



universität
wien

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Neue Synthesewege zu Ellipticin- und Calothrixin-
isomeren Grundkörpern“

verfasst von / submitted by

Maxine Krauss

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

Wien, 2017 / Vienna, 2017

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

A 449

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

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

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

Mitbetreut von / Co-Supervisor:

Mag. pharm. Markus Tarnai MSc

Vorwort

Die experimentellen Untersuchungen zur vorliegenden Arbeit wurden im Zeitraum Oktober 2016 bis Februar 2017 am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese der Universität Wien unter der Anleitung von ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Helmut Spreitzer durchgeführt.

Ihm gilt mein spezieller Dank nicht nur für die gute Betreuung während der Diplomarbeit, sondern auch für sein immer offenes Ohr und die Unterstützung während meines gesamten Studiums.

Ebenfalls möchte ich mich ganz besonders bei meinem Betreuer Mag. Markus Tarnai MSc für die großartige Betreuung und Hilfestellung während der Arbeit und die tolle Aufnahme in sein Forschungsteam bedanken.

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

Außerdem möchte ich mich noch bei meinen Kollegen Mag. Regina Schoba, Mag. Eva Reif und Mag. Markus Tarnai MSc für die zahlreichen gemeinsam im Labor und abseits davon verbrachten lustigen Stunden bedanken.

Abschließend gilt mein größter Dank meiner Familie, die mich immer unterstützt und motiviert, und meinen Freunden, die immer für mich da sind.

1. Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	2-1
1.1. Ellipticine und Calothrixine im Fokus der Zytostatikaforschung	5
1.1.1. Ellipticine	5
1.1.2. Calothrixine	8
1.2. Zielsetzung	10
2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	12
2.1. Aufbau eines Calothrixin-Isomers	12
2.1.1. Herstellung der Schiff'schen Base (III)	15
2.1.2. Herstellung Phenanthridin-4-ol (VII), Versuch 1	15
2.1.3. Herstellung 2-(2-Iodobenzylamino)-phenol (VI)	16
2.1.4. Herstellung Phenanthridin-4-ol (VII), Versuch 2	17
2.1.5. Herstellung Phenanthridin-1,4-dion (VIII)	19
2.1.6. Herstellung von 3- und 2-Aminophenanthridin-1,4-dion (IX und X)	21
2.1.7. Selektive Herstellung 2-Aminophenanthridin-1,4-dion (X)	22
2.1.8. Herstellung 7 <i>H</i> -indolo[2,3- <i>b</i>]phenanthridin-7,13(12 <i>H</i>)-dion	23
2.2. Aufbau eines Ellipticinchinon-Isomers	26
2.2.1. Herstellung Chinolin-5,8-dion (XIII)	28
2.2.2. Herstellung 6-Aminochinolin-5,8-dion (XIV)	29
2.2.3. Herstellung 5 <i>H</i> -Pyrido[3,2- <i>b</i>]carbazol-5,11(6 <i>H</i>)-dion (XV)	30
2.2.4. Herstellung 5 <i>H</i> -Pyrido[3,2- <i>b</i>]carbazol-5,11(6 <i>H</i>)-dion-1-oxid	36

3. EXPERIMENTELLER TEIL	37
3.1. Darstellung von 7<i>H</i>-indolo[2,3-<i>b</i>]phenanthridin-7,13(12<i>H</i>)-dion (XII)	38
3.1.1. 2(2-Iodobenzylamino)-phenol (VI) ³³	38
3.1.2. Phenanthridin-4-ol (VII) ³³	41
3.1.3. Phenanthridin-1,4-dion (VIII) ³⁴	43
3.1.4. 2-Aminophenanthridin-1,4-dion (X) ³⁵	44
3.1.5. 7 <i>H</i> -indolo[2,3- <i>b</i>]phenanthridin-7,13(12 <i>H</i>)-dion (XI) ²⁹	45
3.2. Darstellung von 5<i>H</i>-Pyrido[3,2-<i>b</i>]carbazol-5,11(6<i>H</i>)-dion	46
3.2.1. Chinolin-5,8-dion (XIII) ³⁴	46
3.2.2. 6-Aminochinolin-5,8-dion (XIV) ³⁵	47
3.3.3. 5 <i>H</i> -Pyrido[3,2- <i>b</i>]carbazol-5,11(6 <i>H</i>)-dion (XV) ²⁹	49
4. LITERATURVERZEICHNIS	51
6. ANHANG	53
6.1. Spektren	53

1. Einleitung

Bei einer Krebserkrankung kommt es zu Störungen von Wachstums- und Kontrollprozessen in der Zelle, welche zu einer unkontrollierten Teilungs- und Überlebensrate führen. Folglich bildet sich ein immer größer werdender Tumor (lat. „Schwellung“, „Wucherung“). Wächst dieser Tumor lokal und nichtinvasiv, spricht man von einem benignen, gutartigen Tumor. Wächst der Tumor hingegen invasiv, durchzieht das umliegende Gewebe und bildet neue abgegrenzte Herde (Metastasen), spricht man von einem malignen, bösartigen Tumor bzw. von Krebs.¹

2012 erkrankten 14 Millionen Menschen an Krebs. In den nächsten zwei Jahrzehnten wird ein Anstieg von 70% der Neuerkrankungen erwartet. Weiterhin gilt Krebs nach Herz-Kreislauferkrankungen als häufigste Todesursache und forderte 2015 den Tod jedes sechsten Erkrankten.² Betrachtet man diese Zahlen und bedenkt, dass mit der steigenden Lebenserwartung der Menschen auch die Zahl an Krebserkrankungen immer weiter zunehmen wird, liegt die Notwendigkeit für neue Medikamente zur Krebstherapie auf der Hand. Von den 2003 am Markt befindlichen Arzneimitteln fielen bereits fast 10% in den Bereich der Krebsbehandlung.³

Man verfügt heutzutage über eine Vielzahl von Behandlungsmethoden und je nach Art des Tumors und Zustandes des Patienten wird die geeignete Therapie gewählt. Kann der Tumor nicht durch chirurgische Entfernung bzw. Strahlentherapie allein entfernt werden, wie im Falle von streuenden Tumoren, bei Metastasierung oder wiederkehrenden bösartigen Geschwüren, kommen Zytostatika im Zuge einer Chemotherapie zum Einsatz.

Die klassischen Zytostatika führen zu Schäden in der DNA bzw. verhindern in den Zellen die DNA-Neusynthese. Ihr Einsatz führt schließlich zur Apoptose der Zelle. Der alleinige Einsatz von Zytostatika ist nur bei Hodenkarzinom, Lymphome und

unterschiedlichen Formen der Leukämie möglich. Am häufigsten und auch erfolgreichsten kommen Zytostatika nach vorangegangener Bestrahlung bzw. Operation, beispielsweise bei Mammakarzinom und Kolorektalkrebs zum Einsatz. Die Chemotherapie wird außerdem manches Mal vor dem chirurgischen Eingriff eingesetzt, um die Tumorgröße zu verringern und das chirurgische Entfernen zu erleichtern.⁴

Die zahlreichen am Markt befindlichen Chemotherapeutika können auf Grund ihrer unterschiedlichen Wirkungsmechanismen in Gruppen unterteilt werden.

Die älteste Gruppe von Zytostatika stellen alkylierende Substanzen dar. Bei der Alkylierung der DNA kommt es zur Ausbildung einer kovalenten Bindung zwischen Molekül und DNA, welche in weiterer Folge zum Strangbruch der DNA und damit zur Apoptose führt. Antimetabolite dagegen nutzen ihre strukturelle Ähnlichkeit zu den Nukleotiden von DNA und RNA, um als Bausteine erkannt und eingebaut zu werden. Schlussendlich können sie aber auf Grund fehlender funktioneller Gruppen nicht umgesetzt werden und führen somit zu Blockade und Abbruch der DNA- und RNA-Synthese. Mikrotubuli-Inhibitoren hemmen die korrekte Ausbildung des Spindelapparates und blockieren damit die Zellteilung. Interkalantien besitzen chemisch gesehen eine planare Struktur auf Grund derer sie sich zwischen die DNA-Stränge schieben und so den Zellzyklus unterbrechen können. Topoisomerase-Inhibitoren hemmen die bei der DNA-Replikation und Transkription notwendigen Enzyme Topoisomerase I und II.

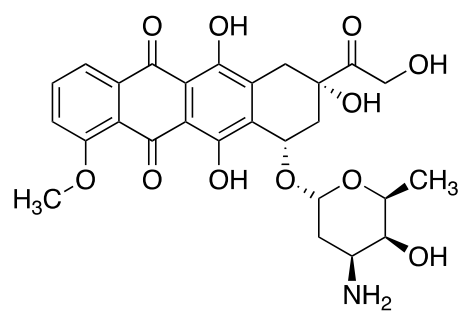
Unter den letztgenannten Zytostatikagruppen finden sich zahlreiche Naturstoffe und viele Wirkstoffe leiten sich von Naturstoffen ab. Sie wurden ursprünglich aus Pflanzen oder Mikroorganismen extrahiert und in weiterer Folge untersucht und optimiert.⁵

Paclitaxel (Taxol) ist der wohl bekannteste Wirkstoff, welcher von einer Pflanze produziert wird. Er stammt aus der Rinde der Eibe *Taxus brevifolia*. In den 1960er Jahren wurde bei einem Screening des National Cancer Institute, auf der Suche nach neuen aus der Natur stammenden Krebstherapeutika, der Inhaltsstoff zufällig entdeckt und daraufhin erstmalig extrahiert, isoliert und charakterisiert.^{6,7} In den 1980er Jahren testete man Paclitaxel in klinischen Studien und er wurde von der FDA zugelassen und schließlich auf den Markt gebracht.⁸ Paclitaxel zählt auf

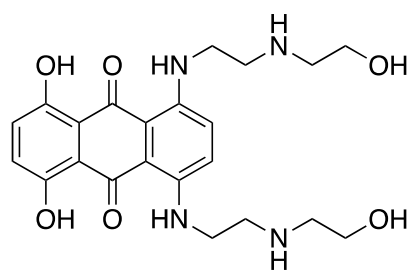
Grund seiner Wirkungsweise zu den Mikrotubuli-Inhibitoren. Ebenfalls dazu gehören die Vinca-Alkaloide Vinblastin, Vincristin, Vindesin. Sie sind natürlich vorkommende Inhaltsstoffe der Pflanze Madagaskar-Immergrün (*Vinca roseus*) und werden beispielsweise bei Leukämie und malignen Lymphomen eingesetzt.⁹

Camptothecin, ebenfalls ein Naturstoff, stammt aus dem Baum *Camptotheca acuminata*. Das pentazyklische Chinolinalkaloid wurde wie bereits Paclitaxel bei einem Screening des National Cancer Institute in den 60er Jahren entdeckt und anschließend untersucht.⁷ Auf Grund seiner Eigenschaften wird Camptothecin zu den Topoisomerase-I-Hemmstoffen gezählt und konnte in klinischen Studien seine Wirksamkeit gegen Krebszellen bestätigen. Wegen schlechter pharmakokinetischer sowie pharmakologischer Eigenschaften fand er allerdings keine Anwendung in der Krebstherapie. Erst die Weiterentwicklung des Moleküls brachte zwei erfolgreiche Wirkstoffe auf den Markt, Irinotecan und Topotecan.¹⁰

Ein Beispiel für Naturstoffe aus einem Mikroorganismus sind die Anthracycline Daunorubicin und Doxorubicin (Schema 1). Sie wurden in den 60er-Jahren aus der Streptomycetenart *Streptomyces peucetius* isoliert und charakterisiert. Eine genaue Zuordnung zu einer Zytostatikagruppe ist, wie durchaus häufig, nicht möglich. Aufgrund ihrer planaren Struktur aus vier Benzolringen können sie sich, wie die Interkalantien, in die DNA schieben und damit die DNA und RNA Synthese unterbrechen. Außerdem hemmen sie die Topoisomerase II und sind in der Lage durch ihre Chinon-Teilstruktur freie Radikale zu bilden, welche ebenfalls zu Schäden in der Zelle führen. Die beiden Substanzen sind in der Behandlung solider Tumore, sowie einiger Leukämien nicht mehr wegzudenken.¹¹ Durch anschließende chemische Optimierung der Anthracycline wurden die Analoga Epirubicin, Idarubicin und Mitoxantron (Schema 1) auf den Markt gebracht.⁴



Doxorubicin



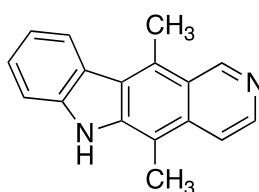
Mitoxantron

Schema 1

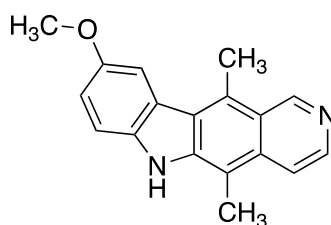
1.1. Ellipticine und Calothrixine im Fokus der Zytostatikaforschung

1.1.1. Ellipticine

Ellipticin, ebenfalls ein natürlich vorkommendes Alkaloid, wurde 1959 erstmals aus den Blättern des immergrünen Baumes *Ochrosia elliptica* Labill. extrahiert.¹² Neben Ellipticin produziert dieser Vertreter der Apocynaceae mit 9-Methoxyellipticin noch ein weiteres interessantes Alkaloid (Schema 2).



Ellipticin



9-Methoxyellipticin

Schema 2

Mit deren Entdeckung hielten die Ellipticin-Naturstoffe Einzug in die Forschung zur Krebstherapie.¹³ Durch die begrenzten Möglichkeiten einer Extraktion aus biogenem Material entstand die Notwendigkeit einer günstigen Herstellungsmöglichkeit.

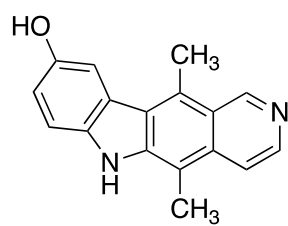
Noch im selben Jahr 1959 wurde Ellipticin schließlich von *Woodward et al.* erstmalig synthetisiert.¹⁴ Eine chemische Charakterisierung der Verbindung zeigte ein planar angeordnetes aromatisches Vierring-System und ähnelte damit den in

der Krebsforschung bereits bekannten Verbindungen Doxorubicin und Mitoxantron (Schema 1), welche zu den interkalierenden Zytostatika gezählt werden.

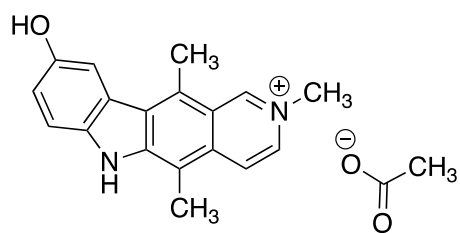
Eine darauffolgende Testung bestätigte schließlich die erwartete signifikante Antitumorwirkung. Der dafür verantwortliche Mechanismus ist nicht vollständig bekannt. Man weiß allerdings, dass die Verbindung die Doppelhelix der DNA und anderer Polynukleotiden interkaliert sowie das Enzym Topoisomerase II hemmt. Daraus resultiert ein antiproliferativer Effekt nachdem der Zellzyklus unterbrochen wurde.¹⁵

Eine Reihe von Synthesewegen wurde schließlich unternommen, um einerseits die Herstellung zu ökonomisieren, als auch die Substanz chemisch zu optimieren.¹⁶ 1967 stellten *Dalton et al.* neben Ellipticin und 9-Methoxyellipticin auch das 9-Methylellipticin erstmals in einer guten Ausbeute her.¹⁷

1970 bis 1980 folgten die ersten vorklinischen und klinischen Untersuchungen einiger Ellipticin-Derivate. Nach 9-Hydroxyellipticin wurde Elliptiniumacetat zu klinischen Studien zugelassen und konnte seine Antitumorwirkung beweisen (Schema 3). Auf Grund schwerer Nebenwirkungen wurde es allerdings später nicht zu medizinischen Zwecken eingesetzt.^{18,19}



9-Hydroxyellipticin



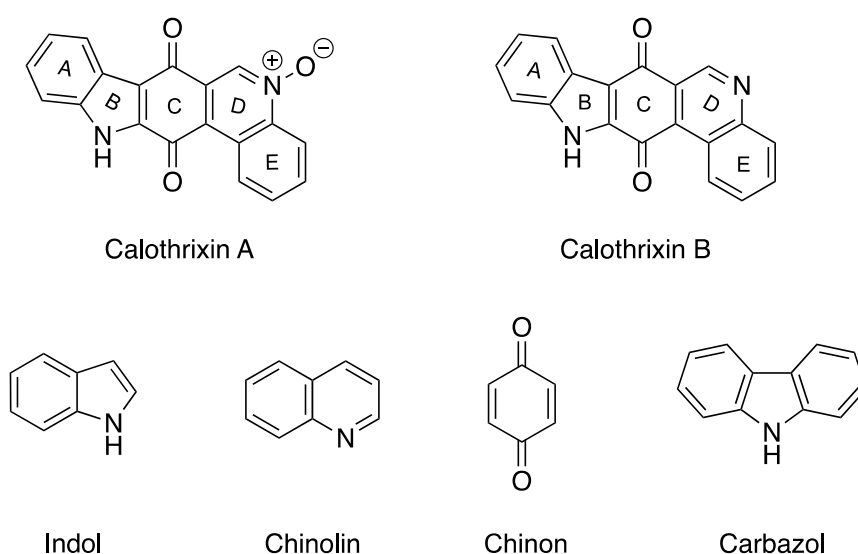
Elliptiniumacetat

Schema 3

1.1.2. Calothrixine

Die zwei Naturstoffverbindungen Calothrixin A und Calothrixin B sind pentazyklische Metabolite der Cyanobakteriengattung *Calothrix*. Sie wurden 1999 von *Rickards et al.* erstmals aus diesem Mikroorganismus extrahiert und anschließend charakterisiert.²⁰

Unter den bereits bekannten Naturstoffen in der Zytostatikaforschung stellten die Verbindungen Calothrixin A und B mit ihrem Indolo[3,2-*j*]phenanthridin-Ringsystem eine völlig neue Substanzklasse dar. Ihr Pharmakophor besteht aus Indol-, Chinon-, Chinolin- und Carbazol-Teilstrukturen. Calothrixin A unterscheidet sich lediglich durch eine Oxidation des Stickstoffes der Chinolin-Teilstruktur von Calothrixin B.²⁰ (Schema 4)



Schema 4

Wie bei allen Naturstoffen war auch hier der Wunsch nach einer ökonomischen Herstellung vorhanden. Aufgrund der komplexen fünfgliedrigen Struktur der Calothrixine (Ring A-E) folgten zahlreiche Versuche zur Totsynthese in Form von teilweise vielstufigen und komplizierten Prozessen.²¹

Im Jahr 2000 wurden die Calothrixine erstmals totsynthetisch mittels ortho-Lithierung von *Kelly et al.* synthetisiert.²² Zwei Jahre später gelang *Bernardo et al.*

mittels Friedel-Crafts-Acylierung die Vollsynthese.²³ 2006 stellten *Bennasar et al.* auf eine neuartige Weise mittels radikal-vermittelter, homolytischer Acylierung Calothrixin B erfolgreich her.²⁴

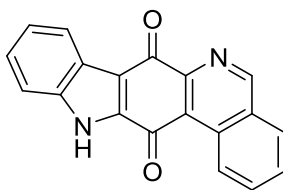
Bei allen drei letztgenannten Synthesewegen, stellte die Anellierung von Ring C den finalen Schritt dar. Bei der siebenstufigen Synthese von *Xu et al.* hingegen kam es im letzten Schritt zur Anellierung von Ring B.²⁵

Untersuchungen zur Wirksamkeit der Calothrixine haben gezeigt, dass sie sowohl das Zellwachstum Chloroquin-resistenter Malariastämme (*Plasmodium falciparum*) als auch humaner HeLa-Zellen in bereits nanomolaren Konzentrationen hemmen. Der für den vorhandenen Antitumor-Effekt verantwortliche Mechanismus war vorerst nicht bekannt. Auf Grund der strukturellen Ähnlichkeit zu dem am Markt befindlichen Topoisomerase I-Hemmstoff Camptothecin wurden bald in diese Richtung Untersuchungen unternommen. *Khan et al.* konnte schließlich die Vermutung einer Topoisomerase I-Hemmung bestätigen.²⁶ Weiters lässt der planare Grundkörper eine Interkalation der DNA-Basenpaare vermuten.²⁷

1.2. Zielsetzung

Am Department für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, Abteilung für Arzneistoffsynthese, werden neue Synthesewege zur Veränderung und Optimierung der Grundstruktur von Ellipticin und Calothrixin untersucht und einige vielversprechende Derivate an diversen Krebszelllinien auf deren Aktivität getestet. Das Ziel ist eine vollständige Substanzbibliothek aller möglichen Ellipticin- und Calothrixin-Derivate zu erhalten, um eine systematische Verbesserung der Antitumorstoffwirkung auszutesten.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war zunächst das noch fehlende Calothrixin-Isomer 7*H*-indolo[2,3-*b*]phenanthridin-7,13(12*H*)-dion, in Folge als Isocalothrixin B bezeichnet, herzustellen (Schema 5).



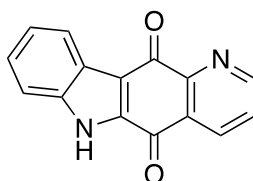
7*H*-indolo[2,3-*b*]phenanthridin-7,13(12*H*)-dion

Schema 5

Den Anstoß zu dem gewählten Syntheseweg lieferte die Publikation von *Guo et al.*²⁸ aus dem Jahr 2016. Die Autoren beschrieben einen neuen Zugang zu Calothrixin A und B, daher sollte diese Syntheseroute für das vorliegende Isomer von Calothrixin B angewendet werden. Leider konnte im letzten Schritt der Anellierung jedoch kein Erfolg der Synthese erzielt werden.

Da sich die Zielstruktur des Calothrixin-Isomers in der vorliegenden Arbeit lediglich durch einen Benzolring am distalen Ende von der Klasse der Ellipticine unterscheidet, ergab sich die Überlegung denselben Syntheseweg von *Guo et al.*²⁸ auch für die tetrazyklische Substanz 5*H*-Pyrido[3,2-*b*]carbazol-5,11(6*H*)-dion (Schema 6) anzuwenden.

Ein weiterer Grund dafür war, dass bereits im Rahmen einer Dissertation von *Nagel*²⁹ sämtliche Ellipticin-Derivate mit veränderter Stickstoff-Position hergestellt und getestet wurden, darunter das Ellipticin-Isomer 5*H*-Pyrido[3,2-*b*]carbazol-5,11(6*H*)-dion²⁹ (Schema 6), welches eine hohe Aktivität zeigte. Da der bisherige Syntheseweg aufwendig war, sollte im Zuge der vorliegenden Arbeit ein neuer ökonomischer und zeitsparender Syntheseweg etabliert werden.



