

## DNA-Interkalatoren, 1. Mitt.:

Entwicklung von 2-Hydroxy-benzo[*b*]carbazol-Derivaten als Cytostatika

Uwe Kuckländer, Helene Pitzler und Krystina Kuna

Institut für Pharmazeutische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, D-40225 Düsseldorf

Eingegangen am 1. März 1993

*p*-Benzochinon **3** kann mit den Aminomethylen-indanonen **2** über die leicht oxidablen anellierten Carbazole **4/5** zu den heterocyclischen Chinonen **6** umgesetzt werden. Die Struktur **4/5** bzw. **6** wird durch Derivatisierung zu **7b** bzw. **8b** nachgewiesen. Das Methylierungsprodukt **9** läßt sich zu **10** hydrieren bzw. zu **11** debenzylisieren. Durch Etherspaltung wird **12** erhalten. Die Umsetzung von **9** mit Lithium-methyl und NaBH<sub>4</sub> gibt **13** und die Zwischenprodukte **14** und **15**. Das Phenol **6a** kann zu **16** verethert und zu **17** bzw. **18** aminomethyliert werden. Die Indolchinone **17** und **18** zeigen an Colon- bzw. Lungen-Ca-Zellen eine ausgeprägte cytotoxische Wirkung.

## DNA-Intercalators, I:

Development of 2-Hydroxy-benzo[*b*]carbazole Derivatives as Cytostatics

Reaction of *p*-benzoquinone **3** and aminomethylene indanones **2** via easily oxidized benzocarbazoles **4/5** affords the heterocyclic quinones **6**. The structure of **4/5** and **6** is proven by derivatization to **7b** and **8b**. The product **9** obtained by methylation of **6** is hydrogenated to **10** or debenzylated to **11**. Ether cleavage yields **12**. Reaction of **9** with lithiummethyl or NaBH<sub>4</sub> affords **13** and the intermediates **14** and **15**. Phenol **6a** was alkylated to **16** or aminomethylated to **17** or **18**. The indole quinones **17** and **18** show strong cytotoxic activity against colon cells and pulmonary carcinoma cells.

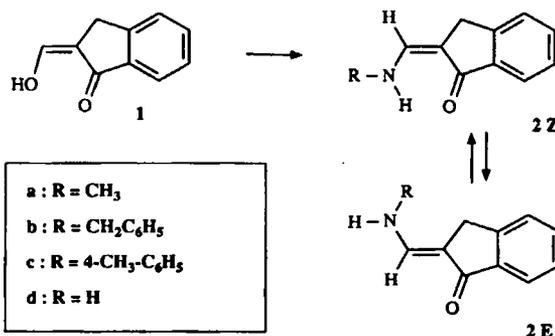
Wir hatten durch Umsetzung von 2-Aminomethylencyclopentanon-Derivaten mit *p*-Benzochinon eine neue Tetrahydrocarbazolon-Synthese mit akzeptablen Ausb. gefunden<sup>1,2</sup>.

Unser Ziel war nun die Anwendung dieses Verfahrens zur Synthese von kohlenstoffanalogen Ellipticin-Derivaten<sup>3</sup>) als potentielle Cytostatika. Verschiedene Ellipticin-Abkömmlinge befinden sich z.Zt. in der klinischen Forschung<sup>4,5</sup>) nachdem eine cytostatische Wirksamkeit bei verschiedenen Tumoren festgestellt wurde<sup>6</sup>). Insbesondere haben sich Abkömmlinge der Metabolite (9-Hydroxy-ellipticin-Derivate) z.B. Celliptium als wirksam erwiesen<sup>7</sup>).

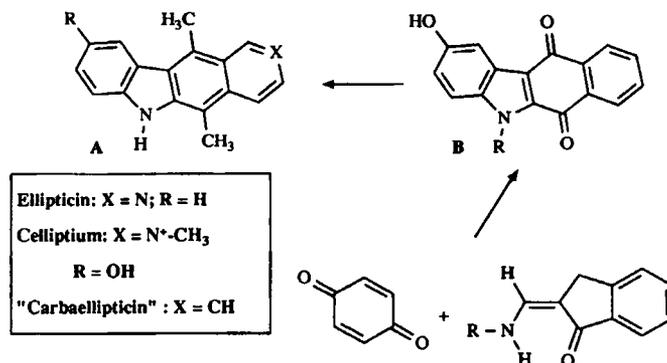
Unsere Strategie sah den Einsatz von 2-Amino-methylen-1-indanonen **2** als Ausgangspunkt für ein "Carbaellipticin" auf folgendem Weg über **B** als Zwischenprodukt vor.

Wir konnten die gewünschten Enamine **2a-c** aus 2-(Hydroxymethylen)indanon (**1**)<sup>8</sup>) darstellen.

Zunächst haben wir die *E/Z*-Geometrie der Edukte **2** <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch untersucht. Als Indikator diente hierbei das Enamin- $\alpha$ -H. Primär



liegt in Lösung (CDCl<sub>3</sub>) z.B. beim *N*-Benzyl-derivat **2b** ein Gemisch von *Z* (d bei  $\delta = 6.92$  ppm/*J* = 12.3 Hz) und *E*-Form (d bei  $\delta = 7.56$  ppm/*J* = 12.3 Hz) vor; nach 1 Woche läßt sich in Übereinstimmung mit der berechneten thermodynamischen Stabilität in diesem Lösungsmittel (Tab. 1) nur die *Z*-Form nachweisen. Wie wir beim TolyI-Derivat **2c**<sup>9</sup>) feststellen konnten, ist in [D<sub>6</sub>]DMSO primär nur die *E*-Form (d bei  $\delta = 7.89$ /*J* = 13.1 Hz) zu beobachten. Offenbar liegt in kristallinem Zustand die *E*-Form vor, die



sich in Lösung zum *Z*-Isomer umlagert. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Minkin<sup>10</sup> beim *N*-Phenyl-Derivat von 2 aufgrund von UV- und IR-Messungen.

