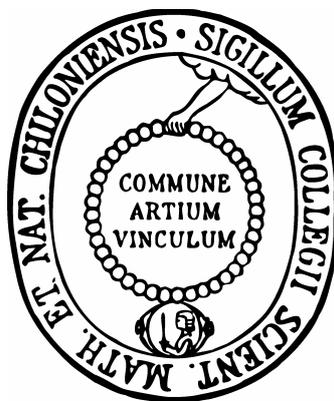


Synthese neuer Benzo[c]phenanthridin-Derivate und deren Stickstoff-Analoga als potentielle Zytostatika



Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Lars Stenzel

Kiel 2009

Referent:	Prof. Dr. B. Clement
Korreferent:	Prof. Dr. D. Heber
Tag der mündlichen Prüfung:	09. November 2009
Zum Druck genehmigt:	Kiel, den 9. November 2009

Prof. Dr. L. Kipp
(Dekan)

Für Kristina

Vorbemerkung

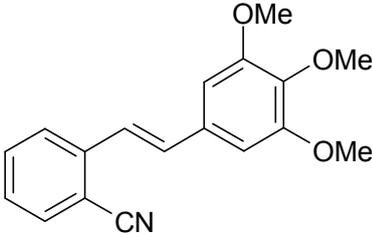
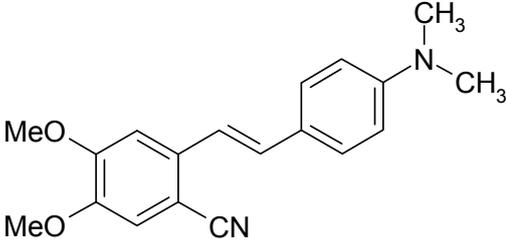
Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. B. Clement an der Christian-Albrechts-Universität Kiel, Pharmazeutisches Institut, Abteilung Pharmazeutische/Medizinische Chemie, im Zeitraum April 2005 bis Oktober 2009 angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden an folgenden Stellen bereits veröffentlicht:

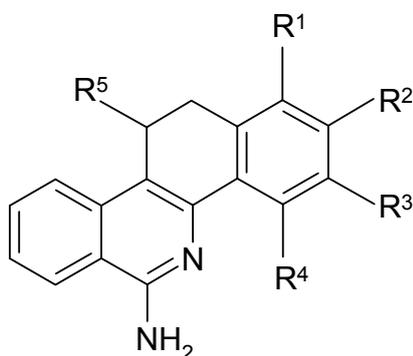
Posterbeiträge:

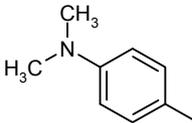
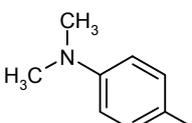
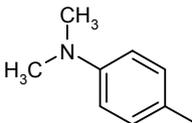
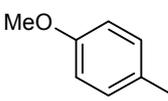
1. „Synthesis of potential cytostatically active 6-amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridine derivatives using stilbenes and substituted *o*-methylbenzonitriles as reactants”
XIXth International Symposium on Medicinal Chemistry, Istanbul, Türkei, **2006**.
2. “Reaction of Stilbenes with Substituted *o*-Methylbenzonitriles Leads to the Formation of Benzo[*c*]phenanthridines”
DPhG Jahrestagung, Bonn, Deutschland, **2008**.

Stilben-Derivate

Verbindung	Ziffer
(<i>E</i>)-2-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)viny]- benzonitril	41
	
(<i>E</i>)-2-[2-(4-Dimethylaminophenyl)viny]- 4,5-dimethoxybenzonitril	42
	

Ringsubstituierte Benzo[c]phenanthridin-Derivate

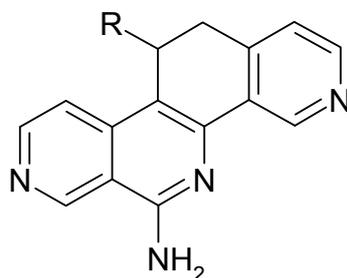


Verbindung	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
6-Amino-11,12-dihydro-2,3-dimethoxy-11-(4- <i>N,N</i> -dimethylaminophenyl)benzo[c]phenanthridin (45a)	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	
6-Amino-11,12-dihydro-1-methyl-11-(4- <i>N,N</i> -dimethylaminophenyl)benzo[c]phenanthridin (45b)	-CH ₃	-H	-H	-H	
6-Amino-4-chlor-11,12-dihydro-11-(4- <i>N,N</i> -dimethylaminophenyl)benzo[c]phenanthridin (45c)	-H	-H	-H	-Cl	
6-Amino-11,12-dihydro-2,3-dimethoxy-11-(4-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (46)	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	

2,3,8,9-Tetramethoxybenzo[*c*]phenanthridin-Derivate

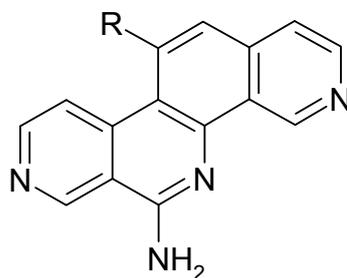
Verbindung	Ziffer	
6-Amino-11,12-dihydro-2,3,8,9-tetramethoxy-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[<i>c</i>]phenanthridin	62	
6-Amino-2,3,8,9-tetramethoxybenzo[<i>c</i>]phenanthridin	68	
5,6-Dihydro-2,3,8,9-tetramethoxy-6-oxo-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[<i>c</i>]phenanthridin	69	
2,3,6,8,9-Pentamethoxy-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-benzo[<i>c</i>]phenanthridin	75	

6-Amino-11,12-dihydroisochino[8,7-c]-2,7-naphthyridin-Derivate



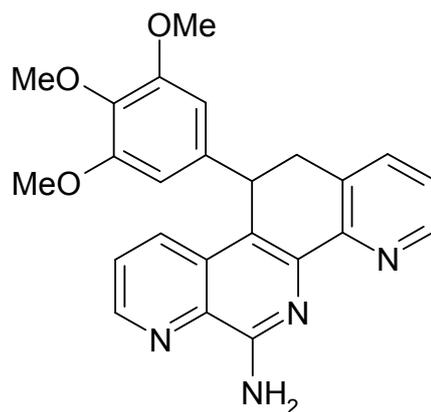
Verbindung	Ziffer	R
6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-methoxyphenyl)isochino[8,7-c]-2,7-naphthyridin	78	
6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)isochino[8,7-c]-2,7-naphthyridin	79	
6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-isopropylphenyl)isochino[8,7-c]-2,7-naphthyridin	80	
6-Amino-11,12-dihydroisochino[8,7-c]-2,7-naphthyridin	81	-H

6-Aminoisochino[8,7-c]-2,7-naphthyridin-Derivate

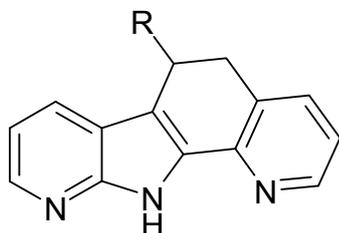


Verbindung	Ziffer	R
6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)isochino[8,7-c]-2,7-naphthyridin	82	
6-Aminoisochino[8,7-c]-2,7-naphthyridin	83	-H

6-Amino-11,12-dihydrochino[7,8-f]-1,7-naphthyridin (84)



7-Azaindolo[3,2-*h*]chinolin-Derivate



Verbindung	Ziffer	R
10,11-Dihydro-7-azaindolo- 10-(4-methoxyphenyl)[3,2- <i>h</i>]chinolin	85	
10,11-Dihydro-7-azaindolo- 10-(3,4,5-trimethoxyphenyl)[3,2- <i>h</i>]chinolin	86	

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
ATP	Adenosintriphosphat
ber.	berechnet
CDCl ₃	deuteriertes Chloroform
CML	Chronisch-myeloische Leukämie
COLOC	<i>correlation via long range couplings</i>
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan- <i>p</i> -benzochinon
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMPU	1,3-Dimethyltetrahydropyrimidin-2-on
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EGFR	<i>epidermal growth factor receptor</i>
ESI	Elektrosprayionisation
EtOH	Ethanol
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
gef.	gefunden
+I-Effekt	positiv induktiver Effekt
IR	Infrarot
GIST	Gastrointestinale Strumatumore
GMP	Guanosinmonophosphat
HDACi	Histondeacetylase Inhibitor
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	<i>high pressure liquid chromatography</i>
IMP	Inosinmonophosphat
+M-Effekt	positiv mesomerer Effekt
MKP-1	Mitogen-aktivierte Proteinkinase Phosphatase-1
M-Phase	Mitose-Phase (Zellzyklus)
MS	Massenspektrometrie
NCI	<i>National Cancer Institut</i> (Bethesda, Maryland, USA)
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
NSCLC	<i>non-small-cell lung carcinoma</i>

Abkürzungsverzeichnis

PDGFR	<i>platelet-derived growth factor receptor</i>
ppm	<i>parts per million</i>
RNS	Ribonukleinsäure
SAHA	<i>suberoylanilide hydroxamic acid</i>
siRNA	small interfering ribonucleic acid
S-Phase	Synthese-Phase (Zellzyklus)
<i>tert</i> BuOK	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
THF	Tetrahydrofuran
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
VEGFR	<i>vascular endothelial growth factor receptor</i>
ZNS	Zentralnervensystem

1	EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	- 1 -
1.1	Tumorerkrankungen: Inzidenz und Ätiologie	- 1 -
1.2	Therapie maligner Erkrankungen	- 4 -
1.2.1	Alkylantien	- 6 -
1.2.2	Antimetabolite	- 8 -
1.2.3	Mitose-Hemmstoffe	- 9 -
1.2.4	Topoisomerase-Hemmstoffe	- 11 -
1.2.5	Zytostatisch wirksame Antibiotika	- 12 -
1.2.6	Hormone und Hormonantagonisten	- 13 -
1.3	Neuere Entwicklungen: Spezifische Zytostatika	- 13 -
1.3.1	Monoklonale Antikörper	- 14 -
1.3.2	Kinaseinhibitoren	- 16 -
1.3.3	Weitere Entwicklungen	- 17 -
1.4	Benzo[c]phenanthridine	- 19 -
1.4.1	Naturstoffe	- 19 -
1.4.2	Synthese von Benzo[c]phenanthridinen	- 21 -
1.5	Zielsetzung	- 26 -
2	SYNTHESE	- 32 -
2.1	Darstellung von ringsubstituierten 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridinen unter Verwendung von Stilbenen	- 32 -
2.1.1	Einleitung	- 32 -
2.1.2	Umsetzung der Stilbene zu ringsubstituierten 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridinen	- 34 -
2.1.3	Bestimmung der Isomerenverhältnisse	- 39 -
2.1.4	Zusammenfassung	- 41 -
2.2	Versuche zur Darstellung von Fagaronin und analogen Verbindungen	- 42 -
2.2.1	Darstellung von ringmethoxylierten Benzo[c]phenanthridinen	- 42 -
2.2.2	Versuche zur Entfernung der Amino-Gruppe	- 45 -
2.2.3	Weitere Umsetzungen	- 48 -
2.2.4	Zusammenfassung	- 50 -
2.3	Isochino[8,7-c]-2,7-naphthyridine und Chino[7,8-f]-1,7-naphthyridine	- 51 -
2.3.1	Einleitung	- 51 -
2.3.2	Synthesen	- 51 -

Inhaltsverzeichnis

2.3.3	Bestimmung der Wasserlöslichkeit	- 53 -
2.3.4	Zusammenfassung und Ausblick	- 55 -
2.4	10,11-Dihydro-7-azaindolo[3,2-<i>h</i>]chinolin-Derivate	- 56 -
2.4.1	Einleitung	- 56 -
2.4.2	Postulierter Reaktionsmechanismus	- 57 -
2.4.3	Alternative Synthesewege	- 58 -
2.4.4	Zusammenfassung	- 59 -
3	SPEKTROSKOPIE	- 61 -
3.1	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)- isochino[8,7-<i>c</i>]-2,7-naphthyridin (79)	- 61 -
3.1.1	Einleitung	- 61 -
3.1.2	¹ H-NMR-Spektroskopie	- 62 -
3.1.3	¹ H, ¹ H-Long-Range-COSY	- 63 -
3.1.4	¹³ C-NMR-Spektroskopie	- 65 -
3.1.5	¹³ C, ¹ H-COSY	- 66 -
3.1.6	Zusammenfassung	- 68 -
3.2	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)- chino[7,8-<i>f</i>]-1,7-naphthyridin (84)	- 69 -
3.2.1	Einleitung	- 69 -
3.2.2	¹ H-NMR-Spektroskopie	- 70 -
3.2.3	¹ H, ¹ H-Long-Range-COSY	- 71 -
3.2.4	¹³ C-NMR-Spektroskopie	- 73 -
3.2.5	¹³ C, ¹ H-COSY	- 74 -
3.2.6	Zusammenfassung	- 76 -
3.3	10,11-Dihydro-10-(4-methoxyphenyl)-7-azaindolo[3,2-<i>h</i>]chinolin (85)	- 77 -
3.3.1	Einleitung	- 77 -
3.3.2	¹ H-NMR-Spektroskopie	- 78 -
3.3.3	¹ H, ¹ H-COSY	- 81 -
3.3.4	¹³ C-NMR-Spektroskopie	- 84 -
3.3.5	¹³ C, ¹ H-COSY	- 85 -
3.3.6	¹³ C, ¹ H-COLOC	- 87 -
3.3.7	Zusammenfassung	- 88 -
4	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	- 89 -
5	EXPERIMENTELLER TEIL	- 94 -

5.1	Synthesen	- 94 -
5.1.1	Geräte und Materialien	- 94 -
5.1.2	Synthesevorschriften	- 96 -
5.1.2.1	Synthese der Stilbene	- 96 -
5.1.2.1.1	(<i>E</i>)-2-[2-(4- <i>N,N</i> -Dimethylaminophenyl)viny]benzonnitril (40)	- 96 -
5.1.2.1.2	(<i>E</i>)-2-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)viny]benzonnitril (41)	- 97 -
5.1.2.1.3	(<i>E</i>)-2-[2-(4- <i>N,N</i> -Dimethylaminophenyl)viny]-4,5-dimethoxybenzonnitril (42)	- 98 -
5.1.2.1.4	(<i>E</i>)-2-[2-(4-Methoxyphenyl)viny]benzonnitril (43)	- 99 -
5.1.2.2	Synthese 11-substituierter 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[<i>c</i>]phenanthridine	- 100 -
5.1.2.2.1	6-Amino-11,12-dihydro-2,3-dimethoxy-11-(4- <i>N,N</i> -dimethylaminophenyl)-benzo[<i>c</i>]phenanthridin (45a)	- 100 -
5.1.2.2.2	6-Amino-11,12-dihydro-1-methyl-11-(4- <i>N,N</i> -dimethylaminophenyl)benzo[<i>c</i>]phenanthridin (45b)	- 101 -
5.1.2.2.3	6-Amino-4-chlor-11,12-dihydro-11-(4- <i>N,N</i> -dimethylaminophenyl)benzo[<i>c</i>]phenanthridin (45c)	- 103 -
5.1.2.2.4	6-Amino-11,12-dihydro-2,3-dimethoxy-11-(4-methoxyphenyl)benzo[<i>c</i>]phenanthridin (46)	- 104 -
5.1.2.2.5	6-Amino-11,12-dihydro-2,3,8,9-tetramethoxy-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-benzo[<i>c</i>]phenanthridin (62)	- 106 -
5.1.2.3	6-Amino-2,3,8,9-tetramethoxybenzo[<i>c</i>]phenanthridin (68)	- 108 -
5.1.2.4	5,6-Dihydro-2,3,8,9-tetramethoxy-6-oxo-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-benzo[<i>c</i>]phenanthridin (69)	- 108 -
5.1.2.5	2,3,6,8,9-Pentamethoxy-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[<i>c</i>]phenanthridin (75)	- 111 -
5.1.2.6	Synthese von 6-Amino-11,12-dihydroisochino-[8,7- <i>c</i>]-2,7-naphthyridin-Derivaten	- 112 -
5.1.2.6.1	6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-methoxyphenyl)isochino[8,7- <i>c</i>]-2,7-naphthyridin (78)	- 113 -
5.1.2.6.2	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)isochino[8,7- <i>c</i>]-2,7-naphthyridin (79)	- 114 -
5.1.2.6.3	6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-isopropylphenyl)isochino[8,7- <i>c</i>]-2,7-naphthyridin (80)	- 115 -
5.1.2.6.4	6-Amino-11,12-dihydroisochino[8,7- <i>c</i>]-2,7-naphthyridin (81)	- 116 -
5.1.2.7	Synthese von 6-Aminoisochino[8,7- <i>c</i>]-2,7-naphthyridin-Derivaten	- 117 -
5.1.2.7.1	6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)isochino[8,7- <i>c</i>]-2,7-naphthyridin (82)	- 118 -
5.1.2.7.2	6-Aminoisochino[8,7- <i>c</i>]-2,7-naphthyridin (83)	- 119 -
5.1.2.8	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-chino[7,8- <i>f</i>]-1,7-naphthyridin (84)	- 120 -
5.1.2.9	Synthese von 7-Azaindolo[3,2- <i>h</i>]chinolin-Derivaten	- 121 -
5.1.2.9.1	10,11-Dihydro-10-(4-methoxyphenyl)-7-azaindolo[3,2- <i>h</i>]chinolin (85)	- 122 -
5.1.2.9.2	10,11-Dihydro-10-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-7-azaindolo[3,2- <i>h</i>]chinolin (86)	- 123 -
5.2	Bestimmung der Isomerenverhältnisse	- 124 -
5.2.1	Geräte und Materialien	- 124 -
5.2.2	Methode	- 125 -
5.3	Bestimmung der Löslichkeit von 6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-methoxyphenyl)-isochino[8,7-<i>c</i>]-2,7-naphthyridin (78)	- 125 -
5.3.1	Geräte und Materialien	- 125 -
5.3.2	Methode	- 126 -
6	LITERATURVERZEICHNIS	- 127 -

1 Einleitung und Zielsetzung

1.1 Tumorerkrankungen: Inzidenz und Ätiologie

Krebserkrankungen sind in den Industrienationen für etwa 20 - 25 % aller Todesfälle verantwortlich und zählen neben den kardiovaskulären Erkrankungen zu den führenden Todesursachen [Kojda *et al.*, 2002]. Die für das Jahr 2004 vom Robert-Koch-Institut erhobenen und ausgewerteten Daten für Deutschland ergeben für den betrachteten Zeitraum insgesamt 436.500 Krebsneuerkrankungen sowie 208.824 durch Krebserkrankungen verursachte Todesfälle. Als häufigste Krebsart wird bei Männern das maligne Prostatakarzinom (25,4 %) geführt, während bei Frauen das Mammakarzinom (27,8 %) dominiert. Die relativen Fünf-Jahres-Überlebensraten mit malignen Erkrankungen liegen für Frauen bei 60 % und für Männer bei 53 %. Die deutlich günstigeren Überlebensraten der Frauen mit Krebs sind größtenteils auf ein unterschiedliches Lokalisationsspektrum zurückzuführen. So sind insbesondere Männer von Erkrankungen mit schlechter Prognose, wie z. B. Lungen- und Speiseröhrenkrebs, betroffen. Hingegen ist bei Frauen der Anteil von Brustkrebs mit günstiger Prognose deutlich größer. Bei gleicher Lokalisation eines Tumors ist die Prognose für beide Geschlechter annähernd gleich. Die geschätzten Krebsinzidenzraten in Deutschland steigen in dem beobachteten Zeitraum 1980 - 2004 stetig an, während gleichzeitig die Fünf-Jahres-Überlebensraten kontinuierlich zunehmen. Ein Grund für den Anstieg an diagnostizierten Tumorerkrankungen ist die verstärkte Durchführung von Früherkennungsuntersuchungen und die Verwendung von verbesserten Screening-Methoden. Als zusätzliche Erklärung ist der steigende Anteil an älteren Menschen in der Bevölkerung anzusehen, da die Erkrankungswahrscheinlichkeit mit höherem Lebensalter deutlich zunimmt. Die verbesserten Fünf-Jahres-Überlebensraten sind einerseits auf Fortschritte in der Behandlung von malignen Neoplasien zurückzuführen, andererseits auch auf die verbesserten Vorsorgeuntersuchungen, wodurch z. B. Prostata- und Mammakarzinome in einem frühen Stadium erkannt werden können und so entweder besser therapierbar sind oder sich der Zeitraum zwischen Diagnose und Todesfall vergrößert [Batzler *et al.*, 2008].

Krebs ist gekennzeichnet durch ein unkontrolliertes und autonomes Zellwachstum. Die entarteten Zellen durchbrechen Gewebsgrenzen, zerstören umgebendes Gewebe und bilden Metastasen. Da Krebszellen von körpereigenen Zellen abstammen,

müssen sie grundlegende Änderungen hinsichtlich ihres Genotyps und ihrer Zellphysiologie erfahren haben. Die Tumorgenese ist abhängig von der Umwandlung von Proto-Onkogenen zu Onkogenen und dem Funktionsverlust von Tumorsuppressorgenen. Beispiele von Tumorsuppressorgenen und Erkrankungen, die mit deren Funktionsausfall assoziiert sind, sind in Tabelle 1.1 aufgeführt.

Tab. 1.1: Tumorsuppressorgene und assoziierte Erkrankungen. Tumorsuppressorgene sind für die Bildung von Proteinen verantwortlich, die der Entstehung von Tumoren entgegenwirken. Kommt es durch Mutation zu einem Funktionsverlust eines entsprechenden Gens, treten gehäuft Krebs-erkrankungen auf [modifiziert nach Löffler et al., 1998].

Gen	Protein	assoziierte Erkrankung	Funktion
<i>rb</i>	Rb	Retinoblastom, Osteosarkom	Regulation von Transkriptionsfaktoren
<i>wt-1</i>	WT-1	Wilms-Tumor	Transkriptionsfaktor
<i>p53</i>	p53	Osteosarkom, Mammakarzinom, ZNS-Tumor	Transkriptionsfaktor
<i>dcc</i>	DCC	Kolorektale Tumoren	Adhäsionsprotein

Proto-Onkogene sind DNS-Abschnitte, deren Produkte eine essentielle Rolle bei der Zellteilung und Wachstumsregulation spielen. Eine Mutation dieser Gene kann zu einem Funktionsverlust von proliferationshemmenden Faktoren oder durch Genamplifikation sowie Translokation an einen starken Promotor zu einer Überexpression von proliferationsfördernden Faktoren führen. Beide Effekte können ein unkontrolliertes Wachstum der betroffenen Zellpopulation auslösen [Felsher, 2008]. Zu den wichtigsten und bestuntersuchten Tumorsuppressorgenen gehört *p53*. Das *p53*-Protein ist ein Transkriptionsfaktor, der durch zellulären Stress wie z. B. DNS-Schädigung durch exogene Mutagene, Onkogen-Aktivierung oder Hypoxie aktiviert wird. In Folge bindet *p53* an spezifische DNS-Sequenzen und aktiviert eine Reihe von Genen, die wiederum unterschiedliche Funktionen besitzen. Unter Anderem kann ein vorrübergehender Zellzyklus-Arrest oder bei stärkerer Schädigung die Apoptose ausgelöst werden. Bei der Tumorgenese nimmt das *p53*-Gen eine wichtige Rolle ein. So liegen bei annähernd 50 % aller humanen Tumorerkrankungen

inaktivierende Mutationen von *p53* vor. Bei den meisten der übrigen malignen Erkrankungen ist der *p53*-Signalweg durch Überexpression seiner Inhibitoren, der Hemmung der entsprechenden Aktivatoren oder durch Inaktivierung von nachgeordnet Zielen in der Signalkaskade deaktiviert [Green und Kroemer, 2009].

Da das Zellwachstum durch zahlreiche Kontroll- und Steuermechanismen hochreguliert ist, sind in der Regel multiple Zellveränderungen erforderlich, bevor sich ein Malignom manifestiert. In Abbildung 1.1 ist beispielhaft die Genese eines Kolonkarzinoms dargestellt.

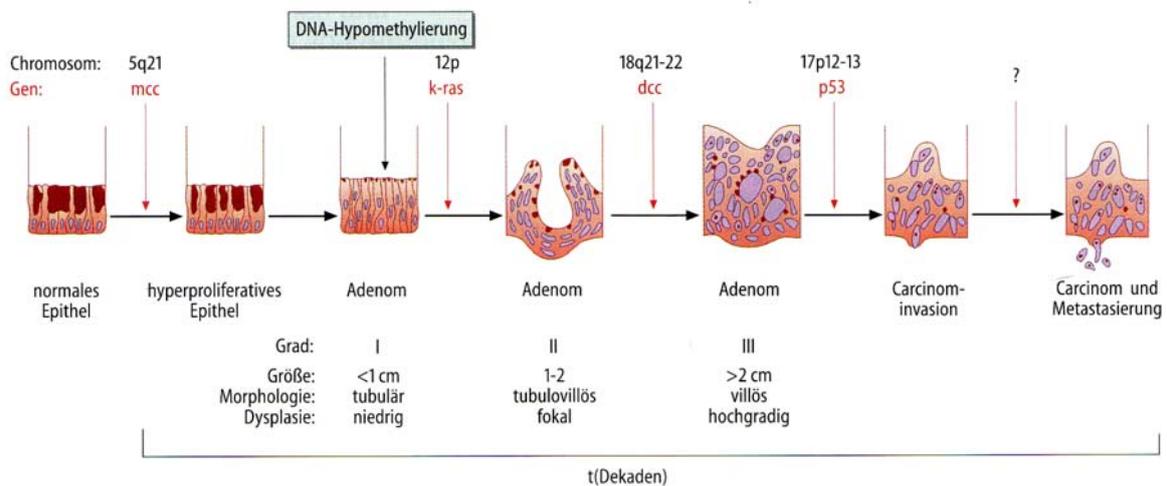


Abb. 1.1: Beispielhafte genetische Veränderung bei der Progression vom normalen Epithel zum Kolonkarzinom [Löffler et al., 1998]. Im frühen Stadium der kolorektalen Tumorgenese besteht ein hyperproliferativer Regenerationszustand von Kolonepithelzellen. Bedingt wird das Geschehen durch das *mcc*-Gen (mutated in colon carcinoma). Das Auftreten des Adenophänotyps wird von einer Hypomethylierung der DNA mit einhergehender genomischer Instabilität begleitet. Im Laufe der Tumورprogression treten weitere Onkogen aktivierende Mutationen auf, so ist bei bis zu 10 % der Kolonadenome (Polypen) mit einer Größe von weniger als 1 cm, aber bereits bei etwa der Hälfte der Adenome mit einer Größe von mehr als 1 cm und der Hälfte aller Karzinome, eine *ras*-Mutation nachzuweisen. Durch Verlust der Funktion wichtiger Tumorsuppressorgene (z. B. *dcc*-Gen oder *p53*) schreitet die Tumorgenese bis zur eigentlichen Entstehung des Karzinoms voran. Die dargestellte Sequenz genetischer Veränderungen ist ein Beispiel von vielen Möglichkeiten.

An der Aktivierung von Onkogenen sind sowohl genetische als auch exogene Faktoren beteiligt. Zu den exogenen Faktoren gehören ionisierende Strahlen und UV-Licht, chemische Noxen wie Zigarettenrauch und onkogene Viren [Mutschler et al., 2008].

In Abhängigkeit vom Ursprungsgewebe werden maligne Tumore als Karzinome (Epithelzellen), Sarkome (mesenchymales Gewebe) oder Leukämien (hämatopoetische Stammzellen) bezeichnet [Kojda *et al.*, 2002].

1.2 Therapie maligner Erkrankungen

Die Art der Therapie einer Krebserkrankung richtet sich nach der Lebenserwartung des Patienten, nach Art und Stadium des Tumors und der Wirksamkeit und Verträglichkeit der therapeutischen Maßnahmen. Betrachtet man nur das Stadium und die Art des Malignoms, so stehen bei lokalisierten, soliden Tumoren die chirurgische Entfernung und die Strahlentherapie im Vordergrund. Bei disseminierten Formen, bei Metastasierung und ausgedehnten Rezidiven werden vor allem Zytostatika eingesetzt [Forth *et al.*, 2001].

Die Chemotherapie kann, je nach Tumorart und Prognose, mit unterschiedlichen Zielsetzungen durchgeführt werden. Die kurative Therapie zielt auf eine Heilung und vollständige Remission der Erkrankung ab. Sie ist bei bestimmten, besonders chemosensiblen Tumorerkrankungen, wie z. B. Keimzelltumoren, auch noch im fortgeschrittenen Stadium möglich. Eine palliative Behandlung dient der Linderung von Symptomen und einer Lebenszeitverlängerung bei Erkrankungen mit schlechter Prognose. Werden zusätzlich zur Chemotherapie operative oder strahlentherapeutische Maßnahmen ergriffen, spricht man von einem adjuvanten oder neo-adjuvanten Verfahren. Bei der adjuvanten Behandlung erfolgt die Zytostatikagabe nach einer Bestrahlung oder Operation und dient der Verhinderung von Rezidiven und zur Eliminierung von Metastasen. Die neo-adjuvante Therapie erfolgt vor dem operativen Eingriff bzw. der Bestrahlung und soll die Tumormasse schädigen und verkleinern und somit den Eingriff erleichtern [Mutschler *et al.*, 2008].

Bezieht man sich auf die klassischen antineoplastischen Substanzen, so können diese in phasenspezifische und phasenunspezifische Zytostatika eingeteilt werden. Die phasenspezifischen Substanzen wirken nur auf Zellen, die sich in einer bestimmten Phase des Zellzyklus befinden. So wirken z. B. die Vinca-Alkaloide nur auf Zellen, die sich in der M-Phase befinden und Antimetabolite, welche die Synthese von DNS-Bausteinen hemmen, wirken nur in der S-Phase. Die phasenunspezifischen Verbindungen, wie z. B. die Alkylantien, sind in allen Zellzyklusstadien wirksam und werden auch als zyklusspezifisch bezeichnet [Mutschler *et al.*,

2008]. Beiden Gruppen ist gemein, dass sie im Besonderen proliferierende Zellen schädigen, die sich im Zellzyklus befinden. Aus diesem Grund ist ihre Wirkung auf schnell wachsende Tumore stark ausgeprägt. Neben den malignen Zellen sind allerdings auch gesunde Gewebe mit hoher Wachstumsrate, wie z. B. das Epithel des Gastrointestinaltraktes, das Knochenmark und die Haarfollikel betroffen. Die Schädigung dieser Gewebe führt zu den allgemeinen Nebenwirkungen der klassischen Zytostatika wie Knochenmarkssuppression, welche oft dosislimitierend ist, Mukositis, Stomatitis und Haarausfall sowie Übelkeit und Erbrechen. Zusätzlich weisen die einzelnen Substanzen und Verbindungsklassen jeweils weitere eigene, spezifische Nebenwirkungen auf [Forth *et al.*, 2001].

Für gewöhnlich wird eine Chemotherapie mit einer Kombination aus verschiedenen Wirkstoffen durchgeführt. Es werden Substanzen mit unterschiedlichen, sich ergänzenden Wirkungsmechanismen und differenzierten Nebenwirkungsprofilen eingesetzt, mit dem Ziel die toxische Wirkung auf die Krebszellen zu erhöhen und die Nebenwirkungen und das Risiko der Resistenzbildung zu minimieren [Kojda *et al.*, 2002].

Eine weitere Einteilung der antineoplastischen Pharmaka kann über die zellulären Angriffspunkte erfolgen. Die unterschiedlichen Angriffspunkte, Wirkmechanismen und die zugehörigen Stoffbeispiele sind in Tabelle 1.2 aufgeführt.

Tab. 1.2: Übersicht über die klassischen antineoplastischen Zytostatika.

Substanzgruppe	Wirkmechanismus	Beispiel
Alkylantien	Alkylierung biogener Stoffe (Proteine, Nukleinsäuren)	Cyclophosphamid, Ifosfamid, Cisplatin
Antimetabolite	Hemmung der Nukleotid- und DNS-Synthese	6-Mercaptopurin, Methotrexat
Mitose-Hemmstoffe	Hemmung der Mikrotubuli-Dynamik	Taxane, Vinca-Alkaloide
Topoisomerase-Hemmstoffe	Hemmung der DNS-Replikation	Topotecan, Irinotecan, Etoposid
Zytostatisch wirksame Antibiotika	DNS-Interkalation, Bildung freier Radikale, u.a.	Mitoxantron, Doxorubicin

1.2.1 Alkylantien

Alkylierende Zytostatika sind chemisch instabile Verbindungen, die intrazellulär hochreaktive elektrophile Intermediate bilden. Diese Metabolite alkylieren verschiedene Makromoleküle, wie Proteine und Nukleinsäuren. Bevorzugte Stellen für eine Alkylierung sind die Stickstoffatome der Purin- und Pyrimidinbasen der DNS und RNS. Die Wirkungen der Alkylantien betreffen dementsprechend Mechanismen, die mit der Zellproliferation zusammenhängen, insbesondere die Replikation der DNS und die Zellteilung. [Kojda *et al.*, 2002].

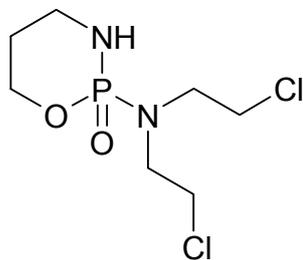
Die Stickstofflost-Derivate gehören zu den ältesten therapeutisch eingesetzten Zytostatika. Historisch leiten sie sich von dem Kampfgas Lost ab, welches durch seine ausgeprägte Wirkung auf stark proliferierende Gewebe auffiel. Aufgrund seiner hohen Toxizität ist eine medizinische Verwendung nicht möglich. Erst die Derivatisierung der weniger reaktiven Analogsubstanz Stickstofflost führte zu therapeutisch einsetzbaren Verbindungen [Mutschler *et al.*, 2008]. Als wichtigster Vertreter dieser Substanzklasse ist das Cyclophosphamid (Abb. 1.2) zu nennen. Es handelt sich hierbei um ein Prodrug, welches erst in der Leber durch das Cytochrom P450 Enzym CYP2B6 in 4-Hydroxycyclophosphamid überführt wird. Dieses steht mit der ringoffenen Form Aldophosphamid im Gleichgewicht. Die eigentliche Aktivierung findet durch eine nicht-enzymatische Spaltung des Aldophosphamids in Acrolein und das alkylierende Agens Chlorethylphosphorsäureamid statt. Neben den üblichen Nebenwirkungen wirkt Cyclophosphamid aufgrund des gebildeten Acroleins urotoxisch. Um die urotoxische Wirkung zu reduzieren wird gleichzeitig Mesna, eine hydrophile Thiolverbindung, die in der Harnblase mit Acrolein reagiert, gegeben [Korkmaz *et al.*, 2007]. Das Wirkungsspektrum von Cyclophosphamid ist sehr breit, und die Indikationen umfassen im Sinne einer Kombinationstherapie zahlreiche Tumorerkrankungen wie Mammakarzinom, Morbus Hodgkin und Ovarialkarzinom [Forth *et al.*, 2001].

Weitere gebräuchliche Verbindungen sind Ifosfamid und Trofosfamid, sowie Melphalan und Chlorambucil. Den Stickstofflost-Derivaten ähnlich sind Thiotepa, ein Aziridin-Derivat, und Busulfan, ein bifunktionaler Sulfonsäurealkylester [Mutschler *et al.*, 2008].

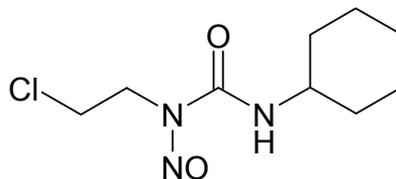
Eine weitere wichtige Gruppe von alkylierenden Zytostatika stellen die *N*-Nitrosoharnstoffe mit den Vertretern Carmustin, Lomustin (Abb. 1.2) und Nimustin dar. Die antineoplastische Wirkung beruht auf der Reaktion reaktiver Metabolite (Diazo-

alkanen) mit Nukleinsäuren und Proteinen, die zu einer kovalenten Quervernetzung von DNS-Strängen führt. Aufgrund ihrer vergleichsweise hohen Lipophilie können die *N*-Nitrosoharnstoffe die Blut-Hirn-Schranke überwinden und in das ZNS eindringen und werden daher auch bei ZNS-Tumoren angewendet [Amarasingh *et al.*, 2009].

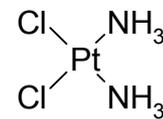
Im weiteren Sinne werden auch die Platin-Komplexe als Alkylantien bezeichnet. Bei den Platinderivaten Cisplatin (Abb. 1.2), Carboplatin und Oxaliplatin handelt es sich um planare *cis*-Diamin-Komplexe mit zweiwertigem Platin als Zentralatom. Die eigentliche Wirkform ist ein elektrophiler Aquo-Komplex, der erst intrazellulär entsteht. Ebenso wie die Stickstofflost-Derivate greift er bevorzugt die Stickstoffatome der Purin- und Pyrimidinbasen der RNS und DNS an. Im Gegensatz zu den Lost-Derivaten kommt es bei den Platin-Komplexen primär zu Vernetzungen von Einzelsträngen. Unterschiede zwischen den Platin-Derivaten bestehen vor allem in der Pharmakokinetik und in den Nebenwirkungen. Carboplatin und Oxaliplatin sind deutlich stabiler als Cisplatin, wodurch die Wirkung langsamer eintritt, aber auch länger anhält. Cisplatin besitzt eine hohe Nephro- und Ototoxizität, während bei Carboplatin vor allem die Knochenmarkdepression dosislimitierend ist, und Oxaliplatin stark neurotoxisch ist [Kostova, 2006].



Cyclophosphamid



Lomustin



Cisplatin

Abb. 1.2: Wichtige Vertreter der Stickstofflost-, *N*-Nitrosoharnstoff- und der Platin-Komplex-Derivate.

1.2.2 Antimetabolite

Die in der Krebstherapie verwendeten Antimetabolite stellen Derivate von physiologischen Substraten und Cosubstraten der Purin- und Pyrimidinsynthese dar (Abb. 1.3). Aufgrund einer höheren Affinität der Antimetabolite zum aktiven Zentrum der entsprechenden Enzyme verdrängen sie die physiologischen Substrate und führen folglich zu einer Hemmung der Nucleinsäuresynthese [Doenecke *et al.*, 2005].

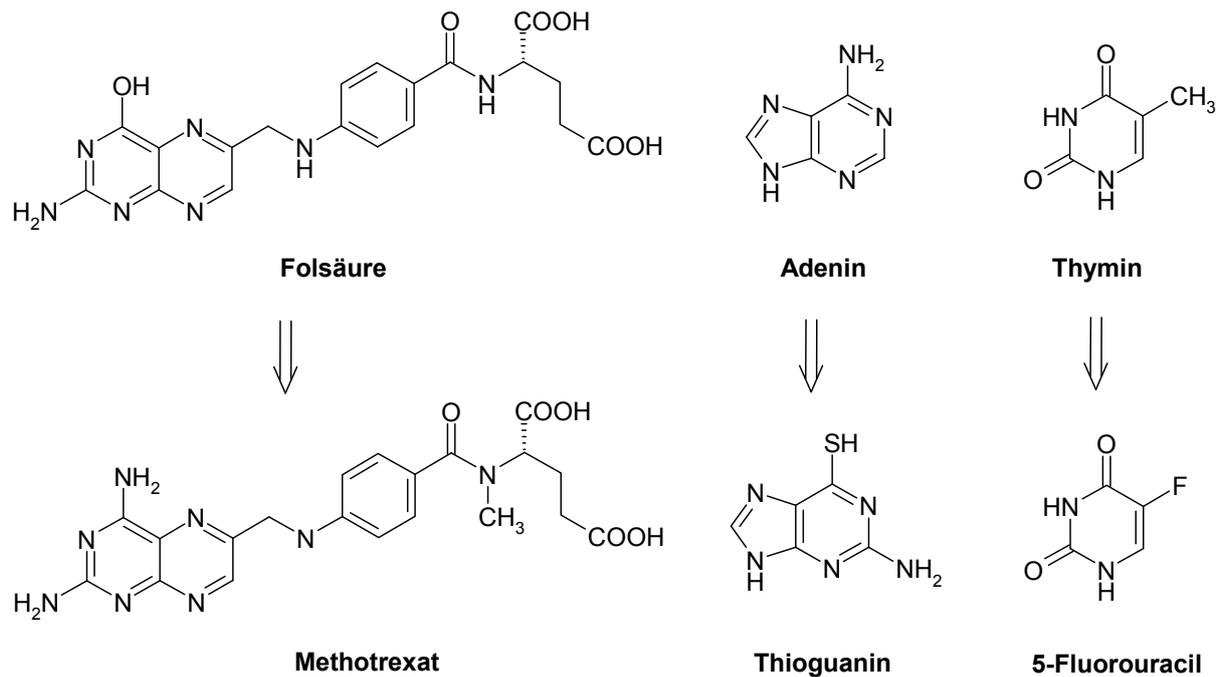


Abb. 1.3: Physiologische Substrate und ihre zytostatisch wirksamen korrespondierenden Antagonisten.

Methotrexat hemmt als falsches Substrat der Dihydrofolsäurereductase die Synthese der Tetrahydrofolsäure, welche für die Bildung von Purinkörpern und Thymin notwendig ist. Indikationen sind vor allem akute Leukämien, Lymphome, Chorionepitheliome und Sarkome. Ferner findet es in geringerer Dosierung als Immunsuppressivum bei rheumatoider Arthritis oder Psoriasis Verwendung. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Myelosuppression und Schädigung der intestinalen Mukosa [Walling *et al.*, 2006].

Als Purinanaloga werden 6-Thioguanin, 6-Mercaptopurin, Azathioprin, Fludarabin, Cladribin sowie Pentostatin eingesetzt. 6-Thioguanin und 6-Mercaptopurin werden zu Thio-IMP und Thio-GMP umgesetzt und hemmen als kompetitive Inhibitoren die

Purin-Biosynthese. Des Weiteren werden sie in Form ihrer Triphosphate als falsche Nukleotide in RNS und DNS eingebaut. Die Indikation für 6-Mercaptopurin ist die akute Leukämie und für 6-Thioguanin sind es nicht-lymphatische Leukämien. Neben einer Knochenmarkssuppression zählt eine reversible Hepatotoxizität zu den wichtigsten Nebenwirkungen. Pentostatin ist ein Adenosin-Desaminase-Hemmstoff und erhöht die dATP-Spiegel. Dies bewirkt eine Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase und verhindert, dass andere Desoxyribonukleotide gebildet werden. Einsatz findet es vor allem bei der Haarzelleukämie [Forth *et al.*, 2001].

Zu den Pyrimidin-Analoga zählen 5-Fluoruracil, Tegafur, Capecitabin, Cytarabin und Gemcitabin, wobei Tegafur und Capecitabin Prodrugs von 5-Fluoruracil darstellen. 5-Fluoruracil ist ein Thymin- und Uracil-Antagonist, dessen Metabolite effektiv die Thymidilat-Synthetase und somit die Methylierung von Desoxyuridylsäure zu Thymidylsäure blockieren. Als Folge wird die DNS-Synthese gehemmt. Unter anderem wird es gegen Kolon-, Rektum-, Mamma- und Leberkarzinom eingesetzt. Wichtigste Nebenwirkung ist die Myelosuppression. Cytarabin leitet sich von Cytidin ab und wird in phosphorylierter Form in die DNS eingebaut, wodurch es zu einer Störung der DNS-Replikation kommt. Als zweite Wirkung hemmt es die DNS-Polymerase. Indikationen sind primäre und refraktäre akute lymphatische und myeloische Leukämien und der Blastenschub der chronisch myeloischen Leukämie. Gemcitabin findet Verwendung in der Therapie von Pankreastumoren und hemmt die Metabolisierung von Cytidinphosphat zu Desoxycytidinphosphat. Somit kann Desoxy-cytidinphosphat nicht in die DNS eingebaut werden [Mutschler *et al.*, 2008].

1.2.3 Mitose-Hemmstoffe

Mikrotubuli sind fibrilläre Strukturen, die in zahlreichen zellulären Prozessen, wie Mitose, Signalübertragung und Stofftransport, eine wichtige Rolle spielen. Die Mikrotubuli bestehen aus polymerisierten α - und β -Tubulin-Dimeren sowie assoziierten Proteinen und unterliegen einem dynamischen Gleichgewicht von Polymerisations- und Depolymerisationsprozessen. Während der Mitose wird aus ihnen der Spindelapparat aufgebaut, durch den die Chromosomen auf die Tochterzellen aufgeteilt werden.

Die Mitose-Hemmstoffe werden aufgrund ihres Angriffspunktes auch als Mitose- oder Spindelgifte bezeichnet und greifen in das dynamische Gleichgewicht der

Tubulinpolymerisation und -depolymerisation ein. Sie können entweder die Ausbildung der Mikrotubuli verhindern (Vinca-Alkaloide), die Mikrotubuli stabilisieren und somit deren Ab- und Umbau verhindern (Taxane) oder bestehende Mikrotubuli auflösen (Colchicin). Gemeinsam ist ihnen, dass sie zu einem Arrest des Zellzyklus in der M-Phase führen und die Apoptose der betroffenen Zellen auslösen. Die Neurotoxizität der Mitosegifte kann über eine Störung der am axonalen Transport in Neuronen beteiligten Mikrotubuli erklärt werden [Morris und Fornier, 2008].

Die Taxane lagern sich reversibel und mit hoher Affinität an Tubulin bereits aufgebauter Mikrotubuli an und hemmen deren Depolymerisation. Als Folge werden abnorme, funktionslose Mikrotubulusstrukturen gebildet. Die klinisch eingesetzten Vertreter Paclitaxel und Docetaxel verfügen über einen annähernd gleichen Wirkmechanismus, weisen aber Unterschiede in den Einsatzgebieten und im Toxizitätsspektrum auf.

Die Vinca-Alkaloide Vincristin und Vinblastin werden aus *Catharanthus roseus* gewonnen, während Vindesin, Vinorelbin und das sich in der Phase III der klinischen Prüfungen befindliche Vinflunin partialsynthetisch zugängliche Derivate sind. Neben der Hemmung der Zellteilung in der Metaphase blockieren die Vinca-Verbindungen die DNS- und RNS-Synthese. Trotz naher chemischer Verwandtschaft der Substanzen bestehen Unterschiede in den Indikationen, der Pharmakokinetik und der Toxizität. Dosislimitierend ist bei Vincristin vor allem die Neurotoxizität, die zu peripheren Neuropathien führt, während dieser Effekt bei den anderen Vinca-Alkaloiden deutlich schwächer ausgeprägt ist. Eine dosislimitierende myelosuppressive Wirkung ist vor allem bei Vinblastin und Vindesin zu beobachten [Mutschler *et al.*, 2008; Bennouna *et al.*, 2008].

Eine neue Klasse von Mikrotubuli-stabilisierenden Verbindungen sind die Epothilone mit dem Vertreter Ixabepilon. Ähnlich den Taxanen, führen die Epothilone zur Ausbildung von abnormen Mikrotubulibündeln, multipolaren Spindeln und zum mitotischen Arrest. Die Bindungsstellen sind jedoch nicht identisch, und die Epothilone sind noch gegen taxanresistente Tumore wirksam [Lee und Swain, 2008].

Verteiler der unterschiedlichen Stoffklassen der Mitosehemmstoffe sind in Abbildung 1.4 dargestellt.

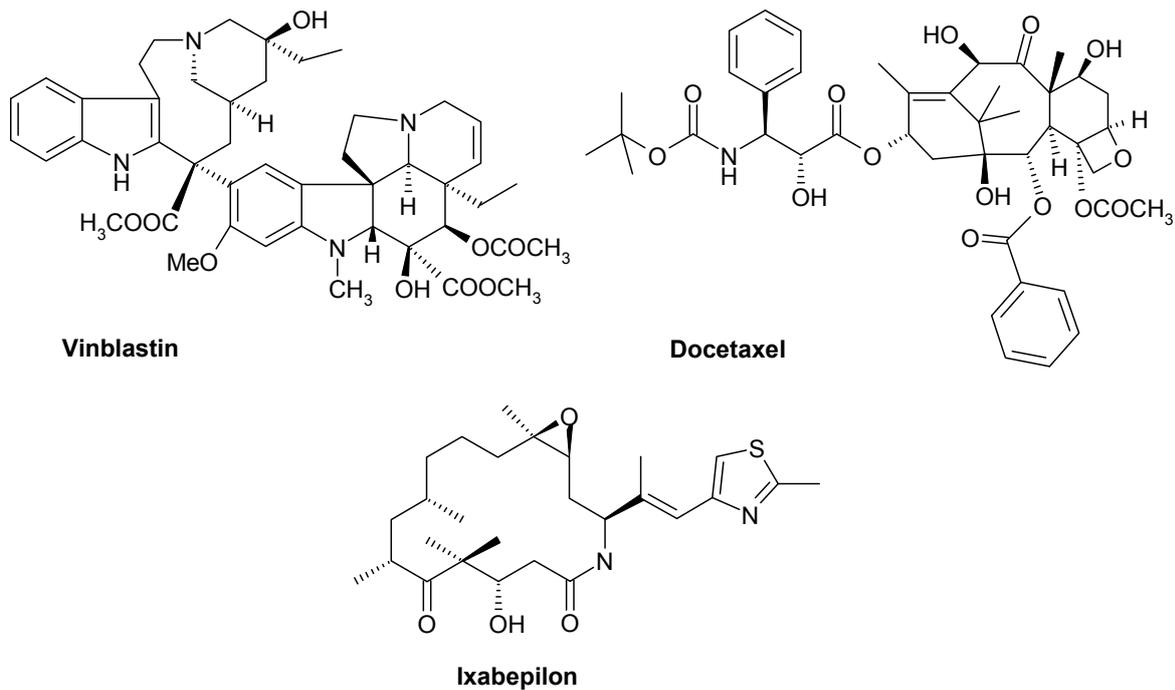


Abb. 1.4: Vertreter aus der Stoffklasse der Mitosehemmerstoffe.

1.2.4 Topoisomerase-Hemmstoffe

Die Topoisomerasen sind essentielle Enzyme, die in der Lage sind DNS-Stränge zu spalten und wieder zusammenzufügen, was eine Voraussetzung für zahlreiche Prozesse wie Replikation, Rekombination, Transkription und die Reparatur der DNS ist. Es werden zwei Hauptformen unterschieden: Topoisomerase-I führt zu Einzelstrangbrüchen und Topoisomerase-II zu Doppelstrangbrüchen [Hande, 1998].

Die Camptothecin-derivate Topotecan und Irinotecan sind Topoisomerase-I Inhibitoren. Sie stabilisieren den Komplex aus DNS und Topoisomerase-I und führen zu DNS-Strangbrüchen und in Folge zur Apoptose der betroffenen Zellen. Wichtige Nebenwirkungen von Topotecan sind Mukositis und Neutropenie, welche oft dosislimitierend ist. Als häufigste toxische Effekte von Irinotecan sind eine verzögerte, schwere Diarrhoe und eine Myelosuppression zu nennen [Garcia-Cabonero und Supko, 2002; Pizzolato und Saltz, 2003].

