

**Komplexkonjugate bioaktiver
Flavonoide & Naphthochinone
und
Photoaktivierung von Carboplatin
für Studien der intrazellulären
Verteilung**

vorgelegt von

Cornelia Spörlein-Güttler

(Master of Science)

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften
der Universität Bayreuth

Bayreuth, 2015

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom April 2011 bis Mai 2015 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Rainer Schobert am Institut für Organische Chemie I der Universität Bayreuth angefertigt.

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften der Universität Bayreuth genehmigten Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.).

Amtierender Dekan:	Prof. Dr. Rhatt Kempe
Tag des Einreichens der Dissertation:	18.05.2015
Tag der Zulassung durch die Promotionskommission:	27.05.2015
Tag des wissenschaftlichen Kolloquiums:	23.07.2015

Prüfungsausschuss:

Prof. Dr. Rainer Schobert	(Erstgutachter)
Prof. Dr. Karlheinz Seifert	(Zweitgutachter)
Prof. Dr. Clemens Steegborn	(Vorsitzender)
Prof. Dr. Birgit Weber	

Für meinen Mann und meine Familie

Zwei Dinge sind zu unserer Arbeit nötig: Unermüdliche Ausdauer und die Bereitschaft, etwas, in das man viel Zeit und Arbeit gesteckt hat, wieder wegzuwerfen.

(Albert Einstein)

*Holzhacken ist deshalb so beliebt,
weil man bei dieser Tätigkeit den Erfolg sofort sieht. (Albert Einstein)*

„Da steh ich nun, ich armer Tor! // Und bin so klug als wie zuvor.“

(J.W. von Goethe, Faust I)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	1
1 Einleitung.....	4
2 Allgemeiner Teil.....	7
2.1 Flavonoide.....	7
2.1.1 Wogonin.....	9
2.1.2 Chrysin.....	12
2.1.3 Apigenin.....	14
2.1.4 Genistein.....	15
2.1.5 Xanthohumol.....	16
2.2 Naphthochinone.....	19
2.2.1 Plumbagin.....	20
2.2.2 Juglon.....	21
2.3 Cumarin.....	22
2.4 Metallkomponenten und bioaktive Metallkomplexe.....	24
2.4.1 Kupfer.....	25
2.4.2 Eisen.....	26
2.4.3 Aluminium.....	27
2.4.4 Platin.....	27
2.4.5 Ruthenium.....	31
2.4.6 Gallium.....	32
2.5 Click-Chemie.....	33
2.5.1 Konzept der Click-Chemie.....	33
2.5.2 Kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition.....	34
3 Spezieller Teil.....	36
3.1 Zielsetzung.....	36
3.2 Komplexkonjugate bioaktiver Naturstoffe.....	37

3.2.1	Liganden	37
3.2.2	Metallkomplexe	49
3.3	Click-Chemie	60
3.3.1	Cumarine	61
3.3.2	Alkinmarkiertes Carboplatin	64
3.4	Belichtung Carboplatin	68
4	Biochemische Tests.....	76
4.1	Allgemeines.....	76
4.2	Plumbagin-Fettsäurederivate	77
4.3	Metallkomplexe	78
5	Zusammenfassung	107
6	Summary	113
7	Experimenteller Teil.....	119
7.1	Materialien und Methoden	119
7.2	Darstellung der Liganden	122
7.2.1	Synthese von Wogonin	122
7.2.2	Gewinnung von Xanthohumol (24).....	129
7.2.3	Plumbaginderivate	130
7.2.4	Juglonderivate.....	142
7.2.5	Synthese von 5-O-Methylroseron.....	146
7.2.6	Parietin (107).....	147
7.3	Darstellung der Metallkomplexe	148
7.3.1	Komplexe der Wogoninvorstufen	148
7.3.2	Cu(II)-Negletein-Komplex 114	150
7.3.3	Chrysin-Metallkomplexe	150
7.3.4	Genistein-Metallkomplexe	153
7.3.5	Cu(II)-Apigenin-Komplex 126	154
7.3.6	Plumbagin-Metallkomplexe	155

7.3.7 (11 <i>E</i>)- <i>N'</i> -(5-Hydroxy-1-oxonaphthalen-4(1 <i>H</i>)-yliden)ferrocencarboxyl- hydrazon (149).....	163
7.3.8 Cu(II)-5- <i>O</i> -Methyldroseron 150	164
7.4 Click-Reaktion.....	165
7.4.1 Cumarine.....	165
7.4.2 Alkylsubstituiertes Carboplatinderivat.....	169
7.4.3 Carboplatin.....	174
8 Röntgenographischer Anhang.....	178
9 Literaturverzeichnis.....	188
10 Publikationsliste.....	200
11 Danksagung.....	201
Erklärung.....	203

Abkürzungsverzeichnis

abs.:	absolut
Ac ₂ O:	Essigsäureanhydrid
AcOH:	Essigsäure
AIBN:	Azo-bis-(isobutyronitril)
Boc ₂ O:	Di- <i>tert</i> -butyl-dicarbonat
br:	<i>broad</i> (breites Signal im NMR)
δ:	chemische Verschiebung [ppm]
d:	Dublett (NMR)
d:	<i>day</i>
DC:	Dünnschichtchromatographie
dd:	dubliziertes Dublett (NMR)
DMAP:	4- <i>N',N'</i> -Dimethylaminopyridin
DMF:	Dimethylformamid
DMSO:	Dimethylsulfoxid
DNA:	Desoxyribonukleinsäure
DDQ:	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
EA:	Elementaranalyse
EDC x HCl:	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimid Hydrochlorid
EE, EtOAc:	Essigsäureethylester
EMSA:	<i>electrophoretic mobility shift assay</i>
EtOH:	Ethanol
Et ₂ O:	Diethylether
IC ₅₀ :	mittlere inhibitorische Konzentration
IR:	Infrarot
<i>J</i> :	Kopplungskonstante [Hz]

Abkürzungsverzeichnis

LM:	Laufmittel
Lsg.:	Lösung
M ⁺ :	Molekülion
m:	<i>medium</i> (IR)
m:	Multipllett (NMR)
MDR:	<i>Multidrug Resistance</i>
MEMCl:	Methoxyethoxymethylchlorid
MMP:	Matrix-Metalloproteasen
MOMCl:	Methoxymethylchlorid
MeOH:	Methanol
MG:	Molekulargewicht [g/mol]
MTT:	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
NaOAc:	Natriumacetat
NaOEt:	Natriumethanolat
NaOMe:	Natriummethanolat
NBS:	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NEt ₃ :	Triethylamin
NF-κB:	<i>nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
nH:	<i>n</i> -Hexan
NH ₄ OAc:	Ammoniumacetat
NMR:	<i>nuclear magnetic resonance</i>
p:	Pentett (NMR)
p.a.:	<i>pro analysi</i>
PBS:	<i>phosphate buffered saline</i>
P-gp:	<i>Permeability-glycoprotein</i>
PMBCl:	<i>para</i> -Methoxybenzylchlorid
PPh ₃ :	Triphenylphosphin

ppm:	<i>parts per million</i>
q:	Quartett (NMR)
quint:	Quintett (NMR)
R _f :	Rückfluss
R _f :	Retentionsfaktor (DC)
ROS:	<i>reactive oxygen species</i>
RT:	Raumtemperatur
s:	Singulett (NMR)
s:	<i>strong</i> (IR)
Sdp.:	Siedepunkt [°C]
t:	Triplett (NMR)
TBDMSCl:	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
TFA:	Trifluoressigsäure
THF:	Tetrahydrofuran
TMSCl:	Trimethylsilylchlorid
TRAIL:	<i>Tumor Necrosis Factor Related Apoptosis Inducing Ligand</i>
w:	<i>weak</i> (IR)

1 Einleitung

Die häufigste Todesursache in Deutschland ist die Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems, dicht gefolgt vom Krebsleiden. Im Jahr 2012 ließen insgesamt 869 582 Menschen ihr Leben, wovon etwa mehr als ein Viertel (25,5 %) an Krebserkrankungen starben.¹ Obwohl die Krankheit Krebs schon im Alten Ägypten um 1600 v. Chr. bekannt war und das Wissen über die molekularen Ursachen von Krebs in den letzten Jahrzehnten sprunghaft zunahm, wird es in unserer hochtechnisierten Zeit noch immer als Geißel der Menschheit bezeichnet.^{2,3} Im gesunden Organismus ist die Aufrechterhaltung der Gewebshomöostase, das Gleichgewicht zwischen Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Apoptose, von entscheidender Bedeutung. Durch Mutationen des Erbmateri als verschiebt sich das Gleichgewicht, was wiederum die Entstehung von Krebs mit sich bringt. Mutationen können spontan stattfinden, wie z. B. durch falsch eingebaute Nukleinbasen während der DNA-Replikation oder durch verschiedene Umwelteinflüsse, wie der Bestrahlung mit UV-Licht oder dem Kontakt mit mutagenen bzw. radioaktiven Substanzen.

Es gibt drei verschiedene Methoden aus den Bereichen Medizin, Physik und Chemie, welche zur Behandlung von Krebs angewandt werden. Ob ein chirurgischer Eingriff erfolgt, die Strahlen- oder Chemotherapie eingesetzt wird, hängt von der Art und Position des erkrankten Gewebes ab. Durch den chirurgischen Eingriff, welcher im 18. Jahrhundert als erste Behandlungsmethode gegen Krebs bekannt geworden ist, wird das maligne Gewebe operativ entfernt. Jedoch kann je nach Lage des Tumors dieser manchmal nicht vollständig entfernt werden, ohne weitere Organe oder Nerven zu beschädigen. Eine bessere Methode bietet die Strahlentherapie, welche dank der Entdeckung der Röntgenstrahlung von Wilhelm Conrad Röntgen 1895 entwickelt werden konnte. In den letzten Jahrzehnten wurde diese zur Partikeltherapie weiterentwickelt. Diese Methode eignet sich für Tumore, welche schwer zugänglich um Organe herum oder in der Nähe sehr wichtiger Organe liegen. In der Partikeltherapie werden im Vergleich zur Strahlentherapie Protonen und Schwerionen (z. B. Kohlenstoffionen) anstelle von Photonen eingesetzt, da diese im Eintrittsbereich des Körpers nur eine sehr geringe Dosis abgeben und im Gewebe ein energieabhängiges Dosismaximum erreichen. Die ionisierende Strahlung zerstört die DNA in den Zellen, wodurch die für die Replikation benötigten Informationen verloren gehen.⁴ Anfang des 20. Jahrhunderts gelang es Paul Ehrlich mittels der Chemotherapie, dem dritten

1 Einleitung

Bereich der Krebstherapie, chemische Substanzen systematisch gegen Krankheiten einzusetzen.³ Die verabreichten Zytostatika können aus Naturstoffen, halb- oder vollsynthetisch hergestellten Medikamenten bestehen. Ziel der meisten Antitumor-Medikamente ist das Einleiten des programmierten Zelltodes, der Apoptose, um somit das Wachstum eines bösartigen Tumors zu hemmen. Dies kann passieren, indem Rezeptoren blockiert, Caspasen aktiviert oder Enzyme inhibiert werden.⁵ Zytostatika werden in verschiedene Gruppen unterteilt. Dazu gehören unter anderem Alkylanzien, Antimetabolite, Mitosehemmstoffe und Topoisomerase-Hemmer. Seit Beginn der Chemotherapie beschäftigen sich Wissenschaftler mit der Entwicklung von Antitumor-Medikamenten (Abb. 1). Etablierte Zytostatika sind Methotrexat (**1**, 1950), Cisplatin (**2**, 1965) und Taxol[®] (**3**, 1992).³

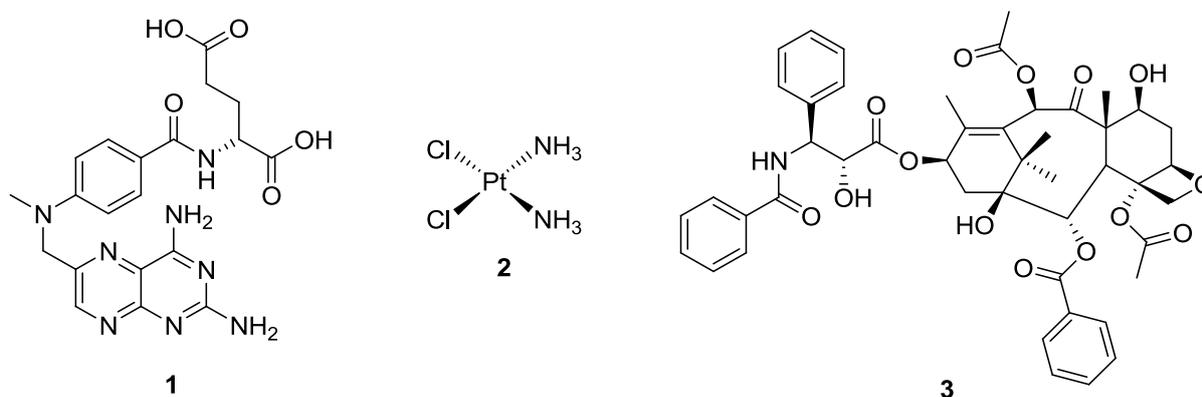


Abb. 1: Etablierte Antitumor-Medikamente: Methotrexat (**1**), Cisplatin (**2**), und Taxol[®] (**3**).

Seit fast 40 Jahren wird **2** klinisch eingesetzt und weist einen breiten Einsatzbereich in der Krebsbehandlung auf. Allerdings ruft es Resistenzen hervor und bringt Nebenwirkungen mit sich. Aufgrund dessen wurde an weiteren Platinkomplexen geforscht, wodurch die zweite Platination mit Carboplatin (**4**, Abb. 2) Mitte der achtziger Jahre entwickelt wurde. Im Vergleich zu **2** ist **4** zwar verträglicher, da es besser wasserlöslich und stabiler ist, jedoch ist die Reaktivität geringer. Zudem konnten Kreuzresistenzen zu **2** aufgezeigt werden. Ende des 20. Jahrhunderts folgte die dritte Generation mit Oxaliplatin (**5**, Abb. 2), welches ein anderes Wirkungs- und Resistenzspektrum aufzeigt.⁶

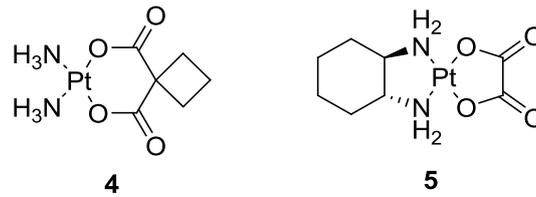


Abb. 2: Strukturen von Carboplatin (4) und Oxaliplatin (5).

Auch nach über 100 Jahren Forschung im Bereich der Chemotherapie konnten die massiven Nebenwirkungen von Antitumor-Medikamenten, wie Schwächung der Immunabwehr, Magen-Darm-Störungen, Haarausfall und oft auch neue maligne Zellveränderungen, noch nicht vollständig beseitigt werden.³ Zur Bekämpfung von Tumoren gehen die drei Methoden der Krebstherapie in den meisten Fällen jedoch Hand in Hand, sodass eine Kombination aus chirurgischem Eingriff, der Strahlen- und Chemotherapie angewandt wird, um eine Heilung zu erreichen, die Lebensqualität zu verbessern, bzw. das Leben des Patienten zu verlängern. Aufgrund der vielen auftretenden Resistenzen stellen neue Zytostatika eine permanente Notwendigkeit dar. Auf der Suche nach geeigneten Wirkstoffen und deren Optimierung greift die Forschung auf die Natur als Vorbild zurück. Im Folgenden werden einige potentielle Naturstoffe nähergebracht.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Flavonoide

Flavonoide sind natürlich vorkommende 2-Phenyl-benzo- γ -pyron-Derivate und gehören zu den sekundären Naturstoffen.⁷ Sie werden ausschließlich von höheren Pflanzen gebildet und sind im gesamten Tierreich sowie bei Bakterien nicht vorhanden. Die meisten Flavonoide kommen aufgrund ihrer häufig schlechten Löslichkeit in Wasser in der Natur als Glykoside vor und weisen in reiner Form eine gelbliche Farbe auf, wodurch sich ihr Name vom lateinischen Begriff *flavus* (gelb) ableitet.⁸ Die Herkunft der Flavonoide als Farbpigmente in Blüten und Früchten machten sich bereits die Menschen im Mittelalter zu Nutze, um beispielsweise Baumwolle zu färben. Die ersten Beschreibungen der Flavonoide stammen aus den 30er Jahren von Albert von Szent-Györgyi, der sie zunächst als Vitamin P bezeichnete. Das „P“ steht dabei für den Effekt der Flavonoide auf die Permeabilität von vaskulären Kapillargefäßen.⁹ Neben Getreide, Obst, Gemüse und pflanzlichen Getränken, wie Tee, Wein und Fruchtsäften, sind Flavonoide auch Bestandteil von Heilkräutern, welche seit Jahrhunderten in der asiatischen Volksmedizin eingesetzt werden.⁷ Flavonoide besitzen eine Vielzahl an biologischen Aktivitäten, wie antiinflammatorische, antivirale, antimikrobielle, antiallergische und antituberkulose Wirkung, was sie zu einer pharmakologisch interessanten Naturstoffklasse macht.^{7,10} In den letzten Jahrzehnten nahm das Interesse an Flavonoiden stark zu, da sie neben altersbedingten Beschwerden Krebs vorbeugen, was von ihrer Funktion als Radikalfänger und Antioxidans herrührt. Bei Körperzellen, die bereits Mutationen aufweisen, inhibieren Flavonoide die DNA-Synthese.^{7,11,12} Von entscheidender Bedeutung ist jedoch, dass Flavonoide keine, oder eine sehr geringe, toxische Wirkung auf gesunde Zellen besitzen.¹³ Zusätzlich wurde bei epidemiologischen Studien beobachtet, dass eine erhöhte Aufnahme von Flavonoiden das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen um etwa ein Drittel herabsetzt.¹⁴ Die Flavonoide gehören zur Gruppe der Polyphenole und stellen innerhalb dieser eine große Substanzvielfalt dar. Das Grundgerüst der Flavonoide bildet das Flavan (2-Phenyl-benzodihydropyran, Abb. 3) bestehend aus 15 Kohlenstoffatomen, welche aus drei Ringen, zwei aromatischen sechsgliedrigen Ringe und einem O-heterozyklischen sechsgliedrigen Ring, aufgebaut sind. Durch Modifizierungen an der Grundstruktur werden über 8000 verschiedene Derivate der Flavonoide unterschieden, welche in verschiedene Gruppen eingeteilt werden.¹⁵

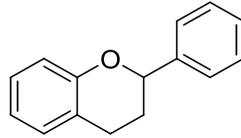
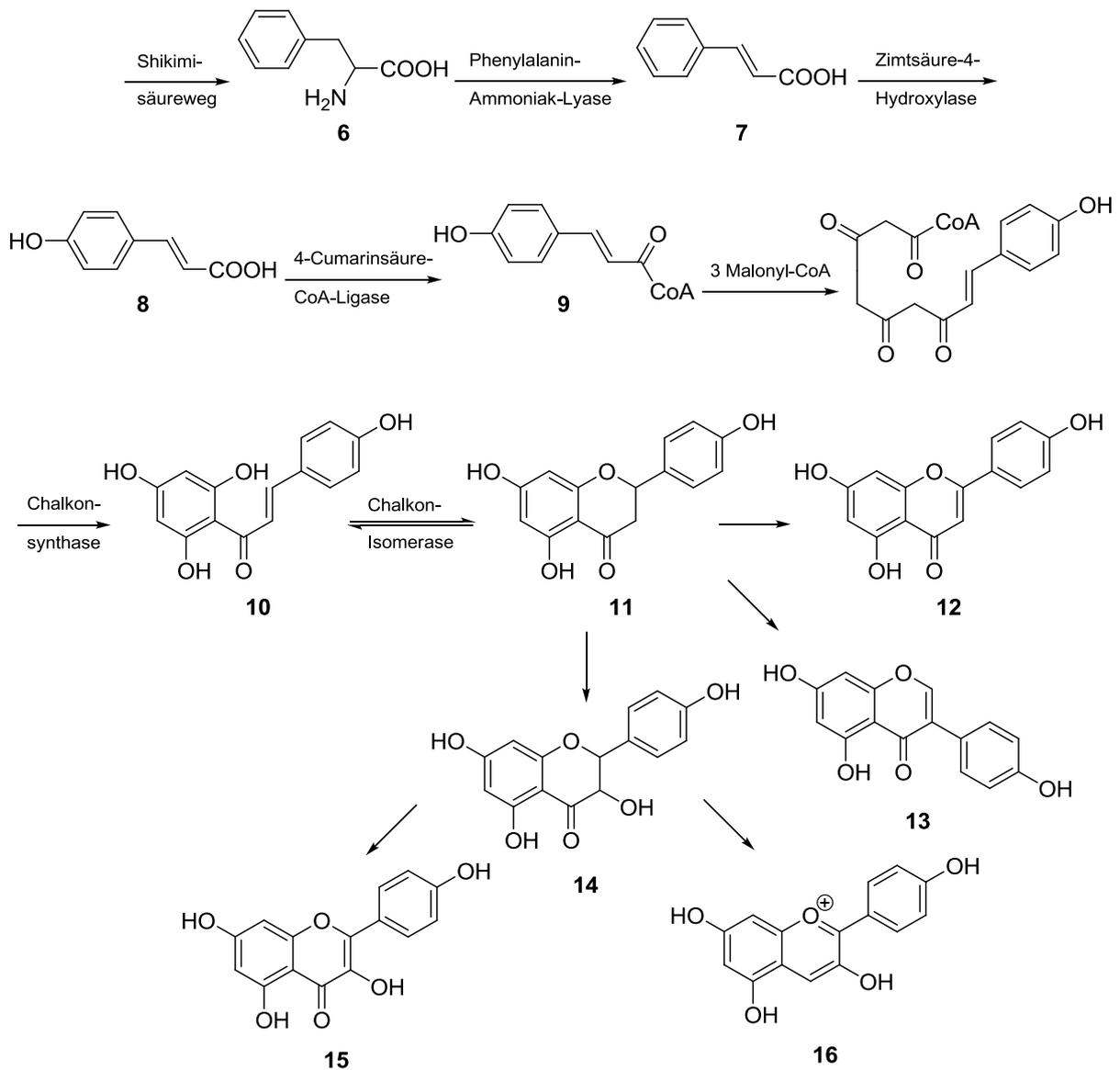


Abb. 3: Grundgerüst des Flavans.

Die Biosynthese der Flavonoide innerhalb des Phenylpropanoidweges (Schema 1) beginnt mit Phenylalanin (**6**), welches aus dem Shikimisäureweg gebildet und mit Hilfe der Phenylalanin-Ammoniak-Lyase durch Abspaltung von Ammoniak in (*E*)-Zimtsäure (**7**) umgesetzt wird. Anschließend wird diese durch die Zimtsäure-4-Hydroxylase am Aromaten in *para*-Position, unter Zuhilfenahme des Oxidationsenzym Cytochrom P450, zur *p*-Cumarinsäure (**8**) hydroxyliert und an das Coenzym A gebunden. Die Kondensation von *p*-Cumaryl-CoA (**9**) mit drei Malonyl-CoA Einheiten, gebildet aus dem Tricarbonsäurezyklus, und darauffolgender Chalkonsynthese führt zum Chalkon **10**, dem Vorläufer der Flavanone **11**, welche durch anschließende Zyklisierung mittels Chalkon-Isomerase entstehen. Durch Variation am Flavanon-Gerüst können verschiedenste Strukturen dargestellt werden, welche in die unterschiedlichen Klassen der Flavone (z. B. Apigenin (**12**)), Isoflavone (z. B. Genistein (**13**)), Dihydroflavonole **14**, Flavonole **15** und Anthocyanidine **16** eingeteilt werden können.^{16,17}

Im Folgenden wird auf die Flavonoide Wogonin (**17**), Chrysin (**23**), Apigenin (**12**), Genistein (**13**) und Xanthohumol (**24**) im speziellen näher eingegangen und aufgezeigt, welche Eigenschaften diese als Ligand selbst mit sich bringen.

2 Allgemeiner Teil



Schema 1: Biosynthese der Flavonoide innerhalb des Phenylpropanoidweges.

2.1.1 Wogonin

Zu der Klasse der Flavone zählt das 5,7-Dihydroxy-8-methoxyflavon (Wogonin, **17**, Abb. 4), welches zusammen mit Baicalein und Baicalin die wichtigsten aktiven Inhaltsstoffe von *Scutellaria baicalensis* Georgi bilden. Dieses beliebte Gewürzkraut und dessen Wurzelextrakt werden seit dem Altertum in einigen orientalischen Ländern, vor allem in China, in der traditionellen chinesischen Medizin angewendet, um u.a. Allergien und Entzündungen zu behandeln. Als multifunktionelles Heilmittel wird das Baikahelmkraut in zahlreichen orientalischen Ländern unter dem Namen „Huang-Qin“ eingesetzt. Zum einen dient der Wurzelextrakt zur Vorbeugung von er-

höhtem Cholesterinspiegel, Bluthochdruck, Arteriosklerose, Erkältungen und Magen-Darm-Grippe. Zum anderen wird er als Entspannungsmittel für Nerven und Muskeln verwendet.^{18,19} Auch bei der Behandlung von Infektionen, hohem Fieber und der Gelbsucht findet der Wurzelextrakt Anwendung.²⁰

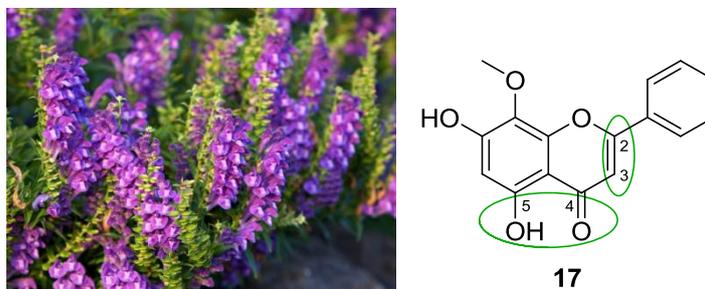


Abb. 4: *Scutellaria baicalensis* Georgi mit dem Inhaltsstoff Wogonin (**17**).²¹

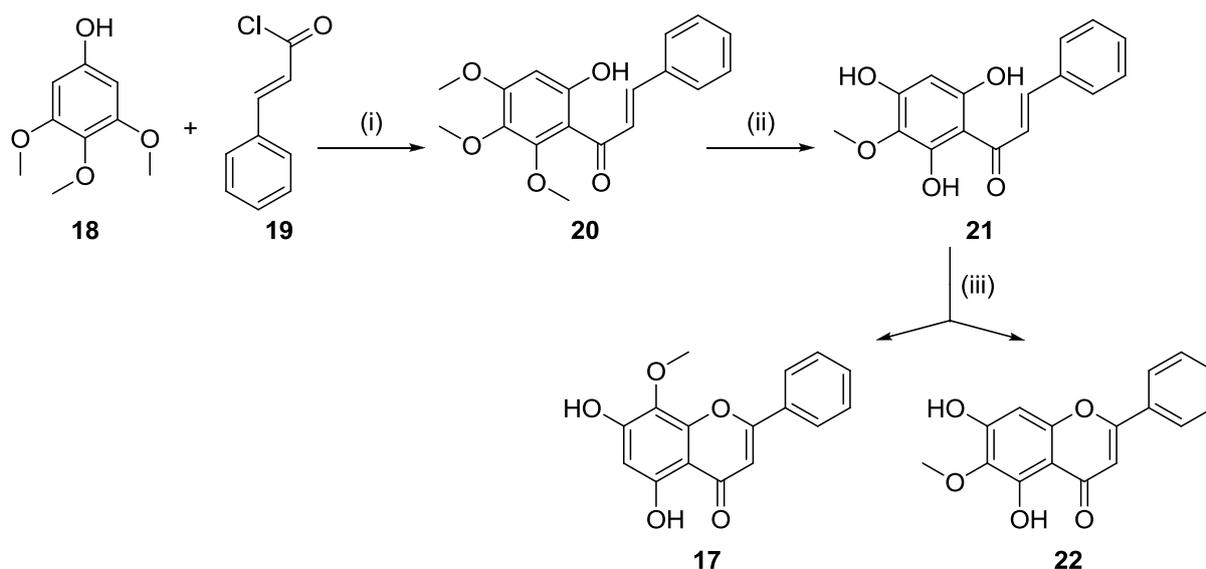
17 zeigt eine Vielzahl an Eigenschaften, wie antioxidativ, antiviral gegenüber Hepatitis-B Viren, entzündungshemmend aufgrund der Eigenschaft als COX-2-Hemmer, antitoxisch, antitumoral, krampflösend und antiangiogen. Zusätzlich wurde nachgewiesen, dass **17** die Proliferation einiger Krebszelllinien *in vitro* inhibiert, Zellzyklusarrest induziert und die Apoptose einleitet.^{18,19,22,23} Flavon **17** hemmt die Expression des Enzyms Cyclin D1, wodurch das Zellwachstum nach erfolgter Teilung (G1-Phase) verlangsamt wird und letztlich Zellzyklusarrest eintritt. **17** zeigt nicht nur zytostatische, sondern auch zytotoxische Effekte an verschiedenen Zelllinien *in vitro*. Auch *in vivo* konnte am Mausmodell nachgewiesen werden, dass **17** das Tumorstadium inhibiert.¹⁸ Um die Tumorstadium zu 50 % zu inhibieren (IC_{50}) sind Dosen von etwa 20 – 200 μ M erforderlich, welche dabei stark von der Art des zu behandelnden Tumors abhängig sind. Diese antitumorale Wirkung beruht dabei auf mehreren molekularen Mechanismen.¹⁸

Wie im vorhergehenden Kapitel erwähnt, besitzen Flavonoide eine antioxidative Wirkung und sind somit in der Lage reaktive Sauerstoffspezies (*reactive oxygen species*, ROS) abzufangen. Als ROS werden freie Radikale, wie das Superoxid- und das Hydroxylradikal, sowie das sehr reaktive Wasserstoffperoxid zusammengefasst. Sie entstehen als Nebenprodukt in der mitochondrialen Atmungskette und können durch Schädigung der DNA Krebs verursachen. Das Vorhandensein einer Doppelbindung in Position 2 und 3 in Konjugation mit der Oxogruppe in Position 4, sowie die Hydroxylgruppe in Position 5 zeigen typische Strukturmerkmale von Flavonoiden mit antioxidativem Potential (Abb. 4). **17** besitzt folglich die Fähigkeit zum einen durch die

Abgabe von Wasserstoffatomen der phenolischen Hydroxylgruppe ROS abzufangen und zum anderen redoxaktive Metallionen zu chelatisieren, um dadurch die Oxidation von Lipiden, DNA und anderen Molekülen zu verhindern.¹⁸ Die entstehenden Phenoxyradikale besitzen aufgrund der mesomeren Stabilisierung des ungepaarten Elektrons eine wesentlich niedrigere Aktivität.

Neben der antioxidativen Wirkung liegt ein weiteres Potential von **17** in der Induktion des programmierten Zelltodes. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass **17** entartete Zellen selektiv abtöten kann, indem es Apoptose in Tumorzellen, nicht jedoch in gesunden Zellen, induziert. Allerdings sind die exakten molekularen Mechanismen, wodurch Apoptose ausgelöst und wie dabei zwischen gesunden und entarteten Zellen unterschieden wird, noch nicht vollständig verstanden.¹⁸ Ein ausschlaggebender Mechanismus von **17** ist die Inhibition der Aktivität des Transkriptionsfaktors NF- κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*). Aufgrund der nicht vorhandenen bis minimalen Toxizität gegenüber gesundem Gewebe kann **17** für Langzeittherapien eingesetzt werden, vor allem weil Flavonoide als Abbauprodukte ausgeschieden und nicht in der Leber gespeichert werden.¹⁸

Da die Natur für die zur Therapie benötigten großen Mengen nicht als einzige Quelle für **17** herangezogen werden kann, wurde die Suche nach einer Totalsynthese verstärkt. Die ersten Totalsynthesen von **17** wurden mit Hilfe einer Baker-Venkataraman-Umlagerung oder einer intramolekularen Wittigreaktion als Schlüsselschritte dargestellt.²⁴⁻²⁶ Aufgrund der geringen Ausbeuten von **17** entwickelten Huang *et al.* eine Totalsynthese, welche eine Gesamtausbeute über drei Stufen von 19,6 % beträgt (Schema 2).²⁷ Hierbei wird Trimethoxyphenol (**18**) mit (*E*)-Zimtsäurechlorid (**19**) in einer Friedel-Crafts-Acylierung zum (*E*)-1-(6-Hydroxy-2,3,4-trimethoxyphenyl)-3-phenylpropen-1-on (**20**) umgesetzt und anschließend selektiv beide Methoxygruppen in Position 2 und 4 entfernt. Durch eine intramolekulare oxidative Zyklisierung von Verbindung **21** kann je nach Ringschluss Oroxylin A (**22**) mit 46 % oder **17** mit 24 % Ausbeute erhalten werden.



Schema 2: Synthese von Wogonin (**17**) und Oroxylin A (**22**):²⁷ Reagenzien und Bedingungen: (i) $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$, 30 min, Rückfluss (Rf), 90 %; (ii) 47 % $\text{HBr}_{(\text{aq})}$, AcOH, 2 h, Rf, 91 %; (iii) I_2 , DMSO, 2 h, Rf, 24 % (**17**), 46 % (**22**).

2.1.2 Chrysin

Ein weiteres Flavonoid, welches zu der Klasse der Flavone zählt, ist das 5,7-Dihydroxyflavon (Chrysin, **23**). Es ist als Naturprodukt u.a. ein Inhaltsstoff der blauen Passionsfrucht *Passiflora caerulea* (Abb. 5), dem Honig und der Bienenwabe.^{28,29} Wie alle Flavonoide hat auch **23** ein bemerkenswertes, breites Spektrum an pharmakologischen, biologischen und medizinischen Eigenschaften, wie entzündungshemmend, antioxidativ, antiproliferativ, antibakteriell, Angst lösend und vor allem antitumoral. Flavon **23** ist seit langem im chinesischen Arzneibuch als Hauptbestandteil der *Oroxylum indicum* gelistet und findet auch als Anti-Aging-Mittel und gegen Durchfall Anwendung.^{29,30,31}

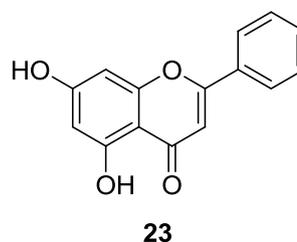


Abb. 5: *Passiflora caerulea* mit dem Inhaltsstoff Chrysin (**23**).³²

Ding *et al.* wiesen nicht nur nach, dass u.a. **23** in menschlichen Zelllinien, wie Brustkrebszellen MDA-MB-231, Darmkrebszellen HT-29, Leberkarzinomzellen HepG2, Melanomzellen SK-MEL-37 und Pankreaskarzinomzellen Capan-1, Apoptose einleitet, sondern beschreiben **23** als einen vielversprechenden Hilfsstoff für die TRAIL (*Tumor Necrosis Factor Related Apoptosis Inducing Ligand*) basierende Antikrebstherapie.³³ TRAIL ist für die Inaktivierung von Tumorzellen verantwortlich, indem es die Caspase-8 abhängige Apoptose aktiviert. Zusätzlich fungiert **23** als HDAC-8 Inhibitor und verursacht im Zellzyklus einen Arrest in der G1-Phase.³⁴ Die zytotoxische Eigenschaft von **23** wurde bereits an zahlreichen Tumorzelllinien, wie z. B. den Brustkrebszellen MCF-7, den Darmkrebszellen DLD-1 und Prostatakrebszellen, nachgewiesen.³⁴ Auch antiproliferative Eigenschaften an hormonabhängigen Krebszellen, wie z. B. Schilddrüsenkrebs, konnten gezeigt werden.³⁵ Hervorzuheben ist auch die Eigenschaft als potenter Inhibitor gegenüber *Multidrug Resistance* (MDR) vermittelnden Proteinen wie P-gp (*Permeability-glycoprotein*) und BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*).³⁶ Diese Proteine sorgen dafür, dass Xenobiotica, im Falle eines Tumors die Zytostatika, aus der Zelle transportiert werden. **23** inhibiert das Glykoprotein, sodass die Medikamente in der Tumorzelle akkumulieren und diese zerstören.

23 zeigt nicht nur antitumorale Eigenschaften, sondern auch protektive Wirkung an Organen, wie der Niere, dem Dickdarm und der Leber gegenüber vieler Chemotherapeutika und anderen Schadstoffen.³⁰ Meist werden während einer Chemotherapie mehrere Zytostatika in Kombination verabreicht. In diesem Fall würde **23** nicht nur bereits vorhandene Tumore verkleinern, sondern gleichzeitig die Nebenwirkungen, wie Nephrotoxizität und Hepatotoxizität, der anderen Zytostatika herabsetzen. Bekannte und meist verabreichte nephrotoxische und hepatotoxische Chemotherapeutika sind u.a. Cisplatin (**2**) und Methotrexat (**1**, Abb. 1).^{30,37}

23 ist auch ein Aromatasehemmer und kann zur Zusatzbehandlung von Brustkrebs bei Frauen nach den Wechseljahren eingesetzt werden.³⁸ Das weibliche Geschlechtshormon Östrogen wird als Wachstumsreiz vieler Mammakarzinome benötigt. **23** hemmt das Enzym Aromatase und verhindert somit die Umwandlung von Androgenen in Östrogen.

2.1.3 Apigenin

Das 4',5,7-Trihydroxyflavon (Apigenin, **12**) ist ein weiterer Vertreter der Flavonklasse und ein Inhaltsstoff der echten Kamille *Matricaria recutita* L. (Abb. 6) und der Petersilie. Wie alle Flavonoide kommt **12** in vielen Früchten (wie z. B. Orange, Zitrone) und Gemüse (wie z. B. Zwiebeln) vor und ist ein Radikalfänger.^{39,40} Die Kamille wird seit der Zeit von Hippokrates 500 v. Chr. in der Volksmedizin eingesetzt und findet heutzutage immer noch Anwendung in vielen Hautpflegeprodukten.³⁹

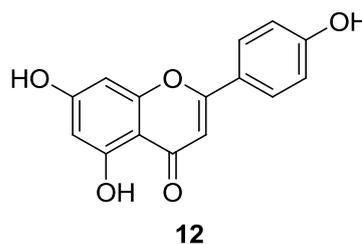


Abb. 6: *Matricaria recutita* L. mit dem Inhaltsstoff Apigenin (**12**).⁴¹

Wie die bereits dargestellten Flavone **17** und **23** besitzt auch **12** antioxidative, entzündungshemmende, antibakterielle, antivirale und antitumorale Eigenschaften.^{42,43} Die Eigenschaft, selektiv Zellzyklusarrest und Apoptose in menschlichen Prostatakarzinomzellen einzuleiten und dabei keinen Effekt auf gesunde Zellen zu haben, macht **12** zu einem interessanten Kandidat für Zytostatika. Dies liegt daran, dass im Vergleich zu ähnlichen Flavonoiden **12** nicht mutagen ist und eine sehr geringe Toxizität aufweist.⁴⁴ Das Flavon **12** dient sowohl der Therapie von Prostatakrebs, als auch für dessen Prävention.⁴⁵ Nicht nur an Prostatakarzinomzellen sondern auch in vielen *in vivo* und *in vitro* Versuchen wurde durch **12** das Einleiten von Apoptose sowie Zellzyklusarrest und die daraus resultierende starke Aktivität gegen Brustkrebs beobachtet.⁴⁴ Der Zellzyklusarrest und die Apoptose werden durch den Umbau des Chromatins und mittels des extrinsischen Wegs hervorgerufen.^{36,46}

Die antitumorale Eigenschaft wurde an Leukämiezellen nachgewiesen, an denen **12** die Apoptose, u.a. durch die Aktivierung von Caspasen und die Inhibierung von Fettsäuresynthesen sowie Topoisomerasen, einleitet.⁴⁵ Nicht nur an Leukämiezellen sondern auch an vielen anderen menschlichen Zelllinien, wie Brust-, Dickdarm-, Haut-, Schilddrüsen- und soliden malignen Krebszellen, sowie an tierischen Tumormodellen, konnte der wachstumshemmende Effekt nachgewiesen werden.^{40,47} Eine

aussichtsreiche Wirkung legt die Unterdrückung der Tumorentstehung und Angiogenese in Melanom-, Brust- und Dickdarmkarzinomen nahe.⁴⁵ Eine weitere wichtige Eigenschaft von **12** ist das Inhibieren von Hautkrebsentstehung, verursacht durch UV-Licht, was anhand von Mäusen getestet wurde.⁴⁰

12 ist ein wirksamer Inhibitor des Enzymsystems Cytochrom P450, welches für den Stoffwechsel von Arzneimitteln eine beträchtliche Rolle spielt.⁴⁸ Durch den Einfluss auf die Enzymaktivität kann der Abbau von Arzneimitteln verlangsamt oder beschleunigt werden. Flavon **12** wirkt antidepressiv, als Thrombozyten-Aggregationshemmer, beugt DNA Schäden vor und inhibiert die Expression von Protoonkogenen.^{39,43,46,49} Zudem ist **12** in der Lage die Krebszellenproliferation und das Wachstum von Metastasen zu inhibieren.⁴⁹ Desweiteren ist **12** ein HDAC-Inhibitor, induziert G2/M-Zellzyklusarrest und sensibilisiert verschiedene Krebszellen für TRAIL. **12** verringert die Invasivität von Krebszellen durch Inhibition der zellulären Aktinpolymerisation und der Expression der Zellmigration vermittelnden Kinase FAK (*focal-adhesion kinase*).³⁶

2.1.4 Genistein

4',5,7-Trihydroxyisoflavon (Genistein, **13**), ein klassisches Phytoestrogen, kommt hauptsächlich in Sojabohnen (Abb. 7) und Sojaprodukten mit 1 – 2 mg/g vor.^{50,51} Während die ostasiatische Bevölkerung 20 – 80 mg des Isoflavons **13** pro Tag zu sich nimmt, sind es in den USA nur 1 – 3 mg pro Tag. Durch die täglich größere aufgenommene Menge an **13** ist in den ostasiatischen Ländern eine deutlich vorbeugende Wirkung gegen Prostatakrebs, im Vergleich zu den westlichen Ländern, zu erkennen.⁵¹

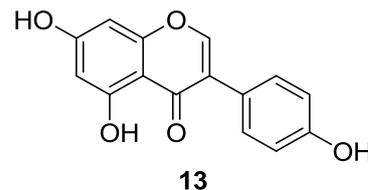


Abb. 7: Sojabohnen mit dem Inhaltsstoff Genistein (**13**).⁵²

Doch nicht nur die Eigenschaft Prostatakrebs vorzubeugen, macht **13** zu einem wichtigen Nahrungsergänzungsmittel. Neben den für Flavonoide typischen Eigenschaften, wie z. B. antioxidativ und entzündungshemmend, zeigt **13** auch antiangiogene, antikarzinogene und Atherosklerose-hemmende Eigenschaften.^{50,53,54} Ebenso wie **23** zeigt auch **13** antiproliferative Eigenschaften an hormonabhängigen Krebszellen, wie z. B. Schilddrüsenkrebs.³⁵ **13** verhindert nicht nur die Proliferation vieler Tumorzelllinien, sondern zeigt auch antimetastatische Wirkung bei Brustkrebspatienten durch Hemmung der Vaskularisation, der Ausbildung neuer Blutgefäße im anormalen Körpergewebe.^{36,53} Arbeiten an Tiermodellen, sowie epidemiologische Studien, suggerieren, dass **13** für chemopräventive Wirkungen an Brust-, Dickdarm- und Hauttumoren verantwortlich ist.⁵³ Die zytotoxische Eigenschaft von **13** basiert zum einen auf der Inhibition und Regulierung von einigen Protein-Tyrosinkinasen (PTKs) wodurch es G2/M-Zellzyklusarrest induziert und zum anderen auf der Inhibierung der DNA Topoisomerase II.^{36,55} PTKs sind für die Motilität und Morphologie der Zelle, für die Regulation der Zelldifferenzierung, sowie für das Zellwachstum verantwortlich. Desweiteren leitet **13** die Apoptose durch die Aktivierung der Caspasen 3 und 9 ein.⁵⁰ Wie die meisten Flavonoide hat auch **13** die positive Eigenschaft keinen schädlichen Effekt auf gesunde Zellen auszuüben.⁵⁶ Weiterhin zeigte **13** in Kombination mit **2**, Docetaxel oder Doxorubicin verstärkte wachstumshemmende Wirkung an Prostata- (PC-3), Brust- (MDA-MB-231), Lungen- (H460) und Bauchspeicheldrüsenkrebszelllinien (BxPC-3). Durch die Inhibierung des Transkriptionsfaktor NF- κ B erhöht **13** zum einen die Wachstumshemmung sowie Apoptose und verringert zum anderen die Adhäsion und Migration der Tumorzellen.⁵⁷ Desweiteren kann durch Verabreichung genisteinreicher Nahrung das Auftreten von Osteoporose verringert werden, was anhand experimenteller, als auch klinischer Studien gezeigt werden konnte.⁵⁸

2.1.5 Xanthohumol

Einer der wichtigsten Vertreter der Chalkone **10** ist das 2',4,4'-Trihydroxy-6'-methoxy-3'-prenylchalon (Xanthohumol, **24**), welches den wesentlichen Bestandteil der phenolischen Gruppe des echten Hopfens *Humulus lupulus L.* ausmacht (Abb. 8). Der echte Hopfen ist ein zu den Hanfgewächsen (*Cannabaceae*) gehörendes Staudengewächs, welches in Europa und der gesamten Nordhalbkugel beheimatet ist. An den Doldenblättern befinden sich die gelb gefärbten Lupulinkörper, welche neben

den für den Hopfen typischen Bitterstoffen zahlreiche weitere Inhaltsstoffe, wie Terpene, Polyphenole und Glycoside enthalten.

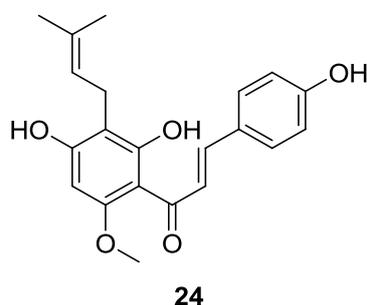
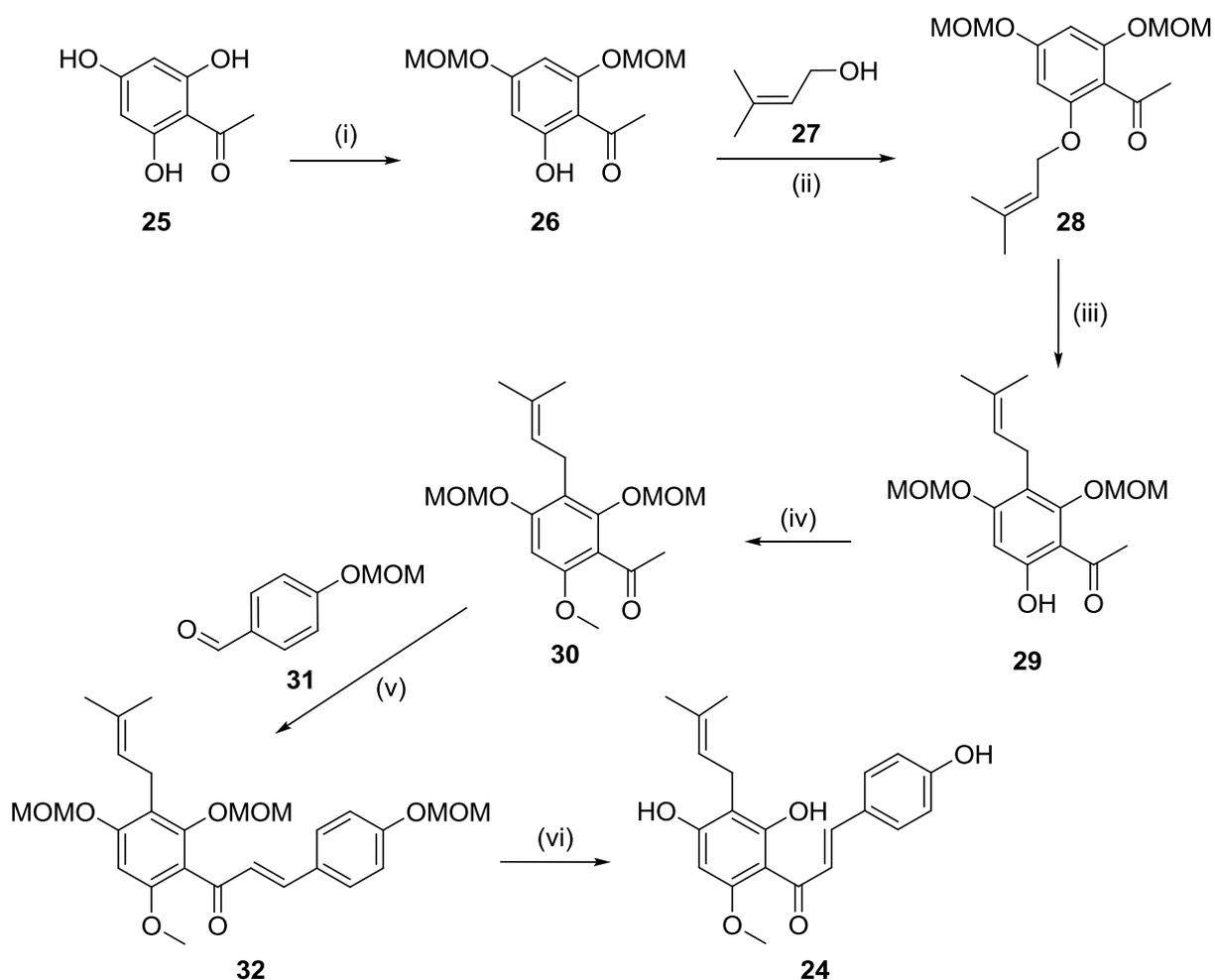


Abb. 8: Der echte Hopfen *Humulus lupulus L.* mit dem Inhaltsstoff Xanthohumol (**24**).⁵⁹

Neben der großen Bedeutung als wichtiger Aromalieferant für die Bierbrauerei hat der Hopfen eine lange Geschichte als medizinisches Heilmittel. Traditionsgemäß findet der Hopfen Verwendung als Beruhigungsmittel zur Behandlung von Schlaflosigkeit, Nervosität und Ruhelosigkeit oder bei Beschwerden des Verdauungstraktes. Von besonderem Interesse für die Pharmakologie ist jedoch Inhaltsstoff **24**, welcher auch in der chinesischen Heilpflanze *Sophora flavescens Ait.* vorkommt.⁶⁰ Wie alle Flavonoide weist auch **24** antioxidative, zytotoxische, antimikrobielle und entzündungshemmende Eigenschaften auf und bringt aufgrund seiner Struktur die Eigenschaft als Radikalfänger mit sich.^{61–63} **24** wurde 1913 von Power *et al.* isoliert und 1957 von Verzele *et al.* strukturell aufgeklärt.⁶⁴

Die zahlreichen biologischen Eigenschaften und der daraus resultierende therapeutische Nutzen von **24** reichen vom hormonellen Mittel zur Behandlung von Hitzewallungen und Osteoporose über die antioxidative Wirkung zur Behandlung von Arteriosklerose bis zur inhibitorischen Wirkung gegenüber dem HIV-I-Virus und Malaria.^{60,64} Neben seinen gesundheitsfördernden Eigenschaften wirkt **24** auch antibakteriell und antiparasitär.^{62,63} Im Mittelpunkt des Interesses jedoch steht der antiproliferative und zytotoxische Effekt von **24**. Aufgrund seiner vielfältigen Wirkmechanismen besitzt **24** ein großes Potential als Wirkstoff zur Krebsprävention, da es in die Initiations-, Promotions- und Progressionsphase der Tumorentstehung eingreift.⁶⁰ An menschlichen Brust- und Prostatakrebszellen konnte die Einleitung von Apoptose durch **24** aufgezeigt werden. Zusätzlich konnte in *in vivo* Studien an Mäusen beobachtet werden, dass **24** die Fähigkeit besitzt die Angiogenese beachtlich zu hemmen.⁶⁵

Desweiteren hemmt **24** die Cytochrom-P450-Enzyme, welche in der Stoffwechselaktivierung bestimmter Prokarzinogene eine wichtige Rolle spielen, um die Entgiftung und die Ausscheidung von Fremdstoffen zu unterstützen.^{60,66} In zahlreichen Tierversuchen zeigte sich, dass **24** in der wirksamen Dosis nicht toxisch ist und eine geringere Hepatotoxizität hervorruft. Somit könnte es für den Patienten ein leicht verträgliches Medikament und zu einem vielversprechenden Anwärtler als potentielles Breitband-Chemotherapeutikum werden.⁶⁰ Hierfür würde allerdings die relativ geringe Menge an **24** im Hopfen nicht ausreichen, sodass die Suche nach einer Totalsynthese verstärkt wurde. Eine vorgeschlagene Synthese von Khupse und Erhardt (Schema 3) beginnt mit 2',4',6'-Trihydroxyacetophenon (**25**), welches in Position 4' und 6' mittels MOMCl geschützt wird, um anschließend die Prenylseitenkette **27** an der verbleibenden OH-Gruppe der Verbindung **26** einzuführen.⁶⁴ Mit einer Claisen-Umlagerung wird die Prenylseitenkette von Verbindung **28** in Position 5' verschoben. Die wieder frei gewordene OH-Gruppe in Verbindung **29** wird methyliert und das Produkt **30** mit dem MOM geschützten Aldehyd **31** in einer Claisen-Schmidt Kondensation zur Vorstufe **32** umgesetzt. Der letzte Schritt zu **24** erfolgt durch globale MOM-Entschützung. Die Gesamtausbeute dieser Totalsynthese über 6 Stufen beträgt 11 %.



Schema 3: Synthese von Xanthohumol (**24**):⁶⁴ Reagenzien und Bedingungen: (i) MOMCl, Diisopropylethylamin, CH₂Cl₂, 6 h, RT, 60 %; (ii) Diethylazodicarboxylat, PPh₃, Toluol/THF, 12 h, RT, 80 %; (iii) *N,N*-Dimethylanilin, 4 h, 200°C, 64 %; (iv) (CH₃O)SO₂, K₂CO₃, Aceton, 6 h, Rf, 82 %; (v) NaOH, MeOH, 4 h, Rf, 60 %; (vi) konz. HCl, MeOH/H₂O, 12 h, RT, 72 %.

2.2 Naphthochinone

Chinone sind natürlich vorkommende aromatische Verbindungen, deren wichtigste Quellen höhere Pflanzen, Algen, Pilze, Flechten, Arthropoden, Bakterien und Viren sind.⁶⁷ Von den Pflanzen werden Chinone zur natürlichen Abwehr produziert. Sie weisen ein breites Spektrum an biologischen Aktivitäten, wie antitumoral, fungizid und antibakteriell, auf.⁶⁸ Desweiteren inhibieren sie die Topoisomerase II und leiten die Apoptose ein.^{68,69} Neben der biochemischen Beteiligung an der Energieproduktion, dienen sie in Form von Ubichinonen **33** (Abb. 9) als lebenswichtige Verbindungen im Elektronen- und Protonentransport der Atmungskette.⁶⁹ Die Klasse der Chinone lässt sich in Benzochinone **34**, Naphthochinone **35** und Anthrachinone **36** (Abb. 9) unterteilen.

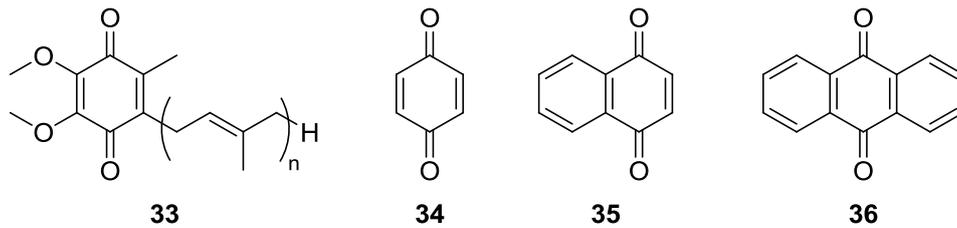


Abb. 9: Allgemeine Strukturformel von Ubichinon **33** und Strukturformeln von Benzochinon **34**, Naphthochinon **35** und Anthrachinon **36**.

2.2.1 Plumbagin

Ein bekannter Vertreter der Naphthochinone ist 5-Hydroxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (Plumbagin, **37**), welches in Bleiwurz- (*Plumbaginaceae*), Sonnentau- (*Droseraceae*) und Ebenholzgewächsen (*Ebenaceae*) aus semiariden Regionen des mediterranen und zentralasiatischen Raums nachgewiesen wurde (Abb. 10).⁷⁰ Die Pflanzen *Plumbago zeylanica* (Chitrak), *Plumbago rosea* und *Plumbago capensis* werden seit über 2500 Jahren in der traditionellen indischen Medizin aufgrund ihrer vielseitigen Wirkung angewendet.⁷¹

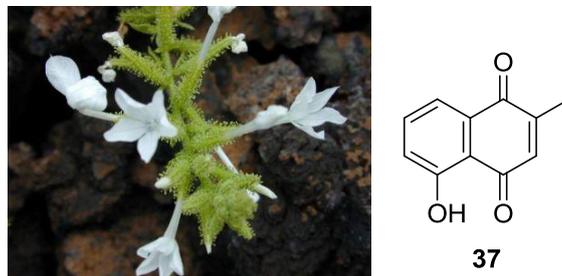


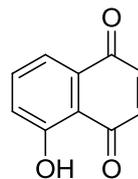
Abb. 10: *Plumbago zeylanica* L. mit seinem Inhaltsstoff Plumbagin (**37**).⁷²

Chitrak wurde zum Schutz der Nerven, der Leber, des Herzens und vor Arteriosklerose, sowie zur Behandlung von Hautkrankheiten, Durchfall, Verdauungsstörungen und entzündeten Hämorrhoiden verwendet.^{70,73} Ebenso fanden die Extrakte Anwendung bei der Behandlung von Tuberkulose und Lepra.⁷⁰ Chinon **37** wurde im Jahre 1829 zum ersten Mal isoliert und erwies sich in zahlreichen *in vitro*- und *in vivo*-Studien als potenter Wirkstoff mit breitem Bioaktivitätsspektrum, welches sich von antioxidativer, antimikrobieller, entzündungshemmender, antibakterieller, antimykotischer Aktivität bis hin zu Antimalaria- und antineoplastischer Wirksamkeit erstreckt.^{70,73–75} Besonders hervorzuheben ist die antiproliferative und zytotoxische Eigenschaft, die **37** gegen ein breites Spektrum von humanen Krebszelllinien und in

tierischen Tumormodellen zeigt.⁷⁴ Aufgrund seines Grundgerüsts ist **37** in der Lage als Elektronenakzeptor unter Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies, welche für die Abtötung von Zellen und der Schädigung der DNA verantwortlich sind, zu fungieren. Durch diese Schädigung wird die Proliferation der Zelle gehemmt und die Apoptose eingeleitet, was an vielen verschiedenen Zelllinien, wie Gebärmutterhals-, Eierstock-, Brust-, Dickdarm-, Prostata- und Lungenkrebs gezeigt werden konnte.⁷³ Eine weitere Apoptose-Induktion erfolgt über den intrinsischen Weg und der Verringerung des mitochondrialen Membranpotentials und letztlich der Caspase-3-Aktivierung.^{76,77} Chinon **37** induziert Zellzyklusarrest in der G₂/M-Phase und inhibiert den Transkriptionsfaktor NF-κB.^{77,78} Eine weitere wichtige Komponente des Wirkmechanismus von **37** ist die Modifikation der DNA, die einerseits direkt als oxidative Schädigung durch erzeugte ROS oder Interkalation von **37** in die DNA erfolgt und andererseits indirekt durch ROS-vermittelte Inhibition DNA-assoziiierter Enzyme, wie der Topoisomerase II, hervorgerufen wird.^{71,79} Y.-L. Hsu wies an Nacktmäusen nach, dass **37** das Tumorstadium inhibiert. Darüber hinaus konnte die Selektivität von **37** gegenüber Krebszellen gezeigt werden.⁸⁰ Neben der antitumoralen Wirkung von **37** ist auch seine radiosensibilisierende Wirkung zu nennen, welche an Tumorzellen *in vitro* und an Tieren nachgewiesen werden konnte.⁷⁴

2.2.2 Juglon

5-Hydroxy-1,4-naphthochinon (Juglon, **38**) ist ein Pigment mit therapeutischen Eigenschaften, welches in Wurzeln, der Rinde, dem Holz, Blättern und Nussschalen in Walnussgewächsen, wie der Schwarznuss (*Juglans nigra* L.), der echten Walnuss (*Juglans regia* L.), der Butternuss (*Juglans cinerea* L.) und der *Juglans mandshurica Maxim*, vorkommt (Abb. 11).⁸¹ Es wird als Handelsfarbstoff und Wirkstoff in pflanzlichen Heilmitteln verwendet. In China und Korea wird das Struktur analogon **38** von Chinon **37** seit vielen Jahren in der Volksmedizin zur Behandlung von bakteriellen und viralen Infektionen, Entzündungen, Akne, Pilzinfektionen wie Ringelflechte und vor allem zur Behandlung von Krebsarten wie Magen-, Leber- und Lungenkrebs angewendet.^{81–83}



38

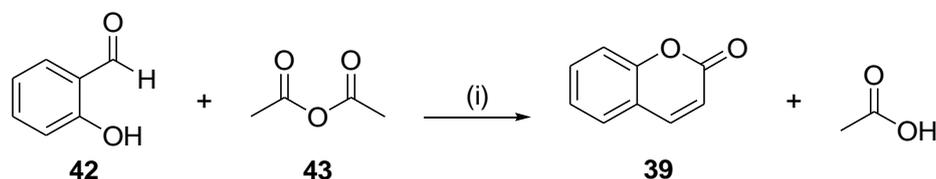
Abb. 11: *Juglans regia* L. mit seinem Inhaltsstoff Juglon (**38**).⁸⁴

38 weist in seiner natürlichen Umgebung allelopathische Wirkung auf, indem es in den Boden rund um den Nussbaum gebracht wird, um das Auskeimen der Samen vieler Pflanzen im Umkreis durch unterschiedliche Auswirkungen auf den Zellzyklus und den Stoffwechsel in Abhängigkeit von der Art und der Wirkstoffkonzentration zu hemmen.⁸³ Chinon **38** zeigt zytotoxische Aktivität an menschlichen Krebszelllinien, wie HL-60 (Leukämie), HCT-15 (Dickdarm), MDA-MB-435 (Melanom), SGC-7901 (Magen) und HL-60R (Doxorubicin resistente Leukämie).^{71,83} Aufgrund seiner Zytotoxizität wird **38** weitgehend verwendet, um Resistenzen gegen Chemotherapeutika zu überwinden.⁸³ Ein weiterer Wirkungsmechanismus von **38** ist die Inhibierung des Transkriptionsfaktors p53, DNA-Schädigung und das Einleiten der Apoptose durch Verlust des mitochondrialen Membranpotentials und der Aktivierung der Caspase 3 sowie 9.^{71,82} Die ROS-Produktion ist ein weiterer Mechanismus für die zytotoxische Eigenschaft von **38**.⁸² Am Tiermodell konnte gezeigt werden, dass der durch Azoxymethan (AOM) verursachte Darmkrebs durch **38** reduziert wird, was **38** zu einem vielversprechenden chemopräventiven Medikament für intestinale Neoplasie macht.⁸⁵

2.3 Cumarin

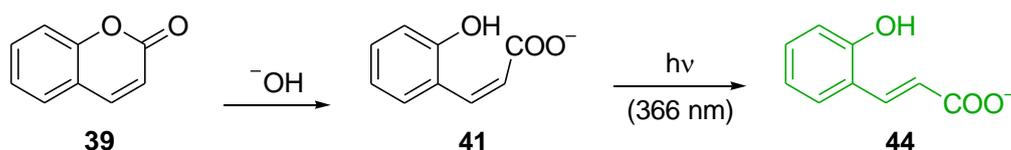
Das Lacton der 2-Hydroxycimtsäure (Cumarin, **39**) wurde 1820 erstmals aus den Bohnen des Tonkabaums (*Dipteryx odorata*) isoliert, dessen spanischer Name „cumarú“ dem Cumarin (**39**) seinen Namen verlieh.^{86,87} Desweiteren kommt es in Rötengewächsen (*Rubiaceae*) wie dem Waldmeister und hauptsächlich in Doldenblütlern (*Apiaceae*) vor.⁸⁸ Lacton **39** ist eine Stammverbindung einer ganzen Klasse von Substanzen, zu denen u.a. einfache Hydroxylderivate, wie das Umbelliferon (**40**, S. 64) gehören. Bei **39** handelt es sich um eine flüchtige Verbindung, die welkenden Blumen ihren charakteristischen süßlich-heuartigen Geruch verleiht, da beim

Welkprozess *cis*-2-Hydroxyzimtsäure (**41**) aus glycosylierten Vorläufern freigesetzt wird und spontan cyclisiert. Die erste chemische Synthese von **39** gelang Perkin 1868 durch Kondensation von Salicylaldehyd (**42**) mit Essigsäureanhydrid (**43**) in Anwesenheit von Natriumacetat (NaOAc) (Schema 4).⁸⁹



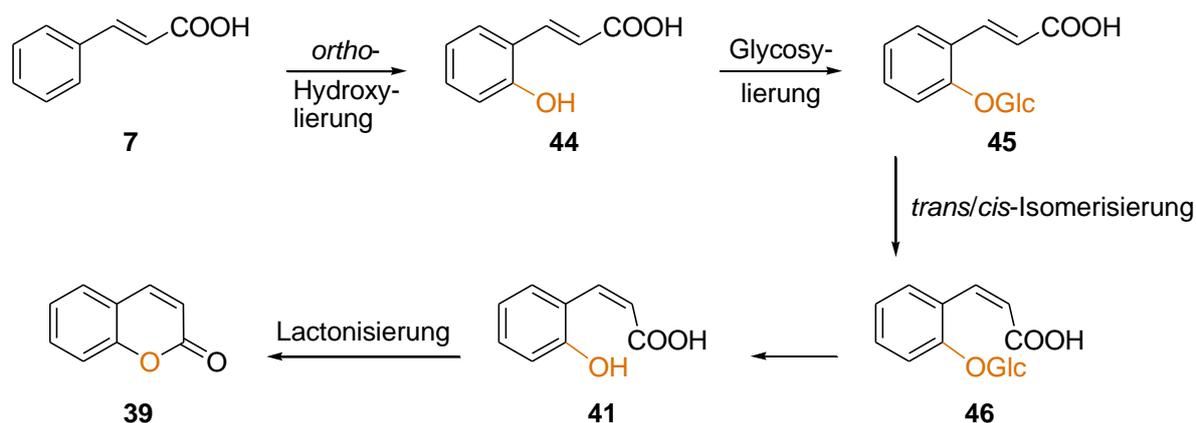
Schema 4: Darstellung von Cumarin (**39**):⁸⁹ verwendete Reagenzien: (i) NaOAc.

Cumarine sind von pharmakologischem Interesse, da sie, wie z. B. 4-Hydroxycumarine, aufgrund ihrer Ähnlichkeit mit Vitamin K als kompetitive Antagonisten wirken, welche in die Synthese einiger Gerinnungsfaktoren eingreifen. Somit finden 4-Hydroxycumarinderivate Anwendung als Antikoagulantien, wie das Racemat 4-Hydroxy-3-(1-phenylpropyl)cumarin, welches unter dem Handelsnamen Marcumar[®] bekannt ist.⁹⁰ Sobald **39** in Lösung vorliegt fluoresziert es nicht, sondern nur in seiner reinen kristallinen Form. Jedoch lässt sich der Lactonring basisch verseifen und das entstehende Anion von **41** kann durch UV-Bestrahlung in das grün fluoreszierende Anion des *trans*-Isomers **44** überführt werden (Schema 5).⁸⁸



Schema 5: Basische Verseifung von Cumarin (**39**) mit anschließender Photoisomerisierung des Anions **41** zum grün-fluoreszierenden Anion des *trans*-Isomers **44**.

Die Biosynthese der Cumarine verläuft zunächst über den Shikimisäureweg über mehrere Stufen bis zur *trans*-Zimtsäure (**7**) (Schema 1, S. 9). Anschließend kommt es zur Hydroxylierung in *ortho*-Position (Verbindung **44**) als wichtiger Schritt in der Cumarinsynthese, gefolgt von einer Glycosylierung zu Verbindung **45** (Schema 6).⁹¹ Danach folgt die Isomerisierung zur glycosylierten *cis*-2-Hydroxyzimtsäure **46**. Die Abspaltung des 2-Glucosylrestes zu **41** durch die Glucosidase erfolgt nach einer Beschädigung der Pflanze. Anschließend kommt es zu einer spontanen Lactonisierung zu **39**.⁹²



Schema 6: Biosynthese von Cumarin (39).

Die Pflanzen nutzen Cumarine meist als Abwehrsubstanzen gegen Insektenfraß. So enthält z. B. der auch in Deutschland weit verbreitete Riesen-Bärenklau Furano-cumarine, die als photosensibilisierende Substanzen unter UV-Licht-Einwirkung phototoxisch wirken.⁹⁰ Die Cumarinverbindungen lagern sich in die DNA-Doppelhelix ein und erzeugen durch photoinduzierte Cycloaddition mit den Nucleobasen Schäden durch Quervernetzung von DNA-Strängen.

2.4 Metallkomponenten und bioaktive Metallkomplexe

Die therapeutische Verwendung von Metallverbindungen konnte bis ins altertümliche China zurückgeführt werden, wo 2000 – 2500 v. Chr. Gold medizinisch eingesetzt wurde. Im 16. Jahrhundert wurden Mischungen verschiedener Schwermetalle, wie Quecksilber, Arsen, Cadmium, Antimon und Kupfer von Paracelsus, dem „wahren Vater der modernen Metallotherapie“, angewandt, um Krankheiten wie Krebs zu behandeln. Erst drei Jahrhunderte später wurde über „Fowler’s Mixtur“ berichtet, welche in menschlichen Tumoren zum Einsatz kam.⁹³ Viele Jahrhunderte wurden anorganische Gemische in der Medizin verwendet, jedoch ohne den Wirkmechanismus verstanden zu haben.⁹⁴ Zu Beginn des 20. Jahrhunderts, nach Entdeckung von Paul Ehrlichs Salvarsan[®] wurde die Suche nach Metallverbindungen verstärkt.⁹³ Schon in den 1960er Jahren erkannten Wissenschaftler, dass Aktivität und Selektivität oft stiegen, wenn man Wirkstoffe als Liganden im Metallkomplex verwendete.⁹⁵ Aufgrund ihrer speziellen Eigenschaften und Wirkungsweisen erlangen Metallkomplexe eine immer größere Bedeutung als neue Wirkstoffe. Ausgehend vom wohl bekanntesten

Metallkomplex Cisplatin (**2**, S. 5) hat das hohe Interesse an antitumoraktiven Platinverbindungen im Laufe der Zeit zu vielen weiteren Komplexen geführt. Hierbei standen vor allem die Schaffung eines breiteren Wirkspektrums und die Senkung der Nebenwirkungen im Fokus der Forschung. Zudem wurde die Erforschung von biologisch aktiven Metallkomplexen auch auf andere Metalle wie z. B. Kupfer, Eisen, Ruthenium, Aluminium und Gallium ausgeweitet.