5*H*-Pyrido[3,2-*b*]carbazol-5,11(6*H*)-dion

Schema 6

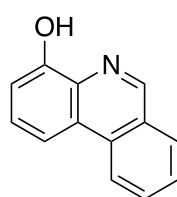
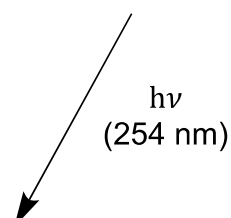
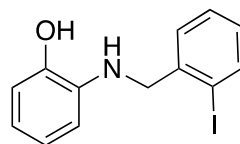
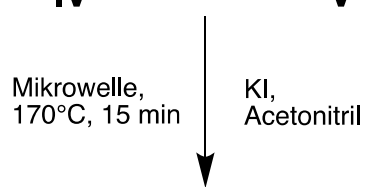
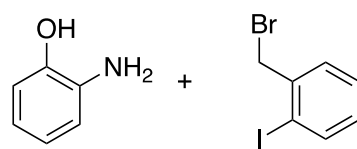
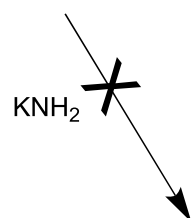
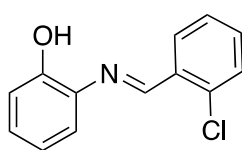
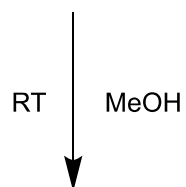
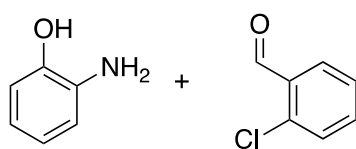
2. Eigene Untersuchungen

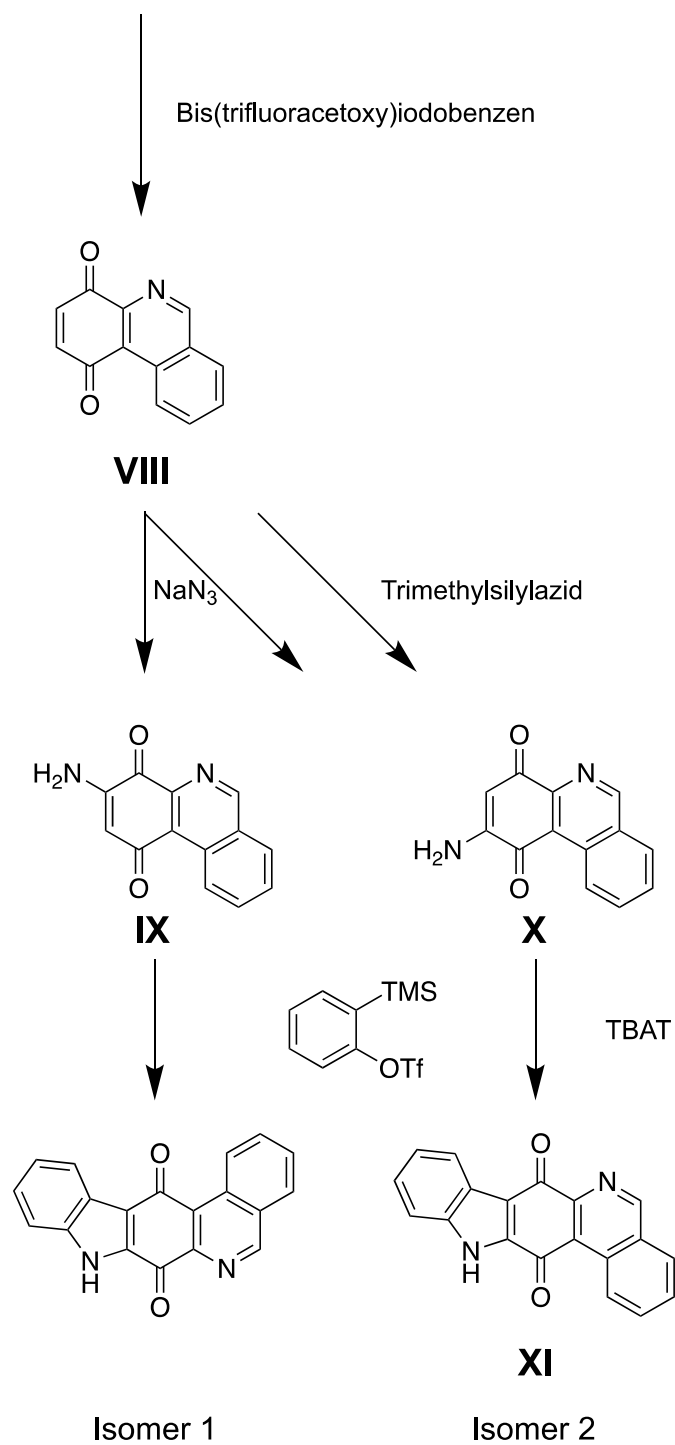
2.1. Aufbau eines Calothrixin-Isomers

Der Aufbau der ersten Zielverbindung im Zuge dieser Diplomarbeit erfolgte in fünf Syntheseschritten.

Zunächst sollte über die Herstellung einer Schiff'schen Base mit anschließender Zyklisierung, Oxidierung und letztlich Anellierung die Substanz zugänglich gemacht werden. Da jedoch beim Zyklisierungsschritt kein Erfolg festgestellt werden konnte, wurde nach einem anderem Syntheseweg gesucht.

Schließlich stellten 2-Aminophenol und 2-Iodobenzylbromid die Ausgangsverbindungen dar. Nach Herstellung eines photoaktiven Zwischenprodukts wurde dieses im Photoreaktor zu Phenathridin-4-ol zyklisiert und in weiteren Schritten oxidiert, aminiert und schließlich anelliert um zum gewünschten Produkt zu gelangen (Schema 7).

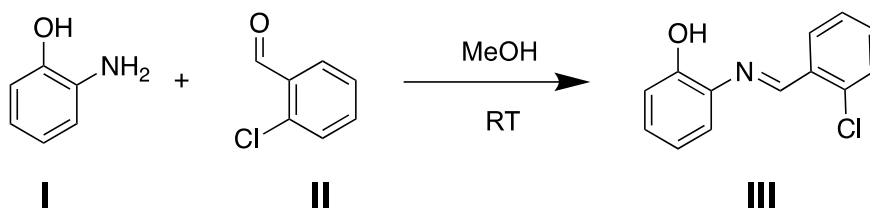




Schema 7

2.1.1. Herstellung der Schiff'schen Base (III)

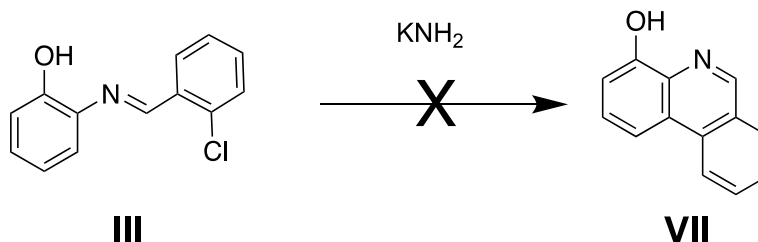
Gemäß der Vorschrift von *Fakhraian et al.*³⁰ wurde im ersten Syntheseschritt aus den kommerziell erhältlichen Ausgangsverbindungen Anilin (I) und Chlorbenzaldehyd (II) die Schiff'sche Base (III) hergestellt (Schema 8). Das Produkt konnte nach Umkristallisation in Form von gelben Kristallen gewonnen werden.



Schema 8

2.1.2. Herstellung Phenanthridin-4-ol (VII), Versuch 1

Im nächsten Schritt sollte die zuvor hergestellte Schiff'sche Base (III) nach *Kessar et al.*³¹ unter Verwendung der starken Base Kaliumamid zum Ringschluss gebracht werden (Schema 9). Leider konnte auf diesem Weg die für den weiteren Verlauf notwendige Substanz Phenanthridin-4-ol (VII) nicht hergestellt werden.



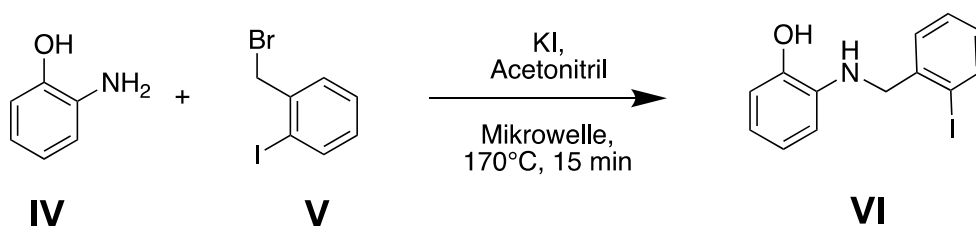
Schema 9

Nachdem der bisher beschriebene Weg nicht zum gewünschten Produkt geführt hatte, wurde eine alternative Route versucht.

2.1.3. Herstellung 2-(2-Iodobenzylamino)-phenol (VI)

Aus den Ausgangsverbindungen Anilin (IV) und 2-Iodobenzylbromid (V), welche kommerziell erworben werden konnten, wurde gemäß *Linsenmeier et al.*³² die für die weiteren Syntheseschritte notwendige Substanz 2-(2-Iodobenzylamino)-phenol (VII) in Form einer N-Alkylierung hergestellt. Als Katalysator wurde Kaliumiodid zugegeben, Acetonitril diente als Lösungsmittel (Schema 10).

Es wurde zunächst der Versuchsaufbau gemäß der Literatur in einer Mikrowelle erprobt. Um einen größeren Ansatz realisieren zu können wurde später eine konventionelle Rückflussapparatur verwendet.



Schema 10

Bei Versuchsaufbau 1 kam eine Mikrowelle zum Einsatz, in der das Reaktionsgemisch bei 170°C für 15 min erhitzt wurde. Versuchsaufbau 2 bestand aus einem gewöhnlichen Dreihalskolben mit aufgesetztem Rückflusskühler und Ölbad. Wiederum wurde das Reaktionsgemisch auf 170° aufgeheizt und hierbei 30 min lang erhitzt.

Nach jeweiliger Beendigung der Reaktion wurde das Produkt mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet.

Da das Produkt nicht vollständig rein war, musste säulenchromatographisch gereinigt werden. Es konnte dennoch eine gute Ausbeute erzielt werden.

Spektroskopische Befunde:

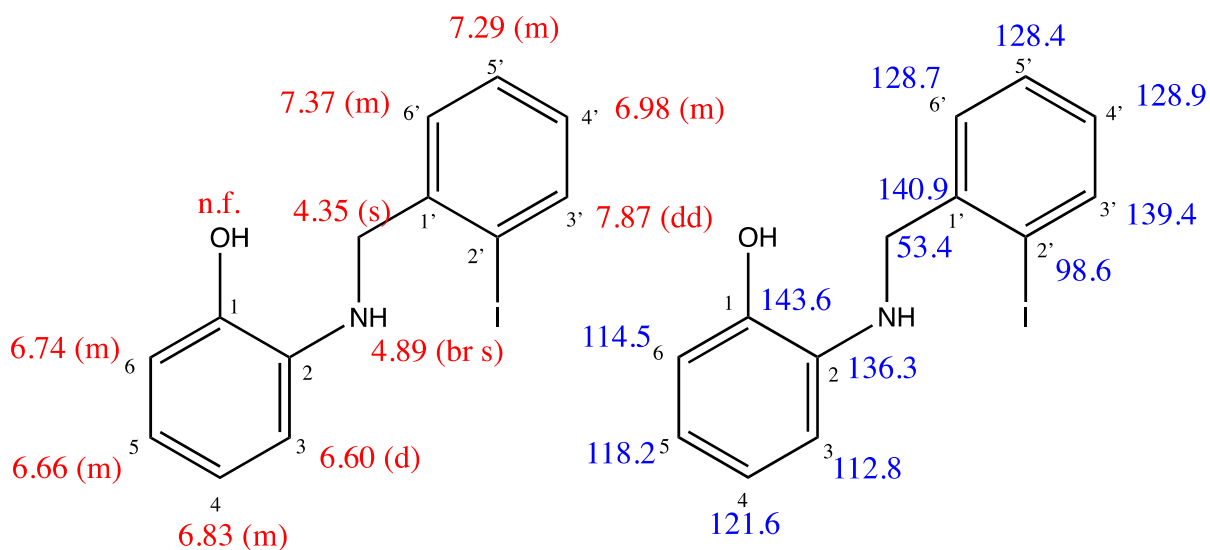
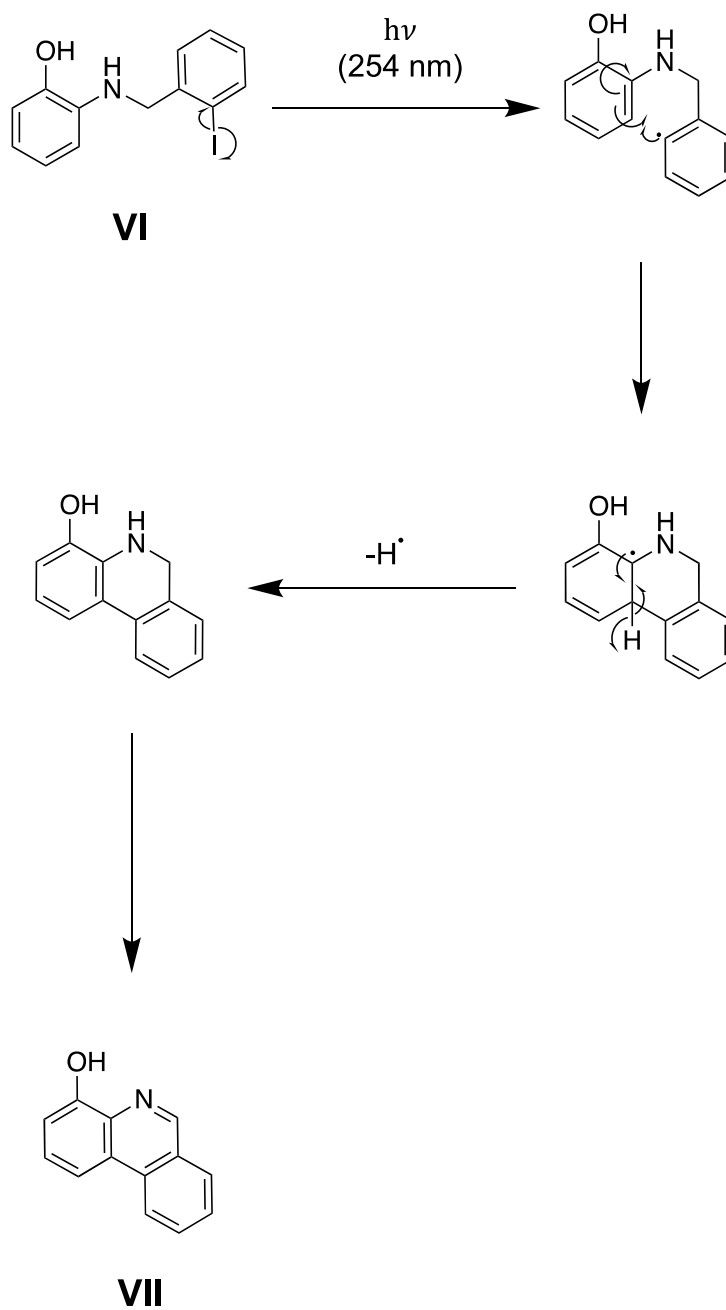


Abbildung 3: Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -Signale (in ppm für 2-(2-Iodobenzylamino)-phenol)

2.1.4. Herstellung Phenanthridin-4-ol (VII), Versuch 2

Das somit hergestellte photoreaktive Produkt (VI) zyklisierte im Laufe der Photolyse nach *Linsenmeier et al.*³² unter einem $\text{S}_{\text{RN}}1$ Single Elektronen Transfer (SET) zu der gewünschten Substanz Phenanthridin-4-ol (Schema 11). Für diese Reaktion wurde ein spezieller UV 254nm Photoreaktor erworben.



Schema 11

Nach zwei Stunden rühren im Photoreaktor und anschließender säulen- chromatographischer Reinigung konnte das Produkt (VII) in Form von braunen Kristallen erhalten werden.

Spektroskopische Befunde:

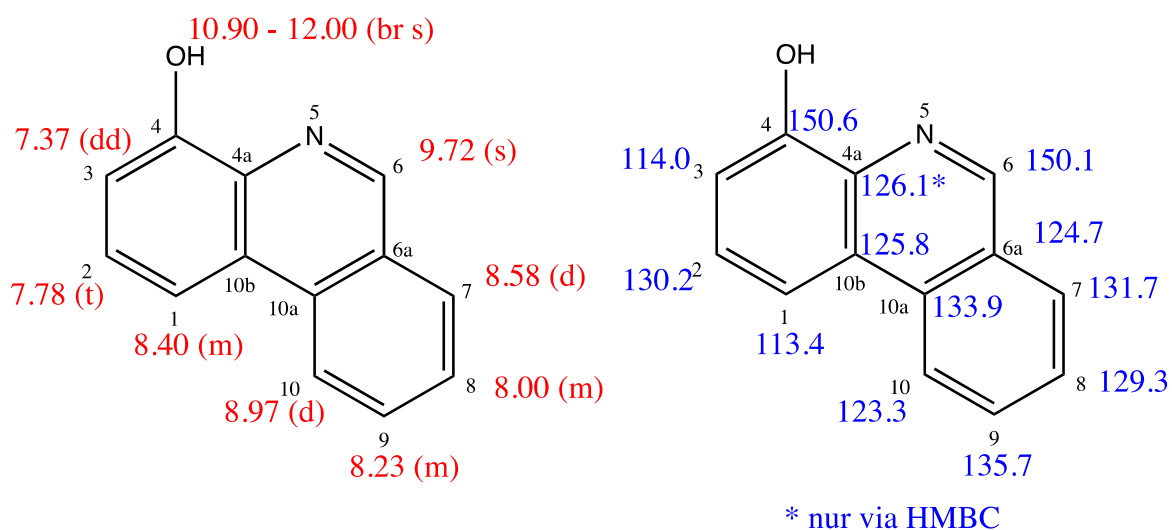
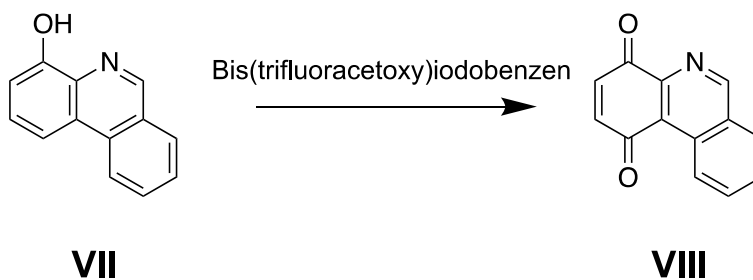


Abbildung 4: Zuordnung der ¹H- und ¹³C-Signale (in ppm für Phenanthridin-4-ol)

2.1.5. Herstellung Phenanthridin-1,4-dion (VIII)

Phenanthridin-4-ol stellte die Ausgangsverbindung dar und wurde nach *Barret et al.*³³ oxidiert. Bis(trifluoracetoxy)iodobenzen wurde als Oxidationsmittel eingesetzt und reagierte als hypervalentes Iod, welches in einem Zwischenschritt zu einer nukleophilen Addition an die Hydroxygruppe des Phenanthridin-4-ol führte (Schema 12).



Schema 12

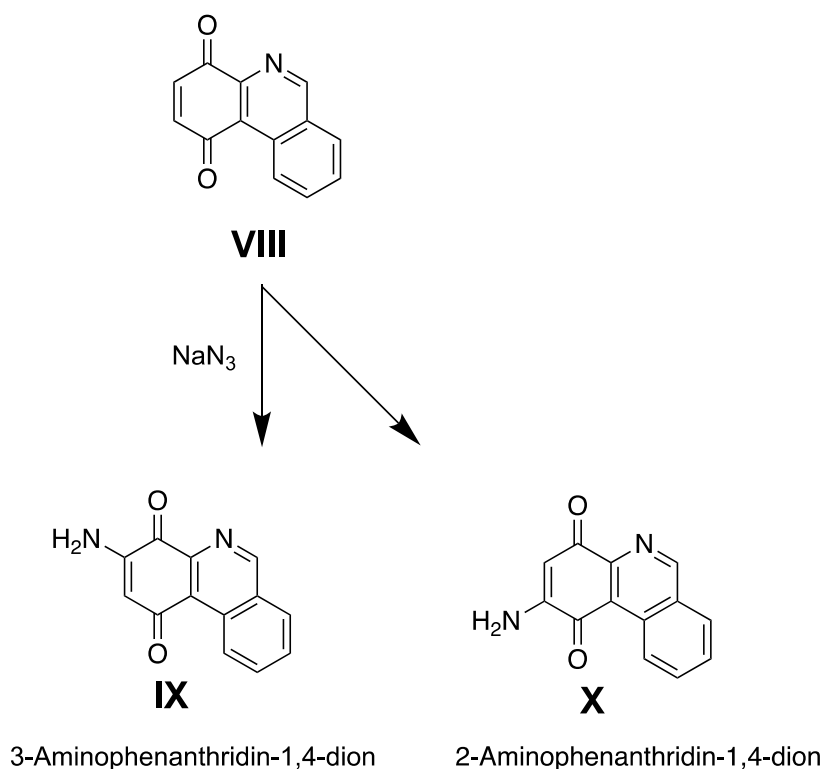
Nach Beendigung der Reaktion und anschließender Extraktion mit Dichlormethan konnte eine Verunreinigung festgestellt werden. Diese Verunreinigung wurde näher untersucht und ließe auf ein bei der Reaktion entstandenes Dimer des eigentlichen Produktes schließen. Die Bildung dieses Dimers könnte eventuell durch eine zu lange Reaktionszeit begünstigt worden sein oder das eingesetzte Oxidationsmittel Bis(trifluoracetoxy)iodobenzol war in diesem Fall zu aggressiv. Das Produkt wurde trotz dieser Verunreinigung für den weiteren Syntheseschritt eingesetzt.

Spektroskopische Befunde:

Ein Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten mit den Daten des entsprechenden Zweiring-Derivats (XIII) lieferte eine eindeutige Bestätigung der vermuteten Struktur.

2.1.6. Herstellung von 3- und 2-Aminophenanthridin-1,4-dion (IX und X)

Zunächst war das Ziel beide Aminophenanthridin-1,4-dion-Strukturisomere in einem Syntheseschritt gleichzeitig herzustellen, um nach anschließender Auftrennung beide gewünschten Calothrixin-Isomere zugänglich zu machen. Nach *Marcos et al.*³⁴ wurde daher mit Natriumazid als Reagens an der Doppelbindung von Phenanthridin-1,4-dion (VIII) eine Aminogruppe eingeführt. Mangels Selektivität wurde wie in der Literatur beschrieben eine Mischung der beiden Isomere im Verhältnis 1:3 erhalten (Schema 13).

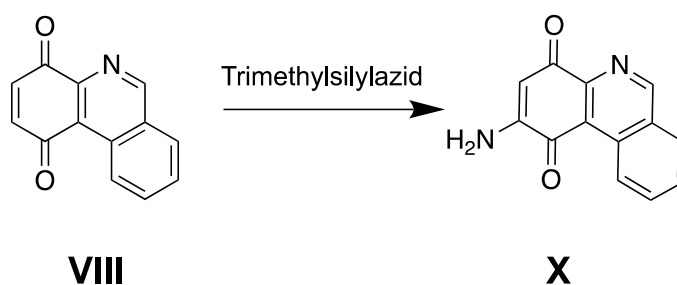


Schema 13

Da sich die beiden Substanzen jedoch nicht voneinander trennen ließen, wurde auf die Aminierungsreaktion zurückgegriffen wie unter 2.1.5. beschrieben, um nur ein Strukturisomer selektiv zu erhalten.

2.1.7. Selektive Herstellung 2-Aminophenanthridin-1,4-dion (X)

Phenanthridin-1,4-dion wurde gemäß *Marcos et al.*³⁴ mit Trimethylsilylazid versetzt um 2-Aminophenanthridin-1,4-dion zu erhalten (Schema 14).



Schema 14

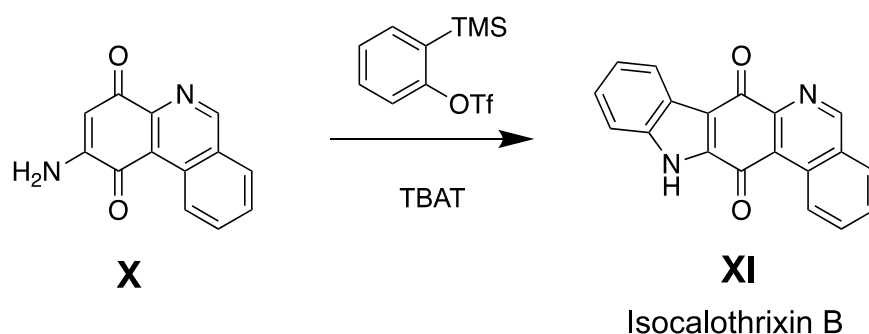
Das gewünschte Produkt konnte säulenchromatographisch gereinigt und in relativ guter Ausbeute gewonnen werden.

Spektroskopische Daten:

Ein Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten mit den Daten des entsprechenden Zweiring-Derivats (XIV) lieferte eine eindeutige Bestätigung der vermuteten Struktur.

2.1.8. Herstellung 7*H*-indolo[2,3-*b*]phenanthridin-7,13(12*H*)-dion

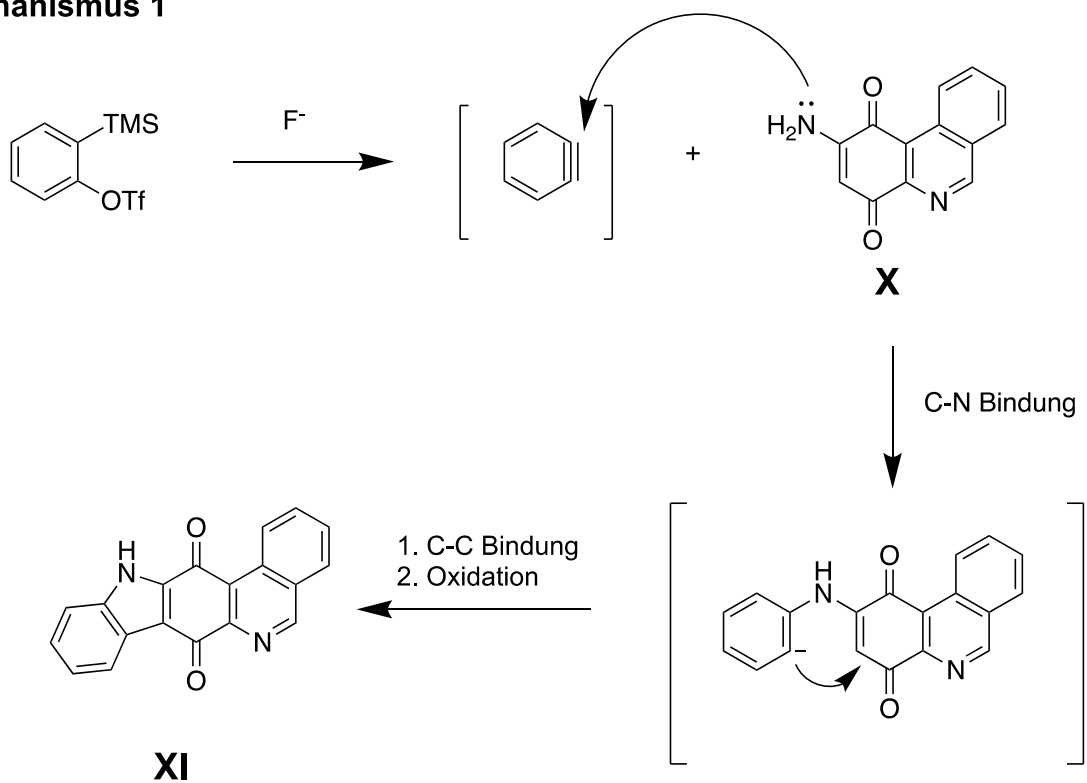
Nach Herstellung von 2-Aminophenanthridin-1,4-dion wurde der finale Schritt gemäß der Vorschrift von *Guo et al.*²⁸ durchgeführt. Als Reagens diente 2-(Trimethylsilyl)phenyl-trifluoromethansulfonat, welches nach erfolgter Reaktion Ring A und B darstellen sollte. Über die nachfolgend geschilderten möglichen Mechanismen sollte es zur Anellierung und damit zur Herstellung von Isocalothrixin B kommen (Schema 15,16).



