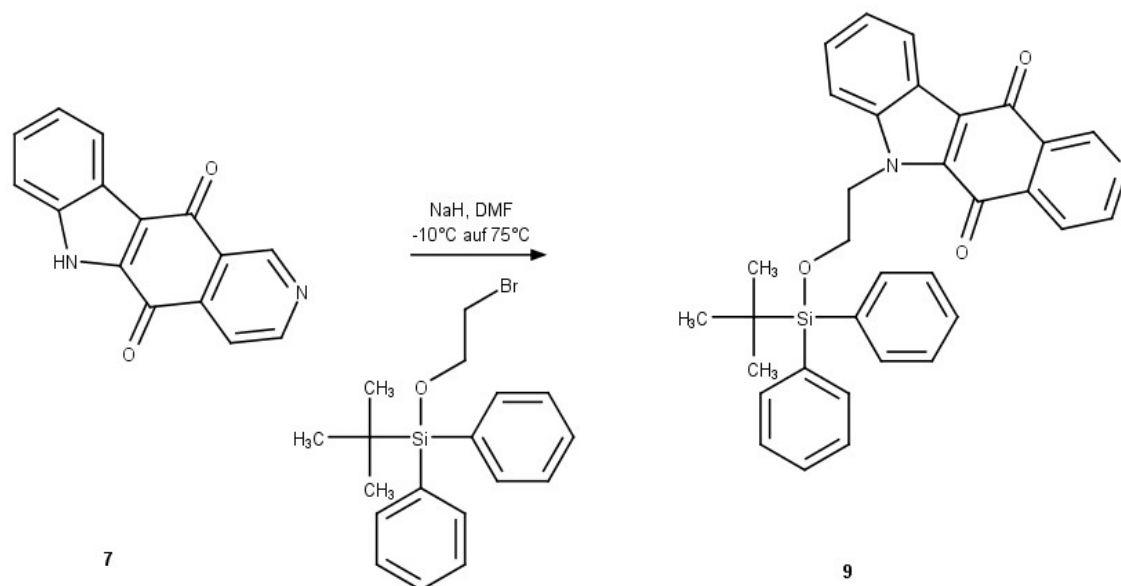


Zu einer auf 0°C abgekühlten Lösung von **6** (0.886g, 3.03mmol) in abs. Dichlormethan (196ml) wird langsam BBr₃ (1M in DCM, 3.6) zugetropft. Die entstehende Lösung erreicht in ca. 30 Minuten Raumtemperatur und dann wird diese weitere 30 Minuten gerührt. Zu der Reaktionsmischung wird anschließend gesättigte NaHCO₃ Lösung (196ml) hinzugefügt und bei 60°C 1 Stunde lang gerührt. Nachdem die Reaktionsmischung abgekühlt ist, wird diese filtriert und der Filter zuerst mit Wasser und dann kaltem Dichlormethan nachgewaschen. Das entstandene Rohprodukt wird mit Ethylacetat umkristallisiert. Die Ausbeute von 5H-Pyrido[4,3,b]carbazol-5,11(6H)-dione (**7**) (Schmelzpunkt 345-347°C) beträgt 0.632g (84%).

Charakterisierung:

HRMS: m/z berechnet für C₁₅H₉N₂O₂ ([M+H]⁺): 249.0659; exp.: 249.0657

3.2.5. Synthese von 6-(2-[[2-Methyl-2-ethyl)(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion ^{8 33}



NaH (60% Dispersion in Mineralöl) (0.12g, 0.003mmol, 2eq.) wird in abs. DMF (6.3ml) vorgelegt. 366mg von Substanz **7** werden eingewogen und in DMF (20ml) suspendiert/gelöst. Die Reaktionsmischung wird mit einem Eisbad auf -10° - 0°C abgekühlt und Substanz **7** wird langsam zugetropft. Anschließend wird das Eisbad entfernt und man rührt noch 1 Stunde lang. Parallel wird Bromethyl-TBDPS (**8**) (1.07g, 0.0029mol, 2eq.) vorgelegt und in abs. DMF (40ml) gelöst. Bromethyl-TBDPS wird zur Reaktionsmischung zugetropft. Danach wird auf 75°C erwärmt und 43 Stunden lang bei dieser Temperatur gerührt. Nachdem die Reaktionsmischung abgekühlt ist, wird die Reaktion mit Wasser (ca. 130ml) beendet. Es wird mit Ethylacetat ausgeschüttelt, sodass sich kein Produkt mehr in der Wasserphase befindet. Danach wird die gesamte organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet, über die Glassinternutsche filtriert und das Lösungsmittel eingedampft. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatografie gereinigt, sodass dann die Ausbeute von 6-(2-[[2-Methyl-2-ethyl)(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion (**9**) (Schmelzpunkt 165°C) 0.351g beträgt (47%).

Charakterisierung:

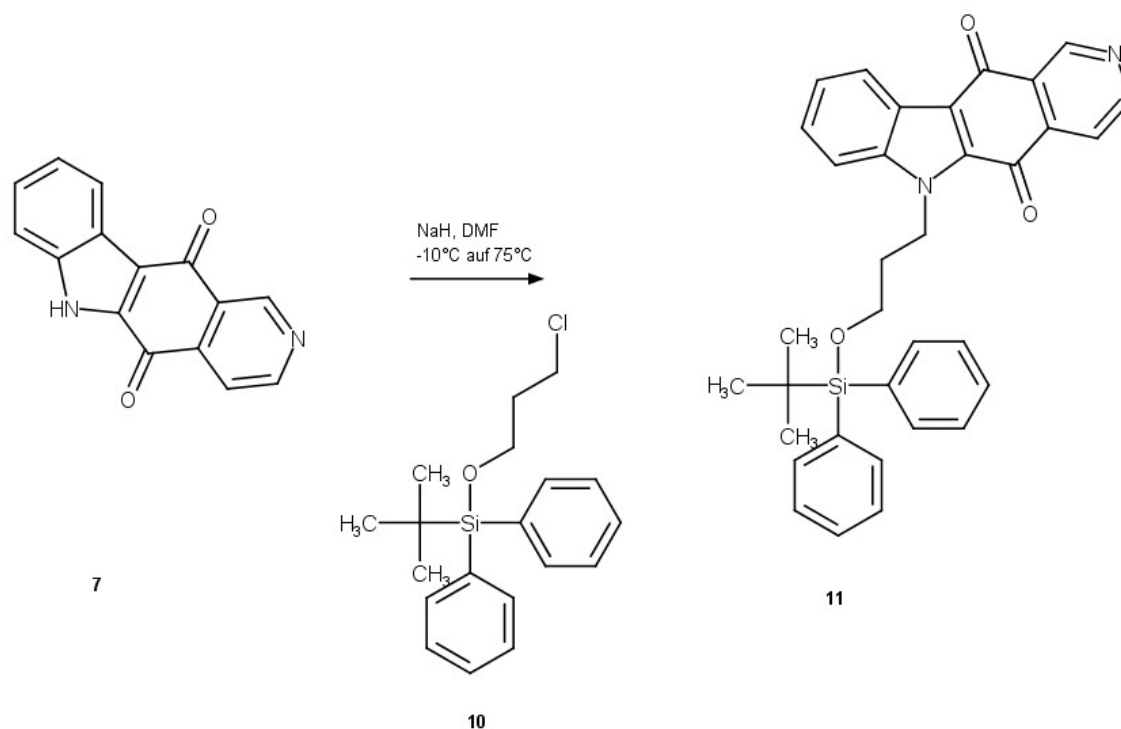
HRMS: m/z berechnet für $C_{33}H_{30}N_2O_3Si$ ($[M+H]^+$): 531.6884; exp.: 531.2098

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.81 (s, 9H, $(CH_3)_3$); 4.10 (t, 2H, (5.1Hz), O- CH_2); 4.84 (t, 2H, (5.1Hz), N- CH_2); 7.13 (m, 2H, 2x ($C3'H$, $C5'H$)); 7.23 (m, 1H, $C4'H$); 7.27 (m, 2H, 2x ($C2'H$, $C6'H$)); 7.40 (m, 1H, $C9H$); 7.44 (m, 1H, $C8H$); 7.49 (m, 1H, $C7$); 7.82 (dd, 1H, (5.0Hz, 0.9Hz), $C4H$); 8.44 (m, 1H, $C10H$); 9.00 (d, 1H, (5.0 Hz), $C3H$); 9.44 (d, 1H, (0.9Hz), $C1H$).

^{13}C -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.7 ($\underline{C}(CH_3)_3$); 26.6 ($C(\underline{C}H_3)_3$); 47.2 (N- CH_2); 62.7 (O- CH_2); 112.2 ($C7$); 118.4 ($C4$); 119.3 ($C10b$); 123.6 ($C10a$); 123.8 ($C10$); 125.0 ($C9$); 126.4 ($C11a$); 127.5 ($C3'$, $C5'$); 127.9 ($C8$); 129.6 ($C4'$); 132.6 ($C1'$); 134.1 ($C5a$); 135.3 ($C2'$, $C6'$); 139.0 ($C4a$); 140.7 ($C6a$); 148.2 ($C1$); 154.8 ($C3$); 177.4 ($C5$); 180.6 ($C11$).

^{15}N -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 142.9 ($N6$); 327.1 ($N2$).

3.2.6. Synthese von 6-(2-[[2-Methyl-2-propanyl)(diphenyl)silyl]oxy}propyl)-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion ^{8 33}

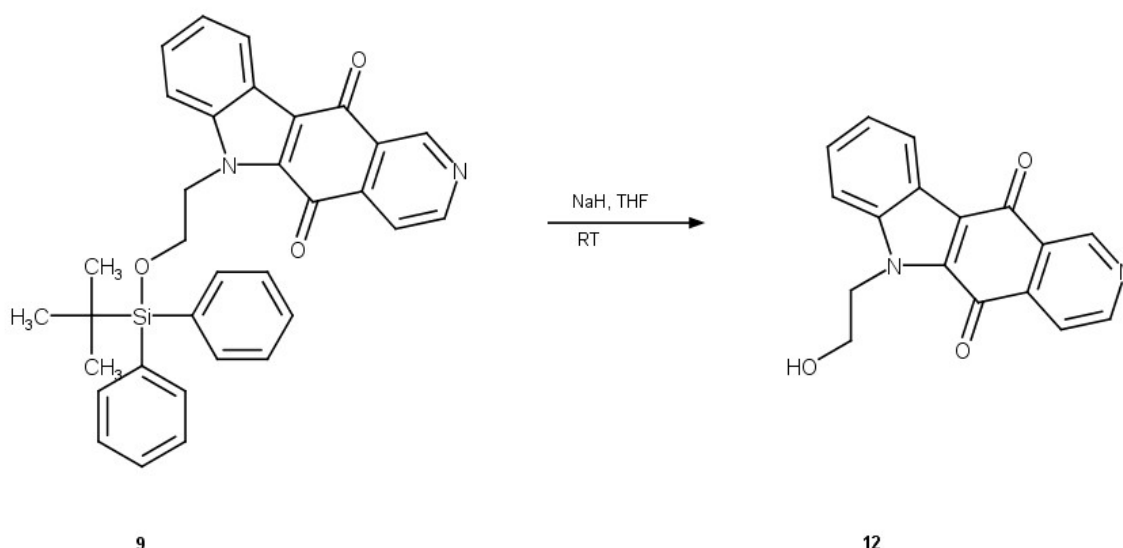


NaH (60% Dispersion in Mineralöl) (0.12g, 0.003mmol, 2eq.) werden in trockenem DMF (6.3ml) vorgelegt. 313mg von Substanz **7** werden eingewogen und in DMF (22ml) suspendiert/gelöst. Die Reaktionsmischung wird mit einem Eisbad auf -10° - 0°C abgekühlt und Substanz **7** wird langsam zugetropft. Anschließend wird das Eisbad entfernt und man rührt eine weitere Stunde. Parallel wird Chlorpropyl-TBDPS (**8**) (0.84g, 0.0025mol, 2eq.) vorgelegt und in trockenen DMF (40ml) gelöst. Chlorpropyl-TBDPS wird zur Reaktionsmischung zugetropft. Danach wird auf 75°C erwärmt und 48 Stunden lang bei dieser Temperatur gerührt. Nachdem die Reaktionsmischung abgekühlt ist, wird die Reaktion mit Wasser (ca. 130ml) beendet. Es wird mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Danach wird die gesamte organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet, über die Glassinternutsche filtriert und das Lösungsmittel eingedampft. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatografie gereinigt, sodass dann die Ausbeute von 6-(2-[[2-methyl-2-propanyl)(diphenyl)silyl]oxy}propyl)-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion (**11**) 0.29g (43%) beträgt (Schmelzpunkt: 181°C).

Charakterisierung:

HRMS: m/z berechnet für C₃₄H₃₂N₂O₃Si ([M+H]⁺): 545.726; exp.: 545.2255

3.2.7. Synthese von 6-(2-hydroxyethyl)-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion ³⁴



Zu einer wasserfreien Lösung von **9** (0.352g 0.00066mol) in absoluten THF (30ml) wird Tetra-n-butylammoniumflourid (1.33ml 0.001327mol 2eq.) zugetropft und 90 – 120 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC überprüft. Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung mit Wasser verdünnt und 3 Mal mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, über eine Galssinternutsche filtriert und anschließend wird das Lösungsmittel eingedampft. Der ölige Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt. Die Ausbeute von 6-(2-Hydroxyethyl)-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion (**12**) (Schmelzpunkt 246°C) beträgt 0.1723g (89.3%).

Charakterisierung:

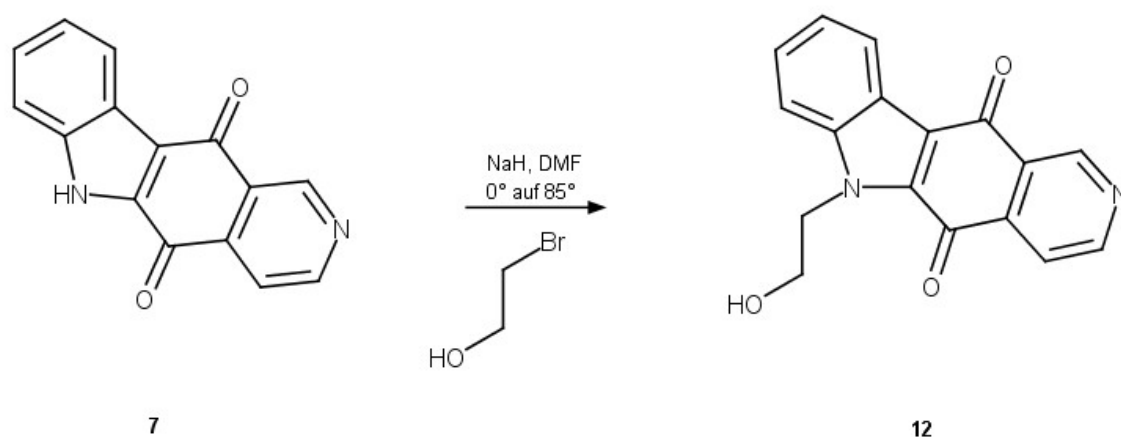
HRMS: m/z berechnet für C₁₇H₁₂N₂O₃ ([M+H]⁺): 293.2888; exp.: 293.0921

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.8 (q, 2H, O-CH₂); 4.78 (t, 2H, (5.6Hz), N-CH₂); 4.89 (t, 1H, (5.6Hz), OH), 7.43 (m, 1H, C9H); 7.53 (m, 1H, C8H); 7.82 (m, 1H, C7H); 7.93 (dd, 1H, (5.0Hz, 0.8Hz), C4H); 8.27 (m, 1H, C10H); 9.07 (d, 1H, (5.0Hz), C3H); 9.24 (d, 1H, (0.8Hz), (C1H).

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 47.4 (N-CH₂); 60.1 (O-CH₂); 113.0 (C7); 117.9 (C10b); 118.5 (C4H); 122.5 (C10); 122.9 (C10a); 124.8 (C9); 125.9 (C11a); 127.5 (C8); 134.7 (C5a); 138.9 (C4a); 140.2 (C6a); 147.1 (C1); 155.2 (C3); 177.1 (C5); 180.1 (C11).

¹⁵N-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 146.2 (N6); 330.2 (N2).

3.2.8. Synthese von 6-(2-Hydroxyethyl)-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion ^{8 33}



NaH (60% Dispersion in Mineralöl) (0.08g 0.002mol 1.5eq.) wird in abs. DMF vorgelegt. Parallel dazu wird Substanz **7** (0.200g 0.0008mol) in abs. DMF (ca. 20ml) gelöst und bei 0°C zu einer NaH-Suspension dazugegeben. Es wird eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird Bromethanol (0.1ml 0.001mol) zugetropft und auf 85°C erwärmt. Insgesamt dauert die Alkylierung 20 Stunden, wobei die Reaktion am nächsten Tag mittels DC überprüft werden sollte. Die Reaktion wird mit Wasser beendet und mit EtOAc ausgeschüttelt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (EtOAc:Hexan 5:5). Die Ausbeute von 6-(2-Hydroxyethyl)-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion (**12**) (Schmelzpunkt 246°C) beträgt 0.105g (45%).

