

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Sauerstoff- und Schwefel-insertierte Seitenketten für
interkalierende zytotoxische Verbindungen“

verfasst von / submitted by

Alexandra Wallner

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

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2018 / Vienna, 2018

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

A 449

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

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

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

Vorwort

Die experimentellen Untersuchungen für diese Arbeit entstanden in der Zeit von März 2018 bis Mitte Juli 2018 am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese der Universität Wien, unter der Aufsicht von ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Helmut Spreitzer.

An diesen geht ein besonderes Dankeschön für die großartige Betreuung, seine dauerhaft positive Art und seine aufbauenden Worte, die ich so dringend brauchte.

Ebenfalls danken möchte ich meiner Ansprechperson Mag. Regina Schoba, durch die ich gelernt habe, mehr an mich und mein Können zu glauben und durch welche die Zeit im Labor mit viel Humor einherging.

Zudem möchte ich Mag. Markus Tarnai, MSc und Raffaele Senatore, MSc danken, an welche ich mich ebenfalls jederzeit mit meinen Fragen wenden konnte.

Danke auch an ao. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Holzer, welcher sich die Zeit für die Aufnahme und Interpretation meiner NMR-Spektren nahm.

Außerdem danke ich meinen Freunden und meiner Familie für die dauerhafte Unterstützung und Motivation während der gesamten Studienzeit.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1. WAS IST KREBS?	1
1.2. STATISTIK BEZOGEN AUF ÖSTERREICH	1
1.3. STATISTIK WELTWEIT	2
1.4. DIE THERAPIE	2
1.4.1. Zytostatika	4
1.4.2. Anthracycline	6
2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	9
2.1. ZIELSETZUNG	9
2.2. SYNTHESE DER SAUERSTOFF INSERTIERTEN SEITENKETTEN	11
2.2.1. 2-(2-{{(2-Methyl-2-propanyl)(diphenyl)silyl}oxy}ethoxy)ethanol (2)	11
2.2.2. 2-(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethoxy)ethylmethanesulfonat (3)	12
2.2.3. 2,2'- (1,3-Dioxolan-2,2-diyl)diethanol (6)	13
2.2.4. 2-[2-(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]ethanol (7)	15
2.2.5. 1-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}-5-hydroxypentan-3-on (8)	16
2.2.6. 5-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}-3-oxopentyl-methanesulfonat (9)	17
2.3. SYNTHESE DER SCHWEFEL INSERTIERTEN SEITENKETTE	18
2.3.1. 2-[(2-{{(2-Methyl-2-propanyl)(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)sulfanyl]ethanol (11)	18
2.3.2. {2-[(2-Chlorethyl)sulfanyl]ethoxy}{2-methyl-2-propanyl)diphenylsilan (12)	18
2.4. SYNTHESE DES GRUNDKÖRPERS	19
2.4.1. 1- (Methoxymethyl)-1H-indole-3-carbaldehyd (15)	19
2.4.2. 6-(Methoxymethyl)-5H,6H,11H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11-dion (17)	20
2.4.3. 5H,6H,11H-Pyrido[4,3-b]carbazol-5,11-dion (18)	21
2.4.4. 6-[2-(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethoxy)ethyl]-5H-pyrido[4,3- b]carbazole-5,11 (6H)-dion (19)	22
2.4.5. 6-{5-[(tert-Butyldiphenylsilyl)oxy]-3-oxopentyl}-5H,6H,11H- pyrido[4,3-b]carbazole-5,11-dion (20)	23
2.4.6. 6-{2-[(2-{{2-Methyl-2-propanyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)sulfanyl]ethyl}-5H-pyrido [4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion (21)	24
2.4.7. 6-{2-[(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)sulfinyl]ethyl}-5H-pyrido[4,3- b]carbazol-5,11(6H)-dion (22) und 6-{2-[(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)sulfonyl]ethyl}-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion (23)	25

3. EXPERIMENTELLER TEIL.....	26
3.1. CHEMIKALIEN UND GERÄTE	26
3.2. SYNTHESE DER SAUERSTOFF INSERTIERTEN SEITENKETTEN	27
3.2.1. 2-(2-{{(2-Methyl-2-propanyl)(diphenyl)silyl}oxy}ethoxy)ethanol (2)	27
3.2.2. 2-(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethoxy)ethylmethansulfonat (3)	29
3.2.3. 2,2'- (1,3-dioxolane-2,2-diyl)diethanol (6)	31
3.2.4. 2-[2-(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]ethanol (7)	33
3.2.5. 1-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}-5-hydroxypentan-3-on (8)	36
3.2.6. 5-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}-3-oxopentyl-methansulfonat (9)	38
3.3. SYNTHESE DER SCHWEFEL INSERTIERTEN SEITENKETTE	40
3.3.1. 2-[(2-{{(2-Methyl-2-propanyl)(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)sulfanyl]ethanol (11)	40
3.3.2. {2-[(2-Chlorethyl)sulfanyl]ethoxy}{2-methyl-2-propanyl)diphenylsilan (12)	42
3.4. SYNTHESE DES GRUNDKÖRPERS	44
3.4.1. 1-(Methoxymethyl)-1H-indol-3-carbaldehyd (15)	45
3.4.2. 6-(Methoxymethyl)-5H,6H,11H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11-dion (17)	46
3.4.3. Synthese von 5H,6H,11H-Pyrido[4,3-b]carbazol-5,11-dion (18)	47
3.4.4. 6-[2-(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethoxy)ethyl]-5H-pyrido[4,3- b]carbazol-5,11 (6H)-dion (19)	48
3.4.5. 6-{5-[(tert-Butyldiphenylsilyl) oxy]-3-oxopentyl}-5H,6H,11H- pyrido[4,3-b]carbazole- 5,11-dion (20)	50
3.4.6. 6-{2-[(2-{{2-Methyl-2-propanyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)sulfanyl]ethyl}-5H-pyrido [4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion (21)	51
3.4.7. 6-{2-[(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)sulfinyl]ethyl}-5H- pyrido[4,3-b] carbazol-5,11(6H)-dion (22) und 6-{2-[(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl) sulfonyl]ethyl}-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion (23)	53
4. LITERATURVERZEICHNIS.....	55
5. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	57
6. ANHANG	58
6.1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	58
6.2. SPEKTREN	59
6.3. EXPOSÉ	96

1. Einleitung

1.1. WAS IST KREBS?

Es ist typisch für Krebserkrankungen, dass sich abnorme Zellen im Körper unkontrolliert teilen, wachsen und vermehren.¹ Diese Tumorzellen haben zusätzlich zu diesem erhöhten Teilungspotential noch eine verbesserte Überlebenschance (durch den Schutz vor Apoptose), sowie einen Verlust an Differenzierung und Unabhängigkeit von externen Stimuli.² Oft passiert es, dass sie dann auf weitere Organe und das umliegende Gewebe übergreifen, dieses zerstören und zusätzlich Fernabsiedelungen, so genannte Metastasen, entstehen, welche sich fast überall im Körper ausbreiten können.^{3,4}

Tatsächlich ist es möglich, dass alle Zelltypen im menschlichen Organismus spontan zu einem Tumor entarten können. Als Transformation bezeichnet man eine in vitro passierende Umwandlung einer somatischen Zelle, ausgehend von einem Tumovirus.

Was diese Erkrankung jedoch so komplex gestaltet sind die Unterschiede der verschiedenen Tumore in ihrer Herkunft, Diagnostik, Therapie und Prognostik.

Als die zwei Haupttypen der abnormalen „Wucherungen“ beschreibt die Medizin den benignen (nichtinvasiv und lokalisiert wachsend) – und den malignen (invasiv und metastasierend wachsend) Tumor. Bei letzterem spricht man dann von dem eigentlichen Krebs.³

1.2. STATISTIK BEZOGEN AUF ÖSTERREICH

39.906 Menschen erkrankten in Österreich im Jahr 2015 an Krebs. Mit 21.252 Neuerkrankungen sind es bei Männern etwas mehr als bei Frauen mit 18.654. Im selben Jahr endete eine Krebserkrankung bei 10.865 Männern und bei 9.344 Frauen tödlich. Diese Zahlen zeigen, dass ein Viertel der Todesfälle pro Jahr auf Krebs zurückzuführen ist.⁵

1.3. STATISTIK WELTWEIT

Weltweit betrachtet erkrankten im Jahre 2012 14 Millionen Menschen an Krebs. Drei Jahre später war Krebs für 8.8 Millionen Todesfälle verantwortlich, sprich jeder 6. Mensch starb an den Folgen dieser schweren Erkrankung.⁶

1.4. DIE THERAPIE

Operation:

Als lokal beschränkte Möglichkeit zur Entfernung eines Tumors wird die Operation gewählt. Es wird zusätzlich zum Tumor noch umliegendes, gesundes, Gewebe entfernt um sicher zu gehen, dass keine Reste im Körper verbleiben. Diese Möglichkeit ist besonders effektiv, falls davor keine Metastasen entstanden sind und kann im besten Fall auch als alleinige Therapiemaßnahme ausreichen. Trotzdem wird oft eine Nachbehandlung zum Beispiel mit Medikamenten durchgeführt.

Strahlentherapie:

Bei dieser Art der Behandlung wird der Erkrankungsherd mit ionisierenden Strahlen (Photonenstrahlung oder Korpuskularstrahlung) behandelt. Dieses Verfahren kann von außen, perkutan oder durch innerliches Einbringen einer Strahlungsquelle in eine Körperhöhle in der Nähe des Tumors, intracavitär genannt, erfolgen. Es gibt auch die Möglichkeit, kurzzeitig direkt die Organe (interstitiell) zu bestrahlen. Anzumerken ist aber, dass die Strahlen nicht nur das kranke, sondern auch das umliegende, gesunde Gewebe treffen. Deshalb bleiben auch akute Nebenwirkungen, wie Schleimhautentzündungen, Durchfälle und Hautrötungen nicht aus. Zu den chronischen Nebenwirkungen zählen, je nach bestrahltem Bereich, z.B. Hautverfärbungen, Mundtrockenheit, Verhärtungen des Unterhautfettgewebes.

Chemotherapie:

Darunter wird die Behandlung mit Arzneimitteln bzw. Medikamenten verstanden, mit dem Ziel, entartete Zellen abzutöten. Unterschieden werden hier die zytostatisch wirkenden, also jene die das Wachstum der Zelle hemmen und die zytotoxischen, welche die Zelle töten.

Es gibt vier verschiedenen Therapieformen, nämlich die kurative, die adjuvante, die neo-adjuvante und die palliative Chemotherapie, welche je nach Stadium der Erkrankung angewandt werden.

Durch den Angriff auf sich schnell teilenden Zellen werden auch gesunde Zellen dieses Typs in Mitleidenschaft gezogen, z.B. das Knochenmark, die Haarfollikel und Zellen des Magen-Darm-Traktes.⁷ Dies führt zu einer Reihe an schwerwiegenden Nebenwirkungen. Knochenmarksdepression, Blutbildveränderungen, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue (Müdigkeit) sowie Haarausfall gehören zu den gängigen Begleiterscheinungen einer Chemotherapie.

Es können aber auch langfristige Schäden an überlebenswichtigen Organen, wie Herz, Leber, Niere auftreten.⁸

Zu den oben genannten Therapieformen kommen noch einige weitere Möglichkeiten, wie die Antihormontherapie, die Immuntherapie (monoklonale AK, Vakzine, Zytokine, Interferone) und die so genannte zielgerichtete Therapie (mit Signaltransduktionshemmern, Angiogenesehemmern, Antikörpern, Proteasom-Hemmern, PARP-Hemmer etc.).⁹

1.4.1. Zytostatika

Zytostatika gehören zu den Chemotherapeutika.

Arten der Zytostatika:

An erster Stelle anzuführen sind die alkylierenden Substanzen wie zum Beispiel Stickstoff-Lost-Verbindungen, durch welche es nach Chloridabspaltung zu einem Ringschluss und gleichzeitig zur Bildung eines Aziridinium-Ions kommt, welches dann nucleophile Amino-, Hydroxyl- oder Carboxylgruppen in Proteine oder Nucleinsäuren alkyliert. Meistens treten durch den bifunktionellen Charakter dieser Substanzen ebenfalls zusätzlich Quervernetzungen innerhalb des DNA Strangs oder auch zwischen zwei Strängen auf.

Beispiele: Cyclophosphamid, Ifosfamid

Weitere bekannte Vertreter dieser Gruppe sind die Hydrazinderivate, welche durch das aktive Molekül Diazomethan die DNA methylieren.

Beispiele: Dacarbazin, Procarbazin

Darüber hinaus gibt es Platinverbindungen (Cisplatin, Carboplatin, etc.), die ähnlich wirken wie die erste Gruppe, nämlich durch Vernetzung von DNA-Strängen.

Durch die Gruppe der Hydroxyharnstoffe wird das Enzym Ribonucleotid-Reduktase gehemmt, welches für die Umwandlung von Ribonucleosiddiphosphaten in Desoxyribonukleotide verantwortlich ist, wodurch die DNA-Synthese blockiert wird.

Eine weitere wichtige Rolle spielen die Antimetabolite, welche sich in drei Untergruppen aufteilen:

Folsäure-Antagonisten, Purin- und Purinnucleosidanaloga, Pyrimidin- und Pyrimidinnucleosidanaloga.

Meistens wird durch den Einbau einer dieser Antimetabolite in die DNA oder RNA ihre Synthese gehemmt, um genauer zu sein, die Synthese von Nucleotiden und Nucleinsäuren. Beispiele hierfür sind Methotrexat, 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin und 5-Fluorouracil.

Die Mikrotubuli-Inhibitoren teilen sich auf in die Vinca-Alkaloide (Vincristin, Vinblastin...), die Taxane (Paclitaxel, Docetaxel) und Ixabepilon. Diese Mitosehemmstoffe binden an das Tubulin und blockieren so den Spindelapparat, die betroffenen Zellen können sich nicht mehr teilen und sterben ab.¹⁰

Als letztes anzuführen sind die Topoisomerase-Inhibitoren, bei welchen es Topoisomerase-I-Hemmer (z.B. Irinotecan und Topotecan) sowie Topoisomerase-II-Hemmer (z.B. Etoposid, Teniposid) gibt.

Ihr Wirkungsmechanismus beruht darauf Enzyme, welche für Reparaturmechanismen des Erbmateri als nötig sind, zu hemmen.¹¹

Die Nebenwirkungen der Zytostatika bestehen sowohl aus Sofortreaktionen (Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Diarrhoe), aus verzögert einsetzenden Problemen, wie Knochenmarkssuppression, Schleimhautschäden, Stomatitis, Haarausfall als auch aus den chronischen Leiden, wie Nieren- und Leberschäden, Teratogenität, Cardio- und Neurotoxizität.¹² Zusätzlich kann es zu indirekten Wirkungen wie der Erhöhung der Infektionsanfälligkeit durch die Schwächung des Immunsystems kommen.¹⁰

1.4.2. Anthracycline

Als weltweit gebräuchliche „Antibiotika mit zytostatischer Wirkung“ haben sich die Anthracycline manifestiert, da sie bei vielen unterschiedlichen Arten von Krebs eingesetzt werden können. Daunorubicin vor allem zur Behandlung von akuter lymphatischer Leukämie (ALL), akuter myeloischer Leukämie (AML) und Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)¹³. Doxorubicin für Leukämie, solide Tumore und maligne Lymphome.¹⁴ Die partialsynthetischen Derivate Idarubicin für ALL, AML und Epicubicin bei Mamma-, Ovarial-, Magen-, Bronchial- und Weichteilkarzinomen, sowie das voll synthetische Mitoxantron gegen Mamma-, und Prostatakarzinome, maligne Lymphome und Leukämie.¹⁵

Die sich nur durch eine Hydroxy-Gruppe am C-14 unterscheidenden Anthracycline Daunorubicin und Doxorubicin wurden in den 1960er Jahren durch Isolation aus dem Bakterium *Streptomyces peucetius* gewonnen.¹⁶ Aufgebaut sind sie aus einem Tetracyclinring, der mit einem Zucker, dem Daunosamin, glykosidisch verknüpft ist.¹⁷

Die zytostatische und zytotoxische Wirkung setzt sich aus mehreren Mechanismen zusammen. Einerseits aus der DNA-Interkalation andererseits aus der Topoisomerase-II-Hemmung, der Bildung freier Sauerstoffradikale (über den Chinonring) und aus Lipid Peroxidation.

Durch ihre planare Struktur können die Anthracycline durch nicht kovalente Bindung mit den Basenpaaren in der DNA, in diese interkalieren, wobei es zu einer Störung in der DNA- und RNA-Replikation und der Transkription kommt. Zudem wird Apoptose ausgelöst durch die Hemmung der Topoisomerase-II.¹⁸

Ebenfalls durch Interkalation und Vergiftung der Topoisomerase-II führt das synthetisch erzeugte tricyclische Anthracendion Mitoxantron zu DNA-Strangbrüchen. Hier ist die Bildung chinon-artiger freier Radikale nicht so stark ausgeprägt und somit verringert sich auch die Kardiotoxizität. Dazu kommt eine Abschwächung von Übelkeit und Erbrechen. Die Einsatzgebiete hierfür sind akute Leukämie und Brustkrebs.¹⁷

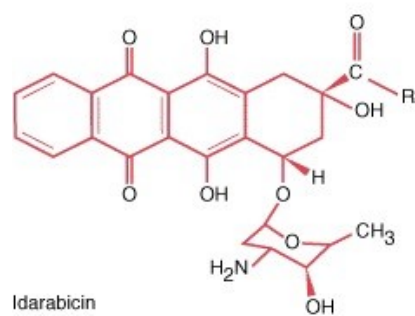
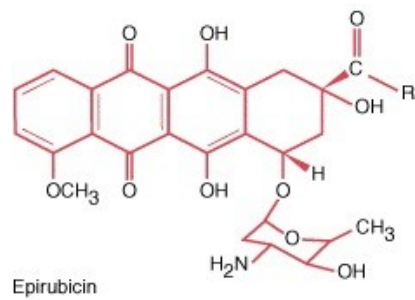
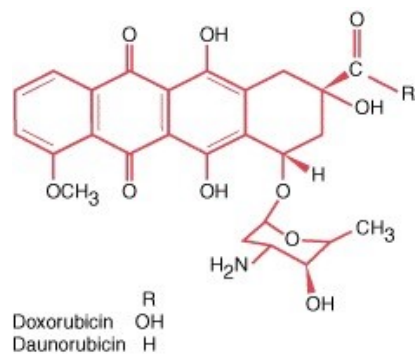


Abbildung 1: Strukturen der Anthracycline aus Rubin, Eric H., und William N. Hait. „Figure 52-5, [Structures of- Anthracyclines.].“ Text, 2003 ¹⁹

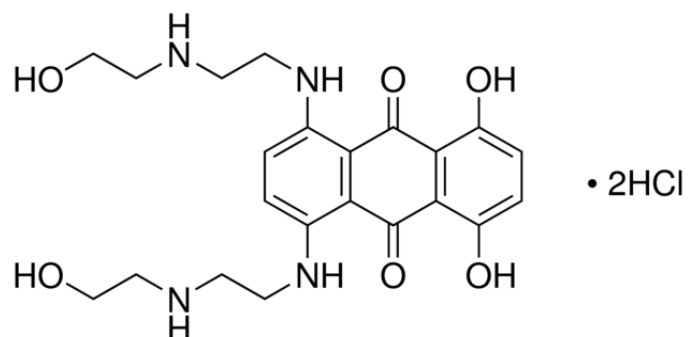


Abbildung 2: Mitoxantron dihydrochlorid, Sigma-Aldrich ²⁰

Der größte Nachteil dieser Wirkstoffgruppe liegt jedoch in den kardiotoxischen Effekten, welche sich sofort (3 Monate bis 1 Jahr nach Therapiebeendigung) oder auch bis zu 20 Jahre später (Spättoxizität) bemerkbar machen können.²¹ Ab einer kumulativen Dosis von 400 mg/m² tritt ein 5%iges Risiko einer Herzinsuffizienz auf, welches sich bei einer Dosis von 700 mg/m² bis auf 25 % erhöht²².

Die Ursachen für diese kardiotoxischen Effekte vermutet man in der Entstehung reaktiver Sauerstoff Spezies (ROS), einschließlich Sauerstoff- und Hydroxylradikalen, sowie Wasserstoffperoxid, über die Chinonstruktur des B Rings,²³ welche wiederum zu einer Schädigung der DNA, sowie der mRNA, der Proteine und der Lipide führen. Vor allem die Peroxidation von Lipiden macht einen Großteil dieser kardiotoxischen Eigenschaften aus.¹⁷

Dennoch ist ihre positive Wirkung in Bezug auf die Überlebenschancen heute nicht mehr wegzudenken. Es zeigt sich in Statistiken, dass die Überlebenschancen für Kinder mit Leukämie vor den 1960er Jahren ca. 30 % betrugen, sie hingegen heute dank der Anthracycline auf 80 % gestiegen sind.²⁴

2. Eigene Untersuchungen

2.1. ZIELSETZUNG

Ziel dieser Arbeit war es, einen bereits am Department für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, in der Abteilung der Arzneistoffsynthese, erfolgreich hergestellten tetracyclischen Grundkörper **18**, mit Hilfe unterschiedlicher Seitenketten, in seiner zytotoxischen Wirkung zu verstärken und so gleichzeitig die Substanzbibliothek ähnlich strukturierter Derivate zu erweitern.

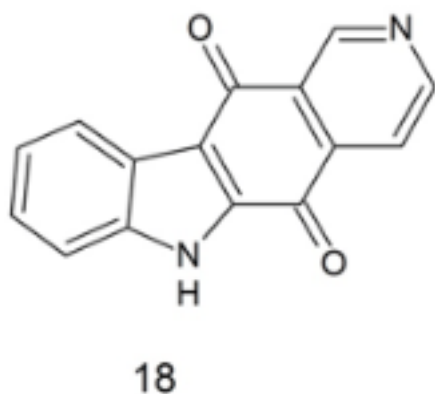


Abbildung 3: Grundkörper

Die Grundlage meiner Synthesewege lieferte die Publikation von *Nagel 2015*.²³

Es wurden zwei sauerstoffhaltige- **3**, **9** und eine schwefelhaltige-Seitenkette **12** synthetisiert, welche jeweils an einem Ende durch die Schutzgruppe t-Butyldiphenylsilyl Chlorid geschützt und am anderen Ende mit einer Abgangsgruppe, einem Chlorid oder Mesylat, bis zum Alkylieren versehen wurden.

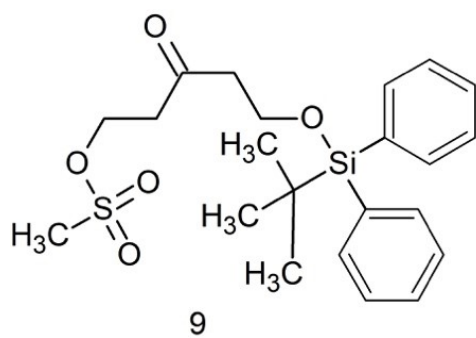
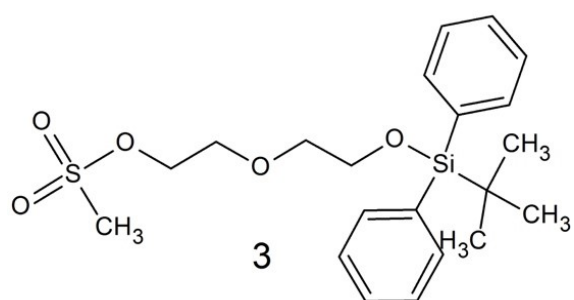
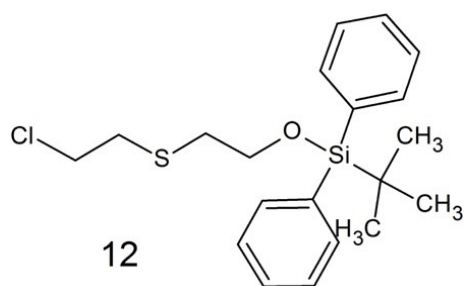
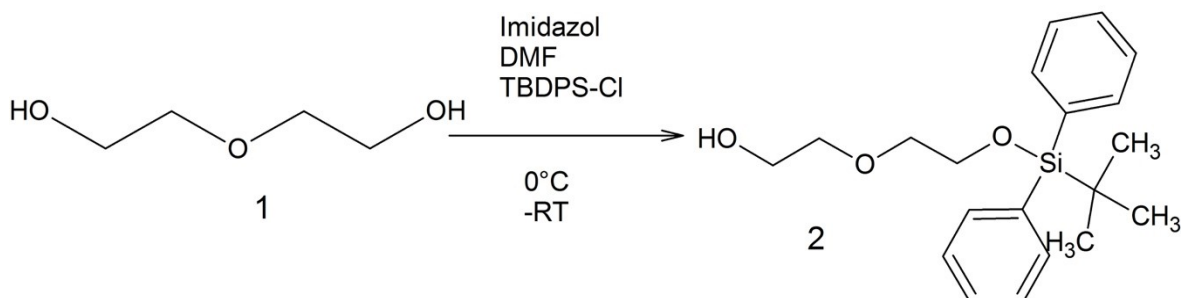


Abbildung 4: Seitenketten für die Alkylierung

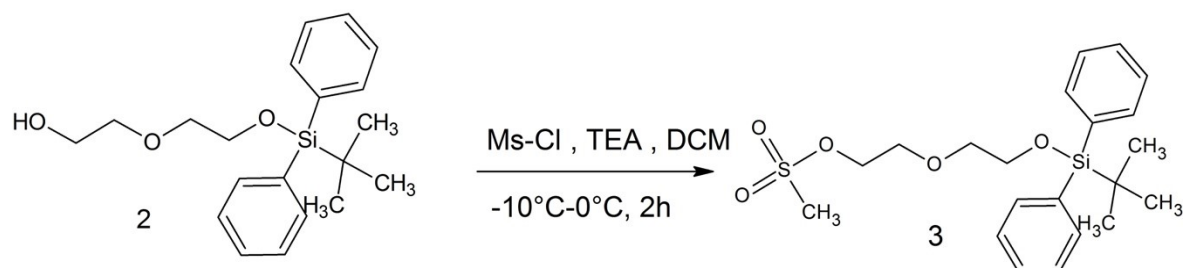
2.2. SYNTHESE DER SAUERSTOFF INSERTIERTEN SEITENKETTEN

2.2.1. 2-(2-{[(2-Methyl-2-propanyl)(diphenyl)silyl]oxy}ethoxy)ethanol (2)



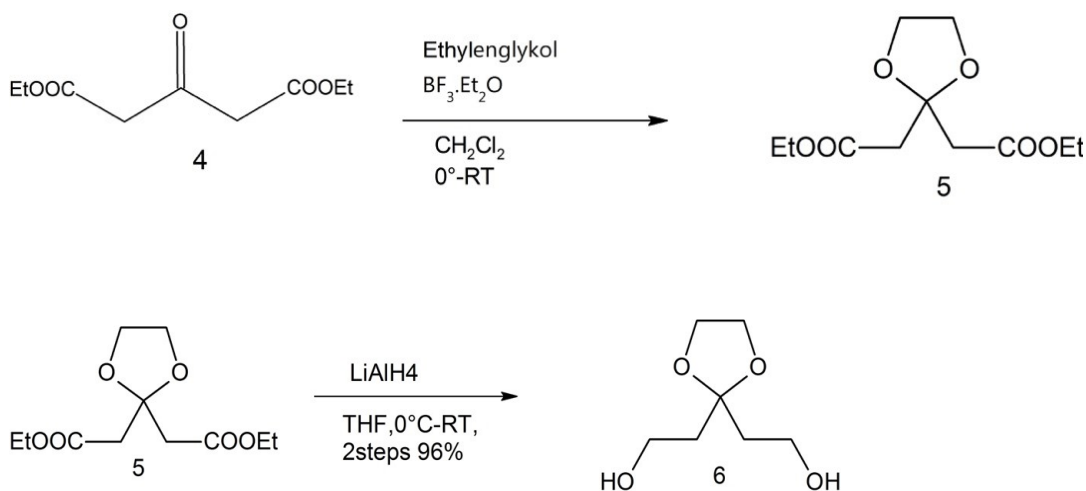
Gemäß der Vorschrift von *Shahabi Mohammad Shahi 2016*²⁵ wurde eine der beiden Hydroxy-Gruppen der kommerziell erhältlichen Ausgangsverbindung **1** mit tert-Butyldiphenylsilylchlorid unter Verwendung von Natriumhydrid geschützt. Nach 17 h Rühren bei Raumtemperatur ist eine Veränderung der Reaktionsmischung von trüb weiß bis fast klar zu beobachten. Nach dem Aufarbeiten wurde die nicht reine Substanz säulenchromatographisch gereinigt um das gewünschte Produkt **2** zu erhalten.

2.2.2. 2-(2-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethoxy)ethylmethanesulfonat (**3**)



Im nächsten Schritt wurde weiter nach *Shahabi Mohammad Shahi 2016*²⁵ gearbeitet und die ungeschützte OH-Gruppe unter Verwendung von Methansulfonylchlorid zu einem Mesylat umgesetzt. Die Aufarbeitung gemäß *Whelton and Huitric 1970*²⁶ erfolgte mittels Eiswasser, gefolgt von 10 % HCl, NaHCO_3 und NaCl. Nach der NMR-spektroskopischen Kontrolle war keine weitere Reinigung erforderlich, die Ausbeute an **3** betrug 90 %.

2.2.3. 2,2'-(1,3-Dioxolan-2,2-diyl)diethanol (6)



Um ausgehend von dem Dicarboxylat **4** über das Ethylenketal **5** zum Diol **6** zu gelangen, wurde der Vorschrift von *Kudoh u. a., 2010*²⁷ gefolgt. Als Katalysator für die Acetalisierung diente hier das an der Luft leicht entzündliche Bortrifluoriddiethylätherat, ein Lewis-Säure-Basen Addukt.

Da das Acetal **5** nicht unter UV sichtbar war wurden die DC-Platten mit einer Reagenslösung aus Essigsäure, Schwefelsäure, Anisaldehyd (=4-Methoxybenzaldehyd) und Methanol besprüht und für 5 Minuten bei 100°C in den Trockenschrank gelegt.

Die Aufarbeitung erfolgte durch Extraktion mit EtOAc und dem anschließenden Waschen der organischen Phase mit H_2O und wässriger NaCl-Lösung. Schlussendlich wurde über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotavapor eingeeengt.

Diese Schritte wurden dann nochmals mit dem über Nacht an der Hochvakuumpumpe getrockneten Rohprodukt wiederholt.

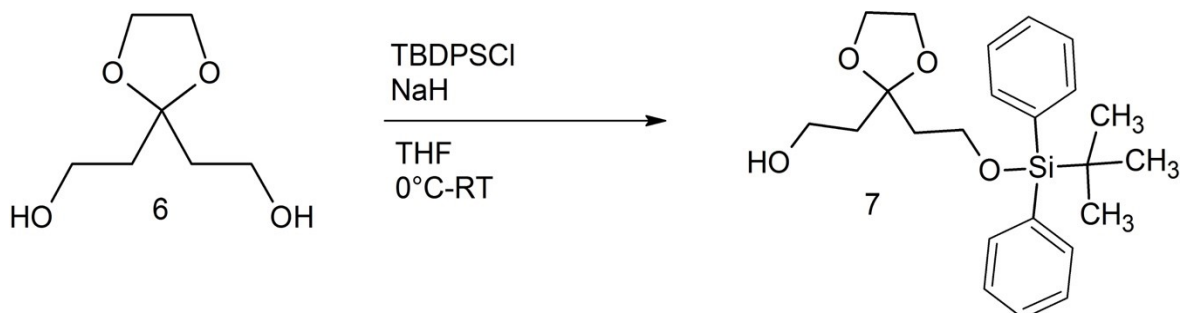
Als nächstes wurde **5** mit Lithiumaluminiumhydrid unter Argon-Atmosphäre und mit trockenem THF reduziert. Das Reduktionsmittel LiAlH_4 wurde bei ca. 0 °C hinzutropft. Nach 15 h Rühren bei Raumtemperatur hat die Mischung eine hellgelbe Farbe angenommen. Die DC-Analysen wurden mit derselben Reagenslösung durchgeführt wie oben beschrieben.