Schema 15

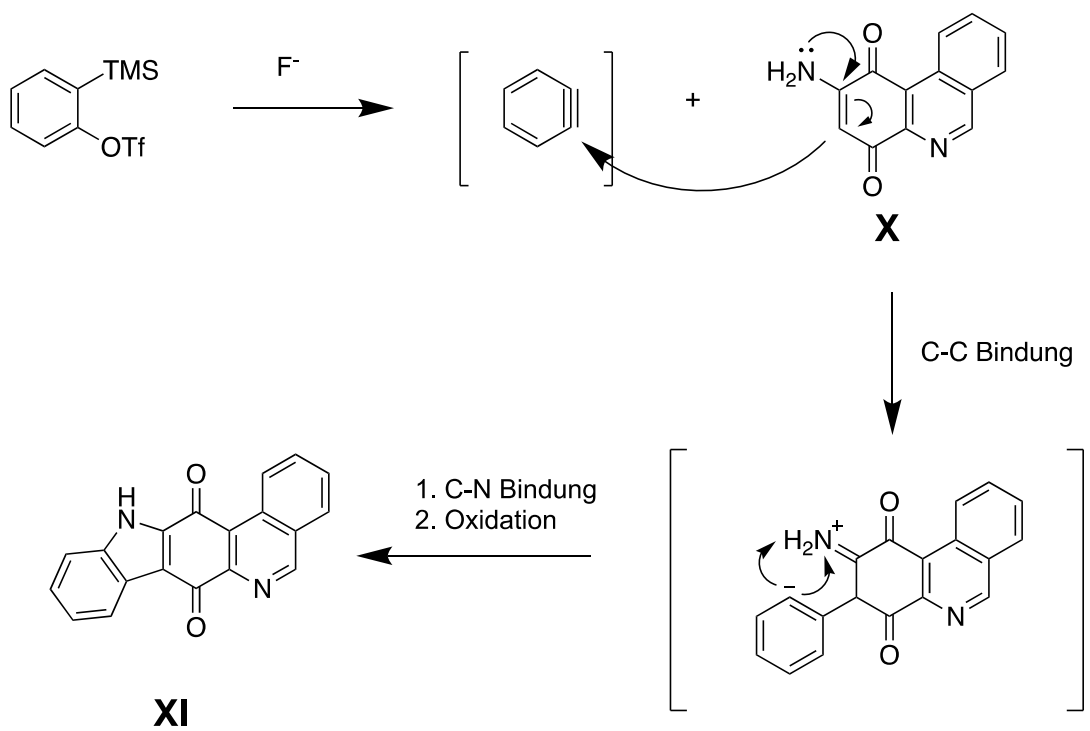
Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurden verschiedene Fraktionen mittels NMR- und massenspektroskopischen Untersuchungen auf ihre Identität hin überprüft. Dabei konnte die gewünschte Substanz leider nicht identifiziert werden.

Mechanismus 1



Isocalothrixin B

Mechanismus 2



Isocalothrixin B

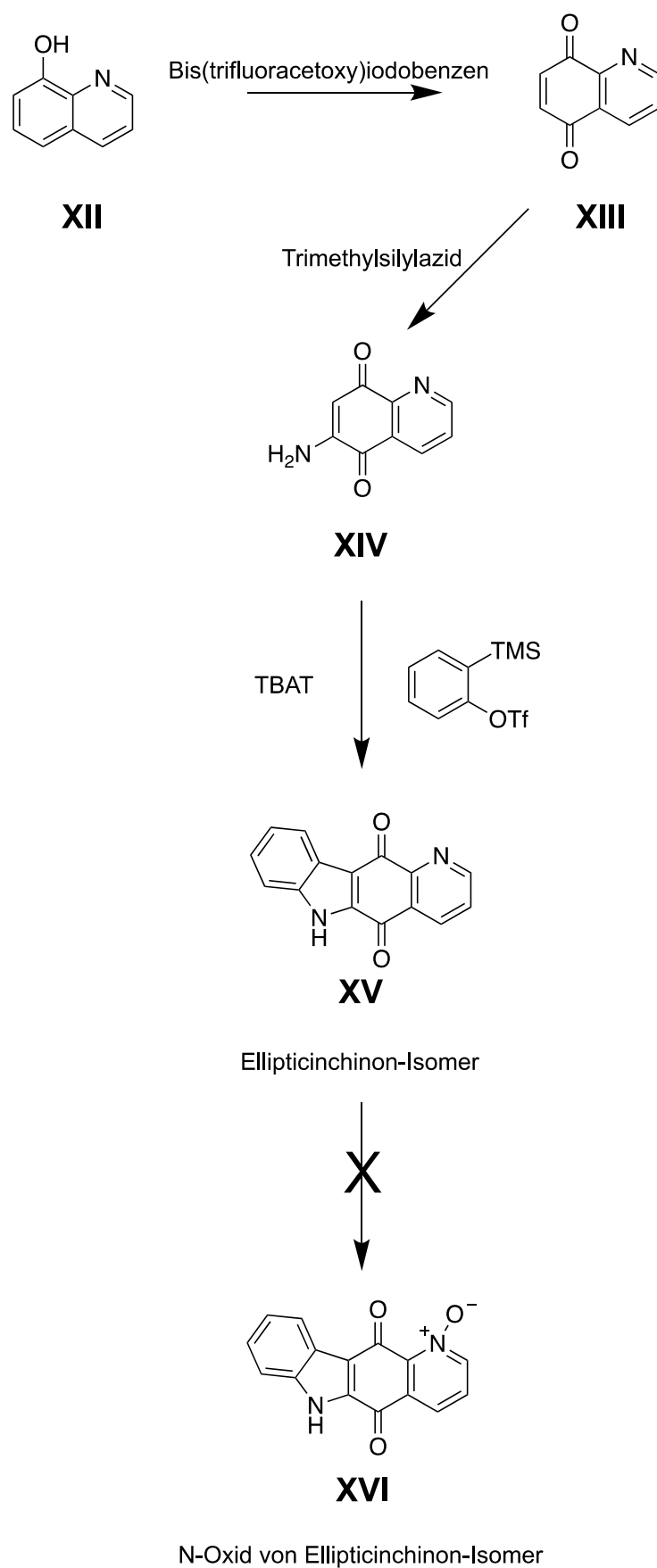
Schema 16

Im ersten möglichen Mechanismus reagiert 2-Aminophenanthridinon als Nukleophil und greift das aus 2-(Trimethylsilyl)phenyl-trifluoromethansulfonat in einem Zwischenschritt spontan gebildete Arin an. Unter Bildung einer C-N Bindung kommt es im Übergangszustand zum Anion, welches durch eine Michael-Addition zu einer C-C Bindung führt und schließlich zum gewünschten Pentazyklus spontan oxidiert (Schema 16).

Im zweitmöglichen Mechanismus reagiert von 2-Aminophenanthridinon das Kohlenstoff-C der Enamin-Teilstruktur als Nukleophil und greift den Arin-Ring an. Es kommt zur Bildung einer C-C Bindung und eines Zwitterions als Intermediat. Das Arin-Carbanion greift den elektronenarmen Stickstoff an, welcher als Elektrophil reagiert und eine C-N Bindung ausbildet. Durch spontane Formation eines aromatischen Systems wird die Fünfring-Zielstruktur gebildet (Schema 16).

2.2. Aufbau eines Ellipticinchinon-Isomers

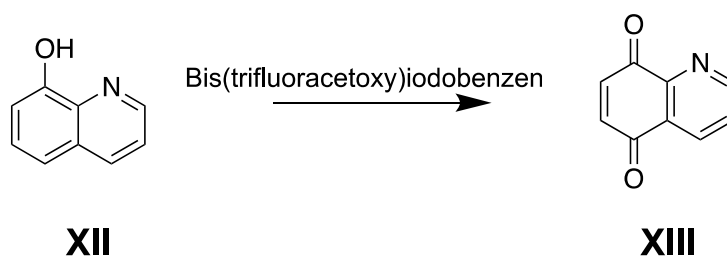
Der Aufbau der zweiten Zielverbindung im Zuge dieser Diplomarbeit erfolgte in drei raschen und einfachen Syntheseschritten. Die Ausgangsverbindung stellte das 8-Hydroxychinolin dar, welches im weiteren oxidiert, aminiert und anelliert wurde, um zum gewünschten Produkt zu gelangen (Schema 17).



Schema 17

2.2.1. Herstellung Chinolin-5,8-dion (XIII)

Die Verbindung 8-Hydroxychinolin (XII) konnte kommerziell erworben werden und diente als Ausgangsverbindung der ersten Synthese-Reihe. 8-Hydroxychinolin wurde in diesem ersten Schritt nach BARRET *et al.* zu einer Chinonteilstruktur (XIII) oxidiert. Das Reagens Bis(trifluoracetoxy)iodobenzen diente als hypervalentes Iod und führte in einem Zwischenschritt zu einer nukleophilen Addition an die Hydroxygruppe des 8-Hydroxychinolins (Schema 18).



Schema 18

Die Reinigung des nicht ganz sauberen Produktes wurde mittels Umkristallisation versucht. Nachdem sich das Produkt weder in Ethylacetat, noch in Ethylacetat + 10% Methanol gelöst hatte, wurde säulenchromatographisch gereinigt. Jedoch konnte auch bei diesem Versuch kein Erfolg erzielt werden, da das Produkt nicht mehr aus der Säule extrahiert werden konnte.

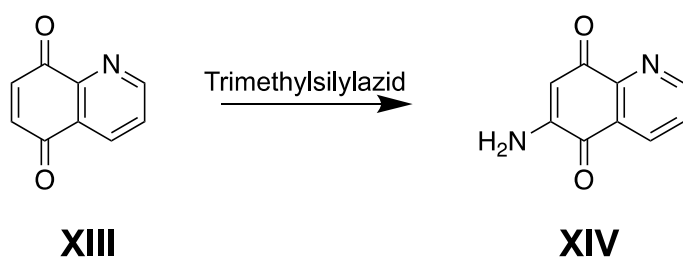
Für die weiteren Syntheseschritte wurde daher das Rohprodukt eingesetzt, auch wenn dieses nicht völlig rein war.

Spektroskopische Befunde:

Ein Vergleich mit den NMR-spektroskopischen Daten der Literatur bestätigte die vermutete Struktur.

2.2.2. Herstellung 6-Aminochinolin-5,8-dion (XIV)

Im nächsten Schritte wurde gemäß MARCOS *et al.*³⁴ an Position 6 des Chinolin-5,8-dion (XIII) eine Aminogruppe eingeführt. Diese Aminierung erfolgte mit dem Reagens Trimethylsilylazid (Schema 19).



Schema 19

Das gewünschte Produkt (XIV) konnte säulenchromatographisch gereinigt und in relativ guter Ausbeute gewonnen werden.

Spektroskopische Befunde:

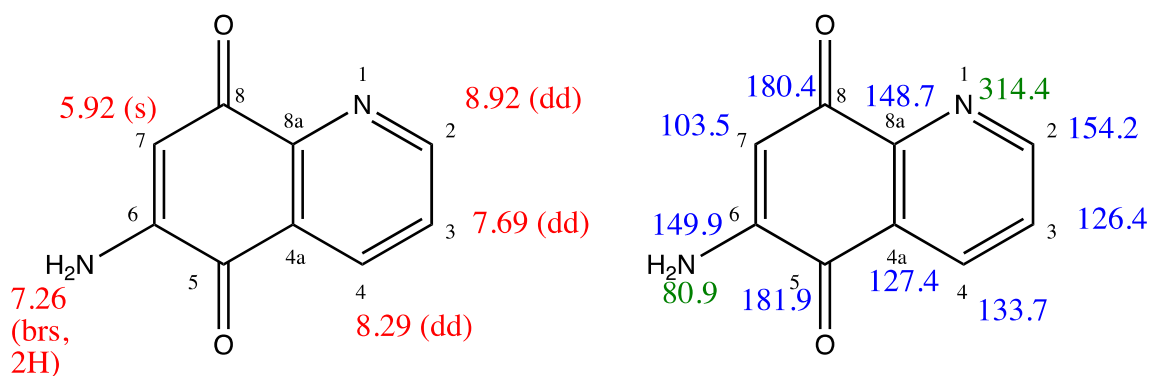
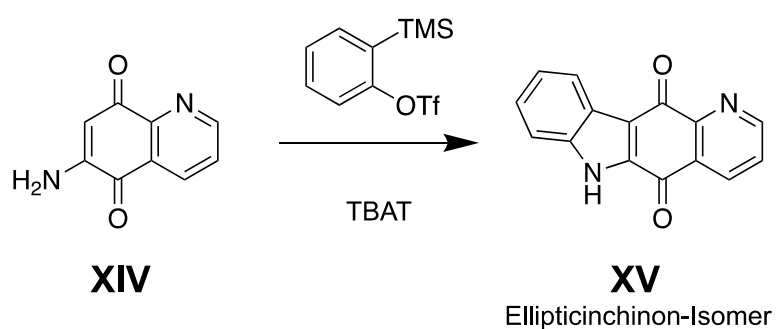


Abbildung 1: Zuordnung der ¹H- und ¹³C-Signale (in ppm für 6-Aminochinolin-5,8-dion)

2.2.3. Herstellung 5*H*-Pyrido[3,2-*b*]carbazol-5,11(6*H*)-dion (XV)

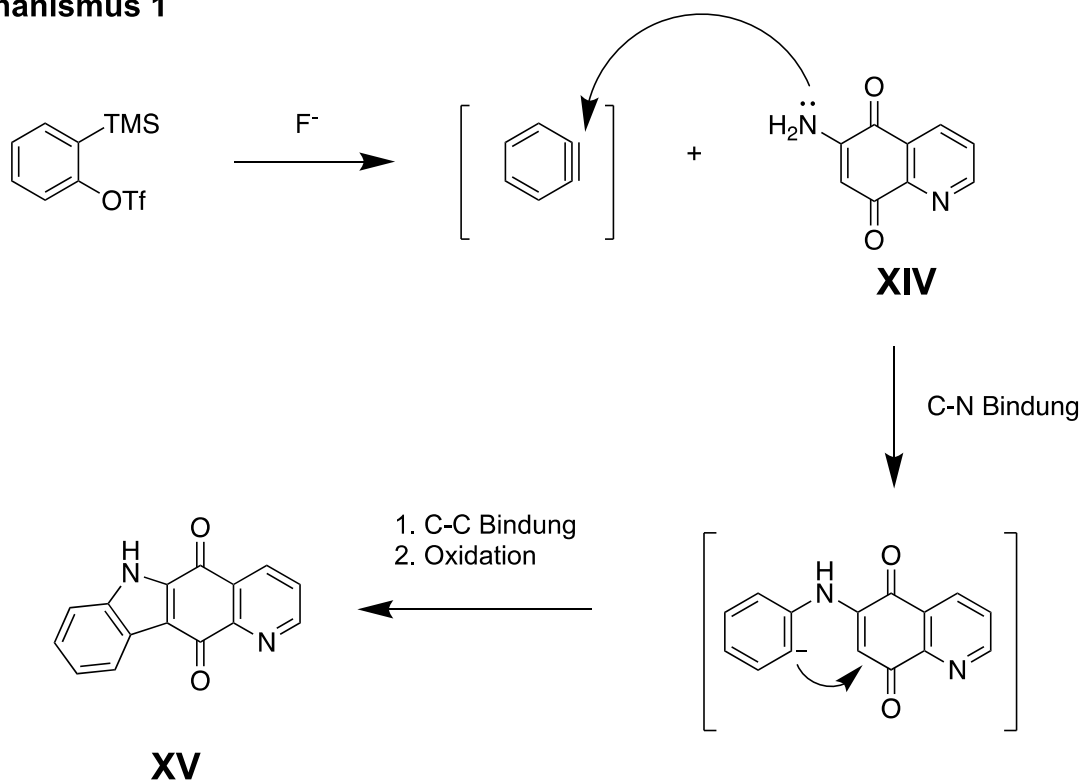
Die Struktur 6-Aminochinolin-5,8-dion (XIV) bildete den Baustein für den letzten Syntheseschritt. Durch eine Zyклоaddition eines Arins in Form von TMS-Phenyltriflat an 6-Aminochinolin-5,8-dion gemäß *Guo et al.*²⁸ gelangte man zur Zielstruktur des Ellipticinchinon-Isomers (Schema 20).



Schema 20

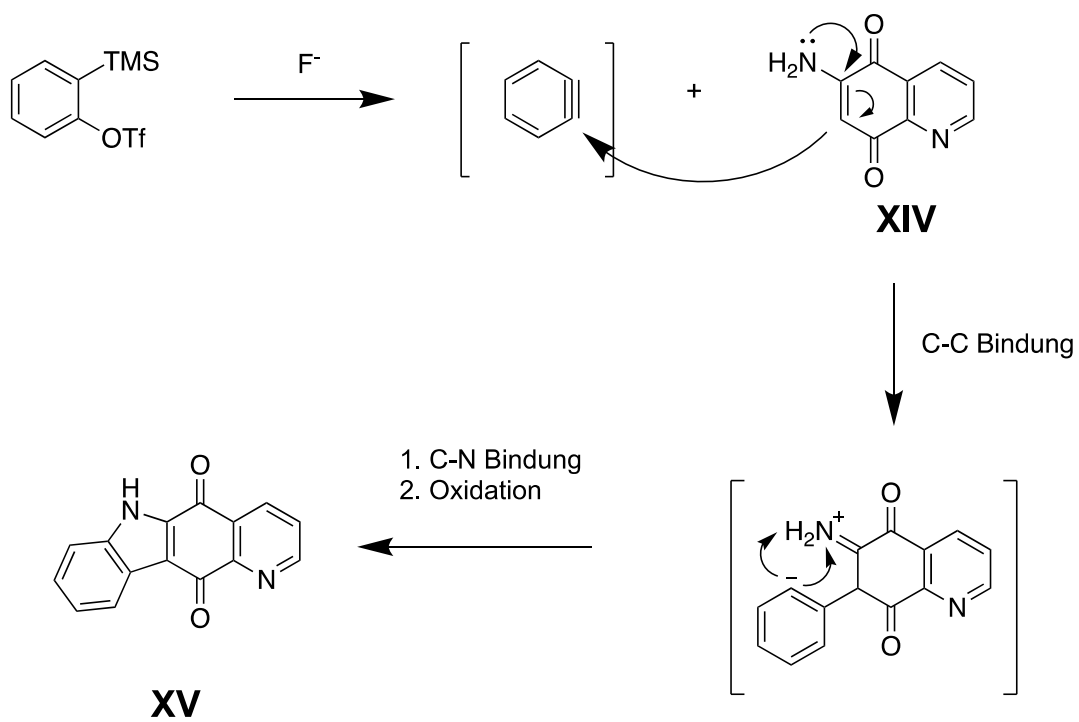
Der Strukturbildung liegen zwei mögliche Mechanismen zu Grunde (Schema 21). Die beiden Mechanismen wurden bereits unter 2.1.6. näher beschrieben.

Mechanismus 1



Ellipticinchinon-Isomer

Mechanismus 2



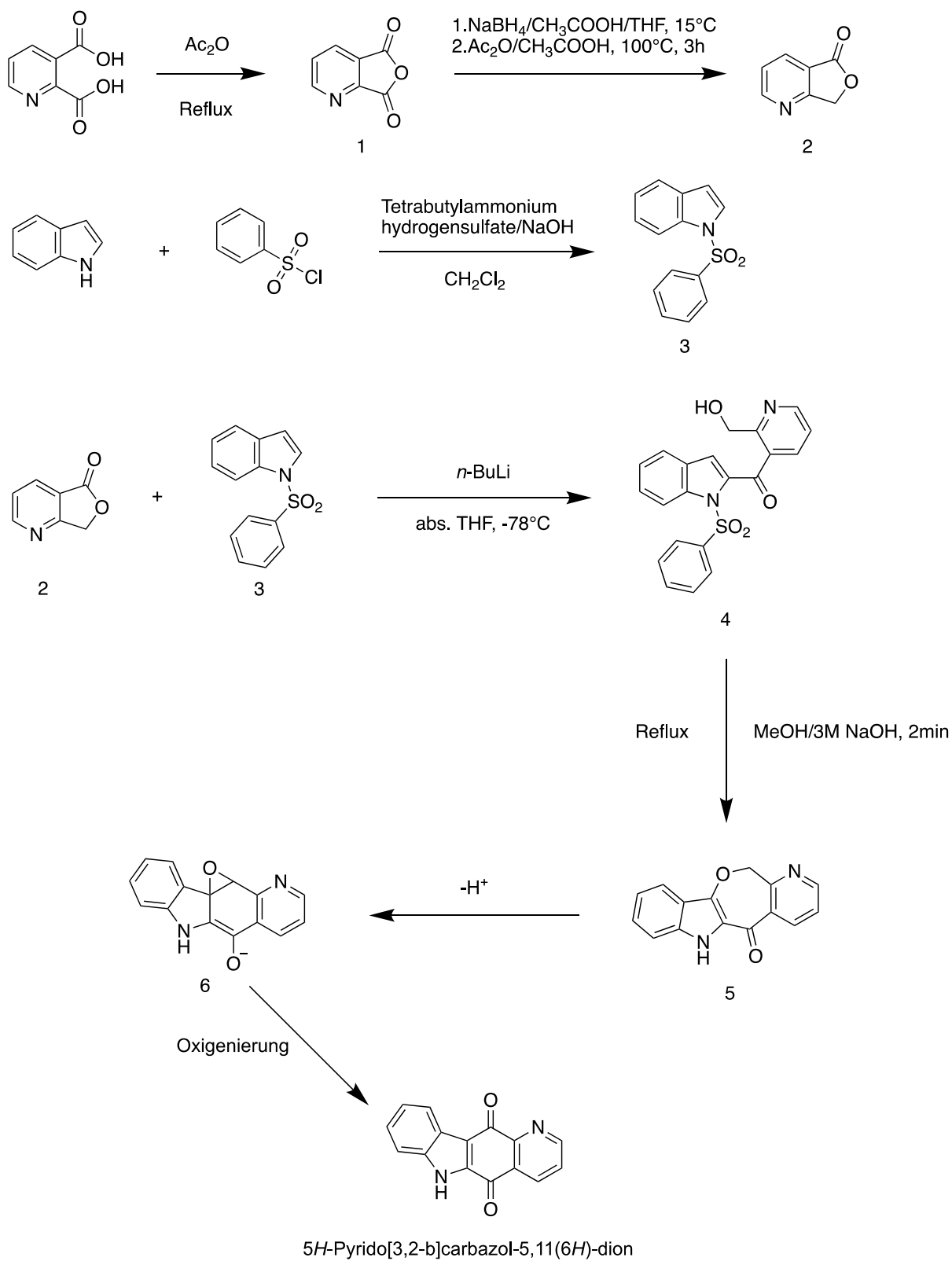
Ellipticinchinon-Isomer

Schema 21

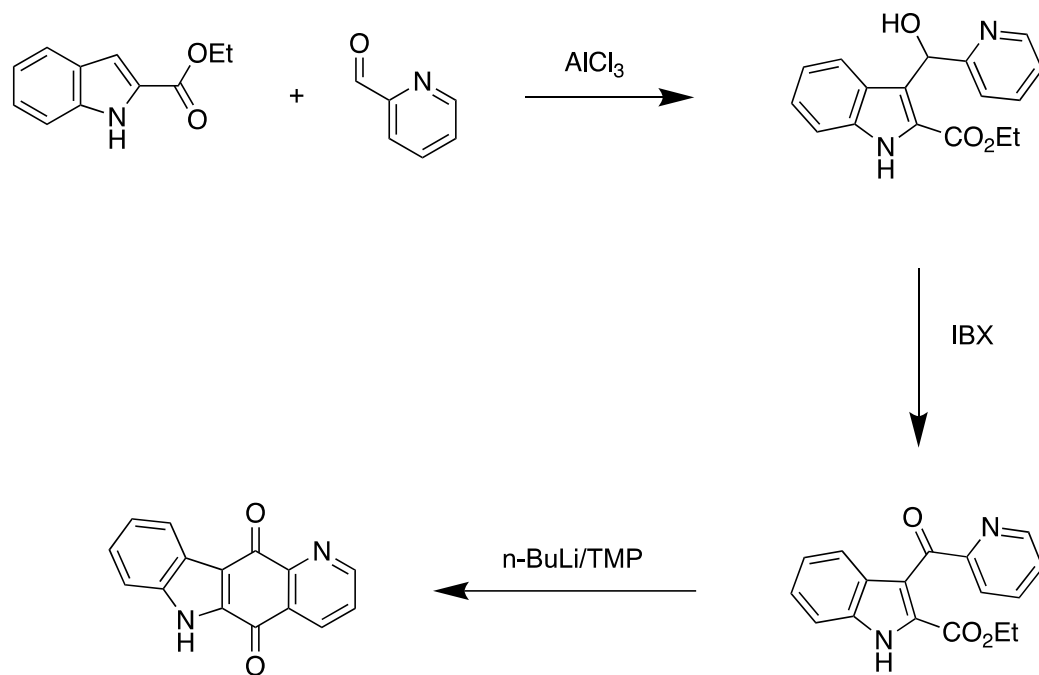
Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde durch den Vergleich mit der von *Nagel*²⁹ in einem anderen Syntheseweg hergestellten Substanz der Erfolg der Synthese festgestellt.

