

Synthese und biologische Evaluierung neuartiger Acronycin-Duocarmycin-Hybride

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

„Doctor rerum naturalium“

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten

der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Arne Heins

aus Soltau



Göttingen 2011

D 7

Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. Lutz F. Tietze

Korreferent: Prof. Dr. Hartmut Laatsch

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2012

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von August 2008 bis August 2011 am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. Lutz F. Tietze angefertigt.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. L. F. Tietze für die interessante Themenstellung, sein stetes Interesse am Fortgang dieser Arbeit sowie für die vielen Anregungen in den zahlreichen Diskussionen.

Meiner Familie,
meinen Freunden

Die Zukunft hat viele Namen.

Für die Schwachen ist sie das Unerreichbare.

Für die Furchtsamen ist sie das Unbekannte.

Für die Tapferen ist sie die Chance.

Victor Hugo

A	INHALTSVERZEICHNIS	
A	Inhaltsverzeichnis	I
B	Allgemeiner Teil	1
1	Einleitung	1
2	Tumorentstehung und Tumorwachstum	4
3	Konzepte der Tumorthherapie	6
4	Duocarmycin	12
4.1	Analoge des Antibiotikums CC-1065 und der Duocarmycine	15
4.2	<i>Seco</i> -Verbindungen und Prodrugs einiger Duocarmycin-Analoga	20
5	Acronycin	25
5.1	Analoge des Acronycins 45 durch Modifikation des A-Rings	25
5.2	Analoge des Acronycins 45 durch Modifikation des Pyran-Rings	27
5.3	Dimere Strukturen des Acronycins (45)	28
6	Hybridmoleküle	29
C	Aufgabenstellung	33
1	Stand der Forschung zu Beginn der Arbeit	33
2	Zielsetzung der Arbeit	34
3	Planung der Arbeit	36
D	Darstellung der Ergebnisse	37
1	Synthese der Benzo[<i>b</i>]acronycin-Duocarmycin-Hybride	37
1.1	Syntheseroute I zur Darstellung von 101	37

1.2	Syntheseroute II zur Darstellung von 101	43
1.3	Synthese des Alkens 111 nach der veränderten Syntheseroute	43
1.4	Umwandlung des Alkens 111 zum Epoxid 101	47
1.5	Synthese des Epoxids 101 über eine Bishydroxylierung	48
1.6	Zyklisierung von <i>rac</i> - 101 und Umwandlung zum <i>seco</i> -Drug <i>rac</i> - 114	49
1.7	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung <i>rac</i> - 114	52
1.8	<i>In-vitro</i> -Zytotoxizitätsuntersuchungen des <i>seco</i> -Drugs <i>rac</i> - 114	56
1.9	Enantioselektive Synthese des Diols 112	58
1.10	Synthese von Dimeren und Kupplung mit DMAI als DNA-bindende Einheit	60
2	Synthese der Nitro-Acronycin-Duocarmycin-Hybride	66
2.1	Syntheseplan.....	66
2.2	Synthese des Acridon-Grundgerüsts	67
E	Zusammenfassung	80
1	Zusammenfassung	80
F	Experimenteller Teil	83
1	Allgemeine Arbeitsvorschriften	83
1.1	Verwendete Geräte	83
1.2	Chromatographische Methoden	84
1.3	Materialien für die <i>In-vitro</i> -Zytotoxizitätsuntersuchungen	85
2	Synthese der verwendeten Reagenzien	87
2.1	3-Chlor-3-methylbut-1-in (102)	87

2.2	Dimethyldioxiran (144)	87
2.3	2-Oxiranyl-propan-2-ol (99)	88
3	Synthese des Benzo[<i>b</i>]acronycin-Duocarmycin-Hybrids	89
3.1	3-Amino-2-naphthoesäure 93	89
3.2	1,3-Dihydroxybenzo[<i>b</i>]acridin-12(5 <i>H</i>)-on (94)	90
3.3	4-Brom-1,3-dihydroxybenzo[<i>b</i>]acridin-12(5 <i>H</i>)-on (95)	91
3.4	4-Brom-3-(1,1-dimethylprop-2-inyloxy)-1-hydroxy-5 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]acridin-12-on (104)	92
3.5	4-Brom-3-(1,1-dimethylallyloxy)-1-hydroxy-5 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]acridin-12-on (111)	93
3.6	4-Brom-3-(2,3-dihydroxy-1,1-dimethylpropoxy)-1-hydroxy-5 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]acridin-12-on (<i>rac</i> - 112)	94
3.7	4-Brom-1-hydroxy-3-(1-methyl-1-oxiranylethoxy)-5 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]acridin-12-on (<i>rac</i> - 101)	95
3.8	5-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,2-dihydrobenzo[<i>b</i>]furo[3,2- <i>h</i>]acridin-6(13 <i>H</i>)-on (<i>rac</i> - 113)	97
3.9	1-(Chlormethyl)-5-hydroxy-2,2-dimethyl-1,2-dihydrobenzo[<i>b</i>]furo[3,2- <i>h</i>]acridin-6(13 <i>H</i>)-on (<i>rac</i> - 114)	98
4	Synthese des Nitro-Acronycin-Duocarmycin-Hybrids.....	100
4.1	2-((3,5-Dimethoxyphenyl)amino)-5-nitrobenzoesäure (128)	100
4.2	1,3-Dimethoxy-7-nitro-10 <i>H</i> -acridin-9-on (129)	101
4.3	1,3-Dihydroxy-7-nitroacridin-9(10 <i>H</i>)-on (130)	102
4.4	3-(1,1-Dimethylprop-2-inyloxy)-1-hydroxy-7-nitro-10 <i>H</i> -acridin-9-on (132)	103

4.5	4-Brom-3-(1,1-dimethylprop-2-inyloxy)-1-hydroxy-7-nitro-10 <i>H</i> -acridin-9-on (133).....	104
4.6	4-Brom-3-(1,1-dimethylallyloxy)-1-hydroxy-7-nitro-10 <i>H</i> -acridin-9-on (134).....	105
4.7	4-Brom-3-(2,3-dihydroxy-1,1-dimethylpropoxy)-1-hydroxy-7-nitro-10 <i>H</i> -acridin-9-on (<i>rac</i> - 135).....	106
4.8	4-Brom-1-hydroxy-3-(1-methyl-1-oxiranylethoxy)-7-nitro-10 <i>H</i> -acridin-9-on (<i>rac</i> - 124)	107
G	Anhang	109
1	Daten aus Röntgenstrukturanalysen	109
1.1	Daten für Alkin 104	109
1.2	Daten für <i>rac</i> - 114	114
2	<i>In-vitro</i>-Zytotoxizitätsassays	120
2.1	Ergebnisse des <i>seco</i> -Drugs <i>rac</i> - 114	120
3	Abkürzungen und Akronyme	121
4	Literaturverzeichnis	124
5	Danksagung.....	132
6	Lebenslauf.....	134

B ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

Seit Menschengedenken vertrauen die Völker der Erde auf die Natur. Sie bietet ihnen Nahrung, Kleidung und Schutz; Gewürze verleihen dem Essen einen besonderen Geschmack; Duft- und Farbstoffe spielen – wie jeder weiß – eine große Rolle beim Werben um das andere Geschlecht; und letztlich wurde auf sie seit jeher zur Bekämpfung von Krankheiten zurückgegriffen.

Erste schriftliche Zeugnisse über die heilende Wirkung von Pflanzen stammen aus dem frühen Mesopotamien. Es sind knapp einhundert um das 26. Jahrhundert v. Chr. verfasste Tontafeln mit Rezepturen für pflanzliche Öle und Pasten zur Linderung bestimmter Krankheitssymptome.¹

Der Grieche *Pedanius Dioscurides* ist einer der berühmtesten Pharmakologen des Altertums. Er verfasste als weitgereister Militärarzt des römischen Heeres 100 n. Chr. die Bücher *de materia medica*, in denen erstmals systematisch Sammlung, Lagerung und Anwendungsbereiche von etwa eintausend Heilmitteln dokumentiert wurden. Seine Werke stellten bis zum Ende des Mittelalters die Standardliteratur der Medizin dar.²

Im 18. Jahrhundert kam erstmals die Idee einer Isolierung einzelner, reiner Stoffe aus Pflanzen auf: Bis dahin waren immer nur Gemische ganzer Pflanzen verwendet worden. Es war *Friedrich Sertürner*, der 1803 als Erster eine pharmakologisch aktive, reine Verbindung aus einer Pflanze isolierte. Die Isolierung des Morphins aus *Papaver somniferum* kann daher als Beginn der heutigen Naturstoffsynthese angesehen werden. Die Vermarktung dieses ersten chemisch reinen Naturstoffs als Schmerzmittel erfolgte durch die Firma *Merck* im Jahr 1826. Der erste semi-synthetische Wirkstoff folgte 1899 mit Aspirin, ein Derivat des schlechter verträglichen Naturstoffs Salicin, das aus Weiderinde isoliert wurde.³

Mit dem Jahrhundertwechsel begann die Blütezeit der Wirkstoffsynthese in Anlehnung an Naturstoffe: *Alexander Fleming* entdeckte 1928 das Penicillin, dessen Derivate noch heute als Antibiotika eingesetzt werden; zahlreiche Wirkstoffe gegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen beruhen, wie zum Beispiel das Isoprenalin, auf dem 1923 von *Chen* isolierten Ephedrin. Auch die heutige Chemotherapie ist auf Naturstoffe zurückzuführen. Sie nahm ihren Anfang mit den sogenannten Vincaalkaloiden Vinblastin und Vincristin, die neben den Derivaten Vinorelbin und Vindesin noch heute eingesetzt werden.^{2,4}

Der technische Fortschritt hat die Isolierung und Strukturaufklärung von Naturstoffen wesentlich vereinfacht. Doch eben dieser Fortschritt schien auch für den Niedergang der Naturstoffe in der Wirkstoffsynthese verantwortlich zu sein:

Standardisierte, roboterunterstützte Reaktionsabläufe und High-Throughput-Screenings zur Synthese und biologischen Evaluierung zehntausender neuer Verbindungen in kürzester Zeit, das sind die Schlagworte mit denen die kombinatorische Chemie vor zwei Jahrzehnten Einzug in die Wirkstoffforschung hielt. Durch dieses hochmoderne Verfahren zur Entwicklung neuer Leitstrukturen, so schien es, würde die zeitaufwendige Naturstoffsynthese abgelöst werden.

Die Zahlen sprechen jedoch eine andere Sprache: Bis zum Oktober 2007 wurde lediglich einer einzigen Wirksubstanz die Zulassung erteilt, die *de novo* auf kombinatorische Chemie zurückzuführen ist.⁵

Den Nagel auf den Kopf trifft in diesen Zusammenhang wohl ein Zitat von *Samuel Danishefsky* aus dem Jahr 2002:⁶

"A small collection of 'smart' compounds may be more valuable than a much larger hodgepodge collection mindlessly assembled."

Einen solchen "smarten" Ansatz stellt das Konzept der Naturstoffhybride dar. Durch Kombination von zwei oder mehr Naturstoffen oder deren Teilstrukturen entstehen neuartige Hybrid-Moleküle, die in ihrer biologischen Aktivität den

Mutterverbindungen oftmals überlegen sind und als Leitstrukturen Zugang zu neuen Wirkmechanismen gewähren können.⁷

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese und biologischen Evaluierung neuartiger Hybride der beiden Naturstoffe Acronycin und Duocarmycin.

2 Tumorentstehung und Tumorwachstum⁸

Die Tumorentstehung (Kanzerogenese) beruht immer auf einer Schädigung der Regulationsmechanismen für die Proliferation somatischer Zellen. Man unterscheidet dabei benigne Tumore, sie sind vom umliegenden Gewebe gut abgegrenzt und bilden keine Ansiedlungen, von malignen Tumoren. Letztere proliferieren auch in Abwesenheit von Wachstumsfaktoren unkontrolliert, da zum Zellwachstum führende Signale permanent aktiv oder die Zellen unempfindlich gegenüber antiproliferativen Signalen geworden sind.^{9,10} Sie sind immortalisiert, d.h. sie können eine unbegrenzte Anzahl von Zellteilungen durchführen, da der Übergang in einen nicht mehr teilungsfähigen Zellzustand verhindert ist oder eine Apoptose trotz starker DNA-Schäden nicht erfolgen kann.¹¹ Des Weiteren zeigen maligne Tumore keine Kontakthemmung durch andere Zellen, sie wachsen invasiv und werden schließlich beweglich, so dass sie sich über das Blut- und Lymphsystem in andere Organe ausbreiten können (Metastasenbildung).¹²

Die Schädigung des Erbgutes kann dabei durch physikalische Faktoren (UV-, Röntgen- und γ -Strahlung),^{10,13} chemische Substanzen (polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Nitrosamine, aromatische Amine, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Asbest),^{14,15} eine Infektion mit Tumoviren^{16,17} oder spontane chemische Reaktionen (Spontanmutationen) erfolgen. Eine einzelne Veränderung reicht allerdings noch nicht aus, um aus einer gesunden Zelle eine (benigne) Tumorzelle entstehen zu lassen. Je nach genetischer Prädisposition sind vier bis sieben somatische Mutationen zu einer solchen Transformation nötig.¹⁰

Veränderungen der DNA, die zu einer Kanzerogenese führen, betreffen vor allem Gengruppen, die für die Kontrolle von Zellwachstum (Protoonkogene) und Zellproliferation (Tumorsuppressorgene) verantwortlich sind.¹⁸ Werden Protoonkogene durch Mutationen geschädigt, so dass sie ständig erhöhte Aktivität zeigen oder deren Genprodukte übermäßig exprimiert werden, so nennt man sie Onkogene.¹⁹

Die Umwandlung in ein Onkogen kann nahezu an jeder Stelle des mitogenen Signaltransduktionsweges zu Fehlfunktionen führen und auf diese Weise die Zelle zur Proliferation anregen. Tumorsuppressorgene sind direkt an der Regulation von Zellzyklus und Apoptose beteiligt, sie wirken wachstumsverhindernd.^{16,20} Das Protein p53 ist der wahrscheinlich bedeutendste Tumorsuppressor, welcher in etwa 50% aller Tumorerkrankungen einen Defekt aufweist.²¹ Es überwacht die Intaktheit der DNA und blockiert, wenn gravierende DNA-Schäden auftreten, den Eintritt einer Zelle in die S-Phase des Zellzyklus. Ist keine Reparatur möglich, so leitet es die Apoptose ein, so dass geschädigte Zellen sich nicht vermehren können.

Hat sich ein Tumor entwickelt, so ermöglichen weitere Mutationen die Bildung einer eigenen Blutversorgung (Angiogenese) und die Verbreitung im Organismus (Metastasierung). Erreichen Tumoren einen Durchmesser von 0.5–3 mm, so werden die Nährstoff- und Sauerstoffversorgung durch Diffusion ineffektiv. Die im Zentrum des Tumors liegenden Zellen erzeugen Stimulatoren zur Blutgefäßbildung. Blutgefäßzellen (Endothelzellen) wandern daraufhin in Richtung dieses Stimulus und beginnen zu profilieren und zu differenzieren. Ist bei Tumorzellen die Expression von Zelladhäsionsmolekülen, die für die Verankerung von Zellen an benachbarten Strukturen verantwortlich sind, verhindert, können sie sich über das Blut- und Lymphsystem im Körper verbreiten und Metastasen bilden. Diese Form der Verbreitung ist jedoch ineffektiv, man schätzt, dass nur eine von 10 000 Tumorzellen, die in den Blutstrom geraten, eine Metastase bildet.^{9,22}

3 Konzepte der Tumorthherapie

Tumore unterscheiden sich sehr stark in ihren Erscheinungsformen. Sie können fest und klar umgrenzt, aber auch schlecht definiert sein und in anderes Gewebe bzw. Organe hineinwachsen. Bei Ersteren ist meist eine operative Entfernung des betroffenen Gewebes das Mittel der Wahl, da diese Methode die höchsten Heilungschancen und geringsten Nebenwirkungen zeigt. Ist der Tumor hingegen schlecht zugänglich oder betrifft er lebenswichtige Organe, so ist eine chirurgische Entfernung oft nicht möglich. In diesem Fall wird oft eine Strahlenbehandlung (z.B. Röntgen- oder γ -Strahlung, Schwerionen) oder eine Chemotherapie vorgezogen. Für eine möglichst erfolgreiche Bekämpfung eines Tumors schließen sich die einzelnen Methoden jedoch nicht aus, sondern werden in den meisten Fällen in Kombination angewandt. Neben diesen drei "klassischen" Ansätzen der Tumorthherapie gewinnen die Hormontherapie,²³ die Immuntherapie²⁴ sowie die Therapie mit Angiogenesehemmern²⁵ und Kinaseinhibitoren²⁶ immer mehr an Bedeutung.

Chemotherapeutika werden in der Krebstherapie u.a. eingesetzt, wenn eine Metastasenbildung zu befürchten ist, oder bereits nachgewiesen wurde. Im Rahmen einer Chemotherapie werden einem Patienten oft eine Kombination von verschiedenen Medikamenten, und damit Wirkstoffen, verabreicht. Diese verteilen sich über den Blutkreislauf nicht nur im Tumorgewebe, sondern im ganzen Körper. Da Tumorzellen jedoch eine erhöhte Stoffwechselaktivität zeigen, werden die Wirkstoffe von diesen bevorzugt aufgenommen. Neben Tumoren zeigen jedoch auch andere Zellen, wie Haarwurzeln-, Knochenmarks- und Schleimhautzellen, eine hohe Proliferationsrate. Eine Chemotherapie ist daher immer mit starken Nebenwirkungen, wie der Störung des Blutbildes, Haarausfall, Immunschwäche, Schleimhautentzündung, Fieber und Übelkeit, Erbrechen und Unfruchtbarkeit verbunden.

Die Vermehrung einer eukaryotischen Zelle folgt dem immer gleichen Zellzyklus. Da Chemotherapeutika an unterschiedlichen Stellen dieses Zyklus' eingreifen, soll er zum besseren Verständnis deren Wirkweise im Folgenden genauer beleuchtet werden. Der Zellzyklus beginnt mit der Entstehung einer neuen Zellen durch Zellteilung in der sog. *Mitosephase* (M) (Abbildung 1).

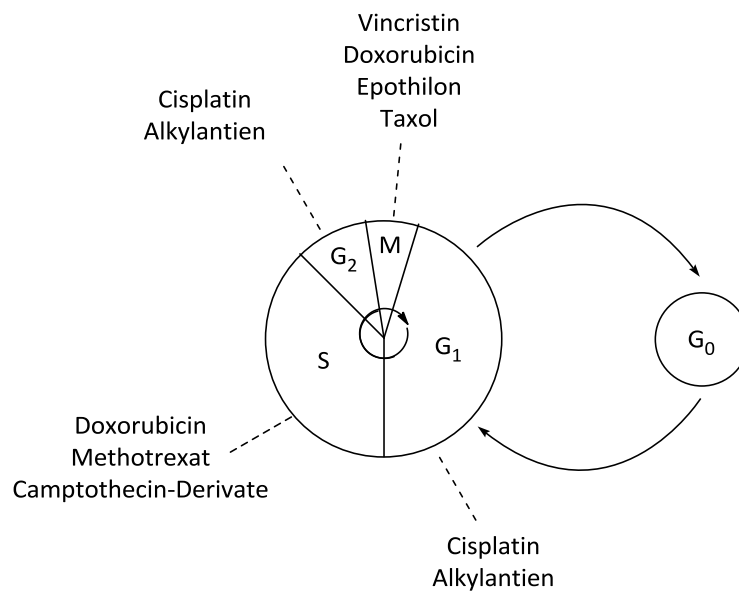


Abbildung 1: Die Phasen des Zellzyklus und Angriffspunkte verschiedener Chemotherapeutika.

In der darauf folgenden *Wachstumsphase* (G₁-Phase) werden die Zellbestandteile, wie RNA und Proteine, synthetisiert. Anschließend kann die Zelle durch einen noch unbekanntem Stimulus entweder reversibel für eine unbestimmte Zeit in die *Ruhephase* (G₀-Phase) oder unter dem Einfluss verschiedener Wachstumsfaktoren in die *Synthesephase* (S-Phase) eintreten. In Letzterer erfolgt die Replikation der DNA gefolgt von der *Postsynthesephase* (G₂-Phase), in der die Zelle in Vorbereitung auf die Zellteilung ihre Form verändert und zellteilungsspezifische Proteine synthetisiert. Eine Trennung des doppelten Chromosomensatzes mit anschließender Teilung der Zellen in einer erneuten *Mitosephase* (M) rundet den Zellzyklus letztlich ab.

Erfolgt eine Schädigung der DNA während dieses Zyklus' wird an Kontrollpunkten zwischen der G₁- und S-Phase und der S- und G₂-Phase entschieden, ob eine Reparatur erfolgen oder gar eine Apoptose eingeleitet werden soll.²⁷ Von zentraler Bedeutung für die Chemotherapie ist die Tatsache, dass sich der überwiegende Teil

der gesunden Körperzellen in der G₀-Phase befinden, wohingegen nur 10% der Tumorzellen in dieser gegenüber Chemotherapeutika unempfindlichen Phase verharren.

Aufgrund ihres Wirkmechanismus' erfolgt eine Einteilung der Chemotherapeutika in *Alkylantien*, *Antimetabolite*, *Mitosehemmstoffe*, *Topoisomerasehemmstoffe* und *zytostatischen Antibiotika*.

Alkylantien bilden mit den Nukleinsäuren der DNA kovalente Bindungen aus. Die dadurch entstandenen Strangbrüche, Quervernetzungen oder abnormalen Basenpaarungen verhindern eine Replikation und führen letztlich zur Apoptose. Ein klassisches Beispiel ist das *in vitro* ungiftige Cyclophosphamid (**1**), das erst im Körper zum toxischen Lost-Derivat **2** metabolisiert wird (Abbildung 2).²⁸

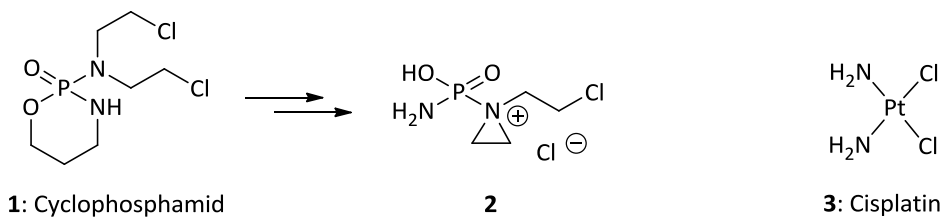
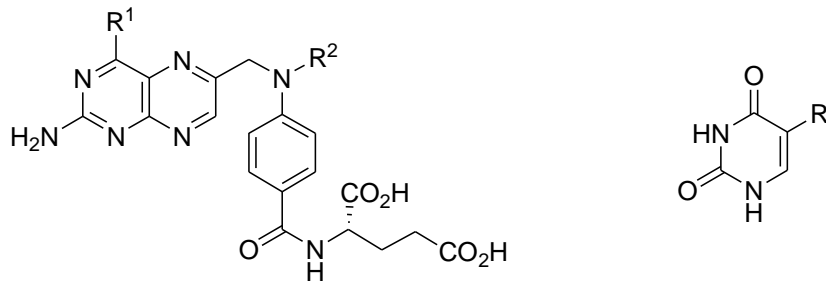


Abbildung 2: Die Alkylantien Cyclophosphamid (**1**), entsprechende Lost-Derivat **2** und Cisplatin (**3**).

Weitere Beispiele für Alkylantien sind Cisplatin (**3**),²⁹ welches DNA-Quervernetzungen hervorruft, sowie die äußerst potenten CC-1065-, Duocarmycin- und Yatakemycin-Derivate (s. Kapitel B4).

Antimetabolite ähneln in ihrer Struktur den natürlichen Metaboliten. Sie wirken in der S-Phase, da sie anstatt der körpereigenen Stoffwechselbausteine in Proteinen und Enzymen eingebaut werden, und somit deren Aktivität stören. Da Tumorzellen meist ein stark erhöhtes Zellwachstum aufweisen, erfolgt an ihnen eine stärkere Schädigung als an gesunden Körperzellen.²⁷ Ein Beispiel ist der Folsäure-Antagonist Methotrexat (**4**), der als falsches Substrat das Coenzym Dihydrofolat-Reduktase inhibiert und dadurch die Umwandlung von Folsäure (**5**) zu Tetrahydrofolsäure verhindert. Da Tetrahydrofolsäure ein wichtiges Intermediat in der Purinsynthese darstellt, wird somit die Zellproliferation gestört (Abbildung 3).³⁰



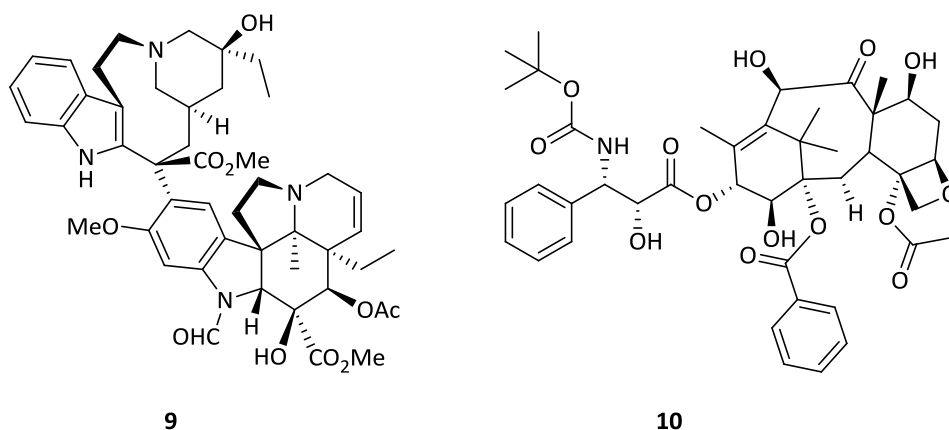
4: Methotrexat $R^1 = \text{NH}_2, R^2 = \text{CH}_3$
5: Folsäure $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{H}$

6: Uracil $R = \text{H}$
7: Thymin $R = \text{CH}_3$
8: Fluorouracil $R = \text{F}$

Abbildung 3: Die Antimetabolite Methotrexat (**4**) und Fluorouracil (**8**).

Einen weiteren Antimetabolit stellt Fluorouracil (**8**) dar, in dem ein Wasserstoffatom des Uracils (**6**) durch ein Fluoratom substituiert wurde. Da die C-F-Bindung zwar sterisch ähnlich anspruchsvoll, aber wesentlich stärker als eine C-H-Bindung ist, wird die Umwandlung von Uracil (**6**) zu Thymidinmonophosphat und damit die Synthese des DNA-Bausteins Thymin (**7**) gehemmt.³¹

Mitosehemmstoffe verhindern den Auf- (Vinca-Alkaloide) bzw. Abbau (Taxane) des Spindelapparates und führen dadurch zu einem Arrest des Zellzyklus in der M-Phase. Beispiele sind die Vinca-Alkaloide Vincristin (**9**) und die Taxane Docetaxel (**10**), Taxol und Epothilon.^{32,33}



9

10

Abbildung 4: Die Mitosehemmstoffe Vincristin (**9**) und Docetaxel (**10**).

Eine weitere Klasse der Chemotherapeutika stellen die *Topoisomerase-Hemmstoffe* dar. Zur Transkription und Replikation des Erbguts ist eine Entspiralisierung der DNA- bzw. RNA-Stränge durch Topoisomerasen erforderlich. Neben den gerade

abgelesenen Stellen kommt es dadurch zu einer Verdrillung, welche ebenfalls von Topoisomerasen durch vorübergehenden Einzelstrangbruch aufgehoben wird.¹⁰ Stoffe wie Camptothecin (**11**) und Belotecan (**12**) (Abbildung 5) stabilisieren den zwischen DNA und Topoisomerase gebildeten Komplex und verhindern dadurch eine Dissoziation des Enzyms von der DNA. Die Folge sind Strangbrüche, die schließlich zum Zelltod führen.³⁴

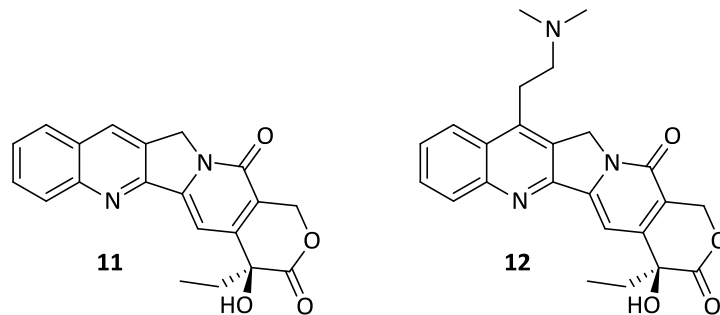


Abbildung 5: Die Topoisomerase-Hemmer Camptothecin (**11**) und Belotecan (**12**).

Die letzte Gruppe der Chemotherapeutika bilden die hauptsächlich aus *Streptomyces*-Arten isolierten *zytostatischen Antibiotika*. Beispiele sind die Anthracycline Daunorubicin (**13**) und Doxorubicin (**14**) (Abbildung 6).³⁵

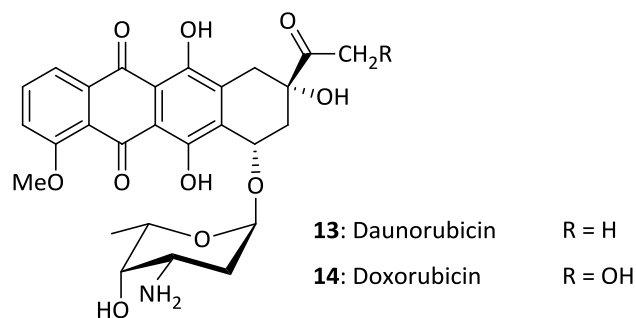


Abbildung 6: Die zytostatischen Antibiotika Daunorubicin (**13**) und Doxorubicin (**14**).

Sie interkalieren in die DNA und bewirken dadurch eine Hemmung der DNA- und RNA-Synthese.^{10, 36}

Chemotherapeutika liefern heute, insbesondere bei schwer zugänglichen Tumoren oder bei Metastasenbildung, einen wichtigen Beitrag zur erfolgreichen Tumorbehandlung. Da sie die Zellteilung hemmen, sind neben Tumorzellen auch normale, sich häufig teilende Zellen wie hämatopoetische Zellen im Knochenmark oder die Epithelzellen der Mukosa des Verdauungstraktes betroffen. Dies erklärt die oft

gravierenden Nebenwirkungen, wie Verminderung der Zellen im peripheren Blut, Durchfall und Haarausfall.¹⁰ Ein weiteres Problem der Tumorbehandlung mittels Chemotherapie stellen Resistenzbildungen gegen einzelne Zytostatika oder -klassen durch natürliche Selektion unter den Tumorzellen dar.³⁷

Sowohl die auftretenden Nebenwirkungen als auch die Resistenzbildung machen eine ständige Weiterentwicklung bestehender und die Entwicklung gänzlich neuer Wirkstoffe unablässlich.

Beispiele für die neuesten Entwicklungen in der Tumorthherapie sind die Immuntherapie und das ADEPT-Konzept.

Die Immuntherapie umfasst die Markierung von Krebszellen durch monoklonare Antikörper³⁸, die nicht-spezifische Tumorthherapie durch Immun-Adjuvantien^{38a,b} und zukünftig die passive³⁹ und aktive⁴⁰ Impfung gegen Tumore.

Das ADEPT-Konzept (*Antibody-Directed Enzyme Prodrug Therapy*) umfaßt die enzymatische Umwandlung im Tumorgewebe von weitgehend untoxischen Verbindungen (Prodrugs) in möglichst hochzytotoxische Wirkstoffe (Drugs). Das Ziel ist eine lokale Freisetzung des Wirkstoffs im Tumorgewebe.^{41,42}

4 Duocarmycin

Das natürliche Antibiotikum (+)-CC-1065 (**15**) wurde 1978 von Mitarbeitern der *Upjohn-Company* erstmals aus Kulturen von *Streptomyces zelensis* isoliert.⁴³ Es zeigte in biologischen Screenings sowohl *in vitro* als auch *in vivo* eine enorm hohe Zytotoxizität, eine breitgefächerte antibiotische Wirksamkeit und eine starke Antitumoraktivität.⁴⁴ Die aussergewöhnliche Struktur des (+)-CC-1065 setzt sich aus drei substituierten Pyrrolo[2,3-*e*]-indol-Einheiten zusammen, die jeweils über Amidbindungen miteinander verknüpft sind (Abbildung 7).

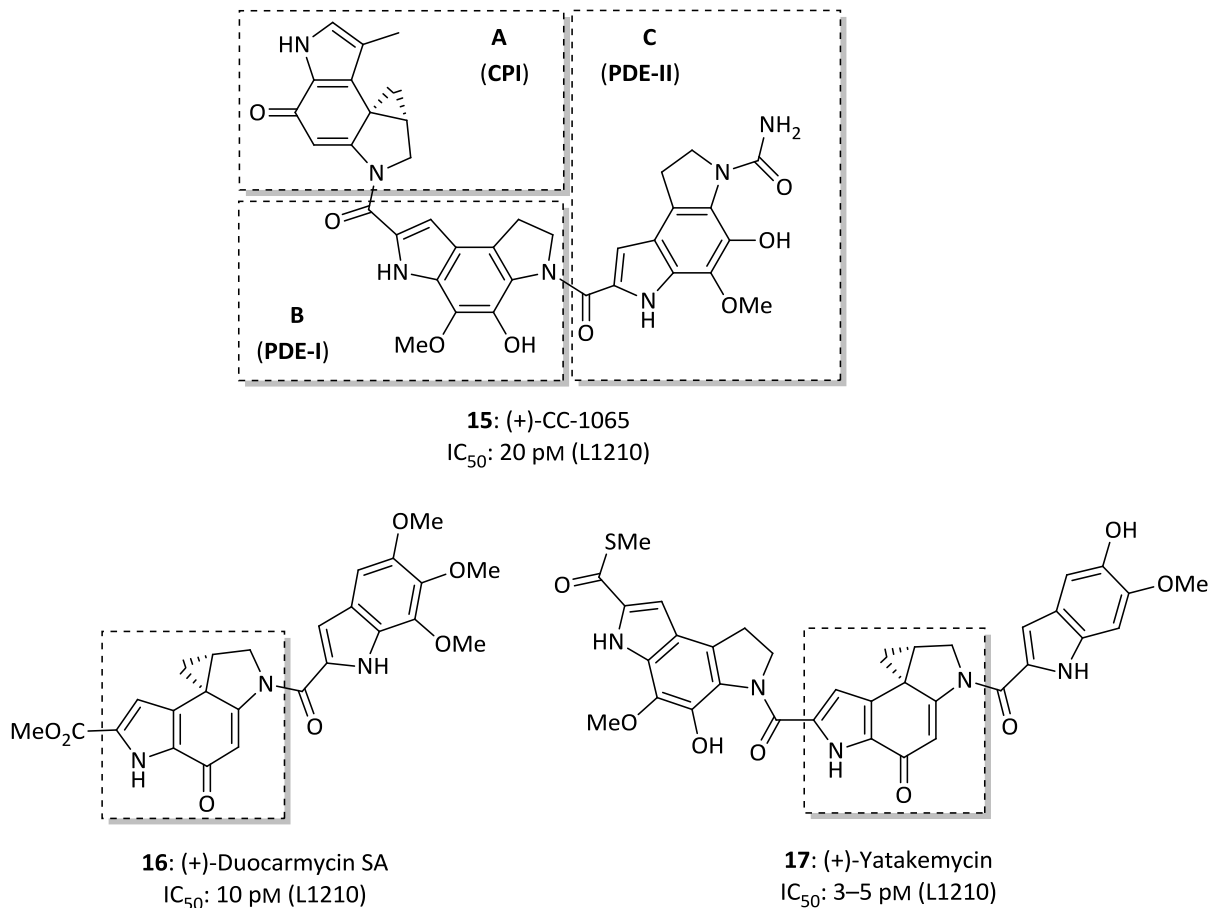


Abbildung 7: Die Alkylantien (+)-CC-1065 (**15**), (+)-Duocarmycin SA (**16**) und (+)-Yatakemycin (**17**).

Die Segmente **B** und **C** bestehen aus identisch substituierten 1,2-Dihydro-3*H*-pyrrolo[3,2-*e*]-indol-Systemen, die als PDE-I und PDE-II bezeichnet werden. Da sie eine hohe Affinität zu Doppelstrang-DNA besitzen, werden sie als DNA-bindende Einheiten beschrieben. Als wichtigstes Strukturelement im pharmakophoren Segment **A**, auch

als CPI (Cyclopropapyrroloindol) bezeichnet, befindet sich eine Spirocyclopropyl-cyclohexadienon-Struktur. Sie ist ebenfalls in den strukturell verwandten Duocarmycinen⁴⁵ (z.B. (+)-Duocarmycin SA (**16**)) und Yatakemycin⁴⁶ (**17**), isoliert aus anderen Streptomyccetenstämmen, zu finden. Letzteres stellt mit einem IC₅₀-Wert von 3 μM derzeit eines der potentesten Zytostatika dar. Innerhalb der Chemotherapeutika werden diese Verbindungen in die Klasse der Alkylantien (Kapitel B3) eingeordnet.

Die zytotoxische Wirkung des CC-1065 (**15**) und seiner Analoga beruht vermutlich auf einer sequenzspezifischen Alkylierung der DNA in AT-reichen Regionen. Hierbei addiert das Adenin-N-3 in der kleinen Furche doppelsträngiger DNA an das Brückenkopfatom (hier das am niedrigsten substituierte Kohlenstoffatom) der Spirocyclopropyleinheit (Abbildung 8).

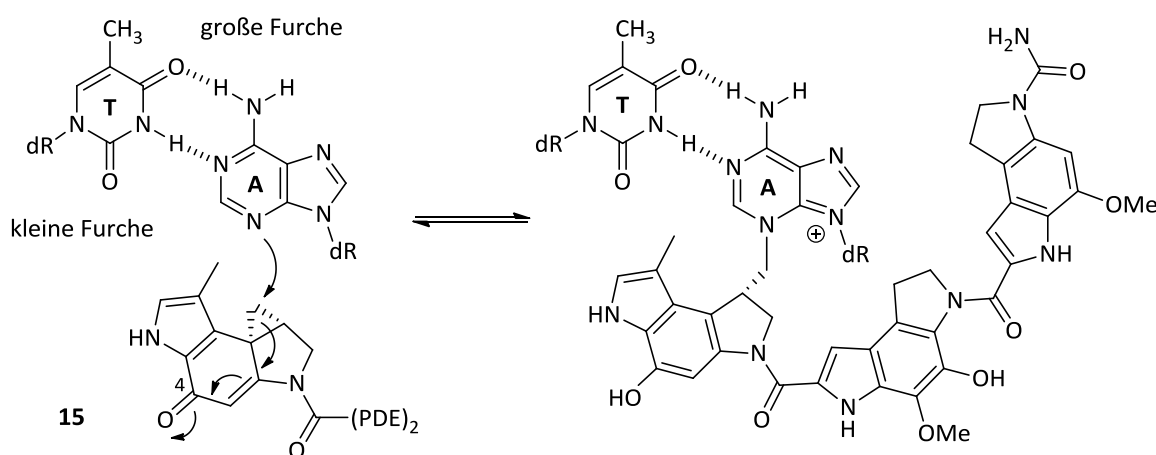


Abbildung 8: Mechanismus der DNA-Alkylierung durch CC-1065 (**15**) in der kleinen Furche.

Die lipophile Innenseite der gekrümmten Struktur des CC-1065 und seiner Analoga begünstigt dabei eine Wechselwirkung mit den Nukleobasen, während die hydrophile Außenseite die Einlagerung in die kleine Furche durch Wechselwirkungen mit den polaren Funktionalitäten des DNA-Rückgrates stabilisiert.

Zur Erklärung der beobachteten Alkylierungsselektivität wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt. *L. H. Hurley* postuliert in seinem Modell zunächst eine Protonierung der Carbonylfunktion am C-4-Atom, die aus einer günstig angeordneten Phosphatgruppe im flexiblen DNA-Rückgrat resultiert.⁴⁷ In Folge dessen ändere sich

die Konformation der DNA, wodurch das nukleophile N-3-Atom in einem günstigen Abstand zur elektrophilen Spirocyclopropyl-cyclohexadienon-Gruppe gelange. Gegen diese Hypothese sprechen jedoch, dass Strukturanaloga, die keine Carbonylgruppe am C-4-Atom besitzen, die gleiche Selektivität zeigen und ebenfalls alkylierend wirken, und laut Studien die Konformationsänderung der DNA bei der Bindung des Wirkstoffs nicht signifikant ist.⁴⁸

Von *D. L. Boger* stammt hingegen das Modell der konformativen Aktivierung (*conformational catalysis*),⁴⁹ in dem postuliert wird, dass die DNA-bindende Untereinheit über eine formspezifische Erkennung (*shape-selective recognition*) tief in die kleine Furche der DNA eindringt und dann über *van der Waals*-Kräfte an AT-reiche Sequenzen bindet. Die normalerweise elektrophile, hochreaktive Spirocyclopropyl-Gruppe ist durch eine Kreuzkonjugation mit dem vinylogenen Amid stabilisiert. Durch die mit der Bindung an die DNA einhergehende Konformationsänderung der Amidbindung, wird diese Stabilisierung jedoch aufgehoben und eine Konjugation mit der Cyclohexadienon-Einheit hergestellt.⁵⁰ Dies führt zu einer deutlichen Steigerung der Reaktivität gegenüber einem nukleophilen Angriff (*target-based activation*). Gestützt wird diese Hypothese durch Untersuchungen an den Strukturanaloga **18–21** (Abbildung 9).

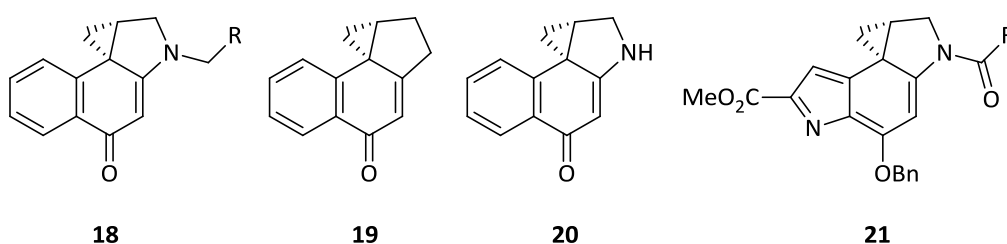


Abbildung 9: Verbindung **18–20** besitzen keine Amidfunktion, bei **21** erfolgte eine alternative Spirozyklisierung.

