



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Synthese neuer Fluor-Derivate des Alkaloids
Luotonin A“

Verfasserin

Kathrin Dutter

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag. pharm.)

Wien, 2014

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt: Pharmazie

Betreuer: Ao. Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Mag. pharm. Norbert Haider

Da mit dem Beginn der Diplomarbeit im März 2013 auch gleichzeitig der ‚Endspurt‘ des Studiums eingeleitet wurde, ist es nun an der Zeit, **DANKE** zu sagen!

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Norbert Haider, der mit der äußerst kompetenten und geduldigen Betreuung während der Entstehung dieser Arbeit stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Sämtlichen KollegInnen des Departments für Arznei- und Naturstoffsynthese möchte ich für die gute Zusammenarbeit und das ausgesprochen angenehme Arbeitsklima danken.

Meinen FreundInnen und StudienkollegInnen danke ich für die vielen schönen Stunden, die wir neben dem Studium gemeinsam verbracht haben und hoffentlich auch in Zukunft noch miteinander verbringen werden.

Herzlichster Dank gebührt meiner Familie, die während der gesamten Studienzeit ermutigende und unterstützende Worte für mich gefunden hat. Meinen Eltern danke ich außerdem dafür, dass sie mir eine Ausbildung jenseits der Schulpflicht ermöglicht haben. Dies ist nicht selbstverständlich und weiß ich sehr zu schätzen!

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinem Patenkind Magdalena bedanken. Mit ihrer unbekümmerten, liebenswürdigen Art hat sie es auch in mühevollen und schwierigen Phasen des Studiums stets geschafft, mich zum Lachen zu bringen.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1. Fluor in Arzneistoffen	1
1.2. Topoisomerase-Hemmer in der Krebstherapie	4
1.3. Strategien zur Synthese von Luotonin A	7
1.4. Zielsetzung	16
2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	17
2.1. Synthese von 12-Fluor-Luotonin A	18
2.1.1. Herstellung der Ausgangsverbindung	18
2.1.2. Amidierung des Chinazolinoncarbonsäureesters	19
2.1.3. Alkylierung am Chinazolinon-Stickstoff	20
2.1.4. Ringschluss zum pentacyclischen System	21
2.2. Synthese von 9-Fluor-Luotonin A	23
2.2.1. Herstellung der Ausgangsverbindungen	23
2.2.2. Sonogashira-Kupplung mit 2-Fluoriodbenzen	24
2.2.3. Dehydratisierung des Amids zum Nitril	26
2.2.4. Synthese des Pentazyklus via [4+2]-Cycloadditionsreaktion	27
3. EXPERIMENTELLER TEIL	29
3.1. Verwendete Geräte und Materialien	29
3.2. Arbeitsvorschriften zu Abschnitt 2.1	30
3.3. Arbeitsvorschriften zu Abschnitt 2.2	34
4. LITERATURVERZEICHNIS	38
5. ANHANG	40
Spektren	
Zusammenfassung	
Lebenslauf	

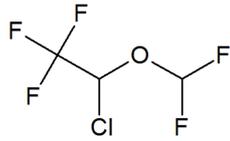
1. Einleitung

1.1. Fluor in Arzneistoffen

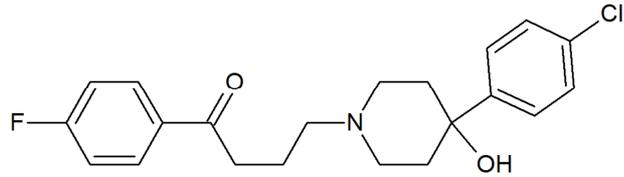
Synthetische Fluororganika gewinnen zunehmend an Bedeutung, nicht zuletzt in der Medizin. Der Ersatz eines Wasserstoffatoms oder einer Hydroxylgruppe durch ein Fluoratom beeinflusst die Eigenschaften einer chemischen Verbindung in vielerlei Hinsicht. Das Fluoratom ist zwar nur unwesentlich größer als das Wasserstoffatom, doch die hohe Elektronegativität von Fluor kann die Elektronenverteilung im gesamten Molekül verändern. Fluorierte Wirkstoffe weisen unter Umständen eine stark abweichende Pharmakokinetik auf im Vergleich zu deren fluorfreien Pendanten: Absorption, Verteilung im Organismus sowie Metabolismus können so in positiver Hinsicht verändert werden. Daher ist es nicht verwunderlich, dass die Entwicklung neuer Synthesewege für fluorierte Wirkstoffe zur Anwendung in der Medizin von steigendem Interesse ist. Fluorhaltige Arzneimittel finden sich in zahlreichen Wirkstoffklassen wieder: Anästhetika, Antibiotika, Krebstherapeutika, entzündungshemmende Wirkstoffe oder Psychopharmaka sind nur Beispiele.¹