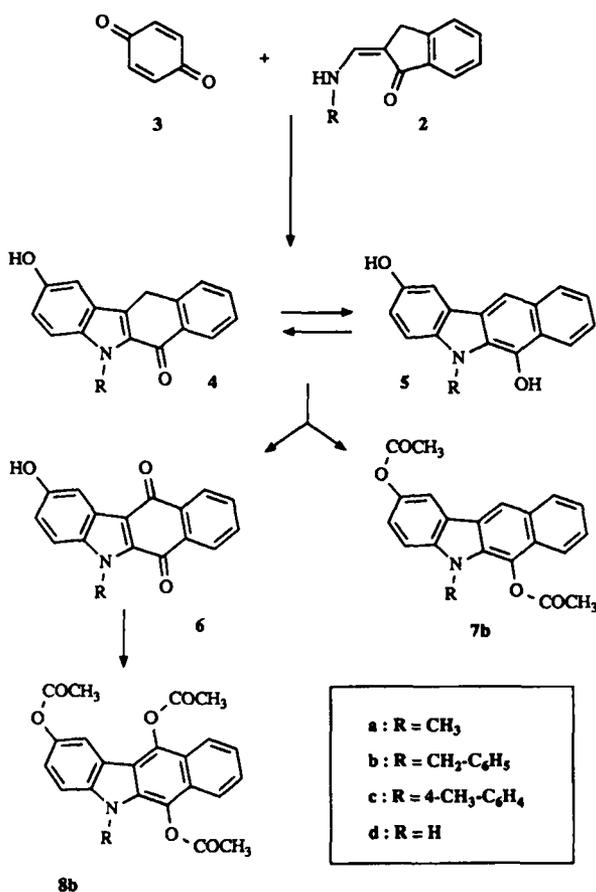
Tab. 1: berechnete Bildungsenthalpien (PM3)  $\Delta H_f$  in kcal/mol

Lösungsm.	CHCl <sub>3</sub>	DMSO
2aE	1.27	1.05
2aZ	-0.78	-0.90

Bei der Umsetzung von 2a-c mit *p*-Benzochinon 3 erhält man analog zu den nicht anellierten Enaminen die Benzocarbazole 4a-c. Das Carbazol 4a liegt in [D<sub>6</sub>]DMSO im Verhältnis 1:1 mit der Enol-Form 5a vor. 4b existiert in [D<sub>7</sub>]DMFA dagegen nur in der Enolform. Semiempirische Bildungsenthalpie-Berechnungen<sup>11</sup> (insbesondere nach PM3) ergeben in Übereinstimmung mit den experimentellen Befunden nur geringe Energie-Unterschiede (Tab. 2), wobei die Enol-Form geringfügig begünstigt ist.

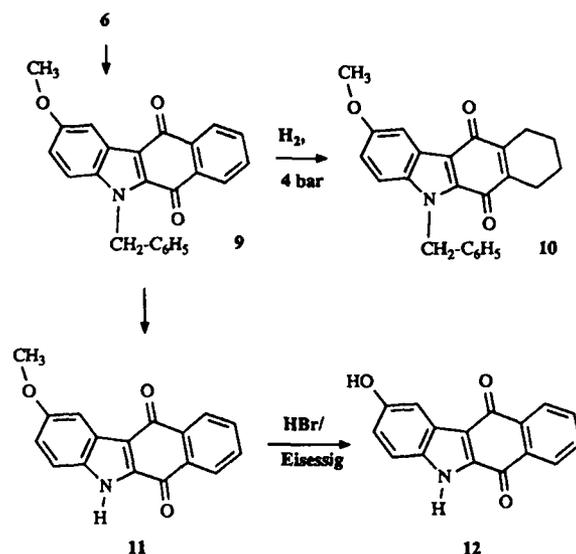
Tab. 2: berechnete Bildungsenthalpien ( $\Delta H_f$ ) in kcal/mol

Methode:	PM3	MNDO	AMI	MNDO
Lösungsm.:	DMSO	DMSO	DMSO	—
4	-17.00	-13.8	7.95	-13.5
5	-17.15	-16.1	6.35	-16.0

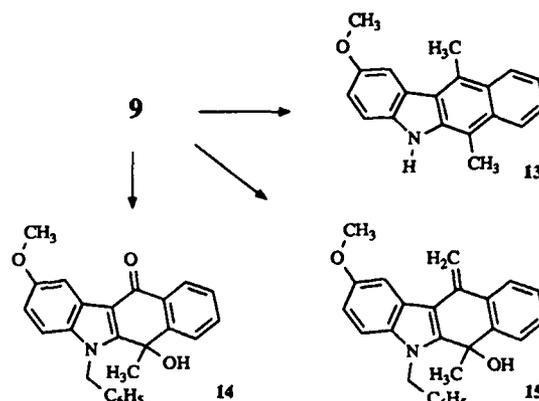


Die Produkte 4/5a-c sind nur unter Ausbeuteverlust rein zu gewinnen, da sie stets verunreinigt sind. Aus der Mut-

terlage von 4a wurde das entspr. Nebenprodukt isoliert und die Struktur als Oxidationsprodukt 6a geklärt. 4/5 läßt sich mit Oxidationsmitteln entsprechend leicht in 6 überführen. Die Umsetzung von 2 und 3 kann durch überschüssiges Chinon 3 so gesteuert werden, daß direkt das rote Chinon 6 in guter Ausb. als Hauptprodukt gebildet wird. Die Struktursicherung geschah jeweils spektroskopisch und durch Derivatisierung zu den Acetyl-Derivaten 7b (aus 4/5b) bzw. 8b (aus 6b).