Das Produkt konnte allerdings nur mit 10% Ausbeute synthetisiert werden und wies auch nach der Reinigung eine leichte Verunreinigung auf. Da der gesamte Syntheseweg jedoch nur aus drei relativ kurzen Syntheseschritten bestand hat, ist der Vorteil dieser Herstellung durchaus erkennbar.

Vergleichsweise waren die Synthesewege aus der Dissertation von *Nagel* (Schema 22) aufwendiger oder führten anhand der Publikation von *Ramkumar et al.* (Schema 23) zu geringer Ausbeute.^{29,35} Der Synthesezugang von *Nagel* führt nach einer Vorlage von *Ashcroft et al.* ausgehend von Chinolinsäure in sieben Reaktionsschritten zu dem gewünschten Ellipticinchinon-Isomer. Die Strategie von *Ramkumar et al.* führt in drei Schritten über eine intramolekulare Metallierungsreaktion zum finalen Ringschluss. Im Rahmen einer Diplomarbeit am Department für Pharm. Chemie wurde diese Vorschrift am vorliegenden Ellipticinchinon-Isomer erfolgreich erprobt, die in der Publikation angegebenen Ausbeuten schienen allerdings unerreichbar hoch gegriffen.



Schema 22 – Nagel²⁹



5H-Pyrido[3,2-b]carbazol-5,11(6H)-dione

Schema 23 – Ramkumar et al.³⁵

Spektroskopische Befunde:

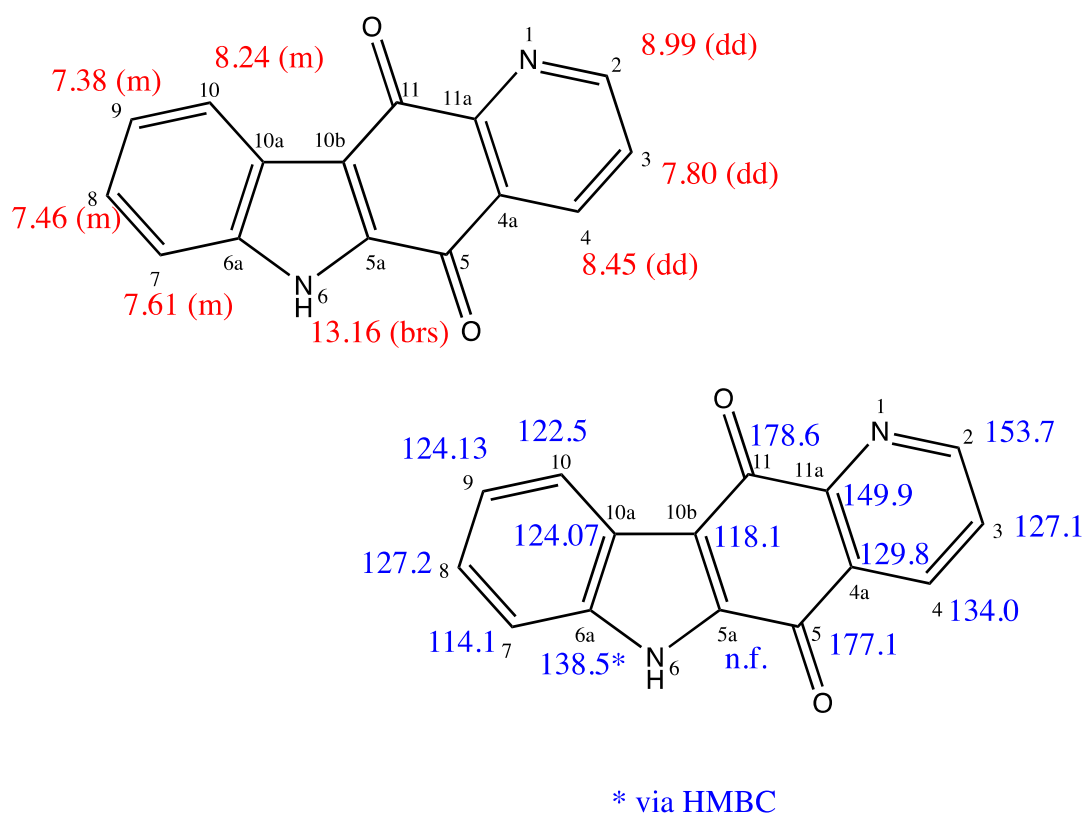
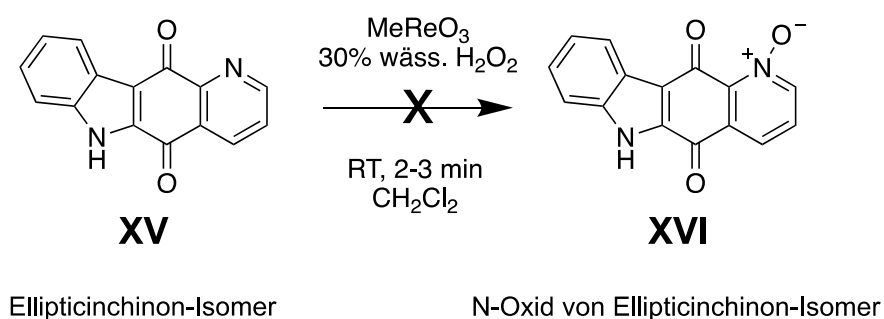


Abbildung 2: Zuordnung der ¹H- und ¹³C-Signale (in ppm für 5H-Pyrido[3,2-b]carbazol-5,11(6H)-dion)

2.2.4. Herstellung 5*H*-Pyrido[3,2-*b*]carbazol-5,11(6*H*)-dion-1-oxid

Um eine N-Oxidierung des Ellipticinchinon-Isomers zu erhalten, wurde gemäß der Arbeitsvorschriften von *Copéret et al.*³⁶ verfahren (Schema 24). Als Reagens dienten Rheniumoxid und 30% wäss. Wasserstoffperoxid. Laut Arbeitsvorschrift hätte sich das gewünschte N-Oxid bereits nach wenigen Minuten bilden sollen. Eine dünnschichtchromatographische Analyse zeigte allerdings, dass das Ausgangsprodukt unverändert geblieben war. Möglicherweise war die eingesetzte Menge von ca. 20 mg ein nicht ausreichend großer Ansatz gewesen.



Schema 24

3. Experimenteller Teil

Chemikalien

Bezugsquellen: Sigma Aldrich (www.sigma-aldrich.com), Acros Organics (www.acros.com), Alfa Aesar (www.alfa.com), TCI Chemicals (www.tcichemicals.com) und Activate Scientific (www.shop.activate-scientific.com).

Analysen

¹H- und ¹³C-NMR Spektren: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren wurden mit einem Bruker Avance 400-Spektrometer bei 293 K (400.23 MHz für ¹H, 100.65 MHz für ¹³C, 40.56 MHz für ¹⁵N) aufgenommen. Interne Standards: Nichtdeuterierte Rückstände von Lösungsmittel wurden Bezug nehmend auf TMS (Tetramethylsilan) herangezogen: CDCl₃: 7.26 ppm für ¹H- und 77.00 ppm für ¹³C-Spektren; DMSO-d₆: 2.49 ppm für ¹H- und 39.5 ppm für ¹³C-Spektren.

Hochauflösende MS-Spektren: HRESIMS-Spektren wurden mit einem Bruker maXis HD Qq-TOF-Massenspektrometer aufgenommen. Die Proben in MeOH (1-100 µg/ml) gelöst wurden mit einer Spritzenpumpe direkt in die ESI-Quelle mit einer Flussrate von 3 µl/min infundiert.

Chromatographie

Dünnschichtchromatographie: Merck TLC Silica Gel 60 F254 DC-Alufolien, 0.2 mm x 20 cm x 20 cm; Merck Aluminiumoxid neutral 60 F254, 0.2 mm x 20 cm x 20 cm

Präparative Dünnschichtchromatographie

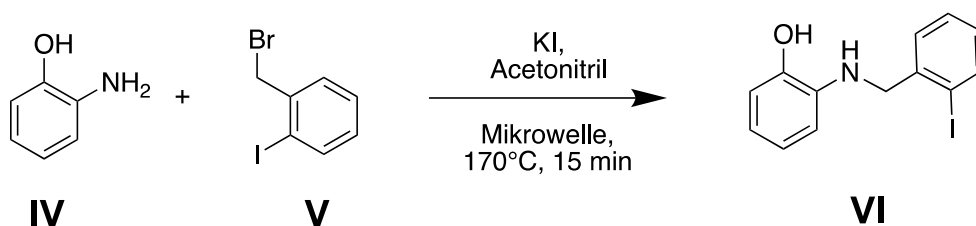
Merck PSC-Platten Säulenchromatographie: Merck Kieselgel 60 F254 (70-230 mesh ASTM, Nr. 1.07734)

Mitteldrucksäule

Biotage Isolera® Prime. Es wurden Säulenkartuschen des Typs SNAP KP- Sil in den Größen 10 g, 25 g, und 50 g verwendet.

3.1. Darstellung von 7*H*-indolo[2,3-*b*]phenanthridin-7,13(12*H*)-dion (XII)

3.1.1. 2(2-Iodobenzylamino)-phenol (VI)³²



Versuchsaufbau 1

In einer für die Mikrowelle geeigneten Epruvette werden 298.0 mg (1.0 mmol) 2-Iodobenzylbromid mit 327.5 mg (3.0 mmol) 2-Aminophenol, sowie 16.0 mg (0.1 mmol) Kaliumiodid und 3.0 ml Acetonitril versetzt. Man stellt die Epruvette anschließend in die Mikrowelle und erhitzt auf 170°C bei 200 W für 15 min. Danach wird das Reaktionsgefäß auf Raumtemperatur abgekühlt. Man verdünnt die Lösung mit 20 ml Dichlormethan, wäscht die organische Phase zunächst mit 20 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und danach mit 20 ml gesättigter NaCl-Lösung. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend abfiltriert. Man engt die organische Phase unter vermindertem Druck ein und reinigt anschließend säulenchromatographisch.

Versuchsaufbau 2

Alle Glasgeräte werden im Trockenschrank ausgeheizt und heiß zusammengesetzt.

In einem 50 ml Dreihalskolben versetzt man 2.980 g (10.0 mmol) 2-Iodobenzylbromid mit 3.275 g (30.0 mmol) 2-Aminophenol sowie 160.0 mg (1.0 mmol) Kaliumiodid und löst in 30.0 ml Dimethylformamid. Unter Argonatmosphäre wird die Lösung unter Rückfluss bei 170°C für 30 min gerührt.

Anschließend kühlt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur ab und verdünnt mit 20 ml CH₂Cl₂. Man wäscht die organische Phase mit 20 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und weiter mit 20 ml gesättigter NaCl-Lösung. Anschließend wird die wässrige Phase noch zweimal mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, um kein Produkt zu verlieren.

Zuletzt wird die gesammelte organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Danach wird abfiltriert und bei vermindertem Druck eingeeengt. Man zieht das Gemisch auf Kieselgel auf und reinigt mit Hilfe der Mitteldrucksäule. Die Rohprodukt (VI) enthaltenden Fraktionen werden eingeeengt. Das Rohprodukt (VI) ist gelblich und dunkelt rasch nach. Es sollte im Tiefkühler aufbewahrt werden, um keinen Abbau zu bewirken.

Ausbeute für Versuchsaufbau 2: 2.20 g (22.6 %, Lit.³²: 68%), gelbe Kristalle

Schmelzpunkt: 85°C

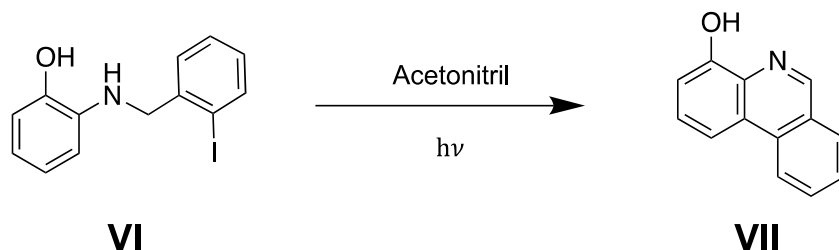
DC-Kontrolle: Kieselgel 60, FM Ethylacetat/Hexan 1:4; R_f = 0,8

Charakterisierung:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (dd, H-3', 1H), 6.98 (m, H-4', 1H), 7.29 (m, H-5', 1H), 7.37 (m, H-6', 1H), 4.35 (s, H-N-C, 2H), 4.89 (brs, H-N), n.f. (H-1), 6.60 (d, H-3, 1H), 6.83 (m, H-4, 1H), 6.66 (m, H-5, 1H), 6.74 (m, H-6, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 140.9 (C-1'), 98.6 (C-2'), 139.4 (C-3'), 128.9 (C-4'), 128.4 (C-5'), 128.7 (C-6'), 53.4 (C-N), 143.6 (C-1), 136.3 (C-2), 112.8 (C-3), 121.6 (C-4), 118.2 (C-5), 114.5 (C-6).

3.1.2. Phenanthridin-4-ol (VII)³²



2.586 mg (7.954 mmol) 2(2-Iodobenzylamino)-phenol werden in 500 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und über einen Trichter in die Glasapparatur des UV 254 nm Photoreaktors gefüllt. Man schaltet den Reaktor ein und lässt die Lösung für etwa 2 h rühren, bis das Ausgangsprodukt fast vollständig verschwunden ist, eine längere Laufzeit hat sich als ungünstig erwiesen. Für die laufende dünnschicht-chromatographische Kontrolle des Reaktionsverlaufs verwendet man ein Fließmittelgemisch aus Ethylacetat und Hexan. Das Produkt besitzt einen R_f-Wert von ca. 0.7 auf der DC-Platte. Unter UV 366 leuchtet der Spot neongelb.

Anschließend wird unter vermindertem Druck am Rotavapor eingeeengt und danach auf Kieselgel aufgezogen, um säulenchromatographisch zu reinigen.

Ausbeute: 0.780 g (50%, Lit.³²: 90%), rote Kristalle

Schmelzpunkt: 180°C

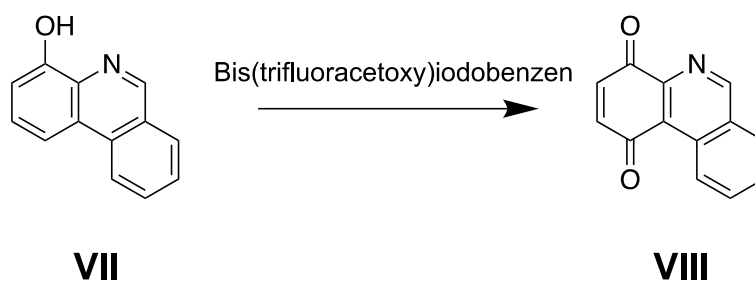
DC-Kontrolle: Kieselgel 60, FM Ethylacetat/Hexan 1:4, R_f = 0.7

Charakterisierung:

^1H NMR (400 MHz, DMSO – d_6): δ 8.40 (m, H-1, 1H), 7.78 (t, H-2, 1H), 7.37 (dd, H-3, 1H), 10.90 – 12.00 (br s, H-4, 1H), 9.72 (s, H-6, 1H), 8.58 (d, H-7, 1H), 8.00 (m, H-8, 1H), 8.23 (m, H-9, 1H), 8.97 (d, H-10, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO – d_6): δ 113.4 (C-1), 130.2 (C-2), 114.0 (C-3), 150.6 (C-4), 126.1 (C-4a), 150.1 (C-6), 124.7 (C-6a), 131.7 (C-7), 129.3 (C-8), 135.7 (C-9), 123.3 (C-10), 133.9 (C-10a), 125.8 (C-10b).

3.1.3. Phenanthridin-1,4-dion (VIII)³³

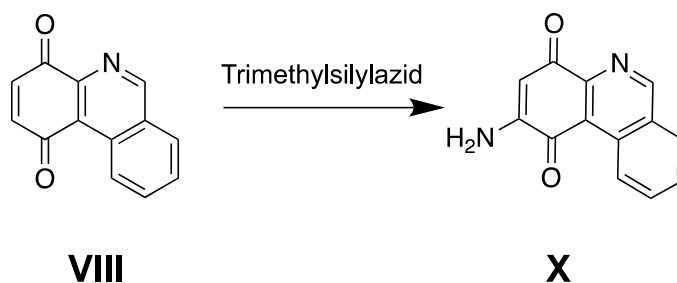


1.06 g (2.46 mmol) Bis(trifluoroacetoxy)iodobenzol werden in 12 ml Acetonitril aufgenommen, sodass sich eine hellgelbe Lösung bildet. Anschließend fügt man 6 ml Wasser hinzu und kühlt die Lösung mit Hilfe eines Eisbads auf 0°C ab. Dabei bildet sich ein Niederschlag. Danach werden 0.24 g (1.23 mmol) Phenanthridin-4-ol portionsweise zugegeben, wobei sich die Lösung dunkelbraun färbt. Diese Mischung rührt bei Raumtemperatur für 3 Stunden, der Reaktionsverlauf wird mittels Dünnschichtchromatographie laufend beobachtet. Wenn das Ausgangsmaterial verschwunden ist, stoppt man die Reaktion durch Zugabe von Wasser und dampft das Acetonitril bei vermindertem Druck ab. Anschließend wird die Wasserphase 3 mal mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und bei vermindertem Druck am Rotavapor eingeeengt, um das saubere Produkt (VIII) zu erhalten.

Ausbeute: 0.5 g (20%, Lit.³³: 60%), braune Kristalle

DC-Monitoring: Kieselgel 60, FM Ethylacetat/Ligroin 4:1; R_f = 0,4

3.1.4. 2-Aminophenanthridin-1,4-dion (X)³⁴

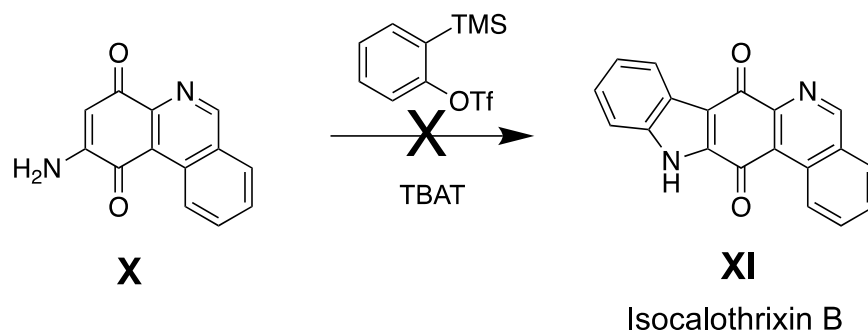


100.3 mg (0.48 mmol) Phenanthridin-1,4-dion werden in 10 ml DMF gelöst. Zu dieser Lösung tropft man 0.1 ml (0.53 mmol) Trimethylsilylazid zu. Dabei bildet sich eine hellrote Lösung. Man lässt nun über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Die nun dunkelrote Lösung wird mit Wasser gequenchet, bei vermindertem Druck eingedampft und anschließend auf Kieselgel aufgezogen. Man reinigt säulenchromatographisch und erhält das Produkt (XI) als rote Kristalle.

Ausbeute: 65.0 mg (60%, Lit.³⁴: 85%), rote Kristalle

DC-Kontrolle: FM Ethylacetat/10% TEA

3.1.5. 7*H*-indolo[2,3-*b*]phenanthridin-7,13(12*H*)-dion (XI)²⁸



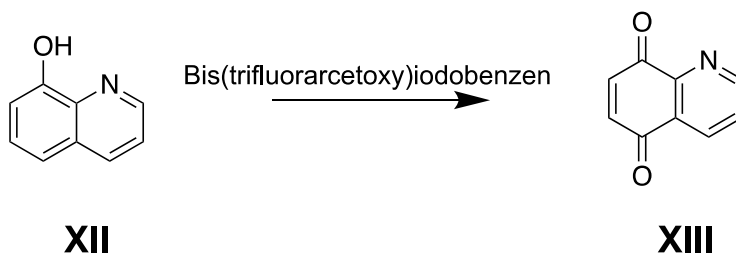
65.0 mg (0,29 mmol) 2-Aminophenanthridin-1,4-dion (X) werden zunächst in einem 250 ml Rundkolben im Trockenschrank bei 150°C getrocknet. Anschließend fügt man 501.3 mg (0.929 mmol) Tetrabutylammonium-difluortriphenylsilikat hinzu und löst beide Substanzen in wasserfreiem THF. Zu dieser Lösung werden noch 0.113 ml (0.464 mmol) 2-(Trimethylsilyl)phenyl-trifluormethansulfonat zugetropft. Die Lösung rührt unter Argonatmosphäre für 6 h bei Raumtemperatur.

Die Reaktion wird mit Wasser gestoppt. Danach engt man unter vermindertem Druck ein, nimmt die eingeeengte Substanz in wenigen ml CH₂Cl₂ und MeOH auf und zieht auf Kieselgel auf. Mit Hilfe der Mitteldrucksäule (FM Ethylacetat/Methanol 9 + 1, 10% TEA) wird das Produkt gereinigt und anschließend aus Ethylacetat umkristallisiert.

Das gewünschte Produkt (XI) kann nicht nachgewiesen werden.

3.2. Darstellung von 5*H*-Pyrido[3,2-*b*]carbazol-5,11(6*H*)-dion

3.2.1. Chinolin-5,8-dion (XIII)³³



5.16 g (12 mmol) Bis(trifluoroacetoxy)iodobenzol (EQ 2) werden in 12 ml Acetonitril gelöst bis eine hellgelbe Lösung entsteht. Hinzu fügt man 6 ml Wasser, wobei die Lösung klar wird. Anschließend wird auf 0°C abgekühlt, dabei bildet sich ein Niederschlag. Man fügt nun portionsweise 0.87 g (6 mmol) 8-Hydroxychinolin (EQ 1) zu und beobachtet eine kontinuierliche Braunfärbung der Lösung. Die Mischung rührt bei Raumtemperatur für 3 Stunden.

Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser gestoppt. Der Rückstand wird vorzugsweise nicht abgenutscht, um möglichst kein Produkt zu verlieren. Das Acetonitril dampft man bei vermindertem Druck ab. Anschließend wird die Wasserphase dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und danach eingedampft.

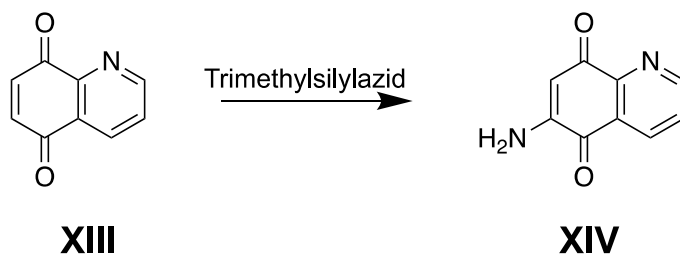
Da eine Reinigung weder mit Hilfe der Mitteldrucksäule, noch durch Umkristallisation möglich ist, wird das erhaltene Rohprodukt (XIII) direkt für die nächste Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 0.7 g (73%, Lit³³ 89%), braune Kristalle

Schmelzpunkt: 105°C

DC-Kontrolle: Kieselgel 60, Fließmittel Ethylacetat/Ligroin 4:1; R_f = 0.4

3.2.2. 6-Aminochinolin-5,8-dion (XIV)³⁴



240.0 mg (1.51 mmol) Chinolin-5,8-dion (XIII) werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst, die Lösung färbt sich orange. Anschließend werden 192.9 mg (1.67 mmol) Trimethylsilylazid zugetropft, die Lösung färbt sich daraufhin braun. Man lässt sie über Nacht bei Raumtemperatur für 15 h rühren.