Beim Hinzutropfen von 2.0 M NaOH kam es zu einer heftigen Reaktion auf Grund der H_2 -Freisetzung. Nach Versiegen dieser Reaktion wurde anschließend noch für 30 Minuten gerührt, wobei ein Gel entstand. Das über Celit abgefilterte Gel wurde insgesamt dreimal mit viel Aceton gewaschen und dann eine Co-Evaporation des Rückstandes mit 2-Propanol durchgeführt.

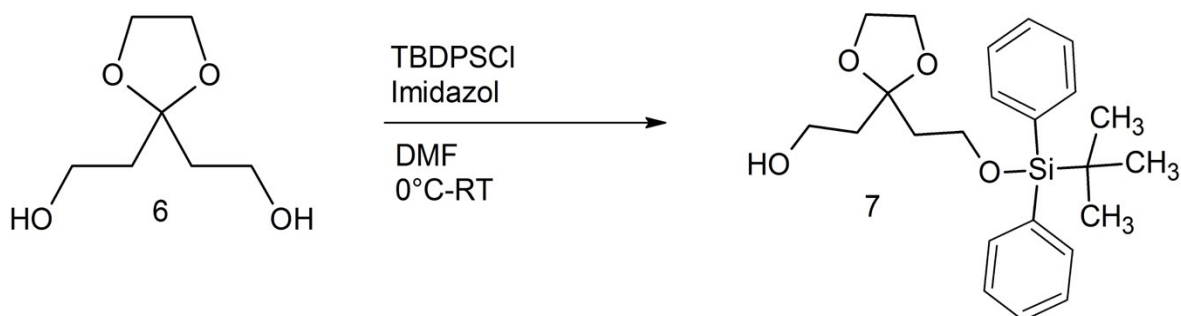
Die in der Vorschrift angegebene sehr hohe Ausbeute an **6** konnte allerdings nicht erreicht werden.

2.2.4. 2-[2-(2-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]ethanol (7)

V1:



V2:



Variante 1 :

Zum Erzielen der TBDPSCI geschützten Verbindung **7** wurde bei Variante 1 wie von *Kudoh u. a., 2010*²⁷ beschrieben vorgegangen.

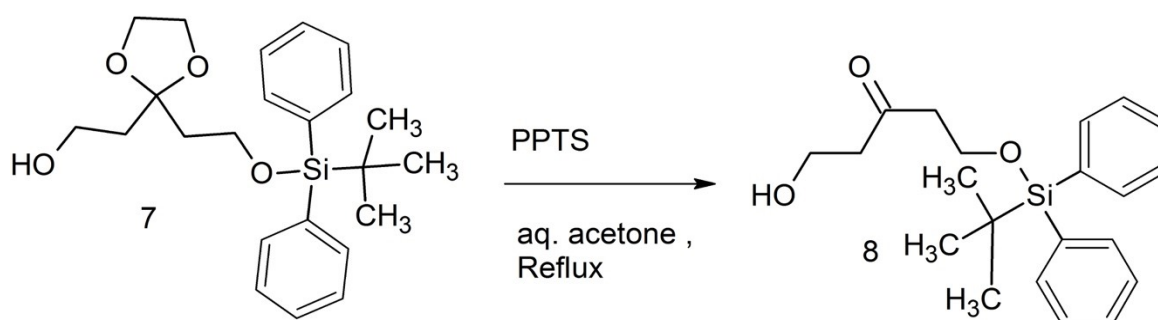
Als Base diente hier Natriumhydrid (60 % in Mineralöl) und als Lösungsmittel wurde abs. Dimethylformamid verwendet. Nach 69 h Rühren bei RT war die Mischung trüb-weiß und auf der DC-Folie kein Edukt mehr zu sehen. Daraufhin wurde eine geringe Menge Essigsäure zugesetzt, gefolgt von NaHCO₃ und MeOH. Das Rohprodukt wurde nach dem Filtrieren mit Aceton gewaschen und mit der Mitteldrucksäule gereinigt.

Variante 2:

Als Vorlage diente hier die Dissertation von *Shabi Mohammad Shahi 2016*²⁵.

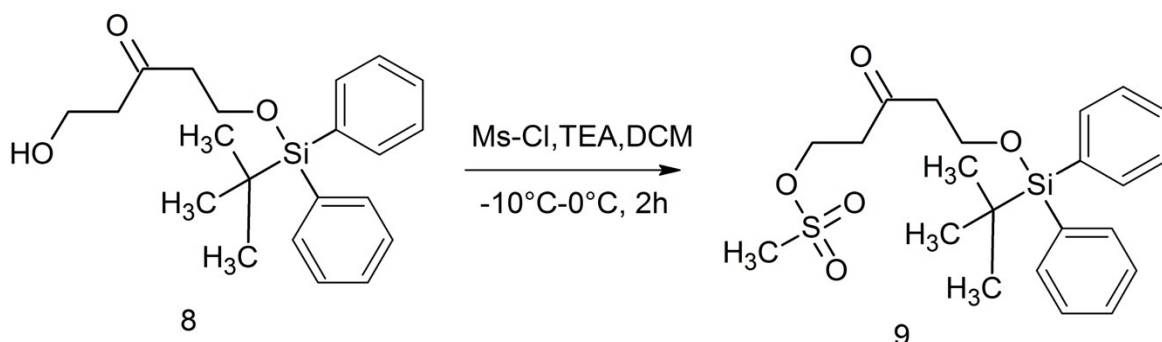
Gearbeitet wurde mit Imidazol als Base. Diese Reaktion war viel schneller durchzuführen, lieferte jedoch eine etwas geringere Ausbeute. Als optischer Unterschied anzumerken ist das ebenfalls weißliche, jedoch klare Aussehen während der Reaktion. Zum Stoppen der Reaktion wurde Wasser zugegeben und anschließend mit CH_2Cl_2 extrahiert. Das Rohprodukt musste ebenfalls mit Hilfe der Säule gereinigt werden.

2.2.5. 1-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}-5-hydroxypentan-3-on (8)



Um aus dem Acetal **7** das Keton **8** herzustellen, wurde weiter gemäß *Kudoh u. a., 2010*²⁷ gearbeitet. Als Katalysator für die Reaktion diente Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS), gemischt mit Wasser und Aceton. Bei dieser Reaktion wurde insgesamt 4 h unter Reflux gerührt. Nach dem Reinigen mittels Säulenchromatographie zeigte das NMR die gewünschte Struktur **8** frei von Nebenprodukten.

2.2.6. 5-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}-3-oxopentyl-methanesulfonat (9)



Unter Befolgung des Protokolls von *Shahabi Mohammad Shahi 2016*²⁵ wurde aus dem Alkohol **8** durch Verwendung von Methansulfonylchlorid in abs. CH₂Cl₂ das Mesylat **9** hergestellt. Nach der Aufarbeitung laut *Whelton and Huitric 1970* war auf der DC-Folie über dem Spot von **9** noch ein zusätzlicher Spot erkennbar. Nach dreimaliger Säulenchromatographie war gemäß NMR und HRMS die Verbindung **9** rein.

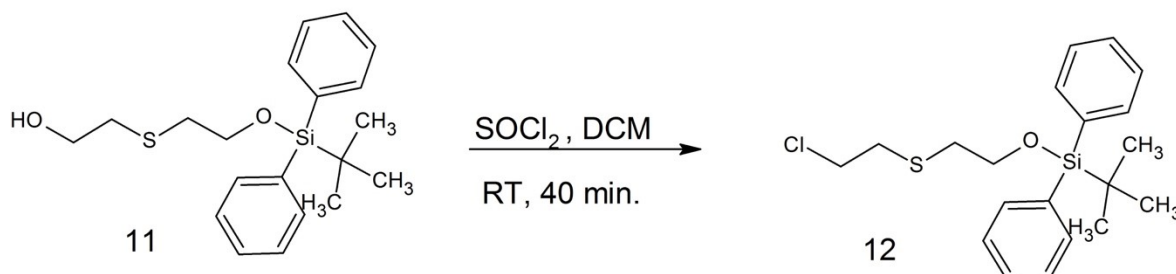
2.3. SYNTHESE DER SCHWEFEL INSERTIERTEN SEITENKETTE

2.3.1. 2-[(2-{[(2-Methyl-2-propanyl)(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)sulfanyl]ethanol (**11**)



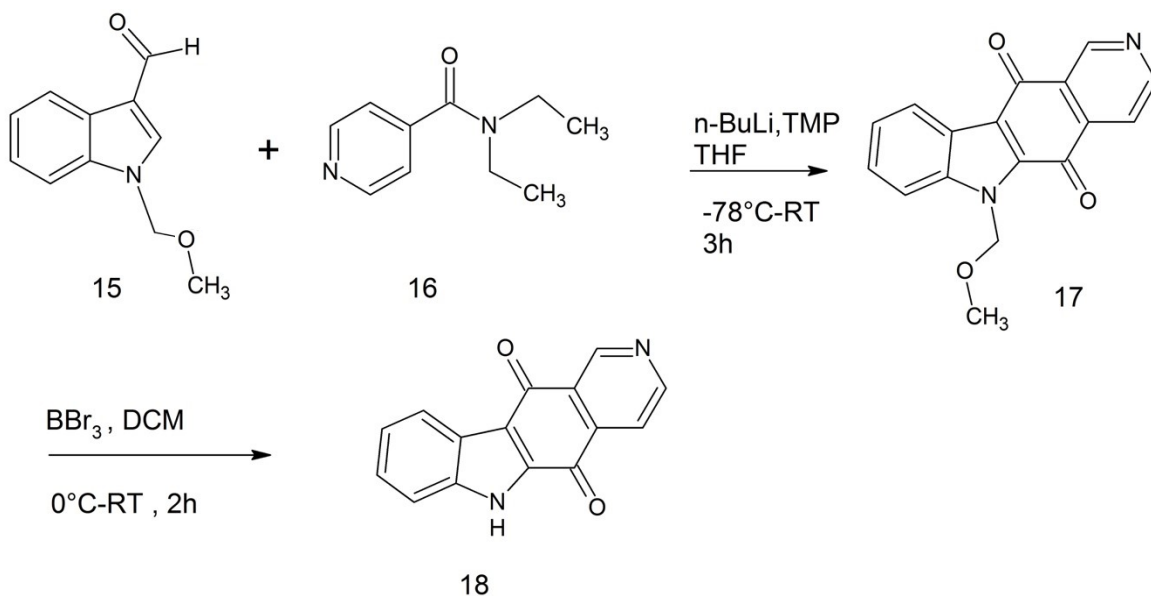
Als Vorgabe zum Schützen einer der Hydroxygruppen des Diols **10** diente abermals *Shahabi Mohammad Shahi 2016*²⁵, lieferte aber **11** in nur 27%iger Ausbeute.

2.3.2. {2-[(2-Chlorethyl)sulfanyl]ethoxy}(2-methyl-2-propanyl)diphenylsilan (**12**)

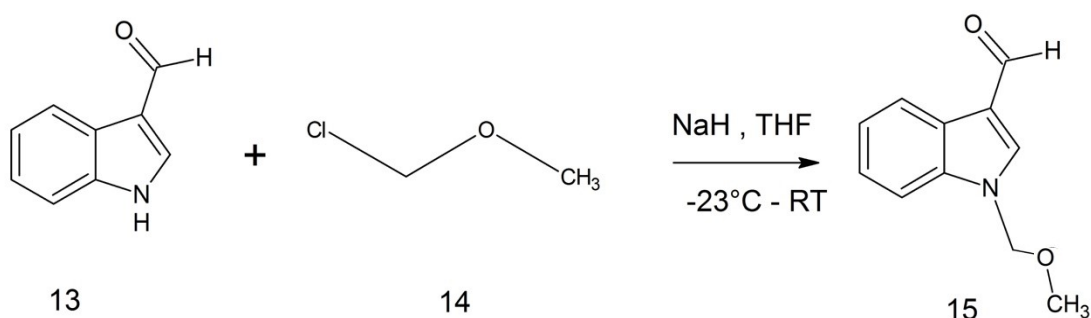


Zur Umwandlung des Alkohols **11** in das entsprechende Chlorid **12** wurde gemäß *Shahabi Mohammad Shahi 2016*²⁵ gearbeitet. Nach der erfolgreichen Synthese mit einer Ausbeute von 95 % waren keine weiteren Reinigungsschritte nötig.

2.4. SYNTHESE DES GRUNDKÖRPERS

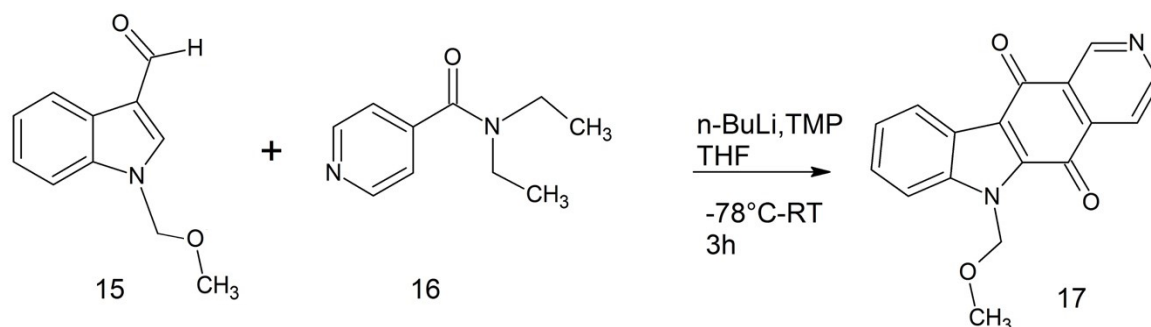


2.4.1. 1-(Methoxymethyl)-1H-indole-3-carbaldehyd (**15**)



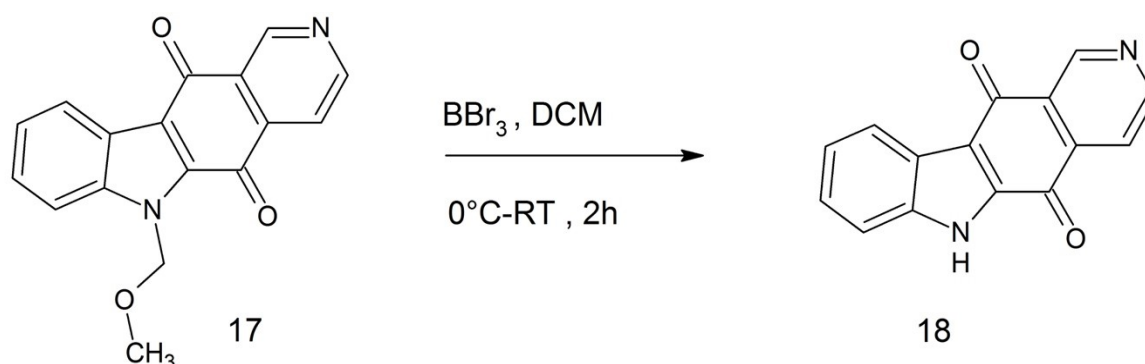
Vor der Herstellung des MOM-geschützten Grundkörpers **15** musste noch eine der beiden Ausgangsverbindungen hergestellt werden, nach einem Protokoll von *Nagel 2015*²³. Zu einer Suspension aus NaH (60%ige Dispersion in Mineralöl) in abs. THF wurde bei -23°C 1H-Indol-3-carbaldehyd **13** zugesetzt. Nach dem Erreichen von Raumtemperatur wurde noch 30 Minuten gerührt. Bei -23°C wurde dann Chloro(methoxy)methan **14** hinzugegeben und bei Raumtemperatur 45 Minuten gerührt. Danach wurde mit 5%iger wässriger NaHCO_3 -Lösung verdünnt und anschließend mit Diethylether ausgeschüttelt. Der Rückstand wurde zum weiteren Reinigen aus Hexan/ EtOAc (1+1) umkristallisiert. Es entstand das Produkt **15** in Form hell-beiger Kristalle.

2.4.2. 6-(Methoxymethyl)-5H,6H,11H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11-dion (**17**)



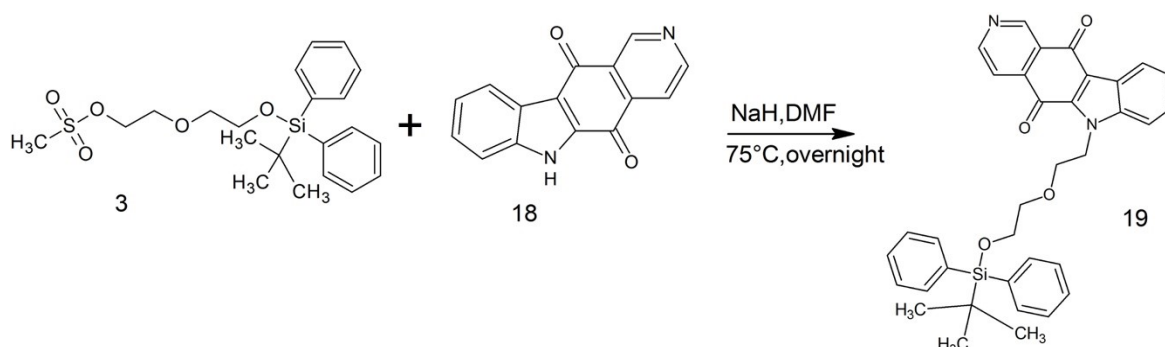
Die Synthese des MOM-geschützten Pyridocarbazoldions **17** erfolgte wie in der Dissertation von Nagel 2015²³ beschrieben. Begonnen wurde mit tropfenweiser Zugabe von TMP zu einer Lösung von n-BuLi in abs. THF, unter einer Argon-Atmosphäre, bei -70 °C. Die Lithium-TMP-Lösung durfte sich innerhalb von 30 Minuten auf -5 °C bis 0 °C erwärmen und wurde weitere 30 Minuten bei der gleichen Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung auf -78 °C wurde eine Lösung von **15** und **16** in abs. THF tropfenweise zugegeben, wobei die Temperatur unter -65 °C gehalten werden musste. Nach Aufwärmen auf RT wurde 2 h lang gerührt und dann mit Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum eingedunstet. Der dunkelorange Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 5+5) gereinigt und aus Ethylacetat umkristallisiert, wobei das gewünschte Produkt **17** in Form oranger Nadeln vorlag.

2.4.3. 5H,6H,11H-Pyrido[4,3-b]carbazol-5,11-dion (**18**)



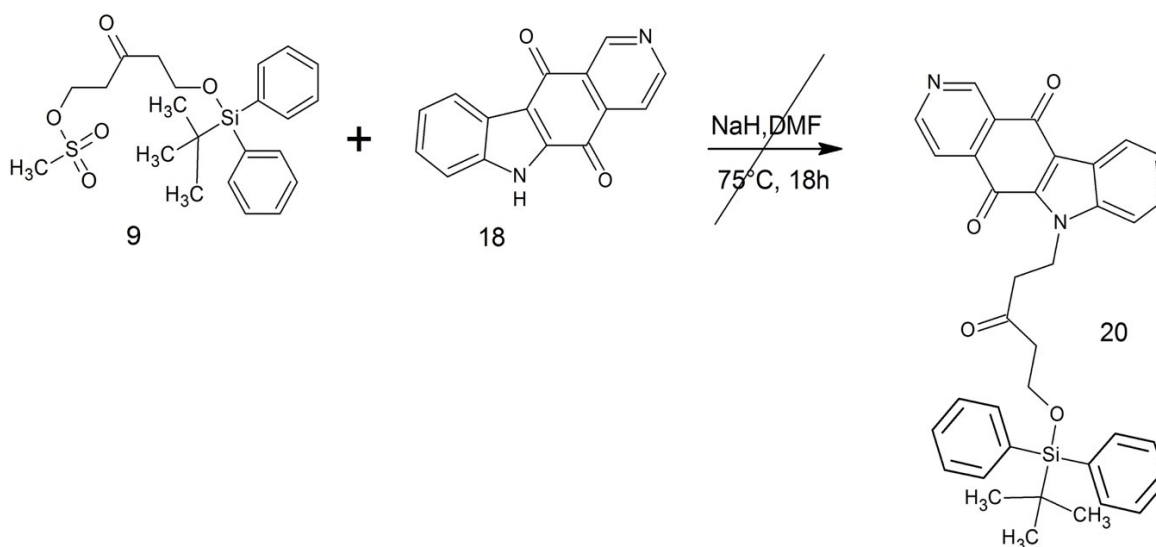
Zur Abspaltung der MOM-Schutzgruppe wurde ebenfalls nach *Nagel 2015*²³ gearbeitet. Zu einer eiskalten Mischung aus **17** in abs. CH_2Cl_2 wurde eine Lösung aus BBr_3 (1 M in CH_2Cl_2) hinzugetropft und nach dem Erreichen von Raumtemperatur 1 h lang gerührt. Anschließend wurde mit gesättigter wässriger NaHCO_3 Lösung verdünnt und bei 60°C für eine weitere Stunde gerührt. Nach dem Abkühlen des Kolbens wurde das Rohprodukt filtriert und der Filtrerrückstand zuerst mit kaltem Wasser und dann mit CH_2Cl_2 gewaschen um das in diesem LM lösliche Edukt vollständig zu entfernen. Danach wurde aus Ethylacetat umkristallisiert, um das gewünschte Produkt **18** als orange Kristalle zu erhalten.

2.4.4. 6-[2-(2-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethoxy)ethyl]-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion (19)



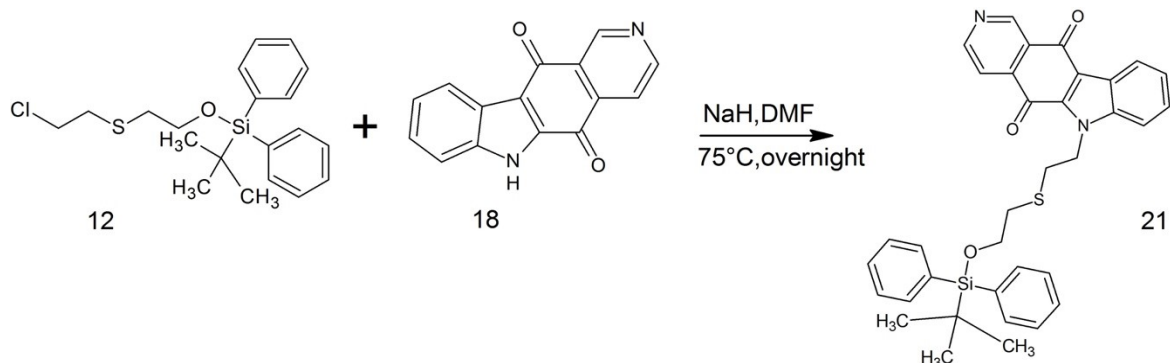
Für die Alkylierung des Grundkörpers **18** mit der Seitenkette **3** wurde dem Protokoll Nagel 2015²³ gefolgt. Bei 0 °C wurde zu einer Suspension aus NaH (60 % in Mineralöl) in abs. DMF eine Lösung aus **18** in abs. DMF hinzutropft und 60 Minuten gerührt. Nach dem Zusatz der Seitenkette **3** wurde die Mischung bei 75 °C für insgesamt 18 h rühren gelassen und nach einer DC Kontrolle, bei welcher kein Edukt mehr zu sehen war mit wässr. NH₄Cl verdünnt. Es wurde dreimal mit EtOAc extrahiert und die organischen Phasen vereint. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wurde durch Celit filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde auf der Mitteldrucksäule gereinigt (FM: Hexan/EtOAc+1%TEA 9+1) und aus Hexan/EtOAc (1+1) umkristallisiert. Bereits während des Zusatzes der Lösungsmittel bei Raumtemperatur fielen orange Kristalle aus. Nach dem Trocknen bei 60 °C bestätigten NMR und HRMS Vermessungen das reine Produkt **19**.

2.4.5. 6-{5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-3-oxopentyl}-5H,6H,11H-pyrido[4,3-*b*]carbazol-5,11-dion (**20**)



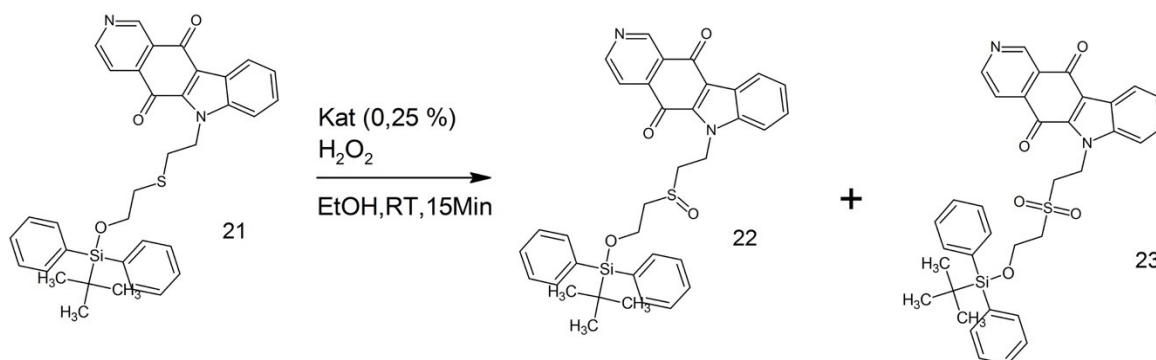
Für diese Alkylierung diente die Vorschrift laut *Nagel 2015*²³. Bei 0 °C wurde zu einer Suspension aus NaH (60 % in Mineralöl) in abs. DMF eine Lösung von **18** in abs. DMF hinzutropft und 60 Minuten gerührt. Nach dem Zusatz der Seitenkette **9** wurde die Mischung bei 75 °C für insgesamt 18 h rühren gelassen und nach einer DC Kontrolle, bei welcher das vermeintliche Produkt auf derselben Höhe erschien wie der Grundkörper wurde mit wässr. NH₄Cl verdünnt. Es wurde dreimal mit EtOAc extrahiert und die organischen Phasen vereint. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wurde durch Celit filtriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde auf der Mitteldrucksäule gereinigt (FM: Gradient Hexan/EtOAc+1 % TEA 9+1 bis 5+5) und eingengt. Der entstandene orange feste Rückstand enthielt, nach der NMR und HRMS Auswertung, nicht das gewünschte Produkt, sondern nur den Grundkörper, die Seitenkette war nicht mehr zu sehen. Offensichtlich ist es nicht möglich, die Seitenkette **9** mit freier Ketofunktion für die Alkylierung zu verwenden. Eine Lösungsmöglichkeit bestünde daher darin, diese Synthese mit der Seitenkette **8** mit intakter Acetalgruppe erneut zu versuchen.

2.4.6. 6-{2-[(2-{[2-Methyl-2-propanyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)sulfanyl]ethyl}-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion (21)



Als Anleitung für diese Synthese diente wieder *Nagel 2015*²³. Es wurde bei 0 °C zu einer kurz davor hergestellten Suspension aus NaH (60 % in Mineralöl) in abs. DMF eine Lösung aus **18** in abs. DMF hinzuge tropft und 60 Minuten gerührt. Nach dem Zusatz der Seitenkette **12** wurde die Mischung bei 75 °C für insgesamt 20 h rühren gelassen und nach einer DC Kontrolle, bei welcher das Edukt nicht mehr zu sehen war mit gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung verdünnt. Es wurde dreimal mit EtOAc extrahiert und die organischen Phasen vereint. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wurde durch Celit filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde auf der Mitteldrucksäule gereinigt (FM: Hexan/EtOAc+1 % TEA 7+3) und aus Hexan/EtOAc (1+1) umkristallisiert. Produkt **21** liegt in Form rötlicher Kristalle vor.

**2.4.7. 6-{2-[(2-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)sulfinyl]ethyl}-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion (22) und
6-{2-[(2-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)sulfonyl]ethyl}-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion (23)**



Für die Synthese des Sulfons **23** wurde den beiden Protokollen *Baciacchi, Gerini, and Lapi 2004*²⁸ und *Shahabi Mohammad Shahi 2016*²⁵ gefolgt, wobei zusätzlich noch das Sulfoxid **22** entstand. Das schwer lösliche Edukt **21** wurde in einer CH₂Cl₂/Ethanol 1+1 Mischung gelöst und der 0,25 % Katalysator Eisen(+III)-chlorid-5,10,15,20-tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin, suspendiert in Ethanol, hinzugegeben. Dann wurde innerhalb von 5 Minuten eine zuvor in einem anderen Gefäß vorbereitete 30%ige wässrige H₂O₂-Lösung, welche als Redox-Partner wirkt, zugetropft und daraufhin für exakt 10 Minuten gerührt. 3 Minuten nach der vollständigen H₂O₂-Zugabe wurde eine DC-Kontrolle durchgeführt, welche zeigt, dass bereits das gesamte Edukt verbraucht wurde und zusätzlich zu dem gewünschten Produkt **23** noch das Sulfoxid **22** entstand. Nach einer weiteren DC Kontrolle unmittelbar vor dem Stoppen der Reaktion mit Natriumdithionit und Wasser, hat sich nichts mehr verändert. Nach dem mehrmaligen Extrahieren mit CH₂Cl₂ wurde über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde auf Kieselgel aufgezogen um ihn säulenchromatographisch zu reinigen (FM: Hexan/EtOAc 8+2 bis 5+5). Die Fraktionen mit dem jeweiligen Produkt wurden separat eingengt. Die Ausbeute des Sulfoxids **22** betrug 41 % in Form helloranger Kristalle und die des Sulfons **23** betrug 57 % in Form dunkeloranger Kristalle. Die Vermessungen beider Produkte mit NMR und HRMS bestätigten die beiden Strukturen.

3. Experimenteller Teil

3.1. CHEMIKALIEN UND GERÄTE

Analysen

^1H - and ^{13}C -NMR Spektren wurden mit demselben Bruker Avance 400-Spektrometer (400.23 MHz für ^1H , 100.65 MHz für ^{13}C) aufgenommen.

Die chemischen Verschiebungen (δ) sind vermerkt in parts per million (ppm) und das jeweilige Lösungsmittel wurde als interner Standard in Bezug auf TMS (Tetramethylsilane) mit den Werten $\delta=7.26\text{ppm}$ (^1H in CDCl_3), $\delta=77.0\text{ppm}$ (^{13}C in CDCl_3), hergenommen.

Hochauflösende MS-Spektren wurden mit dem Bruker maXis HD Qq-TOF-Massenspektrometer aufgenommen.

Chromatographie

Gearbeitet wurde mit der Methode der Dünnschichtchromatographie: Verwendet wurden DC-Fertigfolien ALUGRAM® Xtra SIL G/UV₂₅₄.

