



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Synthese neuer Schlüsselbausteine für
Ring-A-substituierte 3-Aza-Olivacine

Verfasserin

Katharina Tropper

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2013

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie

Betreuerin / Betreuer:

ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Norbert Haider

Vorwort

Die experimentellen Untersuchungen zur vorliegenden Arbeit wurden am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese der Universität Wien im Zeitraum von November 2010 – Feber 2010 unter Anleitung von Prof. Dr. Norbert Haider durchgeführt, bei dem ich mich an dieser Stelle für die gute Betreuung und seine Geduld während der praktischen Arbeit sowie für die große Hilfestellung beim Verfassen der Diplomarbeit bedanken möchte.

Großer Dank gilt auch Mag. Barbara Datterl, die mir während der praktischen Arbeit immer mit wertvollen Tipps zur Seite stand.

Des Weiteren gilt mein Dank:

Herrn Dr. Leo Jirovetz für die Aufnahme der Massenspektren,

Herrn Mag. Johannes Theiner (Mikroanalytisches Labor der Universität Wien) für die Durchführung der Elementaranalysen

und den hilfsbereiten Kolleginnen und Kollegen des Departments.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Birgit Gstöttenbauer für ihre unermüdliche Lernunterstützung und –motivation und Mag. Alice Wittig für die vielen „konspirativen Sitzungen“.

Und zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie für die Unterstützung während des gesamten Studiums bedanken.

Inhalt

1.) Einleitung.....	1
1.1 Ellipticin als potentielle Leitsubstanz in der Krebstherapie	1
1.2 Wirkmechanismus von Ellipticin	3
1.3 Modifikationen der Struktur	4
2.) Eigene Untersuchungen	8
2.1 Zur Darstellung der Ausgangsverbindungen	8
2.1.1 Dimethyl 1-Methyl-9 <i>H</i> -carbazol-2,3-dicarboxylat	8
2.2 Elektrophile Substitution am Ring A von Dimethyl 1-Methyl-9 <i>H</i> -carbazol-2,3-dicarboxylat	10
2.2.1 Bromierung	10
2.2.2 Chlorierung	11
2.2.3 Nitrierung	12
2.3 Ringschluss zu tetracyclischen Systemen	14
2.4 Reduktion der Nitrogruppe in Position 6 des 1-Methyl-6-nitrocarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester	16
3.) Experimenteller Teil	18
4.) Literaturverzeichnis	33
5.) Anhang.....	35

1.) Einleitung

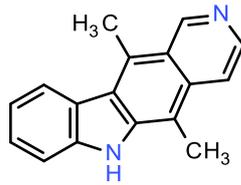
Einer Vielzahl von synthetisch hergestellten Arzneistoffen, allen voran der Gruppe der Heterocyclen, steht die Natur als Quelle zur Verfügung. Natürlich vorkommende, in ihrer Wirkung bekannte Grundstrukturen macht sich die pharmazeutische Chemie zu Nutze. Ziel ist es, die Grundmodelle zu modifizieren und somit ihre Pharmakologie hinsichtlich Wirksamkeit und unerwünschte Wirkungen zu verändern. Von den im Zeitraum 1981-2002 von der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA neu zugelassenen niedermolekularen Arzneistoffen sind 23% semisynthetische Naturstoffderivate und 4% synthetisch auf der Basis von Naturstoffpharmakophoren [1].

Für die Umsetzung des Ziels, wirksamere und verträglichere Arzneistoffe herzustellen liegt eine große Zahl diverser Derivatisierungsmöglichkeiten vor. Unter anderem können vorhandene Atome durch andere, geeignete Substituenten ersetzt, neue Substituenten eingeführt oder Kettenlängen eines Restes variiert werden. Dadurch werden die räumlichen Ausmaße und/oder elektronischen Eigenschaften eines Grundkörpers und somit dessen Eigenschaften hinsichtlich Rezeptorbindung verändert.

Heute wie damals wird oftmals ein wirksames Grundmodell aus Pflanzen extrahiert. Beispielsweise ist die *Acetylsalicylsäure (ASS)* - Wirkstoff des Aspirins - ein Derivat des *Salicins*, welches in der Rinde diverser *Salix*-Arten vorkommt [2]. Ebenso sind Mikroorganismen eine wichtige Quelle, wie die Entdeckung des *Penicillins* zeigte [3]. Auch in der Krebstherapie sind nach wie vor Naturstoffe und deren Derivate von großer Bedeutung. Hier wird zum Beispiel das *Madagaskar-Immergrün* zur Isolierung von *Vinblastin* und *Vincristin* genutzt. Die beiden Indolalkaloide werden bei malignen Lymphomen eingesetzt aufgrund ihres Vermögens, die RNA- und DNA-Synthese zu hemmen und die Mitose zu blockieren [4]. *Paclitaxel*, ebenfalls ein Mitosehemmer, aus der Rinde der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) findet Anwendung bei Ovarial-, Mamma-, Bronchial- und Prostatakarzinomen [5].

1.1 Ellipticin als potentielle Leitsubstanz in der Krebstherapie

Das Pyrido[4,3-*b*]carbazol *Ellipticin* (s. Schema 1) wurde aus den oberirdischen Teilen der tropischen immergrünen Pflanze *Ochrosia elliptica* Labill. (Apocynaceae) von S. GOODWIN et al. erstmals im Jahr 1959 isoliert [6].

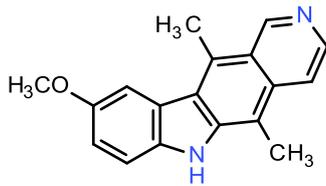


Ellipticin

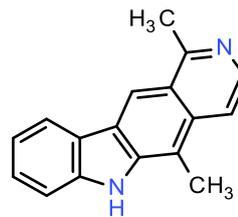
Schema 1

Bedeutung erlangten diese Verbindung und ihr Analogon *9-Methoxyellipticin* (**I**) mit der Erkenntnis ihrer Wirkung als Antitumormittel im Jahr 1967 [7]. Weiters ist auch das regioisomere *Olivacin* (**II**) (s. Schema 2) aus *Aspidosperma olivaceae* von großem Interesse für die Krebsforschung aufgrund seiner mutagenen und zytotoxischen Aktivität [8].

Neuen Untersuchungen zufolge sollen *Ellipticin* und *Olivacin* außerdem sehr vielversprechende Substanzen in der Malaria-Therapie sein [9].



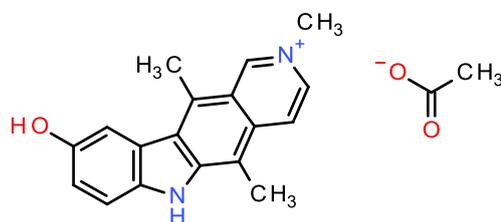
9-Methoxyellipticin I



Olivacin II

Schema 2

Einigen synthetischen Analoga, wie zum Beispiel dem *Elliptinium* (s. Schema 3), konnte neben ihrer Wirkung als Cytostatika auch eine Aktivität gegen HIV nachgewiesen werden [10].



Elliptinium

Schema 3

Bereits 1959 gelang R. B. WOODWARD die erste Totalsynthese von *Ellipticin* durch Kondensation von Indol mit 3-Acetylpyridin, gefolgt von einer Reduktion und einer abschließenden Pyrolyse unter vermindertem Druck [11]. Die Synthese gelang allerdings nur in einer Ausbeute von 2%, weshalb in weiterer Folge immer wieder verschiedenste Arbeitsgruppen um neue Synthesestrategien des Pyrido[4,3-*b*]carbazol-Grundgerüsts bemüht waren, da die Isolierung aus Pflanzen unrentabel war [12, 13, 14]. Weiters erarbeiteten R.B. MILLER und S. DUGAR im Jahr 1989 eine regiospezifische Totalsynthese mittels einer Nitren-Insertionsreaktion [15]. Im Jahr 2005 fanden PEDERSEN et al eine Methode, bei der sowohl eine gute Ausbeute als auch Regiospezifität gegeben sind [16].

1.2 Wirkmechanismus von Ellipticin

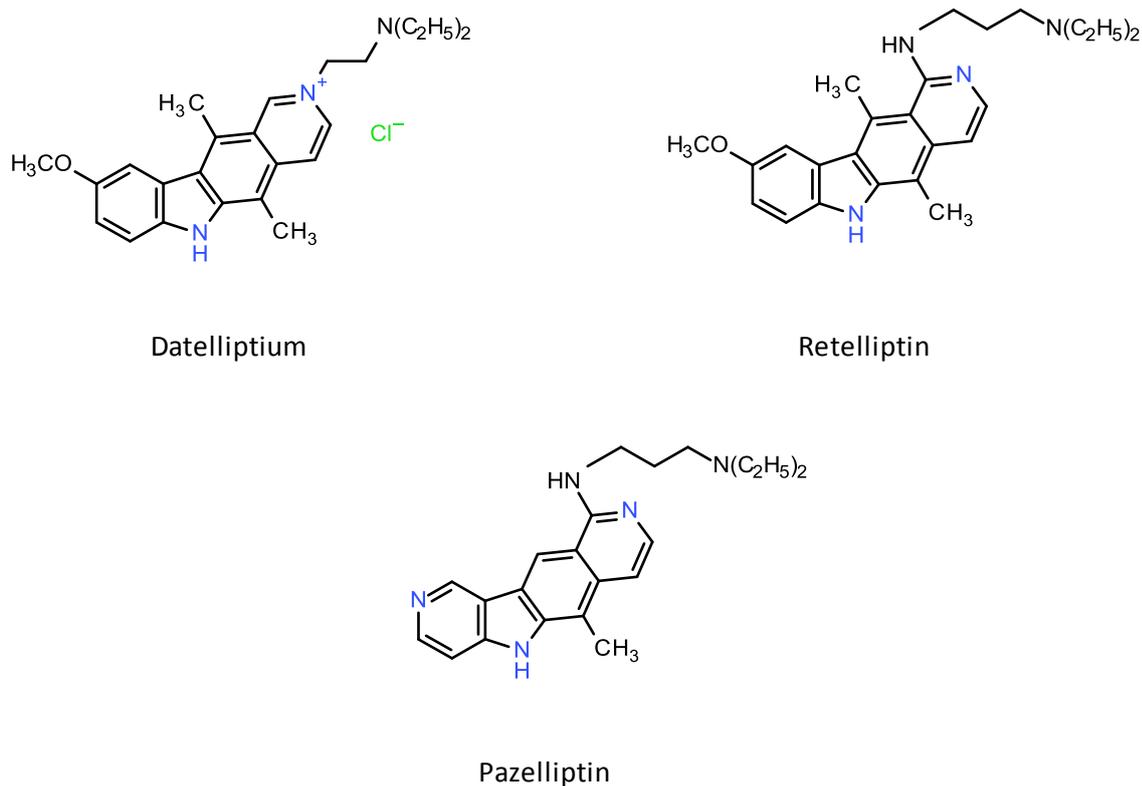
Über die Wirkweise des mutagenen und cytotoxischen *Ellipticins* wurden bereits mehrere Theorien aufgestellt. Der genaue Reaktionsmechanismus ist bis heute nicht völlig geklärt. *Ellipticin* besitzt ein völlig flaches 18π -heteroaromatisches Gerüst und weist somit eine strukturelle Ähnlichkeit mit *Daunorubicin* und *Doxorubicin* auf. Dies ließ vermuten, dass *Ellipticin* ebenso wie die beiden planaren Anthracycline DNA-Interkalations-Eigenschaften aufweist. Dabei kommt es zur Hemmung der DNA-Replikation und der Transkription, infolge einer Aufdrehung und Verlängerung der Doppelhelix. Diese Annahme gilt heute als gesichert [17].

Allerdings stellte sich heraus, dass die Wirkung nicht allein auf der DNA-Interkalation beruht. Untersuchungen von P. FOSSÉ et al. zeigten, dass die Hemmung der Topoisomerase II ebenso zur Wirkung des *Ellipticins* beiträgt [18]. Ein ternärer Komplex mit der Topoisomerase II wird gebildet und dadurch die Ligation der DNA verhindert.

Einige Jahre später zeigten Untersuchungen einen weiteren, ganz anderen Mechanismus. Demnach soll es zu einer Reaktivierung des bei manchen Tumoren exzessiv phosphorylierten und somit inaktivierten p53-Proteins kommen [19]. Die Funktion dieses Proteins, welches die Apoptose steuert, geht bei vielen krebshaften Entartungen verloren. STIBOROVA et al nahmen im Jahr 2006, basierend auf ihren Daten, an, dass die pharmakologische Wirksamkeit von *Ellipticin* vom Cytochrom P450 abhängig ist [20].

1.3 Modifikationen der Struktur

Nachdem die Synthese von *Ellipticin* möglich gemacht wurde, war man auch bemüht, Derivate mit verbesserter Wirksamkeit und/oder verringerter Toxizität darzustellen. Als vielversprechend erwiesen sich neben *Elliptinium* auch *Datelliptium*, *Retelliptin* [22] und *Pazelliptin* [23] (s. Schema 4).



Schema 4

Im Vergleich zu *Ellipticin* wird bei *Datelliptium* die Affinität zum Phosphat-Gerüst der DNA durch den Substituenten am Stickstoff in Position 2 und somit dessen Quaternisierung gesteigert [23]. Außerdem wird dadurch die Löslichkeit verbessert und mutagene Eigenschaften gehen verloren. Die sauerstoffhaltigen Reste in Position 9 (vgl. *Elliptinium*, *Retelliptin*) und die basischen Seitenketten in Position 1 (*Retelliptin*, *Pazelliptin*) bzw. Position 2 (*Datelliptium*) erhöhen ebenfalls die biologische Aktivität der Derivate. Die Einführung eines Alkylaminosubstituenten, wie bei *Retelliptin* oder *Pazelliptin* bringt denselben Effekt. Die Bildung eines 9-aza-Ellipticins (*Pazelliptin*) durch Einführen eines Stickstoffatoms in Position 9 ist ebenso eine wirkungsvolle Modifikation. Dennoch ist man weiterhin auf der Suche nach Substanzen mit verbesserten Eigenschaften.

Verschiedene Arbeitsgruppen befassen sich mit der Synthese von Aza-Analoga des *Ellipticins*. MOODY et al stellten 2007 mehrere 5-aza-*Ellipticine* her, welche zwar biologische Aktivität aufwiesen, allerdings eine geringere als die entsprechenden *Ellipticin*-Analoga [24].

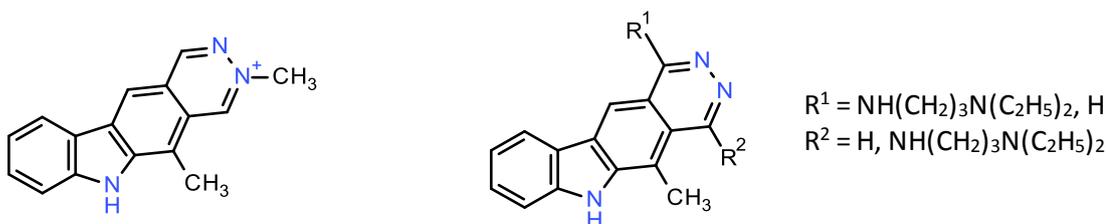
Weiters wurde versucht durch bioisosteren Ersatz des Pyridinringes (Ring D) durch einen Pyridazinring (s. Schema 5) einen positiven Einfluss auf die Eigenschaften der *Ellipticin*-Vertreter zu erreichen. Durch das Einbringen eines zusätzlichen Stickstoffatoms in der Nähe des Pyridin-Stickstoffes sollten die Löslichkeit (aufgrund des erhöhten Dipolmomentes) und eventuell auch die Aktivität verbessert werden [25]. Diese Modifikation führt z.B. zur Ausbildung von 3-aza-*Ellipticinen*.



Pyridazin (1,2-Diazin)

Schema 5

Nachdem die von H. LANDELLE et al. synthetisierten 3-aza-Analoga 1,4-Dialkoxypyridazino[4,5-*b*]carbazole kaum zytostatische Aktivität aufwiesen [26], wurden in der Arbeitsgruppe um N. HAIDER Analoga mit basischen Substituenten hergestellt [25, 27] (s. Schema 6), von denen einige eine starke Antitumorwirkung in ersten Untersuchungen hatten.



Schema 6

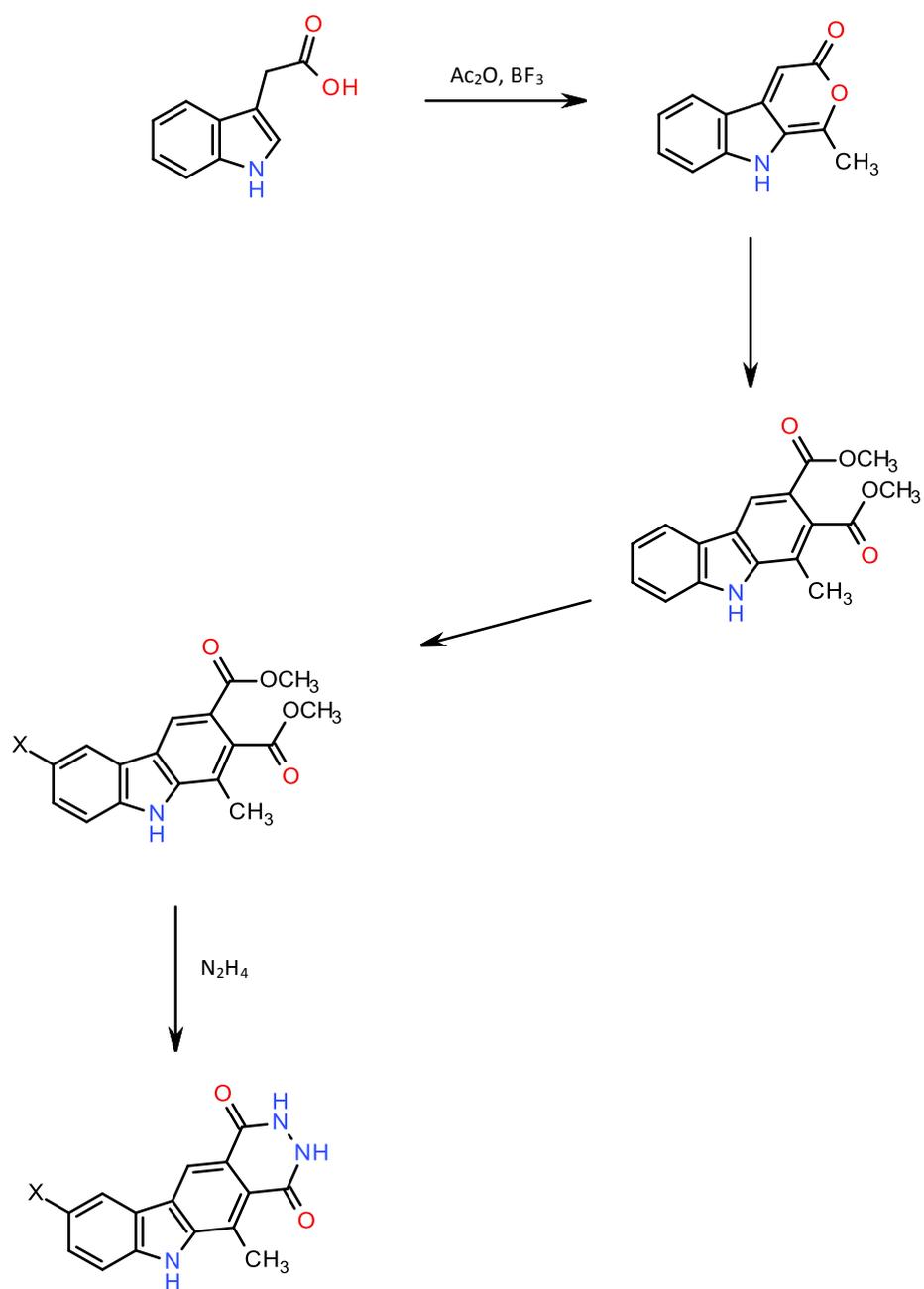
Da die biologische Aktivität durch sauerstoffhaltige Reste in Position 9 (vgl. *Elliptinium*, *Retelliptin*) erhöht wird, wurde in weiterer Folge von R. JBARA in dieser Position eine Methoxy-Gruppe eingeführt [27, 28]. Dabei war es erforderlich gewesen, die Methoxygruppe bereits sehr früh in der Synthesekette einzuführen: wie in Abschnitt 2.1. eingehend beschrieben, wird zum Aufbau des Carbazol-Grundkörpers von kommerziell erhältlicher 3-Indolylessigsäure ausgegangen. Nachdem die entsprechende 5-Methoxy-3-indolylessigsäure aber nicht käuflich erhältlich ist, musste dieser Baustein

aus 5-Methoxyindol und Milchsäure synthetisiert werden. Klarerweise ist diese Synthesestrategie zur breiteren Variation des Substitutionsmusteres von Ring A des Carbazols (und im Besonderen zur Einführung entsprechender Substituenten in Position 6 nach Carbazol-Nummerierung) nur wenig geeignet.

1.4 Zielsetzung

Bisher wurden Funktionalisierungen zur Abwandlung von diversen *3-aza-Ellipticin*-Derivaten typischerweise am fertigen Tetracyclus durchgeführt, und zwar vorrangig am Pyridazinring (Ring D, Position 1 und/oder 4). Die aus pharmakologischer Sicht interessante Modifikation des Substituenten in Position 9 war dagegen, wie im voranstehenden Abschnitt erläutert, nur über einen großen Umweg realisierbar. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte nun erstmals versucht werden, funktionelle Gruppen in diese Ringposition erst später, nämlich auf der Stufe des 1-Methylcarbazol-2,3-dicarboxylats einzuführen, also unmittelbar bevor die Cyclisierung mit Hydrazinhydrat zum entsprechenden Pyridazino[4,5-*b*]carbazoldion erfolgt (vgl. Abschnitt 2.1). Die so erhaltenen Verbindungen (s. Schema 7) sollten in der Folge Ausgangspunkt zur Herstellung biologisch aktiver Substanzen sein, beispielsweise durch Einführung basischer Seitenketten.

Die geplante Syntheseroute (s. Schema 7) beinhaltet als Schlüsselschritt die elektrophile Substitution in Position 6 des als Ausgangsmaterial dienenden Dimethyl 1-Methyl-9*H*-carbazol-2,3-dicarboxylats [29]. Als vorrangiges Ziel wurde dabei die Einführung von Halogensubstituenten sowie der Nitrogruppe ins Auge gefasst. In weiterer Folge sollte dann der Ringschluss zum tetracyclischen System (Pyridazino[4,5-*b*]carbazol) erfolgen.



Schema 7

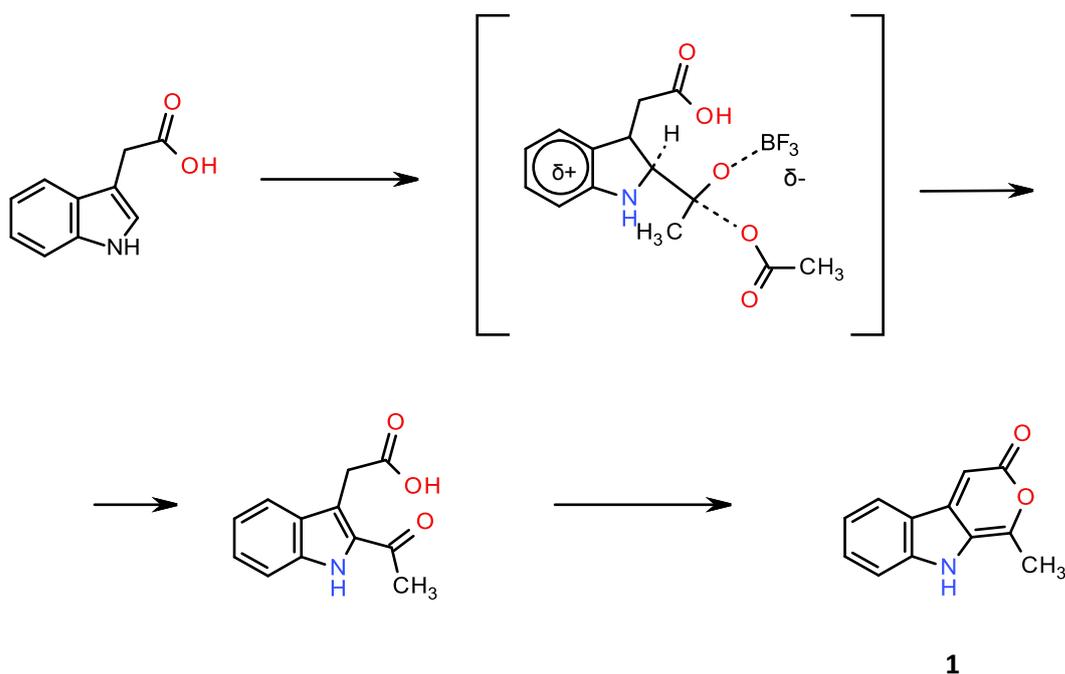
2.) Eigene Untersuchungen

2.1 Zur Darstellung der Ausgangsverbindungen

2.1.1 Dimethyl 1-Methyl-9H-carbazol-2,3-dicarboxylat

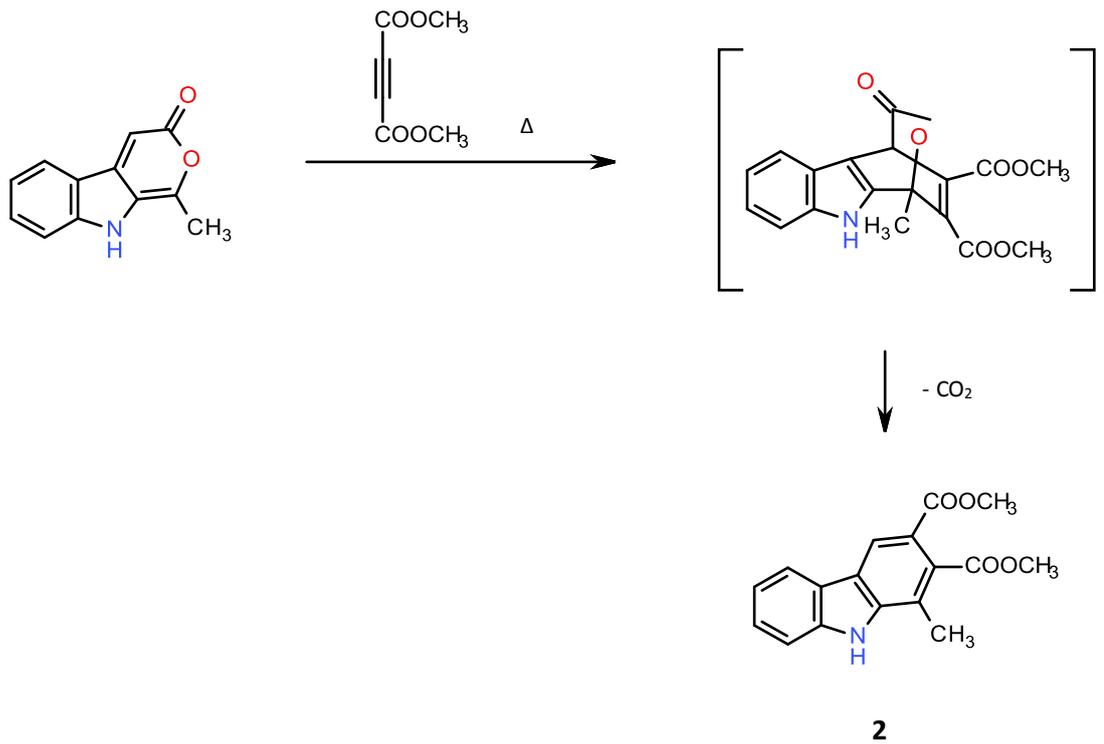
Den Ausgangspunkt für die im Folgenden beschriebenen Untersuchungen bildete das literaturbekannte Dimethyl 1-Methyl-9H-carbazol-2,3-dicarboxylat [29], welches über das gut zugängliche 1-Methylpyrano[3,4-*b*]indol-3(9H)-on dargestellt wird. Der entsprechende Syntheseweg ist nachfolgenderläutert.

Gemäß der von PLIENINGER et al. beschriebenen Darstellung [30] entsteht bei der Reaktion von kommerziell erhältlicher 3-Indolylessigsäure mit Acetanhydrid unter Zugabe einer Lewis-Säure (Bortrifluorid/Diethylether-Komplex) durch Cyclisierung das anellierte Pyron **1**, welches eine Dienstruktur aufweist (Schema 8).



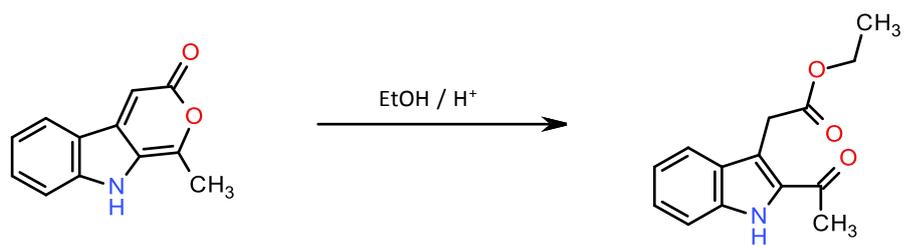
Schema 8

Das Lacton **1** kann in der Folge mittels Diels-Alder-Reaktion [31] mit Dimethyl Acetylendicarboxylat als Dienophil in den Carbazoldiester Dimethyl 1-Methyl-9H-carbazol-2,3-dicarboxylat **2** übergeführt werden (Schema 9) [29].



Schema 9

Die Reinigung des so erhaltenen Lactons **1** erfolgt gemäß Lit. [27,28] durch Umkristallisation aus Ethanol unter Zusatz von Triethylamin. Dies hatte sich als zweckmäßig erwiesen, um die beim Umkristallisieren aus Ethanol ohne Basenzusatz beobachtete [29], offenbar durch Säurespuren katalysierte Ethanolyse von **1** zu einem Ketoester (s. Schema 10) zu vermeiden.



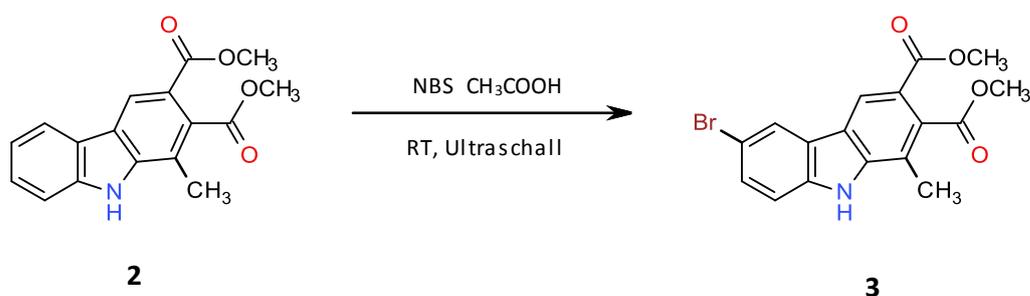
Schema 10

2.2 Elektrophile Substitution am Ring A von Dimethyl 1-Methyl-9H-carbazol-2,3-dicarboxylat

Wie eingangs dargelegt, sollte mit Hilfe einer elektrophilen Substitution eine selektive Halogenierung bzw. Nitrierung am Ring A des Dimethyl 1-Methyl-9H-carbazol-2,3-dicarboxylats versucht werden, wobei das primäre Interesse der Funktionalisierung von Position 6 galt.

2.2.1 Bromierung

Für die Einführung eines Brom-Substituenten bot sich N-Brom-Succinimid als Reagens an, welches, wie bereits von Ng. Ph. BUU-HOI gezeigt worden war, sich gut für die Bromierung von Aromaten eignet, wenn das entsprechende Kohlenstoff-Atom elektronenreich genug ist [32]. Der Vorteil dieser Bromierungsmethode im Vergleich zur direkten Bromierung mit elementarem Brom liegt darin, dass kein Bromwasserstoff entsteht sowie in der leichteren Handhabbarkeit des Reagens.



Schema 11

Der Diester **2** sollte analog zu der von BREINBAUER für die Bromierung von Pyrrolo[3,2-*b*]chinolonen beschriebenen Methode [33] mit N-Bromsuccinimid (NBS) im leichten Überschuss in Eisessig und unter Einwirkung von Ultraschall umgesetzt werden. Dabei zeigte sich, dass hier bereits nach 15 Minuten das Ausgangsmaterial nicht mehr nachweisbar ist (DC-Kontrolle) und dafür eine einzige neue Verbindung entstanden ist. Die Aufarbeitung gestaltet sich relativ einfach: der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird in Dichlormethan gelöst und zur Entfernung von N-Bromsuccinimid-Resten mit Natriumsulfit-Lösung gewaschen. Der so erhaltene 6-Brom-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (**3**) fällt in 62% Ausbeute an und kann mittels Umkristallisation aus Methanol in analysenreiner Form gewonnen werden.

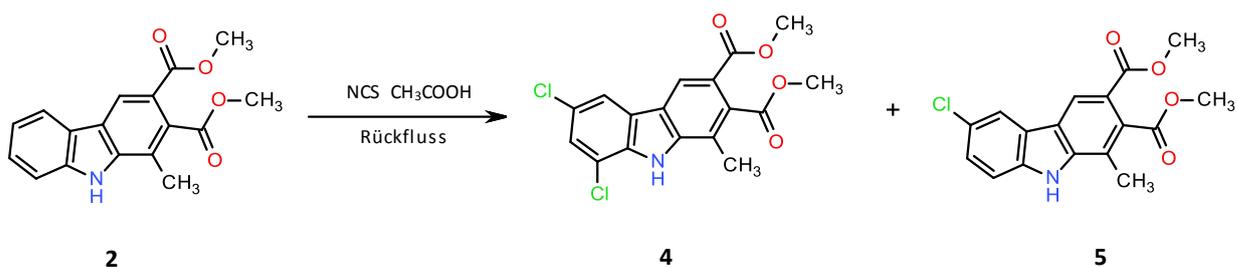
Spektroskopische Befunde:

Die Struktur der neuen Verbindung **3** wird durch ihre spektroskopischen Daten und das Ergebnis der Elementaranalyse bestätigt.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum fällt ein Singulett bei tiefem Feld auf, welches der NH-Funktion zuzuordnen ist. Bei niedrigerem ppm-Wert folgen die Signale der Aromaten-H-Atome. Das Singulett bei $\delta = 8.40$ ppm ist H-4 zuzuordnen. Eine Kopplung mit anderen Protonen ist nicht vorhanden aufgrund der isolierten Lage dieses H-Atoms. Das Singulett bei $\delta = 8.12$ ppm entspricht dem H-Atom in Position 5, welches einen positiven NOE (Nuclear Overhauser Effect) bei Einstrahlung auf das Singulett bei $\delta = 8.40$ ppm zeigt. Das bei $\delta = 7.51$ ppm auftretende dublettische Dublett ist dem H-Atom in Position 7 und das Dublett bei $\delta = 7.30$ ppm dem Proton in Position 8 zuzuweisen. Letzteres Signal zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf die NH-Resonanz bei $\delta = 8.58$ ppm. Im Bereich der chemischen Verschiebung von Aliphaten-Protonen treten die erwarteten Singuletts der Methoxygruppen bei $\delta = 4.01$ ppm bzw $\delta = 3.92$ ppm und das der 1-Methylgruppe bei $\delta = 2.42$ ppm auf. Im Massenspektrum ist anhand der beiden M^+ -Peaks bei $m/z = 377$ und $m/z = 375$ das Vorhandensein des Broms aufgrund des typischen Isotopenmusters zu sehen.

2.2.2 Chlorierung

Nachdem sich die regioselektive elektrophile Einführung von Brom mittels N-Bromsuccinimid als einfach und unproblematisch erwiesen hatte, sollte nun in weiterer Folge versucht werden, eine entsprechende Chlorierung durchzuführen.



Schema 12

Analog zur Synthese von **3** sollte das Dimethyl-1-Methyl-9H-carbazol-2,3-dicarboxylat mit 1,1 Äquivalenten N-Chlorsuccinimid (NCS) in Eisessig umgesetzt werden. Nach Dispergierung im Ultraschall-Bad wurde die Umsetzung dünnschichtchromatographisch überprüft. Es zeigte sich, dass hier – im Gegensatz zur Bromierung mit NBS – bei Raumtemperatur kaum eine Umsetzung erfolgt,

sodass das Gemisch zum Rückfluss erhitzt wurde. Nach zwei Stunden ist das Edukt nur mehr in Spuren nachweisbar, dafür zeigt das Dünnschichtchromatogramm, dass es hier zur Bildung zweier Produkte (**4** und **5**) kommt. Durch Säulenchromatographie gelang es, die beiden Verbindungen voneinander zu trennen um im Anschluss deren Strukturen durch genauere spektroskopische Untersuchungen eindeutig festzustellen (s. unten).

Weitere Versuche ergaben, dass bei Anwendung eines einfachen Überschusses von N-Chlorsuccinimid (d.h., zwei Äquivalente NCS) Verbindung **4** eindeutig im Reaktionsgemisch dominiert und sich deshalb bereits durch Umkristallisation aus Methanol isolieren lässt.

