



DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Synthese neuer Ring-A-disubstituierter Derivate des
Alkaloids Luotonin A“

verfasst von

Corinna Prötsch

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2014

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt: Pharmazie

Betreut von: Ao. Univ.-Prof. Dr. Mag. pharm. Norbert Haider

Danksagung

Ich möchte mich recht herzlich bei Ao. Univ.-Prof. Mag.pharm. Norbert Haider, unter dessen Leitung die vorliegende Diplomarbeit am Department für Pharmazeutische Chemie entstanden ist, für das gute Arbeitsklima, seine Unterstützung und Kompetenz bedanken!

Weiters gilt ein großer Dank meinen Eltern für ihre einzigartige Unterstützung in allem was ich in meinem Leben mache. Vor allem meinem Vater, der trotz schwerer Krankheit mir in allen Situationen zur Seite steht und mich immer finanziell kompromisslos unterstützte. Ohne ihn würde ich diese Zeilen wahrscheinlich nicht schreiben.

Auch meiner Schwester, die meine Berufswahl entscheidend beeinflusste und mir immer mit gutem Rat zur Seite steht, möchte ich mich bedanken. Sowie bei meinem Bruder für die Hilfestellungen bei der Formatierung der vorliegenden Arbeit.

Zu guter Letzt möchte ich mich noch bei meinen StudienkollegenInnen bedanken, die die vergangenen sechs Jahre zu einer unvergesslichen Zeit für mich machten.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Entstehung von Krebs.....	1
1.2	Behandlung von Krebs.....	2
1.3	Synthese von Luotonin A.....	7
1.4	Zielsetzung.....	11
2	Eigene Untersuchungen.....	12
2.1	Synthese der Ausgangsverbindungen.....	12
2.2	Amidierung des Chinazolinoncarbonsäureesters.....	12
2.3	N-Alkylierung der Anilidderivate.....	14
2.4	Synthese Ring-A-disubstituierter Derivate von Luotonin A durch intramolekulare Zyklisierung.....	15
3	Experimenteller Teil.....	19
3.1	Amidierung des Chinazolinoncarbonsäureesters.....	20
3.1.1	Synthese von <i>N</i> -(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid.....	20
3.1.2	Synthese von <i>N</i> -(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid.....	21
3.1.3	Synthese von <i>N</i> -(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid.....	23
3.2	N-Alkylierung der Anilidderivate.....	25
3.2.1	Synthese von <i>N</i> -(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid.....	25
3.2.2	Synthese von <i>N</i> -(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid.....	27
3.2.3	Synthese von <i>N</i> -(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid.....	28
3.3	Synthese neuer Ring-A-disubstituierter Luotonin-A-Derivate durch intramolekulare Zyklisierung.....	30
3.3.1	Synthese von 11,12-Dimethyl Luotonin A.....	30
3.3.2	Synthese von 10,12-Dimethyl Luotonin A.....	32
3.3.3	Synthese von 9,12-Dimethyl Luotonin A.....	34
4	Literaturverzeichnis.....	37
5	Anhang.....	38
5.1	Spektren.....	38
5.2	Zusammenfassung.....	93
5.3	Lebenslauf.....	94

1 Einleitung

1.1 Entstehung von Krebs

Krebs zählt heutzutage zu den häufigsten Todesursachen in den Industriestaaten. Jeder dritte bis vierte Bewohner stirbt an den Folgen maligner Tumore. Fortschritte und Verbesserungen auf dem Gebiet der Diagnose, sowie neue Wirkstoffe und Therapien, verlängern zwar das Überleben der Patienten oder erzielen manchmal sogar ihre Genesung, jedoch sind zufriedenstellende Heilungsaussichten noch immer nicht gegeben.¹

Maligne Tumore sind gekennzeichnet durch unkontrolliertes, infiltrierendes, destruierendes und metastasierendes Wachstum. Infolge des Verlustes an genomischer Stabilität und aufgrund unkontrollierter Zellproliferation beginnen Krebszellen sich autonom zu vermehren, wachsen in andere Gewebe und Organe ein, bilden Metastasen und zerstören letztendlich den Organismus und sich selbst. Grund dafür ist ein Ungleichgewicht zwischen Zellwachstum und programmiertem Zelltod.¹

Der Zellzyklus wird kontrolliert von positiven Regulatoren (z.B. Wachstumsfaktoren, EGF, Cycline), die für den Übergang einer Zellzyklusphase in die nächste verantwortlich sind und von negativen Regulatoren, die den Zellzyklus stoppen, um die Zellteilung zu kontrollieren und auftretende DNA-Schäden durch Reparaturen zu beheben.¹

Zudem besteht die Möglichkeit, dass beschädigte Zellen durch den programmierten Zelltod (Apoptose) sich selbst zerstören. Apoptose kann einerseits durch sogenannte Todesrezeptoren (z.B. TNF) eingeleitet werden, oder infolge der mitochondrialen Freisetzung von Cytochrom C, wie es durch Cytostatika der Fall ist. Beide Wege führen zur Caspasenaktivierung und in weiterer Folge zum Zelltod.¹

Wachstumsfaktoren, Wachstumsfaktor-Rezeptoren oder Proteinkinasen sind als Produkte der sogenannten Proto-Onkogene an der Regulierung des Zellzyklus maßgeblich beteiligt. Als Tumorsuppressorgene bezeichnet man dabei jene Proto-Onkogene die das Risiko einer Tumorentstehung reduzieren und die Zellen am unkontrollierten Wachstum hindern.¹

Erfolgt eine Umwandlung der Proto-Onkogene in Onkogene, können sich die betroffenen Zellen unkontrolliert vermehren. Wachstumshemmende Signale gehen verloren, der programmierte Zelltod wird umgangen und die Gefäßneubildung wird angeregt. Es kommt zur Invasion und zur Bildung von Tochtergeschwülsten. Ein Tumor entwickelt sich.¹

1.2 Behandlung von Krebs

Die Behandlung von Krebs kann durch eine operative Entfernung der malignen Geschwulste, durch Strahlentherapie, durch Behandlung mit Cytostatika oder durch eine Kombinationstherapie (z.B. Operation mit anschließender Chemotherapie) erfolgen.²

Bei der Chemotherapie unterscheidet man die kurative Therapie, welche die Heilung als Ziel hat, und die palliative Therapie, bei welcher eine Verbesserung der Lebensqualität, eine Verlängerung der Lebensdauer und eine Linderung der Symptome im Vordergrund stehen.²

Eine Heilung maligner Tumore ist sehr selten möglich. Oft werden Tumorzellen während einer Chemotherapie resistent oder schwerwiegende Nebenwirkungen sind limitierende Faktoren für die verabreichbare Dosis von Cytostatika. In Folge können nicht alle Tumorzellen irreversibel geschädigt werden und Rezidive sind möglich.

Eine Verbesserung bringt die intermittierende Verabreichung von Cytostatika mit sich. Dabei wird die Wirkung der Therapie gesteigert, ohne gleichzeitig die Toxizität zu erhöhen. Das durch die Cytostatika geschädigte gesunde Gewebe weist meist eine kürzere Regenerationszeit auf als die Tumorzellen und kann sich im Vergleich zum Tumor nach einem Therapieintervall schneller erholen.²

Aufgrund unterschiedlicher Wirkmechanismen und Angriffsorte unterscheidet man:

Antimetabolite:

Antimetabolite stören den Stoffwechsel sowie die Zellteilung in dem sie, aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu den natürlichen Metaboliten, diese verdrängen. Es resultiert die kompetitive Hemmung von Enzymen oder die Entstehung funktionsunfähiger Makromoleküle. Zu dieser Gruppe zählen Folsäureantagonisten (z.B. Methotrexat) und Antagonisten von Purin- und Pyrimidin-Basen (z.B. Mercaptopurin).²

Alkylantien:

Alkylantien verursachen, durch ihre Fähigkeit Nucleinsäuren zu alkylieren, DNA-Veränderungen welche eine korrekte Replikation und Zellteilung stören. Bekannte Vertreter dieser Wirkstoffgruppe sind Cyclophosphamid, Cisplatin und Busulfan.²

Mitosehemmstoffe:

Diese Wirkstoffgruppe hemmt entweder den Aufbau (z.B. Vinca-Alkaloide) oder den Abbau des Spindelapparats (z.B. Taxane). Sie greifen auf diese Weise in die Mitose ein und hemmen die Zellteilung.²

Zytostatisch wirksame Antibiotika:

Hierbei handelt es sich um Antibiotika, die aufgrund ihrer Cytotoxizität als Chemotherapeutika eingesetzt werden. Anthracycline (z.B. Daunorubicin) hemmen die DNA-Synthese sowie die RNA-Synthese, indem sie in die DNA interkalieren und die Topoisomerase II blockieren. Weitere Vertreter dieser Wirkstoffklasse sind Actinomycin, Mitoxantron, Amsacrin, Bleomycin und Mitomycin.²

Hormone und Hormonantagonisten:

Prostata- und Mammakarzinome, deren Wachstum hormonbedingt ist, können mithilfe von Hormonen und Hormonantagonisten behandelt werden. Sie sind keine Cytostatika im herkömmlichen Sinn. Prominente Vertreter sind Estrogene und Antiestrogene, Gestagene, Antiandrogene und Glucocorticoide.²

Antikörper:

Antikörper richten sich gegen spezifische Antigene auf der Oberfläche von Tumorzellen. Ein Beispiel dafür ist Rituximab. Es handelt sich um einen humanisierten, monoklonalen Mausantikörper, der sich gegen das CD20-Antigen auf der Oberfläche von Tumorzellen richtet. Er ist für die Indikation der therapierefraktären bzw. rezidivierenden folliculären Lymphome zugelassen. Weitere Vertreter dieser Wirkstoffgruppe sind Ibritumomab-Tiuxetan, Trastuzumab und Alemtuzumab.²

Topoisomerase-Hemmstoffe:

Die DNA wird im Zellkern durch Verdrillung kompakt und platzsparend verpackt. Bei der Replikation sind deswegen Enzyme nötig, welche die verdrillten DNA-Doppelstränge entwinden und nach erfolgter Verdoppelung wieder verdrillen. Es handelt sich hierbei um sogenannte Topoisomerasen. Diese werden in zwei Gruppen eingeteilt. Die Topoisomerase I zerschneidet einen Strang der doppelsträngigen DNA und ermöglicht die freie Rotation des Gegenstrangs um eine Phosphodiesterbindung mit anschließender Wiedervereinigung der Schnittstellen. Die Topoisomerase II macht einen Schnitt durch beide Stränge der Doppelhelix, ermöglicht somit die Rotation und verschließt danach wieder den Doppelstrangbruch.¹

Tumore zeigen eine erhöhte Aktivität der Topoisomerasen, weswegen sich Topoisomerase-Hemmer zur Tumorthherapie eignen. Sie verursachen Einzel- und Doppelstrangbrüche, wodurch die Zellen zu Grunde gehen. Topoisomerase-Hemmstoffe werden oft in Kombination mit anderen Cytostatika verwendet. Der Nachteil der Topoisomerase-II-Hemmstoffe ist das erhöhte Risiko der Entwicklung von Zweittumoren.¹

Die wichtigsten Vertreter der Topoisomerase-I-Hemmstoffe sind Topotecan und Irinotecan. Beide sind Derivate des Alkaloids Camptothecin.¹

Camptothecin ist ein Alkaloid, welches zuerst aus dem Holz und der Stammrinde von *Camptotheca acuminata* gewonnen wurde, einem Baum der in den südlichen Provinzen Chinas beheimatet ist.³ Erstmals wurde die Struktur des Camptothecins von M. E. Wall und M. C. Wani im Jahre 1966 aufgeklärt.⁴

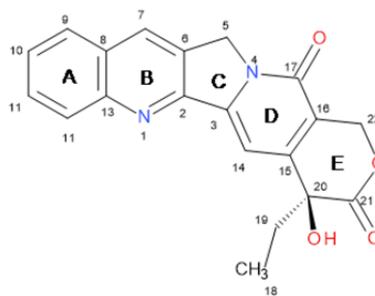


Abbildung 1: Camptothecin (Alkaloid-Nummerierung)

Camptothecin hemmt, wie bereits erwähnt, die DNA-Synthese durch die Blockade der Topoisomerase I. Dabei bindet es an den DNA-Topoisomerase-I-Komplex und bewirkt eine Immobilisierung der DNA und des Enzyms durch eine Stabilisierung dieses Komplexes.³ Die Wiederverknüpfung der DNA-Moleküle nach erfolgtem Strangbruch wird durch Camptothecin-Derivate erschwert. Einzelstrangbrüche entstehen. Wenn die DNA-Polymerase auf Einzelstrangbrüche trifft, folgt der Bruch des zweiten Stranges. DNA-Doppelstrangbrüche machen eine Replikation und Transkription unmöglich. Der Zelltod folgt.⁵

Camptothecin ist jedoch schlecht wasserlöslich und weist zudem viele Nebenwirkungen auf, weshalb man die Leitstruktur modifizierte und nun die optimierten Derivate Topotecan und Irinotecan in der Tumorthherapie verwendet.⁵

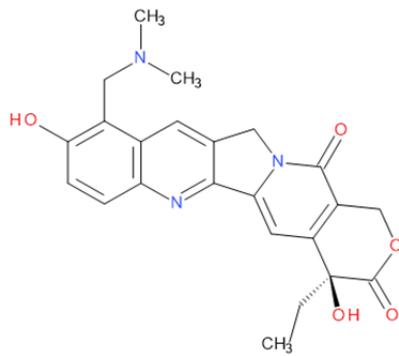


Abbildung 2: Topotecan

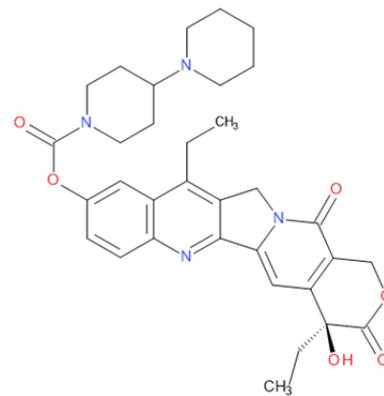


Abbildung 3: Irinotecan

Topotecan ist aufgrund der Einführung einer phenolischen OH-Gruppe an C-10 und einer basisch substituierten Seitenkette an C-9 besser wasserlöslich, weshalb eine höhere Bioverfügbarkeit und eine reduzierte Toxizität resultieren, ohne die intrinsische Aktivität zu senken. Topotecan ist indiziert beim metastasierenden Ovarialkarzinom und beim rezidivierenden kleinzelligen Bronchialkarzinom.⁵

Irinotecan ist ein Prodrug. Die OH-Gruppe an C-10 ist hier mit einer Dipiperidyl-carbonsäure verestert. Die Verbindung ist gut wasserlöslich und kann parenteral appliziert werden. Die aktive Form von Irinotecan entsteht im Organismus nach erfolgter Hydrolyse. Es bildet sich ein 7-Ethyl-10-hydroxy-Derivat von Camptothecin. Der Arzneistoff wird zur Behandlung des fortgeschrittenen Dickdarm- bzw. Mastdarmkrebses verwendet.⁵

Ein weiterer Wirkstoff, der als Topoisomerase-I-Inhibitor cytotoxisches Potential aufweist, ist Luotonin A. Bei Luotonin A handelt es sich um ein Pyrrolochinazolinochinolin-Alkaloid, welches erstmals aus *Peganum nigellastrum* isoliert wurde und welches eine strukturelle Verwandtschaft zu Camptothecin aufweist.⁶

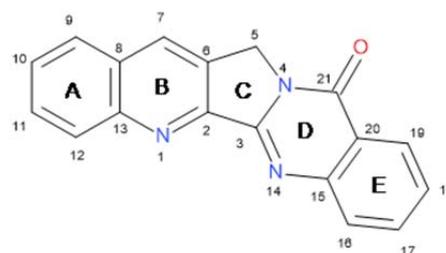
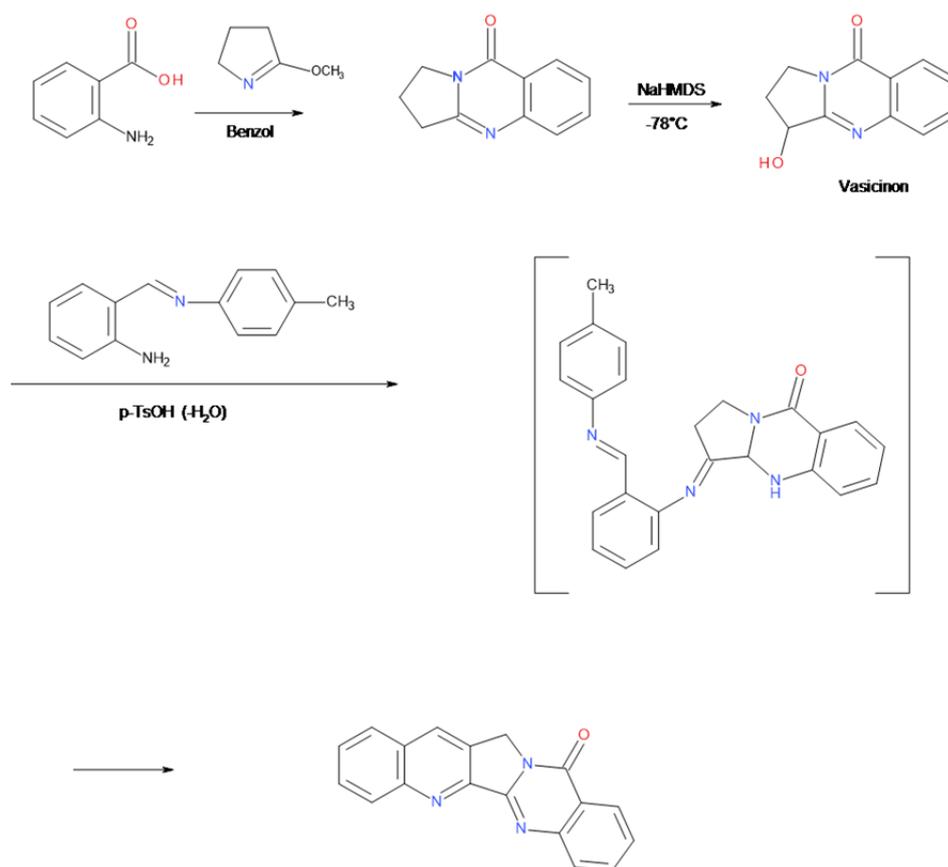


Abbildung 4: Luotonin A (Alkaloid-Nummerierung)

1.3 Synthese von Luotonin A

Seit der Isolierung aus *Peganum nigellastrum* und der Entdeckung der cytotoxischen Wirksamkeit gegenüber humanen Krebszelllinien, versucht man Luotonin A auf verschiedenen Wegen synthetisch herzustellen und durch Modifikationen der Struktur die biologische Wirksamkeit zu erhöhen.⁷

Ein erster Syntheseweg, entwickelt von Ma *et al.*,⁸ beschreibt die Bildung von Luotonin A aus Vasicinon und *N*-(2-Aminobenzyliden)-*p*-toluidin in Anwesenheit von *p*-Toluolsulfonsäure. Das Vasicinon tautomerisiert dabei in die Keto-Form und es erfolgt die Bildung einer Schiff'schen Base mit dem Toluidin. Durch Zyklisierung und anschließende Aromatisierung wird Luotonin A gebildet.⁸

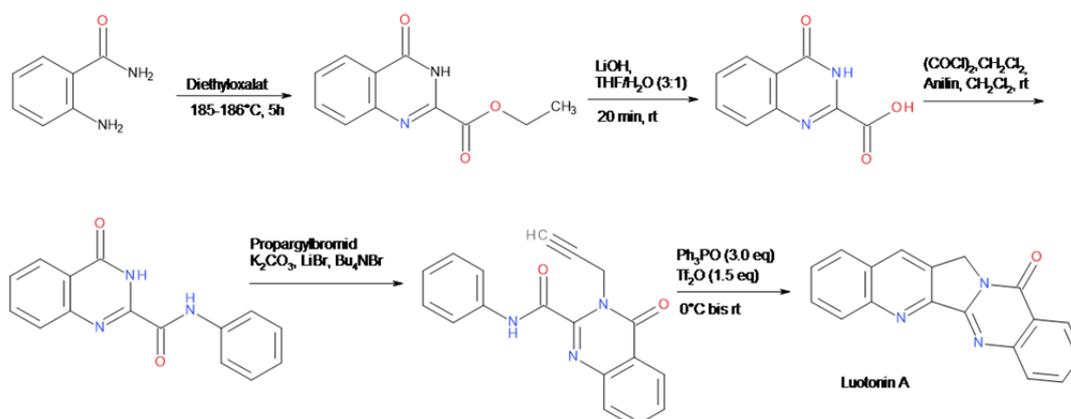


Schema 1. Ma *et al.*'s Synthese von Luotonin A⁸

Weitere Synthesewege zu Luotonin A sind in dem 2011 erschienenen Review von J. L. Liang *et al.* ausführlich beschrieben.⁷

Eine sehr effiziente Methode zur Synthese von Luotonin A stellt die von Zhou *et al.* beschriebene Strategie dar.⁹ Hierbei wird Anthranilsäureamid mit Diethyloxalat zu einem Chinazolinoncarbonsäureethylester umgesetzt. Dieser wird anschließend mit Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser hydrolysiert und die entstehende Carbonsäure mittels Oxalylchlorid in das Säurechlorid überführt. Das Säurechlorid reagiert mit Anilin zu einem Anilid. Letzteres wird am Chinazolinon-Stickstoff in Position 3 mit Propargylbromid alkyliert. Die Zyklisierung zu Luotonin A erfolgt durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion nach Zugabe von Bis(triphenyl)oxodiphosphonium-Trifluormethansulfonat (Hendrickson-Reagens).

Diese Methode zeichnet sich vor allem durch eine hohe Ausbeute im letzten Reaktionsschritt aus.⁹

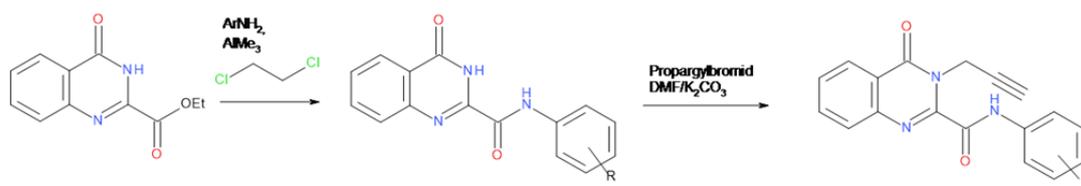


Schema 2. Zhou *et al.*'s Synthese von Luotonin A⁹

Der Syntheseweg nach Zhou *et al.* weist jedoch einige Problemstellen auf, welche die Möglichkeit des breiten Einsatzes verhindern. Einerseits ist die freie Carbonsäure in den meisten Lösungsmitteln schwer löslich. Andererseits ist sie sehr empfindlich gegenüber Decarboxylierung. Auch der Reaktionsschritt des nur schlecht löslichen Säurechlorids mit aromatischen Aminen kann problematisch sein, besonders wenn letztere eine gegenüber Anilin verringerte Nucleophilie oder eine ungenügende Löslichkeit aufweisen.¹⁰

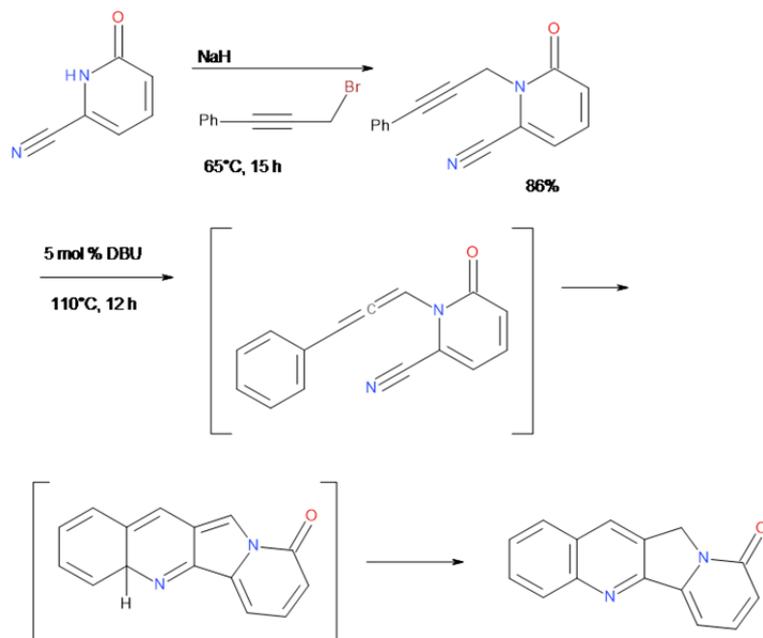
Deswegen wurde der beschriebene Syntheseweg von unserer Arbeitsgruppe weiterentwickelt und verbessert.¹⁰ Um die genannten Probleme zu umgehen, bedient man sich der Weinreb-Amidierung. Das Anilid entsteht dabei direkt aus dem Carbonsäureester und nicht aus dem empfindlichen Chinazolinoncarbonsäurechlorid, wobei die Aktivierung der Aminogruppe des Anilins mit Trimethylaluminium erfolgt. Um die Löslichkeitsprobleme gewisser substituierter Anilide zu umgehen, wird die N-Alkylierung mit Propargylbromid statt in Toluol/Wasser in Dimethylformamid in Anwesenheit von Kaliumcarbonat durchgeführt.

Diese Methode eignet sich sehr gut zur Synthese 10- und 12-substituierter Luotonin-A-Derivate,^{10,13-15} aber weniger gut zur Herstellung 9- und 11-substituierter Derivate, da bei Verwendung *meta*-substituierter Anilinbausteine mit der Bildung von Isomergemischen zu rechnen ist.¹¹

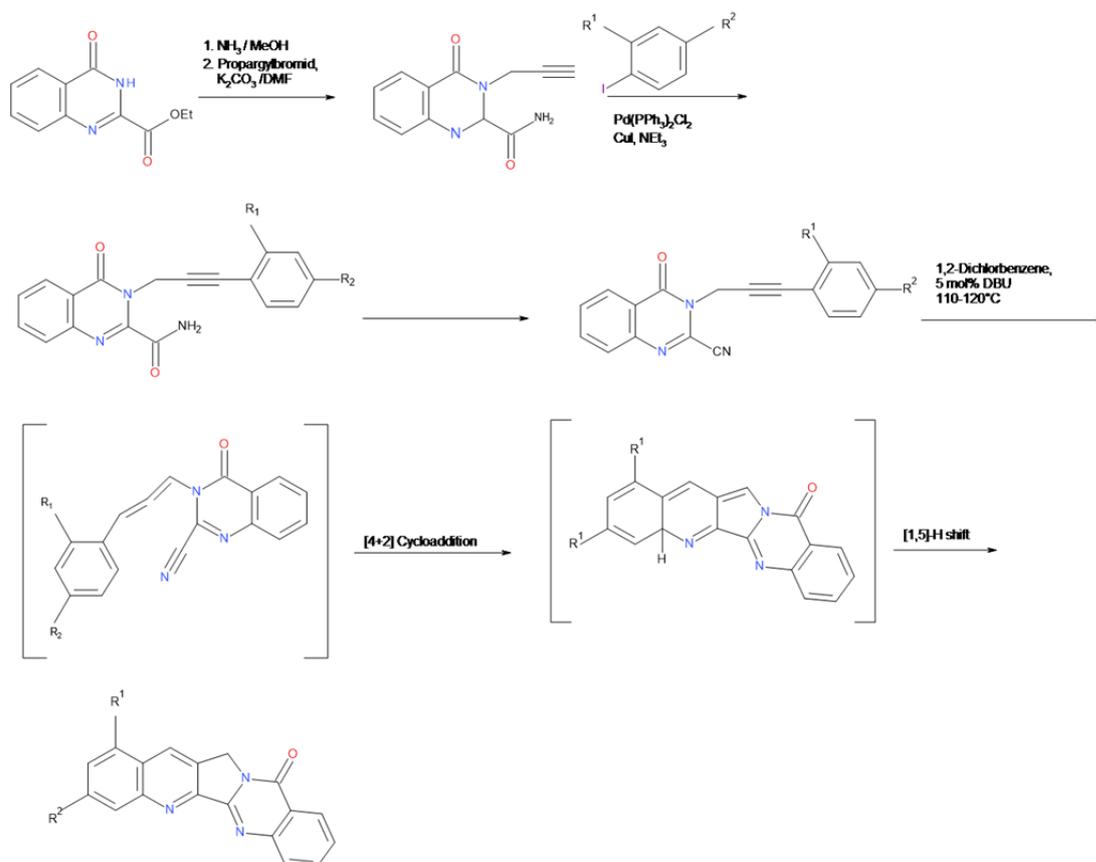


Schema 3. Verbessertes Zugang zu den Schlüssel-Zwischenprodukten¹⁰

Zu dem in Schema 2 und 3 skizzierten Syntheseweg konnte in jüngster Zeit von unserer Arbeitsgruppe eine komplementäre Route entwickelt werden, welche ebenfalls eine intramolekulare Cycloadditionsreaktion als Schlüsselschritt nutzt und einen selektiven Zugang zu 9- und 11-substituierten Vertretern ermöglicht.¹¹ Diese Methode wurde inspiriert durch eine zuvor von Dai *et al.* beschriebene Synthese des ABCD-Ringsystems der Alkaloide der Camptothecin-Familie.¹² Bei letzterer Reaktionssequenz erfolgt durch N-Alkylierung von 1,6-Dihydro-6-oxo-2-pyridin-carbonitril mit 3-Brom-1-phenylpropin die Umsetzung zu 1,6-Dihydro-6-oxo-(3-phenyl-2-propinyl)-2-pyridin-carbonitril. Letzteres zyklisiert beim Erhitzen in 1,2-Dichlorbenzol in Gegenwart von 5% DBU als basischem Katalysator glatt zu Indolizino[1,2-*b*]chinolin-9(11*H*)-on. Die Übertragung und Anpassung dieser Methode auf entsprechende Arylpropargyl-Chinazolinoncarbonitril-Bausteine ermöglichte letztlich die Synthese etlicher bis dahin unzugänglicher 9- und 11-substituierter Derivate von Luotonin A.^{11,16-18}



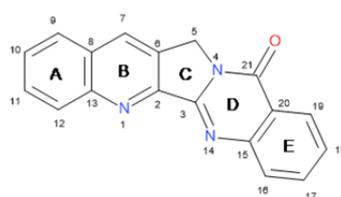
Schema 4. Dai *et al.*'s Synthese des ABCD-Fragmentes von Camptothecin¹²



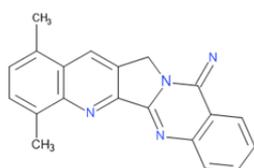
Schema 5. Ein neuer Zugang zu 9- und 11-substituierten Derivaten von Luotonin A¹¹

1.4 Zielsetzung

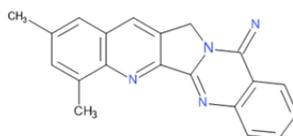
Die vorliegende Diplomarbeit befasst sich mit der Synthese neuer Ring-A-disubstituierter Derivate des Alkaloids Luotonin A. Folgende Verbindungen sollten synthetisiert werden: 9,12-Dimethyl-Luotonin A, 10,12-Dimethyl-Luotonin A und 11,12-Dimethyl-Luotonin A (Abb. 5). Mit Hilfe dieser neuen Abkömmlinge von Luotonin A sollte es in zukünftigen weiterführenden Untersuchungen möglich sein, die sterischen Verhältnisse im Bereich des Ringes A auszuloten und somit wichtige Informationen zur weiteren Optimierung der Leitstruktur zu gewinnen. Zur Herstellung der Zielverbindungen sollte die von Zhou *et al.* beschriebene Synthesemethode unter Einsatz der von unserer Arbeitsgruppe erarbeiteten Verbesserungen (s. Abschnitt 1.3) verwendet werden.



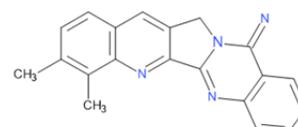
Luotonin A



9,12-Dimethyl-Luotonin A



10,12-Dimethyl-Luotonin A



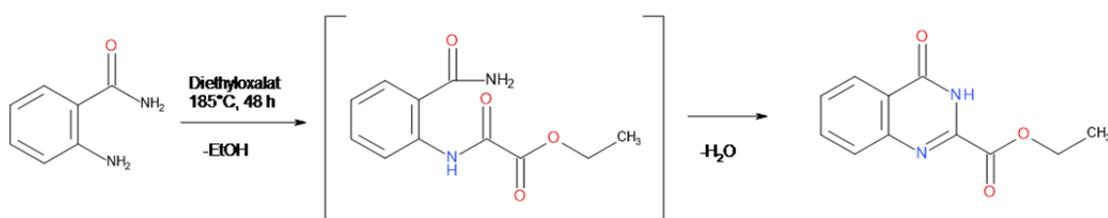
11,12-Dimethyl-Luotonin A

Abbildung 5: Zielverbindungen

2 Eigene Untersuchungen

2.1 Synthese der Ausgangsverbindung

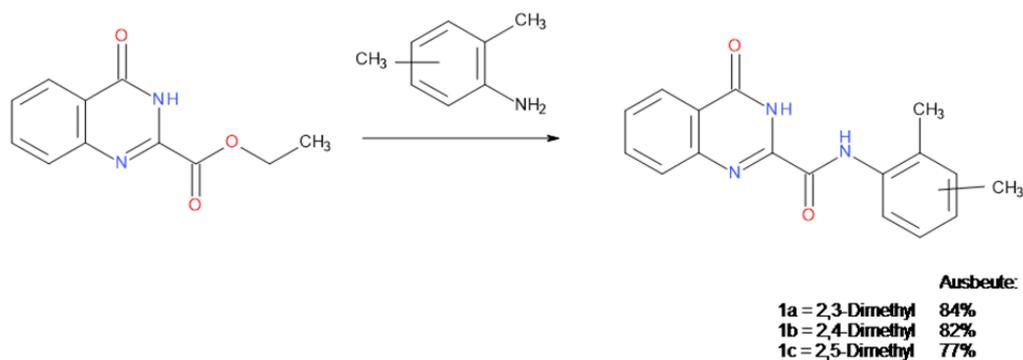
Die Synthese des Chinazolinoncarbonsäureesters erfolgt nach der in der Literatur bekannten Methode.¹⁹ Man lässt Diethyloxalat und Anthranilsäureamid, die beide im Handel erhältlich sind, ca. 48 Stunden bei 185°C reagieren. Mittels DC wird überprüft, ob die Reaktion vollständig abgelaufen ist. Zum Reinigen des so gewonnenen Esters durch einfaches Abfiltrieren und Waschen eignen sich Ethanol und Ether. Die Synthese ist sehr effizient und zeichnet sich durch hohe Ausbeuten aus.



Schema 6. Herstellung des Chinazolinoncarbonsäureesters

2.2 Amidierung des Chinazolinoncarbonsäureesters

Zur Gewinnung der Anilid-Zwischenstufen wurde die bewährte Methode der Weinreb-Amidierung gewählt. Dabei werden die Dimethyl-substituierten Anilinderivate (Xylidine) durch Zugabe einer Trimethylaluminium-Lösung in 1,2-Dichlorethan unter Argonatmosphäre aktiviert. Anschließend werden diese jeweils frisch hergestellten Reagenslösungen mit dem Chinazolinoncarbonsäureethylester versetzt und auf 80°C erhitzt. Das Einsetzen der Reaktion macht sich jeweils in einer deutlichen Gasentwicklung (Freisetzung von Methan) bemerkbar. Eine Überprüfung mittels DC zeigt, dass die Reaktion nach jeweils 2 Stunden vollständig abgelaufen ist. Nach „Quench“ durch Zugabe wässriger Salzsäure wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan extrahiert und das Rohprodukt durch Umkristallisation aus Chloroform gereinigt.



