



universität
wien

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Versuche zur Synthese basisch substituierter
Tetraazabenzofluorene“

verfasst von / submitted by

Astrid Frank

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2019 / Vienna, 2019

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

A 449

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

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

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

Danksagung:

Die experimentelle Durchführung dieser Diplomarbeit erfolgte am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese an der Universität Wien unter Aufsicht und Anleitung von ao. Univ.- Prof. Mag. Dr. Helmut Spreitzer.

Ihm gebührt zu allererst mein größter Dank für die interessante Themenstellung und die allzeit fachliche und herzliche Betreuung während der praktischen Arbeit.

Ebenfalls möchte ich gerne Mag. pharm. Markus Tarnai, MSc einen großen Dank aussprechen der mich im Laufe dieser Zeit mit seiner fachlichen Kompetenz unterstützte und täglich hervorragende Hilfestellung und Problemlösung leistete.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn ao. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Holzer für die Aufnahme und Interpretation der NMR-Spektren.

Ein großes Dankeschön möchte ich auch meiner Freundin und Kollegin Mag. pharm. Sarah Diesenreiter aussprechen, die mich fortwährend des Studiums mit ihrem Wissen bereicherte und mich in schwierigen Zeiten mit ihren bestärkenden, liebevollen Worten motivierte nicht aufzugeben.

Natürlich möchte ich mich auch bei meinen Eltern, Helga und Michael Frank bedanken, die mich lange Zeit des Studiums nicht nur finanziell, sondern auch mental unterstützt haben.

Zu guter Letzt möchte ich meinem Partner Patrick Haslinger, BA den allergrößten Dank ausdrücken, der mich im Laufe dieses Studium mit allen meinen Launen ertragen musste und mir mit seiner positiven Art und seinem fortlaufenden Rückhalt durch diese Zeit geholfen hat.

Abkürzungen:

Äq	äquivalent
Bu ₄ NI	Tetrabutylammoniumiodid
CaCl ₂	Calciumchlorid
CAN	Cer(IV)ammoniumchlorid
DC	Dünnschichtchromatigraphie
DCM	Dichlormethan
DMSO	Dimethylsulfoxid
Et ₃ N	Triethylamin
EtOAc	Ethylacetat
h	Stunde
HCl	Salzsäure
HNO ₃	Salpetersäure
H ₂ O	Wasser
K ₂ CO ₃	Kaliumcarbonat
LiN(TMS) ₂	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
min	Minute
MeOH	Methanol
NaCl	Natriumchlorid
Na ₂ SO ₄	Natriumsulfat
NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat
NaOH	Natronlauge
NCS	N-Chlorsuccinimid
NBS	N-Bromsuccinimid
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium
SK	Seitenkette
tBuXPhos	2-Di-tert-butylphosphino-2',4',6'- triisopropylbiphenyl
XANTPHOS	4,5- Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Reaktionswege	6
2.1 Reaktionsschema 1.....	6
2.2 Reaktionsschema 2.....	7
3. Eigene Untersuchungen	8
3.1 Darstellung von 3,6-Dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (1).....	8
3.2 Synthese von N,N-((3,6-Dimethoxy-2-nitrophenyl)methandiyl)diformamid (2).....	9
3.3 Synthese von 5,8-Dimethoxychinazolin (3).....	10
3.4 Oxidierung und Chlorierung bzw. Bromierung zu Chinazolin-6,7-dichlor-5,8-dion (6)/ Chinazolin-6,7-dibrom-5,8-dion (5):.....	11
3.5 Ringschluss zum Tetraazabenzol(3,2-a)fluoren-5,6-dion (7).....	13
3.6 Synthese von 2-Amino-6-(2-N,N-dimethylamino)ethylaminopyridin (8).....	14
3.7 Versuch des Ringschlusses zu 8-{{2-(dimethylamino)ethyl}amino}pyrido[2',1':2,3]imidazo-[4,5-h]quinazoline-5,6-dion (11).....	15
3.8 Versuch der Darstellung von 2-Amino-3-(2-N,N-dimethylamino)ethylaminopyridin.....	16
3.9 Versuch der Synthese von 2-Nitro-(2-N,N-dimethylamino)ethylaminopyridin.....	17
3.10 Darstellung von 2-Amino-3-(2-N,N-dimethylamino)ethylamino-pyridin (10).....	18
3.11 Versuch des Ringschlusses zu 11-{{2-(dimethylamino)ethyl}amino}pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]quinazoline-5,6-dion (12).....	19
4. Experimenteller Teil	21
4.1 2,5-Dimethoxybenzaldehyd → 3,6-Dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (1) ^{[1],[2]}	23
4.2 3,6-Dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (1) → N,N-((3,6-Dimethoxy-2-nitrophenyl)methandiyl)diformamid (2) ^{[1],[3]}	24
4.3 N,N-((3,6-Dimethoxy-2-nitrophenyl)methandiyl)diformamid (2) → 5,8-Dimethoxychinazolin (3) ^[1]	25
4.4 5,8-Dimethoxychinazolin (3) → Chinazolin-5,8-Dion (4).....	26
4.5 Chinazolin-5,8-Dion (4) → 6,7-Dibrom-5,8-Chinazolindion (5).....	27
4.6 Chinazolin-5,8-Dion (4) → Chinazolin-6,7-dichlor-5,8-Dion (6).....	28
4.7 6,7-Dibrom-5,8-Chinazolindion (5) → Tetraazabenzol (3,2-a) fluoren-5,6-dion (7) ^[1]	29
4.8 Chinazolin-6,7-dichlor-5,8-Dion (6) → Tetraazabenzol (3,2-a) fluoren-5,6-dion (7) ^[1]	30
4.9 Synthese von 2-Amino-6-(2-N,N-dimethylamino)ethylaminopyridin (8) ^[4]	31
4.10 Versuch der Synthese von 2-Amino-3-(2-N,N-dimethylamino)-ethylaminopyridin ^[6]	33
4.11 Versuch der Synthese von 2-Nitro-3-(2-N,N-dimethylamino)ethylaminopyridin.....	34
4.12 Synthese von 2-Amino-3-(2-N,N-dimethylamino)ethylamino-pyridin ^[5]	35
5. Auszug	37
6. Abstract	38
7. Spektren	39

1. Einleitung

Die zweithäufigste Todesursache in Österreich und den meisten anderen Industrieländern ist Krebs, der nicht nur durch die wachsende Lebenserwartung der Bevölkerung stetig steigt. [9] An erster Stelle stehen Herz- Kreislaufferkrankungen, die allerdings in Bezug auf Letalität rückläufig sind. Bösartige Tumore, die erst in einem fortgeschrittenen, metastasierenden Stadium entdeckt werden, sind oft resistent gegenüber klassischen Behandlungsverfahren, und die Heilungschancen sind daher nach wie vor ungenügend. Aus diesem Grund ist die Entdeckung neuer Tumorchemotherapeutika natürlich permanent Hauptbestandteil der Forschung [10].

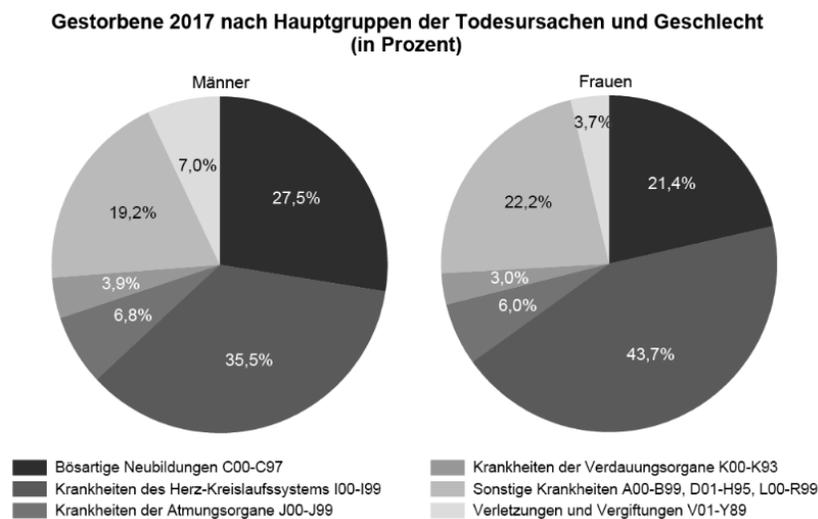


Abbildung 1: Todesursachenstatistik 2017

Es gibt zahlreiche Angriffspunkte von Cytostatika, wobei in dieser Arbeit die Synthese von Strukturen mit DNA-interkalierenden Eigenschaften im Mittelpunkt stehen. Die Interkalantien verändern durch ihren Einschub in die DNA deren Schraubenhöhe. Die für die Replikationsprozesse essentiellen Polymerasen werden in der Folge in ihrer Funktion gestört, wodurch Replikation und Transkription zusammenbrechen.

In einer Arbeit von *Kim Y-S. et al.* [12] wurde gezeigt, dass sich 6,7-Dichlorchinon in einer Reaktion mit Aminopyridin zu Diazobenzo[3,2-a]fluoren-5,6-dione umsetzt. Eigentlich hätte man erwarten können, dass 2-Aminopyridin am C-6 eine Substitutionsreaktion

eingeht. Stattdessen kommt es zur Entstehung von Triazabenz[3,2-a]fluoren-5,6-dionen. Diese zeigten bei in- vitro Testungen eine interessante zytotoxische Aktivität gegenüber Sk-OV-3 und HTC-15 Tumorzelllinien [12].

Wie schon in dieser vorangegangenen Publikation gezeigt und von *Tapia R. A. et al.* [13] bestätigt, führt die Reaktion von 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinonen mit Aminopyridinen unter Rückfluss in Ethanol und NaHCO_3 nicht zu 2-Pyridylamino-1,4-naphthochinon (vgl. Abbildung 2).

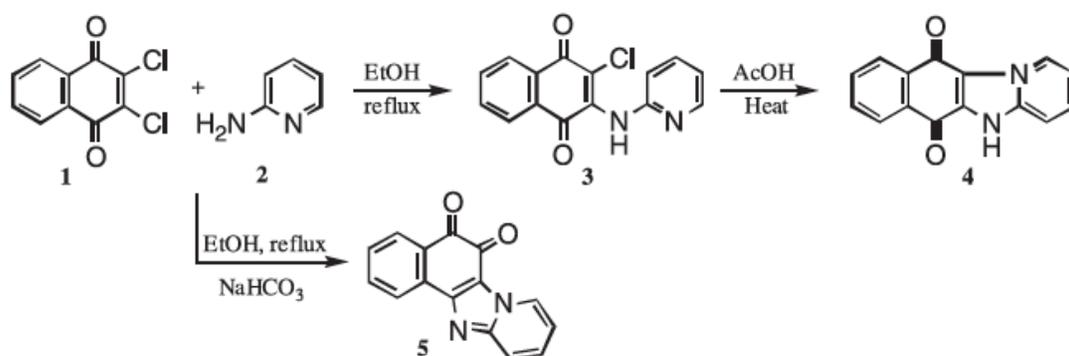


Abbildung 2: Reaktion von 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinonen mit Aminopyridinen

Dieses Produkt und auch weitere Pyridylaminonaphthochinone, die in dieser Studie zugänglich gemacht wurden, hat man wieder auf ihre in-vitro Zytotoxizität an MCF-7 einer Brustkrebszelllinie getestet. Als Referenzsubstanz wählte man hier Daunorubicin, das wie Doxorubicin zur Gruppe der Anthracyclin- Cytostatika gehört. Es stellte sich heraus, dass das tetrazyklische Produkt eine biologische Aktivität zeigte, was auf dessen planare Struktur und damit interkalierende Wirkung zurückzuführen sein könnte.

Im Zuge dieser Arbeit wurde auch die Notwendigkeit von Mikrowellen unterstützten Reaktionen gezeigt. Es wurden die publizierten Synthesen zuerst unter konventionellen Methoden und anschließend unter Einfluss von Mikrowellenstrahlung durchgeführt, wodurch gezeigt werden konnte, dass sich nicht nur die Reaktionszeit drastisch verkürzen lässt, sondern auch die Ausbeuten optimiert werden konnten. Im Beispiel der gezeigten Reaktion in Abbildung 2 konnte die Ausbeute von 45% auf 57% erhöht werden.

Es gibt weitere Studien von *Podemska K. et al.* [14], [15], die sich mit der Synthese von Diazobenzo[a]fluorenen beschäftigen, allerdings nicht im Bezug auf deren tumorchemotherapeutische Wirkung, sondern zur Anwendung als Photosensibilisatoren. Auch die Wirkung dieser Substanzen bei Autoimmunerkrankungen, bei venöser Insuffizienz oder zur Anwendung bei Hypertonie wurde untersucht, daher ist es umso bedauerlicher, dass trotz allem sehr wenige Publikationen im Bezug auf deren cytotoxische Wirkung vorhanden sind.

Die Themenstellung zu unserer Arbeit beruht somit auf den zuvor beschriebenen Studien, aber hauptsächlich auf Erkenntnissen von Theerachart Leepasert et al.^[1], die unter anderem am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese an der Universität Wien erbracht wurden.

Es wurden eine Reihe substituierter Tri- und Tetrabenzol(3,2-a)fluoren-5,6-dione synthetisiert, die man anschließend auf ihre in vitro Zytotoxizität mittels dreier humaner Krebszelllinien (KB/HeLa cervix, SKOV-3 ovarien, HCl-H460 nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom) getestet hat.

Dadurch konnte veranschaulicht werden, dass großes Potential in Bezug auf zytotoxische Aktivität in substituierte Tri- und Tetrabenzol(3,2-a)fluoren-5,6-dione besteht und weitere Synthesen und Studien in diese Richtung in Betracht gezogen werden sollten.

Da der Tetrazyklus gewisse Erwartungen in eine relevante DNA-interkalierende Wirkung weckte, versuchte Leepasert im Zuge seiner Dissertation eine basische N,N-((dimethylamino)ethyl)methylamino Seitenkette am C-9 eines Tetraazabenzol(3,2a)fluoren-5,6-dion zu synthetisieren, um diese Eigenschaft möglicherweise zu verbessern.

Doch die nukleophile aromatische Substitution ergab ein nicht das gewünschte Produkt, da die basische Seitenkette wider Erwarten am C-2 des Tetraazabenzofluoren-Grundkörpers substituierte (siehe Abbildung 3).

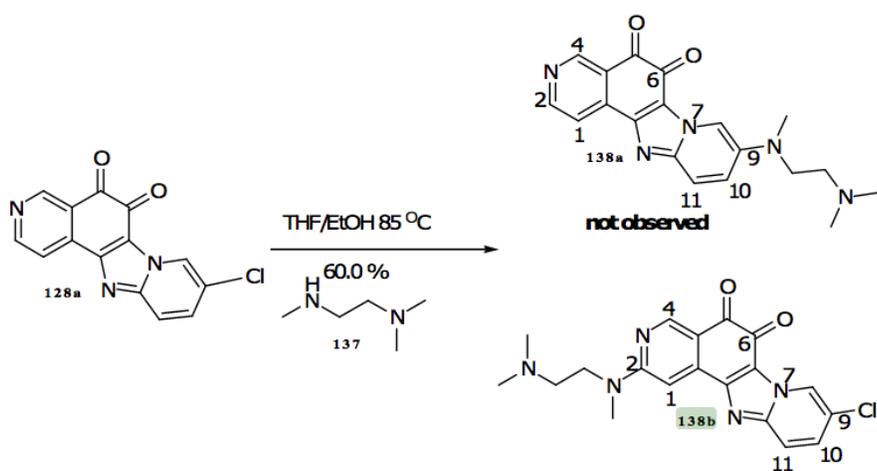
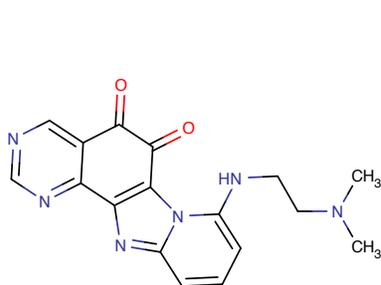


Abbildung 3

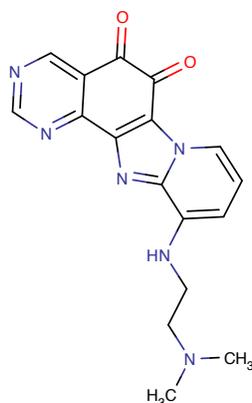
Diese Idee griffen wir nun in unserer Arbeitsgruppe auf und versuchten, an vorhin geschilderte Resultate anzuknüpfen.

Um das Problem der Substitution an C-2 zu verhindern, wählten wir allerdings eine andere Herangehensweise, bei der die basischen Seitenketten zuerst an halogenierte Aminopyridine synthetisiert wurden und anschließend durch Anellierung am Aromaten mit dem Chinazolin-6,7-dichlor-5,8-dion verbunden werden sollten.

Somit wurde, allerdings leider ebenfalls vergeblich, versucht, Tetraazabenzofluoren-Grundkörper mit basischen Seitenketten zugänglich zu machen. In vorliegender Arbeit sollten letztlich 8-{[2-(Dimethylamino)ethyl]amino}pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]quinazoline-5,6-dion (**11**) und 11-{[2-(Dimethylamino)ethyl]amino}pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]quinazoline-5,6-dion (**12**) die Zielstrukturen sein.

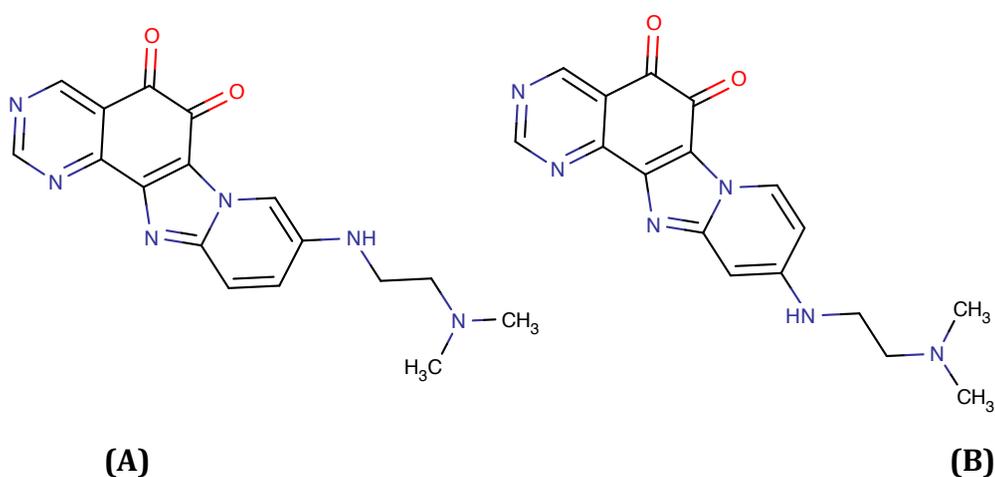


(11)



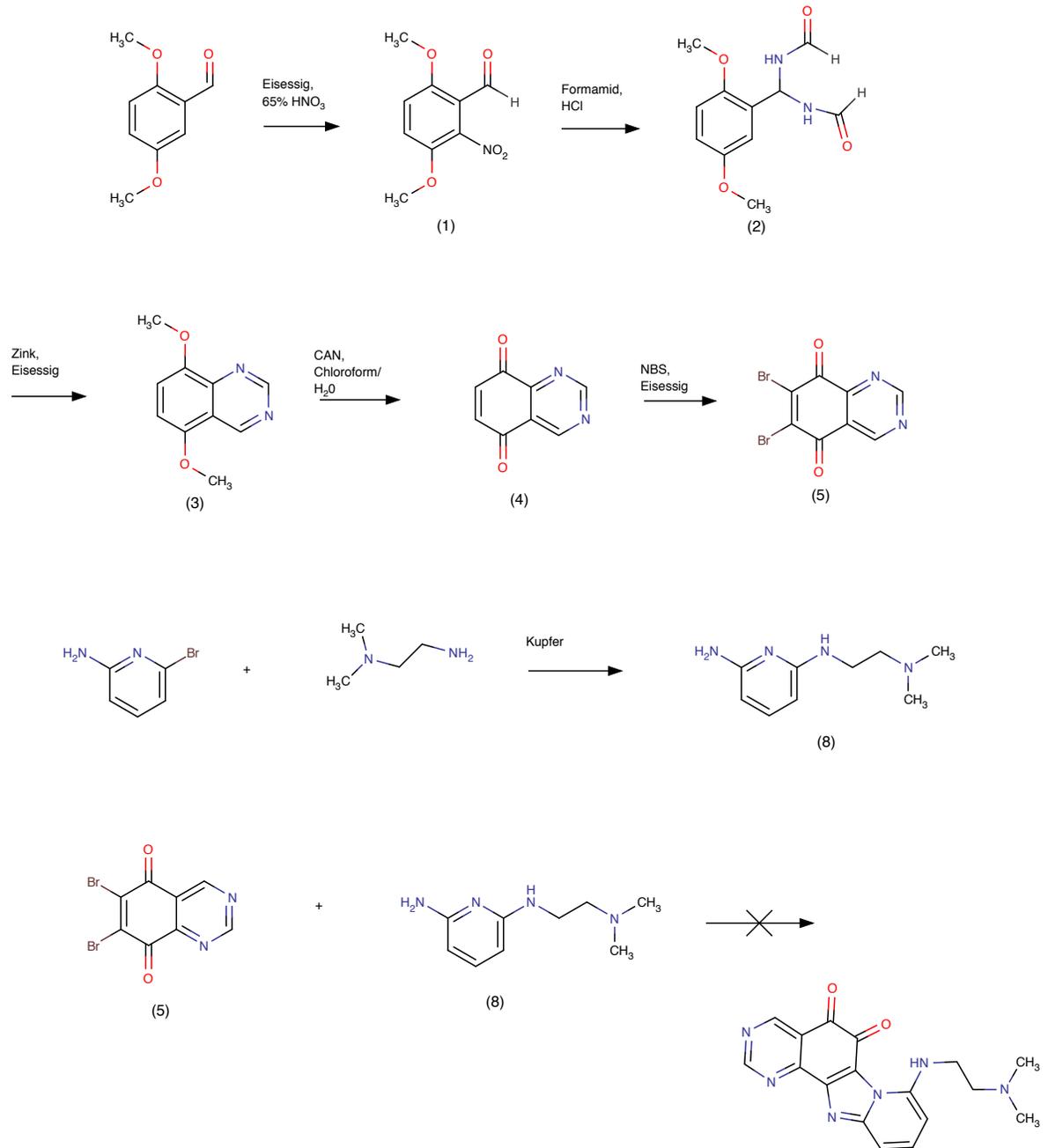
(12)

Meine Kollegin Mag. pharm. Tanja Oberhuber, die zeitgleich in selbiger Arbeitsgruppe tätig war, versuchte analog dazu, 10-[[2-(Dimethylamino)ethyl]amino]pyrido [2',1':2,3]imidazo[4,5-h]quinazoline-5,6-dion **(B)** und 9-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]pyrido [2',1':2,3]imidazo[4,5-h]quinazoline-5,6-dion **(A)** zugänglich zu machen. Auch ihr gelang es leider nicht, die Zielstrukturen zu realisieren, allerdings lag hier das Problem schon in der Synthese der basischen Aminopyridin Seitenketten^[7].