2.4.1 Kupfer

In der Landwirtschaft ist man sich des weiten Wirkungsspektrums des Übergangsmetalls bewusst und setzt zur Bekämpfung von krankheitserregenden Pilzen und Bakterien kupferhaltige Verbindungen, wie die Kupferkalkbrühe oder Kupfersulfat, ein.¹¹ Doch Kupfer ist nicht nur im Agrarbereich von großer Bedeutung, sondern ist auch ein essentielles Spurenelement in unserem Körper. Im gesunden Körper ist die Kupferkonzentration streng geregelt. Ist der Organismus jedoch nicht intakt, so führt ein Kupfermangel zu Wachstumsstörungen, Knochenanomalien, Neutropenie, Osteoporose und vermehrten Infektionen.⁹⁶ Eine erhöhte Kupferkonzentration kann auf Krebs hindeuten, da dies im Brust-, Lungen-, Gehirn- und Prostatakrebsgewebe und bei Leukämiepatienten beobachtet worden ist.^{97,98} Jedoch konnte der genaue molekulare Mechanismus der erhöhten Kupferkonzentration im Zusammenhang mit Tumoren noch nicht vollständig aufgeklärt werden.⁹⁹

Kupfer ist nicht nur in Enzymen zu finden, sondern auch im Zellkern, eng verbunden mit den Chromosomen und den DNA-Basen.¹⁰⁰ Der Kupfermetabolismus beeinflusst viele biologische Prozesse, wie z. B. die Angiogenese, Metastase und das Tumorstadium, was Kupfer zu einem interessanten Bestandteil selektiver Zytostatika werden lässt.^{99,101} Beispielsweise zeigte der Cu(II)-Quercetin Komplex **47** von Zhou *et al.* eine Steigerung der antioxidativen und antitumoralen Aktivität gegenüber dem Ligand selbst und weiteren Quercetin-Metallkomplexen (Abb. 12).¹⁰² Desweiteren regt Kupfer die Zytokinproduktion und Vermehrung der Endothelzellen an und führt zum Abbau der extrazellulären Matrix.⁹⁹

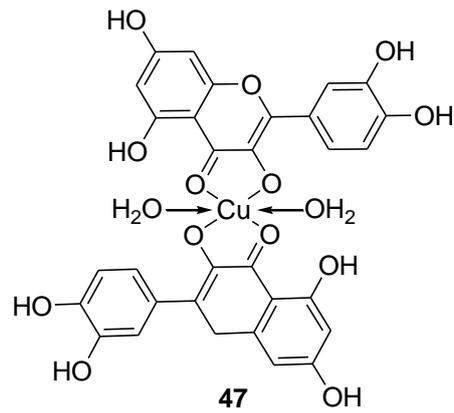


Abb. 12: Struktur des Cu(II)-Quercetin Komplexes **47**.

2.4.2 Eisen

Ein weiteres wichtiges Spurenelement in unserem Körper ist Eisen, welches hauptsächlich in Hämoglobin und Transferrin vorkommt. Hämoglobin ist für die Enzymkatalyse, den Sauerstoff- und Elektronentransport verantwortlich, während Transferrin für die Eisenspeicherung zuständig ist. Eisen stellt einen wichtigen Bestandteil bei der Zellatmung und der Synthese von Nucleinsäuren und Proteinen dar. Durch Obst, grünem Blattgemüse und Getreide kann Eisen über die Nahrung aufgenommen werden, jedoch ist die Absorption gering.¹⁰³ Obwohl Eisen das am häufigsten vorkommende Metall im menschlichen Körper ist, ist ebenso wie beim Spurenelement Kupfer die Konzentration von entscheidender Bedeutung. Ohne Eisen ist man nicht lebensfähig und eine zu geringe Eisenkonzentration führt zu Blutarmut.^{103,104} Zuviel Eisen hingegen kann zur Krebsentstehung durch steigenden oxidativen Stress durch die Fenton- und Haber-Weiss-Reaktion und den darauffolgenden DNA-Schäden führen.^{103,104,105}

In Brustkrebszellen ist der Eisenspiegel im Vergleich zu gesunden Zellen erhöht. Durch einen Eisenmangel oder der Chelatisierung von Eisen kann das Krebswachstum jedoch verlangsamt werden.¹⁰⁶ Als Übergangsmetall kann Eisen von seinem stabilen, reduzierten Fe^{2+} -Zustand während der Oxidation leicht ein Elektron abgeben und gelangt somit in den aktiven Fe^{3+} -Zustand.¹⁰³ Aufgrund der vielen Oxidationsstufen ist Eisen an einigen Redoxreaktionen beteiligt, was wiederum Auswirkungen auf den Wirkstoff- und Hormonstoffwechsel, die Energieerzeugung und die Aktivierung des Immunsystems hat.¹⁰³

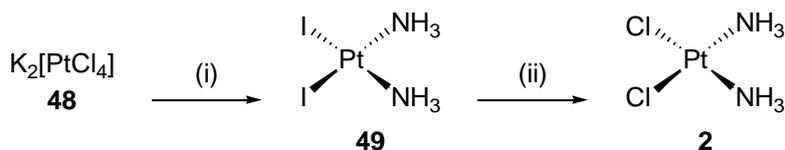
2.4.3 Aluminium

Seit Entdeckung der Zytotoxizität des Aluminiumsulfats $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ bei Säugetieren werden Al(III)-Verbindungen in der Medizin angewandt.¹⁰⁷ Seit mehr als 50 Jahren werden therapeutische und prophylaktische Impfstoffe mit Aluminiumverbindungen als Hilfsmittel versetzt, um dauerhafte Immunogenität zu erzielen.^{108,109} Die ersten Berichte wurden 1926 von Glenny *et al.* über die Wirkung von Aluminiumverbindungen als Hilfsmittel veröffentlicht.¹⁰⁹ So finden sie in vielen Ländern bei der Kinderimpfung gegen Infektionskrankheiten, wie Keuchhusten, Kinderlähmung, Diphtherie und Tetanus, sowie in Hepatitis A- und B-Virusimpfstoffen, ihre Anwendung. Auch in der Veterinärmedizin werden sie gegen virale, bakterielle und parasitäre Erkrankungen eingesetzt, weshalb sie die am meisten verwendeten Hilfsmittel in Mensch- und Tierimpfstoffen sind.¹⁰⁹ Zhang *et al.* untersuchten die Affinität zwischen Al(III) und DNA unter neutralen pH-Bedingungen und konnte damit zeigen, dass Al(III) nicht an die DNA-Basen, sondern an das Phosphat-Rückgrat der DNA bindet.¹¹⁰ Niereninsuffiziente Patienten mit einer zu hohen Al(III)-Konzentration können unter Schädigung des Gehirns, Osteomalazie und Anämie leiden.¹¹⁰ Auch bei amyotrophischer Lateralsklerose und Alzheimer spielt die hohe Aluminiumkonzentration einen entscheidende Rolle.¹¹⁰

2.4.4 Platin

Barnett Rosenberg untersuchte den Einfluss des elektrischen Feldes auf das Wachstum von *E. coli* im Jahre 1965, als er während des Experiments eine zufällige Entdeckung machte, die die Chemotherapie bis heute beeinflusst.¹¹¹ Rosenberg zeigte, dass *cis*-Diammindichloridoplatin(II) (**2**, Abb. 1, S. 5) in der Lage ist die Zellteilung zu hemmen.^{112,113} **2** ist seit Anfang der 1970er bekannt und wurde bereits 1844 von Peyron das erste Mal dargestellt, jedoch war niemanden die antitumorale Eigenschaft dieses Platinkomplexes bewusst.¹¹⁴ Heutzutage wird es nach dem Verfahren von S. Dhara dargestellt, indem zunächst Kaliumtetrachloroplatinat(II) (**48**) mit Kaliumiodid und wässriger Ammoniaklösung zu *cis*-Diammindiodoplatin(II) (**49**) umgesetzt wird (Schema 7).¹¹⁵ Anschließend werden die Iodliganden durch Chlorliganden mit Hilfe von Silbernitrat und Kaliumchlorid substituiert, um **2** zu erhalten.

2 Allgemeiner Teil

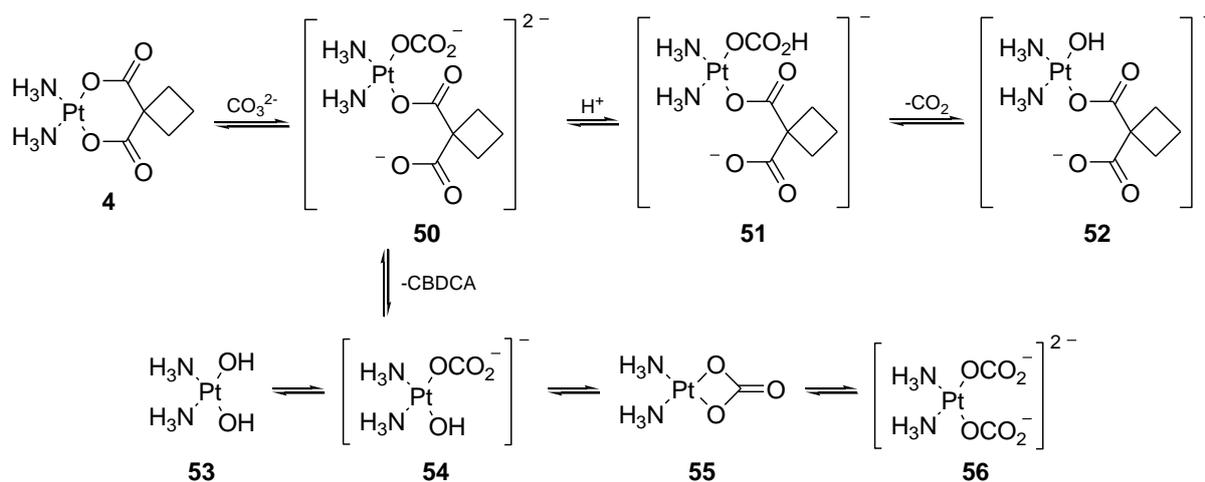


Schema 7: Synthese von Cisplatin (**2**):¹¹⁵ Reagenzien und Bedingungen: (i) KI, NH₄OH, 100 %; (ii) AgNO₃, KCl, 30 min, 95 %.

Platinverbindung **2** wird zur effizienten Behandlung von Hodenkrebs (Heilungsrate von 95 %), kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Ovarialkarzinomen und Karzinomen im Hals-Kopf-Bereich, eingesetzt.¹¹⁶ Nach intravenöser Verabreichung wird **2** mittels passiver Diffusion und Transport durch das Protein CTR1 (*copper transporter 1*) aktiv in die Zelle transportiert und durch Substitution beider Chlorliganden im Zytosol mit Wasser aktiviert.^{116,117} Das gebildete Platinkation kann die Zelle nicht mehr über die Zellmembran verlassen und bildet im Nukleus koordinative Bindungen mit dem N⁷-Atom der Nukleobase Guanin aus. Dies führt zu einer Vernetzung der DNA-Stränge inter- und intramolekular, sodass die räumliche Anordnung der Doppelhelix verändert wird und die Transkription und Replikation der Zelle gestört werden. Die Folge daraus ist die Apoptose.¹¹⁷

Allerdings bringt **2** einige erhebliche Nachteile mit sich, wie z. B. fehlende Selektivität, Resistenzentwicklung und Toxizität gegenüber einigen inneren Organen sowie des Blutes.¹¹⁶ Um diese Nebenwirkungen zu reduzieren wurden weitere verbesserte Platinkomplexe dargestellt, die je nach Darstellung, Toxizität und Wirkung in unterschiedliche Generationen eingeteilt werden. Die zweite Generation mit Carboplatin (**4**, Abb. 2, S. 6) sollte die negativen Eigenschaften der ersten Generation verbessern. Bezüglich der Verträglichkeit, durch verbesserte Wasserlöslichkeit und Toxizität im Hinblick auf Krebszellen, aufgrund der erhöhten Stabilität der Ligandendissoziation durch die Dicarboxylatabgangsgruppe, ist dies auch gelungen. Nur im Hinblick auf die Resistenzbildung nicht, da die zweite Generation ebenfalls an die DNA koppelt und somit die Replikation verhindert.¹¹⁸ Es konnte gezeigt werden, dass **4** und **2** dieselben DNA-Addukte ausbilden.¹¹⁶ Allerdings wurde beobachtet, dass die Bildung der DNA-Addukte von **4** wesentlich langsamer und bei höherer Konzentration erfolgt im Vergleich zu **2**. Grund hierfür ist die Geschwindigkeit der Ligandenabspaltung, die beim Dicarboxylat-Ligand ca. 100-fach kleiner ist als die Freisetzung des Chlorids bei **2**.¹¹⁶

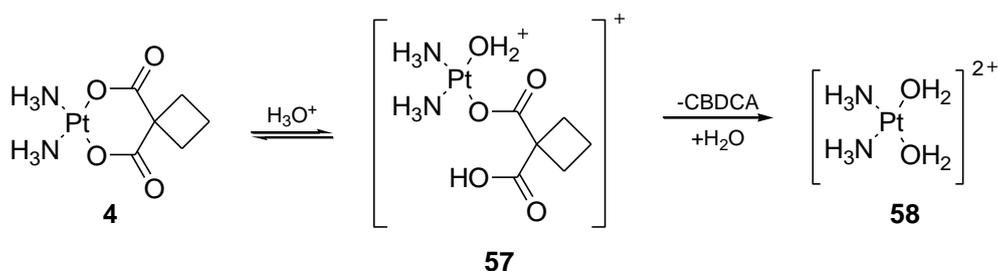
Während **2** durch den Austausch der Chloridliganden durch Wasser aktiviert wird, ist der wichtigste und hauptsächlichste Aktivator von **4** das Carbonat. Das Carbonat-Puffersystem ist das wichtigste Regulierungssystem von Wasserstoffionen im Körper, vor allem im Blut, und stellt ein Gleichgewicht aus Kohlensäure, Hydrogencarbonat, Carbonat und gelöstem CO₂ dar.¹¹⁹ Unter physiologischen Bedingungen können unter Ringöffnung Platincarbonato- und -hydroxyspezies entstehen (Schema 8). Hierzu greift das Carbonat-Anion nukleophil am Ring von **4** an und bildet den Carbonato-Carboplatin-Komplex **50**, welcher anschließend zum Hydrogencarbonato-Komplex **51** protoniert werden kann. Dieser kann leicht zum Monohydroxy-Komplex **52** decarboxylieren.¹¹⁹ Ausgehend vom Carbonato-Carboplatin-Komplex **50**, nach Verlust des Cyclobutan-1,1-dicarboxylats (CBDCA), könnte sich ein komplexes Gleichgewicht zwischen verschiedenen Platincarbonato- und hydroxyspezies als weitere Verbindungen **53** – **56** ausbilden.¹²⁰



Schema 8: Aktivierung von Carboplatin (**4**) in der Zelle durch verschiedene Ligandenaustausch- und Protonierungsreaktionen.

An humanen Neuroblastomzellen (SK-N-SH), Nierentubuluszellen (HK-2) und Namalwa-luc Burkitt-Lymphomzellen (BL) zeigten die Carbonatkomplexe eine höhere Toxizität im Vergleich zu **4** selbst auf.¹²¹ Platinverbindung **4** wird zur Behandlung von Eierstock- und kleinzelligem Lungenkrebs und anderen Tumorarten verwendet.^{122,119} Während der Krebstherapie scheinen sich geringe Mengen an Carbonatspezies zu bilden, die im Wesentlichen für die antitumoralen Eigenschaften verantwortlich sind und nicht das intakte Carboplatin (**4**), wie zunächst angenommen. Diese Erkenntnis wirft ein ganz neues Licht auf platinhaltigen Substanzen und kann somit für ein bes-

seres Verständnis bzgl. der antitumoralen Eigenschaften, der Toxizität und der Aufnahme beitragen.¹¹⁹ Das Verhalten von **4** wurde nicht nur im basischen sondern auch im sauren Milieu untersucht (Schema 9). Hierbei kommt es ebenfalls zur Ringöffnung von **4**, wodurch der monodentate Cyclobutan-1,1-dicarboxylat-Ligand **57** gebildet wird. Über einen längeren Zeitraum bildet sich der Diaquokomplex **58**.¹¹⁹



Schema 9: Ringöffnung von Carboplatin (**4**) unter sauren Bedingungen.

In der dritten Generation wurden die Liganden zum einen durch den sperrigen und hydrophoben Cyclohexyldiamin-Ligand und zum anderen durch einen Oxalatliganden ersetzt, sodass der wichtige Vertreter Oxaliplatin (**5**, Abb. 2, S. 6) erhalten werden konnte. Dieser findet beispielsweise bei metastasierenden Kolonkarzinomen Anwendung.¹¹⁶ Ein weiterer Platinvertreter ist Satraplatin (**59**, Abb. 13) als Platin(IV)-Verbindung. Es wird bei Bronchial- und hormonresistenten Prostatakarzinomen verabreicht.¹¹⁶ Im Gegensatz zu den üblichen Platinverbindungen wird **59** oral appliziert und wird erst im reduktiven Milieu, in der Nähe der Tumorzelle, zur aktiven Platin(II)-Spezies reduziert. Als Platin(II)-Verbindung interkaliert der Komplex in die DNA und bildet wie **2** intramolekulare Verbrückungen aus, was Apoptose zur Folge hat.¹¹⁶

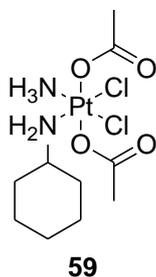


Abb. 13: Struktur von Satraplatin (**59**).

Trotz der oben genannten Nebenwirkungen bleiben die Platinkomplexe die meist verkauften und eingesetzten Zytostatika, da mit ihnen meist in Kombination mit ande-

ren Therapeutika, wie z. B. Vinblastin, Docetaxel, Doxorubicin und Methotrexat (**1**) (Abb. 1, S. 5), die besten Ergebnisse erzielt werden konnten.¹¹⁷

2.4.5 Ruthenium

Die Arzneimittelresistenz, die hohe Toxizität und die daraus folgenden starken Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen und Ototoxizität, von Cisplatin (**2**) sind nicht zu unterschätzen, was die Verabreichung auch im Hinblick der Nephrotoxizität begrenzt.^{123,124} Aufgrund dessen wurde die Suche nach anderen metallbasierenden Zytostatika mit besseren antitumoralen und weniger toxischen Eigenschaften als Platin vor einigen Jahrzehnten begonnen.¹²⁵ Von den Übergangsmetallen der Platingruppe hat sich Ruthenium als vielversprechend herausgestellt, sodass das Interesse daran vor über 20 Jahren zunehmend größer wurde. Rutheniumkomplexe sind weniger toxisch, rufen keine Resistenzen hervor und weisen eine erhöhte Selektivität gegenüber Krebszellen im Vergleich zu Platinkomplexen auf, da sie an eisentransportierende Biomoleküle, wie Transferrin, binden. Aufgrund des erhöhten Stoffwechsels von Krebszellen und den damit verbundenen hohen Eisenbedarf können dann die entsprechenden Rutheniumkomplexe an den Zieltumor gebracht werden.

Durch die reduzierende Umgebung solider Tumore, im Vergleich zu gesundem Gewebe, werden selektiv die Ruthenium(III)- zu den reaktiven Ruthenium(II)-Spezies aktiviert.¹²⁶ Neben den vielfältigen Oxidationsstufen unter verschiedenen physiologischen Bedingungen weisen Rutheniumkomplexe noch weitere Eigenschaften, wie antimetastatisch, die Fähigkeit an DNA und Proteine zu binden und den ähnlichen Ligandenaustausch wie Platin(II)-Komplexe auf.¹²⁵ Zwei prominente Rutheniumkomplexe der nächsten Generation an Zytostatika, welche Phase I der klinischen Studien erfolgreich absolvierten und sich derzeit in Phase II befinden, sind KP1019 (**60**) gegen Darmkrebs und NAMI-A (**61**) gegen Lungenmetastasen (Abb. 14).^{127,128} Jedoch zeigen sich auch bei der nächsten Generation Nebenwirkungen, die allerdings im Vergleich zu Platinkomplexen geringer sind.¹²⁹

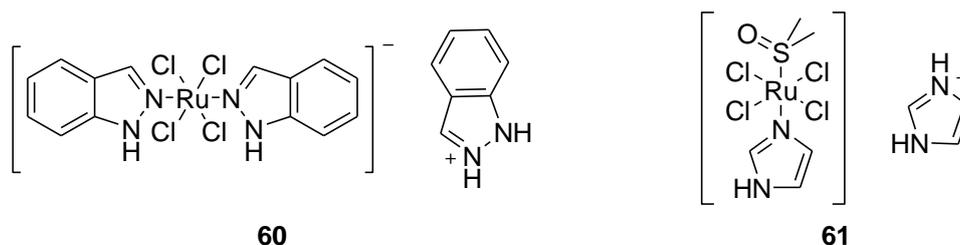


Abb. 14: Strukturen von KP1019 (**60**) und NAMI-A (**61**).

Im letzten Jahrzehnt ging die Suche nach besseren und verträglicheren antitumoralen Substanzen weiter. Dabei zeigten metallorganische Ru(II)-Arenkomplexe vielversprechende pharmakologische Eigenschaften.¹³⁰ Im Gegensatz zu den Ru(III)-Komplexen **60** und **61**, welche erst in der Krebszelle zu Ru(II)-Spezies werden, besitzen die Aren-Komplexe von Anfang an den reaktiven Ru(II)-Zustand. Dieser wird durch den Arenliganden stabilisiert, um die Oxidation zur inaktiven Ru(III)-Spezies zu vermeiden. Zu beachten ist die richtige Wahl der Arenliganden, da diese bzgl. ihrer Größe die antitumorale Aktivität stark beeinflussen.¹²⁴

2.4.6 Gallium

1875 wurde Gallium von P.É. Lecoq de Boisbaudran entdeckt und erst etwa 100 Jahre später die antineoplastische Wirkung durch Hart *et al.* nachgewiesen.¹³¹ Neben Platin ist Gallium ein weiteres in der Krebstherapie eingesetztes Metall mit vielen Eigenschaften.¹³¹ Gallium inhibiert zum einen die DNA-Synthese, die Aktivität von Enzymen, wie z. B. der DNA-Polymerase, Ribonukleotid-Reduktase, ATPase sowie der Tyrosin-spezifischen Phosphatase, und zum anderen verändert es die Proteinsynthese, Plasmapermeabilität sowie die Funktion der Mitochondrien. Die DNA-Struktur wird durch die Bindung von Gallium daran verändert, was die Replikation verhindert.¹³¹

Aufgrund des ähnlichen chemischen Verhaltens wie Eisen(III) bindet Gallium(III) an Transferrin unter Ausbildung eines Komplexes, der für die obengenannte Inhibierung der DNA-Synthese durch das Eingreifen in die M2-Untereinheit der Ribonukleotid-Reduktase verantwortlich ist.¹³¹ Neben seiner krebshemmenden Eigenschaft durch Inhibierung des Tumorwachstums zeigt Gallium in seiner Oxidationsstufe +3 noch antivirale und gerinnungshemmende Aktivitäten, was Gallium zu einem wichtigen Teil von Arzneimitteln werden lässt.¹³² Gallium ist zusätzlich in der Lage den ersten

Schritt der Apoptose, die Kondensation des Chromatins, einzuleiten.¹³¹ Die vielversprechendsten Galliumkomplexe, die sich bereits in klinischen Studien befinden, sind Tris(8-chinolato)gallium(III) (**62**) und Tris(maltolato)gallium(III) (**63**) (Abb. 15).¹³³ Im Vergleich zu GaCl₃ weist **62** einen zehnfach höheren inhibitorischen Effekt an malignen Zellen auf.¹³¹ Die radioaktiven Galliumisotope ⁶⁷Ga und ⁶⁸Ga werden von im Knochen befindlichen Tumoren absorbiert, sodass diese zur Untersuchung von Patienten mittels diagnostischer Radiopharmaka angewendet werden.^{131,134}

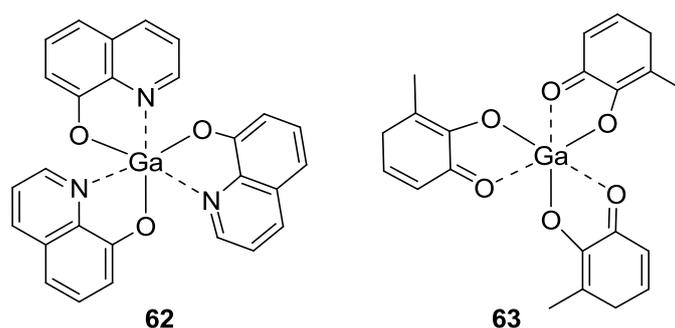


Abb. 15: Strukturen von Tris(8-chinolato)gallium(III) (**62**) und Tris(maltolato)gallium(III) (**63**).

Die große Wirkungsvielfalt der Liganden und die vielen einsetzbaren Metalle lassen eine Menge Kombinationen zu, was diese Komplexe als potentielle Wirkstoffe sehr interessant machen.

2.5 Click-Chemie

2.5.1 Konzept der Click-Chemie

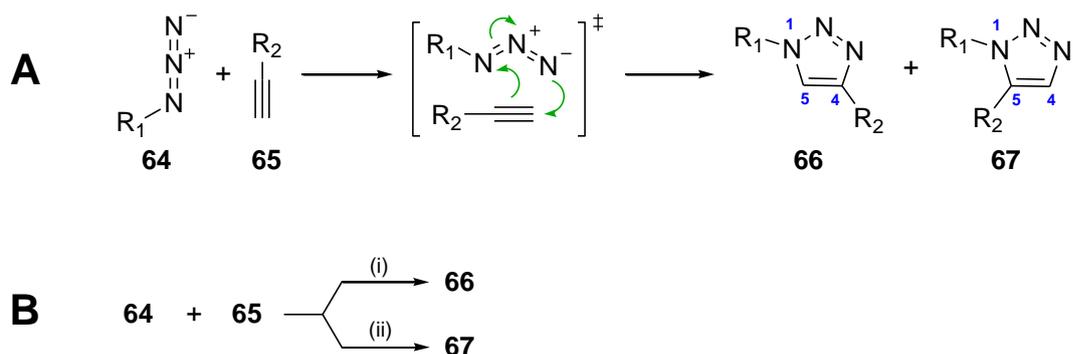
Begründet wurde das Konzept der Click-Chemie von Kolb, Finn und Sharpless im Jahre 2001 mit der Idee der schnellen, effizienten und vorhersagbaren Erzeugung großer Verbindungsbibliotheken mit möglichst hoher Diversität durch Zusammenführung modularer Einheiten. Bei den verwendeten Reaktionen steht oft die Bildung einer heteroatomaren Kohlenstoffbindung im Mittelpunkt.¹³⁵ Die Click-Chemie ist an der Natur orientiert, die ebenfalls durch Kombination kleiner modularer Einheiten eine erstaunliche Vielzahl unterschiedlicher Verbindungen generiert.

Click-Reaktionen finden Anwendung bei der Markierung (*labeling*) von Biomolekülen *in vitro*. Allerdings müssen für die Kompatibilität mit biologischen Systemen strengere Kriterien angesetzt werden:

- Reaktion muss unter physiologischen Bedingungen (pH 7, T = 37 °C) ablaufen
- Bioorthogonale Reaktion (Reagenzien inert gegenüber dem biologischen System, nicht toxisch)

2.5.2 Kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition

Bei *in vitro Labeling*-Experimenten ist die Huisgen'sche 1,3-dipolare Cycloaddition von Alkinen und Aziden von hoher Relevanz.¹³⁶ Insbesondere weil es sich bei der Azid-Gruppe **64** (Schema 10) um eine der umgänglichsten aller 1,3-dipolaren Komponenten handelt, da sie leicht einzuführen (z. B. via Diazotransfer von Triflylazid auf primäre Amine), stabil gegen Dimerisierung und/oder Hydrolyse ist und zu primären Aminen reduziert werden kann. Zudem macht die ausgeprägte Bioorthogonalität die Azid-Gruppe **64** zu einem geeigneten Anknüpfungspunkt für Marker *in vitro*. Aufgrund ihrer Stabilität, der kleinen Größe und der daraus folgenden Zellpermeabilität und geringem Störungspotential im azidmarkiertem Molekül tritt sie nicht in natürlichen Zellen auf und bringt so keine konkurrierenden biologischen Nebenreaktionen mit sich.¹³⁷ Der mesomeriestabilisierte 1,3-Dipol **64** bleibt *in vitro* unreaktiv bis sich ein geeignetes und entsprechend aktiviertes Dipolarophil, die Alkynylgruppe **65**, nähert. Diese ist zwar nicht so kompakt, aber sie weist die nötige Stabilität und Orthogonalität für *in vitro Labeling* auf. Die klassische Huisgen-Cycloaddition erfüllt jedoch nicht ganz die Anforderungen der Click-Chemie, da erhöhte Temperaturen und lange Reaktionszeiten bei Alkinen als Dipolarophil **65** und Aziden als 1,3-dipolare Gruppe **64** benötigt werden. Zudem liefert sie bei der Verwendung unsymmetrischer Alkine neben dem gewünschten 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazol **66** Mischungen mit dem 1,5-disubstituierten Regioisomer **67** (Schema 10A). Erste katalysierte Varianten der Huisgen-Cycloaddition erfüllen die Kriterien für eine Reaktion im Rahmen der Click-Chemie. Mit Hilfe eines Rutheniumkatalysators ist es möglich regioselektiv das 1,5-disubstituierte 1,2,3-Triazol **67** zu erhalten, während für die selektive Darstellung des 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazol **66** die von Himo *et al.* mit Kupferkatalysator beschriebene Variante (Schema 10B) angewandt wird, welche bereits bei Raumtemperatur in Wasser abläuft und breite pH-Bereiche toleriert.^{138,139}



Schema 10: (A) Huisgen-Cycloaddition zwischen der Azidgruppe **64** und Dipolarophil **65** unter Bildung der Triazolderivate **66** und **67**; (B) Huisgen-Cycloaddition mit (i) Cu(I), H₂O zu 1,4-disubstituiertem 1,2,3-Triazol **66** und (ii) Cp^{*}RuCl(PPh₃), Dioxan zu 1,5-disubstituiertem 1,2,3-Triazol **67**.

Nachteil ist, dass die exogenen Metalle milde bis schwer zytotoxische Effekte haben und somit für die Anwendung in lebenden Systemen unattraktiv ist.¹⁴⁰ Für einfache Biokonjugate wird hierfür auf die Cu(I)-freie Variante nach Jewett und Bertozzi zurückgegriffen. Die Azidgruppe wird dabei beibehalten und statt des linearen Alkins ein gespannter Cyclooctinring als Reaktionspartner verwendet.¹⁴¹ Die Hauptanwendung der kupferfreien Azid-Alkin-Cycloaddition ist das *Labeling* von Biomolekülen innerhalb der Zelle, vor allem solche, die nicht über genetisch kodierte Reporter markiert werden können (Glycane, Lipide, etc.).

3 Spezieller Teil

3.1 Zielsetzung

Zu den wesentlichen Hindernissen in der modernen Krebstherapie zählen zum einen die Resistenz der Tumorzellen gegenüber der Apoptose und zum anderen die Toxizität vieler Medikamente gegenüber gesundem Gewebe.¹⁸ Mit Hilfe von neuartigen antitumoralen Naturstoffliganden, speziell Flavonoide und Naphthochinone, und geeigneten, selbst bioaktiven Metallfragmenten sollen Koordinationsverbindungen hergestellt werden, um dieser Problematik entgegenzuwirken.^{131,142} Um die geringe Resorbierbarkeit von Flavonoiden zu steigern, sollen diese mit Metallen komplexiert werden. Somit können spezifische Aufnahmewege in die Tumorzelle eröffnet und die Eliminierung über ABC-Transporter verzögert werden. Durch das Zusammenspiel der beiden Wirkeinheiten sollen aktivere und selektivere Zytostatika synthetisiert und anschließend biologisch getestet werden.

Basierend auf bekannten Quercetinmetallkomplexen sollen als bidentate Flavonoidliganden Wogonin (**17**), Chrysin (**23**), Apigenin (**12**), Genistein (**13**) sowie Xanthohumol (**24**) und als Naphthochinonliganden Juglon (**38**), Plumbagin (**37**) und dessen Derivate verwendet werden.^{11,143,144,145} Weitere Liganden werden aus Flechten isoliert (Zusammenarbeit mit Arbeitskreis von Prof. Dr. Rambold). Als Metallzentren dienen u.a. Kupfer, Eisen, Platin, Ruthenium, Aluminium und Gallium. Die dargestellten Chelatkomplexe sollen charakterisiert, anschließend bezüglich ihrer antitumoralen Aktivität getestet und mit den freien Liganden verglichen werden.

Desweiteren sollte die gezielte Umsetzung von Eisen mit Cumarinen einen Aufschluss über die Pflanzen und deren Mobilisierung von Fe(III) auf alkalischen Böden bringen (Zusammenarbeit mit Arbeitskreis von Prof. Dr. Clemens). Zudem soll **37** nicht nur komplexiert, sondern auch mit verschiedenen Fettsäuren zu den entsprechenden Fettsäurederivaten umgesetzt werden.¹⁴⁶

Die Photoaktivierung von Carboplatin (**4**) für Studien der intrazellulären Verteilung und die Photolysechemie von **4** stellt einen weiteren Teil dieser Arbeit dar. Grund hierfür ist die unbekannte Kinetik der subzellulären Verteilung und der unbekannte Zerfall von **4** unter Abspaltung des organischen Liganden. Die Behandlung von Krebspatienten mit **4** und anschließender Bestrahlung zeigte, dass die Zytotoxizität gegenüber Tumorzellen stieg, was anhand der erhöhten Anzahl an DNA-Schäden, das Fünffache an intermolekularer Vernetzung der DNA-Stränge, belegt werden

konnte.¹⁴⁷ Allerdings ist die genaue Ursache davon unerklärlich. Ziel dieser Arbeit ist es an die Liganden von **4** eine Alkylgruppe zu substituieren, um mit Hilfe der Clickchemie die subzelluläre Verteilung von **4** beobachtet zu können. Hieraus ergibt sich die Möglichkeit eine zeitliche Auflösung der Akkumulation und Metabolisierung der Verbindung in der Zelle zu beobachten. Für die Photolyse soll **4** in unterschiedlichen Solventien gelöst und anschließend mit UV-Licht verschiedener Wellenlänge und Intensität bestrahlt werden. Die entstandenen Reaktionsprodukte sollen anschließend isoliert und analysiert werden.

3.2 Komplexkonjugate bioaktiver Naturstoffe

3.2.1 Liganden

Zur Darstellung von Komplexkonjugaten bioaktiver Flavonoide und Naphthochinone werden zunächst die Liganden benötigt. Die Flavonoide Apigenin (**12**), Genistein (**13**) und Chrysin (**23**) und die beiden Naphthochinone Plumbagin (**37**) und Juglon (**38**) wurden kommerziell erworben. Aufgrund der hohen Anschaffungskosten der Flavonoide Wogonin (**17**) und Xanthohumol (**24**) soll **17** synthetisch hergestellt und **24** aus Hopfenextrakt-Kapseln extrahiert werden. Derivate von **37** und **38** wurden ebenfalls synthetisch hergestellt. Aus den von Prof. Dr. Rambold gesammelten Flechten wurden geeignete Liganden isoliert.

3.2.1.1 Wogonin

Im Rahmen dieser Arbeit sollte Wogonin (**17**) nach Huang *et al.* (Schema 2, S. 12) dargestellt werden.²⁷ Die Umsetzung von Trimethoxyphenol (**18**) mit Zimtsäurechlorid (**19**) und $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ in einer Friedel-Crafts-Acylierung lieferte zunächst (*E*)-2-Cinnamoyl-3,4,5-trimethoxyphenyldifluoroborat (**68**) (Abb. 16), welcher durch ges. NaHCO_3 -Lsg. zum gewünschten Chalkon **20** mit 83 % Ausbeute hydrolysiert werden konnte (Schema 11).

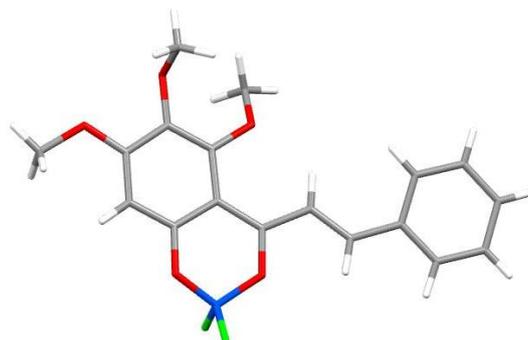
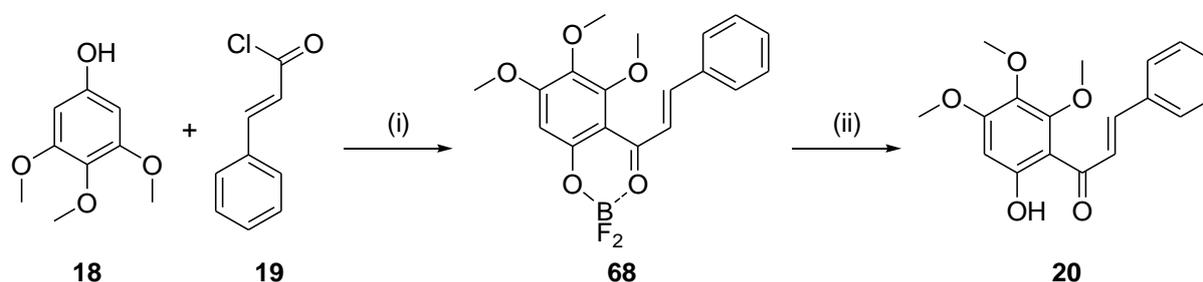
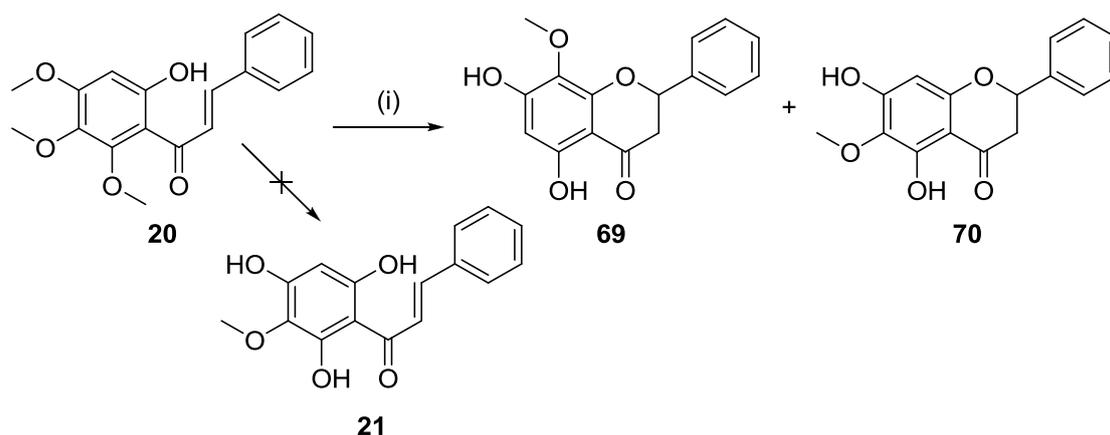


Abb. 16: Röntgenkristallstruktur von (*E*)-2-Cinnamoyl-3,4,5-trimethoxyphenyl-difluorborat (**68**). Daten siehe röntgenographischer Anhang S. 178.



Schema 11: Synthese von Chalkon **20**.²⁷ Reagenzien und Bedingungen: (i) $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$, 30 min, Rückfluss (Rf), 91 %; (ii) EtOAc, ges. NaHCO_3 -Lsg., 30 min, RT, 83 %.

Durch selektive Entschützung der Hydroxygruppen in Position 2 und 4 konnte nicht Chalkon **21** erhalten werden. Aufgrund der aciden Bedingungen fand neben der selektiven Demethylierung eine intramolekulare Addition der Hydroxygruppe an die Doppelbindung statt, wobei durch Rotation des (2,4,6-Trihydroxy-3-methoxyphenyl)-Restes die zwei Isomere Dihydrowogonin (**69**) und Dihydrooroxilin A (**70**) entstanden (Schema 12), deren NMR-Daten mit den Spektren der Literatur übereinstimmen.¹⁴⁸ Aufgrund des geringen Unterschieds der Signalsätze von Chalkon **21** und den Isomeren **69** bzw. **70** sowie der sehr stark hochfeldverschobenen Signale der Doppelbindung in **21** von Huang *et al.* ist davon auszugehen, dass es sich nur um eine fehlerhafte strukturelle Zuordnung handelt, als um unterschiedliche Reaktionsprodukte.

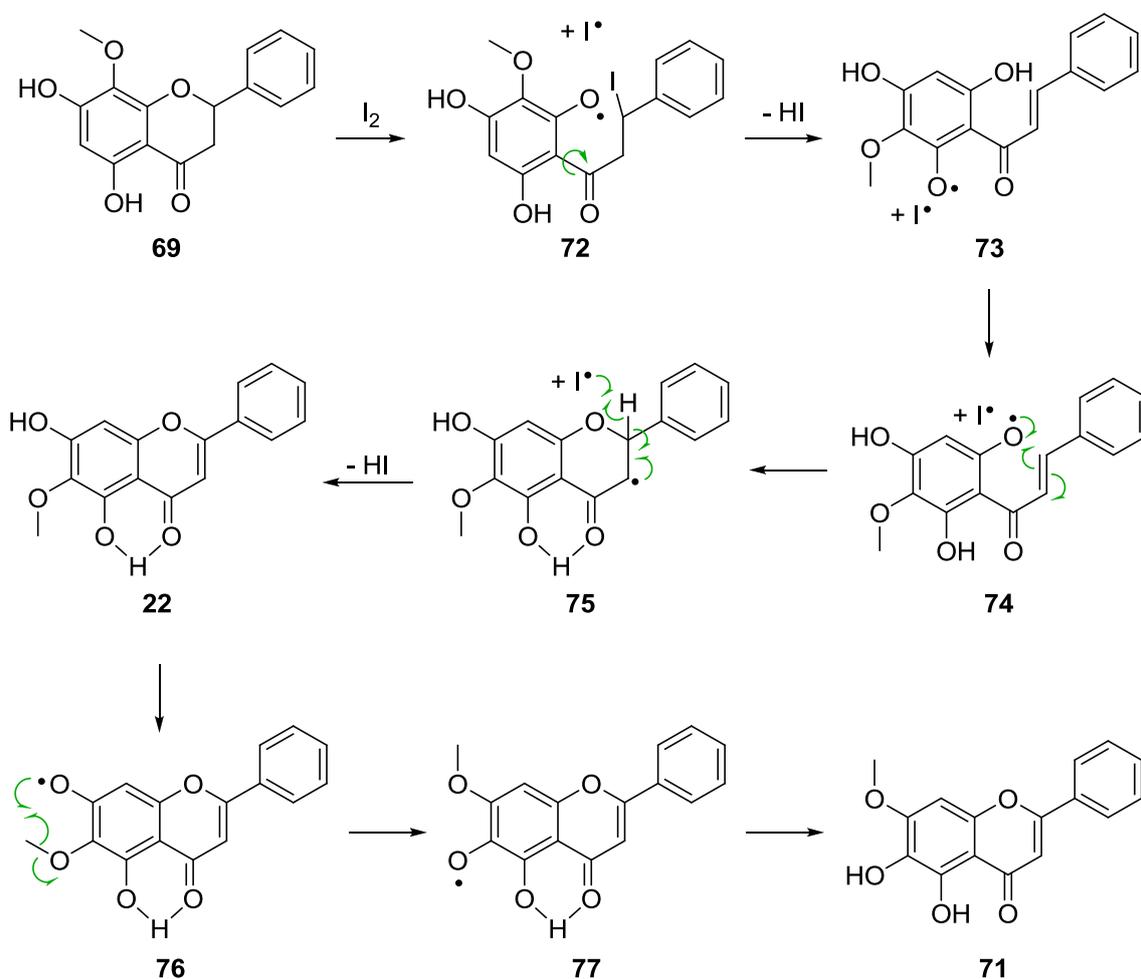


Schema 12: Darstellung von **69** und **70**.²⁷ Reagenzien und Bedingungen: (i) HBr, AcOH, 2 h, Rf, 61 % (**69**), 21 % (**70**).

Zum Einführen der Doppelbindung wurde **69** mit Iod und DMSO versetzt.²⁷ Unter den in der Literatur beschriebenen Bedingungen und Aufarbeitung konnte kein Umsatz erzielt werden. Durch Verwendung von Schutzgasatmosphäre und Verzicht auf die säulenchromatographische Aufreinigung wurde Negletein (**71**) mit 72 % Ausbeute anstelle von **17** isoliert.

Ein möglicher Mechanismus zur Bildung von **71** ausgehend von **69** wird in Schema 13 dargestellt. Zunächst kommt es zu einer radikalischen Etherspaltung durch ein Iodradikal. Der Pyronring ist in Verbindung **72** geöffnet und es kommt zu einer 180°-Drehung des (2,4,6-Trihydroxy-3-methoxyphenyl)-Restes mit anschließender Eliminierung, wodurch Verbindung **73** entsteht. Das Sauerstoffradikal reagiert mit dem Wasserstoffradikal der Hydroxygruppe in Position 2. Das gebildete Wasserstoffatom erfährt aufgrund des β -Hydroxyketons einen Chelateffekt, der eine radikalische Spaltung der Wasserstoffbindung verhindert. Eine Reaktion mit dem Wasserstoffradikal der Hydroxygruppe in Position 4 scheidet aus, da das daraus resultierende Sauerstoffradikal *para* zur elektronenziehenden Gruppe, dem Keton, stehen würde, was es instabil werden lässt. Folglich führt das Sauerstoffradikal in Verbindung **74** durch einen radikalischen Ringschluss zu Verbindung **75**. Durch einen weiteren radikalischen Reaktionsschritt wird unter Bildung von Iodwasserstoffsäure die Doppelbindung eingeführt und **22** gebildet. Dieser Verlauf entspricht einer Wessely-Moser Umlagerung (WMU), welche typisch für Flavone und weniger bekannt für Dihydroflavone ist.^{149,150} Anschließend kommt es zu einer erweiterten WMU mit Methylshift. Ein weiteres Iodradikal reagiert mit der freien Hydroxygruppe in Position 7, sodass erneut ein Sauerstoffradikal in Verbindung **76** entsteht. Da dieses *para* zum Keton steht, ist es

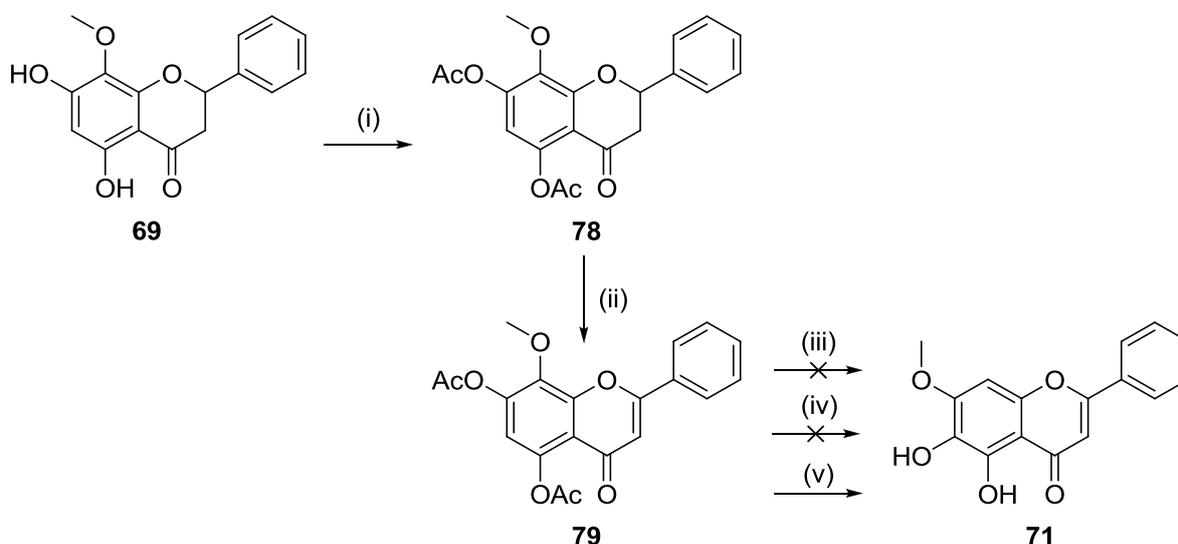
instabil und kann die benachbarte Methoxygruppe unter Bildung von **77**, durch radikalische Etherspaltung, demethylieren. Dieses Sauerstoffradikal erfährt einen +M-Effekt durch den in *para*-Position stehenden Ether und ist somit stabil. Das noch übrig bleibende Wasserstoffradikal reagiert mit dem Sauerstoffradikal zu Negletein (**71**).



Schema 13: Möglicher Reaktionsmechanismus zur Darstellung von Negletein (**71**) ausgehend von **69**.

In einem Parallel-Ansatz wurde eine weitere radikalische Methode zur Einführung der Doppelbindung untersucht (Schema 14).¹⁵¹ Hierzu wurden die freien Hydroxygruppen von **69** mittels Essigsäureanhydrid (**43**) und Pyridin Acetyl-geschützt, um im nächsten Schritt mögliche Nebenreaktionen zu verhindern. Verbindung **78** wurde anschließend mit Azo-bis-(isobutyronitril) (AIBN) und *N*-Bromsuccinimid (NBS) zu 5,7-Diacetoxy-8-methoxyflavon (**79**) umgesetzt. Die Abspaltungsversuche der Acetylgruppen mit NaOH bzw. K_2CO_3 lieferten nur Zersetzungsprodukte.¹⁵² Die Verwendung von 3N HCl in Aceton erbrachte ebenfalls eine Umsetzung zu **71** anstelle von **17** aufgrund einer typischen WMU unter sauren Bedingungen mit anschließendem Methylshift.¹⁵³

Mit einer Gesamtausbeute von 46 % über drei Stufen fiel diese geringer im Vergleich zur I₂/DMSO Methode aus.



Schema 14: Synthese von Negletein (**71**):^{151–153} Reagenzien und Bedingungen: (i) Pyridin, **43**, 2 h, Rf, 95 %; (ii) CCl₄, NBS, AIBN, 2 h, Rf, 49 %; (iii) MeOH, NaOH, 30 min, 50 °C; (iv) MeOH, K₂CO₃, 1 h, RT; (v) Aceton, 3N HCl, 16 h, Rf, 100 %.

Geeignete Kristalle des isolierten Produktes **71** wurden einer Röntgenkristallstrukturanalyse unterzogen, deren Ergebnis den Strukturvorschlag Negletein (**71**) bestätigte (Abb. 17).

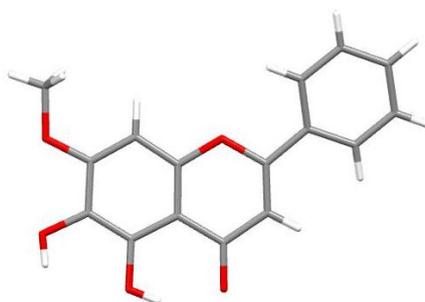
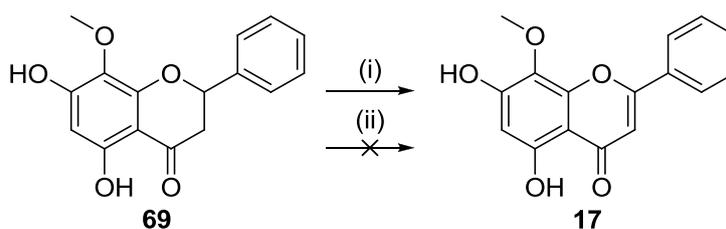


Abb. 17: Röntgenkristallstruktur von Negletein (**71**). Daten siehe röntgenographischer Anhang S. 178.

Da mit Hilfe der radikalischen Methoden **17** nicht dargestellt werden konnte, wurde für die Einführung der Doppelbindung in **69** eine Oxidation nach Kim *et al.* unter Verwendung von 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) in 1,4-Dioxan durchgeführt (Schema 15).¹⁵⁴ **17** konnte in einer 36 %-igen Ausbeute erhalten werden.^{27,155} Der Versuch die Ausbeute durch Verwendung von Na₂S₂O₅ anstelle von DDQ zu erhöhen, führte zu keinem Umsatz (Schema 15).¹⁵⁶



Schema 15: Darstellung von Wogonin (**17**):^{154,156} Reagenzien und Bedingungen: (i) DDQ, 1,4-Dioxan, 16 h, Rf, 36 %; (ii) Na₂S₂O₅, EtOH, 16 h, Rf.

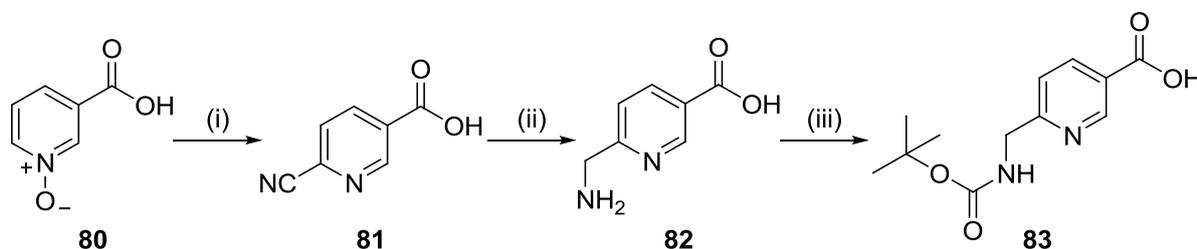
3.2.1.2 Xanthohumol

Aufgrund von Kosten- und Zeitersparnis wurde Xanthohumol (**24**) aus Hopfenextrakt-Kapseln des Herstellers *allcura* extrahiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung des EtOH-Extraktes konnten aus dem Inhalt von zehn Kapseln 60 mg von **24** erhalten werden.

3.2.1.3 Plumbaginderivate

Plumbagin mit Amin-Linker

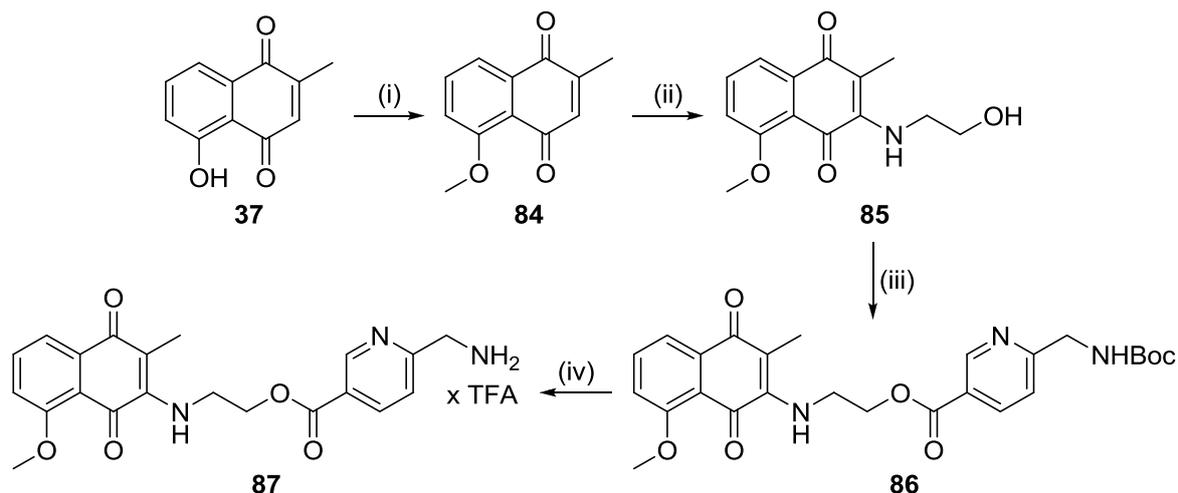
Basierend auf den 6-Aminomethylnicotinat-Pt(II)-Komplexen von Bernhardt *et al.* sollten Platinkomplexe ausgehend von Plumbagin (**37**) mit Amin-Linker dargestellt werden.¹⁵⁷ 6-*tert*-Butoxycarbonylaminomethylnicotinsäure-Linker (**83**) wurde gemäß der Literatur ausgehend von Nicotinsäure-*N*-oxid (**80**) hergestellt (Schema 16).^{158,159} Über drei Stufen ergab sich eine Gesamtausbeute von 24 %.



Schema 16: Synthese von **83**:^{158,159} Reagenzien und Bedingungen: (i) NaCN, TMSCl, DMF, NEt₃, 24 h, Rf, 42 %; (ii) MeOH, Pd/C (10 %), H₂, 2 d, RT, 65 %; (iii) THF/H₂O (1:1), Boc₂O, NaHCO₃, 30 min, Rf, 88 %.

Um bei der späteren Yamaguchi-Veresterung Nebenreaktionen bzgl. der freien Hydroxygruppe von **37** in Position 5 zu vermeiden, wurde diese methyliert (Schema

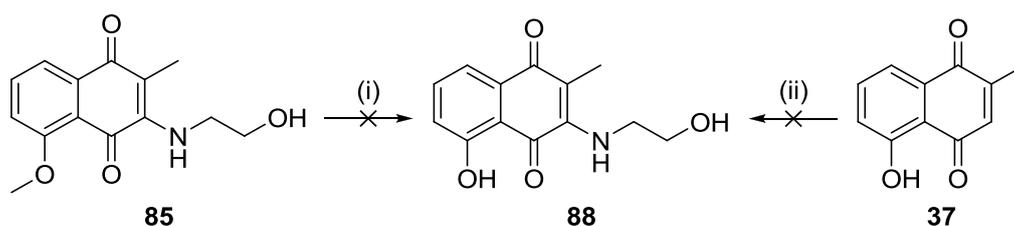
17).⁷⁵ Mittels Aza-Michael Addition und anschließender Autoxidation wurde die Aminogruppe von 2-Aminoethanol an Position 3 des 5-Methoxy-2-methyl-1,4-naphthochinons (**84**) gekoppelt.¹⁶⁰ Die Yamaguchi-Veresterung aus Verbindung **85** und Linker **83** zu Verbindung **86** mit darauffolgender Boc-Entschützung zu Verbindung **87** führte zu einer Gesamtausbeute von 26 % über vier Stufen.¹⁶¹ Die anschließende Platinkomplexierung ist in Kapitel 3.2.2.7 (S. 52) dargestellt.



Schema 17: Synthese von **87**.^{75,160,161} Reagenzien und Bedingungen: (i) MeI, Ag₂O, CH₂Cl₂, 16 h, RT, 100 %; (ii) 2-Aminoethanol, CH₂Cl₂, 5 h, RT, 28 %; (iii) **83**, NEt₃, 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, DMAP, Toluol, DMF, 16 h, RT, 97 %; (iv) TFA, CH₂Cl₂, 1 h, RT, 97 %.

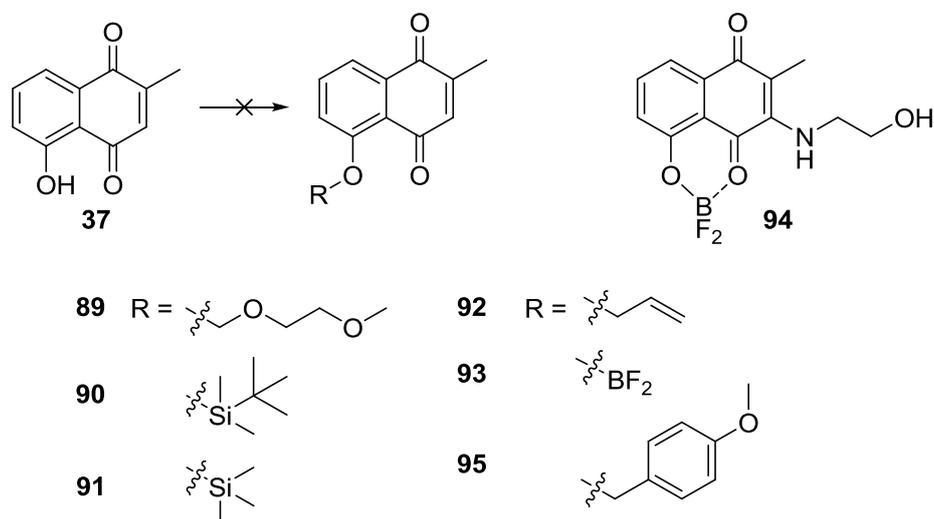
Mit Hilfe der Platinkomplexierung sollte im Vergleich zu **37** die Wirksamkeit gegenüber Tumoren gesteigert werden. Die späteren „*in vitro*-Tests“ (Kapitel 4.3, S. 78) zeigten jedoch, dass es zu einer Verschlechterung führte, wahrscheinlich aufgrund der Methoxygruppe.

Eine Demethylierung des Michael Addukts **85** nach Wipf und Jung sowie die direkte Umsetzung von **37** mit 2-Aminoethanol führten jeweils zu Zersetzungsprodukten (Schema 18).^{160,162,163}



Schema 18: Versuch der Darstellung von **88**.^{162,163} Reagenzien und Bedingungen: (i) 1 M BBr₃, CH₂Cl₂, 2 h bei -78 °C, dann 1 h bei RT; (ii) 2-Aminoethanol, CH₂Cl₂, 1 h, RT.

Als Alternative für die Methylgruppe sollten Schutzgruppen verwendet werden, die gleichzeitig mit der Boc-Schutzgruppe in Verbindung **86** sauer abspaltbar sind (Schema 19). Ein Überblick über alle verwendeten Schutzgruppen und Reaktionsbedingungen ist in Tabelle 1 dargestellt.



Schema 19: Übersicht über verwendeten Schutzgruppen für die Hydroxygruppe in **37**.

Mit der Methoxyethoxymethyl(MEM)-Schutzgruppe, den Silyl-Schutzgruppen *tert*-Butyldimethylsilyl (TBDMS) und Trimethylsilyl (TMS) sowie der *p*-Methoxybenzyl(PMB)-Schutzgruppe konnte trotz Variation der Äquivalente der Edukte, des Lösungsmittels und der Reaktionsbedingungen kein Umsatz erzielt werden, da sie vermutlich sterisch zu anspruchsvoll sind. Die Verwendung der Allyl-Schutzgruppe und des Borkomplexes, aus $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$, führte zu Zersetzungsprodukten. Aufgrund der nicht zufriedenstellenden Ergebnisse wurde die Suche nach einer geeigneten Schutzgruppe an dieser Stelle unterbrochen.

3 Spezieller Teil

Tabelle 1: Zusammenfassung der Reaktionsbedingungen zur Darstellung der Plumbagin-derivate **89** – **95** ausgehend von Edukt **37**.

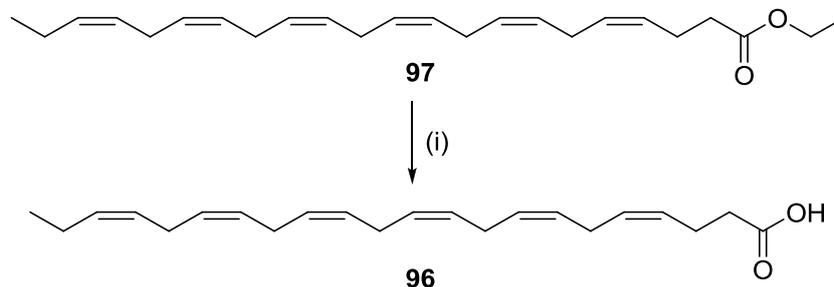
	Reagenzien	Lösemittel	Bedingungen		erhaltenes Produkt
			Zeit	Temp.	
89	MEMCl, K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂ (Aceton)	3 h (5 h, 8 h)	Rf	37
90 ¹⁶⁴	TBDMSCl, DMAP, NEt ₃	DMF	16 h	RT	37
91 ^{163,165}	<ul style="list-style-type: none"> • TMSCl, Ag₂O • MSTFA 	CH ₂ Cl ₂ –	24 h	Rf	37
			16 h	RT	
92	<ul style="list-style-type: none"> • Allylbromid, KOH, KI • Allylbromid, K₂CO₃ 	DMSO Aceton	17 h (24 h)	Rf	Zersetzung
			24 h	RT	
93	BF ₃ x Et ₂ O	CH ₂ Cl ₂	16 h	RT	Zersetzung
94	BF ₃ x Et ₂ O, 2-Aminoethanol	CH ₂ Cl ₂	16 h (3 h, 1 h)	RT	Zersetzung
95 ¹⁶⁶	PMBCl, Ag ₂ O	CH ₂ Cl ₂	12 h (32 h)	RT	37

Plumbagin-Fettsäurederivate

Tumore versorgen sich durch das Entziehen großer Mengen an natürlichen Fettsäuren aus dem Blut mit Energie.¹⁶⁷ Sowohl die antitumoralen Eigenschaften, als auch die Verwendung von essentiellen Fettsäuren als Präkursor ist seit längerem in der Krebstherapie bekannt. Dies machten sich u.a. Bradley *et al.* zu Nutze und knüpften an die *cis*-4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure (DHA, **96**) Paclitaxel an.¹⁶⁷ Die Wirkung konnte somit durch Kombination zweier aktiver Substanzen gesteigert und die Toxizität gegenüber gesundem Gewebe vermindert werden. Denn durch den hohen Bedarf an natürlichen Fettsäuren konnte gewährleistet werden, dass das toxische Paclitaxel vermehrt ins Tumorgewebe gelang.¹⁶⁷ Diese synergetische Wirkung mit Krebsmedikamenten wurde in den folgenden Jahren genutzt, sodass weitere bekannte Zytostatika, wie z. B. Doxorubicin, mit DHA (**96**) gekoppelt wurden. Im Falle des Doxorubicin-DHA Derivats wurde die Selektivität gegenüber Tumorgewebe durch die Hydrazonbindung verstärkt, da diese unter physiologischen Bedingungen stabil ist und erst bei niedrigeren pH-Werten, wie im Tumorgewebe, zerfällt.¹⁶⁷

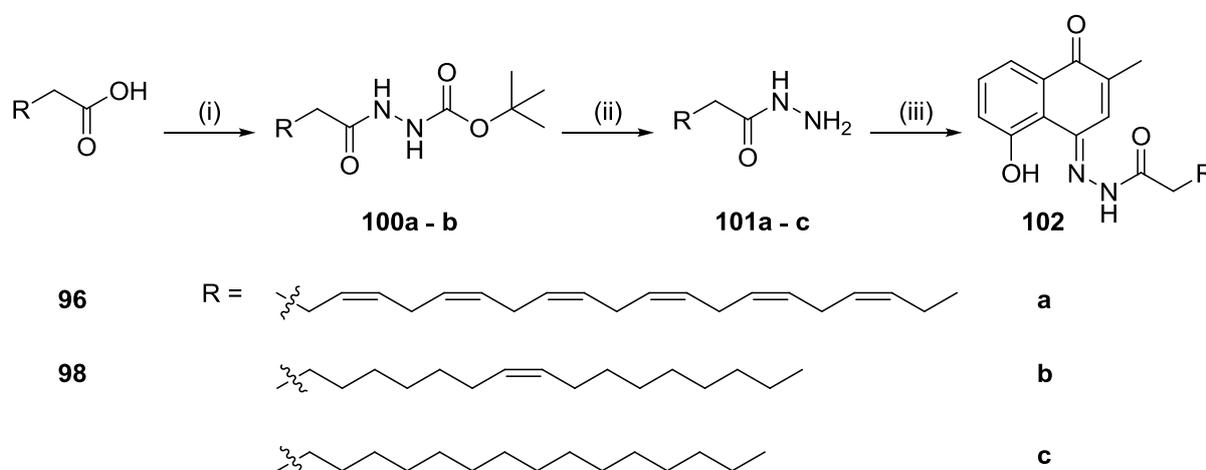
Damit das gegenüber gesundem Gewebe toxische **37** selektiver in Tumorzellen gelangt, wurden im Folgenden verschiedene Plumbagin-Fettsäurehydrazone dargestellt. Die Fettsäuren DHA (**96**), gewonnen aus dem Ethylester **97** (Schema 20), und

Ölsäure (**98**) wurden zunächst jeweils mit *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (EDC x HCl) zur Aktivierung der Carboxylgruppen versetzt.^{146,163}



Schema 20: Darstellung von DHA (**96**):¹⁶³ Reagenzien und Bedingungen: (i) NaOH, EtOH, H₂O, 16 h, RT, 69 %.

Anschließend erfolgte die Zugabe von *tert*-Butylcarbazat (**99**) (Schema 21), welches gemäß der Literatur dargestellt wurde.^{146,163,168} Im nächsten Reaktionsschritt wurde Verbindung **100a – b** Boc-entschützt.^{146,163} Zur Darstellung der Plumbagin-Hydrazoneverbindungen **102a – c** wurde **37** mit den Fettsäurederivaten **101a – c** umgesetzt.¹⁶⁹



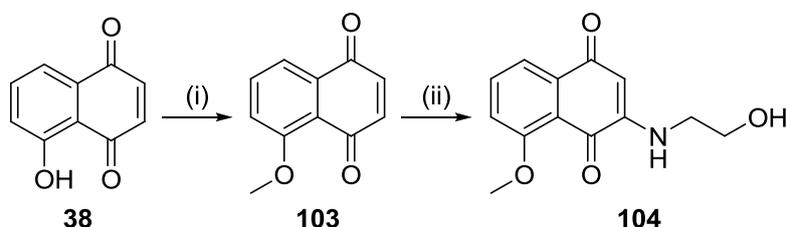
Schema 21: Synthese der Plumbagin-Fettsäurederivate **102a – c**:^{146,163,169} Reagenzien und Bedingungen: (i) **99**, EDC x HCl, DMF, 16 – 17 h, RT, 40 – 69 %; (ii) TFA, CH₂Cl₂, 1 h, RT, 8 – 93 %; (iii) **37**, TFA, MeOH, 8 h, Rf, 19 – 57 %.

3.2.1.4 Juglonderivate

Juglon mit Amin-Linker

Die beiden Naphthochinone **37** und Juglon (**38**) unterscheiden sich nur durch die Methylgruppe in Position 2, welche bei **38** nicht vorhanden ist. Analog der Darstellung von **84** und **85** (Schema 17, S.43) wurde in einem Parallelansatz die Hydroxygruppe

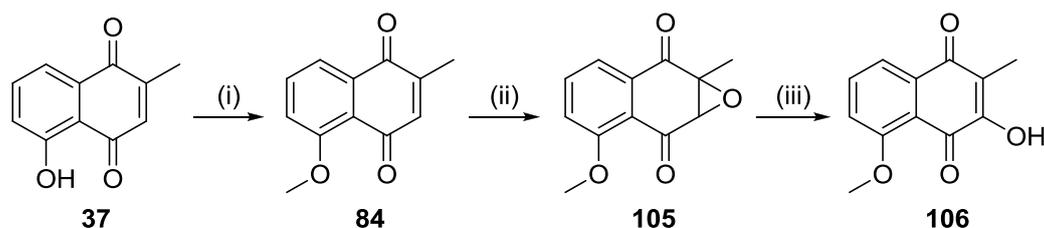
von **38** methyliert und Verbindung **103** mit 2-Aminoethanol durch Michael Addition zu Verbindung **104** mit 35 %-iger Ausbeute umgesetzt (Schema 22).^{75,160} Da sich bereits zu diesem Zeitpunkt die Methylschutzgruppe als nicht geeignet herausstellte (Kapitel 3.2.1.3, S. 42) und keine geeignete Schutzgruppe gefunden werden konnte (Tabelle 1, S. 45), wurde **104** für weitere Versuche nicht mehr berücksichtigt.



Schema 22: Synthese von **104**.^{75,160} Reagenzien und Bedingungen: (i) MeI, Ag₂O, CH₂Cl₂, 16 h, RT, 100 %; (ii) 2-Aminoethanol, CH₂Cl₂, 4 h, RT, 35 %.

3.2.1.5 5-O-Methyldroseron

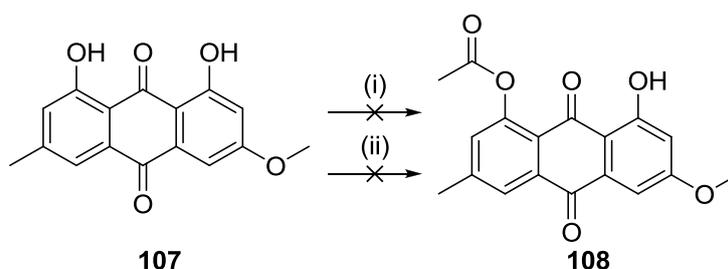
Das in der Natur selten vorkommende und nur aus der Pflanze *Diospyros melanoxylon* Roxb. isolierte 5-O-Methyldroseron (**106**) weist neben seinen antifungalen auch zytotoxische Eigenschaften auf.¹⁷⁰ Die Synthese von **106** wird ausgehend von Plumbagin (**37**) im Folgenden dargestellt. Die freie Hydroxygruppe in **37** wurde methyliert und eine weitere Hydroxyfunktion in Position 3 über eine Epoxidierung eingeführt (Schema 23). An der elektronenarmen Doppelbindung des Michael-Systems in **84** ist theoretisch eine nukleophile Epoxidierung nach dem Prinzip einer Weitz-Scheffer-Reaktion mit KOH und Wasserstoffperoxid denkbar, jedoch zeigen 1,4-Naphthochinone im Basischen Zersetzungsreaktionen.¹⁷¹ Die schonendere Variante mit Na₂CO₃ und einer sehr kurzen Reaktionszeit lieferte Epoxid **105** mit 88 %.⁷⁵ Im letzten Schritt der Synthese findet eine säurekatalysierte Öffnung des Epoxids von **105** statt, durch welche regiospezifisch am Kohlenstoff in Position 3 eine Hydroxygruppe erzeugt wurde.⁷⁵ **106** konnte mit 72 % Ausbeute gewonnen werden. Damit ergibt sich eine Gesamtausbeute von 63 % über drei Stufen.