Wichtige Vertreter der Topoisomerase-II Inhibitoren sind die Podophyllotoxinderivate Etoposid und Teniposid. Sie wirken wie die Topoisomerase-I Inhibitoren über eine Stabilisierung des Komplexes von DNS und Topoisomerase und führen dosisabhängig zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen. Geschädigt werden hauptsächlich

mitotische Zellen. Zu den dosislimitierenden Nebenwirkungen zählen Myelosuppression und Mukositis. In Folge einer Behandlung mit Etoposid und Teniposid können akute, nicht-lymphozytische Leukämien auftreten [Hande, 1998].

1.2.5 Zytostatisch wirksame Antibiotika

Die zytostatisch wirksamen Antibiotika eignen sich aufgrund ihrer toxischen Eigenschaften nicht zur Behandlung von bakteriellen Infektionen, können aber wegen ihrer starken Wirkung gegen proliferierendes Gewebe zur Therapie von malignen Neoplasien eingesetzt werden. Gemeinsam ist ihnen, dass sie ihre Wirkung über mehrere Mechanismen entfalten.

Die Actinomycine werden aus Actinomyceten isoliert und sind Chromoproteine, die als gemeinsamen Chromophor ein mit verschiedenen zyklischen Peptid-Seitenketten verknüpftes Phenoxazonderivat enthalten. Zu den Actinomycinen zählt das Dactinomycin, welches stabil an die DNS bindet und die RNS-Synthese hemmt; zusätzlich werden eine Hemmung der Topoisomerase-II und die Bildung von freien Radikalen als Wirkprinzipien diskutiert. Wichtige Nebenwirkungen sind venöse Verschlusskrankheiten der Leber und Lungentoxizität [Mutschler *et al.*, 2008; Delay-Goyet und Lundberg, 1991].

Eine bedeutsame Zytostatikaklasse bilden die Anthrazykline, die aus Streptomyces-Arten gewonnen werden. Ihre Zytotoxizität beruht auf der Interkalation in die DNS, der Induktion von Strangbrüchen durch Hemmung der Topoisomerase-II, der Biotransformation zu freien Radikalen und der Bindung an Bestandteile der Zellmembran, wodurch die Membranfluidität und -permeabilität beeinflusst wird. Die Wirkung betrifft vor allem Zellen, die sich in der S-Phase des Zellzyklus befinden. Dosislimitierend und charakteristisch für diese Substanzklasse ist ihre Kardiotoxizität, deren Pathomechanismus allerdings noch nicht vollständig aufgeklärt ist [Crivellari, 2003]. Klinisch eingesetzt werden Daunorubicin, Idarubicin, Doxorubicin und Epirubicin.

In ihrer Wirkung den Anthrazyklinen vergleichbar sind die synthetischen Verbindungen Mitoxantron und Amsacrin, auch wenn diese wahrscheinlich nicht über die Bildung von freien Radikalen wirken [Mutschler *et al.*, 2008; Baguley, 1990].

1.2.6 Hormone und Hormonantagonisten

Hormone und Hormonantagonisten gehören im eigentlichen Sinne nicht zu den Zytostatika, können aber gegen bestimmte hormonsensitive Tumore erfolgreich eingesetzt werden. Im Wesentlichen kommen sie bei Prostata-, Mamma- und Uteruskarzinomen zum Einsatz. Der Einsatz von Hormonen und Hormonantagonisten stellt einen Eingriff in den hormonellen Regelkreis dar, der entscheidende Proliferationsstimuli für den Tumor hemmt.

Bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom werden z. B. die Gonadoliberinanaloga Buserelin und Goserelin eingesetzt, die den Testosteronspiegel im Blut senken. Zur Behandlung des Mammakarzinoms werden entsprechend estrogensuppressive Maßnahmen eingesetzt. Zu diesem Zweck kommen z. B. Estrogenrezeptorantagonisten, wie Tamoxifen, oder Aromatasehemmstoffe, wie Aminoglutethimid, zur Anwendung.

Mit Fortschreiten der Erkrankung kann es jedoch zu einer weiteren Entdifferenzierung der entarteten Zellen und somit zu einem Verlust der Hormonabhängigkeit kommen. Der Tumor ist dann mit Hormonantagonisten nicht mehr therapierbar [Lüllmann *et al.*, 2006].

1.3 Neuere Entwicklungen: Spezifische Zytostatika

In jüngerer Zeit, vor allem in den letzten zehn Jahren, hat die Kenntnis über die Entstehung und die Molekularbiologie von Krebszellen stark zugenommen. Es konnten zahlreiche potentielle Targets für eine gezielte Tumorbehandlung identifiziert und entsprechende Therapeutika entwickelt werden. Von der gezielten Therapie maligner Erkrankungen erhofft man sich eine effektive Krebsbekämpfung mit im Vergleich zu den klassischen antineoplastischen Arzneistoffen geringeren Nebenwirkungen. Im vorliegenden Kapitel erfolgt beispielhaft die Vorstellung der Klasse der monoklonalen Antikörper und der Kinaseinhibitoren, sowie ein Ausblick auf weitere Entwicklungen. Eine erschöpfende Darstellung aller Wirkprinzipien sowie der Vorstellung sämtlicher neuer Arzneistoffe würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

1.3.1 Monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper stellen eine effektive Behandlungsoption zahlreicher maligner Erkrankungen dar. Es handelt sich hierbei um die größte Klasse neuer Arzneimittel, die in dem vergangenen Jahrzehnt für die Therapie von Tumoren zugelassen wurde. Bei den monoklonalen Antikörpern können zwei Klassen unterschieden werden. Die erste Gruppe bilden die nicht-konjugierten Antikörper, die über die Bindung an ein entsprechendes Antigen eine zytotoxische Wirkung vermitteln. Die zweite Gruppe bilden die konjugierten Antikörper. Diese tragen an dem eigentlichen Antikörper ein konjugiertes zytotoxisch wirkendes Agens [Weiner *et al.*, 2009].

Zu den nicht-konjugierten Vertretern gehören gegen bestimmte Oberflächenantigene gerichtete Antikörper, wie Alemtuzumab und Rituximab. Alemtuzumab ist ein humanisierter Antikörper, der an dem von Lymphozyten exprimierten CD52-Oberflächenprotein bindet und dort zu einer zellvermittelten Zytotoxizität führt. Erfolgreich eingesetzt wird es bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie. Als Nebenwirkung kommt es zu einer allgemeinen Reduktion der Lymphozytenzahl und somit zu einer erhöhten Infektanfälligkeit [Lundin *et al.*, 2004].

Rituximab ist gegen das Oberflächenantigen CD20 gerichtet und wird zur Behandlung von therapierefraktären oder rezidivierenden folliculären Lymphomen verwendet. Das CD20-Antigen ist auf diesen Tumorzellen stark exprimiert, kommt aber auch auf normalen B-Zellen vor, so dass es als Nebenwirkung häufig bei den Patienten zu einer vorübergehenden B-Zell-Depletion kommt. Andere Zellen sind hingegen kaum betroffen [Boye *et al.*, 2003].

Andere nicht-konjugierte Antikörper, wie Cetuximab und Bevacizumab, verhindern die Wirkung von Wachstumsfaktoren an ihren Rezeptoren. Cetuximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität an der extrazellulären Domäne des Epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptors (EGFR) bindet. Die Bindung verhindert die Rezeptorphosphorylierung und -aktivierung und führt zu Rezeptorinternalisierung und -abbau. Die biologischen Effekte sind eine Inhibierung der Zellzyklus-Progression, der Angiogenese, der Tumorinvasion und der Metastasierung. Ferner wird durch eine Aktivierung von proapoptischen Faktoren die Apoptose der Tumorzellen begünstigt. Zugelassen ist Cetuximab u. a. zur Behandlung des

fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms und von fortgeschrittenen Kopf- und Nacken-Karzinomen [Vincenzi *et al.*, 2008].

Ab einer bestimmten Größe werden Tumore abhängig von einer eigenen Blutversorgung. Die erforderliche Angiogenese wird durch die Expression des *vascular endothelial growth factors* (VEGF) und dessen Bindung an den endothelialen VEGF-Rezeptor (VEGFR) initiiert. Eine erhöhte Expression von VEGF wird bei vielen humanen epithelialen Krebsarten beobachtet und geht mit einer schlechten Prognose einher. VEGF ist daher ein attraktives Ziel für die Tumorthherapie und konnte mit der Entwicklung von Bevacizumab erfolgreich angegriffen werden. Bevacizumab ist gegen VEGF gerichtet und fängt ihn vor seiner Bindung an den VEGFR ab. Die antiangiogenetische Wirkung konnte in mehreren klinischen Studien nachgewiesen werden und eine Zulassung erfolgte u. a. für die Behandlung von Kolorektal-, Lungen- und Nierenzellkrebs im Rahmen einer Kombinationstherapie [Eskens und Sleijfer, 2008].

Bei den konjugierten Antikörpern wirkt der Antikörper als Vektor, um ein gebundenes antitumorales Agens gezielt zu dem Tumor zu bringen. Eine antikörpervermittelte Zytotoxizität spielt hier nur eine untergeordnete Rolle. Vertreter der konjugierten Antikörper sind Y-90 Ibritumomab Tiuxetan und Gemtuzumab Ozogamicin. Y-90 Ibritumomab Tiuxetan ist ein gegen CD20 gerichteter muriner Antikörper, an den über den Chelator Tiuxetan das Radionukleotid Yttrium-90 gebunden ist. Yttrium-90 ist ein reiner β -Strahler mit einer Halbwertszeit von zweieinhalb Tagen. Die relativ große Reichweite der β -Strahler ist besonders vorteilhaft bei Tumoren mit heterogenem CD20 Status oder geringer Expression von CD20. Die Gabe von Ibritumomab entspricht hauptsächlich einer gezielten, lokalen Strahlentherapie. Anwendung findet das Ibritumomab bei Lymphomen [Coiffier, 2006].

Gemtuzumab Ozogamicin ist ein Konjugat aus einem gegen das Antigen CD33 gerichteten monoklonalen Antikörper und einem zytotoxischen Calicheamicin-Derivat. Eingesetzt wird es bei CD33 positiver akuter myeloischer Leukämie (AML). Nach Internalisierung des Konjugats durch die leukämische Zelle wird der Linker zwischen Antikörper und Calicheamicin hydrolysiert und Calicheamicindimethylhydrazid freigesetzt und reduziert. Die reduzierte Spezies bindet in der kleinen Furche der DNS, verursacht spezifische Doppelstrangbrüche und führt in der Folge zum Zelltod [Fenton und Perry, 2005].

1.3.2 Kinaseinhibitoren

Eine weitere Möglichkeit, den Krebs gezielt anzugreifen, stellt die Klasse der Kinaseinhibitoren dar. Ihre Vertreter unterbrechen tumorspezifische Signaltransduktionskaskaden, indem sie selektiv beteiligte Kinasen inhibieren. Wegweisend für den Einsatz von Kinaseinhibitoren in der Tumorthherapie war die Entwicklung von Imatinib.

Imatinib hemmt die Tyrosinkinase-Aktivität von bcr-abl, einem Fusionsprotein, welches durch eine Gen-Translokation zwischen Chromosom 9 und 22 entsteht und ursächlich für die bcr-abl positive chronisch-myeloischen Leukämie (CML) ist. In der Folge wird die Proliferation der Tumorzellen inhibiert und ihre Apoptose induziert. Der erzielbare therapeutische Effekt ist hervorragend mit einer 6-Jahres-Überlebensrate nahezu 90 %. Allerdings kann es unter der Therapie durch Mutationen in der Zielstruktur bcr-abl zu einer Resistenz des Tumors kommen [Kunick und Egert-Schmidt, 2008]. Eine weitere Indikation von Imatinib sind nicht-operable und metastasierende gastrointestinale Stromatumore (GIST). Das molekulare Target ist in diesem Fall die c-KIT Rezeptor Tyrosinkinase [Dirnhofer und Leyvraz, 2009].

Ein weiterer klinisch relevanter Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) ist das Gefitinib. Gefitinib inhibiert selektiv die Tyrosinkinase des Epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptors. Indiziert ist der TKI bei NSCLC (*non-small-cell lung carcinoma*), wobei hauptsächlich die Patienten, die eine bestimmte EGFR-Mutation aufweisen, von einer Behandlung profitieren [Takano *et al.*, 2008].

Im Gegensatz zu den selektiven TKIs Imatinib und Gefitinib handelt es sich bei Sunitib um einen Multikinaseinhibitor, der sowohl die Rezeptortyrosinkinasen von VEGFR und PDGFR, als auch einige andere Rezeptorkinasen inhibiert. Entsprechend ist ein Einsatz dieses Multikinaseinhibitors bei jeglichen hämatologischen und soliden Tumoren denkbar, bei denen die Zellproliferation, die Angiogenese und/oder die Metastasierung durch entsprechende Rezeptorkinasen gefördert wird. Aktuell besteht eine Zulassung für die Behandlung von fortgeschrittenen Nierenzellkarzinomen und Imatinib-refraktären GIST [Socinski, 2008].

1.3.3 Weitere Entwicklungen

Neben der Entwicklung von weiteren Kinaseinhibitoren und monoklonalen Antikörpern sind auch andere Ansätze der gezielten Tumorthherapie Gegenstand der Forschung.

Eine Stoffklasse, der gegenwärtig besondere Aufmerksamkeit gewidmet wird, sind die Histondeacetylase Inhibitoren (HDACi). Ein erster Vertreter, SAHA, ist bereits 2006 von der FDA für die Behandlung des seltenen kutanen T-Zell Lymphoms zugelassen worden. Zahlreiche weitere Stoffe befinden sich bereits in unterschiedlichen Phasen der klinischen Prüfungen. Die molekularen Targets dieser Verbindungsklasse sind die Histondeacetylase der Klassen I, II und IV. Die Balance zwischen Histon-acetylierung und -deacetylierung ist ein epigenetischer Faktor, der eine kritische Rolle in der Regulation der Gen-Expression einnimmt. Die antitumorale Wirkung der HDACi beruht u. a. auf ihrer Fähigkeit, teilweise die in Krebszellen beobachteten abnormen epigenetischen Veränderungen umzukehren und proapoptotische Faktoren hochzuregulieren [Frew *et al.*, 2009; Paris *et al.*, 2008; Ropero und Esteller, 2007]. Ein ähnliches Ziel mit einer vergleichbaren Bedeutung haben die Inhibitoren der Histonmethyltransferasen [Spannhoff *et al.*, 2009].

Ein weiterer interessanter Ansatz der gezielten Krebstherapie ist der Einsatz von siRNA (*small interfering RNA*) zum Gen-Silencing von Onkogenen. siRNA sind kleine doppelsträngige RNS-Sequenzen, die zu einem posttranskriptionalen Gen-Silencing führen, indem sie mit mRNA, die komplementäre Sequenzen enthält, interagieren. In *in vitro* Versuchen konnte durch die Gabe von siRNA eine Proteinexpression hochspezifisch und effektiv inhibiert werden. Für einen klinischen Einsatz muss jedoch gewährleistet sein, dass die siRNA intakt in der Tumorzelle ankommt. Hierfür müssen noch geeignete Transportformen entwickelt werden, die die siRNA gezielt und effizient in die Krebszellen einschleusen können und diese im Zellinneren wieder freisetzen [Reischl und Zimmer, 2009].

Mit der Entwicklung der zielgerichteten Therapieformen konnten neue Behandlungsoptionen für bisher nicht oder nur schwer therapierbare Krebsformen gefunden werden und für andere Tumorentitäten verbessert werden. Allerdings ist mit der zunehmenden Zahl an klinischen Studien immer deutlicher geworden, dass die Ansprechrate und der Behandlungserfolg auf diese neuen Arzneistoffe stark von

den genetischen und molekularbiologischen Gegebenheiten des behandelten Tumors und somit des individuellen Patienten abhängt. So profitiert nur ein kleiner Anteil (ca. 10%) an NSCLC Patienten, bei denen eine bestimmte Mutation des EGFR vorliegt, von einer Gefitinib-Therapie [Lynch *et al.*, 2004]. Für den Einsatz der Klasse der zielgerichteten antineoplastischen Medikamente wird es daher immer wichtiger werden, den genetischen Status des zu behandelnden Tumors genau zu charakterisieren [Allgayer und Fulda, 2008; Stuart und Sellers, 2009].

Des Weiteren ist zu beachten, dass das Genom eines Tumors zahlreiche Mutationen aufweist und zur Instabilität neigt, d. h. dass sich leicht weitere Veränderungen manifestieren können. Die meisten malignen Erkrankungen werden daher nicht durch das gezielte Ausschalten eines einzelnen Targets zu behandeln sein. Ein großes Potential ist allerdings in der Kombination der gezielten Therapeutika mit den klassischen antineoplastischen Wirkstoffen zu sehen. Die Entwicklung von entsprechenden neuen zytotoxischen Arzneistoffen bleibt daher auch in Zukunft ein wichtiges Gebiet der Forschung [Teicher, 2008]. In dieser Hinsicht sind im besonderen Maße die 6-Aminobenzo[c]phenanthridine interessant, die bereits *in vitro*, wie auch *in vivo* ein großes zytostatisches Potential gezeigt haben [Kock *et al.*, 2005]. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, durch Strukturvariationen und Synthese analoger Verbindungen zu noch wirksameren Benzo[c]phenanthridin-Derivaten zu kommen. Eine Vorstellung der Substanzklasse, sowie der geplanten Modifikationen der Strukturen erfolgt in den Kapiteln 1.4 und 1.5.

1.4 Benzo[c]phenanthridine

Benzo[c]phenanthridin ist die Bezeichnung für den in Abbildung 1.5 wiedergegebenen viergliedrigen, stickstoffhaltigen Heterozyklus. Der Name leitet sich von dem dreigliedrigen Phenanthridin ab und ergibt sich aus den Positionsziffern der verknüpfenden C-Atome des Grundkörpers. So wird eine Verknüpfung über die C-Atome in 1 und 2 Position durch den Buchstaben [a] gekennzeichnet oder, wie in dem vorliegenden Fall, über die C-Atome 3 und 4 mit [c] [Troll, 1992].

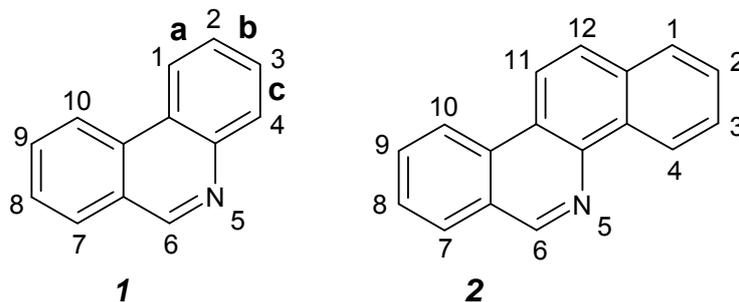


Abb. 1.5: Die chemischen Strukturen der Heterozyklen Phenanthridin (1) und Benzo[c]phenanthridin (2).

1.4.1 Naturstoffe

In der Literatur sind bisher fast 100 natürlich vorkommende Benzo[c]phenanthridin-Alkaloide beschrieben worden [Fleury *et al.*, 2000]. Gebildet wird diese Substanzklasse vor allem in Pflanzen der Familie der *Rutaceae*, der *Fumariaceae* und der *Papaveraceae* [Suchomelova *et al.*, 2007]. Die pharmakologischen Wirkungen dieser Alkaloidklasse sind vielfältig. So werden u. a. analgetische, antiinflammatorische, antibakterielle und antimykotische Aktivitäten beschrieben [Simeon *et al.*, 1989].

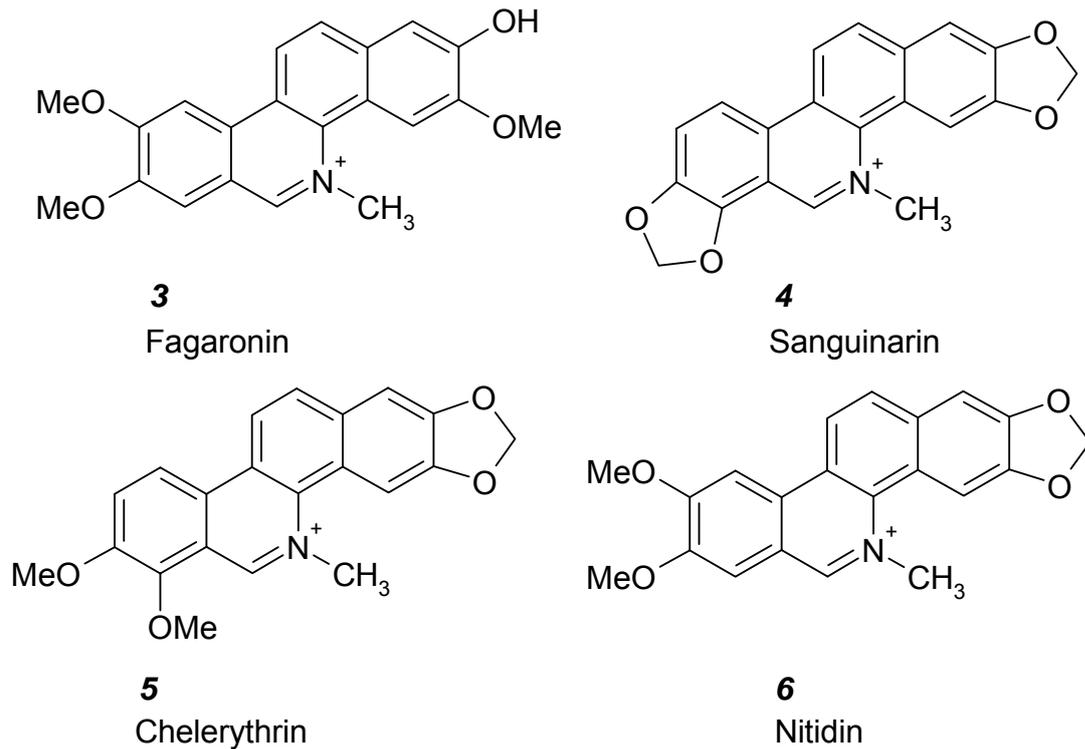


Abb.1.6: Chemische Strukturen zytostatisch wirksamer Benzo[c]phenanthridine.

Besonderes Interesse hat das in Abbildung 1.6 abgebildete Fagaronin (**3**) durch seine ausgeprägte antileukämische Wirkung geweckt. Erstmals wurde es 1972 durch Messmer *et al.* aus der Wurzel von *Fagara zanthoxyloides* isoliert und seine antitumoralen Eigenschaften entdeckt.

Als hauptsächliche Wirkmechanismen von Fagaronin werden eine Interkalation in die DNS [Pezzuto *et al.*, 1983] und die Hemmung der Topoisomerase-I und -II angegeben [Larsen *et al.*, 1993]. Weitere beobachtete Effekte von Fagaronin sind die Hemmung reverser Transkriptasen onkogener Viren [Sethi und Sethi, 1975], die Induktion der Zelldifferenzierung von leukämischen Zellen [Dupont *et al.*, 2005] und die Inhibierung von DNS- und RNS-Polymerasen in Mäuseembryonen [Sethi, 1976].

Weitere natürlich vorkommende Benzo[c]phenanthridin-Alkaloide mit zytostatischer Wirkung sind Sanguinarin (**4**), Chelerythrin (**5**) und Nitidin (**6**) (Abb.1.6) [Phillips und Castle, 1981]. Wie Fagaronin sind sie in der Lage, in die DNS zu interkalieren [Bai *et al.*, 2006], allerdings mit unterschiedlich hoher Affinität. Bei Nitidin handelt es sich ebenfalls um einen Topoisomerase-I und -II Inhibitor. Chelerythrin und Sanguinarin sind antimitotische Agentien, die das mikrotubuläre System angreifen [Wolff und Knipling, 1993; Mackraj *et al.*, 2008]. Ferner konnte Sanguinarin als selektiver Hemmstoff der Mitogen-aktivierten Proteinkinase

Phosphatase-1 (MKP-1) identifiziert werden. MKP-1 ist eine häufig in Tumoren überexprimierte Phosphatase, die Zellen vor Apoptose durch DNS-schädigende Stoffe oder zellulären Stress schützt [Vogt *et al.*, 2005].

Zur klinischen Anwendung als Zytostatika sind die genannten Verbindungen, trotz der vielversprechenden pharmakologischen Wirkungen, aus unterschiedlichen Gründen bisher nicht gekommen. So weisen Fagaronin und Nitidin ein sehr enges antitumorales Wirkspektrum auf [Janin *et al.*, 1993], zeigen eine akute Toxizität [Cushman und Cheng, 1978] und sind in wässriger Lösung instabil [Zee-Cheng und Cheng, 1974]. Und Chelerythrin und Sanguinarin zeigen *in vivo* nur geringe bis keine Aktivität [Phillips und Castle, 1981; Stermitz *et al.*, 1975]. Als weiteres Problem kommt hinzu, dass die Gewinnung der Benzo[c]phenanthridin-Alkaloide durch Extraktion aus pflanzlichem Material wenig effizient ist. So kommen Cushman und Cheng 1978 bei der Isolierung von Nitidin aus verschiedenen Arten von *Zanthoxylum* und *Fagara* auf Ausbeuten von nur 0,003 bis 0,07 %. Ein ähnlich niedriger Wert wird von Pezzuto [1983] für Fagaronin mit 0,0042 % angegeben. Höhere Ausbeuten konnten bei der Isolierung von Chelerythrin und Sanguinarin aus *Dicranostigma lactucooides* mit 1,99 und 3,43 % erzielt werden [Suchomelova *et al.*, 2007].

1.4.2 Synthese von Benzo[c]phenanthridinen

Die Synthese von Benzo[c]phenanthridinen hat eine lange Geschichte und stellt aufgrund des breiten biologischen Wirkspektrums dieser Alkaloide ein wichtiges Kapitel der Heterozyklenchemie dar. Der Grundkörper wurde erstmals 1904 von Graebe dargestellt und beschrieben. Natürlich vorkommende Benzo[c]phenanthridin-Alkaloide konnten erst später erfolgreich synthetisiert werden. So wurde eine Darstellung von Nitidin erstmalig 1959 von Arthur *et al.* sowie von Gopinath *et al.* beschrieben. Die erste Totalsynthese von Fagaronin wurde 1974 von Gillespie *et al.* publiziert. Die Synthese verläuft über sechs Stufen und ergibt eine Ausbeute von 0,7 %.

Inzwischen sind zahlreiche Ansätze zur synthetischen Gewinnung der natürlich vorkommenden Alkaloide und unterschiedlicher Derivate bekannt. So konnten Zee-Cheng und Cheng 1975 mehrere, nicht natürlich vorkommende 2,3,8,9-tetrasubstituierte Benzo[c]phenanthridinium-Salze erstellen, die wie Fagaronin und Nitidin

eine antileukämische Wirkung aufweisen. Janin *et al.* [1993] beschrieben eine Methode zur Darstellung und die Testung von 6-Amino-substituierten Derivaten. Mehrere dieser Verbindungen zeigten zwar eine antitumorale Wirksamkeit *in vitro*, die aber in *in vivo*-Versuchen nicht bestätigt werden konnte.

Als besonders wirksame synthetische Benzo[*c*]phenanthridine haben sich die in Abbildung 1.7 abgebildeten Strukturen erwiesen. Die Verbindung NK109 (**7**) wurde 1998 von Nakanishi *et al.* im Rahmen einer Totalsynthese dargestellt. Die Wirkung von NK109 gegen P388 Leukämiezellen erwies sich als stark ausgeprägt und der antitumoralen Aktivität von Fagaronin und Nitidin überlegen [Nakanishi *et al.*, 1999]. Ferner konnten Kanzawa *et al.* [1997] nachweisen, dass die Verbindung auch gegen Cisplatin- und multidrug-resistente Tumorzelllinien wirkt. Die Substanz wurde zwar in Japan in klinischen Studien getestet, zeigte jedoch aufgrund einer hohen Metabolisierungsrate eine zu geringe Aktivität *in vivo* [Nakanishi *et al.*, 2000].

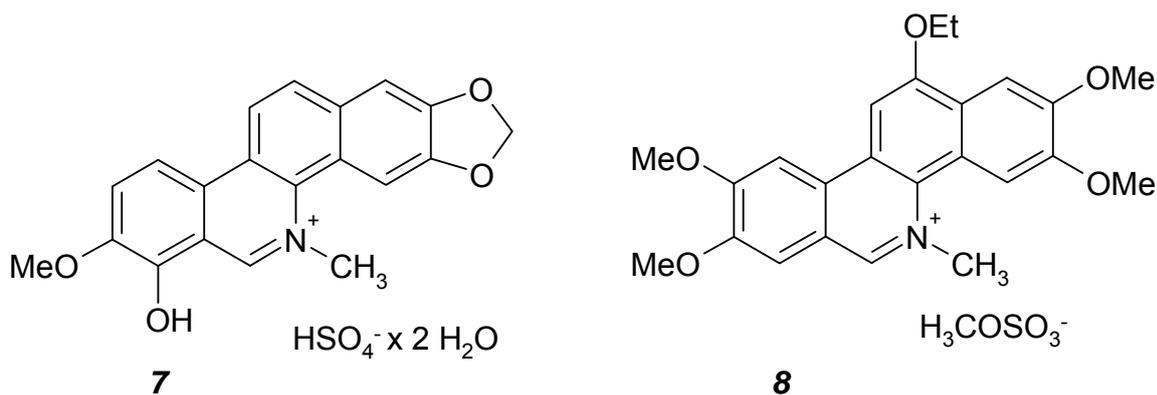


Abb. 1.7: Die Strukturformeln von NK109 (**7**) und Ethoxidin (**8**).

Für das von Kerry *et al.* [1998] synthetisierte Ethoxidin (**8**) konnte in verschiedenen Untersuchungen eine zehnfach höhere Inhibition von Topoisomerase-I im Vergleich zu Fagaronin sowie die Fähigkeit zur Interkalation festgestellt werden [Fleury *et al.*, 2000]. Synthesen von Derivaten des Ethoxidins wurden von Lynch *et al.* [2001] und Vanquelef *et al.* [2004] durchgeführt, darunter auch 12-Ethoxy-2-hydroxy-3,8,9-trimethoxy-5-methylbenzo[*c*]phenanthridin, welches eine Wirksamkeit gegen Herpes-Simplex-Typ 1-Viren aufweist.

Die Synthesen der Benzo[*c*]phenanthridin-Alkaloide sind sehr umfangreich und verlaufen über eine Vielzahl an Stufen. Vor allem Verbindungen mit Substituenten in direkter Nachbarschaft zum endozyklischen Stickstoff sind nur schwer zugänglich. Ein sehr effizienter Zugang zu 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridinen wurde 1995 von

Clement und Weide entwickelt. Die Methode basiert auf einer Kondensation von zwei Äquivalenten *o*-Tolunitril (**9**) mit einem Äquivalent eines aromatischen Aldehyds **10** und führt in einem Schritt zu 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridinen (**11**). In einer weiteren Reaktion werden die Verbindungen mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*p*-benzochinon (DDQ) zu den entsprechenden 6-Amino-benzo[*c*]phenanthridinen (**12**) dehydriert (Abb. 1.8). Die Synthese ist hinsichtlich des eingesetzten aromatischen Aldehyds sehr variabel. So konnten Weide [1995], Wolschendorf [2000] und Kock [2003] bereits 33 verschiedene Dihydro- und 25 Dehydro-Derivate gewinnen. Zur Nieden [2007] konnte zeigen, dass auch aliphatische Aldehyde als Edukte eingesetzt werden können. Des Weiteren war Kock [2003] durch Verwendung von 4-Methoxy-2-methylbenzonitril bzw. 4,5-Dimethoxy-2-methylbenzonitril in der Lage, Methoxygruppen in den Positionen 2 und 9, bzw. 2,3,8,9 des Grundgerüsts einzuführen.

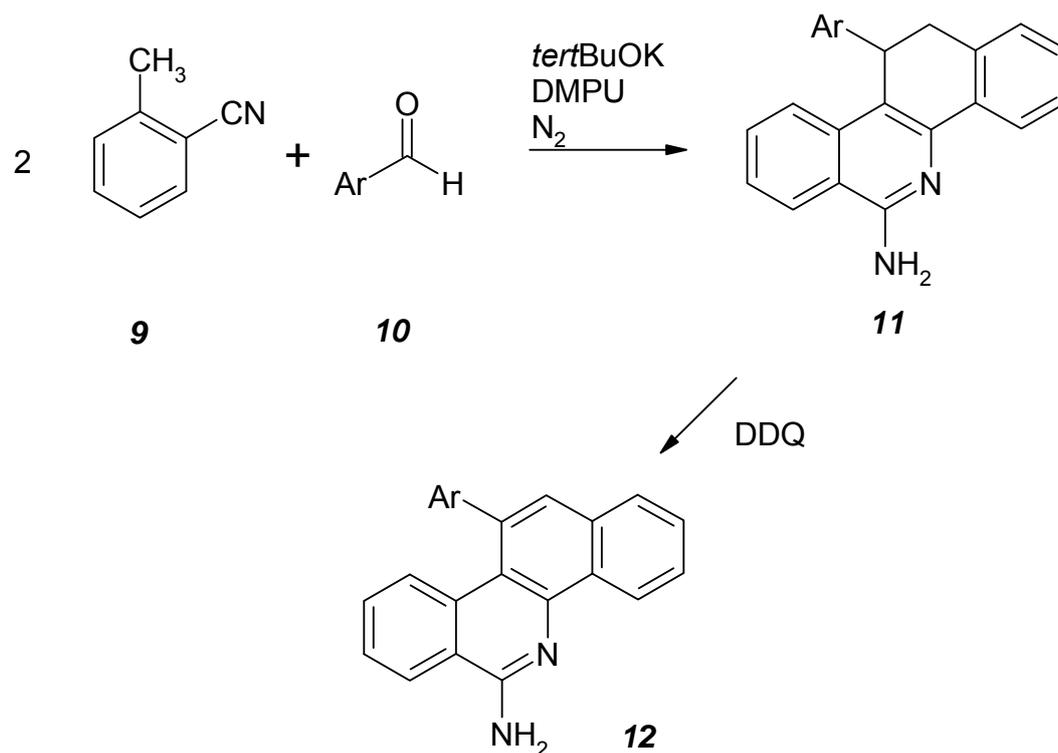


Abb. 1.8: Synthese von 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridinen nach Clement und Weide [1995].

Der postulierte Reaktionsmechanismus zur Entstehung der 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridine ist in Abbildung 1.9 wiedergegeben. In einem ersten Schritt wird die Methylgruppe des *o*-Tolunitrils (**9**) durch die relativ starke Base Kalium-*tert*-butanolat deprotoniert. Das entstehende Carbanion **13** greift den Carbonyl-Kohlenstoff des Aldehyds **10** im Sinne einer Aldolreaktion nukleophil an. Durch

Wasserabspaltung vom Intermediat **14** entsteht ein Stilbenderivat **15**, an dessen Doppelbindung das Carbanion eines weiteren *o*-Tolunitrils angreift. Danach reagiert das durch Deprotonierung einer Methylengruppe des Intermediates **16** gebildete Carbanion **17** mit der Nitrilgruppe unter Bildung eines Iminonitrils **18**, welches sich im Tautomerie-Gleichgewicht mit dem Enaminonitril **19** befindet. Im abschließenden Schritt wird die Aminogruppe an die Nitrilfunktion addiert. Die entstandene Iminoform **20** steht wiederum in einem tautomeren Gleichgewicht zu ihrer Aminoform **11**, wobei das Gleichgewicht auf der Seite von **11** liegt [Mason, 1959] und somit zu den 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridinen führt.

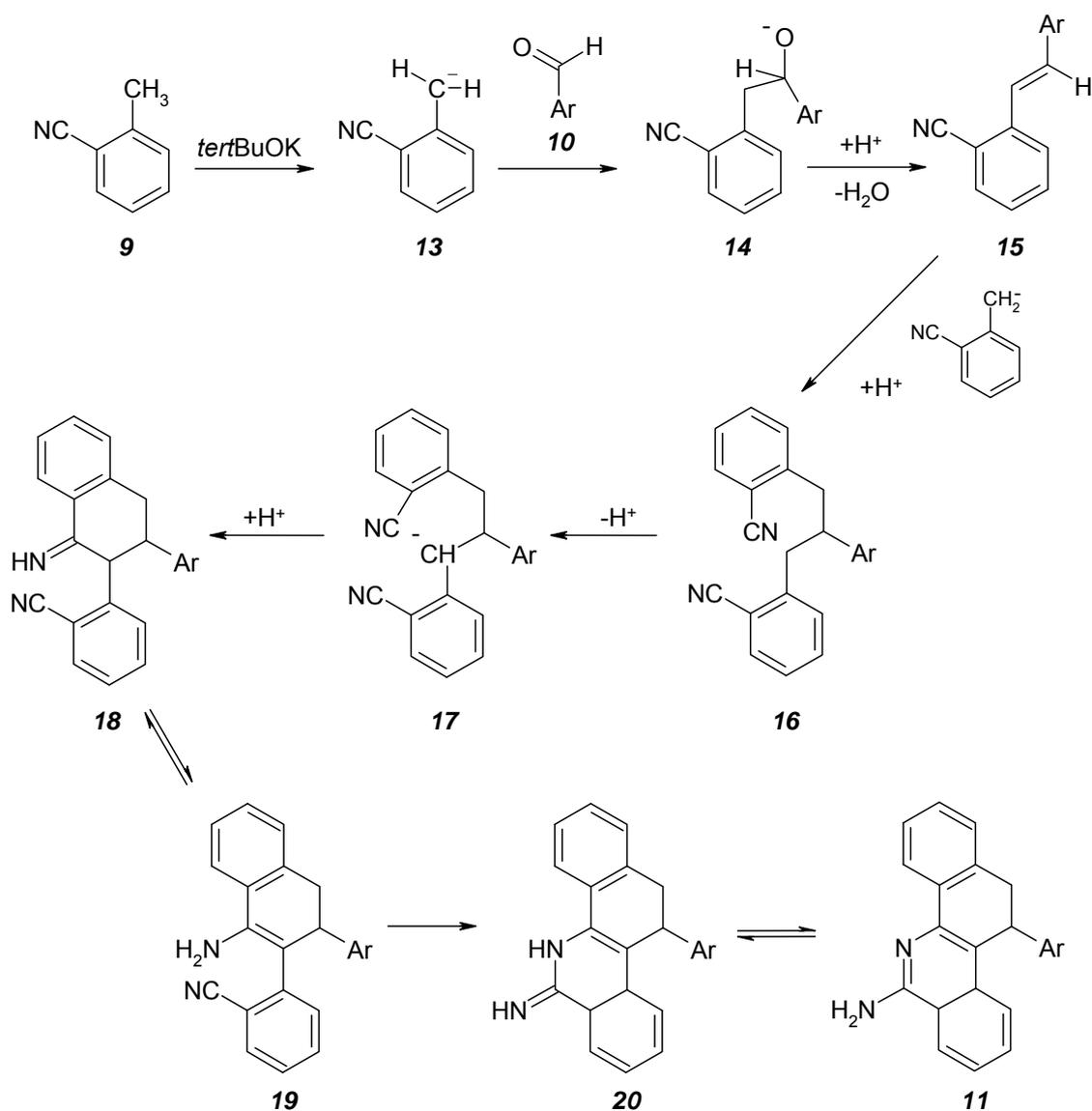


Abb. 1.9: Postulierter Reaktionsmechanismus für die Synthese 11-substituierter 6-Amino-benzo[*c*]phenanthridine nach Clement et al. [2005].

Eine Auswahl der auf diesem Wege dargestellten 6-Aminobenzo[c]phenanthridine ist bereits durch das *National Cancer Institut* (NCI), Bethesda, Maryland, USA, hinsichtlich ihrer zytostatischen Aktivität untersucht worden [Kock *et al.*, 2005; Zur Nieden, 2007]. Eine antitumorale Wirksamkeit konnte *in vitro*, so wie auch bei einigen Substanzen *in vivo*, nachgewiesen werden. Darunter waren auch Derivate, die in den verwendeten Testsystemen eine höhere Aktivität als die Vergleichsverbindung Fagaronin zeigten. Ferner wurde eine gewisse Selektivität der Verbindungen für Leukämie, sowie Brust- und Prostatakrebs beobachtet [Zur Nieden, 2007].

Um die Bioverfügbarkeit der 6-Aminobenzo[c]phenanthridine einschätzen zu können, hat Zebothsen [2005] für eine Auswahl an Verbindungen eine Charakterisierung physikochemischer Parameter durchgeführt. So wurde die Sättigungslöslichkeit einiger Substanzen in Phosphatpuffer pH 7,0 über eine HPLC-Methode bestimmt. Je nachdem, ob die ungelösten Bestandteile per Zentrifugation oder per Filtration abgetrennt wurden, liegen die Löslichkeiten im mikromolaren oder im nanomolaren Bereich. Als Begründung für die Diskrepanz der ermittelten Werte kann angenommen werden, dass die Abtrennung ungelöster Substanz durch die Zentrifugation nicht vollständig erfolgte und dass eventuell zusätzlich bei der Filtration ein Teil an gelöster Verbindung vom Filter adsorbiert wurde. Die pK_s -Werte der Derivate liegen zwischen 5 und 6, die log D-Werte zwischen 2 und 6.

Eine Verbesserung der Löslichkeit der 11-substituierten 6-Aminobenzo[c]phenanthridine konnte Zur Nieden [2007] exemplarisch durch Darstellung des in Abbildung 1.10 abgebildeten aliphatischen Amins realisieren. Die Sättigungslöslichkeit dieser Substanz in neutralem Phosphatpuffer liegt im millimolaren Bereich.

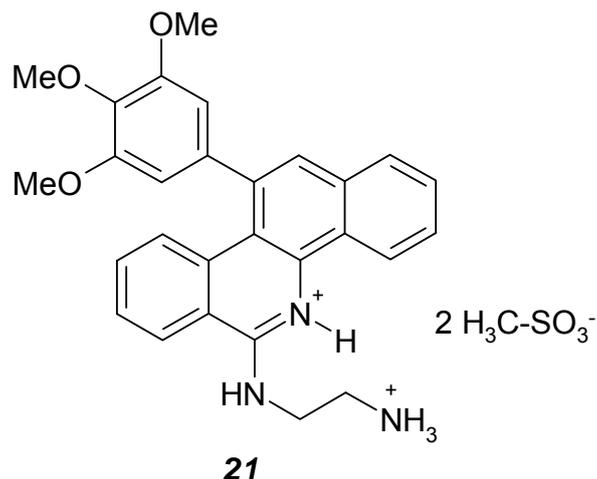


Abb. 1.10: Das 6-Aminobenzo[c]phenanthridin-Derivat (21) weist im neutralen Phosphatpuffer eine Löslichkeit im millimolaren Bereich auf [Zur Nieden, 2007].

1.5 Zielsetzung

Die Vielseitigkeit und Effizienz der Benzo[c]phenanthridin-Synthese nach Clement und Weide [1995] konnte durch Wolschendorf [2000], Kock [2003] und Zur Nieden [2007] belegt werden. Ein Großteil der Derivate wurde durch Variation der Aldehyd-komponente und Funktionalisierung der 6-Position gewonnen.

Einige der bisher synthetisierten 6-Aminobenzo[c]phenanthridin-Derivate haben bereits in Untersuchungen des NCI eine vielversprechende zytostatische Wirksamkeit gezeigt [Kock *et al.*, 2005]. Um eine weitere Aktivitätssteigerung zu erreichen, sollte untersucht werden, welchen Effekt eine strukturelle Annäherung an den stark anitileukämisch wirksamen Naturstoff Fagaronin auf die antitumoralen Eigenschaften dieser Substanzklasse hat (Abb.1.11). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten entsprechende Verbindungen synthetisiert und der Testung zur Verfügung gestellt werden. Darüber hinaus sollte eine neue, effiziente Methode zur Darstellung von Fagaronin entwickelt werden.

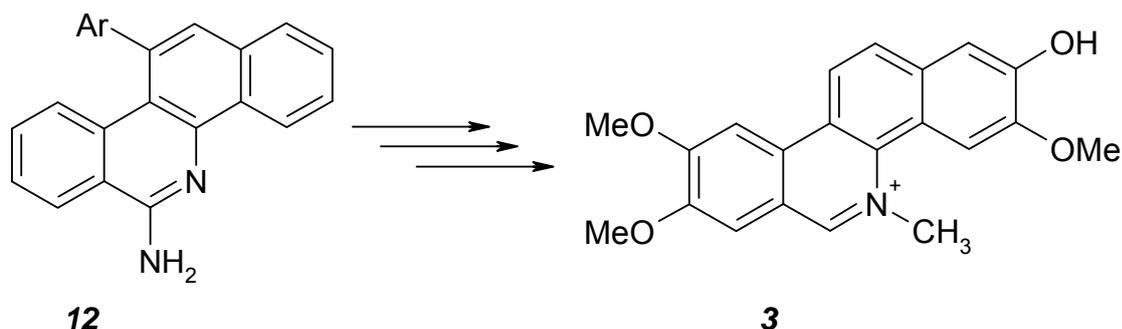


Abb. 1.11: Strukturelle Annäherung der 6-Aminobenzo[c]phenanthridine (12) an den Naturstoff Fagaronin (3). Um von einem 11-substituiertem 6-Aminobenzo[c]phenanthridin ausgehend zum Fagaronin zu gelangen, müssen Methoxy-Gruppen in die Positionen 3, 8 und 9 und eine phenolische Hydroxy-Gruppe in 2-Position eingeführt werden. Ferner sind sowohl der 11-Substituent, als auch die 6-Amino-Funktion zu entfernen. Des Weiteren muss der endozyklische Stickstoff methyliert und somit quartärnisiert werden.

Kock [2003] konnte durch Verwendung von substituierten *o*-Tolunitrilen bereits Methoxy-Gruppen in den Grundkörper einführen (Abb. 1.12). Der Nachteil dieser Methode ist, dass die Substituenten am A- und D-Ring identisch sind. Ein entsprechendes 2-Hydroxy-Derivat wäre nur über eine Etherspaltung der 2-Methoxy-Gruppe zugänglich. Eine selektive Etherspaltung wäre zu bevorzugen, da bei einer unselektiven Spaltung sowohl eine aufwändige Aufreinigung notwendig wäre, als auch die Ausbeute deutlich geringer ausfiele. Die Aussicht auf eine erfolgreiche selektive Etherspaltung ist allerdings gering.

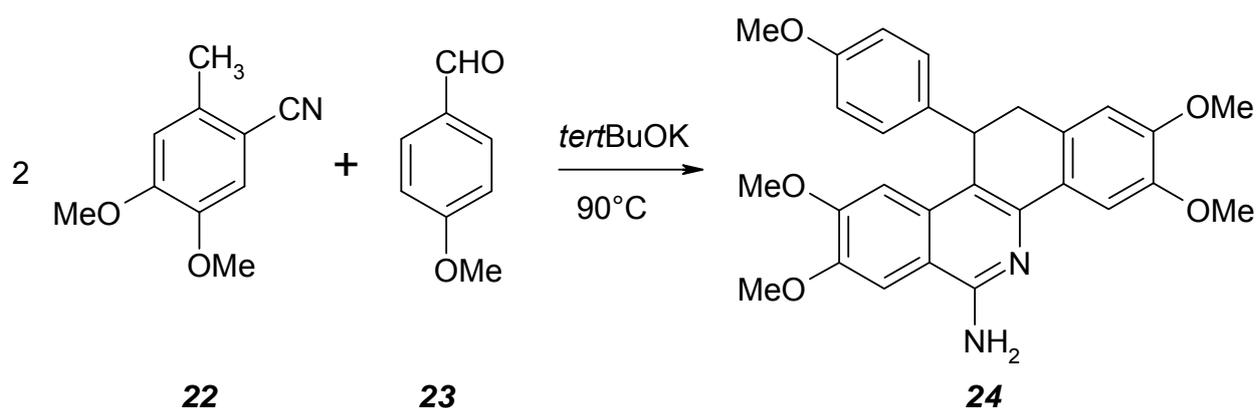


Abb. 1.12: Synthese eines ringmethoxylierten Benzo[c]phenanthridin-Derivates [Kock, 2003]. Synthese von 6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-methoxyphenyl)-2,3,8,9-tetramethoxybenzo[c]phenanthridin (24) unter Verwendung von 4,5-Dimethoxy-2-methylbenzonitril (22) und 4-Methoxybenzaldehyd als Edukte.

Ein eleganterer Weg zu einer entsprechenden Verbindung wäre die direkte Synthese eines in 2-Position hydroxylierten Derivates. Dafür ist es erforderlich, an A- und D-Ring des Grundgerüsts unterschiedliche Substituenten einzuführen. Um dies zu ermöglichen sollte die 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridin-Synthese modifiziert und um eine Stufe erweitert werden. In einem ersten Schritt sollte in Anlehnung an die Stilben-Synthese nach Takahashi [1977] ein Äquivalent eines substituierten *o*-Tolunitril mit einem aromatischen Aldehyd umgesetzt und das entstehende Stilben isoliert werden. Im nächsten Schritt sollte das Stilben mit einem anders substituierten *o*-Tolunitril zu einem Benzo[*c*]phenanthridin reagieren (Abb. 1.13). Um die generelle Anwendbarkeit dieser Methode zu testen, sollten unterschiedliche Stilbene synthetisiert und mit einer Reihe von substituierten *o*-Tolunitrilen umgesetzt werden.

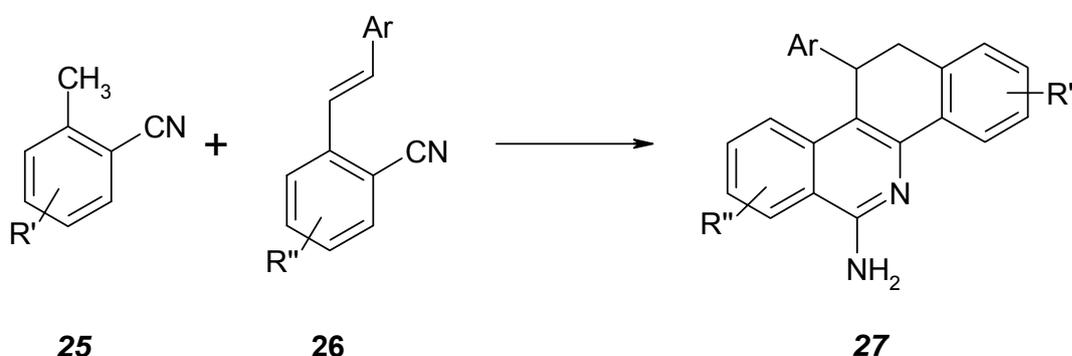


Abb. 1.13: Geplante Synthese eines ringsubstituierten Benzo[*c*]phenanthridin-Derivates. Ein substituiertes *o*-Tolunitril (**25**) wird mit einem substituierten Stilben (**26**) zu einem Benzo[*c*]phenanthridin-Derivat (**27**) umgesetzt.

Eine weitere Annäherung an das Fagaronin sollte durch die Darstellung eines in 11-Position unsubstituierten 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridins erreicht werden. Dies ist einerseits durch eine direkte Synthese unter Verwendung von Paraformaldehyd als Aldehyd-Komponente denkbar oder andererseits nach Darstellung eines 11-substituierten 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridins durch Abspaltung des entsprechenden Restes. Mit Paraformaldehyd konnte Kock [2003] bereits das nicht-ringsubstituierte Derivat **28** und das 2,9-Dimethoxy-Produkt **29** synthetisieren (Abb. 1.14). Die Umsetzung zu 2,3,8,9-Tetramethoxybenzo[*c*]phenanthridin-Derivaten gelang bislang jedoch nicht.