Spektroskopische Befunde:

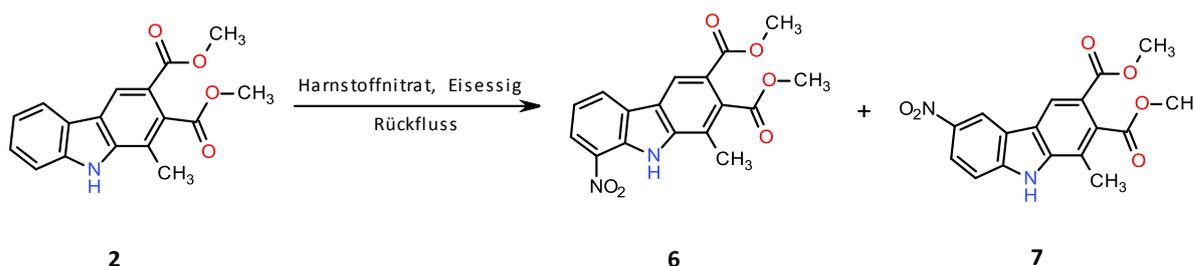
Die NMR-Spektren von **4** und **5** weisen, wie erwartet, ein ähnliches Signalmuster wie jenes der Bromverbindung **3** auf. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum beider Verbindungen erscheint bei tiefstem Feld ein Singulett, welches der NH-Funktion zuzuordnen ist. Das Singulett bei ca $\delta = 8.37$ ppm entspricht H-4. Die Signale bei $\delta = 7.96$ ppm bzw. $\delta = 7.82$ ppm, welche einen positiven NOE bei Einstrahlung auf H-4 zeigen, stellen das H-Atom in Position 5 dar. Bei $\delta = 7.44$ ppm bzw. $\delta = 7.40$ ppm kommt das Proton in Position 7 zur Resonanz. Im Fall der 6,8-Dichlorverbindung **4** zeigen die beiden Dubletts von H-5 und H-7 eine typische *meta*-Kopplung von 1.8 Hz. Das H-Atom in Position 8 bei Verbindung **5** wird bei $\delta = 7.36$ ppm beobachtet. Die beiden Methoxygruppen entsprechen den Signalen bei etwa $\delta = 4.00$ ppm und die Methylgruppe jenem bei ca $\delta = 2.40$ ppm.

Im Massenspektrum der Verbindung **4** kann das Vorhandensein der beiden Chlor-Atome anhand der drei M^+ -Peaks bei $m/z = 365$, $m/z = 367$ und $m/z = 369$ nachgewiesen werden während bei Verbindung **5** die beiden M^+ -Peaks bei $m/z = 331$ und $m/z = 333$ auf die Anwesenheit eines Chlor-Atoms im Molekül hinweisen.

2.2.3 Nitrierung

Ein weiteres Ziel war es, ebenfalls durch elektrophile Substitution, den Carbazoldiester **2** zu nitrieren. Die Nitrogruppe führt einerseits zu einer deutlichen Veränderung der elektronischen Verhältnisse in einer solcherart modifizierten Verbindung und sie bietet andererseits gute Möglichkeiten zur weiteren Funktionalisierung, etwa durch Reduktion zur entsprechenden Aminogruppe. Für die Nitrierung von Aromaten stehen zahlreiche Protokolle zur Verfügung, davon die meisten unter Verwendung von konzentrierter Salpetersäure als Reagens. Wie im Falle der Halogenierungsreaktionen (s. oben) erschienen aber auch hier Methoden mit einem leicht handhabbaren, festen Reagens von besonderem Interesse. Demtentsprechend sollte die Ausgangsverbindung **2** analog zum Syntheseweg von NAGARAJAN et al. [34] zur Nitrierung von Carbazolen mit einem Äquivalent Harnstoff-Nitrat in

Eisessig unter Rückfluss umgesetzt werden. Es stellte sich dabei allerdings heraus, dass zur vollständigen Umsetzung (DC-Kontrolle) ein dreifacher Überschuss des Nitrierungsmittels Harnstoff-Nitrat und eine deutlich längere Reaktionszeit als für Carbazole ohne die elektronenabziehenden Estergruppen notwendig sind. Bei der säulenchromatographischen Trennung des Reaktionsgemisches konnten zwei Produkte isoliert werden, deren Strukturen als Mono-Nitro-Derivate des Eduktes sich aus ihren analytischen Daten ergaben. Bei den beiden Isomeren handelt es sich um die 8-Nitro-Verbindung **6** und um die 6-Nitro-Verbindung **7**, wobei letztere mit weitaus höherer Ausbeute anfällt.



Schema 13

Ein orientierender Versuch zur Nitrierung unter Verwendung von conc. Salpetersäure in Eisessig [35] lieferte ebenfalls ein Gemisch der beiden Isomeren **6** und **7**, allerdings in geringerer Gesamtausbeute. Aus diesem Grund sowie wegen der experimentell einfacheren Durchführbarkeit ist der Methode mit Harnstoffnitrat als Reagens der Vorzug zu geben.

Spektroskopische Befunde:

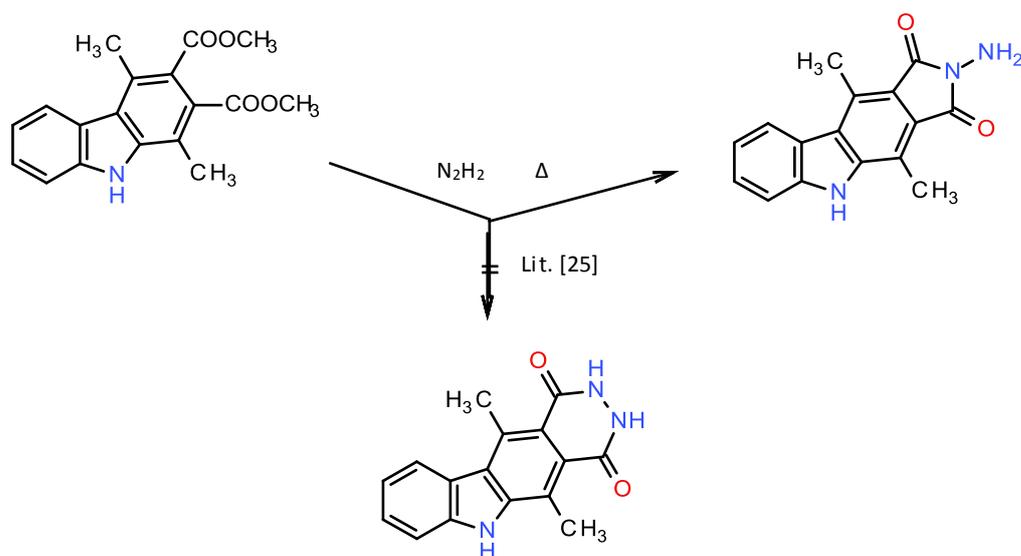
Die beiden Verbindungen **6** und **7** weisen ähnliche $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wie die im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Verbindungen auf. Bei tiefstem Feld ist jeweils wieder das Singulett der NH-Funktion zu finden. Bei Verbindung **6** folgt bei $\delta = 8.55$ ppm als Singulett H-4. Das Dublett bei $\delta = 8.38$ ppm entspricht dem Proton der Position 7 und jenes bei $\delta = 8.35$ ppm dem der Position 5, welches einen positiven NOE bei Einstrahlung auf H-4 zeigt. Das Triplett bei $\delta = 7.39$ ppm ist H-6 zuzuordnen. Die beiden Singuletts bei $\delta = 4.04$ ppm und $\delta = 3.95$ ppm entsprechen wiederum den beiden Methoxygruppen und jenes bei $\delta = 2.57$ ppm der 1-Methylgruppe. Bei Einstrahlung auf die NH-Resonanz weist lediglich die 1-Methylgruppe einen positiven NOE auf.

Bei Verbindung **7** ergibt sich ein ähnliches Spektrum. Anstatt des Peaks für H-6 erhält man hier einen bei $\delta = 7.65$ ppm, der dem H-Atom in Position 8 entspricht. Aufgrund der benachbarten Nitrogruppe erfährt hier H-5 eine besonders starke Entschirmung und kommt daher bei sehr tiefem Feld (9.24 ppm) zur Resonanz.

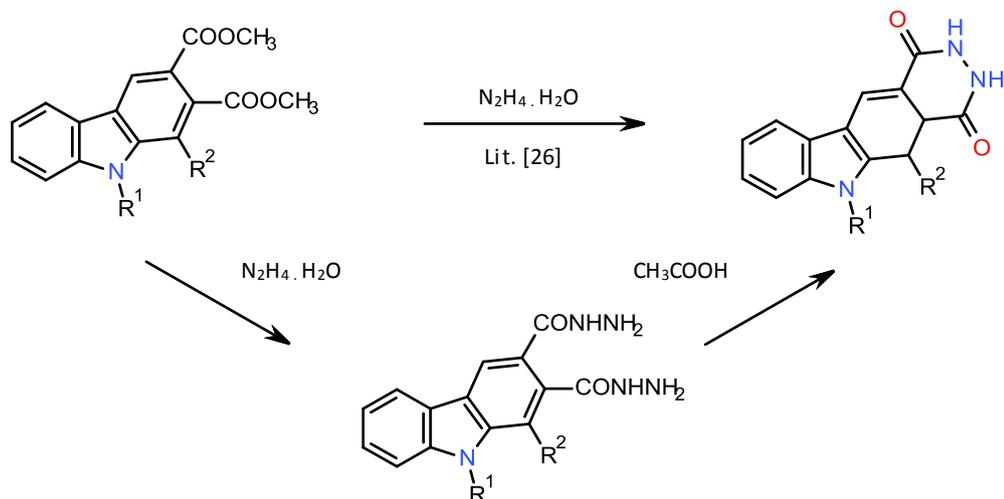
Die IR-Spektren beider Isomere zeigen neben den Ester-CO-Banden jeweils eine prominente Absorption bei ca. 1330-1340 cm^{-1} , welche auf die N=O-Valenzschwingung zurückzuführen ist. Die Massenspektren von **6** und **7** weisen durchwegs einen deutlichen M^+ -Peak bei $m/z = 342$ auf.

2.3 Ringschluss zu tetracyclischen Systemen

Nach erfolgreicher Synthese der Dicarbonsäuredimethylester **3**, **5** und **7** sollte in weiterer Folge versucht werden, durch Ringschluss mit Hydrazinhydrat zum angestrebten tetracyclischen Pyridazino[4,5-*b*]carbazol-Ringsystem zu gelangen. Aufgrund früherer Beobachtungen waren dabei allerdings zwei verschiedene Komplikationsmöglichkeiten zu beachten: so hatte WANKO gefunden, dass die Behandlung eines 1,4-Dimethyl-2,3-carbazoldicarbonsäureesters mit Hydrazin statt des Pyridazinderivats ein fünfgliedriges N-Aminoimid liefert (Schema 14) [25]. Darüber hinaus hatten Untersuchungen von LANDELLE et al. ergeben, dass in einigen Fällen (offenbar abhängig von den relativen Positionen der Substituenten des jeweiligen Carbazols) ein separater, säurekatalysierter Cyclisierungsschritt erforderlich ist, da die Reaktion auf der Stufe eines Bis-Hydrazids stehenbleiben kann (Schema 15) [26].

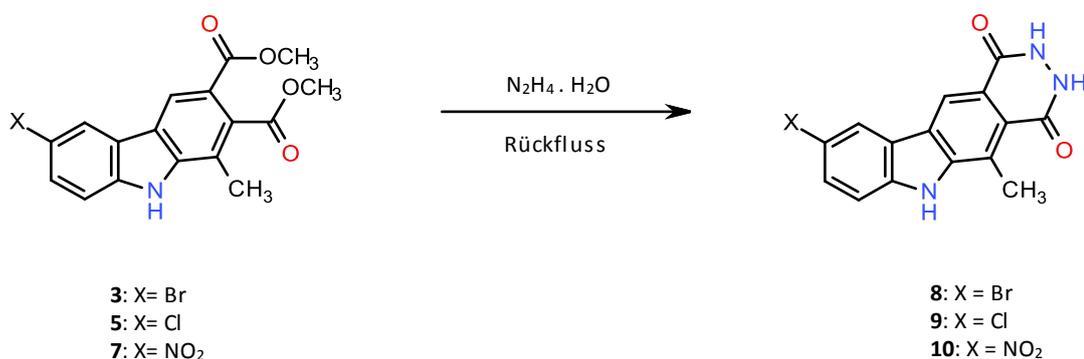


Schema 14



Schema 15

Dagegen verläuft die Cyclisierung an den Estern **3**, **5** und **7** mit überschüssigem Hydrazinhydrat problemlos zu den erwarteten Pyridazindionen **8**, **9** und **10** (Schema 16). Nach zweistündigem Rückflusserhitzen in Abwesenheit eines Lösungsmittels (Siedepunkt von Hydrazinhydrat: 120°C) ist die Ringschlussreaktion vollständig und die Tetracyclen werden nach Abdestillieren des überschüssigen Reagens in durchwegs guten Ausbeuten (74-97%) isoliert.



Schema 16

Spektroskopische Befunde:

Die Verbindungen **8**, **9** und **10** zeigen im ¹H-NMR-Spektrum ein weitgehend übereinstimmendes Signalmuster. Bei tiefem Feld (ca. 11.9 ppm) weisen die beiden Halogenverbindungen **8** und **9** jeweils ein leicht verbreitertes Singulett der relativen Intensität 1 auf, bei dem es sich um die Carbazol-NH-Funktionen handelt. Der stärker verbreiterte Peak bei ca. 11.2 ppm mit der relativen Intensität 2 entspricht den NH-Funktionen des Pyridazindions. Im Falle der Nitroverbindung kommt es offenbar zu einer so starken Verbreiterung der NH-Signale, dass diese im Bereich zwischen 9 und 5 ppm im Rauschen kaum noch auszumachen sind. Das bei ca. 8.8 ppm gelegene Singulett ist jeweils dem Carbazol-Proton in Position 11 (am Ring C) zuzuordnen. Bei etwas niedrigerem ppm-Wert (ca. 8.5-

8.6 ppm) folgt bei den Halogenverbindungen das Signal von dem H-Atom in Position 10, während letzteres bei der Nitroverbindung **10** deutlich tieffeldverschoben zur Resonanz kommt (9.20 ppm).. Bei dem Dublett bei ca. $\delta = 7.55-7.60$ ppm handelt es sich durchwegs um das Signal von H-7. Demgegenüber unterscheiden sich die Signallagen von H-8 deutlicher in den drei Verbindungen. Im Falle der Nitroverbindung erscheint es als Dublett bei 8.29 ppm, im Falle der Bromverbindung **8** als dublettisches Dublett bei 7.64 ppm und beim Chlorderivat **9** ebenfalls als dublettisches Dublett bei 7.52 ppm. Im Aliphaten-Bereich tritt stets bei etwa $\delta = 3.1$ ppm das Singulett der 1-Methylgruppe auf. Im Massenspektrum der Verbindungen **8** und **9** ist aufgrund ihres typischen Isotopenmusters das Vorhandensein der Halogene Brom bzw. Chlor zu sehen.

In den IR-Spektren ist anstelle der Ester-CO-Schwingung (ca. 1730 cm^{-1}) nun eine deutliche Bande im Bereich zwischen 1630 und 1650 cm^{-1} zu beobachten, welche den Lactam-artigen CO-Gruppen zuzuordnen ist.

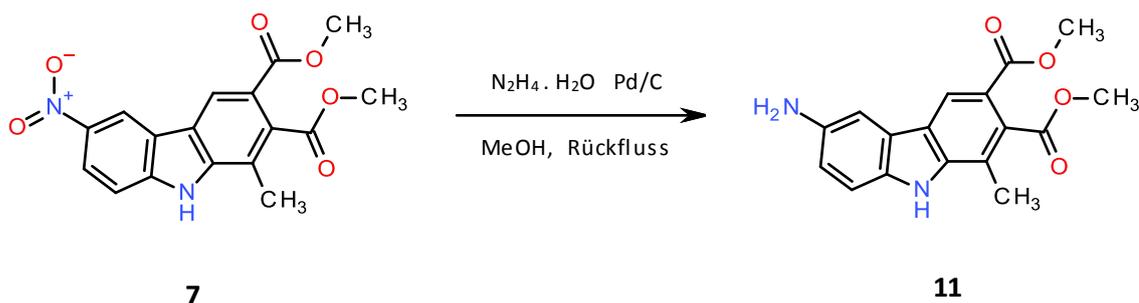
2.4 Reduktion der Nitrogruppe in Position 6 des 1-Methyl-6-nitrocarbazol-2,3-dicarbon säuredimethylester

Mit der erfolgreichen Einführung einer Nitrogruppe in Position 6 des Diesters **2** sollte es nun auch möglich sein, zu einem in Hinblick auf mögliche biologische Aktivität interessanteren 6-Amino-Derivat zu gelangen. Als eine weitere Zielverbindung sollte daher 6-Amino-1-methylcarbazol-2,3-dicarbon säuredimethylester (**11**) zugänglich gemacht werden. Dafür sollte die Nitrogruppe in Position 6 des Esters **7** selektiv reduziert werden (Schema 17).

Unter den zahlreichen Methoden zur Reduktion von Nitroaromaten zu den entsprechenden Aminen erschienen vor allem jene interessant, die sich durch eine apparativ einfache Durchführung, milde Bedingungen sowie durch die Verwendung von Reagentien auszeichnen, welche nach Beendigung der Reaktion rückstandsfrei entfernbare sind. Alle diese Anforderungen werden durch die katalytische Transfer-Hydrierung bestens erfüllt. Zu diesem Zweck eignet sich Hydrazinhydrat als Wasserstoffquelle sehr gut, da es im Zuge der Aufarbeitung durch Destillation unter vermindertem Druck einfach entfernt werden kann und auch kein nichtflüchtiges Oxidationsprodukt hinterlässt. Dementsprechend sollte die Umsetzung von **7** analog zu der von DEADY und SETTE [35] beschriebenen Reduktion von 3-Nitrodibenzofuran und 9-Methyl-3-nitrocarbazol zu den entsprechenden Aminen versucht werden. Bei diesen Beispielreaktionen handelt es sich jeweils um eine katalytische Transferhydrierung in ethanolischer Lösung über Palladium/Kohle als Katalysator und unter Verwendung von Hydrazinhydrat als Reduktionsmittel bzw. Wasserstoffquelle.

Da es sich beim Edukt **7** um einen Methylester handelt, wurde anstelle von Ethanol als Lösungsmittel Methanol gewählt, um (partielle) Umesterung zu vermeiden. Entsprechend wurde die Nitroverbindung **7** in methanolischer Lösung mit 10% Pd/Kohle-Katalysator und Hydrazinhydrat unter Rückfluss

erhitzt. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle bestätigte die erfolgreiche Umsetzung, welche bereits nach dreißig Minuten vollständig ist. Die Aufarbeitung gestaltet sich sehr einfach: nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Filtrat zur Trockene gebracht, der Rückstand mit wenig Wasser angerieben und abgenutscht. Die Aminoverbindung fällt in einer Ausbeute von 88% an und kann durch Umkristallisation aus wässrigem Methanol in analysenreiner Form erhalten werden. Bemerkenswert erscheint der Umstand, dass hier eine völlig selektive Reduktion der Nitrogruppe erfolgt und das eingesetzte Hydrazinhydrat unter den gewählten Bedingungen keinerlei Reaktion mit den Estergruppen (vgl. Abschnitt 2.3) eingeht.



Schema 17

Spektroskopische Befunde:

Die Struktur der Zielverbindung **11** steht mit ihren spektroskopischen Daten im Einklang. Die Reduktion der Nitro- zur Amino-Gruppe zeigt sich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, wo im Vergleich zu Verbindung **7** ein zusätzliches Singulett bei $\delta = 4.84$ ppm auftritt, welches den Protonen der Amino-Gruppe entspricht. Weiters sind die Signallagen der Protonen am Aromaten deutlich nach höherem Feld verschoben, dies betrifft besonders stark die der Aminogruppe unmittelbar benachbarten Atome H-5 und H-7. Im IR-Spektrum fällt eine starke NH-Bande bei 3404 cm^{-1} auf, das Massenspektrum ist durch das Molekülion bei $m/z = 312$, welches gleichzeitig den Basispeak bildet, gekennzeichnet.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte somit ein einfacher und effizienter Zugang zu bisher unbekanntem Derivaten des für den Aufbau tetracyclischer Antitumor-Wirkstoffe wichtigen 1-Methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylesters (**2**) erarbeitet werden. Die neuen Verbindungen sind durch Halogen- (Chlor bzw. Brom) oder Stickstoff-Substituenten (Nitro, Amino) in Position 6 des Carbazolgerüsts gekennzeichnet. Die Eignung dieser Synthesebausteine zur Herstellung von Pyridazino[4,5-*b*]carbazol-Derivaten mit struktureller Verwandtschaft zu den cytostatisch wirksamen Alkaloiden *Ellipticin* und *Olivacin* wurde exemplarisch anhand der Tetracyclen **8**, **9** und **10** demonstriert. Die neuen Verbindungen wurden mittels $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR- und Massenspektren sowie Elementaranalysen vollständig charakterisiert.

3.) Experimenteller Teil

Chromatographie:

DC: Für die Dünnschichtchromatographie wurden DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄, Fa. Merck (Art.-Nr. 1.05554) verwendet. Die Detektion erfolgte anhand Fluoreszenzminderung unter UV₂₅₄, (Camag UV-Lampe) oder Eigenfarbe von gefärbten Verbindungen.

SC: Als Sorbensmaterial für die Säulenchromatographie fand Kieselgel 60 (0.063-0.200 mm) der Fa. Merck (Art.- Nr. 1.07734) Verwendung. Die Detektion erfolgte diskontinuierlich mittels Tüpfeln auf KGF₂₅₄-Folien.

Elementaranalysen:

Sämtliche Elementaranalysen wurden an der Fakultät für Chemie der Universität Wien durchgeführt (Mikroanalytisches Laboratorium, Mag. J. Theiner).

Schmelzpunkte:

Sämtliche Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Heiztischmikroskop (Fa. Reichert) bestimmt und sind unkorrigiert.

Lösungsmittel:

Es wurden Lösungsmittel der Fa. Merck und der Fa. Sigma Aldrich in „reinst“- Qualität verwendet.

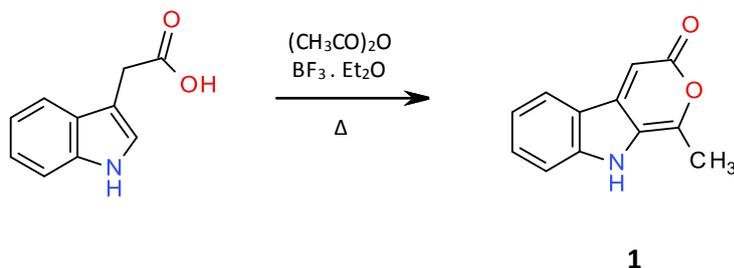
Spektroskopie:

IR: Sämtliche Infrarotspektren wurden von KBr-Presslingen auf einem Perkin-Elmer 1605 FT-IR Spektrometer gemessen.

MS: EI-Massenspektren wurden auf einem Shimadzu QP5050A Massenspektrometer gemessen.

NMR: Die Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren (300 MHz) und ^{13}C -NMR-Spektren (75 MHz) erfolgte auf einem Varian UnityPlus 300 Spektrometer (δ -Werte in ppm).

3.1 Synthese von 1-Methylpyrano[3,4-*b*]indol-3(9*H*)-on (1)

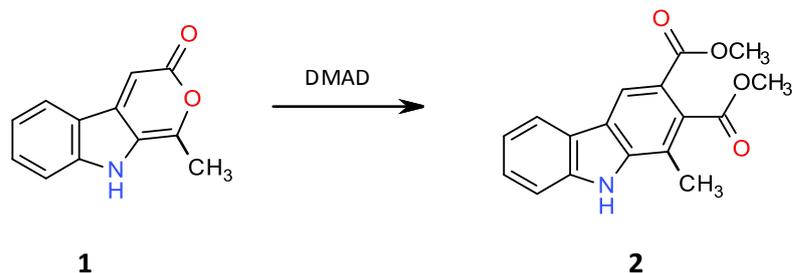


Unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit (Trockenrohr) wird in einem 500 ml Dreihalskolben eine Suspension von 17.92 g (100 mmol) 3-Indolylessigsäure in 44 ml Acetanhydrid vorgelegt. Anschließend werden unter externer Eiskühlung und Rühren langsam 17.6 ml (138 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex zugetropft, wobei sich die Suspension dunkelrot färbt. Nach dem Entfernen des Kühlbades beginnt sich nach wenigen Minuten ein dunkelroter Niederschlag abzuscheiden. Nach einer weiteren halben Stunde wird der Kristallbrei erneut mit Eis gekühlt, mit 50 ml Ether verdünnt und abgesaugt. Der Filtrerrückstand wird mit Ether gewaschen und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung behandelt, bis die Gasentwicklung beendet ist und das Gemisch schwach alkalisch reagiert. Nach dem Abnutschen wird mit Wasser bis zur neutralen Reaktion des Filtrats gewaschen und das orangerote Produkt unter Vakuum getrocknet. Nach kurzem Erwärmen unter Rückfluss in 100 ml eines Gemisches aus EtOH und Triethylamin (97+3) und anschließendem Abkühlen wird der ausgefallene Feststoff abgesaugt und mit EtOH gewaschen.

Ausbeute: 9.62 g (48%, Lit. [30]: 57%) orangerote Kristalle

Schmelzpunkt: 258 °C (Lit. [30]: 260 °C)

3.2 Synthese von 1-Methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (2)

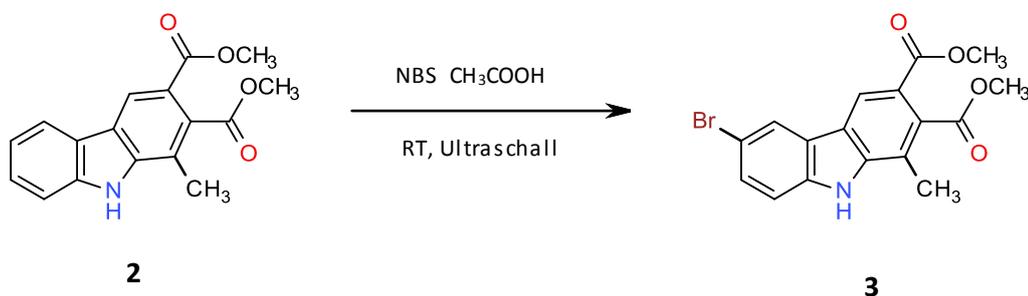


Unter Inertgasatmosphäre werden 9.6 g (48 mmol) 1-Methylpyrano[3,4-*b*]indol-3(9*H*)-on (**1**) und 13.04 g (97 mmol) Dimethylacetylendicarboxylat in 73 ml Brombenzol 2 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch unter langsamer Abkühlung bei Raumtemperatur 16 h weitergerührt und danach 1 h im Kühlschrank aufbewahrt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, erst mit etwas Brombenzol und dann mit etwa 20 ml Ethylacetat/Diisopropylether (1+1) gewaschen. Der Rückstand wird in Diisopropylether suspendiert, ein weiteres Mal abgesaugt und anschließend im Exsiccator unter vermindertem Druck getrocknet.

Ausbeute: 10.26 g (71%, Lit. [25]: 81%) hellbraune Kristalle

Schmelzpunkt: 187 °C (Lit. [30]: 187 °C)

3.3 Synthese von 6-Brom-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (3)



In eine Lösung von 512 mg (1.73 mmol) 1-Methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (**2**) in 20 ml Eisessig werden 376 mg (2.1 mmol) N-Bromsuccinimid eingetragen und das Gemisch wird 15 min im Ultraschallbad dispergiert. Anschließend wird mit Hilfe einer Destillationsapparatur der Eisessig

unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand in 40 ml CH₂Cl₂ gelöst. Die organische Phase wird 1× mit 20 ml 5%iger Na₂SO₃-Lösung und 2× mit je 20 ml H₂O gewaschen, 30 min über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wird für analytische Zwecke aus MeOH umkristallisiert.

Ausbeute: 401 mg (62%), beige Kristalle

Schmelzpunkt: 220 °C (MeOH)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) (Tafel 3.1-3.3): δ (ppm) 8.58 (s, 1H, NH), 8.40 (s, 1H, H-4), 8.12 (s, 1H, H-5, zeigt einen positive NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 8.40 ppm), 7.51 (dd, *J* = 8.7 Hz, 1.8 Hz, 1H, H-7), 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-8, zeigt einen positive NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 8.58 ppm), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 2.42 (s, 3H, CH₃, zeigt einen positive NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 8.58 ppm).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) (Tafel 3.4): δ (ppm) 170.4 (C=O), 166.6 (C=O), 141.3, 138.8, 133.0, 129.6, 125.0, 123.5, 121.4, 121.3, 119.3, 117.6, 113.5, 112.7, 52.7 (OCH₃), 52.3 (OCH₃), 13.7 (CH₃).

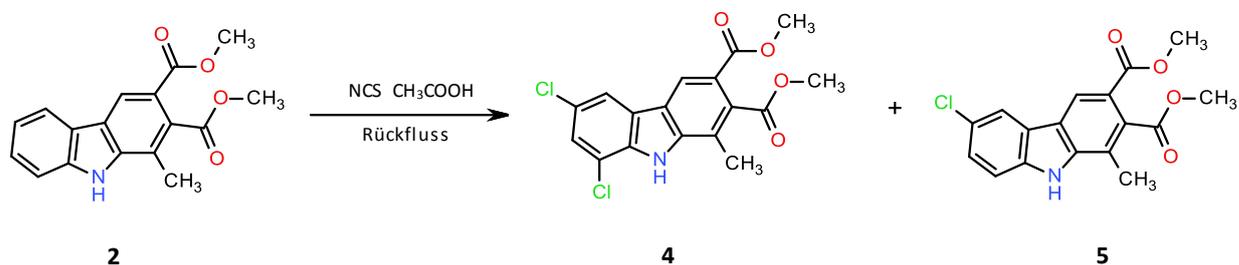
IR (KBr) ν (cm⁻¹) (Tafel 3.5): 3450, 3322, 2950, 1706, 1576, 1480, 1438, 1288, 1246, 1152, 1058, 786.

MS *m/z* (%) (Tafel 3.6) = 377 (M⁺, 53), 375 (M⁺, 51), 346 (54), 345 (40), 344 (59), 343 (54), 331 (45), 330 (47), 329 (49), 328 (28), 301 (21), 300 (20), 287 (56), 285 (75), 259 (85), 258 (33), 257 (75), 213 (23), 179 (42), 178 (94), 177 (66), 172 (36), 166 (22), 164 (30), 162 (22), 152 (37), 151 (52), 150 (77), 149 (20), 139 (26), 89 (32), 83 (25), 77 (36), 76 (31), 75 (37), 75 (71), 74 (31), 73 (47), 71 (38), 69 (78), 67 (34), 63 (61), 62 (32), 59 (41), 57 (100), 55 (81), 51 (38).

CHN-Analyse berechnet für C₁₇H₁₄BrNO₄ (376.20):

	C%	H%	N%
ber.	54.27	3.75	3.72
gef.	53.97	3.34	3.61

3.4 Synthese von 6,8-Dichlor-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (**4**) und 6-Chlor-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (**5**)



In eine Lösung von 297 mg (1 mmol) 1-Methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (**2**) in 20 ml Eisessig werden 147 mg (1.1 mmol) N-Chlorsuccinimid eingetragen und das Gemisch wird 10 min im Ultraschallbad dispergiert. Anschließend wird 2 h zum Rückfluss erhitzt. Mit Hilfe einer Destillationsapparatur wird der Eisessig unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand in 40 ml CH_2Cl_2 gelöst. Die organische Phase wird 1× mit 20 ml 5%iger Na_2SO_3 -Lösung und 2× mit je 20 ml H_2O gewaschen, 30 min über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohproduktgemisch wird säulenchromatographisch getrennt. Durch Elution mit Ethylacetat/Petrolether (1+2) wird zunächst **6,8-Dichlor-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (4)** gewonnen.

Ausbeute: 96 mg (26%), beige Kristalle

Schmelzpunkt: 171 °C (MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (Tafel 4.1-4.3): δ (ppm) 8.51 (s, 1H, NH), 8.35 (s, 1H, H-4), 7.82 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-5, zeigt einen positive NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 8.35 ppm), 7.44 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-7), 4.02 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 2.46 (s, 3H, CH_3).

IR (KBr) ν (cm^{-1}) (Tafel 4.4): 3294, 2948, 1716, 1568, 1486, 1438, 1326, 1288, 1260, 1152, 1060, 786.

MS m/z (%) (Tafel 4.5) = 369 (M^+ , 22), 367 (M^+ , 45), 365 (M^+ , 44), 336 (31), 335 (39), 334 (72), 333 (53), 321 (28), 320 (33), 319 (31), 318 (51), 277 (59), 275 (100), 250 (20), 249 (62), 248 (53), 247 (100), 246 (34), 213 (27), 211 (31), 184 (21), 178 (21), 177 (51), 176 (35), 175 (39), 168 (54), 164

(23), 150 (29), 124 (25), 123 (21), 98 (20), 88 (25), 83 (22), 75 (38), 74 (38), 71 (26), 69 (539), 67 (24), 63 (22), 59 (369), 57 (56), 55 (50).

CHN-Analyse berechnet für $C_{17}H_{13}Cl_2NO_4 \cdot 0.5 H_2O$:

	C%	H%	N%
ber.	54.42	3.76	3.73
gef.	54.27	3.25	3.69

Weiteres Eluieren liefert **6-Chlor-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (5)**.

Ausbeute: 196 mg (59%), beige Kristalle.

Schmelzpunkt: 90 °C (MeOH)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (Tafel 5.1-5.4): δ (ppm) 8.62 (s, 1H, NH), 8.40 (s, 1H, H-4), 7.96 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-5, zeigt einen positive NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 8.40 ppm), 7.38 (dd, $J = 8.7$ Hz, 1.8 Hz, 1H, H-7), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-8, zeigt einen positive NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 8.62 ppm), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 2.42 (s, 3H, CH_3 , zeigt einen positive NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 8.62 ppm).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) (Tafel 5.5): δ (ppm) 170.5 (C=O), 166.7 (C=O), 141.5, 138.5, 132.9, 127.0, 126.2, 124.4, 121.5, 121.3, 120.5, 119.2, 117.6, 112.3, 52.7 (OCH_3), 52.3 (OCH_3), 13.7 (CH_3).

IR (KBr) ν (cm^{-1}) (Tafel 5.6): 3320, 2950, 1732, 1694, 1606, 1440, 1340, 1292, 1264, 1150, 1060, 780, 598.

MS m/z (%) (Tafel 5.7) = 333 (M^+ , 26), 331 (M^+ , 60), 302 (23), 301 (38), 300 (68), 299 (68), 286 (21), 285 (69), 284 (64), 243 (29), 242 (27), 241 (90), 215 (31), 214 (46), 213 (100), 212 (30), 179 (22), 178 (46), 177 (35), 152 (26), 151 (39), 150 (91), 83 (22), 77 (827), 76 (28), 75 (67), 74 (23), 73 (39), 71 (41), 69 (67), 67 (25), 63 (24), 59 (27), 57 (83), 56 (20), 55 (59), 51 (38).

CHN-Analyse berechnet für $C_{17}H_{14}ClNO_4 \cdot 0.4 H_2O$:

	C%	H%	N%
ber.	60.24	4.40	4.13
gef.	60.21	4.01	4.03

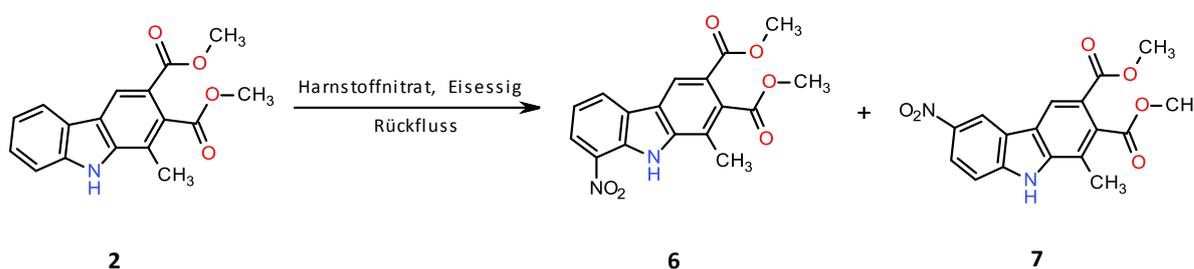
3.5 Synthese von 6,8-Dichlor-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (4)

In eine Lösung von 297 mg (1 mmol) 1-Methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (**2**) in 10 ml Eisessig werden 268 mg (2 mmol) N-Chlorsuccinimid eingetragen und das Gemisch wird 5 min im Ultraschallbad dispergiert. Anschließend wird 40 h zum Rückfluss erhitzt. Mit Hilfe einer Destillationsapparatur wird der Eisessig unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand in 40 ml CH₂Cl₂ gelöst. Die organische Phase wird 1× mit 20 ml 5%iger Na₂SO₃-Lösung und 2× mit je 20 ml H₂O gewaschen, 30 min über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wird für analytische Zwecke aus MeOH umkristallisiert.

Ausbeute: 180 mg (54%), beige Kristalle

Analytische Befunde: siehe oben

3.6 Synthese von 1-Methyl-8-nitrocarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (**6**) und 1-Methyl-6-nitrocarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (**7**)



In eine Lösung von 297 mg (1 mmol) 1-Methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (**2**) in 5 ml Eisessig werden 462 mg (3 mmol) Harnstoffnitrat eingetragen und das Gemisch wird 20 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 30 ml H₂O versetzt und mit CH₂Cl₂ (3×15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1× mit 10 ml H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohproduktgemisch wird säulenchromatographisch getrennt. Durch Elution mit Dichlormethan/Ethylacetat (9.5+0.5) wird zunächst **1-Methyl-8-nitrocarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (6)** gewonnen.

Ausbeute: 93 mg (27%), gelbe Kristalle

Schmelzpunkt: 214 °C (MeOH)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) (Tafel 6.1-6.5): δ (ppm) 10.00 (s, 1H, NH), 8.55 (s, 1H, H-4), 8.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-7), 8.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5, zeigt einen positive NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 8.55 ppm), 7.39 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-6), 4.04 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 2.57 (s, 3H, CH₃, zeigt einen positive NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 10.00 ppm).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) (Tafel 6.6-6.7): δ (ppm) 169.6 (C=O), 166.2 (C=O), 141.2, 138.5, 132.9, 128.0, 126.2, 124.4, 122.9, 121.3, 120.1, 118.8, 117.6, 112.3, 52.8 (OCH₃), 52.5 (OCH₃), 13.9 (CH₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹) (Tafel 6.8): 3434, 3412, 2948, 1726, 1712, 1610, 1526, 1484, 1432, 1340, 1254, 1060, 740.