Schicht: 0,22 mm Kieselgel 60 mit Fluoreszenz-Indikator UV₂₅₄ von Macherey-Nagel

Mitteldrucksäule

Biotage Isolera® Prime mit Verwendung von SNAP KP-Sil Säulenkartuschen (25 g, 50 g und 100 g)

Chemikalien

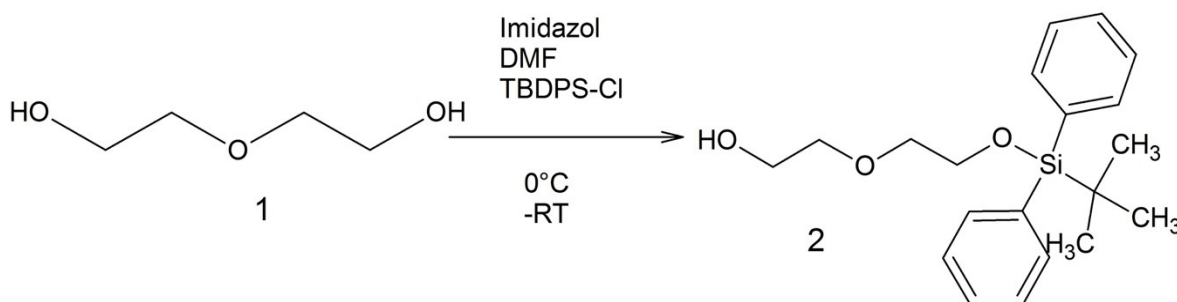
Bezugsquellen:

Sigma Aldrich (<https://www.sigmaaldrich.com>)

TCI Chemicals (<http://www.tcichemicals.com/de/eu/>)

3.2. SYNTHESE DER SAUERSTOFF INSERTIERTEN SEITENKETTEN

3.2.1. 2-(2-{[(2-Methyl-2-propanyl)(diphenyl)silyl]oxy}ethoxy)ethanol (2)²⁵



Alle verwendeten Glasgeräte werden im Trockenschrank für mindestens 1 h ausgeheizt und es wird unter Argon-Atmosphäre gearbeitet. Bei Raumtemperatur wird eine Mischung aus Imidazol 6,4 g (94,2 mmol) und 10,0 g (94,2 mmol) Diethylenglykol in abs. Dimethylformamid hergestellt. Nach dem Abkühlen auf 0 °C werden 25,9 g (94,2 mmol) tert. Butyldiphenylsilylchlorid hinzuge tropft. Die Mischung wird 2 h bei 0 °C und dann über Nacht für insgesamt 17 h bei Raumtemperatur rühren gelassen. Mit Hilfe von Dünnschichtchromatographie wird festgestellt, dass alles Edukt verbraucht ist und somit wird zum Stoppen der Reaktion mit Wasser verdünnt. Die Wasserphase wird dreimal mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt und alle organischen Phasen gesammelt und über Na₂SO₄ getrocknet. Dann wird abfiltriert und am Rotavapor eingeeengt. Der Rückstand wird auf Kieselgel aufgezogen und mit der Mitteldrucksäule gereinigt (FM: Gradient Hexan/Ethylacetat, 9+1 bis 7+3). Die das Rohprodukt enthaltenden Fraktionen werden wiederrum eingeeengt.

Ausbeute: 13,00 g (40 %) gelbes Öl

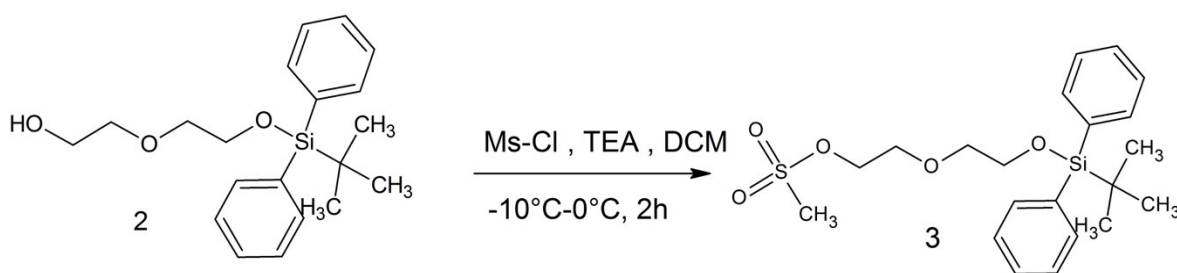
Charakterisierung:

HRMS: m/z calculated for $C_{20}H_{28}NaO_3Si$ ($[M+Na]^+$): 367,1700; found: 367,1706.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.06 (s, 9H, $-(CH_3)_3$), 2.05 (s, 1H-OH), 3.59 (m, 2H, -O-C2H₂), 3.62 (m, 2H, -O-C1H₂), 3.70 (m, 2H, HO-C1-H₂), 3.82 (m, 2H, -Si-O-CH₂), 7.39 (m, 4H, 2x(C3'H, C5' H)), 7.42 (m, 2H, 2x((C4'H))), 7.69 (m, 4H, 2x(C2'H, C6'H)).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 61.9 (HO-C1), 63.5 (Si-O-C2), 72.2 (O-C2), 72.4 (-O-C1).

3.2.2. 2-(2-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethoxy)ethylmethansulfonat (**3**)^{25,26}



Zu einer Mischung aus 10,38 g (30,2 mmol) Alkohol **2** und 6,10 g (60,3 mmol) abs. Triethylamin in abs. CH_2Cl_2 werden bei -10°C 6,90 g (60,3 mmol) Methansulfonsäurechlorid langsam hinzutropft. Die Temperatur soll nicht mehr als 0°C erreichen. Danach wird 1 h bei -10°C und 1 h bei Raumtemperatur rühren gelassen. Anschließend wird mit CH_2Cl_2 extrahiert und die organische Phase mit Eiswasser, 10 % HCl, gesättigter NaHCO_3 Lösung und schlussendlich mit NaCl gewaschen. Die organische Phase wird am Rotavapor eingengt um das reine Produkt zu erhalten.

Ausbeute: 11,53 g (90 %), gelbes Öl

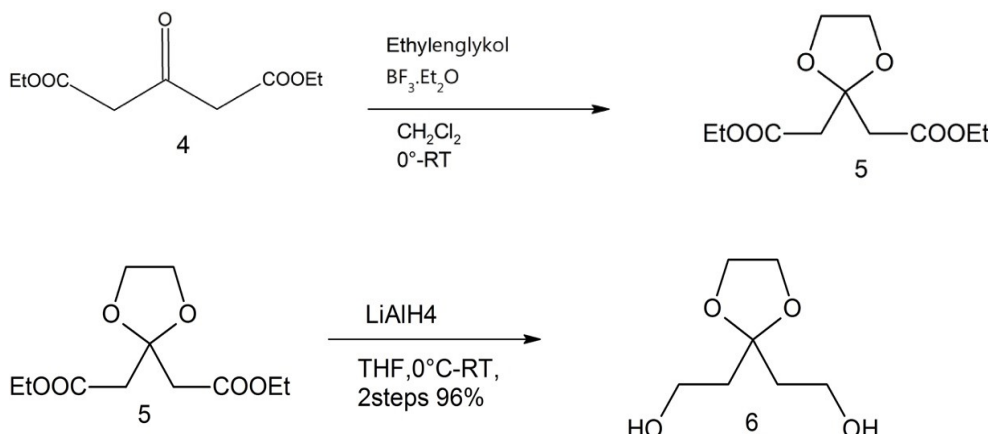
Charakterisierung:

HRMS: m/z calculated for $C_{21}H_{30}NaO_5Si([M+Na]_+)$: 445,1475; found: 445,1485.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05 (s, 9H, $-(CH_3)_3$), 3.00 (s, 3H, $-S-CH_3$), 3.62 (m, 2H, $-O-CH_2$), 3.75 (m, 2H, $-O-CH_2$), 3.82 (m, 2H, $Si-O-CH_2$), 4.35 (m, 2H, $-S-O-CH_2$), 7.39 (m, 4H, $2 \times (C3'H, C5'H)$), 7.43 (m, 2H, $2 \times (C4'H)$), 7.68 (m, 4H, $2 \times (C2'H, C6'H)$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.2 ($-\underline{C}(CH_3)_3$), 26.8 ($-\underline{C}(CH_3)_3$), 37.7 ($-S-C$), 63.5 ($-Si-O-C$), 69.1 ($-O-C2$), 69.3 ($-S-O-C$), 72.7 ($-O-C1$), 127.7 ($C'3, C'5$), 129.7 ($C'4$), 133.5 ($C'1$), 135.6 ($C'2, C'6$).

3.2.3. 2,2'-(1,3-dioxolane-2,2-diyl)diethanol (**6**)²⁷



Eine Mischung aus 12,0 g (59,3 mmol) Diethylaceton-1,3-dicarboxylat, 13,25 ml Ethylenglykol (258 mmol) und 11,29 ml (79,6 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in abs. CH_2Cl_2 wird für 90 Minuten bei 0°C und weitere 46 h bei Raumtemperatur rühren gelassen. Danach wird bei einer Temperatur von 0°C H_2O hinzugefügt und weitere 30 Minuten bei 0°C gerührt. Dann wird mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase mit H_2O und NaCl gewaschen, anschließend über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotavapor eingeeengt. Der Rückstand wird in einem 250 ml Rundkolben über Nacht an die Hochvakuumpumpe gehängt und danach nochmals wie oben beschrieben behandelt und genauso aufgearbeitet. Anschließend wird eine DC Kontrolle durchgeführt mit Hilfe eines Sprühreagens aus Essig-, Schwefelsäure, Anisaldehyd (=4-Methoxybenzaldehyd) und Methanol. Die DC Platte kommt für 5 Minuten bei 100°C in den Trockenschrank (FM: Hexan/Ethylacetat 5+5).

Es entsteht das Zwischenprodukt **5** als viskoses Öl.

26,1 g Rohprodukt **5** und LiAlH_4 (1.0 M in THF, 120 ml) gelöst in abs. THF werden bei 0°C für 1 h und weitere 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird hellgelb. Man führt fortlaufend DC Kontrollen mit demselben Reagens wie oben beschrieben (FM: Ethylacetat/Methanol 9,5+0,5) durch. Bei 0°C wird so viel wässrige 2.0 M NaOH hinzuge tropft, bis der pH-Wert basisch wird (pH-Wert Kontrolle) und für weitere 30 Minuten gerührt. Das entstandene Gel wird mit Hilfe von Celit abgenutscht und dreimal mit Aceton gewaschen. Wiederrum engt man unter vermindertem Druck ein. Der Rückstand wird mit i-PrOH coevaporiert und mittels Säulenchromatographie (FM: Ethylacetat/Methanol 9,5+0,5) gereinigt, um das Produkt **6** zu erhalten.

Ausbeute: 5,87 g (61 %) gelbes Öl

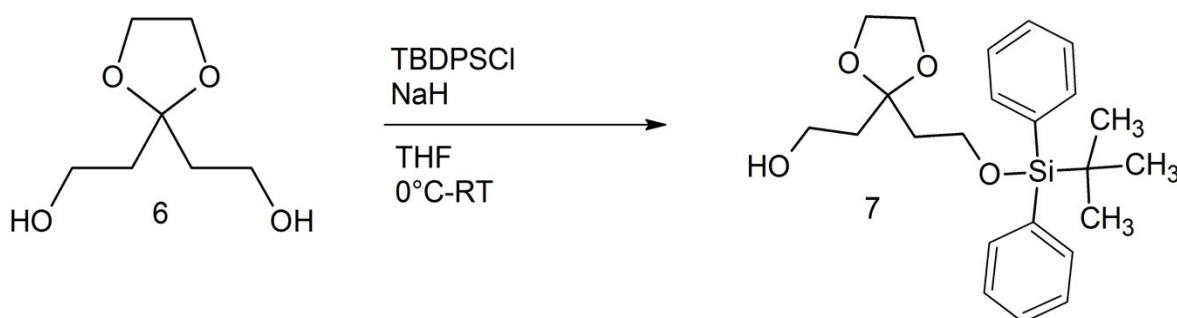
Charakterisierung:

HRMS: m/z calc. for $C_7H_{14}NaO_4$ ($[M+Na]^+$): 185,0784; found: 185,0788.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.97 (m, 4H, $CH_2CH_2OH \times 2$), 2.53 (br s, 2H, $OH \times 2$), 3.76 (t, 4H, $CH_2OH \times 2$), 4.04 (s, 4H, acetal- $CH_2 \times 2$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 38.4 (C-2), 58.6 (C-1), 64.8, (C-1'), 112.2 (C-3).

3.2.4. 2-[2-(2-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]ethanol (7)²⁷

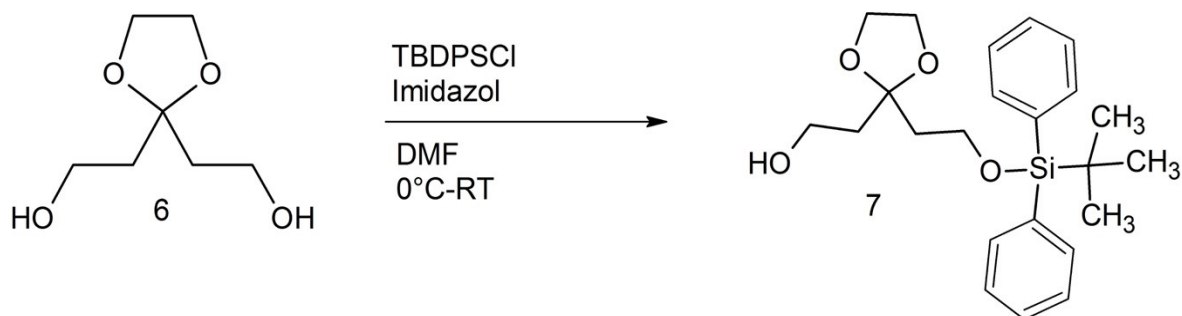


Variante 1:

Eine Mischung aus 2,0 g (12,3 mmol) **6** und 760 mg (18,5 mmol) NaH (60 % in Mineralöl) in 27 ml abs. THF wird für 1 h bei 0 °C gerührt, dann werden 5,1 g (18,5 mmol) TBDPSCI hinzugegeben und weitere 30 Minuten bei 0 °C und anschließend 69 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine DC-Kontrolle nach 69 h zeigt, dass kein Edukt mehr vorhanden ist. Es wird auf 0 °C gekühlt und 0,4 ml Essigsäure hinzugefügt, weitere 10 Minuten gerührt und dann NaHCO₃ und MeOH dazugegeben. Die Mischung wird weitere 30 Minuten bei 0 °C rühren gelassen und die entstandene Suspension durch Celit filtriert, mit Aceton gewaschen und am Rotavapor eingedampft. Der Rückstand wird mit der Mitteldrucksäule gereinigt. (FM: Hexan/Ethylacetat 7,5+2,5)

Ausbeute: 3,8 g (77 %) gelbes Öl

Variante 2:²⁵



Bei Raumtemperatur wird eine Mischung aus 0,25 g (3,7 mmol) Imidazol und 0,6 g (3,7 mmol) des Acetals **6** in abs. Dimethylformamid hergestellt. Nach dem Abkühlen auf 0 °C werden 1,0 g (3,7 mmol) TBDPSCI hinzugegeben. Es wird 1 h bei 0 °C und dann über Nacht bei Raumtemperatur rühren gelassen. Mittels Dünnschichtchromatographie wird festgestellt, dass alles Edukt verbraucht ist und somit wird zum Stoppen der Reaktion mit Wasser verdünnt. Die Wasserphase wird dreimal mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt und alle organischen Phasen gesammelt und über Na₂SO₄ getrocknet. Dann wird abfiltriert und am Rotavapor eingedampft.

Der Rückstand wird auf Kieselgel aufgezogen und mit der Mitteldrucksäule gereinigt (FM Gradient Hexan/Ethylacetat, 7,5+2,5). Die Fraktionen mit dem Rohprodukt werden eingedampft.

Ausbeute: 0,86 g (70 %) gelbes Öl

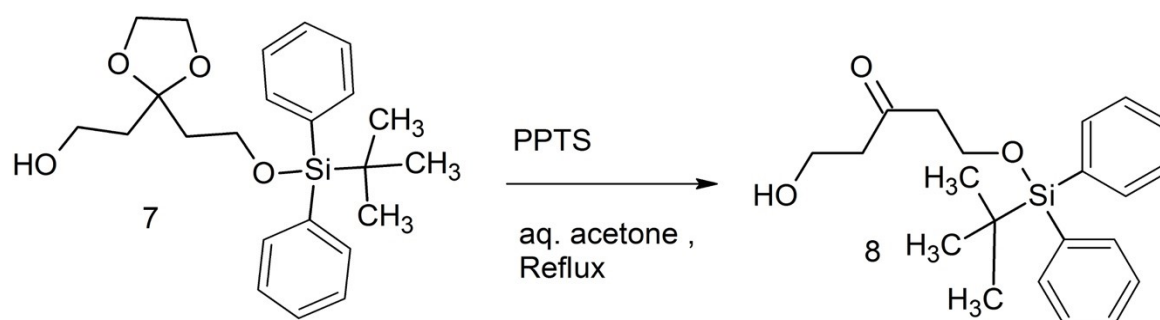
Charakterisierung:

HRMS: m/z calculated for $C_{23}H_{32}NaO_4Si$ ($[M+Na]^+$): 423,1962; found: 423,1967.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.04 (s, 9H, t-Bu,), 1.94 (m, 4H, CH_2CH_2OH x 2), 2.72 (t, 1H, OH), 3.76 (t, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 7.39 (m, 2H x 2), 7.41 (m, 1H x 2), 7.67 (m, 2H x 2).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.1 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 26.8 ($-C(\underline{C}H_3)_3$), 38.7 (OH-C2), 39.4 (Si-O-C1), 58.8 (OH-C1), 58.9 (Si-O-C2), 64.5 (C4, C6-acetal), 111.1 (C2 Acetal), 127.7 (C3', C5'), 129.6 (C4'), 133.6, (C1') 135.6 (C2', C6').

3.2.5. 1-{-[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}-5-hydroxypentan-3-on (**8**)²⁷



Es werden 3,80 g (9,5 mmol) **7** und 9,51 g (37,9 mmol) PPTS in einer Lösung aus 85 ml Aceton und 8,5 ml H₂O aufgenommen und unter Reflux bei 60 °C für 4 h gerührt. Verdünnt wird mit Ethylacetat und gewaschen mit H₂O und NaCl, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotavapor eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (FM: Hexan/Ethylacetat 7+3). Die Fraktionen mit dem gewünschten Produkt **8** werden unter Vakuum eingengt.

Ausbeute: 2,71 g (80 %) gelbes Öl

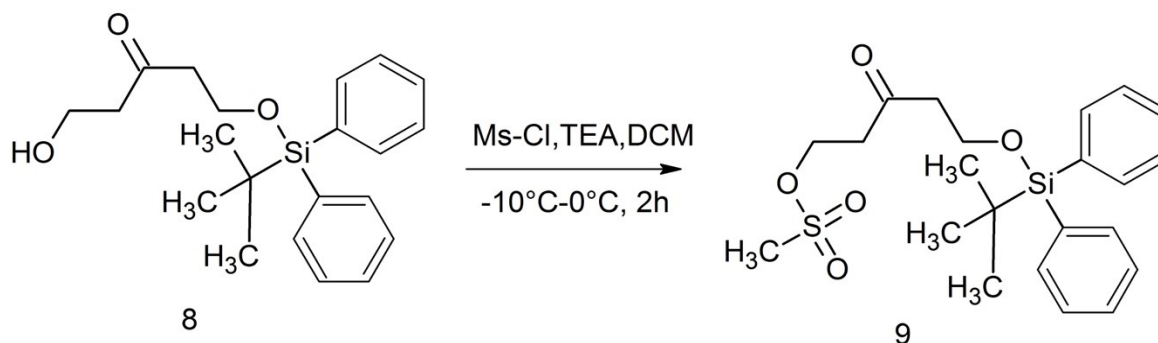
Charakterisierung:

HRMS: m/z calculated for $C_{21}H_{28}NaO_3Si$ ($[M+Na]^+$): 379,1700; found: 379.1706.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.03 (s, 9H, t-Bu), 2.44 (br s, 1H, OH), 2.65 (t, 2H), 2.73 (t, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 127.7 (m, 1H x 2), 129.8 (1H x 2), 133.3 (m, 1H x 2), 135.5 (m, 2H x 2.).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.1 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 26.8 ($-C(\underline{CH}_3)_3$), 45.3 (C4), 45.9 (C2), 57.8 (C5), 59.6, (C1) 127.7 (C'3,C'5), 129.8 (C'4), 133.3 (C'1), 135.5 (C'2,C'6), 210.6 (C3).

3.2.6. 5-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}-3-oxopentyl-methansulfonat (**9**)^{25,26}



Zu einer Lösung von 1,0 g (2,8 mmol) Alkohol **8** und 0,43 g (4,2 mmol) abs. Triethylamin in abs. CH_2Cl_2 werden unter Argon-Atmosphäre bei -10°C 0,84 g (4,2 mmol) Methansulfonsäurechlorid langsam hinzuge tropft. Die Temperatur soll 0°C nicht überschreiten. Danach wird 2 h bei 0°C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt und die organische Phase mit Eiswasser, 10%iger HCl, gesättigter NaHCO_3 Lösung und schlussendlich mit wässr. NaCl gewaschen. Die organische Phase wird am Rotavapor eingeeengt und der Rückstand auf Kieselgel aufgezogen. Es wird mit der Mitteldrucksäule gereinigt (FM: Hexan/DCM Gradient 8+2 bis 5+5).

Ausbeute: 0,85 g (70 %) gelbes Öl

Charakterisierung:

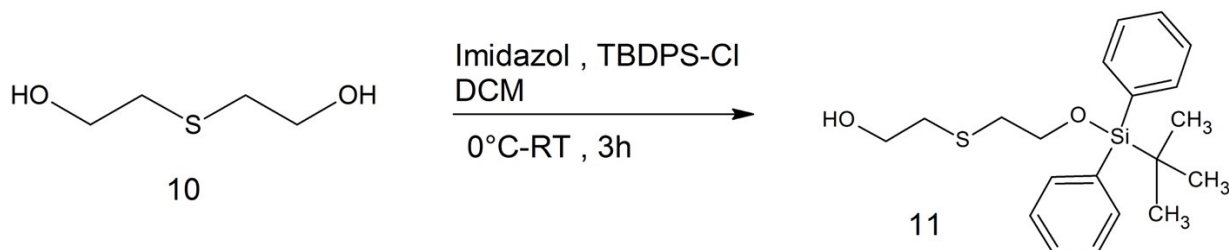
HRMS: m/z calc. For $C_{22}H_{30}NaO_5Si$ ($[M+Na]^+$): 457,1475 ; found: 457,1492.

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 1.03 (s, 9H, $-(CH_3)_3$), 2.65 (t, 2H, $-O-O-CH_2$), 2.92 (t, $-O-O-CH_2$), 3.02 (s, 3H, $-S-CH_3$), 3.95 (t, 2H, $-O-CH_2$), 4.46 (t, 2H, $-S-O-CH_2$), 7.39 (m, 4H, 2 x ($C3',C5'H$)), 7.44 (m, 2H, 2x ($C4'H$)), 7.64 (m, 4H, 2x ($C2'H, C6'H$)).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.1 ($-\underline{C}(CH_3)_3$), 26.8 ($-C(\underline{C}H_3)_3$), 37.1 ($-S(CH_3)$), 42.1 (C2), 45.8 (C4) , 59.4 (C5) ,127.8 ($C3', C5'$), 129.8 ($C4'$), 133.2 ($C1'$), 135.5 ($C2', C6'$), 205.5 (C3).

3.3. SYNTHESE DER SCHWEFEL INSERTIERTEN SEITENKETTE

3.3.1. 2-[(2-{[(2-Methyl-2-propanyl)(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)sulfanyl]ethanol (**11**)²⁵



Zu einer Mischung aus 3,0 g (24,6 mmol) Thiodiethanol und 1,67 g (24,6 mmol) Imidazol in abs. CH₂Cl₂ werden bei 0 °C 6,75 g (24,6 mmol) t-Butyldiphenylsilylchlorid hinzugegropft. Dann wird 1 h bei 0 °C und weitere 2 h bei Raumtemperatur rühren gelassen. Nach insgesamt 3 h wird mit Wasser verdünnt, mehrmals mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt und alle organischen Phasen zusammen über Na₂SO₄ getrocknet. Eingeengt wird unter vermindertem Druck und anschließend mittels Mitteldrucksäule gereinigt (Hexan/EtOAc 7+3) um das gewünschte Produkt **11** zu erhalten.

Ausbeute: 2,41 g (27 %) gelbes Öl

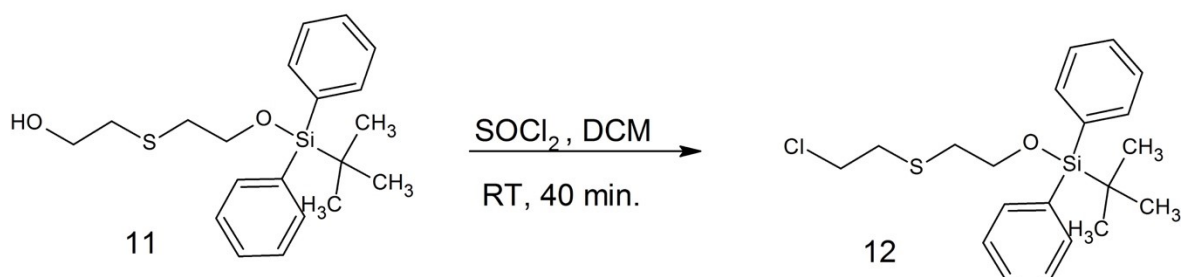
Charakterisierung:

HRMS: m/z calc. for $C_{20}H_{28}NaO_2Si$ ($[M+Na]^+$): 383,1471; found: 383,1466.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.06 (s, 9H, $-(CH_3)_3$), 2.17 (t, 1H, -OH), 2.65 (t, 2H, $-CH_2$), 2.66 (t, 2H, $-CH_2$), 3.63 (m, 2H, O- CH_2), 3.80 (t, 2H, $-O-(CH_2)$), 7.39 (m, 4H, $2 \times (C3'H, C5'H)$), 7.43 (m, 4H, $2 \times (C4'H)$), 7.68 (m, 4H, $2 \times (C2'H, C6'H)$).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.1 ($-\underline{C}(CH_3)_3$), 26.8 ($-C(\underline{C}H_3)_3$), 33.6 (C3), 35.6 (C2), 60.4 (C1), 63.8 (C4), 127.7 (C3', C5'), 129.8 (C4'), 133.4 (C1'), 135.6 (C2', C6').

3.3.2. {2-[(2-Chlorethyl)sulfanyl]ethoxy}(2-methyl-2-propanyl)diphenylsilan (**12**)²⁵



In eine Lösung von 3,7 ml (51,6 mmol) Thionylchlorid in abs. CH_2Cl_2 (33 ml) tropft man langsam 4,65 g (12,9 mmol) trockenen Alkohol **11** und rührt für 40 Minuten bei Raumtemperatur. Dann wird mit 400 ml gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung verdünnt und weitere 10 Minuten gerührt. Im Anschluss wird mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organische Phase mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Es wird unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand ist das reine Produkt **12** und es bedarf keiner weiteren Reinigungsschritte.

Ausbeute: 4,64 g (95 %) gelbes Öl

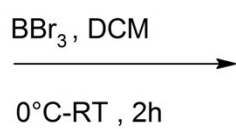
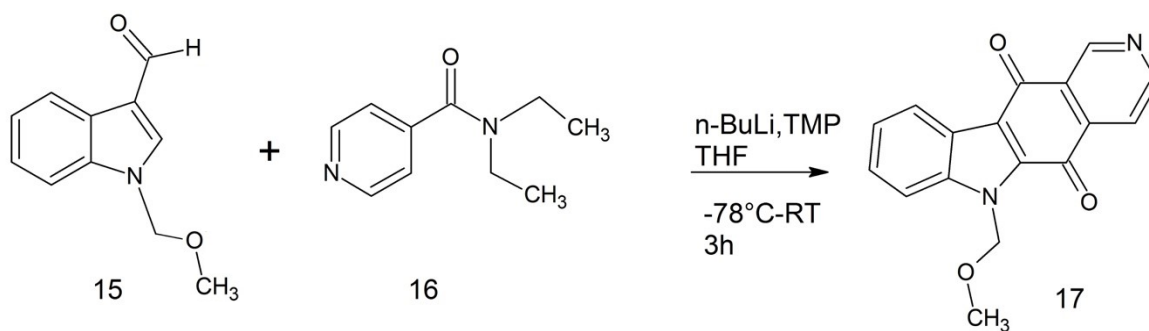
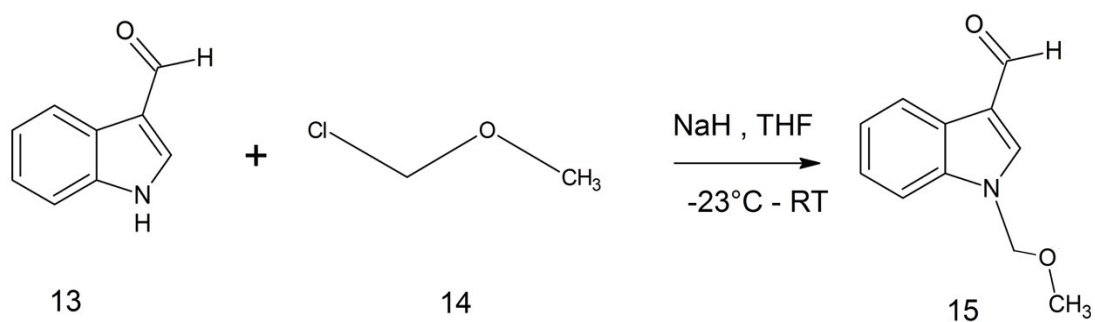
Charakterisierung:

HRMS: m/z calc. for $C_{20}H_{27}ClNaOSSi$ ($[M+Na]^+$): 401,1133; found: 401,1134.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.06 (s, 9H, $-(CH_3)_3$), 2.67 (t, 2H, (6.8 Hz), -S-CH₂) , 2.79 (m, 2H, -S-CH₂), 3.80 (t, 2H, (6.8Hz), -O-CH₂), 3.52 (m, 2H, -Cl-CH₂), 7.40 (m, 2H, 2 x (C3'H, C5' H)), 7.45 (m, 1H, 2 x ((C4'H))), 7.68 (m, 2H, 2x(C2'H, C6'H)).

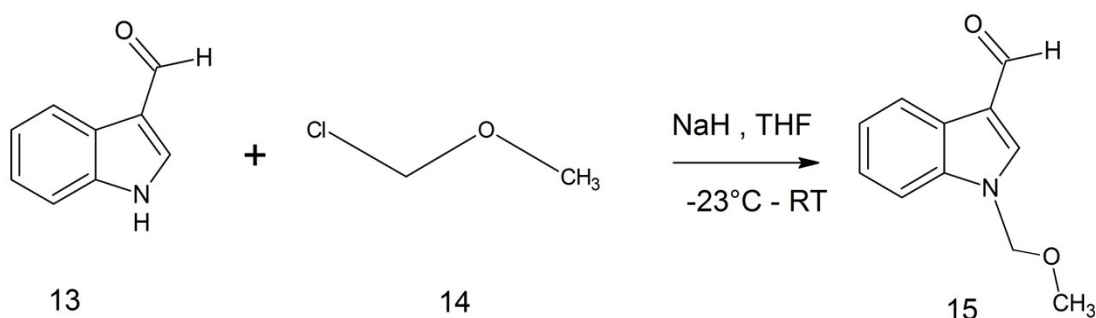
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.1 ($-C(CH_3)_3$), 26.8 ($-C(CH_3)_3$), 34.3(C3), 34.5(C2), 43.0 (C1) , 64.0 (C4), 127.8 (C3', C5'), 129.8 (C4'), 133.3 (C1') , 135.6 (C2' , C6').

3.4. SYNTHESE DES GRUNDKÖRPERS



18

3.4.1. 1-(Methoxymethyl)-1H-indol-3-carbaldehyd (**15**)²³

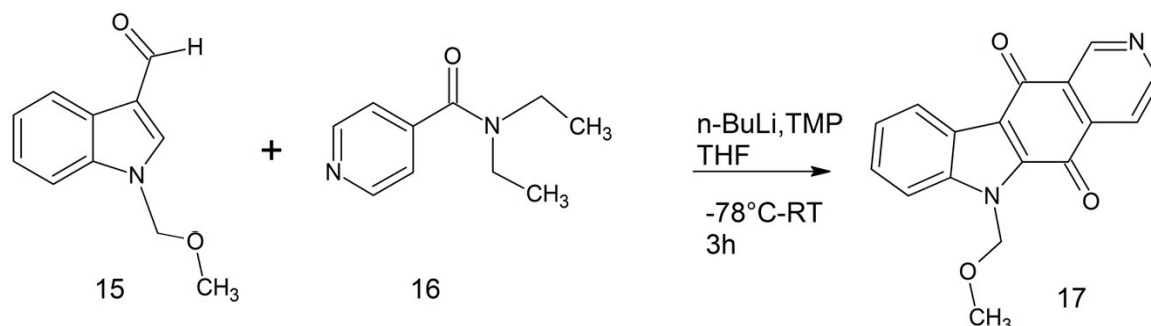


Zu einer Lösung aus 1,26 g (31,5 mmol) NaH (60%ige Dispersion in Mineralöl) in 20 ml abs. THF werden bei -23 °C 4,35 g (30 mmol) 1H-indol-3-carbaldehyd **13**, gelöst in abs. THF, zugesetzt. Nach dem Erreichen von Raumtemperatur wird 30 Minuten rühren gelassen. Nach dem Kühlen auf -23 °C werden 2,6 ml (33 mmol) Chloro(methoxy)methan hinzutropft und bei Raumtemperatur für 45 Minuten gerührt. Danach wird mit 30 ml einer 5%igen NaHCO₃ Lösung verdünnt, die THF-Phase abgelassen und die wässrige Phase mit Diethylether ausgeschüttelt und über Na₂SO₄ getrocknet. Die vereinten organischen Phasen werden am Rotavapor eingeeengt. Der Rückstand wird aus Hexan/EtOAc (1+1) umkristallisiert.