Verbindung **18** besitzt im Gegensatz zu den Duocarmycinen keine Amidbindung, die Spirocyclopropyl-Gruppe ist jedoch ebenfalls durch Kreuzkonjugation stabilisiert. Wie zu erwarten, zeigt **18** keine alkylierenden Eigenschaften, da aufgrund des Fehlens der Carbonylgruppe am verbindenden Amid keine Wechselwirkung mit DNA und somit keine Aktivierung der Spirocyclopropyl-Gruppe möglich ist. Der stabilisierende Effekt

des vinylogenen Amids konnte ebenfalls durch Untersuchungen an Verbindung **19**, dem das entsprechende Stickstoffatom fehlt, gezeigt werden. Wie zu erwarten war, zeigte **19** im Vergleich zu CBI eine um das 1000-fache erhöhte Reaktivität gegenüber nukleophiler Addition. Weitere Anhaltspunkte für die stabilisierende Wirkung der Konjugation des vinylogenen Amids lieferten Untersuchungen des Indols **21**. Da es über eine alternative Spirozyklisierung hergestellt wurde, fehlt in **21** das vinyloge Amid. In Einklang mit den Erwartungen zeigte sich, dass **21** gegenüber Duocarmycin SA (**16**) eine deutlich geringere Stabilität aufweist.⁴⁹

Im Gegensatz zu diesen experimentellen Befunden stehen allerdings von *J. P. Bowen* und *V. Barone* durchgeführte DFT-Berechnungen.⁵¹ Die Wissenschaftler konnten in ihren Berechnungen zeigen, dass eine Verdrillung der Amidbindung nur zu einer marginalen Änderung der Alkylierungsrate führt. Dies erklärt auch die Tatsache, dass Moleküle mit ähnlicher Verdrillung der Amidbindung sehr unterschiedliche Reaktivitäten zeigen. Für eine Steigerung der Reaktivität seien demnach vor allem Wechselwirkungen des Wirkstoffs mit der DNA, über nicht-kovalente Bindungen in der kleinen Furche, verantwortlich.⁵²

4.1 Analoga des Antibiotikums CC-1065 und der Duocarmycine

Obwohl CC-1065 (**15**) und die Duocarmycine herausragende Zytotoxizitäten zeigen, stellte sich in Tierversuchen an Mäusen heraus, dass sie aufgrund ihrer starken Nebenwirkungen nicht für eine klinische Anwendung geeignet sind. In therapeutischen Dosen trat bei CC-1065 (**15**) eine verzögerte, letale Hepatotoxizität und bei den Duocarmycinen eine hohe Myelotoxizität auf. Verschiedene natürliche (CPI, DA, DSA) und synthetische (CI, CBI, CBIQ, MCBI, MCCPI) Analoga ergaben zwar ähnlich hohe Zytotoxizitäten und teilweise ebenso eine Myelotoxizität, jedoch keine Hepatotoxizität.⁵³ Es wird daher angenommen, dass die Hepatotoxizität auf die Originalstruktur des CC-1065 (**15**) und nicht auf den zugrunde liegenden Wirkmechanismus zurückzuführen ist.⁵⁴

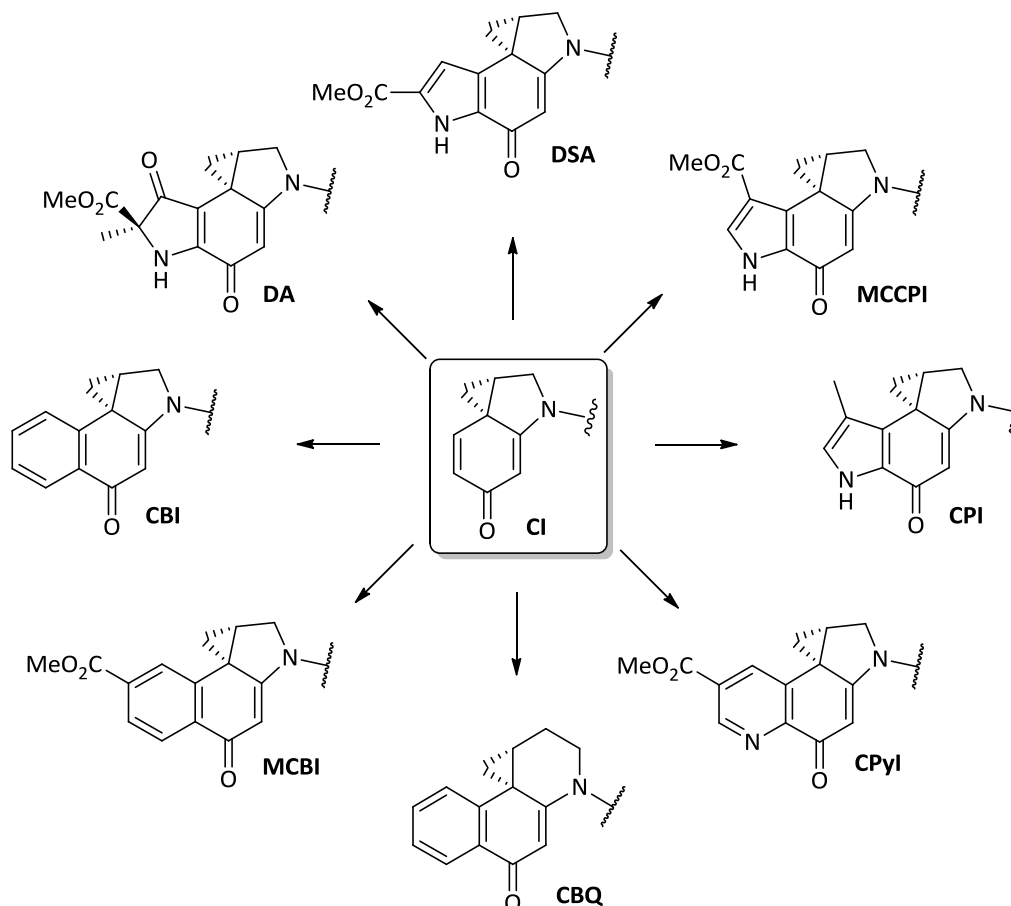


Abbildung 10: Analoga des CC-1065 mit der pharmakophoren CI-Einheit.

Durch die Aufklärung von Struktur-Wirkungsbeziehungen konnte festgestellt werden, dass eine direkte Beziehung zwischen der Solvolyselastabilität der pharmakophoren Einheit und der Zytotoxizität besteht.^{50,55} Es zeigte sich ein parabolischer Verlauf, demnach chemisch stabilere Verbindungen auch zytotoxischer sind, jedoch die Zytotoxizität ab einer bestimmten Stabilität wieder abnimmt. Duocarmycin SA (**16**) und Yatakemycin (**17**) liegen auf dem Maximum der Parabel. Als eine Erklärung für diesen Verlauf dient die Annahme, dass der Wirkstoff stabil genug sein muss, um ohne Solvolyse an den Wirkort transportiert werden zu können, um dann erst alkylierend zu wirken. Ist das Drug hingegen zu stabil, wird es zwar an den Wirkort transportiert, da die Alkylierungsgeschwindigkeit jedoch zu gering ist, erfolgt nur eine langsame Bindung an die DNA. Die Wirkung des Drugs ist somit geringer.

Neben der Variation der pharmakophoren Einheit wurde auch der Einfluss der DNA-bindenden Einheit der Duocarmycine und verwandter Verbindungen systematisch untersucht und die entsprechenden Zytotoxizitäten verglichen.^{54,56} Tabelle 1 zeigt

ausgewählte Beispiele DNA-bindender Einheiten kombiniert mit den pharmakophoren Gruppen DSA, CPI und CBI.

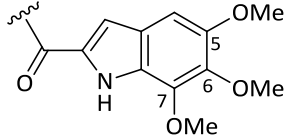
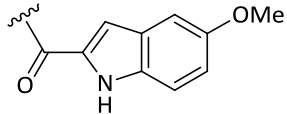
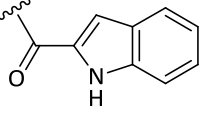
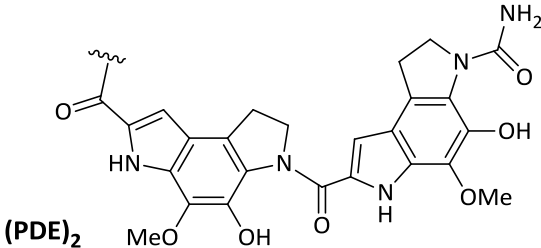
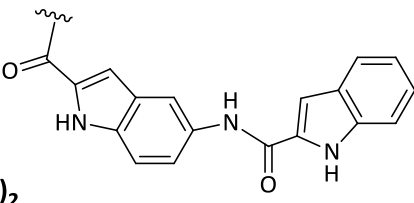
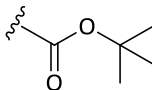
	DNA-bindende Einheit	IC ₅₀ (L1210) [pM]		
		DSA	CPI	CBI
1	TMI 	10	–	30
2	MMI 	12	–	–
3		65	200	5000
4	(PDE) ₂ 	–	20	–
5	(Ind) ₂ 	3	20–40	5–10
6		6 × 10 ³	3.3 × 10 ⁵	8 × 10 ⁴

Tabelle 1: Einfluß der DNA-bindenden Struktureinheit auf die Antitumoraktivität von DSA-, CPI- und CBI-Analoga.

Versuche zeigten, dass die Methoxysubstituenten an C-6 und C-7 nur geringen Einfluss auf die Zytotoxizität haben, die Methoxygruppe an C-5 jedoch essentiell für die biologische Wirksamkeit ist (Einträge 1–3). Die Bisindol-Derivate (Einträge 4 u. 5)

zeigen gegenüber den TMI-Derivaten eine um den Faktor drei bis sechs erhöhte Zytotoxizität. Dies lässt vermuten, dass diese proportional von der Größe der DNA-bindenden Einheit abhängt. Analoga ohne DNA-bindende Einheit zeigten hingegen eine 1000- bis 10 000-fach verringerte biologische Wirksamkeit (Eintrag 6).

Neben den Struktur-Wirkungsbeziehungen und dem Einfluss der DNA-bindenden Einheit wurde ebenfalls der Einfluss der Konfiguration der pharmakophoren Gruppe auf die Zytotoxizität untersucht. Es stellte sich heraus, dass Wirkstoffe mit unnatürlicher Konfiguration geringere (Duocarmycine) oder ähnliche (CC-1065) Zytotoxizitäten zeigten wie ihre natürlich vorkommenden Enantiomere.⁵⁷

Bei Duocarmycin A ist beispielsweise das natürliche (+)-Enantiomer (+)-**22** um einen Faktor 110 zytotoxischer als das (-)-Enantiomer (-)-**22** (Abbildung 11).⁵⁷

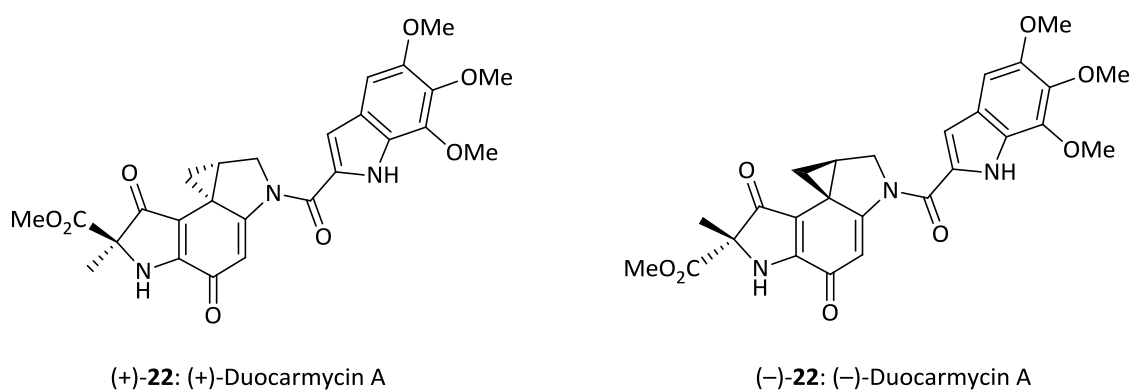


Abbildung 11: Die Duocarmycine (+)-Duocarmycin A ((+)-**22**) und (-)-Duocarmycin A ((-)-**22**).

Enantiomere orientieren sich genau entgegengesetzt gegenüber Duplex-DNA. Diese logische Schlussfolgerung steht in Einklang mit der Beobachtung, dass natürlich konfigurierte Wirkstoffe mit DNA-bindender Einheit ein Adenin am 3'-Ende einer AT-reichen Region und Wirkstoffe mit unnatürlicher Konfiguration ein Adenin am 3'-Ende des komplementären Stranges binden.⁵⁴

Einige Vertreter der synthetischen Duocarmycine fanden aufgrund ihrer hervorragenden *In-vitro*-Ergebnisse Zugang zu klinischen Studien (Abbildung 12).

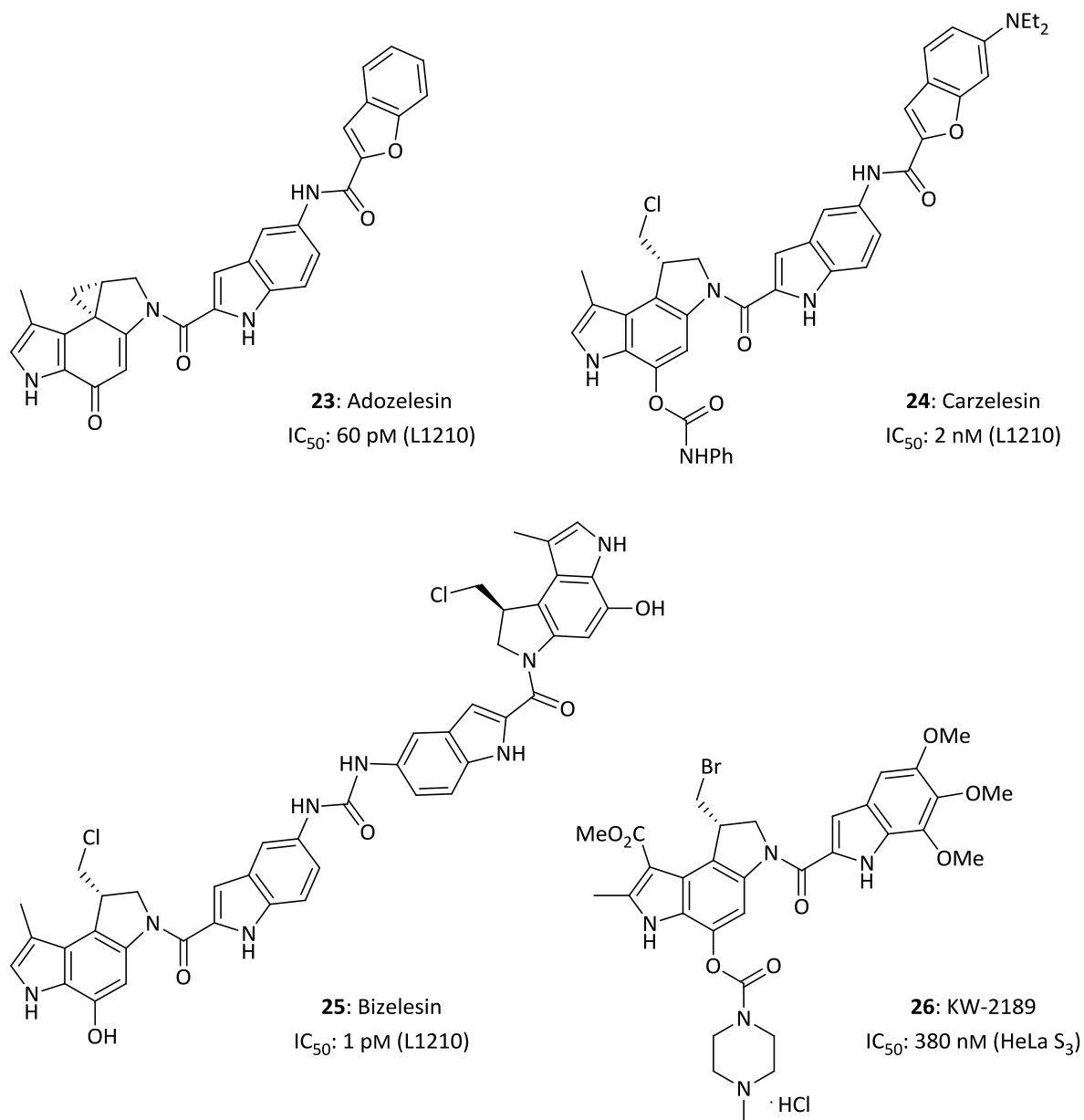


Abbildung 12: In klinischen Phasen getestete Duocarmycin-Analoga: Adozelesin (**23**), Carzelesin (**24**), Bizelesin (**25**) und KW-2189 (**26**).

Während Adozelesin (**23**)⁵⁸ bereits die Spirocyclopropyl-Gruppe trägt, stellen Carzelesin (**24**)⁵⁹, Bizelesin (**25**)⁶⁰ und KW-2189 (**26**)⁶¹ *seco*-Vorstufen dar, aus denen die aktiven Spezies erst *in situ* gebildet werden. Wie bei anderen Duocarmycinen bereits bekannt, stellte sich auch bei diesen Verbindungen, mit Ausnahme von Bizelesin (**25**), eine ausgeprägte Myelotoxizität heraus.^{58–61} Die klinischen Studien wurden daher nur für Letzteres weitergeführt.

4.2 *Seco*-Verbindungen und Prodrugs einiger Duocarmycin-Analoga

Verbindungen vom Typ **27** oder **29**, obwohl sie keine Spirocyclopropyl-Einheit im Molekül tragen, zeigen ähnliche Toxizitäten und Selektivitäten wie der Wirkstoff (**28**) selbst.^{41d,54} Es wird daher angenommen, dass zunächst eine Generierung des Cyclopropanrings *in situ* durch *Winstein-Aryl-3'*-Spirozyklisierung⁶² und erst dann eine Alkylierung der DNA erfolgt (Abbildung 13).

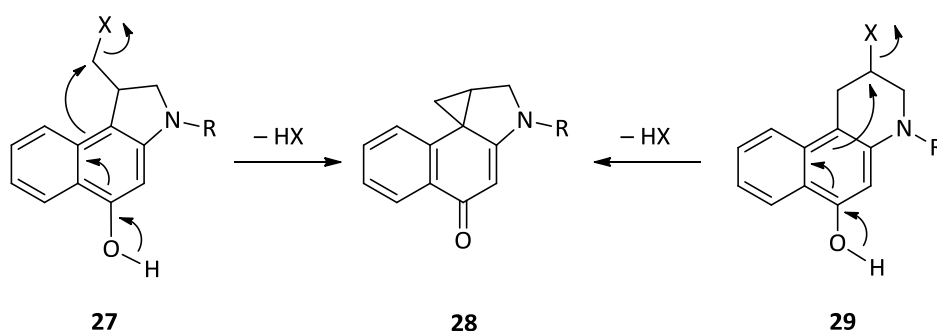


Abbildung 13: *Winstein-Aryl-3'*-Spirozyklisierung der *seco*-CBI-Derivate **27** und **29**.

Da die phenolische Hydroxyfunktion aufgrund des Zyklisierungsmechanismus essentiell für die Bildung der aktiven Spezies ist, sollte eine Blockade somit die *seco*-Drugs **27** und **29** in wesentlich weniger toxische Vorstufen, die detoxifizierten Prodrugs, überführen.⁶³

Von *W. A. Denny* stammt der Ansatz der *Gene-directed Enzyme Prodrug Therapie* (GDEPT). Dabei wurden Krebszellen genetisch mit einem Vektor so verändert, dass diese das Enzym Nitroreduktase produzierten. Als Prodrug wurde ein als Carbamat geschütztes Amino-*seco*-CBI-Derivat eingesetzt (Abbildung 14).⁶⁴

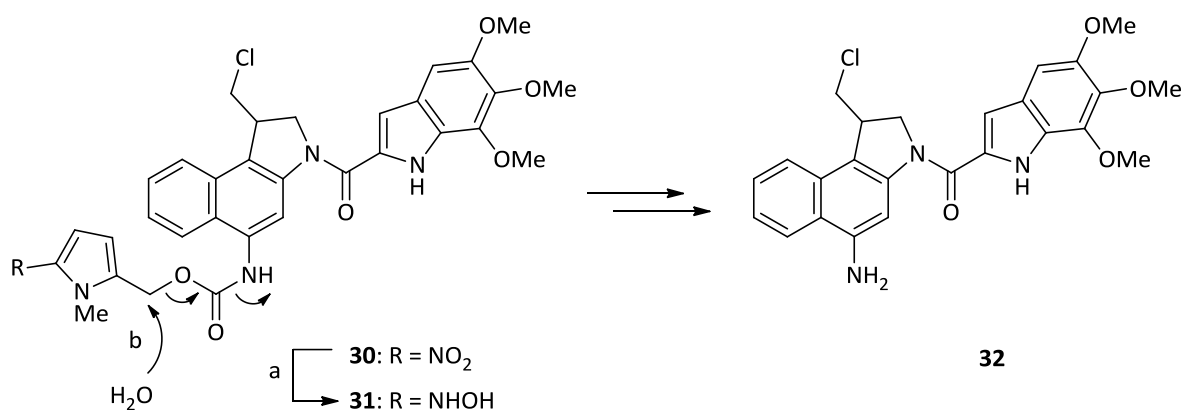


Abbildung 14: Reduktion des Prodrugs **30** durch Nitroreduktase (a) und anschließende Hydrolyse zum zytotoxischen *seco*-Drug **32** (b).

Dieses sollte über die in den Krebszellen exprimierte Nitroreduktase in die entsprechende *seco*-Form überführt werden und somit eine selektive Alkylierung erfolgen. Das Prodrug **30** zeigte jedoch im Vergleich von transfizierten SKOV-3-Zellen mit unbehandelten Zellen lediglich eine 20-fach verringerte Zytotoxizität. Untersuchungen an weiteren Analoga lieferten nur um bis zu 87-fach verringerte Zytotoxizitäten.⁶⁵ Dies deutet auf eine nur unzureichende Aktivierung durch das Enzym hin und stellt keinen zufriedenstellenden Zytotoxizitätsunterschied dar.

Einen anderen Ansatz stellt die Modifikation der DNA-bindenden Einheit dar. Das Konzept sieht vor, diese mit einer enzymatisch spaltbaren Gruppe zu schützen, so dass sie nicht mehr mit DNA interagieren kann. Wenn dieses Prodrug gespalten wird, soll die DNA-bindende Einheit frei werden, der Wirkstoff in die kleine Furche eindringen, und an die DNA binden.

Y. Wang untersuchte Prodrugs, bei denen die DNA-bindenden Einheiten durch einen peracetylierten Glucuronsäure-Methylester⁶⁶ blockiert werden sollten (Abbildung 15).

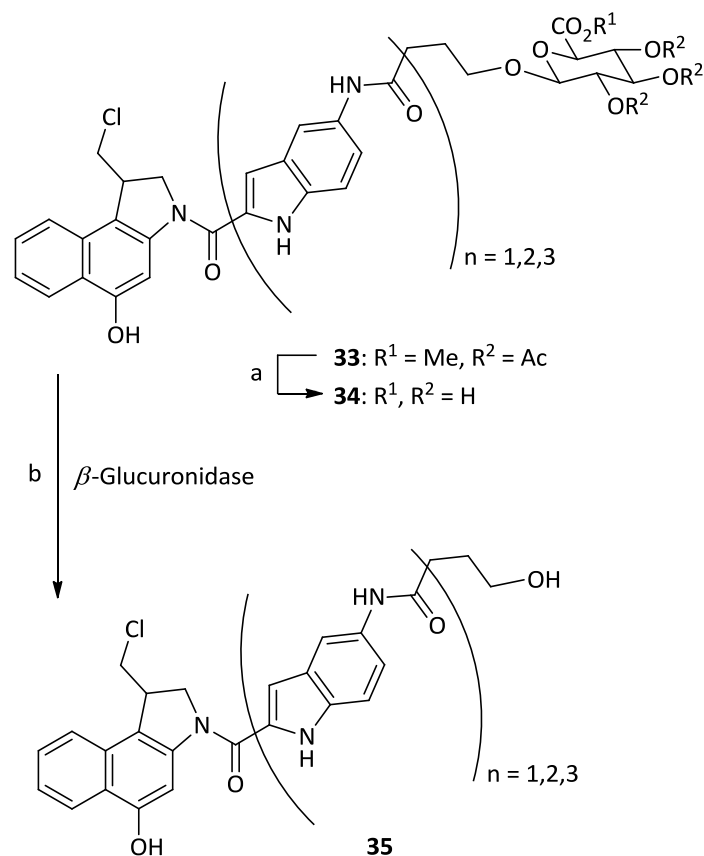


Abbildung 15 Durch einen peracetylierten Glucuronsäure-Methylester detoxifizierte Prodrugs **33**.

Es zeigte sich jedoch für verschiedene Prodrugs **33** kein signifikanter Unterschied der Zytotoxizitäten gegenüber den entsprechenden *seco*-Drugs **35**. Mögliche Erklärungen dafür sind die unzureichende Abspaltung der Acetat-Gruppen durch eine Esterase oder dass **34** ein schlechtes Substrat für die β -Glucuronidase darstellt. Des Weiteren muss hinterfragt werden, ob dieses Konzept der Detoxifizierung von *seco*-Drugs überhaupt sinnvoll ist, da kein Unterschied in den Zytotoxizitäten zwischen mit und ohne Enzyme inkubierten Prodrugs festzustellen war. Dies deutet darauf hin, dass die eingeführten Gruppen nicht geeignet sind, ein Eindringen in die DNA zu verhindern.

Im Arbeitskreis *L. F. Tietze* wurden in den letzten Jahren erfolgreich zahlreiche Duocarmycin-Analoga synthetisiert und hinsichtlich ihrer biologischen Wirksamkeit untersucht.^{41,67,68} Im Gegensatz zu anderen Arbeitsgruppen erfolgt eine Detoxifizierung dabei durch eine Verknüpfung der phenolischen Hydroxyfunktion mit Glykosiden. Die entstandenen Prodrugs können anschließend durch Antikörper-Glycohydrolase-Konjugate (ADEPT) oder tumorassoziierte β -D-Glucuronidase (PMT)

zu den entsprechenden *seco*-Drugs gespalten werden. Neben einer Zytotoxizität der *seco*-Drugs im nM bis μ M-Bereich ist ein QIC_{50} -Wert über 1000 Voraussetzung für eine mögliche therapeutische Anwendung. Die Forschung konzentrierte sich dabei vor allem auf CBI und *anti*-Methyl-CBI-Analoga, die mit unterschiedlichen Glykosiden und DNA-bindenden Einheiten gekuppelt wurden (Abbildung 16).

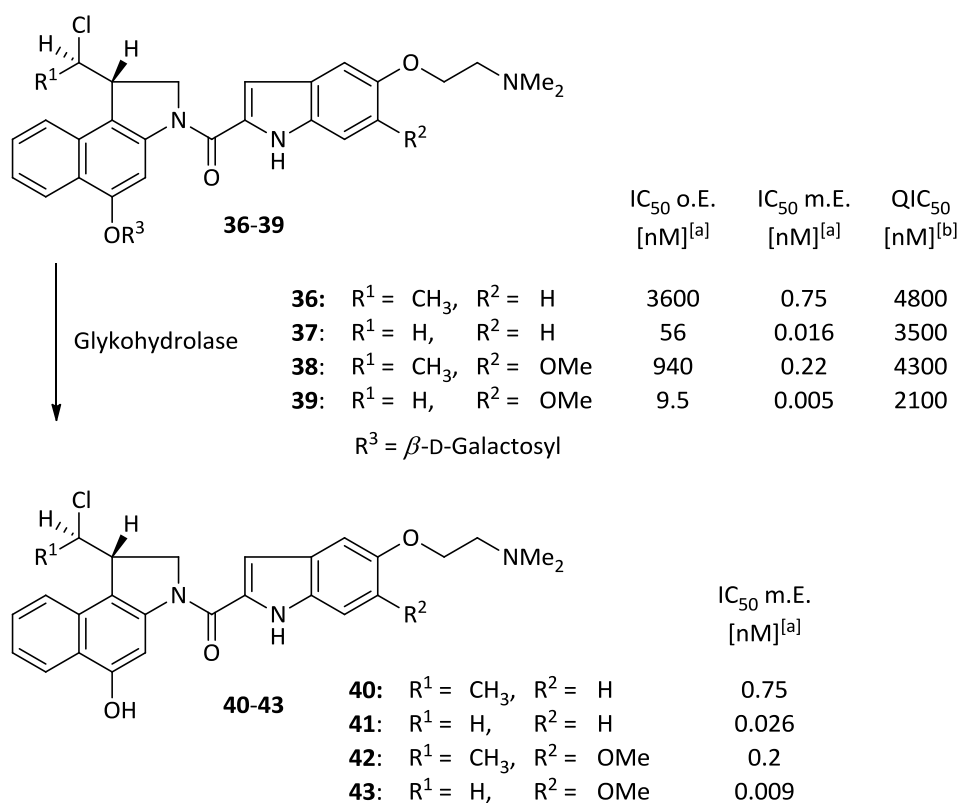


Abbildung 16: Duocarmycin-analoga, glykosidische Prodrugs aus dem Arbeitskreis Tietze, die zunächst mit Hilfe entsprechender Glykohydrolasen zu den *seco*-Drugs aktiviert werden, welche darauf folgend *in situ* zu den entsprechenden Drugs zyklisieren. [a] Bestimmung der IC_{50} -Werte mittels Klonogenitätsassays an der Lungenkrebszelllinie A549; [b] $QIC_{50} = IC_{50}$ des Prodrugs / IC_{50} des Prodrugs in Anwesenheit des spaltenden Enzyms. o.E. = ohne Enzym, m.E. = mit Enzym.

Um die Wahrscheinlichkeit einer direkten Alkylierung der DNA durch das Prodrug zu verringern, wurde der sterische Anspruch an der pharmakophoren Einheit durch Einführung einer Methyl-Gruppe erhöht. Die Zytotoxizitäten der CBI-Prodrugs (**37**, **39**) und *seco*-Drugs (**41**, **43**) liegen daher deutlich über denen der Methyl-Prodrugs (**36**, **38**) und *seco*-Drugs (**40**, **42**). Der Vergleich der QIC_{50} -Werte der Methyl-Prodrugs **36** und **38** ($QIC_{50} = 4800$ bzw. 4300) mit den CBI-Prodrugs **37** und **39** ($QIC_{50} = 3500$ bzw.

2100) macht deutlich, dass die Einführung der sterisch anspruchsvollen Methylgruppe eine direkte Alkylierung der DNA durch das Prodrug vermindern kann, ohne dass die Wirksamkeit des *seco*-Drugs ebenfalls proportional abnimmt. Des Weiteren wurde deutlich, dass neben dem Pharmakophor, die Wahl der Zucker- und DNA-bindenden Einheit für die biologische Aktivität von Bedeutung sind. Hier zeigten Kupplungen mit einem Galactosyl-Rest und DMAI ($R^2 = H$) oder DMMI ($R^2 = OMe$) die besten biologischen Aktivitäten.

Bis dahin unerreichte QIC_{50} -Werte von bis zu einer Million und Zytotoxizitäten des *seco*-Drugs im femtomolaren Bereich konnten in Arbeiten von *J. M. von Hof* mit bifunktionalen Prodrugs ohne DNA-bindende Einheit erreicht werden (Abbildung 17).⁶⁹

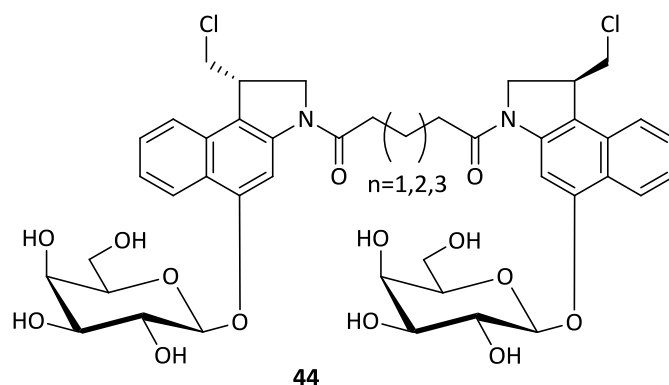


Abbildung 17: Im Arbeitskreis *Tietze* synthetisierte Dimere.

Im Gegensatz zu den bisher bekannten Wirkstoffen zeigten bifunktionale Verbindungen ohne DNA-bindende Einheit keinerlei Wechselwirkungen mit Doppelstrang DNA.⁷⁰ Mit Hilfe von ABPP-Studien konnte jedoch das Enzym Aldehyddehydrogenase 1A1 als Target identifiziert werden. Obwohl die Bindung überraschenderweise nicht an das aktive Zentrum erfolgt, konnte dennoch eine Inhibierung des Enzyms festgestellt werden.

5 Acronycin

Das Acridon-Alkaloid Acronycin (**45**) wurde zuerst 1948 aus der Pflanze *Acronychia baueri* Schott (Rutaceae) isoliert.⁷¹ Es zeigte in biologischen Screenings eine breitgefächerte Wirksamkeit gegenüber einer Vielzahl an Tumoren⁷² und wurde daraufhin bis in die klinische Phase 2 gebracht, aufgrund lediglich moderater Zytotoxizität und sehr geringer Löslichkeit jedoch nicht weiter verfolgt.⁷³

Es wird angenommen, dass **45** intermediär unter Bildung des instabilen Epoxids **46** toxifiziert wird, welches dann als Alkylans der DNA wirkt.⁷⁴ Dementsprechend wurde versucht, Löslichkeit und Aktivität durch Modifikationen des Pyran- und des A-Rings zu steigern und gleichzeitig das Reaktionsverhalten des Epoxids **46** gegenüber Nukleophilen bei gesteigerter Stabilität nachzuahmen (Abbildung 18).

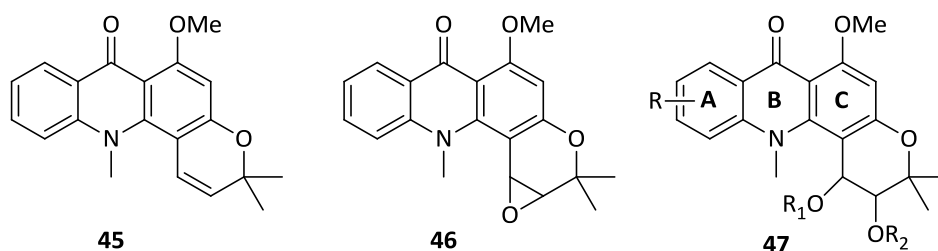
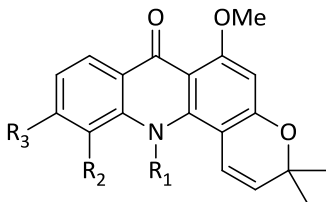


Abbildung 18: Acronycin (**45**), Acronycin-Epoxid (**46**) und Derivate **47**.

5.1 Analoga des Acronycins **45** durch Modifikation des A-Rings

Durch eine Variation der Substitutionen am A-Ring des Acronycins (**45**) konnten Aussagen über Struktur-Wirkungsbeziehungen erzielt werden (Abbildung 19). Es zeigte sich, dass die Einführung einer Methylgruppe am Stickstoff nur einen geringen Einfluss auf die Zytotoxizität hat und somit vermutlich keine Auswirkungen auf die Wirkweise hat.^{75,76} Die Einführung einer Nitrofunktion in **49** und **50** führte im Vergleich zum Acronycin (**45**) zu einer leichten Herabsetzung der Zytotoxizität. Derivate mit Amino- (**51**) oder Methoxyfunktionen (**52**, **53**) zeigten etwas höhere Zytotoxizitäten, die sich aber immer noch in der gleichen Größenordnung befanden.

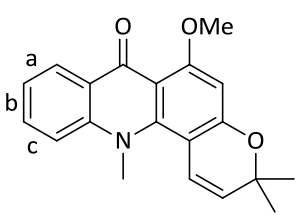
Das Substitutionsmuster am A-Ring scheint somit nur einen marginalen Einfluss auf die Zytotoxizität zu haben.



				IC ₅₀ (L1210) [μM]
45	R ₁ = CH ₃ ,	R ₂ = H	R ₃ = H	23.0
48	R ₁ = H,	R ₂ = H	R ₃ = H	17.6
49	R ₁ = CH ₃ ,	R ₂ = NO ₂	R ₃ = H	39.3
50	R ₁ = H,	R ₂ = NO ₂	R ₃ = H	32.7
51	R ₁ = CH ₃ ,	R ₂ = NH ₂	R ₃ = H	18.8
52	R ₁ = CH ₃ ,	R ₂ = OMe	R ₃ = H	17.2
53	R ₁ = CH ₃ ,	R ₂ = OMe	R ₃ = OMe	15.5

Abbildung 19: Analoga des Acronycins, substituiert am A-Ring.

Es ist durch eine Vielzahl an Beispielen belegt, dass große, koplanare aromatische Chromophore für eine gute Wechselwirkung mit der DNA verantwortlich sind.⁷⁷ Da für Acronycin (**45**) eine Alkylierung der DNA als Wirkmechanismus angenommen wird, wurde der Einfluss einer verstärkten Wechselwirkung auf die Zytotoxizität durch eine Erweiterung des aromatischen Grundkörpers untersucht (Abbildung 20).⁷⁸



	IC ₅₀ (L1210) [μM]
Acronycin (45)	23.0
Benzo[<i>a</i>]acronycin	2.5
Benzo[<i>b</i>]acronycin	1.9
Benzo[<i>c</i>]acronycin	12.1

Abbildung 20: Analoga des Acronycins.

Die Vergrößerung des aromatischen Ringsystems des A-Rings, linear zur b-Seite und gewinkelt zur a-Seite, führte zu einer Steigerung der Zytotoxizität um den Faktor 12 bzw. 9. Eine gewinkelte Verknüpfung an der c-Seite hingegen führte lediglich zu einer Verdoppelung der Aktivität. Dies steht im Einklang mit dem angenommenen Mechanismus, für den eine Bioaktivierung der Doppelbindung des Pyran-Rings und anschließender Alkylierung der 2-Aminofunktion des Guanins der DNA angenommen wird.⁷⁷ Dem positiven Effekt einer Erweiterung des Grundgerüsts steht im letzten Fall

der schlechtere Zugang zur Doppelbindung durch die sterische Hinderung des zusätzlichen aromatischen Rings gegenüber.⁷⁹

5.2 Analoga des Acronycins **45** durch Modifikation des Pyran-Rings

Die Identifizierung der Doppelbindung als entscheidene Struktureinheit und die Entdeckung von Acronycin-Epoxid (**46**) als vermutlich aktive Spezies führte zu dem Ansatz, dessen Reaktionsverhalten gegenüber Nukleophilen nachzuahmen und gleichzeitig die Stabilität zu verbessern.⁷⁷ Es wurden daher eine Reihe an *cis*-Diolen und *cis*-Ethern auf ihre biologische Wirksamkeit untersucht (Abbildung 21).⁸⁰

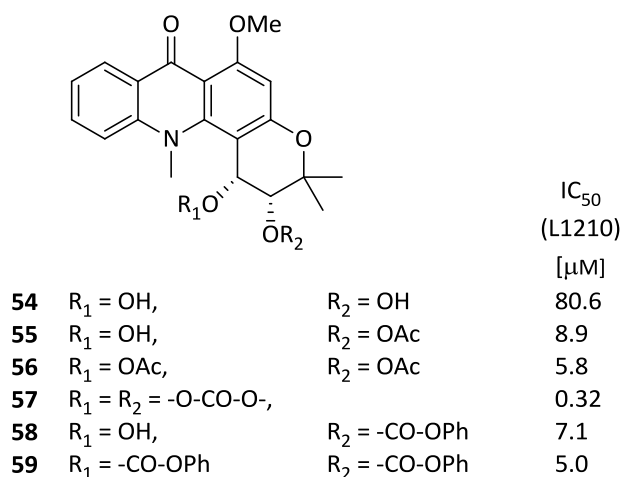
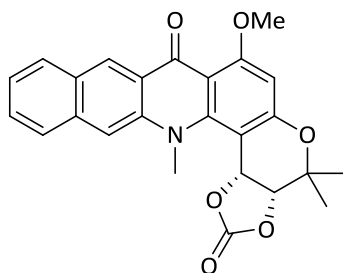


Abbildung 21: Analoga des Acronycins substituiert am Pyran-Ring.

Das Hydrolyseprodukt des Acronycin-Epoxids (**46**), das *cis*-Diol **54**, zeigte erwartungsgemäß eine verschlechterte Zytotoxizität gegenüber Acronycin (**45**). Verschiedene Mono- und Diester jedoch zeigten eine Steigerung der biologischen Aktivität um bis zu das Vierfache. Eine Steigerung um den Faktor 75 konnte durch die Bildung des Carbamats erreicht werden.

Das bisher potenteste Analogon **60** des Acronycins besitzt folgerichtig einen zusätzlichen aromatischen Ring, linear verknüpft mit dem Acridon-Grundgerüst, und ein Carbamat als gute Abgangsgruppe gegenüber Nukleophilen (Abbildung 22).⁸¹



60 IC_{50} : 0.014 μ M (L1210)

Abbildung 22: Bisher potentestes Acronycin-Derivat **60**.

5.3 Dimere Strukturen des Acronycins (**45**)

Dimere Strukturen zeigen gegenüber den Monomeren oft eine stark erhöhte biologische Aktivität (s. Kapitel B4.2). Beispiele sind die Bisindolderivate Toxiferin und Tubocurarin⁸² oder der DNA-bindende Wirkstoff Ditercalinium.⁸³

Es wurde daher versucht, die biologische Aktivität durch Bildung von Dimeren, verknüpft durch eine Ether-Brücke an der phenolischen Hydroxyfunktion, zu steigern (Abbildung 23).⁸⁴

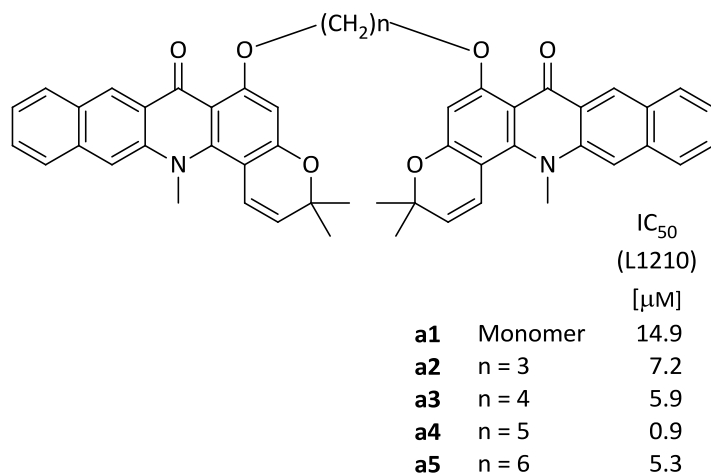


Abbildung 23: Dimere des Benzo[*b*]acronycins.

Die synthetisierten Dimere zeigten gegenüber dem Monomer eine um bis zu sechzehnfach erhöhte Zytotoxizität. Eine Steigerung um mehrere Größenordnungen wie bei den in der Arbeitsgruppe *Tietze* entwickelten Duocarmycin-Dimeren⁶⁹ konnte jedoch nicht erreicht werden.

6 Hybridmoleküle

Naturstoffe spielen seit jeher eine große Rolle bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe. Es wird geschätzt, dass im Bereich der Krebstherapeutika etwa 60% der in den letzten Jahren zugelassenen Wirkstoffe Naturstoffe, deren Derivate oder Analoga sind.⁸⁵ Die Zahl der Naturstoffe ist, obwohl natürlich sehr groß, letztlich jedoch begrenzt. Eine Kombination verschiedener Naturstoffe, oder Teile derer, zu Hybridmolekülen gewährt hingegen Zugang zu einer nahezu unbegrenzten Zahl an Stoffen mit vielfältigen, verschiedenen Eigenschaften. Hybridmoleküle zeigen im Vergleich zu ihren Stammverbindungen oft neuartige biologische Eigenschaften. Dies macht sie von besonderem Interesse für die Entdeckung neuer Wirkstoffe und Wirkmechanismen.⁷

Das Prinzip einzelne Naturstoffe zu Hybriden zu verbinden ist bereits in der Natur zu finden. Ein Beispiel dafür ist der natürlich vorkommende Hybridnaturstoff Thiomarinol (**68**), der aus dem Meeresbakterium *Alteromonas rava* sp. nov. SANK 73390 isoliert wurde (Abbildung 24).⁸⁶

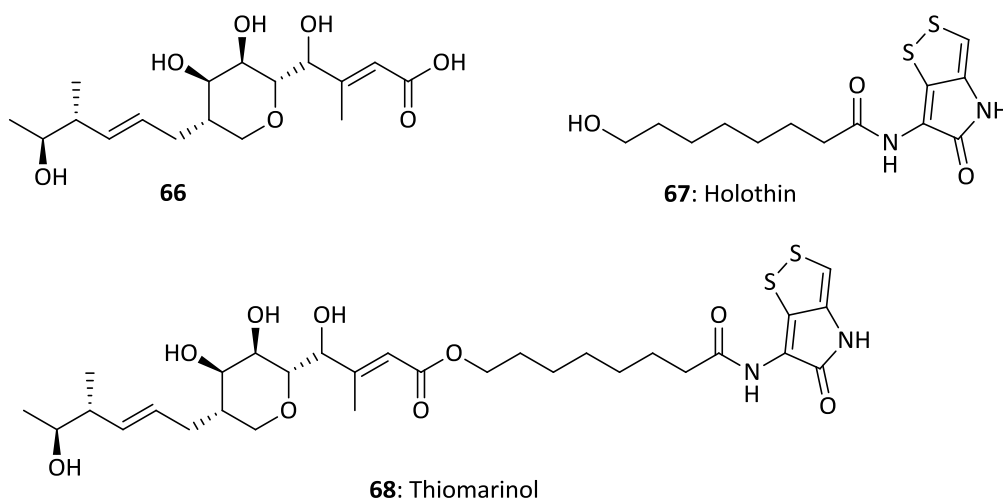


Abbildung 24: Der Naturstoff Thiomarinol (**68**) und seine Stammverbindungen.

Er zeigt gegenüber seinen Stammverbindungen, dem Pseudodomoinsäure C-Derivat **66** und Holothin **67**, eine deutlich gesteigerte antimikrobielle Aktivität und vereint dabei Wirkspektren beider Mutterverbindungen.

Ein Beispiel für die Verknüpfung ganzer Naturstoffe zu neuartigen, synthetischen Hybridmolekülen ist der Geldanamycin-Östradiol-Hybrid **71** (Abbildung 25).⁸⁷

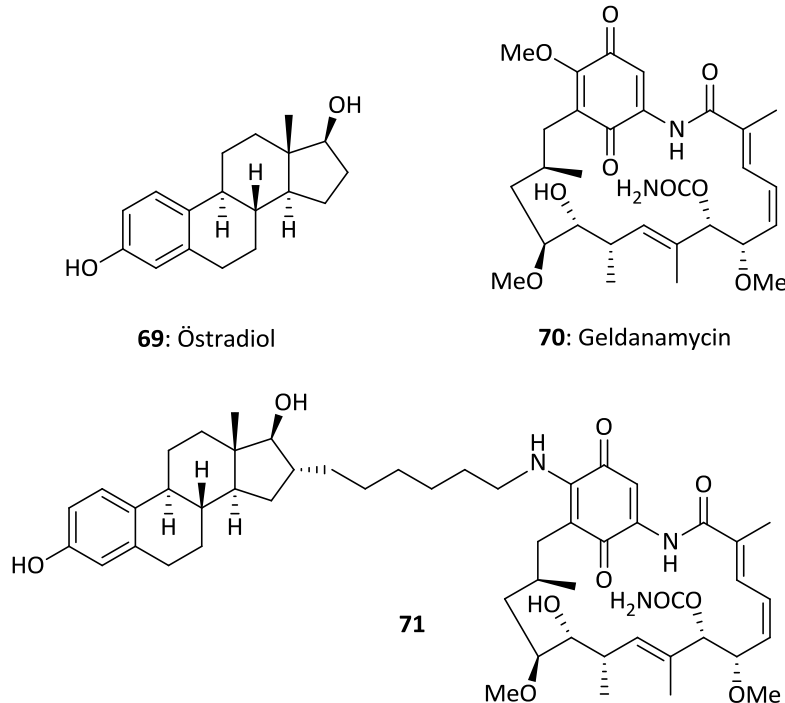


Abbildung 25: Östradiol (**69**), Geldanamycin (**70**) und deren Hybridstruktur **71**.