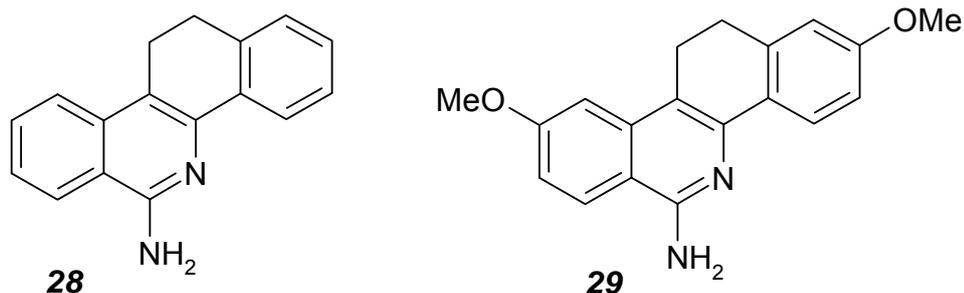


Abb. 1.14: Die mit Paraformaldehyd dargestellten Benzo[c]phenanthridin-Derivate 28 und 29 [Kock, 2003].

Bei Versuchen zur reduktiven Desaminierung mit Natriumnitrit in konzentrierter Schwefelsäure und Phosphinsäure konnte Kock [2003] eine Abspaltung des 11-Substituenten bei gleichzeitigem Austausch der 6-Amino-Gruppe gegen eine Oxo-Funktion beobachten (Abb. 1.15). Eine Übertragbarkeit auf die ringsubstituierten Derivate galt es zu testen.

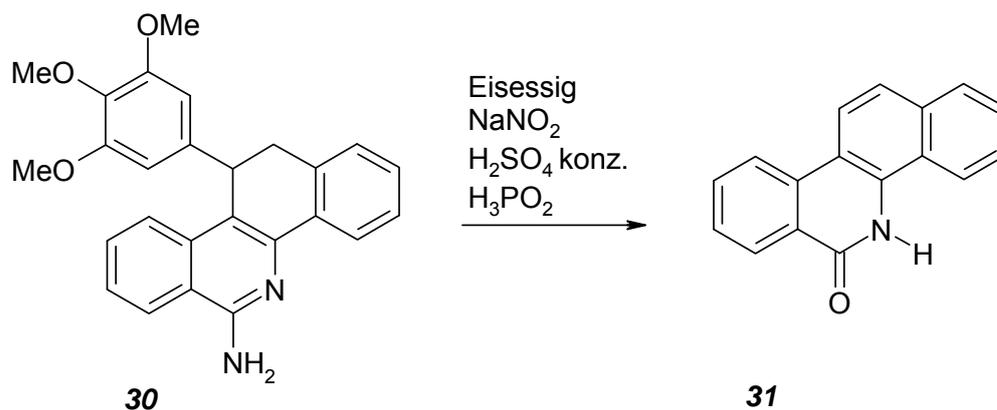


Abb. 1.15: Das 6-Oxobenzo[c]phenanthridin 31 als Produkt der Umsetzung des 3,4,5-Trimethoxyphenyl-Derivates 30 mit Natriumnitrit in einem Gemisch aus konzentrierter Schwefelsäure, Eisessig und Phosphinsäure [Kock, 2003].

Ebenfalls sollte gemäß der von Kock und Clement [2005] beschriebenen Methode zur Darstellung des Benzo[c]phenanthridin-Grundkörpers (Abb.1.16) die 6-Amino-Funktion entfernt werden. Als letzter Schritt war die Methylierung des endozyklischen Stickstoffs geplant.

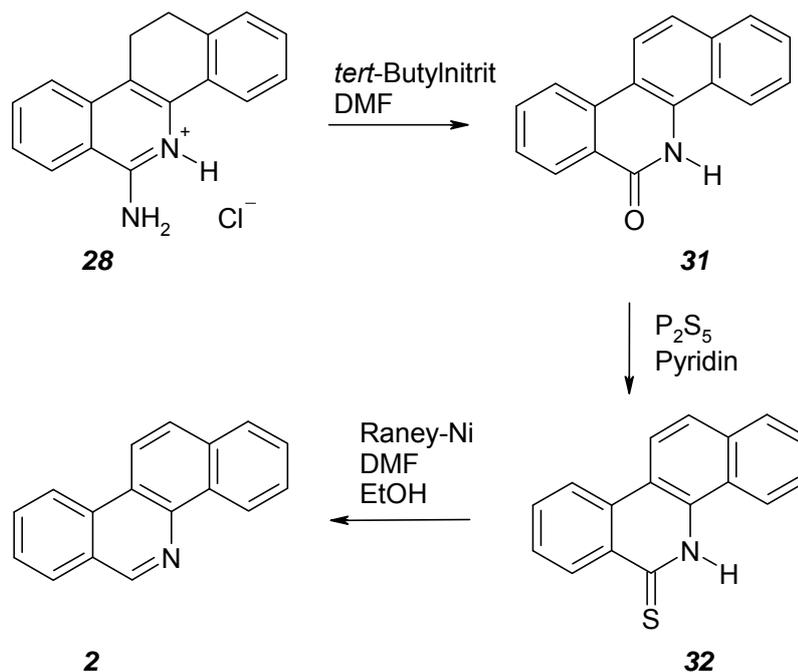


Abb. 1.16: Entfernung der 6-Amino-Funktion [Kock und Clement, 2005]. Wie bei der Desaminierung von 11,12-Dihydrobenzo[*c*]phenanthridin (**28**), sollte zunächst mit *tert*-Butylnitrit in DMF die Amino- gegen eine Oxo-Gruppe ausgetauscht und gleichzeitig die 11,12-Position dehydriert werden. Darauf sollte eine Umsetzung des Produktes **31** mit Diphosphorpentasulfid zur entsprechenden 6-Thio-Verbindung **32** erfolgen. In einem letzten Schritt sollte mit Raney Nickel in DMF/Ethanol eine Desulfurierung durchgeführt und so das in 6-Position unsubstituierte Derivat **2** erstellt werden.

Die Produkte der Benzo[*c*]phenanthridin-Synthese nach Clement und Weide [1995] weisen bei einem pH-Wert von 7,0 eine nur geringe Wasserlöslichkeit auf, die im nano- bis unteren mikromolaren Bereich liegt [Zebothsen, 2005]. Dies ist problematisch, da die Löslichkeit eine essentielle Rolle bei der Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffes einnimmt. Die maximale Rate des passiven Wirkstofftransports durch eine biologische Membran ist ein Produkt aus Permeabilität und Löslichkeit. Des Weiteren konnte eine geringe Löslichkeit als Ursache des Scheiterns von zahlreichen Arzneistoffkandidaten identifiziert werden und gehört daher zu den unerwünschtesten Substanzeigenschaften [Faller und Ertl, 2007]. Schon bei der präklinischen Entwicklung ist eine schlechte Löslichkeit hinderlich, da verschiedene Testsysteme beeinträchtigt werden und unerwünschte Eigenschaften verborgen bleiben können [Alsenz und Kansy, 2007].

Somit ist die Verbesserung der Löslichkeit der 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine ein wichtiges Ziel. Mit der Darstellung der Verbindung **21** (Abb. 1.10) gelang bereits die Synthese eines Derivates mit einer um zwei Zehnerpotenzen verbesserten

Löslichkeit, die somit im millimolaren Bereich liegt. Der Derivatisierungsweg ist allerdings wenig effizient und beinhaltet ausgehend von dem 6-Amino-benzo[*c*]phenanthridin insgesamt vier Schritte [Zur Nieden, 2007]. Um auf einem einfacheren Weg zu besser löslichen Substanzen zu kommen, sollte untersucht werden, ob anstelle des *o*-Tolunitril die Pyridin-Derivate 2-Cyan-3-methylpyridin (**33**) und 3-Cyan-4-methylpyridin (**35**) als Edukte für die Synthese eingesetzt werden können (Abb. 1.17). Die Produkte würden über zwei weitere Stickstoffatome und somit Wasserstoffbrückenakzeptoren im Grundgerüst verfügen, wodurch die Wasserlöslichkeit gegenüber den Benzo[*c*]phenanthridin-Derivaten deutlich erhöht sein sollte. Bei den Zielverbindungen die in Abbildung 1.17 dargestellt sind, handelt es sich um heterozyklische Ringsysteme, die in der Literatur bisher nicht beschrieben worden sind.

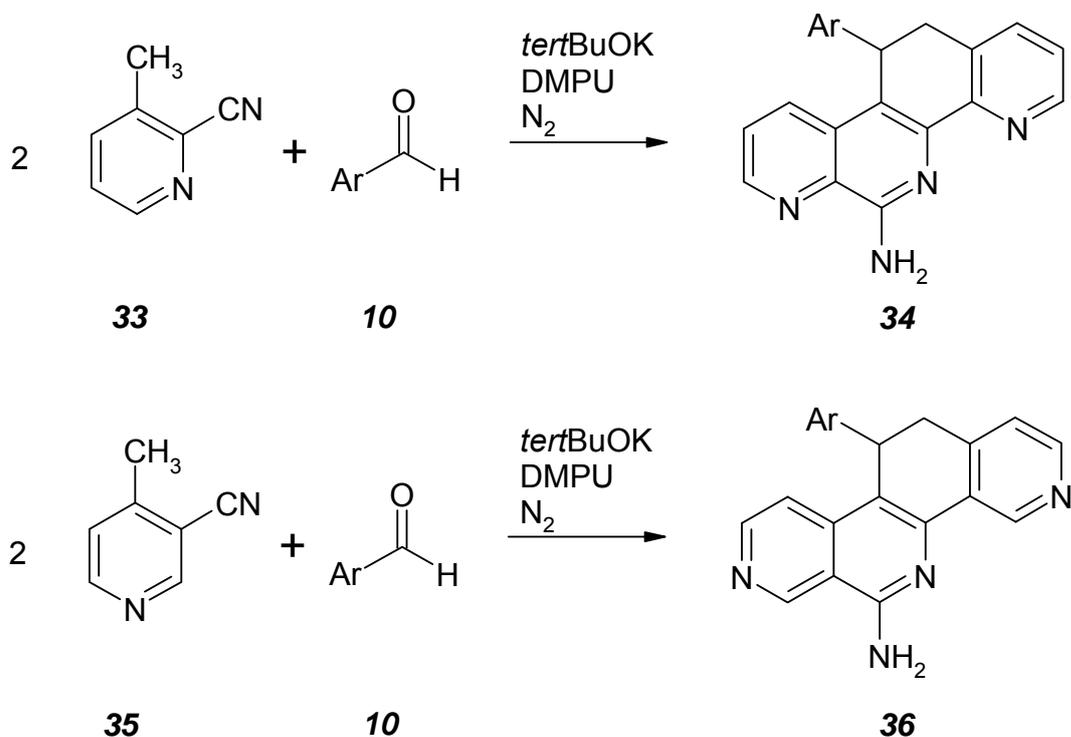


Abb. 1.17: Geplante Umsetzung der Pyridin-Derivate 2-Cyan-3-methylpyridin (**33**) und 3-Cyan-4-methylpyridin (**35**) zu den Benzo[*c*]phenanthridin analogen Chino[7,8-*f*]-1,7-naphthyridin- (**34**) bzw. Isochino[8,7-*c*]-2,7-naphthyridin-Derivaten (**36**).

2 Synthese

2.1 Darstellung von ringsubstituierten 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridinen unter Verwendung von Stilbenen

2.1.1 Einleitung

Um eine strukturelle Annäherung der 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine (**12**) an den Naturstoff Fagaronin (**3**) zu erreichen (Abb. 1.11), sollten Stilbene mit substituierten *o*-Tolunitrilen zu ringsubstituierten Benzo[*c*]phenanthridinen umgesetzt werden. Es sollte untersucht werden, ob auf diesem Wege die zytostatische Aktivität der 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine weiter gesteigert werden kann.

Die Darstellung der Stilbene erfolgte in Anlehnung an Takahashi *et al.* [1977] (Abb. 2.1). So wurde ein Äquivalent eines *o*-Tolunitrils mit einem Äquivalent eines aromatischen Aldehyds umgesetzt. Die starke Base Kalium-*tert*-butanolat deprotoniert die CH-azide Methyl-Gruppe des Tolunitrils, worauf das entstandene Carbanion im Sinne einer Aldolreaktion den Carbonyl-Kohlenstoff des Aldehyds angreift. Anstelle des stark kanzerogenen polar aprotischen Lösungsmittels Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) wurde das als sicherer Ersatz geltende 1,3-Dimethyltetrahydropyrimidin-2-on (DMPU) [Mukhopadhyay und Seebach *et al.*, 1982] eingesetzt. In gleicher Weise sind bereits von Weide [1995] mehrere Stilben-Derivate als potentielle Hemmstoffe der flavinhaltigen Monooxygenase dargestellt worden.

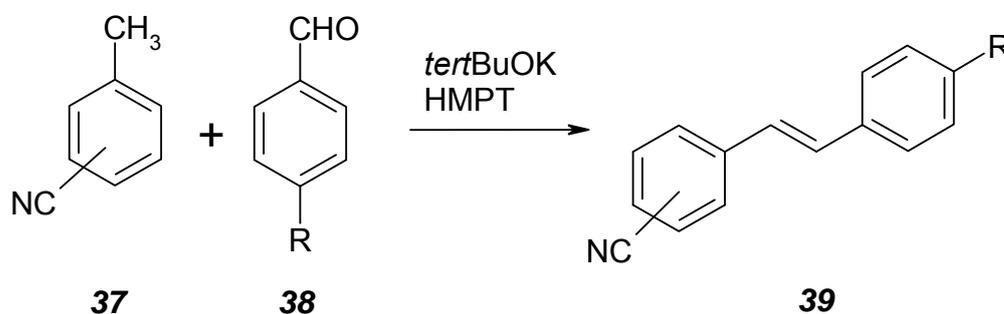


Abb. 2.1: Stilbensynthese nach Takahashi *et al.* [1977].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt vier verschiedene Stilbene synthetisiert (Abb 2.2). Dabei konnte die Verbindung **40** in einer Ausbeute von 56 %

erhalten werden. Bei der Synthese von **41** und **43** entstanden die entsprechenden Benzo[*c*]phenanthridine als Haupt- und die Stilbene als Nebenprodukte. Die optimalen Reaktionsbedingungen für die Benzo[*c*]phenanthridin-Synthese sind ein Eduktverhältnis von zwei Äquivalenten *o*-Tolunitril zu einem Äquivalent eines aromatischen Aldehyds, sowie eine Reaktionstemperatur von 35 - 40°C. Um das Reaktionsgleichgewicht zugunsten der Stilbene zu verschieben, wurde der Aldehydanteil verdoppelt und die Temperatur auf 0 - 10°C gesenkt. Dennoch konnten keine Ausbeuten über 4 - 5 % erzielt werden. Die geringe Ausbeute des Stilbens **42** kann mit dem +M-Effekt der Methoxy-Substituenten des substituierten *o*-Tolunitrils begründet werden. Der phenylog vermittelte Elektronenzug des Nitrilstickstoffes auf die Methyl-Gruppe wird vermutlich soweit reduziert, dass deren CH-Azidität nicht mehr ausreicht, um unter den gegebenen Reaktionsbedingungen in ausreichendem Maße deprotoniert zu werden. Die Derivate **40** und **43** sind bereits von Takahashi *et al.* [1977] beschrieben, während die Verbindungen **41** und **42** erstmals im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert werden konnten.

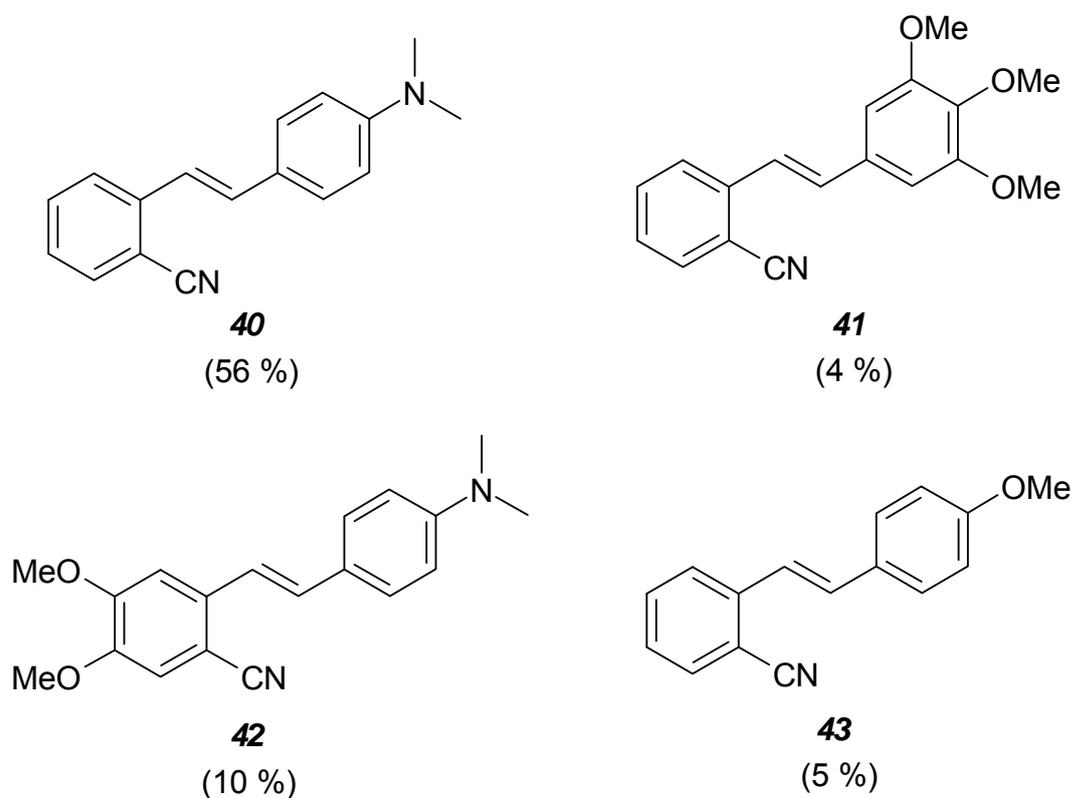
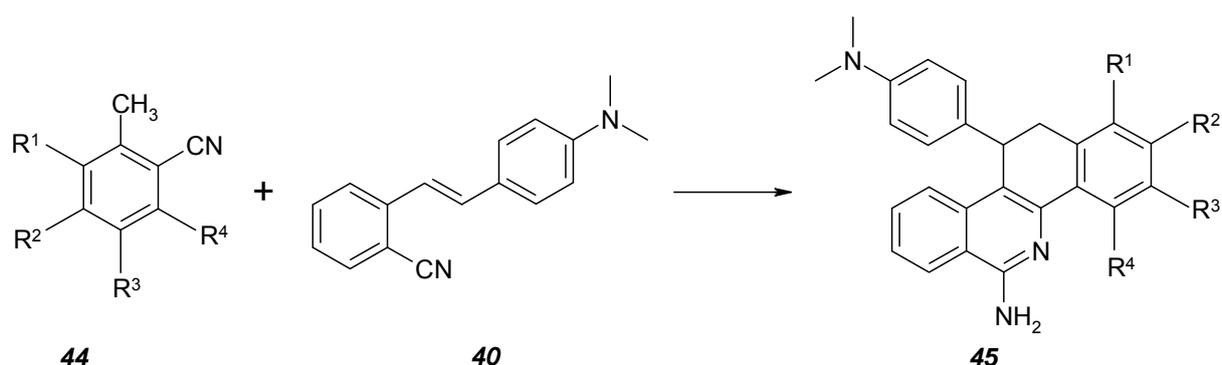


Abb. 2.2: Stilbene zur Synthese von ringsubstituierten 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridinen.

2.1.2 Umsetzung der Stilbene zu ringsubstituierten 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridinen

Die Stilbene **40** und **43** wurden mit unterschiedlich substituierten *o*-Tolunitrilen umgesetzt. Auf diesem Weg gelang die Synthese von vier neuen ringsubstituierten 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridinen. Es konnten sowohl Methoxy-Gruppen (**45a**, **46**), eine Methyl-Gruppe (**45b**) als auch ein Chlor-Atom (**45c**) in den Grundkörper eingeführt werden. Die Ausbeuten der einzelnen Derivate liegen zwischen 6 und 66 % der Theorie (Abb. 2.3).



Verbindung	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausbeute [%]
45a	H	OCH ₃	OCH ₃	H	42
45b	CH ₃	H	H	H	66
45c	H	H	H	Cl	15

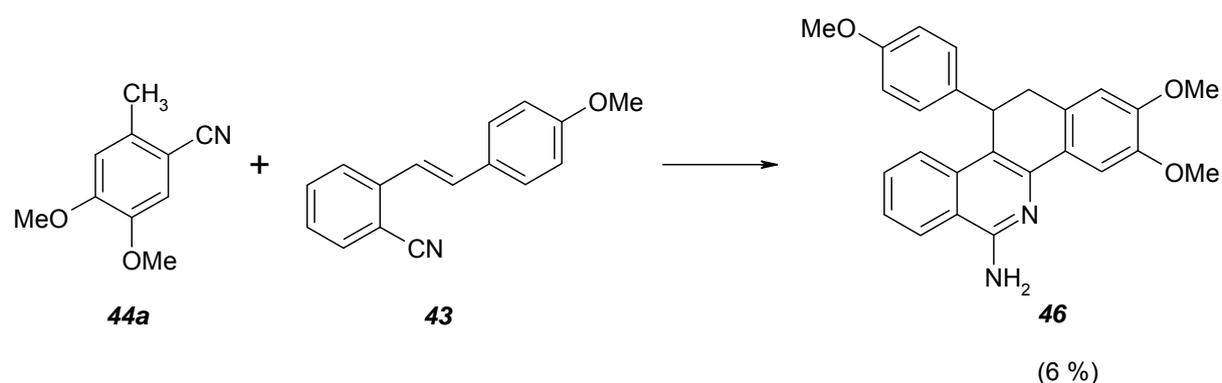


Abb. 2.3: Umsetzung von substituierten *o*-Tolunitrilen mit Stilbenen zu neuen ring-substituierten 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridinen.

Bei der Umsetzung des Stilbens **40** mit dem *o*-Tolunitril-Derivat 2-Methyl-5-nitrobenzonitril konnte ein sehr heterogener Reaktionsverlauf beobachtet und das

gewünschte Produkte nicht isoliert werden. Das nitrierte Edukt scheint so reaktiv zu sein, dass es in Gegenwart von Kalium-*tert*-butanolat stark zur Polymerisation neigt. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des isolierten Rohproduktes fanden sich Strukturelemente im Bereich aromatischer Protonen, die denen im Spektrum des 2-Methyl-5-nitrobenzonitril sehr ähnlich sind. Entsprechende Ergebnisse berichtet Wolschendorf [2000] für die versuchte Umsetzung des 2-Methyl-5-nitrobenzonitrils mit aromatischen Aldehyden zu Benzo[*c*]phenanthridinen.

Bei der Reaktion von 4-Brom-2-methylbenzonitril (**47**) mit dem Stilben **40** entstand u. a. das gewünschte Produkt in Form eines Isomerengemisches, welches jedoch nicht erfolgreich aufgereinigt werden konnte. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Isomerengemisches sind die Signale zweier unterschiedlicher Benzo[*c*]phenanthridin-Derivate im Bereich der Protonen des Grundgerüsts zu erkennen. Die Signale weisen eine ähnliche Intensität und ein äquivalentes Aufspaltungsmuster auf und unterscheiden sich nur geringfügig in ihrer chemischen Verschiebung. Für den Substituenten in 11-Position ist nur ein einfacher Satz an Signalen zu finden, wobei die Intensitäten im Verhältnis zu den Protonen des Grundkörpers verdoppelt sind. Im ESI-Massenspektrum sind zwei unterschiedliche Verbindungen zu erkennen, die beide die gesuchte Masse 444 aufweisen. Die Elementaranalyse des Produktgemisches zeigte die gewünschte Zusammensetzung der Zielverbindung **49**. Die Ergebnisse sprechen für die Bildung eines Isomerengemisches wie in Abbildung 2.4 wiedergegeben.

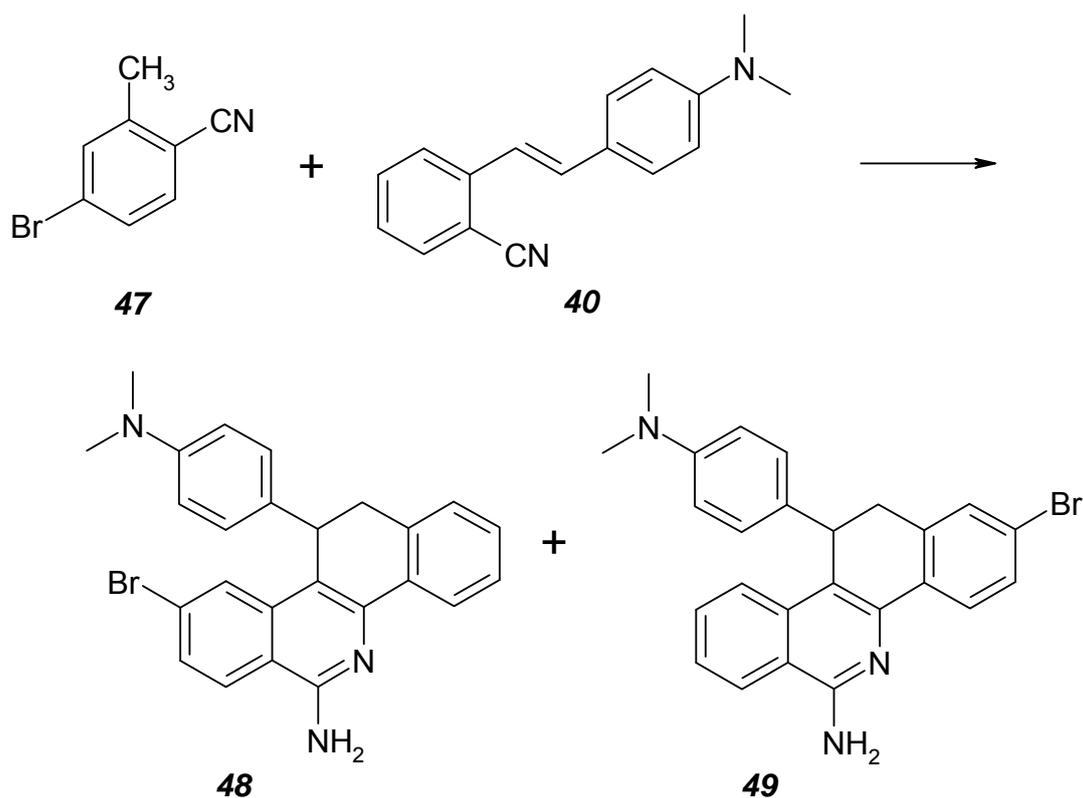


Abb. 2.4: Bildung eines Isomerengemisches als Produkt der Umsetzung von 4-Brom-2-methylbenzonitril mit dem Stilben 40.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes von **45a** weist ebenfalls Signale eines zweiten Benzo[*c*]phenanthridin-Derivats auf, dieses erscheint jedoch im Vergleich zum isolierten, aufgereinigten Produkt in deutlich geringerer Intensität, so dass auch bei dieser Umsetzung von der Bildung eines Isomerengemisches ausgegangen werden kann. Um den Vorgang der Isomerenbildung näher zu untersuchen, wurde *o*-Tolunitril mit dem 4,5-Dimethoxy-Stilben **42** umgesetzt. Dabei entstand ein identisches Isomerengemisch wie bei der Reaktion von 4,5-Dimethoxy-2-methylbenzonitril mit dem Stilben **40** (Abb. 2.5). Ein Reaktionsmechanismus, der dieses Ergebnis, wie auch eine Isomerenbildung erklären kann, wird in Abbildung 2.6 dargestellt.

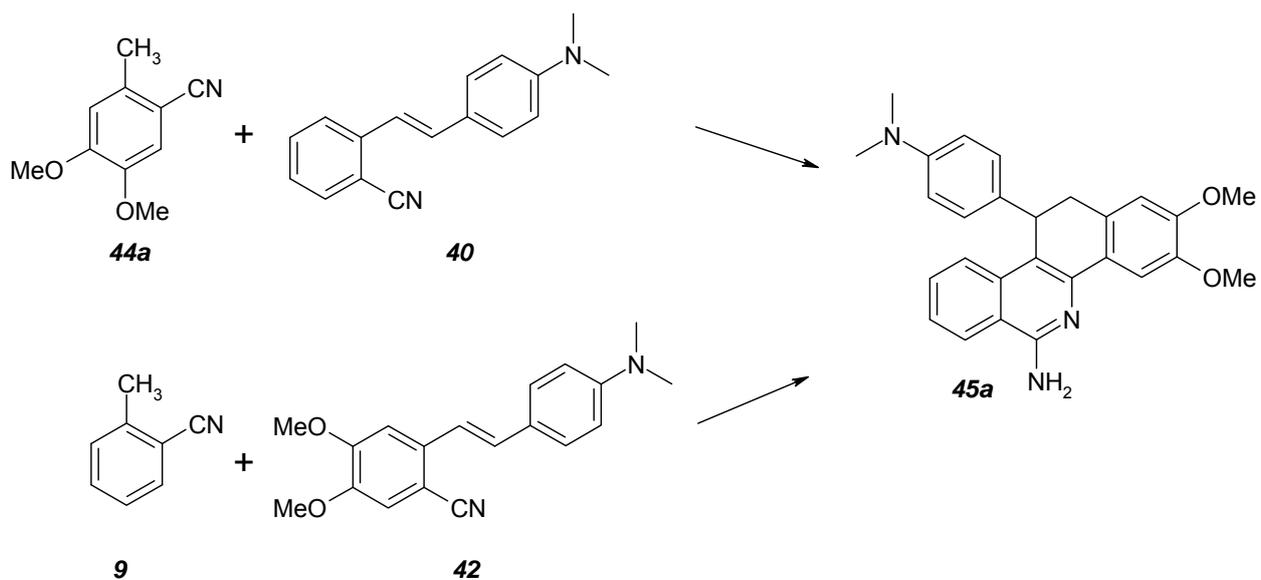


Abb. 2.5: Die Umsetzung von *o*-Tolunitril (9) mit dem Dimethoxy-Stilben 42 und die Reaktion von 4,5-Dimethoxy-2-methylbenzonitril (44a) mit dem Stilben 42 ergeben das selbe Produkt (45a).

Erweitert man den in Abbildung 1.9 postulierten Reaktionsmechanismus durch die Einführung von Substituenten, kann man die oben aufgeführten Ergebnisse wie in Abbildung 2.6 dargestellt, erklären.

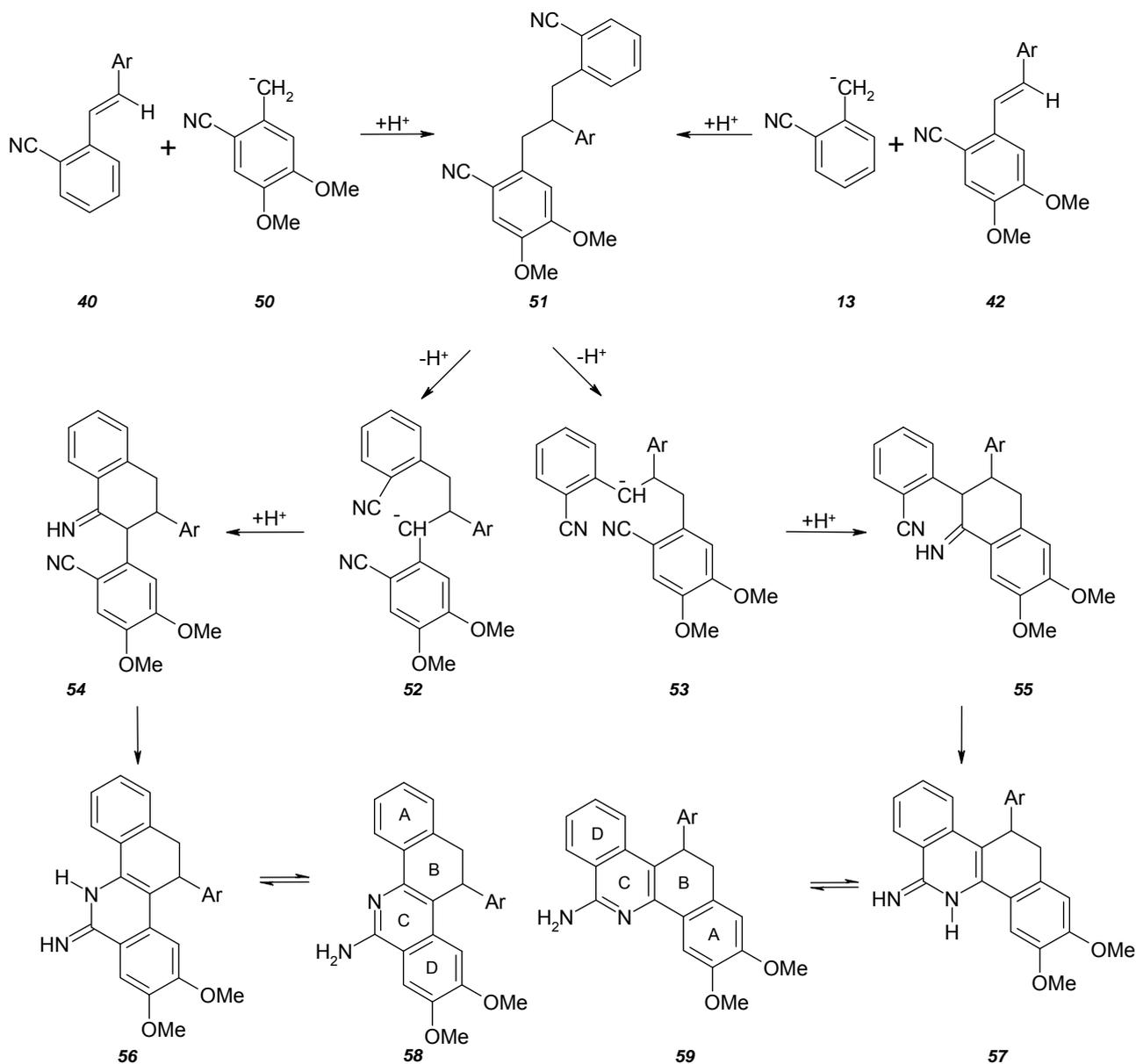


Abb. 2.6: Der postulierte Reaktionsmechanismus zur Entstehung eines Isomerengemisches.

Die Reaktionen von *o*-Tolunitril mit dem Dimethoxy-Stilben **42**, sowie von 4,5-Dimethoxy-2-methylbenzonitril mit dem Stilben **40** führen zu dem Intermediat **51**. Eine Deprotonierung dieses Intermediates ist sowohl an der Methylen-Gruppe des Methoxy-Gruppen tragenden Phenylrestes, als auch an der Methylen-Gruppe des unsubstituierten Phenylrestes möglich. Im ersten Fall entsteht das 8,9-Dimethoxybenzo[*c*]phenanthridin-Derivat **58** über die Zwischenstufen **52**, **54** und **56**. Analog

wird das 2,3-Dimethoxy-Isomer **59** über **53**, **55** und **57** gebildet. Das Gleichgewicht der Isomerenbildung hängt von den CH-Aciditäten der Methylen-Gruppen ab.

Im betrachteten Fall ist zu erwarten, dass die Methoxy-Gruppen durch ihren +M-Effekt die CH-Azidität der benachbarten Methylen-Gruppe herabsetzen und somit die Bildung des Carbanions **52** im Gegensatz zu der des Carbanions **53** nur im geringen Maße stattfindet. Demnach sollte das 2,3-Dimethoxy-Derivat **59** als Hauptprodukt entstehen. Dieses ist auch das Isomer, welches in der Praxis rein gewonnen werden konnte. Die gefundene Verunreinigung stellt vermutlich das 8,9-Dimethoxy-Isomer **58** dar, was allerdings nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte, da eine Isolierung von **58** nicht gelang.

2.1.3 Bestimmung der Isomerenverhältnisse

Um die Isomerenbildung quantifizieren zu können wurde eine HPLC-Methode entwickelt und die Produkte **48**, **49**, **45a** und **45b** vermessen. Ein repräsentatives Chromatogramm der Verbindung **45a** ist in Abbildung 2.7 dargestellt.

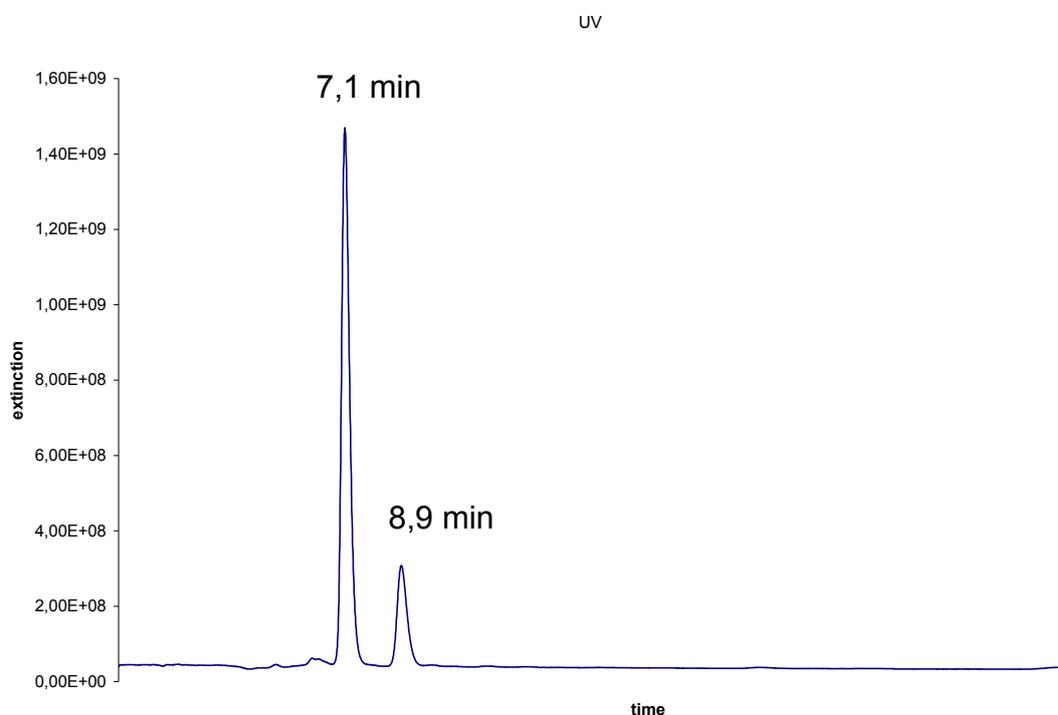
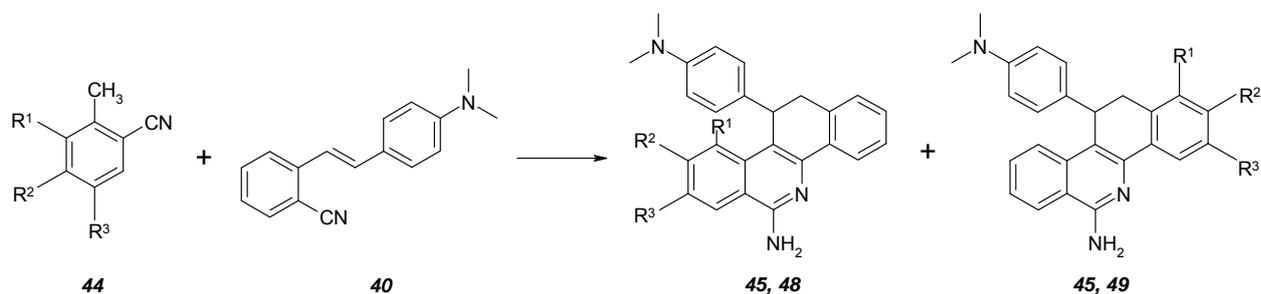


Abb. 2.7: Repräsentatives Chromatogramm der Verbindung 45a. Säule: LiChroCart® 125 mm × 4 mm, LiChrospher® 60 Rp-Select B (5 µm); Fließmittel: Phosphatpuffer 20 mmol pH 4,0/Acetonitril (60/40); Flussrate: 1 ml/min; Detektion: Absorptionsmessung bei 254 nm.

Die Substanzen wurden im Fließmittel gelöst und in einer Konzentration von 0,1 mg/ml eingesetzt. Die Bestimmung der Isomerenverhältnisse erfolgte durch Vergleich der integrierten Flächeneinheiten der resultierenden Signale (Abb. 2.8).



Verbindung	R ¹	R ²	R ³	Isomerenverhältnis (relativ)	
				A-Ring*	D-Ring*
45a	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	4,5	1
45b	-CH ₃	-H	-H	1	-
48, 49	-H	-Br	-H	1	1

* = Position der Substituenten

Abb. 2.8: Relative Isomerenverhältnisse der Verbindungen 45a, 45b, 48 und 49.

Während bei dem bromierten Produktgemisch die Isomere in einem Verhältnis von ca. 1:1 entstehen, überwiegen bei den methoxylierten und methylierten Varianten die am A-Ring substituierten Isomere. Die Ergebnisse stimmen mit den Erwartungen überein, so hat das Brom nur einen geringen Einfluss auf die CH-Azidität der benachbarten Methylen-Gruppe, so dass beide Carbanionen in gleichem Ausmaß gebildet werden können. Bei der Entstehung der Verbindung **45a** reduziert die Methoxy-Gruppe in para-Stellung die CH-Azidität der Methylen-Gruppe, so dass bevorzugt das Carbanion **53** entsteht. Bei der Entstehung der Verbindung **45b** ist der +I-Effekt der Methyl-Gruppe anscheinend so stark ausgeprägt, dass allein das 1-Methylbenzo[c]phenanthridin-Isomer **45b** gebildet wird. Eigentlich sollte der +M-Effekt der Methoxy-Gruppe eine stärkere Auswirkung haben, als der +I-Effekt der Methyl-Gruppe, es wäre also zu erwarten gewesen, dass bei der Verbindung **45a** das 2,3-Dimethoxy-Isomer noch stärker überwiegen würde als das 1-Methyl-Isomer bei der Substanz **45b**.

2.1.4 Zusammenfassung

Durch den Einsatz von Stilben-Derivaten und substituierten *o*-Tolunitrilen konnten die neuen ringsubstituierten Benzo[*c*]phenanthridin-Derivate **45a**, **45b**, **45c** und **46** dargestellt werden (Abb. 2.3). Die spektroskopische Untersuchung der Rohprodukte dieser Umsetzungen deutet auf die Bildung von Isomeren-Paaren hin, wobei jeweils ein Isomer rein gewonnen werden konnte. Für die Entstehung der Isomere wurde anhand des postulierten Reaktionsmechanismus (Abb. 2.6) eine plausible Erklärung gefunden. Der Mechanismus wird hierdurch weiter bestätigt. Ferner wurde eine HPLC-Methode entwickelt, um das Isomeren-Verhältnis der entstehenden Verbindungen aufzuklären. Auf diese Weise konnte auch die vermutete Abhängigkeit der Isomerenbildung von der CH-Azidität der Methylen-Gruppen des Intermediates bekräftigt werden. Aufgrund der Isomeren-Bildung schien dieser Ansatz für die Synthese von Fagaronin und analoger Verbindungen nicht geeignet.

2.2 Versuche zur Darstellung von Fagaronin und analogen Verbindungen

2.2.1 Darstellung von ringmethoxylierten Benzo[c]phenanthridinen

Durch eine strukturelle Annäherung an das antileukämisch wirksame Fagaronin wird eine Erhöhung der zytostatischen Aktivität der 6-Aminobenzo[c]phenanthridine angestrebt. Um mittels der Benzo[c]phenanthridin-Synthese nach Clement und Weide [1995] effizient zu Fagaronin-ähnlichen Derivaten zu kommen, wurde zunächst versucht 6-Amino-11,12-dihydro-2,3,8,9-tetramethoxybenzo[c]phenanthridin (**60**) zu synthetisieren. Als Edukte wurden 4,5-Dimethoxy-2-methylbenzonitril und Formaldehyd eingesetzt (Abb. 2.9). Als Formaldehydquelle diente Paraformaldehyd, welcher entweder direkt in fester Form in den Ansatz gegeben wurde oder nach Depolymerisation bei hohen Temperaturen als freier Formaldehyd mittels Stickstoffstrom in den Ansatz eingeleitet worden ist. Das gewünschte Produkt konnte jedoch nicht isoliert werden.

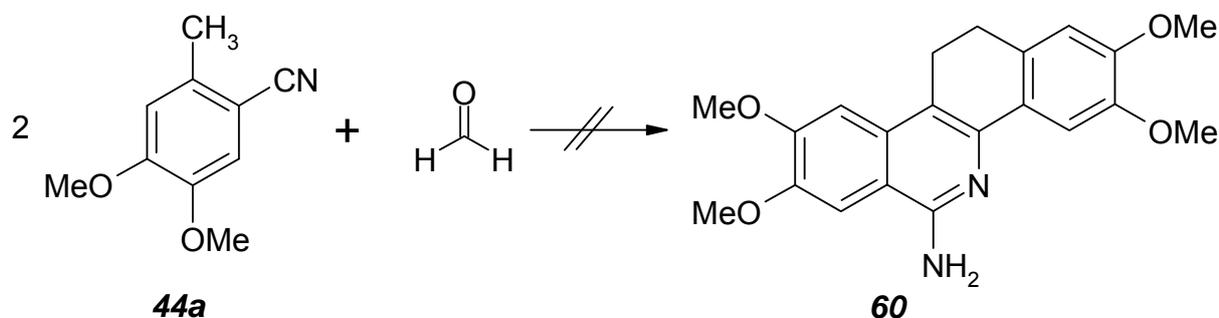


Abb. 2.9: Versuch der Darstellung von 6-Amino-11,12-dihydro-2,3,8,9-tetramethoxybenzo[c]phenanthridin (**60**).

Als alternative Syntheseroute zu der Ziel-Verbindung **60** wurde zunächst das 2,3,8,9-Tetramethoxy-Derivat **62** synthetisiert (Abb. 2.10), um anschließend den 11-Substituenten abzuspalten. Die niedrige Ausbeute von 17 % beruht wahrscheinlich auf der durch den +M-Effekt der Methoxy-Gruppe verminderten CH-Azidität der Methyl-Gruppe der *o*-Tolunitril-Komponente. Des Weiteren ist die Verbindung in DMPU sehr gut löslich und dadurch nur schwer zu isolieren. Erst nach

Entfernung des Lösungsmittels durch Destillation im Vakuum konnte das gewünschte Produkt gewonnen werden.

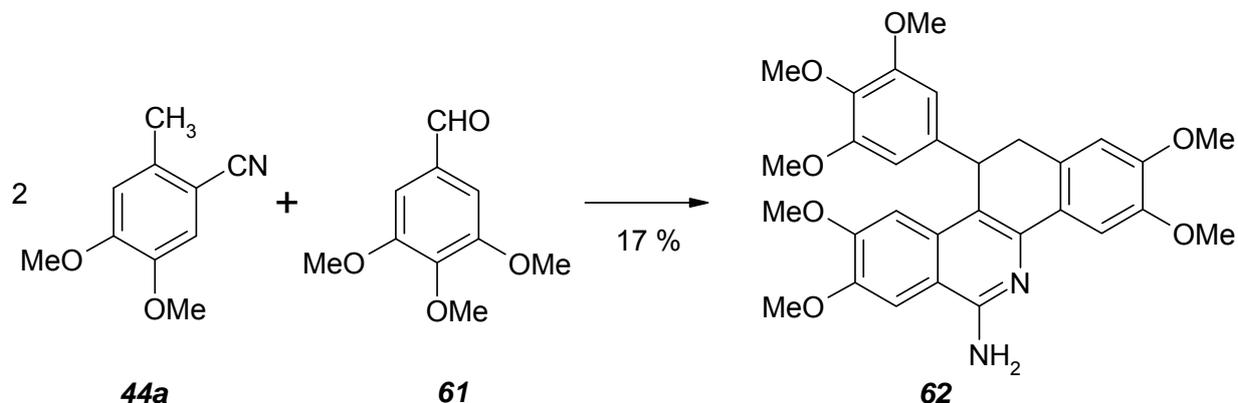


Abb. 2.10: Darstellung des 2,3,8,9-Tetramethoxybenzo[*c*]phenanthridin-Derivates 62.

Zunächst wurde versucht unter Bedingungen zur reduktiven Desaminierung nach Kornblum [1952] den 11-Substituenten mit Natriumnitrit in Phosphinsäure, konzentrierter Schwefelsäure und Eisessig abzuspalten und gleichzeitig die 11,12-Position zu dehydrieren, sowie die Amino-Funktion gegen eine Oxo-Gruppe auszutauschen (Abb. 2.11) [Kock, 2003]. Die Umsetzungen verliefen jedoch nicht erfolgreich.

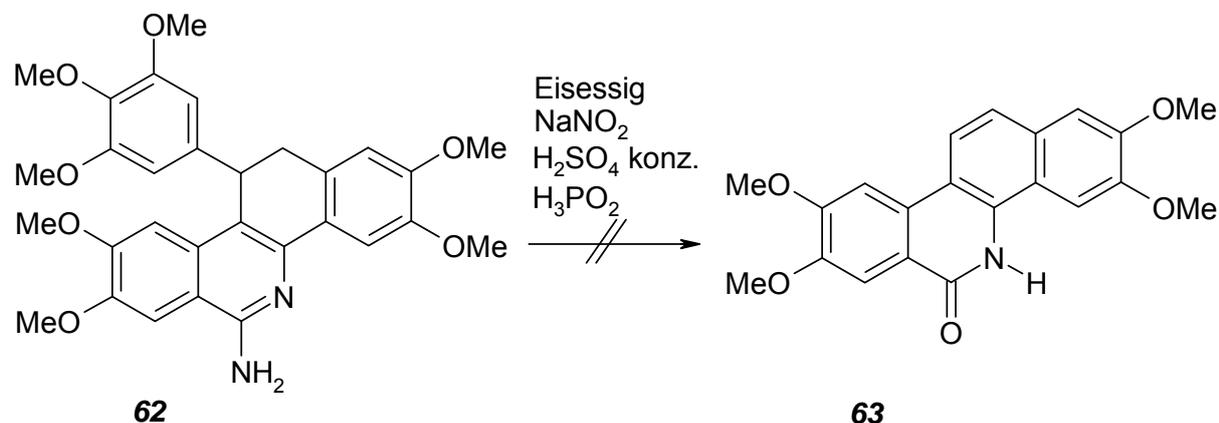


Abb. 2.11: Versuch zur Entfernung des 11-Substituenten.

