

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Isolierung, Strukturaufklärung und Synthese von
Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-Alkaloiden aus der Seeanemone
Calliactis parasitica (Actiniaria)**

Michael Estermeier
aus
Neuenbürg

2004

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 29. Januar 1998 von Herrn Prof. Dr. Wolfgang Steglich betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbständig, ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, am 20. August 2004

Michael Estermeier

Dissertation eingereicht am 20. August 2004

1. Gutachter: Prof. Dr. Wolfgang Steglich
2. Gutachter: Prof. Dr. Thomas Lindel

Mündliche Prüfung am 08. November 2004

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 1999 bis Januar 2004 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Wolfgang Steglich (Dr. Bert Steffan) am Institut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt.

Dank

Herrn *Dr. Bert Steffan* danke ich sehr herzlich für die überaus interessante und reizvolle Themenstellung sowie sein stetes Interesse am Fortgang der Arbeit. Insbesondere danke ich für die vielfältigen Entwicklungsmöglichkeiten, die mir im Rahmen der Arbeit gewährt wurden, sowie für das mir entgegengebrachte Vertrauen.

Ein besonderer Dank gilt Herrn *Prof. Dr. Wolfgang Steglich* für seine stets wohlwollende und großzügige Unterstützung sowie das Interesse, mit dem er diese Arbeit begleitet hat.

Herrn *Prof. Dr. Thomas Lindel* danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Mein herzlicher Dank gilt weiterhin:

Allen ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises für die immerwährend freundschaftliche und hilfsbereite Atmosphäre. Besonders danken möchte ich in diesem Zusammenhang, auch für zahlreiche denkwürdige Stunden außerhalb des Labors, meinen Kollegen Herrn *Dr. Florian Blumenthal*, Frau *Dr. Sophie Eisenbarth*, Frau *Dajana Estermeier*, Herrn *Thomas Hohlfeld* sowie Herrn *Dr. Helmut Lehnert*.

Allen Mitgliedern des Arbeitskreises *Prof. Steglich*, die immer ein offenes Ohr für Fragen hatten und Hilfestellung bei der Bewältigung verschiedenster Probleme leisteten.

Dem Direktorium und den Mitarbeitern der „*Stazione Zoologica Anton Dohrn*“ (Neapel, Italien) für die Bereitstellung des Probenmaterials von *Calliactis parasitica*.

Herrn *Prof. Dr. Jörg Fleischhauer*, *Prof. Dr. Gerhard Raabe* sowie Frau *Dr. Elena Voloshina* für die interessante und angenehme Zusammenarbeit, die zur Aufklärung der absoluten Konfiguration von *Calliactin* führte.

Der Firma *BioTools* (Wauconda, USA), insbesondere Frau *Dr. Rina Dukor*, für die Durchführung der *VCD*-Messungen und -Berechnungen an *Calliactin*.

Frau *Claudia Dubler* und Herrn *Dr. Werner Spahl* für die Aufnahme zahlreicher (teilweise aufwendiger und eiliger) NMR- und Massenspektren.

Herrn *Helmut Huber* und Herrn *Ivo Brück* für die Durchführung einer Vielzahl von IR- und UV/Vis-Messungen.

Herrn *Dr. Rudolf Hartmann* für seine Unterstützung bei der Vorbereitung und Durchführung zahlreicher NMR-spektroskopischer Messungen.

Meinen Forschungspraktikanten *Matthias Elhardt*, *Stefanie Jakob* und *Christoph Krinninger* für ihre selbständige und engagierte Mitarbeit.

Herrn *Dr. Florian Blumenthal*, Frau *Dajana Estermeier* und meiner Mutter für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft (im Rahmen des SFB 369), der Thetis IBN GmbH, der Altana Pharma AG, sowie der Evotec OAI AG für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Meinen Eltern für ihre immerwährende Unterstützung und Förderung während des Studiums.

Meiner Familie

„Gib mir Gelassenheit, Dinge hinzunehmen,
die ich nicht ändern kann. Gib mir Mut, Dinge
zu ändern, die ich ändern kann. Und gib mir
die Weisheit, das eine vom anderen zu
unterscheiden.“

Friedrich Christoph Oetinger

INHALTSVERZEICHNIS

ZUSAMMENFASSUNG	1
 ALLGEMEINER TEIL.....	5
1. Marine Naturstoffe	5
1.1. Historische Entwicklung	6
1.2. Pharmakologisches Potential.....	7
1.3. Industrielle Applikation.....	11
2. Aktinien.....	13
2.1. Taxonomie.....	13
2.2. Beschreibung.....	15
2.3. Naturstoffe aus Aktinien	18
 SPEZIELLER TEIL	23
3. Pyrido[2,3,4- <i>kl</i>]acridin-Alkaloide	23
3.1. Einführung.....	23
3.2. Vorkommen und Biosynthese	24
3.3. Allgemeine Eigenschaften.....	26
3.4. Biologische Aktivität.....	27
3.5. Synthese von Pyrido[2,3,4- <i>kl</i>]acridinen	30
4. <i>Calliactis parasitica</i>	35
4.1. Taxonomie und Beschreibung.....	35
4.2. Bisher isolierte Naturstoffe aus <i>Calliactis parasitica</i>	37
5. Isolierung und Strukturaufklärung von Pyrido[2,3,4- <i>kl</i>]acridin-Alkaloiden aus <i>Calliactis parasitica</i>	38
5.1. Isolierung der Pyridoacridine	38
5.1.1. Probenmaterial	38
5.1.2. Extraktion und Chromatographie.....	38
5.1.3. HPLC-Analytik	38

INHALTSVERZEICHNIS

5.2.	Calliactin [(<i>S</i>)- 54]	39
5.2.1.	Historische Entwicklung der Strukturaufklärung	39
5.2.2.	Aufklärung der Konstitution	39
5.2.3.	Aufklärung der absoluten Konfiguration	45
5.2.3.1.	CD-Spektroskopie	46
5.2.3.1.1.	CD-Messungen	48
5.2.3.1.2.	<i>Ab initio</i> -Berechnungen	48
5.2.3.1.3.	Ableitung der absoluten Konfiguration	49
5.2.3.2.	VCD-Spektroskopie	52
5.2.3.2.1.	VCD-Messung	52
5.2.3.2.2.	<i>Ab initio</i> -Berechnungen	52
5.2.3.2.3.	Ableitung der absoluten Konfiguration	53
5.3.	11-Dehydrocalliactin (55)	54
5.4.	3-Hydroxyascididemin (56)	58
6.	Versuche zur Totalsynthese von Calliactin [(<i>S</i>)- 54] und 11-Dehydrocalliactin (55)	63
6.1.	Retrosynthese	63
6.2.	Synthesevariante A	64
6.2.1.	Darstellung von 4-Amino-10-methoxy-pyrido[2,3,4- <i>kl</i>]acridin-6-on (72)	64
6.2.2.	Versuche zur Synthese von 5-Methoxy-12,13-dihydro-11 <i>H</i> -1,8,13-triaza- benzo[<i>fg</i>]naphthacen-9,10-dion (75)	67
6.3.	Synthesevariante B	69
6.3.1.	Darstellung von 4-Methoxy-2-(3-trifluoracetylaminopropionyl)anilin (79)	69
6.3.2.	Darstellung von 2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -chinolin-4,5,8-trion (108)	70
6.3.2.1.	Synthese <i>p</i> -substituierter 2,5-Dimethoxyaniline (82)	71
6.3.2.2.	Synthese <i>p</i> -substituierter 3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäuren (81)	72
6.3.2.3.	Synthese 6-substituierter 5,8-Dimethoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -chinolin-4- one (80)	73
6.3.2.4.	Synthese von 2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -chinolin-4,5,8-trion (108)	74
6.3.3.	Versuche zur Synthese von 5-Methoxy-12,13-dihydro-11 <i>H</i> -1,8,13-triaza- benzo[<i>fg</i>]naphthacen-9,10-dion (75)	77
6.4.	Ausblick	79

INHALTSVERZEICHNIS

7. Totalsynthese von 3-Hydroxyascididemin (56)	81
7.1. Retrosynthese	81
7.2. Synthesevariante A	81
7.3. Synthesevariante B	84
EXPERIMENTELLER TEIL	86
8. Analytik und allgemeine Arbeitsmethoden	86
9. Pyrido[2,3,4- <i>kl</i>]acridin-Alkaloide aus <i>Calliactis parasitica</i>	89
9.1. Probenmaterial	89
9.2. Isolierung	89
9.3. Calliactin [(<i>S</i>)- 54]	90
9.4. 11-Dehydrocalliactin (55)	91
9.5. 3-Hydroxyascididemin (56)	92
10. Versuchsvorschriften und experimentelle Daten zu Kapitel 6	93
10.1. Synthesevariante A	93
10.1.1. 5'-Methoxy-2'-nitroacetophenon (64)	93
10.1.2. 2'-Amino-5'-methoxyacetophenon (65)	95
10.1.3. 2-(4-Methylphenylthio)benzo-1,4-chinon (68)	96
10.1.4. 2-(2-Acetyl-4-methoxyanilino)-5-(4-methylphenylthio)benzo-1,4-chinon (69) und 7-Methoxy-2-(4-methylphenylthio)-9-methyl-acridin-1,4-dion (70)	97
10.1.5. 10-Methoxy-4-(4-methylphenylthio)-pyrido[2,3,4- <i>kl</i>]acridin-6-on (71)	99
10.1.6. 4-Amino-10-methoxy-pyrido[2,3,4- <i>kl</i>]acridin-6-on (72)	100
10.1.7. 3-(10-Methoxy-6-oxo-6 <i>H</i> -pyrido[2,3,4- <i>kl</i>]acridin-4-ylamino)propion- säureethylester (73)	101
10.1.8. 3-(10-Methoxy-6-oxo-6 <i>H</i> -pyrido[2,3,4- <i>kl</i>]acridin-4-ylamino)propion- säure (74)	102
10.2. Synthesevariante B	103
10.2.1. <i>N</i> _b -Trifluoracetyl-5-methoxytryptamin (77)	103
10.2.2. <i>N</i> -Formyl-4-methoxy-2-(3-trifluoracetylaminopropionyl)anilin (78)	104
10.2.3. 4-Methoxy-2-(3-trifluoracetylaminopropionyl)anilin (79)	105
10.2.4. <i>N</i> -Trifluoracetyl-2,5-dimethoxyanilin (85)	107
10.2.5. <i>N</i> -Trifluoracetyl-4-brom-2,5-dimethoxyanilin (86)	108

INHALTSVERZEICHNIS

10.2.6.	4-Brom-2,5-dimethoxyanilin (87).....	109
10.2.7.	2,4,5-Trimethoxynitrobenzol (89).....	110
10.2.8.	2,4,5-Trimethoxyanilin (90).....	111
10.2.9.	Synthese von 3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäureestern.....	111
10.2.9.1.	3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäuremethylester (92).....	112
10.2.9.2.	3-(2,4,5-Trimethoxyanilino)propionsäuremethylester (93).....	113
10.2.9.3.	3-(4-Chlor-2,5-dimethoxyanilino)propionsäuremethylester (94).....	114
10.2.10.	Synthese von 3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäuren.....	114
10.2.10.1.	3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäure (95).....	115
10.2.10.2.	3-(2,4,5-Trimethoxyanilino)propionsäure (96).....	116
10.2.10.3.	3-(4-Chlor-2,5-dimethoxyanilino)propionsäure (97).....	117
10.2.11.	Synthese von <i>N</i> -Tosyl-3-(2,5-dimethoxyanilino)propionsäureestern.....	117
10.2.11.1.	<i>N</i> -Tosyl-3-(2,5-dimethoxyanilino)propionsäuremethylester (98).....	118
10.2.11.2.	<i>N</i> -Tosyl-3-(2,4,5-trimethoxyanilino)propionsäuremethylester (99).....	119
10.2.11.3.	<i>N</i> -Tosyl-3-(4-chlor-2,5-dimethoxyanilino)propionsäuremethyl- ester (100).....	120
10.2.12.	Synthese von <i>N</i> -Tosyl-3-(2,5-dimethoxyanilino)propionsäuren.....	121
10.2.12.1.	<i>N</i> -Tosyl-3-(2,5-dimethoxyanilino)propionsäure (101).....	121
10.2.12.2.	<i>N</i> -Tosyl-3-(2,4,5-trimethoxyanilino)propionsäure (102).....	122
10.2.12.3.	<i>N</i> -Tosyl-3-(4-chlor-2,5-dimethoxyanilino)propionsäure (103).....	123
10.2.13.	<i>N</i> -Tosyl-5,8-dimethoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -chinolin-4-on (104).....	124
10.2.14.	Synthese von 5,8-Dimethoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -chinolin-4-onen.....	125
10.2.14.1.	5,8-Dimethoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -chinolin-4-on (105).....	125
10.2.14.2.	5,6,8-Trimethoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -chinolin-4-on (106).....	126
10.2.14.3.	6-Chlor-5,8-dimethoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -chinolin-4-on (107).....	127
10.2.15.	5,8-Dihydroxy-1 <i>H</i> -chinolin-4-on (109).....	128
10.2.16.	5-Hydroxy-8-methoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -chinolin-4-on (110).....	129
10.2.17.	5,8-Dihydroxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -chinolin-4-on (111).....	130
10.2.18.	2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -chinolin-4,5,8-trion (108).....	131
10.2.19.	6-[4-Methoxy-2-(3-trifluoracetylaminopropionyl)anilino]-2,3-dihydro- 1 <i>H</i> -chinolin-4,5,8-trion (112).....	132
10.2.20.	5-Methoxy-13 <i>H</i> -1,8,13-triaza-benzo[<i>fg</i>]-naphthacen-9,10-dion (113).....	133

INHALTSVERZEICHNIS

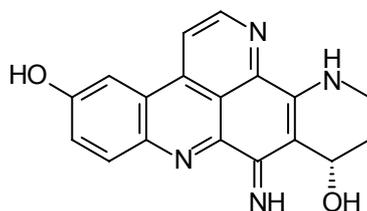
11. Versuchsvorschriften und experimentelle Daten zu Kapitel 7.....	135
11.1. Chinolin-5,8-dion (36)	135
11.2. 6-(2-Acetyl-4-methoxyanilino)chinolin-5,8-dion (120).....	136
11.3. 9-Methoxy-11-methyl-1,6-diaza-naphthacen-5,12-dion (121)	137
11.4. 6-[4-Methoxy-2-(3-trifluoracetylaminopropionyl)anilino]chinolin-5,8- dion (123)	139
11.5. 3-Methoxyascididemin (122)	140
11.6. 3-Hydroxyascididemin (56)	141
ANHANG	143
12. Abkürzungsverzeichnis	143
13. Literaturverzeichnis.....	146

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit widmet sich der Isolierung, Strukturaufklärung und Synthese von Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-Alkaloiden aus *Calliactis parasitica*, einer in Mittelmeer und Atlantischem Ozean lebenden Seeanemone.

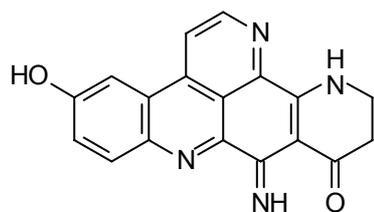
- Isolierung und Strukturaufklärung von Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-Alkaloiden

Im Mittelpunkt der Untersuchungen steht die Aufklärung der Struktur von Calliactin [(*S*)-**54**], eines bereits im Jahr 1940 erstmals beschriebenen Farbstoffes. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration von Calliactin [(*S*)-**54**] erfolgt auf Grundlage CD- und VCD-spektroskopischer Messungen. Durch Vergleich von experimentell ermittelten und berechneten CD- bzw. VCD-Spektren lässt sich Calliactin [(*S*)-**54**] die (*S*)-Konfiguration zuweisen.



(*S*)-**54**

Neben Calliactin [(*S*)-**54**] wird die Isolierung und Charakterisierung zweier neuer Naturstoffe, 11-Dehydrocalliactin (**55**) und 3-Hydroxyascididemin (**56**), aus *Calliactis parasitica* beschrieben. Beide Verbindungen stellen formal Oxidationsprodukte von Calliactin [(*S*)-**54**] dar.



55



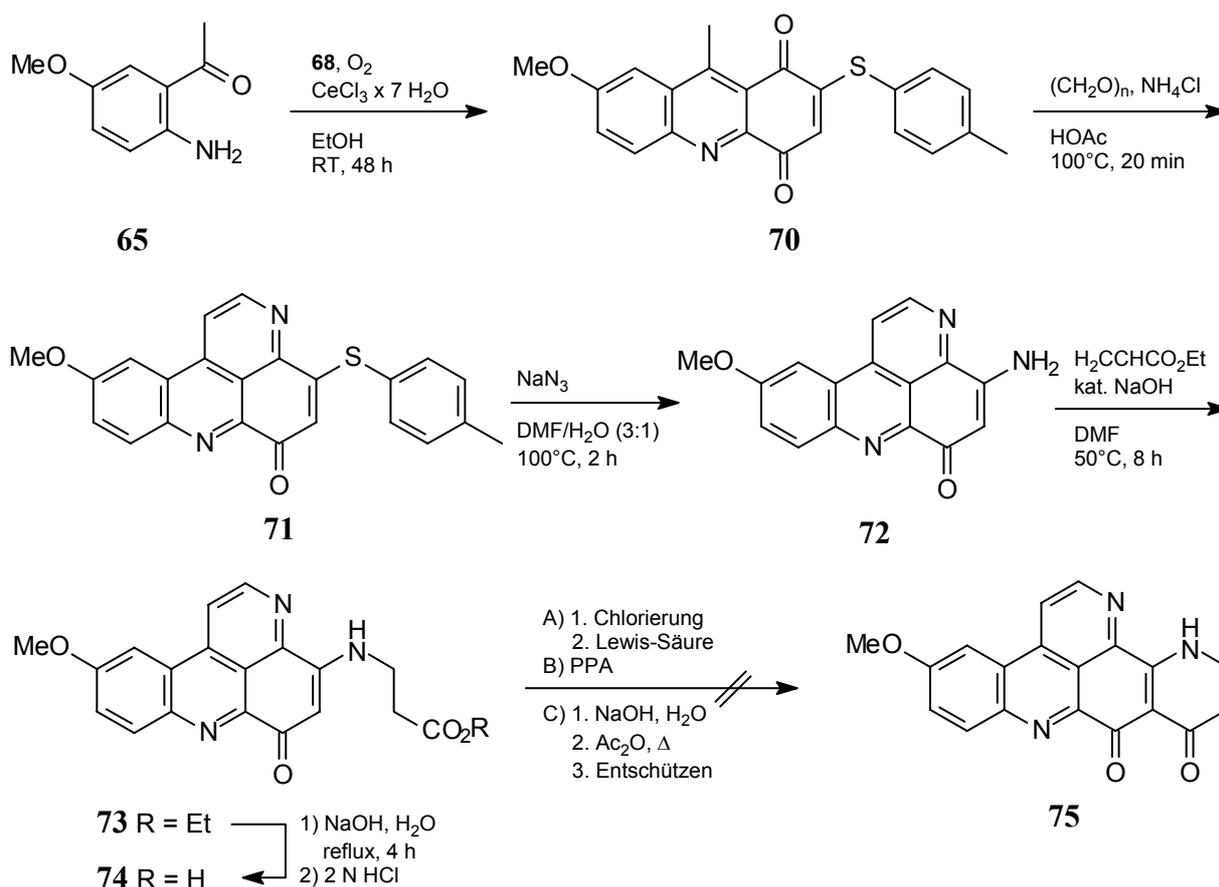
56

ZUSAMMENFASSUNG

- Versuche zur Synthese von Calliactin [(*S*)-**54**] und 11-Dehydrocalliactin (**55**)

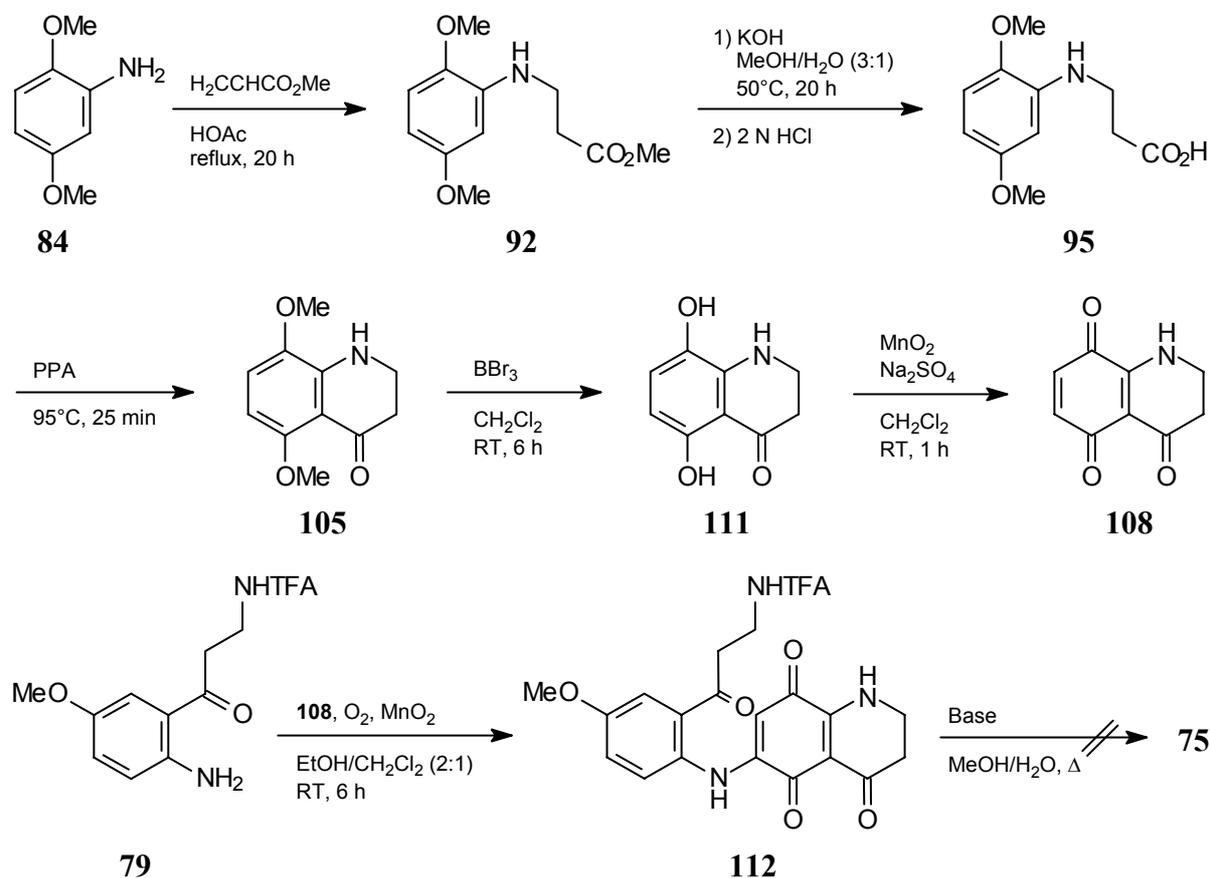
Basierend auf retrosynthetischen Überlegungen werden zwei unterschiedliche Ansätze zur Darstellung von Calliactin [(*S*)-**54**] und 11-Dehydrocalliactin (**55**) verfolgt.

Die erste Sequenz beschreibt einen Aufbau des partiell gesättigten, pentacyclischen Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-Grundkörpers beider Naturstoffe ausgehend von einem vorab synthetisierten tetracyclischen Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-Gerüst. Zentrale Zwischenstufe der Synthese ist Verbindung **72**, welche die gezielte Einführung einer Propionsäure-Seitenkette gestattet. Die Synthesesequenz scheitert an der abschließenden intramolekularen Cyclisierung der Carbonsäure **74**.



Eine zweite Variante beschreibt einen biomimetischen Ansatz zum Aufbau des Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-Skeletts. Zentrale Schritte dieser Sequenz sind die Darstellung des Trions **108** sowie dessen oxidative Verknüpfung mit dem Kynuramin-Derivat **79**. Eine

nachfolgende intramolekulare Cyclisierung des Aminochinons **112** unter Ausbildung des pentacyclischen Alkaloids **75** wird unter den bisher untersuchten Reaktionsbedingungen nicht erzielt.

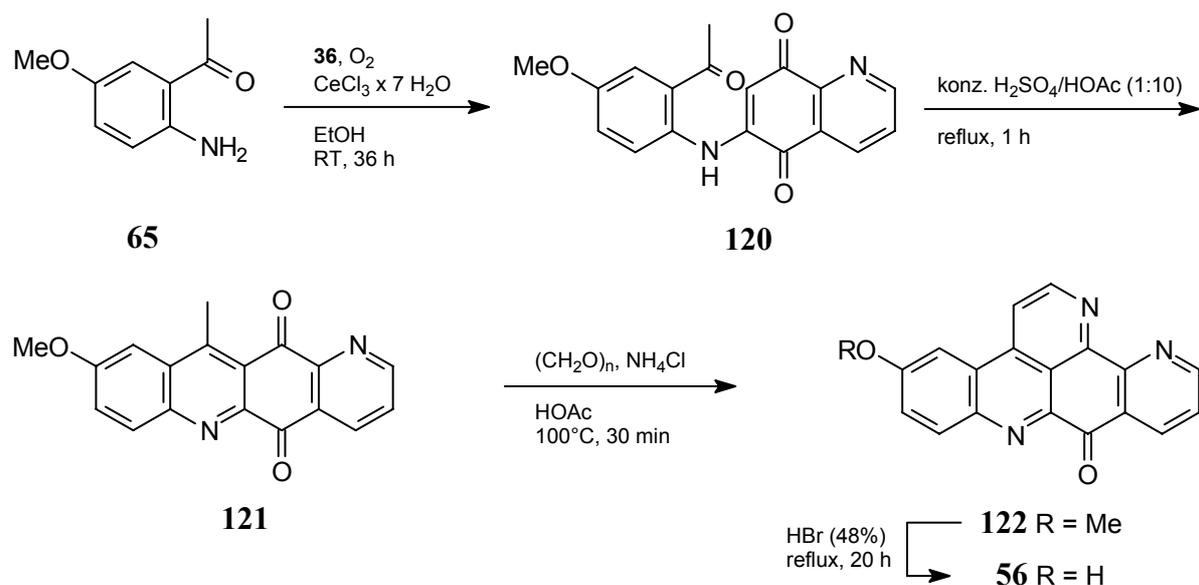


- Totalsynthese von 3-Hydroxyascididemin (**56**)

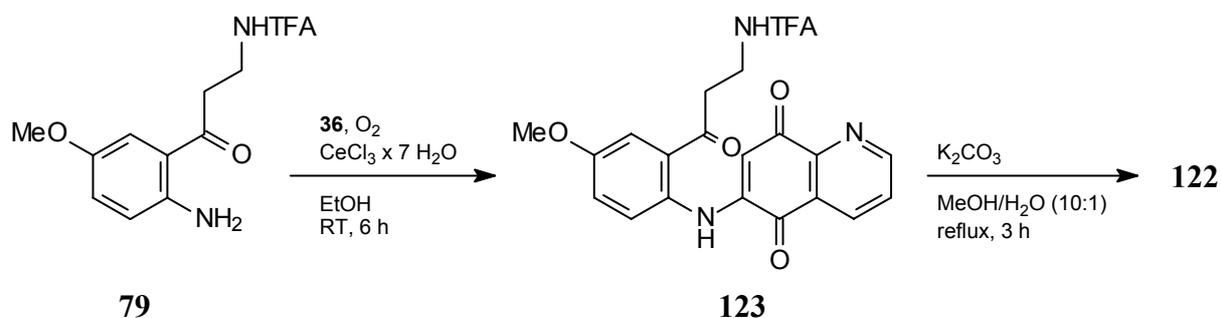
Für eine Totalsynthese von 3-Hydroxyascididemin (**56**) bieten sich auf Grundlage retrosynthetischer Überlegungen zwei Synthesestrategien an. Die beiden Sequenzen unterscheiden sich in der Wahl des verwendetenamins; als Chinon-Komponente dient jeweils Chinolin-5,8-dion (**36**).

Die erste Sequenz basiert auf der oxidativen Aminierung von **36** mit 2'-Amino-5'-methoxyacetophenon (**65**). Cyclisierung der erhaltenen Aminochinon-Zwischenstufe **120**, nachfolgende Anellierung eines Pyridinrings, sowie Entschützen der phenolischen Hydroxygruppe ermöglicht die Darstellung von **56** in einer vierstufigen Reaktionsfolge.

ZUSAMMENFASSUNG



Eine biomimetische Variante der Totalsynthese von 3-Hydroxyascididemin (**56**) beruht auf der oxidativen Verknüpfung des Kynuramin-Derivats **79** mit **36**. Anschließende intramolekulare Kondensation sowie Oxidation des Aminochinons **123** liefert das pentacyclische Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin **122**, aus welchem durch Etherspaltung **56** erhalten wird.



Ein Vergleich der analytischen Daten von Syntheseprodukt und Naturstoff belegt die Übereinstimmung beider Verbindungen. Auf diese Weise wird die Struktur des aus *Calliactis parasitica* isolierten Naturstoffs 3-Hydroxyascididemin (**56**) bestätigt.

ALLGEMEINER TEIL

1. Marine Naturstoffe

Nahezu drei Viertel der Erdoberfläche sind von Wasser bedeckt. Die Ozeane stellen die Heimat unzähliger Lebensformen dar, von denen für viele Spezies kein Gegenstück in der terrestrischen Welt existiert. Diese Tatsache verleiht dem marinen Lebensraum als Quelle neuer Naturstoffe enormes Potential, das jedoch erst in den vergangenen drei Jahrzehnten zunehmend wahrgenommen und ausgeschöpft wird. Eine Statistik des Nationalen Krebsforschungsinstitutes der USA (NCI) macht die Ausnahmestellung mariner Tiere im Vergleich zu anderen, insbesondere terrestrischen, Organismen deutlich (Abbildung 1). Gemäß vorklinischer Studien ist demnach der prozentuale Anteil cytotoxischer Proben an der Gesamtzahl getesteter Proben bei marinen Tieren (~ 1.92%) etwa sechsmal so hoch wie beispielsweise bei terrestrischen Pflanzen (~ 0.30%).^[1]

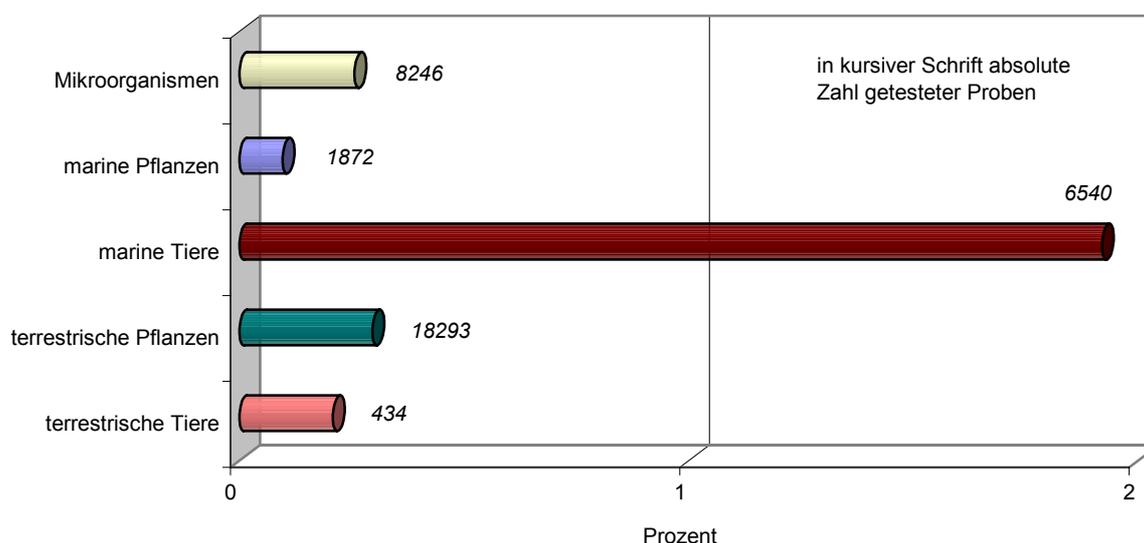
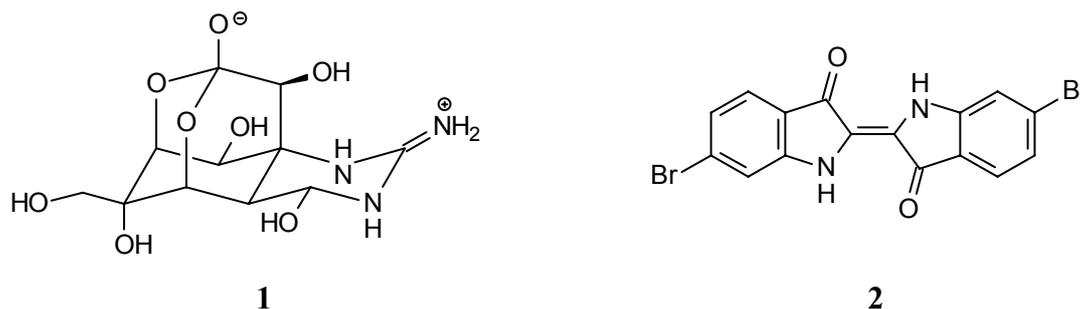


Abbildung 1: Organismische Verteilung cytotoxischer Proben in vorklinischen Untersuchungen des U. S. National Cancer Institute (NCI)^[1]

1.1. Historische Entwicklung

Tatsächlich dienten, historisch betrachtet, in erster Linie terrestrische Pflanzen dem Menschen als Nahrung oder zur Herstellung von Medizin, Farbstoffen oder auch Düften. Eine Statistik, nach welcher im Jahr 1989 25% aller pharmazeutisch vertriebenen Produkte auf pflanzlichen Wirkstoffen, sowie zusätzliche 12% auf mikrobiologisch produzierten Naturstoffen, basierten, belegt diese Entwicklung.^[2] Trotz einer vergleichsweise geringen ethnomedizinischen Geschichte sind jedoch auch Eigenschaften bzw. Wirkungsweise einer Reihe mariner Organismen bereits seit dem Altertum bekannt. So zierte der Kugelfisch *Tetraodon stellatus*, als Symbol des Todes, bereits vor mehr als 4500 Jahren die Katakomben der Pharaonen. Die tödliche Wirkung beruht auf dem Nervengift Tetrodotoxin (**1**), das sich in verschiedenen Organen des Fisches anreichert. Erst vor wenigen Jahren konnten eine Reihe einzelliger mariner Bakterien als eigentliche Produzenten der Verbindung identifiziert werden.^[3,4]



Ein anderes Naturphänomen marinen Ursprungs beschreibt bereits die Bibel. So findet sich im Alten Testament die wohl älteste Aufzeichnung des toxischen Effekts einer Dinoflagellaten-Blüte: „Da verwandelte sich alles Nilwasser in Blut. Die Fische im Nil starben, und der Nil stank, so dass die Ägypter kein Nilwasser mehr trinken konnten. Das Blut gab es in ganz Ägypten“ (Exodus 7: 20-21).

Das älteste kommerziell genutzte und bekannteste marine Naturstoffprodukt ist jedoch der Tyrische Purpur. Tyrischer Purpur besteht hauptsächlich aus 6,6'-Dibromindigo (**2**) und wurde in der Antike von den Phöniziern vertrieben, die den Farbstoff aus der Schnecke *Murex brandaris* isolierten. Aufgrund seines enormen Wertes – 12000 Organismen waren nötig, um 1.5 g Purpur zu erhalten – galt der Farbstoff als Zeichen königlicher Macht oder war Bestandteil religiöser Zeremonien. Da die Purpurfarbstoffe aus einem farblosen Sekret (substituierte 6-Bromindoxylsulfate) der Schnecke durch Einwirken von Arylsulfatasen,

Sauerstoff und Licht gewonnen werden, stellt die Produktion von Tyrischem Purpur gleichzeitig die wahrscheinlich älteste bekannte photochemische Reaktion dar. Darüber hinaus scheint 6,6'-Dibromindigo (**2**) die erste Verbindung marinen Ursprungs zu sein, deren Struktur mittels Synthese bestimmt wurde.^[5]

In den darauf folgenden Jahrhunderten geriet das Wissen der antiken Zivilisationen in Vergessenheit. Erst mit Beginn des 20. Jahrhunderts begannen sporadische Arbeiten auf dem Gebiet der marinen Naturstoffe mit der Isolierung von Steroiden aus Schwämmen und anderen marinen Organismen.^[6,7,8] Ab 1935 wurden auch stickstoffhaltige Metaboliten Bestandteil eingehender Untersuchungen.^[9] Jedoch erst mit der Isolierung zweier neuer Prostaglandin-Derivate aus *Plexaura homonella*, einer karibischen Gorgonie, im Jahr 1969 durch WEINHEIMER^[10] gewannen marine Naturstoffe für die pharmazeutische Industrie an Bedeutung. Zu dieser Zeit war das Interesse an den physiologischen Eigenschaften der Prostaglandine enorm, die Verfügbarkeit der Verbindungen aus anderen natürlichen Quellen oder mittels Synthese indessen noch gering. Die bemerkenswert hohe Konzentration an Prostaglandinen in *Plexaura* bereitete somit den Weg, marine Organismen als alternative Quelle für die Gewinnung wertvoller Naturstoffe zu betrachten.^[11]

1.2. Pharmakologisches Potential

Mit der Entwicklung neuer Technologien, speziell im Bereich der Analytik (NMR, HPLC, LC/MS, etc.), wurde die Grundlage für Detektion, Isolierung und Identifizierung von Sekundärmetaboliten in immer geringeren Mengen gelegt. In den vergangenen 30 Jahren wurden seitdem mehr als 7000 Verbindungen marinen Ursprungs beschrieben.^[11] Viele dieser Verbindungen besitzen einzigartige Strukturen, die keinerlei Ähnlichkeit mit terrestrischen Naturstoffen aufweisen.^[12] Die meisten marinen Naturstoffe stammen aus Algen und Invertebraten. Innerhalb der Gruppe der wirbellosen Tiere zählen Schwämme und Coelenteraten (Hohltiere) zu den am besten untersuchten Spezies. Speziell Schwämme dienen aufgrund der Diversität^[13] und biologischen Aktivität^[1,14] (Abbildung 2, Stamm Porifera) ihrer Inhaltsstoffe, sowie einer vergleichsweise einfachen Zugänglichkeit, als bevorzugte Forschungsobjekte. Die strukturelle Komplexität und hohe Konzentration der aus Schwämmen isolierten Metaboliten lässt vermuten, dass diese Verbindungen wichtige

ökologische Funktionen übernehmen.^[15,16] Hierzu zählen beispielsweise der Schutz vor Mikroorganismen oder ultravioletter Strahlung.^[15] Nachdem Schwämme als sessile Lebewesen mit weichem Körper für eine Vielzahl räuberischer Organismen eine einfache Beute darstellen, besteht die wichtigste Funktion dieser Metaboliten jedoch vermutlich in der Abwehr potentieller Fressfeinde.^[15,16]

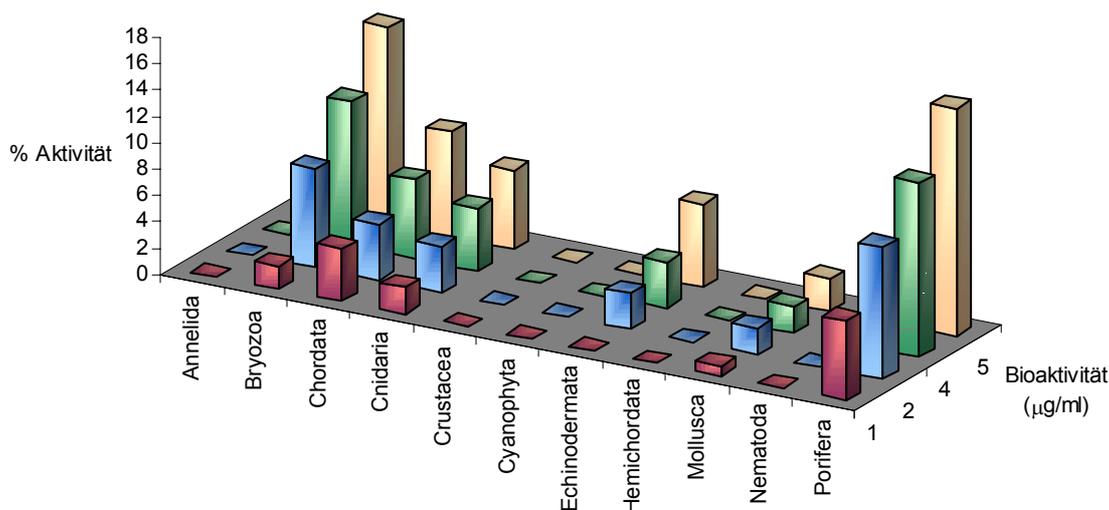
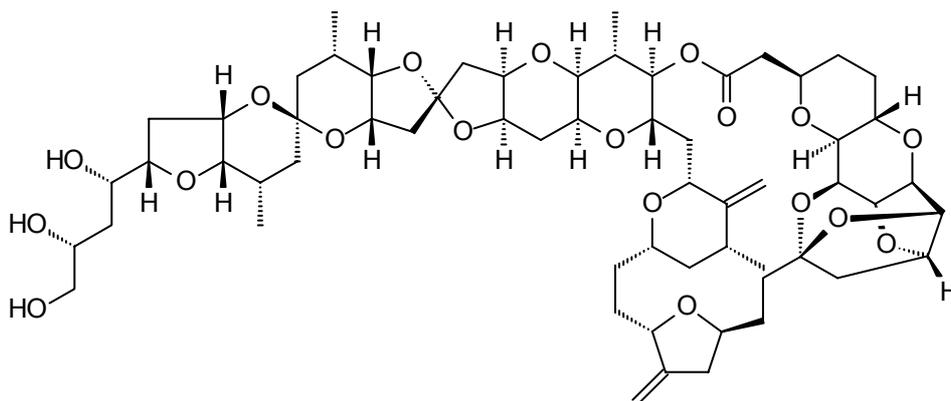


Abbildung 2: Cytotoxizität von Proben in vorklinischen Untersuchungen des U. S. National Cancer Institute (NCI), angeordnet nach Stämmen mariner Organismen^[1]

Eine der strukturell und hinsichtlich einer medizinischen Applikation interessantesten Verbindungen aus Schwämmen ist Halichondrin B (**3**). Dieser erstmals von HIRATA^[17] aus *Halichondria okadai* isolierte Polyether besitzt selektive Aktivität gegenüber Eierstock- und Hautkrebs sowie verschiedenen Formen von Leukämie und befindet sich derzeit in der präklinischen Phase.^[18,19]

Um den Bedarf an Halichondrin B (**3**) für klinische Testungen zu decken, wird die Verbindung derzeit in Aquakultur aus *Lissodendoryx* sp. gewonnen.^[1] Dieser seltene neuseeländische Tiefseeschwamm zeigt unter geeigneten Hälterungsbedingungen schnelles Wachstum (bis zu 5000% monatlich)^[20] und enthält die mehr als zehnfache Menge an Halichondrinen im Vergleich zu anderen Schwämmen mit identischen Inhaltsstoffen.^[21]



3

Aufgrund der Tatsache, dass die Halichondrine aus einer Reihe geographisch und biologisch hoch diverser Schwämme isoliert wurden,^[17,21,22,23] erscheint die Biosynthese dieser Polyether durch Schwammzellen selbst dennoch eher unwahrscheinlich.^[21] Vielmehr könnten die Halichondrine, auch aufgrund der Ähnlichkeit zu anderen von Dinoflagellaten produzierten Toxinen, Stoffwechselprodukte von Symbionten darstellen, oder durch Filtration im Rahmen der Nahrungsaufnahme in den Organismus gelangen.^[18,21]

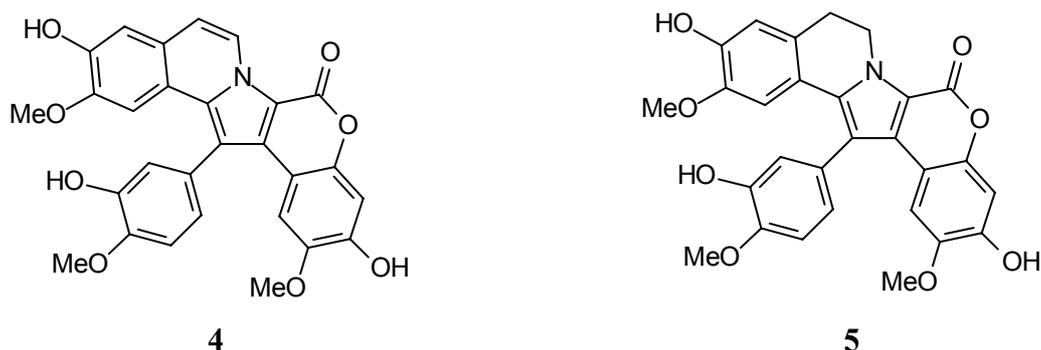
Obwohl Schwämme bei der Isolierung neuer Metaboliten aus marinen Organismen unverändert eine herausragende Stellung besitzen, wurden in den letzten Jahren zunehmend auch aus Mollusken (Stamm Mollusca), Bryozoen (Stamm Bryozoa) und Ascidien (Stamm Chordata) bioaktive Verbindungen mit cytotoxischen Eigenschaften erhalten.

Die Lamellarine, polyaromatische Pyrrol-Alkaloide mit bemerkenswerten pharmakologischen Eigenschaften, wurden erstmals 1985 von ANDERSEN^[24] aus einem prosobranchen Mollusken der Gattung *Lamellaria* isoliert. Tatsächlich entstammt die Mehrheit der aus Weichtieren isolierten Metaboliten den jeweiligen Nahrungsquellen der Mollusken.^[25] Da andererseits Tunikaten als Hauptnahrungsquelle für die meisten Weichtiere dienen,^[26] ist die Isolierung weiterer Lamellarine aus Ascidien^[27] oder Schwämmen^[28] als Beweis des biosynthetischen Ursprungs dieser Verbindungsklasse anzusehen.

Bis zum heutigen Tag sind mehr als 30 natürliche Vertreter der Lamellarine bekannt. Neben cytotoxischen und immunomodulatorischen Eigenschaften^[27b] besitzen einige der Verbindungen die Fähigkeit zur Hemmung der Zellteilung,^[24] was die Lamellarine hinsichtlich einer Anwendung in der Tumorforschung von Interesse erscheinen lässt. Lamellarin N (4) gehört

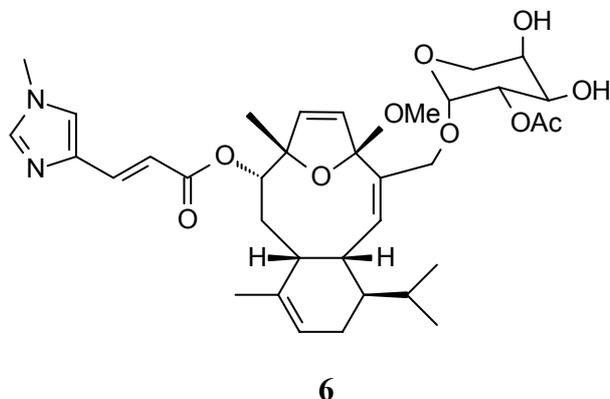
zu antimittotischen Verbindungen des Typs IV, welche eine Disorganisation der Mikrotubuli (Spindelfasern) bewirken.^[1] Da den Mikrotubuli im Rahmen der Zellteilung eine entscheidende Rolle zufällt, und sich andererseits Krebszellen häufig teilen, sind letztere besonders anfällig für Substanzen, welche die Mikrotubuli in ihrer Wirkung beeinträchtigen.

In Anbetracht der Tatsache, dass pharmakologisch wertvolle Metaboliten in der Regel nur in sehr geringen Mengen aus den entsprechenden Ursprungsorganismen isoliert werden, und Aquakultur nur in wenigen Ausnahmefällen möglich erscheint, erfordert die potentielle Anwendung einzelner Verbindungen oder Verbindungsklassen im Bereich der Krebsforschung eine schnelle und effiziente Zugänglichkeit mittels Synthese. Die erstmalige Synthese von Verbindungen des Lamellarin-Typs wurde im Jahr 1997 von STEGLICH^[29] vorgestellt. Die eleganten biomimetischen Totalsynthesen von Lamellarin G-trimethylether^[29] und Lamellarin L (**5**)^[30] sollten eine breite Anwendung dieser Verbindungsklasse mariner Naturstoffe gewährleisten.



Eine Verbindung mit ungewöhnlichem Kohlenstoffgerüst ist Eleutherobin (**6**). Dieses von LINDEL^[31] aus einer seltenen Weichkoralle (*Eleutherobia*-Spezies, möglicherweise *E. albiflora*) isolierte Diterpen-Glykosid besitzt ausgeprägte Cytotoxizität gegenüber einer Vielzahl von Tumorzelllinien. Mechanistisch betrachtet beruht diese Aktivität vermutlich auf den antimittotischen Eigenschaften der Substanz. Wie Paclitaxel (Taxol[®]) gehört Eleutherobin (**6**) zu antimittotischen Verbindungen des Typs III,^[1] welche die Polymerisierung der Mikrotubuli aus Tubulindimeren fördern und die Mikrotubuli durch Hemmung ihrer Depolymerisierung stabilisieren.^[32] Nachdem der Bedarf an Eleutherobin (**6**) die aus natürlichen Ressourcen zur Verfügung stehenden Mengen (0.01-0.02% des Trockengewichts)^[33] um ein Vielfaches übersteigt, sind die von NICOLAOU^[34] und

DANISHEFSKY^[35] vorgestellten Totalsynthesen der Verbindung für weitere Untersuchungen der biochemischen Eigenschaften von entscheidender Bedeutung.



1.3. Industrielle Applikation

Anhand der vorangehenden Beispiele wird deutlich, dass marine Naturstoffe überwiegend Anwendung im pharmazeutischen Sektor finden. Eine Statistik, nach welcher in den Jahren 1969-1995 insgesamt 134 Patente in diesem Bereich angemeldet wurden, bekräftigt die Beobachtung (Abbildung 3).^[36]

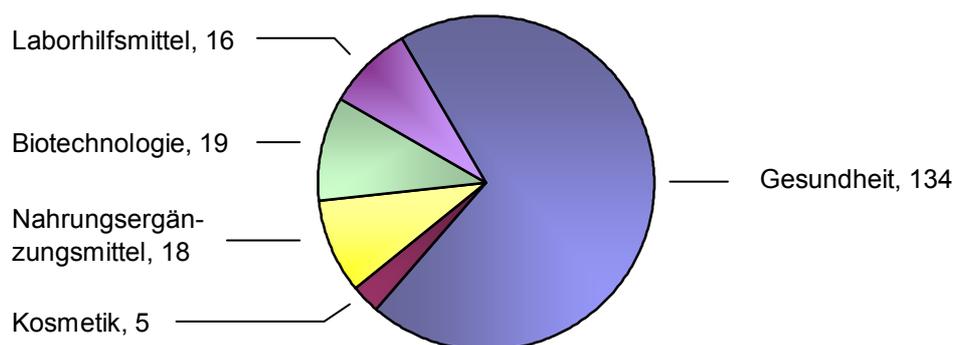


Abbildung 3: Industrielle Applikation mariner Naturstoffe zwischen 1969 und 1995: Anzahl angemeldeter Patente nach Anwendungsgebiet

Dies entspricht, bezogen auf die Gesamtzahl angemeldeter Patente auf Basis mariner Wirkstoffe, einer Quote von 70%. Weitere industrielle Applikationen umfassen biotechnologische Produkte, Nahrungsergänzungsmittel und Kosmetikartikel.

Innerhalb des Gesundheitssektors entfallen mit 46% knapp die Hälfte aller Patente auf antitumoral wirkende Verbindungen, weitere 20% auf Substanzen mit antiviralen Eigenschaften (Abbildung 4).^[36] Patentschriften mit antibakteriellen, antifungalen oder analgetischen Wirkstoffen sind lediglich in untergeordnetem Maße vertreten.

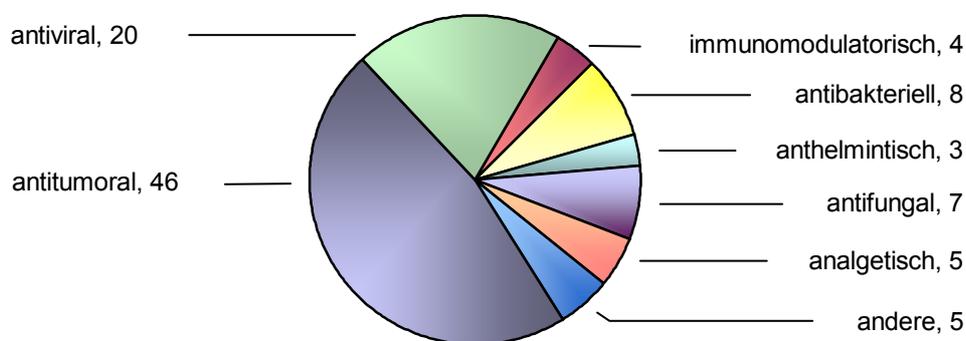


Abbildung 4: Industrielle Applikation mariner Naturstoffe zwischen 1969 und 1995: prozentuale Verteilung von Patentschriften im Gesundheitssektor nach Wirkungsweise

2. Aktinien

„Im Aquarium sind die Anemonen die dankbarsten Tiere. Der Wechsel ihrer Gestalt, die prachtvollen Farben – mit Recht nennt sie der Italiener Fiori (Blumen) – machen sie zur schönsten Zierde. In England hat sich deshalb auch ein ordentlicher Handel mit diesen Tieren herangebildet. Die Käufer sind meist Damen; sie haben auf ihren Blumentischchen ein kleines Aquarium, und da pflegen, hätscheln und füttern sie ihre Actinien mit ebenso großer Zärtlichkeit, wie bei uns die schönen Kinder ihre Nelken und Rosen auf dem Fensterbrett.“ Seit der Niederschrift dieser Zeilen von JÄGER^[37] vor mehr als 90 Jahren haben Aktinien nichts an ihrer Faszination eingebüßt, die Gründe hierfür sind heutzutage freilich anderer Natur. Seeanemonen stellen marine, überwiegend sessile, Lebewesen dar, deren wissenschaftlicher Name sich aus dem Griechischen von „aktis“ bzw. „aktinos“ (ἀκτίς, ἀκτίνοϛ = Strahl) ableitet und eine Radiärstruktur beschreibt. Sessile Lebewesen besiedeln häufig Ökosysteme, in denen Organismen unterschiedlichster Klassen und Ordnungen auf engstem Raum zusammenleben. Der starke Konkurrenzdruck inner- und außerhalb einer Art, wie auch der Schutz vor Fraßfeinden und bakteriellem oder pilzigem Überwuchs, erfordert in diesem Zusammenhang die Entwicklung eines Arsenal an mehr oder weniger giftigen Naturstoffen. Auf diese Weise sind Schwämme, Tunikaten, Bryozoen oder auch Aktinien für die Gewinnung neuer biologisch aktiver Verbindungen höchst attraktiv.

2.1. Taxonomie

Die wichtigste Grundlage der modernen Aktiniensystematik bildet eine Monographie der Brüder HERTWIG^[38] aus dem Jahr 1879, in welcher erstmals ein anschauliches Bild des histologischen Aufbaus des Aktinienkörpers vermittelt wird. Das für die Systematik bedeutendste Ergebnis ihrer Untersuchungen fassten die Autoren in folgenden Worten zusammen: „Bei der Einteilung der Anthozoen sind die Septen in erster Linie zu berücksichtigen, aber weniger die Zahl als vielmehr der Bau, die Anordnung derselben um das Schlundrohr und ihre Entwicklung.“

Die praktische Anwendung dieses durch anatomische Studien gewonnenen Leitsatzes auf die Klassifikation brachte die Bearbeitung der Aktinien der Challenger-Expedition durch R. HERTWIG^[39] wenige Jahre später. Die in diesem Zusammenhang vorgenommene

Einteilung der Seeanemonen in sechs Ordnungen lässt einen enormen Fortschritt gegenüber dem System von HAACKE^[40] erkennen, da in ihr die selbständige Stellung der Zoantharia (Krustenanemonen) und Ceriantharia (Zylinderrosen) zum Ausdruck kommt. Weitere wichtige Modelle der Klassifizierung umfassen Werke von VAN BENEDEN,^[41] BOURNE^[42] und CARLGREN.^[43] Eine Einteilung, welche als Ursprung der modernen Aktiniensystematik gilt, findet sich in der Bearbeitung der Korallen von HICKSON.^[44] Hier wird eine Unterteilung sechsstrahliger Korallen (Hexacorallia) in sechs Ordnungen vertreten, die sich im Wesentlichen noch heute findet (z. B. KAESTNER,^[45] WESTHEIDE und RIEGER,^[46] STORCH und WELSCH^[47]).