Charakterisierung:

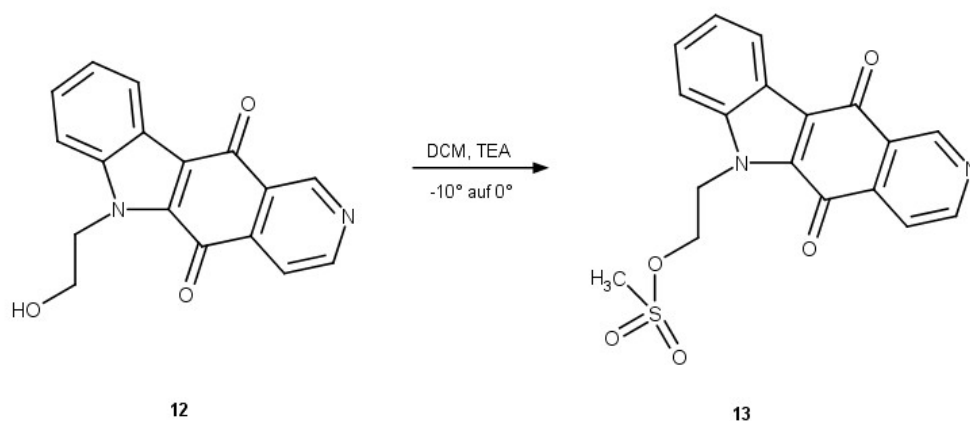
HRMS: m/z berechnet für C₁₇H₁₂N₂O₃ ([M+H]⁺): 293.2888; exp.: 293.0921

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.8 (q, 2H, O-CH₂); 4.78 (t, 2H, (5.6 Hz), N-CH₂); 4.89 (t, 1H, (5.6 Hz), OH), 7.43 (m, 1H, C9H); 7.53 (m, 1H, C8H); 7.82 (m, 1H, C7H); 7.93 (dd, 1H, (5.0 Hz, 0.8 Hz), C4H); 8.27 (m, 1H, C10H); 9.07 (d, 1H, (5.0Hz), C3H); 9.24 (d, 1H, (0.8Hz), (C1H).

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 47.4 (N-CH₂); 60.1 (O-CH₂); 113.0 (C7); 117.9 (C10b); 118.5 (C4H); 122.5 (C10); 122.9 (C10a); 124.8 (C9); 125.9 (C11a); 127.5 (C8); 134.7 (C5a); 138.9 (C4a); 140.2 (C6a); 147.1 (C1); 155.2 (C3); 177.1 (C5); 180.1 (C11).

¹⁵N-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 146.2 (N6); 330.2 (N2).

3.2.9. Synthese von 2-(5,11-Dioxo-5,11-dihydro-6H-pyrido[4,3b]carbazol-6-yl)ethyl-methansulfat ^{34 35 36}



Zu einer Lösung von Substanz **12** (0.1533g 0.000524mol) in abs. DCM (90ml) wird absolutes TEA (0.6ml 0.0042mol 8eq.) zugetropft. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf -10°C bis 0°C gebracht und es wird langsam Methansulfonsäurechlorid (0.33ml 0.0042mol 8eq.) zugetropft. Die Reaktion wird 20 Minuten im Eisbad gerührt und danach binnen 40 Minuten unter Rühren auf Raumtemperatur gebracht. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC überprüft. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von Eiswasser beendet. Es wird wie folgt ausgeschüttelt:

1x mit Eiswasser, 1x mit NaHCO₃, 1x mit gesättigter HCl und 1x mit NaCl. Die organische Phase wird bei 30°C eingedampft und kann über Nacht in den Tiefkühler gegeben werden. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (DCM: EtOAc 5:5). Die Ausbeute von 2-(5,11-Dioxo-5,11-dihydro-6H-pyrido[4,3b]carbazol-6-yl)ethyl-methansulfat (**13**) (Schmelzpunkt 201°C) beträgt 0.3736g.

Charakterisierung:

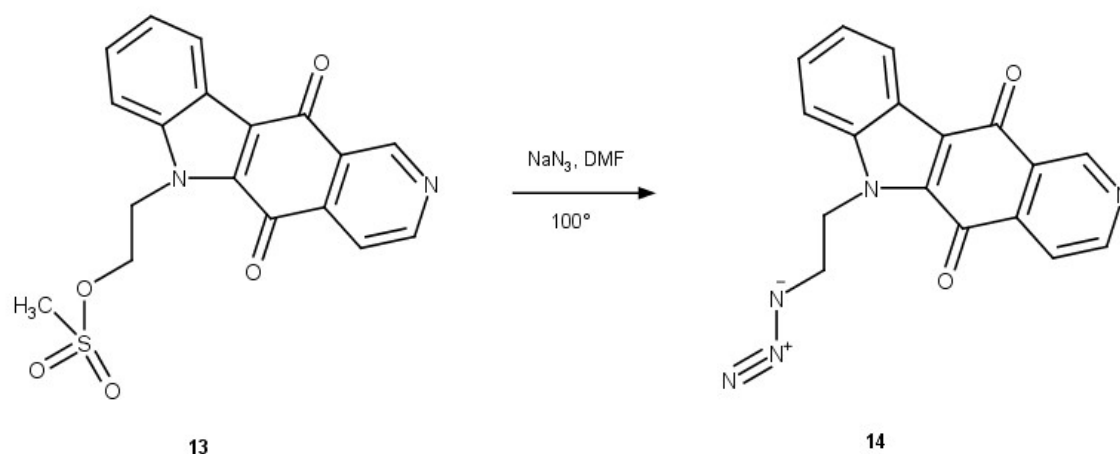
HRMS: m/z berechnet für C₁₈H₁₄N₂O₅S ([M+Na]⁺): 370.3792; exp.: 293.0516

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.8 (s, 3H, CH₃); 4.7 (t, 2H, (5.4Hz), N-CH₂); 5.04 (t, 2H, (5.4Hz), O-CH₂); 7.46 (m, 1H, C9H); 7.57 (m, 1H, C8H); 7.61 (m, 1H, C7H); 7.95 (dd, 1H, (5.0Hz, 0.8Hz), C4H); 8.49 (m, 1H, C10H); 9.06 (d, 1H, (5.0Hz), C3H); 9.47 (d, 1H, (0.8Hz), C1H).

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 37.6 (CH₃); 44.6 (N-CH₂); 67.3 (O-CH₂); 111.2 (C7); 118.5 (C4); 120.0 (C10b); 123.6 (C10a); 124.2 (C10); 125.4 (C9); 126.2 (C11a); 128.7 (C8); 133.9 (C5a); 138.7 (C4a); 140.5 (C6a); 148.5 (C1); 155.1 (C3); 178.0 (C5); 180.6 (C11).

¹⁵N-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 137.5 (N6), 328.5 (N2).

3.2.10. Synthese von 6-(2-azidoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion ³⁷



Substanz **13** (0.2451g 0.000662mol) wird in abs. DMF gelöst. Dann wird NaN₃ (0.086g 0.00132mol 2eq.) hinzugefügt und die Reaktionsmischung auf 100° erwärmt. Die Reaktion wird 1 – 1 ½ lang gerührt und mittels DC überprüft. Es wird mit DCM ausgeschüttelt und die organischen Phasen vereinigt. Anschließend werden die Lösungsmittel (DCM und DMF) abgedampft. Das Rohprodukt kann über Nacht im Tiefkühler gelagert werden. Es wird mit Säulenchromatographie gereinigt (EtOAc:Hexan 9:1). Die Ausbeute von 6-(2-Azidoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion (**14**) (Schmelzpunkt 193°) beträgt 0.109g (52%).

Charakterisierung:

HRMS: m/z berechnet für C₁₇H₁₁N₅O₂ ([M+H]⁺): 317.30154; exp.: 318.0986

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.83 (t, 2H, (5.9Hz), N-CH₂); 4.88 (t, 2H, (5.9Hz), N-CH₂); 7.46 (m, 1H, C9H), 7.56 (m, 1H, C7H); 7.56 (m, 1H, C8H); 7.96 (dd, 1H, (5.0Hz, 0.8 Hz), C4H); 8.49 (m, 1H, C10H); 9.05 (d, 1H, (5.0Hz), C3H); 9.46 (d, 1H, (0.8Hz), C1H).

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 44.5 (N-CH₂); 50.9 (N-CH₂); 111.1 (C7); 118.5 (C4); 119.8 (C10b); 123.7 (C10a), 124.2 (C10); 125.3 (C9); 126.2 (C11a); 128.6 (C8); 134.0 (C5a); 138.9 (C4a); 140.2 (6a); 148.5 (C1); 155.1 (C3); 177.9 (C5); 180.6 (C11).

¹⁵N-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 68.5 (N-CH₂); 140.0 (N6); 247.0 (N=N⁺=N⁻); 328.3 (N2).

4. Literaturverzeichnis

1. Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015;93:52-79. doi:10.1016/j.ejpb.2015.03.018
2. Carmeliet P. VEGF as a Key Mediator of Angiogenesis in Cancer. *Oncology.* 2005;69(3):4-10. doi:10.1159/000088478
3. Einführung: Maligne Tumoren im Überblick - Hämatologie und Onkologie - MSD Manual Profi-Ausgabe. <https://www.msdmanuals.com/de/profi/hämatologie-und-onkologie/maligne-tumoren-im-überblick/einführung-maligne-tumoren-im-überblick>. Accessed June 5, 2019.
4. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1659-1724. doi:10.1016/S0140-6736(16)31679-8
5. Anand P, Kunnumakkara AB, Kunnumakara AB, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res.* 2008;25(9):2097-2116. doi:10.1007/s11095-008-9661-9
6. WHO | Cancer. *WHO.* 2019. <https://www.who.int/cancer/en/>. Accessed June 3, 2019.
7. Müller-Esterl W, Unter Mitarbeit von Ulrich Brandt, Oliver Anderka, Stefan Kerscher SK und KR. *Biochemie: Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler.* 2018.
8. Nagel T. DNA intercalating compounds with a Tetra- or Pentacyclic Nucleus. 2015.
9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
10. Cancer Incidence. https://www.statistik.at/web_en/statistics/PeopleSociety/health/cancer_incidence/index.html. Accessed June 5, 2019.
11. Surgery in cancer treatment - Canadian Cancer Society.

- <https://www.cancer.ca/en/cancer-information/diagnosis-and-treatment/surgery/?region=on>. Accessed June 5, 2019.
12. Radiation Therapy for Cancer - National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy>. Accessed June 11, 2019.
 13. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment. *Cancer*. 2005;104(6):1129-1137. doi:10.1002/cncr.21324
 14. Bruheim K, Guren MG, Skovlund E, et al. Late Side Effects and Quality of Life After Radiotherapy for Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2010;76(4):1005-1011. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.03.010
 15. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9149):267-272. doi:10.1016/S0140-6736(98)05180-0
 16. Aktories K., Förstermann U., Hofmann FB& S. *Allgemeine Und Spezielle Pharmakologie Und Toxikologie: Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel - Mit Zugang Zum Elsevier-Portal*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2013; 2013.
 17. Mutschler E., Geisslinger G. Kroemer H.K. MSRP. *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 10. Auflage; 2012.
 18. Moudi M, Go R, Yien CYS, Nazre M. Vinca alkaloids. *Int J Prev Med*. 2013;4(11):1231-1235. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24404355>. Accessed June 12, 2019.
 19. Oshiro C, Marsh S, McLeod H, Carrillo M, Klein T, Altman R. Taxane Pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(12):979. doi:10.1097/FPC.0B013E3283335277
 20. Actinomycin D | C62H86N12O16 - PubChem. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/actinomycin_D. Accessed June 12, 2019.
 21. Bleomycin | C55H84N17O21S3+ - PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bleomycin>. Accessed June 12, 2019.
 22. Patel AG, Kaufmann SH. How does doxorubicin work? *Elife*. 2012;1. doi:10.7554/eLife.00387

23. Geisberg CA, Sawyer DB. Mechanisms of anthracycline cardiotoxicity and strategies to decrease cardiac damage. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12(6):404-410. doi:10.1007/s11906-010-0146-y
24. Krapcho AP, Gallagher CE, Hammach A, et al. Synthesis of hydroxy-substituted aza-analogues of antitumor anthrapyrazoles. *J Heterocycl Chem.* 1998;35(4):895-906. doi:10.1002/jhet.5570350419
25. Péan E, Flores B, Hudson I, et al. The European Medicines Agency review of pixantrone for the treatment of adult patients with multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphomas: summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use. *Oncologist.* 2013;18(5):625-633. doi:10.1634/theoncologist.2013-0020
26. Schoba M pharm. R. Synthese neuer interkalierender Calothrixin- und Ellipticin-Analoga mit antikanzerogener Wirkung.
27. Dollfuß A. Synthese von DNA-interkalierenden Verbindungen mit S-haltigen Seitenketten. 2018.
28. Nagy AC, GulAcsi-Bardos P, CserEp Z, Hangody L, Forster T. Late cardiac effect of anthracycline therapy in physically active breast cancer survivors – a prospective study. *Neoplasma.* 2017;64(01):92-100. doi:10.4149/neo_2017_111
29. Mazzarello GP, Morra L. [Anthracyclines and the heart]. *Recenti Prog Med.* 1998;89(9):459-464. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9796378>. Accessed June 14, 2019.
30. Joly F, Ahmed-Lecheheb D, Thiery-Vuillemin A, Orillard E, Coquan E. Effets secondaires de la chimiothérapie des cancers testiculaires et suivi de l'après cancer. *Bull Cancer.* June 2019. doi:10.1016/j.bulcan.2019.04.004
31. Amine Reactivity.
<https://www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/VirtTxtJml/amine1.htm>. Accessed June 13, 2019.
32. Comins DL, Killpack MO. Lithiation of heterocycles directed by .alpha.-amino alkoxides. *J Org Chem.* 1987;52(1):104-109. doi:10.1021/jo00377a019
33. Jin GH, Lee HJ, Gim HJ, Ryu J-H, Jeon R. Design and synthesis of carbamate and

- thiocarbamate derivatives and their inhibitory activities of NO production in LPS activated macrophages. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012;22(9):3301-3304. doi:10.1016/J.BMCL.2012.03.010
34. Shahabi Mohammad Shahi M. Synthese und biologische Evaluierung neuer tetracyclischer Iso-chinolinone mit zytotoxischer Wirkung. 2016.
 35. Whelton, B. D. & Huitric AC. 3-Nitromethylphthalide and 2-phenyl-3-nitro-methylphthalimidine.
 36. Ronald K. Crossland and Kenneth L. Servis. Synthesis of Mesylates From Alcohols - [www.rhodium.ws]. *J Org Chem* 35(9), 3195-3196 . 1970.
<https://erowid.org/archive/rhodium/chemistry/mesylates.html>. Accessed June 7, 2019.
 37. Hay MP, Wilson WR, Moselen JW, Palmer BD, Denny WA. Hypoxia-selective antitumor agents. 8. Bis(nitroimidazolyl)alkanecarboxamides: a new class of hypoxia-selective cytotoxins and hypoxic cell radiosensitisers. *J Med Chem.* 1994;37(3):381-391.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8308864>. Accessed June 4, 2019.
 38. Suthagar K, Fairbanks AJ. A new way to do an old reaction: highly efficient reduction of organic azides by sodium iodide in the presence of acidic ion exchange resin. *Chem Commun.* 2017;53(4):713-715. doi:10.1039/C6CC08574A
 39. Kolb HC, Finn MG, Sharpless KB. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew Chemie Int Ed.* 2001;40(11):2004-2021. doi:10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5

5. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 ²⁷	8
Abbildung 2 Synthese von 1-(Methoxymethyl)-1H-indol-3-carbaldehyd	13
Abbildung 3 Synthese von N,N-Diethylisonicotinamid.....	13
Abbildung 4 Synthese von 6-(Methoxymethyl)-5H,6H,11H,-pyrido[4,3b]-carbazol-5,11-dion	13
Abbildung 5 Synthese von 5H-Pyrido[4,3,b]carbazol-5,11(6H)-dion.....	13
Abbildung 6 Synthese von 6-(2-{{(2-Methyl-2-ethyl) (diphenyl) silyl} oxy} ethyl)- 5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11 (6H)-dion	14
Abbildung 7 Synthese von 6-(2-Hydroxyethyl)-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion	14
Abbildung 8 Synthese von 6-(2-Hydroxyethyl)-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion	14
Abbildung 9 Synthese von 6-(2-{{(2-Methyl-2-propanyl)(diphenyl)silyl}oxy}-propyl)-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion.....	15
Abbildung 10 Synthese von 2- (5,11-Dioxo-5,11-dihydro- 6H-pyrido [4,3b] carbazol-6-yl) ethylmethansulfonat	16
Abbildung 11 Synthese von 6-(2-Azidoethyl)-5H-pyrido[4,3b]carbazol-5,11(6H)-dion.....	16
Abbildung 12 Versuch 1a und 1b: Reduktion eines polaren Azids und darauffolgende Aufreinigung mittels Ionenaustauscherharz.....	16
Abbildung 13 Versuch 2: Nukleophile Substitution via Umsetzung mit NH ₃ -Lösung	17
Abbildung 14 Versuch 3: Alkylierung der Seitenkette via N-Fmoc geschützter Aminofunktion....	17
Abbildung 15 Versuch 4: Hydrierung des Azids mittels Lindlar Katalysator	17
Abbildung 16 Versuch 6, 7, 8, 9, 10 und 11: Diverse Versuche zur Hydrierung des Azids mit Palladium/Kohle als Katalysator	17
Abbildung 17 Hydrierung des Azids mit Pd/Kohle als Katalysator	40

6. Anhang

6.1. Abkürzungen

Br-Et-TBDPS	Brom-Ethyl- tert. Butyldiphenylsilyl
Cl-Pro-TBDPS	Chlor-Propyl- tert. Butyldiphenylsilyl
CO ₂	Kohlenstoffmonoxid
CSF	Kolloniestimulierende Faktoren
CTR1	Cephalotocin Rezeptor 1
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
d	Douplett
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DMA	Dimethylamin
DMF	Dimethylformamid
EtAc	Ethylacetat
eq.	Äquivalent
exp.	Experimentell ermittelte hochauflösende Masse
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
h	Stunde
HRMS	Hochauflösende Masse (High-resolution mass spectrometry)
IL2	Interleukin 2
MeOH	Methanol
MHC II	Major histocompatibility complex