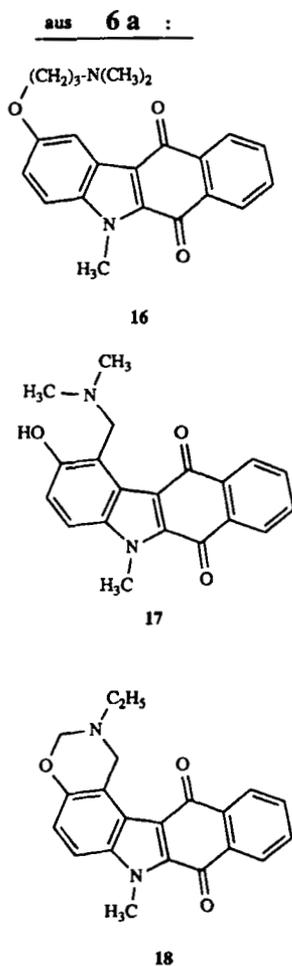


Wir konnten die phenolische Struktur 6 durch Verätherung zu 9 für weitere Umsetzungen schützen. Der Versuch einer *N*-Debenzylierung durch katalytische Hydrierung führte zu dem im Ring D hydrierten Derivat 10 mit intakter Benzyl-Gruppe, während die Entbenzylierung nach Birch mit Na in flüssigem NH<sub>3</sub> zu 11 gelang. Intermediär entstehen hierbei jeweils die entspr. Hydrochinonstrukturen, die durch Luftsauerstoff bei der Aufarbeitung leicht zum roten Chinon 11 bzw. 10 oxidiert werden. Die Etherspaltung mit HBr bei 11 zum *N*-unsubstituierten freien Phenol 12 glückte ebenfalls. Derartige Verbindungen sind in der Ellipticin-Reihe als besonders wirksam bekannt. Durch biologische Oxidation zur Chinonimin-Struktur und Addition von nukleophilen, biologischen Substraten kann eine kovalente Bindung an Enzyme bzw. Nukleotide erfolgen<sup>12,13</sup>.



Es gelang uns schließlich, das Chinon **9** mit Lithium-Methyl in das gleichzeitig dealkylierte 2-Methoxy-carbaellipticin **13** zu überführen. Jedoch entsprach die Ausb. nicht unseren Erwartungen; die Methode konnte trotz vielfältiger Bemühungen nicht optimiert werden. Unter milderen Bedingungen gelang die Darstellung und Charakterisierung der Zwischenstufen **15** und **14**.

Wegen der geringen Ausb. konnten von dem Carbaellipticin **13** bisher keine pharmakologischen Untersuchungen durchgeführt werden. Jedoch ergab die Untersuchung der chinoiden Vorstufen **9** bzw. **11**, deren Struktur an die Anthracyclin-Cytostatika (z.B. Daunomycin) erinnert, im Test an Zellkulturen interessante Ansatzpunkte im Hinblick auf eine cytostatische Wirksamkeit. Wir haben daher die Struktur weiter variiert und durch Einführung von basischen Seitenketten und durch Salzbildung die Hydrophilie erhöht. So ließen sich die Mannich-Basen **17** und **18** bzw. der Phenoether **16** darstellen.



Die pharmakologische Untersuchung an Tumorzelllinien MCF7 *in vitro* im Konzentrationsbereich  $5 \times 10^{-7}$  -  $5 \times 10^{-9}$  mol/ml ergab eine dosisabhängige Wachstumshemmung. Hierei erwies sich die cyclische Mannichbase **18** als aktivste Verbindung. Auch die Hemmung des Zellkulturwachstums von humanen Colon- und Lungen-Karzinom-Zellen (Tab. 3) zeigte eine signifikante Wirksamkeit.

Tab. 3: Cytotoxizitätstest<sup>\*)</sup>: IC<sub>50</sub>-Werte in  $\mu\text{M}$

	CX1 (KolonCa <sup>†</sup> )	LX1 (LungenCa <sup>†</sup> )
<b>17</b> ·HCl	$4.0 \cdot 10^{-7}$	$2.9 \cdot 10^{-7}$
<b>18</b> ·HCl	$3.6 \cdot 10^{-8}$	$1.4 \cdot 10^{-8}$

<sup>\*)</sup> humane Tumorzelllinie. <sup>†)</sup> nach Flick und Gifford (Kristallviolett-Assay): *J. Immunol. Meth.* **1984**, 68, 167-175.

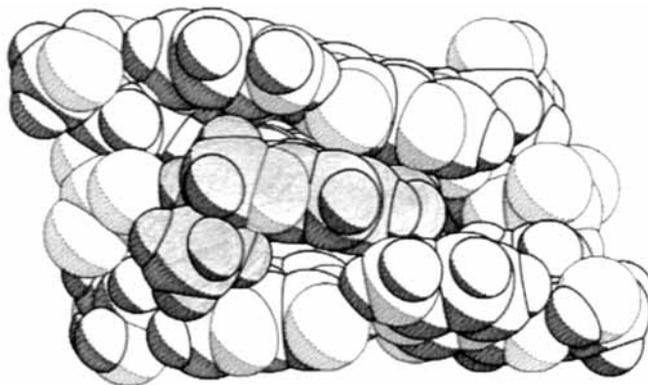


Abb. 1: Kalottenmodell des Indolchinson **18** - Cytidylyl-(3',5')-Guanosin-Komplexes nach MMX-Kraftfeld-Optimierung (seitliche Ansicht)

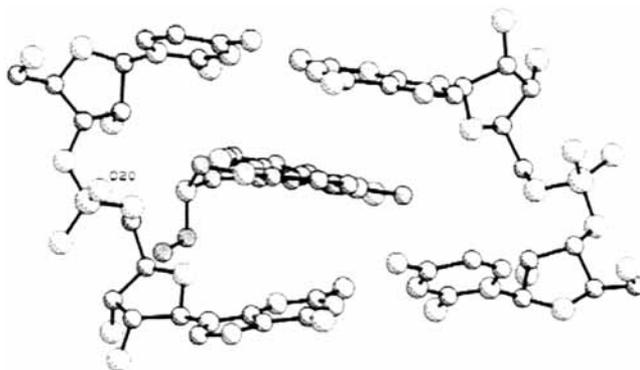


Abb. 2: Plutodarstellung des Indolchinson **18** - Cytidylyl-(3',5')-Guanosin-Komplexes nach MMX-Kraftfeld-Optimierung (seitliche Ansicht)

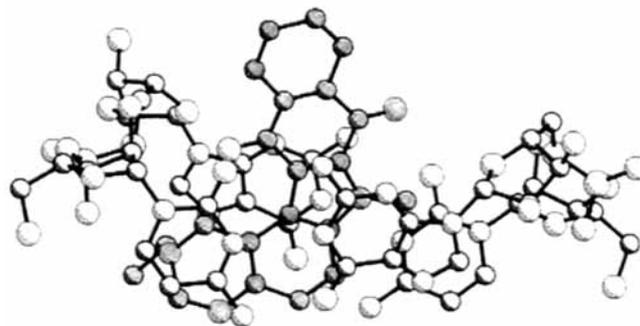


Abb. 3: Plutodarstellung des Indolchinson **18** - Cytidylyl-(3',5')-Guanosin-Komplexes nach MMX-Kraftfeld-Optimierung (Aufsicht)

Eine Interkalation der Indolchinone, wie von den An-thracyclinen bekannt<sup>15</sup>, ist im MMX-Kraftfeld optimierten Modell mit der cyclischen Mannich-Base **18** (Abb. 1, 2 und 3) besonders günstig und zwar wegen der elektrostatischen Wechselwirkung des H-N<sup>+</sup> mit der O-P-Gruppe (Abb. 2 und 3). Der Abstand von 2.84 Å zwischen N<sup>+</sup>.....O bzw. N<sup>+</sup>-H.....O-P von 1.92 Å zeigt eine günstige, intensive H-verbrückte elektrostatische Wechselwirkung.