Schema 23: Synthese von **106**:^{172,173} Reagenzien und Bedingungen: (i) MeI, Ag₂O, CH₂Cl₂, 16 h, RT, 100 %; (ii) H₂O₂, Na₂CO₃, MeOH, 1 min, RT, 88 %; (iii) H₂SO₄, H₂O, 0 °C, 72 %.

3.2.1.6 Parietin

Aus den von Prof. Dr. Rambold (Mykologie, Universität Bayreuth) und seinen Mitarbeitern erhaltenen Rohextrakten der gewöhnlichen Gelbflechte *Xanthoria parietina* wurde das Anthrachinon Parietin (**107**) isoliert. Da für eine spätere Komplexierung nur eine Koordinationstelle zur Verfügung stehen sollte, wurden selektive Monoacetylierungen nach Cotterill *et al.* und Alexander *et al.* durchgeführt (Schema 24).^{172,173} Während nach der Vorschrift von Cotterill *et al.* nur das zweifach acetylierte Produkt erhalten werden konnte, führte die Durchführung nach Alexander *et al.* zusätzlich zu den jeweils einfach acetylgeschützten Verbindungen, welche als untrennbares Gemisch vorlagen. An dieser Stelle wurde auf weitere selektive Monoacetylierungen verzichtet.



Schema 24: Versuch der Darstellung von **108**:^{172,173} Reagenzien und Bedingungen: (i) **43**, Pyridin, DMAP, 1,5 h, 65 °C; (ii) H₃BO₃, **43**, 5 h, 95 °C.

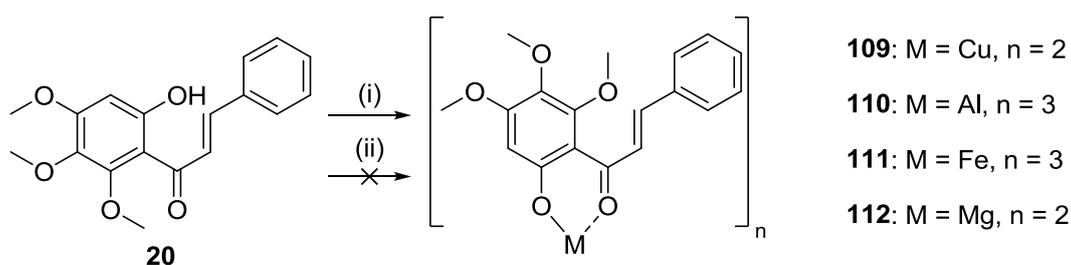
3.2.2 Metallkomplexe

Die im vorherigen Kapitel dargestellten und kommerziell erworbenen Liganden weisen eine antitumorale Aktivität auf, die je nach Struktur und Muster des Liganden beachtlich ist. Manche zeigen allerdings nicht nur eine hohe Toxizität an Krebszellen, sondern auch gegenüber gesundem Gewebe. Mit Hilfe von Metallsalzen sollen zum einen die bereits zytotoxischen Liganden einen aktiveren Komplex bilden und zum anderen sollen diese Metallkomplexe selektiv ins Tumorgewebe gelangen, um gesundes Gewebe weniger zu schädigen.

3.2.2.1 Komplexe der Wogoninvorstufen

Chalkon

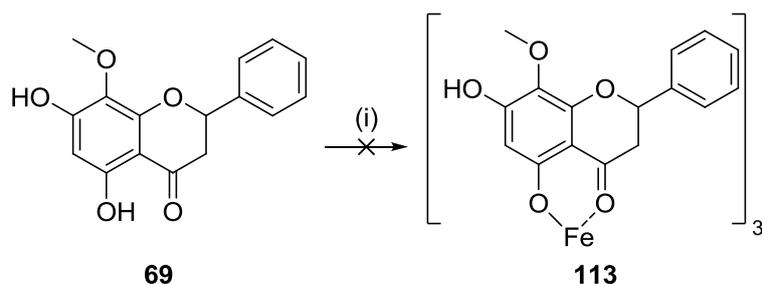
Das bei der Wogonindarstellung gewonnene Chalkon **20** wurde mit $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$, $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$, FeCl_3 oder MgCl_2 umgesetzt (Schema 25). Nach einer Vorschrift von Zeng *et al.* wurde Cu(II)-Chelatkomplex **109** in einer Ausbeute von 54 % dargestellt.¹⁷⁴ Die Umsetzung von **20** mit $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ nach Pusz *et al.* war trotz Variation der Äquivalente der Base und des Metallsalzes nicht zielführend.¹⁷⁵ Während Fe(III)-Chalkon Komplex **111** nach Zeng *et al.* mit einer Ausbeute von 31 % dargestellt wurde, konnte kein Umsatz mit MgCl_2 erzielt werden.¹⁷⁴



Schema 25: Darstellung der Metall-Chalkonkomplexe **109** – **112**.^{174,175} Reagenzien und Bedingungen: (i) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}/\text{FeCl}_3$, NaOH, EtOH, 16 h, RT, 31 – 54 %; (ii) $\text{Al}(\text{NO}_3)_3/\text{MgCl}_2$, NaOH, EtOH, 16 h, RT.

Dihydrowogonin

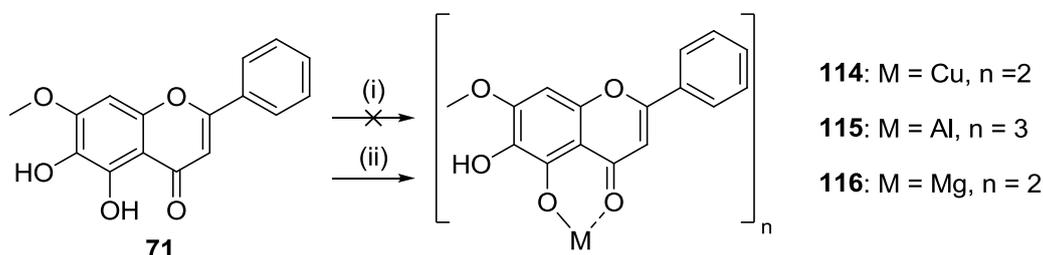
Als weitere Wogoninvorstufe wurde Dihydrowogonin (**69**) mit FeCl_3 nach Zeng *et al.* umgesetzt (Schema 26).¹⁷⁴ Der Fe(III)-Komplexes **113** konnte nicht isoliert werden.



Schema 26: Versuch der Darstellung von **113**.¹⁷⁴ Reagenzien und Bedingungen: (i) FeCl₃, NaOH, EtOH, 16 h, RT.

3.2.2.2 Negletein-Komplexe

Negletein (**71**) wurde mit Cu(OAc)₂ x H₂O, Al(NO₃)₃ oder MgCl₂ umgesetzt (Schema 27). Nach einer Vorschrift von Zeng *et al.* wurde Cu(II)-Komplex **114** in einer Ausbeute von 40 % dargestellt, während kein Umsatz von **71** mit MgCl₂ erzielt werden konnte.¹⁷⁴ Bei der Darstellung des Al(III)-Chelatkomplexes **115** nach einer Vorschrift von Pusz *et al.* ohne vorherige Deprotonierung konnte ebenfalls kein Umsatz erzielt werden.¹⁷⁵

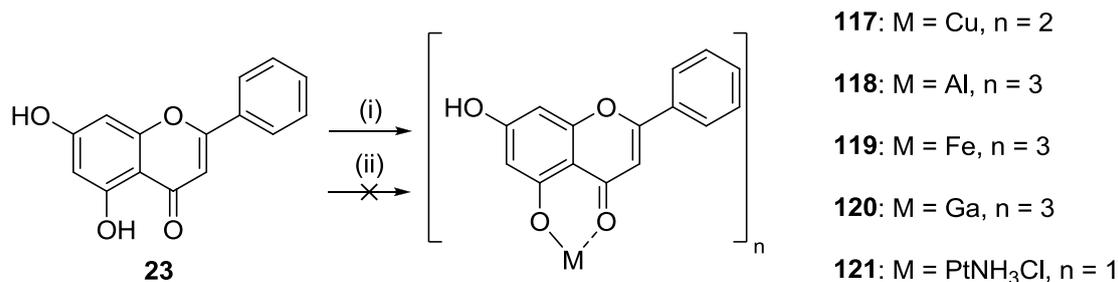


Schema 27: Darstellung der Metall-Komplexe **114** – **116**.^{174,175} Reagenzien und Bedingungen: (i) Al(NO₃)₃/MgCl₂, EtOH, 16 h, RT; (ii) Cu(OAc)₂ x H₂O, NaOH, EtOH, 8 h, 90 °C, 40 %.

3.2.2.3 Chrysin-Metallkomplexe

Chrysin (**23**) wurde mit Cu(OAc)₂ x H₂O, Al(NO₃)₃, FeCl₃, Ga(NO₃)₃ oder K₂PtCl₄ (**48**) umgesetzt (Schema 28). Cu(II)-Chrysin Komplex **117** ist seit mehr als einem Jahrzehnt bekannt, wurde aber noch nicht auf antitumorale Aktivitäten untersucht. Durch eine leichte Abwandlung der in der Literatur beschriebenen Bedingungen, zur besseren Löslichkeit von **23**, wurde **117** in einer 95 %-igen Ausbeute dargestellt.^{36,174–176} Nach einer Vorschrift von Pusz *et al.* konnte Al(III)-Chrysin Komplex **118** mit 53 % Ausbeute erhalten werden.¹⁷⁵ Die Umsetzung von **23** mit FeCl₃ lieferte Fe(III)-Chrysin-Komplex **119** in einer 73 %-igen Ausbeute.¹⁷⁴ Die Darstellung von Ga(III)-

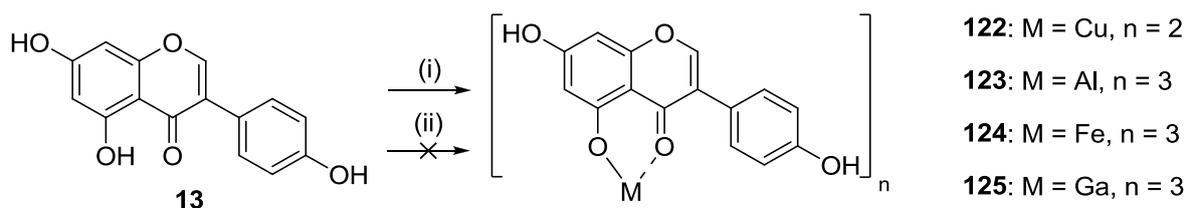
Chrysin Komplex **120** war weder nach einer Vorschrift von Biersack *et al.*, mit Triethylamin (NEt_3) als Base, noch nach einer Vorschrift von Zeng *et al.*, mit NaOH als Base, zielführend.^{174,177} In beiden Fällen konnte nur Edukt **23** reisoliert werden. Die Umsetzung von **23** mit **48** nach einer Vorschrift von Papageorgiou und Christianopoulou führte zu einem nicht löslichen Feststoff, weshalb auf weitere Untersuchungen an dieser Stelle verzichtet wurde.¹⁷⁸



Schema 28: Darstellung der Chrysin-Komplexe **117** – **121**.^{36,174–178} Reagenzien und Bedingungen: (i) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}/\text{Al}(\text{NO}_3)_3/\text{FeCl}_3$, NaOH, EtOH, DMF, 8 h/16 h/3 d, Rf/RT, 53 – 95 %; (ii) $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3/\mathbf{48}$, NaOH/ NH_3 , EtOH, 16 h, RT.

3.2.2.4 Genistein-Metallkomplexe

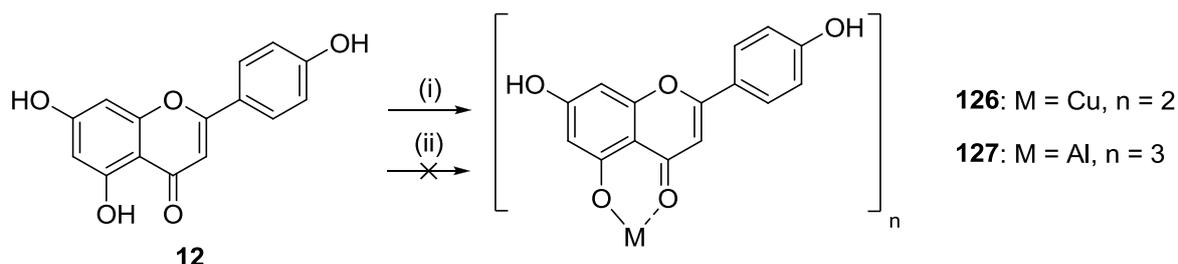
Genistein (**13**) wurde mit $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$, $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$, FeCl_3 oder $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ umgesetzt (Schema 29). In Anlehnung an **117** wurde der ebenfalls bekannte, aber noch nicht auf antitumorale Eigenschaften getestete, Cu(II)-Genistein-Komplex **122** nach einer abgewandelten Vorschrift von Zeng *et al.* in einer Ausbeute von 65 % dargestellt.^{36,174,179} Parallel zu **118** wurde **13** mit $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ umgesetzt, was zu einem untrennbaren Gemisch aus Ligand und Komplex führte.¹⁷⁵ Fe(III)-Genistein-Komplex **124** konnte in einer 49 %-igen Ausbeute erhalten werden.¹⁷⁴ Analog der Versuchsdurchführung von **120** konnte bei der Umsetzung von **13** mit $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ auch nach Variation der Äquivalente der Base und des Metallsalzes nur Edukt **13** reisoliert werden.¹⁷⁴



Schema 29: Darstellung der Genistein-Komplexe **122** – **125**.^{36,174,175} Reagenzien und Bedingungen: (i) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}/\text{FeCl}_3$, NaOH, EtOH, 8 h/16 h, RT, 49 – 65 %; (ii) $\text{Al}(\text{NO}_3)_3/\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$, NaOH, MeOH, 3 d/16 h, RT.

3.2.2.5 Apigenin Metallkomplexe

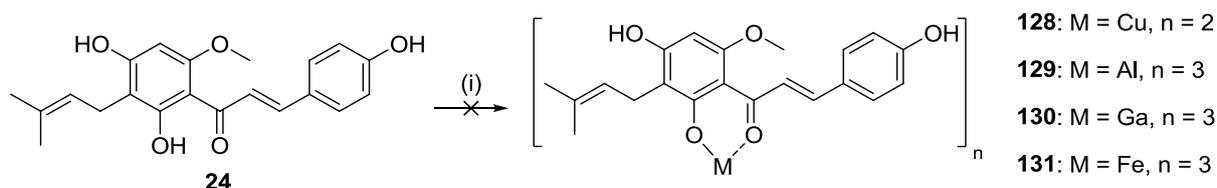
Apigenin (**12**) wurde mit $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$ oder $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ umgesetzt (Schema 30). In Anlehnung an die Cu(II)-Komplexe **117** und **122** wurde ebenfalls der bekannte, aber noch nicht auf antitumorale Eigenschaften getestete, Cu(II)-Apigenin-Komplex **126** durch leichte Abwandlungen der in der Literatur beschriebenen Bedingungen in einer 57 %-igen Ausbeute dargestellt.^{36,174,180} Analog zu **123** wurde **12** mit $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ umgesetzt, was zu einem untrennbaren Gemisch aus Ligand und Komplex führte.¹⁷⁵



Schema 30: Darstellung der Apigenin-Komplexe **126** und **127**.^{36,174,175} Reagenzien und Bedingungen: (i) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$, NaOH, EtOH, DMF, 8 h, Rf, 57 %; (ii) $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$, NaOH, MeOH, 3 d, RT.

3.2.2.6 Xanthohumol-Metallkomplexe

Xanthohumol (**24**) wurde mit $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$, $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$, $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ oder FeCl_3 nach einer Vorschrift von Zeng *et al.* umgesetzt (Schema 31).¹⁷⁴ Alle Umsetzungen lieferten unlösliche Feststoffe, auf deren weitere Untersuchungen an dieser Stelle verzichtet wurde.

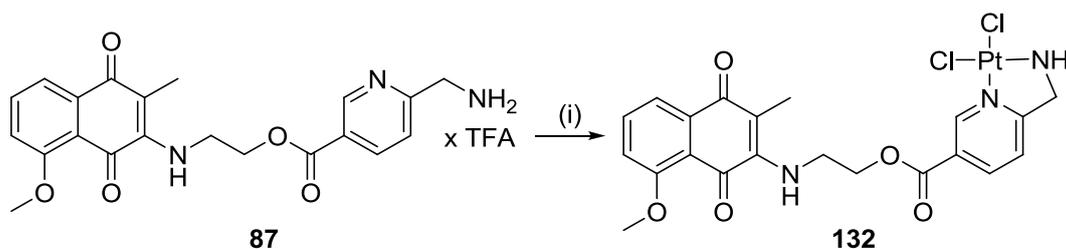


Schema 31: Versuch der Darstellung der Xanthohumol-Komplexe **128** – **131**.¹⁷⁴ Reagenzien und Bedingungen: (i) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}/\text{Al}(\text{NO}_3)_3/\text{Ga}(\text{NO}_3)_3/\text{FeCl}_3$, NaOH, MeOH, 7 h/16 h/2 d, Rf/RT.

3.2.2.7 Plumbagin-Metallkomplexe

Platin-Komplex

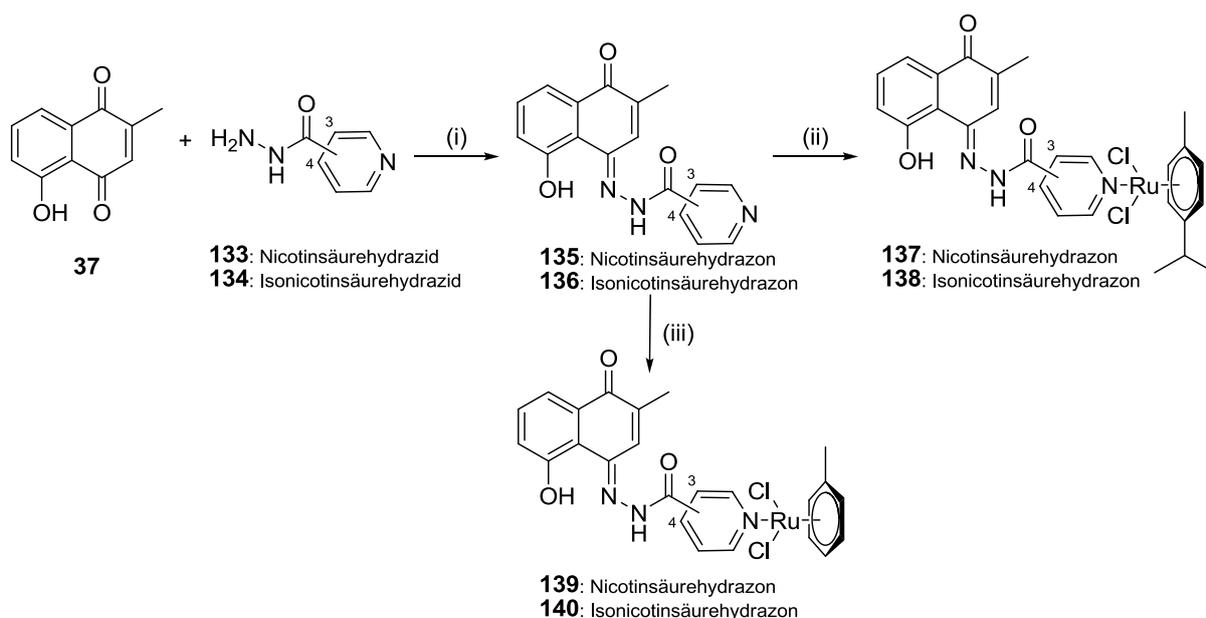
Zur Darstellung des Pt(II)-Komplexes **132** wurde das in Kapitel 3.2.1.3 (S. 42) synthetisierte Plumbaginderivat **87** mit K_2PtCl_4 (**48**) in einer 75 %-igen Ausbeute umgesetzt (Schema 32).¹⁶¹



Schema 32: Darstellung von Pt(II)-Komplex **132**.¹⁶¹ Reagenzien und Bedingungen: (i) **48**, THF, H₂O, 1M NaOH, 24 h, RT, 75 %.

Ruthenium-Komplexe

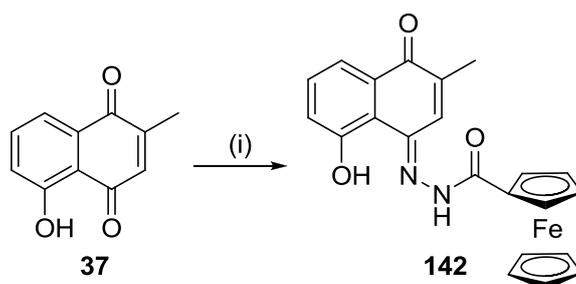
Um die Toxizität von **37** gegenüber gesundem Gewebe zu senken und gleichzeitig die Wirksamkeit zu steigern, wurden Plumbaginhydrazon-Rutheniumkomplexe dargestellt. Als Liganden wurden (11*E*)-*N'*-(5-Hydroxy-2-methyl-1-oxonaphthalen-4(1*H*)-yliden)nicotinohydrazon (**135**) und (11*E*)-*N'*-(5-Hydroxy-2-methyl-1-oxonaphthalen-4(1*H*)-yliden)isonicotinohydrazon (**136**) verwendet, welche gemäß der Literatur aus **37** und Nicotinsäurehydrazid (**133**) bzw. Isonicotinsäurehydrazid (**134**) synthetisiert wurden (Schema 33).^{71,169} **135** bzw. **136** wurde zum einen mit [Ru(*p*-Cymol)Cl₂]₂ zu den Ruthenium-Cymen-Verbindungen **137** bzw. **138** mit 75 – 80 % Ausbeute umgesetzt.⁷¹ Zum anderen wurde **135** bzw. **136** mit [Ru(Toluol)Cl₂]₂ (**141**), dargestellt nach Bennett und Smith, zu den Ruthenium-Toluol Verbindungen **139** bzw. **140** in einer 60 – 84%-igen Ausbeute umgesetzt.^{71,181}



Schema 33: Synthese der Ru(II)-Komplexe **137** – **140**.^{71,169} Reagenzien und Bedingungen: (i) MeOH, TFA, 8 h, Rf, 22 – 54 %; (ii) [Ru(*p*-Cymol)Cl₂]₂, CH₂Cl₂, MeOH, 3 h, RT, 75 – 80 %; (iii) **141**, CH₂Cl₂, MeOH, 3 h, RT, 60 – 84 %.

Ferrocen-Komplex

Ein weiterer Plumbaginhydrazon Metallkomplex wurde durch die Umsetzung von **37** mit Ferrocencarbonsäurehydrazid in einer 32 %-igen Ausbeute erhalten (Schema 34).^{71,169}



Schema 34: Darstellung von Ferrocen-Komplex **142**.^{71,169} Reagenzien und Bedingungen: (i) Ferrocencarbonsäurehydrazid, MeOH, TFA, 8 h, Rf, 32 %.

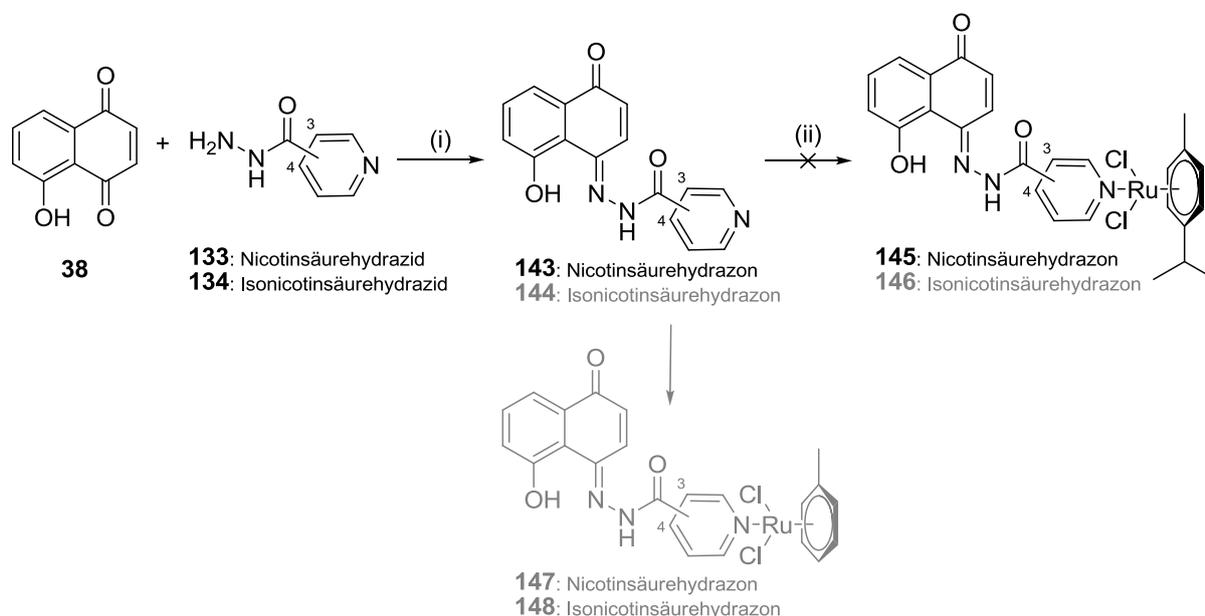
3.2.2.8 Juglon-Metallkomplexe

Ruthenium-Komplexe

In Anlehnung an die Ru(II)-Plumbagin Komplexe **137** – **140** sollten Ru(II)-Juglon Komplexe ausgehend von Juglonnicotinsäurehydrazon **143** und Juglonisonicotinsäurehydrazon **144**, synthetisiert aus Juglon (**38**) und **133** bzw. **134**

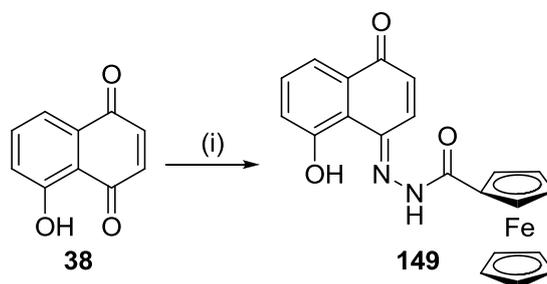
3 Spezieller Teil

in 30 – 50 % Ausbeute, dargestellt werden (Schema 35).^{71,169} Die Umsetzung von **143** mit $[\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$ war nicht zielführend, sodass auf die Umsetzung mit $[\text{Ru}(\text{Toluol})\text{Cl}_2]_2$ (**141**) sowie auf Umsetzungen von **144** mit $[\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$ bzw. **141** verzichtet wurden.⁷¹



Schema 35: Versuch der Darstellung der Ru(II)-Komplexe **145** – **148**.^{71,169} Reagenzien und Bedingungen: (i) MeOH, TFA, 2,5 – 3,5 h, Rf, 30 – 50 %; (ii) $[\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$, CH_2Cl_2 , MeOH, 3 h, RT.

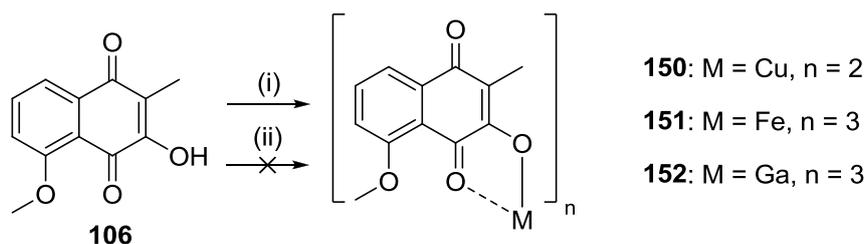
Analog zu **142** wurde **38** mit Ferrocencarbonsäurehydrazid nach einer Vorschrift von Dandawate *et al.* zum Ferrocen-Komplex **149** in einer 42 %-igen Ausbeute umgesetzt (Schema 36).^{71,169}



Schema 36: Darstellung von Ferrocen-Komplex **149**.^{71,169} Reagenzien und Bedingungen: (i) Ferrocencarbonsäurehydrazid, MeOH, TFA, 8 h, Rf, 42 %.

3.2.2.9 5-O-Methylroseron-Metallkomplexe

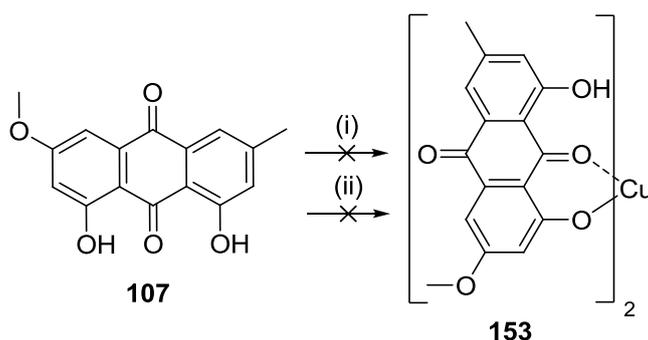
Zur Bildung von fünfgliedrigen Acyloin-Chelatkomplexen wurde 5-O-Methylroseron (**106**) nach einer Vorschrift von Chen *et al.* mit Kupfer(II)-Chlorid, FeCl_3 oder $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ umgesetzt (Schema 37).¹⁸² Cu(II)-5-O-Methylroseron Komplex **150** konnte in einer 54 %-igen Ausbeute erhalten werden. Die Umsetzung von **106** mit FeCl_3 oder $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ führte zu Zersetzungsprodukten, auf die nicht näher eingegangen wurde.



Schema 37: Darstellung der 5-O-Methylroseron-Metallkomplexe **150** – **152**.¹⁸² Reagenzien und Bedingungen: (i) CuCl_2 , NaOMe, MeOH, 2,5 h, Rf, 54 %; (ii) $\text{FeCl}_3/\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$, NaOMe, MeOH.

3.2.2.10 Parietin-Metallkomplexe

Während die Umsetzung von Parietin (**107**) mit $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$ in Anlehnung an den Cu(II)-Komplex **117** einen unlöslichen Feststoff lieferte, führte die Umsetzung von **107** mit $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$ nach einer Vorschrift von Engstrom *et al.* zu Zersetzungsprodukten (Schema 38).^{174,183} In beiden Fällen wurden auf weitere Untersuchungen an dieser Stelle verzichtet.



Schema 38: Versuch der Darstellung von Cu(II)-Parietin-Komplex **153**.^{174,183} Reagenzien und Bedingungen: (i) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$, NaOH, EtOH, DMF, 8 h, RT; (ii) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$, NaOH, MeOH, CHCl_3 , 16 h, RT.

3.2.2.11 Eisen-Cumarin-Komplexe

Pflanzen besitzen zwei Strategien zur Eisenaufnahme. Zum einen durch die saure Reduktion von Eisenverbindungen ($\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$) und zum anderen durch das Chelatisieren von Eisen (Siderophore).¹⁸⁴ Jedoch ist der genaue Mechanismus der Mobilisierung von Fe(III) nicht bekannt. Es wird vermutet, dass dabei phenolische Substanzen, entweder als Reduktionsmittel oder als Komplexligand, eine Rolle spielen.¹⁸⁴ Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Clemens (Pflanzenphysiologie, Universität Bayreuth) untersuchte Strategie I der Eisenaufnahme und versuchte herauszufinden, welche Substanzen bei Eisenmangel von den Wurzeln der Schotenkresse *Arabidopsis thaliana* vermehrt produziert werden. Verantwortlich zeigten sich die Cumarine Scopoletin (**154**), Esculetin (**155**) und Fraxetin (**156**) (Abb. 18).¹⁸⁴

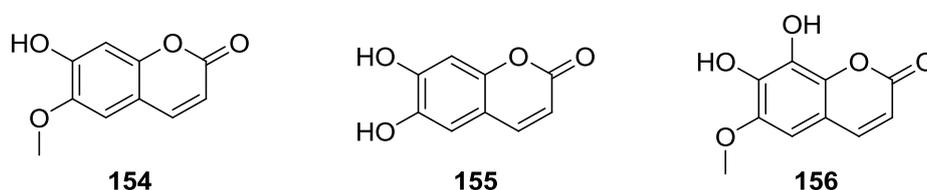


Abb. 18: Strukturen der Cumarine Scopoletin (**154**), Esculetin (**155**) und Fraxetin (**156**).

Um mehr Aufschluss bzgl. der Mobilisierung von Eisen durch Cumarine zu gewinnen, sollte in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Clemens mittels UV/Vis-Spektroskopie herausgefunden werden, welche Eisenkomplexe sich bevorzugt unter basischen Bedingungen mit den detektierten Cumarinen **154** – **156** ausbilden. Um die Bildung von Oxo-, Hydroxy- und Aquo-Eisen-Komplexen zu vermeiden, wurden die folgenden Ansätze unter Ausschluss von Luft und Feuchtigkeit durchgeführt. Es wurden 3 Äquivalente des jeweiligen Liganden **154** – **156** in MeCN gelöst und mit 6 Äquivalenten NEt_3 sowie 1 Äquivalent FeCl_2 oder FeCl_3 umgesetzt. Nach 0,5 h wurden unter Argon UV/Vis Spektren der Reaktionslösungen im Wellenlängenbereich von 300 – 900 nm aufgenommen (Abb. 19).¹⁸⁴

Das Absorptionsmaximum der freien Liganden liegt bei 370 nm, wohingegen das Maximum nach Zugabe von NEt_3 um 50 – 80 nm in den längerwelligen Bereich verschoben ist. Der Grund hierfür ist die Bildung der Dianionen von **155** und **156**, bzw. des Phenolatanions von **154** und des damit verbundenen Ligandenübergangs von $\pi \rightarrow \pi^*$ der neutralen Liganden und der Catechol-/Phenolatanionen.^{184,185} Reaktionslösungen mit FeCl_2 zeigen horizontale Plateaus mit einem Maximum bei 630 –

670 nm und enden erst bei 800 nm. Dies ist auf den typischen Ligand zu Metall Charge-Transfer Fe-Triscatechol-Komplex zurück zu führen.^{184,185} Reaktionslösungen mit FeCl_3 zeigen einen ähnlichen Kurvenverlauf, nur mit einer Verschiebung in den höheren Wellenlängenbereich. Bei **155** um 120 nm, bei **156** um 60 nm und um 30 nm bei **154**.

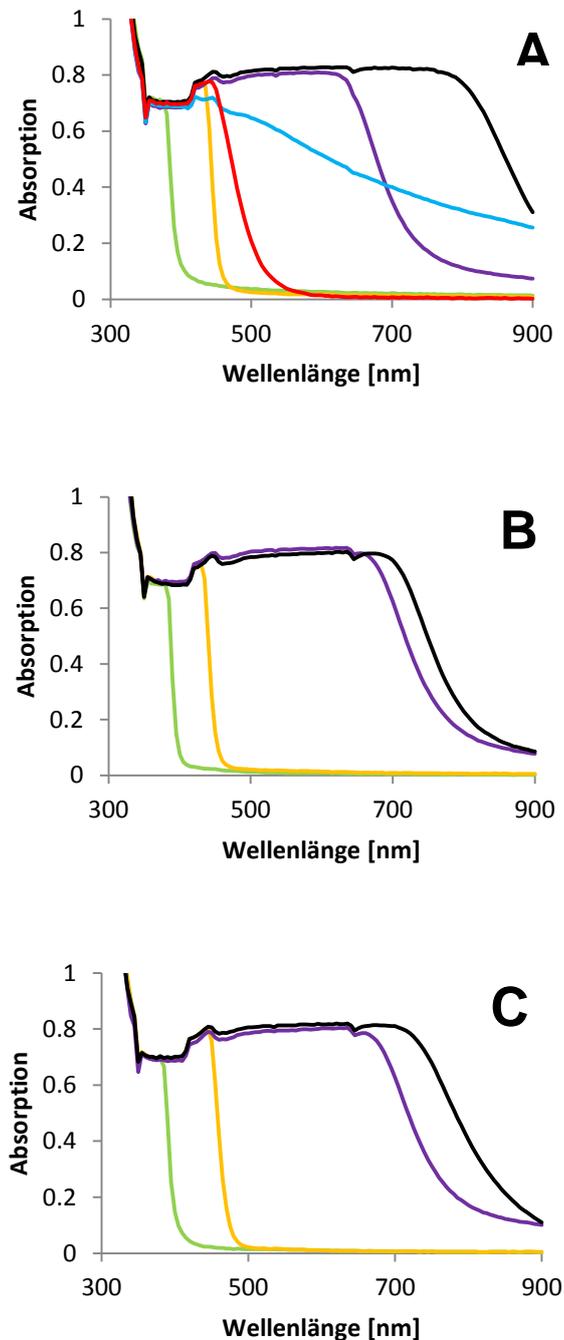


Abb. 19: UV/Vis-Spektren der Cumarine **154** – **156** und deren Umsetzung mit NEt_3 und FeCl_2 bzw. FeCl_3 : **(A)** **155** (grün), **155**+ NEt_3 (orange), **155**+ NEt_3 + FeCl_2 (lila), **155**+ NEt_3 + FeCl_3 (schwarz), FeCl_2 (blau), FeCl_3 (rot); **(B)** **154** (grün), **154**+ NEt_3 (orange), **154**+ NEt_3 + FeCl_2 (lila), **154**+ NEt_3 + FeCl_3 (schwarz); **(C)** **156** (grün), **156**+ NEt_3 (orange), **156**+ NEt_3 + FeCl_2 (lila), **156**+ NEt_3 + FeCl_3 (schwarz).

Auch wenn die Reaktionsbedingungen mit organischen Lösungsmitteln nicht den physiologischen Bedingungen entsprechen, wurde gezeigt, dass die Cumarine **154**, **155** und **156** in der Lage sind, als Ligand für Fe(II) und zugleich als Reduktionsmittel, Fe(III) zu mobilisieren.¹⁸⁴

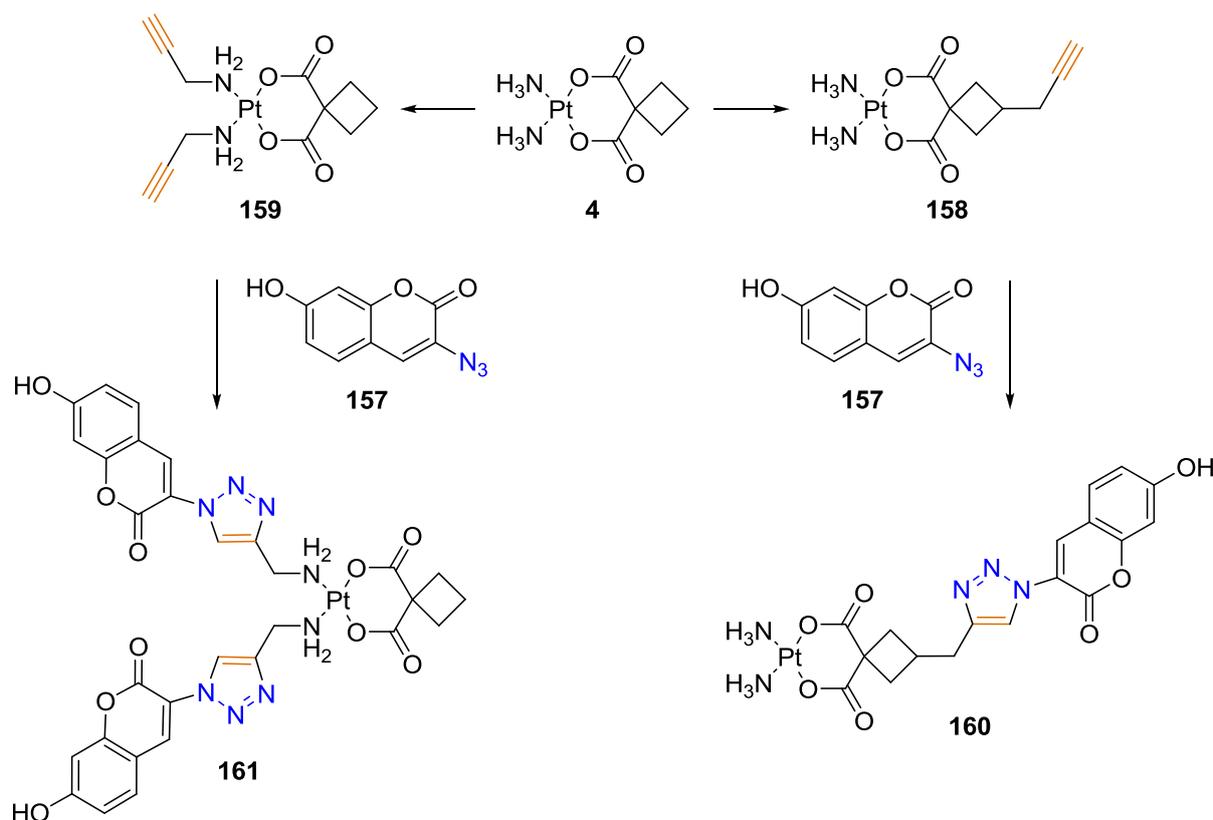
Unabhängig von den UV/Vis-Spektren sollte die Wechselwirkung der Cumarine **154** – **156** mit Eisen genauer bestimmt werden. Es wurde zu den in MeOH gelösten Liganden in H₂O gelöstes FeCl₂ oder FeCl₃ hinzugegeben. Die Mischungen wurden mittels ESI-QTOF-MS durch Direkteinlass im positiven und negativen Ionisations-Mode gemessen. In allen Mischungen war das m/z-Verhältnis des freien Liganden zu sehen. Nur bei **154** mit FeCl₂ konnten unabhängig von der Stöchiometrie und der MeOH-Konzentration neue Signale mit größeren m/z beobachtet werden.¹⁸⁴ Diese Signale lassen auf ein Verhältnis von **154** zu Eisen mit 3:1 schließen. Ein simuliertes Massenspektrum für den erwarteten Komplex [Fe(II) + (**154**)₃]²⁺ zeigte eine Übereinstimmung des Isotopenmusters von Eisen mit dem gemessenen Spektrum.¹⁸⁴ Aufgrund der Ergebnisse wird vermutet, dass das von der Pflanze im alkalischen Boden freigesetzte **154** stabile Fe(II)-Komplexe aus Fe₂O₃ bildet, um eine Re-Oxidation des Eisens zu verhindern. Durch diese Komplexe ist das Eisen jederzeit verfügbar und kann in der Pflanze bis zum Gebrauch gespeichert werden.¹⁸⁴

Mit Hilfe der oben beschriebenen Versuche und Analysen konnte gezeigt werden, dass die Mobilisierung von Eisen in der Schotenkresse *Arabidopsis thaliana* nicht nur nach Strategie I oder II, sondern nach beiden gleichzeitig verläuft.

3.3 Click-Chemie

Trotz langjähriger klinischer Anwendung von Carboplatin (**4**) konnte bis jetzt die Kinetik der subzellulären Verteilung und der Zerfall unter Abspaltung des organischen Liganden nicht aufgeklärt werden. Die bereits in Kapitel 2.5 (S. 33) beschriebene Click-Reaktion soll im Wesentlichen zur Offenlegung der intrazellulären Verteilung von **4** beitragen. Für die Durchführung wurden zum einen 3-Azido-7-hydroxycumarin (**157**) und zum anderen **4** mit einer Alkylgruppe benötigt. Es gibt zwei mögliche Alkylsubstituierte Derivate von **4**. Die Alkylgruppe kann am zentralen Kohlenstoffatom des Cyclobutyldicarboxylatoliganden, Verbindung **158**, oder durch Austausch der Ammoniak- durch Propargylaminliganden, Verbindung **159**, eingeführt werden

(Schema 40). Beide Alkine sollen anschließend mit **157** via Click-Chemie in Verbindung **160** und **161** überführt werden. Dabei sind beide Verbindungen **160** und **161** von Bedeutung. Dass der Ammoniakligand von **4** an die DNA bindet ist bekannt, die Aufnahme der Verbindung in die Zelle sowie ihre subzelluläre Verteilung und der Transport zur DNA sind aber weitgehend unbekannt. Auch der Zeitpunkt wann der Cyclobutyldicarboxylatoligand abgespalten wird, ist von großem Interesse. Im Folgenden sollen die Darstellungen der azidsubstituierten und alkinsubstituierten Verbindungen veranschaulicht werden.

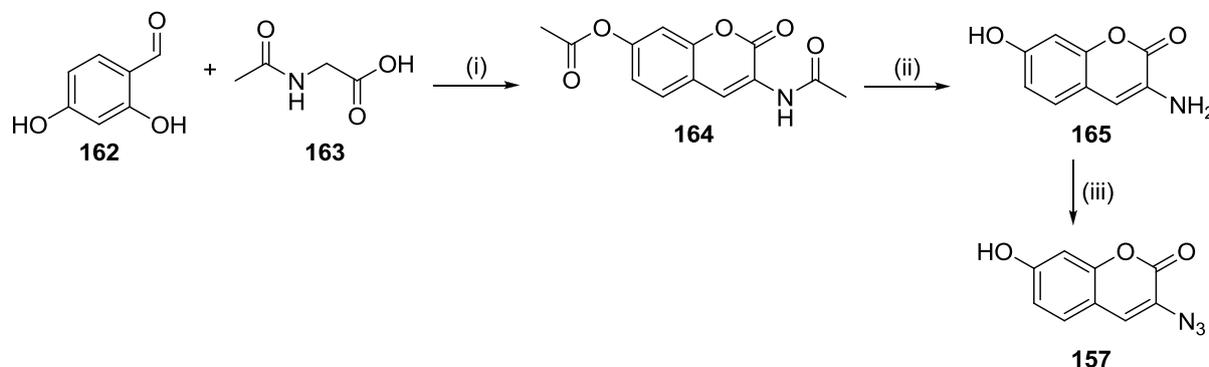


Schema 40: Synthesepfad der Azid-Alkin-Click-Reaktionen ausgehend von den alkinmarkierten Carboplatinderivaten **158**, **159** und dem Azidcumarin **157**.

3.3.1 Cumarine

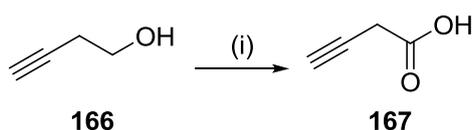
Das in Visualisierungsexperimenten am meisten verwendete Cumarin ist das 3-Azido-7-hydroxycumarin (**157**), welches gemäß der Literatur hergestellt wurde. Die Eintopfsynthese nach einer Vorschrift von Sivakumar *et al.*, ausgehend von 2,4-Dihydroxybenzaldehyd (**162**) und *N*-Acetylglycin (**163**), lieferte **157** nur in einer 2 %-igen Ausbeute (Schema 41).^{187,188} Auch die Isolierung der Zwischenprodukte 7-Acetoxy-3-acetylaminocumarin (**164**) und 3-Amino-7-hydroxycumarin (**165**), um

mögliche Nebenreaktionen zu vermeiden, war nicht zielführend. **164** konnte dabei in einer 14 %-igen, **165** in einer 39 %-igen und **157** in einer 67 %-igen Ausbeute erhalten werden, was eine Gesamtausbeute von 4 % ergab.



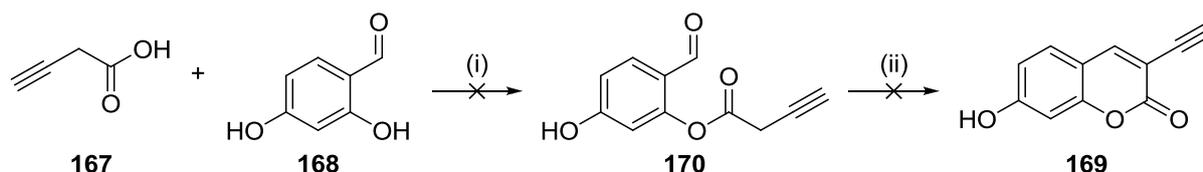
Schema 41: Synthese von 3-Azido-7-hydroxycumarin (**157**):^{187,188} Reagenzien und Bedingungen: (i) **43**, NaOAc, 4 h, Rf; (ii) HCl, EtOH, 1 h, Rf; (iii) NaNO₂, NaN₃, 16 h, RT, 2 %.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte neben dem Azidcumarin **157** ein Alkynylcumarin dargestellt werden, um die Möglichkeit zu erhalten azidsubstituierte Testsubstanzen zu „clicken“. Ausgehend von 3-Butinsäure (**167**), dargestellt durch eine Jones-Oxidation aus 3-Butin-1-ol (**166**) in einer 49 %-igen Ausbeute (Schema 42), und 2,4-Dihydroxybenzaldehyd (**168**) wurde versucht 3-Ethynyl-7-hydroxycumarin (**169**) herzustellen (Schema 43).^{187,189,190}



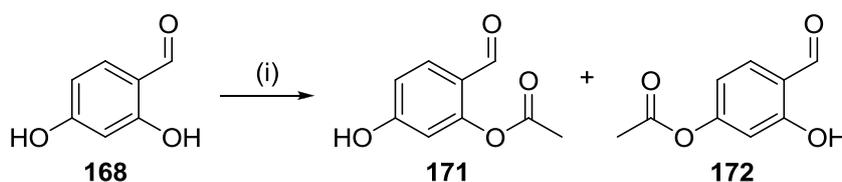
Schema 42: Darstellung von 3-Butinsäure (**167**):^{187,190} Reagenzien und Bedingungen: (i) CrO₃, H₂O, H₂SO₄, Aceton, 5 h, RT, 49 %.

In einer Eintopfsynthese sollte zunächst das Intermediat **170** durch Steglich-Veresterung hergestellt und mit Cs₂CO₃ durch Ringschluss in das Produkt **169** überführt werden (Schema 43).^{187,189} Neben Edukt **168** konnten nur Nebenprodukte, auf die nicht näher eingegangen wurde, beobachtet werden. Gründe hierfür könnten die zwei freien Hydroxygruppen im Aldehyd **168** sein, an denen gleichzeitig eine Steglich-Veresterung stattfindet oder das azide Proton der Alkingruppe in **167**, welches noch vor dem Säureproton deprotoniert wird.



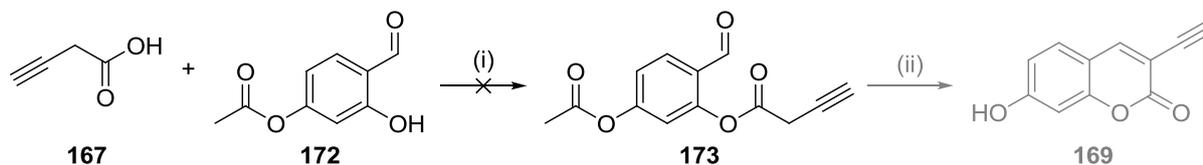
Schema 43: Versuch der Synthese von 3-Ethynyl-7-hydroxycoumarin (**169**):^{187,189} Reagenzien und Bedingungen: (i) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 3 h, RT; (ii) Cs₂CO₃, 2 d, RT.

Deshalb wurde der in *para*-Position acetylgeschützte Aldehyd **172** nach einer Vorschrift von Mathew *et al.* in einer 67 %-igen Ausbeute dargestellt (Schema 44) und mit **167** umgesetzt (Schema 45).^{187,189,191}



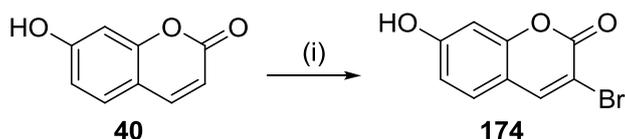
Schema 44: Darstellung von Aldehyd **172**:¹⁹¹ Reagenzien und Bedingungen: (i) Pyridin, Acetylchlorid, CH₂Cl₂, 16 h, RT, 67 %.

Da auch in diesem Fall neben Edukt **172** und einigen Nebenprodukten nicht das gewünschte Produkt **173** isoliert werden konnte, wurde im Weiteren auf diese Darstellung von **169** verzichtet.



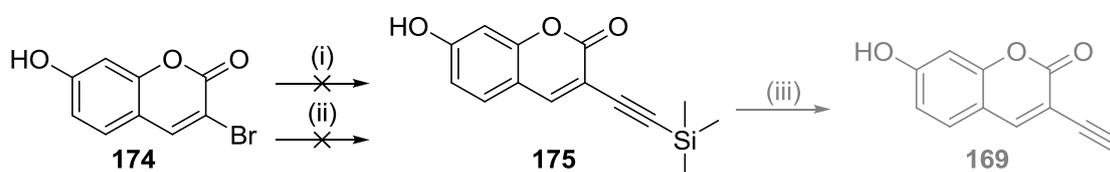
Schema 45: Versuch der Synthese von 3-Ethynyl-7-hydroxycoumarin (**169**):^{187,189} Reagenzien und Bedingungen: (i) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 3 h → 16 h, RT → Rf; (ii) Cs₂CO₃.

Als Alternative sollte aus 3-Bromumbelliferon (**174**) und Trimethylsilylacetylen mittels Sonogashira-Kupplung und anschließender Entschützung Alkincoumarin **169** dargestellt werden. **174** konnte aus Umbelliferon (**40**) nur in einer 15 %-igen Ausbeute, trotz Variation der Reaktionszeit und der Menge an Edukten, erhalten werden (Schema 46).¹⁹²



Schema 46: Darstellung von 3-Bromumbelliferon (**174**):¹⁹² Reagenzien und Bedingungen: (i) NBS, NH₄OAc, MeCN, 1 h, RT, 15 %.

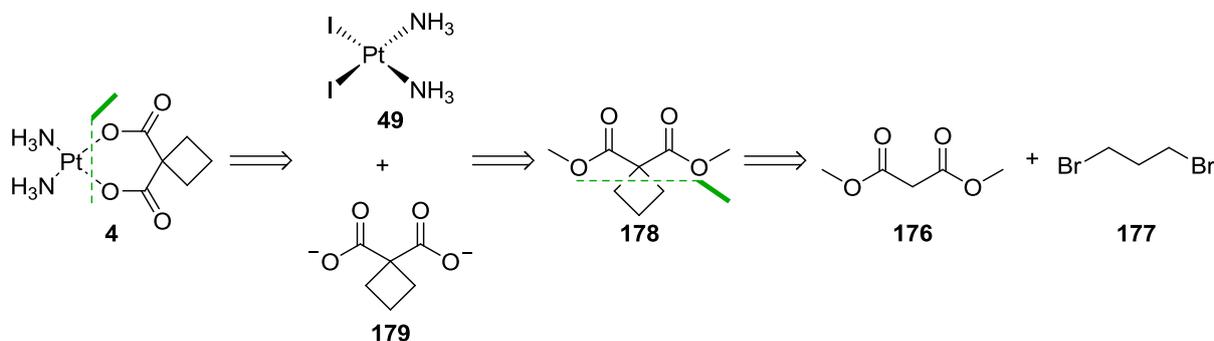
Die weitere Umsetzung mit Trimethylsilylacetylen und Pd(PPh₃)₂Cl₂ führte zu keinerlei Umsatz (Schema 47).¹⁹³ Auch die Verwendung des *in situ* dargestellten Palladium-Katalysators schlug fehl, sodass an dieser Stelle auf weitere Versuche zur Darstellung von **169** verzichtet wurde.



Schema 47: Versuch der Synthese von 3-Ethynyl-7-hydroxycoumarin (**169**):¹⁹³ Reagenzien und Bedingungen: (i) Trimethylsilylacetylen, Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI, MeCN, NEt₃, 8 h, 45 °C; (ii) Trimethylsilylacetylen, PdCl₂, CuI, PPh₃, MeCN, NEt₃, 8 h, 45 °C; (iii) K₂CO₃, MeOH.

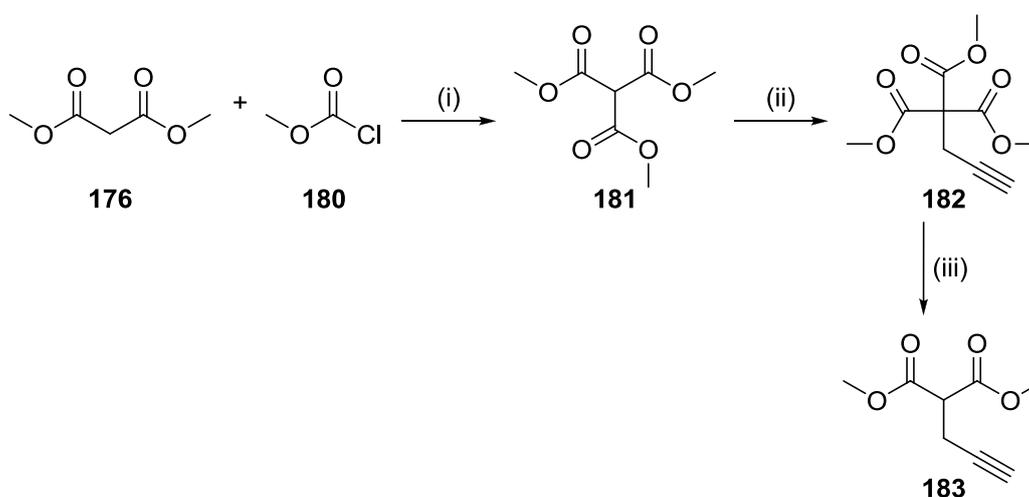
3.3.2 Alkinmarkiertes Carboplatin

Die Darstellung von Carboplatin (**4**) nach S. Dhara und P.C. Hydes ist retrosynthetisch in Schema 48 dargestellt.^{115,194} Hierbei wird zunächst Dimethylmalonat (**176**) mit Dibrompropan (**177**) zu Verbindung **178** umgesetzt und durch anschließende Verseifung in den Verlustliganden **179** überführt. Dieser wird mit *cis*-Diammindiodoplatin(II) (**49**) zu **4** umgesetzt. Angelehnt an diese Synthese sollten auch die alkinmarkierten Carboplatinderivate **158** und **159** (Schema 40, S. 61) dargestellt werden.



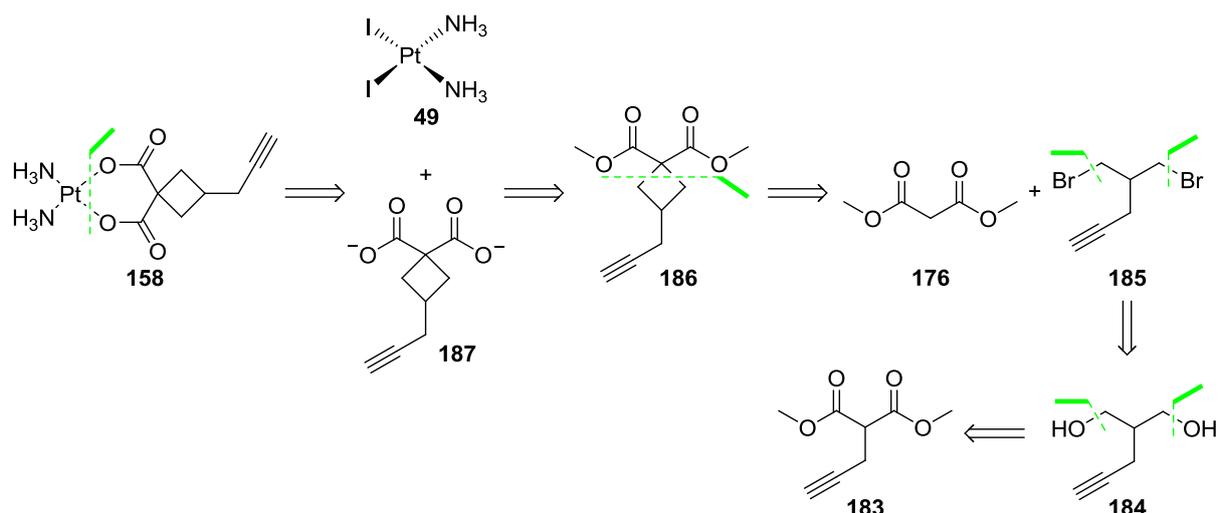
Schema 48: Retrosynthese von Carboplatin (**4**) nach S. Dhara und P.C. Hydes.^{115,194}

Zur Darstellung des alkinmarkierten Carboplatinderivats **158** wurde in der Bachelorarbeit von D.M. Meisel die Einführung einer Alkingruppe in **176** untersucht.¹⁹⁵ Es zeigte sich, dass die Umsetzung mit Propargylbromid aufgrund der Dialkylierung nicht zielführend war, sodass als Alternative 2-(Methoxycarbonyl)malonsäuredimethylester (**181**), ausgehend von **176** und Methylchloroformiat (**180**), in einer 56 %igen Ausbeute dargestellt und mit Propargylbromid zu Verbindung **182** in einer 73 %igen Ausbeute umgesetzt wurde (Schema 49).¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ Die anschließende Decarboxylierung erfolgte mit 90 % Ausbeute, sodass **183** in einer Gesamtausbeute von 37 % über drei Stufen hergestellt werden konnte.¹⁹⁸



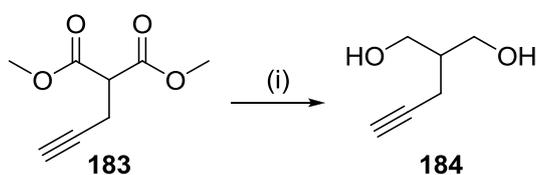
Schema 49: Synthese von Ester **183**.¹⁹⁶⁻¹⁹⁸ Reagenzien und Bedingungen: (i) Na, Toluol, 5 h, Rf, 56 %; (ii) NaH, Propargylbromid, Toluol, DMF, 20 h, 80 °C, 73 %; (iii) NaOMe, THF, 2 h, RT, 90 %.

Die weitere geplante Syntheseroute von **158** ist in Schema 50 dargestellt. Diester **183** sollte zum Diol **184** reduziert und durch eine Appel-Reaktion in Dibromid **185** überführt werden. Die weitere Umsetzung mit **176** sollte Verbindung **186** darstellen, welche durch Verseifung zum Verlustligand **187** führen sollte. Dieser sollte im letzten Syntheseschritt mit **49** zum Carboplatinderivat **158** umgesetzt werden.



Schema 50: Retrosynthese des alkinmarkierten Carboplatinderivats **158**.

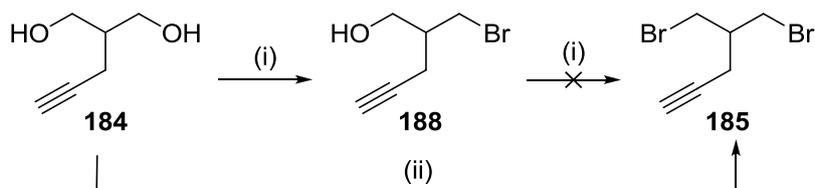
Verschiedene Reduktionsmethoden zur Darstellung von Diol **184** wurden in der Bachelorarbeit von D.M. Meisel untersucht.^{195,199–202} Hierbei konnte mit Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH_4) das beste Ergebnis mit 73 % Ausbeute erzielt werden (Schema 51).



Schema 51: Darstellung von Diol **184**:^{199–202} Reagenzien und Bedingungen: (i) LiAlH_4 , Et_2O , 2 h, RT, 73 %.

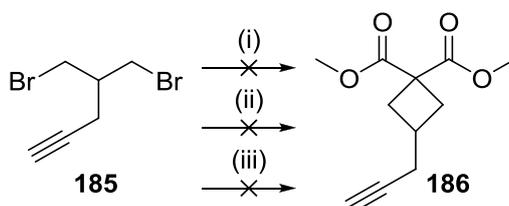
Die Mukaiyama Redox-Reaktion wurde am Diol **184** mit 4,4 Äquivalenten Br_2 durchgeführt (Schema 52), da die Verwendung geringerer Äquivalente oder die Verwendung von Tetrabrommethan (CBr_4) nach einer Vorschrift von Baughman *et al.* oder Oikawa *et al.* die monobromierte Verbindung **188** lieferte, welche durch erneute Umsetzung mit Br_2 oder CBr_4 zu Zersetzungsprodukten führte.^{203,204} Allerdings konnte Dibromid **185** nach Aufreinigung mittels Säulenchromatographie und Destillation nicht in seiner reinen Form gewonnen werden.

3 Spezieller Teil



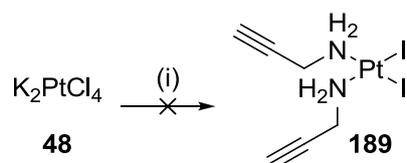
Schema 52: Synthese von **185**: Reagenzien und Bedingungen: (i) 2,2 Äq. Br₂, 2,2 Äq. PPh₃, THF, 4 h, RT; (ii) 4,4 Äq. Br₂, 4,4 Äq. PPh₃, THF, 4 h, RT.

Die weitere Umsetzung von **185** mit Dimethylmalonat (**176**) nach einer Vorschrift von P.C. Hydes lieferte keinen Umsatz (Schema 53).¹⁹⁴ Eine Erhöhung der Reaktions-temperatur führte zu Zersetzungsprodukten, sodass Verbindung **186** nicht dargestellt werden konnte. Abgesehen von der Verunreinigung von **185** könnte das azide Proton der Alkinfunktion für den unbefriedigenden Reaktionsverlauf verantwortlich sein. Dies würde durch die Einführung einer TMS-Schutzgruppe am Alkin des Diols **184** vermieden werden, was an dieser Stelle jedoch nicht versucht wurde. Da **186** in dieser Arbeit nicht erhalten werden konnte, blieben folglich die weiteren Syntheseschritte in Schema 50 zum alkinmarkierten Carboplatinderivat **158** aus.



Schema 53: Versuch der Darstellung von **186**.¹⁹⁴ Reagenzien und Bedingungen: (i) **176**, NaOMe, MeOH, 2 h → 20 h, RT; (ii) **176**, NaOMe, MeOH, 2 h, 40 °C; (iii) **176**, NaOMe, MeOH, 4 h, 60 °C.

Auch die Synthese des anderen Carboplatinderivates **159** blieb ohne Erfolg, da bereits die Darstellung von Diiododipropargylaminoplatin (**189**) ein Problem darstellte. In Anlehnung an S. Dhara wurde **48** mit Propargylamin umgesetzt (Schema 54).^{115,187} Hierbei wurde die Reaktion bei neutralen pH-Wert abgebrochen, um eine mögliche Polymerisation der Alkinfunktionen oder das Entstehen schwer löslicher Magnus-Salze zu vermeiden. Allerdings konnte nur ein unlöslicher Feststoff erhalten werden.



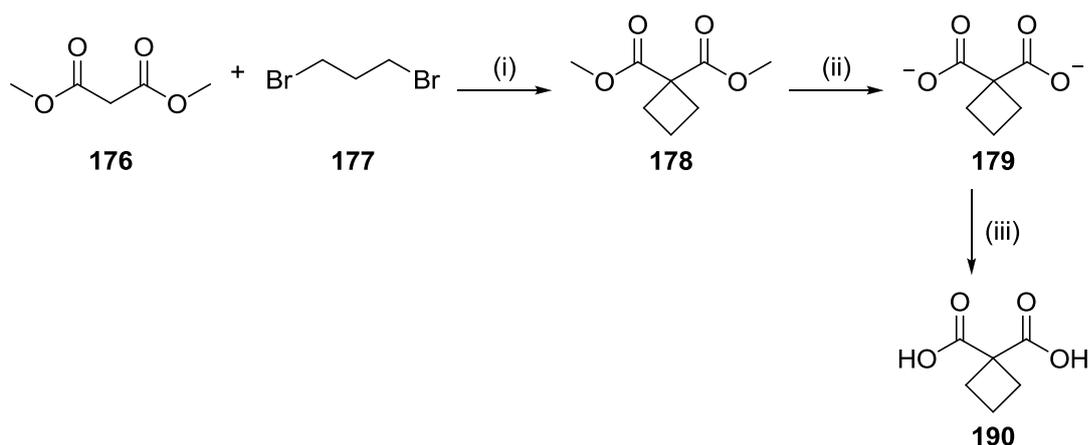
Schema 54: Versuch der Darstellung von Diiododipropargylaminoplatin (**189**):¹¹⁵ Reagenzien und Bedingungen: (i) Propargylamin, KI, H₂O, 1 → 2,5 h, RT.

3.4 Belichtung Carboplatin

An manchen Krebspatienten, welche während der Behandlung mit Carboplatin (**4**) zusätzlich bestrahlt wurden, konnte beobachtet werden, dass eine verstärkte Zytotoxizität gegenüber Tumorzellen auftrat. Forschungen von Mlcouskova *et al.* belegen diese Beobachtung, dass **4** nach UV-Photoaktivierung eine erhöhte Anzahl an DNA-Schäden, das Fünffache an intermolekularer Vernetzung der DNA-Stränge im Vergleich zu **4** im Dunkeln, aufweist.¹⁴⁷ Welche Platin-Addukte ausgehend von **4** dafür verantwortlich sind, konnte bis jetzt noch nicht geklärt werden. In dieser Arbeit sollte **4** hergestellt, in unterschiedlichen Solventien gelöst und mit UV-Licht verschiedener Wellenlänge sowie Intensität bestrahlt werden. Die entstandenen Reaktionsprodukte sollten anschließend isoliert und analysiert werden.

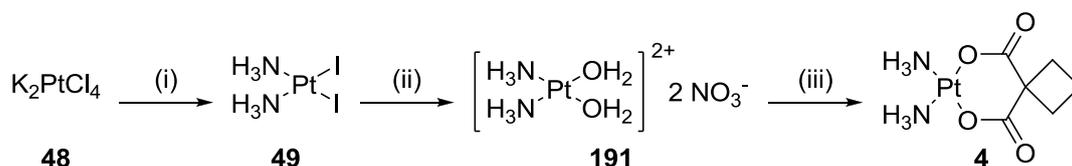
Darstellung Carboplatin (**4**)

Das für die Photolyse benötigte Carboplatin (**4**) wurde nach S. Dhara und P.C Hydes (Schema 48, S. 64) dargestellt.^{115,194} Cyclobutan-1,1-dicarbonsäure (**190**) konnte ausgehend von Dimethylester **176** und Dibrompropan (**177**) in einer 85 %-igen Ausbeute erhalten werden (Schema 55).^{187,195,205}



Schema 55: Synthese von Cyclobutan-1,1-dicarbonsäure (**190**):^{187,195,205} Reagenzien und Bedingungen: (i) NaOMe, MeOH, 2 h, Rf; (ii) KOH, MeOH, 2 h, Rf; (iii) HCl, H₂O, 5 min, Rf, 85 %.

Cis-Diammindiodoplatin(II) (**49**) wurde gemäß der Literatur aus K₂PtCl₄ (**48**) in einer 71 %-igen Ausbeute hergestellt, in den instabilen Diaquokomplex **191** überführt und mit **190** im Verhältnis 1:1 (Platinsalz zu Ligand) umgesetzt (Schema 56), da ein Überschuss an **190** zu einem schwer trennbaren Gemisch aus Ligand und Komplex führte.^{115,194} **4** konnte in einer 31 %-igen Ausbeute erhalten werden.

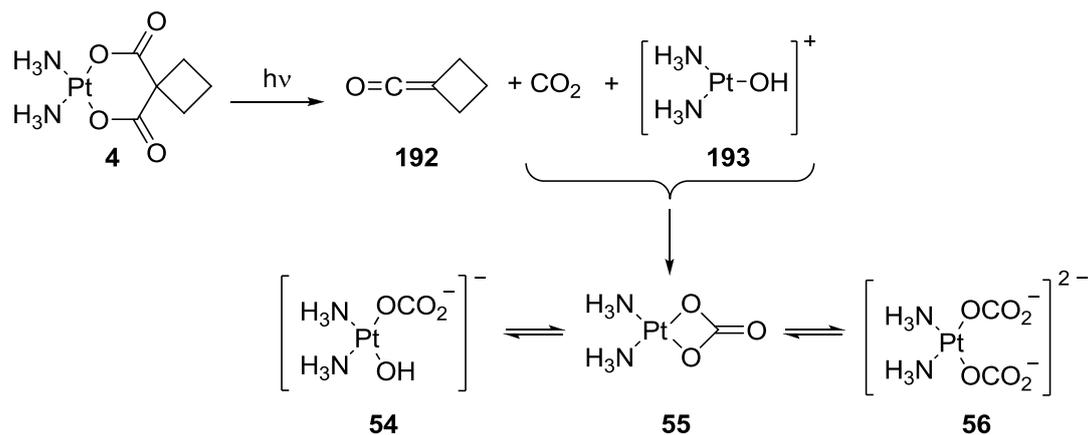


Schema 56: Synthese von Carboplatin (**4**):^{115,194} Reagenzien und Bedingungen: (i) KI, H₂O, NH₄OH, 24 h, RT, 71 %; (ii) AgNO₃, H₂O, 4 h, RT; (iii) **190**, KOH, H₂O, 3 h, 60 °C → 64 h, 5 °C, 31 %.