Schema 7. Amidierung des Chinazolinoncarbonsäureesters

Die Ausbeuten der so erhaltenen drei Verbindungen (**1a-c**) können als sehr gut bezeichnet werden (77-84%). Der Reaktionsschritt ist einfach und effizient durchzuführen. Die Anilide werden jeweils als farblose Kristalle gewonnen.

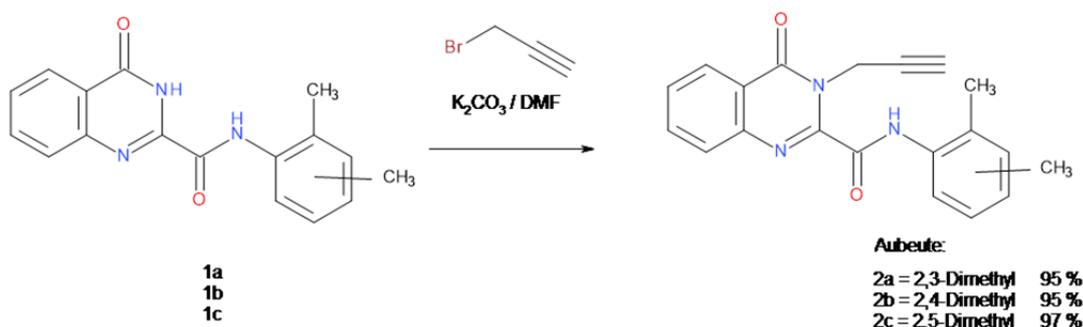
Durch $^1\text{H-NMR}$ -, $^{13}\text{C-NMR}$ - und Massenspektroskopie sowie durch CHN-Analysen lassen sich die Strukturen dieser neuen Verbindungen (**1a-c**) eindeutig verifizieren. Typisch für die vorliegenden Verbindungen ist im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum das Auftreten des Amid-NH-Signals bei 10.30-10.44 ppm und des Chinazolinon-NH-Signals bei 12.47-12.50 ppm. Das Amid-NH kann durch ein NOESY-Experiment eindeutig zugeordnet werden. Die Signale der H-Atome des substituierten Phenylrestes erscheinen bei 7.02-7.49 ppm. Bei 2.29-2.30 ppm und bei 2.17-2.26 ppm sind jeweils die H-Signale der beiden Methylgruppen des substituierten Phenylrestes sichtbar.

Die Massenspektren der untersuchten Verbindungen (**1a-c**) weisen alle bei $m/z = 293$ den zu erwartenden Molekülionenpeak auf. Bei $m/z = 146$ zeigen ebenfalls alle drei Verbindungen (**1a-c**) einen deutlichen Peak, der wahrscheinlich durch Spaltung der Verbindungen zwischen dem Carboxylkohlenstoff und dem C-2 des Chinazolinon-Grundkörpers unter Bildung von Chinazolin-4(3H)-on (MG = 146) entsteht.

Durch CHN-Analysen konnten die Verbindungen (**1a-c**) eindeutig den zu erwartenden Summenformeln zugeordnet werden und gleichzeitig ihre Reinheit belegt werden. Mit 69.32-69.54% Kohlenstoff-, 4.83-5.15% Wasserstoff- und 14.16-14.35% Stickstoffgehalt liegen die Werte aller drei Proben innerhalb der erwarteten Bereiche.

2.3 N-Alkylierung der Anilinderivate

Um die auf die beschriebene Art (s. Abschnitt 2.2) erhaltenen Anilinderivate mit dem in weiterer Folge benötigten Propargylrest zu versehen, sollte die von N. Haider und S. Parth^{10,13} verbesserten Methode nach Zhou *et al.*⁹ zum Einsatz kommen. Die Alkylierung des Stickstoffs des Chinazolinons in Position 3 erfolgt dabei mithilfe einer 80%-igen Propargylbromid-Lösung in Toluol in Anwesenheit von Kaliumcarbonat in Dimethylformamid als Lösungsmittel. Unter diesen Bedingungen ist die Löslichkeit substituierter Anilide gegenüber dem Zweiphasensystem Toluol/Wasser⁹ deutlich besser und die erzielbaren Ausbeuten sind dementsprechend höher. Die Zugabe des Alkylierungsmittels erfolgt in zwei Portionen im Abstand von 24 Stunden, um einen lokalen Überschuss des alkylierenden Agens nach Möglichkeit zu vermeiden und so die Ausbeuten am angestrebten Monosubstitutionsprodukt zu maximieren. Anhand einer DC-Kontrolle lässt sich die vollständige Umsetzung der Anilinderivate bestätigen. Auch hier gelingt die Reinigung der nach extraktiver Aufarbeitung anfallenden festen Rohprodukte durch Umkristallisation aus Chloroform.



Schema 8. N-Alkylierung der Anilinderivate

Die Ausbeuten der solcherart synthetisierten Verbindungen (**2a-c**) sind mit 95-97% sehr hoch. Alle drei Isomere wurden wiederum in Form farbloser Kristalle erhalten. Die erwarteten Strukturen der Alkylierungsprodukte konnten durch ¹H-NMR-, ¹³C-NMR- und Massenspektroskopie sowie durch CHN-Analysen bestätigt werden.

Die ¹H-NMR-Spektren zeigen das für die Alkin-CH-Gruppe charakteristische Triplet ($J = 2.5$ Hz) bei 2.26-2.27 ppm. Die H-Signale der CH₂-Gruppe sind bei 5.62-5.63

ppm jeweils als Dublett mit der selben Kopplungskonstante sichtbar, was die Anwesenheit des Propargylrestes beweist.

Ebenso weisen die ^{13}C -NMR-Spektren die für den eingeführten Propargylrest charakteristischen Peaks auf. So sind die Signale bei 33.7-33.8 ppm die Bestätigung für $\underline{\text{C}}\text{H}_2$, bei 72.0-72.1 ppm für $\text{C}\equiv\underline{\text{C}}\text{H}$ und bei 79.1 ppm für $\underline{\text{C}}\equiv\text{CH}$.

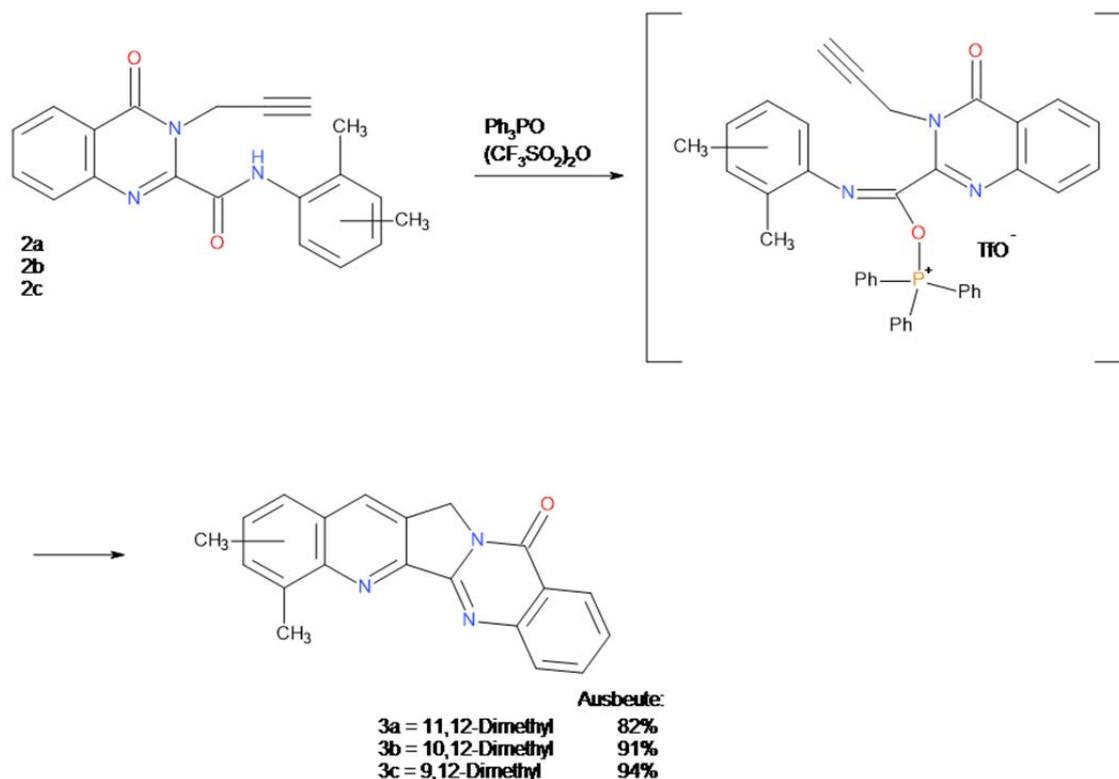
Die Massenspektren bestätigen mit einem Moleküllionenpeak bei $m/z = 331$ ebenfalls die zu erwartenden Strukturen. Die weiteren Peaks in den Massenspektren weisen auf ein relativ ähnliches Fragmentierungsverhalten der drei isomeren Verbindungen hin, so findet sich jeweils bei $m/z = 119$ ein prominenter Peak.

Die CHN-Analysen verifizieren mit einem Kohlenstoffgehalt von 72.28-72.62%, einem Wasserstoffgehalt von 4.89-5.02% und einem Stickstoffgehalt von 12.58-12.75% die postulierten Summenformeln der synthetisierten Verbindungen und belegen deren Reinheit.

2.4 Synthese Ring-A-disubstituierter Derivate von Luotonin A durch intramolekulare Zyklisierung

Die Zyklisierung der N-alkylierten Anilinderivate sollte nun nach dem ursprünglich von Zhou *et al.*⁹ beschriebenen und von unserer Arbeitsgruppe mehrfach angewandten Verfahren durchgeführt werden. Dazu lässt man zunächst unter Eiskühlung und Argonatmosphäre Triphenylphosphinoxid in trockenem Dichlormethan mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid reagieren. Dabei entsteht aus zwei Äquivalenten des Phosphinoxids und einem Äquivalent Anhydrid das Hendrickson-Reagens [Bis(triphenyl)oxodiphosphonium-Trifluormethansulfonat, auch als „POP-Reagens“ bekannt]. Nach Zugabe des N-alkylierten Anilinderivates kommt es dabei in der Regel bereits bei dieser niedrigen Temperatur zu einer intramolekularen Cycloadditionsreaktion. Das Hendrickson-Reagens bildet mit dem sekundären Amid ein reaktives Aza-Dien mit einer Imidoester-artigen $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindung. Eine Diels-Alder-Reaktion findet statt, wobei die Alkinseitenkette die Rolle des Dienophils übernimmt und mit dem Aza-Dien unter Ausbildung der Ringe B und C und somit des pentacyclischen Systems reagiert. Im Falle der Edukte **2a-c** tritt nach deren Zugabe zur Reagenslösung sehr rasch eine Gelbfärbung ein, die dann in eine farblose Reaktionslösung übergeht.

Die vollständige Umsetzung wird auch hier mittels DC kontrolliert. Die jeweilige Zielverbindung fluoresziert intensiv blau unter der UV-Lampe. Durch mehrfache Umkristallisation aus Chloroform erhält man blassgelbe bzw. nahezu farblose Nadelchen, das bei der Reaktion anfallende Triphenylphosphinoxid kann auf diese Weise vollständig entfernt werden. Die Ausbeuten der drei Produkte (**3a-c**) sind mit 82-94% wiederum sehr hoch.



Schema 9. Synthese Ring-A-disubstituierter Derivate von Luotonin A

Die Strukturen sämtlicher Zielverbindungen konnten mittels $^1\text{H-NMR}$ -, $^{13}\text{C-NMR}$ - und Massenspektroskopie sowie durch CHN-Analysen bestätigt werden.

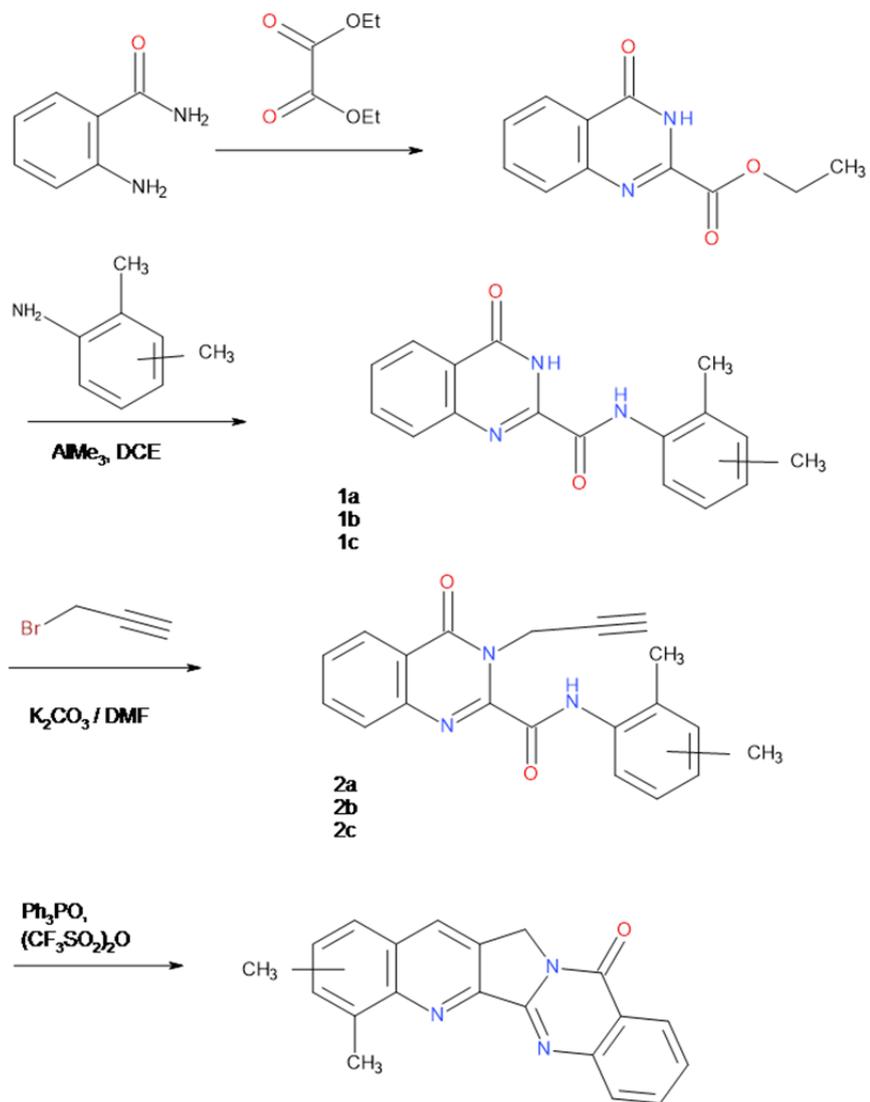
Das NH-Signal des Amids ist im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nun naturgemäß nicht mehr vorhanden. Dafür zeigt sich das charakteristische Signal der CH_2 -Gruppe bei 5.32-5.35 ppm. Dieses Signal lässt auf eine erfolgreiche Zyklisierung schließen und bildet gleichzeitig einen sehr guten Ausgangspunkt für die Zuordnung sämtlicher Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum unter Anwendung der NOESY- und COSY-Techniken (s.

Experimenteller Teil und Tafeln 39, 40, 41, 45, 46, 47, 51, 52, 53). Die Signale der beiden Methylgruppen erscheinen jeweils als Singulets bei 2.56-2.74 und 2.98-3.00 ppm. Die Signale des 19-H erscheinen als dublettische Dubletts bei 8.43-8.44 ppm. Die Signale von 16-H treten bei 8.08-8.09 ppm auf. Die von 18-H stammenden Signale sind als Multipletts bei jeweils 7.55-7.62 ppm sichtbar.

Die Massenspektren weisen den charakteristischen Moleküllionenpeak bei $m/z = 314$ auf, der auch jeweils den Basispeak bildet. Allen Verbindungen gemeinsam ist die trotz EI-Ionisierungstechnik sehr geringe Tendenz zur Fragmentierung.

Durch die Elementaranalysen lassen sich die Summenformeln und die Reinheit der Zielverbindungen mit einem Kohlenstoffgehalt von 74.52-76.53%, einem Wasserstoffgehalt von 4.64-4.90% und einem Stickstoffgehalt von 13.15-13.47% eindeutig bestätigen.

Der erfolgreich beschrittene Syntheseweg ist in seiner Gesamtheit noch einmal in Schema 10 abgebildet. Mit den neuen Dimethyl-Derivaten des Alkaloids Luotonin A konnten somit drei bisher unbekannte Vertreter dieser Verbindungsklasse zugänglich gemacht werden, deren geplante biologische Evaluation wertvolle Rückschlüsse auf das Ausmaß sterischer Einflüsse im Bereich des Ringes A der Leitstruktur ermöglichen sollte. Die vorgestellten Synthesen zeichnen sich durch sehr gute Ausbeuten aus, alle neuen Verbindungen wurden vollständig durch gängige spektroskopische und elementaranalytische Methoden charakterisiert.



Zielstrukturen:
3a 9,12-Dimethyl-Luotonin A,
3b 10,12-Dimethyl-Luotonin A,
3c 11,12-Dimethyl-Luotonin A

Schema 10. Das gesamte Reaktionsschema im Überblick

3 Experimenteller Teil

Allgemeines

Schmelzpunkte

Sämtliche Schmelzpunkte wurden auf einem Kofler-Heiztischmikroskop der Fa. Reichert bestimmt und sind unkorrigiert.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden am Mikroanalytischen Laboratorium der Fakultät für Chemie der Universität Wien unter der Leitung von Herrn Mag. J. Theiner durchgeführt.

Dünnschichtchromatographie

Für die DC wurden Fertigfolien ALUGRAM® Xtra SIL G/UV254 Kieselgel 60 Schichtdicke 0.2 mm der Fa. Macherey-Nagel (Art.-Nr. 818333) verwendet. Die Detektion erfolgte mittels Fluoreszenzminderung bei 254 nm bzw. Eigenfluoreszenz bei 366 nm mit Hilfe einer Camag UV-Lampe.

Spektroskopie

MS

Die EI-Massenspektren (70 eV) wurden auf einem Shimadzu QP5050A D150 gemessen.

HRMS

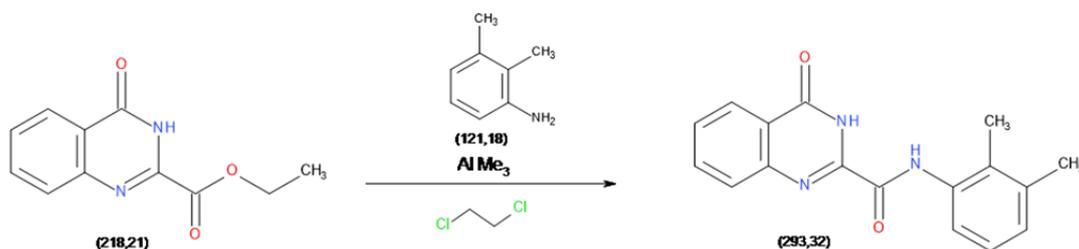
Hochauflösende ESI-Massenspektren wurden auf einem Shimadzu LCMS-IT-TOF an der Technischen Universität Wien am Institut für Chemische Technologie und Analytik (Prof. E. Rosenberg) gemessen.

NMR

Die Aufnahmen der ^1H -NMR-Spektren (400 MHz) und ^{13}C -NMR-Spektren (100 MHz) erfolgten auf einem Bruker Avance III 400 Spektrometer. Chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, zur Kalibrierung wurden die Signale undeutlicherer Anteile des jeweiligen Lösungsmittels verwendet.

3.1 Amidierung des Chinazolinoncarbonsäureesters

3.1.1 Synthese von *N*-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (1a)



Zu einer Lösung von 0.969 g (8 mmol) 2,3-Dimethylanilin in 20 ml trockenem 1,2-Dichlorethan werden unter Argonatmosphäre 4.0 ml (8 mmol) einer Trimethylaluminium-Lösung (2.0 M in Heptan) langsam hinzugegeben. Anschließend wird bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Es folgt die Zugabe von 1.091 g (5 mmol) 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonsäureethylester.¹⁹ Danach wird 2 h auf 80°C erhitzt. Die vollständige Umsetzung der Reaktanten wird mittels DC geprüft (Fließmittel: CH₂Cl₂/MeOH, 9+1). Das Reaktionsgemisch wird in einem Eisbad auf ca. 0°C gekühlt. Es folgt die langsame Zugabe von 20 ml 5%-iger Salzsäure. Nun werden 80 ml Wasser hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 5x mit je 300 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das organische Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das als Rückstand verbleibende rohe *N*-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (1a) wird im Exsikkator getrocknet. Zur Reinigung wird mehrfach aus CHCl₃ umkristallisiert.

Ausbeute: 1.237 g (84%)

Schmelzpunkt: 232-234°C

Summenformel: C₁₇H₁₅N₃O₂

MG: 293.32

CHN:

	%C	%H	%N
berechnet	69.61	5.15	14.44
gefunden	69.32	5.13	14.16

MS (Tafel 6) *m/z* (%): 293 (M^+ , 33%), 278 (12), 265 (57), 251 (24), 147 (47), 146 (100), 120 (37), 119 (97), 91 (28), 90 (33)

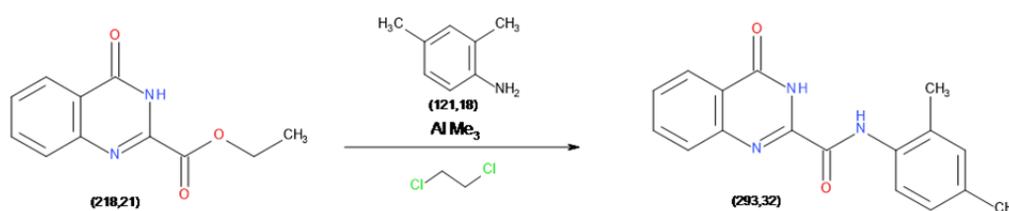
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, Tafel 1):

δ (ppm): 12.47 (s, 1H, 3-NH), 10.44 (s, 1H, Amid-NH), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H, 5-H), 7.92 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.5 Hz, 1H, 7-H), 7.86 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H, 8-H), 7.64 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.4 Hz, 1H, 6-H), 7.37 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Phenyl 6'-H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, Phenyl 5'-H), 7.10 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, Phenyl 4'-H), 2.30 (s, 3H, 3'-CH₃), 2.17 (s, 3H, 2'-CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, Tafel 2):

δ (ppm): 161.4, 158.2, 146.8, 146.1, 137.1, 135.0, 134.8, 131.1, 128.2, 127.7 (2 C), 126.2, 125.5, 122.9, 122.7, 20.1, 13.9

3.1.2 Synthese von *N*-(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (1b)



Zu einer Lösung von 0.969 g (8 mmol) 2,4-Dimethylanilin in 20 ml trockenem 1,2-Dichlorethan werden unter Argonatmosphäre 4.0 ml (8 mmol) einer Trimethyl-

aluminium-Lösung (2.0 M in Heptan) hinzugegeben. Anschließend wird bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Es folgt die Zugabe von 1.091 g (5 mmol) 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonsäureethylester.¹⁹ Danach wird 2 h auf 80°C erhitzt. Die vollständige Umsetzung der Reaktanten wird mittels DC geprüft (Fließmittel: CH₂Cl₂/MeOH, 9+1). Das Reaktionsgemisch wird in einem Eisbad auf ca. 0°C gekühlt. Es folgt die langsame Zugabe von 20 ml 5%-iger Salzsäure. Nun werden 80 ml Wasser hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 5x mit je 300 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das organische Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das als Rückstand verbleibende rohe *N*-(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1b**) wird im Exsikkator getrocknet. Zur Reinigung wird mehrfach aus CHCl₃ umkristallisiert.

Ausbeute: 1.206 g (82%)

Schmelzpunkt: 217-219°C

Summenformel: C₁₇H₁₅N₃O₂

MG: 293.32

CHN:

	%C	%H	%N
berechnet	69.61	5.15	14.33
gefunden	69.54	4.83	14.35

MS (Tafel 12) *m/z* (%): 293 (M⁺, 28%), 278 (10), 265 (30), 251 (22), 147 (48), 146 (93), 120 (31), 119 (100), 118 (28), 91 (29), 90 (29)

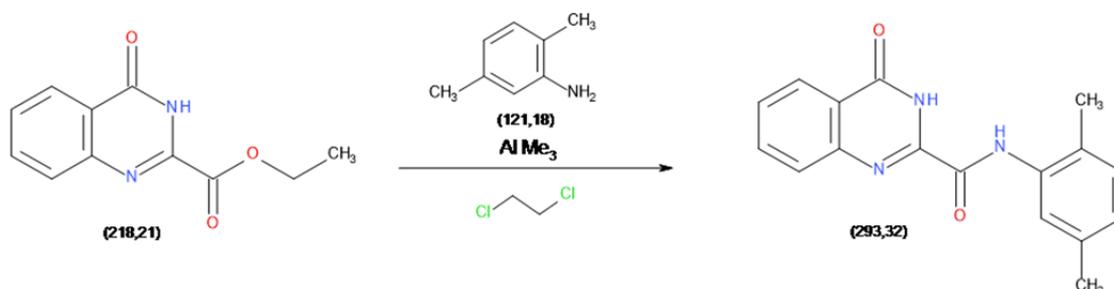
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, Tafel 7):

δ (ppm): 12.48 (s, 1H, 3-NH), 10.30 (s, 1H, Amid-NH), 8.20 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H, 5-H), 7.91 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H, 7-H), 7.85 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H, 8-H), 7.64 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.3 Hz, 1H, 6-H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Phenyl 6'-H), 7.11 (s, 1H, Phenyl 3'-H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Phenyl 5'-H), 2.29 (s, 3H, 4'-CH₃), 2.26 (s, 3H, 2'-CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, Tafel 8):

δ (ppm): 161.4, 157.9, 146.8, 146.1, 135.1, 134.8, 132.6, 131.6, 131.0, 128.2, 127.8, 126.8, 126.2, 124.3, 122.7, 20.5, 17.5

3.1.3 Synthese von *N*-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (1c)



Zu einer Lösung von 0.969 g (8 mmol) 2,5-Dimethylanilin in 20 ml trockenem 1,2-Dichlorethan werden unter Argonatmosphäre 4.0 ml (8 mmol) einer Trimethylaluminium-Lösung (2.0 M in Heptan) hinzugegeben. Anschließend wird bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Es folgt die Zugabe von 1.091 g (5 mmol) 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonsäureethylester.¹⁹ Danach wird 2 h auf 80°C erhitzt. Die vollständige Umsetzung der Reaktanten wird mittels DC geprüft (Fließmittel: CH₂Cl₂/MeOH, 9+1). Das Reaktionsgemisch wird in einem Eisbad auf ca. 0°C gekühlt. Es folgt die langsame Zugabe von 20 ml 5%-iger Salzsäure. Nun werden 80 ml Wasser hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 5x mit je 300 ml CH₂Cl₂

ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das organische Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das als Rückstand verbleibende rohe *N*-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1c**) wird im Exsikkator getrocknet. Zur Reinigung wird mehrfach aus CHCl₃ umkristallisiert.

Ausbeute: 1.127 g (77%)

Schmelzpunkt: 234-235°C

Summenformel: C₁₇H₁₅N₃O₂

MG: 293.32

CHN:

	%C	%H	%N
berechnet	69.61	5.15	14.33
gefunden	69.47	5.15	14.29

MS (Tafel 18) *m/z* (%): 293 (M⁺, 21%), 278 (11), 265 (40), 251 (14), 147 (46), 146 (67), 120 (32), 119 (100), 118 (31), 91 (28), 90 (28)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, Tafel 13):

δ (ppm): 12.50 (s, 1H, 3-NH), 10.30 (s, 1H, Amid-NH), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H, 5-H), 7.92 (ddd, *J* = 8.4, 7.1, 1.5 Hz, 1H, 7-H), 7.88–7.82 (m, 1H, 8-H), 7.68–7.60 (m, 1H, 6-H), 7.48 (s, 1H, Phenyl 6'-H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Phenyl 3'-H), 7.02–6.96 (m, 1H, Phenyl 4'-H), 2.30 (s, 3H, 5'-CH₃), 2.26 (s, 3H, 2'-CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, Tafel 14):

δ (ppm): 161.2, 157.8, 147.3, 146.0, 135.4, 134.9, 134.8, 130.3, 128.4, 128.2, 127.8, 126.6, 126.2, 124.6, 122.7, 20.7, 17.1

3.2 N-Alkylierung der Anilinderivate

3.2.1 Synthese von *N*-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2a**)



Zu einer Lösung von 0.879 g (3 mmol) *N*-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1a**) in 22.5 ml DMF werden 456 mg (3.3 mmol) K₂CO₃ und 245 mg (1.65 mmol) einer 80%-igen Propargylbromid-Lösung in Toluol hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden erneut 245 mg (1.65 mmol) der 80%-igen Propargylbromid-Lösung in Toluol hinzugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 24 h gerührt. Die Kontrolle der vollständigen Umsetzung erfolgt mittels DC (Fließmittel: CH₂Cl₂/MeOH, 9+1). Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml Wasser gegossen und 3x mit je 100 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verbleibende Rückstand von rohem *N*-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2a**) wird mehrmals aus CHCl₃ umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle.

Ausbeute: 0.948 g (95%)

Schmelzpunkt: 188-190°C

Summenformel: C₂₀H₁₇N₃O₂

MG: 331.36

CHN:

	%C	%H	%N
berechnet	72.49	5.17	12.68
gefunden	72.28	4.89	12.58

MS (Tafel 24) *m/z* (%): 331 (M⁺, 6%), 330 (12), 316 (100), 313 (16), 302 (23), 288 (20), 184 (33), 156 (39), 155 (43), 144 (25), 130 (31), 129 (63), 119 (82), 90 (28), 77 (43)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Tafel 19):

δ (ppm): 9.59 (s, 1H, NH), 8.38 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H, 5-H), 7.84 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.5 Hz, 1H, 7-H), 7.81–7.75 (m, 2H, 8-H, Phenyl 6'-H), 7.62 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.4 Hz, 1H, 6-H), 7.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, Phenyl 5'-H), 7.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Phenyl 4'-H), 5.62 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, CH₂), 2.36 (s, 3H, 3'-CH₃), 2.32 (s, 3H, 2'-CH₃), 2.26 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, ≡CH)

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃, Tafel 20):

δ (ppm): 161.5, 158.8, 145.8, 145.2, 137.8, 135.0, 134.6, 129.0, 129.0, 128.0, 128.0, 127.6, 126.3, 121.9, 121.2, 79.1, 72.0, 33.7, 20.8, 13.9

3.2.2 Synthese von *N*-(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2b**)



Zu einer Lösung von 0.879 g (3 mmol) *N*-(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1b**) in 22.5 ml DMF werden 456 mg (3.3 mmol) K_2CO_3 und 245 mg (1.65 mmol) einer 80%-igen Propargylbromid-Lösung in Toluol hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden erneut 245 mg (1.65 mmol) der 80%-igen Propargylbromid-Lösung in Toluol hinzugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 24 h gerührt. Die Kontrolle der vollständigen Umsetzung erfolgt mittels DC (Fließmittel: $CH_2Cl_2/MeOH$, 9+1). Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml Wasser gegossen und 3x mit je 100 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verbleibende Rückstand von rohem *N*-(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2b**) wird mehrmals aus $CHCl_3$ umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle.

Ausbeute: 0.951 g (96%)

Schmelzpunkt: 181-182°C

Summenformel: $C_{20}H_{17}N_3O_2$

MG: 331.36

CHN:

	%C	%H	%N
berechnet	72.49	5.17	12.68
gefunden	72.48	5.02	12.75

MS (Tafel 30) *m/z* (%): 331 (M^+ , 10%), 330 (16), 316 (100), 302 (35), 288 (14), 184 (22), 156 (22), 155 (25), 129 (28), 119 (35), 90 (16), 77 (21)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Tafel 25):

δ (ppm): 9.57 (s, 1H, NH), 8.37 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H, 5-H), 7.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Phenyl 6'-H), 7.87–7.80 (m, 1H, 7-H), 7.77 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, 8-H), 7.66–7.57 (m, 1H, 6-H), 7.10–7.08 (m, 2H, Phenyl 3'-H, 5'-H), 5.62 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, CH_2), 2.39 (s, 3H, 2'- CH_3), 2.34 (s, 3H, 4'- CH_3), 2.26 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, $\equiv\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Tafel 26):

δ (ppm): 161.5, 158.4, 145.8, 145.2, 135.7, 135.0, 132.4, 131.5, 129.3, 129.0, 128.0, 127.7, 127.6, 122.4, 121.9, 79.1, 72.0, 33.7, 21.1, 17.8

3.2.3 Synthese von *N*-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2c**)



Zu einer Lösung von 0.879 g (3 mmol) *N*-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1c**) in 22.5 ml DMF werden 456 mg (3.3 mmol) K_2CO_3 und

245 mg (1.65 mmol) einer 80%-igen Propargylbromid-Lösung in Toluol hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden erneut 245 mg (1.65 mmol) der 80%-igen Propargylbromid-Lösung in Toluol hinzugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 24 h gerührt. Die Kontrolle der vollständigen Umsetzung erfolgt mittels DC (Fließmittel: CH₂Cl₂/MeOH, 9+1). Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml Wasser gegossen und 3x mit je 100 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verbleibende Rückstand von rohem *N*-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2c**) wird mehrmals aus CHCl₃ umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle.

Ausbeute: 0.968 g (99%)

Schmelzpunkt: 180-182°C

Summenformel: C₂₀H₁₇N₃O₂

MG: 331.36

CHN:

	%C	%H	%N
berechnet	72.49	5.17	12.68
gefunden	72.62	4.98	12.77

MS (Tafel 36) *m/z* (%): 331 (M⁺, 7%), 330 (12), 316 (94), 302 (28), 288 (26), 184 (34), 156 (40), 155 (42), 145 (31), 129 (70), 119 (100), 91 (32), 77 (57)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Tafel 31):

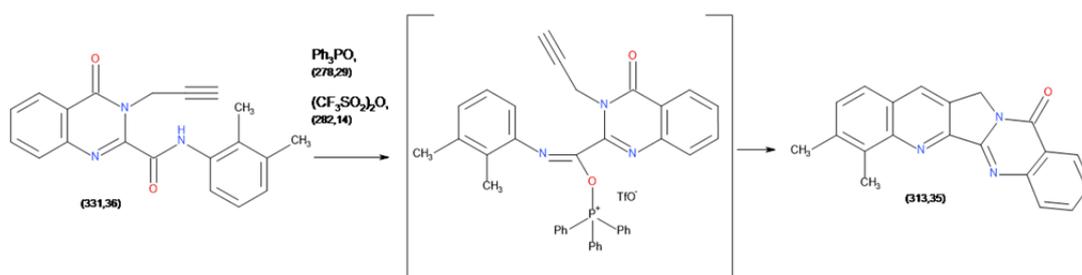
δ (ppm): 9.66 (s, 1H, NH), 8.38 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H, 5-H), 7.94 (s, 1H, Phenyl 6'-H), 7.84 (ddd, *J* = 8.5, 7.1, 1.5 Hz, 1H, 7-H), 7.77 (dd, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 1H, 8-H), 7.62 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.3 Hz, 1H, 6-H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Phenyl 3'-H), 6.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, Phenyl 4'-H), 5.63 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, CH₂), 2.39 (s, 3H, CH₃, 2'-CH₃), 2.38 (s, 3H, CH₃, 5'-CH₃), 2.27 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, ≡CH)

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃, Tafel 32):

δ (ppm): 161.5, 158.3, 145.7, 145.1, 137.0, 135.0, 134.9, 130.6, 129.1, 128.0, 127.6, 126.6, 125.9, 122.6, 121.9, 79.1, 72.1, 33.8, 21.4, 17.4

3.3 Synthese neuer Ring-A-disubstituierter Luotonin-A-Derivate durch intramolekulare Zyklisierung

3.3.1 Synthese von 3,4-Dimethylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (11,12-Dimethyl Luotonin A) (3a)



Zu einer Lösung von 0.835 g (3 mmol) Triphenylphosphinoxid in 22 ml trockenem CH₂Cl₂ werden unter Eiskühlung und Argonatmosphäre langsam 0.25 ml (1.5 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugegeben und 15 min gerührt. Nach Zugabe von 0.331 g (1 mmol) *N*-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2a**) tritt sehr rasch eine deutliche Gelbfärbung der zunächst farblosen Reaktionslösung ein. Das Gemisch wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 15 ml einer 10%-igen NaHCO₃-Lösung versetzt und weitere 10 min gerührt. Danach wird 3x mit je 100 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten

organischen Phasen werden mit Wasser und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand zum Entfernen von überschüssigem Triphenylphosphinoxid aus CHCl₃ umkristallisiert. Die Zielverbindung zeigt eine blaue Fluoreszenz unter der UV-Lampe. Die weitere Reinigung von 11,12-Dimethyl Luotonin A (**3a**) erfolgt durch mehrfache Kristallisation aus CHCl₃, man erhält blassgelbe Nadeln.