MS *m/z* (%) (Tafel 6.9) = 342 (M⁺, 34), 311 (57), 310 (75), 306 (20), 295 (32), 265 (30), 252 (100), 250 (47), 224 (68), 206 (20), 179 (25), 178 (70), 177 (37), 151 (29), 150 (31), 75 (31).

CHN-Analyse berechnet für C₁₇H₁₄N₂O₆ (342.30):

	C%	H%	N%
ber.	59.65	4.12	8.18
gef.	59.43	4.06	7.98

Weiteres Eluieren liefert **1-Methyl-6-nitrocarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (7)**

Ausbeute: 240 mg (70%), gelbe Kristalle

Schmelzpunkt: 169 °C (MeOH)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (Tafel 7.1-7.3): δ (ppm) 12.4 (br s, 1H, NH), 9.24 (s, 1H, H-5), 8.81 (s, 1H, H-4, , zeigt einen positive NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 9.24 ppm), 8.30 (dd, *J* = 9.0 Hz, 2.4 Hz, 1H, H-7), 7.63 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-8), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.46 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (Tafel 7.4): δ (ppm) 168.8 (C=O), 166.0 (C=O), 144.2, 142.5, 133.0, 122.1, 122.1, 121.8, 121.7, 119.5, 118.9, 118.2, 111.8, 52.3 (OCH₃), 52.2 (OCH₃), 13.8 (CH₃).

IR (KBr) ν (cm^{-1}) (Tafel 7.5): 3632, 3352, 2954, 1718, 1612, 1580, 1516, 1484, 1436, 1332, 1304, 1270, 1238, 1132, 1060, 1014.

MS m/z (%) (Tafel 7.6) = 342 (M^+ , 42), 311 (68), 310 (98), 295 (32), 266 (29), 265 (51), 253 (21), 252 (100), 250 (26), 249 (23), 224 (54), 206 (22), 179 (34), 178 (70), 177 (33), 164 (22), 152 (20), 151 (30), 150 (38), 140 (26), 139 (26), 76 (21), 75 (34), 69 (21), 63 (25), 59 (23), 57 (30), 55 (21).

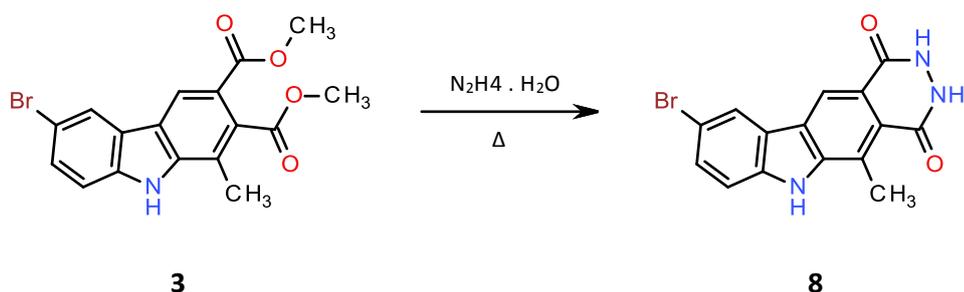
CHN-Analyse berechnet für $C_{17}H_{14}N_2O_6 \cdot 0,5 H_2O$:

	C%	H%	N%
ber.	58.12	4.3	7.97
gef.	58.1	4.27	7.75

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Verbindungen 8-10

Eine Lösung von 1 mmol 1-Methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester **3**, **5** bzw. **7** in 6 ml Hydrazinhydrat wird 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird überschüssiges Reagens unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mit EtOH (10 ml) versetzt und erneut zur Trockene eingedampft. Dieser Vorgang wird 3× wiederholt. Für analytische Zwecke wird das jeweilige Rohprodukt aus EtOH umkristallisiert.

3.7 9-Brom-5-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridazino[4,5-b]carbazol-1,4(6H)-dion (**8**)



Die Verbindung **8** wird aus 375 mg (1 mmol) **3** wie oben beschrieben hergestellt.

Ausbeute: 333 mg (97%), gelbe Kristalle

Schmelzpunkt: > 350 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (Tafel 8.1–8.4): δ (ppm) 11.88 (s, 1H, NH), 11.21 (s, 2H, NH), 8.78 (s, 1H, H-11), 8.61 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-10, , zeigt einen positive NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 8.78 ppm), 7.64 (dd, *J* = 8.7 Hz, 1.8 Hz, 1H, H-8), 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-7), 3.09 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (Tafel 8.5–8.6): δ (ppm): 158.6 (C=O), 154.0 (C=O), 142.3, 140.5, 130.3, 124.5, 124.4, 124.2, 122.9, 121.2, 119.6, 115.8, 113.5, 111.8, 15.2 (CH₃).

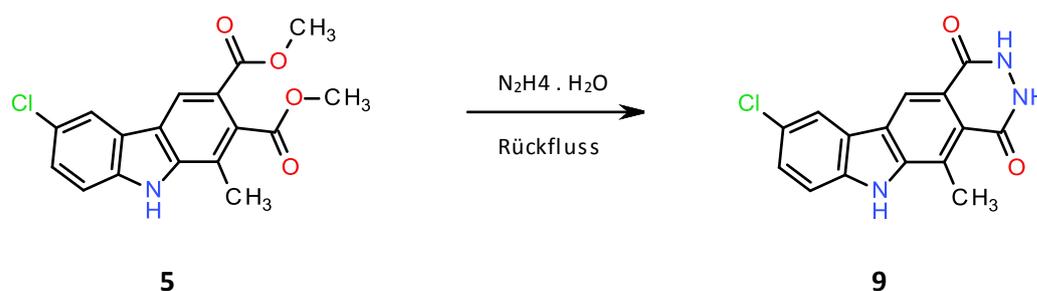
IR (KBr) ν (cm⁻¹) (Tafel 8.7): 3422, 3162, 3010, 1646, 1466, 1394, 1282, 1240, 1122, 1050, 802.

MS *m/z* (%) (Tafel 8.8) = 344 (M⁺, 2), 71 (30), 69 (45), 67 (20), 59 (100), 57 (71), 55 (50).

CHN-Analyse berechnet für C₁₅H₁₀BrN₃O₂ (344.16)•0,5 H₂O:

	C%	H%	N%
ber.	51.01	3.14	11.9
gef.	51.19	3.06	11.54

3.8 9-Chlor-5-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyridazino[4,5-*b*]carbazol-1,4(6*H*)-dion (9)



Die Verbindung **9** wird aus 330 mg (1 mmol) **5** wie oben beschrieben hergestellt.

Ausbeute: 259 mg (86%), beige Kristalle.

Schmelzpunkt: > 350 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (Tafel 9.1–9.4): δ (ppm) 11.86 (s, 1H, NH), 11.19 (s, 2H, NH), 8.78 (s, 1H, H-11), 8.46 (d, nicht aufgelöst, 1H, H-10, zeigt einen positive NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 8.78 ppm), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-7), 7.52 (dd, *J* = 8.7 Hz, 1.8 Hz, 1H, H-8), 3.09 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (Tafel 9.5–9.6): δ (ppm) : 158.4 (C=O), 154.0 (C=O), 142.4, 140.1, 127.6, 124.5, 124.0, 123.5, 122.8, 121.3, 121.1, 119.5, 115.8, 113.0, 15.1 (CH₃).

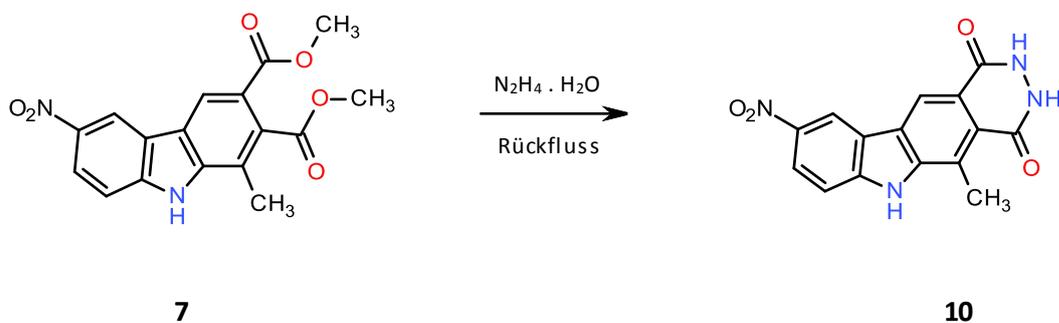
IR (KBr) ν (cm⁻¹) (Tafel 9.7): 3450, 2898, 1646, 1470, 1366, 1282, 1122, 1060, 954, 818, 700.

MS *m/z* (%) (Tafel 9.8) = 301 (M⁺, 11), 299 (M⁺, 36), 83 (20), 71 (42), 69 (46), 67 (28), 57 (100), 56 (24), 55 (78).

CHN-Analyse berechnet für C₁₅H₁₀ClN₃O₂ (299.71)•0,85 H₂O:

	C%	H%	N%
ber.	57.19	3.74	13.34
gef.	57.25	3.51	12.95

3.9 9-Nitro-5-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyridazino[4,5-*b*]carbazol-1,4(6*H*)-dion (10)



Die Verbindung **10** wird aus 155 mg (0.5 mmol) **7** wie oben beschrieben hergestellt.

Ausbeute: 115 mg (74%), gelbe Kristalle.

Schmelzpunkt: > 350 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (Tafel 10.1): δ (ppm) 9.20 (s, 1H, H-10), 8.80 (s, 1H, H-11), 8.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-8), 7.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-7), 3.04 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (Tafel 10.2): δ (ppm) : 158.4 (C=O), 153.8 (C=O), 145.0, 142.9, 140.4, 125.2, 123.5, 122.9, 121.9, 121.8, 120.5, 118.7, 116.2, 111.5, 15.1 (CH₃).

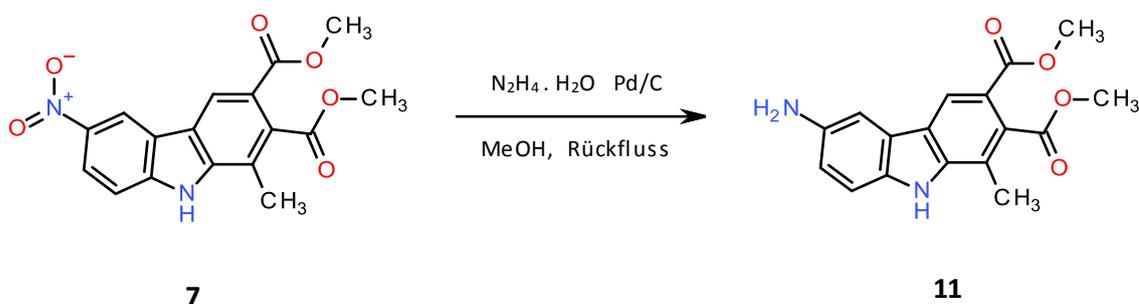
IR (KBr) ν (cm⁻¹) (Tafel 10.3): 3414, 2892, 1626, 1518, 1472, 1324, 1242, 1128, 822.

MS *m/z* (%) (Tafel 10.4) = 311 ([M+1]⁺, 22), 310 (M⁺, 98), 207 (48), 179 (22), 178 (48), 177 (24), 151 (20), 150 (32), 83 (22), 77 (22), 76 (25), 75 (34), 74 (29), 73 (24), 71 (27), 70 (21), 69 (62), 63 (34), 57 (67), 56 (40), 55 (70), 53 (20), 51 (27), 50 (22).

CHN-Analyse berechnet für C₁₅H₁₀N₄O₂ (310.27)•0.6 H₂O:

	C%	H%	N%
ber.	56.11	3.52	17.45
gef.	55.96	3.35	17.68

3.10 Synthese von 6-Amino-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (**11**)



Ein Gemisch von 171 mg (0.5 mmol) 1-Methyl-6-nitrocarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (**7**), 0.58 ml 64%iges Hydrazinhydrat und 20 mg Pd/C in 30 ml MeOH wird unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit (Trockenrohr) 30 min zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Katalysator durch ein Faltenfilter abfiltriert und mit MeOH nachgewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird in 10 ml H₂O suspendiert und abgesaugt. Für analytische Zwecke wird das so erhaltene Rohprodukt aus MeOH/H₂O umkristallisiert.

Ausbeute: 137 mg (88%), gelbe Kristalle.

Schmelzpunkt: 240 °C (MeOH/H₂O)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (Tafel 11.1–11.4): δ (ppm) 11.36 (s, 1H, NH), 8.42 (s, 1H, H-4), 7.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-5, zeigt einen positive NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 8.42 ppm), 7.295 (d, *J* = 8.4 Hz, H-8, zeigt einen positive NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 11.36 ppm), 6.86 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.1 Hz, 1H, H-7), 4.84 (br s, 2H, NH₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 2.42 (s, 3H, CH₃, zeigt einen positive NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 11.36 ppm).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (Tafel 11.5): δ (ppm) 169.5 (C=O), 166.4 (C=O), 142.6, 141.3, 133.7, 131.0, 123.2, 121.2, 120.3, 117.4, 116.7, 116.4, 111.9, 103.8, 52.1 (OCH₃), 52.0 (OCH₃), 13.8 (CH₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹) (Tafel 11.6): 3404, 2948, 1712, 1608, 1500, 1432, 1356, 1274, 1200, 1098, 810, 786.

MS *m/z* (%) (Tafel 11.7) = 312 (M⁺, 100), 281 (26), 266 (47), 265 (44), 194 (40), 140 (28).

CHN-Analyse berechnet für C₁₇H₁₆N₂O₄ (312.33)•0,15 H₂O:

	C%	H%	N%
ber.	64.82	5.22	8.89
gef.	64.75	5.00	8.85

4.) Literaturverzeichnis

- [1] Newman, D. J.; Cragg, G.; Snyder, K. M., *J. Nat. Prod.*, **66**,1022 (2003).
- [2] Vennemann, F., *Aspirin – das universelle Medikament*, Koch Media Verlag, (1998).
- [3] Bentley, R., *Perspect. Biol. Med.*, **48**, 444 (2005).
- [4] Hänsel, R.; Hölzl, J., *Lehrbuch der pharmazeutischen Biologie*, 317, Springer (1996).
- [5] Bartsch, V., *Das Taxol-Buch*, Thieme, Stuttgart (2004).
- [6] Goodwin, S.; Smith, A.F.; Hornig, E.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **8**, 1903 (1959).
- [7] Dalton, L. K.; Demerac, S.; Elmes, B. C.; Loder, J. W.; Swan, J. M., Teitel, T., *Aust. J. Chem.*, **20**, 2715 (1967).
- [8] Breitmaier, E., *Alkaloide: Betäubungsmittel, Halluzinogene und andere Wirkstoffe, Leitstrukturen aus der Natur*, Vieweg+Teubner Verlag (2008).
- [9] Rocha e Silva, L.; Montoia, A.; Amorim, R.; Melo, M.; Henrique, M.; Nunomura, S.; Costa, M.; Andrade Neto, V.; Costa, D.; Dantas, G.; Lavrado, J.; Moreira, R.; Paulo, A.; Pinto, A.; Tadei, W.; Zacardi, R.; Eberlin, M.; Pohlit, M., *Phytomedicine*, **20**, 71 (2012).
- [10] Stiborova, M.; Breuer, A.; Aimova, D.; Stiborova-Rupertova, M.; Frei, E., *Int. J. Cancer*, **107**, 885 (2003).
- [11] Woodward, R. B.; Iacobucci, G. A.; Hochstein, F. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4434 (1959).
- [12] Gribble, G. W.; Saulnier, M. G., *Heterocycles*, **23**, 1277 (1985).
- [13] Sainsbury, M., *Synthesis*, **1977**, 437.
- [14] Ishikura, M.; Hino, A.; Yaginuma, T.; Agata, I.; Katagiri, N., *Tetrahedron*, **56**, 193 (2000).
- [15] Miller, R. B.; Dugar, S., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 297 (1989).
- [16] Pedersen, J. M.; Bowman, W. R.; Elsegood, M. R. J.; Fletcher, A. J.; Lovell, P. J., *J. Org. Chem.*, **70**, 10615 (2005).
- [17] Chu, Y.; Hsu, M. T., *Nuc. Acids Res.*, **20**, 4033 (1992).
- [18] Fossé, P.; René, B.; Charra, M.; Paoletti, C.; Saucier, J. M., *Mol. Pharmacol.*, **42**, 590 (1992).
- [19] Ohashi, M.; Sugikawa, E.; Nakanishi, N., *Jpn. J. Cancer Res.*, **86**, 819 (1995).
- [20] Stiborova, M.; Rupertova, M.; Schmeiser, H.; Frei, E., *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.*, **150**,13 (2006).
- [21] Ducrocq, C.; Wendling, F.; Tourbez-Perrin, M.; Rivalle, C.; Tambourin, P.; Pochon, F.; Bisagni, E.; Chermann, J. C., *J. Med. Chem.*, **23**, 1212 (1980).
- [22] Vilarem, M. J.; Gras, M. P.; Larsen, C.J., *Nuc. Acids Res.*, **12**, 8653 (1984).

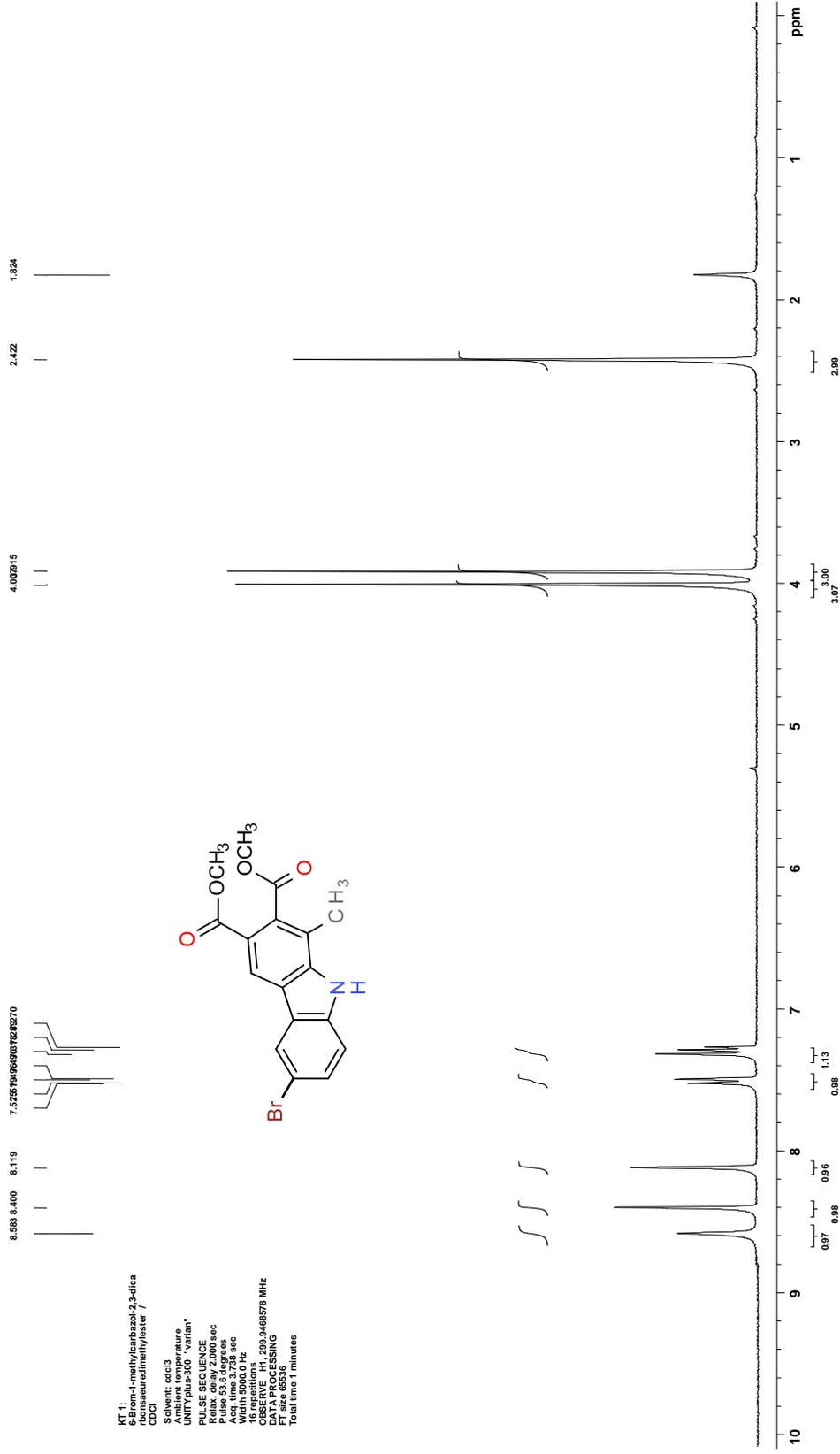
- [23] Auclair, C.; Pierre, A.; Voisin, E.; Pepin, O.; Cros, S.; Colas, C.; Saucier, J. M.; Verschuere, B.; Gros, P.; Paoletti, C., *Cancer Res.*, **47**, 6254 (1987).
- [24] Moody, D. L.; Dyba, M.; Kosakowska-Cholody, T.; Tarasova, N. I.; Michejda, C. J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 2380 (2007).
- [25] Wanko, R., Dissertation, Universität Wien, 1995.
- [26] Landelle, H.; Laduree, D.; Cugnon de Sevrécourt, M.; Robba, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 2679 (1989).
- [27] Haider, N.; Jbara, R.; Khadami, F.; Wanko, R., *Heterocycles*, **48**, 8 (1998).
- [28] Jbara, R., Diplomarbeit, Universität Wien, 2001.
- [29] Moody, C. J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1985**, 2505.
- [30] Plieninger, H.; Müller, W.; Weinerth, K., *Chem. Ber.*, **97**, 667 (1964).
- [31] Diels, O. und Alder, K., *Liebigs Ann. Chem.*, **460**, 98 (1928).
- [32] Buu-Hoi, Ng. Ph., *Liebigs Ann. Chem.*, **556**, 1 (1943).
- [33] Mentel, M.; Peters, M.; Albering, J.; Breinbauer, R., *Tetrahedron*, **67**, 965 (2011).
- [34] Nagarajan, R., Muralidharan, D. und Perumal, Paramasivan T., *Synth. Commun.*, **34**, 1259 (2004).
- [35] Deady, L. W.; Sette, R. M. D., *Aust. J. Chem.*, **54**, 177 (2001).

5.) Anhang

Spektren

Zusammenfassung

Lebenslauf

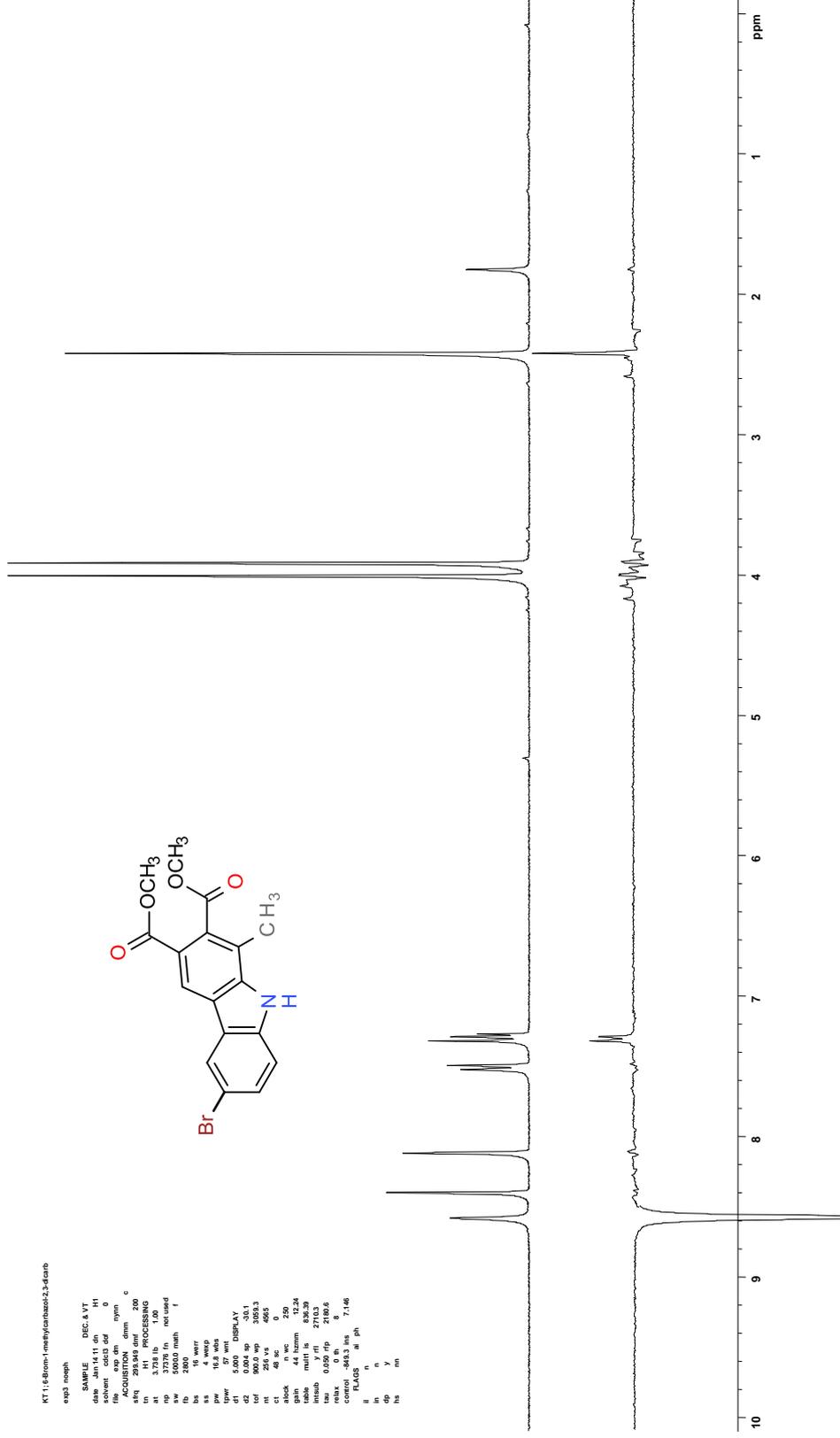
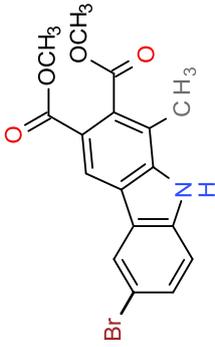


Tafel 3.1: 6-Brom-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethyl-ester (3)

KT1:6-Brom-1-methylcarbazol-2,3-dicarb

exp3 nrosp

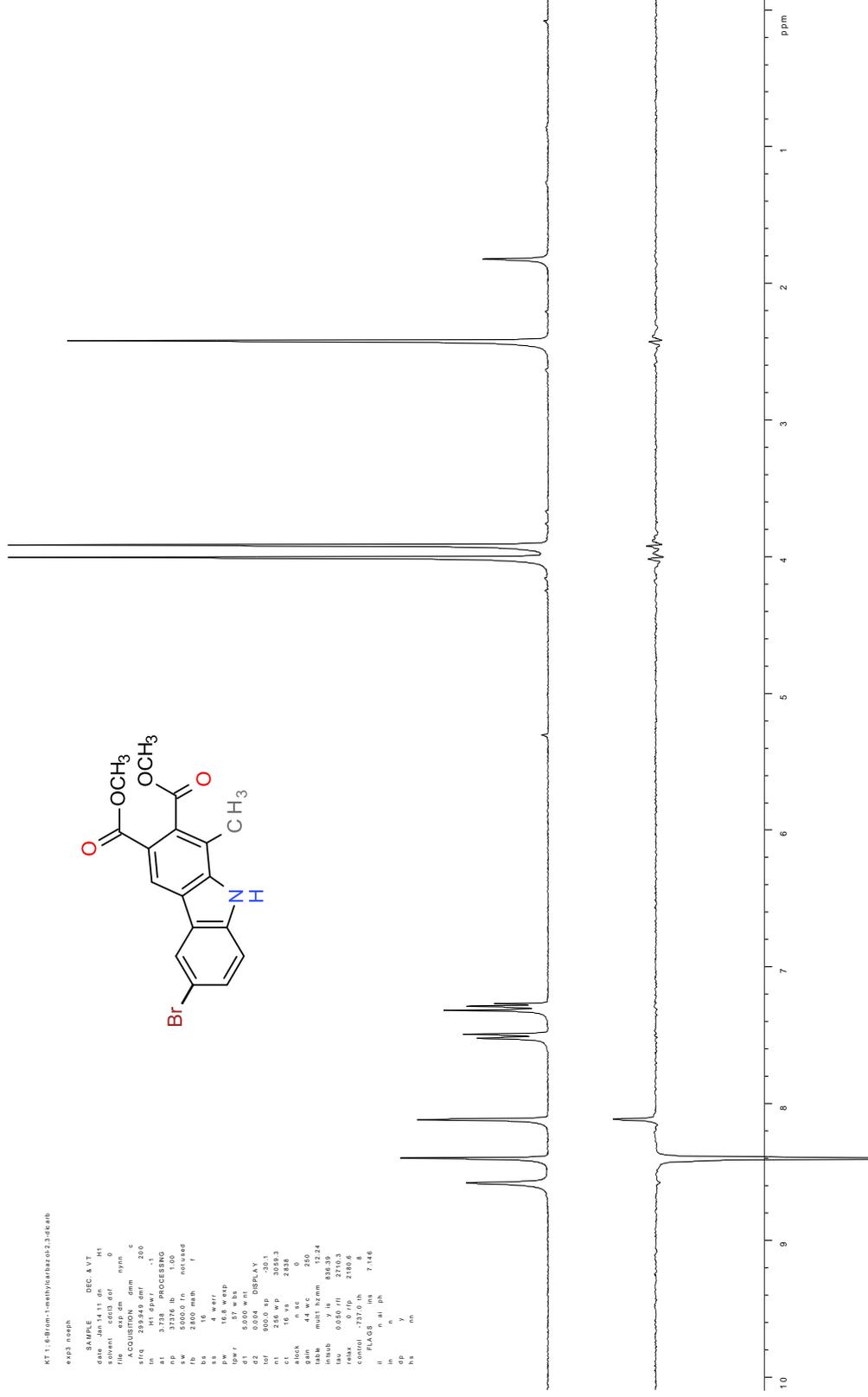
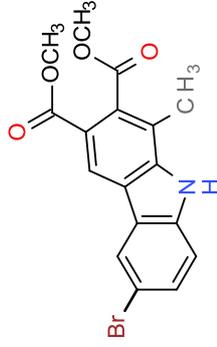
```
NAME          DSC-8-VT  
date_          Jan 14 11 08  
solvent        cdcl3 dfr  
/ACQUISITION  
s_fq          293.940 dnt 200 c  
in            H1 PROCESSING  
np            37279.76 nci standard  
aw            5000.00 math f  
bs            10 sweep  
ss            4 sweep  
pp            10.0 vds  
pwr           5.000 DISPLAY  
d5            0.004 sp -30.1  
d1            200.00 200.0  
ht            200.00 200.0  
ct            48 sc 0  
ablock       n sec 20.24  
table        mult is 836.38  
inttab       y rti 2710.3  
max          0.00 200.0  
control      -849.3 ins 7.146  
il           FLAUS ai ph  
in           n  
dp           y  
lts          y im
```



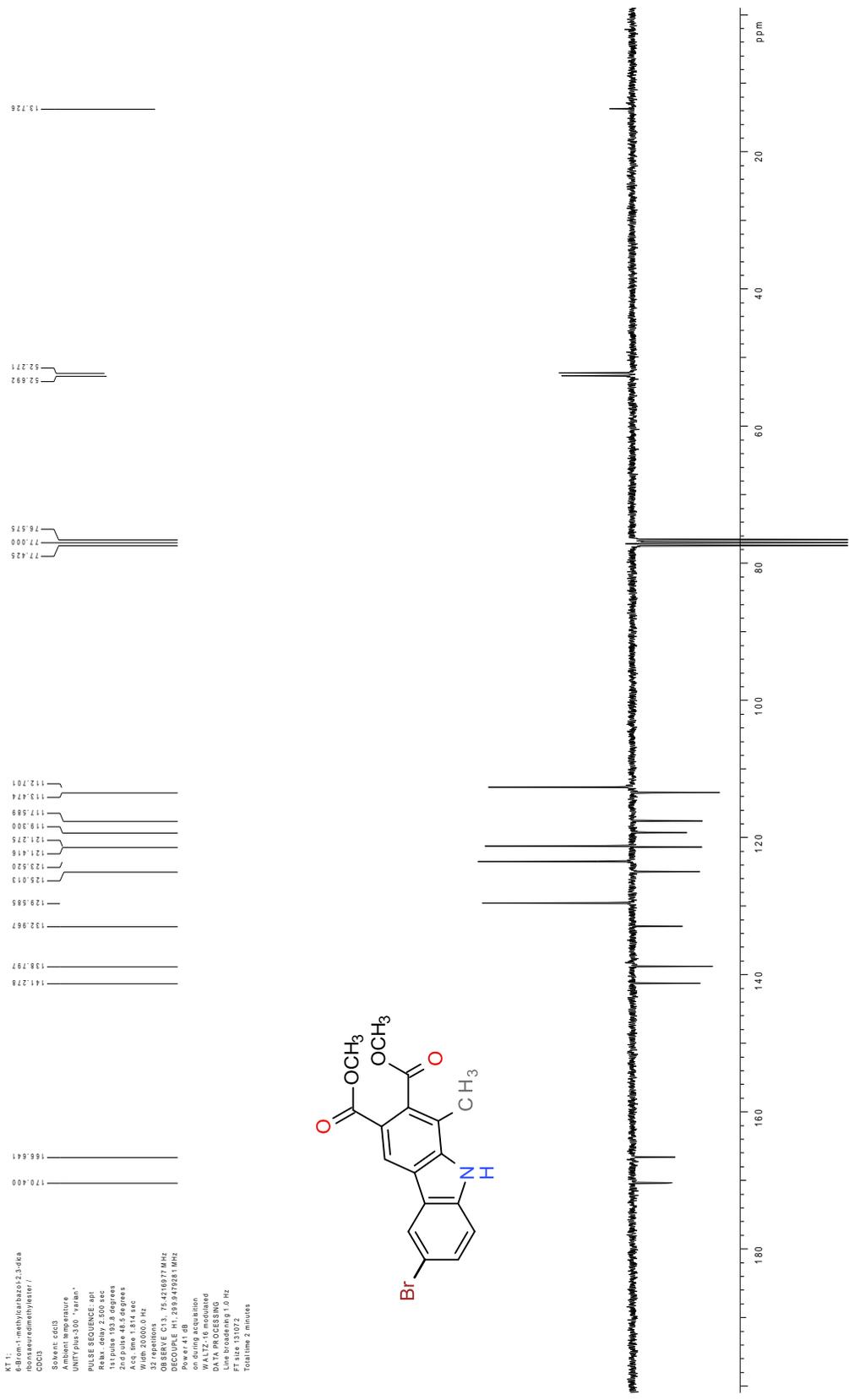
Tafel 3.2: 6-Brom-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (3) (NOE)

KT 1:6 Brom-1-methylcarbazol-2,3-dicarboxylat

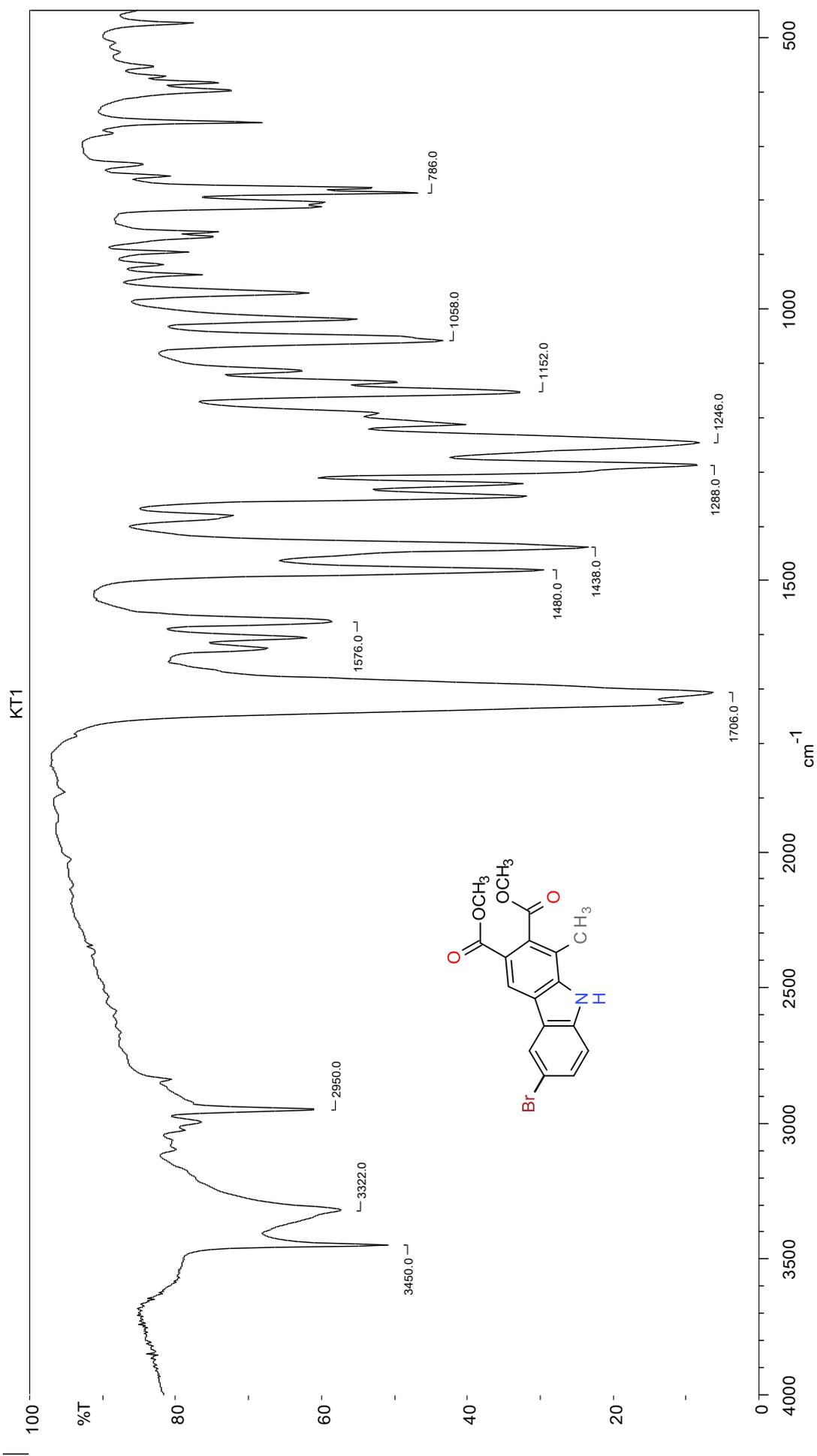
```
espi nospb
SAMPLE DEC 4 VT
date Jan 14 11 0n H1
solvent cdcl3 d5f
PROBHD 5mm QNP1H
ACQUISITION 0
sfrq 299.649 dmf 200
in H1 dpr
SOLVENT CDCl3
NS 37376 Hz 1.00
AQ 5000.0 In not used
F2 2000 MHz
F1 500 MHz
P1 4 wtr
pW 16.8 W exp
dpr 57 W bbs
SOLVENT CDCl3
G3 0.004 DISPLAY
T1 900.0 SP -95.1
nt 356 WP 3058.3
SOLVENT CDCl3
clock 19.36
gain 44 wC 280
nbb multi hzmm 12.24
SOLVENT CDCl3
SFR 0.040 rll 2745.3
rflka 0 rfp 2780.6
control -737.0 th 8
|| FLAGB ma 7.146
in n
dp y
hs ns
```