Belichtung und NMR-Spektren

Da die Belichtung von **4** zu anderen DNA-Schäden im Vergleich zu **4** im Dunkeln führt, wird von einem anderen Zerfallsprozess des Platinkomplexes ausgegangen. Durch Belichtung kann es zur Decarboxylierung kommen, wodurch zum einen das Keten **192** und der monokationische Hydroxoplatin-Komplex **193** entstehen könnten, welcher wiederum mit dem frei gewordenen CO₂ weitere Carbonatkomplexe **54** – **56** (Kapitel 2.4.4, S. 29) bilden könnten (Schema 57). Diese Vermutung lässt sich durch Arbeiten von Di Pasqua *et al.* begründen, welche zeigten, dass die Umsetzung von **4** mit Carbonaten, so wie sie in unserem Körper vorzufinden sind, zu aktivier-

enderen und zytotoxischeren Verbindungen führten.¹²⁰ Auch konnte durch *electrophoretic mobility shift assay* (EMSA)-Studien von Sorokanich *et al.* gezeigt werden, dass im Vergleich zu **4**, diese Carbonatoplatin-Komplexe zu geringeren intramolekularen Vernetzungen der DNA-Strängen führten.²⁰⁶ Auch die Beobachtungen von Mlcouskova *et al.*, dass die Belichtung von **4** zu weniger *intrastrand*, sondern zu mehr *interstrand* DNA-Addukten führt, lässt den in Schema 57 vermuteten Zerfallsprozess nicht abwegig erscheinen.¹⁴⁷



Schema 57: Möglicher Zerfallsprozess des Carboplatins (**4**) durch Belichtung.

Um mögliche Zerfallsprodukte zu isolieren und zu charakterisieren wurde **4** in unterschiedlichen Solventien gelöst und mit UV-Licht verschiedener Wellenlänge und Intensität bestrahlt. Die Verwendung von CH_2Cl_2 oder THF mit 5 % H_2O und einer 5 Watt Diodenlampe oder 150 Watt Quecksilber-Tauchlampe zeigten mit und ohne Schutzgasatmosphäre keine Veränderung von **4** nach einer Belichtungsdauer von 15 min bis zwei Tagen.

Da die Beobachtungen von Di Pasqua *et al.* und Mlcouskova *et al.* nicht in zellfreien Medien unter Schutzgasatmosphäre stattfanden und die pH-Wert-Abhängigkeit eine Rolle spielt, wurde **4** einmal in PBS (*phosphate buffered saline*, pH-Wert 7,4) und einmal in dest. H_2O (pH-Wert 5) gelöst und belichtet.^{120,147} Zur Reaktionskontrolle wurde in einem Zeitraum vom 0,75 – 8 h zu verschiedenen Zeiten eine Probe aus der Reaktionslösung genommen, per NMR-Spektroskopie analysiert (Abb. 20) und zum Vergleich eine Reaktion bei Tageslicht und im Dunkeln durchgeführt. Während bei den Ansätzen bei Tageslicht und im Dunkeln keine Reaktion von **4** zu verzeichnen war, konnte ab 1,75 h Belichtung ein zunehmender Rückgang der Carboplatin-Signale sowohl im PBS-Puffer als auch im dest. H_2O beobachtet werden.

Bei pH-Wert 7,4 spaltete sich das Triplett-Signal der beiden CH₂-Gruppen bei 2,8 ppm in ein Multiplett auf. Da die Signale nur minimal zu denen von **4** verschoben waren, könnte von einer monodentaten Platinspezies ausgegangen werden. Das neue Signal zwischen 2,2 und 2,3 ppm war dem Verlustliganden **179** als Dianion zu zuordnen, dessen deutliche Zunahme bei pH-Wert 7,4 im Vergleich zu pH-Wert 5 zu beobachten war.²⁰⁷ Dies ist auf die schnellere Reaktion von **4** mit Phosphaten zurückzuführen.²⁰⁷ Da während der Belichtung **179** als Dianion entstand, wurde von der zuvor angenommenen Vermutung, dass sich Ketene **192** bilden könnte, abgesehen.

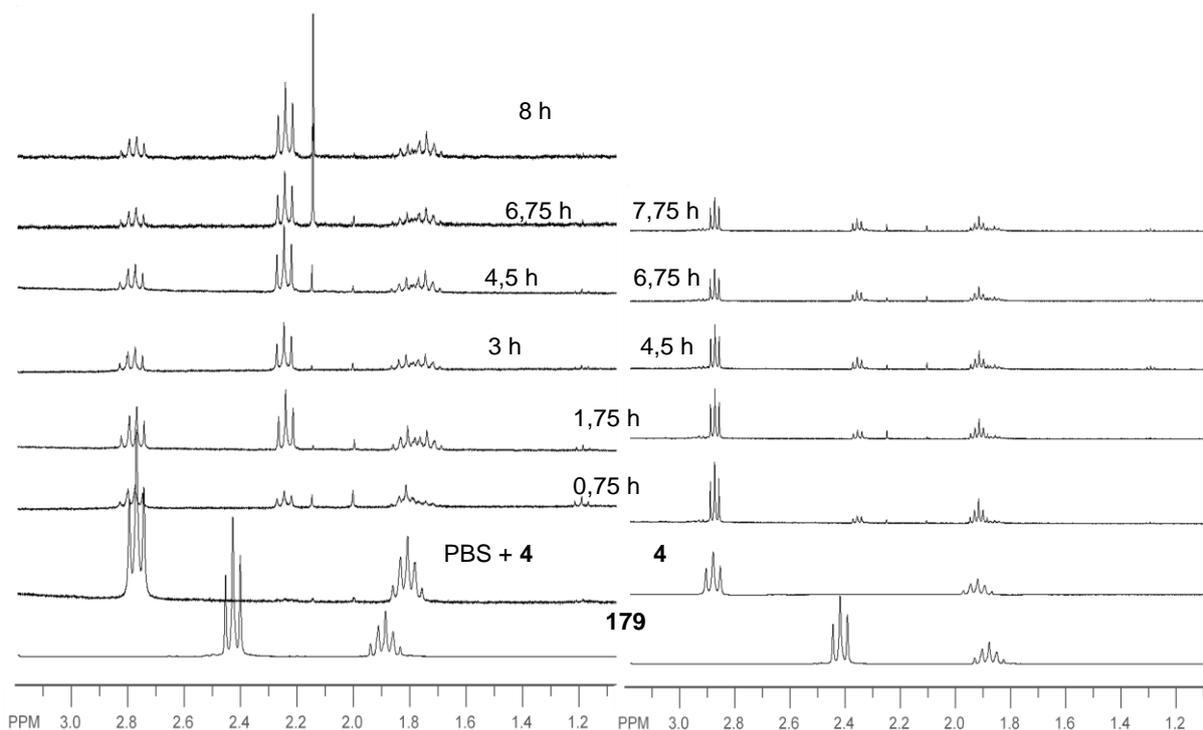


Abb. 20: ¹H-NMR-Spektren im Zeitraum 0,75 h bis 8 h während der Belichtung mit 150 Watt von **4** im Puffer PBS (links) und dest. H₂O (rechts).

Der eben beschriebene Versuch wurde erneut in Anwesenheit von Plasmid-DNA durchgeführt, um sich dem Verhalten von **4** im Körper der Krebspatienten unter Bestrahlung anzunähern. Das resultierende NMR-Spektrum wurde in Abb. 21 dargestellt. Die Signalverteilung ist mit den Belichtungsansätzen ohne DNA gleichzusetzen, allerdings erfolgte der Rückgang der Signale der Platinspezies deutlich schneller. Die erhaltenen DNA-Fragmente durch Belichtung reagierten mit **4**, so dass dessen Signalintensität abnahm.

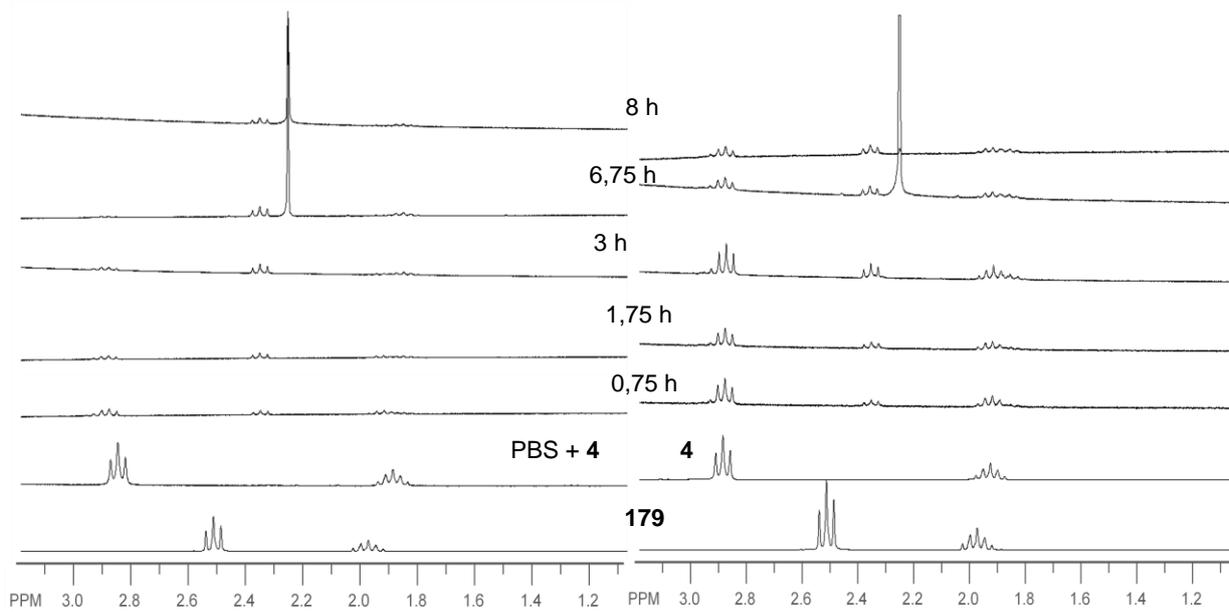


Abb. 21: ^1H -NMR-Spektren im Zeitraum 0,75 h bis 8 h während der Belichtung mit 150 Watt von **4** mit DNA im Puffer PBS (links) und dest. H_2O (rechts).

Belichtung und EMSA

Das Zersetzungsmuster der DNA in Anwesenheit von **4** und dessen Fragmente wurden anhand eines EMSAs dargestellt. Der Bandenretardationstest beruht auf der Änderung der Tertiärstruktur der Plasmid-DNA. Die DNA liegt überwiegend in der superhelikalen *covalently closed circular* (ccc)-Form vor. Durch Bindung einer Testsubstanz an die DNA kommt es zur lokalen Aufwindung, zur relaxierten *open circular* (oc)-Form. Die Proben werden auf ein Agarosegel aufgetragen und die Fragmente mittels Elektrophorese entsprechend der Mobilität aufgetrennt. Die schlanke ccc-Form wandert hierbei im Gel weiter als die sperrige oc-Form. Fragmente erfahren eine Laufweitenverschiebung (*band shift*) im Vergleich zur normalen DNA-Bande.

Zur Probenvorbereitung wurden zwei 10 mM Carboplatin-Lsgn. (PBS oder dest. H_2O) hergestellt und in Quarzküvetten gefüllt. Anschließend wurden 18 μL einer Plasmid-DNA-Lsg. zugegeben und belichtet, bzw. ins Tageslicht oder ins Dunkle gestellt. Als zusätzliche Kontrollproben für die DNA-Fragmentierung durch Belichtung wurde auf die Zugabe von **4** verzichtet. Die Reaktionsproben wurden nach 5, 15 und 30 min aus den jeweiligen Quarzküvetten genommen. Der EMSA wurde nach den üblichen Standards von J. Münzner (Universität Bayreuth) durchgeführt.²⁰⁸ Die Visualisierung der Banden erfolgte durch eine Ethidiumbromid-Färbung.

Folgende Abkürzungen wurden für die einzelnen Versuchsreihen verwendet:

- *dkl.*: **4** + DNA in H₂O oder PBS im Dunkeln
- *nor.*: **4** + DNA in H₂O oder PBS bei Tageslicht
- *ohne*: DNA in H₂O oder PBS bei 150 Watt
- *150W*: **4** + DNA in H₂O oder PBS bei 150 Watt

Bei den Versuchsreihen im Dunklen und bei Tageslicht war während der Reaktionszeit von 5 – 30 min keine Veränderung der DNA zusehen (Abb. 22). Wie auch bei der Kontrollbande liegt die DNA zum größten Teil in der ccc-Form und nur im geringen Teil in der oc-Form vor. Vergleicht man hingegen die DNA-Bande der Versuchsreihen „ohne“, so ist nach 15 min eine leichte Zunahme der relaxierten oc-Bande zusehen, welche bis 30 min noch ansteigt. Zusätzlich ist eine dritte Bande zwischen der oc- und ccc-Form nach 30 min zusehen. Eine deutliche Veränderung ist allerdings bei der Belichtung von DNA in Anwesenheit von **4** zu verzeichnen. Die Versuchsreihe in H₂O zeigt bereits nach 5 min keine DNA-Addukte mehr. Anders ist es bei der Belichtungsreihe in PBS. Nach 5 min ist keine ccc-Form mehr vorhanden und die oc-Bande erfährt einen leichten Bandenshift nach unten, welcher nach 30 min stets zu sehen ist.

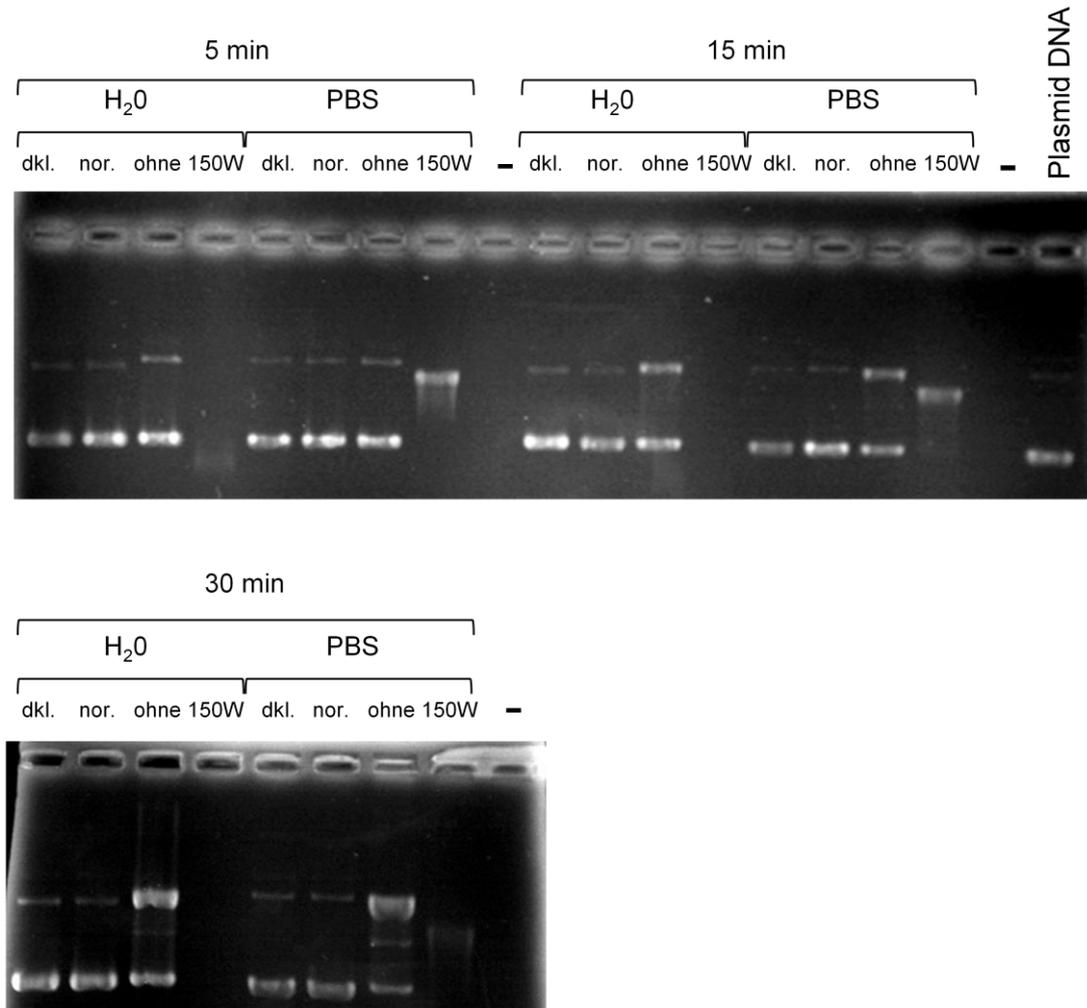


Abb. 22: EMSA von Carboplatin (**4**), welches durch unterschiedlichen Lichteinwirkungen (*dkl.*: im Dunkeln; *nor.*: Tageslicht; *150W*: Belichtung mit 150 Watt) und pH-Werten ($H_2O = 5$; $PBS = 7,4$) behandelt wurde. Als Kontrolle dient zum einen *Plasmid DNA* ohne jegliche Behandlung und zum anderen *ohne*: DNA in H_2O oder PBS und 150 Watt Belichtung.

Nach Abspaltung des Verlustliganden **179** von **4** ist das zurückbleibende Platinsalz gleich dem von Cisplatin (**2**), wenn dessen Chloridliganden abgespalten wurden. Unter normalen Bedingungen konnte bereits gezeigt werden, dass folglich sowohl **2** als auch **4** dieselben DNA-Addukte ausbilden.¹¹⁶ Ob ein ähnlicher Verlauf der DNA-Banden unter Belichtung zu erwarten ist, sollte im Folgenden überprüft werden. Die Proben wurden nach dem oben beschriebenen Muster aus einer 10 mM Cisplatin-Lsgn. dargestellt. Die Durchführung des EMSAs verlief ebenfalls wie oben beschrieben.

Folgende Abkürzungen wurden für die einzelnen Versuchsreihen verwendet:

- *dkl.*: **2** + DNA in H_2O oder PBS im Dunkeln

- *nor.*: **2** + DNA in H₂O oder PBS bei Tageslicht
- *ohne*: DNA in H₂O oder PBS bei 150 Watt
- *150W*: **2** + DNA in H₂O oder PBS bei 150 Watt

Bei der Versuchsreihen im Dunklen und bei Tageslicht bei pH 7,4 war während der Reaktionszeit von 5 – 30 min keine Veränderung der DNA zusehen (Abb. 23). Bei pH 5 war hingegen bereits nach 5 min nur noch eine Bande unterhalb der oc-Form zu erkennen, welche nach 30 min noch vorhanden, aber etwas nach unten gewandert ist. Grund für die schnellere Zersetzung der DNA in Anwesenheit von **2** ist die Geschwindigkeit der Ligandenabspaltung, die bei den Chloriden etwa 100 fach größer ist als die Freisetzung des Dicarboxylat-Liganden bei **4**.¹¹⁶ Aufgrund der unterschiedlich verwendeten Chargen der Plasmid-DNA zeigt die Versuchsreihen „ohne“ erst nach 30 min eine leichte Zunahme der oc-Bande im Vergleich zu den entsprechenden Versuchsreihen bei **4**. Die Belichtung in Anwesenheit von **2** zeigte sowohl im PBS-Puffer als im H₂O einen Bandshift der oc-Bande nach unten, ähnlich der Versuchsreihe bei **4**. Allerdings waren nach 30 min keine DNA-Addukte mehr zusehen.

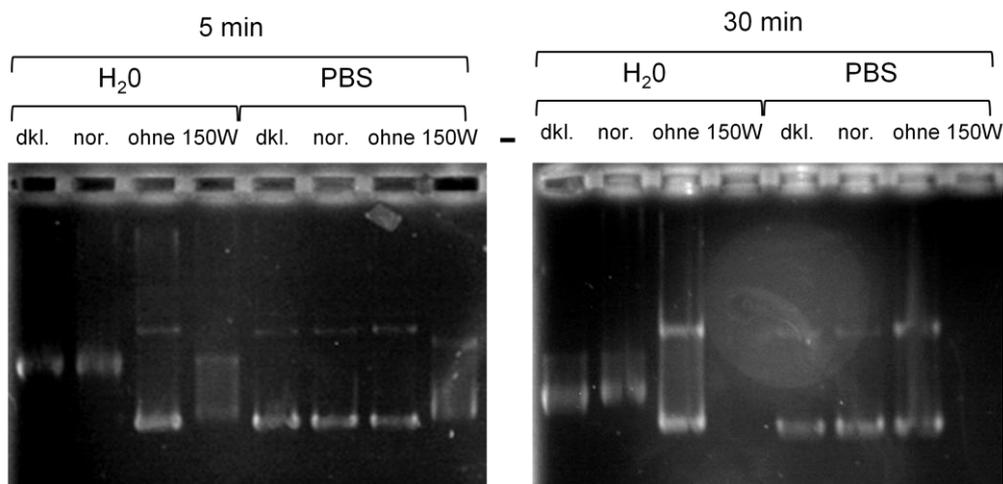


Abb. 23: EMSA von Cisplatin (**2**), welches durch unterschiedlichen Lichteinwirkungen (*dkl.*: im Dunkeln; *nor.*: Tageslicht; *150W*: Belichtung mit 150 Watt) und pH-Werten (H₂O = 5,0; PBS = 7,4) behandelt wurde. Als Kontrolle dient *ohne*: DNA in H₂O oder PBS und 150 Watt Belichtung.

Um im Allgemeinen einen genaueren Verlauf der DNA-Addukte verfolgen zu können, sollten kürzere Zeitintervalle in Betracht gezogen werden, da die Zersetzung der DNA bei 150 Watt innerhalb von 5 – 15 min zu groß ist. Besser wäre in Anlehnung an Mlcouskova *et al.* eine geringere Belichtungsintensität zu wählen.¹⁴⁷

4 Biochemische Tests

4.1 Allgemeines

Alle in diesem Kapitel durchgeführten biochemischen Tests wurden, wenn nicht anders erwähnt, von K. Mahal (M.Sc. Biochemie, Lehrstuhl Organische Chemie I, Bayreuth) durchgeführt und sind im Folgenden kurz dargestellt. „*In vitro*-Tests“ wurden u.a. an den Zelllinien 518A2 (Hautkrebs), HCT-116 (Darmkrebs), HT-29 (resistenter Darmkrebs), MCF-7/Topo (Brustkrebs; resistent, unter Selektion durch Topotecan) und KB-V1/Vbl (Gebärmutterhalskrebs; resistent, unter Selektion durch Vinblastin) sowie an den primären Zellen HF (nicht-maligne Vorhautfibroblasten) und CHF (*chicken heart fibroblasts*; embryonale, primäre Fibroblasten aus den explantierten Herzen 10-Tage-alter Hühnerembryonen) durchgeführt.

MTT-Test

Mit Hilfe des 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT)-Tests können Aussagen über Zytotoxizität eines Wirkstoffs gegen verschiedene Zelllinien gemacht werden. Dieser Test basiert auf der Zugabe von MTT, einem gelben, wasserlöslichen Tetrazoliumsalz, welches nach Aufnahme durch die Zellen in das violette, wasserunlösliche Formazan umgesetzt wird. Der Gehalt an Formazan kann photometrisch gemessen werden. Je nach Vitalität der Zellen und Toxizität der Substanz setzen die Zellen MTT proportional zur noch vorhandenen Zellzahl um. Folglich kann durch die Absorptionen der IC_{50} -Wert (Wert bei dem 50 % der Zellen abgetötet sind, *half-maximal (50%) inhibitory concentration*) jeder Substanz bestimmt werden. Je kleiner der IC_{50} -Wert desto aktiver ist die Substanz.

Zellzyklusanalyse

Zellen besitzen während einer Zellteilung bzw. eines Zellzyklus, in den so genannten *Gap*-Phasen (G-Phasen: G1-Phase und G2-Phase), zu Beginn oder gegen Ende der DNA-Replikation (S-Phase, Synthese-Phase) einen charakteristischen DNA-Gehalt. In so genannten Zellzyklusanalysen kann nach der Färbung behandelte Zellen mit dem DNA-interkalierenden Fluoreszenzfarbstoff Propidiumiodid (PI) dieser DNA-Gehalt bestimmt werden, da sich die DNA-Menge jeder Zelle proportional zur Fluo-

reszenzintensität verhält. Aus durchflusszytometrischer Messung der Fluoreszenzintensität von unbehandelten (Kontrolle) oder behandelten Zellen erhält man somit eine charakteristische, prozentuale Verteilung auf die Zellzyklusphasen G1-, S- und G2/M-(Mitose-)Phase sowie den Anteil an Zellen mit fragmentierter (sub-G1) DNA, bei denen es sich meist um apoptotische Zellen handelt. Der inhibitorische Einfluss eines Wirkstoffs auf Zellteilung und Apoptose-Induktion kann somit anhand der Akkumulation von Zellen in verschiedenen Zellzyklusphasen bzw. erhöhtem sub-G1-Anteil abgeschätzt werden.

Woundhealing-Assay

Im so genannten *Woundhealing*-Assay wird durch Zerstörung einer konfluent gewachsenen Einzelzellschicht eine künstliche Wunde eingeführt. Diese schließt sich im Rahmen des Assays mit 518A2-Melanomzellen durch gerichtetes Zuwachsen bzw. Überwinden der „Wundfläche“ durch die Migration einzelner Zellen zu den gegenüberliegenden Wundrändern nach etwa 24 h Inkubationszeit. Das Schließen der künstlich eingebrachten Wunde kann durch Substanzen unterbunden werden, die Einfluss auf die Zellmigration nehmen.

4.2 Plumbagin-Fettsäurederivate

Durch Zytotoxizitätsuntersuchungen wurden die IC_{50} -Werte (siehe MTT-Test, S. 76) der Plumbagin-Fettsäurederivate **102a-c** (S. 46) bestimmt und mit den IC_{50} -Werten von Plumbagin (**37**) verglichen (Tabelle 2). Während **37** eine starke Aktivität an Hautkrebszellen aufweist, liegen die IC_{50} -Werte der Verbindungen **102b** und **102c** über 50 μ M, was auf Inaktivität hindeutet. Folglich brachte die Einführung der Fettsäurereste nicht die erwünschte Steigerung, sondern eine deutliche Verschlechterung der Aktivität mit sich. **102a** wurde nicht an der 518A2-Zelllinie getestet. An der MCF-7/Topo-Zelllinie konnte allerdings auch keine Aktivität mit einem IC_{50} -Wert größer 50 μ M im Vergleich zu **37** mit $2,2 \pm 0,3 \mu$ M beobachtet werden. Eine deutliche Veränderung ist jedoch an der resistenten Gebärmutterhalskrebszelllinie zu verzeichnen. Während das Derivat **102c**, welches die gesättigte Fettsäure trägt, erneut einen höheren IC_{50} -Wert im Vergleich zu dem von **37** aufweist, zeigen die ungesättigten Derivate **102a** und **102b** eine deutliche Verbesserung der Zytotoxizität. **102b**

führt in etwa zu einer Halbierung des IC₅₀-Wertes von **37**, im Vergleich zum IC₅₀-Wert von **102a**, der um etwa ein Fünftel kleiner ist.

Entscheidend für die unterschiedliche Wirkung der Fettsäurereste gegenüber der KB-V1/Vbl-Zelllinie ist die Anzahl der vorhandenen Doppelbindungen. Das Heptadecansäurederivat **102c** mit seinem gesättigten Rest enthält keine Doppelbindung und führt zu deutlich höheren IC₅₀-Werten. Anders ist es jedoch beim Ölsäurederivat **102b**, welches eine Doppelbindung aufweist und zu einer Reduzierung auf etwa die Hälfte des IC₅₀-Wertes von **37** führt. Zusätzlich ist die unterschiedliche Kohlenstoffanzahl der Fettsäurereste der Verbindungen **102a** – **102c** zu beachten, welche ebenfalls einen Einfluss auf die Aktivität haben könnte. Denn das beste Ergebnis mit einem IC₅₀-Wert von 5,0 ± 0,2 µM konnte mit dem DHA-Rest der Verbindung **102a** erzielt werden. Weitere Untersuchungen an einer größeren Anzahl an Zelllinien mit weiteren Fettsäurederivaten könnten die Abhängigkeit der Aktivität von der Kohlenstoff- und Doppelbindungsanzahl deutlicher hervorbringen.

Tabelle 2: IC₅₀-Werte (µM, 72 h) von Plumbagin (**37**) im Vergleich zu den Plumbaginfettsäurederivaten **102a** – **c** an Haut- (518A2), Brust- (MCF-7/Topo) und Gebärmutterhalskrebszellen (KB-V1/Vbl). Mittelwert ± Standardabweichung von drei unabhängigen MTT-Tests. N.b.: *nicht bestimmt*.

	37	102a	102b	102c
518A2	1,1 ± 0,2	n.b.	> 50	> 50
MCF-7/Topo	2,2 ± 0,3	> 50	n.b.	n.b.
KB-V1/Vbl	26,2 ± 4,1	5,0 ± 0,2	11,3 ± 1,3	65,8 ± 1,0

4.3 Metallkomplexe

Pt(II)-Plumbagin

Um die Toxizität und Wirksamkeit des Pt(II)-Komplexes **132** (S. 53) im Vergleich zu Plumbagin (**37**) selbst aufzuzeigen wurden MTT-Tests durchgeführt. MTT-Tests an den Zelllinien MDA-MB-231 (Brust-), BxPC-3 (Bauchspeicheldrüsen-) und PC-3 (Prostatakrebszellen) wurden von Dr. Aamir Ahmad (Department of Pathology and Oncology, Karmanos Cancer Institute, Detroit) durchgeführt. Die IC₅₀-Werte von **132** lagen je nach Zelllinie bei > 75 µM und > 50 µM (Tabelle 3). Ein Vergleich der IC₅₀-Werte mit **37** liegt an dieser Stelle nur an den 518A2 und HCT-116 Zelllinien vor und

zeigt eine deutliche Verschlechterung der Aktivität von **132**. Dies ist vermutlich auf die Methoxygruppe zurückzuführen. Anhand von Docking-Studien konnte Dandawate *et al.* zeigen, dass die Hydroxygruppe von **37** mit den Aminosäureresten der p50-Untereinheit des NF- κ B Proteins zusätzliche Wechselwirkungen eingeht und diese Verbindung die NF- κ B-Expression inhibieren, was wiederum für die erhöhte antiproliferative Eigenschaft verantwortlich ist.¹⁶⁹

Tabelle 3: IC₅₀-Werte (μ M, 72 h) des Pt(II)-Komplexes **132** und von Plumbagin (**37**) an Haut- (518A2), Darm- (HCT-116), Brust- (MDA-MB-231), Bauchspeicheldrüsen- (BxPC-3) und Prostatakrebszellen (PC-3). Mittelwert \pm Standardabweichung von drei unabhängigen MTT-Tests. N.b.: *nicht bestimmt*.

	132	37
518A2	> 75	1,1 \pm 0,2
HCT-116	> 75	5,8 \pm 1,6
MDA-MB-231	> 50	n.b.
BxPC-3	> 50	n.b.
PC-3	> 50	n.b.

Ru(II)-Plumbagin

Die Ru(II)-Komplexe **137** – **140** wurden ausgehend von den Hydrazone **135** bzw. **136** dargestellt (S. 54). Während die IC₅₀-Werte von **135** und **136** im Vergleich zu Plumbagin (**37**) ähnlich oder höher waren, konnte eine Verbesserung der Aktivität durch Komplexierung mit Ruthenium erreicht werden. Aufgrund der Unlöslichkeit von **140** in Wasser, PBS und unter anderen physiologischen Bedingungen, konnten mit dieser Substanz keine MTT-Tests durchgeführt werden. Die IC₅₀-Werte von **137** – **139** wurden bestimmt und mit dem freien Liganden **37** verglichen (Tabelle 4).⁷¹ Während **137** – **139** an den Zelllinien 518A2 und HCT-116 im Vergleich zu **37** keine große Veränderung zeigten, sind die IC₅₀-Werte an der KB-V1/Vbl-Zelllinie von unter 4 μ M bemerkenswert. **137** wies sogar einen IC₅₀-Wert von unter 1 μ M auf. Desweiteren konnte an den nicht malignen Fibroblasten (CHF) kein Effekt der drei Ru(II)-Komplexe **137** – **139** beobachtet werden. Folglich wurden Plumbaginderivate dargestellt, welche zum einen die Zytotoxizität an der resistenten Zelllinie KB-V1/Vbl, im Vergleich zu **37** selbst, deutlich steigern konnten und zum anderen an gesunde Zellen keinen Effekt zeigen, was die Ru(II)-Komplexe **137** – **139** zu vielversprechenden neuen Kandidaten für potentielle Zytostatika werden lässt.⁷¹

Tabelle 4: IC₅₀-Werte (µM, 72 h) der Ru(II)-Komplexe **137** – **139** und dem Liganden **37** an Haut- (518A2), Darm- (HCT-116) und Gebärmutterhalskrebszellen (KB-V1/Vbl) und embryonalen Fibroblasten von Hühnern (CHF). Mittelwert ± Standardabweichung von drei unabhängigen MTT-Tests.

	37	137	138	139
518A2	1,1 ± 0,2	1,3 ± 0,4	1,6 ± 0,5	2,3 ± 0,4
HCT-116	5,8 ± 1,6	9,7 ± 2,1	4,9 ± 2,1	9,8 ± 1,8
KB-V1/Vbl	26,2 ± 4,1	0,9 ± 0,1	3,8 ± 0,4	3,2 ± 0,5
CHF	18,0 ± 5,8	> 50	> 50	> 50

Ferrocen-Plumbagin

Es wurden zunächst die IC₅₀-Werte des Ferrocen-Plumbagin Komplexes **142** (S. 54) bestimmt und mit dem freien Liganden **37** verglichen (Tabelle 5).⁷¹ An den Darmkrebszellen ist im Vergleich zu **37** kein Unterschied der Aktivität zu sehen. Eine deutliche Verbesserung ist jedoch an der KB-V1/Vbl-Zelllinie zu erkennen, da beim Komplex **142** im Vergleich zu **37** ein IC₅₀-Wert von 1,1 ± 0,2 µM beobachtet werden konnte. An den Hautkrebszellen konnte ein IC₅₀-Wert von 0,5 ± 0,1 µM erreicht werden. Wie auch schon bei den Ru(II)-Komplexen **137** – **139** zuvor ist im Vergleich zu **37** keine Zytotoxizität von **142** gegenüber den nicht malignen Fibroblasten (CHF) zu vermerken.⁷¹

Tabelle 5: IC₅₀-Werte (µM, 72 h) des Ferrocen-Komplexes **142** und dem Liganden **37** an Haut- (518A2), Darm- (HCT-116) und Gebärmutterhalskrebszellen (KB-V1/Vbl) und embryonalen Fibroblasten von Hühnern (CHF). Mittelwert ± Standardabweichung von drei unabhängigen MTT-Tests.

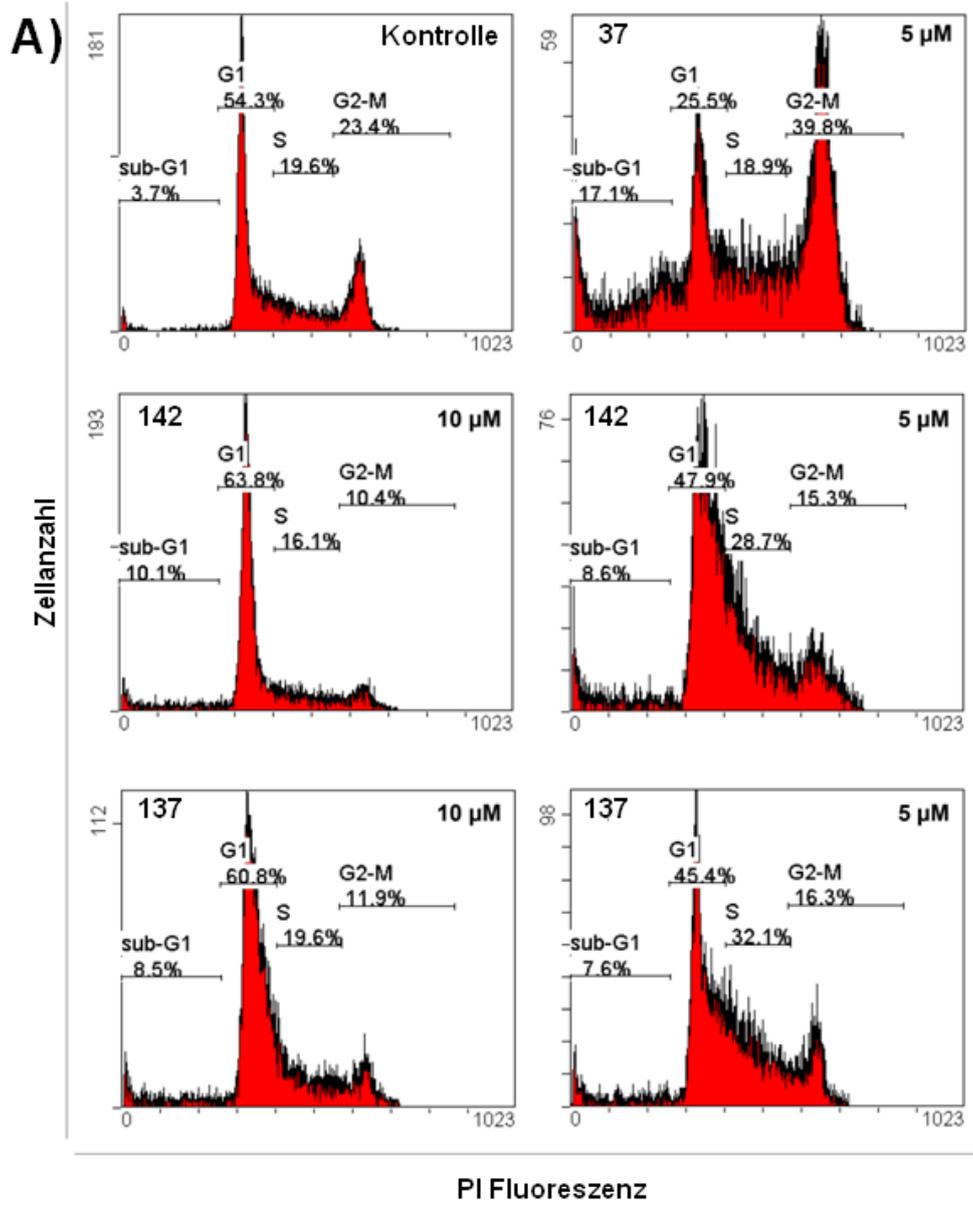
	37	142
518A2	1,1 ± 0,2	0,5 ± 0,1
HCT-116	5,8 ± 1,6	4,7 ± 1,8
KB-V1/Vbl	26,2 ± 4,1	1,1 ± 0,1
CHF	18,0 ± 5,8	>50

Werden die IC₅₀-Werte der Ru(II)-Komplexe **137** – **139** mit dem Ferrocenkomplex **142** verglichen, so zeigt **142** eine bessere Wirkung, vor allem gegenüber den sensitiven Zelllinien 518A2 und HCT-116.⁷¹ Neben **142** weist auch **137** einen IC₅₀-Wert um 1 µM an der resistenten Zelllinie KB-V1/Vbl auf. Im Folgenden wurden die beiden

aktivsten Substanzen **137** und **142** weiteren biochemischen Tests, wie Zellzyklus- und Western Blot-Analysen sowie verschiedenen Assays zum Nachweis von ROS-Leveln, P-gp-Inhibition (Calcein-AM-Efflux-Assay) und DNA-Interaktion (Ethidiumbromid-Assay, EMSA) unterzogen.⁷¹

Durch die Zellzyklus-Analyse konnte gezeigt werden, dass in einer dosis- und zeitabhängigen Weise die Verbindungen **137** und **142** zu einer Erhöhung des prozentualen Anteils an apoptotischen Krebszellen (sub-G1-Anteil) führen (Abb. 24, Tabelle 6).⁷¹ Während Plumbagin (**37**) in den Zelllinien HCT-116 und KB-V1/Vbl einen G2/M-Arrest induziert, kommt es durch Behandlung mit **137** und **142** bei höheren Konzentrationen zu einem G1-Arrest und bei niedrigeren Konzentrationen zu einem Zellzyklusarrest am G1-S-Phasenübergang.

4 Biochemische Tests



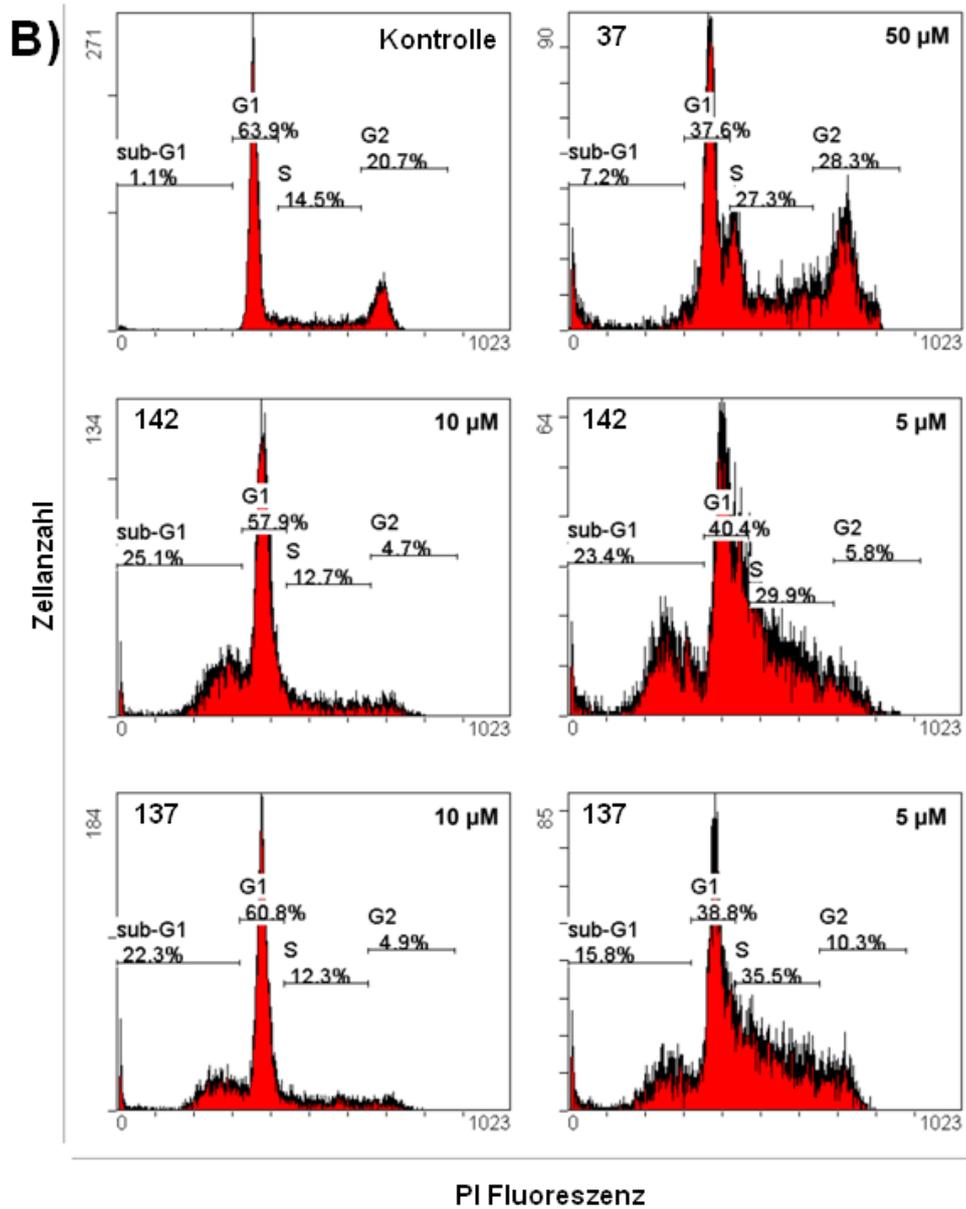


Abb. 24: Darstellung des Effekts von Plumbagin (**37**), dessen Derivate **137** und **142** (10 oder 5 μM , 24 h) und DMSO (Kontrolle) auf den Zellzyklusablauf der HCT-116 (**A**) und KB-V1/Vbl (**B**) Zellen mittels Durchflusszytometrie in den Phasen G1, S, G2/M des Zellzyklus sowie der sub-G1-Anteil (apoptotische Zellen). [Reprinted from *Journal of Inorganic Biochemistry*, 138, C. Spoerlein-Guettler, K. Mahal, R. Schobert, B. Biersack, Ferrocene and (arene)ruthenium(II) complexes of the natural anti-cancer naphthoquinone plumbagin with enhanced efficacy against resistant cancer cells and a genuine mode of action, 64 – 72, Copyright (2014), with permission from Elsevier].

Tabelle 6: Prozentualer Anteil (Durchschnitt von zwei unabhängigen Zellzyklusanalysen; S.D. < ± 10 % durchgehend) der Plumbagin resistenten KB-V1/Vbl-Zellen in den einzelnen Zellzyklusphasen nach Behandlung mit **37** (50 µM, 24 h), **137** und **142** (10 oder 5 µM, 24 h) sowie DMSO (Kontrolle).

	Kontrolle	37 50 µM	137 10 µM	137 5 µM	142 10 µM	142 5 µM
sub-G1	1,1	7,2	22,3	15,8	25,1	23,4
G1-Phase	63,9	37,6	60,8	38,8	57,9	40,4
S-Phase	14,5	27,3	12,3	35,5	12,7	29,9
G2/M-Phase	20,7	28,3	4,9	10,3	4,7	5,8

Eine mögliche Hemmung des Zellzyklusverlaufs im G1-S-Phasenübergang durch Behandlung mit **137** bzw. **142** wurde zusätzlich durch eine konzentrationsabhängige Erhöhung des zellulären Proteins p27/Kip1 als G1-Phasen-Marker nachgewiesen (Abb. 25).⁷¹ Diese Beobachtung könnte auf DNA-Schäden in lebenden Zellen zurückzuführen sein, deren Replikation nicht ermöglicht werden soll. DNA-Schäden und die nachfolgenden Effekte auf Zellzyklus-Inhibitoren wie p27/Kip1 sind vermutlich für den anfänglichen S-Phasenanstieg und die Ansammlung apoptotischer Zellen des sub-G1 Anteils verantwortlich.⁷¹

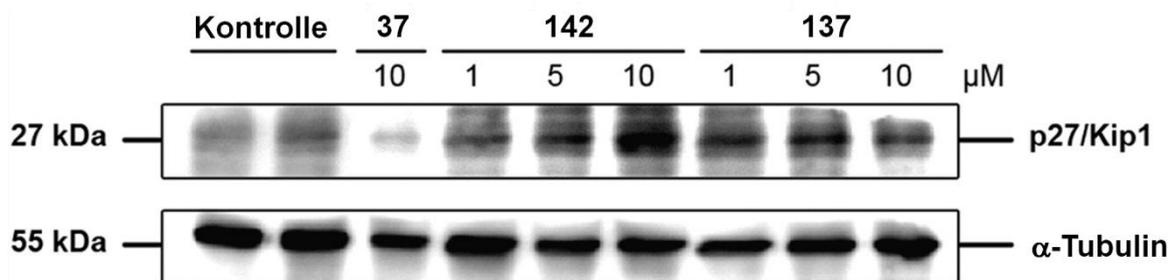


Abb. 25: Western-Blot Analyse des Proteins p27/Kip1 im Lysat von HCT-116-Zellen, welche mit **37** (10 µM) oder dessen Derivaten **137** und **142** (1, 5, 10 µM) für 24 h behandelt wurden. Alpha-Tubulin wurde als Ladekontrolle verwendet. [Reprinted from *Journal of Inorganic Biochemistry*, 138, C. Spoerlein-Guettler, K. Mahal, R. Schobert, B. Biersack, Ferrocene and (arene)ruthenium(II) complexes of the natural anticancer naphthoquinone plumbagin with enhanced efficacy against resistant cancer cells and a genuine mode of action, 64 – 72, Copyright (2014), with permission from Elsevier].

Wie bereits in Kapitel 2.2.1 (S. 20) dargelegt, ist eine wichtige Komponente des Wirkmechanismus von **37** die Modifikation der DNA, welche u.a. durch oxidative Schädigung durch erzeugte ROS hervorgerufen wird. Aufgrund dessen wurde der intrazelluläre ROS-Gehalt der HCT-116-Zellen, welche zuvor mit **37**, **137** oder **142**

behandelt wurden, gemessen (Abb. 26).⁷¹ In allen drei Fällen kam es zu einer signifikanten Erhöhung der ROS-Produktion. Bereits bei einer Konzentration von 10 μM war die ROS-Produktion von **142** größer im Vergleich zu **37**. **137** hingegen konnte einen ähnlichen Effekt erst mit einer Konzentration von 50 μM erreichen.⁷¹

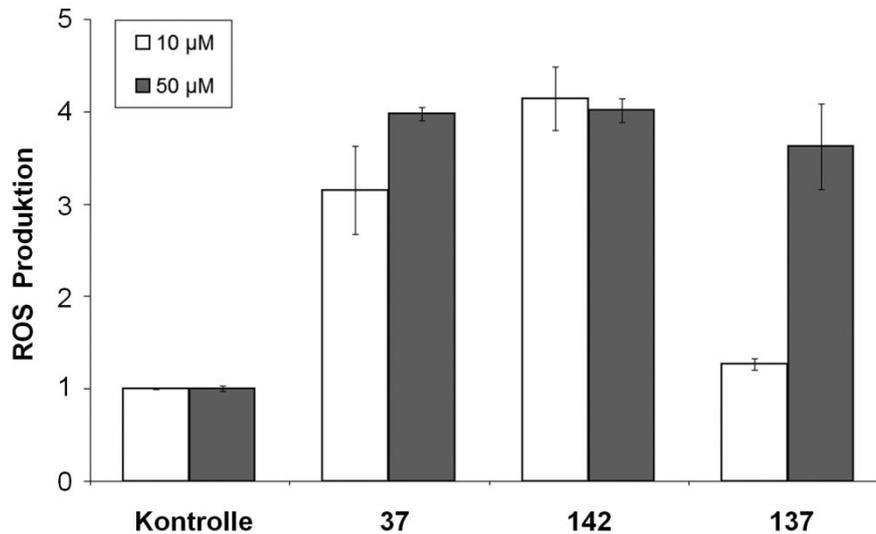


Abb. 26: Substanzinduzierte ROS-Produktion in HCT-116-Darmkrebszellen, welche zunächst mit 2',7'-Dichlordihydrofluoresceindiacetat (DCHF-DA, 20 μM , 30 min) vorbehandelt und anschließend mit **37**, **137** bzw. **142** (10 μM oder 50 μM , 60 min) versetzt wurden. Das Experiment wurde dreimal durchgeführt und die Kontrolle (DMSO oder DMF) wurde auf 1 gesetzt. [Reprinted from *Journal of Inorganic Biochemistry*, 138, C. Spoerlein-Guettler, K. Mahal, R. Schobert, B. Biersack, Ferrocene and (arene)ruthenium(II) complexes of the natural anticancer naphthoquinone plumbagin with enhanced efficacy against resistant cancer cells and a genuine mode of action, 64 – 72, Copyright (2014), with permission from Elsevier].

Eine weitere Modifikation der DNA kann durch die Interkalation in diese erreicht werden. Da diese Eigenschaft bereits von **37** bekannt ist, sollte das Bindungsverhalten von **137** bzw. **142** an die DNA (doppelsträngige, linearisierte Plasmid-DNA) mittels EMSA (S. 72) beurteilt werden (Abb. 27).⁷¹ Zur Kontrolle wurde Doxorubicin, ein bekanntes interkalierendes Agens, verwendet. Im Vergleich zu **37** verursachten die Derivate **137** und **142** größere *Shifts* bei niedrigeren Konzentrationen, was erhebliche morphologische Veränderungen der behandelten linearen DNA aufzeigte.⁷¹

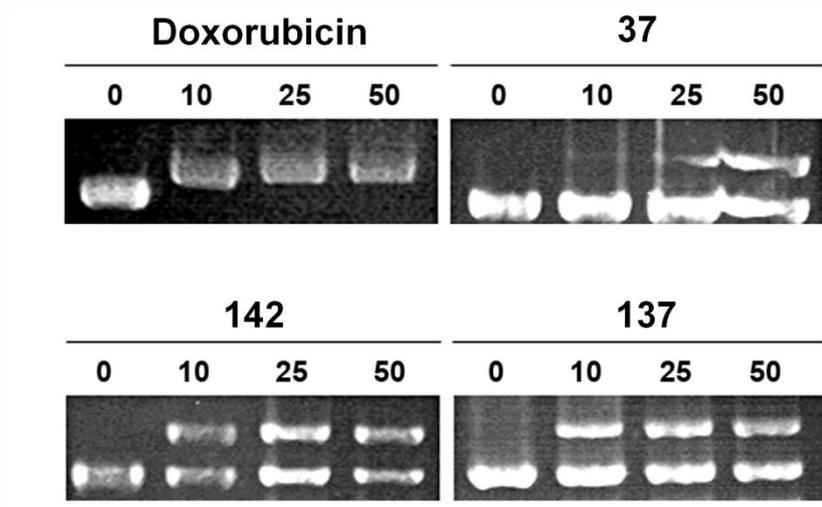


Abb. 27: EMSA mit linearisierter pBR322 DNA, welche mit Doxorubicin, **37**, **137** oder **142** (10, 25, 50 μM) 24 h inkubiert, einer Agarose-Gelelektrophorese unterzogen und mittels Ethidiumbromid angefärbt wurde. [Reprinted from *Journal of Inorganic Biochemistry*, 138, C. Spoerlein-Guettler, K. Mahal, R. Schobert, B. Biersack, Ferrocene and (arene)ruthenium(II) complexes of the natural anticancer naphthoquinone plumbagin with enhanced efficacy against resistant cancer cells and a genuine mode of action, 64–72, Copyright (2014), with permission from Elsevier].

Zur Überprüfung der DNA-Interkalation von **137** und **142** wurde ein Ethidiumbromid-Sättigungsassay durchgeführt (Abb. 28). Die Vorbehandlung (2 h) der linearen DNA mit **37** bzw. **142** zeigte eine Abnahme der Ethidiumbromid-Bindung auf etwa 80 %, was im Bereich von **37** liegt.⁷¹ Durch eine längere Inkubationszeit könnte der Wert von **142** weiter verringert werden. Im Vergleich hierzu führte **137** bei gleichen Konzentrationen zu einer deutlich stärkeren Wirkung oder geringeren DNA-Zugänglichkeit, was die Verringerung der Fluoreszenzintensität von Ethidium-DNA-Addukten auf etwa 15 % zeigt.⁷¹

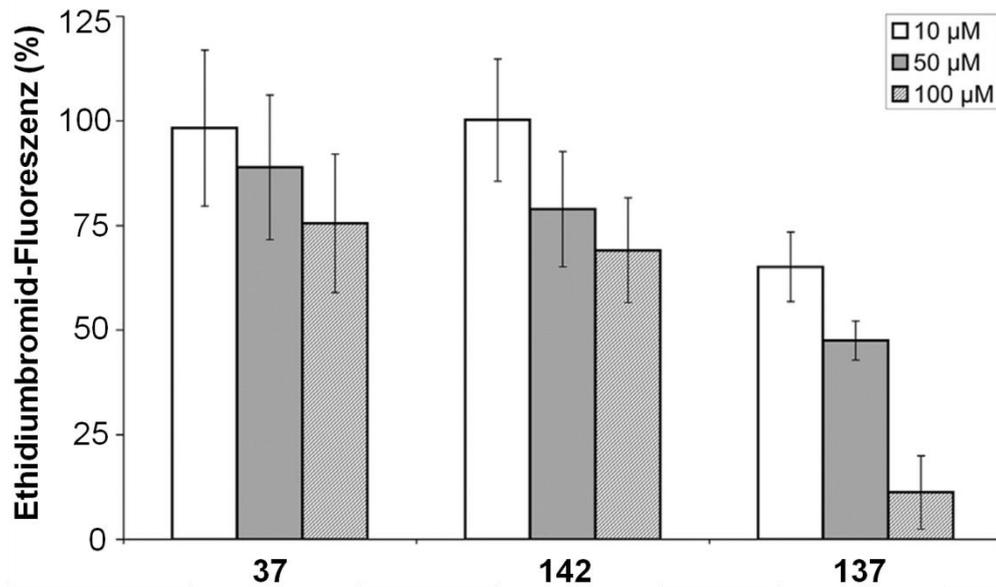


Abb. 28: Relative Ethidiumbromid-DNA-Addukt-Fluoreszenz nach 2 h Vorinkubation mit DMSO (auf 100% gesetzt), **37**, **137** oder **142** (10, 50, 100 µM). Verringerte Fluoreszenz ist repräsentativ für die Konkurrenz der Verbindungen mit Ethidiumbromid für die DNA-Interaktion. [Reprinted from *Journal of Inorganic Biochemistry*, 138, C. Spoerlein-Guettler, K. Mahal, R. Schobert, B. Biersack, Ferrocene and (arene)ruthenium(II) complexes of the natural anticancer naphthoquinone plumbagin with enhanced efficacy against resistant cancer cells and a genuine mode of action, 64 – 72, Copyright (2014), with permission from Elsevier].

Die KB-V1/Vbl-Zelllinie zeigte bereits beim MTT-Test (Tabelle 4, S. 80) und der Zellzyklus-Analyse (Tabelle 6, S. 84) eine Resistenz gegenüber **37**. Die Überexpression des ABC-Transporterproteins P-gp in dieser Zelllinie ist durch langfristige Exposition gegenüber Fremdstoffen oder Chemotherapeutika, wie Vinblastin, angeregt. Aufgrund des aktiven Transports von P-gp-Substraten aus dem Zytoplasma über die Zellmembran gelangen nur geringe Konzentrationen an Arzneimitteln an ihre zellulären Targets.⁷¹ Mittels Calcein und dessen intrazellulärer Fluoreszenz nach Wirkstoff-induzierter intrazellulärer Akkumulation aufgrund von P-gp-Inhibition, ist eine Quantifizierung des inhibitorischen Effekts der Verbindungen **37**, **137** oder **142** nach Behandlung der KB-V1/Vbl Zellen mit diesen Substanzen möglich (Abb. 29). Bezogen auf die Positivkontrolle Verapamil (100 % Inhibition) konnten **137** und **142** den P-gp-vermittelten Calcein-Efflux zu 50 % bzw. 80 % hemmen. Plumbagin (**37**) selbst hat jedoch keinen Einfluss auf den P-gp Transporter, was im Einklang mit dem hohen IC₅₀-Wert an der KB-V1/Vbl-Zelllinie steht.

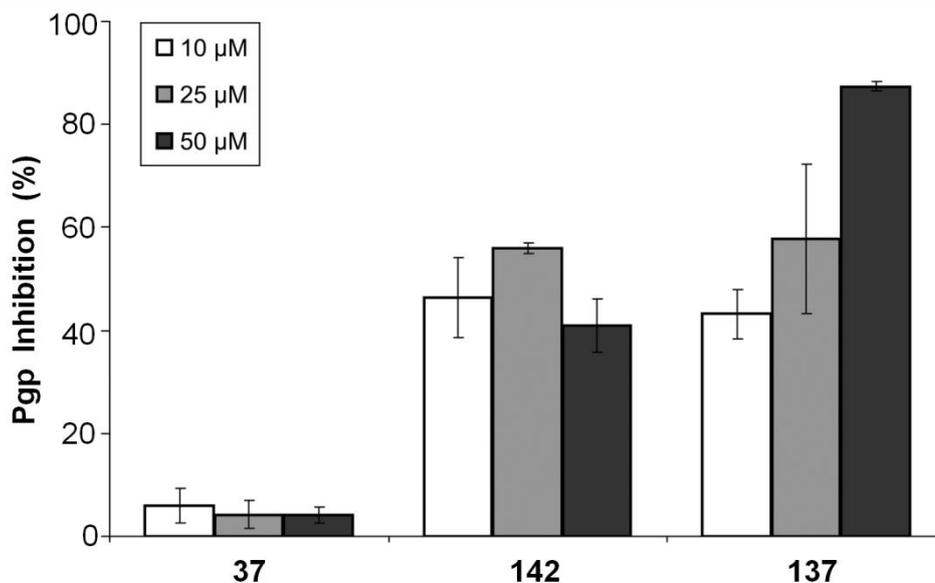


Abb. 29: P-gp-Inhibition in KB-V1/Vbl-Zellen. Intrazelluläre Fluoreszenz (in %) des P-gp-Substrats Calcein nach 30 min Vorinkubation mit den Testverbindungen **37**, **137** bzw. **142** (50, 25, 10 μM). Die durch Verapamil (Positivkontrolle) und DMSO (Negativkontrolle) hervorgerufene Fluoreszenz wurde auf 100 % bzw. 0 % gesetzt. [Reprinted from *Journal of Inorganic Biochemistry*, 138, C. Spoerlein-Guettler, K. Mahal, R. Schobert, B. Biersack, Ferrocene and (arene)ruthenium(II) complexes of the natural anticancer naphthoquinone plumbagin with enhanced efficacy against resistant cancer cells and a genuine mode of action, 64–72, Copyright (2014), with permission from Elsevier].

Ferrocen-Juglon

Der Ferrocen-Juglon Komplex **149** (S. 55) wurde in Anlehnung an den Ferrocen-Plumbagin Komplex **142** dargestellt. Die IC_{50} -Werte von **149** zeigten keine Wirkung im Vergleich zu **38** (Tabelle 7). Der einzige Unterschied zu **142** ist die fehlende Methylgruppe in Position 2, welche anscheinend für die Zytotoxizität von entscheidender Bedeutung ist. **149** wurde nur an den sensitiven und nicht an den resistenten Zelllinien getestet, allerdings ist hierbei eine sehr deutliche Erhöhung des IC_{50} -Wertes von 2 – 8 μM zu über 50 μM zusehen.

Tabelle 7: IC_{50} -Werte (μM, 72 h) des Ferrocen-Komplexes **149** und dem Liganden **38** an Haut- (518A2) und Darmkrebszellen (HCT-116). Mittelwert ± Standardabweichung von drei unabhängigen MTT-Tests.

	38	149
518A2	1,9 ± 0,5	> 50
HCT-116	7,5 ± 1,5	> 50

Cu(II)-Methyldroseron

Zunächst wurden die IC₅₀-Werte von 5-O-Methyldroseron (**106**, S. 48) bestimmt und mit Plumbagin (**37**) verglichen, um einen Aktivitätsunterschied der zusätzlichen Hydroxyfunktion darzulegen (Tabelle 8). Während sich die beiden Verbindungen an den Zelllinien 518A2 und HCT-116 bzgl. ihrer Aktivität kaum unterscheiden, ist ein deutlicher Unterschied an der resistenten Zelllinie KB-V1/Vbl zu verzeichnen. Der IC₅₀-Wert konnte ausgehend von 26,2 ± 4,1 µM auf etwa ein Fünftel zu 5,7 ± 1,4 µM reduziert werden. Aufgrund der höheren Toxizität gegenüber resistenten Zellen im Vergleich zu **37** wurde der Cu(II)-Methyldroseron Komplex **150** (S. 56) ausgehend von **37** dargestellt, um eine verbesserte Aktivität und einen zugleich resistenzüberwindenden Antitumorwirkstoff zu erhalten. An den drei Krebszelllinien konnte eine Steigerung der Aktivität von **150** im Vergleich zum freien Liganden **106** verzeichnet werden. An den Hautkrebszellen konnte sogar ein IC₅₀-Wert unter 1 µM erreicht werden. Wie **106** zeigte auch **150** keine Wirkung gegenüber nicht malignen Fibroblasten, was **150** zu einem weiteren möglichen Zytostatikum werden lässt.

Tabelle 8: IC₅₀-Werte (µM, 72 h) von Plumbagin (**37**), 5-O-Methyldroseron (**106**) und des Cu(II)-Komplexes **150** an Haut- (518A2), Darm- (HCT-116) und Gebärmutterhalskrebszellen (KB-V1/Vbl) und embryonalen Fibroblasten von Hühnern (CHF). Mittelwert ± Standardabweichung von drei unabhängigen MTT-Tests. *N.b.: nicht bestimmt.*

	37	106	150
518A2	1,1 ± 0,2	1,8 ± 0,7	0,9 ± 0,2
HCT-116	5,8 ± 1,6	3,7 ± 0,4	2,3 ± 0,8
KB-V1/Vbl	26,2 ± 4,1	5,7 ± 1,4	3,1 ± 0,8
CHF	18,0 ± 5,8	> 100	> 100

Chalkon-Komplexe

Die IC₅₀-Werte der in Kapitel 3.2.2.1 (S. 49) dargestellten Cu(II)- **109** und Fe(III)-Chalkon **111** Komplexe wurden bestimmt und zunächst mit dem Liganden **20** (S. 38) in Tabelle 9 verglichen, um die Verbesserung der Aktivität durch die Komplexbildung zu verdeutlichen. An der resistenten Darmkrebszelllinie HT-29 konnte nur eine leichte Steigerung der Zytotoxizität von **109** im Vergleich zu **20** verzeichnet werden. Im Gegensatz dazu ist der IC₅₀-Wert des Komplexes **109** an der HCT-116-Krebszelllinie nur etwa halb so groß wie der des freien Liganden **20**. Anders verhält es sich jedoch

bei der Zelllinie 518A2. In diesem Fall ist der IC₅₀-Wert mit 4,2 ± 0,1 µM um etwa ein Drittel kleiner. Der Vergleich der IC₅₀-Werte von **20** und **111** zeigte ebenfalls eine Verbesserung der Aktivität durch die Komplexbildung. Während an der HCT-116 Zelllinie nur eine leichte Verbesserung zu vermerken ist, ist der IC₅₀-Wert an der 518A2 Zelllinie um etwa ein Drittel kleiner.

Werden beide Chalkon-Komplexe **109** und **111** mit ihren unterschiedlichen Metallzentren verglichen, so zeigen beide einen kleineren IC₅₀-Wert im Vergleich zum Liganden **20** und somit eine Verbesserung der Zytotoxizität. Während beide ähnliche Werte an der 518A2 Zelllinie aufweisen, zeigt der Cu(II)-Komplex **109** an der Darmkrebszelllinie eine bessere Aktivität, vor allem unter Berücksichtigung des Ligandenverhältnisses, welches bei **109** kleiner als bei **111** ausfällt.

Tabelle 9: IC₅₀-Werte (µM, 72 h) von Chalkon **20**, Cu(II)-Komplex **109** und Fe(III)-Komplex **111** an Haut- (518A2) und Darmkrebszellen (HCT-116, HT-29). Mittelwert ± Standardabweichung von drei unabhängigen MTT-Tests. *N.b.: nicht bestimmt.*

	20	109	111
518A2	12,4 ± 0,4	4,2 ± 0,1	3,8 ± 0,8
HCT-116	11,8 ± 0,3	5,0 ± 0,5	7,5 ± 0,3
HT-29	14,9 ± 3,6	10,4 ± 0,7	n.b.

Cu(II)-Negletein

Der Cu(II)-Negletein Komplex (**114**, S. 50) wurde mit seinem Liganden **71** (S. 41) hinsichtlich der Zytotoxizität verglichen (Tabelle 10). Durch die Komplexbildung konnte eine Verbesserung der Aktivität erreicht werden. Ligand **71** mit IC₅₀-Werten um die 50 µM ist nicht aktiv. An der Darmkrebszelllinie zeigt der Cu(II)-Komplex **114** nur eine leichte Verringerung des IC₅₀-Wertes im Gegensatz zur 518A2-Zelllinie, an der, der IC₅₀-Wert von **114** um die Hälfte kleiner (26,8 µM) ist.

Tabelle 10: IC₅₀-Werte (µM, 72 h) des Cu(II)-Komplexes **114** und dem Liganden **71** an Haut- (518A2) und Darmkrebszellen (HCT-116). Mittelwert ± Standardabweichung von drei unabhängigen MTT-Tests.

	71	114
518A2	46,0 ± 0,0	26,8 ± 0,0
HCT-116	> 50	43,0 ± 0,3

Cu(II)-Chrysin

Die IC₅₀-Werte des Cu(II)-Chrysin Komplexes **117** (S. 50) und die des freien Liganden **23** wurden bestimmt und miteinander verglichen (Tabelle 11).³⁶ Sowohl **23** als auch **117** zeigen keine Aktivität gegenüber den nicht-malignen Vorhautfibroblasten (HF). Während Ligand **23** auch gegenüber den Zelllinien 518A2 und HCT-116 keine Aktivität zeigt, sind die IC₅₀-Werte des entsprechenden Cu(II)-Komplexes **117** bis auf ein Fünftel erniedrigt. Zur Kontrollbehandlung wurden die Melanomzellen mit einem äquimolaren Gemisch aus **23** (200 µM) und Cu(OAc)₂ x H₂O (100 µM) behandelt. Aufgrund der deutlich geringeren Wirkung als bei Komplex **117**, kann davon ausgegangen werden, dass **117** sein zelluläres Ziel ohne vorherige Zersetzung erreicht. An den resistenten Zelllinien KB-V1/Vbl und MCF-7/Topo konnten sogar IC₅₀-Werte im einstelligen µM-Bereich zwischen 5 und 8 µM erreicht werden. Doch bereits **23** zeigt eine höhere Aktivität gegenüber den resistenten Zelllinien im Vergleich zu den sensitiven, allerdings mit höheren IC₅₀-Werten im Vergleich zu den Werten von **117**.

Tabelle 11: IC₅₀-Werte (µM, 72 h) des Cu(II)-Komplexes **117** und dem Liganden **23** an Haut- (518A2), Darm- (HCT-116), Gebärmutterhals- (KB-V1/Vbl) und Brustkrebszellen (MCF-7/Topo) und Vorhautfibroblasten (HF). Mittelwert ± Standardabweichung von drei unabhängigen MTT-Tests.

	23	117
518A2	> 50	10,9 ± 1,6
HCT-116	> 50	14,8 ± 2,7
KB-V1/Vbl	12,5 ± 2,1	4,6 ± 0,5
MCF-7/Topo	28,2 ± 6,1	7,8 ± 1,5
HF	> 100	> 100

Zusätzlich wurden mit dem Cu(II)-Komplex **117** weitere zellbasierte Tests, wie Zellzyklus-Analysen und *Woundhealing*-Assay durchgeführt.³⁶ Während in der Literatur an anderen Zelllinien **23** zum G1-Arrest mit einer Konzentration von 30 oder 40 µM führt, war an der Zelllinie 518A2 mit einer Konzentration von 50 µM keine Auswirkung auf den Zellzyklus von **23** zu beobachten (Abb. 30, Tabelle 12).^{34,209} Der Cu(II)-Komplex **117** führte jedoch zum G2/M-Arrest. Der sub-G1-Anteil (apoptotische Zellen) an gemessenen Zellen war nur leicht erhöht im Vergleich zum freien Ligand. Ausgeprägte Apoptose-Induktion ist anhand von DNA-Fragmentierung erst nach 30 h zu beobachten.³⁶

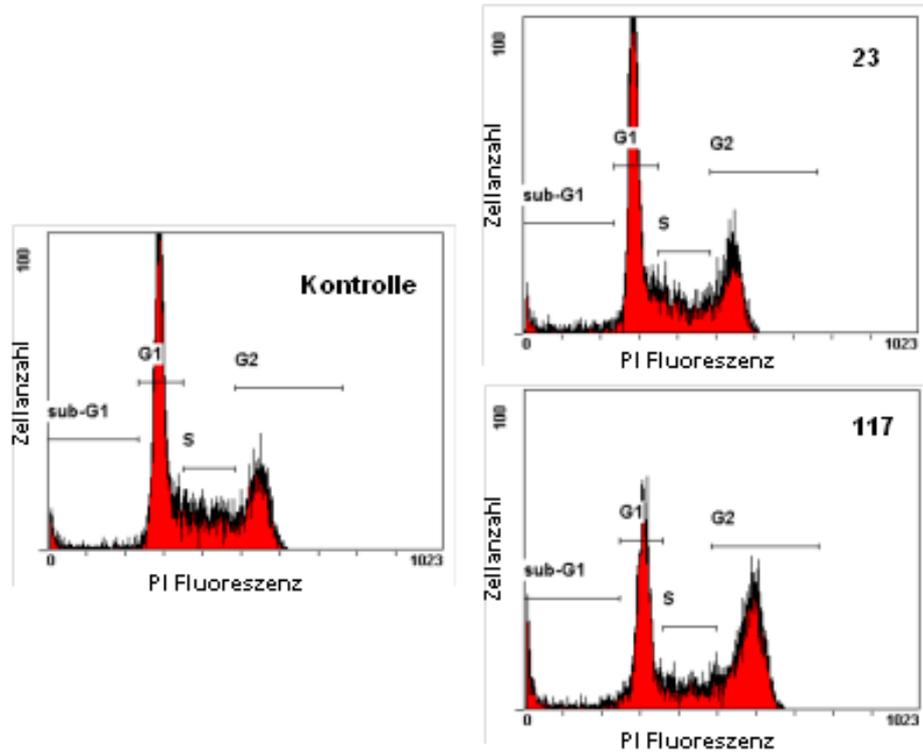


Abb. 30: Darstellung des Effekts von **23** und **117** (je 50 μM , 24 h) sowie DMSO (Kontrolle) auf den Zellzyklusablauf der 518A2-Zellen mittels Durchflusszytometrie in den Phasen G1, S, G2/M des Zellzyklus sowie der sub-G1 Anteil (apoptotische Zellen). [Reprinted from *Journal of Inorganic Biochemistry*, 127, C. Spoerlein, K. Mahal, H. Schmidt, R. Schobert, *Effects of chrysin, apigenin, genistein and their homoleptic copper(II) complexes on the growth and metastatic potential of cancer cells*, 107 – 115, Copyright (2013), with permission from Elsevier].