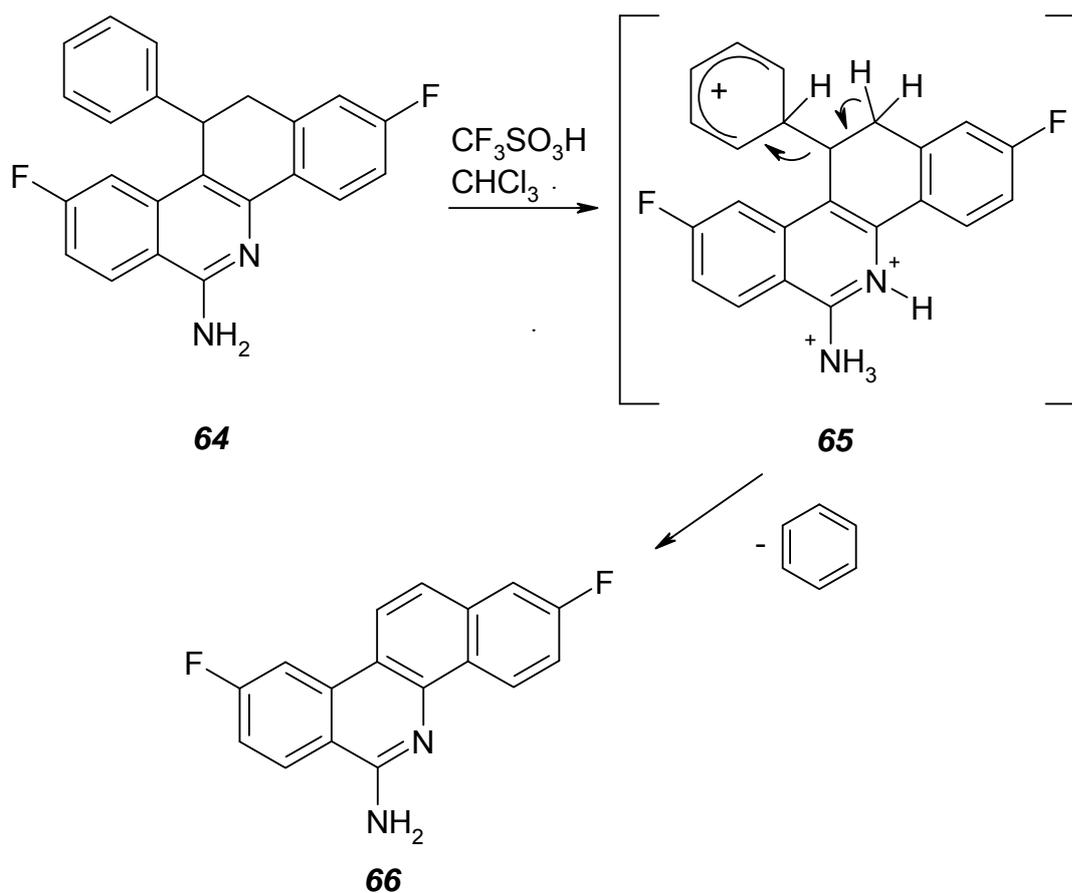


Abb. 2.12: Abspaltung des 11-Substituenten durch Trifluormethansulfonsäure [Li et al., 2006].

Li et al. [2006] beschreiben die Abspaltung des 11-Substituenten des 6-Amino-benzo[*c*]phenanthridins **64** unter Verwendung der Trifluormethansulfonsäure in Chloroform, bei gleichzeitiger Dehydrierung der Bindung zwischen C-11 und C-12. Die Abspaltung des Phenyl-Restes soll nach Bildung des dreifach protonierten Intermediates **65** unter Eliminierung von Benzol erfolgen (Abb. 2.12) [Li et al., 2006].

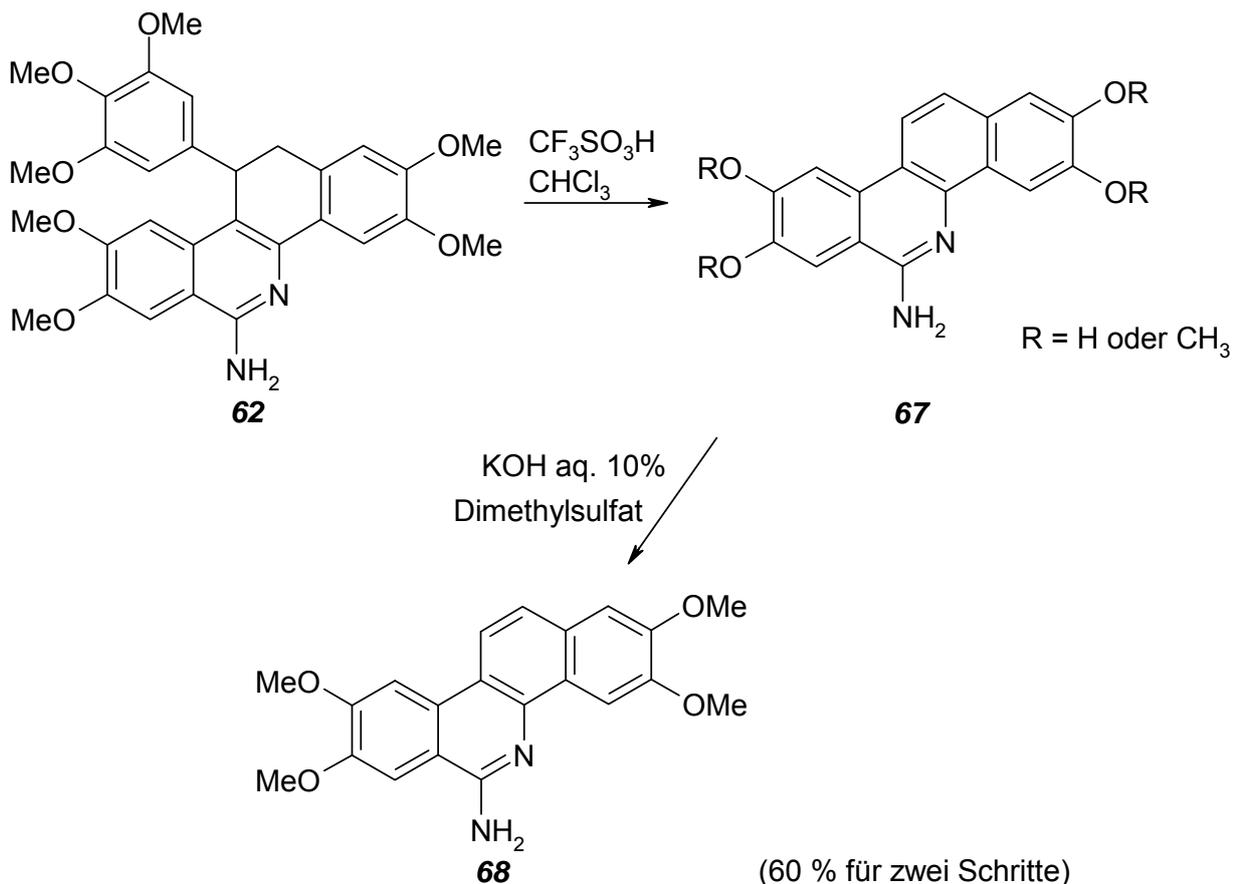


Abb. 2.13: Darstellung des 6-Amino-2,3,8,9-tetramethoxybenzo[*c*]phenanthridins.

Der Versuch den 11-Substituenten des methoxylierten Benzo[*c*]phenanthridin-Derivates **62** mit Trifluormethansulfonsäure abzuspalten verlief erfolgreich, allerdings wurden zusätzlich ein bis mehrere Etherbindungen der Methoxy-Gruppen gebrochen. Das Rohprodukt wurde direkt mit Dimethylsulfat in wässriger Kalilauge [Becker *et al.*, 2004] zu 6-Amino-2,3,8,9-tetramethoxybenzo[*c*]phenanthridin (**68**) umgesetzt (Abb. 2.13). Ausgehend von dem Edukt **64** liegt die Ausbeute dieser Zweistufen-Reaktion bei 60 % der Theorie.

2.2.2 Versuche zur Entfernung der Amino-Gruppe

Im Rahmen der Annäherung an das Fagaronin sollten die 6-Amino-2,3,8,9-tetramethoxybenzo[*c*]phenanthridine **62** und **68** desaminiert werden. Eine direkte Umsetzung von 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridin-Derivate zu den in 6-Position unsubstituierten Verbindungen konnte bisher nicht erfolgreich durchgeführt werden. So berichten Kock [2003] und Wolschendorf [2000], dass unter den Reaktions-

bedingungen zur reduktiven Desaminierung nach Kornblum *et al.* [1952] und Doyle *et al.* [1977] die 6-Oxobenzo[*c*]phenanthridine entstehen. Vergleichbare Ergebnisse sind auch bei den entsprechenden Umsetzungen von 2-Aminopyridin [Engel, 1990] und 6-Aminophenanthridin [Theobald und Schofield, 1950; Keene und Tissington, 1971] beobachtet worden. Daher sollten die in Position 6 unsubstituierten Verbindungen gemäß der von Kock [2003] beschriebenen mehrstufigen Synthese-sequenz (Abb. 1.14) über die 6-Oxo-Derivate dargestellt werden.

Das Derivat **62** wurde mit *tert*-Butylnitrit in *N,N*-Dimethylformamid (DMF) zu dem 6-Oxobenzo[*c*]phenanthridin **69** umgesetzt (Abb. 2.14). Neben dem Austausch der funktionellen Gruppen wurde während der Reaktion auch die Bindung zwischen C-11 und C-12 dehydriert. Die Ausbeute der Synthese liegt bei 50 % der Theorie.

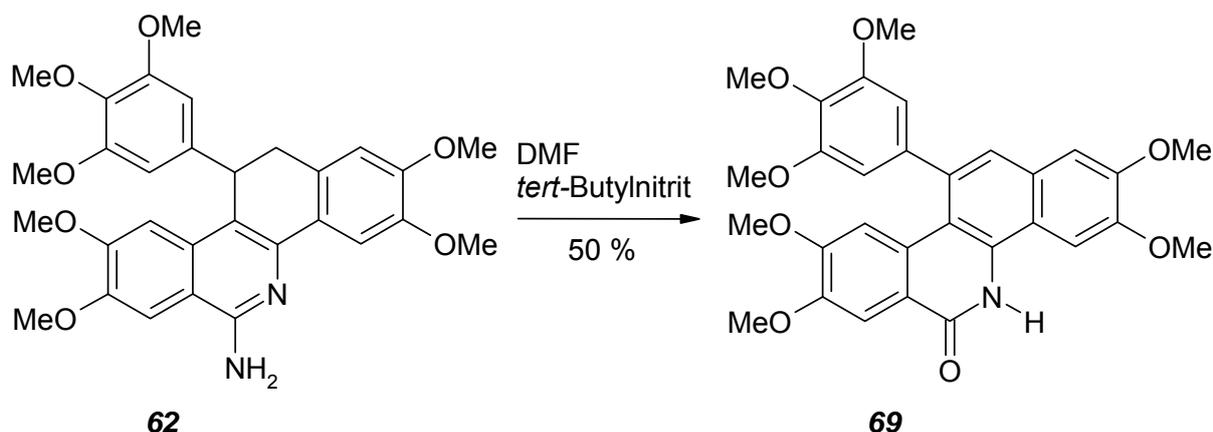


Abb. 2.14: Darstellung des 6-Oxobenzo[*c*]phenanthridin-Derivates **69**.

Trotz des Einsatzes unterschiedlicher Verfahren zur reduktiven Desaminierung, gelang weder die Darstellung des 6-Oxo-2,3,8,9-tetramethoxybenzo[*c*]phenanthridins (**63**), noch des in 6-Position unsubstituierten Produktes (Abb. 2.15). Wurde das Edukt **68** mit Phosphinsäure und Natriumnitrit in mineral-saurer Lösung umgesetzt, entstand ein sehr schwer löslicher Rückstand. Im Massenspektrum des Produktes tauchte neben dem Signal der nicht umgesetzten Ausgangsverbindung auch das Signal des gesuchten 6-Oxo-Derivates auf. Die Isolierung und Aufreinigung des 6-Oxobenzo[*c*]phenanthridins war jedoch nicht erfolgreich. Als Erklärungen für die nicht erfolgreiche Synthese können unterschiedliche Ursachen in Betracht gezogen werden. Erstens wäre es möglich, dass das Edukt nur unzureichend diazotiert wurde, allerdings konnte die Ausgangsverbindung nicht in entsprechendem Maße wieder-

gewonnen werden. Des Weiteren wäre die Bildung eines stabilen diazotierten Derivates denkbar, jedoch taucht ein entsprechendes Signal im Massenspektrum nicht auf. Ferner wurde die Aufarbeitung des Produktgemisches durch die schlechte Löslichkeit der isolierten Substanzen erschwert. Eine Säulenchromatographie war nicht erfolgreich, da sich das Rohprodukt in keinem der zur Verfügung stehenden Lösungsmittel vollständig lösen ließ. Auch Versuche der Reinigung der Derivate über Umkristallisation, unter anderem aus Eisessig oder Dimethylsulfoxid, führten nicht zu reinen Produkten.

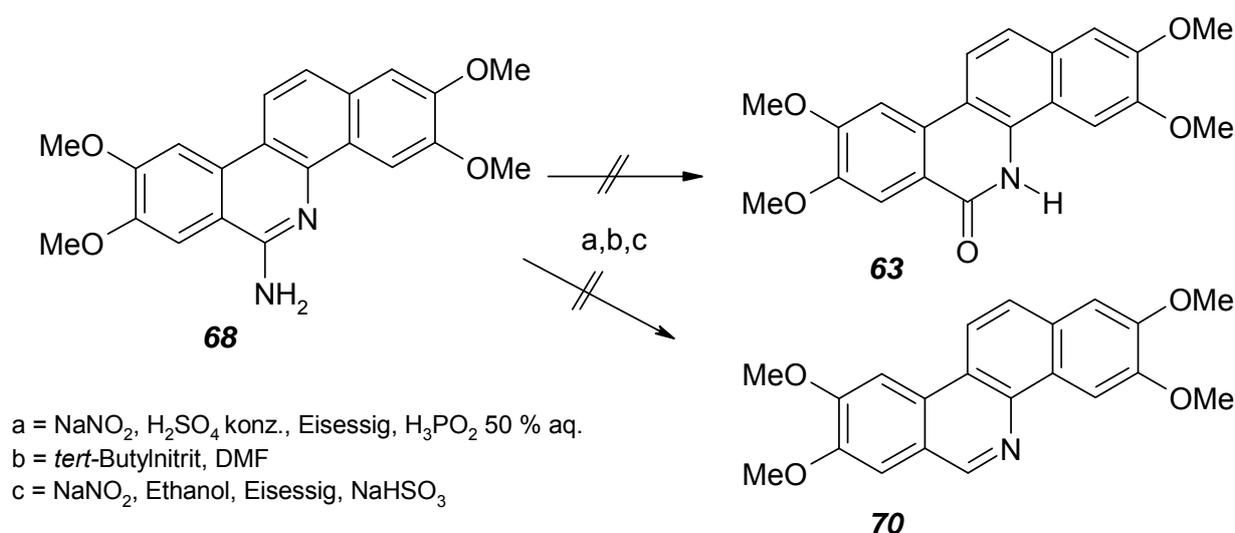


Abb. 2.15: Versuche zur Entfernung der 6-Amino-Funktion. Zur Eliminierung der 6-Amino-Gruppe des Benzo[c]phenanthridins **68** sind unterschiedliche Verfahren zur reductiven Desaminierung erfolglos eingesetzt worden. Weder das 6-Oxo-Derivat **63** noch das desaminierte Produkt **70** konnten isoliert werden. Bei der Methode nach Kornblum et al. [1952] erfolgt die Diazotierung eines primären aromatischen Amins durch salpetrige Säure in konzentrierter Schwefelsäure und Eisessig. Die Diazonium-Gruppe wird durch 50 %ige wässrige Phosphinsäure reduziert. Nach Doyle et al. [1977] wurde eine Umsetzung mit *tert*-Butylnitrit in DMF versucht. Die Desaminierung nach Geoffroy et al. [2001] verwendet zur Diazotierung salpetrige Säure in Ethanol / Eisessig und Natriumhydrogensulfit zur Reduktion des Diazonium-Salzes.

2.2.3 Weitere Umsetzungen

Es wurde versucht, aus der Verbindung **69** das in 6-Position unsubstituierte Benzo[*c*]phenanthridin-Derivat **71** darzustellen (Abb. 2.16).

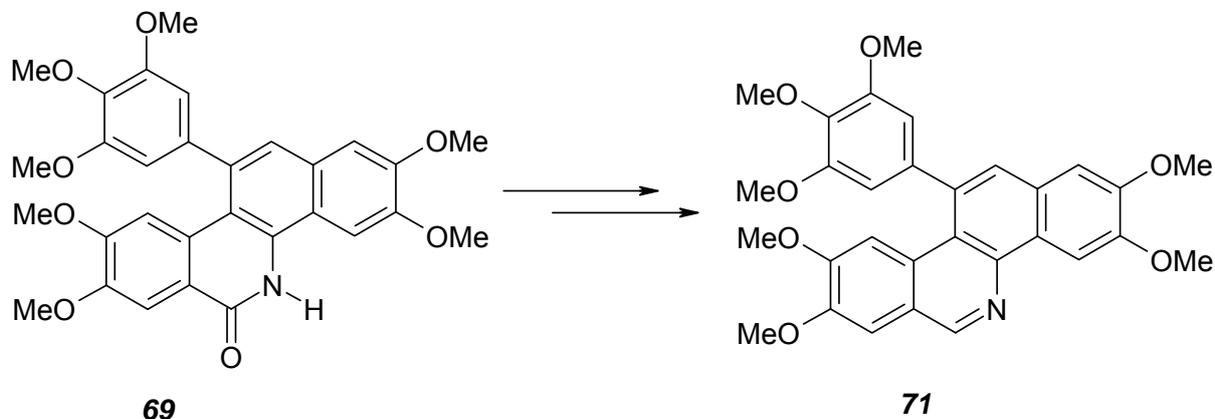


Abb.2.16: Geplante Umsetzung des 6-Oxo-Derivates 66 zu dem Benzo[*c*]phenanthridin 71.

Hierzu sollte zunächst das 6-Oxo-Derivat mit Phosphorpentasulfid zu der 6-Thio-Verbindung umgesetzt werden [Taylor und Martin, 1952]. Das gewünschte Produkt konnte trotz Variation der Reaktionsbedingungen nicht isoliert werden. Ebenfalls erfolglos verlief der Versuch, den Amid-Sauerstoff mit Lithium-Aluminium-Hydrid reduktiv zu entfernen [Badger und Seidler, 1954]. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Verbindung aufgrund des aromatischen Charakters bevorzugt in der Lactim-Form vorliegt und daher unter den gegebenen Bedingungen nicht reduziert werden kann. Gestützt wird die Annahme durch das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der in $\text{DMSO-}d_6$ gelösten Verbindung **69**. So ist im tiefen Feld bei 11,75 ppm ein Signal zu erkennen, welches der chemischen Verschiebung einer Heteroaryl-OH-Gruppe entspricht. Das NH-Signal wäre zwischen 5,5 und 10 ppm zu erwarten [Hesse *et al.*, 2005], ist aber im Spektrum nicht zu sehen. Das Vorliegen der Lactim-Form steht im Gegensatz zu den Beobachtungen von Reese [1958] für 6-Oxo-Benzo[*c*]phenanthridin, bei dem das Tautomeriegleichgewicht auf Seite der Lactam-Form liegen soll (Abb. 2.17).

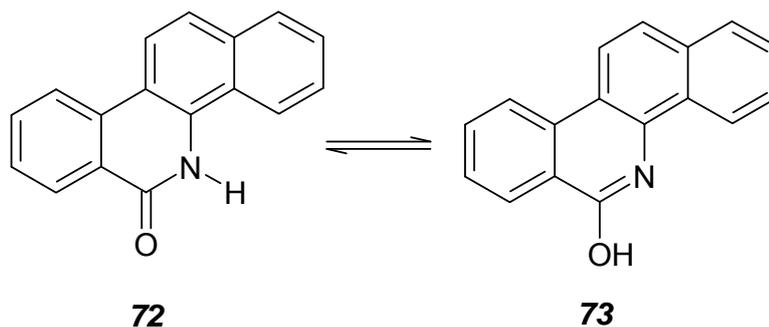


Abb. 2.17: Tautomeriegleichgewicht zwischen Lactam-Form (5,6-Dihydro-6-oxobenzo[c]phenanthridin (72)) und Lactim-Form (6-Hydroxybenzo[c]phenanthridin (73)).

Alternativ wurde in Anlehnung an die Fagaronin-Synthese nach Šmidrkal [1988] versucht, zunächst den Amid-Stickstoff zu methylieren und dann den Sauerstoff zu entfernen. Šmidrkal beschreibt für die Methylierung der Amid-Gruppe eine vorwiegende O-Methylierung in wässriger Acetonlösung, während bei Verwendung des aprotischen Lösungsmittels Tetrahydrofuran (THF) das N-methylierte Derivat als Hauptprodukt entsteht. Im Falle der Umsetzung der Verbindung **69** konnte trotz Verwendung von getrocknetem THF nur das O-methylierte Produkt gewonnen werden (Abb. 2.18).

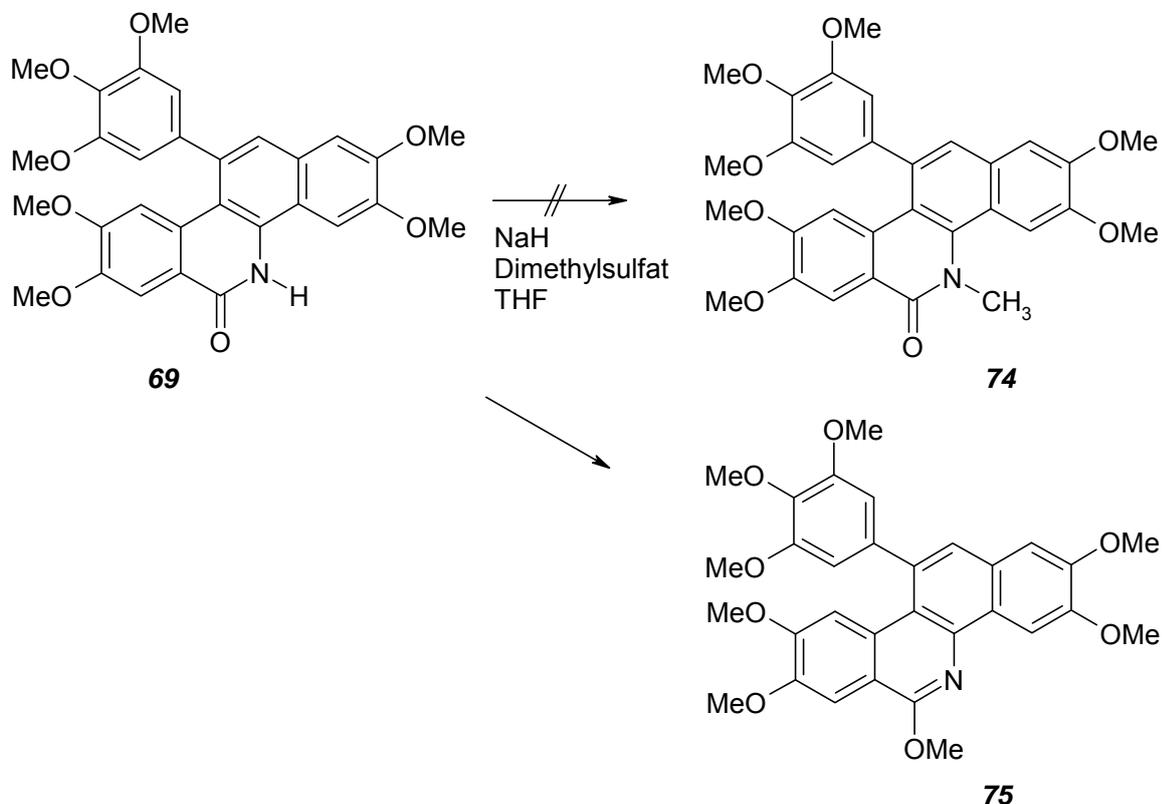


Abb. 2.18: Die Methylierung der Verbindung **69** ergibt das 6-Methoxy-Derivat **75** anstelle des gewünschten N-Methyl-Produktes **74**.

2.2.4 Zusammenfassung

Im Rahmen der Annäherung an das Fagaronin konnten insgesamt vier neue Benzo[*c*]phenanthridin-Derivate synthetisiert werden. So wurde durch Einsatz von 4,5-Dimethoxy-2-methylbenzonnitril die methoxylierte Verbindung **62** (Abb. 2.9) dargestellt. Die folgende Umsetzung von **62** mit *tert*-Butylnitrit in DMF ergab das 6-Oxo-Derivat **69** (Abb. 2.14). Der Versuch den endozyklischen Stickstoff mittels Dimethylsulfat in Gegenwart von Natriumhydrid in trockenem Tetrahydrofuran zu methylieren, war nicht erfolgreich, führte aber zu dem bisher nicht beschriebenen Produkt **75** (Abb. 2.18). Mit Trifluormethansulfonsäure in Chloroform gelang bei der Verbindung **62** die Abspaltung des Substituenten in 11-Position und nach anschließender Methylierung wurde die Verbindung **68** erhalten (Abb. 2.13).

2.3 Chino[7,8-*f*]-1,7-naphthyridine und Isochino[8,7-*c*]-2,7-naphthyridine

2.3.1 Einleitung

Die meisten der bisher synthetisierten 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridinen verfügen aufgrund ihres großen unpolaren Grundgerüsts über eine geringe Wasserlöslichkeit die im nano- bis mikromolaren Bereich liegt [Zebothsen, 2005]. Dies ist hinsichtlich einer Weiterentwicklung zu Arzneistoffen hinderlich, da eine schlechte Wasserlöslichkeit zu Problemen bei den präklinischen Testungen, sowie zu einer zu geringen Bioverfügbarkeit der Substanz führen kann [Faler und Ertl, 2007].

Um mittels der Benzo[*c*]phenanthridin-Synthese nach Clement und Weide [1995] zu besser löslichen Verbindungen zu kommen, wurden 3-Cyan-4-methylpyridin und 2-Cyan-3-methylpyridin anstelle von *o*-Tolunitril eingesetzt. Die Grundkörper der Zielstrukturen, Chino[7,8-*f*]-1,7-naphthyridin und Isochino[8,7-*c*]-2,7-naphthyridin, (Abb. 2.19), können als aza-analoge Benzo[*c*]phenanthridine aufgefasst werden. Durch die zwei zusätzlichen endozyklischen Stickstoffe sollte die Wasserlöslichkeit der Substanzen gegenüber den 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridinen deutlich erhöht sein.

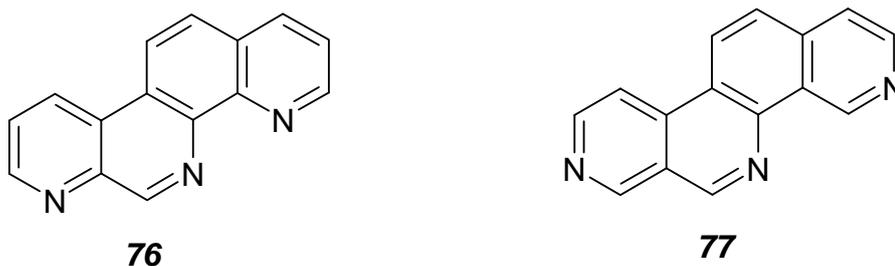


Abb. 2.19: Die chemischen Strukturen des Chino[7,8-*f*]-1,7-naphthyridins (76) und Isochino[8,7-*c*]-2,7-naphthyridins (77).

2.3.2 Synthesen

Die Reaktionsbedingungen wurden entsprechend der Benzo[*c*]phenanthridin-Synthese nach Clement und Weide [1995] gewählt (Abb. 1.12). Als Aldehydkomponenten wurden unterschiedliche aromatische Aldehyde und Paraform-

aldehyd verwendet. Die methoxylierten Aldehyde wurden eingesetzt, da die entsprechend substituierten 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine in den Testungen sehr gute zytostatische Wirkung gezeigt haben. Durch Einsatz von Isopropylbenzaldehyd sollte gezeigt werden, dass auch andersartig substituierte Benzaldehyde als Edukte in Frage kommen. Mit Paraformaldehyd sollten die Grundkörper dargestellt werden. Bei dem Einsatz von 3-Cyan-4-methylpyridin konnte aufgrund der im Vergleich zu *o*-Tolunitril erhöhten CH-Azidität die erforderliche Reaktionstemperatur von 40° auf 25°C gesenkt, sowie die Reaktionszeit von 4 auf 2 h verkürzt werden. Auf diesem Weg wurden die in Abbildung 2.20 wiedergegeben 11,12-Dihydroisochino[8,7-*c*]-2,7-naphthyridin-Derivate **78** - **81** dargestellt. Bei Durchführung der Reaktion ohne Schutzgas, bei einer Temperatur von 80°C und einer Reaktionszeit von 8 h, entstanden die Isochino[8,7-*c*]-2,7-naphthyridin-Derivate (**82** und **83**) als Hauptprodukte.

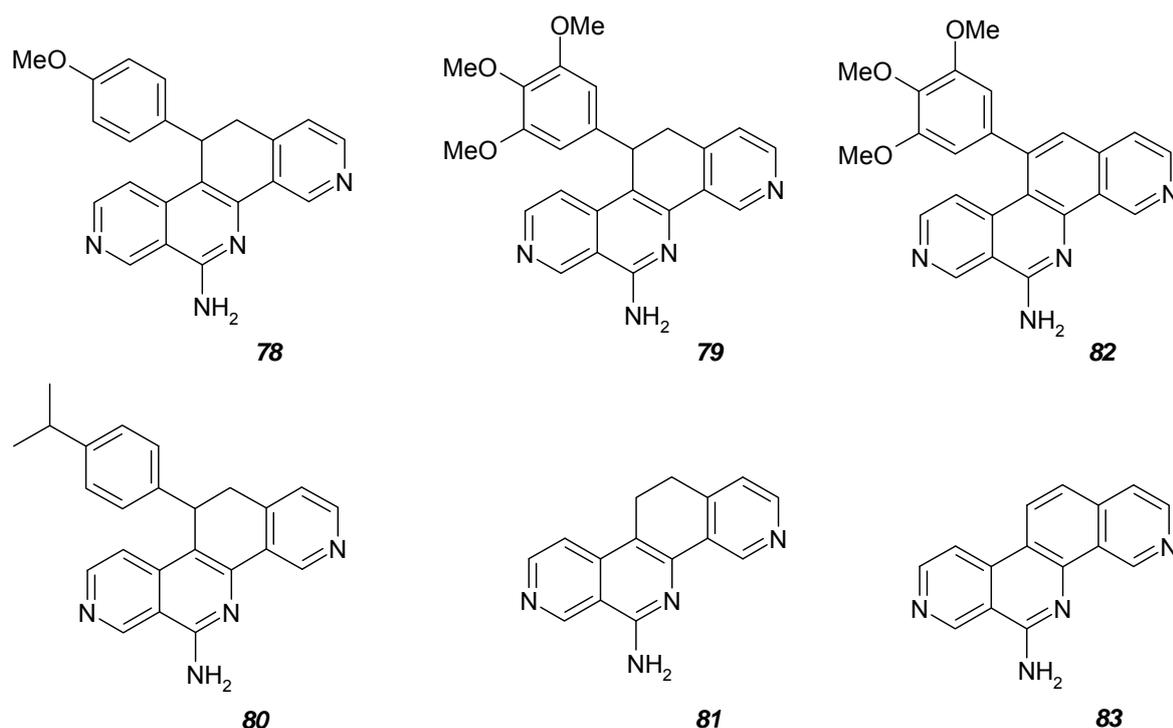


Abb. 2.20: Strukturen der dargestellten Isochino[8,7-*c*]-2,7-naphthyridin-Derivate.

Für die erfolgreiche Umsetzung von 2-Cyan-3-methylpyridin war eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 80°C und eine Verlängerung der Reaktionsdauer auf 7 h erforderlich. Auf diese Weise konnte das Chino[7,8-*f*]-1,7-naphthyridin-Derivat **84** dargestellt werden (Abb. 2.21). Aufgrund einer Konkurrenzreaktion (siehe Kap. 2.4) waren die Ausbeuten gering und eine chromatographische Aufreinigung des

Produktes erforderlich. Die Darstellung weiterer Chino[7,8-*f*]-1,7-naphthyridine gelang nicht.

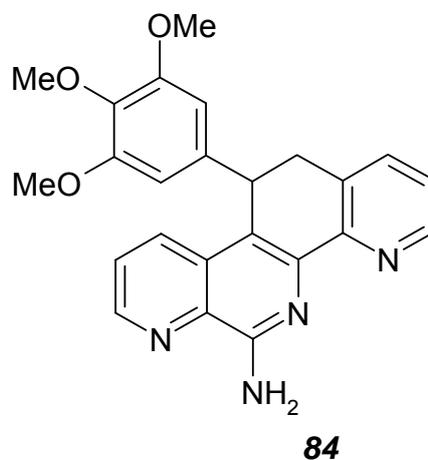


Abb. 2.21: Chemische Struktur des Chino[7,8-*f*]-1,7-naphthyridin-Derivates 84.

Die heterozyklischen Ringsysteme Chino[7,8-*f*]-1,7-naphthyridin und Isochino[8,7-*c*]-2,7-naphthyridin sowie ihre 10,11-Dihydro-Formen sind in der Literatur bisher nicht beschrieben. Entsprechende Derivate konnten im Rahmen dieser Arbeit erstmalig dargestellt werden. Es konnte somit gezeigt werden, dass bei der von Clement und Weide gefundenen Ein-Topf-Synthese auch Pyridin-Derivate anstelle von *o*-Tolunitrilen eingesetzt werden können und sich so neue Heterozyklen darstellen lassen. Die Testung der Löslichkeit der Isochino[8,7-*c*]-2,7-naphthyridine wird exemplarisch für die Verbindung **78** in Kapitel 2.3.3 beschrieben.

Wurde 2-Cyan-3-methylpyridin als Ausgangsverbindung verwendet und die Reaktion bei 25 - 40°C durchgeführt, entstanden anstelle der Chino[7,8-*f*]-1,7-naphthyridin-Derivate 10,11-Dihydro-7-azaindolo[3,2-*h*]chinoline als Hauptprodukte. Diese neu entdeckte Stoffklasse wird in Kapitel 2.4 beschrieben.

2.3.3 Bestimmung der Wasserlöslichkeit

Die Wasserlöslichkeit eines Wirkstoffes ist für seine Pharmakokinetik von entscheidender Bedeutung. Ebenso wie die weiteren Merkmale Lipophilie und pK_s -Wert gehört die Löslichkeit zu den Parametern, die für eine physikochemische Charakterisierung von Wirkstoffen wichtig sind. Um rechtzeitig Vorhersagen über die

Bioverfügbarkeit eines Stoffes machen zu können, sollten diesbezügliche Untersuchungen in einem frühen Stadium der Wirkstoffentwicklung durchgeführt werden. Damit soll verhindert werden, dass die Entwicklung eines Arzneistoffes in einer späten Phase aufgrund ungeeigneter biopharmazeutischer Eigenschaften abgebrochen werden muss und ein hoher finanzieller Schaden entsteht [Venkatesh und Lipper, 2000]. Des Weiteren kann eine geringe Löslichkeit bereits in den *in vitro* Testungen problematisch sein. Schlecht lösliche Verbindungen können während eines Assays ausfallen und als Resultat eine geringere Konzentration als erwartet aufweisen. Für Aktivitätsbestimmungen bedeutet das, dass die Aktivität einer schlecht löslichen Verbindung leicht unterschätzt werden kann. Generell führen schwer lösliche Substanzen häufig zu schwankenden Testergebnissen [Di und Kerns, 2003].

Zebothsen [2005] konnte zeigen, dass die Wasserlöslichkeit der 6-Amino-benzo[c]phenanthridine gering ist und bei einem pH-Wert von 7,0 im nano- bis unteren mikromolaren Bereich liegt. Um die Wasserlöslichkeit der 6-Amino-benzo[c]phenanthridine zu verbessern, wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Isochino[8,7-c]-2,7-naphthyridin- und Chino[7,8-f]-1,7-naphthyridin-Derivate entwickelt. Die Bestimmung der Wasserlöslichkeit der Verbindungen ist exemplarisch für das Hydrochlorid der Substanz 6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-methoxyphenyl)-isochino[8,7-c]-2,7-naphthyridin (**78**) durchgeführt worden.

Das Hydrochlorid der Verbindung **78** wurde auf sein Löslichkeitsverhalten in wässrigen Medien untersucht. Dabei wurde die Löslichkeit in 100 mM Phosphatpuffern mit den pH-Werten 5,0, 6,0 und 7,4 getestet.

Die Kalibrierung erfolgte durch Integration der Flächeninhalte der resultierenden Signale. Die Funktion der 7-Punkt-Kalibrierung ($R^2 > 0,99$; $N = 2$) war in dem untersuchten Bereich von 0,01 bis 5,0 mg/ml linear.

Die Löslichkeit von **78** \times **3 HCl** nimmt von pH 5,0 zu pH 7,4 deutlich ab (Tab. 2.1). Dennoch ist die Sättigungslöslichkeit der Verbindung **78** bei pH 7,4 mit einer Löslichkeit von 1,8 mM im Vergleich zu den bisher getesteten 6-Amino-benzo[c]phenanthridine sehr hoch. Für die von Zur Nieden [2007] synthetisierte Verbindung **21** konnte bei pH 7,4 mit 1,3 mM ein ähnlich hoher Wert bestimmt

werden. Hingegen betrug die von Zebothsen [2005] beobachtete maximale Löslichkeit der 6-Aminobenzo[c]phenanthridine 30,0 μM (pH 7,0).

Tab. 2.1: Löslichkeit der Verbindung 78 \times 3 HCl bei unterschiedlichen pH-Werten .

pH-Wert Medium	Löslichkeit	Löslichkeit
100 mM Phosphatpuffer	[mg/ml]	[mM]
5,0	7,4 \pm 0,1	15,9 \pm 0,3
6,0	3,7 \pm 0,3	8,0 \pm 0,5
7,4	0,8 \pm 0,2	1,8 \pm 0,4

Somit konnten durch die Einführung von zwei endozyklischen Stickstoffatomen in das Benzo[c]phenanthridin-Grundgerüst aza-analoge 6-Aminobenzo[c]phenanthridine mit deutlich verbesserter Löslichkeit synthetisiert werden. Die Löslichkeit ist stark pH abhängig, was sich auf die relativ geringe Basizität der Ringstickstoffe zurückführen lässt.

2.3.4 Zusammenfassung und Ausblick

In Anlehnung der Benzo[c]phenanthridin-Synthese nach Clement und Weide [1995], konnten durch den Einsatz von substituierten Pyridin-Derivaten insgesamt vier 11,12-Dihydroisochino[8,7-c]-2,7-naphthyridine, zwei Isochino[8,7-c]-2,7-naphthyridin-Derivate und ein 11,12-Dihydrochino[7,8-f]-1,7-naphthyridin synthetisiert werden. Sowohl die einzelnen Verbindungen, als auch die heterozyklischen Grundkörper sind in der Literatur bisher nicht beschrieben worden.

Die Löslichkeit des Hydrochlorids der Verbindung **78** wurde in unterschiedlichen Puffersystemen mittels HPLC-Analytik gemessen. Dabei wurde eine um zwei Zehnerpotenzen verbesserte Löslichkeit gegenüber den bisher getesteten 6-Aminobenzo[c]phenanthridinium-Salzen festgestellt und eine dem Derivat **21** (Abb. 1.10) gleichwertige Sättigungslöslichkeit bei physiologischem pH-Wert bestimmt. Die verbesserte Löslichkeit wäre für Testungen und den klinischen Einsatz von großem Vorteil.

Die Bestimmung der Wasserlöslichkeit der restlichen nicht getesteten neu synthetisierten Verbindungen ist zukünftigen Arbeiten vorbehalten und in pharmakologischen Testungen ist zu untersuchen, ob trotz der Einführung der

zusätzlichen Stickstoffatome in das Ringgerüst das Wirkungsspektrum der Benzo[*c*]phenanthridine erhalten geblieben ist.

2.4 10,11-Dihydro-7-azaindolo[3,2-*h*]chinolin-Derivate

2.4.1 Einleitung

Bei der Umsetzung von 2-Cyan-3-methylpyridin mit aromatischen Aldehyden entstanden zunächst nicht wie erwartet die Chino[7,8-*f*]-1,7-naphthyridin-Derivate, sondern die in Abbildung 2.22 dargestellten Verbindungen **85** und **86**. Es handelt sich hierbei um 10,11-Dihydro-7-azaindolo[3,2-*h*]chinoline.

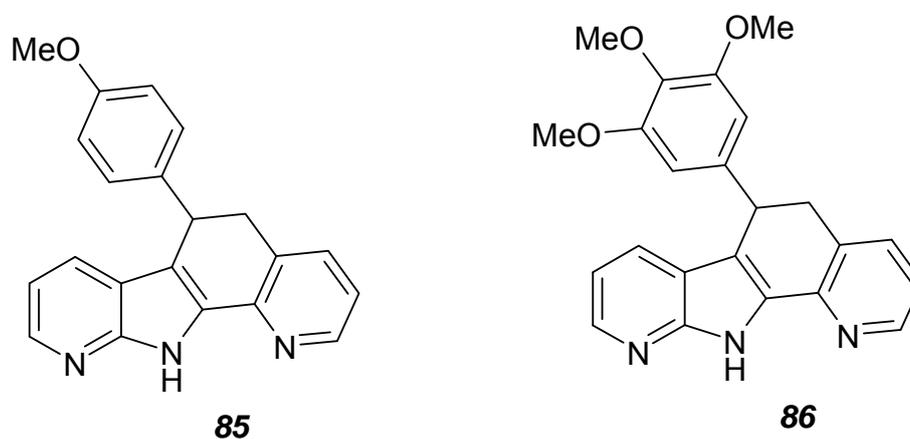


Abb. 2.22: Die 10,11-Dihydro-7-azaindolo[3,2-*h*]chinolin-Derivate **85** und **86**.

Die 7-Azaindolo-10,11-dihydro[3,2-*h*]chinolin-Derivate sind in der Literatur bisher nicht beschrieben und konnten im Rahmen der vorliegenden Arbeit erstmalig dargestellt werden. Der postulierte Reaktionsmechanismus zur Entstehung der 10,11-Dihydro-7-azaindolo[3,2-*h*]chinolin-Derivate ist in Abbildung 2.23 wiedergegeben. Die spektroskopische Strukturaufklärung dieser Substanzklasse ist anhand der Verbindung **85** exemplarisch in Kap. 3.3 dargestellt.

2.4.2 Postulierter Reaktionsmechanismus

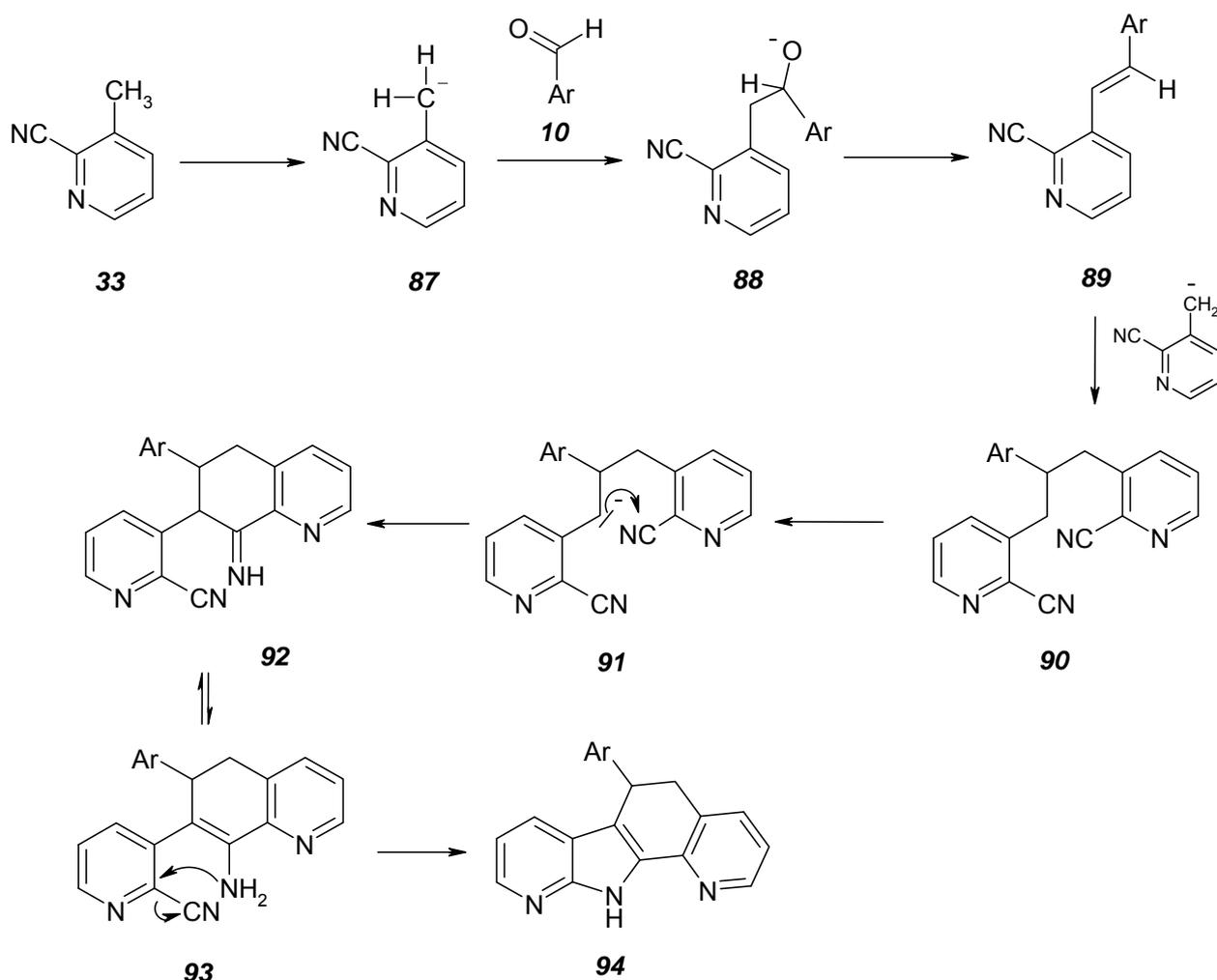


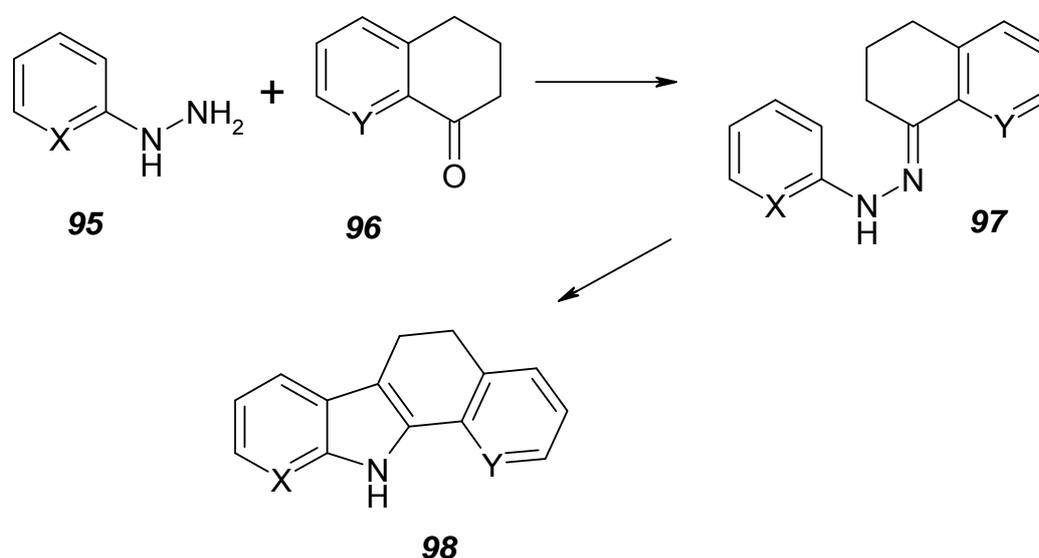
Abb. 2.23: Postulierter Reaktionsmechanismus zur Entstehung der 10,11-Dihydro-7-azaindolo[3,2-*h*]chinolin-Derivate.

Die Entstehung der 10,11-Dihydro-7-azaindolo[3,2-*h*]chinolin-Derivate verläuft zunächst analog zu den 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridinen (Abb.1.9). In einem ersten Schritt wird die Methylgruppe des 2-Cyan-3-methylpyridins (**33**) durch die starke Base Kalium-*tert*-butanolat deprotoniert. Das entstandene Carbanion **87** greift den Carbonyl-Kohlenstoff des Aldehyds **10** im Sinne einer Aldolreaktion nukleophil an. Unter Wasserabspaltung entsteht das aza-analoge Stilbenderivat **89**, an dessen Doppelbindung das Carbanion eines weiteren 2-Cyan-3-methylpyridins angreift. Danach reagiert das durch Deprotonierung einer Methylengruppe des Intermediates **90** gebildete Carbanion **91** mit der Nitrilgruppe unter Bildung des Iminonitrils **92**. Dieses befindet sich im Tautomerie-Gleichgewicht mit dem Enaminonitril **93**. Der abschließende Schritt besteht in einem Angriff des freien Elektronenpaares der

Aminofunktion an der aktivierten Position 2 des Pyridin-Rings und der formalen Abspaltung von HCN.

2.4.3 Alternative Synthesewege

Der viergliedrige Heterozyklus 10,11-Dihydro-7-azaindolo[3,2-*h*]chinolin ist in der Literatur bisher nicht beschrieben worden. Ähnliche Verbindungen hingegen sind bereits bekannt. So konnten Kelly und Parrick 1966 ausgehend von 2-Pyridylhydrazin (**95**) und α -Tetralon (**96**) das 7-Azaindol-Derivat **98** darstellen (Abb. 2.24).



Kelly und Parrick	Thummel und Hegde	10,11-Dihydro-7-azaindolo[3,2- <i>h</i>]chinolin
X = N	X = C	X = N
Y = C	Y = N	Y = N

Abb: 2.24: Synthese der tetrazyklischen Verbindungen **98** nach Kelly und Parrick [1966] und Thummel und Hegde [1988], sowie der theoretischen Darstellung von 10,11-Dihydro-7-azaindolo[3,2-*h*]chinolin nach Kelly und Parrick .

Die Darstellung des Hydrazons **97** erfolgt in Benzol unter Rückfluss. Nach Isolierung erfolgt die Zyklisierung zum 7-Azaindol-Derivat **98** in kochendem Diethylenglykol. Die Ausbeute ausgehend vom Hydrazon beträgt 77 %. Im Gegensatz zu der Fischer-Indolsynthese wird keine Säure eingesetzt, da eine Quarternisierung des Pyridin-Stickstoffs zu einer Deaktivierung der 2 Position führen würde.

Eine weitere vergleichbare Verbindung wurde von Thummel und Hegde 1988 synthetisiert (Abb. 2.24). In einem ersten Schritt wird 5,6,7,8-Tetrahydro-8-chinolinon (**96**) mit Phenylhydrazin (**95**) zu dem Hydrazon **97** umgesetzt. In einem zweiten Schritt zyklisiert das isolierte Hydrazon **97** im Sinne einer Fischer-Indol-Synthese in Gegenwart von Poly-Phosphorsäure bei 100°C zu dem Produkt 3,3'-Dimethylen-2-(2'pyridyl)indol (**98**). Die Gesamtausbeute liegt bei 66 %. Reaktionen, die zu einem substituierten Grundkörper führen sind ebenfalls beschrieben worden [Katritzky *et al.*, 1983; Danish und Prasad, 2004; Herbich *et al.*, 1996; Claret *et al.*, 1991].

