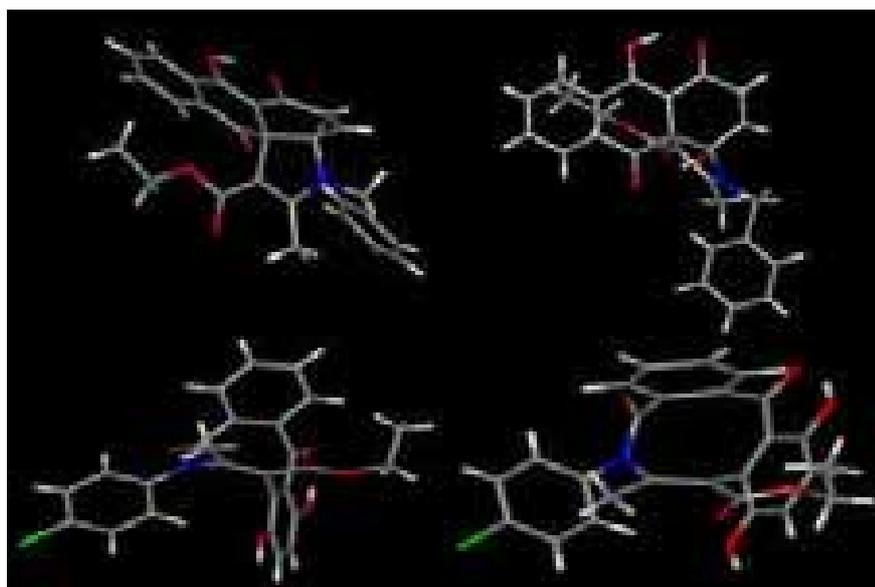


# Darstellung anthracyclinanaloger Strukturen mit Hilfe einer modifizierten Nenitzescu-Reaktion

**Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf



vorgelegt von  
Lothar Werner Schenck  
aus Goch

Düsseldorf 2003



Cuvillier Verlag Göttingen

# **Darstellung anthracyclinanaloger Strukturen mit Hilfe einer modifizierten Nenitzescu-Reaktion**

## **Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Lothar Werner Schenck  
aus Goch

Düsseldorf 2003

### **Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2004  
Zugl.: Düsseldorf, Univ., Diss., 2004  
ISBN 3-86537-275-9

⊕ CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2004  
Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen  
Telefon: 0551-54724-0  
Telefax: 0551-54724-21  
[www.cuvillier.de](http://www.cuvillier.de)

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2004  
Gedruckt auf säurefreiem Papier

ISBN 3-86537-275-9

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung  
und unter Anleitung von

**Herrn Prof. Dr. Uwe Kuckländer**

am Institut für Pharmazeutische Chemie  
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Für die äußerst wohlwollende Unterstützung und Förderung, die mir großzügig  
eingeräumte Freiheit bei der Forschung und die moderne Art der Menschenführung  
werde ich Herrn Prof. Dr. Uwe Kuckländer ewig dankbar sein.

Herrn Prof. Dr. H. Weber danke ich ebenfalls von ganzem Herzen für die freundliche  
und unkomplizierte Übernahme des Korreferats.



*Meiner Mutter und meinem Vater  
und Astrid*



## Inhaltsverzeichnis

### Einleitung

<b>1</b>	<b>Einleitung und Problemstellung</b>	<b>1-14</b>
1.1	Zytostatika als eine von drei Säulen der Anti-Tumorthherapie	1
1.1.1	Die Interkalation der Anthracycline	2
1.1.2	Die Biotransformation der Anthracycline zu freien Radikalen	4
1.1.3	Die Beeinflussung von Zellmembraneigenschaften durch Anthracycline	5
1.1.4	Nukleophile Addition von Biomolekülen an Chinonmethide	6
1.2.1	Herstellung potentieller Zytostatika aus Chinon-Komponenten	6
1.2.2	Chinon-Komponenten der Anthracycline	7
1.3	Problemstellung	8
1.3.1	Mögliche Umsetzungen des 1,4,9,10-Anthradichinons	8
1.3.2	Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“	11
1.3.3	Umsetzung des 1,4-Anthrachinons	12
1.3.4	Weiterentwicklung der synthetisierten Produkte	12
1.3.5	Pharmakologische Testung der Reaktionsprodukte	13

### Chemischer Teil

<b>2</b>	<b>Umsetzung des 1,4,9,10-Anthradichinons</b>	<b>15-25</b>
2.1	Darstellung und Eigenschaften des 1,4,9,10-Anthradichinons	15
2.2	Umsetzung mit N-substituierten 3-Aminocrotonaten	16
2.3	Umsetzung mit N-substituierten Aminopentenonen	21
2.4	Umsetzung mit 3-Aminocrotonsäurenitril	23
2.5	Umsetzung mit cyclischen $\beta$ -Ketoenaminen	24

<b>3</b>	<b>Umsetzung des 2-Chloranthracen-1,4,9,10-tetraons</b>	<b>26-31</b>
3.1	HCl-Addition an das 1,4,9,10-Anthradichinon	26
3.2	Umsetzung mit N-substituierten Aminopentenonen	27
3.3	Umsetzung mit cyclischen $\beta$ -Ketoenaminen	30
<b>4</b>	<b>Umlagerung der Naphtho[2,3-d]indole</b>	<b>32-48</b>
4.1	Umsetzung der Naphtho[2,3-d]indole in methanolischer HCl	32
4.1.1	Acetylierung der Dibenzoc[f]azonine	37
4.1.2	Röntgenstruktur eines Dibenzoc[f]azonins	39
4.1.3	Oxidation der Dibenzoc[f]azonine	41
4.2	Umsetzung der oxidierten Dibenzoc[f]azonine mit Enaminonen	43
4.2.1	Überlegungen zum Reaktionsverlauf der Benzofurane	46
<b>5</b>	<b>Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ mit Enaminonen</b>	<b>49-67</b>
5.1	Darstellung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“	49
5.2	Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ mit Ethyl-3-methylaminocrotonat	50
5.3	Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ mit Ethyl-3-(4-tolylamino)-crotonat	52
5.3.1	Überlegungen zum Reaktionsverlauf	55
5.4	Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ mit 3-Aminocrotonsäurenitril	56
5.4.1	Gegensynthese zum Methyl-3-cyano-5-hydroxy-2-methylindol-4-carboxylat	58
5.5	Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ mit 2-Methylaminomethylen-1-indanon	61