Reich: **TIERE**

Unterreich: **METAZOA** (Vielzeller)

Stamm: **CNIDARIA** (Nesseltiere)

1. Klasse: SCYPHOZOA (Scheibenquallen)
2. Klasse: CUBOZOA (Würfelquallen)
3. Klasse: HYDROZOA
4. Klasse: **ANTHOZOA** (Blumen-, Korallentiere)
 1. Unterklasse: OCTOCORALLIA
 2. Unterklasse: **HEXACORALLIA**
 1. Ordnung: CERIANTHARIA (Zylinderrosen)
 2. Ordnung: MADREPORARIA (Stein-, Riffkorallen)
 3. Ordnung: CORALLIMORPHARIA
 4. Ordnung: ZOANTHARIA (Krustenanemonen)
 5. Ordnung: ANTIPATHARIA (Dornkorallen)
 6. Ordnung: **ACTINIARIA** (Aktinien, Seeanemonen)

Schema 1: Taxonomische Stellung der Actiniaria nach KAESTNER^[45]

2.2. Beschreibung

Seeanemonen gehören gemäß taxonomischer Einordnung zur Klasse der Anthozoa, die mit 4850-6000 Spezies das artenreichste Cnidaria-Taxon darstellen.^[45,46,47] Aktinien besiedeln im Meer alle Tiefenregionen vom Mesolitoral^[48] (Gezeitenzone) bis in Tiefseeegräben bei rund 10000 Metern Tiefe. Bei vermindertem Salzgehalt (Nebenmeere, Flussmündungen) nimmt die Artenzahl rasch ab. So leben in der Nordsee 15 Arten, in der westlichen Ostsee vier, im östlichen Teil gar keine Aktinien. Der größte Artenreichtum ist in tropischen Meeren zu finden, nach den Polen hin vermindert sich die Artenzahl.^[45]

Die meisten Anemonen leben auf Hartsubstraten wie Felsböden, Steinen, Muschel- oder Schneckenschalen. Andere Arten existieren hingegen in sandigem Sediment und ragen nur mit der Mundscheibe und den Tentakeln über die Oberfläche hinaus. Die Aktinien sind Karnivoren und passive Wasserstromfischer. Viele Arten sind makrophag. Mit ihren muskulösen, dicht mit Nesselzellen besetzten Tentakeln fangen vor allem größere Formen (z. B. *Actinia* oder *Calliactis*) Beutetiere wie Fische, Krebse oder Mollusken. Daneben gibt es die Gruppe der Mikrophagen, die sich, wie die meisten Nesseltiere, von Plankton und organischen Zellabfällen ernähren. Zusätzlich können Aktinien aus dem Seewasser selektiv gelöste Aminosäuren aufnehmen, wodurch ein Teil der Stoffwechselenergie gedeckt wird.^[45]

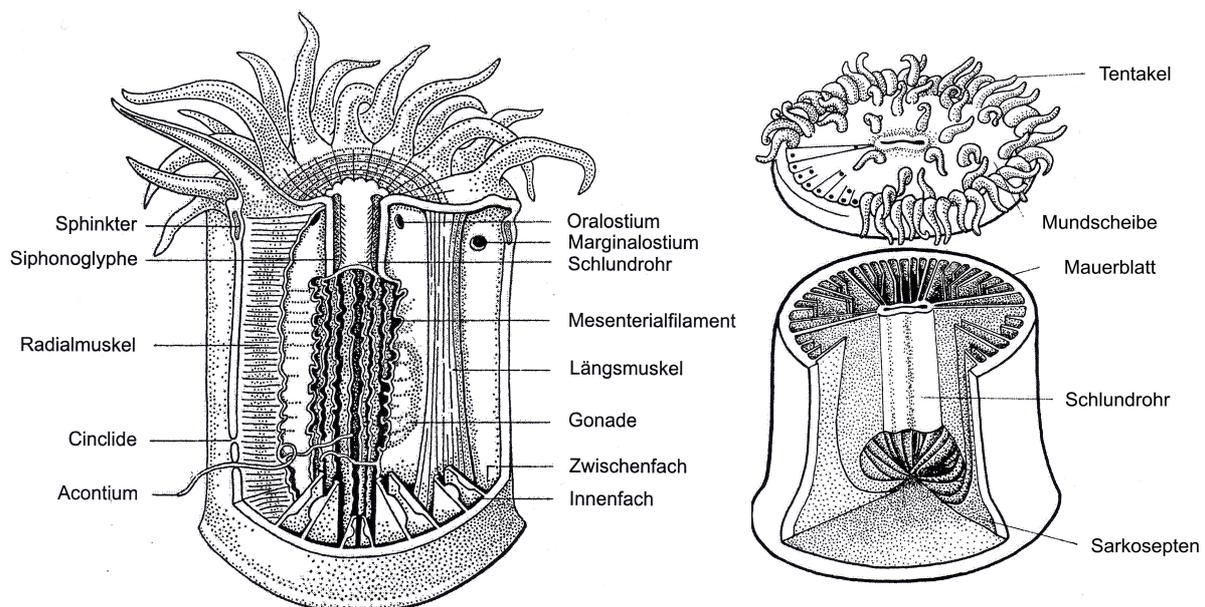


Abbildung 5: Schematischer Bau einer Aktinie. Aus KAESTNER^[45] bzw. STORCH und WELSCH^[47]

Bei den Aktinien handelt es sich um solitäre, sessile oder semisessile, skelettlose Formen, deren Körper die Gestalt eines gedrungenen oder schlanken Zylinders besitzt. Der Körper besteht aus einer Mundscheibe mit Mund und Tentakeln, dem Körperstamm sowie einer flachen Fußscheibe. Der Mund liegt inmitten der Mundscheibe und wird durch Ausbildung eines ectodermalen Schlundrohres (Pharynx) in die Tiefe versenkt. Die Tentakel umstehen den Mund in einem oder mehreren Kreisen, sind meist von schlanker, konischer Gestalt und selten verzweigt.^[45]

Die Körperwand besteht aus zwei Epithelien (Ecto- und Entoderm) und wird bei vielen Arten von feinen Poren, den Cincliden, durchbrochen. Diese gestatten einerseits den Austritt von Körperflüssigkeit bei einer plötzlichen Kontraktion des Tieres, zum anderen ermöglichen sie den Durchtritt der Acontien. Diese fadenförmigen Nesselorgane, die auf die Actiniaria beschränkt sind, sind dicht mit Nesselzellen besetzt. Sie werden bei Reizung durch die Cincliden oder den Mund ausgestoßen und bieten einen wirkungsvollen Schutz vor Feinden, zu denen vor allem Nacktschnecken zählen. Da eine aktive Flucht nur den wenigsten Anemonenarten möglich ist, findet neben der Absonderung von Acontien eine maximale Kontraktion des Körpers statt, indem der Flüssigkeitsinhalt des Gastralraumes vollständig ausgestoßen wird. Die Mundscheibe mit den kontrahierten Tentakeln wird dabei in den Mund eingezogen und bildet somit über dem Schlundrohr eine Tasche, die aus der oberen Körperwand generiert und von einem ringförmigen Schließmuskel (Sphinkter) verschlossen wird.^[45]

Kennzeichnend für den inneren Bau der Actiniaria ist die starke Kammerung durch zahlreiche vertikale Septen (Sarkosepten, Mesenterien). Während der Entwicklung treten zunächst acht, später weitere vier Protomesenterien auf, die mit der Wandung des Schlundrohres verwachsen. Sie begrenzen dadurch zwölf Kammern des Gastrovascularsystems.^[45]

Wie bei anderen Organismen vom Stamm der Cnidaria unterscheidet man bei der Fortpflanzung der Aktinien zwischen asexueller und sexueller Vermehrung. Die asexuelle Vermehrung spielt bei vielen Anemonenarten eine große Rolle und ist Ursache für die lokal oft dichten Bestände mit genetisch einheitlichen Populationen. Die ungeschlechtliche Vermehrung erfolgt in der Regel durch Längsteilung, Querteilung oder Laceration. Die

Längsteilung beginnt meistens am oralen Pol, seltener startet sie ausgehend vom aboralen Pol. Der Teilungsvorgang kann, je nach Art, in mehreren Stunden abgeschlossen sein oder bis zu mehreren Monaten dauern. Querteilung ist selten; sie wird nur bei einigen wenigen Arten wie *Gonactinia* oder *Anthopleura* beobachtet (Abbildung 6, A). Eine den Actiniaria eigentümliche asexuelle Vermehrung ist die Laceration, bei der sich kleine Teile der Fußscheibe abschnüren und zu einem vollständigen Polypen regenerieren (Abbildung 6, B). Bei *Bolocerooides*-Arten können auch einzelne Tentakel zu kleinen Aktinien regenerieren.^[45]

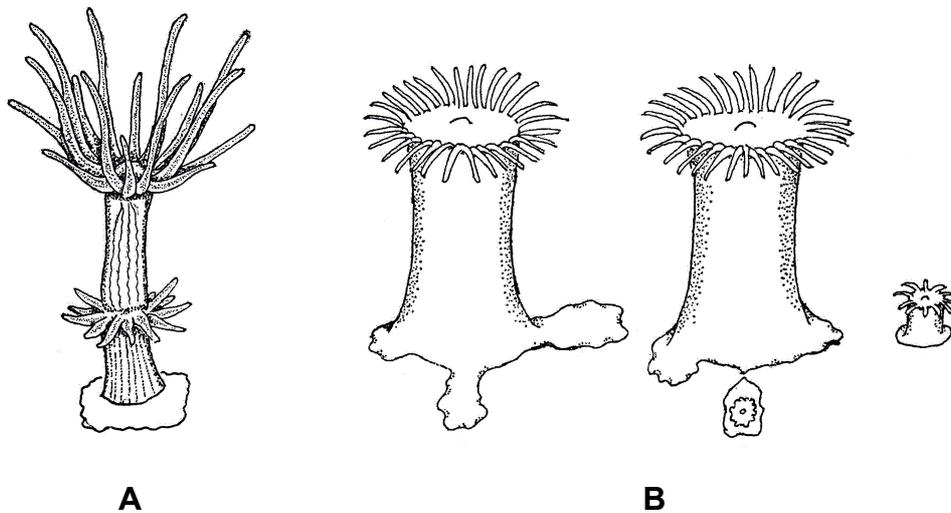


Abbildung 6: Asexuelle Fortpflanzung von Aktinien. Aus KAESTNER^[45]

Bei der sexuellen Vermehrung unterscheidet man zwischen getrenntgeschlechtlicher und zwittriger Art der Fortpflanzung. Die meisten Aktinien sind getrenntgeschlechtlich. Jedoch gibt es auch zwittrige Arten, bei denen männliche und weibliche Keimzellen im gleichen Mesenterium gebildet werden. Die entodermalen Keimzellen wachsen und reifen in einer Zwischenschicht der Mesenterien (Mesogloea) heran, welche Ectoderm (Epidermis) und Entoderm (Gastrodermis) verbindet (Abbildung 7, A). Sie werden durch Platzen des darüber liegenden Epithels frei und gelangen so in den Gastralraum, aus dem sie durch das Schlundrohr, in anderen Fällen durch Poren der Tentakelspitzen oder der Körperwand, ins freie Wasser ausgestoßen werden (Abbildung 7, B). Hier vollziehen sich Besamung und Entwicklung bis zur Planula (Abbildung 7, C), die sich nach einer kürzeren oder längeren

planktonischen Phase an einem geeigneten Substrat anheftet (Abbildung 7, D) und zur Adultform heranwächst (Abbildung 7, E).^[45]

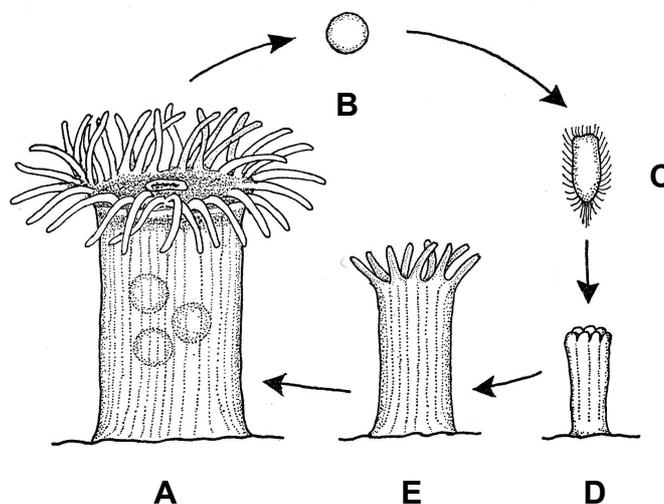


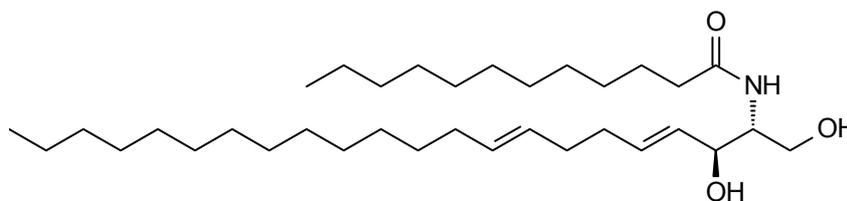
Abbildung 7: Lebenszyklus der Aktinien. Aus KAESTNER^[45]

2.3. Naturstoffe aus Aktinien

Die überwiegend sessile Lebensweise der Aktinien lässt vermuten, dass Seeanemonen, ähnlich den Schwämmen oder Tunikaten, eine Quelle biologisch aktiver Naturstoffe darstellen. Überraschenderweise sind aus den derzeit rund 1000 verschiedenen Aktinienarten^[45] jedoch nur relativ wenige Inhaltsstoffe bekannt. Neben einigen Polypeptiden wie RP II (aus *Radianthus paumotensis*)^[49] oder AS II (aus *Anemonia sulcata*),^[50] welche in der Regel eine neuro- oder cardiotoxische Wirkung aufweisen, sind nur wenige niedermolekulare Substanzen beschrieben.

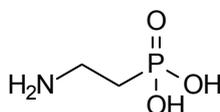
In einer der ersten Veröffentlichungen über Inhaltsstoffe aus Aktinien berichtet ACKERMANN^[51] über die Isolierung von Cholin, Homarin, Trigonellin und einer weiteren Base namens Anemonin aus *Anemonia sulcata*. Anemonin, dessen Name im Verlauf weiterer Studien in Zooanemonin abgeändert wurde,^[52] entspricht konstitutionell (1,3-Dimethylimidazolyl)essigsäurebetain.^[53]

Eine Verbindung gänzlich anderer Struktur, (+)-*erythro-N*-Lauroyldocosasphinga-4,8-dienin (**7**) wurde von CHEBAANE^[54] aus den Tentakeln des weit verbreiteten Coelenteraten *Anemonia sulcata* isoliert. Die absolute Konfiguration des Sphingosin-Derivats konnte durch Totalsynthese der Verbindung als (2*R*,3*S*) bestimmt werden.^[55]



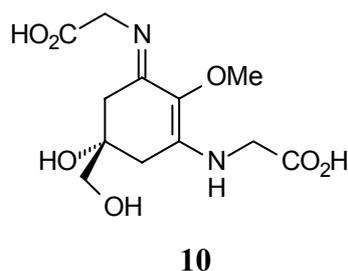
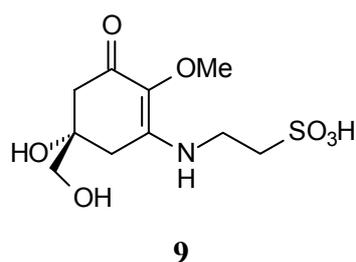
7

Ciliatin (**8**), von KITTREDGE^[56] aus *Anthopleura elegantissima* isoliert, stellte im Jahr 1962 die erste aus biologischem Material erhaltene Verbindung mit kovalenter Phosphor-Kohlenstoff-Bindung dar. Die Fixierung von Phosphor in einer kovalenten Verknüpfung mit Kohlenstoff dient dem Organismus vermutlich als Phosphorspeicher im Rahmen des Phosphorlipid-Metabolismus.

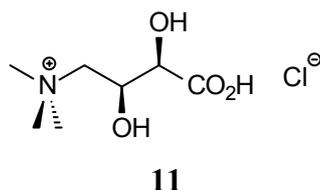


8

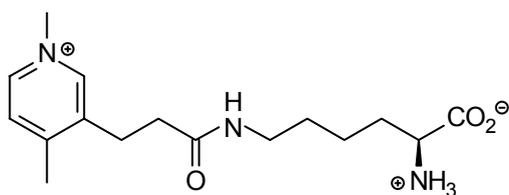
Mycosporine, stark fluoreszierende Cyclohexenone oder Cyclohexenimine, sind als Inhaltsstoffe zahlreicher Pilze^[57] und mariner Lebewesen^[57,58] bekannt. Durch Absorption im Spektralbereich zwischen 290-360 nm dienen sie sowohl Pilzen als auch Meeresorganismen als Schutz vor schädlicher UV-Strahlung.^[57,58] Zwei neue Vertreter dieser Verbindungsklasse, Mycosporin-Taurin (**9**) und Mycosporin-2 Glycin (**10**), konnten vor wenigen Jahren erstmals aus *Anthopleura elegantissima* isoliert werden.^[58]



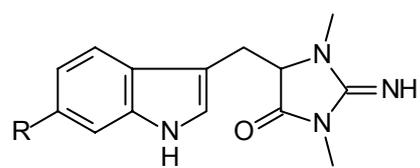
Eine weitere niedermolekulare Verbindung aus *Anthopleura elegantissima* wurde 1975 von HOWE^[59] entdeckt. Anthopleurin (**11**), ein Alarmpheromon, wird von verwundeten Spezies der Seeanemone ins Wasser abgegeben und veranlasst andere Tiere derselben Art, augenblicklich zu kontrahieren. Die effektive Konzentration, bei der eine Kontraktion der Aktinie einsetzt, liegt bei 10^{-10} mol/l. Eine Klärung der relativen und absoluten Stereochemie erfolgte mittels Totalsynthese der Verbindung durch TOLSTIKOV.^[60]



Untersuchungen zur Symbiose zwischen verschiedenen Arten von Aktinien und den korrespondierenden Anemonenfischen ermöglichten die Identifizierung weiterer Botenstoffe. So konnte MURATA^[61] aus *Radianthus kuekenthali* Amphikuemin (**12**) sowie eine Reihe von Dihydroaplysinopsinen (**13**) (R = Brom oder Wasserstoff, unterschiedlicher *N*-Methylierungsgrad, tautomere Formen) isolieren, welche in Konzentrationen von 10^{-6} bis 10^{-10} mol/l eine Schwimmbewegung der Fische (*Amphiprion perideraion*) in Richtung der Anemone auslösen. Die absolute Konfiguration von Amphikuemin (**12**) wurde durch Totalsynthese der Verbindung bestimmt.^[62] Bei Versuchen mit *Stoichactis kenti* (Anemone) und *Amphiprion ocellaris* (Anemonenfisch) wurden Tyramin und Tryptamin als entsprechende Stimulantien beobachtet.^[61]

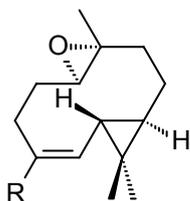


12

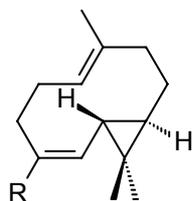


13

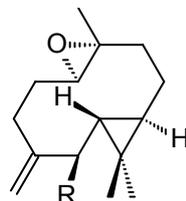
Aus *Anthopleura pacifica*, einer anderen Art der Gattung *Anthopleura*, wurde von ZHENG^[63] eine Reihe cytotoxischer Sesquiterpene **14-17** isoliert, welche auf dem Grundgerüst der Germacrene basieren. Die Hydroperoxylepidozene **14a**, **16a** und **17a** besitzen, verglichen mit den übrigen fünf Verbindungen, das größte cytotoxische Potential.



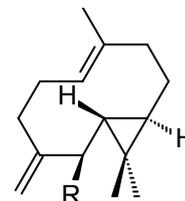
14a R = CH₂OOH
14b R = CHO



15a R = CH₂OH
15b R = CHO

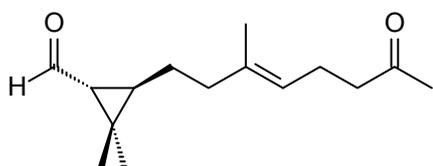


16a R = OOH
16b R = OH

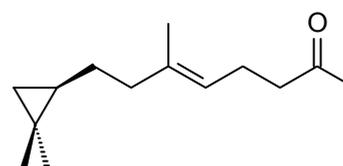


17a R = OOH
17b R = OH

In weiterführenden Studien zu *Anthopleura pacifica* wurden von der Arbeitsgruppe um ZHENG^[64] zwei cytotoxische Seco- bzw. Seconorsesquiterpene entdeckt. Die beiden Verbindungen, Anthoplalon (**18**) und Noranthoplalon (**19**), sind biogenetisch mit den Lepidozenen verbunden und werden aus diesen vermutlich durch oxidative Spaltung einer Doppelbindung generiert.

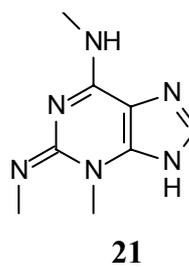
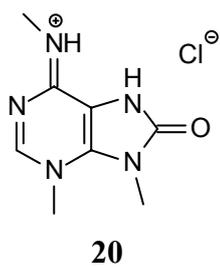


18

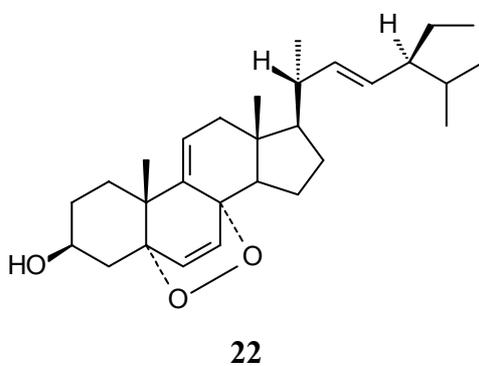


19

Purin-Derivate wie Caissaron-Hydrochlorid (**20**) (aus *Bunodosoma caissarum*)^[65] und 2-Iminomethyl-3-methyl-6-aminomethyl-9H-purin (**21**) (aus *Sagartia troglodytes*)^[66] sind als Inhaltsstoffe von Aktinien ebenfalls bekannt.



Aus *Metridium senile* wurde von FINDLAY^[67] eine Reihe von Sterol-Abkömmlingen isoliert, welche eine $5\alpha,8\alpha$ -Epidioxy-Brücke beinhalten. Als Beispiel sei in diesem Zusammenhang (22*E*)-5,8-Epidioxy-5 $\alpha,8\alpha$ -stigmasta-6,9(11),22-trien-3 β -ol (**22**) angeführt.

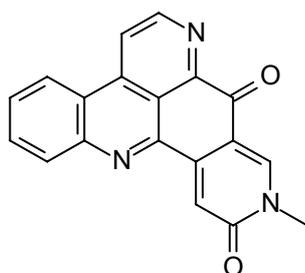


SPEZIELLER TEIL

3. Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-Alkaloide

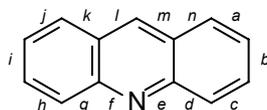
3.1. Einführung

Mit Aufklärung der Struktur des marinen Alkaloids Amphimedin (**23**) im Jahr 1983 durch SCHMITZ^[68] wurde eine neue Verbindungsklasse mariner Naturstoffe entdeckt, die seit dieser Zeit unter dem Namen Pyridoacridine bekannt ist.



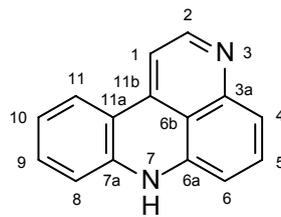
23

Prinzipiell unterscheidet man vier Klassen von Pyridoacridinen, welche in der Verknüpfung zwischen Pyridinring und Acridin-Grundgerüst (**24**) variieren: Pyrido[*a*]-, Pyrido[*b*]-, Pyrido[*c*]- sowie Pyrido[*kl*]acridine.^[69]



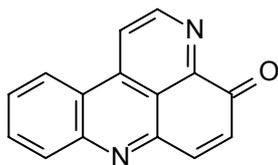
24

In der Literatur wird der Begriff „Pyridoacridin“ durchweg für Alkaloide des [*kl*]-Typs verwendet, welche strukturell auf dem Grundgerüst von 7*H*-Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin (**25**) basieren. Der [*kl*]-Typ umfasst derzeit etwa 70 natürliche Verbindungen sowie eine stetig anwachsende Anzahl von Derivaten.

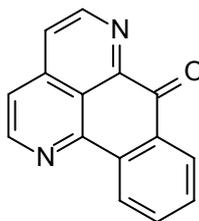


25

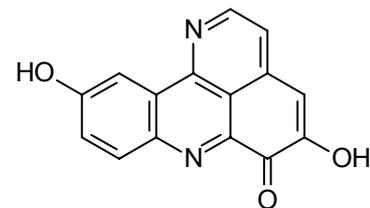
Tatsächlich stellen Pyridoacridin-Alkaloide, deren [2,3,4-*kl*]-Kohlenstoffgerüst ausschließlich auf marine Organismen beschränkt ist, häufig Derivate des Iminochinons **26** dar.^[70] Alkaloide mit konstitutionsisomeren Grundgerüsten, wie beispielsweise Sampangin (**27**) (aus *Cananga odorata*),^[71] oder das aus *Lactarius necator* isolierte Necatoron (**28**),^[72] finden sich hingegen in terrestrischen Pflanzen und Pilzen.



26



27



28

3.2. Vorkommen und Biosynthese

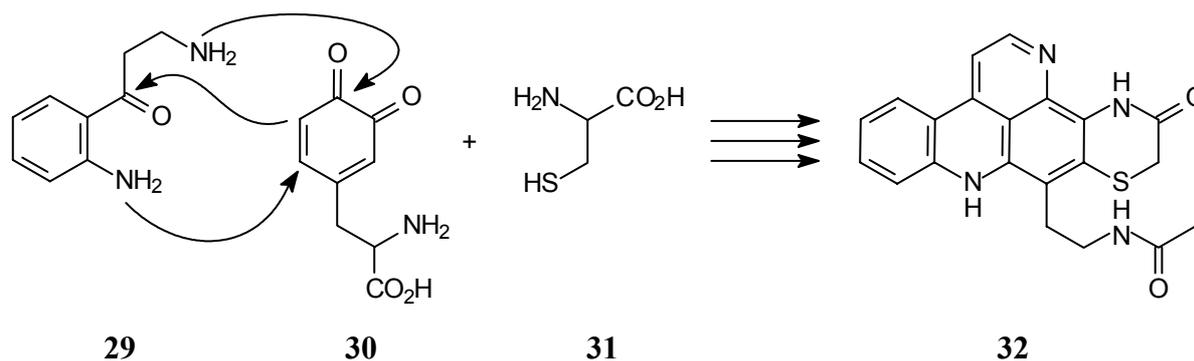
Pyridoacridin-Alkaloide finden sich in der Natur mit zwei Ausnahmen ausschließlich in Schwämmen und Tunikaten. Eine Ausnahme stellt die Isolierung der Kuanoniamine A-D aus *Chelynotus semperi*, einem Mollusken, dar, welche von SCHEUER^[73] beschrieben wird. Die zweite Ausnahme bildet Calliactin (**54**), ein orangeroter Farbstoff, der bereits im Jahr 1940 von LEDERER^[74] durch Extraktion der in Mittelmeer und Atlantik lebenden Seeanemone *Calliactis parasitica* erhalten, jedoch bis heute strukturell nicht aufgeklärt werden konnte.

Eine allgemein gültige Erklärung für die beobachtete Verteilung ähnlicher bzw. identischer sekundärer Metaboliten auf unterschiedliche Stämme mariner Organismen gibt es bis zum heutigen Tag nicht. Eine mögliche Erklärung bietet die weit verbreitete These, dass sich Pyridoacridin-Alkaloide möglicherweise auf marine Mikroorganismen zurückführen lassen,

welche mit verschiedenen Stämmen mariner Invertebraten in Symbiose leben.^[75] Obwohl derartige Vermutungen häufig im Zuge der Isolierung neuer Pyridoacridin-Alkaloide geäußert werden, hat sich bis jetzt kein Beweis für eine Unterstützung dieser Hypothese gefunden. Es scheint vielmehr ebenso wahrscheinlich, dass Pyridoacridin-Alkaloide infolge eines bei vielen marinen Organismen ähnlichen oder identischen Biosynthesewegs aromatischer Aminosäuren hochkondensierte Stoffwechselprodukte des jeweiligen Wirtsorganismus darstellen.^[11] Neuere Arbeiten von SALOMON^[76] an *Oceanapia sagittaria*, einem pazifischen Schwamm, unterstützen letztere Variante. Durch Anwendung verschiedener Zelltrennungstechniken und Visualisierungsmethoden (u.a. Transmissionselektronen-, konfokale Laser-Scanning-, Epifluoreszenzmikroskopie) konnten große Mengen des Pyridoacridins Kuanoniamin C ausschließlich in bakterienfreien Schwammzellen nachgewiesen werden. Eine Produktion des Alkaloids von intrazellulären Symbionten erscheint den Autoren in diesem Zusammenhang ebenso unwahrscheinlich wie eine Synthese durch extrazelluläre Bakterien und anschließenden Transfer der Verbindung in spezifische Schwammzellen. Eine indirekte Beteiligung extrazellulärer Symbionten an der Produktion des Alkaloids lässt sich dennoch nicht ausschließen. So könnten symbiontische Bakterien biosynthetische Vorstufen des Alkaloids bereitstellen, welche nach Transfer in spezifische Schwammzellen erst dort weiter zu Kuanoniamin C umgesetzt werden.

Die bis zum heutigen Tag einzige Arbeit in Bezug auf die Biosynthese von Pyridoacridin-Alkaloiden wurde 1993 von STEFFAN^[77] vorgestellt. Wie Verfütterungsexperimente mit isotope markiertem Tryptophan bzw. Dopamin an zellfreie Extrakte der Tunikate *Cystodytes dellechiajei* belegen, lässt sich Shermilamin B (**32**) demnach auf die Grundbausteine Tryptophan, Dopa und Cystein (**31**) zurückführen.

Mechanistisch betrachtet verläuft die Biosynthese von Shermilamin B (**32**) vermutlich unter Beteiligung von Kynuramin (**29**), einem Stoffwechselabbauprodukt von Tryptophan, und Dopachinon (**30**), das durch enzymatische Oxidation aus 3,4-Dihydroxyphenylalanin (Dopa) gebildet wird. Durch Kombination von Kynuramin (**29**) und Dopachinon (**30**), bzw. einem vorab aus Dopachinon (**30**) und Cystein (**31**) gebildeten Benzothiazinonsystem, sollte Shermilamin B (**32**) biosynthetisch zugänglich sein (Schema 2).



Schema 2: Postulierter Mechanismus der Biosynthese von Shermilamin B (**32**) nach STEFFAN^[77]

3.3. Allgemeine Eigenschaften

Zu den auffallendsten Eigenschaften der Pyridoacridin-Alkaloide zählt ihre Vielfalt an Farben. Speziell in tropischen Gewässern ist die Färbung zahlreicher mariner Invertebraten häufig auf die Anwesenheit von Pyridoacridinen zurückzuführen, deren Farbe in den meisten Fällen zusätzlich eine starke Abhängigkeit vom pH-Wert aufweist. Alkalische Lösungen sind in der Regel orange oder rot gefärbt, während im sauren Milieu grünblaue bis violette Farbtöne dominieren. Diese Eigenschaft der Pyridoacridine ist mit der Anwesenheit von mindestens zwei basischen, pyridinähnlichen Stickstoffatomen sowie einem ausgedehnten Chromophor mit Charge-Transfer-Eigenschaften verbunden.

Die Strukturen der Pyridoacridin-Alkaloide sind vielfältig, wie ein Vergleich der bisher bekannten Verbindungen belegt. Diese Vielfalt begründet sich in erster Linie in Anzahl und Verknüpfung der kondensierten Ringe, der Variation von Substituenten sowie einer gewissen chemischen Variabilität des aromatischen Acridin-Grundkörpers bezüglich Oxidation und Reduktion. Die Mehrzahl der natürlich vorkommenden Pyridoacridin-Alkaloide ist als Folge des planaren, heterocyclischen Grundkörpers achiral. Nur wenige Verbindungen sind optisch aktiv, was in der Regel auf Anwesenheit asymmetrischer Seitenketten zurückzuführen ist. Lediglich Sagitol^[78] als Vertreter pentacyclischer Pyridoacridine, die hexacyclischen Verbindungen Sebastianin B,^[79] Segolin A, Segolin B und Iosegolin A,^[80] sowie die

octacyclischen Alkaloide Biemnadin,^[81] Eudiston A und Eudiston B^[82] weisen Chiralitätszentren am heterocyclischen Grundkörper selbst auf.

Eine Komplexbildung zwischen Pyridoacridinen mit 1,10-Phenanthrolin-Untereinheit und Metallkationen wie Fe^{2+} konnte infolge Ausbleibens der zu erwartenden Farbreaktion lange Zeit nicht nachgewiesen werden,^[83,84,85] was häufig zu Fehldeutungen hinsichtlich der Strukturaufklärung neuer Verbindungen führte. Erst GUNAWARDANA^[86] konnte im Rahmen der Strukturaufklärung von Dercitin (**34**) mittels Aufnahme von Fluoreszenzspektren eine Komplexbildung zwischen Pyridoacridin-Alkaloiden und einer Reihe zweiwertiger Metalle (Zn^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+}) im Verhältnis 2:1 belegen. Eine visuelle Detektion der Komplexbildung ist vermutlich aufgrund von Interferenzen im ausgedehnten Chromophor der Pyridoacridine nicht möglich.

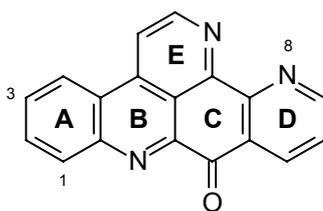
3.4. Biologische Aktivität

Die Suche nach neuen Leitstrukturen im Rahmen der Entwicklung künftiger Generationen von Therapeutika stellt einen zentralen Aspekt der Forschung im Bereich der chemischen bzw. pharmazeutischen Industrie dar. Das kontinuierliche wissenschaftliche Interesse an der Chemie mariner Organismen begründet sich demnach überwiegend in der vielfältigen biologischen Aktivität der isolierten Naturstoffe, welche die Verbindungen hinsichtlich einer späteren medizinischen Applikation von Bedeutung erscheinen lassen. Bis zum heutigen Tag haben sechs Metaboliten marinen Ursprungs, Aplidin, Bryostatin 1, Cryptophycin 1, Didemnin B, Dolastatin 10, sowie Ecteinascidin 743 als Antitumormittel die klinische Testung erreicht.^[87] Auch nahezu alle natürlich vorkommenden Pyridoacridine, welche unter den marinen Alkaloiden die derzeit größte Untergruppe darstellen, besitzen eine ausgeprägte Cytotoxizität gegenüber einer Vielzahl von Tumorzelllinien sowie antineoplastische Aktivität in diversen Tiermodellen.^[75,88]

Die Fähigkeit der Pyridoacridine zur DNA-Interkalation^[86,89,90] bzw. Hemmung von Topoisomerase II,^[90,91] einem Enzym der Zellreplikationsmaschinerie, spielt hinsichtlich der cytotoxischen Eigenschaften dieser Stoffklasse eine entscheidende Rolle. Tatsächlich basieren derzeit gebräuchliche Chemotherapeutika, wie Daunomycin oder Actinomycin D, auf der

Fähigkeit zur direkten oder indirekten Wechselwirkung mit Nukleinsäuren.^[92,93] In Anbetracht der Tatsache, dass mit der Fähigkeit zur DNA-Interkalation nicht zwangsläufig eine antitumorale Aktivität verbunden ist,^[94] sind für die Wirksamkeit vieler Medikamente auch andere Mechanismen der Interaktion mit DNA von Bedeutung. In den meisten Fällen stellt Topoisomerase II das primäre Angriffsziel derartiger Wirkstoffe dar.^[95] Hierbei wird durch Stabilisierung des sogenannten spaltbaren (kovalenten) DNA-Enzym-Komplexes, einer Zwischenstufe, die weitere Reaktion von Topoisomerase II mit DNA verhindert.^[93]

Ascididemin (**33**), als eines der ersten Pyridoacridine 1988 aus einer pazifischen Tunikate der Gattung *Didemnum* isoliert,^[85] zählt bezüglich cytotoxischer Aktivität, DNA-Interkalation und Topoisomerase II-Hemmung zu den am besten untersuchten Pyridoacridin-Alkaloiden.^[85,91,93,96,97,98,99] Auch die Fähigkeit zur Induktion von Apoptose über eine noch nicht vollständig geklärte zelluläre Signalkaskade wird beschrieben.^[93,100]



33

Erste Studien zur Abhängigkeit der biologischen Aktivität von strukturellen Merkmalen des Alkaloids ergaben die Notwendigkeit eines komplett ausgebildeten Pyridinrings E sowie von Stickstoff an Position 8 des Rings D.^[97] Eine weitere Erhöhung der Cytotoxizität von Ascididemin (**33**) gelingt durch Einbau geeigneter Substituenten in Ring A.^[98] Demnach ermöglichen elektronenziehende Gruppen an C-1 bzw. eine (alkylierte) Aminogruppe an C-3 eine Steigerung der Antitumoraktivität bis zum 100-fachen Wert des ursprünglichen Naturstoffs. Zu den vielversprechendsten Verbindungen zählen in diesem Zusammenhang 1-Nitro- und 3-(2-Chlorethylamino)ascididemin.^[98]

Die cytotoxische Wirkungsweise der Verbindung ist einer neuesten Studie zufolge unabhängig von einer Involvierung der Topoisomerasen und beruht ausschließlich auf der Fähigkeit zur DNA-Interkalation.^[99] Mechanistisch verläuft die Ascididemin-induzierte

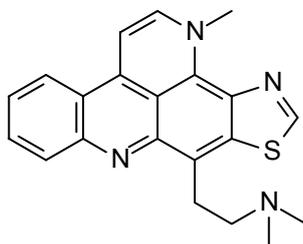
Spaltung der DNA über die Bildung reaktiver Sauerstoffverbindungen (ROS) wie Wasserstoffperoxid oder freier Hydroxylradikale. Die Bildung von ROS tritt vermutlich als Folge einer Reduktion der Iminochinon-Einheit des Pyridoacridins ein, welche unter physiologischen Bedingungen in einer Zelle ablaufen kann (Reduktionspotential von Ascididemin (**33**): ~ -0.226 V). Das im Verlauf der Reduktion gebildete Semichinon erleichtert infolge erhöhter Reaktivität seinerseits die Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies.^[99]

Tatsächlich spielen ROS auch im Rahmen der Apoptose eine zentrale Rolle. So macht sich oxidativer Stress in Zellen u. a. in einer Aktivierung mitogen-aktivierter Proteinkinasen (MAPK) bemerkbar.^[101] Stressaktivierte Proteinkinasen (SAPK), eine Unterfamilie der MAPK, sind ihrerseits eng mit der Auslösung von Zelltod oder Apoptose verbunden. Im Falle von Ascididemin (**33**) erfolgt die Initiierung von Apoptose ausgehend von SAPK oder Caspase 2, einer intrazellulären und Aspartat-spezifischen Cystein-Protease.^[100] Die weitere apoptotische Signalkaskade verläuft vermutlich über die Mitochondrien, wird über zahlreiche andere Caspasen verstärkt, und endet in der Aktivierung (Spaltung) einer Vielzahl von Todessubstraten.^[100] Letztere sind für die intra- und extrazellulären Veränderungen (Zellverformung, Verdichtung und Auftrennung des Chromatins, Kondensation des Cytoplasmas, Zellkernfragmentierung, Bildung von Zellbläschen und Apoptosekörperchen) während der Apoptose verantwortlich.^[102] Zu ihnen zählen u. a. Strukturproteine wie Gelsolin oder Cytokeratin 18, welche Schlüsselfunktionen im zellulären Cytoskelett besitzen, oder aber Moleküle der Signaltransduktion bzw. des DNA-/RNA-Metabolismus.^[103]

Eine Spaltung von DNA, und damit auch die Induktion von Apoptose, unter anaeroben Bedingungen wird indessen nicht beobachtet. Ebenso lässt sich die Ascididemin-induzierte DNA-Spaltung durch Zusatz von Antioxidantien wie Glutathion oder des Enzyms Katalase unterbinden.^[99] Die Wirksamkeit von Katalase als DNA-schützendem Agens legt die Beteiligung von Wasserstoffperoxid als aktiver Sauerstoffspezies nahe. Weitere Antioxidantien wie *N*-Acetylcystein oder der Radikalfänger Benzoesäure bieten in diesem Zusammenhang einen vergleichsweise geringen Schutz.^[99,100]

Neben einer antibakteriellen und fungiziden Wirkung^[97] werden einigen Pyridoacridinen zusätzlich antivirale Eigenschaften zugeschrieben. Dercitin (**34**), 1988 aus einem Schwamm

der Gattung *Dercitus* isoliert,^[86,104] dient als Leitstruktur für die Entwicklung neuer HIV-Medikamente.^[105]



34

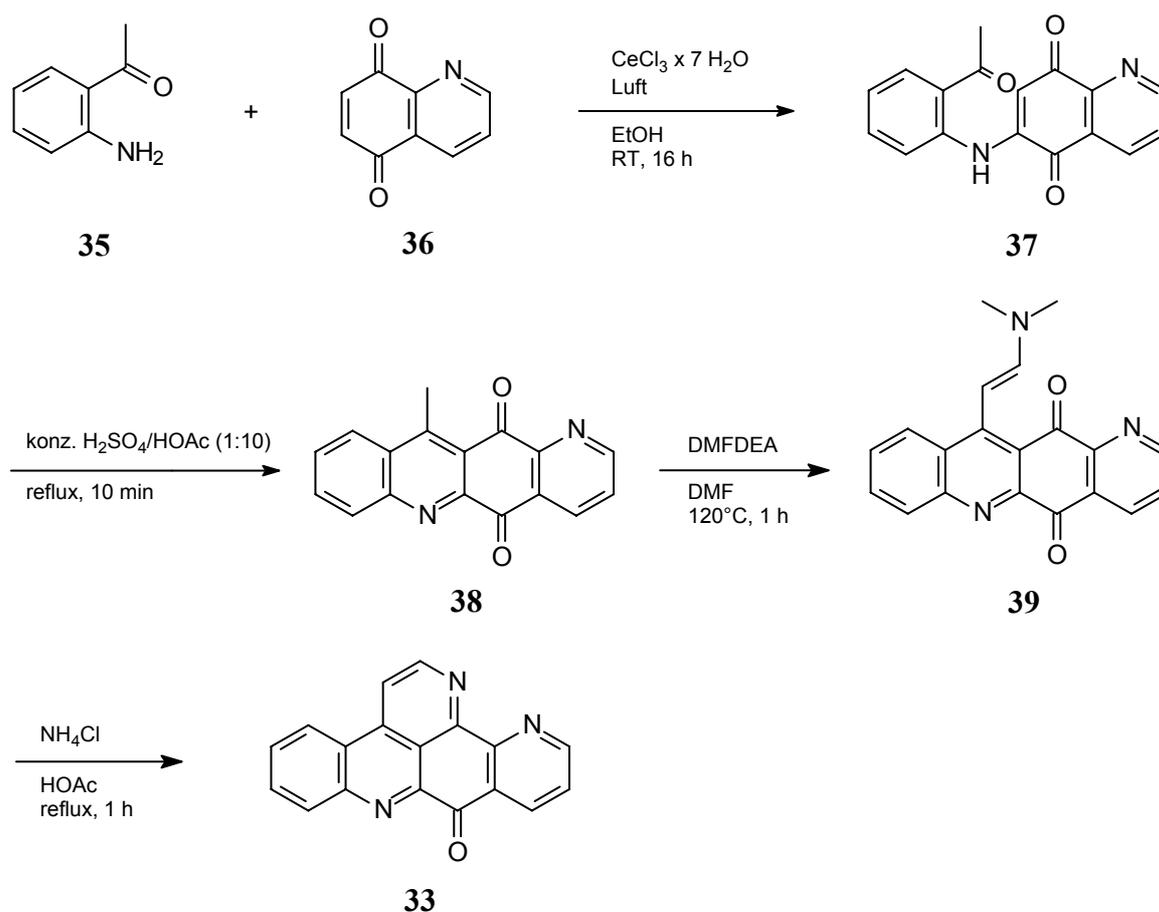
Gemäß einer neueren Studie wirken Pyridoacridine darüber hinaus insektizid und besitzen die Fähigkeit, spezifisch an Adenosin-Rezeptoren sowie Benzodiazepin-Bindungsstellen von GABA_A-Rezeptoren zu binden.^[106] Die Wirkung als Adenosinrezeptor-Antagonist teilen die getesteten Pyridoacridine mit aminosubstituierten Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinen^[107,108] oder Triazolochinoxalinen,^[107,109] deren gemeinsame Merkmale ein flaches, aromatisches Ringsystem mit mehreren Stickstoffatomen sowie eine exocyclische Aminogruppe sind.

Eine im Vergleich zu Coffein bis zu 36-fach stärkere Freisetzung von Ca²⁺ aus dem sarkoplasmatischen Retikulum wurde als weitere pharmakologische Eigenschaft für Pyridoacridine beobachtet.^[110]

3.5. Synthese von Pyrido[2,3,4-*kl*]acridinen

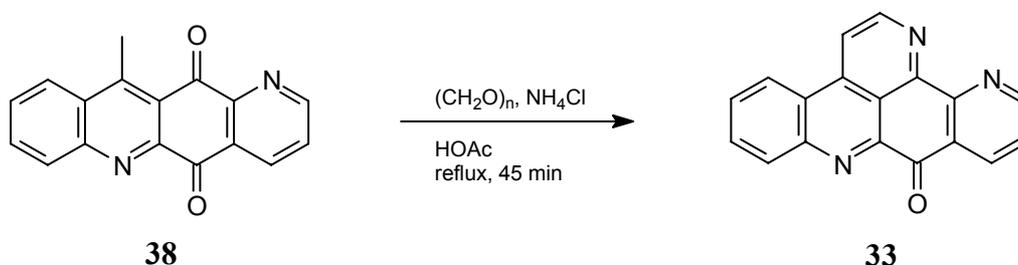
In Anbetracht ihrer vielfältigen biologischen Aktivität sind Pyridoacridine Gegenstand zahlloser Forschungsarbeiten. Da weiterführenden Untersuchungen bzw. einer späteren medizinischen Anwendung in erster Linie die geringe Verfügbarkeit aus natürlichen Quellen entgegensteht, wurden in den vergangenen Jahren zahlreiche Versuche zur synthetischen Darstellung dieser Gruppe mariner Alkaloide unternommen. Neben Totalsynthesen verschiedener Naturstoffe wie Amphimedin (**23**),^[111] sowie den schwefelhaltigen Pyridoacridinen Shermilamin B (**32**) und Dercitin (**34**),^[112] wurden auch Synthesen einer Reihe von Derivaten publiziert.^[87] Aufgrund ihrer ungewöhnlichen Struktur bieten sich Pyridoacridin-Alkaloide gleichzeitig für die Entwicklung neuer Reaktionen zum Aufbau derartiger Kohlenstoffgerüste an.

Die Bandbreite synthetischer Strategien zum Aufbau des Pyridoacridin-Skeletts lässt sich vorzugsweise am Beispiel von Ascididemin (**33**) demonstrieren, das gleichzeitig den Grundkörper einer Reihe weiterer Naturstoffe wie 2-Bromoleptoclinidon^[84,113] oder 11-Hydroxyascididemin^[91] darstellt. Die erste Totalsynthese der Verbindung wurde im Jahr 1988 von BRACHER^[114] vorgestellt und beschreibt eine allgemein anwendbare Syntheseroute zum Aufbau von Pyridoacridinen (Schema 3). Die Synthese basiert auf einer regioselektiven, oxidativen Aminierung von Chinolin-5,8-dion (**36**) mittels 2'-Aminoacetophenon (**35**) in Gegenwart von Ce^{3+} und nachfolgende Kondensation des erhaltenen Aminochinons **37** zum tetracyclischen Acridin **38** in einem Gemisch aus konz. Schwefelsäure und Eisessig. Der Aufbau des fünften Rings erfolgt in einer zweistufigen Reaktion durch Kondensation mit *N,N*-Dimethylformamiddiethylacetal (Bildung des Enamins **39**) und anschließende Cyclisierung mit Ammoniumchlorid in Eisessig. Die Gesamtausbeute der Synthese beträgt 43% über vier Stufen.



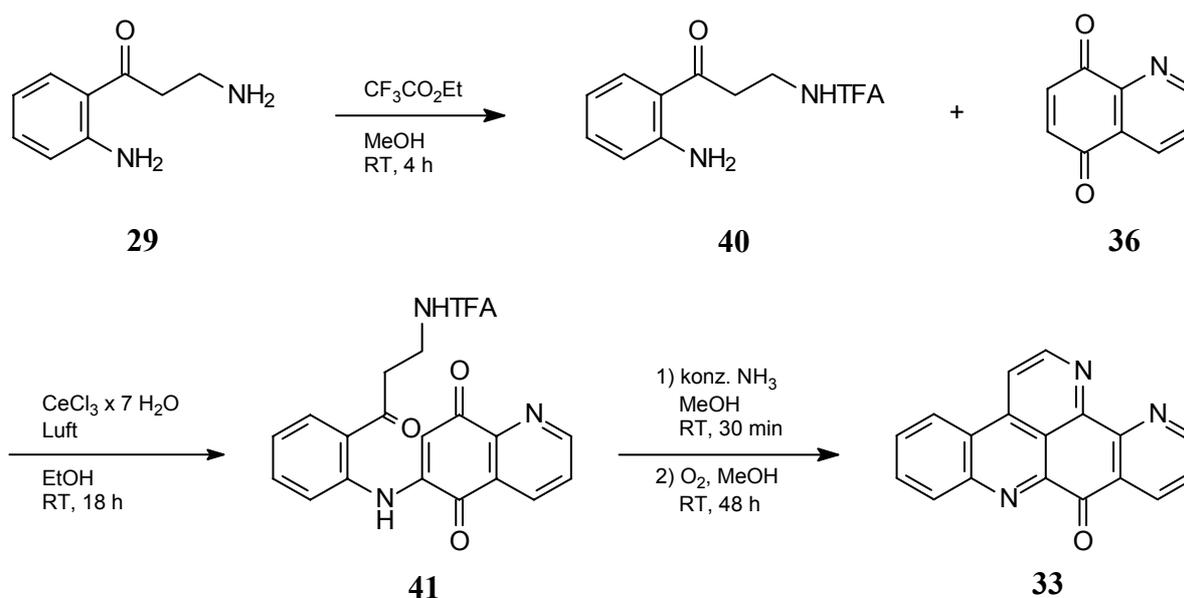
Schema 3: Totalsynthese von Ascididemin (**33**) nach BRACHER^[114]

In einer Publikation neueren Datums beschreibt LINDSAY^[115] eine einstufige Variante der Umsetzung von **38** zu Ascididemin (**33**). Die Cyclisierung mit Paraformaldehyd und Ammoniumchlorid in Eisessig gelingt demnach in einer Ausbeute von 80% (Schema 4).



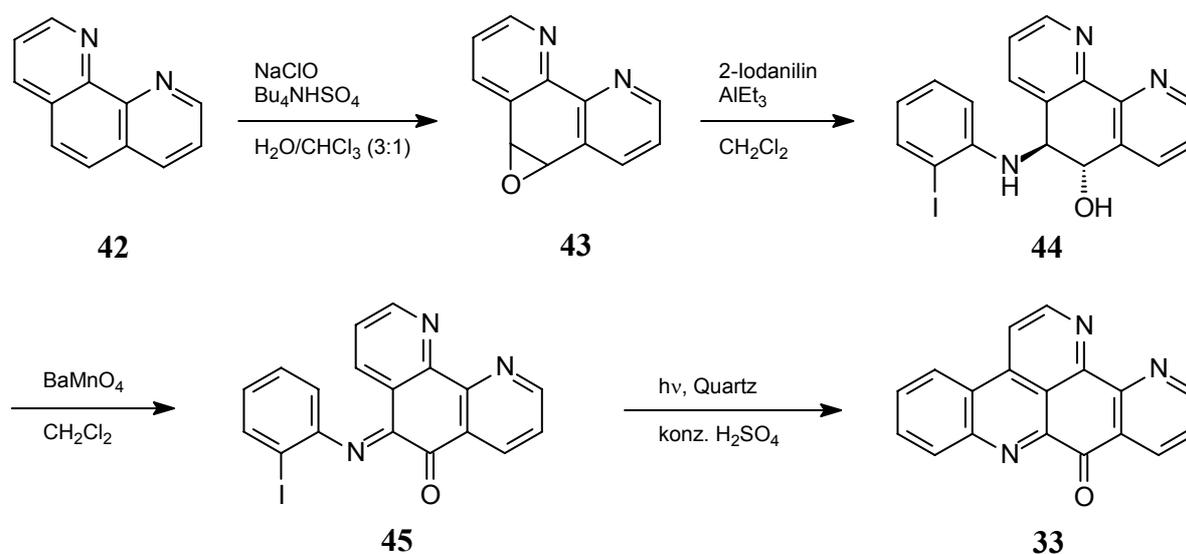
Schema 4: Synthese von Ascididemin (**33**) nach LINDSAY^[115]

KASHMAN^[116] gelingt die Darstellung von Ascididemin (**33**) in einer dreistufigen, biomimetischen Synthese ausgehend von Kynuramin (**29**). Schlüsselschritt der Totalsynthese ist die unter Ce^{3+} -Katalyse ablaufende, oxidative Aminierung von Chinolin-5,8-dion (**36**) mit **40**, einem an der aliphatischen Aminofunktion geschützten Kynuramin. Das entstehende Aminochinon **41** wird abschließend in ammoniakalischer Lösung entschützt und zu Ascididemin (**33**) cyclisiert. Die Gesamtausbeute beträgt 9%.



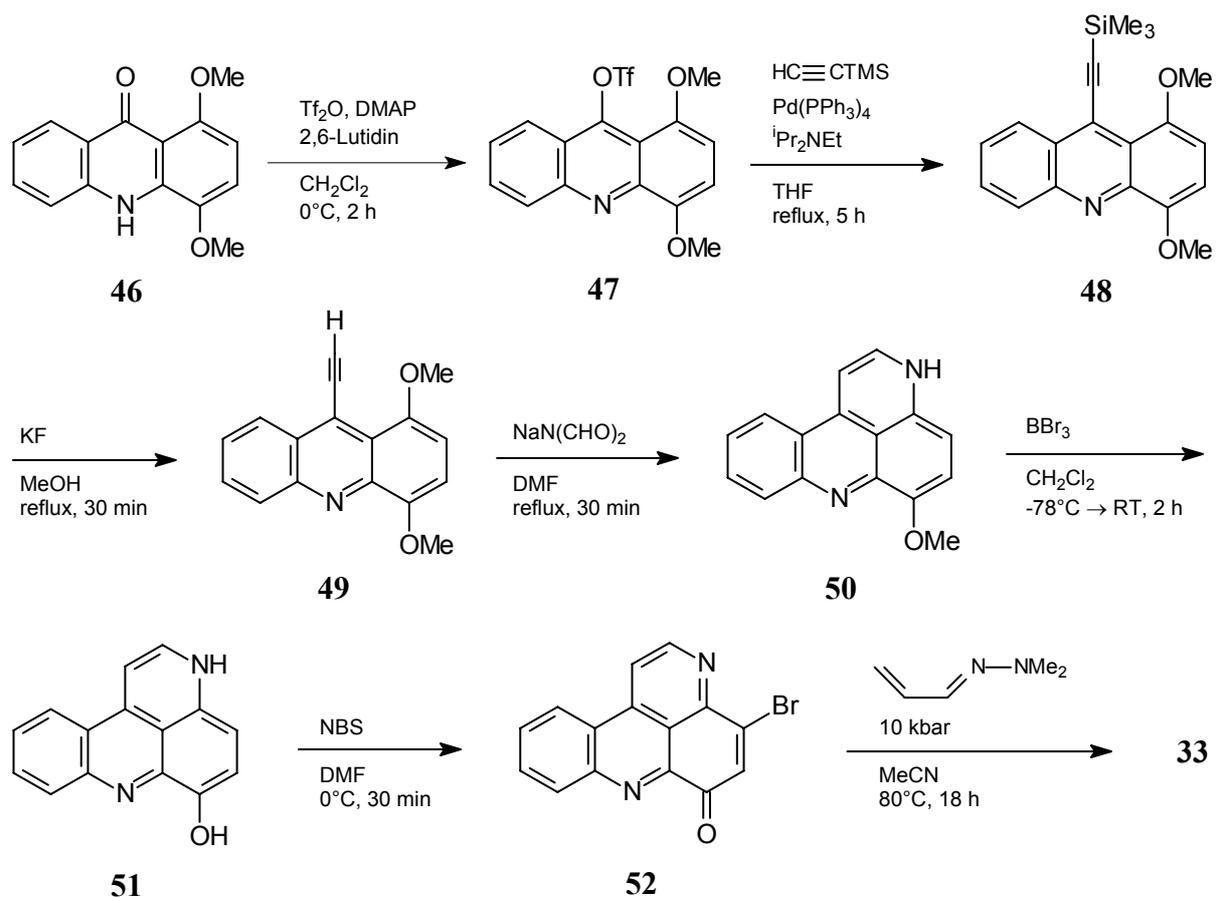
Schema 5: Totalsynthese von Ascididemin (**33**) nach KASHMAN^[116]

Einen anderen Zugang zu Ascididemin (**33**) erlangt MOODY^[117] ausgehend von 1,10-Phenanthrolin (**42**). Letzteres wird zunächst mit wässriger Natriumhypochlorit-Lösung zum Epoxid **43** oxidiert und dieses anschließend mit 2-Iodanilin und Triethylaluminium zum Aminoalkohol **44** umgesetzt. Oxidation mit Bariummanganat liefert das *o*-Iminoquinon **45**, das in konz. Schwefelsäure in einer photochemischen Reaktion zu Ascididemin (**33**) cyclisiert. Die Gesamtausbeute über vier Stufen beträgt 21%.