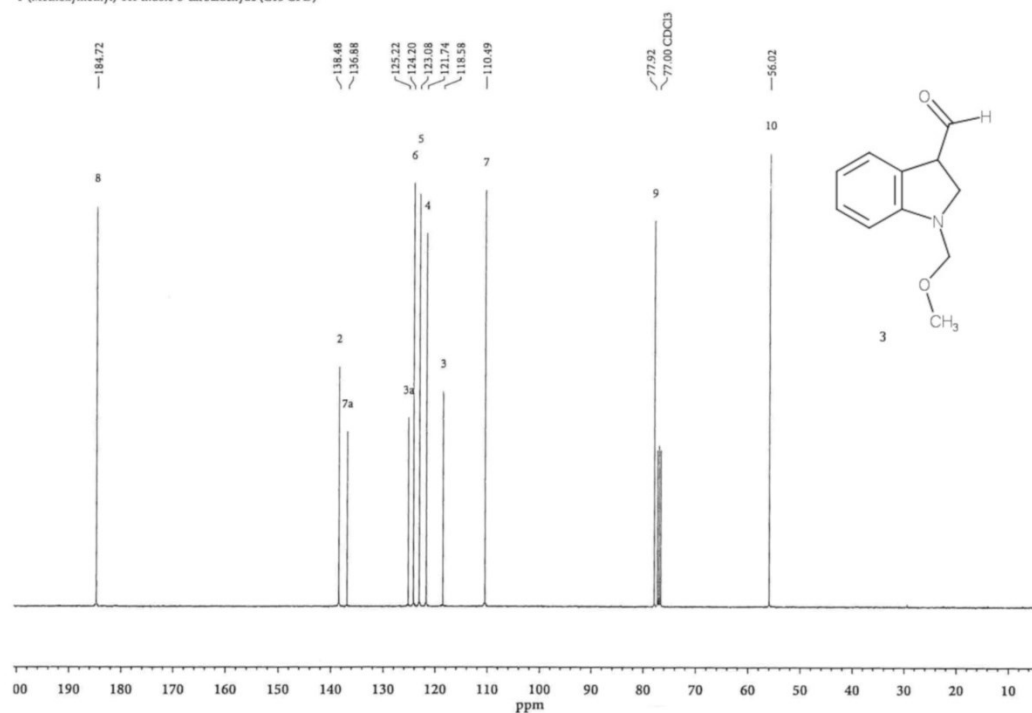
mHZ	Megahertz
ml	Milliliter
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
m/z	Masse-zu-Ladung-Verhältnis
NaCl	Natriumchlorid
NaH	Natriumhydrid
NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat
NH ₃	Ammoniak
NaI	Natriumiodid
NaN ₃	Natriumazid
NK-Zelle	Natürliche Killer-Zelle
NaOH	Natriumhydroxid
Na ₂ SO ₄	Natriumsulfat
n-BuLi	n-Butyllithium
NMR	Kernspinresonanz (nuclear magnetic resonance)
RP	Reversed-Phase
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
t	Triplett
TBDPS	Tert-Butyldiphenylsilyl
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran

TMP	Tetramethylpiperidin
T _H	T-Helfer Zellen
v/v	Angabe der Fließmittel in Volumenteilen
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

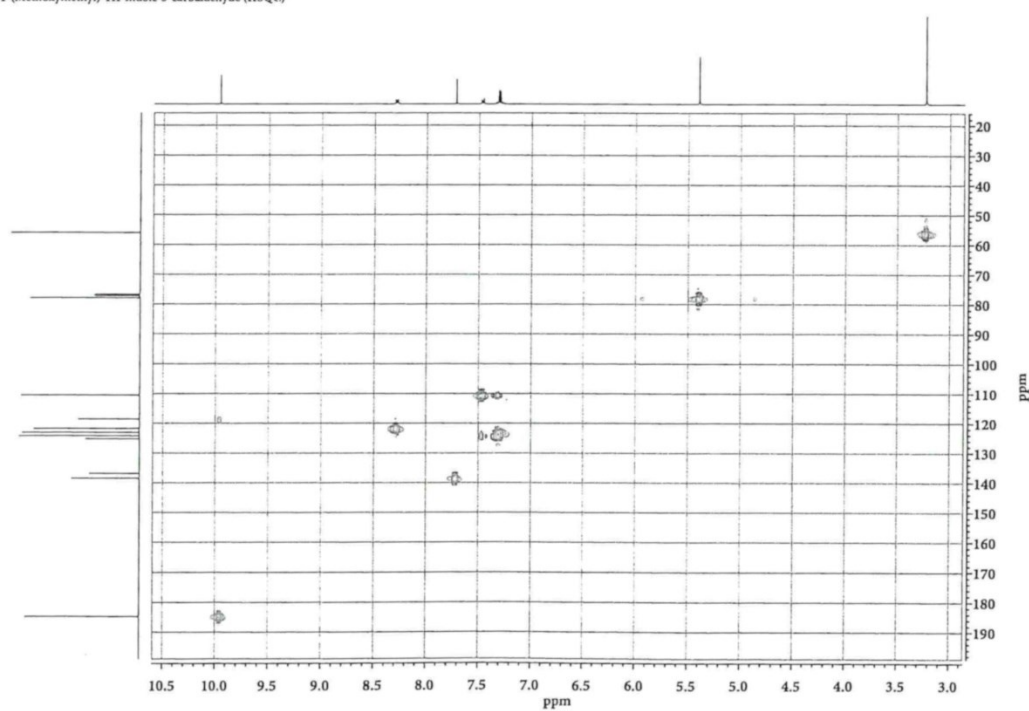
6.2. Spektren

SPECTROSCOPIC INFORMATION

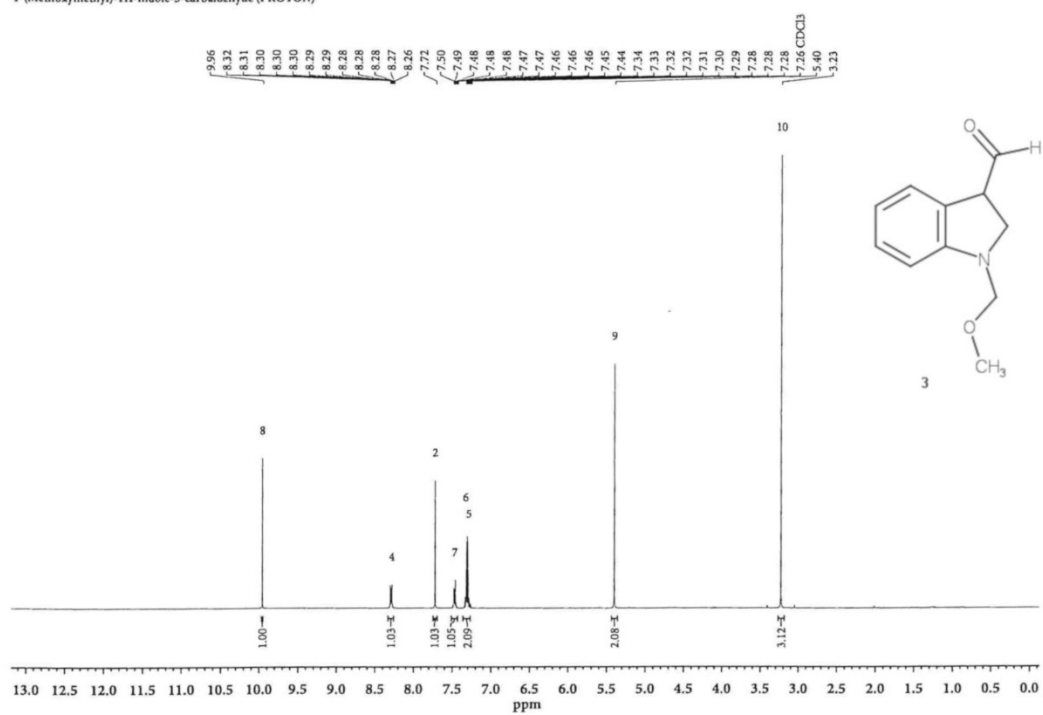
1-(Methoxymethyl)-1H-indole-3-carbaldehyde (C13 CPD)



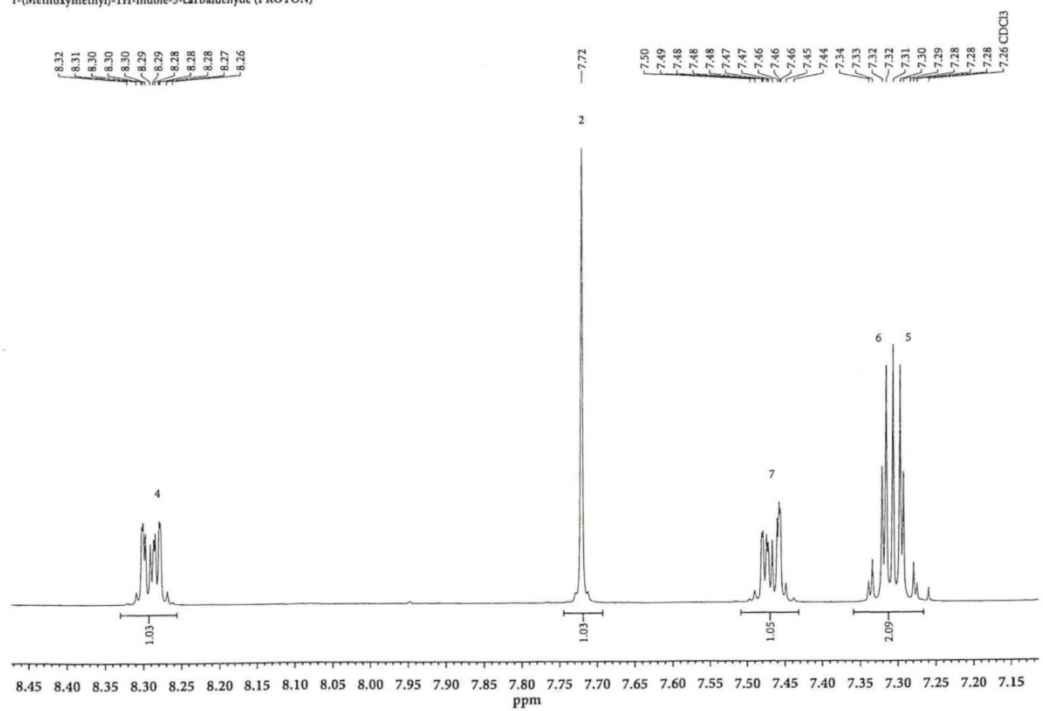
1-(Methoxymethyl)-1H-indole-3-carbaldehyde (HSQC)

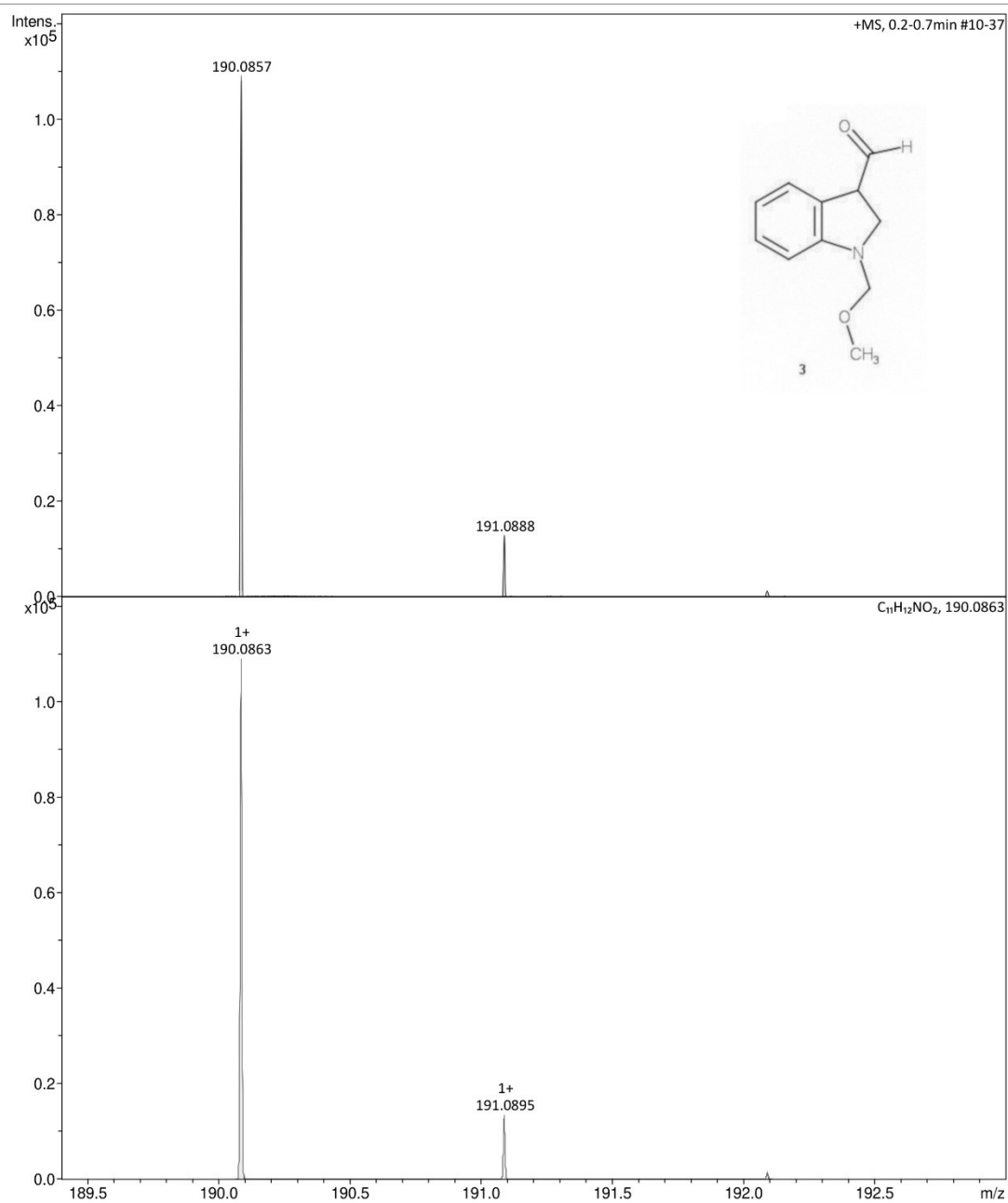


1-(Methoxymethyl)-1H-indole-3-carbaldehyde (PROTON)



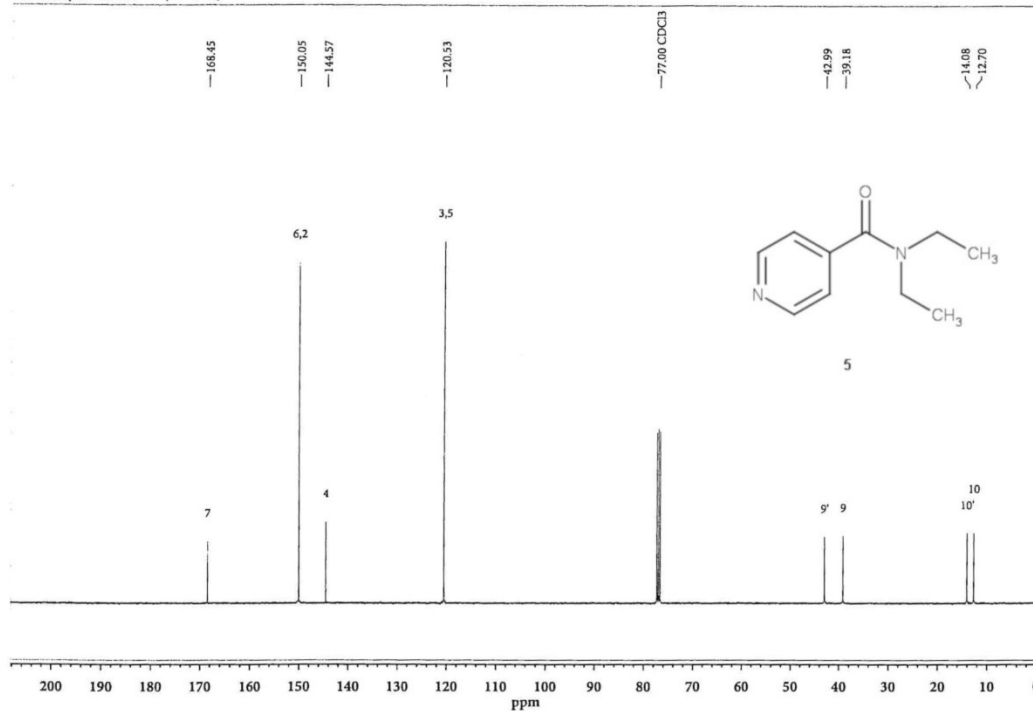
1-(Methoxymethyl)-1H-indole-3-carbaldehyde (PROTON)