Herrn Prof. Dr. med. H. Bojar, Abt. für Onkologische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, danken wir für die Tests an MCF7 Zellkulturen, Herrn Dr. Hamprecht, BASF-AG, Ludwigshafen, für die Prüfung an Kolon- und Lungen-Ca-Zellkulturen.

## Experimenteller Teil

Schmelztemp.: Linström-Apparatur, Temp. in °C.- IR-Spektren: Perkin-Elmer-IR-Spektrophotometer 177.- Massenspektren: Finnigan 3500, Ionisierungsenergie 70 eV.- <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: 80 MHz-Spektren: Varian FT-80A; 300 MHz-Spektren: Varian VXR-300.- <sup>13</sup>C-NMR-Spektren: Varian FT-80A; 75 MHz-Spektren: Varian VXR-300.

### 2,3-Dihydro-2-(methylaminomethylen)-inden-1-on (**2a**)

4.0 g (25 mmol) 2,3-Dihydro-2-(hydroxymethylen)-inden-1-on (**1**)<sup>19</sup> werden in 100 ml einer 33proz. ethanolischen Methylamin-Lösung 1 h unter Rückfluß erhitzt. Der nach Erkalten auftretende Niederschlag wird aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 195°, farblose Kristalle. Ausb. 2.5 g (58%).- IR (KBr): 3280; 1670; 1630 cm<sup>-1</sup>.- MS (150°): m/z (%) = 173 (43, M<sup>+</sup>), 145 (100), 115 (86), 102 (26), 91 (23).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 9.15 (br; 1H, NH), 7.65-7.29 (m; 5H, 4H arom., C=CH), 3.49 ('s'; 2H, 3-CH<sub>2</sub>), 3.02 (s; 3H, CH<sub>3</sub>).- C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO (173.2) Ber. C 76.3 H 6.40 N 8.1 Gef. C 76.0 H 6.43 N 8.0.

### 2-(Benzylaminomethylen)-2,3-dihydro-inden-1-on (**2b**)

1.0 g (6.2 mmol) **1** und 0.67 g (6.24 mmol) Benzylamin werden in Dichlormethan rückfließend für 45 min erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 118°, farblose Kristalle. Ausb. 1.45 g (93%).- IR (KBr): 3200; 1670; 1610 cm<sup>-1</sup>.- MS (120°): m/z (%) = 249 (27, M<sup>+</sup>), 221 (10), 158 (45), 115 (36), 91 (100).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = (Z/E-Verhältnis ca. 3:7) 7.72 (m; 1H, 7-H), 7.56 (d; 0.7 H, C=CH der E-Form, <sup>3</sup>J = 12.4 Hz), 7.48-7.23 (m; 8H arom.), 6.92 (d; 0.3 H, C=CH der Z-Form, <sup>3</sup>J = 12.3 Hz), 4.46 (d; 2H, Benzyl-CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz), 3.54 (s; 0.3 H, 3-CH<sub>2</sub> der Z-Form), 3.48 (s; 2 x 0.7 H 3-CH<sub>2</sub> der E-Form). Messung derselben Probe nach 6 Tagen: Z-Konfiguration: 7.72 (m; 1H, 7-H), 7.48-7.23 (m; 8H arom.), 6.92 (s; 1H, C=CH), 4.46 ('s'; 2 H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 3.54 ('s', 2H, 3-CH<sub>2</sub>).- C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO (249.3) Ber. C 81.9 H 6.06 N 5.6 Gef. C 82.1 H 6.29 N 5.6.

### 2,3-Dihydro-2-(p-tolylaminomethylen)-inden-1-on (**2c**)

1.0 g (6.2 mmol) **1** und 1.4 g (13.1 mmol) p-Toluidin werden in Chloroform 0.5 h am Wasserabscheider erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Chloroform umkristallisiert. Schmp. 214°, hellgrüne Kristalle. Ausb. 2.94 g (90%).- IR (KBr): 3300; 1680; 1600 cm<sup>-1</sup>.- MS (150°): m/z (%) = 249 (75; M<sup>+</sup>), 221 (75), 207 (34), 158 (13), 144 (100), 115 (93), 91 (56).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 9.41 (d; 1H, NH), 7.89 (d; 1H, C=CH, <sup>3</sup>J = 13.1 Hz), 7.70-7.15 (m; 8H arom.), 3.68 (s; 2H, CH<sub>2</sub>), 2.25 (s; 3H, CH<sub>3</sub>).- C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO (249.3) Ber. C 81.9 H 6.06 N 5.6 Gef. C 81.6 H 6.02 N 5.5.

### 5-Benzyl-2,6-dihydroxy-(5H)-benzo[b]carbazol (**4/5b**)

1.0 g (4 mmol) **2b** und 0.432 g (4 mmol) p-Benzochinon (**3**) werden in Eisessig bei Raumtemp. 1 h gerührt. Ausb. an Rohprodukt 1.1 g (82 %). Isolierung von reinem **4/5b** erfolgt sc an Kieselgel (Korngröße 0.063-0.2 mm) mit Toluol/Methanol (85:15). Schmp. 229°, orange-gelbe Kristalle. Ausb. 15%. IR (KBr): 3250; 1620; 1590 cm<sup>-1</sup>.- MS (170°): m/z (%) = 339 (4; M<sup>+</sup>), 248 (9), 191 (5), 105 (7), 91 (100).- <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>7</sub>DMF): δ (ppm) = 9.67 (s; 1H, OH); 9.21 (s; 1H, OH); 8.49-6.97 (m; ♦H arom.), 7.70 (d; 1H, 1-H; <sup>4</sup>J = 2.22 Hz), 7.05 (dd; 1H, 3-H; <sup>3</sup>J = 8.60 Hz, <sup>4</sup>J = 2.22 Hz), 6.07 ('s'; 2H, CH<sub>2</sub>).- C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (339.4) Ber. C 81.4 H 5.05 N 4.1 Gef. C 81.4 H 5.10 N 4.1.