Geldanamycin (**70**) ist ein Asamycin-Antibiotikum, isoliert aus *Streptomyces hygroscopicus*. Es bindet an das Hsp90-Chaperonsystem und bewirkt dadurch eine Inhibierung einer Reihe von Signalproteinen. Von einer Verknüpfung von Geldanamycin (**70**) mit Östradiol (**69**) zu dem Hybridmolekül **71** versprach man sich eine selektive Hemmung des Östrogen-Rezeptors (ER). Erste Untersuchungen bestätigten, dass das Hybridmolekül **71** selektiv an das ER-Hsp90 bindet und andere Hsp90-verbundene Proteine nicht hemmt.

Ein weiteres Beispiel für die Verknüpfung zweier Naturstoffe sind die Hybridmoleküle **74** und **75** (Abbildung 26).⁸⁸ Dystamin A (**73**) ist einer der bis jetzt am meisten untersuchten DNA-Binder. Es zeigt eine hohe Sequenzspezifität und bindet selektiv an AT-reiche Regionen in der kleinen Furche.⁸⁹ DC-81 (**72**) ist ein Naturstoff der Pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-Gruppe. Durch einen nukleophilen Angriff der NH₂-Gruppe eines Guanins der kleinen Furche auf das Imin-Kohlenstoffatom bilden sie

leicht eine kovalente Bindung aus.⁹⁰ Die Kombination des Wirkstoffs DC-81 (**72**) mit dem "DNA-Binder" Distamycin A (**73**) konnte die Zytotoxizität erheblich gesteigert werden.

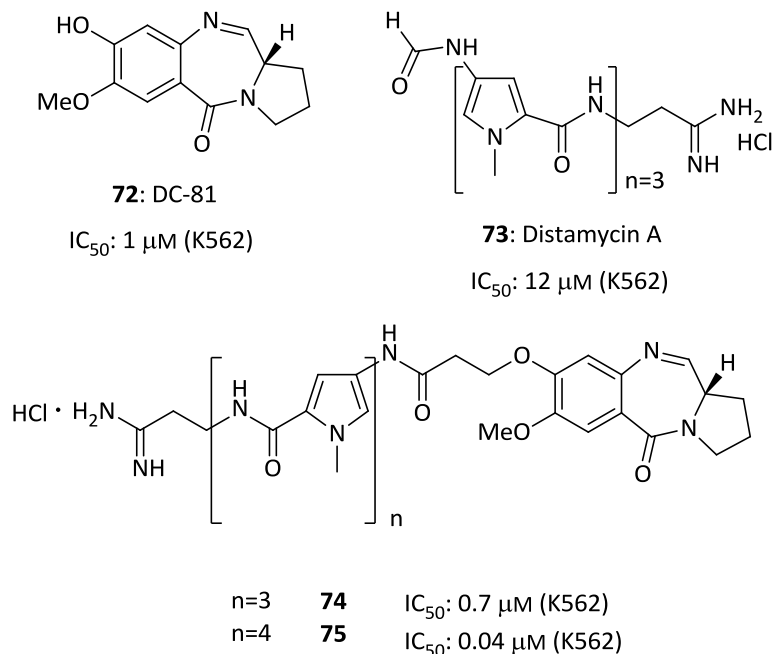


Abbildung 26: Hybride des Distamycin A (**73**) und DC-81 (**72**).

Ein Beispiel für die Verbindung von Teilstrukturen einzelner Naturstoffe sind die Moleküle **78** und **79** (Abbildung 27).⁹¹ Der Metabolit des Östradiols (**69**), 2-Methoxyöstradiol (**76**) ist einer der potentesten endogenen Tubulinpolymerisations-Inhibitoren. Er zeigt gute mitosehemmende Eigenschaften ohne dabei zytotoxisch auf umliegendes Gewebe zu wirken.⁹² Im Gegensatz dazu zeigt Colchicin (**77**) lediglich eine sehr geringe Selektivität bei gleichzeitig jedoch sehr hoher Zytotoxizität. Durch Kombination von Teilstrukturen der beiden Naturstoffe konnten die Hybridmoleküle **78** und **79** erhalten werden. Sie zeichnen sich durch eine zwei- bis dreifach gesteigerte Inhibition der Tubulin-Polymerisation gegenüber ihren Stammverbindungen aus.

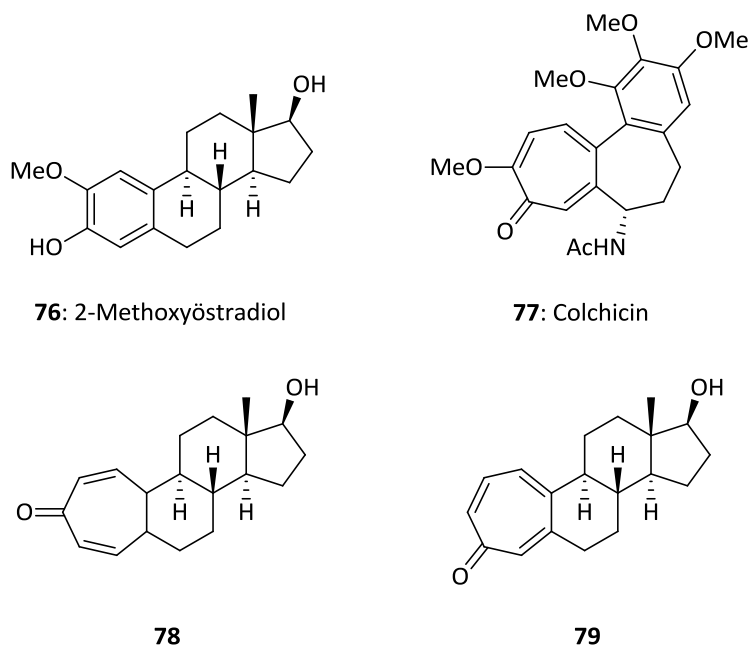


Abbildung 27: Die Tubulinpolymerisations-Inhibitoren 2-Methoxyöstradiol (**76**), Colchicin (**77**) und Hybridstrukturen **78** und **79**.

C AUFGABENSTELLUNG

1 Stand der Forschung zu Beginn der Arbeit

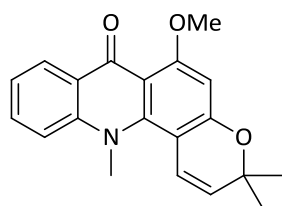
Die Chemotherapie ist neben der operativen Entfernung, der Strahlentherapie und dem neueren Ansatz der Krebsimmuntherapie eine der wichtigsten Behandlungsmöglichkeiten zur Bekämpfung maligner Tumore. Die Wirkungsweise von Chemotherapeutika beruht auf der Störung wichtiger Stoffwechselfvorgänge der Zellproliferation. Dies führt zum Zelltod stark proliferierender Zellen, wodurch neben Tumorzellen auch andere sich schnell teilende Zellen des Körpers, wie Haarwurzeln-, Knochenmarks- und Schleimhautzellen, betroffen sind. Die Nebenwirkungen, wie Haarausfall, Immunschwäche, Schleimhautentzündung, Fieber, Übelkeit und Erbrechen, sind erheblich und oft der limitierende Faktor einer Chemotherapie. Da jedoch nur eine sehr hohe Gabe an Zytostatika, appliziert in sehr kurzen Zeitintervallen, zum Erfolg führen kann,⁹³ ist die Synthese wirksamerer und besser verträglicher Wirkstoffe weiterhin Gegenstand der medizinischen Forschung.

Einen Ansatz zur Auffindung neuer Wirkstoffe stellen Hybrid-Naturstoffe dar. Durch die Kombination von Teilen bekannter Naturstoffe zu künstlichen Hybrid-Molekülen sollen neuartige Wirkstoffe mit bisher unbekanntem biologischen Eigenschaften entstehen.

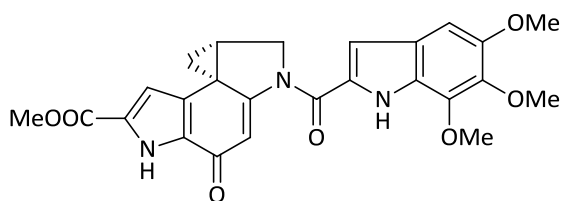
Acronycin (**45**) wurde bereits 1948 aus *Acronychia baueri* Schott (Rutaceae) isoliert (Abbildung 28).⁷¹ Es zeigte in biologischen Screenings eine breitgefächerte Wirksamkeit gegenüber einer Vielzahl an Tumoren und wurde daraufhin bis in die klinische Phase 2 gebracht, aufgrund lediglich moderater Zytotoxizität und sehr geringer Löslichkeit jedoch nicht weiter verfolgt (s. Kapitel B5).⁷²⁻⁷⁴

Duocarmycin SA (**16**) wurde 1986 aus *Streptomyces* sp. DO-113 isoliert.⁴³ Es zeigt gegenüber Acronycin (**45**) eine sehr viel höhere Zytotoxizität, führte jedoch zu

schweren Nebenwirkungen, wie Knochenmarksdepression, und ist deswegen für den klinischen Einsatz ebenfalls nicht geeignet (s. Kapitel B4).⁴⁴



45: Acronycin
IC₅₀: 23 μM (L1210)



16: (+)-Duocarmycin SA
IC₅₀: 10 pM (L1210)

Abbildung 28: Die Naturstoffe Acronycin (**45**) und (+)-Duocarmycin SA (**16**).

Ein neuartiges Acronycin-Duocarmycin-Hybridmolekül könnte die positiven Eigenschaften beider Naturstoffe verbinden und somit Zugang zu neuen Wirkstoffen gewähren.

2 Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit bestand in der Synthese und biologischen Evaluierung von neuartigen Acronycin-Duocarmycin-Hybriden vom Typ **80** (Abbildung 29). Hierzu sollte der Einfluss einer Derivatisierung am A-Ring auf die biologische Wirksamkeit untersucht werden. Die synthetisierten *seco*-Vorstufen **80a** und **80b** sollten *in situ* durch *Winstein*-Zyklisierung⁶² in die entsprechenden postulierten, toxischen Spezies **81a** und **81b** umgewandelt werden.

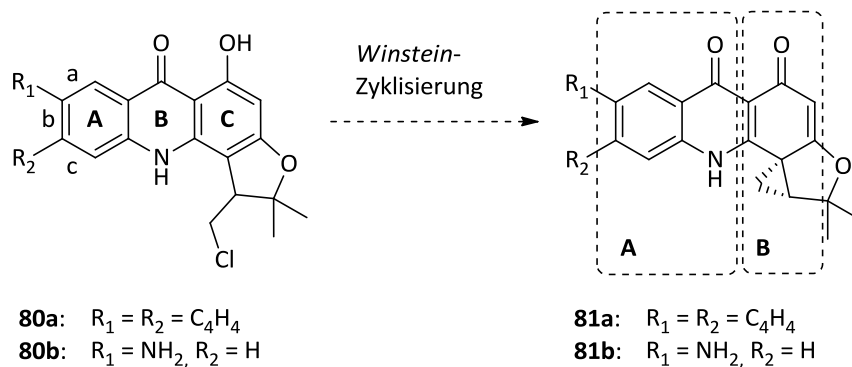


Abbildung 29: Die *seco*-Formen der Acronycin-Duocarmycin-Hybride **80a** und **80b**, sowie die postulierten aktiven Spezies **81a** und **81b** mit den Teilstrukturen des Acronycin (A) und Duocarmycin (B).

Aus früheren Arbeiten in der Arbeitsgruppe *Tietze*⁸ und anderen Arbeitsgruppen⁴⁹ war bekannt, dass eine Verknüpfung mit DNA-bindenden Einheiten, wie beispielsweise dem DMAI-Carbonsäure-Hydrochlorid (**84**), oder die Bildung von Dimeren^{8b} zu einer erheblichen Steigerung der biologischen Wirksamkeit führen können. Es sollten daher modifizierte Hybride vom Typ **82** und **85**, die DMAI als Seitenkette enthalten, sowie dimere Strukturen wie **83** und **86** synthetisiert und auf ihre biologische Wirksamkeit hin untersucht werden (Abbildung 30).

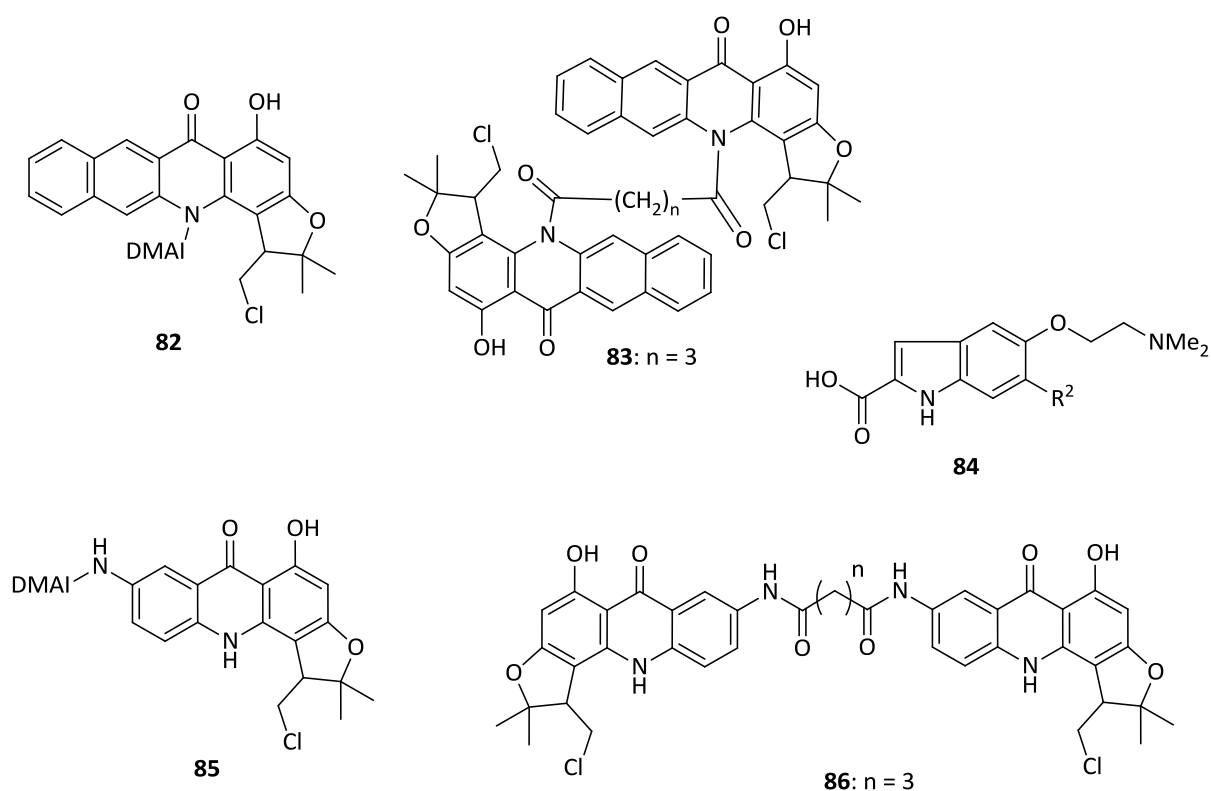


Abbildung 30: Weitere Syntheseziele dieser Arbeit.

Zusammenfassend ergaben sich folgende Teilaufgaben:

- Entwicklung einer Synthese von neuartigen Acronycin-Duocarmycin-Hybriden vom Typ **80**
- Synthese von Acronycin-Duocarmycin-Hybriden **82** und **85** mit DMAI-Seitenkette
- Synthese von dimeren Strukturen **83** und **86**
- *In-vitro*-Untersuchungen zur Zytotoxizität aller neu synthetisierten Verbindungen

3 Planung der Arbeit

Die Retrosynthese der Acronycin-Duocarmycin-Hybride **80** ist in Abbildung 31 dargestellt. Der Synthesepfad sieht zunächst eine Kondensation der Säure **88** mit Phloroglucin (**89**) zur Darstellung des Acridon-Grundgerüsts vor. Nach anschließender regioselektiver Bromierung sollte die Kupplung mit dem Epoxid **91** die Zyklisierungsvorstufe **87** liefern. Diese sollte anschließend zum *seco*-Drug **90** umgewandelt werden.

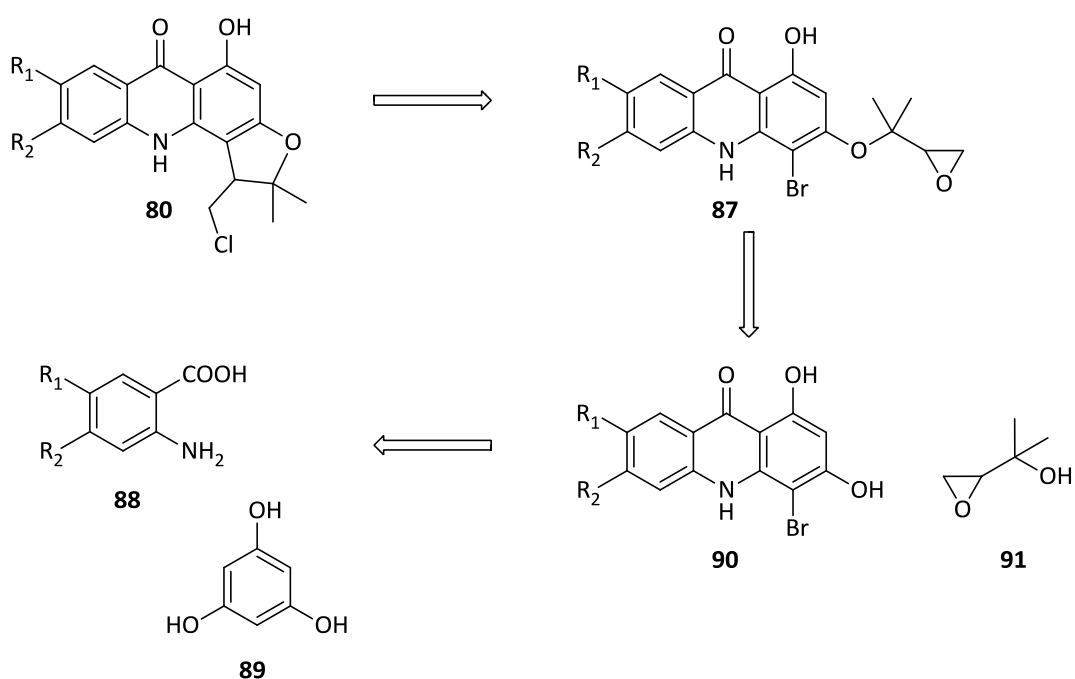


Abbildung 31: Retrosynthese der Acronycin-Duocarmycin-Hybride **80**.

Die Kupplung mit DMAI (**84**) als DNA-bindende Einheit und die Bildung von Dimeren sollte in Anlehnung an im Arbeitskreis *Tietze* etablierte Methoden erfolgen.⁸

D DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE

1 Synthese der Benzo[*b*]acronycin-Duocarmycin-Hybride1.1 Syntheseroute I zur Darstellung von **101**

Die Synthese des Benzo[*b*]acronycin-Duocarmycin-Hybridmoleküls **80a** sollte ausgehend von kommerziell erhältlicher 3-Hydroxy-2-naphthoesäure (**92**) in neun Stufen erfolgen.

3-Hydroxy-2-naphthoesäure (**92**) wurde in einem Maßstab von ca. 50 g in 3-Amino-2-naphthoesäure (**93**) überführt (Abbildung 32).

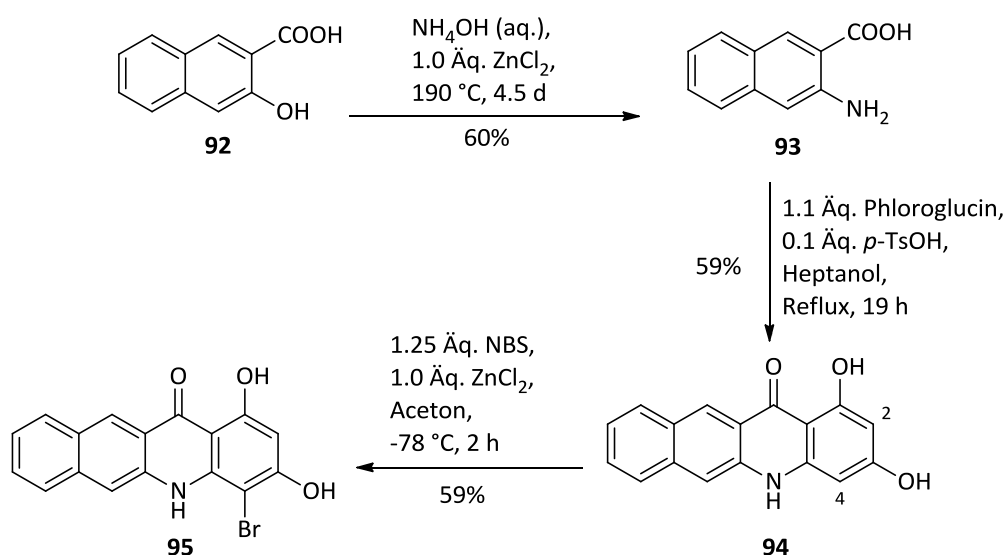


Abbildung 32: Synthese des Grundgerüsts.

Unter sehr harschen Bedingungen⁹⁴ und ohne chromatographische Aufarbeitung erfolgte die Substitution in einer befriedigenden Ausbeute von 60%. Der Aufbau des Grundgerüsts durch Kondensation mit Phloroglucin unter Verwendung katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure nach *F. Tillquin*⁷⁷ lieferte nach Umkristallisation die Acridon-Struktur (**94**) in ebenfalls befriedigender Ausbeute von 59%. Eine selektive Bromierung der chemisch sehr ähnlichen Positionen C-2 und C-4 in **94** war aufgrund ihrer hohen Reaktionsgeschwindigkeit schwierig. Bei Verwendung von NBS unter Zusatz von Zinkchlorid und einer Reaktionstemperatur von $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gelang jedoch die

regioselektive Umsetzung von **94** zum gewünschten C-4-bromierten Produkt **95** in 59% Ausbeute. Tabelle 2 zeigt die untersuchten Reaktionsbedingungen und resultierenden Produktgemische der Bromierungsreaktion, die sich aus **94**, **95**, **96** und **97** zusammensetzen (Abbildung 33). Die Verhältnisse der Produkte wurde über die Integrale des 1-OH im $^1\text{H-NMR}$ (Abbildung 35) bestimmt.

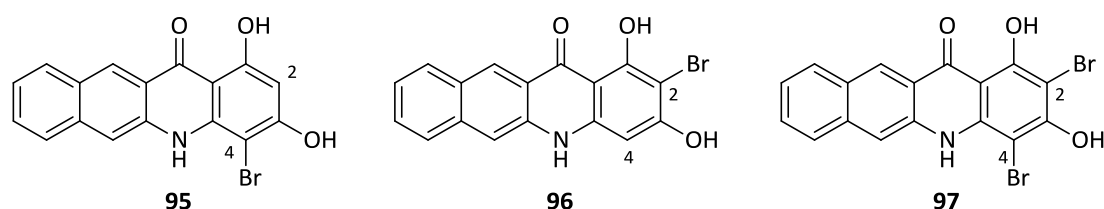


Abbildung 33: Mögliche Produkte der Bromierung.

#	Bedingungen ^[a]			Verhältnisse (NMR)			
	Äq. NBS	T.[°C]	Additiv ^[b]	95	96	97	Substrat
1	1.00	RT	–	22%	21%	23%	9%
2	1.00	–78	–	25%	43%	5%	23%
3	1.00	–78	CuCl ₂	38%	22%	30%	9%
4	1.00	–78	ZnCl ₂	57%	15%	4%	20%
5	1.25	–78	ZnCl ₂	64%	16%	5%	10%
6	1.35	–78	ZnCl ₂	70%	10%	18%	0%

^[a] Aceton, 1 h; ^[b] 1.00 Äq Additiv

Tabelle 2: Voruntersuchungen zur selektiven Bromierung von **94**.

Bei Raumtemperatur erhielt man bevorzugt das dibromierte Produkt **97**. Erniedrigung der Temperatur auf –78 °C führte zu einer bevorzugten Monobromierung, das Hauptprodukt war jedoch die unerwünschte, an C-2 bromierte Verbindung **96** (Tabelle 2, Einträge 1 u. 2). Durch Zusatz von Kupfer-(II)- und Zink-Salzen sollte eine Komplexierung der vinylogenen Säurefunktion und damit einhergehend eine sterische Abschirmung der C-2-Position erreicht werden. Wie erwartet zeigte sich eine Umkehrung der Selektivität hin zum an C-4-Position bromierten Produkt **95**, wobei

Zn²⁺ die bessere Lewis-Säure für diese Art von Komplexbildung zu sein scheint (vgl. Eintrag 2 mit 3 u. 4). Da jedoch auch immer ein Anteil an dibromiertem Produkt **97** auftrat, musste zur vollständigen Umwandlung des Substrats **94** NBS im Überschuss zugegeben werden (Einträge 4 – 6). Die Unterscheidung der Produkte erfolgte mit Hilfe zweidimensionaler NMR und wurde durch Röntgenstrukturanalyse einer Folgestufe bestätigt (s. Abbildung 39).

1.1.1 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung **95**

Die NMR-Signale wurden mit Hilfe von ¹H-COSY-, HSQC- und HMBC-Korrelationspektren zugeordnet.

In Abbildung 34 ist das ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, DMSO-d₆) der an C-4 bromierten Spezies **95** mit der entsprechenden Zuordnung der Signale dargestellt. Am weitesten im Hochfeld bei $\delta = 6.27$ ppm resoniert das zu beiden phenolischen Hydroxygruppen benachbarte 2-H. Eine eindeutige Differenzierung zur C-4-Position erfolgte durch die Identifizierung der ²J-Kopplung zum C-1 im HMBC (nicht dargestellt). Weiter im Tieffeld resonieren die Protonen des Naphtholrings, beginnend mit 8-H bei $\delta = 7.47$ ppm, das als Dublett vom Dublett vom Dublett mit den Kopplungskonstanten von $J = 8.0, 6.7$ und 1.1 Hz aufspaltet. Das 9-H resoniert bei $\delta = 7.60$ ppm ebenfalls als Dublett vom Dublett vom Dublett mit den Kopplungskonstanten von $J = 8.1, 6.7$ und 1.2 Hz. Bei $\delta = 7.92$ und 8.14 ppm resonieren als Dubletts mit Kopplungskonstanten von $J = 8.0$ und 8.1 Hz das 7-H und das 10-H. Die beiden isolierten Protonen 6-H und 11-H resonieren als Singuletts bei $\delta = 8.47$ und 8.86 ppm. Das Proton des sekundären Amins resoniert als Singulett sehr weit im Tieffeld bei $\delta = 10.47$ ppm. Diese für ein sekundäres Amin sehr starke Entschirmung ist ein Hinweis auf seinen Charakter als vinyloges Amid. Das sehr breite Singulett bei $\delta = 11.51$ ppm ist auf das phenolische 3-OH zurückzuführen, während das 1-OH durch Konjugation mit der Carbonylgruppe als vinyloge Säure anzusehen ist und eine Resonanz bei $\delta = 14.33$ ppm zeigt.

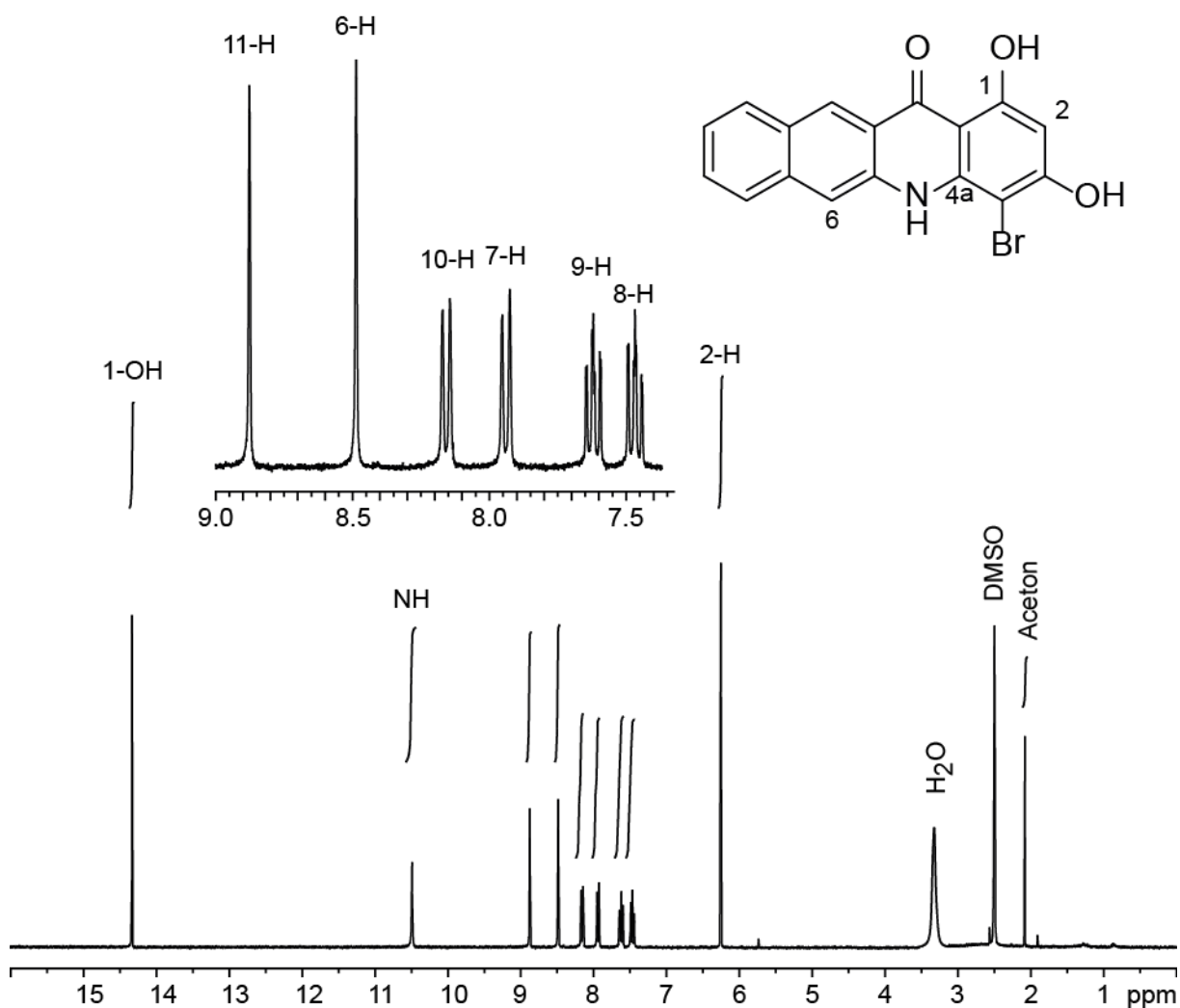


Abbildung 34: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz, DMSO-d_6) der bromierten Spezies 95.

Das Signal der vinylogenen Säure-Funktion unterscheidet sich sehr stark bei den unterschiedlichen Bromierungsprodukten (Abbildung 35). Es war daher möglich, das Verhältnis der gebildeten Produkte mittels $^1\text{H-NMR}$ ohne vorherige Aufreinigung über die Integrale zu bestimmen. Es bleibt jedoch anzumerken, dass die Bestimmung der Integral-Grenzen manuell erfolgte und daher nur Tendenzen aufzeigen kann.

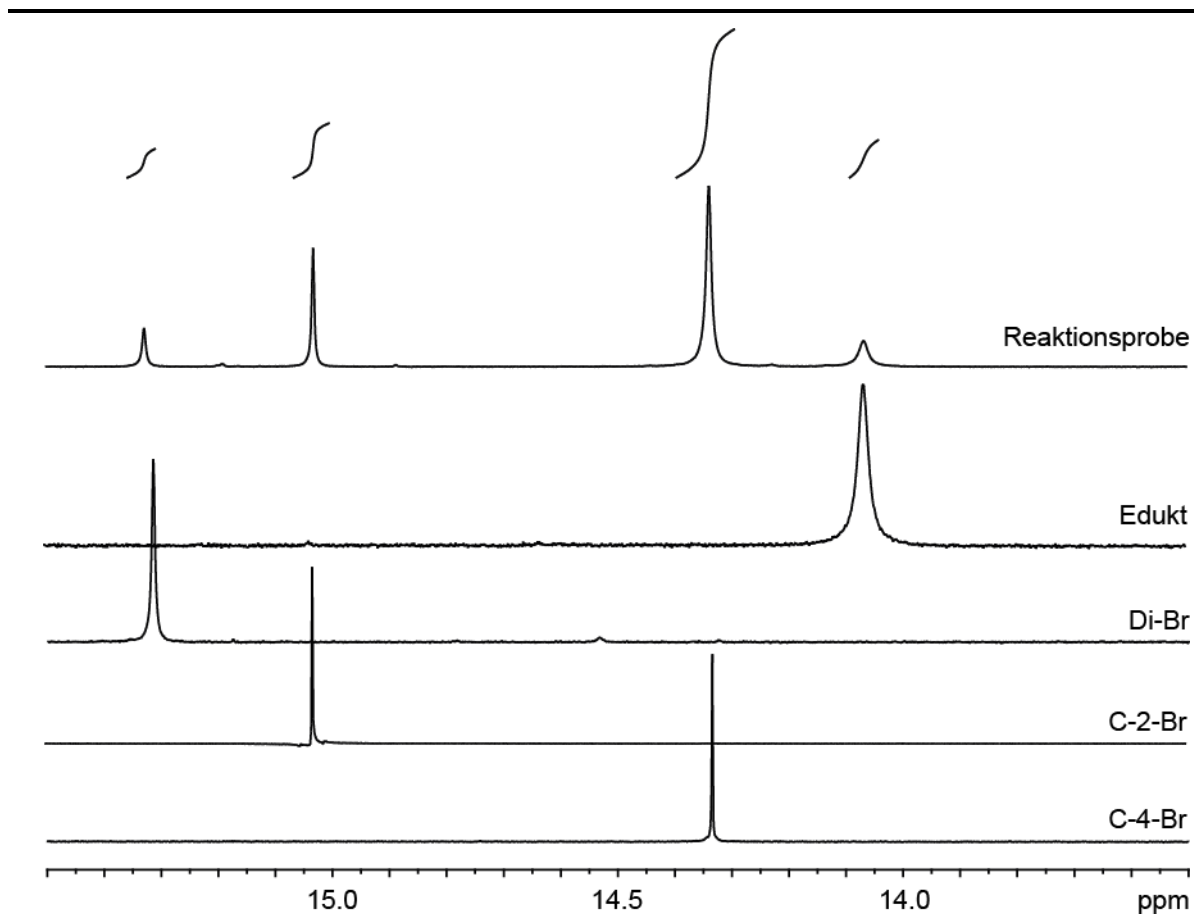


Abbildung 35: Beispielhaftes $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz, DMSO-d_6) zur Reaktionsverfolgung einer Probe.

1.1.2 Synthese des zu kuppelnden Epoxids **91**

Für die Kupplung mit dem bromierten Diol **95** wurde zunächst das Epoxid **99** in racemischer Form durch Epoxidierung des Alkens **98** mit 98% Ausbeute hergestellt.⁹⁵ Ausgehend von diesem sollte das mesyl-⁹⁶ **91a** oder tosylgeschützte⁹⁷ **91b** Epoxid synthetisiert werden (Abbildung 36, Tabelle 3).

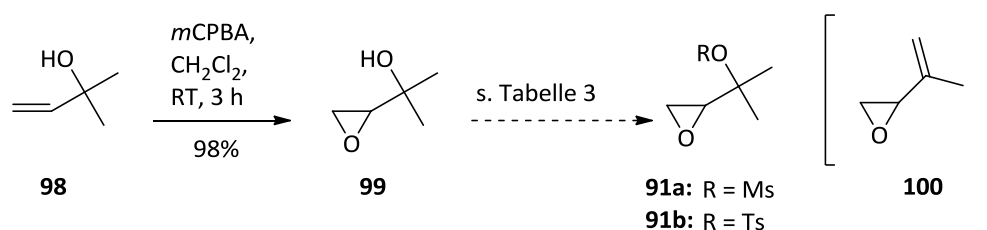


Abbildung 36: Darstellung der Epoxide **91**.

#	Bedingungen ^[a]					Ergebnis
	Äq. R-Cl	Äq. NEt ₃	Lsgm.	T. [°C]	Zeit	
1	1.50 TsCl	3.00	DCM	RT	12 d	kein Umsatz
2	1.50 TsCl	3.00	DCM	60	3.5 h	kein Umsatz
3	1.50 TsCl	3.00	DMF	120	3.5 h	100
4	1.10 TsCl	1.10	MeCN	82	15 h	100
5	1.50 MsCl ^[a]	3.00	DCM	60	3 h	100
6	1.50 MsCl ^[a]	3.00	DCM	RT	7 d	100
7	1.00 MsCl ^[a]	1.00	DCM	35	2 h-3 d	100
8	1.50 TsCl	–	DMF	120	2 h	Multispot
9	1.10 TsCl	–	MeCN	82	15 h	100

^[a] kat. DMAP

Tabelle 3: Reaktionsbedingungen zur Aktivierung des Epoxids **99**.

Reaktion von **99** mit Tosylchlorid in DCM bei 20 °C und 60 °C führte nicht zu dem gewünschten Produkt (Einträge 1 u. 2), bei höheren Temperaturen unter Verwendung von DMF oder MeCN erfolgt eine Eliminierung unter Bildung von **100**. Als mögliche Erklärung könnte angenommen werden, dass sich unter diesen Bedingungen das gewünschte Tosylat bildet, das dann sofort eine Eliminierung eingeht. Wahrscheinlicher ist jedoch eine direkte Eliminierung in Gegenwart von Et₃NHCl, das sich aus dem Tosylchlorid und Et₃N bildet (Einträge 3 u. 4). **100** konnte aufgrund seiner hohen Flüchtigkeit jedoch nur qualitativ nachgewiesen werden. Es wurde versucht, das mesylgeschützte Epoxid **91a** zu synthetisieren. Hier wurde jedoch ein ähnliches Ergebnis erhalten wie bei der Umsetzung mit TsCl (Eintrag 5). Weder durch eine Reaktionsführung bei geringerer Temperatur (Eintrag 6) noch mit nur einem Äquivalent an eingesetzter Base, zugetropft über einen Zeitraum von

2 – 29 h per Spritzenpumpe (Eintrag 7), konnte das mesylgeschützte Epoxid **91a** gewonnen werden. Auch ein basenfreier Ansatz unter Indium-Katalyse⁹⁸ lieferte lediglich das Eliminierungsprodukt (Einträge 7 u. 8).

Da die anschließende Kupplung mit dem bromierten Diol **95** mit K_2CO_3 als Base und damit unter stark basischen Bedingungen stattfinden sollte, wäre spätestens in diesem Reaktionsschritt eine Eliminierung zu erwarten gewesen. Es wurde daher eine alternative Syntheseroute gewählt.

1.2 Syntheseroute II zur Darstellung von **101**

Statt einer Kupplung des bromierten Diols **95** mit dem Epoxid **91** sollte das wesentlich stabilere Propargylchlorid **102** verwendet werden. Dieses sollte durch eine nukleophile Substitution aus 2-Methylbut-3-in-2-ol erhalten werden. Anschließend selektive Hydrierung und Epoxidierung sollten schließlich den Baustein **101** liefern.

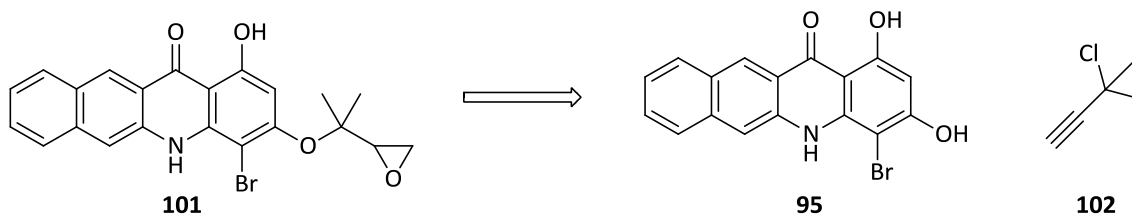


Abbildung 37: Veränderter retrosynthetischer Ansatz zum Aufbau von **101**.

1.3 Synthese des Alkens **111** nach der veränderten Syntheseroute

Zunächst wurde der kommerziell erhältliche Propargylalkohol **103** nach literaturbekannter Vorschrift⁹⁹ in das entsprechende Propargylchlorid **102** überführt (Abbildung 38).

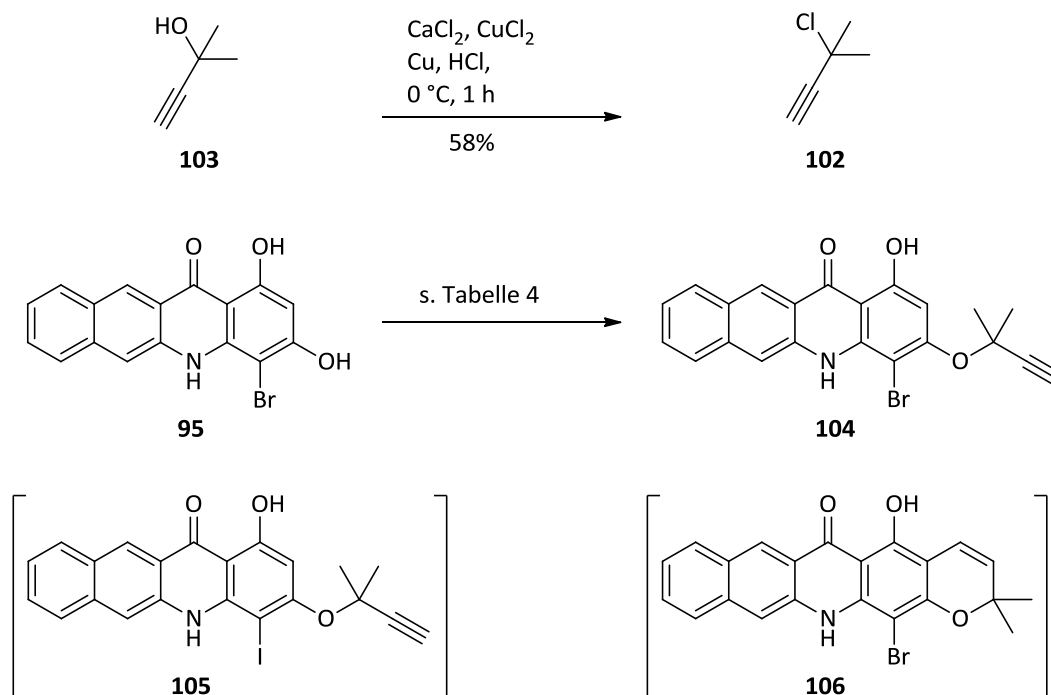


Abbildung 38: Synthese des Propargylchlorids **102** und anschließende Kupplung zu **104**.

Die Umsetzung erfolgte im 50 mL Maßstab und die Aufreinigung destillativ mit 58% Ausbeute. Die anschließenden Untersuchungen zur Kupplung mit dem bromierten Diol **95** sind in Tabelle 4 dargestellt.

#	Bedingungen ^[a]	Ergebnis	
1	65 °C, 24 h	21% 104	17% 106 , 21% 95
2	2.00 Äq. KI, 65 °C, 24 h		25% 106 , 50% 105
3	2.00 Äq. KBr, 65 °C, 24 h		10% 106 , 64% 95
4	2.00 Äq. ${}^t\text{Bu}_4\text{NBr}$, 65 °C, 24 h	6% 104	64% 95
5	1.00 Äq. ZnBr_2 , 50 °C, 42 h		34% 106 , 28% 95
6	1 mol-% CuCl , RT, 24 h	68% 104	

^[a] 2.00 Äq K_2CO_3 , 8.00 Äq. **102**, DMF

Tabelle 4: Kupplung des Alkins **102** mit der bromierten Spezies **94**.

Eine Kupplung des im Überschuss eingesetzten Alkins **102** mit K_2CO_3 als Base in DMF lieferte nach 24 h 21% Ausbeute der gewünschten Verbindung **104** (Eintrag 1). Es

konnte zudem neben nicht umgesetztem Substrat **95** das Nebenprodukt **106** isoliert werden, das aus **104** durch Zyklisierung entstanden sein dürfte. So ist die thermische Umlagerung von Aryl-Propargyl-Ethern eine bekannte Reaktion zum Aufbau von Chromenen.¹⁰⁰ Es wurde daher versucht, unter Zusatz von Kaliumiodid und verschiedenen Bromid-Salzen eine schnellere Umwandlung durch Halogenaustausch zu erreichen. Dieser Ansatz war jedoch nicht erfolgreich, sondern führte in Gegenwart von Iodid-Ionen zu dem bereits bekannten zyklisierten Produkt **106** und einem Austausch des Aryl-Bromids zum Aryl-Iodid **105** (Eintrag 2). Der Einsatz verschiedener Bromid-Quellen führte ebenfalls zu keiner Umsatzsteigerung und keiner befriedigenden Produktbildung (Einträge 3 – 5). Erst durch den Zusatz von Kupfer-(I)-Chlorid als Katalysator war eine milde Reaktionsführung bei Raumtemperatur möglich, wodurch die thermische Zyklisierung verhindert und das gewünschte Alkin **104** in 68% Ausbeute isoliert werden konnte (Eintrag 6).¹⁰¹

Das Alkin **104** konnte aus Ethylacetat, in das langsam Pentan eingedampft wurde, auskristallisiert und seine Struktur, insbesondere die Position des Bromsubstituenten, röntgenkristallographisch bestätigt werden (Abbildung 39).