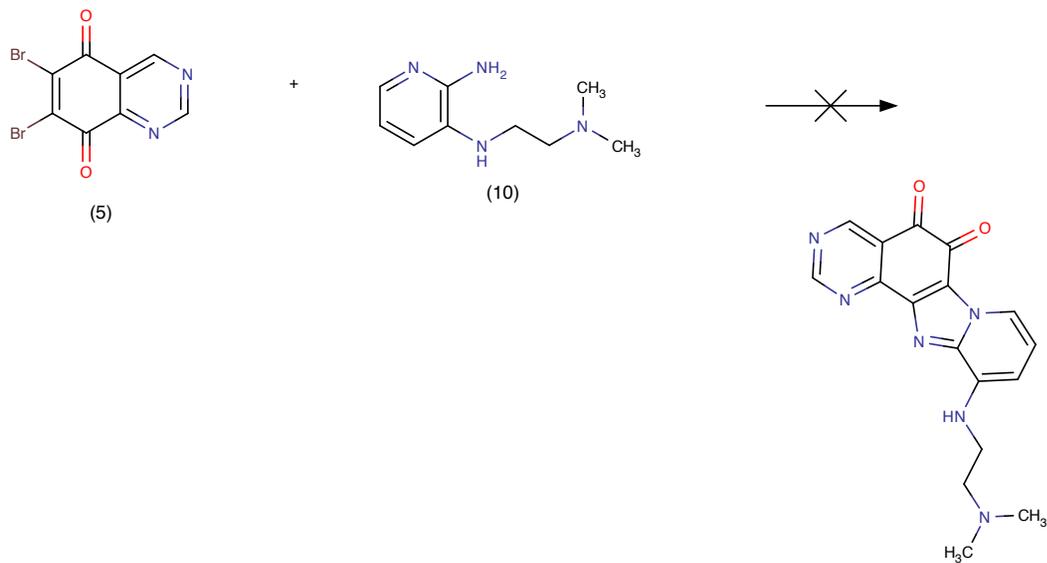
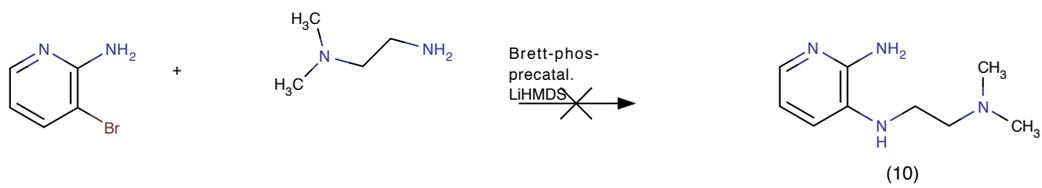
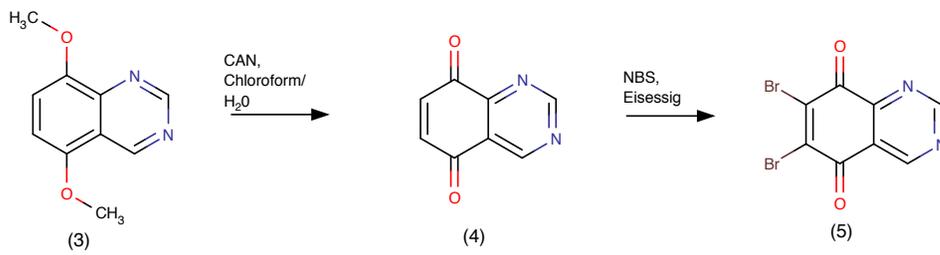
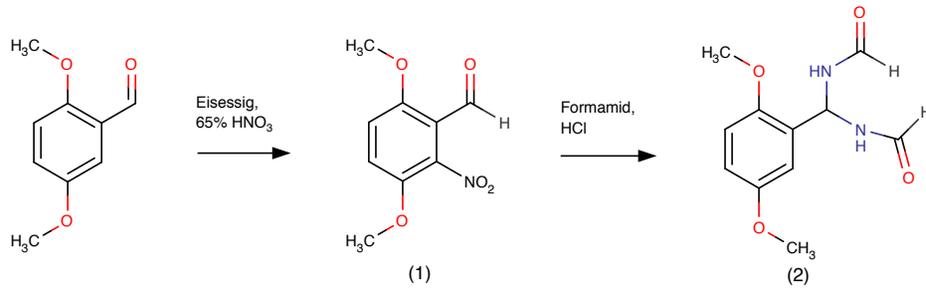


2. Reaktionswege

2.1 Reaktionsschema 1

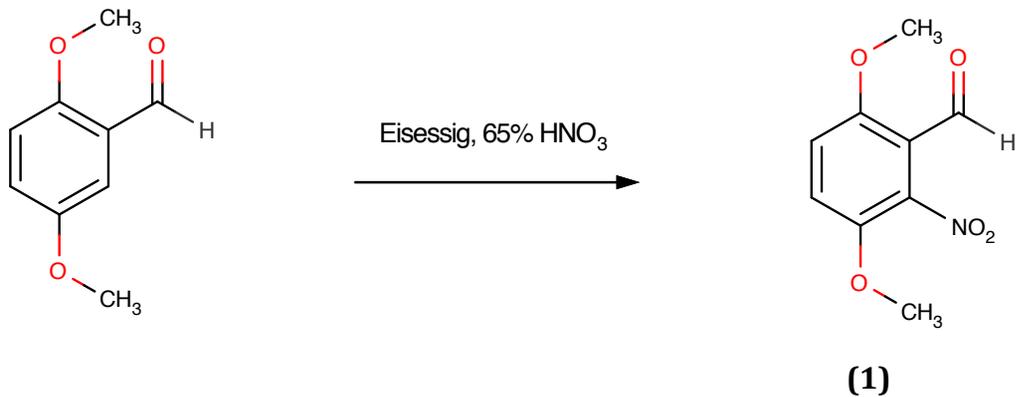


2.2 Reaktionsschema 2



3. Eigene Untersuchungen

3.1 Darstellung von 3,6-Dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (**1**)



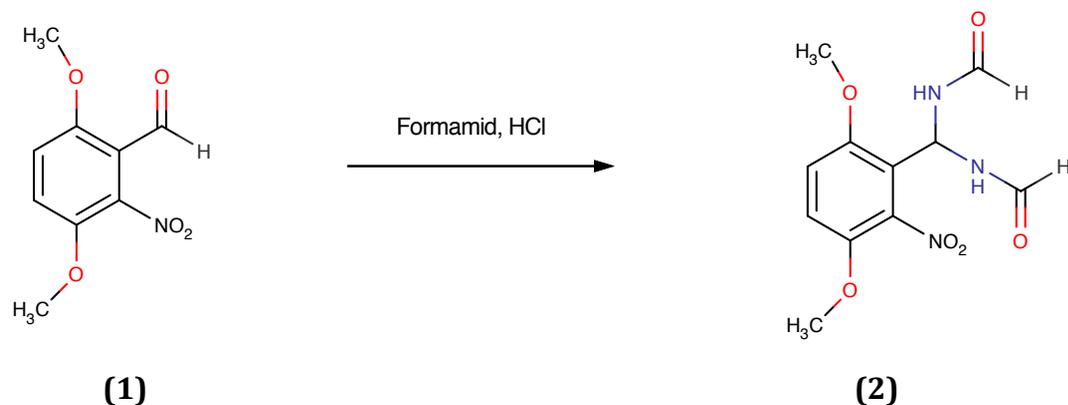
Ausgangssubstanz der Syntheseschritte zu den gewünschten Endprodukten war sowohl in Reaktionsweg 1 als auch 2 kommerziell verfügbares 2,5-Dimethoxybenzaldehyd.

Als Vorlage für die erste Synthese diente zum einen *Bin Shen et al.* [2] und zum anderen auch *Theerachart Leepasert et al.* [1], der bereits unsere ersten fünf Syntheseschritte publizierte.

Zur nukleophilen Substitution der Nitrogruppe wurden 100 g 2,5-Dimethoxybenzaldehyd in 500 ml konzentrierter Essigsäure gelöst und tropfenweise 65% HNO₃ hinzugefügt. Währenddessen musste die Temperatur durch ein Eisbad konstant auf 0 °C gehalten werden, da aufgrund der exothermen Reaktion ein Temperaturanstieg beobachtet werden konnte. Nachdem die Säure vollständig zugetropft wurde, konnte das Eisbad entfernt werden und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur gerührt werden. Nach etwa einer Stunde begann die Substanz wie laut Literatur auszufallen, allerdings dauerte dieser Vorgang etwas länger als angegeben, was auf den weitaus größeren Reaktionsansatz zurückzuführen war.

Das Rohprodukt wurde in Dichlormethan gelöst, mit NaHCO₃-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen und anschließend zweimal mit Dichlormethan umkristallisiert, um Produkt **(1)** in ausreichender Reinheit in Form von gelben Kristallen zu erhalten.

3.2 Synthese von N,N-((3,6-Dimethoxy-2-nitrophenyl)methandiyl)diformamid **(2)**



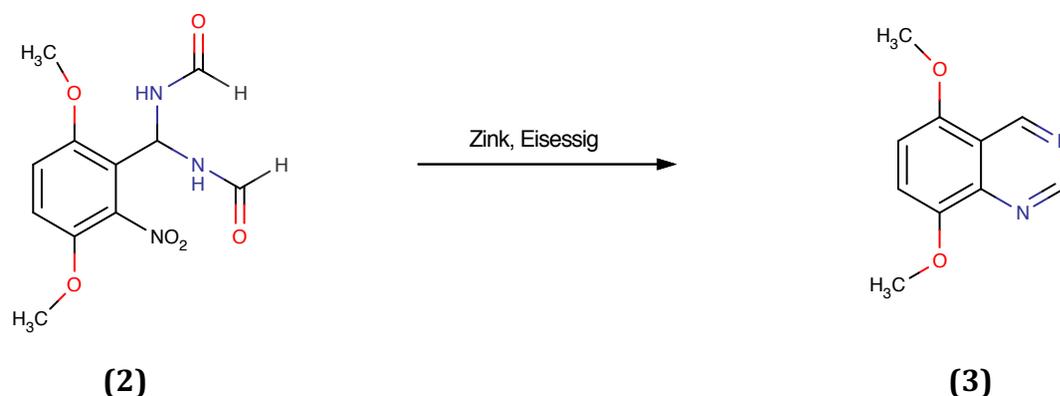
Folgende Reaktionsschritte wurden nicht nur von *Theerachart Leepasert et al.* [1] beschrieben, sondern unter anderem auch schon von *Iftikhar A. Shaikh et al.* [3].

Zur Umsetzung von **(1)** zu N,N-((3,6-Dimethoxy-2-nitrophenyl)methandiyl)diformamid, einem Aminal, wurde die Ausgangssubstanz in einem zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen, in Formamid gelöst und unter Rückfluss auf etwa 80 °C erhitzt.

Gleichzeitig wurde HCl- Gas durch Zutropfen von 37prozentiger HCl auf wasserfreies CaCl₂ erzeugt. Dieses wurde über einen Bubbler in den Reaktionsansatz geleitet. Über eine dazwischen geschaltete Auffangflasche mit konz. H₂SO₄ haben wir das Gas zuvor noch getrocknet. Dabei handelt es sich abermals um eine exotherme Reaktion, weswegen die Temperatur auf etwa 125 °C anstieg.

Nach 1,5 Stunden entstand ein gelber Niederschlag, der nach Abkühlen auf Raumtemperatur in Eiswasser gegossen wurde und am Rotationsverdampfer zur Trockene gebracht wurde. Man erhielt das Produkt **(2)** ohne weitere Aufreinigung in ausreichender Reinheit.

3.3 Synthese von 5,8-Dimethoxychinazolin (3)



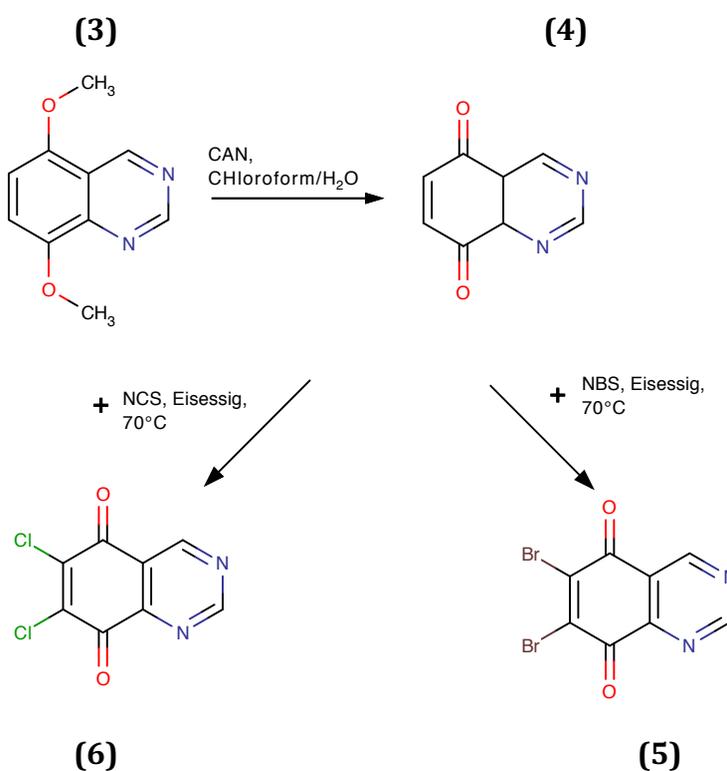
Unser nächster Syntheseschritt war die Umsetzung zu 5,8-Dimethoxychinazolin durch reduktive Zyklisierung. Auch hier wurde nach der Vorschrift von *Theerachart Leepasert et al.* [1] gearbeitet.

Hierfür wurden 10,2 g von zuvor synthetisiertem Zwischenprodukt mit 120 g zerstoßenem Eis und 46 ml konzentrierter Essigsäure versetzt. Zu dieser kräftig gerührten Suspension fügte man über einen Zeitraum von 90 min 31,05 g metallischen Zinkstaub in kleinen Portionen hinzu. Im Laufe dieser Reaktion kam es zur Reduktion der Nitrogruppe und schließlich durch Ringschluss zur Ausbildung eines Pyrimidins. Nachdem die Reaktionsmischung auf RT erwärmt wurde, fügte man erneut über 90 min 8,7 g met. Zink hinzu. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde der Ansatz in frisch bereitete 50%-ige Natronlauge abgenutscht und mit Wasser nachgewaschen. Dabei kam es durch Neutralisation der Essigsäure zur Erwärmung des Filtrats. Nach Abkühlung wurde etwa siebenmal mit Ether ausgeschüttelt, die organischen Phasen vereinigt und das Lösungsmittel anschließend am Rotavapor eingeeengt.

Daraus resultierte eine braune, sehr zähe Masse, die per Säulenchromatographie aufgereinigt werden musste (Rf- Wert: 0,25). Eventuell hätten die Etherphasen noch mit Wasser gewaschen werden sollen, um anorganische Begleitstoffe besser abzutrennen. Die gesammelten Fraktionen wurden vereinigt und unter vermindertem Druck eingeeengt, wodurch orange Kristalle in Höhe einer Ausbeute von 48% entstanden.

3.4 Oxidierung und Chlorierung bzw. Bromierung zu Chinazolin-6,7-dichlor-5,8-dion (**6**)/ Chinazolin-6,7-dibrom-5,8-dion (**5**):

Bei unseren folgenden zwei Reaktionsschritten wählten wir zugunsten einer höheren Ausbeute, eine andere Herangehensweise von Nagel T. ^[18] als in der Literatur von *Theerachart Leepasert et al.* ^[1] publiziert wurde. In jener Arbeit wurde zwar über eine einstufige Reaktion mit HCl und HNO₃ oxidiert und chloriert, allerdings erzielte man nur eine Ausbeute von 4,76% Chinazolin-6,7-dichlor-5,8-dion.



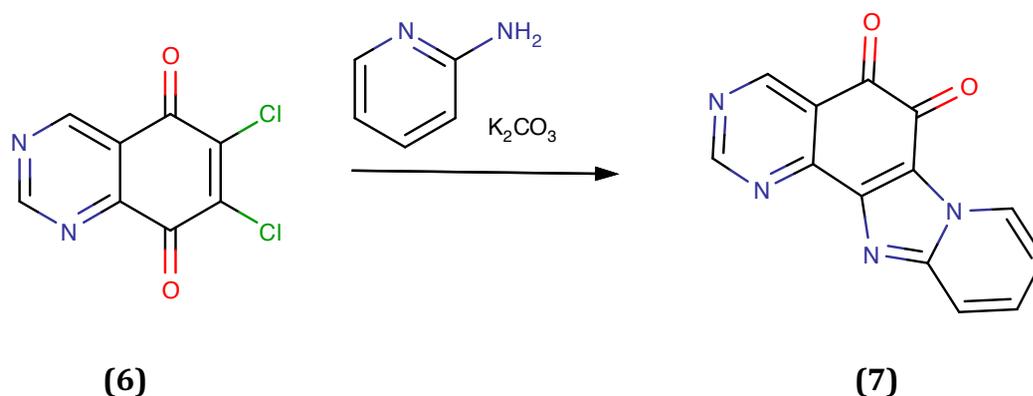
In unserer Arbeitsgruppe wurde zur Oxidation der Methoxygruppen ein 2-Phasen-Gemisch aus 2,03 g **3** in 20 ml Chloroform und 40 ml H₂O eingewogen und langsam eine Lösung aus CAN (2,8 ÄQ) in 30 ml H₂O zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Wasser verdünnt und im Scheidetrichter 5x mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und anschließend am Rotationsverdampfer eingedampft. So erzielte man in diesem Reaktionsschritt eine Ausbeute von 83% in Form von gold-braunen Kristallen ohne weitere Aufreinigung in hoher Reinheit.

Im nächsten Syntheseschritt folgte die Umsetzung von **(4)** zu 6,7-Dibrom-5,8-Chinazolin-5,8-dion **(5)** und Chinazolin-6,7-dichlor-5,8-dion **(6)** mittels NBS bzw. NCS unter Schutzgasatmosphäre. Dafür wurde die Ausgangssubstanz jeweils in Eisessig gelöst und mit 4 ÄQ des jeweiligen Chlorierungs- bzw. Bromierungsmittel versetzt. Die Reaktionsmischungen wurden für jeweils 24 h bei 70 °C gerührt, bis mittels DC-Vergleich kein Edukt mehr nachweisbar war. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und die gewünschten Produkte mittels Säulenchromatographie (Fließmittel → Ethylacetat/Ligroin 1:3) gereinigt.

Wie zu erwarten, wurde mit NCS als Chlorierungsmittel mit 56,5% eine höhere Ausbeute als mit NBS (50,6%) erzielt, was auf die allgemein höhere Reaktivität von Cl_2 zurückzuführen ist. „Die allgemeine Reaktivität nimmt in der Reihe $\text{F}_2 > \text{Cl}_2 > \text{Br}_2 > \text{I}_2$ ab, weil in dieser Richtung die Elektronenaffinität ab- und die Ionenradien zunehmen.“ (Eberhard Ehlers; Chemie I, 9. Auflage, 2008)^[8]

3.5 Ringschluss zum Tetraazabenzol(3,2-a)fluoren-5,6-dion (**7**)

So ist es auch nicht verwunderlich, dass nachfolgender Ringschluss zum Tetraazabenzol(3,2-a)fluoren-5,6-dion über Chinazolin-5,6-dichlor-5,8-dion ebenfalls eine höhere Ausbeute (42%) erzielte, als jener Versuch über 6,7-Dibrom-5,8-Chinazolidion (31,53%).



Bei dieser Reaktion gingen wir nun wieder nach der von *Theerachart Leepasert et al.* ^[1] publizierten Methode vor. Zu einer Lösung von 500 mg **(6)** in 100 ml abs. EtOH wurden 1,25 ÄQ 2-Aminopyridin und 1 ÄQ K_2CO_3 gegeben. Die Lösung wurde unter Argongasatmosphäre zum Rückfluss bei 90 °C erhitzt und laufend durch DC- Monitoring überprüft, um zu sehen, ob noch Edukt nachweisbar war.

Nach etwa 4 h waren weder die Ausgangssubstanz noch 2-Aminopyridin nachweisbar und somit konnten die flüchtigen Bestandteile unter Vakuum entfernt werden.

Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen, mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und säulenchromatographisch gereinigt. Durch nukleophile Substitution am C-7 entstand somit Tetraazabenzol(3,2-a)fluoren-5,6-dion.

Laut Theerachart Leepasert ^[17] wäre zu erwarten gewesen, dass bei dieser Reaktion zwei Isomere entstehen (siehe Theerachart Leepasert ^[17] Schema 18, S.55). Allerdings wurde in seiner Dissertation schon gezeigt, dass Isomer 143b nicht festgestellt werden konnte. Daher erhielten wir auch bei unserer Reaktion nur Isomer **(7)**.

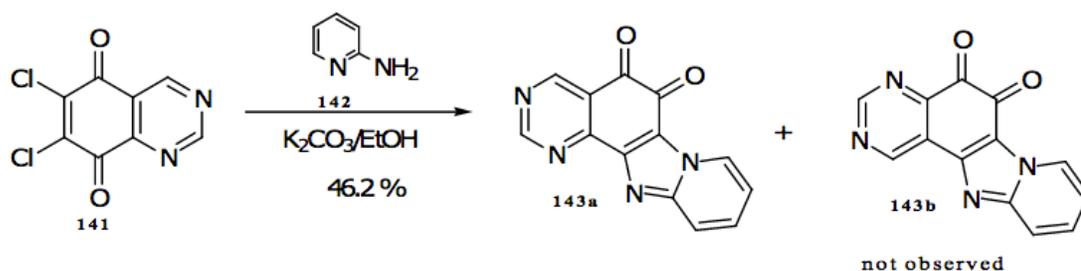
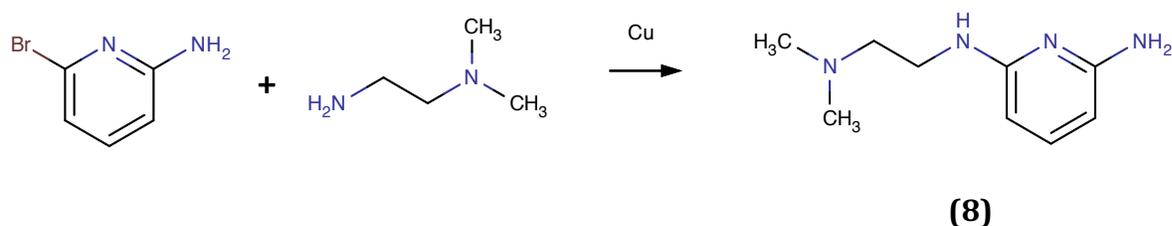


Abbildung 4: Leepasert T. et al.

3.6 Synthese von 2-Amino-6-(2-N,N-dimethylethylamino)ethylamino-pyridin (**8**)

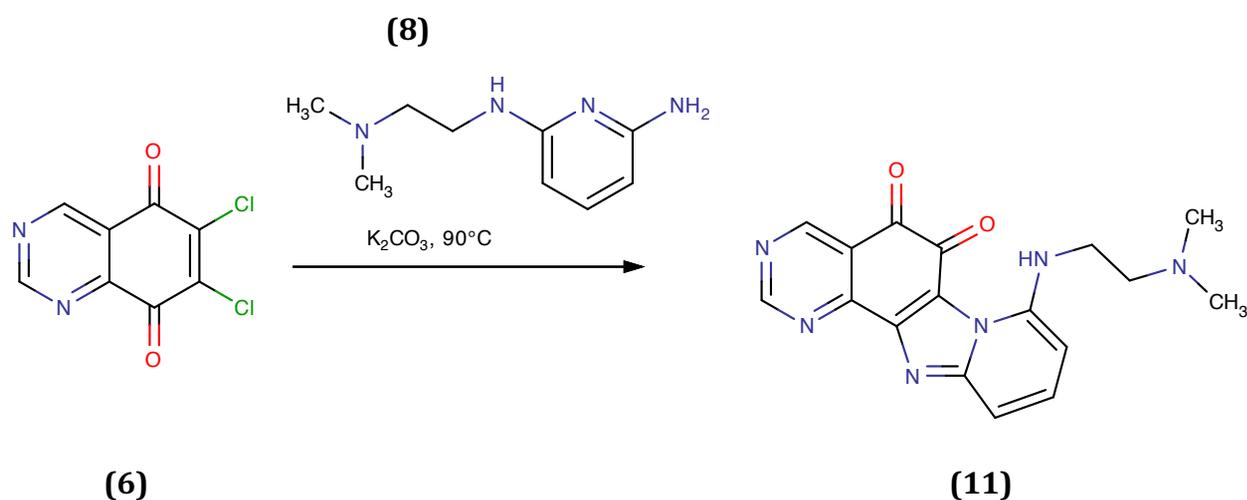


Als Vorlage für die nächste Synthese diente uns ein Patent von *Santora V. et al.* [4] Hierfür wurden 301,0 mg 2-Brom-6-Aminopyridin (1,17 mmol) und 10 ÄQ N,N-Diethylethylendiamin in 30 ml Isopropanol gelöst und unter Inertgasatmosphäre mit 740 mg Cu₀-Pulver, das als Katalysator diente, versetzt. Diese Reaktionsmischung wurde über 24 h bei 100 °C zum Rückfluss erhitzt, wodurch es durch nukleophile Substitution am Brom zur Ausbildung von 2-Amino-6-(2-N,N-dimethylethylamino)ethylaminopyridin kam.