Schema 6: Totalsynthese von Ascididemin (**33**) nach MOODY^[117]

Als Ausgangsverbindung der Totalsynthese von Ascididemin (**33**) nach ÁLVAREZ^[118] dient 1,4-Dimethoxy-10*H*-acridin-9-on (**46**). Dieses Acridon wird zunächst in die entsprechende Triflatverbindung **47** umgewandelt und unter Palladium(0)-Katalyse mit Trimethylsilylacetylen zum Ethynylacridin **48** umgesetzt. Nach Entfernen der Trimethylsilylschutzgruppe wird **49** in einer Eintopfreaktion mit Natriumdi-formylamid zum tetracyclischen Pyridoacridin **50** cyclisiert. Spaltung des Methylethers und anschließende regioselektive Bromierung mit NBS liefern das Bromopyridoacridon **52**, aus welchem durch Umsetzung mit Acrolein-*N,N*-dimethylhydrazon unter erhöhtem Druck Ascididemin (**33**) erhalten wird. Die Gesamtausbeute der siebenstufigen Synthese beträgt 5%.



Schema 7: Totalsynthese von Ascidiemin (33) nach ÁLVAREZ^[118]

4. *Calliactis parasitica*

4.1. Taxonomie und Beschreibung

Calliactis parasitica wurde erstmals im Jahre 1844 von COUCH^[119] unter dem Namen *Actinia parasitica* beschrieben.^[120] Die auch als Einsiedler-Seerose oder Schmarotzerrose bezeichnete Aktinie gehört gemäß der heutigen systematischen Einteilung der Nesseltiere (Anthozoa) zur Unterklasse der Hexacorallia, Ordnung Actiniaria, Unterordnung Nynantheae, Infraordnung Mesomyaria, Überfamilie Metridioidea und Familie Hormathiidae.

Ordnung: **ACTINIARIA** (Aktinien, Seeanemonen)

1. Unterordnung: PROTANTHEAE

2. Unterordnung: **NYNANTHEAE**

1. Infraordnung: BOLOCEROIDARIA

2. Infraordnung: ABASILARIA

3. Infraordnung: ENDOMYARIA

4. Infraordnung: **MESOMYARIA**

1. Überfamilie: ACTINOSTOLOIDEA

2. Überfamilie: **METRIDIOIDEA**

Familien: AIPTASIIDAE, METRIDIIDAE,
SAGARTIIDAE, DIADUMENIDAE,
HORMATHIIDAE

Gattung: ***Calliactis***

Schema 8: Taxonomische Stellung von *Calliactis parasitica* nach KAESTNER^[45]

Bei einem Durchmesser von ca. 8 cm im Bereich der Fußscheibe bzw. 4 cm im Bereich der Säule erreicht *Calliactis parasitica* eine Höhe von bis zu 10 cm. Das Mauerblatt weist zwölf gelbliche Längsstreifen auf, welche in abwechselnder Reihenfolge mit zwölf bräunlichen Streifen mit unregelmäßigen gelblichen und dunkelbraunen Flecken auftreten. Die Anemone

besitzt bis zu 768 Tentakeln (hyalingelb bis braungrau gefärbt), die in acht Kreisen um die ockergelb gefärbte Mundscheibe angeordnet sind.^[121]

Calliactis parasitica wird im Bereich des gesamten Mittelmeeres sowie im angrenzenden Atlantischen Ozean von der nordafrikanischen Küste bis hin zur Nordsee in Tiefen zwischen 2 und 650 Metern beobachtet. Die Fortpflanzung erfolgt getrenntgeschlechtlich, meistens ovipar (selten auch vivipar).^[121] Man findet die Art überwiegend im inneren oder äußeren Sublitoral^[48] (Unterwasserzone) auf sandig bis schlammigen Böden, insbesondere jedoch auf Schneckengehäusen von Einsiedlerkrebsen.^[121] Neben dem Großen Roten Einsiedlerkrebs (*Dardanus calidus*) sind in diesem Zusammenhang weitere Einsiedler der Gattung *Dardanus*, jedoch auch mehrere Vertreter der Gattung *Paguristes*, zu nennen.^[122]



Abbildung 8: *Calliactis parasitica*, auf Gehäuse von *Dardanus calidus*. Aus GÖTHEL^[123]

Obwohl der wissenschaftliche Artnamen („*parasitica*“) eine eher schmarotzende Lebensweise beschreibt, ist die Verbindung zwischen Seeanemone und Einsiedlerkrebs als echte, jedoch lediglich fakultative, Symbiose mit Vorteilen für beide Partner anzusehen. Der Einsiedler transportiert die Anemone auf seinem Gehäuse und ermöglicht der Aktinie hierdurch, ihren Bewegungsradius im Rahmen der Nahrungssuche stark auszudehnen. Überdies profitiert *Calliactis* von den Mahlzeiten ihres Wirts, indem als Folge der Nahrungszerkleinerung Fleischfetzen für die Aktinie abfallen.^[122] Die Seeanemone ihrerseits gewährt dem Krebs Schutz bei Gefahr durch Fische oder seinen Hauptfeind, den Kraken (Octopus), wie eine

Studie von ROSS^[124] belegt. Demnach werden Einsiedlerkrebse der Gattung *Dardanus*, welche keine Seeanemonen auf ihrem Gehäuse tragen, innerhalb weniger Stunden von ihrem natürlichen Jäger *Octopus vulgaris* verzehrt, während jene mit *Calliactis* verschont bleiben. Das Verhalten des Octopus deutet darüber hinaus an, dass der Kontakt mit *Calliactis* bzw. deren Tentakeln für den Kraken mit einem unangenehmen oder schmerzhaften Stimulus verbunden ist. CARIELLO^[125] postuliert in diesem Zusammenhang die Freisetzung eines Neurotoxins, dessen schützende Funktion eine zentrale Rolle in der Symbiose von Einsiedlerkrebs und Anemone einnimmt.

4.2. Bisher isolierte Naturstoffe aus *Calliactis parasitica*

Bis zum heutigen Tage sind nur sehr wenige Naturstoffe aus *Calliactis parasitica* bekannt. So werden in der Literatur neben einem bereits 1940 von LEDERER^[74] erstmals isolierten, jedoch erst im Verlauf der vorliegenden Arbeit strukturell vollständig aufgeklärten, Pyridoacridin-Alkaloid lediglich zwei weitere Verbindungen beschrieben. Bei diesen handelt es sich um neurotoxische Polypeptide, deren Aminosäuresequenzen stark von denen anderer Seeanemonentoxine wie RP II^[49] oder AS II^[50] abweichen.

Calitoxin I (CLX I), von CARIELLO^[125] im Jahr 1989 isoliert, enthält 46 Aminosäureeinheiten und besitzt eine Molmasse von 4886 Dalton. Die Autoren ordnen der Verbindung eine Schlüsselrolle im Rahmen der symbiotischen Beziehung von Krebs und Aktinie zu. Ursache hierfür sind die elektrophysiologischen Effekte von CLX I auf die neuromuskuläre Signalübertragung bei Krustentieren, welche den Effekten anderer Seeanemonentoxine mit unterschiedlicher Primärstruktur ähneln. So induziert CLX I durch Interaktion mit axonalen Nervenzellmembranen eine massive Freisetzung von Neurotransmittern, was eine starke Muskelkontraktion zur Folge hat.^[125] Durch Austausch von Glutaminsäure gegen Lysin an Position 6 der Polypeptidkette resultiert ein zweites Calitoxin (CLX II), dessen Gen wenige Jahre später isoliert und charakterisiert werden konnte.^[126]

5. Isolierung und Strukturaufklärung von Pyrido[2,3,4-*k*]acridin-Alkaloiden aus *Calliactis parasitica*

5.1. Isolierung der Pyridoacridine

5.1.1. Probenmaterial

Das Probenmaterial der Aktinie *Calliactis parasitica* wurde im Frühjahr 1999-2002 von Mitarbeitern der „Stazione Zoologica Anton Dohrn“ im Golf von Neapel gesammelt und anschließend für wissenschaftliche Untersuchungen zur Verfügung gestellt. Die Organismen wurden bis zu ihrer Aufarbeitung in einem Meerwasseraquarium gehalten.

5.1.2. Extraktion und Chromatographie

Die frische Biomasse von *Calliactis parasitica* wurde mit flüssigem Stickstoff übergossen und aufeinanderfolgend mit Methanol bzw. Methanol/Chloroform 1:1 extrahiert. Der erhaltene orangebraune Rückstand wurde anschließend nacheinander zwischen Toluol und Wasser bzw. 2-Butanol und Wasser verteilt.

Wiederholte Gelchromatographie der 2-Butanol-Fraktion an Sephadex[®] LH-20 mit Methanol als Eluenten lieferte drei Fraktionen, welche anhand ihrer intensiven Fluoreszenz bei 366 nm detektiert wurden.

5.1.3. HPLC-Analytik

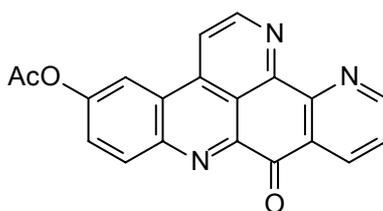
Wie NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigten, bedurften zwei der drei mittels Gelchromatographie erhaltenen Fraktionen weiterer Reinigung. Die Auftrennung der beiden Fraktionen erfolgte mittels HPLC an einer präparativen C18-Säule unter Verwendung eines Acetonitril/Wasser-Gradienten in Gegenwart von 0.1% TFA.

5.2. Calliactin [(S)-54]

5.2.1. Historische Entwicklung der Strukturaufklärung

Im Jahre 1940 berichtete LEDERER^[74] erstmals von der Isolierung eines orangeroten Farbstoffes aus *Calliactis parasitica*, der in Anlehnung an den Organismus Calliactin (**54**) genannt wurde. Erste Ansätze zur Aufklärung der Struktur von Calliactin (**54**) erwiesen sich infolge eines Mangels an spektroskopischen Daten als unzutreffend.^[74,127] Erst detaillierte Untersuchungen in Verbindung mit einer verbesserten Aufarbeitung führten im Jahr 1987 zu einer genaueren Vorstellung über Molekularzusammensetzung und Konnektivität der Atome. Auf Grundlage spektroskopischer Daten war es CIMINO^[83] möglich, die Struktur von Calliactin (**54**) auf vier konstitutionsisomere Verbindungen zu reduzieren, welche der Gruppe der Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-Alkaloide zuzuordnen sind.

Einen indirekten Beweis für die Ringverknüpfung in Calliactin (**54**) erbrachten BRACHER^[128] bzw. KUBO^[129] mit ihren Totalsynthesen von Neocalliactinacetat (**53**), das von CIMINO^[83] im Rahmen der Untersuchungen zu Calliactin (**54**) als Derivat des Naturstoffs erhalten wurde. Durch Vergleich der spektroskopischen Daten von Syntheseprodukt und Naturstoffderivat konnte **53** nachfolgende Struktur zugeordnet werden:



53

5.2.2. Aufklärung der Konstitution

Das ESI-Massenspektrum von Calliactin (**54**) zeigt einen Basispeak bei $m/z = 319.0$, das EI-Spektrum ein entsprechendes Signal bei $m/z = 300.1$. Tatsächlich entspricht der Basispeak des ESI-Spektrums dem $[M^+ + H]$ -Ion. Im EI-Spektrum wird anstelle des Molekülpeaks $[M^+]$ lediglich ein Fragment $[M^+ - H_2O]$ detektiert, das durch Wasserabspaltung aus dem Molekülion

hervorgeht. Mit Hilfe der hochaufgelösten ESI- und EI-Massenspektren lässt sich für Calliactin (**54**) die Summenformel $C_{18}H_{14}N_4O_2$ ermitteln.

Unterstützt wird die abgeleitete Summenformel durch das in Abbildung 9 gezeigte ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung, das 18 Kohlenstoffsignale zeigt. Mittels des DEPT(135)-Spektrums lassen sich die Signale zwei CH_2 -Gruppen, sechs CH-Gruppen sowie zehn quartären Kohlenstoffatomen zuordnen. Dies bedingt für zehn der insgesamt 14 Wasserstoffatome in Calliactin (**54**) eine Verknüpfung mit Kohlenstoff. Die restlichen vier Wasserstoffatome sind an Heteroatome gebunden, was durch das Auftreten von NH- bzw. OH-Valenzschwingungen im IR-Spektrum unterstrichen wird.

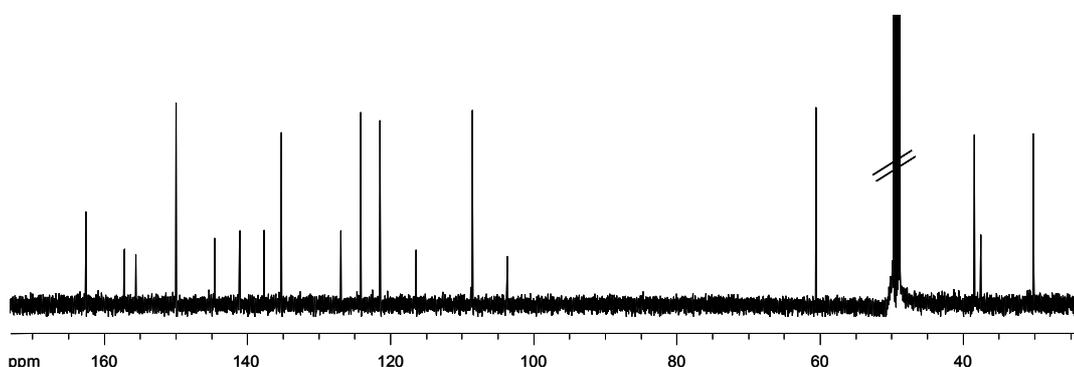
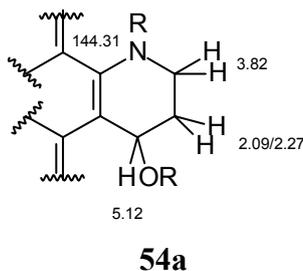


Abbildung 9: ^{13}C -NMR-Spektrum von Calliactin (**54**) (150.9 MHz, $[D_4]$ -MeOH)

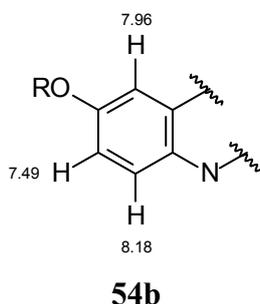
Beide CH_2 -Gruppen sowie eines der sechs CH-Fragmente sind sp^3 -hybridisiert, die restlichen fünf CH-Gruppen sowie sämtliche quartären Kohlenstoffatome sp^2 -hybridisiert. Die Signale bei δ 155.28, 156.98 und 162.31 weisen auf stark abgeschirmte quartäre Kohlenstoffe mit direkter Verknüpfung zu einem Heteroatom hin. Aus der Summenformel berechnet man 14 Doppelbindungsäquivalente (DBÄ), welche den stark ungesättigten Charakter der Verbindung belegen.

Wie dem COSY-Spektrum (Abbildung 10) von Calliactin (**54**) zu entnehmen ist, bilden die beiden Methylen-Einheiten und die aliphatische CH-Gruppe ein gemeinsames Spinsystem aus. Die Tieffeldverschiebung der CH_2 -Gruppe bei δ 3.82 kommt durch eine Bindung zu Stickstoff, die Abschirmung der CH-Gruppe bei δ 5.12 durch eine Verknüpfung mit Sauer-

stoff zustande. Unter Einbeziehung der Korrelationen des HMBC-Spektrums (Abbildung 11) lässt sich Partialstruktur **54a** (4 DBÄ) ableiten, welche die Anwesenheit eines chiralen Zentrums am Kohlenstoffatom der aliphatischen CH-Gruppe bedingt. Im Zuge der weiteren Strukturaufklärung kommt speziell einer schwachen $^4J_{\text{CH}}$ -Fernkopplung der Methylenprotonen bei δ 3.82 zum quartären Kohlenstoffatom bei δ 144.31 eine besondere Bedeutung zu.



Drei der fünf aromatischen Protonen (δ 7.49, 7.96, 8.18) von Calliactin (**54**) zeigen das Kopplungsmuster eines trisubstituierten Benzolrings. Eine Kopplungskonstante von jeweils 9.0 Hz für die Signale bei δ 7.49 und 8.18 belegt eine Kopplung zwischen den Protonen benachbarter Kohlenstoffatome ($^3J_{\text{HH}}$). Die zwischen den Wasserstoffkernen bei δ 7.49 und 7.96 detektierte Kopplungskonstante von 2.7 Hz entspricht einer *m*-Kopplung ($^4J_{\text{HH}}$). Die starke Tieffeldverschiebung des Kohlenstoffatoms bei δ 162.31 resultiert durch eine Verknüpfung mit Sauerstoff, das quartäre Kohlenstoffatom bei δ 140.84 wird durch Bindung an Stickstoff bei vergleichsweise höherem Feld detektiert. Eine Zusammenfassung der spektroskopischen Daten ermöglicht die Formulierung von Partialstruktur **54b** (4 DBÄ).



Die beiden aromatischen Protonen bei δ 8.62 und 9.02 bilden gemäß ^1H -NMR-Spektrum (Abbildung 16, oben) ein AB-Spinsystem mit einer Kopplungskonstanten von 5.7 Hz. Die starke Tieffeldverschiebung der Protonensignale ist charakteristisch für einen aromatischen

Heterocyclus. Das HMBC-Spektrum zeigt für beide Protonen jeweils vier Long-Range-Kopplungen zu quartären Kohlenstoffatomen, was die Ableitung von Partialstruktur **54c** (4 DBÄ), einem trisubstituierten Pyridinring, ermöglicht.

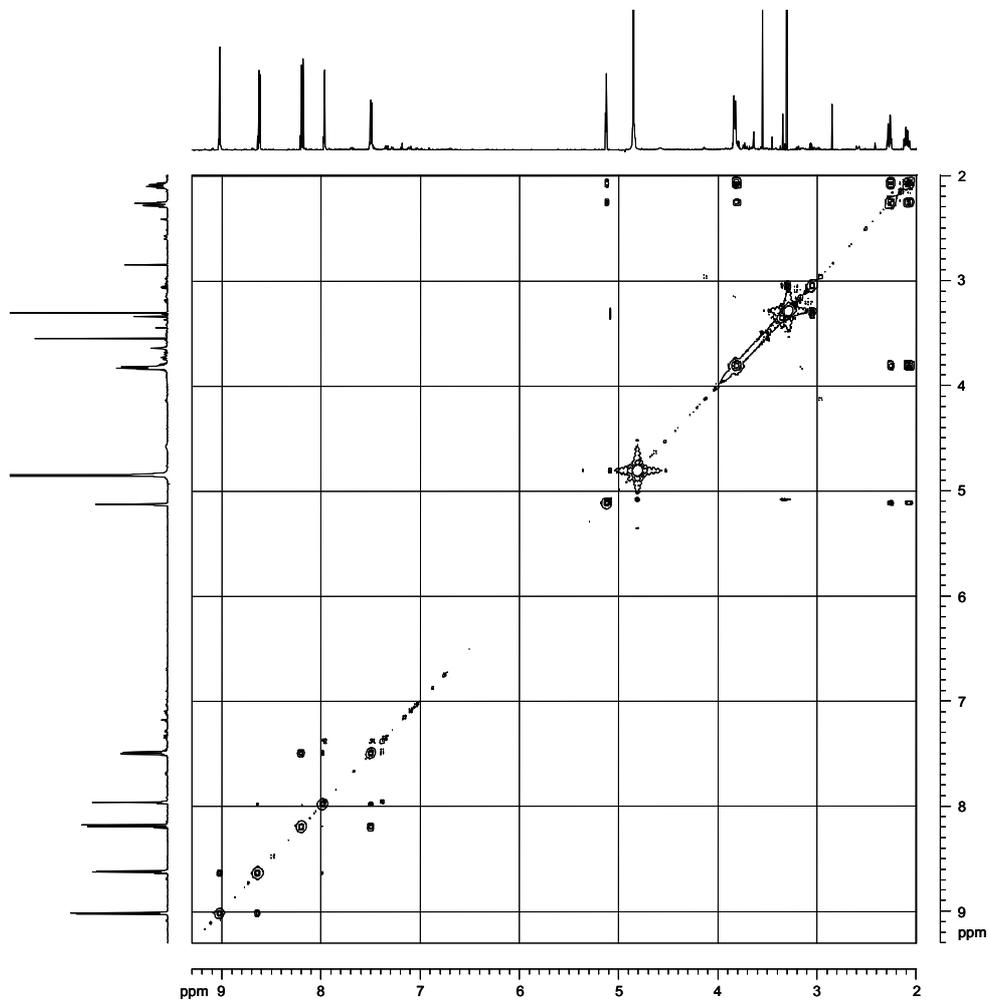
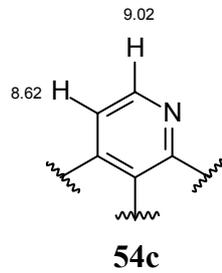


Abbildung 10: COSY-Spektrum von Calliactin (**54**) (600.1 MHz, [D₄]-MeOH)

Das NOESY-Spektrum zeigt zwischen den Protonensignalen bei δ 7.96 und 8.62 einen Nuclear-Overhauser-Effekt, welcher auf einer räumlichen Nähe der beiden Wasserstoffkerne beruht. Diese räumliche Nähe kann durch Verknüpfung der Partialstrukturen **54b** und **54c** zu **54d** (10 DBÄ) realisiert werden.

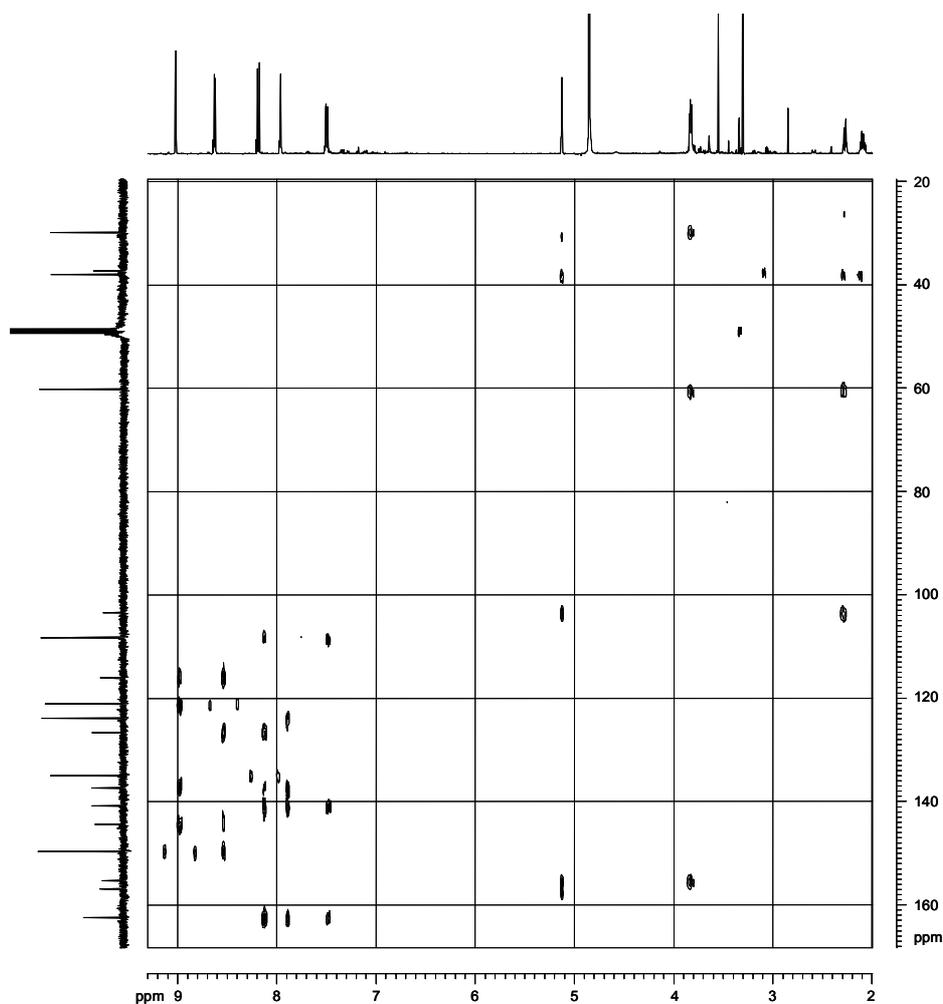
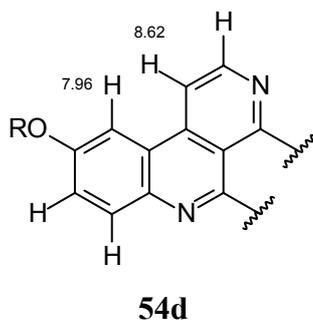


Abbildung 11: HMBC-Spektrum von Calliactin (**54**) (600.1 MHz, $[\text{D}_4]$ -MeOH)

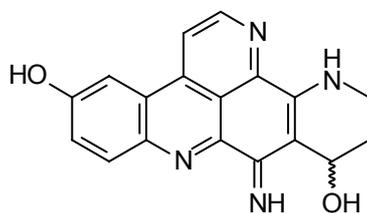
SPEZIELLER TEIL

Tabelle 1: NMR-Daten von Calliactin (**54**) (600.1 bzw. 150.9 MHz, [D₄]-MeOH)

Position	δ_C (m, $^nJ_{CH}$ in Hz)	δ_H (m, $^nJ_{HH}$ in Hz)	COSY	HMBC
1	135.00 (d, 164.0)	8.18 (d, 9.0)	2	3, 4, 4a, 4b, 13a
2	123.85 (dd, 161.7, 5.3)	7.49 (dd, 9.0, 2.7)	1, 4	3, 4, 4a, 13a
3	162.31 (m)			
4	108.33 (dd, 159.8, 4.3)	7.96 (d, 2.7)	2	2, 3, 4b, 13a
4a	126.64 (m)			
4b	137.30 (m)			
5	121.14 (dd, 167.0, 8.3)	8.62 (d, 5.7)	6	4a, 4b, 6, 7a, 12b
6	149.60 (dd, 184.0, 1.6)	9.02 (d, 5.7)	5	4b, 5, 7a, 7b, 12b
7a	144.31 (d, 10.8)			
7b	155.28 (m)			
9	38.14 (t, 143.7)	3.82 (m)	10	7a, 7b, 10, 11, 11a
10	29.93 (t, 129.5)	2.09 (dddd, 13.9, 10.4, 6.9, 3.5)	9, 10, 11	9, 11a
		2.27 (dddd, 13.9, 3.6, 3.5, 3.5)	9, 10, 11	9, 11, 11a
11	60.28 (dd, 147.9, 4.4)	5.12 (dd, 6.9, 3.3)	10	7b, 9, 10, 11a, 12
11a	103.45 (m)			
12	156.98 (d, 2.1)			
12a	140.77 (s)			
12b	116.13 (d, 6.1)			
13a	140.84 (dd, 7.5, 7.5)			

Werden Atome und Doppelbindungsäquivalente der Partialstrukturen **54a** und **54d** zusammengefasst, so ergeben sie eine Summenformel von C₁₈H₁₀N₃O₂ sowie 13 DBÄ. Durch Verknüpfung der Partialstrukturen **54a** und **54d** erfolgt die Ausbildung eines weiteren Rings, welcher dem verbleibenden Doppelbindungsäquivalent entspricht. Gemäß der Summenformel von Calliactin (**54**) (C₁₈H₁₄N₄O₂) verbleiben vier Protonen und ein Stickstoffatom zuzuordnen. Wie anhand des DEPT-Spektrums gezeigt werden konnte, sind die vier Protonen an Heteroatome gebunden. Dementsprechend sind die drei Reste R in den Partialstrukturen **54a-54d** jeweils durch Wasserstoffatome zu ersetzen. Es verbleibt eine Iminogruppe, die in

Ring C des Pyridoacridin-Alkaloids eingefügt wird. Durch Verknüpfung der Partialstrukturen **54a** und **54d** ergibt sich für Calliactin (**54**) somit folgende Konstitution:

**54**

5.2.3. Aufklärung der absoluten Konfiguration

Wie aus der für Calliactin (**54**) abgeleiteten Strukturformel hervorgeht, enthält die Verbindung eine 2,3-Dihydro-1*H*-pyridin-4-ol-Einheit mit einem stereogenen Zentrum an C-11. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration chiraler Verbindungen stellt ein zentrales Problem der Strukturaufklärung dar, welches sich trotz der Entwicklung neuer Analytikmethoden in den vergangenen Jahrzehnten häufig einer einfachen Lösung entzieht.

Die bis heute zuverlässigste Methode ist die Röntgendiffraktometrie,^[130] welche eine direkte Ableitung der Konfiguration ermöglicht. Grundvoraussetzung hierfür ist zunächst die Erzeugung eines Einkristalls geeigneter Qualität mit azentrischer Raumgruppe. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration des Moleküls erfordert darüber hinaus die Anwesenheit eines anomalen Streuers (z. B. Brom oder Iod) im Kristall, oder das Vorliegen eines Stereozentrums bekannter absoluter Konfiguration, das durch entsprechende Derivatisierung der Verbindung eingeführt wird (z. B. Camphersulfonsäure- oder Camphansäure-Derivate).

Eine andere Methode der Konfigurationsaufklärung geht auf die NMR-spektroskopische Untersuchung von MTPA-Derivaten nach MOSHER^[131] bzw. KAKISAWA^[132] zurück. Demnach nimmt der MTPA-Rest diastereomerer (*R*)/(*S*)-MTPA-Amid- oder Esterderivate chiraler Amine und Alkohole bevorzugt eine Konformation ein, in der das α -Wasserstoffatom und die Carbonylgruppe des MTPA-Esters *syn*-Stellung aufweisen. Der Trifluormethylsubstituent des MTPA-Esters pendelt in einer *syn*-coplanaren Konformation um die

Carbonylgruppe. Im Rahmen einer $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Messung beider diastereomerer (*R*)- bzw. (*S*)-MTPA-Derivate erfahren einzelne Protonen aufgrund der Abschirmung durch den Anisotropiekegel des Phenylrings im magnetischen Feld eine Hochfeldverschiebung. Betroffen sind in diesem Zusammenhang die Protonen derjenigen Gruppen im Molekül, die in *syn*-Position zum Phenylsubstituenten des MTPA-Restes liegen. Durch Kenntnis der konformativen Verhältnisse lässt sich aus den Shiftdifferenzen $\Delta\delta_{(R-S)} = \delta_{(R)} - \delta_{(S)}$ der Protonenverschiebungen beider MTPA-Derivate die absolute Konfiguration ermitteln.

Tatsächlich erweisen sich beide beschriebenen Methoden zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Calliactin (**54**) als ungeeignet. Während eine röntgendiffraktometrische Untersuchung an der Bildung geeigneter Einkristalle scheitert, führt die Umsetzung des Naturstoffs mit MTPA-Chlorid in Pyridin zu untrennbaren Produktgemischen. Hiermit bestätigt sich die bereits in der Literatur angesprochene Problematik einer Derivatisierung von Calliactin (**54**).^[83,127,133]

Das im Rahmen dieser Arbeit angewandte Verfahren zur Aufklärung der absoluten Konfiguration von Calliactin (**54**) umfasst die chiroptischen Methoden CD- und VCD-Spektroskopie, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

5.2.3.1. CD-Spektroskopie

Nach FRESNEL^[134] lässt sich ein linear polarisierter Lichtstrahl durch Überlagerung zweier zirkular polarisierter Strahlen gleicher Wellenlänge und gleicher Amplitude, jedoch entgegengesetzten Umlaufsinn, darstellen. Bewegen sich die beiden Lichtstrahlen mit verschiedener Geschwindigkeit durch ein untersuchtes Medium fort, so schließt der Summenvektor der beiden zirkular polarisierten Wellen mit der Ausgangslage einen Winkel α ein, der umso größer wird, je länger die durchlaufene Strecke ist. Damit lässt sich die optische Drehung auf die verschiedenen Geschwindigkeiten eines links und rechts zirkular polarisierten Lichtstrahls in einem optisch aktiven Medium zurückführen. Wird die Abhängigkeit des Drehwinkels α von der Wellenlänge bestimmt, so erhält man bei kleineren Wellenlängen in der Regel einen größeren Absolutwert. Dieses Verhalten wird als normale

optische Rotationsdispersion (ORD) bezeichnet. Misst man die Abhängigkeit des Drehwinkels α von der Wellenlänge im Bereich einer Absorptionsbande, dann pflanzen sich links und rechts zirkular polarisierte Wellen nicht nur verschieden schnell fort, sondern werden darüber hinaus unterschiedlich stark absorbiert. Dieses Phänomen, das man Zirkulardichroismus (CD) nennt, wurde erstmals im Jahr 1847 von HAIDINGER^[135] beobachtet und wird durch die Differenz der molaren dekadischen Extinktionskoeffizienten $\Delta\varepsilon = \varepsilon_L - \varepsilon_R$ beschrieben. An Lösungen wurde der Zirkulardichroismus insbesondere von COTTON^[136] untersucht. Das Auftreten eines CD-Effekts bewirkt, dass sich im Bereich der Absorptionsbande einer normalen ORD-Kurve ein S-förmiger Anteil überlagert. Die hieraus resultierende anomale ORD-Kurve wird gemeinsam mit dem CD-Effekt unter dem Namen „Cotton-Effekt“ zusammengefasst.

Bedingungen für das Auftreten eines Cotton-Effekts auf molekularer Ebene sind Chiralität sowie die Anwesenheit eines Chromophors. Die meisten Chromophore besitzen eine lokale Symmetrie; ihr Elektronensystem ist achiral und interferiert somit mit einem links und einem rechts zirkular polarisierten Lichtstrahl gleich stark. Sind derartige Chromophore allerdings in eine chirale Umgebung eingebaut (z. B. die Carbonylgruppe in Campher), so wird eine dissymmetrische Störung der ansonsten symmetrischen Orbitale beobachtet, die sich im Auftreten eines Cotton-Effekts äußert. Derartige Systeme gehören dem Typ der „inhärent symmetrischen, aber dissymmetrisch gestörten“ Chromophore an.^[137]

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration chiraler Verbindungen mittels CD-Spektroskopie stellt ein Problem dar, für dessen Lösung zweierlei Ansätze existieren. Das erste Verfahren besteht im Vergleich zweier experimenteller CD-Spektren, wobei das Spektrum der zu bestimmenden Substanz dem Spektrum einer Vergleichsverbindung mit bekannter absoluter Konfiguration gegenübergestellt wird. Im Falle identischer Konfiguration beider Moleküle erwartet man einen annähernd parallelen Verlauf beider CD-Kurven; weisen die Moleküle unterschiedliche Konfiguration auf, verlaufen die Kurven spiegelverkehrt. Die Schwierigkeit des Verfahrens besteht darin, dass die Ableitung der absoluten Konfiguration einer Verbindung aus dem CD-Spektrum einer zweiten Verbindung eine hohe strukturelle Ähnlichkeit der beiden Moleküle erfordert.

Da geeignete Vergleichsverbindungen nur in den seltensten Fällen zur Verfügung stehen, bietet sich für die Bestimmung der absoluten Konfiguration eines Moleküls eine zweite Methode an, welche auf dem Vergleich von experimentellem und einem berechneten CD-Spektrum der Verbindung beruht.^[138] Im Idealfall erwartet man für beide Spektren eine Übereinstimmung der auftretenden Cotton-Effekte in Wellenlänge, Vorzeichen sowie Absolutwert der differentiellen Absorbanz $\Delta\epsilon$.

Die Aufklärung der absoluten Konfiguration von Calliactin (**54**) erfolgte in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe FLEISCHHAUER (Institut für Organische Chemie, RWTH Aachen) durch Vergleich von experimentellem und berechnetem CD-Spektrum.^[139]

5.2.3.1.1. CD-Messungen

Die CD-Messungen von Calliactin (**54**) wurden an einem Dichrograph Modell 62DS der Firma Aviv am Institut für Organische Chemie der RWTH Aachen durchgeführt. Hierzu wurden 5.0 mg Calliactin (**54**) in 5.0 ml Methanol gelöst und in cyclischen Quarzglasküvetten der Schichtdicke 0.05 cm bei Raumtemperatur vermessen. Subtraktion eines Referenzspektrums des reinen Lösungsmittels lieferte das in Abbildung 13 (oben) dargestellte, experimentell ermittelte CD-Spektrum von Calliactin (**54**).

5.2.3.1.2. *Ab initio*-Berechnungen

Zur Berechnung des CD-Spektrums von Calliactin (**54**) wurde das willkürlich als Ausgangsmolekül gewählte (*S*)-Enantiomer der Verbindung zunächst einer Konformationsanalyse unterzogen. Auf diese Weise konnten dem Molekül fünf flexible Untereinheiten zugeordnet werden, welche durch Kombination aller denkbaren Orientierungen eine Vielzahl möglicher Konformerer ausbilden. Die aus einer Moleküldynamik-Rechnung erhaltenen 22 energetisch niedrigsten Konformationen wurden anschließend auf *ab initio*-Niveau hinsichtlich ihrer Geometrie reoptimiert. Anhand dieser Berechnungen ergab sich, dass der Energieunterschied zwischen den vier energieärmsten Konformerer exakt 1.5 kcal/mol beträgt. Gleichzeitig berechnet man eine Energielücke von knapp 7.5 kcal/mol zum energetisch nächst höher liegenden Konformerer. Der gegenüber den restlichen Konformerer

vergleichsweise niedrige Energieinhalt der vier stabilsten Strukturen lässt sich durch gleichzeitige Ausbildung einer intramolekularen NH \cdots N- und einer OH \cdots N-Wasserstoffbrückenbindung erklären, während im Falle aller anderen Konformeren jeweils lediglich eine der beiden Bindungen vorliegt.

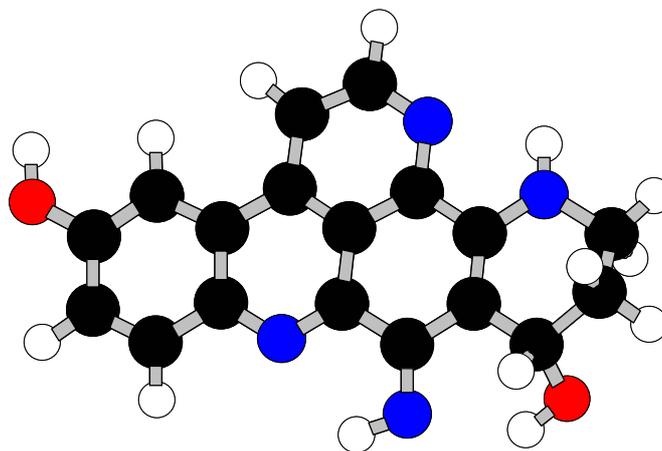


Abbildung 12: Energieärmste Konformation für Calliactin (**54**) in (*S*)-Konfiguration

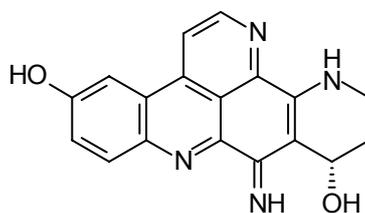
In der Praxis liefern nur jene Konformeren einen signifikanten Beitrag zum CD-Spektrum einer Verbindung, deren Gesamtenergien nicht mehr als 3-4 kcal/mol über der energetisch günstigsten Form (Abbildung 12) liegen. Basierend auf dieser Annahme wurden die vier energetisch günstigsten Konformeren von Calliactin (**54**) als Ausgangspunkte für eine Reoptimierung der Geometrien mittels der genaueren Dichtefunktionaltheorie-Methode (DFT-Methode) verwendet. Nach Optimierung der Geometrien wurde für jedes der vier Konformeren das korrespondierende CD-Spektrum mittels zeitabhängiger DFT-Methode (TDDFT) unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Solvenseffekts berechnet. Die vier individuell berechneten CD-Spektren der einzelnen Konformeren wurden nach Boltzmann gewichtet und zum Gesamtspektrum von Calliactin (**54**) in (*S*)-Konfiguration addiert (Abbildung 13, unten).

5.2.3.1.3. Ableitung der absoluten Konfiguration

Wie der Vergleich von experimentellem und berechnetem Spektrum zeigt, ist das computergenerierte CD-Spektrum von Calliactin (**54**) gegenüber dem gemessenen Spektrum

in den längerwelligen Bereich verschoben. Gemäß den Berechnungen erwartet man den energetisch niedrigsten Elektronenübergang im Bereich zwischen 620-640 nm. Aus diesem Übergang resultiert ein erster negativer Cotton-Effekt ($\Delta\epsilon = -0.63$), welcher experimentell bei 476 nm ($\Delta\epsilon = -5.14$) beobachtet wird. Der nächste berechnete Cotton-Effekt bei 459 nm weist einen positiven $\Delta\epsilon$ -Wert von +1.20 auf und entspricht experimentell einem Maximum bei 330 nm ($\Delta\epsilon = +1.64$). Auch der darauf folgende Cotton-Effekt ist positiv ($\Delta\epsilon = +1.49$); er wird für eine Wellenlänge von 396 nm berechnet (experimentell 282 nm, $\Delta\epsilon = +2.77$). In gleicher Weise lassen sich die stark ausgeprägten Cotton-Effekte des rechnergestützten CD-Spektrums bei 331 nm ($\Delta\epsilon = -1.72$) und 293 nm ($\Delta\epsilon = +3.80$) den gemessenen Kurvenextrema bei 259 nm ($\Delta\epsilon = -4.64$) bzw. 212 nm ($\Delta\epsilon = +34.95$) zuordnen. Auffällig ist in diesem Zusammenhang der Unterschied zwischen berechneten und experimentellen Werten für $\Delta\epsilon$. So ergeben sich im Rahmen der Berechnung allgemein kleinere Absolutbeträge für $\Delta\epsilon$, was speziell bei kürzeren Wellenlängen deutlich wird und eine Folge der gemachten Näherungen ist.

Die Übereinstimmung im Vorzeichen der fünf gemessenen und berechneten Cotton-Effekte sowie ein qualitativ ähnlicher Verlauf beider CD-Kurven ermöglicht eine Bestimmung der absoluten Konfiguration von Calliactin (**54**) mit hoher Wahrscheinlichkeit. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass das berechnete CD-Spektrum auf dem (*S*)-Enantiomeren basiert, leitet man für Calliactin (**54**) (*S*)-Konfiguration an C-11 und damit nachfolgende Struktur ab:



(*S*)-**54**

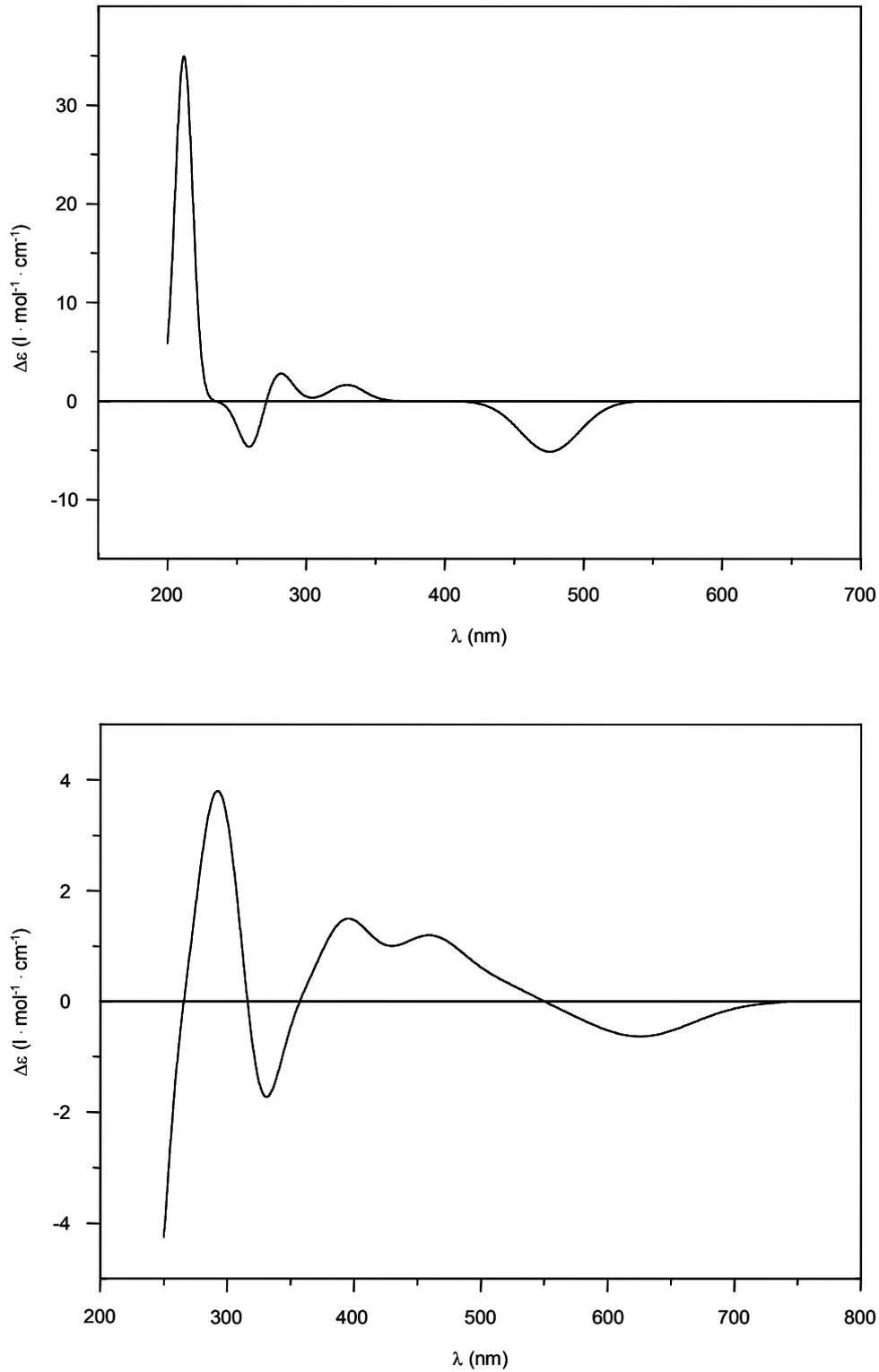


Abbildung 13: Vergleich von experimentell ermitteltem (oben) und berechnetem (unten) CD-Spektrum von Calliactin [(S)-54]

5.2.3.2. VCD-Spektroskopie

Aufbauend auf dem Phänomen des Zirkulardichroismus wurde in den vergangenen Jahren ein neues chiroptisches Verfahren entwickelt, das sich der Absorption von Licht im Infrarotbereich bedient. Diese als VCD-Spektroskopie bezeichnete Methode kombiniert die Vorteile von elektronischer CD- und gewöhnlicher IR-Spektroskopie, indem sowohl die Stereospezifität der CD-Spektroskopie, als auch eine aus der IR-Spektroskopie resultierende hohe Anzahl von Übergangsmomenten berücksichtigt werden. Da IR-Banden im Allgemeinen besser separierbar sind als Banden der UV/Vis-Spektroskopie, vereinfacht sich auch deren Zuordnung erheblich. Nachteilig wirkt sich die geringe Signalintensität aus, die in der Regel um mehrere Größenordnungen kleiner ist als die der CD-Spektroskopie. Die absolute Konfiguration eines Moleküls lässt sich, in Analogie zur CD-Spektroskopie, durch Vergleich von experimentellem und berechnetem Spektrum ermitteln. Messung und Berechnung des VCD-Spektrums von Calliactin (**54**) wurden von der Firma BioTools (Wauconda, USA) durchgeführt.

5.2.3.2.1. VCD-Messung

Die VCD-Messung von Calliactin (**54**) erfolgte mittels eines modifizierten, auf 1400 cm^{-1} optimierten, Chiral^{ir}TM-Spektrometer der Firma BioTools (Wauconda, USA). Hierzu wurden 2.1 mg Calliactin (**54**) in 100 μl [D₄]-Methanol gelöst und bei einer Auflösung von 4 cm^{-1} für 12 Stunden in einer BaF₂-Zelle der Schichtdicke 95.3 μm vermessen. Das erhaltene VCD-Spektrum ist in Abbildung 14 (Mitte) dargestellt.

5.2.3.2.2. *Ab initio*-Berechnungen

In Analogie zur Kalkulation des CD-Spektrums wurde für die Berechnung des VCD-Spektrums von Calliactin (**54**) zunächst eine Konformationsanalyse des willkürlich gewählten (*S*)-Enantiomers durchgeführt und die erhaltenen Konformeren als Ausgangspunkte für eine Reoptimierung der Geometrien mittels Dichtefunktionaltheorie-Methode (DFT) verwendet. Als Ergebnis dieser Geometrieoptimierung wurden zwei Konformere mit unterschiedlicher Anordnung der 2,3-Dihydro-1*H*-pyridin-4-ol-Einheit erhalten, welche infolge intramolekularer NH \cdots N- und OH \cdots N-Wasserstoffbrückenbindungen besonders stabilisiert sind. Der Energieunterschied zwischen beiden Strukturen beträgt lediglich 0.09 kcal/mol,

weshalb beide Konformationen bei Raumtemperatur mit annähernd gleicher Wahrscheinlichkeit ausgebildet werden. Unter Verwendung der DFT-Methode wurden im Anschluss die korrespondierenden VCD-Spektren beider Konformer berechnet. Da im Rahmen der experimentellen Messung die vier aciden NH- bzw. OH-Protonen von Calliactin (**54**) gegen Deuterium ausgetauscht werden (Lösungsmittel [D₄]-Methanol), erfolgte die Kalkulation der VCD-Spektren auf Grundlage der entsprechenden ND/OD-Konformer. Durch Addition der individuell berechneten VCD-Spektren beider Konformer wurde das Gesamtspektrum von [D₄]-Calliactin (**54**) in (*S*)-Konfiguration erhalten (Abbildung 14, unten).

5.2.3.2.3. Ableitung der absoluten Konfiguration

Im Rahmen des Vergleichs von experimentell ermitteltem und berechnetem VCD-Spektrum von [D₄]-Calliactin (**54**) beobachtet man fünf ausgeprägte VCD-Banden, welche in Wellenzahl und Vorzeichen eine größtenteils gute Übereinstimmung zeigen.

Während die berechneten Banden 1 und 2 gegenüber dem gemessenen Spektrum zu höheren Wellenzahlen verschoben sind, werden die Banden 3-5 in beiden Spektren bei annähernd gleichen Wellenzahlen detektiert. Schwächere Banden lassen sich aufgrund des VCD-Rauschpegels nur schwer zuordnen. Der Hauptunterschied beider Spektren liegt in einer VCD-Bande bei etwa 1620 cm⁻¹, welche in der Computersimulation, nicht jedoch im experimentellen Spektrum auftritt. Eine mögliche Erklärung dieses Phänomens bietet die Tatsache, dass die für die Berechnung des Gesamtspektrums verwendeten Einzelspektren der beiden Konformer bei 1620 cm⁻¹ entgegengesetzte VCD-Effekte aufweisen. Infolge eines unterschiedlichen Grades an Auslöschung beider Effekte könnte auf diese Weise eine Gesamtbande resultieren, welche für das experimentelle Spektrum nicht beobachtet wird.

Unter Berücksichtigung des allgemeinen Kurvenverlaufs zeigt sich eine qualitativ gute Übereinstimmung zwischen berechnetem und gemessenem VCD-Spektrum von [D₄]-Calliactin (**54**). Da die Berechnung des VCD-Spektrums auf Grundlage des (*S*)-Enantiomeren durchgeführt wurde, leitet man, wie im Falle der CD-Spektroskopie, (*S*)-Konfiguration für das stereogene Zentrum des Naturstoffs ab. Auf diese Weise werden die einander ergänzenden Eigenschaften von CD- und VCD-Spektroskopie sowie ihr Potential im Rahmen der Strukturaufklärung deutlich.

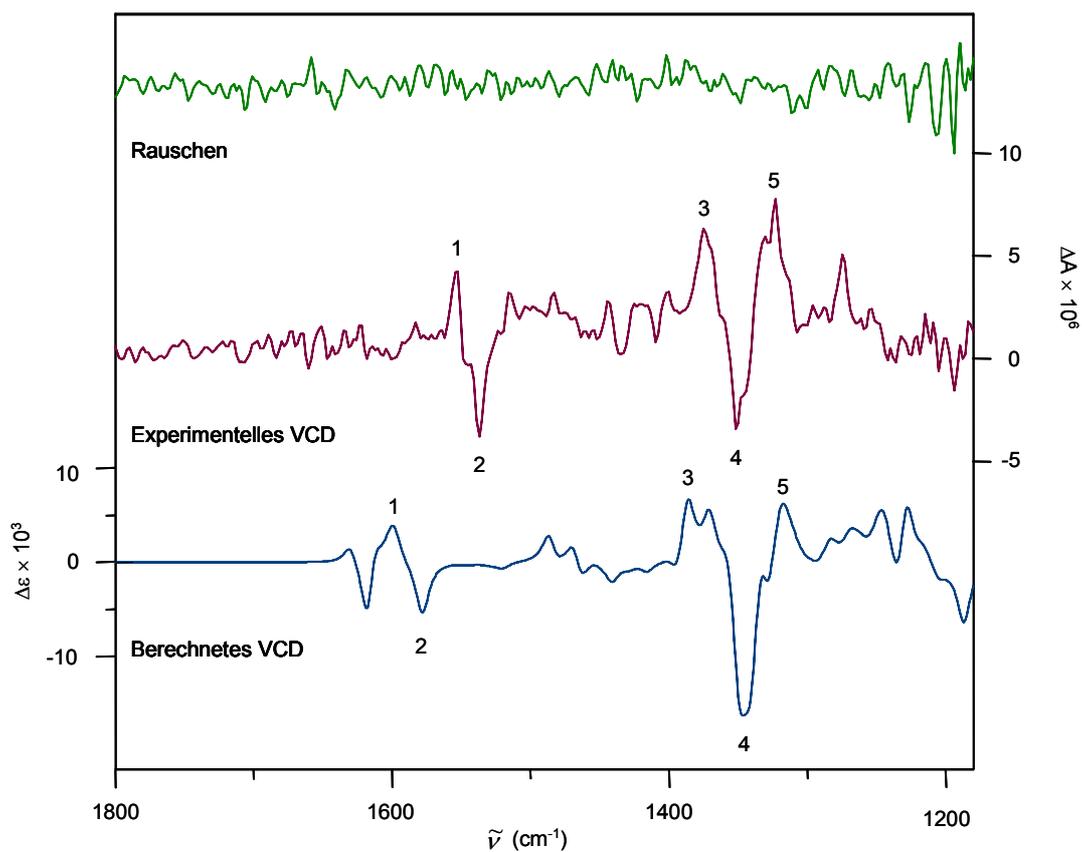


Abbildung 14: Vergleich von experimentell ermitteltem (Mitte, rechte Achse) und berechnetem (unten, linke Achse) VCD-Spektrum von [D₄]-Calliactin [(S)-54]

5.3. 11-Dehydrocalliactin (55)

Das EI-Massenspektrum von 11-Dehydrocalliactin (**55**) weist zwei intensive Peaks bei $m/z = 315.3$ und 316.3 auf. Das Signal bei $m/z = 316.3$ entspricht dem Molekulation $[M^+]$, der Basispeak bei $m/z = 315.3$ wird durch Abspaltung eines Wasserstoffatoms aus dem Molekulation als $[M^+-H]$ detektiert. Mittels des hochaufgelösten EI-Massenspektrums lässt sich für 11-Dehydrocalliactin (**55**) die Summenformel $C_{18}H_{12}N_4O_2$ ableiten, aus der man 15 Doppelbindungsäquivalente berechnet.

Tatsächlich weisen die spektroskopischen Daten von 11-Dehydrocalliactin (**55**) und Calliactin [(S)-54] große Ähnlichkeit auf. Das ¹³C-NMR-Spektrum (Abbildung 15) von

11-Dehydrocalliactin (**55**) zeigt wiederum 18 Kohlenstoffsignale, die mit Hilfe des DEPT(135)-Spektrums zwei aliphatischen CH₂-Gruppen, fünf aromatischen CH-Gruppen sowie elf quartären aromatischen Kohlenstoffatomen zugeordnet werden können.