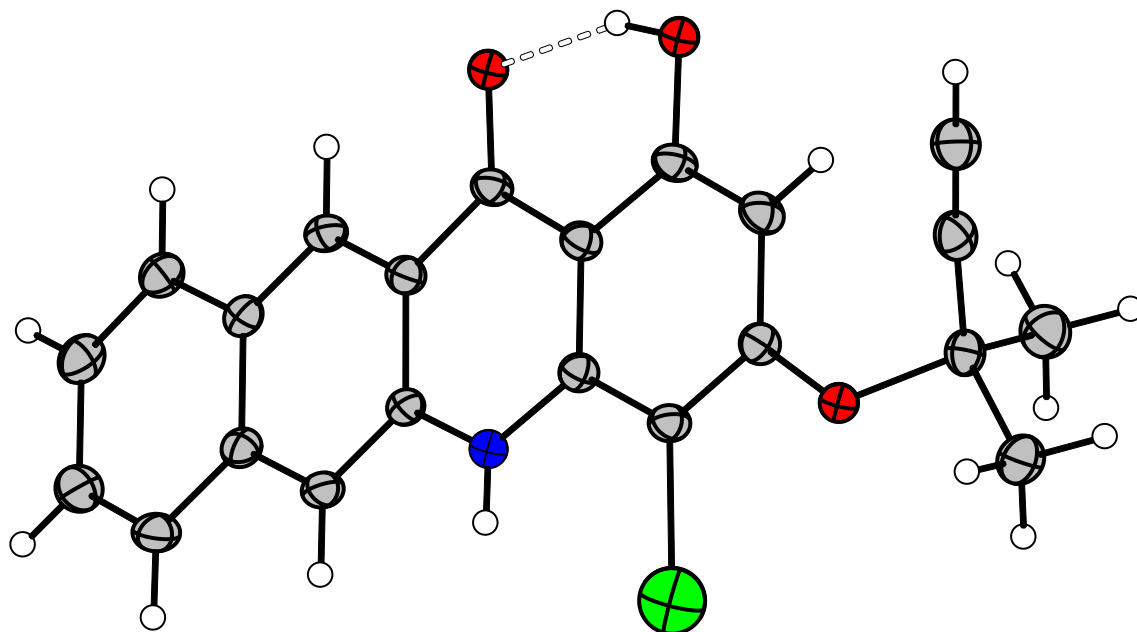


Abbildung 39: Kristallstruktur des Alkynes **104**.

Die erhaltene Spezies **104** sollte hydriert und anschließend das stereogene Zentrum durch eine enantioselektive Epoxidierung eingeführt werden.

Um eine Reduktion der Dreifachbindung bis hin zur Einfachbindung zu verhindern, war der Einsatz von vergifteten Palladiumkatalysatoren nötig (Tabelle 5). Unter Verwendung des mit Chinolin vergifteten *Lindlar*-Katalysators¹⁰² zeigte sich jedoch auch nach langer Reaktionslaufzeit kein Umsatz (Eintrag 1). Eine Reaktionsführung ohne das Katalysatorgift war ebensowenig erfolgreich wie die Verwendung von *Raney-Nickel*¹⁰³ (Einträge 2 u. 4). Dies ist vermutlich auf die große sterische Hinderung der Dreifachbindung (s. Abbildung 39) und die damit einhergehende schlechtere Koordination an den heterogenen Katalysator zu erklären. Die Verwendung von Palladium auf Bariumsulfat¹⁰⁴ führte hingegen unter Spaltung der labilen Aryl-Alkyl-Ether-Bindung zum Nebenprodukt **95** (Eintrag 3). Als am besten geeignete Palladium-Spezies stellte sich Palladium auf Aktivkohle vergiftet mit Chinolin heraus (Eintrag 5).¹⁰⁵ Nach 2.5 h unter H₂-Atmosphäre in Aceton bei RT konnte das Alken **111** in einer Ausbeute von 79% erhalten werden. Es wurde

außerdem versucht, die auftretende Spaltung der Ether-Bindung durch ein Herabsetzen der Reaktionstemperatur zu vermeiden (Eintrag 6). Es zeigte sich jedoch, dass bei tieferen Temperatur keine Hydrierung mehr stattfand. Ferner hing die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse stark von der verwendeten Pd/C-Charge ab. Hier traten erhebliche Schwankungen in der Reaktionsdauer auf.

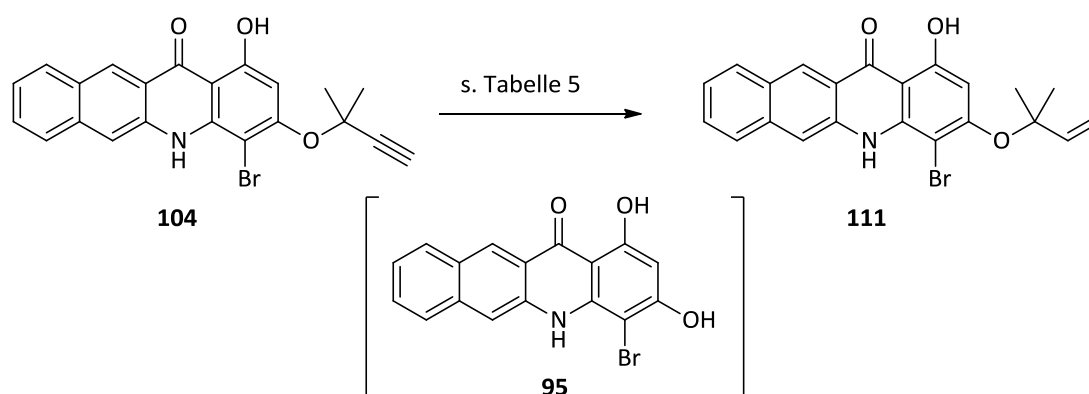


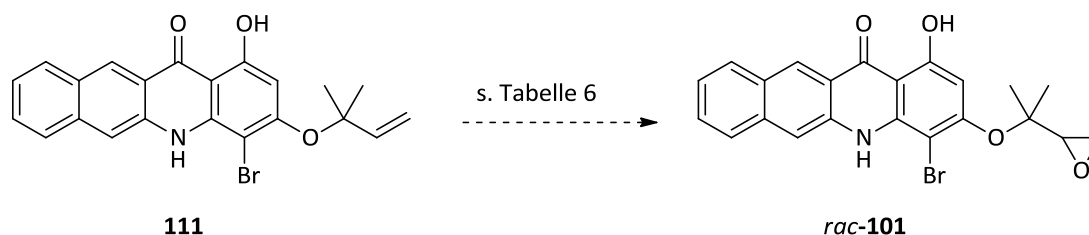
Abbildung 40: Hydrierung des Alkyls **104**.

#	Bedingungen				Ergebnis
	Katalysator	Additiv	T. [°C]	Zeit	
1	1.6 mol-% Pd/CaCO ₃ ^[a]	Chinolin	RT	7 d	kein Umsatz
2	4.3 mol-% Pd/ CaCO ₃ ^[a]	–	RT	18 h	kein Umsatz
3	2.6 mol-% Pd/ BaSO ₄ ^[a]	–	RT	1.5 h	95
4	18 mol-% Raney-Ni ^[b]	–	RT	24 h	kein Umsatz
5	1.0 mol-% Pd/C ^[a]	Chinolin	RT	2.5 h	79% 111 , 20% 95
6	1.0 mol-% Pd/C ^[a]	Chinolin	15	4 h	kein Umsatz

^[a] H₂(Ballon), Aceton ^[b] H₂(Ballon), DCM

Tabelle 5: Getestete Bedingungen für die Hydrierung zum Alken **104**.1.4 Umwandlung des Alkens **111** zum Epoxid **101**

Bei der anschließenden Umwandlung des Alkens **111** zum Epoxid **101** wurden zunächst Methoden eingesetzt, die zum racemischen Gemisch führen sollten (Abbildung 41, Tabelle 6).

**Abbildung 41:** Epoxidierung des Alkens **111**.

#	Bedingungen ^[a]			Ergebnis
	Ox. Reagenz	T. [°C]	Zeit	
1	DMDO	0	7 d	Zersetzung
2	DMDO	−35	18 h	Zersetzung
3	<i>m</i> CPBA	0	1.5 h	kein Umsatz
4	<i>m</i> CPBA	RT	24 h	kein Umsatz
5	<i>t</i> -BuOOH	RT	2.5 h	kein Umsatz
6	<i>t</i> -BuOOH	RT	4 h	kein Umsatz

^[a] DCM**Tabelle 6:** Bedingungen für die Epoxidierung.

Die Umsetzung mit frisch hergestelltem Dimethyldioxiran (DMDO)¹⁰⁶ führte jedoch auch bei tieferen Temperaturen lediglich zur Zersetzung des Substrats **111** (Einträge 1 u. 2). Der Einsatz von *meta*-Chlorperbenzoesäure¹⁰⁷ und *tert*-Butylhydroperoxid¹⁰⁸ als oxidierende Reagenzien führte dagegen auch nach langer Reaktionszeit nicht zur Bildung von **101** (Einträge 3 – 6).

1.5 Synthese des Epoxids **101** über eine Bishydroxylierung

Da eine direkte Darstellung des Epoxids **101** keine Erfolg hatte, wurde ein zusätzlicher Syntheseschritt in den Synthesepfad eingebaut. Zunächst sollte das Alken **111** in den dihydroxylierten Alkohol *rac*-**112** überführt und dieser anschließend durch selektive Aktivierung und Eliminierung der primären Hydroxyfunktion in das Epoxid *rac*-**101** überführt werden (Abbildung 42).

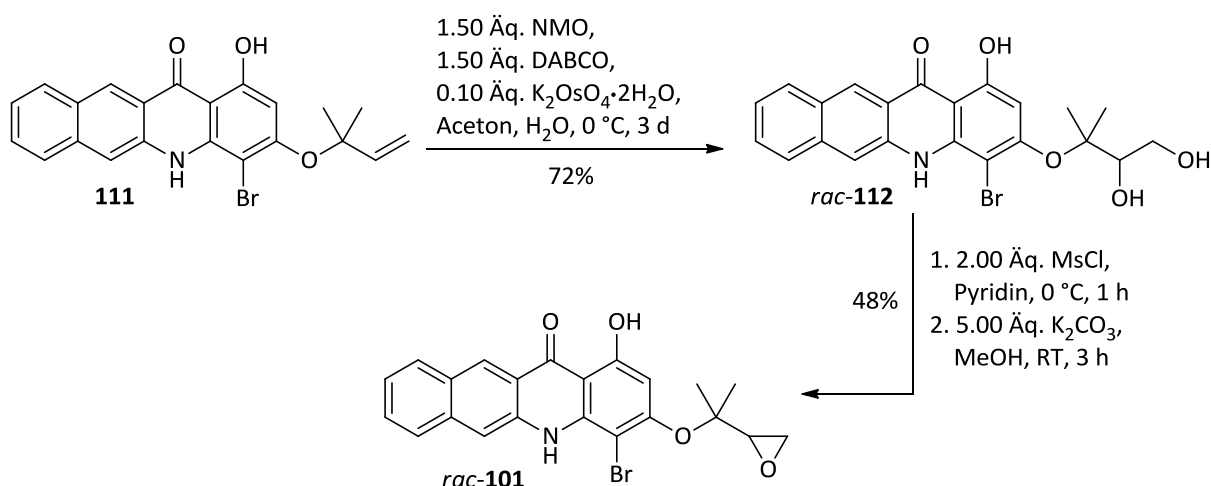
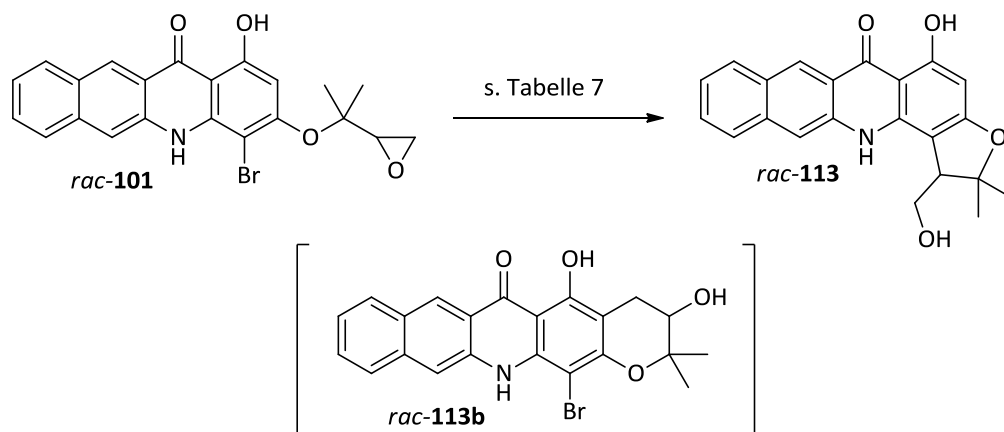


Abbildung 42: Veränderte Syntheseroute zur Darstellung des Epoxids **101**.

Die racemische Umsetzung zum Diol *rac*-**112** gelang durch *Upjohn*-Dihydroxylierung¹⁰⁹ mit Kaliumosmat und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) als Reoxidans in guter Ausbeute von 72%. Die nachfolgende selektive Mesylierung der primären Hydroxyfunktion bei 0 °C mit Mesylchlorid und anschließender Substitution des Mesylats unter Bildung des Epoxids *rac*-**101** erfolgte dagegen mit lediglich 48%.¹¹⁰

1.6 Zyklisierung von *rac*-**101** und Umwandlung zum *seco*-Drug *rac*-**114**

Basierend auf vorangegangenen Arbeiten von *S. Hampel*¹¹¹ sollte ein Metall-Halogen-Austausch mit anschließender Öffnung des Epoxids mit Hilfe eines *in situ* gebildeten Zinkkomplexes erfolgen (Abbildung 43, Tabelle 7).¹¹² Dabei sollte Verbindung **113** entstehen.

Abbildung 43: Zyklisierung des Epoxids *rac*-101.

#	Bedingungen ^[a]	Ergebnis
1	3.50 Äq. Li ₂ Zn(SCN)Me ₃ –78 °C für 90 min, dann 0 °C für 1 h, dann RT für 16 h	10% <i>rac</i> -113b
2	3.50 Äq. <i>i</i> PrMgCl·LiCl –78 °C für 2 h, dann RT für 16 h	10% <i>rac</i> -113b
3	3.50 Äq. <i>n</i> -BuLi –78 °C für 90 min, dann 0 °C für 1 h, dann RT für 16 h	62% <i>rac</i> -113

^[a]THF

Tabelle 7: Getestete Zyklisierungsbedingungen.

Es zeigte sich allerdings, dass statt des Metall-Halogen-Austausches eine C–H-Aktivierung mit anschließender Epoxidöffnung unter Bildung von *rac*-113b auftrat (Eintrag 1). Auch bei Verwendung des käuflich erhältlichen Grignard-Reagenzes *i*PrMgCl·LiCl wurde lediglich *rac*-113b erhalten (Eintrag 2). Unter den beschriebenen Bedingungen trat außerdem eine teilweise Zersetzung des Substrats *rac*-101 auf. Dagegen war die Verwendung von *n*-Butyllithium bei –78 °C zur Epoxidöffnung, die ebenfalls in vorangegangenen Arbeiten in der Arbeitsgruppe Tietze¹¹³ eingesetzt worden war, sehr erfolgreich. Unter diesen Bedingungen wurde aus *rac*-101 das gewünschte Produkt *rac*-113 in 62% Ausbeute erhalten (Eintrag 3).

Die Darstellung des *seco*-Drugs *rac*-114 erfolgte unter *Appel*-Bedingungen.¹¹⁴ Unter leicht erhöhter Temperatur und mit 1,2-Dichlorethan (1,2-DCE) als Lösungsmittel

konnte das *seco*-Drug *rac*-**114** in einer sehr guten Ausbeute von 85% isoliert werden (Abbildung 44).

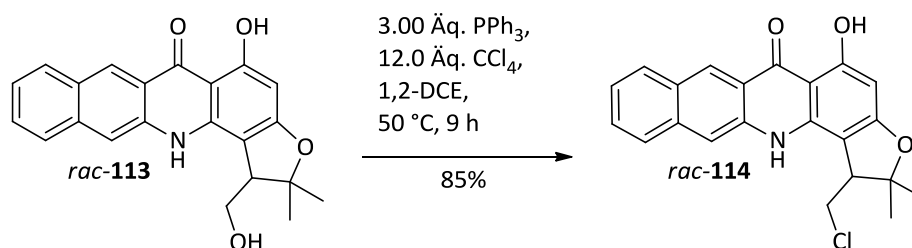


Abbildung 44: Appel-Reaktion zur Darstellung des *seco*-Drugs *rac*-**114**.

Die anschließende Reinigung erfolgte mittels HPLC an chiraler C₁₈-Phase mit den Eluenten Methanol/Wasser = 90:10. Die Entfernung des Lösungsmittels bei leicht erhöhter Temperatur (30 °C) führte zu einer teilweisen Eliminierung von HCl. Dies konnte durch eine Temperaturverminderung auf 0 °C verhindert werden (Abbildung 45).

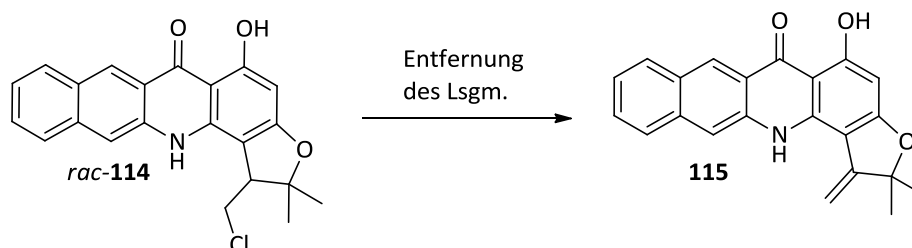


Abbildung 45: Eliminierung von HCl aus dem *seco*-Drug *rac*-**114** bei Entfernung des Lösungsmittels bei 30 °C.

Das *seco*-Drug *rac*-**114** konnte aus Ethylacetat, in das langsam Pentan eingedampft wurde, auskristallisiert und seine Struktur röntgenkristallographisch bestätigt werden (Abbildung 46).

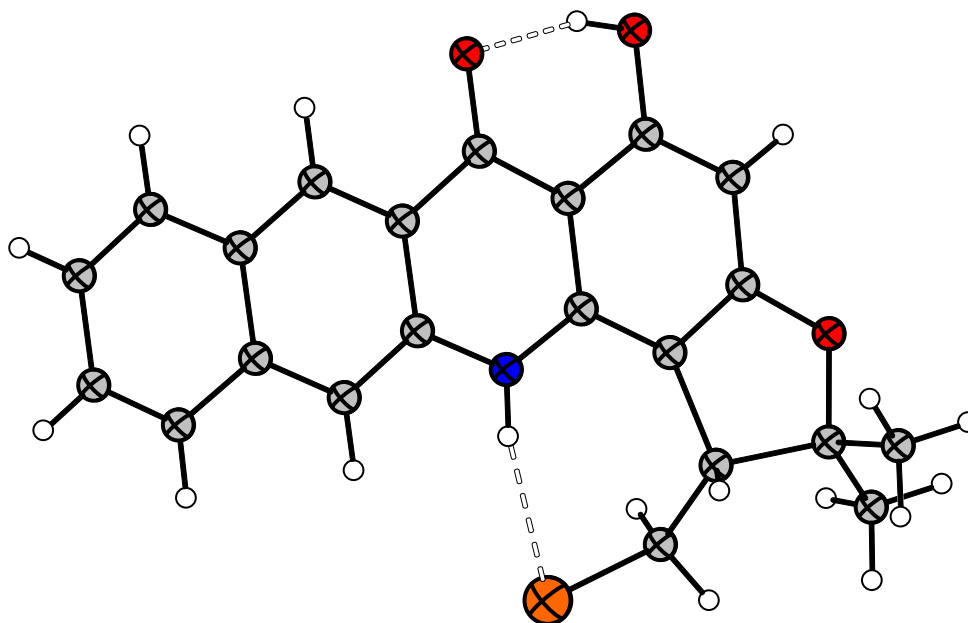


Abbildung 46: Kristallstruktur des *seco*-Drugs *rac*-114.

1.7 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung *rac*-114

Die NMR-Signale wurden mit Hilfe von ^1H -COSY-, HSQC- und HMBC-Korrelationspektren zugeordnet.

In Abbildung 47 ist das ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-d_6) des *seco*-Drugs *rac*-114 mit der entsprechenden Zuordnung der Signale dargestellt. Am weitesten im Hochfeld bei $\delta = 1.42$ und 1.71 ppm resonieren die diastereotopen Protonen der beiden an C-2 gebundenen Methylgruppen als Singulett. Bei $\delta = 3.77$ ppm ist ein Dublett vom Dublett mit den Kopplungskonstanten $J = 6.9$ und 2.5 Hz zu finden, das dem 1-H zuzuordnen ist. $1'\text{-H}_a$ resoniert bei $\delta = 3.95$ ppm als Dublett vom Dublett mit den Kopplungskonstanten $J = 12.1$ und 2.5 Hz. Etwas weiter im Tieffeld befindet sich das zu $1'\text{-H}_a$ diastereotope $1'\text{-H}_b$ bei $\delta = 4.01$ ppm ebenfalls als Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $J = 12.0$ und 7.0 Hz. Das isolierte 4-H resoniert als Singulett bei $\delta = 6.05$ ppm gefolgt von zwei zentrierten Multipletts bei $\delta = 7.46$ und 7.62 ppm. Diese können den Protonen 10-H und 9-H des Naphtholrings zugeordnet

werden. Bei einer Verschiebung von $\delta = 8.00$ und 8.16 ppm resonieren 11-H und 8-H jeweils als Dublett mit Kopplungskonstanten von $J = 8.7$ und 8.4 Hz, getrennt durch ein Singulett bei $\delta = 8.06$ ppm, das dem 12-H zugeordnet werden kann. Das ebenfalls isolierte 7-H resoniert als Singulett weiter im Tieffeld bei $\delta = 8.90$ ppm, gefolgt von dem NH des vinylogenen Amids bei $\delta = 11.12$ ppm. Als scharfes Singulett am weitesten im Tieffeld resoniert das Proton der vinylogenen Säure bei $\delta = 14.63$ ppm.

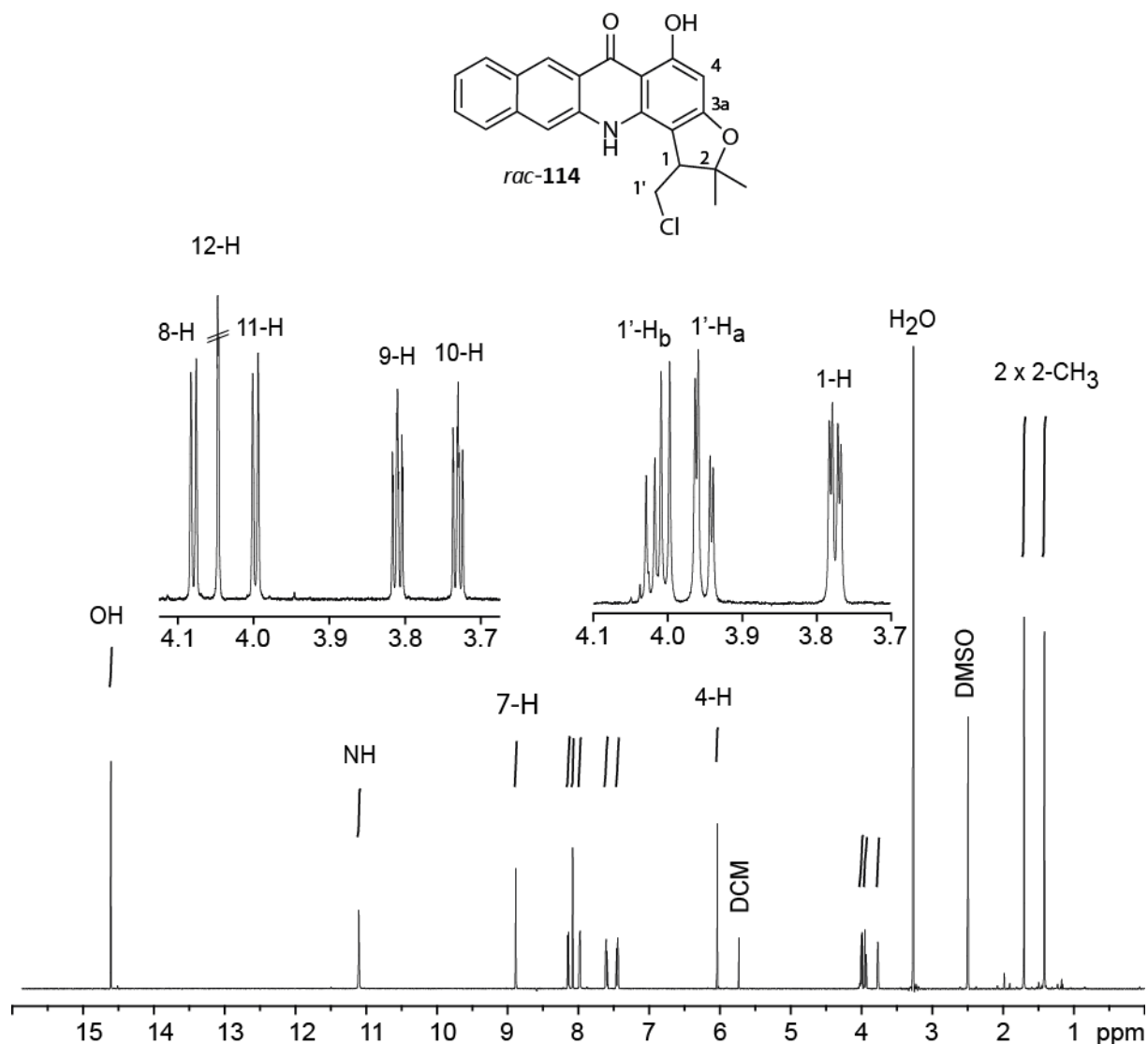


Abbildung 47: ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-d_6) der Verbindung *rac*-114.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum (126 MHz, DMSO-d_6) des *seco*-Drugs *rac*-114 findet man im Hochfeldbereich die Signale der an C-2 gebundenen diastereotopen Methylgruppen bei $\delta = 21.6$ und 28.7 ppm (Abbildung 48). Weiter zum tiefen Feld verschoben tritt das Signal des C-1' bei $\delta = 43.0$ ppm auf, gefolgt von dem Signal des C-1 bei

$\delta = 48.7$ ppm. Das aromatische Kohlenstoffatom C-4 und das quartäre Kohlenstoffatom C-2 resonieren bei $\delta = 89.9$ und 90.3 ppm. Die Signale bei $\delta = 100.4$ und 102.4 ppm können C-13b und C-5a zugeordnet werden. Die benachbarten Kohlenstoffatome C-12 und C-12a resonieren bei $\delta = 112.0$ und 119.6 ppm, gefolgt von den Signalen der Kohlenstoffatome C-10, C-7, C-11, C-11a, C-9 und C-8 im Bereich von $\delta = 124.3$ bis 129.3 ppm. Die weiter ins Tieffeld verschobenen Signale bei $\delta = 135.6$, 137.1 und 139.7 ppm entsprechen den Brückenatomen C-7a, C-6a und C-13a. Deutlich weiter im Tieffeld bei $\delta = 165.2$ und 165.6 ppm resonieren C-3a und C-5. Die Resonanz des Carbonylkohlenstoffatoms C-6 ist typisch für eine vinyloge Säure weit im Tieffeld bei $\delta = 181.0$ ppm zu finden.

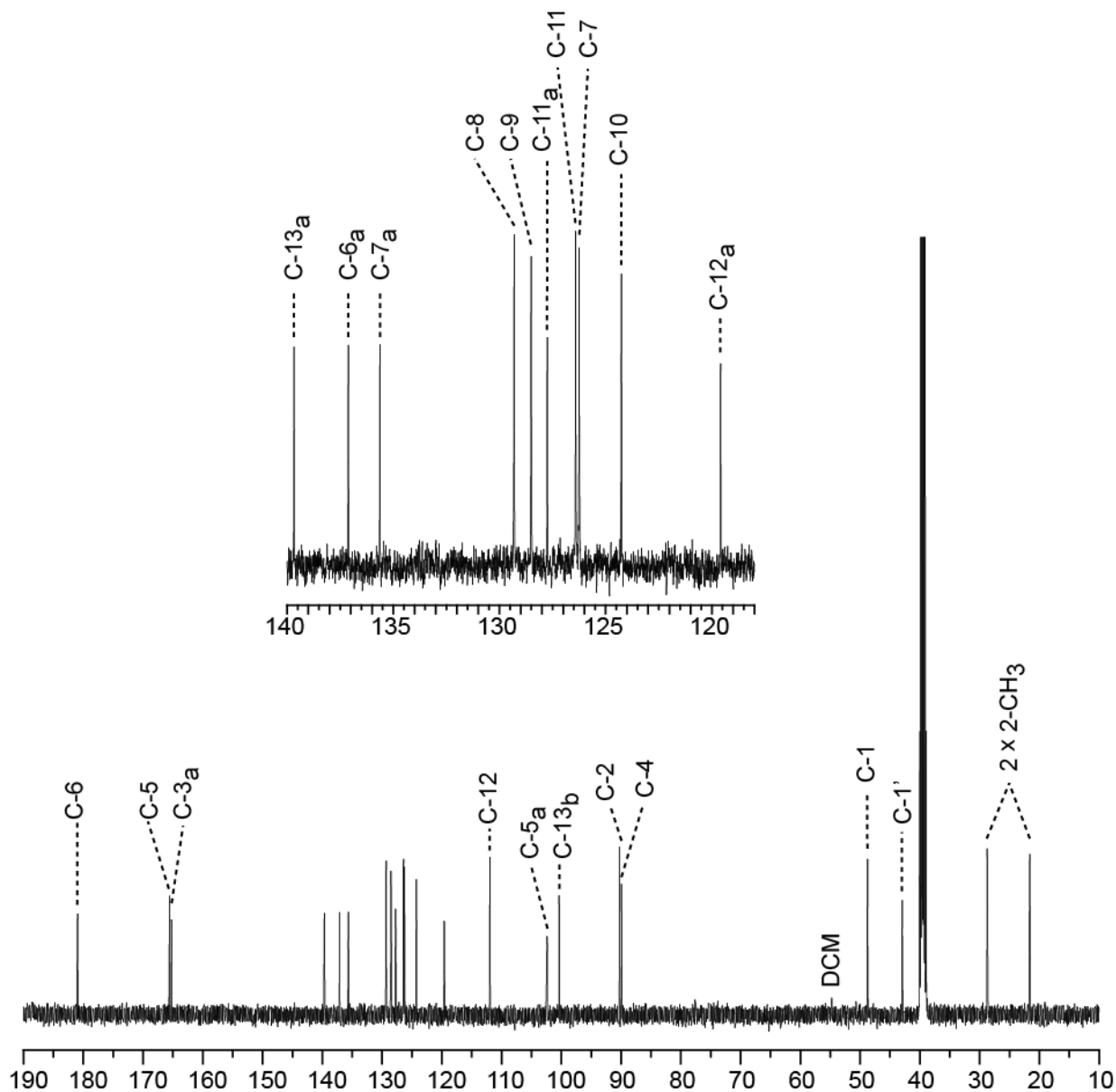


Abbildung 48: ¹³C-NMR-Spektrum (126 MHz, DMSO-d₆) der Verbindung *rac-114*.

Im ESI-MS-Spektrum des *seco*-Drugs *rac-114* sind im positiven Ionenmodus bei m/z 402.1 (Basispeak), m/z 781.2 und 1162.3 Signale mit typischem Chlorisotopenmuster zu finden, die dem $[M+Na^+]^+$ -, $[2M+Na^+]^+$ - sowie dem $[3M+Na^+]^+$ -Ion entsprechen. Im negativen Ionenmodus sind Signale bei m/z 378.1 (Basispeak) und m/z 757.2 zu finden, die dem $[M-H^+]^-$ und dem $[2M-H^+]^-$ -Ion entsprechen. Das ESI-HRMS-Spektrum zeigt für das $[M-H^+]^-$ -Ion ein Masse-Ladungs-Verhältnis von m/z 378.0886, was mit 4.2 ppm Abweichung gut mit dem berechneten Wert von m/z 378.0902 übereinstimmt.

1.8 *In-vitro*-Zytotoxizitätsuntersuchungen des *seco*-Drugs *rac*-114

Zur Bestimmung der *In-vitro*-Zytotoxizität der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten neuen Zytostatika wurden von *Dr. Ingrid Schuberth, Anja Herdlitschke* und *Angela Rübeling* in der Abteilung für Zellbiologie des Institutes für Organische und Biomolekulare Chemie *In-vitro*-Untersuchungen durchgeführt. Die Bestimmung der Zytotoxizität erfolgte hierbei nach dem HTCFA-Test (Human Tumor Colony Forming Ability-Test).

1.8.1 Der HTCFA-Test zur Bestimmung der Zytotoxizität

Um die zytotoxische Wirkung der neu synthetisierten Substanzen auf adhärent wachsende humane Tumorzellen zu untersuchen, erfolgte ein Klonogenitätstest, der sich an den HTCFA-Test anlehnt und die Proliferationsfähigkeit von einzelnen Zellen widerspiegelt (Abbildung 49). Als Zelllinie diente das adhärent wachsende humane Bronchialkarzinom der Linie A549. Die Aussaat der Tumorzellen erfolgte aus einer Stammkultur, in der diese in einem Kulturmedium (DMEM mit Zusatz von 10% fötalem Kälberserum, 44 mM NaHCO₃ und 4 mM Glutamin) permanent bei 37 °C und 7.5% CO₂-Begasung in Luft gehalten wurden, in Konzentrationen von 10² bis 10⁴ Zellen in 6-Well-Multischalen. Nach 24 h wurde das Kulturmedium entfernt, die Zellen einmal mit dem serumfreien Inkubationsmedium *UltraCULTURE™* gewaschen und anschließend in diesem Medium 24 h mit zehn bis zwölf verschiedenen Konzentrationen (drei dekadische Größenordnungen) der zu testenden Substanz inkubiert. Diese wurde vorher frisch in einer DMSO-Stammlösung angesetzt und mit dem Inkubationsmedium verdünnt, sodass in den Näpfen letztlich eine DMSO-Konzentration von 1% vorlag. Nach Entfernen der Testsubstanz und einem weiteren Waschgang mit dem Kulturmedium wurden die verbliebenen Zellen zwölf Tage in normalem Kulturmedium kultiviert. Anschließend wurde dieses entfernt, die gebildeten Klone wurden getrocknet, mit *Löfflers* Methylenblau angefärbt und ab einer Klongröße von ca. 500 µm makroskopisch ausgezählt. Die Bestimmung der relativen Klonbildungsraten erfolgte anhand der in Abbildung 49 angegebenen Formel, wobei sich die Klonzahl des Kontrollversuches aus unbehandelten Zellen ergab und gleich 100% gesetzt wurde.

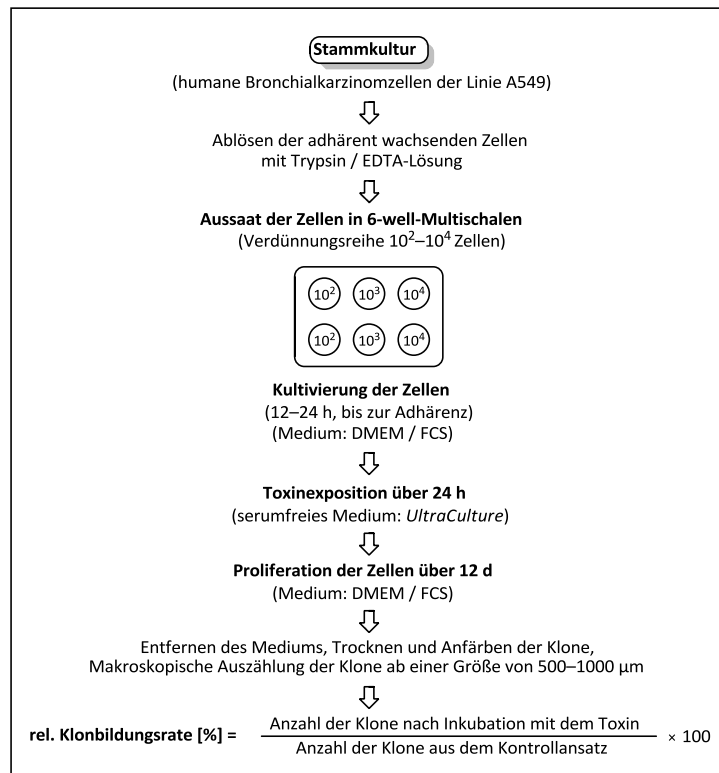


Abbildung 49: Schematische Darstellung des nach *I. Schuberth* modifizierten HTCFA-Tests.

1.8.2 Ergebnisse der Untersuchungen zur *In-vitro*-Zytotoxizität an humanen Bronchialkarzinomzellen (A549) für das *seco*-Drug *rac-114*

In Abbildung 50 sind die Ergebnisse der Untersuchungen zur *In-vitro*-Zytotoxizität an humanen Bronchialkarzinomzellen (A549) für das *seco*-Drug *rac-114* dargestellt. Es wurde ein IC_{50} -Wert von $1.04 \mu\text{M}$ gefunden.

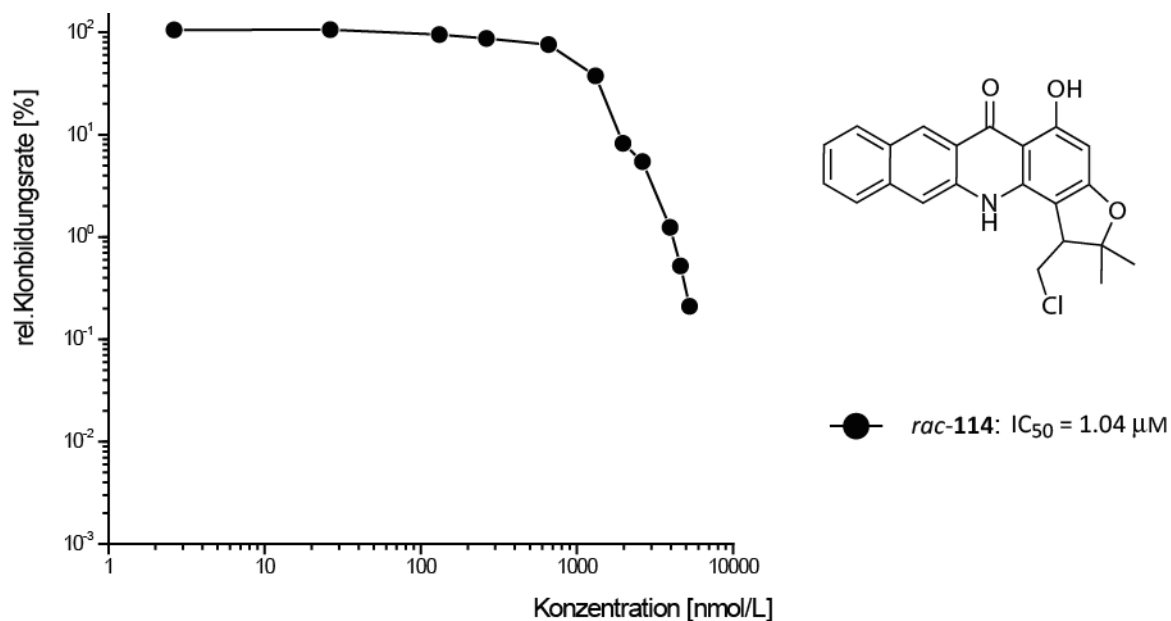


Abbildung 50: *In-vitro*-Zytotoxizitäten (A549) des *seco*-Drugs *rac*-114.

Die Stammverbindungen Acronycin (**45**) und Duocarmycin SA (**16**) weisen einen IC_{50} -Wert von $23 \mu M$ ^{78b} bzw. $10 \mu M$,⁴⁴ gemessen an murinen lymphatischen Leukämiezellen (L1210), auf. Da die Zytotoxizitätsbestimmungen an unterschiedlichen Testsystemen und Zelllinien erfolgten, ist ein direkter Vergleich der numerischen Werte nicht möglich, auch wenn erfahrungsgemäß die Tests an murinen lymphatischen Leukämiezellen (L1210) eher höhere Zytotoxizitäten liefern als die an humanen Bronchialkarzinomzellen (A549). Es kann festgehalten werden, dass es gelungen ist, durch Kombination der Teilstrukturen zweier Naturstoffe ein neuartiges, biologisch aktives Hybrid-Molekül zu entwickeln, dessen Aktivität mit dem der einen Stammverbindung, des Acronycins (**45**) vergleichbar ist.

1.9 Enantioselektive Synthese des Diols **112**

Für den Einsatz des neuen Hybridwirkstoffs in der Therapie ist es wünschenswert, eine Methode zur enantioselektiven Synthese zu entwickeln. So ist bekannt, dass Enantiomere in einem Organismus sehr unterschiedlich Eigenschaften haben können. Das in der Öffentlichkeit wohl bekannteste Beispiel ist die unterschiedliche Wirkung der Enantiomere des Thalidomids, besser bekannt als Contergan®. Während von dem (*R*)-Thalidomid eine beruhigende Wirkung ausgeht, besitzt das (*S*)-Thalidomid frucht-

schädigende Eigenschaften.¹¹⁵ Bei den Enantiomeren der Acronycin-Derivate⁷⁷ konnten zwar bisher keine signifikanten Unterschiede in den Zytotoxizitäten festgestellt werden, die Duocarmycin-Analoga unterscheiden sich jedoch zum Teil erheblich.¹¹⁶ Es sollte daher ausgehend vom Alken **111** ein enantioselektiver Zugang zum Diol **112** durch eine *Sharpless*-Dihydroxylierung erfolgen (Abbildung 51, Tabelle 8).¹¹⁷

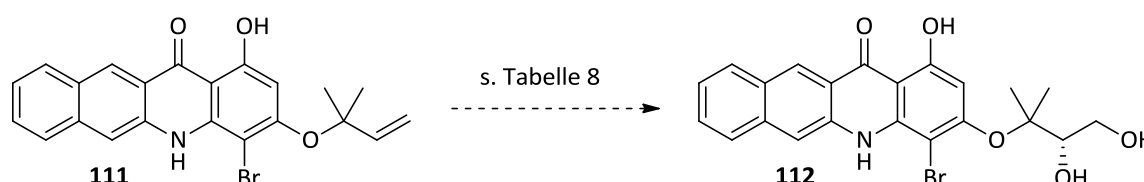


Abbildung 51: Enantioselektive Synthese des Diols **112**.

#	Bedingungen ^[a]				Ergebnis
	Additiv	Lsgm.	T. [°C]	Zeit	
1	–	THF/H ₂ O	RT	3 d	Zersetzung
2	–	THF/H ₂ O	0	6 h	Zersetzung
3	3.00 Äq NaHCO ₃ , 1.00 Äq MeSO ₂ NH ₂	THF/H ₂ O	0	3 d	kein Umsatz
4	3.00 Äq NaHCO ₃ , 1.00 Äq MeSO ₂ NH ₂	<i>t</i> BuOH/H ₂ O	0	5 d	kein Umsatz

^[a] AD-mix- β

Tabelle 8: Bedingungen für die *Sharpless*-Dihydroxylierung.

Der Einsatz des käuflich erwerblichen AD-mix- β , bestehend aus Kaliumosmat, Kaliumhexacyanoferrat, Kaliumcarbonat und dem chiralen Liganden (DHQD)₂PHAL, führte jedoch nur zu einer Zersetzung des Substrats **111** (Einträge 1 u. 2). Es wurde daher die Reaktion unter mildereren, d.h. weniger basischen Reaktionsbedingungen durchgeführt. Unter Verwendung von Natriumhydrogencarbonat als Puffer und Methansulfonamid zur Beschleunigung der Reaktion konnte eine Zersetzung vermieden werden. Es zeigte sich jedoch, dass das Katalysatorsystem unter diesen Bedingungen unreaktiv und eine Umsetzung des Substrats, auch nach mehreren

Tagen Reaktionszeit, nicht festzustellen war (Einträge 3 u. 4). Auf weitere Versuche zur enantioselektiven Synthese wurde zunächst verzichtet, da das Hauptaugenmerk auf einer Steigerung der biologischen Aktivität durch Bildung von Dimeren und auf der Kupplung mit DMAI (**84**) als DNA-bindende Einheit lag.

1.10 Synthese von Dimeren und Kupplung mit DMAI als DNA-bindende Einheit

In der Reihe der Duocarmycin-Analoga konnte in vielen Arbeiten eine bis zu tausendfache Steigerung der Zytotoxizität durch Kupplung mit einer DNA-bindenden Einheit, insbesondere DMAI (**84**), beobachtet werden (vgl. Kapitel B4.1).¹¹⁶ Dimere Strukturen, aufgebaut im Arbeitskreis *Tietze*, zeigen bis jetzt unerreichte Zytotoxizitäten und QIC₅₀-Werte gegenüber dem Wirkstoff-Monomer (vgl. Kapitel B4.2).^{8b}

Das Ziel war es daher, sowohl dimere Strukturen vom Typ **83** als auch das mit dem DNA-Binder DMAI-CO₂H (**84**) gekoppelte *seco*-Drug *rac-82* zu synthetisieren (Abbildung 52).