### 2,6-Dihydroxy-5-(p-tolyl)-(5H)-benzo[b]carbazol (**4/5c**)

1.0 g (4 mmol) **2c** und 0.433 g (4 mmol) p-Benzochinon (**3**) werden in 25 ml Eisessig 1 h bei Raumtemp. gerührt. Der Niederschlag wird aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 209°, gelbe Kristalle. Ausb. 750 mg (55%).- IR (KBr): 3270; 1630; 1600 cm<sup>-1</sup>.- MS (200°): m/z (%) = 339 (100; M<sup>+</sup>), 311 (34), 248 (36), 218 (26), 190 (38), 115 (13), 91 (64).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 9.29 (s; 1H, OH), 9.05 (s; 0.5 H, OH), 8.23-6.93 (m; 11.5 H arom. H); 4.49 ('s'; 2 x 0.5 H, CH<sub>2</sub> der Keto-Form), 2.43 (s; 3H, CH<sub>3</sub>).- C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (339.4) Ber. C 81.4 H 5.05 N 4.1 Gef. C 81.6 H 5.06 N 4.1.

### 2-Hydroxy-5-methyl-(5H)-benzo[b]carbazol-6,11-dion (**6a**)

*Methode B* und *Methode C*: s. **6c**.- Schmp. 305°, hellrote Kristalle aus Eisessig. Ausb. 70%. IR (KBr): 3280; 1660; 1630; 1595 cm<sup>-1</sup>.- MS (230°): m/z (%) = 277 (1; M<sup>+</sup>), 115 (5), 91 (100).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 9.64 (s; 1H, OH), 8.11-7.20 (m; 6H arom.), 7.00 (dd; 1H, 3-H; <sup>3</sup>J = 9.09 Hz, <sup>4</sup>J = 2.46 Hz), 4.13 (s; 3H, CH<sub>3</sub>).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>7</sub>]DMF): 9.84 (s; 1H, OH), 8.20-7.57 (m; 6H arom.), 7.12 (dd; 1H, 3-H; <sup>3</sup>J = 9.10 Hz, <sup>4</sup>J = 2.22 Hz), 4.23 (s; 3H, CH<sub>3</sub>).- <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>5</sub>]Pyridin): δ (ppm) = 180.81 und 178.65 (2 x C=O), 157.09 (C-5a), 112.91 (C-3), 106.91 (C-4), 32.03 (CH<sub>3</sub>), 134.77, 134.22, 133.79, 132.84, 126.57, 126.17, 125.81, 19.42, 117.98.- C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> (277.3) Ber. C 73.6 H 4.00 N 5.1 Gef. C 73.3 H 3.83 N 4.8.

### 5-Benzyl-2-hydroxy-(5H)-benzo[b]carbazol-6,11-dion (**6b**)

*Methode B* und *Methode C*: s. **6c**.- Schmp. 298°, rote Kristalle aus Aceton. Ausb. *Methode B*: 76%, *Methode C*: 68%. IR (KBr): 3250; 1655; 1630; 1590 cm<sup>-1</sup>.- MS (250°): m/z (%) = 353 (10; M<sup>+</sup>), 277 (6), 205 (5), 105 (8), 91 (100).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 9.69 (s; 1H, OH); 8.16-6.91 (m; 12 H arom.), 5.98 ('s'; 2H, CH<sub>2</sub>).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>5</sub>]Pyridin): δ (ppm) = 8.50-7.20 (m; 12 H arom.), 6.09 ('s'; 2H, CH<sub>2</sub>).- C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (353.4) Ber. C 78.2 H 4.28 N 4.0 Gef. C 78.0 H 4.35 N 4.2.

### 2-Hydroxy-5-(p-tolyl)-(5H)-benzo[b]carbazol-6,11-dion (**6c**)

*Methode A*: 1.0 g (4 mmol) **2c** und 1.73 g (16 mmol) p-Benzochinon (**3**) werden in Eisessig 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird der Niederschlag aus Aceton/Dioxan umkristallisiert. Ausb. 410 mg (29%).

*Methode B*: 1.0 g (2.9 mmol) **4/5c** und 0.94 g (8.7 mmol) **3** werden in Aceton gelöst und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Aceton/Dioxan umkristallisiert. Ausb. 687 mg (67%).

*Methode C*: 1.0 g (2.9 mmol) **4/5c** und 5.14 g (11.6 mmol) Bleitetraacetat werden in trockenem Eisessig bei Raumtemp. 1 h gerührt. Nach Zugabe einiger Tropfen Ethylenglykol wird erneut 20 min gerührt und der Niederschlag aus Aceton/Dioxan umkristallisiert. Ausb. 635 mg (62%).

Schmp. 329°, rote Kristalle.- IR (KBr): 3400; 1655; 1590 cm<sup>-1</sup>.- MS (300°): m/z (%) = 353 (43; M<sup>+</sup>), 178 (29), 105 (28), 91 (100).- <sup>1</sup>H-NMR

([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 9.74 (s; 1H, OH), 8.17-6.97 (m; 11 H arom.), 3.1 (s; 3H CH<sub>3</sub>).- C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (353.4) Ber. C 78.2 H 4.28 N 4.0 Gef. C 78.0 H 4.27 N 4.1.

#### 5-Benzyl-2,6-diacetoxy-(5H)-benzo[b]carbazol (7b)

1.0 g (2.95 mmol) rohes 4/5b wird in ca. 50 ml frisch destilliertem Acetanhydrid 2 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert. Schmp. 222°, gelbe Kristalle. Ausb. 820 mg (66%).- IR (KBr): 1760; 1610; 1580 cm<sup>-1</sup>.- MS (140°): m/z (%) = 423 (3; M<sup>+</sup>), 381 (10), 339 (87), 248 (25), 91 (100).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 8.71-7.05 (m; 13H arom.), 5.81 (s; 2H, CH<sub>2</sub>), 2.34 (s; 6H, 2 x CH<sub>3</sub>).- C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> (423.5) Ber. C 76.6 H 5.00 N 3.3 Gef. C 76.5 H 5.21 N 3.2.