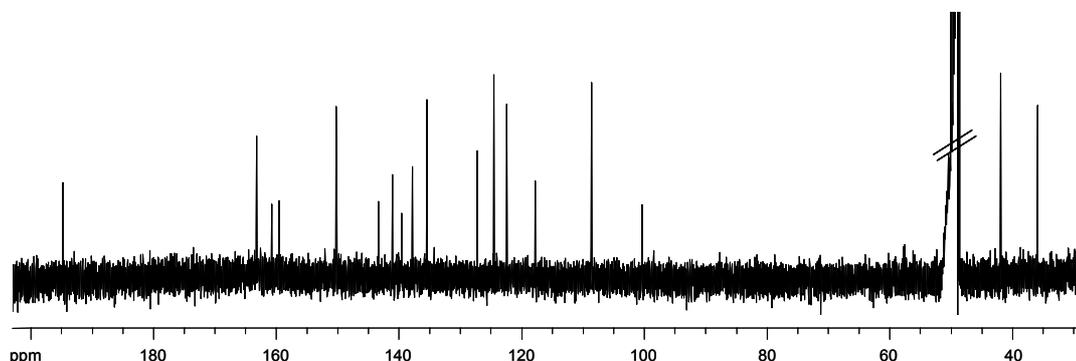


Abbildung 15: ¹³C-NMR-Spektrum von 11-Dehydrocalliactin (**55**)
(150.9 MHz, [D₄]-MeOH)

Während die chemische Verschiebung der aromatischen Signale von 11-Dehydrocalliactin (**55**) und Calliactin [(*S*)-**54**] gut übereinstimmt, wird der Unterschied im aliphatischen Bereich des Spektrums deutlich. Die beiden Methylengruppen erscheinen bei δ 41.86 bzw. 35.86 und sind hiermit gegenüber Calliactin [(*S*)-**54**] deutlich zu tieferem Feld verschoben. Gleichzeitig wird anstelle der aliphatischen CH-Gruppe von Calliactin [(*S*)-**54**] ein zusätzliches quartäres Kohlenstoffatom detektiert, das mit einer chemischen Verschiebung von δ 194.72 auf eine Carbonylgruppe schließen lässt und einem weiteren Doppelbindungsäquivalent entspricht. Mit Abwesenheit der aliphatischen CH-Gruppe besitzt 11-Dehydrocalliactin (**55**), im Vergleich zu Calliactin [(*S*)-**54**], keinerlei stereogene Zentren und ist somit optisch inaktiv.

Auch die ¹H-NMR-Spektren von 11-Dehydrocalliactin (**55**) und Calliactin [(*S*)-**54**] unterscheiden sich lediglich geringfügig. Wie aus Abbildung 16 hervorgeht, beobachtet man im aliphatischen Bereich des Spektrums von 11-Dehydrocalliactin (**55**) Signale der beiden CH₂-Gruppen bei δ 4.15 bzw. 2.99, die jeweils in Triplets mit einer Kopplungskonstanten von 7.6 Hz aufspalten. Wie die entsprechenden Kohlenstoffatome im ¹³C-NMR-Spektrum sind auch die Protonen der beiden Methylengruppen gegenüber Calliactin [(*S*)-**54**] zu tiefem Feld verschoben. Aufgrund der Abwesenheit eines Stereozentrums entfällt darüber hinaus die

Aufspaltung der CH₂-Gruppe an Position 10 in diastereotopie Protonen, welche für Calliactin [(*S*)-**54**] bei δ 2.27 bzw. 2.09 detektiert werden.

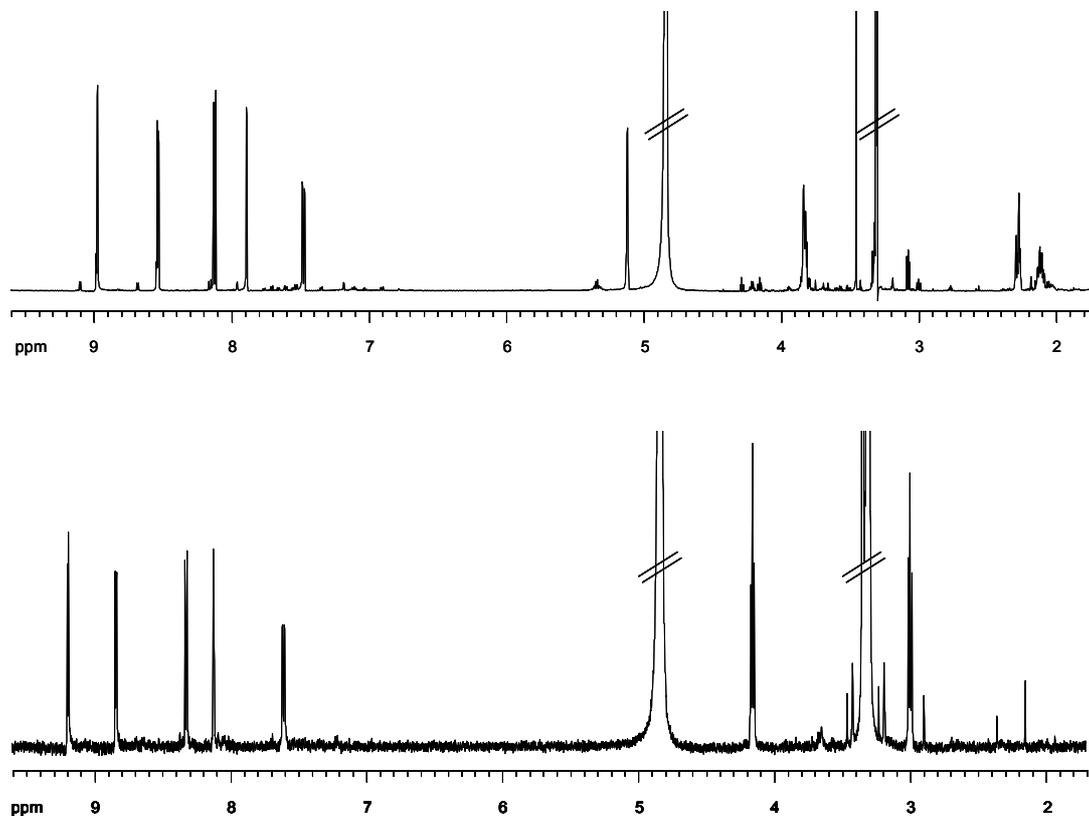
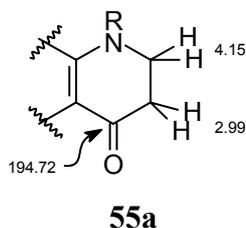
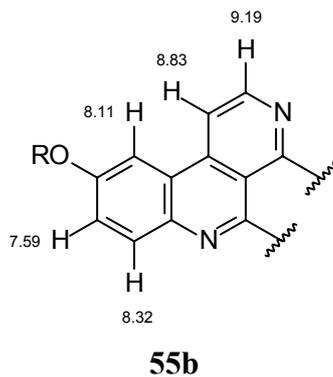


Abbildung 16: ¹H-NMR-Spektren von Calliactin [(*S*)-**54**] (oben) und 11-Dehydrocalliactin (**55**) (unten), (600.1 MHz, [D₄]-MeOH)

Unter Berücksichtigung des HMBC-Spektrums, welches unter anderem Fernkopplungen der Protonen bei δ 2.99 und 4.15 zum quartären Kohlenstoffatom bei δ 194.72 zeigt, lässt sich für 11-Dehydrocalliactin (**55**) Partialstruktur **55a** ableiten. Diese unterscheidet sich von Partialstruktur **54a** im Austausch der sekundären Alkoholfunktion gegen eine Carbonylgruppe an Position 11 des Moleküls.



In Analogie zu Calliactin [(*S*)-**54**] lassen sich für 11-Dehydrocalliactin (**55**) aus den ein- und zweidimensionalen NMR-Spektren die Partialstrukturen eines 1,2,4-trisubstituierten Aromaten sowie eines 2,3,4-trisubstituierten Pyridinrings ableiten. Die mit Hilfe des NOESY-Spektrums detektierte räumliche Nähe der Wasserstoffkerne bei δ 8.11 und 8.83 ermöglicht eine Verknüpfung der beiden Einheiten und somit die Ableitung von Partialstruktur **55b**.



Die Verknüpfung der Partialstrukturen **55a** und **55b** bedingt eine Summenformel von $C_{18}H_9N_3O_2$, was die Zuordnung dreier weiterer Protonen sowie eines Stickstoffatoms erfordert. Da gemäß dem DEPT(135)-Spektrum lediglich neun Protonen an Kohlenstoff binden, sind die restlichen drei Wasserstoffe mit Heteroatomen verknüpft. Dementsprechend sind die beiden Reste R in den Partialstrukturen **55a** und **55b** durch Wasserstoff zu ersetzen. Es verbleibt, wie im Falle von Calliactin [(*S*)-**54**], eine Iminogruppe, die über Position 12 des Pyridoacridin-Skeletts eingebunden wird. Das entsprechende quartäre Kohlenstoffatom weist eine chemische Verschiebung von δ 159.47 auf und ist damit gegenüber Calliactin [(*S*)-**54**] (δ 156.98) um etwa 2.5 ppm zu tieferem Feld verschoben. Somit ergibt sich für 11-Dehydrocalliactin (**55**) nachfolgende Struktur:

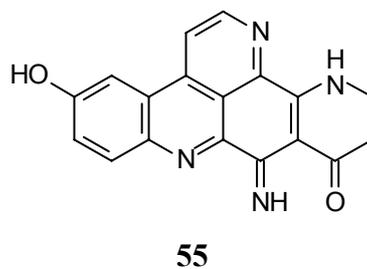


Tabelle 2: NMR-Daten von 11-Dehydrocalliactin (**55**) (600.1 bzw. 150.9 MHz, [D₄]-MeOH)

Position	δ_C	δ_H (m, $^nJ_{HH}$ in Hz)	COSY	HMBC
1	135.38	8.32 (d, 9.0)	2	3, 4a
2	124.33	7.59 (dd, 9.0, 2.0)	1, 4	4, 13a
3	163.12			
4	108.53	8.11 (d, 2.0)	2	2, 3, 4b, 13a
4a	127.12			
4b	137.75			
5	122.28	8.83 (d, 5.4)	6	4a, 6, 12b
6	150.12	9.19 (d, 5.4)	5	4b, 5, 7a
7a	143.26			
7b	160.66			
9	41.86	4.15 (t, 7.6)	10	7b, 10, 11
10	35.86	2.99 (t, 7.6)	9	9, 11, 11a
11	194.72			
11a	100.32			
12	159.47			
12a	139.44			
12b	117.76			
13a	141.03			

5.4. 3-Hydroxyascididemin (**56**)

Das EI-Massenspektrum von 3-Hydroxyascididemin (**56**) zeigt einen Basispeak bei $m/z = 299.0$, der dem Molekülion $[M^+]$ entspricht. Mit Hilfe des hochaufgelösten EI-Massenspektrums ermittelt man für die Verbindung eine Summenformel von $C_{18}H_9N_3O_2$, aus der man 16 Doppelbindungsäquivalente berechnet.

Das ^{13}C -NMR-Spektrum (Abbildung 17) weist 18 Kohlenstoffsignale auf, welche anhand des DEPT(135)-Spektrums acht aromatischen CH-Gruppen sowie zehn quartären aromatischen Kohlenstoffatomen zuzuordnen sind. Hiermit wird deutlich, dass 3-Hydroxyascididemin (**56**)

im Gegensatz zu Calliactin [(*S*)-**54**] und 11-Dehydrocalliactin (**55**) ein vollständig ungesättigtes, aromatisches Elektronensystem aufweist.

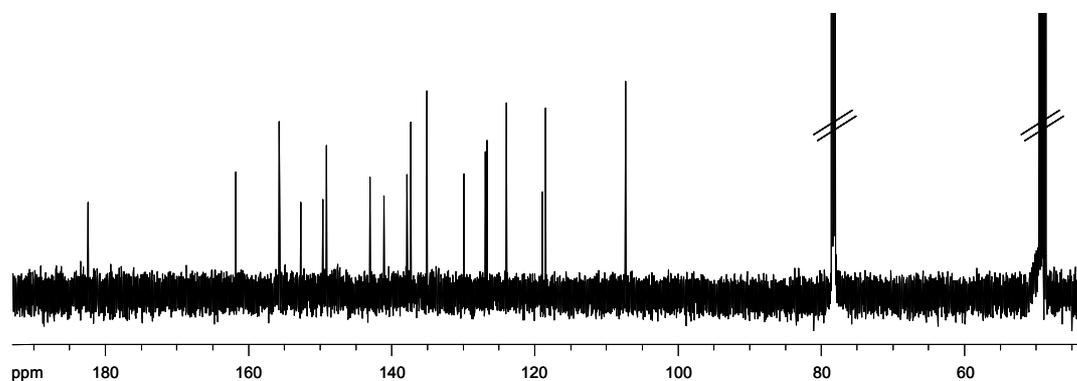


Abbildung 17: ^{13}C -NMR-Spektrum von 3-Hydroxyascididemin (**56**)
(150.9 MHz, $[\text{D}_4]$ -MeOH/ CDCl_3 1:1)

Anstelle der aliphatischen Gruppen bzw. des quartären Kohlenstoffatoms bei δ 194.72 [11-Dehydrocalliactin (**55**)] beobachtet man Signale aromatischer CH-Gruppen bei δ 126.62, 137.24 und 155.61, von denen letzteres eine starke Entschirmung aufweist. Die chemische Verschiebung von δ 155.61 lässt auf eine Verknüpfung mit Stickstoff in einem pyridinähnlichen Heterocyclus schließen.

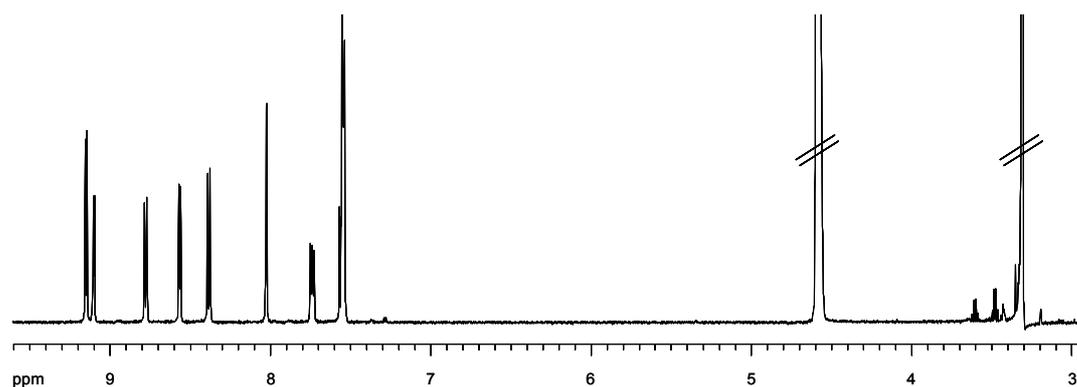
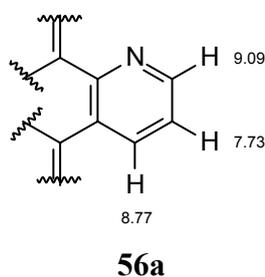


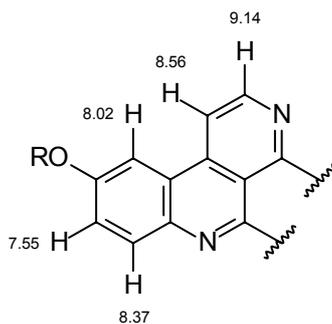
Abbildung 18: ^1H -NMR-Spektrum von 3-Hydroxyascididemin (**56**)
(600.1 MHz, $[\text{D}_4]$ -MeOH/ CDCl_3 1:1)

Gemäß dem ^1H - (Abbildung 18) bzw. COSY-Spektrum besitzt 3-Hydroxyascididemin (**56**) drei aromatische Spinsysteme. Neben den für Calliactin [(*S*)-**54**] und 11-Dehydrocalliactin (**55**) markanten Spinsystemen eines 1,2,4-trisubstituierten Benzolrings und eines 2,3,4-trisubstituierten Pyridinrings beobachtet man ein zusätzliches System, dessen Protonen eine Verschiebung von δ 7.73, 8.77 und 9.09 aufweisen.

Jene drei Protonen werden im ^1H -NMR-Spektrum jeweils als Dublett von Dubletts detektiert. Kopplungskonstanten von 4.8 bzw. 7.8 Hz lassen für das Proton bei δ 7.73 jeweils auf eine *o*-Kopplung ($^3J_{\text{HH}}$) zu den Wasserstoffkernen bei δ 9.09 und 8.77 schließen. Letztere beiden Protonen weisen darüber hinaus eine zusätzliche Kopplungskonstante von 1.8 Hz auf, welche eine *m*-Stellung der beiden Wasserstoffatome indiziert. Die starke Tieffeldverschiebung der Signale ist charakteristisch für einen aromatischen Heterocyclus und bedingt für das Proton bei δ 9.09 eine benachbarte Stellung zu Stickstoff. Unter Berücksichtigung der chemischen Verschiebungen, Signalmultiplizitäten und Fernkopplungen des HMBC-Spektrums lässt sich für 3-Hydroxyascididemin (**56**) Partialstruktur **56a** ableiten, ein 2,3-disubstituierter Pyridinring als Teil eines chinolinartigen Grundgerüsts.

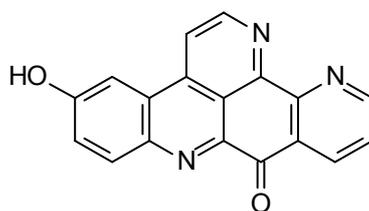


Wie für Calliactin [(*S*)-**54**] und 11-Dehydrocalliactin (**55**) beschrieben, lassen sich anhand verschiedener NMR-Experimente auch für 3-Hydroxyascididemin (**56**) die beiden Partialstrukturen eines 1,2,4-trisubstituierten Aromaten sowie eines 2,3,4-trisubstituierten Pyridinrings ableiten. Die Verknüpfung beider Systeme ermöglicht die Formulierung von Molekülfragment **56b**.



56b

Durch Verknüpfung der Partialstrukturen **56a** und **56b** ergibt sich eine Summenformel von $C_{18}H_8N_3O$. Unter Berücksichtigung der aus dem hochaufgelösten EI-Massenspektrum abgeleiteten Summenformel von $C_{18}H_9N_3O_2$ für 3-Hydroxyascididemin (**56**) sind dem Naturstoff jeweils ein weiteres Wasserstoff- und Sauerstoffatom zuzuordnen. Tatsächlich ist der Rest R in Partialstruktur **56b** durch Wasserstoff zu ersetzen, wodurch wie im Falle von Calliactin [(*S*)-**54**] und 11-Dehydrocalliactin (**55**) eine phenolische Hydroxygruppe resultiert. Das verbleibende Sauerstoffatom ist mit dem quartären Kohlenstoffatom an Position 12 des Pyridoacridin-Alkaloids verknüpft und ersetzt auf diese Weise die Iminogruppe von Calliactin [(*S*)-**54**] bzw. 11-Dehydrocalliactin (**55**). Die Tieffeldverschiebung des zugehörigen Kohlenstoffsignals im ^{13}C -NMR-Spektrum von δ 156.98 {Calliactin [(*S*)-**54**]} bzw. δ 159.47 {11-Dehydrocalliactin (**55**)} auf δ 182.29 für 3-Hydroxyascididemin (**56**) ist als eindeutiger Beleg dieses Austausches zu werten. Somit kann für 3-Hydroxyascididemin (**56**) nachfolgende Struktur abgeleitet werden:



56

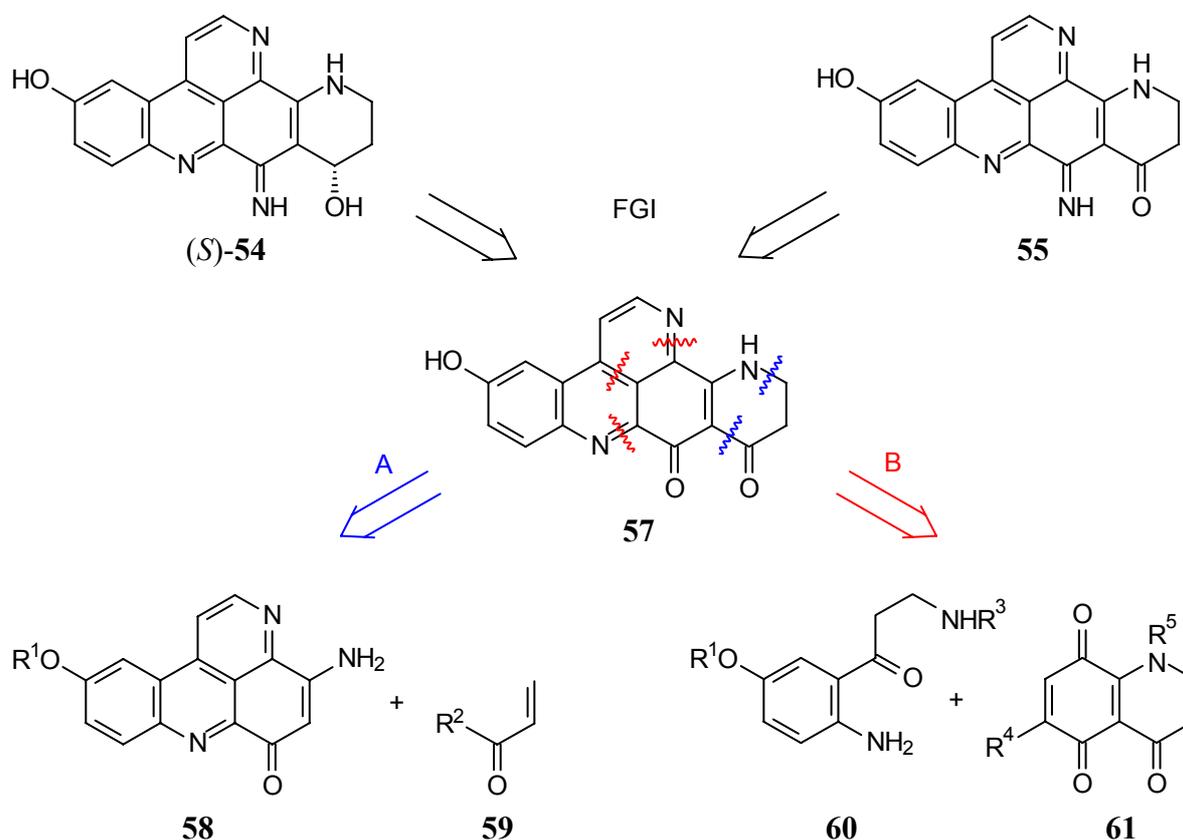
Tabelle 3: NMR-Daten von 3-Hydroxyascididemin (**56**)
(600.1 bzw. 150.9 MHz, [D₄]-MeOH/CDCl₃ 1:1)

Position	δ_C	δ_H (m, $^nJ_{HH}$ in Hz)	COSY	HMBC
1	134.99	8.37 (d, 9.0)	2	3, 4, 4a, 4b, 13a
2	123.93	7.55 (dd, 9.0, 2.4)	1, 4	3, 4, 13a
3	161.69			
4	107.24	8.02 (d, 2.4)	2	1, 2, 3, 4b, 13a
4a	126.86			
4b	137.79			
5	118.44	8.56 (d, 5.7)	6	4a, 4b, 6, 7a, 12b
6	149.06	9.14 (d, 5.7)	5	4a, 4b, 5, 7a, 12b
7a	149.58			
7b	152.57			
9	155.61	9.09 (dd, 4.8, 1.8)	10, 11	7b, 10, 11, 11a
10	126.62	7.73 (dd, 7.8, 4.8)	9, 11	7b, 9, 11, 11a
11	137.24	8.77 (dd, 7.8, 1.8)	9, 10	7a, 7b, 9, 12
11a	129.86			
12	182.29			
12a	142.96			
12b	118.90			
13a	141.03			

6. Versuche zur Totalsynthese von Calliactin [(*S*)-54] und 11-Dehydrocalliactin (55)

6.1. Retrosynthese

Wie in Kapitel 3.5. am Beispiel von Ascididemin (33) demonstriert, stehen für die Totalsynthese von Pyrido[2,3,4-*k*]acridin-Alkaloiden verschiedene Strategien zur Verfügung. Im Falle von Calliactin [(*S*)-54] bzw. 11-Dehydrocalliactin (55) liefert die retrosynthetische Analyse zwei mögliche Ansätze, die den Aufbau von Alkaloiden mit 2,3-Dihydro-1*H*-pyridin-4-on-Einheit ermöglichen sollten (Schema 9).



Schema 9: Retrosynthese von Calliactin [(*S*)-54] bzw. 11-Dehydrocalliactin (55)

Eine eher klassische Strategie (Synthesevariante A) zum Aufbau pentacyclischer Pyrido[2,3,4-*k*]acridine mit 2,3-Dihydro-1*H*-pyridin-4-on-Einheit besteht in der Umsetzung eines bereits vorgeformten tetracyclischen Pyrido[2,3,4-*k*]acridin-Systems **58** mit einem

Acrylsäure-Derivat **59** und anschließende Cyclisierung zu **57**. 5-Hydroxy-12,13-dihydro-11*H*-1,8,13-triaza-benzo[*fg*]naphthacen-9,10-dion (**57**) stellt den Grundkörper für Calliactin [(*S*)-**54**] bzw. 11-Dehydrocalliactin (**55**) dar und sollte durch gezielte Umwandlung funktioneller Gruppen eine Darstellung beider Naturstoffe ermöglichen.

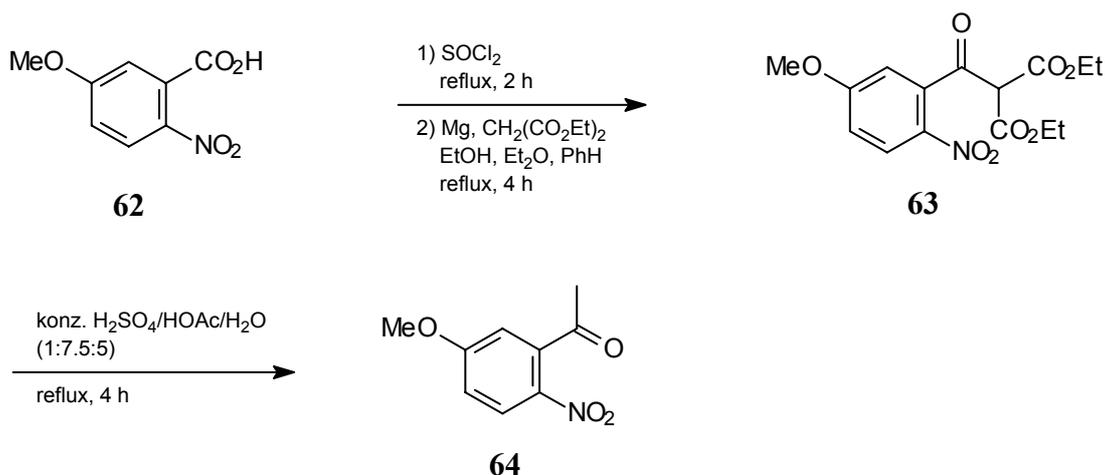
Die zweite Variante (Synthesevariante B) bedient sich eines biomimetischen Ansatzes, welcher auf der 1994 von KASHMAN^[116] beschriebenen Totalsynthese von Ascididemin (**33**) basiert (Schema 5). Hiernach könnte 5-Hydroxy-12,13-dihydro-11*H*-1,8,13-triaza-benzo[*fg*]naphthacen-9,10-dion (**57**) durch Kupplung eines Kynuramin-Derivats **60** mit einem 2,3-Dihydro-1*H*-chinolin-4,5,8-trion **61** und anschließende intramolekulare Kondensation der erhaltenen Zwischenstufe zugänglich sein.

6.2. Synthesevariante A

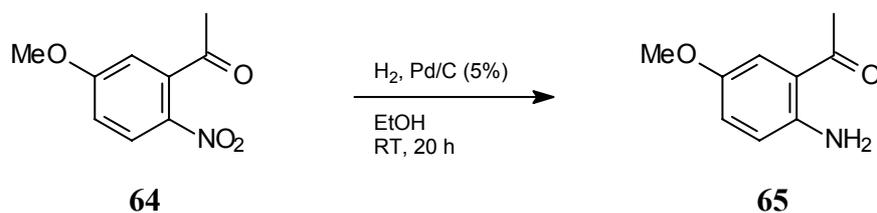
In Anlehnung an eine 1999 von COPP^[140] vorgestellte Synthesesequenz lassen sich tetracyclische Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-Alkaloide des Typs **58** ausgehend von 2-(4-Methylphenylthio)benzo-1,4-chinon (**68**) und einem geeigneten *o*-Aminoacetophenon über vier Stufen in guten Ausbeuten darstellen. Im vorliegenden Fall bietet sich 2'-Amino-5'-methoxyacetophenon (**65**) als Kupplungskomponente für das Chinon **68** an.

6.2.1. Darstellung von 4-Amino-10-methoxy-pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-6-on (**72**)

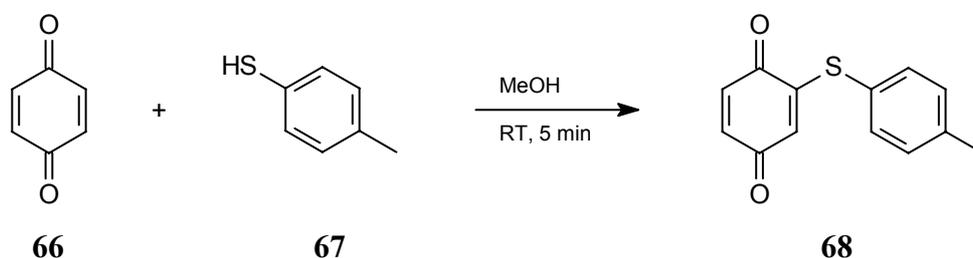
Die Synthese von 2'-Amino-5'-methoxyacetophenon (**65**) erfolgt in Anlehnung an Literatur ausgehend von 5-Methoxy-2-nitrobenzoesäure (**62**).^[141] Durch Chlorierung der Carbonsäure mittels Thionylchlorid, Umsetzung des erhaltenen Säurechlorids mit Malonsäurediethylester unter Grignard-Bedingungen, sowie anschließende Decarboxylierung des erhaltenen β -Ketosäureesters **63**, wird 5'-Methoxy-2'-nitroacetophenon (**64**) in guten Ausbeuten erhalten.



Die abschließende katalytische Hydrierung der aromatischen Nitrogruppe mit Palladium auf Kohle (5%) verläuft quantitativ.^[142] Somit ergibt sich für die Darstellung von 2'-Amino-5'-methoxyacetophenon (65) ausgehend von 5-Methoxy-2-nitrobenzoesäure (62) eine Gesamtausbeute von 85% über vier Stufen.

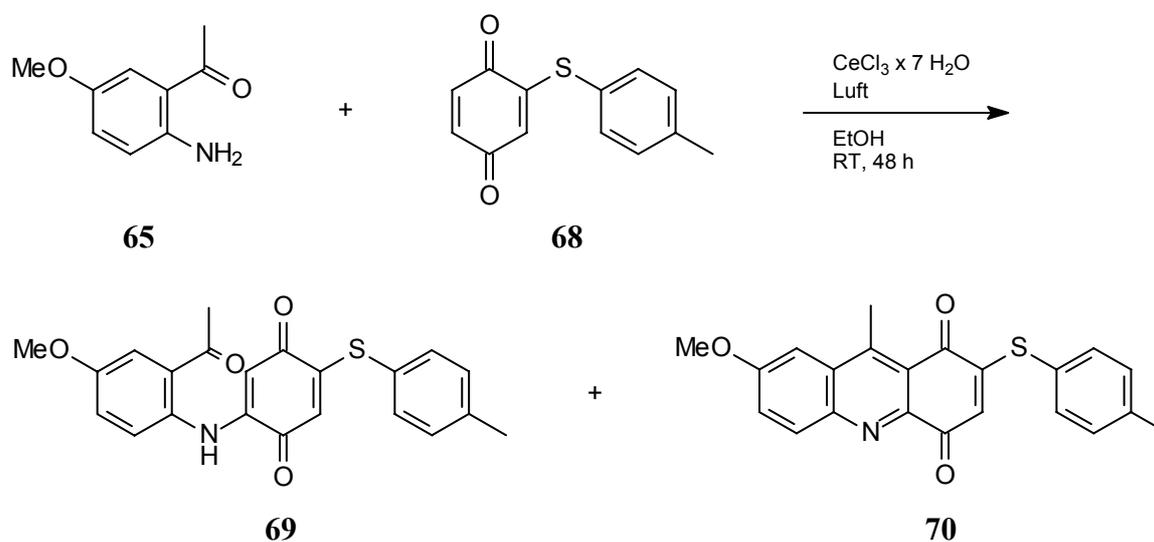


Die Synthese der Chinon-Komponente 68 gelingt nach einer allgemeinen Vorschrift von GRENNBERG^[143] durch Umsetzung von Benzo-1,4-chinon (66) mit 4-Methylthiophenol (67) in einer Ausbeute von 73%.

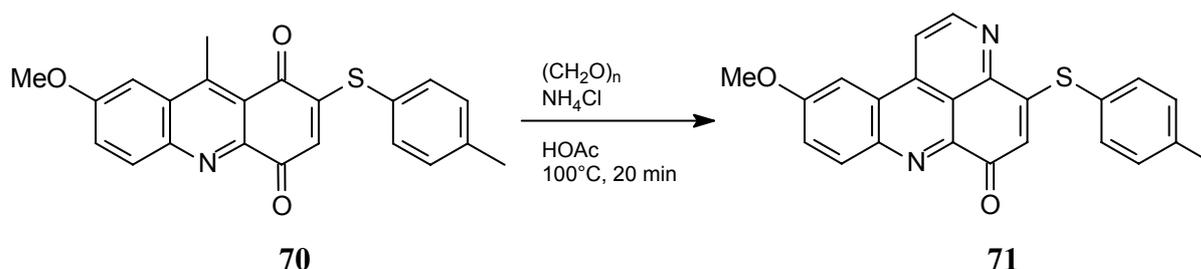


Die Verknüpfung von 2'-Amino-5'-methoxyacetophenon (65) und 2-(4-Methylphenylthio)benzo-1,4-chinon (68) erfolgt unter oxidativen Bedingungen in Gegenwart von Ce³⁺ als

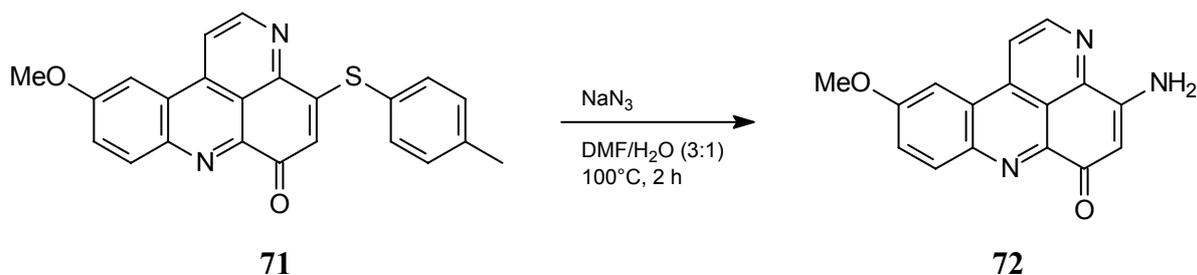
Katalysator. Der Zusatz der Lewis-Säure Ce^{3+} bewirkt infolge Koordination an Schwefel/Sauerstoff ein erhöhtes Elektronendefizit an C-1 des Chinons **68**, wodurch gleichzeitig Kohlenstoffatom C-5 für einen nucleophilen Angriff aktiviert wird. Tatsächlich liefert die Reaktion das erwartete Aminochinon **69** lediglich als Nebenprodukt in 4% Ausbeute. Als Hauptprodukt (66%) indentifiziert man 7-Methoxy-2-(4-methylphenylthio)-9-methyl-acridin-1,4-dion (**70**), das durch intramolekulare Kondensation aus **69** gebildet wird. Eine nachfolgende Cyclisierung von **69** mit konz. Schwefelsäure in Eisessig, wie von COPP^[140] für ähnliche Systeme beschrieben, entfällt somit.



Der Aufbau des tetracyclischen Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-Grundkörpers wird durch Einführung eines weiteren Pyridinrings abgeschlossen. Die Anellierung gelingt in einer einstufigen Reaktion mit Paraformaldehyd und Ammoniumchlorid in Eisessig und ermöglicht die Darstellung von 10-Methoxy-4-(4-methylphenylthio)-pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-6-on (**71**) in 96% Ausbeute.



Der abschließende Schritt der Synthesesequenz besteht in einer Substitution des in Position 4 als dirigierenden Substituenten eingeführten Thioethers gegen eine Aminogruppe. Dieser mit Natriumazid in wässrigem *N,N*-Dimethylformamid vorgenommene Austausch liefert 4-Amino-10-methoxy-pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-6-on (**72**) in einer Ausbeute von 94%.

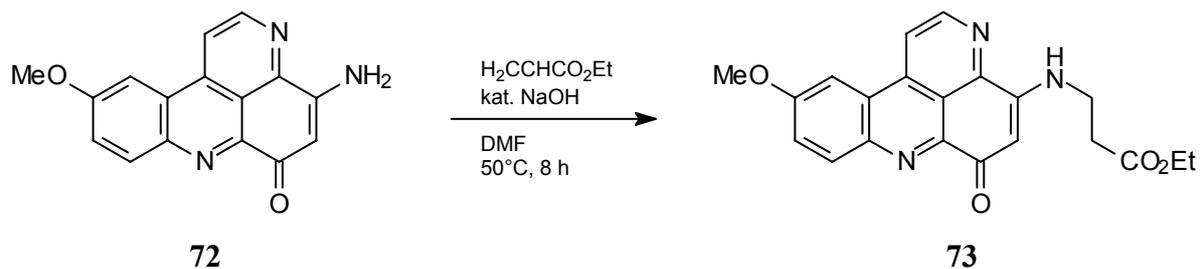


Die Gesamtausbeute der Synthese von 4-Amino-10-methoxy-pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-6-on (**72**) ausgehend von 5-Methoxy-2-nitrobenzoesäure (**62**) beträgt somit 51% über sieben Stufen.

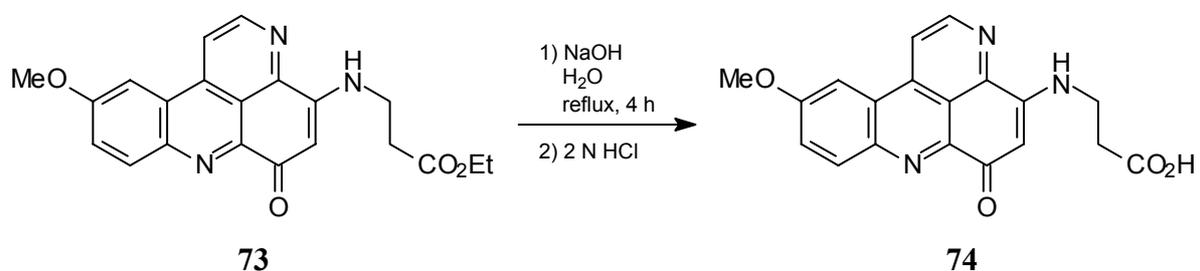
6.2.2. Versuche zur Synthese von 5-Methoxy-12,13-dihydro-11*H*-1,8,13-triaza-benzo[*fg*]naphthacen-9,10-dion (**75**)

Ausgehend von 4-Amino-10-methoxy-pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-6-on (**72**) stellt der Aufbau des annellierten 2,3-Dihydro-1*H*-pyridin-4-on-Rings den zentralen Schritt der Synthese von Calliactin [(*S*)-**54**] und 11-Dehydrocalliactin (**55**) dar. Gemäß retrosynthetischer Analyse erfordert ein derartiger Aufbau die Einführung einer zusätzlichen C3-Einheit sowie eine anschließende Cyclisierung des erhaltenen Intermediats.

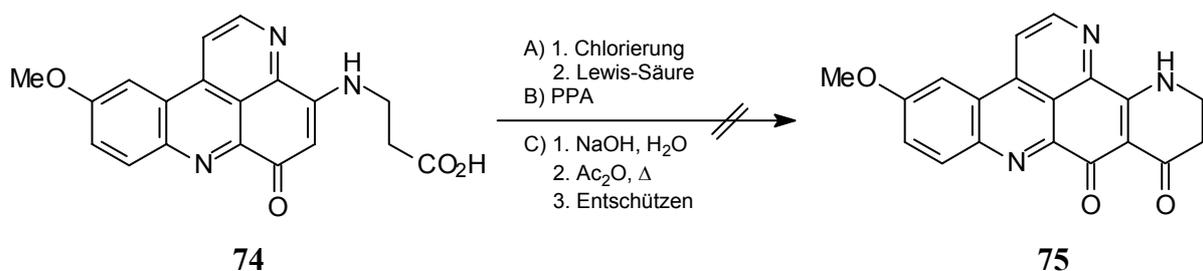
Für die im ersten Schritt vorgenommene Kettenverlängerung erweisen sich Acrylsäure-Derivate als geeignet. So lässt sich **72** mit Acrylsäureethylester unter Zusatz einer katalytischen Menge Natriumhydroxid in 88% Ausbeute zum Michael-Addukt **73** umsetzen, während eine Reaktion unter saurer Katalyse ausbleibt.



Im Hinblick auf eine nachfolgende Cyclisierung erscheint eine Umwandlung der Estergruppierung in die zugrunde liegende Carbonsäure von Vorteil. Die Verseifung von **73** liefert die korrespondierende 3-Aminopropionsäure **74** in einer Ausbeute von 95%.



Die anschließende Umsetzung von **74** zum pentacyclischen 5-Methoxy-12,13-dihydro-11*H*-1,8,13-triaza-benzo[*fg*]naphthacen-9,10-dion (**75**), der zentralen Vorstufe einer Synthese von Calliactin [(*S*)-**54**] bzw. 11-Dehydrocalliactin (**55**), gelingt indessen nicht. Verschiedene Cyclisierungsvarianten, wie eine über das korrespondierende Carbonsäurechlorid angestrebte intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung, oder eine intramolekulare Kondensation mit Polyphosphorsäure,^[144] liefern lediglich untrennbare Produktgemische. Auch eine von MICHAEL^[145] für die Cyclisierung einfacher Enaminone beschriebene Synthesesequenz erweist sich in diesem Zusammenhang als ungeeignet.



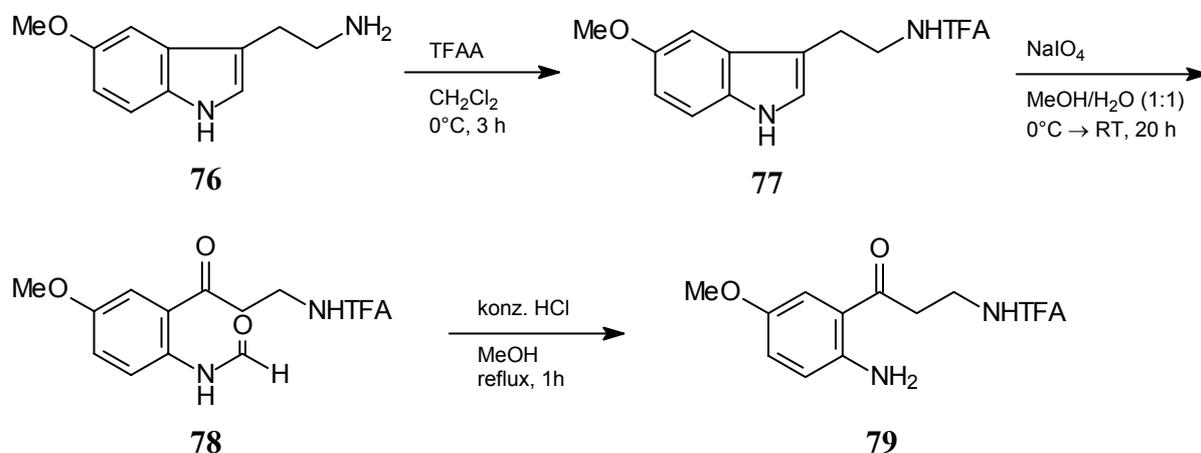
Letztere Methode beruht auf einer Umsetzung von Carbonsäuresalzen mit Essigsäureanhydrid und nachfolgende intramolekulare Cyclisierung des *in situ* dargestellten gemischten Anhydrids.

6.3. Synthesevariante B

Ein zweiter Ansatz zur Darstellung pentacyclischer Pyrido[2,3,4-*kl*]acridine mit 2,3-Dihydro-1*H*-pyridin-4-on-Einheit besteht in einer biomimetischen Synthesesequenz, welche auf der Synthese von Ascididemin (**33**) nach KASHMAN^[116] basiert (Schema 5). Als Ausgangsverbindungen dienen nach Schema 9 ein substituiertes Kynuramin-Derivat **60** sowie ein 2,3-Dihydro-1*H*-chinolin-4,5,8-trion **61**.

6.3.1. Darstellung von 4-Methoxy-2-(3-trifluoracetylaminopropionyl)anilin (**79**)

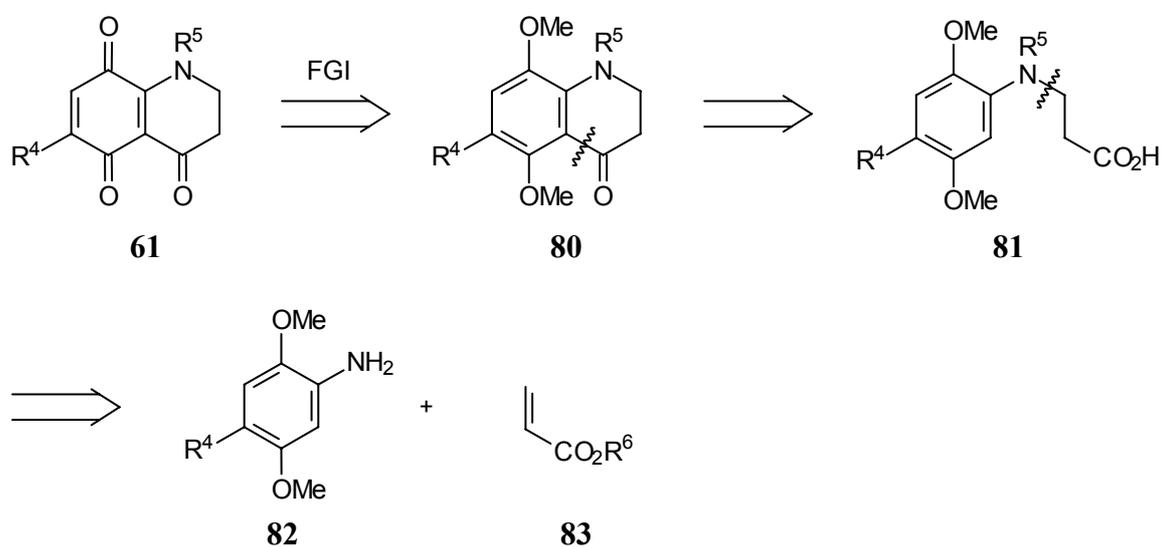
Für die Synthese des Kynuramin-Derivats bieten sich zwei allgemein anwendbare Verfahren an. In seiner 1953 veröffentlichten Synthese beschreibt BUTENANDT^[146] eine fünfstufige Sequenz ausgehend von 2-Nitrobenzoesäure, welche Kynuramin-Hydrochlorid in einer Gesamtausbeute von 14% liefert. Eine deutliche Verbesserung der Ausbeute bei gleichzeitiger Verringerung der Stufenzahl präsentiert HUBER^[147], der *N*_b-Trifluoracetylkynuramin in drei Stufen ausgehend von Tryptamin erhält. In Anlehnung an diese Synthese lässt sich ein in *p*-Position zur aromatischen Aminogruppe substituiertes, an der aliphatischen Aminofunktion geschütztes, Kynuramin **79** ausgehend von 5-Methoxytryptamin (**76**) darstellen.



5-Methoxytryptamin (**76**) wird durch milde Trifluoracetylierung bei 0°C in einer Ausbeute von 87% zu *N*₆-Trifluoracetyl-5-methoxytryptamin (**77**) umgesetzt; die Bildung des an beiden Stickstoffatomen geschützten Tryptamins kann auf diese Weise größtenteils verhindert werden.^[148] Verbindung **77** wird in der Folge durch oxidative Spaltung der Indoldoppelbindung mit Natriumperodat zu *N*-Formyl-4-methoxy-2-(3-trifluoracetylaminopropionyl)-anilin (**78**) umgesetzt.^[149] Anschließende Decarbonylierung von **78** in salzsaurer, methanolischer Lösung liefert in 87% Ausbeute 4-Methoxy-2-(3-trifluoracetylaminopropionyl)-anilin (**79**). Die Gesamtausbeute der dreistufigen Synthese beläuft sich damit auf 52%.

6.3.2. Darstellung von 2,3-Dihydro-1*H*-chinolin-4,5,8-trion (**108**)

Zweiter Baustein einer biomimetischen Synthese von Calliactin [(*S*)-**54**] bzw. 11-Dehydrocalliactin (**55**) ist nach Schema 9 ein 2,3-Dihydro-1*H*-chinolin-4,5,8-trion **61**. Nimmt man eine retrosynthetische Analyse des Chinons **61** vor, so lassen sich Verbindungen dieses Typs auf 3-Anilinopropionsäuren **81** zurückführen (Schema 10). Diese können ihrerseits aus entsprechend substituierten Anilinen **82** und einem Acrylsäureester **83** aufgebaut werden.

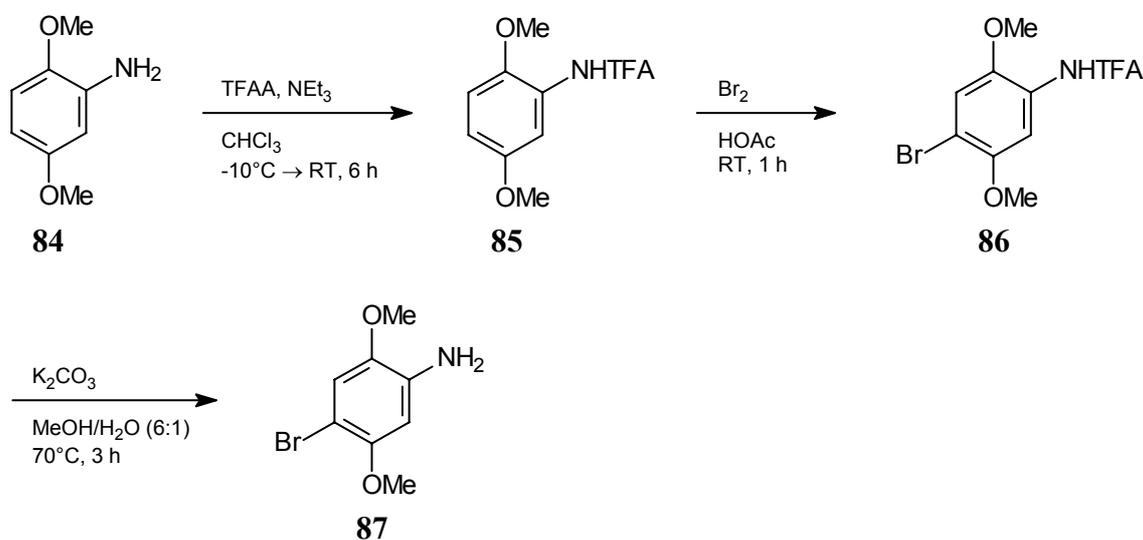


Schema 10: Retrosynthese von 2,3-Dihydro-1*H*-chinolin-4,5,8-trionen **61**

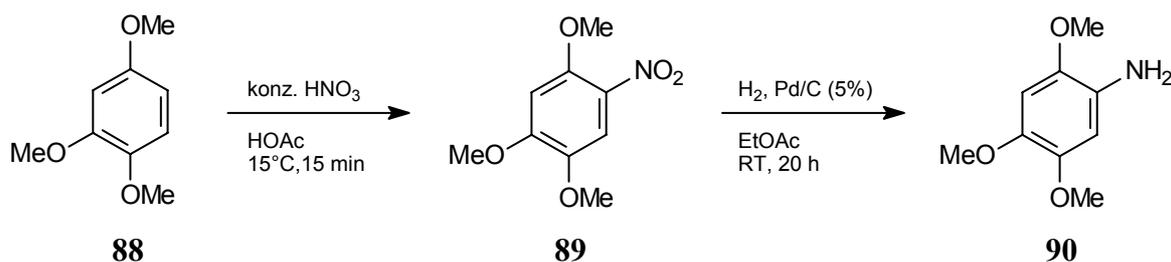
6.3.2.1. Synthese *p*-substituierter 2,5-Dimethoxyaniline (**82**)

Schema 10 weist 2,5-Dimethoxyaniline **82** als Grundbausteine der Synthese von 2,3-Dihydro-1*H*-chinolin-4,5,8-trion-Systemen **61** aus. Um im Zuge der angestrebten Totalsynthese von Calliactin [(*S*)-**54**] bzw. 11-Dehydrocalliactin (**55**) den Einfluss des Substituenten R⁴ auf die Kupplung mit dem Kynuramin-Derivat zu untersuchen, sollten neben unsubstituiertem 2,5-Dimethoxyanilin (**84**) auch die entsprechende 4-Brom-, 4-Chlor- und 4-Methoxy-Verbindung als Edukte für weitere Umsetzungen verwendet werden.

Während 2,5-Dimethoxyanilin (**84**) sowie 4-Chlor-2,5-dimethoxyanilin-Hydrat (**91**) kommerziell erhältlich sind, müssen sowohl die 4-Brom- als auch die 4-Methoxy-Verbindung synthetisiert werden. Die Darstellung von 4-Brom-2,5-dimethoxyanilin (**87**) gelingt ausgehend von 2,5-Dimethoxyanilin (**84**) über drei Stufen. Einführung einer Trifluoracetylenschutzgruppe, regioselektive Bromierung sowie abschließendes Entschützen der Aminogruppe liefert **87** in einer Gesamtausbeute von 94%.



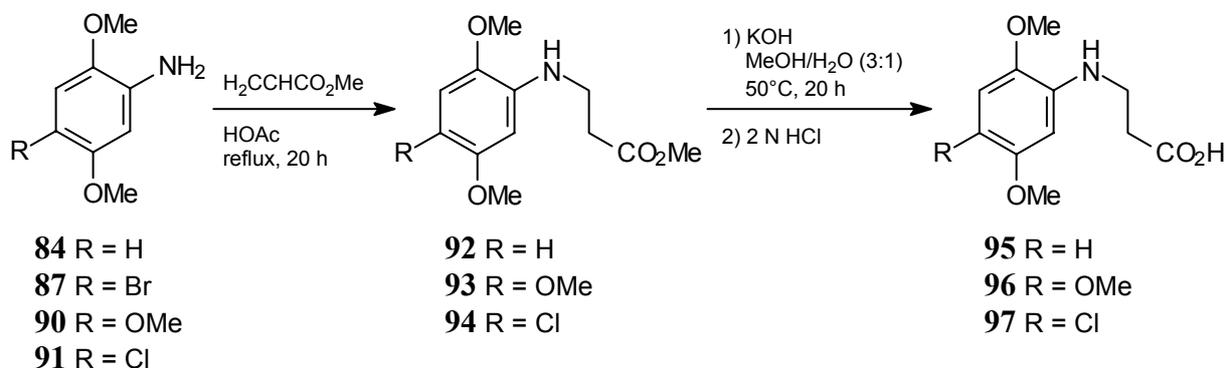
2,4,5-Trimethoxyanilin (**90**) wird ausgehend von 1,2,4-Trimethoxybenzol (**88**) synthetisiert. Durch Nitrierung des Aromaten mit konz. Salpetersäure in Eisessig und anschließende katalytische Hydrierung der eingeführten Nitrogruppe mit Palladium auf Kohle kann das gewünschte Produkt in 89% Gesamtausbeute über zwei Stufen dargestellt werden.



6.3.2.2. Synthese *p*-substituierter 3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäuren (81)

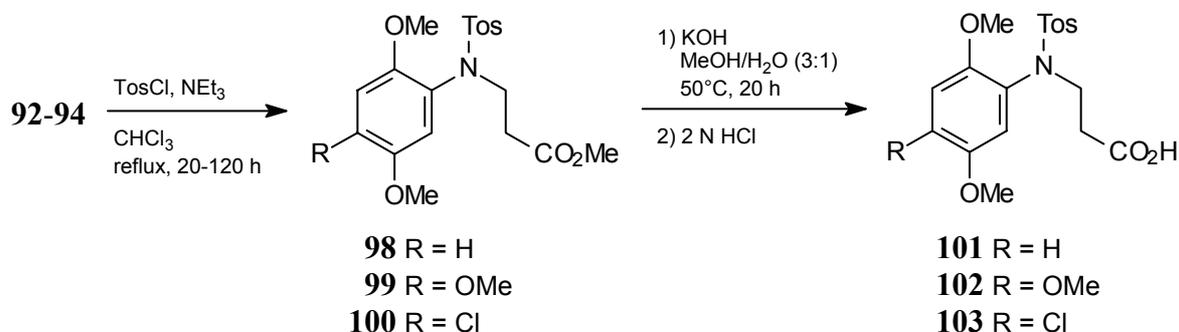
3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäuren **82** stellen gemäß Schema 10 die zweite Stufe der Synthesesequenz zu 2,3-Dihydro-1*H*-chinolin-4,5,8-trionen **61** dar. Verbindungen dieses Typs lassen sich durch Umsetzung *p*-substituierter 2,5-Dimethoxyaniline **82** mit Acrylsäureestern **83** und anschließende Verseifung der erhaltenen 3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäureester darstellen. Die Ausbeuten für Michael-Addition und Verseifung variieren je nach Rest R des *p*-substituierten 2,5-Dimethoxyanilin-Systems **82**.