5.5.1	Gegensynthese zum Dimethyl-3,6-dihydroxy-4-[(1-oxo-1H-inden-3-yl)oxy]phthalat	63
5.6	Deutung der unterschiedlichen Reaktionsverläufe	65
5.6.1	Die Benzofuran-Bildung	65
5.6.2	Die Pyrrolo[3,2-f]indol-Bildung	67
<b>6</b>	<b>Umsetzung des 1,4-Anthrachinons mit Enaminonen</b>	<b>68-79</b>
6.1	Darstellung des 1,4-Anthrachinons	68
6.2	Umsetzung mit 3-Aminocrotonaten	69
6.3	Oxidationsversuch eines Naphtho[2,3-g]indols	72
6.3.1	Auswertung der spektroskopischen Daten des Oxidationsversuches eines Naphtho[2,3-g]indols	73
6.4	Darstellung von Mannich-Basen aus Naphtho[2,3-g]indolen	74
6.5	Darstellung spirocyclischer Produkte aus Mannich-Basen	76
6.5.1	Auswertung der spektroskopischen Daten der Spiro-Produkte	78
<b>7</b>	<b>Pharmakologischer Teil</b>	<b>80-97</b>
7.1	Pharmakologischer Vortest	80
7.1.1	Bedingungen des pharmakologischen Vortests	80
7.1.2	Übersicht der vom NCI getesteten Substanzen	81
7.1.3	Ergebnisse des Vortests	86
7.2	Pharmakologischer Haupttest	88
7.2.1	Bedingungen des pharmakologischen Haupttests	88
7.2.2	Ergebnisse des pharmakologischen Haupttests	89
7.2.3	Diskussion der pharmakologischen Ergebnisse	90
7.3	Compare Analyse	95
7.3.1	Ergebnisse der Compare Analyse	96

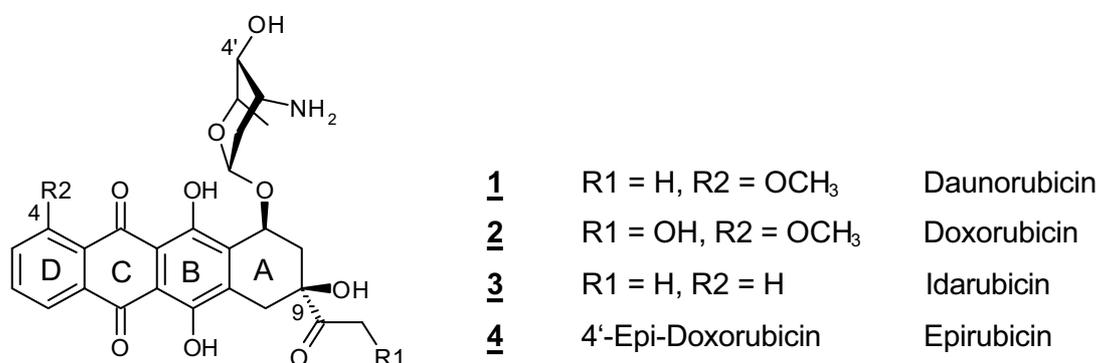
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>98-108</b>
<b>9</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>109-214</b>
9.1	Allgemeine Angaben	109
9.1.1	Geräte und Hilfsmittel	109
9.1.2	Abkürzungsverzeichnis	110
9.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	113
9.3	Darstellung der Ausgangsverbindungen	114
9.4	Versuchsvorschriften und Substanzcharakterisierungen	116
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>215-217</b>

## 1 Einleitung und Problemstellung

### 1.1 Zytostatika als eine von drei Säulen der Anti-Tumorthherapie

Die Anti-Tumorthherapie wird derzeit durch drei Hauptsäulen getragen. Stahl, Strahl und Chemotherapie stellen die palliativen (Tumorverkleinerung) oder je nach Tumorart auch kurativen (Tumorbeseitigung) Möglichkeiten zur Krebsbehandlung dar. Ein chirurgischer Eingriff oder die Bestrahlung eines Tumors werden in der Regel durch die Chemotherapie ergänzt.

Anthracycline, die von Streptomyces-Arten<sup>1</sup> gebildet werden, stellen dabei eine der wichtigsten Möglichkeiten zur Behandlung bestimmter Krebsarten dar. Die Struktur der Anthracycline (**1-4**) besteht formal aus einem Anthrachinon, an das ein weiterer Ring linear anneliert ist. Die Ringe B,C und D bilden einen planaren Anthrachinonchromophor, während der gesättigte annelierte Ring A von der Planarität dieses (BCD)-Grundgerüsts abweicht. Charakteristisch für die Anthracycline ist ebenfalls der  $\alpha$ -glykosidisch verknüpfte Aminozucker am gesättigten Ring A.



Während Daunorubicin (**1**) (Daunoblastin<sup>®</sup>) und Idarubicin (**3**) (Zavedos<sup>®</sup>) bei akuter myeloischer und akuter lymphatischer Leukämie angewendet werden, finden Doxorubicin (**2**) (Adriblastin<sup>®</sup>) und das epimere Epirubicin (**4**) (Farmorubicin<sup>®</sup>) auch

<sup>1</sup> V.E. Tyler, L.R. Brady, J.E. Robbers, Pharmacognosy, Lea & Febiger Philadelphia, **1988**, 9, 361-362

Verwendung bei verschiedenen anderen Karzinomen und Sarkomen<sup>2</sup>. Für den Wirkungsmechanismus der Anthracycline werden vier Modelle<sup>3</sup> postuliert:

Zytotoxischer Effekt	Mechanismus
Hemmung der Nucleinsäuresynthese	Interkalation in die DNA, Hemmung der Topoisomerase II
Induktion von Strangbrüchen	Biotransformation zu freien Radikalen
Erhöhung der Membranfluidität und -permeabilität	Bindung an Bestandteile der Zellmembran
Alkylierende Wirkung	Nukleophile Addition von Biomolekülen an Chinonmethide

### 1.1.1 Die Interkalation der Anthracycline

Durch Interkalation des Anthracyclin-Aglykons zwischen die korrespondierenden Basenpaare der DNA wird eine Deformation der DNA bewirkt, die eine Stabilisierung des normalerweise reversiblen Topoisomerase II-DNA Komplexes zur Folge hat. DNA-Doppelstrangbrüche<sup>4</sup> sind die Konsequenz.