Für die Darstellung des 10,11-Dihydro-7-azaindolo[3,2-*h*]chinolins (**98**) würde sich der von Kelly und Parrick verwendete Syntheseweg eignen. Als Edukte für die Synthese des entsprechenden Grundgerüsts wären 2-Pyridylhydrazin (**95**) und 5,6,7,8-Tetrahydro-8-chinolinon (**96**) einzusetzen (Abb. 2.24).

Für einen abschließenden Vergleich der vorgestellten Wege wäre es erforderlich sowohl die im Rahmen dieser Arbeit gefundene Methode, als auch die von Kelly und Parrick beschriebene auf die Eignung zur Darstellung des unsubstituierten 10,11-Dihydro-7-azaindolo[3,2-*h*]chinolins zu testen.

Die bisher erkennbaren Vorteile des neuen Syntheseweges sind die gute Verfügbarkeit der Ausgangsverbindungen, da diese käuflich zu erwerben sind, die Einfachheit der Methode (es handelt sich um eine Ein-Topf-Synthese), die Möglichkeit durch Wahl des Aldehyds unterschiedliche Substituenten in Position 10 einzuführen, sowie die im Vergleich zu den Hydrazinen geringere Toxizität der Ausgangsverbindungen.

2.4.4 Zusammenfassung

Durch die Umsetzung von 2-Cyan-3-methylpyridin mit aromatischen Aldehyden gelang die Darstellung der 10,11-Dihydro-7-azaindolo[3,2-*h*]chinolin-Derivate **85** und **86**. Sowohl die Derivate selbst, wie auch das enthaltene Grundgerüst sind in der Literatur bisher nicht beschrieben worden. Vergleichbare Substanzen sind zwar bekannt und ein alternativer Syntheseweg zur Darstellung des Grundgerüsts denkbar, doch ist die gefundene Synthesemethode durch ihre Einfachheit, Variabilität

der Aldehyd-Komponente und der im Vergleich geringen Toxizität der Ausgangsverbindungen besonders vorteilhaft.

Eine mögliche Anwendung der Verbindungen ist aufgrund der Ähnlichkeit zu den 6-Aminobenzo[c]phenanthridinen in der zytostatischen Therapie zu sehen, und eine Testung auf eine entsprechende antineoplastische Aktivität sollte daher in zukünftigen Arbeiten durchgeführt werden.

3 Spektroskopie

3.1 6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-isochino[8,7-c]-2,7-naphthyridin (79)

3.1.1 Einleitung

In Abbildung 3.1 ist die Verbindung **79** mit Bezifferung der Ringpositionen und Bezeichnung der Ringe dargestellt. Hierbei handelt es sich um einen Vertreter einer den 11,12-Dihydro-6-Aminobenzo[c]phenanthridinen analogen Substanzklasse, die in der Literatur bisher nicht beschrieben wurde. Daher folgt exemplarisch die NMR-spektroskopische Charakterisierung der Substanz **79**.

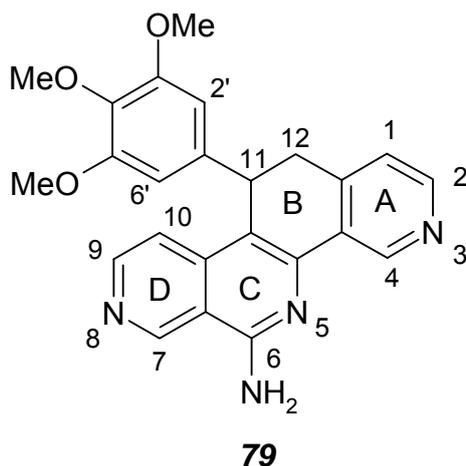


Abb. 3.1: Bezifferung der Ringpositionen und Bezeichnung der Ringe der Verbindung **79**.

3.1.2 ^1H -NMR-Spektroskopie

In Abbildung 3.2 ist das in $\text{DMSO-}d_6$ aufgenommene ^1H -NMR-Spektrum von **79** dargestellt.

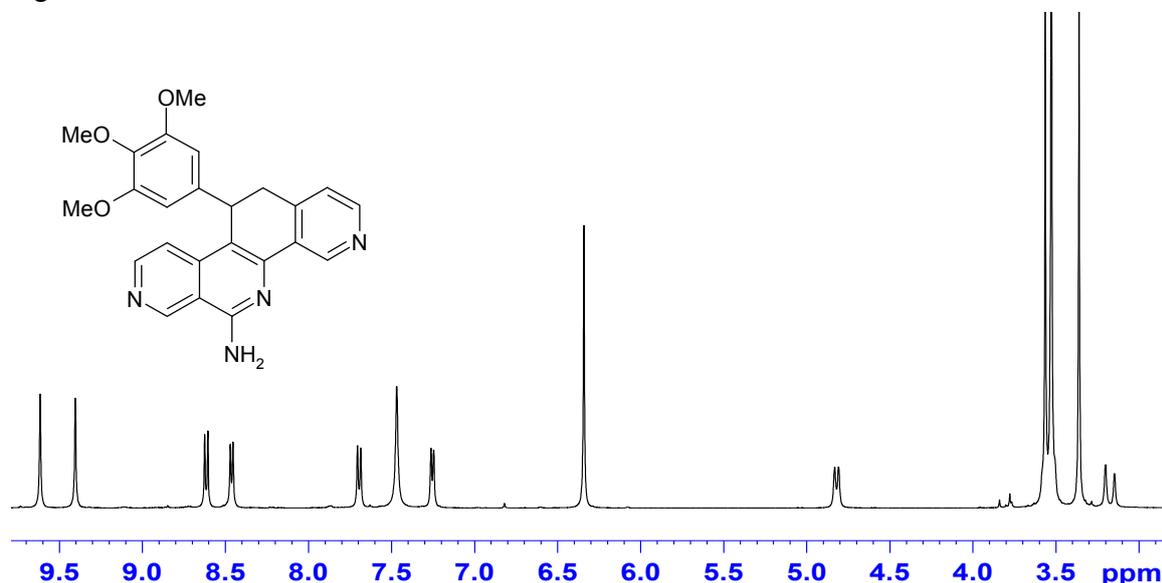


Abb. 3.2: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **79** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

Die Signalaufspaltung der Protonen H-12a, H-12b und H-11 erfolgt analog zu der Signalaufspaltung der 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridine. So lässt sich das Dublett bei 3,12 ppm dem Proton H-12a zuordnen und das Dublett bei 4,82 ppm dem Wasserstoffatom H-11. Das Signal von H-12b wird von den Methoxy-Gruppen bei 3,53 und 3,57 ppm überlagert. Ferner lassen sich weitere Signale aufgrund ihrer chemischen Verschiebung und ihrer Intensität eindeutig zuordnen. So sind die Signale der Methoxy-Gruppen bei 3,53 und 3,57 ppm mit den Integralen 3 und 6 zu erkennen. Das Singulett mit dem Integral von 2 bei 6,34 ppm gehört zu den Protonen 2' und 6', das breite Singulett bei 7,47 ppm verschwindet nach H/D-Tausch und kann daher eindeutig der NH_2 -Gruppe zugeordnet werden. Des Weiteren lassen sich vier Dubletts und zwei Singuletts mit den chemischen Verschiebungen von 7,26, 7,70, 8,46, 8,62, 9,40 und 9,62 ppm erkennen. Hierbei handelt es sich um die Signale der Protonen des A- und des D-Rings.

Die eindeutige Zuordnung der Protonen des aromatischen Grundkörpers ist anhand des einfachen ^1H -NMR-Spektrums nicht möglich. Die genaue Bestimmung erfolgte durch die Durchführung eines ^1H , ^1H -Long-Range-COSY Experiments (Kap. 3.1.3).

3.1.3 $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -Long-Range-COSY

Die Abbildung 3.3 zeigt das in $\text{DMSO-}d_6$ aufgenommene $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -Long-Range-COSY-Spektrum der Verbindung **79**.

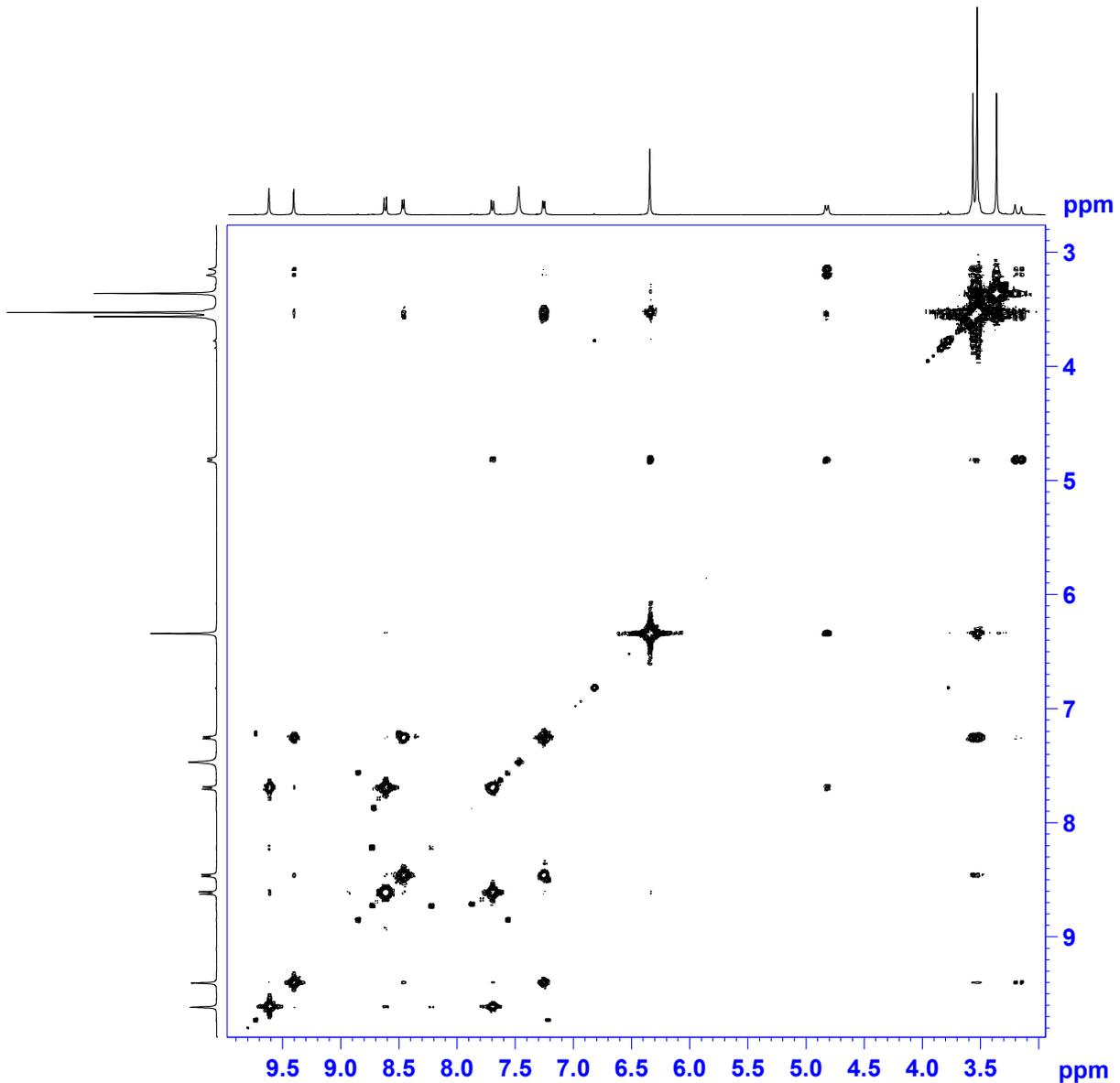


Abb. 3.3: Das $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -Long-Range-COSY-Spektrum von **79**.

Im aromatischen Bereich des Spektrums sind zwei unterschiedliche Spinsysteme zu erkennen, das erste wird von den untereinander koppelnden Protonen mit den chemischen Verschiebungen 7,26, 8,46 und 9,40 ppm gebildet, das zweite besteht aus den Wasserstoffatomen mit den chemischen Verschiebungen 7,70, 8,62 und 9,62 ppm. Es handelt sich jeweils um die Protonen des A- bzw. D-Rings. Anhand der

Kopplungen der aromatischen mit den aliphatischen Protonen und der Signalaufspaltung im eindimensionalen Spektrum können die genauen Positionen der Protonen bestimmt werden. So nimmt die Intensität der Kreuzsignale mit zunehmender Entfernung der koppelnden Kerne ab. Das Proton H-12b koppelt mit den Wasserstoffkernen der chemischen Verschiebungen 7,26, 8,46 und 9,40 ppm. Diese können dem Spinsystem des A-Ringes zugeordnet werden, da maximal 5J -Kopplungen zu beobachten sind und eine Kopplung zwischen H-12b und H-7 oder H-9 jeweils einer 6J -Kopplung entspräche. Zwischen H-11 und den Spinsystemen des Grundkörpers ist nur eine Kopplung mit dem Signal bei 7,70 ppm zu erkennen. Dies kann somit der Position 10 zugeordnet werden, da die die Positionen 9 und 7 weiter entfernt sind. Aufgrund der vicinalen Kopplung kann das Dublett bei 8,62 ppm als Signal des H-9 Kerns identifiziert werden. Das Singulett bei 9,62 gehört schließlich zu H-7. Die Zuordnung der Protonen des A-Rings gelingt auf entsprechende Weise. Die aus den eindimensionalen und zweidimensionalen Spektren entnommenen Informationen sind in Tabelle 3.1 zusammengestellt.

Tab. 3.1: Resonanzlagen, Multiplizitäten und Kopplungskonstanten der Protonen von 79.

Chemische Verschiebung [ppm]	Integral	Zuordnung	Signal-aufspaltung	Kopplungs-konstante [Hz]
3,18	1	H-12a	d	$^2J_{\text{H-12a/H-12b}} = 16,2$
3,53	6	-OCH ₃	s	-
3,57	3	-OCH ₃	s	-
4,82	1	H-11	s	$^3J_{\text{H-11/H-12b}} = 6,9$
6,34	2	H-2',3'	s	-
7,26	1	H-1	d	$^3J_{\text{H-1/H-2}} = 4,8$
7,47	2	-NH ₂	s	-
7,70	1	H-10	d	$^3J_{\text{H-10/H-9}} = 5,9$
8,46	1	H-2	d	$^3J_{\text{H-2/H-1}} = 4,8$
8,62	1	H-9	d	$^3J_{\text{H-9/H-10}} = 5,9$
9,40	1	H-4	s	-
9,62	1	H-7	s	-

3.1.4 ^{13}C -NMR-Spektroskopie

In der Abbildung 3.4 ist das ^1H -Breitband entkoppelte ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **79** dargestellt.

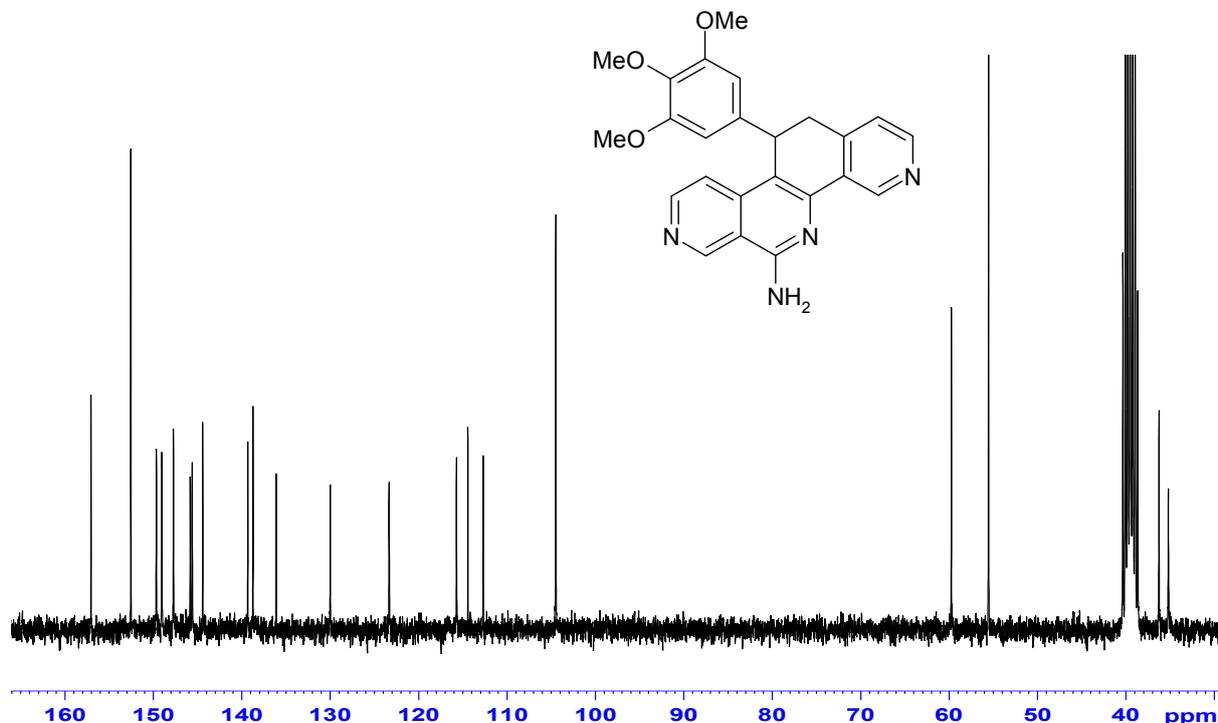


Abb. 3.4: ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **79**.

In dem ^{13}C -NMR-Spektrum von **79** finden sich aufgrund der magnetischen Äquivalenz der Kohlenstoffe C-2' und C-6', C-3' und C-5', sowie der Methoxy-Gruppen an den Positionen C-3' und C-5' insgesamt 21 Signale. Anhand der chemischen Verschiebungen kann eine vorläufige Zuordnung einiger Peaks erfolgen. Die chemischen Verschiebungen von sekundären aliphatischen C-Atomen liegen in einem Bereich von 20 - 45 ppm, tertiäre zwischen 30 und 60 ppm und Methoxy-Gruppen bei 45 - 60 ppm [Friebolin, 1999]. So lassen sich die Signale bei 35,2 und 36,3 ppm den Kohlenstoffatomen C-11 und C-12 zuordnen und die Methoxy-Gruppen den Peaks bei 55,5 und 59,8 ppm. Die aromatischen ^{13}C -Kerne liegen zwischen 110 und 160 ppm. Des Weiteren ist eine Zuordnung der magnetisch äquivalenten Kerne möglich, da sie im Spektrum an der höchsten Intensität zu erkennen sind. Im aliphatischen Bereich ist es das Signal bei 55,5 ppm, welches somit den beiden Methoxy-Gruppen in C-3' und C-5' zuzuordnen ist. Im

aromatischen Bereich lassen sich die Peaks der Kohlenstoffatome C-2' und C-6' (104,5 ppm) sowie C-3' und C-5' (152,5) identifizieren.

3.1.5 $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -COSY

Anhand des in Abbildung 3.5 aufgeführten zweidimensionalen $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -korrelierten Spektrums können die Protonen den wasserstofftragenden Kohlenstoffen zugeordnet werden.

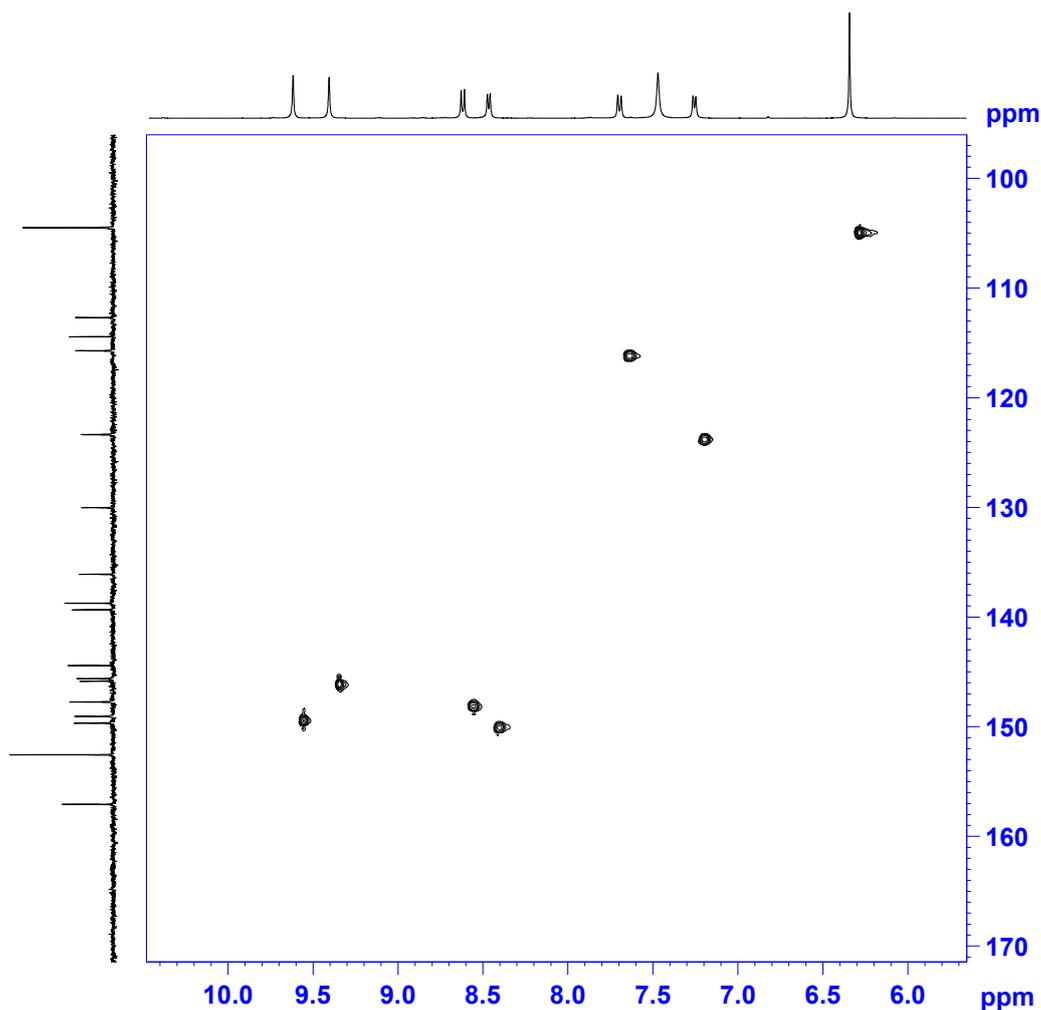


Abb. 3.5: Aromatischer Bereich des $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -COSY-Spektrums von 79.

Die aus dem $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -Korrelations-Spektrum (Abb. 3.5) erhaltenen Informationen sind in der Tabelle 3.2 dargestellt.

Tab. 3.2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Auswertung des $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -Korrelations-Spektrums von 79.

Chemische Verschiebung der C-Atome [ppm]	korrelierte chemische Verschiebung der Protonen [ppm]	Zuordnung
35,2	3,18	H-12a
36,3	4,82	H-11
55,5	3,53	-OCH ₃
59,8	3,57	-OCH ₃
104,6	6,34	H-2',H-6'
115,7	7,70	H-10
123,3	7,26	H-1
145,8	9,40	H-4
147,7	8,62	H-9
149,0	9,62	H-7
149,7	8,46	H-2

Mit Hilfe des eindimensionalen ^{13}C -NMR-Spektrums sowie des zweidimensionalen $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -Korrelations-Spektrum konnten sämtliche protonentragende und einige quartäre Kohlenstoffkerne eindeutig zugeordnet werden. Die Bestimmung der verbliebenen quartären Kohlenstoffatome erfolgte unter Verwendung von Inkrementberechnungen auf Grundlage von bekannten substituierten Benzol-Derivaten [Hesse *et al.*, 2005; ChemDraw Ultra 11.0].

3.1.6 Zusammenfassung

Die Zusammenfassung der Ergebnisse der Spektrenauswertungen der Verbindung **79** ist in Abbildung 3.6 dargestellt.

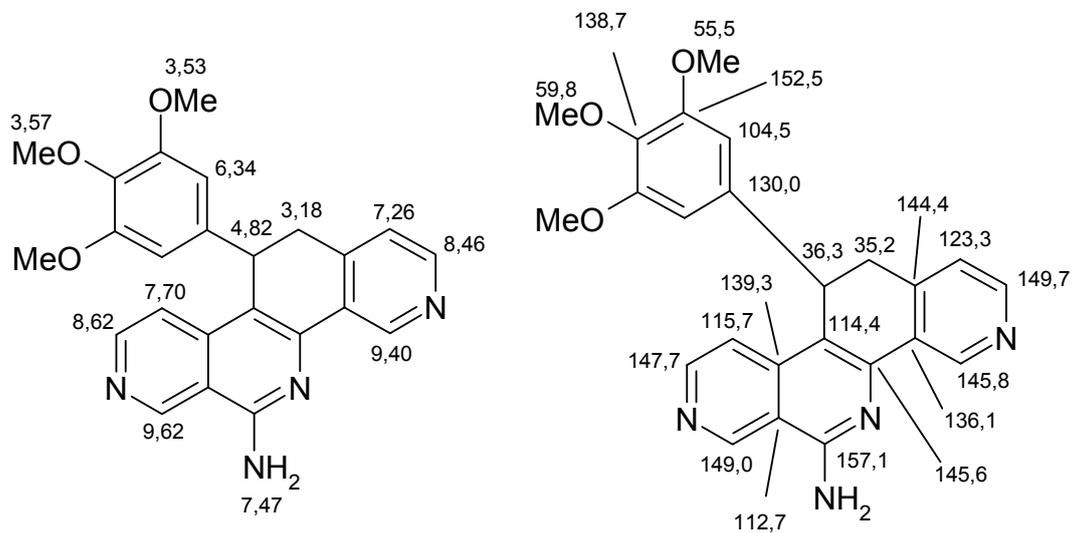


Abb. 3.6: Zuordnung der chemischen Verschiebungen in ppm der Protonen (links) und der Kohlenstoffatome (rechts) der Verbindung **79**.

3.2 6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-chino[7,8-f]-1,7-naphthyridin (**84**)

3.2.1 Einleitung

Die Bezifferung und die Ringpositionen der Verbindung **84** sind in Abbildung 3.7 dargestellt. Hierbei handelt es sich um einen Vertreter einer den 11,12-Dihydro-6-aminobenzo[*c*]phenanthridinen analogen Substanzklasse, die in der Literatur bisher nicht beschrieben wurde. Daher folgt exemplarisch die NMR-spektroskopische Charakterisierung der Substanz **84**.

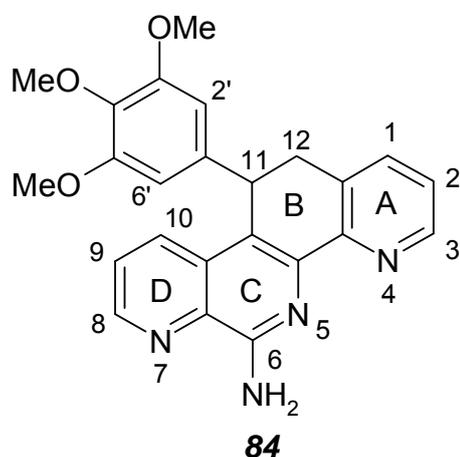


Abb. 3.7: Bezifferung der Ringpositionen und Bezeichnung der Ringe der Verbindung **84**.

3.2.2 ^1H -NMR-Spektroskopie

In Abbildung 3.8 ist das in $\text{DMSO-}d_6$ aufgenommene ^1H -NMR-Spektrum von **84** dargestellt.

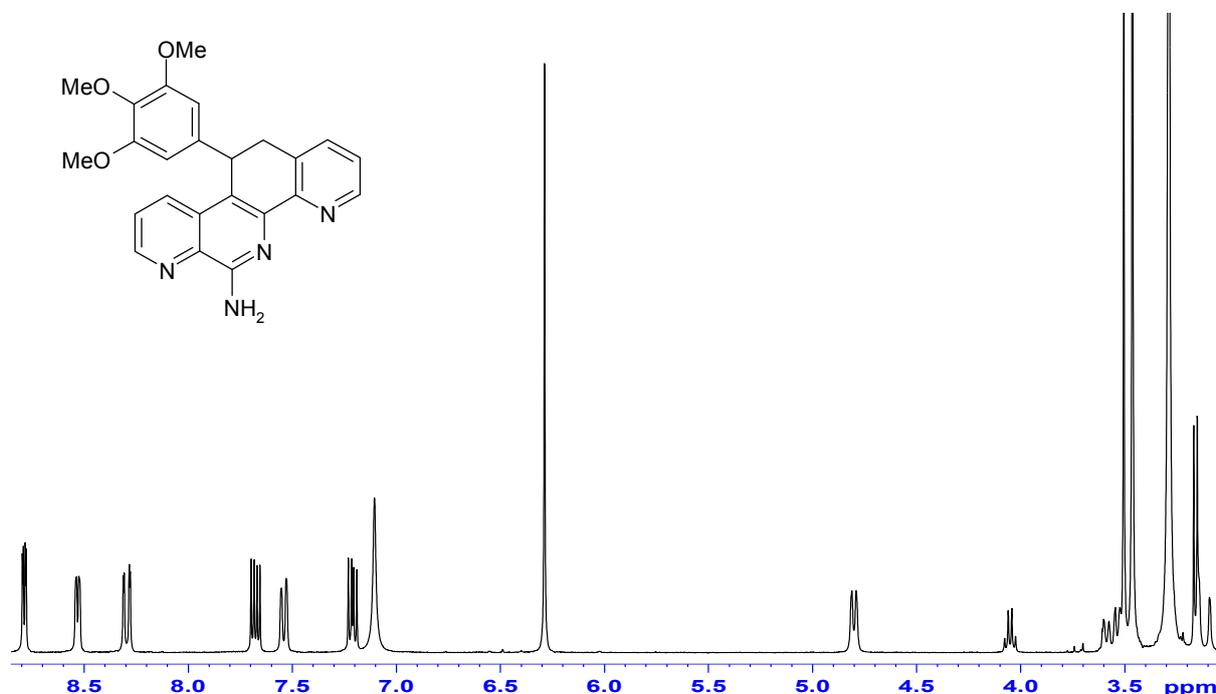


Abb. 3.8: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **84**.

Die Signalaufspaltung ist der der entsprechenden 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine sehr ähnlich. So lassen sich die Signale bei 3,12 ppm und bei 3,56 ppm den Protonen 12a und 12b zuordnen und das Dublett bei 4,80 ppm zu H-11. Ferner lässt sich die Zugehörigkeit weiterer Signale aufgrund ihrer chemischen Verschiebung und ihrer Intensität eindeutig bestimmen. So sind die Signale der Methoxy-Gruppen bei 3,46 und 3,50 ppm mit den Integralen 3 und 6 zu erkennen. Das Singulett mit dem Integral von 2 bei 6,29 ppm gehört zu den Protonen 2' und 6', das breite Singulett bei 7,10 ppm, welches nach Zugabe von D_2O verschwindet, zu der NH_2 -Gruppe. Des Weiteren lassen sich insgesamt sechs Dubletts von Dubletts mit den chemischen Verschiebungen von 7,21, 7,54, 7,68, 8,30, 8,53 und 8,79 ppm erkennen. Hierbei handelt es sich um zwei AMX-Spinsysteme, die den Protonen der Ringe A und D zuzuordnen sind. Die genaue Zuordnung der Protonen des aromatischen Grundkörpers ist anhand des eindimensionalen ^1H -NMR-Spektrums nicht möglich. Daher wurde zusätzlich ein ^1H , ^1H -Long-Range-COSY Experiment durchgeführt (siehe Kap. 3.2.3).

3.2.3 $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -Long-Range-COSY

Die Abbildung 3.9 zeigt das in $\text{DMSO-}d_6$ aufgenommene $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -Long-Range-COSY-Spektrum der Verbindung **84**.

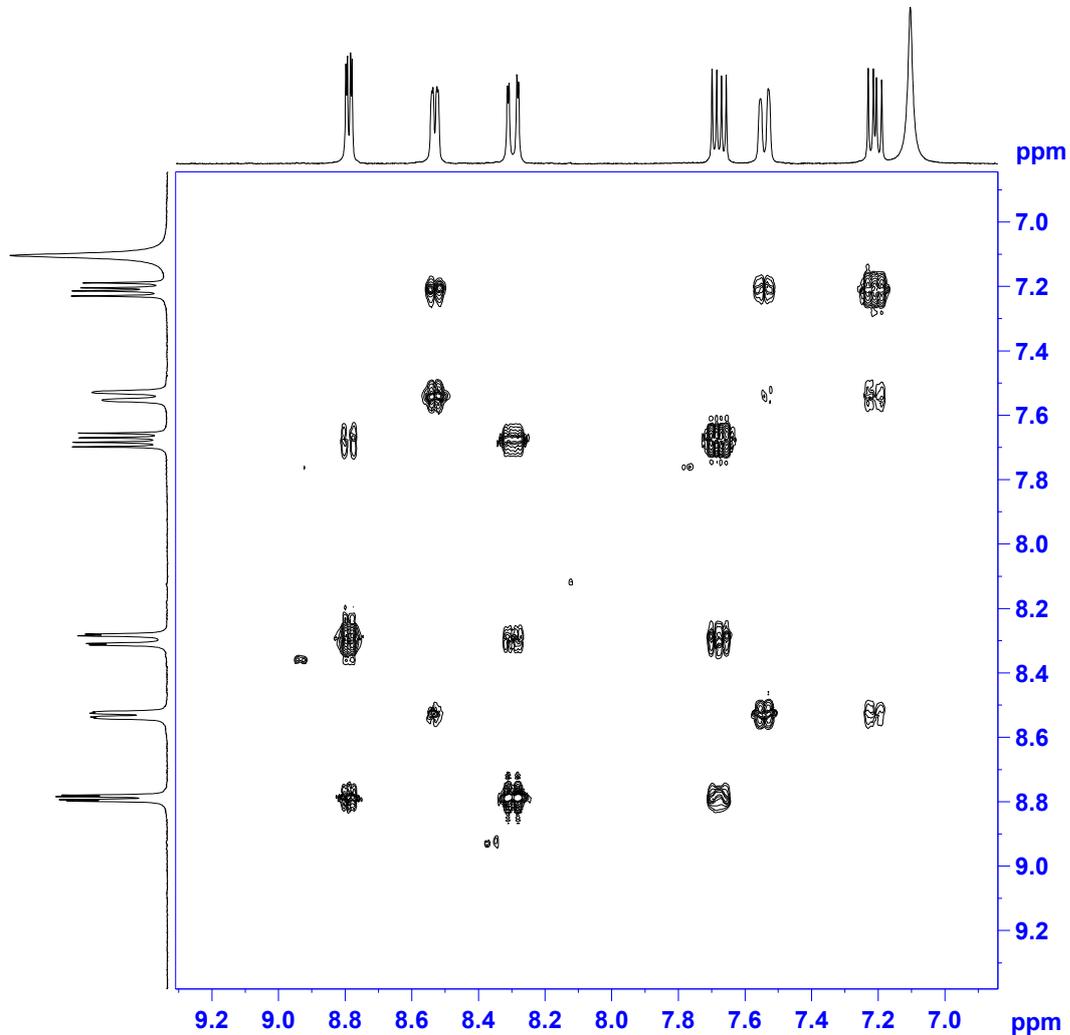


Abb. 3.9: Ausschnitt des aromatischen Bereichs des $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -Long-Range-COSY-Spektrums.

Anhand der Kreuzsignale im $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -Long-Range-COSY-Spektrum können die drei Dubletts von Dubletts bei 7,21, 7,54 und 8,53 ppm als ein zusammengehörendes AMX-Spinsystem identifiziert werden. Das zweite AMX-Spinsystem besteht aus den drei Dubletts von Dubletts bei 7,68, 8,30 und 8,79 ppm. Eine genauere Zuordnung zu den Ringen ist durch die Kopplung der Protonen des aromatischen Bereichs mit denen des aliphatischen Bereichs möglich. So koppelt das Proton H-12b mit den Protonen der chemischen Verschiebung 7,21, 7,54 und 8,53 ppm, diese sind somit dem A-Ring zuzurechnen. Entsprechend gehören die Signale bei 7,68, 8,30 und

8,79 ppm zu den Protonen des D-Rings. Die abschließende Zuordnung der Protonen erfolgte unter Verwendung von Inkrementberechnungen auf Grundlage von bekannten substituierten Benzol-Derivaten [Hesse *et al.*, 2005; ChemDraw Ultra 11.0].

Die Auswertungen der ein- und zweidimensionalen ^1H -NMR-Spektren sind in Tabelle 3.3 zusammengefasst.

Tab. 3.3: Zuordnung der Protonen der Verbindung 84.

Chemische Verschiebung [ppm]	Integral	Zuordnung	Signal-aufspaltung	Kopplungs-konstante [Hz]
3,12	1	H-12a	d	$^2J_{\text{H-12a/H-12b}} = 15,9$
3,46	6	-OCH ₃	s	-
3,50	3	-OCH ₃	s	-
3,55	1	H-12b	dd	$^2J_{\text{H-12b/H-12a}} = 16,4$ $^3J_{\text{H-12b/H-11}} = 7,8$
4,80	1	H-11	d	$^3J_{\text{H-11/H-12b}} = 6,1$
6,29	2	H-2', H-6'	s	-
7,10	2	-NH ₂	s	-
7,21	1	H-2	dd	$^3J_{\text{AM}'} = 7,5$ $^3J_{\text{MX}'} = 4,7$
7,54	1	H-1	d	$^3J_{\text{AM}'} = 6,9$
7,68	1	H-9	dd	$^3J_{\text{AM}''} = 8,5$ $^3J_{\text{MX}''} = 4,2$
8,30	1	H-10	dd	$^3J_{\text{AM}''} = 8,6$ $^4J_{\text{AX}''} = 1,4$
8,53	1	H-3	dd	$^3J_{\text{MX}'} = 4,7$ $^4J_{\text{AX}'} = 1,1$
8,79	1	H-8	dd	$^3J_{\text{AM}''} = 4,2$ $^4J_{\text{AX}''} = 1,4$

3.2.4 ^{13}C -NMR-Spektroskopie

In der Abbildung 3.10 ist das ^1H -Breitband entkoppelte ^{13}C -NMR-Spektrum von **84** dargestellt.

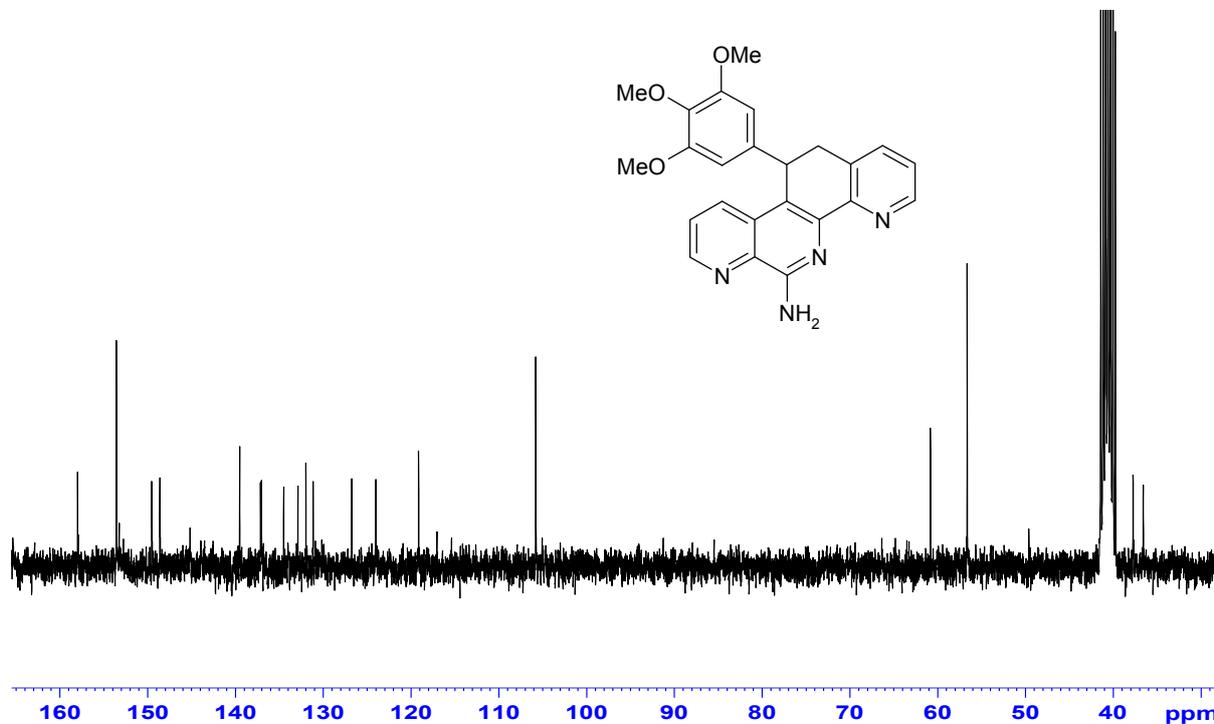


Abb. 3.10: ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **84**.

Die Signale der Kohlenstoffatome C-2' und C-6', C-3' und C-5', sowie die Methoxy-Gruppen an den Positionen C-3' und C-5' weisen aufgrund ihrer chemischen und magnetischen Äquivalenz jeweils dieselben chemischen Verschiebungen auf. Daher tauchen im ^{13}C -NMR-Spektrum 21 statt 24 Peaks auf. Die eindeutige Zuordnung der Peaks zu den genannten Kohlenstoffatomen ist über die Signalintensität und anhand der chemischen Verschiebung möglich. Die C-Atome der Methoxy-Gruppen sind durch den Elektronenzug des Sauerstoffs etwas magnetisch entschirmt und daher bei 56,6 ppm zu finden. Das Signal von C-2' und C-6' liegt bei 105,8 ppm, das von C-3' und C-5' bei 153,6 ppm. Weitere Aussagen lassen sich anhand eines $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -Korrelations-Spektrums ($^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -COSY) ableiten (Kap. 3.2.5).

3.2.5 $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -COSY

Die direkten Kopplungen zwischen Kohlenstoffatom und Proton erscheinen als Kreuzsignale ($^1J_{\text{C,H}}$), wodurch sich die wasserstofftragenden Kohlenstoffe eindeutig zuordnen lassen. Eine Aussage über die quartären Kohlenstoffatome ist jedoch nicht möglich.

In Abbildung 3.11 ist der Ausschnitt des aromatischen Bereichs des $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -COSY-Spektrums der Verbindung **84** wiedergegeben.

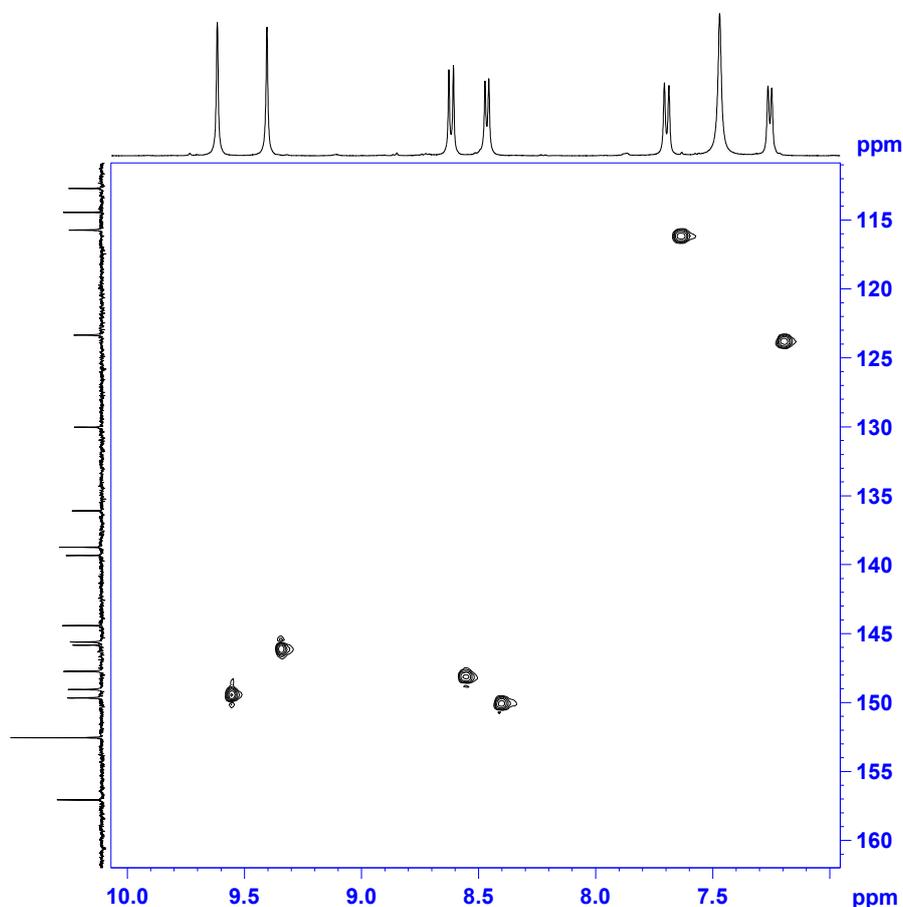


Abb. 3.11: Aromatischer Bereich des $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -COSY-Spektrums von **84**.

Die aus dem $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -Korrelations-Spektrum (Abb. 3.11) erhaltenen Informationen sind in der Tabelle 3.4 dargestellt.

Tab. 3.4: Zusammenfassung der Ergebnisse der Auswertung des $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -Korrelations-Spektrums von **84.**

Chemische Verschiebung der C-Atome [ppm]	korrelierte chemische Verschiebung der Protonen [ppm]	Zuordnung
36,6	3,12/3,55	H-12a/H-12b
37,7	4,80	H-11
55,5	3,46	-OCH ₃
59,8	3,50	-OCH ₃
105,8	6,34	H-2',H-6'
124,0	7,21	H-2
126,8	7,68	H-9
132,9	8,30	H-10
137,0	7,54	H-1
148,6	8,53	H-3
149,5	8,79	H-8

Mit Hilfe des eindimensionalen ^{13}C -NMR-Spektrums sowie des zweidimensionalen $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -Korrelations-Spektrums konnten sämtliche protonen tragende und einige quartäre Kohlenstoffkerne eindeutig zugeordnet werden. Die Bestimmung der verbliebenen quartären Kohlenstoffatome erfolgte unter Verwendung von Inkrementberechnungen auf Grundlage von bekannten substituierten Benzol-Derivaten und vergleichen mit den literaturbekannten chemischen Verschiebungen von unterschiedlichen Strukturelementen [Hesse *et al.*, 2005; ChemDraw Ultra 11.0]. Aufgrund größerer Differenzen in den Werten des simulierten Spektrums zu denen der bekannten Strukturelemente sowie der im ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **84** auftauchenden Verschiebungen, war eine eindeutige Zuordnung nicht möglich.

3.2.6 Zusammenfassung

Die Zusammenfassung der Ergebnisse der Spektrenauswertungen ist in Abbildung 3.12 dargestellt.

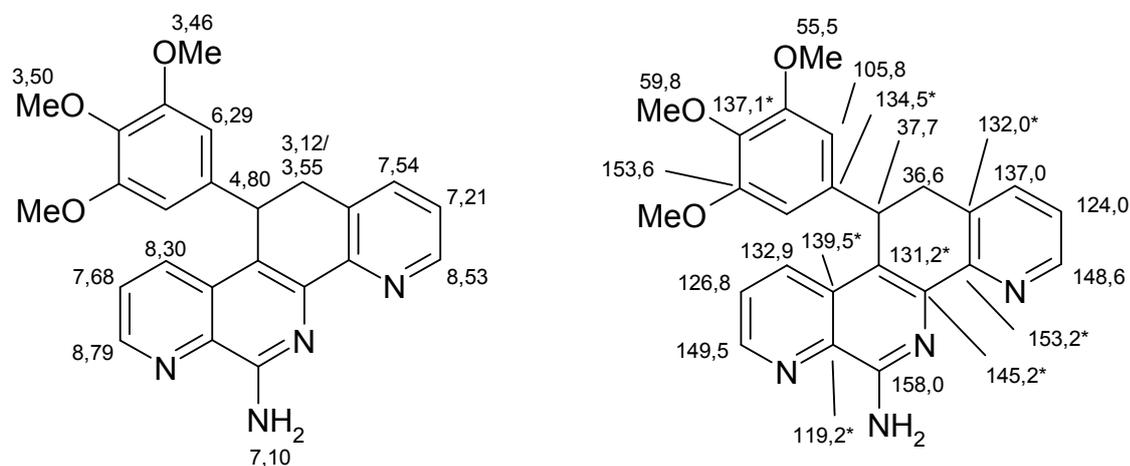


Abb. 3.12: Zuordnung der chemischen Verschiebungen in ppm der Protonen (links) und der Kohlenstoffatome (rechts) von Verbindung 84. *) Die Zuordnung der quartären Kohlenstoffe ist nicht eindeutig, sie erfolgte anhand von Inkrementberechnungen und dem Vergleich mit literaturbekannten chemischen Verschiebungen verschiedener Strukturelemente.

3.3 10,11-Dihydro-10-(4-methoxyphenyl)-7-azaindolo- [3,2-*h*]chinolin (85)

3.3.1 Einleitung

In Abbildung 3.13 ist das 10,11-Dihydro-7-azaindolo[3,2-*h*]chinolin-Derivat **85** mit Bezifferung der Ringpositionen und Bezeichnung der Ringe dargestellt. Entsprechende Verbindungen sind in der Literatur bisher nicht beschrieben worden. Daher wurde eine umfassende NMR-spektroskopische Charakterisierung durchgeführt.

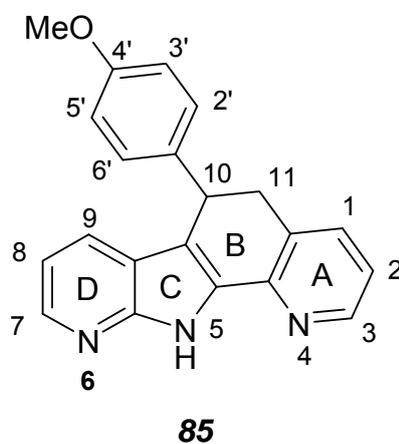


Abb. 3.13: Bezifferung der Ringpositionen und Bezeichnung der Ringe der Verbindung 85.

3.3.2 ^1H -NMR-Spektroskopie

Die Abbildung 3.14 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum der in DMSO_d_6 gelösten Verbindung **85**.