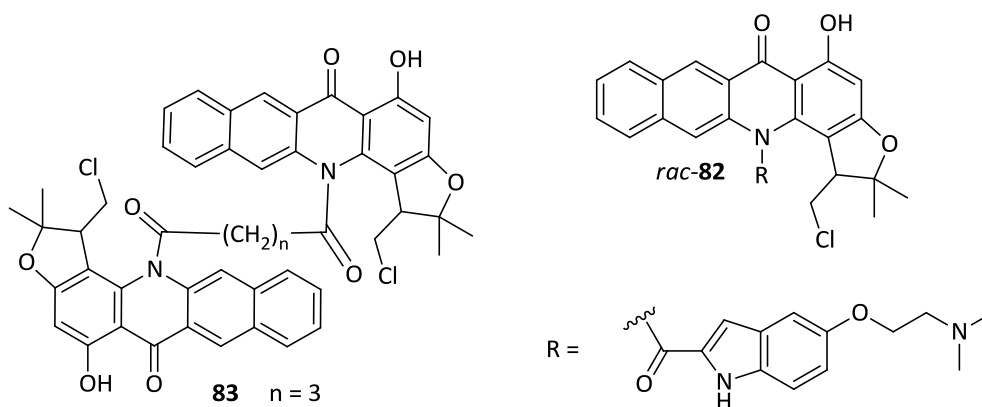


Abbildung 52: Dimer **83** und mit DMAI-CO₂H (**84**) gekoppeltes *seco*-Drug *rac-82*.

1.10.1 Kupplung mit DMAI (**84**) als DNA-Binder

Aufgrund der bereits erwähnten Instabilität des *seco*-Drugs *rac-82* unter wässrigen Bedingungen wurde beschlossen, die Kupplung mit DMAI (**84**) bereits auf der Stufe des Alkohols *rac-113* oder des Alkens **111** durchzuführen.

Die Synthese von Amiden ist eine bekannte Reaktion und dementsprechend ist die Zahl möglicher Synthesestrategien sehr groß. Die einfachste Möglichkeit der Kupplung eines Amins mit einer Carbonsäure besteht in der Aktivierung der Säurefunktion durch Umwandlung in das entsprechende Säurechlorid. Da dieses jedoch wasserempfindlich ist, werden heutzutage, besonders in der Peptidchemie, andere Möglichkeiten der Aktivierung bevorzugt. Diese erfolgt dabei z.B. mit Hilfe eines Carbodiimids wie EDC (**116**)¹¹⁸ oder durch Umwandlung der Säurefunktion in einen Aktivester mit PyBOP (**117**)¹¹⁹ oder DIC (**118**)/HOAT (**119**)¹²⁰ (Abbildung 53).

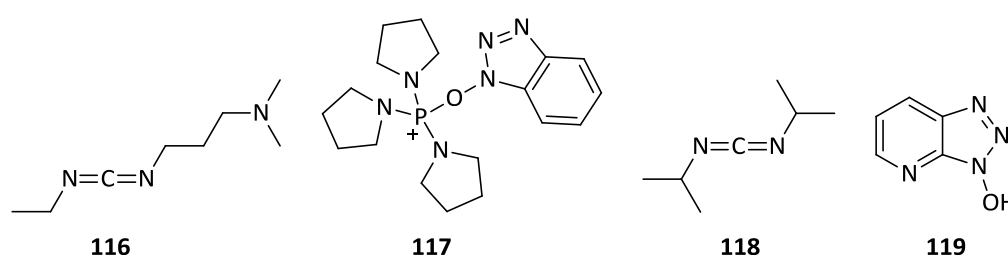


Abbildung 53: Verschiedene Reagenzien zur Aktivierung von Carbonsäuren.

Zunächst musste geklärt werden, ob das Stickstoffatom in *rac*-**113** und *rac*-**111** überhaupt als Nukleophil zugänglich ist. Dazu wurden verschiedene Bedingungen getestet, eine Probe zur Mikroaufarbeitung entnommen und diese sowohl massenspektrometrisch als auch mittels Dünnschichtchromatographie untersucht. Eine Isolierung und Strukturaufklärung mit Hilfe der NMR-Spektroskopie erfolgte nur bei erkennbarem Umsatz des jeweiligen Substrats (Abbildung 54, Tabelle 9).

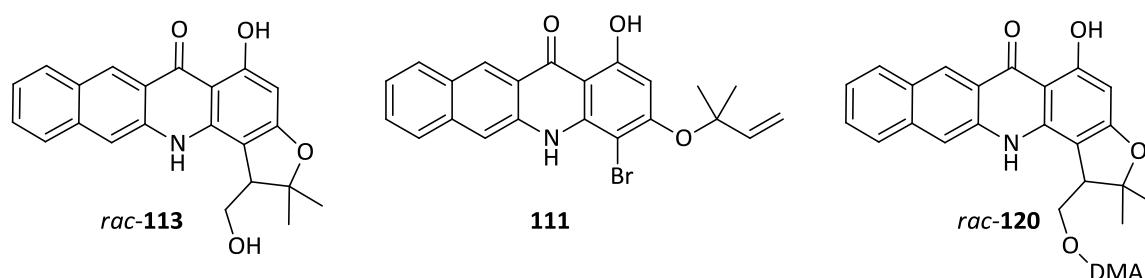


Abbildung 54: Substrate (**113**, **111**) für die Kupplung mit DMAI (**84**) und ein Nebenprodukt (**120**) der Reaktion.

#	Bedingungen ^[a]			Ergebnis
	Substrat	Reagenzien	Temp. u. Zeit	
1	<i>rac</i> - 113	3.50 Äq. DMAI-COCl	RT, 3 d	kein Umsatz ^[b]
2	<i>rac</i> - 113	1.30 Äq. DMAI-CO ₂ H 3.00 Äq. EDC•HCl	RT für 1 d, dann 50 °C für 5 d	kein Umsatz ^[b]
3	<i>rac</i> - 113	3.0 Äq. DMAI-CO ₂ H 30.0 Äq. DIC 3.00 Äq. HOAT 9.00 Äq. <i>N</i> -Ethyl-morph. 1.10 Äq. DMAI-CO ₂ H	RT, 8 d	<i>rac</i> - 113 : <i>rac</i> - 120 1:1 ^[c]
4	<i>rac</i> - 113	1.10 Äq. PyBOP 3.00 Äq. DIPEA	RT, 6 d	<i>rac</i> - 120 ^[c]
5	111	1.30 Äq. DMAI-CO ₂ H 3.00 Äq. EDC • HCl	RT, 10 d	kein Umsatz ^[b]
6	111	1.10 Äq. DMAI-CO ₂ H 1.10 Äq. PyBOP 3.00 Äq. DIPEA	5 °C, 4 d	kein Umsatz ^[b]

^[a] DMF ^[b] nicht isoliert, Ergebnis laut ESI-MS ^[c] isoliert, Struktur mittels NMR aufgeklärt

Tabelle 9: Bedingungen für die Kupplung.

DMAI-CO₂H (**84**) wurde mit Oxalylchlorid zum aktivierten Carbonsäure-Derivat umgesetzt und anschließend ohne weitere Aufarbeitung zur Kupplung mit *rac*-**113** eingesetzt (Eintrag 1). Es zeigte sich jedoch auch nach mehreren Tagen Reaktionszeit kein erkennbarer Umsatz zum gekuppelten Produkt. Die im Arbeitskreis *Tietze* etablierte Methoden der Aktivierung mit EDC^{8d} führte auch nach erheblich verlängerter Reaktionszeit weder mit dem Alkohol *rac*-**113** noch mit dem Alken **111** zu einem Umsatz (Einträge 2 u. 5). Durch die Transformation von DMAI-COOH (**84**) in hochreaktive Aktivester mit HOAT (**119**) und PyBOP (**117**) konnte eine Umwandlung

des Alkohols *rac*-**113** in ein Produkt mit der gewünschten Masse beobachtet werden (Einträge 3 u. 4). Nach Isolierung und Strukturaufklärung mittels NMR stellte es sich jedoch als der strukturisomere Ester *rac*-**120** heraus. Das Alken **111** zeigte sich gegenüber dem mit PyBOP **117** und DMAI-COOH (**84**) gebildeten Aktivester als gänzlich unreaktiv (Eintrag 6).

1.10.2 Versuche zur Synthese von Dimeren

Parallel zu den Untersuchungen zur Kupplung mit DMAI als DNA-bindende Einheit sollten dimere Strukturen mit Glutarsäure als Spacer-Einheit synthetisiert werden, da diese in früheren Arbeiten die höchsten Zytotoxizitäten zeigten.^{67a} Der Reaktionsverlauf wurde nach Probenentnahme und Mikroaufarbeitung ebenfalls dünnschichtchromatographisch und massenspektrometrisch verfolgt. Als Substrate wurden aufgrund der o.g. Empfindlichkeit des *seco*-Drugs *rac*-**114**, der Alkohol *rac*-**113**, das Alken **111** und das Epoxid *rac*-**101** gewählt (Abbildung 55, Tabelle 10).

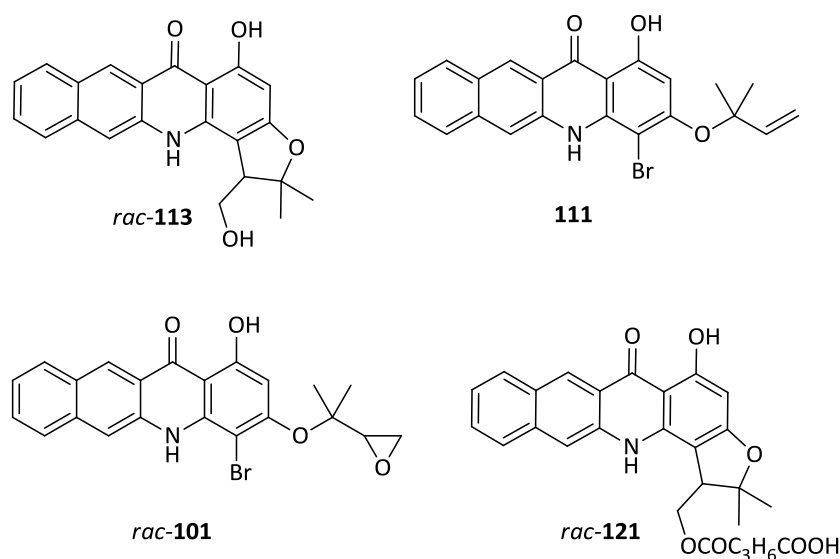


Abbildung 55: Substrate für die Bildung von dimeren Strukturen (**113**, **111**, **101**), sowie ein Nebenprodukt der Reaktion (**121**).

#	Bedingungen		Ergebnis
	Substrat	Reagenzien	
1	<i>rac</i> - 113 ^[a]	0.50 Äq. Glutarsäuredichlorid 2.00 Äq. Pyridin	kein Umsatz ^[c]
2	<i>rac</i> - 113 ^[a]	0.50 Äq. Glutarsäure 1.00 Äq. PyBOP 3.00 Äq. DIPEA	<i>rac</i> - 121 ^[d]
3	111 ^[a]	0.50 Äq. Glutarsäure 1.00 Äq. PyBOP 3.00 Äq. DIPEA	kein Umsatz, Zersetzung ^[c]
4	<i>rac</i> - 101 ^[b]	2.00 Äq. <i>n</i> -BuLi, dann 0.50 Äq. Glutarsäuredichlorid	kein Umsatz ^[c]
5	<i>rac</i> - 101 ^[b]	2.50 Äq. <i>n</i> -BuLi, dann 10.0 Äq. Glutarsäuredichlorid	Zyklisierung, Substrat ^[c]

^[a] DMF, RT, 3 d ^[b] –78 °C, 5 h, dann RT, 2 d ^[c] nicht isoliert, Ergebnis laut ESI-MS ^[d] isoliert, Struktur mittels NMR aufgeklärt

Tabelle 10: Reaktionsbedingungen für die Dimerbildung.

Während bei der Umsetzung des Alkohols *rac*-**113** mit Glutarsäuredichlorid und Pyridin als Base in DMF nach mehreren Tagen Reaktionszeit keine Produktbildung festgestellt werden konnte, führte die Verwendung von PyBOP wieder zur Veresterung der primären Alkoholfunktion und damit zum Produkt *rac*-**121** (Einträge 1 u. 2). Das Alken **111** zeigte sich unter diesen Reaktionsbedingungen, analog zu den Untersuchungen in Kap. 1.10.1, unreaktiv; es konnte lediglich eine teilweise Zersetzung des Substrats festgestellt werden (Eintrag 3). Um die Reaktivität der sekundären Aminofunktionalität zu erhöhen, sollte die Nukleophilie des Stickstoffatoms durch Deprotonierung gesteigert werden. Die doppelte Deprotonierung

des Epoxids *rac-101* an der phenolischen Hydroxyfunktion und dem sekundären Amin mit *n*-BuLi und anschließende Zugabe des Glutarsäuredichlorids brachte jedoch keinen Umsatz des Substrats bzw. führte bei 2.50 Äq. *n*-BuLi lediglich zu einer teilweisen Zyklisierung zum Alkohol *rac-113* (Einträge 4 u. 5).

Die Reaktion eines sekundärenamins mit einem Carbonsäurederivat scheint auf den ersten Blick trivial zu sein, führte aber dennoch nicht zum gewünschten Produkt, da das Amin sich als Nukleophil gänzlich unreaktiv zeigte. Neben der starken sterischen Abschirmung setzt die Konjugation des Stickstoffs mit der Carbonylfunktion die Nukleophilie stark herab. Dies lässt sich am anschaulichsten erklären, wenn man von einer Mesomeriestabilisierung mit dem benachbarten aromatischen Ring ausgeht und die Aminofunktion somit als vinyloges Amid betrachtet (Abbildung 56). Diese Beobachtung steht in Einklang mit der für ein Amin untypisch weiten Tieffeldverschiebung des NH-Protons (s. Kapitel D1.1.1)

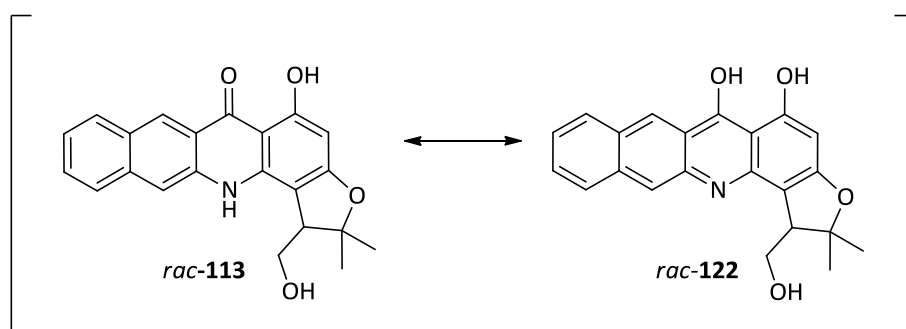


Abbildung 56: Mesomeriestabilisierung des Acridon-Gerüsts.

Es sollte daher ein Derivat mit leicht zugänglicher Aminofunktion zur Kupplung mit einer DNA-bindenden Einheit und Dimerbildung synthetisiert und auf seine Zytotoxizität untersucht werden.

2 Synthese der Nitro-Acronycin-Duocarmycin-Hybride

2.1 Syntheseplan

Durch die Einführung einer leicht zugänglichen Aminofunktion am A-Ring sollte die Kupplung mit einer DNA-bindenden Einheit vereinfacht werden. Die Synthese sollte zunächst analog zu Kap. D1.1 mit einer Kondensation von 2-Amino-5-nitrobenzoesäure und Phloroglucin (**89**) beginnen. Aufgrund der starken Desaktivierung des Aromaten durch die Nitrofunktion führte dies jedoch nicht zur Bildung des Acridon-Grundgerüsts (Ergebnisse nicht dargestellt). Es wurde daher ein alternativer Syntheseplan aufgestellt:

Das *seco*-Drug *rac*-**123** mit leicht zugänglicher, arylischer Aminofunktion sollte ausgehend von den käuflich zugänglichen Substanzen 2-Chlor-5-nitrobenzoesäure (**126**) und Dimethoxyanilin (**127**) erhalten werden (Abbildung 57). Das Grundgerüst sollte dabei durch eine nukleophile aromatische Substitution des Chloratoms in **126** durch die Aminofunktion in **127** mit anschließendem Ringschluss durch eine Art *Friedel-Crafts-Acylierung* synthetisiert werden. Selektive Bromierung würde zu **125** führen, welches mit dem Propargylchlorid **102** gekuppelt werden sollte. Anschließende Einfachhydrierung der Dreifachbindung, Dihydroxylierung und Aktivierung der primären Hydroxyfunktion mit anschließender intramolekularer Eliminierung würde das Epoxid *rac*-**124** liefern. Dieses sollte nach Zyklisierung, Reduktion der Nitrogruppe und Substitution der entstandenen Hydroxyfunktion zum *seco*-Drug *rac*-**123** führen.

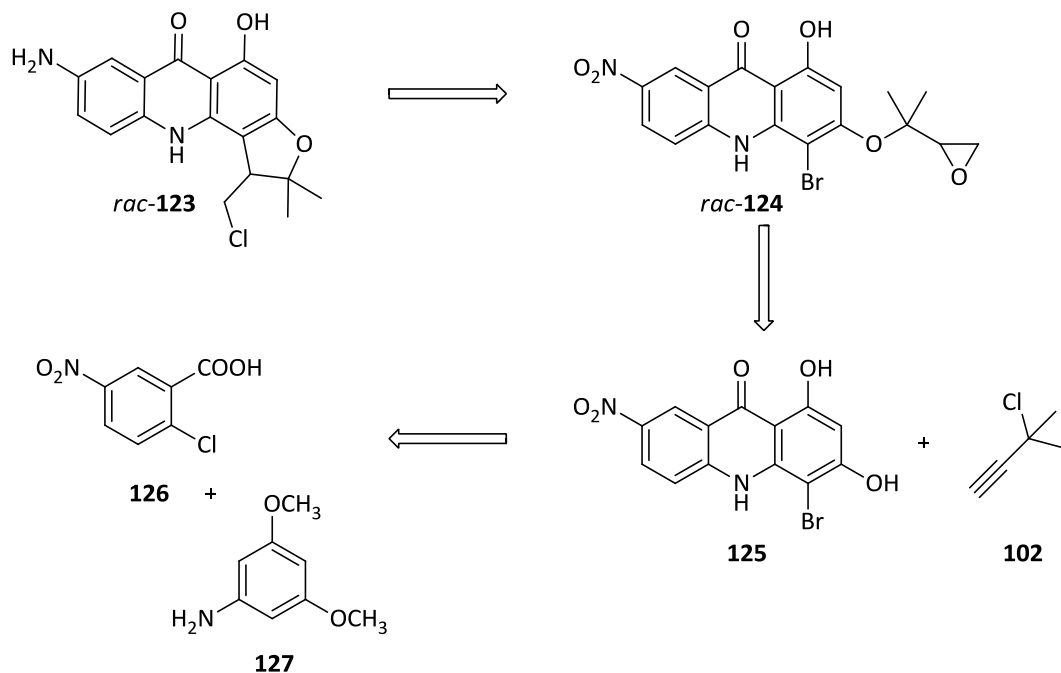


Abbildung 57: Retrosynthetischer Ansatz zum Aufbau von *rac*-**123**.

2.2 Synthese des Acridon-Grundgerüsts

Ausgehend von 2-Chlor-5-nitrobenzoesäure (**126**) und 3,5-Dimethoxyanilin (**127**) wurde Verbindung **128** nach *H. Ullman*¹²¹ mit Kupfer-(II) als Katalysator in einer guten Ausbeute von 76% erhalten (Abbildung 58).

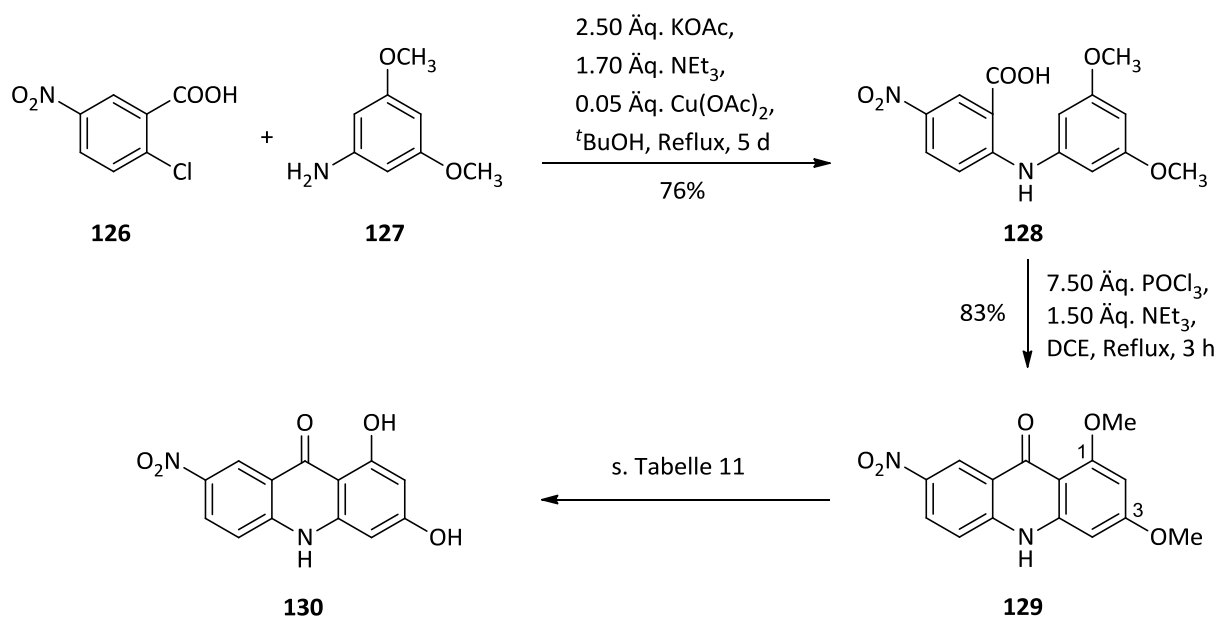


Abbildung 58: Synthese des Diols **130**.

Für den Ringschluss zu **129** durch eine Art *Friedel-Crafts*-Acylierung war eine Aktivierung der Carboxylfunktion nötig. Die Bildung eines gemischten Anhydrids mit Trifluoressigsäureanhydrid¹²² war nicht erfolgreich, da lediglich eine Acylierung der Aminofunktion stattfand. Eine Aktivierung mit Phosphorylchlorid¹²³ zum Carbonsäurechlorid und anschließendem Ringschluss lieferte das Acridon-Gerüst **129** in einer sehr guten Ausbeute von 83%.

Nachfolgend sollten die beiden Arylmethylether-Gruppen in **129** gespalten werden, wobei sich die beiden Funktionalitäten deutlich in ihrer Reaktivität unterscheiden. Während die O-Me-Bindung des vinylogenen Esters an C-1 sehr labil ist und bereits unter schwach sauren Bedingungen gespalten wird (eine Spaltung trat als Nebenprodukt bei der Umwandlung von **128** zu **129** auf), ist die Spaltung des Ethers an C-3 wesentlich schwieriger. Es bot sich hierbei eine Umsetzung mit starken *Lewis*- oder *Brönsted*-Säuren an.¹²⁴ Das bei der Reaktion mit BBr₃ bzw. HBr erhaltene Produkt **130** ist nur in DMSO und DMF löslich, eine säulenchromatographische Aufreinigung und eine damit verbundene genaue Ausbeutebestimmung war daher bei den in kleinem Maßstab durchgeführten Reaktionen nicht möglich. Aus diesem Grund wurden Vorversuche ohne Aufarbeitung durchgeführt und der Umsatz anhand der relativen Intensitäten der ESI-MS-Peaks abgeschätzt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 59 und Tabelle 11 dargestellt.

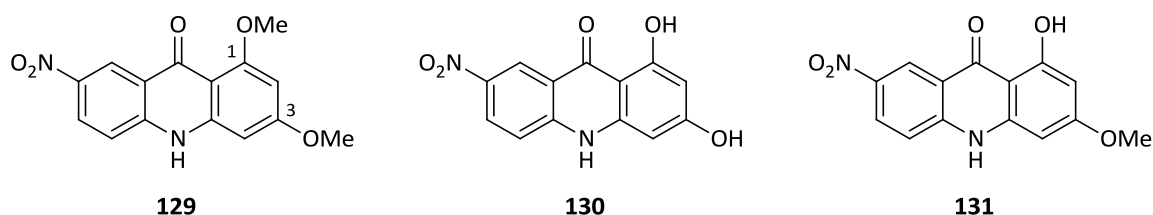


Abbildung 59: Produkte der Etherspaltung.

#	Bedingungen	Höhe des Peaks im ESI-MS ^[a]			
		130	131	129	N.P. ^[b]
1	2.20 Äq BBr ₃ , DCM, -78 °C auf RT, 20 h	0	100	30	0
2	5.00 Äq BCl ₃ , DCM, RT, 15 h	0	100	0	0
3	konz. HBr, AcOH, RT, 2.5 h	0	0	100	0
4	konz. HBr, AcOH, 50 °C, 2 d	0	15	100	80
5	konz. HBr, AcOH, MW, 100, 30 – 180 min	10	100	25	0
6	konz. HBr, AcOH, MW, 120 °C, 30 – 60 min	25	100	10	20
7	konz. HBr, Reflux, 3.5 h	35	50	100	80
8	konz. HBr, MW, 120 °C, 30 min	100	50	5	30
9	konz. HBr, MW, 120 °C, 60 min	10	50	0	100
10	konz. HBr, MW, 140 °C, 30 min	100	25	0	20
11	konz. HBr, MW, 140 °C, 45 min	100	5	0	20

^[a] Relative Intensitäten der ESI-MS-Peaks, Angaben sind der Übersicht halber gerundet

^[b] nicht identifiziertes Nebenprodukt

Tabelle 11: Vorversuche zur Etherspaltung.

Zunächst wurden mildere Spaltungsbedingungen durch die *Lewis*-Säuren Bortribromid¹²⁵ und Bortrichlorid¹²⁶ getestet (Einträge 1 u. 2). In beiden Fällen konnte eine saubere Reaktion ohne Nebenproduktbildung zum einfach entschützten **131** beobachtet werden. Die stabilere Etherbindung an C-3 wurde unter diesen Bedingungen auch nach langer Reaktionszeit jedoch nicht gespalten.

Die Spaltung mittels konzentrierter Bromwasserstofflösung¹²⁷ stellt bereits eine sehr harsche Reaktionsführung dar. Die mildere Variante verwendet ein Gemisch aus

konzentrierter Bromwasserstofflösung und Essigsäure.¹²⁸ Testversuche unter milderer Reaktionsführung bei Raumtemperatur und 50 °C führten jedoch zu keinem bzw. minimalem Umsatz des Substrats (Einträge 3 u. 4). Durch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 100 °C bzw. 120 °C und Reaktion in der Mikrowelle, konnte zwar eine Bildung der monoentschützten Spezies **131**, jedoch nur eine minimale Produktbildung von **130**, nachgewiesen werden (Einträge 5 u. 6). Es wurde daher beschlossen, harschere Bedingungen zu testen.

Eine Reaktionsführung ohne Essigsäure als Additiv führte im offenen Reaktionsgefäß nach 3.5 h zu einem Gemisch aus dem Produkt **130**, dem monoentschützten **131** und dem Substrat **129** (Eintrag 7). Es wurde ebenfalls ein erheblicher Anteil eines nicht identifizierbaren Nebenprodukts gebildet. Eine schnellere Reaktionsführung durch erhöhte Temperatur in der Mikrowelle schien sinnvoll, um die Nebenproduktbildung so weit wie möglich zu unterbinden.

Es zeigte sich, dass eine Temperaturerhöhung auf 120 °C den Anteil des zweifach entschützten **130** gegenüber **131** erhöhte. Eine Verlängerung der Reaktionszeit zur Umwandlung von noch verbliebenem **131** führte jedoch zu stetiger Zersetzung des Produkts **130** und damit einhergehend zu einer vermehrten Bildung des Nebenprodukts (Einträge 8 u. 9).

Eine weitere Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 140 °C führte zu fast vollständigem Umsatz unter Bildung von **130** bei minimaler Nebenproduktbildung (Einträge 10 u. 11). Die Entschützung unter den optimierten Bedingungen im Gramm-Maßstab lieferte nach Umkristallisation aus Wasser das gewünschte Produkt **130** mit 83% Ausbeute.

2.2.1 Alkylierung und selektive Bromierung an C-4

Analog zu Kap. D1.1 wurde versucht, eine selektive Bromierung an C-4 zu erreichen. Aufgrund der bereits erwähnten schlechten Löslichkeit von **130** war eine Reaktionsführung lediglich in DMSO und DMF bei höheren Temperaturen möglich. Unter diesen Bedingungen gelang eine selektive Einfachbromierung der C-4-Position

nicht (Ergebnisse nicht dargestellt). Es wurde daher beschlossen, zunächst die Löslichkeit durch eine Alkylierung der C-3-Hydroxyfunktion zu verbessern (Abbildung 60).

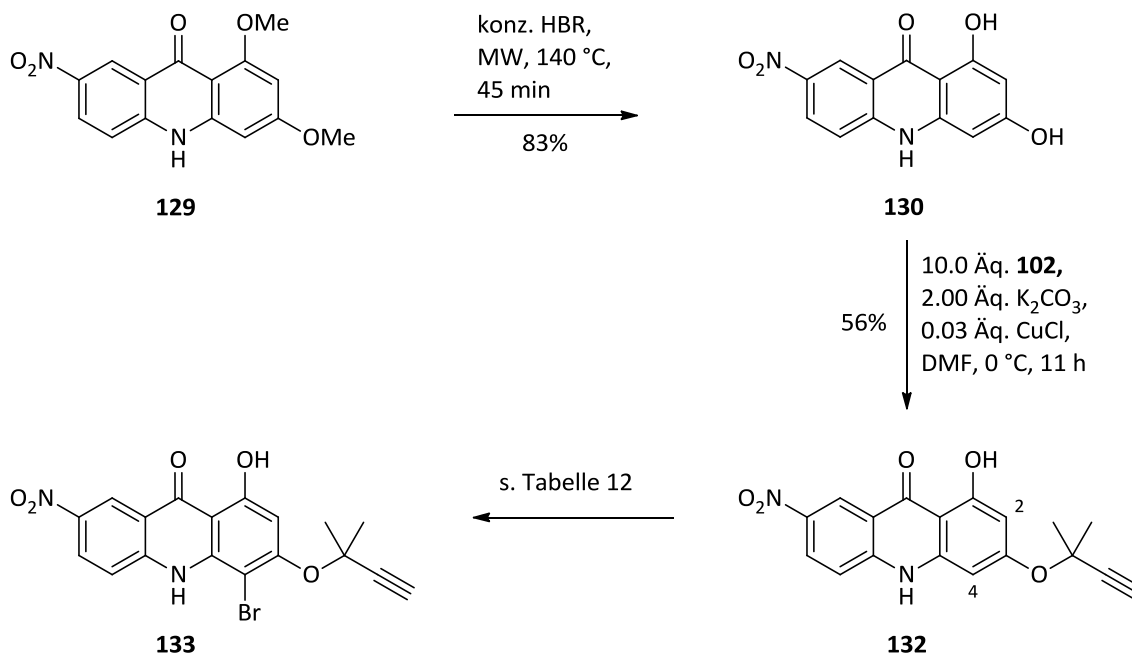


Abbildung 60: Synthese der bromierten Spezies **133**.

Die Kupfer-(I)-katalysierte Alkylierung des Acridons **130** bei 0 °C lieferte nach 11 h das Alkin **132** in einer befriedigenden Ausbeute von 56%. Im Gegensatz zur Synthese der Benzo[*b*]-Struktur **104** traten ebenfalls eine 1-OH-Alkylierung und eine *N*-Alkylierung als Nebenreaktionen auf.

Die beiden arylischen Positionen C-2 und C-4 sind in ihrer Reaktivität sehr ähnlich. Es wurden daher Vorversuche im Milligramm-Maßstab unternommen, um Bedingungen für die Bildung eines möglichst hohen Anteil des an C-4 bromierten Produkts **133** zu entwickeln (Tabelle 12).

#	Bedingungen ^[a]	Ergebnis ^[b]			
	Additiv	C ₄ -Br	C ₂ -Br	Di-Br	Substrat
1	–	36%	30%	10%	24%
2	1.00 Äq ZnCl ₂	20%	60%	10%	10%
3	1.00 Äq CuCl ₂	45%	41%	6%	9%

^[a] 1.00 Äq NBS, Aceton, –78°C, 1 h;

^[b] Isoliert durch Säulenchromatographie, jedoch nicht rein, daher Ergebnisse gerundet

Tabelle 12: Vorversuche zur selektiven Bromierung von **132**.

Es zeigte sich, dass eine Bromierung mit äquimolarer Menge NBS in Aceton bei –78 °C nicht selektiv erfolgte, sondern zu einem 1:1-Gemisch der beiden an C-2 und C-4 bromierten Produkte führte (Eintrag 1). Es wurde daher versucht, durch Zusatz von Salzen eine Komplexbildung an der vinylogenen Säurefunktion und damit eine Bevorzugung der C-4-Position zu erreichen. Der bewährte Zusatz von Zinkchlorid brachte zwar eine Steigerung der Selektivität, es wurde aber überraschenderweise bevorzugt das nicht gewünschte C-2-bromierte Isomer gebildet (Eintrag 2). Der Zusatz von Kupfer-(II)-Chlorid führte schließlich zu einer leichten Steigerung der Selektivität zum C-4-bromierten Isomer, das nach säulenchromatographischer Reinigung mit 45% Ausbeute erhalten wurde.

An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass die Abtrennung von **133** von der doppelt bromierten Verbindung schwierig war. Um die Doppelbromierung einzudämmen wurde NBS nur in kleinen Portionen zugegeben bis laut DC kein Substrat mehr vorhanden war. Die doppelte Bromierung konnte so fast vollständig vermieden und die chromatographische Aufreinigung deutlich vereinfacht werden. Die Differenzierung der beiden Isomeren erfolgte mittels 2D-NMR.

2.2.2 Reduktion, Dihydroxylierung und Epoxidbildung

Zur Reduktion der Dreifachbindung in **133** zum Alken **134** wurde das erfolgreich eingesetzte Katalysatorsystem Palladium auf Aktivkohle vergiftet mit Chinolin gewählt. Bei niedriger Temperatur und stark verkürzter Reaktionszeit konnte das Alken **134** in einer guten Ausbeute von 70% erhalten werden (Abbildung 61). Bei längerer Reaktionsführung trat eine Spaltung der Etherbindung auf.

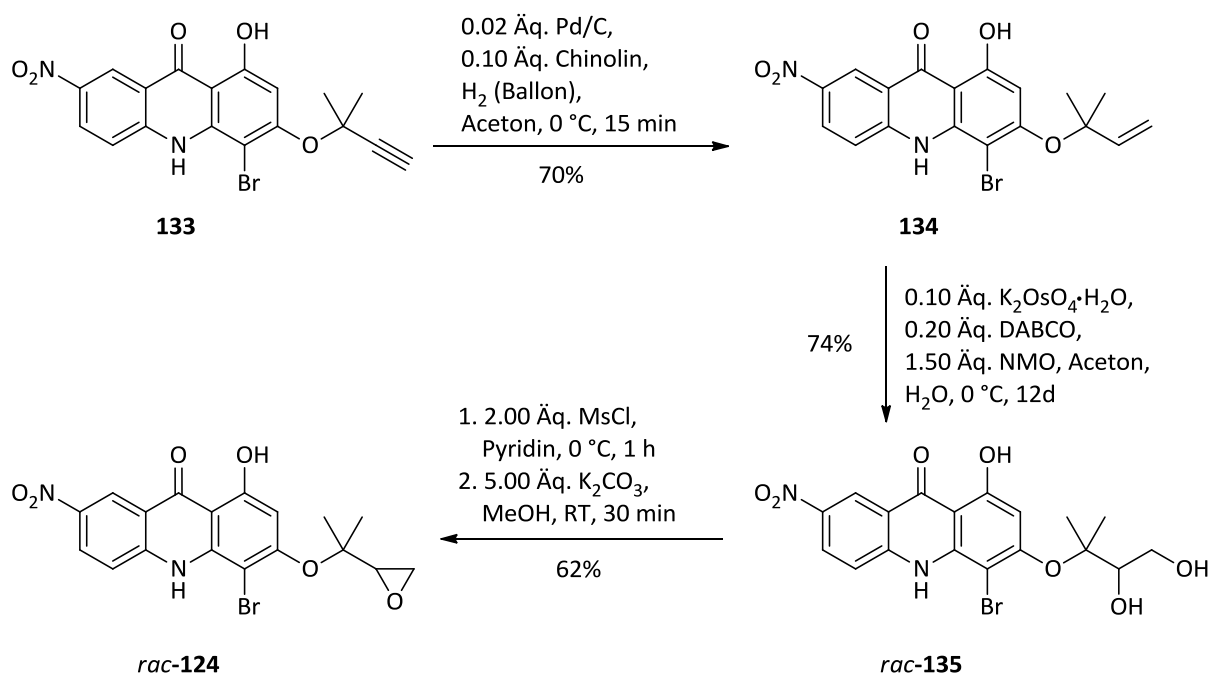


Abbildung 61: Synthese des Epoxids *rac*-124.

Die Synthese des Diols **135** erfolgte zunächst racemisch nach *Upjohn*¹⁰⁹ unter Verwendung von Kaliumosmat als Katalysator und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) als Reoxidans in einer guten Ausbeute von 74%. Die Überführung der primären Hydroxyfunktion in den entsprechenden Sulfonsäureester und die anschließende intramolekulare Eliminierung des Mesylats unter basischen Bedingungen führte zum Epoxid *rac*-**135** in einer befriedigenden Ausbeute von 62%.¹¹⁰

2.2.3 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung *rac*-124

Die NMR-Signale wurden mit Hilfe von ¹H-COSY-, HSQC- und HMBC-Korrelationspektren zugeordnet.

In Abbildung 62 ist das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600 MHz, DMSO-d_6) mit der entsprechenden Zuordnung der Signale dargestellt. Im Hochfeldbereich bei $\delta = 1.31$ und 1.51 ppm resonieren die diastereotopen Protonen der beiden an C-1' gebundenen Methylgruppen. Etwas weiter zu tieferem Feld verschoben resonieren die Protonen des Oxiran-Rings: Bei $\delta = 2.84$ ppm findet sich ein Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $J = 4.7$ und 2.8 Hz, das dem $3'\text{-H}_a$ zugeordnet werden kann. Das dazu diastereotope Proton $3'\text{-H}_b$ resoniert als scheinbares Triplett bei $\delta = 2.90$ ppm mit einer Kopplungskonstanten von $J = 4.6$ Hz. Bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 3.35$ ppm ist ein Dublett vom Dublett mit den Kopplungskonstanten $J = 4.1$ und 2.8 Hz zu finden. Es kann dem $2'\text{-H}$ zugeordnet werden. Im aromatischen Bereich bei $\delta = 6.77$ ppm kann zunächst das isolierte 2-H als Singulett beobachtet werden. Weiter zu tiefem Feld verschoben resonieren die Protonen des elektronenarmen aromatischen Rings. Bei $\delta = 8.20$ ppm zeigt sich ein scheinbares Triplett mit einer Kopplungskonstanten von $J = 7.9$ Hz, das dem 5-H zugeordnet werden kann. Das 6-H ist bei $\delta = 8.45$ ppm als Dublett vom Dublett mit den Kopplungskonstanten $J = 9.2$ und 2.6 Hz zu beobachten. Des Weiteren ist ein zentriertes Multiplett bei $\delta = 8.82$ ppm zu beobachten. Dies kann dem 8-H zugeordnet werden. Das Proton der NH -Gruppe resoniert als breites Singulett bei $\delta = 11.14$ ppm, das der OH -Gruppe zeigt ein scharfes Singulett bei $\delta = 13.84$ ppm.

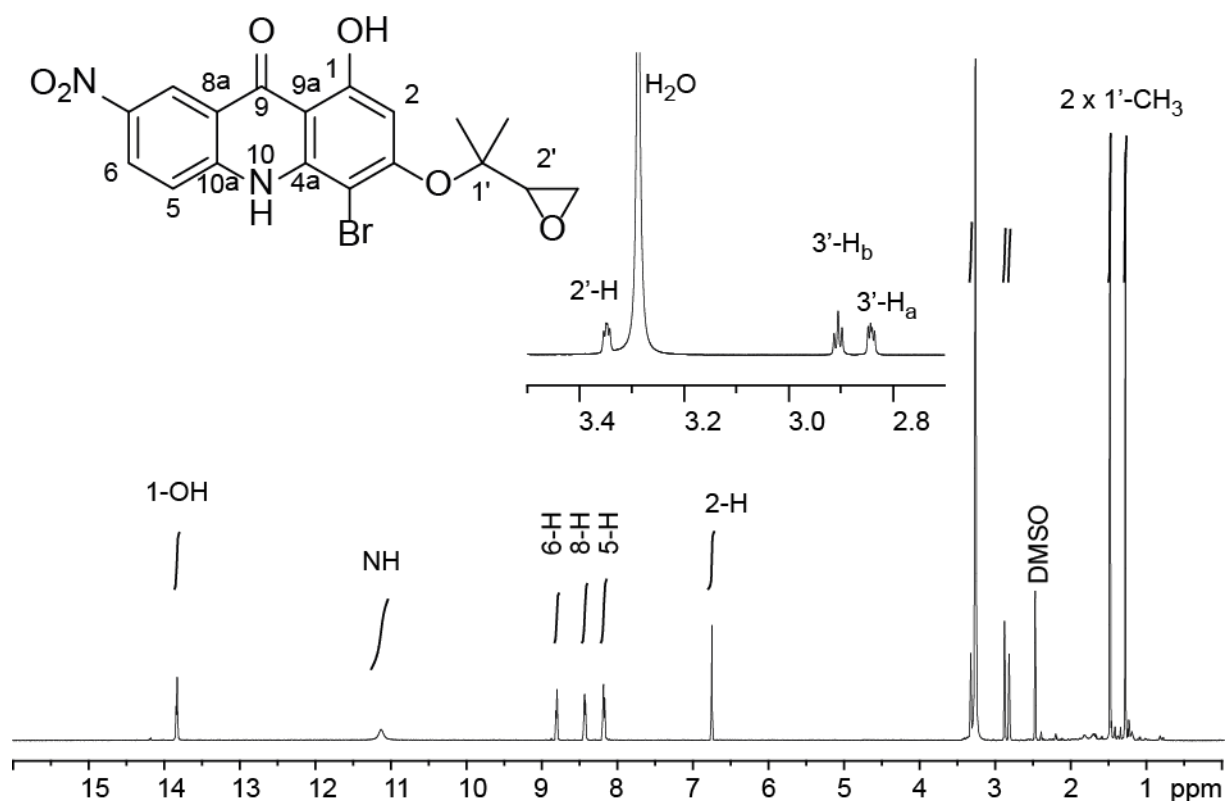


Abbildung 62: ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-d_6) der Verbindung *rac*-**124**.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-d_6) des Epoxids *rac*-**124** sind im Hochfeldbereich die Signale der an C-1' gebundenen Methylgruppen bei $\delta = 19.9$ und 25.1 ppm zu finden (Abbildung 63). Es folgen die Signale der Kohlenstoffatome C-3', C-2' und C-1' der Seitenkette bei $\delta = 44.6$, 56.4 und 82.7 ppm. Die Atome C-4 und C-2 des elektronenreichen Aromaten sind bei $\delta = 91.0$ und 100.6 ppm zu finden, gefolgt von den Brückenkohlenstoffatomen C-9a und C-8a bei $\delta = 105.1$ und 117.7 ppm. Die benachbarten Kohlenstoffatome C-5 und C-6 resonieren bei $\delta = 119.9$ und 127.5 ppm, getrennt durch das C-8 bei $\delta = 121.4$ ppm. Im Bereich von $\delta = 139.6$ bis 144.4 ppm resonieren C-4a, C-10a und C-7. Die Kohlenstoffatome C-3 und C-1 sowie das Carbonylkohlenstoffatom C-9 zeigen typische Verschiebungen ins Tieffeld bei $\delta = 158.9$, 162.2 und 179.7 ppm.

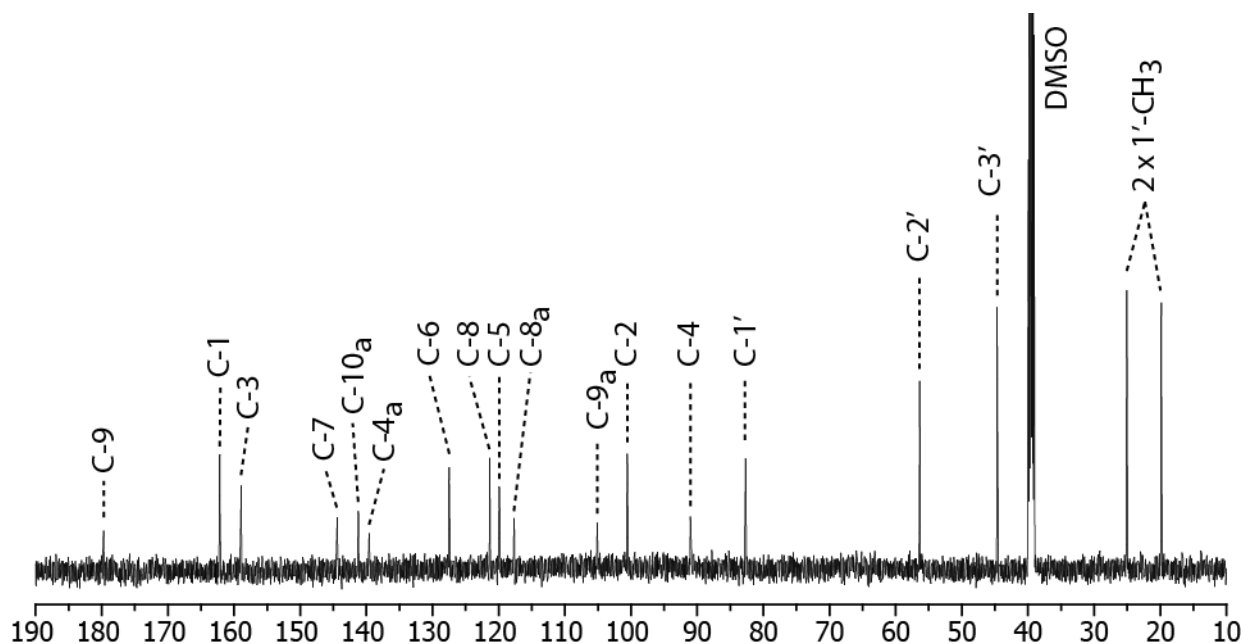


Abbildung 63: ^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-d_6) der Verbindung *rac*-124.