Tatsächlich verläuft die Michael-Addition von 2,5-Dimethoxyanilin (**84**), 2,4,5-Trimethoxyanilin (**90**) und 4-Chlor-2,5-dimethoxyanilin-Hydrat (**91**) an Acrylsäuremethyl-ester unter Bildung der entsprechenden 3-Anilinopropionsäuremethylester **92-94** mit Ausbeuten von 70-77% problemlos. Im Falle von 4-Brom-2,5-dimethoxyanilin (**87**) konnte das gewünschte Produkt, vermutlich infolge Polymerisation, hingegen nicht nachgewiesen werden. Anschließende Verseifung der Ester **92-94** liefert die korrespondierenden 3-Anilinopropionsäuren **95-97** in Ausbeuten von 94-96%.



N-geschützte 3-Anilinopropionsäureester lassen sich ausgehend von **92-94** unter Verwendung tertiärer Aminbasen wie Triethylamin in aprotischen Lösungsmitteln darstellen. Im Falle der

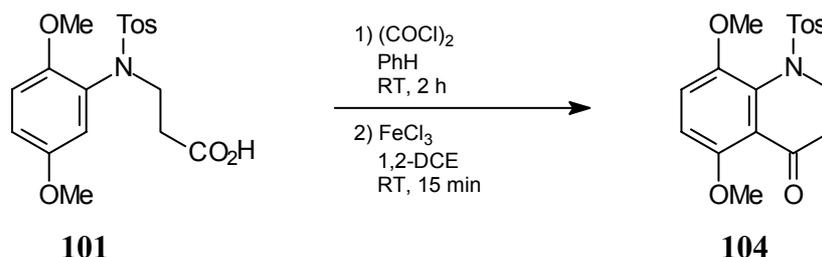
N-Tosyl-geschützten Verbindungen **98-100** werden hierbei Ausbeuten zwischen 72 und 74% erzielt. Verseifung mit Kaliumhydroxid in wässrigem Methanol liefert die entsprechenden *N*-Tosyl-3-anilinopropionsäuren **101-103** in 75-85% Ausbeute.



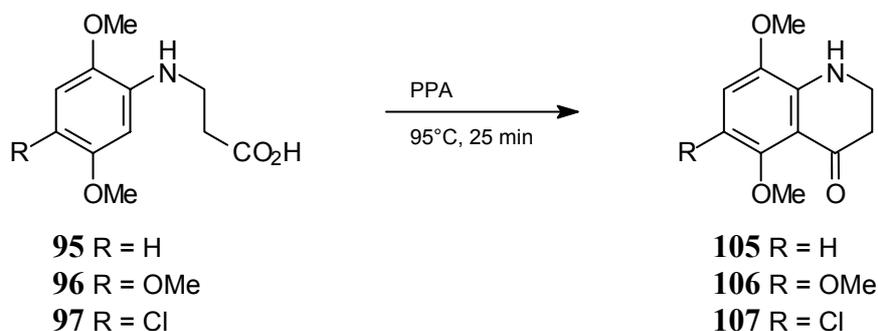
6.3.2.3. Synthese 6-substituierter 5,8-Dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-chinolin-4-one (**80**)

Die Darstellung von 5,8-Dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-chinolin-4-onen **80**, direkten Vorstufen der Chinone **61**, erfolgt durch intramolekulare Kondensation von 3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäuren **81**. Für diese Art der Cyclisierung bieten sich sowohl eine intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung^[150] als auch eine Umsetzung mit Polyphosphorsäure^[151] als wasserziehendem Reagens an.

Wie sich am Beispiel des unsubstituierten *N*-Tosyl-5,8-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-chinolin-4-ons (**104**) zeigt, erweist sich die Variante einer intramolekularen Friedel-Crafts-Acylierung in diesem Zusammenhang als unvorteilhaft. So liefert die zweistufige Reaktionsfolge ausgehend von *N*-Tosyl-3-(2,5-dimethoxyanilino)propionsäure (**101**) nach Chlorierung und anschließender Lewis-Säure-katalysierter Cyclisierung Verbindung **104** in lediglich geringen Ausbeuten. Die besten Ergebnisse (36% über zwei Stufen) wurden, nach Optimierung der Reaktionsparameter (Lewis-Säure, Lösungsmittel, Temperatur), durch 15-minütige Umsetzung mit Eisen-(III)-chlorid in 1,2-Dichlorethan bei Raumtemperatur erzielt. In Anbetracht der zu erwartenden geringen Ausbeuten wurde auf Versuche, die *N*-Tosyl-geschützten 3-Anilinopropionsäuren **102** und **103** auf identische Weise zu cyclisieren, verzichtet.



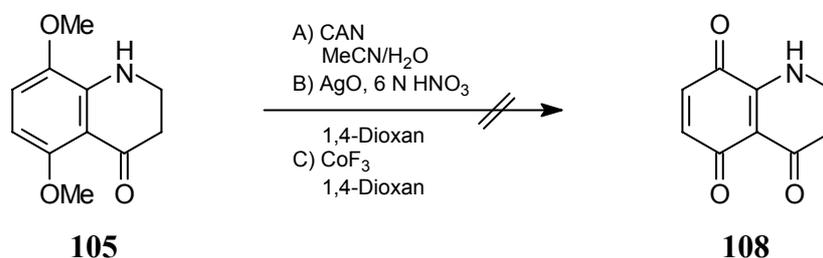
Eine Alternative bietet die intramolekulare Kondensation ungeschützter 3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäuren **95-97** mit Polyphosphorsäure. Die Ausbeuten der Cyclisierung sind hierbei sowohl temperatur- als auch substratabhängig. So konnte für eine einstündige Umsetzung von 3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäure (**95**) bei 125°C die Bildung des korrespondierenden 5,8-Dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-chinolin-4-ons (**105**) nicht nachgewiesen werden, während eine 25-minütige Umsetzung bei 95°C das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 64% liefert. Somit erweist sich die Cyclisierung mit Polyphosphorsäure gegenüber einer intramolekularen Friedel-Crafts-Acylierung als deutlich effizienter. Gleichzeitig gelingt die Cyclisierung der entsprechenden 4-Methoxy- und 4-Chloranalogen **96** und **97** unter identischen Reaktionsbedingungen lediglich in unbefriedigenden Ausbeuten von 1% bzw. 2%. Eine Verbesserung der Ausbeuten an **106** bzw. **107** konnte trotz Abänderung der Reaktionsparameter (Temperatur, Reaktionsdauer) nicht erzielt werden.



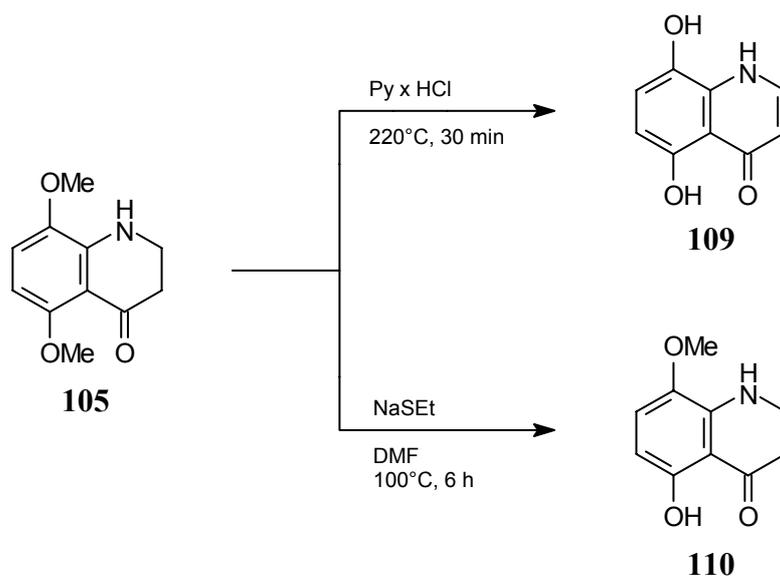
6.3.2.4. Synthese von 2,3-Dihydro-1*H*-chinolin-4,5,8-trion (**108**)

Interessanterweise sind 2,3-Dihydro-1*H*-chinolin-4,5,8-trione bis zum heutigen Tage in der Literatur gänzlich unbekannt. Grundsätzlich erscheint die Synthese derartiger Systeme auf Grundlage einer für 5,8-Dimethoxychinolin-Verbindungen etablierten Reaktion denkbar, nach welcher sich aromatische Dimethylether in wässrigem Acetonitril in Gegenwart von Cer-(IV)-

ammoniumnitrat^[152] unter milden Bedingungen und hervorragenden Ausbeuten zu den entsprechenden Chinolin-5,8-dionen oxidieren lassen.^[153] Auch der Einsatz von Silber-(II)-oxid in Kombination mit 6 N Salpetersäure in 1,4-Dioxan stellt eine gängige Methode zur oxidativen Spaltung von Hydrochinondimethylethern dar.^[154] Tatsächlich liefern beide Reagenzien im Rahmen der Umsetzung mit 5,8-Dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-chinolin-4-on (**105**), auch bei Abwandlung verschiedener Reaktionsparameter, lediglich untrennbare Produktgemische. Auch mittels einer von TOMATSU^[155] beschriebenen Variante der oxidativen Demethylierung mit Cobalt-(III)-fluorid in 1,4-Dioxan konnte das gewünschte Produkt **108** nicht nachgewiesen werden.

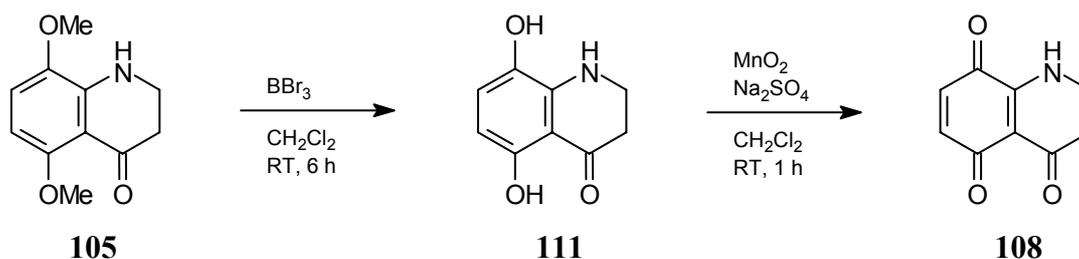


Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse erscheint eine direkte Umsetzung des Dimethylethers **105** zum Chinon **108** schwer möglich. Eine alternative Zugangsmöglichkeit zu **108** bietet eine zweistufige Sequenz über das korrespondierende Hydrochinon **111**. Im Rahmen der Demethylierung von **105** erweisen sich die meisten der für die Spaltung aromatischer Methylether beschriebenen Reagenzien als ungeeignet. So liefert eine mehrstündige Umsetzung mit 48-prozentiger Bromwasserstoffsäure^[151] bei 140°C lediglich Zersetzungsprodukte. Auch die Reaktion mit Pyridin-Hydrochlorid^[156] bei 220°C liefert nicht das gewünschte Hydrochinon **111**. Stattdessen wird das demethylierte, jedoch gleichzeitig oxidierte 5,8-Dihydroxy-1*H*-chinolin-4-on (**109**) erhalten. Mit Natriumethanthiolat^[157] in *N,N*-Dimethylformamid lässt sich jene Oxidation der 2,3-Dihydro-1*H*-pyridin-4-on-Einheit vermeiden. Tatsächlich wird durch sechsstündige Umsetzung bei 100°C jedoch nur eine der beiden phenolischen Hydroxygruppen entschützt. Hierbei tritt ausnahmslos eine Spaltung des Methylethers an C-5 ein, während die Schutzgruppe an C-8 intakt verbleibt. Diese bevorzugte Spaltung an C-5 begründet sich in der Stabilität des gebildeten Produkts **110**, welche auf einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung zur Carbonylgruppe an C-4 beruht.



Das gewünschte Hydrochinon **111** lässt sich schließlich durch mehrstündige Umsetzung mit Bortribromid^[158] in Dichlormethan bei Raumtemperatur in einer guten Ausbeute von 87% darstellen.

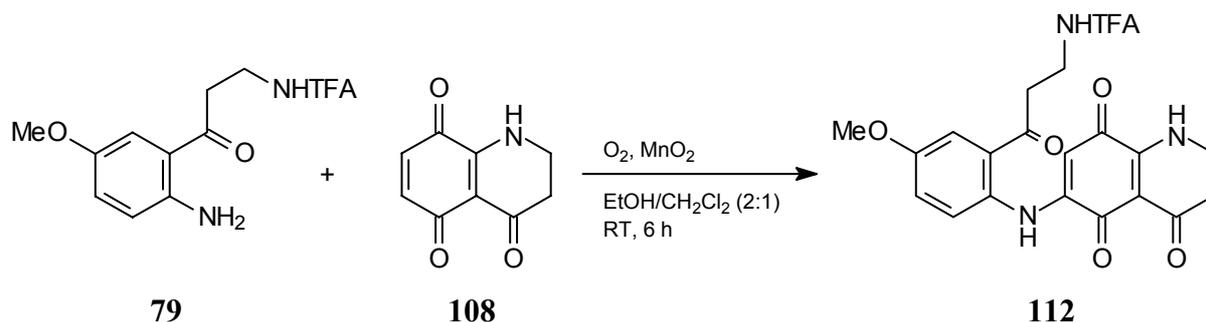
Die Synthese von 2,3-Dihydro-1H-chinolin-4,5,8-trion (**108**) gelingt unter milden Bedingungen ausgehend von **111** durch Oxidation mit aktiviertem Mangan-(IV)-oxid^[159] in Dichlormethan bei Raumtemperatur. Die Ausbeute der Reaktion beträgt 78%, die Gesamtausbeute für **108** ausgehend von 2,5-Dimethoxyanilin (**84**) somit 31%.



In Anbetracht der sehr geringen Ausbeuten an 5,6,8-Trimethoxy-2,3-dihydro-1H-chinolin-4-on (**106**) bzw. 6-Chlor-5,8-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-chinolin-4-on (**107**) im Rahmen der Cyclisierungsreaktion mit Polyphosphorsäure wurden weiterführende Versuche zur Darstellung der korrespondierenden Chinonverbindungen nicht verfolgt.

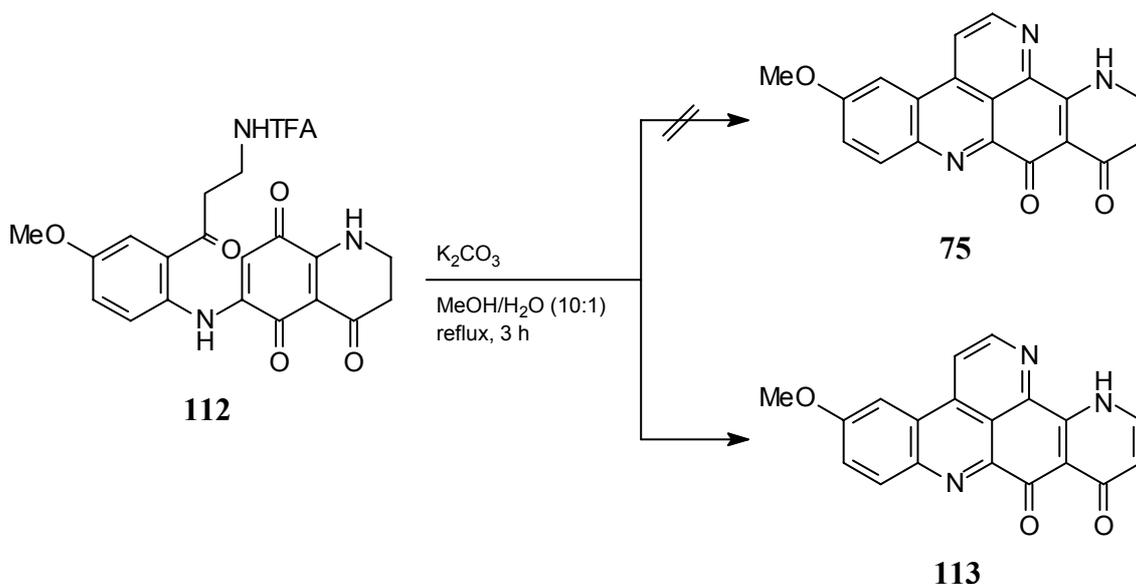
6.3.3. Versuche zur Synthese von 5-Methoxy-12,13-dihydro-11*H*-1,8,13-triaza-benzo[*fg*]naphthacen-9,10-dion (75)

Mit der erfolgreichen Darstellung von 4-Methoxy-2-(3-trifluoracetylaminopropionyl)anilin (**79**) und 2,3-Dihydro-1*H*-chinolin-4,5,8-trion (**108**) stehen beide Bausteine einer biomimetischen Synthesevariante pentacyclischer Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-Alkaloide mit 2,3-Dihydro-1*H*-pyridin-4-on-Einheit zur Verfügung (Schema 9). Entscheidend für den Aufbau des Pyridoacridin-Grundkörpers ist im Folgenden eine regioselektive Kupplung beider Verbindungen. Diese gelingt, trotz Abwesenheit eines dirigierenden Substituenten in 6-Position des Chinon-Systems, unter oxidativen Bedingungen in einer guten Ausbeute von 68%. Der Zusatz von Ce^{3+} als Katalysator ist in diesem Zusammenhang nicht erforderlich. Vielmehr verschlechtert sich mit Zugabe der Lewis-Säure die Ausbeute an Kupplungsprodukt **112** deutlich, da infolge mehrerer möglicher Koordinationsstellen für Ce^{3+} die Bildung von Nebenprodukten gefördert wird.



Die Regioselektivität der Kupplung ist auf die elektronischen Verhältnisse des Chinons **108** zurückzuführen. So weist das Carbonylkohlenstoffatom C-8 (β -Position zu Stickstoff) mit einer chemischen Verschiebung von δ 182.72 gegenüber C-5 (γ -Position zu Stickstoff, δ 179.35) eine deutlich geringere Elektronendichte auf. Dieses Elektronendefizit an C-8 überträgt sich infolge eines Abzugs von Elektronen aus der chinoiden Doppelbindung auf C-6. Eine derartige Polarisierung der Doppelbindung wird anhand der chemischen Verschiebungen beider Kohlenstoffatome offenkundig, welche mit δ 141.58 für C-6 bzw. δ 132.40 für C-7 deutlich verschieden sind. Ein nucleophiler Angriff an Position 6 des Chinons **108** ist somit gegenüber einem Angriff am benachbarten Kohlenstoffatom C-7 bevorzugt.

Die Cyclisierung des Aminochinons **112** zu 5-Methoxy-12,13-dihydro-11*H*-1,8,13-triaza-benzo[*fg*]naphthacen-9,10-dion (**75**) erfordert neben einer Abspaltung der Trifluoracetyl-schutzgruppe eine doppelte, intramolekulare Kondensation mit nachfolgender Oxidation. KASHMAN^[116] beschreibt im Rahmen der biomimetischen Totalsynthese von Ascididemin (**33**) eine zweistufige Sequenz für eine derartige Reaktionsfolge (Schema 5). Die Anwendung dieser Sequenz auf 6-[4-Methoxy-2-(3-trifluoracetylaminopropionyl)anilino]-2,3-dihydro-1*H*-chinolin-4,5,8-trion (**112**) liefert indessen keinerlei Spuren des gewünschten Produkts **75**. Auch eine mit Kaliumcarbonat in wässrigem Methanol durchgeführte Umsetzung von **112** läuft nicht unter Bildung von 5-Methoxy-12,13-dihydro-11*H*-1,8,13-triaza-benzo[*fg*]naphthacen-9,10-dion (**75**) ab. Stattdessen erhält man nach dreistündigem Erhitzen des Reaktionsgemisches in 85% Ausbeute 5-Methoxy-13*H*-1,8,13-triaza-benzo[*fg*]naphthacen-9,10-dion (**113**), das infolge Aromatisierung der 2,3-Dihydro-1*H*-pyridin-4-on-Einheit formal ein Oxidationsprodukt von **75** darstellt.

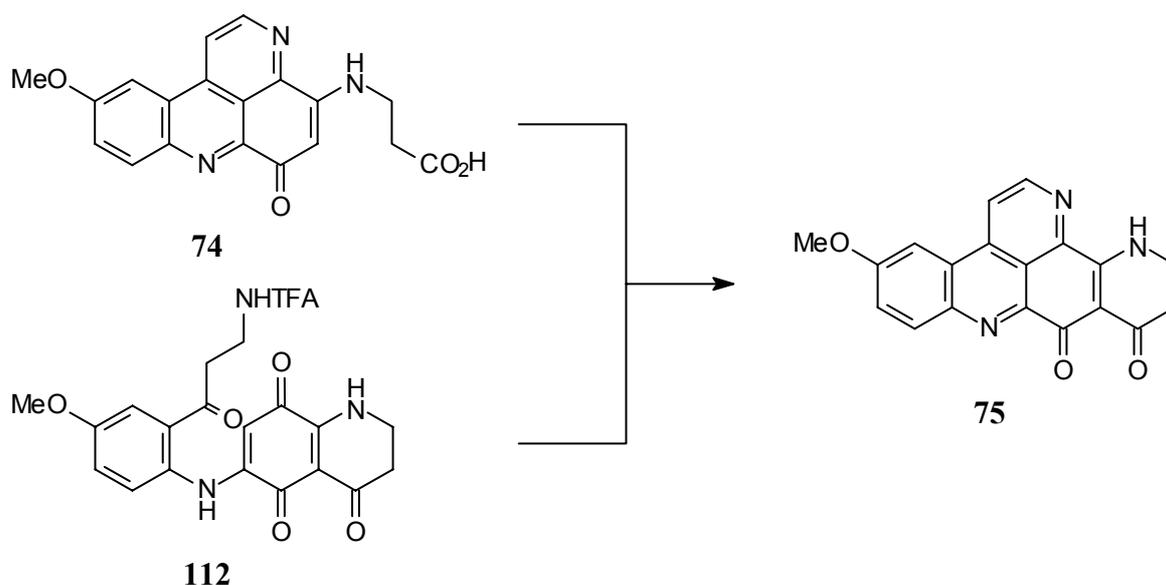


Trotz Variation verschiedener Reaktionsparameter (Base, Temperatur, Reaktionszeit, Lösungsmittel) gelingt die Darstellung des pentacyclischen Pyrido[2,3,4-*kl*]acridins **75** ausgehend von **112** nicht. Wie NMR-spektroskopische Untersuchungen belegen, tritt unter den vorherrschenden Reaktionsbedingungen eine Aromatisierung der 2,3-Dihydro-1*H*-pyridin-4-on-Einheit ein, bevor das Pyridoacridin-Skelett infolge intramolekularer Kondensation ausgebildet wird. Hierbei bewirkt der Einsatz stärkerer Basen, wie

beispielsweise konz. Ammoniak, im Vergleich zu Kaliumcarbonat eine deutlich schnellere Aromatisierung. Auch eine Erhöhung der Temperatur begünstigt die Aromatisierung des partiell gesättigten Rings. Da die Reaktionsfolge von intramolekularer Kondensation und anschließender Oxidation zum Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-System andererseits eine Mindesttemperatur von 50-60°C erfordert, erscheint die Reaktion bezüglich des Parameters Temperatur vergleichsweise unflexibel. Demnach sollten die größten Variationsmöglichkeiten in der Wahl eines geeigneten Lösungsmittels gegeben sein.

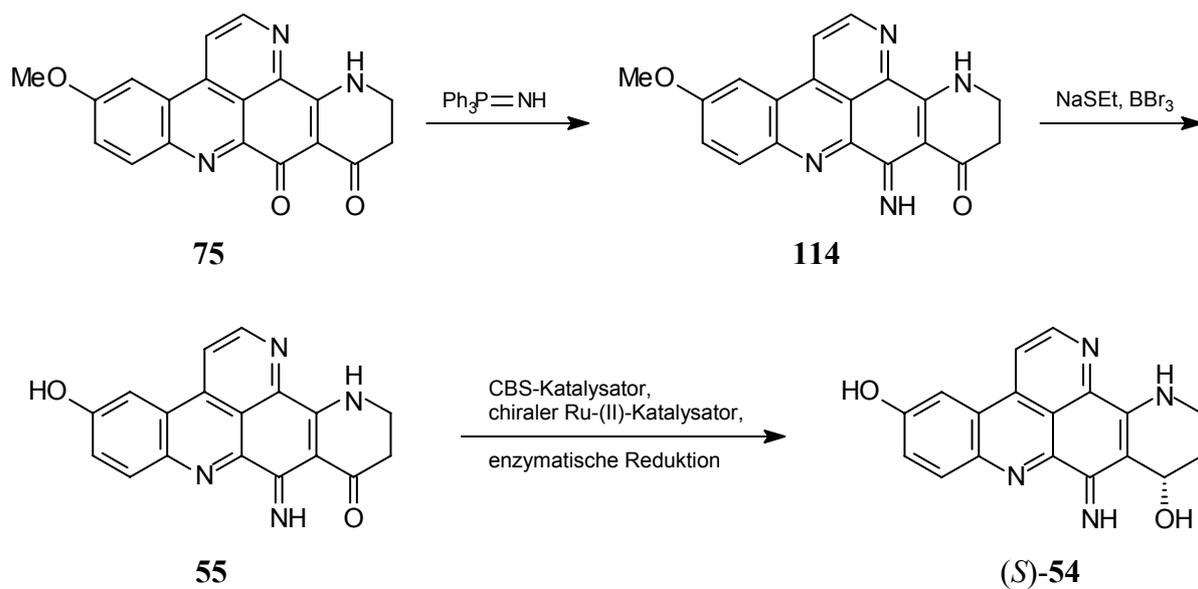
6.4. Ausblick

Durch Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen sollte die Synthese des pentacyclischen Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-Alkaloids **75** ausgehend von Aminochinon **112** oder der 3-Aminopropionsäure **74** möglich sein.



Die weitere Umsetzung von 5-Methoxy-12,13-dihydro-11*H*-1,8,13-triaza-benzo[*fg*]-naphthacen-9,10-dion (**75**) zu **114** könnte mit Triphenylphosphinimin^[160] unter neutralen Bedingungen gelingen. Anschließende Spaltung des Methylethers mit Natriumethanthiolat^[157] in *N,N*-Dimethylformamid oder Bortribromid^[158] in Dichlormethan sollte einen Zugang zu 11-Dehydrocalliactin (**55**) ermöglichen. Die Synthese von Calliactin [(*S*)-**54**] könnte durch asymmetrische Reduktion von 11-Dehydrocalliactin (**55**) möglich sein. Obwohl über die

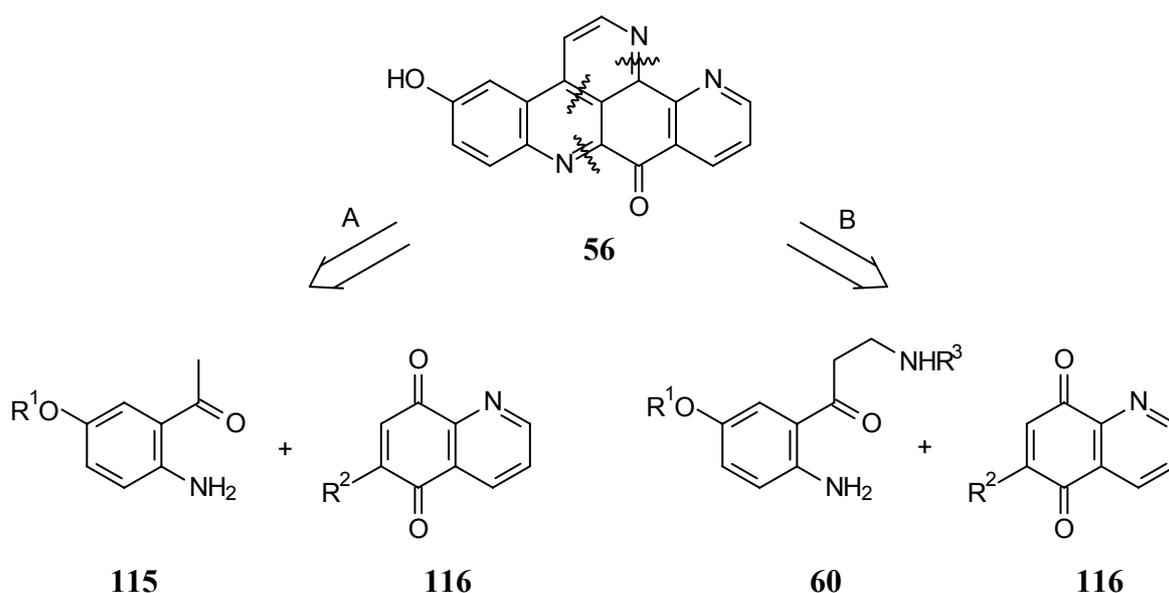
asymmetrische Reduktion von Carbonylgruppen in stickstoffhaltigen Ringsystemen bis zum heutigen Tag vergleichsweise wenig in der Literatur bekannt ist, erscheint eine gezielte Reduktion mittels des CBS-Katalysators^[161] oder chiralen Ruthenium-(II)-Komplexen^[162] denkbar. Als Alternative bietet sich eine enzymatische Umsetzung an.^[163]



7. Totalsynthese von 3-Hydroxyascididemin (**56**)

7.1. Retrosynthese

Für eine Totalsynthese von 3-Hydroxyascididemin (**56**), das von CIMINO^[83] durch Erhitzen des Naturstoffs Calliactin [(*S*)-**54**] in verd. Salzsäure erhalten und als Acetat **53** charakterisiert wurde, bieten sich gemäß retrosynthetischer Analyse zwei Varianten an (Schema 11). Beide Methoden basieren auf der Verwendung eines Chinolin-5,8-dions **116** als Ausgangsverbindung. Während im Rahmen der Synthese von 3-Hydroxyascididemin (**56**) nach BRACHER^[114] (Synthesevariante A) ein 5'-Alkoxy-2'-aminoacetophenon **115** als Reaktionspartner für das Chinon **116** dient, erfordert die Synthese des Alkaloids nach KASHMAN^[116] (Synthesevariante B) eine Umsetzung mit dem substituierten, geschützten Kynuramin-Derivat **60**.



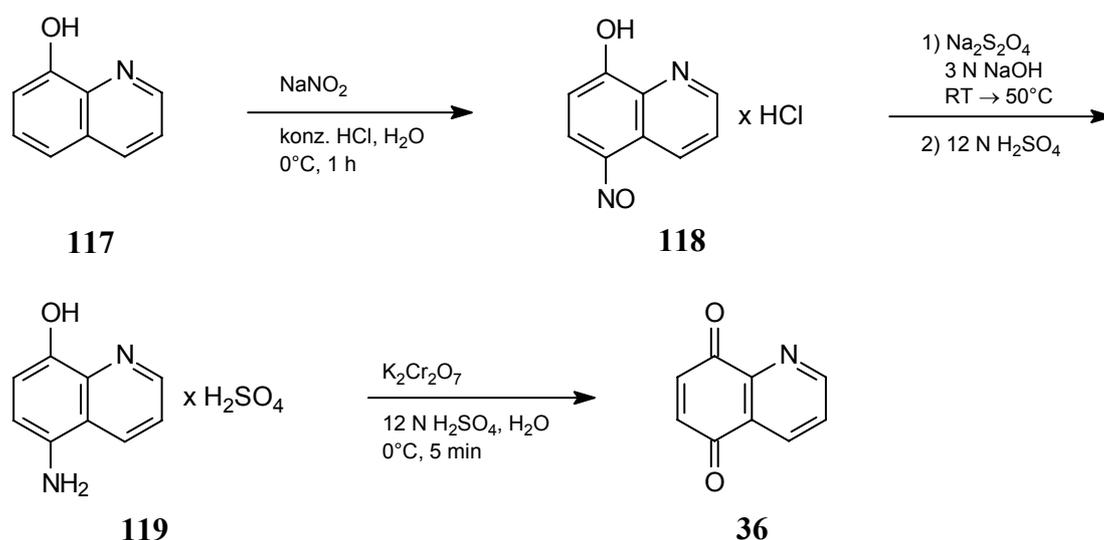
Schema 11: Retrosynthese von 3-Hydroxyascididemin (**56**)

7.2. Synthesevariante A

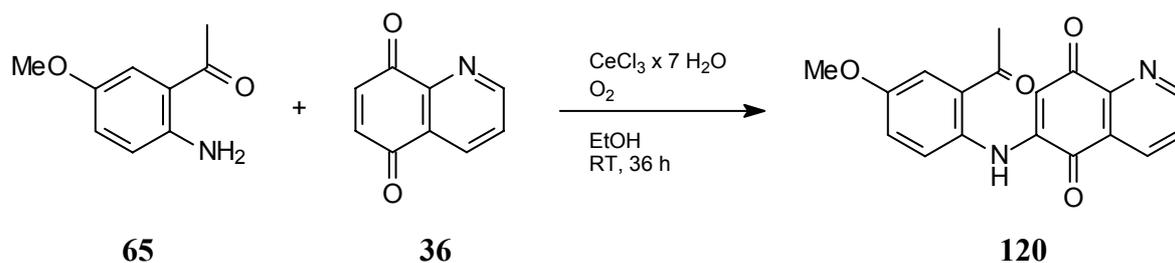
Gemäß einer 1992 von BRACHER^[128] vorgestellten Totalsynthese für 3-Acetoxyascididemin („Neocalliactinacetat“, **53**) stellen Chinolin-5,8-dion (**36**) und 2'-Amino-5'-methoxy-

acetophenon (**65**) die Grundbausteine der Synthese von 3-Hydroxyascididemin (**56**) dar. Im Rahmen dieser Synthese wurde 3-Hydroxyascididemin (**56**) als nicht näher charakterisierte Zwischenstufe erhalten, die durch anschließende Acetylierung direkt zum Naturstoffderivat **53** umgesetzt wurde.

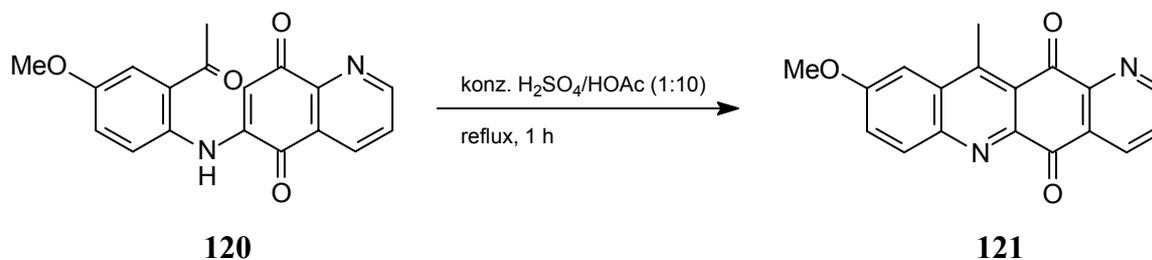
Die Darstellung von Chinolin-5,8-dion (**36**) gelingt in einer dreistufigen Synthesesequenz ausgehend von 8-Hydroxychinolin (**117**) in einer Gesamtausbeute von 19%.^[164] Hierzu wird 8-Hydroxychinolin (**117**) zunächst in salzsaurer Lösung mit Natriumnitrit zu 8-Hydroxy-5-nitrosochinolin-Hydrochlorid (**118**) umgesetzt. Anschließende Reduktion der Verbindung mit Natriumdithionit liefert 5-Amino-8-hydroxychinolin-Hydrosulfat (**119**), das mit Kaliumdichromat zu Chinolin-5,8-dion (**36**) oxidiert wird.



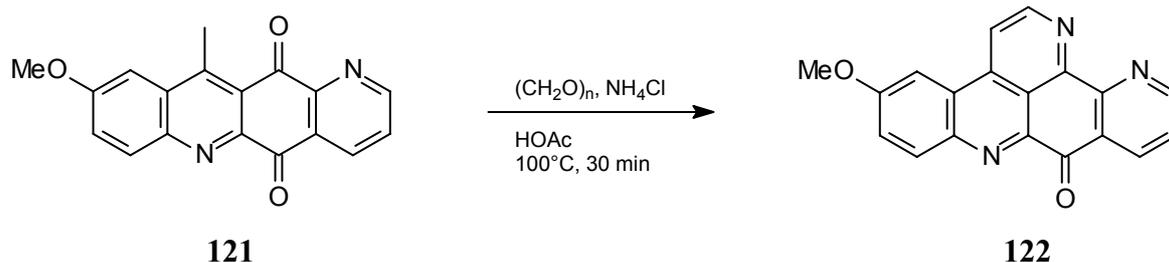
Der Aufbau des Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-Skeletts von 3-Hydroxyascididemin (**56**) erfordert im ersten Schritt eine Verknüpfung der beiden Bausteine 2'-Amino-5'-methoxyacetophenon (**65**) und Chinolin-5,8-dion (**36**). Die regioselektive, oxidative Aminierung des Chinons **36** gelingt in Gegenwart von Ce^{3+} durch Einleiten von Sauerstoff in einer Ausbeute von 69%.



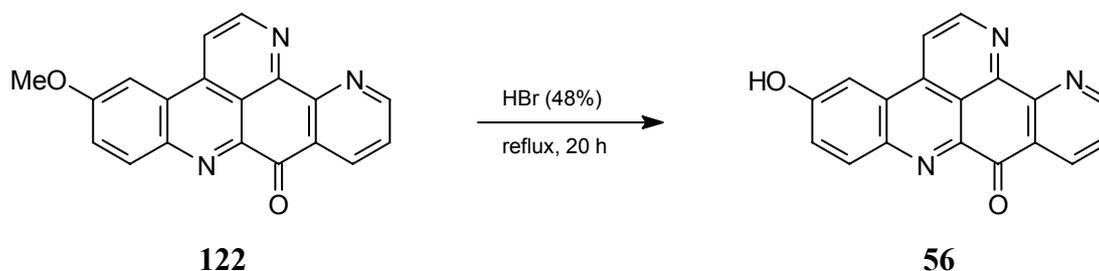
Das auf diese Weise dargestellte 6-(2-Acetyl-4-methoxyanilino)chinolin-5,8-dion (**120**) wird anschließend mit konz. Schwefelsäure in Eisessig zum tetracyclischen 9-Methoxy-11-methyl-1,6-diaza-naphthacen-5,12-dion (**121**) kondensiert. Die Ausbeute der Cyclisierung beträgt 89%.



Für den Aufbau des fünften Rings stehen zwei Methoden zur Wahl. Nach dem Konzept von BRACHER^[114] lässt sich, wie am Beispiel von Ascididemin (**33**) demonstriert wurde, 3-Methoxyascididemin (**122**) in einer zweistufigen Reaktion unter Verwendung von *N,N*-Dimethylformamiddiethylacetal und Ammoniumchlorid darstellen (Schema 3). Einen schnelleren und im Allgemeinen effizienteren Zugang zum Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-Gerüst ermöglicht die einstufige Variante der Anellierung nach COPP^[115] (Schema 4). Aufgrund dieser Vorzüge wurde im vorliegenden Fall die Darstellung von 3-Methoxyascididemin (**122**) nach letzterer Methode favorisiert. Die Umsetzung von 9-Methoxy-11-methyl-1,6-diaza-naphthacen-5,12-dion (**121**) mit Paraformaldehyd und Ammoniumchlorid in Eisessig liefert **122** in einer Ausbeute von 66%.



Durch mehrstündiges Erhitzen von 3-Methoxyascididemin (**122**) mit 48-prozentiger Bromwasserstoffsäure wird im letzten Schritt der Totalsynthese der als Schutzgruppe für die aromatische Hydroxygruppe dienende Methylether gespalten. Nach Reinigung wird 3-Hydroxyascididemin (**56**) in einer mäßigen Ausbeute von 29% erhalten.

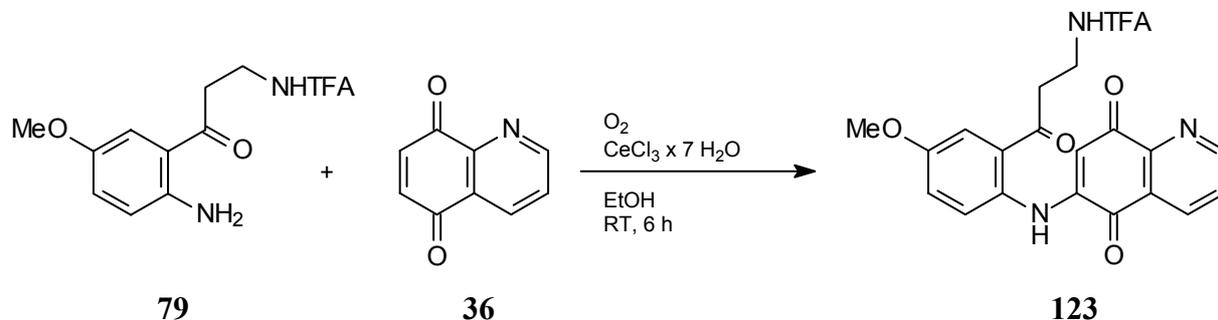


Die Gesamtausbeute für 3-Hydroxyascididemin (**56**) über vier Stufen ausgehend von 2'-Amino-5'-methoxyacetophenon (**65**) und Chinolin-5,8-dion (**36**) beläuft sich damit auf 12%. Die Übereinstimmung spektroskopischer Daten von Naturstoff und Syntheseprodukt belegt die korrekte Ableitung der Struktur des Naturstoffs.

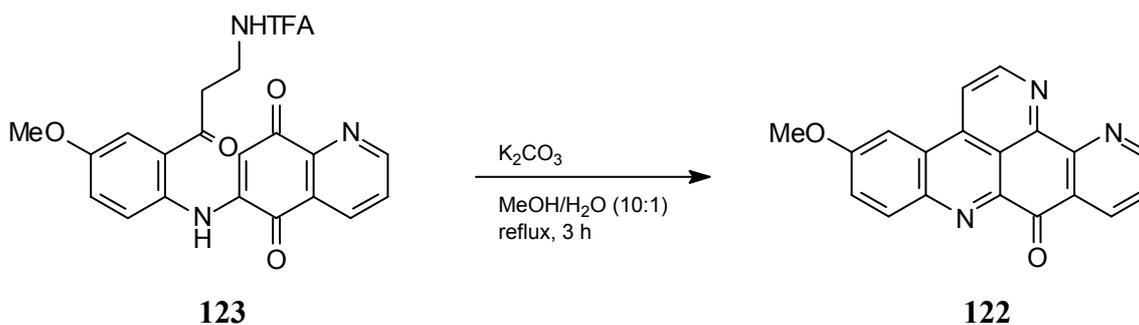
7.3. Synthesevariante B

Eine zweite Methode zur Darstellung von 3-Hydroxyascididemin (**56**) bietet eine biomimetische Synthese ausgehend von 4-Methoxy-2-(3-trifluoracetylaminopropionyl)anilin (**79**) und Chinolin-5,8-dion (**36**). Diese auf der Synthese von Ascididemin (**33**) nach KASHMAN^[116] basierende Sequenz verläuft unter milderen Bedingungen bei gleichzeitiger Verringerung der Stufenzahl.

Die regioselektive Kupplung der beiden Komponenten erfolgt, in Analogie zu Synthesevariante A, in Gegenwart von Ce^{3+} unter oxidativen Bedingungen.



Das in einer Ausbeute von 81% dargestellte Aminochinon **123** enthält, im Unterschied zum Kupplungsprodukt der Synthesevariante A (**120**), bereits sämtliche Kohlenstoffatome des Pyridoacridin-Grundkörpers. Somit entfällt die nachfolgende Anellierung eines weiteren Pyridinrings. Tatsächlich gelingt der Aufbau des Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-Gerüsts ausgehend von **123** in einem Schritt. Abspaltung der Trifluoracetylschutzgruppe, doppelte intramolekulare Kondensation, sowie anschließende Oxidation zu 3-Methoxyascididemin (**122**) werden durch mehrstündiges Erhitzen mit Kaliumcarbonat in wässrigem Methanol erzielt. Die Ausbeute der Reaktion liegt bei 63%.



Nachfolgende Umsetzung von **122** mit 48-prozentiger Bromwasserstoffsäure liefert 3-Hydroxyascididemin (**56**) in einer Gesamtausbeute von 15% über drei Stufen. Somit ergibt sich für die biomimetische Sequenz der Totalsynthese von 3-Hydroxyascididemin (**56**) eine gegenüber Synthesevariante A (12%) leicht verbesserte Gesamtausbeute.

EXPERIMENTELLER TEIL

8. Analytik und allgemeine Arbeitsmethoden

NMR-Spektren wurden mit Spektrometern der Firma *Bruker*, Modelle *ARX 300* (^1H : 300.1 MHz, ^{13}C : 75.5 MHz) und *Avance 600* (^1H : 600.1 MHz, ^{13}C : 150.9 MHz), aufgenommen. Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm, bezogen auf das als internen Standard verwendete Lösungsmittel ([D₆]-DMSO: $\delta_{\text{H}} = 2.49$, $\delta_{\text{C}} = 39.43$; [D₄]-MeOH: $\delta_{\text{H}} = 3.30$, $\delta_{\text{C}} = 49.05$; CDCl₃: $\delta_{\text{H}} = 7.25$, $\delta_{\text{C}} = 77.00$; 1,1,2,2-C₂D₂Cl₄: $\delta_{\text{H}} = 5.91$, $\delta_{\text{C}} = 74.20$). Kopplungskonstanten nJ über n Bindungen werden in Hz angegeben. Die Signalmultiplizität wird mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), m (Multipllett) beschrieben. Verbreiterte Signale sind mit br gekennzeichnet.

ESI-Massenspektren wurden mittels eines *Finnigan MAT 95Q* Sektorfeld-Quadrupol-Hybridgerätes an einem API-Interface II mit ESI-Kopf bei einer Spraykapillarenspannung von 2.5 kV und einer Heizerkapillarentemperatur von 250°C aufgenommen. Die Probenaufgabe erfolgte als Lösung in Methanol/Wasser 9:1 über eine 2 cm lange C18 Vorsäule mit einer Flussrate von 100 $\mu\text{l}/\text{min}$ mittels Flussinjektionsanalyse. Angegeben werden die Massenzahlen m/z einschließlich der zugehörigen Fragmentierungen sowie die relativen Intensitäten in %. Bei hochaufgelösten Massenspektren (ESI-HRMS) werden die Summenformel des entsprechenden Ions sowie berechnete und gefundene Masse aufgeführt.

EI-Massenspektren wurden mit einem *MAT 90* Sektorfeldgerät bzw. einem *MAT 95Q* Sektorfeld-Quadrupol-Hybridgerät der Firma *Finnigan* bei einer Ionisierungsenergie von 70 eV aufgenommen. Die Aufgabe der Proben erfolgte mittels Direktinsertion; das Aufheizen der Proben (20°C bis 1600°C) wurde an einem Aluminiumfaden mit einer Rate von 120°C/min vorgenommen. Angegeben werden jeweils die Massenzahlen m/z sowie die relativen Intensitäten in %. Bei hochaufgelösten Massenspektren (EI-HRMS) werden die Summenformel des entsprechenden Ions sowie berechnete und gefundene Masse aufgeführt. Detektionsmodus: positive Ionen.

IR-Spektren wurden mit einem *Perkin-Elmer Spectrum 1000* IR-Spektrometer aufgenommen. Die Vermessung der Substanzen erfolgte in Form von KBr-Presslingen. Die Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ der Absorptionsbanden werden in cm^{-1} , die Bandenintensitäten mit sehr stark (vs), stark (s), mittel (m) und schwach (w) angegeben.

VCD-Spektren wurden an einem modifizierten, auf 1400 cm^{-1} optimierten, *Chiralir*[™]-Spektrometer der Firma *ABB Bomem/BioTools* aufgenommen. Gemessen wurde für zwölf Stunden in einer Bariumfluoridzelle der Schichtdicke $95.3 \mu\text{m}$ bei Raumtemperatur und einer Auflösung von 4 cm^{-1} .

UV/Vis-Spektren wurden mit einem *Perkin-Elmer Lambda 16* UV-Spektrometer in Standard-Quarzglasküvetten bei Raumtemperatur aufgenommen. Angegeben werden das verwendete Lösungsmittel, die Wellenlängen λ der Absorptionsmaxima in nm sowie die zugehörigen dekadischen Logarithmen der Extinktionskoeffizienten ε . Bei qualitativen Messungen wird die Intensität des stärksten Absorptionsmaximums gleich 1.00 gesetzt, die restlichen Intensitäten werden im Verhältnis zu diesem Wert angegeben.

CD-Spektren wurden mittels eines Dichrographen der Firma *Aviv*, Modell *DS 62*, in cyclischen Quarzglasküvetten der Schichtdicke 0.05 cm bei Raumtemperatur gemessen. Angegeben werden das verwendete Lösungsmittel, die Konzentration der Lösung sowie die Wellenlängen λ der Maxima und Minima der CD-Kurven in nm einschließlich ihrer differentiellen Absorbanz $\Delta\varepsilon$.

Analytische Dünnschichtchromatographie erfolgte auf DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 F_{254} der Schichtdicke 0.2 mm (Firma *Merck*). Die Detektion der Banden erfolgte bei UV-Licht der Wellenlängen 254 nm bzw. 366 nm . Angegeben werden jeweils R_f -Wert und Laufmittelsystem.

Säulenchromatographische Trennungen wurden in zylindrischen Glassäulen an Sephadex[®] LH-20 (Firma *Pharmacia*) bzw. Kieselgel 60 der Korngröße $0.040\text{-}0.063 \text{ mm}$ (Firma *Merck*) durchgeführt. Die verwendeten Eluenten werden jeweils angegeben.

EXPERIMENTELLER TEIL

Präparative HPLC wurde an einer Anlage der Firma *Bruker* mit folgenden Spezifikationen durchgeführt: Pumpe *LC 22* mit Gradientenformer *LC 225*, Rheodyne-Injektionsventil, Transputer-Integriertes-Dioden-Array-Spektrometer (TIDAS) als Detektor, sowie HyStar-Software (Version 1.2). Die verwendeten Lösungsmittel wurden von der Firma *Acros* bezogen und vor Gebrauch entgast. Die Aufbereitung von Wasser erfolgte an einer Reinstwasseranlage Milli-Qplus der Firma *Millipore*.

Detektoreinstellungen:	Spektrale Auflösung: 1 nm, Scan Intervall: 2 s
Detektionswellenlänge:	250 nm
Säulenmaterial:	Prontosil Eurobond C18, Korngröße 5 μm (Firma <i>Bischoff</i>)
Säulendimension:	250 mm \times 8 mm
Eluenten:	Laufmittel A: H ₂ O + 0.1% TFA Laufmittel B: MeCN + 0.1% TFA Gradient: Start: 90% A + 10% B, 50 min: 100% B
Flussrate:	3 ml/min

Allgemeine Arbeitsmethoden: Alle Reaktionen wurden nach den für ein präparativ organisch-chemisches Laboratorium üblichen Methoden durchgeführt. Für feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden mit einem Heißluftfön ausgeheizte und mit Argon befüllte Glasapparaturen verwendet.

Reagenzien, Lösungsmittel: Reagenzien und Lösungsmittel wurden von den Firmen *Acros*, *Aldrich*, *Fluka*, *Lancaster* und *Merck* bezogen. Lösungsmittel für Extraktion und Chromatographie wurden durch Destillation gereinigt. Absolutes Ethanol wurde durch Trocknen über Natrium/Phthalsäurediethylester erhalten. Weitere absolute Lösungsmittel wurden, über Molekularsieb 4 Å getrocknet, von der Firma *Fluka* bezogen.

9. Pyrido[2,3,4-*k*]acridin-Alkaloide aus *Calliactis parasitica*

9.1. Probenmaterial

Das Probenmaterial der Aktinie *Calliactis parasitica* wurde im Frühjahr 1999-2002 von Mitarbeitern der Stazione Zoologica Anton Dohrn im Golf von Neapel gesammelt und anschließend für wissenschaftliche Untersuchungen zur Verfügung gestellt. Die Organismen wurden bis zu ihrer Aufarbeitung in einem Meerwasseraquarium gehältert.

9.2. Isolierung

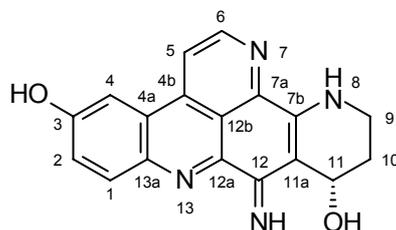
In einer typischen Isolierungssequenz wurden 5 Spezies von *Calliactis parasitica* mit flüssigem Stickstoff übergossen, zerkleinert und 18 Stunden mit 600 ml Methanol bei 4°C extrahiert. Nach Waschen des festen Rückstands mit weiteren 300 ml Methanol wurde die feuchte Biomasse dreimal mit jeweils 500 ml Methanol/Chloroform 1:1 extrahiert, die Extrakte vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Der Rohextrakt (3.61 g) wurde in einem Toluol/Wasser-Gemisch (400 ml/250 ml) gelöst, die Toluol-Phase abgetrennt, und die wässrige Phase mehrfach gegen Toluol (3 × 250 ml) ausgeschüttelt. Nach wiederholter Extraktion der wässrigen Phase mit wassergesättigtem 2-Butanol (1 × 500 ml, 3 × 250 ml) wurden die vereinigten 2-Butanol-Phasen mit Wasser gewaschen (3 × 25 ml) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Die Auftrennung des 2-Butanol-Extrakts (99.0 mg) wurde bei 4°C mittels wiederholter Gelchromatographie an Sephadex[®] LH-20 mit Methanol als Eluenten vorgenommen. Auf diese Weise wurden drei Hauptfraktionen erhalten, welche dünnschichtchromatographisch bzw. NMR-spektroskopisch analysiert wurden. Eine der drei Fraktionen enthielt reines Calliactin [(*S*)-**54**] in einer Ausbeute von 5.0 mg.

Die weitere Aufreinigung der beiden anderen Fraktionen erfolgte mittels HPLC unter Verwendung einer präparativen C18-Säule und eines Acetonitril/Wasser-Gradienten in Gegenwart von 0.1% TFA. Hierbei wurden 11-Dehydrocalliactin (**55**) und 3-Hydroxyascididemin (**56**) in Ausbeuten von 1.5 mg bzw. 0.6 mg erhalten.

9.3. Calliactin [(S)-54]



Ausbeute: 5.0 mg (ca. 0.1% des Rohextrakts), orangeroter Feststoff.

DC: R_f -Wert = 0.39 (1-Butanol/HOAc/H₂O 5:1:4).

UV/Vis: (MeOH) λ_{\max} (log ϵ) = 211 nm (4.297), 264 (4.126), 307 (4.005), 451 (3.934), 585 (3.485).

CD: (MeOH) $c = 1.0$ mg/ml, λ_{\max} ($\Delta\epsilon$) = 212 nm (+34.95), 259 (-4.64), 282 (+2.77), 304 (+0.33), 330 (+1.64), 476 (-5.14).

IR: (KBr) $\tilde{\nu} = 3428$ cm⁻¹ (vs), 2927 (s), 1631 (s), 1586 (s), 1554 (m), 1533 (m), 1429 (m), 1411 (m), 1341 (m), 1267 (m), 1230 (m), 1130 (w), 1071 (w), 1036 (w), 927 (w), 851 (w), 554 (w).

¹H-NMR: ([D₄]-MeOH, 600.1 MHz) $\delta = 2.09$ (dddd, ² $J = 13.9$ Hz, ³ $J = 10.4$ Hz, ³ $J = 6.9$ Hz, ³ $J = 3.5$ Hz, 1 H; H-10), 2.27 (dddd, ² $J = 13.9$ Hz, ³ $J = 3.6$ Hz, ³ $J = 3.5$ Hz, ³ $J = 3.5$ Hz, 1 H; H-10), 3.82 (m, 2 H; H-9), 5.12 (dd, ³ $J = 6.9$ Hz, ³ $J = 3.3$ Hz, 1 H; H-11), 7.49 (dd, ³ $J = 9.0$ Hz, ⁴ $J = 2.7$ Hz, 1 H; H-2), 7.96 (d, ⁴ $J = 2.7$ Hz, 1 H; H-4), 8.18 (d, ³ $J = 9.0$ Hz, 1 H; H-1), 8.62 (d, ³ $J = 5.7$ Hz, 1 H; H-5), 9.02 (d, ³ $J = 5.7$ Hz, 1 H; H-6).