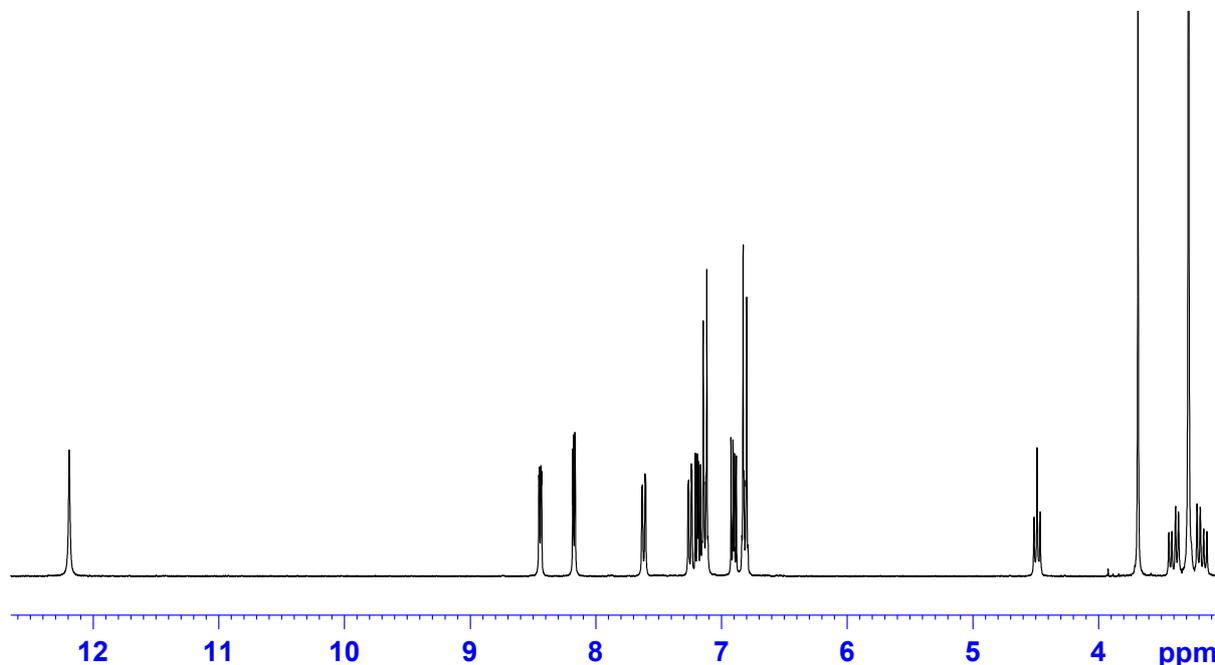


Abb. 3.14: ^1H -NMR-Spektrum von 10,11-Dihydro-10-(4-methoxyphenyl)-7-azaindolo[3,2-h]-chinolin (**85**).

Im ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **85** sind die Signale der aliphatischen Protonen im hohen Feld zwischen 3,0 und 4,5 ppm zu finden. Die Signale der aromatischen Protonen liegen zwischen 6,7 und 8,5 ppm. Auffällig ist das stark in das tiefe Feld verschobene Signal bei 12,18 ppm. Dieses konnte nach Literaturangaben für 7-Azaindol [Liu *et al.*, 1992] und Auswertung des $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -Korrelationspektrums (Kap. 3.3.5) dem Proton in Position 5 zugeordnet werden. Ausschnitte des aliphatischen und des aromatischen Bereichs sind jeweils in den Abbildungen 3.15 und 3.16 wiedergegeben.

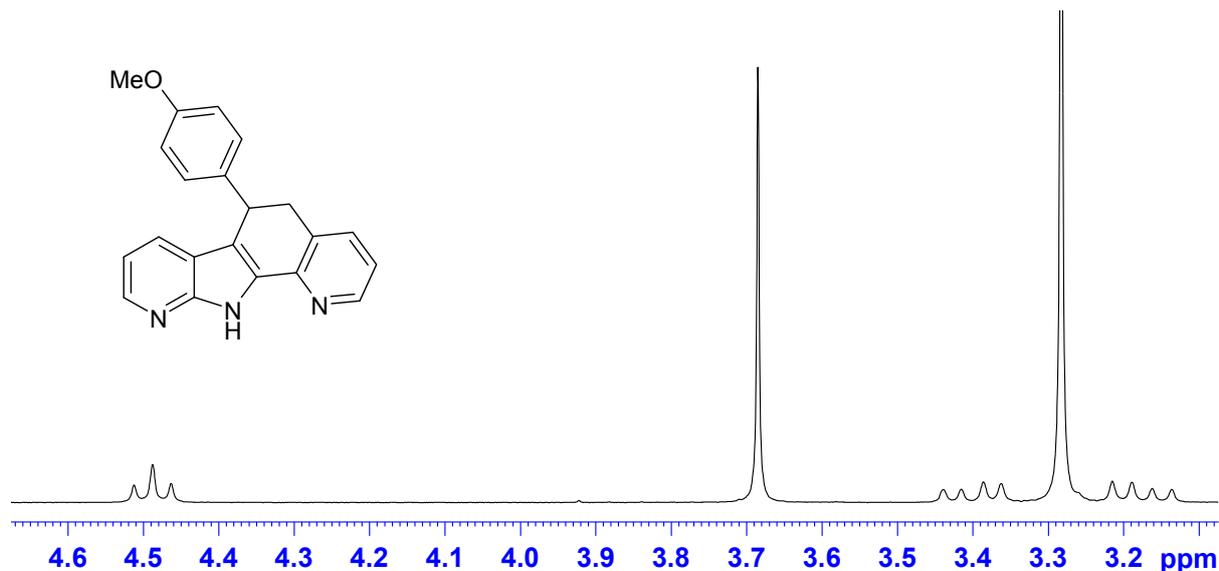


Abb. 3.15: Aliphatischer Bereich des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von der Verbindung **85**.

Die Signale bei 3,18 und 3,40 ppm lassen sich den Protonen mit der Ringgerüstposition 11 zuordnen. Die Aufspaltung erfolgt durch die Kopplung der beiden Protonen miteinander und mit dem Proton in Position 10. Die Signal-Aufspaltung erfolgt nach höherer Ordnung. Es handelt sich um ein ABX-System, dessen Auswertung entsprechend der Regeln für Spektren erster Ordnung für die vicinalen Kopplungen die Kopplungskonstanten $^3J_{\text{AX}} = 7,9 \text{ Hz}$ und $^3J_{\text{BX}} = 7,1 \text{ Hz}$ ergibt. Das Signal mit dem Integral von eins bei 4,49 ppm entspricht dem Proton in Position 10. Die Aufspaltung des Signals erfolgt durch die Kopplung mit den Protonen der Position 11 und entspricht einem Triplett. Die CH_2 -Gruppe der Position 11 stellt den AB-Teil des ABX-Systems und die CH-Gruppe der Position 10 den X-Teil des ABX-Systems dar.

Das Singulett bei 3,69 ppm mit dem Integral von drei stammt von den drei Protonen der Methoxy-Gruppe.

In Abbildung 3.16 ist der aromatische Bereich des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der Verbindung **85** wiedergegeben. Das Dublett mit dem Integral von zwei bei 6,81 gehört zu den Protonen 3' und 5' und weist eine Kopplungskonstante von 8,7 Hz auf. Das Dublett bei 7,13 lässt sich den Protonen 2' und 6' zuordnen, die Kopplung beträgt 8,7 Hz. Ferner lassen sich insgesamt sechs Dubletts von Dubletts mit den chemischen Verschiebungen von 6,90, 7,19, 7,25, 7,62, 8,17 und 8,44 ppm erkennen. Hierbei handelt es sich um zwei AMX-Systeme, die den Protonen der Ringe A und D zuzuordnen sind.

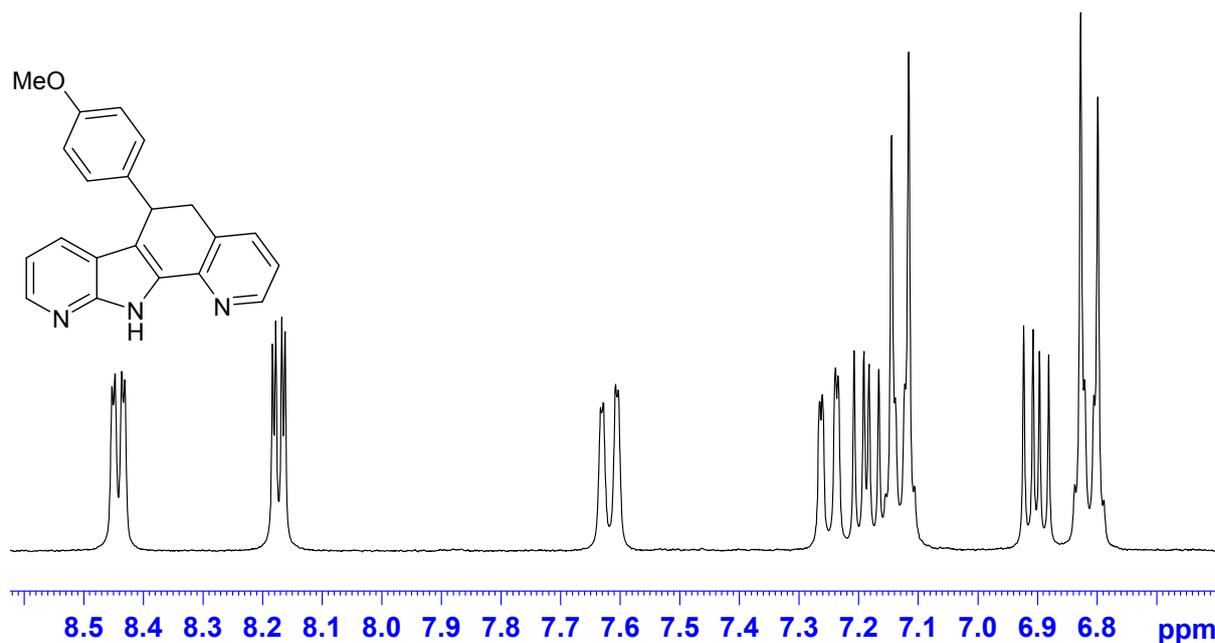


Abb. 3.16: Aromatischer Bereich des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der Verbindung 85.

Nach Auswertung des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums lassen sich die Signale der aromatischen Protonen der Positionen 1, 2, 3, 7, 8 und 9 nicht eindeutig festlegen. Um diesbezüglich genauere Informationen zu erhalten, wurden im Folgenden das zweidimensionale Protonen-Korrelationsspektrum und Inkrementberechnungen zur Auswertung herangezogen.

3.3.3 $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY

Mit Hilfe des in Abbildung 3.17 dargestellten zweidimensionalen Protonen-Korrelations-Spektrums, bei dem auf beiden Achsen das ^1H -NMR-Spektrum aufgetragen ist, können vicinale und geminale $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -Kopplungen erfasst werden.

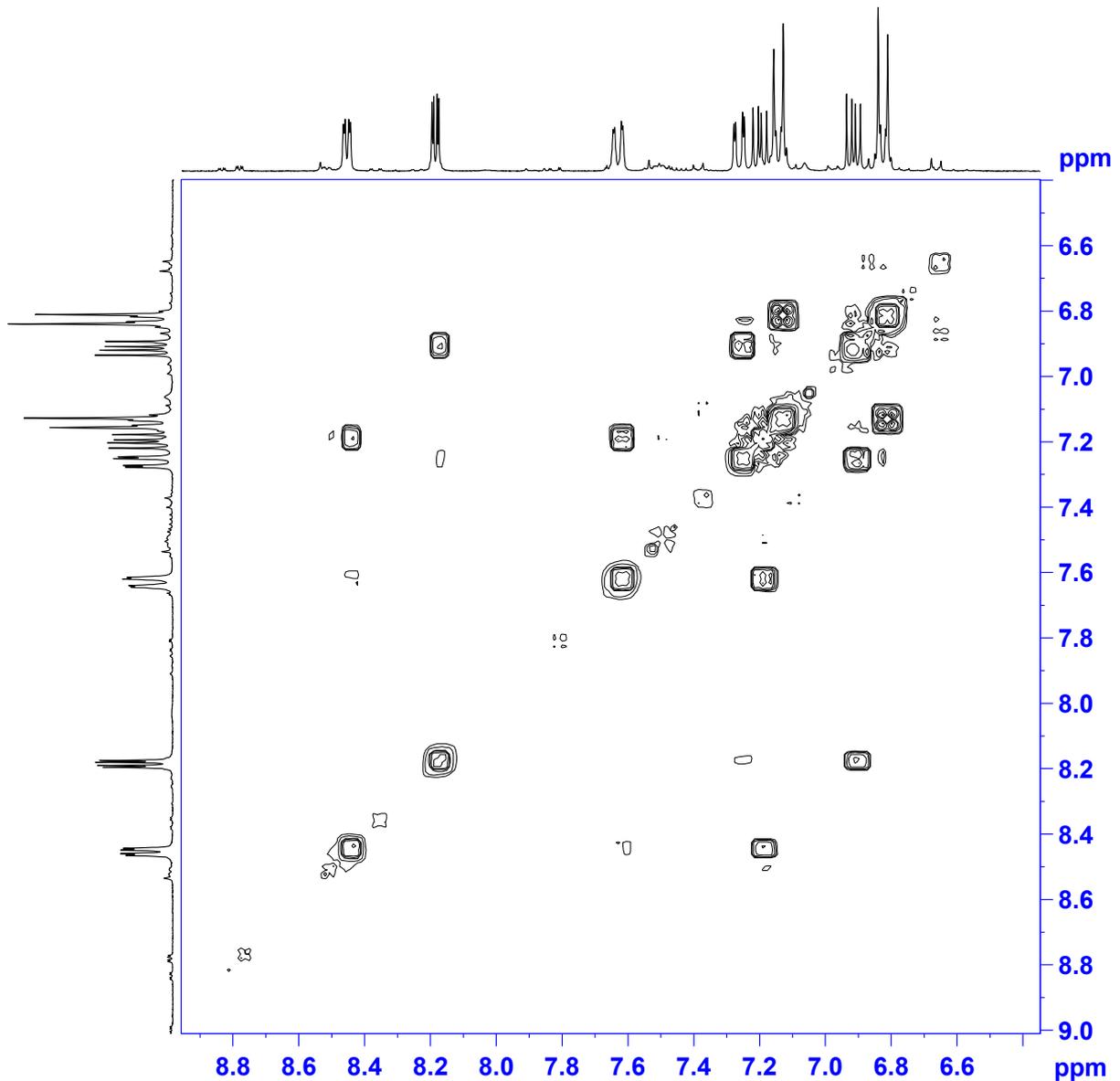


Abb. 3.17: Zweidimensionales Protonen-Korrelations-Spektrum des 10,11-Dihydro-7-azaindolo-[3,2-h]chinolin-Derivates 85. Dargestellt ist der Ausschnitt des aromatischen Bereichs.

Die Auswertung ergibt, dass die Protonen der CH_2 -Gruppe (3,18 / 3,40 ppm) in Position 11 mit dem Proton der CH -Gruppe (4,49 ppm) in Position 10 koppeln. Im aromatischen Bereich finden sich zwei zusammengehörige Systeme. Das erste System umfasst die drei Dubletts von Dubletts bei 6,90, 7,25 und 8,17 ppm, das

zweite System besteht aus den drei Dubletts von Dubletts bei 7,19, 7,62 und 8,44 ppm. Die endgültige Zuordnung der sechs Signale der beiden AMX-Spinsysteme erfolgt durch Vergleich mit den literaturbekannten chemischen Verschiebungen von 7-Azaindol [SDBS-Database] und 2,3-Dimethylpyridin [SDBS-Database], sowie der mittels Inkrementsystem [Hesse *et al.*,2005; ChemDraw Ultra 11.0] berechneten theoretischen chemischen Verschiebungen (Abb. 3.18). Die zugeordneten Werte unterscheiden sich zum Teil deutlich von den berechneten Ergebnissen. Vergleicht man die experimentell ermittelten chemischen Verschiebungen mit den Literaturwerten der in Abbildung 3.18 dargestellten vergleichbaren Substrukturen, sind bessere Übereinstimmungen zu erkennen.

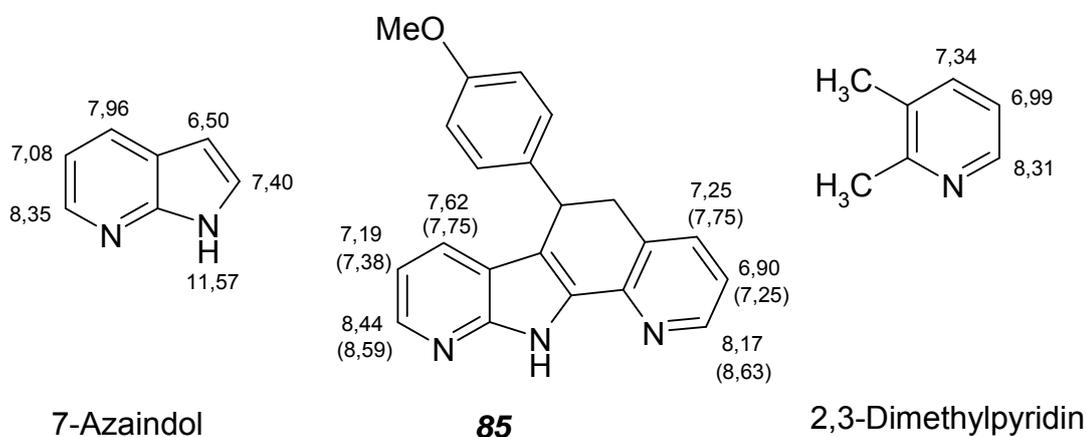


Abb. 3.18: Chemische Verschiebungen von 7-Azaindol, 2,3-Dimethylpyridin und der Verbindung 85. Die chemischen Verschiebungen von 2,3-Dimethylpyridin und 7-Azaindol sind der Literatur entnommen [SDBS-Database]. Die für die Verbindung 85 angegebenen chemischen Verschiebungen sind entsprechend zugeordnet worden. In Klammern sind die mittels Inkrementberechnungen ermittelten theoretischen Werte angegeben.

Die Auswertungen der ein- und zweidimensionalen ^1H -NMR-Spektren sind in Tabelle 3.5 zusammengefasst.

Tab. 3.5: Resonanzen, Multiplizitäten und Kopplungskonstanten der Protonen von 10,11-Dihydro-10-(4-methoxyphenyl)-7-azaindol[3,2-h]chinolin (85).

Chemische Verschiebung [ppm]	Proton	Signalaufspaltung	Kopplungskonstante [Hz]
3,18/3,40	-CH _A H _B -	AB-Teil des ABX-Systems	$^2J_{AB} = 15,9$
3,69	-OCH ₃	s	-
4,49	-CH _X <	X-Teil des ABX-Systems	$^3J_{AX} = 7,4,$ $^3J_{BX} = 7,3$
6,81	H-3', H-5'	d	$^3J_{H-3',H-5'/H-2',H-6'} = 8,7$
6,90	H-2	M-Teil des AMX-Systems (A-Ring)	$^3J_{AM} = 7,9,$ $^3J_{MX} = 4,7$
7,13	H-2', H-6'	d	$^3J_{H-2',H-6'/H-3',H-5'} = 8,7$
7,19	H-8	M-Teil des AMX-Systems (D-Ring)	$^3J_{AM} = 7,5,$ $^3J_{MX} = 4,9$
7,25	H-1	A-Teil des AMX-Systems (A-Ring)	$^3J_{AM} = 7,9,$ $^3J_{AX} = 1,6$
7,62	H-9	A-Teil des AMX-Systems (D-Ring)	$^3J_{AM} = 7,5,$ $^3J_{AX} = 1,5$
8,17	H-3	X-Teil des AMX-Systems (A-Ring)	$^3J_{MX} = 4,7,$ $^3J_{AX} = 1,6$
8,44	H-7	X-Teil des AMX-Systems (D-Ring)	$^3J_{MX} = 4,9,$ $^3J_{AX} = 1,6$

3.3.4 ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Im ^{13}C -NMR-Spektrum des 10,11-Dihydro-10-(4-methoxyphenyl)-7-azaindolo[3,2-*h*]chinolin sind insgesamt 19 Signale zu erkennen. Die Informationen, die aus dem eindimensionalen ^{13}C -NMR-Spektrum gewonnen werden können, sind begrenzt, eine Zuordnung der Signale ist nur für wenige ^{13}C -Kerne möglich. Sekundäre aliphatische C-Atome (C-11) weisen eine chemische Verschiebung von 20 - 45 ppm auf, tertiäre (C-10) liegen zwischen 30 und 60 ppm und Methoxy-Gruppen bei 54,9 ppm [Friebolin, 1999]. So lassen sich die Signale bei 36,3 und 37,4 ppm C-10 und C-11 zuordnen und die Methoxy-Gruppe zu 54,9 ppm. Die aromatischen ^{13}C -Kerne liegen zwischen 110 und 160 ppm, eine Zuordnung ist hier nur für die Kerne C-2' und C-6' sowie C-3' und C-5' möglich, da diese jeweils chemisch äquivalent sind und die gleiche chemische Verschiebung aufweisen. Im Spektrum sind sie an der im Vergleich höchsten Intensität zu erkennen, so dass C-2' und C-6' sowie C-3' und C-5' zu den chemischen Verschiebungen 113,8 und 128,4 zuzuordnen sind.

In der Abbildung 3.19 ist das ^1H -Breitband entkoppelte ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **85** dargestellt.

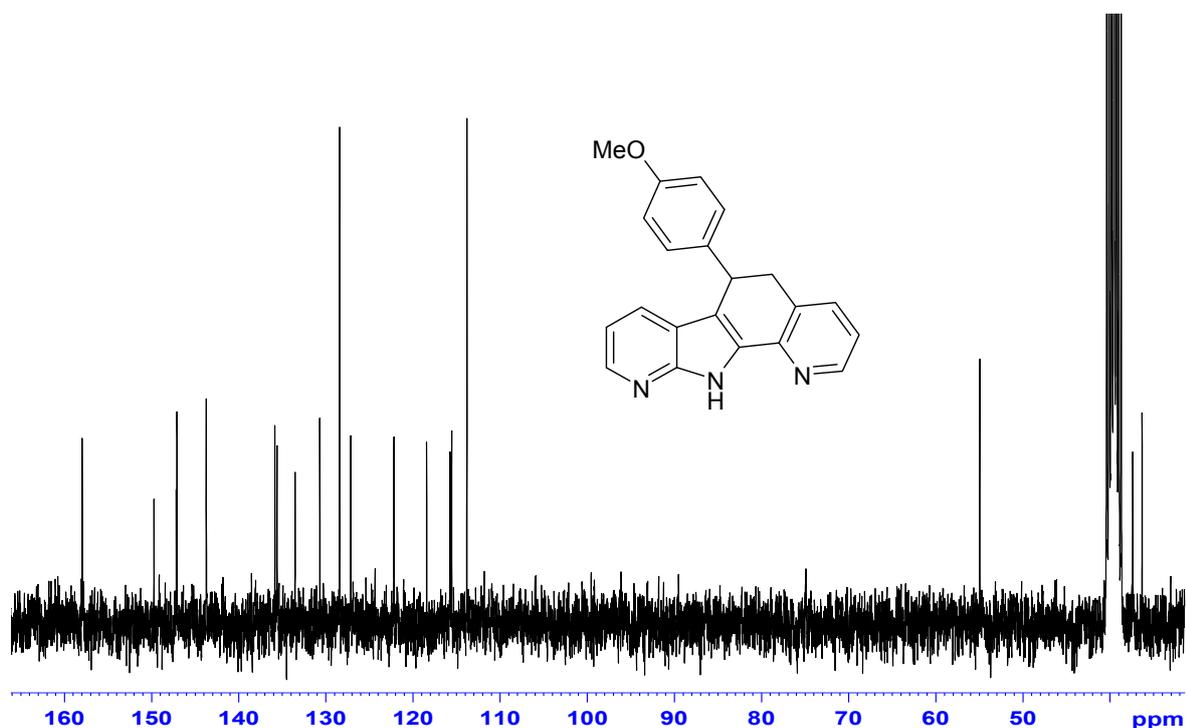


Abb. 3.19: ^{13}C -NMR-Spektrum der in $\text{DMSO-}d_6$ gelösten Verbindung **85**.

3.3.5 $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -COSY

Anhand des in Abbildung 3.20 aufgeführten zweidimensionalen $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -Korrelations-Spektrums können Wasserstoffatome den entsprechenden Kohlenstoffatomen zugeordnet werden. Auf einer Achse ist hierbei das ^1H -NMR-Spektrum und auf der zweiten Achse das ^{13}C -NMR-Spektrum aufgetragen. Die Messparameter werden so gewählt, dass nur 1J ($^1\text{H}, ^{13}\text{C}$)-Kopplungen der wasserstofftragenden Kohlenstoffatome im Spektrum sichtbar sind.

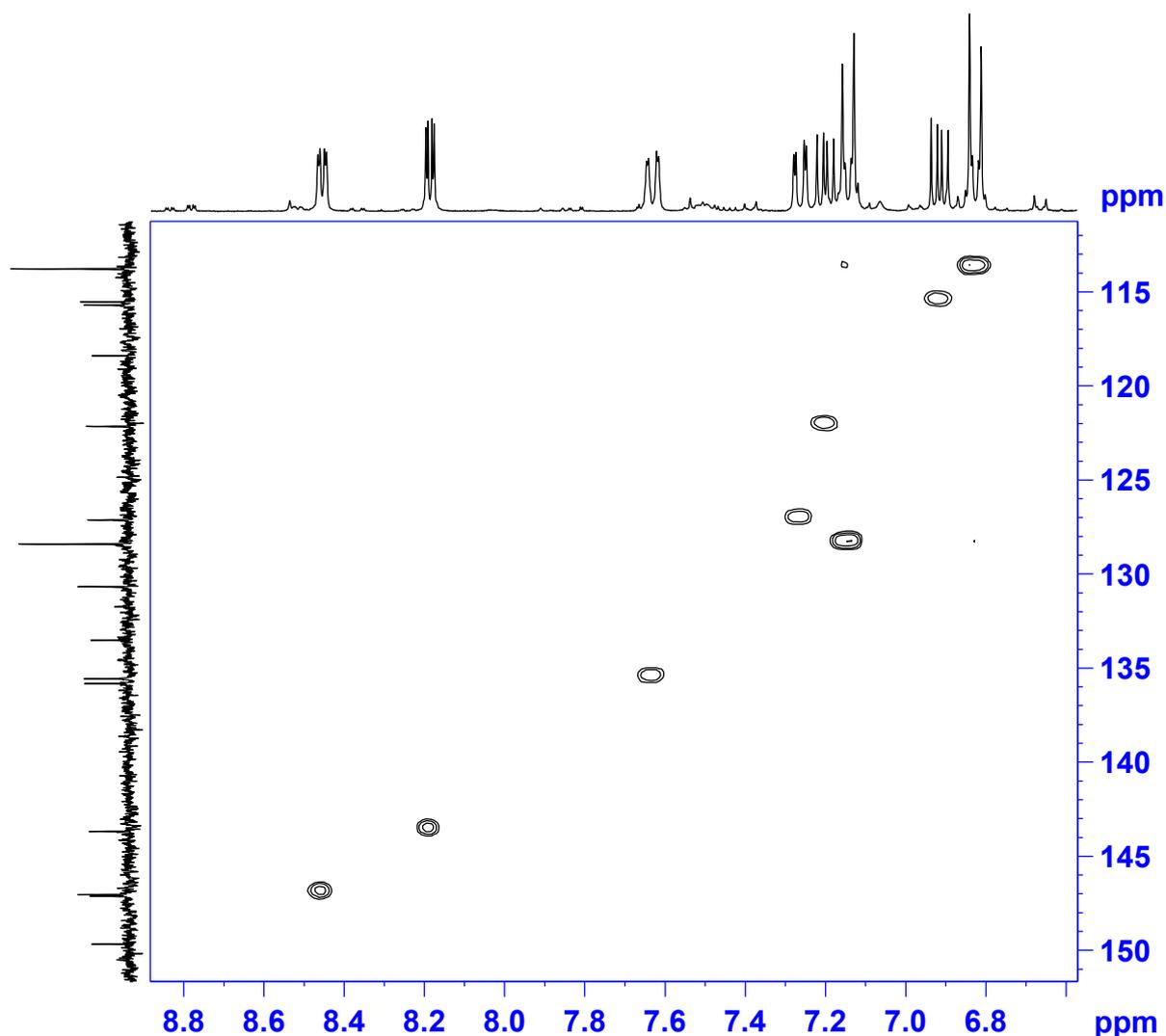


Abb. 3.20: Zweidimensionales $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -Korrelations-Spektrum von 10,11-Dihydro-10-(4-methoxyphenyl)-7-azaindolo[3,2-h]chinolin (85).

Da die Signale der Wasserstoffatome bereits eindeutig zugeordnet werden konnten, sind die chemischen Verschiebungen der wasserstofftragenden Kohlenstoffatome diesem zweidimensionalen Spektrum zweifelsfrei zu entnehmen.

In Tabelle 3.6 sind die Resonanzlagen aller wasserstofftragenden Kohlenstoffatome und die chemische Verschiebung der an die jeweiligen C-Atome gebundenen Protonen aufgelistet.

Tab. 3.6: Zusammenfassung der Ergebnisse der Auswertung des $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -Korrelations-Spektrums der Verbindung 85.

Chemische Verschiebung der C-Atome [ppm]	korrelierte chemische Verschiebung der Protonen [ppm]	Zuordnung
36,3	4,49	H-10
37,4	3,18/3,40	H-11
54,9	3,69	-OCH ₃
113,8	6,81	H-3', H-5'
115,5	6,90	H-2
122,2	7,19	H-8
127,1	7,25	H-1
128,4	7,13	H-2', H-6'
135,6	7,62	H-9
143,7	8,17	H-3
147,0	8,44	H-7

Die Zuordnung der protonentragenden Kohlenstoffatome der Verbindung **85** ist in Abbildung 3.21 dargestellt.

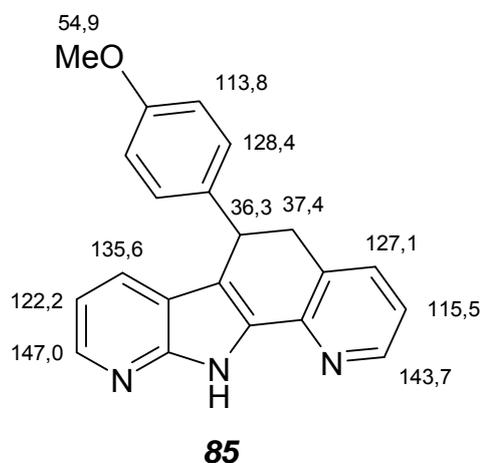


Abb. 3.21: Zuordnung der protonentragenden Kohlenstoffatome der Verbindung 85.

3.3.6 $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -COLOC

Zur Zuordnung der quartären Kohlenstoffatome wurde ein zweidimensionales *long range* $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -Korrelations-Spektrum aufgenommen. In diesem Spektrum werden sowohl $^1J(^1\text{H}, ^{13}\text{C})$ -Kopplungen als auch die weniger intensiven $^2J(^1\text{H}, ^{13}\text{C})$ - und $^3J(^1\text{H}, ^{13}\text{C})$ -Fernkopplungen dargestellt. Aufgrund der dadurch erhaltenen Informationen lassen sich auch die quartären Kohlenstoffatome ihren entsprechenden Signalen zuordnen. Eine Übersicht über die Signallage der Kohlenstoffatome ist in Tabelle 3.7 zusammengefasst.

Tab. 3.7: Quartäre C-Atome und ihre $^2J(^1\text{H}, ^{13}\text{C})$ - und $^3J(^1\text{H}, ^{13}\text{C})$ -Korrelation.

Chemische Verschiebung der C-Atome [ppm]	C-Atom	$^2J(^1\text{H}, ^{13}\text{C})$ [Hz]	$^3J(^1\text{H}, ^{13}\text{C})$ [Hz]
115,7	C-9b	4,49	
118,4	C-11a		6,90
130,7	C-9a		7,19
133,5	C-4b		4,49
135,8	C-1'		6,81
147,1	C-5a		7,62/8,44
149,7	C-4a		7,25/8,17
157,9	C-4'	6,81	7,13

3.3.7 Zusammenfassung

Aufgrund der vorgestellten ein- und zweidimensionalen ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren war es möglich, die Struktur der Verbindung **85** aufzuklären und eine vollständige Zuordnung aller ^1H - und ^{13}C -Signale zu den jeweiligen Protonen und Kohlenstoffatomen vorzunehmen (Abb. 3.22).

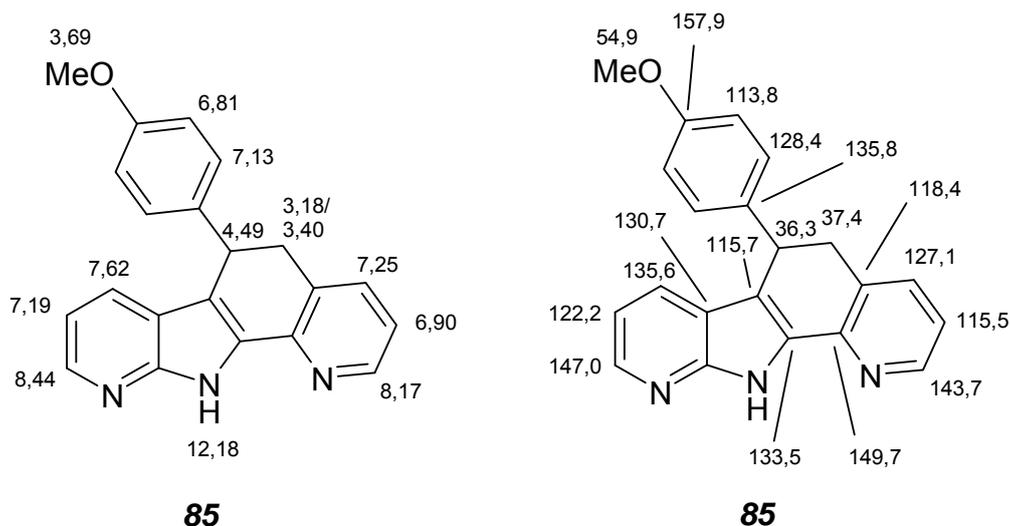


Abb. 3.22: Vollständige Zuordnung der ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Signale zu den Protonen (links) und den Kohlenstoffatomen (rechts) des 10,11-Dihydro-10-(4-methoxyphenyl)-7-azaindolo[3,2-h]chinolins (**85**).

4 Zusammenfassung und Ausblick

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Synthese von neuen antineoplastisch wirksamen Benzo[c]phenanthridin-Derivaten sowie analoger Verbindungen. Ausgehend von der Benzo[c]phenanthridin-Synthese nach Clement und Weide [1995] sollten den zytostatisch wirksamen Naturstoffen ähnliche Verbindungen dargestellt werden. Ferner sollte untersucht werden, ob die Methode geeignet ist, um Fagaronin effizient zu synthetisieren. Des Weiteren sollten durch Einsatz von Pyridin-Derivaten neuartige aza-analoge 6-Aminobenzo[c]phenanthridine dargestellt werden, die eine im Vergleich zu den bisherigen Verbindungen verbesserte Wasserlöslichkeit aufweisen.

Zusätzlich zu den bereits bekannten 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridinen [Kock *et al.*, 2005; Zur Nieden, 2007] konnten durch den Einsatz von Stilben-Derivaten und substituierten *o*-Tolunitrilen die Derivate **45a**, **45b**, **45c** und **46** synthetisiert werden (Abb. 4.1).

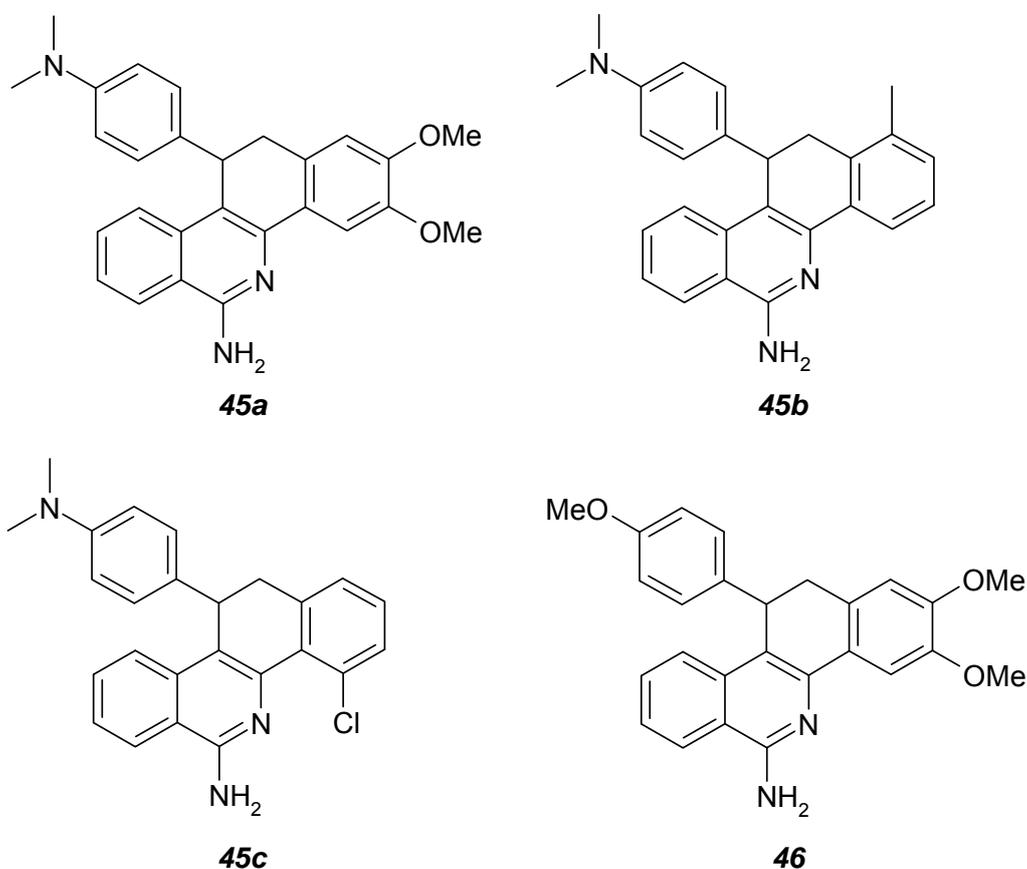


Abb. 4.1: Neue ringsubstituierte 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridin-Derivate.

Die spektroskopische Untersuchung der Rohprodukte dieser Umsetzungen deutet auf die Bildung von Isomeren-Paaren hin, wobei jeweils ein Isomer rein gewonnen werden konnte. Für die Entstehung der Isomere wurde anhand des postulierten Reaktionsmechanismus (Abb. 2.6) eine plausible Erklärung gefunden. Ferner wurde eine HPLC-Methode entwickelt, um das Isomeren-Verhältnis der entstehenden Verbindungen aufzuklären. Auf diese Weise konnte auch die vermutete Abhängigkeit der Isomerenbildung von der CH-Azidität der Methylen-Gruppen des Intermediates bekräftigt werden. Aufgrund der Isomeren-Bildung schien dieser Ansatz für die Synthese von Fagaronin und analoger Verbindungen nicht geeignet.

Durch Einsatz von 4,5-Dimethoxy-2-methylbenzonnitril gelang im Rahmen der Annäherung an das Fagaronin die Darstellung der methoxylierten Verbindung **62** (Abb. 4.2). Mit *tert*-Butylnitrit in DMF konnte **62** zu dem 6-Oxo-Derivat **69** umgesetzt werden. Die Entfernung der 6-Oxo-Gruppe gelang jedoch nicht. Der Versuch, den endozyklischen Stickstoff mittels Dimethylsulfat in Gegenwart von Natriumhydrid in trockenem Tetrahydrofuran zu methylieren war nicht erfolgreich, führte aber zu dem bisher nicht beschriebenen Produkt **75** (Abb. 4.2). Mit Trifluormethansulfonsäure in Chloroform konnte der 11-Substituent von **62** abgespalten und nach anschließender Methylierung die Verbindung **68** (Abb. 4.2) erhalten werden. So konnte eine weitere Annäherung der Struktur an die antineoplastisch wirksamen Naturstoffe erreicht werden. Die Synthese des gleichen Produktes über die klassische Synthese nach Clement und Weide unter Verwendung von Formaldehyd gelang hingegen nicht. Ausgehend von der Benzo[*c*]phenanthridin-Synthese nach Clement und Weide [1995] konnten insgesamt vier neue dem Naturstoff Fagaronin (**3**) angenäherte Derivate synthetisiert werden. Die im Rahmen der Annäherung an die Naturstoffe dargestellten Produkte sind in Abbildung 4.2 aufgeführt.

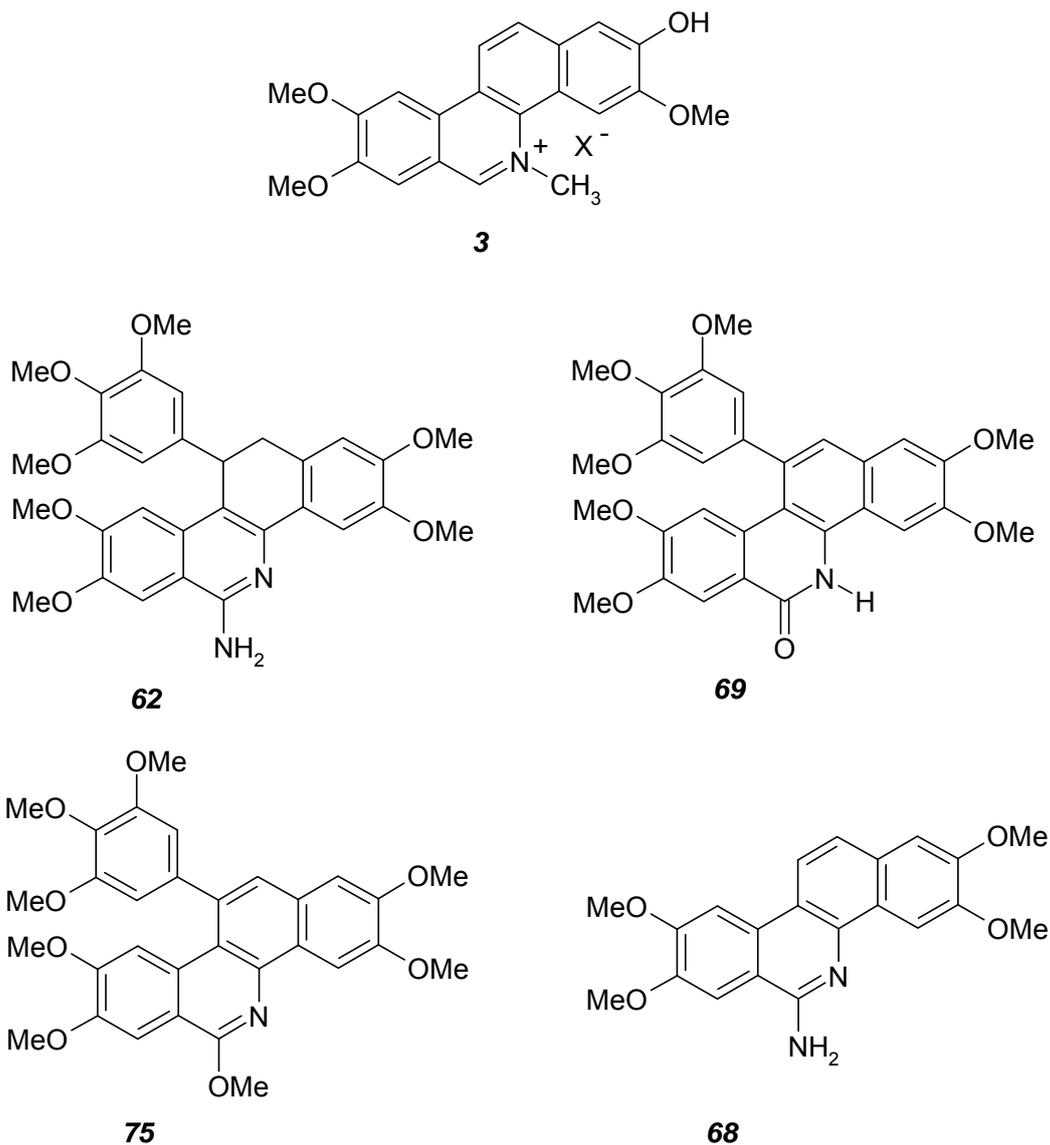


Abb. 4.2: Im Rahmen der Annäherung an Fagaronin (3) dargestellte Verbindungen.

Um das Problem der schlechten Wasserlöslichkeit der 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridine zu lösen, sind die aza-analogen Verbindungen **78** - **84** (Abb. 4.3) durch den Einsatz von 3-Cyan-4-methylpyridin und 2-Cyan-3-methylpyridin synthetisiert worden. Durch genaue Wahl der Reaktionsbedingungen konnten sowohl die 11,12-Dihydro-Derivate **78** - **81**, als auch die Dehydro-Verbindungen **82** und **83** isoliert werden. Für die erfolgreiche Umsetzung von 2-Cyan-3-methylpyridin zu **84** waren eigene Synthesebedingungen zu finden. Die Verbindungen, die durch den Einsatz von Methylpyridincarbonitrilen und Aldehyden gewonnen werden konnten, sind in Abbildung 4.3 aufgeführt. Eine verbesserte

Wasserlöslichkeit der Verbindung **78** konnte bereits mit Hilfe einer HPLC-Analytik nachgewiesen werden (Kap. 2.3.3).

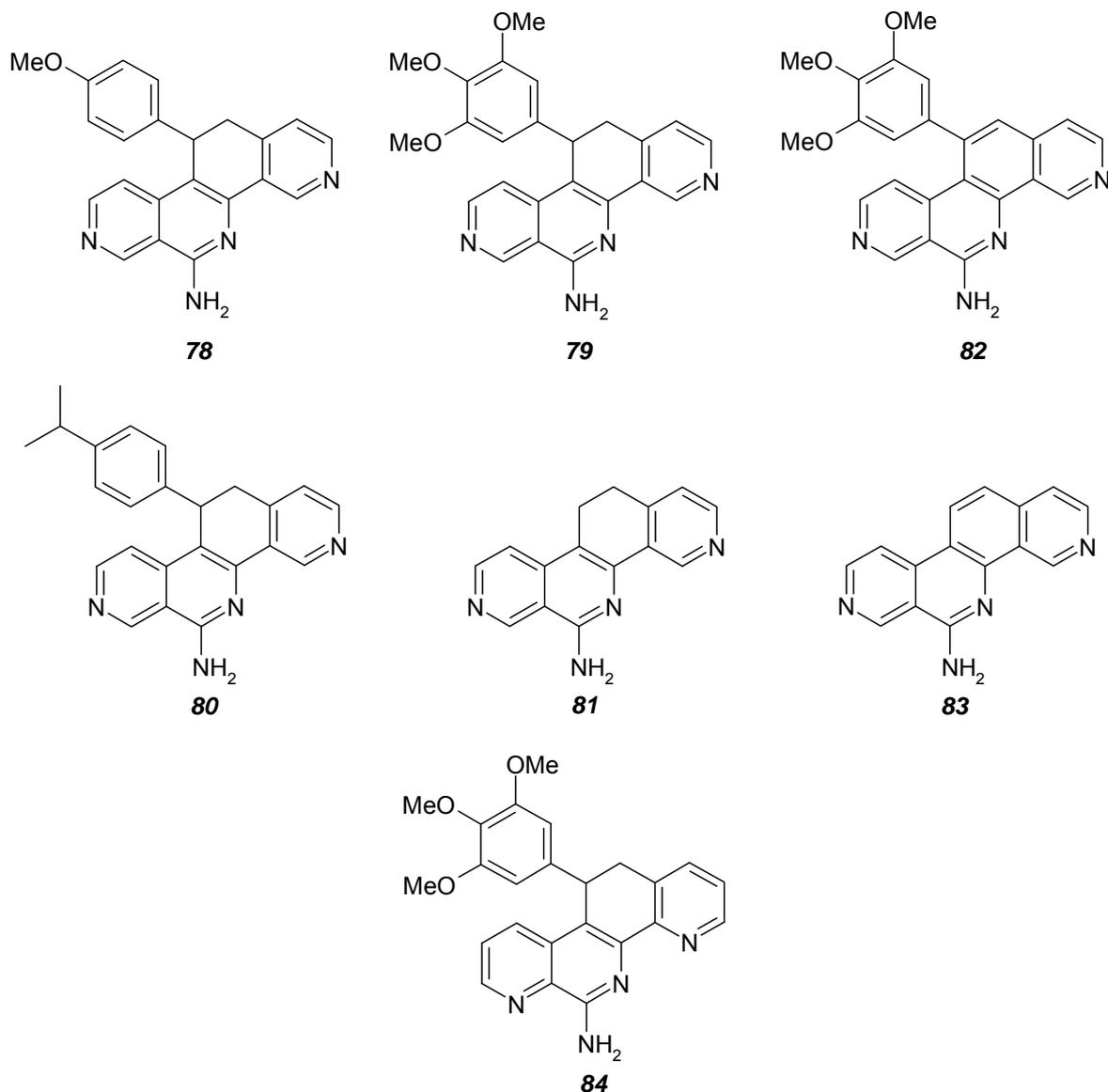


Abb. 4.3: Neue aza-analoge 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridin-Derivate.

Bei der Umsetzung von 2-Cyan-3-methylpyridin mit 4-Methoxybenzaldehyd sowie mit 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd bei Raumtemperatur entstanden überraschenderweise statt der erwarteten 6-Amino-11,12-dihydrochino[7,8-*f*]-1,7-naphthyridine die bisher nicht beschriebenen 7-Azaindolo[3,2-*h*]chinolin-Derivate **85** und **86** (Abb. 4.4). Ein für diese Umsetzung postulierter Reaktionsmechanismus (Abb. 2.23) sowie eine umfassende spektroskopische Charakterisierung (Kap. 3.3) dieser heterozyklischen Ringsysteme wurden vorgestellt.

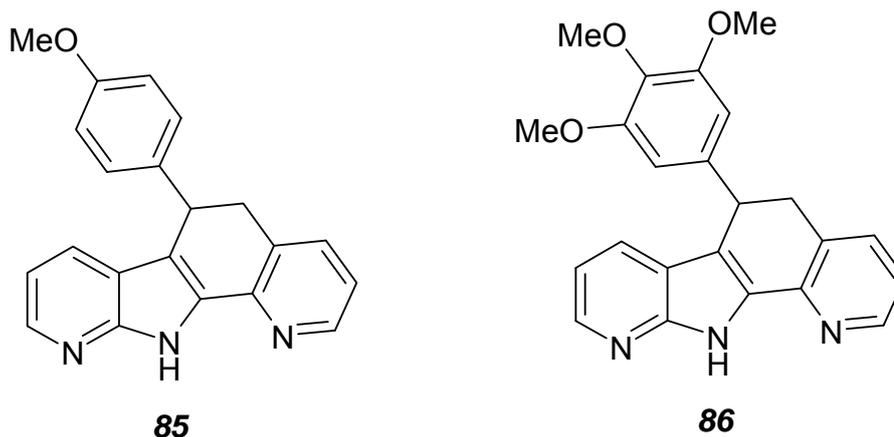


Abb. 4.4: Die 7-Azaindolo[3,2-*h*]chinolin-Derivate **85** und **86**.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei der Benzo[*c*]phenanthridin-Synthese nach Clement und Weide [1995] anstelle der *o*-Tolunitrile auch entsprechend substituierte Pyridin-Derivate als Edukte eingesetzt werden können. Auf diesem Weg sind sowohl bisher nicht beschriebene aza-analoge Benzo[*c*]phenanthridine zugänglich, wie auch neuartige 7-Azaindolo-[3,2-*h*]chinolin-Derivate darstellbar. Besonders herauszustellen ist, dass es sich bei diesen Reaktionen um Ein-Stufen-Synthesen handelt und je nach Wahl der Reaktionsbedingungen sowohl Dihydro-Verbindungen, als auch die dehydrierten Produkte gewonnen werden können. Am Beispiel der Verbindungen **81** und **83** konnte ferner gezeigt werden, dass sich durch den Einsatz von Paraformaldehyd als Aldehyd-Komponente die unsubstituierten Grundkörper darstellen lassen.