2.2.4 Zyklisierung des Epoxids *rac*-124

Zur Zyklisierung des Epoxids *rac*-124 wurden zunächst Vorversuche im Milligramm-Maßstab durchgeführt (Abbildung 64, Tabelle 13). Dazu wurden nach einer bestimmten Reaktionszeit Proben entnommen, eine Mikroaufarbeitung durchgeführt und das Ergebnis mittels ESI-MS bestimmt. Da der Umsatz des Substrats stets gering war, stellt der MS-Peak des Substrats immer den Basispeak dar. Der Peak des gebildeten Produkts *rac*-136 wurde dazu in Relation gesetzt. Die Bildung von Nebenprodukten wurde der Übersicht halber nicht detailliert, sondern in Form einer Abstufung dargestellt.

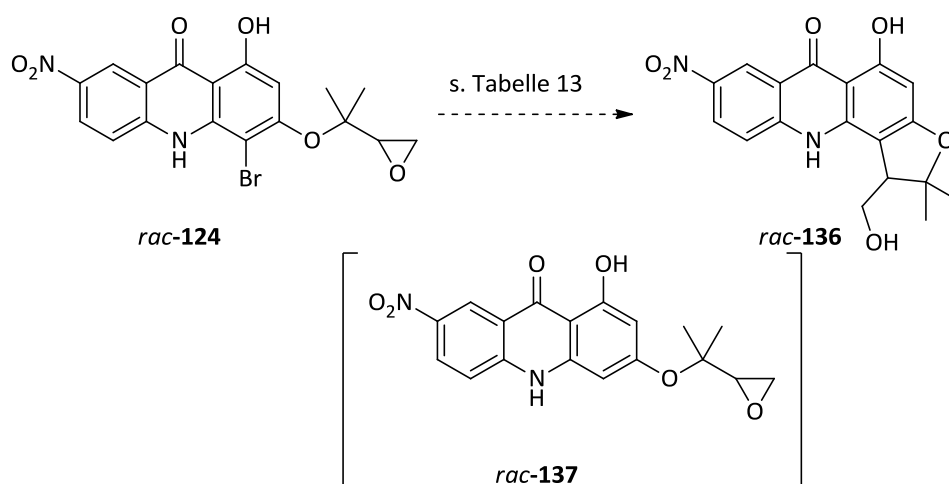


Abbildung 64: Zyklierung zu *rac-136* und Nebenprodukt **137**.

#	Bedingungen	Ergebnis ^[c]	
		Temp. u. Zeit	<i>rac-136</i>
1	3.50 Äq. $\text{Li}_2\text{Zn}(\text{SCN})\text{Me}_3$ ^[a]	-78 °C, 1 h dann RT, 15 h	0%
2	3.50 Äq. <i>i</i> PrMgCl•LiCl ^[a]	-78 °C, 1 h dann RT, 15 h	0%
3	3.50 Äq. <i>n</i> -BuLi ^[a]	-78 °C, 1 h dann RT, 15 h	0%
4	5.00 Äq. <i>n</i> -BuLi ^[a]	-78 °C, 1 h dann RT, 15 h	5%
5	3.50 Äq. <i>n</i> -BuLi, ^[a] + 2.00 Äq. <i>n</i> -BuLi, nach 1 h 3.50 Äq. TMEDA	-78 °C dann 0 °C, 24 h	1 h 7% 2 h 13%* 24 h 22%**
		-78 °C dann RT, 24 h	1 h 10% 24 h 0%**
		-78 °C dann 40 °C, 24 h	1 h 6% 2 h 9% 24 h 19%*
8	3.50 Äq. <i>t</i> -BuLi ^[a]	-78 °C 2 h dann RT, 15 h	1 h 3% 15 h 1%**

9	5.00 Äq. <i>t</i> -BuLi, ^[a]	-78 °C dann RT, 24 h	1 h	10%**
	+ 2.00 Äq. <i>t</i> -BuLi, nach 1 h,		2 h	17%**
	+2.00 Äq. <i>t</i> -BuLi, nach 2 h		24 h	3%**
10	5.00 Äq. <i>t</i> -BuLi, ^[b]	-78 °C dann RT, 24 h	1 h	8%**
	+ 2.00 Äq. <i>t</i> -BuLi, nach 1 h,		2 h	9%**
	+2.00 Äq. <i>t</i> -BuLi, nach 2 h		24 h	5%**

^[a]THF ^[b]Et₂O ^[c] Angaben in Relation zum Substratpeak (Basispeak)

* schwache Nebenproduktbildung ** starke Nebenproduktbildung

Tabelle 13: Vorversuche zur Zyklisierung des Epoxids *rac*-**124**.

Zunächst wurden die bereits von *S. Hampel*¹¹¹ erfolgreich eingesetzten Methoden der Zyklisierung durch einen *in situ* gebildeten Zinkkomplex bzw. durch das *Grignard*-Reagenz *i*PrMgCl•LiCl getestet (Einträge 1 u. 2). Nach 15 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur war jedoch keine Produktbildung zu erkennen. Die etablierte Zyklisierungsmethode (s. Kapitel D1.6)¹¹¹ mit *n*-BuLi führte zu keiner bzw. bei deutlichem Überschuss von *n*-BuLi zu minimaler Produktbildung (Einträge 3 u. 4).

Da das Substrat in allen Versuchen zurückgewonnen und keine dehalogenierte Spezies *rac*-**137** festgestellt werden konnte, kann gefolgert werden, dass der Brom-Lithium-Austausch und nicht die anschließende Öffnung des Epoxids der limitierende Schritt dieser Reaktion ist.

Es wurde daher versucht, durch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur und durch Zusatz des Deaggregations-Reagenzes TMEDA die Reaktivität des *n*-BuLi zu steigern.¹²⁹ Da *n*-BuLi bei Temperaturen oberhalb von -78°C nicht stabil ist – die Halbwertszeit beträgt beispielsweise bei 20 °C in THF nur 23 min und in Et₂O 10 h¹³⁰ – wurde jeweils ein Überschuss eingesetzt. Es wurde jedoch im Temperaturbereich von 0 – 40 °C weder eine zufriedenstellende Umwandlung zum Produkt *rac*-**136** noch die dehalogenierte Spezies *rac*-**137** beobachtet (Einträge 5 – 7). Gegen eine weitere Erhöhung der zugegebenen Äquivalente an *n*-BuLi spricht die vermutliche Instabilität des Produkts unter diesen Bedingungen (Eintrag 6). Es wurde daher beschlossen, das reaktivere *t*-BuLi zu einzusetzen.

Da die Halbwertszeit von *t*-BuLi in THF bei RT nur wenige Minuten beträgt,¹³⁰ wurde zunächst eine Zyklisierung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ untersucht (Eintrag 8). Da jedoch nur ein minimaler Umsatz festzustellen war, wurde die Reaktionstemperatur auf RT erhöht und aufgrund der Instabilität nach jeweils einer Stunde zwei weitere Äquivalente *t*-BuLi zugegeben (Einträge 9 u. 10). Sowohl in THF als auch in Et₂O wurde neben vielen nicht identifizierten Nebenprodukten nur eine minimale Umwandlung zum Produkt *rac*-**136** und keine dehalogenierte Spezies *rac*-**137** detektiert.

Durch den Brom-Lithium-Austausch würde intermediär nach Deprotonierung der OH- und NH-Funktion eine dreifach negativ geladene Spezies **124b** entstehen (Abbildung 65). Diese, bezogen auf die Größe des Moleküls, sehr hohe Dichte an negativer Ladung dürfte der Grund dafür sein, dass der Austausch so schwierig ist. Eine Lösung wäre die Methylierung des Stickstoffs und der OH-Funktion. Aus früheren Arbeiten ist bekannt, dass die Methylierung am Stickstoff die biologische Aktivität des Acronycins kaum beeinflusst und eine Methylether-Funktion an C-1 leicht wieder abgespalten werden kann (s. Kapitel B5.1).^{75,76}

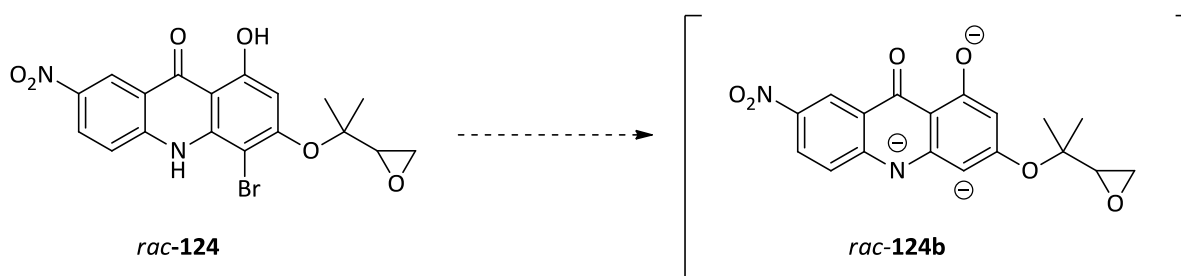


Abbildung 65: Intermediär gebildete, dreifach negativ geladene Spezies *rac*-**124b**.

Aus Zeitgründen konnten diese Untersuchungen nicht mehr durchgeführt werden.

E ZUSAMMENFASSUNG

1 Zusammenfassung

Das Risiko, an Krebs zu erkranken, ist für Menschen in hochentwickelten Gesellschaften sehr hoch. Für Männer betrug es in Deutschland im Jahr 2006 47% und für Frauen 38%. Die Fünfjahres-Überlebensraten lagen bei 56% bzw. 62%.¹³¹ Dies zeigt, dass die Therapie maligner Tumorerkrankungen eines der Hauptziele der modernen medizinischen Forschung sein muss. Die Chemotherapie stellt dabei neben der operativen Entfernung und der Strahlentherapie, insbesondere bei schwer zugänglichen Tumoren oder bei Metastasenbildung, eine wichtige Behandlungsmöglichkeit dar. Allerdings ist die Differenzierung von malignen und gesunden Zellen, unter Verwendung der zurzeit verfügbaren Chemotherapeutika, die auf unterschiedlichen Proliferationsraten der Zellen beruhen, nicht ausreichend, da es auch gesunde, sich schnell teilende Zellen im Körper gibt. Dies führt zu starken Nebenwirkungen, die oft den limitierenden Faktor einer Chemotherapie darstellen. Die Entwicklung neuer Strukturen mit speziellen Wirkmechanismen ist daher ein wichtiges Forschungsziel.

Trotz der medizinischen Notwendigkeit sank die Anzahl zugelassener Wirkstoffe in den letzten zehn Jahren stetig.¹³² Dies ist auf den ersten Blick verwunderlich, da durch die kombinatorische Chemie so viele neue Verbindungen wie nie zuvor in kürzester Zeit synthetisiert und auf ihre Aktivität untersucht werden können. Entgegen anfänglicher Annahmen stellt diese rein zufallsgesteuerte Generierung neuer Verbindungen nicht die Ideallösung zur Entdeckung neuer Leitstrukturen dar.

Ein Ansatz zur Entwicklung neuer Leitstrukturen ist das Konzept der Hybrid-Naturstoffe. Die Kombination von Naturstoffen oder deren Teilstrukturen zu künstlichen Hybridmolekülen bietet den Zugang zu neuartigen Wirkstoffen mit einer biologischen Aktivität, die oft derjenigen der entsprechenden Mutterverbindungen überlegen ist.⁷

Das Ziel dieser Arbeit war die Synthese und biologische Evaluierung neuartiger Acronycin-Duocarmycin-Hybride wie **80** (Abbildung 66). Es handelt sich dabei um sogenannte *seco*-Verbindungen, die erst *in situ* durch eine *Winstein-Zyklisierung*⁶² in die toxische Form **81** umgewandelt werden.

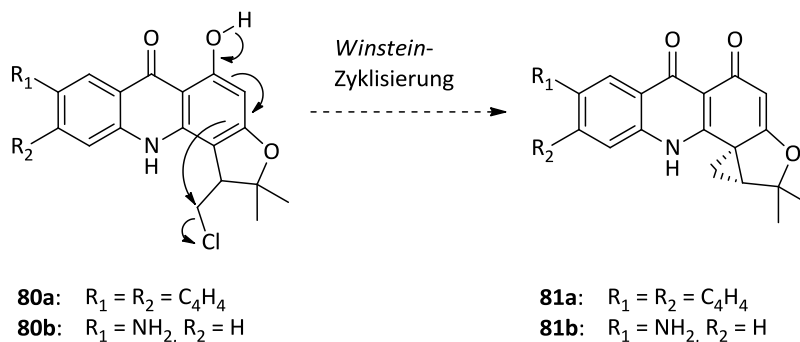


Abbildung 66: Acronycin-Duocarmycin-Hybride **80a** und **80b**, sowie deren toxische Formen **81a** und **81b**.

Die Synthese des *seco*-Drug *rac*-**114** erfolgte unter Verwendung klassischer Synthesemethoden ausgehend von 3-Hydroxy-2-naphthoesäure in neun Stufen (Abbildung 67).

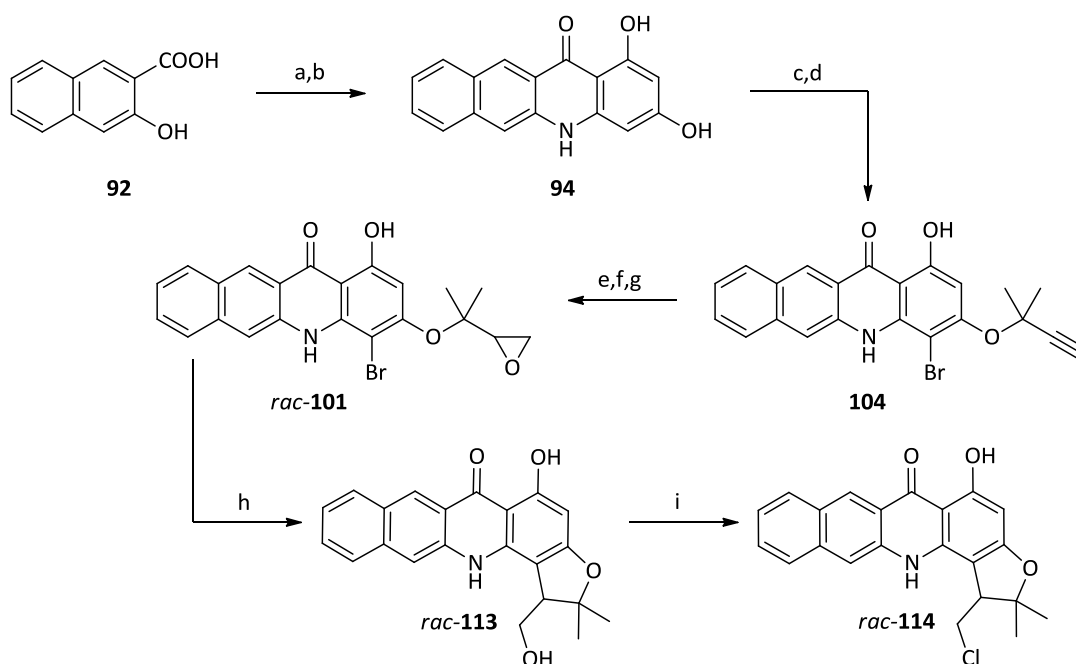


Abbildung 67: Synthese des *seco*-Drugs *rac*-**114**: **a**) NH_4OH (aq.), $ZnCl_2$, $190\text{ }^\circ C$, 4.5 d, 60%; **b**) Phloroglucin, *p*-TsOH (kat.), *n*-Heptanol, Reflux, 19 h, 59%; **c**) NBS, $ZnCl_2$, Aceton, $-78\text{ }^\circ C$, 2 h, 59%; **d**) K_2CO_3 , **102**, CuCl (kat.), DMF, RT, 24 h, 68%; **e**) Pd/C (kat.), Chinolin, H_2 (Ballon), Aceton, RT, 2.5 h, 79%; **f**) $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (kat.), NMO, DABCO, Aceton, $0\text{ }^\circ C$, 3 d, 72%; **g**) MsCl, Pyridin, $0\text{ }^\circ C$, 30 min dann K_2CO_3 , MeOH, RT, 3 h, 48%; **h**) *n*-BuLi, THF, $-78\text{ }^\circ C$ auf RT, 20 h, 62%; **i**) PPh_3 , CCl_4 , 1,2-DCE, $50\text{ }^\circ C$, 18 h, 85%.

In-vitro-Zytotoxizitätsuntersuchungen an humanen Bronchialkarzinomzellen (A549) für das *seco*-Drug *rac*-**114** ergaben einen IC₅₀-Wert von 1.04 μM. Es ist somit gelungen, durch Kombination von Teilstrukturen des Acronycins (**45**) und Duocarmycins (**16**) einen neuartigen Acronycin-Duocarmycin-Hybriden *rac*-**124** mit vielversprechender Zytotoxizität zu synthetisieren.

Es ist bekannt, dass die Kupplung mit einer DNA-bindenden Einheit, wie DMAI (**84**), zu einer Steigerung der biologischen Aktivität um mehrere Größenordnungen führen kann.¹¹⁶ Herausragende Steigerungen der Zytotoxizität wurden im Arbeitskreis Tietze auch durch die Bildung von dimeren Strukturen erzielt.^{8b} Eine Kupplung des Hybrid-Moleküls *rac*-**124** mit DMAI (**84**) war jedoch ebenso wenig erfolgreich wie die Bildung von Dimeren.

Die Synthese eines Acronycin-Duocarmycin-Hybriden *rac*-**138**, mit leicht zugänglicher Aminofunktion zur weiteren Derivatisierung, konnte bis zum Epoxid *rac*-**124** über acht Stufen realisiert werden. Eine Zyklisierung zum Furan-Derivat *rac*-**138** gelang jedoch nicht.

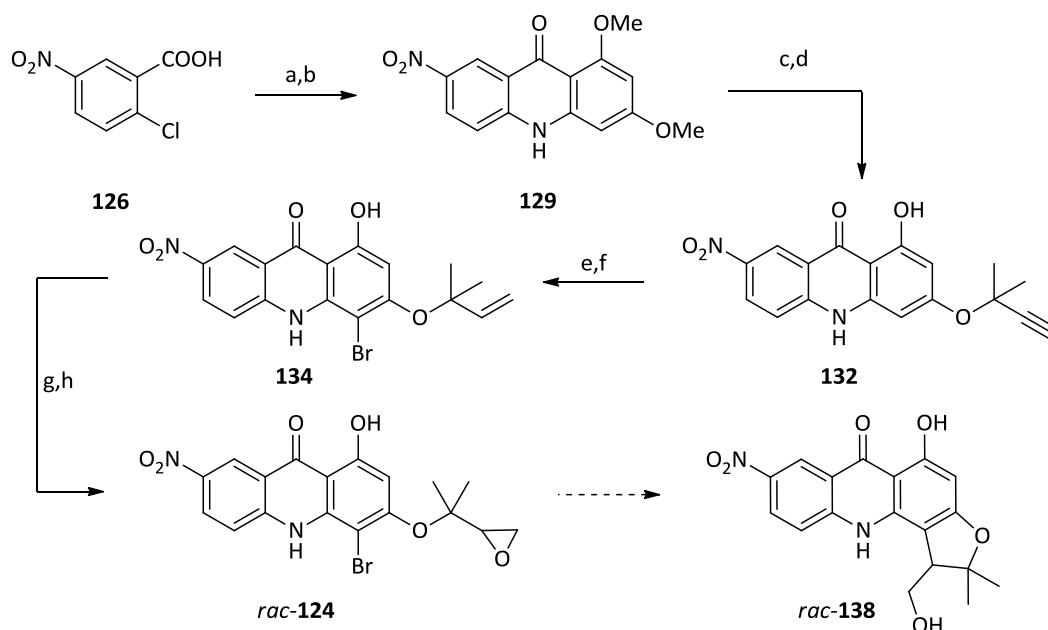


Abbildung 68: Synthese von *rac*-**124**: **a**) 3,5-Dimethoxyanilin, KOAc, NEt₃, Cu(OAc)₂ (kat.), ^tBuOH, Reflux, 5 d, 76%; **b**) POCl₃, NEt₃, DCE, Reflux, 3 h, 83%; **c**) HBR (konz.), MW, 140 °C, 40 min, 83%; **d**) **102**, K₂CO₃, CuCl (kat.), DMF, 0 °C, 11 h, 56%; **e**) NBS, CuCl₂, Aceton, -78 °C, 1 h, 49%; **f**) H₂ (Ballon), Pd/C (kat.), Chinolin, Aceton, 0 °C, 15 min, 70%; **g**) K₂O₈•2H₂O (kat.), NMO, DABCO, Aceton, H₂O, 0 °C, 12 d, 74%; **h**) MsCl, Pyridin, 0 °C, 1 h, dann K₂CO₃, MeOH, RT, 30 min, 62%.

F EXPERIMENTELLER TEIL

1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Die Umsetzungen wurden, soweit nötig, in ausgeheizten Glasapparaturen unter einem leichten Argon-Überdruck durchgeführt. Die Lösungsmittel wurden entsprechend den üblichen Laboratoriumsmethoden getrocknet und destilliert¹³³ bzw. als *p.a.*-Ware über Molsieb gelagert. Soweit nicht anders vermerkt, wurden kommerziell erhältliche Produkte ohne weitere Reinigung eingesetzt. Das Entgasen von Lösungsmitteln geschah durch Einleiten eines Argon-Gasstroms über einen längeren Zeitraum. Konzentrationsangaben beziehen sich, sofern nicht anders erwähnt, auf wässrige Lösungen.

1.1 Verwendete Geräte

Infrarotspektren: Die Infrarotspektren wurden mit dem Modell FT/IR-4100 der Firma *Jasco* ohne KBr-Optik (neat) aufgenommen.

UV/VIS-Spektren: Die Aufnahme der UV/VIS-Spektren erfolgte mit den Modellen Lambda 2 der Firma *Perkin-Elmer* und V-630 der Firma *Jasco*.

¹H-NMR-Spektren: Die ¹H-NMR-Spektren wurden mit den Modellen Mercury 300, Mercury-vx 300, Unity 300, Vnmrs 300 (jeweils 300 MHz) oder Inova 600 (600 MHz) der Firma *Varian* von in deuterierten Solventien gelösten Proben aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala angegeben und auf das Signal des angegebenen Lösungsmittels referenziert. Zur Kennzeichnung der Multiplizitäten der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), dd (Dublett von Dubletts), dt (Dublett von Triplets) usw. Signale, die durch Überlagerung oder Anteile höherer Ordnung nicht interpretierbar waren, wurden mit m (Multiplet) bzw. m_c (symmetrisches, zentriertes Multiplet) bezeichnet und verbreiterte Signale durch den Zusatz br

indiziert. Zur Bezeichnung aromatischer Protonen oder Kohlenstoffatome werden folgende Abkürzungen verwendet: *i* (ipso), *o* (ortho), *m* (meta), *p* (para). Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich alle Kopplungskonstanten auf ^1H - ^1H -Kopplungen.

^{13}C -NMR-Spektren: Die, soweit nicht anders vermerkt, ^1H -breitbandenkoppelten ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Geräten Unity 300 (75 MHz), Inova 500 (125 MHz) und Inova 600 (150 MHz) der Firma *Varian* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala angegeben. Als interner Standard diente das angegebene Lösungsmittel.

Massenspektren: Zur Aufnahme der EI- und EI-HRMS-Spektren diente ein Time-of-Flight Massenspektrometer AccuTOF der Firma *Jeol*. ESI-Spektren wurden mit einem Ion-Trap-Massenspektrometer LCQ der Firma *Finnigan* oder einem Time-of-Flight Massenspektrometer microTOF der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Messung der ESI-HRMS-Spektren erfolgte an einem 7-Tesla-Fourier-Transform-Ion-Cyclotron-Resonance (FTICR)-Massenspektrometer APEX IV der Firma *Bruker* und am micrOTOF-Gerät. Angegeben werden die Quotienten aus Masse zu Ladung sowie in Klammern die relativen Intensitäten bezogen auf den Basispeak ($I = 100$).

Kältetechnik: Die Reaktionsführung bei konstant tiefen Temperaturen über einen längeren Zeitraum erfolgte unter Einsatz von Kryostaten. Benutzt wurde das Modell EK 90 der Firma *Haake*. Darüber hinaus wurden übliche Kältemischungen wie Eis/Wasser- und Aceton/ Trockeneis-Gemische zur temporären Kühlung verwendet.

1.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC): Es wurden Aluminium-Fertigfolien Si60 F₂₅₄ der Firma *Merck* verwendet. Angegeben sind R_f -Werte (Laufhöhe der Substanz relativ zur Höhe der Laufmittelfront). Neben der UV-Detektion diente eine Vanillin-Schwefelsäure-Lösung (0.5 g Vanillin, 3 mL konz. H_2SO_4 , 85 mL MeOH und 10 mL HOAc) als Anfärbereagenz.

Säulenchromatographie: Alle säulenchromatographischen Trennungen wurden mit Kieselgel 60 (Korngröße: 0.032 – 0.063 mm) der Firma *Merck* durchgeführt.

Analytische HPLC: Analytische Trennungen wurden auf einer HPLC-Anlage der Firma *Jasco*, ausgestattet mit einer Lösungsmittelpumpe PU-2080, einer Mischkammer LG-1590-04, einem Multiwellenlängendetektor MD-2010 Plus und der Steuerung LC-Net II/ADC, vorgenommen. Für die Injektion wurde ein automatischer Probenwechsler (Autosampler AS-2055) derselben Firma verwendet. Zur Bedienung, Datenerfassung und Datenauswertung wurden die Computerprogramme Borwin PDA, HSS 2000 und Borwin Chromatography der Firma *Jasco* eingesetzt. Für die analytischen Messungen wurden die Säulen Chiralcel[®] OD (250 × 4.6 mm, 5 µm, *Daicel Chemical Industries Ltd.*), Chiralpak[®] IA (250 × 4.6 mm, 5 µm, *Daicel Chemical Industries Ltd.*) mit chiraler stationärer Phase sowie Aqua[®] C₁₈ 200A (250 × 4.6 mm, 5 µm, *Phenomenex*) mit stationärer RP-Phase verwendet. Angegebene Lösungsmittel waren von HPLC-Qualität und das Wasser bidestilliert. Alle Proben wurden membranfiltriert mit Polytetrafluorethylen-(PTFE)-Filtern der Firma *Roth* (Ø 25 mm, 0.2 µm) bzw. *VWR* (Ø 13 mm, 0.2 µm).

Präparative HPLC: Präparative Trennungen wurden auf einem HPLC-System der Firma *Jasco*, ausgestattet mit zwei Lösungsmittelpumpen Modell PU-2087 PLUS und einem UV-Detektor Modell UV-2075 PLUS, vorgenommen. Verwendet wurden die Säulen Chiralpak[®] IA (250 × 20 mm, 5 µm, *Daicel Chemical Industries Ltd.*) mit chiraler stationärer Phase, Kromasil[®] 100 C18 (250 × 20 mm, 7 µm, *Jasco* und *Dr. Maisch GmbH*) sowie Aqua[®] C18 200A (250 × 21.2 mm, 5 µm, *Phenomenex*) mit stationärer RP-Phase. Angegebene Lösungsmittel waren von HPLC-Qualität und das Wasser bidestilliert. Alle Proben wurden vor der Trennung membranfiltriert (siehe analytische HPLC).

1.3 Materialien für die *In-vitro*-Zytotoxizitätsuntersuchungen

Zelllinie: A549, ATCC-CCL 185 (American Type Culture Collection Certified Cell Lines), eine 1972 aus einem kanzerogenen Tumorexplantat der Lunge eines 58-jährigen männlichen Patienten etablierte, epithelähnliche, adhären in Monolayern wachsende Zelllinie. Herkunft: Institut für Zellbiologie der Universität Essen.

Medien: Alle Pulvermedien wurden in bidestilliertem Wasser angesetzt, mit HCl auf pH 7.4 titriert und sterilfiltriert.

Kulturmedium für A549: DMEM (*Dulbecco`s Modified Eagles Medium*) mit 4.5 g L^{-1} Glucose (*Biochrom*, T043-10). Das Medium wurde mit 4 mM L-Glutamin und 3.7 g L^{-1} Natriumhydrogencarbonat supplementiert.

Medium-Zusätze: 10% FKS (Fötales Kälberserum) der Firma *Biochrom*, 30 min inaktiviert bei $56 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

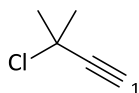
Inkubationsmedium für die Toxinexposition: Als serumfreies Medium für die Toxinexposition wurde *UltraCULTURE™* der Firma *Lonza* eingesetzt.

Zellzählkammer: Netzeinteilung nach *Bürker* der Firma *Assistent*.

Testplatten: 6-well Testplatten der Firma *TPP* (über *Biochrom*).

2 Synthese der verwendeten Reagenzien

2.1 3-Chlor-3-methylbut-1-in (**102**)



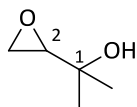
2-Methylbut-3-in-2-ol (23.3 mL, 238 mmol, 1.00 Äq.) wurde über 30 min zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension aus CaCl₂ (13.2 g, 119 mmol, 0.50 Äq.), CuCl₂ (12.8 g, 95.1 mmol, 0.40 Äq.), Cu (200 mg, 3.14 mmol, 0.01 Äq.) in konz. HCl (130 mL) getropft und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Die org. Phase wurde mit konz. HCl (5 x 100 mL) und H₂O (3 x 100 mL) gewaschen, über K₂CO₃ getrocknet und destillativ gereinigt. Die Titelverbindung **102** wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit (11.6 g, 139 mmol, 58%) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1.84 (s, 6 H, 2 x 3-CH₃), 2.60 (s, 1 H, 1-H).

2.2 Dimethyldioxiran (**144**)



In einem 4-L-Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Destillationsbrücke mit 500 mL Rundkolben als Vorlage, der auf -78 °C gekühlt wurde, wurden NaHCO₃ (360 g, 4.30 mol) in Aceton (480 mL) und H₂O (660 mL) suspendiert. Unter starkem Rühren wurde Oxon (640 g, 1.84 mol), vorsichtig in vier Portionen (Zeitabstand etwa 20 min) zugegeben, so dass das Reaktionsgemisch zu schäumen begann. Es wurde Vakuum (ca. 25 mbar) angelegt und der Druck so eingestellt, dass die Suspension nicht überschäumte. Das in der Vorlage gesammelte Destillat wurde 30 min über fein zerstoßenem Drierite (wasserfreies CaSO₄) bei -70 °C getrocknet und über einen Glasfilter (Porengröße 3) filtriert. Die so hergestellte Lösung aus DMDO/Aceton (400 mL, 0.06 M) wurde über Molekularsieb 4 Å bei -32 °C aufbewahrt.

2.3 2-Oxiranyl-propan-2-ol (**99**)

2-Methylbut-3-en-2-ol (2.00 g, 23.2 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DCM (40 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. *m*CPBA (6.87 g, 76%ig, 27.9 mmol, 1.20 Äq.) wurde portionsweise zugegeben, auf RT erwärmt und 2.5 h gerührt. Anschließend wurde ges. NaHCO₃-Lsg. (40 mL) zugegeben, bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt, mit DCM extrahiert (2 x 40 mL) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung **99** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P/Et₂O = 3:2) in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten (2.32 g, 22.7 mmol, 98%).

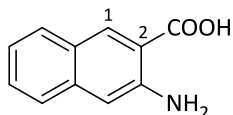
DC: R_f = 0.51 (P/Et₂O = 1:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.03 – 1.12 (m, 6 H, 2 x 1-CH₃), 2.59 (d, *J* = 3.4 Hz, 2 H, 3-H₂), 2.83 (t, *J* = 3.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.38 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 25.4, 26.0 (2 x 1-CH₃), 43.1 (C-3), 58.1 (C-2), 67.0 (C-1).

3 Synthese des Benzo[*b*]acronycin-Duocarmycin-Hybrids

3.1 3-Amino-2-naphthoesäure **93**



3-Hydroxy-2-naphthoesäure (**92**) (50.0 g, 266 mmol, 1.00 Äq.) und ZnCl_2 (36.2 g, 266 mmol, 1.00 Äq.) wurden in einem Autoklaven vorsichtig mit gekühlter, ges. NH_3 -Lsg. (120 mL) versetzt und 2.5 d bei 200 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit konz. HCl (180 mL) versetzt, 30 min unter Rückfluss erhitzt und filtriert. Der Feststoff wurde in H_2O (100 mL) und konz. HCl (35 mL) suspendiert, unter Rückfluss erhitzt und heiß filtriert. Die vereinigten Filtrate wurden für 2 h auf 0 °C gekühlt, der ausgefallene, rosa Feststoff abfiltriert, in H_2O (300 mL) aufgenommen und mit 40%iger NaOH-Lsg. (25 mL) versetzt, bis sich kein Feststoff mehr löste. Der unlösliche Feststoff wurde abfiltriert, das Filtrat mit konz. HCl (10 mL) angesäuert und anschließend mit 10%iger NaOAc-Lsg. ein pH-Wert von 5 eingestellt. Der Feststoff wurde abfiltriert, 3 d bei 70 °C getrocknet und die Titelverbindung **93** in Form eines gelben Feststoffs (25.9 g, 138 mmol, 60 %) erhalten.

DC: $R_f = 0.51$ (100% Et_2O).

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3472, 3376, 3297, 3052, 1606, 1548, 1450, 1405, 1219, 1058, 738, 477.

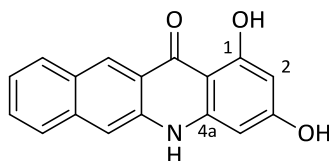
UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 226.0 nm (4.0826), 252.5 (4.3358), 280.0 (3.4267), 290.5 (3.4055), 396.5 (3.0077).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ = 6.96 (s, 1 H, 4-H), 7.09 (ddd, $J = 8.0, 6.7, 1.1$ Hz, 1 H, 6-H), 7.34 (ddd, $J = 8.3, 6.7, 1.2$ Hz, 1 H, 7-H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 5-H), 7.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, 8-H), 8.41 (s, 1 H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 107.36 (C-4), 118.34 (C-2), 120.62 (C-7), 124.27 (C-5), 125.09 (C-8a), 126.92 (C-6), 128.58 (C-8), 131.89 (C-1), 136.01 (C-4a), 147.65 (C-3), 170.63 (COOH).

C₁₁H₉NO₂ (187.195)

3.2 1,3-Dihydroxybenzo[*b*]acridin-12(5*H*)-on (**94**)



3-Amino-2-naphthoesäure (**93**) (1.50 g, 8.01 mmol, 1.00 Äq.), Phloroglucin (1.11 g, 8.81 mmol, 1.10 Äq.) und *p*-Toluolsulfonsäure (152 mg, 0.80 mmol, 0.10 Äq.) wurden in Heptanol (15 mL) für 19 h unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit PE (3 x 50 mL) gewaschen, mit Aceton (2 x 100 mL) versetzt, aufgekocht und heiß filtriert. Das Filtrat wurde über MgSO₄ getrocknet, mit groben Kieselgel (4 g) versetzt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die Titelverbindung **94** nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P/Aceton = 6:4) in Form eines orangen Feststoffs (1.39 g, 4.76 mmol, 59%) erhalten.

DC: R_f = 0.52 (100% Et₂O).

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3297, 1636, 1585, 1542, 1508, 1340, 1269, 1160, 820, 743, 517.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε) = 205 nm (9.8634), 278 (4.0288), 438 (2.7319).

Schmp.: 191.7 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ = 5.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H, 2-H), 6.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H, 4-H), 7.36 – 7.48 (m, 1 H, 8-H), 7.52 – 7.64 (m, 1 H, 9-H), 7.83 (s, 1 H, 6-H), 7.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 7-H), 8.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 10-H), 8.86 (s, 1 H, 11-H), 10.59 (s, 1 H, 3-OH), 11.58 (s, 1 H, NH), 14.07 (s, 1 H, 1-OH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO): δ = 90.74 (C-4), 94.73 (C-2), 101.80 (C-12a), 111.17 (C-6), 119.67 (C-5a), 123.96 (C-8), 126.22 (C-7), 126.28 (C-11), 127.51 (C-6a), 128.36 (C-9),

129.32 (C-10), 135.66 (C-10a), 137.26 (C-11a), 144.26 (C-4a), 163.93 (C-1), 164.93 (C-3), 180.65 (C-12).

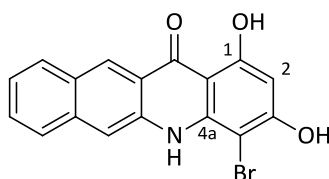
MS (ESI): m/z (%) = 276.1 (100) $[M-H]^+$, 553.5 (16) $[2M-H]^+$.

C₁₇H₁₁NO₃ (277.274)

ber.: 276.0666

gef.: 276.0668, $[M-H]^+$ (ESI-HRMS).

3.3 4-Brom-1,3-dihydroxybenzo[*b*]acridin-12(5*H*)-on (**95**)



Zu frisch sublimiertem ZnCl₂ (156 mg, 1.15 mmol, 1.00 Äq.) wurde eine Lösung von **94** (318 mg, 1.15 mmol, 1.00 Äq.) in Aceton (48 mL) gegeben, auf –78 °C gekühlt und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde NBS (255 mg, 1.43 mmol, 1.25 Äq.) zugegeben und 1.5 h bei –78 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, das Rohprodukt mit 2 N HCl (2 x 50 mL) gewaschen, in EtOAc (50 mL) gelöst, über MgSO₄ getrocknet, mit grobem Kieselgel (600 mg) versetzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung **95** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 3:2) als oranger Feststoff (241 mg, 677 μmol, 59 %) erhalten.

DC: R_f = 0.65 (100% Et₂O).

IR: ν (cm⁻¹) = 3395, 2906, 1635, 1447, 1346, 1136, 1085, 803, 740, 671, 517.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 202 nm (4.5113), 284 (4.7598), 349 (3.9046), 442 (3.5943).

Schmp.: Zersetzung ab 140 °C

¹H-NMR (301 MHz, DMSO): δ = 6.27 (s, 1 H, 2-H), 7.39 – 7.51 (m, 1 H, 8-H), 7.60 (ddd, J = 8.3, 6.7, 1.2 Hz, 1 H, 9-H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, 7-H), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, 10-H), 8.47 (s, 1 H, 6-H), 8.86 (s, 1 H, 11-H), 10.47 (s, 1 H, NH), 11.51 (s, 1 H, 3-OH), 14.33 (s, 1 H, 1-OH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO): δ = 83.9 (C-4), 95.0 (C-2), 102.4 (C-12a), 113.5 (C-6), 119.4 (C-5a), 124.6 (C-8), 126.2 (C-7), 126.7 (C-11), 128.1 (C-6a), 128.7 (C-9), 129.4 (C-10), 135.8 (C-10a), 137.0 (C-11a), 141.2 (C-4a), 161.6 (C-3), 163.3 (C-1), 181.1 (C-12).

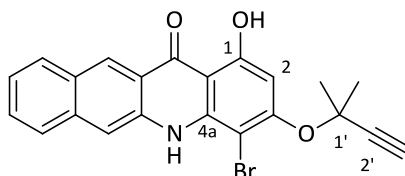
MS (ESI): m/z (%) = 354.0 (100) [M-H⁺]⁻.

C₁₇H₁₀BrNO₃ (356.170)

ber.: 353.9771

gef.: 353.9774, [M-H⁺]⁻ (ESI-HRMS).

3.4 4-Brom-3-(1,1-dimethylprop-2-inyloxy)-1-hydroxy-5H-benzo[*b*]acridin-12-on (**104**)



Die bromierte Verbindung **95** (559 mg, 1.41 mmol, 1.00 Äq.) gelöst in DMF (30 mL) wurde in einem Druckkolben mit K₂CO₃ (391 mg, 2.83 mmol, 2.00 Äq.), Alkin **102** (1.27 mL, 11.3 mmol, 8.00 Äq.) und CuCl (1.40 mg, 14.1 μ mol, 0.01 Äq.) versetzt und 24 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in EtOAc (150 mL) aufgenommen, mit 2 N HCl (2 x 40 mL) und ges. NaCl-Lsg. (3 x 40 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, mit grobem Kieselgel (2.5 g) versetzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung **104** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 8:1 \rightarrow 4:1) in Form eines orangen Feststoffs (453 mg, 1.07 mmol, 68%) erhalten.

DC: R_f = 0.33 (PE/Et₂O = 2:1).

IR: ν (cm⁻¹) = 3749, 3350, 3257, 2362, 1636, 1557, 1340, 1261, 1131, 866, 820, 742, 578.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 197 nm (4.4512), 227 (4.1904), 269 (4.7525), 283 (4.8039), 350 (4.0094), 442 (3.6294).

Schmp.: Zersetzung ab 140 °C.

¹H-NMR (301 MHz, DMSO) δ = 1.76 (s, 6 H, 2 x 1'-CH₃), 3.91 (s, 1 H, 3'-H), 6.94 (s, 1 H, 2-H), 7.39 – 7.50 (m, 1 H, 8-H), 7.60 (t, J = 7.1 Hz, 1 H, 9-H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, 7-H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, 10-H), 8.48 (s, 1 H, 6-H), 8.86 (s, 1 H, 11-H), 10.56 (s, 1 H, NH), 14.33 (s, 1 H, 1-OH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO): δ = 29.3 (2 x 1'-CH₃), 74.1 (C-2'), 78.1 (C-3'), 84.5 (C-1'), 88.4 (C-4), 97.1 (C-2), 103.5 (C-12a), 113.6 (C-6), 119.1 (C-5a), 124.6 (C-8), 126.2 (C-7), 126.6 (C-11), 128.0 (C-6a), 128.7 (C-9), 129.3 (C-10), 135.8 (C-10a), 136.9 (C-11a), 140.5 (C-4a), 158.6 (C-3), 162.56 (C-1), 181.6 (C-12).

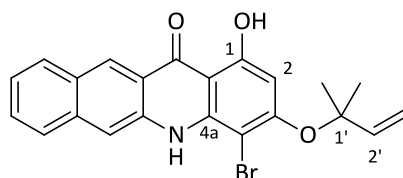
MS (ESI): m/z (%) = 422.0 (100) [M-H⁺]⁻.

C₂₂H₁₆BrNO₃ (422.271)

ber.: 420.0241

gef.: 420.0241, [M-H⁺]⁻ (ESI-HRMS).

3.5 4-Brom-3-(1,1-dimethylallyloxy)-1-hydroxy-5H-benzo[*b*]acridin-12-on (**111**)



Eine Suspension aus Chinolin (2.80 μ L, 23.7 μ mol, 0.10 Äq.) und Pd/C (10 Gew.-%, 7.56 mg, 7.10 μ mol, 0.03 Äq.) wurde 15 min bei RT gerührt. Diese wurde zu einer Lösung von Alkin **104** (100 mg, 237 μ mol, 1.00 Äq.) in mit H₂ gesättigtem Aceton (20 mL) gegeben. Es wurde unter H₂-Durchleiten (Ballon) für 2.5 h bei RT gerührt (ständige DC-Kontrolle). Die Reaktionslösung wurde zweimal über Celite filtriert, mit grobem Kieselgel (400 mg) versetzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung **111** wurde in Form eines orangen Feststoffs (79.5 mg, 187 μ mol, 79%) nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P/EtOAc = 8:1) erhalten.

DC: R_f = 0.49 (PE/Et₂O = 2:1).

IR: ν (cm⁻¹) = 3749, 2361, 1541, 1507, 1340, 1137, 817, 740, 532.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 196 nm (4.4955), 227 (4.2304), 270 (4.8161), 283 (4.8583), 351 (4.0582), 441 (3.6833).

Schmp.: Zersetzung ab 100 °C.

¹H-NMR (301 MHz, DMSO): δ = 1.60 (s, 6 H, 2 x 1'-CH₃), 5.24 – 5.44 (m, 2 H, 3'-H₂), 6.22 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1 H, 2'-H), 6.46 (s, 1 H, 2-H), 7.42 – 7.53 (m, 1 H, 8-H), 7.63 (ddd, J = 8.2, 6.7, 1.2 Hz, 1 H, 9-H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, 7-H), 8.16 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, 10-H), 8.51 (s, 1 H, 6-H), 8.89 (s, 1 H, 11-H), 10.56 (s, 1 H, NH), 14.28 (s, 1 H, 1-OH).