Tabelle 12: Prozentualer Anteil (Mittelwert von drei unabhängigen Zellzyklusanalysen) der 518A2-Zellen in den einzelnen Zellzyklusphasen nach Behandlung mit **23**, **117** (50 μM , 24 h) und DMSO (Kontrolle).

	Kontrolle	23	117
sub-G1	5,3 \pm 0,1	4,8 \pm 0,2	11,9 \pm 0,1
G1 Phase	59,6 \pm 0,8	59,9 \pm 0,1	44,5 \pm 0,7
S Phase	15,3 \pm 0,4	17,7 \pm 0,9	11,2 \pm 0,9
G2/M Phase	19,8 \pm 0,8	17,7 \pm 0,8	32,4 \pm 0,1

Im *Woundhealing*-Assay konnte gezeigt werden, dass nach 24 h die künstlich eingeführte Wunde durch **117** noch nicht vollständig zugewachsen ist im Vergleich zur Kontrolle (Abb. 31).³⁶ Folglich zeigt der Cu(II)-Komplex **117** neben seinem zytotoxischen auch einen migrationshemmenden Effekt.

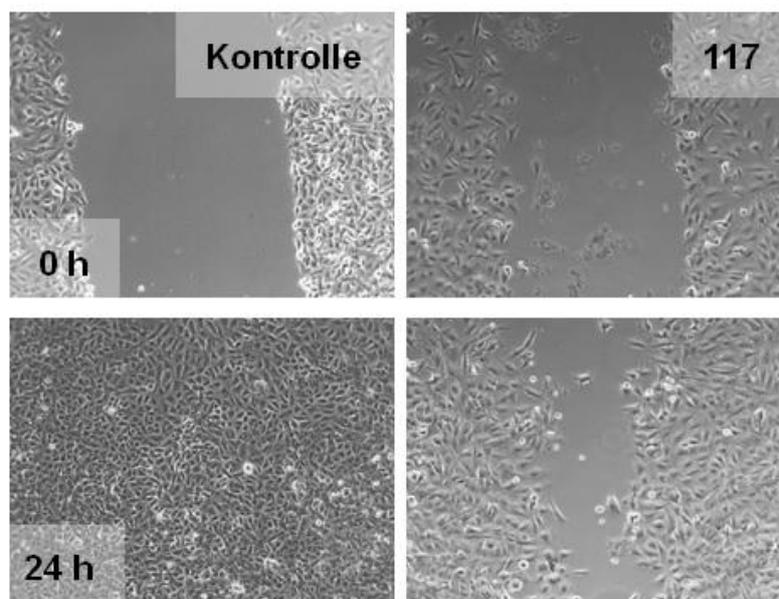


Abb. 31: Zeitlicher Verlauf der Wundheilung in 518A2-Monolayern, behandelt mit DMSO (Kontrolle) oder **117** (50 μM). Dokumentation mittels Lichtmikroskopie (100fache Vergrößerung). [Reprinted from *Journal of Inorganic Biochemistry*, 127, C. Spoerlein, K. Mahal, H. Schmidt, R. Schobert, *Effects of chrysin, apigenin, genistein and their homoleptic copper(II) complexes on the growth and metastatic potential of cancer cells*, 107 – 115, Copyright (2013), with permission from Elsevier].

Fe(III)- und Al(III)-Chrysin

Die in Kapitel 3.2.2.3 (S. 50) dargestellten Al(III)- **118** und Fe(III)-Chrysin **119** Komplexe wurden im Hinblick ihres IC_{50} -Wertes mit dem Liganden **23** und dem Cu(II)-Komplex **117** verglichen (Tabelle 13).

Wie zuvor beschrieben, zeigt **23** gegenüber den Zelllinien 518A2 und HCT-116 keine Aktivität, ebenso **119** gegenüber der Hautkrebszelllinie 518A2. Mit einem IC_{50} -Wert von $12,1 \pm 3,7 \mu\text{M}$ zeigt **119** an der HCT-116-Zelllinie eine deutlich höhere Aktivität gegenüber dem freien Liganden. Ein Vergleich der Zytotoxizität von **23** mit **118** zeigt eine leichte Aktivität von **118** an den 518A2 Zellen. An den HCT-116-Zellen konnte jedoch ein IC_{50} -Wert im einstelligen μM -Bereich ($8,7 \pm 0,3$) festgelegt werden, was eine deutliche Verbesserung zum IC_{50} -Wert des Liganden mit $> 50 \mu\text{M}$ darstellt.

Um die Auswirkungen der unterschiedlichen Metallzentren in den Chrysin-Komplexen **117** – **119** zu verdeutlichen, wurde diese untereinander verglichen. Mit Ausnahme von **119** an der Zelllinie 518A2 zeigt die Komplexierung von **23** einen leichten bis erheblichen Erfolg bzgl. der Steigerung der Aktivität im Vergleich zum Ligand. Während Eisen und Aluminium als Metallzentrum nur gegen Darmkrebs mit IC_{50} -Werten von

9 – 12 μM aktiv ist, zeigt Kupfer in beiden Zelllinien beachtliche IC_{50} -Werte von 11 – 15 μM .

Tabelle 13: IC_{50} -Werte (μM , 72 h) der Metall-Chrysin-Komplexe **117** – **119** und dem Liganden **23** an Haut- (518A2) und Darmkrebszellen (HCT-116). Mittelwert \pm Standardabweichung von drei unabhängigen MTT-Tests.

	23	117	118	119
518A2	> 50	10,9 \pm 1,6	44,3 \pm 3,8	> 50
HCT-116	> 50	14,8 \pm 2,7	8,7 \pm 0,3	12,1 \pm 3,7

Cu(II)-Genistein

Die IC_{50} -Werte des Cu(II)-Genistein Komplexes **122** (S. 51) und die des freien Liganden **13** wurde bestimmt und miteinander verglichen (Tabelle 14).³⁶ Sowohl **13** als auch der entsprechende Cu(II)-Komplex **122** zeigen keine Wirkung an den nicht-malignen Vorhautfibroblasten (HF). Wie bereits schon bei **117** zeigt auch **122** eine erhebliche Steigerung der Aktivität an den gezeigten Zelllinien im Vergleich zum Liganden selbst. Das Ergebnis einer Kontrollbehandlung an Melanomzellen mit **13** und $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$ entsprach dem des Cu(II)-Komplexes **117** (S. 91). Die besten IC_{50} -Werte konnten an den resistenten Zelllinien im einstelligen Bereich von 7 – 9 μM erreicht werden. Ligand **13** selbst zeigt Aktivität an resistenten Zellen, der IC_{50} -Wert ist allerdings um etwa ein Vierfaches höher als die Werte von **122**.

Tabelle 14: IC_{50} -Werte (μM , 72 h) des Cu(II)-Komplexes **122** und dem Liganden **13** an Haut- (518A2), Darm- (HCT-116), Gebärmutterhals- (KB-V1/Vbl) und Brustkrebszellen (MCF-7/Topo) und Vorhautfibroblasten (HF). Mittelwert \pm Standardabweichung von drei unabhängigen MTT-Tests.

	13	122
518A2	> 50	10,9 \pm 1,4
HCT-116	> 50	10,4 \pm 1,6
KB-V1/Vbl	28,8 \pm 3,0	6,7 \pm 0,5
MCF-7/Topo	37,0 \pm 3,0	8,5 \pm 1,4
HF	> 100	> 100

Zusätzlich wurden mit dem Cu(II)-Komplex **122** weitere zellbasierte Tests, wie Zellzyklus-Analysen, *Woundhealing*-Assay, Fluoreszenzfärbung von Aktin-Filamenten und β -Catenin sowie Gelatinezymographie zum Nachweis von Matrix-

Metalloproteasen (MMP)-2 und MMP-9-Expression oder Sekretion an 518A2-Melanomzellen durchgeführt.³⁶

Werden beide Ergebnisse der Zellzyklusanalysen von **13** und **122** miteinander verglichen, so führen beide zu einem G2/M-Arrest (Abb. 32, Tabelle 15).³⁶ Allerdings ist dieser beim Cu(II)-Komplex ausgeprägter. Die Anzahl der apoptotischen Zellen ist nur leicht im Vergleich zu **13** erhöht. Ebenso wie bei **117** ist eine ausgeprägte Apoptose erst nach 30 h zu sehen.

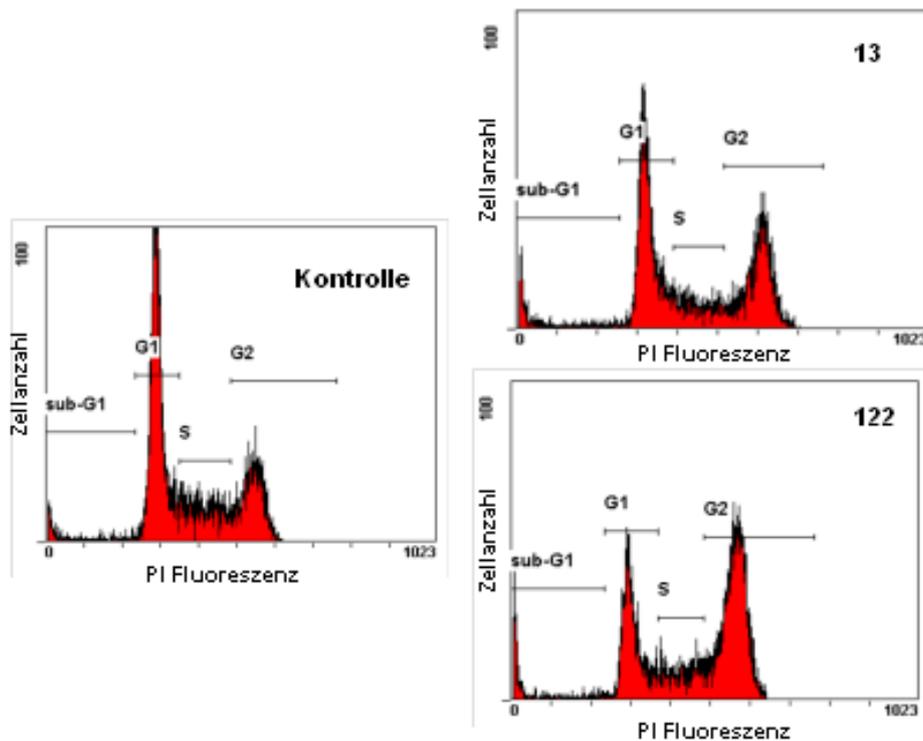


Abb. 32: Darstellung des Effekts von **13** und **122** (je 50 μ M, 24 h) sowie DMSO (Kontrolle) auf den Zellzyklusablauf der 518A2-Zellen mittels Durchflusszytometrie in den Phasen G1, S, G2/M des Zellzyklus sowie der sub-G1 Anteil (apoptotische Zellen). [Reprinted from *Journal of Inorganic Biochemistry*, 127, C. Spoerlein, K. Mahal, H. Schmidt, R. Schobert, *Effects of chrysin, apigenin, genistein and their homoleptic copper(II) complexes on the growth and metastatic potential of cancer cells*, 107 – 115, Copyright (2013), with permission from Elsevier].

Tabelle 15: Prozentualer Anteil (Durchschnitt von drei unabhängigen Zellzyklusanalysen) der 518A2-Zellen in den einzelnen Zellzyklusphasen nach Behandlung mit **13**, **122** (50 μ M, 24 h) und DMSO (Kontrolle).

	Kontrolle	13	122
sub-G1	5,3 \pm 0,1	5,9 \pm 1,9	7,7 \pm 1,1
G1 Phase	59,6 \pm 0,8	41,9 \pm 5,7	34,7 \pm 0,7
S Phase	15,3 \pm 0,4	14,4 \pm 1,2	15,5 \pm 0,4
G2/M Phase	19,8 \pm 0,8	37,8 \pm 2,6	42,0 \pm 0,1

Im *Woundhealing-Assay* konnte gezeigt werden, dass nach 24 h die künstlich eingeführte Wunde durch **122** noch nicht vollständig zugewachsen ist im Vergleich zur Kontrolle (Abb. 33).³⁶ Folglich zeigt der Cu(II)-Komplex **122** neben seinem zytotoxischen auch einen migrationshemmenden Effekt, welcher größer ist als beim Cu(II)-Komplex **117**.

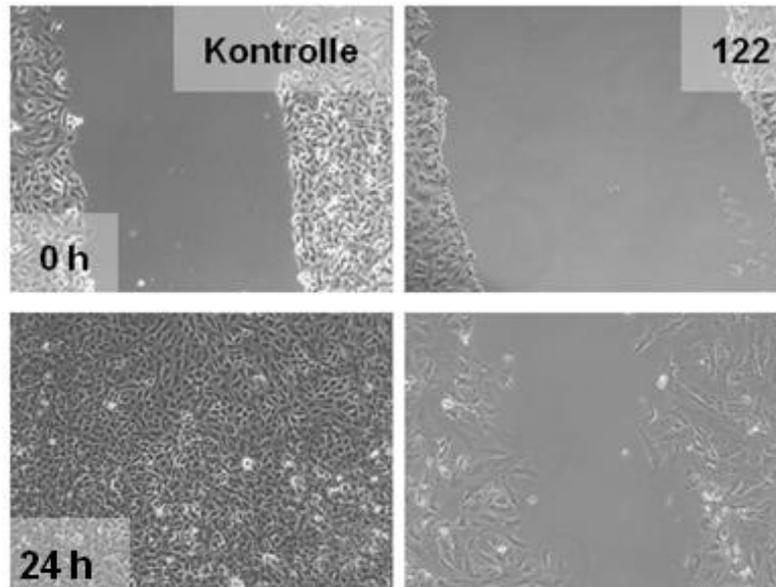


Abb. 33: Zeitlicher Verlauf der Wundheilung in 518A2-Monolayern, behandelt mit DMSO (Kontrolle) oder **122** (50 μ M). Dokumentation mittels Lichtmikroskopie (100fache Vergrößerung). [Reprinted from *Journal of Inorganic Biochemistry*, 127, C. Spoerlein, K. Mahal, H. Schmidt, R. Schobert, *Effects of chrysin, apigenin, genistein and their homoleptic copper(II) complexes on the growth and metastatic potential of cancer cells*, 107 – 115, Copyright (2013), with permission from Elsevier].

Catenine sind intrazelluläre Proteine, die das Aktin-Zytoskelett mit Cadherinen verbinden. Cadherine sind spezifische transmembrane Zell-Zell-Adhäsionsmoleküle, welche für die Integrität und Organisation in epithelialen Monolayern essentiell sind.^{210,211} In 518A2-Zellen liegt ein großer Teil des zellulären β -Catenins nicht membrangebunden in Form von Catenin-Cadherin-Komplexen, sondern im Zytoplasma und im Kern vor. Dies ist ein typisches Phänomen der Melanomzellen, welchen oft enormes metastatisches Potential zugeordnet wird.²¹² Eine Fluoreszenzfärbung der 518A2-Zellen, welche mit **13** oder **122** behandelt wurden, zeigt zum einen eine Reduktion des β -Catenin-Anteils im Zytoplasma und zum anderen eine Erhöhung des Anteils in der Membran (Abb. 34).³⁶

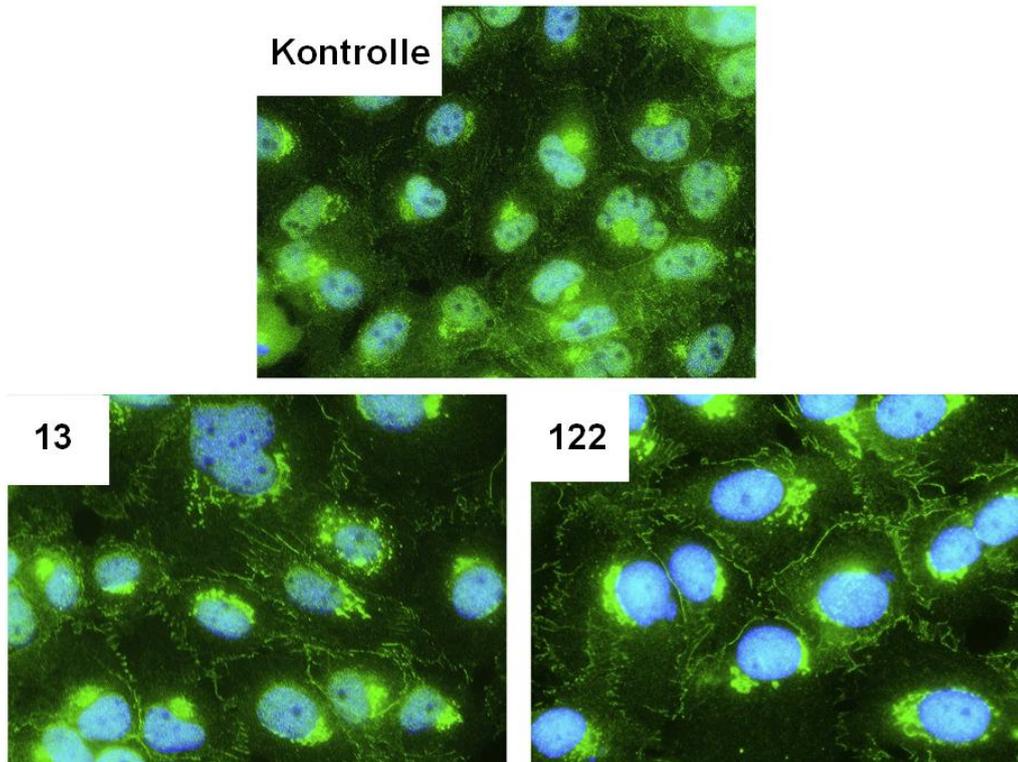


Abb. 34: Wirkung von **13** und **122** auf die zelluläre Verteilung von β -Catenin (grün) in 518A2-Melanomzellen. Zellkern-assoziiertes Catenin (Kontrollzellen) wird durch Substanzzugabe (50 μ M, 24 h) vermehrt unter der Plasmamembran angelagert. **13** und insbesondere Komplex **122** verhindern die Funktion von β -Catenin als pro-metastatischer Transkriptionsfaktor im Zellkern durch Stabilisierung von Cateninen in transmembranen Cadherin-Catenin-Komplexen. Visualisierung mittels Immunfluoreszenzfärbung der zellulären β -Catenine (Kerne blau mit DAPI gegengefärbt; 400 fache Vergrößerung). [Reprinted from *Journal of Inorganic Biochemistry*, 127, C. Spoerlein, K. Mahal, H. Schmidt, R. Schobert, *Effects of chrysin, apigenin, genistein and their homoleptic copper(II) complexes on the growth and metastatic potential of cancer cells*, 107–115, Copyright (2013), with permission from Elsevier].

Durch die Verschiebung des β -Catenin Anteils aus dem Zytoplasma in die Membran durch **13** und **122** wird die metastatische Eigenschaft der 518A2-Melanomzellen reduziert. Dies beruht zum einen darauf, dass die β -Catenin-Translokation in den Zellkern und somit die Funktion von β -Catenin als Transkriptionsfaktor sowie die daraus resultierende Induktion pro-proliferativer und pro-migrativer Signalwege blockiert und gehemmt ist. Zum anderen liegt der beobachteten Catenin-Membranlokalisierung eine vermehrte Bildung von Cadherin-Catenin-Komplexen zugrunde. Diese erhöhen die Stabilisierung der Zell-Einzelschicht und vermindern so das metastatische Verhalten einzelner Zellen, die nun durch eine deutlich höhere Anzahl an Zell-Zell-Kontakten wesentlich fester miteinander verbunden sind. Dies ist auch durch das Anfärben des F-Aktins (filamentöses Aktin, Aktin-Filamente) der 518A2-Zellen mit einem fluoreszierenden Phalloidin-Konjugat zu beobachten. Die Behandlung der Zel-

len mit **13** oder **122** führt zur Bildung von Bündeln parallel laufender Aktinfasern über die gesamte Zelle im Vergleich zu den sonst peripher verlaufenden Aktinnetzwerken in den unbehandelten Kontrollzellen (Abb. 35).³⁶ Es kommt somit zu einer Umorganisation des Aktinfilaments.

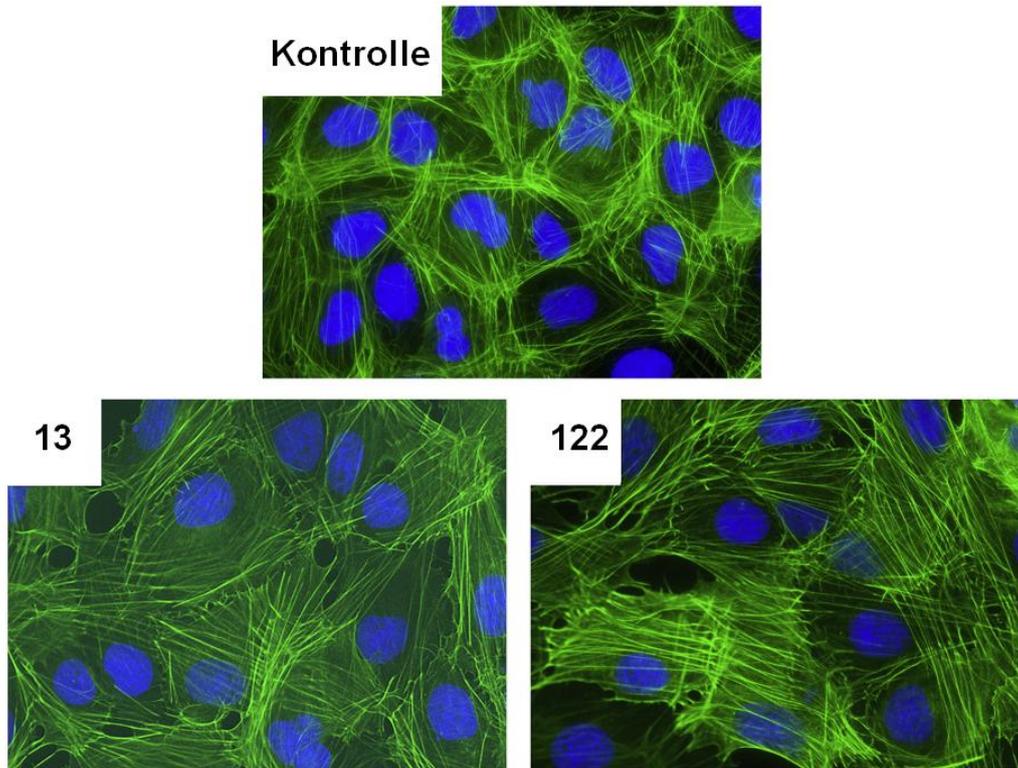


Abb. 35: Einfluss von **13** und **122** auf das Aktin-Zytoskelett der 518A2-Melanomzellen. Durch Behandlung mit **13** und **122** (50 μ M, 24 h) ziehen sich die Aktinfasern (grün) vermehrt über die Zelle, im Vergleich zu den peripher verlaufenden Aktinnetzwerken der Kontrollzellen. Die Funktion von β -Catenin als pro-metastatischer Transkriptionsfaktor wird somit verhindert. Visualisierung mittels einem fluoreszierendem Phalloidin Konjugat (Kerne blau mit DAPI gegengefärbt; 400 fache Vergrößerung). [Reprinted from *Journal of Inorganic Biochemistry*, 127, C. Spoerlein, K. Mahal, H. Schmidt, R. Schobert, *Effects of chrysin, apigenin, genistein and their homoleptic copper(II) complexes on the growth and metastatic potential of cancer cells*, 107 – 115, Copyright (2013), with permission from Elsevier].

Einen weiteren Beweis der antimetastatischen Wirkung von **13** und **122** lieferte die Gelatine-Zymographie, ein Nachweis für Gelatine abbauende Proteasen. Stark metastasierende Krebszellen exprimieren und sekretieren oft hohe Level an Matrixmetalloproteinasen (MMPs), die es ihnen ermöglichen die extrazelluläre Matrix (ECM, *extracellular matrix*) um sie herum umzugestalten oder abzubauen.³⁶ ECM ist der Anteil eines Gewebes im Interzellularraum, dem Raum zwischen den Zellen. Die Isoformen MMP-2 und MMP-9 sind für den Beitrag zur Malignität einer Vielzahl von metastatischen Krebserkrankungen bekannt. Da die Melanomzelllinie 518A2 eine hohe Konzentration der beiden MMPs exprimiert, sollte im Folgenden die Konzentra-

tion im Zellkulturmedium und im Zelllysate ermittelt werden (Abb. 36).³⁶ Dazu wurden Proben aus den Zellkulturmedium-Überständen und Zelllysaten hergestellt und nach Gelatine-Zymographie und Coomassie-Färbung dokumentiert.³⁶ Die Aktivität bzw. Menge beider Gelatinasen korreliert dabei mit der Intensität heller Banden (verdauten Gelatine im Bereich aufkonzentrierter MMP-2 und MMP-9) auf dunklem Grund (vgl. Gelatine-Zymogramm in Abb. 36). Die Analyse des Überstands lässt somit Rückschlüsse auf die Menge sekretierter MMPs zu, während die Zymographie der Zelllysate Rückschlüsse über die Mengen intrazellulärer, dort exprimierter MMPs ermöglicht. **13** und **122** reduzierten die Expression von MMP-2 und MMP-9 in den Zelllysaten, was letztlich auch zu einer verringerten Sekretionsrate im Überstandmedium führte. Eine verringerte Sekretion an MMP-2 und MMP-9 kann sich auf die Umorganisation der ECM in der Umgebung der Tumorzellen auswirken bzw. den gezielten Abbau der ECM im Rahmen von Tumorzellmigration unterbinden. Folglich besitzt der Cu(II)-Komplex **122** nicht nur zytotoxische, sondern auch antimetastatische Eigenschaften.

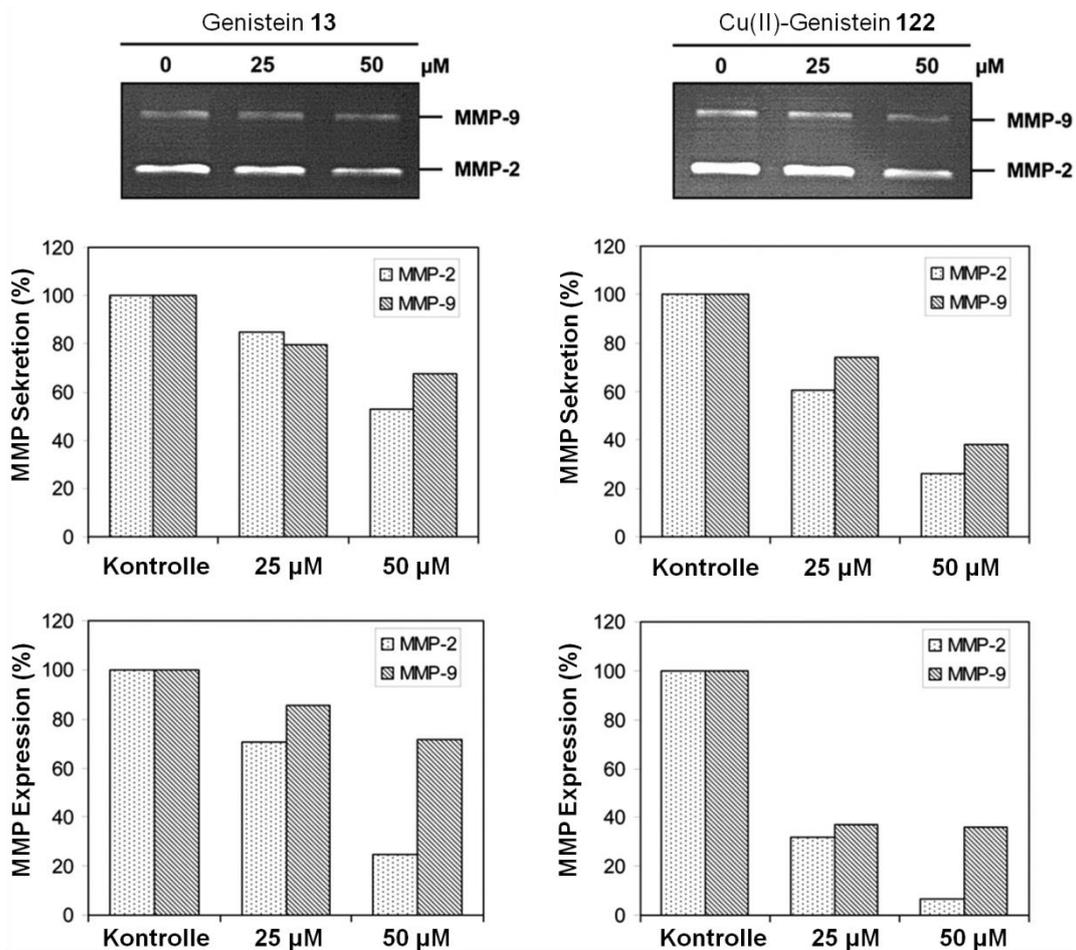


Abb. 36: Expression und Sekretion von MMP-2 und MMP-9 durch 518A2-Melanomzellen, behandelt mit **13** und **122** (25 μM oder 50 μM , 24 h). Analysiert mittels Gelatinezymographie der Zelllysate und konditioniertem Medium. Die Helligkeit der Banden auf dunklem Grund entspricht der Menge der aktiven MMPs und wurde durch Densitometrie quantifiziert (unbehandelte Kontrollen wurden auf 100 % gesetzt). [Reprinted from *Journal of Inorganic Biochemistry*, 127, C. Spoerlein, K. Mahal, H. Schmidt, R. Schobert, *Effects of chrysin, apigenin, genistein and their homoleptic copper(II) complexes on the growth and metastatic potential of cancer cells*, 107–115, Copyright (2013), with permission from Elsevier].

Fe(III)-Genistein

Die IC_{50} -Werte des Fe(III)-Genistein Komplexes **124** (S. 51) wurden bestimmt und dem freien Liganden **13** in Tabelle 16 gegenüber gestellt. In diesem Fall konnte mit der Komplexbildung keine Erhöhung der Aktivität erreicht werden. Sowohl **13** als auch **124** zeigen keine Aktivität an Haut- und Darmkrebszellen.

Tabelle 16: IC_{50} -Werte (μM , 72 h) des Fe(III)-Komplexes **124** und dem Liganden **13** an Haut- (518A2) und Darmkrebszellen (HCT-116). Mittelwert \pm Standardabweichung von drei unabhängigen MTT-Tests.

	13	124
518A2	> 50	> 50
HCT-116	> 50	> 50

Cu(II)-Apigenin

Die IC_{50} -Werte des Cu(II)-Apigenin Komplexes **126** (S. 52) und die des freien Liganden **12** wurden bestimmt (Tabelle 17).³⁶ Sowohl **12** als auch **126** zeigten keine Aktivität gegenüber den nicht-malignen Vorhautfibroblasten (HF). Das Ergebnis einer Kontrollbehandlung an Melanomzellen mit **12** und $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$ entsprach dem des Cu(II)-Komplexes **117** (S. 91). Die besten Ergebnisse konnten an den resistenten Zelllinien erreicht werden, wobei der kleinste IC_{50} -Wert von $8,0 \pm 1,2 \mu\text{M}$ an der Zelllinie KB-V1/Vbl zu beachten ist.

Tabelle 17: IC₅₀-Werte (μM, 72 h) des Cu(II)-Komplexes **126** und dem Liganden **12** an Haut- (518A2), Darm- (HCT-116), Gebärmutterhals- (KB-V1/Vbl) und Brustkrebszellen (MCF-7/Topo) und Vorhautfibroblasten (HF). Mittelwert ± Standardabweichung von drei unabhängigen MTT-Tests.

	12	126
518A2	> 50	13,2 ± 1,1
HCT-116	> 50	15,8 ± 2,5
KB-V1/Vbl	20,6 ± 1,7	8,0 ± 1,2
MCF-7/Topo	31,2 ± 0,9	11,8 ± 0,7
HF	> 100	> 100

Zusätzlich wurden mit dem Cu(II)-Komplex **126** weitere zellbasierte Tests, wie Zellzyklus-Analysen, *Woundhealing-Assay*, Fluoreszenzmarkierung von Aktin-Filamenten und β-Catenin sowie Gelatinezymographie zum Nachweis von MMP-2 und MMP-9-Expression oder Sekretion an 518A2-Melanomzellen durchgeführt.³⁶

Werden die Ergebnisse der Zellzyklusanalysen von **12** und **126** miteinander verglichen, so führen beide zu einem G2/M-Arrest (Abb. 37, Tabelle 18).³⁶ Allerdings ist dieser beim Cu(II)-Komplex ausgeprägter. Die Anzahl der apoptotischen Zellen ist im Vergleich zu **12** nur leicht erhöht. Ebenso wie bei den Cu(II)-Komplexen **117** und **122** ist eine ausgeprägte Apoptose erst nach 30 h zu sehen.³⁶

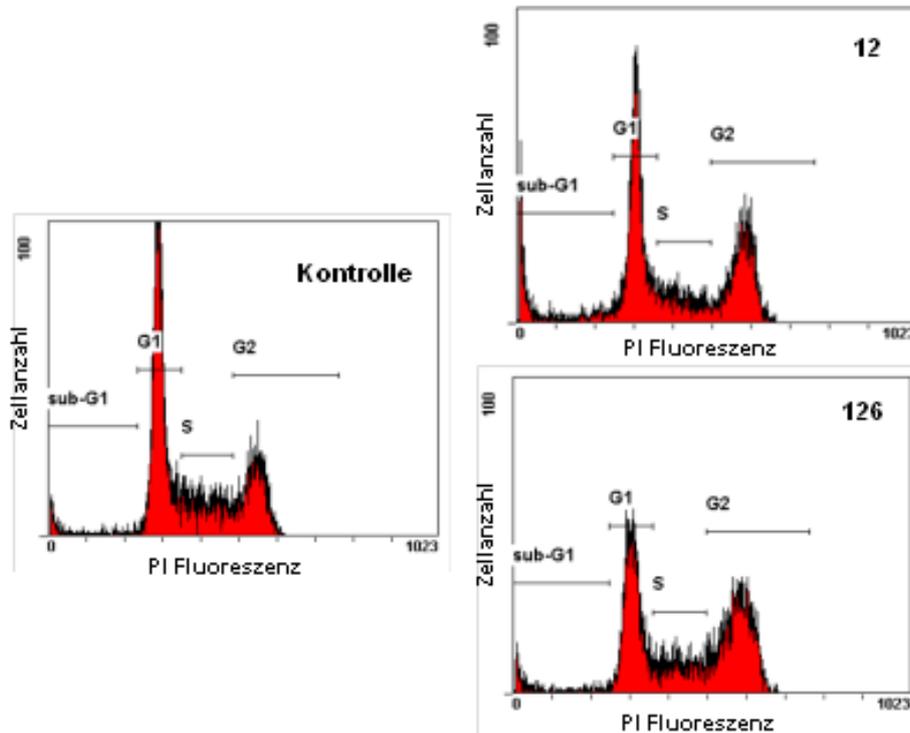


Abb. 37: Darstellung des Effekts von **12** und **126** (je 50 μ M, 24 h) sowie DMSO (Kontrolle) auf den Zellzyklusablauf der 518A2-Zellen mittels Durchflusszytometrie in den Phasen G1, S, G2/M des Zellzyklus sowie der sub-G1-Anteil (apoptotische Zellen) und sub-G1. [Reprinted from *Journal of Inorganic Biochemistry*, 127, C. Spoerlein, K. Mahal, H. Schmidt, R. Schobert, *Effects of chrysin, apigenin, genistein and their homoleptic copper(II) complexes on the growth and metastatic potential of cancer cells*, 107–115, Copyright (2013), with permission from Elsevier].

Tabelle 18: Prozentualer Anteil (Durchschnitt von drei unabhängigen Zellzyklusanalysen) der 518A2-Zellen in den einzelnen Zellzyklusphasen nach Behandlung mit **12**, **126** (50 μ M, 24 h) und DMSO (Kontrolle).

	Kontrolle	12	126
sub-G1	5,3 \pm 0,1	13,9 \pm 3,9	10,6 \pm 0,7
G1 Phase	59,6 \pm 0,8	33,7 \pm 7,4	44,1 \pm 0,1
S Phase	15,3 \pm 0,4	14,0 \pm 3,6	13,0 \pm 0,1
G2/M Phase	19,8 \pm 0,8	38,3 \pm 7,1	32,4 \pm 0,7

Im *Woundhealing*-Assay konnte gezeigt werden, dass nach 24 h die künstlich eingeführte Wunde durch **126** noch nicht vollständig zugewachsen ist im Vergleich zur Kontrolle (Abb. 38).³⁶ Folglich zeigt der Cu(II)-Komplex **126**, ebenso wie die Cu(II)-Komplexe **117** und **122**, neben seinem zytotoxischen auch einen migrationshemmenden Effekt. Der Effekt ist nicht so ausgeprägt wie bei **122**, jedoch größer als bei **117**.

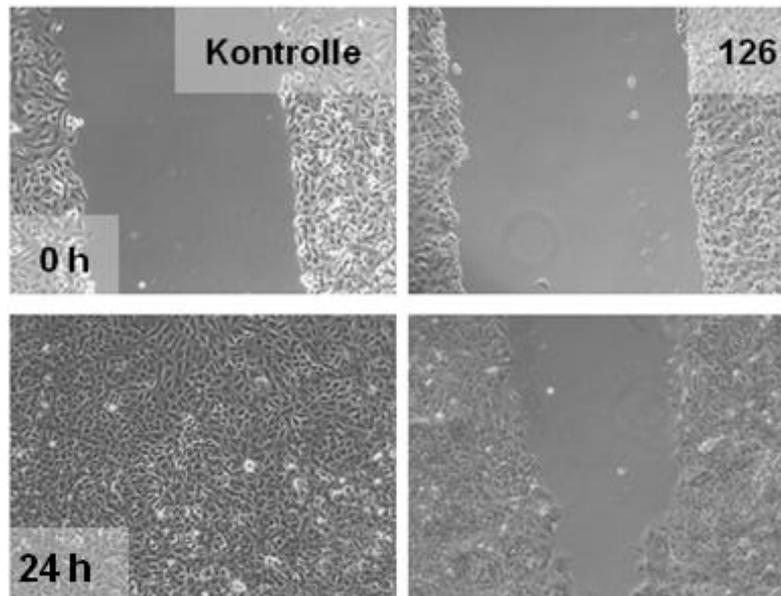


Abb. 38: Zeitlicher Verlauf der Wundheilung in 518A2-Monolayern, behandelt mit DMSO (Kontrolle) oder **122** (50 μ M). Dokumentation mittels Lichtmikroskopie (100fache Vergrößerung). [Reprinted from *Journal of Inorganic Biochemistry*, 127, C. Spoerlein, K. Mahal, H. Schmidt, R. Schobert, *Effects of chrysin, apigenin, genistein and their homoleptic copper(II) complexes on the growth and metastatic potential of cancer cells*, 107 – 115, Copyright (2013), with permission from Elsevier].

Apigenin (**12**) besitzt die Eigenschaft den β -Catenin-Signalweg zu blockieren und vermehrte Akkumulation an der Zellmembran zu induzieren, was letztlich das Ablösen von Zellen der Monoschichten verhindert.²¹³ Eine Fluoreszenzfärbung der 518A2 Zellen, welche mit **12** und **126** behandelt wurden, zeigt zum einen eine Reduktion des β -Catenin Anteils im Zytoplasma und zum anderen eine Erhöhung des Anteils in der Membran, was dem antimetastatischen Verhalten von **13** und **122** entspricht (Abb. 39).³⁶ Allerdings zeigt das fluoreszenzmarkierte β -Catenin nicht wie **13** und **122** die Umrisse der Zellen, sondern ist in unausgerichteten Fasern und Fetzen um den Kern verteilt.

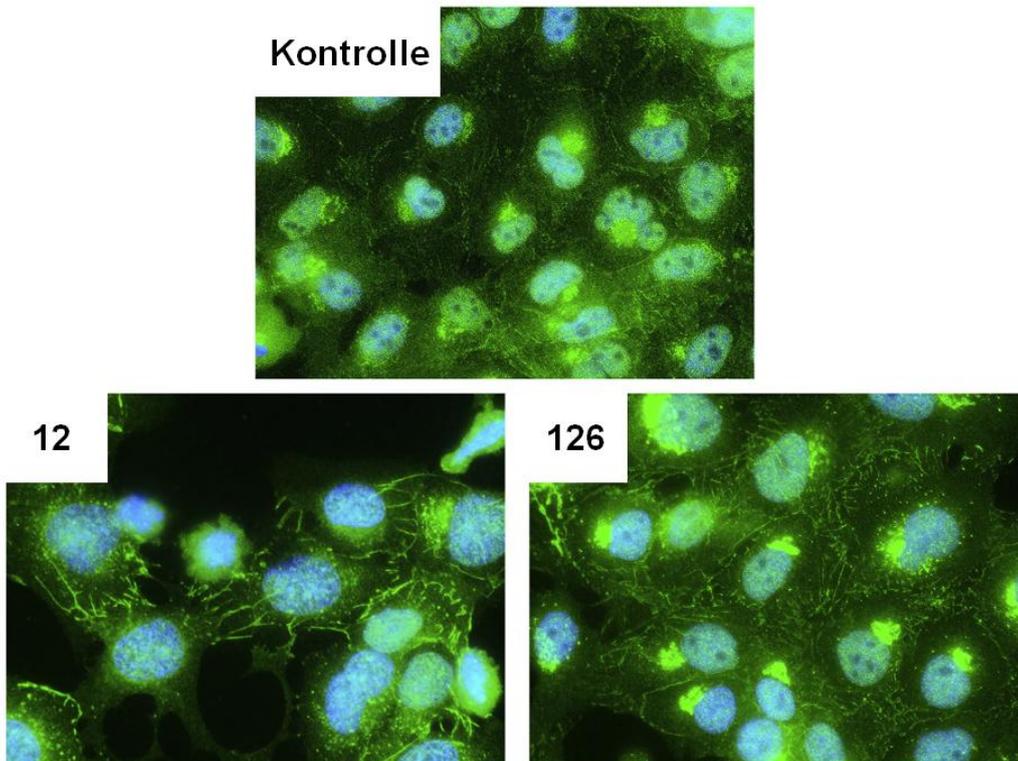


Abb. 39: Wirkung von **12** und **126** auf die zelluläre Verteilung von β -Catenin (grün) in 518A2-Melanomzellen. Zellkern-assoziiertes Catenin (Kontrollzellen) wird durch Substanzzugabe ($50 \mu\text{M}$, 24 h) vermehrt unter der Plasmamembran angelagert. **12** und Komplex **126** verhindern die Funktion von β -Catenin als pro-metastatischer Transkriptionsfaktor im Zellkern durch Stabilisierung von Cateninen in transmembranen Cadherin-Catenin-Komplexen. Visualisierung mittels Immunofluoreszenzfärbung der zellulären β -Catenine (Kerne blau mit DAPI gegengefärbt; 400 fache Vergrößerung). [Reprinted from *Journal of Inorganic Biochemistry*, 127, C. Spoerlein, K. Mahal, H. Schmidt, R. Schobert, *Effects of chrysin, apigenin, genistein and their homoleptic copper(II) complexes on the growth and metastatic potential of cancer cells*, 107–115, Copyright (2013), with permission from Elsevier].

Durch das Anfärben des F-Aktins in 518A2-Zellen mit einem Fluorophor gekoppelten Phalloidin-Konjugat konnte gezeigt werden, dass das Aktin-Zytoskelett weitgehend depolymerisiert und nicht länger in Form von Aktin-Filamenten vorliegt (Abb. 40).³⁶ Anders als bei **13** und **122** führte die Behandlung mit **12** und **126** nicht zur Umstrukturierung des Aktin-Zytoskeletts, sondern letztlich zur Aktinfilament-Destabilisierung. Das Auftreten von ungeordnetem, Membran-assoziiertem Catenin könnte eine Konsequenz der Aktin-Filament-Fehlorganisation nach Behandlung mit **12** und **126** und dem Verlust des hochorganisierten Aktin-Grundgerüsts sein.³⁶

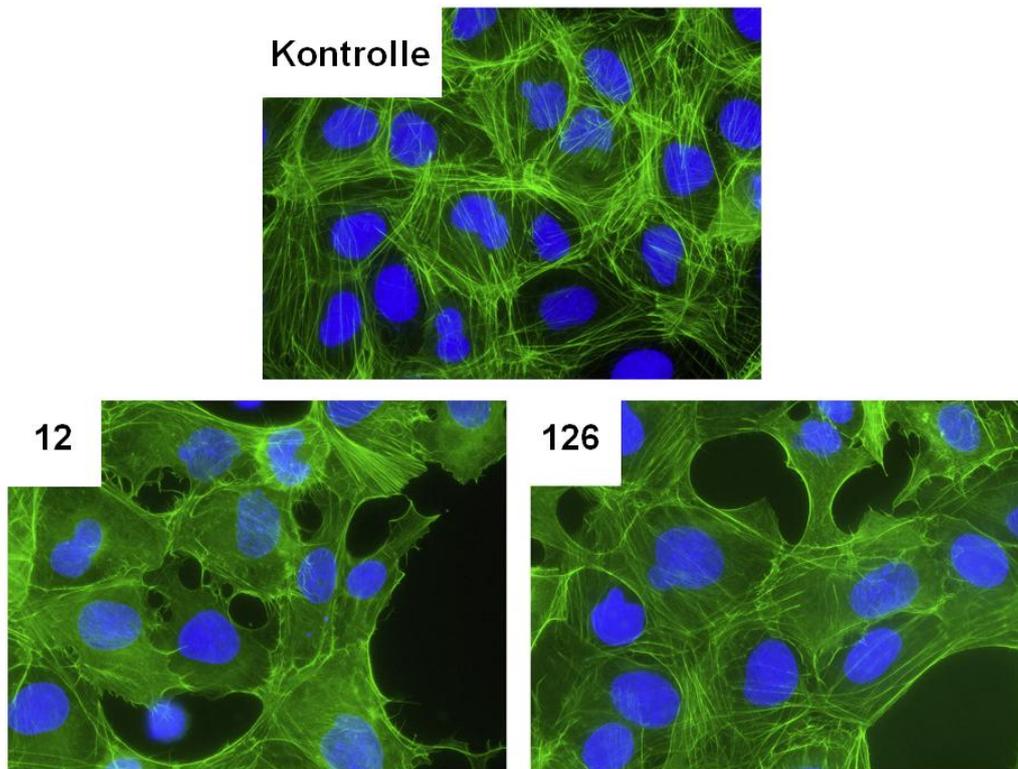


Abb. 40: Einfluss von **12** und **126** auf das Aktin-Zytoskelett der 518A2-Melanomzellen. Durch Behandlung mit **12** und **126** (50 μ M, 24 h) kommt es zur Depolymerisation des Aktin-Zytoskeletts (grün), im Vergleich zu den peripher verlaufenden Aktinnetzwerken der Kontrollzellen. Die Funktion von β -Catenin als pro-metastatischer Transkriptionsfaktor wird somit verhindert. Visualisierung mittels einem fluoreszierendem Phalloidin Konjugat (Kerne blau mit DAPI gegengefärbt; 400 fache Vergrößerung). [Reprinted from *Journal of Inorganic Biochemistry*, 127, C. Spoerlein, K. Mahal, H. Schmidt, R. Schobert, *Effects of chrysin, apigenin, genistein and their homoleptic copper(II) complexes on the growth and metastatic potential of cancer cells*, 107 – 115, Copyright (2013), with permission from Elsevier].

Aufgrund der antimetastatischen Eigenschaft von **12** und **126** wurde, wie bei **13** und **122**, ein Gelatinezymographie-Assay durchgeführt. Hierbei wurde die Konzentration der MMPs im Zellmedium und Lysat ermittelt (Abb. 41).³⁶ Nach Behandlung mit **12** und **126** wiesen die Proben eine geringere Konzentration der MMPs im Medium auf. Im Falle von **12** und seinem Kupferkomplex **126** ist dies jedoch vermutlich auf die Akkumulation von MMPs im Zytoplasma zurückzuführen, die aufgrund der Aktinfilament-Depolymerisation zustande kommt. Aktin-Filament-vermittelter Transport von MMPs spielt für deren Sekretion eine entscheidende Rolle und ist durch die Reduzierung von Aktin-Filamenten unterbunden.³⁶

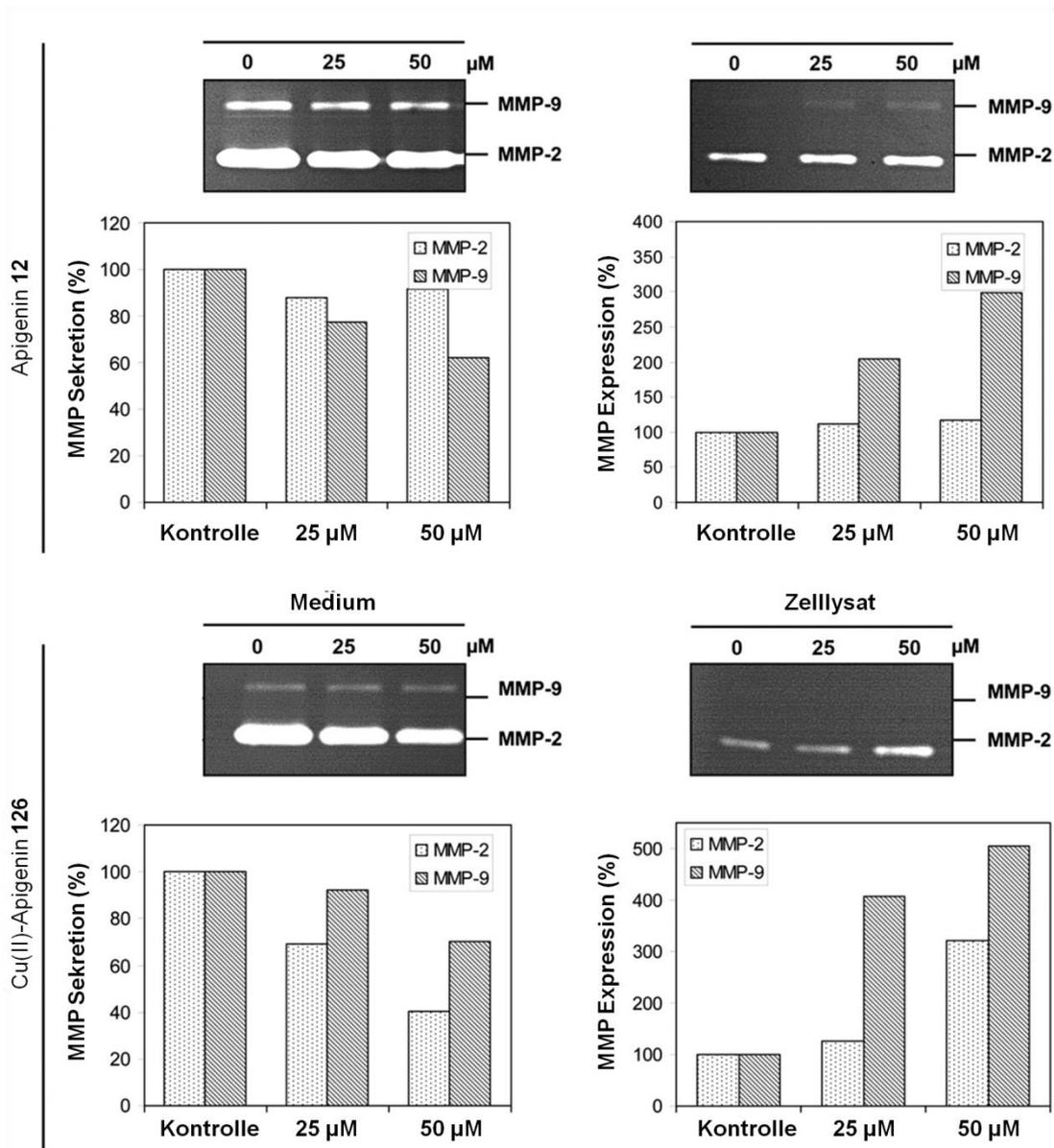


Abb. 41: Expression und Sekretion von MMP-2 und MMP-9 durch 518A2-Melanomzellen, behandelt mit **12** und **126** (25 μM oder 50 μM , 24 h). Analysiert mittels Gelatinezymographie der Zelllysate und konditioniertem Medium. Die Helligkeit der Banden auf dunklem Grund entspricht der Menge der aktiven MMPs und wurde durch Densitometrie quantifiziert (unbehandelte Kontrollen wurden auf 100 % gesetzt). [Reprinted from *Journal of Inorganic Biochemistry*, 127, C. Spoerlein, K. Mahal, H. Schmidt, R. Schobert, *Effects of chrysin, apigenin, genistein and their homoleptic copper(II) complexes on the growth and metastatic potential of cancer cells*, 107–115, Copyright (2013), with permission from Elsevier].

5 Zusammenfassung

Zu den wesentlichen Hindernissen in der modernen Krebstherapie zählen zum einen die Resistenz der Tumorzellen gegenüber der Apoptose sowie die Multiresistenz gegen Zytostatika und zum anderen die generelle Toxizität vieler Medikamente gegenüber gesundem Gewebe.¹⁸ Mit Hilfe von antitumoralen Naturstoffliganden, speziell Flavonoiden und Naphthochinonen, und geeigneten, bioaktiven Metallfragmenten sollten Koordinationsverbindungen hergestellt werden, um dieser Problematik entgegen zu wirken.^{131,142} In dieser Arbeit wurden durch das Zusammenspiel der beiden Wirkeinheiten aktivere und selektivere Zytostatika dargestellt, welche anschließend biologischen Tests unterzogen wurden. Als bidentate Flavonoidliganden wurden Wogonin (**17**), Chrysin (**23**), Apigenin (**12**), Genistein (**13**) und Xanthohumol (**24**) und als Naphthochinonliganden Juglon (**38**), Plumbagin (**37**) und dessen Derivate verwendet. In Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Rambold wurde Parietin (**107**) aus Flechten isoliert und diente als weiterer Ligand in der Komplexierung von verschiedenen Metallen, u.a. von Kupfer, Eisen, Platin, Ruthenium, Aluminium und Gallium.

Während die Komplexierung von Xanthohumol (**24**) und Parietin (**107**) zu nicht löslichen Feststoffen oder Zersetzungsprodukten führte, konnten mit den anderen Flavonoiden und Naphthochinonen z.T. sehr gute Ergebnisse erzielt werden. Die Darstellung der bekannten Cu(II)-Komplexe **117**, **122** und **126** aus den Liganden **23**, **13** und **12** erfolgte teils mit leichten Abweichungen nach Zeng *et al.* (Abb. 42).³⁶ Hierbei war deutlich ersichtlich, dass sowohl die Liganden, als auch die Cu(II)-Komplexe keine Aktivität gegenüber nicht malignen Fibroblasten zeigten, während die Aktivität gegenüber resistenten Zelllinien (KB-V1/Vbl, MCF-7/Topo) am größten war. Hervorzuheben sind die IC₅₀-Werte des Cu(II)-Chrysin Komplex **117** und des Cu(II)-Genistein Komplex **122**, welche einen einstelligen µM-Bereich (4,6 – 8,5) an beiden resistenten Krebszelllinien KB-V1/Vbl und MCF-7/Topo aufwiesen.³⁶

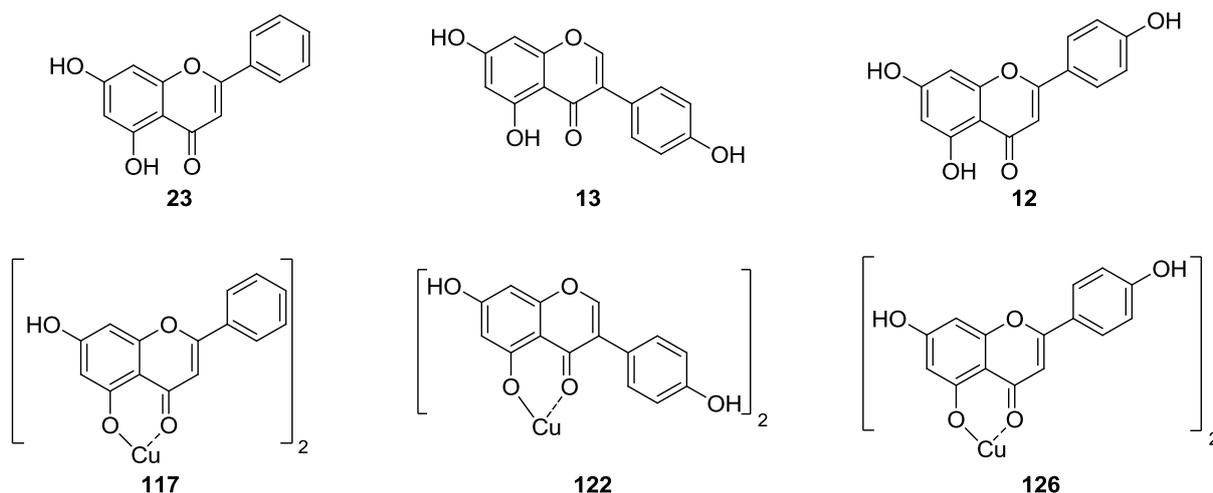


Abb. 42: Strukturen der Liganden **23**, **13** und **12** und deren Cu(II)-Komplexe **117**, **122** und **126**.

Die Zellzyklusanalysen der drei Komplexe **117**, **122** und **126** zeigten jeweils einen ausgeprägten G2/M-Arrest im Vergleich zu den entsprechenden Liganden **23**, **13** und **12**.³⁶ Mit Hilfe des *Woundhealing*-Assay konnte die migrationshemmende Eigenschaft der Cu(II)-Komplexe dargelegt werden, wobei **122** den größten Effekt zeigte.³⁶ Anhand der Färbung von Aktin-Zytoskelett und β -Catenin behandelter 518A2-Zellen, sowie der Gelatinezymographie, konnte die antimetastatische Wirkung der Substanzen **13**, **122**, **12** und **126** gezeigt werden. Diese beruht demnach entweder auf der Umstrukturierung des Aktin-Zytoskeletts, der vermehrten Bildung von Cadherin-Catenin-Zell-Zell-Adhäsionspunkten oder auf der Modulation von MMP-Expression bzw. MMP-Sekretion.³⁶

Die drei Liganden **23**, **13** und **12** wurden mit weiteren Metallsalzen versetzt, um den Einfluss der unterschiedlichen Liganden und Metallzentren untereinander zu vergleichen. Aus den darstellbaren Metallkomplexen **118**, **119** und **124** zeigten nur der Al(III)- **118** und Fe(III)-Chrysin Komplex **119** eine nennenswerte Aktivität an der HCT-116-Zelllinie mit IC₅₀-Werten im Bereich von 8,7 – 12,1 μ M (Abb. 43).

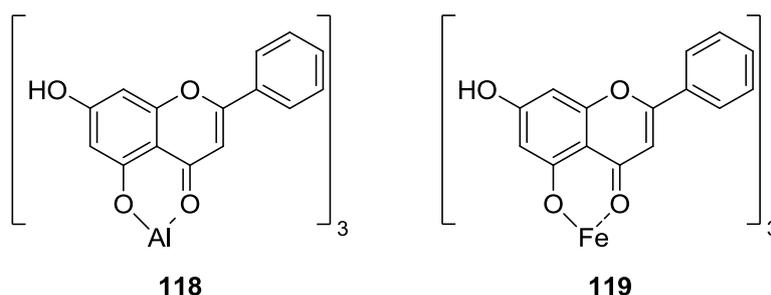
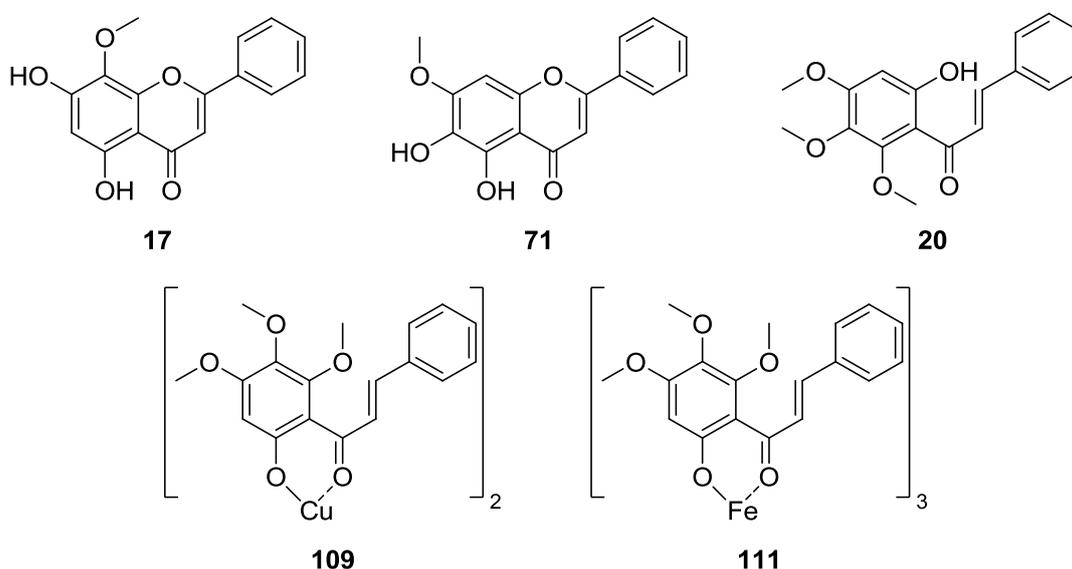


Abb. 43: Strukturen der Metallkomplexe **118** und **119**.

Als weiterer Flavonoidligand sollte Wogonin (**17**) dienen. Während der Darstellung von **17** konnte die von Huang *et al.* publizierte Synthese widerlegt werden.²⁷ Es konnte nur Negletein (**71**) erhalten werden, dessen Komplexierung mit $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$ keine erhebliche Wirksteigerung an Krebszelllinien zeigte (Abb. 44). Aus der Vorstufe von **17**, dem Chalkon **20**, konnten Metallkomplexe mit beachtlichen IC_{50} -Werten dargestellt werden. Obwohl **20** bereits selbst eine gute Aktivität aufweist, konnten mit dem Cu(II)-Komplex **109** oder dem Fe(III)-Komplex **111** IC_{50} -Werte an der 518A2- und HCT-116-Zelllinie im einstelligen μM -Bereich (3,8 – 7,5) erreicht werden (Abb. 44).

**Abb. 44:** Strukturen der Flavonoide **17**, **71** und **20** und den Metallkomplexen **109** und **111**.

Desweiteren wurden neben den Flavonoiden Naphthochinone zur Darstellung von Metallkomplexen verwendet. Ru(II)-Plumbagin-Komplexe wurden ausgehend von den beiden Plumbaginhydrazon Verbindungen **135** und **136** dargestellt.⁷¹ An der resistenten Zelllinie KB-V1/Vbl erreichten die Ru(II)-Komplexe **137** – **139** IC_{50} -Werte $< 4 \mu\text{M}$, **137** sogar unter $1 \mu\text{M}$ (Abb. 45).⁷¹ Im Vergleich zu Plumbagin (**37**) selbst, zeigten die Komplexe **137** – **139** keine Auswirkung auf gesunde Zellen und gleichzeitig gesteigerte Wirkung gegenüber malignen Zellen, was sie zu neuen möglichen Anwärtern für Zytostatika werden lässt.

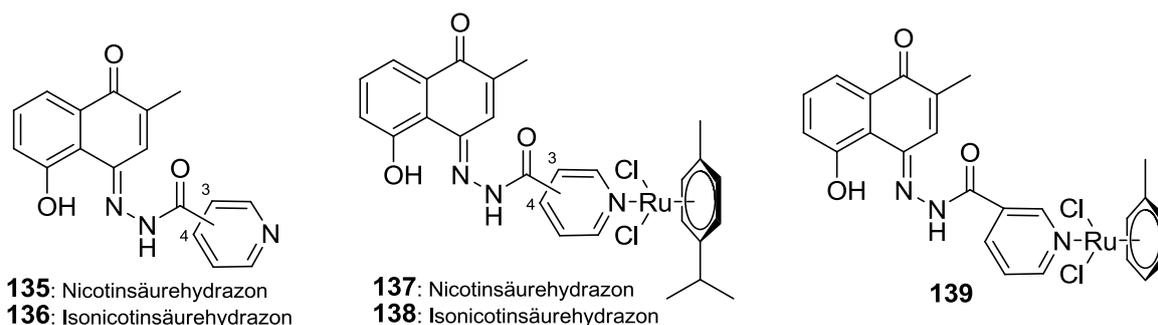


Abb. 45: Strukturen von **135**, **136** und **137 – 139**.

Ein weiteres Plumbaginhydrazon, der Ferrocen-Komplex **142**, zeigte ebenfalls keine schädliche Wirkung an gesundem Gewebe im Vergleich zu **37** und konnte einen IC_{50} -Wert von $1,1 \mu\text{M}$ an den KB-V1/Vbl Zellen erreichen (Abb. 46).⁷¹ Zusätzlich konnte ein IC_{50} -Wert von $0,5 \mu\text{M}$ an den Hautkrebszellen dargelegt werden, sodass **142** eine größere Wirkung an verschiedenen Zelllinien aufweist, im Vergleich zu den Komplexen **137 – 139**. Durch die Zellzyklus-Analysen konnte gezeigt werden, dass in einer dosis- und zeitabhängigen Weise die Verbindungen **137** und **142** zu einer Erhöhung der Menge apoptotischer Krebszellen führen, während **37** in den Zelllinien HCT-116 und KB-V1/Vbl einen G2/M-Arrest induziert.⁷¹

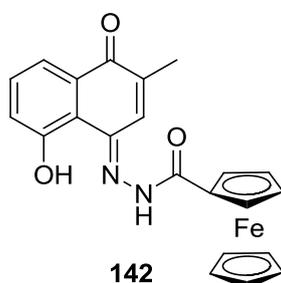


Abb. 46: Struktur des Ferrocen-Komplexes **142**.

Eine wichtige Komponente des Wirkmechanismus von Plumbagin (**37**) ist die Modifikation der DNA, welche u.a. durch oxidative Schädigung durch erzeugte ROS oder durch Interkalation hervorgerufen wird. Bereits bei einer Konzentration von $10 \mu\text{M}$ ist die ROS-Produktion von **142** größer im Vergleich zu **37**.⁷¹ Zudem verursachen die Derivate **137** und **142** im EMSA größere *Shifts* bei niedrigeren Konzentrationen als **37**, was erhebliche Konformations-Veränderungen der behandelten linearen DNA aufzeigt.⁷¹ Mit Hilfe des fluoreszierenden P-gp-Substrats Calcein-AM konnte eine Hemmung des P-gp Transporters zu 50 % bzw. 80 % durch **137** und **142** erreicht

werden, während **37** selbst keinen Einfluss auf diesen Efflux-Transporter hat. Dies steht im Einklang mit der Resistenz der KB-V1/Vbl-Zelllinie gegen Plumbagin (**37**).

In Anlehnung an **142** wurde der Ferrocen-Komplex **149** basierend auf Juglon (**38**) dargestellt, welcher jedoch keine Aktivität gegenüber Krebszelllinien zeigte (Abb. 47).⁷¹ Als weiterer Ligand sollte das Plumbaginderivat **106** dienen, welches mit $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$ versetzt wurde. Der Cu(II)-Komplex **150** erreichte an den Zelllinien HCT-116 und KB-V1/Vbl IC_{50} -Werte im einstelligen Bereich, sogar $< 1 \mu\text{M}$ an der 518A2-Zelllinie, während an den gesunden Gewebszellen keine Aktivität zu verzeichnen war (Abb. 47).

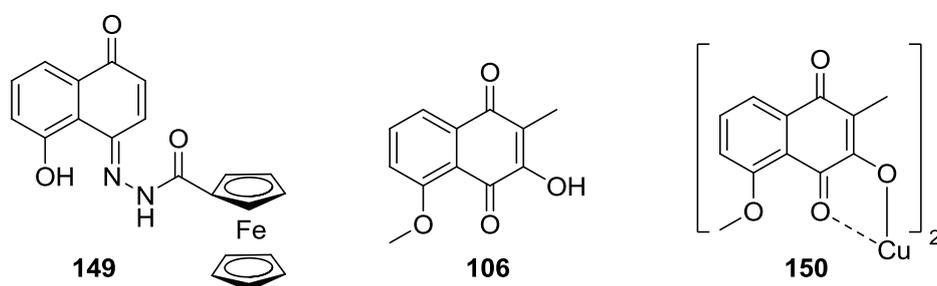


Abb. 47: Strukturen der Verbindungen **149**, **106** und **150**.

Neben den Metallkomplexen wurde **37** mit verschiedenen Fettsäuren umgesetzt und auf ihre Antitumor-Aktivität getestet (Abb. 48).¹⁴⁶ Hierbei konnte mit den ungesättigten Derivaten **102a** und **102b** eine nennenswerte Aktivität an der resistenten KB-V1/Vbl-Zelllinie verzeichnet werden. Hervorzuheben ist **102a** mit einem IC_{50} -Wert von $5 \mu\text{M}$.

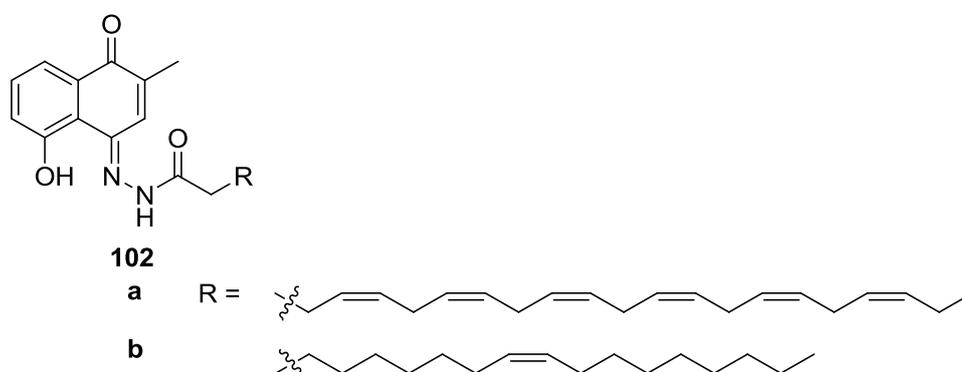
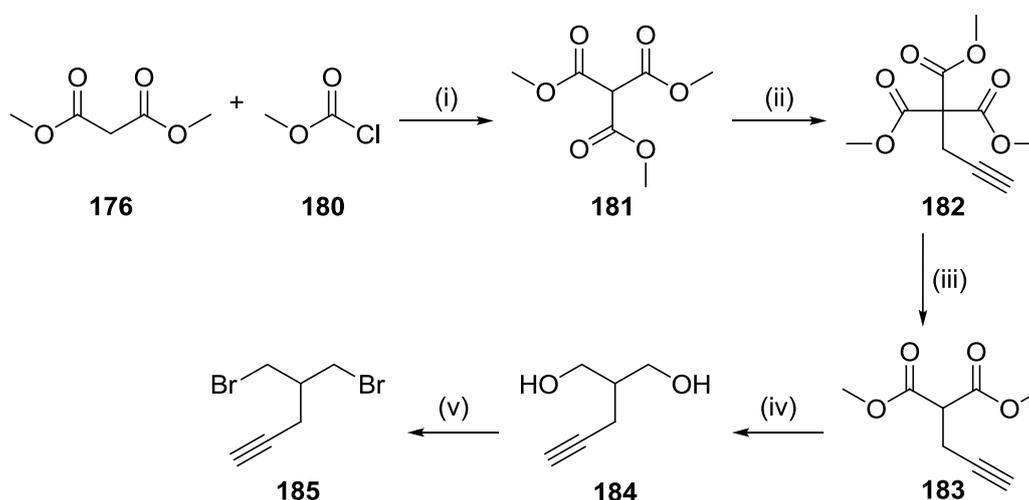


Abb. 48: Strukturen der Fettsäurederivate **102a** und **102b**.