Am nächsten Tag wird die Reaktion mit Wasser gestoppt und bei vermindertem Druck eingeeengt. Anschließend zieht man auf Kieselgel auf und reinigt säulenchromatographisch (Kieselgel mit Ethylacetat + 1% TEA gesättigt, Fließmittel Ethylacetat + 1% TEA). Die Fraktionen mit dem Produkt (XIV) werden eingeeengt und man erhält rote Kristalle.

Ausbeute: 175 mg (66%, Lit³⁴ 85 %), rote Kristalle

Schmelzpunkt: 260°C

DC-Monitoring: Kieselgel 60 mit Ethylacetat + 1% Triethylamin gesättigt, Fließmittel Ethylacetat; R_f = 0,1; gelber Spot; Ausgangsprodukt ist verschwunden;

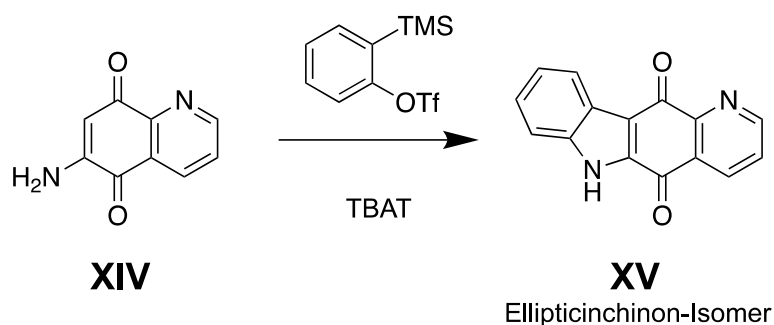
Charakterisierung:

^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.92 (dd, H-2, 1H), 7.69 (dd, H-3, 1H), 8.29 (dd, H-4, 1H), 7.26 (brs, H-6, 2H), 5.92 (s, H-7, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO): δ 154.2 (C-2), 126.4 (C-3), 133.7 (C-4), 127.4 (C-4a), 181.9 (C-5), 149.9 (C-6), 103.5 (C-7), 180.4 (C-8), 148.7 (C-8a).

^{15}N NMR (40 MHz, DMSO): δ 314.4 (N-1), 80.9 (N-6).

3.3.3. 5*H*-Pyrido[3,2-*b*]carbazol-5,11(6*H*)-dion (XV)²⁸



139.3 mg (0,8 mmol) 6-Aminochinolin-5,8-dion (XIV) werden zunächst in einem 250 ml Rundkolben im Trockenschrank bei 150°C getrocknet. Die Substanz färbt sich etwas dunkler, bleibt aber stabil. Anschließend fügt man 1.38 g (2.56 mmol) Tetrabutylammonium-difluortriphenylsilikat hinzu und löst beide Substanzen in 60 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Zu dieser Lösung werden noch 381.9 mg (1.28 mmol) 2-(Trimethylsilyl)phenyl-trifluormethansulfonat zugetropft. Die Lösung rührt unter Argonatmosphäre für 6 h bei Raumtemperatur.

Die Reaktion wird mit Wasser gestoppt. Danach engt man unter vermindertem Druck ein und nimmt die eingeeengte Substanz im wenigen ml CH₂Cl₂ und MeOH auf und zieht auf Kieselgel auf. Mit Hilfe der Mitteldrucksäule (FM Ethylacetat/Methanol 9 + 1) wird das Produkt gereinigt und anschließend aus EtOAc umkristallisiert.

Die DC-Kontrolle ergibt zwei Spots, welche sehr knapp übereinander liegen. Es handelt sich um das Produkt (XV), sowie eine unbekannte Verunreinigung.

Ausbeute: 19.9 mg (10%), orange Kristalle

DC-Monitoring: Kieselgel 60, Fließmittel Ethylacetat/Methanol 9+1, R_f = 0.7

Charakterisierung:

^1H NMR (400 MHz, DMSO – d_6): δ 8.99 (dd, H-2, 1H), 7.80 (dd, H-3, 1H), 8.45 (dd, H-4, 1H), 13.16 (brs, H-6, 1H), 7.61 (m, H-7, 1H), 7.46 (m, H-8, 1H), 7.38 (m, H-9, 1H), 8.24 (m, H-10, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO – d_6): δ 153.7 (C-2), 127.1 (C-3), 134.0 (C-4), 129.8 (C-4a), 177.1 (C-5), n.f. (C-5a), 138.5 (C-6a), 114.1 (C-7), 127.2 (C-8), 124.13 (C-9), 122.5 (C-10), 124.07 (C-10a), 118.1 (C-10b), 178.6 (C-11), 149.9 (C-11a).

4. Literaturverzeichnis

1. Müller-Esterl, W. *Biochemie: eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler*. (Spektrum, Akademischer Verlag, 2011).
2. WHO Cancer Fact Sheet, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>, Update February 2017.
3. Chabner, B. A. & Roberts, T. G. Chemotherapy and the war on cancer. *Nat. Rev. Cancer* **5**, 65–72 (2005).
4. Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F. B. & Starke, K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 11. überarb. Auflage, 2013: Urban & Fischer Verlag/Elvesier GmbH.
5. Isah, T. Anticancer Alkaloids from Trees: Development into Drugs. *Pharmacogn. Rev.* **10**, 90–99 (2016).
6. Wani, M. C., Taylor, H. L., Wall, M. E., Coggon, P. & McPhail, A. T. Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2325–7 (1971).
7. Cragg, G. M. & Newman, D. J. Plants as a source of anti-cancer agents. *J. Ethnopharmacol.* **100**, 72–79 (2005).
8. Wall, M. E. Camptothecin and taxol: discovery to clinic. *Med. Res. Rev.* **18**, 299–314 (1998).
9. Johnson, I. S., Armstrong, J. G., Gorman, M. & Burnett, J. P., Jr. The Vinca alkaloids. A new class of oncolytic agents. *Cancer Res.* **23**, 1390–1427 (1963).
10. Wall, M. E. et al. Plant antitumor agents. I. Isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*. *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3888–90 (1966).
11. Weiss, R. B. The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? *Semin. Oncol.* **19**, 670–86 (1992).
12. Goodwin, S., Smith, A. F. & Horning, E. C. Alkaloids of *Ochrosia elliptica*. *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 1903–8 (1959).
13. Miller, C. M. & McCarthy, F. O. Isolation, biological activity and synthesis of the natural product ellipticine and related pyridocarbazoles. *RSC Adv.* **2**, 8883–8918 (2012).
14. Woodward, R. B., Iacobucci, G. A. & Hochstein, F. A. Synthesis of ellipticine. *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 4434–5 (1959).
15. Auclair, C. Multimodal action of antitumor agents on DNA: the ellipticine series. *Arch. Biochem. Biophys.* **259**, 1–14 (1987).
16. Ketcha, D. M. & Gribble, G. W. A convenient synthesis of 3-acylindoles via Friedel Crafts acylation of 1-(phenylsulfonyl)indole. A new route to pyridocarbazole-5,11-quinones and ellipticine. *J. Org. Chem.* **50**, 5451–7 (1985).
17. Dalton, L. et al. *Synthesis of the Tumour-Inhibitory Alkaloids, Ellipticine, 9-methoxyellipticine, and related pyrido[4, 3-b]carbazoles*. **20**, (1967).
18. Paoletti, C. et al. Antitumor activity, pharmacology, and toxicity of ellipticines, ellipticinium, and 9-hydroxy derivatives: preliminary clinical trials of 2-methyl-9-hydroxy ellipticinium (NSC 264-137). *Recent Results Cancer Res.* **74**, 107–23 (1980).
19. Gribble, G. W. Synthesis and antitumor activity of ellipticine alkaloids and related compounds. *Alkaloids Acad. Press* **39**, 239–352 (1990).
20. Rickards, R. W. et al. Calothrixins A and B, novel pentacyclic metabolites from *Calothrix cyanobacteria* with potent activity against malaria parasites and human cancer cells. *Tetrahedron* **55**, 13513–13520 (1999).

21. Xu, S., Nijampatnam, B., Dutta, S. & Velu, S. E. Cyanobacterial metabolite calothrixins: recent advances in synthesis and biological evaluation. *Mar. Drugs* **14**, 17/1-17/21 (2016).
22. Kelly, T. R., Zhao, Y., Cavero, M. & Torneiro, M. Synthesis of the Potent Antimalarials Calothrixin A and B. *Org. Lett.* **2**, 3735–3737 (2000).
23. Bernardo, P. H. & Chai, C. L. L. Friedel-Crafts Acylation and Metalation Strategies in the Synthesis of Calothrixins A and B. *J. Org. Chem.* **68**, 8906–8909 (2003).
24. Bennasar, M.-L., Roca, T. & Ferrando, F. A New Radical-Based Route to Calothrixin B. *Org. Lett.* **8**, 561–564 (2006).
25. Xu, S., Nguyen, T., Pomilio, I., Vitale, M. C. & Velu, S. E. Total synthesis of calothrixins A and B via oxidative radical reaction of cyclohexenone with aminophenanthridinedione. *Tetrahedron* **70**, 5928–5933 (2014).
26. Khan, Q. A., Lu, J. & Hecht, S. M. Calothrixins, a New Class of Human DNA Topoisomerase I Poisons. *J. Nat. Prod.* **72**, 438–442 (2009).
27. Chen, X., Smith, G. D. & Waring, P. Human cancer cell (Jurkat) killing by the cyanobacterial metabolite calothrixin A. *J. Appl. Phycol.* **15**, 269–277 (2003).
28. Guo, J., Kiran, I. N. C., Gao, J., Reddy, R. S. & He, Y. Total synthesis of calothrixins and their analogues via formal [3+2] cycloaddition of arynes and 2-aminophenanthridinedione. *Tetrahedron Lett.* **57**, 3481–3484 (2016).
29. Nagel, T. DNA Intercalating Compounds with a Tetra- or Pentacyclic Nucleus: Design and Biological Evaluation. (University of Vienna, 2015).
30. Fakhraian, H. & Nafary, Y. Reinvestigation of alternative method for the preparation of dibenz[b,f][1,4]oxazepine. *J. Heterocycl. Chem.* **46**, 988–992 (2009).
31. Kessar, S. V., Pal, D. & Singh, M. New routes to condensed polynuclear compounds. VIII. Phenanthridine synthesis through cyclization of haloanils. *Tetrahedron* **29**, 177–84 (1973).
32. Linsenmeier, A. M., Williams, C. M. & Brase, S. Synthesis of Phenanthridine Derivatives via Photolysis. *J. Org. Chem.* **76**, 9127–9132 (2011).
33. Barret, R. & Daudon, M. Oxidation of phenols to quinones by bis(trifluoroacetoxy)iodobenzene. *Tetrahedron Lett.* **31**, 4871–2 (1990).
34. Marcos, A., Pedregal, C. & Avendano, C. Synthesis of 1,5- and 1,8-diazaanthraquinones by reaction of aminoquinolinequinones with β -dielectrophiles. *Tetrahedron* **51**, 1763–74 (1995).
35. Ramkumar, N. & Nagarajan, R. Total Synthesis of Calothrixin A and B via C-H Activation. *J. Org. Chem.* **78**, 2802–2807 (2013).
36. Coperet, C., Adolfsson, H., Khuong, T.-A. V., Yudin, A. K. & Sharpless, K. B. A Simple and Efficient Method for the Preparation of Pyridine N-Oxides. *J. Org. Chem.* **63**, 1740–1741 (1998).

6. Anhang

6.1. Spektren

Spektroskopische Daten von 2-(2-Iodobenzylamino)-phenol (VI)

MT149/ CDCl₃

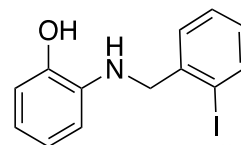
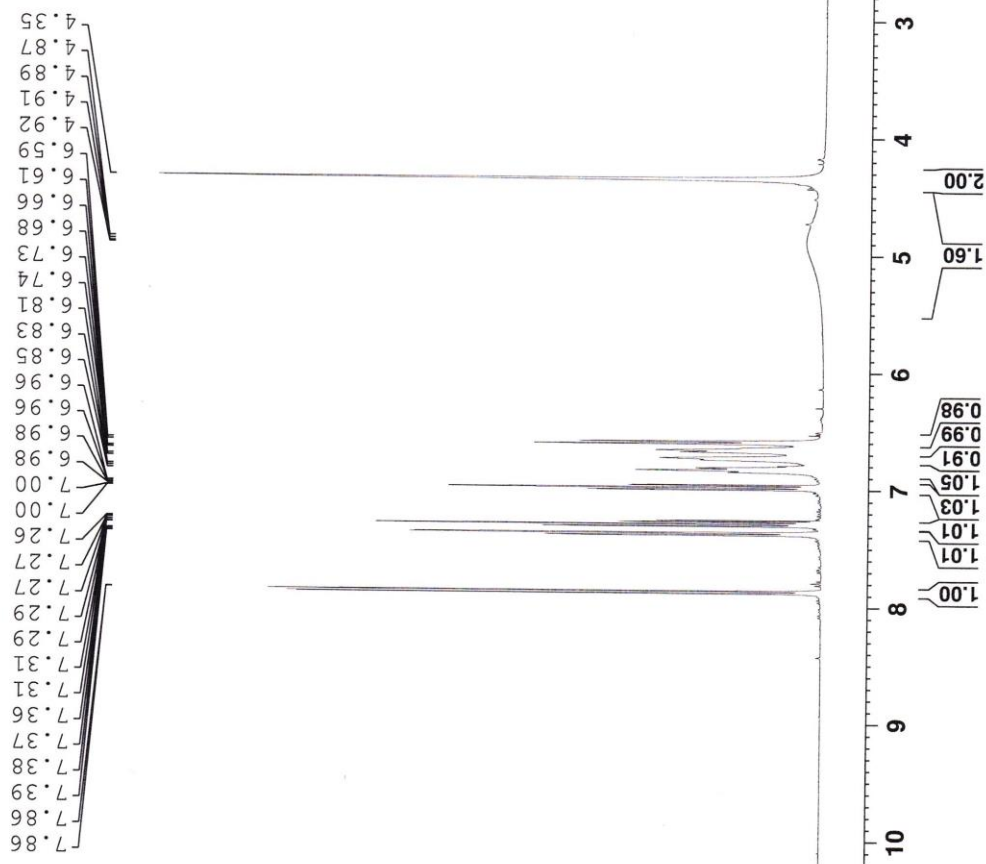


Current Data Parameters
 NAME MT149
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170324
 Time 7.43
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB/
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl₃
 NS 16
 DS 2
 SWH 6410.256 Hz
 FIDRES 0.097813 Hz
 AQ 5.1118078 sec
 RG 90.5
 DW 78.000 usec
 DE 10.00 usec
 TE 297.3 K
 D1 5.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 400.2328016 MHz
 NUC1 1H
 P1 12.50 usec
 PLW1 16.00000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 400.2300099 MHz
 WDW no
 SSB 0
 LB 0 Hz
 GB 0
 PC 1.00

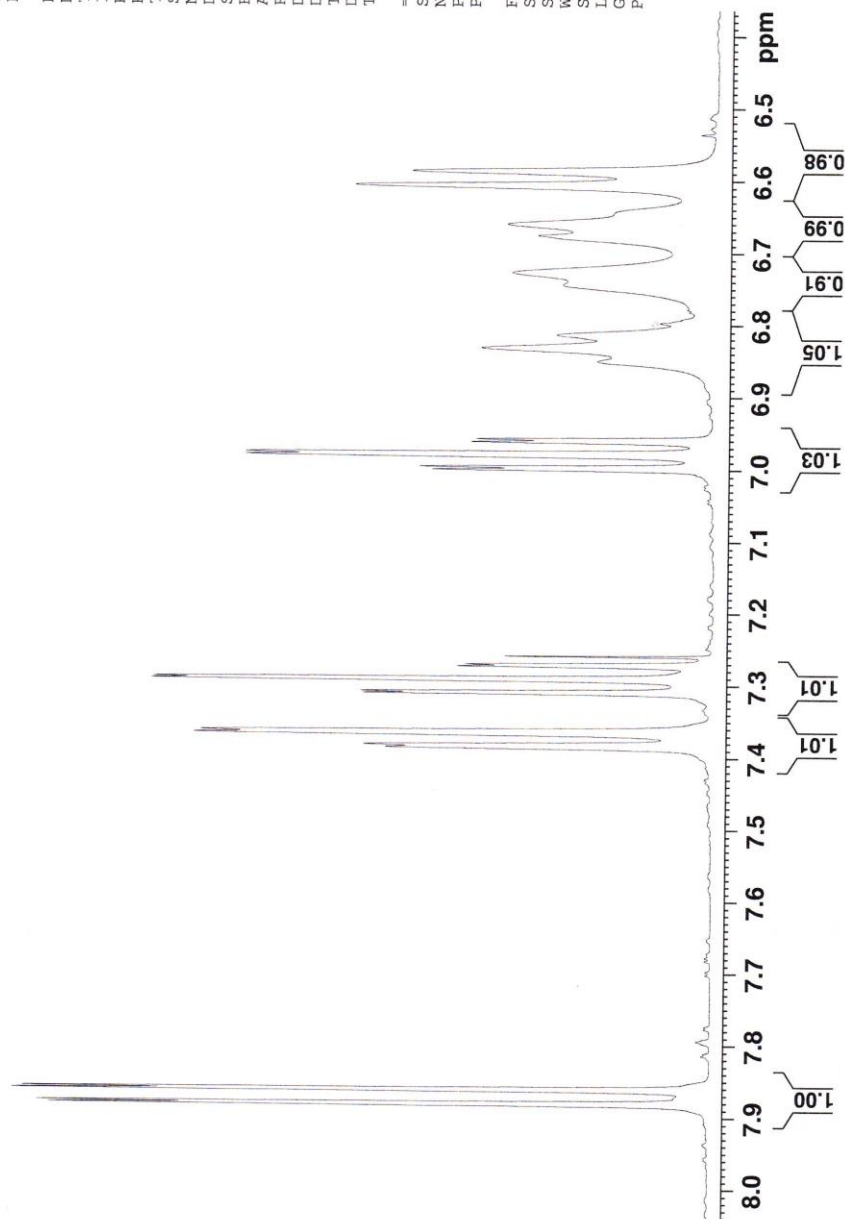


VI

MT149/ CDC13



7.88
7.88
7.88
7.86
7.39
7.37
7.36
7.31
7.31
7.29
7.29
7.27
7.27
7.26
7.00
7.00
6.98
6.98
6.96
6.96
6.85
6.83
6.81
6.74
6.73
6.68
6.66
6.61
6.59



Current Data Parameters
NAME MT149
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170324
Time 7.43
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.1118078 sec
RG 90.5
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 297.3 K
D1 5.0000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SF01 400.2328016 MHz
NUC1 1H
P1 12.50 usec
PLW1 16.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.2300099 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

MT149/ CDCl3



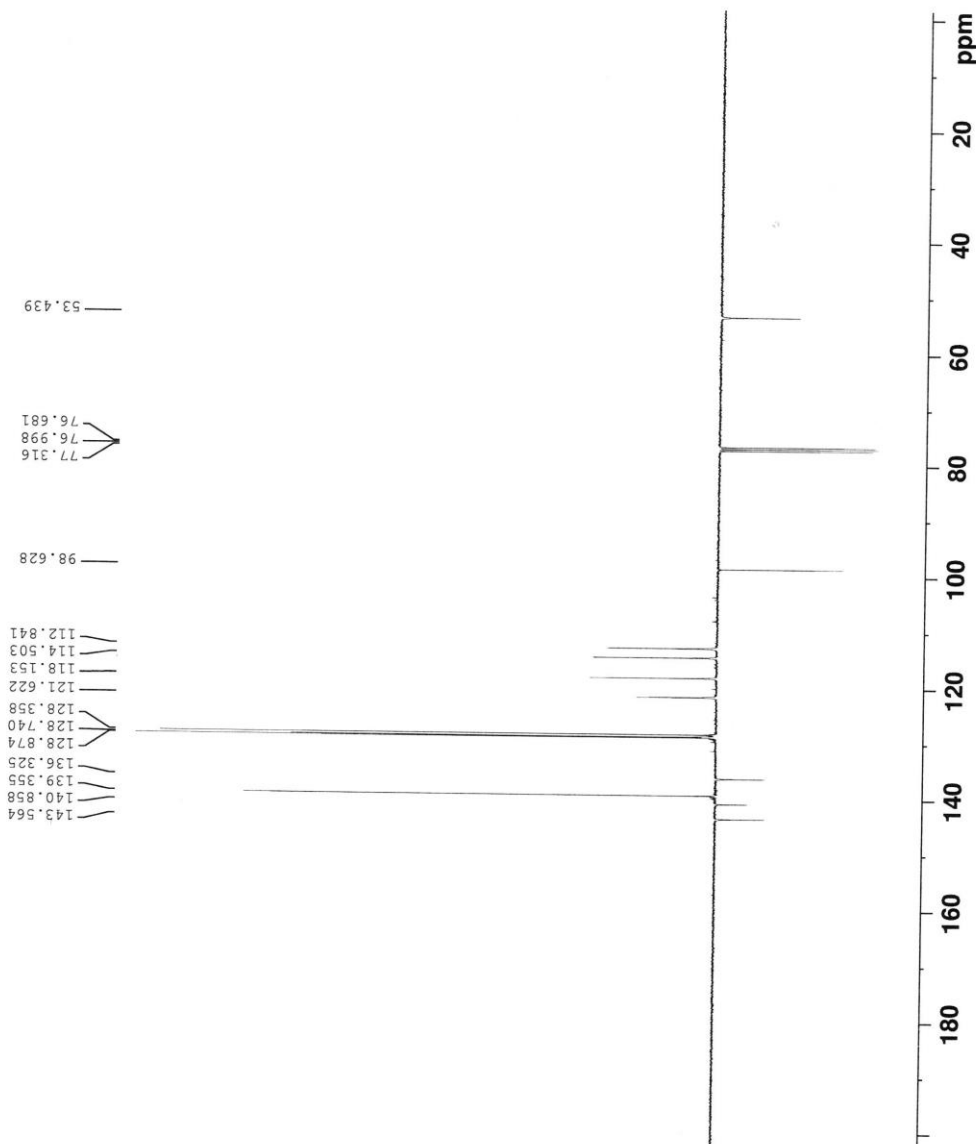
Current Data Parameters
NAME MT149
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170324
Time 7.48
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BR/
PULPROG jmod
TD 131072
SOLVENT CDCl3
NS 1024
DS 4
SWH 22058.824 Hz
FIDRES 0.168295 Hz
AQ 2.9709654 sec
RG 203
DE 22.667 usec
TE 297.3 K
CNST2 170.0000000
CNST11 1.0000000
D1 2.00000000 sec
D20 0.00588235 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 100.6487829 MHz
NUC1 13C
P1 8.50 usec
P2 17.00 usec
PLW1 64.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 400.2324014 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 16.00000000 W
PLW12 0.30864000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 100.6379203 MHz
WDW EM
SSB 0
IB 0
GB 1.00 Hz
PC 1.40



MT149/ CDCl3



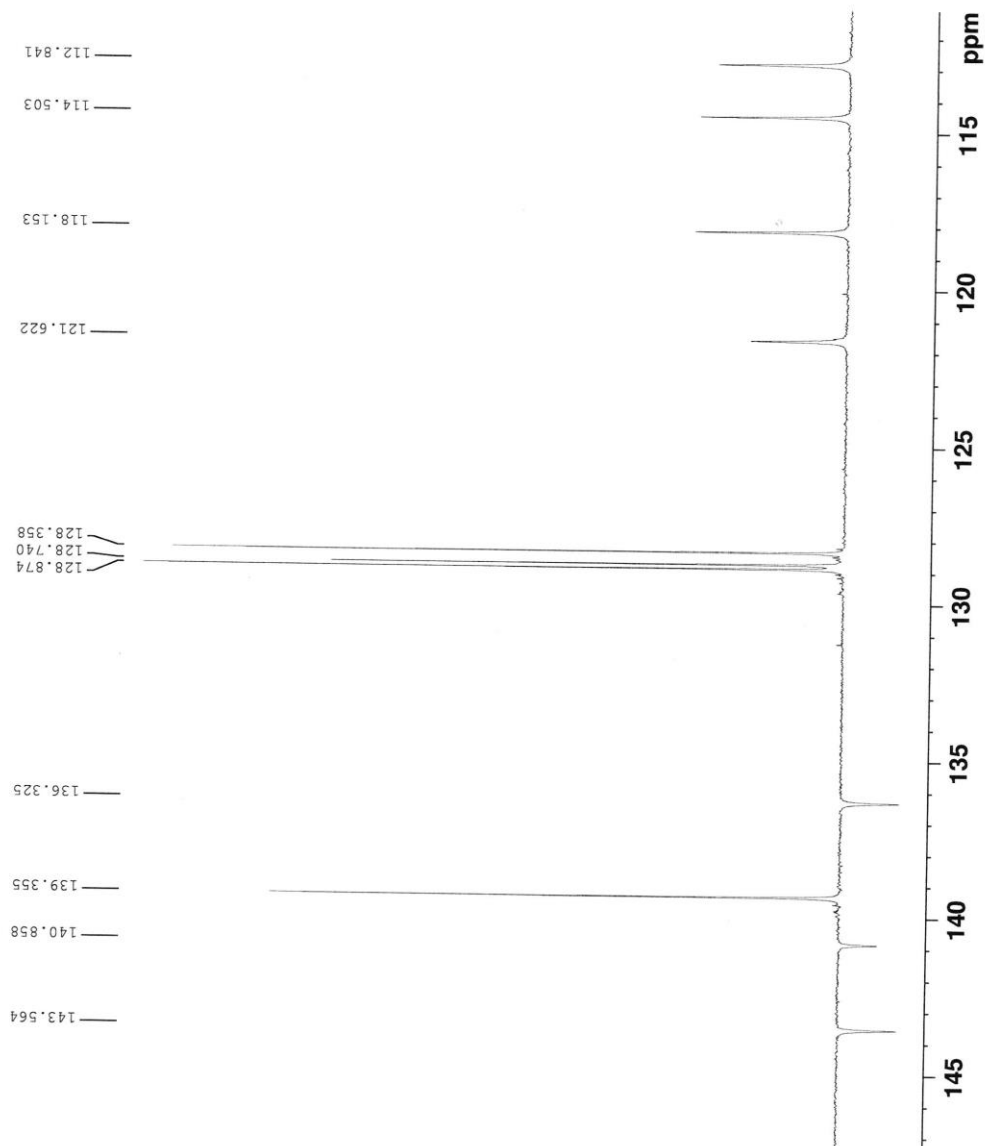
Current Data Parameters
NAME MT149
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170324
Time 7.48
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG jmod
TD 131072
SOLVENT CDCl3
NS 1024
DS 4
SWH 22058.824 Hz
FIDRES 0.168295 Hz
AQ 2.9709654 sec
RG 203
DW 22.667 usec
DE 10.00 usec
TE 297.3 K
CNST2 170.0000000
CNST11 1.0000000
D1 2.00000000 sec
D20 0.00588235 sec
TD0 1