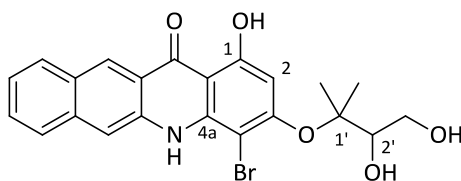
MS (ESI): m/z (%) = 422.0 (100) [M-H]⁻.

C₂₂H₁₈BrNO₃ (424.287)

ber.: 426.0523

gef.: 426.0543, [M+H]⁺ (ESI-HRMS).

3.6 4-Brom-3-(2,3-dihydroxy-1,1-dimethylpropoxy)-1-hydroxy-5*H*-benzo[*b*]acridin-12-on (*rac*-**112**)



Zu einer Lösung von Alken **111** (224 mg, 529 μ mol, 1.00 Äq.) in Aceton (10 mL) und H₂O (2 mL) wurde NMO (92.9 mg, 793 μ mol, 1.50 Äq.), DABCO (89.0 mg, 793 μ mol, 1.50 Äq.) und K₂OsO₄•2H₂O (19.5 mg, 52.9 μ mol, 0.10 Äq.) gegeben und 3 d bei 0 °C gerührt. Es wurde ges. NaHSO₃-Lsg. (2 mL) zugegeben, 10 min bei RT gerührt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, in 1 N HCl (2 mL) aufgenommen, mit EtOAc (4 x 20 mL) extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde mit grobem Kieselgel (1 g) versetzt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und die Titelverbindung *rac*-**112** nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 1:1 → 100% EtOAc) in Form eines dunkelorange Feststoffs (174 mg, 380 μ mol, 72%) erhalten.

DC: $R_f = 0.17$ (PE/EtOAc = 1:1).

IR: ν (cm^{-1}) = 3468, 3252, 1634, 1505, 1341, 1269, 1029, 815, 729, 602, 533.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 196 nm (4.2831), 228 (4.0319), 270 (4.6594), 282 (4.6908), 351 (3.8642), 443 (3.4867).

$^1\text{H-NMR}$ (301 MHz, DMSO): δ = 1.43, 1.47 (s, 6 H, 2 x 1'- CH_3), 3.47 (ddd, J = 11.0, 8.0, 5.3 Hz, 1 H, 3'- H_a), 3.74 (ddd, J = 8.1, 5.2, 2.9 Hz, 1 H, 2'-H), 3.86 (ddd, J = 11.0, 6.0, 2.8 Hz, 1 H, 3'- H_b), 4.49 (t, J = 5.7 Hz, 1 H, 3'-OH), 5.11 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, 2'-O-H), 6.63 (s, 1 H, 2-H), 7.38 – 7.53 (m, 1 H, 8-H), 7.61 (dd, J = 11.1, 4.0 Hz, 1 H, 9-H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, 7-H), 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, 10-H), 8.50 (s, 1 H, 6-H), 8.88 (s, 1 H, 11-H), 10.54 (s, 1 H, NH), 14.26 (s, 1 H, 1-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO): δ = 22.0, 24.2 (2 x 1'- CH_3), 62.0 (C-3'), 76.9 (C-2'), 86.0 (C-1'), 90.4 (C-4), 99.5 (C-2), 103.5 (C-12a), 113.6 (C-6), 119.1 (C-5a), 124.6 (C-8), 126.2 (C-7), 126.6 (C-11), 128.0 (C-6a), 128.7 (C-9), 129.3 (C-10), 135.8 (C-10a), 136.9 (C-11a), 140.5 (C-4a), 159.4 (C-3), 162.5 (C-1), 181.5 (C-12).

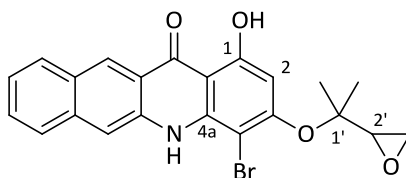
MS (ESI): m/z (%) = 456.0 (100) $[\text{M-H}^+]^-$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrNO}_5$ (458.302)

ber.: 454.0296

gef.: 454.0292, $[\text{M-H}^+]^-$ (ESI-HRMS).

3.7 4-Brom-1-hydroxy-3-(1-methyl-1-oxiranylethoxy)-5*H*-benzo[*b*]acridin-12-on
(*rac*-**101**)



Eine Lösung von Diol *rac*-**112** (347 mg, 756 μmol , 1.00 Äq.) in Pyridin (13 mL) wurde für 30 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Mesylchlorid (117 μL , 1.51 mmol, 2.00 Äq.) zugegeben, 1 h bei 0 °C gerührt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in MeOH (20 mL) gelöst und K_2CO_3 (523 mg,

3.78 mmol, 5.00 Äq.) zugegeben. Nach 3 h wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei RT entfernt, das Rohprodukt in 1 N HCl (5 mL) aufgenommen, mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, mit grobem Kieselgel (2 g) versetzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung *rac*-**101** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 4:1 → 3:1 → 2:1) in Form eines orangen Feststoff (160 mg, 363 μmol, 48%) erhalten.

DC: R_f = 0.71 (PE/EtOAc = 2:1).

IR: ν (cm⁻¹) = 3748, 3395, 2354, 1636, 1557, 1394, 1258, 1107, 1068, 826, 747, 517.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε) = 197 nm (4.5027), 269 (4.7818), 282 (4.8023), 334 (3.9431), 351 (3.988), 444 (3.6317).

Schmp.: Zersetzung ab 160 °C.

¹H-NMR (301 MHz, DMSO): δ = 1.32, 1.50 (s, 6 H, 2 x 1'-CH₃), 2.84 (dd, *J* = 4.7, 2.8 Hz, 1 H, 3'-H_a), 2.90 (t, *J* = 4.5 Hz, 1 H, 3'-H_b), 3.35 (dd, *J* = 4.3, 2.8 Hz, 1 H, 2'-H), 6.67 (s, 1 H, 2-H), 7.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 8-H), 7.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 9-H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 7-H), 8.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 10-H), 8.48 (s, 1 H, 6-H), 8.86 (s, 1 H, 11-H), 10.53 (s, 1 H, NH), 14.26 (s, 1 H, 1-OH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO): δ = 20.1, 25.0 (2 x 1'-CH₃), 44.6 (C-3'), 56.5 (C-2'), 82.4 (C-1'), 89.6 (C-4), 98.7 (C-2), 103.5 (C-12a), 113.6 (C-6), 119.1 (C-5a), 124.5 (C-8), 126.2 (C-7), 126.5 (C-11), 127.9 (C-6a), 128.7 (C-9), 129.3 (C-10), 135.8 (C-10a), 136.8 (C-11a), 140.4 (C-4a), 158.8 (C-3), 162.7 (C-1), 181.5 (C-12).

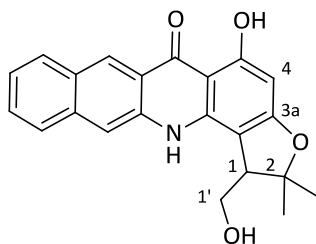
MS (ESI): *m/z* (%) = 438.0 (100) [M-H]⁺.

C₂₂H₁₈BrNO₄ (440.287)

ber.: 438.0346

gef.: 438.0330, [M-H]⁺ (ESI-HRMS).

3.8 5-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,2-dihydrobenzo[*b*]furo[3,2-*h*]acridin-6(13*H*)-on (*rac*-**113**)



Epoxid *rac*-**101** (59.4 mg, 135 μmol , 1.00 Äq.) wurde in THF (10 mL) gelöst, auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde *n*-BuLi (205 μL , 472 μmol , 3.50 Äq., 2.5 M in Hexan) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zugegeben und innerhalb von 20 h auf RT erwärmt. Es wurde ges. NH_4Cl -Lsg. (2 mL) zugegeben und mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, mit grobem Kieselgel (250 mg) versetzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung *rac*-**113** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 3:1 \rightarrow 2:1) als oranger Feststoff (30.3 mg, 83.9 μmol , 62%) erhalten.

DC: $R_f = 0.21$ (PE/EtOAc = 2:1).

IR: ν (cm^{-1}) = 3295, 2972, 2360, 1651, 1591, 1470, 1346, 1259, 1089, 852, 736, 538.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 197 nm (4.4955), 227 (4.3603), 243 (4.2745), 270 (4.7539), 284 (4.8261), 321 (4.057), 357 (4.0747), 446 (3.6577).

$^1\text{H-NMR}$ (301 MHz, DMSO): δ = 1.42, 1.50 (s, 6 H, 2 x 2- CH_3), 3.45 (dd, $J = 8.0, 4.4$ Hz, 1 H, 1-H), 3.73 (t, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 1'- H_a), 3.93 (dd, $J = 10.5, 4.2$ Hz, 1 H, 1'- H_b), 5.96 (s, 1 H, 1'-OH), 6.01 (s, 1 H, 4-H), 7.42 (ddd, $J = 8.0, 6.7, 1.1$ Hz, 1 H, 10-H), 7.58 (ddd, $J = 8.3, 6.7, 1.2$ Hz, 1 H, 9-H), 7.85 (s, 1 H, 12-H), 7.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 11-H), 8.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 8-H), 8.86 (s, 1 H, 7-H), 11.49 (s, 1 H, NH), 14.53 (s, 1 H, 5-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO): δ = 22.0, 28.4 (2 x 2- CH_3), 51.0 (C-1), 60.1 (1- CH_2), 89.9 (C-4), 90.1 (C-2), 102.4 (C-5a), 102.6 (C-13b), 111.4 (C-12), 119.5 (C-12a), 124.1 (C-10), 126.2 (C-7), 126.3 (C-11), 127.7 (C-11a), 128.4 (C-9), 129.3 (C-8), 135.7 (C-7a), 136.9 (C-6a), 139.8 (C-13a), 165.0 (C-3a), 165.3 (C-5), 180.9 (C-6).

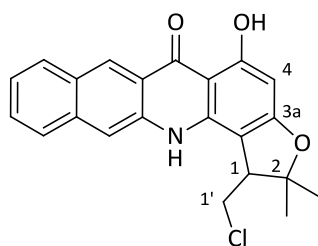
MS (ESI): m/z (%) = 360.1 (100) $[M-H]^+$, 721.3 (36) $[2M-H]^+$.

C₂₂H₁₉NO₄ (361.391)

ber.: 360.1241

gef.: 360.1236, $[M-H]^+$ (ESI-HRMS).

3.9 1-(Chlormethyl)-5-hydroxy-2,2-dimethyl-1,2-dihydrobenzo[*b*]furo[3,2-*h*]acridin-6(13*H*)-on (*rac*-**114**)



Eine Lösung von Alkohol *rac*-**113** (9.30 mg, 25.7 μ mol, 1.00 Äq.), PPh₃ (20.3 mg, 77.2 μ mol, 3.00 Äq.) und CCl₄ (23.0 μ L, 232 mmol, 9.00 Äq.) in DCE (6 mL) wurde in einem Druckkolben für 18 h bei 50 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde mit grobem Kieselgel (50 mg) versetzt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und die Titelverbindung *rac*-**114** nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 10:1) in Form eines orangen Feststoffs (8.31 mg, 21.9 μ mol, 85%) erhalten.

DC: R_f = 0.71 (PE/EtOAc = 2:1).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO): δ = 1.42, 1.71 (s, 6 H, 2 x 2-CH₃), 3.77 (dd, J = 6.9, 2.5 Hz, 1 H, 1-H), 3.95 (dd, J = 12.1, 2.5 Hz, 1 H, 1'-H_a), 4.01 (dd, J = 12.0, 7.0 Hz, 1 H, 1'-H_b), 6.05 (s, 1 H, 4-H), 7.46 (m_c, 1 H, 10-H), 7.62 (m_c, 1 H, 9-H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 1 H, 11-H), 8.09 (s, 1 H, 12-H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, 8-H), 8.90 (s, 1 H, 7-H), 11.12 (s, 1 H, NH), 14.63 (s, 1 H, 5-OH).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO): δ = 21.6, 28.7 (2 x 2-CH₃), 43.0 (C-1'), 48.7 (C-1), 89.9 (C-4), 90.3 (C-2), 100.4 (C-13b), 102.4 (C-5a), 112.0 (C-12), 119.6 (C-12a), 124.3 (C-10), 126.2 (C-7), 126.4 (C-11), 127.7 (C-11a), 128.5 (C-9), 129.3 (C-8), 135.6 (C-7a), 137.1 (C-6a), 139.7 (C-13a), 165.2 (C-3a), 165.6 (C-5), 181.0 (C-6).

HPLC: Kromasil® 100 C₁₈, MeOH/H₂O = 90:10, Flussrate 6.0 mL/min, 254 nm, t_R = 6.725 min.

MS (ESI): m/z (%) = 378.1 (100) [M-H⁺]⁻, 757.2 (20) [2M-H⁺]⁻.

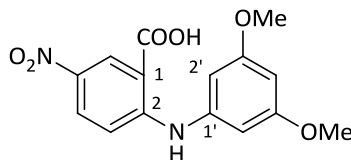
C₂₂H₁₉ClNO₃ (379.836)

ber.: 378.0902

gef.: 378.0886 [M-H⁺]⁻ (ESI-HRMS).

4 Synthese des Nitro-Acronycin-Duocarmycin-Hybrids

4.1 2-((3,5-Dimethoxyphenyl)amino)-5-nitrobenzoesäure (**128**)



Eine Suspension aus 2-Chlor-5-nitro-benzoesäure (**126**) (9.29 g, 46.1 mmol, 1.00 Äq.), 3,5-Dimethoxyanilin (**127**) (7.41 g, 48.4 mmol, 1.05 Äq.), KOAc (11.3 g, 115 mmol, 2.50 Äq.), NEt₃ (10.8 mL, 78.4 mmol, 1.70 Äq.) und CuOAc₂ (418 mg, 2.31 mmol, 0.05 Äq.) in *t*-BuOH (500 mL) wurde für 5 d unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in 1 N HCl (50 mL) suspendiert, der Feststoff abfiltriert und mit CH₂Cl₂ (200 mL) gewaschen. Die Titelverbindung **128** wurde ohne weitere Reinigung in Form eines gelben Feststoffs (11.1 g, 35.0 mmol, 76%) erhalten.

IR: ν (cm⁻¹) = 3309, 1662, 1572, 1206, 1153, 813, 375, 209.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 199 nm (4.5264), 219 (4.5265), 263 (3.9281), 273 (4.2994).

¹H-NMR (301 MHz, DMSO): δ = 3.75 (s, 6 H, 2 x OCH₃), 6.40 (t, J = 2.1 Hz, 1 H, 4'-H), 6.51 (d, J = 2.1 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.24 (d, J = 9.5 Hz, 1 H, 3-H), 8.18 (dd, J = 9.5, 2.8 Hz, 1 H, 4-H), 8.69 (d, J = 2.8 Hz, 1 H, 6-H), 10.29 (s, 1 H, NH), 13.88 (s, 1 H, COOH).

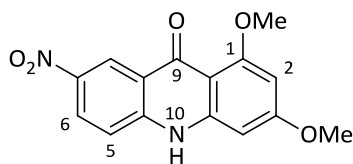
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO): δ = 55.3 (2 x OCH₃), 97.8 (C-4'), 101.8 (C-2', C-6'), 111.1 (C-1), 113.8 (C-3), 128.2 (C-6), 129.2 (C-4), 136.6 (C-5), 139.9 (C-1'), 152.0 (C-2), 161.2 (C-3', C-5'), 168.5 (COOH).

MS (ESI): m/z (%) = 317.1 (100) [M-H]⁺.

C₁₅H₁₄N₂O₆ (318.281)

ber.: 317.0768

gef.: 317.0774, [M-H]⁺ (ESI-HRMS).

4.2 1,3-Dimethoxy-7-nitro-10H-acridin-9-on (**129**)

Eine Suspension von Säure **128** (1.22 g, 3.83 mmol, 1.00 Äq.), POCl₃ (1.75 mL, 19.2 mmol, 5.00 Äq.) und NEt₃ (797 µL, 5.75 mmol, 1.50 Äq.) in DCE (30 mL) wurde für 2.5 h unter Rückfluss erhitzt. Es wurde erneut POCl₃ (875 µL, 9.58 mmol, 2.50 Äq.) zugegeben und weitere 30 min unter Rückfluss erhitzt. Es wurde auf RT gekühlt, vorsichtig ges. NaHCO₃-Lsg. zugegeben, mit CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung **129** wurde nach Umkristallisation aus CH₂Cl₂ in Form rot-brauner Kristalle (955 mg, 3.18 mmol, 83%) erhalten.

DC: R_f = 0.80 (CH₂Cl₂/MeOH = 95:5).

IR: ν (cm⁻¹) = 2936, 1600, 1472, 1324, 1185, 1155, 1051, 824, 743, 517.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε) = 208 nm (4.2071), 235 (4.4127), 300 (4.2779), 387 (4.0211).

¹H-NMR (301 MHz, DMSO): δ = 3.85, 3.87 (s, 6 H, 1-OCH₃, 3-OCH₃), 6.33 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, 2-H), 6.55 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, 4-H), 7.53 (d, J = 9.1 Hz, 1 H, 5-H), 8.32 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1 H, 6-H), 8.82 (d, J = 2.7 Hz, 1 H, 8-H), 12.21 (s, 1 H, NH).

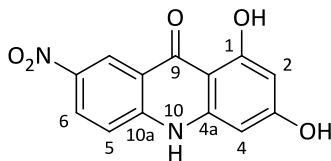
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO): δ = 55.5, 55.8 (2 x OCH₃), 91.6 (C-4), 93.9 (C-2), 106.4 (C-4a), 117.6 (C-5), 121.0 (C-10a), 122.8 (C-8), 126.6 (C-6), 140.5, 143.9, 144.6 (C-7, C-8a, C-9a), 162.0 (C-1), 164.0 (C-3), 173.8 (C-9).

MS (ESI): m/z (%) = 923.2 (100) [3M+Na⁺]⁺, 623.2 (55) [2M+Na⁺]⁺, 323.1 (24) [M+Na⁺]⁺.

C₁₅H₁₂N₂O₅ (300.266)

ber.: 323.0638

gef.: 323.0637, [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

4.3 1,3-Dihydroxy-7-nitroacridin-9(10H)-on (**130**)

129 (2.30 g, 7.96 mmol, 1.00 Äq.) wurde auf sechs Mikrowellen-Vials aufgeteilt, in konz. HBr (je 20 mL) gelöst und für 40 min bei 140 °C in der Mikrowelle (Absorptionslevel: very high, 5 min pre-stirring) erhitzt. Die vereinigten Reaktionslösungen wurden auf 0 °C gekühlt, der entstandene Feststoff mit ges. NaHCO₃-Lsg. (100 mL) und H₂O (100 mL) neutral gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Die Titelverbindung **130** wurde ohne weitere Aufreinigung in Form eines orange-braunen Feststoffs (1.80 g, 6.61 mmol, 83%) erhalten.

DC: R_f = 0.45 (CH₂Cl₂/MeOH = 95:5).

IR: ν (cm⁻¹) = 3345, 1583, 1540, 1506, 1346, 1269, 1152, 812, 648, 528, 516.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 197 nm (4.1187), 223 (3.9123), 241 (3.8052), 278 (4.426), 330 (3.5591), 347 (3.573), 439 (3.2388).

Schmp.: Zersetzung ab 150 °C.

¹H-NMR (301 MHz, DMSO): δ = 6.06 (d, J = 2.1 Hz, 1 H, 2-H), 6.31 (t, J = 2.3 Hz, 1 H, 4-H), 7.51 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1 H, 5-H), 8.37 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1 H, 6-H), 8.80 (d, J = 2.9 Hz, 1 H, 8-H), 10.76 (s, 1 H, 3-OH), 12.20 (s, 1 H, NH), 13.56 (d, J = 2.6 Hz, 1 H, 1-OH).

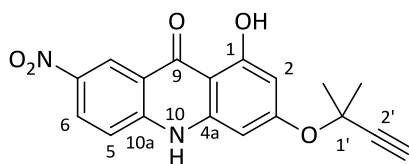
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO): δ = 92.3 (C-4), 97.0 (C-2), 103.3 (C-4a), 117.7 (C-10a), 118.1 (C-5), 121.9 (C-8), 127.4 (C-6), 140.6 (C-8a), 142.8 (C-9a), 144.1 (C-7), 163.4 (C-1), 165.2 (C-3), 179.2 (C-9).

MS (ESI): m/z (%) = 271.0 (100) [M-H⁺].

C₁₃H₈N₂O₅ (272.213)

ber.: 271.0360

gef.: 271.0362 [M-H⁺] (ESI-HRMS).

4.4 3-(1,1-Dimethylprop-2-inyloxy)-1-hydroxy-7-nitro-10H-acridin-9-on (**132**)

Eine Lösung von **130** (25.1 mg, 92.2 μmol , 1.00 Äq.), K_2CO_3 (25.5 mg, 184 μmol , 2.00 Äq.), Alkin **102** (104 μL , 922 μmol , 10.0 Äq.) und CuCl (0.21 mg, 2.31 μmol , 2.5mol-%) in DMF (1.5 mL) wurde für 18 h bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ und anschließend für 30 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ im Druckkolben gerührt. Es wurde 1 N HCl (1 mL) hinzugefügt und mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert, mit ges. NaCl-Lsg. (3 x 5 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Titelverbindung **132** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (100% CH_2Cl_2) in Form eines gelben Feststoffs (17.6 mg, 52.0 μmol , 56%) erhalten.

DC: $R_f = 0.22$ (100% CH_2Cl_2).

IR: ν (cm^{-1}) = 3264, 1645, 1516, 1331, 1169, 1134, 828, 745, 675.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 214 nm (4.2015), 237 (4.4206), 305 (4.349), 370 (3.9902), 396 (4.0314).

Schmp.: $256.6\text{ }^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (301 MHz, DMSO): $\delta = 1.72$ (s, 6 H, 2 x $1'$ - CH_3), 3.92 (s, 1 H, $3'$ -H), 6.38 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H, 2-H), 6.86 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, 4-H), 7.61 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 5-H), 8.46 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1 H, 6-H), 8.88 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H, 8-H), 12.53 (s, 1 H, NH), 13.51 (s, 1 H, 1-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO): $\delta = 29.2$ (2 x $1'$ - CH_3), 72.4 (C-2'), 78.0 (C-3'), 84.6 (C-1'), 95.4 (C-4), 99.4 (C-2), 104.5 (C-9a), 117.8 (C-8a), 118.6 (C-5), 122.0 (C-8), 127.7 (C-6), 140.8 (C-10a), 142.4 (C-4a), 144.3 (C-7), 162.2, 162.7 (C-1, C-3), 179.9 (C-9).

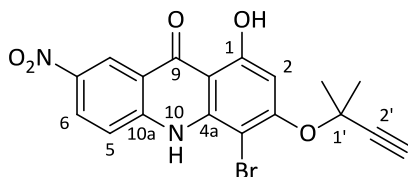
MS (ESI): m/z (%) = 675.2 (100) [2M-H^+] $^-$, 337.1 (82) [M-H^+] $^-$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ (338.314)

ber.: 337.0830

gef.: 337.0827, [M-H^+] $^-$ (ESI-HRMS).

4.5 4-Brom-3-(1,1-dimethylprop-2-inyloxy)-1-hydroxy-7-nitro-10*H*-acridin-9-on
(**133**)



CuCl₂ (190 mg, 1.41 μmol, 1.00 Äq.) wurde im Kolben ausgeheizt. Dazu wurde eine Lösung von Alkin **132** (477 mg, 1.41 μmol, 1.00 Äq.) in Aceton (100 mL) gegeben und für 30 min bei –78 °C gerührt. Es wurde NBS (201 mg, 1.27 μmol, 0.90 Äq.) zugegeben und 30 min bei –78 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in EtOAc (200 mL) aufgenommen, mit 2 N HCl (3 x 20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, grobes Kieselgel (2 g) hinzugefügt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung **133** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (100% CH₂Cl₂) als gelber Feststoff (290 mg, 696 μmol, 49%) erhalten.

DC: R_f = 0.78 (PE/EtOAc = 2:1).

IR: ν (cm⁻¹) = 3337, 3283, 1606, 1562, 1507, 1459, 1323, 1267, 1128, 1070, 837, 825, 746, 693, 601.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε) = 199 nm (4.1723), 215 (4.1381), 239 (4.3315), 253 (4.3299), 300 (4.2066), 313 (4.1981), 368 (3.9142), 395 (3.9459), 504 (2.9198).

Schmp.: 169.0 °C.

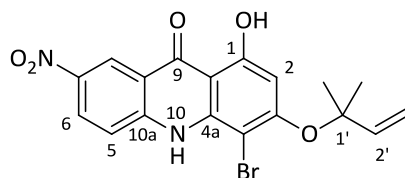
¹H-NMR (301 MHz, DMSO): δ = 1.75 (s, 6 H, 2 x 1'-CH₃), 3.95 (s, 1 H, 3'-H), 6.97 (s, 1 H, 2-H), 8.14 (d, J = 9.3 Hz, 1 H, 5-H), 8.40 (dd, J = 9.5, 1.9 Hz, 1 H, 6-H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 11.09 (s, 1 H, NH), 13.81 (s, 1 H, 1-OH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO) δ = 29.2 (2 x 1'-CH₃), 74.4 (C-2'), 78.4 (C-3'), 84.3 (C-1'), 89.8 (C-4), 99.2 (C-2), 105.1 (C-9a), 117.8 (C-8a), 119.9 (C-5), 121.4 (C-8), 127.8 (C-6), 139.6 (C-4a), 141.5 (C-10a), 144.4 (C-7), 158.8 (C-3), 162.1 (C-1), 180.0 (C-9).

MS (ESI): m/z (%) = 833.0 (100) [2M-H⁺]⁺, 415.0 (88) [M-H⁺]⁺.

C₁₈H₁₃BrN₂O₅ (417.210)

ber.: 414.9935

gef.: 414.9930, [M-H⁺]⁻ (ESI-HRMS).4.6 4-Brom-3-(1,1-dimethylallyloxy)-1-hydroxy-7-nitro-10*H*-acridin-9-on (**134**)

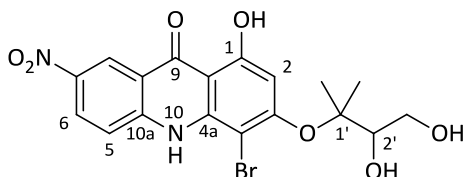
Eine Suspension aus Chinolin (1.80 μ L, 15.1 μ mol, 0.10 Äq.) und Pd/C (10 Gew.-%, 3.25 mg, 3.02 μ mol, 0.02 Äq.) wurde 15 min bei RT gerührt. Diese wurde zu einer Lösung von Alkin **133** (63.0 mg, 151 μ mol, 1.00 Äq.) in 0 °C kaltem, mit H₂ gesättigtem Aceton (30 mL) gegeben. Es wurde unter H₂-Durchleiten (Ballon) für 15 min bei 0 °C gerührt (ständige DC-Kontrolle). Die Reaktionslösung wurde zweimal über Celite filtriert, mit grobem Kieselgel (300 mg) versetzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung **134** wurde in Form eines gelben Feststoffs (39.9 mg, 105 μ mol, 70%) nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 6:1 \rightarrow 1:1) erhalten.

DC: R_f = 0.80 (PE/EtOAc = 2:1).**IR:** ν (cm⁻¹) = 3327, 1560, 1390, 1336, 1272, 1122, 1073, 940, 827, 588.**UV** (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 199 nm (4.2841), 217 (4.2423), 238 (4.4181), 253 (4.3947), 314 (4.3291), 395 (4.0319), 505 (2.8533).**¹H-NMR** (301 MHz, DMSO): δ = 1.58 (s, 6 H, 2 x 1'-CH₃), 5.34 (ddd, J = 14.3, 11.6, 0.7 Hz, 2 H, 3'-H₂), 6.20 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1 H, 2'-H), 6.50 (s, 1 H, 2-H), 8.16 (d, J = 9.4 Hz, 1 H, 5-H), 8.41 (dd, J = 9.4, 2.7 Hz, 1 H, 6-H), 8.74 (d, J = 2.7 Hz, 1 H, 8-H), 11.09 (s, 1 H, NH), 13.78 (s, 1 H, 1-OH).**MS** (ESI): m/z (%) = 419.0 (100) [M-H⁺]⁻.**C₁₈H₁₅BrN₂O₅** (419.226)

ber.: 417.0092

gef.: 417.0086, [M-H⁺]⁻ (ESI-HRMS).

4.7 4-Brom-3-(2,3-dihydroxy-1,1-dimethylpropoxy)-1-hydroxy-7-nitro-10H-acridin-9-on (*rac*-**135**)



Zu einer Lösung von Alken **134** (36.6 mg, 87.3 μmol , 1.00 Äq.) in Aceton (15 mL) und H_2O (1 mL) wurde NMO (15.3 mg, 131 μmol , 1.50 Äq.), DABCO (1.96 mg, 17.5 μmol , 0.20 Äq.) und $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3.22 mg, 8.73 μmol , 0.10 Äq.) gegeben und 12 d bei 0 °C gerührt. Es wurde 5%ige NaHSO_3 -Lsg. (2 mL) zugegeben, 10 min bei RT gerührt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Lösung wurde mit grobem Kieselgel (200 mg) versetzt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und die Titelverbindung *rac*-**135** nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100:3 \rightarrow 100:6$) in Form eines gelben Feststoffs (29.3 mg, 64.6 μmol , 74%) erhalten.

DC: $R_f = 0.24$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95:5$).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 199 nm (4.315), 216 (4.2444), 238 (4.4218), 253 (4.396), 302 (4.2908), 314 (4.3022), 368 (4.003), 396 (4.0317), 501 (2.8043).

Schmp.: 165.2 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (301 MHz, DMSO) $\delta = 1.42, 1.47$ (s, 6 H, 2 x 1'- CH_3), 3.39 – 3.54 (m, 1 H, 3'- H_a), 3.68 – 3.76 (m, 1 H, 2'-H), 3.84 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H, 3'- H_b), 4.49 (s, 1 H, 3'-OH), 5.13 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H, 2'-OH), 6.74 (s, 1 H, 2-H), 8.21 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 5-H), 8.45 (dd, $J = 9.3, 2.7$ Hz, 1 H, 6-H), 8.82 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 8-H), 11.11 (s, 1 H, NH), 13.81 (s, 1 H, 1-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO): $\delta = 21.8, 24.1$ (2 x 1'- CH_3), 62.0 (C-3'), 76.9 (C-2'), 86.4 (C-1'), 91.7 (C-4), 101.5 (C-2), 105.2 (C-9a), 117.8 (C-10a), 120.0 (C-5), 121.5 (C-8), 127.7 (C-6), 139.6 (C-4a), 141.4 (C-8a), 144.5 (C-7), 159.6 (C-3), 162.1 (C-1), 180.0 (C-9).

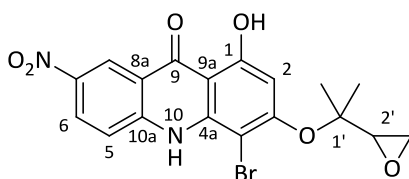
MS (ESI): m/z (%) = 453.0 (100) $[M-H]^+$.

C₁₈H₁₇BrN₂O₇ (453.241)

ber.: 451.0146

gef.: 451.0138 $[M-H]^+$ (ESI-HRMS).

4.8 4-Brom-1-hydroxy-3-(1-methyl-1-oxiranylethoxy)-7-nitro-10*H*-acridin-9-on
(*rac*-**124**)



Eine Lösung von Diol *rac*-**135** (50.5 mg, 111 μ mol, 1.00 Äq.) in Pyridin (3 mL) wurde für 15 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Mesylchlorid (17.2 μ L, 221 μ mol, 2.00 Äq.) zugegeben, 30 min bei 0 °C gerührt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in MeOH (8 mL) gelöst und K_2CO_3 (77.0 mg, 557 μ mol, 5.00 Äq.) zugegeben. Nach 75 min wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei RT entfernt, das Rohprodukt in 1 N HCl (2 mL) aufgenommen, mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, mit grobem Kieselgel (200 mg) versetzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung *rac*-**129** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 2:1) in Form eines gelben Feststoffs (30.2 mg, 69.4 μ mol, 62%) erhalten.

DC: R_f = 0.34 (PE/EtOAc = 2:1).

Schmp.: 152.2 °C.

¹H-NMR (301 MHz, DMSO). δ = 1.31, 1.51 (s, 6 H, 2 x 1'-CH₃), 2.84 (dd, J = 4.7, 2.8 Hz, 1 H, 3'-H_a), 2.90 (t, J = 4.6 Hz, 1 H, 3'-H_b), 3.35 (dd, J = 4.1, 2.8 Hz, 1 H, 2'-H), 6.77 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 8.20 (t, J = 7.9 Hz, 1 H, 5-H), 8.45 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1 H, 6-H), 8.85 – 8.78 (m, 1 H, 8-H), 11.14 (s, 1 H, NH), 13.84 (d, J = 9.1 Hz, 1 H, 1-OH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO): δ = 19.9, 25.1 (2 x 1'-CH₃), 44.6 (C-3'), 56.4 (C-2'), 82.7 (C-1'), 91.0 (C-4), 100.6 (C-2), 105.1 (C-9a), 117.7 (C-8a), 119.9 (C-5), 121.4 (C-8),

127.5 (C-6), 139.6 (C-4a), 141.2 (C-10a), 144.4 (C-7), 158.9 (C-3), 162.2 (C-1), 179.7 (C-9).

MS (ESI): m/z (%) = 433.0 (100) $[M-H]^+$.

HPLC Chiralpak® IA, *n*-Hexan/*i*PrOH = 80:20, Flussrate 7.0 mL/min, 210 nm, t_R = 36.108 min.

C₁₈H₁₅BrN₂O₆ (435.225)

ber.: 433.0041

gef.: 433.0035, $[M-H]^+$ (ESI-HRMS).

G ANHANG

1 Daten aus Röntgenstrukturanalysen

1.1 Daten für Alkin **104**

Summenformel	$C_{22}H_{16}BrNO_3$
Molmasse	422.27 g/mol
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P1 21/c 1 (14)
Zelldimensionen	$a = 18.6012(8) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 8.0283(2) \text{ \AA}$ $\beta = 108.064(3)^\circ$ $c = 12.3551(5) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Zellverhältnis	$a/b = 2.3170$ $b/c = 0.6498$ $c/a = 0.6642$
Zellvolumen	$1754.12(12) \text{ \AA}^3$
Z	4
Berechnete Dichte	1.59887 g/cm^3
RAII	0.0343
Pearsoncode	mP172
Fomeltyp	NOP3Q16R22
Wyckoffsequenz	e43

Tabelle 14: Kristalldaten für Verbindung **104**.

	x	y	z	U [eq]
Br1	0.30332(1)	0.60684(2)	0.17072(2)	
N1	0.20807(10)	0.5160(2)	0.32575(15)	
O1	0.17604(9)	0.06345(18)	0.45303(13)	
O2	0.25783(10)	-0.07156(18)	0.34779(14)	
O3	0.35712(9)	0.28202(18)	0.11572(13)	

C1	0.36590(14)	-0.1183(3)	0.0056(2)	
H1A	0.34980	-0.21940	-0.03050	0.0800
C2	0.38648(12)	0.0111(3)	0.05178(18)	
C3	0.41712(12)	0.1718(3)	0.10503(18)	
C4	0.44863(14)	0.2682(3)	0.0231(2)	
H4A	0.40940	0.28400	-0.04790	0.0800
H4B	0.48940	0.20650	0.01030	0.0800
H4C	0.46680	0.37470	0.05550	0.0800
C5	0.47743(14)	0.1473(3)	0.2202(2)	
H5A	0.49460	0.25390	0.25330	0.0800
H5B	0.51930	0.08650	0.20990	0.0800
H5C	0.45630	0.08600	0.26980	0.0800
C6	0.31843(11)	0.2530(3)	0.19056(17)	
C7	0.28571(12)	0.3939(2)	0.22263(17)	
C8	0.24148(11)	0.3792(2)	0.29534(16)	
C9	0.17057(11)	0.5115(2)	0.40588(17)	
C10	0.14277(12)	0.6552(2)	0.44018(18)	
H10	0.14810	0.75640	0.40680	0.0800
C11	0.10676(11)	0.6509(2)	0.52417(17)	
C12	0.07846(13)	0.7984(3)	0.5612(2)	
H12	0.08360	0.90060	0.52900	0.0800
C13	0.04409(13)	0.7902(3)	0.6434(2)	
H13	0.02540	0.88720	0.66600	0.0800
C14	0.03602(13)	0.6367(3)	0.69538(19)	
H14	0.01290	0.63400	0.75210	0.0800
C15	0.06230(12)	0.4931(3)	0.66199(18)	
H15	0.05680	0.39280	0.69620	0.0800
C16	0.09796(11)	0.4950(3)	0.57565(17)	
C17	0.12504(11)	0.3507(2)	0.53776(17)	
H17	0.11890	0.24860	0.56930	0.0800
C18	0.16048(11)	0.3555(2)	0.45524(17)	

C19	0.18862(11)	0.2033(2)	0.41719(17)	
C20	0.23160(11)	0.2211(2)	0.33878(17)	
C21	0.26598(12)	0.0802(2)	0.30559(17)	
C22	0.30811(12)	0.0956(3)	0.23176(18)	
H22	0.32950	0.00200	0.20960	0.0800
H1	0.2126(15)	0.605(3)	0.299(2)	0.020(6)
H2	0.230(2)	-0.056(4)	0.392(3)	0.050(9)

Tabelle 15: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter [\AA^2] für **104**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur orthogonaler U_{ij} -Tensors.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
Br1	0.02751(12)	0.01668(11)	0.02414(12)	-0.00071(8)	0.01493(8)	0.00230(8)
N1	0.0228(9)	0.0135(8)	0.0213(8)	0.0012(7)	0.0127(7)	0.0031(7)
O1	0.0336(9)	0.0144(7)	0.0275(8)	0.0002(6)	0.0175(7)	0.0020(6)
O2	0.0378(9)	0.0135(7)	0.0308(8)	0.0035(6)	0.0215(7)	0.0038(6)
O3	0.0284(8)	0.0215(7)	0.0246(8)	0.0060(6)	0.0183(6)	0.0043(6)
C1	0.0298(12)	0.0272(12)	0.0285(11)	0.0015(9)	0.0138(9)	-0.0018(9)
C2	0.0240(11)	0.0267(11)	0.0225(10)	0.0040(9)	0.0124(9)	0.0018(9)
C3	0.0211(10)	0.0226(10)	0.0243(10)	0.0023(8)	0.0127(8)	-0.0003(8)
C4	0.0311(12)	0.0291(12)	0.0338(13)	0.0008(9)	0.0219(10)	0.002(1)
C5	0.0274(11)	0.0299(12)	0.0304(12)	0.0002(9)	0.0056(10)	-0.0020(9)
C6	0.0205(10)	0.0190(9)	0.0155(9)	0.0011(8)	0.0083(8)	0.0002(7)
C7	0.0213(10)	0.0158(9)	0.0187(9)	-0.0001(8)	0.0088(8)	0.0013(8)
C8	0.0181(9)	0.0167(9)	0.0151(9)	0.0001(7)	0.0061(7)	0.0007(7)
C9	0.0166(9)	0.0156(9)	0.0179(9)	-0.0006(7)	0.0072(8)	0.0010(7)
C10	0.0222(10)	0.0154(9)	0.0236(10)	-0.0013(8)	0.0120(8)	0.0011(8)
C11	0.0181(9)	0.0169(9)	0.0195(9)	-0.0026(7)	0.0068(8)	-0.0039(7)
C12	0.0297(11)	0.016(1)	0.0304(11)	-0.0012(8)	0.0163(9)	-0.0013(8)
C13	0.0303(12)	0.0217(11)	0.0321(12)	0.0000(9)	0.0171(10)	-0.0066(9)
C14	0.0258(11)	0.0275(12)	0.0232(10)	-0.0030(8)	0.0137(9)	-0.0041(8)
C15	0.0223(10)	0.0233(10)	0.020(1)	-0.0013(8)	0.0094(8)	0.0010(8)

C16	0.0163(9)	0.020(1)	0.0170(9)	-0.0015(7)	0.0056(7)	0.0006(7)
C17	0.0198(9)	0.0165(9)	0.0186(9)	-0.0016(7)	0.0068(8)	0.0023(7)
C18	0.0185(9)	0.0157(9)	0.0184(9)	0.0004(7)	0.0066(7)	0.0003(7)
C19	0.0202(9)	0.0151(9)	0.0170(9)	0.0011(7)	0.0069(8)	0.0023(7)
C20	0.0197(9)	0.0155(9)	0.018(1)	0.0007(7)	0.0067(8)	-0.0003(7)
C21	0.0239(10)	0.0155(9)	0.0182(9)	0.0013(8)	0.0081(8)	0.0025(7)
C22	0.0259(10)	0.0173(10)	0.0218(10)	0.0027(8)	0.0113(8)	-0.0021(8)

Tabelle 16: Anisotrope Auslenkungsparameter [$\text{\AA}^2 \times 10^3$] für **104**.

Atome 1,2	Bindungslänge [ppm]	Atome 1,2	Bindungslänge [ppm]
Br1—C7	1.890(2)	C9—C10	1.384(3)
N1—C8	1.370(3)	C9—C18	1.430(3)
N1—C9	1.377(3)	C10—C11	1.399(3)
O1—C19	1.255(2)	C11—C12	1.428(3)
O2—C21	1.352(2)	C11—C16	1.436(3)
O3—C6	1.356(2)	C12—C13	1.358(3)
O3—C3	1.462(2)	C13—C14	1.419(3)
C1—C2	1.189(3)	C14—C15	1.365(3)
C2—C3	1.480(3)	C15—C16	1.420(3)
C3—C5	1.527(3)	C16—C17	1.401(3)
C3—C4	1.528(3)	C17—C18	1.375(3)
C6—C22	1.398(3)	C18—C19	1.463(3)
C6—C7	1.399(3)	C19—C20	1.442(3)
C7—C8	1.399(3)	C20—C21	1.421(3)
C8—C20	1.412(3)	C21—C22	1.380(3)

Tabelle 17: Bindungslängen für **104**.

Atome 1-2-3	Bindungswinkel [°]	Atome 1-2-3	Bindungswinkel [°]
C8—N1—C9	123.38(17)	C10—C11—C16	119.79(18)
C6—O3—C3	122.62(16)	C12—C11—C16	118.46(19)
C1—C2—C3	175.3(2)	C13—C12—C11	120.3(2)
O3—C3—C2	111.61(17)	C12—C13—C14	121.4(2)
O3—C3—C5	110.78(17)	C15—C14—C13	119.9(2)
C2—C3—C5	111.83(19)	C14—C15—C16	120.8(2)
O3—C3—C4	102.35(17)	C17—C16—C15	122.84(19)
C2—C3—C4	108.73(18)	C17—C16—C11	118.07(18)
C5—C3—C4	111.15(19)	C15—C16—C11	119.09(18)
O3—C6—C22	124.41(18)	C18—C17—C16	121.95(18)
O3—C6—C7	115.07(18)	C17—C18—C9	119.80(18)
C22—C6—C7	120.48(19)	C17—C18—C19	121.08(18)
C8—C7—C6	120.52(18)	C9—C18—C19	119.12(18)
C8—C7—Br1	119.53(15)	O1—C19—C20	121.89(18)
C6—C7—Br1	119.93(15)	O1—C19—C18	120.61(18)
N1—C8—C7	121.04(18)	C20—C19—C18	117.49(17)
N1—C8—C20	119.50(18)	C8—C20—C21	118.86(19)
C7—C8—C20	119.46(18)	C8—C20—C19	120.59(18)
N1—C9—C10	121.28(18)	C21—C20—C19	120.53(18)
N1—C9—C18	119.47(18)	O2—C21—C22	119.36(18)
C10—C9—C18	119.25(19)	O2—C21—C20	119.45(19)
C9—C10—C11	121.11(19)	C22—C21—C20	121.18(18)
C10—C11—C12	121.75(19)	C21—C22—C6	119.47(18)

Tabelle 18: Bindungswinkel für 104.

Atome D,H,A	Dist. D,H [Å]	Dist. H,A [Å]	Dist. D,A [Å]	Angle D,H,A [°]
N1—H1—Br1	0.80(3)	2.65(3)	3.0732(17)	115.(2)
N1—H1—O2 ⁱ	0.80(3)	2.74(3)	3.426(2)	145.(2)
O2—H2—O1	0.86(4)	1.73(4)	2.531(2)	154.(3)

Tabelle 19: Wasserstoffbrückenbindungen für **104**.1.2 Daten für *rac*-**114**.