¹³C-NMR: ([D₄]-MeOH, 150.9 MHz) $\delta = 29.93$ (t, ¹ $J_{\text{CH}} = 129.5$ Hz; C-10), 38.14 (t, ¹ $J_{\text{CH}} = 143.7$ Hz; C-9), 60.28 (dd, ¹ $J_{\text{CH}} = 147.9$ Hz, ³ $J_{\text{CH}} = 4.4$ Hz; C-11), 103.45 (m; C-11a), 108.33 (dd, ¹ $J_{\text{CH}} = 159.8$ Hz, ³ $J_{\text{CH}} = 4.3$ Hz; C-4), 116.13 (d, ³ $J_{\text{CH}} = 6.1$ Hz; C-12b), 121.14 (dd, ¹ $J_{\text{CH}} = 167.0$ Hz, ² $J_{\text{CH}} = 8.3$ Hz; C-5), 123.85 (dd, ¹ $J_{\text{CH}} = 161.7$ Hz, ³ $J_{\text{CH}} = 5.3$ Hz; C-2), 126.64 (m; C-4a), 135.00 (d, ¹ $J_{\text{CH}} = 164.0$ Hz; C-1), 137.30 (m; C-4b), 140.77 (s; C-12a), 140.84 (dd, ³ $J_{\text{CH}} = 7.5$ Hz, ³ $J_{\text{CH}} = 7.5$ Hz; C-13a), 144.31 (d, ³ $J_{\text{CH}} = 10.8$ Hz; C-7a), 149.60 (dd, ¹ $J_{\text{CH}} = 184.0$ Hz, ² $J_{\text{CH}} = 1.6$ Hz; C-6), 155.28 (m; C-7b), 156.98 (d, ³ $J_{\text{CH}} = 2.1$ Hz; C-12), 162.31 (m; C-3).

EI-MS: m/z (%) = 301 (26), 300 (100) [$M^+ - H_2O$], 299 (56), 298 (21), 297 (10), 285 (13), 150 (14), 64 (10), 44 (21), 38 (17), 36 (50).

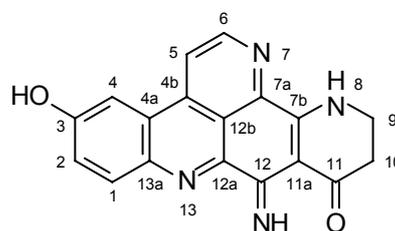
EI-HRMS: $C_{18}H_{12}N_4O$ ber.: 300.1011, gef.: 300.1057

ESI-MS: m/z (%) = 320 (20), 319 (100) [$M^+ + H$], 301 (11).

ESI-HRMS: $C_{18}H_{15}N_4O_2$ ber.: 319.1195, gef.: 319.1176

Summenformel: $C_{18}H_{14}N_4O_2$: (318.33)

9.4. 11-Dehydrocalliactin (55)



Ausbeute: 1.5 mg (ca. 0.04% des Rohextrakts), orangeroter Feststoff.

DC: R_f -Wert = 0.01 (1-Butanol/HOAc/H₂O 5:1:4).

HPLC-UV: R_t -Wert = 13.90 min.

λ_{max} (qual.) = 239 nm (0.95), 277 (0.83), 308 (1.00), 442 (0.95).

¹H-NMR: ([D₄]-MeOH, 600.1 MHz) δ = 2.99 (t, ³J = 7.6 Hz, 2 H; H-10), 4.15 (t, ³J = 7.6 Hz, 2 H; H-9), 7.59 (dd, ³J = 9.0 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, 1 H; H-2), 8.11 (d, ⁴J = 2.0 Hz, 1 H; H-4), 8.32 (d, ³J = 9.0 Hz, 1 H; H-1), 8.83 (d, ³J = 5.4 Hz, 1 H; H-5), 9.19 (d, ³J = 5.4 Hz, 1 H; H-6).

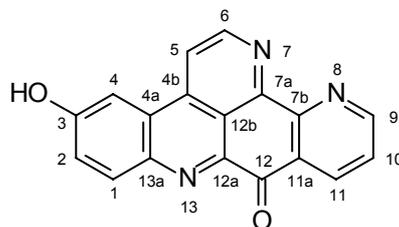
¹³C-NMR: ([D₄]-MeOH, 150.9 MHz) δ = 35.86 (C-10), 41.86 (C-9), 100.32 (C-11a), 108.53 (C-4), 117.76 (C-12b), 122.28 (C-5), 124.33 (C-2), 127.12 (C-4a), 135.38 (C-1), 137.75 (C-4b), 139.44 (C-12a), 141.03 (C-13a), 143.26 (C-7a), 150.12 (C-6), 159.47 (C-12), 160.66 (C-7b), 163.12 (C-3), 194.72 (C-11).

EI-MS: m/z (%) = 317 (28), 316 (76) [M^+], 315 (100), 300 (32), 299 (19), 287 (13), 158 (17), 44 (32), 41 (27).

EI-HRMS: $C_{18}H_{12}N_4O_2$ ber.: 316.0961, gef.: 316.0937

Summenformel: $C_{18}H_{12}N_4O_2$: (316.32)

9.5. 3-Hydroxyascididemin (56)



Ausbeute: 0.6 mg (ca. 0.015% des Rohextrakts), gelber Feststoff.

DC: R_f -Wert = 0.07 (1-Butanol/HOAc/H₂O 5:1:4).

HPLC: R_t -Wert = 12.49 min.

UV/Vis: (MeOH) λ_{\max} (log ϵ) = 224 nm (4.265), 249 (4.335), 299 (3.791), 425 (3.878), 555 (2.971).

IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3413 cm⁻¹ (m), 3139 (s), 3047 (s), 1674 (s), 1613 (s), 1579 (s), 1508 (m), 1484 (m), 1459 (m), 1404 (vs), 1348 (s), 1310 (m), 1248 (s), 1216 (m), 1145 (m), 1091 (m), 1074 (m), 1040 (m), 948 (w), 851 (w), 809 (w), 780 (w), 742 (w), 721 (w), 657 (w), 624 (w), 552 (w), 520 (w), 490 (w), 461 (w), 440 (w).

¹H-NMR: ([D₄]-MeOH/CDCl₃ 1:1, 600.1 MHz) δ = 7.55 (dd, ³*J* = 9.0 Hz, ⁴*J* = 2.4 Hz, 1 H; H-2), 7.73 (dd, ³*J* = 7.8 Hz, ³*J* = 4.8 Hz, 1 H; H-10), 8.02 (d, ⁴*J* = 2.4 Hz, 1 H; H-4), 8.37 (d, ³*J* = 9.0 Hz, 1 H; H-1), 8.56 (d, ³*J* = 5.7 Hz, 1 H; H-5), 8.77 (dd, ³*J* = 7.8 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1 H; H-11), 9.09 (dd, ³*J* = 4.8 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1 H; H-9), 9.14 (d, ³*J* = 5.7 Hz, 1 H; H-6).

¹³C-NMR: ([D₄]-MeOH/CDCl₃ 1:1, 150.9 MHz) δ = 107.24 (C-4), 118.44 (C-5), 118.90 (C-12b), 123.93 (C-2), 126.62 (C-10), 126.86 (C-4a), 129.86 (C-11a), 134.99 (C-1), 137.24 (C-11), 137.79 (C-4b), 141.03 (C-13a), 142.96 (C-12a), 149.06 (C-6), 149.58 (C-7a), 152.57 (C-7b), 155.61 (C-9), 161.69 (C-3), 182.29 (C-12).

EI-MS: m/z (%) = 301 (15), 300 (37), 299 (100) [M⁺], 272 (19), 271 (61), 270 (21), 69 (27), 51 (27), 44 (78).

EI-HRMS: C₁₈H₉N₃O₂ ber.: 299.0695, gef.: 299.0691

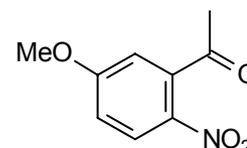
Summenformel: C₁₈H₉N₃O₂: (299.29)

10. Versuchsvorschriften und experimentelle Daten zu Kapitel 6

10.1. Synthesevariante A

10.1.1. 5'-Methoxy-2'-nitroacetophenon (64)

Unter Argonatmosphäre werden 4.93 g (25.0 mmol) 5-Methoxy-2-nitrobenzoesäure mit 10.0 ml (16.35 g, 137.4 mmol) Thionylchlorid versetzt und die Reaktionsmischung zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen überschüssigen Thionylchlorids im Vakuum wird das resultierende dunkelrote Öl in 15 ml abs. Benzol aufgenommen, und das Lösungsmittel zum Entfernen letzter Spuren von Thionylchlorid abermals im Vakuum abdestilliert. Man erhält ein rotbraunes Öl, das ohne weitere Reinigung für die Folgereaktion eingesetzt wird.



Zu 0.67 g (27.5 mmol) trockenen Magnesiumspänen wird unter Schutzgas eine Mischung aus 0.7 ml abs. Ethanol und 0.1 ml Tetrachlorkohlenstoff zugegeben. Nach wenigen Sekunden setzt die Reaktion ein, was sich durch starkes Erwärmen bzw. Aufschäumen des Reaktionsgemisches bemerkbar macht. Unter gelindem Erhitzen auf 40°C lässt man nun zunächst 23.0 ml abs. Diethylether, anschließend eine Lösung aus 5.0 ml abs. Diethylether, 3.2 ml abs. Ethanol und 4.6 ml (4.85 g, 30.0 mmol) frisch destilliertem Malonsäure-diethylester innerhalb einer Stunde langsam zum Reaktionsgemisch zutropfen. Hierbei beobachtet man nach kurzer Zeit ein stärkeres Sieden der Lösung sowie die allmähliche Auflösung des Magnesiums. Nach dreistündigem Erhitzen unter Rückfluss und vollständiger Auflösung des Magnesiums wird das zuvor bereitete 5-Methoxy-2-nitrobenzoesäurechlorid in 10.0 ml abs. Benzol gelöst und innerhalb von fünf Minuten zur Grignard-Lösung zugetropft. Hierbei beobachtet man zunächst eine Grünfärbung der Reaktionslösung, aus der sich mit der Zeit eine zähflüssige Masse abscheidet. Das Reaktionsgemisch wird noch eine Stunde unter Rückfluss erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Eiskühlung mit 40 ml 1 M Schwefelsäure versetzt, woraufhin sich die viskose Masse auflöst. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die wässrige Phase noch zweimal gegen jeweils 25 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit jeweils

EXPERIMENTELLER TEIL

25 ml Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Der erhaltene ölige Rückstand wird mit 7.5 ml Eisessig, 0.9 ml konz. Schwefelsäure und 5.0 ml Wasser versetzt und die Reaktionsmischung vier Stunden unter Rückfluss auf 120°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird unter Eiskühlung mit 20-prozentiger Natriumhydroxid-Lösung auf pH 8 gebracht und die wässrige Lösung mit Diethylether (5 × 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, anschließend 30 Minuten mit Aktivkohle gerührt, über Celite® filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch Umkristallisieren aus 2-Propanol wird **64** in Form beigefarbener Kristallnadeln erhalten.

Ausbeute: 4.10 g (21.0 mmol, 84%), beigefarbene Kristallnadeln.

DC: R_f -Wert = 0.23 (Petrolether/EtOAc 4:1).

UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 311 nm (3.995).

IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3396 cm⁻¹ (w), 3115 (w), 3074 (w), 2978 (w), 2947 (w), 2920 (w), 2844 (w), 1940 (w), 1705 (vs), 1587 (vs), 1508 (vs), 1488 (s), 1464 (s), 1446 (m), 1408 (m), 1358 (s), 1335 (vs), 1290 (vs), 1263 (vs), 1230 (vs), 1190 (w), 1120 (m), 1054 (s), 1026 (m), 1013 (m), 976 (w), 895 (w), 877 (m), 859 (w), 840 (m), 833 (m), 762 (w), 706 (m), 656 (w), 596 (w), 566 (w), 532 (w), 461 (w).

¹H-NMR: (CDCl₃, 300.1 MHz) δ = 2.49 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 6.75 (d, ⁴J = 2.7 Hz, 1 H), 6.97 (dd, ³J = 9.2 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, 1 H), 8.10 (d, ³J = 9.2 Hz, 1 H).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 75.5 MHz) δ = 30.28 (CH₃), 56.20 (CH₃), 111.89 (CH), 114.80 (CH), 126.98 (CH), 138.06 (C_q), 141.15 (C_q), 164.33 (C_q), 200.01 (C_q).

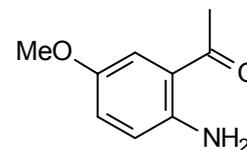
EI-MS: m/z (%) = 195 (30) [M⁺], 180 (100), 153 (10), 106 (16), 63 (17), 43 (29).

EI-HRMS: C₉H₉NO₄ ber.: 195.0532, gef.: 195.0531

Summenformel: C₉H₉NO₄: (195.17)

10.1.2. 2'-Amino-5'-methoxyacetophenon (65)

3.90 g (20.0 mmol) 5'-Methoxy-2'-nitroacetophenon (**64**) werden in 175 ml Ethanol gelöst, mit 0.39 g Palladium auf Kohle (5%) versetzt, und die Reaktionsmischung 20 Stunden in einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird über Celite® filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.



Ausbeute: 3.30 g (20.0 mmol, 100%), gelber Feststoff.

DC: R_f -Wert = 0.29 (Petrolether/EtOAc 4:1).

UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 226 nm (4.361), 256 (3.722), 383 (3.720).

IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3435 cm^{-1} (s), 3327 (s), 3034 (w), 3002 (m), 2956 (m), 2837 (w), 2448 (w), 2127 (w), 2062 (w), 1918 (w), 1887 (w), 1639 (s), 1624 (m), 1592 (s), 1553 (vs), 1492 (s), 1466 (m), 1452 (m), 1428 (m), 1372 (m), 1356 (s), 1312 (m), 1295 (m), 1242 (vs), 1225 (vs), 1185 (m), 1152 (m), 1089 (w), 1035 (s), 1016 (m), 956 (m), 903 (m), 849 (m), 823 (s), 790 (m), 734 (w), 692 (w), 630 (m), 528 (m), 470 (m), 432 (m), 409 (m).

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 300.1 MHz) δ = 2.54 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 5.85 (br, 2 H), 6.59 (d, 3J = 8.9 Hz, 1 H), 6.94 (dd, 3J = 8.9 Hz, 4J = 2.9 Hz, 1 H), 7.15 (d, 4J = 2.9 Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ = 27.85 (CH_3), 55.97 (CH_3), 114.69 (CH), 118.02 (C_q), 118.47 (CH), 122.98 (CH), 144.92 (C_q), 149.88 (C_q), 200.14 (C_q).

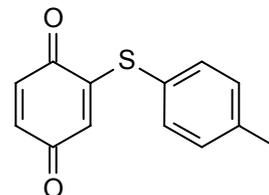
EI-MS: m/z (%) = 166 (13), 165 (98) [M^+], 150 (100), 122 (20).

EI-HRMS: $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$ ber.: 165.0789, gef.: 165.0773

Summenformel: $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$: (165.19)

10.1.3. 2-(4-Methylphenylthio)benzo-1,4-chinon (68)

Eine Suspension von 8.76 g (81.0 mmol) Benzo-1,4-chinon in 60 ml Methanol wird unter Rühren mit einer Lösung von 4.97 g (40.0 mmol) 4-Methylthiophenol in 10 ml Methanol versetzt, woraufhin eine augenblickliche Farbänderung der Reaktionsmischung von Gelb nach Orange unter kurzzeitigem Aufschäumen



infolge starker Wärmeentwicklung beobachtet wird. Das Reaktionsgemisch wird noch weitere fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf 0°C gekühlt, in 100 ml Wasser gegossen, und der ausfallende orangefarbene Feststoff abfiltriert. Durch Umkristallisieren aus Ethanol wird **68** in Form orangeroter Kristalle erhalten.

Ausbeute: 6.72 g (29.2 mmol, 73%), orangerote Kristalle.

DC: R_f -Wert = 0.34 (Petrolether/EtOAc 10:1).

UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 220 nm (4.412), 254 (4.048), 421 (3.436).

IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3268 cm^{-1} (w), 3054 (m), 2964 (w), 2922 (w), 1918 (w), 1697 (m), 1666 (vs), 1642 (vs), 1605 (s), 1596 (s), 1565 (vs), 1543 (vs), 1492 (s), 1447 (m), 1399 (m), 1370 (m), 1319 (s), 1294 (s), 1284 (vs), 1210 (m), 1182 (s), 1106 (vs), 1041 (m), 1018 (m), 995 (vs), 970 (m), 950 (w), 890 (vs), 847 (m), 829 (s), 817 (vs), 798 (m), 707 (w), 646 (m), 556 (m), 510 (s), 462 (w), 429 (vs).

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 300.1 MHz) δ = 2.38 (s, 3 H), 5.85 (d, 4J = 2.4 Hz, 1 H), 6.64 (dd, 3J = 10.0 Hz, 4J = 2.4 Hz, 1 H), 6.78 (d, 3J = 10.0 Hz, 1 H), 7.26 (d, 3J = 8.0 Hz, 2 H), 7.34 (d, 3J = 8.2 Hz, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ = 21.28 (CH_3), 123.14 (C_q), 125.74 (CH), 131.10 ($2 \times \text{CH}$), 135.39 ($2 \times \text{CH}$), 135.78 (CH), 137.36 (CH), 141.00 (C_q), 154.82 (C_q), 183.96 (C_q), 184.41 (C_q).

EI-MS: m/z (%) = 232 (10), 231 (12), 230 (100) [M^+], 202 (10), 201 (11), 187 (14), 148 (32), 147 (20).

EI-HRMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$ ber.: 230.0402, gef.: 230.0399

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$: (230.29)

**10.1.4. 2-(2-Acetyl-4-methoxyanilino)-5-(4-methylphenylthio)benzo-1,4-chinon (69)
und 7-Methoxy-2-(4-methylphenylthio)-9-methyl-acridin-1,4-dion (70)**

Eine Lösung von 2.52 g (6.75 mmol) Cer-(III)-chlorid-Heptahydrat, 2.48 g (15.0 mmol) 2'-Amino-5'-methoxyacetophenon (**65**) und 4.49 g (19.5 mmol) 2-(4-Methylphenylthio)-benzo-1,4-chinon (**68**) in 250 ml Ethanol wird unter Luftzufuhr zwei Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Hierbei scheidet sich ein gelbbrauner Feststoff ab, welcher abfiltriert und mit 250 ml Dichlormethan gewaschen wird. Der auf diese Weise erhaltene goldgelbe Rückstand besteht aus 7-Methoxy-2-(4-methylphenylthio)-9-methyl-acridin-1,4-dion (**70**) und bedarf keiner weiteren Reinigung.

Das im Rahmen der Reinigung erhaltene Filtrat (EtOH/CH₂Cl₂) wird zur Trockne eingengt und säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂) getrennt. Neben weiterem **70** wird 2-(2-Acetyl-4-methoxyanilino)-5-(4-methylphenylthio)benzo-1,4-chinon (**69**) als Nebenprodukt in geringer Ausbeute isoliert.

2-(2-Acetyl-4-methoxyanilino)-5-(4-methylphenylthio)benzo-1,4-chinon (69)

Ausbeute: 0.24 g (0.60 mmol, 4%),
rotvioletter Feststoff.

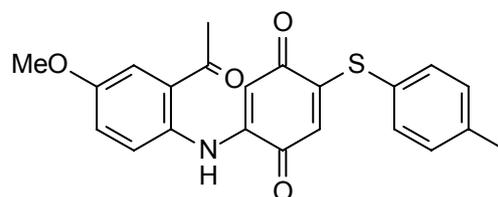
DC: *R_F*-Wert = 0.26 (CH₂Cl₂).

UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 208 nm
(4.550), 220 (4.526), 276
(4.124), 386 (4.166), 545 (3.544).

IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3436 cm⁻¹ (m), 2925 (w), 1654 (m), 1609 (vs), 1562 (vs), 1523 (vs), 1465 (w), 1422 (w), 1358 (w), 1292 (s), 1206 (vs), 1182 (m), 1044 (w), 1000 (m), 960 (w), 870 (w), 814 (m), 704 (w), 637 (w), 595 (w), 510 (w), 477 (w).

¹H-NMR: (CDCl₃, 600.1 MHz) δ = 2.41 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 5.81 (s, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 7.10 (dd, ³*J* = 9.0 Hz, ⁴*J* = 2.7 Hz, 1 H), 7.27 (d, ³*J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.37 (d, ³*J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.39 (d, ⁴*J* = 2.7 Hz, 1 H), 7.47 (d, ³*J* = 9.0 Hz, 1 H), 10.50 (s, 1 H).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 150.9 MHz) δ = 21.35 (CH₃), 28.45 (CH₃), 55.80 (CH₃), 100.62 (CH), 117.57 (CH), 118.83 (CH), 121.77 (CH), 122.89 (CH), 124.05 (C_q),



EXPERIMENTELLER TEIL

127.73 (C_q), 131.04 (2 × CH), 132.40 (C_q), 135.34 (2 × CH), 140.83 (C_q), 143.68 (C_q), 155.40 (C_q), 159.53 (C_q), 179.84 (C_q), 183.04 (C_q), 200.68 (C_q).

EI-MS: m/z (%) = 395 (17), 393 (35) [M⁺], 377 (15), 376 (17), 375 (65), 351 (18), 350 (22), 346 (10), 332 (13), 322 (12), 319 (21), 318 (35), 304 (19), 284 (17), 269 (16), 254 (17), 253 (100), 242 (12), 228 (18), 226 (10), 225 (27), 216 (21), 210 (28), 197 (10), 182 (34), 174 (11), 154 (18), 128 (16), 127 (12), 124 (75), 123 (21), 91 (85), 77 (13), 63 (10).

EI-HRMS: C₂₂H₁₉NO₄S ber.: 393.1035, gef.: 393.1056

Summenformel: C₂₂H₁₉NO₄S: (393.46)

7-Methoxy-2-(4-methylphenylthio)-9-methyl-acridin-1,4-dion (**70**)

Ausbeute: 3.72 g (9.90 mmol, 66%),
goldgelber Feststoff.

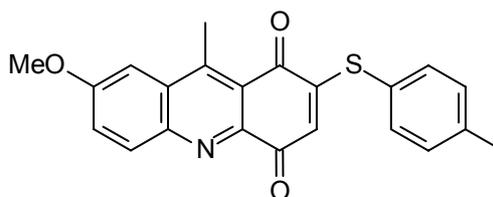
DC: R_f-Wert = 0.05 (CH₂Cl₂), 0.35
(CH₂Cl₂/MeOH 100:1).

UV/Vis: (MeCN) λ_{max} (log ε) = 240 nm
(4.008), 305 (3.987), 403 (3.121).

IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3099 cm⁻¹ (w), 3004 (w), 2922 (w), 2229 (w), 1672 (vs), 1617 (s), 1598 (m), 1583 (s), 1566 (m), 1543 (m), 1496 (s), 1466 (m), 1452 (w), 1416 (m), 1375 (m), 1344 (m), 1319 (m), 1278 (w), 1256 (w), 1232 (vs), 1181 (m), 1122 (m), 1067 (w), 1044 (w), 1017 (m), 934 (w), 883 (w), 857 (m), 834 (m), 811 (m), 764 (w), 745 (w), 709 (w), 568 (w), 554 (w), 512 (m), 493 (w), 449 (w).

¹H-NMR: (CDCl₃, 300.1 MHz) δ = 2.43 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 6.32 (s, 1 H), 7.30 (d, ³J = 7.9 Hz, 2 H), 7.42 (d, ³J = 8.1 Hz, 2 H), 7.46 (d, ⁴J = 2.7 Hz, 1 H), 7.52 (dd, ³J = 9.2 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, 1 H), 8.28 (d, ³J = 9.2 Hz, 1 H).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 75.5 MHz) δ = 16.18 (CH₃), 21.37 (CH₃), 55.76 (CH₃), 103.29 (CH), 123.62 (C_q), 123.69 (C_q), 125.25 (CH), 128.43 (CH), 130.78 (C_q), 131.26 (2 × CH), 133.80 (CH), 135.63 (2 × CH), 141.20 (C_q), 144.53 (C_q), 145.31 (C_q), 149.21 (C_q), 160.17 (C_q), 160.25 (C_q), 180.41 (C_q), 184.14 (C_q).



EI-MS: m/z (%) = 376 (12), 375 (48) [M^+], 319 (11), 318 (18), 253 (35), 124 (100), 123 (24), 91 (93), 77 (10).

EI-HRMS: $C_{22}H_{17}NO_3S$ ber.: 375.0930, gef.: 375.0910

Summenformel: $C_{22}H_{17}NO_3S$: (375.45)

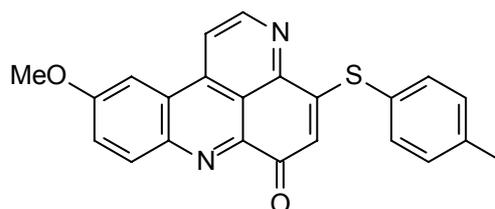
10.1.5. 10-Methoxy-4-(4-methylphenylthio)-pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-6-on (71)

1.13 g (3.0 mmol) 7-Methoxy-2-(4-methylphenylthio)-9-methyl-acridin-1,4-dion (70),

4.81 g (90.0 mmol) Ammoniumchlorid und 0.45 g (15.0 mmol) Paraformaldehyd werden

unter Argonatmosphäre mit 900 ml Eisessig

versetzt und die Reaktionsmischung 20 Minuten unter Rückfluss auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen der violetten Lösung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 2000 ml Wasser gegossen, mit 2 N Natriumhydroxid-Lösung auf pH 9 gebracht, und in Portionen von jeweils 1500 ml mit Dichlormethan (3 × 400 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden eingengt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: $CH_2Cl_2/MeOH$ 100:1). Durch Umkristallisieren aus Chloroform wird **71** in Form goldgelber Kristallnadeln erhalten.



Ausbeute: 1.11 g (2.89 mmol, 96%), goldgelbe Nadeln.

DC: R_f -Wert = 0.29 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 100:1).

UV/Vis: (MeCN) λ_{max} (log ϵ) = 219 nm (3.940), 267 (3.590), 300 (3.520), 418 (3.466).

IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 2924 cm^{-1} (m), 2853 (w), 1641 (vs), 1614 (vs), 1598 (s), 1556 (s), 1508 (vs), 1482 (s), 1446 (m), 1422 (m), 1406 (s), 1358 (vs), 1331 (m), 1288 (w), 1235 (vs), 1180 (m), 1123 (w), 1080 (m), 1008 (m), 990 (m), 898 (w), 863 (m), 830 (m), 818 (s), 712 (w), 676 (w), 616 (w), 544 (w), 513 (m), 462 (w), 423 (w).

1H -NMR: (1,1,2,2- $C_2D_2Cl_4$, 300.1 MHz) δ = 2.40 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 6.11 (s, 1 H), 7.30 (d, 3J = 7.8 Hz, 2 H), 7.47 (d, 3J = 7.9 Hz, 2 H), 7.54 (dd, 3J = 9.1 Hz,

$^4J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.84 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1 H), 8.36 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 1 H), 8.37 (d, $^3J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.96 (d, $^3J = 5.7$ Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (1,1,2,2- $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 75.5 MHz) $\delta = 21.83$ (CH_3), 56.46 (CH_3), 103.98 (CH), 116.72 (C_q), 117.78 (CH), 122.55 (CH), 124.55 (C_q), 125.07 (CH), 131.54 ($2 \times \text{CH}$), 134.80 (CH), 136.16 ($2 \times \text{CH}$), 141.47 (C_q), 141.58 (C_q), 144.50 (C_q), 148.06 (CH), 149.56 (C_q), 160.70 (C_q), 161.74 (C_q), 180.71 (C_q).

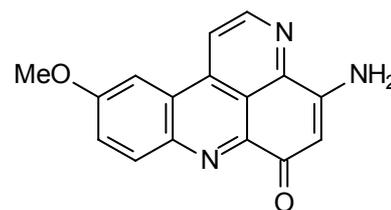
EI-MS: m/z (%) = 384 (13) [M^+], 264 (12), 263 (16), 262 (76), 234 (28), 220 (10), 219 (22), 192 (14), 191 (79), 165 (10), 164 (25), 124 (60), 123 (16), 91 (100), 77 (12), 65 (11), 63 (13), 51 (10), 45 (14), 39 (14).

EI-HRMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ber.: 384.0932, gef.: 384.0931

Summenformel: $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: (384.46)

10.1.6. 4-Amino-10-methoxy-pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-6-on (72)

0.77 g (2.0 mmol) 10-Methoxy-4-(4-methylphenylthio)-pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-6-on (71) werden in 450 ml *N,N*-Dimethylformamid suspendiert, mit einer Lösung von 0.16 g (2.5 mmol) Natriumazid in 150 ml Wasser versetzt, und das Reaktionsgemisch zwei Stunden unter



Rückfluss auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die klare, orangebraune Lösung in 9000 ml Eiswasser gegossen, und der ausfallende orangerote Feststoff abfiltriert. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1). Durch Umkristallisieren aus Methanol wird 72 in Form orangeroter Kristallnadeln erhalten.

Ausbeute: 0.52 g (1.88 mmol, 94%), orangerote Nadeln.

DC: R_f -Wert = 0.33 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1).

UV/Vis: (MeCN) λ_{max} (log ϵ) = 209 nm (4.376), 249 (4.265), 290 (3.995), 395 (3.906).

IR: (KBr) $\tilde{\nu} = 3430$ cm^{-1} (m), 3293 (m), 3240 (m), 3187 (m), 1617 (vs), 1583 (vs), 1514 (s), 1484 (m), 1395 (s), 1338 (w), 1301 (w), 1234 (vs), 1184 (w),

1124 (w), 1057 (w), 1026 (w), 838 (m), 749 (w), 657 (w), 589 (w), 566 (w), 553 (w), 439 (w), 424 (w).

¹H-NMR: ([D₆]-DMSO, 300.1 MHz) δ = 4.05 (s, 3 H), 5.95 (s, 1 H), 7.61 (dd, ³J = 9.1 Hz, ⁴J = 2.8 Hz, 1 H), 7.66 (br, 2 H), 8.23 (d, ³J = 9.0 Hz, 1 H), 8.29 (d, ⁴J = 2.8 Hz, 1 H), 8.93 (d, ³J = 5.9 Hz, 1 H), 9.00 (d, ³J = 5.6 Hz, 1 H).

¹³C-NMR: ([D₆]-DMSO, 75.5 MHz) δ = 56.12 (CH₃), 101.73 (CH), 104.64 (CH), 116.66 (C_q), 118.70 (CH), 121.75 (CH), 123.88 (C_q), 133.08 (CH), 135.66 (C_q), 140.32 (C_q), 145.45 (C_q), 146.18 (C_q), 146.96 (CH), 154.15 (C_q), 160.14 (C_q), 178.82 (C_q).

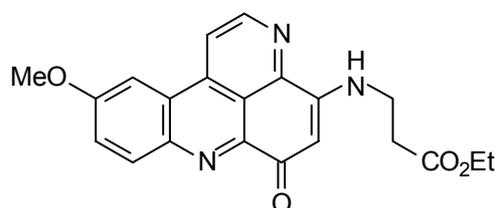
EI-MS: *m/z* (%) = 278 (28), 277 (100) [M⁺], 249 (41), 235 (24), 234 (93), 207 (14), 206 (62), 179 (13), 152 (11).

EI-HRMS: C₁₆H₁₁N₃O₂ ber.: 277.0851, gef.: 277.0846

Summenformel: C₁₆H₁₁N₃O₂: (277.28)

10.1.7. 3-(10-Methoxy-6-oxo-6*H*-pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-4-ylamino)propionsäureethylester (73)

0.28 g (1.0 mmol) 4-Amino-10-methoxy-pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-6-on (72) werden in 50 ml abs. *N,N*-Dimethylformamid gelöst, mit 0.16 ml (0.15 g, 1.5 mmol) Acrylsäureethylester sowie einer katalytischen Menge an Natriumhydroxid



versetzt, und das Reaktionsgemisch acht Stunden auf 50°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden das Lösungsmittel und überschüssige Bestandteile an Acrylsäureethylester im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂/MeOH 20:1).

Ausbeute: 0.33 g (0.88 mmol, 88%), orangefarbener Feststoff.

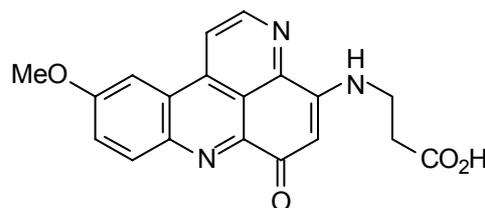
DC: *R_f*-Wert = 0.29 (CH₂Cl₂/MeOH 20:1).

UV/Vis: (MeCN) λ_{max} (log ε) = 211 nm (4.425), 254 (4.300), 293 (4.096), 328 (3.798), 396 (3.981).

- IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3436 cm^{-1} (vs), 1728 (s), 1613 (vs), 1572 (vs), 1530 (m), 1516 (s), 1482 (m), 1428 (w), 1407 (s), 1361 (m), 1304 (w), 1261 (m), 1235 (vs), 1188 (m), 1118 (w), 1029 (w), 856 (w), 832 (w), 798 (w), 563 (w), 547 (w).
- $^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 600.1 MHz) δ = 1.28 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H), 2.79 (t, 3J = 6.3 Hz, 2 H), 3.71 (q, 3J = 6.3 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 4.21 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H), 6.03 (s, 1 H), 7.49 (dd, 3J = 9.1 Hz, 4J = 2.5 Hz, 1 H), 7.55 (t, 3J = 5.7 Hz, 1 H), 7.79 (d, 4J = 2.4 Hz, 1 H), 8.32 (d, 3J = 5.7 Hz, 1 H), 8.43 (d, 3J = 9.1 Hz, 1 H), 8.83 (d, 3J = 5.6 Hz, 1 H).
- $^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ = 14.18 (CH_3), 33.03 (CH_2), 38.25 (CH_2), 55.88 (CH_3), 61.08 (CH_2), 100.02 (CH), 103.52 (CH), 116.97 (C_q), 117.49 (CH), 121.41 (CH), 124.04 (C_q), 134.50 (CH), 136.06 (C_q), 141.23 (C_q), 145.51 (C_q), 146.33 (C_q), 146.57 (CH), 151.58 (C_q), 160.59 (C_q), 171.47 (C_q), 180.70 (C_q).
- EI-MS: m/z (%) = 377 (32) [M^+], 375 (22), 305 (12), 304 (27), 303 (21), 302 (38), 291 (19), 290 (100), 278 (11), 277 (44), 259 (12), 249 (17), 247 (11), 235 (15), 234 (51), 233 (13), 219 (12), 206 (18), 191 (10), 55 (21).
- EI-HRMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ ber.: 377.1375 gef.: 377.1351
- Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$: (377.40)

10.1.8. 3-(10-Methoxy-6-oxo-6H-pyrido[2,3,4-kl]acridin-4-ylamino)propionsäure (74)

Eine Suspension von 0.23 g (0.6 mmol) 3-(10-Methoxy-6-oxo-6H-pyrido[2,3,4-kl]acridin-4-ylamino)propionsäureethylester (**73**) in 150 ml Wasser wird mit 0.03 g (0.78 mmol) Natriumhydroxid versetzt, und das Reaktionsgemisch vier



Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die klare, orangefarbene Lösung im Vakuum auf etwa 15 ml eingengt und mit 2 N Salzsäure auf pH 4 angesäuert. Der ausfallende orangefarbene Feststoff wird abfiltriert und im Hochvakuum über Nacht getrocknet.

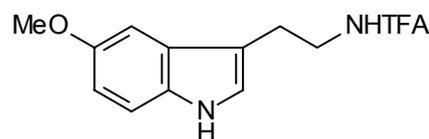
Ausbeute: 0.20 g (0.57 mmol, 95%), orangefarbener Feststoff.

DC:	R_f -Wert = 0.31 (1-Butanol/HOAc/H ₂ O 5:1:4).
UV/Vis:	(MeOH) λ_{\max} (log ϵ) = 210 nm (4.469), 256 (4.328), 296 (4.164), 410 (4.050).
IR:	(KBr) $\tilde{\nu}$ = 3435 cm ⁻¹ (vs), 2929 (w), 1721 (m), 1613 (vs), 1565 (vs), 1516 (s), 1484 (w), 1448 (w), 1429 (w), 1407 (m), 1360 (m), 1302 (w), 1232 (vs), 1185 (m), 1128 (w), 1027 (w), 839 (w), 548 (w).
¹ H-NMR:	([D ₆]-DMSO, 600.1 MHz) δ = 2.70 (t, ³ J = 6.6 Hz, 2 H), 3.60 (q, ³ J = 6.6 Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 5.87 (s, 1 H), 7.63 (dd, ³ J = 9.0 Hz, ⁴ J = 2.4 Hz, 1 H), 8.16 (t, ³ J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (d, ³ J = 9.0 Hz, 1 H), 8.32 (d, ⁴ J = 2.4 Hz, 1 H), 8.98 (d, ³ J = 5.7 Hz, 1 H), 9.00 (d, ³ J = 5.7 Hz, 1 H).
¹³ C-NMR:	([D ₆]-DMSO, 150.9 MHz) δ = 32.65 (CH ₂), 38.04 (CH ₂), 56.12 (CH ₃), 99.01 (CH), 104.70 (CH), 116.40 (C _q), 118.66 (CH), 121.81 (CH), 123.86 (C _q), 133.09 (CH), 135.71 (C _q), 140.34 (C _q), 145.12 (C _q), 145.75 (C _q), 146.68 (CH), 151.33 (C _q), 160.20 (C _q), 172.71 (C _q), 178.74 (C _q).
EI-MS:	m/z (%) = 349 (2) [M ⁺], 304 (21), 303 (100), 288 (19), 278 (10), 277 (22), 262 (10), 249 (13), 235 (18), 234 (72), 233 (11), 219 (27), 206 (10), 191 (15), 164 (10), 152 (10), 44 (15).
EI-HRMS:	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₄ ber.: 349.1062, gef.: 349.1042
Summenformel:	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₄ : (349.34)

10.2. Synthesevariante B

10.2.1. N_b-Trifluoracetyl-5-methoxytryptamin (77)

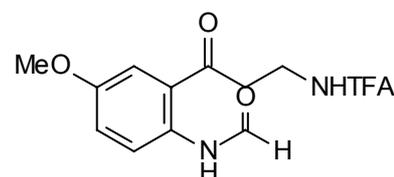
Unter Argonatmosphäre werden 1.90 g (10.0 mmol) 5-Methoxytryptamin (76) in 100 ml abs. Dichlormethan gelöst und die Lösung auf 0°C gekühlt. Anschließend lässt man vorsichtig 1.48 ml (2.21 g, 10.5 mmol) frisch destilliertes, auf 0°C gekühltes, Trifluoressigsäureanhydrid zutropfen. Nach dreistündigem Rühren der Reaktionsmischung bei 0°C wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂) gereinigt. Durch Umkristallisieren aus Diethylether/Hexan wird 77 in Form farbloser Kristalle erhalten.



- Ausbeute: 2.49 g (8.70 mmol, 87%), farblose Kristalle.
- DC: R_f -Wert = 0.20 (CH₂Cl₂).
- UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 204 nm (4.418), 222 (4.360), 276 (3.732).
- IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3414 cm⁻¹ (s), 3394 (s), 3318 (s), 3113 (w), 3008 (w), 2948 (w), 2855 (w), 2839 (w), 1703 (vs), 1670 (w), 1622 (w), 1584 (w), 1567 (m), 1486 (s), 1453 (m), 1444 (m), 1372 (w), 1339 (w), 1324 (w), 1292 (w), 1266 (w), 1250 (w), 1222 (vs), 1212 (vs), 1177 (vs), 1095 (w), 1072 (w), 1043 (m), 1029 (w), 938 (w), 924 (w), 856 (w), 845 (w), 818 (w), 794 (m), 752 (w), 725 (w), 670 (w), 652 (w), 621 (w), 574 (w), 544 (w), 518 (w), 430 (w).
- ¹H-NMR: ([D₆]-DMSO, 300.1 MHz) δ = 2.90 (t, ³J = 6.0 Hz, 2 H), 3.46 (t, ³J = 6.0 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 6.74 (dd, ³J = 9.0 Hz, ⁴J = 3.0 Hz, 1 H), 7.05 (d, ⁴J = 3.0 Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.24 (d, ³J = 9.0 Hz, 1 H), 9.52 (s, 1 H), 10.68 (s, 1 H).
- ¹³C-NMR: ([D₆]-DMSO, 75.5 MHz) δ = 24.22 (CH₂), 40.02 (CH₂), 55.23 (CH₃), 99.98 (CH), 110.76 (C_q), 111.12 (CH), 112.02 (CH), 115.99 (q, ¹J_{CF} = 286.8 Hz, C_q), 123.38 (CH), 127.43 (C_q), 131.35 (C_q), 153.05 (C_q), 156.18 (q, ²J_{CF} = 37.7 Hz, C_q).
- EI-MS: m/z (%) = 286 (26) [M⁺], 160 (100), 145 (10).
- EI-HRMS: C₁₃H₁₃F₃N₂O₂ ber.: 286.0929, gef.: 286.0915
- Summenformel: C₁₃H₁₃F₃N₂O₂: (286.25)

10.2.2. *N*-Formyl-4-methoxy-2-(3-trifluoracetylaminopropionyl)anilin (78)

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 6.84 g (32.0 mmol) Natriumperiodat in 160 ml Wasser wird innerhalb von 30 Minuten eine auf 0°C gekühlte Lösung von 2.29 g (8.0 mmol) *N*_b-Trifluoracetyl-5-methoxytryptamin (77) in 160 ml Methanol zugetropft. Nach Entfernen des Eisbades



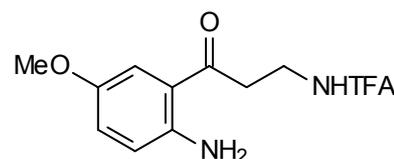
wird das Reaktionsgemisch 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 150 ml Wasser aufgenommen und mehrfach mit Dichlormethan (3 × 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂/MeOH 50:1) gereinigt.

- Ausbeute: 1.76 g (5.52 mmol, 69%), brauner Feststoff.
- DC: R_f -Wert = 0.32 (CH₂Cl₂/MeOH 50:1).
- UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 236 nm (4.400), 265 (3.973), 353 (3.677).
- IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3247 cm⁻¹ (m), 3082 (m), 2936 (w), 2891 (w), 2847 (w), 1716 (s), 1679 (vs), 1662 (s), 1614 (w), 1595 (m), 1566 (m), 1526 (vs), 1470 (w), 1455 (w), 1424 (m), 1412 (m), 1398 (w), 1368 (w), 1335 (w), 1316 (s), 1294 (m), 1262 (m), 1223 (s), 1199 (vs), 1184 (vs), 1157 (s), 1125 (m), 1090 (w), 1035 (m), 992 (w), 981 (w), 898 (w), 886 (w), 873 (w), 856 (w), 843 (w), 819 (w), 726 (w), 706 (w), 614 (w), 538 (w), 524 (w), 453 (w), 425 (w).
- ¹H-NMR: ([D₆]-DMSO, 300.1 MHz) δ = 3.33 (m, 2 H), 3.53 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 7.19 (d, ³J = 9.0 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 8.14 (dd, ³J = 9.0 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, 1 H), 8.33 (d, ⁴J = 2.7 Hz, 1 H), 9.38 (s, 1 H), 10.70 (s, 1 H).
- ¹³C-NMR: ([D₆]-DMSO, 75.5 MHz) δ = 34.90 (CH₂), 38.30 (CH₂), 55.50 (CH₃), 114.58 (CH), 115.81 (q, ¹J_{CF} = 286.8 Hz, C_q), 119.18 (CH), 123.31 (CH), 126.75 (C_q), 130.23 (C_q), 154.89 (C_q), 156.17 (q, ²J_{CF} = 37.7 Hz, C_q), 160.47 (CH), 201.03 (C_q).
- EI-MS: m/z (%) = 318 (52) [M⁺], 290 (44), 205 (16), 178 (24), 177 (63), 176 (100), 162 (33), 150 (57), 134 (16), 122 (30), 107 (11), 106 (15), 79 (11), 69 (18), 55 (15), 52 (14), 51 (10), 44 (32).
- EI-HRMS: C₁₃H₁₃F₃N₂O₄ ber.: 318.0828, gef.: 318.0856
- Summenformel: C₁₃H₁₃F₃N₂O₄: (318.25)

10.2.3. 4-Methoxy-2-(3-trifluoracetylaminopropionyl)anilin (79)

1.59 g (5.0 mmol) *N*-Formyl-4-methoxy-2-(3-trifluoracetylaminopropionyl)anilin (78) werden in 100 ml Methanol gelöst, mit 0.62 ml (0.74 g, 7.5 mmol) konz. Salzsäure versetzt, und das Reaktionsgemisch eine Stunde



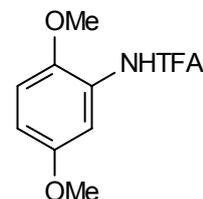
EXPERIMENTELLER TEIL

unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1 M Kaliumcarbonat-Lösung neutralisiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der gelbe Rückstand wird in 25 ml Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester (3 × 75 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂/MeOH 100:1).

- Ausbeute: 1.26 g (4.35 mmol, 87%), gelber Feststoff.
- DC: R_f -Wert = 0.34 (CH₂Cl₂/MeOH 100:1).
- UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 227 nm (4.332), 257 (3.702), 389 (3.735).
- IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3393 cm⁻¹ (s), 3315 (s), 3084 (m), 2965 (w), 2921 (w), 2847 (w), 1712 (vs), 1662 (s), 1597 (s), 1561 (vs), 1496 (s), 1474 (m), 1450 (m), 1426 (w), 1412 (w), 1377 (m), 1366 (m), 1326 (m), 1300 (m), 1250 (s), 1220 (vs), 1197 (vs), 1180 (vs), 1157 (vs), 1069 (w), 1039 (m), 1022 (m), 982 (m), 909 (w), 870 (m), 840 (s), 787 (w), 745 (m), 720 (m), 670 (m), 607 (w), 588 (w), 524 (m), 470 (w), 424 (w).
- ¹H-NMR: ([D₆]-DMSO, 300.1 MHz) δ = 3.21 (t, ³J = 6.9 Hz, 2 H), 3.51 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 6.74 (d, ³J = 9.0 Hz, 1 H), 6.87 (s, 2 H), 6.99 (dd, ³J = 9.0 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, 1 H), 7.17 (d, ⁴J = 2.7 Hz, 1 H), 9.41 (s, 1 H).
- ¹³C-NMR: ([D₆]-DMSO, 75.5 MHz) δ = 35.29 (CH₂), 37.09 (CH₂), 55.49 (CH₃), 112.64 (CH), 115.68 (C_q), 115.82 (q, ¹J_{CF} = 294.3 Hz, C_q), 118.42 (CH), 123.81 (CH), 146.01 (C_q), 148.64 (C_q), 156.14 (q, ²J_{CF} = 37.7 Hz, C_q), 198.88 (C_q).
- EI-MS: m/z (%) = 291 (11), 290 (100) [M⁺], 177 (50), 176 (61), 162 (24), 150 (48), 134 (10), 122 (31).
- EI-HRMS: C₁₂H₁₃F₃N₂O₃ ber.: 290.0878, gef.: 290.0860
- Summenformel: C₁₂H₁₃F₃N₂O₃: (290.24)

10.2.4. N-Trifluoracetyl-2,5-dimethoxyanilin (85)

Unter Argonatmosphäre werden 7.66 g (50.0 mmol) 2,5-Dimethoxyanilin (**84**) in 50 ml abs. Chloroform gelöst, mit 8.71 ml (6.32 g, 62.5 mmol) Triethylamin versetzt, und die Lösung auf -10°C gekühlt. Anschließend lässt man vorsichtig 8.83 ml (13.13 g, 62.5 mmol) frisch destilliertes, auf 0°C gekühltes, Trifluoressigsäureanhydrid zutropfen.



Nach sechsständigem Rühren des Reaktionsgemisches bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: Petrolether/EtOAc 10:1) gereinigt. Durch Umkristallisieren aus Diethylether/Hexan wird **85** in Form farbloser Kristalle erhalten.

Ausbeute: 11.96 g (48.0 mmol, 96%), farblose Kristalle.

DC: R_f -Wert = 0.33 (Petrolether/EtOAc 10:1).

UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 217 nm (4.200), 249 (3.921), 302 (3.809).

IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3300 cm^{-1} (vs), 3173 (w), 3095 (w), 3015 (w), 2962 (m), 2943 (m), 2924 (w), 2884 (w), 2840 (m), 2060 (w), 1841 (w), 1717 (vs), 1622 (w), 1599 (s), 1549 (vs), 1506 (vs), 1470 (s), 1458 (s), 1445 (s), 1430 (s), 1342 (s), 1306 (s), 1294 (s), 1275 (s), 1235 (s), 1216 (vs), 1179 (vs), 1153 (vs), 1112 (w), 1041 (vs), 964 (m), 908 (s), 859 (s), 804 (s), 788 (w), 764 (w), 734 (m), 718 (s), 707 (m), 661 (m), 622 (w), 602 (w), 540 (w), 485 (w), 464 (w), 414 (w).

$^1\text{H-NMR}$: ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 300.1 MHz) δ = 3.71 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 6.87 (dd, $^3J = 9.0$ Hz, $^4J = 3.1$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $^3J = 9.3$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $^4J = 2.9$ Hz, 1 H), 10.60 (s, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 75.5 MHz) δ = 55.46 (CH_3), 56.12 (CH_3), 112.18 (CH), 112.60 (CH), 112.87 (CH), 115.86 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288.6$ Hz, C_q), 124.01 (C_q), 146.90 (C_q), 152.75 (C_q), 154.85 (q, $^2J_{\text{CF}} = 36.5$ Hz, C_q).

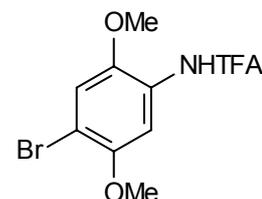
EI-MS: m/z (%) = 250 (11), 249 (99) [M^+], 235 (10), 234 (100), 165 (48), 150 (11), 139 (12), 111 (12), 79 (10), 69 (15).

EI-HRMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_3$ ber.: 249.0613, gef.: 249.0613

Summenformel: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_3$: (249.19)

10.2.5. N-Trifluoracetyl-4-brom-2,5-dimethoxyanilin (86)

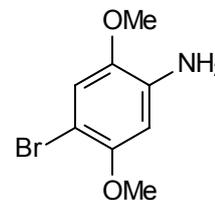
Zu einer auf 15°C gekühlten Lösung von 7.48 g (30.0 mmol) N-Trifluoracetyl-2,5-dimethoxyanilin (**85**) in 45 ml Eisessig lässt man innerhalb von 15 Minuten eine Lösung von 2.16 ml (6.71 g, 42.0 mmol) Brom in 30 ml Eisessig zutropfen, woraufhin sich ein orangegelber Niederschlag bildet. Die Reaktionsmischung wird noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, mit 250 ml Wasser verdünnt, und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Der Niederschlag wird mit 250 ml Wasser gewaschen und in 150 ml Essigsäureethylester gelöst. Die organische Phase wird mit 50 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.



- Ausbeute: 9.63 g (29.4 mmol, 98%), farbloser Feststoff.
- DC: R_f -Wert = 0.41 (Petrolether/EtOAc 20:1).
- UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 217 nm (4.230), 254 (3.942), 310 (3.914).
- IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3302 cm^{-1} (s), 3127 (w), 3078 (w), 3023 (w), 2968 (w), 2945 (w), 2872 (w), 2840 (w), 2528 (w), 2054 (w), 1714 (vs), 1617 (m), 1588 (s), 1545 (vs), 1501 (vs), 1468 (s), 1452 (m), 1438 (m), 1401 (s), 1342 (s), 1313 (m), 1217 (vs), 1184 (vs), 1163 (vs), 1134 (vs), 1030 (s), 1051 (vs), 914 (s), 855 (s), 838 (w), 815 (m), 763 (w), 744 (m), 723 (s), 664 (m), 647 (m), 628 (m), 566 (w), 522 (w), 493 (w), 545 (w), 420 (w).
- $^1\text{H-NMR}$: ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 300.1 MHz) δ = 3.78 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 7.24 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 10.76 (s, 1 H).
- $^{13}\text{C-NMR}$: ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 75.5 MHz) δ = 56.54 (CH_3), 56.69 (CH_3), 108.87 (C_q), 111.19 (CH), 115.81 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 288.6 Hz, C_q), 116.85 (CH), 123.36 (C_q), 147.42 (C_q), 149.13 (C_q), 154.90 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 37.0 Hz, C_q).
- EI-MS: m/z (%) = 330 (11), 329 (98) [M^+ , $\text{C}_{10}\text{H}_9^{81}\text{BrF}_3\text{NO}_3$], 328 (12), 327 (100) [M^+ , $\text{C}_{10}\text{H}_9^{79}\text{BrF}_3\text{NO}_3$], 314 (63), 312 (65), 245 (21), 243 (21).
- EI-HRMS: $\text{C}_{10}\text{H}_9^{79}\text{BrF}_3\text{NO}_3$ ber.: 326.9718, gef.: 326.9707
- Summenformel: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{NO}_3$: (328.08)

10.2.6. 4-Brom-2,5-dimethoxyanilin (87)

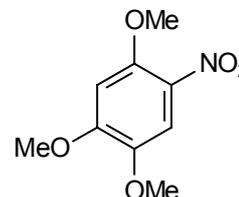
Eine Lösung von 8.20 g (25.0 mmol) *N*-Trifluoracetyl-4-brom-2,5-dimethoxyanilin (**86**) in 600 ml Methanol wird mit einer Lösung von 17.28 g (125 mmol) Kaliumcarbonat in 100 ml Wasser versetzt, und das entstehende Reaktionsgemisch drei Stunden auf 70°C erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen, und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (3 × 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.



- Ausbeute: 5.80 g (25.0 mmol, 100%), orangebrauner Feststoff.
- DC: R_f -Wert = 0.33 (Petrolether/EtOAc 2:1).
- UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 243 nm (4.017), 307 (3.793).
- IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3418 cm^{-1} (s), 3402 (s), 3303 (m), 3232 (m), 3192 (m), 3077 (w), 3012 (w), 2966 (m), 2938 (m), 2866 (w), 2835 (m), 2713 (w), 2533 (w), 2416 (w), 2302 (w), 2179 (w), 2106 (w), 2045 (w), 1923 (w), 1797 (w), 1664 (w), 1623 (m), 1587 (m), 1509 (vs), 1472 (m), 1457 (m), 1435 (m), 1403 (s), 1307 (s), 1267 (s), 1210 (vs), 1185 (m), 1154 (w), 1111 (w), 1056 (s), 1028 (vs), 972 (w), 844 (vs), 800 (m), 761 (m), 722 (m), 654 (m), 622 (w), 590 (w), 448 (m).
- $^1\text{H-NMR}$: ([D_6]-DMSO, 300.1 MHz) δ = 3.69 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 4.92 (s, 2 H), 6.46 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H).
- $^{13}\text{C-NMR}$: ([D_6]-DMSO, 75.5 MHz) δ = 56.04 (CH_3), 56.07 (CH_3), 93.90 (C_q), 99.18 (CH), 115.12 (CH), 138.33 (C_q), 140.82 (C_q), 149.90 (C_q).
- EI-MS: m/z (%) = 233 (63) [M^+ , $\text{C}_8\text{H}_{10}^{81}\text{BrNO}_2$], 231 (64) [M^+ , $\text{C}_8\text{H}_{10}^{79}\text{BrNO}_2$], 218 (100), 217 (10), 216 (99), 190 (13), 188 (13), 175 (12), 173 (12).
- EI-HRMS: $\text{C}_8\text{H}_{10}^{79}\text{BrNO}_2$ ber.: 230.9895, gef.: 230.9884
- Summenformel: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$: (232.08)

10.2.7. 2,4,5-Trimethoxynitrobenzol (89)

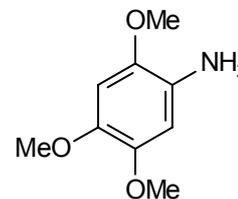
Zu einer auf 15°C gekühlten Lösung von 8.41 g (50.0 mmol) 1,2,4-Trimethoxybenzol (**88**) in 375 ml Eisessig wird vorsichtig eine auf -40°C gekühlte Lösung von 10.46 ml (14.54 g, 150.0 mmol) konz. Salpetersäure in 10.5 ml Eisessig zugetropft. Nach 15-minütigem Rühren bei 15°C wird die orangefarbene Lösung in 1250 ml Wasser gegossen, woraufhin sich ein gelber Niederschlag bildet. Nach Extraktion mit eisgekühltem Dichlormethan (3 × 400 ml) werden die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 × 200 ml) und Wasser (3 × 200 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂).