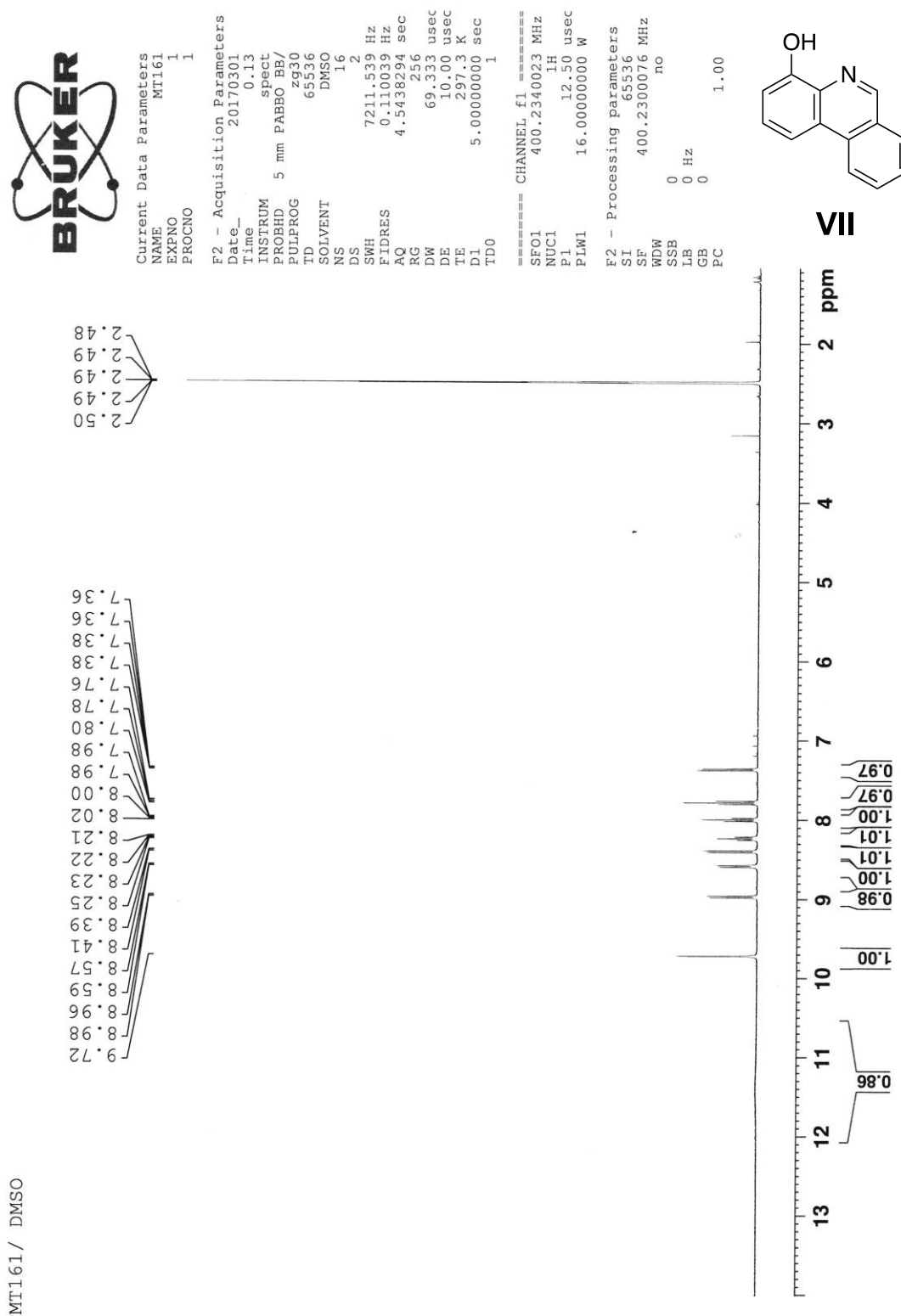
===== CHANNEL f1 =====
SFO1 100.6487829 MHz
NUC1 13C
P1 8.50 usec
P2 17.00 usec
PLW1 64.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 400.2324014 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 16.00000000 W
PLW12 0.30864000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 100.6379203 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



Spektroskopische Daten von Phenanthridin-4-ol (VII)



MT161/ DMSO



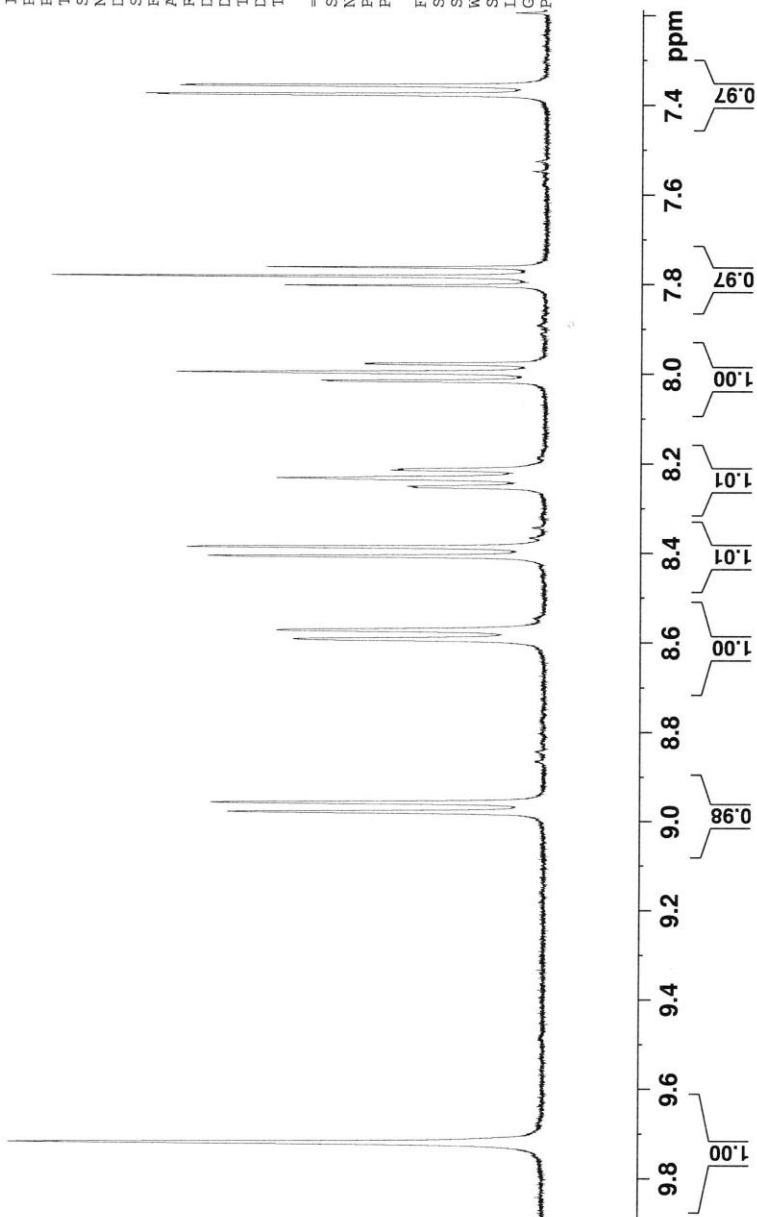
9.72
8.98
8.96
8.59
8.57
8.41
8.39
8.25
8.23
8.22
8.21
8.02
8.00
7.98
7.98
7.80
7.78
7.76
7.38
7.38
7.36
7.36

Current Data Parameters
NAME MT161
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170301
Time 0.13
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 2
SWH 7211.539 Hz
FIDRES 0.110039 Hz
AQ 4.5438294 sec
RG 256
DW 69.333 usec
DE 10.00 usec
TE 297.3 K
D1 5.0000000 sec
TD0 1

CHANNEL f1
SFO1 400.2340023 MHz
NUC1 1H
P1 12.50 usec
PLW1 16.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.2300076 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00



MT161/ DMSO



Current Data Parameters
NAME MT161
EXPNO 2
PROCNO 1

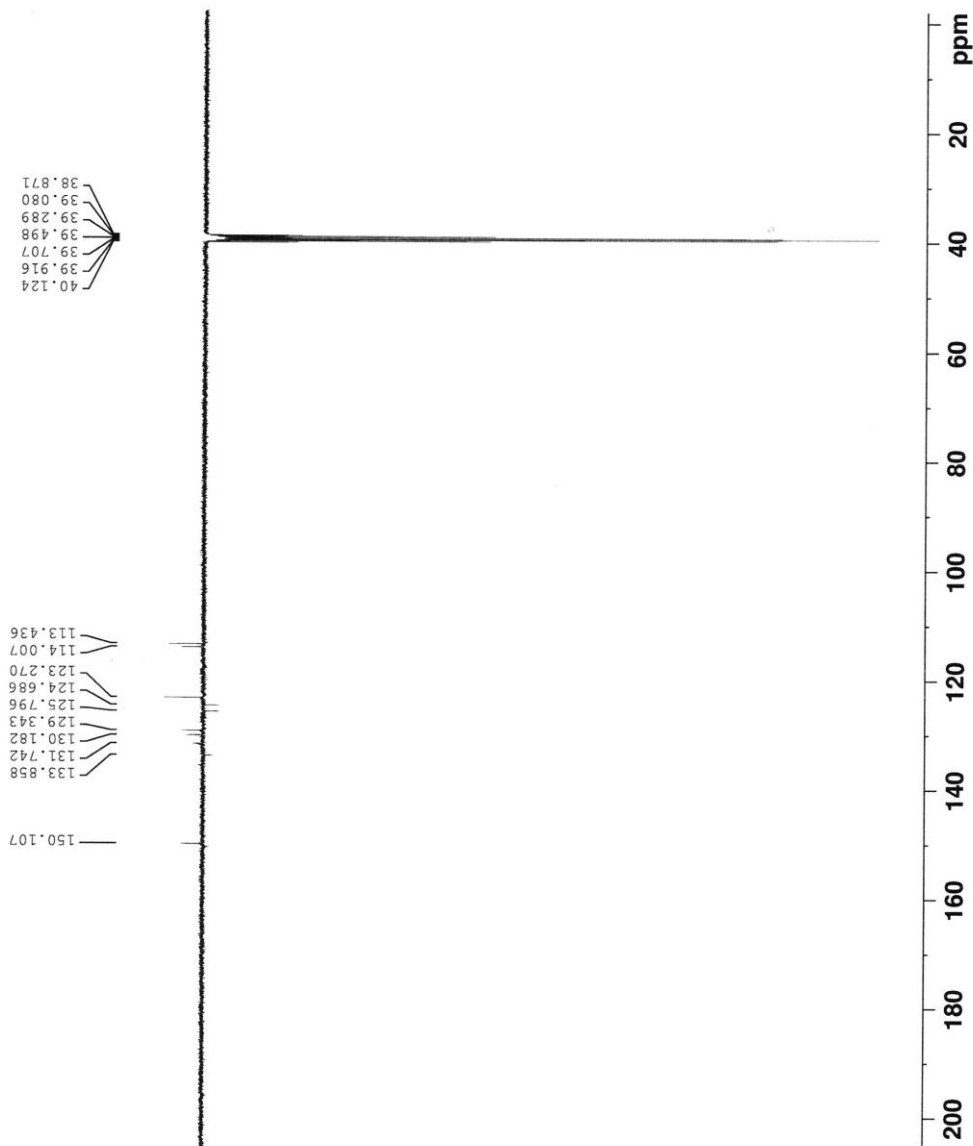
F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20170301
Time 0.23
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BH/
PULPROG jmod
TD 131072
SOLVENT DMSO
NS 1024
DS 4
SWH 22058.824 Hz
FIDRES 0.168295 Hz
AQ 2.9709654 sec
RG 203
DW 22.667 usec
DE 10.00 usec
TE 297.3 K
CNST2 145.0000000
CNST11 1.0000000
D1 2.00000000 sec
D2 0.00689655 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 100.6487829 MHz
NUC1 13C
P1 8.50 usec
P2 17.00 usec
PLW1 64.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 400.2320011 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 16.00000000 W
PLW12 0.30864000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 100.6379644 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



MT161/ DMSO



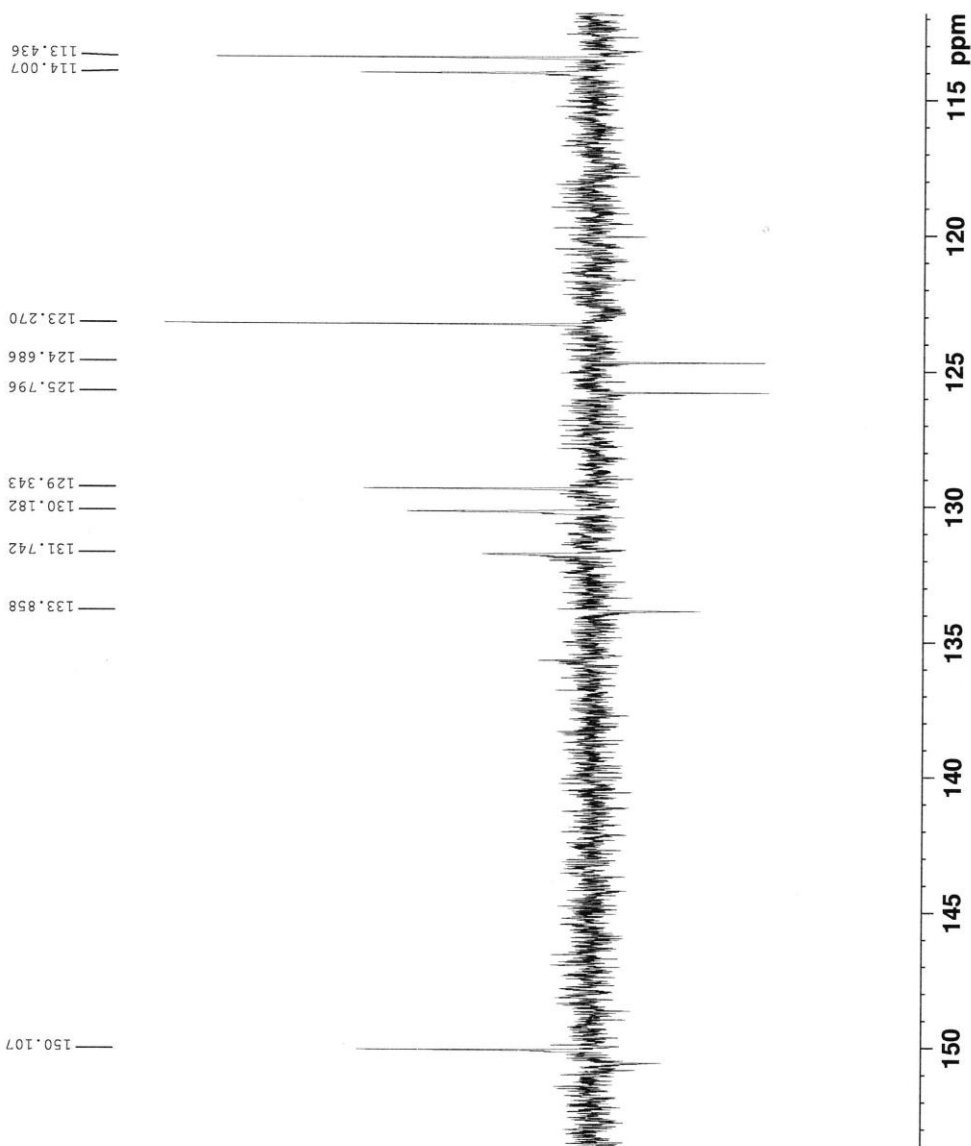
Current Data Parameters
 NAME MT161
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170301
 Time 0.23
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB/
 PULPROG jmod
 TD 131072
 SOLVENT DMSO
 NS 1024
 DS 4
 SWH 22058.824 Hz
 FIDRES 0.168295 Hz
 AQ 2.9709654 sec
 RG 203
 DW 22.667 usec
 DE 10.00 usec
 TE 297.3 K
 CNST2 145.0000000
 CNST11 1.0000000
 D1 2.00000000 sec
 D20 0.00689655 sec
 TD0 1

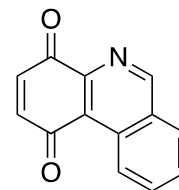
===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 100.6487829 MHz
 NUC1 ¹³C
 P1 8.50 usec
 P2 17.00 usec
 PLW1 64.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
 SFO2 400.2320011 MHz
 NUC2 ¹H
 PCPDPRG12 waltz16
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 16.00000000 W
 PLW12 0.30864000 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 100.6379644 MHz
 EM
 WDW 0
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



Spektroskopische Daten von Phenanthridin-1,4-dion (VIII)



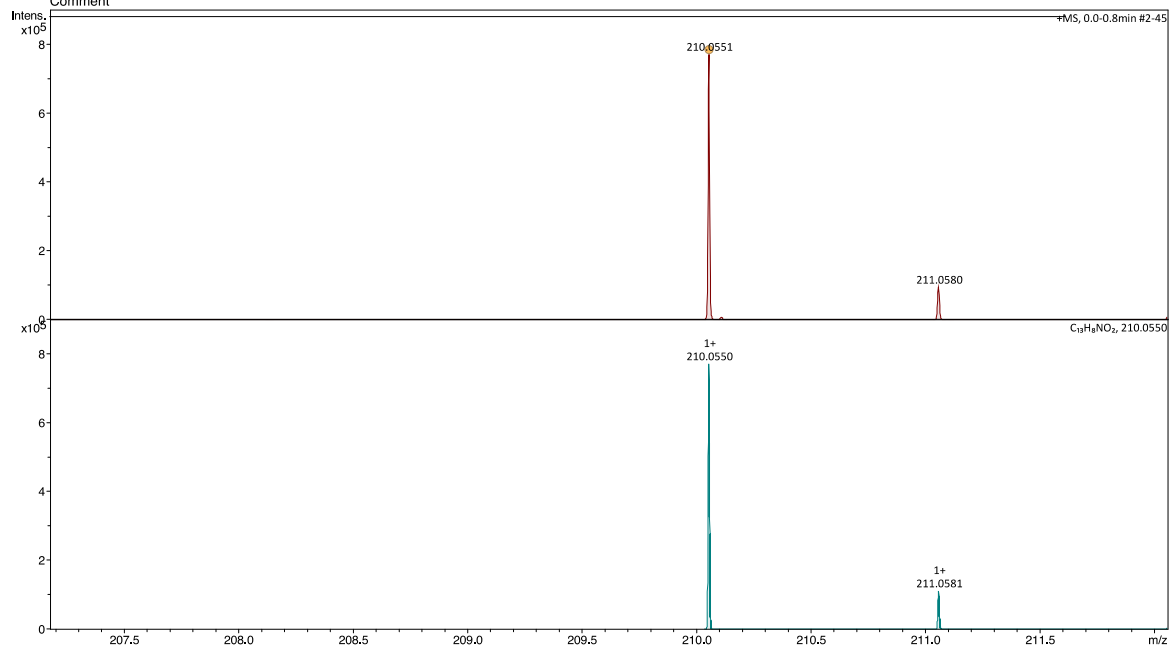
VIII

Analysis Info

Analysis Name D:\Data_DD_data\Spreitzer_Helmut\2017_12_12\MK23_pESI_HRMS.d
 Method DI_mz_50-1550_low_MW.m
 Sample Name 1:50 with MeOH
 Comment

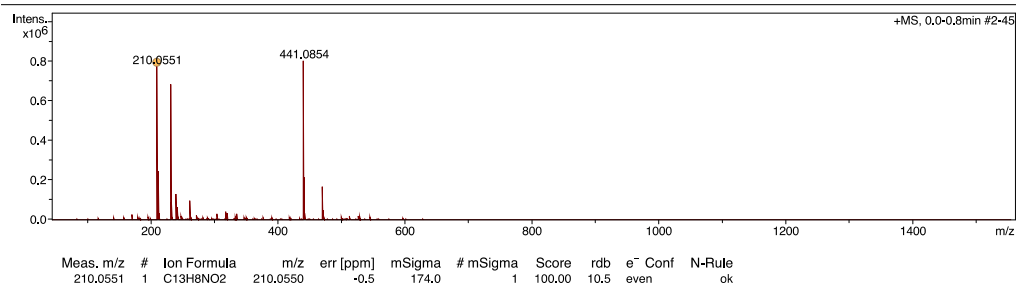
Acquisition Date 12/12/2017 9:27:38 AM

Operator JW_DD
 Instrument maXis HD 1820881.21300

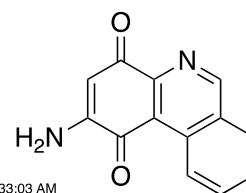


Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Active	Set Capillary	1500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1550 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Waste
		Set Corona	4000 nA	Set APCI Heater	200 °C



Spektroskopische Daten von 2-Aminophenanthridin-1,4-dion (X)

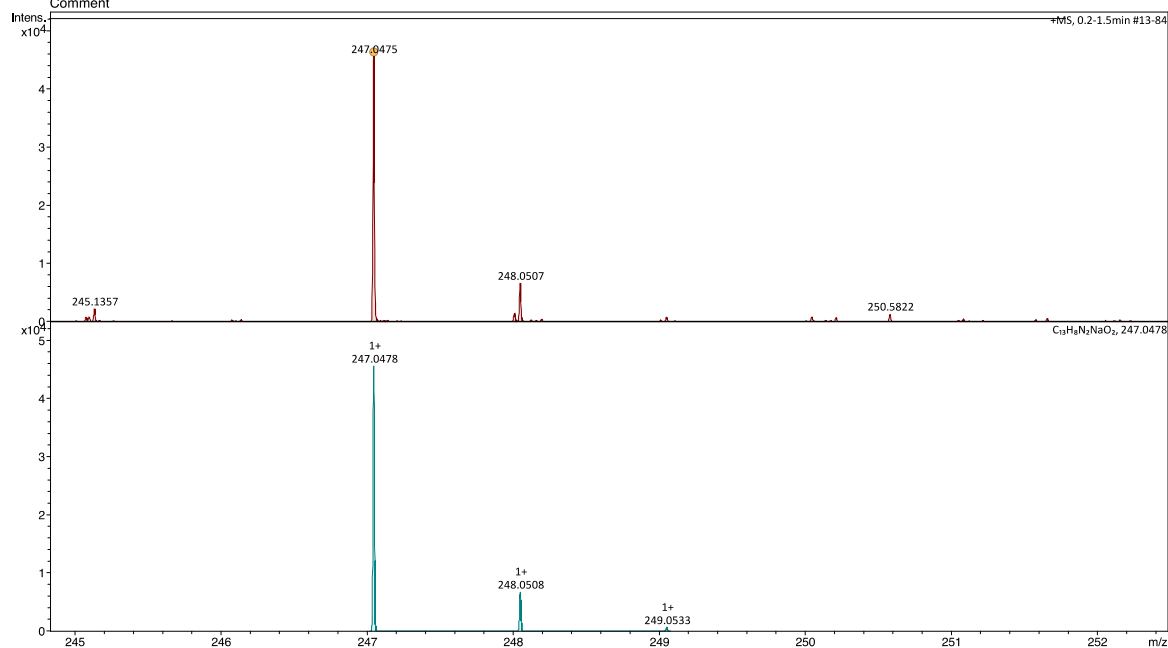


X

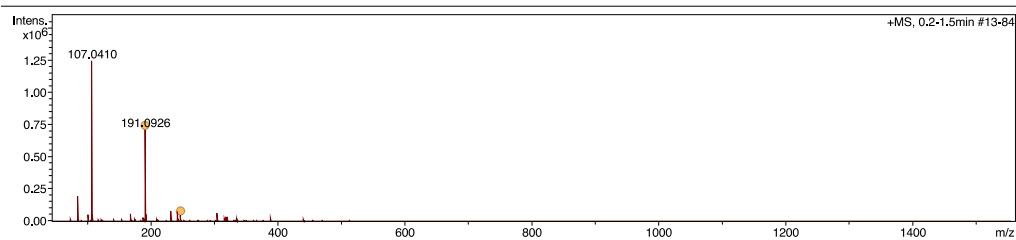
Analysis Info

Analysis Name D:\Data_DD_data\Spreitzer_Helmut\2017_12_12\MK29A_pESI_HRMS.d
 Method DI_mz_50-1550_low_MW.m
 Sample Name 1:50 with MeOH
 Comment