Für die Interkalation des Anthracyclin-Moleküls in den DNA-Doppelstrang sind unter anderem van der Waals-Kräfte (Dispersions-/London-Kräfte) verantwortlich. Das interkalierende Molekül lagert sich dabei an die Basenpaare an (**Abb. 1**), ohne die Watson-Crick-Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den einzelnen korrespondierenden Basenpaaren zu trennen. Dieses ist möglich, da der aromatische Chromophor (**Abb. 2**) senkrecht<sup>5</sup> zur Helixachse steht. Ferner wird die Interkalation durch hydrophobe Wechselwirkungen, Charge-Transfer-Wechselwirkungen und Wasserstoffbrücken<sup>6</sup> geeigneter Substituenten am Anthracyclin-Molekül begünstigt. Allgemeine Voraussetzung für die Interkalationsfähigkeit eines Moleküls ist ein

<sup>2</sup> Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, Rote Liste **2002**, Editio Cantor Verlag, Aulendorf

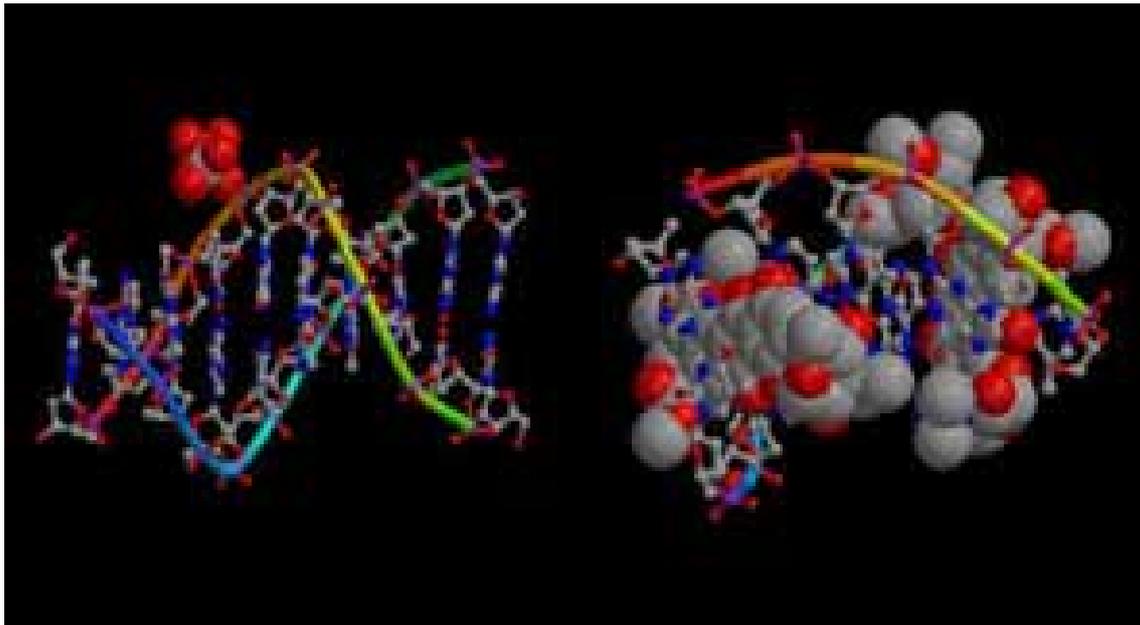
<sup>3</sup> P. Kovacic, J.A. Osuna, Current Pharmaceutical Design, **2000**, Vol. 6, No.3, 289

<sup>4</sup> J.R. Dimmrock, P. Kumar, Curr. Med. Chem. **1997**, 4, 1

<sup>5</sup> D.E. Graves, L.M. Velea, Curr. Org. Chem. **2000**, 4, 915

<sup>6</sup> R.B. Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug **1992**, Acad. Press, 1, 93

planares, kondensiertes Drei- bis Vierringsystem mit einer Mindestfläche von 28 Å<sup>2</sup>. Außerdem muss das Einschleiben eines Interkalators in den DNA-Doppelstrang ohne Zerstörung der Watson-Crick-Wasserstoffbrückenbindungen geschehen können. Substituenten am Chromophor müssen neutral oder positiv geladen sein. Funktionelle Gruppen, die als H-Donatoren agieren und so Wasserstoffbrücken mit freien Elektronenpaaren der DNA bilden können, unterstützen ebenfalls die Interkalation<sup>7,8</sup>.

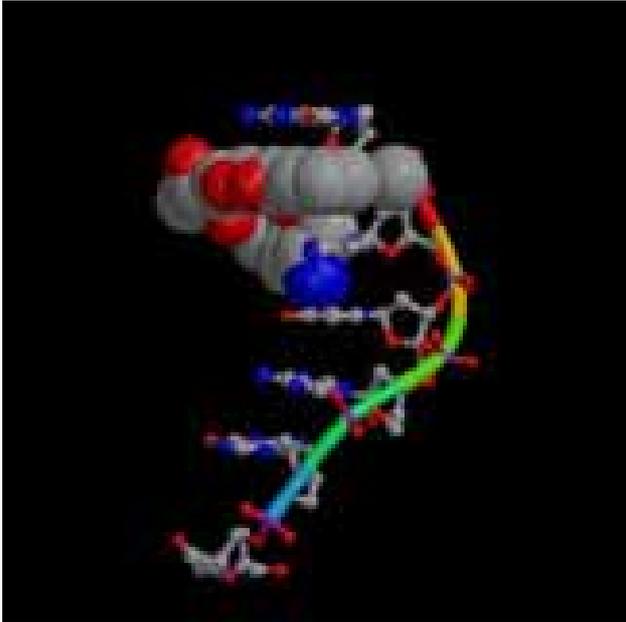


**Abb.1** Röntgenkristallographische 3-D Struktur eines DNA-Fragmentes mit solvatisiertem Magnesiumion

DNA-Nogalamycin-Komplex  
(J. P. Miller, 1994)<sup>8</sup>

<sup>7</sup> U. Pindur, M. Haber, H. Sattler, Pharmazie in unserer Zeit **1992**, 21, 21

<sup>8</sup> J.P. Miller, R.J. Stoodley, Ph. D. thesis, University of Manchester, Institute of Science and Technology, **1994**