Ausbeute: 4,0 g (70,5 %) beige Kristalle

Schmelzpunkt: 77 °C - 78 °C

3.4.2. 6-(Methoxymethyl)-5H,6H,11H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11-dion (**17**)²³



Durch tropfenweises Zugabe von 7,60 ml (45,0 mmol) TMP zu einer Mischung aus 18 ml (45,0 mmol) n-BuLi (2.5 M Lösung in Hexan) in 160 ml abs. THF bei -70 °C wird eine Lithium-TMP Lösung hergestellt. Innerhalb von 30 Minuten steigt die Temperatur im Kolben auf 0 °C und es wird weitere 30 Minuten bei der gleichen Temperatur gerührt. Dann wird auf -78 °C abgekühlt und eine Mischung aus 2,0 g (11,3 mmol) **15** und 2,12 g (11,3 mmol) **16** in abs. THF langsam, unter der Beachtung eines maximalen Temperaturanstieges auf -65 °C, hinzugefügt.

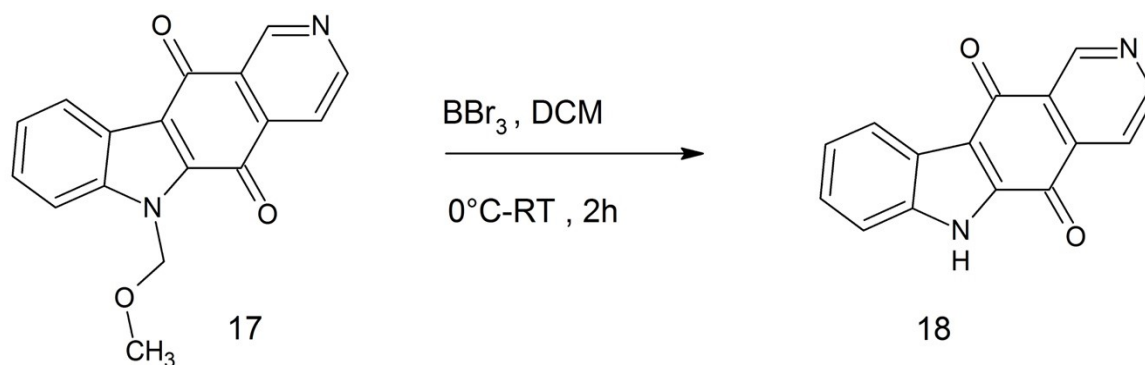
Über einen Zeitraum von 2 h darf die Mischung Raumtemperatur erreichen. Danach wird mit 100 ml Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit EtOAc ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird mit der Mitteldrucksäule gereinigt (Hexan/Ethylacetat 5+5) und aus EtOAc umkristallisiert, um das reine Produkt **17** zu erhalten.

Ausbeute: 0.75 g (22 %) orange Nadeln

Charakterisierung:

HRMS: m/z calc. for C₁₇H₁₃N₂O₃ ([M+H⁺]: 293,0921; found: 293,0922.

3.4.3. Synthese von 5H,6H,11H-Pyrido[4,3-b]carbazol-5,11-dion (**18**)²³



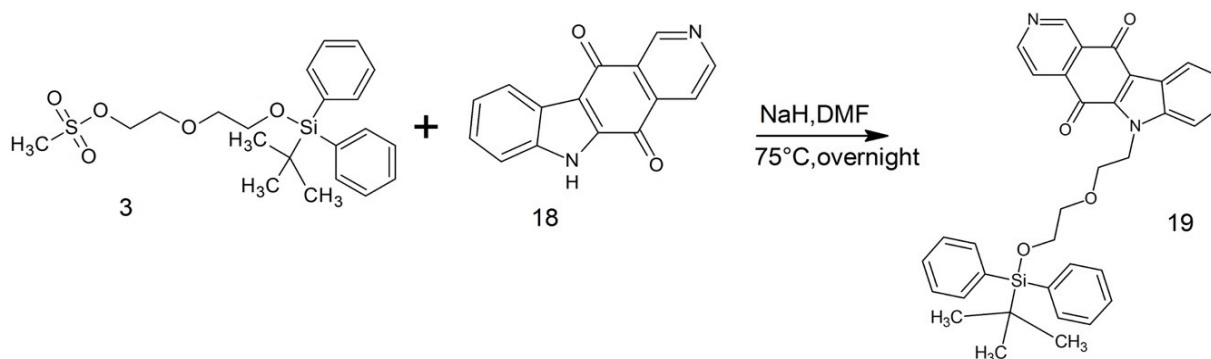
Zu einer eiskalten Lösung aus 1,28 g **17** in 285 ml abs. CH_2Cl_2 wird eine Lösung aus 5,3 ml BBr_3 (1 M in CH_2Cl_2) hinzuge tropft und nach dem Erreichen von Raumtemperatur 1 h lang gerührt. Es wird mit 285 ml gesättigter wässriger NaHCO_3 Lösung verdünnt und bei 60°C für eine weitere Stunde gerührt. Nach dem Abkühlen des Kolbens wird das Rohprodukt filtriert und der Filtrerrückstand zuerst mit kaltem Wasser und CH_2Cl_2 gewaschen, dann aus Ethylacetat umkristallisiert, um das gewünschte Produkt zu erhalten.

Ausbeute: 0,92 g (85 %) orange Kristalle

Charakterisierung:

HRMS: m/z calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 249,0659; found: 249,0657.

3.4.4. 6-[2-(2-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethoxy)ethyl]-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion (**19**)²³



0,065 g (1,6 mmol) NaH (60%ige Dispersion in Mineralöl) werden in abs. DMF gelöst. Die Mischung wird auf 0 °C gekühlt und eine Lösung aus 200 mg (0,8 mmol) **18** in abs. DMF hinzugegotropft. Das Eisbad wird entfernt und die Mischung für insgesamt 60 Minuten rühren gelassen. Dann werden 990 mg (2,3 mmol) der Seitenkette **3** zugegeben und bei 75 °C für 18 h gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit NH₄Cl verdünnt und dreimal mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird auf der Mitteldrucksäule gereinigt (FM: Hexan/EtOAc+1 % TEA 9+1) und danach aus Hexan/EtOAc (1+1) umkristallisiert.

Ausbeute: 0,67 g (50 %) orange Nadeln

Schmelzpunkt: 144 °C

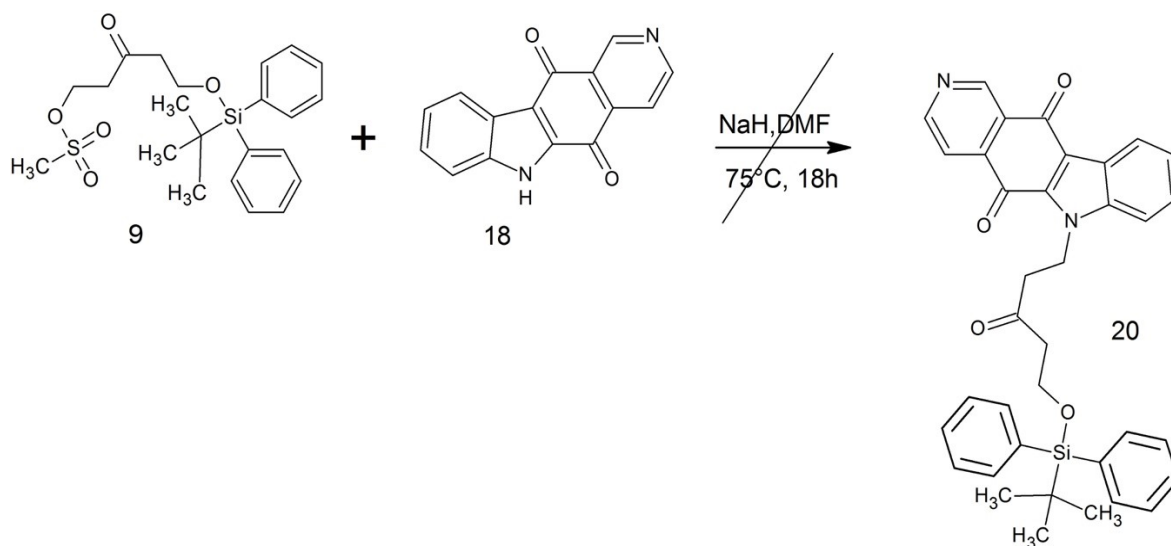
Charakterisierung:

HRMS: m/z calculated for $C_{35}H_{34}N_2NaO_4Si$ ($[M+Na]^+$): 597,2180, found: 597,2176.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.98 (s, 9H, $-(CH_3)_3$), 3.50 (m, 2H, $-O-CH_2$), 3.66 (m, 2H, $Si-O-CH_2$), 3.49 (t, 2H, $C2H_2$), 4.87 (t, 2H, $N-CH_2$), 7.32 (m, 4H, $2x(C3'H, C5'H)$), 7.39 (m, 2H, $2x(C4'H)$), 7.41 (m, 1H, $C9H$), 7.42 (m, 1H, $C8H$), 7.55 (m, 1H, $C7H$), 7.59 (m, 4H, $2x(C2'H, C6'H)$), 7.91 (dd, 1H, $C4H$), 8.45 (m, 1H, $C10H$), 9.01 (d, 1H, $C3H$), 9.44 (d, 1H, $C1H$).

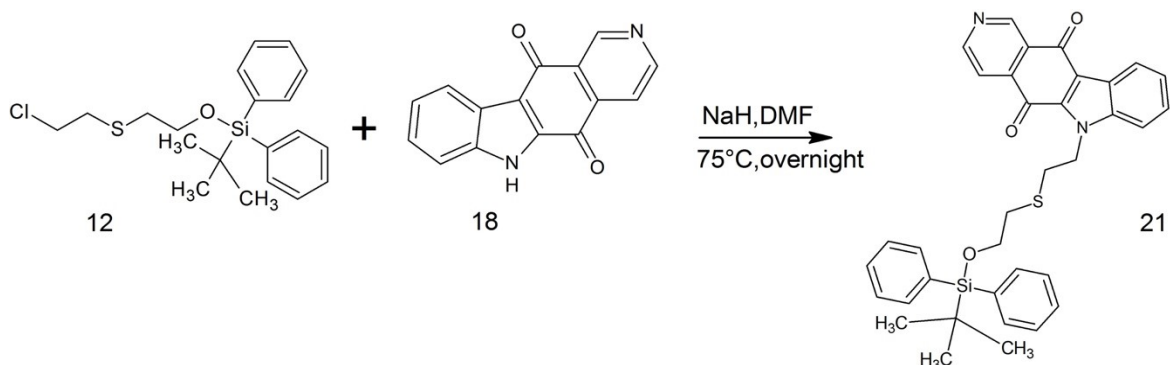
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.1 ($-\underline{C}(CH_3)_3$), 26.7 ($-\underline{C}(CH_3)_3$), 45.7 ($-N-CH_2$), 63.4 ($-Si-O-CH_2$), 70.3 ($-N-CH_2-\underline{CH_2}$), 72.6 ($Si-O-CH_2-\underline{CH_2}$), 112.1 ($C7$), 118.5 ($C4$), 119.4 ($10b$), 123.6 ($C10a$), 123.8 ($C10$), 125.0 ($C9$), 126.4 ($C11a$), 127.6 ($C3', C5'$), 128.1 ($C8$), 129.6 ($C4'$), 133.5 ($C1'$), 134.1 ($C5a$), 135.5 ($C2', C6'$), 139.0 ($C4a$), 140.7 ($C6a$), 148.4 ($C1$), 154.8 ($C3$), 177.7 ($C5$), 180.6 ($C11$).

3.4.5. 6-{5-[(tert-Butyldiphenylsilyl)oxy]-3-oxopentyl}-5H,6H,11H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11-dion (**20**)²³



0,08 g (2,1 mmol) NaH (60%ige Dispersion in Mineralöl) werden in abs. DMF gelöst. Es wird auf 0 °C gekühlt und eine Lösung aus 260 mg (1,1 mmol) **18** in abs. DMF hinzugegropft. Nach dem Entfernen des Eisbades wird die Mischung für insgesamt 60 Minuten gerührt. Dann werden 1,37 g (3,2 mmol) der Seitenkette **9** zugegeben und bei 75 °C für 18 h gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit NH₄Cl verdünnt und dreimal mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird auf der Mitteldrucksäule gereinigt (FM: Gradient Hexan/EtOAc+1 % TEA 9+1 bis 5+5) und eingeeengt. Der Rückstand enthielt, nach der NMR und HRMS Auswertung, nicht das gewünschte Produkt.

3.4.6. 6-{2-[(2-{[2-Methyl-2-propanyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)sulfanyl]ethyl}-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion (21)²³



0,21 g (5,2 mmol) NaH (60%ige Dispersion in Mineralöl) werden in abs. DMF gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und eine Suspension aus 640 mg (2,9 mmol) Grundkörper **18** in abs. DMF hinzuge tropft. Das Eisbad wird entfernt und die Mischung für insgesamt 60 Minuten rühren gelassen. Dann werden 1,95 g (5,2 mmol) der Seitenkette **12** zugegeben und bei 75 °C für 20 h gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit gesättigter NH₄Cl-Lösung verdünnt und dreimal mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird auf der Mitteldrucksäule gereinigt (FM: Hexan/EtOAc+1 % TEA 7+3) und aus Hexan-/EtOAc (1+1) umkristallisiert.

Ausbeute: 0,76 g (25 %) rötliche Kristalle

Charakterisierung:

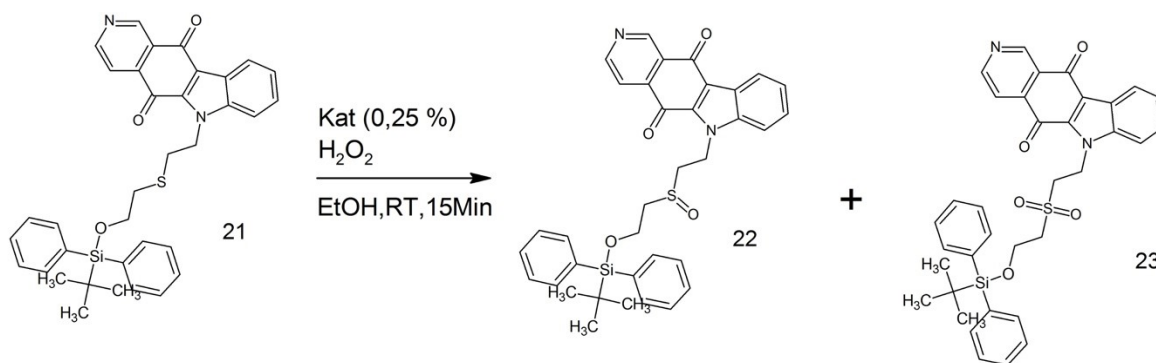
HRMS: m/z calculated for $C_{35}H_{34}N_2NaO_3Si([M+Na]^{1+})$: 613,1952; found: 613,1956.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.02 (s, 9H, $-(CH_3)_3$), 2.80 (t, 2H, $-S-CH_2$), 2.95 (m, 2H, $-N-CH_2-CH_2$), 3.84 (t, 2H, $-S-CH_2-CH_2$), 4.84 (m, 2H, NH), 7.33 (m, 4H, 2 x ($C3'H$, $C5'H$)), 7.39 (m, 2H, 2 x $C4'H$), 7.44 (m, 1H, $C9H$), 7.49 (m, 1H, $C8H$), 7.49 ($C7H$), 7.65 (m, 4H, 2 x ($C2'H$, $C6'H$)), 7.88 (d, 1H, $C4H$), 8.49 (m, 1H, $C10H$), 9.02 (d, 1H, $C3H$), 9.45 (s, 1H, $C1H$).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.2 ($-C(CH_3)_3$), 26.8 ($-C(CH_3)_3$), 32.0 ($-N-CH_2-CH_2$), 34.6 ($-S-CH_2$), 45.2 ($-N-CH_2$), 63.9 ($-Si-O-CH_2$), 111.0 ($C7$), 118.5 ($C4$), 123.8 ($C10a$), 124.2 ($C10$), 125.2 ($C9$), 126.3 ($C11a$), 127.7 ($C3',C5'$), 128.3 ($C8$), 129.7 ($C4'$), 133.4 ($C1'$), 134.1 ($C5a$), 135.6 ($C2',C6'$), 138.9 ($C4a$), 139.7 ($C6a$), 148.4 ($C1$), 154.9 ($C3$).

3.4.7. 6-{2-[(2-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)sulfinyl]ethyl}-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion (22**)^{23,28}**

6-{2-[(2-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)sulfonyl]ethyl}-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-5,11(6H)-dion (23**)^{23,28}**



650 mg (1,1 mmol) **21** werden in 65 ml einer CH₂Cl₂/Ethanol 1+1 Mischung unter Rühren gelöst. Dazu werden 3,3 mg des 0,25%igen Katalysators Eisen(+III)chlorid-5,10,15,20-tetrakis(pentafluorphenyl)porphyrin, suspendiert in Ethanol, zugegeben. Zu dieser Mischung werden, über einen Zeitraum von 5 Minuten, 0,26 ml (2,2 mmol) einer 30%igen wässrigen H₂O₂ Lösung hinzuge tropft und für 10 Minuten rühren gelassen. 3 Minuten nach der H₂O₂ Zugabe wird eine DC Kontrolle gemacht, bei welcher man schon die beiden entstandenen Produkte **22** und **23** erkennt, jedoch kein Edukt mehr. Dann wird eine Spatelspitze Na₂S₂O₄ und etwas H₂O hinzugefügt. Es wird mehrmals mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird auf Kieselgel aufgezogen und mittels Säulenchromatographie gereinigt. (FM: Hexan/EtOAc 8+2 bis 5:5). Die Fraktionen mit dem jeweiligen Produkt werden separat eingengt.

Ausbeuten:

22: 270 mg (41 %) hellorange Kristalle

23: 390 mg (57 %) dunkelorange Kristalle

Schmelzpunkte:

22: 198 °C

23: 184 °C

Charakterisierung

HRMS: m/z calculated for $C_{35}H_{34}N_2NaO_5Si([M+Na]^{+})$: 645,1850; found: 645,1855.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.96 (s, 9H, $-(CH_3)_3$), 2.96 (t, 2H, $-S-CH_2$), 3.29 (m, 2H, $-N-CH_2-CH_2$), 4.02 (t, 2H, $-S-CH_2-CH_2$), 5.14 (m, 2H, NH), 7.32 (m, 4H, 2 x ($C3'H, C5'H$)), 7.38 (m, 2H, 2 x $C4'H$), 7.44 (m, 1H, $C9H$), 7.55 (m, 1H, $C8H$), 7.57 (m, 4H, 2 x ($C2'H, C6'H$)), 7.73 ($C7H$), 7.88 (dd, 1H, $C4H$), 8.44 (m, 1H, $C10H$), 9.01 (d, 1H, $C3H$), 9.42 (d, 1H, $C1H$).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.1 ($-C(CH_3)_3$), 26.6 ($-C(CH_3)_3$), 39.1 ($-N-CH_2$), 52.5 ($-N-CH_2-CH_2$), 55.7 ($-S-CH_2$), 57.0 ($-Si-O-CH_2$), 111.3 ($C7$), 118.4 ($C4$), 123.5 ($C10a$), 124.0 ($C10$), 125.5 ($C9$), 126.2 ($C11a$), 127.8 ($C3', C5'$), 128.8 ($C8$), 129.9 ($C4'$), 132.5 ($C1'$), 133.8 ($C5a$), 135.4 ($C2', C6'$), 138.7 ($C4a$), 139.9 ($C6a$), 148.4 ($C1$), 155.0 ($C3$), 177.7 ($C5$), 180.4 ($C11$).

Charakterisierung

HRMS: m/z calculated for $C_{35}H_{34}N_2NaO_4Si([M+Na]^{+})$: 629,1901; found: 629,1905.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.90 (s, 9H, $-(CH_3)_3$), 3.28 (m, 2H, $-S-CH_2$), 3.78 (m, 2H, $-N-CH_2-CH_2$), 4.13 (m, 2H, $-S-CH_2-CH_2$), 5.19 (m, 2H, NH), 7.27 (m, 4H, 2 x ($C3'H, C5'H$)), 7.35 (m, 2H, 2 x $C4'H$), 7.44 (m, 1H, $C9H$), 7.52 (m, 1H, $C8H$), 7.53 (m, 4H, 2 x ($C2'H, C6'H$)), 7.62 (m, 1H, $C7H$), 7.78 (d, 1H, $C4H$), 8.44 (m, 1H, $C10H$), 8.96 (d, 1H, $C3H$), 9.40 (s, 1H, $C1H$).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.0 ($-C(CH_3)_3$), 26.7 ($-C(CH_3)_3$), 38.1 ($-N-CH_2$), 54.1 ($-N-CH_2-CH_2$), 56.6 ($-S-CH_2$), 58.4 ($-Si-O-CH_2$), 110.0 ($C7$), 118.4 ($C4$), 123.6 ($C10a$), 124.2 ($C10$), 125.4 ($C9$), 126.1 ($C11a$), 127.8 ($C3', C5'$), 128.7 ($C8$), 130.1 ($C4'$), 132.1 ($C1'$), 133.6 ($C5a$), 135.3 ($C2', C6'$), 138.5 ($C4a$), 139.4 ($C6a$), 148.3 ($C1$), 154.9 ($C3$), 177.6 ($C5$), 180.4 ($C11$).

4. Literaturverzeichnis

1. Early History of Cancer | American Cancer Society. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/what-is-cancer.html>. (Accessed: 7th September 2018)
2. Was macht Krebs so gefährlich? Available at: <https://www.unibas.ch/de/Forschung/Uni-Nova/Uni-Nova-115/Uni-Nova-115-krebs.html>. (Accessed: 8th September 2018)
3. Müller-Esterl, W. *Biochemie: Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler -Unter Mitarbeit von Ulrich Brandt, Oliver Anderka, Stefan Kerscher, Stefan Kieß und Katrin Ridinger*. (Springer Spektrum, 2018).
4. WHO | Cancer. *WHO* Available at: <http://www.who.int/cancer/en/>. (Accessed: 7th September 2018)
5. Krebs im Überblick. Available at: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_im_ueberblick/index.html. (Accessed: 7th September 2018)
6. WHO | World Health Organization. Available at: <http://www.who.int>. (Accessed: 6th September 2018)
7. Pérez-Herrero, E. & Fernández-Medarde, A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm* **93**, 52–79 (2015).
8. Side Effects of Chemotherapy. *Cancer.Net* (2012). Available at: <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-related/chemotherapy/side-effects-chemotherapy>. (Accessed: 9th September 2018)
9. Klinische Studien. Available at: <https://www.krebshilfe.net/information/therapie/klinische-studien/>. (Accessed: 8th September 2018)
10. Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F. B. & Starke, K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel - mit Zugang zum Elsevier-Portal*. (Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2013).
11. Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum. Available at: <https://www.krebsinformationsdienst.de/>. (Accessed: 26th August 2018)
12. de Boer-Dennert, M. *et al.* Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT3 antagonists. *Br J Cancer* **76**, 1055–1061 (1997).
13. Zhou, Y.-L. *et al.* Synergistic antitumoral efficacy of a novel replicative adenovirus SG611-PDCD5 and daunorubicin in human leukemic cells. *Onco Targets Ther* **11**, 5121–5132 (2018).

14. Dong, X. *et al.* Targeted delivery of doxorubicin and vincristine to lymph cancer: evaluation of novel nanostructured lipid carriers in vitro and in vivo. *Drug Deliv* **23**, 1374–1378 (2016).
15. Siegsmund, M. J., Stendler, A., Kreukler, C., Köhrmann, K. U. & Alken, P. Enhanced in vitro cytotoxicity of idarubicin compared to epirubicin and doxorubicin in rat prostate carcinoma cells. *Eur. Urol.* **31**, 365–370 (1997).
16. Johnson-Arbor, K. & Dubey, R. Doxorubicin. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2018).
17. Rubin, E. H. & Hait, W. N. Intercalating Drugs that Target Topoisomerases. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition (2003).
18. Szulawska, A. & Czyz, M. [Molecular mechanisms of anthracyclines action]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* **60**, 78–100 (2006).
19. Rubin, E. H. & Hait, W. N. Figure 52-5, [Structures of anthracyclines.]. (2003). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13443/figure/A13085/>. (Accessed: 26th August 2018)
20. Mitoxantrone dihydrochloride M6545. *Sigma-Aldrich* Available at: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/m6545>. (Accessed: 26th August 2018)
21. Geisberg, C. & Sawyer, D. B. Mechanisms of Anthracycline Cardiotoxicity and Strategies to Decrease Cardiac Damage. *Curr Hypertens Rep* **12**, 404–410 (2010).
22. Shan, K., Lincoff, A. M. & Young, J. B. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann.Intern. Med.* **125**, 47–58 (1996).
23. Nagel, T. DNA intercalating compounds with a Tetra- or Pentacyclic Nucleus. (uniwien, 2015).
24. Shankar, S. M. *et al.* Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. *Pediatrics* **121**, e387-396 (2008).
25. Shahabi Mohammad Shahi, M. Synthese und biologische Evaluierung neuer tetracyclischer Isochinolinone mit zytotoxischer Wirkung. (uniwien, 2016).
26. Whelton, B. D. & Huitric, A. C. 3-Nitromethylphthalide and 2-phenyl-3-nitromethylphthalimidine. *J. Org. Chem.* **35**, 3143–3144 (1970).
27. Kudoh, T. *et al.* Mevalonate analogues as substrates of enzymes in the isoprenoid biosynthetic pathway of *Streptococcus pneumoniae*. *Bioorg. Med. Chem.* **18**, 1124–1134(2010).
28. Baciocchi, E., Gerini, M. F. & Lapi, A. Synthesis of Sulfoxides by the Hydrogen Peroxide Induced Oxidation of Sulfides Catalyzed by Iron Tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin: Scope and Chemoselectivity. *J. Org. Chem.* **69**, 3586–3589 (2004).

5. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Rubin, E. H. & Hait, W. N. Figure 52-5, [Structures of anthracyclines.]. (2003). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13443/figure/A13085/>. (Accessed: 26th August 2018)¹⁹

Abbildung 2: „Mitoxantrone dihydrochloride M6545“. Sigma-Aldrich. (Accessed: 26th August 2018)²⁰

6. ANHANG

6.1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

abs.	absolutus
BBr ₃	Bortribromid
¹³ C-NMR	Carbon nuclear magnetic resonance
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
¹ H-NMR	proton nuclear magnetic resonance
HCl	Salzsäure
H ₂ SO ₄	Schwefelsäure
HRMS	high resolution MS
i-PrOH	2-Propanol
LiAlH ₄	Lithiumaluminumhydrid
MeOH	Methanol
MOM	Methoxymethyl
NaCl	Natriumchlorid
Na ₂ S ₂ O ₄	Natriumdithionit
n-BuLi	n-Butyllithium
NH ₄ Cl	Ammoniumchlorid
RT	Raumtemperatur
TBDPS-Cl	tert.-Butyldiphenylsilylchlorid
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran
TMP	Tetramethylpiperidin
wässr.	wässrig

6.2. SPEKTREN



RSX912/ CDC13

7.70
7.68
7.68
7.43
7.42
7.42
7.41
7.41
7.41
7.40
7.40
7.39
7.39
7.37
7.37
7.36
7.26

3.83
3.82
3.82
3.81
3.71
3.70
3.70
3.70
3.69
3.63
3.62
3.62
3.60
3.60
3.59
3.59
3.58

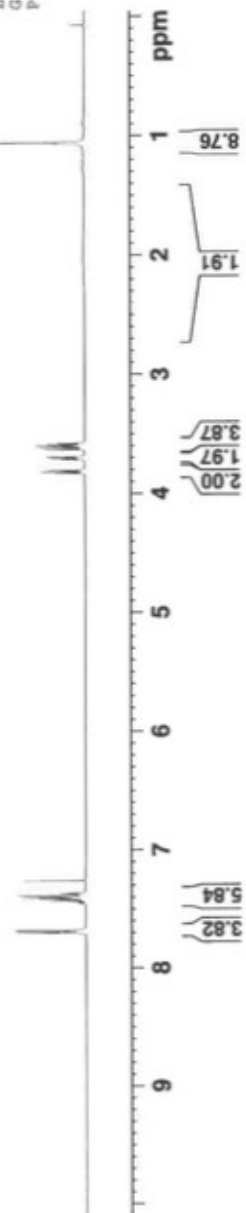
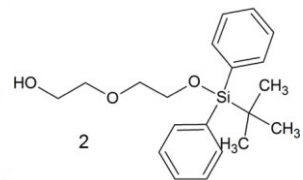
1.06

Current Data Parameters
NAME RSX912
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180324
Time 8.16
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.1118078 sec
RG 181
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 300.0 K
D1 5.00000000 sec
TD0 1

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

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.2300096 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00



RSX912/ CDCl3



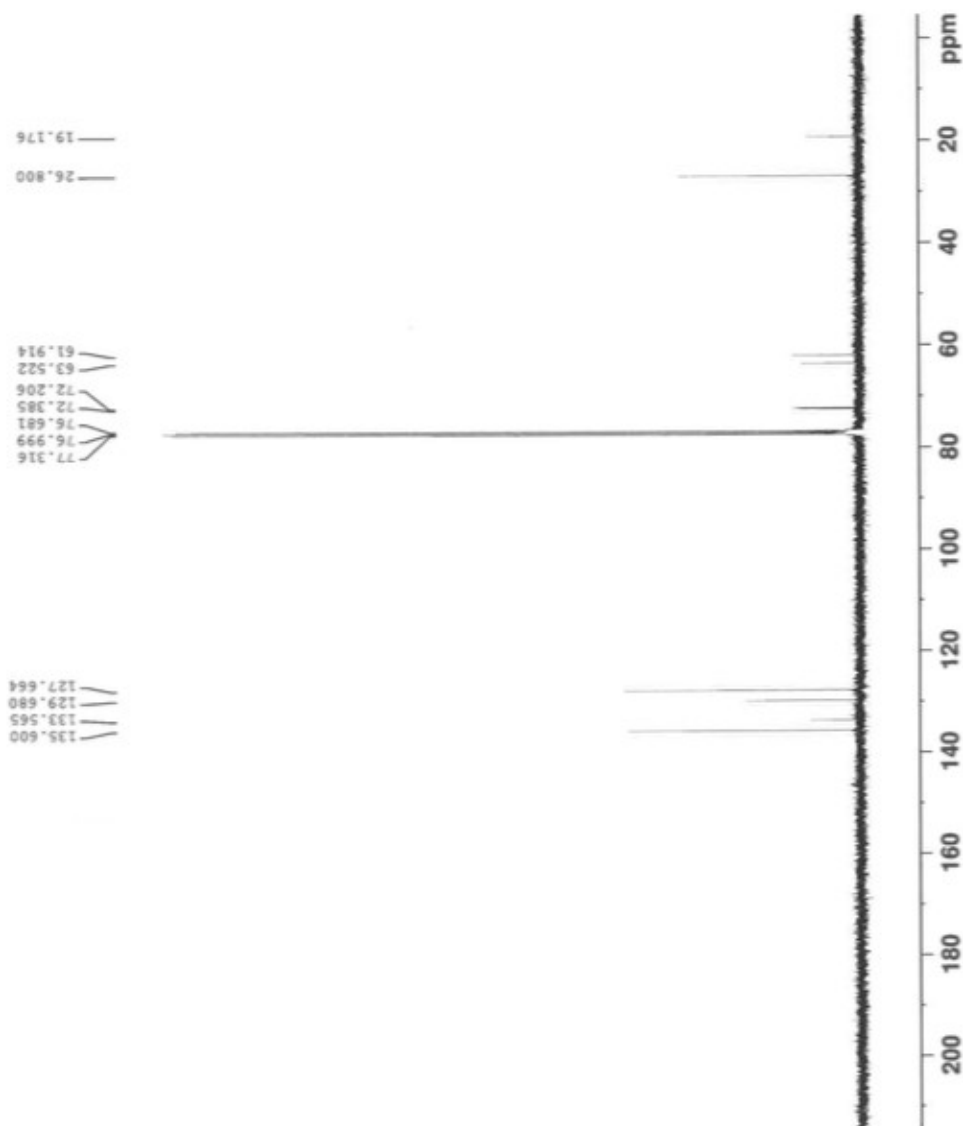
Current Data Parameters
NAME RSX912
EXPNO 2
PROCNO 1