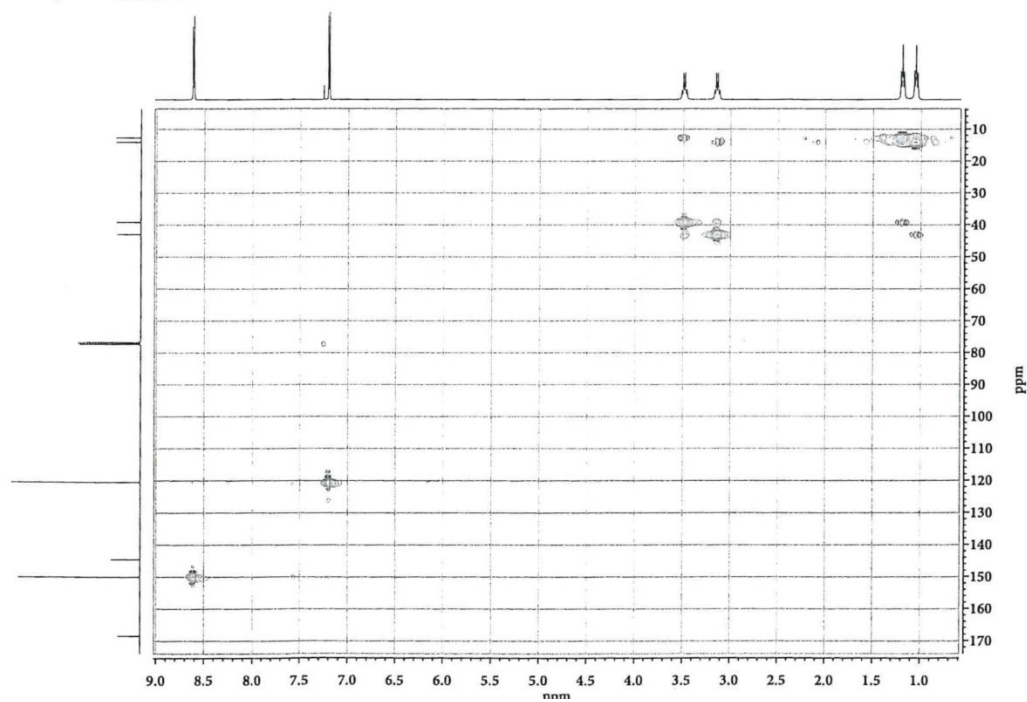


SPECTROSCOPIC INFORMATION

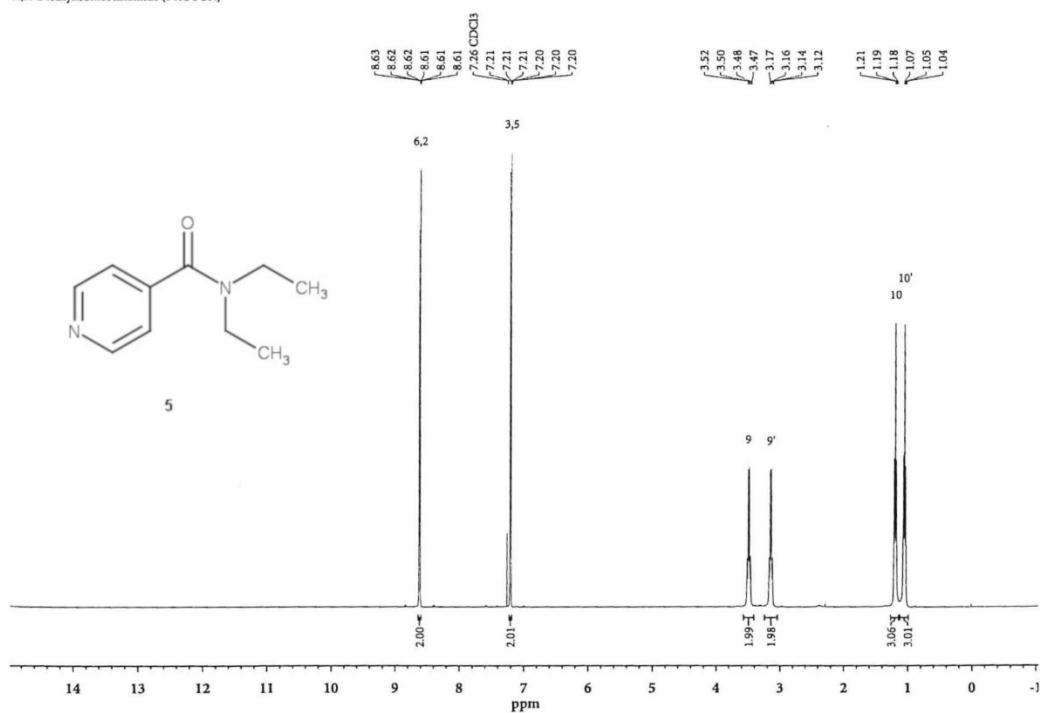
N,N-Diethylisonicotinamide (C13 CPD)



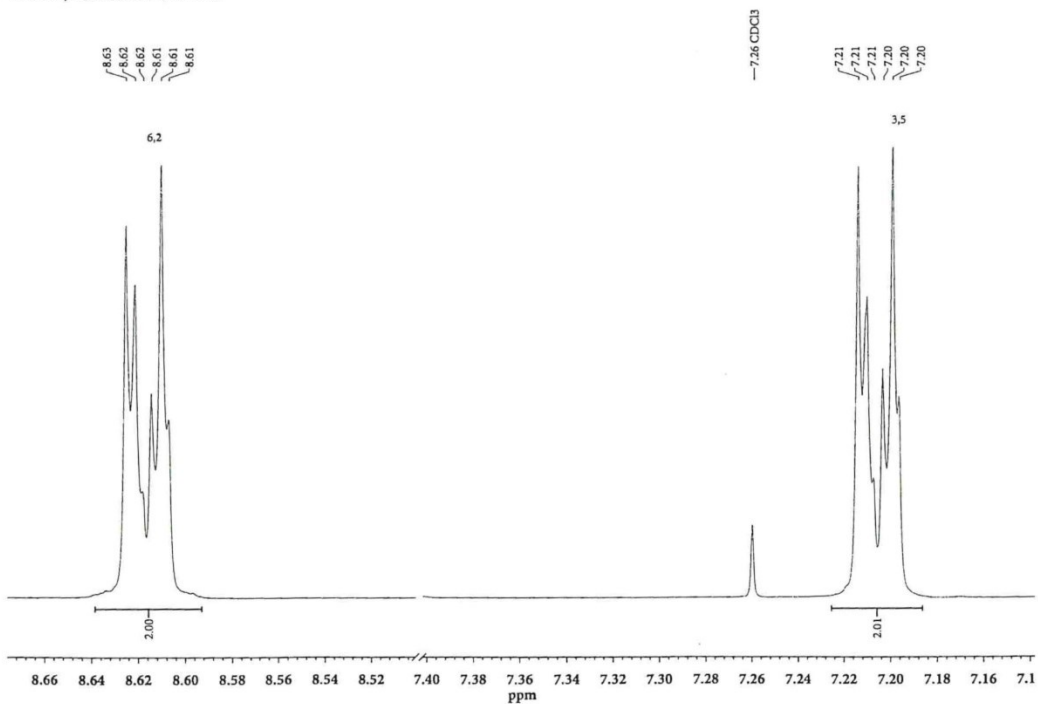
N,N-Diethylisonicotinamide (HSQC)

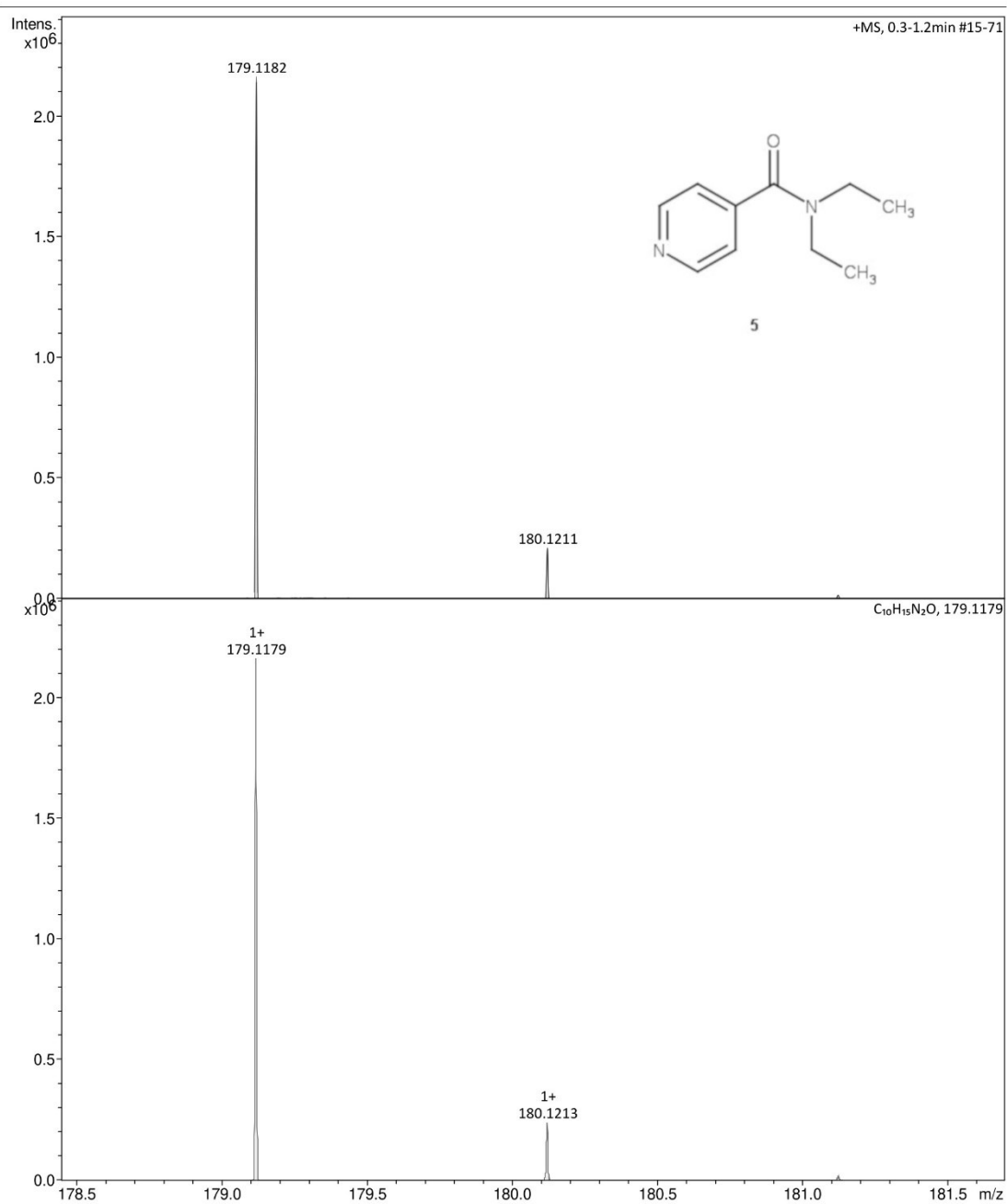


N,N-Diethylisonicotinamide (PROTON)



N,N-Diethylisonicotinamide (PROTON)





RSX480/ CDCl3



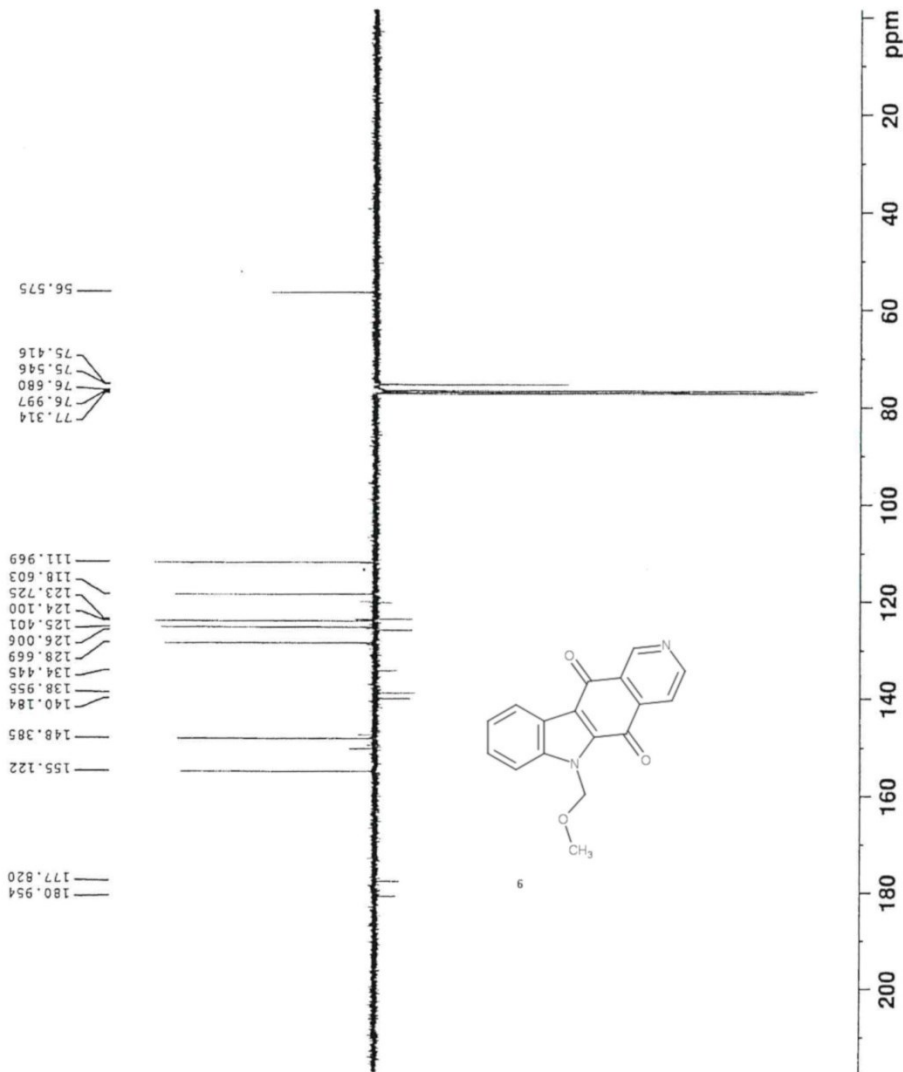
Current Data Parameters
 NAME RSX480
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170510
 Time 8.45
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PARBO BH/
 PULPROG jmod
 TD 131072
 SOLVENT CDCl3
 NS 1024
 DS 4
 SWH 22058.824 Hz
 FIDRES 0.168295 Hz
 AQ 2.9709654 sec
 RG 22.203
 DW 22.667 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.5 K
 CNST2 170.0000000
 CNST11 1.0000000
 D1 2.0000000 sec
 D20 0.00588235 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SF01 100.6487829 MHz
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 P2 17.00 usec
 PLW1 64.00000000 W

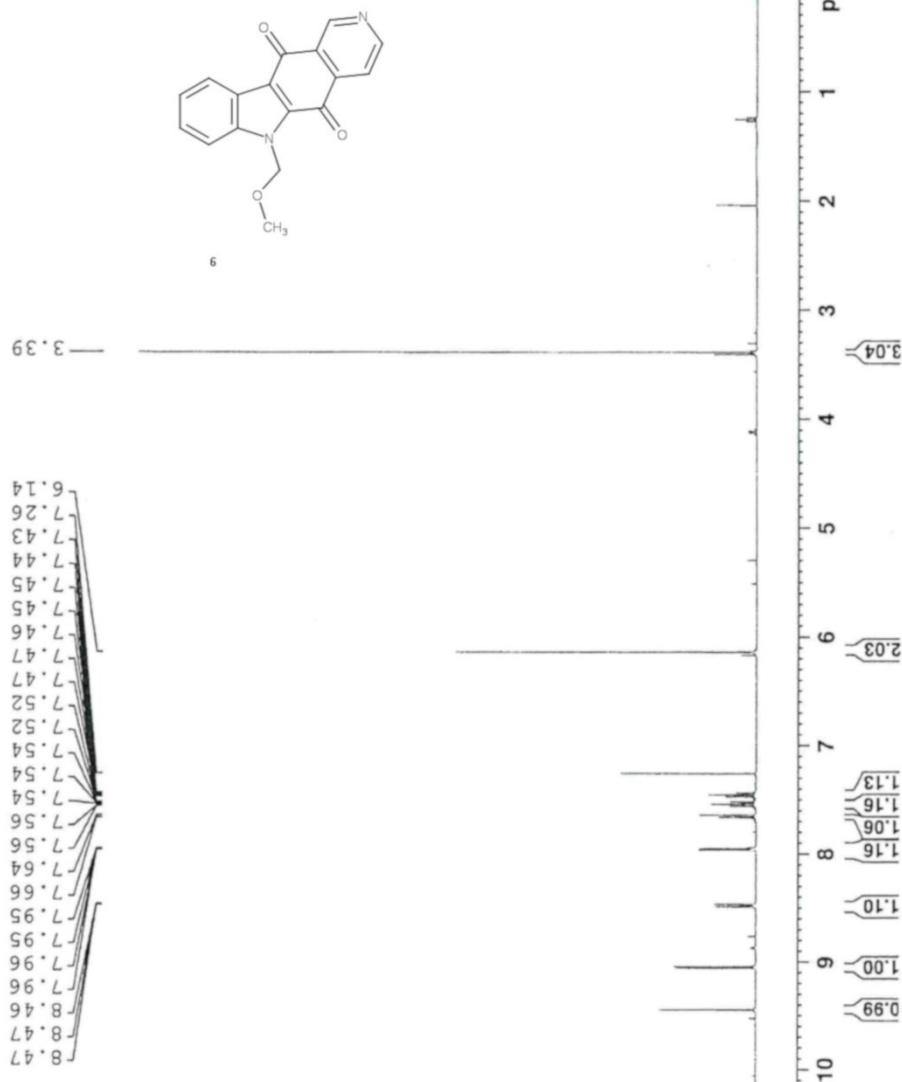
===== CHANNEL f2 =====
 SF02 400.2318010 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG12 waltz16
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 16.00000000 W
 PLW12 0.30864000 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 100.6379163 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0
 GB 0
 PC 1.40





RSX480/ CDC13



Current Data Parameters
NAME RSX480
EXPNO 1
PROCNO 1

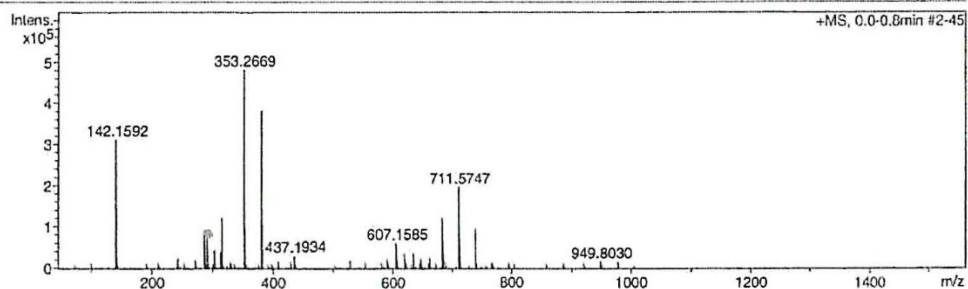
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170510
Time 8:34
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.118078 sec
RG 322
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 297.7 K
D1 5.0000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 400.2328016 MHz
NUC1 1H
P1 12.50 usec
PLW1 16.0000000 W

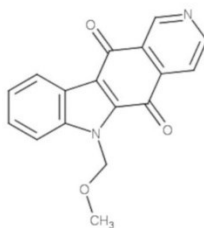
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.2300100 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Active	Set Capillary	2500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1550 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Waste
		Set Corona	4000 nA	Set APCI Heater	200 °C