Ausbeute: 0.294 g (94%)

Schmelzpunkt: 278-279°C

Summenformel: C₂₀H₁₅N₃O

MG: 313.35

CHN:

	%C	%H	%N
berechnet x 0.5 H ₂ O	74.52	5.00	13.03
gefunden	74.23	4.64	13.15

HRMS:

berechnet f. [M+1] ⁺	314.1288
gefunden	314.1297

MS (Tafel 40) m/z (%): 314 (22%), 313 (M^+ , 100), 312 (40), 298 (6), 286 (17), 157 (19), 141 (16), 135 (10), 57 (10)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Tafel 37):

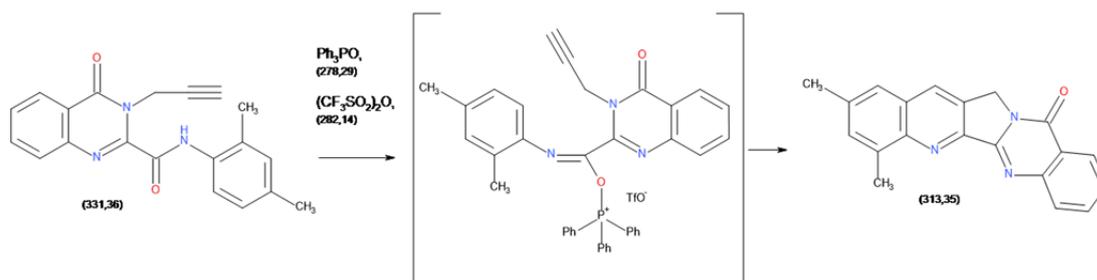
δ (ppm): 8.44 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, 10-H), 8.38 (s, 1H, 14-H), 8.09 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 7-H), 7.86 (ddd, $J = 8.3, 7.2, 1.6$ Hz, 1H, 8-H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 1-H), 7.62–7.55 (m, 1H, 9-H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 2-H), 5.33 (s, 2H, CH_2), 2.98 (s, 3H, 4- CH_3), 2.58 (s, 3H, 3- CH_3)

Anmerkung: die Signalzuordnungen erfolgen unter Verwendung der IUPAC-konformen Nummerierung der Ringpositionen (Pos. 1 nach IUPAC entspricht Pos. 9 nach der Alkaloid-Nummerierung).

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Tafel 38):

δ (ppm): 161.0, 153.3, 150.2, 149.6, 148.8, 138.9, 136.3, 134.6, 131.8, 131.7, 129.0, 128.4, 127.5, 127.4, 126.6, 125.0, 121.4, 47.3, 21.0, 14.2

3.3.2 Synthese von 2,4-Dimethylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (10,12-Dimethyl Luotonin A) (3b)



Zu einer Lösung von 0.835 g (3 mmol) Triphenylphosphinoxid in 22 ml trockenem CH_2Cl_2 werden unter Eiskühlung und Argonatmosphäre langsam 0.25 ml (1.5 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugegeben und 15 min gerührt. Nach Zugabe von 0.331 g (1 mmol) *N*-(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2b**) tritt sehr rasch eine deutliche Gelbfärbung der zunächst farblosen Reaktionslösung ein. Das Gemisch wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 15 ml einer 10%-igen NaHCO_3 -Lösung versetzt und

weitere 10 min gerührt. Danach wird 3x mit je 100 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand zum Entfernen von überschüssigem Triphenylphosphinoxid aus CHCl₃ umkristallisiert. Die Zielverbindung zeigt eine blaue Fluoreszenz unter der UV-Lampe. Die weitere Reinigung von 10,12-Dimethyl Luotonin A (**3b**) erfolgt durch mehrfache Kristallisation aus CHCl₃, man erhält blassgelbe Nadeln.

Ausbeute: 0.286 g (91%)

Schmelzpunkt: 299-300°C

Summenformel: C₂₀H₁₅N₃O

MG: 313.35

CHN:

	%C	%H	%N
berechnet	76.66	4.82	13.41
gefunden	76.53	4.70	13.47

HRMS:

berechnet f. [M+1] ⁺	314.1288
gefunden	314.1296

MS (Tafel 44) *m/z* (%): 314 (20%), 313 (M⁺, 100), 312 (13), 298 (10), 286 (12), 157 (18), 141 (11), 77 (8)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Tafel 43):

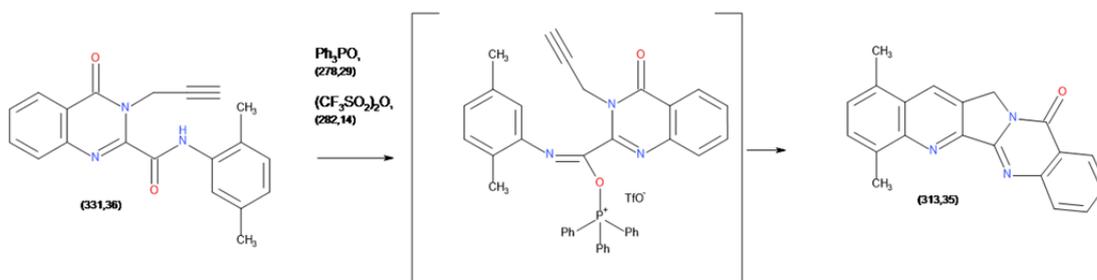
δ (ppm): 8.43 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H, 10-H), 8.32 (s, 1H, 14-H), 8.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, 7-H), 7.85 (ddd, *J* = 8.5, 7.2, 1.6 Hz, 1H, 8-H), 7.61–7.55 (m, 1H, 9-H), 7.55 (s, 2H, 1-H, 3-H), 5.32 (s, 2H, CH₂), 3.00 (s, 3H, 4-CH₃), 2.56 (s, 3H, 2-CH₃)

Anmerkung: die Signalzuordnungen erfolgen unter Verwendung der IUPAC-konformen Nummerierung der Ringpositionen (Pos. 1 nach IUPAC entspricht Pos. 9 nach der Alkaloid-Nummerierung).

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃, Tafel 46):

δ (ppm): 161.0, 153.3, 149.6, 149.4, 147.6, 138.9, 138.6, 134.6, 133.4, 131.0, 129.6, 129.3, 129.0, 127.4, 126.5, 124.9, 121.4, 47.4, 22.0, 18.5

3.3.3 Synthese von 1,4-Dimethylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (9,12-Dimethyl Luotonin A) (3c)



Zu einer Lösung von 0.835 g (3 mmol) Triphenylphosphinoxid in 22 ml trockenem CH₂Cl₂ werden unter Eiskühlung und Argonatmosphäre langsam 0.25 ml (1.5 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugegeben und 15 min gerührt. Nach Zugabe von 0.331 g (1mmol) *N*-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2c**) tritt sehr rasch eine deutliche Gelbfärbung der zunächst farblosen Reaktionslösung ein. Das Gemisch wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 15 ml einer 10%-igen NaHCO₃-Lösung versetzt und weitere 10 min gerührt. Danach wird 3x mit je 100 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und mit gesättigter NaCl-Lösung

gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand zum Entfernen von überschüssigem Triphenylphosphinoxid aus CHCl₃ umkristallisiert. Die Zielverbindung zeigt eine blaue Fluoreszenz unter der UV-Lampe. Die weitere Reinigung von 9,12-Dimethyl Luotonin A (**3c**) erfolgt durch mehrfache Kristallisation aus CHCl₃, man erhält blassgelbe Nadeln.

Ausbeute: 0.257 g (82%)

Schmelzpunkt: 296-298°C

Summenformel: C₂₀H₁₅N₃O

MG: 313.35

CHN:

	%C	%H	%N
berechnet x 0.2 H ₂ O	75.79	4.90	13.26
gefunden	75.82	4.76	13.15

HRMS:

berechnet f. [M+1]	314.1288
gefunden	314.1292

MS (Tafel 48) *m/z* (%): 314 (22%), 313 (M⁺, 100), 312 (42), 298 (9), 286 (23), 157 (16), 141 (9), 77 (12)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Tafel 49):

δ (ppm): 8.59 (s, 1H, 1-H), 8.44 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, 10-H), 8.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, 7-H), 7.85 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.6 Hz, 1H, 8-H), 7.59–7.55 (m, 2H, 3-H, 9-H), 7.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, 2-H), 5.35 (s, 2H, CH₂), 3.00 (s, 3H, 1-CH₃), 2.74 (s, 3H, 4-CH₃)

Anmerkung: die Signalzuordnungen erfolgen unter Verwendung der IUPAC-konformen Nummerierung der Ringpositionen (Pos. 1 nach IUPAC entspricht Pos. 9 nach der Alkaloid-Nummerierung).

¹³C-NMR(400 MHz, CDCl₃, Tafel 50):

δ (ppm): 160.9, 153.2, 149.7, 149.6, 149.2, 137.0, 134.6, 132.4, 130.5, 129.1, 129.0 (2 C), 128.6, 128.3, 127.4, 126.5, 121.4, 47.5, 19.0, 18.6

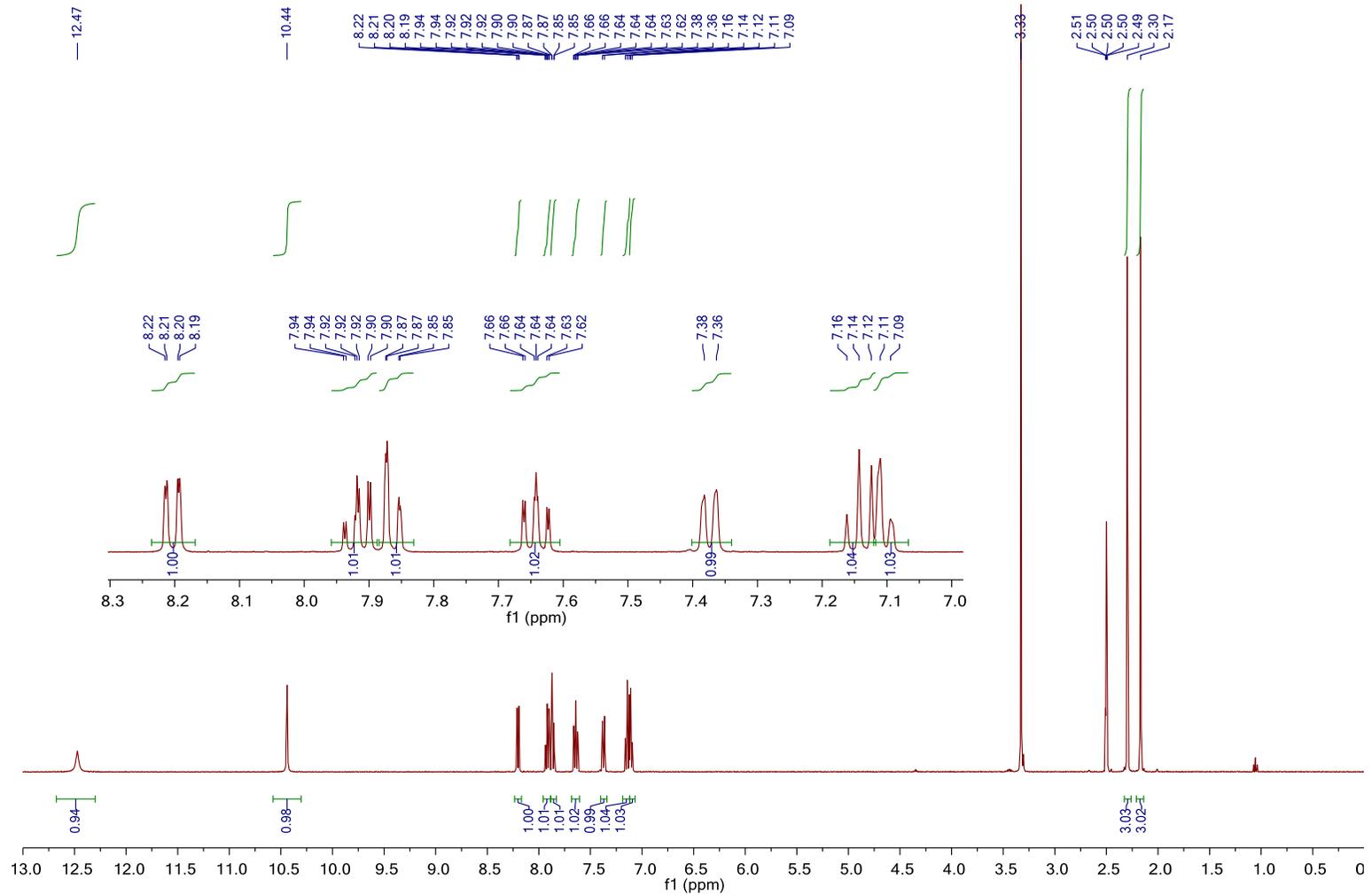
4 Literaturverzeichnis

- 1 E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, S. Menzel, P. Ruth: Mutschler Arzneimittelwirkungen, 10. Auflage, Wissenschaftlicher Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2013.
- 2 E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting: Mutschler Arzneimittelwirkungen kompakt, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2005.
- 3 R. Hänsel, O. Sticher: Pharmakognosie - Phytotherapie, 9. Auflage, Springer, 2010.
- 4 M. E. Wall, M. C. Wani, C. E. Cook, K. H. Palmer, A. I. McPhail, G. A. Sim, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3888–3890 (1966).
- 5 D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavec, H. J. Roth: Medizinische Chemie, 2. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, 2010.
- 6 A. Cagir, S. H. Jones, R. Gao, B. M. Eisenhauer, S. M. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 13628–13629 (2003).
- 7 J. L. Liang, H. C. Cha, Y. Jahng, *Molecules*, **16**, 4861–4883 (2011).
- 8 Z.-Z. Ma, Y. Hano, T. Nomura, Y.-J. Chen, *Heterocycles*, **51**, 1593–1596 (1999).
- 9 H. B. Zhou, G. S. Liu, Z. J. Yao, *J. Org. Chem.*, **72**, 6270–6272 (2007).
- 10 N. Haider, S. Nuß, *Molecules*, **17**, 11363–11378 (2012).
- 11 N. Haider, G. Meng, S. Roger, S. Wank, *Tetrahedron*, **69**, 7066–70727 (2013).
- 12 W. Dai, J. L. Petersen, K. K. Wang, *Org. Lett.*, **8**, 4665–4667 (2006).
- 13 N. Haider, S. Parth, 13th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, Bled, Slowenien, September 2009, Poster PO-28.
- 14 S. Nuß, Diplomarbeit, Universität Wien (2011).
- 15 S. Eckerstorfer, Diplomarbeit, Universität Wien (2011).
- 16 L. Tunjic, Diplomarbeit, Universität Wien (2013).
- 17 M. Eder, Diplomarbeit, Universität Wien (2013).
- 18 S. Wank, Diplomarbeit, Universität Wien (2012).
- 19 B. R. Baker, P. I. Almaula, *J. Org. Chem.*, **27**, 4672–4674 (1962).

5 Anhang

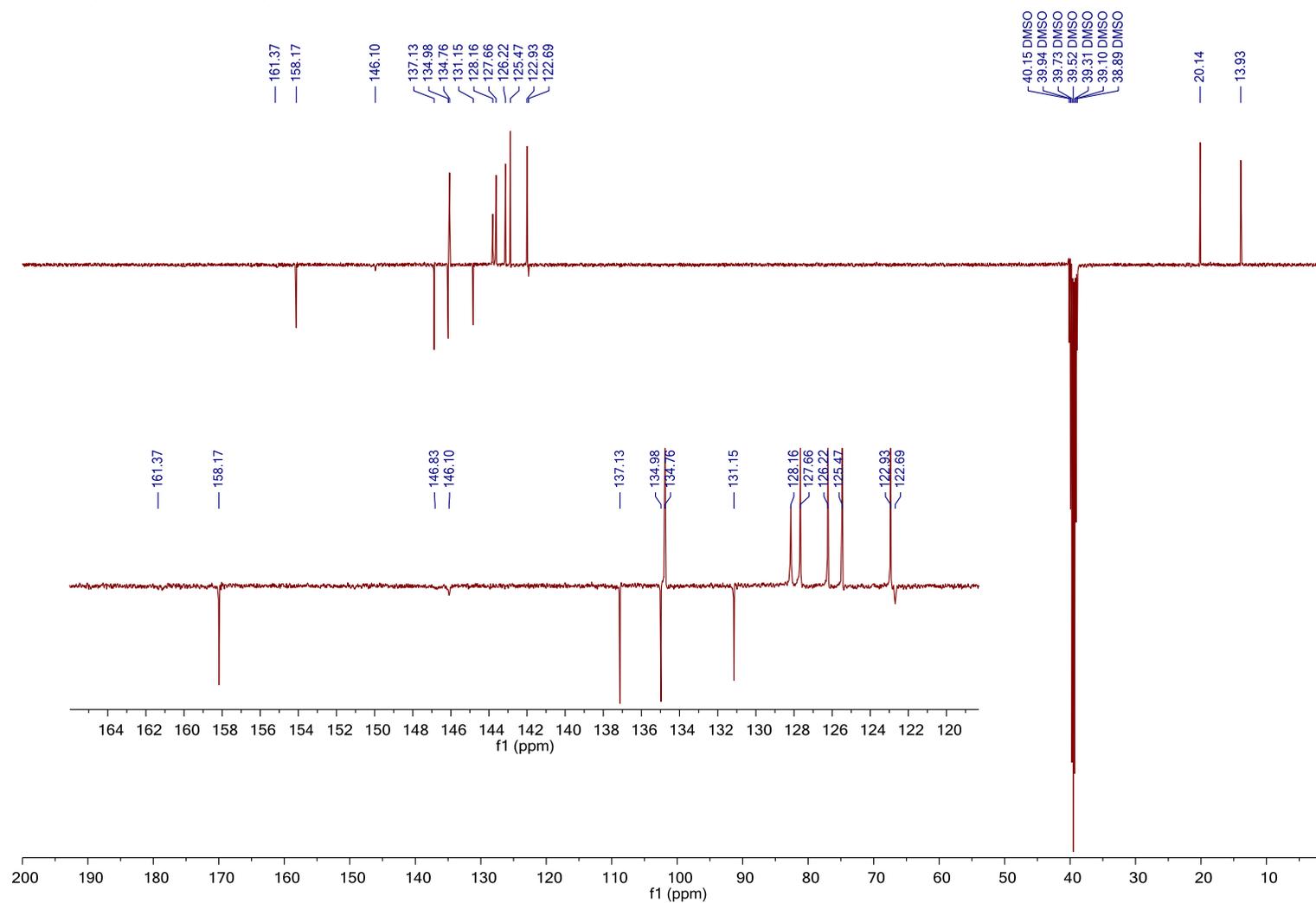
5.1 Spektren

CP1; N-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO 1H



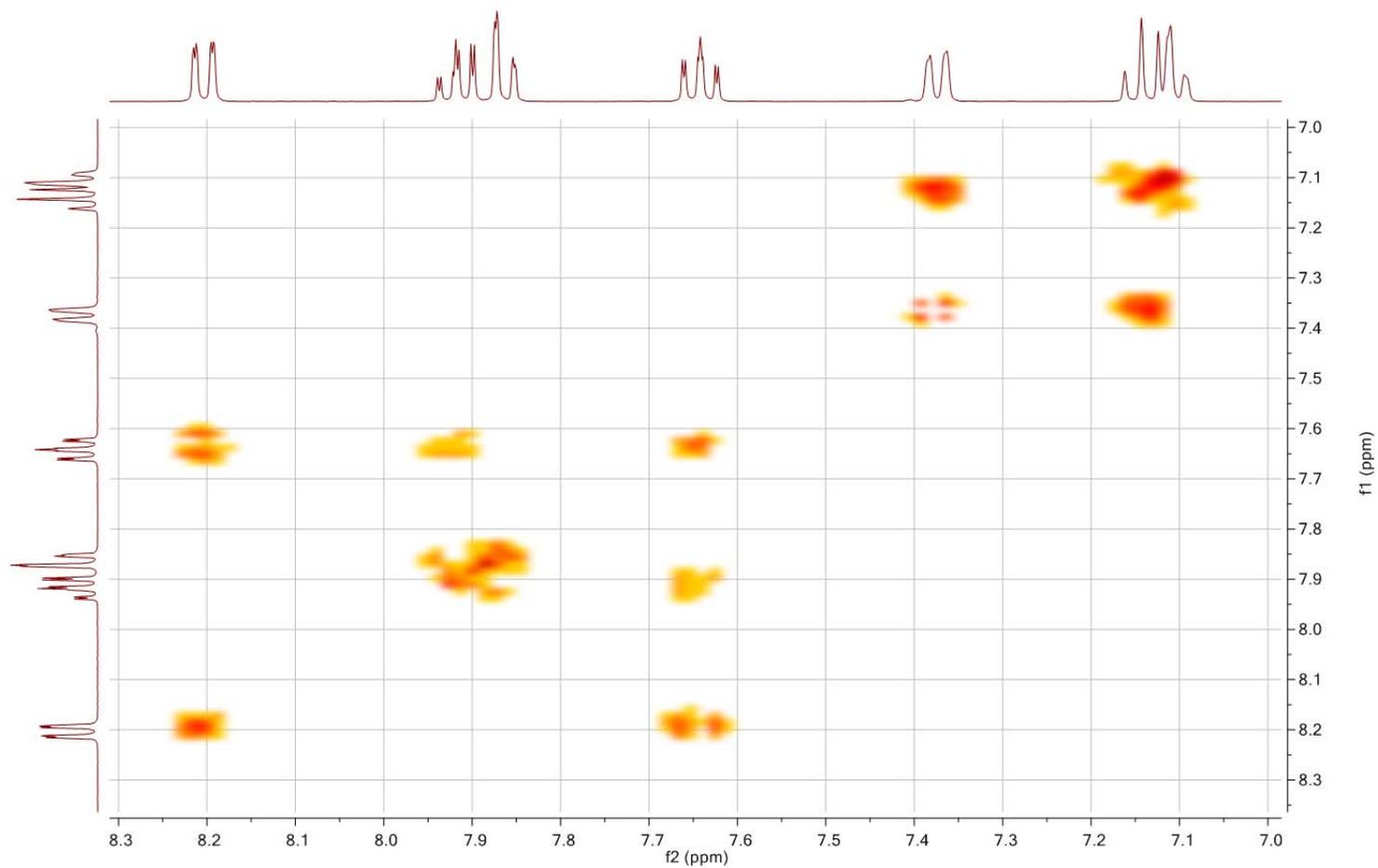
Tafel 1: N-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (1a)

CP1; N-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO C13APT



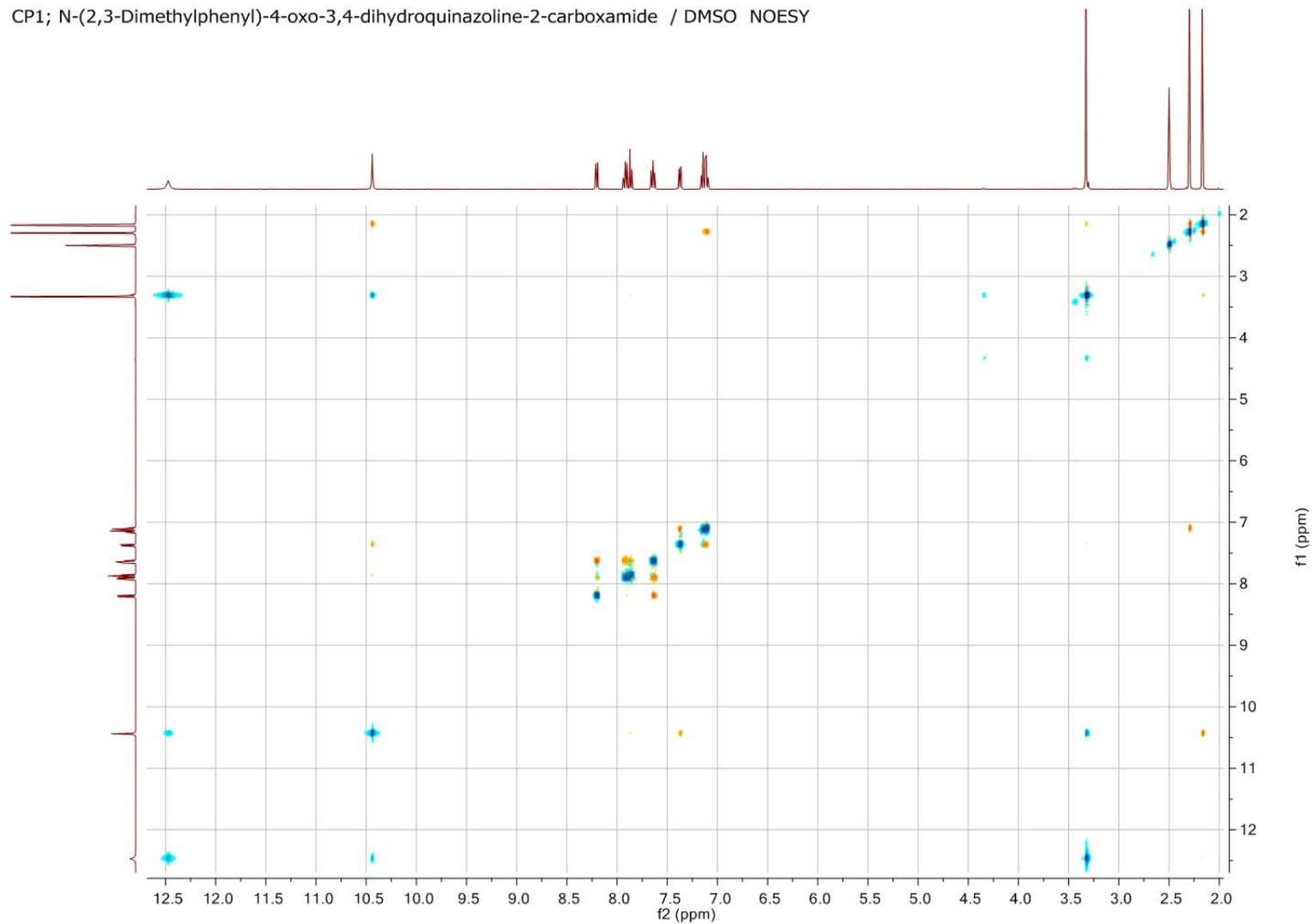
Tafel 2: N-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (1a)

CP1; N-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO COSY



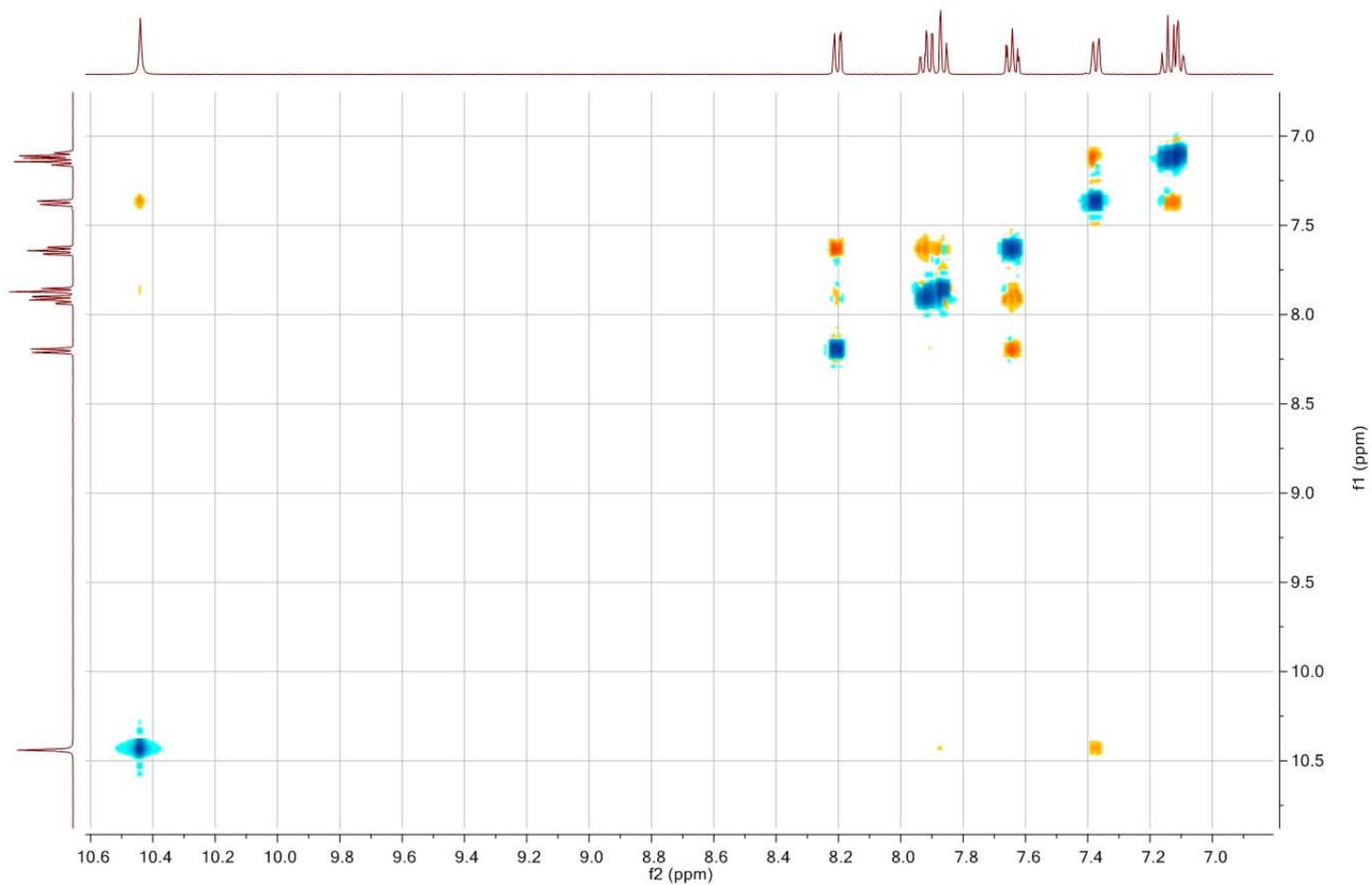
Tafel 3: N-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1a**)

CP1; N-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO NOESY

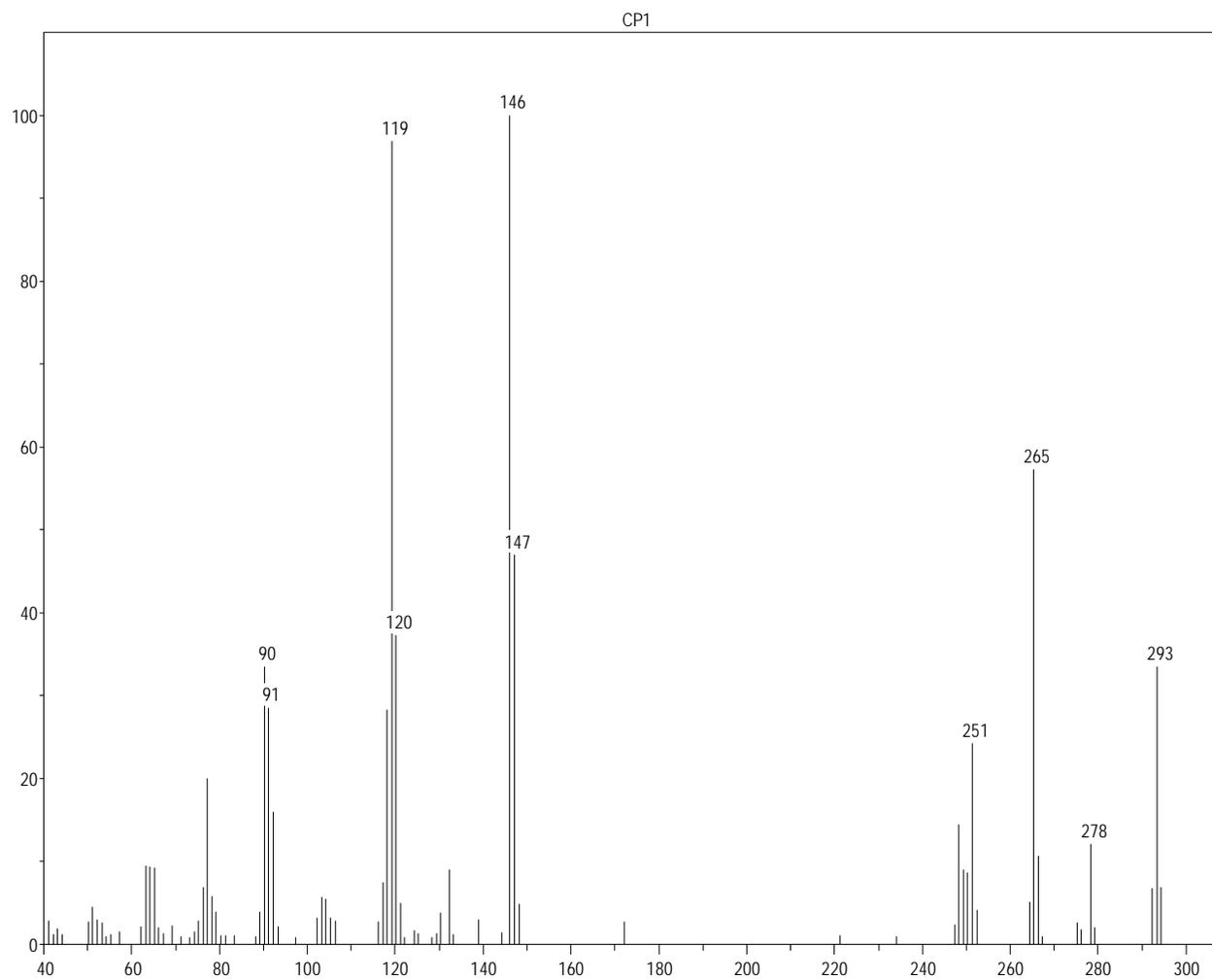


Tafel 4: N-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1a**)