#### 5-Benzyl-2,6,11-triacetoxy-(5H)-benzo[b]carbazol (8b)

1.0 g (2.8 mmol) 6b und 1.0 g Zinkpulver werden in ca. 100 ml frisch destilliertem Acetanhydrid 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird filtriert und der Ansatz i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird aus Diethylether umkristallisiert. Schmp. 248°, gelbe Kristalle. Ausb. 760 mg (56%).- IR (KBr): 1770; 1620 cm<sup>-1</sup>.- MS (220°): m/z (%) = 481 (1; M<sup>+</sup>), 439 (3), 397 (7), 306 (1), 264 (12), 105 (6), 91 (100).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 8.1-7.0 (m; 12 arom.), 5.76 (s; 2H, CH<sub>2</sub>), 2.75 (s; 3H, 2-CH<sub>3</sub>COO), 2.33 (s; 6H, 6- und 11-CH<sub>3</sub>COO).- C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub> (481.5) Ber. C 72.3 H 4.81 N 2.9 Gef. C 72.0 H 4.87 N 2.9.

#### 5-Benzyl-2-methoxy-(5H)-benzo[b]carbazol-6,11-dion (9)

0.75 g (14 mmol) frisch hergestelltes Natriummethylat wird unter Argon in ca. 200 ml trockenem Diethylether suspendiert. 1.0 g (2.8 mmol) 6b wird portionsweise eingetragen und der Ansatz 45 min gerührt. Dann wird 1.0 g (8.4 mmol) Dimethylsulfat langsam zugetropft und weitere 2 h gerührt. Nach Versetzen mit 100 ml Wasser wird 30 min zum Sieden erhitzt. Diethylether wird i. Vak. abgezogen und der in der Wasserphase verbliebene Niederschlag abgetrennt und aus Diethylether umkristallisiert. Schmp. 165°, rot-orange Kristalle. Ausb. 760 mg (74%).- IR (KBr): 1650; 1590 cm<sup>-1</sup>.- MS (180°): m/z (%) = 367 (2; M<sup>+</sup>), 191 (4), 163 (5), 123 (8), 91 (100), 79 (23).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.27-6.97 (m; 12 H arom.), 5.96 (s; 2H, CH<sub>2</sub>), 3.92 (s; 3H, CH<sub>3</sub>).- C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (367.4) Ber. C 78.5 H 4.66 N 3.8 Gef. C 78.3 H 4.82 N 3.6.

#### 5-Benzyl-2-methoxy-7,8,9,10-tetrahydro-(5H)benzo[b]carbazol-6,11-dion (10)

10.0 g (27 mmol) 9 werden in absol. Tetrahydrofuran gelöst und mit 1.5 g Pd/C (10% Pd) bei 4 atm. Wasserstoffdruck hydriert, bis kein 9 mehr zu erkennen ist. Der Katalysator wird abgetrennt. Das Filtrat wird 30 min erhitzt und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird aus Diethylether umkristallisiert. Schmp. 225°C, orange-rote Kristalle.- Ausb. 3.8 g (838%).- IR (KBr): 1645; 1620 cm<sup>-1</sup>.- MS (180°): m/z (%) = 371 (3; M<sup>+</sup>), 280 (3; M - C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)<sup>+</sup>, 175 (12), 145 (20), 105 (23), 91 (100; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)<sup>+</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.67-6.89 (m; 8H arom.), 5.78 (s; 2H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 3.88 (s; 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.69 (s; 4H, 7-CH<sub>2</sub>; 10-CH<sub>2</sub>), 1.70 (s; 4H, 8-CH<sub>2</sub>; 9-CH<sub>2</sub>).- C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (371.4) Ber. C 77.6 H 5.70 N 3.8 Gef. C 77.6 H 6.20 N 3.9.

#### 2-Methoxy-(5H)-benzo[b]carbazol-6,11-dion (11)

In ca. 100 ml flüssigem Ammoniak werden 3.0 g Natrium gelöst. 1.0 g (2.7 mmol) 9 wird vorsichtig eingetragen und der Ansatz 1 h gerührt. Dann wird vorsichtig absol. Toluol (100 ml) zugetropft und die Kühlung entfernt, so daß das Ammoniak verdampfen kann. Nach ca. 30 min wird sehr langsam unter Rühren tropfenweise Isopropanol zugegeben. Nach weiteren 2 h Rühren werden 50 ml 10proz. NaOH zugetropft. Der Ansatz wird mit

10proz. HCl angesäuert und die org. Phase abgetrennt. Nach Waschen mit Wasser wird die org. Phase i. Vak. eingeeengt und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Schmp. 307°, dunkelrote Kristalle. Ausb. 570 mg (76%).- IR (KBr): 3240; 1660; 1640; 1595 cm<sup>-1</sup>.- MS (150°): m/z (%) = 277 (52; M<sup>+</sup>), 234 (56), 204 (24), 176 (52), 153 (100), 105 (95), 86 (68).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>5</sub>]Pyridin): 14.54 (s; 1H, NH); 8.73-7.16 (m; 7H arom.), 3.78 (s; 3H, O-CH<sub>3</sub>).- C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> (277.3) Ber. C 73.6 H 4.00 N 5.1 Gef. C 72.3 H 4.08 N 4.8.

#### 2-Hydroxy-(5H)-benzo[b]carbazol-6,11-dion (12)

0.2 g (0.72 mmol) 11 werden in Eisessig/HBr (48%) (1:1) 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt und der Niederschlag abgetrennt. Die Mutterlauge wird mit Ether extrahiert, die Etherphase mit dem Niederschlag vereinigt und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert. Schmp. 324°. Ausb. 130 mg (68%).- IR (KBr): 3300-3400; 3240; 1645; 1595 cm<sup>-1</sup>.- MS (280°): m/z (%) = 263 (100; M<sup>+</sup>), 235 (15), 207 (8), 179 (7), 152 (6), 105 (12), 77 (20).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): 12.95 (s; 1H, NH), 9.50 (br, 1H, OH), 8.08-7.23 (m; 6H arom.), 6.94 (dd; 1H, 3-H; <sup>3</sup>J = 11.31 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>7</sub>]DMF): 8.13-7.69 (m; 4H, 7-, 8-, 9-, 10-H), 7.63 (d; 1H, 1-H; <sup>4</sup>J = 2.5 Hz), 7.53 (d; 1H, 4-H; <sup>3</sup>J = 8.80 Hz), 7.05 (dd; 1H, 3-H, <sup>3</sup>J = 8.80 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz).- C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> (263.25) Ber. C 73.0 H 3.45 N 5.3 Gef. C 73.0 H 3.45 N 5.3 Gef. C 73.0 H 4.01 N 5.0.