Zusätzliche Metallkomplexe wurden in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Clemens mittels UV/Vis-Spektroskopie untersucht, um mehr Aufschluss

bzgl. der Mobilisierung von Eisen(III) durch die Cumarine Scopoletin (**154**), Esculetin (**155**) und Fraxetin (**156**) zu gewinnen. Anhand der UV/Vis-Spektren und der Massenspektrometrie konnte gezeigt werden, dass das Mobilisieren von Eisen in der Schotenkresse *Arabidopsis thaliana* nicht entweder nach Strategie I (saure Reduktion von Eisenverbindungen: $\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$) oder II (Chelatisieren von Eisen: Siderophore), sondern nach beiden gleichzeitig verläuft.¹⁸⁴ Folglich bildet das von der Pflanze im alkalischen Boden freigesetzte **154** stabile Fe(II)-Komplexe aus Fe_2O_3 , um eine Re-Oxidation des Eisens zu vermeiden. Durch diese Komplexe ist das Eisen jederzeit verfügbar und kann in der Pflanze bis zu seinem Gebrauch gespeichert werden.¹⁸⁴

Ein weiterer Teil dieser Arbeit beschäftigte sich mit der intrazellulären Verteilung von Carboplatin (**4**), welche mittels Click-Reaktion vonstattengehen sollte. Die Darstellung des alkinmarkierten Carboplatinderivats **158** erfolgte bis zur Stufe des Dibromids **185**. Hierzu wurde ausgehend von Dimethylmalonat (**176**) und Methylchloroformiat (**180**) der Triester **181** dargestellt, welcher mit Propargylbromid zu Verbindung **182** umgesetzt wurde (Schema 58). Nach anschließender Retro-Claisen-Reaktion zu **183** und Reduzierung zum Diol **184** konnte mittels Mukaiyama Redox-Reaktion das Dibromid **185** gebildet werden.



Schema 58: Darstellung von **185**:^{199–202} Reagenzien und Bedingungen: (i) Na, Toluol, 5 h, Rf, 56 %; (ii) NaH, Propargylbromid, Toluol, DMF, 20 h, 80 °C, 73 %; (iii) NaOMe, THF, 2 h, RT, 90 %; (iv) LiAlH_4 , Et_2O , 2 h, RT, 73 %; (v) 4,4 Äq. Br_2 , 4,4 Äq. PPh_3 , THF, 4 h, RT.

6 Summary

One of the main handicaps in modern cancer therapy includes on the one hand the resistance of tumor cells to apoptosis and on the other hand the toxicity of many drugs against healthy tissue. To counteract these problems coordination complexes should be made by using natural products as ligands, in particular flavonoids and naphthoquinones, and suitable bioactive metal fragments. One of the aims of this work was to synthesise more active and selective cytotoxic agents by the interaction of the two active units, which were subjected to biological tests afterwards. Wogonin (**17**), chrysin (**23**), apigenin (**12**), genistein (**13**) and xanthohumol (**24**) and as naphthoquinone ligands juglone (**38**), plumbagin (**37**) and its derivatives were used as flavonoid ligands with single coordination site. In collaboration with the research group of Prof. Dr. Rambold Parietin (**107**) was isolated from lichens and served as a further ligand in the complexation of various metals including copper, iron, platinum, ruthenium, aluminum and gallium.

While the complexation of xanthohumol (**24**) and parietin (**107**) resulted in insoluble solids or decomposition products the other flavonoids and naphthoquinones could partly achieve very good results. The synthesis of the known copper complexes **117**, **122** and **126** was carried out partly with slight variations according to Zeng *et al.* from the ligands **23**, **13** and **12** (Figure 1).³⁶ Both ligands and copper complexes showed no activity against malignant fibroblast, while the activity on the resistant cell lines (KB-V1/Vbl, MCF-7/Topo) was highest. The IC_{50} values of the copper(II)-chrysin complex **117** and copper(II)-genistein complex **122**, which had a single-digit μM range (4.6 – 8.5) on both resistant cancer cell lines KB-V1/Vbl and MCF-7/Topo have to be pointed out.³⁶

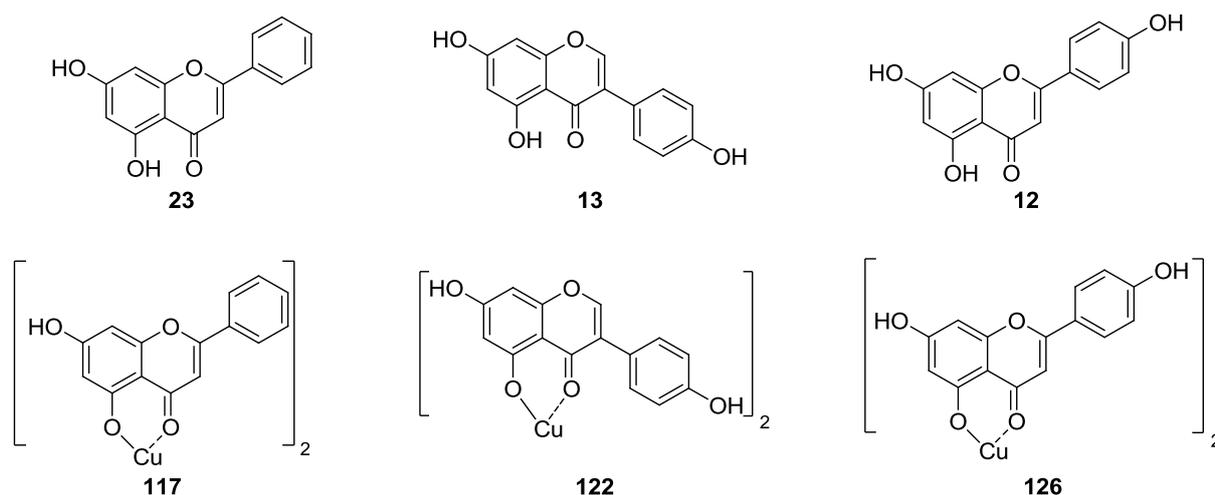


Figure 1: Structure of the ligands **23**, **13** and **12** and their copper complexes **117**, **122** and **126**.

Each of the cell cycle analysis of the three complexes **117**, **122** and **126** exhibited a distinct G2/M arrest in comparison to the corresponding ligands **23**, **13** and **12**.³⁶ By woundhealing assays the migration-inhibiting property of the copper complexes could be determined and **122** showed the greatest effect.³⁶ Additionally, the antimetastatic effect of **13**, **122**, **12** and **126** was shown by staining the actin cytoskeleton, immunofluorescence staining of cellular β -catenins and a gelatin zymography assay.

In order to compare the influence of various ligands and metal centers with each other the three ligands **23**, **13** and **12** were treated with further metal salts. From the metal complexes **118**, **119** and **124** only aluminum(III)- **118** and iron(III)-chrysin complex **119** showed a significant activity on the HCT-116 cell line with IC_{50} values in the range of 8.7 – 12.1 μ M (Figure 2).

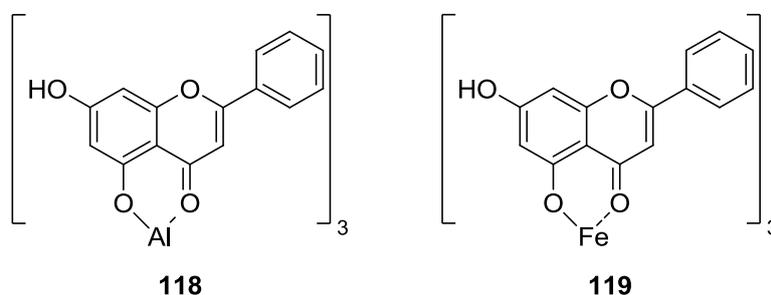


Figure 2: Structure of the metal complexes **118** and **119**.

It was planned to apply wogonin (**17**) as another flavonoid ligand. During the production of **17** the publicized synthesis by Huang *et al.* could be refuted.²⁷ Only negletein (**71**) could be obtained. The complexation with $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$ showed no significant increase in activity in cancer cell lines (Figure 3). Metal complexes of the precursor of **17**, chalcone **20**, could be obtained with significant IC_{50} values. Although **20** itself has already a good activity, the copper(II) complex **109** or the iron(III) complex **111** could achieve IC_{50} values on the 518A2 and HCT-116 cell line in the single-digit range of 3.8 – 7.5 μM (Figure 3).

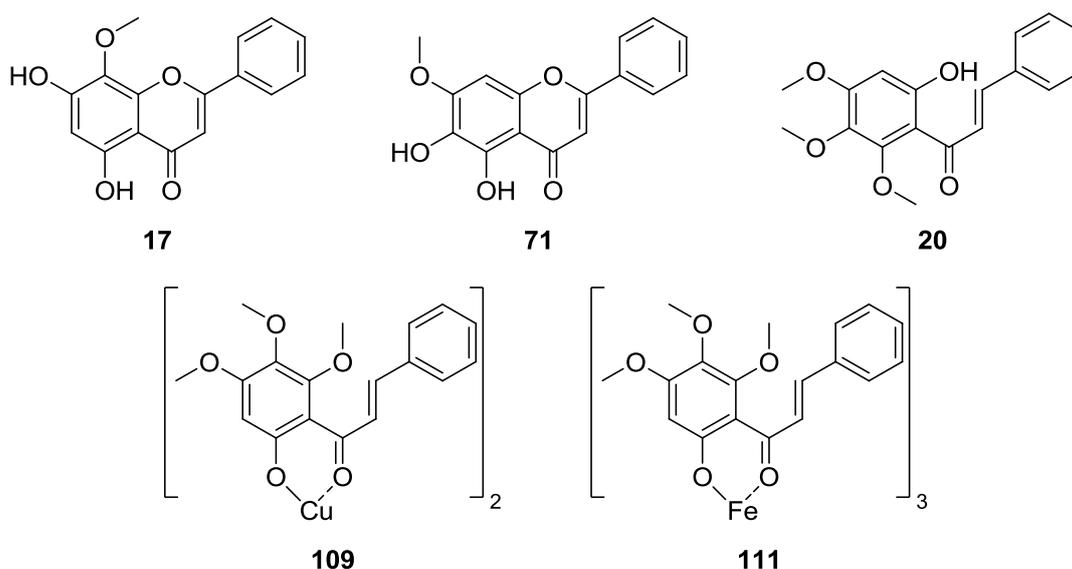


Figure 3: Structures of the flavonoids **17**, **71** and **20** and their metal complexes **109** and **111**.

In addition to the flavonoids naphthoquinones were used for the preparation of metal complexes. Ruthenium(II) plumbagin complexes were synthesized starting from the plumbagin hydrazone compounds **135** and **136**.⁷¹ The ruthenium(II) complexes **137** – **139** reached IC_{50} values < 4 μM , **137** below 1 μM in the resistant cancer cell line KB-V1/Vbl (Figure 4). Compared to plumbagin (**37**) the complexes **137** – **139** showed no effect on healthy cells and were still able to increase the activity against malignant cells, which makes them a potential new candidate for cancer chemotherapy.

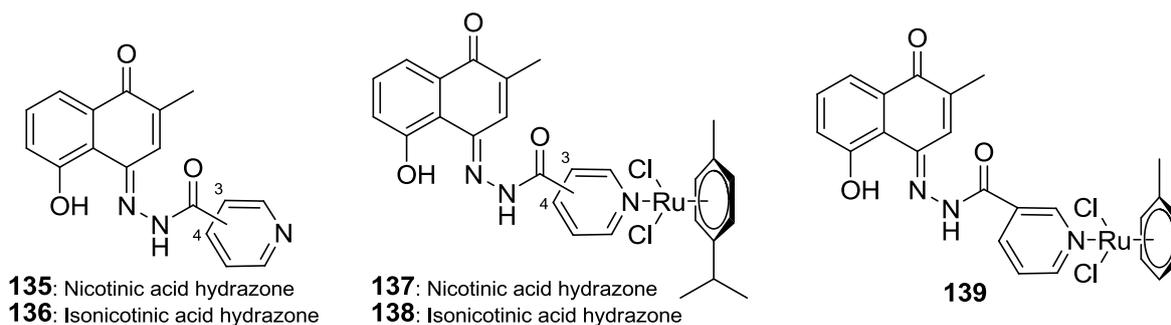


Figure 4: Structures of **135**, **136** and **137 – 139**.

Another plumbagin hydrazone, ferrocene complex **142**, showed no harmful effects on normal tissues compared to **37** either and reached an IC_{50} value of 1.1 μM range in the KB-V1/Vbl cancer cells (Figure 5).⁷¹ In addition, an IC_{50} value of 0.5 μM in the skin cancer cells was observed so **142** showed a greater effect on various cell lines, compared to the complexes **137 – 139**. Through the cell cycle analysis it could be shown that the compounds **137** and **142** increase the amount of apoptotic cancer cells in a dose- and time-dependent manner, while **37** induced G2/M arrest on the cell lines HCT-116 and KB-V1/Vbl.⁷¹

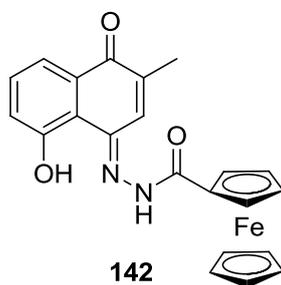


Figure 5: Structure of the ferrocene complex **142**.

An important component of the mechanism of action of **37** is the modification of DNA, which is caused amongst others by oxidative damage produced by ROS or by intercalation. The ROS production of **142** is higher compared to **37** starting already at a concentration of 10 μM .⁷¹ The derivatives **137** and **142** also caused greater shifts at lower concentrations in EMSA as compared to **37** presenting more extensive morphological changes of the treated linear DNA.⁷¹ **137** and **142** could achieve an inhibition of the intracellular substrate for P-gp calcein-AM protein to 50% and 80% in comparison to **37**, which has no influence on this transporter. This is in line with the resistance of KB-V1/Vbl cell line against **37**.

Based on **142** ferrocene complex **149** of juglone (**38**) was synthesized (Figure 6).⁷¹ **149** has no activity against cancer cell lines. The plumbagin derivative **106** should serve as a further ligand, to which $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$ was added. The copper(II) complex **150** reached IC_{50} values on the cell lines HCT-116 and KB-V1/Vbl in the single-digit range and $< 1 \mu\text{M}$ on the 518A2 cell line, whereas the healthy tissue cells showed no activity (Figure 6).

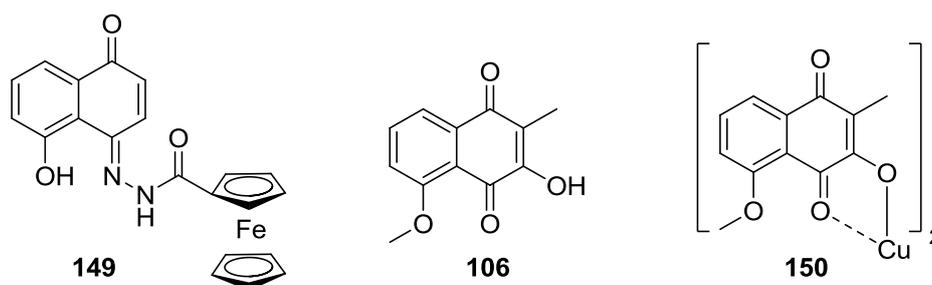


Figure 6: Structure of **149**, **106** and **150**.

In addition to the metal complexes various fatty acids were reacted with **37** and were tested for their antitumor activity (Figure 7).¹⁴⁶ In this case the unsaturated derivatives **102a** and **102b** showed a considerable activity on the resistant KB-V1/Vbl cell line. Especially **102a** has to be pointed out with an IC_{50} value of $5 \mu\text{M}$.

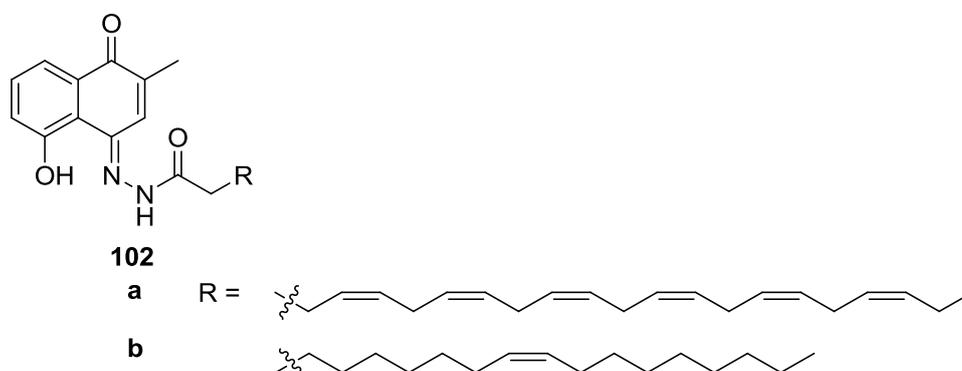
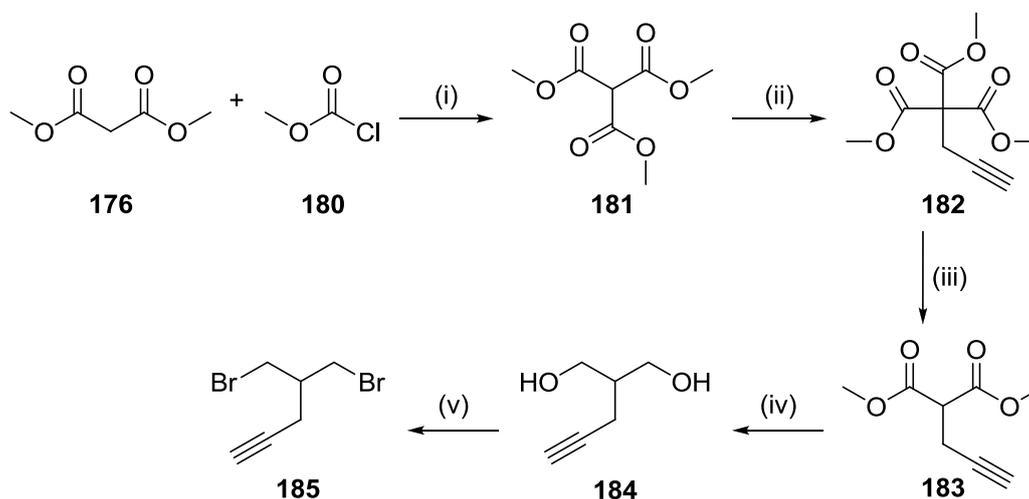


Figure 7: Structures of the fatty acid derivatives **102a** and **102b**.

Other metal complexes were investigated in collaboration with the research group of Prof. Dr. Clemens by UV/vis spectroscopy in order to get more information about the mobilization of iron by the main representatives of coumarins scopoletin (**154**), esculetin (**155**) and fraxetin (**156**). Using UV/vis spectra and mass spectrometry it was shown that the mobilization of iron in the roots of *Arabidopsis thaliana* does not run either according to strategy I (acidic reduction of iron compounds: $\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$)

or II (chelating of iron: siderophore). It runs by using both strategies at the same time.¹⁸⁴ Therefore **154**, which is released in alkaline soils by the plant, builds stable iron(II) complexes of Fe_2O_3 in order to avoid re-oxidation of the iron. By these complexes the iron is readily available and can be stored in the plant up to its use.¹⁸⁴

An additional part of the thesis was the intracellular distribution of carboplatin (**4**), which should be proceeded by click reaction. The representation of alkyne labeled carboplatin derivative **158** was carried out to dibromide **185**. Starting from dimethyl malonate (**176**) and methyl chloroformate (**180**) the triester **181** could be obtained, which was converted to compound **182** with propargyl bromide (Scheme 1). After subsequent decarboxylation to **183** and reduction to diol **184**, dibromide **185** could be built by Appel reaction.



Scheme 1: Representation of **185**.^{199–202} Reagent and conditions: (i) Na, toluene, 5 h, Rf, 56 %; (ii) NaH, propargyl bromide, toluene, DMF, 20 h, 80 °C, 73 %; (iii) NaOMe, THF, 2 h, RT, 90 %; (iv) LiAlH_4 , Et_2O , 2 h, RT, 73 %; (v) 4,4- Åq . Br_2 , 4,4- Åq . PPh_3 , THF, 4 h, RT.

7 Experimenteller Teil

7.1 Materialien und Methoden

Lösungsmittel:

Alle Lösungsmittel wurden in der Reinheitsstufe p.a. eingesetzt oder nach den gängigen Verfahren, wie von Hünig *et al.* beschrieben, destilliert.²¹⁴

Chemikalien:

Alle verwendeten kommerziell erhältlichen Chemikalien wurden, wenn nicht anders vermerkt, von den Firmen *ABCR, Acros Organics, Alfa Aesar, allcura, Aug. Hedinger, Carbolution Chemicals, Carl Roth, Grüssing, Janssen Chimica, Fischer Scientific, Fluka, KD-Pharma Bexbach, Merck, Sigma Aldrich, Strem Chemicals* und *TCI* bezogen.

Dünnschichtchromatographie:

Zur Kontrolle der Reaktionen und zur Kontrolle der chromatographischen Aufarbeitung wurden *POLYGRAM®SIL G/UV254* DC-Fertigfolien der Firma *Macherey-Nagel* verwendet. Der anschließende Nachweis der einzelnen Substanzen erfolgte mittels UV-Licht ($\lambda = 254$ nm und 366 nm), Iod auf Kieselgel oder Anfärben mit unterschiedlichen Färbereagenzien:

- CAM: 94 mL H₂O, 6 mL konz. H₂SO₄, 1 g Ce(SO₄)₂, 2,5 g 12 MoO₃ x H₃PO₄
- KMnO₄: 100 mL H₂O, 2 g Na₂CO₃, 1 g KMnO₄.

Säulenchromatographie:

Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Firma *Macherey-Nagel* in den Korngrößen 25 – 40 μ m und 63 – 200 μ m verwendet.

Elementaranalyse:

Die CHN-Analysen wurden mit einem *Elemental Analyzer Model 1106* der Firma *Carlo Erba Strumentazione* durch die analytische Abteilung der Universität Stuttgart bestimmt.

NMR – Spektroskopie:

Alle NMR-Spektren wurden mit einem *Bruker DRX 300* Spektrometer (300 MHz für ^1H -NMR, 75,5 MHz für ^{13}C -NMR, 64,4 MHz für ^{195}Pt -NMR) bei RT aufgenommen. Als Lösungsmittel wurden CDCl_3 ($\delta = 7,24; 77,0$ ppm), Methanol- d_4 ($\delta = 3,31; 49,0$ ppm), DMF- d_7 ($\delta = 2,75, 2,92, 8,03; 29,7, 34,9, 163,1$ ppm), Aceton- d_6 ($\delta = 2,05; 29,8; 206,3$ ppm), DMSO- d_6 ($\delta = 2,50; 39,5$ ppm) oder D_2O ($\delta = 4,79$) verwendet. Die chemische Verschiebung δ wurde in [ppm] angegeben und relativ zum Signal des Lösungsmittels bestimmt. Die Kopplungskonstanten J wurden in [Hz] angegeben.

IR - Spektroskopie:

Die IR-Spektren wurden mit Hilfe eines *Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR-Spektrometers* aufgenommen. Die Absorptionsbanden wurden hierbei in [cm^{-1}] angegeben.

Massenspektrometrie:

Die massenspektrometrischen Analysen wurden entweder durch Direkteinlass (DIP-MS) oder durch eine vorgeschaltete GC-Einheit (GC-MS) durchgeführt. Die Ionisierungsenergie betrug hierbei 70 eV.

- DIP-MS: *Thermo Finnigan MS 8500* mit Datensystem *Maspec 3.2*
- GC-MS: *Thermo Finnigan MAT95* mit gekoppelter GC-Einheit (*Hewlett Packard 5890 Series II*)

HR-ESI-MS-Analysen von Metallkomplexen wurden vom Lehrstuhl Pflanzenphysiologie der Universität Bayreuth mit einem *Q-TOF Premier Massenspektrometer* der Firma *Waters* (Milford, MA) durch Direkteinlass (10 $\mu\text{L}/\text{min}$) durchgeführt. Die relativen Signalintensitäten, bezogen auf den Basispeak (100%), wurden in Klammern in Prozent angegeben.

Schmelzpunkt:

Schmelzpunkte wurden mit einem *Büchi Melting Point M-565* bestimmt. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

Gaschromatographie:

Zur Aufnahme der Gaschromatogramme wurde ein *Carlo Erba HRGC 5160* mit den Säulen **A** oder **B** und den jeweiligen Programmen verwendet:

- **A:** Optima-5-MS Säule (l ~ 25 m und Ø 0,25 mm; *Macherey Nagel*)
- **B:** HP-5 Säule (l ~ 30 m und Ø 0,32 mm; *Agilent J&W*)

Programm 0 (80 °C → 280 °C; Programmlänge: 1 h; Aufheizrate: 5 °C/min), Programm 4 (150 °C → 280 °C; Programmlänge: 1 h; Aufheizrate: 8 °C/min) und Programm 7 (50 °C → 280 °C; Programmlänge: 1 h; Aufheizrate: 5 °C/min bzw. 10 °C/min)

Röntgenstrukturanalyse:

Die Bestimmung der Elementarzelle und die Sammlung der Messdaten von Verbindung **68** bzw. **71** wurden von J. Obenauf am Lehrstuhl Anorganische Chemie II bzw. von Dr. W. Milius am Lehrstuhl Anorganische Chemie I der Universität Bayreuth mit einem STOE-XAREA bzw. STOE IPDS I Gerät mit Stickstoffkühlung durchgeführt. Strukturlösung und Verfeinerung wurden mit den Programmen SIR-92 und SHELXL-2014 (Sheldrick, 2014) bzw. SHELXS-97 (Sheldrick, 1990) und SHELXL-97 (Sheldrick, 1997) durchgeführt.

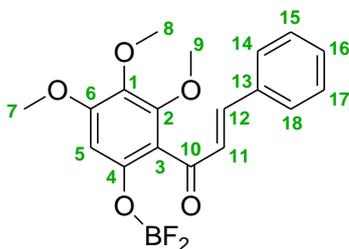
Biochemische Tests:

Eine ausführliche Methodenbeschreibung der jeweiligen verwendeten biochemischen Tests ist in den Veröffentlichungen „*Effects of chrysin, apigenin, genistein and their homoleptic copper(II)complexes on the growth and metastatic potential of cancer cells*” und “*Ferrocene and (arene)ruthenium(II) complexes of the natural anticancer naphthoquinone plumbagin with enhanced efficacy against resistant cancer cells and a genuine mode of action*” zu finden.^{36,71}

7.2 Darstellung der Liganden

7.2.1 Synthese von Wogonin

7.2.1.1 (*E*)-2-Cinnamoyl-3,4,5-trimethoxyphenyldifluoroborat (**68**)



$C_{18}H_{17}BF_2O_5$

MG: $362,13 \frac{g}{mol}$

Verbindung **68** wurde nach Huang *et al.* dargestellt.²⁷

Ausbeute: 1,32 g (3,65 mmol, 91 %) roter Feststoff

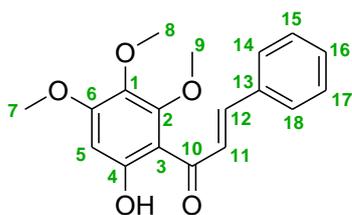
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 3,82 (s, 3H, H-7), 3,96 (s, 3H, H-8), 4,03 (s, 3H, H-9), 6,34 (s, 1H, H-5), 7,45 – 7,48 (m, 3H, H-15, H-16, H-17), 7,68 (dd, ³J = 7,8 Hz, ⁴J = 5,7 Hz, 2H, H-14, H-18), 8,06 (d, ³J = 15,4 Hz, 1H, H-12), 8,34 (d, ³J = 15,4 Hz, 1H, H-11).

¹³C-NMR (75,4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 56,8 (C-8), 61,4 (C-7), 61,9 (C-9), 97,8 (C-5), 106,9 (C-3), 120,7 (C-11), 129,3 (C-14, C-18), 129,6 (C-15, C-17), 132,3 (C-16), 134,3 (C-1), 136,6 (C-13), 151,2 (C-12), 154,6 (C-2), 164,5 (C-4), 166,8 (C-6), 182,8 (C-10).

IR (ν (cm⁻¹)): 2935 (w), 1605 (m), 1574 (m), 1543 (m), 1505 (m), 1451 (m), 1388 (s), 1367 (m), 1351 (m), 1315 (m), 1295 (m), 1255 (m), 1217 (s), 1190 (m), 1115 (s), 1083 (s), 1042 (s), 1021 (s), 983 (s), 921 (s), 896 (m), 873 (m), 857 (m), 813 (s), 779 (m), 761 (s), 740 (m), 715 (s), 684 (s), 659 (m).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 362 (100) [M⁺], 347 (85), 319 (7), 291 (5), 285 (10), 259 (5), 253 (8), 195 (5), 164 (5), 131 (16) [C₉H₇O]⁺, 103 (19), 77 (8) [C₆H₅]⁺, 69 (6).

Smp. 160 °C

7.2.1.2 (*E*)-1-(6-Hydroxy-2,3,4-trimethoxyphenyl)-3-phenylpropen-1-on (**20**) $C_{18}H_{18}O_5$ MG: 314,33 $\frac{g}{mol}$

Es werden 1,32 g (3,65 mmol) **68** in 200 mL EtOAc gelöst, mit 200 mL ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt und für 30 min bei RT gerührt. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird aus EtOAc und *n*-Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 952 mg (3,03 mmol, 83 %) orange-gelber Feststoff

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 3,81 (s, 3H, H-7), 3,88 (s, 3H, H-8), 3,91 (s, 3H, H-9), 6,27 (s, 1H, H-5), 7,34 – 7,44 (m, 3H, H-15, H-16, H-17), 7,58 – 7,65 (m, 2H, H-14, H-18), 7,80 (d, ³J = 15,6 Hz, 1H, H-12), 7,94 (d, ³J = 15,6 Hz, 1H, H-11), 13,6 (s, 1H, OH).

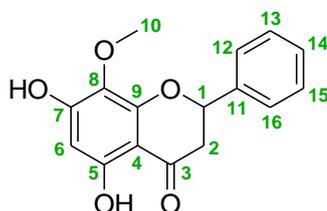
¹³C-NMR (75,4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 56,0 (C-8), 61,2 (C-7), 61,8 (C-9), 96,5 (C-5), 108,7 (C-3), 126,4 (C-11), 128,4 (C-14, C-18), 128,9 (C-15, C-17), 130,2 (C-16), 134,9 (C-1), 135,3 (C-13), 143,1 (C-12), 154,9 (C-2), 160,1 (C-4), 162,6 (C-6), 192,9 (C-10).

IR (ν (cm⁻¹)): 2936 (w), 1628 (m), 1559 (s), 1491 (m), 1445 (s), 1401 (w), 1391 (w), 1345 (s), 1285 (m), 1263 (m), 1239 (s), 1199 (s), 1159 (s), 1106 (s), 1076 (m), 1044 (m), 1020 (s), 992 (s), 981 (s), 944 (m), 904 (m), 874 (m), 847 (m), 812 (s), 784 (m), 770 (s), 733 (s), 692 (s).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 314 (100) [M⁺], 299 (7), 237 (39) [M⁺ - C₆H₅], 210 (47), 195 (80) [C₁₀H₁₁O₄]⁺, 184 (11) [C₉H₁₁O₄]⁺, 167 (31), 131 (24) [C₉H₇O]⁺, 103 (26) [C₈H₇]⁺, 77 (9) [C₆H₅]⁺.

GC t_{ret} (Programm 0, A) = 43,23 min.

Smp. 94 °C (Lit. 98 – 100 °C²⁷)

7.2.1.3 Dihydrowogonin (**69**)

C₁₆**H**₁₄**O**₅

MG: 286,28 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

Verbindung **69** wurde nach Huang *et al.* dargestellt.²⁷

Ausbeute: 220 mg (0,77 mmol, 61 %) weiße Fasern

Die analytischen Daten (Masse, Smp.) stimmen gut mit der Literatur überein.¹⁴⁸

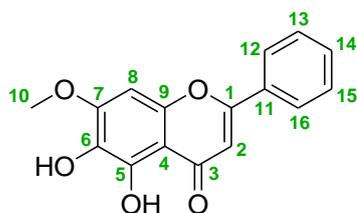
¹H-NMR (300 MHz, DMSO); δ (ppm): 2,79 (dd, ²*J* = 17,2 Hz, ³*J* = 3,2 Hz, 1H, H-2a), 3,29 (dd, ²*J* = 17,2 Hz, ³*J* = 13,1 Hz, 1H, H-2b), 3,82 (s, 3H, H-10), 5,57 (dd, ³*J* = 3,2 Hz, ³*J* = 13,1 Hz, 1H, H-1), 6,29 (s, 1H, H-6), 7,36 – 7,46 (m, 3H, H-13, H-14, H-15), 7,52 – 7,57 (m, 2H, H-12, H-16), 8,27 (s, 1H, OH), 11,74 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (75,4 MHz, DMSO); δ (ppm): 42,9 (C-2), 56,5 (C-10), 79,1 (C-1), 92,1 (C-6), 102,9 (C-4), 127,1 (C-12, C-16), 127,8 (C-8), 128,9 (C-11), 129,0 (C-13, C-15), 139,3 (C-14), 149,3 (C-9), 155,6 (C-5), 156,9 (C-7), 197,7 (C-3).

IR (ν (cm⁻¹)): 3534 (w), 3205 (w), 1655 (s), 1634 (m), 1615 (s), 1577 (m), 1505 (s), 1460 (m), 1347 (m), 1298 (s), 1239 (s), 1199 (s), 1168 (m), 1100 (s), 1082 (s), 1055 (m), 1003 (m), 918 (m), 902 (m), 869 (m), 857 (m), 836 (m), 802 (m), 765 (s), 743 (m), 721 (m), 699 (s).

GC t_{ret} (Programm 4, A) = 21,39 min.

7.2.1.4 Negletein (71)

 $C_{16}H_{12}O_5$ MG: 284,26 $\frac{g}{mol}$

Methode 1:²⁷ Unter Argon werden nach Huang *et al.* 106 mg (0,37 mmol) **69** und 3,22 mg (0,01 mmol) Iod in 0,40 mL DMSO gelöst und 2 h am Rückflusskühler erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf Eiswasser gegeben und mit $CHCl_3$ extrahiert. Die org. Phase wird mit 20 %iger $Na_2S_2O_5$ -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 76 mg (0,27 mmol, 72 %) brauner Feststoff

Methode 2:¹⁵³ Nach Haslam *et al.* werden 172 mg (0,46 mmol) 5,7-Diacetoxy-6-methoxyflavon (**79**) in 3,45 mL Aceton gelöst und 8,63 mL 3N HCl-Lsg. hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird 16 h unter Rückfluss erhitzt, anschließend auf Eiswasser gegeben, mit EtOAc extrahiert und mit $KHCO_3$ -Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 3N HCl-Lsg. angesäuert und erneut mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 131 mg (0,46 mmol, 100 %) brauner Feststoff

Die analytischen Daten (^{13}C , Smp.) stimmen gut mit der Literatur überein.^{215,216}

1H -NMR (300 MHz, DMSO); δ (ppm): 3,93 (s, 3H, H-10), 6,98 (s, 1H, H-8), 7,02 (s, 1H, H-2), 7,56 – 7,64 (m, 3H, H-13, H-14, H-15), 8,09 – 8,13 (m, 2H, H-12, H-16), 8,83 (s, 1H, OH), 12,51 (s, 1H, OH).

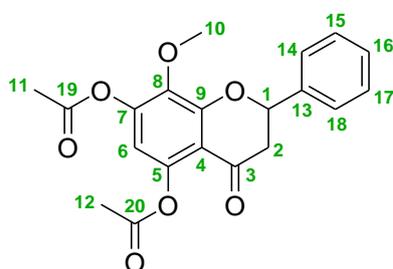
IR (ν (cm^{-1})): 3440 (w), 1667 (m), 1610 (m), 1586 (m), 1498 (m), 1475 (m), 1458 (s), 1450 (s), 1364 (s), 1287 (m), 1244 (s), 1205 (m), 1176 (m),

1107 (m), 1086 (s), 1037 (s), 1024 (s), 856 (s), 831 (m), 806 (s), 779 (s), 764 (s), 727 (s), 706 (s), 693 (s), 661 (m).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 284 (100) [M⁺], 266 (52), 255 (22), 241 (22), 238 (90) [M – OMe – OH]⁺, 210 (15), 181 (6), 153 (15), 139 (22), 134 (12), 102 (12), 77 (15) [C₆H₅]⁺, 69 (46), 52 (7).

GC t_{ret} (Programm 4, A) = 25,42 min.

7.2.1.5 5,7-Diacetoxy-8-methoxy-dihydroflavon (**78**)



C₂₀**H**₁₈**O**₇

MG: 370,35 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

Verbindung **78** wurde nach Patil und Deshpande dargestellt.¹⁵¹

Es werden 0,5 g (1,75 mmol) **69** mit 0,5 mL Pyridin und 2 mL Ac₂O (**43**) versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird Eiswasser zugegeben und mit CHCl₃ extrahiert. Die org. Phase wird mit H₂O gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 615 mg (1,66 mmol, 95 %) hellgelber Feststoff

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 2,25 (s, 3H, H-11), 2,37 (s, 3H, H-12), 2,75 (dd, ²J = 16,8 Hz, ³J = 3,0 Hz, 1H, H-2a), 2,98 (dd, ²J = 16,8 Hz, ³J = 13,1 Hz, 1H, H-2b), 3,86 (s, 3H, H-10), 5,46 (dd, ³J = 3,0 Hz, ³J = 13,1 Hz, 1H, H-1), 6,35 (s, 1H, H-6), 7,33 – 7,44 (m, 5H, H-14, H-15, H-16, H-17, H-18).

¹³C-NMR (75,4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 20,2 (C-11), 21,0 (C-12), 45,1 (C-2), 56,4 (C-10), 79,6 (C-1), 100,8 (C-6), 108,5 (C-4), 125,8 (C-14, C-18), 126,1

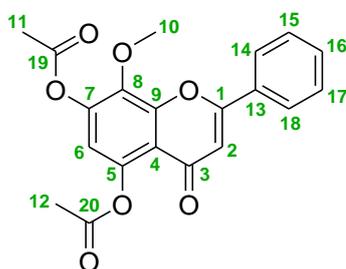
(C-8), 128,7 (C-15, C-17), 128,9 (C-13), 138,2 (C-16), 148,9 (C-9), 154,8 (C-5), 157,1 (C-7), 168,2 (C-19), 169,4 (C-20), 188,6 (C-3).

IR (ν (cm⁻¹)): 1773 (m), 1676 (m), 1618 (m), 1452 (m), 1367 (m), 1266 (m), 1199 (s), 1181 (s), 1165 (s), 1100 (s), 1070 (m), 1016 (m), 919 (m), 887 (m), 842 (m), 764 (m), 699 (m).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 370 (2) [M⁺], 328 (19) [C₁₈H₁₆O₆]⁺, 286 (100) [C₁₆H₁₄O₅]⁺, 209 (17), 182 (87) [C₁₃H₁₀O]⁺, 164 (6), 153 (16), 139 (11), 136 (15), 125 (8), 104 (19), 77 (10) [C₆H₅]⁺, 69 (18) [C₅H₉]⁺, 43 (77) [C₂H₃O]⁺.

Smp. 142 °C

7.2.1.6 5,7-Diacetoxy-8-methoxyflavon (**79**)



C₂₀H₁₆O₇

MG: 368,34 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

Verbindung **79** wurde nach Patil und Deshpande dargestellt.¹⁵¹

Es werden 211 mg (0,57 mmol) **78**, 150 mg (0,84 mmol) NBS und eine Spatelspitze AIBN zu 22 mL CCl₄ gegeben. Die Lösung wird 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird mit H₂O gewaschen. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 103 mg (0,28 mmol, 49 %) weißer Feststoff

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 2,43 (s, 3H, H-11), 2,44 (s, 3H, H-12), 3,92 (s, 3H, H-10), 6,56 (s, 1H, H-6), 6,69 (s, 1H, H-2), 7,43 – 7,57 (m, 3H, H-15, H-16, H-17), 7,72 – 7,80 (m, 2H, H-14, H-18).

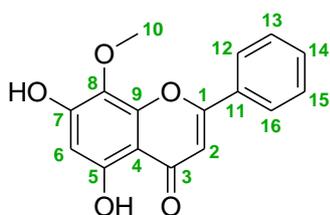
$^{13}\text{C-NMR}$ (75,4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 20,1 (C-11), 20,9 (C-12), 56,5 (C-10), 98,1 (C-8), 104,3 (C-4), 108,1 (C-2), 126,0 (C-14, C-18), 128,9 (C-15, C-17), 130,5 (C-13), 131,3 (C-16), 147,5 (C-6), 155,0 (C-9), 155,6 (C-5), 156,1 (C-7), 161,9 (C-1), 167,8 (C-19), 168,6 (C-20), 176,1 (C-3).

IR (ν (cm^{-1})): 2926 (w), 1764 (s), 1629 (s), 1609 (s), 1495 (m), 1459 (s), 1450 (s), 1358 (s), 1290 (m), 1263 (m), 1203 (s), 1186 (s), 1116 (s), 1090 (s), 1034 (m), 1023 (m), 919 (m), 838 (s), 774 (s), 756 (m), 691 (s).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 368 (3) [M^+], 364 (28), 326 (18), 284 (100) [$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_5$] $^+$, 270 (9), 266 (8) [$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_7$] $^+$, 238 (7) [$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_6$] $^+$, 182 (18) [$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}$] $^+$, 153 (17), 139 (11), 136 (6), 102 (12) [C_8H_6] $^+$, 77 (12) [C_6H_5] $^+$, 69 (22) [C_5H_9] $^+$, 53 (7), 43 (76) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$] $^+$.

Smp. 191 °C

7.2.1.7 Wogonin (**17**)



$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_5$

MG: 284,26 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R_f: 0,61 (Aceton/ CH_2Cl_2 1:1)

Verbindung **17** wurde nach Kim *et al.* dargestellt.¹⁵⁴

Unter Argon werden 150 mg (0,52 mmol) **69** in 6 mL 1,4-Dioxan vorgelegt. Anschließend werden 357 mg (1,57 mmol) DDQ hinzugegeben und 16 h unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und mit kaltem H_2O gewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: EE/nH 2:1 → Aceton/ CH_2Cl_2 1:1 → Aceton/ CH_2Cl_2 2:1).

Ausbeute: 54 mg (0,19 mmol, 36 %) brauner Feststoff

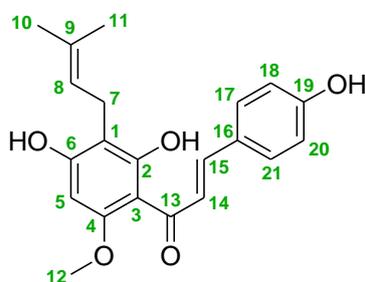
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 3,88 (s, 3H, H-10), 6,04 (s, 1H, H-6), 7,01 (s, 1H, H-2), 7,47 – 7,60 (m, 3H, H-13, H-14, H-15), 7,83 – 7,90 (m, 2H, H-12, H-16).

IR (ν (cm⁻¹)): 3078 (w), 2969 (m), 2227 (w), 1717 (m), 1655 (m), 1612 (m), 1570 (m), 1445 (s), 1377 (m), 1358 (m), 1304 (m), 1288 (m), 1260 (s), 1205 (s), 1106 (s), 1074 (s), 1044 (s), 1012 (m), 934 (w), 892 (s), 867 (s), 859 (s), 775 (m), 749 (s), 691 (m), 660 (s).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 284 (18) [M⁺], 269 (3), 230 (64), 228 (100), 202 (42), 200 (65), 193 (8), 173 (4), 165 (4), 137 (13), 110 (18), 101 (12), 87 (27), 78 (11), 77 (12), 75 (6), 53 (7), 43 (5).

Smp. 209 °C (Lit. 201 – 202 °C²¹⁷)

7.2.2 Gewinnung von Xanthohumol (24)



C₂₁H₂₂O₅

MG: 354,40 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R_f: 0,45 (EE/nH 2:1)

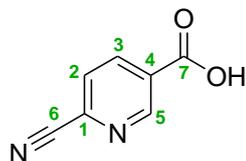
Der Inhalt von 10 *allcura* Hopfenextrakt-Kapseln wird in 200 mL EtOH suspendiert und für 24 h bei RT gerührt. Anschließend wird der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: EE/nH 2:1).

Ausbeute: 60 mg (0,17 mmol) gelb-grüner Feststoff

Alle analytischen Daten stimmen gut mit der Literatur überein.^{64,218}

GC t_{ret} (Programm 0, A) = 29,70 min.

7.2.3 Plumbaginderivate

7.2.3.1 6-Cyanonicotinsäure (**81**)

Verbindung **81** wurde nach Vorbrüggen und Krolikiewicz dargestellt.¹⁵⁹

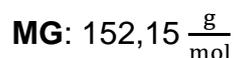
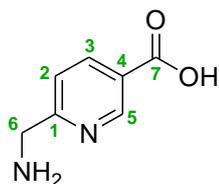
Ausbeute: 930 mg (6,28 mmol, 42 %) braune Kristalle

Die analytischen Daten (¹H, Smp.) stimmen gut mit der Literatur überein.¹⁵⁹

¹³C-NMR (75,4 MHz, Aceton); δ (ppm): 117,7 (C-6), 129,6 (C-2), 130,2 (C-4), 137,5 (C-1), 139,6 (C-3), 152,6 (C-5), 165,3 (C-7).

IR (ν (cm⁻¹)): 2524 (w), 1684 (s), 1586 (m), 1413 (m), 1300 (s), 1202 (m), 1126 (m), 1020 (m), 918 (s), 875 (s), 838 (m), 780 (s), 749 (s), 718 (m).

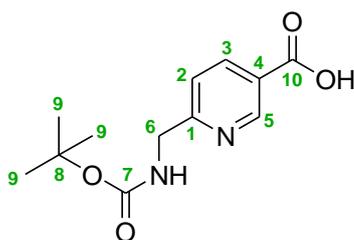
MS (EI, 70 eV), m/z (%): 148 (100) [M⁺], 131 (41) [C₇H₃N₂O]⁺, 130 (68), 103 (31) [C₆H₃N₂]⁺, 102 (12), 76 (17), 52 (10) [C₂N₂]⁺, 51 (9) [C₃HN]⁺.

7.2.3.2 6-Aminomethylnicotinsäure (**82**)

Verbindung **82** wurde nach Schobert *et al.* dargestellt.¹⁵⁸

Ausbeute: 300 mg (1,97 mmol, 65 %) braune Kristalle

Alle analytischen Daten stimmen gut mit der Literatur überein.¹⁵⁸

7.2.3.3 6-*tert*-Butoxycarbonylaminoethylnicotinsäure (**83**) $C_{12}H_{16}N_2O_4$ MG: 252,27 $\frac{g}{mol}$

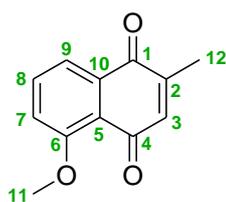
Verbindung **83** wurde nach Schobert *et al.* dargestellt.¹⁵⁸

Es werden 240 mg (1,58 mmol) **82** in 14 mL THF / H₂O (1:1) gelöst. Anschließend werden 428 μ L (1,86 mmol) Boc₂O und 266 mg (3,16 mmol) NaHCO₃ dazugegeben und unter Rückfluss für 30 min erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in H₂O gelöst, mit KHSO₄ auf pH 3 eingestellt und mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wird mit H₂O gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 351 mg (1,39 mmol, 88 %) weißer Feststoff

Alle analytischen Daten stimmen gut mit der Literatur überein.¹⁵⁸

Smp. 160 °C

7.2.3.4 5-Methoxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (**84**) $C_{12}H_{10}O_3$ MG: 202,21 $\frac{g}{mol}$ R_f: 0,37 (EE/nH 1:1)

Verbindung **84** wurde nach Kittisak *et al.* dargestellt.⁷⁵

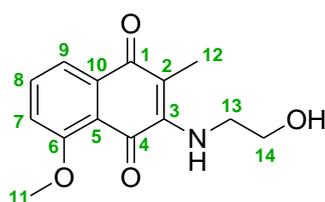
Ausbeute: 107 mg (0,53 mmol, 100 %) gelber Feststoff

Die analytischen Daten (¹H, ¹³C, IR, Smp.) stimmen gut mit der Literatur überein.^{219,220}

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 202 (100) [M⁺], 187 (6), 173 (34), 156 (20), 145 (28), 144 (22), 131 (36), 115 (52), 104 (37), 91 (11), 76 (58), 63 (19), 51 (11), 40 (20).

GC t_{ret} (Programm 0, A) = 26,16 min.

7.2.3.5 3-(2-Hydroxyethylamino)-5-methoxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (**85**)



C₁₄H₁₅NO₄

MG: 261,27 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

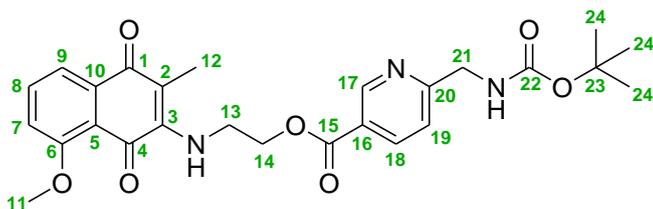
R_f: 0,07 (EE/nH 1:1)

Verbindung **85** wurde nach Sreelatha *et al.* dargestellt.¹⁶⁰

Ausbeute: 29 mg (0,11 mmol, 28 %) roter Feststoff

Alle analytischen Daten stimmen gut mit der Literatur überein.¹⁶⁰

7.2.3.6 2-(8-Methoxy-3-methyl-1,4-naphthochinon-2-ylamino)ethyl-6-((tert-butoxycarbonylamino)methyl)nicotinat (**86**)



C₂₆H₂₉N₃O₇

MG: 495,52 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R_f: 0,1 (EE/nH 1:1)

Verbindung **86** wurde nach Schobert *et al.* dargestellt.¹⁶¹

Unter Argon werden 49 mg (0,20 mmol) **83** in 0,7 mL DMF gelöst. Anschließend werden 31,3 μL (0,23 mmol) NEt₃ und 35,3 μL (0,23 mmol) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid zugegeben und für 20 min bei RT gerührt. Dann werden 50 mg (0,19 mmol) **85** und 48 mg (0,39 mmol) DMAP, gelöst in 3,5 mL DMF/Toluol (1:9), hinzugefügt und für 16 h bei RT gerührt. Das Toluol wird im Vakuum entfernt,

der Rückstand in EtOAc aufgenommen und mit H₂O gewaschen. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

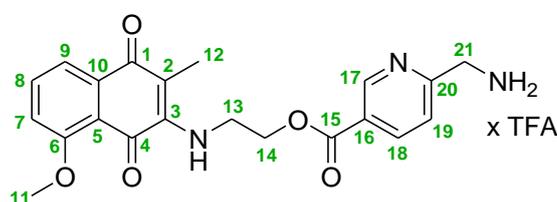
Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: EE/nH 2:1).

Ausbeute: 92 mg (0,19 mmol, 97 %) roter Feststoff

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 1,39 (s, 9H, H-24), 2,11 (s, 3H, H-12), 3,84 – 3,93 (m, 5H, H-11, H-13), 4,41 (d, ³J = 5,5 Hz, 2H, H-21), 4,46 (t, ³J = 4,9 Hz, 2H, H-14), 5,66 (t, ³J = 5,5 Hz, 1H, NH), 6,03 (t, ³J = 5,6 Hz, 1H, NH), 7,06 (dd, ³J = 8,5 Hz, ⁴J = 1,1 Hz, 1H, H-7), 7,26 (d, ³J = 8,3 Hz, 1H, H-19), 7,52 (dd, ³J = 7,6 Hz, ³J = 8,5 Hz, 1H, H-8), 7,64 (dd, ³J = 7,6 Hz, ⁴J = 1,1 Hz, 1H, H-9), 8,13 (d, ³J = 8,3 Hz, 1H, H-18), 9,02 (s, 1H, H-17).

¹³C-NMR (75,4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 10,9 (C-12), 20,8 (C-24), 44,0 (C-13), 45,6 (C-21), 56,2 (C-11), 64,3 (C-14), 79,5 (C-23), 111,7 (C-2), 115,7 (C-9), 117,8 (C-5), 118,7 (C-7), 120,9 (C-19), 123,9 (C-16), 135,2 (C-10), 135,3 (C-8), 137,6 (C-18), 147,0 (C-3), 150,2 (C-17), 155,8 (C-20), 159,4 (C-6), 162,4 (C-22), 164,8 (C-15), 180,5 (C-4), 183,1 (C-1).

7.2.3.7 2-(8-Methoxy-3-methyl-1,4-naphthochinon-2-ylamino)ethyl-6-(aminomethyl)nicotinat x TFA (**87**)



C₂₃H₂₂F₃N₃O₇

MG: 509,43 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

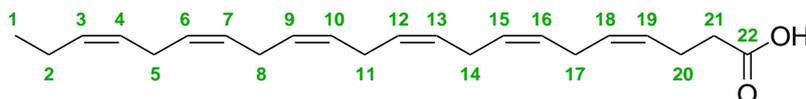
Verbindung **87** wurde nach Schobert *et al.* dargestellt.¹⁶¹

Es werden 92 mg (0,19 mmol) **86** in 1,9 mL CH₂Cl₂ gelöst und 1,2 mL TFA zuge-
tropft. Die Reaktionslösung wird 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vaku-
um entfernt.

Ausbeute: 94 mg (0,18 mmol, 97 %) roter Feststoff

¹H-NMR (300 MHz, DMSO); δ (ppm): 2,02 (s, 3H, H-12), 3,86 (s, 3H, H-11), 3,87 – 3,96 (m, 2H, H-13), 4,26 – 4,31 (m, 2H, H-21), 4,49 (t, $^3J = 5,1$ Hz, 2H, H-14), 6,72 (s, 1H, NH), 7,33 (dd, $^3J = 8,6$ Hz, $^4J = 1,1$ Hz, 1H, H-7), 7,52 (dd, $^3J = 7,6$ Hz, $^4J = 1,1$ Hz, 1H, H-9), 7,54 (d, $^3J = 8,2$ Hz, 1H, H-19), 7,68 (dd, $^3J = 7,6$ Hz, $^3J = 8,6$ Hz, 1H, H-8), 8,26 (d, $^3J = 8,2$ Hz, 1H, H-18), 8,33 (s, 2H, NH₂), 9,04 (s, 1H, H-17).

7.2.3.8 *cis*-4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure (**96**)¹⁶³



C₂₂H₃₂O₂

MG: 328,49 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R_f: 0,43 (EE/nH 1:2)

Es werden 1,80 g (5,06 mmol) *cis*-4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäureethylester (**97**) in je 20 mL H₂O und EtOH gelöst, 0,61 g (15,18 mmol) NaOH zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit Et₂O extrahiert und mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 2M HCl-Lsg. angesäuert und erneut mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: EE/nH 1:2).

Ausbeute: 1,14 g (3,48 mmol, 69 %) gelbliches Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 0,95 (t, $^3J = 7,5$ Hz, 3H, H-1), 2,06 (p, $^3J = 7,5$ Hz, 2H, H-2), 2,35 – 2,39 (m, 4H, H-20, H-21), 2,79 – 2,85 (m, 10H, H-5, H-8, H-11, H-14, H-17), 5,31 – 5,40 (m, 12H, H-3, H-4, H-6, H-7, H-9, H-10, H-12, H-13, H-15, H-16, H-18, H-19), 10,25 (br, s, 1H, OH).

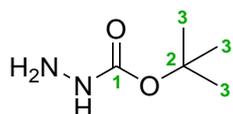
¹³C-NMR (75,4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 14,2 (C-1), 20,5 (C-2), 22,4 (C-20), 24,5 (C-5), 25,5 (C-8), 26,9 (C-11), 28,6 (C-14), 29,1 (C-17), 33,9 (C-21), 126,9 (C-4), 127,5 (C-18), 127,8 (C-3), 127,9 (C-6), 128,0 (C-7, C-9),

128,1 (C-10), 128,2 (C-12), 128,5 (C-13), 129,5 (C-15), 129,9 (C-16),
131,9 (C-19), 179,6 (C-22).

IR (ν (cm⁻¹)): 3013 (m), 2964 (w), 2926 (w), 1708 (s), 1428 (w), 1266 (w),
1211 (w), 1046 (w), 926 (m), 702 (m)

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 328 (1) [M⁺], 299 (1), 274 (1), 259 (3), 232 (2), 215
(4), 192 (7), 173 (5), 152 (12), 119 (37), 91 (72), 79 (100), 67 (61), 42
(67).

7.2.3.9 *tert*-Butylcarbazat (**99**)



C₅H₁₂N₂O₂

MG: 132,16 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

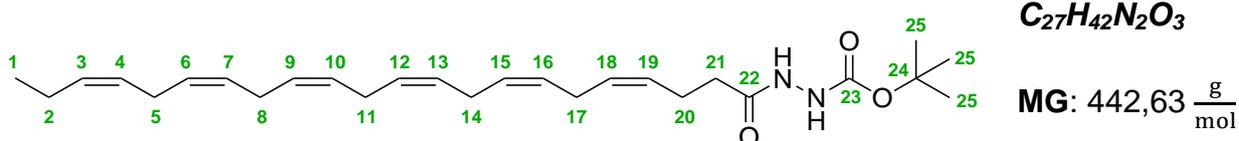
Verbindung **99** wurde nach Melendez und Lubell dargestellt.^{163,168}

Ausbeute: 2,84 g (28,61 mmol, 28 %) weißer Feststoff

Die analytischen Daten (¹H, ¹³C, IR, Smp.) stimmen gut mit der Literatur
überein.^{168,221}

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 132 (4) [M⁺], 117 (4), 76 (10), 69 (3), 58 (100), 42
(39).

7.2.3.10 *N*-*tert*-Butoxycarbonyl-*cis*-4,7,10,13,16,19-docosahexaenylhydrazid (**100a**)



C₂₇H₄₂N₂O₃

MG: 442,63 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R_f: 0,49 (EE/nH 1:2)

Verbindung **100a** wurde nach Breyer *et al.* dargestellt.^{146,163}

Unter Argon werden 0,44 g (1,34 mmol) **96** in 23 mL DMF abs. gelöst. Anschließend werden 0,21 g (1,61 mmol) **99** und 0,77 g (4,02 mmol) EDC x HCl zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Dann wird H₂O hinzugefügt, die Lösung mit Et₂O extrahiert und mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: EE/nH 1:2).

Ausbeute: 0,24 g (0,54 mmol, 40 %) gelbes Öl

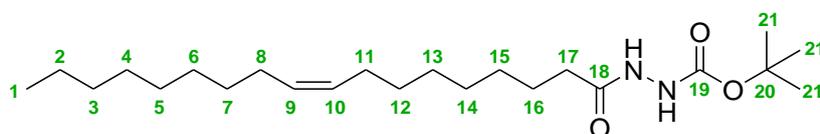
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 0,89 (t, ³J = 7,5 Hz, 3H, H-1), 1,38 (s, 9H, H-25), 1,98 (p, ³J = 7,5 Hz, 2H, H-2), 2,21 (t, ³J = 7,2 Hz, 2H, H-21), 2,29 – 2,40 (m, 2H, H-20), 2,68 – 2,83 (m, 10H, H-5, H-8, H-11, H-14, H-17), 5,18 – 5,38 (m, 12H, H-3, H-4, H-6, H-7, H-9, H-10, H-12, H-13, H-15, H-16, H-18, H-19), 6,96 (s, 1H, NH), 8,33 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (75,4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 14,3 (C-1), 20,5 (C-2), 23,0 (C-20), 25,5 (C-8, C-11, C-14), 25,6 (C-5, C-17), 28,2 (C-25), 33,7 (C-21), 81,7 (C-24), 127,9 (C-4, C-18), 128,0 (C-6, C-7), 128,1 (C-9, C-10), 128,2 (C-12, C-13), 128,3 (C-15, C-16), 132,0 (C-3, C-19), 155,9 (C-22), 174,8 (C-23).

IR (ν (cm⁻¹)): 3275 (w), 3011 (w), 2967 (w), 2931 (w), 1672 (m), 1481 (w), 1454 (w), 1392 (w), 1367 (m), 1244 (m), 1157 (s), 1047 (w), 1015 (w), 913 (w), 870 (w), 699 (m).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 386 (4), 311 (3), 268 (3), 241 (4), 215 (8), 201 (5), 175 (6), 143 (12), 119 (12), 113 (13), 79 (28), 58 (100), 42 (28).

7.2.3.11 *N*-tert-Butoxycarbonyl-oleylylhydrazid (**100b**)



C₂₃H₄₄N₂O₃

MG: 396,61 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

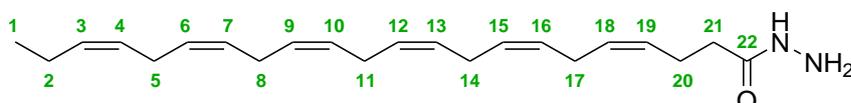
R_f: 0,54 (EE/nH 1:1)

Verbindung **100b** wurde nach Breyer *et al.* dargestellt.²²² Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: EE/nH 1:4).

Ausbeute: 484 mg (1,22 mmol, 69 %) farbloses Öl

Alle analytischen Daten stimmen gut mit der Literatur überein.²²²

7.2.3.12 *cis*-4,7,10,13,16,19-Docosahexensäurehydrazid (**101a**)



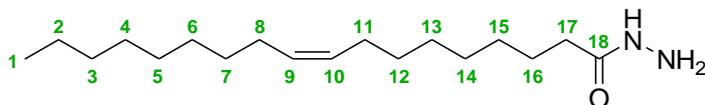
Verbindung **101a** wurde nach Breyer *et al.* dargestellt.^{146,163}

Es werden 0,28 g (0,63 mmol) **100a** in 19 mL CH_2Cl_2 gelöst. Anschließend werden 6,45 mL TFA zugegeben und für 1 h bei RT gerührt. Dann wird H_2O hinzugefügt, die Lösung mit Et_2O extrahiert und mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die org. Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: EE/nH 1:1).

Ausbeute: 28 mg (0,05 mmol, 8 %) farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 0,99 (t, $^3J = 7,5$ Hz, 3H, H-1), 2,09 (p, $^3J = 7,5$ Hz, 2H, H-2), 2,50 (t, $^3J = 7,3$ Hz, 2H, H-21), 2,70 (t, $^3J = 7,3$ Hz, 2H, H-20), 2,77 – 2,88 (m, 10H, H-5, H-8, H-11, H-14, H-17), 5,30 – 5,44 (m, 12H, H-3, H-4, H-6, H-7, H-9, H-10, H-12, H-13, H-15, H-16, H-18, H-19).

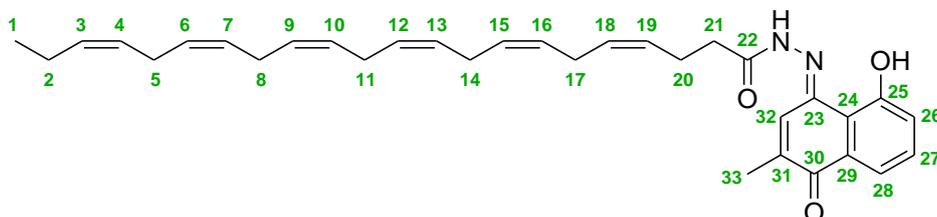
¹³C-NMR (75,4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 14,2 (C-1), 20,5 (C-2), 22,5 (C-20), 25,5 (C-8, C-11, C-14), 25,6 (C-5, C-17), 32,5 (C-21), 127,0 (C-4, C-18), 128,0 (C-7), 128,1 (C-6, C-16), 128,2 (C-9), 128,3 (C-10), 128,5 (C-12), 128,6 (C-13), 128,8 (C-15), 132,0 (C-3, C-19), 175,0 (C-22).

7.2.3.13 Ölsäurehydrazid (**101b**) $C_{18}H_{36}N_2O$ MG: 296,49 $\frac{g}{mol}$ R_f: 0,38 (EE/nH 1:1)

Verbindung **101b** wurde nach Breyer *et al.* dargestellt.²²² Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: EE/nH 1:2).

Ausbeute: 359 mg (1,21 mmol, 93 %) farbloses Öl

Alle analytischen Daten stimmen gut mit der Literatur überein.²²²

7.2.3.14 (11E)-N'-(5-Hydroxy-2-methyl-1-oxonaphthalen-4(1H)-yliden)-cis-4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäurehydrazon (**102a**) $C_{33}H_{40}N_2O_3$ MG: 512,68 $\frac{g}{mol}$ R_f: 0,31 (EE/nH 1:2)

Verbindung **102a** wurde nach Dandawate *et al.* dargestellt.¹⁶⁹

Arbeitsvorschrift 1 (AV1): Es werden 9,35 mg (0,05 mmol) Plumbagin (**37**) in 1 mL MeOH gelöst. Anschließend werden 17 mg (0,05 mmol) **101a** und 1 Tropfen TFA zugegeben. Die Reaktionslösung wird 8 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird der gebildete Feststoff abfiltriert, mit kaltem MeOH gewaschen und bei RT getrocknet.

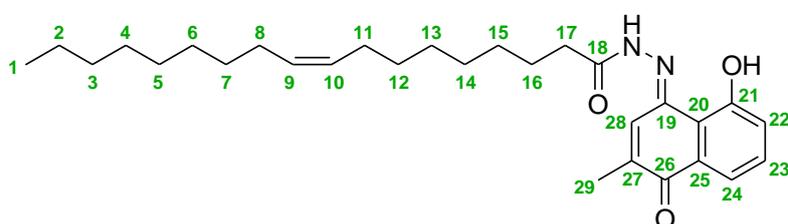
Ausbeute: 15 mg (0,03 mmol, 57 %) beiger Feststoff

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 0,94 (t, ³J = 7,5 Hz, 3H, H-1), 2,06 (p, ³J = 7,5 Hz, 2H, H-2), 2,22 (s, 3H, H-33), 2,50 – 2,60 (m, 2H, H-21), 2,76 – 2,86 (m, 12H, H-5, H-8, H-11, H-14, H-17, H-20), 5,23 – 5,55 (m, 12H, H-3, H-4, H-6, H-7, H-9, H-10, H-12, H-13, H-15, H-16, H-18, H-19), 7,21 (s, 1H, H-32), 7,44 (t, ³J = 7,8 Hz, 1H, H-27), 7,56 (d,

$^3J = 7,8$ Hz, 1H, H-26), 7,75 (d, $^3J = 7,8$ Hz, 1H, H-28), 10,11 (s, 1H, NH), 11,45 (s, 1H, OH).

Masse (EI, 70 eV), m/z (%): 512 (73) [M⁺], 466 (6), 283 (7), 269 (7), 253 (7), 229 (11), 202 (37), 188 (100), 174 (30), 145 (22), 131 (33), 105 (24), 91 (52), 79 (46), 67 (49), 53 (31), 51 (33), 42 (39).

7.2.3.15 (11E)-N'-(5-Hydroxy-2-methyl-1-oxonaphthalen-4(1H)-yliden)-Ölsäurehydrazone (**102b**)



C₂₉H₄₂N₂O₃

MG: 466,66 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R_f: 0,32 (EE/nH 1:2)

Verbindung **102b** wurde nach Dandawate *et al.* dargestellt.¹⁶⁹

102b wird nach AV1 aus 53 mg (0,28 mmol) **37** und 83 mg (0,28 mmol) **101b** erhalten.

Ausbeute: 24 mg (0,05 mmol, 19 %) oranger Feststoff

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 0,84 (t, $^3J = 6,8$ Hz, 3H, H-1), 1,18 – 1,50 (m, 20H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-12, H-13, H-14, H-15), 1,78 (p, $^3J = 7,6$ Hz, 2H, H-16), 1,93 – 2,04 (m, 4H, H-8, H-11), 2,23 (s, 3H, H-29), 2,74 (t, $^3J = 7,6$ Hz, 2H, H-17), 5,28 – 5,35 (m, 2H, H-9, H-10), 7,20 (s, 1H, H-28), 7,43 (t, $^3J = 8,0$ Hz, 1H, H-23), 7,76 (d, $^3J = 8,0$ Hz, 1H, H-22), 7,84 (d, $^3J = 8,0$ Hz, 1H, H-24), 11,11 (s, 1H, NH), 11,57 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (75,4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 14,0 (C-1), 17,1 (C-29), 22,6 (C-2), 23,9 (C-16), 27,1 (C-15), 27,2 (C-11), 29,1 (C-7, C-4), 29,2 (C-5, C-6, C-13), 29,3 (C-14), 29,5 (C-12), 29,7 (C-8), 31,8 (C-3), 32,9 (C-17), 116,2 (C-24), 119,2 (C-22), 122,1 (C-20), 122,2 (C-28), 129,6 (C-10), 130,0 (C-

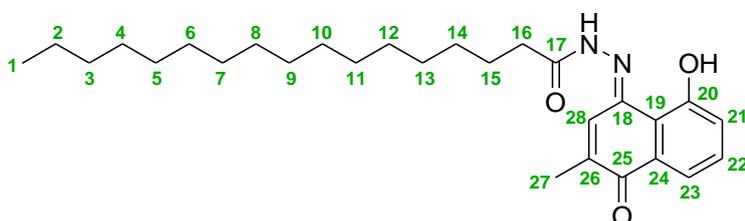
9), 131,1 (C-23), 131,4 (C-25), 142,7 (C-27), 143,3 (C-19), 157,2 (C-21), 176,1 (C-18), 184,5 (C-26).

IR (ν (cm⁻¹): 2921 (w), 2853 (w), 1670 (s), 1646 (s), 1622 (m), 1606 (m), 1580 (w), 1542 (w), 1463 (m), 1448 (m), 1392 (s), 1375 (m), 1336 (m), 1313 (m), 1280 (m), 1255 (m), 1227 (m), 1168 (m), 1098 (m), 1058 (m), 1031 (w), 912 (w), 882 (w), 823 (w), 733 (s).

Masse (EI, 70 eV), m/z (%): 466 (100) [M⁺], 202 (32), 187 (16), 174 (11), 83 (7), 69 (11), 55 (16), 43 (9).

Smp. 202 °C

7.2.3.16 (11*E*)-*N'*-(5-Hydroxy-2-methyl-1-oxonaphthalen-4(1*H*)-yliden)heptadecan-säurehydrazon (**102c**)



C₂₈H₄₂N₂O₃

MG: 454,64 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

Verbindung **102c** wurde nach Dandawate *et al.* dargestellt.¹⁶⁹

102c wird nach AV1 aus 53 mg (0,28 mmol) **37** und 112 mg (0,28 mmol) **101c** erhalten.

Ausbeute: 38 mg (0,08 mmol, 30 %) gelber Feststoff

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 0,85 (t, ³J = 6,5 Hz, 3H, H-1), 1,21 – 1,48 (m, 26H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14), 1,71 – 1,80 (m, 2H, H-15), 2,23 (s, 3H, H-27), 2,74 (t, ³J = 7,5 Hz, 2H, H-16), 7,18 – 7,21 (m, 1H, H-28), 7,42 – 7,48 (m, 1H, H-22), 7,77 – 7,85 (m, 2H, H-21, H-23), 10,74 (s, 1H, NH), 11,55 (s, 1H, OH).

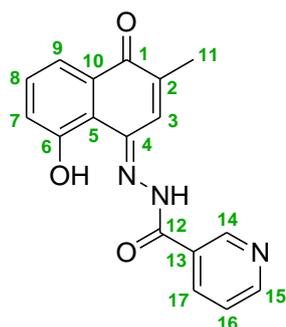
¹³C-NMR (75,4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 14,2 (C-1), 17,3 (C-27), 22,7 (C-2), 23,9 (C-15), 29,2 (C-4, C-13), 29,4 (C-14), 29,7 (C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12), 31,9 (C-3), 32,9 (C-16), 116,1 (C-23), 119,3 (C-21), 121,3 (C-19), 122,3 (C-28), 131,2 (C-22), 131,4 (C-24), 142,3 (C-26), 143,7 (C-18), 157,2 (C-20), 175,4 (C-17), 184,6 (C-25).