CP1; N-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO NOESY

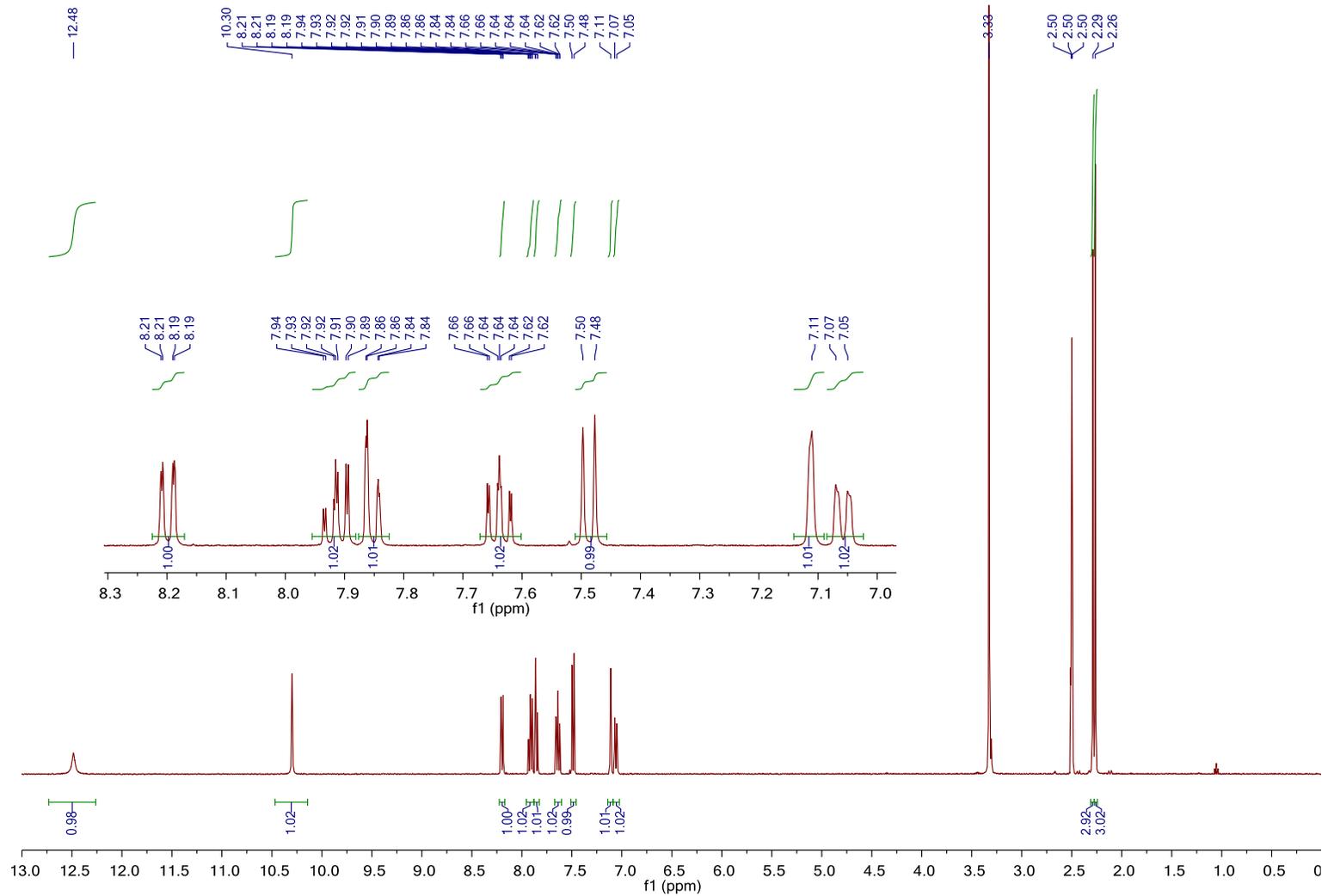


Tafel 5: *N*-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1a**)



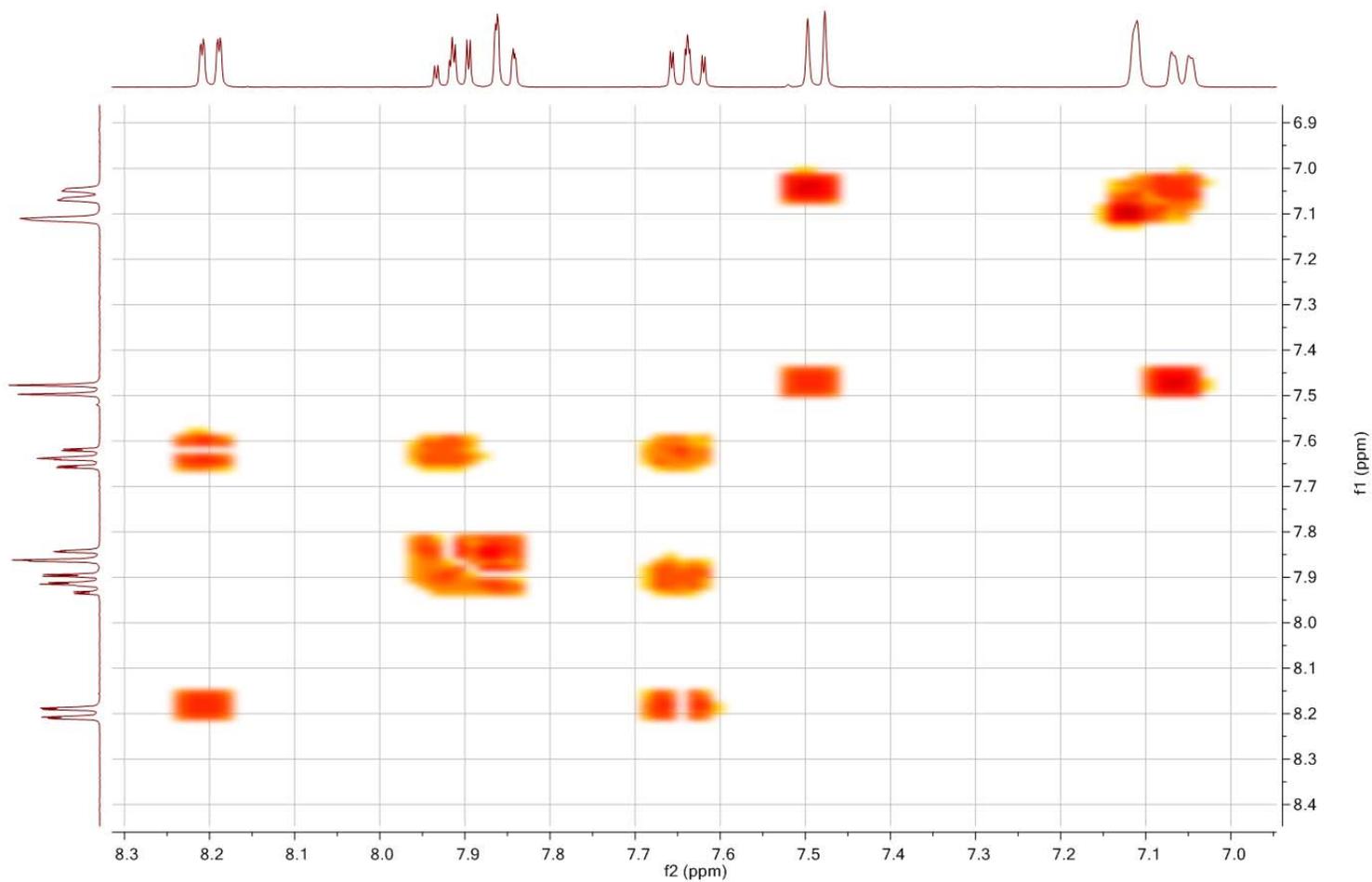
Tafel 6: *N*-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1a**)

CP2; N-(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO 1H



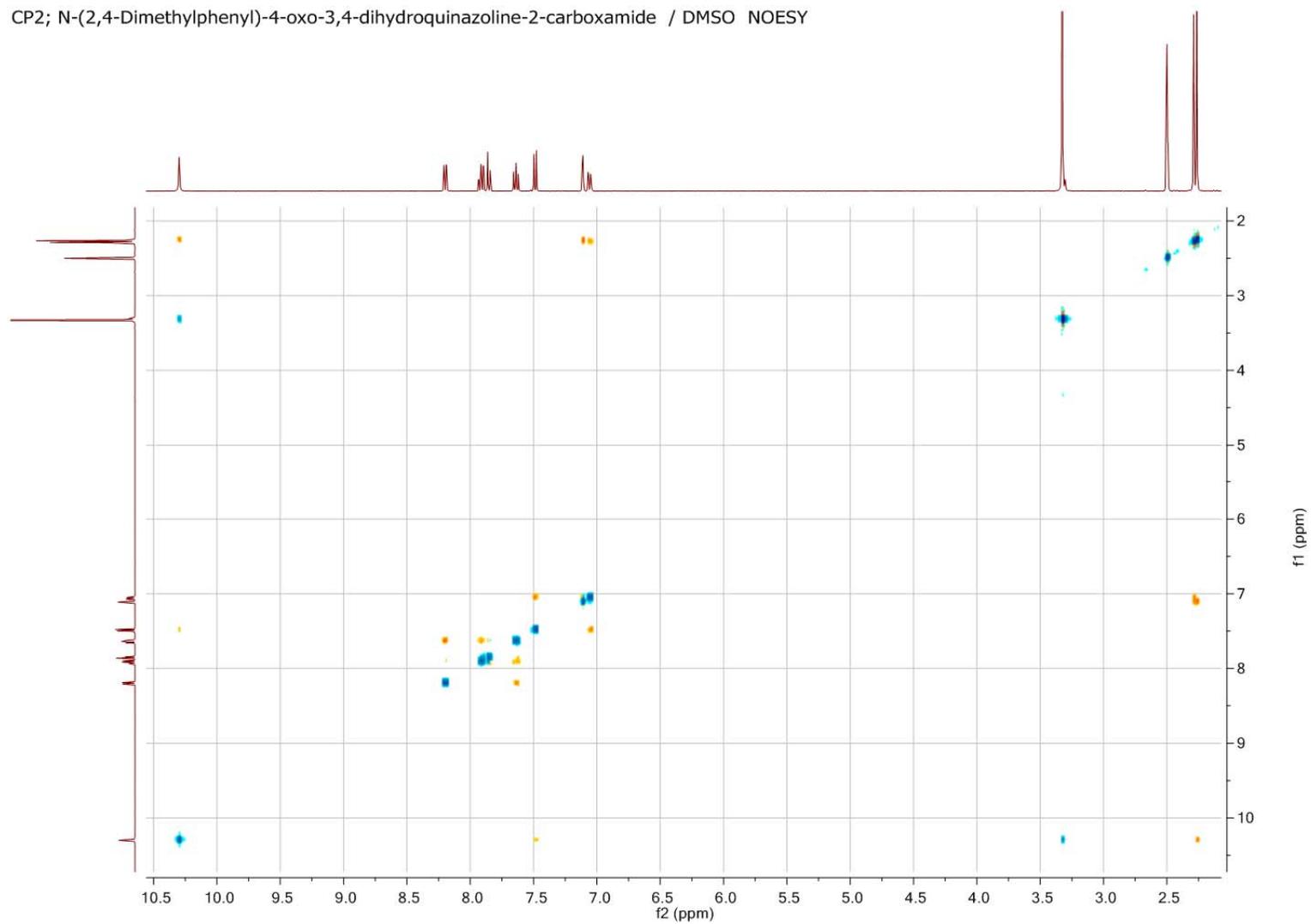
Tafel 7: N-(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1b**)

CP2; N-(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO COSY



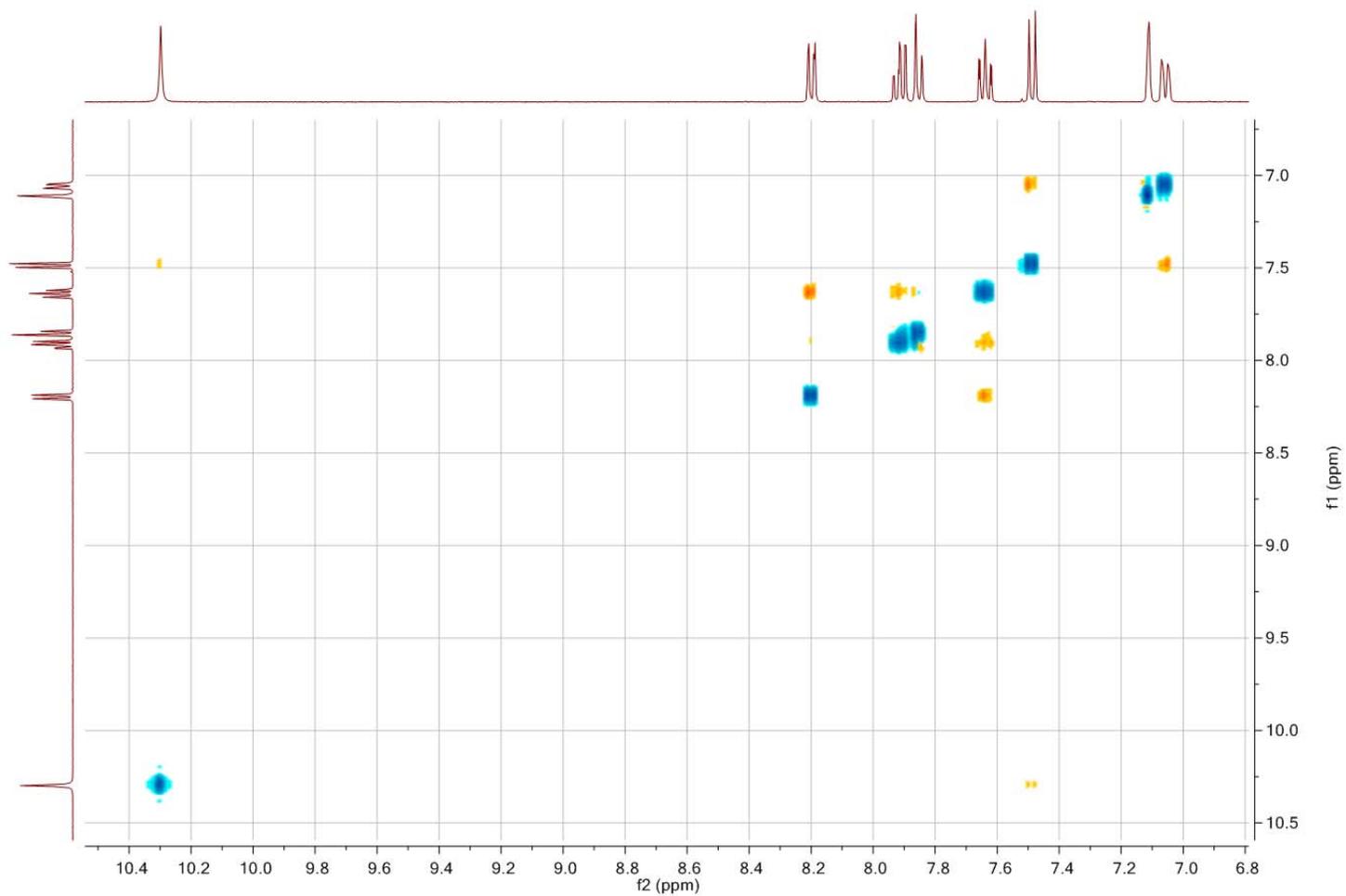
Tafel 9: N-(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1b**)

CP2; N-(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO NOESY

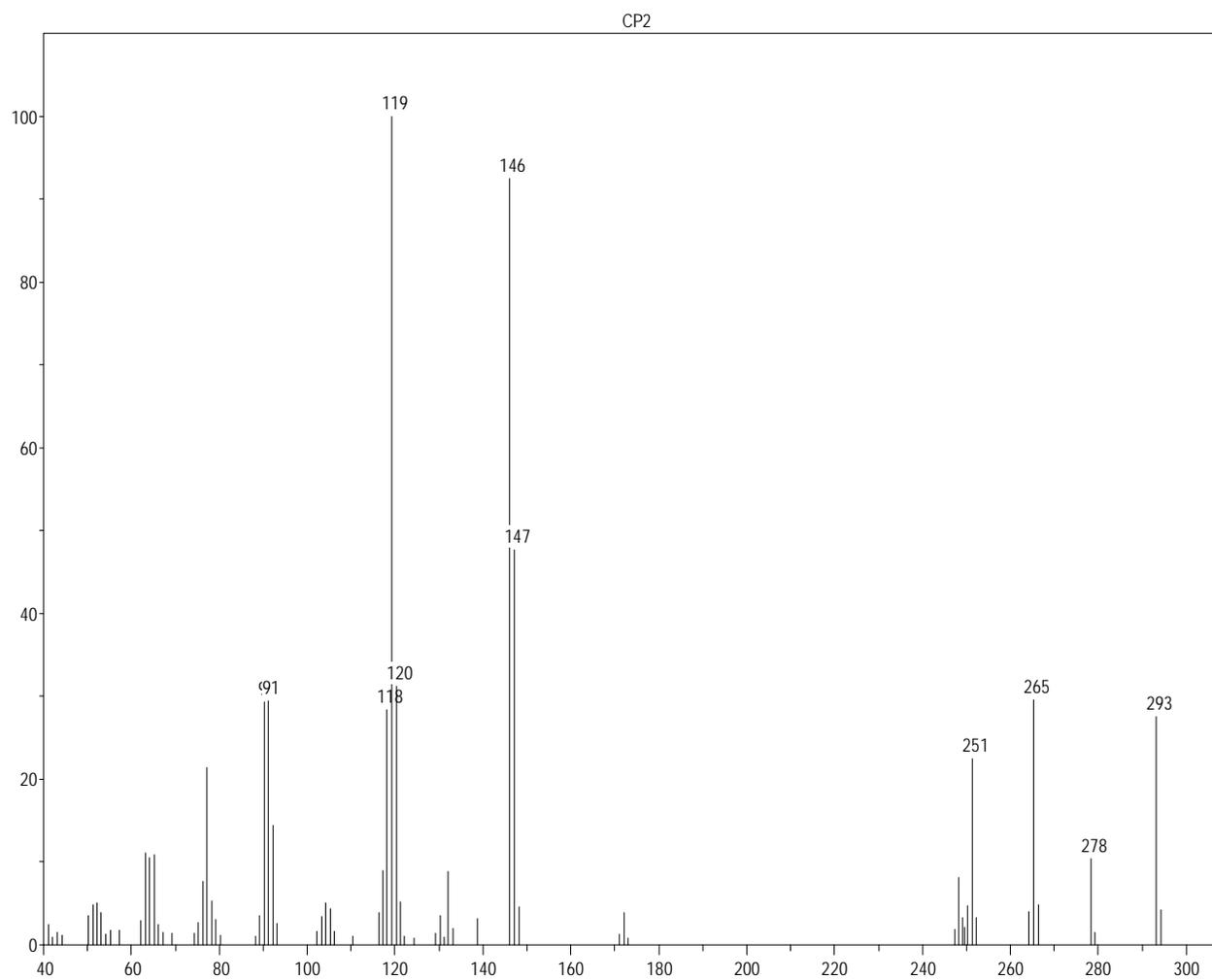


Tafel 10: *N*-(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1b**)

CP2; N-(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO NOESY

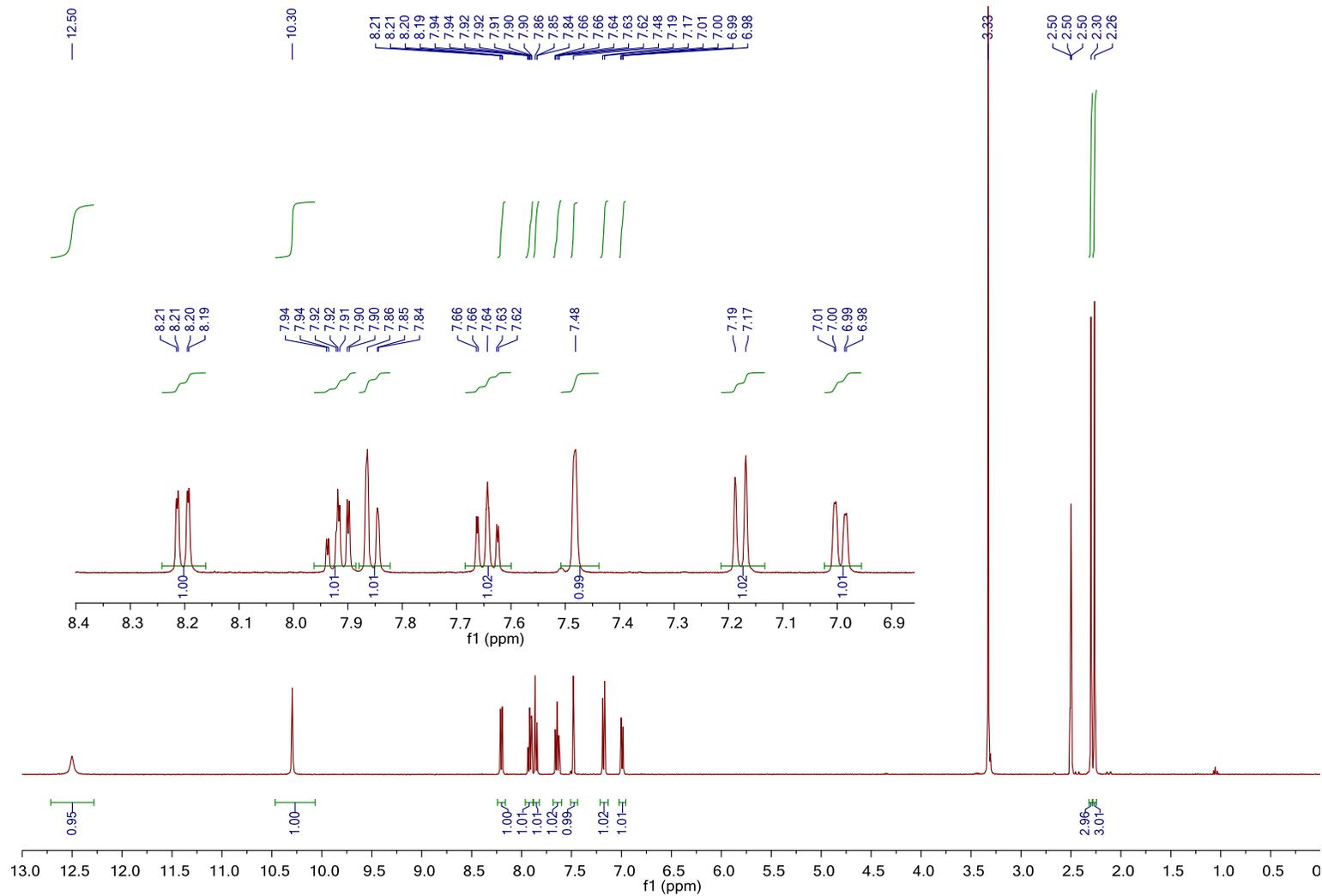


Tafel 11: N-(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1b**)



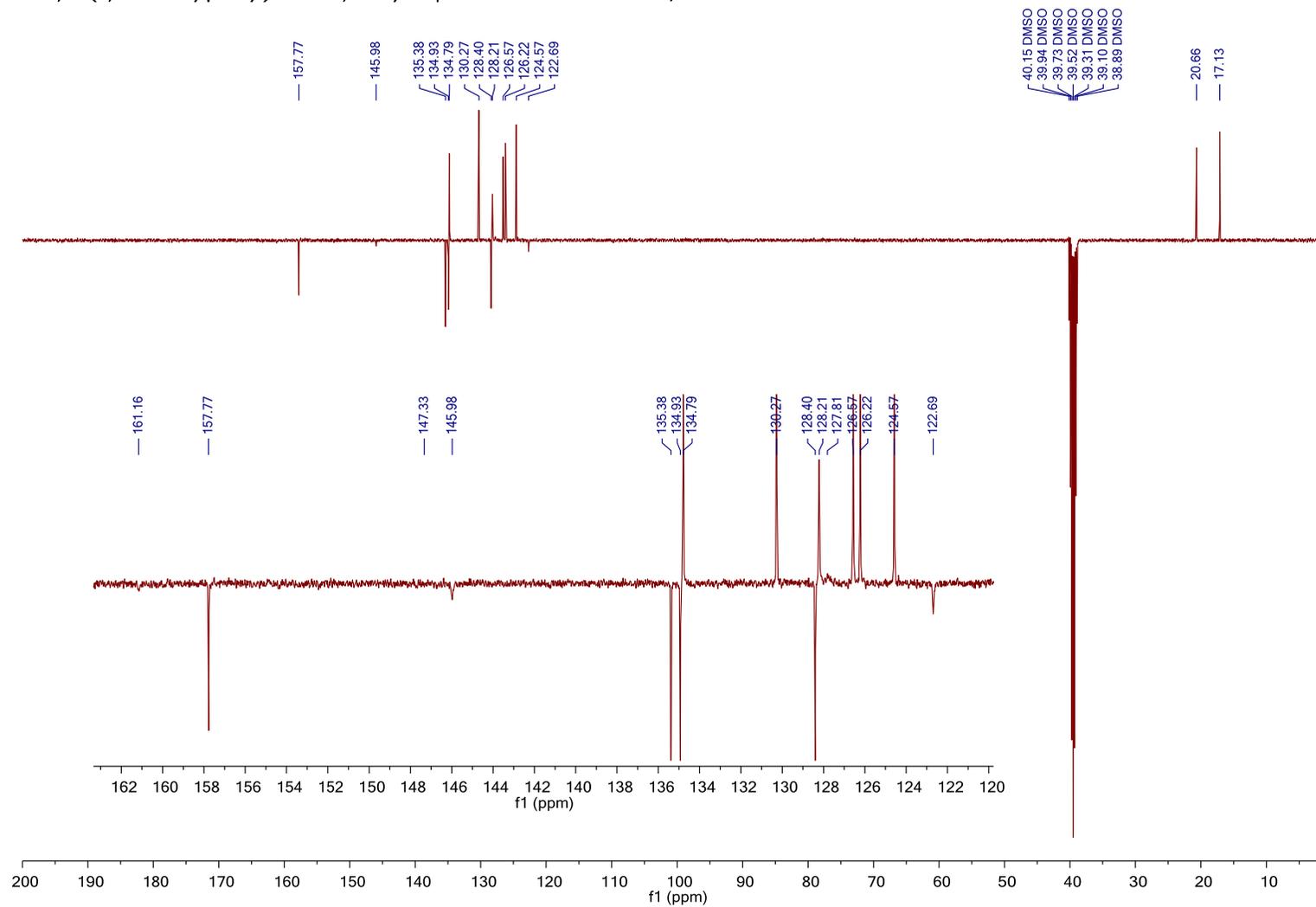
Tafel 12: *N*-(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1b**)

CP3; N-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO 1H



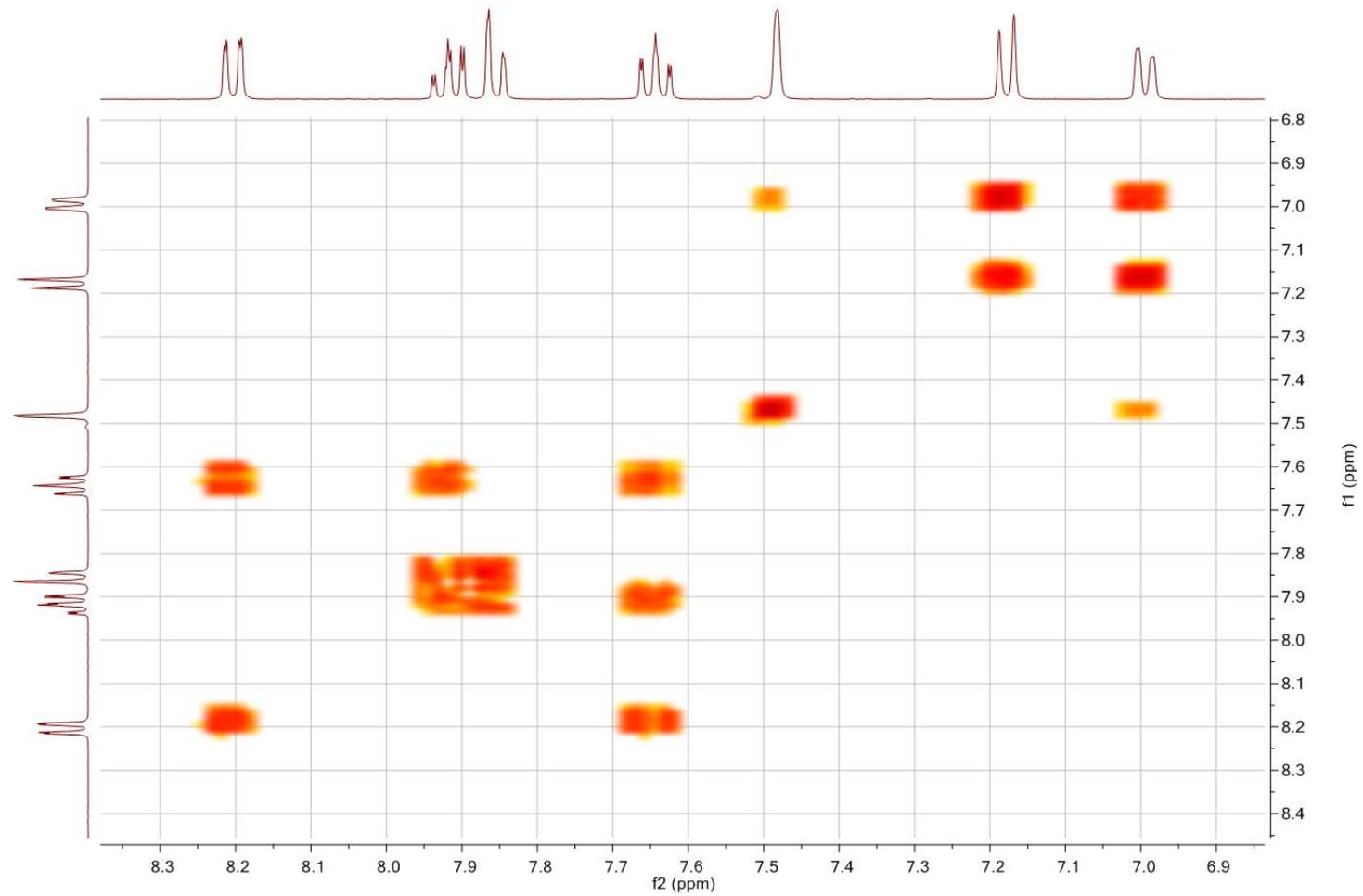
Tafel 13: N-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1c**)

CP3; N-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO C13APT



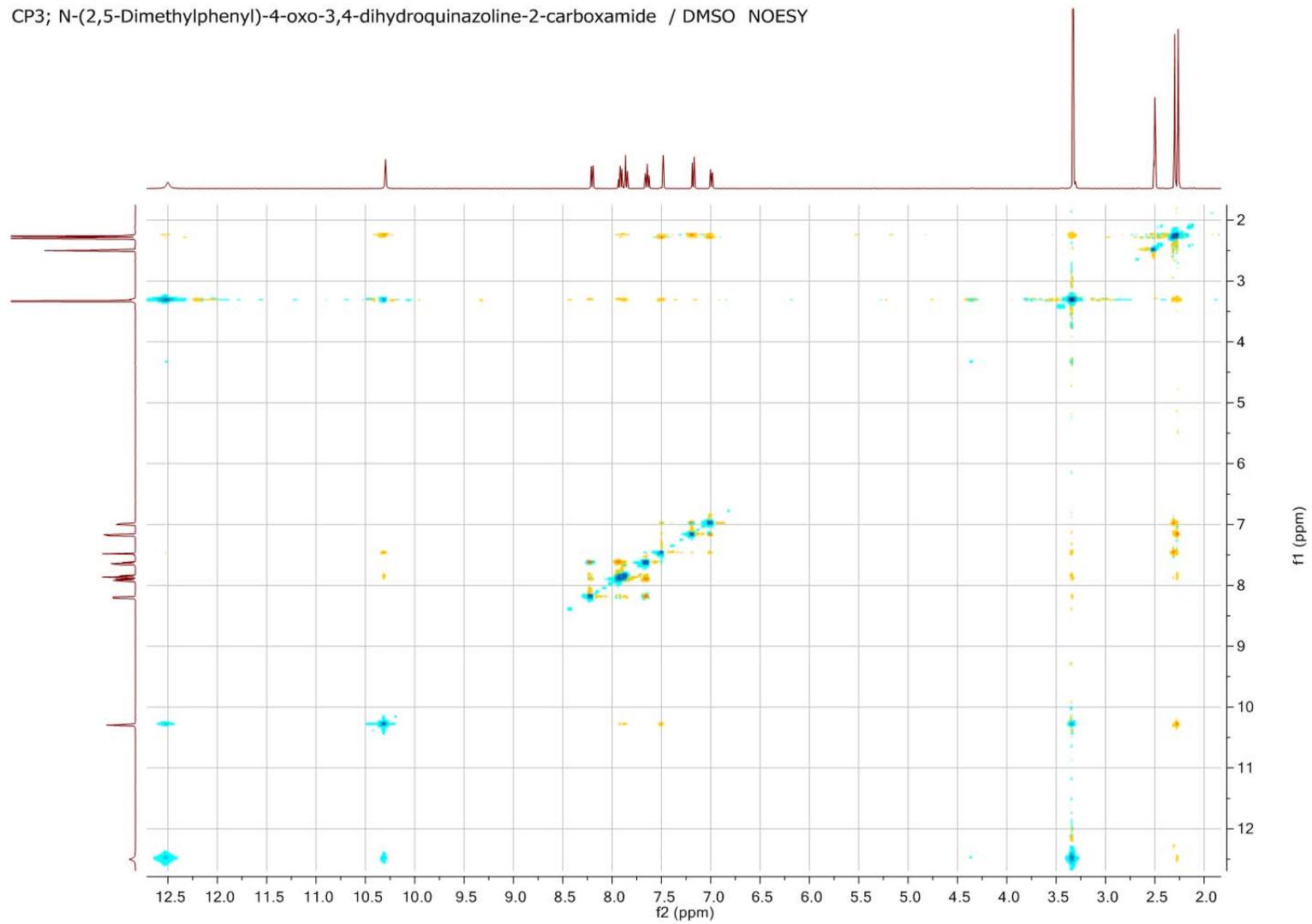
Tafel14: N-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1c**)

CP3; N-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO COSY



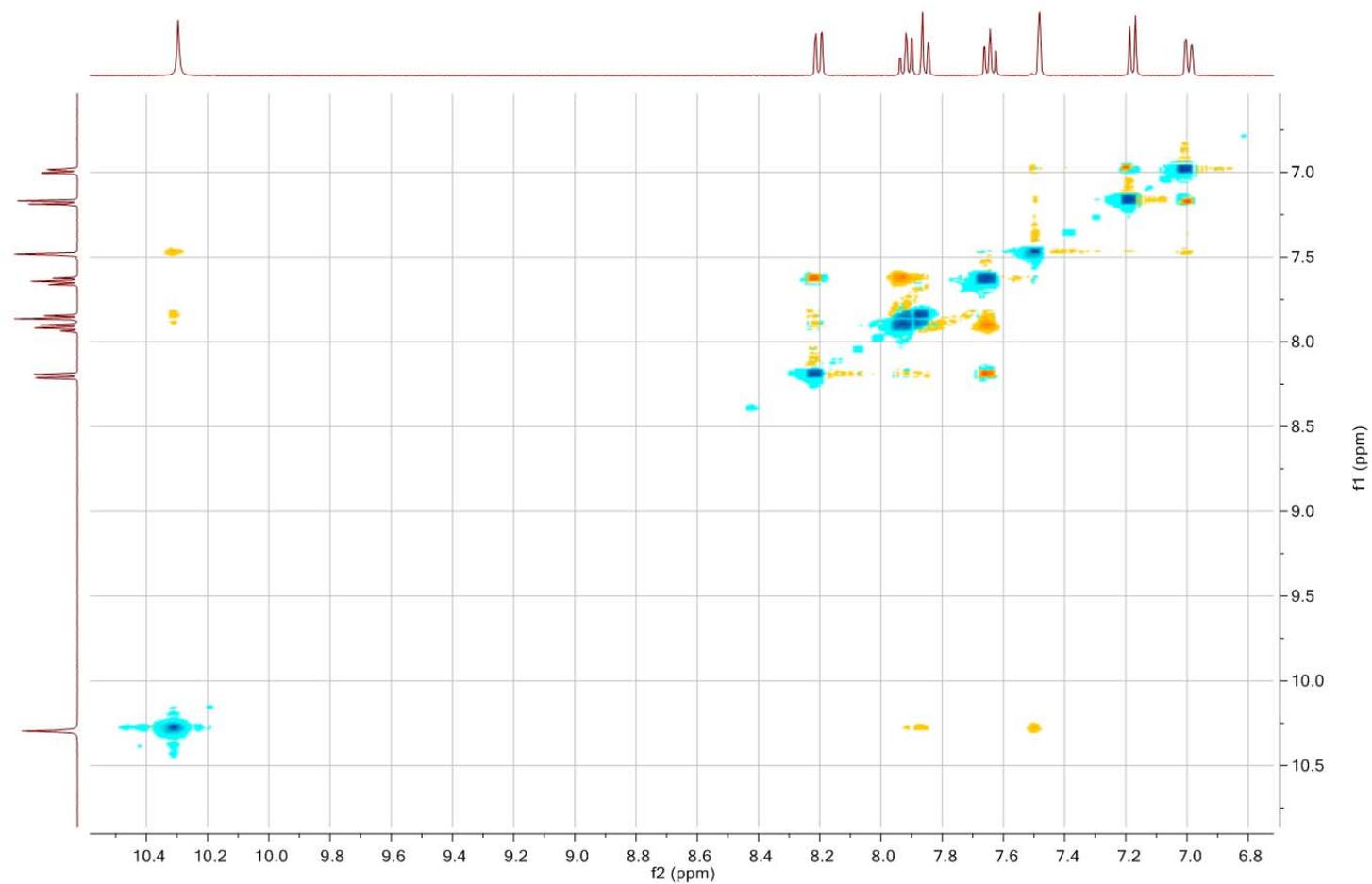
Tafel 15: N-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1c**)