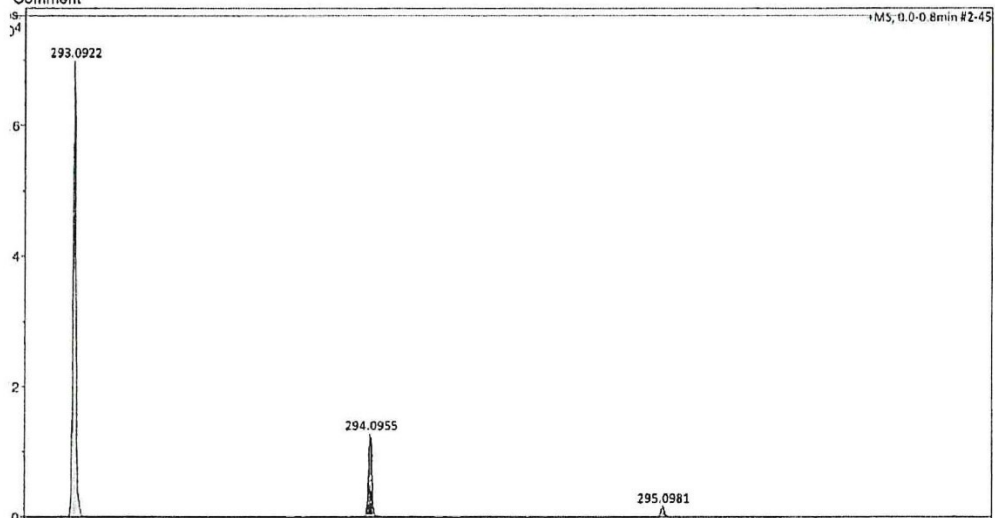


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err (ppm)	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e ⁻	Conf	N-Rule
293.0922	1	C ₁₇ H ₁₃ N ₂ O ₃	293.0921	-0.6	6.5	1	100.00	12.5	even		ok



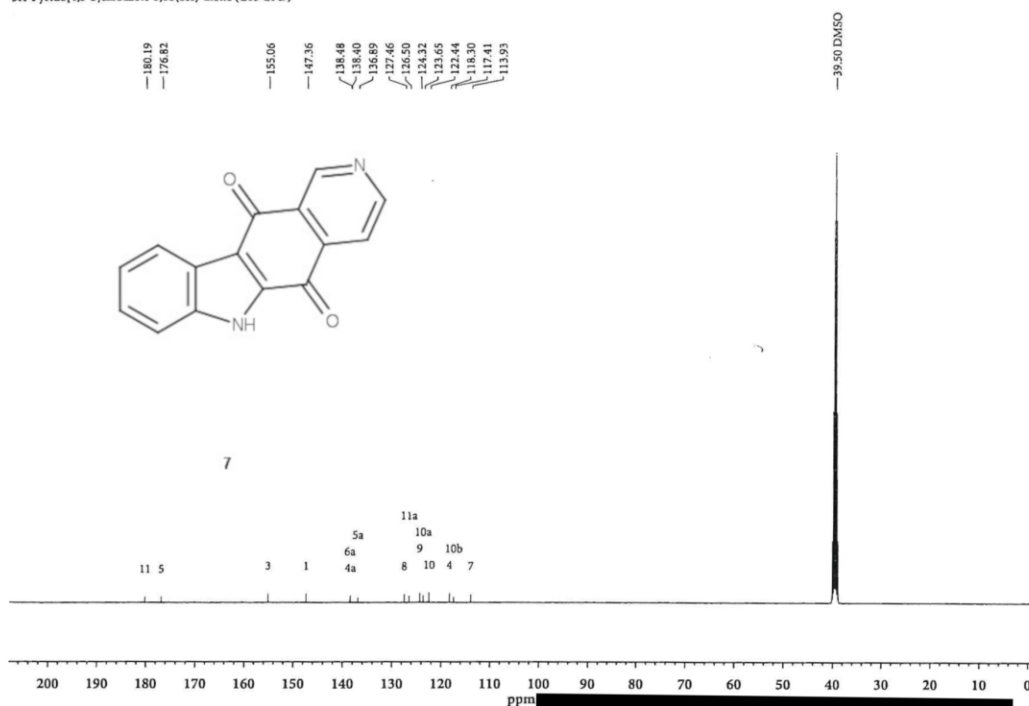
Analysis Info

Analysis Name	D:\Data_DD_data\Spreitzer_Helmut\2017_06_02\EPGKMOM2_pESI_HRMS.d	Acquisition Date	6/2/2017 2:33:33 PM
Method	DI_mz_50-1550_low_MW.m	Operator	JW_DD
Sample Name	1:250 with MeOH	Instrument	maXis HD
Comment			1820881.21300

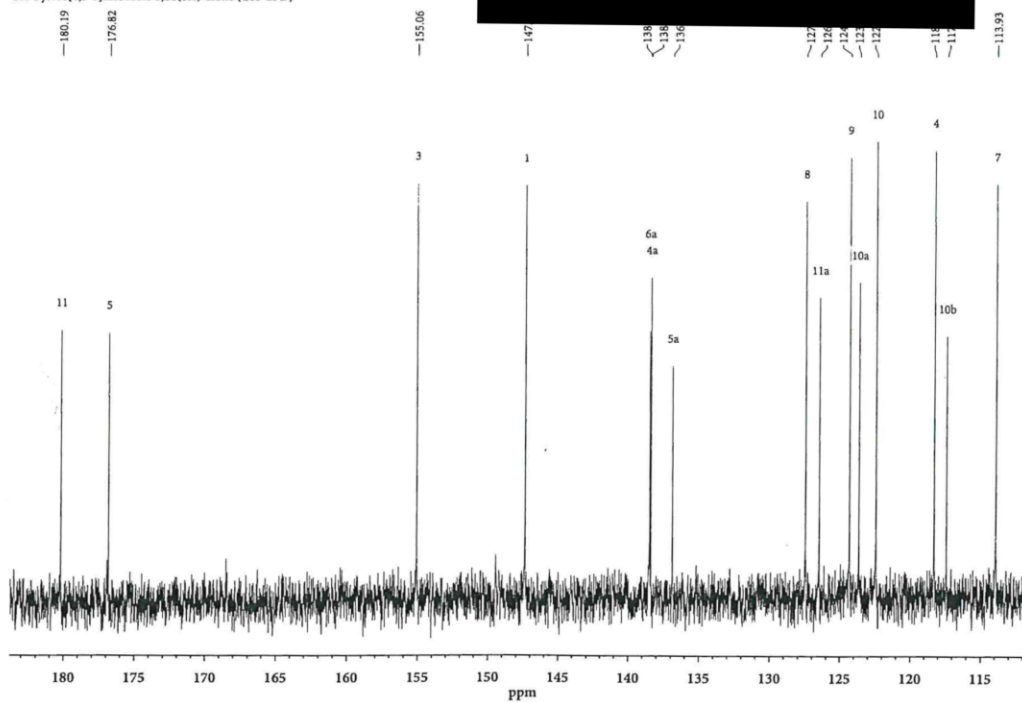


SPECTROSCOPIC INFORMATION

5H-Pyrido[4,3-b]carbazole-5,11(6H)-dione (C13 CPD)

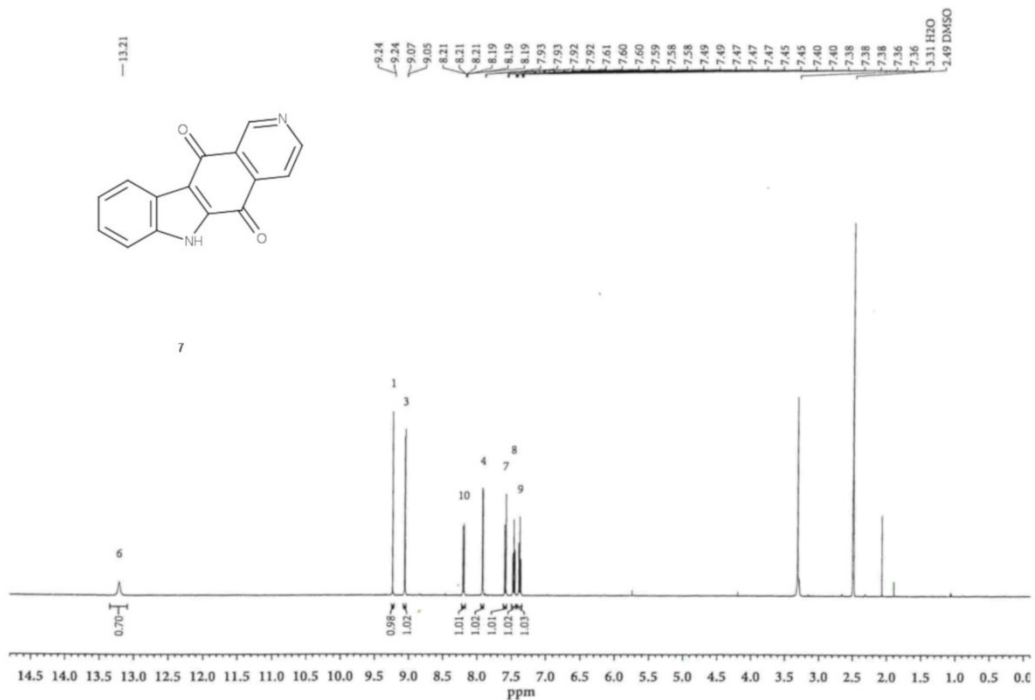


5H-Pyrido[4,3-b]carbazole-5,11(6H)-dione (C13 CPD)

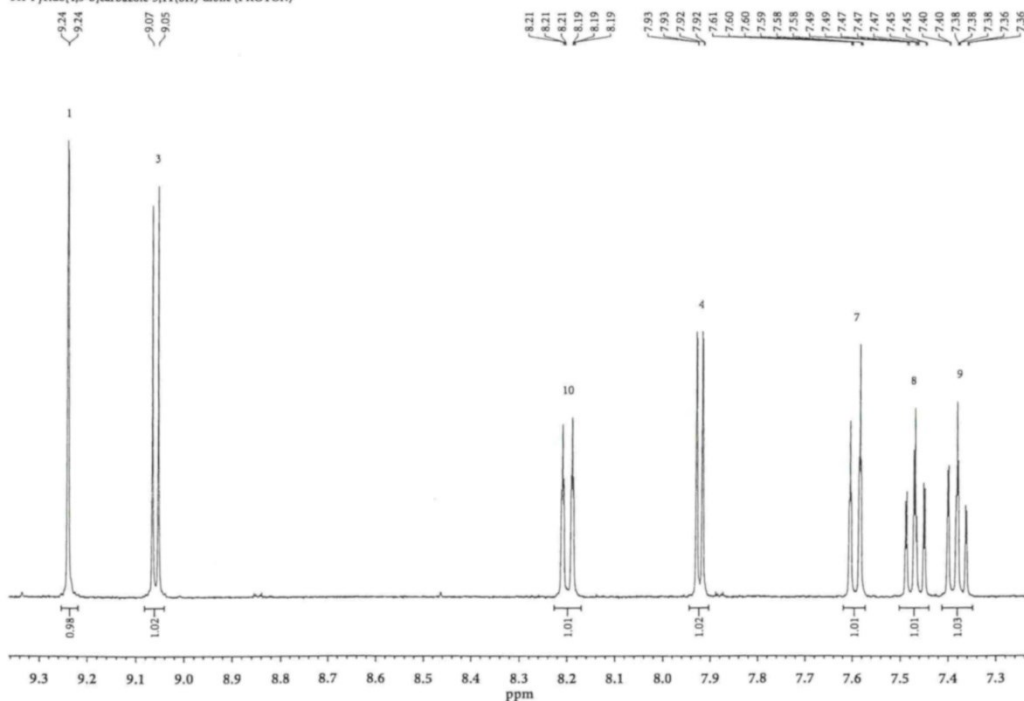


SPECTROSCOPIC INFORMATION

5H-Pyrido[4,3-b]carbazole-5,11(6H)-dione (PROTON)

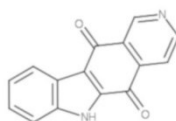
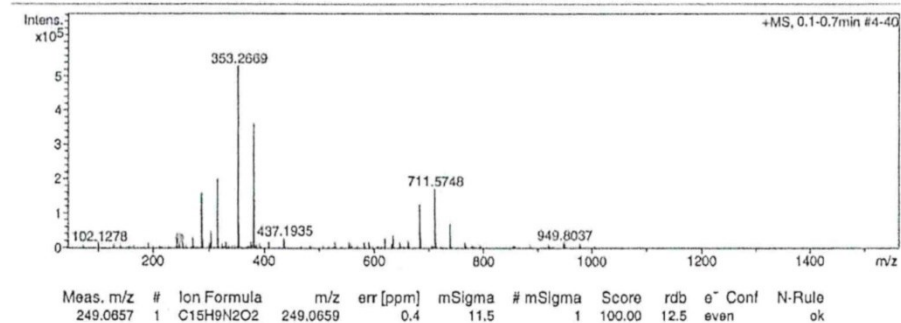


5H-Pyrido[4,3-b]carbazole-5,11(6H)-dione (PROTON)



Acquisition Parameter

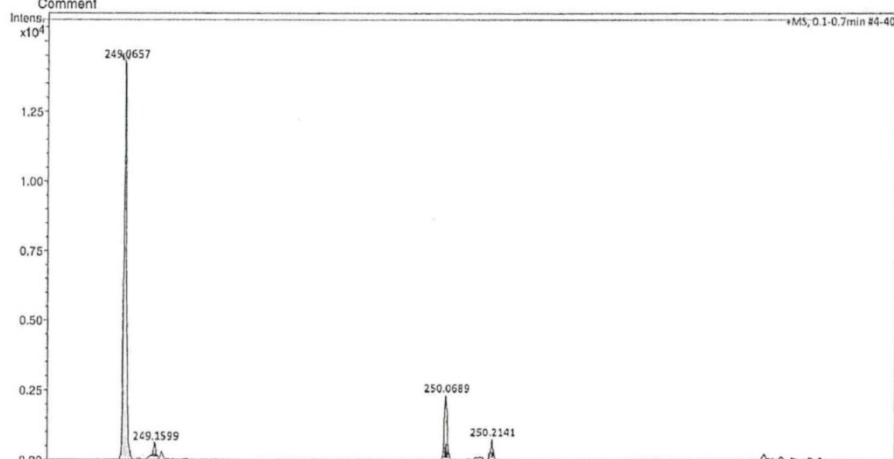
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Active	Set Capillary	2500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1550 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Waste
		Set Corona	4000 nA	Set APCI Heater	200 °C



7

Analysis Info

Analysis Name	D:\Data_DD_data\Spreitzer_Helmut\2017_06_02\EPGK2_pESI_HRMS.d	Acquisition Date	6/2/2017 2:37:52 PM
Method	DI_mz_50-1550_low_MW.m	Operator	JW_DD
Sample Name	1:100 with MeOH	Instrument	maXis HD
Comment			1820881.21300



RSX1084/ CDCl3



Current Data Parameters
NAME RSX1084
EXPNO 2
PROCNO 1

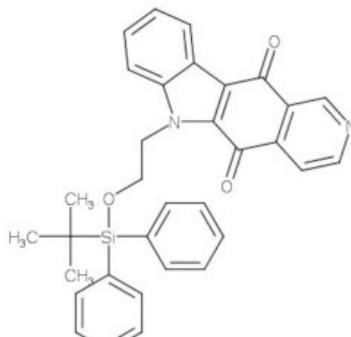
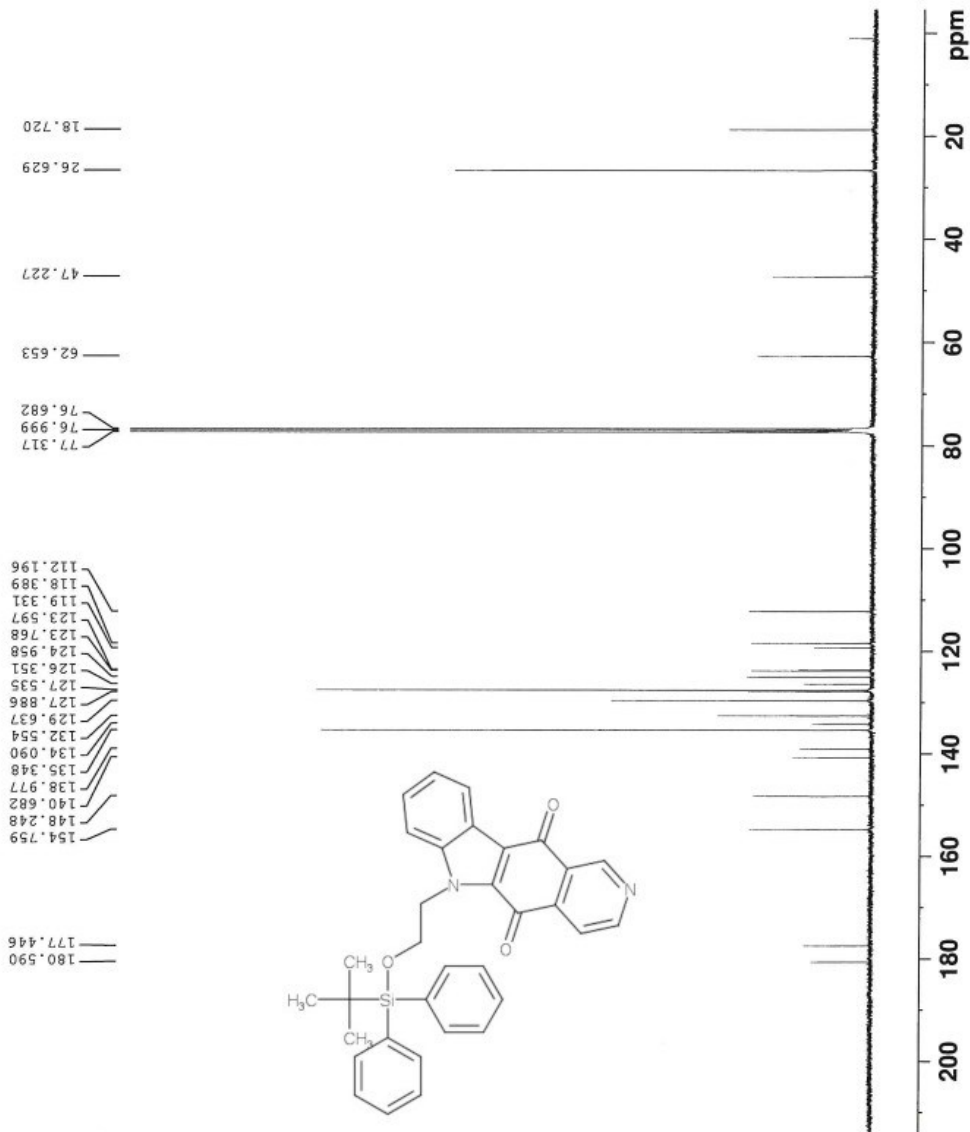
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20181127