Nachdem laut DC- Kontrolle kein Edukt mehr nachweisbar war, wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt und etwa soviel Wasser ergänzt wie zuvor Isopropanol zugesetzt worden war.

Zur Aufreinigung wurde nun die wässrige Phase 3x mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Schließlich wurde das Rohprodukt noch mittels Säulenchromatographie mit Methanol/Dichlormethan 1:10 und 5% Triethylamin als mobile Phase aufgereinigt und man erhielt ein braunes Öl in Höhe einer Ausbeute von 57,3%.

3.7 Versuch des Ringschlusses zu 8-{{2-(dimethylamino)ethyl}amino}pyrido[2',1':2,3]imidazo-[4,5-h]quinazoline-5,6-dion **(11)**

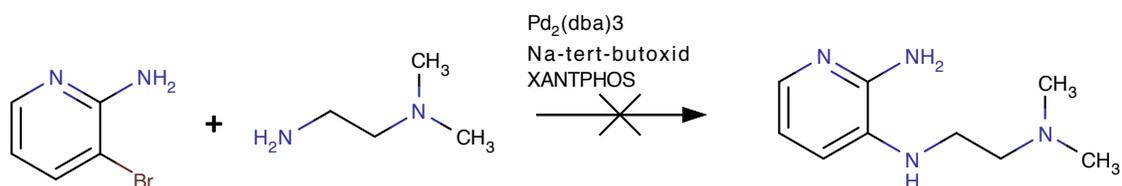


Bei diesem Syntheseschritt gingen wir wieder nach der Methode von *Theerachart Leesert et al.* ^[1] vor.

Hierfür wurden 300 mg **(6)** (1,31 mmol) in 60 ml abs. Ethanol (20 ml pro 100 mg) gelöst und über ein Septum in einen ausgeheizten Dreihalskolben überführt. Des weiteren fügte man 1,25 ÄQ 2-Amino-6-(2-N,N-dimethylamino)ethylaminopyridin **(8)** (1,638 mmol) und 1ÄQ K_2CO_3 (1,31 mmol) hinzu. Die Suspension wurde 4 h bei etwa 90 °C zum Rückfluss erhitzt, bis keine der beiden Ausgangssubstanzen mittels DC- Kontrolle mehr nachweisbar waren. Anschließend wurde die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingedampft, in CH_2Cl_2 aufgenommen, mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und säulenchromatographisch gereinigt.

Leider konnte das gewünschte Produkt per NMR nicht bestätigt werden. Wir hatten keine Erklärung für das Scheitern der Reaktion. Auch ein zweiter Versuch erbrachte leider nicht den gewünschten Erfolg.

3.8 Versuch der Darstellung von 2-Amino-3-(2-N,N-dimethylethylamino)ethylaminopyridin

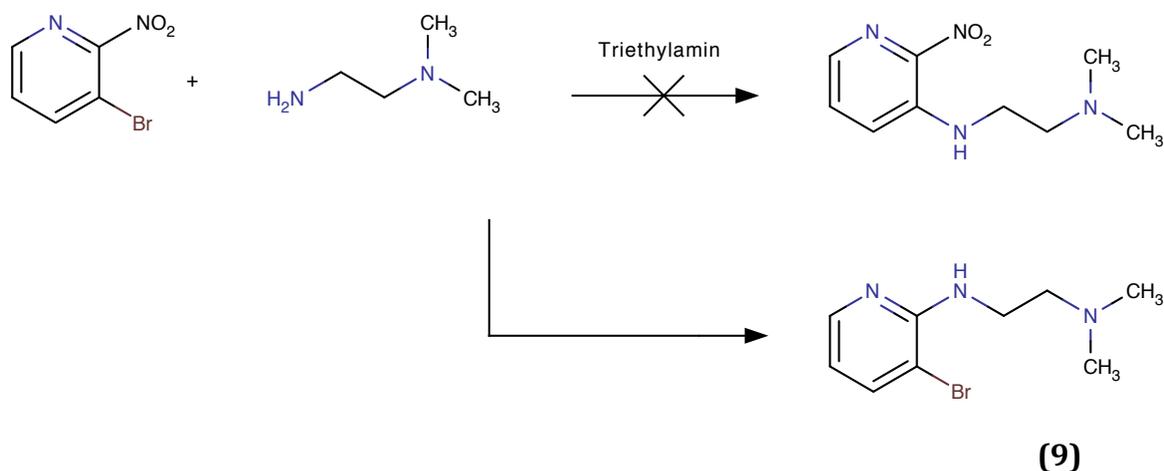


Folgende Synthese, eine Buchwald- Hartwig- Kupplung, wurde laut Vorschrift von *Yu-Kai Lee et al.* [6] am Mikrowellen Synthesizer durchgeführt. Hierfür haben wir 432,5 mg 2-Amino-3-Brom-Aminopyridin (2,5 mmol) und 1,1 ÄQ N,N- Dimethylethylendiamin (242,55 mg) direkt in ein ausgeheiztes Mikrowellen- Röhrchen eingewogen und in 5 ml 1,4-Dioxan gelöst. Ebenso wurden 2,1 ÄQ Na-tert-Butoxid als Base zur Deprotonierung der SK und 0,12 ÄQ XANTHPHOS sowie 0,05 ÄQ Pd₂(dba)₃ als Katalysatoren zugesetzt. Die Reaktion lief für 30 min. bei 140 °C und 300 Watt ab und wurde nach Abkühlen über eine Glasfilternutsche abfiltriert, mit EtOAc nachgespült und das Filtrat zur Trockene gebracht.

Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit einem Zusatz von 5% Et₃N und MeOH/DCM 1:10 als mobile Phase gereinigt.

Leider konnte die gewünschte Substanz durch NMR nicht nachgewiesen werden und somit musste ein Scheitern der Reaktion festgestellt werden. Auch ein zweiter Versuch, ohne Mikrowellen- Synthesizer bei 140 °C, zwecks besserer DC-Detektierbarkeit, zeigte leider keinen Erfolg. Selbst nach 24 h musste festgestellt werden, dass noch immer nur das Ausgangsmaterial nachweisbar war und somit wurde diese Synthese abgebrochen.

3.9 Versuch der Synthese von 2-Nitro-(2-N,N-dimethylamino)ethylaminopyridin

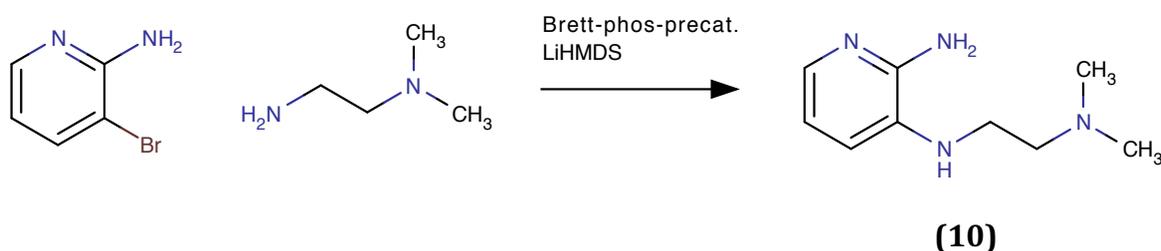


Die nächsten zwei Syntheseschritte sollten eine einfache Substitutionsreaktion mit anschließender Reduktion der Nitrogruppe sein. So sollte in einer zwei-stufigen Reaktion ausgehend von 3-Brom-2-Nitropyridin → 2-Amino-(2-N,N-dimethylamino)ethylaminopyridin hergestellt werden.

Dafür wurden 300 mg 3-Brom-2-Nitropyridin (1,478 mmol) in 5 ml trockenem DMF gelöst, unter Argongasatmosphäre über ein Septum in einen zuvor ausgeheizten Dreihalskolben gespritzt und mit etwa 10 ml trockenem DMF nachgespült. Durch Zusatz von 0,5 ml Triethylamin- einer Base zur Dehalogenierung und 0,65 ml N,N-Dimethylethylendiamin sollte bei 140 °C nach 1,5 h 2-Nitro-(2-N,N-dimethylamino)ethylaminopyridin entstehen, um es anschließend mit SnCl₂ zu 2-Amino-(2-N,N-dimethylamino)ethylaminopyridin zu reduzieren.

So weit sollte es aber leider nicht mehr kommen, da anstelle des gewünschten Produktes durch nukleophile Substitution am Aromaten 3-Brom-(2-(2-N,N-dimethylamino)ethyl) 2,3-pyridindiamin **(9)** entstand.

3.10 Darstellung von 2-Amino-3-(2-N,N-dimethylethylamino)pyridin (**10**)



Als Vorschrift für unsere nächste Synthese diente uns die Publikation von *F. Perez & A. Minatti* ^[5]. Bei dieser Reaktion, einer Buchwald-Hartwig-Kopplung, wurde Brett-phos-precatalyst verwendet, welcher als sehr potenter Palladium-Katalysator bekannt ist ^[5]. Zur Deprotonierung von N,N-Dimethylethylendiamin verwendeten wir die starke Base LiHMDS.

Unter Inertgasatmosphäre wurde in einen zuvor ausgeheizten Spitzkolben 346,02 mg 3-Brom-2-Aminopyridin (2 mmol) vorgelegt und über ein Septum mit 64 mg (0,04 ÄQ) BrettPhos-precatalyst versetzt. Via Einwegspritze fügten wir über selbiges 264,6 mg N,N-Dimethylethylendiamin (3 mmol) und 5 ml LiHMDS hinzu. Wie laut Vorschrift wurde die Reaktionsmischung bei 65 °C am Ölbad für etwa 16 h gerührt und anschließend zum Stoppen der Reaktion mit wässriger, gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt sowie mit EtOAc ausgeschüttelt.

Zur Aufreinigung des Produktes wurde eine Säulenchromatographie mit Ethylacetat/Methanol 9:1 und 10% Et₃N als mobile Phase durchgeführt. Das Produkt ließ sich mittels NMR-Spektrum verifizieren, war allerdings in sehr mangelhafter Reinheit in Höhe einer Ausbeute von 50,5% entstanden.

Aus Zeitgründen konnte im Zuge vorliegender Diplomarbeit kein erneuter Durchlauf dieser Synthese mehr durchgeführt werden und so blieb auch dieser Methode des Ring-schlusses zu dem gewünschten substituierten Tetrazyklus leider erfolglos.

4. Experimenteller Teil

Chemikalien

Sämtliche Chemikalien und Lösungsmittel wurden von Sigma Aldrich (www.sigma-aldrich.com), Acros (www.acros.com) und Fisher Chemicals (<http://www.fishersci.com>) bezogen.

Detektion

Die Detektion erfolgte mittels Fluoreszenzminderung bei 254 nm und Eigenfluoreszenz bei 366 nm mit Hilfe einer Camag UV-Lampe.

Chromatographische Trennung

Dünnschichtchromatographie:

DC-Fertigfolien ALUGRAM® Xtra SIL G/UV254, 0.20 mm x 20 cm x 20 cm

Kieselgel 60 mit Fluoreszenz-Indikator UV254- Macherey-Nagel

Säulenchromatographie:

Kieselgel 60 Å, 0.04 – 0.063 mm von Macherey-Nagel

Kieselgel 60 Å, 0.060 – 0.200 mm von Acros

Analysen

NMR-Spektren

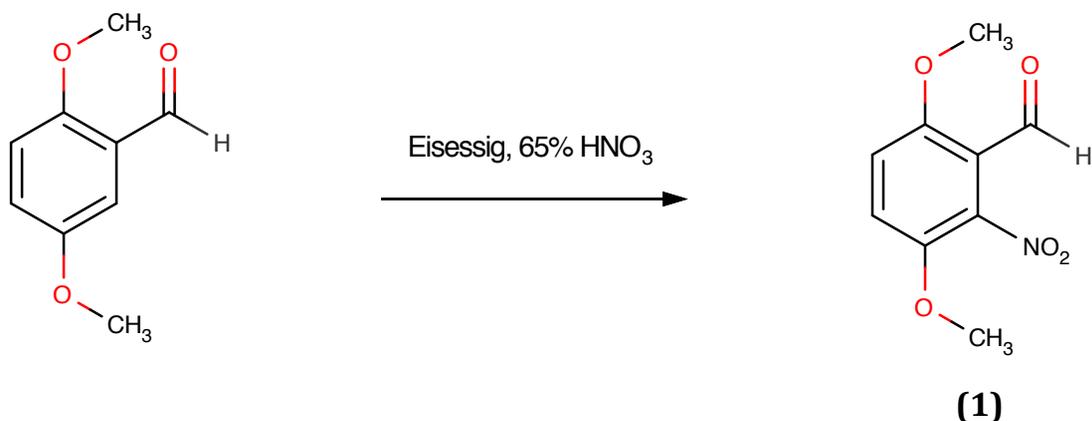
Bruker Avance III 400 (400 MHz für ¹H-Spektrum und 100 MHz für ¹³C-Spektrum)

Reaktionen unter Schutzatmosphäre

Für Reaktionen, die eine Schutzatmosphäre benötigen, werden sämtliche Glasgeräte für 2 Stunden bei 150°C ausgeheizt und sofort heiß zusammengesetzt. Es wird Argongas verwendet, das über die gesamte Dauer der Reaktion eingeleitet wird. Alle verwendeten Lösungsmittel und Reagentien werden absolutiert und mittels Einwegspritze

über ein Septum in den jeweiligen Reaktionsansatz geleitet um die Inertgasatmosphäre aufrecht zu erhalten.

4.1 2,5-Dimethoxybenzaldehyd → 3,6-Dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (**1**)^{[1],[2]}



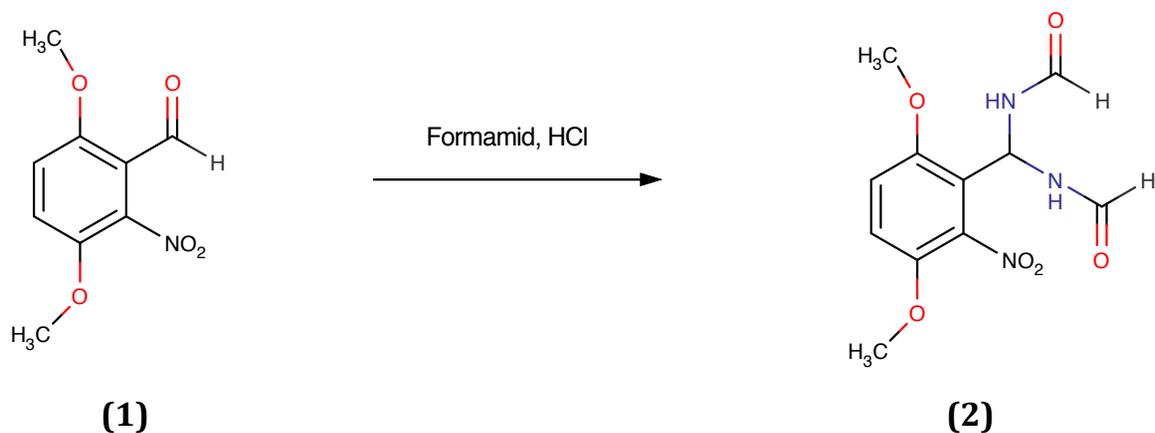
Zur Herstellung von 3,6-Dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (**1**) werden 100 g 2,5-Dimethoxybenzaldehyd (601,78 mmol) im Eisbad unter kräftigem Rühren in 500 ml konzentrierter Essigsäure gelöst und dabei auf 0°C abgekühlt. Danach werden langsam 75 ml 65-prozentige Salpetersäure (1-1,5 M eq.) zugetropft und 20 min am Eisbad weiter gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 60 min gerührt, bis sich gelb-orange Kristalle bilden. Ist die Reaktion vollständig abgelaufen, wird das Produkt in ca. 1,5 l Eiswasser gegossen, abgenutscht und mit kaltem Wasser säurefrei gewaschen. Das Rohprodukt (**1**) wird in Dichlormethan gelöst, zweimal mit ges. NaHCO₃-Lösung und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt zweimal aus Dichlormethan umkristallisiert.

Ausbeute: 35,5 g (27,7%); gelbe Kristalle

Summenformel: C₉H₉NO₅

Molekulargewicht: 213,187 g/mol

4.2 3,6-Dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd **(1)** → N,N-((3,6-Dimethoxy-2-nitrophenyl)methandiyl)diformamid **(2)**^{[1],[3]}



9,0 g **(1)** (42,2 mmol) werden in 130 ml trockenem Formamid gelöst und unter Rückfluss auf 80°C erwärmt. Anschließend wird über 1,5 Stunden trockenes HCl-Gas in den Reaktionsansatz geleitet und dabei versucht, die Temperatur konstant zu halten. Nachdem das Produkt als gelbfarbener Niederschlag ausgefallen ist, wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, in etwa 150ml Eiswasser übergeführt, abfiltriert und am Rotavapor zur Trockene gebracht.

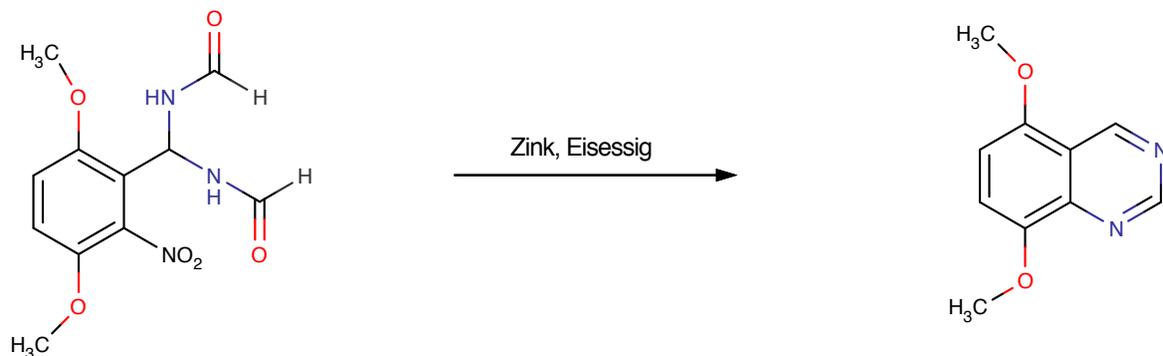
Man erhält das Produkt ohne weitere Aufreinigung in ausreichender Reinheit.

Ausbeute: 10,2 g (86%)

Summenformel: C₁₁H₁₃N₃O₆

Molekulargewicht: 283,3 g/mol

4.3 N,N-((3,6-Dimethoxy-2-nitrophenyl)methandiyl)diformamid (**2**) → 5,8-Dimethoxychinazolin (**3**) [1]



10,2 g (**2**) (36 mmol) werden mit 120 g zerstoßenem Eis und 46,5 ml Eisessig versetzt. Die Suspension wird zusätzlich durch ein Eisbad gekühlt und unter kräftigem Rühren über 1,5 h portionsweise mit 31,05 g metallischem Zink versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur werden weitere 8,7 g Zn₀ über 1,5 h zugesetzt. Anschließend wird direkt in 215,15 ml frisch bereitete 50%ige NaOH- Lösung abgenutscht und mit Wasser nachgewaschen. Die dabei erhaltene gelbbraune Lösung wird etwa 7x mit Ether extrahiert und unter vermindertem Druck zur Trockene gebracht.

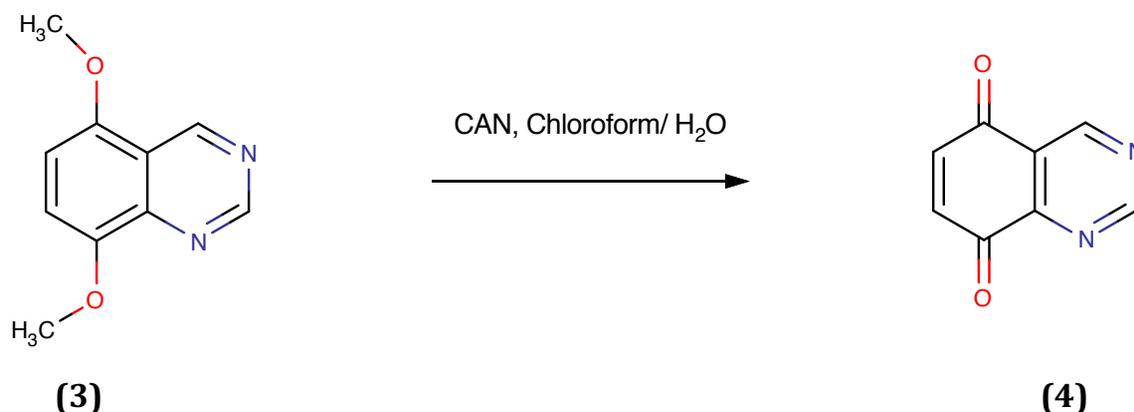
Das Rohprodukt (**3**) wird auf Kieselgel aufgebracht und mittels Säulenchromatographie (mobile Phase: Ethylacetat) aufgereinigt.

Ausbeute: 3,3 g (48%), in Form von orangen Kristallen

Summenformel: C₁₀H₁₀N₂O₂

Molekulargewicht: 192,2 g/mol

4.4 5,8-Dimethoxychinazolin (**3**) → Chinazolin-5,8-Dion (**4**)



Zu einem 2-Phasen-Gemisch aus 2,03g **(3)** in 20ml Chloroform und 40ml H₂O wird langsam eine Lösung von 18,09 g Cer(IV)ammoniumnitrat in 30ml H₂O zugetropft und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird anschließend mit Wasser verdünnt und 5x mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält bräunliche Kristalle ohne weitere Aufreinigung in ausreichender Reinheit.

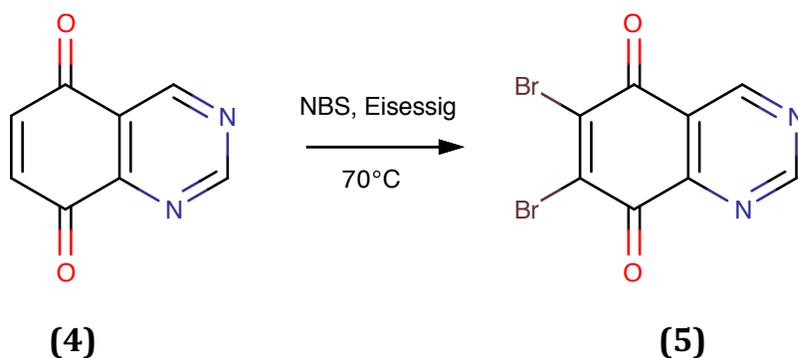
Das Produkt **(4)** sollte unter Lichtausschluss bei -20°C gelagert werden.

Ausbeute: 1,422 g (83%), braune Kristalle

Summenformel: C₈H₆N₂O₂

Molekulargewicht: 162,1454 g/mol

4.5 Chinazolin-5,8-Dion **(4)** → 6,7-Dibrom-5,8-Chinazolindion **(5)**



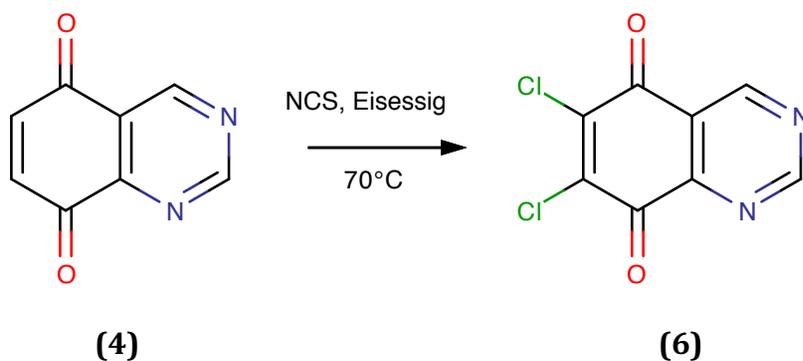
0,3g (1,87 mmol) **(4)** werden in einem Rundkolben vorgelegt und unter Inertgasatmosphäre mit 30 ml Eisessig und 1,33 g (7,48 mmol; 4 ÄQ) N-Bromsuccinimid versetzt. Durch ein Ölbad wird der Reaktionsansatz auf 70°C erhitzt und für mindestens 24 h gerührt. Das erhaltene Rohprodukt wird unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer zur Trockene gebracht und mittels Säulenchromatographie (Ethylacetat/Ligroin 1:3) gereinigt.