CP3; N-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO NOESY

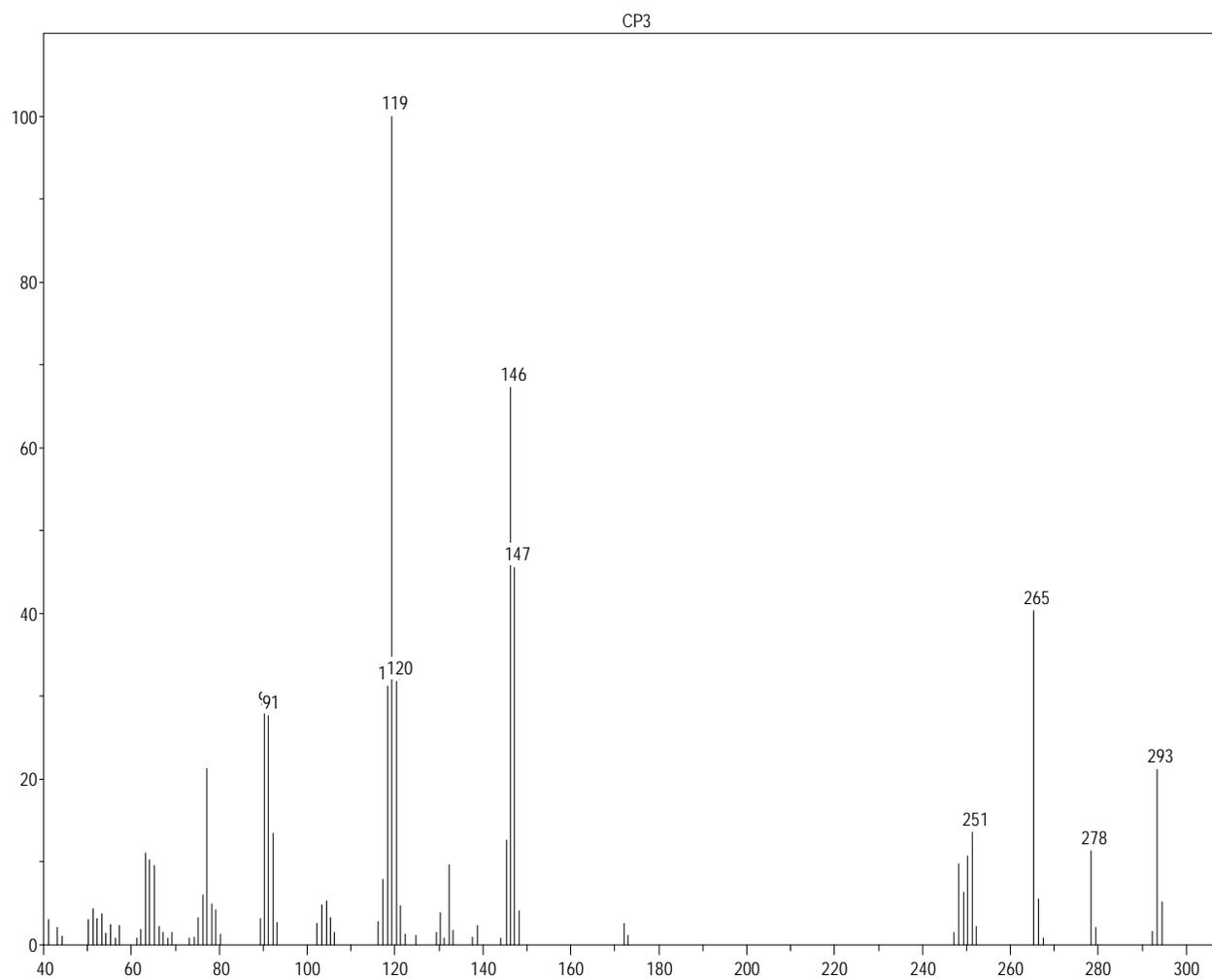


Tafel 16: N-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1c**)

CP3; N-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO NOESY

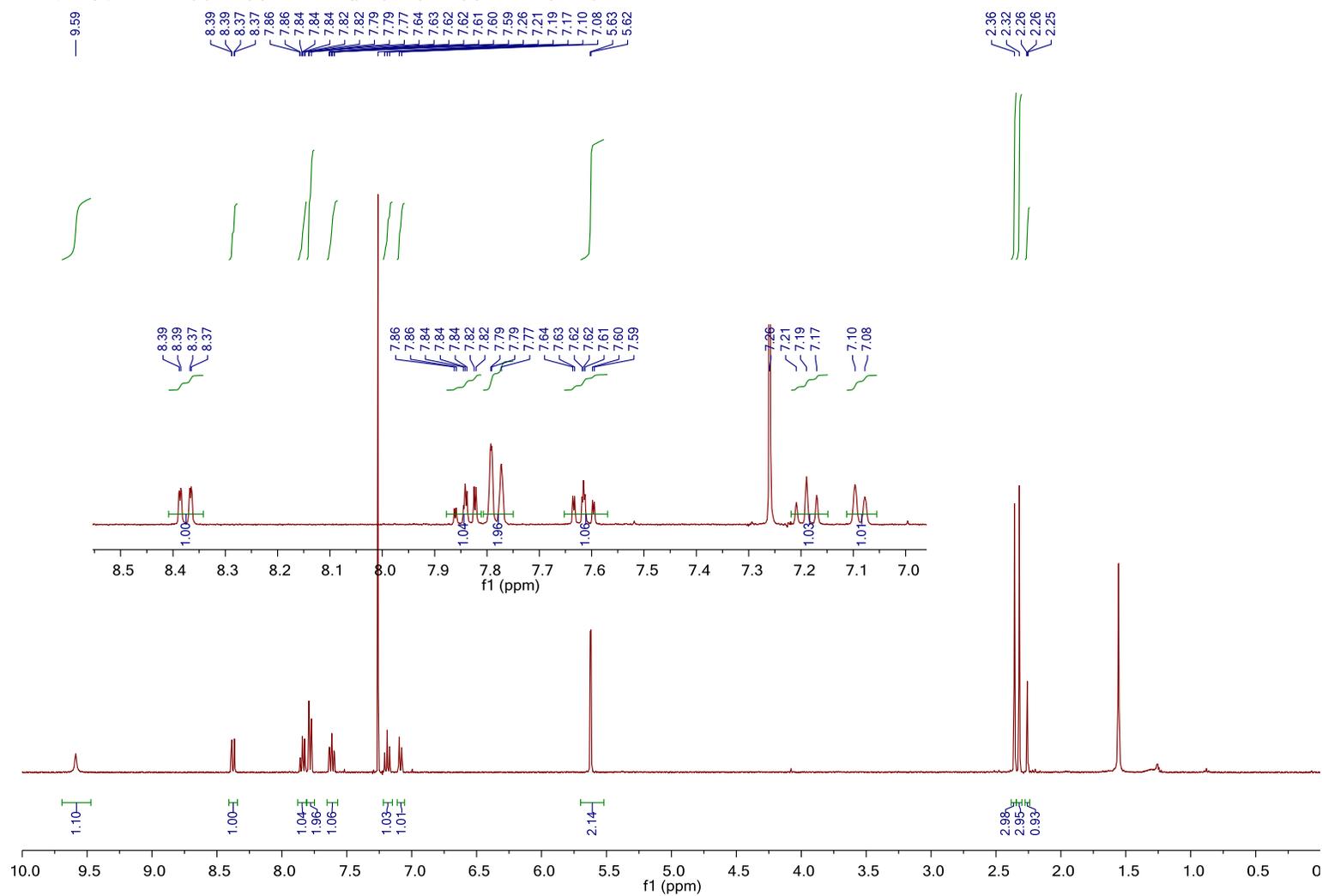


Tafel 17: *N*-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1c**)



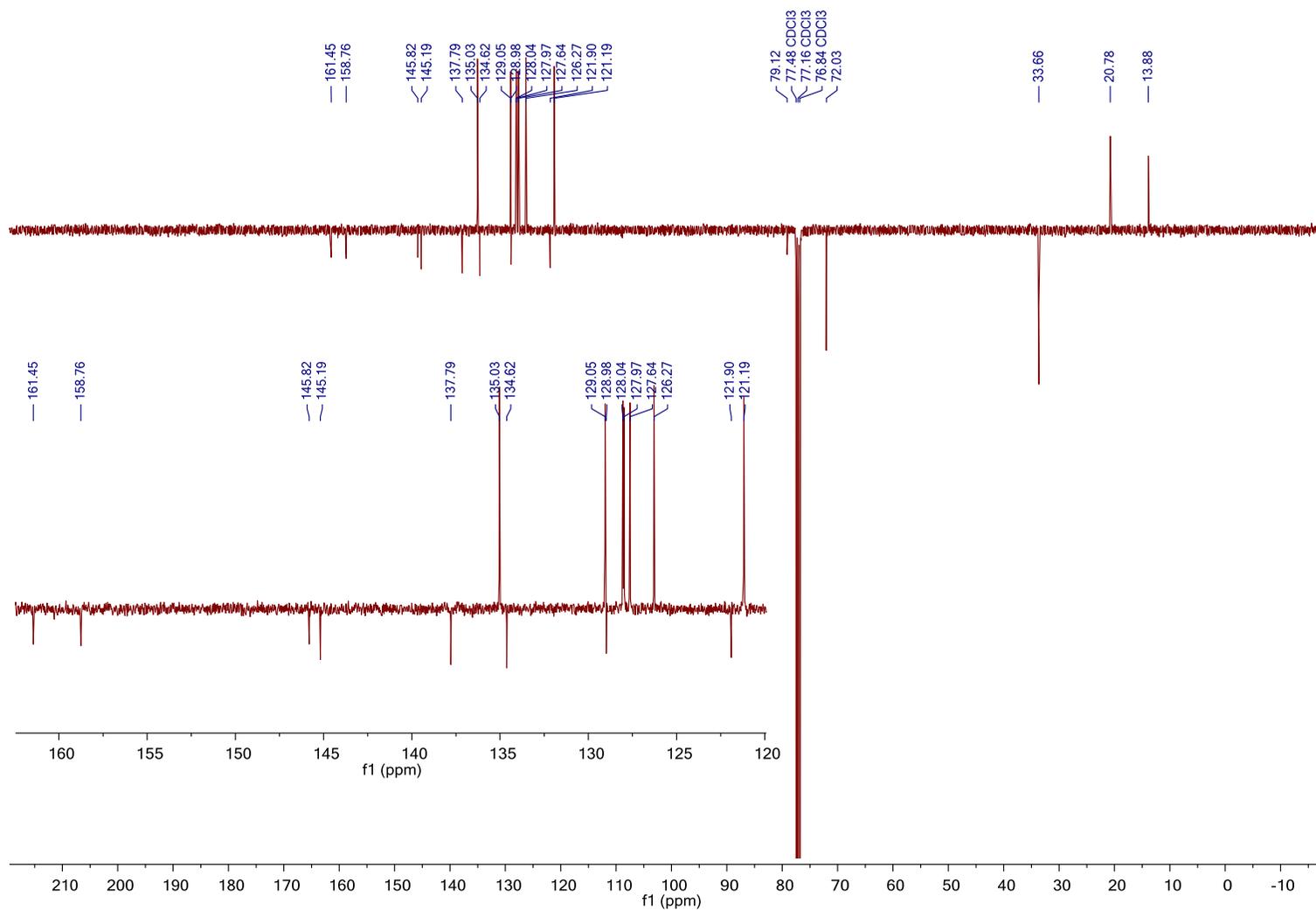
Tafel 18: *N*-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1c**)

CP4; N-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / CDCl₃ 1H



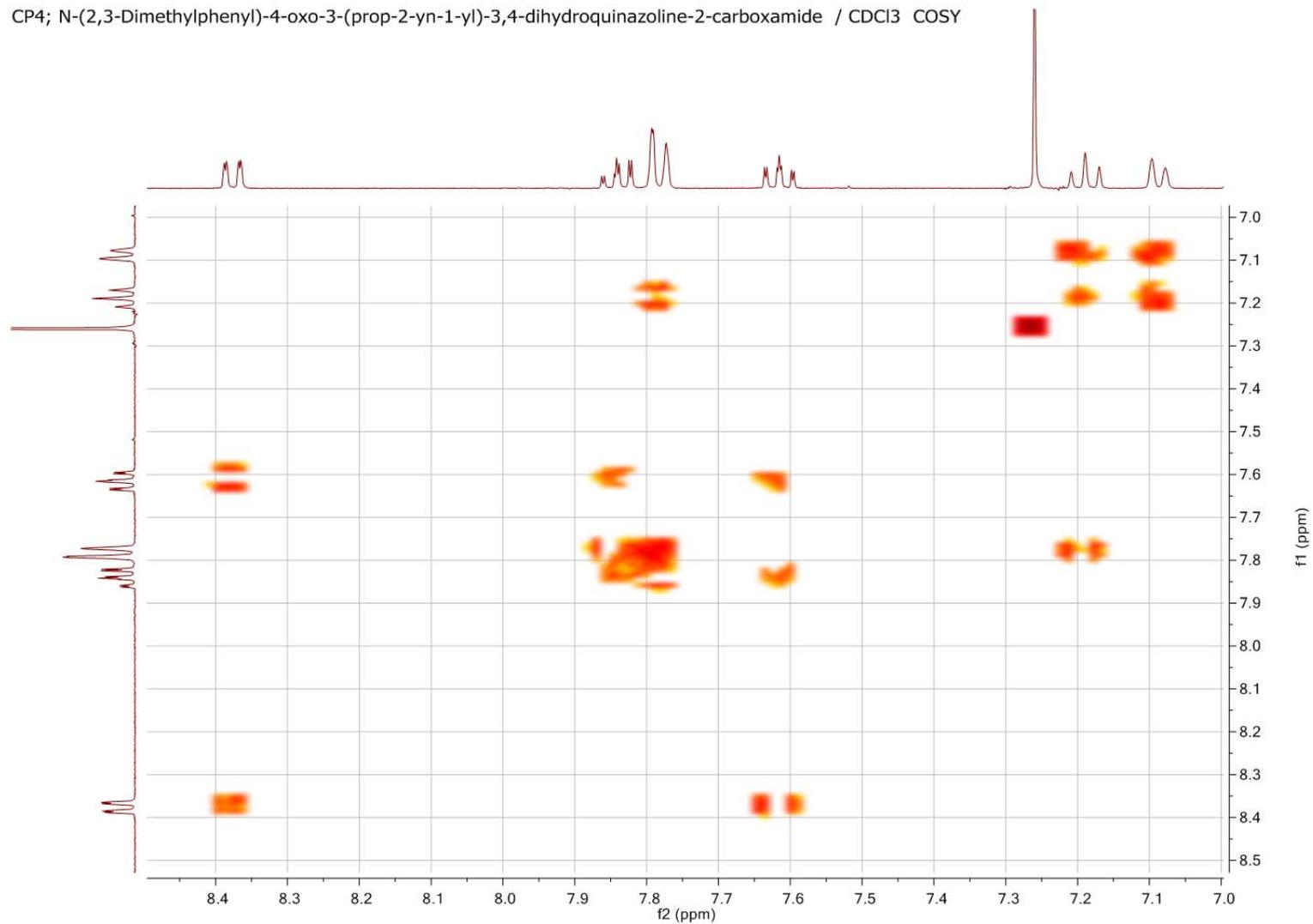
Tafel 19: N-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2a)

CP4; N-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / CDCl₃ C13APT



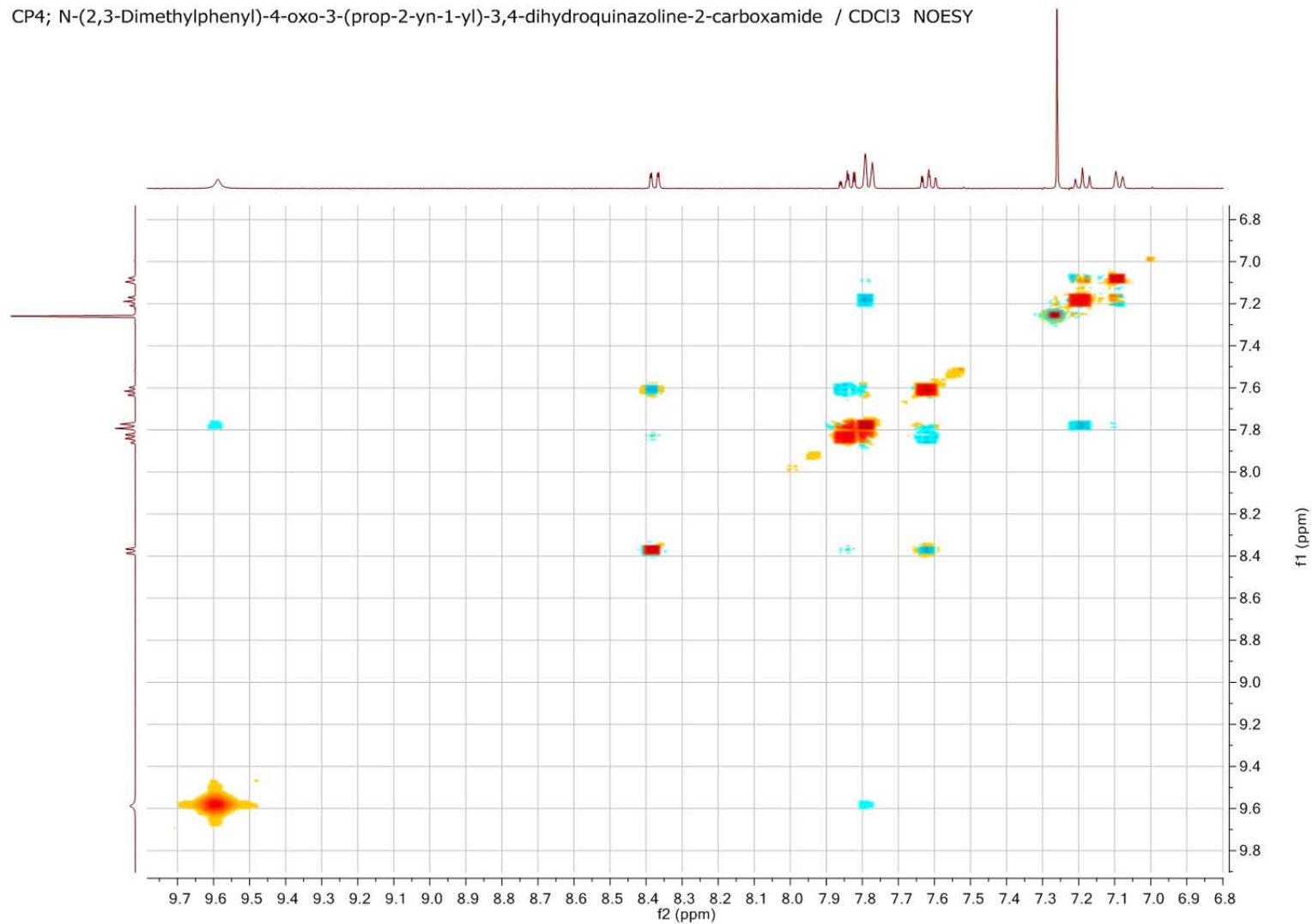
Tafel 20: N-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2a)

CP4; N-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / CDCl₃ COSY

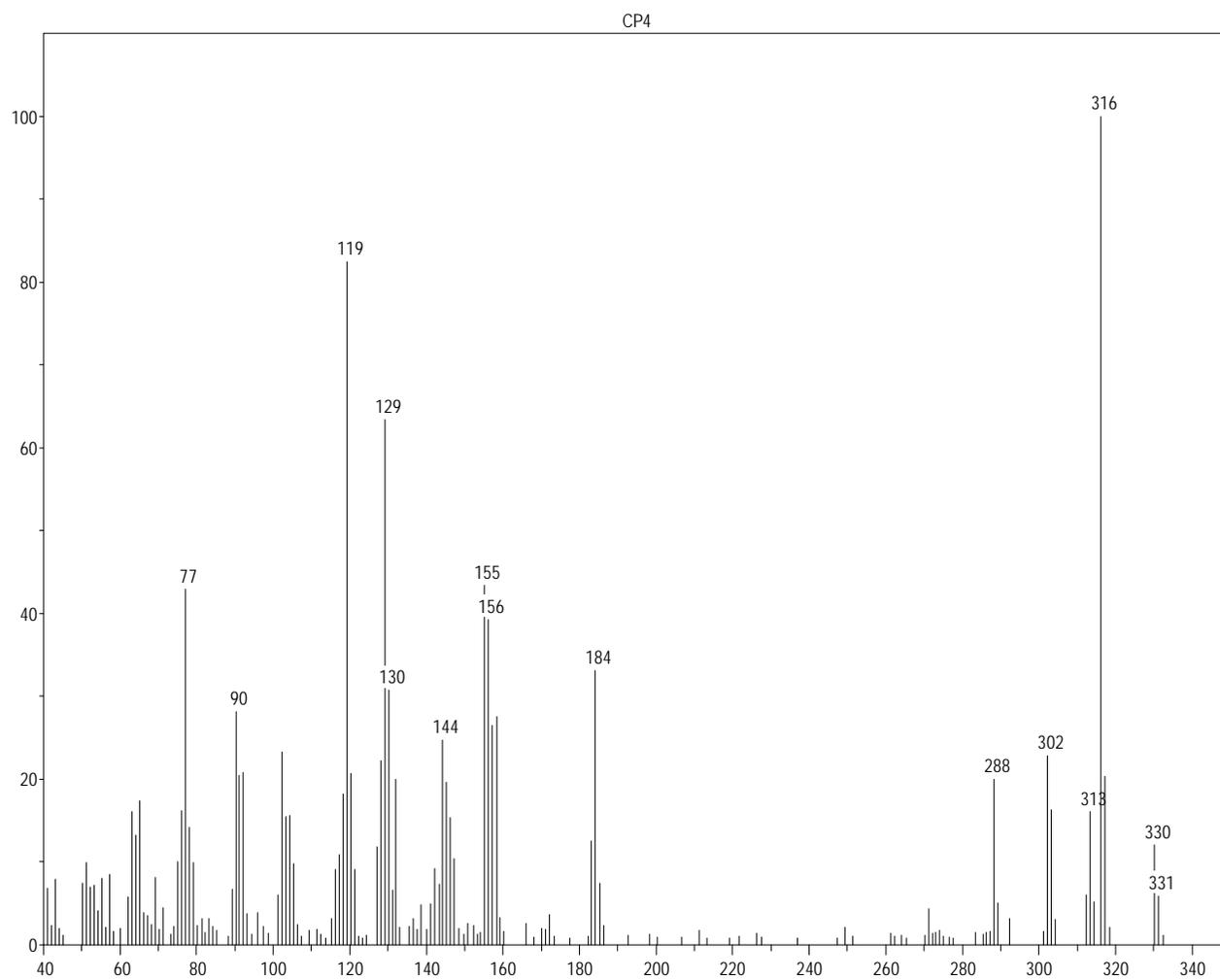


Tafel 21: N-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2a**)

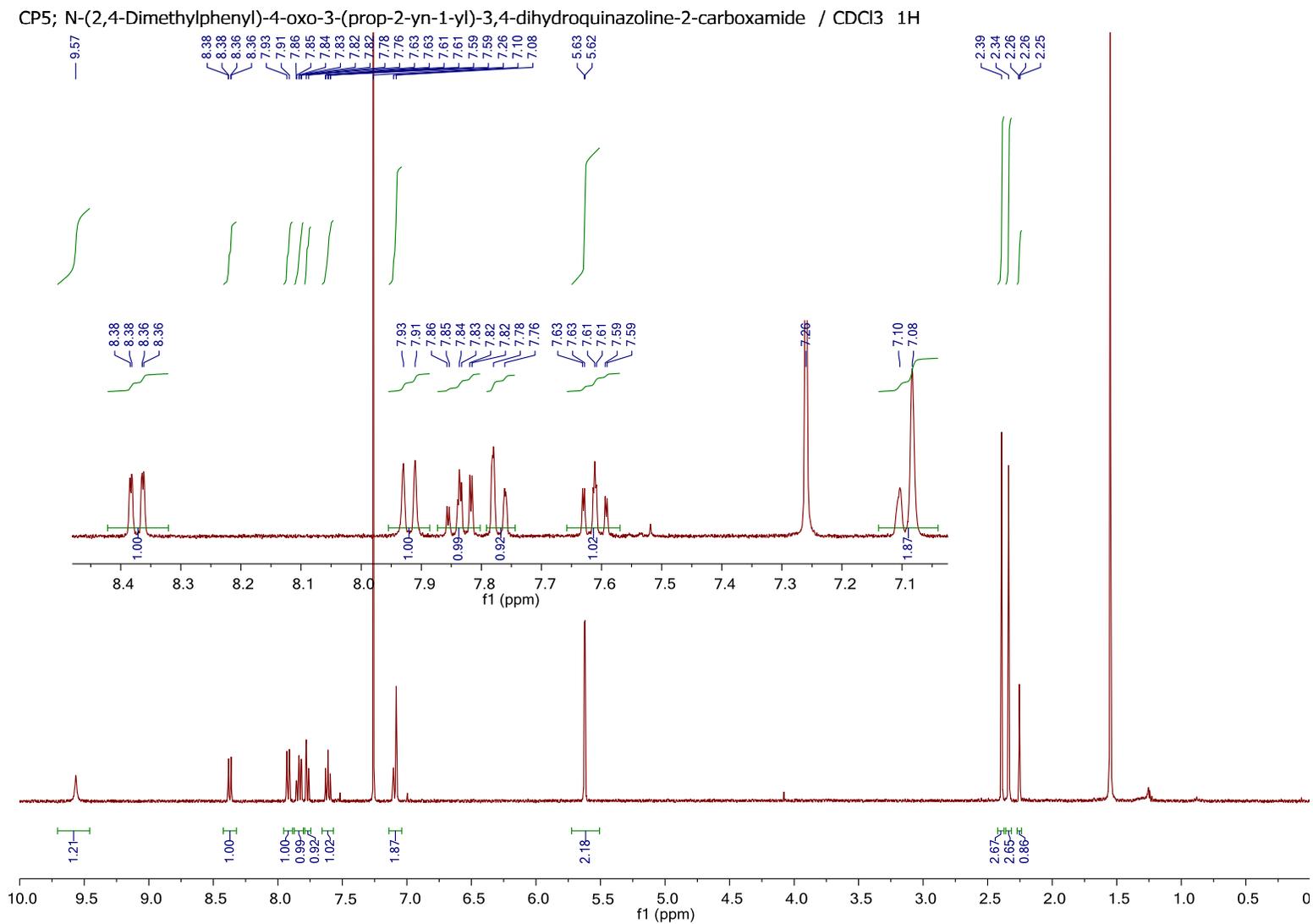
CP4; N-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / CDCl₃ NOESY



Tafel 23: N-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2a**)

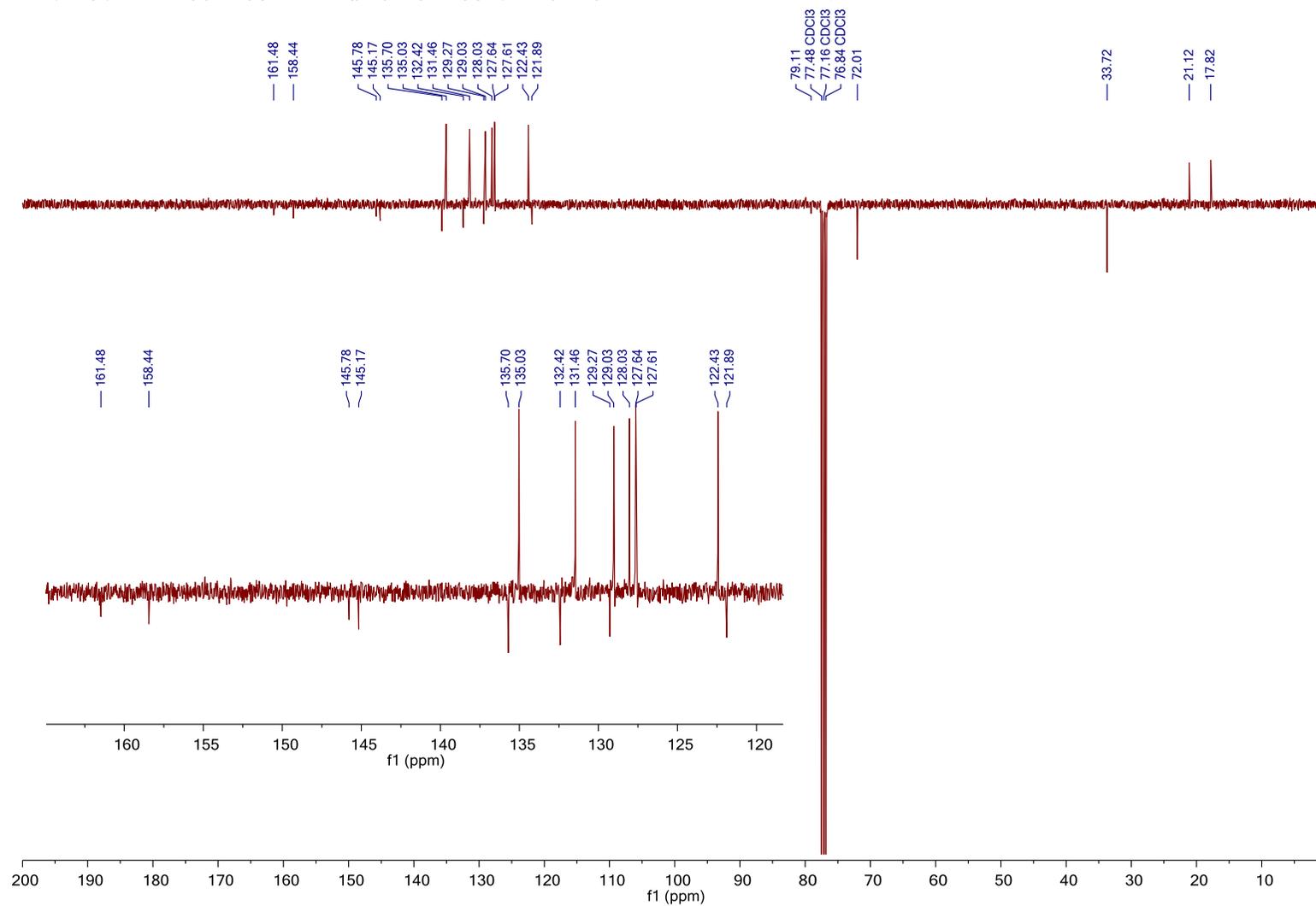


Tafel 24: *N*-(2,3-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2a**)



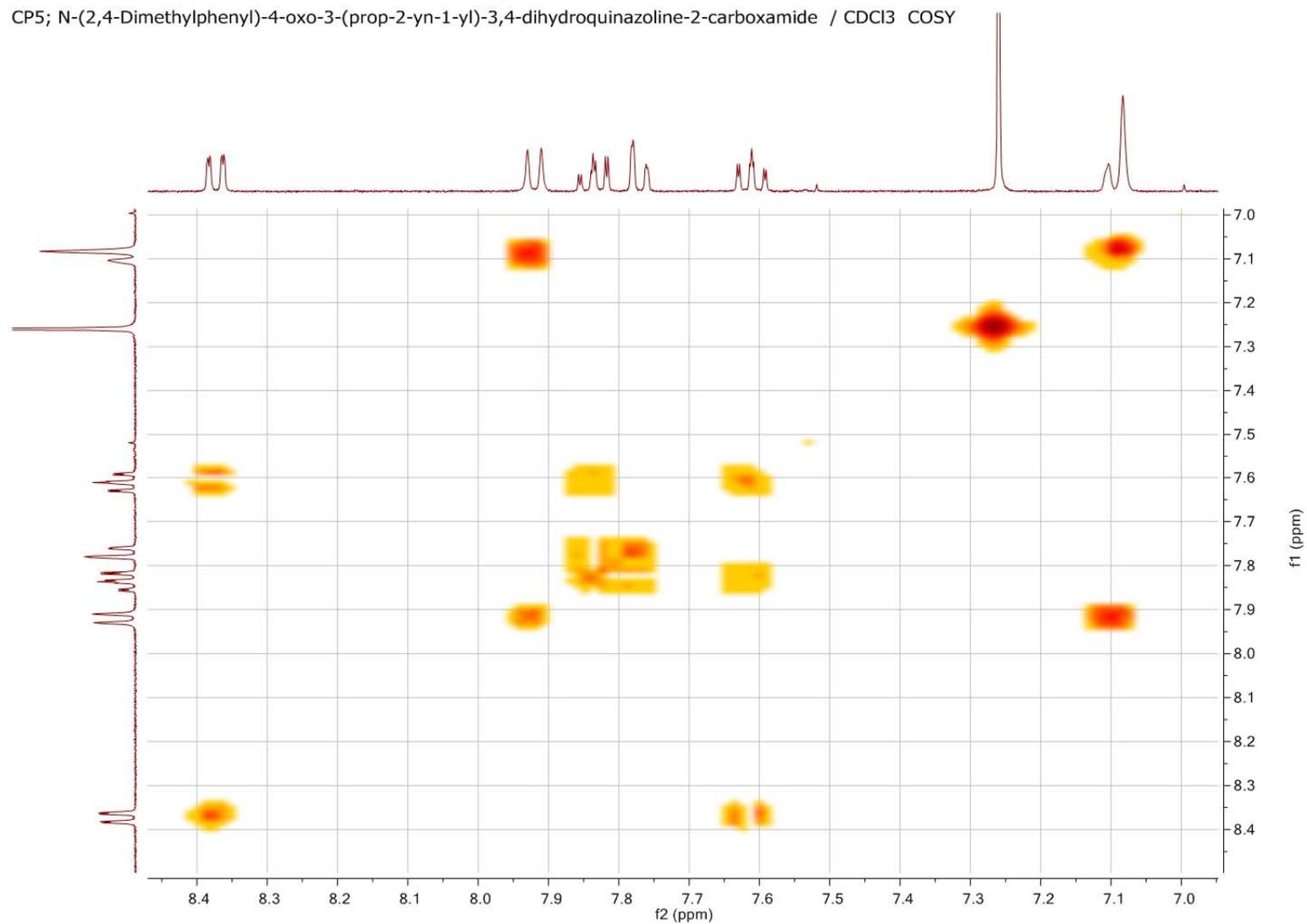
Tafel 25: N-(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2b**)

