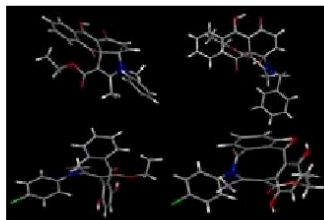




Lothar Werner Schenck (Autor)
**Darstellung anthracyclinanaloger Strukturen mit
Hilfe einer modifizierten Nenitzescu-Reaktion**

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

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



vorgelegt von
Lothar Werner Schenck
aus Goch

Düsseldorf 2003



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/2776>

Copyright:
Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

Inhaltsverzeichnis

Einleitung

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

Chemischer Teil

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

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

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

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