IR (ν (cm⁻¹)): 3101 (w), 2918 (s), 2849 (s), 1669 (s), 1647 (s), 1625 (s), 1605 (m), 1578 (m), 1542 (m), 1509 (w), 1466 (s), 1395 (s), 1372 (m), 1342 (m), 1315 (m), 1295 (m), 1279 (s), 1262 (s), 1250 (s), 1235 (s), 1212 (m), 1167 (s), 1152 (m), 1112 (m), 1098 (m), 1058 (m), 1032 (w), 992 (m), 911 (m), 881 (m), 823 (m), 738 (s), 721 (s).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 454 (82) [M⁺], 268 (2) [C₁₇H₃₄NO], 229 (4), 202 (100), 187 (27), 174 (34), 146 (10), 131 (10), 85 (6) [C₆H₁₃], 71 (12) [C₅H₁₁], 57 (27) [C₄H₉], 43 (36) [C₃H₇].

Smp. 213 – 215 °C

7.2.3.17 (11*E*)-*N'*-(5-Hydroxy-2-methyl-1-oxonaphthalen-4(1*H*)-yliden)nicotino-
hydrazon (**135**)



C₁₇H₁₃N₃O₃

MG: 307,30 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

Verbindung **135** wurde nach Dandawate *et al.* dargestellt.^{71,169}

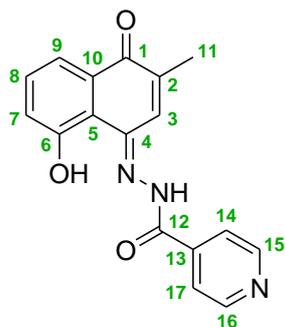
135 wird nach AV1 aus 54 mg (0,28 mmol) **37** und 38 mg (0,28 mmol) Nicotinsäure-
hydrazid (**133**) erhalten.

Ausbeute: 46 mg (0,15 mmol, 54 %) oranger Feststoff

Die analytischen Daten (^1H , IR) stimmen gut mit der Literatur überein.¹⁶⁹

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$: 330,0854; gefunden: 330,0881.

7.2.3.18 (11*E*)-*N*-(5-Hydroxy-2-methyl-1-oxonaphthalen-4(1*H*)-yliden)isonicotinohydrazon (**136**)



$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$

MG: $307,30 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$

Verbindung **136** wurde nach Dandawate *et al.* dargestellt.^{71,169}

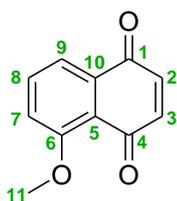
136 wird nach AV1 aus 56 mg (0,30 mmol) **37** und 41 mg (0,30 mmol) Isonicotinsäurehydrazid (**134**) erhalten.

Ausbeute: 20 mg (0,07 mmol, 22 %) oranger Feststoff

Alle analytischen Daten stimmen gut mit der Literatur überein.¹⁶⁹

7.2.4 Juglonderivate

7.2.4.1 5-Methoxy-1,4-naphthochinon (**103**)



$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_3$

MG: $188,18 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R_f: 0,33 (EE/nH 1:1)

Verbindung **103** wurde nach Kittisak *et al.* dargestellt.⁷⁵

Es werden 100 mg (0,57 mmol) Juglon (**38**) in 1,5 mL CH_2Cl_2 gelöst. Anschließend werden 400 mg (1,73 mmol) Silber(I)-oxid und 2 mL (31,98 mmol) Iodmethan dazu-

gegeben und für 16 h bei RT gerührt. Danach wird die Reaktionslösung über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

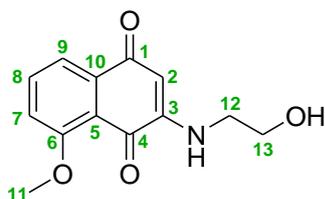
Ausbeute: 108 mg (0,57 mmol, 100 %) oranger Feststoff

Die analytischen Daten (^1H , ^{13}C , MS, Smp.) stimmen gut mit der Literatur überein.²²³

IR (ν (cm^{-1})): 2924 (w), 2842 (w), 1652 (s), 1615 (m), 1583 (s), 1471 (m), 1456 (m), 1443 (m), 1377 (w), 1336 (m), 1297 (s), 1274 (s), 1253 (s), 1194 (m), 1168 (s), 1112 (m), 1091 (m), 1045 (m), 1019 (s), 898 (m), 884 (m), 855 (s), 829 (s), 774 (s), 697 (m).

GC t_{ret} (Programm 0, B) = 19,73 min.

7.2.4.2 3-(2-Hydroxyethylamino)-5-methoxy-1,4-naphthochinon (**104**)



$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$

MG: 247,25 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R_f: 0,33 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}$ 1:1)

Verbindung **104** wurde nach Sreelatha *et al.* dargestellt.¹⁶⁰

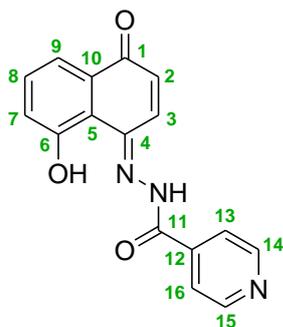
Unter Argon werden 101 mg (0,54 mmol) **103** in 5,4 mL CH_2Cl_2 abs. gelöst. Anschließend werden 48,3 μL (0,81 mmol) 2-Aminoethanol tropfenweise bei RT zugegeben und für 4 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedunstet und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}$ 1:1).

Ausbeute: 46 mg (0,19 mmol, 35 %) rot-oranger Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO); δ (ppm): 3,21 (dd, $^2J = 12,2$ Hz, $^3J = 6,2$ Hz, 2H, H-12), 3,58 (dd, $^2J = 12,2$ Hz, $^3J = 6,2$ Hz, 2H, H-13), 3,91 (s, 3H, H-11), 4,87 (t, $^3J = 5,7$ Hz, 1H, OH), 5,63 (s, 1H, H-2), 7,18 (t, $^3J = 6,1$ Hz, 1H, NH), 7,41 (dd, $^3J = 8,4$ Hz, $^4J = 1,1$ Hz, 1H, H-7), 7,58 (dd, $^3J = 7,6$ Hz, $^4J = 1,1$ Hz, 1H, H-9), 7,76 (dd, $^3J = 7,6$ Hz, $^3J = 8,4$ Hz, 1H, H-8).

¹H-NMR	(300 MHz, DMSO); δ (ppm): 6,78 (d, $^3J = 10,0$ Hz, 1H, H-2), 7,06 (d, $^3J = 9,0$ Hz, 1H, H-7), 7,57 – 7,70 (m, 3H, H-8, H-9, H-15), 8,24 – 8,37 (m, 2H, H-3, H-16), 8,80 (d, $^3J = 4,9$ Hz, 1H, H-14), 9,08 (s, 1H, H-13), 12,47 (s, 2H, NH, OH).
IR	(ν (cm ⁻¹)): 3062 (w), 2923 (w), 1691 (m), 1671 (s), 1638 (s), 1610 (m), 1589 (m), 1573 (m), 1532 (m), 1457 (m), 1372 (s), 1343 (m), 1320 (s), 1245 (s), 1163 (s), 1133 (m), 1088 (m), 1028 (m), 932 (s), 842 (s), 815 (m), 802 (m), 783 (m), 731 (s), 704 (s), 694 (s).
HRMS	(EI): m/z berechnet für C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₃ Na: 316,0698; gefunden: 316,0648.
Smp.	213 °C
EA	berechnet für C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₃ : C 65,53; H 3,78; N 14,33 gefunden C 65,12; H 3,56; N 14,01.

7.2.4.4 (11E)-N'-(5-Hydroxy-1-oxonaphthalen-4(1H)-yliden)isonicotinohydrazon (144)



C₁₆H₁₁N₃O₃

MG: 293,28 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R_f: 0,32 (Aceton/CH₂Cl₂ 1:1)

Verbindung **144** wurde nach Dandawate *et al.* dargestellt.^{71,169}

144 wird nach AV2 aus 76 mg (0,44 mmol) **38** und 60 mg (0,44 mmol) **134** nach 3,5 h unter Rückfluss erhalten.

Ausbeute: 39 mg (0,14 mmol, 30 %) roter Feststoff

¹H-NMR (300 MHz, DMSO); δ (ppm): 6,79 (d, $^3J = 10,7$ Hz, 1H, H-2), 7,06 (d, $^3J = 8,0$ Hz, 1H, H-7), 7,58 – 7,89 (m, 4H, H-8, H-9, H-13, H-16), 8,29

(d, $^3J = 10,7$ Hz, 1H, H-3), 8,80 (d, $^3J = 6,0$ Hz, 2H, H-14, H-15), 12,43 (s, 2H, NH, OH).

IR (ν (cm $^{-1}$)): 3048 (w), 2923 (m), 2853 (m), 1693 (m), 1674 (s), 1636 (s), 1607 (m), 1586 (m), 1574 (m), 1552 (m), 1530 (m), 1455 (s), 1417 (m), 1367 (s), 1311 (s), 1242 (s), 1222 (s), 1188 (s), 1161 (s), 1128 (s), 1088 (s), 1066 (m), 1000 (m), 929 (s), 841 (s), 819 (s), 801 (m), 748 (s), 685 (s).

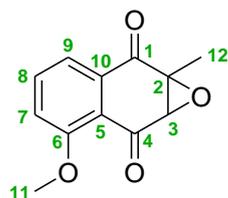
HRMS (EI): m/z berechnet für C $_{16}$ H $_{11}$ N $_3$ O $_3$ Na: 316,0698; gefunden: 316,0713.

Smp. > 216 °C (Zersetzung)

EA berechnet für C $_{16}$ H $_{11}$ N $_3$ O $_3$: C 65,53; H 3,78; N 14,33 gefunden C 65,19; H 3,60; N 14,06.

7.2.5 Synthese von 5-O-Methyldroseron

7.2.5.1 5-Methoxy-2-methyl-1,4-naphthochinon-2,3-epoxid (**105**)



C $_{12}$ H $_{10}$ O $_4$

MG: 218,21 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

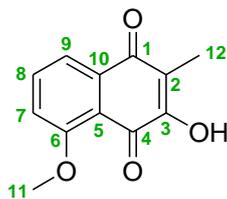
Verbindung **105** wurde nach Kittisak *et al.* dargestellt.⁷⁵

Ausbeute: 668 mg (3,06 mmol, 88 %) weißer Feststoff

Die analytischen Daten (^1H , ^{13}C , IR, Masse) stimmen gut mit der Literatur überein.⁷⁵

GC t_{ret} (Programm 0, A) = 27,56 min.

Smp. 98 °C

7.2.5.2 3-Hydroxy-5-methoxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (**106**)**C**₁₂**H**₁₀**O**₄**MG**: 218,21 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$ **R**_f: 0,57 (EE/nH 1:1)

Verbindung **106** wurde nach Kittisak *et al.* dargestellt.⁷⁵ Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Korngröße: 25 – 40 μm , LM: EE/nH 1:3 → 1:2 → 1:1).

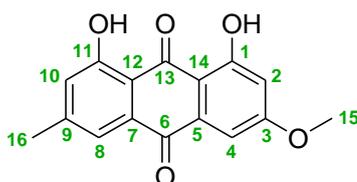
Ausbeute: 290 mg (1,33 mmol, 72 %) gelber Feststoff

Die analytischen Daten (¹³C, Masse, Smp.) stimmen gut mit der Literatur überein.^{75,224}

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 2,08 (s, 3H, H-12), 4,05 (s, 3H, H-11), 7,25 (dd, ³J = 8,5 Hz, ⁴J = 1,1 Hz, 1H, H-7), 7,68 – 7,74 (m, 1H, H-8), 7,82 (dd, ³J = 7,7 Hz, ⁴J = 1,1 Hz, 1H, H-9).

IR (ν (cm⁻¹)): 3254 (m), 1655 (s), 1638 (s), 1582 (m), 1444 (m), 1385 (m), 1347 (s), 1306 (m), 1281 (s), 1266 (s), 1225 (m), 1198 (s), 1181 (s), 1166 (m), 1103 (s), 1072 (m), 1039 (s), 950 (s), 827 (m), 803 (m), 789 (m), 738 (s), 712 (m), 692 (m), 603 (m).

GC t_{ret} (Programm 0, A) = 29,37 min.

7.2.6 Parietin (**107**)**C**₁₆**H**₁₂**O**₅**MG**: 284,26 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

Die Ether und Aceton Extrakte der Flechte *Xanthoria Parietina* wurden aus der Mykologie erhalten. Dem jeweiligen Extrakt wird langsam im Vakuum etwas Lösungsmittel

entzogen. Zur Kristallisation werden diese bei RT einige Tage stehen gelassen. Anschließend wird der Feststoff abfiltriert, mit Et₂O gewaschen und bei RT getrocknet.

Ausbeute: 85 mg (0,30 mmol) oranger Feststoff

Die analytischen Daten (¹H, ¹³C, Smp.) stimmen gut mit der Literatur überein.^{225,226}

IR (ν (cm⁻¹)): 2918 (m), 2850 (m), 1750 (w), 1678 (w), 1623 (m), 1558 (m), 1474 (m), 1453 (m), 1383 (m), 1365 (s), 1323 (m), 1271 (s), 1253 (s), 1224 (s), 1199 (m), 1187 (m), 1159 (s), 1101 (s), 1033 (s), 979 (s), 925 (m), 901 (m), 873 (s), 848 (s), 755 (s), 713 (s), 663 (s).

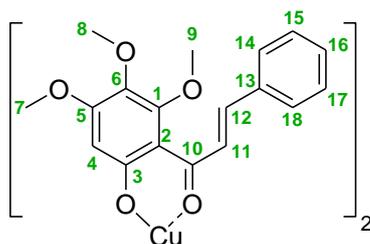
MS (EI, 70 eV), m/z (%): 284 (100) [M⁺], 255 (16), 241 (12), 226 (7), 213 (7), 198 (6), 185 (6), 139 (5), 128 (8), 115 (3), 77 (3), 69 (2), 52 (2), 40 (1).

GC t_{ret} (Programm 4, A) = 21,91 min.

7.3 Darstellung der Metallkomplexe

7.3.1 Komplexe der Wogoninvorstufen

7.3.1.1 Cu(II)-[(E)-1-(6-Hydroxy-2,3,4-trimethoxyphenyl)-3-phenylpropen-1-on]-Komplex (**109**)



C₃₆H₃₄CuO₁₀

MG: 690,19 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

Verbindung **109** wurde nach Zeng *et al.* dargestellt.¹⁷⁴

Arbeitsvorschrift 3 (AV3): Es werden 50 mg (0,16 mmol) Chalkon **20** in 1,7 mL EtOH gelöst. Anschließend werden 3,18 mg (0,08 mmol) NaOH und 15,90 mg (0,09 mmol) Cu(OAc)₂ x H₂O hinzugegeben und 16 h bei RT gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert, mit EtOH/H₂O (1:1) gewaschen und bei RT getrocknet.

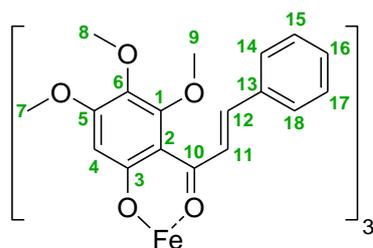
Ausbeute: 34 mg (0,05 mmol, 54 %) brauner Feststoff

IR (ν (cm^{-1})): 2936 (w), 1626 (m), 1603 (s), 1575 (w), 1535 (s), 1504 (s), 1478 (s), 1463 (m), 1447 (m), 1426 (m), 1364 (s), 1276 (m), 1234 (s), 1203 (s), 1161 (m), 1101 (s), 1046 (m), 1015 (s), 998 (m), 972 (s), 940 (m), 912 (m), 850 (m), 822 (s), 758 (s), 739 (m), 725 (m), 693 (s), 666 (m).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{CuO}_{10}\text{Na}$: 712,1346; gefunden: 712,1479.

Smp. 215 °C

7.3.1.2 Fe(III)-[(*E*)-1-(6-Hydroxy-2,3,4-trimethoxyphenyl)-3-phenylpropen-1-on]-Komplex (**111**)



$\text{C}_{54}\text{H}_{51}\text{FeO}_{15}$

MG: 995,82 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

Verbindung **111** wurde nach Zeng *et al.* dargestellt.¹⁷⁴

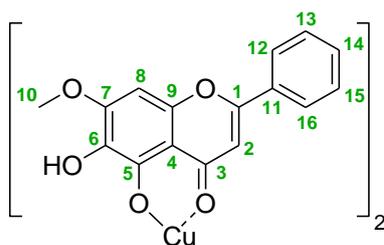
111 wird nach AV3 aus 50 mg (0,16 mmol) **20**, 6,40 mg (0,16 mmol) NaOH und 9,00 mg (0,05 mmol) FeCl_3 erhalten.

Ausbeute: 49 mg (0,05 mmol, 31 %) brauner Feststoff

IR (ν (cm^{-1})): 2940 (w), 1619 (m), 1604 (m), 1556 (s), 1486 (s), 1446 (s), 1393 (m), 1339 (s), 1282 (m), 1239 (s), 1201 (s), 1152 (s), 1101 (s), 1046 (s), 1015 (s), 986 (s), 937 (m), 905 (m), 865 (m), 847 (m), 818 (m), 761 (s), 729 (s), 688 (s).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{54}\text{H}_{51}\text{FeO}_{15}\text{Na}$: 1018,2477; gefunden: 1018,2425.

Smp. 241 – 243 °C

7.3.2 Cu(II)-Negletein-Komplex **114**

Verbindung **114** wurde nach Zeng *et al.* dargestellt.¹⁷⁴

114 wird nach AV3 aus 30 mg (0,11 mmol) Negletein (**71**), 2,11 mg (0,05 mmol) NaOH und 10,55 mg (0,06 mmol) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$ nach 8 h bei RT erhalten.

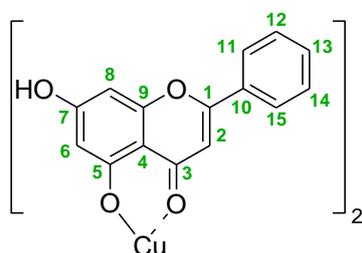
Ausbeute: 13 mg (0,02 mmol, 40 %) brauner Feststoff

IR (ν (cm^{-1})): 2966 (w), 1628 (s), 1575 (s), 1534 (s), 1446 (s), 1376 (s), 1349 (s), 1310 (s), 1285 (s), 1247 (s), 1199 (s), 1124 (s), 1092 (s), 1039 (s), 1026 (s), 919 (m), 901 (s), 835 (m), 785 (s), 764 (s), 746 (s), 714 (s), 681 (s).

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{CuO}_{10}\text{Na}$: 652,0499; gefunden: 652,0599.

Smp. > 275 °C (Zersetzung)

7.3.3 Chrysin-Metallkomplexe

7.3.3.1 Cu(II)-Chrysin-Komplex **117**

Verbindung **117** wurde nach Zeng *et al.* dargestellt.^{36,174}

Arbeitsvorschrift 4 (AV4): Es werden 127 mg (0,50 mmol) Chrysin (**23**) in 2 mL DMF und 5 mL EtOH gelöst und auf 90°C erhitzt. Anschließend werden 10 mg (0,25 mmol) NaOH und 50 mg (0,25 mmol) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$ hinzugefügt und für 8 h unter

Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT, wird der entstandene Feststoff abfiltriert, mit EtOH/H₂O (1:1) gewaschen und bei RT getrocknet.

Ausbeute: 135 mg (0,24 mmol, 95 %) grüner Feststoff

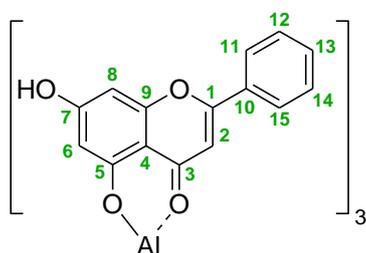
IR (ν (cm⁻¹)): 2856 (w), 1630 (s), 1601 (s), 1577 (m), 1544 (s), 1494 (s), 1442 (s), 1422 (m), 1374 (m), 1325 (m), 1301 (m), 1281 (m), 1247 (m), 1218 (m), 1186 (m), 1165 (s), 1122 (m), 1101 (m), 1042 (m), 1025 (w), 983 (m), 919 (w), 846 (m), 835 (m), 803 (m), 778 (m), 766 (s), 717 (m), 685 (s), 672 (s).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₃₀H₁₈CuO₈Na: 592,0195; gefunden: 592,0234.

Smp. > 243 °C (Zersetzung)

EA berechnet für C₃₀H₁₈CuO₈: C 63,21; H 3,18 gefunden C 62,78; H 3,31.

7.3.3.2 Al(III)-Chrysin-Komplex **118**



C₄₅H₂₇AlO₁₂

MG: 786,67 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

Verbindung **118** wurde nach Pusz *et al.* dargestellt.¹⁷⁵

Es werden 50 mg (0,20 mmol) **23** in 10 mL MeOH erwärmt und gelöst. Anschließend werden 8,00 mg (0,20 mmol) NaOH zugegeben. Nach Abkühlen auf RT werden 25 mg (0,07 mmol) Al(NO₃)₃ x 9H₂O, gelöst in 0,66 mL H₂O, hinzugefügt und für 3 Tage bei RT gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert, mit MeOH und H₂O gewaschen und bei RT getrocknet.

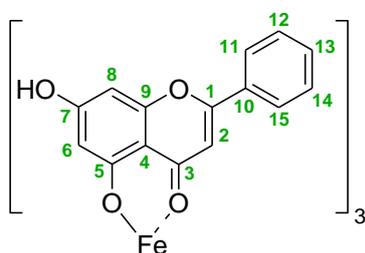
Ausbeute: 29 mg (0,04 mmol, 53 %) gelber Feststoff

IR (ν (cm⁻¹)): 3064 (w), 1629 (s), 1597 (s), 1577 (s), 1535 (s), 1491 (s), 1447 (m), 1357 (m), 1290 (m), 1245 (m), 1173 (s), 1100 (s), 1039 (s), 1000 (m), 913 (m), 840 (s), 825 (m), 767 (s).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₄₅H₂₇AlO₁₂Na: 809,1200; gefunden: 809,1204.

Smp. > 319 °C (Zersetzung)

7.3.3.3 Fe(III)-Chrysin-Komplex **119**



Verbindung **119** wurde nach Zeng *et al.* dargestellt.¹⁷⁴

Arbeitsvorschrift 5 (AV5): Es werden 50 mg (0,20 mmol) **23** in 10 mL MeOH erwärmt und gelöst. Anschließend werden 8,00 mg (0,20 mmol) NaOH zugegeben. Nach Abkühlen auf RT werden 11 mg (0,07 mmol) FeCl₃, gelöst in 5 mL EtOH, hinzugefügt und für 16 h bei RT gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert, mit EtOH und MeOH gewaschen und bei RT getrocknet.

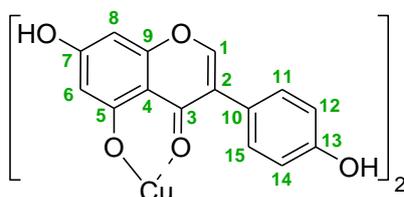
Ausbeute: 42 mg (0,03 mmol, 73 %) brauner Feststoff

IR (ν (cm⁻¹)): 3047 (w), 1624 (s), 1597 (s), 1577 (s), 1533 (s), 1488 (s), 1449 (m), 1411 (m), 1356 (m), 1274 (m), 1243 (m), 1160 (s), 1099 (s), 1038 (s), 1025 (w), 1020 (w), 914 (m), 844 (m), 832 (m), 768 (s), 677 (m).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₄₅H₂₇FeO₁₂Na: 838,0750; gefunden: 838,0808.

Smp. > 205 °C (Zersetzung)

7.3.4 Genistein-Metallkomplexe

7.3.4.1 Cu(II)-Genistein-Komplex **122**

Verbindung **122** wurde nach Zeng *et al.* dargestellt.^{36,174}

122 wird nach AV3 aus 30 mg (0,11 mmol) Genistein (**13**), 2,22 mg (0,06 mmol) NaOH und 11,1 mg (0,06 mmol) $Cu(OAc)_2 \times H_2O$ nach 8 h bei RT erhalten.

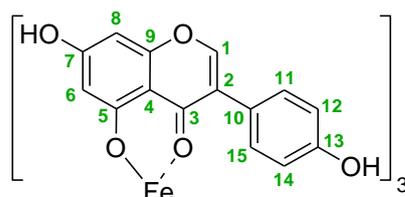
Ausbeute: 22 mg (0,04 mmol, 65 %) grüner Feststoff

IR (ν (cm^{-1})): 3100 (w), 2607 (w), 1620 (s), 1596 (m), 1562 (m), 1514 (s), 1496 (s), 1448 (m), 1411 (s), 1356 (m), 1298 (m), 1277 (m), 1244 (s), 1215 (m), 1197 (s), 1176 (s), 1163 (s), 1138 (s), 1062 (m), 1043 (s), 989 (m), 882 (m), 828 (s), 810 (s), 791 (s), 727 (m), 703 (m), 675 (m).

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{30}H_{18}CuO_{10}Na$: 624,0094; gefunden: 624,0132.

Smp. > 295 °C (Zersetzung)

EA berechnet für $C_{30}H_{18}CuO_{10} \times 2H_2O$: C 56,47; H 3,48 gefunden C 55,95; H 3,37.

7.3.4.2 Fe(III)-Genistein-Komplex **124**

Verbindung **124** wurde nach Zeng *et al.* dargestellt.¹⁷⁴

124 wird nach AV5 aus 50 mg (0,19 mmol) **13**, 8,00 mg (0,20 mmol) NaOH und 10 mg (0,06 mmol) FeCl₃ erhalten.

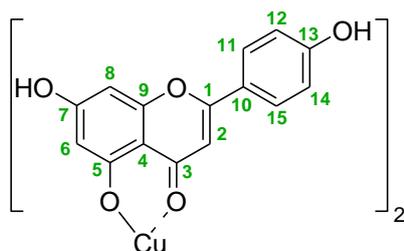
Ausbeute: 25 mg (0,03 mmol, 49 %) brauner Feststoff

IR (ν (cm⁻¹)): 1626 (m), 1610 (s), 1588 (m), 1511 (s), 1477 (s), 1407 (s), 1337 (m), 1298 (m), 1251 (s), 1203 (s), 1175 (s), 1152 (s), 1045 (s), 1014 (s), 990 (m), 884 (m), 834 (s), 791 (s), 726 (m), 708 (m), 669 (s).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₄₅H₂₇FeO₁₅Na: 886,0597; gefunden: 886,0779.

Smp. > 236 °C (Zersetzung)

7.3.5 Cu(II)-Apigenin-Komplex **126**



C₃₀H₁₈CuO₁₀

MG: 602,00 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

Verbindung **126** wurde nach Zeng *et al.* dargestellt.^{36,174}

126 wird nach AV4 aus 25 mg (0,09 mmol) Apigenin (**12**), 1,85 mg (0,05 mmol) NaOH und 9,25 mg (0,05 mmol) Cu(OAc)₂ x H₂O erhalten.

Ausbeute: 16 mg (0,03 mmol, 57 %) grüner Feststoff

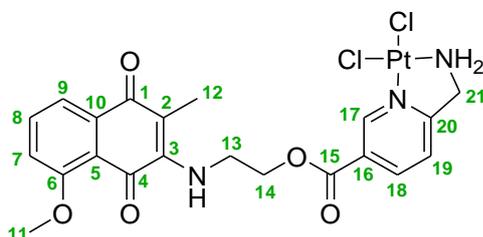
IR (ν (cm⁻¹)): 3402 (w), 2570 (w), 1619 (s), 1593 (s), 1529 (s), 1484 (s), 1431 (s), 1354 (s), 1289 (m), 1249 (s), 1197 (s), 1174 (s), 1122 (s), 1103 (s), 1038 (s), 986 (m), 916 (m), 832 (s), 775 (m), 700 (m), 676 (m).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₃₀H₁₈CuO₁₀Na: 624,0094; gefunden: 624,0128.

Smp. > 378 °C (Zersetzung)

EA berechnet für C₃₀H₁₈CuO₁₀ x H₂O: C 58,11; H 3,25 gefunden C 57,98; H 3,22.

7.3.6 Plumbagin-Metallkomplexe

7.3.6.1 [2-(8-Methoxy-3-methyl-1,4-naphthochinon-2-ylamino)ethyl-6-(aminomethyl)nicotinat]platin(II)chlorid (**132**)

Verbindung **132** wurde nach Schobert *et al.* dargestellt.¹⁶¹

Es werden 94 mg (0,18 mmol) **87** in 5,8 mL THF gelöst. Anschließend werden 75 mg (0,18 mmol) K_2PtCl_4 (**48**), gelöst in 2,3 mL H_2O , hinzugegeben und der pH-Wert mit 1M NaOH-Lsg. auf 5 – 6 eingestellt. Die Reaktionslösung wird 24 h bei RT gerührt. Danach wird der Feststoff abfiltriert, mit H_2O und Et_2O gewaschen und bei RT getrocknet.

Ausbeute: 92 mg (0,14 mmol, 75 %) roter Feststoff

¹H-NMR (300 MHz, DMF); δ (ppm): 2,10 (s, 3H, H-12), 3,98 (s, 3H, H-11), 4,05 (q, $^3J = 5,5$ Hz, $^3J = 6,6$ Hz, 2H, H-13), 4,45 (t, $^3J = 6,0$ Hz, 2H, H-21), 4,64 (t, $^3J = 5,5$ Hz, 2H, H-14), 6,33 (t, $^3J = 6,0$ Hz, 2H, NH_2), 6,72 (t, $^3J = 6,6$ Hz, 1H, NH), 7,41 (dd, $^3J = 8,5$ Hz, $^4J = 1,0$ Hz, 1H, H-7), 7,60 (dd, $^3J = 7,6$ Hz, $^4J = 1,0$ Hz, 1H, H-9), 7,73 (dd, $^3J = 8,5$ Hz, $^3J = 7,6$ Hz, 1H, H-8), 7,79 (d, $^3J = 8,3$ Hz, Hz, 1H, H-19), 8,56 (d, $^3J = 8,3$ Hz, 1H, H-18), 9,79 (s, 1H, H-17).

¹³C-NMR (75,4 MHz, DMF); δ (ppm): 10,0 (C-12), 43,9 (C-13), 53,6 (C-21), 56,3 (C-11), 66,0 (C-14), 111,4 (C-2), 116,8 (C-9), 118,1 (C-7), 118,9 (C-5), 122,2 (C-19), 126,8 (C-16), 135,4 (C-8), 135,5 (C-10), 138,6 (C-18), 148,4 (C-17), 149,5 (C-3), 159,6 (C-6), 163,4 (C-20), 170,7 (C-15), 181,1 (C-4), 182,0 (C-1).

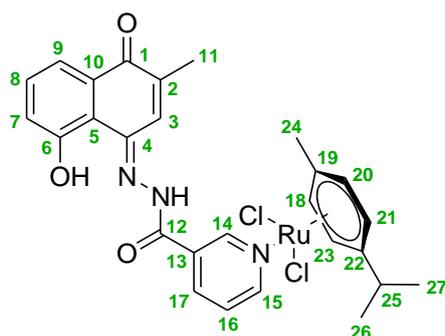
¹⁹⁵Pt-NMR (64 MHz, DMF); δ (ppm): 2444.

IR (ν (cm⁻¹)): 3315 (w), 3242 (w), 1728 (s), 1656 (m), 1608 (m), 1570 (s), 1514 (s), 1471 (m), 1448 (m), 1406 (m), 1352 (m), 1266 (s), 1239 (s), 1214 (s), 1187 (m), 1151 (s), 1129 (m), 1071 (m), 1045 (s), 973 (m), 886 (m), 827 (m), 788 (m), 755 (s), 741 (s).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₂₁H₂₁Cl₂N₃O₅PtNa: 683,0404; gefunden: 683,0530.

Smp. > 205 °C (Zersetzung)

7.3.6.2 Dichlorido(*p*-cymol)[(11*E*)-*N'*-(5-hydroxy-2-methyl-1-oxonaphthalen-4(1*H*))yliden]nicotinohydrazon]ruthenium(II) (**137**)



C₂₇H₂₇Cl₂N₃O₃Ru

MG: 613,50 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

Arbeitsvorschrift 6 (AV6): Es werden 45 mg (0,15 mmol) **135** in 10 mL CH₂Cl₂/MeOH (9:1) gelöst. Dazu werden 45 mg (0,08 mmol) [Ru(*p*-Cymol)Cl₂]₂ gegeben und 3 h bei RT gerührt. Anschließend werden 50 mL EtOAc/*n*-Hexan (1:4) dazugegeben, der Feststoff abfiltriert, mit *n*-Hexan gewaschen und bei RT getrocknet.⁷¹

Ausbeute: 72 mg (0,12 mmol, 80 %) brauner Feststoff

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 1,28 (d, ³*J* = 7,0 Hz, 6H, H-26, H-27), 2,04 (s, 3H, H-11), 2,15 (s, 3H, H-24), 2,85 – 2,95 (m, 1H, H-25), 5,34 (d, ³*J* = 6,1 Hz, 2H, H-18, H-20), 5,56 (d, ³*J* = 6,1 Hz, 2H, H-21, H-23), 7,27 (d, ³*J* = 8,1 Hz, 1H, H-7), 7,43 (t, ³*J* = 8,1 Hz, 1H, H-8), 7,46 – 7,55 (m, 1H, H-9), 7,69 (d, ³*J* = 7,6 Hz, 1H, H-16), 7,75 (s, 1H, H-3), 8,27 (d,

$^3J = 8,1$ Hz, 1H, H-17), 9,14 (d, $^3J = 5,6$ Hz, 1H, H-15), 9,31 (s, 1H, H-14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75,4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 16,7 (C-11), 17,9 (C-24), 21,9 (C-26, C-27), 30,6 (C-25), 81,8 (C-18, C-20), 83,1 (C-21, C-23), 97,6 (C-19), 103,6 (C-22), 118,7 (C-7, C-9), 122,6 (C-5), 123,4 (C-3), 124,7 (C-16), 130,5 (C-17), 131,2 (C-10), 131,3 (C-8), 138,2 (C-15, C-13), 143,2 (C-2, C-14), 152,2 (C-4), 157,2 (C-12, C-6), 184,9 (C-1).

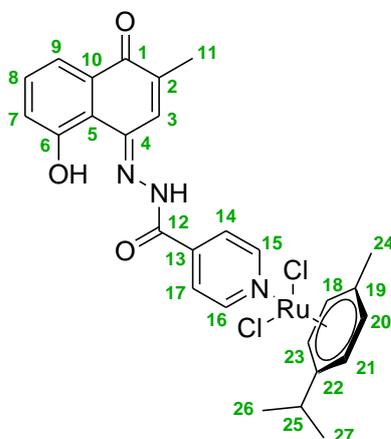
IR (ν (cm^{-1})): 3504 (w), 3058 (w), 2968 (w), 1677 (m), 1646 (m), 1625 (m), 1600 (m), 1551 (m), 1513 (m), 1460 (m), 1375 (m), 1343 (m), 1311 (m), 1268 (s), 1248 (s), 1199 (m), 1154 (m), 1114 (m), 1055 (m), 1031 (m), 992 (w), 931 (m), 899 (m), 877 (m), 815 (m), 762 (s), 723 (m), 715 (m), 684 (s).

HRMS (EI): m/z (CH_3OH): 566,09 (58%) $[\text{Ru}(\text{cymen})(\text{plumbagylnicotino-hydrazon})\text{Na}]^+$, 304,26 (100) $[\text{RuCl}(\text{cymen})(\text{CH}_3\text{OH})\text{H}]^+$.

Smp. > 210 °C (Zersetzung)

EA berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{Ru}$: C 52,86; H 4,44; N 6,85 gefunden C 52,67; H 4,21; N 6,66.

7.3.6.3 Dichlorido(*p*-cymol)[(11*E*)-*N'*-(5-hydroxy-2-methyl-1-oxonaphthalen-4(1*H*)-yliden)isonicotinohydrazon]ruthenium(II) (**138**)



$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{Ru}$

MG: 613,50 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

138 wird nach AV6 aus 20 mg (0,07 mmol) **136** und 20 mg (0,03 mmol) [Ru(*p*-Cymol)Cl₂]₂ erhalten.⁷¹

Ausbeute: 30 mg (0,05 mmol, 75 %) brauner Feststoff

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 1,24 (d, ³J = 6,9 Hz, 6H, H-26, H-27), 1,96 (s, 3H, H-11), 2,23 (s, 3H, H-24), 2,80 – 2,88 (m, 1H, H-25), 5,19 (d, ³J = 5,8 Hz, 2H, H-18, H-20), 5,41 (d, ³J = 5,8 Hz, 2H, H-21, H-23), 7,22 – 7,25 (m, 1H, H-7), 7,39 (t, ³J = 8,0 Hz, 1H, H-8), 7,66 (d, ³J = 7,4 Hz, 1H, H-9), 7,65 – 7,79 (m, 2H, H-14, H-17), 8,03 (s, 1H, H-3), 8,90 – 8,95 (m, 2H, H-15, H-16), 10,15 (s, 1H, NH), 12,60 (s, 1H, OH).

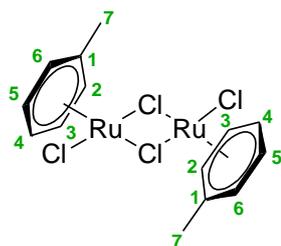
¹³C-NMR (75,4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 16,8 (C-11), 18,1 (C-24), 22,2 (C-26, C-27), 30,7 (C-25), 82,1 (C-18, C-20), 83,2 (C-21, C-23), 97,7 (C-19), 103,8 (C-22), 116,1 (C-9), 118,7 (C-7), 122,9 (C-5), 123,3 (C-3), 131,3 (C-14, C-17), 131,4 (C-8, C-10), 140,3 (C-13), 142,8 (C-2), 148,1 (C-4), 155,4 (C-15, C-16), 158,3 (C-6), 161,2 (C-12), 185,2 (C-1).

IR (ν (cm⁻¹)): 3508 (w), 2964 (w), 1685 (m), 1647 (m), 1600 (m), 1553 (m), 1514 (m), 1460 (m), 1415 (m), 1373 (m), 1345 (m), 1267 (s), 1153 (m), 1105 (m), 1053 (m), 932 (w), 898 (m), 873 (m), 846 (m), 824 (m), 804 (m), 758 (s), 682 (m).

HRMS (EI): *m/z* (CH₃OH): 566,06 (58%) [Ru(cymen)(plumbagylisonicotinohydrazon)Na]⁺, 542,98 (10) [Ru(cymen)(plumbagylisonicotinohydrazon)]⁺, 304,26 (67) [RuCl(cymen)(CH₃OH)H]⁺, 270,98 (100) [Ru(cymene)Cl]⁺.

Smp. > 207 °C (Zersetzung)

EA berechnet für C₂₇H₂₇Cl₂N₃O₃Ru: C 52,86; H 4,44; N 6,85 gefunden C 52,65; H 4,15; N 6,69.

7.3.6.4 Dichloro(toluol)ruthenium(II)dimer (**141**)

Verbindung **141** wurde nach Bennett und Smith dargestellt.¹⁸¹

Unter Argon werden 100 mg (0,44 mmol) $\text{RuCl}_3 \times \text{H}_2\text{O}$ in 5 mL EtOH gelöst. Anschließend werden 0,5 mL (4,45 mmol) 1-Methyl-1,4-Cyclohexadien zugegeben und 4 h unter Rückfluss erhitzt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit MeOH gewaschen und bei RT getrocknet.

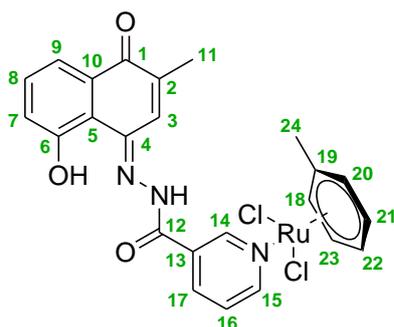
Ausbeute: 83 mg (0,16 mmol, 33 %) brauner Feststoff

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 2,20 (s, 6H, H-7), 5,33 (d, $^3J = 5,7$ Hz, 4H, H-2, H-6), 5,53 – 5,56 (m, 2H, H-4), 5,62 – 5,65 (m, 4H, H-3, H-5).

IR (ν (cm^{-1})): 3047 (m), 1519 (w), 1444 (s), 1409 (w), 1377 (s), 1150 (m), 1061 (w), 1029 (m), 1007 (w), 966 (w), 901 (w), 863 (s), 779 (w).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 441 (5) [$\text{M}^+ - 2\text{Cl} - 2\text{CH}_3$], 426 (3), 134 (3), 132 (3), 91 (100), 65 (8), 40 (6).

Smp. > 240 °C (Zersetzung) (Lit. > 250 °C¹⁸¹)

7.3.6.5 Dichlorido(toluol)[(11*E*)-*N*-(5-hydroxy-2-methyl-1-oxonaphthalen-4(1*H*)-yliden)nicotinohydrazon]ruthenium(II) (**139**)

139 wird nach AV6 aus 20 mg (0,06 mmol) **135** und 17 mg (0,03 mmol) **141** erhalten.⁷¹

Ausbeute: 22 mg (0,04 mmol, 60 %) hellbrauner Feststoff

¹H-NMR (300 MHz, DMF); δ (ppm): 2,17 (s, 3H, H-11), 2,19 (s, 3H, H-24), 5,59 (d, $^3J = 5,7$ Hz, 2H, H-18, H-20), 5,79 (t, $^3J = 5,4$ Hz, 1H, H-22), 5,88 (t, $^3J = 5,7$ Hz, 2H, H-21, H-23), 7,33 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 1H, H-7), 7,59 (t, $^3J = 7,7$ Hz, 1H, H-8), 7,67 – 7,75 (m, 2H, H-9, H-16), 8,30 (s, 1H, H-3), 8,65 (d, $^3J = 8,0$ Hz, 1H, H-17), 9,30 (d, $^3J = 6,0$ Hz, 1H, H-15), 9,63 (s, 1H, H-14), 12,87 (s, 1H, *NH*), 12,93 (s, 1H, *OH*).

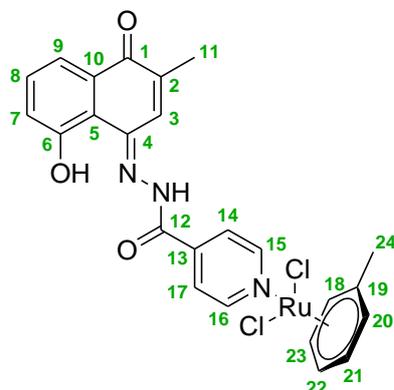
¹³C-NMR (75,4 MHz, DMF); δ (ppm): 16,4 (C-11), 18,4 (C-24), 79,3 (C-22), 81,2 (C-18, C-20), 87,5 (C-21, C-23), 100,7 (C-19), 116,6 (C-9), 118,2 (C-7), 122,5 (C-5), 124,1 (C-3), 125,0 (C-16), 129,7 (C-17), 131,5 (C-10), 131,7 (C-8), 137,8 (C-15), 141,3 (C-13), 142,2 (C-14), 142,6 (C-2), 146,1 (C-4), 155,1 (C-6), 158,4 (C-12), 184,6 (C-1).

IR (ν (cm⁻¹)): 3470 (w), 3061 (w), 1678 (m), 1645 (m), 1626 (m), 1600 (m), 1554 (m), 1509 (m), 1460 (s), 1426 (m), 1374 (m), 1343 (m), 1310 (m), 1267 (s), 1203 (m), 1154 (m), 1108 (m), 1055 (s), 1031 (m), 992 (m), 931 (m), 899 (m), 856 (m), 823 (m), 761 (s), 716 (m), 684 (s).

HRMS (EI): *m/z* (DMSO/CH₃CN): 502,09 (6%) [Ru(toluol)(plumbagylnicotino-
hydrazon)H]⁺, 491,84 (36)
[Ru(toluol)(nicotinohydrazon)(DMSO)(MeCN)₂H]⁺, 306,96 (61)
[RuCl(toluol)DMSO]⁺, 228,94 (22) [Ru(toluol)Cl]⁺, 176,01 (38)
[(Nicotinohydrazid)K]⁺, 137,00 (34) [Nicotinohydrazid]⁺, 101,00 (100)
[(C₅H₄N)Na]⁺.

Smp. > 210 °C (Zersetzung)

EA berechnet für C₂₄H₂₁Cl₂N₃O₃Ru: C 50,45; H 3,70; N 7,35 gefunden
C 50,92; H 4,08; N 6,97.

7.3.6.6 Dichlorido(toluol)[(11*E*)-*N*-(5-hydroxy-2-methyl-1-oxonaphthalen-4(1*H*)-yliden)isonicotinohydrazon]ruthenium(II) (**140**) $C_{24}H_{21}Cl_2N_3O_3Ru$ MG: 571,42 $\frac{g}{mol}$

140 wird nach AV6 aus 16 mg (0,05 mmol) **136** und 14 mg (0,03 mmol) **141** erhalten.⁷¹

Ausbeute: 25 mg (0,04 mmol, 84 %) brauner Feststoff

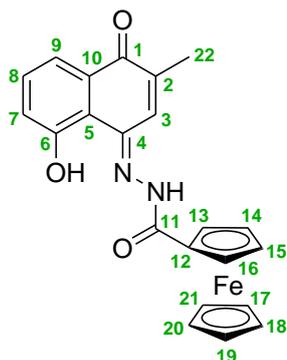
¹H-NMR (300 MHz, DMF); δ (ppm): 2,16 (s, 3H, H-11), 2,18 (s, 3H, H-24), 5,57 (d, $^3J = 5,9$ Hz, 2H, H-18, H-20), 5,77 (d, $^3J = 5,5$ Hz, 1H, H-22), 5,86 (t, $^3J = 5,5$ Hz, 2H, H-21, H-23), 7,32 (d, $^3J = 7,7$ Hz, 1H, H-7), 7,59 (t, $^3J = 7,7$ Hz, 1H, H-8), 7,68 (d, $^3J = 7,7$ Hz, 1H, H-9), 8,03 (d, $^3J = 6,4$ Hz, 2H, H-14, H-17), 8,28 (s, 1H, H-3), 9,30 (d, $^3J = 6,4$ Hz, 2H, H-15, H-16), 12,75 (s, 1H, *NH*), 12,88 (s, 1H, *OH*).

¹³C-NMR (75,4 MHz, DMF); δ (ppm): 16,4 (C-11), 18,4 (C-24), 79,9 (C-22), 81,4 (C-18, C-20), 87,7 (C-21, C-23), 100,7 (C-19), 116,5 (C-9), 118,2 (C-7), 122,5 (C-5), 122,7 (C-14, C-17), 124,9 (C-3), 131,6 (C-10), 131,7 (C-8), 141,6 (C-13), 142,4 (C-2), 146,3 (C-4), 156,2 (C-15, C-16), 158,3 (C-6), 163,2 (C-12), 184,5 (C-1).

IR (ν (cm⁻¹)): 3252 (w), 3040 (w), 1684 (m), 1650 (m), 1626 (m), 1592 (m), 1556 (w), 1518 (m), 1492 (m), 1471 (m), 1453 (m), 1434 (m), 1418 (m), 1368 (m), 1348 (m), 1309 (w), 1266 (s), 1246 (s), 1227 (m), 1156 (m), 1106 (m), 1080 (w), 1062 (m), 1031 (m), 929 (w), 897 (w), 844 (s), 822 (m), 764 (s), 754 (s), 706 (m), 691 (m).

HRMS	(EI): m/z (DMSO/CH ₃ CN): 502,07 (10%) [Ru(toluol)(plumbagylisonicotinohydrazon)H] ⁺ , 491,84 (29) [Ru(toluol)(isonicotinohydrazid)(DMSO)(MeCN) ₂ H] ⁺ , 306,96 (66) [RuCl(toluol)DMSO] ⁺ , 228,94 (24) [Ru(toluol)Cl] ⁺ , 176,01 (45) [(Isonicotinohydrazid)K] ⁺ , 137,00 (44) [Isonicotinohydrazid] ⁺ , 101,00 (100) [(C ₅ H ₄ N)Na] ⁺ .
Smp.	> 215 °C (Zersetzung)
EA	berechnet für C ₂₄ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₃ Ru: C 50,45; H 3,70; N 7,35 gefunden C 50,96; H 4,06; N 7,03.

7.3.6.7 (11*E*)-*N*-(5-Hydroxy-2-methyl-1-oxonaphthalen-4(1*H*)-yliden)ferrocencarboxylhydrazon (**142**)



C₂₂H₁₈FeN₂O₃

MG: 414,23 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

Verbindung **142** wurde nach Dandawate *et al.* dargestellt.^{71,169}

Arbeitsvorschrift 7 (AV7): Es werden 53 mg (0,28 mmol) **37** in 7 mL MeOH suspendiert. Anschließend werden 68 mg (0,28 mmol) Ferrocencarbonsäurehydrazid und 3 Tropfen TFA dazugegeben. Die Reaktionslösung wird 8 h unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert, mit wenig MeOH gewaschen und bei RT getrocknet.

Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: EE/nH 1:2).

Ausbeute: 37 mg (0,09 mmol, 32 %) dunkelbrauner Feststoff

¹H-NMR (300 MHz, MeOD); δ (ppm): 2,22 (s, 3H, H-22), 4,24 – 4,29 (m, 5H, H-17, H-18, H-19, H-20, H-21), 4,54 – 4,58 (m, 2H, H-13, H-16), 5,07 – 162

5,11 (m, 2H, H-14, H-15), 7,24 (dd, $^3J = 8,1$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz, 1H, H-7), 7,44 (t, $^3J = 8,1$ Hz, 1H, H-8), 7,69 (dd, $^3J = 8,1$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz, 1H, H-9), 7,92 (s, 1H, H-3).

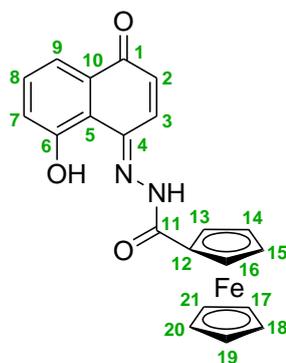
IR (ν (cm⁻¹)): 3097 (w), 1627 (s), 1594 (m), 1519 (m), 1458 (s), 1379 (s), 1366 (m), 1344 (m), 1329 (s), 1287 (s), 1202 (m), 1158 (s), 1137 (m), 1105 (m), 1076 (m), 1051 (s), 1027 (s), 1002 (m), 973 (m), 925 (m), 899 (m), 884 (m), 851 (m), 819 (s), 759 (s), 683 (m).

HRMS (EI): m/z berechnet für C₂₂H₁₈FeN₂O₃Na: 437,0565; gefunden: 437,0611.

Smp. 264 °C

EA berechnet für C₂₂H₁₈FeN₂O₃: C 63,79; H 4,38; N 6,76 gefunden C 63,57; H 4,13; N 6,54.

7.3.7 (11*E*)-*N*-(5-Hydroxy-1-oxonaphthalen-4(1*H*)-yliden)ferrocencarboxylhydrazon (149)



C₂₁H₁₆FeN₂O₃

MG: 400,21 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

Verbindung **149** wurde nach Dandawate *et al.* dargestellt.^{71,169}

149 wird nach AV7 aus 34 mg (0,20 mmol) **38**, 47 mg (0,20 mmol) Ferrocencarbonsäurehydrazid und 2 Tropfen TFA erhalten.

Ausbeute: 33 mg (0,08 mmol, 42 %) dunkelbrauner Feststoff

¹H-NMR (300 MHz, DMSO); δ (ppm): 4,26 (m, 5H, H-17, H-18, H-19, H-20, H-21), 4,61 (s, 2H, H-13, H-16), 5,13 (s, 2H, H-14, H-15), 6,77 (d,

$^3J = 10,8$ Hz, 1H, H-2), 7,06 (d, $^3J = 8,1$ Hz, 1H, H-7), 7,72 (t, $^3J = 8,1$ Hz, 1H, H-8), 7,87 (d, $^3J = 7,7$ Hz, 1H, H-9), 8,33 (d, $^3J = 10,8$ Hz, 1H, H-3), 11,72 (s, 1H, *NH*), 12,58 (s, 1H, *OH*).

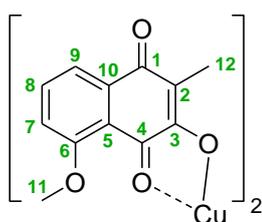
IR (ν (cm⁻¹)): 3148 (w), 3058 (w), 1628 (s), 1607 (s), 1586 (m), 1574 (m), 1520 (m), 1483 (m), 1459 (m), 1438 (s), 1416 (m), 1396 (m), 1378 (s), 1365 (s), 1311 (s), 1246 (s), 1181 (s), 1161 (s), 1106 (m), 1091 (m), 1052 (m), 1030 (m), 1022 (m), 1003 (m), 931 (s), 842 (s), 827 (m), 819 (s), 800 (s), 752 (s), 721 (s), 692 (m), 661 (s).

HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₂₁H₁₆FeN₂O₃Na: 423,0408; gefunden: 423,0440.

Smp. > 260 °C (Zersetzung)

EA berechnet für C₂₁H₁₆FeN₂O₃: C 63,02; H 4,03; N 7,00 gefunden C 62,69; H 3,90; N 6,78.

7.3.8 Cu(II)-5-O-Methylroseron **150**



C₂₄H₁₈CuO₈

MG: 497,94 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

Verbindung **150** wurde nach Chen *et al.* dargestellt.¹⁸²

Es werden 50 mg (0,23 mmol) **106** und 14 mg (0,26 mmol) NaOMe in 14 mL MeOH gelöst. Anschließend wird eine Lösung aus 20 mg (0,12 mmol) CuCl₂ x 2 H₂O in 15 mL MeOH zugetropft und für 2,5 h unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert, mit MeOH gewaschen und bei RT getrocknet.

Ausbeute: 60 mg (0,12 mmol, 54 %) roter Feststoff

IR (ν (cm⁻¹)): 1637 (w), 1595 (m), 1575 (m), 1547 (s), 1470 (m), 1440 (m), 1373 (s), 1334 (m), 1316 (m), 1277 (m), 1238 (s), 1206 (s), 1186 (s), 1168 (m), 1072 (m), 1047 (m), 962 (s), 826 (m), 790 (m), 739 (s), 725 (w), 654 (m), 611 (m), 591 (m).

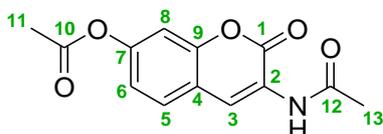
MS (EI, 70 eV), m/z (%): 497 (6) [M⁺], 218 (100) [Ligand]⁺, 200 (17), 189 (18), 172 (21), 161 (15), 147 (14), 144 (13), 131 (20), 116 (21), 102 (12), 91 (8), 76 (21), 63 (11), 55 (8), 50 (5), 44 (4), 39 (6).

Smp. > 277 °C (Zersetzung)

7.4 Click-Reaktion

7.4.1 Cumarine

7.4.1.1 7-Acetoxy-3-acetylamino-cumarin (**164**)



C₁₃**H**₁₁**NO**₅

MG: 261,23 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

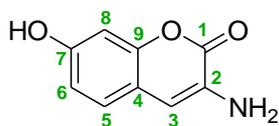
R_f: 0,42 (EE/nH 1:1)

Verbindung **164** wurde nach Sivakumar *et al.* dargestellt.¹⁸⁸

Es werden 5,52 g (40,00 mmol) Aldehyd **162**, 4,68 g (40,00 mmol) *N*-Acetylglycin (**163**) und 9,84 g (120,00 mmol) NaOAc mit 200 mL Essigsäureanhydrid (**43**) versetzt und 4 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird Eis zugegeben und mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wird mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingengt, wodurch das Produkt auskristallisiert.

Ausbeute: 1,48 g (5,68 mmol, 14 %) gelber Feststoff

Alle analytischen Daten stimmen gut mit der Literatur überein.²²⁷

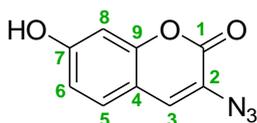
7.4.1.2 3-Amino-7-hydroxycumarin (**165**)**C₉H₇NO₃****MG:** 177,15 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$ **R_f:** 0,28 (EE/nH 1:1)

Verbindung **165** wurde nach Sivakumar *et al.* dargestellt.¹⁸⁸

Es werden 1,48 g (5,68 mmol) **164** in 40 mL konz. HCl und 20 mL EtOH gelöst und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird Eis zugegeben und mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: EE/nH 1:4 → 1:1).

Ausbeute: 392 mg (2,22 mmol, 39 %) gelber Feststoff

Alle analytischen Daten stimmen gut mit der Literatur überein.²²⁷

7.4.1.3 3-Azido-7-hydroxycumarin (**157**)**C₉H₅N₃O₃****MG:** 203,15 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$ **R_f:** 0,52 (EE/nH 1:1)

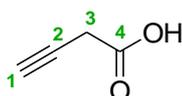
Verbindung **157** wurde nach Sivakumar *et al.* dargestellt.¹⁸⁸

Es werden 392 mg (2,22 mmol) **165** in 40 mL konz. HCl und 80 mL Eiswasser gelöst. Anschließend werden bei 0 °C langsam 152,8 mg (2,22 mmol) NaNO₂ zugegeben und für 15 min gerührt. Dann werden langsam 216 mg (0,83 mmol) NaN₃ hinzugefügt und 16 h bei RT gerührt. Der Reaktionsansatz wird mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wird mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: EE/nH 1:4 → 2:1).

Ausbeute: 302 mg (1,49 mmol, 67 %) gelber Feststoff

Alle analytischen Daten stimmen gut mit der Literatur überein.^{188,222}

7.4.1.4 3-Butinsäure (**167**)



C₄H₄O₂

MG: 84,07 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

Verbindung **167** wurde nach Bowden *et al.* dargestellt.^{187,190}

Es werden 1,13 mL (14,95 mmol) 3-Butin-1-ol (**166**) mit 15 mL Aceton versetzt. Bei 0 °C wird langsam das Jones-Reagenz zugegeben und der Reaktionsansatz 5 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 10 mL Isopropanol wird EtOAc/H₂O (1:1) hinzugefügt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird aus *n*-Hexan und Et₂O umkristallisiert.

Jones-Reagenz: Es werden 6,30 g (63,00 mmol) Chromtrioxid in 9 mL H₂O gelöst. Bei 0 °C werden erst langsam 5,5 mL konz. H₂SO₄ und dann 18 mL H₂O zugegeben.

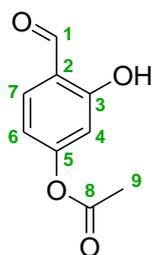
Ausbeute: 616 mg (7,33 mmol, 49 %) farblose Kristalle

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 2,21 (s, 1H, H-1), 3,32 – 3,38 (m, 2H, H-3), 11,09 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (75,4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 25,5 (C-3), 72,3 (C-1), 87,4 (C-2), 174,3 (C-4).

IR (ν (cm⁻¹)): 3274 (w), 2922 (s), 2854 (m), 2358 (w), 2163 (w), 1712 (m), 1602 (w), 1456 (m), 1375 (m), 1196 (m), 1099 (m), 946 (w), 700 (w).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 84 (17) [M⁺], 69 (2) [C₃HO₂]⁺, 67 (3) [C₄H₂O]⁺, 45 (18) [CO₂H]⁺, 44 (11), 40 (68), 39 (100) [C₃H₃]⁺, 38 (24), 37 (17).

7.4.1.5 4-Acetoxy-2-hydroxybenzaldehyd (**172**) $C_9H_8O_4$ MG: $180,16 \frac{g}{mol}$ R_f: 0,44 (CH₂Cl₂)

Verbindung **172** wurde nach Mathew *et al.* dargestellt.¹⁹¹

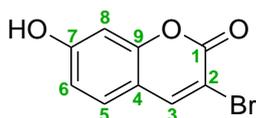
Bei 0 °C werden 0,15 mg (1,09 mmol) Aldehyd **168** und 0,27 mL (3,27 mmol) Pyridin zu 12 mL CH₂Cl₂ hinzugefügt. Nach kurzem Rühren werden 77,3 µL (1,09 mmol) Acetylchlorid zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Anschließend wird CH₂Cl₂ zugefügt, mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: CH₂Cl₂/nH 1:10 → 1:2).

Ausbeute: 131 mg (0,73 mmol, 67 %) gelblicher Feststoff

Die analytischen Daten (¹H, IR, Smp.) stimmen gut mit der Literatur überein.²²⁸

¹³C-NMR (75,4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 21,0 (C-9), 110,5 (C-4), 113,7 (C-6), 118,5 (C-8), 134,8 (C-7), 157,1 (C-2), 162,9 (C-3), 168,2 (C-5), 195,4 (C-1).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 180 (12) [M⁺], 137 (100) [C₇H₅O₃]⁺, 113 (5), 81 (3), 58 (2).

7.4.1.6 3-Bromumbelliferon (**174**) $C_9H_5BrO_3$ MG: $241,04 \frac{g}{mol}$ R_f: 0,39 (EE/nH 1:1)

Verbindung **174** wurde nach Das *et al.* dargestellt.¹⁹²

Es werden 162,0 mg (1,00 mmol) Umbelliferon (**40**) und 7,71 mg (0,10 mmol) NH_4OAc in 5 mL Acetonitril suspendiert. Anschließend werden 186,9 mg (1,05 mmol) NBS zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Danach wird H_2O zugegeben und mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wird mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Flash-Kieselgel gereinigt (LM: EE/nH 1:10 \rightarrow 1:5 \rightarrow 1:1 \rightarrow EE).

Ausbeute: 36 mg (0,15 mmol, 15 %) weißer Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD); δ (ppm): 6,24 (d, $^4J = 9,6$ Hz, 1H, H-8), 6,90 (d, $^3J = 8,5$ Hz, 1H, H-6), 7,45 (d, $^3J = 8,5$ Hz, 1H, H-5), 7,85 (d, $^4J = 9,6$ Hz, 1H, H-3).

IR (ν (cm^{-1})): 2335 (w), 1721 (w), 1678 (s), 1606 (m), 1588 (s), 1538 (m), 1498 (m), 1476 (m), 1406 (m), 1340 (m), 1305 (s), 1275 (m), 1236 (s), 1172 (m), 1148 (m), 1056 (m), 1040 (m), 974 (s), 946 (s), 875 (m), 832 (s), 801 (s), 770 (m), 757 (s), 746 (m), 708 (m), 672 (m).

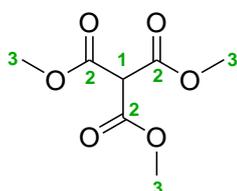
MS (EI, 70 eV), m/z (%): 242 (85), 241 (10) [M^+], 240 (84), 214 (96), 213 (12), 212 (100) [M-CO^+], 132 (11), 105 (41) [$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}^+$], 77 (17), 76 (18), 63 (7), 51 (19).

GC t_{ret} (Programm 0, B) = 24,45 min.

Smp. 218 °C (Lit. 214 – 216 °C²²⁹)

7.4.2 Alkylsubstituiertes Carboplatinderivat

7.4.2.1 2-(Methoxycarbonyl)malonsäuredimethylester (**181**)



$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_6$

MG: 190,15 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

Verbindung **181** wurde nach Corson und Sayre dargestellt.¹⁹⁶

Es werden 2,30 g (100 mmol) Natrium in 80 mL siedendem Toluol abs. geschmolzen und 11,49 mL (100 mmol) Dimethylmalonat (**176**) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 30 min gerührt, dann auf 65°C abgekühlt und 8,13 mL (105 mmol) Methylchloroformiat (**180**) über 10 min zugetropft. Danach wird 5 h unter Rückfluss erhitzt, auf RT abgekühlt, 100 mL H₂O zugegeben und die Phasen getrennt. Die org. Phase wird mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Destillation gereinigt (Sdp. 108 °C, 6,7 mbar).

Ausbeute: 10,58 g (55,64 mmol, 56 %) weißer Feststoff

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 3,53 (s, 9H, H-3), 4,25 (s, 1H, H-1).

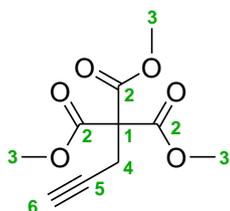
¹³C-NMR (75,4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 52,5 (C-3), 57,8 (C-1), 163,6 (C-2).

IR (ν (cm⁻¹)): 3291 (w), 2959 (w), 1733 (s), 1435 (m), 1274 (s), 1231 (s), 1208 (s), 1154 (m), 1070 (s), 1039 (m), 948 (m), 911 (w), 864 (w), 828 (w), 800 (w).

Masse (EI, 70 eV), m/z (%): 190 (6) [M⁺], 159 (40) [M-CH₃O]⁺, 132 (16), 115 (100), 101 (14) [C₄H₅O₃]⁺, 100 (7), 88 (12), 69 (49), 59 (46) [C₂H₃O₂]⁺, 47 (25).

Smp. 40 °C (Lit. 43 – 45 °C¹⁹⁶)

7.4.2.2 2-Methoxycarbonyl-2-(propargyl)malonsäuredimethylester (**182**)



C₁₀H₁₂O₆

MG: 228,20 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R_f: 0,37 (EE/nH 1:2)

Verbindung **182** wurde nach Billiet *et al.* dargestellt.¹⁹⁷

Unter Argon werden 2,85 g (15,0 mmol) **181** in je 90 mL Toluol abs. und DMF abs. gelöst und auf 0°C abgekühlt. Anschließend werden langsam und unter starkem Rühren 600 mg (15,0 mmol) 60 %-iges NaH in Paraffinöl zugegeben. Wenn keine Gasentwicklung mehr zu sehen ist, wird das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt, 1,8 mL (16,2 mmol) Propargylbromid zugetropft und 20 h bei 80°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT werden 45 mL Toluol hinzugefügt und mit je 90 mL H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: EE/nH 1:2).

Ausbeute: 2,50 g (10,96 mmol, 73 %) gelbes Öl

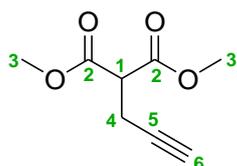
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 1,96 (t, ⁴J = 2,7 Hz, 1H, H-6), 2,85 (d, ⁴J = 2,7 Hz, 2H, H-4), 3,67 (s, 9H, H-3).

¹³C-NMR (75,4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 22,9 (C-4), 53,0 (C-3), 64,2 (C-1), 70,7 (C-6), 78,1 (C-5), 165,7 (C-2).

IR (ν (cm⁻¹)): 3283 (w), 2959 (w), 2923 (w), 2854 (w), 1732 (s), 1435 (m), 1326 (w), 1275 (s), 1208 (s), 1183 (s), 1110 (m), 1068 (s), 950 (m), 909 (w), 865 (w), 800 (w), 667 (m).

Masse (EI, 70 eV), m/z (%): 228 (2) [M⁺], 197 (22) [M-CH₃O]⁺, 169 (100) [C₈H₉O₄]⁺, 153 (19), 137 (56), 113 (6), 107 (6), 79 (9), 69 (13), 59 (30) [C₂H₃O₂]⁺, 51 (7), 39 (13) [C₃H₃]⁺.

7.4.2.3 2-(Propargyl)malonsäuredimethylester (**183**)



C₈H₁₀O₄

MG: 170,16 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R_f: 0,41 (EE/nH 1:2)

Verbindung **183** wurde nach Brummond *et al.* dargestellt.¹⁹⁸

Unter Argon werden 649 mg (2,8 mmol) **182** in 9,8 mL THF abs. gelöst, unter starkem Rühren 187 mg (3,5 mmol) NaOMe zugegeben und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird der pH-Wert mit einer 10 %-igen HCl-Lsg. auf 2 eingestellt und mit 22 mL Et₂O verdünnt. Die org. Phase wird mit je 33 mL H₂O, ges. NaHCO₃-Lsg. und NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: EE/nH 1:8).

Ausbeute: 425 mg (2,5 mmol, 90 %) gelbes Öl

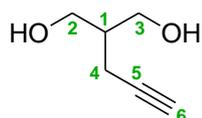
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 1,92 (t, ⁴J = 2,7 Hz, 1H, H-6), 2,61 (dd, ³J = 7,7 Hz, ⁴J = 2,7 Hz, 2H, H-4), 3,46 (t, ³J = 7,7 Hz, 1H, H-1), 3,61 (s, 6H, H-3).

¹³C-NMR (75,4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 18,1 (C-4), 50,5 (C-1), 52,4 (C-3), 70,3 (C-6), 79,5 (C-5), 167,9 (C-2).

IR (ν (cm⁻¹)): 3293 (w), 2958 (w), 1733 (s), 1436 (m), 1340 (m), 1276 (m), 1237 (s), 1154 (s), 1072 (w), 1030 (m), 971 (w), 951 (w), 894 (w), 849 (w).

Masse (EI, 70 eV), m/z (%): 170 (1) [M⁺], 139 (29) [M-CH₃O]⁺, 111 (100) [M-C₂H₃O₂]⁺, 110 (32), 83 (10), 80 (6), 79 (31), 69 (12), 68 (6), 65 (7), 59 (41), 55 (7), 52 (15), 51 (16), 50 (8), 42 (21), 40 (16).

7.4.2.4 2-(Propargyl)propan-1,3-diol (**184**)



C₆H₁₀O₂

MG: 114,14 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R_f : 0,51 (EE)

Verbindung **184** wurde nach Kumar, Devita, Roiban und Trost dargestellt.^{199–202}

Unter Argon werden 500 mg (13,2 mmol) LiAlH_4 in 88 mL Et_2O suspendiert und auf 0°C abgekühlt. Danach werden langsam unter starkem Rühren 748 mg (4,4 mmol) **183** zugetropft, das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt und 2 h gerührt. Dann werden 44 mL EtOAc zugegeben, über Kieselgel filtriert und mit MeOH nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 366 mg (3,21 mmol, 73 %) farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 1,92 (ttt, $^3J = 7,0$ Hz, $^3J = 6,2$ Hz, $^3J = 4,8$ Hz, 1H, H-1), 1,99 (t, $^4J = 2,7$ Hz, 1H, H-6), 2,26 (dd, $^3J = 7,0$ Hz, $^4J = 2,7$ Hz, 2H, H-4), 3,13 (br, s, 2H, OH), 3,71 (dd, $^2J = 10,9$ Hz, $^3J = 4,8$ Hz, 2H, H-2), 3,78 (dd, $^2J = 10,9$ Hz, $^3J = 6,2$ Hz, 2H, H-3).

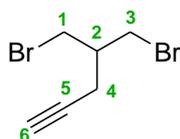
$^{13}\text{C-NMR}$ (75,4 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 17,1 (C-4), 41,5 (C-1), 62,3 (C-2, C-3), 69,8 (C-6), 82,0 (C-5).

IR (ν (cm^{-1})): 3283 (m), 2928 (w), 2885 (w), 1468 (w), 1432 (w), 1190 (w), 1094 (m), 1027 (s), 1001 (m), 968 (m), 865 (w).

Masse (EI, 70 eV), m/z (%): 114 (1) [M^+], 95 (34), 83 (22), 81 (21), 74 (23) [$\text{M-CH}_3\text{O}^+$], 66 (100), 58 (29), 54 (29), 46 (11), 40 (60).

GC t_{ret} (Programm 7, B) = 14,98 min.

7.4.2.5 1,3-Dibrom-2-(propargyl)propan (**185**)



$$\text{MG: } 239,94 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

$$\text{R}_f : 0,68 \text{ (EE/nH 1:4)}$$

Unter Argon werden 500 mg (1,91 mmol) PPh_3 in 5 mL THF gelöst. Anschließend werden $98,7 \mu\text{L}$ (1,91 mmol) Br_2 zugegeben und 5 min gerührt. Dann werden 50 mg (0,43 mmol) **184**, gelöst in 2,5 mL THF, langsam dazugegeben und der Reaktionsan-

satz 4 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: EE/nH 1:4).

Ausbeute: Konnte nicht bestimmt werden;
bräunliches Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 2,04 (t, ⁴J = 2,7 Hz, 1H, H-6), 2,17 – 2,29 (m, 1H, H-2), 2,44 (dd, ³J = 6,8 Hz, ⁴J = 2,7 Hz, 2H, H-4), 3,50 – 3,62 (m, 4H, H-1, H-3).