Ausbeute: 301 mg (50,6%), rötlich-braune Kristalle

Summenformel: C₈H₄Br₂N₂O₂

Molekulargewicht: 319,938 g/mol

4.6 Chinazolin-5,8-Dion **(4)** → Chinazolin-6,7-dichlor-5,8-Dion **(6)**



650 mg (4,06 mmol) **(4)** werden äquivalent zu vorheriger Vorschrift unter Schutzatmosphäre mit 65 ml Eisessig und 2,168 g (16,24 mmol; 4 ÄQ) N-Chlorsuccinimid versetzt. Die Reaktionsmischung wird ebenfalls auf 70°C erhitzt und mindestens 24 h gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, mit Ethylacetat/Ligroin 1:3 säulenchromatographisch gereinigt und zur weiteren Reinigung aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 516 mg (56,5%), goldene Kristalle

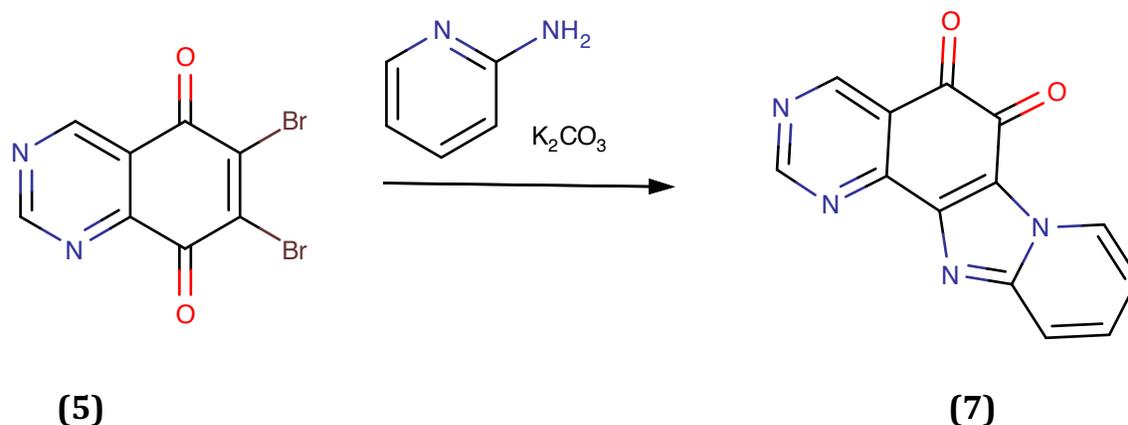
Summenformel: C₈H₄Cl₂N₂O₂

Molekulargewicht: 231,036 g/mol

Charakterisierung:

¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆):	δ 9.70 (s, H-2, 1H), 9.53 (s, H-4, 1H)
¹³ C-NMR (100MHz, DMSO-d ₆):	δ 162.3 (C-2), 156.7 (C-4), 124.1 (C-4a), 174.0 (C-5), 143.5 (C-6), 141.3 (C-7), 175.1 (C-8), 152.9 (C-8a)
⁵ N-NMR (40 MHz, DMSO-d ₆):	δ -95.0 (N-1), -73.8 (N-3)

4.7 6,7-Dibrom-5,8-Chinazolindion (5) → Tetraazabenzol (3,2-a) fluoren-5,6-dion (7) [1]



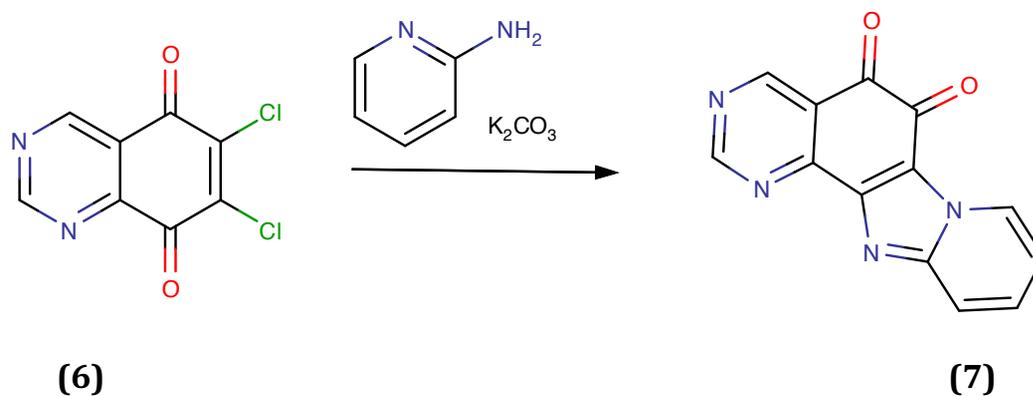
1,25 eq. 2-Aminopyridin und 1 eq. K_2CO_3 werden zu einer Lösung von 262 mg (5) und 52,4 ml abs. Ethanol hinzugefügt. Die entstandene Reaktionslösung wird unter Inertgas für etwa 4 Stunden zum Rückfluss erhitzt ($90^\circ C$), anschließend abgekühlt und die flüchtigen Bestandteile werden unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst, mit Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abrotiert und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Etylacetat/Ligroin/MeOH/ 4:4:1) gereinigt.

Ausbeute: 65mg (31,53%), rote Kristalle

Summenformel: $C_{13}H_6N_4O_2$

Molekulargewicht: 250,2123 g/mol

4.8 Chinazolin-6,7-dichlor-5,8-Dion (6) → Tetraazabenzol (3,2-a) fluoren-5,6-dion (7)^[1]



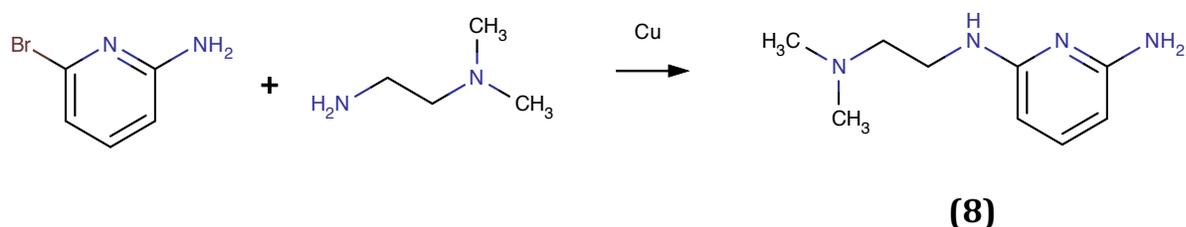
Zu einer Lösung von 500 mg Chinazolin-6,7-dichlor-5,6-Dion in 100 ml absolutem Ethanol (20ml pro 100mg) werden 1,25 eq. 2-Aminopyridin und 1 eq. K_2CO_3 gegeben. Die Lösung wird unter Argongas Atmosphäre 4 h zum Rückfluss erhitzt und das Produkt analog zu vorheriger Vorschrift extrahiert und aufgereinigt.

Ausbeute: 229,4mg (42%), rötlich-braune Kristalle

Summenformel: $C_{13}H_6N_4O_2$

Molekulargewicht: 250,2123 g/mol

4.9 Synthese von 2-Amino-6-(2-N,N-dimethylamino)ethylamino-pyridin **(8)**^[4]



301,0 mg 2-Brom-6-Aminopyridin (1,17 mmol), 1 g N,N-Dimethylethylendiamin (1,24 ml, ρ 0,807g/mol) und 740 mg Cu₀-Pulver werden in 30 ml Isopropanol suspendiert. Diese Mischung wird unter Inertgasatmosphäre über 24 h bei 100 °C zum Rückfluss erhitzt, danach auf Raumtemperatur abgekühlt und etwa die gleiche Menge Wasser wie zuvor Isopropanol zugesetzt. Im Anschluss wird die wässrige Phase drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl- Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet, anschließend filtriert und unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer zur Trockene gebracht. Letztendlich kann das ölige Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Methanol/Dichlormethan 1:10; 5% Triethylamin) aufgereinigt werden.

Ausbeute: 121 mg (57,3%); bräunliches Öl

Summenformel: C₉H₁₆N₄

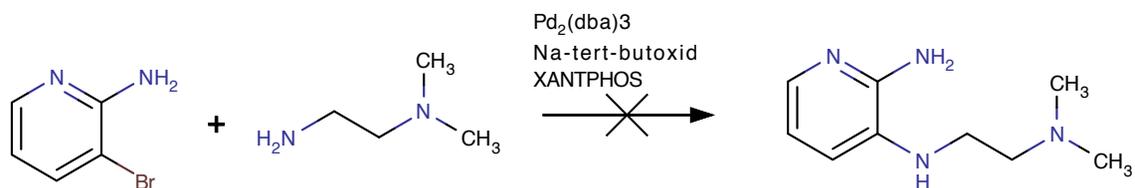
Molekulargewicht: 180,25 g/mol

Charakterisierung:

¹ H- NMR (400 MHz, CDCl ₃):	δ 4,40 (very broad, H-6, 2H), 4,98 (brs, H-7, 1H), 3,31 (m, H-8, 2H), 2,58 (m, H-9, 2H), 2,30 (s, H-10, 3H), 2,30 (s, H-11, 3H), 5,79 (m, H-3, 1H), 7,20 (t, 7,9Hz, H-4, 1H), 5,80 (m, H-5, 1H)
--	--

¹³ C-NMR (100MHz, CDCl ₃):	δ 157,5 (C-6), 96,5 (C-5), 139,3 (C-4), 96,1 (C-3), 158,0 (C-2), 39,2 (C-8), 58,0 (C-9), 45,0 (C-12), 45,0 (C-11)
⁵ N-NMR (40 MHz, CDCl ₃):	δ 226,9 (-154,9, N-1), 75,2 (-306,6, N- 7), 23,3 (-358,5, N-10), n.f. (N-6)

4.10 Versuch der Synthese von 2-Amino-3-(2-N,N-dimethylamino)-ethylamino-pyridin [6]



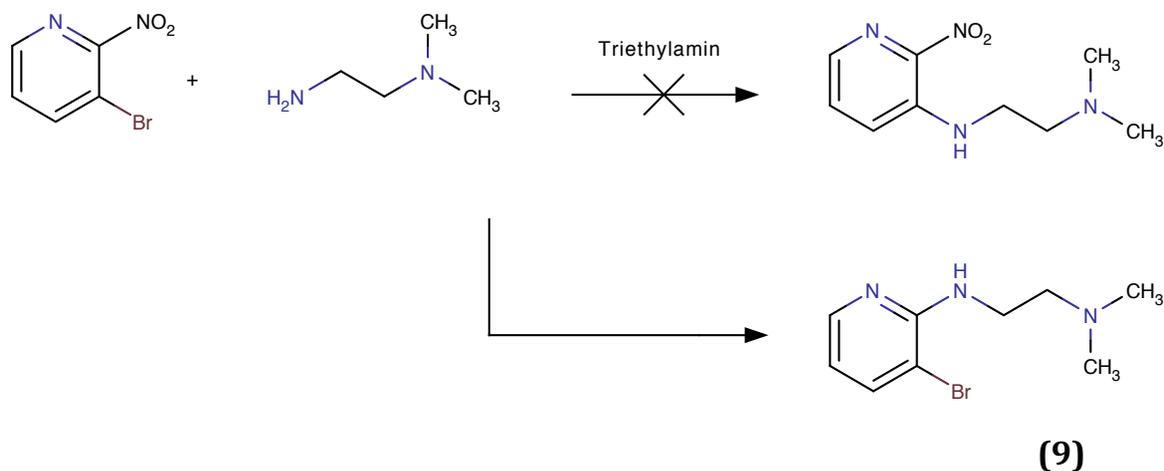
432,5 mg 2-Amino-3-Brom-Aminopyridin (2,5 mmol), 0,05 ÄQ Pd₂(dba)₃ (114,5 mg), 2,1 ÄQ Na-tert-butoxid (504,5 mg) und 0,12 Äqu. XANTPHOS (173,58 mg) werden direkt in ein Mikrowellenröhrchen eingewogen. Anschließend muss man unter Inertgasatmosphäre über ein Septum 1,1 ÄQ N,N-Dimethylethylendiamin und 5 ml 1,4-Dioxan zusetzen. Die Reaktion läuft für 30 min bei 140 °C und 300 Watt am „Mikrowellen Synthesizer“ ab.

Nachdem kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist wird die Reaktionsmischung nach dem Abkühlen mit Ethylacetat verdünnt, filtriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft.

Der erhaltene Rückstand wird mit Methanol und Dichlormethan (1:10) und einem Anteil von 5% Triethylamin säulenchromatographisch gereinigt.

Die Substanz konnte nach der säulenchromatographischen Reinigung im NMR nicht nachgewiesen werden.

4.11 Versuch der Synthese von 2-Nitro-3-(2-N,N-dimethylethylamino)pyridin



300 mg 3-Brom-2-Nitropyridin werden in 5ml trockenem DMF gelöst, über ein Septum in einen ausgeheizten Dreihalskolben überführt und mit etwa 10ml trockenem DMF nachgespült. Anschließend setzt man 0,5 ml Triethylamin und 0,65 ml N,N- Dimethylethylendiamin zu. Die Reaktionsmischung wird bei 140 °C so lange gerührt, bis keine Ausgangsverbindung mehr nachweisbar ist. Das Ende der Reaktion, nach etwa 1,5 h wird mittels Dünnschichtchromatographie überprüft.

Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt mit Ethylacetat und Ligroin im Verhältnis 2:1 und einem Zusatz von 5% Triethylamin säulenchromatographisch gereinigt.

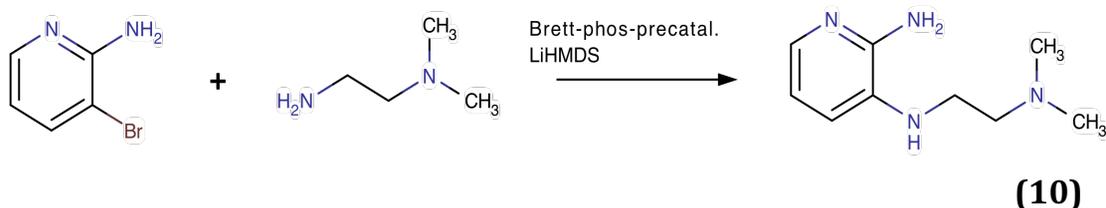
Anstelle des eigentlich gewünschten Produkts entsteht durch nukleophile Substitution am Aromaten 3-Brom-(2-(2-N,N-dimethylamino)ethyl)2,3-pyridindiamin (**9**).

Ausbeute: 225 mg (72,4%); bräunliches Öl

Summenformel: C₉H₁₄BrN₃

Molekulargewicht: 244,132 g/mol

4.12 Synthese von 2-Amino-3-(2-N,N-dimethylethylamino)ethylamino-pyridin^[5]



In einem Spitzkolben werden 346,02 mg 3-Brom-2-Aminopyridin (2 mmol) vorgelegt und unter Argongasatmosphäre über ein Septum mit 64 mg (0,04 ÄQ) BrettPhos-precatalyst versetzt. Unter ständigem Rühren fügt man ebenfalls über das Septum 264,6 mg N,N-Dimethylethylendiamin (3 mmol) und 5ml LiHMDS hinzu. Die Mischung wird, nachdem eine Temperatur von 65 °C erreicht ist, für etwa 16 h gerührt.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird zum Stoppen der Reaktion wässrige, gesättigte NH₄Cl-Lösung hinzugegeben und mit Ethylacetat ausgeschüttelt.

Zum Aufreinigen des Produkts wird eine Säulenchromatographie mit Ethylacetat, 10% Methanol und 10% Triethylamin durchgeführt.

Die gewünschte Substanz lässt sich mittels NMR bestätigen, ist allerdings nicht in ausreichender Reinheit enthalten um damit den nächsten Syntheseschritt durchzuführen.

Ausbeute: 182 mg (50,5%) unsauber!

Summenformel: C₉H₁₆N₄

Molekulargewicht: 180,137 g/mol

¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃):	<p>δ 7,56 (dd 5,0/1,5 Hz, H-6, 1H), 6,75 (dd 7,6/1,5 Hz, H-4, 1H), 6,66 (dd 7,6/5,0 Hz, H-5, 1H), 4,51 (br s, H-2, 2H), 4,51 (br s, H-7, 1H), 3,09 (m, H-8, 2H), 2,58 (m, H-9, 2H), 2,23 (s, H-10, 3H), 2,23 (s, H-11, 3H)</p>
---	--

¹³ C-NMR (100MHz, CDCl ₃):	δ 149,0 (C-2), 132,1 (C-3), 116,7 (C-4), 115,4 (C-5), 136,1 (C-6), 41,1 (C-8), 57,7 (C-9), 45,1 (C-10), 45,1 (C-11)
¹⁵ N-NMR (40 MHz, CDCl ₃):	δ 263,5 (-118,3, N-1), 54,6 (-327,2, N-7), 20,8 (-361,0, N-10)

Charakterisierung:

HRMS: m/z berechnet für C₉H₁₆N₄ ([M + H]⁺) : berechnet: 180,137497; gefunden: 181,144773

5. Auszug

Die Themenstellung zu vorliegender Arbeit stützt sich vorwiegend auf Untersuchungen von *Theerachart Leepasert et al.* die unter anderem am Department für pharmazeutische Chemie der Universität Wien erbracht wurden. In dieser Publikation wurde bereits gezeigt, dass ein Potential in Bezug auf zytotoxische und interkalierende Eigenschaften bei substituierten Tri- und Tetrabenzo(3,2-a)fluoren-5,6-dionen bestehen könnte.

Daher wurde in unserer Arbeitsgruppe versucht, 8- {[2-(dimethylamino)ethyl]amino}pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]quinazoline-5,6-dione (**11**) und 11- {[2-(dimethylamino)ethyl]amino} pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]quinazoline-5,6-dione (**12**) zugänglich zu machen.

Ausgehend von kommerziell verfügbarem 2,5-Dimethoxybenzaldehyd wurde über ein fünf- stufiges Reaktionsschema Chinazolin-6,7-dichlor-5,8-dion synthetisiert, an das im Anschluss über eine Anellierungsreaktion mit geeigneten Aminopyridinen basische Seitenketten angefügt werden sollten.

Eine der beiden Vorstufen, 2-Amino-6-(2-N,N-dimethylamino)ethylaminopyridin, konnte über eine einfache Kupfer-katalysierte Synthese realisiert werden. Die andere Vorstufe, 2-Amino-3-(2-N,N-dimethylamino)ethylaminopyridin stellte ein aufwendigeres Unterfangen dar, konnte aber letztendlich nach einigen missglückten Versuchen über eine Palladium- katalysierte Buchwald- Hartwig- Kopplung synthetisiert werden. Leider schlugen alle Bemühungen den Grundkörper mit den Aminopyridinen zu koppeln fehl.

6. Abstract

The topic of the following paper builds primarily on the findings of *Theerachart Leepasert et al.*, which have been generated, amongst others, at the department of pharmaceutical chemistry – division of drug synthesis at the University of Vienna. That publication has already shown a possible potential in relation to intercalating characteristics in substituted tri- und tetrabenzo(3,2-a)fluoren-5,6-diones. Therefore, our working group tried to make 8-{{2-(dimethylamino)ethyl}amino}pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]quinazoline-5,6-diones (**11**) and 11-{{2-(dimethylamino)ethyl}amino}pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]quinazoline-5,6-diones (**12**) accessible.

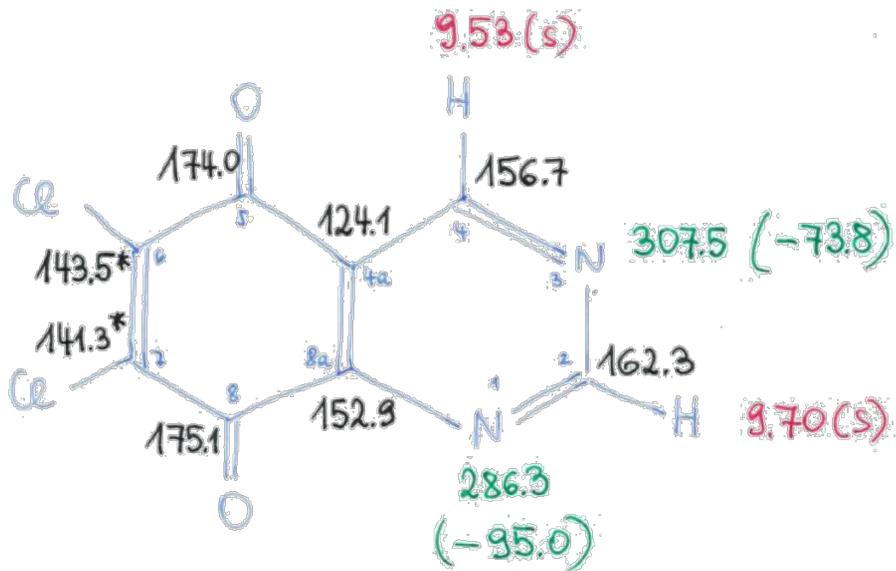
Starting with the commercially available 2,5-dimethoxybenzaldehyde, chinazoline-6,7-5,8-dione has been synthesized through a five-step reaction scheme, which should be annellated with suitable aminopyridines. 2-Amino-6-(2-N,N-dimethylamino)ethylaminopyridine, could be realized through a simple copper catalyzed synthesis. The other one, 2-amino-3-(2-N,N-dimethylamino)ethylaminopyridine, proved to be a more complex endeavor. Finally, after a series of failed attempts, it could be synthesized through a palladium-catalyzed Buchwald-Hartwig amination.

Unfortunately, all attempts to realize the crucial annellation reaction failed.

7. Spektren

MT41

DMSO-d₆



* nicht eindeutig zuordenbar!