CP5; N-(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / CDCl₃ C13APT



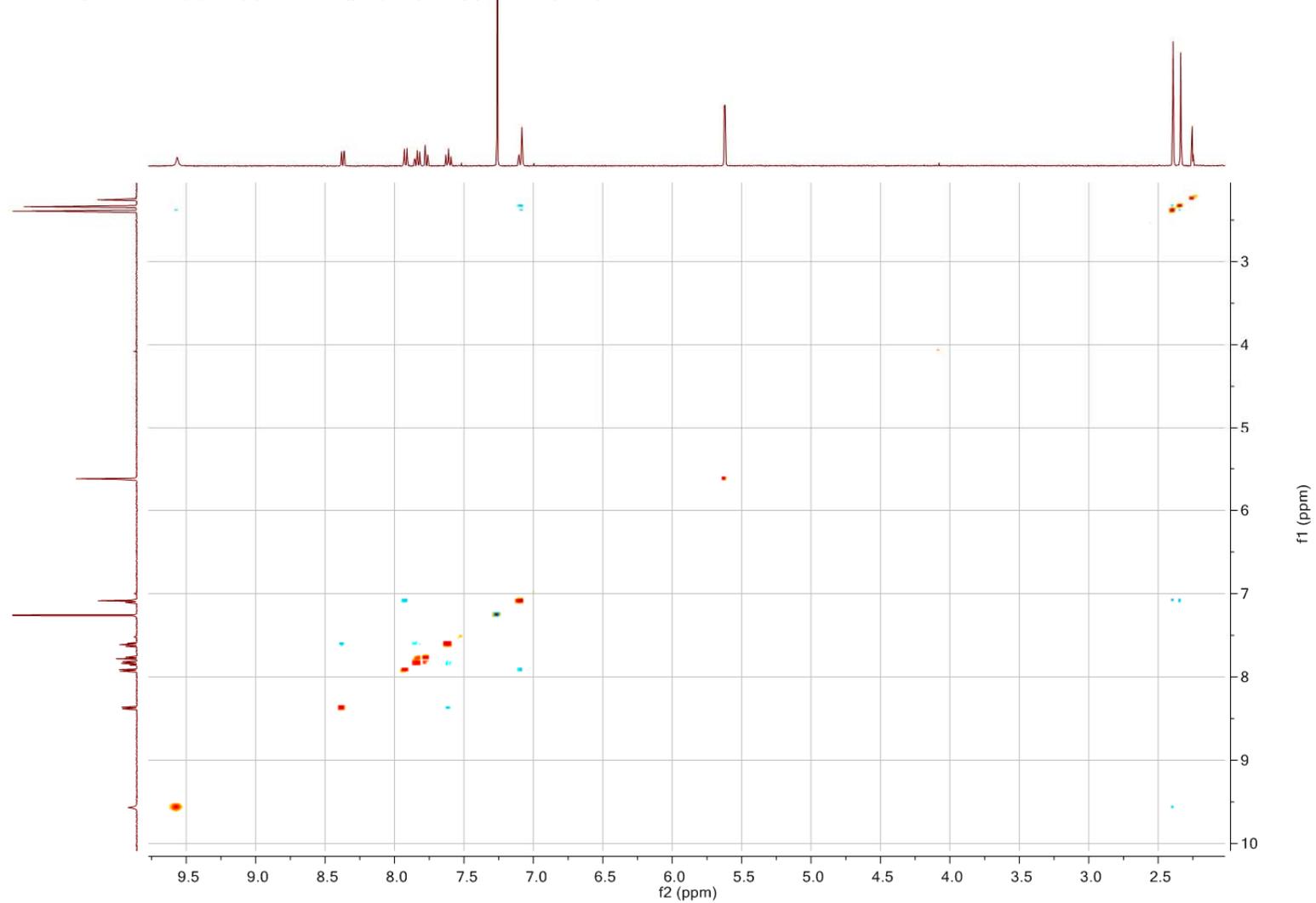
Tafel 26: N-(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2b**)

CP5; N-(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / CDCl₃ COSY



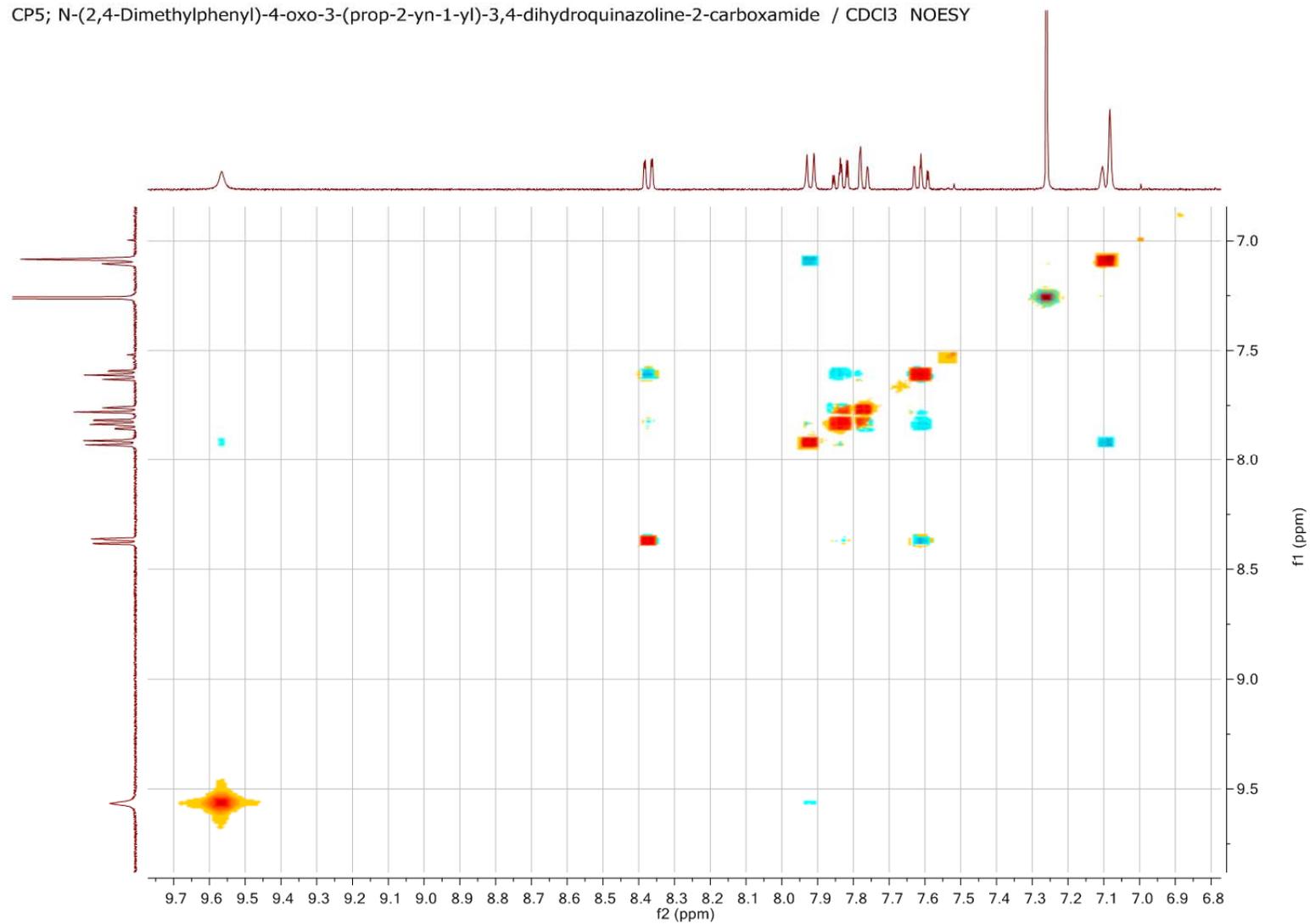
Tafel 27: N-(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2b**)

CP5; N-(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / CDCl₃ NOESY

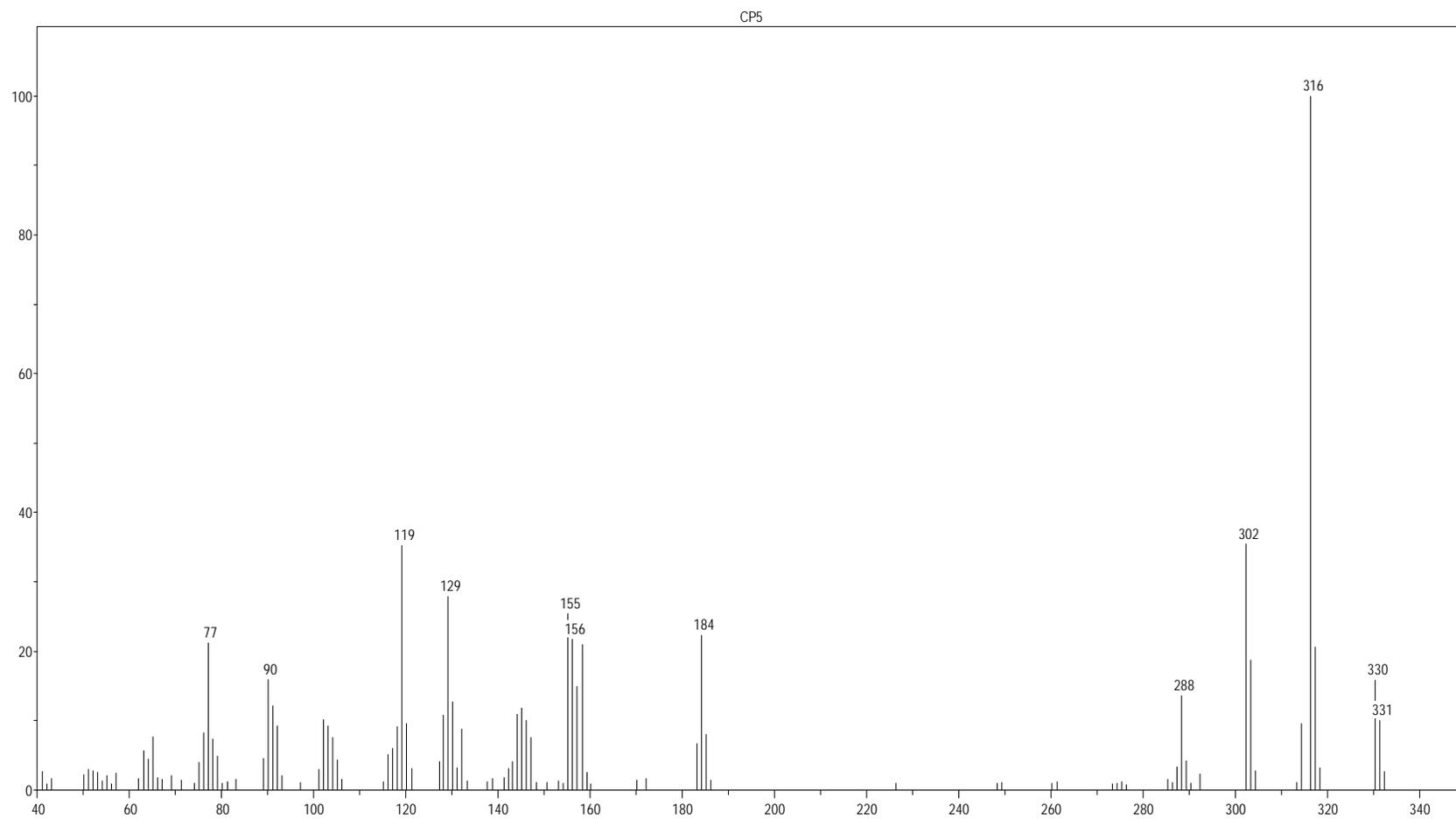


Tafel 28: N-(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2b**)

CP5; N-(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / CDCl₃ NOESY

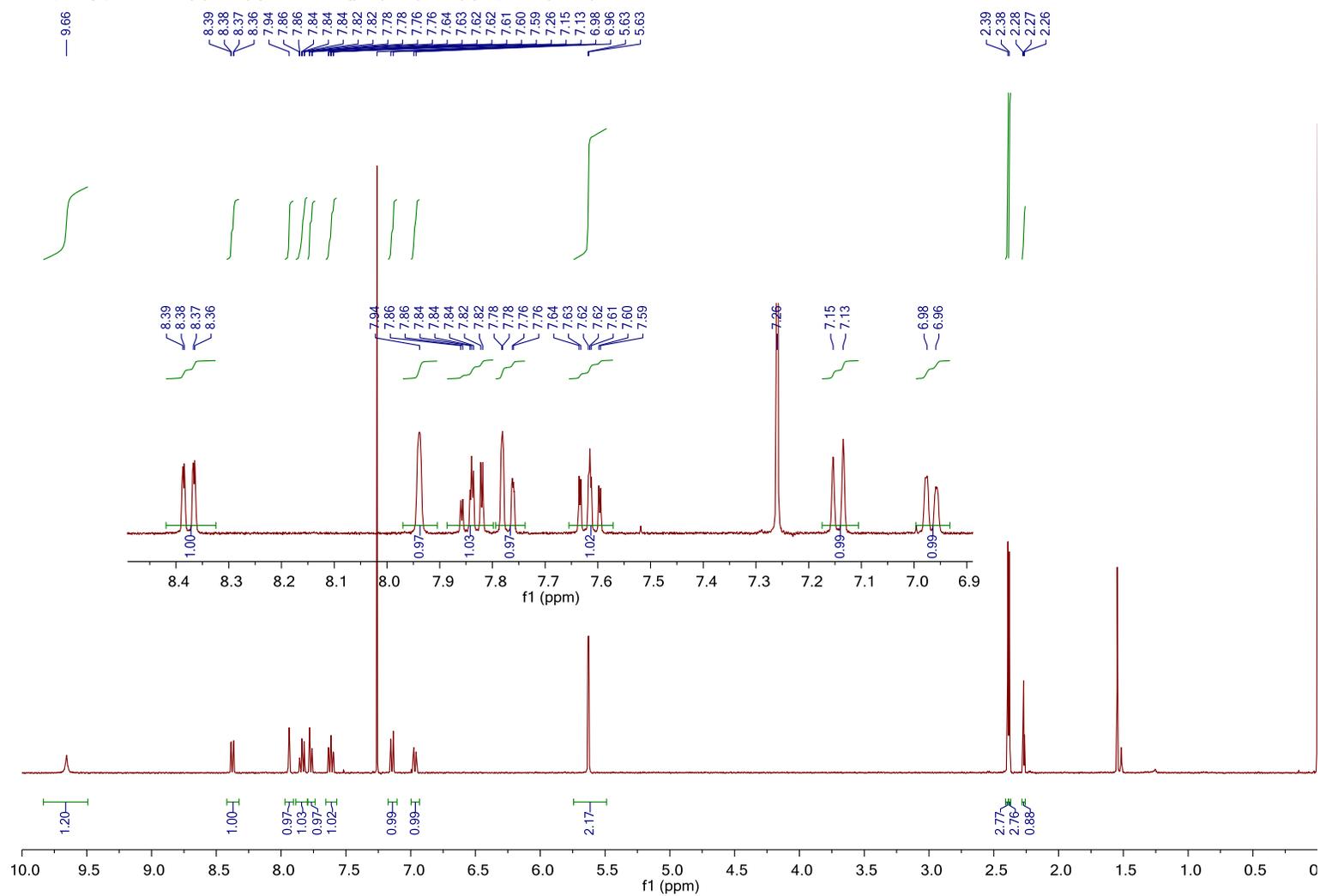


Tafel 29: N-(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2b**)



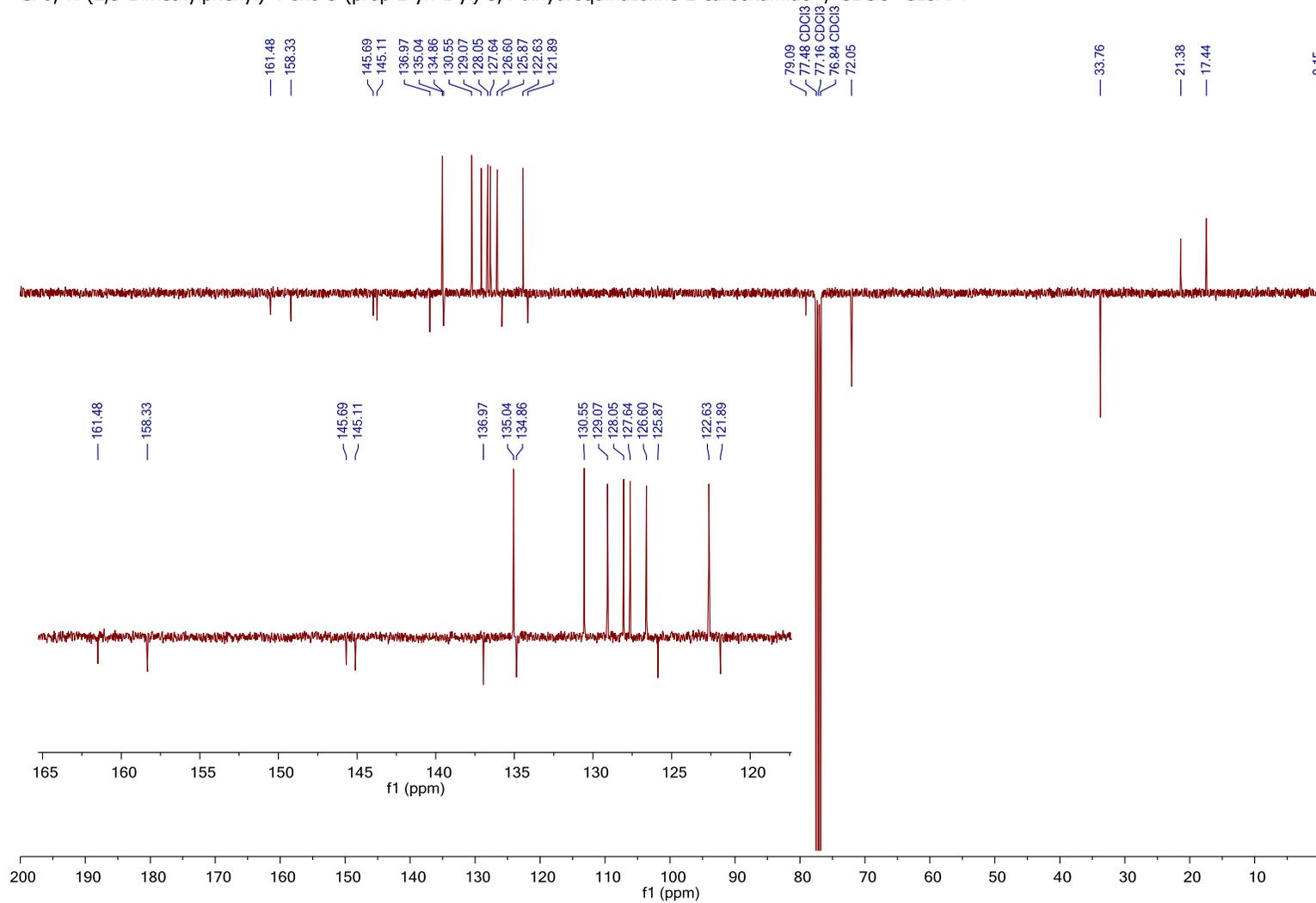
Tafel 30: *N*-(2,4-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2b**)

CP6; N-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / CDCl₃ 1H



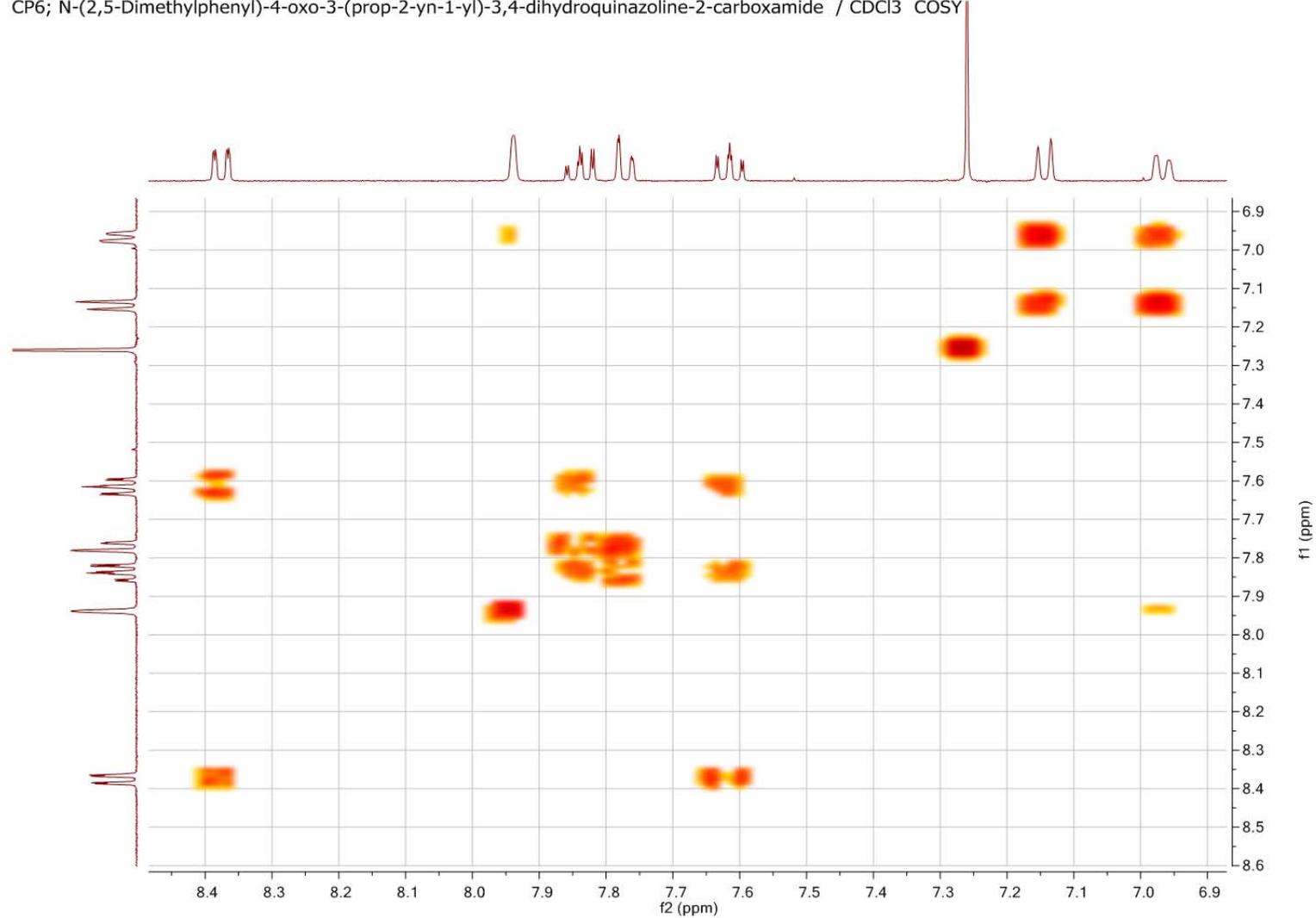
Tafel 31: N-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2c)

CP6; N-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / CDCl₃ C13APT



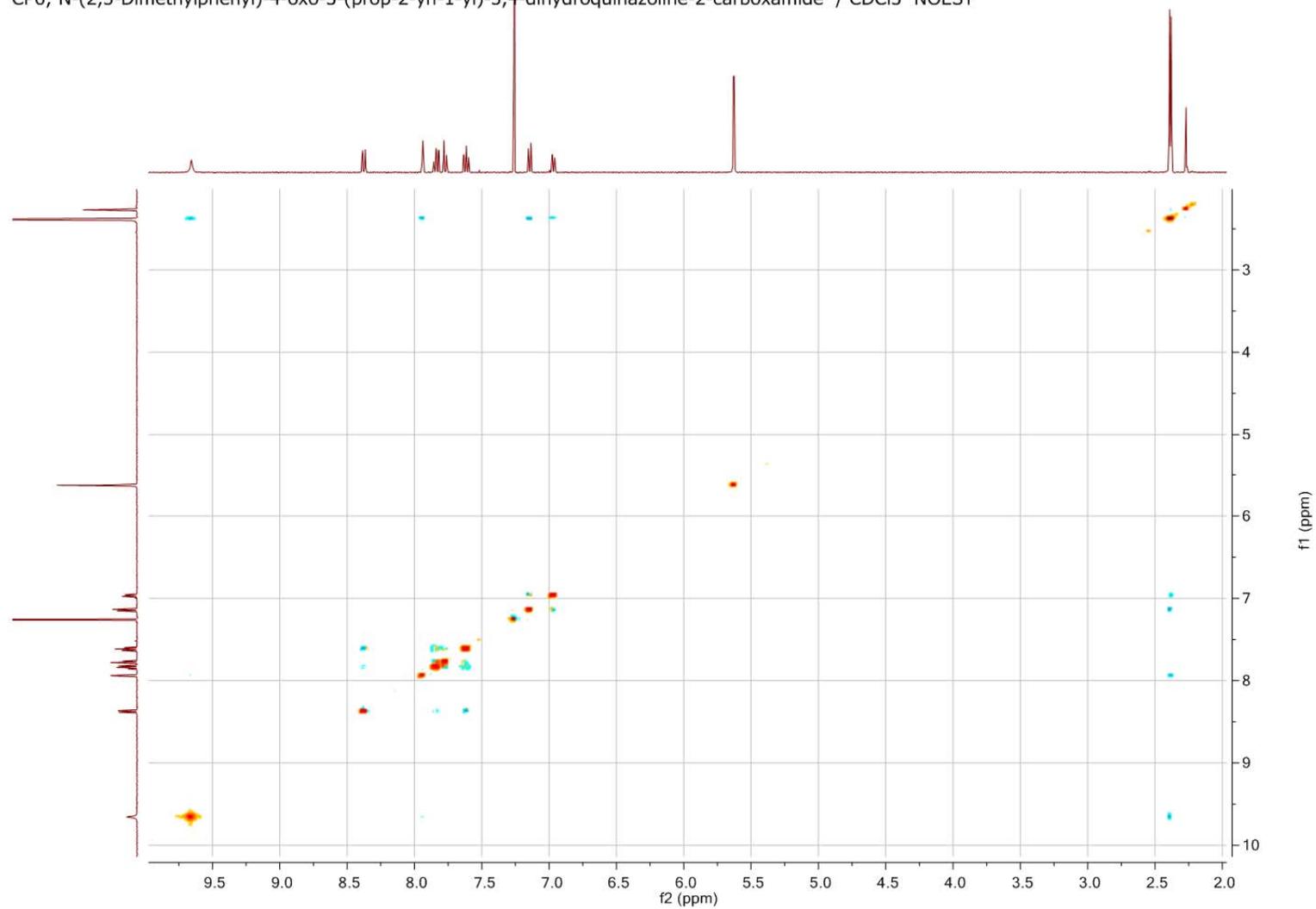
Tafel 32: N-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2c)

CP6; N-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / CDCl₃ COSY



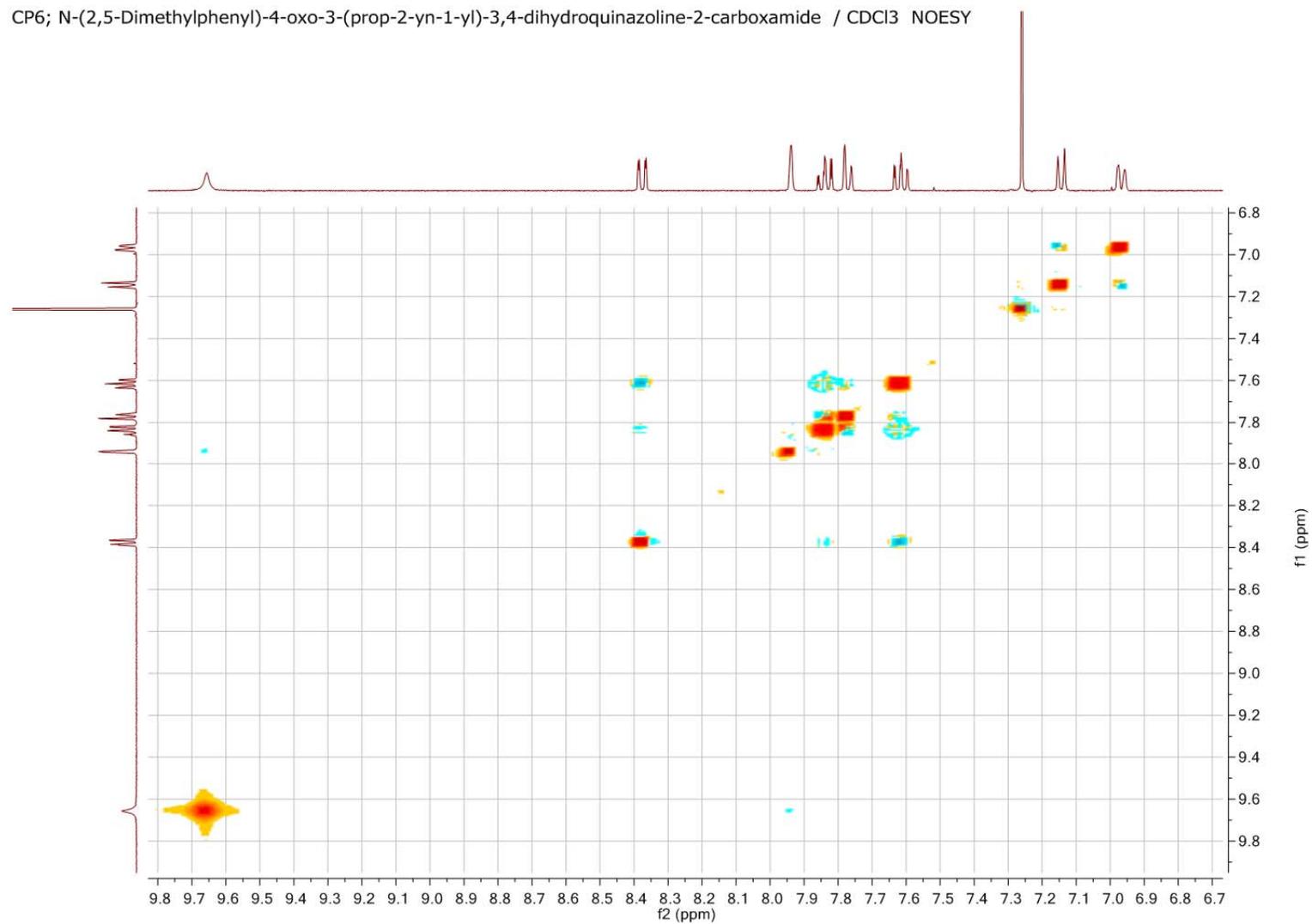
Tafel 33: N-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2c**)

CP6; N-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / CDCl₃ NOESY

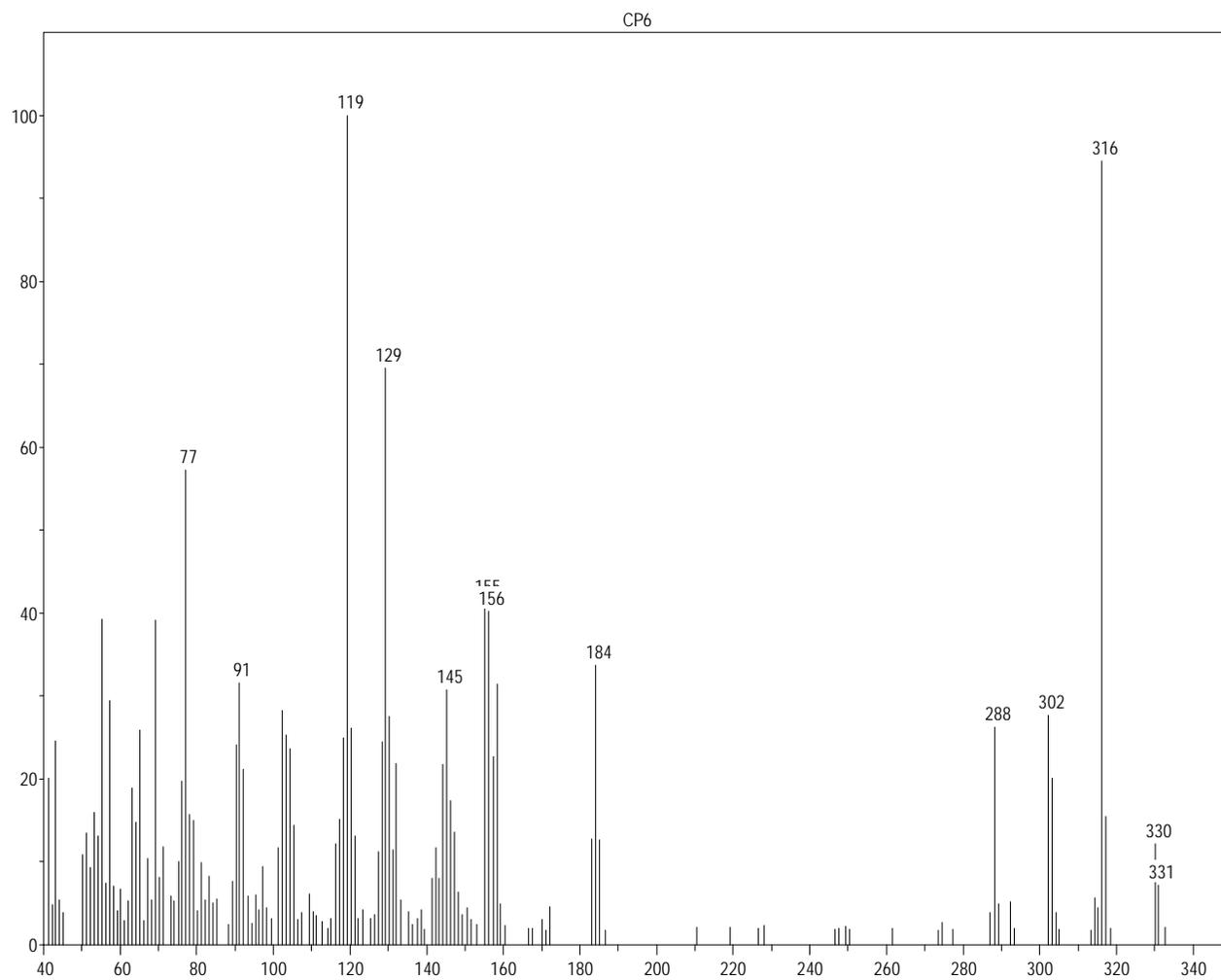


Tafel 34: N-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2c**)