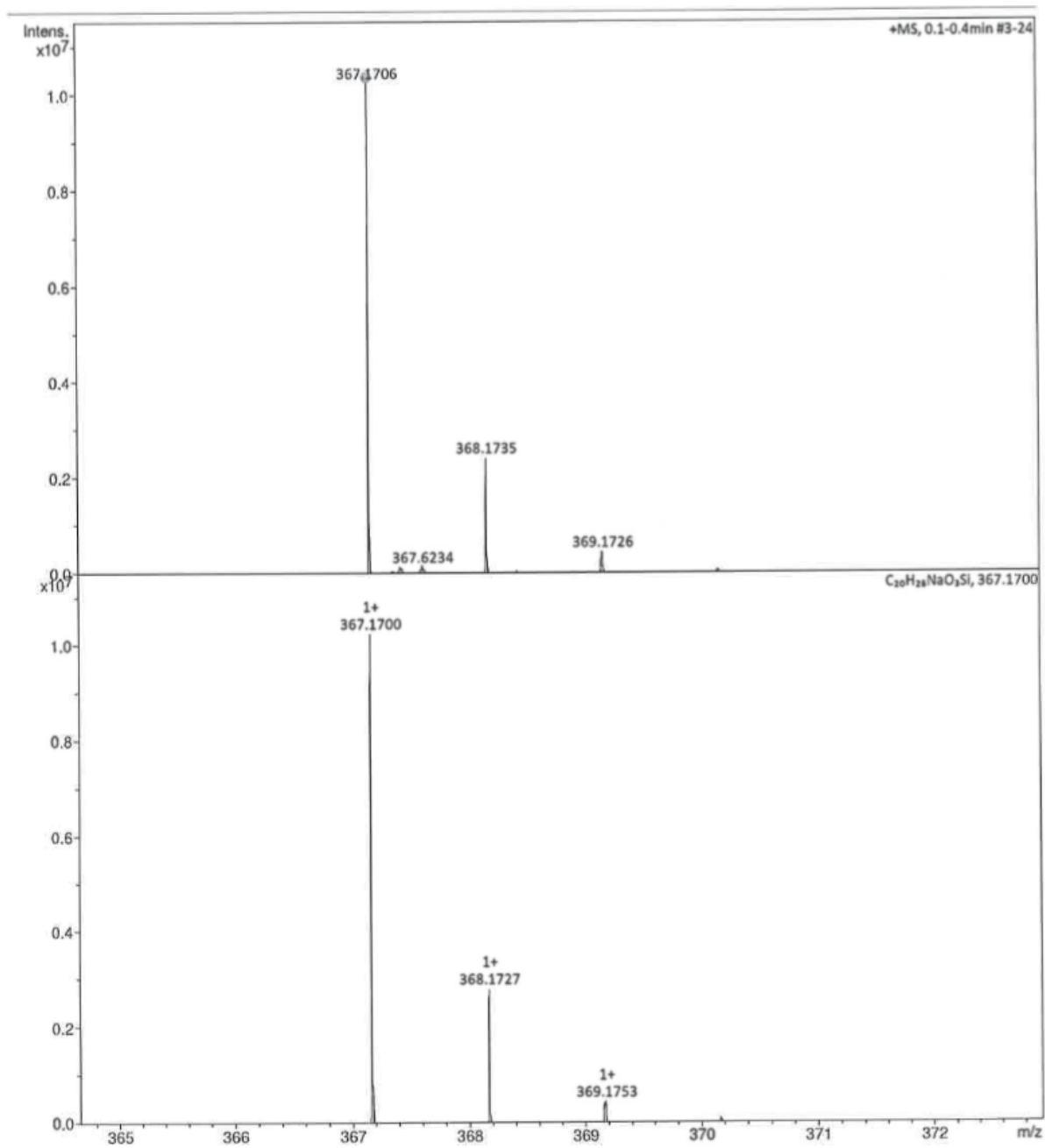
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180324
Time 8.21
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT CDCl3
NS 180
DS 2
SWH 22058.824 Hz
FIDRES 0.168295 Hz
AQ 2.9709654 sec
RG 2050
RG 22.667 usec
DE 10.00 usec
TE 299.9 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

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

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 400.2320011 MHz
NUC2 1H
P2 16.00 usec
PLW2 16.00000000 W
PLW3 0.30864000 W
PLW13 0.25000000 W

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 100.6379151 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40







RSX932/ CDCl3

7.69
7.69
7.67
7.67
7.67
7.45
7.43
7.43
7.43
7.42
7.42
7.41
7.41
7.39
7.38
7.37
7.37
7.26

4.04
5.05

2.00
2.00
2.02
2.03
3.01

9.14

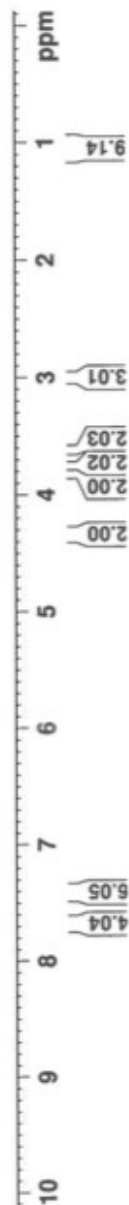
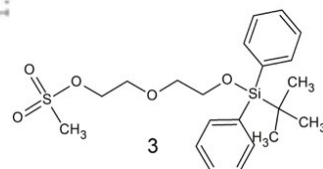
1.05

Current Data Parameters
NAME RSX932
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180324
Time 9.43
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.1116078 sec
RG 144
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 300.0 K
D1 5.00000000 sec
TD0 1

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

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



RSX932/ CDC13



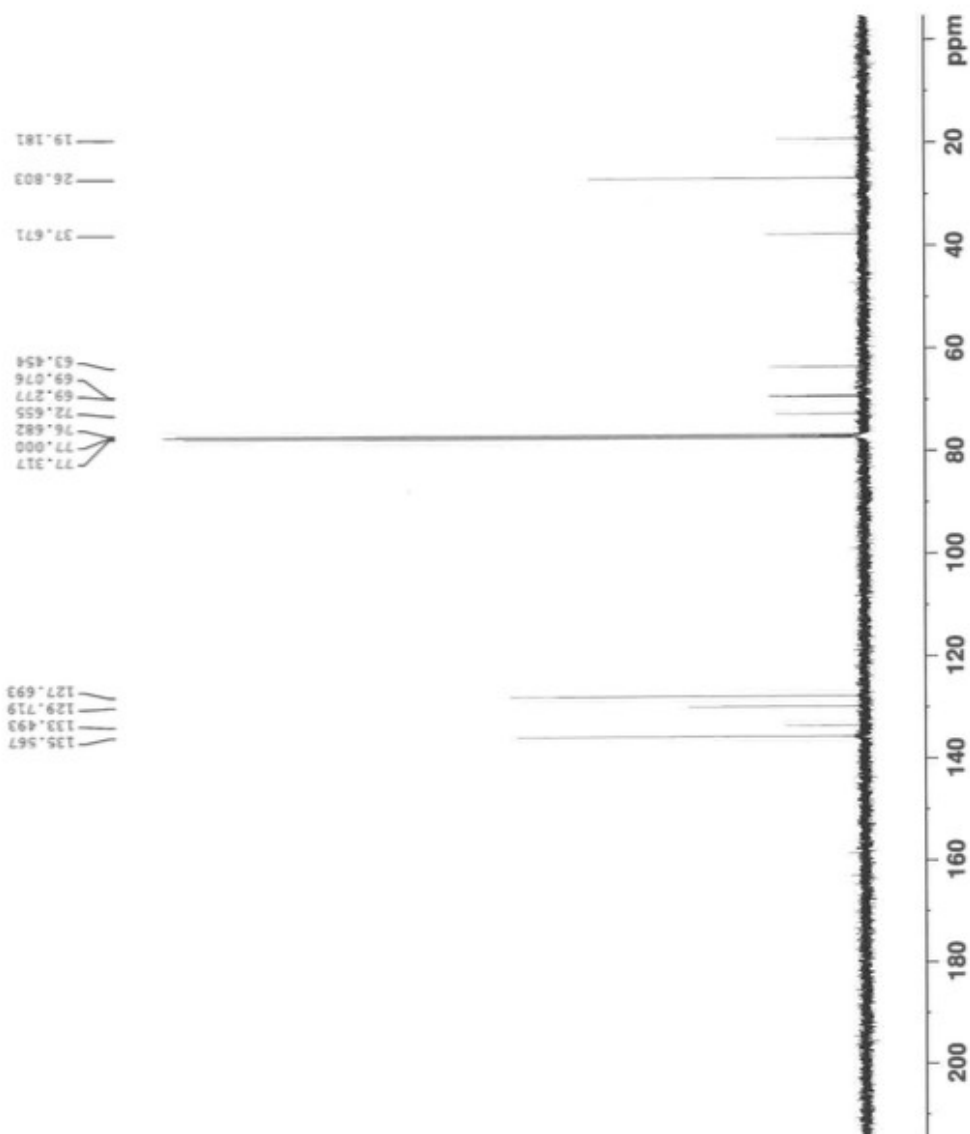
Current Data Parameters
NAME RSX932
EXPNO 2
PROCNO 1

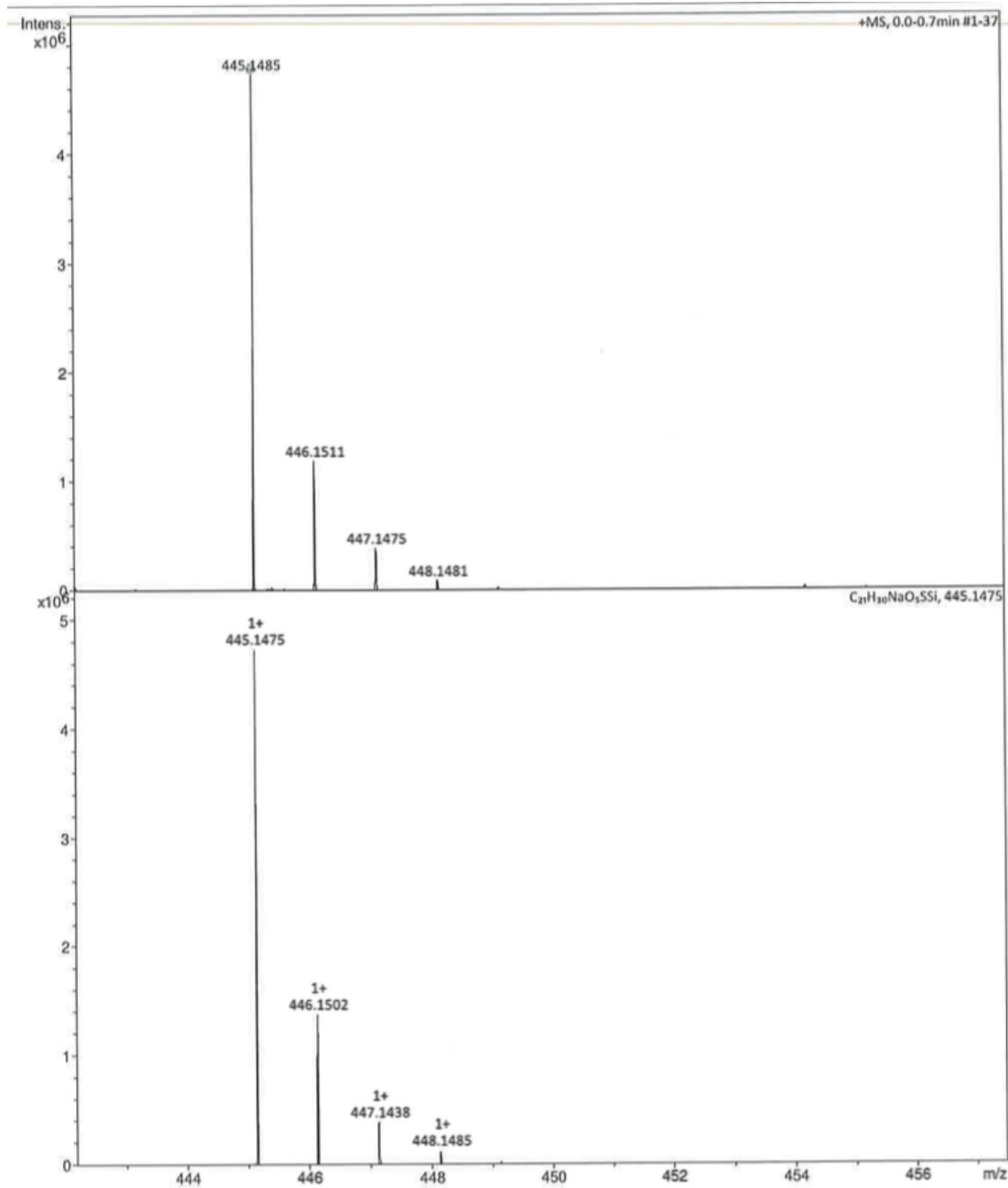
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180324
Time 9.45
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT CDC13
NS 80
DS 2
SWH 22058.824 Hz
FIDRES 0.168295 Hz
AQ 2.9709654 sec
RG 2050
DW 22.667 usec
DE 10.00 usec
TE 299.9 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

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

CHANNEL f2
SFO2 400.2320011 MHz
NUC2 1H
CPDPRG12 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 16.00000000 W
PLW12 0.30864000 W
PLW13 0.25000000 W

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





RSX953/ CDCl3



Current Data Parameters
 NAME RSX953
 EXPNO 1
 PROCNO 1

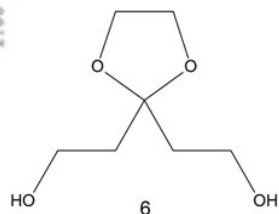
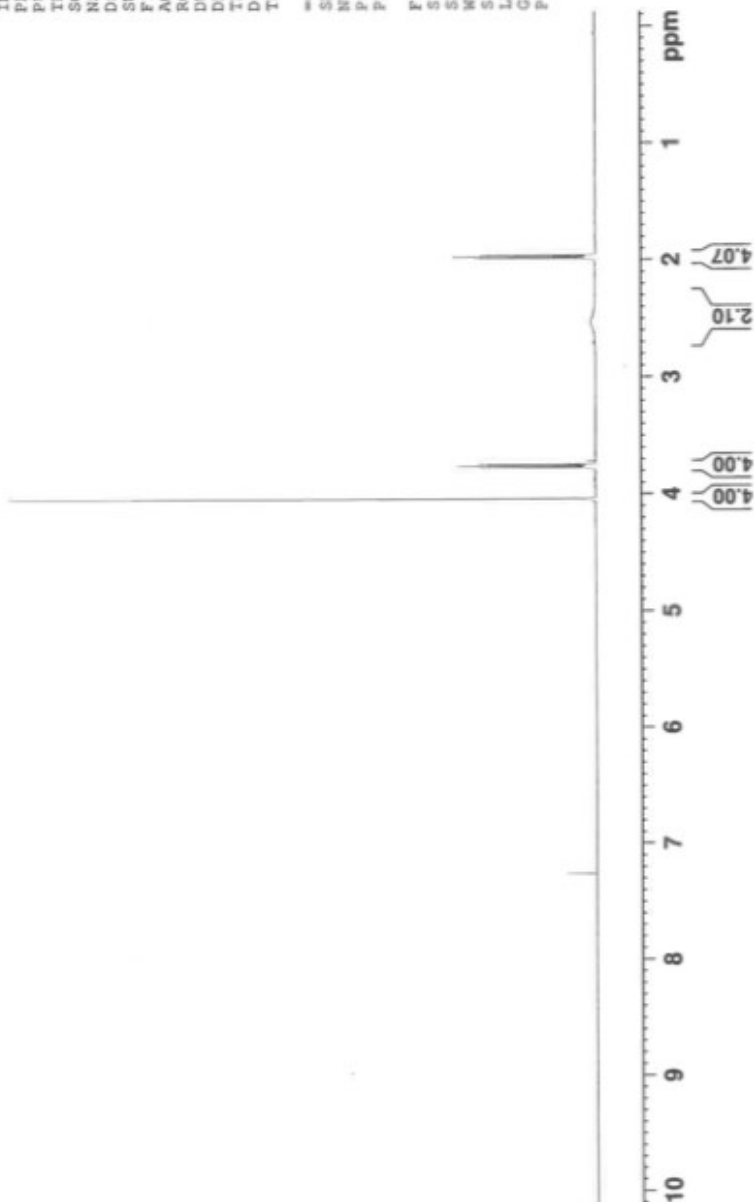
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20180424
 Time 15.59
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB/
 PULPROG zg30
 ID 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 6410.256 Hz
 FIDRES 0.097813 Hz
 AQ 5.1118078 sec
 RG 181
 DW 78.000 usec
 DE 10.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 5.00000000 sec
 TD0 1

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

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

4.04
 3.77
 3.76
 3.74
 2.54
 2.53
 1.99
 1.97
 1.96

7.26



RSX953/ CDC13



```

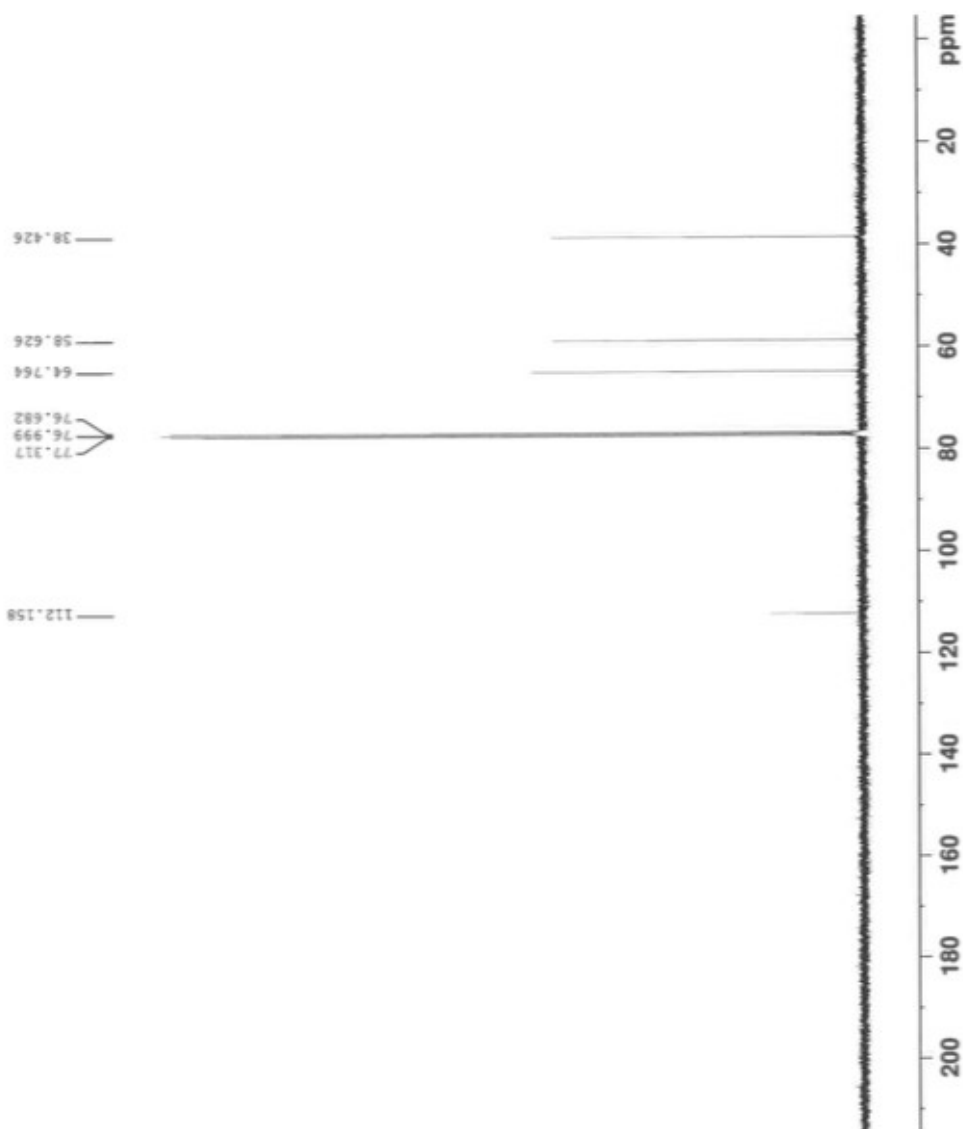
Current Data Parameters
NAME      RSX953
EXPNO     2
PROCNO    1

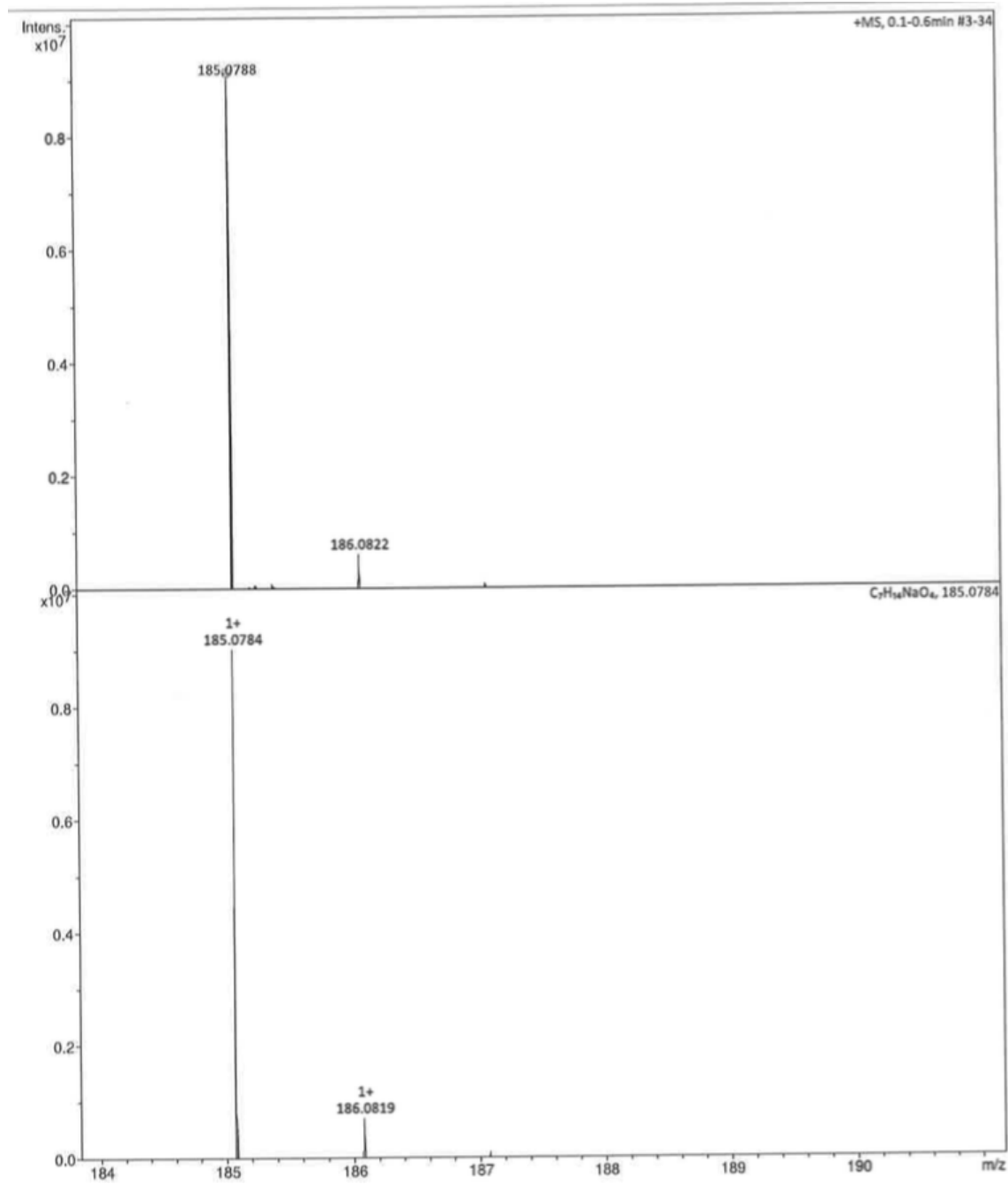
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20180424
Time      16.12
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BA/
PULPROG   zgpg30
TD         131072
SOLVENT   CDC13
NS         104
DS         2
SWH        22058.824 Hz
FIDRES     0.168295 Hz
AQ         2.9709654 sec
RG         2050
DW         22.667 usec
DE         10.00 usec
TE         300.0 K
D1         2.0000000 sec
D11        0.0300000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6484810 MHz
NUC1       13C
P1         8.50 usec
PLW1       64.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2      400.2316009 MHz
NUC2       1H
P2         12.00 usec
PLW2       16.0000000 W
PLW12      0.30864000 W
PLW13      0.25000000 W

F2 - Processing parameters
SI         131072
SF         100.6379169 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40
  
```







RSX958/ CDCl3

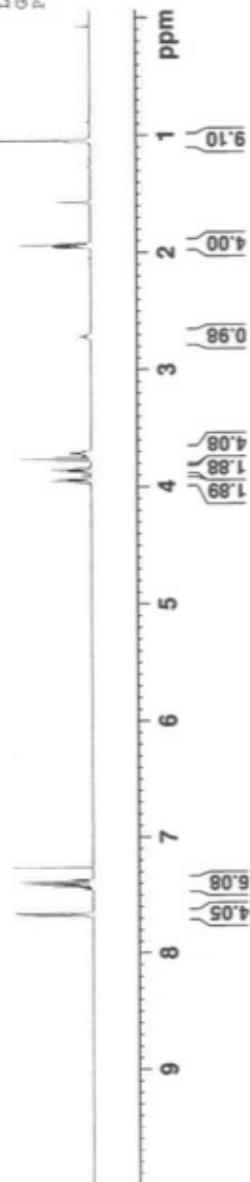
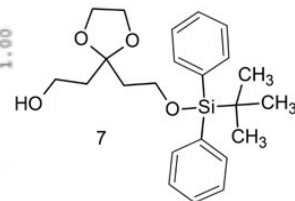
1.04
1.57
1.92
1.93
1.94
1.94
1.95
1.96
2.72
3.69
3.71
3.72
3.73
3.74
3.76
3.78
3.84
3.85
3.85
3.86
3.86
3.87
3.89
3.91
3.93
3.94
3.94
3.95
3.95
3.97
7.26
7.36
7.37
7.38
7.39
7.40
7.40
7.41
7.41
7.42
7.42
7.43
7.65
7.66
7.67
7.67
7.68

Current Data Parameters
NAME RSX958
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180503
Time 21.41
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.118078 sec
RG 181
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 300.0 K
D1 5.00000000 sec
TD0 1

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

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



RSX958/ CDCl3



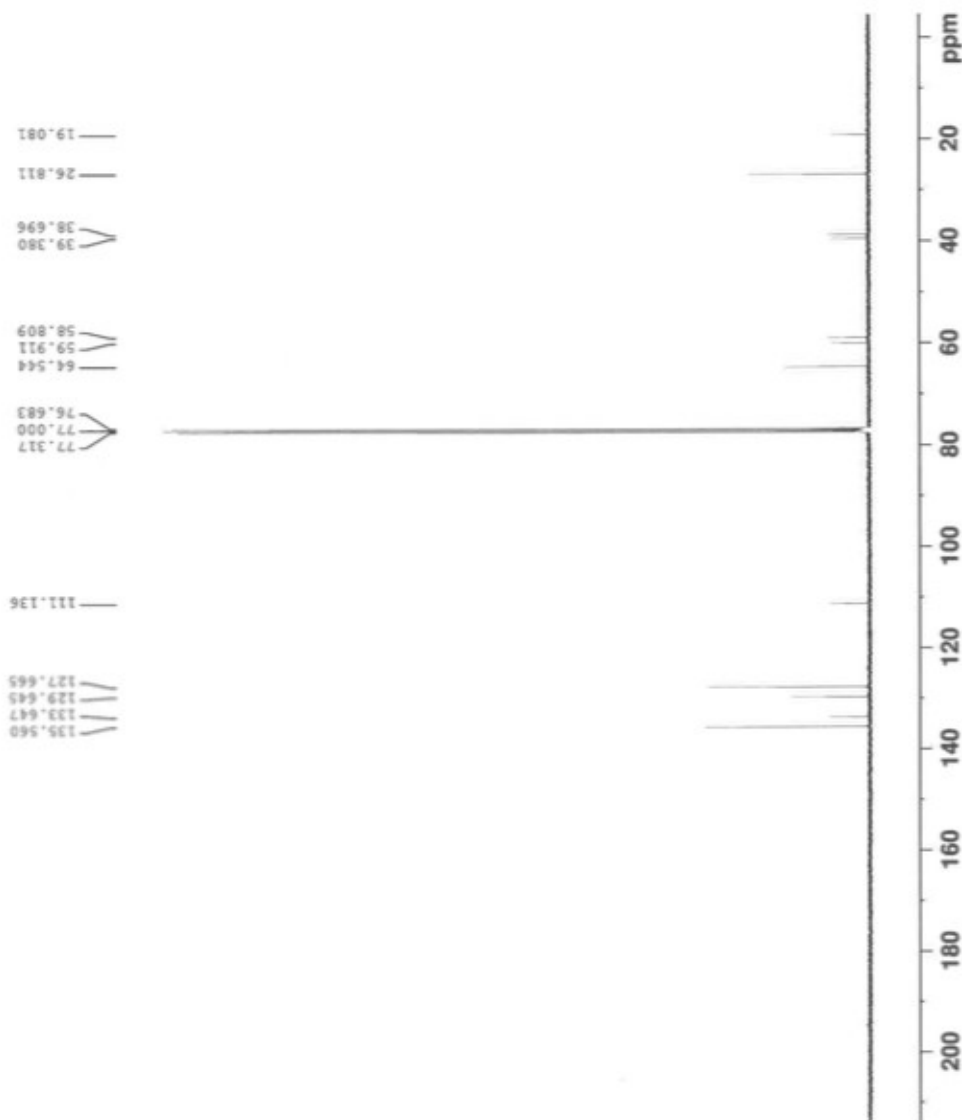
Current Data Parameters
NAME RSX958
EXPNO 2
PROCNO 1