Summenformel	C ₂₂ H ₁₈ ClNO ₃	
Molmasse	379.82 g/mol	
Kristallsystem	triklin	
Raumgruppe	P-1(2)	
Zelldimensionen	a = 9.7045(9) Å	α = 66.796(7)°
	b = 9.8398(9) Å	β = 67.785(7)°
	c = 10.4729(9) Å	γ = 81.552(7)°
Zellverhältnis	a/b = 0.9862	
	b/c = 0.9395	
	c/a = 1.0792	
Zellvolumen	850.93(15) Å ³	
Z	2	
Berechnete Dichte	1.4823 g/cm ³	
RAII	0.0559	
Pearsoncode	aP100	
Fomeltyp	NOP3Q18R22	
Wyckoffsequenz	i50	

Tabelle 20: Kristalldaten der Verbindung *rac*-**114**.

	x	y	z	U [eq]
C1X	0.7245(5)	0.6533(5)	0.0613(4)	
H1X	0.83410	0.67280	0.01480	0.0220
C15X	0.6855(3)	0.5200(3)	0.0402(3)	
H15A	0.68350	0.55080	-0.06120	0.0260
H15B	0.58530	0.48280	0.11200	0.0260
C1Y	0.6619(12)	0.6197(9)	0.094(1)	
H1Y	0.57800	0.55370	0.12110	0.0310
C15Y	0.8026(7)	0.5796(6)	-0.0028(7)	
H15C	0.88720	0.62510	-0.00300	0.0340

H15D	0.80350	0.61670	-0.10580	0.0340
C2	0.6354(3)	0.7936(2)	-0.0062(2)	
C3A	0.5591(2)	0.75362(19)	0.2416(2)	
C4	0.4951(2)	0.7882(2)	0.3675(2)	
H4	0.41960	0.86120	0.37390	0.0290
C5	0.5457(2)	0.71219(19)	0.4832(2)	
C5A	0.6565(2)	0.59957(18)	0.47450(19)	
C6	0.7102(2)	0.52442(19)	0.5954(2)	
C6A	0.8233(2)	0.41009(19)	0.57985(19)	
C7	0.8810(2)	0.33297(19)	0.69105(19)	
H7	0.84670	0.35540	0.77840	0.0250
C7A	0.9889(2)	0.22249(19)	0.6780(2)	
C8	1.0509(2)	0.1432(2)	0.7898(2)	
H8	1.01940	0.16530	0.87710	0.0300
C9	1.1549(2)	0.0361(2)	0.7739(2)	
H9	1.19..510	-0.01580	0.85000	0.0310
C10	1.2033(2)	0.0020(2)	0.6442(2)	
H10	1.27600	-0.07270	0.63370	0.0320
C11	1.1465(2)	0.0753(2)	0.5349(2)	
H11	1.17970	0.05050	0.44910	0.0310
C11A	1.0381(2)	0.18897(19)	0.5464(2)	
C12	0.9795(2)	0.2677(2)	0.4341(2)	
H12	1.01190	0.24520	0.34690	0.0300
C12A	0.8751(2)	0.37764(19)	0.4487(2)	
C13A	0.7141(2)	0.56567(18)	0.3434(2)	
C14	0.6648(2)	0.6440(2)	0.2254(2)	
C16	0.7493(3)	0.9155(2)	-0.0921(2)	
H16A	0.70010	101.000	-0.12700	0.0570
H16B	0.82320	0.89600	-0.17750	0.0570
H16C	0.79890	0.91990	-0.02780	0.0570
C17	0.5488(3)	0.7870(2)	-0.0972(3)	

H17A	0.47110	0.71120	-0.03540	0.0670
H17B	0.61640	0.76230	-0.18200	0.0670
H17C	0.50290	0.88330	-0.13320	0.0670
N13	0.82020(19)	0.45758(17)	0.33634(18)	
O1	0.49019(16)	0.74520(15)	0.60577(15)	
O2	0.66332(15)	0.55405(14)	0.71123(14)	
O3	0.52435(16)	0.82963(15)	0.11834(15)	
Cl1	0.82140(7)	0.37284(5)	0.06795(6)	
H1	0.548(3)	0.690(3)	0.658(3)	0.052(8)
H13	0.847(2)	0.427(2)	0.263(3)	0.030(6)

Tabelle 21: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter [\AA^2] für *rac*-**114**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur orthogonaler U_{ij} -Tensors.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
C1X	0.021(2)	0.0172(19)	0.0175(18)	-0.0015(15)	-0.0084(17)	-0.0049(14)
C15X	0.0270(18)	0.0194(14)	0.0191(14)	0.0040(11)	-0.0109(12)	-0.0072(10)
C1Y	0.037(6)	0.021(4)	0.021(4)	-0.003(4)	-0.016(4)	-0.004(3)
C15Y	0.034(4)	0.025(3)	0.024(3)	0.005(3)	-0.013(3)	-0.007(2)
C2	0.0541(14)	0.0311(10)	0.0305(11)	0.021(1)	-0.0283(10)	-0.0188(9)
C3A	0.0263(10)	0.0209(8)	0.0254(10)	-0.0003(7)	-0.0140(8)	-0.0060(7)
C4	0.0213(10)	0.0236(9)	0.0249(10)	0.0051(7)	-0.0068(8)	-0.0085(8)
C5	0.021(1)	0.0233(9)	0.0197(9)	-0.0005(7)	-0.0034(7)	-0.0079(7)
C5A	0.0219(10)	0.0204(9)	0.0201(9)	0.0006(7)	-0.0077(8)	-0.0077(7)
C6	0.0196(9)	0.0207(8)	0.0189(9)	-0.0028(7)	-0.0037(7)	-0.0076(7)
C6A	0.0210(9)	0.0205(8)	0.0195(9)	-0.0014(7)	-0.0070(7)	-0.0072(7)
C7	0.0233(10)	0.0231(9)	0.0167(9)	-0.0006(7)	-0.0060(7)	-0.0084(7)
C7A	0.023(1)	0.0217(9)	0.0198(9)	-0.0017(7)	-0.0075(8)	-0.0065(7)
C8	0.0289(10)	0.0255(9)	0.0202(9)	0.0000(8)	-0.0098(8)	-0.0080(8)
C9	0.0285(11)	0.0253(9)	0.0248(10)	0.0015(8)	-0.0147(8)	-0.0053(8)
C10	0.0273(10)	0.0222(9)	0.0305(10)	0.0057(8)	-0.0120(8)	-0.0097(8)
C11	0.0292(11)	0.0251(9)	0.0235(10)	0.0048(8)	-0.0093(8)	-0.0111(8)

C11A	0.0237(10)	0.0197(8)	0.0208(9)	0.0003(7)	-0.0081(8)	-0.0067(7)
C12	0.0317(11)	0.0253(9)	0.0203(9)	0.0050(8)	-0.0099(8)	-0.0125(7)
C12A	0.026(1)	0.0207(8)	0.0203(9)	0.0016(7)	-0.0105(8)	-0.0079(7)
C13A	0.0265(10)	0.0179(8)	0.0227(9)	0.0021(7)	-0.0116(8)	-0.0082(7)
C14	0.0337(11)	0.0228(9)	0.0251(10)	0.0048(8)	-0.0153(9)	-0.0119(8)
C16	0.0415(13)	0.0449(12)	0.0322(12)	0.0161(10)	-0.0175(10)	-0.0199(10)
C17	0.0731(18)	0.0341(11)	0.0491(14)	0.0187(11)	-0.0453(13)	-0.0207(10)
N13	0.039(1)	0.0281(8)	0.0230(8)	0.0139(7)	-0.0176(8)	-0.0167(7)
O1	0.0325(8)	0.0335(7)	0.0216(7)	0.0126(6)	-0.0080(6)	-0.0131(6)
O2	0.0289(8)	0.0306(7)	0.0186(6)	0.0071(5)	-0.0078(6)	-0.0136(5)
O3	0.0384(9)	0.0302(7)	0.0279(7)	0.0129(6)	-0.0196(6)	-0.0126(6)
Cl1	0.0593(4)	0.0301(3)	0.0330(3)	0.0188(2)	-0.0267(3)	-0.0198(2)

Tabelle 22: Anisotrope Auslenkungsparameter [$\text{\AA}^2 \times 10^3$] für *rac*-114.

Atome 1,2	Bindungslänge [ppm]	Atome 1,2	Bindungslänge [ppm]
C1X—C15X	1.533(5)	C5A—C6	1.439(3)
C1X—C14	1.561(4)	C6—O2	1.259(2)
C1X—C2	1.580(4)	C6—C6A	1.464(2)
C15X—Cl1	1.821(3)	C6A—C7	1.385(3)
C1Y—C15Y	1.469(12)	C6A—C12A	1.421(2)
C1Y—C14	1.498(8)	C7—C7A	1.404(3)
C1Y—C2	1.660(9)	C7A—C8	1.420(3)
C15Y—Cl1	1.878(6)	C7A—C11A	1.433(2)
C2—O3	1.475(2)	C8—C9	1.362(3)
C2—C16	1.502(3)	C9—C10	1.418(3)
C2—C17	1.513(3)	C10—C11	1.358(3)
C3A—O3	1.354(2)	C11—C11A	1.427(3)
C3A—C4	1.384(3)	C11A—C12	1.402(3)
C3A—C14	1.389(3)	C12—C12A	1.382(3)
C4—C5	1.377(3)	C12A—N13	1.382(2)
C5—O1	1.341(2)	C13A—N13	1.371(2)

C5—C5A	1.431(2)	C13A—C14	1.393(3)
C5A—C13A	1.426(2)		

Tabelle 23: Bindungslängen für *rac*-114.

Atome 1-2-3	Bindungswinkel [°]	Atome 1-2-3	Bindungswinkel [°]
C15X—C1X—	114.8(3)	C5A—C6—C6A	117.48(15)
C15X—C1X—C2	109.8(3)	C7—C6A—C12A	119.32(16)
C14—C1X—C2	99.1(2)	C7—C6A—C6	121.03(16)
C1X—C15X—C1	110.7(2)	C12A—C6A—C6	119.65(16)
C15Y—C1Y—	117.5(7)	C6A—C7—C7A	121.66(16)
C15Y—C1Y—C2	103.5(6)	C7—C7A—C8	122.64(16)
C14—C1Y—C2	98.3(5)	C7—C7A—C11A	118.42(16)
C1Y—C15Y—C1	108.8(5)	C8—C7A—C11A	118.94(16)
O3—C2—C16	107.57(15)	C9—C8—C7A	121.11(17)
O3—C2—C17	105.24(18)	C8—C9—C10	120.14(17)
C16—C2—C17	111.87(19)	C11—C10—C9	120.46(17)
O3—C2—C1X	107.70(19)	C10—C11—C11A	121.33(17)
C16—C2—C1X	104.2(2)	C12—C11A—C11	122.38(16)
C17—C2—C1X	119.7(2)	C12—C11A—C7A	119.61(16)
O3—C2—C1Y	96.2(4)	C11—C11A—C7A	118.01(16)
C16—C2—C1Y	126.7(4)	C12A—C12—	120.78(16)
C17—C2—C1Y	106.3(3)	N13—C12A—C12	120.69(16)
O3—C3A—C4	121.27(16)	N13—C12A—C6A	119.13(16)
O3—C3A—C14	113.44(16)	C12—C12A—C6A	120.18(16)
C4—C3A—C14	125.27(17)	N13—C13A—C14	121.65(16)
C5—C4—C3A	117.00(16)	N13—C13A—C5A	118.38(16)
O1—C5—C4	119.12(16)	C14—C13A—C5A	119.95(16)
O1—C5—C5A	119.64(16)	C3A—C14—C13A	117.57(16)
C4—C5—C5A	121.24(16)	C3A—C14—C1Y	103.9(4)
C13A—C5A—C5	118.89(16)	C13A—C14—C1Y	136.1(4)
C13A—C5A—C6	120.97(15)	C3A—C14—C1X	109.7(2)

C5—C5A—C6	120.13(16)	C13A—C14—C1X	131.8(2)
O2—C6—C5A	122.30(16)	C13A—N13—	124.35(16)
O2—C6—C6A	120.21(16)	C3A—O3—C2	108.27(14)

Tabelle 24: Bindungswinkel für *rac*-114.

Atome D,H,A	Dist. D,H [Å]	Dist. H,A [Å]	Dist. D,A [Å]	Angle D,H,A [°]
N13—H13—Cl1	0.87(2)	2.41(2)	3.2273(16)	157.2(19)
O1—H1—O2	0.90(3)	1.68(3)	2.5334(19)	158.(3)

Tabelle 25: Wasserstoffbrückenbindungen für *rac*-114.

2 In-vitro-Zytotoxizitätsassays

Die Zytotoxizität der synthetisierten *seco*-Drugs und Prodrugs wurde mit Hilfe des HTCFA-Assays an humanen Bronchialkarzinomzellen der Linie A549 bestimmt. Angegeben sind die aus mindestens drei voneinander unabhängig durchgeführten Experimenten gemittelten relativen Klonbildungsraten (Kapitel D1.8.1).

Die Untersuchungen wurden von *Dr. I. Schuberth*, *A. Rübeling* und *A. Herdlitschke* in der Abteilung für Zellkultur des Instituts für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität Göttingen durchgeführt.

2.1 Ergebnisse des *seco*-Drugs *rac-114*

Konzentration [nM]	Klonbildungsrate [%] pH = 7.4
0	100
2.633	105.66
26.33	106.13
131.63	94.91
263.27	86.93
658.17	75.72
1316	37.51
1974.5	8.22
2632.7	5.44
3949.03	1.24
4607.2	0.52
5265.4	0.21

Tabelle 26: In-vitro-Zytotoxizitätsuntersuchungen des *seco*-Drugs *rac-114*.

3 Abkürzungen und Akronyme

Ac	Acetyl
ADEPT	<i>antibody-directed enzyme prodrug therapy</i>
Äq.	Äquivalente
aq.	wässrig
ber.	berechnet
Bu	Butyl
BuLi	Butyllithium
CBI	Cyclopropabenzindol
CBIQ	Cyclopropabenzochinolin
CI	Cyclopropaindol
COSY	<i>correlated spectroscopy</i>
CPI	Cyclopropapyrroloindol
CPyl	7-Methoxycarbonyl-cyclopropapyridoindol
CT	Computertomographie
Cys	Cystein
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAI	5-[2-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)-ethoxy]-1 <i>H</i> -indol
DMBI	5-[2-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)-ethoxy]-6-benzyloxy-1 <i>H</i> -indol
DMDO	Dimethyldioxiran
DMEM	<i>Dulbeccos Modified Eagles Medium</i>
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMMI	5-(2- <i>N,N</i> -Dimethylaminoethoxy)-6-methoxy-1 <i>H</i> -indol
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
EDC·HCl	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimid-Hydrochlorid

ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
EtOAc	Essigsäureethylester
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
HOAT	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HPLC	<i>high performance (pressure) liquid chromatography</i>
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>
HSQC	<i>heteronuclear single-quantum correlation</i>
HTCFA	<i>human tumor colony forming ability</i>
Hz	Hertz
<i>i</i>	iso
IC ₅₀	<i>inhibitory concentration</i> ; Toxinkonzentration, bei der das Zellwachstum um 50% unterbunden wird
<i>in vitro</i>	außerhalb lebender Organismen; hier: Versuche an lebenden Zellen in Zellkultur
<i>in vivo</i>	im lebenden Organismus
IR	Infrarot-Spektroskopie
<i>m</i>	<i>meta</i>
kat.	katalytische Mengen
konz.	konzentriert
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MMI	5-Methoxy-1 <i>H</i> -indol
MPMI	5-[2-(<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -propargylamino)ethoxy]-6-methoxy-1 <i>H</i> -indol
MS	Massenspektrometrie
MsCl	Mesylchlorid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>

<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
P	<i>n</i> -Pentan
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
PyBOP	Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
R_f	Retentionswert für DC
t_R	Retentionszeit für HPLC
RP	<i>reversed-phase</i> (Umkehrphase)
RT	Raumtemperatur
<i>seco</i>	Präfix zur Bezeichnung von Vorstufen zyklischer Verbindungen (Ringöffnung)
<i>t</i>	tertiär
TMEDA	Tetramethylethylenediamin
TsCl	Tosylchlorid
THF	Tetrahydrofuran
TMS-NCS	Trimethylsilylisothiocyanat
UV	Ultraviolett-Spektroskopie

4 Literaturverzeichnis

- ¹ D. J. Newman, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215–234.
- ² G. M. Cragg, *Natural Product Chemistry for Drug Discovery* **2009**, 3–27.
- ³ J. Drews, *Drug Discovery* **2000**, *287*, 1960–1964.
- ⁴ M. Gordaliza, *Clinical & Translational Oncology* **2007**, *9*(12), 767–776.
- ⁵ D. J. Newman, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461–477.
- ⁶ S. Borman, *Chem. Eng. News* **2002**, *Jan 14*, 23–24.
- ⁷ L. F. Tietze, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4128–4160.
- ⁸ Kapitel B2 - B4 wurden in weiten Teilen übernommen aus: a) K. Schmuck, *Dissertation*, Göttingen **2011**; b) J. M. von Hof, *Dissertation*, Göttingen **2009**; c) B. Krewer, *Dissertation*, Göttingen **2008**; d) F. Major, *Dissertation*, Göttingen **2006**.
- ⁹ W. Pschyrembel, *Pschyrembel*, de Gruyter, 261. Auflage, Berlin **2007**, S. 714, 1315.
- ¹⁰ J. Rassow, *Biochemie*, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart **2008**, S. 522ff.
- ¹¹ E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting, *Mutschler Arzneimittelwirkungen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 9. Auflage, Stuttgart **2008**, S. 907, 919, 923.
- ¹² a) S. Grimm, *Chem. Unserer Zeit* **2003**, *37*, 172–178; b) A. Lawen, *Bioassays* **2003**, *25*, 888–896; c) A. Gewies, *ApoReview* **2003**, 1–26.
- ¹³ W. Burkart, *Spektrum der Wissenschaft* **1994**, *12*, 112–120.
- ¹⁴ H.-G. Neumann, *Chemie in unserer Zeit* **1991**, *25*, 102–107.
- ¹⁵ D. M. Prescott, A. S. Flexer, *Krebs*, Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft, Heidelberg, **1990**.
- ¹⁶ G. Löffler, *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie*, Springer Verlag, Berlin, **2000**.
- ¹⁷ P. Tiollais, M. Buendia in *Krebs – Forschung, Diagnostik, Therapie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1992**.
- ¹⁸ a) R. A. Weinberg in *Spektrum der Wissenschaft Spezial: Krebsmedizin*, Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft, Heidelberg, **1996**; b) W. W. Gibbs in *Spektrum der Wissenschaft Spezial: Krebsmedizin II*, Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft, Heidelberg, **2003**.

-
- ¹⁹ H. Varmus, R. A. Weinberg, *Gene und Krebs – Biologische Wurzeln der Tumorentstehung*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1996**.
- ²⁰ a) R. A. Weinberg, *Science* **1985**, *230*, 770–776; b) L. Römer, C. Klein, A. Dehner, H. Kessler, J. Buchner, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6590–6611.
- ²¹ O. D. Schärer, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3052–3082.
- ²² K. E. Hellström, I. Hellström, *Tumor Antigens*, in J. R. Bertino, *Encyclopedia of Cancer*, 1. Auflage, Academic Press, San Diego **1997**.
- ²³ a) S. Kumar, M. Shelley, C. Harrison, B. Coles, T. J. Wilt, M. D. Mason, *Cochrane database Syst. Rev.* **2006**, *4*, CD006019; b) C.-H. Lai, H.-J. Huang, *Curr. Opin. Obstetr. and Gynecol.* **2006**, *18*, 29–34; c) S. B. Decruze, J. A. Green, *Int. J. Gynecol. Canc.* **2007**, *17*, 964–978; d) R. E. Greene, *J. Pharmacy Practice* **2008**, *21*, 36–45.
- ²⁴ a) *Spektrum der Wissenschaft Spezial 5: Krebsmedizin*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1996**; b) E. Jäger, D. Jäger, A. Knuth, *Int. J. Cancer* **2003**, *106*, 817–820; c) L. Gattinoni, D. J. Powell Jr.; S. A. Rosenberg, N. P. Restifo, *Nat. Rev. Immunol.* **2006**, *6*, 383–393.
- ²⁵ a) C. Nieder, N. Wieden Andratschke, M. Molls, *Cancer Treatment Rev.* **2003**, *32*, 348–364; b) C. Verhoef, J. H. W. de Wilt, H. M. W. Verheul, *Curr. Pharm. Des.* **2006**, *12*, 2623–2630; c) F. Hillen, A. W. Griffioen, *Cancer and Metastasis Rev.* **2007**, *26*, 489–502.
- ²⁶ a) S. P. Davies, H. Reddy, M. Caivano, P. Cohen, *Biochem. J.* **2000**, *351*, 95–105; b) M. Deininger, E. Buchdunger, B. J. Druker, *Blood* **2005**, *105*, 2640–2653; c) V. Gandhi, J. M. Kilpatrick, W. Plunkett, M. Ayres, L. Harman, M. Du, S. Bantia, J. Davisson, W. G. Wierda, S. Faderl, H. Kantarjian, D. Thomas, *Blood* **2005**, *106*, 4253–4260.
- ²⁷ K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban & Fischer, 10. Auflage, München **2009**, S. 233 f., 948, 970.
- ²⁸ a) O. M. Friedman, A. M. Seligman, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 655–658; b) H. Arnold, F. Bourseaux, *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 539–544; c) H. Arnold, F. Bourseaux, N. Brock, *Nature* **1958**, *181*, 931.
- ²⁹ a) A. I. Pinto, S. J. Lippard, *Biochim. Biophys. Acta* **1985**, *780*, 167–180; b) S. E. Sherman, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 1153–1181; c) J. P. Caradonna, S. J. Lippard, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 1454–1466.
- ³⁰ C. Bystroff, S. J. Oatley, J. Kraut, *Biochemistry* **1990**, *29*, 3263–3277.
- ³¹ W.B. Parker, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2880–2893.
- ³² a) J. Rohr, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2284–2289; b) K. C. Nicolaou, R. K. Guy, P. Potier, *Sci. Am.* **1996**, *272*, 84–88; c) M. E. Wall, M. C. Wani, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 753–760; d) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 38–69; e) A. G. Chaudhary, M. M. Gharpure, J. M. Rimoldi, M. D.

- Chordia, A. A. L. Gunatilaka, D. G. I. Kingston, S. Grover, C. M. Lin, E. Hamel, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4097–4098; f) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 38–69; g) D. G. I. Kingston, *Pharmac. Ther.* **1991**, *52*, 1–34; h) S. B. Horwitz, I. Ringel, *J. Nat. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 288–291; i) M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325–2327.
- ³³ K. Gascoigne, S. Taylor, *Journal of Cell Science* **2009**, *122*, 2579–2585.
- ³⁴ Y. Pommier, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2894–2902.
- ³⁵ H. C.-Funes, C. Coronado, *Cardiovasc Toxicol* **2007**, *7*, 56–60.
- ³⁶ R. C. Young, R. F. Ozols, C. E. Myers, *New Eng. J. Med.* **1981**, *305*, 139–153.
- ³⁷ H. ZurHausen, *Krebs – Forschung, Diagnostik, Therapie*, Spektrum Akad, Vlg., Heidelberg **1992**.
- ³⁸ a) C. H. Huber, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2004**, *130*, 367–374; b) M. Dougan, *Annu. Rev. Immunol.* **2009**, *27*, 83–117; c) T. M. Kündig, C. Renner, *Therapeutische Umschau* **2006**, *63*, 262–266.
- ³⁹ a) C. H. June, *J. Clin. Invest.* **2007**, *117*, 1204–1212; b) C. H. June, *J. Clin. Invest.* **2007**, *117*, 1466–1476.
- ⁴⁰ S. E. McArdle, *Cancer Res.* **2009**, *69*, 7157–7159.
- ⁴¹ a) L. F. Tietze, K. Schmuck, *Curr. Pharm. Des.* **2011**, zur Publikation angenommen; b) L. F. Tietze, B. Krewer, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2009**, *9*, 304–325; c) L. F. Tietze, B. Krewer, *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, *74*, 205–211; d) L. F. Tietze, T. Feuerstein *Curr. Pharm. Des.* **2003**, *9*, 2155–2175; e) L. F. Tietze, T. Feuerstein, *Aust. J. Chem.* **2003**, *56*, 841–854.
- ⁴² a) K. D. Bagshawe, *Br. J. Cancer* **1987**, *56*, 531–532; b) K. D. Bagshawe, *Expert Rev. Anticancer Ther.* **2006**, *6*, 1421–1431; c) K. D. Bagshawe, *Curr. Drug Targets* **2009**, *10*, 152–157; d) K. D. Bagshawe, S. K. Sharma, R. H. J. Begent, *Expert Opin. Biol. Ther.* **2004**, *4*, 1777–1789; e) T. W. Doyle, *Pharmacology & Therapeutics* **1999**, *83*, 67–123; f) P. D. Senter, C. J. Springer, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, *53*, 247–264.
- ⁴³ a) L. J. Hanka, A. Dietz, S. A. Gerpheide, S. L. Kuentzel, D. G. Martin, *J. Antibiot.* **1978**, *31*, 1211–1217; b) D. G. Martin, C. Biles, S. A. Gerpheide, L. J. Hanka, W. C. Krueger, J. P. McGovren, S. A. Mizesak, G. L. Neil, J. C. Stewart, J. Visser, *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1119–1125.
- ⁴⁴ P. McGroven, G. L. Clarke, E. A. Pratt, T. F. DeKoning, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 63–70.
- ⁴⁵ M. Ichimura, T. Ogawa, K. Takahashi, E. Kobayashi, I. Kawamoto, T. Yasuzawa, I. Takahashi, H. Nakano, *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1037–1038.
- ⁴⁶ a) Y. Igarashi, K. Futamata, T. Fujita, A. Sekine, H. Senda, H. Naoki, T. Furumai, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 107; b) M. S. Tichenor, D. B. Kastrinsky, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8396–8398.

- ⁴⁷ a) L. H. Hurley, C.-S. Lee, J. P. McGovren, M. A. Warpehoski, M. A. Mitchell, R. C. Kelly, P. A. Aristoff, *Biochemistry* **1988**, *27*, 3886–3892; b) L. H. Hurley, M. A. Warpehoski, C.-S. Lee, J. P. McGovren, T. A. Scahill, R. C. Kelly, M. A. Mitchell, N. A. Wicnienski, I. Gebhard, P. D. Johnson, V. S. Bradford, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4633–4649.
- ⁴⁸ a) Y. Ambroise, D. L. Boger, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *12*, 303–306; b) K. Spiegel, *Dissertation*, Triest **2004**; c) K. Spiegel, U. Rothlisberger, P. Carloni, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 3647–3660.
- ⁴⁹ a) W. C. Tse, D. L. Boger, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1607–1617; b) D. L. Boger, D. L. Hertzog, B. Bollinger, D. S. Johnson, H. Cai, J. Goldberg, P. Turnbull, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4977–4986; c) D. L. Boger, B. Bollinger, D. L. Hertzog, D. S. Johnson, H. Cai, P. Mésini, R. M. Garbaccio, Q. Jin, P. A. Kitos, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4987–4998; d) D. L. Boger, R. M. Garbaccio, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 1043–1052.
- ⁵⁰ K. S. MacMillan, D. L. Boger, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5771–5780.
- ⁵¹ a) K. N. Kirschner, M. Lee, R. C. Stanley, J. P. Bowen, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 329–335; b) P. Cimino, G. Bifulco, R. Riccio, L. Gomez-Paloma, V. Barone, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1242–1251.
- ⁵² A. V. Vargiu, P. Ruggerone, A. Magistrato, P. Carloni, *Biophys. J.* **2008**, *94*, 550–561.
- ⁵³ a) J. P. McGovern, G. L. Clarke, E. A. Pratte, T. F. deKoning, *J. Antibiot.* **1983**, *37*, 63–70; b) S. Nagamura, A. Asai, E. Kobayashi, K. Gomi, H. Saito, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 623–630; c) B. Cacciari, R. Romagnoli, P. G. Baraldi, T. Da Ros, G. Spalluto, *Exp. Opin. Ther. Pat.* **2000**, *10*, 1853–1871; d) A. Sato, L. McNulty, K. Cox, S. Kim, A. Scott, K. Daniell, K. Summerville, C. Price, S. Hudson, K. Kiakos, L. A. Hartley, T. Asao, M. Lee, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3903–3918; e) P. G. Baraldi, A. Bovero, F. Fruttarolo, D. Preti, M. A. Tabrizi, M. G. Pavani, R. Romagnoli, *Med. Res. Rev.* **2004**, *24*, 475–528; f) W. A. Denny, *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 533–544; g) B. S. P. Reddy, S. K. Sharma, J. P. W. Lown, *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 475–508.
- ⁵⁴ a) D. L. Boger, C. W. Boyce, R. M. Garbaccio, J. A. Goldberg, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 787–828; b) D. L. Boger, D. S. Johnson, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1542–1580; c) S. E. Wolkenberg, D. L. Boger, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2477–2496.
- ⁵⁵ a) J. P. Parrish, T. V. Hughes, I. Hwang, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 80–81; b) M. S. Tichenor, K. S. MacMillan, J. S. Stover, S. E. Wolkenberg, M. G. Pavani, L. Zanella, A. N. Zaid, G. Spalluto, T. J. Rayl, I. Hwang, P. G. Baraldi, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14092–14099.
- ⁵⁶ a) P. G. Baraldi, G. Balboni, M. G. Pavani, G. Spalluto, M. A. Tabrizi, E. De Clercq, J. Balzarini, T. Bando, H. S., R. Romagnoli, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2536–2543; b) J. P. Parrish, D. B. Kastinsky, F. Stauffer, M. P. Hedrick, I. Hwang, D. L. Boger, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3815–3838; c) Y. Wang, L. Li, W. Ye, Z. Tian, W. Jiang, H. Wang, S. C. Wright, J. W. Larrick, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 634–637.

- ⁵⁷ a) R. I. Pinto, S. J. Lippard, *Biochem. Biophys. Acta* **1985**, *780*, 167–180; b) S. E. Sherman, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 1153–1181; c) J. P. Caradonna, S. J. Lippard, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 1454, –1466.
- ⁵⁸ a) R. D. Hightower, B. U. Sevin, J. P. Pevrás, M. Untch, R. Angioli, H. Averette, *Gynecol. Oncol.* **1992**, *42*, 186–190; b) B. J. Foster, P. M. Larusso, E. Poplin, M. Zalupski, M. Valdivieso, A. Wozniak, L. Flaherty, D. A. Kasunic, R. H. Earhart, L. H. Baker, *Invest. New Drugs* **1996**, *13*, 321–326; c) H. A. Burris, V. C. Dieras, M. Tunca, R. H. Earhart, J. R. Echaradt, G. I. Rodriguez, D. S. Shaffer, S. M. Fields, E. Campbell, L. Scaaf, D. Kasunic, D. D. Von Hoff, *Anticancer Drugs* **1997**, *8*, 588–596.
- ⁵⁹ a) L. H. Li, T. F. deKoning, R. C. Kelly, W. C. Krueger, J. P. McGovren, G. E. Padbury, G. L. Petzold, T. L. Wallace, R. J. Ouding, M. D. Prairie, I. Gebhard, *Canc. Res.* **1992**, *52*, 4904–4913; b) I. Wolff, K. Bench, J. S. Beijnen, U. Brunsch, F. Cavalli, J. de Jong, Y. Groot, O. van Tellingen, J. Wanders, C. Sessa, *Clin. Canc. Res.* **1996**, *2*, 1717–1723; c) O. van Tellingen, C. J. A. Punt, A. Awada, D. J. T. Wagener, M. J. Piccart, Y. Groot, L. J. Scaaf, R. E. C. Henrar, W. J. Nooijen, J. H. Beijnen, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1998**, *41*, 377–384.
- ⁶⁰ a) H. C. Pitot, C. Erlichman, J. M. Reid, J. A. Sloan, M. M. Ames, P. G. Bagniewski, P. Atherton-Skaff, A. A. Adjei, J. Rubin, D. Rayson, R. M. Goldberg, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1999**, *40*, 91; b) H. C. Pitot, J. M. Reid, J. A. Sloan, M. M. Ames, A. A. Adjei, J. Rubin, P. G. Bagniewski, P. Atherton, D. Rayson, R. M. Goldberg, C. Ehrlichman, *Clin. Cancer Res.* **2002**, *8*, 712–717; c) G. H. Schwartz, A. Patnaik, L. A. Hammond, J. Rizzo, K. Berg, D. D. Von Hoff, E. K. Rowinsky, *Ann. Oncol.* **2003**, *14*, 775–782.
- ⁶¹ a) S. R. Alberts, C. Ehrlichman, J. M. Reid, J. A. Sloan, M. M. Ames, R. L. Richardson, R. M. Goldberg, *Clin. Canc. Res.* **1998**, *4*, 2111–2117; b) A. Asai, S. Nagamura, E. Kobayashi, K. Gomi, H. Saito, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2995–2998; c) J. Rubin, S. Alberts, V. Suman, H. Pitot, M. Greene, J. Camoriano, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **2000**, *19*, abstr. 1198; d) S. N. Markovic, V. J. Suman, A. M. Vokov, T. R. Fitch, D. W. Hillman, A. A. Adjei, S. R. Alberts, J. S. Kaur, T. A. Braich, J. M. Leitch, E. T. Creagan, *Am. J. Clin. Oncol.* **2002**, *25*, 308–312.
- ⁶² R. Baird, S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 567–578.
- ⁶³ a) L. F. Tietze, M. Lieb, T. Herzig, F. Hauerth, I. Schuberth, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1929–1939; b) M. P. Hay, R. F. Anderson, D. M. Ferry, W. R. Wilson, W. A. Denny, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5533–5545; c) S. C. Jeffrey, M. Y. Torgov, J. B. Andreyka, L. Boddington, C. G. Cerveny, W. A. Denny, K. A. Gordon, D. Gustin, J. Haugen, T. Kline, M. T. Nguyen, P. D. Senter, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1344–1358.
- ⁶⁴ a) M. P. Hay, B. M. Sykes, W. A. Denny, W. R. Wilson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2237–2242; b) W. A. Denny, *J. Biomed. Biotech.* **2003**, *1*, 48–70.
- ⁶⁵ M. P. Hay, G. J. Atwell, W. R. Wilson, S. M. Pullen, W. A. Denny, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2456–2466.

- 66 a) Y. Wang,; S. C. Wright, J. W. Larrick, United States Patent, Number 5843937, **1998**; b) Y. Wang, H. Yuan, S. C. Wright, H. Wang, J. W. Larrick, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1569–1575.
- 67 a) J. M. von Hof, *Dissertation*, Göttingen **2009**; b) B. Krewer, *Dissertation*, Göttingen **2008**; c) H. Schuster, *Dissertation*, Göttingen, **2008**; d) F. Major, *Dissertation*, Göttingen, **2006**; e) O. Panknin, *Dissertation*, Göttingen **2004**; f) T. Feuerstein, *Dissertation*, Göttingen **2003**; g) F. Colunga, *Dissertation*, Göttingen **2007**; h) A. Fecher, *Dissertation*, Göttingen **2000**; i) T. Herzig, *Dissertation*, Göttingen **2000**.
- 68 a) L. F. Tietze, T. Herzig, A. Fecher, F. Hاونert, I. Schuberth, *ChemBioChem* **2001**, *2*, 758–765; b) L. F. Tietze, T. Feuerstein, A. Fecher, F. Hاونert, O. Panknin, U. Borchers, I. Schuberth, F. Alves, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 785–787; c) L. F. Tietze, T. Herzig, T. Feuerstein, I. Schuberth, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1634–1645.
- 69 L. F. Tietze, J. M. von Hof, M. Müller, B. Krewer, I. Schuberth, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7494–7497.
- 70 K. Schmuck, *Dissertation*, Göttingen, **2011**.
- 71 a) G. K. Hughes, *Nature* **1948**, *162*, 223–224. b) L. P. Macdonald, *Aust. J. Chem.* **1966**, *19*, 275–281.
- 72 a) G. H. Svoboda, *Lloydia* **1966**, *29*, 206–224. b) G. H. Svoboda, *J. Pharm. Sci.* **1966**, *55*, 758–768.
- 73 J. H. Scarffe, *Cancer Treat. Rep.* **1983**, *67*, 93–94.
- 74 M. Brum-Bousquet, *Planta Med.* **1988**, *54*, 470–471.
- 75 T.-C. Chou, *Phyt. Res.* **1989**, *3*(6), 237–242.
- 76 A. Elomri, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*(11), 1604–1606.
- 77 F. Tillequin, *Phytochem. Rev.* **2007**, *6*, 65–79.
- 78 a) J.-B. Bongui, *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 1540–1546. b) N. Costes, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2395–2402. c) T. M. Nguyen, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5712–5724.
- 79 a) A. Elomri, *J. Med. Chem.* **1996**, *43*, 2395–2402, b) N. Costes, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2395–2402, c) M.-H. David-Cordonnier, *Biochemistry* **2002**, *41*, 9911–9920.
- 80 A. Elomri, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4762–4766.
- 81 H. D. Thi Mai, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3072–3082.
- 82 N. G. Bisset in *Alkaloids, Chemical and Biological Perspectives*, New York, **1992**, S. 1–150.
- 83 P. Leon, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1021–1026.
- 84 T. Gaslonde, *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*(5), 734–738.
- 85 a) G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 52–60; b) G. A. Cordell, *Phytochemistry* **2000**, *55*, 463–480; c) A. Zeeck, *Intermist* **2001**, *42*, 1422–1427.

- 86 H. Shiozawa, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1834–1842.
- 87 S. D. Kuduk, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1233–1238.
- 88 P. G. Baraldi, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 17–35.
- 89 a) D. L. Boger, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1607; b) S. K. Sharma, *Drugs Future* **2001**, *26*, 39.
- 90 D. E. Thurston, *Chem. Rev.* 1994, *94*, 433–465.
- 91 T. A. Miller, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3836–3841.
- 92 T. Fotsis, *Nature* **1994**, *368*, 237–239.
- 93 H. E. Skipper, *Cancer Research* **1964**, *24*(8), 1295–1302.
- 94 C. F. H. Allen, *Organic Syntheses* **1942**, *22*, 19–23.
- 95 F. Fringuelli, *Synth. Comm.* **1989**, *19*, 1939–1943.
- 96 P. N. Culshaw, *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*(17), 2457–2460.
- 97 H. Masada, *Tetrahedron Letters* **1979**, *15*, 1315–1316.
- 98 J.-G. Kim, *Synlett* **2007**, *16*, 2501–2504.
- 99 A. de Meijere, *Chemistry - A European Journal* **2005**, *11*(1), 308–320.
- 100 I. Iwai, *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, *11*, 1042–1049.
- 101 J. D. Godfrey, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*(35), 6405–6408.
- 102 H. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1918–1922.
- 103 J.-J. Brunet, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4060–4063.
- 104 R. T. Tedeschi, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4323–4326.
- 105 R. Tirado, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5666–5673.
- 106 a) R. W. Murray, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2847–2853. b) R. W. Murray, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1187–1201.
- 107 A. Heins, *Diplomarbeit*, Göttingen, **2008**.
- 108 H. E. B. Lempers, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1996**, *115*, 542.
- 109 V. VanRheenen, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1973–1976.
- 110 a) S. Boutefnouchet, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7287–7297. b) Y. Morimoto, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 1709–1719.
- 111 S. Hampel, *Diplomarbeit*, Göttingen **2006**.

-
- 112 a) Y. T. Sakamoto, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 818–820 b) T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*,
4934–4946.
- 113 T. Feuerstein, Dissertation, Göttingen **2003**.
- 114 R. Appel, *Angew. Chem. intern. Ed.* **1975**, *14*(12), 801–811.
- 115 W. von Lenz, *Deutsche medizinische Wochenschrift* **1962**, *87*(24): 1232–1242.
- 116 L. F. Tietze, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2009**, *9*, 304–325.
- 117 K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- 118 G. L. Boshart, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*(7), 2525–2528.
- 119 P. Jouin, *Tetrahedron* **1991**, *47*(2), 259–270.
- 120 W. König, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788–798.
- 121 H. Goldstein, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1187–1188.
- 122 J.-B. Bongui, *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 1540–1546.
- 123 D. B. Capps, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4770.
- 124 P. G. M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 4. Auflage, **2006**.
- 125 G.-B. Liu, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, *17*, 5433–5441.
- 126 S. L. MacNeil, *Org. Lett.* **2006**, *8*(6), 1133–1136.
- 127 O. Tabarrini, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2621–2627.
- 128 T. M. Nguyen, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3383–3394.
- 129 E. Weiss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1501–1523.
- 130 P. Stanetty, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6833–3837.
- 131 Krebs in D2005/2006, Häufigkeiten und Trends, 7. Ausgabe, Berlin **2010**, S. 19 f.
- 132 J. W.-H. Li, *Science* **325**, *161* (2009), 161–165.
- 133 D. D. Perrin, W. L. F. Arnarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Ed., Pergamon Press, Oxford, **1988**.

5 Danksagung

Für eine erfolgreiche Doktorarbeit ist, und so sollte es auch sein, fundiertes chemisches Können und Wissen die Grundvoraussetzung.

Wer jedoch der Meinung ist, dass diese Eigenschaften ausreichen, um in der Chemie erfolgreich promovieren zu können, der ist entweder ein absolutes Genie, ein sozialer Pflegefall oder hat schlicht und ergreifend keine Ahnung (die ersten beiden Fälle schließen sich dabei nicht aus). Da ich mich zu keiner der drei Kategorien zähle, möchte ich im Folgenden den Menschen danken, die auf gänzlich unterschiedliche Art und Weise zu dem Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

Bei den Mitarbeitern der analytischen Abteilung des Instituts für Organische und Biomolekulare Chemie, namentlich Herrn Reinhard Machinek, Frau Christiane Siebert, Herrn Martin Weitemeyer, Frau Carola Zolke und Herrn Frank Hambloch, Frau Gabriele Krökel, Frau Györgyi Sommer-Udvarnoki, bedanke ich mich für ihre stets freundliche, hilfsbereite Art und das Ermöglichen meiner zahlreichen Sonderwünsche. Insbesondere im Endspurt wart ihr eine echte Stütze!

Herrn Holm Frauendorf danke ich für seine unvergleichlich zuvorkommende Art, Herrn Olaf Senge für das Messen von HPLC-Proben in Rekordzeit.

Frau Ingrid Schuberth, Frau Anja Herdlitschke und Frau Angela Rübeling aus der Zellbiologie danke ich für die Messung der Zytotoxizitäten sowie für ihre Hilfsbereitschaft und Geduld, wenn es um das Erklären und Diskutieren biologischer Fragen ging.

Den Mitarbeitern der Chemikalienausgabe und der Werkstätten danke ich ebenfalls für ihr großes Engagement und ihre Hilfsbereitschaft bei Spezialanfertigungen und Sonderwünschen jeder Art. Die Elektro- und Kältetechnik war hier ein Ort, an dem besonders gern geholfen wurde.

Unserer Sekretärin Frau Sabine Schacht danke ich für die Erleichterung des bürokratischen Wahnsinns, Frau Martina Pretor danke ich für die Pflege unserer

Computer und die Unterstützung bei PC-Problemen. Den Mitgliedern der Abteilung Tietze sowie Daniel und seiner Abteilung danke ich für die vielen nützlichen Tipps und Ratschläge.

Für das sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit danke ich Frank Behrendt, Chris Eichhorst, Sven Heidemann, Iris Heins und Johannes Reiner. Sollten sich immer noch Fehler eingeschlichen haben, eure Schuld ist es nicht!

Neben der universitären Unterstützung war mir das "Leben abseits der Uni" immer wichtig. Da ein Chemiestudium eins der längsten überhaupt ist, war es mir vergönnt über die Jahre mit vielen unterschiedlichen Menschen eine WG teilen zu dürfen. Danke Steffi, Caro, Maren, Pia, Katha und Becci für offene Ohren, Unterstützung, Erheiterung, Verärgerung, neue Ansichten, veraltete Ansichten, tiefgründige Diskussionen, weniger tiefgründige Diskussionen – kurzum alles, was ein WG-Leben so zu bieten hat!

In meiner Zeit in Göttingen hatte ich das Glück, viele gute Freunde gefunden zu haben. Manche Freundschaften, da bin ich mir sicher, werden für ein Leben halten, andere leider recht schnell einschlafen. Annika, Basti, Claudia, Francesco, Frank, Frerk, Futti, Hannes, Julle, Kiki, Lina, Matthias, Migg, Stefan, Steve, Timo, Tillmann, Wimbo, grüßt euch! Sabine, danke für alles!

Neben meinen Freunden "hier" möchte ich mich noch bei denen "zu Hause" bedanken. Auch wenn wir uns nicht so häufig sehen, heißt es nicht, dass ihr mir nicht ebenso wichtig seid. Danke Eike, Hendrik, Holger, Kirsten, Leo, Mark, Meike, Michi, Moritz, Nils, Otto, Sonja, Steffen, Svenja, Tine, Weier.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie, dafür, dass es sie gibt und hoffentlich noch lange geben wird: Danke Mama & Papa, Iris und Werner!

Meine akademischen Lehrer waren u.a. die folgenden Professoren und Dozenten:

G. Beuermann, P. Botschwina, A. de Meijere, U. Diederichsen, L. Fitjer, R. Gillenkirch, U. Klingebiel, H. Laatsch, J. Magull, F. Meyer, H. W. Roesky, J. Schroeder, G. M. Sheldrick, J. Stülke, M. Suhm, L. F. Tietze, W. Toporovski, H. Wedell, D. B. Werz.

6 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Arne Heins
Geburtsdatum	8. Juni 1982
Geburtsort	Soltau
Eltern	Heinrich Heins und Anette Heins, geb. Vogt
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig

Schulbildung und Wehrdienst

1989 bis 1993	Grundschule Benefeld, Benefeld
1993 bis 1995	Orientierungsstufe Bomlitz, Bomlitz
1996 bis 2002	Gymnasium Walsrode, Walsrode
05. Juni 2002	Allgemeine Hochschulreife
7/2002 bis 3/2003	Grundwehrdienst im 2.PzGrenBtl 92 in Munster

Hochschulausbildung

10/2003	Beginn des Chemiestudiums an der Universität Göttingen
10/2007 bis 3/2008	Diplomarbeit am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze über das Thema <i>"Synthese von Heterocyclen durch enantioselektive Domino-Wacker-Carbonylierungsreaktionen"</i>
09. Juni 2008	Diplomprüfung im Studiengang Chemie
8/2008 bis 12/2011	Dissertation am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. Lutz F. Tietze über das Thema <i>"Synthese und biologische Evaluierung neuartiger Acronycin-Duocarmycin-Hybride "</i>