CP6; N-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / CDCl₃ NOESY

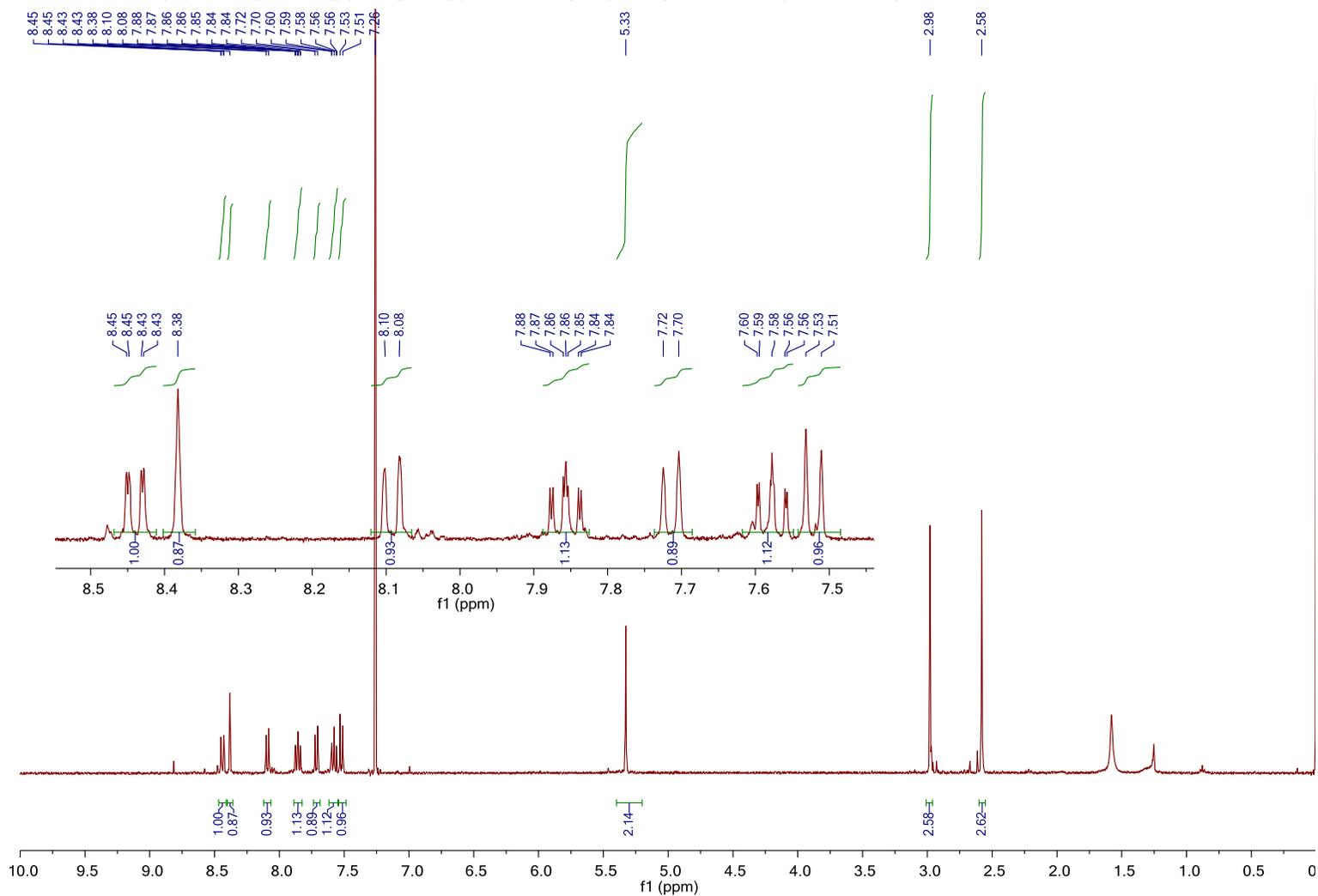


Tafel 35: N-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2c**)



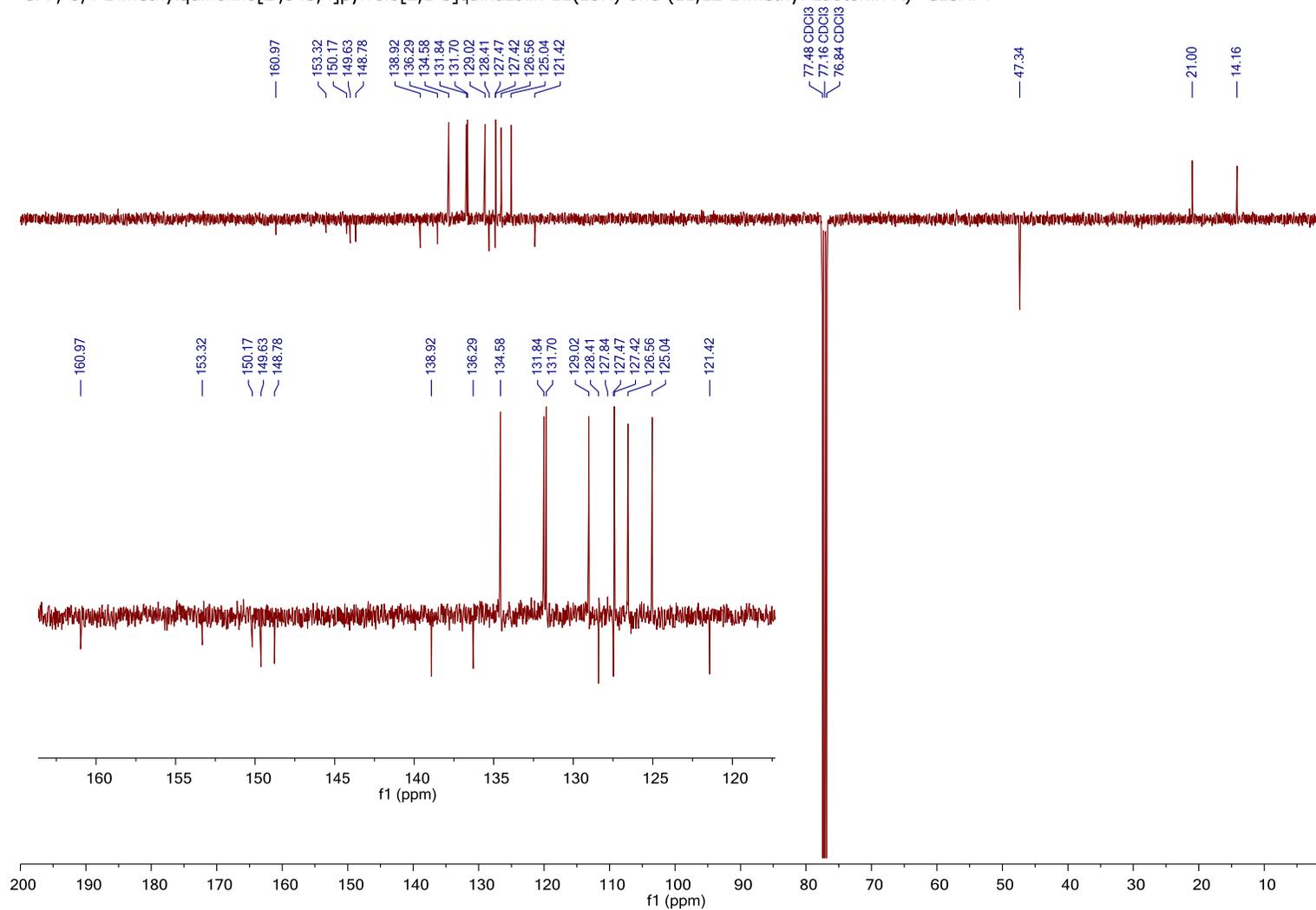
Tafel 36: *N*-(2,5-Dimethylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2c**)

CP7; 3,4-Dimethylquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one (11,12-Dimethyl-Luotonin A) 1H



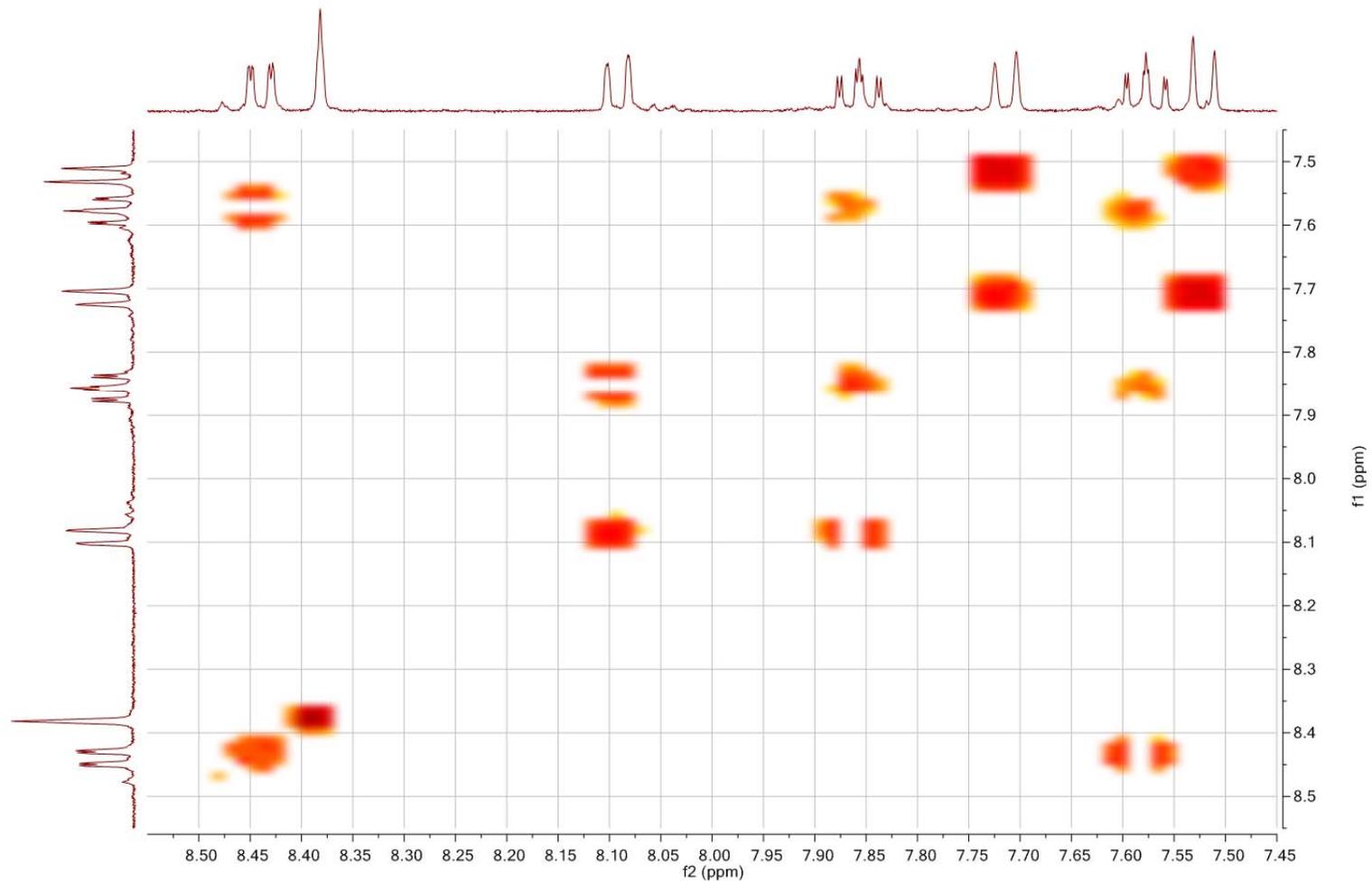
Tafel 37: 3,4-Dimethylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (11,12-Dimethyl-Luotonin A) (3a)

CP7; 3,4-Dimethylquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one (11,12-Dimethyl-Luotonin A) C13APT



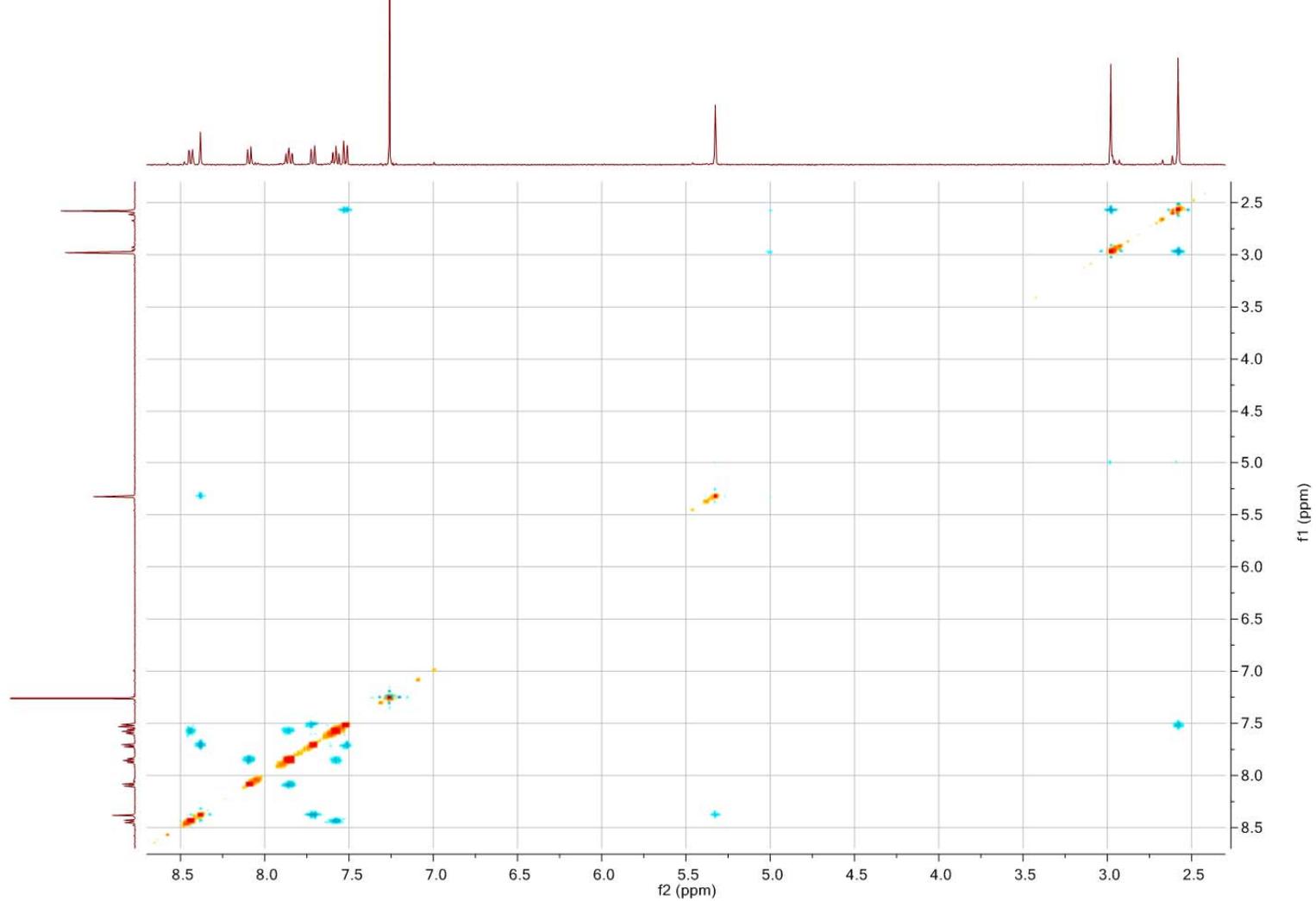
Tafel 38: 3,4-Dimethylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (11,12-Dimethyl-Luotonin A) (3a)

CP7; 3,4-Dimethylquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one (11,12-Dimethyl-Luotonin A) COSY



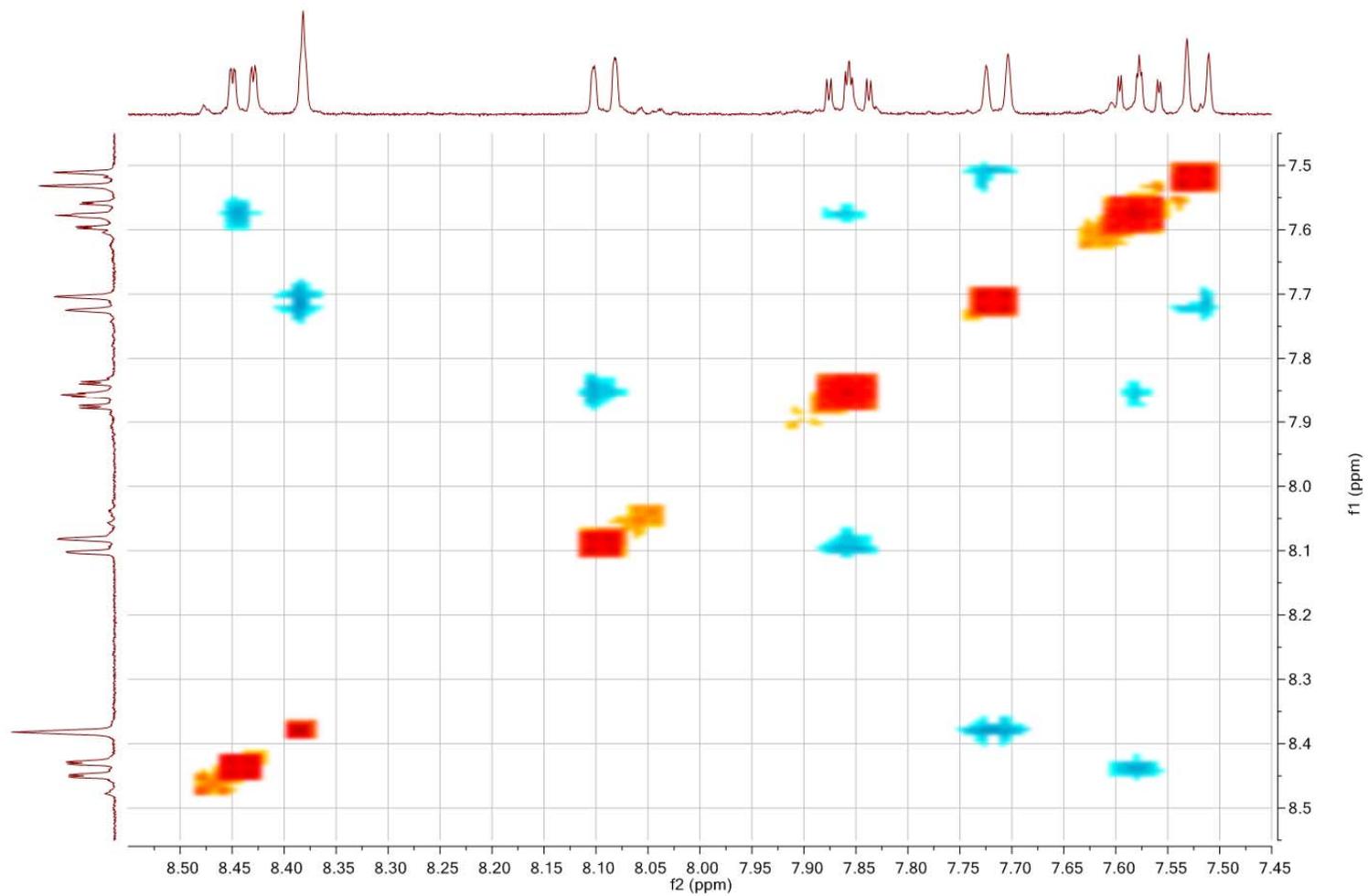
Tafel 39: 3,4-Dimethylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (11,12-Dimethyl-Luotonin A) (**3a**)

CP7; 3,4-Dimethylquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one (11,12-Dimethyl-Luotonin A) NOESY

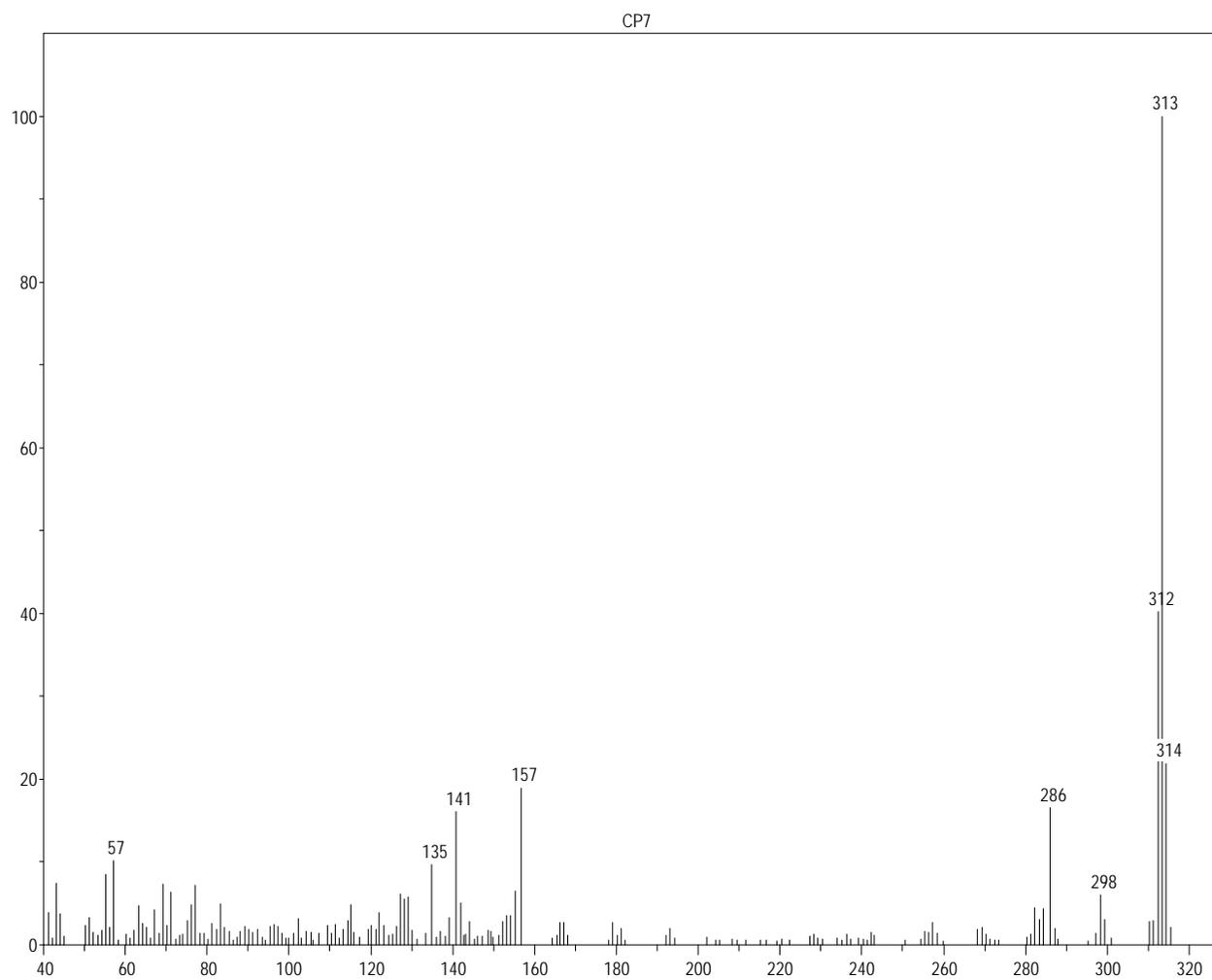


Tafel 40: 3,4-Dimethylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (11,12-Dimethyl-Luotonin A) (**3a**)

CP7; 3,4-Dimethylquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one (11,12-Dimethyl-Luotonin A) NOESY

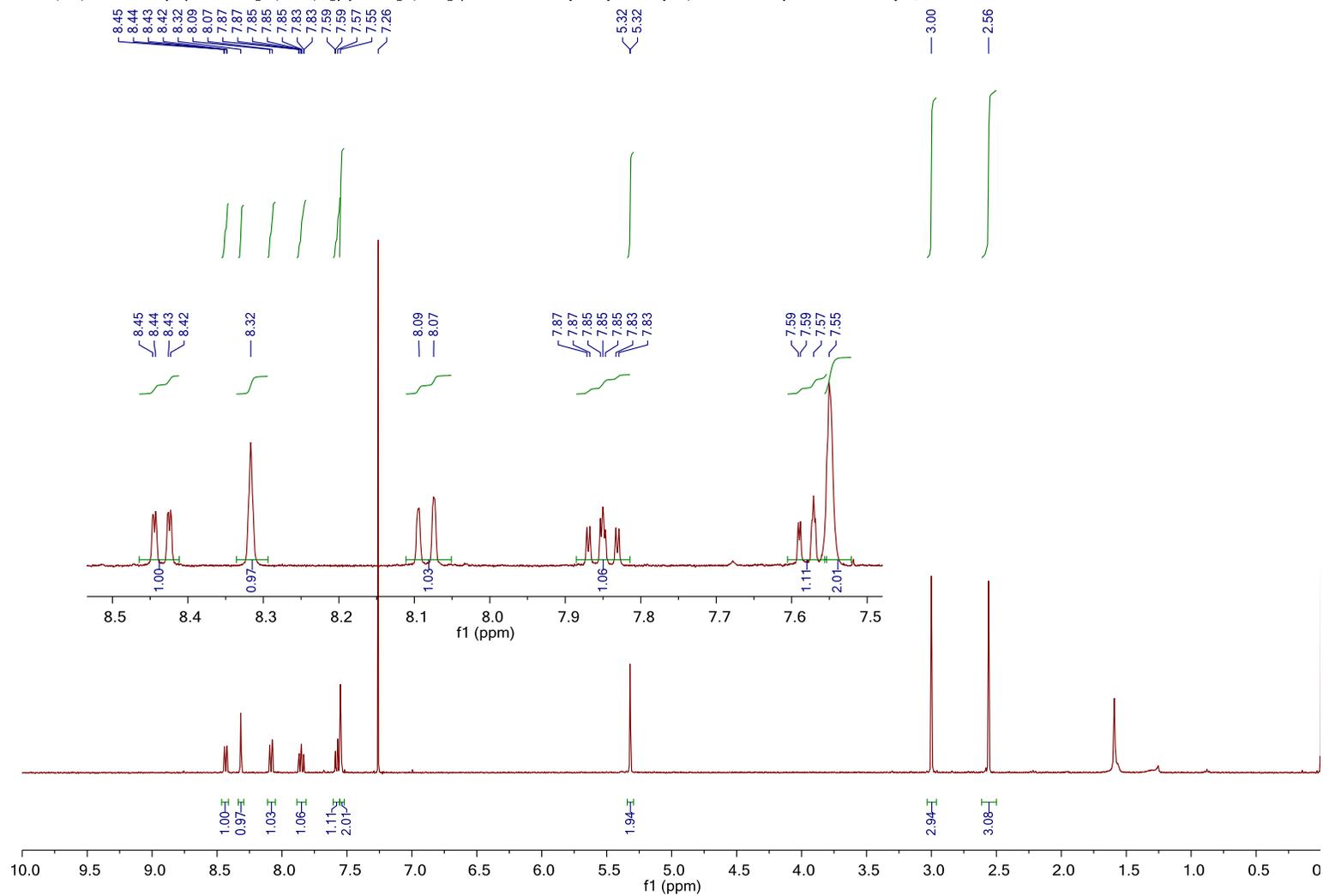


Tafel 41: 3,4-Dimethylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (11,12-Dimethyl-Luotonin A) (3a)



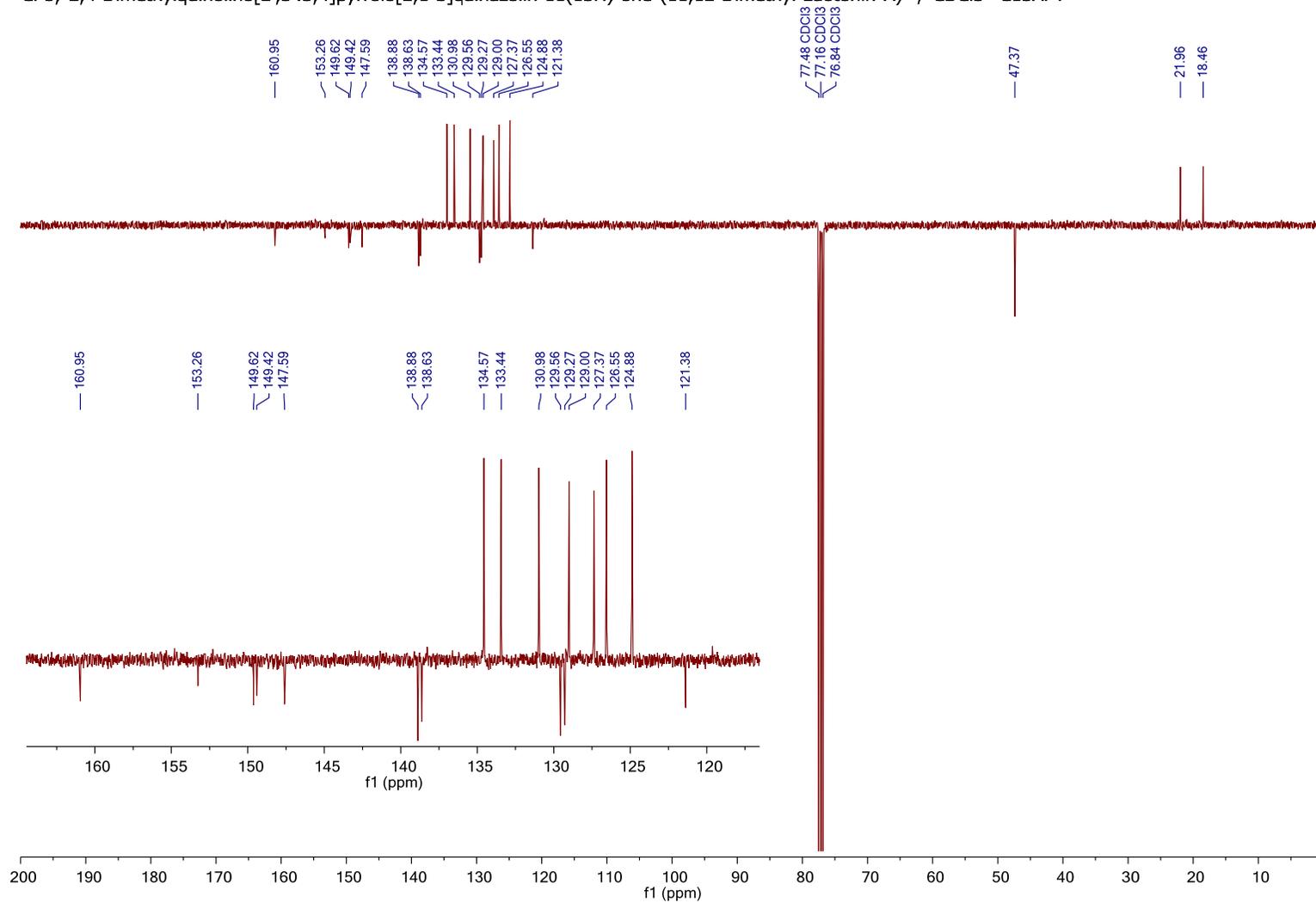
Tafel 42: 3,4-Dimethylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (11,12-Dimethyl-Luotonin A) (**3a**)

CP8; 2,4-Dimethylquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one (11,12-Dimethyl-Luotonin A) / CDCl₃ 1H



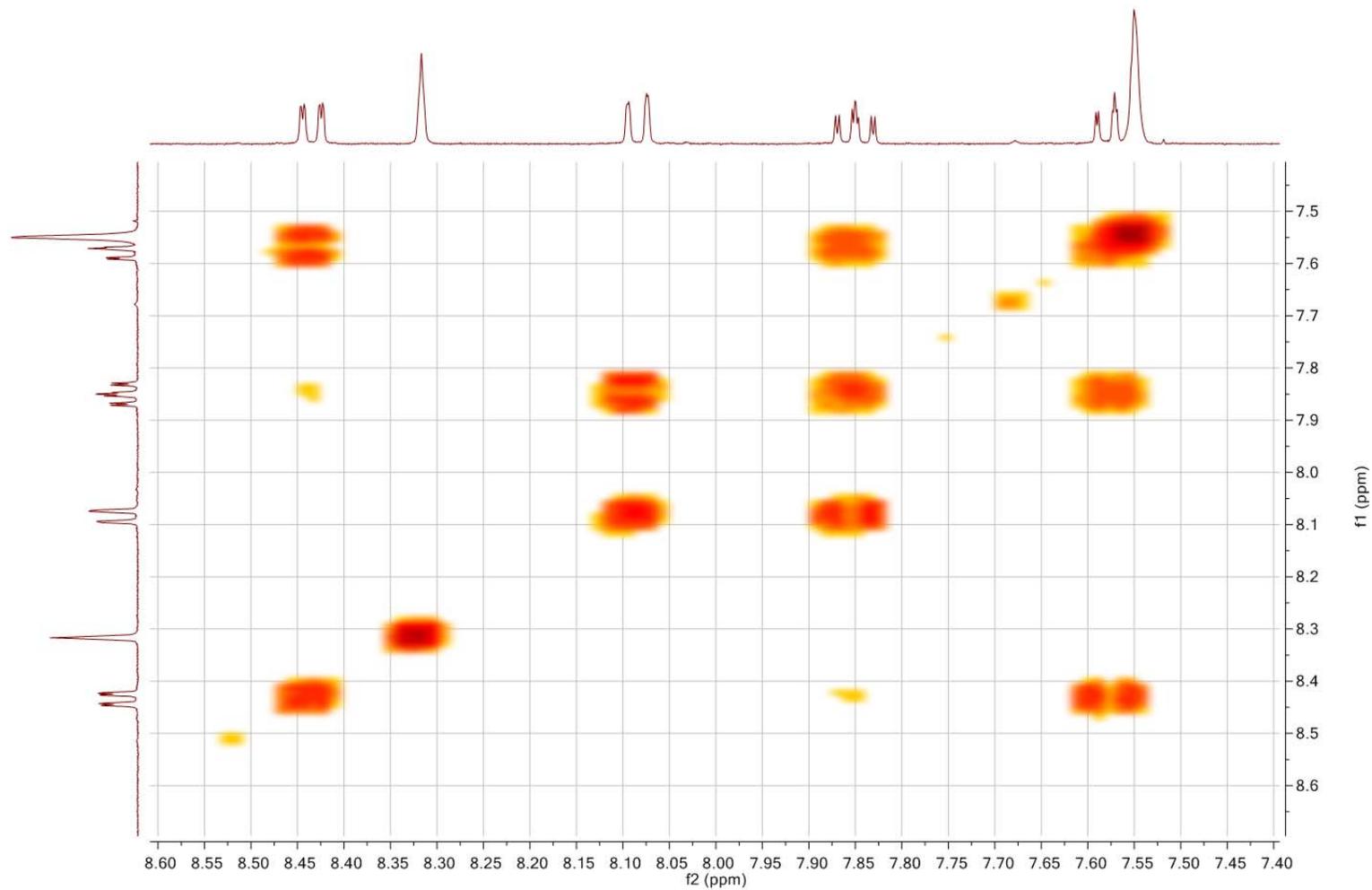
Tafel 43: 2,4-Dimethylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (10,12-Dimethyl-Luotonin A) (3b)

CP8; 2,4-Dimethylquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one (11,12-Dimethyl-Luotonin A) / CDCl₃ C13APT



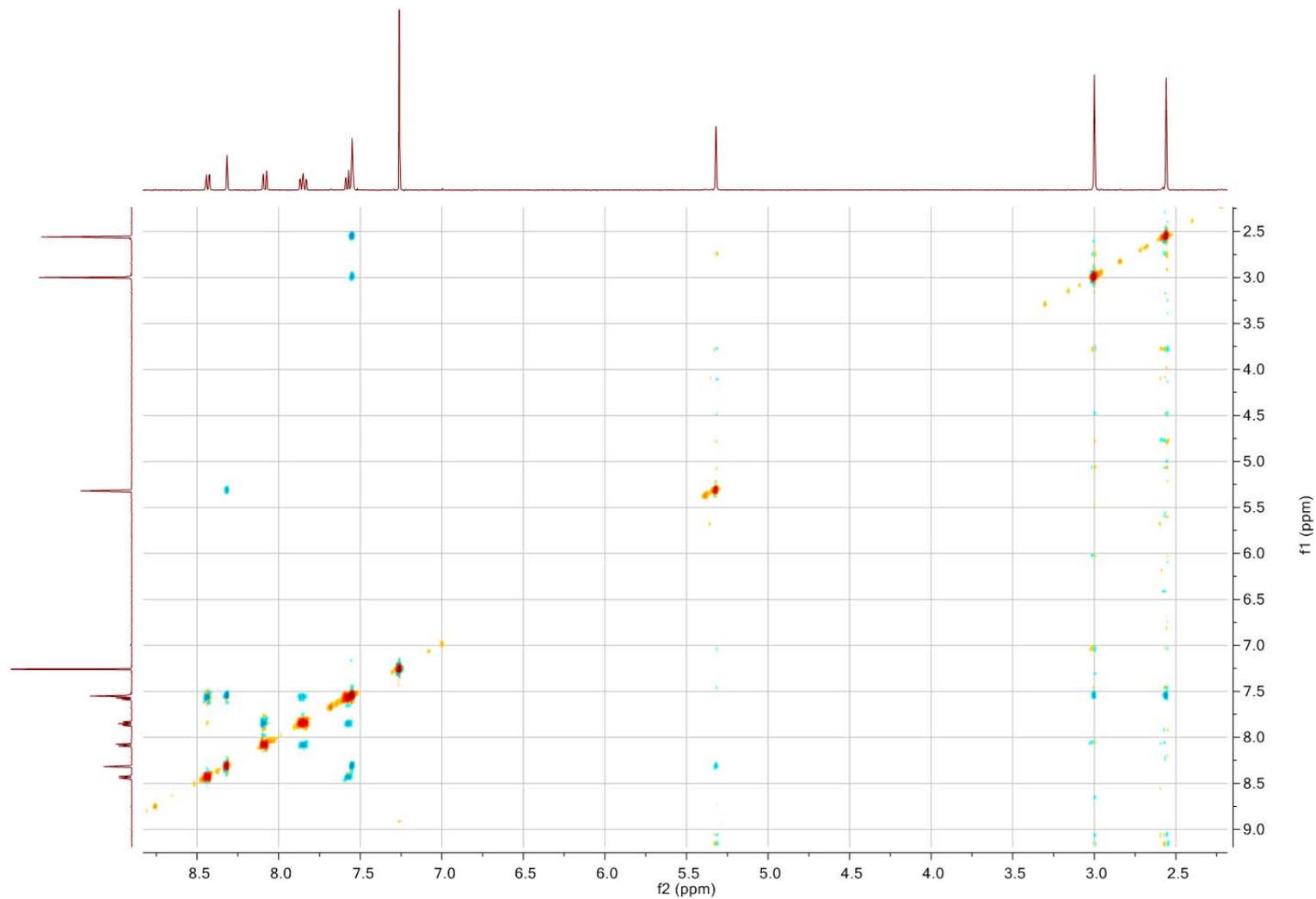
Tafel 44: 2,4-Dimethylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (10,12-Dimethyl-Luotonin A) (**3b**)