**Abb. 2** DNA-Daunorubicin-Komplex mit senkrechter Ausrichtung des Aglykons zur Helix-Achse (J. P. Miller, 2001)<sup>8</sup>

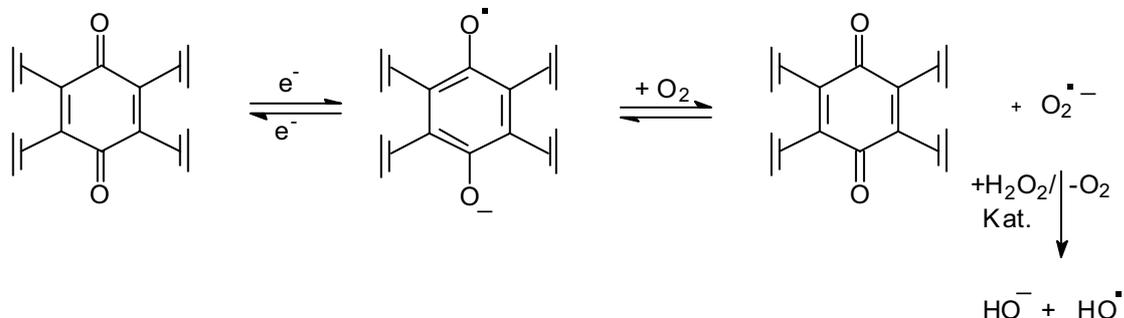
### 1.1.2 Die Biotransformation der Anthracycline zu freien Radikalen

Durch enzymkatalysierte Ein-Elektronen-Reduktion (NADH-Cytochrom-b<sub>5</sub>-Reduktase, NADPH-Cytochrom-P-450-Reduktase) der Anthracycline (**1-4**) entstehen Semichinon-Radikale, die mit molekularem Sauerstoff unter Regenerierung der Chinonstruktur zu freien Superoxidradikalen (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) weiterreagieren können. Mit Wasserstoffperoxid (**Schema 1**) entstehen daraus toxische Hydroxylradikale<sup>9</sup> (HO<sup>•</sup>), die eine Membranlipidperoxidation zur Folge haben. Diese reaktiven Sauerstoff Spezies (ROS) werden unter anderem für die DNA-Doppelstrangbrüche verantwortlich gemacht. Diese These wird durch das Vorkommen Zytostatika-resistenter Tumorzellen untermauert, da diese geringere Mengen an NADPH-Cytochrom-P-450-Reduktase<sup>10</sup> besitzen. Fraglich ist jedoch, ob die Radikale für eine zytotoxische Wirkung in klinisch relevanten Mengen entstehen. Viele menschliche Gewebe verfügen über Radikalfänger-Enzyme (Katalase, Glutathionperoxidase), die die Zytotoxizität von Radikalen limitieren. Vielmehr schreibt

<sup>9</sup> S. Mueller, A.H. Schönthal, E. Cadenas, Pharmazeutische Zeitung **2000**, 145 (18), 11

<sup>10</sup> P. Kovacic, J.A. Osuna, Current Pharmaceutical Design, **2000**, Vol. 6, No.3, 289

man den aus Anthracyclinen entstandenen ROS die für Anthracycline typische kardiotoxische Nebenwirkung<sup>11</sup> zu, da das Herzmuskelgewebe arm an radikalfangender Katalase<sup>12</sup> ist.



### Schema 1

Chinoide Struktur der Anthracycline 1-4, C-Ring

freies Semichinonradikal

Allerdings kann die Kardiotoxizität nicht alleine auf die ROS zurückgeführt werden, da bestimmte Anthracyclin-Analoga ohne die 4-Methoxy-Gruppe bei äquivalenter Dosierung eine vergleichbare oder sogar erhöhte Zytotoxizität aufweisen. Gleichzeitig findet man bei diesen in 4-Position unsubstituierten Anthracyclinen jedoch eine verringerte Kardiotoxizität<sup>13</sup>, so dass Substituenteneinflüsse am Aglykon mit verantwortlich für die Schädigung des Herzmuskels sind.

### 1.1.3 Die Beeinflussung von Zellmembraneigenschaften durch Anthracycline

Über die Beeinflussung von Zellmembraneigenschaften gibt es bislang nur Hypothesen, die in ihrer Summe davon ausgehen, dass durch die Anlagerung der Anthracycline an die Zellmembran der Apoptosemechanismus<sup>14</sup> wieder in Gang gesetzt wird. Tumorzellen besitzen diesen wichtigen „kontrollierten Selbstzerstörungsmechanismus“ nicht mehr.

<sup>11</sup> J.R. Dimmrock, P. Kumar, *Curr. Med. Chem.* **1997**, 4, 2-3

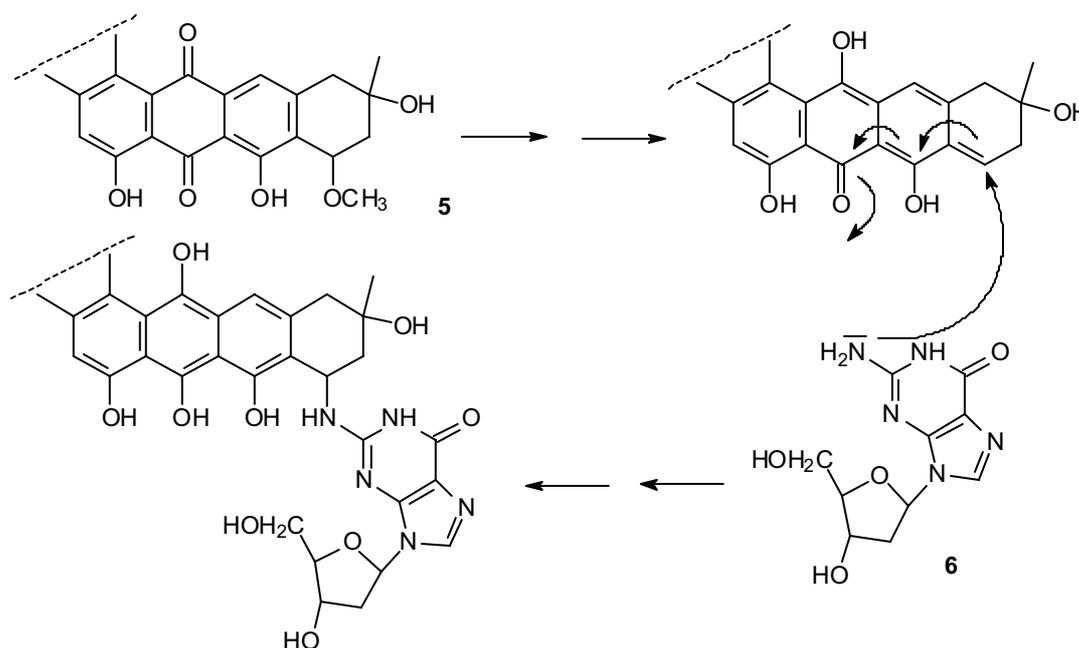
<sup>12</sup> P.J. O'Brien, *Chem. Biol. Interact.* **1992**, 81, 219