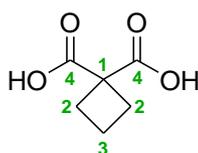
¹³C-NMR (75,4 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 20,8 (C-4), 34,0 (C-1, C-3), 41,0 (C-2), 70,6 (C-6).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 242 (1), 240 (2) [M⁺], 238 (1), 203 (3), 201 (5), 199 (3), 159 (5), 145 (3), 134 (5), 132 (5), 121 (19), 119 (20), 95 (5), 93 (5), 80 (60), 79 (100), 77 (39), 65 (19), 53 (10), 51 (10).

GC t_{ret} (Programm 7, A) = 18,83 min.

7.4.3 Carboplatin

7.4.3.1 Cyclobutan-1,1-dicarbonsäure (**190**)



Verbindung **190** wurde nach Heisig und Stodola dargestellt.^{187,195,205}

Unter Argon werden zu 5,74 mL (50,00 mmol) Dimethylmalonat (**176**) und 5,35 mL (52,5 mmol) Dibrompropan (**177**) 5,40 g (100,0 mmol) NaOMe, gelöst in 40 mL MeOH, langsam zugegeben und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird in H₂O gelöst und MeOH im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird erneut in H₂O gelöst und mit Et₂O extrahiert. Die org. Phase wird mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 20 mL MeOH gelöst, 5,61 g (100,0 mmol) KOH zugegeben und 2

h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Niederschlag in heißem H₂O gelöst und durch Zugabe von konz. HCl ein pH-Wert von 2 eingestellt. Nach einigen Minuten erhitzen bei 100 °C wird mit einer 25 %-igen NH₃-Lsg. pH 9 eingestellt und eine Spatelspitze BaCl₂ hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird abfiltriert, das Filtrat erneut mit konz. HCl auf pH 3 eingestellt und mit Et₂O extrahiert. Die org. Phase wird über CaCl₂ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird aus heißem EtOAc umkristallisiert.

Ausbeute: 6,13 g (42,50 mmol, 85 %) weiße Kristalle

¹H-NMR (300 MHz, MeOD); δ (ppm): 1,97 (quint, ³J = 7,8 Hz, 2H, H-3), 2,52 (t, ³J = 7,8 Hz, 4H, H-2).

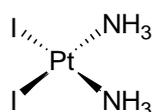
¹³C-NMR (75,4 MHz, MeOD); δ (ppm): 17,0 (C-2), 30,0 (C-3), 54,2 (C-1), 175,6 (C-4).

IR (ν (cm⁻¹)): 2954 (m), 2876 (m), 2672 (w), 2561 (w), 1686 (s), 1405 (s), 1282 (s), 1246 (m), 1233 (m), 1212 (s), 1154 (m), 1109 (m), 1066 (w), 1038 (w), 914 (s), 801 (m), 776 (m), 736 (m), 690 (m).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 144 (2) [M⁺], 127 (9), 126 (88), 117 (21), 108 (100), 99 (73) [M-CO₂H]⁺, 98 (50), 85 (11), 82 (34), 81 (20), 80 (39), 72 (36), 71 (9), 70 (22), 69 (12), 55 (33), 54 (24), 53 (38), 48 (29), 46 (19), 44 (20), 40 (26).

Smp. 158 °C (Lit. 156 – 158 °C²⁰⁵)

7.4.3.2 *cis*-Diammindiodoplatin(II) (**49**)



H₆I₂N₂Pt

MG: 482,95 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

Verbindung **49** wurde nach Dhara dargestellt.¹¹⁵

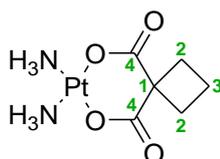
Es werden 201 mg (0,48 mmol) K_2PtCl_4 (**48**) in 6 mL H_2O gelöst und 378 mg (2,28 mmol) KI zugegeben. Anschließend werden 93 μL (1,25 mmol) einer 25 %-igen NH_3 -Lsg. mit 93 μL H_2O versetzt, zur Reaktionslösung zugetropft und 24 h bei RT gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit H_2O , EtOH und Et_2O gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 166 mg (0,34 mmol, 71 %) gelber Feststoff

IR (ν (cm^{-1})): 3703 (w), 3271 (m), 3197 (m), 2517 (w), 2045 (w), 1598 (w), 1291 (s), 1263 (s), 760 (m).

Smp. > 195 °C (Zersetzung, Lit. 270 °C²³⁰)

7.4.3.3 Carboplatin (**4**)



$C_6H_{12}N_2O_4Pt$

MG: 371,25 $\frac{g}{mol}$

Verbindung **4** wurde nach Hydes dargestellt.¹⁹⁴

Es werden 125,35 mg (0,74 mmol) $AgNO_3$ in 2,25 mL H_2O gelöst, auf 50 °C erwärmt, 180,0 mg (0,37 mmol) **49** zugegeben und 4 h bei RT gerührt. Anschließend wird etwas Aktivkohle hinzugegeben, über Celite filtriert und der Rückstand mit H_2O nachgewaschen. Des Weiteren werden 53,76 mg (0,37 mmol) **190** in 900 μL H_2O gelöst, 41,86 mg (0,75 mmol) KOH in 210 μL H_2O zugegeben, 10 min bei 60 °C gerührt und zum Filtrat gegeben. Die Reaktionslösung wird zunächst 3 h bei 60 °C und danach 64 h bei 5 °C gerührt. Zur Kristallisation wird die Lösung etwas eingeeengt und bei 5 °C aufbewahrt.

Ausbeute: 43 mg (0,12 mmol, 31 %) weißer Feststoff

Die analytischen Daten (1H , ^{13}C) stimmen gut mit der Literatur überein.²³¹

^{195}Pt -NMR (64 MHz, D_2O); δ (ppm): 2789.

IR (ν (cm⁻¹)): 3257 (m), 3240 (w), 2950 (w), 1636 (s), 1603 (s), 1465 (w), 1435 (w), 1372 (s), 1345 (s), 1289 (s), 1246 (m), 1233 (m), 1117 (m), 1048 (m), 950 (w), 901 (m), 874 (m), 825 (m), 766 (m), 703 (w), 659 (m).

Smp. 220 °C (Lit. 228 – 230 °C²³²)

8 Röntgenographischer Anhang

(E)-2-Cinnamoyl-3,4,5-trimethoxyphenyldifluoroborat (68)

Kristalldaten:

Empirische Formel	$C_{18}H_{17}BF_2O_5$	
Molekulargewicht	362,13	
Temperatur	133 K	
Wellenlänge	0,71073 Å	
Kristallsystem	triklin	
Raumgruppe	P -1	
Einheitszellengröße	$a = 7,5532(5) \text{ \AA}$	$\alpha = 101,027(5)^\circ$
	$b = 9,1883(6) \text{ \AA}$	$\beta = 95,020(5)^\circ$
	$c = 13,3179(9) \text{ \AA}$	$\gamma = 113,390(5)^\circ$
Volumen	$818,84(10) \text{ \AA}^3$	
Z	2	
Dichte	1,469 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient	0,129 mm ⁻¹	
F (000)	376	
Kristallgröße	0,25 x 0,20 x 0,13 mm ³	
Kristallfarbe	rot	
θ -Bereich [°]	1,58 bis 26,19	
hkl – Bereich	$\pm 9, \pm 11, \pm 16$	
gemessene Reflexe	11474	
Absorptionskorrektur	keine	
R – Wert	0,0346	
wR2 – Wert	0,0716	
S	0,883	

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	X	Y	Z	U_{iso}^*/U_{eq}
C3	0,4662 (2)	0,24024 (19)	0,78934 (12)	0,0249 (4)
C4	0,3653 (2)	0,14118 (18)	0,69290 (12)	0,0241 (3)
C1	0,5202 (2)	0,47918 (18)	0,72015 (12)	0,0239 (4)
C10	0,9369 (2)	0,58784 (18)	1,17270 (12)	0,0235 (4)
C7	0,6786 (2)	0,52964 (18)	0,89865 (12)	0,0238 (3)
C16	0,3277 (3)	0,0435 (2)	0,88916 (14)	0,0316 (4)
C18	0,1742 (3)	0,1646 (2)	0,43834 (13)	0,0315 (4)
C17	0,4297 (3)	-0,0889 (2)	0,64618 (15)	0,0318 (4)
C12	0,9818 (3)	0,4222 (2)	1,28390 (13)	0,0300 (4)
C13	1,0815 (3)	0,5610 (2)	1,36461 (13)	0,0308 (4)
C9	0,8614 (2)	0,60866 (19)	1,07447 (12)	0,0248 (4)
C15	1,0406 (2)	0,7270 (2)	1,25447 (12)	0,0275 (4)
C14	1,1113 (3)	0,7132 (2)	1,34982 (13)	0,0308 (4)
C11	0,9096 (2)	0,4349 (2)	1,18890 (13)	0,0273 (4)
C5	0,3335 (2)	0,21104 (18)	0,61120 (11)	0,0239 (4)
C8	0,7450 (2)	0,49040 (19)	0,99128 (12)	0,0249 (4)
C2	0,5539 (2)	0,41552 (18)	0,80612 (12)	0,0228 (3)
C6	0,4096 (2)	0,37781 (19)	0,62513 (12)	0,0248 (4)
O4	0,28922 (16)	-0,02686 (12)	0,67367 (8)	0,0268 (3)
O3	0,49274 (18)	0,17822 (13)	0,87069 (9)	0,0350 (3)
O5	0,22581 (17)	0,10181 (13)	0,52192 (8)	0,0287 (3)
O2	0,59756 (17)	0,63877 (12)	0,72657 (8)	0,0287 (3)
O1	0,74661 (16)	0,68527 (12)	0,90421 (8)	0,0279 (3)
B1	0,6797 (3)	0,7573 (2)	0,82636 (14)	0,0261 (4)
F1	0,83724 (15)	0,89025 (11)	0,81624 (8)	0,0433 (3)
F2	0,53908 (17)	0,80212 (13)	0,86270 (7)	0,0436 (3)
H9	0,898 (2)	0,717 (2)	1,0695 (12)	0,025 (4)
H6	0,388 (2)	0,4263 (17)	0,5728 (12)	0,018 (4)
H8	0,702 (2)	0,381 (2)	0,9896 (12)	0,028 (4)
H15	1,058 (2)	0,830 (2)	1,2418 (12)	0,027 (4)
H12	0,966 (2)	0,321 (2)	1,2941 (12)	0,028 (4)

8 Röntgenographischer Anhang

H17A	0,360 (3)	-0,207 (2)	0,6378 (13)	0,036 (5)
H13	1,132 (3)	0,549 (2)	1,4285 (14)	0,036 (5)
H14	1,183 (3)	0,808 (2)	1,4049 (15)	0,039 (5)
H17C	0,549 (3)	-0,039 (2)	0,6991 (16)	0,050 (6)
H11	0,841 (2)	0,337 (2)	1,1332 (12)	0,027 (4)
H17B	0,467 (3)	-0,063 (2)	0,5784 (15)	0,042 (5)
H18A	0,295 (3)	0,237 (2)	0,4153 (13)	0,033 (5)
H18B	0,094 (3)	0,068 (2)	0,3818 (13)	0,029 (4)
H18C	0,097 (3)	0,226 (2)	0,4603 (13)	0,037 (5)
H16A	0,324 (3)	-0,060 (2)	0,8535 (15)	0,049 (6)
H16B	0,198 (3)	0,047 (2)	0,8611 (16)	0,057 (6)
H16C	0,347 (3)	0,056 (2)	0,9631 (17)	0,057 (6)

Atomic displacement parameters (Å²)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
C3	0,0233(9)	0,0277(8)	0,0273(9)	0,0107(7)	0,0037(7)	0,0129(7)
C4	0,0222(9)	0,0217(8)	0,0287(9)	0,0074(7)	0,0047(7)	0,0091(7)
C1	0,0236(9)	0,0243(8)	0,0263(9)	0,0086(7)	0,0071(7)	0,0110(7)
C10	0,0216(9)	0,0261(8)	0,0236(8)	0,0075(7)	0,0056(7)	0,0098(7)
C7	0,0230(9)	0,0237(8)	0,0274(9)	0,0081(7)	0,0077(7)	0,0111(7)
C16	0,0400(12)	0,0282(9)	0,0266(10)	0,0114(8)	0,0077(8)	0,0118(8)
C18	0,0352(11)	0,0332(10)	0,0223(9)	0,0080(8)	0,0008(8)	0,0111(9)
C17	0,0335(11)	0,0278(9)	0,0367(10)	0,0080(8)	0,0063(9)	0,0156(8)
C12	0,0293(10)	0,0294(9)	0,0328(9)	0,0135(8)	0,0059(8)	0,0111(8)
C13	0,0270(10)	0,0423(10)	0,0243(9)	0,0134(8)	0,0035(7)	0,0138(8)
C9	0,0255(10)	0,0243(8)	0,0265(9)	0,0082(7)	0,0064(7)	0,0115(7)
C15	0,0285(10)	0,0260(9)	0,0281(9)	0,0064(7)	0,0032(7)	0,0122(8)
C14	0,0286(10)	0,0339(9)	0,0244(9)	0,0023(8)	-0,0005(8)	0,0110(8)
C11	0,0271(10)	0,0259(9)	0,0260(9)	0,0054(7)	0,0023(7)	0,0092(8)
C5	0,0213(9)	0,0296(9)	0,0203(8)	0,0045(7)	0,0040(7)	0,0109(7)
C8	0,0261(9)	0,0218(8)	0,0258(9)	0,0066(7)	0,0024(7)	0,0093(7)
C2	0,0202(9)	0,0267(8)	0,0224(8)	0,0063(6)	0,0029(7)	0,0109(7)
C6	0,0266(9)	0,0278(8)	0,0222(8)	0,0104(7)	0,0039(7)	0,0120(7)
O4	0,0264(6)	0,0221(5)	0,0299(6)	0,0061(5)	0,0030(5)	0,0088(5)

8 Röntgenographischer Anhang

O3	0,0380(8)	0,0273(6)	0,0302(6)	0,0128(5)	-0,0073(5)	0,0043(6)
O5	0,0311(7)	0,0284(6)	0,0212(6)	0,0051(5)	-0,0010(5)	0,0088(5)
O2	0,0373(7)	0,0243(6)	0,0239(6)	0,0082(5)	0,0036(5)	0,0117(5)
O1	0,0325(7)	0,0237(6)	0,0249(6)	0,0050(5)	-0,0005(5)	0,0109(5)
B1	0,0298(11)	0,0229(9)	0,0257(10)	0,0065(7)	0,0020(8)	0,0116(8)
F1	0,0441(7)	0,0323(5)	0,0395(6)	0,0150(5)	-0,0035(5)	0,0015(5)
F2	0,0521(7)	0,0581(7)	0,0321(6)	0,0045(5)	0,0028(5)	0,0388(6)

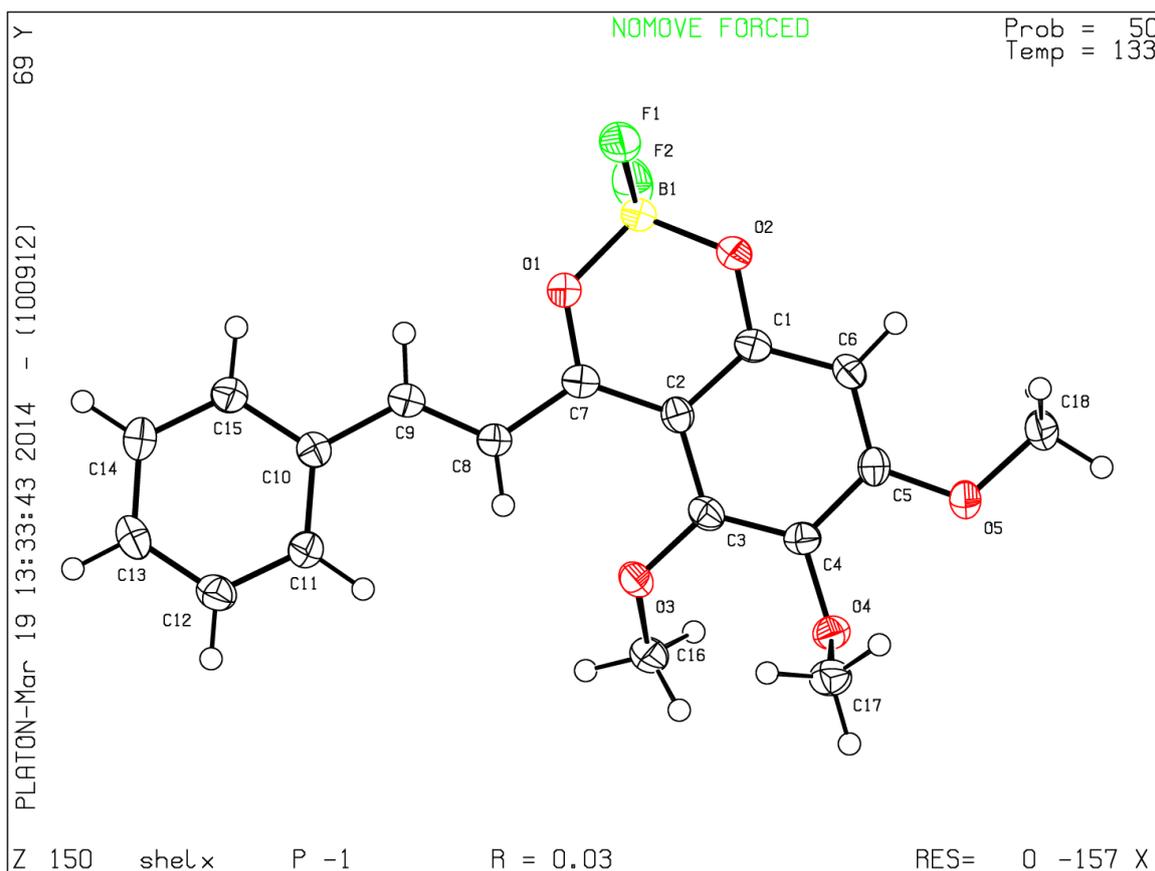
Geometric parameters (Å, °)

C3 – O3	1,3519 (19)	C16 – O3	1,446 (2)
C3 – C4	1,375 (2)	C18 – O5	1,440 (2)
C3 – C2	1,439 (2)	C17 – O4	1,432 (2)
C4 – O4	1,3778 (18)	C12 – C11	1,378 (2)
C4 – C5	1,413 (2)	C12 – C13	1,386 (2)
C1 – O2	1,3274 (18)	C13 – C14	1,381 (2)
C1 – C6	1,383 (2)	C9 – C8	1,339 (2)
C1 – C2	1,429 (2)	C15 – C14	1,382 (2)
C10 – C15	1,399 (2)	C5 – O5	1,3448 (18)
C10 – C11	1,399 (2)	C5 – C6	1,373 (2)
C10 – C9	1,458 (2)	O2 – B1	1,450 (2)
C7 – O1	1,2977 (18)	O1 – B1	1,485 (2)
C7 – C2	1,423 (2)	B1 – F1	1,365 (2)
C7 – C8	1,452 (2)	B1 – F2	1,376 (2)
O3 – C3 – C4	121,91 (14)	O3 – C3 – C2	117,46 (14)
C4 – C3 – C2	120,59 (14)	C3 – C4 – O4	121,58 (13)
C3 – C4 – C5	120,04 (14)	O4 – C4 – C5	118,37 (14)
O2 – C1 – C6	116,48 (13)	O2 – C1 – C2	121,67 (14)
C6 – C1 – C2	121,83 (14)	C15 – C10 – C11	118,62 (14)
C15 – C10 – C9	118,47 (14)	C11 – C10 – C9	122,91 (14)
O1 – C7 – C2	119,62 (14)	O1 – C7 – C8	114,08 (14)
C2 – C7 – C8	126,29 (14)	C11 – C12 – C13	120,25 (16)
C14 – C13 – C12	120,14 (16)	C8 – C9 – C10	127,08 (15)
C14 – C15 – C10	120,61 (15)	C13 – C14 – C15	119,95 (16)

8 Röntgenographischer Anhang

C12 – C11 – C10	120,42 (15)	O5 – C5 – C6	124,47 (14)
O5 – C5 – C4	114,59 (13)	C6 – C5 – C4	120,94 (14)
C9 – C8 – C7	121,03 (15)	C7 – C2 – C1	117,44 (14)
C7 – C2 – C3	125,72 (14)	C1 – C2 – C3	116,75 (14)
C5 – C6 – C1	119,68 (14)	C4 – O4 – C17	112,45 (13)
C3 – O3 – C16	118,58 (13)	C5 – O5 – C18	117,36 (12)
C1 – O2 – B1	121,15 (12)	C7 – O1 – B1	124,31 (13)
F1 – B1 – F2	110,91 (14)	F1 – B1 – O2	109,49 (14)
F2 – B1 – O2	110,00 (14)	F1 – B1 – O1	108,42 (14)
F2 – B1 – O1	107,52 (13)	O2 – B1 – O1	110,47 (12)

Datablock shelx - ellipsoid plot



Negletein (71)Kristalldaten:

Empirische Formel	$C_{16}H_{12}O_5$	
Molekulargewicht	284,26	
Temperatur	293 K	
Wellenlänge	0,71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	P2(1)/c	
Einheitszellengröße	$a = 9,768(2) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 16,345(3) \text{ \AA}$	$\beta = 90,81(3)^\circ$
	$c = 8,3876(17) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$1339,0(5) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Dichte	$1,410 \text{ g/cm}^3$	
Absorptionskoeffizient	$0,106 \text{ mm}^{-1}$	
F (000)	592	
Kristallgröße	$0,18 \times 0,12 \times 0,10 \text{ mm}^3$	
Kristallfarbe	farblos	
θ -Bereich [°]	2,09 bis 29,30	
hkl – Bereich	$\pm 13, \pm 22, \pm 11$	
gemessene Reflexe	25292	
Absorptionskorrektur	keine	
R – Wert	0,0662	
wR2 – Wert	0,1556	
S	0,955	

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U_{iso}^*/U_{eq}
O1	0,6053 (2)	-0,00237 (17)	0,1701 (3)	0,0873 (8)
H1A	0,6781	-0,0218	0,2017	0,131
O2	0,3644 (3)	0,08386 (17)	0,1109 (3)	0,0959 (9)
H2A	0,4019	0,0505	0,0531	0,144
O3	0,2724 (3)	0,1862 (2)	0,3180 (3)	0,1136 (12)
O4	0,6429 (2)	0,13053 (15)	0,6774 (3)	0,0717 (7)
O5	0,8118 (3)	-0,02632 (19)	0,3589 (3)	0,0957 (9)
C1	0,5577 (3)	0,0515 (2)	0,2804 (4)	0,0700 (9)
C2	0,4387 (4)	0,0924 (2)	0,2493 (4)	0,0729 (10)
C3	0,3898 (4)	0,1472 (2)	0,3627 (4)	0,0821 (11)
C4	0,2128 (5)	0,2400 (4)	0,4302 (7)	0,168 (3)
H4A	0,1311	0,2636	0,3849	0,252
H4B	0,2766	0,2827	0,4567	0,252
H4C	0,1904	0,2101	0,5248	0,252
C5	0,4581 (3)	0,1596 (2)	0,5060 (4)	0,0784 (11)
H5A	0,4242	0,1956	0,5817	0,094
C6	0,5777 (3)	0,1169 (2)	0,5334 (4)	0,0668 (9)
C7	0,7666 (3)	0,0939 (2)	0,7108 (4)	0,0667 (9)
C8	0,8183 (3)	0,1182 (2)	0,8685 (4)	0,0663 (9)
C9	0,7360 (4)	0,1617 (2)	0,9735 (4)	0,0813 (11)
H9A	0,6478	0,1768	0,9425	0,098
C10	0,7853 (5)	0,1822 (3)	1,1230 (5)	0,0892 (12)
H10A	0,7299	0,2112	1,1923	0,107
C11	0,9159 (4)	0,1602 (3)	1,1713 (5)	0,0880 (12)
H11A	0,948	0,174	1,2727	0,106
C12	0,9982 (4)	0,1176 (3)	1,0687 (5)	0,0875 (12)
H12A	1,0863	0,1027	1,1005	0,105
C13	0,9501 (3)	0,0970 (2)	0,9186 (4)	0,0761 (10)
H13A	1,0067	0,0686	0,8497	0,091
C14	0,8256 (3)	0,0434 (2)	0,6066 (4)	0,0756 (10)
H14A	0,911	0,0212	0,6315	0,091

8 Röntgenographischer Anhang

C15	0,7606 (3)	0,0225 (2)	0,4570 (4)	0,0724 (10)
C16	0,6320 (3)	0,0630 (2)	0,4234 (4)	0,0646 (8)

Atomic displacement parameters (Å²)

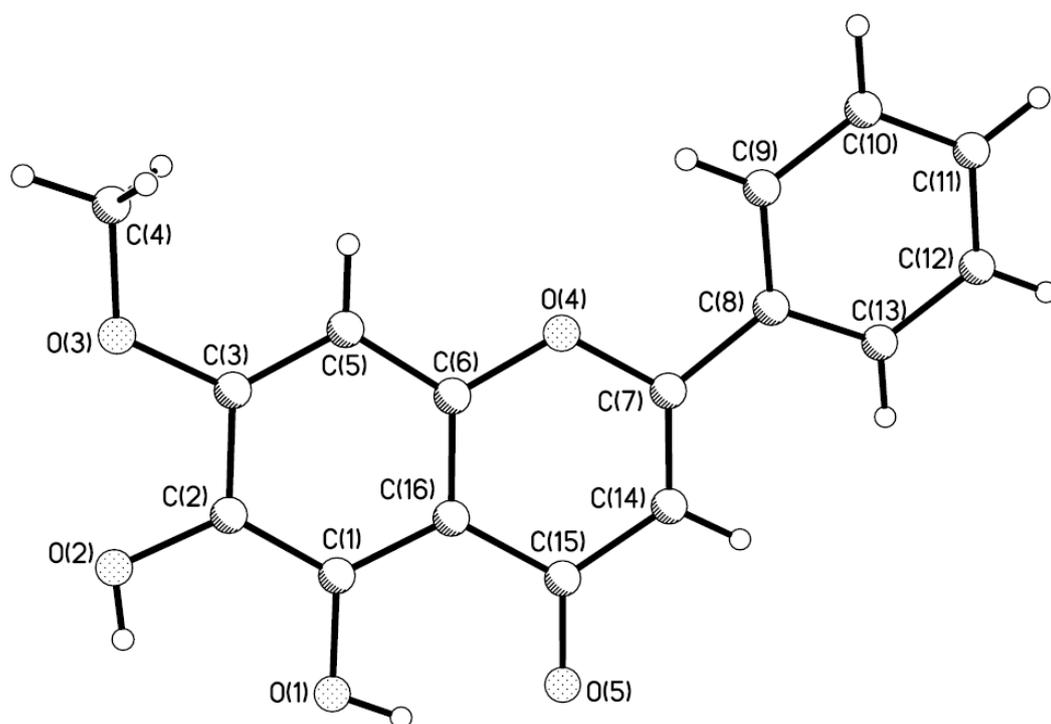
	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
O1	0,0754 (16)	0,118 (2)	0,0683 (14)	-0,0226 (15)	-0,0146 (12)	0,0216 (14)
O2	0,0883 (17)	0,123 (2)	0,0750 (16)	-0,0237 (15)	-0,0346 (14)	0,0310 (16)
O3	0,095 (2)	0,136 (3)	0,109 (2)	-0,0453 (19)	-0,0485 (17)	0,0521 (18)
O4	0,0586 (13)	0,0905 (17)	0,0655 (13)	-0,0138 (12)	-0,0152 (11)	0,0095 (11)
O5	0,0747 (16)	0,132 (3)	0,0806 (17)	-0,0264 (16)	-0,0080 (13)	0,0284 (16)
C1	0,064 (2)	0,086 (2)	0,0598 (19)	-0,0074 (18)	-0,0079 (16)	0,0088 (17)
C2	0,067 (2)	0,090 (3)	0,061 (2)	-0,0135 (18)	-0,0163 (16)	0,0099 (18)
C3	0,070 (2)	0,094 (3)	0,082 (3)	-0,015 (2)	-0,025 (2)	0,0196 (19)
C4	0,126 (4)	0,205 (6)	0,171 (5)	-0,108 (5)	-0,076 (4)	0,096 (4)
C5	0,068 (2)	0,093 (3)	0,074 (2)	-0,0216 (19)	-0,0183 (18)	0,0160 (19)
C6	0,0573 (19)	0,080 (2)	0,0625 (19)	-0,0064 (17)	-0,0124 (15)	0,0019 (16)
C7	0,0535 (18)	0,082 (2)	0,065 (2)	0,0015 (18)	-0,0099 (15)	0,0028 (16)
C8	0,0607 (19)	0,074 (2)	0,0635 (19)	0,0024 (17)	-0,0101 (16)	-0,0022 (16)
C9	0,076 (2)	0,097 (3)	0,070 (2)	-0,002 (2)	-0,0137 (19)	0,001 (2)
C10	0,099 (3)	0,099 (3)	0,069 (2)	-0,009 (2)	-0,012 (2)	0,004 (2)
C11	0,094 (3)	0,099 (3)	0,070 (2)	0,003 (2)	-0,023 (2)	-0,017 (2)
C12	0,079 (3)	0,101 (3)	0,082 (3)	0,008 (2)	-0,025 (2)	-0,011 (2)
C13	0,064 (2)	0,091 (3)	0,073 (2)	0,0028 (19)	-0,0145 (17)	-0,0020 (18)
C14	0,0543 (19)	0,103 (3)	0,070 (2)	-0,007 (2)	-0,0105 (16)	0,0111 (18)
C15	0,062 (2)	0,093 (3)	0,063 (2)	-0,0043 (19)	-0,0023 (16)	0,0114 (18)
C16	0,0546 (17)	0,079 (2)	0,0596 (19)	-0,0044 (16)	-0,0090 (15)	0,0026 (15)

Geometric parameters (Å, °)

O1 – C1	1,363 (4)	O2 – C2	1,367 (4)
O3 – C3	1,360 (4)	O3 – C4	1,419 (5)
O4 – C7	1,374 (4)	O4 – C6	1,375 (4)
O5 – C15	1,255 (4)	C1 – C2	1,363 (5)
C1 – C16	1,405 (4)	C2 – C3	1,396 (5)

8 Röntgenographischer Anhang

C3 – C5	1,382 (5)	C5 – C6	1,378 (4)
C6 – C16	1,387 (5)	C7 – C14	1,339 (5)
C7 – C8	1,464 (4)	C8 – C13	1,393 (4)
C8 – C9	1,395 (5)	C9 – C10	1,379 (5)
C10 – C11	1,381 (5)	C11 – C12	1,375 (6)
C12 – C13	1,379 (5)	C14 – C15	1,439 (5)
C15 – C16	1,445 (4)		
C3 – O3 – C4	117,4 (3)	C7 – O4 – C6	120,2 (3)
C2 – C1 – O1	119,0 (3)	C2 – C1 – C16	121,8 (3)
O1 – C1 – C16	119,3 (3)	C1 – C2 – O2	123,6 (3)
C1 – C2 – C3	118,9 (3)	O2 – C2 – C3	117,4 (3)
O3 – C3 – C5	124,4 (3)	O3 – C3 – C2	114,1 (3)
C5 – C3 – C2	121,4 (3)	C6 – C5 – C3	118,0 (3)
O4 – C6 – C5	116,5 (3)	O4 – C6 – C16	120,7 (3)
C5 – C6 – C16	122,8 (3)	C14 – C7 – O4	121,4 (3)
C14 – C7 – C8	127,6 (3)	O4 – C7 – C8	110,9 (3)
C13 – C8 – C9	118,3 (3)	C13 – C8 – C7	120,7 (3)
C9 – C8 – C7	120,9 (3)	C10 – C9 – C8	120,1 (4)
C9 – C10 – C11	120,9 (4)	C12 – C11 – C10	119,6 (4)
C11 – C12 – C13	120,0 (4)	C12 – C13 – C8	121,1 (4)
C7 – C14 – C15	121,8 (3)	O5 – C15 – C14	123,2 (3)
O5 – C15 – C16	121,1(3)	C14 – C15 – C16	115,7 (3)
C6 – C16 – C1	117,1 (3)	C6 – C16 – C15	120,1 (3)
C1 – C16 – C15	122,8(3)		



9 Literaturverzeichnis

- (1) <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Aktuell.html> (Stand: 16.06.2014).
- (2) zur Hausen, H. *Spektr. Wissenschaft Spezial Krebsmedizin II*, **2003**, 3, 6-11.
- (3) Nosse, B. *Chem. Unserer Zeit* **2006**, 40 (3), 164.
- (4) https://www.klinikum.uniheidelberg.de/fileadmin/pressestelle/PM_neu/Siemens.pdf (Stand: 30.06.2014).
- (5) Grimm, S. *Chem. Unserer Zeit* **2003**, 37 (3), 172.
- (6) Rothenburger, C. *Dissertation Universität Jena*, **2008**.
- (7) Yuting, C.; Rongliang, Z.; Zhongjian, J.; Yong, J. *Free Radic. Biol. Med.* **1990**, 9 (1), 19.
- (8) Dorn, C.M. *Dissertation Universität Regensburg*, **2009**.
- (9) Von Szent-Györgyi, A. *Nature* **1936**, 138, 27.
- (10) Bano, S.; Javed, K.; Ahmad, S.; Rathish, I. G.; Singh, S.; Chaitanya, M.; Arunasree, K. M.; Alam, M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 65, 51.
- (11) Bukhari, S. B.; Memon, S.; Mahroof-Tahir, M.; Bhangar, M. I. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **2009**, 71 (5), 1901.
- (12) Wesołowska, O.; Wiśniewski, J.; Środa-Pomianek, K.; Bielawska-Pohl, A.; Paprocka, M.; Duś, D.; Duarte, N.; Ferreira, M.-J. U.; Michalak, K. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75 (11), 1896.
- (13) Li-Weber, M. *Cancer Treat. Rev.* **2009**, 35 (1), 57.
- (14) Watzel B.; Rechkemmer G. *Ernähr.-Umsch.* **2001**, 48 (Heft 12), 498.
- (15) Mohammed, H. *Dissertation Universität Saarbrücken*, **2009**.
- (16) Habermehl, G.; Hammann, P. E.; Krebs, H. C.; Ternes, W. *Naturstoffchemie*; Springer: Berlin, Heidelberg, **2008**, Seite 499.
- (17) Krafczyk, N. *Dissertation Universität Halle-Wittenberg*, **2008**.
- (18) Li-Weber, M. *Cancer Treat. Rev.* **2009**, 35 (1), 57.
- (19) Li, H.-B.; Chen, F. *J. Chromatogr. A* **2005**, 1074 (1-2), 107.
- (20) Jeong, K.; Shin, Y.-C.; Park, S.; Park, J.-S.; Kim, N.; Um, J.-Y.; Go, H.; Sun, S.; Lee, S.; Park, W.; others. *J. Biomed. Sci.* **2011**, 18 (1), 14.
- (21) http://www.botanicalgarden.ubc.ca/potd/2007/12/scutellaria_baicalensis_1.php (Stand: 1.08.2014).

- (22) Dong, P.; Zhang, Y.; Gu, J.; Wu, W.; Li, M.; Yang, J.; Zhang, L.; Lu, J.; Mu, J.; Chen, L.; Li, S.; Wang, J.; Liu, Y. *J. Ethnopharmacol.* **2011**, *137* (3), 1373.
- (23) Liu, Y.; He, W.; Gao, W.; Hu, Z.; Chen, X. *Int. J. Biol. Macromol.* **2005**, *37* (1-2), 1.
- (24) Mahal, H. S.; Venkataraman, K. *Curr. Sci.* **1933**, *2*, 214.
- (25) Wheeler, T. S. *Org. Synth.* **1952**, *32*, 72.
- (26) Hercouet, A.; Le Corre, M.; Le Floc'h, Y. *Synthesis* **1982**, 597.
- (27) Huang, W.-H.; Chien, P.-Y.; Yang, C.-H.; Lee, A.-R. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2003**, *51* (3), 339.
- (28) Yang, F.; Jin, H.; Pi, J.; Jiang, J.; Liu, L.; Bai, H.; Yang, P.; Cai, J.-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (20), 5544.
- (29) Yang, B.; Huang, J.; Xiang, T.; Yin, X.; Luo, X.; Huang, J.; Luo, F.; Li, H.; Li, H.; Ren, G. *J. Appl. Toxicol.* **2014**, *34* (1), 105.
- (30) Ali, N.; Rashid, S.; Nafees, S.; Hasan, S. K.; Sultana, S. *Mol. Cell. Biochem.* **2014**, *385* (1-2), 215.
- (31) Kilic, T.; Ciftci, O.; Cetin, A.; Kahraman, H. *Inflammation* **2014**.
- (32) <http://passionsblume.eu/passiflora/passiflora-caerulea/> (Stand: 21.08.2014).
- (33) Ding, J.; Polier, G.; Kohler, R.; Giaisi, M.; Krammer, P. H.; Li-Weber, M. *J. Biol. Chem.* **2012**, *287* (1), 641.
- (34) Pal-Bhadra, M.; Ramaiah, M. J.; Reddy, T. L.; Krishnan, A.; Pushpavalli, S.; Babu, K. S.; Tiwari, A. K.; Rao, J. M.; Yadav, J. S.; Bhadra, U. *BMC Cancer* **2012**, *12* (1), 180.
- (35) Yin, F.; Armando E. Giuliano; Van Herle, A. J. *Thyroid* **1999**, *9* (4), 369.
- (36) Spoerlein, C.; Mahal, K.; Schmidt, H.; Schobert, R. *J. Inorg. Biochem.* **2013**, *127*, 107.
- (37) http://www.onkosupport.de/e974/e1743/e2190/e2274/e2266/e2221/ifo0705_53.pdf (Stand: 22.08.2014).
- (38) Kline, L. W.; Karpinski, E. *Steroids* **2014**, *79*, 64.
- (39) Paredes-Gonzalez, X.; Fuentes, F.; Su, Z.-Y.; Kong, A.-N. T. *AAPS J.* **2014**, *16* (4), 727.
- (40) Silvan, S.; Manoharan, S.; Baskaran, N.; Anusuya, C.; Karthikeyan, S.; Prabhakar, M. M. *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *670* (2-3), 571.
- (41) <http://www.bioline.de/portfolio/kamille-matricaria-recutita-/> (Stand: 01.09.2014).
- (42) Wang, J.; Liu, Y.-T.; Xiao, L.; Zhu, L.; Wang, Q.; Yan, T. *Inflammation* **2014**.

- (43) Gao, R.; Wang, L.; Yang, Y.; Ni, J.; Zhao, L.; Dong, S.; Guo, M. *Biomed. Chromatogr.* **2015**, *29*, 402.
- (44) Cao, X.; Liu, B.; Cao, W.; Zhang, W.; Zhang, F.; Zhao, H.; Meng, R.; Zhang, L.; Niu, R.; Hao, X.; others. *Chin. J. Cancer Res.* **2013**, *25* (2), 212.
- (45) Ruela-de-Sousa, R. R.; Fuhler, G. M.; Blom, N.; Ferreira, C. V.; Aoyama, H.; Peppelenbosch, M. P. *Cell Death Dis.* **2010**, *1* (1), e19.
- (46) Seo, H.-S.; Ku, J. M.; Choi, H.-S.; Woo, J.-K.; Jang, B.-H.; Shin, Y. C.; Ko, S.-G. *Anticancer Res.* **2014**, *34* (6), 2869.
- (47) Je, H. D.; Kim, H.-D.; La, H.-O. *Biomol. Ther.* **2014**, *22* (2), 100.
- (48) Liu, X.; Xu, T.; Li, W.; Luo, J.; Geng, P.; Wang, L.; Xia, M.; Chen, M.; Yu, L.; Hu, G. *BioMed Res. Int.* **2013**, *2013*, 1.
- (49) Wang, E.; Chen, F.; Hu, X.; Yuan, Y. *Food Funct.* **2014**, *5* (8), 1804.
- (50) Dhandayuthapani, S.; Marimuthu, P.; Hörmann, V.; Kumi-Diaka, J.; Rathinavelu, A. *J. Med. Food* **2013**, *16* (2), 139.
- (51) Ahmad, A.; Biersack, B.; Li, Y.; Bao, B.; Kong, D.; Ali, S.; Banerjee, S.; Sarkar, F. H. *AAPS J.* **2013**, *15* (4), 991.
- (52) <http://www.asklubo.com/de> (Stand: 23.09.2014).
- (53) Li, Z.; Li, J.; Mo, B.; Hu, C.; Liu, H.; Qi, H.; Wang, X.; Xu, J. *Cell Biol. Toxicol.* **2008**, *24* (5), 401.
- (54) Wu, J.-G.; Ge, J.; Zhang, Y.-P.; Yu, Y.; Zhang, X.-Y. *J. Chem. Eng. Data* **2010**, *55* (11), 5286.
- (55) Seo, Y. J.; Kim, B. S.; Chun, S. Y.; Park, Y. K.; Kang, K. S.; Kwon, T. G. *J. Korean Med. Sci.* **2011**, *26* (11), 1489.
- (56) Harborne, J. B.; Williams, C. A. *Phytochemistry* **2000**, *55* (6), 481.
- (57) Taylor, C. K.; Levy, R. M.; Elliott, J. C.; Burnett, B. P. *Nutr. Rev.* **2009**, *67* (7), 398.
- (58) Kim, Y. J.; Bae, Y. C.; Suh, K. T.; Jung, J. S. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *72* (10), 1268.
- (59) www.pflanzenversand-gaissmeyer.de (Stand: 23.09.2014).
- (60) Gerhäuser, C.; Frank, N. *Mol. Nutr. Food Res.* **2005**, *49*, 821.
- (61) Zhao, F.; Nozawa, H.; Daikonnya, A.; Kondo, K.; Kitanaka, S. *Biol. Pharm. Bull.* **2003**, *26* (1), 61.
- (62) Frölich, S.; Schubert, C.; Bienzle, U.; Jenett-Siems, K. *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**, *55* (6), 883.

- (63) Costa, R.; Negrão, R.; Valente, I.; Castela, Â.; Duarte, D.; Guardão, L.; Magalhães, P. J.; Rodrigues, J. A.; Guimarães, J. T.; Gomes, P.; Soares, R. *J. Nat. Prod.* **2013**, 76 (11), 2047.
- (64) Khupse, R. S.; Erhardt, P. W. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70 (9), 1507.
- (65) Festa, M.; Capasso, A.; D'Acunto, C. W.; Masullo, M.; Rossi, A. G.; Pizza, C.; Piacente, S. *J. Nat. Prod.* **2011**, 74 (12), 2505.
- (66) Stevens, J. F.; Page, J. E. *Phytochemistry* **2004**, 65 (10), 1317.
- (67) De Moraes, T.; Filha, M.; Camara, C.; Silva, T.; Soares, B.; Bomfim, I.; Pessoa, C.; Ximenes, G.; Silva, V. *Molecules* **2014**, 19 (9), 13188.
- (68) De Araújo, M.; de Souza, P.; de Queiroz, A.; da Matta, C.; Leite, A.; daSilva, A.; de França, J.; Silva, T.; Camara, C.; Alexandre-Moreira, M. *Molecules* **2014**, 19 (9), 15180.
- (69) Ramirez, O.; Motta-Mena, L. B.; Cordova, A.; Garza, K. M. *PLoS ONE* **2014**, 9 (9), e106828.
- (70) Padhye, S.; Dandawate, P.; Yusufi, M.; Ahmad, A.; Sarkar, F. H. *Med. Res. Rev.* **2012**, 32 (6), 1131.
- (71) Spoerlein-Guettler, C.; Mahal, K.; Schobert, R.; Biersack, B. *J. Inorg. Biochem.* **2014**, 138, 64.
- (72) <http://luirig.altervista.org/schedenam> (Stand: 01.10.2014).
- (73) Kawiak, A.; Zawacka-Pankau, J.; Lojkowska, E. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75 (4), 747.
- (74) Sandur, S. K.; Ichikawa, H.; Sethi, G.; Ahn, K. S.; Aggarwal, B. B. *J. Biol. Chem.* **2006**, 281 (25), 17023.
- (75) Kittisak, L.; Rawiwun, K.; Nijsiri, R.; Jerapan, K. *Planta Med.* **1998**, 64, 237.
- (76) Subramaniya, B. R.; Srinivasan, G.; Mohammed Sadullah, S. S.; Davis, N.; Baddi Reddi Subhadara, L.; Halagowder, D.; Sivasitambaram, N. D. *PLoS ONE* **2011**, 6 (4), e18695.
- (77) Chen, C.-A.; Chang, H.-H.; Kao, C.-Y.; Tsai, T.-H.; Chen, Y.-J. *Pancreatology* **2009**, 9 (6), 797.
- (78) Raghu, D.; Karunagaran, D. *J. Nat. Prod.* **2014**, doi: 10.1021/np4010085.
- (79) Fujii, N.; Yamashita, Y.; Arima, Y.; Nagashima, M.; Nakano, H. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, 36 (12), 2589.
- (80) Hsu, Y.-L. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, 318 (2), 484.
- (81) Kiran Aithal, B.; Sunil Kumar, M. R.; Nageshwar Rao, B.; Udupa, N.; Satish Rao, B. S. *Cell Biol. Int.* **2009**, 33 (10), 1039.

- (82) Xu, H.; Yu, X.; Qu, S.; Sui, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23 (12), 3631.
- (83) Shim, J.-H. *Int. J. Mol. Med.* **2012**, 30, 8.
- (84) http://www.agroatlas.ru/en/content/related/Juglans_regia/ (Stand: 21.10.2014).
- (85) Zhang, W.; Liu, A.; Li, Y.; Zhao, X.; Lv, S.; Zhu, W.; Jin, Y. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **2012**, 90 (11), 1553.
- (86) Vogel, A. *Ann. Phys.* **1820**, 64 (2), 161.
- (87) Ayabe, S.; Uchiyama, H.; Aoki, T.; Akashi, T. In *Comprehensive Natural Products II*; Liu, H.-W. (Ben), Mander, L., Eds.; Elsevier: Oxford, 2010; Seite 929–976.
- (88) Weiß, D.; Brandl, H. *Chem. Unserer Zeit* **2013**, 47 (1), 50.
- (89) Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* **1868**, 21, 53.
- (90) Herde, A. *Dissertation Universität Hamburg* **2005**.
- (91) Kai, K.; Mizutani, M.; Kawamura, N.; Yamamoto, R.; Tamai, M.; Yamaguchi, H.; Sakata, K.; Shimizu, B. *Plant J.* **2008**, 55 (6), 989.
- (92) <http://www.spektrum.de/lexikon/biochemie/cumarine/1442> (Stand: 28.10.2014).
- (93) Köpf-Maier, P. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1994**, 47, 1.
- (94) Ronconi, L.; Sadler, P. J. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251 (13-14), 1633.
- (95) Williams, D. R. *Chem. Rev.* **1972**, 72 (3), 203.
- (96) Biersack, B.; Ahmad, A.; H Sarkar, F.; Schobert, R. *Curr. Med. Chem.* **2012**, 19 (23), 3949.
- (97) Zhai, S.; Yang, L.; Cui, Q. C.; Sun, Y.; Dou, Q. P.; Yan, B. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2010**, 15 (2), 259.
- (98) Chen, S.-H.; Lin, J.-K.; Liang, Y.-C.; Pan, M.-H.; Liu, S.-H.; Lin-Shiau, S.-Y. *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, 594 (1-3), 9.
- (99) Santini, C.; Pellei, M.; Gandin, V.; Porchia, M.; Tisato, F.; Marzano, C. *Chem. Rev.* **2014**, 114 (1), 815.
- (100) Nazeem, S.; Azmi, A. S.; Hanif, S.; Ahmad, A.; Mohammad, R. M.; Hadi, S. M.; Kumar, K. S. *Mutagenesis* **2009**, 24 (5), 413.
- (101) Jansson, P. J.; Sharpe, P. C.; Bernhardt, P. V.; Richardson, D. R. *J. Med. Chem.* **2010**, 53 (15), 5759.
- (102) Zhou, J.; Wang, L.; Wang, J.; Tang, N. *Transit. Met. Chem.* **2001**, 26 (1-2), 57.
- (103) Tvrdá, E.; Peer, R.; Sikka, S. C.; Agarwal, A. *J. Assist. Reprod. Genet.* **2014**.
- (104) Toyokuni, S. *Front. Pharmacol.* **2014**, 5.
- (105) Zhuang, T.; Han, H.; Yang, Z. *Nutrients* **2014**, 6 (9), 3968.

- (106) McCarty, M. F.; Contreras, F. *Front. Oncol.* **2014**, *4*.
- (107) Dhir, H.; Roy, A. K.; Sharma, A. *Environ. Mol. Mutagen.* **1993**, *21* (3), 229.
- (108) Flemming, J.; Groger, K.; Manzini, S.; Schmitz, R. *US20090104184*, **2008**.
- (109) Lindblad, E. B. *Immunol. Cell Biol.* **2004**, *82* (5), 497.
- (110) Zhang, R.-Y.; Liu, Y.; Pang, D.-W.; Cai, R.-X.; Qi, Y.-P. *Anal. Sci.* **2002**, *18*, 761.
- (111) Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Krigas, T. *Nature* **1965**, *205*, 698.
- (112) Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Grimley, E. B.; Thomson, A. J. *J. Biol. Chem.* **1967**, *242* (6), 1347.
- (113) Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H. *Nature* **1969**, *222*, 385.
- (114) Peyrone, M. *Ann. Chem.* **1844**, *51* (1), 1.
- (115) Dhara, S. C. *Indian J. Chem.* **1970**, *8*, 193.
- (116) Ott, I.; Gust, R. *Pharm. Unserer Zeit* **2006**, *35* (2), 124.
- (117) Cepeda, V.; Fuertes, M. A.; Castilla, J.; Alonso, C.; Quevedo, C.; Pérez, J. M. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2007**, *7* (1), 3.
- (118) Knox, R. J.; Friedlos, F.; Lydall, D. A.; Roberts, J. J. *Cancer Res.* **1986**, *46* (4 Part 2), 1972.
- (119) Di Pasqua, A. J.; Goodisman, J.; Kerwood, D. J.; Toms, B. B.; Dubowy, R. L.; Dabrowiak, J. C. *Chem. Res. Toxicol.* **2006**, *19* (1), 139.
- (120) Di Pasqua, A. J.; Goodisman, J.; Kerwood, D. J.; Toms, B. B.; Dubowy, R. L.; Dabrowiak, J. C. *Chem. Res. Toxicol.* **2007**, *20* (6), 896.
- (121) Di Pasqua, A. J.; Goodisman, J.; Kerwood, D. J.; Toms, B. B.; Dabrowiak, J. C. *J. Inorg. Biochem.* **2007**, *101* (10), 1438.
- (122) Wexselblatt, E.; Yavin, E.; Gibson, D. *Inorganica Chim. Acta* **2012**, *393*, 75.
- (123) Antonarakis, E. S.; Emadi, A. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2010**, *66* (1), 1.
- (124) Gupta, R. K.; Pandey, R.; Sharma, G.; Prasad, R.; Koch, B.; Srikrishna, S.; Li, P.-Z.; Xu, Q.; Pandey, D. S. *Inorg. Chem.* **2013**, *52* (7), 3687.
- (125) Hazarika, P.; Deka, J.; Kamarkar, S.; Bhola, S.; Bhola, R. K.; Medhi, O. K.; Medhi, C. *J. Appl. Chem.* **2014**, *7* (4), 71.
- (126) Bergamo, A.; Sava, G. *Dalton Trans.* **2011**, *40* (31), 7817.
- (127) Peña, B.; David, A.; Pavani, C.; Baptista, M. S.; Pellois, J.-P.; Turro, C.; Dunbar, K. R. *Organometallics* **2014**, *33* (5), 1100.

- (128) Robles-Escajeda, E.; Martínez, A.; Varela-Ramirez, A.; Sánchez-Delgado, R. A.; Aguilera, R. J. *Cell Biol. Toxicol.* **2013**, 29 (6), 431.
- (129) Zhang, Y.; Ho, A.; Yue, J.; Kong, L.; Zhou, Z.; Wu, X.; Yang, F.; Liang, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 86, 449.
- (130) Pettinari, R.; Marchetti, F.; Condello, F.; Pettinari, C.; Lupidi, G.; Scopelliti, R.; Mukhopadhyay, S.; Riedel, T.; Dyson, P. J. *Organometallics* **2014**, 33 (14), 3709.
- (131) Collery, P.; Keppler, B.; Madoulet, C.; Desoize, B. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2002**, 42 (3), 283.
- (132) Yadav, S.; Joshi, S. C.; Singh, R. V. *Main Group Met. Chem.* **2013**, 36 (3-4), 89.
- (133) Gambino, D.; Fernández, M.; Santos, D.; Etcheverría, G. A.; Piro, O. E.; Pavan, F. R.; Leite, C. Q. F.; Tomaz, I.; Marques, F. *Polyhedron* **2011**, 30 (7), 1360.
- (134) Zanas, S.; Papaefstathiou, G. S.; Raptopoulou, C. P.; Papazisis, K. T.; Vala, V.; Zambouli, D.; Kortsaris, A. H.; Kyriakidis, D. A.; Zafiropoulos, T. F. *Bioinorg. Chem. Appl.* **2010**, 2010, 1.
- (135) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004.
- (136) Huisgen, R. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 1961 (October), 357.
- (137) Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1976**, 41 (3), 403.
- (138) Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (46), 15998.
- (139) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (1), 210.
- (140) Kennedy, D. C.; McKay, C. S.; Legault, M. C. B.; Danielson, D. C.; Blake, J. A.; Pegoraro, A. F.; Stolor, A.; Mester, Z.; Pezacki, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133 (44), 17993.
- (141) Jewett, J. C.; Bertozzi, C. R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39 (4), 1272.
- (142) Galanski, M.; Keppler, B. K. *Pharm. Unserer Zeit* **2006**, 35 (2), 118.
- (143) Tan, J.; Wang, B.; Zhu, L. *JBIC J. Biol. Inorg. Chem.* **2009**, 14 (5), 727.
- (144) Chen, W.; Sun, S.; Cao, W.; Liang, Y.; Song, J. *J. Mol. Struct.* **2009**, 918 (1–3), 194.
- (145) Jun, T.; Bochu, W.; Liancai, Z. *Colloids Surf. B Biointerfaces* **2007**, 55 (2), 149.

- (146) Breyer, S.; Effenberger, K.; Schobert, R. *ChemMedChem* **2009**, 4 (5), 761.
- (147) Mlcouskova, J.; Stepankova, J.; Brabec, V. *JBIC J. Biol. Inorg. Chem.* **2012**, 17 (6), 891.
- (148) Li, C.; Homma, M.; Ohkura, N.; Oka, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46 (5), 807.
- (149) Wessely, F.; Moser, G. H. *Monatsheft Chem.* **1930**, 56, 97.
- (150) Wan, C.-X.; Luo, J.-G.; Ren, X.-P.; Kong, L.-Y. *Phytochemistry* **2015**.
- (151) Patil, A. D.; Deshpande, V. H. *Indian J. Chem.* **1983**, 22B, 109.
- (152) Buechi, G.; Weinreb, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93 (3), 746.
- (153) Haslam, E.; Makinson, G. K.; Naumann, M. O.; Cunningham, J. *J. Chem. Soc.* **1964**, 2137.
- (154) Kim, J.; Park, K.-S.; Lee, C.; Chong, Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, 28 (12), 2527.
- (155) Kuzovkina, I. N.; Guseva, A. V.; Kovács, D.; Szöke, É.; Vdovitchenko, M. Y. *Russ. J. Plant Physiol.* **2005**, 52 (1), 77.
- (156) Pandurangan, N.; Bose, C.; Banerji, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21 (18), 5328.
- (157) Bernhardt, G.; Biersack, B.; Bollwein, S.; Schobert, R.; Zoldakova, M. *Chem. Biodivers.* **2008**, 5 (8), 1645.
- (158) Schobert, R.; Biersack, B. *Inorganica Chim. Acta* **2005**, 358 (12), 3369.
- (159) Vorbrüggen, H.; Kroliekiewicz, K. *Synthesis* **1983**, 316.
- (160) Sreelatha, T.; Hymavathi, A.; Babu, K. S.; Murthy, J. M.; Pathipati, U. R.; Rao, J. M. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, 57 (14), 6090.
- (161) Schobert, R.; Biersack, B.; Dietrich, A.; Knauer, S.; Zoldakova, M.; Fruehauf, A.; Mueller, T. *J. Med. Chem.* **2009**, 52 (2), 241.
- (162) Wipf, P.; Jung, J.-K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65 (20), 6319.
- (163) Petermichl, M. *Bachelorarbeit Universität Bayreuth*, **2012**.
- (164) Chaudhary, S. K.; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2, 99.
- (165) Lebrasseur, N.; Fan, G.-J.; Oxoby, M.; Looney, M. A.; Quideau, S. *Tetrahedron* **2005**, 61 (6), 1551.
- (166) Nagano, H.; Nakanishi, E.; Takajo, S.; Sakuma, M.; Kudo, K. *Tetrahedron* **1999**, 55, 2591.
- (167) Wang, Y.; Li, L.; Jiang, W.; Yang, Z.; Zhang, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16 (11), 2974.
- (168) Melendez, R. E.; Lubell, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (21), 6759.

- (169) Dandawate, P.; Khan, E.; Padhye, S.; Gaba, H.; Sinha, S.; Deshpande, J.; Venkateswara Swamy, K.; Khetmalas, M.; Ahmad, A.; Sarkar, F. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22 (9), 3104.
- (170) Eilenberg, H.; Pnini-Cohen, S.; Rahamim, Y.; Sionov, E.; Segal, E.; Carmeli, S.; Zilberstein, A. *J. Exp. Bot.* **2010**, 61 (3), 911.
- (171) Weitz, E.; Scheffer, A. *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1921**, 54 (9), 2327.
- (172) Cotterill, A. S.; Gill, M.; Milanovic, N. M. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1995**, No. 10, 1215.
- (173) Alexander, J.; Bhatia, A. V.; Mitscher, L. A.; Omoto, S.; Suzuki, T. *J. Org. Chem.* **1980**, 45 (1), 20.
- (174) Zeng, Y.-B.; Yang, N.; Liu, W.-S.; Tang, N. *J. Inorg. Biochem.* **2003**, 97 (3), 258.
- (175) Pusz, J.; Nitka, B.; Zielinska, A.; Wawer, I. *Microchem. J.* **2000**, 65, 245.
- (176) Balasubramanian, V.; Muthukumaran, S.; Ravi, A.; Karthikeyan, N. *Asian J. Chem.* **2005**, 17 (3), 1984.
- (177) Biersack, B.; Diestel, R.; Jagusch, C.; Sasse, F.; Schobert, R. *J. Inorg. Biochem.* **2009**, 103 (1), 72.
- (178) Papageorgiou, V. P.; Christianopoulou, M. M. *Inorganica Chim. Acta* **1986**, 124, 203.
- (179) Dowling, S.; Regan, F.; Hughes, H. *J. Inorg. Biochem.* **2010**, 104 (10), 1091.
- (180) Tan, M.; Zhu, J.; Pan, Y.; Chen, Z.; Liang, H.; Liu, H.; Wang, H. *Bioinorg. Chem. Appl.* **2009**, 2009, 1.
- (181) Bennett, M. A.; Smith, A. K. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1974**, No. 2, 233.
- (182) Chen, Z.-F.; Tan, M.-X.; Liu, L.-M.; Liu, Y.-C.; Wang, H.-S.; Yang, B.; Peng, Y.; Liu, H.-G.; Liang, H.; Orvig, C. *Dalton Trans.* **2009**, No. 48, 10824.
- (183) Engstrom, G. W.; McDorman, D. J.; Maroney, M. J. *J. Agric. Food Chem.* **1980**, 28 (6), 1139.
- (184) Schmidt, H.; Günther, C.; Weber, M.; Spörlein, C.; Loscher, S.; Böttcher, C.; Schobert, R.; Clemens, S. *PLoS ONE* **2014**, 9 (7), e102444.
- (185) Jones, S. E.; Leon, L. E.; Sawyer, D. T. *Inorg. Chem.* **1982**, 21, 3692.
- (186) Heistand, R. H.; Lauffer, R. B.; Fikrig, E.; Que Jr, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104 (10), 2789.
- (187) Wunder, A. *Bachelorarbeit Universität Bayreuth*, **2013**.

- (188) Sivakumar, K.; Xie, F.; Cash, B. M.; Long, S.; Barnhill, H. N.; Wang, Q. *Org. Lett.* **2004**, 6 (24), 4603.
- (189) Gordo, J.; Avó, J.; Parola, A. J.; Lima, J. C.; Pereira, A.; Branco, P. S. *Org. Lett.* **2011**, 13 (19), 5112.
- (190) Bowden, K.; Heilbron, I. M.; Jones, E. R. H.; Weedon, B. C. L. *J. Chem. Soc.* **1946**, 39.
- (191) Mathew, R.; Kruthiventi, A. K.; Prasad, J. V.; Kumar, S. P.; Srinu, G.; Chatterji, D. *Chem. Biol. Drug Des.* **2010**, 76 (1), 34.
- (192) Das, B.; Venkateswarlu, K.; Majhi, A.; Siddaiah, V.; Reddy, K. R. *J. Mol. Catal. Chem.* **2007**, 267 (1-2), 30.
- (193) Stefani, H. A.; Gueogjan, K.; Manarin, F.; Farsky, S. H. P.; Zukerman-Schpector, J.; Caracelli, I.; Pizano Rodrigues, S. R.; Muscará, M. N.; Teixeira, S. A.; Santin, J. R.; Machado, I. D.; Bolonheis, S. M.; Curi, R.; Vinolo, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 58, 117.
- (194) Hydes, P. C. *US4225529*, **1980**.
- (195) Meisel, D. M. *Bachelorarbeit Universität Bayreuth*, **2013**.
- (196) Corson, B. B.; Sayre, J. L. *Org. Synth.* **1933**, 13, 100.
- (197) Billiet, L.; Hillewaere, X. K. D.; Du Prez, F. E. *Eur. Polym. J.* **2012**, 48 (12), 2085.
- (198) Brummond, K. M.; Chen, H.; Fisher, K. D.; Kerekes, A. D.; Rickards, B.; Sill, P. C.; Geib, S. J. *Org. Lett.* **2002**, 4 (11), 1931.
- (199) Kumar, A.; Mishra, S. P. *WO2006117800*, **2006**.
- (200) Devita, R. J.; Lin, P.; Morriello, G. J. *WO2008085300*, **2008**.
- (201) Roiban, G.-D.; Matache, M.; Hädade, N. D.; Funeriu, D. P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10 (23), 4516.
- (202) Trost, B. M.; Malhotra, S.; Mino, T.; Rajapaksa, N. S. *Chem. - Eur. J.* **2008**, 14 (25), 7648.
- (203) Baughman, T. W.; Sworen, J. C.; Wagener, K. B. *Tetrahedron* **2004**, 60 (48), 10943.
- (204) Oikawa, M.; Sasaki, S.; Sakai, M.; Ishikawa, Y.; Sakai, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012 (29), 5789.
- (205) Heisig, G. B.; Stodola, F. H. *Org. Synth.* **1943**, 23, 16.
- (206) Sorokanich, R. S.; Di Pasqua, A. J.; Geier, M.; Dabrowiak, J. C. *Chem. Biodivers.* **2008**, 5 (8), 1540.

- (207) Frey, U.; Ranford, J. D.; Sadler, P. J. *Inorg. Chem.* **1993**, 32 (8), 1333.
- (208) Effenberger-Neidnicht, K. *Dissertation Universität Bayreuth*, **2011**.
- (209) Weng, M.-S.; Ho, Y.-S.; Lin, J.-K. *Biochem. Pharmacol.* **2005**, 69 (12), 1815.
- (210) King, T. D.; Suto, M. J.; Li, Y. *J. Cell. Biochem.* **2012**, 113 (1), 13.
- (211) Incassati, A.; Chandramouli, A.; Eelkema, R.; Cowin, P. *Breast Cancer Res.* **2010**, 12 (6), 213.
- (212) Molina-Ortiz, I.; Bartolomé, R. A.; Hernández-Varas, P.; Colo, G. P.; Teixidó, J. *J. Biol. Chem.* **2009**, 284 (22), 15147.
- (213) Shukla, S.; MacLennan, G. T.; Flask, C. A.; Fu, P.; Mishra, A.; Resnick, M. I.; Gupta, S. *Cancer Res.* **2007**, 67 (14), 6925.
- (214) Hünig, S.; Kreitmeier, P.; Märkl, G.; Sauer, J. *Arbeitsmethoden in der organischen Chemie*; Lehmanns: Berlin, **2006**.
- (215) Yang, F.; Li, X.-C.; Wang, H.-Q.; Yang, C.-R. *Phytochemistry* **1996**, 42 (3), 867.
- (216) Gao, H.; Nishioka, T.; Kawabata, J.; Kasai, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2004**, 68 (2), 369.
- (217) Yuldashev, M. P.; Karimov, A. *Chem. Nat. Compd.* **2005**, 41 (1), 32.
- (218) Hänsel, R.; Schulz, J. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1988**, 321 (1), 37.
- (219) Sankaram, A. V. B.; Reddy, V. V. N.; Marthandamurthi, M. *Phytochemistry* **1986**, 25 (12), 2867.
- (220) Kamikawa, T.; Kubo, I. *Synthesis* **1986**, 5, 431.
- (221) Bredihhin, A.; Mäeorg, U. *Tetrahedron* **2008**, 64 (28), 6788.
- (222) Breyer, S. *Dissertation Universität Bayreuth*, **2010**.
- (223) Tietze, L. F.; Güntner, C.; Gericke, K. M.; Schuberth, I.; Bunkoczi, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005 (12), 2459.
- (224) Cooke, R.; Dowd, H.; Segal, W. *Aust. J. Chem.* **1953**, 6 (1), 38.
- (225) Danielsen, K.; Aksnes, D. W.; Francis, G. W. *Magn. Reson. Chem.* **1992**, 30 (4), 359.
- (226) Meselhy, M. R. *Molecules* **2003**, 8 (8), 614.
- (227) Kudale, A. A.; Kendall, J.; Warford, C. C.; Wilkins, N. D.; Bodwell, G. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48 (29), 5077.
- (228) Narender, T.; Papi Reddy, K.; Kumar, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49 (28), 4409.
- (229) Ganguly, N. C.; De, P.; Dutta, S. *Synthesis* **2005**, 7, 1103.

- (230) Rhoda, R. N.; Crosby, J. N. *US4332780*, **1982**.
- (231) Monti, E.; Gariboldi, M.; Maiocchi, A.; Marengo, E.; Cassino, C.; Gabano, E.; Osella, D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (3), 857.
- (232) http://www.antialabs.com/product.php?id_product=302 (Stand: 23.10.2013).

10 Publikationsliste

- C. Spoerlein, K. Mahal, H. Schmidt, R. Schobert: Effects of chrysin, apigenin, genistein and their homoleptic copper(II) complexes on the growth and metastatic potential of cancer cells. *J. Inorg. Biochem.* **2013**, 127, 107–115.
- C. Spoerlein-Guettler, K. Mahal, R. Schobert, B. Biersack: Ferrocene and (arene)ruthenium(II) complexes of the natural anticancer naphthoquinone plumbagin with enhanced efficacy against resistant cancer cells and a genuine mode of action. *J. Inorg. Biochem.* **2014**, 138, 64–72.
- H. Schmidt, C. Günther, M. Weber, C. Spörlein, S. Loscher, C. Böttcher, R. Schobert, S. Clemens: Metabolome Analysis of *Arabidopsis thaliana* Roots Identifies a Key Metabolic Pathway for Iron Acquisition. *PLoS ONE* **2014**, 7, e102444.
- C. Seutter von Loetzen, T. Jacob, O. Hartl-Spiegelhauer, L. Vogel, D. Schiller, C. Spörlein-Güttler, R. Schobert, S. Vieths, M. Hartl & P. Rösch: Ligand Recognition of the Major Birch Pollen Allergen Bet v 1 is Isoform Dependent. *PLoS ONE* **2015**, eingereicht.

11 Danksagung

Zunächst danke ich Herrn Prof. Dr. R. Schobert für die Möglichkeit zur Promotion, für die Bearbeitung dieser interessanten Themen, für die Betreuung und der konstruktiven Kritik bei der Durchsicht dieser Arbeit.

Desweiteren möchte ich mich bei Prof. Dr. S. Clemens und Dr. Holger Schmidt, Prof. Dr. P. Rösch und Christian Seutter von Loetzen sowie Prof Dr. G. Rambold für die nette Kooperation danken.

Besonders möchte ich mich bei Katharina Mahal für die tolle Zusammenarbeit, für die Durchführung unzähliger biochemischer Tests und die (teilweise auch mehrmals) verständliche Erklärung biochemischer Probleme, für das Korrekturlesen und für ihre Hilfe bis zur letzten Minuten bedanken.

Danken möchte ich auch Frau Silvia Kastner für die Bearbeitung aller formellen Dinge, Dr. Claus Hölzel für die stetige Hilfe bei Computerproblemen und Dr. Thomas Schmalz.

Weiterhin danke ich Kerstin Hannemann und Dr. Ulrike Lacher für zahlreiche NMR- und MS-Messungen sowie Dr. Holger Schmidt für die vielen MS-Messungen der Metallkomplexe, Dr. Wolfgang Milius und Johannes Obenauf für die Messungen röntgenfähiger Kristalle.

Meinem Laborkollegen Werner Kern danke ich für die Unterstützung bei technischen Problemen, für die Bereitstellung diverser Laborartikel sowie für die lustige und angenehme Atmosphäre im Labor.

Danken möchte ich auch Dr. Bernhard Biersack für die Zusammenarbeit im Plumbagin-Projekt, für die Hilfsbereitschaft und für das Korrekturlesen.

Dem gesamten Arbeitskreis danke ich für das sehr gute Arbeitsklima und stetigen Hilfsbereitschaft. Vor allem möchte ich mich bei Marina Harras, Anders Kroscky, Julia Beneke und Jessy Goller für das (Teil-)Korrekturlesen, die zahlreichen Tipps und Verbesserungsvorschlägen bei der Anfertigung dieser Arbeit sowie für die zahlreichen lustigen, aber auch fachlichen Gespräche während der Kaffeepausen und den Kochabenden bedanken. Vor allem für die aufmunternden Worte an nicht so sonni-

gen Tagen! Vielen Dank auch an Matthias Göhl für seine stetige Hilfsbereitschaft bei chemischen Problemen und Fragestellungen.

An dieser Stelle möchte ich meinen Praktikanten, die sinnvolle Beiträge an dieser Arbeit geleistet haben, danken. Ein spezieller Dank gilt Markus Petermichl, Anja Wunder und Dennis Meisel, die im Rahmen von Bachelorarbeiten zu dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein großer Dank gilt auch meinen Eltern, meinen Verwandten und meinen Freunden, die mir jederzeit beistanden.

Sehr großen Dank schulde ich meinem Mann Alexander Güttler. Für die moralische Unterstützung während meines ganzen Studiums, für die aufmunternden Worte an schlechten Tagen und das Ertragen meiner Launen. Für die Geduld und stetige Unterstützung, die er während meiner Promotion aufbrachte, sowie für die Zeit, die er sich immer für mich und meinen Problemen genommen hat. Danke für die erbrachten Opfer und das Zurückstecken, damit ich glücklich sein konnte und vor allem danke für die stetige Motivation.

Erklärung

(§ 5 Nr. 4 PromO)

Hiermit erkläre ich, dass keine Tatsachen vorliegen, die mich nach den gesetzlichen Bestimmungen über die Führung akademischer Grade zur Führung eines Doktorgrades unwürdig erscheinen lassen.

(§ 8 S. 2 Nr. 5 PromO)

Hiermit erkläre ich mich damit einverstanden, dass die elektronische Fassung meiner Dissertation unter Wahrung meiner Urheberrechte und des Datenschutzes einer gesonderten Überprüfung hinsichtlich der eigenständigen Anfertigung der Dissertation unterzogen werden kann.

(§ 8 S. 2 Nr. 7 PromO)

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, dass ich die Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

(§ 8 S. 2 Nr. 8 PromO)

Ich habe die Dissertation nicht bereits zur Erlangung eines akademischen Grades anderweitig eingereicht und habe auch nicht bereits diese oder eine gleichartige Doktorprüfung endgültig nicht bestanden.

(§ 8 S. 2 Nr. 9 PromO)

Hiermit erkläre ich, dass ich keine Hilfe von gewerblichen Promotionsberatern bzw. –vermittlern in Anspruch genommen habe und auch künftig nicht nehmen werde.

.....

Ort, Datum, Unterschrift