Time 0.31
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT CDCl3
NS 4096
DS 2
SWH 22058.824 Hz
FIDRES 0.168295 Hz
AQ 2.9709654 sec
RG 2050
DW 22.667 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

CHANNEL f1
SFO1 100.6484810 MHz
NUC1 13C
P1 8.50 usec
PLW1 64.00000000 W

CHANNEL f2
SFO2 400.2316009 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 16.00000000 W
PLW12 0.30864000 W
PLW13 0.25000000 W

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 100.6379165 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40





RSX1084/ CDCl3

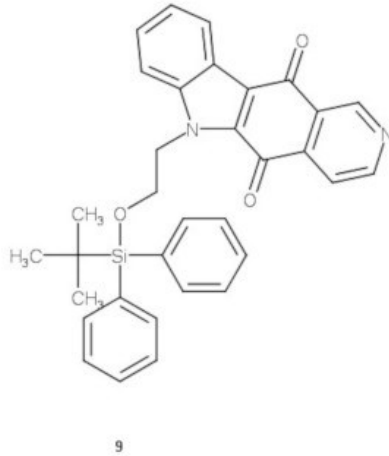


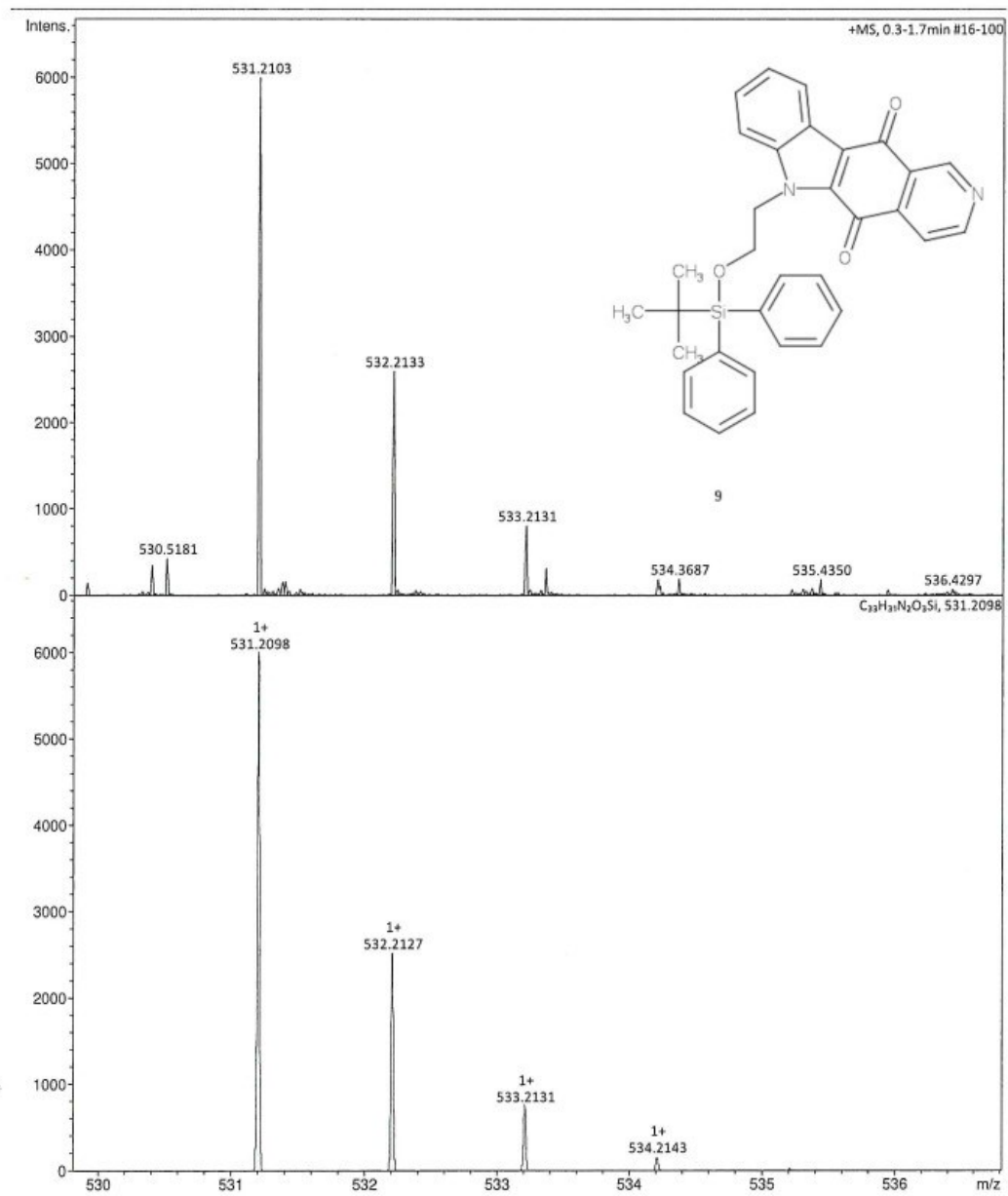
Current Data Parameters
NAME RSX1084
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20181126
Time 18.46
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 32
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.1118078 sec
RG 203
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
D1 5.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 400.2328016 MHz
NUC1 1H
P1 12.50 usec
PLW1 16.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.230097 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00





RSX1145/ CDCl3



Current Data Parameters
NAME RSX1145
EXPNO 2
PROCNO 1

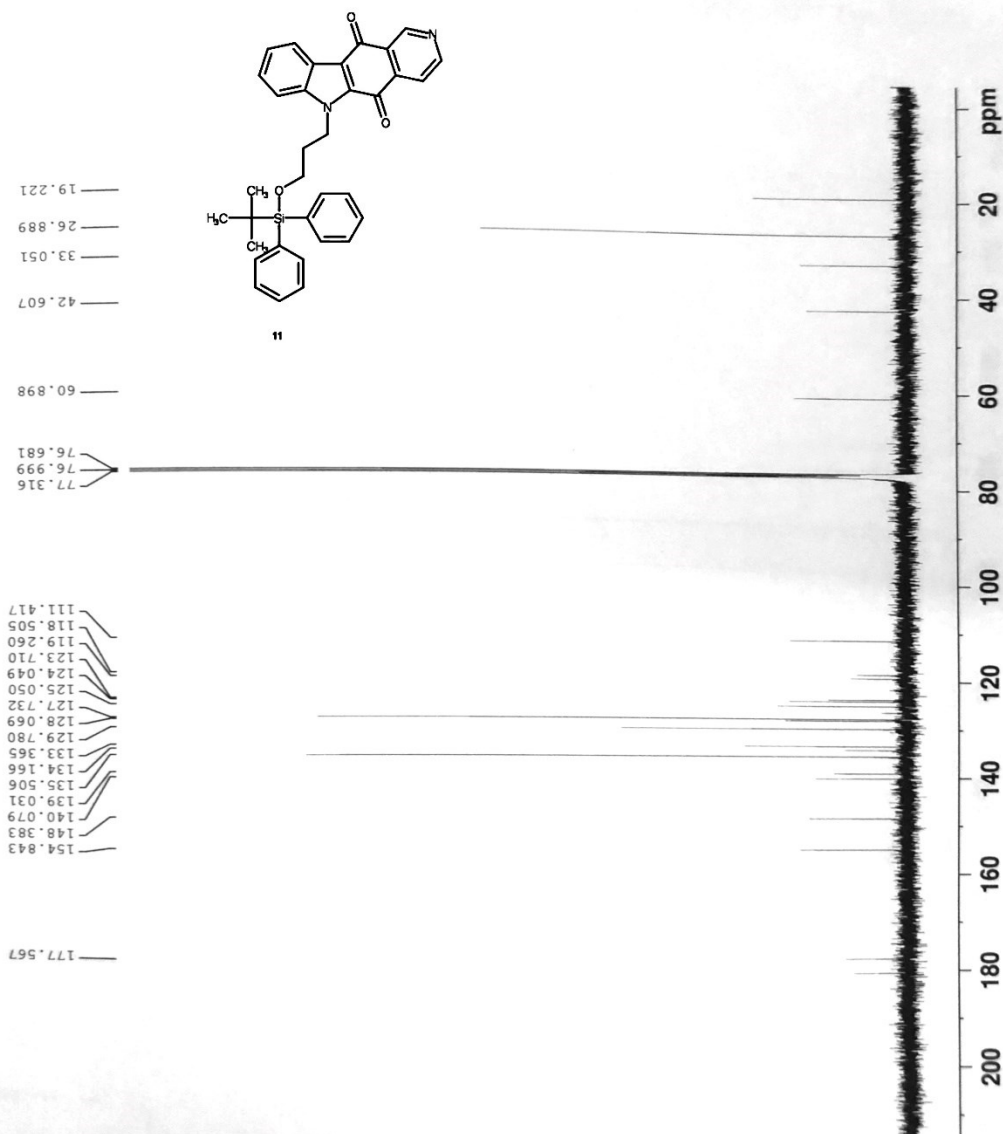
F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20190403
Time 15.04
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABEO BB/
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT CDCl3
NS 1397
DS 2
SWH 22058.824 Hz
FIDRES 0.168295 Hz
AQ 2.9709654 sec
RG 2050
DW 22.667 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

CHANNEL f1
SFO1 100.6484810 MHz
NUC1 13C
P1 8.50 usec
PLW1 64.00000000 W

CHANNEL f2
SFO2 400.2316009 MHz
NUC2 1H
PCPD2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 16.00000000 W
PLW12 0.30864000 W
PLW13 0.25000000 W

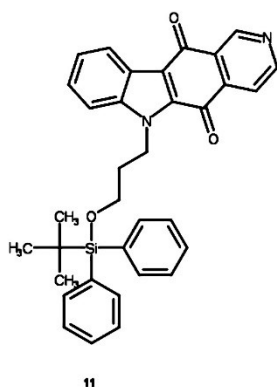
F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 100.6379159 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40





RSX1145/ CDCl3

1.11
2.08
2.10
2.10
2.12
3.74
3.76
3.77
3.77
4.86
4.88
4.90
7.26
7.34
7.34
7.36
7.36
7.36
7.37
7.40
7.40
7.40
7.41
7.42
7.43
7.44
7.45
7.46
7.46
7.46
7.48
7.48
7.62
7.62
7.63
7.64
7.64
7.65
7.65
7.65
7.92
7.93
8.47
8.47
8.47
8.49
8.49
9.45

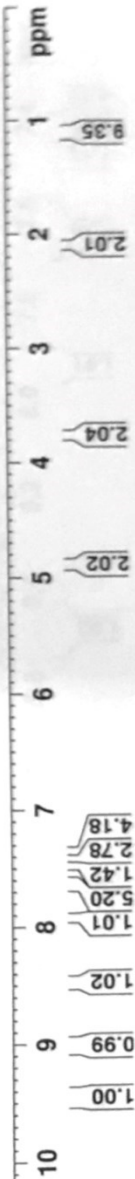


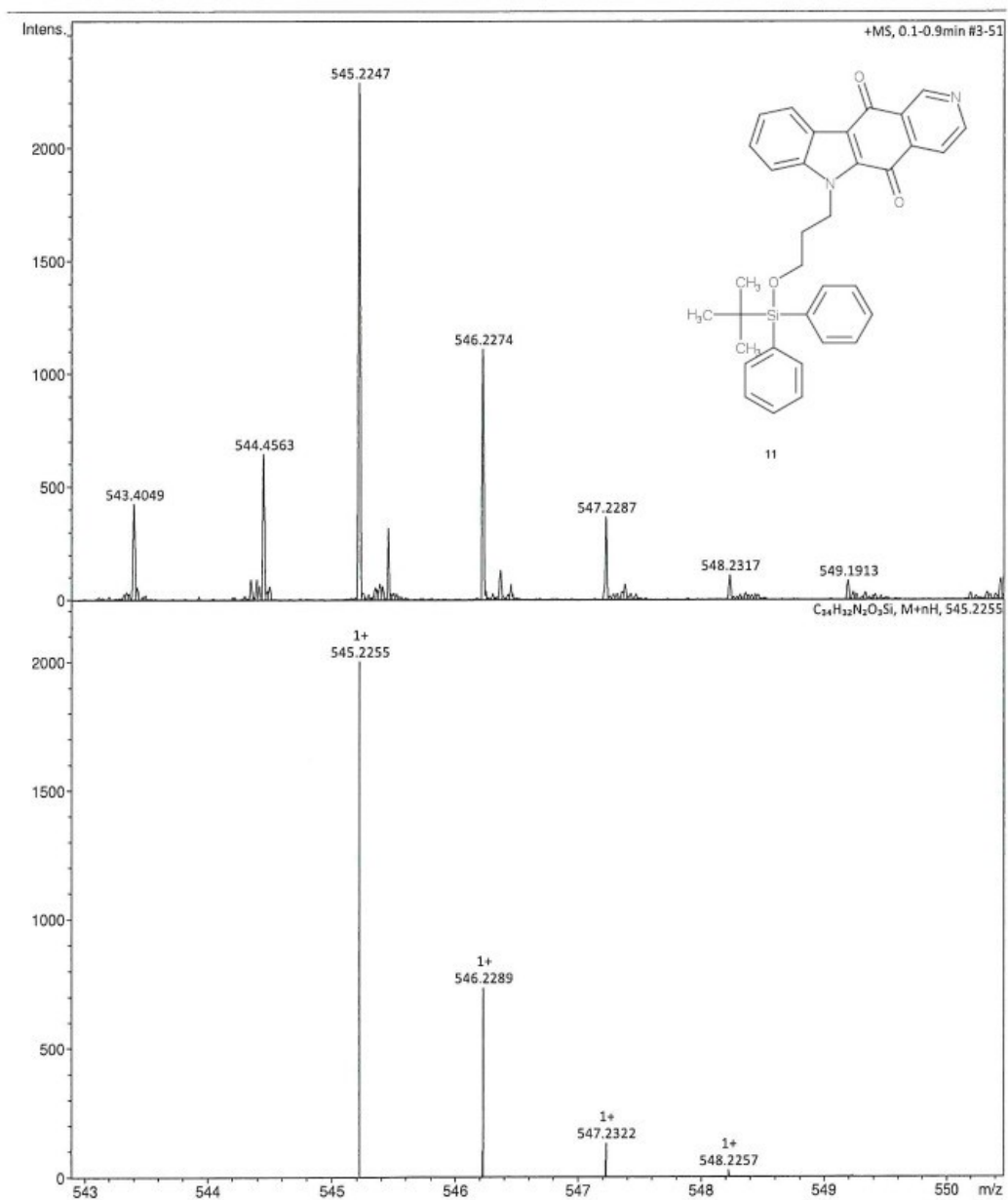
Current Data Parameters
NAME RSX1145
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20190403
Time 14.34
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 32
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.1118078 sec
RG 256
DN 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
D1 5.0000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 400.2328016 MHz
NUC1 1H
P1 12.50 usec
PLW1 16.0000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.2300097 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00





RSX1083/ DMSO



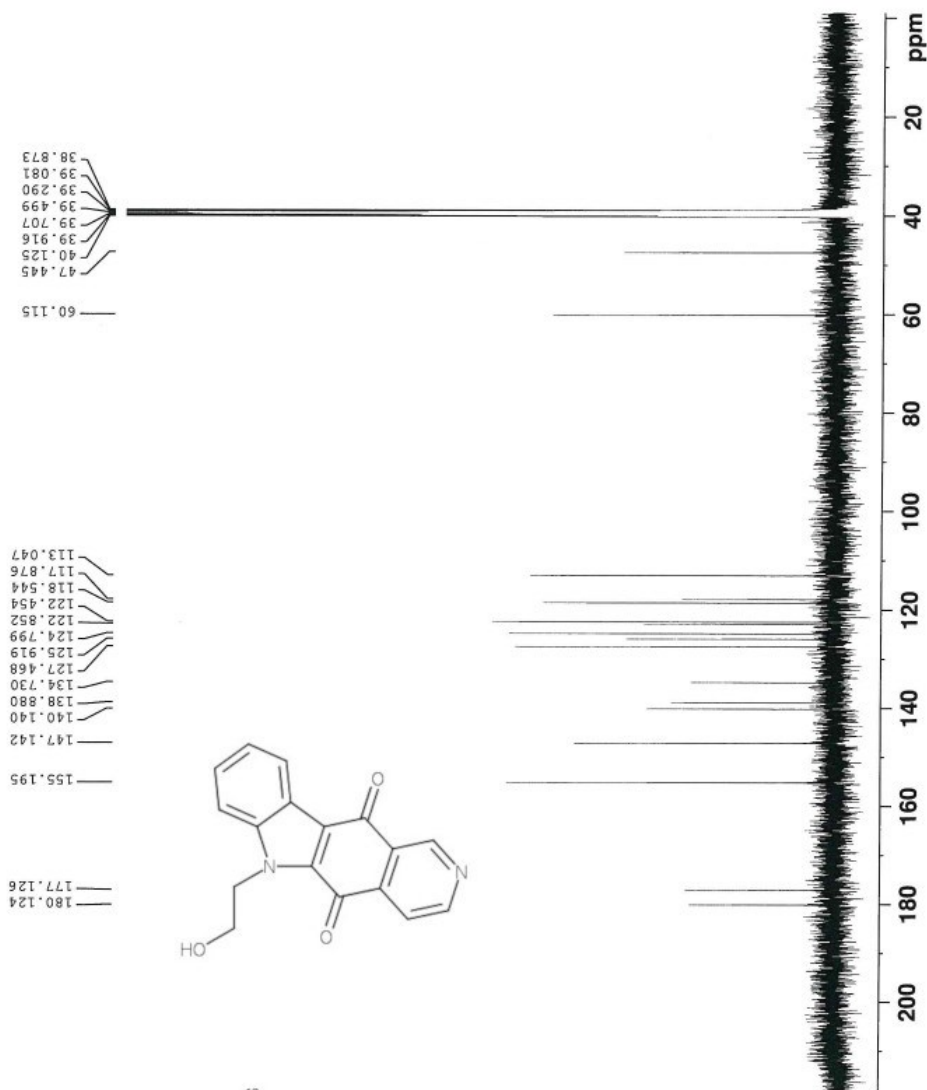
Current Data Parameters
NAME RSX1083
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20181127
Time 23.09
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT DMSO
NS 4096
DS 2
SWH 22058.824 Hz
FIDRES 0.168295 Hz
AQ 2.9709654 sec
RG 2050
DW 22.667 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