$C_8H_2Cl_2N_2O_2$ (227.949333)				appear.			
	C	H	N	IR	<input type="checkbox"/>	MS	<input type="checkbox"/>
cal	41.96	0.88	19.23				
found				hrMS for			
cal x				cal 227.949333	found		
Mp	°C ()			Bp	°C / mbar		
SciFinder	<input type="checkbox"/> known ()			<input type="checkbox"/> unkn. / /20			
IUPAC	6,7-dichloro-5,8-quinazoline-dione						

MT41 / DMSO



2.50
2.55
2.60
2.65
2.70
2.75
2.80

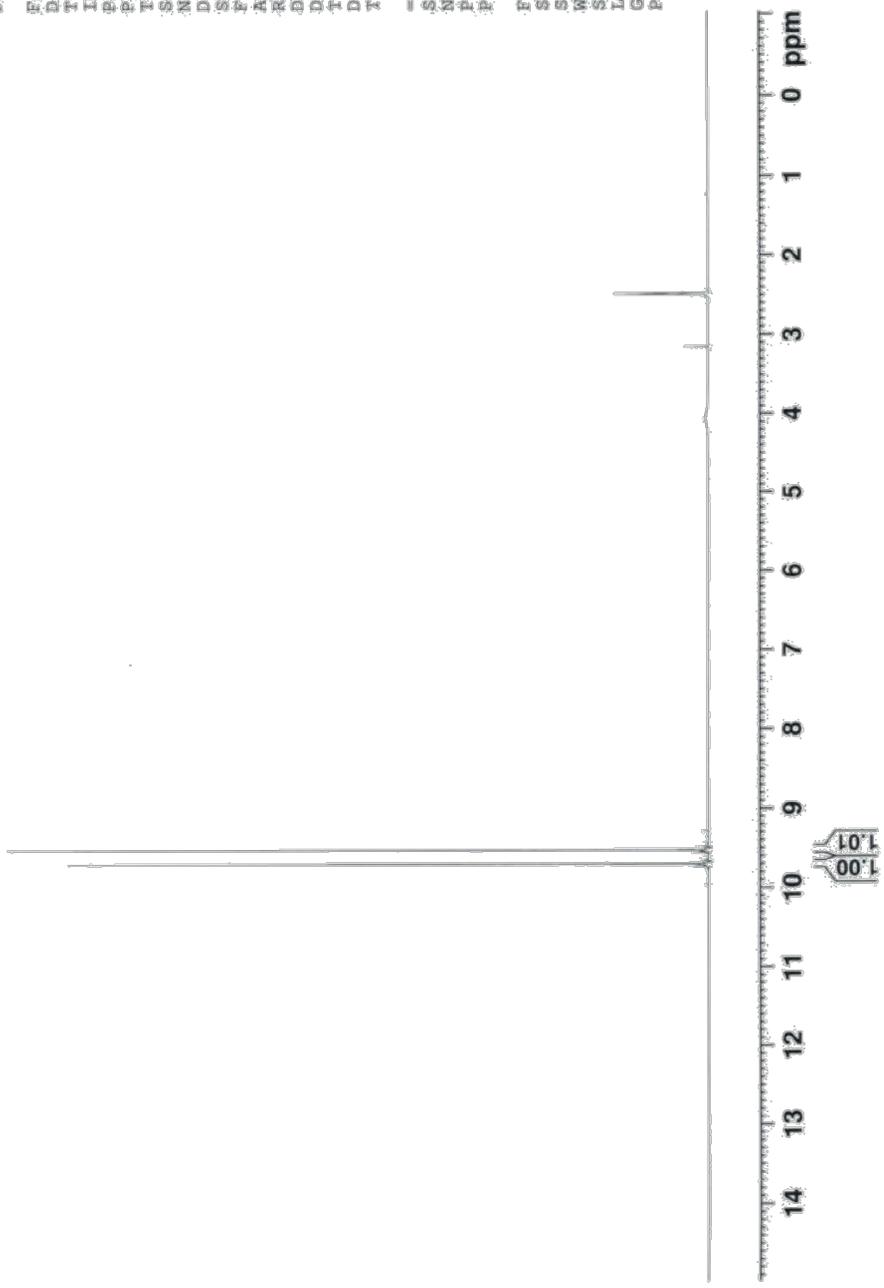
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20

Current Data Parameters
 NAME MT41
 EXNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20141018
 Time 10.03
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm F4BBO BB/
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 2
 SWH 6410.256 Hz
 FIDRES 0.097813 Hz
 AQ 5.1118078 sec
 RG 287
 DW 78.000 usec
 DE 10.00 usec
 TE 297.3 K
 D1 5.0000000 sec
 TD0 1

CHANNEL f1
 SFO1 400.230016 MHz
 NUC1 1H
 P1 12.50 usec
 PLW1 15.0000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 400.230080 MHz
 WDW no
 SSB 0
 LB 0 Hz
 GB 0
 PC 1.00





Current Data Parameters
 NAME MT41
 EXPGO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20141018
 Time 10.10
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB/
 PULPROG zgpg30
 TD 133072
 SOLVENT DMSO
 NS 443
 DS 4
 SWH 22058.824 Hz
 FIDRES 0.168295 Hz
 AQ 2.970953 sec
 RG 203
 DW 22.667 usec
 DE 10.00 usec
 TE 297.3 K
 CNST2 145.000000
 CNST11 1.000000
 D1 2.0000000 sec
 D20 0.0000000 sec
 TD0 1

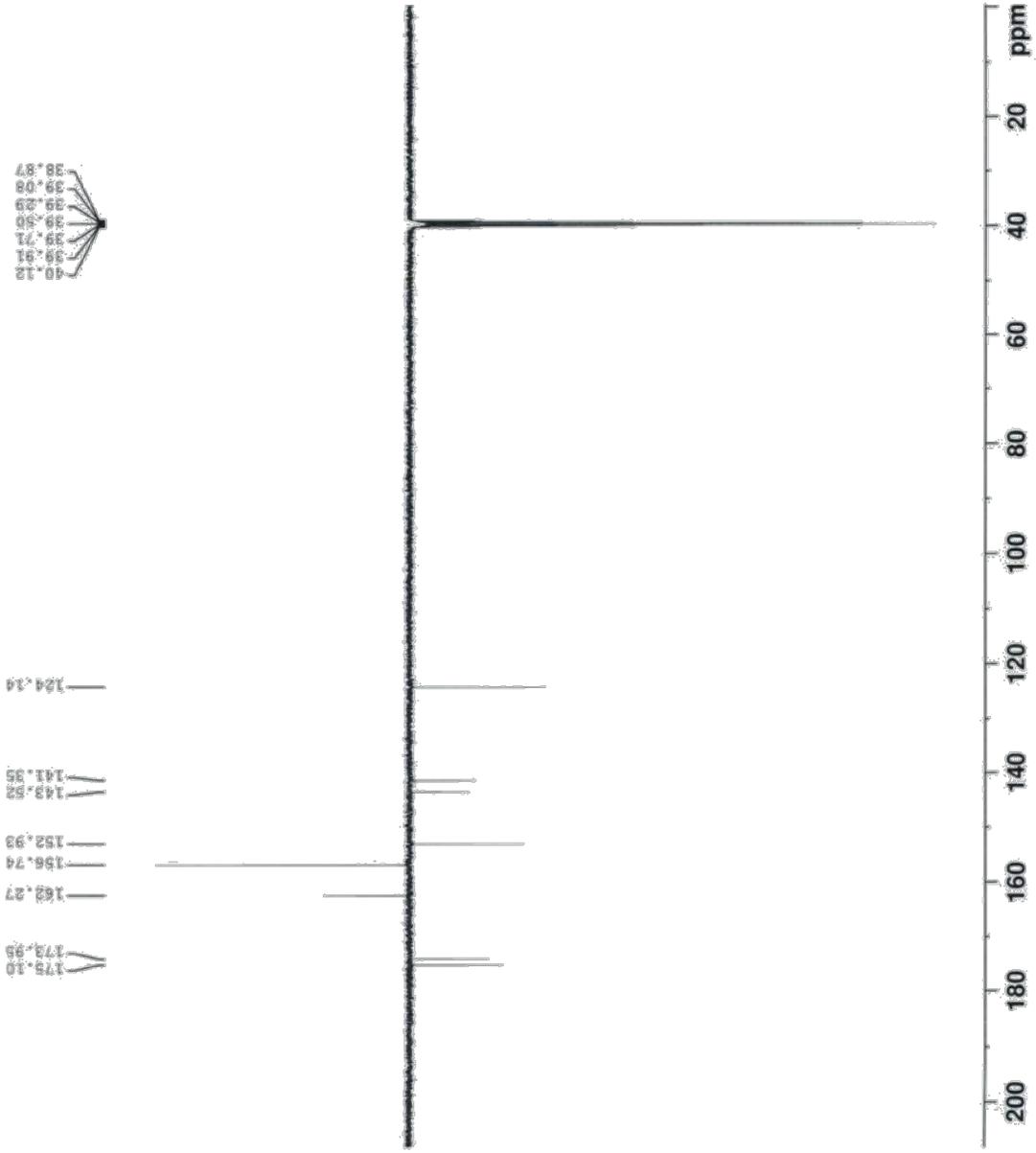
===== CHANNEL f1 =====
 SF01 100.648729 MHz
 NUC1 13C
 P1 8.90 usec
 P2 17.00 usec
 PLW1 64.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
 SF02 400.2520011 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 16.0000000 W
 PLW12 0.30861000 W

F2 - Processing parameters

SI 65536
 SF 100.6379638 MHz
 EM
 NDA 0
 SSB 0
 LB 0
 GB 0
 PC 1.40

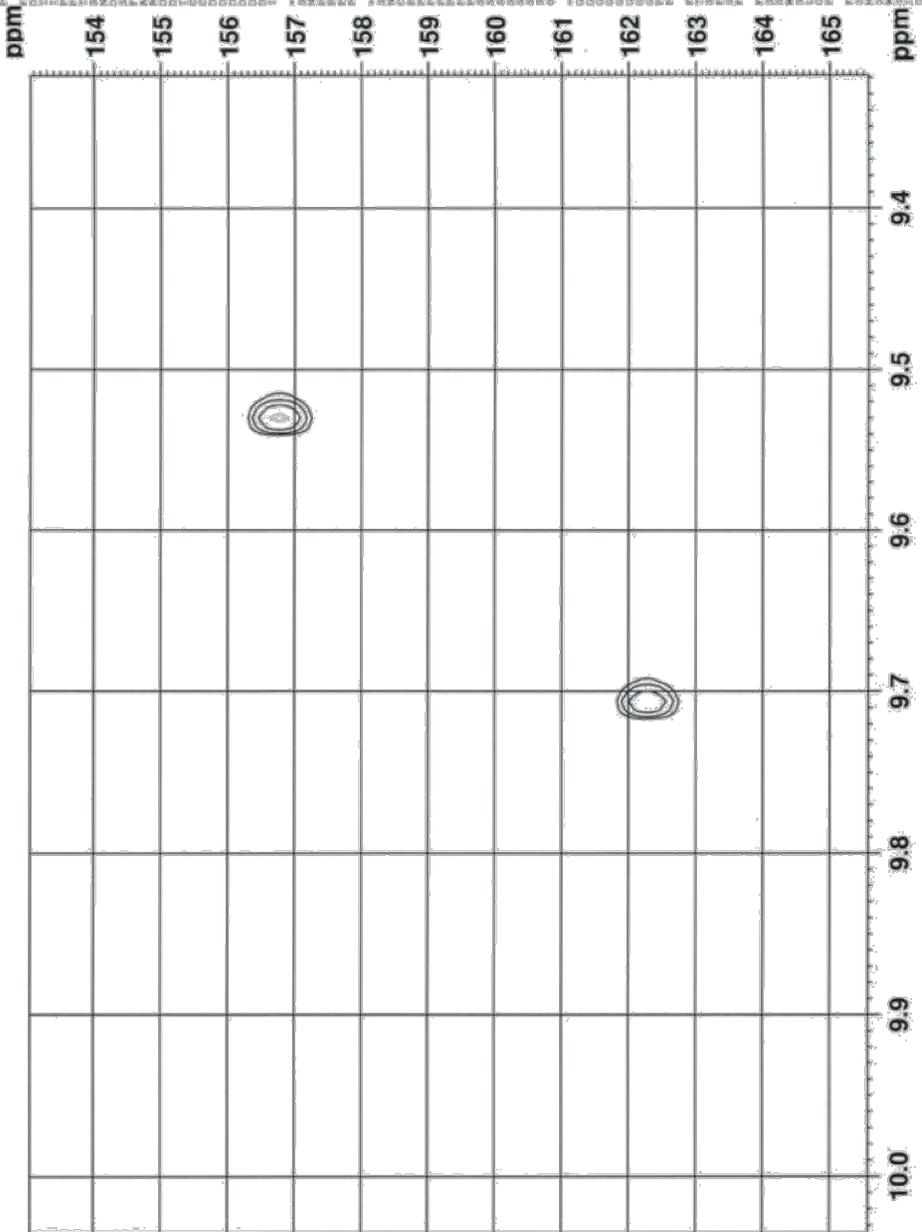
MT41 / DMSO

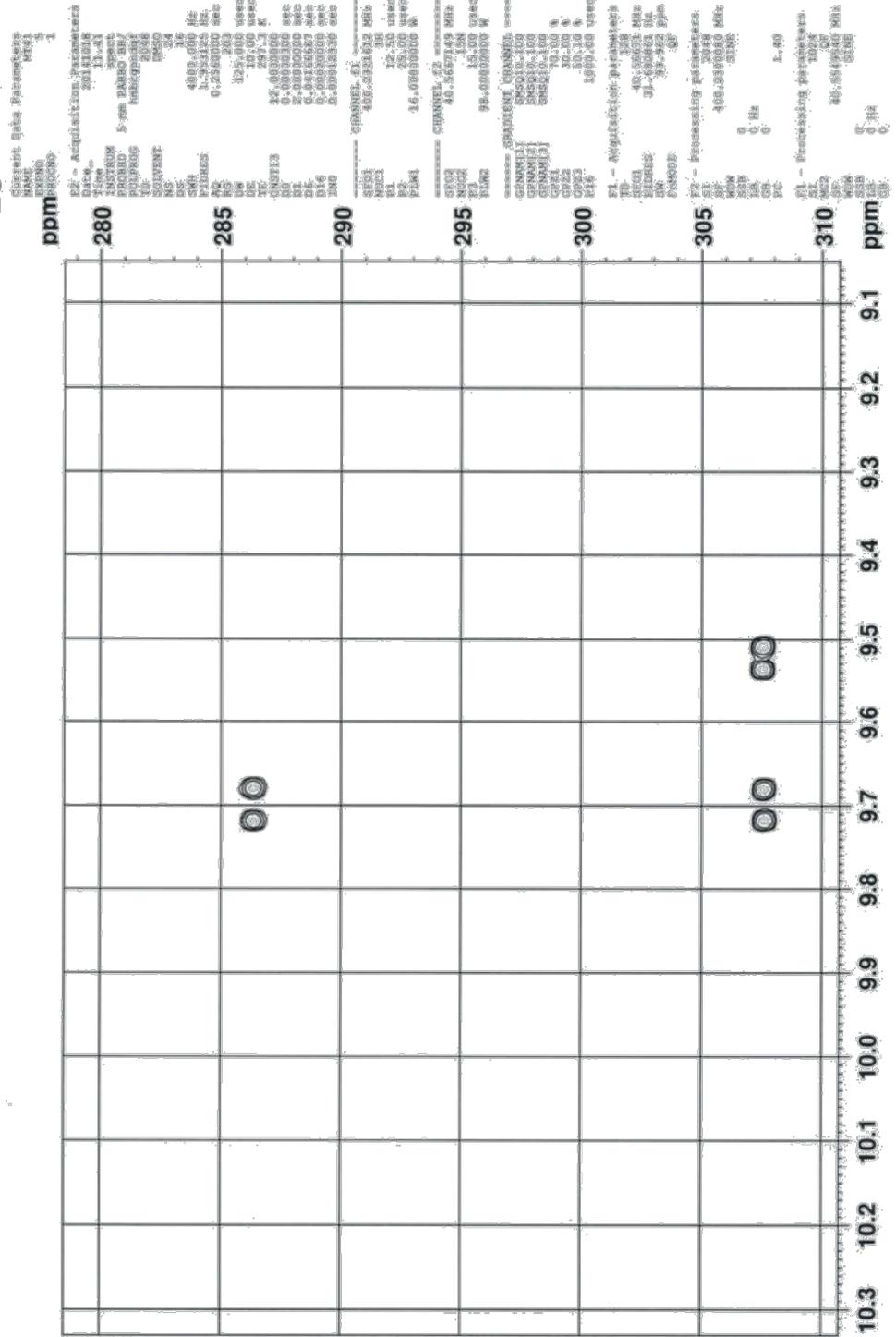


MT41/ DMSO



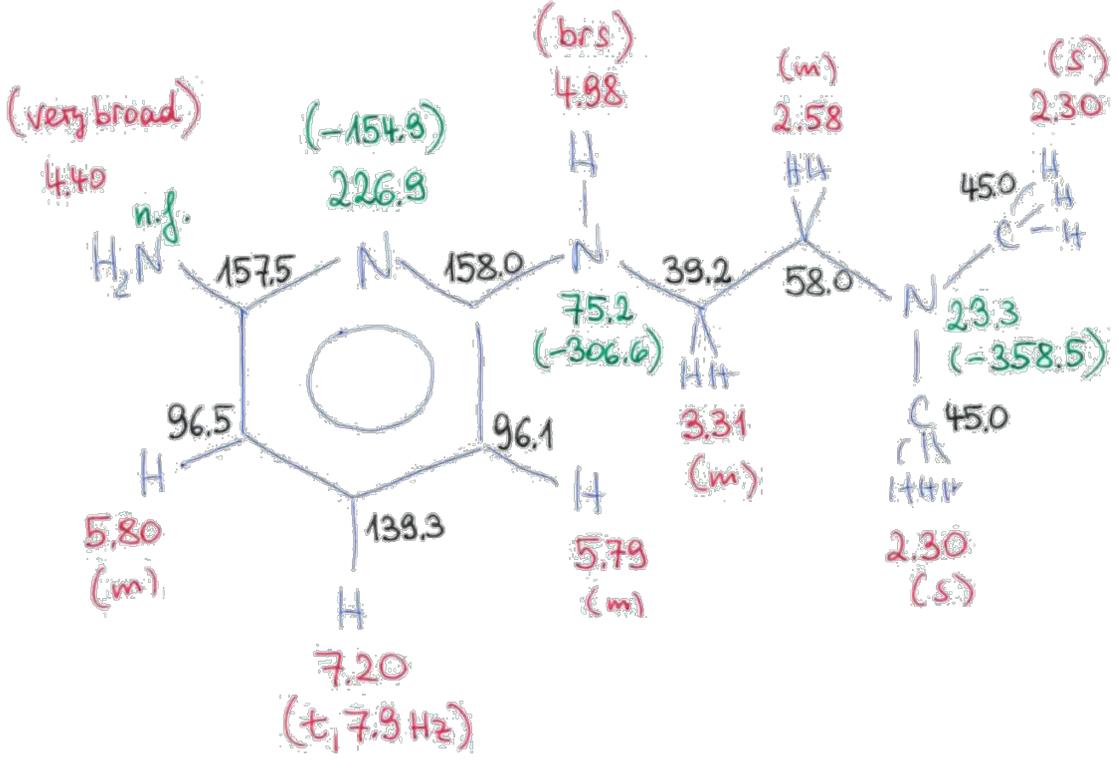
EXPERIMENT PARAMETERS
NAME: MT41
PROBHD: 5 mm QNP1H
PULPROG: zgpg30
TD: 65536
SOLVENT: DMSO
NS: 2048
DS: 4
SWH: 12.500 MHz
F2: 125.761 MHz
AQ: 0.591631 sec
RG: 327.680
CZ: 1.0000000000000000
CO: 0.0000000000000000
DE: 0.0000000000000000
TE: 300.2 K
D1: 1.5000000000000000
D11: 0.0500000000000000
D12: 0.0500000000000000
D13: 0.0500000000000000
D14: 0.0500000000000000
D15: 0.0500000000000000
D16: 0.0500000000000000
D17: 0.0500000000000000
D18: 0.0500000000000000
D19: 0.0500000000000000
D20: 0.0500000000000000
D21: 0.0500000000000000
D22: 0.0500000000000000
D23: 0.0500000000000000
D24: 0.0500000000000000
D25: 0.0500000000000000
D26: 0.0500000000000000
D27: 0.0500000000000000
D28: 0.0500000000000000
D29: 0.0500000000000000
D30: 0.0500000000000000
D31: 0.0500000000000000
D32: 0.0500000000000000
D33: 0.0500000000000000
D34: 0.0500000000000000
D35: 0.0500000000000000
D36: 0.0500000000000000
D37: 0.0500000000000000
D38: 0.0500000000000000
D39: 0.0500000000000000
D40: 0.0500000000000000
D41: 0.0500000000000000
D42: 0.0500000000000000
D43: 0.0500000000000000
D44: 0.0500000000000000
D45: 0.0500000000000000
D46: 0.0500000000000000
D47: 0.0500000000000000
D48: 0.0500000000000000
D49: 0.0500000000000000
D50: 0.0500000000000000
D51: 0.0500000000000000
D52: 0.0500000000000000
D53: 0.0500000000000000
D54: 0.0500000000000000
D55: 0.0500000000000000
D56: 0.0500000000000000
D57: 0.0500000000000000
D58: 0.0500000000000000
D59: 0.0500000000000000
D60: 0.0500000000000000
D61: 0.0500000000000000
D62: 0.0500000000000000
D63: 0.0500000000000000
D64: 0.0500000000000000
D65: 0.0500000000000000
D66: 0.0500000000000000
D67: 0.0500000000000000
D68: 0.0500000000000000
D69: 0.0500000000000000
D70: 0.0500000000000000
D71: 0.0500000000000000
D72: 0.0500000000000000
D73: 0.0500000000000000
D74: 0.0500000000000000
D75: 0.0500000000000000
D76: 0.0500000000000000
D77: 0.0500000000000000
D78: 0.0500000000000000
D79: 0.0500000000000000
D80: 0.0500000000000000
D81: 0.0500000000000000
D82: 0.0500000000000000
D83: 0.0500000000000000
D84: 0.0500000000000000
D85: 0.0500000000000000
D86: 0.0500000000000000
D87: 0.0500000000000000
D88: 0.0500000000000000
D89: 0.0500000000000000
D90: 0.0500000000000000
D91: 0.0500000000000000
D92: 0.0500000000000000
D93: 0.0500000000000000
D94: 0.0500000000000000
D95: 0.0500000000000000
D96: 0.0500000000000000
D97: 0.0500000000000000
D98: 0.0500000000000000
D99: 0.0500000000000000
D100: 0.0500000000000000





MT 46

CDCl₃



[M+H]⁺: 181.144773

<chem>C8H16N4</chem>	(180.25014)	appear.	
cal	C 59.97 H 8.95 N 31.08	IR	MS
found		hrMS for	
cal ×		cal 180.137497	found
Mp	°C ()	Bp	°C / mbar
SciFinder	known ()	unkn.	/ 201
IUPAC	<i>N</i> -[2-(dimethylamino)ethyl]-2,6-pyridinediamine		

MT46/ CDCl3



Current Data Parameters
NAME MT46
EXPNO 1
PROCNO 1

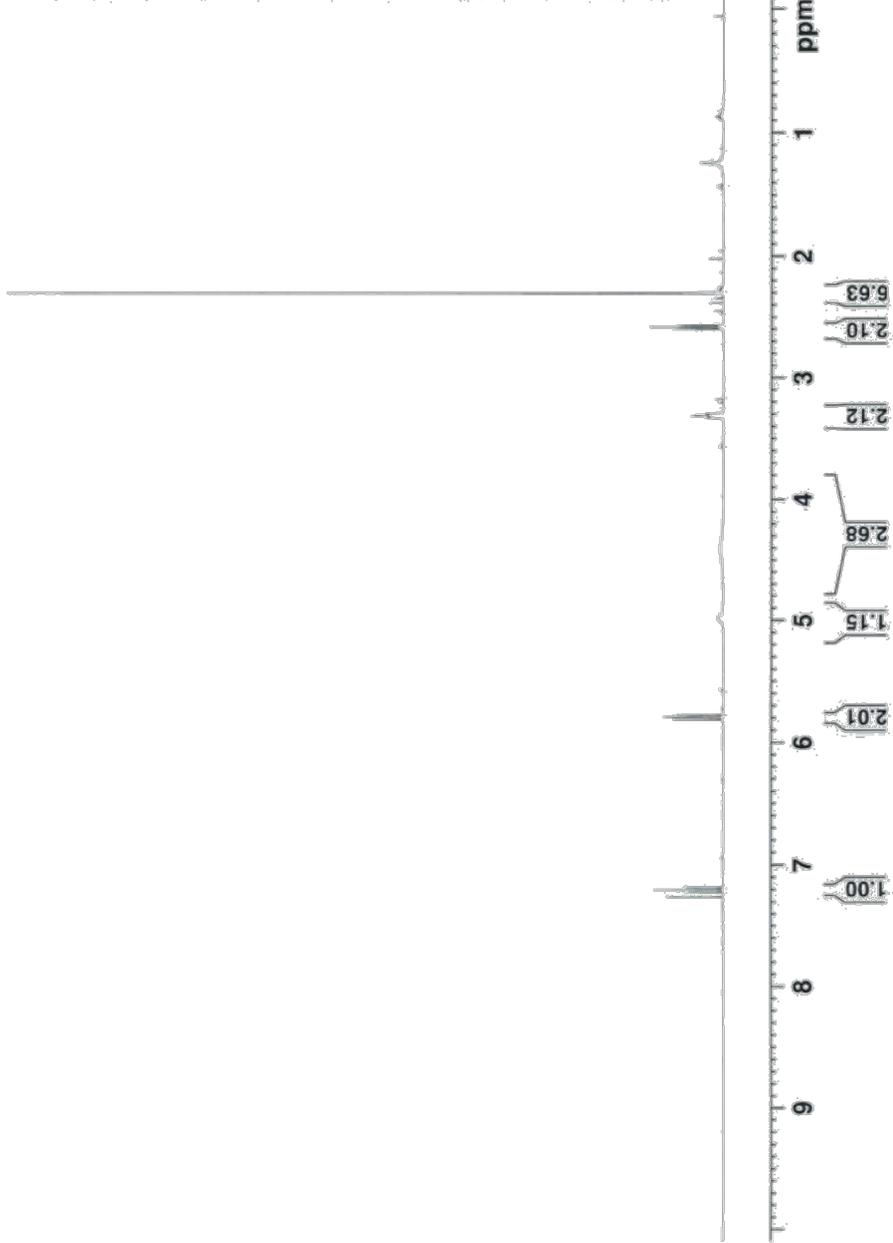
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20141027
Time 18.43
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.113078 sec
RG 144
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 287.3 K
D1 5.0000000 sec
TD0 1