<sup>13</sup> K.H. Spitzzy, K. Karrer, 13<sup>th</sup> International Congress of Chemotherapy, Wien, **1983**, PS 12.4.8-17

<sup>14</sup> P. Kovacic, J.A. Osuna, *Current Pharmaceutical Design*, **2000**, Vol. 6, No.3, 290

### 1.1.4 Nukleophile Addition von Biomolekülen an Chinonmethide

Durch bioreduktive Aktivierung (NADH, NADPH) der Anthracycline entstehen reaktive Chinonmethide<sup>15,16</sup>. Die Zytotoxizität dieser Chinonmethide resultiert aus der Reaktion mit bestimmten nukleophilen Gruppen in biologischen Makromolekülen wie der DNA. So kann beispielsweise das Chinonmethid des Menogarils (**5**) mit der 2'-Amino-Gruppe des 2'-Desoxyguanosins (**6**) im Sinne einer Michael-Addition reagieren (**Schema 2**). Obwohl dieses Produkt alleine noch keine zytotoxische Aktivität besitzt, katalysiert es jedoch auf effektive Weise die Bildung von DNA schädigenden ROS.



**Schema 2**

Bioreduktive Aktivierung des Menogarils (**5**) und anschließende Michael-Addition des 2'-Desoxyguanosins (**6**)

### 1.2.1 Herstellung potentieller Zytostatika aus Chinon-Komponenten

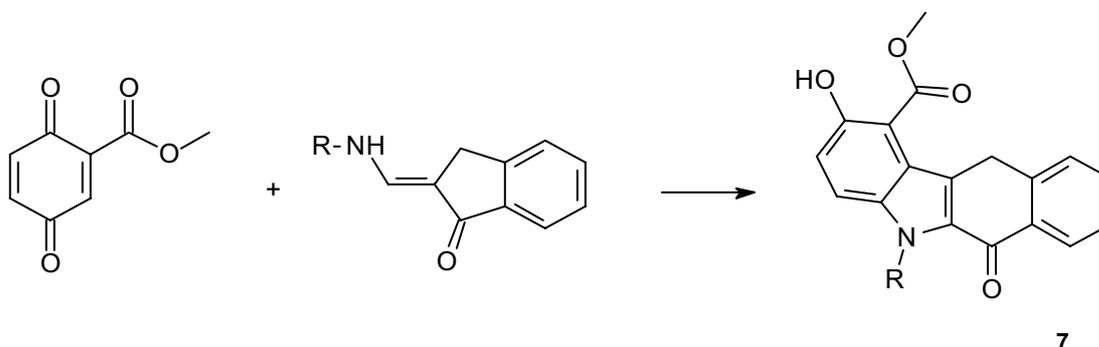
Aus Chinonen und geeigneten Enaminonen lassen sich mittels modifizierter Nenitzescu-Reaktion<sup>17</sup> Zytostatika (Benzo[b]carbazole, **7**) mit struktureller Ähnlichkeit

<sup>15</sup> M. Engholm, T.H. Koch, J. Am. Chem. Soc. **1989**, 111, 8291-8293

<sup>16</sup> D.J. Taatjes, D.J. Fenick, G. Gaudiano, Current Pharmaceutical Design, **1998**, 4, 203-218

<sup>17</sup> C.D. Nenitzescu, Bull. Soc. Chim. Romania **1929**, 11, 37-43

zu Anthracyclinen (Asche 2002 **Schema 3**, Czwalinna 2001, Pitzler 1994, Dissertationen Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) herstellen.



**Schema 3**

Benzo[b]carbazol-Bildung nach Asche

Als Enaminkomponenten kommen neben  $\beta$ -Aminocrotonsäureester auch  $\alpha,\beta$ -ungesättigte  $\beta$ -Aminoketone<sup>18</sup> und cyclische Enaminone<sup>19</sup> in Frage.

Auf der Grundlage der Nenitzescu-Reaktion konnten aus den oben genannten Edukten und durch Variation der Reaktionsbedingungen bis heute eine große Anzahl an Zwischen- und Nebenprodukten isoliert werden<sup>20,21,22</sup>. Der Reaktionsverlauf der Nenitzescu-Reaktion ist daher ebenfalls eingehend untersucht worden<sup>23,24,25</sup>.

## 1.2.2 Chinon-Komponenten der Anthracycline

Alle Anthracycline (**1-4**) weisen eine Anthrachinon-Partialstruktur auf, die in den Ringen B,C und D (1,4-Dihydroxyanthrachinon) wiederzufinden ist. Aufgrund der Möglichkeit, das isolierte 1,4-Dihydroxyanthrachinon zum 1,4,9,10-Anthradichinon<sup>26</sup> (**8**) oxidieren zu können, wird die Struktur zugänglich für neue Modifikationen mittels Nenitzescu-

<sup>18</sup> V.G. Granik, V.M. Lyubchanskaya, T.I. Mukhanova, Khim. Farm. Zh.; Engl. Trans.: Pharm. Chem. J. **1993**, 27, 413-438

<sup>19</sup> U. Kuckländer, H. Töberich, Chem. Ber. **1983**, 116, 152-158

<sup>20</sup> U. Kuckländer, Tetrahedron **1972**, 28, 5251-5259

<sup>21</sup> U. Kuckländer, Tetrahedron **1973**, 29, 921-927

<sup>22</sup> D. Raileanu, C.D. Nenitzescu, Rev. Roum. Chim. **1965**, 10, 339 [C.A. 1965, 63, 9903f]