Acquisition Date 12/12/2017 9:33:03 AM
 Operator JW_DD
 Instrument maXis HD 1820881.21300



Acquisition Parameter					
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Active	Set Capillary	1500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1550 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Waste
		Set Corona	4000 nA	Set APCI Heater	200 °C



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdB	e ⁻ Conf	N-Rule
191.0926	1	C9H14NNaO2	191.0917	-4.7	54.2	1	100.00	3.0	odd	ok
247.0475	1	C11H3N8	247.0475	0.1	6.3	1	100.00	14.5	even	ok
	2	C12H9NO5	247.0475	0.1	12.0	2	89.86	9.0	odd	ok
	1	C13H8N2NaO2	247.0478	1.2	8.8	1	100.00	10.5	even	ok

MK29A_pESI_HRMS.d

Bruker Compass DataAnalysis 4.2

printed: 12/12/2017 9:40:12 AM

by: JW_DD

Page 2 of 2

Spektroskopische Daten von Chinolin-5,8-dion (XIII)

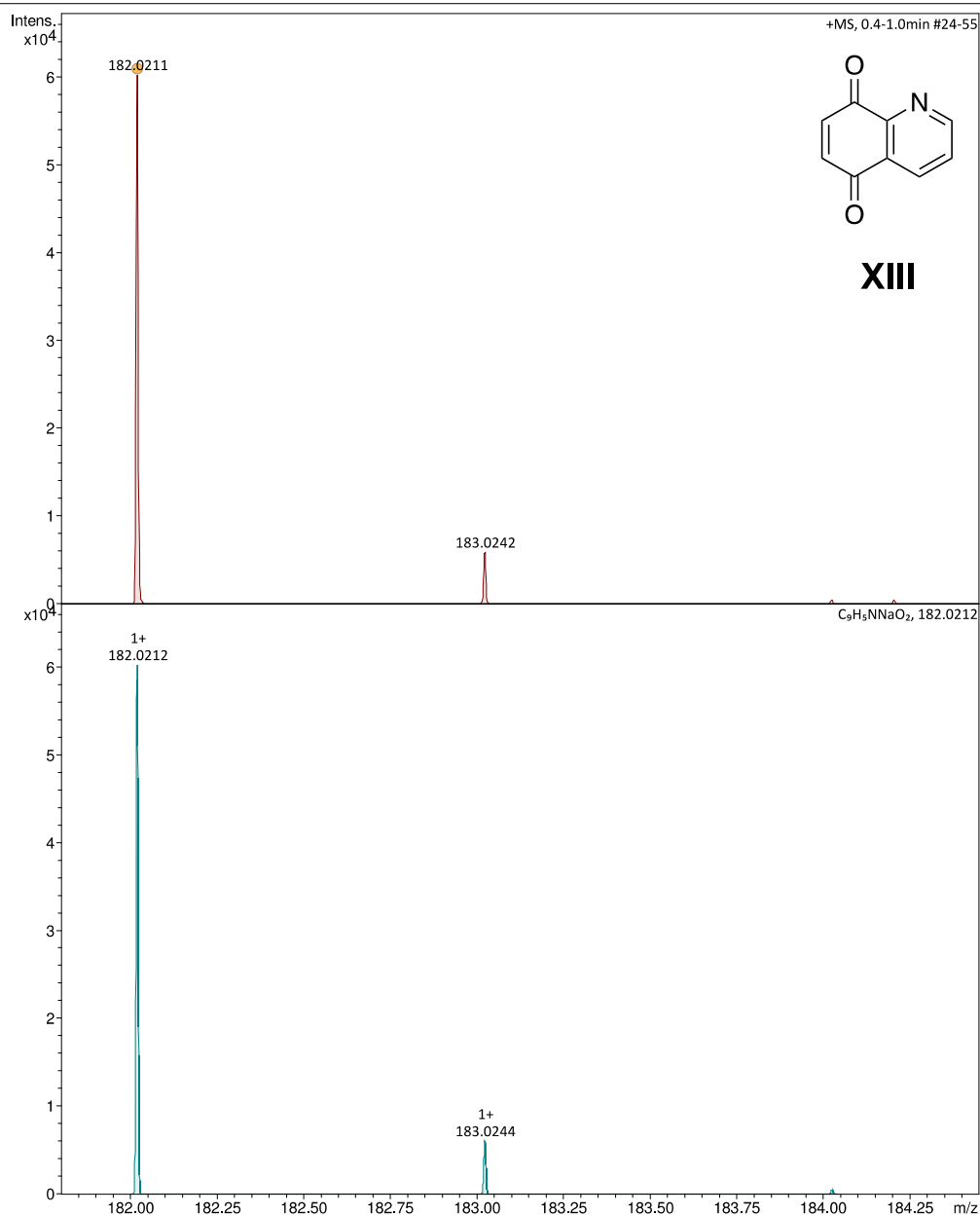
Generic Display Report

Analysis Info

Analysis Name \\A7nas3\ms_DD_data_DIMS\2017_04_05\MK8_pESI_HRMS.d
Method DI_mz_50-1550_low_MW.m
Sample Name 1:200 with MeOH
Comment

Acquisition Date 05.04.2017 12:19:01

Operator JW_DD
Instrument maXis HD



Mass Spectrum SmartFormula Report

Analysis Info

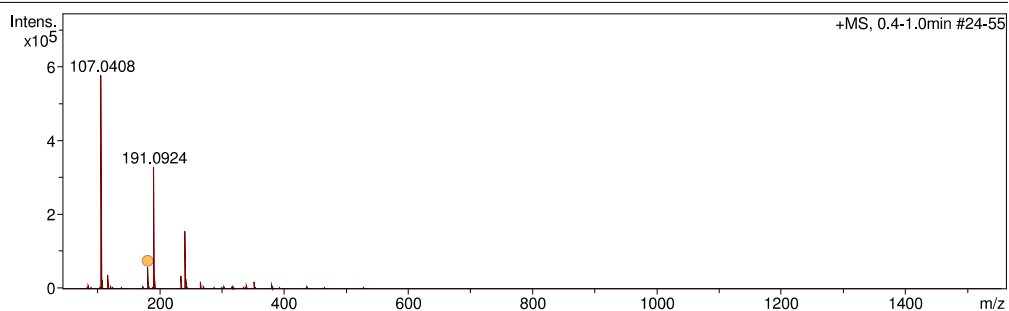
Analysis Name: \\A7nas3\ms__DD_data_DIMS\2017_04_05\MK8_pESI_HRMS.d
Method: DL_mz_50-1550_low_MW.m
Sample Name: 1:200 with MeOH
Comment:

Acquisition Date: 05.04.2017 12:19:01

Operator: JW_DD
Instrument: maXis HD 1820881.21300

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Active	Set Capillary	1500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1550 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Waste
		Set Corona	4000 nA	Set APCI Heater	200 °C



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e ⁻	Conf	N-Rule
182.0211	1	C7N7	182.0210	-0.6	3.2	1	100.00	11.5	even		ok
	2	C6H4N3O4	182.0196	-7.9	13.3	2	40.96	6.5	even		ok
	1	C9H5NNaO2	182.0212	1.0	5.6	1	100.00	7.5	even		ok

Spektroskopische Daten von 6-Aminochinolin-5,8-dion (XIV)

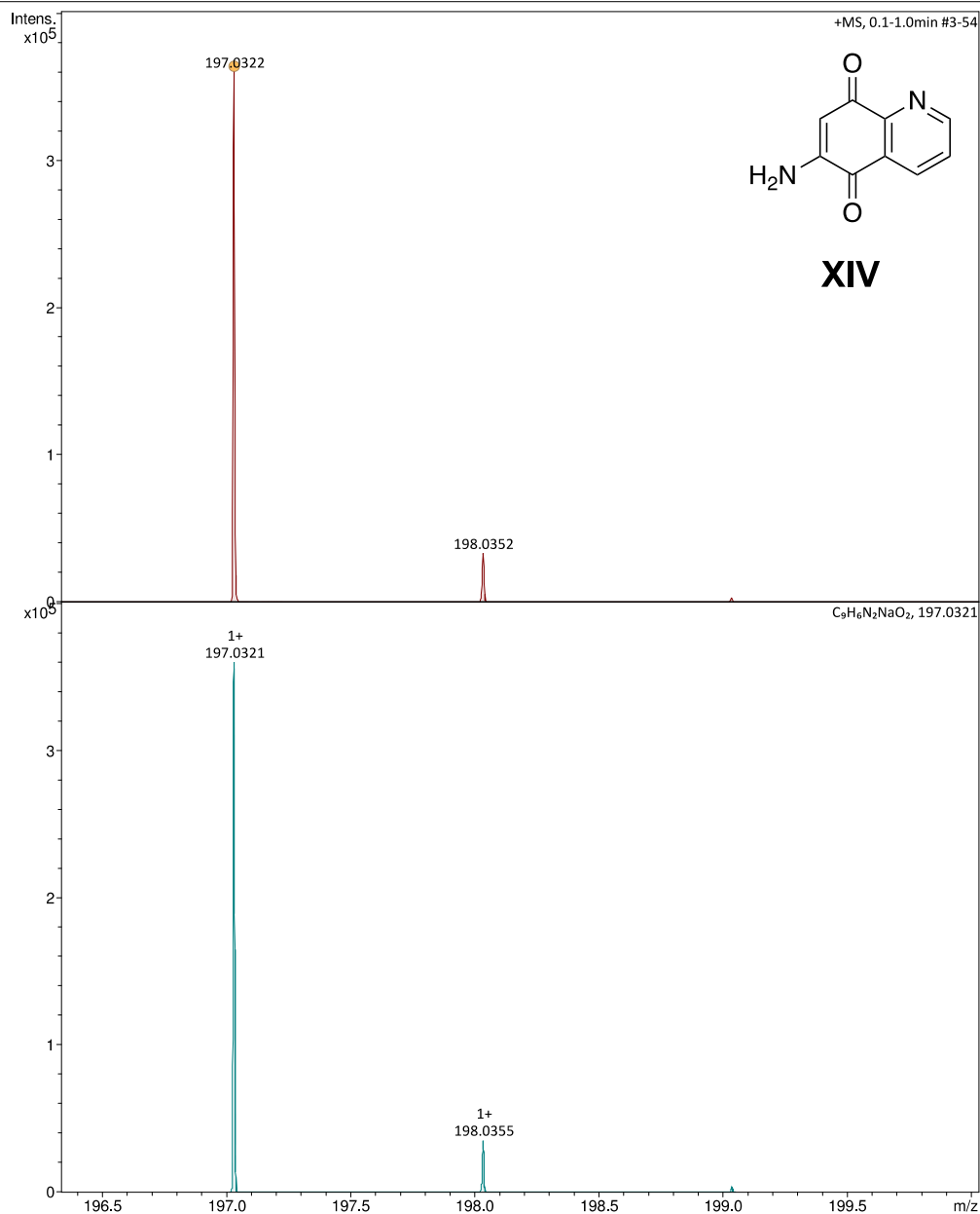
Generic Display Report

Analysis Info

Analysis Name \\A7nas3\ms\DD_data_DIMS\2017_04_05\MK11_pESI_HRMS.d
Method DI_mz_50-1550_low_MW.m
Sample Name 1:200 with MeOH
Comment

Acquisition Date 05.04.2017 12:23:59

Operator JW_DD
Instrument maXis HD



Mass Spectrum SmartFormula Report

Analysis Info

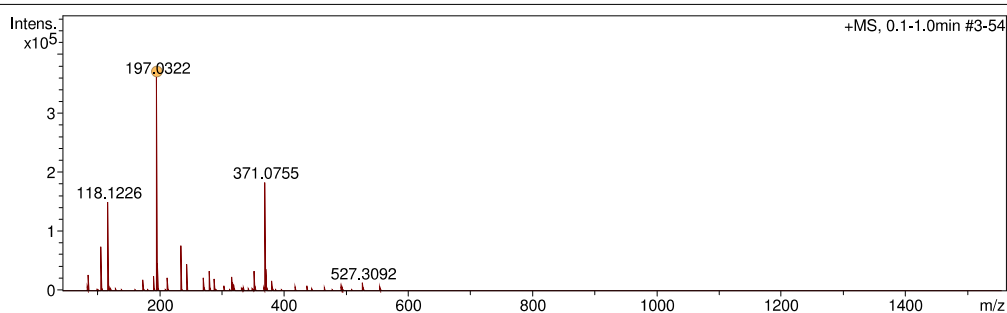
Analysis Name: \\A7nas3\ms_DD_data_DIMS\2017_04_05\MK11_pESI_HRMS.d
 Method: DL_mz_50-1550_low_MW.m
 Sample Name: 1:200 with MeOH
 Comment:

Acquisition Date: 05.04.2017 12:23:59

Operator: JW_DD
 Instrument: maXis HD 1820881.21300

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Active	Set Capillary	1200 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1550 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Waste
		Set Corona	4000 nA	Set APCI Heater	200 °C



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e ⁻	Conf	N-Rule
197.0322	1	C6H5N4O4	197.0305	-8.7	6.3	1	47.25	6.5	even		ok
	2	C7HN8	197.0319	-1.9	7.7	2	100.00	11.5	even		ok
	1	C9H6N2NaO2	197.0321	-0.5	8.3	1	100.00	7.5	even		ok

MT152/ DMSO



2.49
2.49
2.49

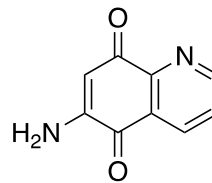
8.93
8.93
8.92
8.91
8.30
8.30
8.30
8.28
8.28
8.28
7.71
7.70
7.69
7.68
7.30
7.28
7.28
7.27
7.26
7.25
7.22
5.92

Current Data Parameters
NAME MT152
EXPNO 1
PROCNO 1

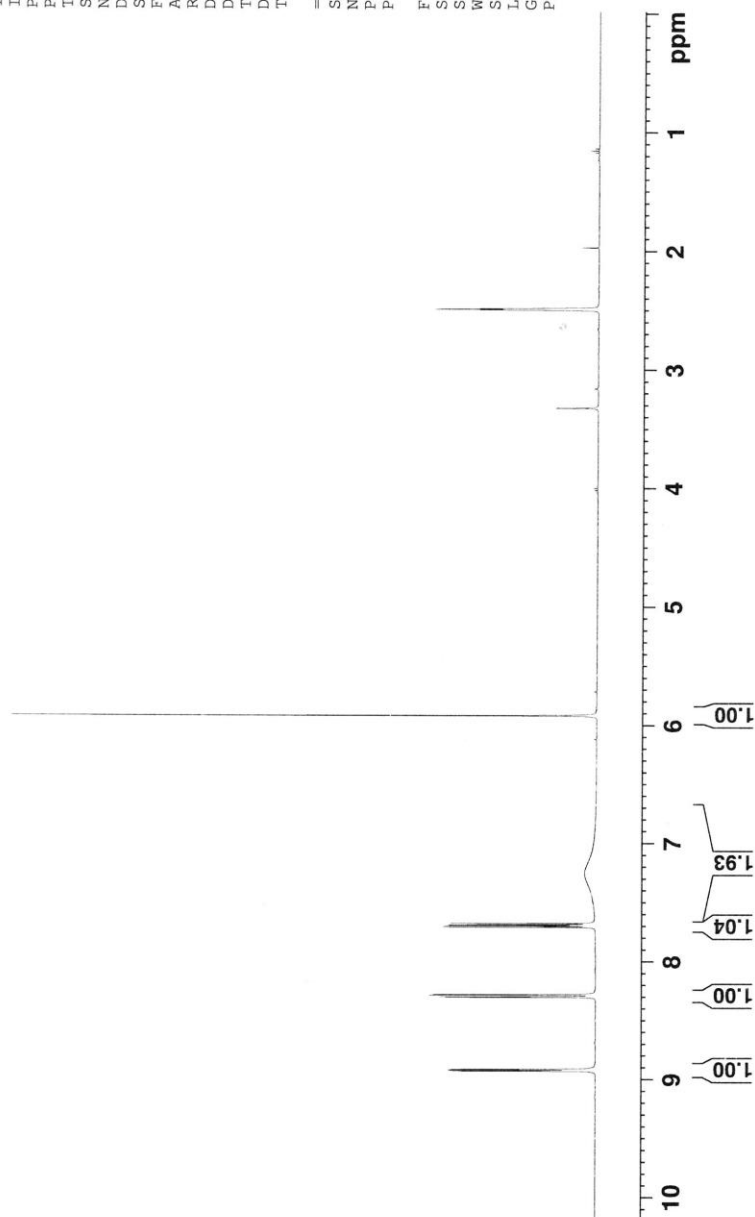
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20161118
Time 16.17
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.1118078 sec
RG 256
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 297.3 K
D1 5.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 400.2328016 MHz
NUC1 1H
P1 12.50 usec
PL1 16.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.2300077 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00



XIV



MT152/ DMSO

8.93
8.93
8.92
8.91

8.30
8.30
8.30
8.28

7.71
7.70
7.69
7.68

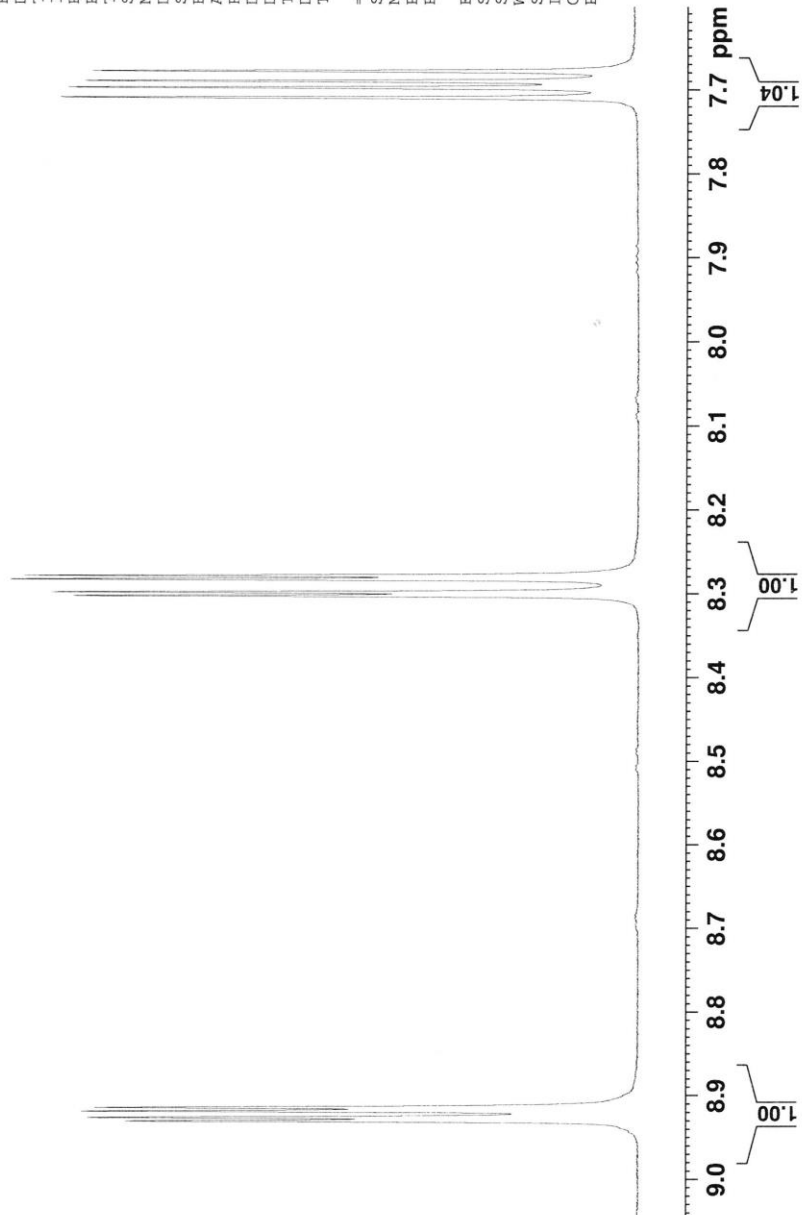


Current Data Parameters
NAME MT152
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20161118
Time 16.17
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.1118078 sec
RG 256
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 297.3 K
D1 5.0000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 400.2328016 MHz
NUC1 1H
P1 12.50 usec
PLW1 16.0000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.230077 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00





MT152/ DMSO

3573.93
3572.25
3569.21
3567.53

3322.87
3321.15
3315.07
3313.34

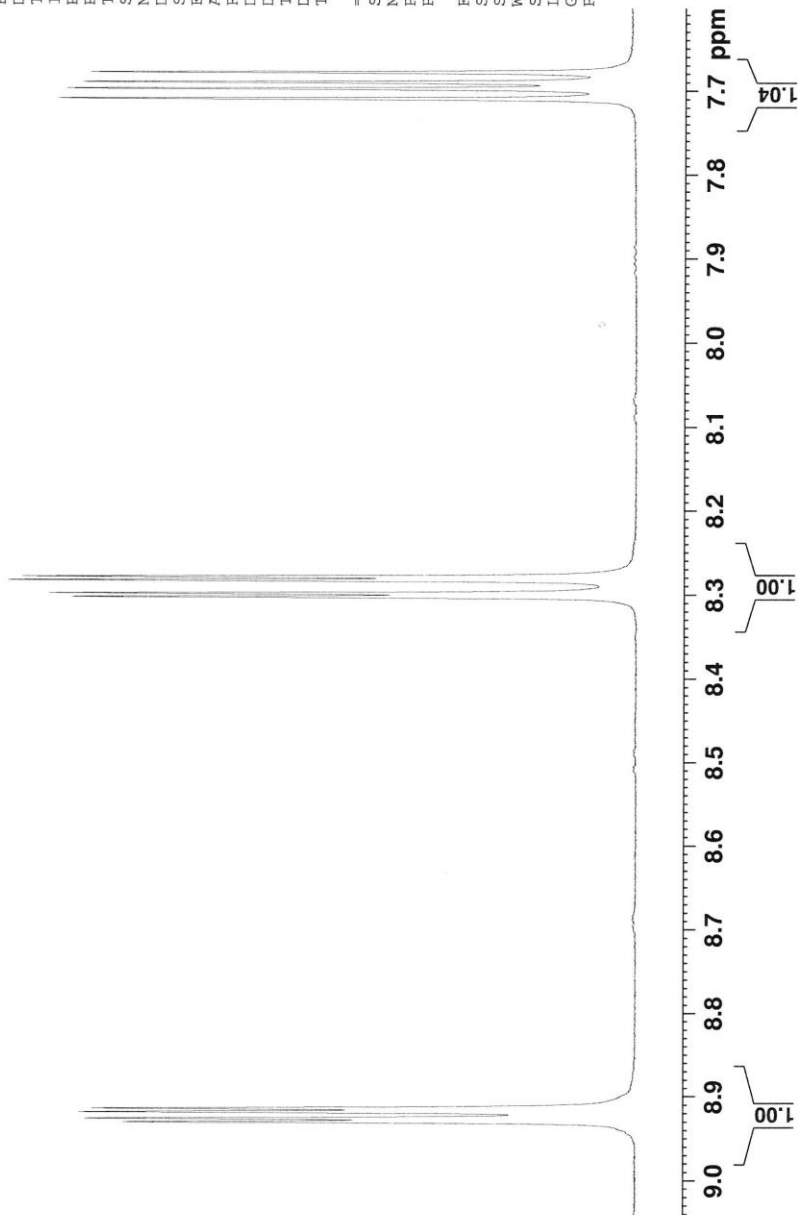
3085.49
3080.77
3077.65
3072.93

Current Data Parameters
NAME MT152
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20161118
Time 16.17
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.1118078 sec
RG 256
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 297.3 K
D1 5.0000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SF01 400.2328016 MHz
NUC1 1H
P1 12.50 usec
PLW1 16.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.2300077 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00