CHANNEL f1
SF01 400.2328016 MHz
NUC1 1H
P1 12.50 usec
PLW1 16.0000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.2300102 MHz
WDW no
SSB 0 Hz
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

7.26
7.22
7.20
7.18

5.81
5.81
5.81
5.81
5.81
5.81
5.79
5.79
5.78
4.98
4.98
4.44
4.41
4.41
4.39
4.38
4.36
3.36
3.33
3.31
3.30
2.60
2.58
2.57
2.30



MT46/ CDC13



7.26
7.22
7.20
7.18

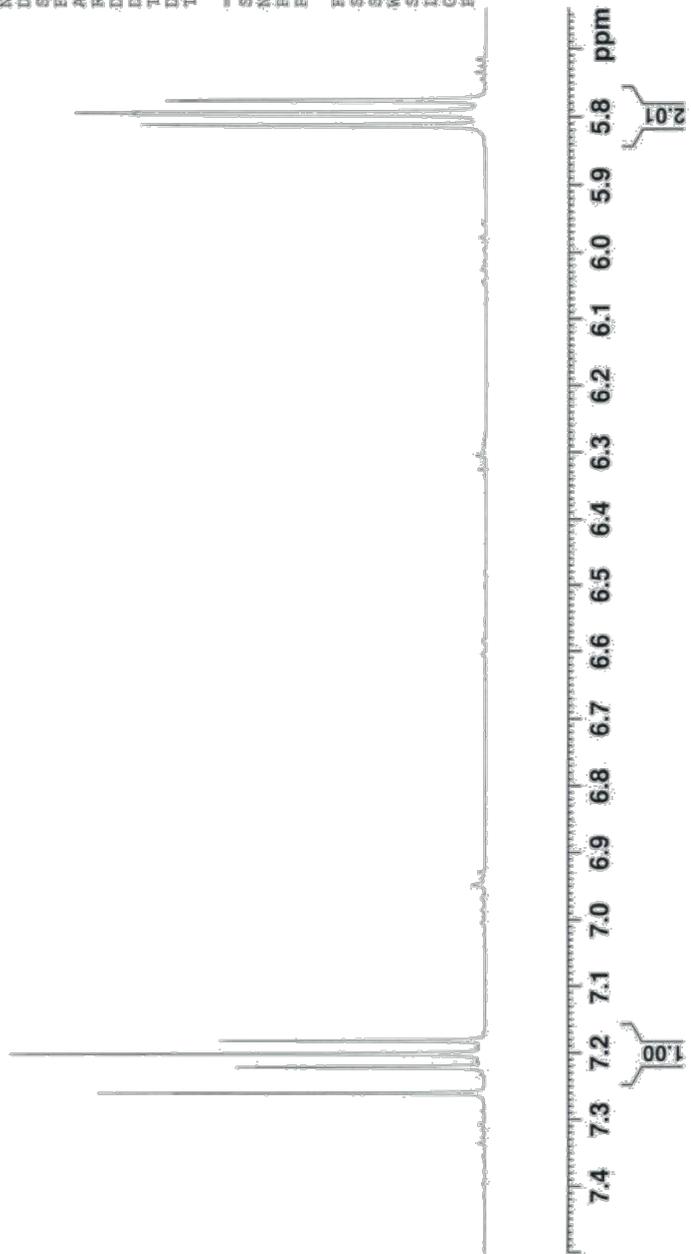
5.81
5.81
5.81
5.80
5.79
5.79
5.79

Current Data Parameters
NAME MT46
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20141027
Time 18.43
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB7
PULPROG zgpg
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 2
SRH 6410.255 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.1118078 sec
RG 144
DW 78.900 usec
DE 10.00 usec
TE 297.3 K
D1 5.0000000 sec
TD0 1

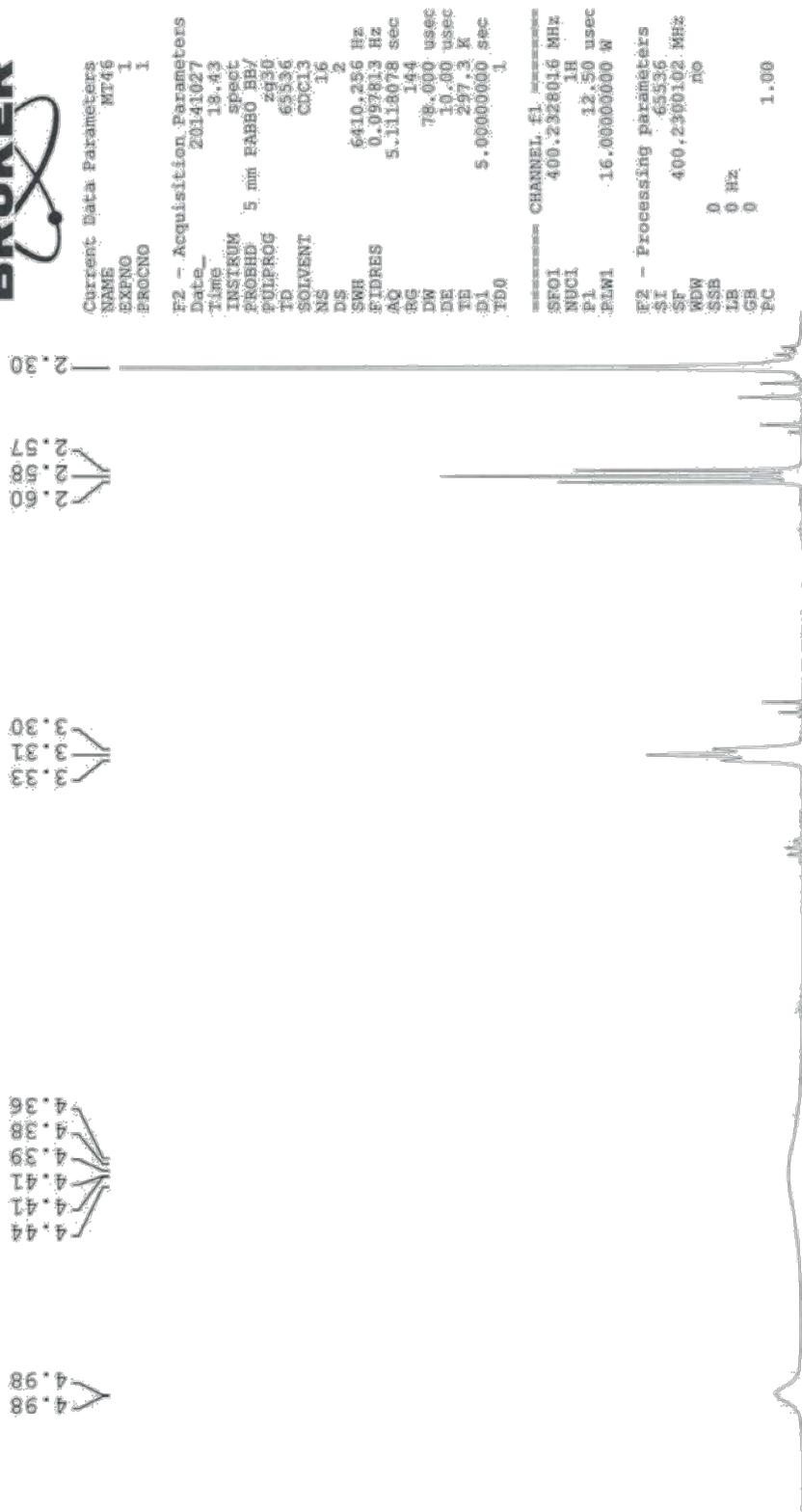
----- CHANNEL f1 -----
SF01 400.2328016 MHz
NUC1 1H
P1 12.50 usec
PR1 16.0000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.2300102 MHz
WDW no
SSB 0 Hz
MB 0
GB 0
PC 1.00





MT46/ CDCl3



Current Data Parameters
NAME MT46
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20141027
Time 19.43
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB/
PULPROG zgpg30
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 297.3 K
D1 5.0000000 sec
TD0 1

CHANNEL f1
SF01 400.2328016 MHz
NUC1 1H
P1 12.50 usec
PLN1 16.00000000 H

F2 - Processing Parameters
SI 65536
SF 400.230102 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

MT46/ CDC13



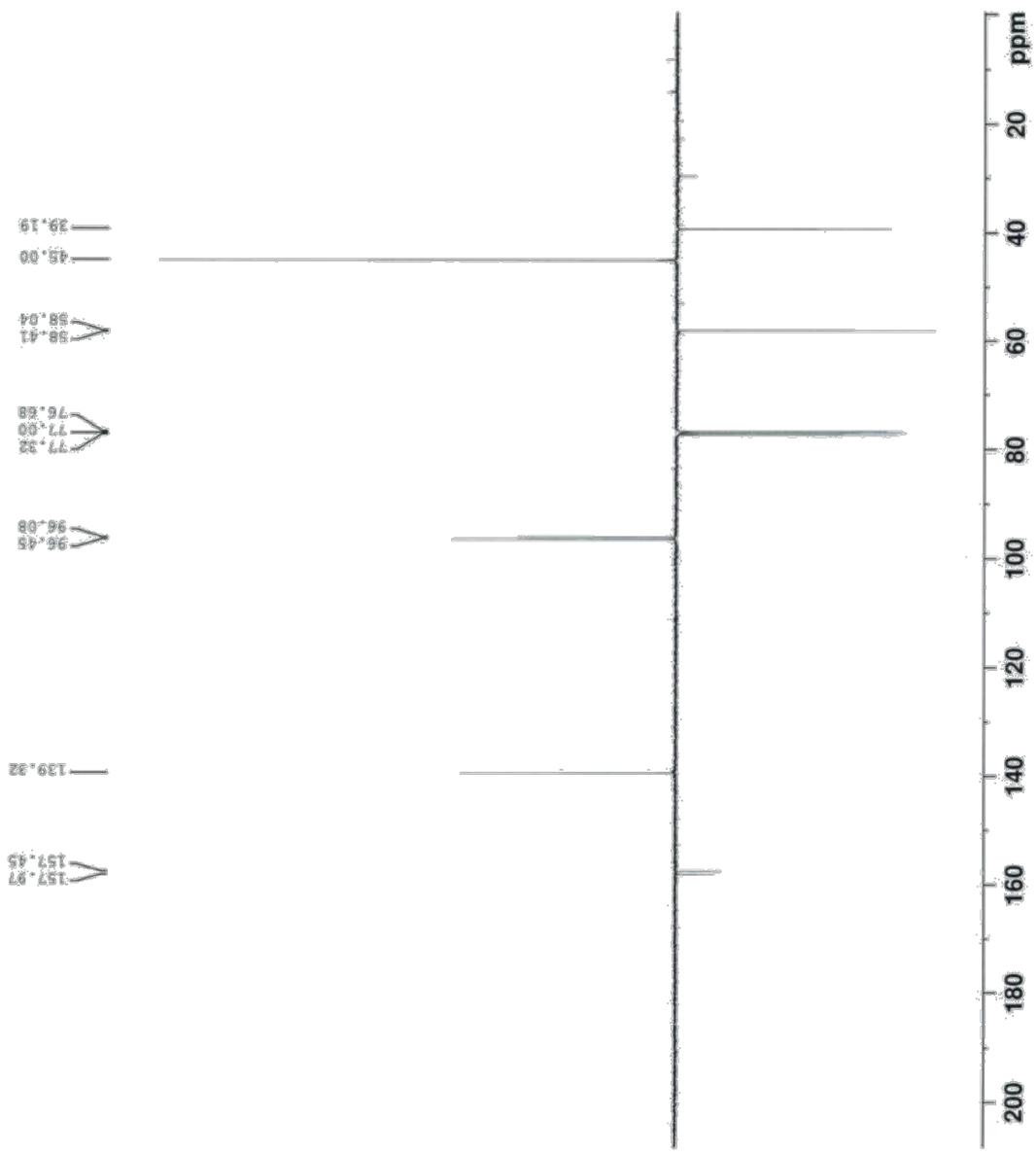
Current Data Parameters
NAME: MT46
EXNO: 2
PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_: 20141027
Time_: 18.50
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm PABBO BB/
PULPROG: jmod
TD: 131072
SOLVENT: CDC13
NS: 1024
DS: 4
SWH: 21008.404 Hz
FIDRES: 0.160281 Hz
AQ: 3.1195135 sec
RG: 203
DW: 23.900 usec
DE: 10.00 usec
TE: 297.6 K
CNSR2: 145.000000
CNSR1: 1.0000000
DI: 2.0000000 sec
D20: 0.00583655 sec
TD0: 1

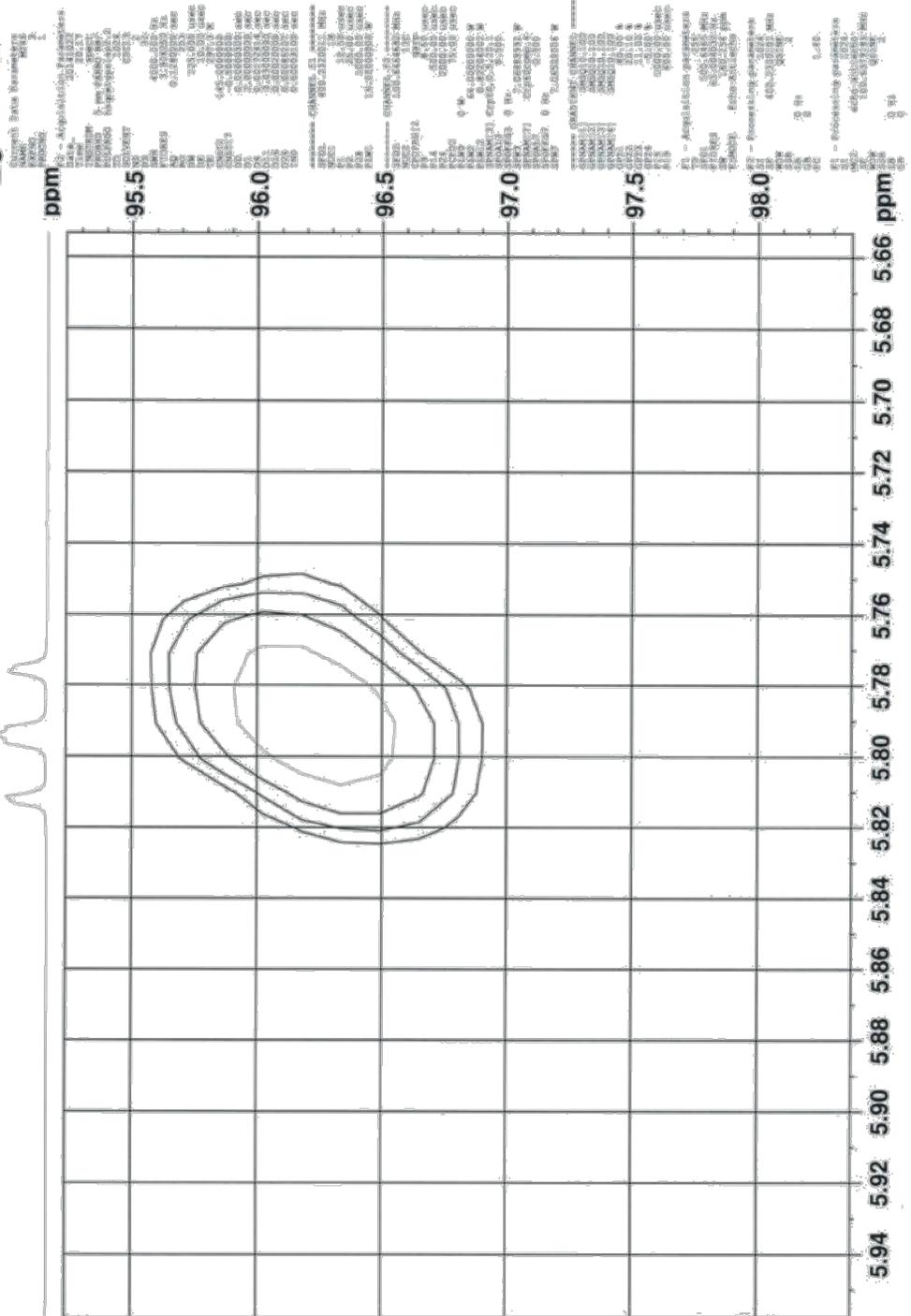
===== CHANNEL f1 =====
SFO1 100.6263803 MHz
NUC1 13C
P1 8.50 usec
P2 17.00 usec
PLW1 64.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 400.2524014 MHz
NUC2 1H
CPDPRG12 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 16.0000000 W
PLW12 0.3086400 W

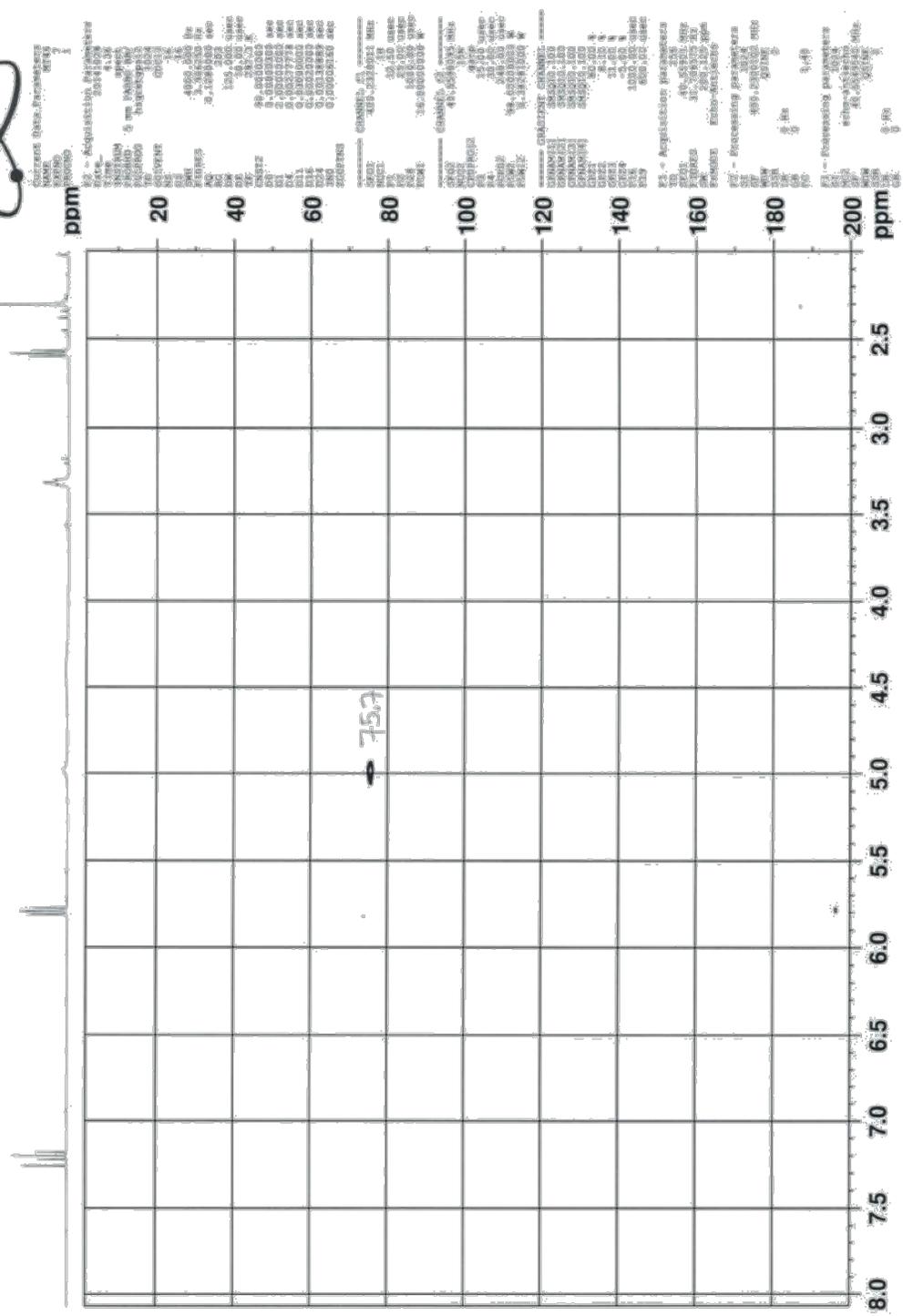
F2 - Processing Parameters
SI 65836
SF 100.6263803 MHz
WDW EM
SSB 0
GB 0
PC 1.40



MT46/ CDCl3 / HSQC



MT46 / CDCl3 / 15N HSQC



=====

NAME: MT46
 EXPNO: 1
 PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ : 201409
 Time : 08:55
 INSTRUM : spect
 PULPROG : zgpg30
 PRGNAME : 15nhsqc
 TOUPOLE : 15nhsqc
 TD : 65536
 SFO : 400.146
 AQ : 1.00
 AS : 31.00
 RG : 1024
 SF : 253.17
 FIDRES : 0.0010000
 SCALES : 2
 DS : 4
 SWH : 4000.000
 FWHM : 1.0000000
 AQ : 1.0000000
 AS : 31.0000000
 RG : 1024.0000000
 SF : 253.1700000
 FIDRES : 0.0010000
 SCALES : 2
 DS : 4
 SWH : 4000.0000000
 FWHM : 1.0000000
 AQ : 1.0000000
 AS : 31.0000000
 RG : 1024.0000000
 SF : 253.1700000

=====

NAME: MT46
 EXPNO: 1
 PROCNO: 1

F2 - Processing parameters
 Date_ : 201409
 Time : 08:55
 INSTRUM : spect
 PULPROG : zgpg30
 PRGNAME : 15nhsqc
 TOUPOLE : 15nhsqc
 TD : 65536
 SFO : 400.146
 AQ : 1.00
 AS : 31.00
 RG : 1024
 SF : 253.17
 FIDRES : 0.0010000
 SCALES : 2
 DS : 4
 SWH : 4000.000
 FWHM : 1.0000000
 AQ : 1.0000000
 AS : 31.0000000
 RG : 1024.0000000
 SF : 253.1700000

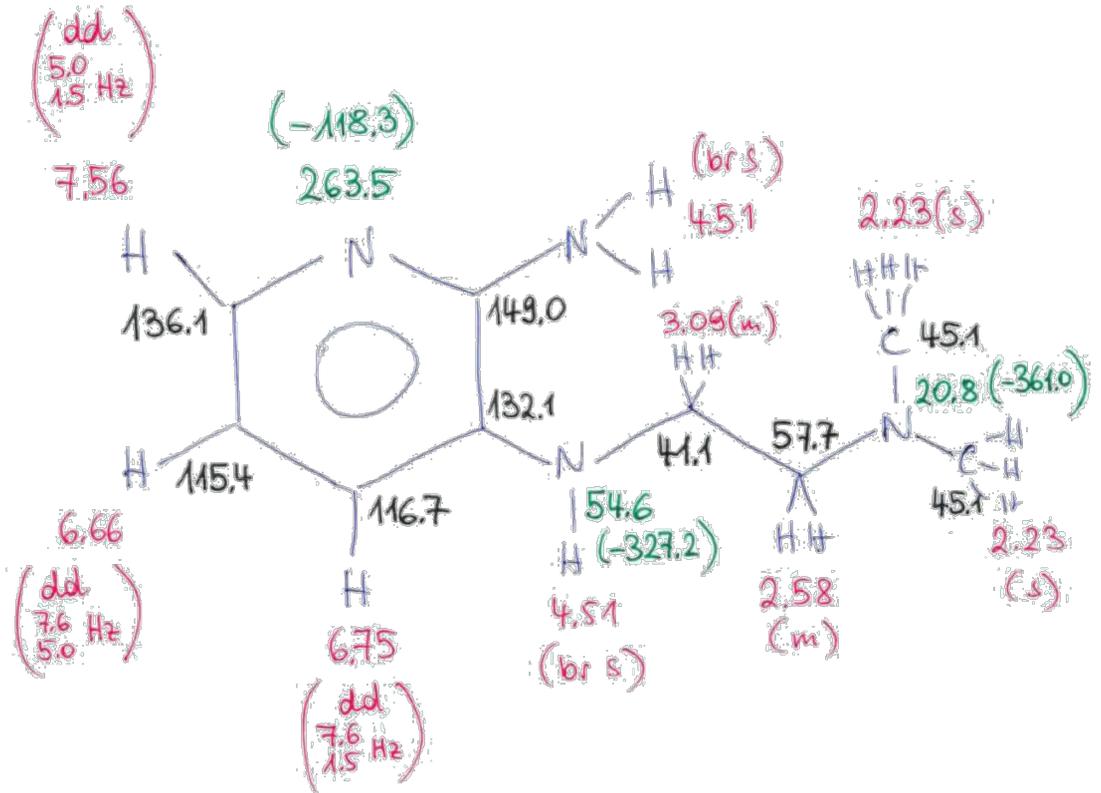
=====

NAME: MT46
 EXPNO: 1
 PROCNO: 1

F2 - Processing parameters
 Date_ : 201409
 Time : 08:55
 INSTRUM : spect
 PULPROG : zgpg30
 PRGNAME : 15nhsqc
 TOUPOLE : 15nhsqc
 TD : 65536
 SFO : 400.146
 AQ : 1.00
 AS : 31.00
 RG : 1024
 SF : 253.17
 FIDRES : 0.0010000
 SCALES : 2
 DS : 4
 SWH : 4000.000
 FWHM : 1.0000000
 AQ : 1.0000000
 AS : 31.0000000
 RG : 1024.0000000
 SF : 253.1700000