Tafel 3.3: 6-Brom-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (3) (NOE)

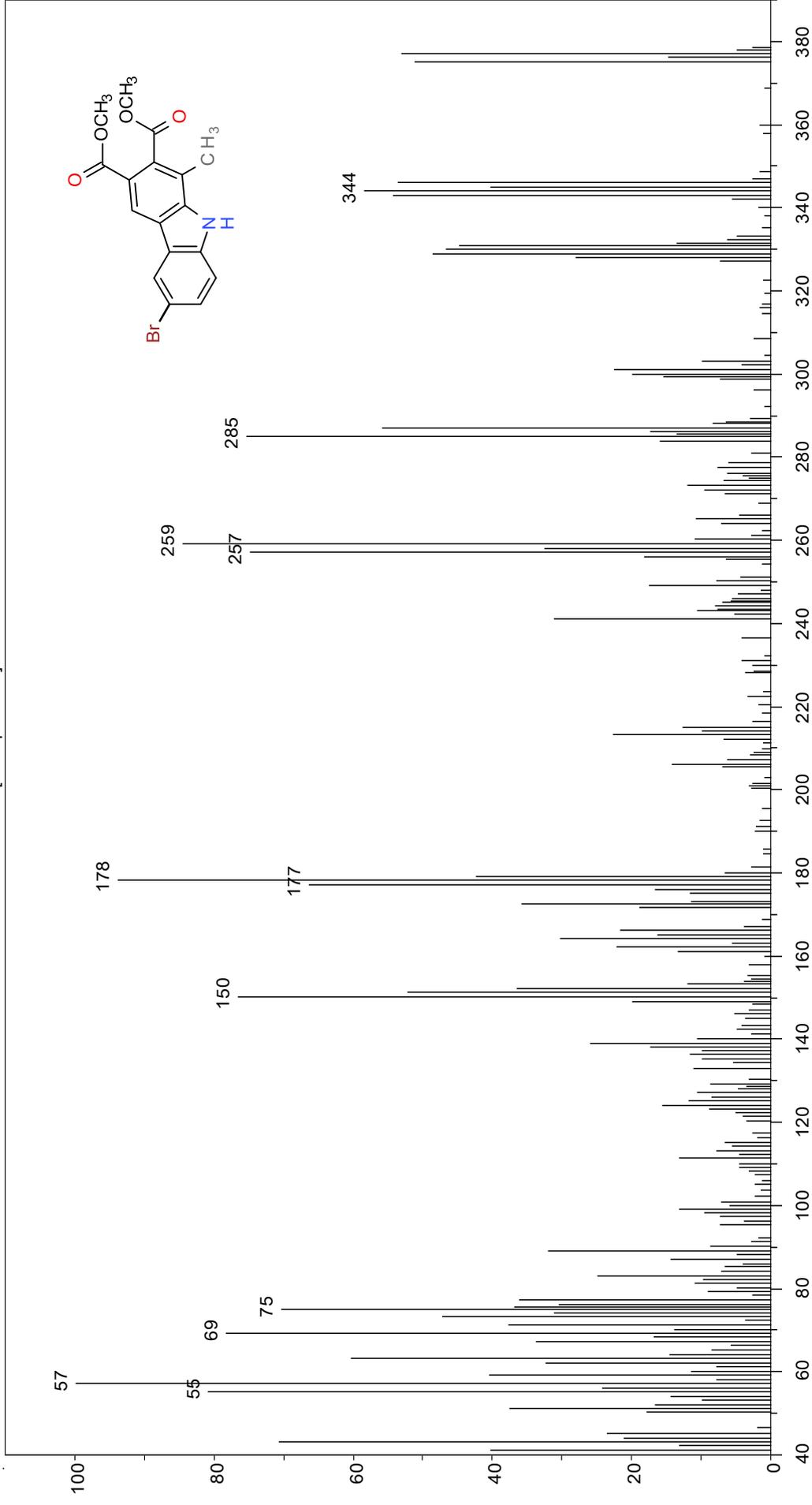


Tafel 3.4: 6-Brom-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (3)

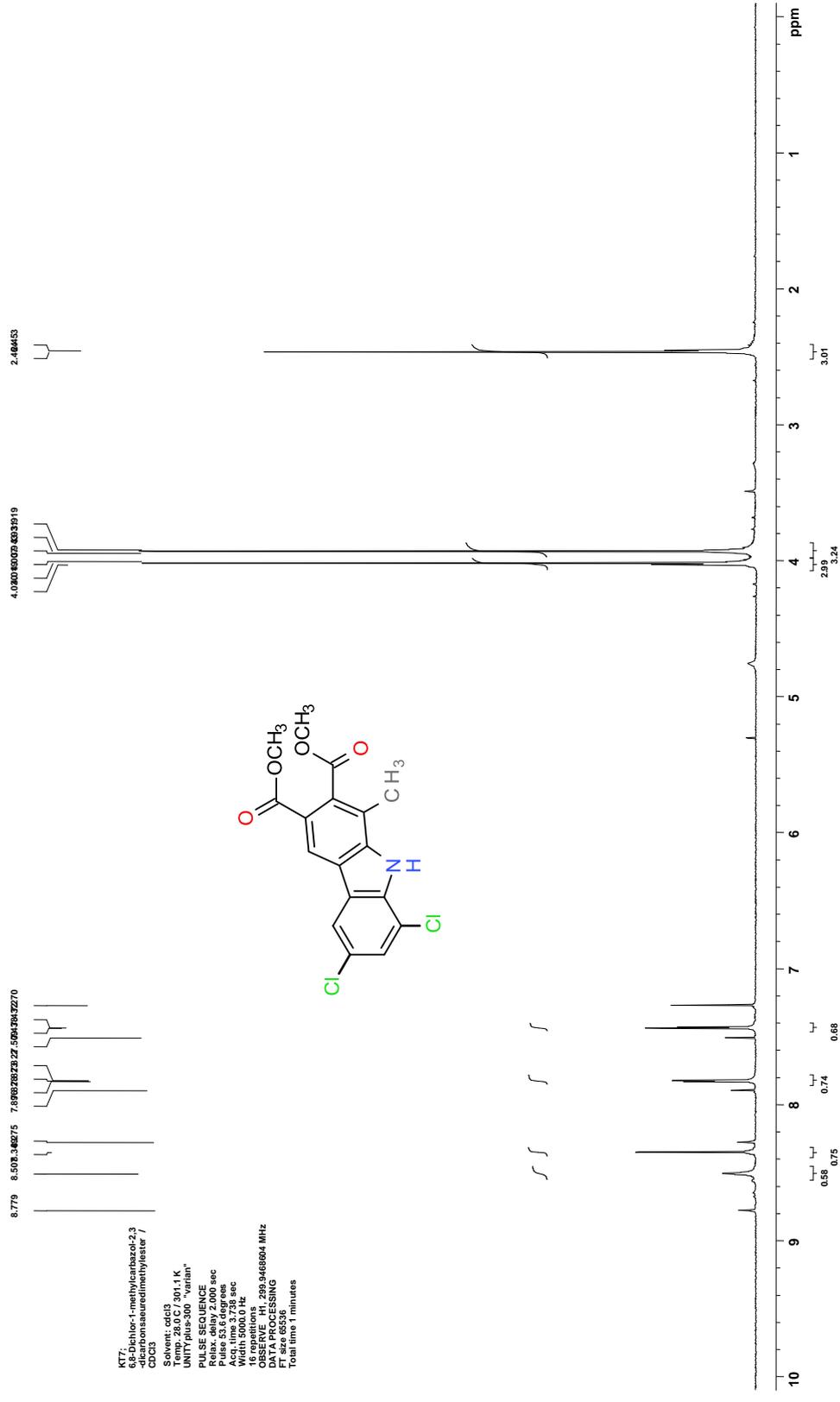


Tafel 3.5: 6-Brom-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonensäuredimethylester (3)

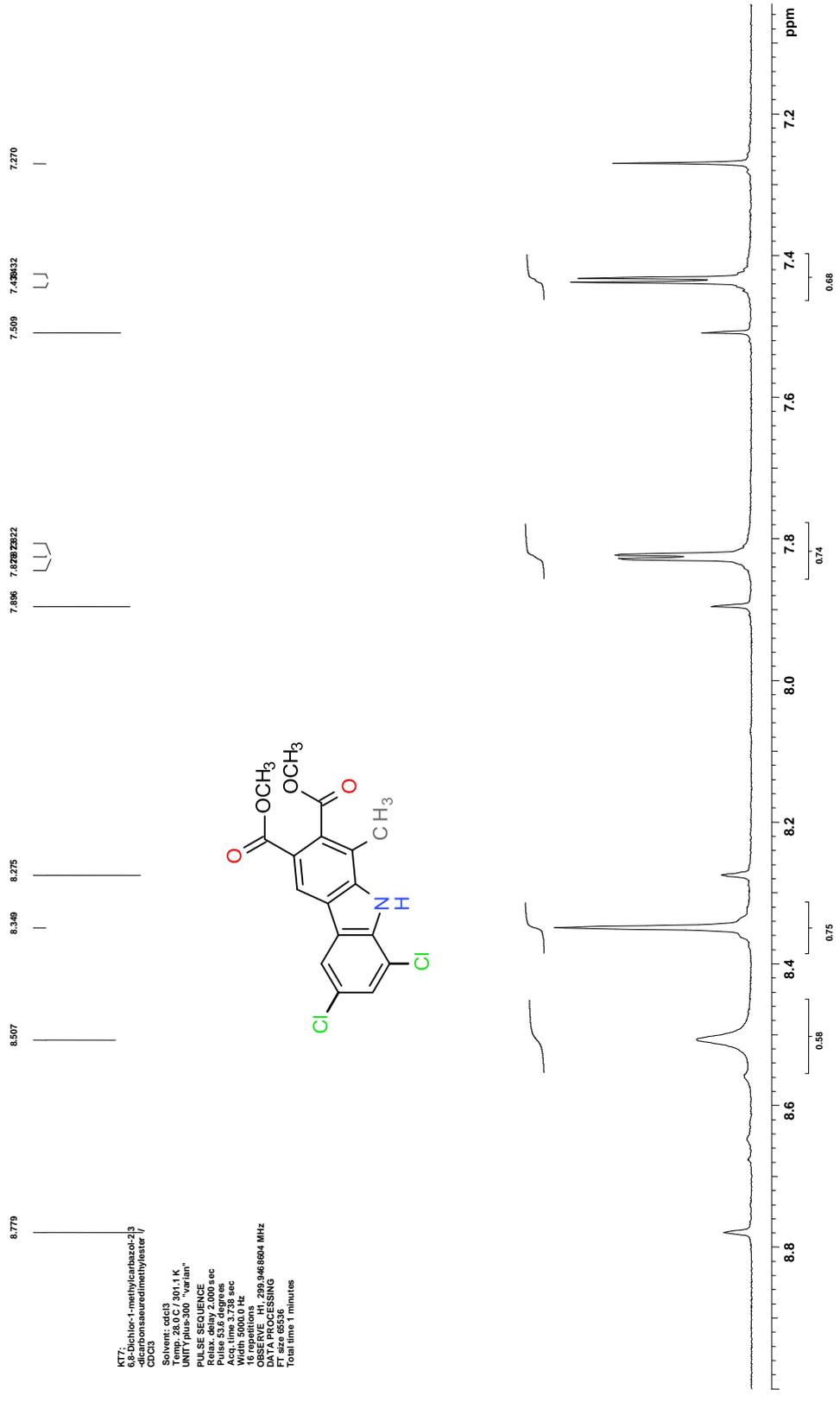
[MS Spectrum]



Tafel 3.6: 6-Brom-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (**3**)



Tafel 4.1: 6,8-Dichlor-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (4)

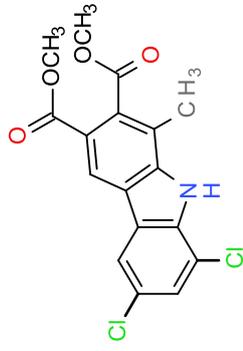


Tafel 4.2: 6,8-Dichloro-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (4) (Ausschnitt)

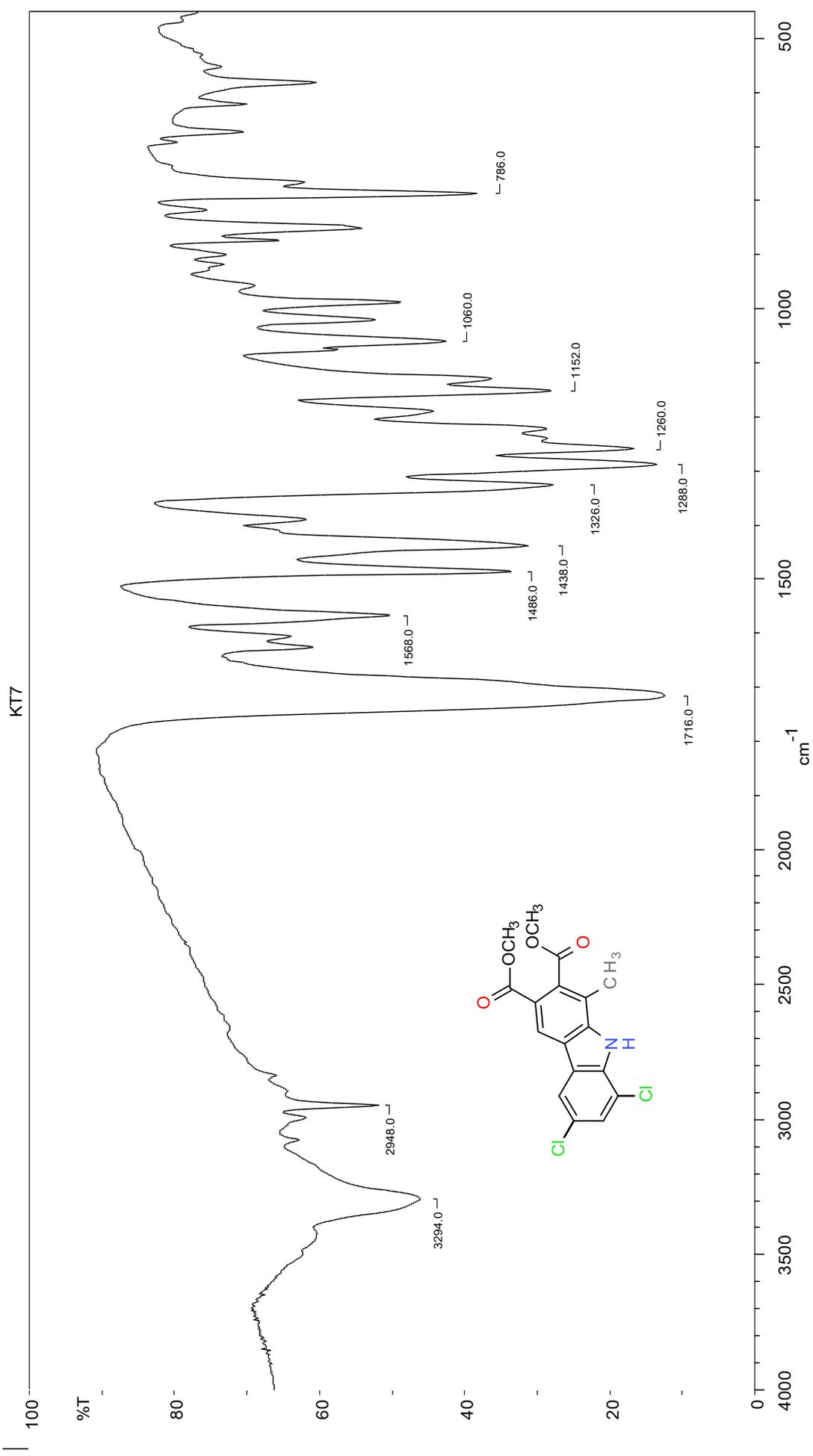
NT7.6.8-Dichlor-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonäuremethylester / CDCl₃

```

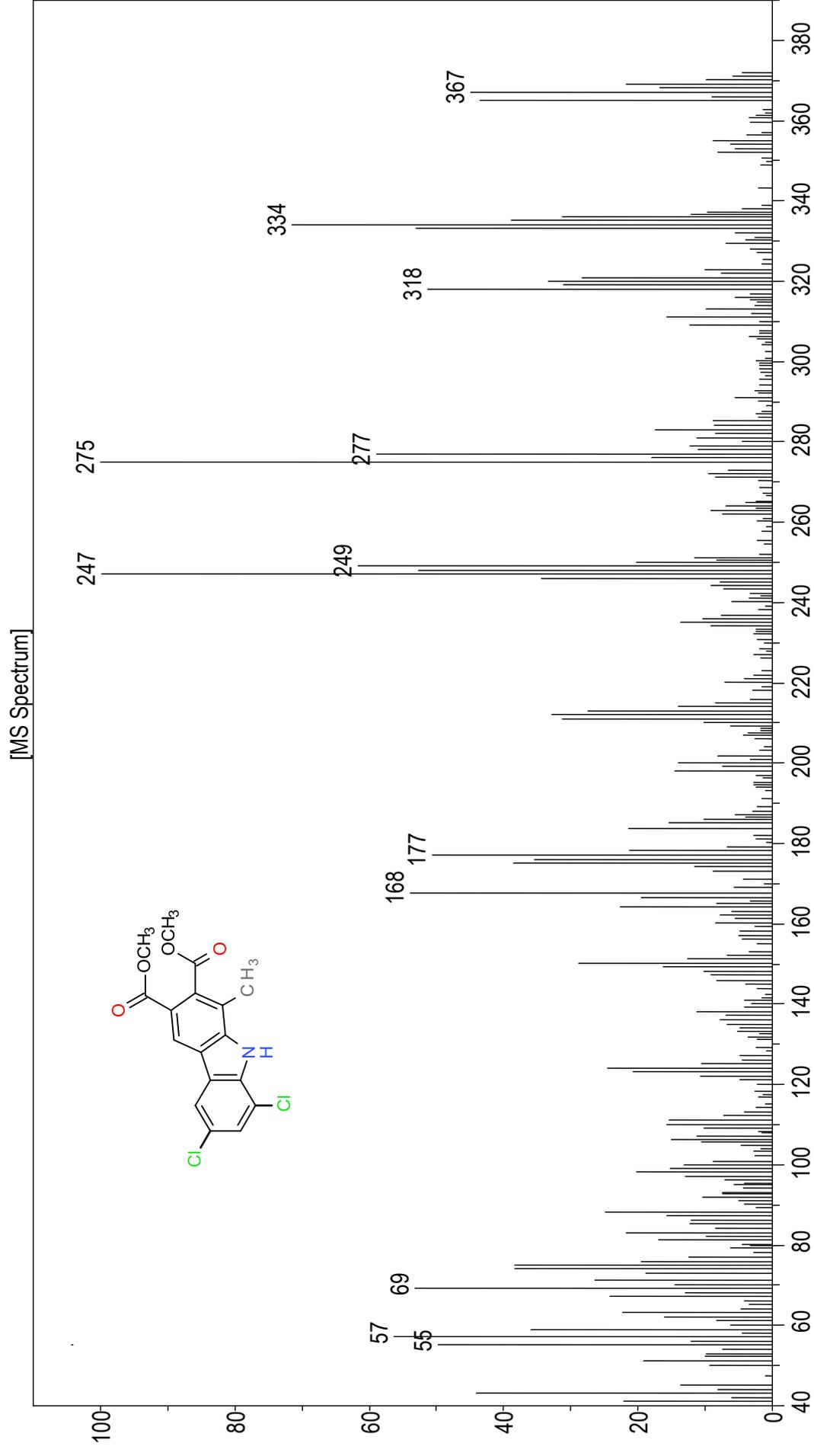
exp3 noeph
SAMPLE      DEC 8 VT
date_      Rb 21 11 dh
solvent     cdcl3 dd
injection   0
ACQUISITION 2000
sftq        293.549 dmh 200
in          1H temp 30.0
ns         1000000
np         373.76 hb 1.00
sw         5000.0 hn not used
fs         2000 math 1
ss         4 wscr
pw         16.8 wscr
pc         0
dt         5.000 wscr
d2         0.064 DISPLAY
tdr        900.0 sp 30.2
ct         32 vs 3922
block      n sc 0
j2         0
puls       mult 1 sum 12.24
intsub     y is 699.07
int         0.00 nt 277128
int         0.00 nt 277128
control    -60.3 th 6
PLACS      lns 0.027
n          n ai ph
y          y
op         y
hs         nm
  
```



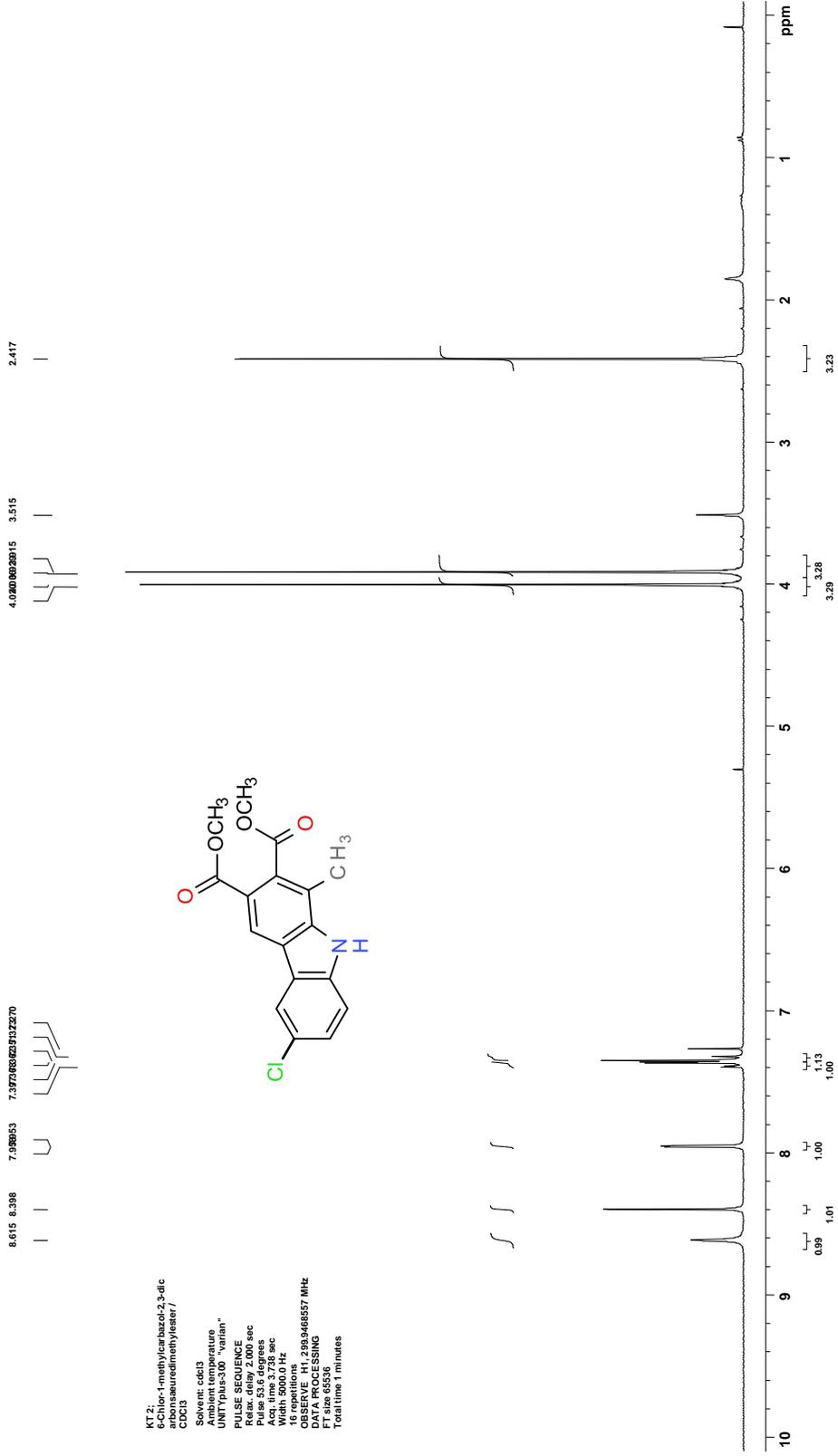
Tafel 4.3: 6,8-Dichlor-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonäuredimethylester (4) (NOE)



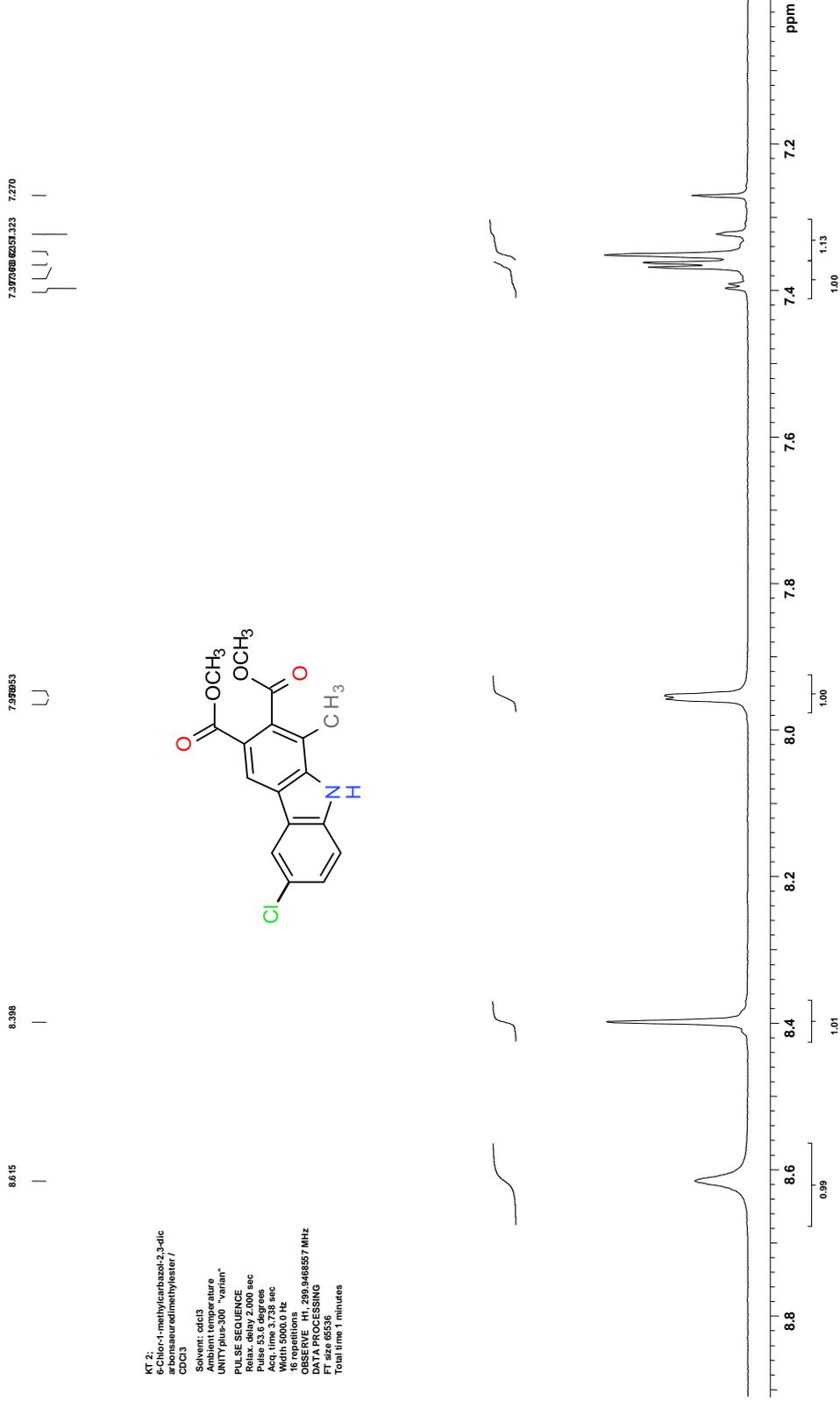
Tafel 4.4: 6,8-Dichlor-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (**4**)



Tafel 4.5: 6,8-Dichlor-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (**4**)



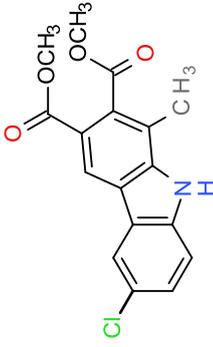
Tafel 5.1: 6-Chlor-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonensäuredimethylester (5)



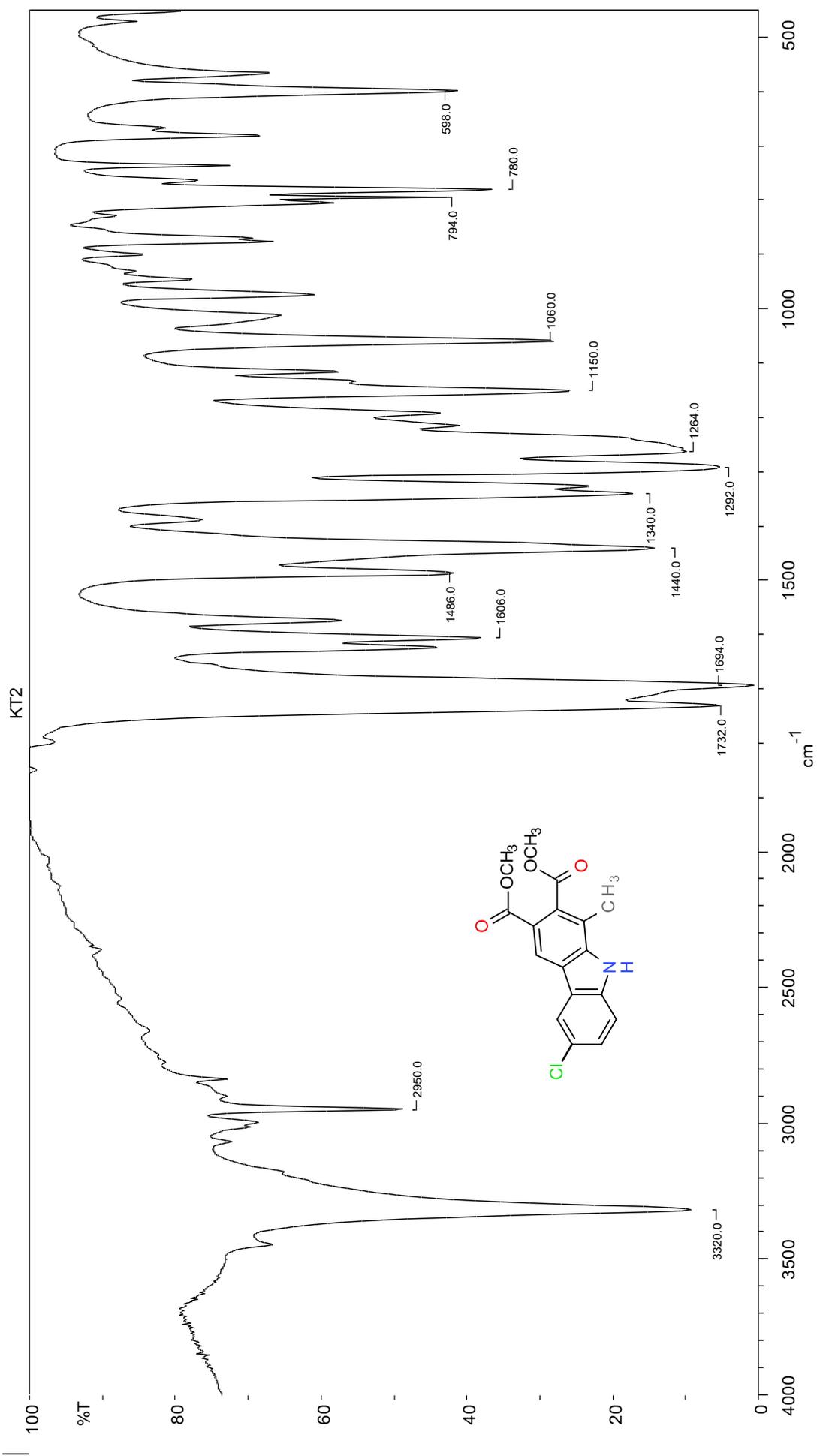
Tafel 5.2: 6-Chlor-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonensäuredimethylester (5) (Ausschnitt)

KT 2; 6-Chlor-1-methylcarbazol-2,3-dicar

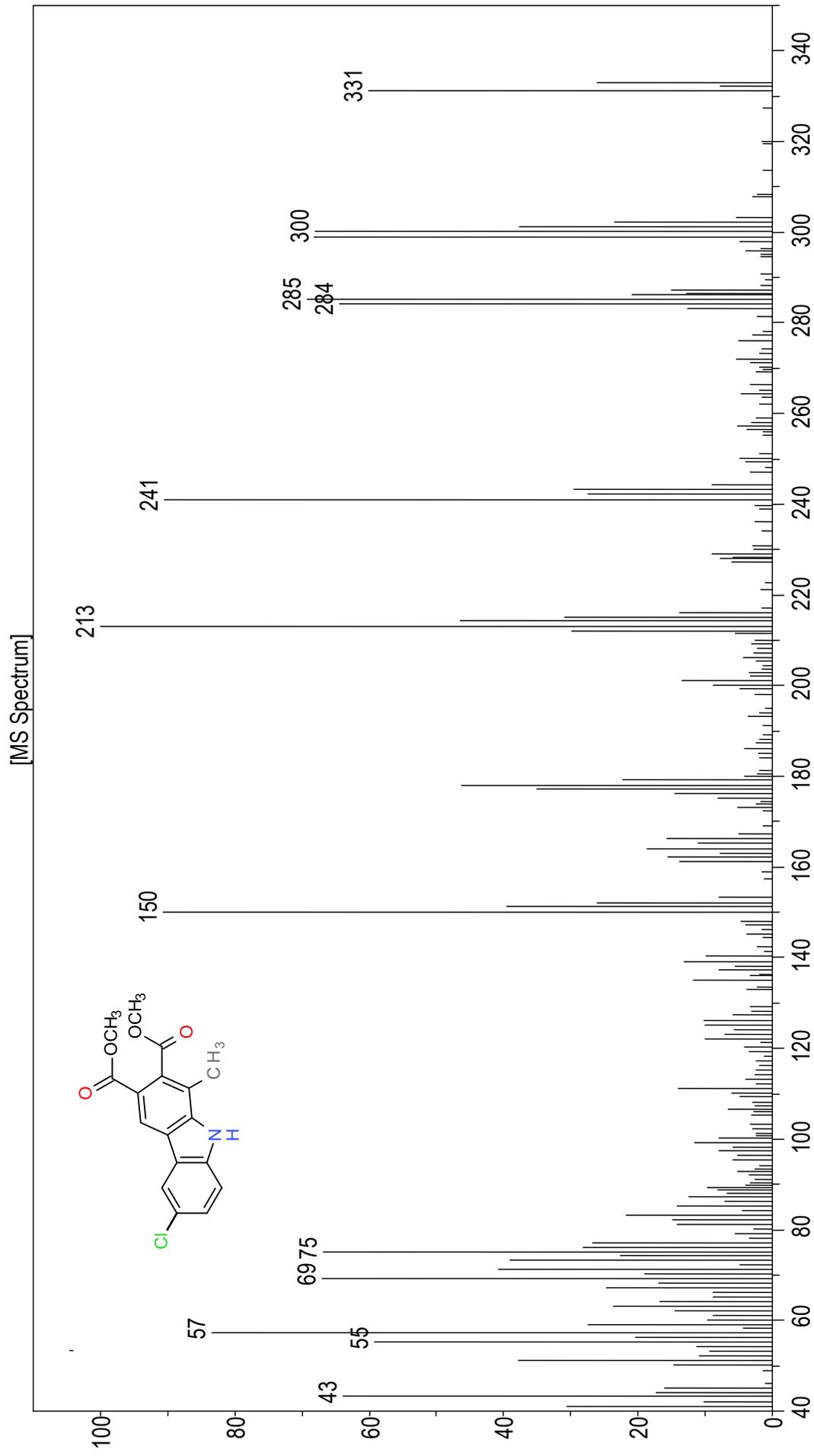
```
exp3 1neoph
SAMPLE      DEC. 8.VT
date Jan1811 dn
solvent cdcl3 def 0
file exp dm nym
ACQUISITION dnm 200 c
dirq 231849
at 3738 lb
np 37376 fn not used
sw 5000.0 math
lb 2000 wsr
ss 4 wexp
pw 16.8 wds
tpwr 57 wnt
dt 5.000 DISPLAY
ct 3059.3
grf 900.0 wf
nt 256 vs 5123
ct 128 sc 0
stock n wc 250
gain dftzmm 91828
insub y rl 2708.2
tau 0.050 rfp 2180.6
relax 0 th 5
control -869.8 ine 4333
il FLAGSC al ph
in n
dp y
hs nm
```