#### 6,11-Dimethyl-2-methoxy-(5H)-benzo[b]carbazol (13)

1.0 g (2.7 mmol) 9 wird in trockenem THF gelöst; unter Schutzgas werden 20 ml einer 0.75 normalen Lösung von Methylolithium in Diethylether (15 mmol CH<sub>3</sub>Li) zugefügt. Der Ansatz wird 8 h unter Rückfluß gekocht. Dann wird i. Vak. das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit Ethanol aufgenommen und nach Zusatz eines Überschusses von NaBH<sub>4</sub> (800 mg  $\equiv$  21 mmol) erneut 8 h rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und vorsichtig mit verd. HCl neutralisiert. Das Produkt wird mit Chloroform extrahiert und nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. aus Cyclohexan umkristallisiert. Schmp. 188°, gelb-grüne Kristalle. Ausb. 110 mg (15%).- IR (KBr): 3420; 1625; 1585 cm<sup>-1</sup>.- MS (150°): 275 (100; M<sup>+</sup>), 260 (96; M-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, 138 (66), 115 (73), 109 (69).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]Aceton): 9.96 (s; 1H, NH), 8.1-8.3 (m; 2H, 7-H und 10-H), 7.93 (d; 1H, 1-H, J = 2.4 Hz), 7.3-7.5 (m; 2H, 8-H und 9-H), 7.45 (d; 1H, 4-H, J = 8.8 Hz), 7.13 (dd; 1H, 3-H; J = 8.8 Hz und J = 2.4 Hz), 3.93 (s; 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.23 und 2.84 (2s; je 3H, 11-CH<sub>3</sub> und 6-CH<sub>3</sub>).- <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]Aceton):  $\delta$  (ppm) = 108.8, 109.8, 111.4 (C-1, C-3, C-4), 115.3 (C-11b), 122.4 und 123.9 (C-8 und C-9), 124.1 (C-11a), 125.1 und 125.3 (C-7 und C-10), 125.5/127.1/128.0/132.1 (C-6a, C-6, C-10a, C-11), 138.6 und 140.1 (C-4a und C-5a), 154.3 (C-2), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 15.4 und 12.7 (2 x CH<sub>3</sub>).- C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO (275.4) Ber. C 82.9 H 6.22 N 5.1 Gef. C 80.8 H 6.14 N 4.8.

#### 5-Benzyl-6-hydroxy-2-methoxy-6-methyl-6,11-dihydro-5H-benzo[b]carbazol-11-on (14)

0.70 g (1.9 mmol) 9 werden in THF gelöst und unter Argon innerhalb von 5 h unter Rühren bei Raumtemp. mit 46 ml einer 0.75 N Lösung von Methylolithium in Diethylether (35 mmol) versetzt. Nach Stehen über Nacht wird mit Wasser versetzt und die alkalische Lösung extrahiert. Die org. Phase wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand sc (Toluol/MeOH = 85/15) gereinigt: aus Toluol/Petrolether (60/80) 25 mg (3.5%) 14. Schmp. 206°. IR (KBr): 3286; 1627 cm<sup>-1</sup>.- MS (180°): m/z (%) = 383 (17), 368 (6), 91 (100).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]Aceton):  $\delta$  (ppm) = 1.83 (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 1H, OH), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.07 (s; 2H, N-CH<sub>2</sub>), 7.1-8.2 (m; 12 H arom.).- C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (383.4) Ber. C 78.3 H 5.5 N 3.7 Gef. C 77.1 H 5.3 N 3.6.

**5-Benzyl-2-methoxy-6-methyl-11-methylen-6,11-dihydro-5H-benzo[b]carbazol-6-ol (15)**

1.0 g (2.7 mmol) **9** werden in THF gelöst und unter Argon mit 30.0 ml 0.75 N Lösung von Methylolithium in Diethylether (23 mmol MeLi) 7 h bei Raumtemp. behandelt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wird in Ethanol mit 1.4 g (38 mmol) NaBH<sub>4</sub> 4 h zum Sieden erhitzt, eingengt und mit Wasser versetzt und mit Ether extrahiert. Aus dem Extrakt erhält man nach Abziehen des Lösungsmittels und Umkristallisation aus Petrolether 60/80: 130 mg (13%) **15**. Schmp. 167°. IR (KBr): 3490; 1616 cm<sup>-1</sup>. MS (170°): m/z (%) = 381 (13; M<sup>+</sup>), 366 (5), 275 (15), 260 (18), 232 (20), 91 (100).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]Aceton): δ (ppm) = 1.65 (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 3.87 (s; 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.86 und 5.93 (je s; je 1H, =CH<sub>2</sub>), 5.92 und 6.15 (je d; je 1H, J = 17 Hz, N-CH<sub>2</sub>), 6.80 (dd; 1H, J = 2.4 und 9.2 Hz, 3-H), 7.0-7.4 (m; 8H, arom.), 7.52 (d; 1H, J = 2.4, 1-H), 7.89 (dd; 1H, J = 1.8 und 7.6 Hz, 10-H), 7.99 (dd; 1H, J = 1.7 und 7.6 Hz, 7-H).- C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> (381.5) Ber. C 81.9 H 6.08 N 3.7 Gef. C 81.9 H 6.11 N 3.4.