- Ausbeute: 9.81 g (46.0 mmol, 92%), gelber Feststoff.
- DC: R_f -Wert = 0.34 (CH₂Cl₂).
- UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 220 nm (4.069), 248 (3.933), 289 (3.597), 366 (3.795).
- IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3009 cm⁻¹ (w), 2947 (w), 2844 (w), 1623 (m), 1586 (s), 1522 (vs), 1499 (s), 1454 (m), 1436 (m), 1396 (w), 1362 (m), 1338 (s), 1272 (vs), 1224 (vs), 1190 (w), 1085 (m), 1035 (s), 1017 (s), 859 (m), 824 (w), 794 (m), 759 (w), 718 (w), 596 (w), 532 (w).
- ¹H-NMR: (CDCl₃, 300.1 MHz) δ = 3.82 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 6.51 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H).
- ¹³C-NMR: (CDCl₃, 75.5 MHz) δ = 56.29 (CH₃), 56.33 (CH₃), 56.99 (CH₃), 97.38 (CH), 108.75 (CH), 130.59 (C_q), 142.17 (C_q), 150.24 (C_q), 154.68 (C_q).
- EI-MS: m/z (%) = 214 (10), 213 (100) [M⁺], 198 (32), 166 (22), 137 (28), 125 (14), 124 (11), 122 (11), 109 (22), 79 (11), 77 (13).
- EI-HRMS: C₉H₁₁NO₅ ber.: 213.0637, gef.: 213.0640
- Summenformel: C₉H₁₁NO₅: (213.19)

10.2.8. 2,4,5-Trimethoxyanilin (90)

8.53 g (40.0 mmol) 2,4,5-Trimethoxynitrobenzol (**89**) werden in 400 ml Essigsäureethylester gelöst, mit 0.85 g Palladium auf Kohle (5%) versetzt, und die Reaktionsmischung 20 Stunden in einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel unter Schutzgasatmosphäre entfernt. Durch Umkristallisieren aus Essigsäureethylester/Hexan wird **90** in Form farbloser Kristallnadeln erhalten.



- Ausbeute: 7.93 g (43.3 mmol, 97%), farblose Kristallnadeln.
- DC: R_f -Wert = 0.20 (CH₂Cl₂/MeOH 100:1).
- UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 202 nm (4.468), 239 (3.926), 307 (3.738).
- IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3393 cm⁻¹ (m), 3298 (w), 3198 (w), 3005 (w), 2986 (w), 2966 (w), 2942 (w), 2871 (w), 2842 (w), 1628 (w), 1529 (vs), 1469 (m), 1446 (m), 1414 (m), 1327 (w), 1235 (vs), 1205 (vs), 1890 (m), 1137 (m), 1045 (m), 1027 (s), 990 (w), 848 (m), 823 (w), 761 (m), 736 (w), 699 (w), 678 (w), 646 (w), 455 (w), 430 (w).
- ¹H-NMR: ([D₆]-DMSO, 300.1 MHz) δ = 3.64 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 4.31 (s, 2 H), 6.39 (s, 1 H), 6.57 (s, 1 H).
- ¹³C-NMR: ([D₆]-DMSO, 75.5 MHz) δ = 56.08 (CH₃), 56.11 (CH₃), 57.16 (CH₃), 101.36 (2 × CH), 131.55 (C_q), 139.63 (C_q), 139.87 (C_q), 143.62 (C_q).
- EI-MS: m/z (%) = 183 (94) [M⁺], 168 (100), 140 (22), 125 (16).
- EI-HRMS: C₉H₁₃NO₃ ber.: 183.0896, gef.: 183.0887
- Summenformel: C₉H₁₃NO₃: (183.20)

10.2.9. Synthese von 3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäureestern

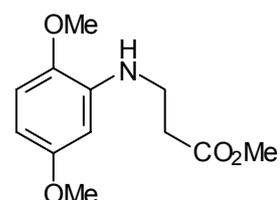
Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Unter Argonatmosphäre werden 50.0 mmol des entsprechenden 2,5-Dimethoxyanilins mit 75.0 mmol Acrylsäureester sowie 1.5 ml Eisessig versetzt und 20 Stunden bei 130°C unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur werden überschüssige Bestandteile an Acrylsäureester und Essigsäure im Vakuum entfernt. Der ölige,

violette Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: Petrolether/EtOAc 4:1) getrennt.

10.2.9.1. 3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäuremethylester (92)

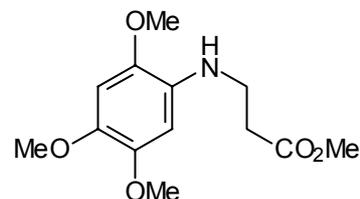
7.66 g (50.0 mmol) 2,5-Dimethoxyanilin (**84**) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäureestern mit 6.80 ml (6.46 g, 75.0 mmol) Acrylsäuremethylester umgesetzt.



- Ausbeute: 9.21 g (38.5 mmol, 77%), gelbliches Öl.
- DC: R_f -Wert = 0.31 (Petrolether/EtOAc 4:1).
- UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 209 nm (4.495), 245 (3.950), 300 (3.717).
- IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3413 cm^{-1} (m), 2997 (m), 2952 (s), 2834 (s), 2604 (w), 2066 (w), 1921 (w), 1732 (vs), 1615 (vs), 1520 (vs), 1464 (vs), 1436 (s), 1366 (s), 1322 (m), 1290 (s), 1249 (vs), 1220 (vs), 1168 (vs), 1139 (s), 1047 (s), 1026 (s), 887 (w), 829 (m), 780 (m), 713 (m), 627 (m), 560 (w), 453 (w).
- $^1\text{H-NMR}$: ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 300.1 MHz) δ = 2.60 (t, 3J = 6.7 Hz, 2 H), 3.31 (q, 3J = 6.6 Hz, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 4.94 (t, 3J = 6.1 Hz, 1 H), 6.09 (dd, 3J = 8.5 Hz, 4J = 2.8 Hz, 1 H), 6.14 (d, 4J = 2.7 Hz, 1 H), 6.68 (d, 3J = 8.6 Hz, 1 H).
- $^{13}\text{C-NMR}$: ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 75.5 MHz) δ = 33.18 (CH_2), 38.47 (CH_2), 51.21 (CH_3), 54.89 (CH_3), 55.69 (CH_3), 97.14 (CH), 98.42 (CH), 110.37 (CH), 138.55 (C_q), 141.06 (C_q), 154.37 (C_q), 172.19 (C_q).
- EI-MS: m/z (%) = 241 (12), 240 (89), 239 (100) [M^+], 224 (66), 166 (42), 164 (15), 151 (18), 150 (64).
- EI-HRMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ ber.: 239.1157, gef.: 239.1149
- Summenformel: $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: (239.27)

10.2.9.2. 3-(2,4,5-Trimethoxyanilino)propionsäuremethylester (93)

9.16 g (50.0 mmol) 2,4,5-Trimethoxyanilin (**90**) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäureestern mit 6.80 ml (6.46 g, 75.0 mmol) Acrylsäuremethylester umgesetzt.



Ausbeute: 9.43 g (35.0 mmol, 70%), farbloser Feststoff.

DC: R_f -Wert = 0.11 (Petrolether/EtOAc 4:1).

UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 205 nm (4.432), 245 (4.035), 310 (3.763).

IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3396 cm^{-1} (w), 3005 (w), 2951 (m), 2913 (m), 2869 (m), 2835 (m), 2545 (w), 2060 (w), 1732 (vs), 1690 (w), 1622 (w), 1526 (vs), 1483 (m), 1470 (s), 1435 (s), 1406 (s), 1392 (s), 1348 (m), 1323 (s), 1293 (s), 1265 (m), 1228 (s), 1195 (vs), 1180 (vs), 1102 (m), 1041 (vs), 1032 (vs), 1002 (m), 873 (m), 826 (m), 815 (s), 803 (w), 754 (m), 711 (w), 684 (w), 645 (w), 570 (w), 458 (w).

$^1\text{H-NMR}$: ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 300.1 MHz) δ = 2.59 (t, 3J = 6.6 Hz, 2 H), 3.30 (t, 3J = 6.4 Hz, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 4.53 (t, 3J = 6.1 Hz, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 6.61 (s, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 75.5 MHz) δ = 33.46 (CH_2), 39.28 (CH_2), 51.20 (CH_3), 56.10 (CH_3), 56.59 (CH_3), 57.25 (CH_3), 98.44 (CH), 101.08 (CH), 132.17 (C_q), 139.53 (C_q), 140.47 (C_q), 143.74 (C_q), 172.31 (C_q).

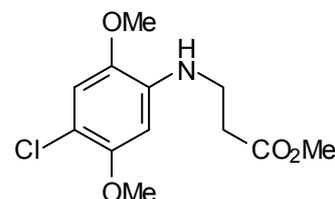
EI-MS: m/z (%) = 270 (12), 269 (81) [M^+], 255 (12), 254 (100), 196 (21), 194 (19), 181 (11), 180 (49), 152 (13).

EI-HRMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ ber.: 269.1263, gef.: 269.1258

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: (269.30)

10.2.9.3. 3-(4-Chlor-2,5-dimethoxyanilino)propionsäuremethylester (94)

10.28 g (50.0 mmol) 4-Chlor-2,5-dimethoxyanilin-Hydrat (91) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäureestern mit 6.80 ml (6.46 g, 75.0 mmol) Acrylsäuremethylester umgesetzt.



- Ausbeute: 8.77 g (35.0 mmol, 70%), gelber Feststoff.
- DC: R_f -Wert = 0.27 (Petrolether/EtOAc 4:1).
- UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 210 nm (4.347), 252 (4.028), 310 (3.781).
- IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3398 cm^{-1} (m), 3091 (w), 3011 (w), 2956 (w), 2941 (w), 2857 (w), 2836 (w), 2720 (w), 2058 (w), 1733 (vs), 1682 (w), 1607 (m), 1597 (m), 1515 (vs), 1450 (m), 1439 (m), 1406 (m), 1374 (m), 1258 (m), 1208 (vs), 1181 (m), 1107 (w), 1070 (m), 1033 (s), 996 (w), 975 (w), 893 (w), 862 (m), 827 (m), 819 (m), 730 (m), 669 (w), 632 (w), 565 (w), 527 (w), 456 (w), 434 (w), 426 (w), 411 (w).
- $^1\text{H-NMR}$: ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 300.1 MHz) δ = 2.62 (t, 3J = 6.7 Hz, 2 H), 3.36 (q, 3J = 6.6 Hz, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 5.07 (t, 3J = 6.0 Hz, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H).
- $^{13}\text{C-NMR}$: ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 75.5 MHz) δ = 33.18 (CH_2), 38.49 (CH_2), 51.23 (CH_3), 56.01 (CH_3), 56.33 (CH_3), 95.92 (CH), 105.81 (C_q), 111.77 (CH), 137.63 (C_q), 140.64 (C_q), 149.31 (C_q), 172.18 (C_q).
- EI-MS: m/z (%) = 275 (29) [M^+ , $\text{C}_{12}\text{H}_{16}^{37}\text{ClNO}_4$], 274 (13), 273 (100) [M^+ , $\text{C}_{12}\text{H}_{16}^{35}\text{ClNO}_4$], 260 (15), 258 (46), 202 (16), 200 (56), 197 (19), 186 (20), 185 (21), 184 (59).
- EI-HRMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}^{35}\text{ClNO}_4$ ber.: 273.0767, gef.: 273.0771
- Summenformel: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$: (273.72)

10.2.10. Synthese von 3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäuren

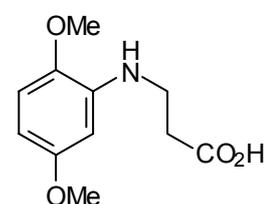
Allgemeine Arbeitsvorschrift:

30.0 mmol des entsprechenden 3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäuremethylesters werden in 60 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung von 2.19 g (39.0 mmol) Kaliumhydroxid in 20 ml

Wasser versetzt, und das Reaktionsgemisch 20 Stunden bei 50°C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in 30 ml Wasser aufgenommen und die erhaltene Lösung mit 2 N Salzsäure auf pH 3.5 angesäuert. Der ausfallende Feststoff wird durch mehrfaches Ausschütteln der wässrigen Phase mit Essigsäureethylester (3 × 50 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

10.2.10.1. 3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäure (95)

7.18 g (30.0 mmol) 3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäuremethyl-
ester (92) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur
Darstellung von 3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäuren umgesetzt.



Ausbeute: 6.35 g (28.2 mmol, 94%), beigefarbener Feststoff.

DC: R_f -Wert = 0.36 (CH₂Cl₂/MeOH 20:1).

UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 209 nm (4.466), 246 (3.934), 299 (3.699).

IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3405 cm⁻¹ (m), 3078 (w), 2996 (w), 2957 (m), 2921 (m), 2835 (w), 2687 (w), 2628 (w), 1716 (vs), 1617 (s), 1525 (vs), 1482 (m), 1459 (m), 1430 (s), 1415 (s), 1354 (w), 1317 (m), 1292 (w), 1256 (w), 1223 (vs), 1176 (s), 1170 (s), 1152 (w), 1142 (m), 1072 (w), 1052 (m), 1024 (m), 910 (w), 826 (w), 808 (m), 785 (w), 776 (w), 717 (w), 673 (w), 628 (w), 508 (w), 454 (w).

¹H-NMR: ([D₆]-DMSO, 300.1 MHz) δ = 2.50 (t, ³J = 6.7 Hz, 2 H), 3.26 (t, ³J = 6.7 Hz, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 6.07 (dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 2.8 Hz, 1 H), 6.13 (d, ⁴J = 2.7 Hz, 1 H), 6.66 (d, ³J = 8.6 Hz, 1 H).

¹³C-NMR: ([D₆]-DMSO, 75.5 MHz) δ = 33.49 (CH₂), 38.56 (CH₂), 54.95 (CH₃), 55.75 (CH₃), 97.14 (CH), 98.41 (CH), 110.39 (CH), 138.66 (C_q), 141.06 (C_q), 154.38 (C_q), 173.37 (C_q).

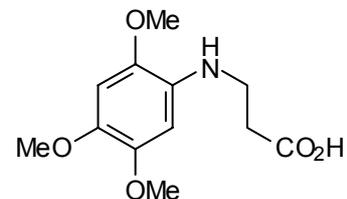
EI-MS: m/z (%) = 225 (61) [M⁺], 210 (50), 166 (31), 164 (26), 151 (31), 150 (100), 136 (10), 123 (13).

EI-HRMS: C₁₁H₁₅NO₄ ber.: 225.1001, gef.: 225.0991

Summenformel: C₁₁H₁₅NO₄: (225.24)

10.2.10.2. 3-(2,4,5-Trimethoxyanilino)propionsäure (96)

8.08 g (30.0 mmol) 3-(2,4,5-Trimethoxyanilino)propionsäuremethylester (**93**) werden in 60 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung von 2.19 g (39.0 mmol) Kaliumhydroxid in 20 ml Wasser versetzt, und das Reaktionsgemisch 20 Stunden bei 50°C gerührt. Nach Ansäuern des Reaktionsgemisches mit 2 N



Salzsäure auf pH 3.5 wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 50 ml Ethanol aufgenommen, filtriert, und das Lösungsmittel abermals im Vakuum entfernt. Durch Umkristallisieren aus 2-Propanol wird **96** als beigefarbener Feststoff erhalten.

Ausbeute: 7.35 g (28.8 mmol, 96%), beigefarbener Feststoff.

DC: R_f -Wert = 0.12 (CH₂Cl₂/MeOH 20:1).

UV/Vis: (MeOH) λ_{\max} (log ϵ) = 202 nm (4.525), 234 (3.981), 291 (3.716).

IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3433 cm⁻¹ (m), 3069 (s), 2966 (vs), 2842 (s), 2779 (s), 2753 (s), 2623 (m), 2016 (w), 1743 (vs), 1612 (m), 1561 (s), 1525 (vs), 1469 (vs), 1443 (s), 1418 (s), 1403 (s), 1349 (s), 1302 (s), 1248 (s), 1229 (vs), 1211 (vs), 1200 (vs), 1190 (vs), 1176 (vs), 1130 (m), 1079 (w), 1029 (vs), 984 (w), 889 (w), 868 (m), 852 (s), 840 (s), 816 (s), 798 (m), 748 (w), 699 (w), 662 (w), 631 (w), 556 (w), 515 (w), 465 (w).

¹H-NMR: ([D₆]-DMSO, 300.1 MHz) δ = 2.72 (t, ³J = 6.8 Hz, 2 H), 3.37 (t, ³J = 6.8 Hz, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 6.87 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 10.96 (br, 1 H).

¹³C-NMR: ([D₆]-DMSO, 75.5 MHz) δ = 30.32 (CH₂), 45.12 (CH₂), 56.16 (CH₃), 56.31 (CH₃), 56.94 (CH₃), 99.27 (CH), 108.10 (CH), 116.26 (C_q), 142.46 (C_q), 146.43 (C_q), 149.29 (C_q), 171.48 (C_q).

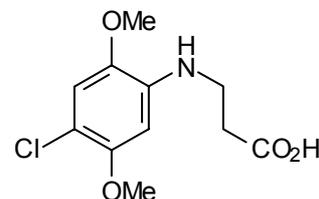
EI-MS: m/z (%) = 256 (12), 255 (86) [M⁺], 241 (13), 240 (100), 196 (15), 194 (28), 181 (15), 180 (56), 168 (10), 166 (13), 153 (10), 152 (15), 98 (10).

EI-HRMS: C₁₂H₁₇NO₅ ber.: 255.1107, gef.: 255.1115

Summenformel: C₁₂H₁₇NO₅: (255.27)

10.2.10.3. 3-(4-Chlor-2,5-dimethoxyanilino)propionsäure (97)

8.21 g (30.0 mmol) 3-(4-Chlor-2,5-dimethoxyanilino)propionsäuremethylester (94) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäuren umgesetzt.



Ausbeute: 7.32 g (28.2 mmol, 94%), farbloser Feststoff.

DC: R_f -Wert = 0.34 (CH₂Cl₂/MeOH 20:1).

UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 209 nm (4.404), 251 (4.074), 310 (3.842).

IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3418 cm⁻¹ (m), 3072 (m), 3010 (m), 2944 (s), 2921 (s), 2871 (s), 2846 (m), 2684 (w), 2630 (w), 2240 (w), 2066 (w), 1712 (vs), 1606 (vs), 1523 (vs), 1485 (s), 1468 (vs), 1455 (s), 1439 (vs), 1406 (vs), 1320 (s), 1292 (w), 1255 (m), 1206 (vs), 1189 (vs), 1176 (s), 1101 (w), 1064 (m), 1038 (vs), 991 (w), 911 (m), 836 (vs), 794 (m), 729 (m), 679 (w), 619 (w), 487 (w), 448 (w).

¹H-NMR: ([D₆]-DMSO, 300.1 MHz) δ = 2.54 (t, ³J = 6.6 Hz, 2 H), 3.33 (t, ³J = 6.6 Hz, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 5.02 (br, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H).

¹³C-NMR: ([D₆]-DMSO, 75.5 MHz) δ = 33.55 (CH₂), 38.64 (CH₂), 56.08 (CH₃), 56.38 (CH₃), 95.95 (CH), 105.75 (C_q), 111.78 (CH), 137.78 (C_q), 140.66 (C_q), 149.36 (C_q), 173.42 (C_q).

EI-MS: m/z (%) = 261 (35) [M⁺, C₁₁H₁₄³⁷ClNO₄], 260 (14), 259 (100) [M⁺, C₁₁H₁₄³⁵ClNO₄], 246 (19), 244 (57), 202 (10), 200 (39), 198 (23), 186 (19), 185 (20), 184 (54).

EI-HRMS: C₁₁H₁₄³⁵ClNO₄ ber.: 259.0611, gef.: 259.0587

Summenformel: C₁₁H₁₄ClNO₄: (259.69)

10.2.11. Synthese von *N*-Tosyl-3-(2,5-dimethoxyanilino)propionsäureestern

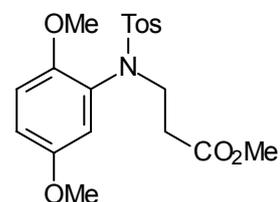
Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Unter Argonatmosphäre werden 30.0 mmol des entsprechenden 3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäureesters in 75 ml abs. Chloroform gelöst, mit 5.23 ml (3.79 g, 37.5 mmol)

Triethylamin sowie 7.15 g (37.5 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt, und das Reaktionsgemisch 20 bis 120 Stunden (je nach Substrat) unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der dunkelbraune ölige Rückstand in 50 ml Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung filtriert. Nach erneutem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kielsegel (Eluent: Petrolether/EtOAc 2:1) gereinigt. Durch Umkristallisieren aus Essigsäureethylester/Hexan werden farblose Kristalle erhalten.

10.2.11.1. *N*-Tosyl-3-(2,5-dimethoxyanilino)propionsäuremethylester (**98**)

7.18 g (30.0 mmol) 3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäuremethylester (**92**) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung von *N*-Tosyl-3-(2,5-dimethoxyanilino)propionsäureestern 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt.



Ausbeute: 8.50 g (21.6 mmol, 72%), farblose Kristalle.

DC: R_f -Wert = 0.26 (Petrolether/EtOAc 2:1).

UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 227 nm (4.342), 297 (3.740).

IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3062 cm^{-1} (w), 3002 (m), 2960 (s), 2832 (m), 2062 (w), 1927 (w), 1735 (vs), 1694 (w), 1599 (m), 1586 (w), 1499 (vs), 1462 (s), 1437 (vs), 1421 (s), 1387 (s), 1342 (vs), 1314 (vs), 1283 (s), 1270 (vs), 1238 (s), 1218 (vs), 1200 (vs), 1178 (vs), 1161 (vs), 1140 (vs), 1105 (vs), 1070 (m), 1047 (vs), 1023 (vs), 984 (m), 953 (s), 896 (w), 842 (m), 814 (vs), 776 (s), 737 (m), 716 (m), 708 (m), 689 (vs), 659 (vs), 606 (w), 578 (s), 544 (vs), 489 (w), 453 (w).

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃, 300.1 MHz) δ = 2.37 (s, 3 H), 2.55 (t, 3J = 7.5 Hz, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.83 (t, 3J = 7.4 Hz, 2 H), 6.67 (dd, 3J = 7.4 Hz, 4J = 2.1 Hz, 1 H), 6.79 (d, 4J = 2.0 Hz, 1 H), 6.80 (d, 3J = 7.4 Hz, 1 H), 7.20 (d, 3J = 8.0 Hz, 2 H), 7.54 (d, 3J = 8.3 Hz, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl₃, 75.5 MHz) δ = 21.34 (CH₃), 34.30 (CH₂), 45.95 (CH₂), 51.47 (CH₃), 55.11 (CH₃), 55.66 (CH₃), 112.10 (CH), 115.10 (CH), 118.43 (CH),

126.76 (C_q), 127.49 (2 × CH), 128.93 (2 × CH), 137.07 (C_q), 142.84 (C_q),
150.59 (C_q), 153.05 (C_q), 171.57 (C_q).

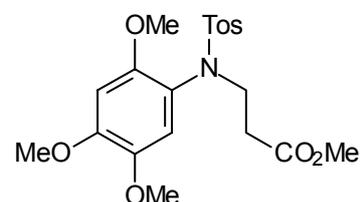
EI-MS: m/z (%) = 394 (13), 393 (64) [M⁺], 320 (10), 307 (24), 239 (13), 238 (100),
206 (20), 165 (11), 164 (42), 152 (11), 150 (13), 91 (10).

EI-HRMS: C₁₉H₂₃NO₆S ber.: 393.1246, gef.: 393.1224

Summenformel: C₁₉H₂₃NO₆S: (393.46)

10.2.11.2. *N*-Tosyl-3-(2,4,5-trimethoxyanilino)propionsäuremethylester (**99**)

8.08 g (30.0 mmol) 3-(2,4,5-Trimethoxyanilino)propionsäuremethylester (**93**) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung von *N*-Tosyl-3-(2,5-dimethoxyanilino)propionsäureestern 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt.



Ausbeute: 9.15 g (21.6 mmol, 72%), farblose Kristalle.

DC: R_f -Wert = 0.13 (Petrolether/EtOAc 2:1).

UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 229 nm (4.327), 294 (3.845).

IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3099 cm⁻¹ (w), 2986 (w), 2963 (m), 2932 (m), 2848 (w), 2062 (w), 1927 (w), 1732 (vs), 1599 (m), 1530 (s), 1516 (vs), 1493 (w), 1466 (s), 1458 (s), 1442 (s), 1400 (m), 1385 (m), 1342 (vs), 1321 (s), 1281 (m), 1240 (s), 1224 (vs), 1214 (vs), 1196 (s), 1177 (s), 1166 (vs), 1104 (s), 1054 (m), 1034 (vs), 991 (m), 924 (m), 890 (w), 855 (w), 818 (m), 802 (w), 784 (w), 714 (m), 664 (s), 636 (w), 626 (w), 567 (s), 553 (s), 488 (w).

¹H-NMR: (CDCl₃, 300.1 MHz) δ = 2.37 (s, 3 H), 2.54 (t, ³ J = 7.4 Hz, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.82 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 6.33 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 7.20 (d, ³ J = 8.0 Hz, 2 H), 7.54 (d, ³ J = 8.3 Hz, 2 H).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 75.5 MHz) δ = 21.37 (CH₃), 34.30 (CH₂), 46.12 (CH₂), 51.51 (CH₃), 55.31 (CH₃), 56.04 (CH₃), 56.37 (CH₃), 96.92 (CH), 116.20 (CH), 117.72 (C_q), 127.56 (2 × CH), 128.92 (2 × CH), 137.12 (C_q), 142.31 (C_q), 142.79 (C_q), 149.91 (C_q), 150.97 (C_q), 171.65 (C_q).

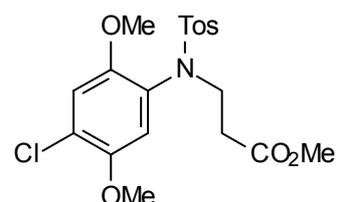
EI-MS: m/z (%) = 423 (9) [M⁺], 269 (16), 268 (100), 194 (11), 182 (17).

EI-HRMS: $C_{20}H_{25}NO_7S$ ber.: 423.1352, gef.: 423.1351

Summenformel: $C_{20}H_{25}NO_7S$: (423.49)

10.2.11.3. *N*-Tosyl-3-(4-chlor-2,5-dimethoxyanilino)propionsäuremethylester (100)

8.21 g (30.0 mmol) 3-(4-Chlor-2,5-dimethoxyanilino)propionsäuremethylester (**94**) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung von *N*-Tosyl-3-(2,5-dimethoxyanilino)propionsäureestern 120 Stunden unter Rückfluss erhitzt.



Ausbeute: 9.50 g (22.2 mmol, 74%), farblose Kristalle.

DC: R_f -Wert = 0.38 (Petrolether/EtOAc 2:1).

UV/Vis: (MeCN) λ_{max} (log ϵ) = 227 nm (4.267), 301 (3.717).

IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3010 cm^{-1} (w), 2952 (w), 2849 (w), 2072 (w), 1737 (s), 1629 (w), 1599 (w), 1501 (vs), 1441 (m), 1393 (m), 1349 (s), 1308 (w), 1280 (m), 1219 (vs), 1157 (vs), 1095 (m), 1071 (m), 1035 (s), 977 (w), 900 (w), 878 (w), 855 (w), 813 (w), 800 (w), 772 (w), 711 (m), 700 (w), 667 (m), 636 (w), 609 (w), 592 (w), 556 (m), 546 (m), 518 (w), 439 (w).

1H -NMR: (CDCl₃, 300.1 MHz) δ = 2.37 (s, 3 H), 2.54 (t, 3J = 7.3 Hz, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.82 (t, 3J = 7.1 Hz, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 7.20 (d, 3J = 8.1 Hz, 2 H), 7.51 (d, 3J = 8.2 Hz, 2 H).

^{13}C -NMR: (CDCl₃, 75.5 MHz) δ = 21.35 (CH₃), 34.37 (CH₂), 45.93 (CH₂), 51.52 (CH₃), 55.35 (CH₃), 56.65 (CH₃), 113.63 (CH), 117.32 (CH), 123.09 (C_q), 125.19 (C_q), 127.47 (2 \times CH), 128.99 (2 \times CH), 136.75 (C_q), 143.08 (C_q), 148.58 (C_q), 150.39 (C_q), 171.46 (C_q).

EI-MS: m/z (%) = 429 (14) [M^+ , C₁₉H₂₂³⁷CINO₆S], 427 (35) [M^+ , C₁₉H₂₂³⁵CINO₆S], 343 (10), 341 (26), 274 (34), 273 (16), 272 (100), 240 (12), 200 (16), 199 (10), 198 (41), 186 (29), 184 (11), 177 (13), 123 (16), 91 (10), 55 (14).

EI-HRMS: C₁₉H₂₂³⁵CINO₆S ber.: 427.0857, gef.: 427.0864

Summenformel: C₁₉H₂₂CINO₆S: (427.90)

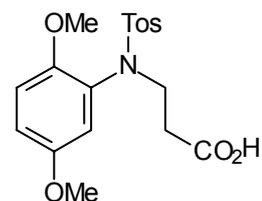
10.2.12. Synthese von *N*-Tosyl-3-(2,5-dimethoxyanilino)propionsäuren

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

20.0 mmol des entsprechenden *N*-Tosyl-3-(2,5-dimethoxyanilino)propionsäuremethylesters werden in 40 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung von 1.46 g (26.0 mmol) Kaliumhydroxid in 13 ml Wasser versetzt, und das Reaktionsgemisch 20 Stunden bei 50°C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in 20 ml Wasser aufgenommen und die erhaltene Lösung mit 2 N Salzsäure auf pH 3.5 angesäuert. Der ausfallende Feststoff wird durch mehrfaches Ausschütteln der wässrigen Phase mit Essigsäureethylester (3 × 40 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch Umkristallisieren aus Essigsäureethylester/Hexan werden farblose Kristalle erhalten.

10.2.12.1. *N*-Tosyl-3-(2,5-dimethoxyanilino)propionsäure (101)

7.87 g (20.0 mmol) *N*-Tosyl-3-(2,5-dimethoxyanilino)propionsäuremethylester (**98**) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung von *N*-Tosyl-3-(2,5-dimethoxyanilino)propionsäuren umgesetzt.



Ausbeute: 6.45 g (17.0 mmol, 85%) farbloser Feststoff.

DC: R_f -Wert = 0.40 (CH₂Cl₂/MeOH 20:1).

UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 227 nm (4.293), 298 (3.649).

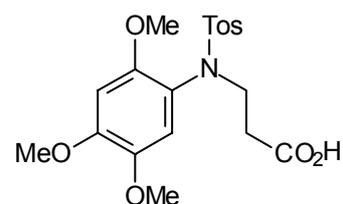
IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3003 cm⁻¹ (m), 2951 (m), 2837 (m), 1704 (vs), 1615 (w), 1599 (w), 1507 (vs), 1458 (m), 1342 (vs), 1307 (m), 1278 (s), 1227 (vs), 1196 (m), 1184 (m), 1163 (vs), 1109 (m), 1050 (s), 955 (m), 844 (w), 811 (s), 731 (w), 708 (m), 689 (m), 661 (m), 605 (w), 572 (w), 547 (s), 490 (w).

¹H-NMR: (CDCl₃, 300.1 MHz) δ = 2.37 (s, 3 H), 2.58 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.83 (t, ³*J* = 7.3 Hz, 2 H), 6.68 (dd, ³*J* = 8.4 Hz, ⁴*J* = 2.1 Hz, 1 H), 6.79 (d, ⁴*J* = 2.1 Hz, 1 H), 6.80 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.20 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.54 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 2 H), 10.23 (br, 1 H).

- ^{13}C -NMR: (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ = 21.34 (CH_3), 34.11 (CH_2), 45.61 (CH_2), 55.11 (CH_3), 55.65 (CH_3), 112.16 (CH), 115.24 (CH), 118.30 (CH), 126.62 (C_q), 127.50 ($2 \times \text{CH}$), 128.96 ($2 \times \text{CH}$), 136.84 (C_q), 142.96 (C_q), 150.60 (C_q), 153.05 (C_q), 177.12 (C_q).
- EI-MS: m/z (%) = 379 (26) [M^+], 226 (13), 225 (100), 224 (26), 210 (53), 180 (11), 179 (10), 166 (35), 165 (11), 164 (39), 156 (15), 151 (31), 150 (90), 139 (11), 136 (13), 123 (15), 107 (11), 92 (27), 91 (38), 65 (16), 44 (12).
- EI-HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}$ ber.: 379.1089, gef.: 379.1092
- Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}$: (379.43)

10.2.12.2. *N*-Tosyl-3-(2,4,5-trimethoxyanilino)propionsäure (102)

8.47 g (20.0 mmol) *N*-Tosyl-3-(2,4,5-trimethoxyanilino)propionsäuremethylester (**99**) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung von *N*-Tosyl-3-(2,5-dimethoxyanilino)propionsäuren umgesetzt.



- Ausbeute: 6.14 g (15.0 mmol, 75%), farblose Kristalle.
- DC: R_f -Wert = 0.37 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1).
- UV/Vis: (MeCN) λ_{max} ($\log \epsilon$) = 230 nm (4.274), 294 (3.759).
- IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 2940 cm^{-1} (m), 2854 (w), 1716 (s), 1598 (w), 1515 (vs), 1468 (m), 1440 (m), 1401 (m), 1340 (s), 1306 (m), 1287 (m), 1214 (vs), 1184 (m), 1159 (vs), 1095 (m), 1028 (s), 984 (w), 931 (w), 895 (m), 860 (w), 817 (m), 784 (w), 715 (w), 670 (m), 662 (m), 620 (w), 550 (m), 488 (w).
- ^1H -NMR: (CDCl_3 , 300.1 MHz) δ = 2.38 (s, 3 H), 2.57 (t, 3J = 7.3 Hz, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.82 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 6.34 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 7.21 (d, 3J = 8.0 Hz, 2 H), 7.55 (d, 3J = 8.3 Hz, 2 H).
- ^{13}C -NMR: (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ = 21.40 (CH_3), 34.14 (CH_2), 45.84 (CH_2), 55.34 (CH_3), 56.06 (CH_3), 56.37 (CH_3), 96.96 (CH), 116.10 (CH), 117.63 (C_q), 127.61 ($2 \times \text{CH}$), 128.98 ($2 \times \text{CH}$), 136.98 (C_q), 142.37 (C_q), 142.91 (C_q), 150.02 (C_q), 151.03 (C_q), 177.05 (C_q).

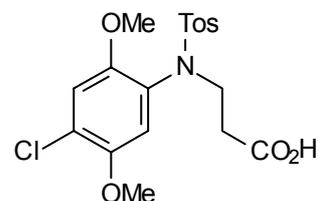
EI-MS: m/z (%) = 409 (1) [M^+], 337 (30), 254 (17), 209 (10), 194 (13), 183 (16), 182 (100), 154 (14), 139 (16), 125 (10), 124 (10), 123 (37), 122 (10), 92 (10), 91 (23).

EI-HRMS: $C_{19}H_{23}NO_7S$ ber.: 409.1195, gef.: 409.1215

Summenformel: $C_{19}H_{23}NO_7S$: (409.46)

10.2.12.3. *N*-Tosyl-3-(4-chlor-2,5-dimethoxyanilino)propionsäure (103)

8.56 g (20.0 mmol) *N*-Tosyl-3-(4-Chlor-2,5-dimethoxyanilino)propionsäuremethylester (**100**) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung von *N*-Tosyl-3-(2,5-dimethoxyanilino)propionsäuren umgesetzt.



Ausbeute: 6.79 g (16.4 mmol, 82%), farblose Kristalle.

DC: R_f -Wert = 0.40 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1).

UV/Vis: (MeCN) λ_{max} (log ϵ) = 227 nm (4.300), 302 (3.759).

IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3002 cm^{-1} (w), 2933 (w), 2850 (w), 1698 (s), 1598 (w), 1499 (vs), 1467 (m), 1442 (s), 1414 (w), 1392 (m), 1353 (s), 1304 (w), 1277 (w), 1219 (vs), 1197 (m), 1159 (vs), 1102 (m), 1071 (m), 1031 (s), 974 (w), 936 (w), 894 (w), 872 (m), 835 (w), 813 (m), 787 (w), 762 (w), 711 (m), 667 (m), 637 (w), 609 (w), 557 (m), 546 (m).

1H -NMR: ($[D_6]$ -DMSO, 300.1 MHz) δ = 2.37 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 3.69 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 6.79 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.38 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.53 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2 H), 12.24 (br, 1 H).

^{13}C -NMR: ($[D_6]$ -DMSO, 75.5 MHz) δ = 20.88 (CH_3), 33.84 (CH_2), 45.73 (CH_2), 55.81 (CH_3), 56.37 (CH_3), 114.00 (CH), 116.84 (CH), 121.69 (C_q), 125.35 (C_q), 127.15 (2 \times CH), 129.32 (2 \times CH), 136.33 (C_q), 143.14 (C_q), 147.76 (C_q), 150.69 (C_q), 172.03 (C_q).

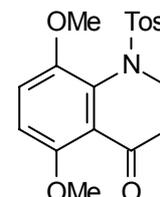
EI-MS: m/z (%) = 415 (16) [M^+ , $C_{18}H_{20}^{37}ClNO_6S$], 413 (42) [M^+ , $C_{18}H_{20}^{35}ClNO_6S$], 343 (38), 342 (18), 341 (100), 260 (25), 259 (17), 258 (72), 200 (15), 198 (32), 188 (30), 187 (15), 186 (98), 185 (15), 184 (22), 159 (14), 158 (21), 156 (11), 123 (56), 91 (27).

EI-HRMS: $C_{18}H_{20}^{35}ClNO_6S$ ber.: 413.0700, gef.: 413.0688

Summenformel: $C_{18}H_{20}ClNO_6S$: (413.88)

10.2.13. *N*-Tosyl-5,8-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-chinolin-4-on (104)

1.90 g (5.0 mmol) *N*-Tosyl-3-(2,5-dimethoxyanilino)propionsäure (**101**) werden unter Argonatmosphäre mit 5.0 ml absolutem Benzol versetzt. Zu der Suspension werden langsam 0.51 ml (0.76 g, 6.0 mmol) Oxalylchlorid zugetropft, wobei sich aus der zunächst farblosen Suspension unter Gasentwicklung eine orangefarbene Lösung bildet, die für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wird. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird ein hellgelbes Öl erhalten, das man in 3.0 ml abs. 1,2-Dichlorethan löst, und unter Argonatmosphäre innerhalb von 5 Minuten zu einer Suspension von 0.97 g (6.0 mmol) wasserfreiem Eisen-(III)-chlorid in 5.0 ml abs. 1,2-Dichlorethan zutropfen lässt. Hierbei beobachtet man eine Farbänderung der Suspension von Grün über Blau nach Rot. Nach 15-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion abgebrochen und die Reaktionsmischung mit 5.0 ml halbkonz. Salzsäure hydrolysiert. Die wässrige Lösung wird mit Dichlormethan (3 × 20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: $CH_2Cl_2/MeOH$ 50:1). Durch Umkristallisieren aus Dichlormethan/Hexan erhält man farblose Kristalle.



Ausbeute: 0.65 g (1.80 mmol, 36%), farblose Kristalle.

DC: R_f -Wert = 0.37 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 50:1).

UV/Vis: (MeCN) λ_{max} (log ϵ) = 222 nm (4.416), 267 (3.699), 350 (3.706).

IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 2993 cm^{-1} (w), 2943 (w), 2840 (w), 1681 (vs), 1598 (w), 1580 (m), 1488 (vs), 1438 (s), 1418 (w), 1334 (vs), 1309 (w), 1276 (vs), 1253 (s), 1201 (m), 1156 (vs), 1102 (vs), 1064 (s), 1050 (s), 1038 (m), 981 (w), 956 (w), 846 (w), 820 (m), 810 (m), 766 (m), 714 (vs), 660 (m), 629 (w), 600 (w), 567 (m), 554 (m), 492 (w), 467 (w).

¹H-NMR: (CDCl₃, 300.1 MHz) δ = 2.41 (s, 3 H), 2.69 (t, ³J = 6.3 Hz, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.93 (t, ³J = 6.5 Hz, 2 H), 6.85 (d, ³J = 9.3 Hz, 1 H), 7.09 (d, ³J = 9.3 Hz, 1 H), 7.28 (d, ³J = 8.1 Hz, 2 H), 7.75 (d, ³J = 8.4 Hz, 2 H).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 75.5 MHz) δ = 21.51 (CH₃), 40.18 (CH₂), 46.04 (CH₂), 56.20 (CH₃), 56.53 (CH₃), 111.18 (CH), 118.50 (CH), 119.91 (C_q), 127.34 (2 × CH), 129.54 (2 × CH), 132.83 (C_q), 137.72 (C_q), 143.82 (C_q), 148.29 (C_q), 153.40 (C_q), 192.45 (C_q).

EI-MS: *m/z* (%) = 361 (48) [M⁺], 207 (15), 206 (100), 178 (75), 176 (44), 148 (10), 136 (10), 91 (16).

EI-HRMS: C₁₈H₁₉NO₅S ber.: 361.0984, gef.: 361.1002

Summenformel: C₁₈H₁₉NO₅S: (361.42)

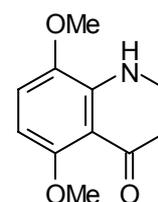
10.2.14. Synthese von 5,8-Dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-chinolin-4-onen

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

60 g Polyphosphorsäure werden unter Argonatmosphäre 30 Minuten bei 140°C mittels KGP-Rührer gerührt. Anschließend lässt man auf 95°C abkühlen, versetzt in kleinen Portionen mit 25.0 mmol der entsprechenden 3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäure und lässt weitere 25 Minuten bei dieser Temperatur rühren. Nach Abkühlen der zähflüssigen Masse auf etwa 50°C werden 300 g Eiswasser zugegeben, die Reaktionsmischung mit 40-prozentiger Natriumhydroxid-Lösung auf pH 9 gebracht, und die erhaltene Lösung mit Dichlormethan (1 × 250 ml, 2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden eingeeengt, über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂/MeOH 50:1) gereinigt.

10.2.14.1. 5,8-Dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-chinolin-4-on (105)

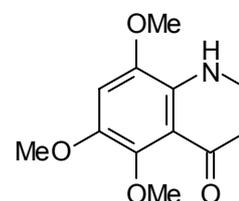
5.63 g (25.0 mmol) 3-(2,5-Dimethoxyanilino)propionsäure (**95**) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 5,8-Dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-chinolin-4-onen umgesetzt.



- Ausbeute: 3.32 g (16.0 mmol, 64%), hellgelber Feststoff.
- DC: R_f -Wert = 0.24 (CH₂Cl₂/MeOH 50:1).
- UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 218 nm (4.216), 244 (4.070), 286 (3.746), 375 (3.683).
- IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3361 cm⁻¹ (s), 3072 (w), 2989 (m), 2960 (m), 2941 (m), 2903 (w), 2884 (m), 2839 (m), 2584 (w), 2152 (w), 2082 (w), 1939 (w), 1801 (w), 1657 (vs), 1613 (vs), 1518 (vs), 1464 (s), 1429 (m), 1409 (w), 1363 (m), 1344 (s), 1313 (w), 1296 (s), 1262 (vs), 1247 (vs), 1220 (s), 1181 (m), 1164 (m), 1131 (m), 1110 (s), 1080 (s), 1043 (s), 979 (m), 937 (w), 902 (w), 892 (w), 793 (m), 723 (m), 706 (w), 680 (w), 655 (w), 614 (w), 563 (w), 511 (w), 499 (w), 431 (w).
- ¹H-NMR: (CDCl₃, 300.1 MHz) δ = 2.63 (t, ³J = 7.1 Hz, 2 H), 3.51 (t, ³J = 7.4 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 5.07 (br, 1 H), 6.03 (d, ³J = 9.0 Hz, 1 H), 6.72 (d, ³J = 8.7 Hz, 1 H).
- ¹³C-NMR: (CDCl₃, 75.5 MHz) δ = 39.25 (CH₂), 41.37 (CH₂), 55.78 (CH₃), 55.90 (CH₃), 97.03 (CH), 109.19 (C_q), 114.08 (CH), 140.52 (C_q), 144.34 (C_q), 154.66 (C_q), 192.36 (C_q).
- EI-MS: m/z (%) = 208 (13), 207 (81) [M⁺], 193 (10), 192 (100), 178 (12), 177 (10), 160 (11).
- EI-HRMS: C₁₁H₁₃NO₃ ber.: 207.0896, gef.: 207.0907
- Summenformel: C₁₁H₁₃NO₃: (207.23)

10.2.14.2. 5,6,8-Trimethoxy-2,3-dihydro-1H-chinolin-4-on (106)

6.38 g (25.0 mmol) 3-(2,4,5-Trimethoxyanilino)propionsäure (**96**) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 5,8-Dimethoxy-2,3-dihydro-1H-chinolin-4-onen umgesetzt.

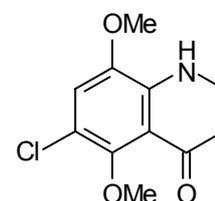


- Ausbeute: 0.06 g (0.25 mmol, 1%), gelber Feststoff.
- DC: R_f -Wert = 0.24 (CH₂Cl₂/MeOH 50:1).
- UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 230 nm (4.221), 277 (3.665), 397 (3.643).

- IR: (KBr) $\tilde{\nu} = 3371 \text{ cm}^{-1}$ (s), 2998 (w), 2977 (w), 2929 (m), 2883 (w), 2842 (w), 1661 (vs), 1619 (w), 1588 (w), 1509 (vs), 1465 (s), 1458 (s), 1407 (m), 1365 (s), 1338 (s), 1293 (vs), 1274 (s), 1237 (s), 1207 (vs), 1186 (m), 1146 (w), 1101 (m), 1060 (s), 1044 (vs), 983 (m), 947 (w), 888 (w), 836 (s), 766 (w), 740 (w), 677 (w), 660 (w), 635 (w), 586 (w), 507 (w), 460 (w).
- $^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 600.1 MHz) $\delta = 2.66$ (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H), 3.51 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.76 (br, 1 H), 6.65 (s, 1 H).
- $^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 150.9 MHz) $\delta = 39.84$ (CH_2), 41.97 (CH_2), 55.93 (CH_3), 58.89 (CH_3), 61.23 (CH_3), 105.63 (CH), 113.54 (C_q), 138.83 (C_q), 142.67 (C_q), 143.33 (C_q), 143.63 (C_q), 192.64 (C_q).
- EI-MS: m/z (%) = 238 (10), 237 (74) [M^+], 223 (12), 222 (100), 220 (17), 194 (38), 150 (12), 57 (10).
- EI-HRMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ ber.: 237.1001, gef.: 237.1005
- Summenformel: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: (237.25)

10.2.14.3. 6-Chlor-5,8-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-chinolin-4-on (107)

6.49 g (25.0 mmol) 3-(4-Chlor-2,5-dimethoxyanilino)propionsäure (**97**) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 5,8-Dimethoxy-2,3-dihydro-1H-chinolin-4-onen umgesetzt.



- Ausbeute: 0.12 g (0.50 mmol, 2%), gelber Feststoff.
- DC: R_f -Wert = 0.48 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1).
- UV/Vis: (MeCN) λ_{max} ($\log \epsilon$) = 202 nm (4.345), 230 (4.197), 247 (4.211), 384 (3.658).
- IR: (KBr) $\tilde{\nu} = 3352 \text{ cm}^{-1}$ (vs), 3016 (w), 2990 (w), 2964 (w), 2932 (m), 2882 (w), 2858 (w), 1659 (vs), 1604 (vs), 1510 (vs), 1464 (s), 1425 (w), 1396 (s), 1364 (w), 1334 (s), 1291 (s), 1245 (vs), 1204 (vs), 1190 (s), 1145 (w), 1108 (w), 1068 (m), 1045 (vs), 977 (m), 920 (w), 868 (w), 844 (m), 792 (s), 762 (w), 720 (w), 665 (w), 632 (w), 570 (w), 520 (w), 486 (w), 464 (w), 440 (w).

¹H-NMR: (CDCl₃, 300.1 MHz) δ = 2.66 (t, ³J = 7.1 Hz, 2 H), 3.55 (t, ³J = 7.1 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 5.04 (br, 1 H), 6.78 (s, 1 H).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 75.5 MHz) δ = 39.10 (CH₂), 41.38 (CH₂), 56.02 (CH₃), 61.04 (CH₃), 113.08 (C_q), 114.66 (CH), 114.75 (C_q), 143.06 (C_q), 143.13 (C_q), 149.43 (C_q), 191.20 (C_q).

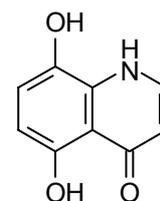
EI-MS: *m/z* (%) = 243 (24) [M⁺, C₁₁H₁₂³⁷ClNO₃], 241 (79) [M⁺, C₁₁H₁₂³⁵ClNO₃], 228 (30), 227 (11), 226 (100), 212 (10), 198 (10), 194 (14).

EI-HRMS: C₁₁H₁₂³⁵ClNO₃ ber.: 241.0506, gef.: 241.0531

Summenformel: C₁₁H₁₂ClNO₃: (241.67)

10.2.15. 5,8-Dihydroxy-1*H*-chinolin-4-on (109)

2.31 g (20.0 mmol) Pyridin-Hydrochlorid werden unter Argonatmosphäre auf 220°C erhitzt. Nach Zusatz von 1.04 g (5.0 mmol) 5,8-Dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-chinolin-4-on (**105**) wird das erhaltene Reaktionsgemisch 30 Minuten unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und der feste, rote Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen. Die wässrige Lösung wird mit 2 N Natriumhydroxid-Lösung auf pH 9 gebracht, mit 2 N Salzsäure wieder auf pH 6 angesäuert, und der sich bildende Niederschlag abfiltriert. Der abgetrennte Feststoff wird mit Wasser gewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet.



Ausbeute: 0.73 g (4.10 mmol, 82%), rotbrauner Feststoff.

DC: *R_f*-Wert = 0.24 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1).

UV/Vis: (MeOH) λ_{max} (log ε) = 226 nm (4.428), 266 (3.985), 325 (3.765), 354 (3.687).

IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3430 cm⁻¹ (s), 3295 (s), 2925 (m), 2765 (w), 2644 (w), 1658 (s), 1625 (m), 1591 (s), 1560 (s), 1498 (s), 1442 (vs), 1413 (m), 1354 (w), 1310 (w), 1264 (s), 1215 (s), 1178 (w), 1135 (w), 1096 (w), 1046 (m), 968 (w), 833 (m), 779 (w), 747 (m), 664 (w), 632 (w), 614 (w), 541 (w), 495 (w), 468 (w).

¹H-NMR: ([D₆]-DMSO, 600.1 MHz) δ = 6.05 (d, ³J = 7.2 Hz, 1 H), 6.37 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H), 6.95 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H), 7.81 (d, ³J = 7.1 Hz, 1 H), 9.86 (br, 1 H), 11.64 (br, 1 H), 13.47 (s, 1 H).

¹³C-NMR: ([D₆]-DMSO, 150.9 MHz) δ = 106.10 (CH), 107.24 (CH), 113.52 (C_q), 116.68 (CH), 130.13 (C_q), 137.01 (C_q), 140.32 (CH), 152.32 (C_q), 181.90 (C_q).

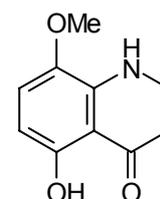
EI-MS: *m/z* (%) = 178 (11), 177 (100) [M⁺], 176 (46), 149 (12), 148 (18), 120 (15).

EI-HRMS: C₉H₇NO₃ ber.: 177.0426, gef.: 177.0412

Summenformel: C₉H₇NO₃: (177.16)

10.2.16. 5-Hydroxy-8-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-chinolin-4-on (110)

Zu einer auf 0°C gekühlten Suspension von 1.00 g (25.0 mmol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) in 10 ml abs. *N,N*-Dimethylformamid wird unter Argonatmosphäre vorsichtig eine Lösung von 2.22 ml (1.86 g, 30.0 mmol) frisch destilliertem Ethanthiol in 20 ml abs. *N,N*-Dimethylformamid zugetropft. Nach Abklingen der Reaktion wird noch 30 Minuten bei 40°C gerührt, bevor man eine Lösung von 1.04 g (5.0 mmol) 5,8-Dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-chinolin-4-on (**105**) in 10 ml abs. *N,N*-Dimethylformamid zur bereiteten Lösung des Thiolats zutropfen lässt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird 6 Stunden unter Rückfluss auf 100°C erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 2 N Salzsäure auf pH 6 angesäuert, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der gelbbraune Rückstand wird in 100 ml Wasser aufgenommen, und die wässrige Lösung mehrfach mit Dichlormethan (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂).



Ausbeute: 0.89 g (4.60 mmol, 92%), gelber Feststoff.

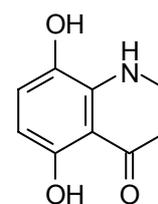
DC: *R_F*-Wert = 0.27 (CH₂Cl₂).

UV/Vis: (MeCN) λ_{max} (log ε) = 220 nm (3.928), 251 (3.527), 293 (3.331), 407 (3.113).

IR:	(KBr) $\tilde{\nu} = 3366 \text{ cm}^{-1}$ (vs), 2925 (vs), 2854 (s), 1643 (s), 1619 (s), 1509 (m), 1483 (m), 1437 (m), 1390 (m), 1357 (w), 1320 (m), 1287 (w), 1251 (s), 1206 (s), 1184 (m), 1104 (m), 1044 (s), 901 (w), 858 (w), 814 (w), 796 (m), 730 (m), 689 (m), 639 (w), 605 (m), 556 (w), 530 (w), 493 (w).
$^1\text{H-NMR}$:	($[\text{D}_6]$ -DMSO, 600.1 MHz) $\delta = 2.61$ (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.43 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 5.86 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 6.91 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H), 11.55 (s, 1 H).
$^{13}\text{C-NMR}$:	($[\text{D}_6]$ -DMSO, 150.9 MHz) $\delta = 36.43$ (CH_2), 40.21 (CH_2), 56.20 (CH_3), 99.23 (CH), 105.11 (C_q), 118.62 (CH), 138.48 (C_q), 143.61 (C_q), 154.86 (C_q), 199.50 (C_q).
EI-MS:	m/z (%) = 193 (25) [M^+], 178 (70), 176 (10), 125 (16), 123 (14), 111 (30), 109 (22), 99 (14), 97 (49), 96 (13), 95 (36), 85 (40), 84 (11), 83 (52), 82 (14), 81 (39), 79 (11), 71 (60), 70 (21), 69 (62), 68 (10), 67 (30), 57 (100), 56 (30), 55 (83), 43 (85), 42 (14), 41 (59).
EI-HRMS:	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ ber.: 193.0739, gef.: 193.0769
Summenformel:	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: (193.20)

10.2.17. 5,8-Dihydroxy-2,3-dihydro-1H-chinolin-4-on (111)

2.07 g (10.0 mmol) 5,8-Dimethoxy-2,3-dihydro-1H-chinolin-4-on (**105**) werden unter Argonatmosphäre in 100 ml abs. Dichlormethan gelöst. Anschließend lässt man vorsichtig eine Lösung von 4.82 ml (12.53 g, 50.0 mmol) Bortribromid in 50 ml abs. Dichlormethan zutropfen, woraufhin sich die Lösung augenblicklich violett färbt. Das Reaktionsgemisch wird 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 1000 ml Wasser hydrolysiert, und die organische Phase abgetrennt. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit Essigsäureethylester (3×1000 ml) werden die organischen Phasen vereinigt und mit 100 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

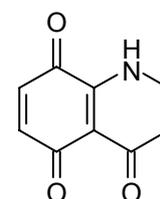


Ausbeute:	1.56 g (8.70 mmol, 87%), rotbrauner Feststoff.
DC:	R_f -Wert = 0.31 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:3).

UV/Vis:	(MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 220 nm (4.244), 251 (3.885), 293 (3.794), 410 (3.533).
IR:	(KBr) $\tilde{\nu}$ = 3410 cm^{-1} (s), 3389 (s), 3208 (s), 2970 (w), 1716 (w), 1643 (vs), 1606 (s), 1580 (s), 1520 (s), 1496 (s), 1456 (m), 1417 (s), 1327 (m), 1242 (s), 1224 (s), 1199 (vs), 1097 (m), 1046 (m), 957 (w), 920 (w), 865 (w), 796 (w), 746 (m), 715 (w), 631 (w), 598 (w), 563 (w), 495 (w), 470 (w).
$^1\text{H-NMR}$:	($[\text{D}_6]$ -DMSO, 600.1 MHz) δ = 2.60 (t, 3J = 7.3 Hz, 2 H), 3.41 (t, 3J = 7.2 Hz, 2 H), 5.77 (d, 3J = 8.3 Hz, 1 H), 6.23 (br, 1 H), 6.71 (d, 3J = 8.3 Hz, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 11.46 (s, 1 H).
$^{13}\text{C-NMR}$:	($[\text{D}_6]$ -DMSO, 150.9 MHz) δ = 36.68 (CH_2), 40.42 (CH_2), 99.53 (CH), 105.48 (C_q), 121.14 (CH), 135.62 (C_q), 142.89 (C_q), 153.94 (C_q), 199.53 (C_q).
EI-MS:	m/z (%) = 180 (10), 179 (100) [M^+], 178 (54), 160 (10), 136 (10), 123 (22).
EI-HRMS:	$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3$ ber.: 179.0582, gef.: 179.0565
Summenformel:	$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3$: (179.17)

10.2.18. 2,3-Dihydro-1*H*-chinolin-4,5,8-trion (108)

Unter Argonatmosphäre werden 0.89 g (5.0 mmol) 5,8-Dihydroxy-2,3-dihydro-1*H*-chinolin-4-on (**111**) in 500 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 1.42 g (10.0 mmol) wasserfreiem Natriumsulfat sowie 4.35 g (50.0 mmol) aktiviertem Mangan-(IV)-oxid versetzt, und das Reaktionsgemisch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.