Untersuchungen zum antitumoralen Potential sowie zum Wirkungsmechanismus der neuen Verbindungen stellen eine wichtige Aufgabe für zukünftige Arbeiten zu diesem Thema dar. So ist zu klären, welchen Einfluss die Einführung der zusätzlichen Stickstoffe in das Benzo[*c*]phenanthridin-Grundgerüst auf die biologische Aktivität der Verbindungen hat.

Insbesondere ist die neu entdeckte Klasse der 7-Azaindolo[3,2-*h*]chinoline näher zu beleuchten. Es gilt zu testen, ob die Aldehyde ähnlich variabel wie bei der Benzo[*c*]phenanthridin-Synthese nach Clement und Weide gewählt werden können. Ferner ist auf eine mögliche zytostatische Wirkung zu testen, so ist zum Beispiel aufgrund der weitgehend planaren Molekülstruktur eine Interkalation der 7-Aza-indolo[3,2-*h*]chinoline in die DNS denkbar.

5 Experimenteller Teil

5.1 Synthesen

5.1.1 Geräte und Materialien

Elementaranalysen:

Institut für Anorganische Chemie der Christian-Albrecht-Universität zu Kiel (CHNS Analysator der Fa. HEKAtech GmbH).

IR-Spektroskopie:

Für die Aufnahmen der IR-Spektren wurde das Perkin-Elmer 16 PC FT-IR Gerät verwendet.

NMR-Spektroskopie:

Kernresonanzspektrometer Bruker ARX 300

¹H-NMR: Messfrequenz = 300,13 MHz

¹³C-NMR: Messfrequenz = 75,47 MHz

Die chemischen Verschiebungen wurden auf die Lösungsmittelrestsignale bezogen.

Zur Charakterisierung der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet:

s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett eines Dubletts, t = Triplett, dt = Dublett eines Triplets, q = Quartett, sp = Septett, m = Multiplett, br = verbreitertes Signal, *J* = Kopplungskonstante in Hz, Ar = Aromat

Die Auswertung der Spektren erfolgt nach den Regeln für Spektren 1. Ordnung.

Massenspektrometrie:

Hewlett-Packard MS-Engine 5989 A, Elektronenstoßionisierung (EI) bei 70 eV, Direkteinlass: Schubstange IGT (Instrumente und Geräte Technik GmbH), Wolfram-Wendel, Temperatur der Ionenquelle: 250°C, Quadrupol-Temperatur: 120°C.

Schmelzpunkte:

Schmelzpunktapparatur Stuart Scientific SMP3. Die Angabe der Schmelzpunkte erfolgt unkorrigiert.

Chemikalien:

Die verwendeten Reagenzien wurden von den Firmen Acros, Alfa-Aesar/Lancaster, Fluka, Sigma-Aldrich und Merck bezogen.

5.1.2 Synthesevorschriften

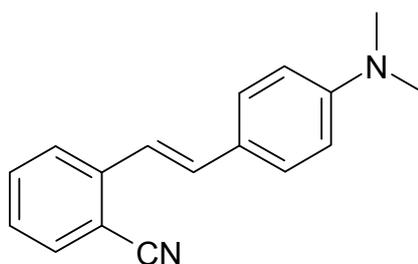
5.1.2.1 Synthese der Stilbene

Allgemeine Synthesevorschrift in Anlehnung an Weide [1995]:

Eine Lösung von 40 mmol eines aromatischen Aldehyds und 2,34 g (20 mmol) *o*-Tolunitril in 10 ml DMPU wird bei 10°C unter Stickstoffatmosphäre langsam zu einer Suspension von 5 g (44 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 10 ml DMPU getropft. Das Reaktionsgemisch wird 5 h bei 0 - 5°C gerührt und dann in einer Lösung von 4,28 g (80 mmol) Ammoniumchlorid in 200 ml Eiswasser hydrolysiert.

Die wässrige Phase wird dreimal mit je 200 ml Ether extrahiert. Die Etherauszüge werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase wird bis zur beginnenden Bildung eines Niederschlags eingengt und anschließend über Nacht in einen Kühlschrank gestellt. Das Rohprodukt wird abgenutscht und mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan als Fließmittel aufgereinigt. Der nach Entfernung des Lösungsmittels gewonnene kristalline Rückstand wird 24 h im Ölpumpenvakuum getrocknet.

5.1.2.1.1 (*E*)-2-[2-(4-*N,N*-Dimethylaminophenyl)vinyl]benzonitril (40)



5,96 g (40 mmol) 4-*N,N*-Dimethylaminobenzaldehyd

Ausbeute: 2,8 g eines gelb-grünen fluoreszierenden, kristallinen Niederschlags (56 %)

Schmelzpunkt: 129°C

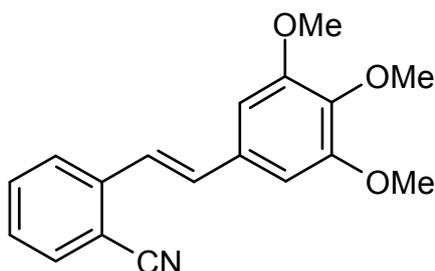
Lit.: 128°C [Weide, 1995]

96 - 97°C [Takahashi *et al.*, 1977]

C₁₇H₁₆N₂ (248,3)

Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur [Weide, 1995].

5.1.2.1.2 (E)-2-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)vinyl]benzonitril (41)



3,9 g (20 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd

Ausbeute: 100 mg eines hellgrünen, kristallinen Niederschlags (4 %)

Schmelzpunkt: 134°C

$C_{18}H_{17}NO_3$ (295,3)	ber.:	C 73,20	H 5,80	N 4,74
	gef.:	C 72,97	H 5,86	N 4,98

 1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ/ppm = 3,69 (s, 3H, OCH₃), 3,83 (s, 6H, 2 × OCH₃), 6,94 (s, 2H, H-2', H-6'), 7,29 (d, 1H, olef. H, 3J = 16,2 Hz), 7,43 (d, 1H, olef. H, 3J = 18,6 Hz), 7,44 (dt, 1H, 3J = 7,7 Hz, 4J = 1,0 Hz), 7,70 (dt, 1H, 3J = 7,5 Hz, 4J = 0,9 Hz), 7,82 (dd, 1H, 3J = 7,8 Hz, 4J = 0,9 Hz), 7,93 (d, 1H, 3J = 8,1 Hz).

 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

δ/ppm = 55,9 (2 × OCH₃), 60,1 (OCH₃), 104,5 (2C), 109,7, 117,84, 123,0, 125,9, 127,9, 131,7, 133,3, 133,4, 134,0, 138,4, 140,0, 153,1 (2C).

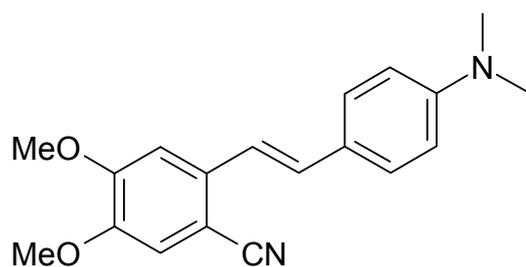
IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3086, 2818, 2226, 1632, 1582, 1504, 1460, 1420, 1130.

MS (EI):

m/z (%) = 295 M⁺ (100), 280 [M - CH₃]⁺ (84), 220 (24), 166 (35), 140 (26).

5.1.2.1.3 (E)-2-[2-(4- *N,N*-Dimethylaminophenyl)vinyl]-4,5-dimethoxybenzonitril (42)



1,49 g (10 mmol) 4-*N,N*-Dimethylaminobenzaldehyd

1,77 g (10 mmol) 4,5-Dimethoxy-2-methylbenzonitril

Ausbeute: 320 mg eines gelb fluoreszierenden, kristallinen Niederschlags (10 %)

Schmelzpunkt: 176°C

$C_{19}H_{20}N_2O_2 \times 0,3 H_2O$ (308,4)

ber.: C 72,73 H 6,62 N 8,93

gef.: C 72,66 H 6,83 N 9,06

1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ/ppm = 3,01 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 3,86 (s, 3H, OCH_3), 3,98 (s, 3H, OCH_3), 6,81 (d, 2H, Ar-H, $^3J = 8,9$ Hz), 7,08 (d, 1H, olef. H, $^3J = 16,2$ Hz), 7,34 (s, 1H, Ar-H), 7,42 (d, 1H, olef. H, $^3J = 16,2$ Hz), 7,47 (s, 1H, Ar-H), 7,49 (d, 2H, Ar-H, $^3J = 8,3$ Hz).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

δ/ppm = 55,9 (2 \times OCH_3), 100,6, 107,2, 112,2 (2C), 114,2, 118,3, 118,4, 124,0, 127,8 (2C), 132,1, 135,5, 147,9, 150,4, 152,8.

Das Signal der zwei Kohlenstoffatome der $N(CH_3)_2$ Gruppe wird durch das DMSO-Signal überlagert.

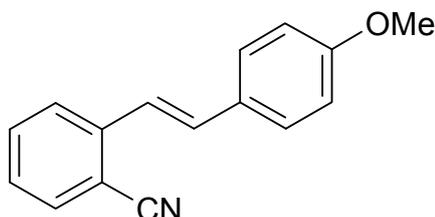
IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3000, 2906, 2212, 1632, 1610, 1524, 1506, 1440.

MS (EI):

m/z (%) = 308 M^+ (100), 293 $[M - CH_3]^+$ (36), 278 $[M - 2 \times CH_3]^+$ (16), 221 (11), 190 (8), 178 (8), 154 (11).

5.1.2.1.4 (E)-2-[2-(4-Methoxyphenyl)vinyl]benzonitril (43)



1,36 g (10 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd

Ausbeute: 160 mg eines gelb-grün fluoreszierenden, kristallinen Niederschlags (5 %)

Schmelzpunkt: 104°C

$C_{16}H_{13}NO$ (235,3)	ber.:	C 81,68	H 5,57	N 5,95
	gef.:	C 81,23	H 5,79	N 6,31

 1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ/ppm = 3,79 (s, 3H, OCH₃), 6,99 (d, 2H, Ar-H, 3J = 8,8 Hz), 7,21 (d, 1H, olef. H, 3J = 16,3 Hz), 7,41 (dt, 1H, Ar-H, 3J = 9,0 Hz, 4J = 1,0 Hz), 7,47 (d, 1H, olef. H, 3J = 16,3 Hz), 7,57 (d, 2H, Ar-H, 3J = 8,7 Hz), 7,68 (dt, 1H, Ar-H, 3J = 7,7 Hz, 4J = 1,0 Hz), 7,80 (dd, 1H, Ar-H, 3J = 7,8 Hz, 4J = 1,0 Hz), 7,96 (d, 2H, Ar-H, 3J = 8,1 Hz).

 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

δ/ppm = 55,2 (OCH₃), 109,6, 114,4 (2C), 117,9, 121,0, 125,4, 127,6, 128,6 (2C), 128,8, 133,1, 133,3, 133,3, 140,2, 159,9.

IR (KBr):

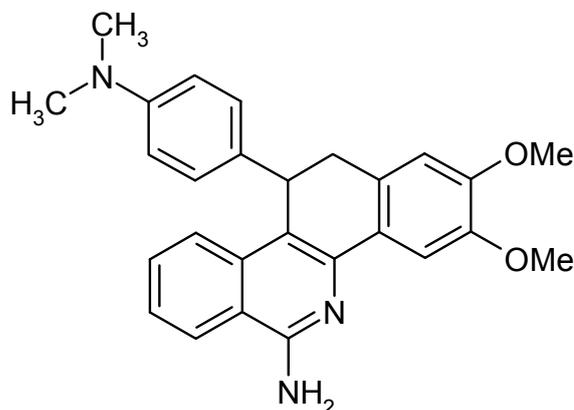
ν/cm^{-1} = 3416, 3030, 2932, 2834, 2220, 1606, 1512, 1254.

MS (EI):

m/z (%) = 235 M^+ (100), 220 [$M - CH_3$]⁺ (23), 190 (12), 165 (19).

5.1.2.2 Synthese 11-substituierter 6-Amino-11,12-dihydro-benzo[*c*]phenanthridine

5.1.2.2.1 6-Amino-11,12-dihydro-2,3-dimethoxy-11-(4-*N,N*-dimethylamino-phenyl)-benzo[*c*]phenanthridin (**45a**)



Eine Lösung von 1,5 g (6 mmol) Stilben **40** und 1,06 g (6 mmol) 4,5-Dimethoxy-2-methylbenzonitril in 15 ml DMPU wird unter Stickstoffatmosphäre langsam zu einer Suspension von 1,0 g (9 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 10 ml DMPU getropft. Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei 55 - 60°C gerührt und dann in einer Lösung von 1,1 g (21 mmol) Ammoniumchlorid in 50 ml Eiswasser hydrolysiert.

Die wässrige Phase wird dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die Etherauszüge werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase wird abgedampft und der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen. Die Substanz wird mittels konzentrierter Salzsäure als Hydrochlorid gefällt. Die Base wird in 50 ml Ether mit 5 ml konzentriertem Ammoniak freigesetzt. Die Aufreinigung erfolgt durch wiederholtes Fällen des Hydrochlorids und Freisetzen der Base.

Ausbeute: 1,06 g (42 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 178°C

C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₂ (425,5)	ber.:	C 76,21	H 6,40	N 9,87
	gef.:	C 75,73	H 6,65	N 9,86

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm = 2,72 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2,97 (d, 1H, H-12a, ²J_{H-12a/H-12b} = 14,7 Hz), 3,38 (dd, 1H, H-12b, ²J_{H-12b/H-12a} = 15,0 Hz, ³J_{H-12b/H-11} = 7,5 Hz), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,85 (s,

3H, OCH₃), 4,63 (d, 1H, H-11, $^3J_{\text{H-11/H-12b}} = 6,8$ Hz), 6,45 (d, 2H, Ar-H, $^3J = 8,8$ Hz), 6,71 (s, 1H, Ar-H), 6,74 (br s, 2H, NH₂), 6,79 (d, 2H, Ar-H, $^3J = 8,7$ Hz), 7,36 (t, 1H, Ar-H, $^3J = 7,8$ Hz), 7,53 (t, 1H, Ar-H, $^3J = 7,8$ Hz), 7,70 (d, 1H, Ar-H, $^3J = 8,2$ Hz), 7,89 (s, 1H, Ar-H), 8,21 (d, 1H, Ar-H, $^3J = 8,2$ Hz).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

$\delta/\text{ppm} = 36,1, 36,6, 40,1$ (2C), 55,4, 55,5, 108,3, 111,9, 112,4 (2C), 114,7, 116,9, 122,9, 124,2, 124,4, 127,7, 127,8 (2C), 128,0, 129,9, 131,7, 135,9, 143,3, 147,2, 148,8 (2C), 156,0.

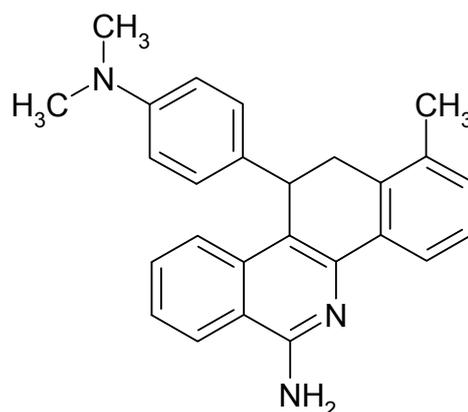
IR (KBr):

$\nu/\text{cm}^{-1} = 3472, 3378, 2934, 1636, 1608, 1556, 1514.$

MS (EI):

m/z (%) = 425 M⁺ (100), 305 [M - 4-*N,N*-Dimethylaminobenzol]⁺ (49), 289 (25), 261 (17), 231 (10), 212 (15), 134 (12), 120 (13).

5.1.2.2.2 6-Amino-11,12-dihydro-1-methyl-11-(4-*N,N*-dimethylaminophenyl)-benzo[*c*]phenanthridin (45b)



Eine Lösung von 1,5 g (6 mmol) Stilben **40** und 0,8 g (6 mmol) 2,3-Dimethylbenzonitril in 20 ml DMPU wird unter Stickstoffatmosphäre langsam zu einer Suspension von 1,0 g (9 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 10 ml DMPU getropft. Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei 80°C gerührt und dann in einer Lösung von 1,1 g (21 mmol) Ammonium-chlorid in 50 ml Eiswasser hydrolysiert.

Die wässrige Phase wird dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die Etherauszüge werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase wird abgedampft und der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen. Die Substanz wird mittels konzentrierter Salzsäure als Hydrochlorid gefällt. Das Hydrochlorid wird in 50 ml Ether suspendiert und die Base mit 5 ml konzentriertem Ammoniak freigesetzt. Die Aufreinigung erfolgt durch wiederholtes Fällen des Hydrochlorids und Freisetzen der Base.

Ausbeute: 1,5 g (66 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 228°C

C ₂₆ H ₂₅ N ₃ (379,51)	ber.:	C 82,29	H 6,64	N 11,07
	gef.:	C 82,15	H 6,91	N 11,08

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm = 2,15 (s, 3H, CH₃), 2,71 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3,14 (dd, 1H, H-12b, ²J_{H-12b/H-12a} = 16,0 Hz, ³J_{H-12b/H-11} = 6,7 Hz), 3,27 (d, 1H, H-12a, ²J_{H-12a/H-12b} = 16,7 Hz), 4,70 (d, 1H, H-11, ³J_{H-11/H-12b} = 5,9 Hz), 6,41 (d, 2H, H-3',H-5', ³J_{H-3',H-5'/H-2',H-6'} = 8,6 Hz), 6,72 (s, 2H, NH₂), 6,79 (d, 2H, H-2',H-6', ³J_{H-2',H-6'/H-3',H-5'} = 8,6 Hz), 7,04 (d, 1H, H-2, ³J_{H-2/H-3} = 7,3 Hz), 7,16 (t, 1H, H-3, ³J = 7,5 Hz), 7,39 (t, 1H, H-8, ³J = 7,9 Hz), 7,53 (t, 1H, H-9, ³J = 7,8 Hz), 7,73 (d, 1H, H-10, ³J_{H-10/H-9} = 8,3 Hz), 8,19 (d, 1H, H-4, ³J_{H-4/H-3} = 7,7 Hz), 8,24 (d, 1H, H-7, ³J_{H-7/H-8} = 8,3 Hz).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ /ppm = 19,0 (CH₃), 32,5, (C-12), 35,9 (C-11), 40,1 (N(CH₃)₂), 112,2 (2C), 115,5, 117,3, 122,3, 123,0, 124,4, 124,6, 125,4, 127,6 (2C), 129,5, 129,9, 131,4, 133,2, 134,5, 135,1, 135,7, 134,3, 148,6, 156,0.

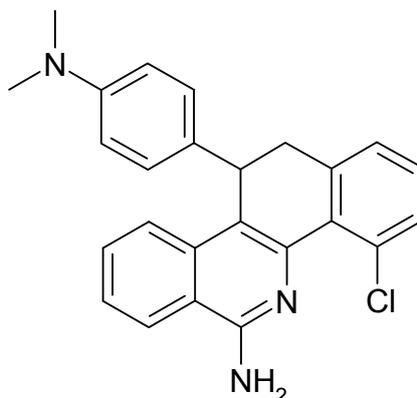
IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 3492, 3390, 2886, 2804, 1604, 1572, 1560, 1520

MS (EI):

m/z (%) = 379 M⁺ (100), 378 [M - H]⁺ (27), 364 [M - CH₃]⁺ (9).

5.1.2.2.3 6-Amino-4-chlor-11,12-dihydro-11-(4-*N,N*-dimethylaminophenyl)-benzo[*c*]phenanthridin (45c)



Eine Lösung von 1 g (4 mmol) Stilben **40** und 0,6 g (4 mmol) 2-Chlor-6-methylbenzonitril in 20 ml DMPU wird unter Stickstoffatmosphäre langsam zu einer Suspension von 1,0 g (9 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 10 ml DMPU getropft. Das Reaktionsgemisch wird 6 h bei 90°C gerührt und anschließend in einer Lösung von 1,1 g (21 mmol) Ammoniumchlorid in 50 ml Eiswasser hydrolysiert.

Die wässrige Phase wird dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die Etherauszüge werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase wird abgedampft und der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen. Die Substanz wird mittels konzentrierter Salzsäure als Hydrochlorid gefällt. Die Base wird in 50 ml Ether mit 5 ml konzentriertem Ammoniak freigesetzt. Die Aufreinigung erfolgt durch wiederholtes Fällen des Hydrochlorids und Freisetzen der Base.

Ausbeute: 100 mg (6 %)

Schmelzpunkt: 214°C

C ₂₅ H ₂₂ ClN ₃ (399,9)	ber.:	C 75,08	H 5,54	N 10,51
	gef.:	C 75,27	H 5,85	N 10,51

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm = 2,71 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3,04 (d, 1H, H-12a, ²J_{H-12a/H-12b} = 14,7 Hz), 3,44 (dd, 1H, H-12b, ²J_{H-12b/H-12a} = 15,5 Hz, ³J_{H-12b/H-11} = 7,1 Hz), 4,65 (d, 1H, H-11, ³J_{H-11/H-12b} = 6,4 Hz), 6,43 (d, 2H, Ar-H, ³J = 8,8 Hz), 6,74 (d, 2H, Ar-H, ³J = 8,7 Hz), 6,93 (br s, 2H, NH₂), 7,07 (d, 1H, Ar-H, ³J = 7,3 Hz), 7,18 (dt, 1H, Ar-H, ³J = 7,3 Hz, ⁴J =

1,4 Hz), 7,29 (t, 1H, Ar-H, $^3J = 7,3$ Hz), 7,43 - 7,49 (m, 2H, Ar-H), 7,68 - 7,74 (m, 1H, Ar-H), 8,25 (dd, 1H, Ar-H, $^3J = 7,7$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

$\delta/\text{ppm} = 36,6, 36,9, 112,4$ (2C), 114,3, 116,2, 123,0, 124,3, 126,4, 127,6, 127,7 (2C), 128,1, 128,4, 130,1, 130,7, 134,5, 135,1, 139,2, 148,8, 154,6.

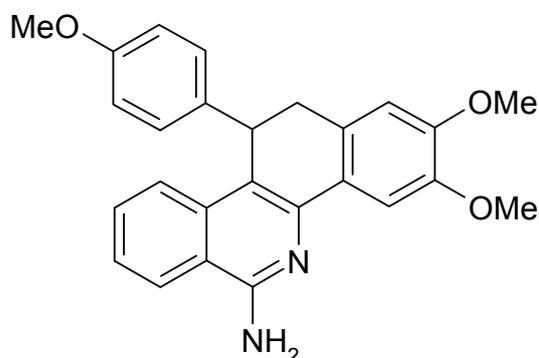
IR (KBr):

$\nu/\text{cm}^{-1} = 3500, 3398, 3320, 3066, 2880, 1612, 1546.$

MS (EI):

m/z (%) = 399 M^+ (100), 365 $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ (13), 279 $[\text{M} - 4\text{-}N,N\text{-Dimethylaminobenzol}]^+$ (70), 227 (40), 199 M^{++} (23), 134 (28), 120 (28).

5.1.2.2.4 6-Amino-11,12-dihydro-2,3-dimethoxy-11-(4-methoxyphenyl)-benzo[c]phenanthridin (46)



Eine Lösung von 235 mg (1 mmol) Stilben **43** und 177 mg (1 mmol) 4,5-Dimethoxy-2-methylbenzonnitril in 10 ml DMPU wird unter Stickstoffatmosphäre langsam zu einer Suspension von 1,0 g (9 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 10 ml DMPU getropft. Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei 55 - 60°C gerührt und dann in einer Lösung von 1,1 g (21 mmol) Ammoniumchlorid in 50 ml Eiswasser hydrolysiert.

Die wässrige Phase wird dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Dichlormethan wird eingengt und mit konzentrierter Salzsäure versetzt. Die Base wird aus dem Hydrochlorid in 50 ml Ether mit 5 ml konzentriertem Ammoniak freigesetzt.

Ausbeute: 60 mg (15 %)

Schmelzpunkt: 232°C

$C_{26}H_{24}N_2O_3$ (412,5)	ber.:	C 75,71	H 5,86	N 6,79
	gef.:	C 75,31	H 6,20	N 6,80

1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ /ppm = 3,03 (d, 1H, H-12a, $^2J_{H-12a/H-12b}$ = 15,2 Hz), 3,46 (dd, 1H, H-12b, $^2J_{H-12b/H-12a}$ = 15,3 Hz, $^3J_{H-12b/H-11}$ = 7,3 Hz), 3,65 (s, 3H, OCH₃), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 3,90 (s, 3H, OCH₃), 4,76 (d, 1H, H-11, $^3J_{H-11/H-12b}$ = 6,6 Hz), 6,70 (d, 2H, Ar-H, 3J = 8,7 Hz), 6,77 (s, 1H, Ar-H), 6,82 (br s, 2H, NH₂) 6,95 (d, 2H, Ar-H, 3J = 8,7 Hz), 7,41 (dt, 1H, Ar-H, 3J = 7,6 Hz, 4J = 0,8 Hz), 7,58 (dt, 1H, Ar-H, 3J = 7,5 Hz, 4J = 0,9 Hz), 7,75 (d, 1H, Ar-H, 3J = 8,3 Hz), 7,95 (s, 1H, Ar-H), 8,25 (d, 1H, Ar-H, 3J = 7,9 Hz).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

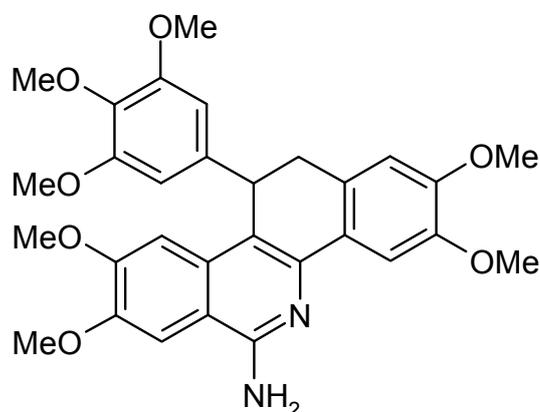
δ /ppm = 34,2, 34,8, 53,0 (OCH₃), 53,6 (OCH₃), 53,7 (OCH₃), 106,5, 110,1, 111,7 (2C), 112,5, 115,1, 120,9, 122,5, 122,7, 125,6, 126,1, 126,5 (2C), 128,1, 134,0, 134,2, 141,7, 145,5, 147,0, 154,4, 155,6.

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3466, 3348, 3062, 2996, 2960, 1632, 1572.

MS (EI):

m/z (%) = 412 M^+ (100), 397 $[M - CH_3]^+$ (11), 305 $[M - 4\text{-Methoxybenzol}]^+$ (59), 289 (19), 261 (11), 206 (10).

5.1.2.2.5 6-Amino-11,12-dihydro-2,3,8,9-tetramethoxy-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin (62)

Es werden 1,96 g (10 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd und 3,54 g (20 mmol) 4,5-Dimethoxy-2-methylbenzonitril in 20 ml DMPU gelöst und unter Stickstoffatmosphäre langsam zu einer Suspension von 3,4 g (30 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 15 ml DMPU getropft. Das Reaktionsgemisch wird 5 h bei 100°C gerührt und dann in einer Lösung von 2,2 g (42 mmol) Ammoniumchlorid in 200 ml Eiswasser hydrolysiert.

Die wässrige Phase wird dreimal mit je 250 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Dichlormethan wird im Rotationsverdampfer entfernt und das DMPU unter Vakuumdestillation bei 140°C auf die Hälfte eingengt. Der Rückstand wird mit 50 ml Aceton aufgenommen und mit 10 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Die Aufreinigung des Produktes erfolgt durch Freisetzen der Base und anschließender Säulenchromatographie an Kieselgel. Als Fließmittel wird Dichlormethan mit steigendem Anteil Methanol (0 - 10 %) verwendet. Der nach Entfernung des Lösungsmittels erhaltene Feststoff wird 24 h im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 900 mg (17 %)

Schmelzpunkt: 205°C

C ₃₀ H ₃₂ N ₂ O ₇ (532,6)	ber.:	C 67,66	H 6,06	N 5,26
	gef.:	C 67,53	H 6,53	N 5,24

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm = 2,99 (d, 1H, H-12a, $^2J_{\text{H-12a/H-12b}}$ = 15,0 Hz), 3,41 (dd, 1H, H-12b, $^2J_{\text{H-12b/H-12a}}$ = 15,6 Hz, $^3J_{\text{H-12b/H-11}}$ = 7,2 Hz), 3,48 (s, 6H, 2 × OCH₃), 3,53 (s, 3H, OCH₃), 3,74 (s, 3H, OCH₃), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 4,68 (d, 1H, H-11, $^3J_{\text{H-11/H-12b}}$ = 6,9 Hz), 6,41 (s, 2H, H-2', H-6'), 6,52 (br s, 2H, NH₂), 6,78 (s, 1H, Ar-H), 7,18 (s, 1H, Ar-H), 7,57 (s, 1H, Ar-H), 7,89 (s, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

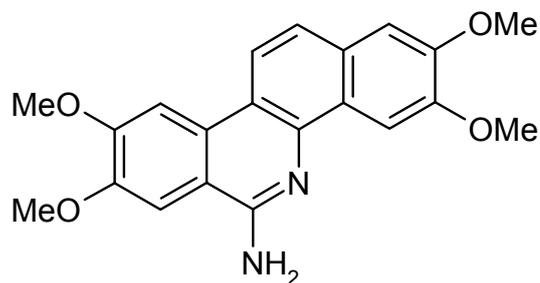
δ/ppm = 35,5, 38,0, 55,3 (OCH₃), 55,5 (3 × OCH₃), 55,7 (OCH₃), 55,8 (OCH₃), 59,7 (OCH₃), 102,7, 104,7, 104,8 (2C), 108,3, 111,5, 112,2, 114,8, 127,3, 128,3, 131,8, 135,8, 140,2, 141,9, 147,4, 147,8, 148,6, 151,8, 152,3 (2C), 154,8.

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3465, 3364, 2932, 2830, 1638, 1590, 1508.

MS (EI):

m/z (%) = 532 M⁺ (100), 517 [M - CH₃]⁺ (14), 365 [M - 3,4,5-Trimethoxybenzol]⁺ (87), 349 (33), 321 (15), 305 (11), 266 M⁺⁺ (50).

5.1.2.3 6-Amino-2,3,8,9-tetramethoxybenzo[c]phenanthridin (68)**Vorschrift in Anlehnung an Li *et al.* [2006].**

Eine Suspension von 465 mg (0,78 mmol) 6-Amino-11,12-dihydro-2,3,8,9-tetramethoxy-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin **62** in 2 ml Chloroform und 5 ml Trifluormethansulfonsäure wird bei Raumtemperatur 48 h gerührt. Anschließend wird der Ansatz auf 10 - 20 g Eis hydrolysiert und der entstehende Niederschlag abgesaugt. Das Rohprodukt wird unter Stickstoffatmosphäre und Eiskühlung in 5 ml KOH 10 % aq. suspendiert und mit 0,5 ml (5 mmol) Dimethylsulfat versetzt. Danach wird der Ansatz für 10 min ohne Kühlung gerührt und die Reaktion durch 30 min Kochen unter Rückfluss zum Abschluss gebracht. Die erkaltete Reaktionsmischung wird in 20 ml Wasser hydrolysiert. Die Aufreinigung des Produktes erfolgt durch eine Säulenchromatographie an Kieselgel. Als Fließmittel wird Dichlormethan mit steigendem Anteil Methanol (0 - 10 %) verwendet. Der nach Entfernung des Lösungsmittels erhaltene Feststoff wird 24 h im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 173 mg (61 %)

Schmelzpunkt: >310°C

C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄ (364,4)	ber.:	C 69,22	H 5,53	N 7,69
	gef.:	C 70,01	H 5,71	N 7,68

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm = 3,91 (s, 3H, OCH₃), 3,94 (s, 3H, OCH₃), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 4,03 (s, 3H, OCH₃), 6,87 (br s, 2H, NH₂), 7,35 (s, 1H, Ar-H), 7,56 (d, 1H, Ar-H, ³J = 8,8 Hz), 7,75 (s, 1H, Ar-H), 7,98 (s, 1H, Ar-H), 8,32 (d, 1H, Ar-H, ³J = 9,1 Hz), 8,45 (s, 1H, Ar-H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

δ/ppm = 55,3 (OCH₃), 55,4 (OCH₃), 55,8 (OCH₃), 55,9 (OCH₃), 103,0, 104,1, 105,3, 107,2, 112,1, 114,5, 118,9, 120,3, 125,0, 128,4, 129,6, 139,9, 148,5, 148,7, 149,4, 152,0, 154,4.

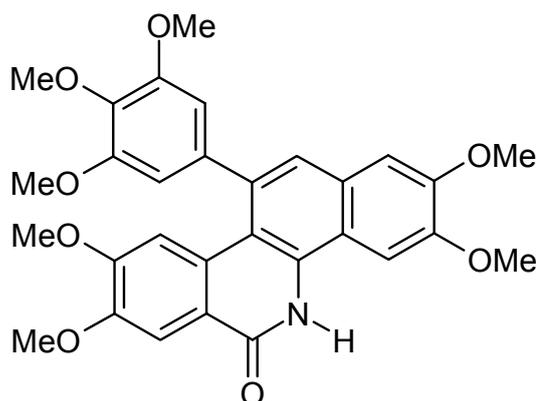
IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3444, 3358, 2998, 2928, 2828, 1622, 1586, 1498, 1272, 1206.

MS (EI):

m/z (%) = 364 M^+ (100), 363 $[\text{M} - \text{H}]^+$ (11), 349 $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$ (10), 333 $[\text{M} - \text{OCH}_3]^+$ (7), 305 (8), 277 (4), 182 M^{++} (10).

5.1.2.4 5,6-Dihydro-2,3,8,9-tetramethoxy-6-oxo-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (69)

**Synthesevorschrift in Anlehnung an Wolschendorf [2000].**

Eine Lösung von 2,8 g (27,2 mmol) *tert*-Butylnitrit in 10 ml DMF wird bei 55°C unter Stickstoffatmosphäre langsam zu einer Lösung von 1,3 g (2,4 mmol) 6-Amino-11,12-dihydro-2,3,8,9-tetramethoxy-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin in 20 ml DMF getropft. Anschließend wird 2 h bei 55°C gerührt und die abgekühlte Reaktionsmischung in Wasser hydrolysiert. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Petrolether gewaschen, aus Methanol/Wasser (3:1) umkristallisiert und 24 h im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 590 mg (46 %)

Schmelzpunkt: >310°C

Experimenteller Teil

$C_{30}H_{29}NO_8$ (532,6)	ber.:	C 67,79	H 5,50	N 2,63
	gef.:	C 67,30	H 5,90	N 2,97

1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ/ppm = 3,28 (s, 3H, OCH₃), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,75 (s, 6H, 2 × OCH₃), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 3,90 (s, 3H, OCH₃), 4,02 (s, 3H, OCH₃), 6,74 (s, 2H, H-2', H-6'), 7,06 (s, 1H, Ar-H), 7,39 (s, 1H, Ar-H), 7,45 (s, 1H, Ar-H), 7,76 (s, 1H, Ar-H), 8,22 (s, 1H, Ar-H), 11,75 (s, 1H, -OH)*.

*) Die Substanz liegt in DMSO überwiegend in der Lactim-Form vor. Im 1H -NMR-Spektrum liegt das Signaverhältnis von OH zu NH bei 4:1.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

δ/ppm = 35,0, 36,8, 55,6 (3C), 56,0, 56,3, 56,5, 59,8, 104,1, 104,6 (2C), 105,7, 107,8, 110,6, 112,8, 115,3, 116,4, 117,1, 128,1, 132,7, 136,2, 138,0, 147,8, 149,5, 150,0, 151,1, 152,6 (2C), 153,1.

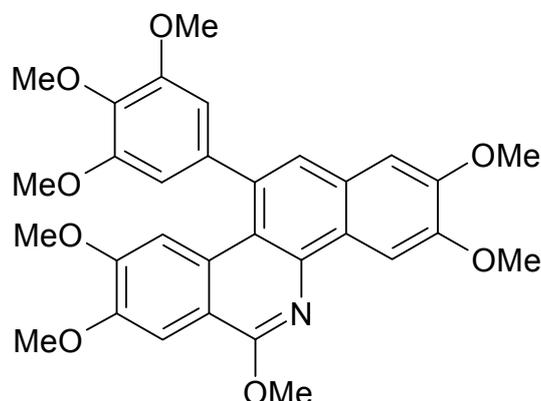
IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3428, 3008, 2932, 2830, 1654, 1610, 1578, 1504.

MS (EI):

m/z (%) = 531 [M - H]⁺ (100), 516 [M - H - CH₃]⁺ (13), 250 (26), 234 (28).

5.1.2.5 2,3,6,8,9-Pentamethoxy-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-benzo[c]phenanthridin (75)



Vorschrift in Anlehnung an Šmidrkal [1988].

Es werden 404 mg (0,75 mmol) 5,6-Dihydro-2,3,8,9-tetramethoxy-6-oxo-11-(3,4,5-trimethoxy)phenylbenzo[c]phenanthridin **69** in 12 ml getrocknetem Tetrahydrofuran suspendiert. Anschließend wird 1 g einer Natriumhydrid-Suspension (60 % in Paraffin; 25 mmol) vorsichtig in den Ansatz eingetragen. Danach wird 2 h unter Rückfluss erhitzt. Zu dem abgekühlten Ansatz wird 1 ml (10 mmol) Dimethylsulfat gegeben und erneut 2,5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in 50 ml Eiswasser hydrolysiert. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Chloroform gewaschen. Die Chloroformphase wird zweimal mit je 20 ml Wasser gewaschen und danach über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase wird einrotiert und der Rückstand aus Methanol/Wasser (3:1) umkristallisiert. Das Produkt wird 24 h im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 190 mg (46 %)

Schmelzpunkt: 242 - 243°C

$C_{31}H_{31}NO_8 \times 0,4 H_2O$ (552,8)

ber.: C 67,36 H 5,80 N 2,53

gef.: C 67,50 H 6,16 N 2,80

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ/ppm = 3,47 (s, 3H, OCH_3), 3,83 (s, 6H, 2 \times OCH_3), 3,92 (s, 3H, OCH_3), 4,03 (s, 3H, OCH_3), 4,05 (s, 3H, OCH_3), 4,17 (s, 3H, OCH_3), 4,39 (s, 3H, OCH_3), 6,74 (s, 2H, H-2', H-6'), 7,20 (s, 1H, Ar-H), 7,26 (s, 1H, Ar-H), 7,57 (s, 1H, Ar-H), 7,70 (s, 1H, Ar-H), 8,66 (s, 1H, Ar-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz):

δ/ppm = 54,1 (OCH_3), 55,7 (OCH_3), 56,57 (OCH_3), 56,60 (OCH_3), 56,63 (OCH_3), 57,0 ($2 \times \text{OCH}_3$), 61,5 (OCH_3), 104,7, 105,3, 107,1, 107,5 (2C), 108,6, 115,4, 116,7, 126,7, 126,9, 128,2, 131,9, 136,1, 137,7, 140,3, 141,4, 149,2, 150,2, 151,2, 151,6 (2C), 154,4, 158,6.

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3156, 3098, 2998, 2828, 1604, 1582, 1496.

MS (EI):

m/z (%) = 545 M^+ (100), 530 $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$ (16), 257 (11), 242 (15).

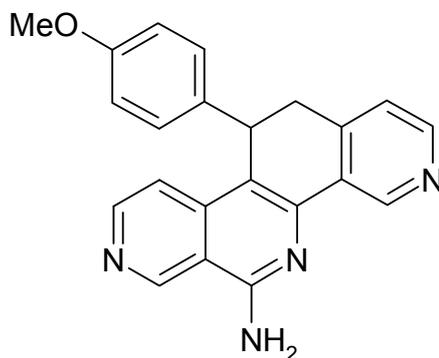
**5.1.2.6 Synthese von 6-Amino-11,12-dihydroisochino-[8,7-c]-
2,7-naphthyridin-Derivaten**

Allgemeine Synthesevorschrift:

Eine Lösung von 2,1 mmol eines Aldehyds und 500 mg (4,2 mmol) 3-Cyan-4-methylpyridin in 10 ml DMPU wird unter Stickstoffatmosphäre langsam zu einer Suspension von 500 mg (4,4 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 5 ml DMPU getropft. Das Reaktionsgemisch wird 1 - 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann in 20 ml Eiswasser hydrolysiert.

Die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Ein entstehender Niederschlag wird abgesaugt und gesammelt. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Dichlormethan wird eingengt und das DMPU unter Vakuumdestillation bei 140°C entfernt. Der Rückstand wird mit Aceton aufgenommen und gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit dem bereits gewonnenen vereinigt. Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Als Fließmittel wird Dichlormethan mit steigendem Anteil Methanol (5 - 20 %) verwendet. Der nach Entfernung des Lösungsmittels erhaltene Feststoff wird 24 h im Ölpumpenvakuum getrocknet.

5.1.2.6.1 6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-methoxyphenyl)isochino[8,7-c]-2,7-naphthyridin (78)



285 mg (2,1 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd

Ausbeute: 252 mg (33 %)

Schmelzpunkt: 282°C unter Zersetzung

C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O (354,4)	ber.:	C 74,56	H 5,12	N 15,81
	gef.:	C 74,89	H 5,61	N 15,74

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm = 3,09 (d, 1H, H-12a, ²J_{H-12a/H-12b} = 15,8 Hz), 3,48 (dd, 1H, H-12b, ²J_{H-12b/H-12a} = 16,1 Hz, ³J_{H-12b/H-11} = 7,9 Hz), 3,58 (s, 3H, OCH₃), 4,78 (d, 1H, H-11, ³J_{H-11/H-12b} = 6,8 Hz), 6,66 (m, 2H, H-3', H-5'), 6,87 (m 2H, H-2', H-6'), 7,16 (d, 1H, Ar-H, ³J = 4,9 Hz), 7,39 (br s, 2H, NH₂), 7,53 (d, 1H, Ar-H, ³J = 5,7 Hz), 8,38 (d, 1H, Ar-H, ³J = 4,9 Hz), 8,52 (d, 1H, Ar-H, ³J = 5,9 Hz), 9,33 (s, 1H, Ar-H), 9,55 (s, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ /ppm = 35,1, 35,4, 54,8 (OCH₃), 112,8, 113,7 (2C), 114,5, 115,7, 123,3, 128,1 (2C), 129,9, 134,8, 139,3, 144,2, 145,7, 145,8, 147,6, 149,0, 149,6, 157,0, 157,7.

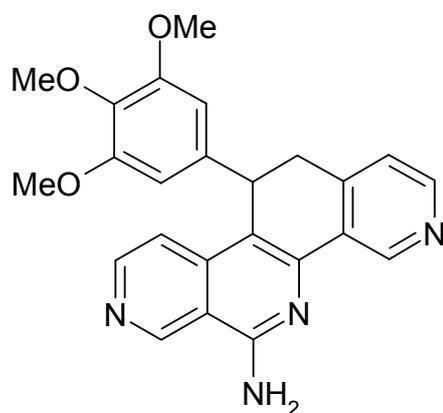
IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 3324, 3172, 2950, 2830, 1650, 1456, 1182, 1034.

MS (EI):

m/z (%) = 354 M⁺ (55), 353 [M - H]⁺ (11), 247 [M - 4-Methoxybenzol]⁺ (100), 230 (19), 177 M⁺⁺ (10), 155 (8), 121 (6).

5.1.2.6.2 6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)isochino[8,7-c]-2,7-naphthyridin (79)



784 mg (4,2 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd

Ausbeute: 189 mg (10 %)

Schmelzpunkt: 219°C unter Zersetzung

C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₃ (414,5)	ber.: C 69,55	H 5,35	N 13,52
	gef.: C 69,18	H 4,93	N 13,49

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm = 3,18 (d, 1H, H-12a, ²J_{H-12a/H-12b} = 16,2 Hz), 3,53 (s, 6H, 2 × OCH₃), 3,57 s, 3H, OCH₃), 4,82 (d, 1H, H-11, ³J_{H-11/H-12b} = 6,9 Hz), 6,34 (s, 2H, H-2', H-6'), 7,26 (d, 1H, H-1, ³J = 4,8 Hz), 7,47 (br s, 2H, NH₂), 7,70 (d, 1H, H-10, ³J = 5,9 Hz), 8,46 (d, 1H, H-2, ³J = 4,8 Hz), 8,62 (d, 1H, H-9, ³J = 5,9 Hz), 9,40 (s, 1H, H-4), 9,62 (s, 1H, H-7). Das Signal von H-12b wird von den Methoxygruppen verdeckt.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ /ppm = 35,2 (C-12), 36,2 (C-11), 55,6 (2 × OCH₃), 59,8 (OCH₃), 104,5, (C-2',C-6'), 112,7 (C-6a), 114,5 (C-10b), 115,8 (C-10), 123,4 (C-1), 130,0 (C-1'), 136,1 (C-4a), 138,7 (C-4'), 139,4 (C-10a), 144,7 (C-12a), 145,4 (C-4b), 145,8 (C-4), 147,6 (C-9), 149,0 (C-7), 149,5 (C-2), 152,5 (C-3', C-5'), 157,1 (C-6).

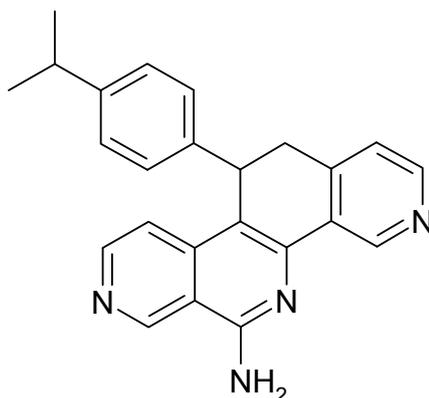
IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 3300, 3122, 3006, 2932, 2836, 1670, 1612, 1600, 1463, 1468, 1124.

MS (EI):

m/z (%) = 414 M^+ (79), 399 $[M - CH_3]^+$ (10), 247 M^{++} (100), 230 (28), 203 (7), 168 (8), 153 (23).

5.1.2.6.3 6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-isopropylphenyl)isochino[8,7-c]-2,7-naphthyridin (80)



310 mg (2,1 mmol) 4-Isopropylbenzaldehyd

Ausbeute: 97 mg (13 %)

Schmelzpunkt: 237°C

$C_{24}H_{22}N_4$ (366,5)	ber.:	C 78,66	H 6,05	N 15,29
	gef.:	C 78,37	H 6,20	N 15,45

 1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ/ppm = 1,12 (d, 6H, $CH(CH_3)_2$, $^3J = 6,9$ Hz), 2,76 (sp, 1H, $CH(CH_3)_2$, $^3J = 6,9$ Hz), 3,19 (d, 1H, H-12a, $^2J_{H-12a/H-12b} = 15,0$ Hz), 3,56 (dd, 1H, H-12b, $^2J_{H-12b/H-12a} = 16,1$ Hz, $^3J_{H-12b/H-11} = 7,6$ Hz), 4,79 (d, 1H, H-11, $^3J_{H-11/H-12b} = 6,9$ Hz), 6,87 (d, 1H, Ar-H, $^3J = 8,2$ Hz), 6,96 (d, 1H, Ar-H, $^3J = 8,2$ Hz), 7,17 (d, 1H, Ar-H, $^3J = 4,8$ Hz), 7,39 (br s, 2H, NH_2), 7,54 (d, 1H, Ar-H, $^3J = 5,9$ Hz), 8,38 (d, 1H, Ar-H, $^3J = 4,9$ Hz), 8,52 (d, 1H, Ar-H, $^3J = 5,9$ Hz), 9,34 (s, 1H, Ar-H), 9,55 (s, 1H, Ar-H).

 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

δ/ppm = 23,6, 23,7, 32,8, 35,1, 35,5, 112,7, 114,4, 115,7, 123,3, 126,3 (2C), 127,0 (2C), 130,0, 139,3, 140,3, 144,2, 145,7, 145,8, 146,2, 147,7, 149,0, 149,6, 157,0.

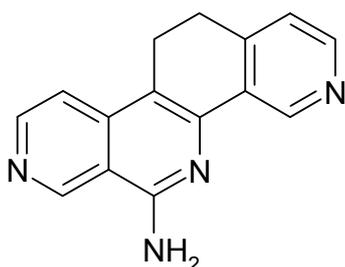
IR (KBr):

$\nu/\text{cm}^{-1} = 3380, 3314, 3118, 2958, 1666, 1540, 1464, 1372, 1174, 1042, 816.$

MS (EI):

m/z (%) = 366 M^+ (56), 365 $[M - H]^+$ (11), 247 $[M - 4\text{-Isopropylbenzol}]^+$ (100), 234 (13), 230 (21), 128 (23), 42 (37).

5.1.2.6.4 6-Amino-11,12-dihydroisochino[8,7-c]-2,7-naphthyridin (81)



64 mg Paraformaldehyd

Ausbeute: 150 mg (29 %)

Schmelzpunkt: $>310^{\circ}\text{C}$

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4 \times 0,7 \text{H}_2\text{O}$ (260,9)

ber.: C 69,06 H 5,18 N 21,47

gef.: C 68,72 H 4,94 N 21,77

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz):

$\delta/\text{ppm} = 3,00$ (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 7,25 (br s, 2H, NH_2), 7,31 (d, 1H, Ar-H, $^3J = 4,9$ Hz), 7,75 (d, 1H, Ar-H, $^3J = 5,8$ Hz), 8,44 (d, 1H, Ar-H, $^3J = 4,9$ Hz), 8,62 (d, 1H, Ar-H, $^3J = 5,8$ Hz), 9,25 (s, 1H, Ar-H), 9,54 (s, 1H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 75 MHz):

$\delta/\text{ppm} = 35,1$ (2C), 112,4, 115,6, 122,6, 129,9, 139,2, 145,3, 145,9, 146,3, 147,5, 149,0, 149,2, 155,9, 156,6.

IR (KBr):

$\nu/\text{cm}^{-1} = 3306, 3136, 1670, 1612, 1568, 1462.$

MS (EI):

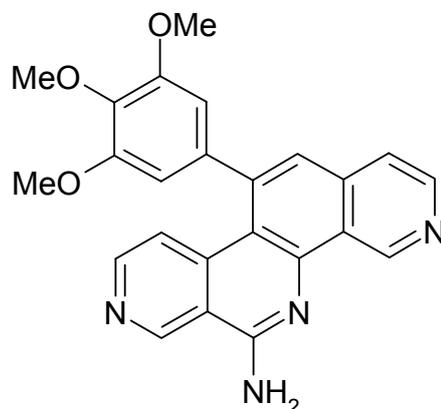
m/z (%) = 248 M^+ (100), 247 $[M - H]^+$ (97), 230 (21).

5.1.2.7 Synthese von 6-Aminoisochino[8,7-c]-2,7-naphthyridin-Derivaten**Allgemeine Synthesevorschrift:**

Eine Lösung von 2,1 mmol eines Aldehyds und 500 mg (4,2 mmol) 3-Cyan-4-methylpyridin in 10 ml DMPU wird ohne Schutzgas langsam zu einer Suspension von 500 mg (4,4 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 5 ml DMPU getropft. Das Reaktionsgemisch wird 8 h bei 100°C gerührt und nach Erkalten in 20 ml Eiswasser hydrolysiert.