**2-(3-Dimethylaminopropoxy)-5-methyl-(5H)-benzo[b]carbazol-6,11-dion (16)**

Eine Mischung von 0.4 g (1.4 mmol) **6a** und 0.1 g (4 mmol) NaH wird unter Argon in 300 ml Dioxan 1 h rückfließend erhitzt. Nach Abkühlen wird eine Lösung von 3-Dimethylaminopropylchlorid in Dioxan (hergestellt aus 0.85 g/7 mmol des Hydrochlorids durch Versetzen mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, Extraktion mit Methylenchlorid und Einengen i. Vak.) langsam zugegeben und erneut 2 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand umkristallisiert. Ausb. 67%. Schmp. 112°, orangefarbene Kristalle aus Diethylether.- IR (KBr): 1650; 1590 cm<sup>-1</sup>. MS (140°): 362 (2; M<sup>+</sup>), 277 (1), 191 (7), 165 (10), 105 (12), 58 (100).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.20-6.94 (m; 7H arom.), 4.15 (s; 3H, Indol-N-CH<sub>3</sub>), 4.11 (t; 2H, O-CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz), 2.45 (''q''); 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2.29 (s; 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.05 (''q''); 2H, C-CH<sub>2</sub>-C).- <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 180.64 und 178.39 (2 x C=O), 157.04 (C-5a), 111.57 (C-3), 103.53 (C-4), 66.67 (O-CH<sub>2</sub>), 56.47 (N-CH<sub>2</sub>), 45.21 (2 x N-CH<sub>3</sub>), 31.94 (C-CH<sub>2</sub>-C), 27.65 (Indol-N-CH<sub>3</sub>), 135.04, 134.56, 134.08, 133.50, 133.36, 132.42, 126.17, 125.91, 124.55, 119.27, 111.57, 103.53.- C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (362.4) Ber. C 72.9 H 6.12 N 7.7 Gef. C 72.2 H 6.11 N 7.4.

**16a-HCl**: Schmp. 265°, orangegelbe Kristalle aus Diethylether

**1-(Dimethylaminomethyl)-2-hydroxy-5-methyl-(5H)benzo[b]carbazol-6,11-dion (17)**

0.5 g (1.8 mmol) **6a** werden unter Zusatz von 1.84 g (18 mmol) Bis(dimethylamino)-methan und 5 Tropfen Eisessig 2 h rückfließend in 50 ml Dioxan erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Schmp. 229°, orangefarbene Kristalle. Ausb. 400 mg (67%).- IR (KBr): 3300; 1655; 1580 cm<sup>-1</sup>. MS (220°): 334 (1; M<sup>+</sup>), 291 (5), 276 (1), 204 (3), 105 (7), 58 (100).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.26-7.52 (m; 4H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H), 7.28 (d; 1H, 4-H, <sup>3</sup>J = 8.8

Hz), 7.05 (d; 1H, 3-H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz), 5.73 (s; 2H, CH<sub>2</sub>), 4.17 (s; 3H, Indol-CH<sub>3</sub>), 2.45 (s; 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).- C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (334.4).- **17-HCl**: Schmp. 311°C.

**2-Ethyl-7-methyl-7H-[1,3]oxazino[6,5-c]benzo[e]carbazol-8,13-dion (18)**

0.5 g (18 mmol) **6a** werden mit 0.42 g (32 mmol) 1,3,5-Triethyl-hexahydro-1,3,5-triazin in 50 ml Propionsäure 12 h bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird auf Eis gegossen, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet und aus Toluol/Cyclohexan umkristallisiert. Ausb. 550 mg (88%). Schmp. 205°. IR (KBr): 1590; 1645 cm<sup>-1</sup>. MS (200°): m/z (%) = 346 (M<sup>+</sup>, 45), 289 (100), 260 (67).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.20 (t; 3H, J = 8 Hz, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.84 (q; 2H, J = 8 Hz, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 4.17 (s; 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4.70 (s; 2H, N-CH<sub>2</sub>), 4.90 (s; 2H, O-CH<sub>2</sub>), 6.90 und 7.15 (je d; je 1H, 5-H und 6-H, J = 9 Hz), 7.6 (m; 2H, 10-H, 11-H), 8.10 (m; 2H, 9-H, 12-H).- C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (346.4) Ber. C 72.8 H 5.24 N 8.1 Gef. C 73.2 H 5.13 N 7.8.

## Literatur

- 1 U. Kuckländer, H. Töberich, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 2238-2244.
- 2 U. Kuckländer, H. Töberich, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1981**, *314*, 379-380.
- 3 Review: G. W. Gribble in *The Alkaloids*, Vol. 39, (Herausg. A. Brossi) Acad. Press Inc., San Diego, **1990**, S. 239 ff.
- 4 C. Paoletti, J. B. Le Pecq, N. Dat-Xuong, P. Lesca, P. Lecointe, *Curr. Chemother.* **1978**, 1195.
- 5 P. Juret, J. E. Couette, J. F. Heron, T. Delozier, J. Y. Le Talaer, *Cancer Treat. Rep.* **1982**, *66*, 1109.
- 6 C. W. Mosher, O. P. Crews, E. M. Action, L. Goodman, *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 237-241.
- 7 J.-B. Le Pecq, N. Dat-Xuong, C. Gosse, C. Paoletti, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1974**, *71*, 5078.
- 8 S. Ruhemann, S. I. Levy, *J. Chem. Soc.* **1912**, 2542-2552.
- 9 Zh. V. Bren', V. A. Bren', B. Ya. Simkin, V. I. Minkin, *Zh. Org. Khim.* **1977**, *13*, 1723-1731; Engl. Ed. 1593-1601.
- 10 V. P. Rybalkin, L. M. Sitkina, Zh. V. Bren', V. A. Bren' und V. I. Minkin, *Zh. Org. Khim.* **1990**, *26*, 2389-2394; Engl. Ed. 2061-2065.
- 11 Berechnung mit VAMP4.4 (Befehle: PRECISE, SCRF=2, Cavity=1, DMSO oder CHCl<sub>3</sub>).
- 12 V. K. Kansal, R. Sundaramoorthi, B. C. Das, P. Potier, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1986**, 371-372.
- 13 V. K. Kansal, S. Funakoshi, P. Mangeney, P. Potier, B. Gillett, E. Guittet, J.-Y. Lallemand, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 2351-2354.
- 14 S. C. Chain, K. K. Bhandary, H. M. Sobell, *J. Mol. Biol.* **1979**, *135*, 813-840.
- 15 A. H. J. Wang, G. Uguetto, G. J. Quickley, A. Rich, *Biochemistry* **1987**, *26*, 1152-1163.
- 16 K. W. Kohn, W. E. Ross, D. Glaubiger, in *Antibiotics* (Herausg. F.E. Hahn), Vol. V/Part 2, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, **1979**, S. 195-213, s.S. 197.

[Ph147]