CP8; 2,4-Dimethylquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one (11,12-Dimethyl-Luotonin A) / CDCl₃ COSY



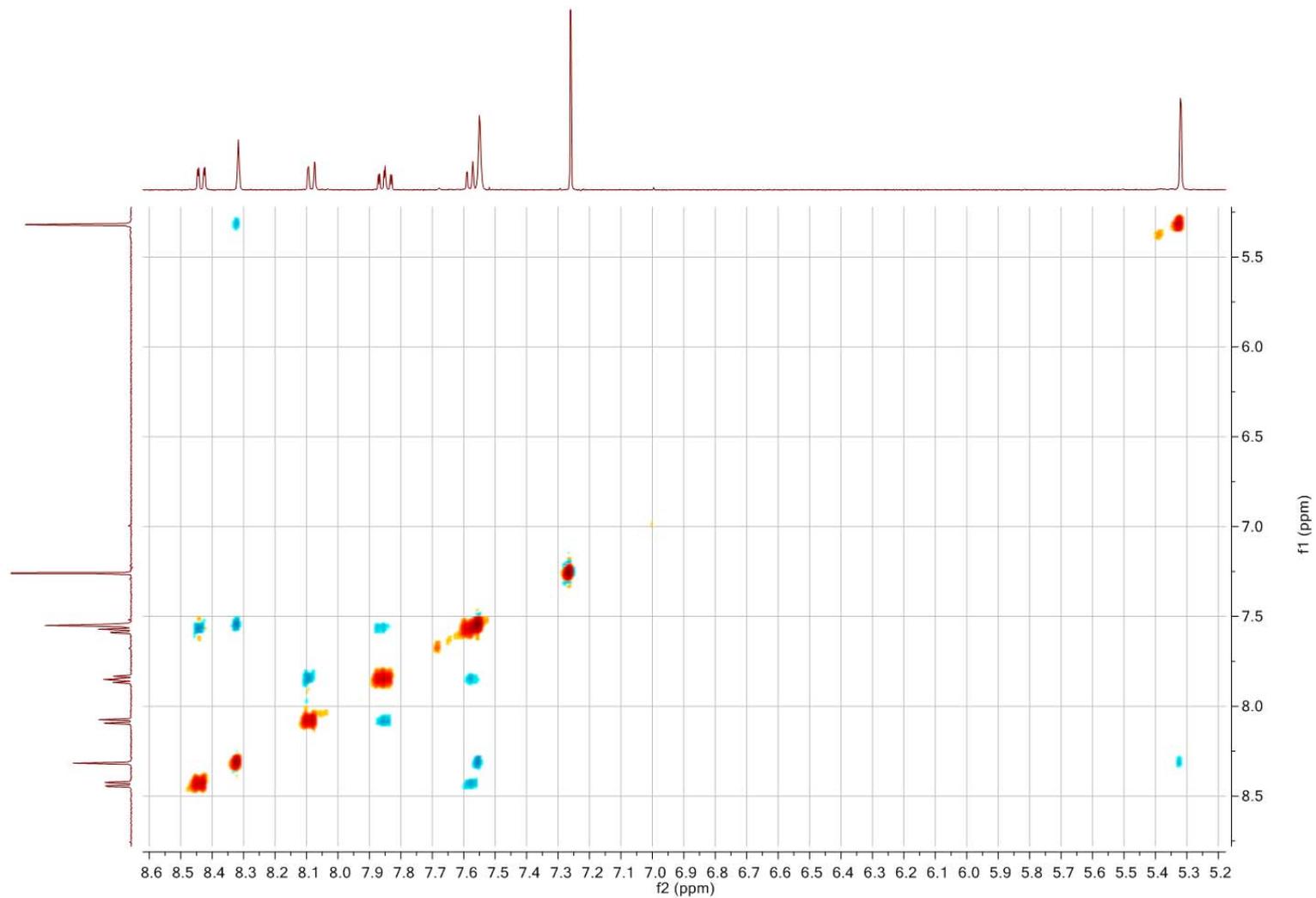
Tafel 45: 2,4-Dimethylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (10,12-Dimethyl-Luotonin A) (**3b**)

CP8; 2,4-Dimethylquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one (11,12-Dimethyl-Luotonin A) / CDCl₃ NOESY

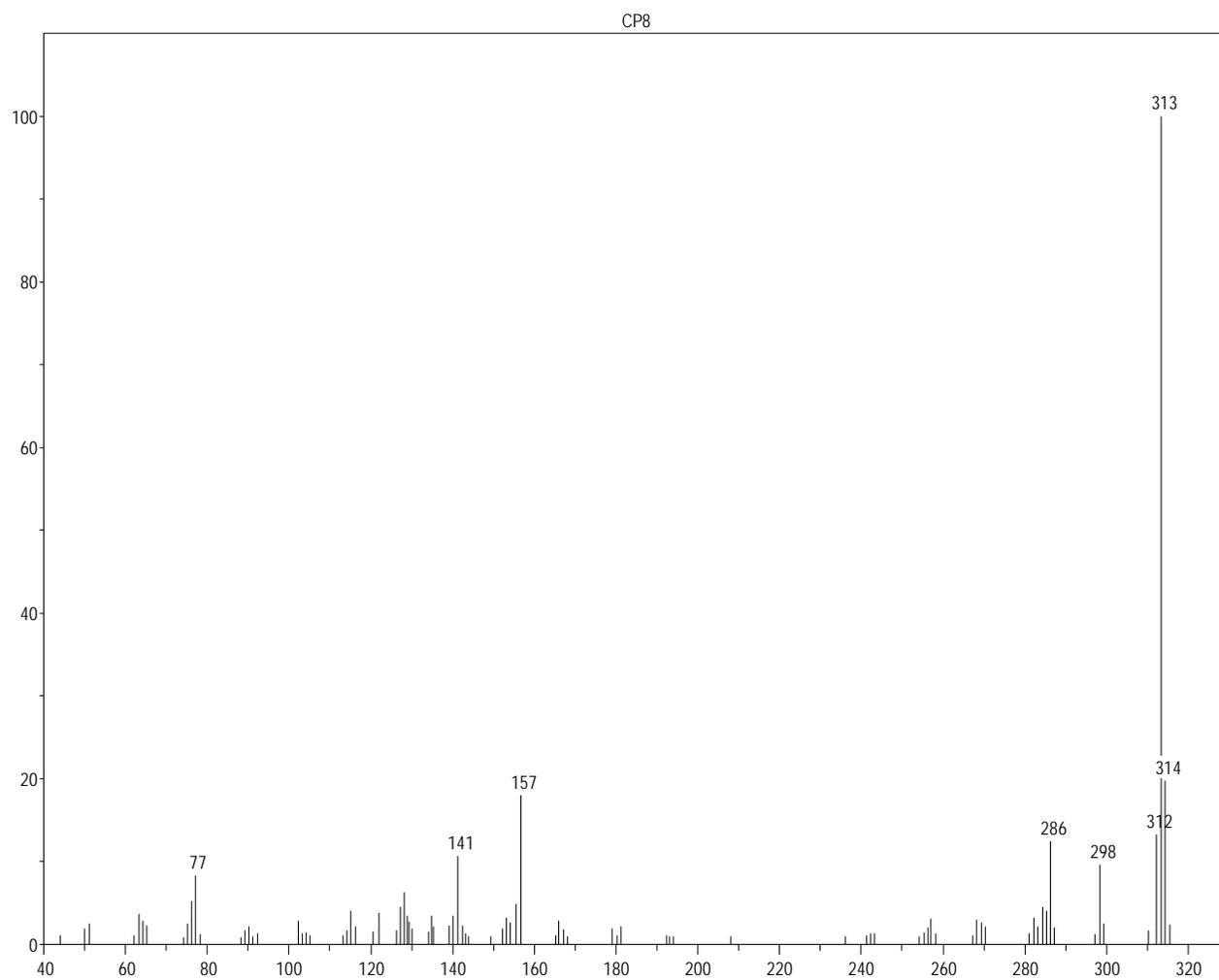


Tafel 46: 2,4-Dimethylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (10,12-Dimethyl-Luotonin A) (**3b**)

CP8; 2,4-Dimethylquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one (11,12-Dimethyl-Luotonin A) / CDCl₃ NOESY

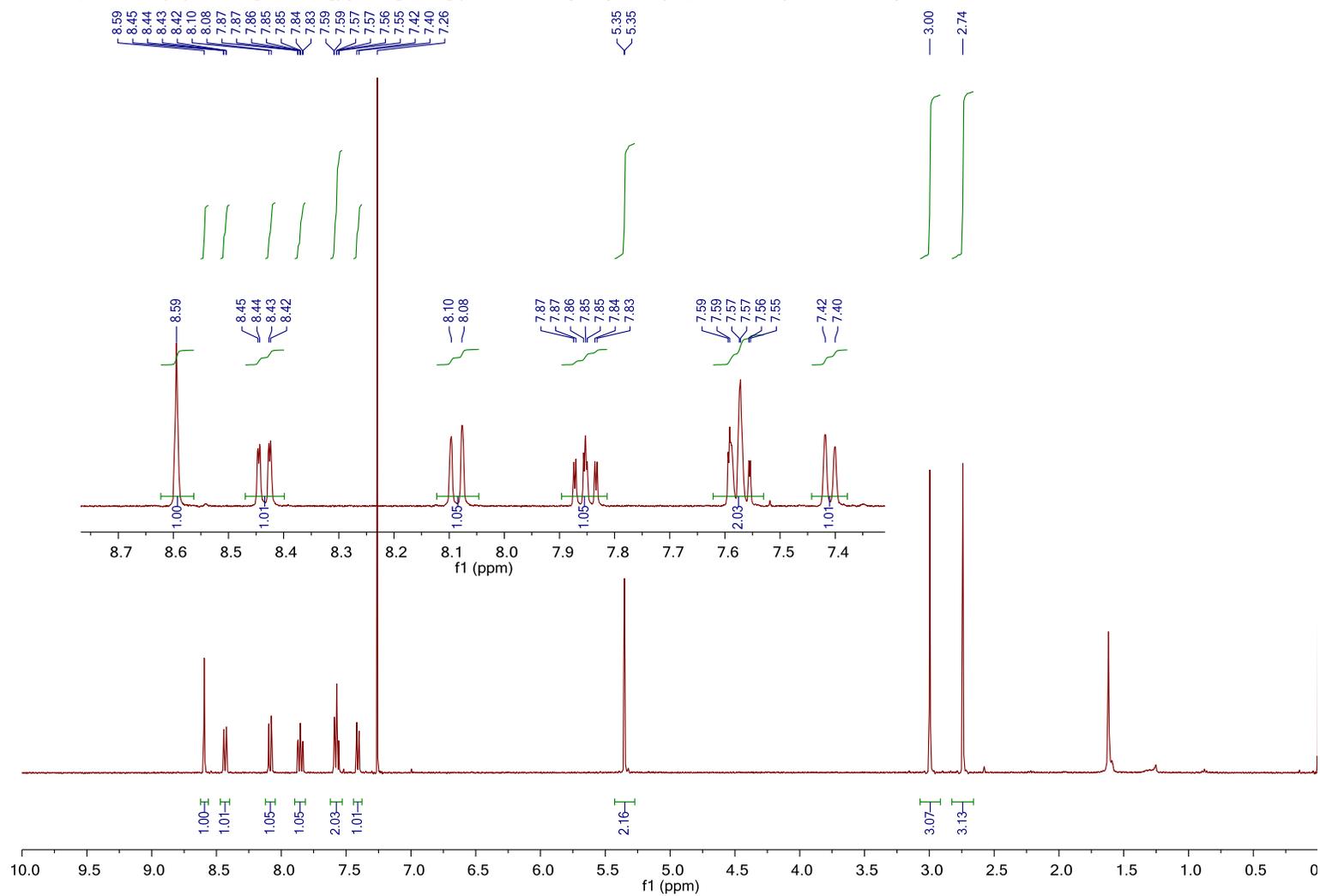


Tafel 47: 2,4-Dimethylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (10,12-Dimethyl-Luotonin A) (**3b**)



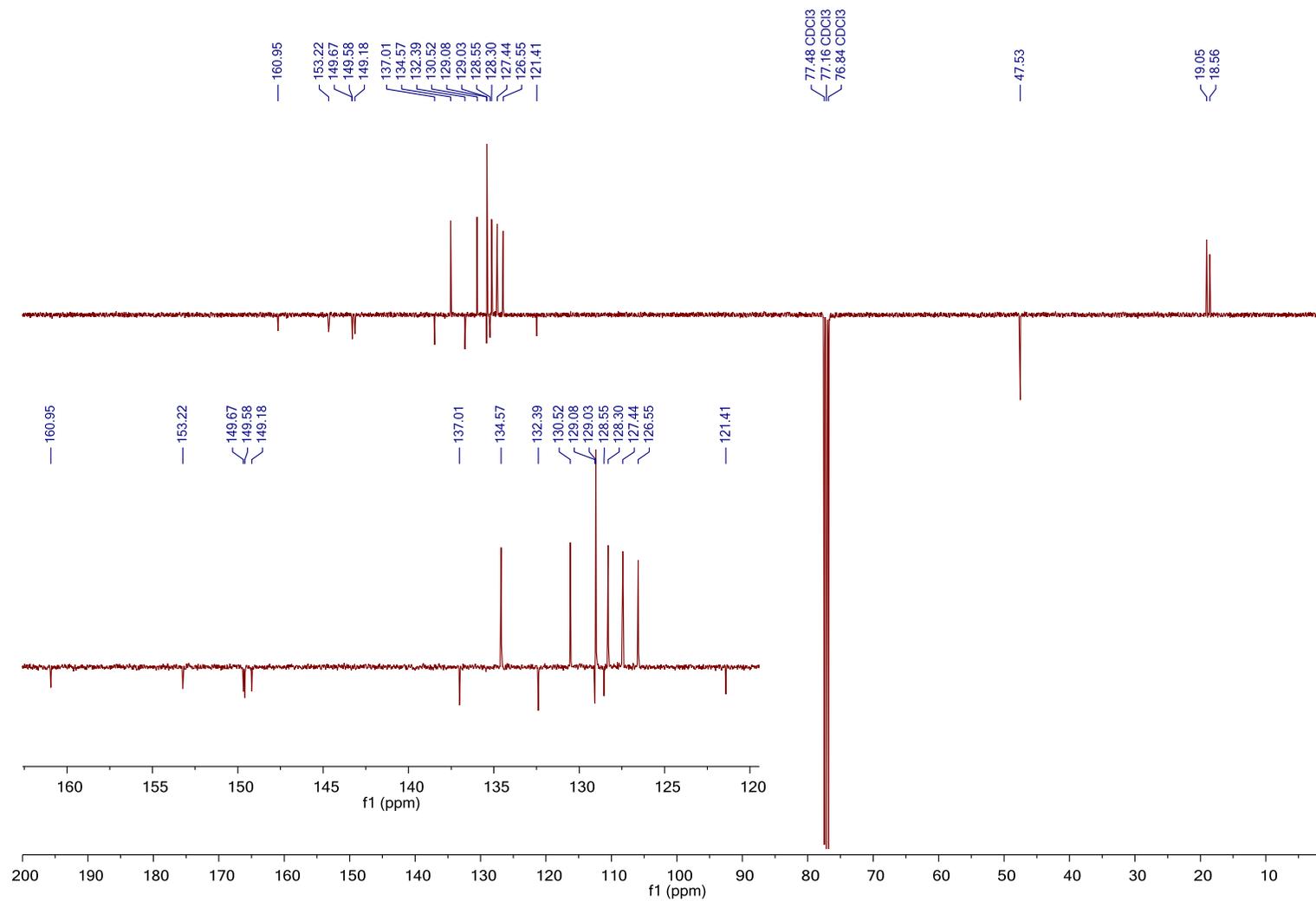
Tafel 48: 2,4-Dimethylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (10,12-Dimethyl-Luotonin A) (**3b**)

CP9; 1,4-Dimethylquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one (11,12-Dimethyl-Luotonin A) / CDCl₃ 1H



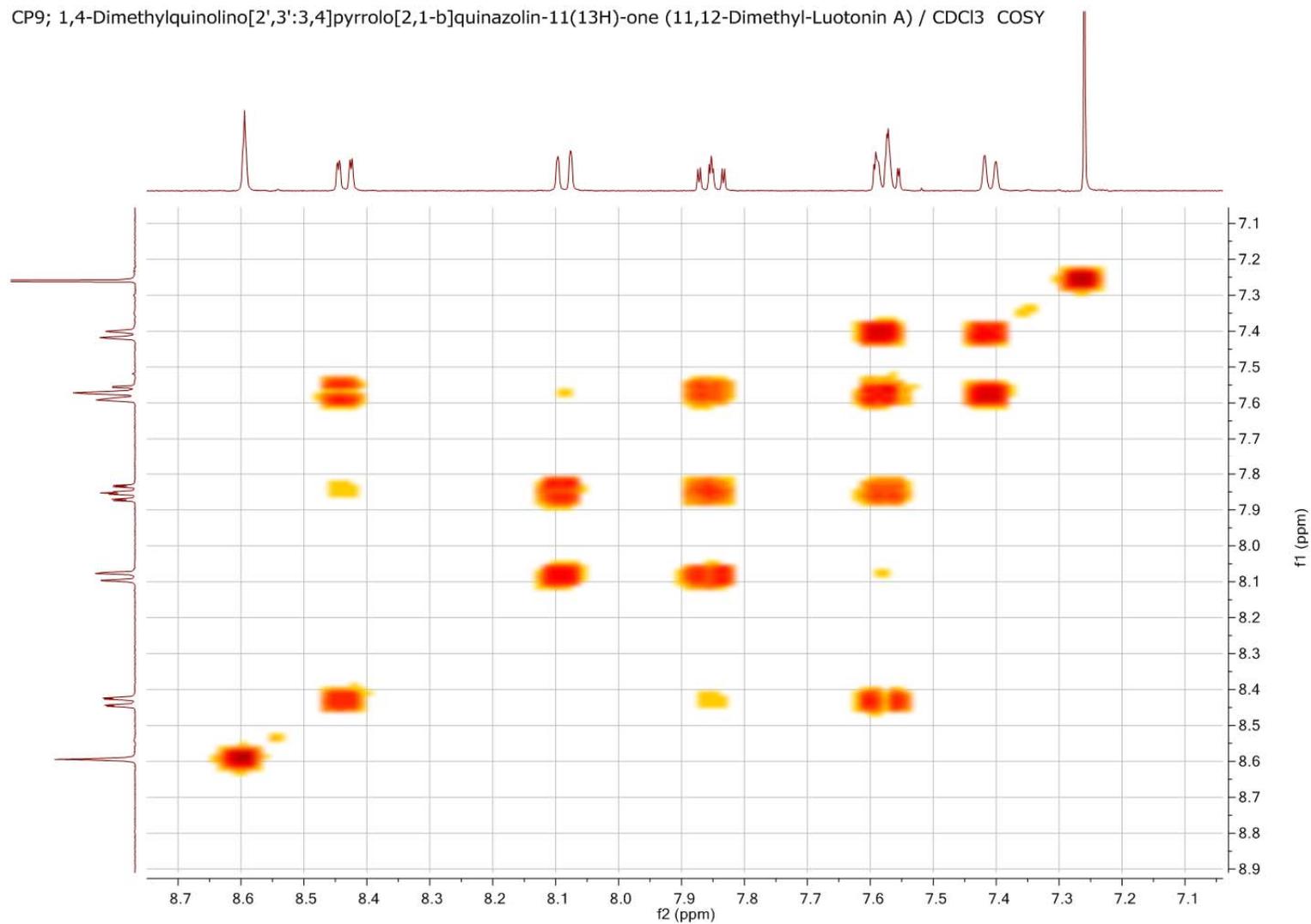
Tafel 49: 1,4-Dimethylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (9,12-Dimethyl-Luotonin A) (3c)

CP9; 1,4-Dimethylquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one (11,12-Dimethyl-Luotonin A) / CDCl₃ C13APT



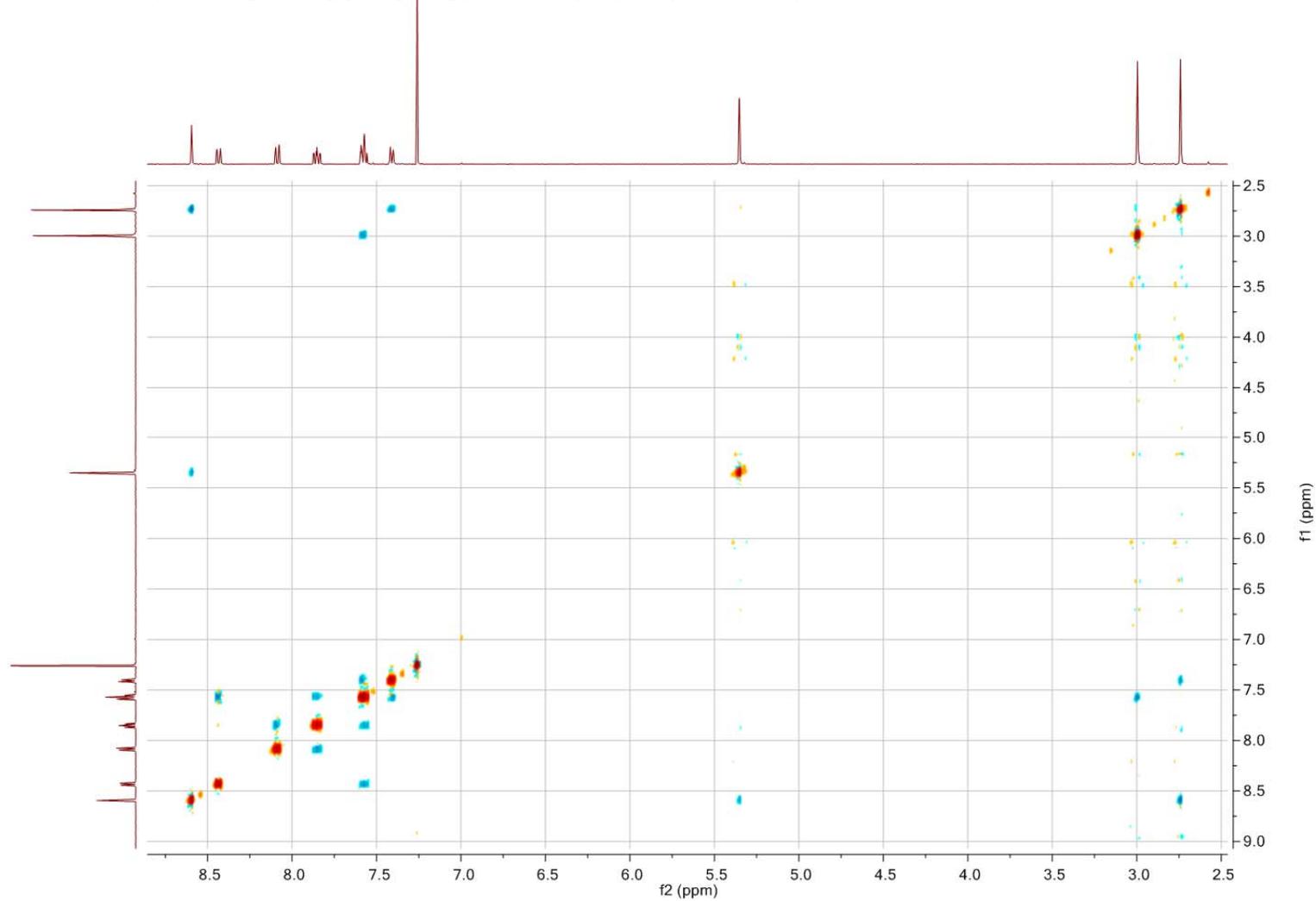
Tafel 50: 1,4-Dimethylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (9,12-Dimethyl-Luotonin A) (3c)

CP9; 1,4-Dimethylquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one (11,12-Dimethyl-Luotonin A) / CDCl₃ COSY



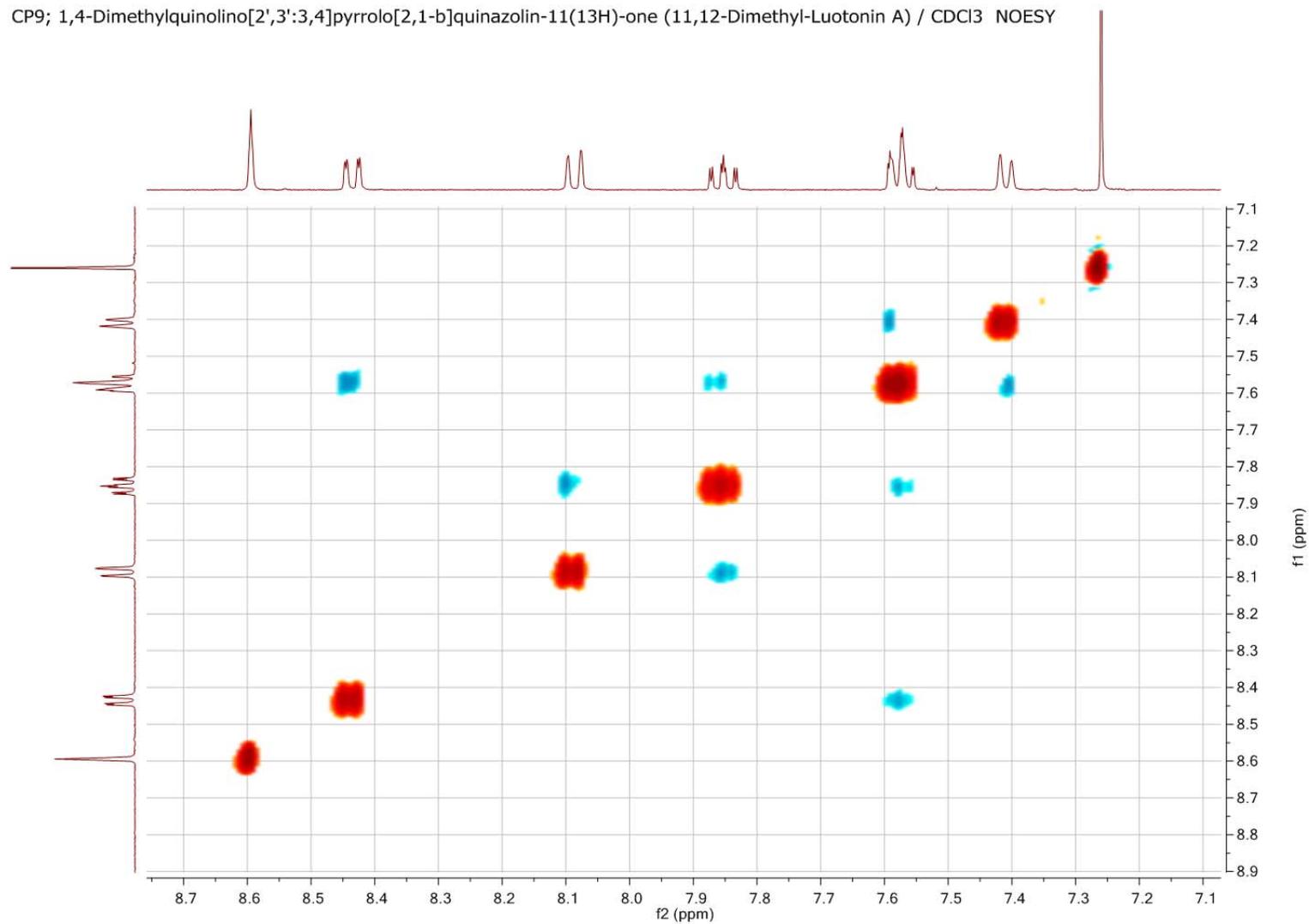
Tafel 51: 1,4-Dimethylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (9,12-Dimethyl-Luotonin A) (**3c**)

CP9; 1,4-Dimethylquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one (11,12-Dimethyl-Luotonin A) / CDCl₃ NOESY

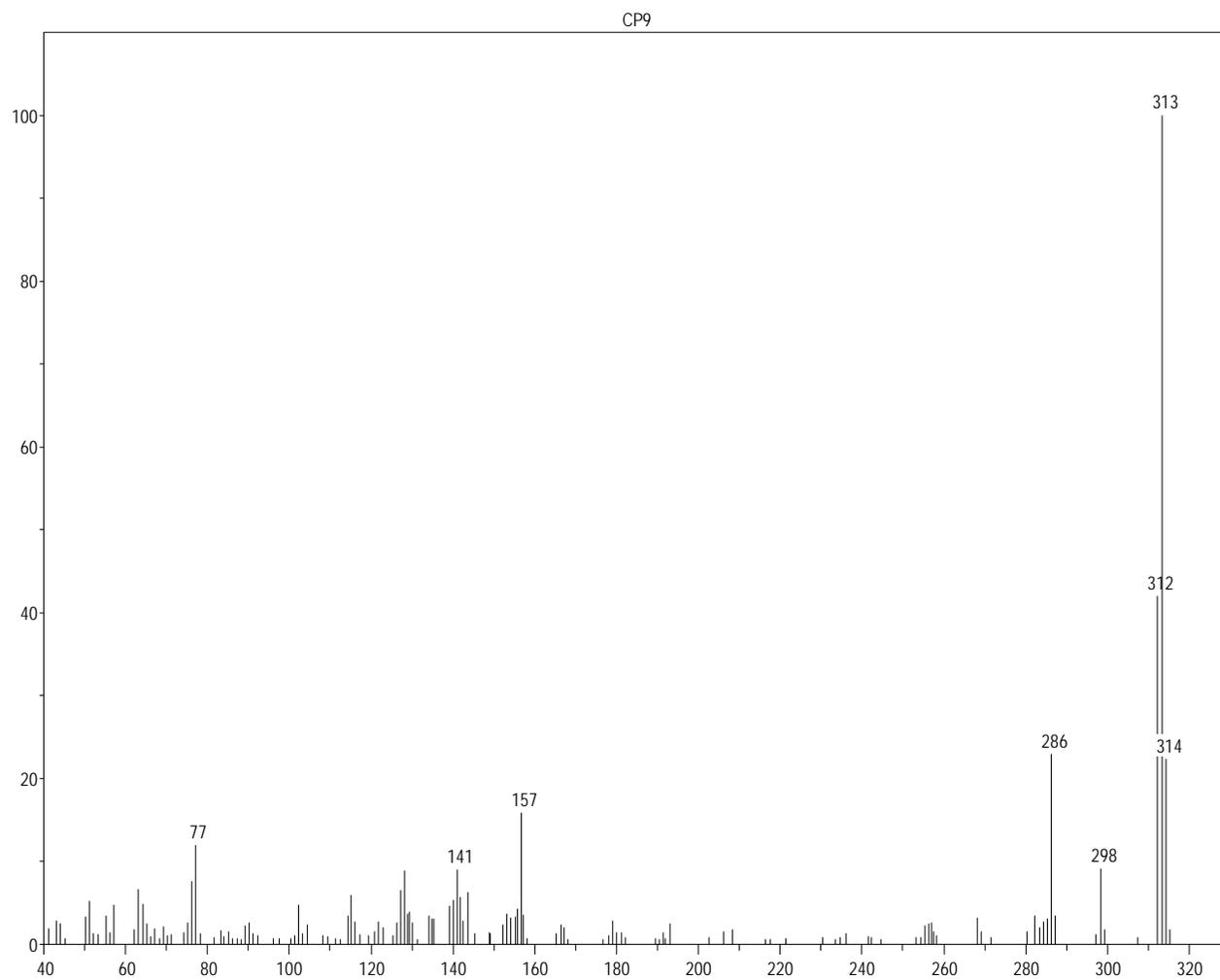


Tafel 52: 1,4-Dimethylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (9,12-Dimethyl-Luotonin A) (**3c**)

CP9; 1,4-Dimethylquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one (11,12-Dimethyl-Luotonin A) / CDCl₃ NOESY



Tafel 53: 1,4-Dimethylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (9,12-Dimethyl-Luotonin A) (**3c**)



Tafel 54: 1,4-Dimethylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (9,12-Dimethyl-Luotonin A) (**3c**)

5.2 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit konnten insgesamt neun neue Verbindungen (**1a-c**, **2a-c**, **3a-c**) synthetisiert werden. Bei den Zielstrukturen des Typs **3** handelt es sich um Ring-A-modifizierte Derivate des Alkaloids Luotonin A, welches aufgrund seiner ausgeprägten Topoisomerase-I-Hemmwirkung von pharmazeutischem Interesse ist. Die nunmehr zugänglich gemachten 9,12-, 10,12- und 11,12-disubstituierten Abkömmlinge der genannten Leitstruktur sollen vorrangig zur Gewinnung neuer Informationen über die Struktur-Wirkungsbeziehungen in dieser Klasse antitumor-aktiver Verbindungen dienen.

Zur Herstellung der Zwischenstufen **1a-c** kam die Weinreb-Amidierung zum Einsatz. Aus dem literaturbekannten Ethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat und dem entsprechenden 2,3-, 2,4- bzw. 2,5-dimethylierten Anilin wurde unter Aktivierung des Anilin-Stickstoffes mithilfe von Trimethylaluminium das jeweilige *N*-(Dimethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1**) in sehr guter Ausbeute hergestellt. Im nächsten Schritt wurden die Anilide des Typs **1** mit Propargylbromid/Kaliumcarbonat in Dimethylformamid selektiv an N-3 alkyliert.

Im letzten Schritt erfolgte die Zyklisierung der so erhaltenen *N*-Propargyl-Verbindungen **2a-c** zu den Zielverbindungen **3a-c** in einer intramolekularen [4+2]-Cycloadditionsreaktion schon bei Raumtemperatur unter Einwirkung des Hendrickson-Reagens. Letzteres wird dabei *in situ* aus Triphenylphosphinoxid und Trifluormethansulfonsäureanhydrid hergestellt.

Sämtliche Zwischen- und Endprodukte konnten mittels $^1\text{H-NMR}$ -, $^{13}\text{C-NMR}$ - und Massenspektroskopie sowie durch Elementaranalysen vollständig charakterisiert werden.

5.3 Lebenslauf

Name: Corinna Prötsch

Geburtsdatum: 22.07.1990 in Vöcklabruck

Eltern: Hedwig und Erwin Prötsch

Geschwister: Katrin Prötsch, geb. 1982
Andreas Prötsch, geb. 1985

Ausbildung: 1996-2000 Volksschule der Franziskanerinnen, Puchheim
2000-2008 Bundesgymnasium Vöcklabruck
2008-1014 Studium der Pharmazie, Universität Wien