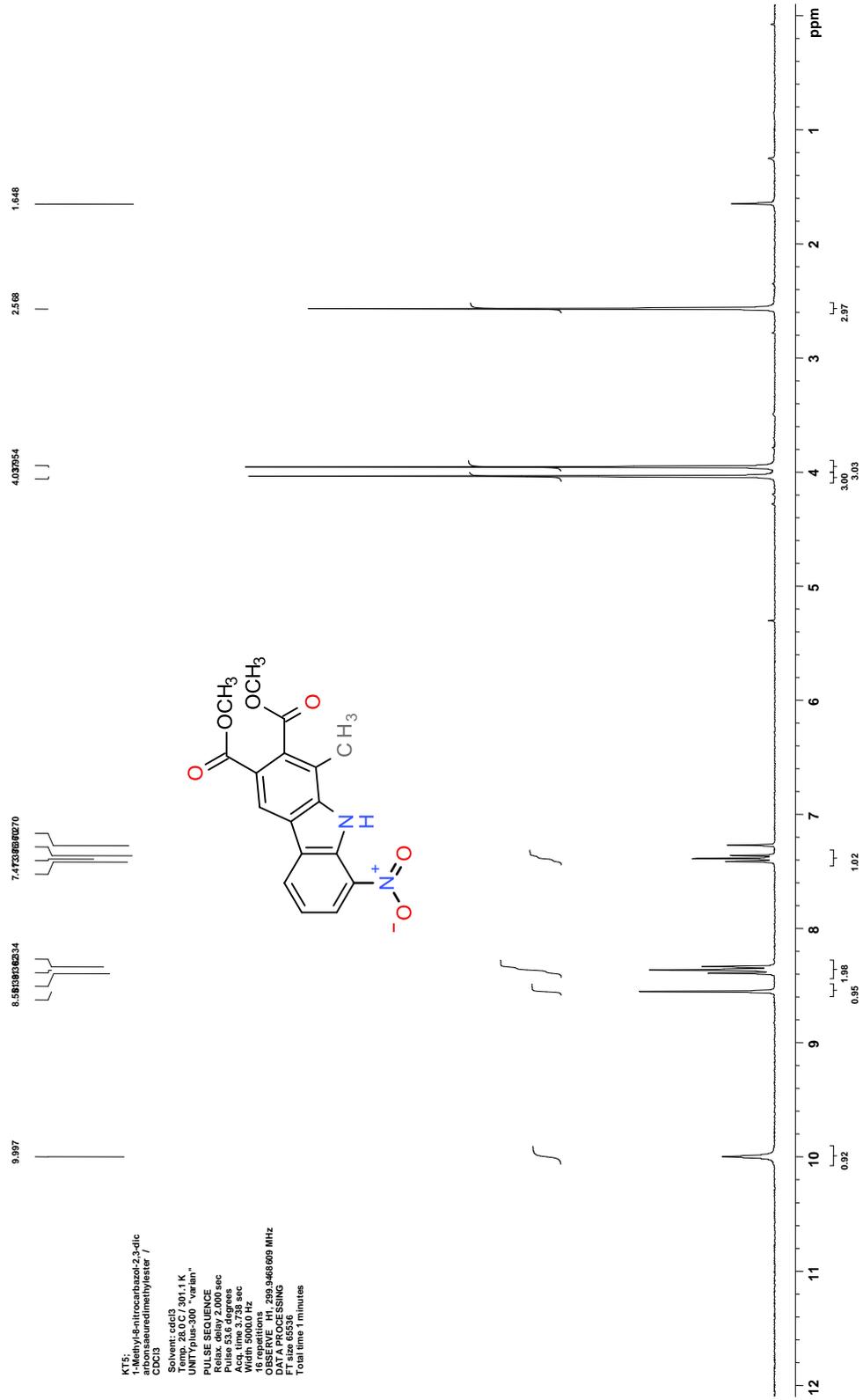
Tafel 5.4: 6-Chlor-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (5) (NOE-2)



Tafel 5.6: 6-Chlor-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (5)

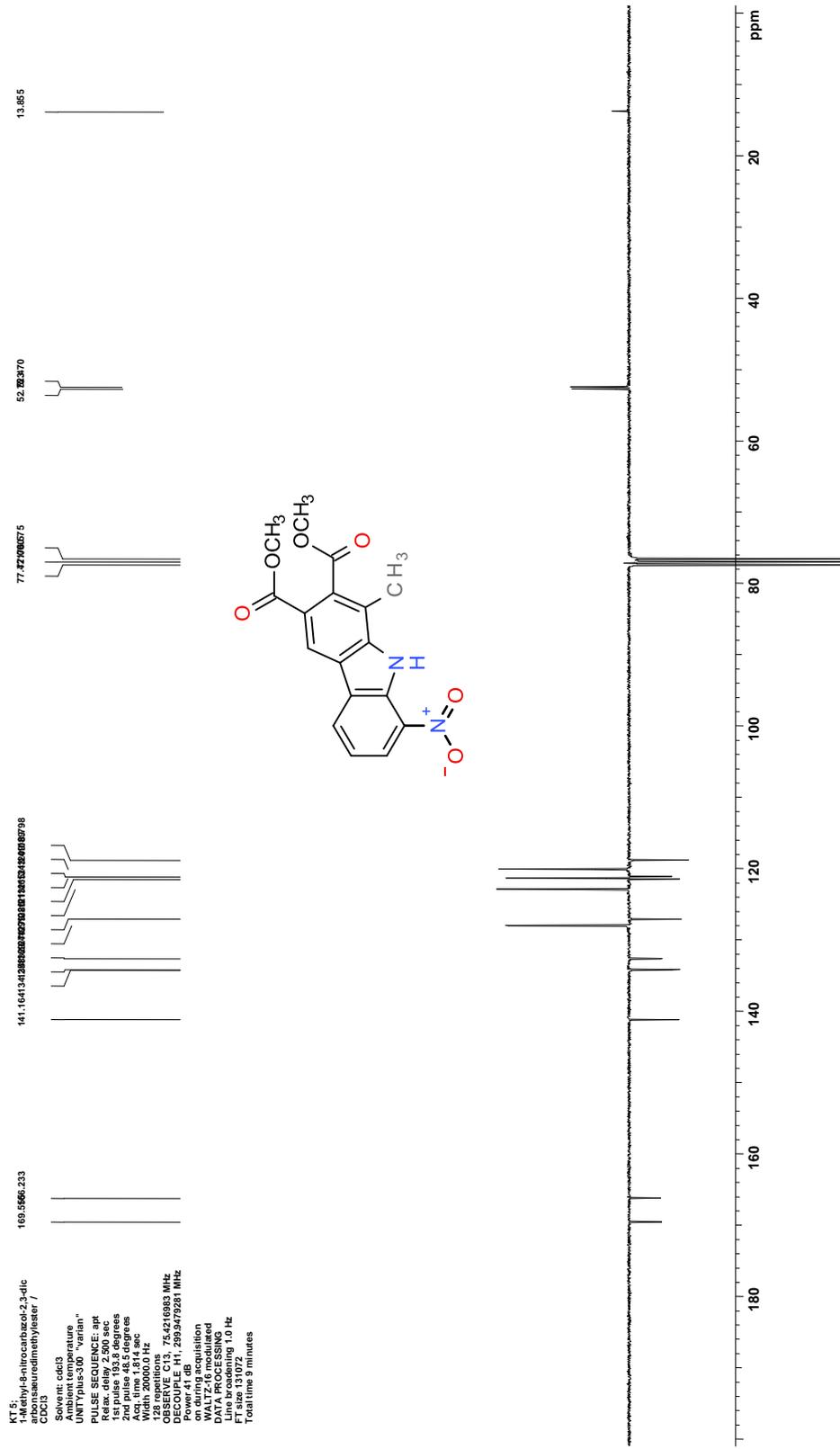


Tafel 5.7: 6-Chlor-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (**5**)

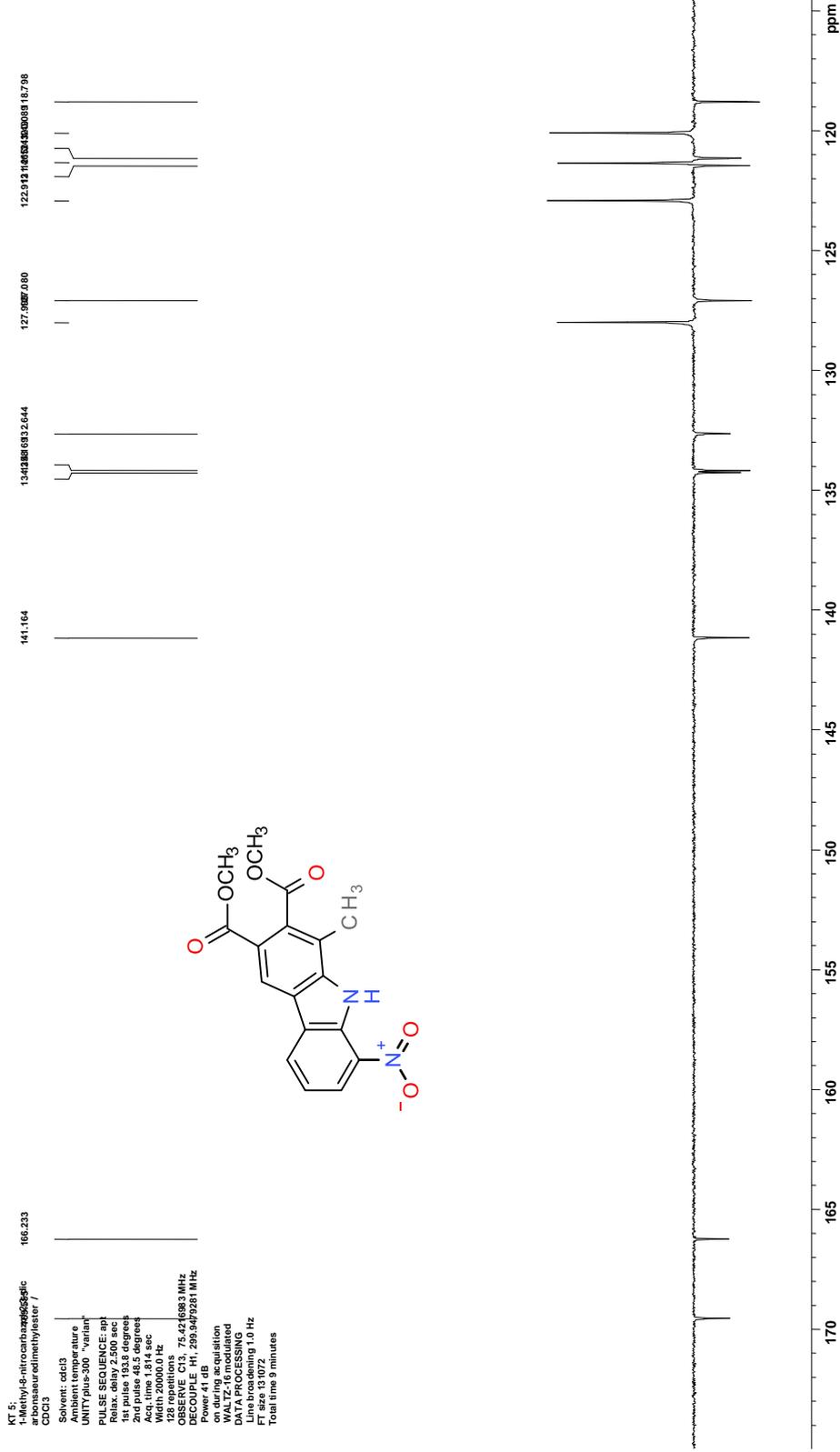


KTS: 1-Methyl-8-nitrocarbazol-2,3-dic
 1-Methyl-8-nitrocarbazol-2,3-dic
 CDCl3
 Solvent: cdd3
 Temp: 25.0 C / 301.1 K
 UNITY plus-300 -varian
 PULSE SEQUENCE
 zgpg30
 F1: 300.136 MHz
 P1: 12.00
 P2: 12.00
 P3: 12.00
 Acq. time: 3.726 sec
 Wdth: 3000.0 Hz
 FIDRES: 0.333 Hz
 OBSERVE: 1H, 299.9468 609 MHz
 DATA PROCESSING
 F1: 300.136 MHz
 Total time: 10 minutes

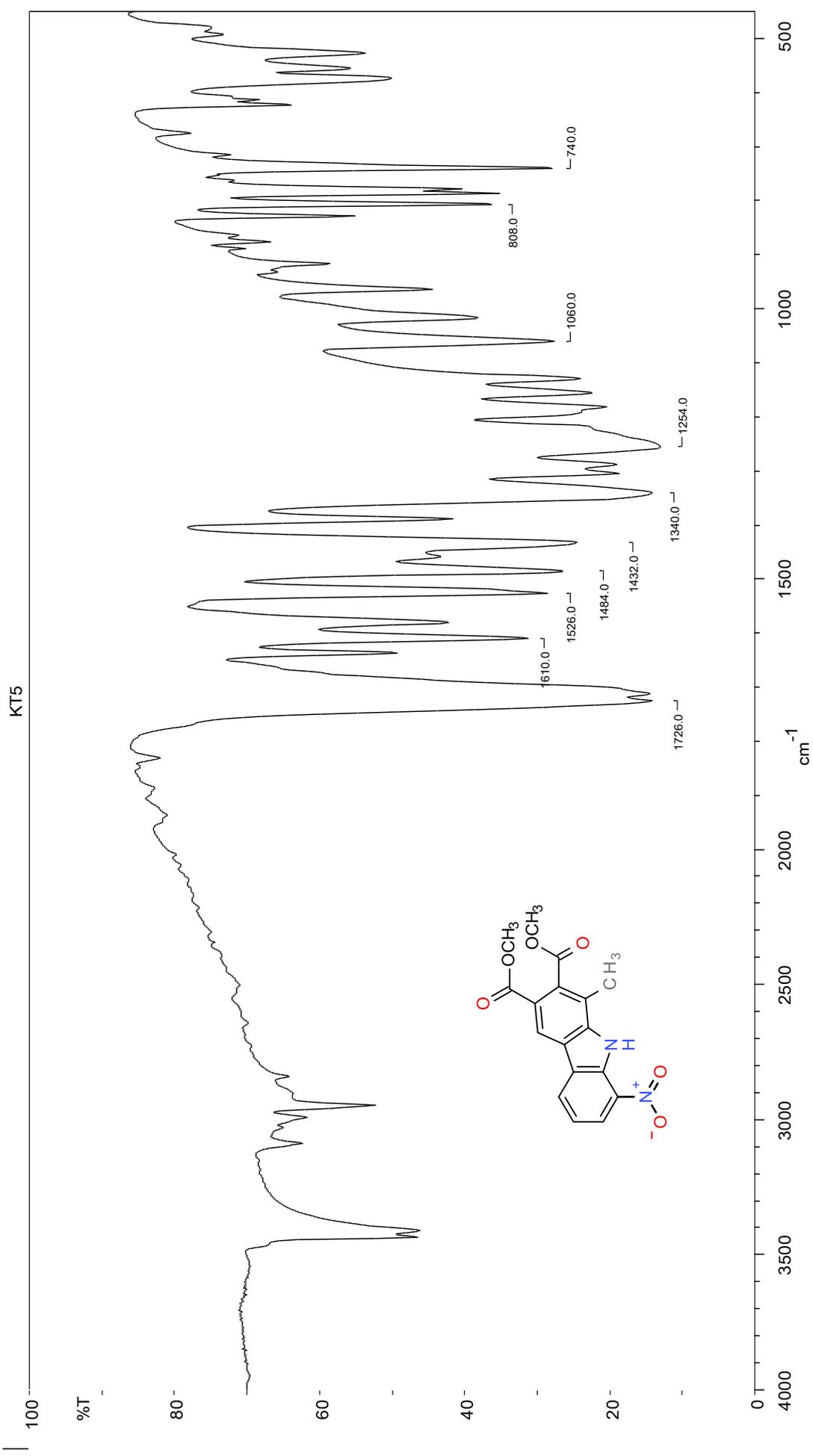
Tafel 6.1: 1-Methyl-8-nitrocarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (6)



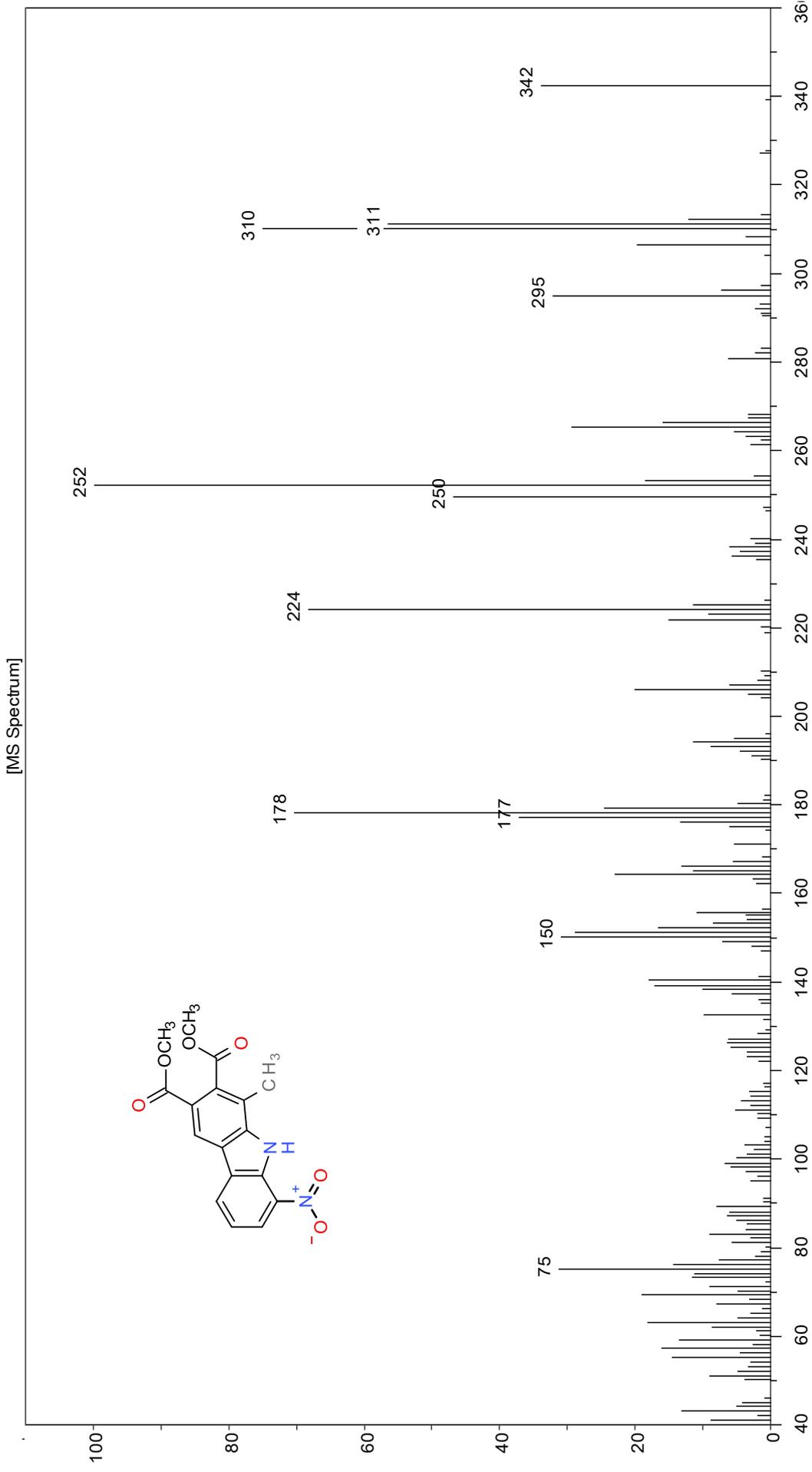
Tafel 6.6: 1-Methyl-8-nitrocarbazol-2,3-dicarbonensäuredimethylester (6)



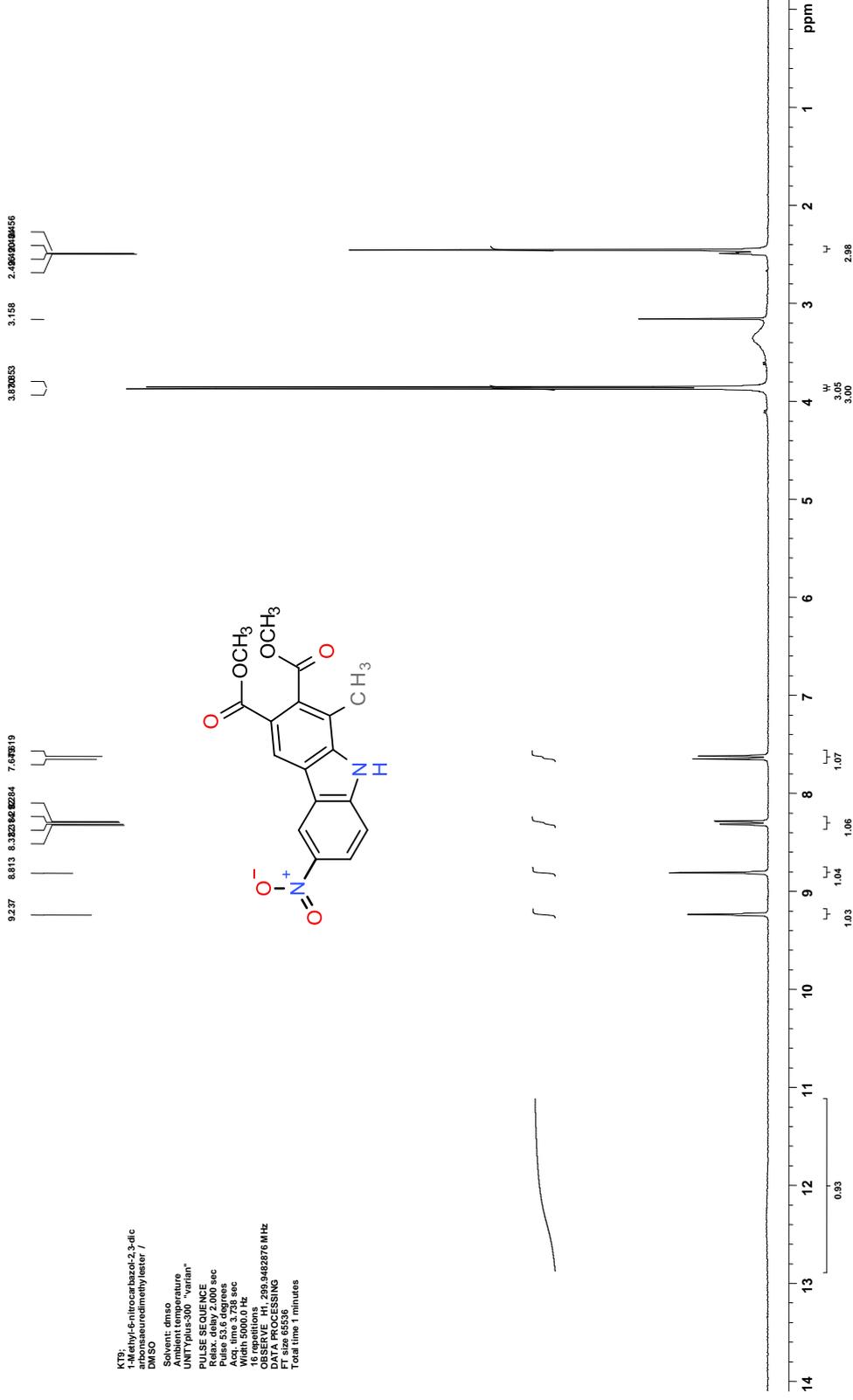
Tafel 6.7: 1-Methyl-8-nitrocarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (6) (Ausschnitt)



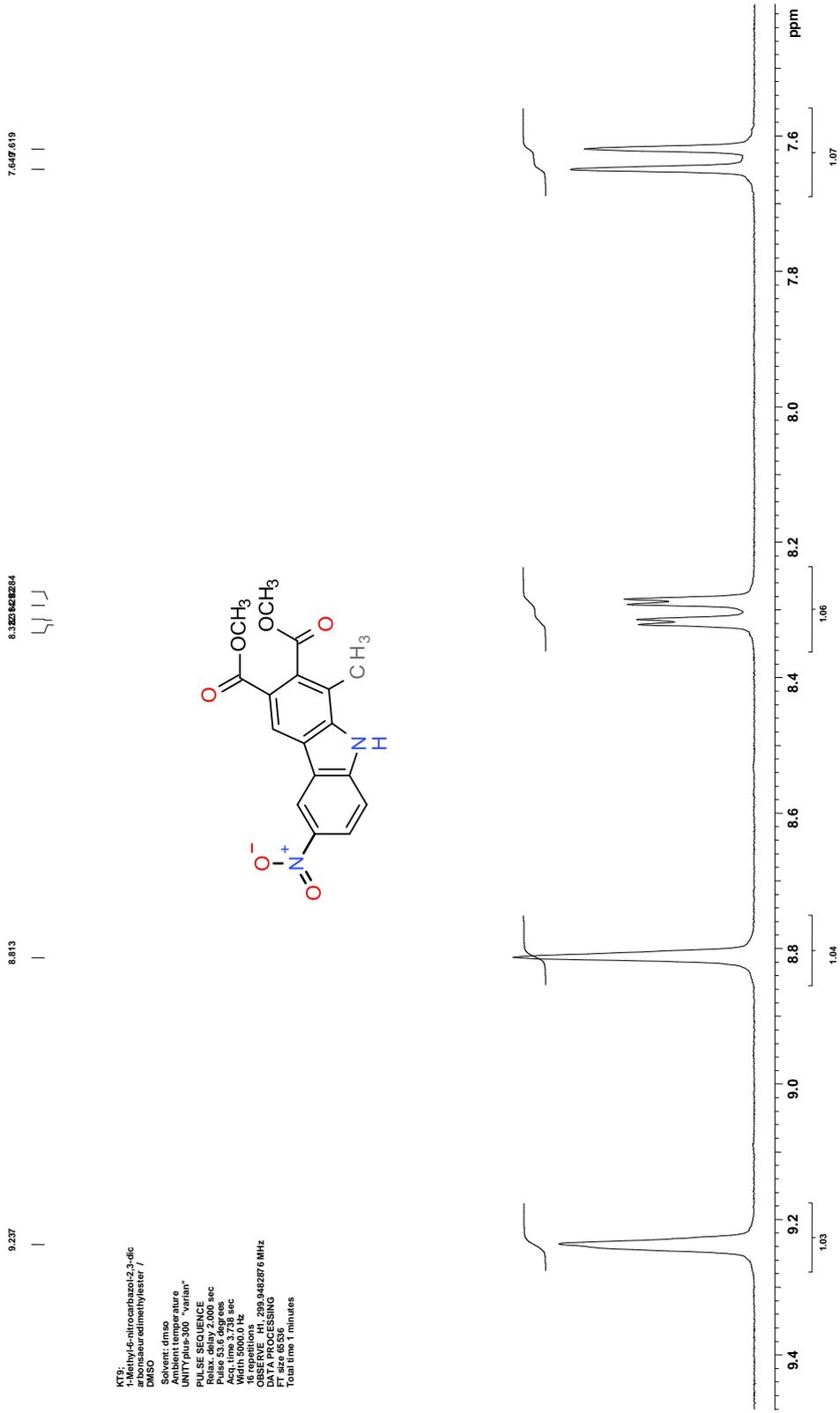
Tafel 6.8: 1-Methyl-8-nitrocarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (6)



Tafel 6.9: 1-Methyl-8-nitrocarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (6)



Tafel 7.1: 1-Methyl-6-nitrocarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (7)

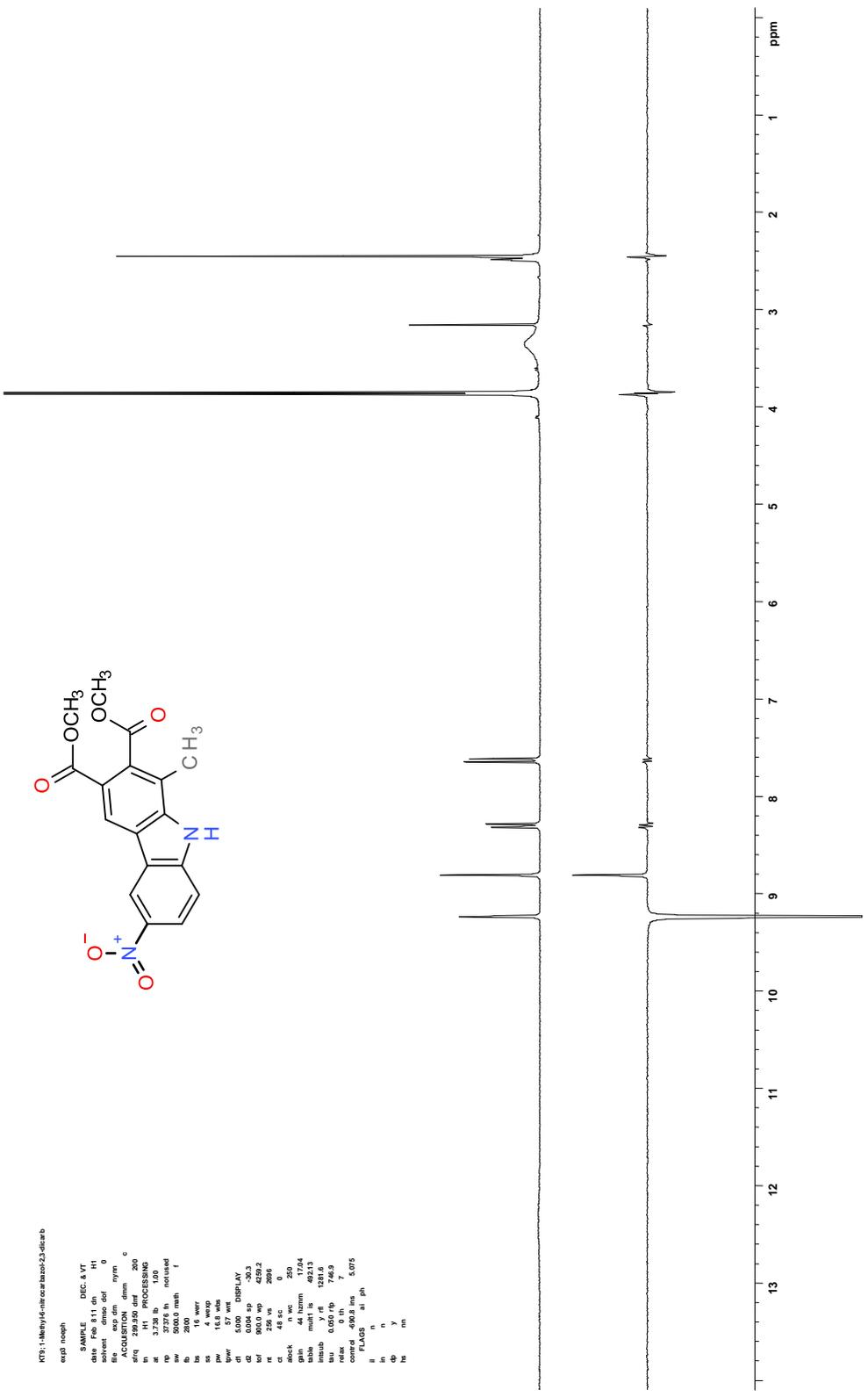
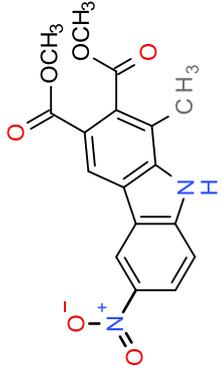


Tafel 7.2: 1-Methyl-6-nitrocarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (7) (Ausschnitt)