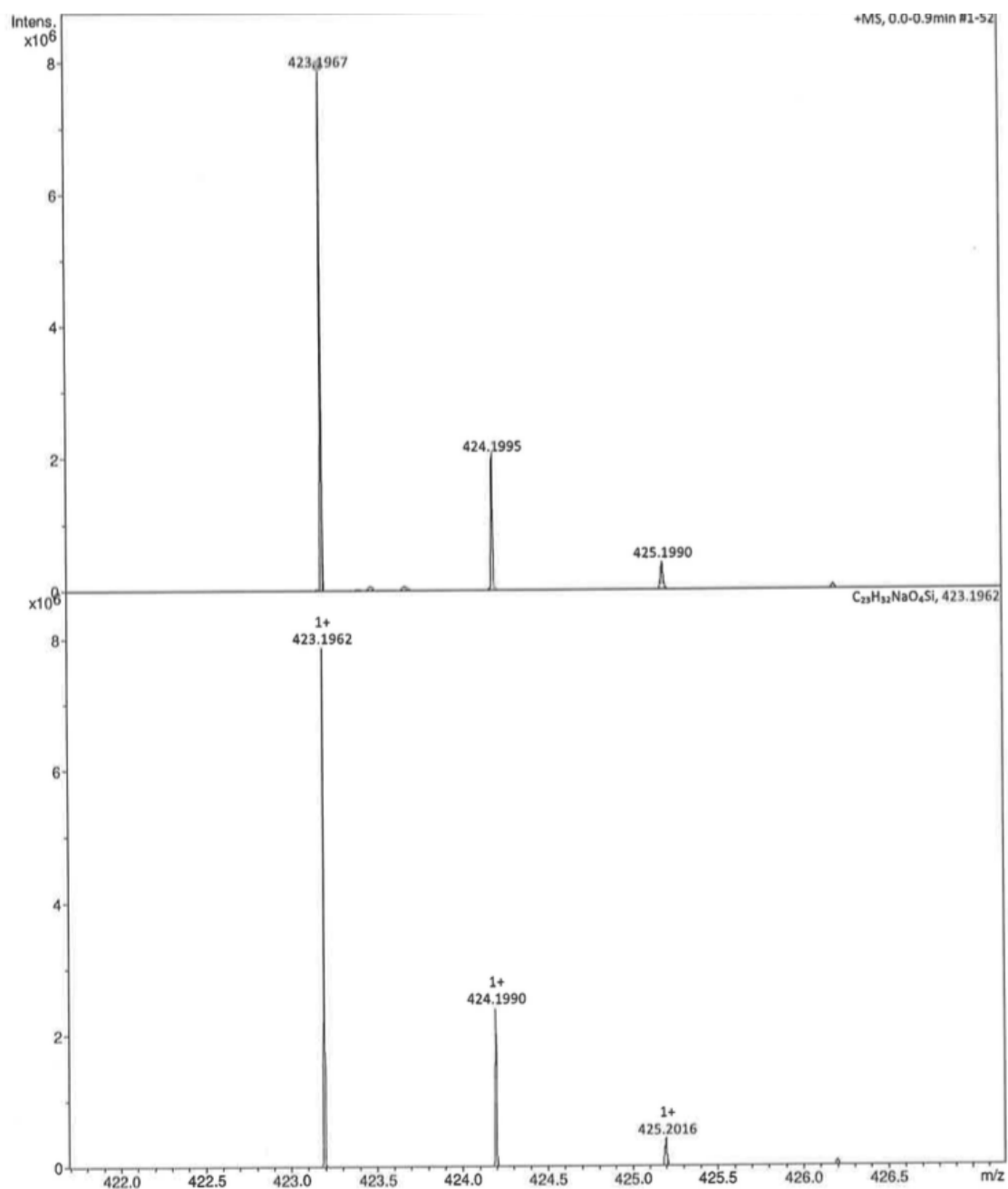
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180503
Time 21.44
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT CDCl3
NS 871
DS 2
SWE 22058.824 Hz
FIDRES 0.168295 Hz
AQ 2.9709654 sec
RG 2050
DM 22.667 usec
DE 10.00 usec
TE 300.1 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

CHANNEL F1
SFO1 100.6484810 MHz
NUC1 13C
P1 8.50 usec
PLW1 64.00000000 W

CHANNEL F2
SFO2 400.2316009 MHz
NUC2 1H
PCPDPRG12 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLM2 16.00000000 W
PLM12 0.30864000 W
PLM13 0.25000000 W

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 100.6379155 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
FC 1.40







RSX970/ CDCl3

7.26
7.37
7.37
7.39
7.39
7.40
7.41
7.41
7.42
7.42
7.42
7.44
7.64
7.64
7.65
7.65
7.66
7.66
7.66

3.97
3.95
3.94
3.85

2.75
2.73
2.72
2.66
2.65
2.63

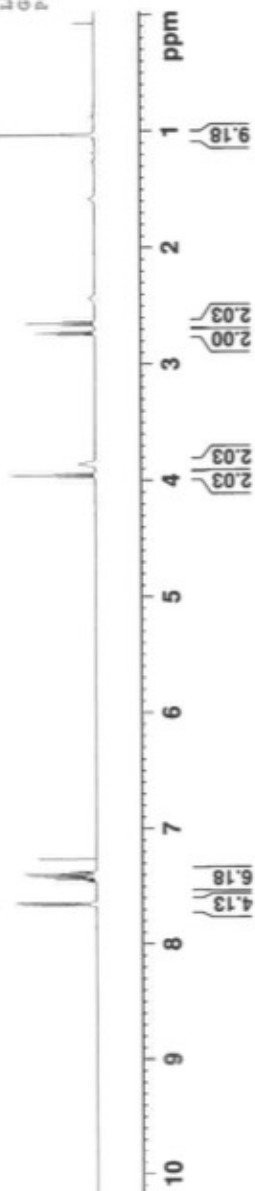
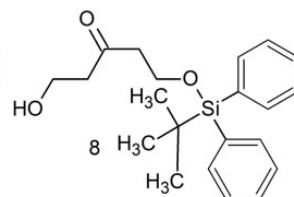
1.03

Current Data Parameters
NAME RSX970
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180622
Time_ 0.12
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.1118078 sec
RG 181
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 300.0 K
D1 5.0000000 sec
TD0 1

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

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



RSX970/ CDC13



Current Data Parameters
NAME RSX970
EXPNO 2
PROCNO 1

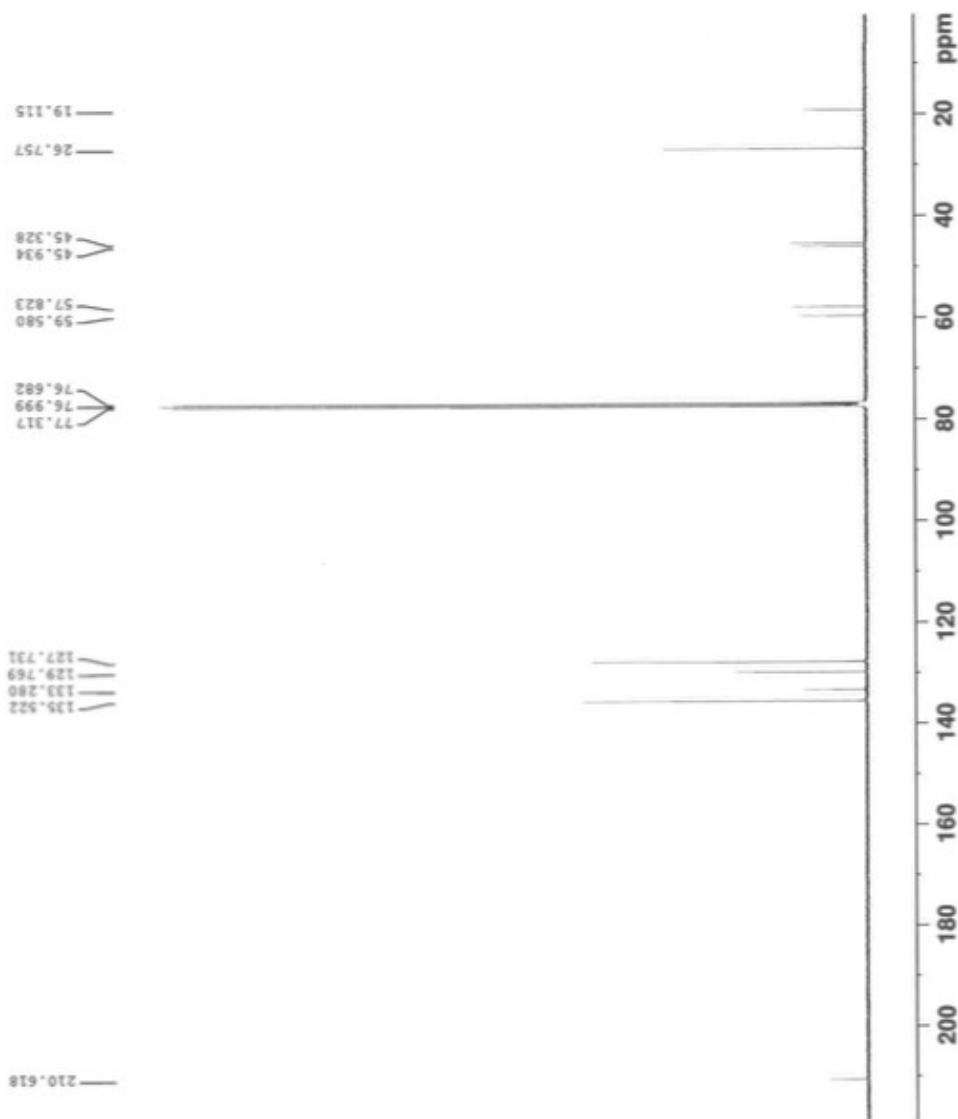
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180622
Time 3.05

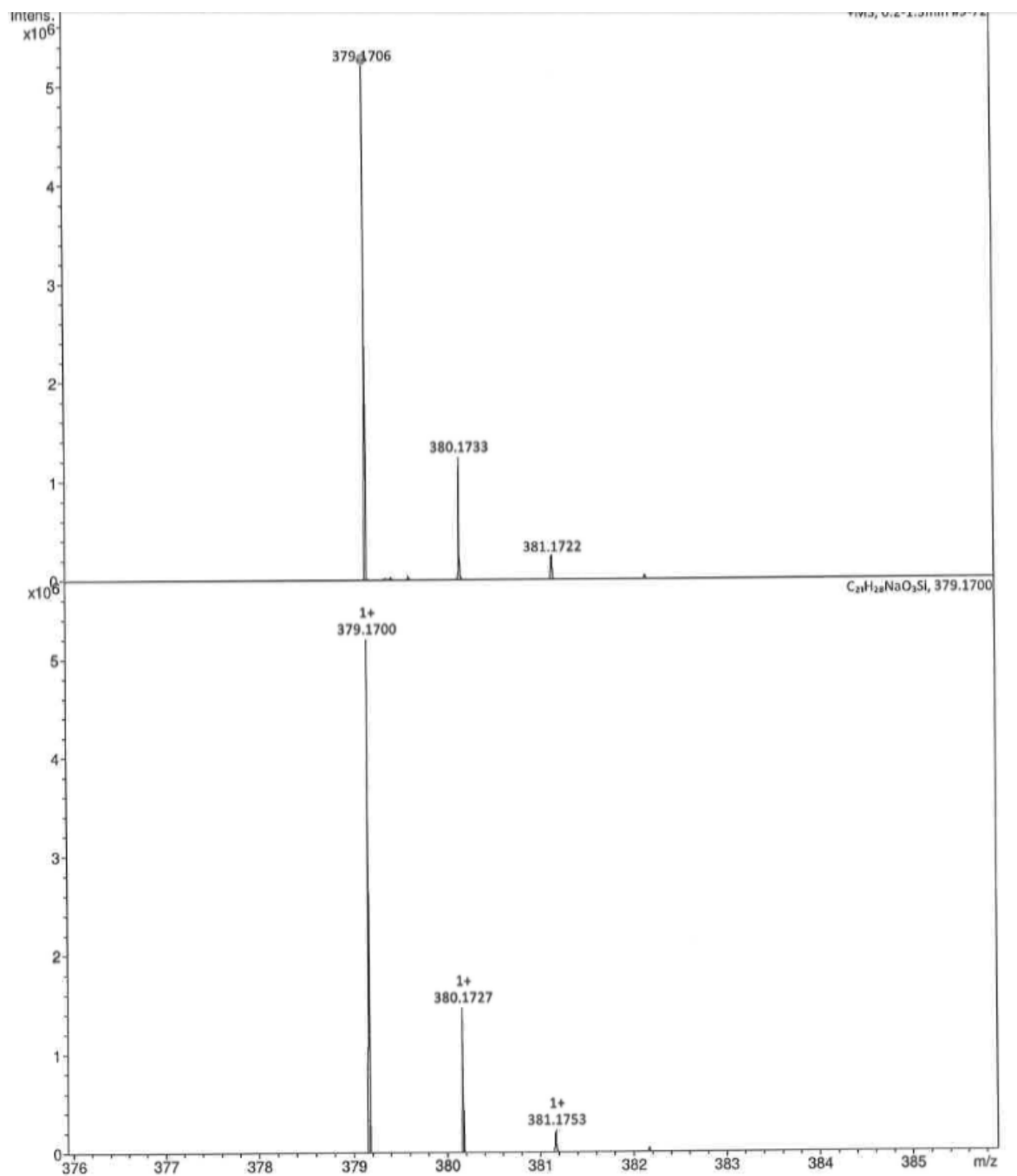
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT CDC13
NS 2048
DS 2
SWH 22058.824 Hz
FIDRES 0.168295 Hz
AQ 2.9709654 sec
RG 2050
DM 22.667 usec
DE 10.00 usec
TE 300.0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

CHANNEL f1
SFO1 100.648942 MHz
NUC1 13C
P1 8.50 usec
PL1 64.00000000 W

CHANNEL f2
SFO2 400.231609 MHz
NUC2 1H
PCPD2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 16.00000000 W
PLW12 0.30864000 W
PLW13 0.25000000 W

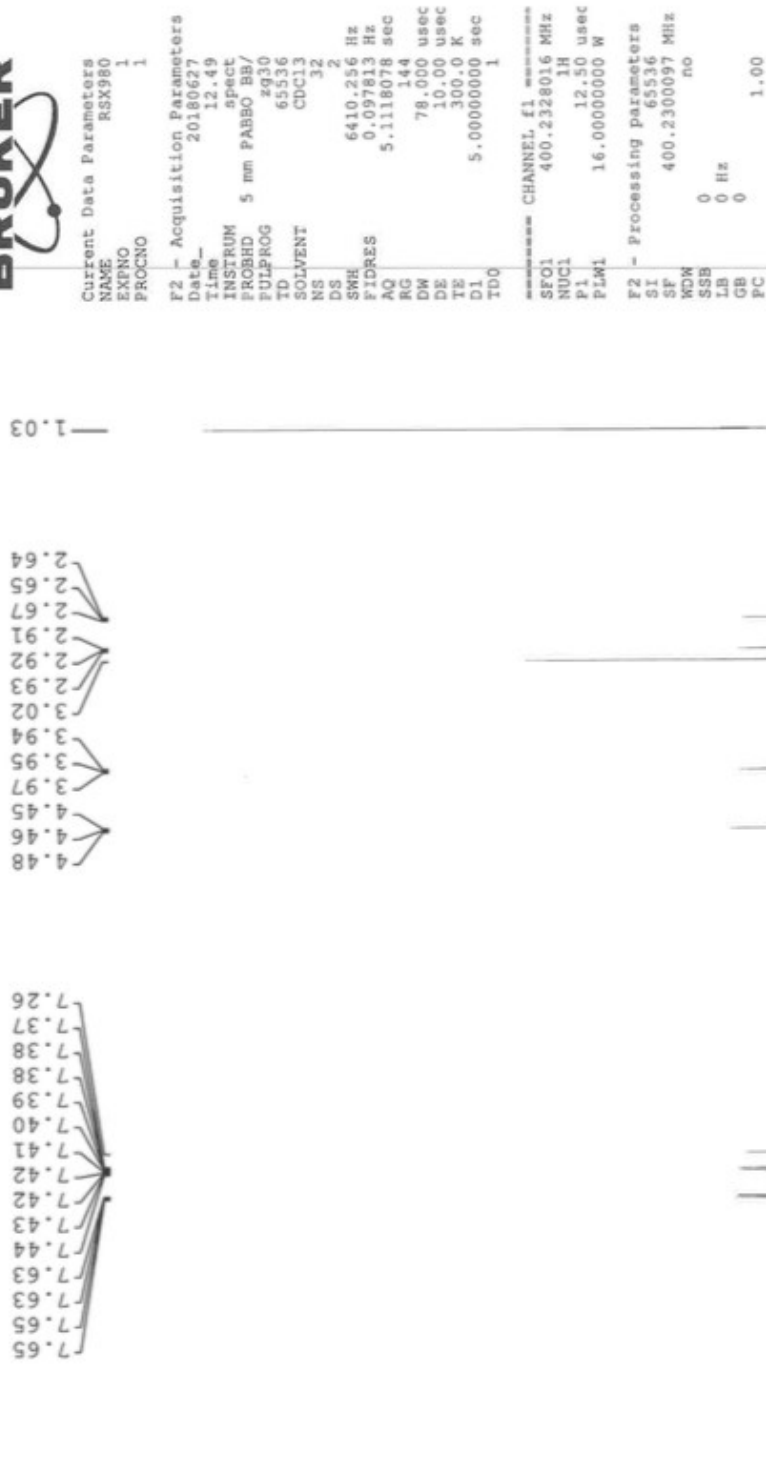
F2 - Processing Parameters
SI 131072
SF 100.6379160 MHz
WDW 0
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



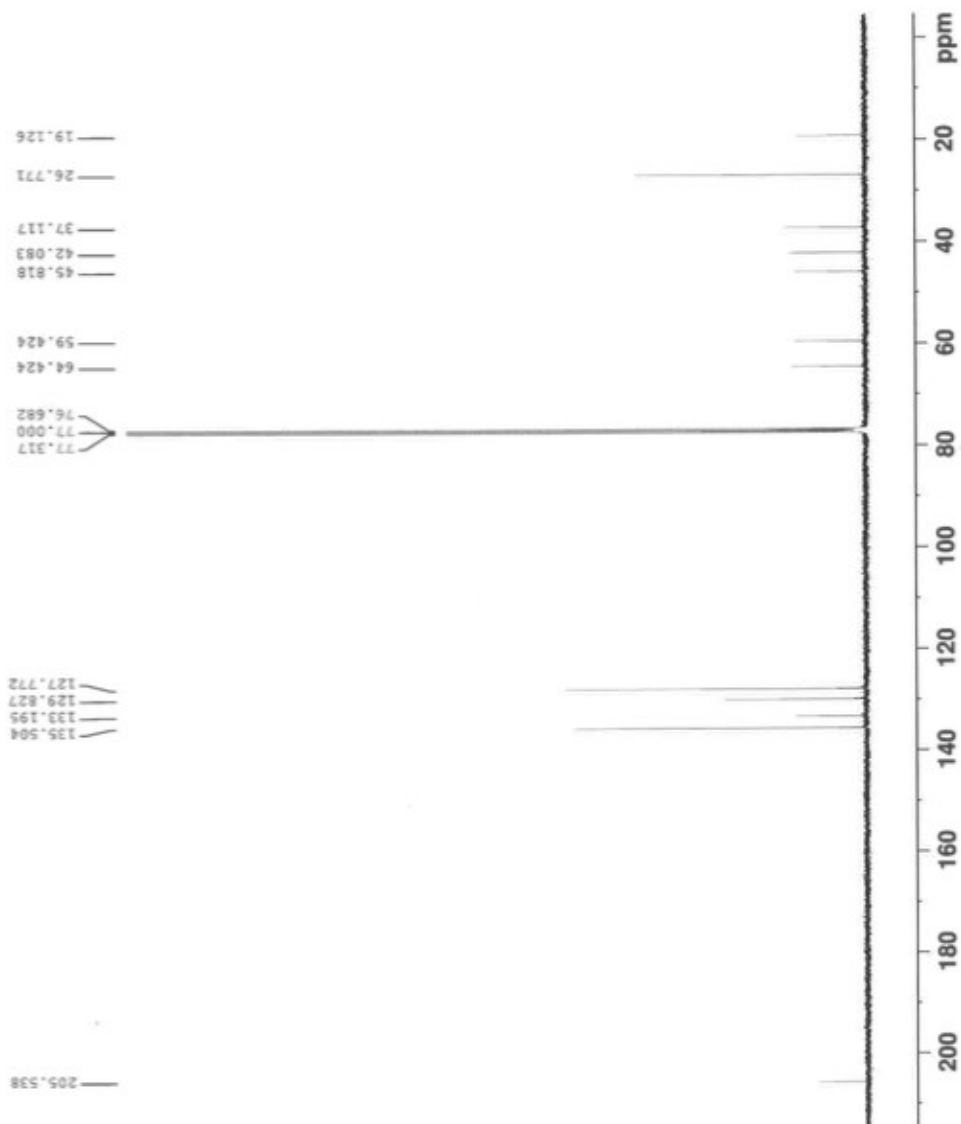




RSX980/ CDCl3



RSX980/ CDC13



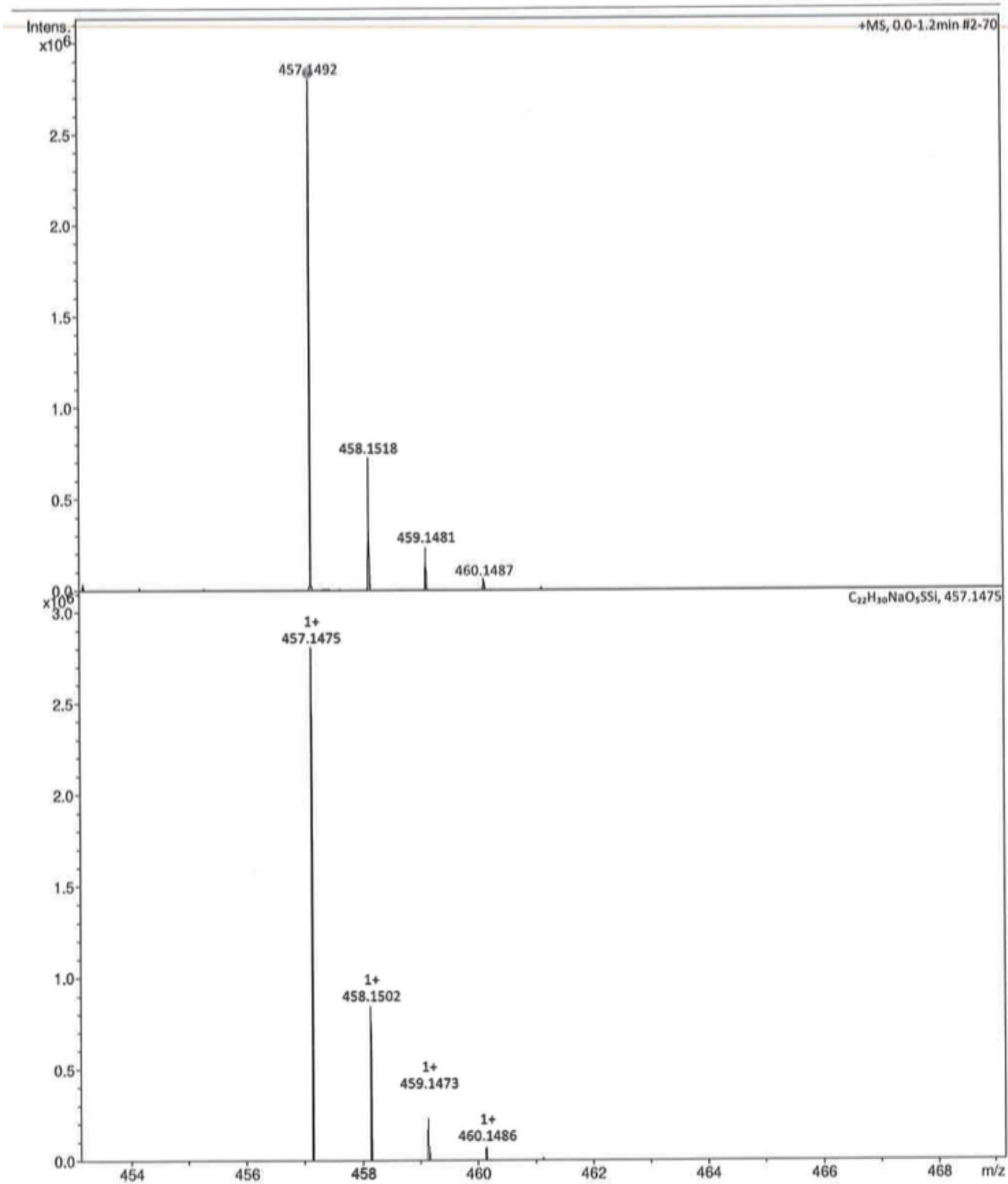
Current Data Parameters
NAME RSX980
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180627
Time 13.26
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT CDC13
NS 938
DS 2
SWH 22058.824 Hz
FIDRES 0.166295 Hz
AQ 2.9709654 sec
RG 2050
DW 22.667 usec
DE 10.00 usec
TE 300.0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 100.648410 MHz
NUC1 13C
P1 8.50 usec
PLW1 64.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 400.2320011 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 16.00000000 W
PLW12 0.30864000 W
PLW13 0.25000000 W

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 100.6379155 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



F2 - Acquisition Parameters

F2 - Acquisition Parameters	
Date_____	20170418
Time_____	13:48
INSTRUM	spect
PROBHD	5 mm PABBO BB/
PULPROG	zg30
TD	6536
SOLVENT	CDCl3
NS	16
DS	2
SWH	6410.256 Hz
FIDRES	0.097813 Hz
AQ	5.1118078 sec
RG	256
RDW	78.000 usec
DE	10.00 usec
TE	297.3 K
DD1	5.00000000 sec
TD0	1

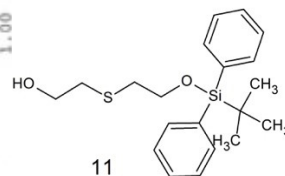
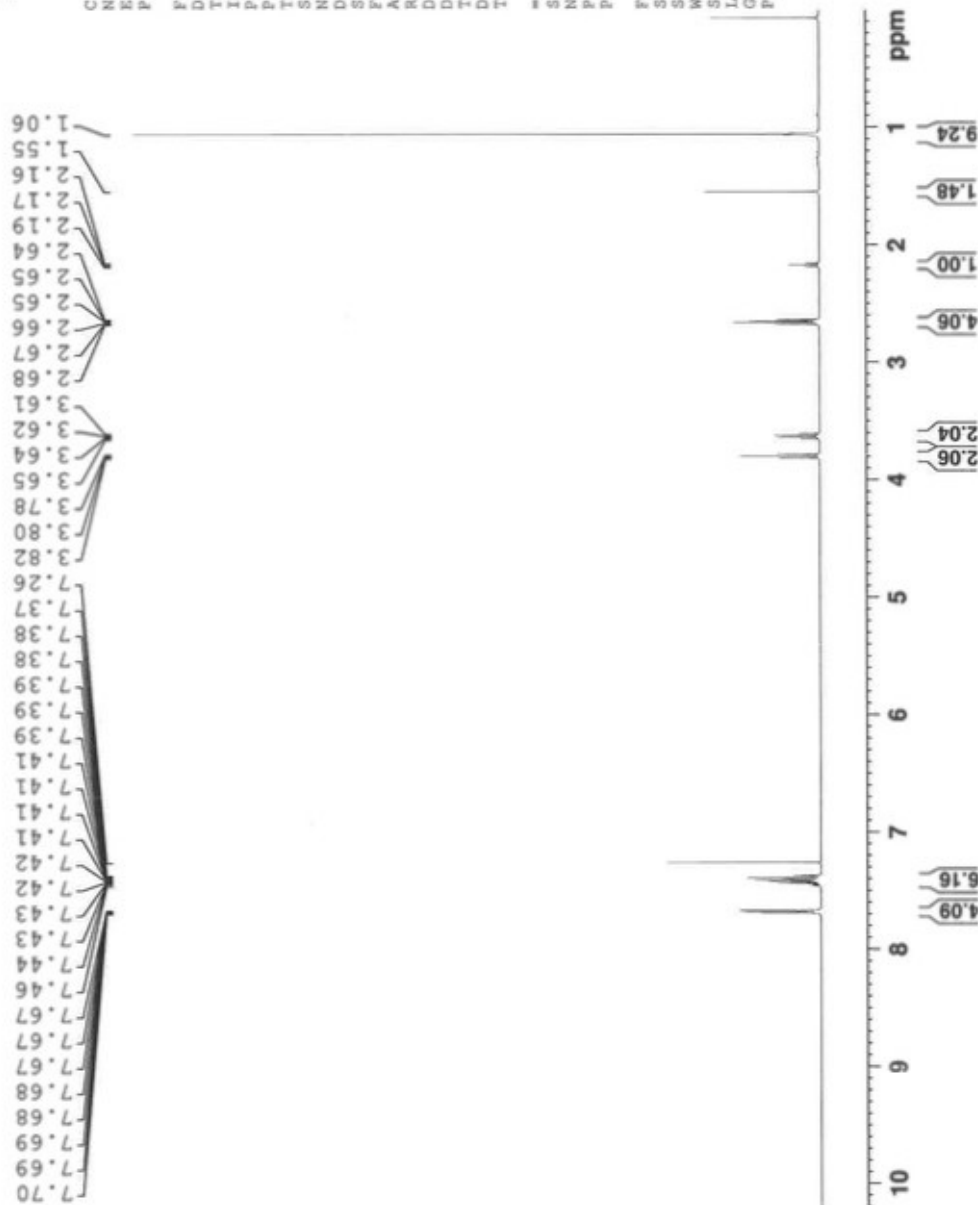
```

SF01
NUC1
P1
PLW1

CHANNEL f1
400.2328016 MHz
1H
12.50 usec
16.00000000 W

```

F2 - Processing parameters	
SI	65536
SF	400.230099 MHz
WDW	no
SSB	0
LB	0 Hz
GB	0
PC	1.00

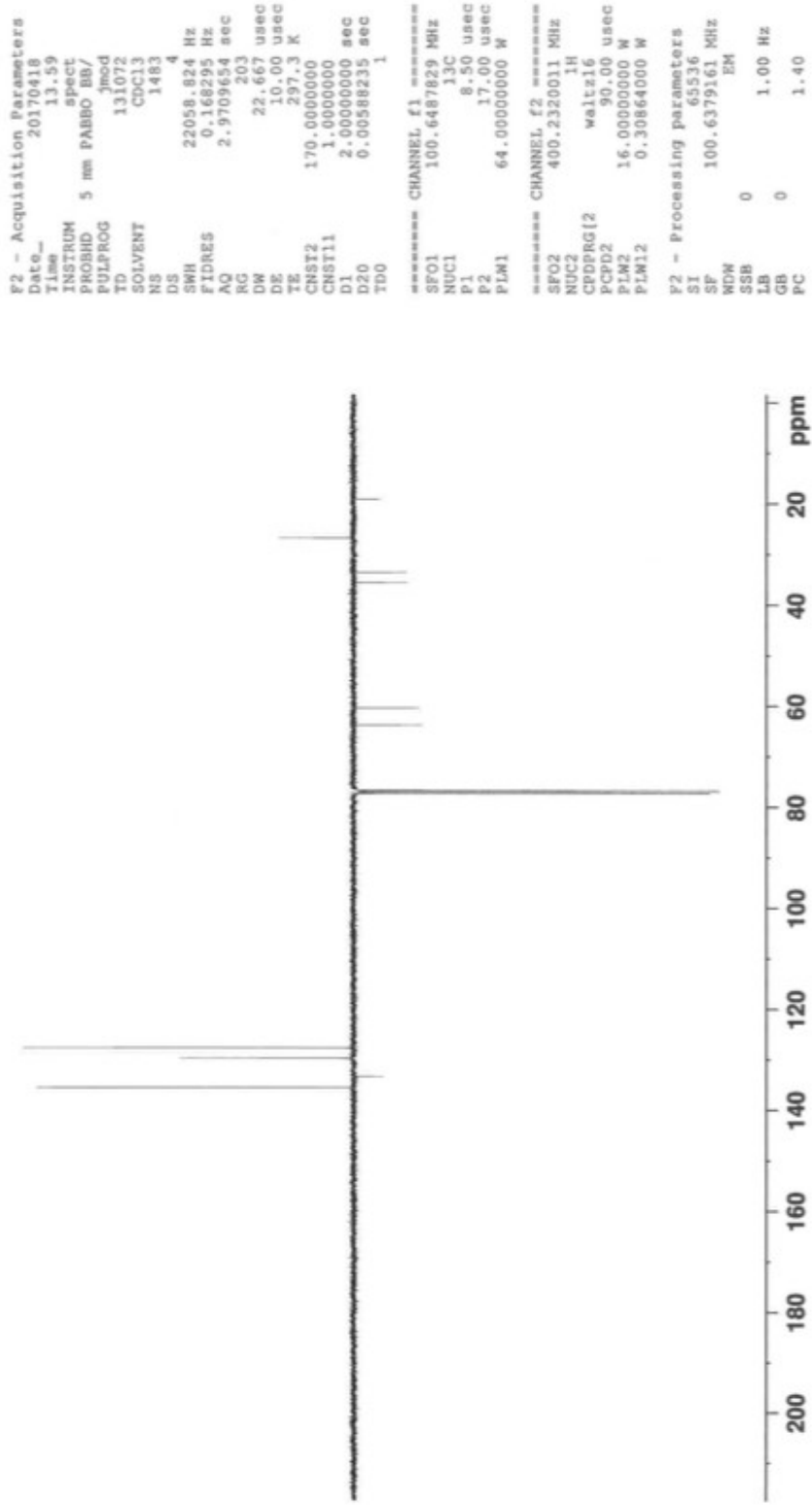


11

RSX406/ CDC13



135.586
133.379
129.768
127.727
77.316
76.999
76.682
63.799
60.417
35.626
33.629
26.792
19.139