MT51

CDCl₃



$$[M+H]^+ = 181.144773$$

C ₁₂ H ₁₆ N ₄		(180.25014)		appear.	
cal	C	H	N	IR	MS
found	59.97	8.95	31.08		
cal ×				hrMS for	
Mp	°C ()		Bp	°C / mbar	
SciFinder	known ()		unkn. / 201		
IUPAC	<i>N,N'</i> -[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3-pyridinediamine				

MT51/ CDCl3



Current Data Parameters
 NAME MT51
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150129
 Time 0.07
 INSTRUM spect
 PROBRD 5 mm BBO BB/
 PULPROG zg30
 ID 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 6410.256 Hz
 FIDRES 0.097813 Hz
 AQ 5.1118078 sec
 RG 80.6
 DW 78.000 usec
 DE 10.00 usec
 TE 297.3 K
 D1 5.0000000 sec
 TD0 1

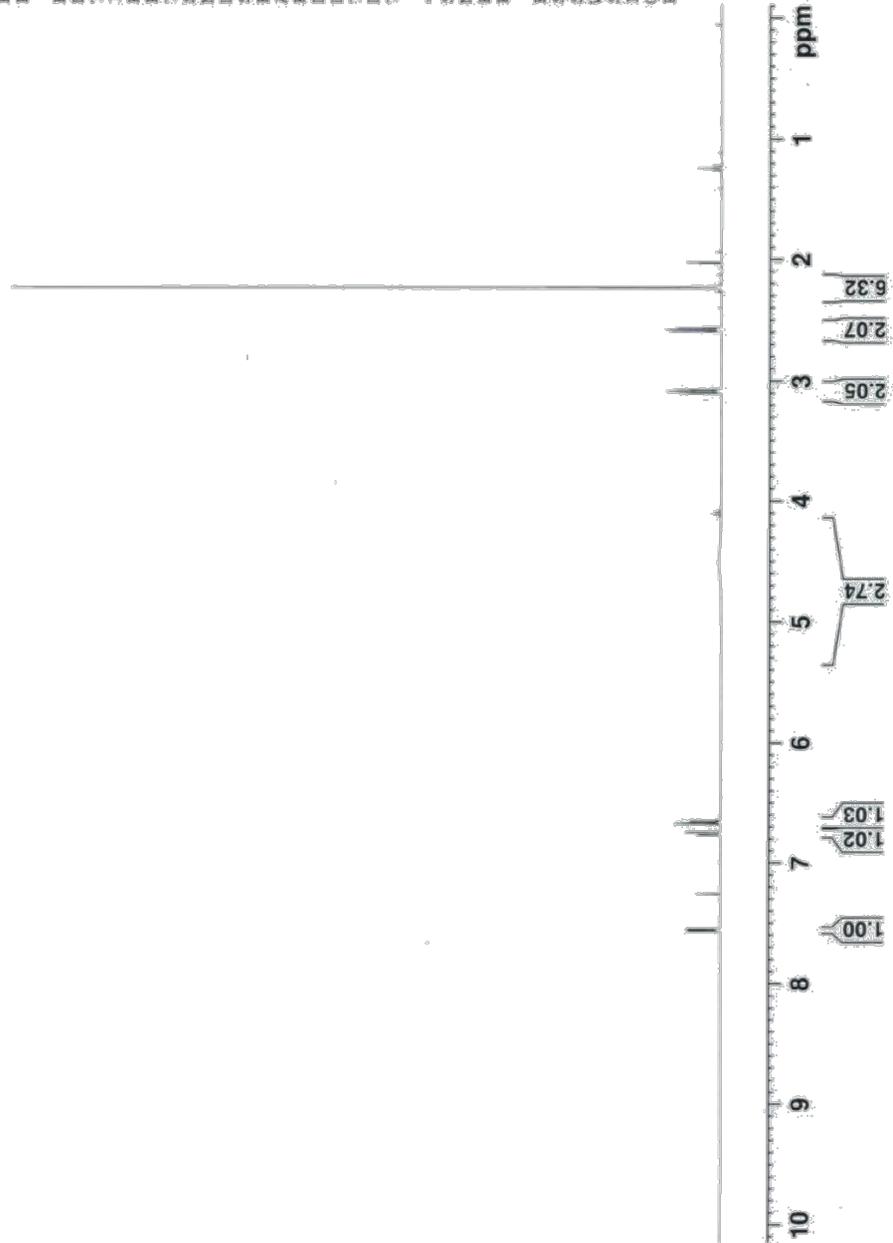
***** CHANNEL f1 *****
 SF01 400.2328016 MHz
 NUCL1 1H
 P1 12.50 usec
 PL1 16.0000000 W

F2 - Processing parameters
 S1 65536
 SF 400.2300101 MHz
 WDW 0
 SSF 0 Hz
 LB 0 Hz
 GB 0
 PC 1.00

7.57
7.56
7.55
7.55
7.26
6.77
6.76
6.75
6.74
6.68
6.66
6.66
6.65

4.52
4.51

3.10
3.09
3.07
2.98
2.98
2.98
2.98
2.98
2.98
2.23





MT51/ CDC13

6.77
6.76
6.75
6.74
6.68
6.66
6.66
6.66
6.65

7.26

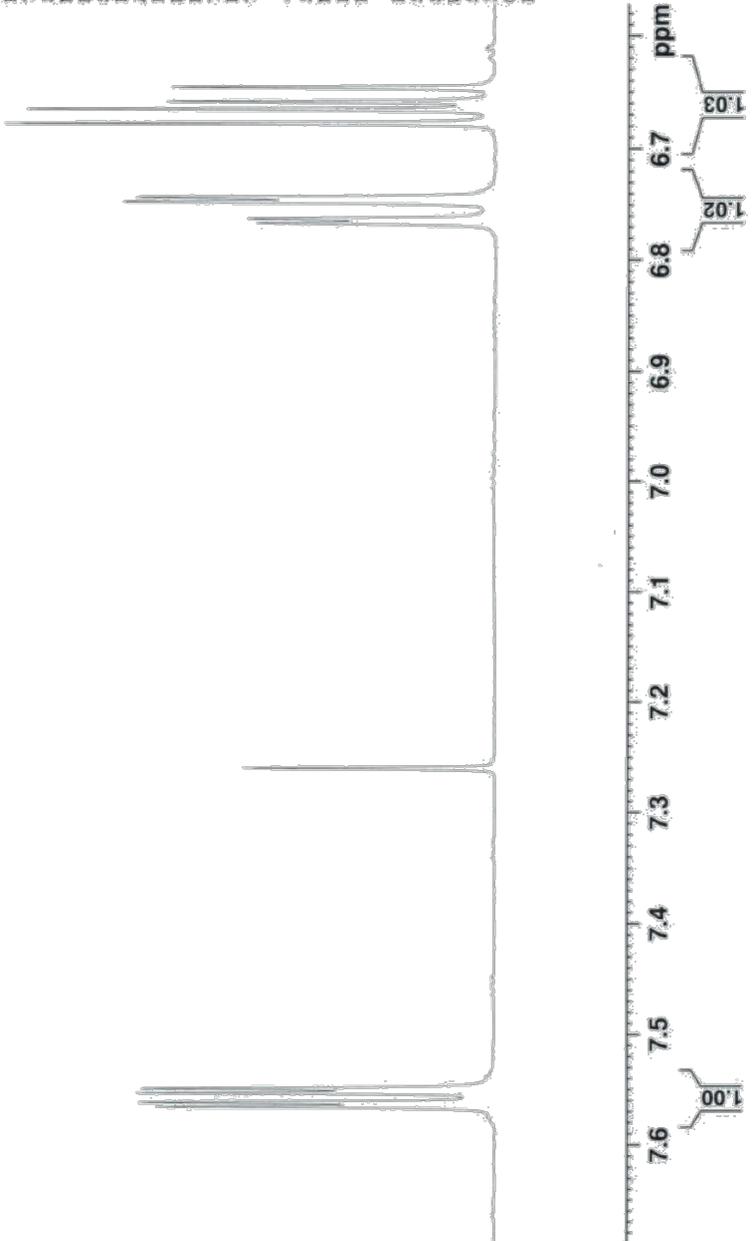
7.57
7.56
7.55
7.55

Current Data Parameters
NAME MT51
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150129
Time 0.07
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm F4BBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.1118078 sec
RG 80.6
DW 78.000 usec
DE 16.00 usec
TE 297.3 K
D1 5.0000000 sec
TD0 1

----- CHANNEL f1 -----
SF01 400.2328016 MHz
NUC1 1H
P1 12.50 usec
PLW1 16.0000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.2300101 MHz
SSB no
GB 0 Hz
PC 1.00





MT51/ CDCl3

3027.82
3026.26
3022.74
3021.22

2905.55

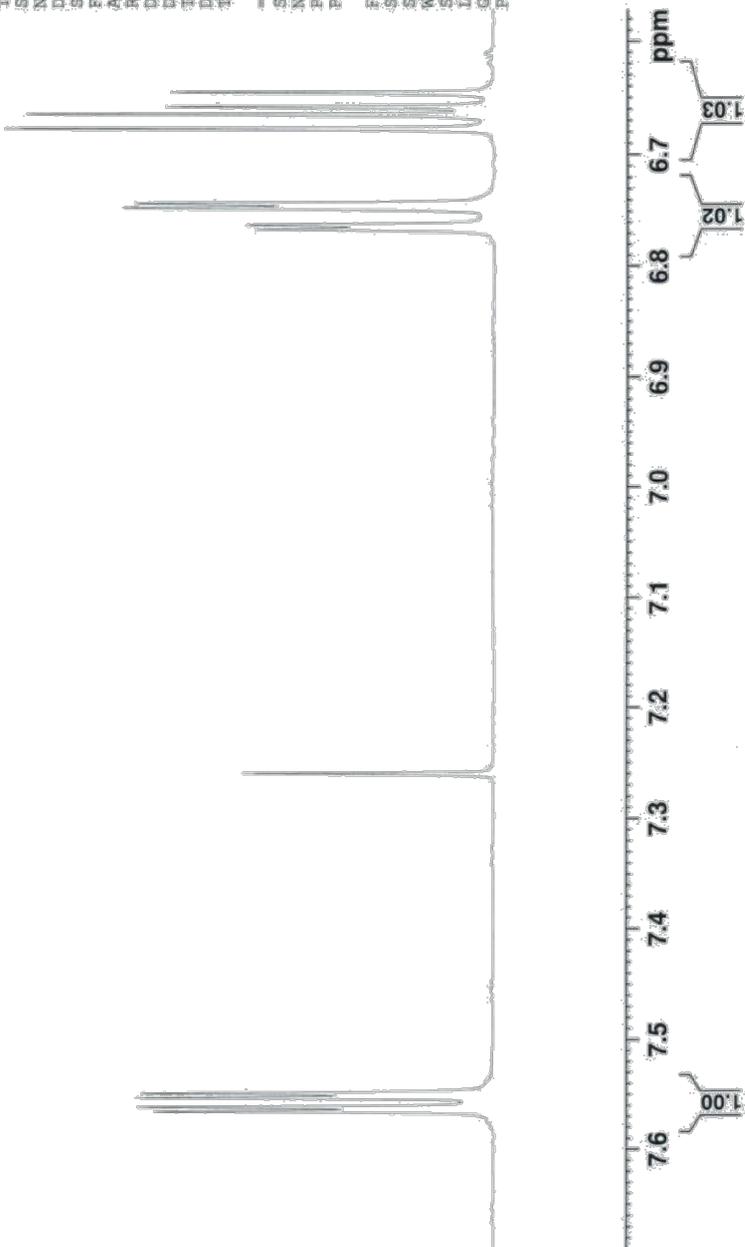
2708.16
2706.64
2700.47
2698.99
2672.58
2667.49
2664.93
2659.85

Current Data Parameters
 NAME MT51
 EXNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150129
 Time_ 0.07
 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 80.6
 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
 PL1 16.0000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 400.2300101 MHz
 WDW no
 SSB 0
 LB 0 Hz
 GB 0
 PC 1.00



MT51/ CDCl3



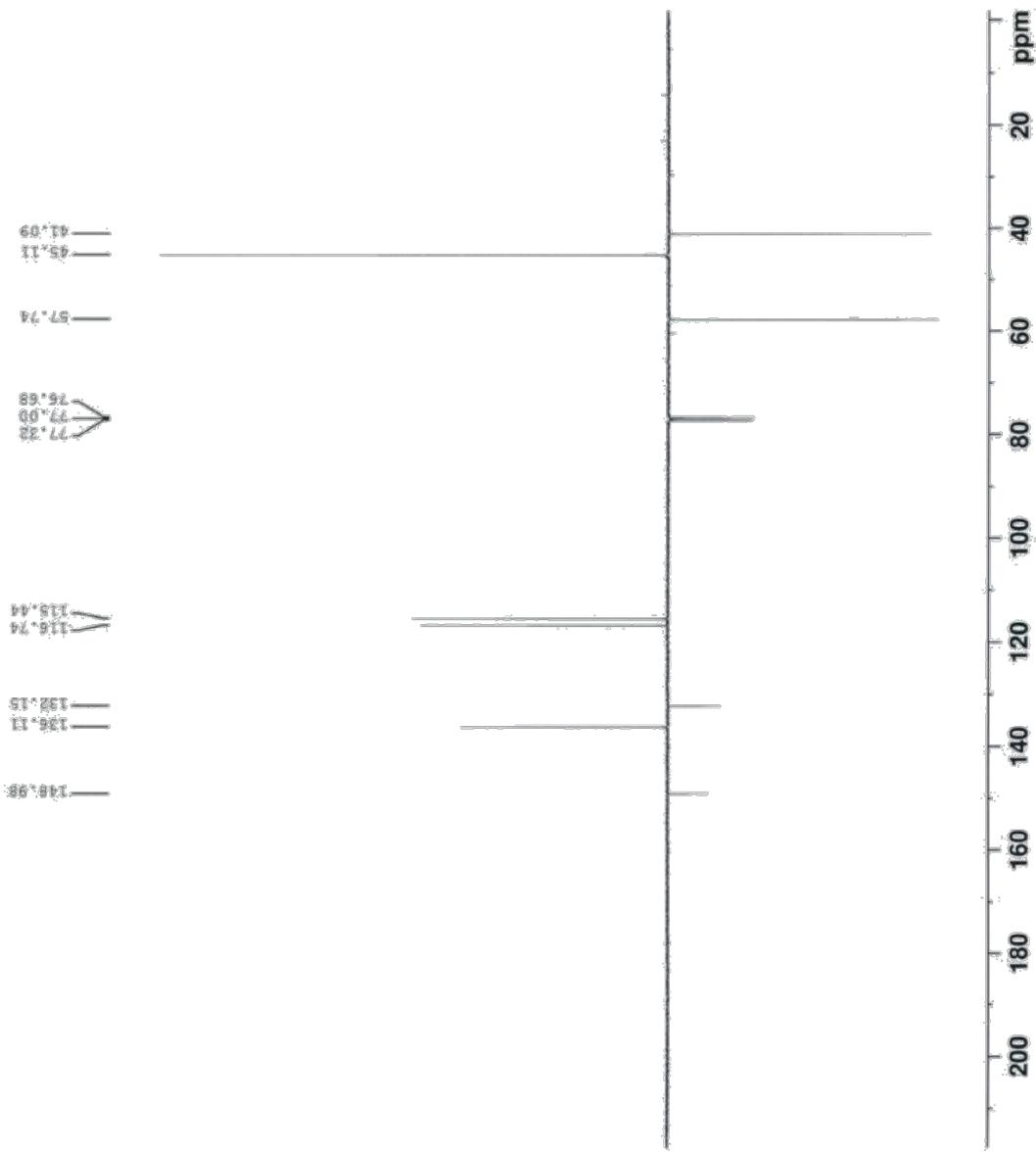
Current Data Parameters
NAME MT51
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150129
Time 0.54
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT CDCl3
NS 512
DS 4
SWH 22050.824 Hz
FIDRES 0.168295 Hz
AQ 2.9709854 sec
RG 203
DW 22.667 usec
DE 10.00 usec
TE 297.3 K
CNSTZ 145.000000
CNST1 1.000000
D1 2.00000000 sec
D20 0.00689655 sec
TD0 1

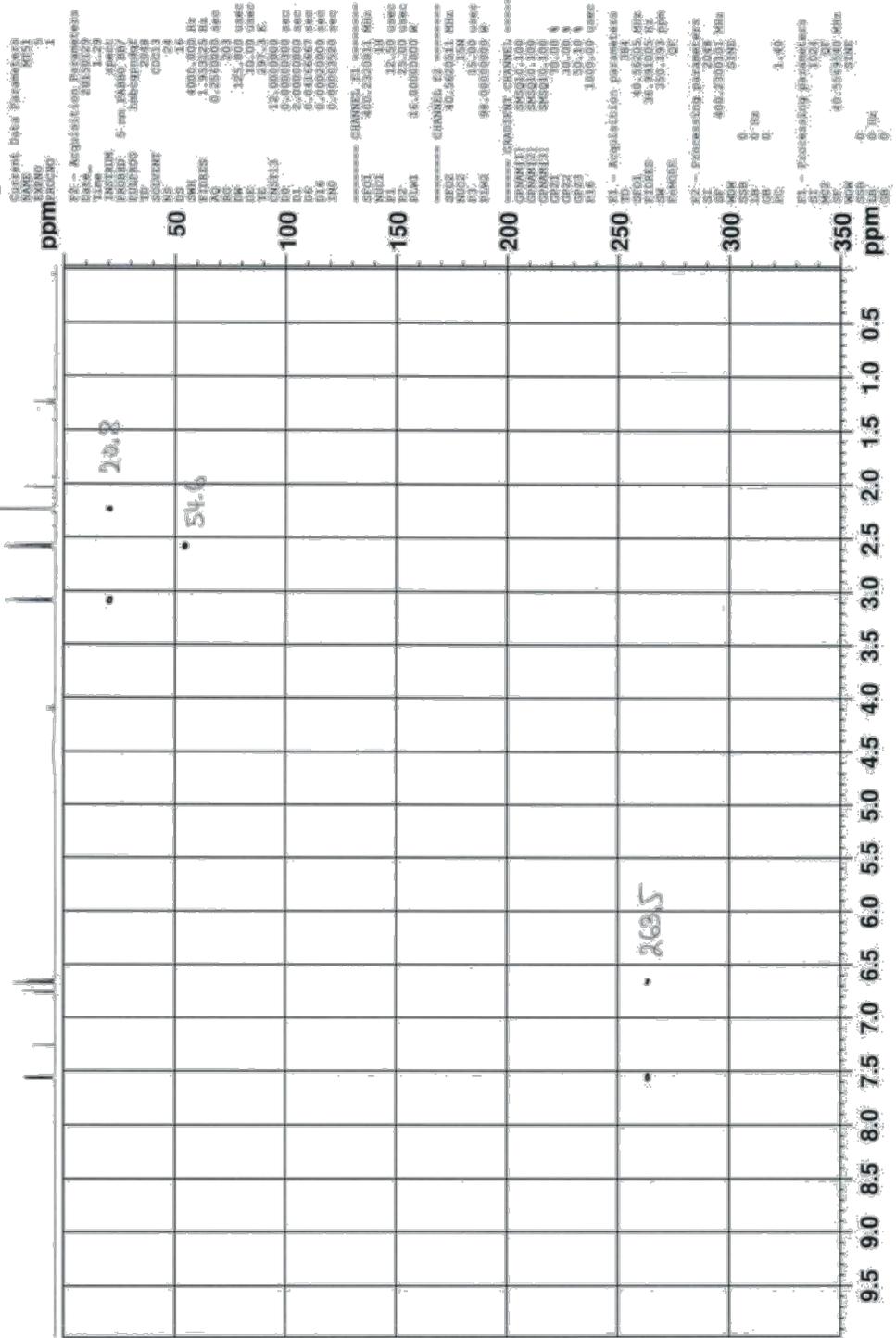
CHANNEL F1
SFO1 100.6487829 MHz
NUC1 13C
P1 0.50 usec
P2 17.00 usec
PLW1 64.00000000 W

CHANNEL F2
SFO2 400.2320011 MHz
NUC2 1H
CDEPRG12 waltz16
PCPDZ 90.00 usec
PLW2 16.00000000 W
PLW12 0.30864000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 100.6379206 MHz
WDW EM
SSB 0
IB 0
GB 0
PC 1.40

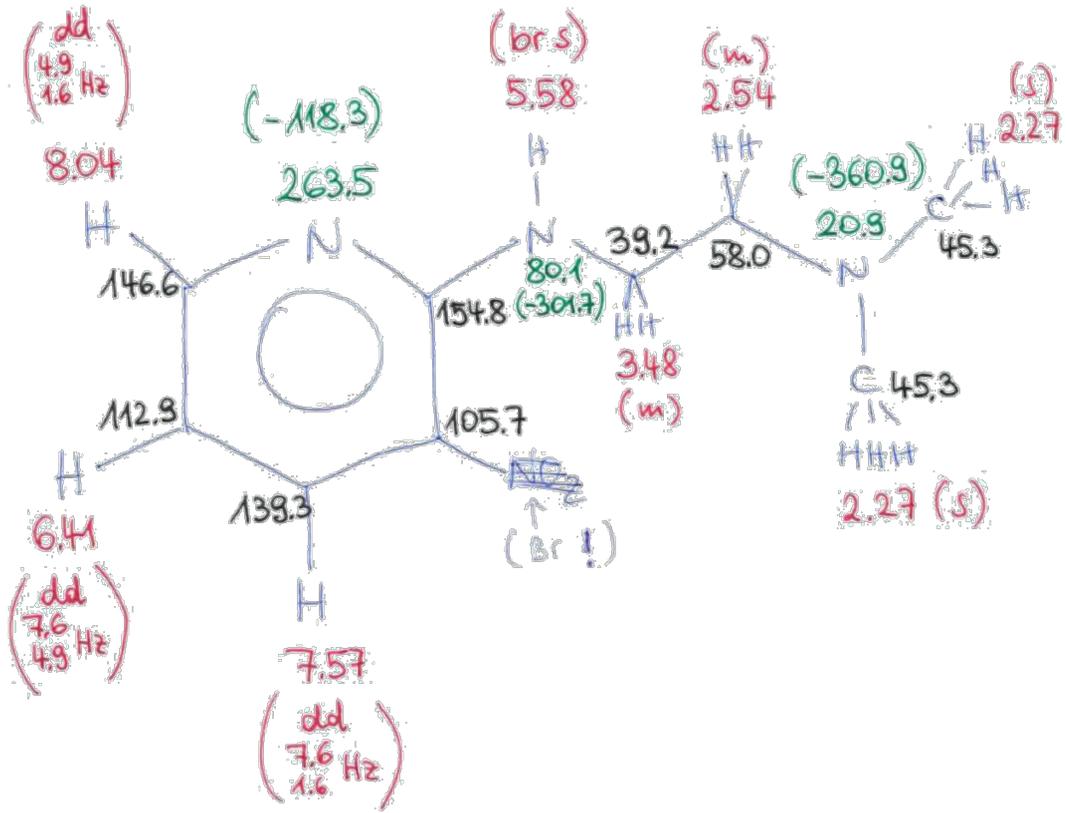


MT51 / CDC13 / 15N HMBC



MT54

CDCl₃



[M+H]⁺, 211.118952

C ₉ H ₁₄ N ₄ O ₂	(210.23306)	appear.		
cal	C 51.42	H 6.71	N 26.65	IR MS
found				hrMS for
cal x				cal 210.111676 found
Mp	°C ()	Bp	°C / mbar	
SciFinder	known ()	unkn.	/ 201	
IUPAC	<i>N,N</i> -dimethyl- <i>N'</i> -(3-nitro-2-pyridinyl)-1,2-ethanediamine			