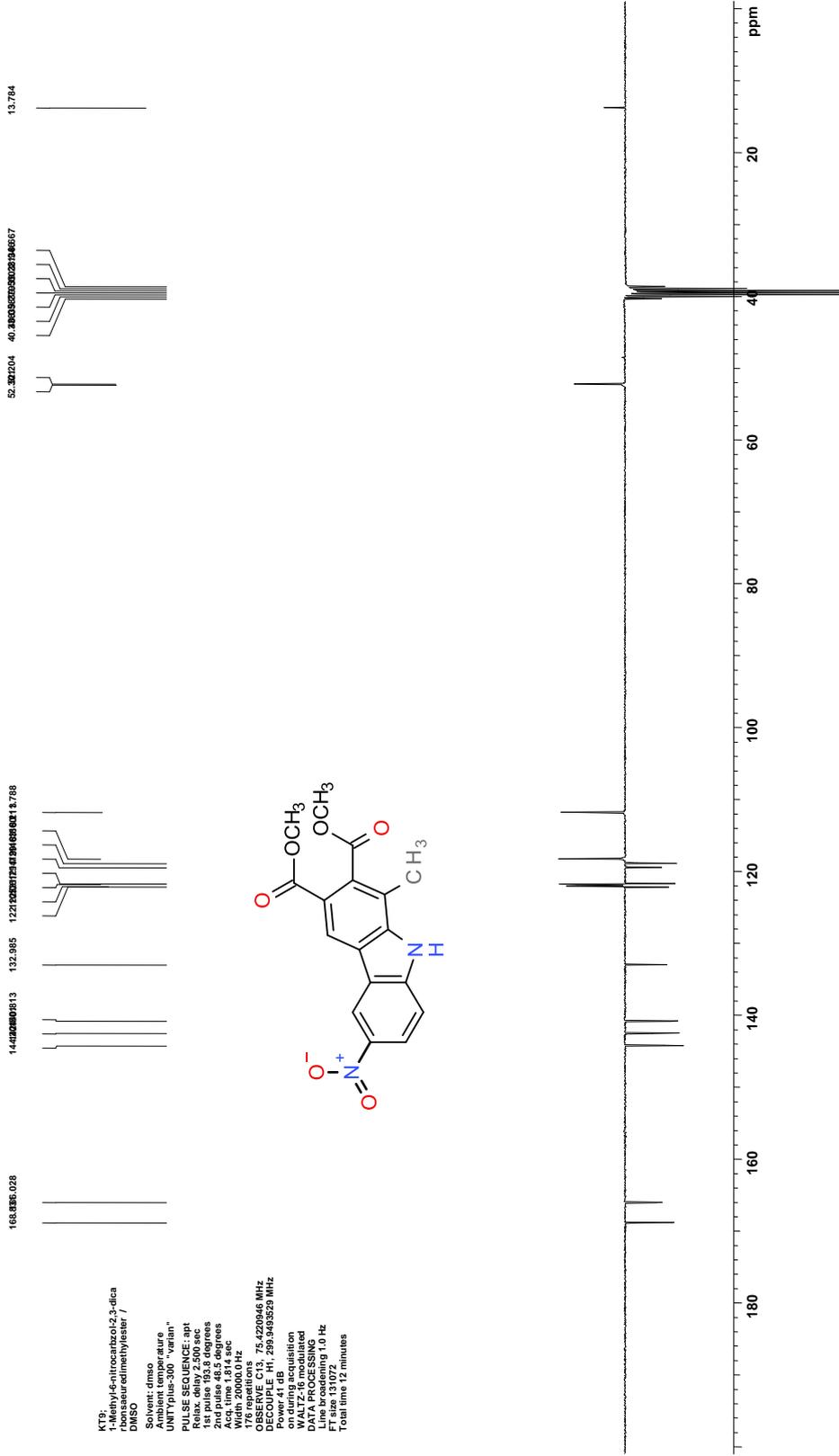
```

NTS: 1-Methyl-6-nitrocarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester
exp3 100ph3
SAMPLE      DEC. 4 VT
date_Exp  811  sp  10
file       100ph3  0
instrum   exp dm  nym
ACQUISITION  dnm  240
freq       250.13  MHz
P1         1.00
P1 PROCESSING
rt         3.738  h
rp         27276  h
sw         2000  MHz
bs         16  wv
ss         4  wv
ss         1  wv
tpr       1.7  min
tprw      57  wv
d1         5000  DISPLAY
d2         0000  sp
d3         2000  sp
d4         200  sp
d5         200  vs
d6         48  sc
d7         0
d8         0
d9         0
d10        0
d11        0
d12        0
d13        0
d14        0
d15        0
d16        0
d17        0
d18        0
d19        0
d20        0
d21        0
d22        0
d23        0
d24        0
d25        0
d26        0
d27        0
d28        0
d29        0
d30        0
d31        0
d32        0
d33        0
d34        0
d35        0
d36        0
d37        0
d38        0
d39        0
d40        0
d41        0
d42        0
d43        0
d44        0
d45        0
d46        0
d47        0
d48        0
d49        0
d50        0
d51        0
d52        0
d53        0
d54        0
d55        0
d56        0
d57        0
d58        0
d59        0
d60        0
d61        0
d62        0
d63        0
d64        0
d65        0
d66        0
d67        0
d68        0
d69        0
d70        0
d71        0
d72        0
d73        0
d74        0
d75        0
d76        0
d77        0
d78        0
d79        0
d80        0
d81        0
d82        0
d83        0
d84        0
d85        0
d86        0
d87        0
d88        0
d89        0
d90        0
d91        0
d92        0
d93        0
d94        0
d95        0
d96        0
d97        0
d98        0
d99        0
d100       0
d101       0
d102       0
d103       0
d104       0
d105       0
d106       0
d107       0
d108       0
d109       0
d110       0
d111       0
d112       0
d113       0
d114       0
d115       0
d116       0
d117       0
d118       0
d119       0
d120       0
d121       0
d122       0
d123       0
d124       0
d125       0
d126       0
d127       0
d128       0
d129       0
d130       0
d131       0
d132       0
d133       0
d134       0
d135       0
d136       0
d137       0
d138       0
d139       0
d140       0
d141       0
d142       0
d143       0
d144       0
d145       0
d146       0
d147       0
d148       0
d149       0
d150       0
d151       0
d152       0
d153       0
d154       0
d155       0
d156       0
d157       0
d158       0
d159       0
d160       0
d161       0
d162       0
d163       0
d164       0
d165       0
d166       0
d167       0
d168       0
d169       0
d170       0
d171       0
d172       0
d173       0
d174       0
d175       0
d176       0
d177       0
d178       0
d179       0
d180       0
d181       0
d182       0
d183       0
d184       0
d185       0
d186       0
d187       0
d188       0
d189       0
d190       0
d191       0
d192       0
d193       0
d194       0
d195       0
d196       0
d197       0
d198       0
d199       0
d200       0
d201       0
d202       0
d203       0
d204       0
d205       0
d206       0
d207       0
d208       0
d209       0
d210       0
d211       0
d212       0
d213       0
d214       0
d215       0
d216       0
d217       0
d218       0
d219       0
d220       0
d221       0
d222       0
d223       0
d224       0
d225       0
d226       0
d227       0
d228       0
d229       0
d230       0
d231       0
d232       0
d233       0
d234       0
d235       0
d236       0
d237       0
d238       0
d239       0
d240       0
d241       0
d242       0
d243       0
d244       0
d245       0
d246       0
d247       0
d248       0
d249       0
d250       0
d251       0
d252       0
d253       0
d254       0
d255       0
d256       0
d257       0
d258       0
d259       0
d260       0
d261       0
d262       0
d263       0
d264       0
d265       0
d266       0
d267       0
d268       0
d269       0
d270       0
d271       0
d272       0
d273       0
d274       0
d275       0
d276       0
d277       0
d278       0
d279       0
d280       0
d281       0
d282       0
d283       0
d284       0
d285       0
d286       0
d287       0
d288       0
d289       0
d290       0
d291       0
d292       0
d293       0
d294       0
d295       0
d296       0
d297       0
d298       0
d299       0
d300       0
d301       0
d302       0
d303       0
d304       0
d305       0
d306       0
d307       0
d308       0
d309       0
d310       0
d311       0
d312       0
d313       0
d314       0
d315       0
d316       0
d317       0
d318       0
d319       0
d320       0
d321       0
d322       0
d323       0
d324       0
d325       0
d326       0
d327       0
d328       0
d329       0
d330       0
d331       0
d332       0
d333       0
d334       0
d335       0
d336       0
d337       0
d338       0
d339       0
d340       0
d341       0
d342       0
d343       0
d344       0
d345       0
d346       0
d347       0
d348       0
d349       0
d350       0
d351       0
d352       0
d353       0
d354       0
d355       0
d356       0
d357       0
d358       0
d359       0
d360       0
d361       0
d362       0
d363       0
d364       0
d365       0
d366       0
d367       0
d368       0
d369       0
d370       0
d371       0
d372       0
d373       0
d374       0
d375       0
d376       0
d377       0
d378       0
d379       0
d380       0
d381       0
d382       0
d383       0
d384       0
d385       0
d386       0
d387       0
d388       0
d389       0
d390       0
d391       0
d392       0
d393       0
d394       0
d395       0
d396       0
d397       0
d398       0
d399       0
d400       0
d401       0
d402       0
d403       0
d404       0
d405       0
d406       0
d407       0
d408       0
d409       0
d410       0
d411       0
d412       0
d413       0
d414       0
d415       0
d416       0
d417       0
d418       0
d419       0
d420       0
d421       0
d422       0
d423       0
d424       0
d425       0
d426       0
d427       0
d428       0
d429       0
d430       0
d431       0
d432       0
d433       0
d434       0
d435       0
d436       0
d437       0
d438       0
d439       0
d440       0
d441       0
d442       0
d443       0
d444       0
d445       0
d446       0
d447       0
d448       0
d449       0
d450       0
d451       0
d452       0
d453       0
d454       0
d455       0
d456       0
d457       0
d458       0
d459       0
d460       0
d461       0
d462       0
d463       0
d464       0
d465       0
d466       0
d467       0
d468       0
d469       0
d470       0
d471       0
d472       0
d473       0
d474       0
d475       0
d476       0
d477       0
d478       0
d479       0
d480       0
d481       0
d482       0
d483       0
d484       0
d485       0
d486       0
d487       0
d488       0
d489       0
d490       0
d491       0
d492       0
d493       0
d494       0
d495       0
d496       0
d497       0
d498       0
d499       0
d500       0
d501       0
d502       0
d503       0
d504       0
d505       0
d506       0
d507       0
d508       0
d509       0
d510       0
d511       0
d512       0
d513       0
d514       0
d515       0
d516       0
d517       0
d518       0
d519       0
d520       0
d521       0
d522       0
d523       0
d524       0
d525       0
d526       0
d527       0
d528       0
d529       0
d530       0
d531       0
d532       0
d533       0
d534       0
d535       0
d536       0
d537       0
d538       0
d539       0
d540       0
d541       0
d542       0
d543       0
d544       0
d545       0
d546       0
d547       0
d548       0
d549       0
d550       0
d551       0
d552       0
d553       0
d554       0
d555       0
d556       0
d557       0
d558       0
d559       0
d560       0
d561       0
d562       0
d563       0
d564       0
d565       0
d566       0
d567       0
d568       0
d569       0
d570       0
d571       0
d572       0
d573       0
d574       0
d575       0
d576       0
d577       0
d578       0
d579       0
d580       0
d581       0
d582       0
d583       0
d584       0
d585       0
d586       0
d587       0
d588       0
d589       0
d590       0
d591       0
d592       0
d593       0
d594       0
d595       0
d596       0
d597       0
d598       0
d599       0
d600       0
d601       0
d602       0
d603       0
d604       0
d605       0
d606       0
d607       0
d608       0
d609       0
d610       0
d611       0
d612       0
d613       0
d614       0
d615       0
d616       0
d617       0
d618       0
d619       0
d620       0
d621       0
d622       0
d623       0
d624       0
d625       0
d626       0
d627       0
d628       0
d629       0
d630       0
d631       0
d632       0
d633       0
d634       0
d635       0
d636       0
d637       0
d638       0
d639       0
d640       0
d641       0
d642       0
d643       0
d644       0
d645       0
d646       0
d647       0
d648       0
d649       0
d650       0
d651       0
d652       0
d653       0
d654       0
d655       0
d656       0
d657       0
d658       0
d659       0
d660       0
d661       0
d662       0
d663       0
d664       0
d665       0
d666       0
d667       0
d668       0
d669       0
d670       0
d671       0
d672       0
d673       0
d674       0
d675       0
d676       0
d677       0
d678       0
d679       0
d680       0
d681       0
d682       0
d683       0
d684       0
d685       0
d686       0
d687       0
d688       0
d689       0
d690       0
d691       0
d692       0
d693       0
d694       0
d695       0
d696       0
d697       0
d698       0
d699       0
d700       0
d701       0
d702       0
d703       0
d704       0
d705       0
d706       0
d707       0
d708       0
d709       0
d710       0
d711       0
d712       0
d713       0
d714       0
d715       0
d716       0
d717       0
d718       0
d719       0
d720       0
d721       0
d722       0
d723       0
d724       0
d725       0
d726       0
d727       0
d728       0
d729       0
d730       0
d731       0
d732       0
d733       0
d734       0
d735       0
d736       0
d737       0
d738       0
d739       0
d740       0
d741       0
d742       0
d743       0
d744       0
d745       0
d746       0
d747       0
d748       0
d749       0
d750       0
d751       0
d752       0
d753       0
d754       0
d755       0
d756       0
d757       0
d758       0
d759       0
d760       0
d761       0
d762       0
d763       0
d764       0
d765       0
d766       0
d767       0
d768       0
d769       0
d770       0
d771       0
d772       0
d773       0
d774       0
d775       0
d776       0
d777       0
d778       0
d779       0
d780       0
d781       0
d782       0
d783       0
d784       0
d785       0
d786       0
d787       0
d788       0
d789       0
d790       0
d791       0
d792       0
d793       0
d794       0
d795       0
d796       0
d797       0
d798       0
d799       0
d800       0
d801       0
d802       0
d803       0
d804       0
d805       0
d806       0
d807       0
d808       0
d809       0
d810       0
d811       0
d812       0
d813       0
d814       0
d815       0
d816       0
d817       0
d818       0
d819       0
d820       0
d821       0
d822       0
d823       0
d824       0
d825       0
d826       0
d827       0
d828       0
d829       0
d830       0
d831       0
d832       0
d833       0
d834       0
d835       0
d836       0
d837       0
d838       0
d839       0
d840       0
d841       0
d842       0
d843       0
d844       0
d845       0
d846       0
d847       0
d848       0
d849       0
d850       0
d851       0
d852       0
d853       0
d854       0
d855       0
d856       0
d857       0
d858       0
d859       0
d860       0
d861       0
d862       0
d863       0
d864       0
d865       0
d866       0
d867       0
d868       0
d869       0
d870       0
d871       0
d872       0
d873       0
d874       0
d875       0
d876       0
d877       0
d878       0
d879       0
d880       0
d881       0
d882       0
d883       0
d884       0
d885       0
d886       0
d887       0
d888       0
d889       0
d890       0
d891       0
d892       0
d893       0
d894       0
d895       0
d896       0
d897       0
d898       0
d899       0
d900       0
d901       0
d902       0
d903       0
d904       0
d905       0
d906       0
d907       0
d908       0
d909       0
d910       0
d911       0
d912       0
d913       0
d914       0
d915       0
d916       0
d917       0
d918       0
d919       0
d920       0
d921       0
d922       0
d923       0
d924       0
d925       0
d926       0
d927       0
d928       0
d929       0
d930       0
d931       0
d932       0
d933       0
d934       0
d935       0
d936       0
d937       0
d938       0
d939       0
d940       0
d941       0
d942       0
d943       0
d944       0
d945       0
d946       0
d947       0
d948       0
d949       0
d950       0
d951       0
d952       0
d953       0
d954       0
d955       0
d956       0
d957       0
d958       0
d959       0
d960       0
d961       0
d962       0
d963       0
d964       0
d965       0
d966       0
d967       0
d968       0
d969       0
d970       0
d971       0
d972       0
d973       0
d974       0
d975       0
d976       0
d977       0
d978       0
d979       0
d980       0
d981       0
d982       0
d983       0
d984       0
d985       0
d986       0
d987       0
d988       0
d989       0
d990       0
d991       0
d992       0
d993       0
d994       0
d995       0
d996       0
d997       0
d998       0
d999       0

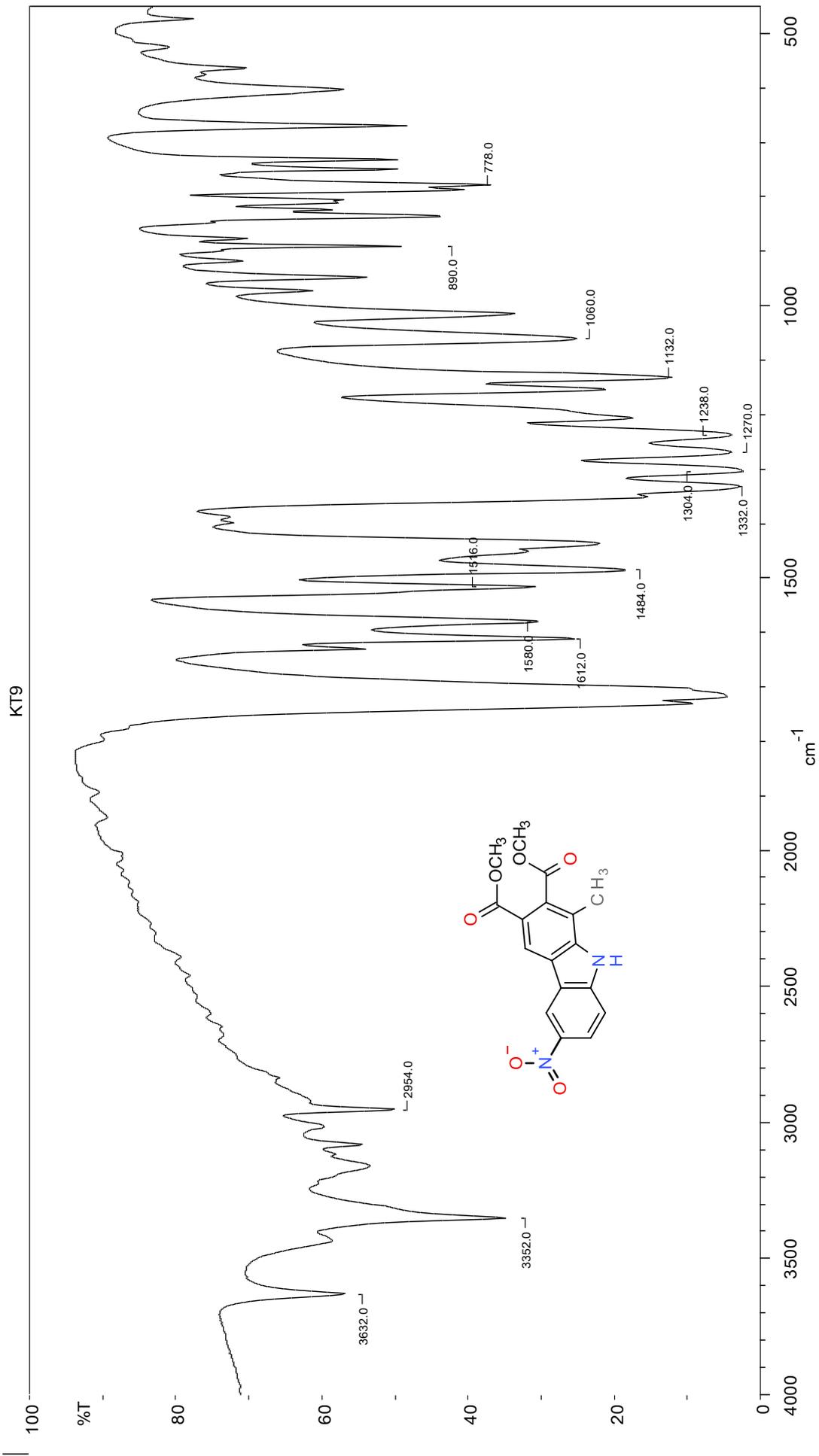
```



Tafel 7.3: 1-Methyl-6-nitrocarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (7) (NOE)

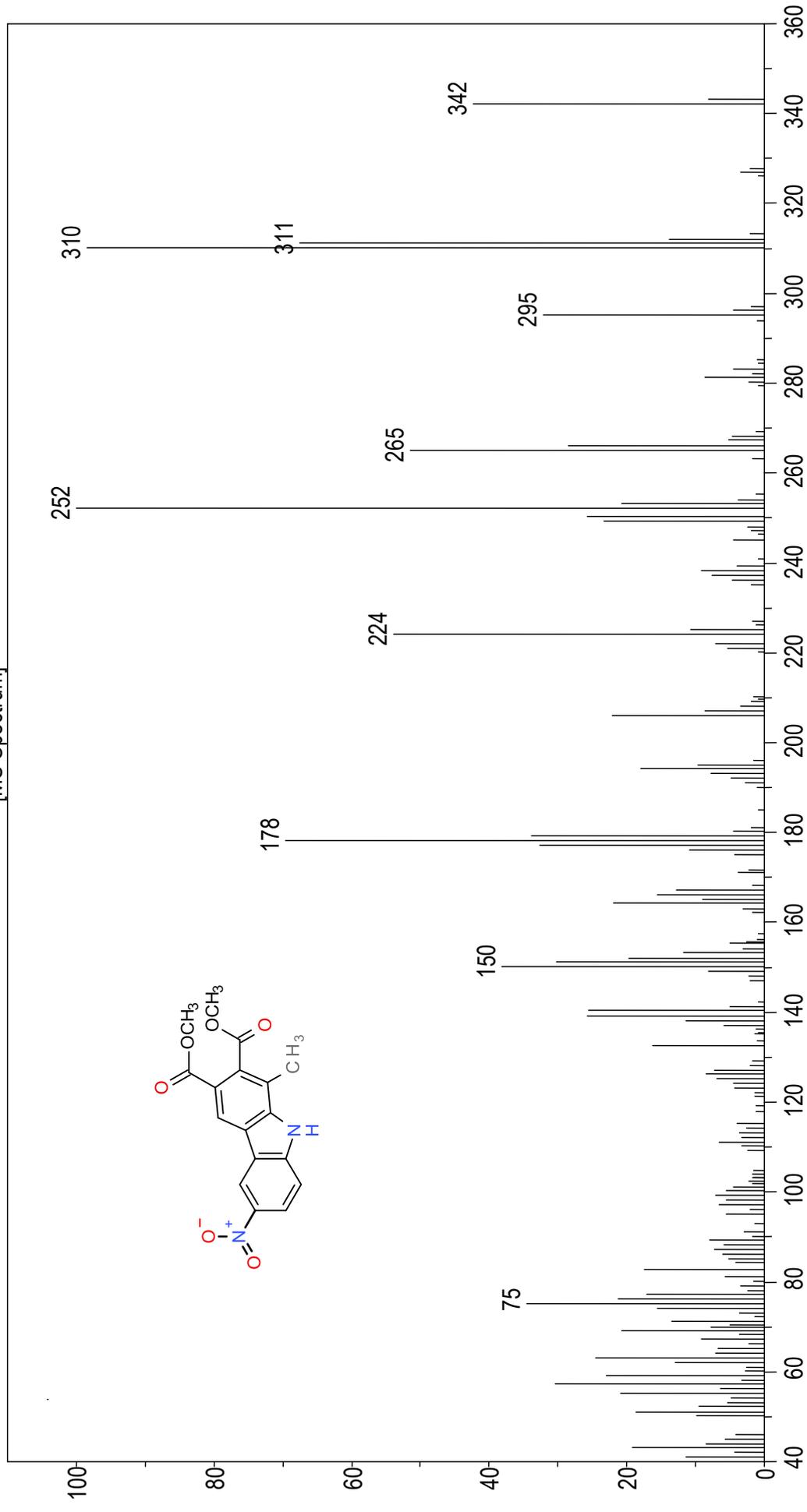


Tafel 7.4: 1-Methyl-6-nitrocarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (7)

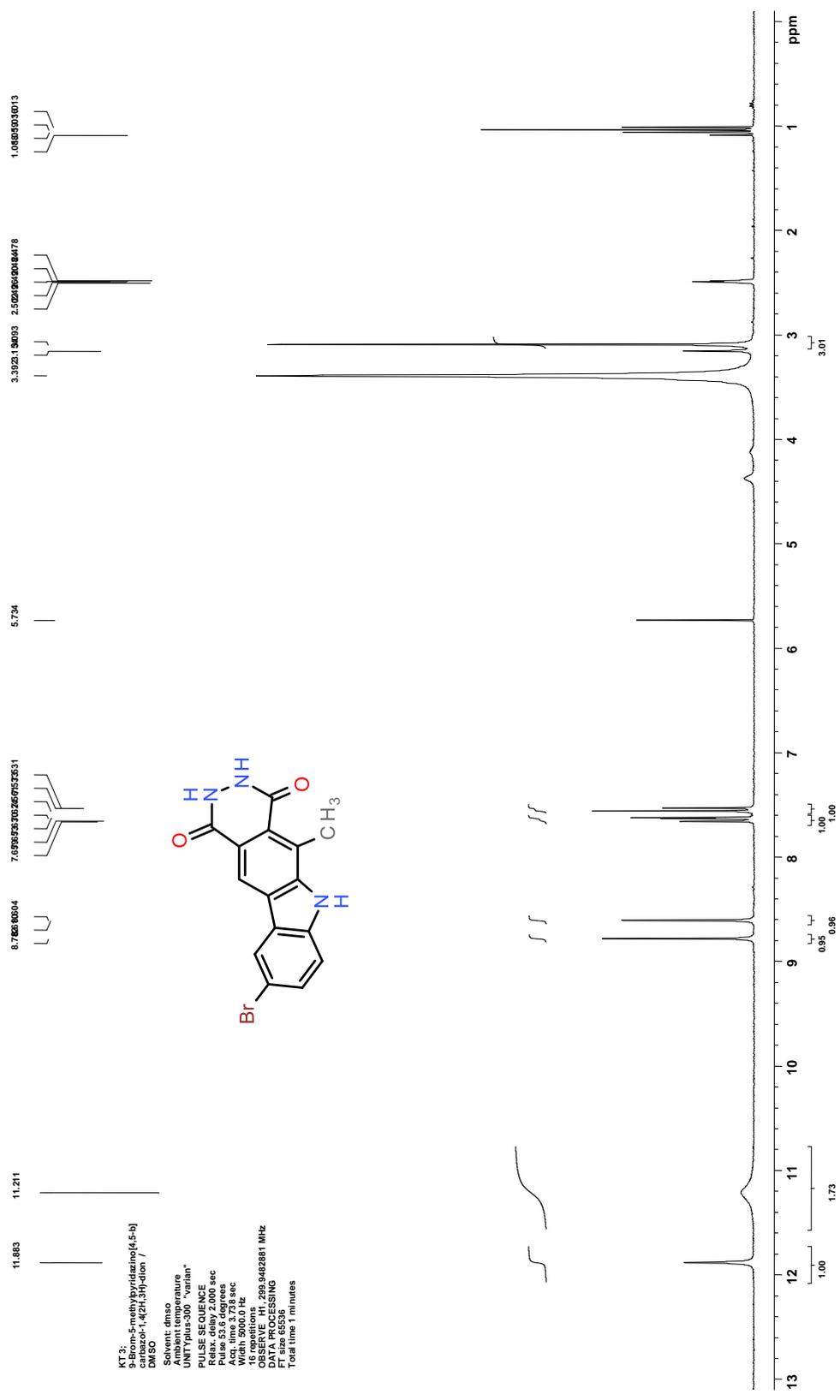


Tafel 7.5: 1-Methyl-6-nitrocarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (7)

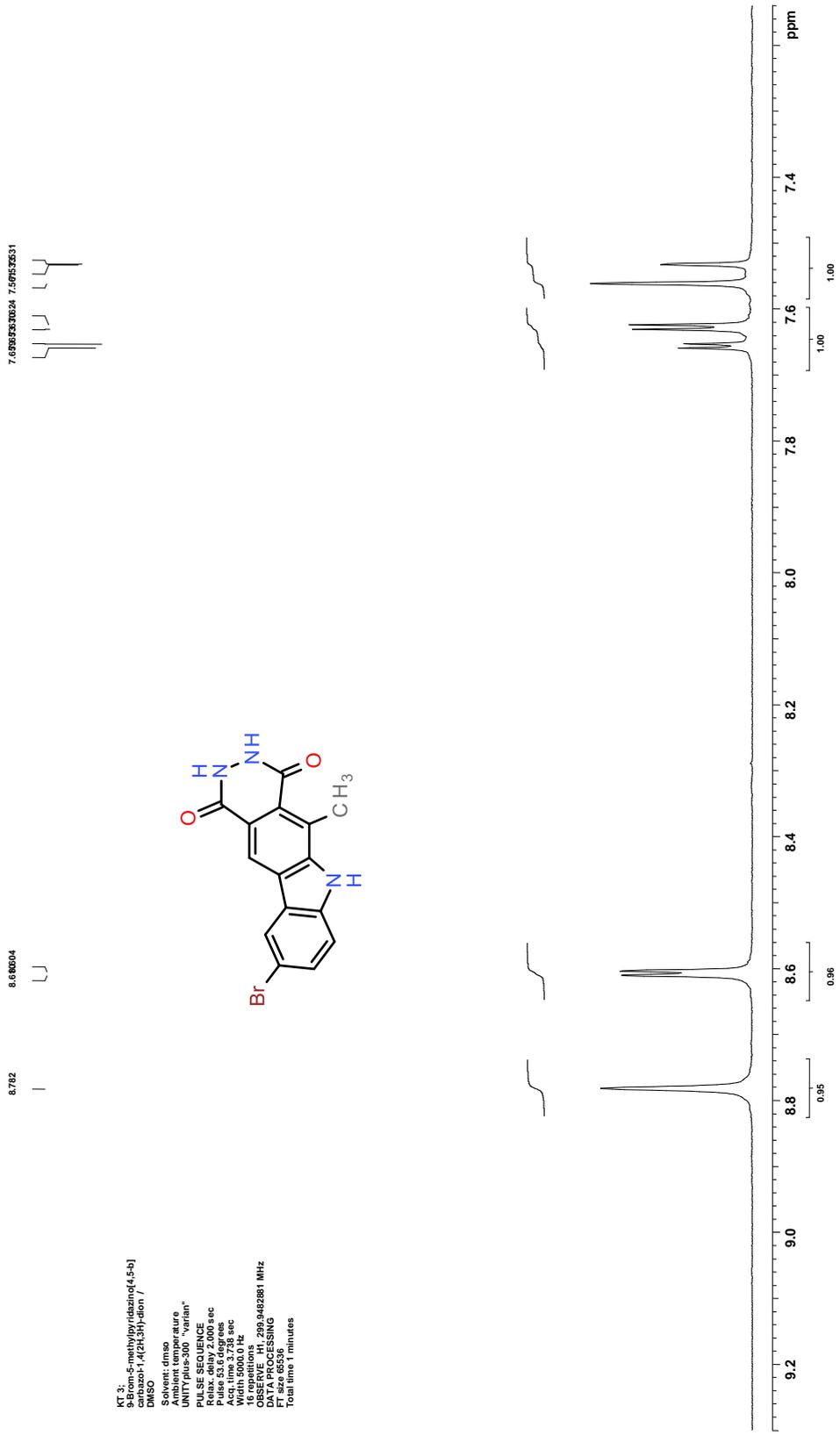
[MS Spectrum]



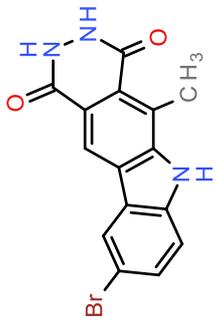
Tafel 7.6: 1-Methyl-6-nitrocarbazol-2,3-dicarbonensäuredimethylester (7)



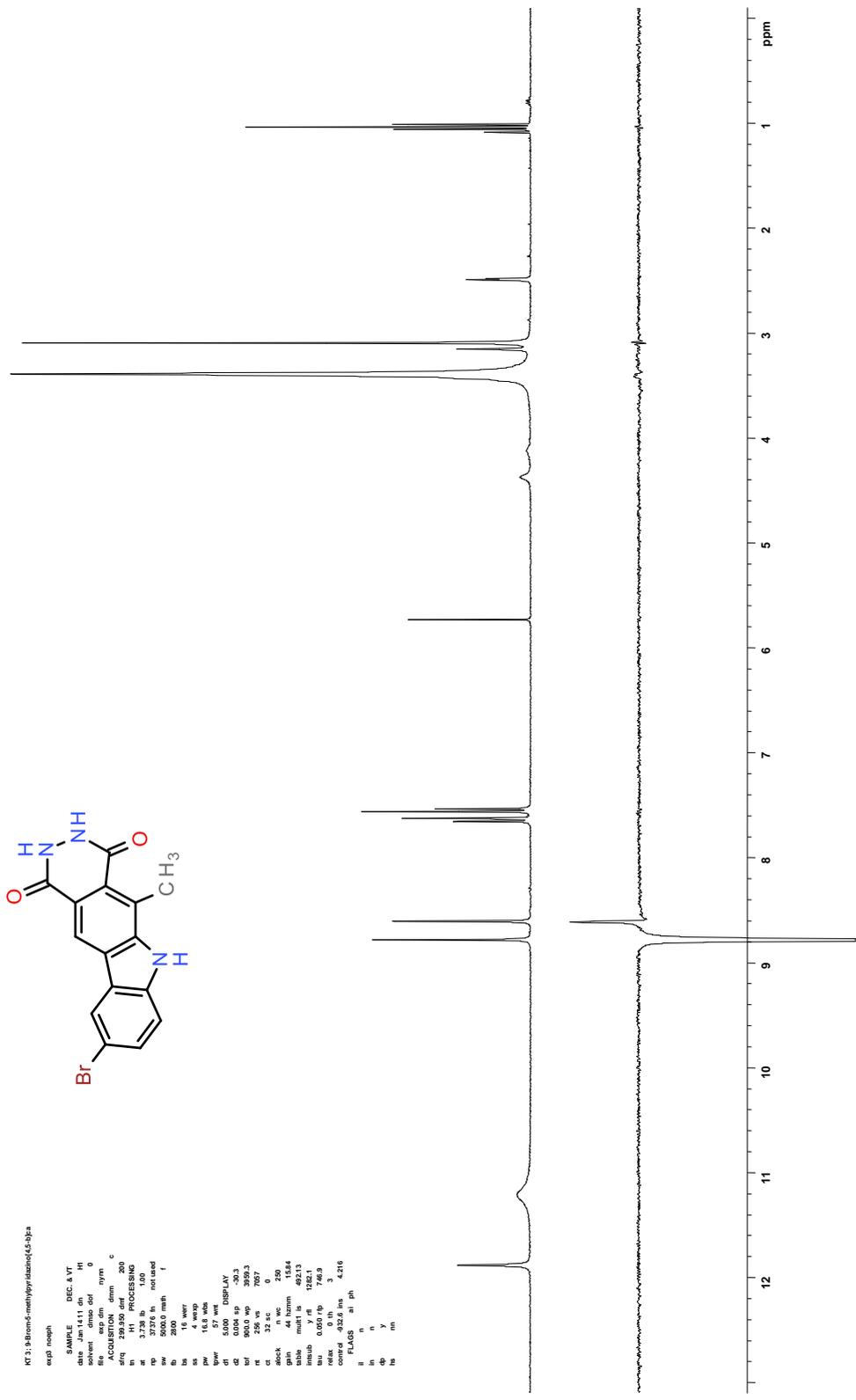
Tafel 8.1: 9-Brom-5-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridazino[4,5-b]carbazol-1,4(6H)-dion (8)



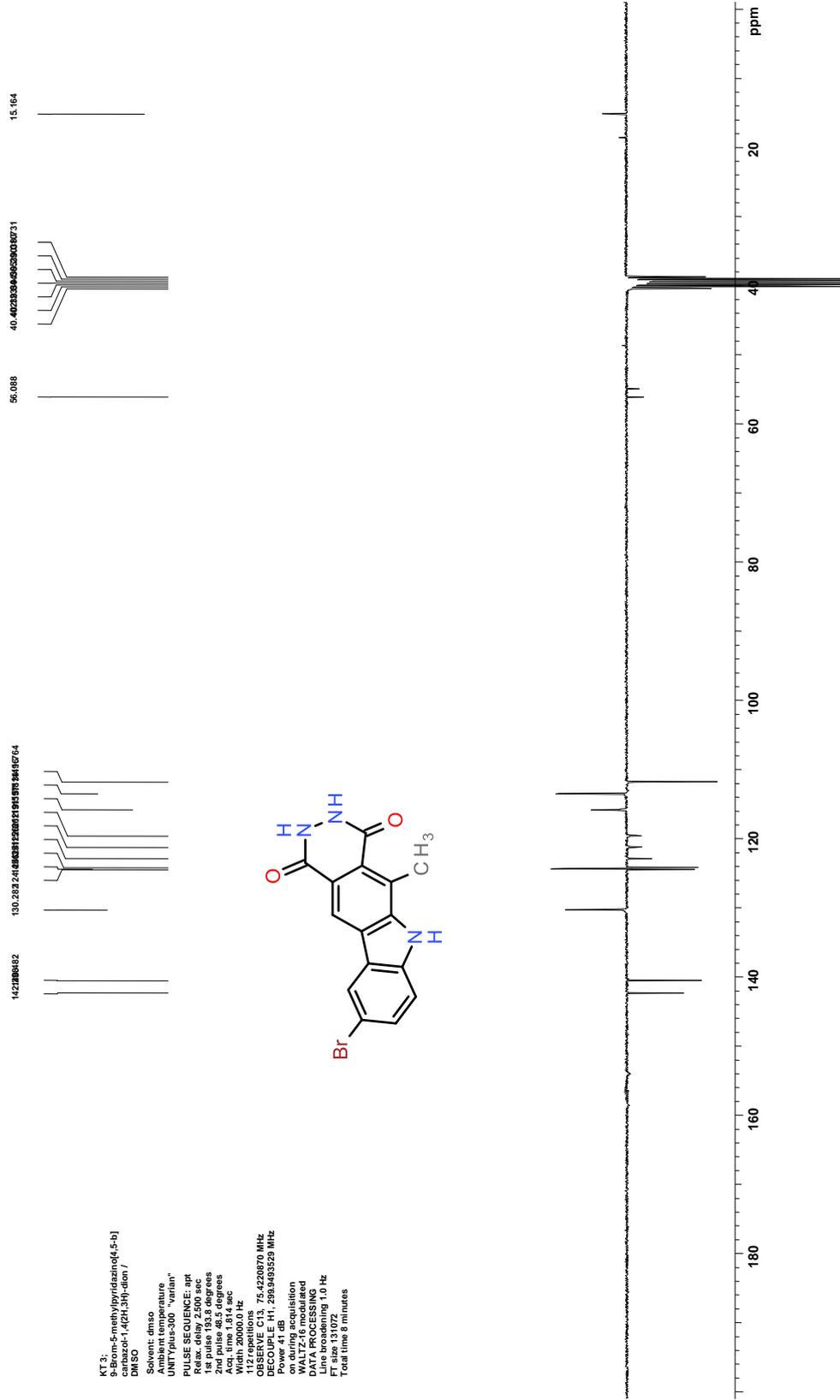
17: 9
 9-Brom-5-methylpyridazino[4,5-b]
 carbazol-1,4(2H,3H)-dion /
 DMSO
 Solvent: dms
 Acquisition
 UNITY pulp-300 "varian"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 2.000 sec
 Pulse 53.6 degrees
 Width 5000.0 Hz
 16 repetitions
 200.6402861 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 1 minutes



Tafel 8.2: 9-Brom-5-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridazino[4,5-b]carbazol-1,4(6H)-dion (8) (Ausschnitt)

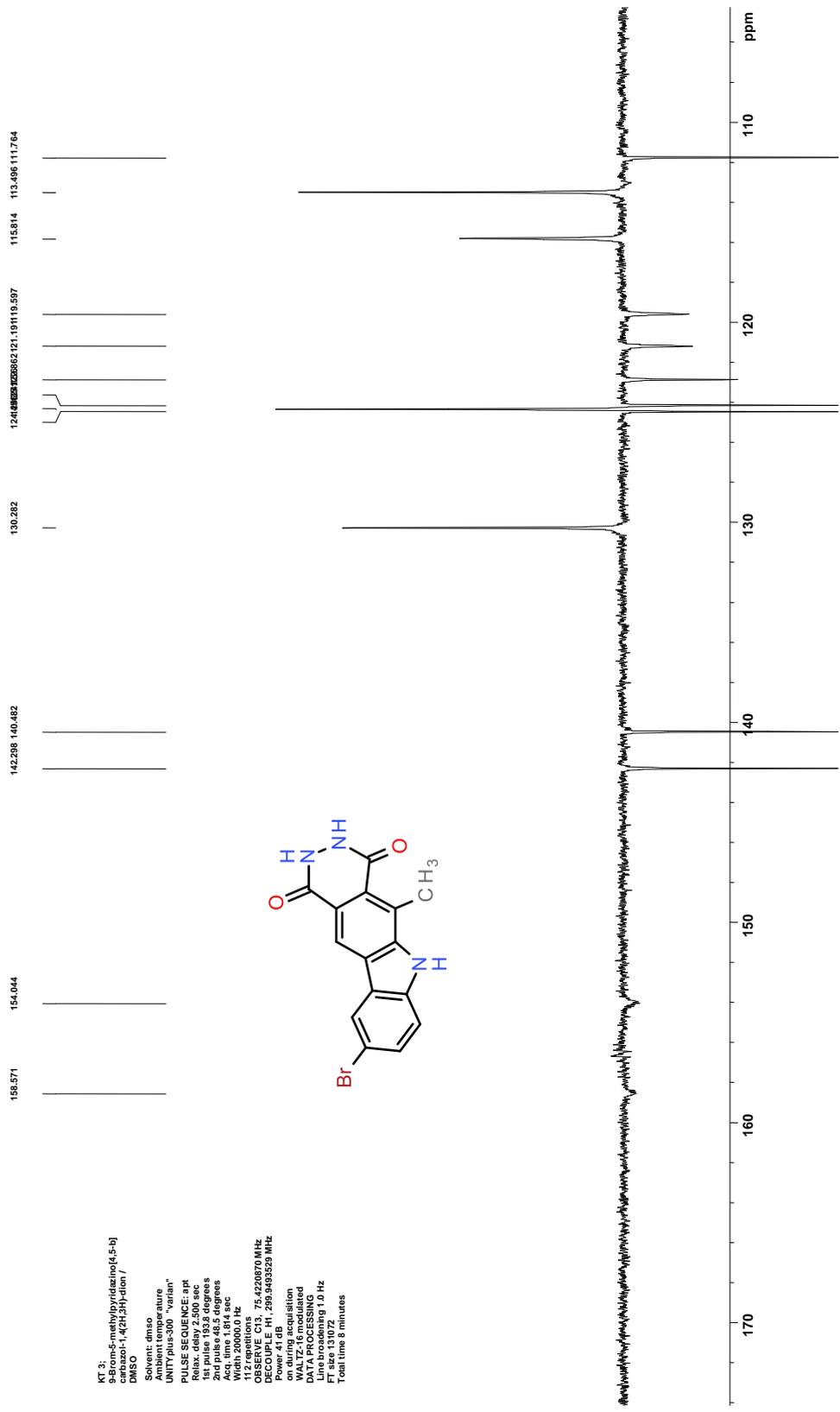


Tafel 8.4: 9-Brom-5-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridazino[4,5-b]carbazol-1,4(6H)-dion (8) (NOE)