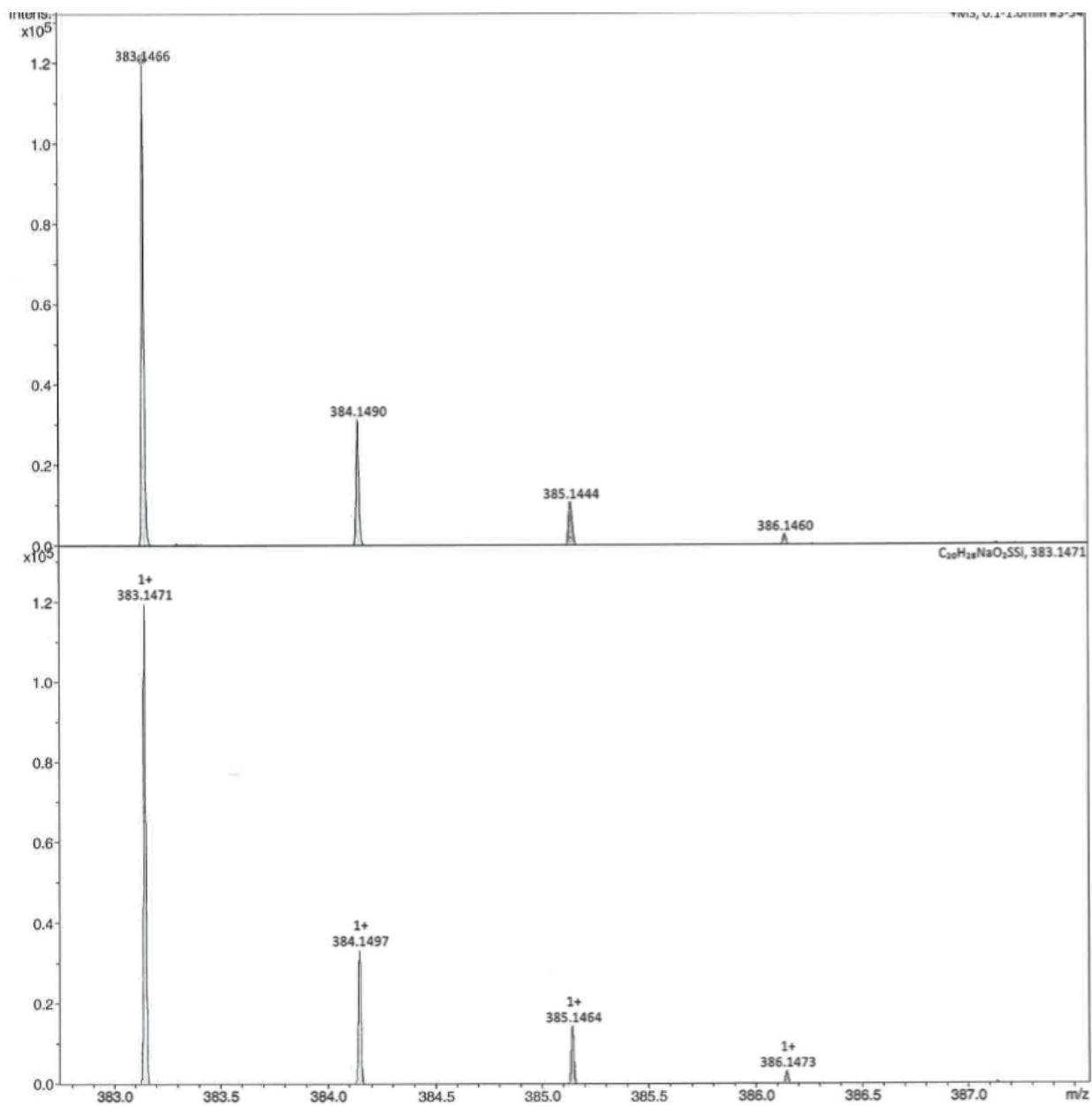
Current Data Parameters
NAME RSX406
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170418
Time 13.59
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG jmod
TD 131072
SOLVENT CDC13
NS 1483
DS 4
SWH 22058.824 Hz
FIDRES 0.168295 Hz
AQ 2.9709654 sec
RG 203
DM 22.667 usec
DE 10.00 usec
TE 297.3 K
CNST2 170.0000000
CNST11 1.0000000
D1 2.00000000 sec
D20 0.00588235 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 100.6487829 MHz
NUC1 13C
P1 8.50 usec
P2 17.00 usec
PLW1 64.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 400.2320011 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 16.00000000 W
PLW12 0.30864000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 100.6379161 MHz
WDW 0
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40





Current Data Parameters
NAME RSX414
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170418
Time 18.07
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.1118078 sec
RG 256
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 297.3 K
D1 5.00000000 sec
TD0 1

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

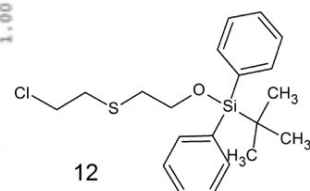
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.2300099 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

RSX414/ CDCl3

1.06

3.82
3.80
3.78
3.54
3.53
3.52
3.52
3.50
2.81
2.79
2.79
2.77
2.69
2.67
2.66

7.69
7.68
7.67
7.66
7.45
7.44
7.43
7.42
7.42
7.42
7.42
7.41
7.40
7.40
7.39
7.38
7.38
7.38
7.26



12



RSX414/ CDC13



Current Data Parameters
NAME RSX414
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20170418
Time 21.02
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG jmod
TD 131072
SOLVENT CDC13
NS 2048
DS 4
SSB 22058.824 Hz
FIDRES 0.168295 Hz
AQ 2.9709654 sec
RG 203
DW 22.667 usec
DE 10.00 usec
TE 297.3 K
CNST2 170.0000000
CNST11 1.0000000
D1 2.00000000 sec
D20 0.00588235 sec
TD0 1

CHANNEL F1

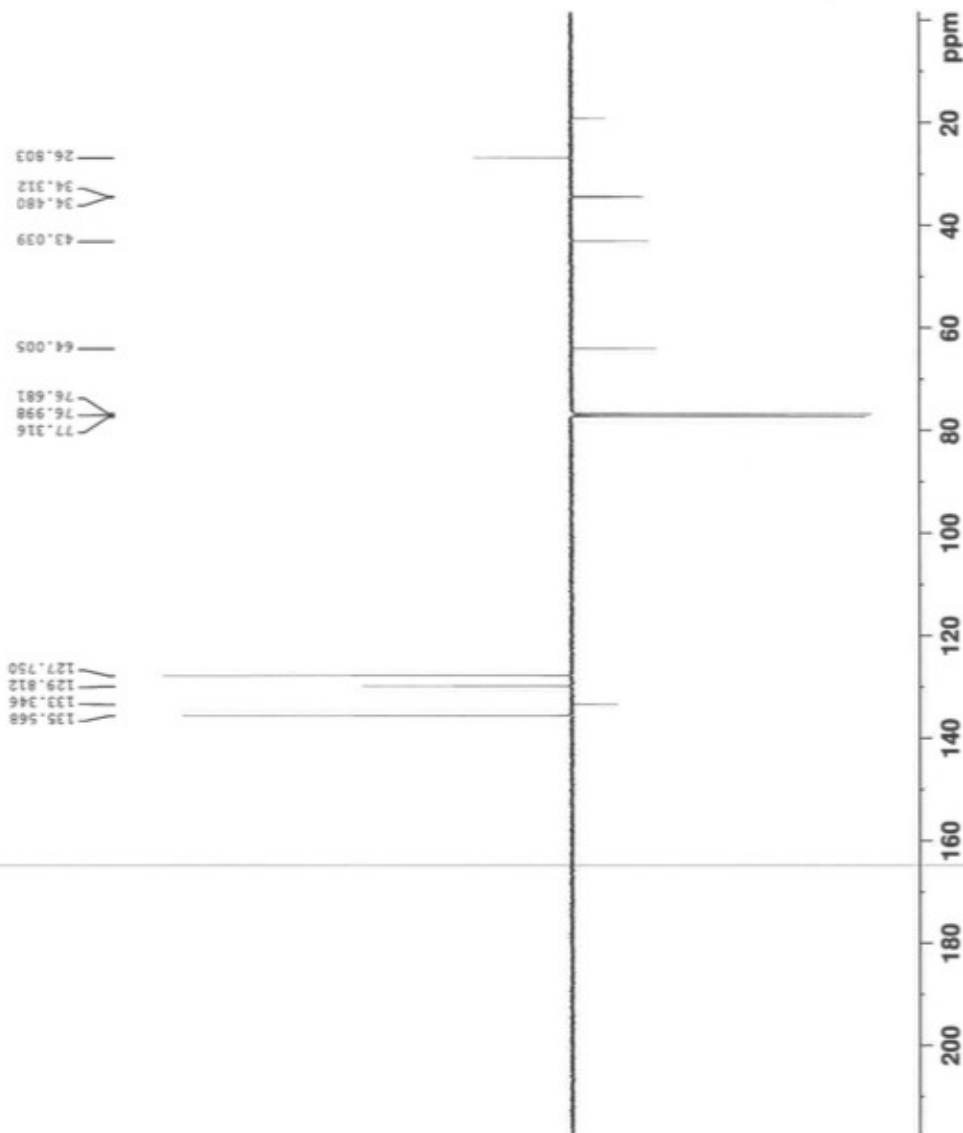
SFO1 100.6487829 MHz
NUC1 13C
P1 8.50 usec
P2 17.00 usec
PLW1 64.00000000 W

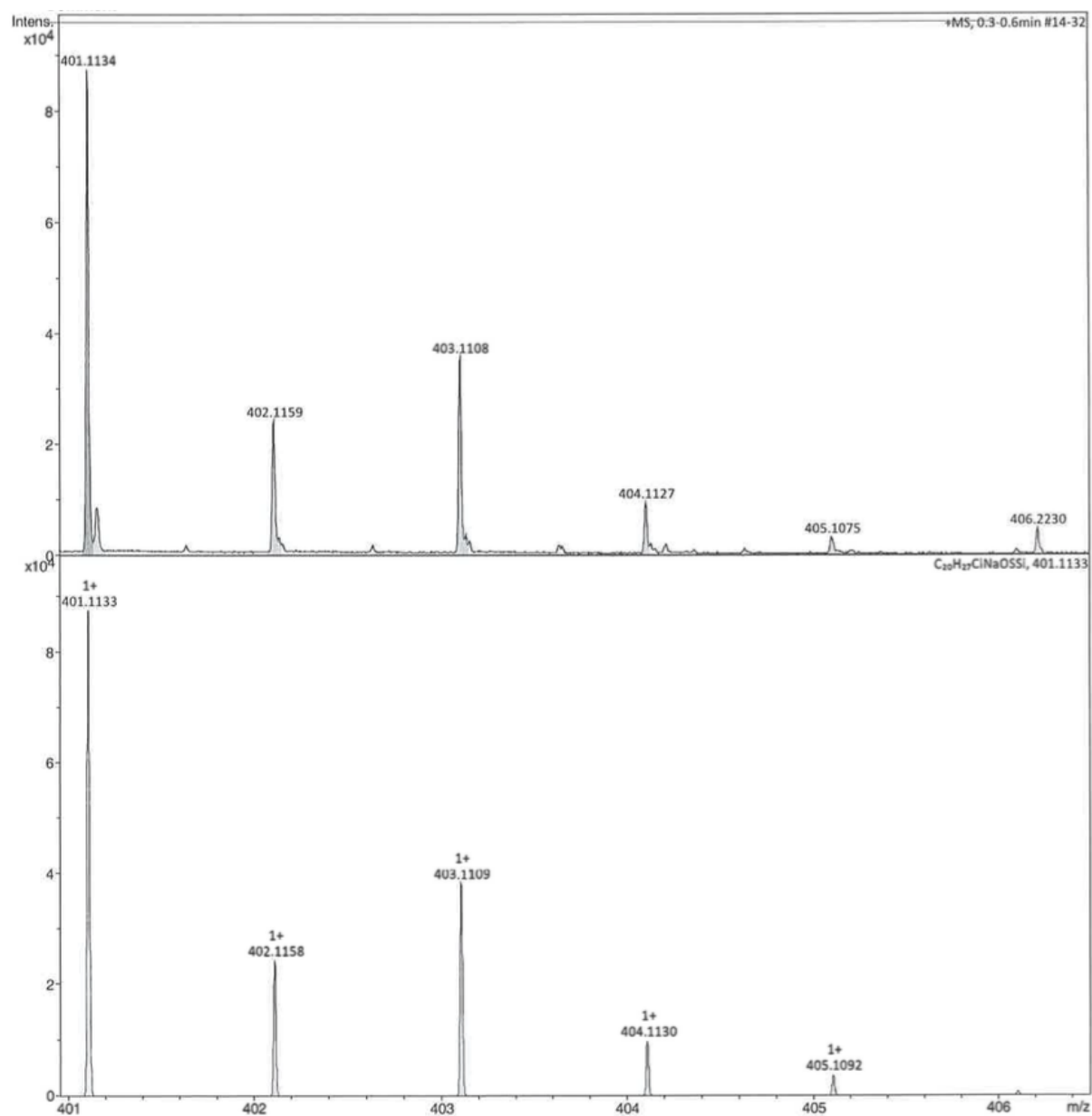
CHANNEL F2

SFO2 400.2320011 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 16.00000000 W
PLW12 0.30864000 W

F2 - Processing parameters

SI 65536
SF 100.6379161 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40







Chemical structure of compound 19, a dendritic molecule. It features a central silicon atom bonded to two phenyl groups and two methyl groups. One of the phenyl groups is further substituted with a dendritic side chain consisting of an ether linkage, a propyl chain, and a complex polycyclic aromatic system.



RSX969/ CDCl3



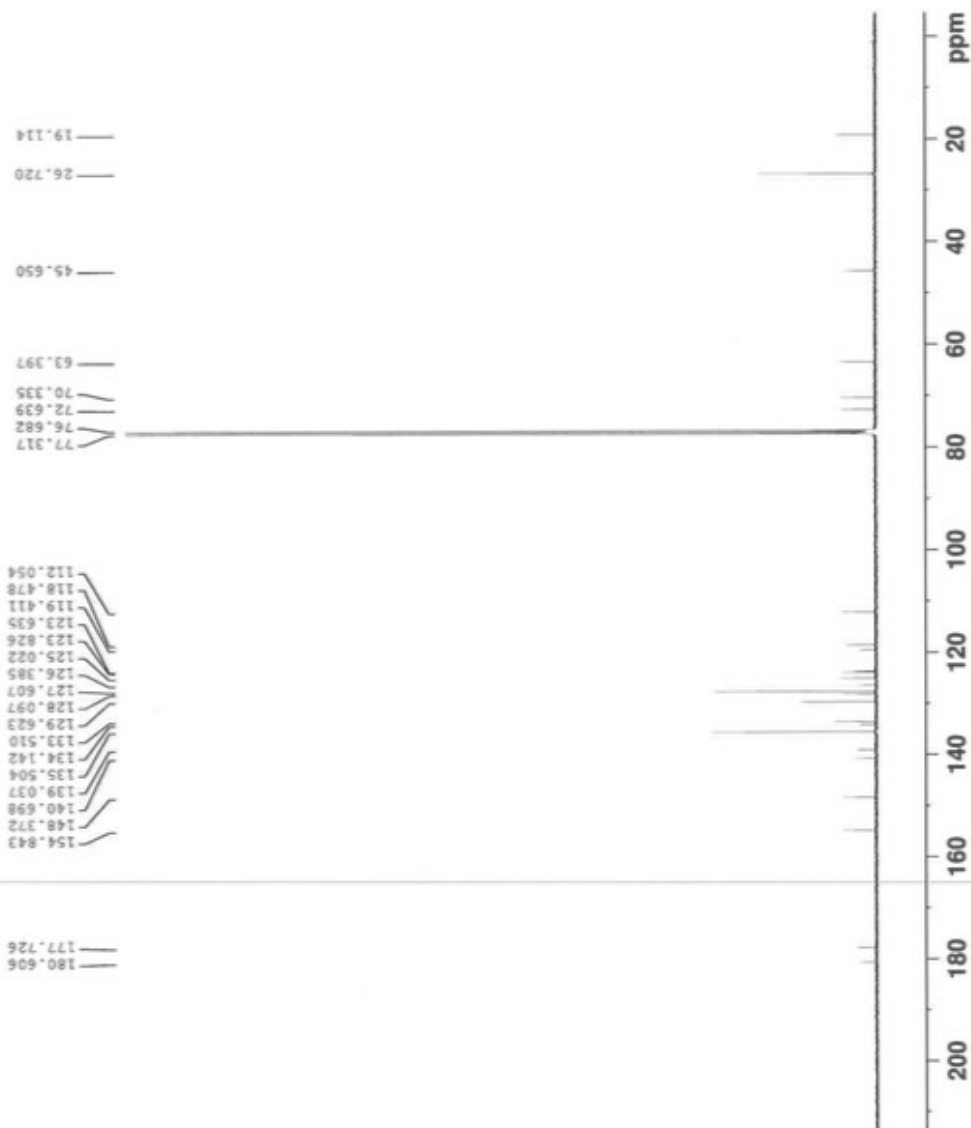
Current Data Parameters
NAME RSX969
EXPNO 2
PROCNO 1

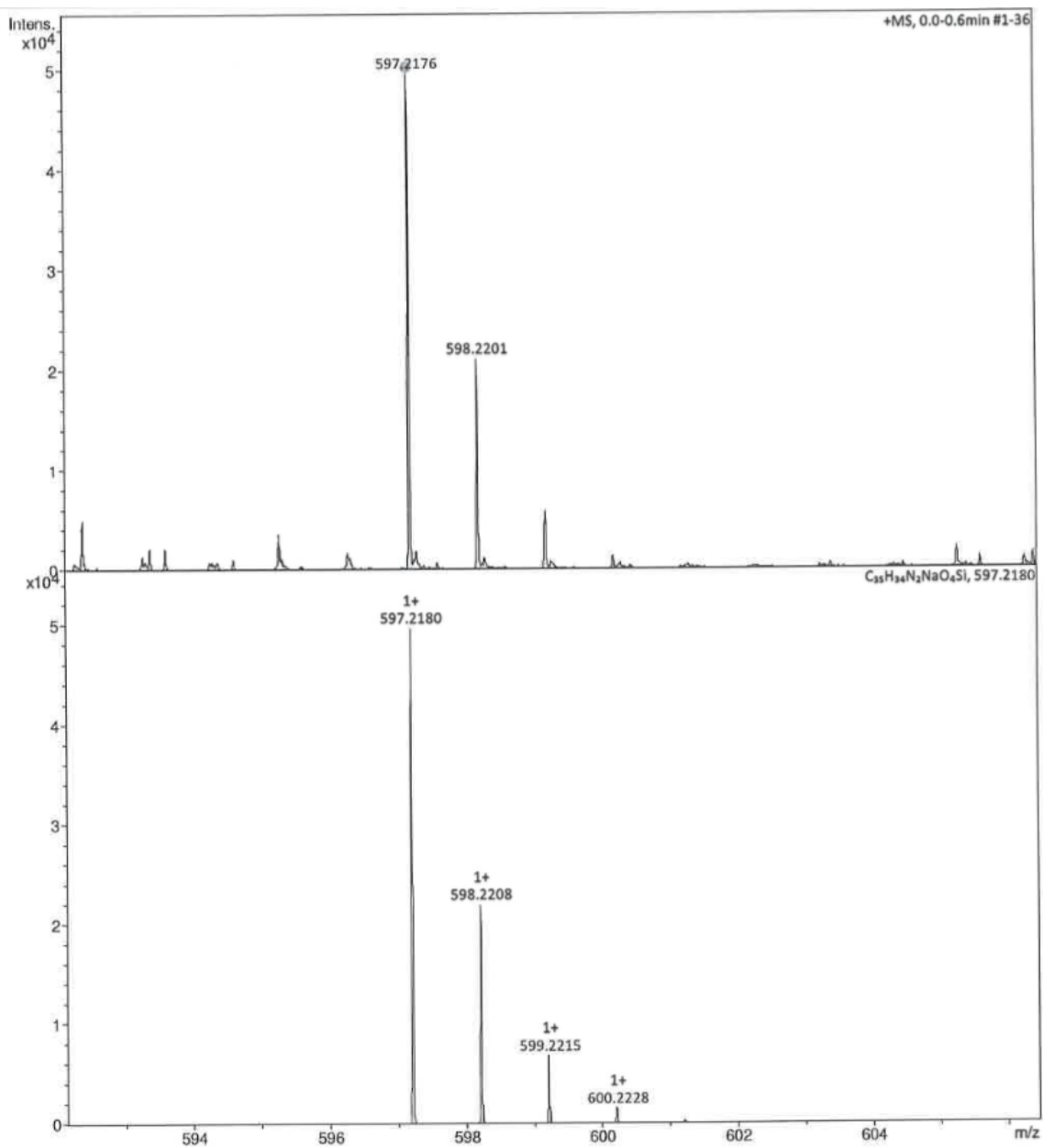
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180608
Time 14.10
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT CDCl3
NS 2629
DS 2
SWH 22058.824 Hz
FIDRES 0.168295 Hz
AQ 2.9709654 sec
RG 2050
DE 22.667 usec
TE 10.00 usec
TD0 1

CHANNEL f1
SFO1 100.648410 MHz
NUC1 13C
P1 8.50 usec
PLW1 64.00000000 W

CHANNEL f2
SFO2 400.231609 MHz
NUC2 1H
PCPD2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 16.00000000 W
PLW12 0.30864000 W
PLW13 0.25000000 W

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 100.6379155 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0
GB 0
PC 1.40







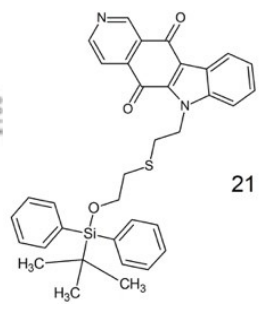
RSX784/ CDC13

1.55
2.78
2.80
2.81
2.93
2.95
2.97
3.83
3.84
3.86
3.86
4.82
4.83
4.84
4.86
7.32
7.33
7.34
7.35
7.36
7.37
7.37
7.38
7.44
7.44
7.45
7.46
7.46
7.46
7.49
7.49
7.51
7.51
7.52
7.64
7.64
7.66
7.66
7.88
7.89
7.89
8.50
8.50
9.01
9.02
9.45

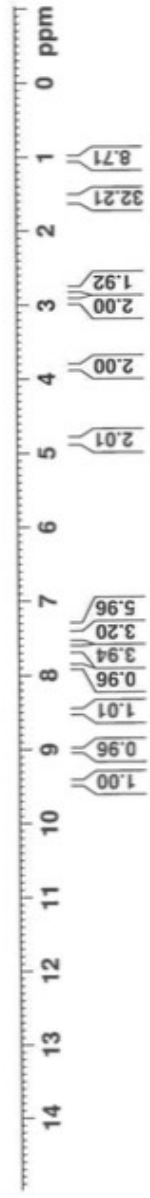
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20171222
Time_ 17.24
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BR/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 2
SHH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.1118078 sec
RG 362
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 297.3 K
D1 5.0000000 sec
TD0 1

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

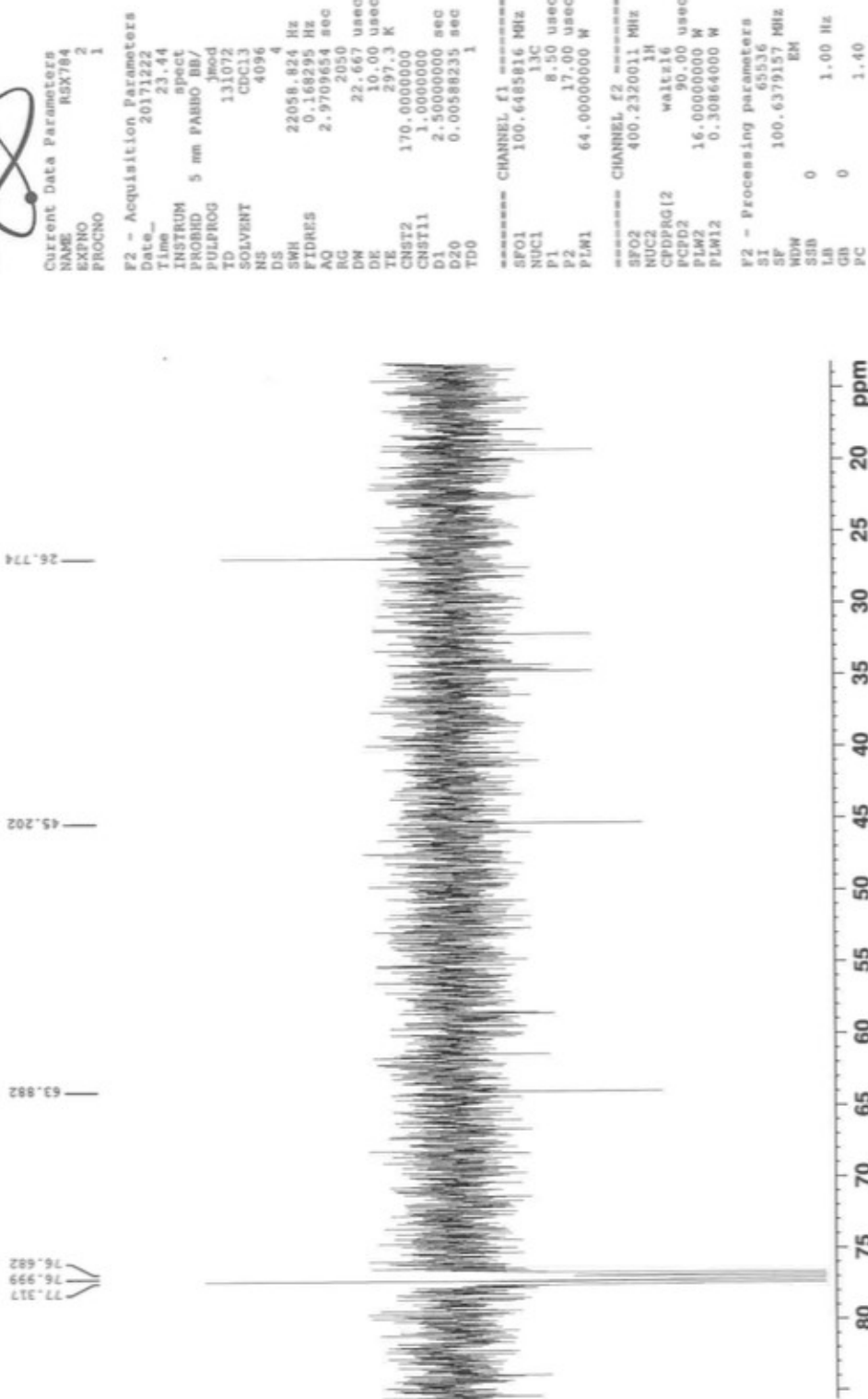
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.2300098 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

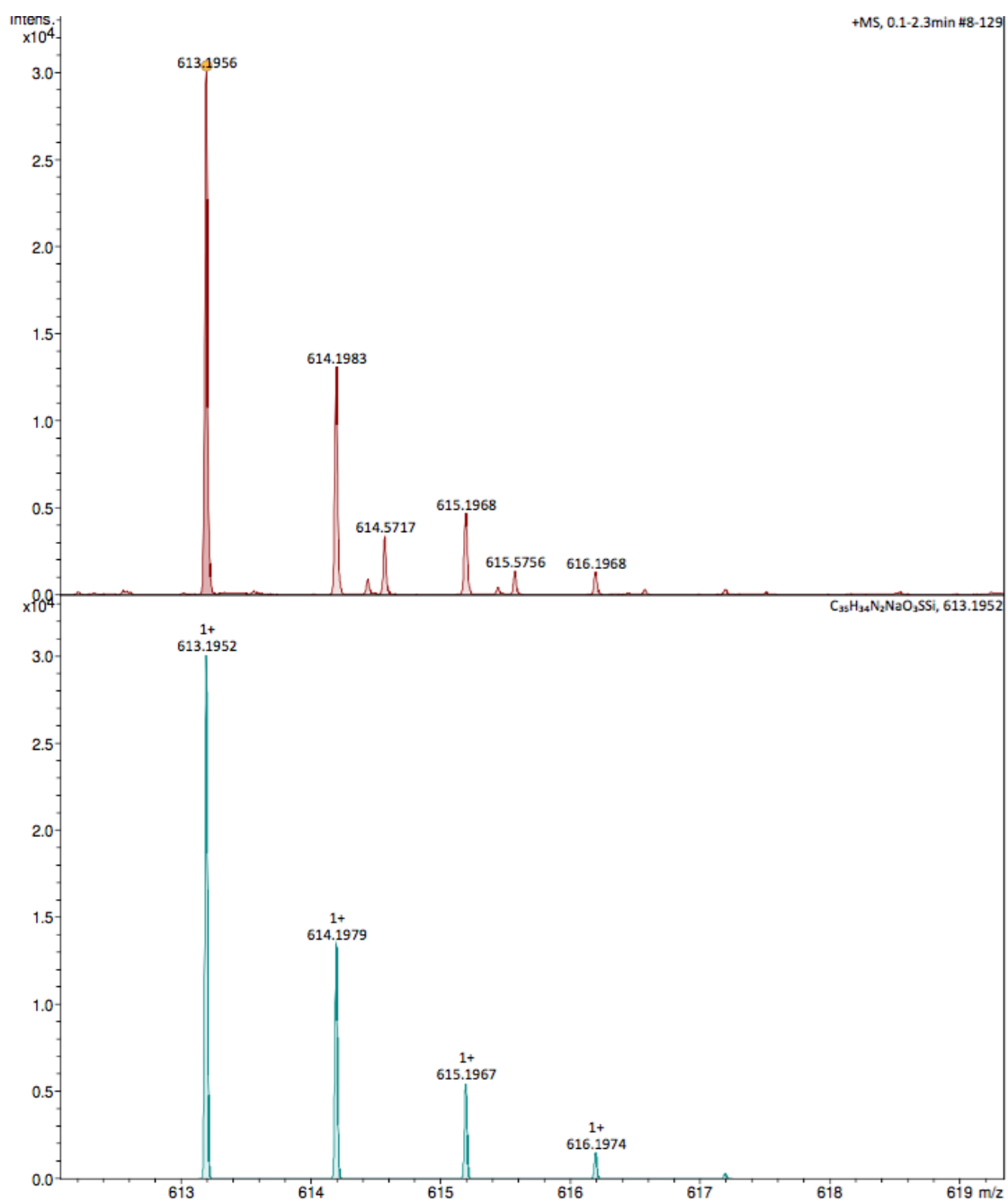


21

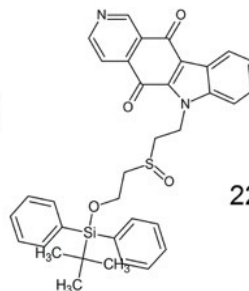
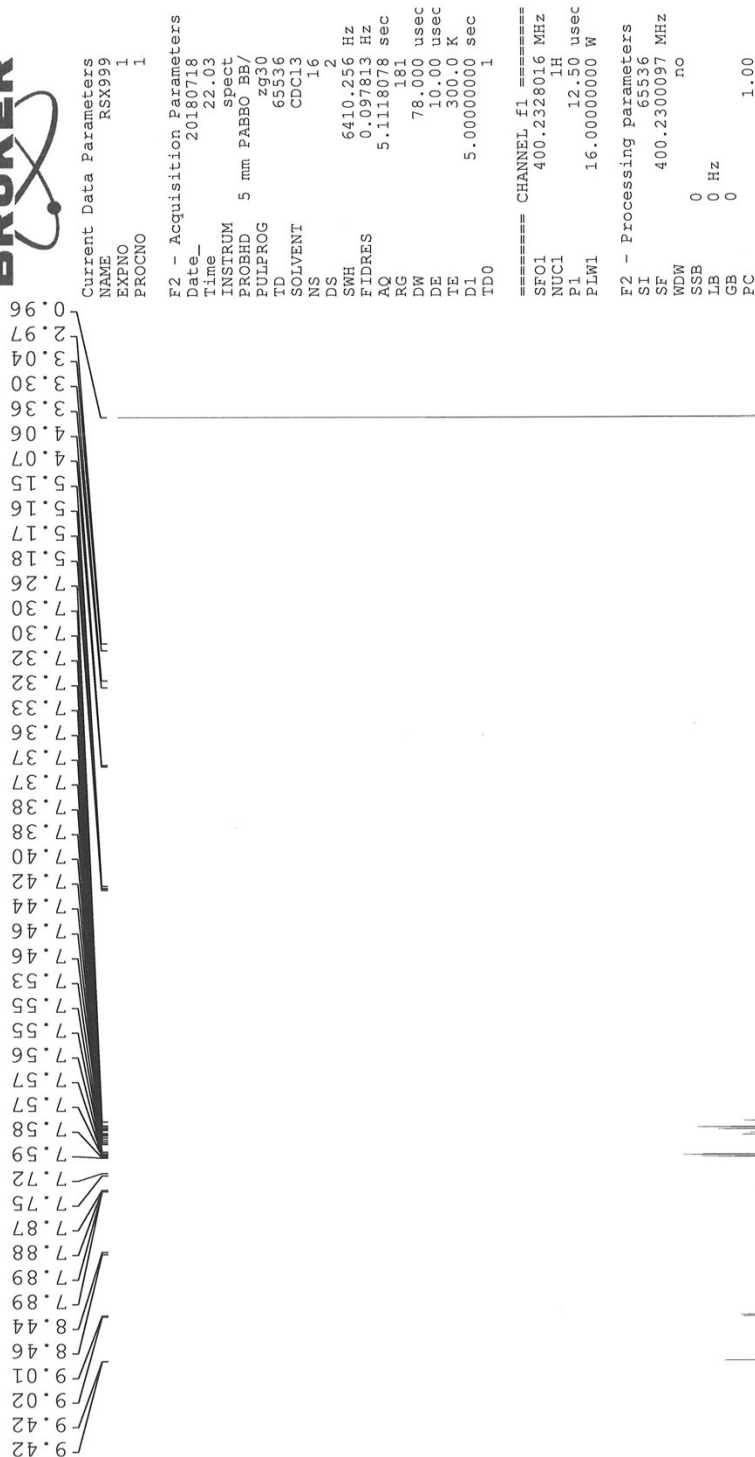