<sup>23</sup> R.J.S. Beer, K. Clarke, H. F. Davenport, A. Robertson, J. Chem. Soc. **1951**, 2029-2032

<sup>24</sup> G. Domschke, H. Fürst, Chem. Ber. **1959**, 92, 3244-3246

<sup>25</sup> E.D. Bergmann, D. Ginsburg, R. Pappo, Org. React. NY **1959**, 10, 225-226

<sup>26</sup> O. Dimroth, O. Friedemann, H. Kümmerer, Chem. Ber. **1920**, 53, 481

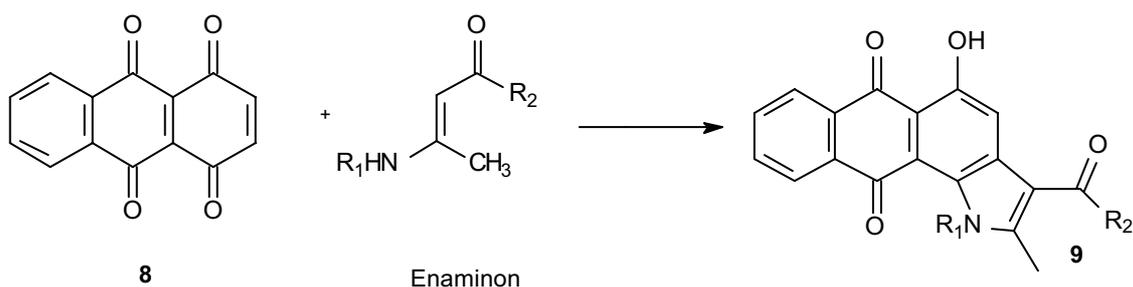
Reaktion. Ferner lässt sich aus dem 1,4-Dihydroxyanthrachinon auch das 1,4-Anthrachinon<sup>27</sup> herstellen, woraus sich weitere Anthracyclin-Analoga - nur ohne die beiden Carbonylfunktionen des C-Rings - synthetisieren lassen könnten.

### 1.3 Problemstellung

Im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen nun neue potentielle, zytotoxisch wirksame Substanzen, die aus dem Anthrachinon-Grundgerüst (1,4-Dihydroxyanthrachinon) der Anthracycline abgeleitet werden sollen. Nach der Herstellung des entsprechenden Anthradichinon bzw. Anthrachinon aus dem 1,4-Dihydroxyanthrachinon, sollen diese in einer Nenitzescu-Reaktion mit geeigneten Enaminen umgesetzt werden. Zur Umsetzung dieser Anthrachinone bieten sich vor allem Enamine an, da sie mit Chinonen gemäß Nenitzescu zumeist unter Cyclisierung reagieren und dabei einen stickstoffhaltigen Heterocyclus generieren. Diese sollen unter Zugrundelegung der Leitstruktur der Anthracycline zu einer interessanten Strukturvariation führen.

#### 1.3.1 Mögliche Umsetzung des 1,4,9,10-Anthradichinons

Bei der Umsetzung des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) mit Enaminen in Eisessig sind zwei Produkte denkbar. Zum einen kann das Naphtho[2,3-g]indol (**Schema 4, 9**) entstehen, welches ein Nenitzescu-Produkt im ursprünglichen Sinne darstellen würde.

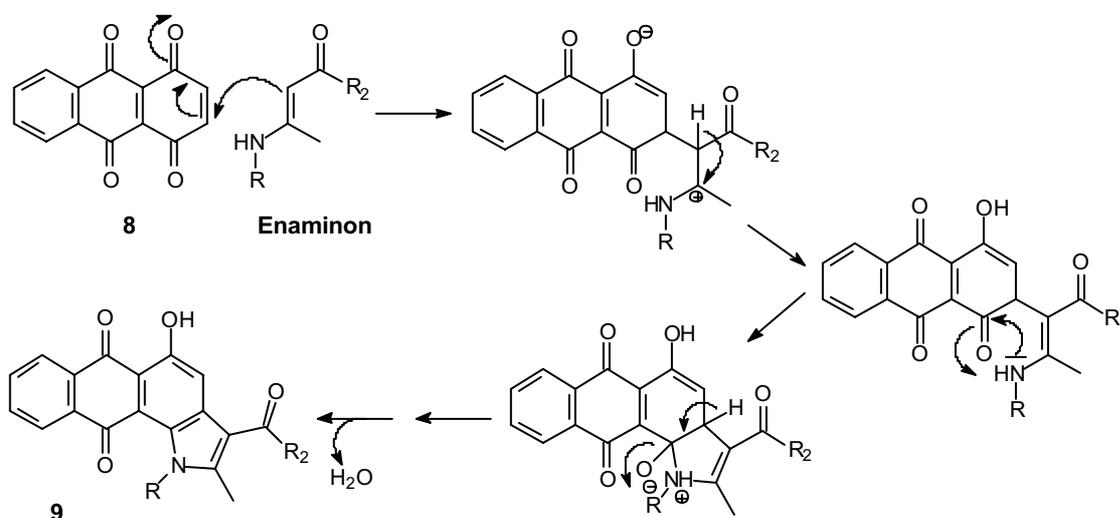


#### Schema 4

Mögliches Nenitzescu-Produkt (**9**) aus 1,4,9,10-Anthradichinon und N-substituierten Enaminen

<sup>27</sup> J. Lepage, Ann. Chim., Paris, **1959**, 4, 1149-1151

Dabei würde das  $\beta$ -C-Atom des Enamins mit der Position 2 (bzw. 3) (**Schema 5**) des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) reagieren.



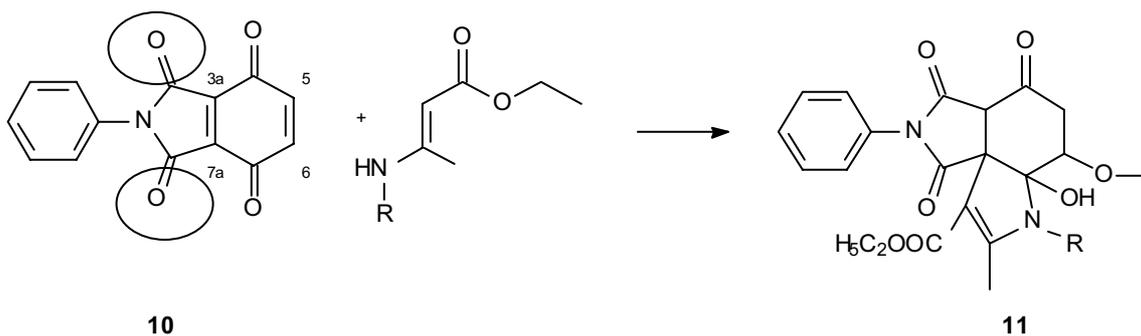
**Schema 5**

Mögliche „echte“ Nenitzescu-Reaktion des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) mit einem Enamin zu (**9**)

Der Angriff des  $\beta$ -C-Atoms des Enamins könnte aber auch nach den Erfahrungen von Kleinhans<sup>28</sup> anders erfolgen.