CHANNEL f1
SFO1 100.648835 MHz
NUC1 13C
P1 8.50 usec
PLW1 64.00000000 W

CHANNEL f2
SFO2 400.232011 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 16.00000000 W
PLW12 0.30864000 W
PLW13 0.25000000 W

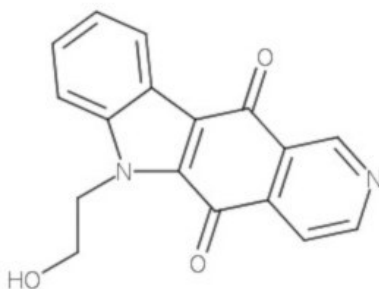
F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 100.6379642 MHz
WDW 0
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40





RSX1083/ DMSO

8.28
8.28
8.28
8.27
8.26
8.26
8.26
8.26
7.94
7.93
7.93
7.83
7.81
7.55
7.55
7.55
7.53
7.53
7.52
7.51
7.51
7.45
7.45
7.43
7.41
7.41
4.91
4.89
4.88
4.79
4.78
4.76
3.82
3.81
3.80
3.78
3.31
2.50
2.49
2.49
2.49



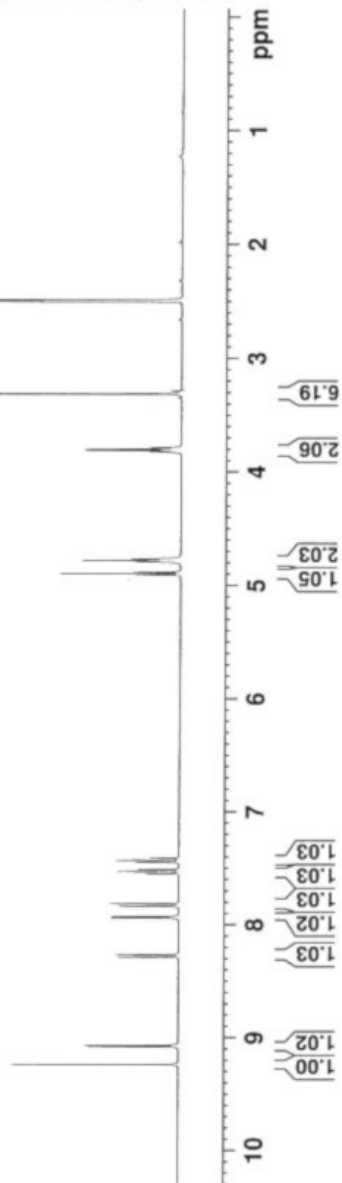
12

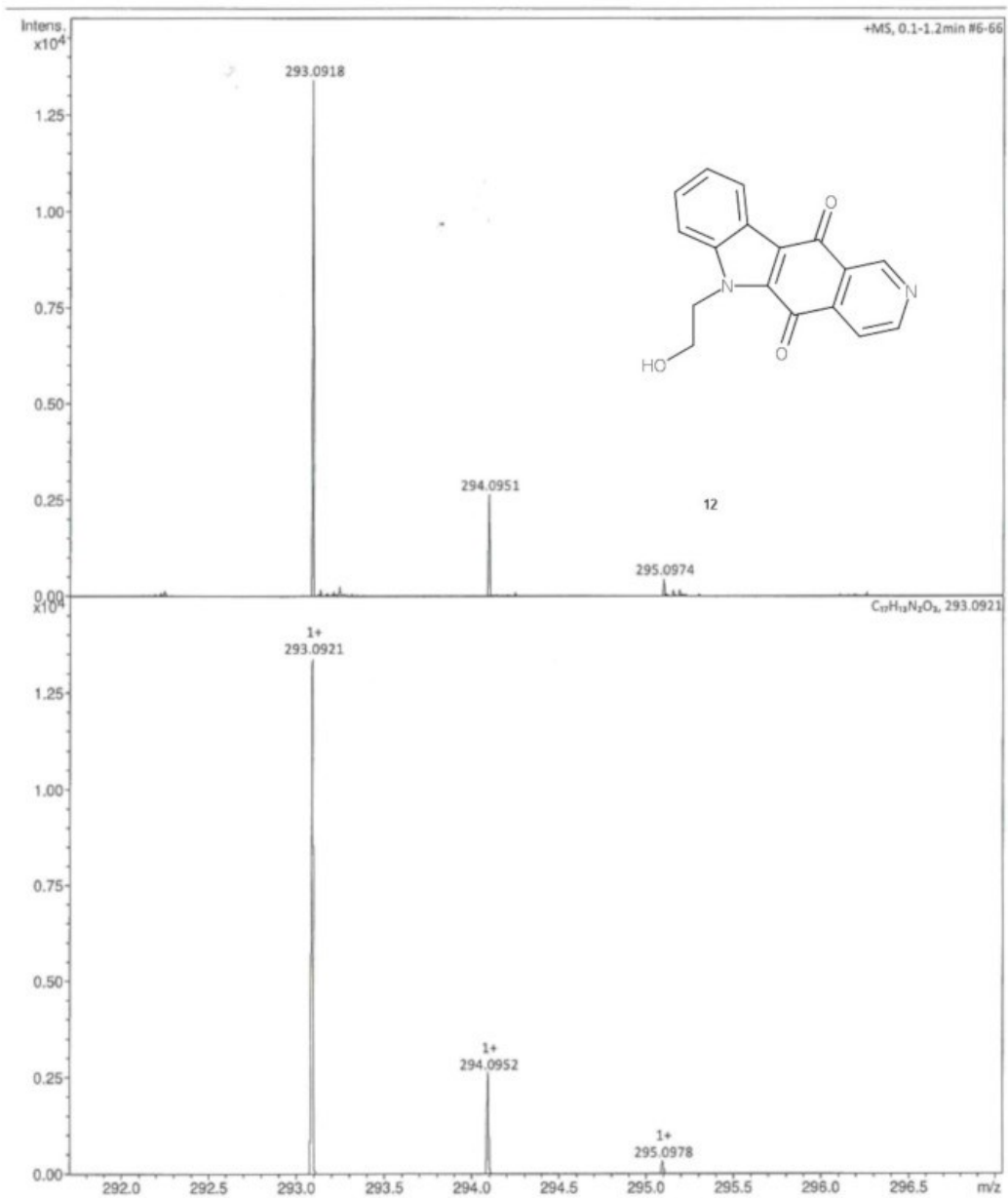
Current Data Parameters
NAME RSX1083
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20181127
Time_ 23.02
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 32
DS 2
SWH 7211.539 Hz
FIDRES 0.110039 Hz
AQ 4.5438294 sec
RG 228
DW 69.333 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
D1 5.0000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SF01 400.2332018 MHz
NUC1 1H
P1 12.50 usec
PLW1 16.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.2300071 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00





RSX1085/ CDCl3



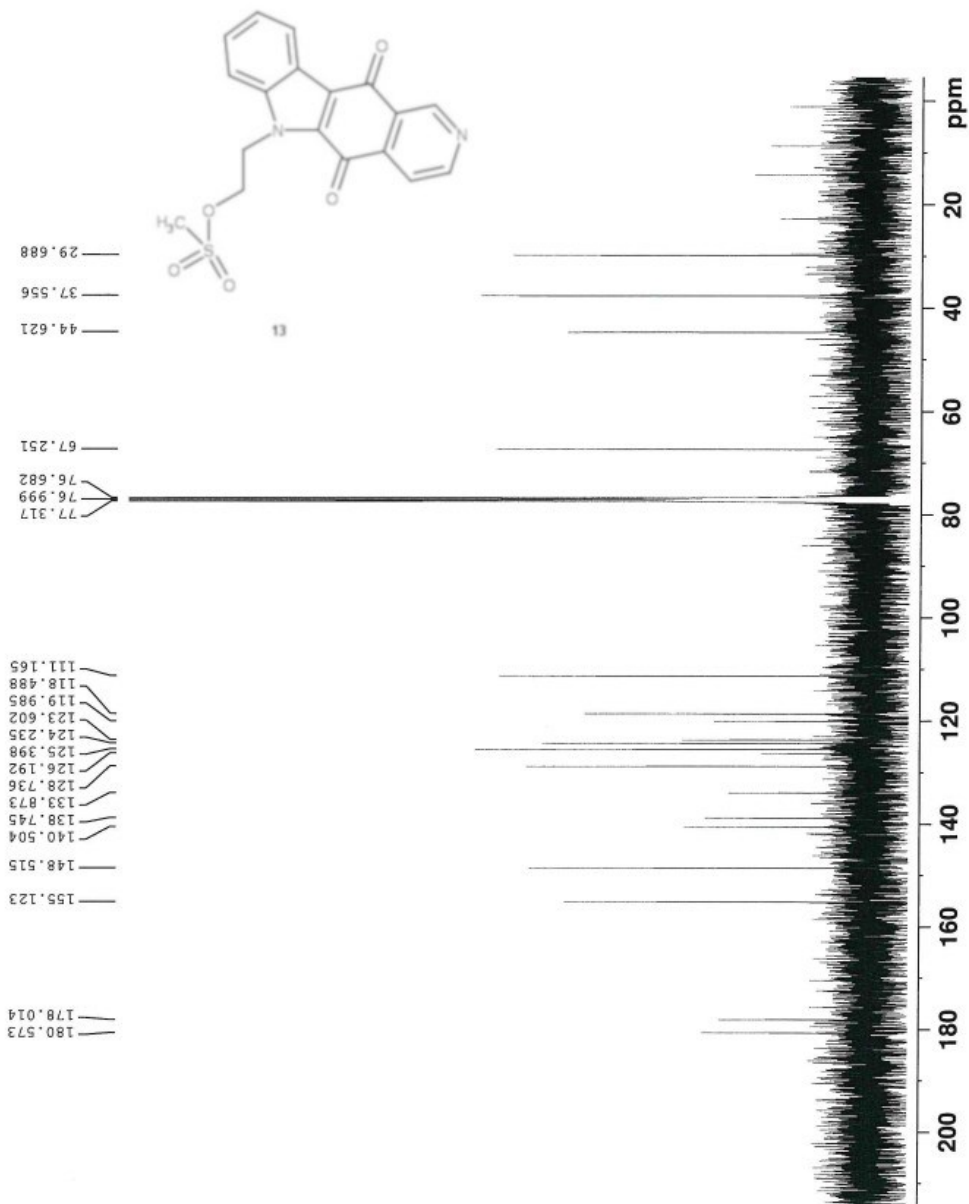
Current Data Parameters
NAME RSX1085
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20181127
Time 14.53
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT CDCl3
NS 1250
DS 2
SWH 22058.824 Hz
FIDRES 0.168295 Hz
AQ 2.9709654 sec
RG 2050
DW 22.667 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 100.6484810 MHz
NUC1 13C
P1 8.50 usec
PLW1 64.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 400.2316009 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 16.00000000 W
PLW12 0.30864000 W
PLW13 0.25000000 W

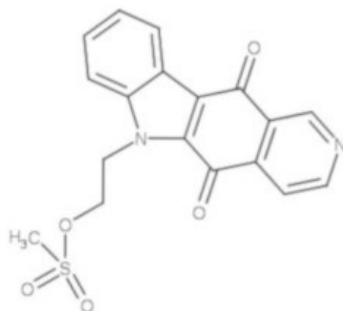
F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 100.6379158 MHz
WDW 0
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40





RSX1085/ CDC13

8.47
7.96
7.96
7.95
7.95
7.95
7.62
7.60
7.60
7.59
7.59
7.58
7.57
7.57
7.56
7.55
7.54
7.48
7.48
7.46
7.46
7.46
7.44
7.44
7.26
5.06
5.05
5.04
4.71
4.70
4.68



13

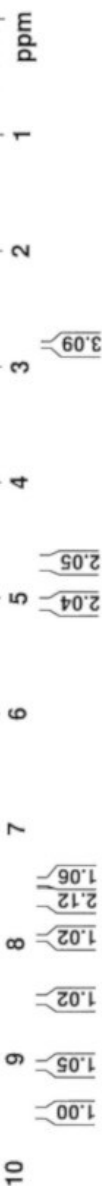
2.80

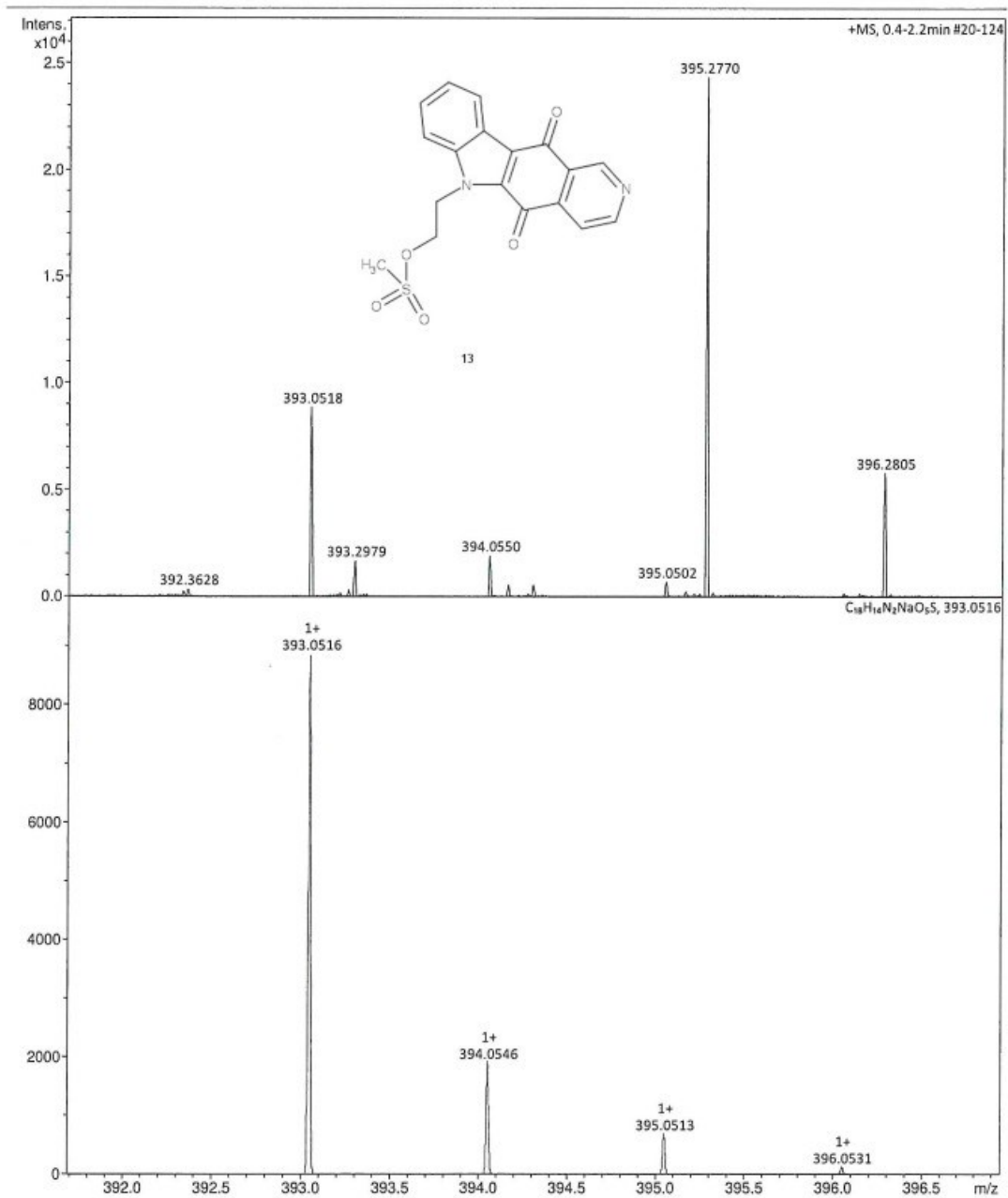
Current Data Parameters
NAME RSX1085
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20181127
Time 14.07
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BR/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 32
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.1118078 sec
RG 203
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
D1 5.0000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SF01 400.2328016 MHz
NUC1 1H
P1 12.50 usec
PLW1 16.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.2300097 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00





RSX1086/ CDCl3



Current Data Parameters
NAME RSX1086
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20181128
Time 16.58
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT CDCl3
NS 2952
DS 2
SWH 22058.824 Hz
FIDRES 0.168295 Hz
AQ 2.9709654 sec
RG 2050
DW 22.667 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.0300000 sec
TD0 1

CHANNEL f1
SF01 100.6484810 MHz
NUC1 13C
P1 8.50 usec
PLW1 64.00000000 W

CHANNEL f2
SF02 400.2316009 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 16.00000000 W
PLW12 0.30864000 W
PLW13 0.25000000 W

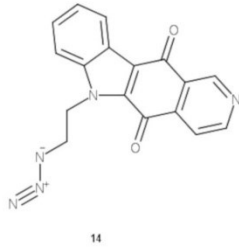
F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 100.6379158 MHz
WDW 0 EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40





RSX1086/ CDCl3

8.50
8.50
8.50
8.48
8.48
8.48
8.48
7.97
7.96
7.95
7.95
7.56
7.56
7.56
7.56
7.55
7.55
7.48
7.47
7.47
7.46
7.45
7.45
7.44
7.26
4.89
4.88
4.87
3.85
3.83
3.82