MI54/ CDCl3

7.000
7.000
7.000

7.510
7.510
7.510
7.510

7.26

6.43
6.41
6.41
6.39

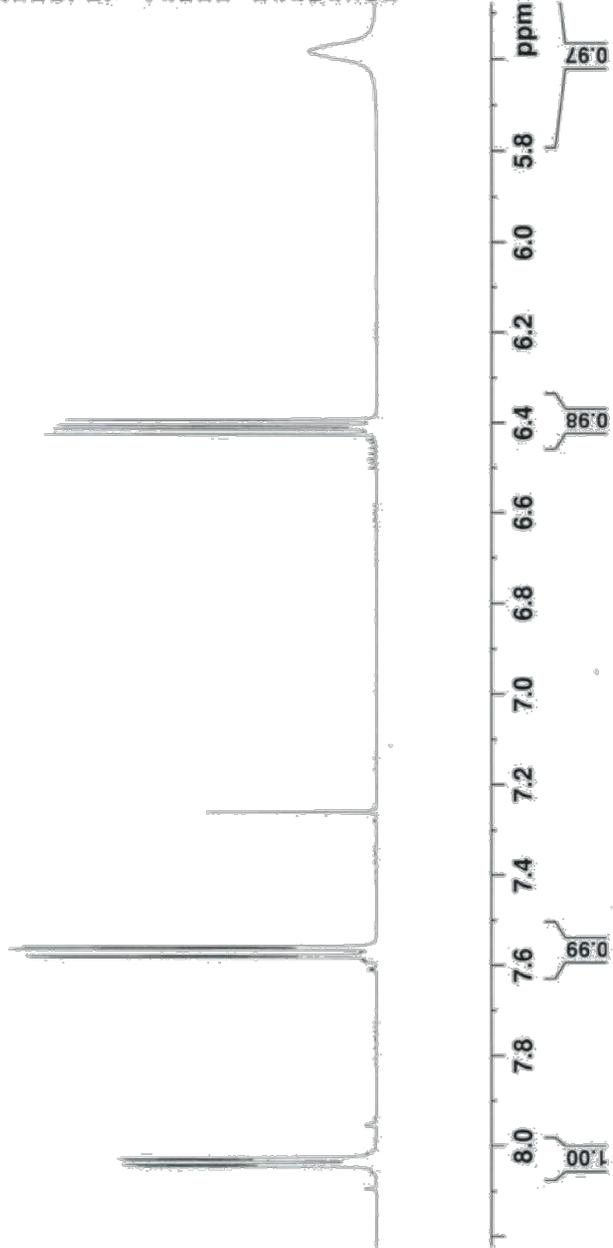
5.58

Current Data Parameters:
NAME MI54
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20141217
Time 11.50
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BH/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SMH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.111878 sec
RG 80.6
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 297.3 K
PI 1
TD0 5.0000000 sec

CHANNEL f1
SF01 400.2328016 MHz
NUC1 1H
P1 12.50 usec
PL1 16.0000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.2300101 MHz
WDW no
SSB 0 Hz
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00



MI54/ CDCl3



Current Data Parameters
NAME: MI54
EXPNO: 2
PROCNO: 1

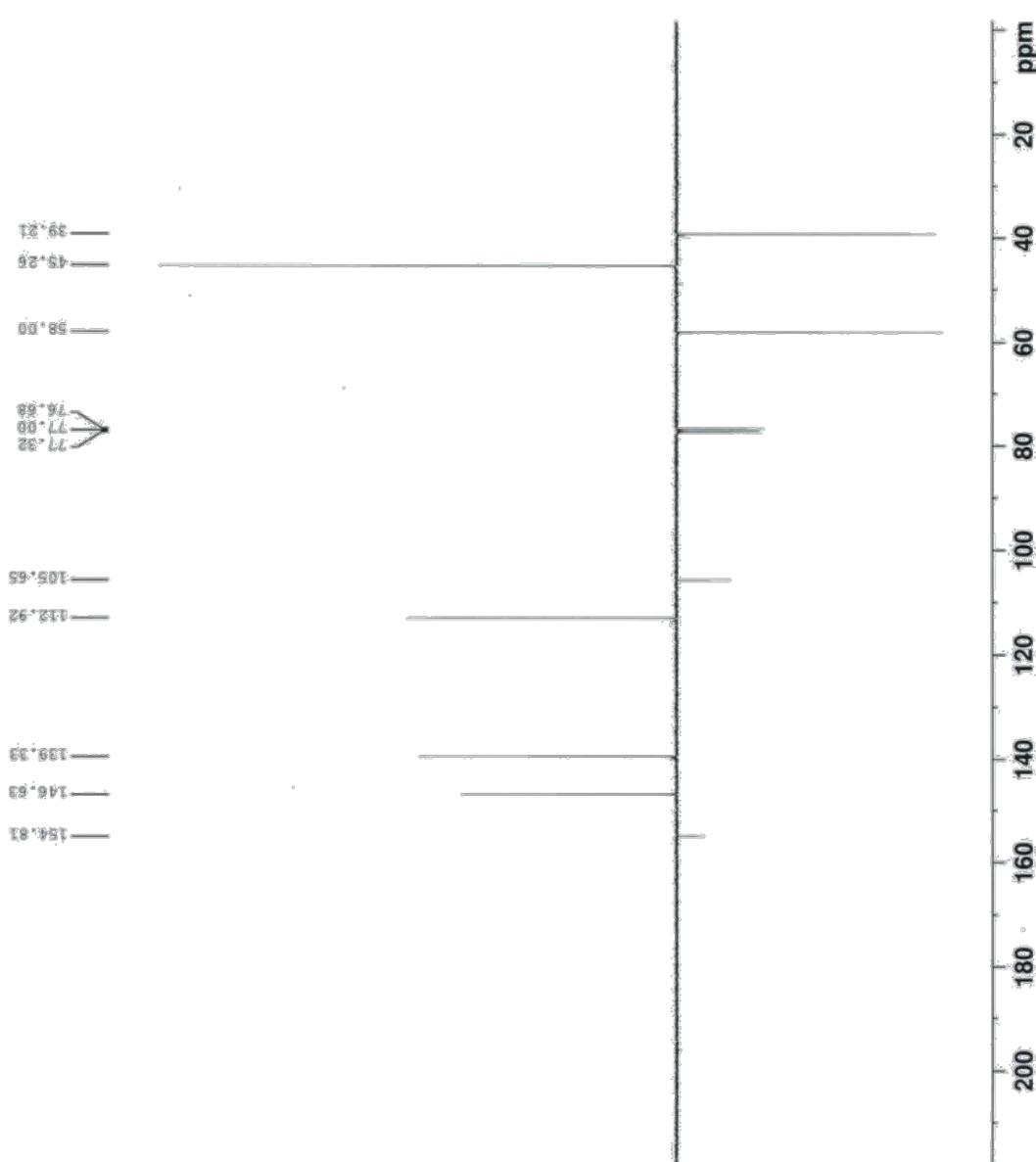
F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20141217
Time 12.14
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG gmod
TD 131072
SOLVENT CDCl3
NS 264
DS 4
SFO1 22058.824 Hz
FIDRES 0.168295 Hz
AQ 2.9309664 sec
RG 203
DW 22.667 usec
DE 10.00 usec
TE 297.3 K
CNS17 185.000000
CNS11 1.000000
D1 2.0000000 sec
D20 0.0068655 sec
TDO 1

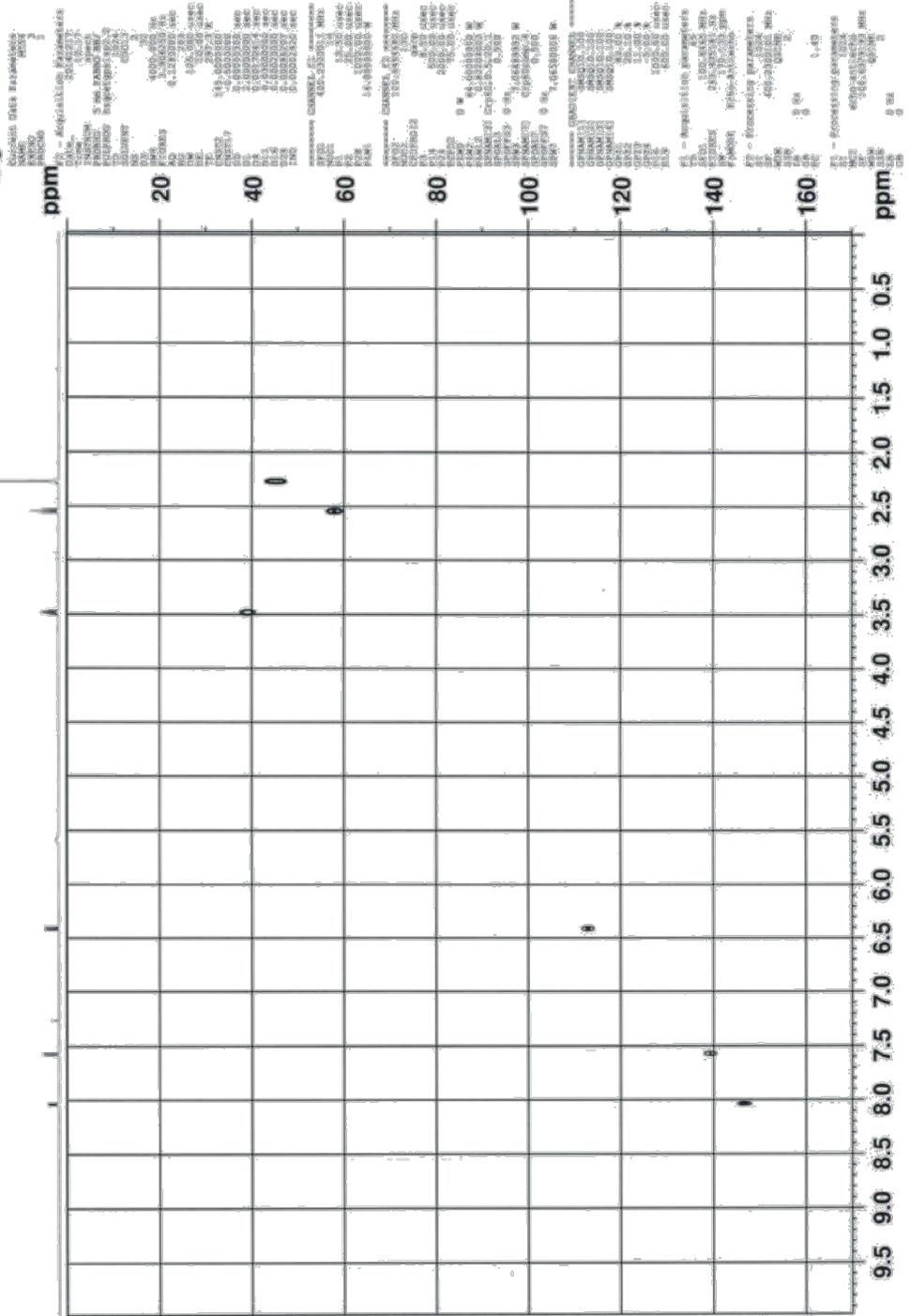
===== CHANNEL f1 =====
SFO1 100.6287829 MHz
NUC1 13C
P1 8.50 usec
P2 17.00 usec
PLW1 64.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 400.2320011 MHz
NUC2 1H
PCPD2 .waltz16
PLW2 16.0000000 W
PLW12 0.30854000 W

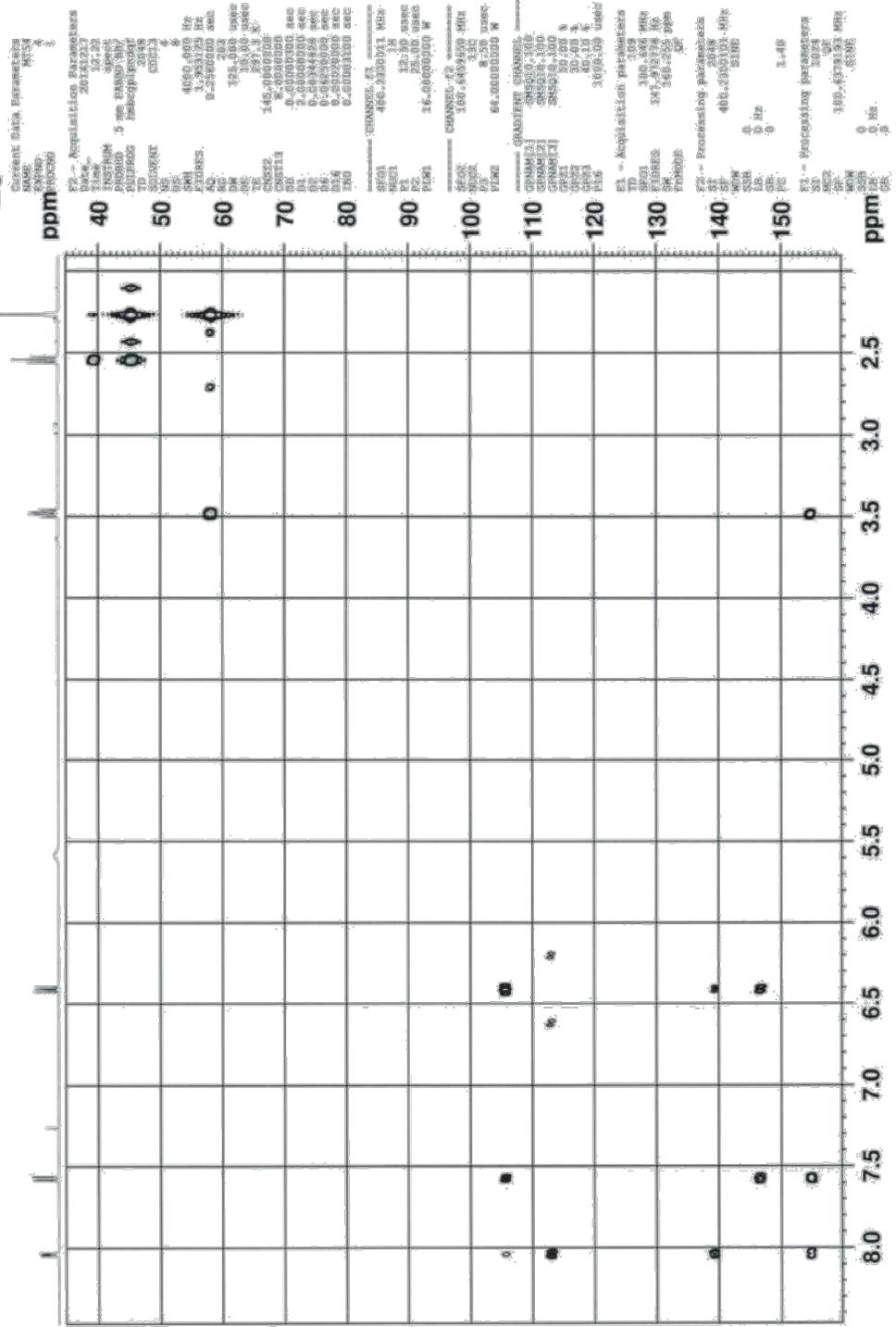
F2 - Processing parameters
SI 6536
SF 100.6287829 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0
GB 0
PC 1.40



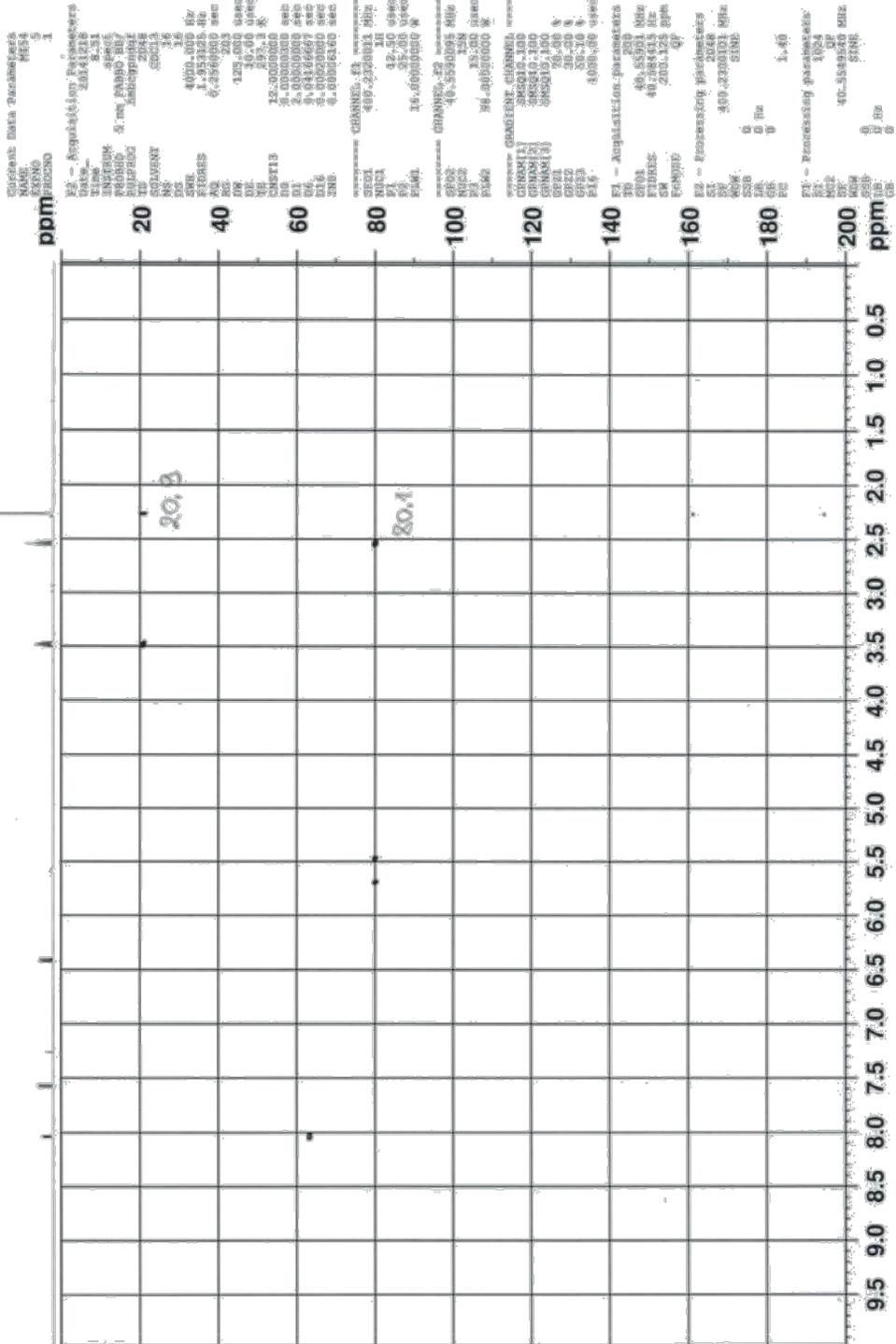
MT54/ CDCl3



MT547 CDCl3



NT54/ CDC13 / 15N HMBC



Literaturverzeichnis

[1] Leepasert, T., et al., Synthesis and antiproliferative activity of new cytotoxic tri- and tetraazabenz[3,2-a]fluorene-5,6-dione derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013. 23(19): p. 5264-5266

[2] Shen, B., et al., Nucleophilic substitution of nitro groups by [¹⁸F]fluoride in methoxy-substituted ortho-nitrobenzaldehydes-A systematic study. *J. Fluorine Chem.*, 2009. 130(2): p. 216-224.

[3] Shaikh, I.A., F. Johnson, A.P. Grollman, Streptonigrin. 1. Structure- Activity relationships among simple bicyclic analogs. Rate dependence of DNA degradation on quinone reduction potential. *J. Med. Chem.*, 1986. 29 (8): p. 1329-40.

[4] Santora V. et al. Urea compounds and Methods of Uses. Amgen Inc. (US). 2002, p.114

[5] Felix Perez and Minatti, Palladium- Catalyzed C,N- Cross Coupling Reactions of 3-Halo-2- aminopyridines. *Organic Letters*, 2011 Vol. 13, No. 8.

[6] Lee, Yu-Kai et al., 7- Fluoroindazoles as Potent and Selective Inhibitors of Factor Xa. *J. Med. Chem.*, 2008. 51. p. 293

[7] T. Oberhuber, Interkalierende Tetraazabenzofluorene mit zytotoxischer Aktivität, Department für Arznei- und Naturstoffsynthese, Universität Wien, 2017

[8] Eberhart Ehlers, *Chemie I*, 9. Auflage, 2008

[9] Todesursachenstatistik; Statistik Austria http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/todesursachen/todesursachen_im_ueberblick/021985.html; zugegriffen am: 25.11.18 19:35

[10] Anticancer compounds; <http://merian.pch.univie.ac.at/pch/drugsynth/res1.html>; zugegriffen am 25.11.18 17:15

[11] Pütter J.; Über die Wirkung Hydroperoxyd- bildender Chinone auf Tumorzellen; Bayer AG, Wuppertal- Elberfeld; Bd. 332; 1963, S. 1-16

[12] Kim Y-S. et al.; Regioselective Substitution of 6,7-Dichloroquinoline-5,8-dione: Synthesis and X-Ray Crystal Structure of 4a,10,11-Triazabenz[3,2-a]fluorene-5,6-diones; Bioorganic & Medicinal Chemistry 11 (2003) 1829-1833

[13] Tapia R. A. et al.; Microwave-Assisted Reaction of 2,3-Dichloronaphthoquinone with Aminopyridines; J. Braz. Chem. Soc., Vol. 20, No. 5, 999-1002, (2009)

[14] Aktories, K.; Förstermann, U.; Hofmann, F.; Starke, K.; Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 11. Auflage, Elsevier, München, Kapitel 35

[15] Podemska K., Rodsiadly R., Szymczak A. M., Sokolowska J.; Diazobenzo[a]fluorene derivatives as visible photosensitizers for free radical polymerization; Dyes and Pigments 94 (2012), 113-119

[16] Podemska K., Rodsiadly R., Szymczak A. M., Sokolowska J.; Diazobenzo[a]fluorene derivatives as visible photosensitizers for cationic polymerization; Dyes and Pigments 94 (2012), 74-78

[17] Theerachart Leepasert MSc, Synthesis of new Anticancer Compounds with a tetracyclic Nucleus, University of Vienna, 2009, S. 55

[18] T. Nagel: Synthesis of new azanaphthoquinone annelated indoles as cytotoxic agents, University of Vienna, Referenz 104,105, S. 50

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Todesursachenstatistik; Statistik Austria http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/todesursachen/todesursachen_im_ueberblick/021985.html; zugegriffen am: 25.11.18 19:35

Abbildung 2: Tapia R. A. et al.; Microwave-Assisted Reaction of 2,3-Dichloronaphthoquinone with Aminopyridines; J. Braz. Chem. Soc., Vol. 20, No. 5, S. 1000, (2009)

Abbildung 3: Theerachart Leepasert MSc, Synthesis of new Anticancer Compounds with a tetracyclic Nucleus, University of Vienna, 2009, S. 54

Abbildung 4: Theerachart Leepasert MSc, Synthesis of new Anticancer Compounds with a tetracyclic Nucleus, University of Vienna, 2009, Scheme 18, p. 55