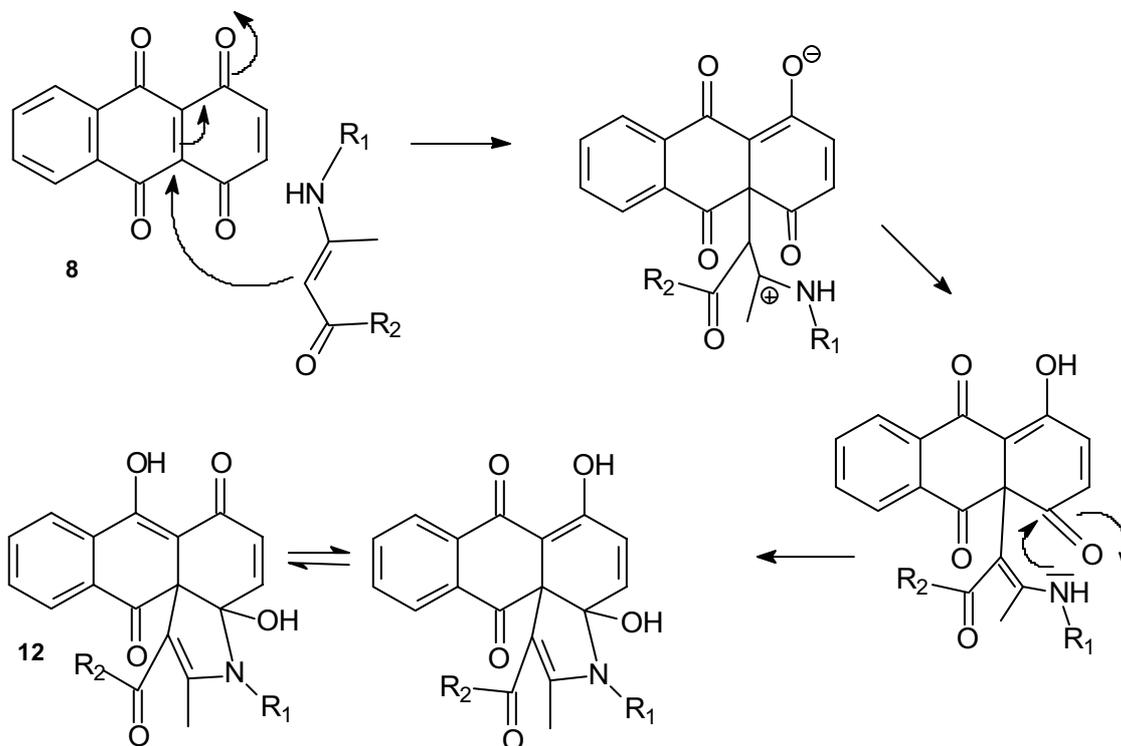
Kleinhans stellte aus 2-Phenylisindol-1,3,4,7-tetraon (**10**) und N-substituierten 3-Aminocrotonaten Pyrrolo[3,4-d]indole (**11**) dar, wobei das  $\beta$ -C-Atom des Enamins diejenige Doppelbindung der chinoiden Struktur angriff, die eine  $\alpha$ -Position einer  $\beta$ -Dicarbonylstruktur darstellte (**Schema 6**). Die beiden zusätzlichen Carbonylgruppen in Position 1 und 3 (markiert) aktivierten also hier die 3a,7a-Doppelbindung derart, dass der Angriff des  $\beta$ -C-Atoms des Enamins dort erfolgte und nicht regulär nach Nenitzescu an der 5,6-Doppelbindung. Zusätzlich kam es zur Anlagerung eines Moleküls Methanol, das als Solvens diente.

<sup>28</sup> A. Kleinhans, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2002

**Schema 6**

Synthese von Pyrrolo[3,4-d]indolen (**11**) aus 2-Phenylisoindol-1,3,4,7-tetraon (**10**) nach Kleinhans

Basierend auf den Erfahrungen von Kleinhans kommt also auch ein Produkt in Frage, bei dem das  $\beta$ -C-Atom des Enamins nicht an Position 2 (bzw. 4) des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) angreifen würde. Vielmehr würde in Analogie zu dieser Arbeit eine  $\alpha$ -Position (4a, bzw. 9a) der  $\beta$ -Dicarbonylstruktur des Dichinons das Zentrum für einen nukleophilen Angriff des Elektronenpaares des Enamin-Stickstoffs darstellen. Naphtho[2,3-d]indole (**12**) wären das Ergebnis dieser modifizierten Nenitzescu-Reaktion (**Schema 7**).