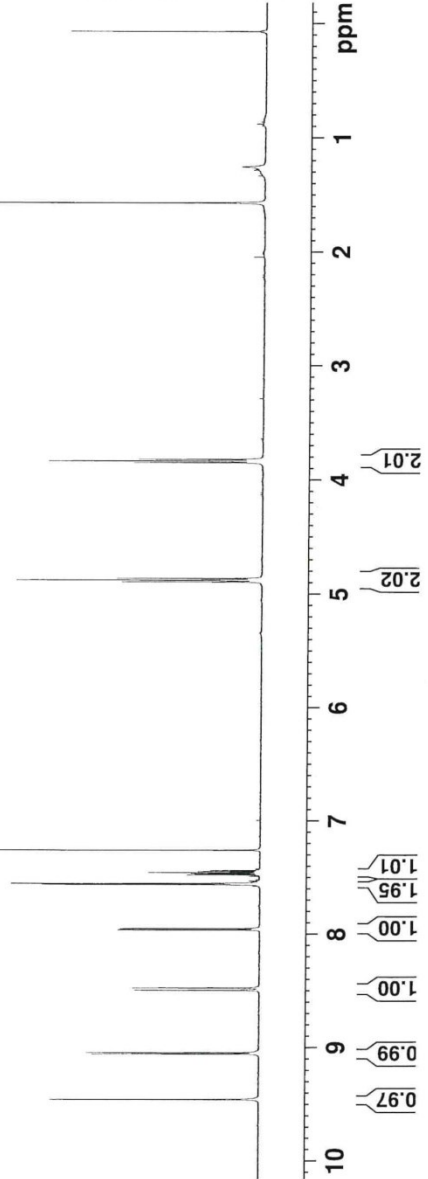


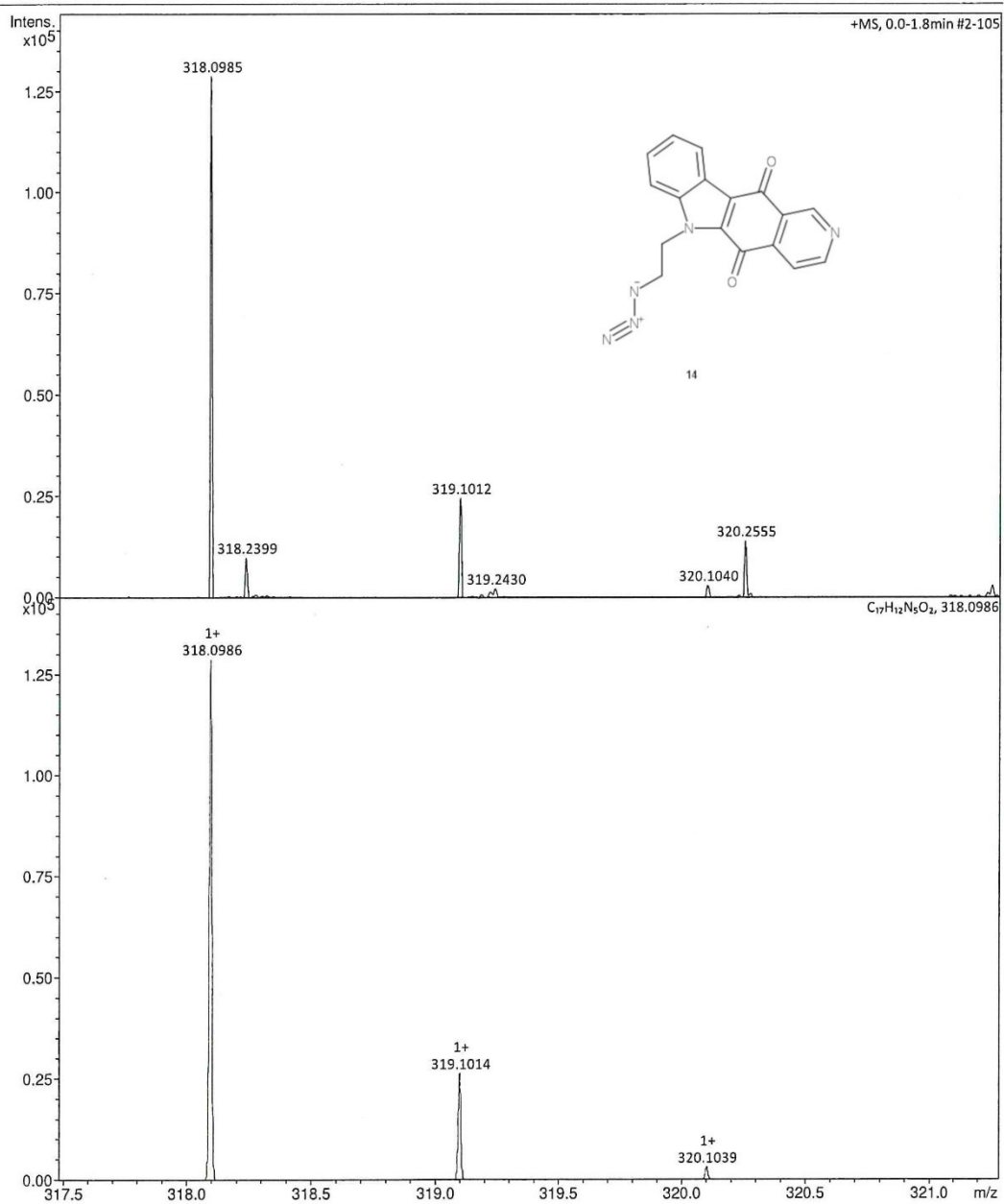
Current Data Parameters
NAME RSX1086
EXPNO 1
PROCNO 1

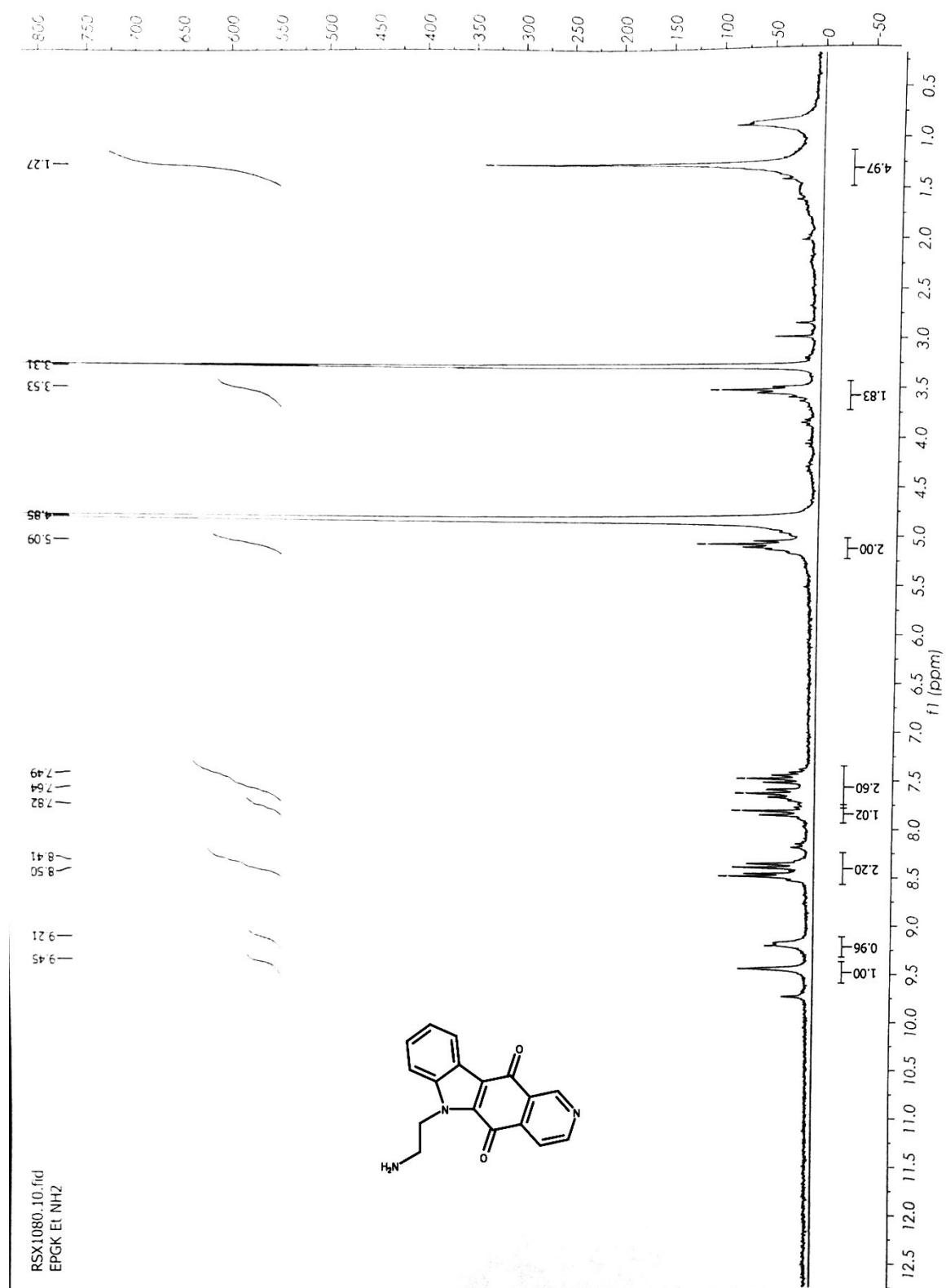
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20181128
Time 12.50
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 32
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.1118078 sec
RG 362
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
D1 5.0000000 sec
TD0 1

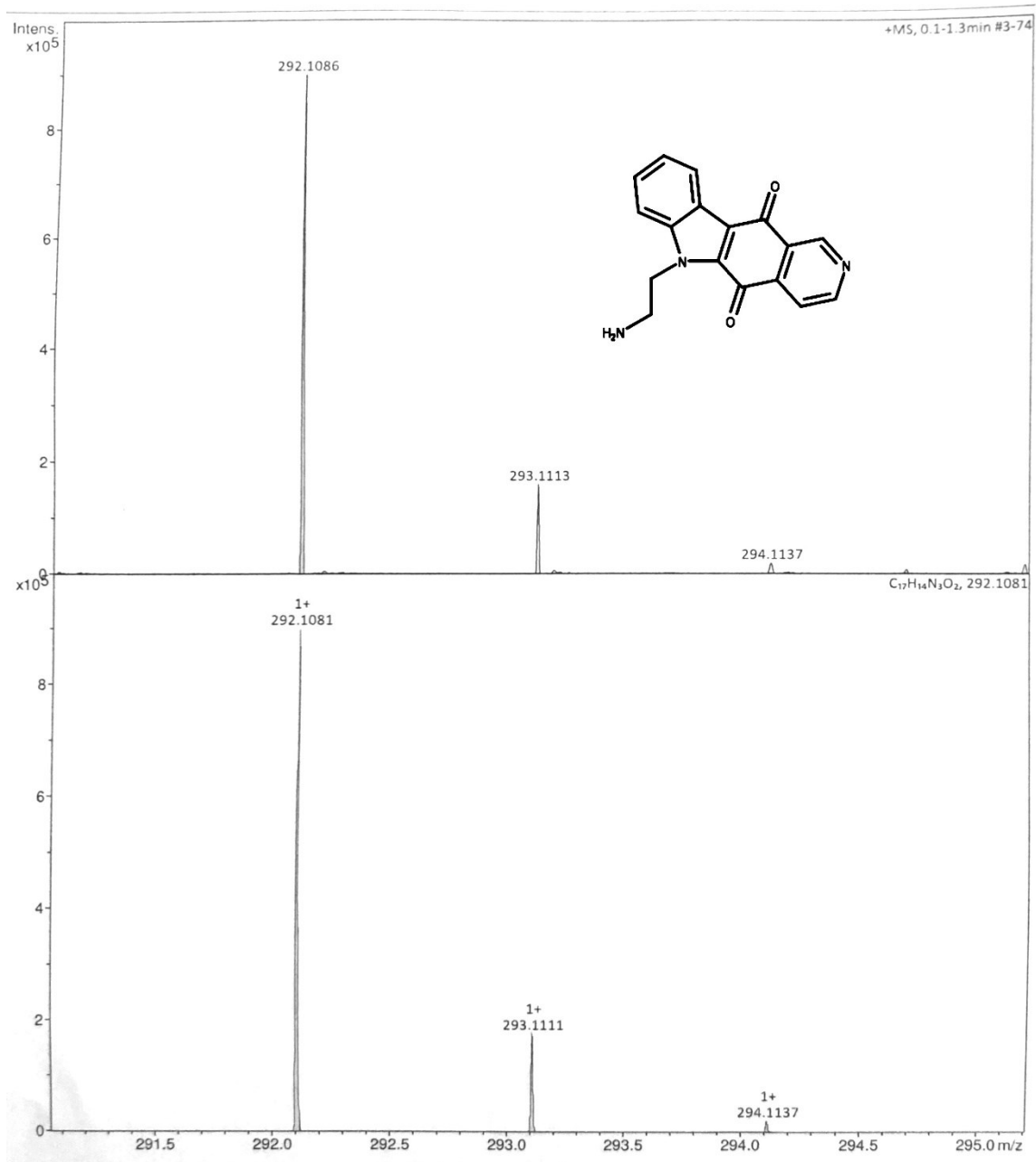
===== CHANNEL f1 =====
SFO1 400.2328016 MHz
NUC1 1H
P1 12.50 usec
PLW1 16.00000000 W

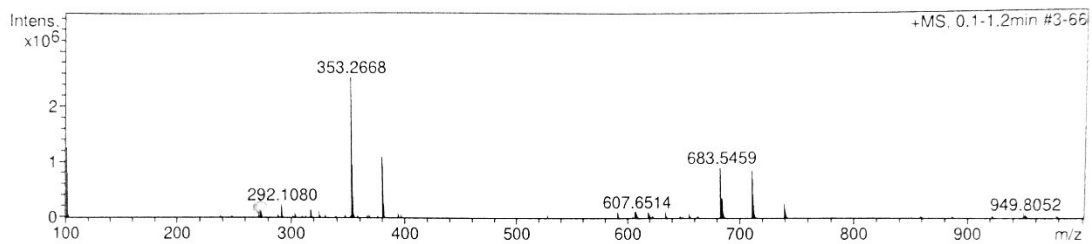
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.2300097 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00



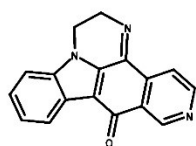








Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e ⁻	Conf	N-Rule
272.0814	1	C ₁₇ H ₁₀ N ₃ O	272.0818	1.6	580.5	1	100.00	14.5	even		ok
274.0970	1	C ₁₇ H ₁₂ N ₃ O	274.0975	1.9	12.4	1	100.00	13.5	even		ok
275.0812	1	C ₁₇ H ₁₁ N ₂ O ₂	275.0815	1.2	12.6	1	100.00	13.5	even		ok

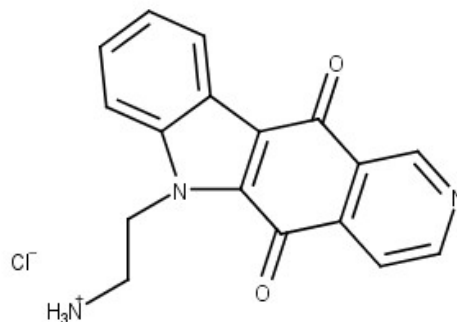
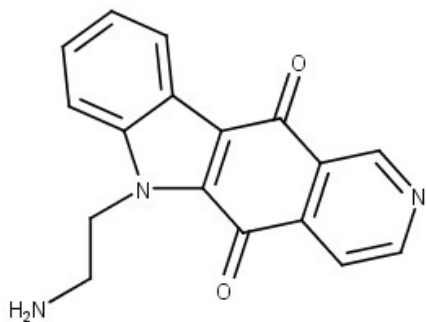
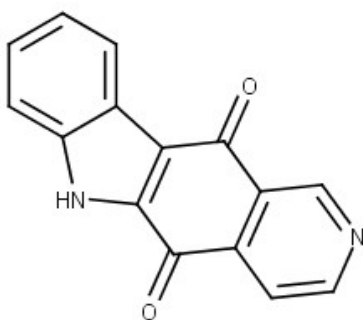


Expose

Durch die weltweit steigende Zahl an Tumorneuerkrankungen, nimmt die onkologische Therapie einen immer höheren Stellenwert ein. Neben Operation, Strahlentherapie und einer Vielzahl an Chemotherapeutika stellen zytostatisch wirkende Antibiotika, Anthrazykline und Anthrachinone, eine wichtige Gruppe zur Bekämpfung neoplastischer Erkrankungen dar. Aufgrund ihres starken Nebenwirkungsprofiles wurde in den letzten Jahren daran geforscht, die Nebenwirkungen der Anthrazykline zu minimieren, dabei jedoch die Wirkung nicht zu verlieren und im besten Fall sogar zu steigern.

Es wurde bereits ein neuer planarer Ellipticin analoger Grundkörper (Abbildung) als Vorläufersubstanz synthetisiert, etliche Seitenketten alkyliert und die zytotoxische Wirkung getestet.

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, den Grundkörper mit einer Seitenkette mit primärer Aminofunktion in der Seitenkette zu versehen. Bei Gelingen der Synthese sollte natürlich eine biologische Evaluierung durchgeführt werden.



Abstract

Due to the increasing incident of tumours, cancer therapies have become rather important in today's scientific researches. Next to operations, radiotherapy and a various number of chemotherapeutics, cytostatic antibiotics called Anthracyclins and Anthrachinons, represent a significant group for the fight against neoplastic diseases. Since Anthracyclins have severe side effects, there have been a lot scientific studies in the past decades which tried to minimize the adverse reaction but simultaneously improve the actual impact.

A new Ellipticin analog parent substance has already been synthesized as a precursor molecule. Many side chains have been alkylated and the cytotoxicity has been tested.

Within the following thesis an attempt was made to fix a side chain with a primary amino group at the parent structure. Finally the new product's biological properties should be evaluated.