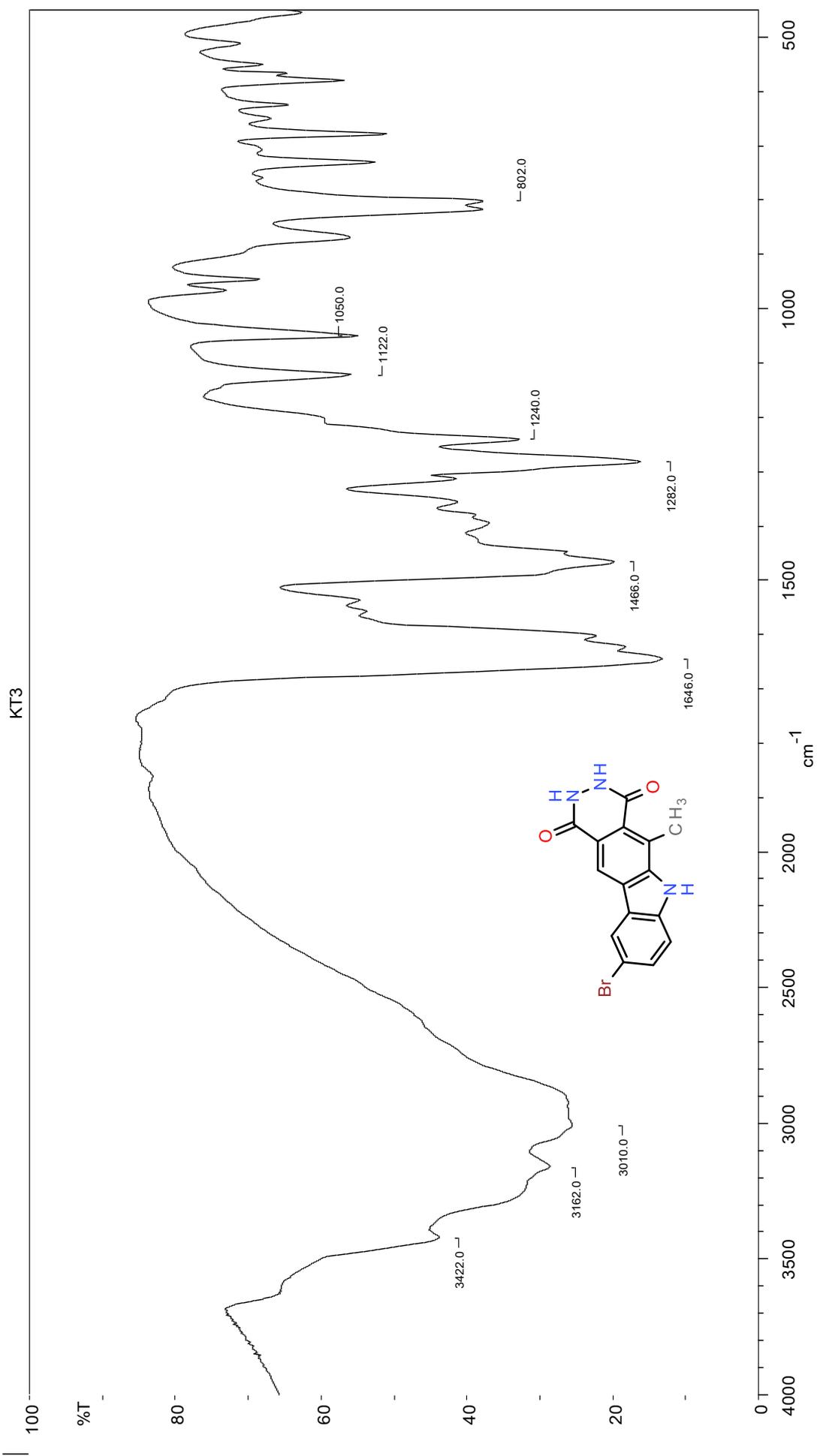


KT 3:
 9-Brom-5-methylpyridazino[4,5-b]
 pyridazino[4,5-b]carbazol-1,4(6H)-
 dion
 DMSO
 Solvent: dmsco
 Ambient temperature
 UNITYplus-300 "varian"
 PULSE SEQUENCE: apf
 Relax. delay: 2.500 sec
 1st pulse: 193.8 degrees
 2nd pulse: 193.8 degrees
 Acq. time: 1.814 sec
 Width: 20000.0 Hz
 132 repetitions
 75.4220970 MHz
 DECOUPLE: H1, 298.6463529 MHz
 Power: 41 dB
 on during acquisition
 on during processing
 DATA PROCESSING:
 Line broadening: 1.0 Hz
 FT size: 131072
 Total time: 8 minutes

Tafel 8.5: 9-Brom-5-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyridazino[4,5-*b*]carbazol-1,4(6*H*)-dion (8)

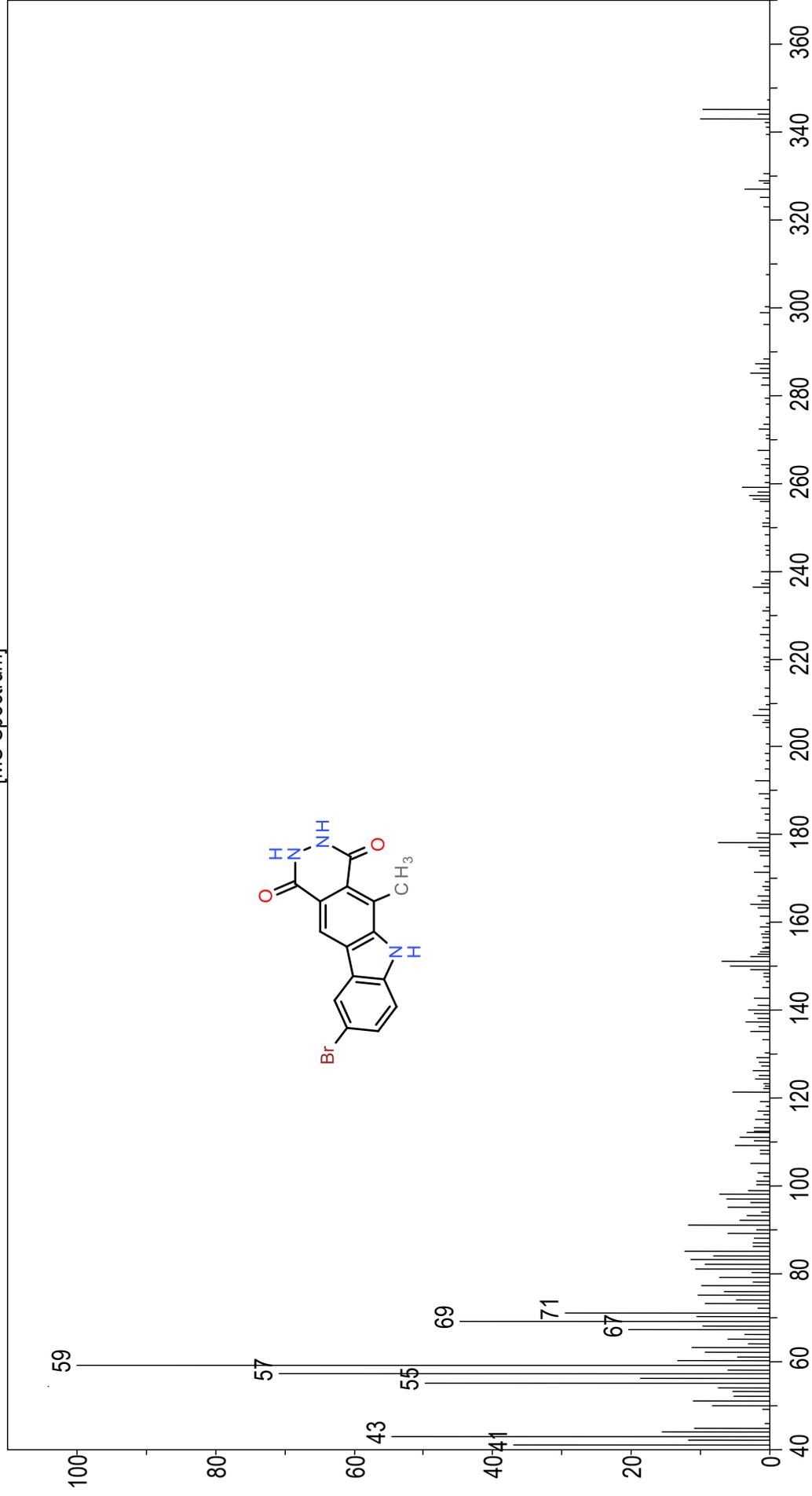


Tafel 8.6: 9-Brom-5-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridazino[4,5-b]carbazol-1,4(6H)-dion (8) (Ausschnitt)

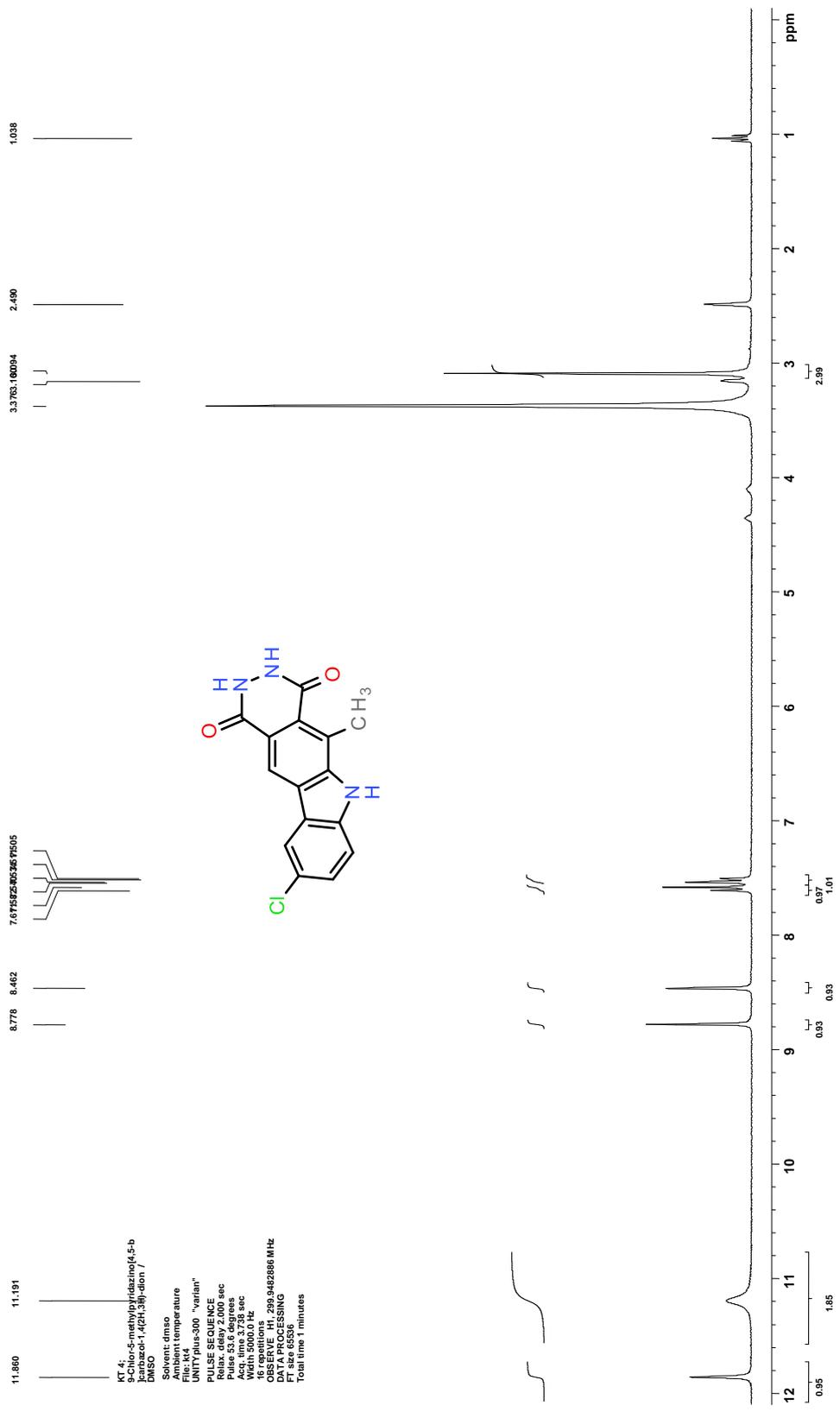


Tafel 8.7: 9-Brom-5-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridazino[4,5-b]carbazol-1,4(6H)-dion (**8**)

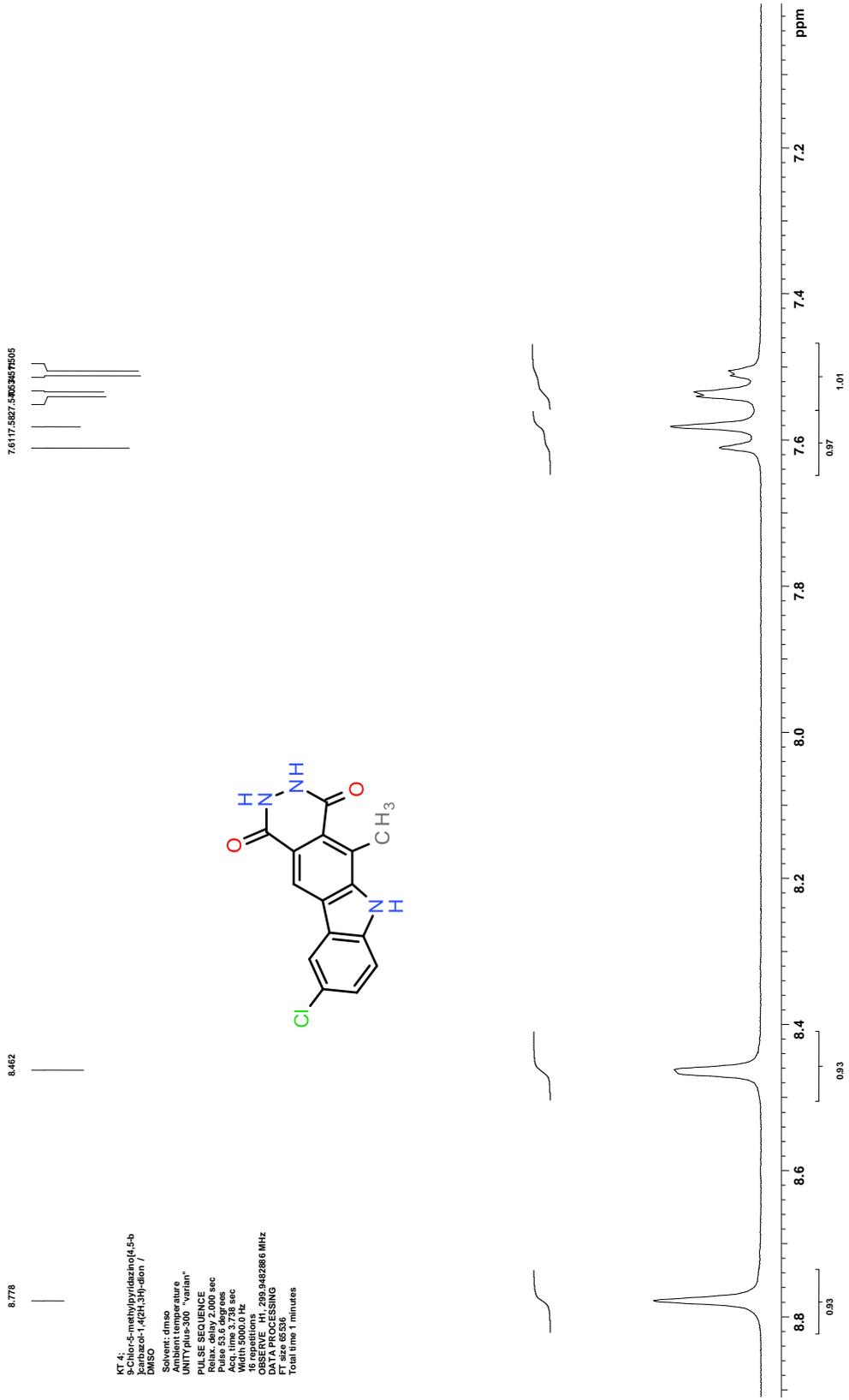
[MS Spectrum]



Tafel 8.8: 9-Brom-5-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridazino[4,5-b]carbazol-1,4(6H)-dion (8)



Tafel 9.1: 9-Chlor-5-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridazino[4,5-b]carbazol-1,4(6H)-dion (9)

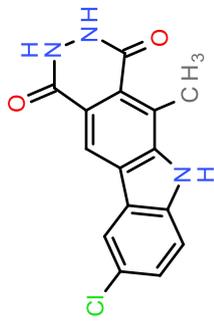


KT 4;
 9-Chloro-5-methylpyridazino[4,5-b]
 pyridazino[4,5-b]carbazol-1,4(6H)-
 dione /
 DMSO
 Solvent: dmsco
 Ambient temperature
 UNITY plus-300 "varian"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 2.000 sec
 Acq. time 3.738 sec
 Width 5000.0 Hz
 16 repetitions
 209.8452886 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65 636
 Total time 1 minutes

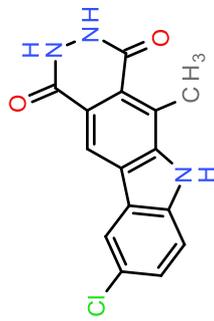
Tafel 9.2: 9-Chlor-5-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridazino[4,5-b]carbazol-1,4(6H)-dion (9) (Ausschnitt)

KT 4: 9-Chlor-5-methylpyridazino[4,5-b]c

```
exp3 noept  
SAMPLE DEC & VT  
date Jan 19 11 dn H1  
solvent dmsd ddr 0  
instr spect  
ACQUISITION dnm 200 c  
sfrq 299.950 dntf 200  
in H1 dpr  
3.14  
PROCESSING  
rp 37376 lb not used  
sw 5000.0 fn  
fb 2800 meth f  
ss 4 werr  
pw 16.8 wexp  
tpwr 5.57 wba  
c1 0.04  
d2 0.04 DISPLAY  
tof 900.0 sp -30.0  
nt 258 wp 3859.3  
s 5000  
slock n sc 0  
gain 44 wc 250  
table mult l hnm 82 14.64  
h1 1382.8  
biu 0.050 fl 1382.8  
relax 0 rfp 746.9  
control -585.7 th 5  
mk 4.216  
il n ai ph  
in n  
dp y  
ns im
```



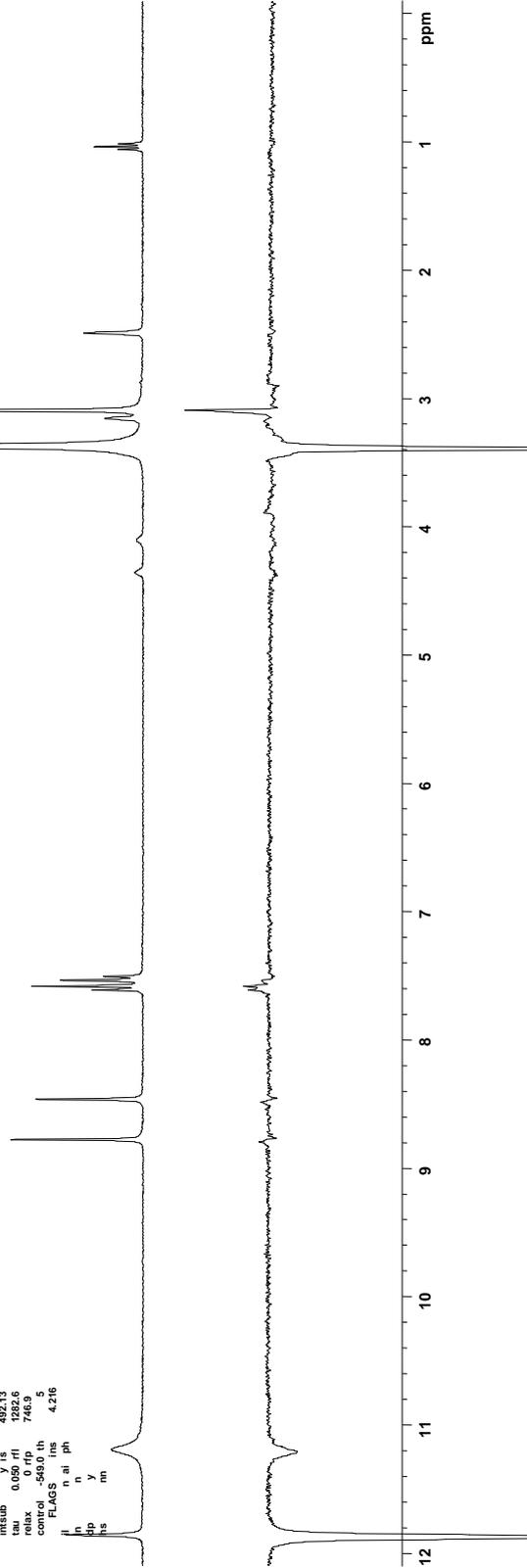
Tafel 9.3: 9-Chlor-5-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridazino[4,5-b]carbazol-1,4(6H)-dion (9) (NOE)



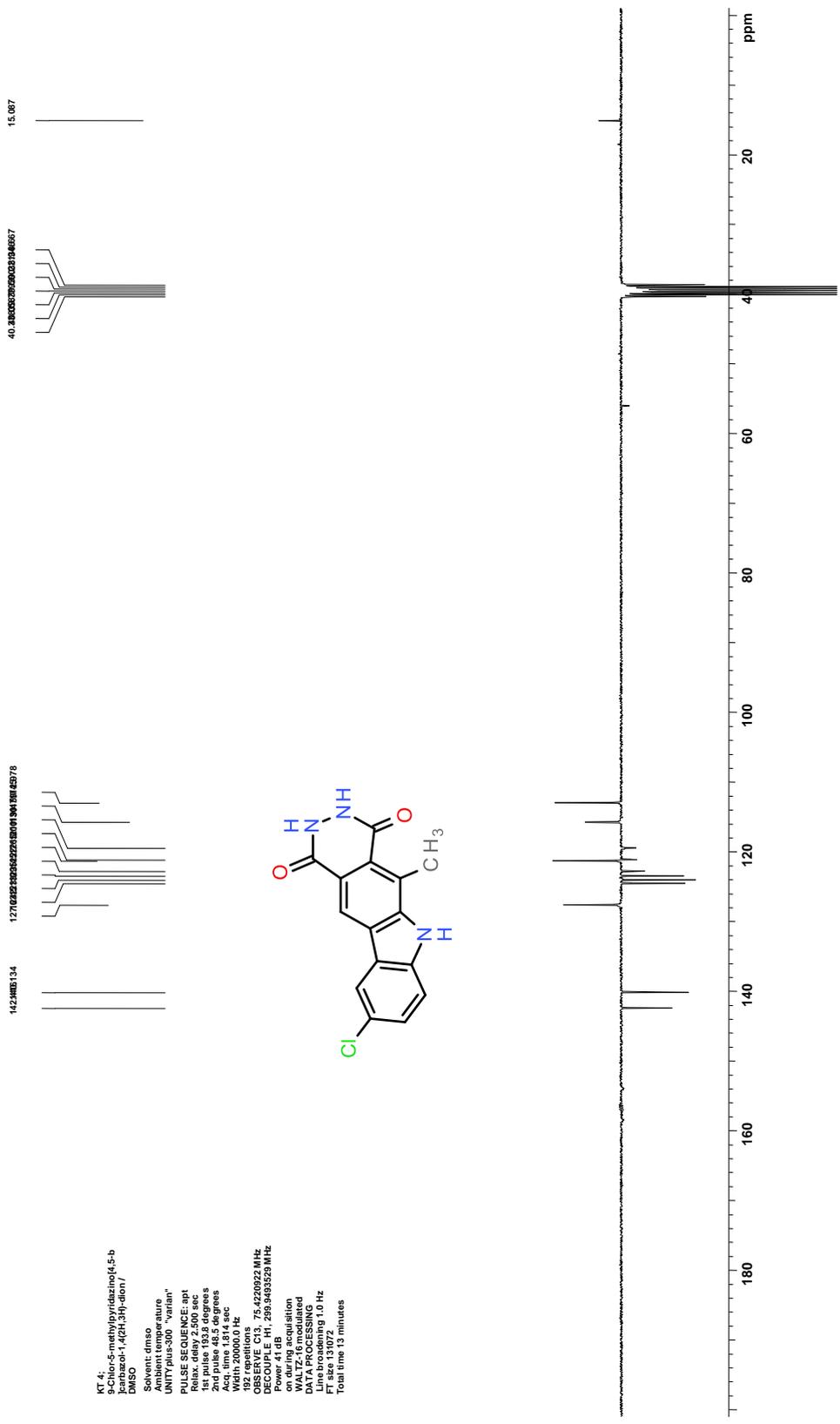
KT 4: 9-Chloro-5-methylpyridazino[4,5-b]c

```

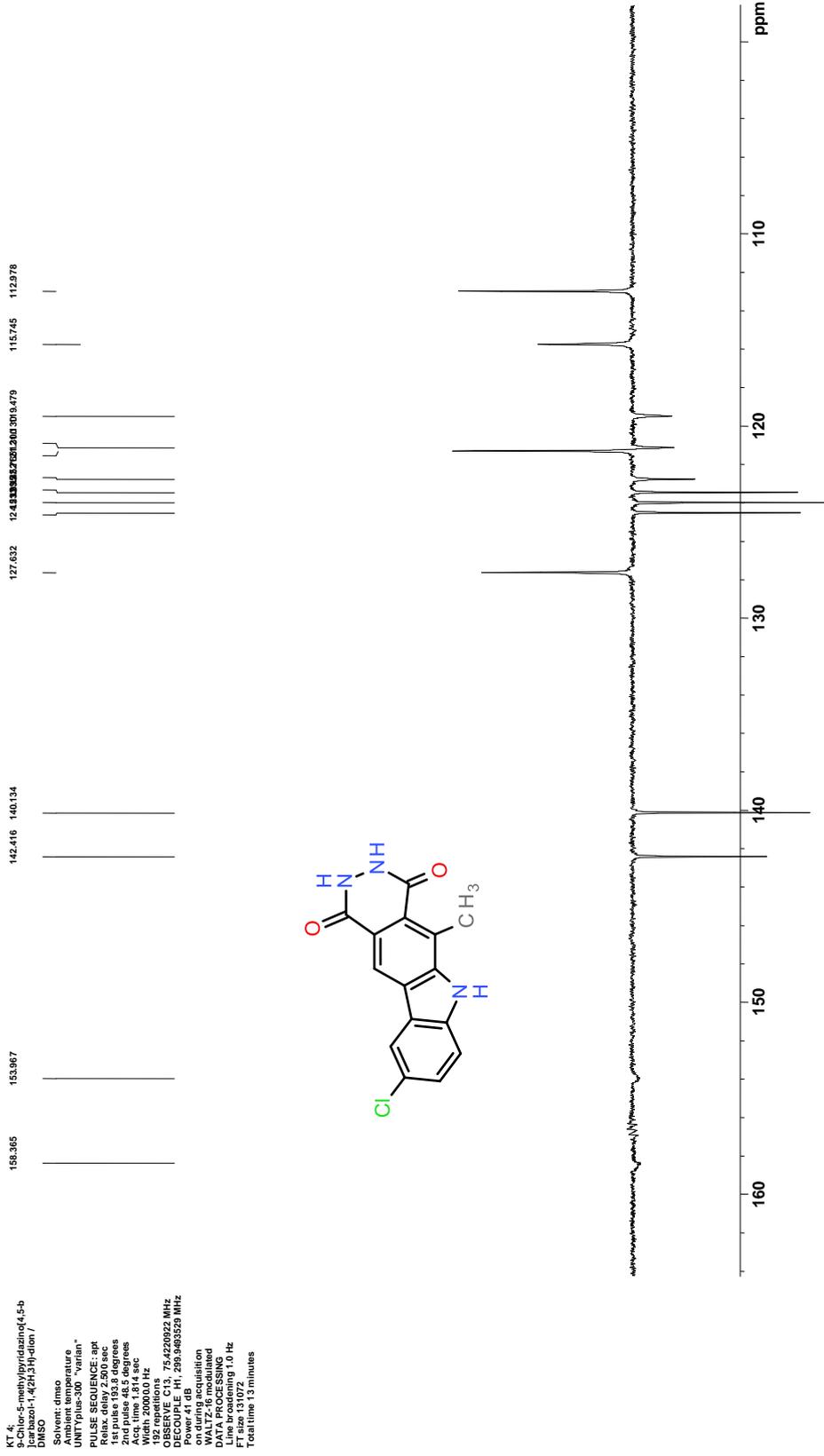
exp3 noeph
SAMPLE      DEC. & VT
date Jan 19 11 dn
solvent dms0 cl0
file C:\US2009\
exp dm      nynn
sfrq 289.920 dnm 200 c
tn HI dpmr 1
at 3.738 PROCESSING
np 37276 lb 1.00
sp 38993.3
ft 280.0 math f
bs 16
ss 4 wer
pw 16.8 weep
pwr 2.00 w
d1 5.000 wnt
d2 0.004 DISPLAY
tof 900.0 sp -30.0
nt 1024 wp 38993.3
sc n sc 0
slock 44 wc 250
gain mult' hzmm 14.64
table y is 492.73
instub 0.02 rfp 746.9
p88x 0 rfp 746.9
control -569.0 th 5
FLAGS las 4.216
n ai ph
p v
hs nn
  
```



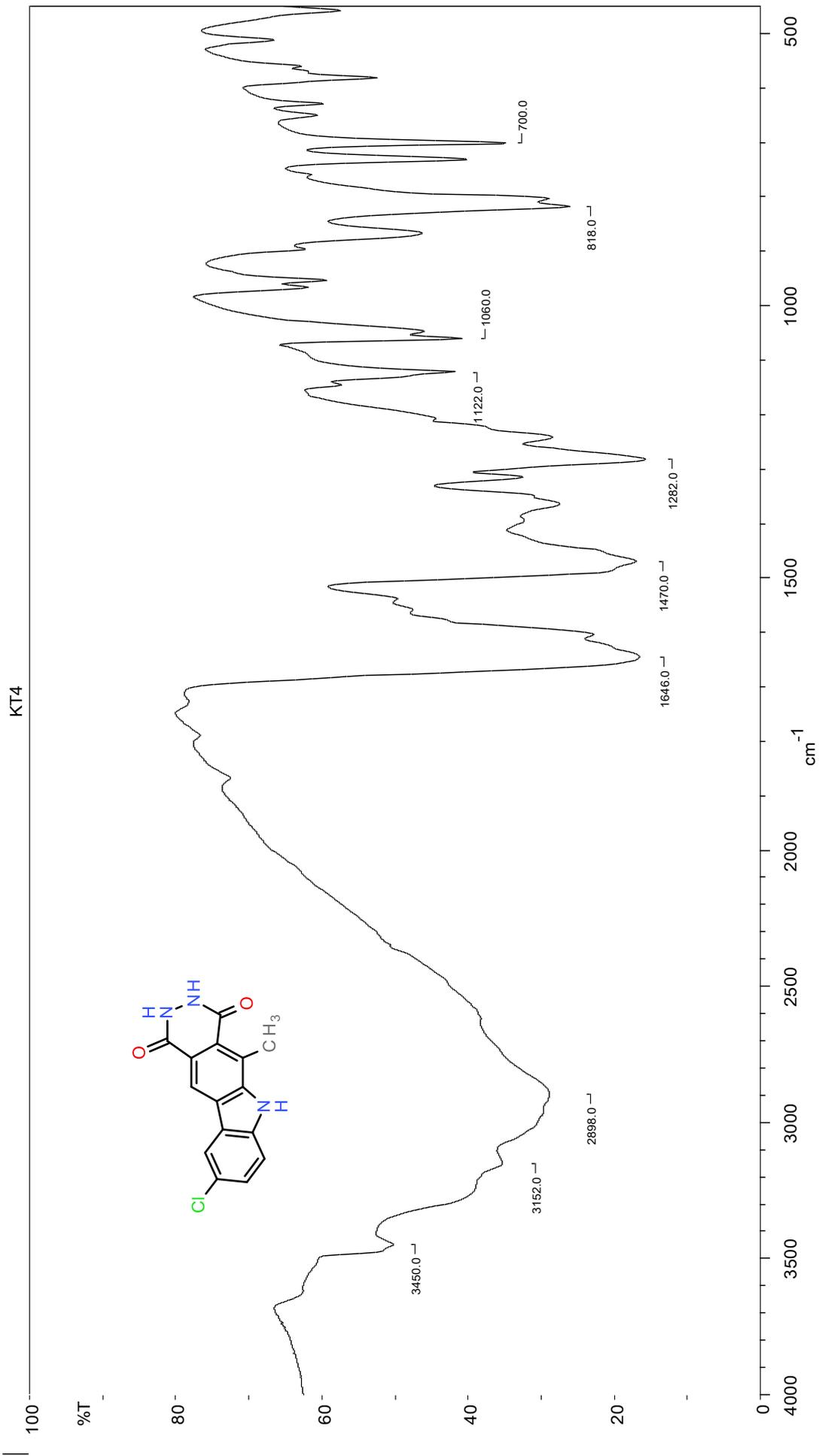
Tafel 9.4: 9-Chloro-5-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyridazino[4,5-*b*]carbazol-1,4(6*H*)-dion (**9**) (NOE)



Tafel 9.5: 9-Chlor-5-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridazino[4,5-b]carbazol-1,4(6H)-dion (9)

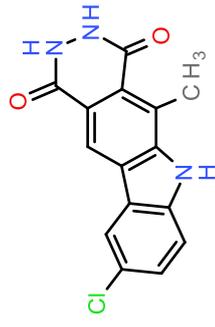
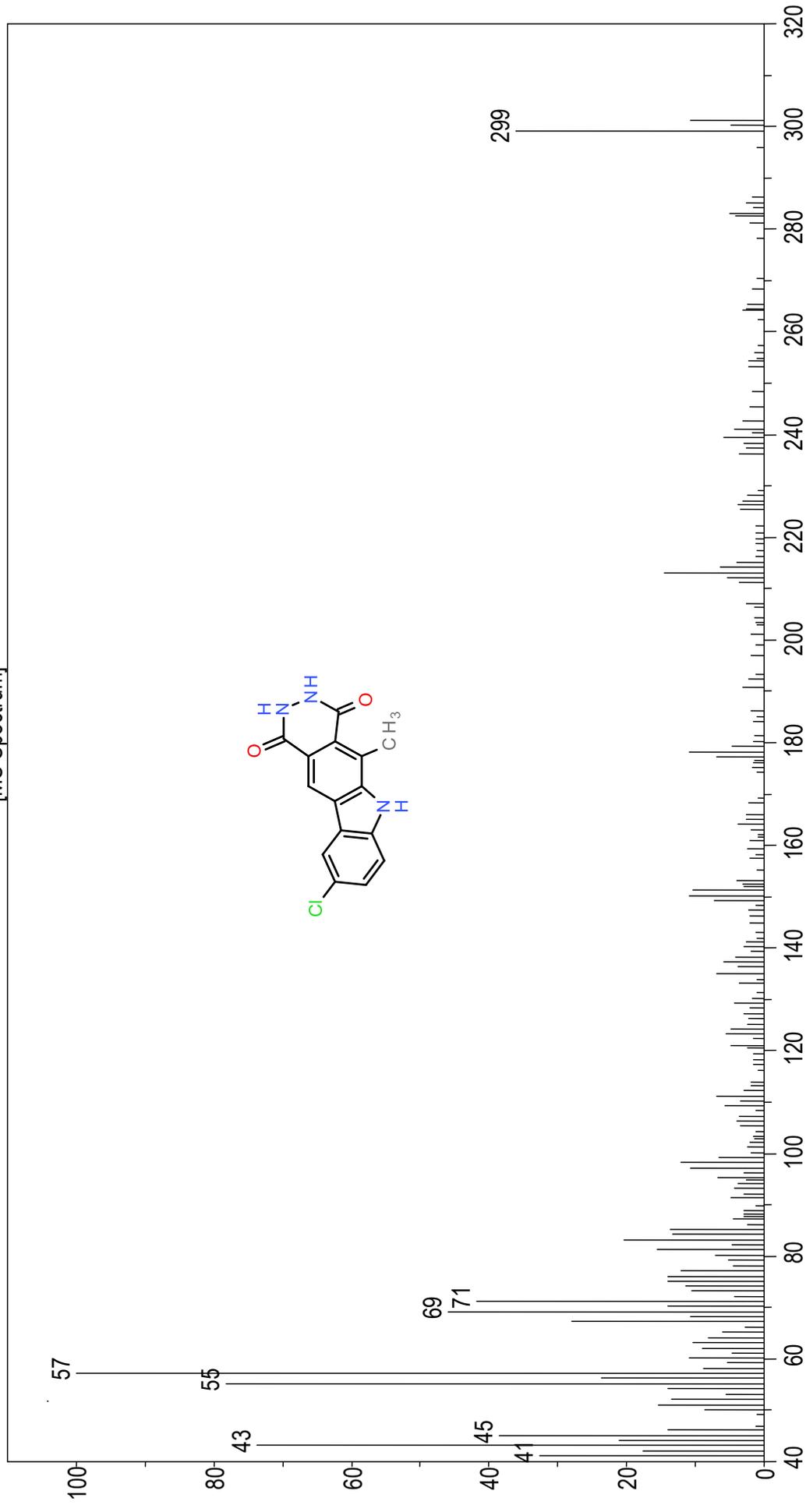