Ausbeute:	0.69 g (3.90 mmol, 78%), orangeroter Feststoff.
DC:	Zersetzung auf Kieselgel und Aluminiumoxid.
UV/Vis:	(MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 215 nm (4.231), 261 (3.890), 270 (3.880), 281 (3.853), 454 (3.350).
IR:	(KBr) $\tilde{\nu}$ = 3447 cm^{-1} (m), 3218 (s), 2917 (m), 1684 (vs), 1601 (s), 1557 (vs), 1510 (s), 1453 (s), 1424 (m), 1397 (vs), 1361 (s), 1341 (s), 1313 (vs), 1230 (m), 1169 (s), 1105 (s), 1062 (m), 1042 (m), 957 (w), 855 (m), 836

(w), 806 (w), 769 (w), 748 (m), 694 (w), 632 (w), 608 (w), 576 (w), 525 (w), 466 (w).

¹H-NMR: ([D₆]-DMSO, 600.1 MHz) δ = 2.37 (t, ³J = 7.6 Hz, 2 H), 3.61 (t, ³J = 7.6 Hz, 2 H), 6.58 (d, ³J = 10.2 Hz, 1 H), 6.78 (d, ³J = 10.2 Hz, 1 H), 9.12 (br, 1 H).

¹³C-NMR: ([D₆]-DMSO, 150.9 MHz) δ = 35.18 (CH₂), 39.37 (CH₂), 104.35 (C_q), 132.40 (CH), 141.58 (CH), 151.93 (C_q), 179.35 (C_q), 182.72 (C_q), 188.45 (C_q).

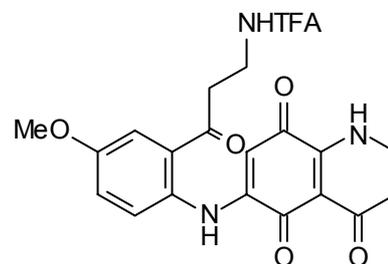
EI-MS: *m/z* (%) = 180 (10), 179 (100), 178 (58), 177 (56) [M⁺], 176 (31), 175 (38), 160 (10), 149 (14), 148 (10), 147 (10), 136 (12), 123 (23), 121 (14), 120 (11), 119 (21), 94 (10), 93 (10), 82 (11), 67 (13), 65 (10).

EI-HRMS: C₉H₇NO₃ ber.: 177.0426, gef.: 177.0412

Summenformel: C₉H₇NO₃: (177.16)

10.2.19. 6-[4-Methoxy-2-(3-trifluoracetylaminopropionyl)anilino]-2,3-dihydro-1*H*-chinolin-4,5,8-trion (112)

0.44 g (1.5 mmol) 4-Methoxy-2-(3-trifluoracetylaminopropionyl)anilin (**79**) und 0.40 g (2.3 mmol) 2,3-Dihydro-1*H*-chinolin-4,5,8-trion (**108**) werden in 75 ml Ethanol/Dichlormethan 2:1 gelöst. Nach Zugabe von 0.65 g (7.5 mmol) aktiviertem Mangan-(IV)-oxid wird unter kräftigem Rühren bei Raumtemperatur 6 Stunden



lang ethanolgesättigter Sauerstoff in das Reaktionsgemisch eingeleitet. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 50 ml Dichlormethan verdünnt und die klare, rote Lösung über Celite[®] filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂/MeOH 100:7) gereinigt.

Ausbeute: 0.47 g (1.02 mmol, 68%), rotvioletter Feststoff.

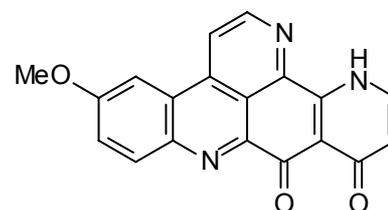
DC: *R_F*-Wert = 0.26 (CH₂Cl₂/MeOH 100:7).

UV/Vis: (MeCN) λ_{max} (log ε) = 236 nm (4.305), 299 (4.147), 379 (4.258), 512 (3.611).

- IR: (KBr) $\tilde{\nu} = 3435 \text{ cm}^{-1}$ (s), 2924 (w), 1718 (s), 1681 (s), 1573 (vs), 1510 (vs), 1458 (w), 1423 (w), 1396 (m), 1346 (s), 1289 (m), 1256 (m), 1218 (m), 1190 (s), 1068 (w), 1041 (w), 982 (w), 826 (w), 726 (w), 488 (w).
- $^1\text{H-NMR}$: ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 600.1 MHz) $\delta = 2.41$ (t, $^3J = 7.6$ Hz, 2 H), 3.28 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2 H), 3.49 (q, $^3J = 6.1$ Hz, 2 H), 3.66 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 5.81 (s, 1 H), 7.25 (dd, $^3J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.9$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $^4J = 2.9$ Hz, 1 H), 9.43 (br, 1 H), 9.47 (s, 1 H), 10.23 (s, 1 H).
- $^{13}\text{C-NMR}$: ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 150.9 MHz) $\delta = 34.78$ (CH_2), 35.20 (CH_2), 38.65 (CH_2), 39.49 (CH_2), 55.67 (CH_3), 97.66 (CH), 102.76 (CH), 115.59 (CH), 115.73 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288.2$ Hz, C_q), 118.93 (CH), 125.66 (CH), 129.49 (C_q), 131.02 (C_q), 148.11 (C_q), 155.00 (C_q), 156.14 (q, $^2J_{\text{CF}} = 36.1$ Hz, C_q), 156.45 (C_q), 172.22 (C_q), 176.43 (C_q), 187.36 (C_q), 200.09 (C_q).
- EI-MS: m/z (%) = 467 (25) [$\text{M}^+ + 2\text{H}$], 445 (10), 354 (38), 353 (24), 352 (19), 339 (16), 336 (26), 335 (31), 334 (100), 333 (23), 332 (59), 326 (10), 325 (22), 320 (18), 319 (39), 318 (17), 317 (87), 316 (12), 303 (16), 291 (22), 290 (11), 289 (23), 205 (20), 204 (47), 192 (10), 179 (12), 177 (11), 176 (12), 162 (15), 150 (34), 122 (12), 69 (37).
- EI-HRMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$ ber.: 467.1304 gef.: 467.1287
- Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$: (465.38)

10.2.20. 5-Methoxy-13H-1,8,13-triaza-benzo[fg]-naphthacen-9,10-dion (113)

0.046 g (0.1 mmol) 6-[4-Methoxy-2-(3-trifluoracetylaminopropionyl)anilino]-2,3-dihydro-1H-chinolin-4,5,8-trion (**112**) werden in einer Mischung aus 20 ml Methanol und 2 ml Wasser gelöst. Nach Erwärmen der Lösung auf 50°C werden 0.14 g (1.0 mmol) Kaliumcarbonat



zugesetzt, und das Reaktionsgemisch 3 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 5 ml Wasser aufgenommen. Der unlösliche, orangefarbene Feststoff wird abfiltriert und über Nacht im Hochvakuum getrocknet.

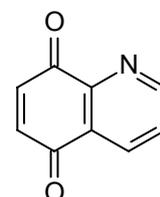
EXPERIMENTELLER TEIL

- Ausbeute: 0.028 g (0.085 mmol, 85%), orangeroter Feststoff.
- DC: R_f -Wert = 0.01 (CH₂Cl₂/MeOH 2:1).
- UV/Vis: (MeOH) λ_{\max} (log ϵ) = 229 nm (4.456), 245 (4.325), 276 (4.141), 289 (4.118), 310 (4.007), 418 (3.983).
- IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3433 cm⁻¹ (vs), 1618 (vs), 1600 (s), 1581 (vs), 1543 (m), 1515 (s), 1488 (s), 1451 (vs), 1427 (m), 1410 (s), 1398 (vs), 1365 (w), 1329 (w), 1302 (w), 1276 (w), 1243 (s), 1220 (s), 1175 (s), 1129 (m), 1089 (w), 1055 (w), 1029 (w), 973 (w), 923 (w), 841 (m), 630 (w), 597 (w), 558 (w), 539 (w), 507 (w), 466 (m).
- ¹H-NMR: ([D₆]-DMSO, 600.1 MHz,) δ = 4.06 (s, 3 H), 6.20 (d, ³J = 5.9 Hz, 1 H), 7.59 (dd, ³J = 9.0 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, 1 H), 7.89 (d, ³J = 6.1 Hz, 1 H), 8.25 (d, ³J = 9.0 Hz, 1 H), 8.26 (d, ⁴J = 2.0 Hz, 1 H), 8.74 (d, ³J = 5.4 Hz, 1 H), 9.04 (d, ³J = 5.4 Hz, 1 H).
- ¹³C-NMR: keine Daten aufgrund geringer Löslichkeit
- EI-MS: m/z (%) = 345 (14), 332 (20), 331 (100) [M⁺+2H], 330 (24), 317 (31), 316 (78), 288 (33), 287 (13), 165 (17), 144 (21).
- EI-HRMS: C₁₉H₁₃N₃O₃ ber.: 331.0957, gef.: 331.0934
- Summenformel: C₁₉H₁₁N₃O₃: (329.31)

11. Versuchsvorschriften und experimentelle Daten zu Kapitel 7

11.1. Chinolin-5,8-dion (36)

58.06 g (400 mmol) 8-Hydroxychinolin werden in einer Mischung aus 200 ml Wasser und 75 ml konz. Salzsäure gelöst und mit 200 g Eis versetzt. Zu der neongelben Lösung wird anschließend unter Rühren mittels KPG-Rührer eine eisgekühlte Lösung von 30.36 g (440 mmol) Natriumnitrit in 100 ml Wasser zutropft, woraufhin sich ein gelbbrauner Feststoff bildet. Das Reaktionsgemisch wird noch eine Stunde bei 0°C gerührt, der ausgefallene Feststoff anschließend abfiltriert und das Rohprodukt an Luft getrocknet.



Die halbe Menge des erhaltenen, rohen 5-Nitroso-8-hydroxychinolin-Hydrochlorids wird in 160 ml Wasser aufgeschlämmt, mit 250 ml 5 N Natriumhydroxid-Lösung versetzt, und die entstehende klare, dunkelbraune Lösung eine Stunde mit Argon gesättigt. Anschließend werden in kleinen Portionen insgesamt 95.80 g (550 mmol) Natriumdithionit zugegeben, woraufhin die Temperatur der Reaktionslösung auf 50°C steigt und sich die Lösung von braun über grün nach rot verfärbt. Unter Einleiten von Argon lässt man nun 250 ml 6 M Schwefelsäure vorsichtig zum Reaktionsgemisch zutropfen, wobei infolge Bildung von Schwefeldioxid ein starkes Aufschäumen beobachtet wird. Nach beendeter Zugabe wird der Ansatz unter starkem Rühren auf 5°C gekühlt, der ausfallende rote Feststoff abfiltriert und ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt.

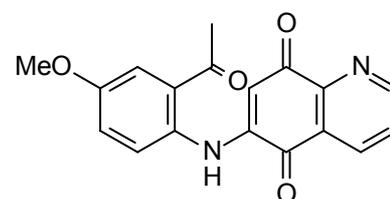
Eine Suspension des rohen 5-Amino-8-hydroxychinolin-Hydrosulfats in 350 ml Wasser wird mit 350 g Eis, 120 ml 6 M Schwefelsäure und 105 ml einer 2 N Kaliumdichromat-Lösung versetzt, woraufhin sich das Reaktionsgemisch augenblicklich schwarz färbt. Das Gemisch wird schnell mit 500 ml eisgekühltem Chloroform versetzt, geschüttelt und die Chloroformphase 3 Minuten nach Zugabe der Dichromat-Lösung abgetrennt. Die verbleibende wässrige Phase wird wiederum mit 500 ml Chloroform vermischt und die organische Phase nach weiteren 4 Minuten Wartezeit abgetrennt. Eine letzte Extraktion der wässrigen Lösung mit 250 ml Chloroform ist 12 Minuten nach Zugabe der Dichromat-Lösung zum Reaktionsgemisch beendet. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 300 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Drierit[®] getrocknet und filtriert. Nach Zugabe von Norit[®] lässt man 30 Minuten bei Raumtemperatur rühren, filtriert über Celite[®] und engt die

klare, hellgelbe Lösung auf ca. 100 ml ein. Durch Zugabe von 400 ml *n*-Hexan wird **36** als hellgelber Feststoff ausgefällt.

- Ausbeute: 12.24 g (76.9 mmol, 19%), gelber Feststoff.
 DC: R_f -Wert = 0.36 (CH₂Cl₂/MeOH 50:1).
 UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 237 nm (4.371).
 IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3028 cm⁻¹ (w), 1766 (w), 1670 (vs), 1603 (m), 1581 (s), 1460 (w), 1423 (w), 1372 (w), 1312 (vs), 1197 (w), 1162 (w), 1120 (w), 1079 (m), 1024 (w), 865 (w), 836 (w), 802 (m), 761 (w), 702 (w), 686 (w), 604 (w), 558 (w), 446 (w), 410 (w).
¹H-NMR: ([D₆]-DMSO, 300.1 MHz) δ = 7.12 (d, ³*J* = 10.4 Hz, 1 H), 7.17 (d, ³*J* = 10.4 Hz, 1 H), 7.84 (dd, ³*J* = 7.9 Hz, ³*J* = 4.7 Hz, 1 H), 8.33 (dd, ³*J* = 7.9 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1 H), 9.01 (dd, ³*J* = 4.6 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1 H).
¹³C-NMR: ([D₆]-DMSO, 75.5 MHz) δ = 127.99 (CH), 128.88 (C_q), 133.87 (CH), 137.68 (CH), 139.18 (CH), 147.11 (C_q), 154.16 (CH), 183.01 (C_q), 184.79 (C_q).
 EI-MS: m/z (%) = 159 (100) [M⁺], 131 (27), 105 (10), 103 (35), 77 (14), 76 (14).
 EI-HRMS: C₉H₅NO₂ ber.: 159.0320, gef.: 159.0308
 Summenformel: C₉H₅NO₂: (159.14)

11.2. 6-(2-Acetyl-4-methoxyanilino)chinolin-5,8-dion (120)

7.04 g (18.9 mmol) Cer-(III)-chlorid-Heptahydrat und 2.97 g (18.0 mmol) 2'-Amino-5'-methoxyacetophenon (**65**) werden in 400 ml Ethanol gelöst. Anschließend wird die hellgelbe Lösung mit 2.87 g (18.0 mmol) Chinolin-5,8-dion (**36**) versetzt, woraufhin sich die Lösung augen-



blicklich dunkelrot färbt. Unter stetigem Rühren wird daraufhin 36 Stunden lang ethanolgesättigter Sauerstoff in die Reaktionsmischung eingeleitet, wobei sich mit der Zeit ein tief violetter Niederschlag bildet. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in einer Mischung aus 400 ml Wasser und 20 ml Essigsäure aufgenommen, und die entstehende Lösung 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach

Extraktion der violetten Lösung mit Dichlormethan (3×500 ml) werden die vereinigten organischen Phasen eingeengt, über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:3).

Ausbeute: 3.99 g (12.4 mmol, 69%), violette Kristallnadeln.

DC: R_f -Wert = 0.24 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:3).

UV/Vis: (MeCN) λ_{max} ($\log \epsilon$) = 232 nm (4.483), 273 (4.265), 488 (3.781).

IR: (KBr) $\tilde{\nu} = 3436 \text{ cm}^{-1}$ (m), 3089 (m), 2942 (m), 2841 (m), 1680 (m), 1647 (m), 1635 (m), 1604 (vs), 1576 (s), 1566 (vs), 1522 (vs), 1474 (m), 1423 (m), 1365 (m), 1337 (m), 1312 (s), 1296 (m), 1266 (m), 1223 (s), 1187 (m), 1127 (m), 1099 (w), 1030 (m), 990 (m), 963 (w), 900 (w), 864 (w), 840 (w), 796 (m), 754 (m), 719 (w), 695 (w), 673 (w), 660 (w), 635 (w), 573 (w), 541 (w), 432 (w), 408 (w).

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 300.1 MHz) $\delta = 2.63$ (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 6.73 (s, 1 H), 7.10 (dd, $^3J = 9.0$ Hz, $^4J = 2.9$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $^4J = 2.9$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.60 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz, 1 H), 8.43 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 1 H), 9.00 (dd, $^3J = 4.6$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H), 10.76 (s, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 75.5 MHz) $\delta = 28.45$ (CH_3), 55.79 (CH_3), 105.24 (CH), 117.68 (CH), 118.84 (CH), 122.83 (CH), 126.52 (CH), 127.46 (C_q), 127.61 (C_q), 132.27 (C_q), 134.56 (CH), 143.89 (C_q), 148.63 (C_q), 155.02 (CH), 155.43 (C_q), 181.52 (C_q), 182.40 (C_q), 200.96 (C_q).

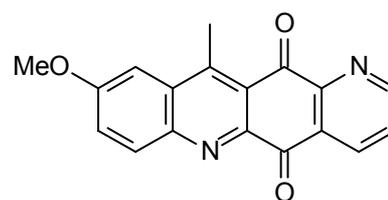
EI-MS: m/z (%) = 322 (7) [M^+], 305 (20), 304 (100), 303 (27), 261 (19).

EI-HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ ber.: 322.0953, gef.: 322.0954

Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: (322.32)

11.3. 9-Methoxy-11-methyl-1,6-diaza-naphthacen-5,12-dion (121)

3.22 g (10.0 mmol) 6-(2-Acetyl-4-methoxyanilino)-chinolin-5,8-dion (**120**) werden in 75 ml Essigsäure gelöst, mit einer Lösung von 15 ml konz. Schwefelsäure in 75 ml Essigsäure versetzt, und das Reaktionsgemisch



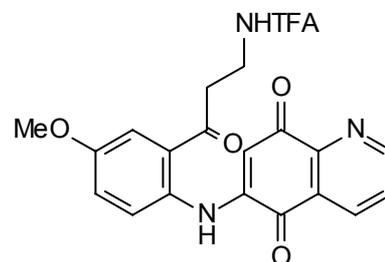
EXPERIMENTELLER TEIL

eine Stunde bei 130°C unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der gelbbraunen Lösung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 1500 ml Wasser gegossen, mit 25-prozentiger Ammoniak-Lösung auf pH 9 gebracht, und mit Dichlormethan (3 × 500 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden eingengt, über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂/MeOH 100:3). Durch Umkristallisieren aus Dichlormethan/Hexan erhält man **121** in Form gelber Kristalle.

- Ausbeute: 2.71 g (8.90 mmol, 89%), gelbe Kristalle.
- DC: R_f -Wert = 0.27 (CH₂Cl₂/MeOH 100:3).
- UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 209 nm (4.278), 245 (4.342), 300 (4.331), 357 (3.724).
- IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3066 cm⁻¹ (w), 2946 (w), 1685 (s), 1615 (s), 1582 (m), 1562 (w), 1536 (w), 1500 (m), 1462 (m), 1414 (m), 1374 (m), 1336 (m), 1322 (m), 1303 (m), 1266 (m), 1239 (vs), 1217 (m), 1180 (w), 1099 (m), 1072 (w), 1057 (w), 1013 (m), 960 (w), 924 (w), 906 (w), 854 (w), 836 (m), 817 (w), 745 (w), 719 (w), 708 (w), 650 (w), 592 (w), 559 (w), 516 (w), 500 (w), 455 (w), 416 (w).
- ¹H-NMR: (CDCl₃, 300.1 MHz) δ = 3.25 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 7.50 (d, ⁴J = 2.7 Hz, 1 H), 7.57 (dd, ³J = 9.2 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, 1 H), 7.74 (dd, ³J = 7.9 Hz, ³J = 4.6 Hz, 1 H), 8.35 (d, ³J = 9.2 Hz, 1 H), 8.72 (dd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H), 9.13 (dd, ³J = 4.6 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H).
- ¹³C-NMR: (CDCl₃, 75.5 MHz) δ = 16.66 (CH₃), 55.83 (CH₃), 103.08 (CH), 125.75 (CH), 125.89 (C_q), 127.84 (CH), 130.14 (C_q), 131.53 (C_q), 133.97 (CH), 135.72 (CH), 144.94 (C_q), 145.53 (C_q), 149.91 (C_q), 150.26 (C_q), 155.50 (CH), 160.61 (C_q), 181.79 (C_q), 183.83 (C_q).
- EI-MS: m/z (%) = 305 (20), 304 (100) [M⁺], 303 (27), 261 (19).
- EI-HRMS: C₁₈H₁₂N₂O₃ ber.: 304.0848, gef.: 304.0844
- Summenformel: C₁₈H₁₂N₂O₃: (304.30)

11.4. 6-[4-Methoxy-2-(3-trifluoracetylaminopropionyl)anilino]chinolin-5,8-dion (123)

In eine Lösung von 0.61 g (1.65 mmol) Cer-(III)-chlorid-Heptahydrat, 0.44 g (1.5 mmol) 4-Methoxy-2-(3-trifluoracetylaminopropionyl)anilin (**79**) und 0.29 g (1.8 mmol) Chinolin-5,8-dion (**36**) in 50 ml Ethanol wird unter kräftigem Rühren bei Raumtemperatur 6 Stunden lang ethanolgesättigter Sauerstoff eingeleitet. Nach beendeter



Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der rotviolette Rückstand in einer Mischung aus 50 ml Wasser und 1.5 ml Eisessig aufgeschlämmt, und die wässrige Phase mit Dichlormethan/Methanol 100:1 (5 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden eingengt, über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂/MeOH 25:1).

Ausbeute: 0.54 g (1.21 mmol, 81%), violetter Feststoff.

DC: R_f -Wert = 0.33 (CH₂Cl₂/MeOH 25:1).

UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 232 nm (4.496), 238 (4.458), 272 (4.274), 304 (4.077), 365 (3.752), 487 (3.809).

IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3429 cm⁻¹ (m), 3280 (m), 3083 (w), 2927 (w), 2850 (w), 1712 (vs), 1680 (s), 1660 (m), 1630 (s), 1605 (vs), 1570 (vs), 1531 (vs), 1469 (w), 1445 (w), 1424 (m), 1378 (w), 1351 (m), 1329 (m), 1306 (vs), 1258 (s), 1221 (s), 1189 (vs), 1175 (vs), 1133 (m), 1104 (w), 1056 (w), 1043 (w), 992 (w), 982 (w), 862 (w), 840 (w), 795 (m), 762 (w), 752 (w), 724 (w), 675 (w), 560 (w), 548 (w), 524 (w).

¹H-NMR: ([D₆]-DMSO, 600.1 MHz) δ = 3.32 (t, ³J = 6.6 Hz, 2 H), 3.50 (q, ³J = 6.2 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 6.27 (s, 1 H), 7.30 (dd, ³J = 8.9 Hz, ⁴J = 3.0 Hz, 1 H), 7.50 (d, ⁴J = 3.0 Hz, 1 H), 7.57 (d, ³J = 8.9 Hz, 1 H), 7.79 (dd, ³J = 7.8 Hz, ³J = 4.7 Hz, 1 H), 8.42 (dd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H), 8.99 (dd, ³J = 4.7 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H), 9.42 (br, 1 H), 10.16 (s, 1 H).

¹³C-NMR: ([D₆]-DMSO, 150.9 MHz) δ = 34.84 (CH₂), 38.64 (CH₂), 55.66 (CH₃), 104.35 (CH), 115.70 (CH), 115.72 (q, ¹J_{CF} = 288.4 Hz, C_q), 119.47 (CH),

124.70 (CH), 126.91 (CH), 127.42 (C_q), 129.81 (C_q), 130.64 (C_q), 134.13 (CH), 144.76 (C_q), 148.00 (C_q), 154.64 (CH), 155.72 (C_q), 156.12 (q, ²J_{CF} = 36.1 Hz, C_q), 181.21 (C_q), 181.38 (C_q), 200.76 (C_q).

EI-MS: *m/z* (%) = 447 (3) [M⁺], 337 (18), 336 (80), 335 (89), 334 (68), 333 (22), 330 (10), 316 (100), 279 (12), 274 (11), 273 (33), 272 (10), 175 (13), 161 (10), 160 (11), 103 (11), 69 (12), 44 (41).

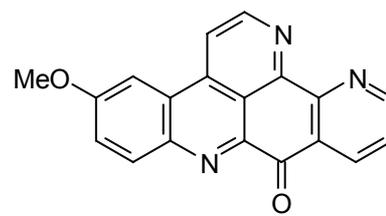
EI-HRMS: C₂₁H₁₆F₃N₃O₅ ber.: 447.1042, gef.: 447.1042

Summenformel: C₂₁H₁₆F₃N₃O₅: (447.37)

11.5. 3-Methoxyascididemin (122)

Synthesevariante A:

0.46 g (1.5 mmol) 9-Methoxy-11-methyl-1,6-diazanaphthacen-5,12-dion (**121**), 2.41 g (45.0 mmol) Ammoniumchlorid und 0.22 g (7.5 mmol) Paraformaldehyd werden unter Argonatmosphäre in 450 ml Eisessig gelöst, und die Reaktionsmischung 30 Minuten unter Rückfluss auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen der blaugrünen Lösung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 1000 ml Wasser gegossen, mit 2 N Natriumhydroxid-Lösung auf pH 9 gebracht, und mit Dichlormethan (3 × 1000 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden eingeeengt, über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂/MeOH 10:1). Durch Umkristallisieren aus Dichlormethan wird **122** in Form goldgelber Kristallnadeln erhalten.



Synthesevariante B:

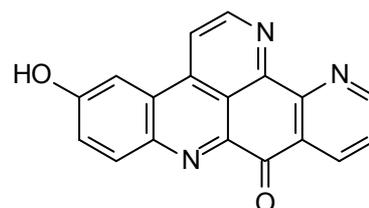
0.09 g (0.2 mmol) 6-[4-Methoxy-2-(3-trifluoracetylaminopropionyl)anilino]chinolin-5,8-dion (**123**) werden in 20 ml Methanol suspendiert, mit einer Lösung von 0.17 g (1.2 mmol) Kaliumcarbonat in 2 ml Wasser versetzt, und die Reaktionsmischung 3 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen der gelbgrünen Lösung auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 20 ml Wasser aufgeschlämmt, und die wässrige Phase mit Dichlormethan/Methanol 100:1 (3 × 80 ml) extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

- Ausbeute: *Synthesevariante A*: 0.31 g (1.00 mmol, 66%), goldgelbe Kristallnadeln.
Synthesevariante B: 0.04 g (0.13 mmol, 63%).
- DC: R_f -Wert = 0.20 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1).
- UV/Vis: (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) = 249 nm (4.617), 223 (4.512), 297 (4.077), 411 (4.191).
- IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 1673 cm⁻¹ (m), 1616 (m), 1580 (m), 1510 (m), 1488 (m), 1402 (s), 1364 (w), 1290 (w), 1243 (m), 1144 (w), 1090 (m), 1072 (w), 1023 (w), 947 (w), 925 (w), 840 (w), 809 (w), 778 (w), 741 (w), 656 (w), 550 (w), 498 (w), 438 (w), 409 (w).
- ¹H-NMR: ([D₄]-MeOH/CDCl₃ 1:1, 300.1 MHz) δ = 4.07 (s, 3 H), 7.54 (dd, ³J = 9.2 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, 1 H), 7.72 (dd, ³J = 8.0 Hz, ³J = 4.6 Hz, 1 H), 7.99 (d, ⁴J = 2.7 Hz, 1 H), 8.32 (d, ³J = 9.2 Hz, 1 H), 8.57 (d, ³J = 5.9 Hz, 1 H), 8.72 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1 H), 9.06 (dd, ³J = 4.7 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1 H), 9.10 (d, ³J = 5.8 Hz, 1 H).
- ¹³C-NMR: ([D₄]-MeOH/CDCl₃ 1:1, 75.5 MHz) δ = 56.57 (CH₃), 104.26 (CH), 118.32 (CH), 118.64 (C_q), 123.64 (CH), 126.38 (C_q), 126.61 (CH), 129.69 (C_q), 134.56 (CH), 137.15 (CH), 137.75 (C_q), 141.55 (C_q), 143.53 (C_q), 149.33 (CH), 149.67 (C_q), 152.51 (C_q), 155.67 (CH), 162.81 (C_q), 182.10 (C_q).
- EI-MS: m/z (%) = 314 (21), 313 (100) [M⁺], 285 (16), 270 (13), 242 (21).
- EI-HRMS: C₁₉H₁₁N₃O₂ ber.: 313.0851, gef.: 313.0829
- Summenformel: C₁₉H₁₁N₃O₂: (313.31)

11.6. 3-Hydroxyascididemin (56)

0.08 g (0.25 mmol) 3-Methoxyascididemin (**122**) werden in 7.5 ml 48-prozentiger Bromwasserstoffsäure gelöst und 20 Stunden unter Rückfluss auf 130°C erhitzt. Nach Abkühlen der dunkelroten Lösung auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der rötliche



EXPERIMENTELLER TEIL

Rückstand mit 10 ml Wasser versetzt, und das Lösungsmittel abermals im Vakuum entfernt. Der grüne Rückstand wird in 100 ml Methanol aufgenommen, die erhaltene Lösung filtriert, eingeeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Sephadex[®] LH-20 (Eluent: MeOH) gereinigt.

Ausbeute: 0.022 g (0.072 mmol, 29%), gelber Feststoff.

Spektroskopische Daten: siehe Kapitel 9.5.

ANHANG

12. Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut
Ac	Acetyl
ber.	berechnet
br	breit
Bu	Butyl
CAN	Cer-(IV)-ammoniumnitrat
CBS	Corey, Bakshi, Shibata
CD	Circular Dichroism
COSY	Correlated Spectroscopy
C _q	quartäres Kohlenstoffatom
d	Dublett
DBÄ	Doppelbindungsäquivalent
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	Dichlorethan
DEPT	Distortionless Enhancement By Polarization Transfer
DFT	Density Functional Theory
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMFDEA	<i>N,N</i> -Dimethylformamiddiethylacetal
DNA	Desoxyribonucleic Acid
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
FGI	Functional Group Interconversion
GABA	γ -Aminobuttersäure
gef.	gefunden

ges.	gesättigt
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Connectivity
HPLC	High Performance (Pressure) Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
IR	Infrarot
ⁱ Pr	Isopropyl
kat.	katalytisch
konz.	konzentriert
LC	Liquid Chromatography
m	Multipllett
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
Me	Methyl
MS	Mass Spectrometry
MTPA	(+/-)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylelessigsäure
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
ORD	Optische Rotationsdispersion
Ph	Phenyl
PPA	Polyphosphorsäure
ppm	parts per million
Py	Pyridin
R_f	Ratio of Fronts
R_t	Retentionszeit
RNA	Ribonucleic Acid
ROS	Reactive Oxygen Species
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SAPK	Stress-Activated Protein Kinase
t	Triplett
TDDFT	Time Dependent Density Functional Theory

ANHANG

Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure, Trifluoracetyl
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
TMS	Trimethylsilyl
Tos	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
UV	Ultraviolett
VCD	Vibrational Circular Dichroism
Vis	Visible

13. Literaturverzeichnis

- [1] M. H. G. Munro, J. W. Blunt, E. J. Dumdei, S. J. H. Hickford, R. E. Lill, S. Li, C. N. Battershill, A. R. Duckworth, *J. Biotechnol.* **1999**, *70*, 15-25.
- [2] S. Joffe, R. Thomas, *AgBiotech News Information* **1989**, *1*, 697-700.
- [3] T. Yasumoto, M. Yotsu, A. Endo, M. Murata, H. Naoki, *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 505-508.
- [4] U. Simidu, K. Kita-Tsukamoto, T. Yasumoto, M. Yotsu, *Int. J. Syst. Bacteriol.* **1990**, *40*, 331-336.
- [5] P. Friedländer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 765-770.
- [6] M. Henze, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1904**, *41*, 109-124.
- [7] M. Henze, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1908**, *55*, 427-432.
- [8] C. Dorée, *Biochem. J.* **1909**, *4*, 72-106.
- [9] D. Ackermann, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1935**, *232*, 206-212.
- [10] A. J. Weinheimer, R. L. Spraggins, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *59*, 5185-5188.
- [11] A. Kelecom, *An. Acad. Bras. Ci.* **1999**, *71*, 249-263.
- [12] C. M. Ireland, D. M. Roll, T. F. Molinski, T. C. McKee, T. M. Zabriske, J. C. Swersey, *Uniqueness of the marine environment: categories of marine natural products from invertebrates*. In: D. G. Fautin, *Biomedical importance of marine organisms*, California Academy of Sciences, San Francisco, **1988**.
- [13] J. W. Blunt, B. R. Copp, M. H. G. Munro, P. T. Northcote, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 1-49.
- [14] I. Kitagawa, M. Kobayashi, *Gaz. Chim. Ital.* **1993**, *123*, 321-327.
- [15] V. J. Paul, *Ecological roles of marine natural products*, Comstock Publishing, Ithaca, New York, **1992**.
- [16] J. R. Pawlik, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1911-1922.
- [17] Y. Hirata, D. Uemura, *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 701-710.
- [18] W. Fenical, *Oceanography* **1996**, *9*, 23-27.
- [19] G. Schwartzmann, A. Brondani da Rocha, R. G. S. Berlinck, J. Jimeno, *Lancet Oncol.* **2001**, *2*, 221-225.
- [20] C. N. Battershill, M. J. Page, *Aquac. Updates* **1996**, *16*, 5-6.

-
- [21] M. Litaudon, J. B. Hart, J. W. Blunt, R. J. Lake, M. H. G. Munro, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9435-9438.
- [22] G. R. Pettit, C. L. Herald, M. R. Boyd, J. E. Leet, C. Dufresne, D. L. Doubek, J. M. Schmidt, R. L. Cerny, J. N. A. Hooper, K. C. Rützler, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3340-3342.
- [23] G. R. Pettit, R. Tan, F. Gao, M. D. Williams, D. L. Doubek, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, J.-C. Chapius, E. Hamel, R. Bai, J. N. A. Hooper, L. P. Tackett, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2538-2541.
- [24] R. J. Andersen, D. J. Faulkner, H. Cun-heng, G. D. Van Duyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5492-5495.
- [25] M. O. Stallard, D. J. Faulkner, *Comp. Biochem. Physiol. B: Biochem. Mol. Biol.* **1974**, *49*, 25-35.
- [26] a) D. W. Behrens, *Veliger* **1980**, *22*, 323-339.
b) G. Lambert, *Veliger* **1980**, *22*, 340-344.
- [27] a) N. Lindquist, W. Fenical, G. D. Van Duyne, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4570-4574.
b) A. R. Carroll, B. F. Bowden, J. C. Coll, *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 489-501.
c) S. Urban, R. J. Capon, *Aust. J. Chem.* **1996**, *49*, 711-713.
d) M. V. R. Reddy, D. J. Faulkner, Y. Venkateswarlu, M. R. Rao, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3457-3466.
e) R. A. Davis, A. R. Carroll, G. K. Pierens, R. J. Quinn, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 419-424.
- [28] a) S. Urban, M. S. Butler, R. J. Capon, *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1919-1924.
b) S. Urban, L. Hobbs, J. N. A. Hooper, R. J. Capon, *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1491-1494.
- [29] A. Heim, A. Terpin, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 158-159.
- [30] C. Peschko, C. Winklhofer, W. Steglich, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1147-1152.
- [31] T. Lindel, P. R. Jensen, W. Fenical, B. H. Long, A. M. Casazza, J. Carboni, C. R. Fairchild, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8744-8745.
- [32] B. H. Long, J. M. Carboni, A. J. Wasserman, L. A. Cornell, A. M. Casazza, P. R. Jensen, T. Lindel, W. Fenical, C. R. Fairchild, *Cancer Res.* **1998**, *58*, 1111-1115.
- [33] T. Lindel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 774-776.

- [34] a) K. C. Nicolaou, F. van Delft, T. Ohshima, D. Vourloumis, J. Xu, S. Hosokawa, J. Pfefferkorn, S. Kim, T. Li, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2520-2524.
 b) K. C. Nicolaou, J.-Y. Xu, S. Kim, T. Ohshima, S. Hosokawa, J. Pfefferkorn, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11353-11354.
- [35] a) X.-T. Chen, C. E. Gutteridge, S. K. Bhattacharya, B. Zhou, T. R. R. Pettus, T. Hascall, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 185-187.
 b) X.-T. Chen, B. Zhou, S. K. Bhattacharya, C. E. Gutteridge, T. R. R. Pettus, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 789-792.
- [36] L. Bongiorno, F. Pietra, *Chem. Ind. (London)* **1996**, 54-58.
- [37] F. Pax, *Die Actinien*. In: J. W. Spengel, *Ergebnisse und Fortschritte der Zoologie. Vierter Band*, G. Fischer Verlag, Jena, **1914**.
- [38] O. Hertwig, R. Hertwig, *Ztschr. Naturw.* **1879**, *13*.
- [39] R. Hertwig, *Die Actinien der Challengerexpedition*, Jena, **1882**.
- [40] W. Haacke, *Zool. Anz.* **1879**, *1*.
- [41] E. Van Beneden, *Ergebn. Planktonexped.* **1898**, *2*.
- [42] G. S. Bourne, *The Anthozoa*. In: E. R. Lankester, *A Treatise On Zoology*, Vol. 2, **1900**.
- [43] O. Carlgren, *Anthozoa*. In: *Bronn's Klassen und Ordnungen des Tierreichs*, Band 2, Abteilung 2, Lieferung 1, **1903**, Lieferung 2, **1906**.
- [44] S. J. Hickson, *Cambridge Nat. Hist.* **1906**, *1*.
- [45] A. Kaestner, H.-E. Gruner, *Lehrbuch der Speziellen Zoologie. Band 1: Wirbellose Tiere. 2. Teil: Cnidaria, Ctenophora, Mesozoa, Plathelminthes, Nemertini, Entoprocta, Nemathelminthes, Priapulida*, 5. Auflage, G. Fischer Verlag, Jena, Stuttgart, New York, **1993**.
- [46] W. Westheide, R. Rieger, *Spezielle Zoologie. Teil 1: Einzeller und Wirbellose Tiere*, G. Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, New York, **1996**.
- [47] V. Storch, U. Welsch, *Systematische Zoologie*, 5. Auflage, G. Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm, **1997**.
- [48] P. Tardent, *Meeresbiologie: eine Einführung*, 2. Auflage, G. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1993**.
- [49] H. Schweitz, J.-N. Bidard, C. Frelin, D. Pauron, H. P. M. Vijverberg, D. M. Mahasneh, M. Lazdunski, F. Vilbois, A. Tsugita, *Biochemistry* **1985**, *24*, 3554-3561.

- [50] L. Béress, R. Béress, G. Wunderer, *FEBS Lett.* **1975**, *50*, 311-314.
- [51] D. Ackermann, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1953**, *295*, 1-9.
- [52] D. Ackermann, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1954**, *296*, 286.
- [53] D. Ackermann, P. H. List, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1960**, *318*, 281.
- [54] K. Chebaane, M. Guyot, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1495-1496.
- [55] M. Nakagawa, A. Tsuruoka, J. Yoshida, T. Hino, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 603-605.
- [56] J. S. Kittredge, E. Roberts, D. G. Simonsen, *Biochemistry* **1962**, *1*, 624-628.
- [57] J. D. White, J. H. Cammack, K. Sakuma, G. W. Rewcastle, R. K. Widener, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3600-3611.
- [58] W. R. Stochaj, W. C. Dunlap, J. M. Shick, *Mar. Biol.* **1994**, *118*, 149-156.
- [59] N. R. Howe, Y. M. Sheikh, *Science* **1975**, *189*, 386-388.
- [60] A. G. Tolstikov, R. K. Yamilov, L. V. Spirikhin, L. M. Khalilov, G. A. Tolstikov, *Bioorg. Khim.* **1991**, *17*, 988-993.
- [61] M. Murata, K. Miyagawa-Kohshima, K. Nakanishi, Y. Naya, *Science* **1986**, *234*, 585-587.
- [62] K. Konno, G.-W. Qin, K. Nakanishi, M. Murata, Y. Naya, *Heterocycles* **1990**, *30*, 247-251.
- [63] G.-C. Zheng, A. Ichikawa, M. O. Ishitsuka, T. Kusumi, H. Yamamoto, H. Kakisawa, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3677-3679.
- [64] a) G.-C. Zheng, M. Hatano, M. O. Ishitsuka, T. Kusumi, H. Kakisawa, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2617-2618.
b) G.-C. Zheng, M. Hatano, M. O. Ishitsuka, T. Kusumi, H. Kakisawa, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4522.
- [65] R. Zelnik, M. Haraguchi, A. K. Matida, D. Lavie, F. Frolow, A. L. Weis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1986**, 2051-2053.
- [66] S. De Rosa, S. De Stefano, R. Puliti, C. A. Mattia, L. Mazzearella, *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 876-880.
- [67] J. A. Findlay, A. D. Patil, *Steroids* **1984**, *44*, 261-265.
- [68] F. J. Schmitz, S. K. Agarwal, S. P. Gunasekera, P. G. Schmidt, J. N. Shoolery, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4835-4836.

- [69] P. W. Groundwater, M. A. Munawar, *Advances In Heterocyclic Chemistry* **1998**, *70*, 89-161.
- [70] a) F. Guillier, F. Nivoliens, C. Cochenec, A. Godard, F. Marsais, G. Quéguiner, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 4421-4436.
b) F. Guillier, F. Nivoliens, A. Godard, F. Marsais, G. Quéguiner, *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 1157-1165.
c) A. Godard, P. Rocca, G. Duvey, F. Nivoliens, F. Marsais, G. Quéguiner, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1754-1761.
d) E. Pascual-Alfonso, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6003-6005.
- [71] a) J. U. M. Rao, G. S. Giri, T. Hanumaiah, K. V. J. Rao, *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 346-347.
b) F. Bracher, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 87-88.
- [72] a) B. Fugmann, B. Steffan, W. Steglich, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3575-3578.
b) C. S. Hilger, B. Fugmann, W. Steglich, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5975-5978.
- [73] A. R. Carroll, P. J. Scheuer, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4426-4431.
- [74] E. Lederer, G. Tessier, C. Hutterer, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1940**, *7*, 608-615.
- [75] T. F. Molinski, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1825-1838.
- [76] C. E. Salomon, T. Deerinck, M. H. Ellisman, D. J. Faulkner, *Mar. Biol.* **2001**, *139*, 313-319.
- [77] B. Steffan, K. Brix, W. Pütz, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6223-6228.
- [78] C. E. Salomon, D. J. Faulkner, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9147-9148.
- [79] Y. R. Torres, T. S. Bugni, R. G. S. Berlinck, C. M. Ireland, A. Magalhães, A. G. Ferreira, R. Moreira da Rocha, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5429-5432.
- [80] a) A. Rudi, Y. Benayahu, I. Goldberg, Y. Kashman, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3861-3862.
b) A. Rudi, Y. Kashman, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5331-5337.
- [81] C. M. Zeng, M. Ishibashi, K. Matsumoto, S. Nakaike, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8337-8342.
- [82] H. Y. He, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5369-5371.
- [83] G. Cimino, A. Crispino, S. De Rosa, S. De Stefano, M. Gavagnin, G. Sodano, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4023-4030.

- [84] S. J. Bloor, F. J. Schmitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6134-6136.
- [85] J. Kobayashi, J. F. Cheng, H. Nakamura, Y. Ohizumi, Y. Hirata, T. Sasaki, T. Ohta, S. Nozoe, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1177-1180.
- [86] G. P. Gunawardana, F. E. Koehn, A. Y. Lee, J. Clardy, H. Y. He, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1523-1526.
- [87] E. Delfourne, J. Bastide, *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 234-252.
- [88] Q. Ding, K. Chichak, J. W. Lown, *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 1-27.
- [89] N. S. Burres, S. Sazesh, G. P. Gunawardana, J. J. Clement, *Cancer Res.* **1989**, *49*, 5267-5274.
- [90] L. A. McDonald, G. S. Eldredge, L. R. Barrows, C. M. Ireland, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3819-3827.
- [91] F. J. Schmitz, F. S. DeGuzman, M. B. Hossain, D. van der Helm, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 804-808.
- [92] A. G. Gilman, T. W. Rall, A. S. Nies, P. Taylor, *The pharmacological basis of therapeutics*, 8. Auflage, Pergamon Press, New York, **1990**.
- [93] L. Dassonneville, N. Wattez, B. Baldeyrou, C. Mahieu, A. Lansiaux, B. Banaigs, I. Bonnard, C. Bailly, *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *60*, 527-537.
- [94] W. D. Wilson, *DNA and RNA intercalators*. In: *DNA and aspects of molecular biology*, Vol. 7, Elsevier, Amsterdam, **1999**.
- [95] H. K. Wang, S. L. Morris-Natschke, K. H. Lee, *Med. Res. Rev.* **1997**, *17*, 367-425.
- [96] a) I. Bonnard, N. Bontemps, S. Lahmy, B. Banaigs, G. Combaut, C. Francisco, P. Colson, C. Houssier, M. J. Waring, C. Bailly, *Anticancer Drug Des.* **1995**, *10*, 333-346.
- b) B. S. Lindsay, H. C. Christiansen, B. R. Copp, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 497-505.
- c) S. S. Matsumoto, M. H. Sidford, J. A. Holden, L. R. Barrows, B. R. Copp, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1667-1670.
- [97] B. S. Lindsay, L. R. Barrows, B. R. Copp, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 739-742.
- [98] E. Delfourne, F. Darro, P. Portefaix, C. Galaup, S. Bayssade, A. Bouteillé, L. Le Corre, J. Bastide, F. Collignon, B. Lesur, A. Frydman, R. Kiss, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3765-3771.
- [99] S. S. Matsumoto, J. Biggs, B. R. Copp, J. A. Holden, L. R. Barrows, *Chem. Res. Toxicol.* **2003**, *16*, 113-122.

- [100] S. O. Kirschke, *Dissertation*, Universität München, **2002**.
- [101] a) S.-G. Shiah, S.-E. Chuang, Y.-P. Chau, S.-C. Shen, M.-L. Kuo, *Cancer Res.* **1999**, *59*, 391-398.
 b) Y. Banno, S. Wang, Y. Ito, T. Izumi, S. Nakashima, T. Shimizu, Y. Nozawa, *Neuroreport* **2001**, *12*, 2271-2275.
- [102] C. Renner, *Dissertation*, Universität München, **2004**.
- [103] O. Schickling, *Dissertation*, Universität Heidelberg, **2001**.
- [104] G. P. Gunawardana, S. Kohmoto, S. P. Gunasekera, O. J. McConnell, F. E. Koehn, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4856-4858.
- [105] I. B. Taraporewala, J. W. Cessac, T. C. Chanh, A. V. Delgado, R. F. Schinazi, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2744-2752.
- [106] C. Eder, P. Schupp, P. Proksch, V. Wray, K. Steube, C. E. Müller, W. Frobenius, M. Herderich, R. W. M. van Soest, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 301-305.
- [107] C. E. Müller, I. Hide, J. W. Daly, K. Rothenhäusler, K. Eger, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2822-2828.
- [108] C. E. Müller, U. Geis, B. Grahner, W. Lanzner, K. Eger, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2482-2491.
- [109] C. E. Müller, B. Stein, *Current Pharm. Design* **1996**, *2*, 501-530.
- [110] J. Kobayashi, J. F. Cheng, M. R. Wälchli, H. Nakamura, Y. Hirata, T. Sasaki, Y. Ohizumi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1800-1804.
- [111] a) A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4051-4053.
 b) A. Kubo, S. Nakahara, *Heterocycles* **1988**, *27*, 2095-2098.
 c) R. H. Prager, C. Tsopelas, *Heterocycles* **1989**, *29*, 847-848.
 d) R. H. Prager, C. Tsopelas, T. Heisler, *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 277-285.
- [112] a) M. J. Bishop, M. A. Ciufolini, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10081-10082.
 b) M. A. Ciufolini, Y.-C. Shen, M. J. Bishop, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12460-12469.
- [113] F. S. de Guzman, F. J. Schmitz, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1069-1070.
- [114] F. Bracher, *Heterocycles* **1989**, *29*, 2093-2095.
- [115] B. S. Lindsay, A. N. Pearce, B. R. Copp, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2587-2592.
- [116] G. Gellerman, A. Rudi, Y. Kashman, *Synthesis* **1994**, 239-241.
- [117] a) C. J. Moody, C. W. Rees, R. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4375-4376.

- b) C. J. Moody, C. W. Rees, R. Thomas, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3589-3602.
- [118] M. Álvarez, L. Feliu, W. Ajana, J. A. Joule, J. L. Fernández-Puentes, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 849-855.
- [119] R. Q. Couch, *A Cornish fauna: being a compendium of the natural history of the country, intended to form a companion to the collection in the Royal Institution of Cornwall, Part III: The zoophytes and calcareous corallines*, Royal Institution of Cornwall, Truro, **1844**.
- [120] <http://hercules.kgs.ku.edu/hexacoral/anemone2/index.cfm>
- [121] R. Hofrichter, *Das Mittelmeer: Fauna, Flora, Ökologie, Band II/1: Bestimmungsführer: Prokaryota, Protista, Fungi, Algae, Plantae, Animalia (bis Nemertea)*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, **2003**.
- [122] M. Bergbauer, B. Humberg, *Was lebt im Mittelmeer?: ein Bestimmungsbuch für Taucher und Schnorchler*, Franckh-Kosmos Verlag, Stuttgart, **1999**.
- [123] H. Göthel, *Farbatlas Mittelmeerfauna: Niedere Tiere und Fische*, 2. Auflage, Verlag E. Ulmer, Stuttgart, **1997**.
- [124] D. M. Ross, *Nature* **1971**, *230*, 401-402.
- [125] L. Cariello, A. de Santis, F. Fiore, R. Piccoli, A. Spagnuolo, L. Zanetti, A. Parente, *Biochemistry* **1989**, *28*, 2484-2489.
- [126] A. Spagnuolo, L. Zanetti, L. Cariello, R. Piccoli, *Gene* **1994**, *138*, 187-191.
- [127] M. Barbier, *Naturwissenschaften* **1982**, *69*, 341-342.
- [128] F. Bracher, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1205-1207.
- [129] Y. Kitahara, S. Nakahara, T. Yonezawa, M. Nagatsu, A. Kubo, *Heterocycles* **1993**, *36*, 943-946.
- [130] a) F. Raaz, *Röntgenkristallographie*, W. de Gruyter, Berlin, New York, **1975**.
 b) P. Luger, *Modern X-ray Analysis on single Crystals*, W. de Gruyter, Berlin, New York, **1980**.
 c) J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. van Bommel, *Nature* **1951**, *168*, 271-272.
- [131] a) J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-2549.
 b) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519.
- [132] a) I. Ohtani, T. Kusumi, M. O. Ishitsuka, H. Kakisawa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3147-3150.

- b) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092-4096.
- [133] G. Cimino, S. De Rosa, S. De Stefano, G. Sodano, *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 375-386.
- [134] P. Drude, *Lehrbuch der Optik*, Hirzel-Verlag, Leipzig, **1900**.
- [135] W. Haidinger, *Poggendorf Ann. Phys. Chem.* **1847**, *70*, 531-544.
- [136] M. A. Cotton, *Ann. Chim. Phys.* **1896**, *8*, 347-432.
- [137] G. Snatzke, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 15-26.
- [138] a) G. Snatzke, *Chem. unserer Zeit* **1981**, *15*, 78-87.
 b) G. Snatzke, *Chem. unserer Zeit* **1982**, *16*, 160-168.
 c) K. Nakanishi, N. Berova, R. W. Woody, *Circular Dichroism – Principles and Applications*, VCH Publishers, New York, **1994**.
 d) N. Harada, K. Nakanishi, *Circular Dichroic Spectroscopy*, Oxford University Press, **1983**.
- [139] E. Voloshina, G. Raabe, M. Estermeier, B. Steffan, J. Fleischhauer, *Int. J. Quantum Chem.* **2004**, *100*, 1104-1113.
- [140] B. R. Copp, R. P. Hansen, D. R. Appleton, B. S. Lindsay, C. J. Squire, G. R. Clark, C. E. F. Rickard, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 2665-2676.
- [141] a) K. Makino, H. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4994-4996.
 b) G. A. Reynolds, C. R. Hauser, *Org. Synth.* **1963**, *Coll. Vol. IV*, 708-710.
- [142] A. Fürstner, D. N. Jumbam, G. Seidel, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1125-1130.
- [143] H. Grennberg, A. Gogoll, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5808-5811.
- [144] J. Koo, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2440-2442.
- [145] a) J. P. Michael, D. Gravestock, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 865-870.
 b) J. P. Michael, C. B. de Koning, D. Gravestock, G. D. Hosken, A. S. Howard, C. M. Jungmann, R. W. M. Krause, A. S. Parsons, S. C. Pelly, T. V. Stanbury, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 979-988.
- [146] A. Butenandt, U. Renner, *Z. Naturforsch. B* **1953**, *8*, 454-462.
- [147] F. Huber, *Dissertation*, Universität München, **1998**.
- [148] C. Berrier, J. C. Jacquesy, M. P. Jouannetaud, A. Renoux, *New J. Chem.* **1987**, *11*, 611-615.
- [149] L. J. Dolby, D. L. Booth, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1049-1051.

- [150] a) W. S. Johnson, E. L. Woroch, B. G. Buell, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1901-1905.
 b) J. T. Braunholz, F. G. Mann, *J. Chem. Soc.* **1957**, 4166-4173.
- [151] P. Withopf, H. Lackner, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4549-4554.
- [152] P. Jacob III, P. S. Callery, A. T. Shulgin, N. Castagnoli Jr., *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3627-3629.
- [153] a) A. Kubo, Y. Kitahara, S. Nakahara, R. Numata, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 341-343.
 b) Y. Kitahara, S. Nakahara, M. Shimizu, T. Yonezawa, A. Kubo, *Heterocycles* **1993**, *36*, 1909-1924.
- [154] C. D. Snyder, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 227-231.
- [155] A. Tomatsu, S. Takemura, K. Hashimoto, M. Nakata, *Synlett* **1999**, *9*, 1474-1476.
- [156] M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1380-1393.
- [157] a) G. I. Feutrill, R. N. Mirrington, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *16*, 1327-1328.
 b) G. I. Feutrill, R. N. Mirrington, *Aust. J. Chem.* **1972**, *25*, 1719-1729.
- [158] R. C. Ronald, J. M. Lansinger, T. S. Lillie, C. J. Wheeler, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2541-2549.
- [159] a) J. M. Bruce, S. Fitzjohn, R. T. Pardasani, *J. Chem. Res., Synop.* **1981**, 252-253.
 b) R. Cassis, J. A. Valderrama, *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 347-356.
- [160] a) R. Appel, A. Haas, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 405-411.
 b) R. Appel, A. Haas, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1961**, *311*, 291-301.
- [161] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553.
 b) G. J. Quallich, T. M. Woodall, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 785-788.
- [162] a) T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675-2676.
 b) A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521-2522.
- [163] a) J.-P. Bégué, C. Cerceau, A. Dogbeavou, L. Mathé, S. Sicsic, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1992**, 3141-3144.
 b) F. Molinari, R. Gandolfi, R. Villa, E. G. Occhiato, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3515-3520.
- [164] Y. T. Pratt, N. L. Drake, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1155-1161

Lebenslauf

Name: Michael Estermeier
geboren: 13.06.1973 in Neuenbürg
Familienstand: verheiratet
Eltern: Konrad und Ingeborg Estermeier (geb. Hauser)

Schulbildung

09.1979 – 07.1983 Grundschule „Annette von Droste-Hülshoff“, München
09.1983 – 07.1992 Erasmus-Grasser-Gymnasium, München
07.1992 Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst

10.1992 – 09.1993 Grundwehrdienst

Studium

11.1993 – 10.1999 Studium der Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München
05.1996 Diplomvorprüfung
11.1998 Diplomhauptprüfung
01.1999 – 10.1999 Diplomarbeit bei Prof. Dr. W. Steglich (Dr. B. Steffan),
Department Chemie der LMU München
„Isolierung und Strukturaufklärung von Calliactin – Ein Pyrido-
acridin-Alkaloid aus der Seeanemone *Calliactis parasitica*“

Promotion

11.1999 – 01.2004 Experimentelle Arbeiten zur Dissertation bei Prof. Dr. W. Steglich (Dr. B. Steffan), Department Chemie der LMU München
„Isolierung, Strukturaufklärung und Synthese von Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-Alkaloiden aus der Seeanemone *Calliactis parasitica* (Actiniaria)“

Tätigkeiten

11.1999 – 12.2002 Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Department Chemie der LMU München (des Weiteren 01.2004 – 04.2004)
01.2003 – 12.2003 Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Thetis-IBN GmbH, Hamburg