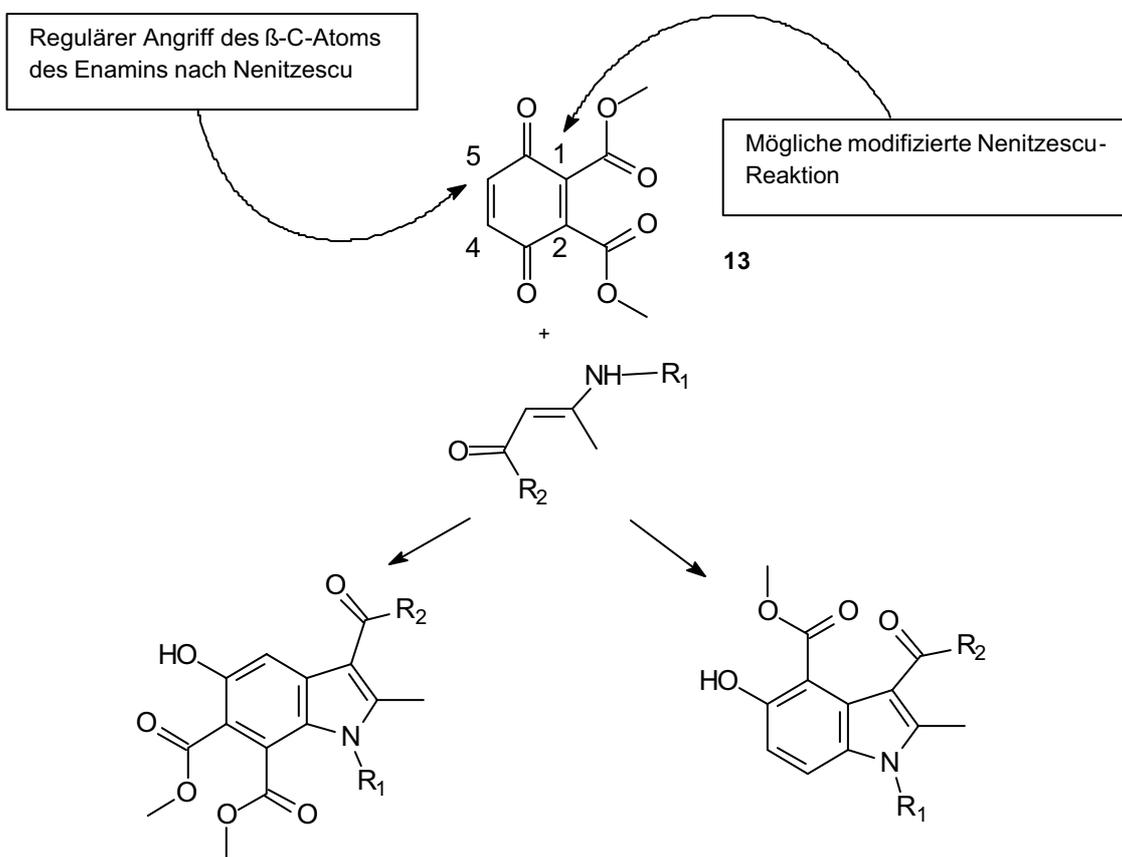
**Schema 7**

Mögliche alternative Umsetzung des 1,4,9,10-Anthradichinons (**8**) mit einem Enamin zu (**12**)

### 1.3.2 Umsetzung des „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylats“ mit Enaminen

Um den Einfluss zweier zusätzlicher Carbonylfunktionen in Konjugation zu einer Chinon-Doppelbindung zu klären, soll ferner das unkondensierte, monocyclische „Dimethyl-p-benzochinon-2,3-dicarboxylat“<sup>29,30</sup> (**13**) (Nomenklatur nach IUPAC: Dimethyl-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dien-1,2-dicarboxylat) mit Enaminen umgesetzt werden.

Dabei soll untersucht werden, ob das  $\beta$ -C-Atom des Enamins die 4,5-Doppelbindung gemäß Nenitzescu angreift, oder ob die beiden zusätzlichen Carbonylfunktionen der Ester mit ihren  $-M$ -Effekten den Angriff des  $\beta$ -C-Atoms des Enamins in Richtung der 1,2-Doppelbindung des Chinons dirigieren (**Schema 8**).



#### Schema 8

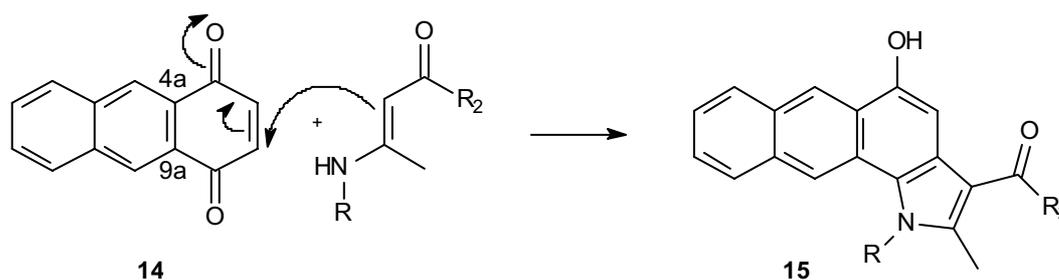
Mögliche Angriffsziele des  $\beta$ -C-Atoms des Enamins an das Benzochinon (**13**);  
Mögliche Produkte der Umsetzung

<sup>29</sup> T. Ross, S.H. Bell, J. Am. Chem. Soc., 100, **1988**, 6471-80

<sup>30</sup> J. Helferich, Chem. Ber. 54, **1921**, 521-523

### 1.3.3 Mögliche Umsetzung des 1,4-Anthrachinons

Bei der Umsetzung des 1,4-Anthrachinons (**14**) mit Enaminen kommen jedoch nur „reguläre Nenitzescu-Produkte“ in Frage. Durch das Fehlen der Carbonylgruppen in Position 9 und 10 und den aromatischen Charakter des Rings B, ist die 4a,9a-Doppelbindung im 1,4-Anthrachinon nicht reaktiv und ein nukleophiler Angriff eines Enamin-Elektronenpaares nicht zu erwarten. Daher kann man hier die Bildung von Naphtho[2,3-g]indolen (**15**) annehmen (**Schema 9**).



#### Schema 9

Nenitzescu-Reaktion des 1,4-Anthrachinons (**14**) mit einem Enamin zu (**15**)

### 1.3.4 Weiterentwicklung der synthetisierten Produkte

Die Zytotoxizität der gewonnenen, annelierten Indolderivate soll durch die Einführung sinnvoller Substituenten verstärkt werden. So ist die Einführung funktioneller Gruppen – wie z.B. einer Mannich-Base – denkbar, da Mannich-Basen in der Literatur<sup>4,31</sup> ebenfalls zytotoxische Effekte zugeschrieben werden. Bei der synthetischen Weiterentwicklung des Alkaloids Camptothecin entstand beispielsweise die phenolische Mannich-Base Topotecan (**16**) (Hycamtin<sup>®</sup>), die bei metastasierenden Kolonkarzinomen indiziert ist. Besonders geeignet für die Herstellung von Mannich-Basen dürften die Indole des Typs **15** sein, so dass man Mannich-Basen vom Typ **17** als Zielsubstanzen formulieren kann.

<sup>31</sup> H.I. Gul, J. Vepsalainen, M. Gul, Pharm. Acta. Helv. **2000**, 74, 393