Tafel 9.6: 9-Chlor-5-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridazino[4,5-b]carbazol-1,4(6H)-dion (9) (Ausschnitt)

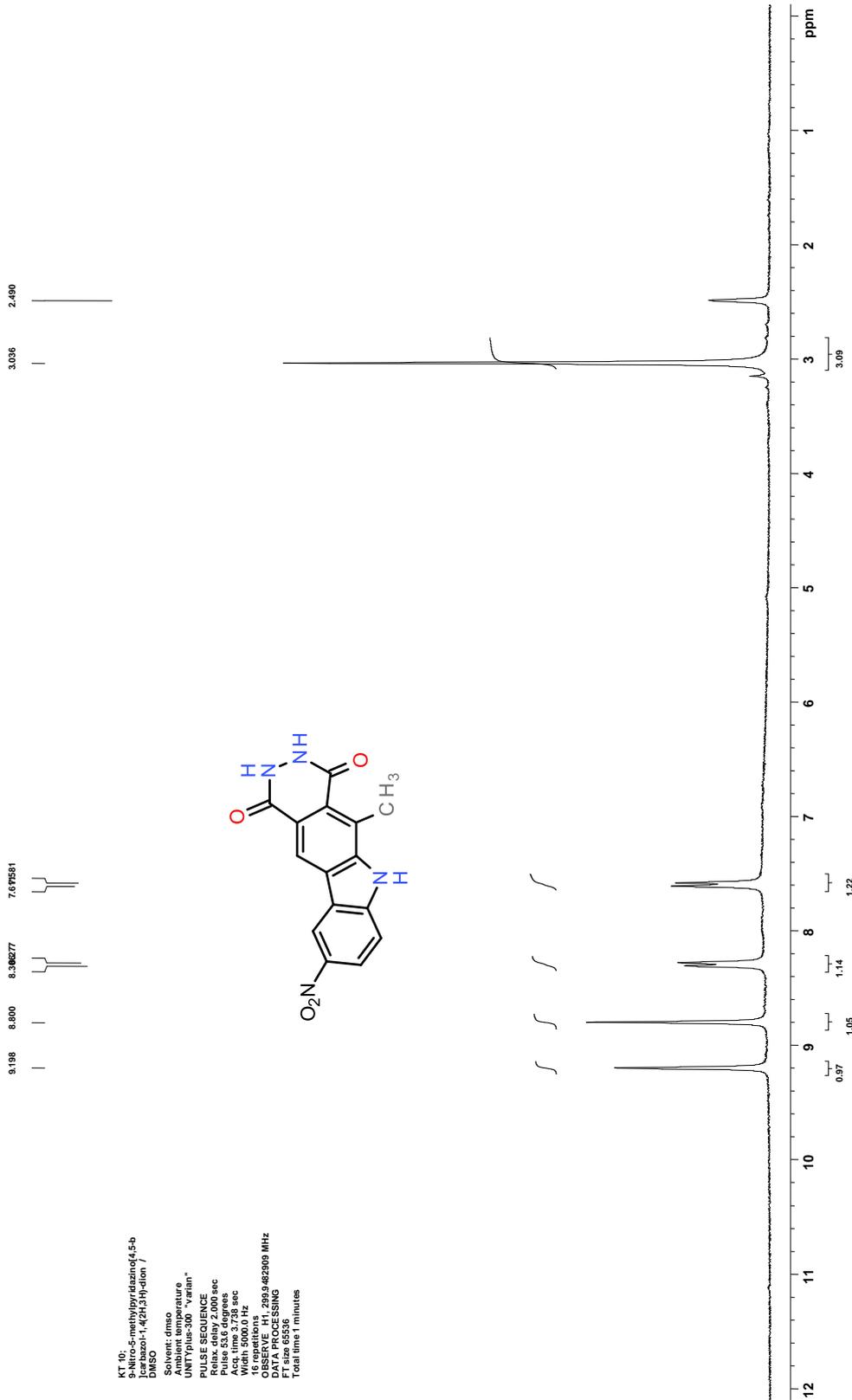


Tafel 9.7: 9-Chlor-5-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridazino[4,5-*b*]carbazol-1,4(6H)-dion (9)

[MS Spectrum]

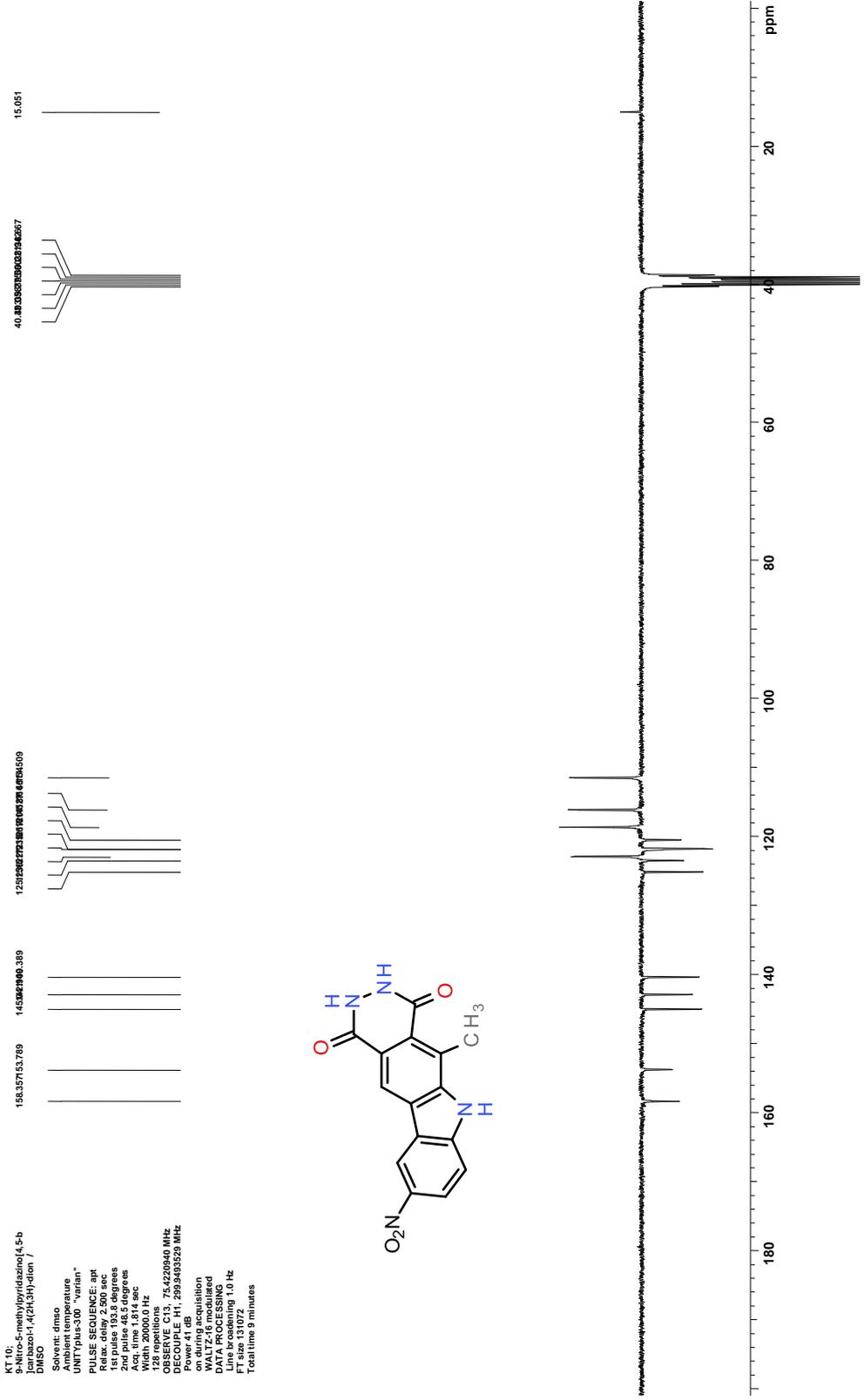


Tafel 9.8: 9-Chlor-5-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridazino[4,5-b]carbazol-1,4(6H)-dion (9)

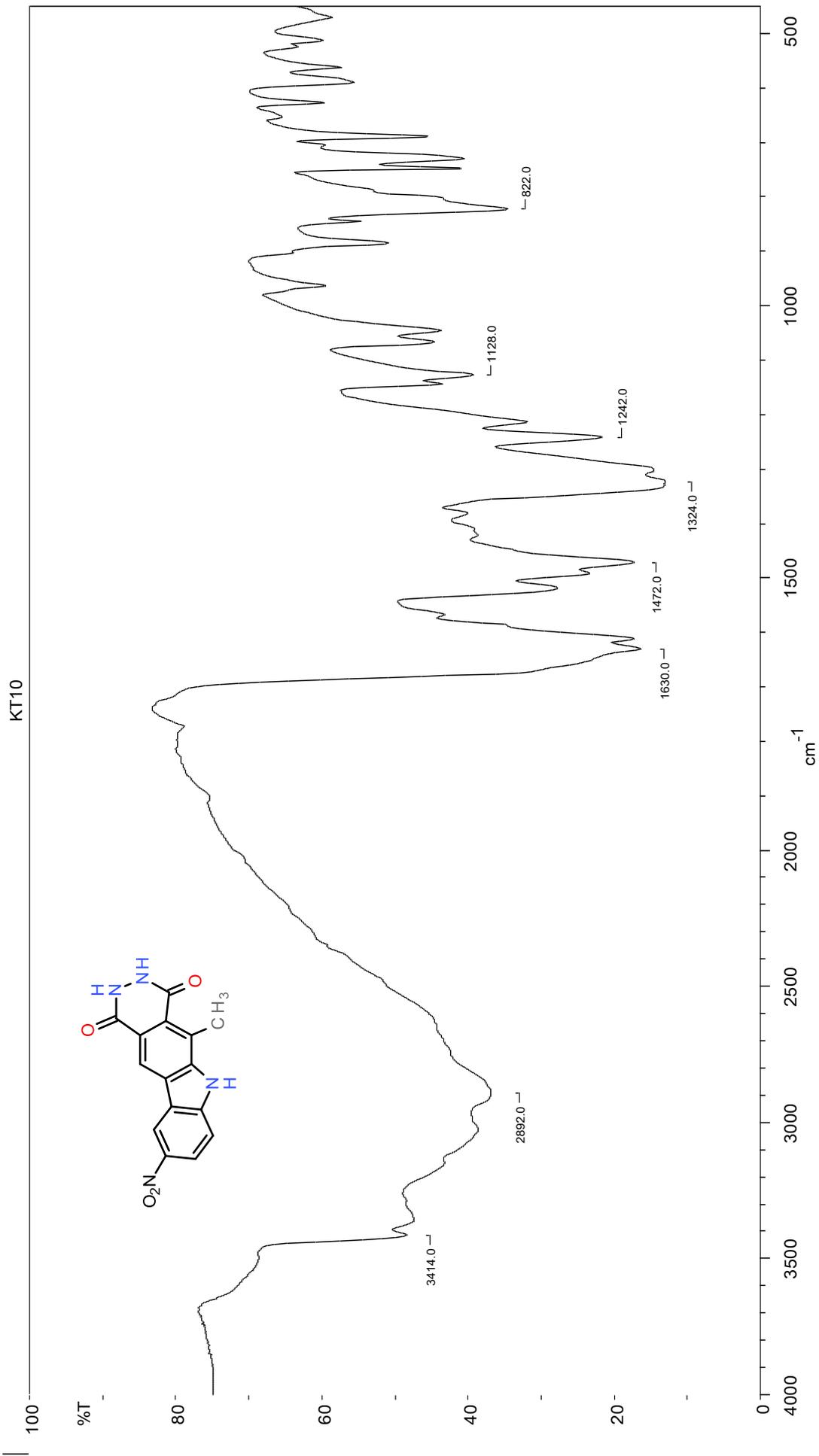


KT 10:
 9-Nitro-5-methylpyridazino[4,5-*b*]
 carbazol-1,4(2*H*,3-*H*)-dione, 7
 DMSO
 Solvent: dmsco
 Ambient temperature
 UNITYplus-300 "vairan"
 PULSE SEQUENCE
 Relax delay 2.000 sec
 Acquisition time 3.728 sec
 Width 5000.0 Hz
 16 repetitions
 Frequency 299.9482809 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 1 minutes

Tafel 10.1: 9-Nitro-5-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyridazino[4,5-*b*]carbazol-1,4(6*H*)-dion (**10**)

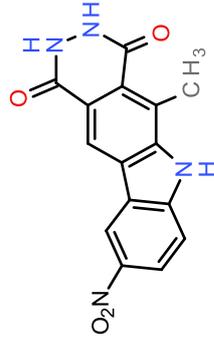
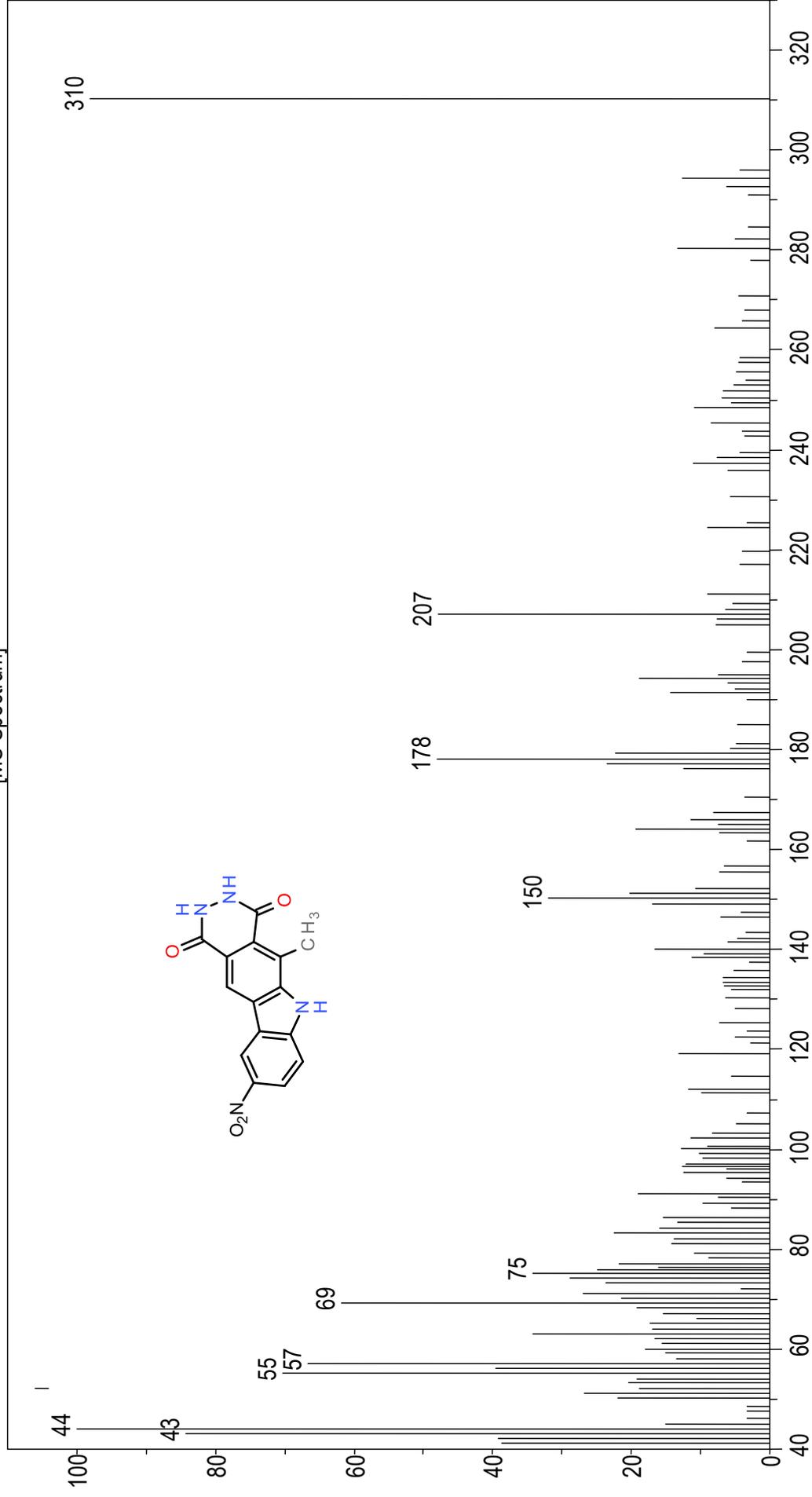


Tafel 10.2: 9-Nitro-5-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyridazino[4,5-*b*]carbazol-1,4(6*H*)-dion (**10**)

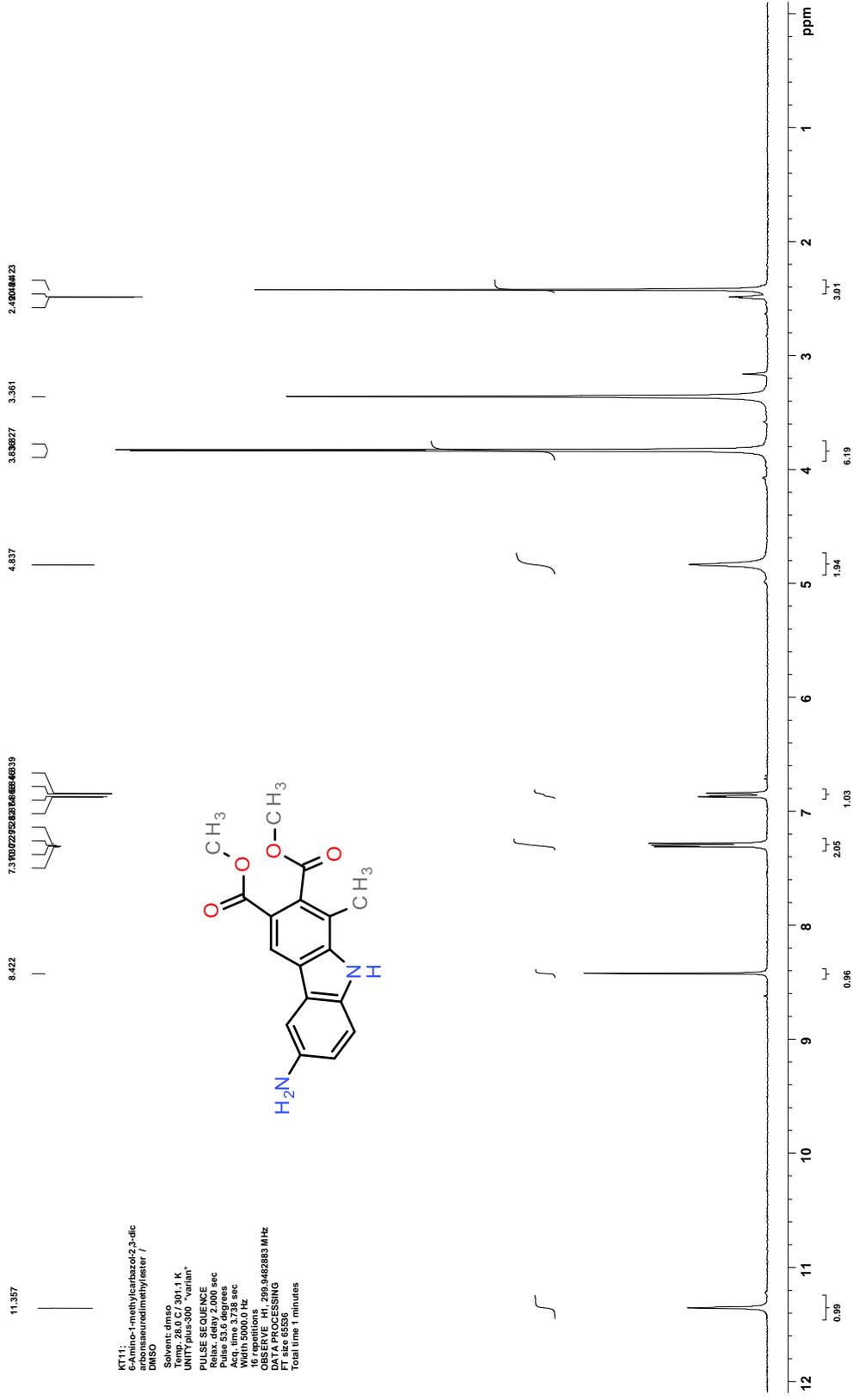


Tafel 10.3: 9-Nitro-5-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridazino[4,5-*b*]carbazol-1,4(6*H*)-dion (**10**)

[MS Spectrum]



Tafel 10.4: 9-Nitro-5-methyl-1,2,3-dihydro-1H-pyridazino[4,5-b]carbazol-1,4(6H)-dion (**10**)



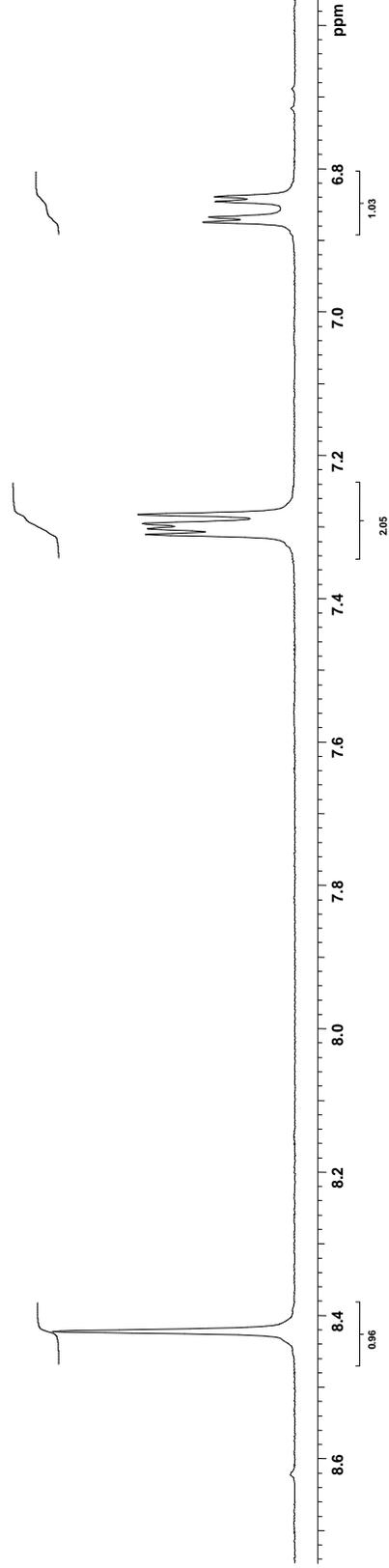
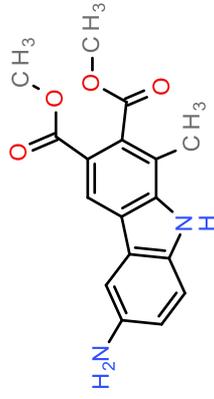
Tafel 11.1: 6-Amino-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (11)

8.422

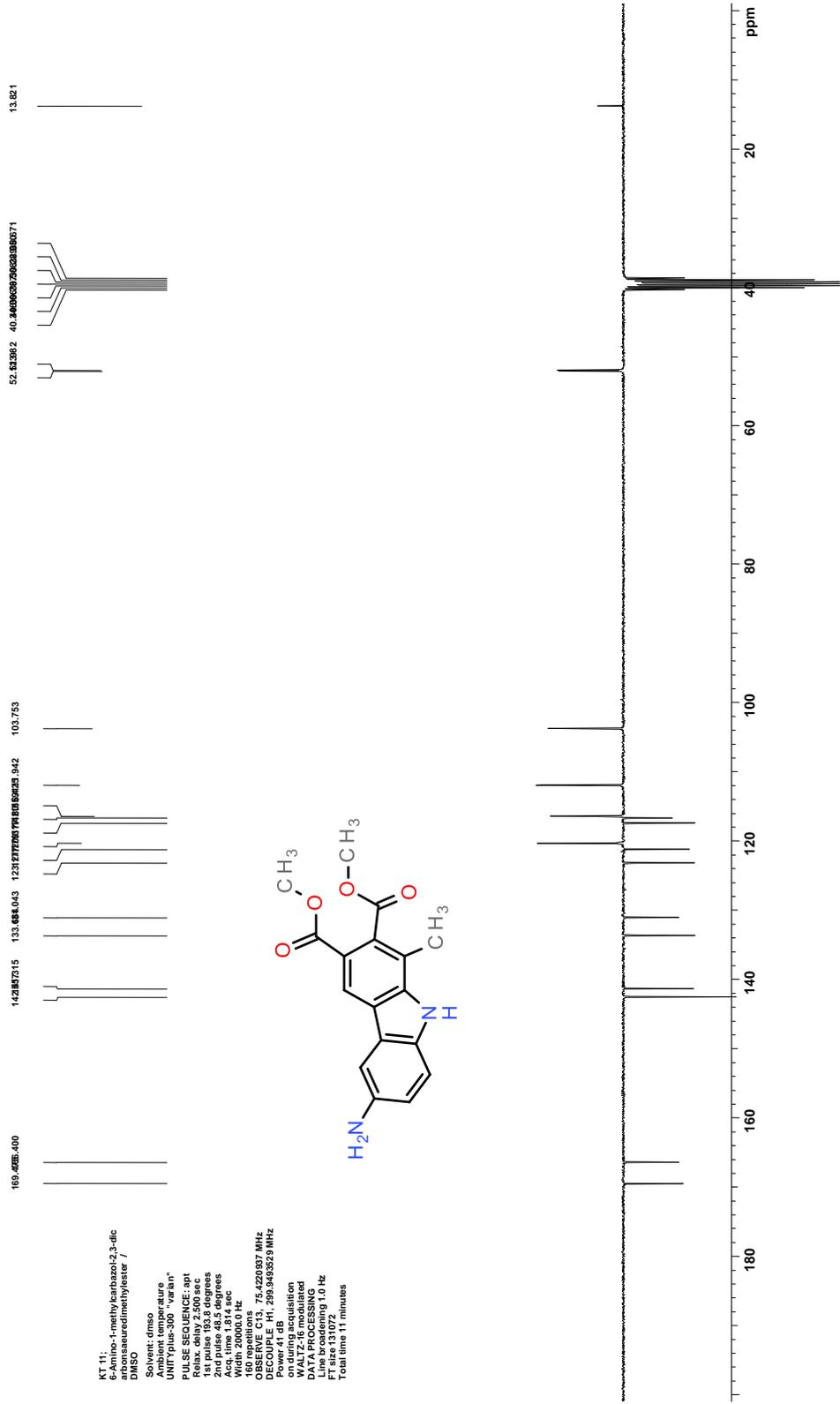
7.370327282

6.81648346319

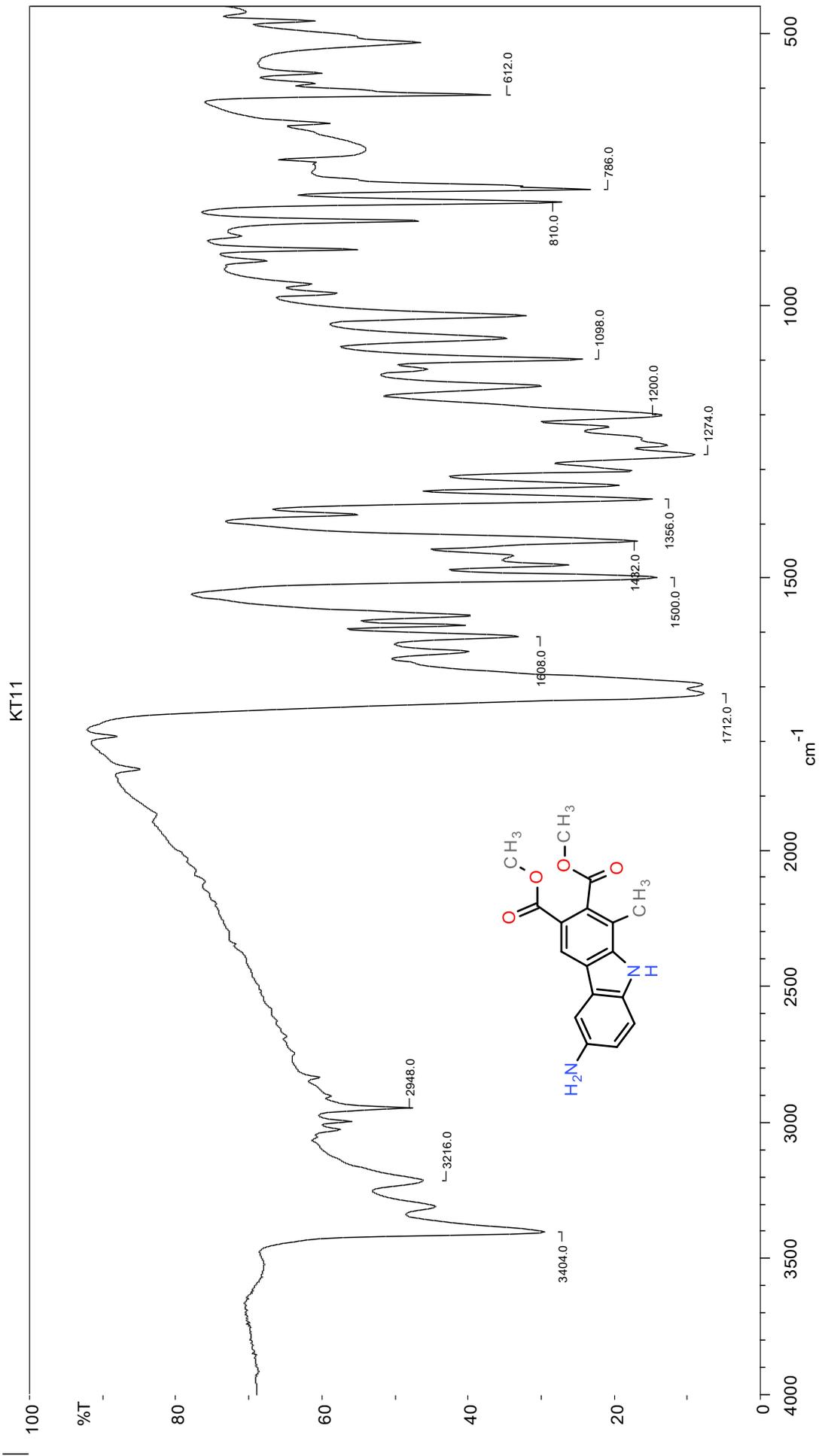
KT11:
6-Amino-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonylmethylester /
DMSO
Solvent: dmsc
Temp: 28.0 C / 301.1 K
UNITYplus-300 "varian"
PULSE SEQUENCE
Pulse: zgpg30
Pulse prg: zgpg30
Acq. time: 3.728 sec
Width: 5000.0 Hz
SFO: 500.136 MHz
OBSERVE F1: 298.9442883 MHz
DATA PROCESSING
F1 size: 6536
Total time: 1 minutes



Tafel 11.2: 6-Amino-1-methylcarbazol-2,3-dicarbon säuredimethylester (**II**) (Ausschnitt)

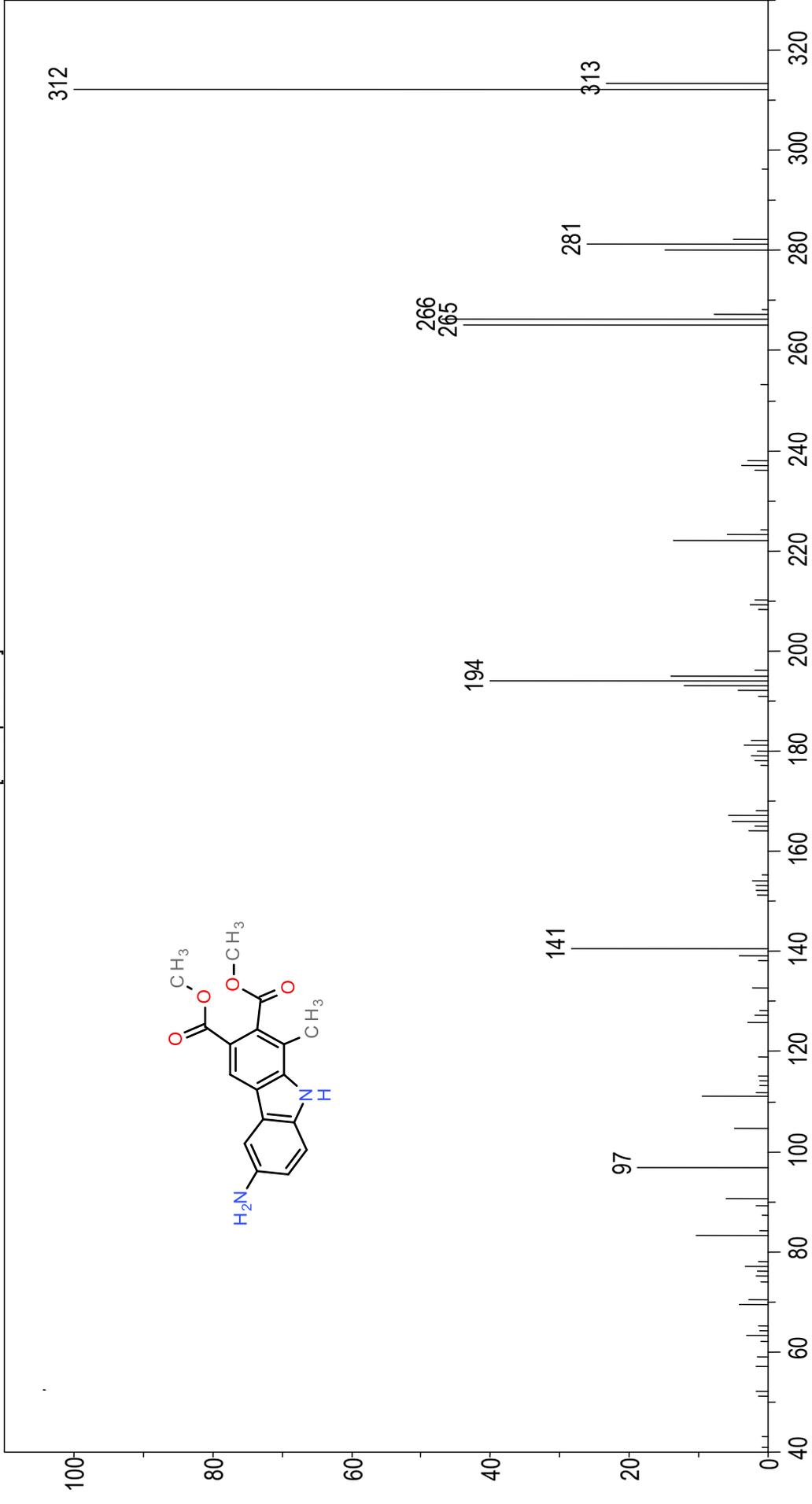


Tafel 11.5: 6-Amino-1-methylcarbazol-2,3-dicarboxylic acid dimethyl ester (11)



Tafel I 1.6: 6-Amino-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (**11**)

[MS Spectrum]



Tafel 11.7: 6-Amino-1-methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylester (**11**)

Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden bisher unbekannte Derivate des 1-Methylcarbazol-2,3-dicarbonsäuredimethylesters mit struktureller Verwandtschaft (ABC-Ringfragment) zu den cytostatisch wirksamen Alkaloiden *Ellipticin* bzw. *Olivacin* einfach und effizient zugänglich gemacht.

Schlüsselschritt der Syntheseroute ist die elektrophile Einführung von Halogen- (Chlor bzw. Brom) oder Stickstoff-Substituenten (Nitro, in weiterer Folge Amino) in Position 6 des als Ausgangsmaterial dienenden Dimethyl 1-Methyl-9*H*-carbazol-2,3-dicarboxylats. Durch Umsetzung dieser Verbindungen (**3**, **5** und **7**) mit Hydrazinhydrat erfolgte der Ringschluss zu den Tetracyclen **8**, **9** und **10**, wodurch die Eignung zur Herstellung von Pyridazino[4,5-*b*]carbazol-Derivaten mit struktureller Verwandtschaft (Aza-Analoga) zu den Pyridocarbazol-Alkaloiden *Ellipticin* und *Olivacin* exemplarisch demonstriert werden konnte.

Bisher wurden Funktionalisierungen typischerweise am fertigen Tetracyclus durchgeführt, vorrangig am Pyridazinring (Ring D, Position 1 und/oder 4). Die Modifikation an der pharmakologisch interessanten Position 9 erwies sich in vorherigen Versuchen als aufwendig, weil sie bereits sehr früh in der Synthesekette erfolgte. Erstmals ist es nun möglich, an dieser Ringposition Substituenten erst auf der Stufe des 1-Methylcarbazol-2,3-dicarboxylats einzubringen, wodurch ein wesentlich besserer Zugang zu entsprechenden Substanzbibliotheken eröffnet wird.

Die neuen Verbindungen wurden mittels $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR- und Massenspektren sowie Elementaranalysen vollständig charakterisiert und sollten in der Folge Ausgangspunkt zur Herstellung biologisch aktiver *b*-anellierter Carbazole sein, beispielsweise durch Einführung basischer Seitenketten.

Curriculum vitae

Persönliche Daten:

Name: Katharina Tropper
Geburtsdatum: 27.2.1986, Wien
Familienstand: ledig

.....

Ausbildung:

1992- 1996: Volksschule Hinterbrühl
1996- 2004: Kollegium Kalksburg (Humanistisches Gymnasium), 1230-Wien
seit Oktober 2004: Studium der Pharmazie, Universität Wien

September 2009: 3-wöchige TCM-Ausbildung an der TCM-Universität in Chengdu/China

.....

Berufliche Tätigkeit:

Juli 2001: Firma FLORA, Apothekereinkaufsgenossenschaft, 1050-Wien
Juli 2002/03/04/05/06: Apotheke zur heiligen Dreifaltigkeit, 2371-Hinterbrühl
Juli 2007: Löwen-Apotheke, 9020-Klagenfurt
Juli 2008 & August 09/10: Salvator- Apotheke, 5020-Salzburg

seit 2004: Apotheke zur heiligen Dreifaltigkeit, 2371-Hinterbrühl, Teilzeit