RSX784/ CDC13





RSX999/ CDCl3



22

RSX999/ CDCl3



Current Data Parameters
NAME RSX999
EXPNO 2
PROCNO 1

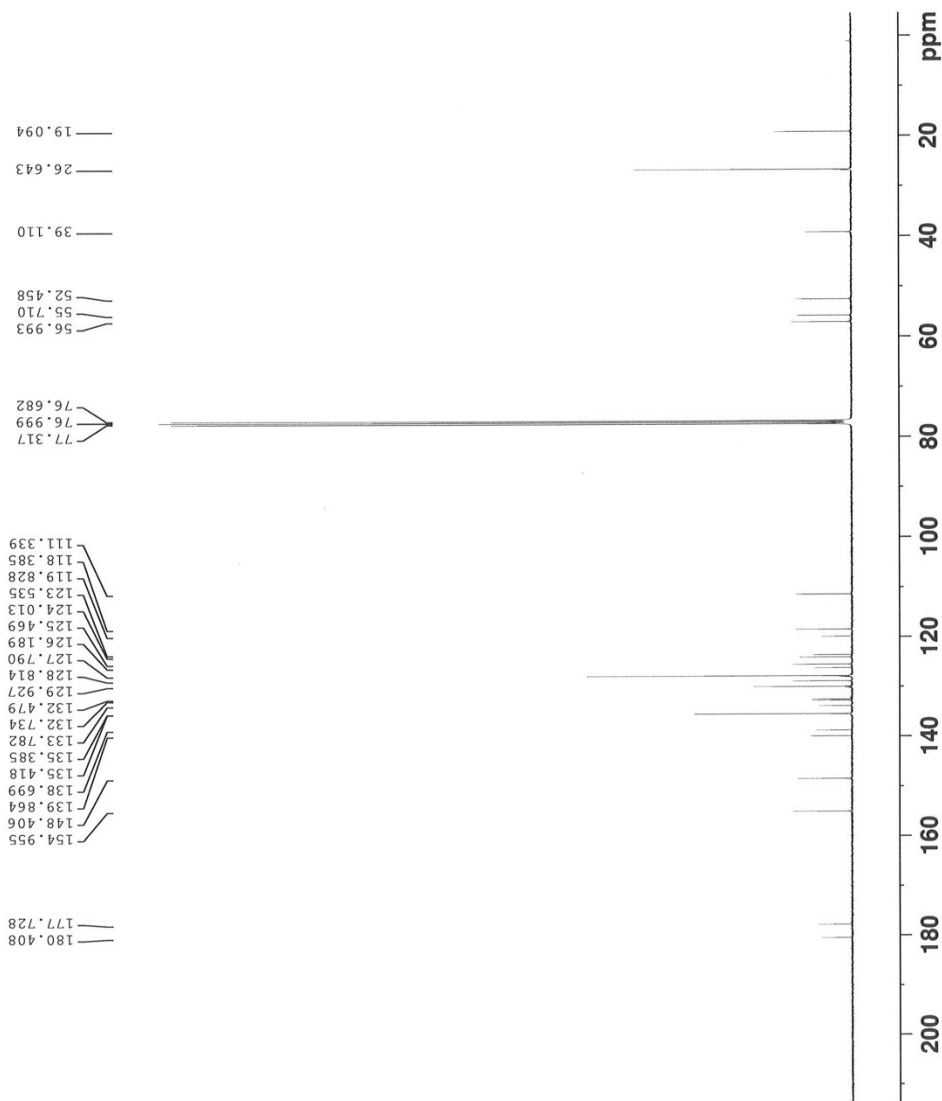
F2 - Acquisition Parameters

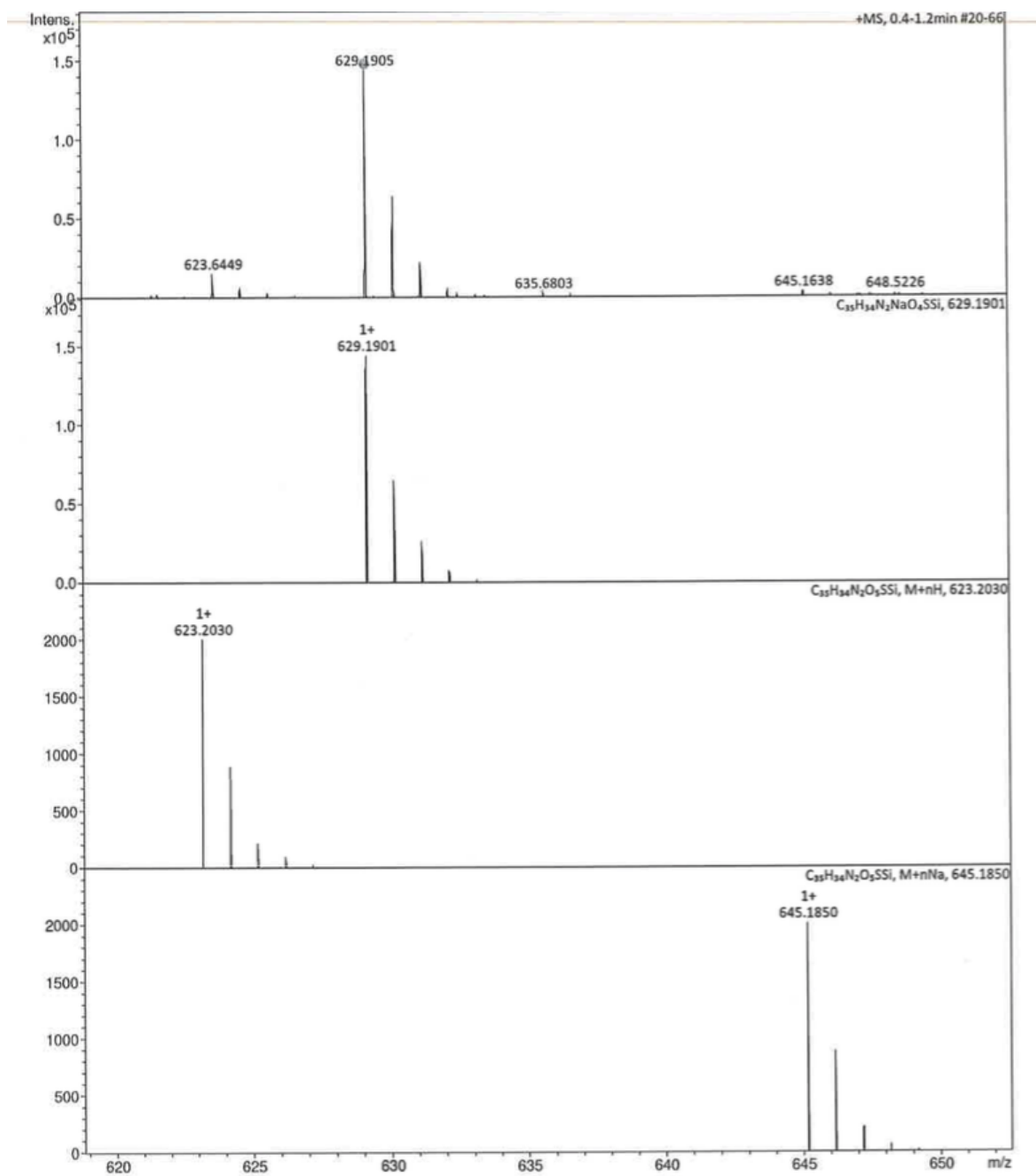
Date_ 20180719
Time_ 0.31
INSIRUM Spec
PROBHD 5 mm PABEO BB/
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT CDCl3
NS 4096
DS 2
SWH 22058.824 Hz
FIDRES 0.168295 Hz
AQ 2.9709654 sec
RG 2050
DW 22.667 usec
DE 10.00 usec
TE 299.9 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

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

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 400.2316009 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 16.00000000 W
PLW12 0.30864000 W
PLW13 0.23000000 W

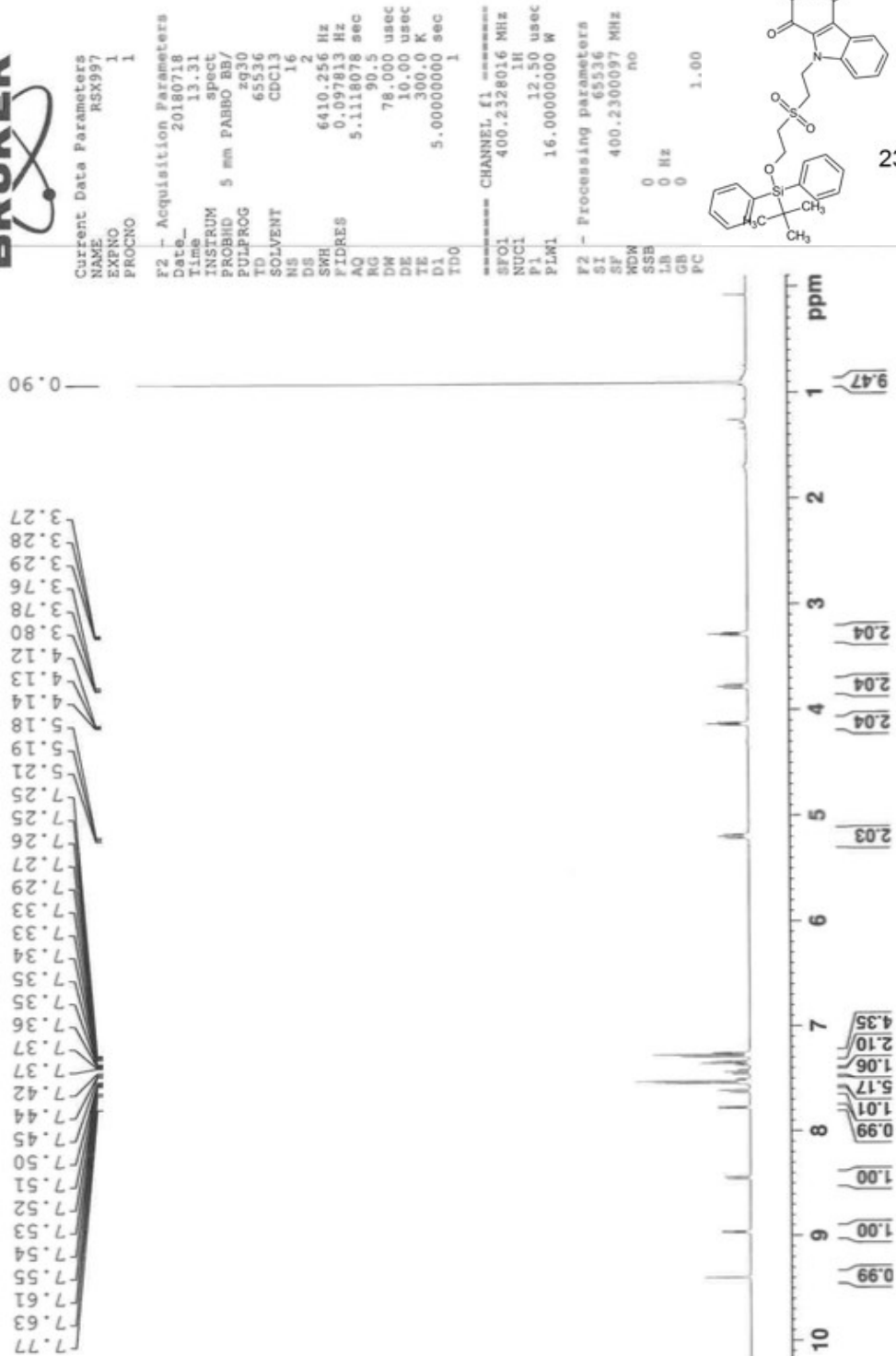
F2 - Processing Parameters
SI 131072
SF 100.6379175 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40







RSX997/ CDCl3



RSX997/ CDC13



Current Data Parameters
NAME RSX997
EXPNO 2
PROCNO 1

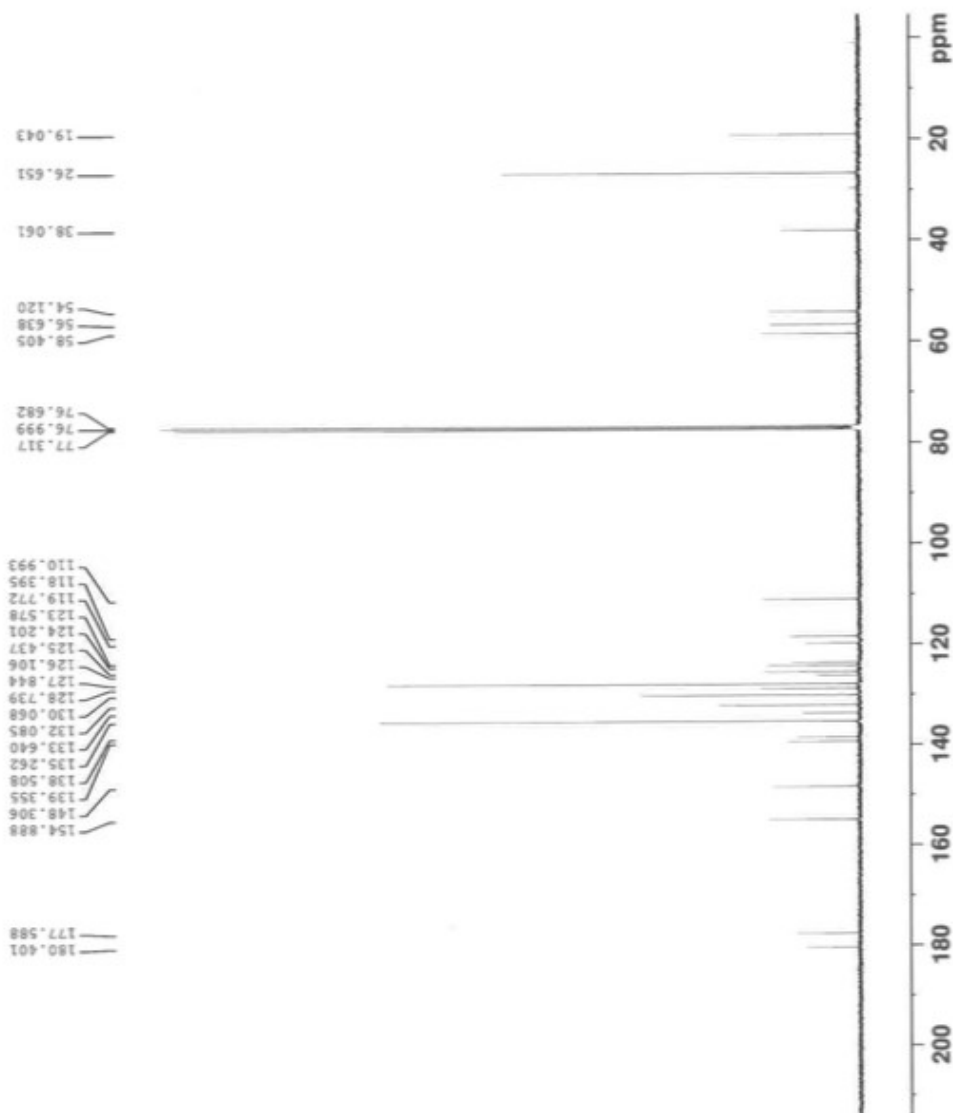
F2 - Acquisition Parameters

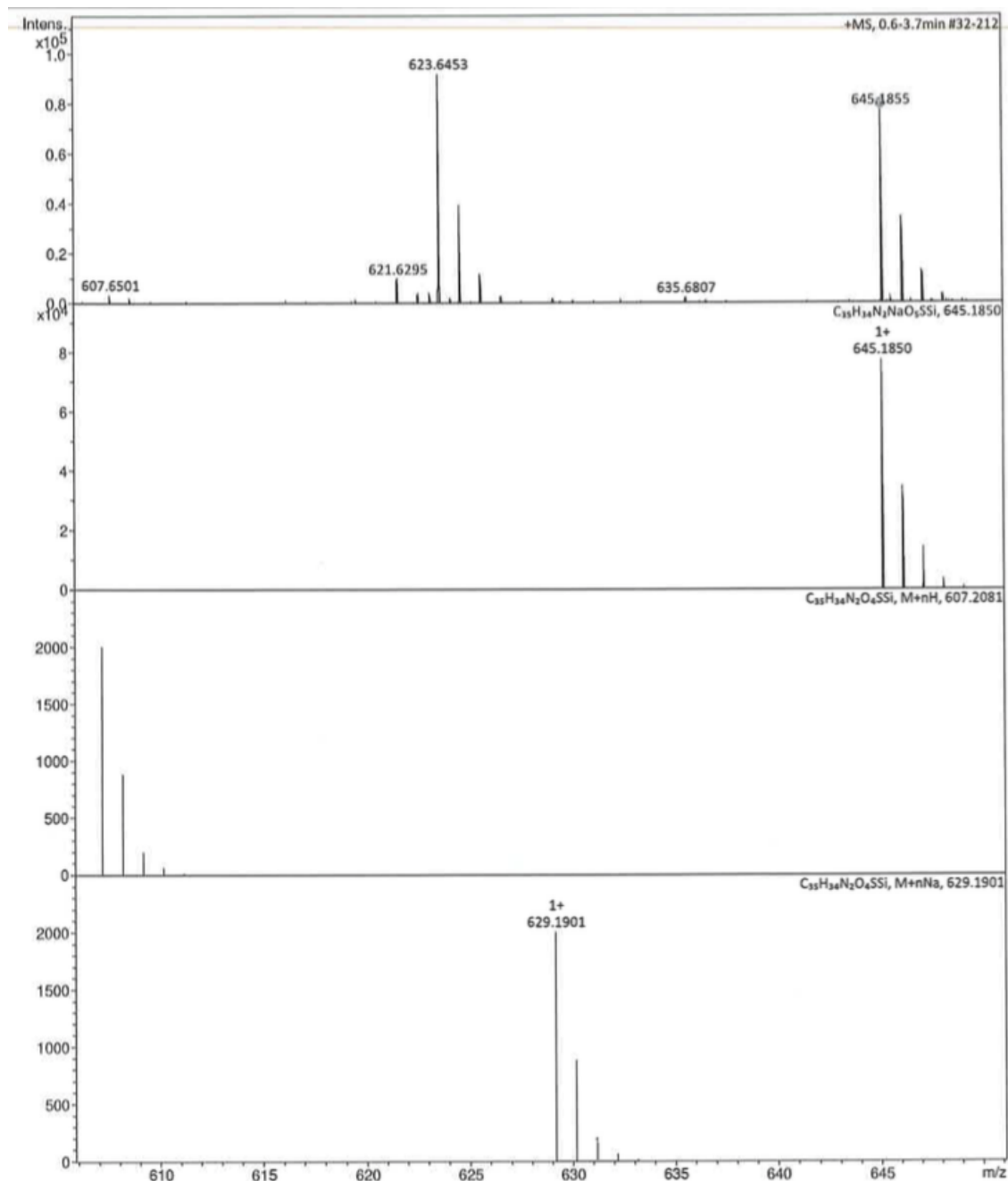
Date_ 20180718
Time 13.48
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT CDC13
NS 813
DS 2
SWH 22058.824 Hz
FIDRES 0.168295 Hz
AQ 2.9709654 sec
RG 2050
RW 22.667 usec
DE 10.00 usec
TE 300.0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

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

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 400.2316009 MHz
NUC2 1H
CPDPRG12 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 16.00000000 W
PLW12 0.30864000 W
PLW13 0.25000000 W

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 100.6379187 MHz
WDW 0 EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40





6.3. EXPOSÉ

Krebs gilt, neben koronaren Herzerkrankungen und Schlaganfällen, als eine der weltweit häufigsten Todesursachen.

Die meisten Todesfälle einer Krebserkrankung treten bei der Diagnose von Lungen-, Brust-, Kolorektal-, Magen- und Leberkrebs auf. Dabei ist es möglich, diese große Anzahl an tödlichen Krankheitsverläufen einzudämmen bzw. durch aktive Vermeidung bestimmter Gesundheitsrisiken zu senken, es sterben zum Beispiel pro Jahr 1,5 Millionen Menschen an durch Tabakkonsum induziertem Lungenkrebs.

Als Therapiemöglichkeiten werden vor allem, je nach Art und Fortschreiten der Erkrankung, Zytostatika, sowie chirurgische Eingriffe und Bestrahlung gewählt.

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, auf möglichst schnellem Wege, weitere zytotoxische Verbindungen, mit einem möglicherweise geringeren kardiotoxischen Potential als den bisherig bekannten, herzustellen, ausgehend von der Grundstruktur 5H, 6H, 11H-Pyrido [4,3-b] carbazol-5,11-dion

18.

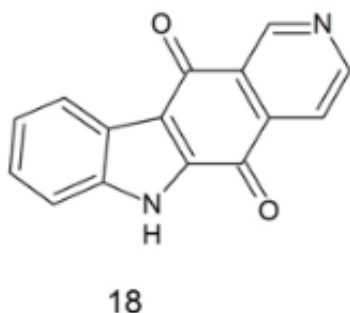


Abbildung 5: Grundkörper

An diesen Grundkörper wurden dann zwei der drei von mir hergestellten Seitenketten, eine schwefel- und eine sauerstoffhaltige, durch Alkylierung erfolgreich angefügt, um die gewünschten Zielverbindungen **19**, **21**, **22** und **23** zu erhalten.

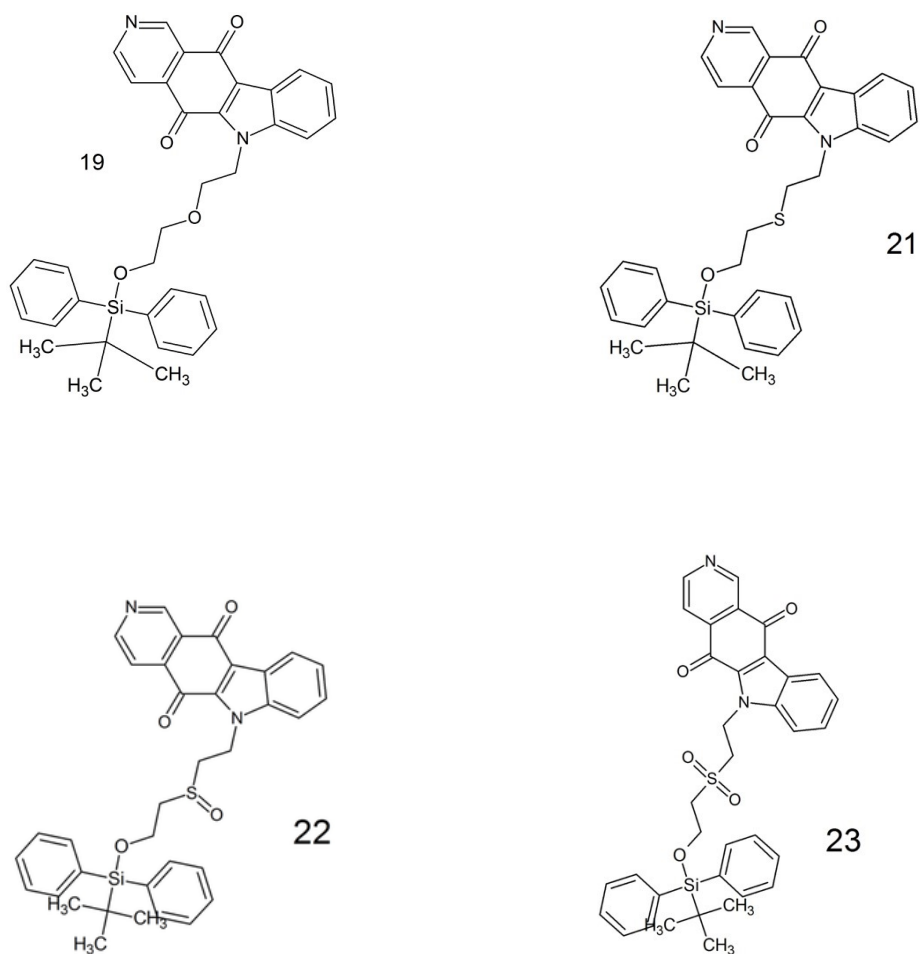


Abbildung 6: Endprodukte

ABSTRACT

In addition to coronary heart diseases and strokes cancer is considered one of the world's leading causes of death.

Most deaths from cancer occur in the diagnosis of lung, breast, colorectal, stomach and liver cancer. At the same time this large number of deadly diseases must be contained or actively reduced by avoiding certain health risks, for example 1.5 million people die from tobacco-induced lung cancer each year.

As treatment options, depending on the nature and progression of the disease, chemotherapy, as well as surgical procedures and radiation therapy are selected.

In the course of this work an attempt was made to prepare further cytotoxic compounds with a lower cardiotoxicity than the already existing starting from the core structure 5H, 6H, 11H-Pyrido [4,3-b] carbazol-5,11-dion **18**.

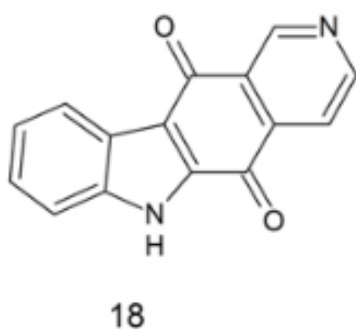


Figure 5: Corestructure

Then, two of the three side chains I prepared, one containing sulfur and one containing oxygen, were successfully added to this core structure to obtain the desired target compounds **19**, **21**, **22** and **23**.

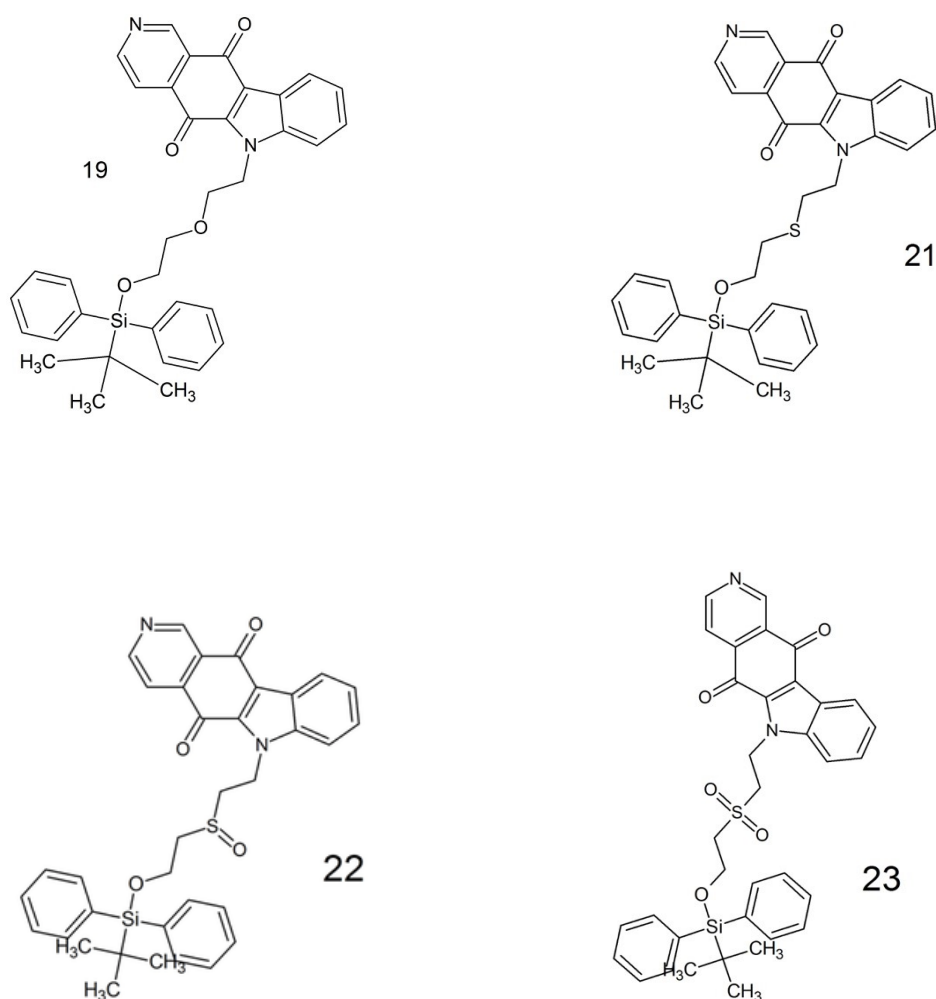


Figure 6: Endproducts