MT152/ DMSO



Current Data Parameters
 NAME MT152
 EXPNO 2
 PROCNO 1

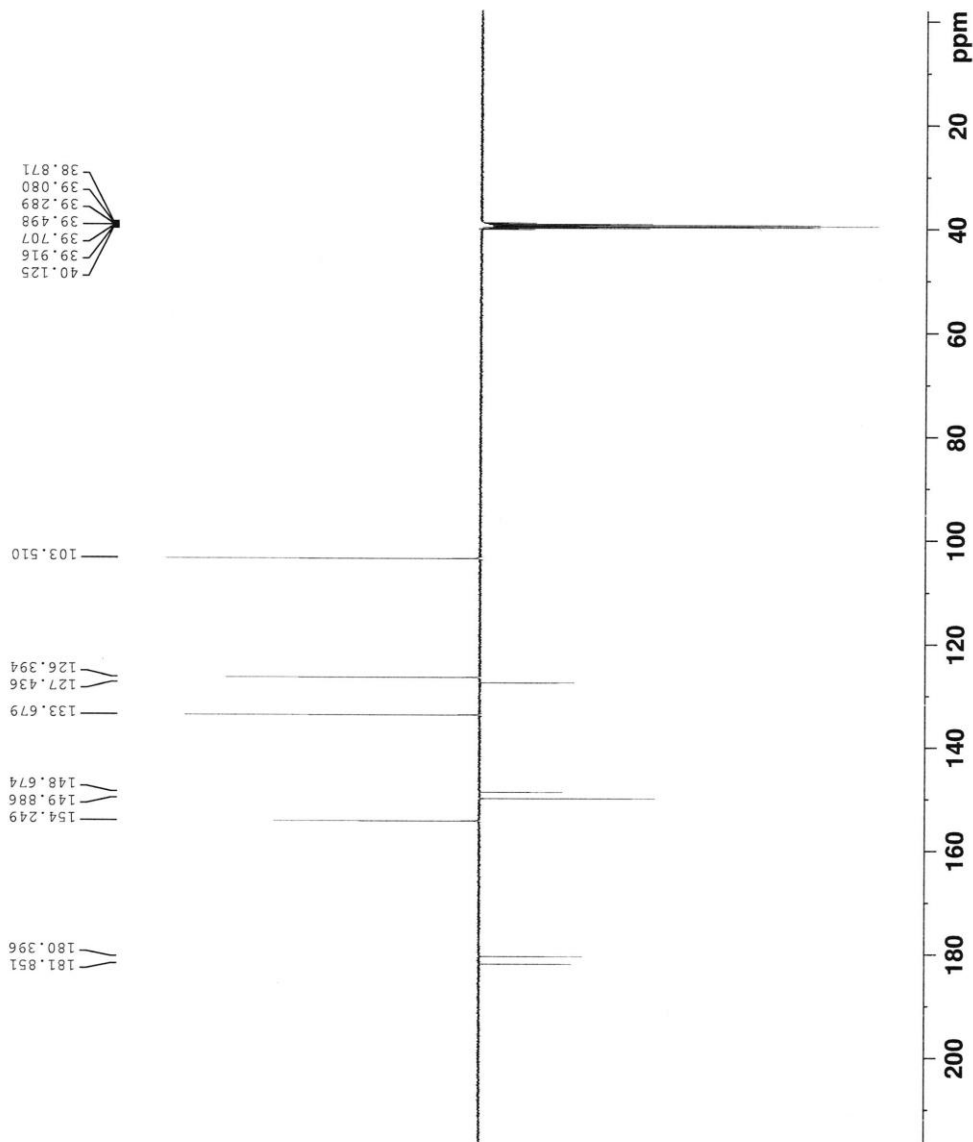
F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20161118
 Time 19.12
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BH/
 PULPROG jmod
 TD 131072
 SOLVENT DMSO
 NS 2048
 DS 4
 SMH 22058.824 Hz
 FIDRES 0.168295 Hz
 AQ 2.9709654 sec
 RG 203
 DW 22.667 usec
 DE 10.00 usec
 TE 297.3 K
 CNST2 145.0000000
 CNST11 1.0000000
 D1 2.0000000 sec
 D20 0.00889655 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 100.6487829 MHz
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 P2 17.00 usec
 PLW1 64.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
 SFO2 400.2320011 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 16.00000000 W
 PLW12 0.30864000 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 100.6379637 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0
 GB 1.00 Hz
 PC 1.40



Spektroskopische Daten von 5*H*-Pyrido[3,2-*b*]carbazol-5,11(6*H*)-dion (XV)

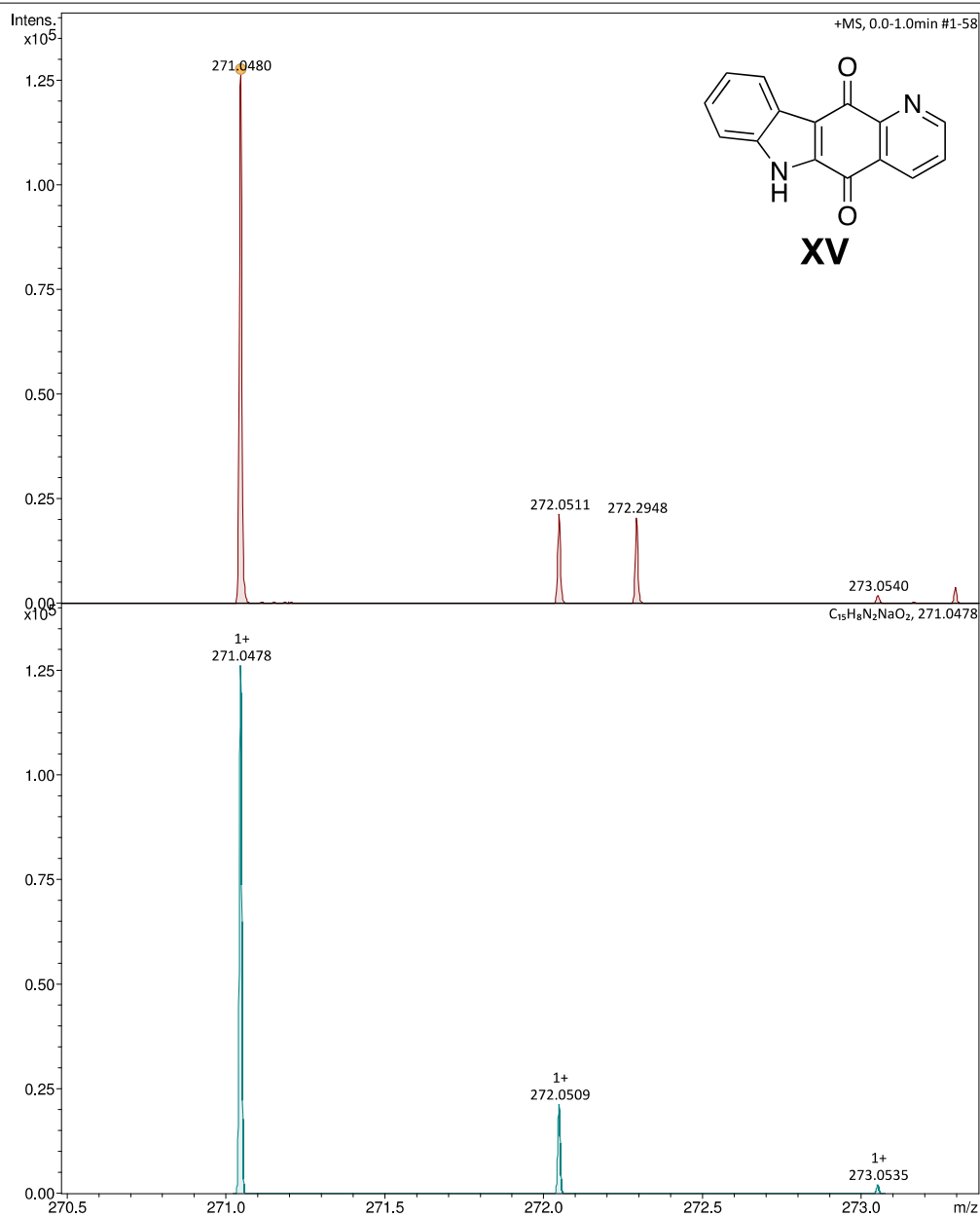
Generic Display Report

Analysis Info

Analysis Name \\A7nas3\ms\DD\data_DIMS\2017_04_05\MK14_pESI_HRMS.d
Method DI_mz_50-1550_low_MW.m
Sample Name 1:200 with MeOH
Comment

Acquisition Date 05.04.2017 12:28:13

Operator JW_DD
Instrument maXis HD



Mass Spectrum SmartFormula Report

Analysis Info

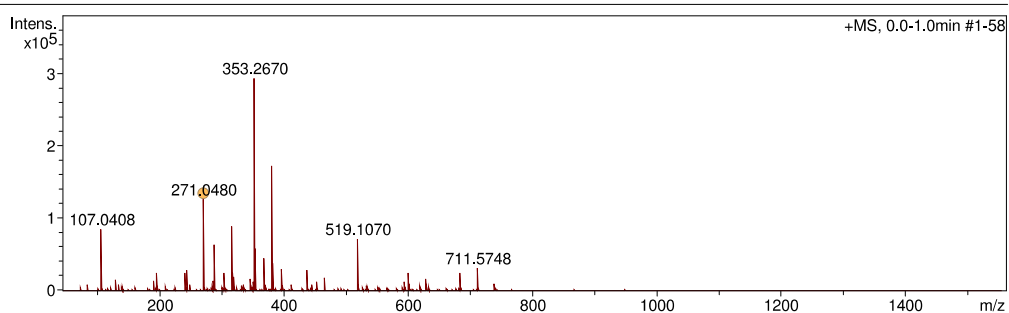
Analysis Name: \\A7nas3\ms\DD_data_DIMS\2017_04_05\MK14_pESI_HRMS.d
 Method: DL_mz_50-1550_low_MW.m
 Sample Name: 1:200 with MeOH
 Comment:

Acquisition Date: 05.04.2017 12:28:13

Operator: JW_DD
 Instrument: maXis HD 1820881.21300

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Active	Set Capillary	1700 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1550 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Waste
		Set Corona	4000 nA	Set APCI Heater	200 °C



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e ⁻ Conf	N-Rule
271.0480	1	C13H3N8	271.0475	-1.6	1.4	1	100.00	16.5	even	ok
	2	C12H7N4O4	271.0462	-6.6	12.9	2	36.92	11.5	even	ok
	1	C15H8N2NaO2	271.0478	-0.6	1.9	1	100.00	12.5	even	ok



Current Data Parameters
NAME TN36
EXPNO 1
PROCNO 1

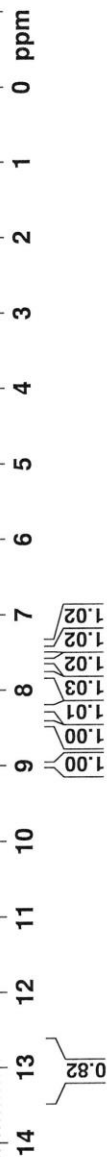
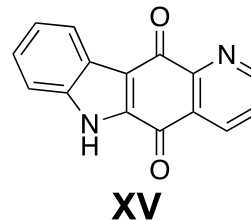
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140707
Time 17.27
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABEO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 32
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.1118078 sec
RG 228
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 237.3 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 400.2328016 MHz
NUC1 1H
PI 12.50 usec
PLW1 16.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.2300074 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

TN36 / DMSO

13.17
13.16
13.15
13.13
9.00
8.99
8.99
8.98
8.46
8.46
8.46
8.44
8.44
8.25
8.25
8.24
8.23
7.82
7.80
7.80
7.78
7.62
7.60
7.60
7.48
7.46
7.46
7.44
7.44
7.40
7.40
7.38
7.38
7.36
7.36
3.32
2.50
2.49
2.49
2.49





TN36/ DMSO

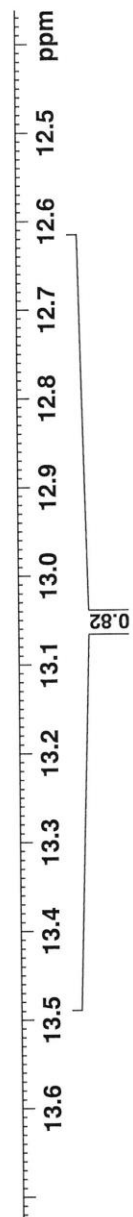
13.18
13.17
13.16
13.15
13.13
13.13

Current Data Parameters
NAME TN36
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140707
Time 17.27
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABEO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 32
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.1118078 sec
RG 228
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 297.3 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

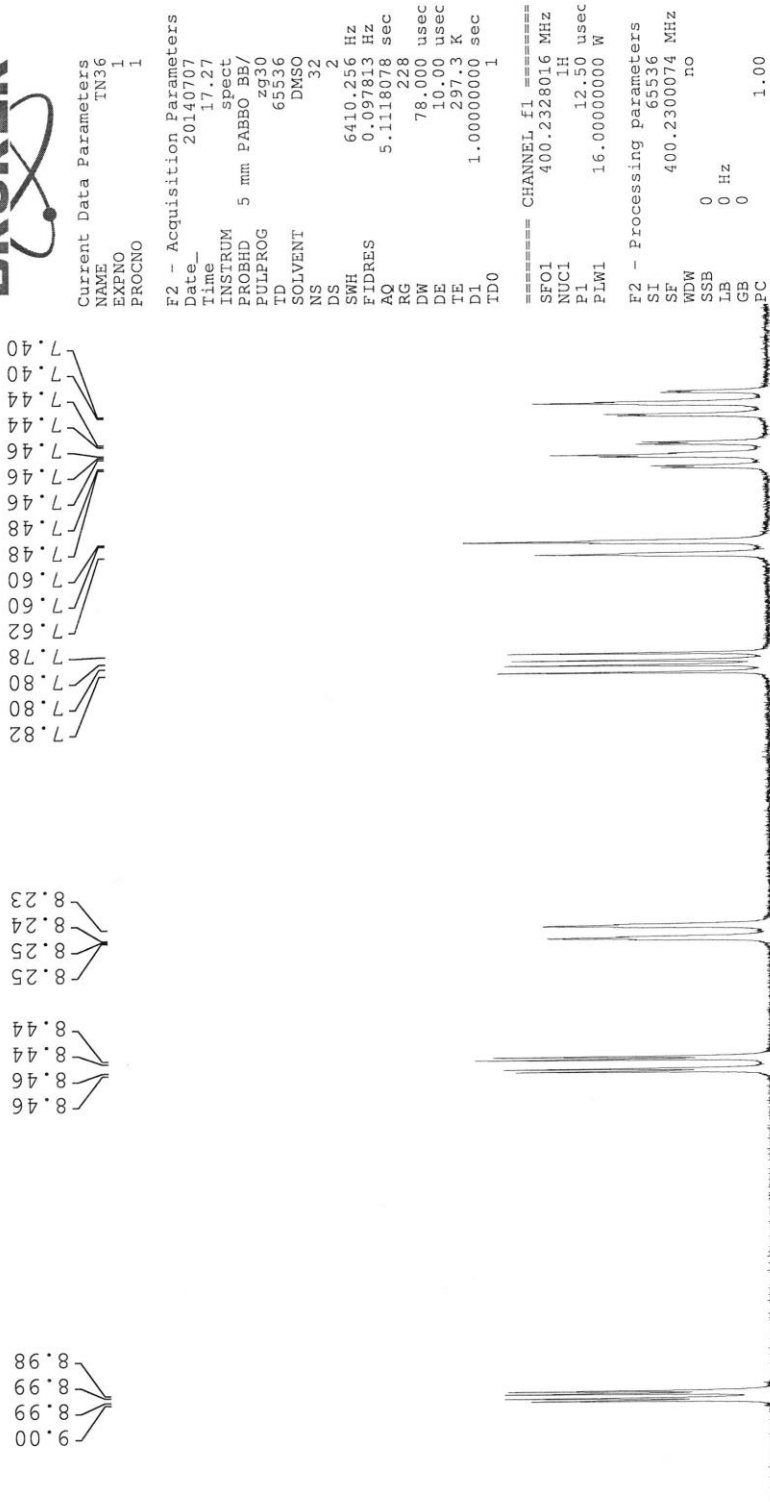
===== CHANNEL f1 =====
SFO1 400.2328016 MHz
NUC1 1H
P1 12.50 usec
PLW1 16.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.2300074 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00





TN36/ DMSO



TN36/ DMSO

153.69
134.04
129.78
127.16
127.05
124.13
122.46
114.08

40.13
39.92
39.71
39.50
39.29
39.08
38.87



Current Data Parameters
NAME TN36
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140707
Time 17.34
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 2
SWH 21008.404 Hz
FIDRES 0.160281 Hz
AQ 3.1195135 sec
RG 203
DW 23.800 usec
DE 10.00 usec
TE 297.3 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 100.6483803 MHz
NUC1 13C
P1 8.50 usec
PLW1 64.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 400.2332018 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 16.00000000 W
PLW12 0.30864000 W
PLW13 0.25000000 W

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 100.6379635 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40





Current Data Parameters
NAME TN36
EXPNO 2
PROCNO 1

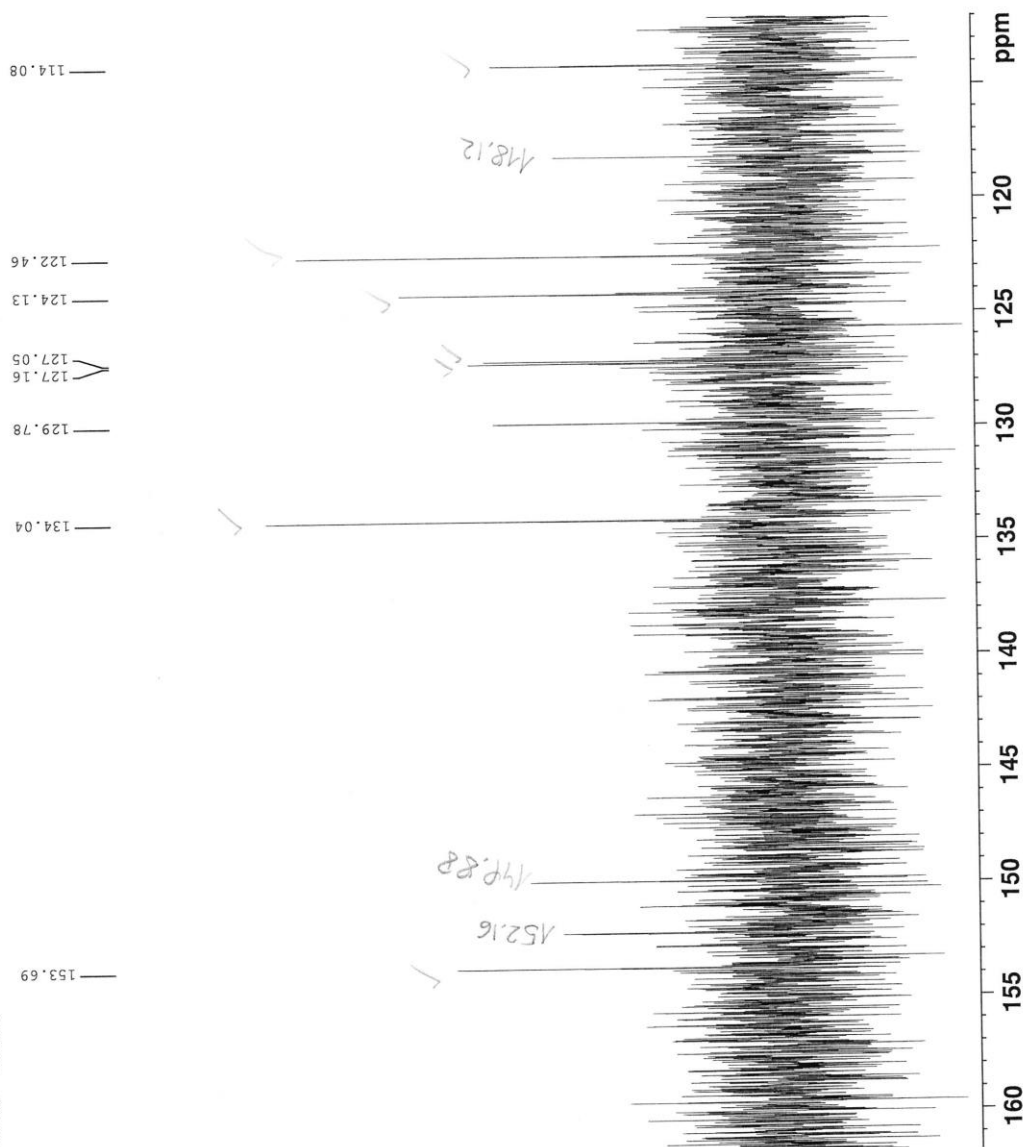
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140707
Time 17.34
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABEO BB/
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 2
SWH 21008.404 Hz
FIDRES 0.160281 Hz
AQ 3.1195135 sec
RG 203
DW 23.800 usec
DE 10.00 usec
TE 297.3 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 100.6483803 MHz
NUC1 13C
P1 8.50 usec
PLW1 64.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 400.2332018 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 16.00000000 W
PLW12 0.30864000 W
PLW13 0.25000000 W

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 100.6379635 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

TN36/ DMSO



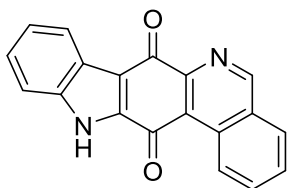
EXPOSÉ

Zytostatika sind neben der chirurgischen Entfernung und der Bestrahlung die Mittel der Wahl bei der Behandlung von Krebs. Einige der heute eingesetzten Zytostatika sind Naturstoffe oder leiten sich ursprünglich von ihnen ab. Ebenfalls zu den Naturstoffen gehören die zytostatisch wirksamen und für diese Arbeit interessanten Vertreter der Klassen der Ellipticine und Calothrixine.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Substanzbibliothek der Ellipticin- und Calothrixin-Derivate zu erweitern und somit einen Beitrag im Zuge der Untersuchungen am Department für pharmazeutische Chemie der Universität Wien, Abteilung für Arzneistoffsynthese, in Richtung systematischer Naturstoff-Optimierung zu leisten.

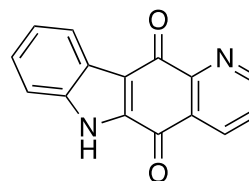
Zunächst sollte das noch fehlende Calothrixin-Isomer *7H*-indolo[2,3-*b*]phenanthridin-7,13(12*H*)-dion (XI) gemäß einer Vorschrift von *Guo et al.*²⁸ hergestellt werden. Im ersten Schritt wurde ein photoaktives Zwischenprodukt synthetisiert, welches in einem Photoreaktor zyklisiert, in weiteren Schritten oxidiert, aminiert und schließlich anelliert werden sollte um zum gewünschten Produkt zu gelangen. Leider konnte im letzten Schritt der Anellierung jedoch kein Erfolg der Synthese erzielt werden.

Weiters sollte derselbe Syntheseweg von *Guo et al.*²⁸ auch für das Ellipticinchinon-Isomer *5H*-Pyrido[3,2-*b*]carbazol-5,11(6*H*)-dion (XV) erprobt werden. Da diese Substanz bisher nur im Zuge aufwendiger bzw. ineffizienter Herstellungsprozesse dargestellt werden konnte, sollte dieser neuartige und äußerst ökonomische Syntheseweg angewendet werden. Die Ausgangsverbindung stellte 8-Hydroxychinolin dar, welches im Zuge der Arbeit oxidiert, aminiert und anelliert wurde um schließlich zum gewünschten Produkt zu führen.



7H-indolo[2,3-*b*]phenanthridin-7,13(12*H*)-dion

XI



5H-Pyrido[3,2-*b*]carbazol-5,11(6*H*)-dion

XV

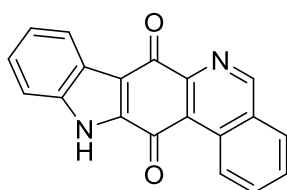
ABSTRACT

Besides surgery and radiation therapy, chemotherapy is a first line treatment of cancer. Many chemotherapeutic agents originate from natural products or are derivatives thereof. The derivatives of Ellipticin and Calothrixin are also natural products with remarkable anticancer activity and of high interest for the current work.

At the Department of Pharmaceutical Chemistry at the University of Vienna the aim is to create a complete substance library of all Ellipticin and Calothrixin derivatives to test and optimize their cytotoxic activity.

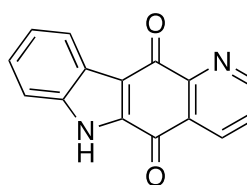
In the course of this work the missing Calothrixin-isomer *7H*-indolo[2,3-*b*]-phenanthridine-7,13(12*H*)-dione (XI) should be synthesised following the work of *Guo et al.*²⁸. A photoactive intermediate was produced and cyclised in a photo reactor, followed by an oxidation, amination and cycloaddition. Unfortunately the Calothrixin-isomer could not be produced in the very last step.

In addition, the same procedure according to *Guo et al.*²⁸ should be tested for the Ellipticin-isomer *5H*-Pyrido[3,2-*b*]carbazol-5,11(6*H*)-dion (XV). Because by then the Ellipticin-isomer could only be produced in a long and inefficient way, we wanted to find a more faster and economic route. In only three steps it was possible to synthesise the desired product.



7H-indolo[2,3-*b*]phenanthridin-7,13(12*H*)-dion

XI



5H-Pyrido[3,2-*b*]carbazol-5,11(6*H*)-dion

XV