Die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Ein entstehender Niederschlag wird abgesaugt und gesammelt. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Dichlormethan wird eingengt und das DMPU unter Vakuumdestillation bei 140°C entfernt. Der Rückstand wird mit Aceton aufgenommen und gerührt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und mit dem bereits gewonnenen vereinigt. Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Als Fließmittel wird Dichlormethan mit steigendem Anteil Methanol (5 - 20 %) verwendet. Der nach Entfernung des Lösungsmittels erhaltene Feststoff wird 24 h im Ölpumpenvakuum getrocknet.

5.1.2.7.1 6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)isochino[8,7-c]-2,7-naphthyridin (82)



411 mg (2,1 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd

Ausbeute: 100 mg (12 %)

Schmelzpunkt: 201 - 202°C

C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₃ (412,5)	ber.:	C 69,89	H 4,89	N 13,58
	gef.:	C 69,99	H 5,43	N 13,75

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm = 3,73 (s, 6H, 2 × OCH₃), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 6,79 (s, 2H, H-2', H-6'), 7,18 (d, 1H, Ar-H, ³J = 6,0 Hz), 7,75 (s, 1H, H-12), 8,08 (br s, 2H, NH₂), 8,19 (d, 1H, Ar-H, ³J = 6,1 Hz), 8,50 (d, 1H, Ar-H, ³J = 6,1 Hz), 8,75 (d, 1H, Ar-H, ³J = 6,0 Hz), 9,70 (br s, 1H, Ar-H), 10,23 (br s, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ /ppm = 30,6, 36,2, 56,2 (2 × OCH₃), 60,3 (OCH₃), 106,0 (2C), 114,0, 114,2, 118,8, 122,0, 122,2, 137,2, 137,8, 138,2 (2C), 145,6, 146,2, 146,5, 147,2, 148,5, 153,6 (2C), 156,9.

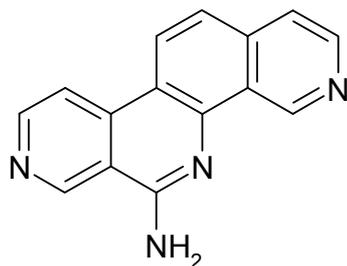
IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 3330, 3196, 2832, 1644, 1580, 1502, 1462, 1420.

MS (EI):

m/z (%) = 412 M⁺ (100), 397 [M - CH₃]⁺ (31), 337 (17), 294 (13), 283 (10).

5.1.2.7.2 6-Aminoisochino[8,7-c]-2,7-naphthyridin (83)



325 mg Paraformaldehyd
Ausbeute: 175 mg (4 %)

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 290°C

$C_{15}H_{10}N_4 \times 0,7 H_2O$ (258,9)	ber.:	C 69,59	H 4,44	N 21,64
	gef.:	C 69,42	H 4,26	N 21,74

1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ/ppm = 7,73 (d, 1H, Ar-H, 3J = 8,9 Hz), 7,76 (br s, 2H, NH_2), 7,86 (dd, 1H, Ar-H, 3J = 5,6 Hz, 4J = 0,8 Hz), 8,57 (d, 1H, Ar-H, 3J = 5,4 Hz), 8,65 (d, 1H, Ar-H, 3J = 5,6 Hz), 8,73 (d, 1H, Ar-H, 3J = 9,0 Hz), 8,88 (d, 1H, Ar-H, 3J = 5,7 Hz), 9,74 (d, 1H, Ar-H, 4J = 0,5 Hz), 10,29 (s, 1H, Ar-H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

δ/ppm = 113,2, 114,3, 115,7, 120,0, 120,2, 124,0, 125,6, 137,5, 138,3, 144,3, 145,1, 148,7, 148,9, 149,1, 156,3.

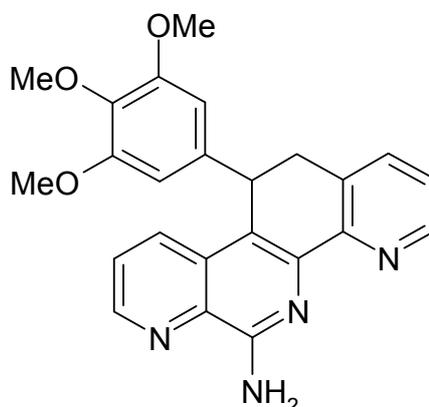
IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3306, 3136, 1670, 1612, 1568, 1462.

MS (EI):

m/z (%) = 246 M^+ (100), 219 (10), 164 (9), 123 (9).

5.1.2.8 6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)chino[7,8-f]-1,7-naphthyridin (84)



Eine Lösung von 2,1 g (10,5 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd und 2,5 g (21,0 mmol) 2-Cyan-3-methylpyridin in 15 ml DMPU wird unter Stickstoffatmosphäre langsam zu einer Suspension von 2,5 g (22,0 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 15 ml DMPU getropft. Das Reaktionsgemisch wird 7 h bei 80°C gerührt und dann in 200 ml Eiswasser hydrolysiert.

Die wässrige Phase wird dreimal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert. Ein entstehender Niederschlag wird abgesaugt und gesammelt. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Dichlormethan wird eingengt und das DMPU unter Vakuumdestillation bei 140°C entfernt. Der Rückstand wird mit Aceton aufgenommen und gerührt. Entstehender Niederschlag wird abgesaugt und mit dem bereits gewonnenen vereinigt. Die Aufreinigung erfolgt durch Säulen-chromatographie an Kieselgel. Als Fließmittel wird Dichlormethan mit steigendem Anteil Methanol (5 - 20 %) verwendet. Der nach Entfernung des Lösungsmittels erhaltene Feststoff wird 24 h im Ölpumpenvakuum getrocknet.

2,1 g (10,5 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd

Ausbeute: 809 mg (19 %)

Schmelzpunkt: 278°C unter Zersetzung

$C_{24}H_{22}N_4O_3 \times 0,7 H_2O$ (427,08)	ber.:	C 67,50	H 5,52	N 13,12
	gef.:	C 67,50	H 5,48	N 13,07

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm = 3,12 (d, 1H, H-12a, $^2J_{\text{H-12a/H-12b}}$ = 15,9 Hz), 3,46 (s, 6H, 2 × OCH₃), 3,50 (s, 3H, OCH₃), 3,55 (dd, 1H, H-12b, $^2J_{\text{H-12b/H-12a}}$ = 16,4 Hz, $^3J_{\text{H-12b/H-11}}$ = 7,8 Hz), 4,80 (d, 1H, H-11, $^3J_{\text{H-11/H-12b}}$ = 6,1 Hz), 6,29 (s, 2H, H-2', H-6'), 7,10 (br s, 2H, NH₂), 7,21 (dd, 1H, H-2, $^3J_{\text{H-2/H-1}}$ = 7,5 Hz, $^3J_{\text{H-2/H-3}}$ = 4,7 Hz), 7,54 (d, 1H, H-1, $^3J_{\text{H-1/H-2}}$ = 6,9 Hz), 7,68 (dd, 1H, H-9, $^3J_{\text{H-9/H-10}}$ = 8,5 Hz, $^3J_{\text{H-9/H-8}}$ = 4,2 Hz), 8,30 (dd, 1H, H-10, $^3J_{\text{H-10/H-9}}$ = 8,6 Hz, $^4J_{\text{H-10/H-8}}$ = 1,4 Hz), 8,53 (dd, 1H, H-3, $^3J_{\text{H-3/H-2}}$ = 4,7 Hz, $^4J_{\text{H-3/H-1}}$ = 1,1 Hz), 8,79 (dd, 1H, H-8, $^3J_{\text{H-8/H-9}}$ = 4,2 Hz, $^4J_{\text{H-8/H-10}}$ = 1,4 Hz).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ/ppm = 36,6 (C-12), 37,7 (C-11), 55,5 (2 × OCH₃), 59,8 (OCH₃), 105,8 (C-2', C-6'), 119,2 (C-6a), 124,0 (C-2), 126,8 (C-9), 131,2 (C-10b), 132,0 (C-12a) 132,9 (C-10), 134,5 (C-1'), 137,0 (C-1), 137,1 (C-4'), 139,5 (10a), 145,2 (C-4b), 148,6 (C-3), 149,5 (C-8), 153,2 (C-4a), 153,6 (C-3', C-5'), 155,1 (C-6).

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3366, 3276, 3180, 2916, 2830, 1618, 1584, 1406.

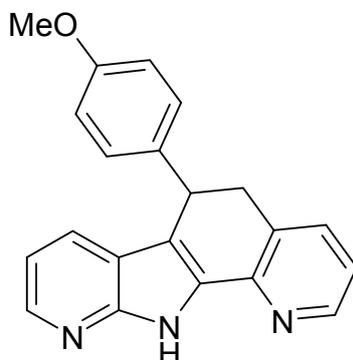
MS (EI):

m/z (%) = 414 M⁺ (87), 399 [M - CH₃]⁺ (43), 247 [M - 3,4,5-Trimethoxybenzol]⁺ (100), 230 (46), 220 (17).

5.1.2.9 Synthese von 7-Azaindolo[3,2-*h*]chinolin-Derivaten**Allgemeine Synthesevorschrift:**

Eine Lösung von 2,1 mmol eines Aldehyds und 500 mg (4,2 mmol) 2-Cyan-3-methylpyridin in 15 ml DMPU wird unter Stickstoffatmosphäre langsam zu einer Suspension von 500 mg (4,4 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 15 ml DMPU getropft. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und in 50 ml Wasser hydrolysiert. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und mittels Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt. Als Fließmittel wird Dichlormethan mit steigendem Anteil Methanol (5 - 20 %) verwendet. Der nach Entfernung des Lösungsmittels erhaltene Feststoff wird 24 h im Ölpumpenvakuum getrocknet.

5.1.2.9.1 10,11-Dihydro-10-(4-methoxyphenyl)-7-azaindolo[3,2-*h*]chinolin (85)



285 mg (2,1 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd

Ausbeute: 102 mg (14 %)

Schmelzpunkt: 240 - 241°C

C₂₁H₁₇N₃O × 0,4 H₂O (334,6)

ber.: C 75,38 H 5,36 N 12,56

gef.: C 75,08 H 5,34 N 12,83

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm = 3,18 (dd, 1H, CH_AH_B, ²J_{A/B} = 15,9 Hz, ³J_{A/X} = 7,8 Hz), 3,40 (dd, 1H, CH_AH_B, ²J_{B/A} = 15,9 Hz, ³J_{B/X} = 7,8 Hz), 3,69 (s, 3H, OCH₃), 4,49 (t, 1H, -CH_X<, ³J_{A/X} = 7,4 Hz, ³J_{B/X} = 7,3 Hz), 6,81 (d, 2H, H-3', H-5', ³J_{H-3',H-5'/H-2',H-6'} = 8,7 Hz), 6,90 (dd, 1H, H-2, ³J_{H-2/H-1} = 7,9 Hz, ³J_{H-2/H-3} = 4,7 Hz), 7,13 (d, 2H, H-2', H-6', ³J_{H-2',H-6'/H-3',H-5'} = 8,7 Hz), 7,19 (dd, 1H, H-8, ³J_{H-8/H-9} = 7,5 Hz, ³J_{H-8/H-7} = 4,9 Hz), 7,25 (dd, 1H, H-1, ³J_{H-1/H-2} = 7,9 Hz, ⁴J_{H-1/H-3} = 1,6 Hz), 7,62 (dd, 1H, H-9, ³J_{H-9/H-8} = 7,5 Hz, ⁴J_{H-9/H-7} = 1,5 Hz), 8,17 (dd, 1H, H-3, ³J_{H-3/H-2} = 4,7 Hz, ⁴J_{H-3/H-1} = 1,6 Hz), 8,44 (dd, 1H, H-7, ³J_{H-7/H-8} = 4,9 Hz, ⁴J_{H-7/H-9} = 1,6 Hz).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ /ppm = 36,3 (C-11), 37,4 (C-12), 54,9 (OCH₃), 113,8 (C-3',C-5'), 115,5 (C-2), 115,7 (C-9b), 118,4 (C-11a), 122,2 (C-8), 127,1 (C-1), 128,4 (C-2', C-6'), 130,7 (C-9a), 133,5 (C-4b), 135,6 (C-9), 135,8 (C-1'), 143,7 (C-3), 147,0 (C-7), 149,7 (C-4a), 157,9 (C-4').

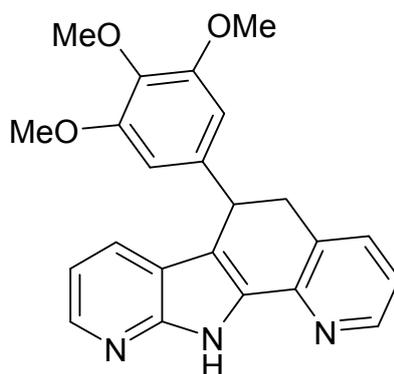
IR (KBr):

$\nu/\text{cm}^{-1} = 3046, 2958, 2832, 1610, 1574, 1508, 1246.$

MS (EI):

m/z (%) = 327 M^+ (53), 326 $[M - H]^+$ (22), 220 $[M - 4\text{-Methoxybenzol}]^+$ (100).

**5.1.2.9.2 10,11-Dihydro-10-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-7-azaindolo
[3,2-*h*]chinolin (86)**



421 mg (2,1 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd

Ausbeute: 116 mg (14 %)

Schmelzpunkt: 248 - 250°C

$C_{23}H_{21}N_3O_3$ (387,4)	ber.:	C 71,30	H 5,46	N 10,85
	gef.:	C 70,83	H 5,51	N 11,15

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz):

$\delta/\text{ppm} = 3,27$ (dd, 2H, CH_AH_B , $^2J_{A/B} = 15,8$ Hz, $^3J_{A/X} = 7,0$ Hz), $3,38$ (dd, 2H, CH_AH_B , $^2J_{B/A} = 15,8$ Hz, $^3J_{B/X} = 7,0$ Hz), $3,61$ (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), $3,62$ (s, 3H, OCH_3), $4,47$ (d, 1H, $-\text{CH}_X$, $^3J_{A/X} = 7,0$ Hz, $^3J_{B/X} = 7,3$ Hz), $6,60$ (s, 2H, H-2', H-6'), $6,92$ (dd, 1H, H-2, $^3J_{H-2/H-1} = 7,9$ Hz, $^3J_{H-2/H-3} = 4,7$ Hz), $7,21$ (dd, 1H, H-8, $^3J_{H-8/H-9} = 8,9$ Hz, $^3J_{H-8/H-7} = 4,9$ Hz), $7,27$ (dd, 1H, H-1, $^3J_{H-1/H-2} = 7,9$ Hz, $^4J_{H-1/H-3} = 1,5$ Hz), $7,66$ (dd, 1H, H-9, $^3J_{H-9/H-8} = 8,6$ Hz, $^4J_{H-9/H-7} = 1,4$ Hz), $8,18$ (dd, 1H, H-3, $^3J_{H-3/H-2} = 4,7$ Hz, $^4J_{H-3/H-1} = 1,6$ Hz), $8,46$ (dd, 1H, H-7, $^3J_{H-7/H-8} = 4,9$ Hz, $^4J_{H-7/H-9} = 1,6$ Hz), $12,20$ (s, 1H, N-H).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl $_3$, 75 MHz):

$\delta/\text{ppm} = 36,6$ (C-11), $38,5$ (C-12), $56,0$ ($2 \times \text{OCH}_3$), $60,6$ (OCH_3), $104,5$ (C-2', C-6'), $118,7$ (C-2), $122,9$ (C-9b), $125,4$ (C-11a), $130,5$ (C-8), $130,6$ (C-1), $131,4$ (C-9a),

134,4 (C-4b), 136,2 (C-9), 137,9 (C-1'), 144,6 (C-3), 148,4 (C-7), 148,7 (C-4a), 153,3 (C-3',C-5'), 157,2 (C-4').

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3052, 2996, 2828, 2780, 1504, 1436, 1126.

MS (EI):

m/z (%) = 387 M^+ (21), 326 $[M - H]^+$ (4), 220 $[M - 3,4,5\text{-Trimethoxybenzol}]^+$ (100).

5.2 Bestimmung der Isomerenverhältnisse

5.2.1 Geräte und Materialien

HPLC-System:

Merck Hitachi HPLC-System mit Merck Hitachi L-6200A Intelligent Pump und Merck Hitachi L-4000 UV-Detektor.

HPLC-Säule:

LiChroCart® 125 mm × 4 mm, LiChrospher® 60 Rp-Select B (5 μm) (Fa. Merck).

Weitere Geräte und Materialien:

Zur Herstellung der Puffer- und Probelösungen wurden folgende Geräte eingesetzt: Präzisions-pH-Meter *inoLab pH Level 1* mit der pH-Elektrode SenTix® 21 (Wissenschaftlich-Technische Werkstätten, Weilheim), Vibrationsmischer IKA-Vibrax VXR (Fa. Jahnke & Kunkel, Staufen), Ultraschallbad Sonorex Super (Fa. Bandelin, Berlin).

Chemikalien:

Acetonitril in HPLC-Qualität (Fa. Mallinckrodt Baker B.V., Deventer, Niederlande); *Aqua bidest.* = zweifach destilliertes Wasser (Finnaqua 75-E-4); Dikaliumhydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, (Fa. Fluka/Sigma-Aldrich, Buchs, Schweiz).

5.2.2 Methode

Mobile Phase:	Phosphatpuffer 20 mmol pH 4,0/Acetonitril (60/40)
Flussrate:	1 ml/min
Detektion:	Absorptionsmessung bei 254 nm
Proben:	0,1 mg/ml im Fließmittel
Injektionsvolumen:	10 µl
Retentionszeiten:	
Verbindung 45a :	7,1 min (2,3-Dimethoxy-Derivat); 8,9 min (8,9-Dimethoxy-Derivat)
Verbindung 45b :	10,9 min (1-Methyl-Derivat)
Verbindung 48, 49 :	20,4 min; 23,7 min (Zuordnung zu den Isomeren ist nicht erfolgt)

Der wässrige Anteil der mobilen Phase wurde durch Vakuumfiltration (0,45 µm Satorius-Membranfilter) von Partikeln befreit und nach Zugabe von Acetonitril 15 min. im Ultraschallbad entgast.

5.3 Bestimmung der Löslichkeit von 6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-methoxyphenyl)isochino[8,7-c]-2,7-naphthyridin (78)

5.3.1 Geräte und Materialien

HPLC-System:

Waters Alliance e2695 HPLC-System, Waters 2998 Photodioden Array Detektor und Empower 2 Software Aufnahme- und Auswertungssoftware.

HPLC-Säule:

LiChroCart® 125 mm × 4 mm, LiChrospher® 60 RP-Select B (5 µm) (Fa. Merck).

Weitere Geräte und Materialien:

Zur Herstellung der Puffer-, Standard- und Probelösungen wurden folgende Geräte eingesetzt: Präzisions-pH-Meter *inoLab pH Level 1* mit der pH-Elektrode SenTix® 21 (Wissenschaftlich-Technische Werkstätten, Weilheim), Vibrationsmischer IKA-Vibrax

VXR (Fa. Jahnke & Kunkel, Staufen), Ultraschallbad Sonorex Super (Fa. Bandelin, Berlin), Mikrozentrifuge (Fa. Hettich, Tuttlingen).

Chemikalien:

Methanol in HPLC-Qualität (Fa. Mallinckrodt Baker B.V., Deventer, Niederlande), Dikaliumhydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Trifluoressigsäure (Fa. Fluka/Sigma-Aldrich, Buchs, Schweiz), Kaliumhydroxid, Phosphorsäure (Fa. Merck, Darmstadt).

5.3.2 Methode

Mobile Phase: 0,1 % Trifluoressigsäure in *Aqua bidest.* pH 2 /Methanol (70/30)
Flussrate: 1 ml/min
Detektion: Absorptionsmessung bei 266 nm
Injektionsvolumen: 10 µl
Retentionszeit: 8,9 min ± 0,6 min

Der wässrige Anteil der mobilen Phase wurde durch Vakuumfiltration (0,45 µm Satorius-Membranfilter) von Partikeln befreit und nach Zugabe von Methanol 15 min im Ultraschallbad entgast.

Zur Kalibrierung der HPLC-Analytik wurde das Trihydrochlorid von 6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-methoxyphenyl)isochino[8,7-c]-2,7-naphthyridin × 3 HCl (**78**) in *Aqua bidest.*/Methanol (1/1) gelöst und dem Fließmittel in definierten Konzentrationen (0,01; 0,1; 0,25; 0,5; 1,25; 2,5; 5 mg /ml) zugesetzt.

Die Substanz **78** × 3 HCl wurde in 100 mM Phosphatpuffer mit den pH-Werten 5,0, 6,0 und 7,4 suspendiert und 20 min im Ultraschallbad behandelt. Nach einer zehnmütigen Zentrifugation bei 12.000 rpm erfolgte mit dem jeweiligen Puffer eine 1:10-Verdünnung der Überstände. Die verdünnten Proben wurden mittels HPLC vermessen.

6 Literaturverzeichnis

Allgayer, H.; Fulda, S.

An introduction to molecular targeted therapy of cancer.

Adv Med Sci **2008**, *53*, 130-138.

Alsensz, J.; Kansy, M.

High throughput solubility measurement in drug discovery and development.

Adv Drug Deliv Rev **2007**, *59*, 546-567.

Amarasingh, S.; Macleod, M. R.; Whittle, I. R.

What is the translational efficacy of chemotherapeutic drug research in neuro-oncology? A systematic review and meta-analysis of the efficacy of BCNU and CCNU in animal models of glioma.

J Neurooncol **2009**, *91*, 117-125.

Arthur, H. R.; Hui, W. H.; Ng, Y. L.

Examination of Rutaceae of Hong Kong. II. Alkaloids, nitidine, and oxynitidine, from *Zanthoxylum nitidum*.

J Chem Soc **1959**, 1840-1845.

Badger, G. M.; Seidler, J. H.

Polynuclear heterocyclic systems. VIII. Synthetic applications of the Schmidt reaction.

J Chem Soc **1954**, 2329-2333.

Baguley, B. C.

The possible role of electron-transfer complexes in the antitumour action of amsacrine analogues.

Biophys Chem **1990**, *35*, 203-212.

Bai, L.-P.; Zhao, Z.-Z.; Cai, Z.; Jiang, Z.-H.

DNA-binding affinities and sequence selectivity of quaternary benzophenanthridine alkaloids sanguinarine, chelerythrine, and nitidine.

Bioorg Med Chem **2006**, *14*, 5439-5445.

Batzler, W. U. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes.

Krebs in Deutschland 2003 - 2004. Häufigkeiten und Trends. Berlin, Robert Koch-Institut, **2008**.

Becker, H. G. O.; Beckert, R.

Organikum.

Wiley-VCH Verlagsgesellschaft mbh, Weinheim, Basel, Cambridge, New York, 22. Auflage **2004**.

Bennouna, J.; Delord, J. P.; Campone, M.; Nguyen, L.

Vinflunine: a new microtubule inhibitor agent.

Clin Cancer Res **2008**, *14*, 1625-1632.

Boye, J.; Elter, T.; Engert, A.

An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab.

Ann Oncol **2003**, *14*, 520-535.

Claret, J.; Fernandez, I.; Galvez, C.; Lapouyade, R.

Role of dichloromethane in the photocyclization-oxidation of vinylheterocyclic systems.

J Photochem Photobiol, A **1991**, *55*, 347-359.

Clement, B.; Weide, M.

Phenanthridinderivate und ihre Herstellung.

Deutsche Patentanmeldung **1995**, 195 38 088.6-44; PCT/DE 96/01958; USA 29.02.2000, 6.030.981; Europa 23.04.2003, 0873 315 131.

Clement, B.; Weide, M.; Wolschendorf, U.; Kock, I.

A two-step synthesis of cytostatically active benzo[c]phenanthridine derivatives.

Angew Chem Int. Ed. **2005**, *44*, 635-638.

Coiffier, B.

Monoclonal antibodies in the treatment of malignant lymphomas.

Adv Exp Med Biol **2008**, *610*, 155-176.

Crivellari, D.; Lombardi, D.; Spazzapan, S.; Veronesi, A.; Toffoli, G.

New oral drugs in older patients: a review of idarubicin in elderly patients.

Crit Rev Oncol Hematol **2004**, *49*, 153-163.

Cushman, M.; Cheng, L.

Total synthesis of nitidine chloride.

J Org Chem **1978**, *43*, 286-288.

Danish, I. A.; Prasad, K. J. R.

An elegant synthetic route to 3-cyano-5,6-dihydro-2-ethoxy-4-phenyl-pyrido[2,3-a]-carbazoles.

Z Naturforsch, B: Chem Sci **2004**, *59*, 106-108.

Delay-Goyet, P.; Lundberg, J. M.

Dactinomycin is a competitive neurokinin-2 receptor antagonist.

Biochem Biophys Res Commun **1991**, *180*, 1342-1349.

Di, L.; Kerns, E. H.

Profiling drug-like properties in discovery research.

Curr Opin Chem Biol **2003**, *7*, 402-408.

Dirnhofer, S.; Leyvraz, S.

Current standards and progress in understanding and treatment of GIST.

Swiss Med Wkly **2009**, *139*, 90-102.

Doenecke, D.; Karlson, P. Biochemie und Pathobiochemie.

Karlsons Biochemie und Pathobiochemie.

Wiley-VCH Verlagsgesellschaft mbh, Weinheim, Basel, Cambridge, New York, 15. Auflage **2005**.

Doyle, M. P.; Dellaria, J. F., Jr.; Siegfried, B.; Bishop, S. W.

Reductive deamination of arylamines by alkyl nitrites in *N,N*-dimethylformamide. A direct conversion of arylamines to aromatic hydrocarbons.

J Org Chem **1977**, *42*, 3494-3498.

Dupont, C.; Couillerot, E.; Gillet, R.; Caron, C.; Zeches-Hanrot, M.; Riou, J. F.; Trentesaux, C.

The benzophenanthridine alkaloid fagaronine induces erythroleukemic cell differentiation by gene activation.

Planta Med **2005**, *71*, 489-494.

- Engel, A.
Organische Stickstoffverbindungen I. Organische Diazonium-Verbindungen.
In: Houben-Weyl. Methoden der organischen Chemie Band E16a, (Hrsg.: Klamann D.), Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 4. Auflage 1990, 1052-1095.
- Eskens, F. A.; Sleijfer, S.
The use of bevacizumab in colorectal, lung, breast, renal and ovarian cancer: where does it fit?
Eur J Cancer 2008, 44, 2350-2356.
- Faller, B.; Ertl, P.
Computational approaches to determine drug solubility.
Adv Drug Deliv Rev 2007, 59, 533-545.
- Felsher, D. W.
Oncogene addiction versus oncogene amnesia: perhaps more than just a bad habit?
Cancer Res 2008, 68, 3081-3086; discussion 3086.
- Fenton, C.; Perry, C. M.
Gemtuzumab ozogamicin: a review of its use in acute myeloid leukaemia.
Drugs 2005, 65, 2405-2427.
- Fleury, F.; Sukhanova, A.; Ianoul, A.; Devy, J.; Kudelina, I.; Duval, O.; Alix, A. J.; Jardillier, J. C.; Nabiev, I.
Molecular determinants of site-specific inhibition of human DNA topoisomerase I by fagaronine and ethoxidine. Relation to DNA binding.
J Biol Chem 2000, 275, 3501-3509.
- Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Förstermann, U.; Starke, K.
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Urban & Fischer Verlag, Jena, München, 8. Auflage 2001.
- Frew, A. J.; Johnstone, R. W.; Bolden, J. E.
Enhancing the apoptotic and therapeutic effects of HDAC inhibitors.
Cancer Lett 2009, 280, 125-133.
- Friebolin, H.
Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie.
Wiley-VCH Verlagsgesellschaft mbh, Weinheim, Basel, Cambridge, New York, 3. Auflage 1999.
- Garcia-Carbonero, R.; Supko, J. G.
Current perspectives on the clinical experience, pharmacology, and continued development of the camptothecins.
Clin Cancer Res 2002, 8, 641-661.
- Geoffroy, O. J.; Morinelli, T. A.; Meier, G. P.
Chemoselective one-pot reductive deamination of aryl amines.
Tetrahedron Lett. 2001, 42, 5367-5369.
- Gillespie, J. P.; Amoros, L. G.; Stermitz, F. R.
Synthesis of fagaronine. Anticancer benzophenanthridine alkaloid.
J Org Chem 1974, 39, 3239-3241.

Gopinath, K. W.; Govindachari, T. R.; Parthasarathy, P. C.; Viswanathan, N.

Dihydranitidine.

J Chem Soc FIELD **1959**, 4012-4014.

Graebe, C.

Über Derivate des Chrysens.

Justus Liebigs Ann.Chem. **1904**, 335, 122-138.

Green, D. R.; Kroemer, G.

Cytoplasmic functions of the tumour suppressor p53.

Nature **2009**, 458, 1127-1130.

Hande, K. R.

Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor.

Eur J Cancer **1998**, 34, 1514-1521.

Herbich, J.; Hung, C.-Y.; Thummel, R. P.; Waluk, J.

Solvent-Controlled Excited State Behavior: 2-(2'-Pyridyl)indoles in alcohols.

J Am Chem Soc **1996**, 118, 3508-3518.

Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B.

Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie.

Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 7. Auflage **2005**.

Janin, Y. L.; Croisy, A.; Riou, J. F.; Bisagni, E.

Synthesis and evaluation of new 6-amino-substituted benzo[c]phenanthridine derivatives.

J Med Chem **1993**, 36, 3686-3692.

Kanzawa, F.; Nishio, K.; Ishida, T.; Fukuda, M.; Kurokawa, H.; Fukumoto, H.; Nomoto, Y.; Fukuoka, K.; Bojanowski, K.; Saijo, N.

Anti-tumour activities of a new benzo[c]phenanthridine agent, 2,3-(methylenedioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxy-benzo[c]phenanthridinium hydrogensulphate dihydrate (NK109), against several drug-resistant human tumour cell lines.

Br J Cancer **1997**, 76, 571-581.

Katritzky, A. R.; Brzezinski, J. Z.; Ou, Y. X.; Musumarra, G.

Kinetics and mechanisms of nucleophilic displacements with heterocycles as leaving groups. Part 14. The preparation and reactions of some further α -heteroarylpyridinium salts.

J Chem Soc, Perkin Trans. 2 **1983**, 1463-1469.

Keene, B. R. T.; Turner, G. L.

Phenanthridine series. III. Rates of quaternization and nucleophilic replacement.

Tetrahedron **1971**, 27, 3405-3416.

Kelly, A. H.; Parrick, J.

Azaindoles. I. Preparation of 7-azaindoles by thermal indolization of 2-pyridylhydrazones.

Can J Chem **1966**, 44, 2455-2459.

Kerry, M. A.; Duval, O.; Waigh, R. D.; MacKay, S. P.

The role of the iminium bond in the inhibition of reverse transcriptase by quaternary benzophenanthridines.

J Pharm Pharmacol **1998**, 50, 1307-1315.

Kock, I.; Clement, B.

A new synthetic approach to the benzo[c]phenanthridine ring system.

Synthesis **2005**, 1052-1054.

Kock, I.; Heber, D.; Weide, M.; Wolschendorf, U.; Clement, B.

Synthesis and biological evaluation of 11-substituted 6-aminobenzo[c]phenanthridine derivatives, a new class of antitumor agents.

J Med Chem **2005**, *48*, 2772-2777.

Kock, I.

Synthese und Testung von Benzo[c]phenanthridin-Derivaten als potentielle Zytostatika.

Dissertation, Universität Kiel, **2003**.

Kojda, G.

Toxikologie systematisch.

UNI-MED Verlag AG, Bremen, Lorch/Württemberg, 2. Auflage **2002**.

Korkmaz, A.; Topal, T.; Oter, S.

Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis; implication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARP activation.

Cell Biol Toxicol **2007**, *23*, 303-312.

Kornblum, N.; Kelley, A. E.; Cooper, G. D.

Chemistry of diazo compounds. III. Reduction of diazonium salts by phosphorous acid.

J Am Chem Soc **1952**, *74*, 3074-3076.

Kostova, I.

Platinum complexes as anticancer agents.

Recent Pat Anticancer Drug Discov **2006**, *1*, 1-22.

Kunick, C.; Egert-Schmidt, A. M.

Die kurze Geschichte der Proteinkinase-Inhibitoren. Jung, Kompetitiv, erfolgreich.

Pharm Unserer Zeit **2008**, *37*, 360-368.

Larsen, A. K.; Grondard, L.; Couprie, J.; Desoize, B.; Comoe, L.; Jardillier, J. C.; Riou, J. F.

The antileukemic alkaloid fagaronine is an inhibitor of DNA topoisomerases I and II.

Biochem Pharmacol **1993**, *46*, 1403-1412.

Lee, J. J.; Swain, S. M.

The epothilones: translating from the laboratory to the clinic.

Clin Cancer Res **2008**, *14*, 1618-1624.

Li, A.; Kindelin, P. J.; Klumpp, D. A.

Charge migration in dicationic electrophiles and its application to the synthesis of aza-polycyclic aromatic compounds.

Org Lett **2006**, *8*, 1233-1236.

Liu, M.; Farrant, R. D.; Lindon, J. C.

Measurement of inter-proton distances from cross-relaxation rates determined by a selective null inversion-recovery NMR method.

Magn Reson Chem **1992**, *30*, 173-176.

Literaturverzeichnis

Löffler, G.; Petrides, P. E..

Biochemie und Pathobiochemie.

Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 6.Auflage 1998.

Lüllmann, H.; Mohr, K.; Hein, L.

Pharmakologie und Toxikologie.

Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 16. Auflage 2006.

Lundin, J.; Porwit-MacDonald, A.; Rossmann, E. D.; Karlsson, C.; Edman, P.; Rezvany, M. R.; Kimby, E.; Osterborg, A.; Mellstedt, H.

Cellular immune reconstitution after subcutaneous alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody, CAMPATH-1H) treatment as first-line therapy for B-cell chronic lymphocytic leukaemia.

Leukemia 2004, 18, 484-490.

Lynch, M. A.; Duval, O.; Sukhanova, A.; Devy, J.; MacKay, S. P.; Waigh, R. D.; Nabiev, I.

Synthesis, biological activity and comparative analysis of DNA binding affinities and human DNA topoisomerase I inhibitory activities of novel 12-alkoxy-benzo[c]phenanthridinium salts.

Bioorg Med Chem Lett 2001, 11, 2643-2646.

Lynch, T. J.; Bell, D. W.; Sordella, R.; Gurubhagavatula, S.; Okimoto, R. A.; Brannigan, B. W.; Harris, P. L.; Haserlat, S. M.; Supko, J. G.; Haluska, F. G.; Louis, D. N.; Christiani, D. C.; Settleman, J.; Haber, D. A.

Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib.

N Engl J Med 2004, 350, 2129-2139.

Mackraj, I.; Govender, T.; Gathiram, P.

Sanguinarine.

Cardiovasc Ther 2008, 26, 75-83.

Mason, S. F.

The tautomerism of *N*-heteroaromatic amines.

J Chem Soc 1959, 1281-1288.

Messmer, W. M.; Tin-Wa, M.; Fong, H. H.; Bevelle, C.; Farnsworth, N. R.; Abraham, D. J.; Trojanek, J.

Fagaronine, a new tumor inhibitor isolated from *Fagara zanthoxyloides* Lam. (Rutaceae).

J Pharm Sci 1972, 61, 1858-1859.

Morris, P. G.; Fournier, M. N.

Microtubule active agents: beyond the taxane frontier.

Clin Cancer Res 2008, 14, 7167-7172.

Mukhopadhyay, T.; Seebach, D.

Substitution of HMPT by the cyclic urea DMPU as a cosolvent for highly reactive nucleophiles and bases.

Helv Chim Acta 1982, 65, 385-391.

Mutschler, E. Mutschler

Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 9. Auflage 2008.

Nakanishi, T.; Masuda, A.; Suwa, M.; Akiyama, Y.; Hoshino-Abe, N.; Suzuki, M.

Synthesis of derivatives of NK109, 7-OH benzo[c]phenanthridine alkaloid, and evaluation of their cytotoxicities and reduction-resistant properties.

Bioorg Med Chem Lett 2000, 10, 2321-2323.

- Nakanishi, T.; Suzuki, M.; Mashiba, A.; Ishikawa, K.; Yokotsuka, T.
Synthesis of NK109, an Anticancer Benzo[c]phenanthridine Alkaloid.
J Org Chem **1998**, *63*, 4235-4239.
- Nakanishi, T.; Suzuki, M.; Saimoto, A.; Kabasawa, T.
Structural considerations of NK109, an antitumor benzo[c]phenanthridine alkaloid.
J Nat Prod **1999**, *62*, 864-867.
- Zur Nieden, D.
Benzo[c]phenanthridine: neue Derivate, zytostatische Wirksamkeit und Verbesserung der Wasserlöslichkeit.
Dissertation, Universität Kiel, 2007.
- Paris, M.; Porcelloni, M.; Binaschi, M.; Fattori, D.
Histone deacetylase inhibitors: from bench to clinic.
J Med Chem **2008**, *51*, 1505-1529.
- Pezzuto, J. M.; Antosiak, S. K.; Messmer, W. M.; Slaytor, M. B.; Honig, G. R.
Interaction of the antileukemic alkaloid, 2-hydroxy-3,8,9-trimethoxy-5-methylbenzo[c]phenanthridine (fagaronine), with nucleic acids.
Chem Biol Interact **1983**, *43*, 323-339.
- Phillips, S. D.; Castle, R. N.
A review of the chemistry of the antitumor benzo[c]phenanthridine alkaloids nitidine and fagaronine and of the related antitumor alkaloid coralayne.
J Heterocycl Chem **1981**, *18*, 223-232.
- Pizzolato, J. F.; Saltz, L. B.
The camptothecins.
Lancet **2003**, *361*, 2235-2242.
- Reese, C. B.
Tautomerism and steric properties of 9-substituted phenanthridines.
J Chem Soc **1958**, 895-899.
- Reischl, D.; Zimmer, A.
Drug delivery of siRNA therapeutics: potentials and limits of nanosystems.
Nanomedicine **2009**, *5*, 8-20.
- Ropero, S.; Esteller, M.
The role of histone deacetylases (HDACs) in human cancer.
Mol Oncol **2007**, *1*, 19-25.
- Sethi, V. S.
Inhibition of mammalian and oncornavirus nucleic acid polymerase activities by alkoxybenzophenanthridine alkaloids.
Cancer Res **1976**, *36*, 2390-2395.
- Sethi, V. S.; Sethi, M. L.
Inhibition of reverse transcriptase activity of RNA-tumor viruses by fagaronine.
Biochem Biophys Res Commun **1975**, *63*, 1070-1076.

Simeon, S.; Rios, J. L.; Villar, A.

Pharmacological activities of benzophenanthridine and phenanthrene alkaloids.

Pharmazie **1989**, *44*, 593-597.

Smidrkal, J.

Synthesis of fagaronine.

Collect Czech Chem Commun **1988**, *53*, 3184-3192.

Spectral Database for Organic Compounds SDBS

National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Japan.

<http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/>

Socinski, M. A.

The current status and evolving role of sunitinib in non-small cell lung cancer.

J Thorac Oncol **2008**, *3*, S119-123.

Spannhoff, A.; Sippl, W.; Jung, M.

Cancer treatment of the future: inhibitors of histone methyltransferases.

Int J Biochem Cell Biol **2009**, *41*, 4-11.

Stermitz, F. R.; Gillespie, J. P.; Amoros, L. G.; Romero, R.; Stermitz, T. A.; Larson, K. A.; Earl, S.; Ogg, J. E.

Synthesis and biological activity of some antitumor benzophenanthridinium salts.

J Med Chem **1975**, *18*, 708-713.

Stuart, D.; Sellers, W. R.

Linking somatic genetic alterations in cancer to therapeutics.

Curr Opin Cell Biol **2009**, *21*, 304-310.

Suchomelova, J.; Bochorakova, H.; Paulova, H.; Musil, P.; Taborska, E.

HPLC quantification of seven quaternary benzo[c]phenanthridine alkaloids in six species of the family Papaveraceae.

J Pharm Biomed Anal **2007**, *44*, 283-287.

Takahashi, K.; Okamoto, T.; Yamada, K.; Iida, H.

Studies on the base-catalyzed reaction. IX. A convenient synthesis of substituted stilbenes by condensation of *o*- or *p*-tolunitrile with *p*-substituted benzaldehydes.

Synthesis **1977**, 58-59.

Takano, T.; Fukui, T.; Ohe, Y.; Tsuta, K.; Yamamoto, S.; Nokihara, H.; Yamamoto, N.; Sekine, I.; Kunitoh, H.; Furuta, K.; Tamura, T.

EGFR mutations predict survival benefit from gefitinib in patients with advanced lung adenocarcinoma: a historical comparison of patients treated before and after gefitinib approval in Japan.

J Clin Oncol **2008**, *26*, 5589-5595.

Taylor, E. C., Jr.; Martin, A. E.

A new synthesis of phenanthridine.

J Am Chem Soc **1952**, *74*, 6295.

Teicher, B. A.

Newer cytotoxic agents: attacking cancer broadly.

Clin Cancer Res **2008**, *14*, 1610-1617.

- Theobald, R. S.; Schofield, K.
The chemistry of phenanthridine and its derivatives.
Chem Rev (Washington, DC, U. S.) **1950**, *46*, 171-189.
- Thummel, R. P.; Hegde, V.
Polyaza-cavity shaped molecules. 14. Annelated 2-(2'-pyridyl)indoles, 2,2'-biindoles, and related systems.
J Org Chem **1989**, *54*, 1720-1725.
- Troll, T.
Dibenzo[b;d]pyridine (Phenanthridine).
In: Houben-Weyl. Methoden der organischen Chemie Band E7b, (Hrsg.: Kreher, R.), Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 4. Auflage **1992**, 157-204.
- Vanquelef, E.; Amoros, M.; Boustie, J.; Lynch, M. A.; Waigh, R. D.; Duval, O.
Synthesis and antiviral effect against Herpes simplex type 1 of 12-substituted benzo[c]phenanthridinium salts.
J Enzyme Inhib Med Chem **2004**, *19*, 481-487.
- Venkatesh, S.; Lipper, R. A.
Role of the development scientist in compound lead selection and optimization.
J Pharm Sci **2000**, *89*, 145-154.
- Vincenzi, B.; Schiavon, G.; Silletta, M.; Santini, D.; Tonini, G.
The biological properties of cetuximab.
Crit Rev Oncol Hematol **2008**, *68*, 93-106.
- Vogt, A.; Tamewitz, A.; Skoko, J.; Sikorski, R. P.; Giuliano, K. A.; Lazo, J. S.
The Benzo[c]phenanthridine Alkaloid, Sanguinarine, Is a Selective, Cell-active Inhibitor of Mitogen-activated Protein Kinase Phosphatase-1.
J Biol Chem **2005**, *280*, 19078-19086.
- Walling, J.
From methotrexate to pemetrexed and beyond. A review of the pharmacodynamic and clinical properties of antifolates.
Invest New Drugs **2006**, *24*, 37-77.
- Weide, M.
Synthese und Testung von Hemmstoffen der flavinhaltigen Monoxygenase.
Dissertation, Universität Kiel, **1995**.
- Weiner, L. M.; Dhodapkar, M. V.; Ferrone, S.
Monoclonal antibodies for cancer immunotherapy.
Lancet **2009**, *373*, 1033-1040.
- Wolff, J.; Knipling, L.
Antimicrotubule properties of benzophenanthridine alkaloids.
Biochemistry **1993**, *32*, 13334-13339.
- Wolschendorf, U.
Synthese und Testung substituierter 6-Aminobenzo[c]phenanthridine als potentielle Zytostatika.
Dissertation, Universität Kiel, **2000**.

Literaturverzeichnis

Zebothsen, I.

Charakterisierung, Metabolismus und Interaktionspotential zytostatisch wirksamer 6-Aminobenzo[c]phenanthridine.

Dissertation, Universität Kiel, **2005**.

Zee-Cheng, R. K. Y.; Cheng, C. C.

Preparation and antileukemic activity of some alkoxybenzo[c]phenanthridinium salts and corresponding dihydro derivatives.

J Med Chem **1975**, *18*, 66-71.

Erklärung zu §9 Abs. 2 der Promotionsordnung

Der Inhalt dieser Abhandlung wurde – abgesehen von der Beratung durch meinen Betreuer – selbstständig von mir erarbeitet und in dieser Form zusammengestellt. Die Arbeit hat an keiner Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens vorgelegen.

Die Arbeit ist unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis entstanden.

Kiel, im Oktober 2009

Lars Stenzel

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand am Pharmazeutischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel auf Anregung und unter Anleitung von

Prof. Dr. B. Clement.

Für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Überlassung des interessanten Themas sowie die stete Diskussionsbereitschaft und Förderung möchte ich mich bei meinem Doktorvater sehr herzlich bedanken.

Herrn Prof. Dr. D. Heber möchte ich für die zahlreichen Tipps hinsichtlich synthetischer Probleme sowie zu Nomenklatur bezogenen Fragestellungen besonders danken.

Bei Herrn Dr. U. Girreser möchte ich mich für die Durchführung der NMR- und MS-Experimente und der Hilfestellung bei der Auswertung spektroskopischer Daten sehr bedanken.

Lena danke ich sehr herzlich für die wertvolle Unterstützung bei den synthetischen Arbeiten.

Sven möchte ich für die Einarbeitung in die HPLC-Analytik und seine ausgezeichnete Unterstützung bei technischen Problemen danken.

Dennis, Jürke und Josha danke ich für die stete Bereitschaft mir bei Synthese- bzw. HPLC-Problemen zu helfen, sowie für die vielen gemeinsamen lustigen Stunden im Büro und in den Mittagspausen.

Für das sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit und die überaus konstruktiven und hilfreichen Hinweise danke ich Britta, Dennis, Jürke und Kristina.

Für die nette Zusammenarbeit bei der Betreuung des 8.Semesters bedanke ich mich bei Uwe, Nina, Friederike, Helen, Momme, Meike und Julia.

Weiterhin möchte ich allen Kollegen und Mitarbeitern des Instituts, insbesondere meinem Arbeitskreis, für die tolle Atmosphäre danken.

Meiner Familie möchte ich ganz besonders für ihre immerwährende Unterstützung und ihr Verständnis danken.

Mein innigster Dank gilt Kristina für die schönen gemeinsamen Jahre.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Lars Gerhard Kurt Stenzel
Geburtsdatum	03. Februar 1977
Geburtsort	Kiel
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulausbildung

1983 bis 1987	Grundschule Raisdorf
1987 bis 1996	Hans-Geiger-Gymnasium Kiel

Ausbildung

1996 bis 1999	Theodor-Litt-Schule, Neumünster Ausbildung zum pharmazeutisch-technischen Assistenten
---------------	---

Studium

SS 1999 bis SS 2003	Studium der Pharmazie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Jul. 2003 bis Dez. 2003	Pharmaziepraktikum an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Anfertigung der Diplomarbeit
Jan. 2004 bis Jun. 2004	Pharmaziepraktikum in der Gaardener Apotheke, Kiel
August 2004	Erteilung der Approbation, Erhalt des Diploms

Promotion

seit April 2005	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Pharmazeutischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und Anfertigung der vorliegenden Dissertation unter Leitung von Prof. Dr. Clement
-----------------	---

Weiterbildung

November 2009	Fachapotheker für pharmazeutische Analytik
---------------	--

Kurzfassung

Benzo[*c*]phenanthridin-Derivate weisen ein großes Spektrum an pharmakologischen Wirkungen auf. Besonderes Interesse gilt der zytostatischen Aktivität, wie sie u. a. das Alkaloid Fagaronin aufweist. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Konzepte verfolgt, um neue antineoplastisch wirksame 6-Amino-benzo[*c*]phenanthridin-Derivate sowie analoge Verbindungen zu synthetisieren.

Auf Grundlage der Benzo[*c*]phenanthridin-Synthese nach Clement und Weide [1995] sind Stilbene mit substituierten *o*-Tolunitrilen zu vier neuen ringsubstituierten 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridinen umgesetzt worden. Bei den Reaktionen ist die Bildung von Isomerenpaaren beobachtet worden, wobei jeweils ein Isomer rein gewonnen werden konnte. Des Weiteren ist im Sinne einer Annäherung an den Naturstoff Fagaronin ein neues ringmethoxyliertes Benzo[*c*]phenanthridin dargestellt und zu drei unterschiedlichen Produkten derivatisiert worden.

Um das Problem der geringen Wasserlöslichkeit der 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine zu lösen, sind darüber hinaus in Anlehnung an die Synthesemethode nach Clement und Weide [1995] neue, aza-analoge Benzo[*c*]phenanthridin-Derivate entwickelt worden. Die Verbindungen weisen im Grundgerüst zwei zusätzliche endozyklische Stickstoffatome auf. Im Rahmen von Ein-Topf-Synthesen konnten auf diese Weise sechs unterschiedliche 6-Aminoisochino[8,7-*c*]-2,7-naphthyridine und ein 6-Amino-11,12-dihydrochino[7,8-*f*]-1,7-naphthyridin-Derivat dargestellt werden. Mittels einer HPLC-Methode wurde bereits eine verbesserte Wasserlöslichkeit der 6-Aminoisochino[8,7-*c*]-2,7-naphthyridine nachgewiesen. Ferner konnten durch Modifikation der Reaktionsbedingungen die ebenfalls der Literatur unbekanntes 7-Azaindolo[3,2-*h*]chinolin-Derivate gewonnen werden. Somit wurden in dieser Arbeit insgesamt drei neue heterozyklische Ringsysteme erstmalig beschrieben und dargestellt.

Abstract

Benzo[*c*]phenanthridines are associated with a large spectrum of pharmacological activities. Of particular interest is the cytostatical activity exhibited by e. g. the alkaloid fagaronine. Within this work different concepts were pursued in order to synthesize new antitumorally active 6-aminobenzo[*c*]phenanthridines and analogous compounds.

Based on the efficient method for the preparation of benzo[*c*]phenanthridines developed by Clement and Weide [1995], stilbenes were reacted with substituted *o*-tolunitriles to yield four new ringsubstituted 6-amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridines. It was observed that each reaction led to the formation of a pair of isomers. In each case one isomer was isolated in pure form. Furthermore, in terms of a structural approach to fagaronine, a ringmethoxylated benzo[*c*]phenanthridine was prepared and subsequently converted to three different derivatives.

In order to improve the water solubility of the 6-aminobenzo[*c*]phenanthridines, a method to obtain aza-analogous benzo[*c*]phenanthridine derivatives, bearing two additional endocyclic nitrogen atoms, was developed. Using one-pot-reactions six 6-aminoisoquino[8,7-*c*]-2,7-naphthyridines and one 6-aminoquino[7,8-*f*]-1,7-naphthyridine were obtained. The superior solubility of the 6-aminoisoquino[8,7-*c*]-2,7-naphthyridines compared to the 6-amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridines was demonstrated by HPLC. In addition, the novel 7-azaindolo-[3,2-*h*]naphthyridines were accessible through a modification of the reaction conditions. In conclusion three new heterocyclic ring systems unknown to the literature were discovered and described in this work for the first time.