Während die Vorteile der fluorierten Wirkstoffe soweit bekannt sind, müssen auch die Nachteile zunehmend ergründet werden. So kann es zu einer Defluorierung des Moleküls kommen. Dies kann entweder während der Biotransformation stattfinden, oder aber spontan auftreten, wenn das fluorierte Molekül ausreichend elektronenziehend ist, um einer direkten Reaktion mit einer nukleophilen Gruppe von Proteinen bzw. Aminosäuren zu unterliegen. Die Aminogruppe von Lysin, die Sulfhydrylgruppe von Cystein oder die Hydroxylgruppe von Serin sind Beispiele für derartige nukleophile Gruppen.² Auch die Defluorierung einer Trifluormethylgruppe ist in seltenen Fällen möglich. Fluorierte Wirkstoffe können unter Umständen gravierende Nebenwirkungen wie Nephro-, Hepato- oder Chondrotoxizität mit sich bringen, weshalb auch manche Vertreter wie z.B. das volatile Inhalationsnarkotikum Methoxyfluran oder das Fluorchinolon-Antibiotikum Trovafloxacin wieder vom Markt genommen wurden. Defluorierung und die daraus resultierende hohe Fluorkonzentrationen im Serum ist oftmals (mit)verantwortlich für diverse unerwünschte Wirkungen.¹

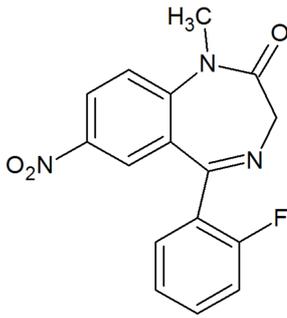
Nichtsdestotrotz gibt es zahlreiche fluorhaltige Wirkstoffe, die erfolgreich angewendet werden, da die Fluorsubstitution die Wirkung im positiven Sinne beeinflusst und sich die Nebenwirkungen in erträglichen Grenzen halten. So erhöht beispielsweise das Fluoratom in der Molekülstruktur von Fluorchinolon-Antibiotika die antibakterielle Wirkung maßgeblich.³ Psychopharmaka können die Blut-Hirn-Schranke leichter passieren, wenn sie fluoriert sind. Aus diesem Grund enthalten einige Butyrophenone, Diphenylbutylpiperidine oder tricyclische Antidepressiva eine Fluorphenyl- oder eine Trifluormethyl-Gruppe.² Nachfolgende Verbindungen³ sind ausgewählte Beispiele fluorhaltiger, klinisch eingesetzter Wirkstoffe:



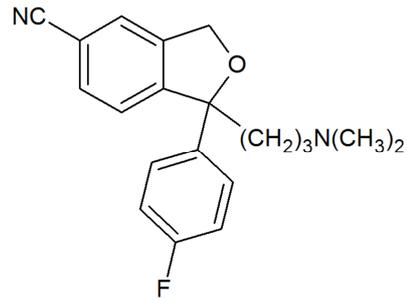
Isofluran
(Inhalationsnarkotikum)



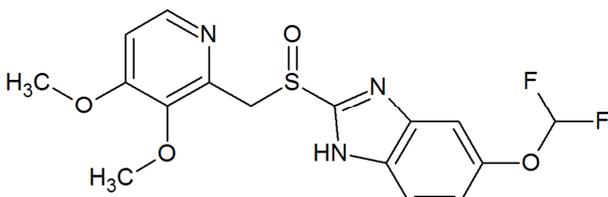
Haloperidol
(Neuroleptikum)



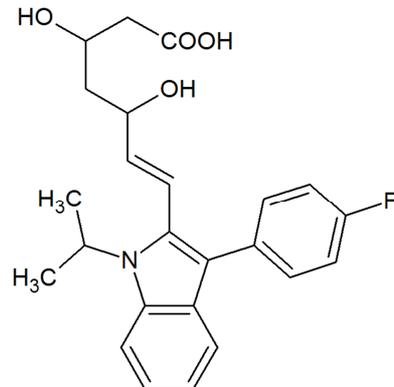
Flunitrazepam
(Hypnotikum/Sedativum)



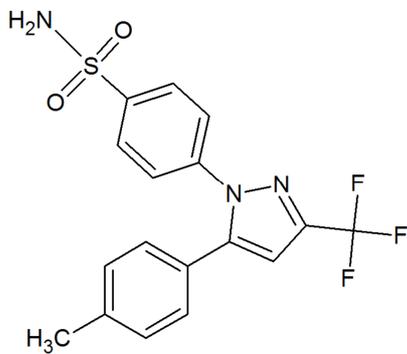
Citalopram
(Antidepressivum)



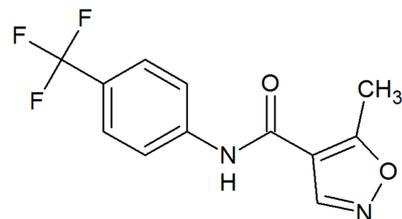
Pantoprazol
(Protonenpumpenhemmer)



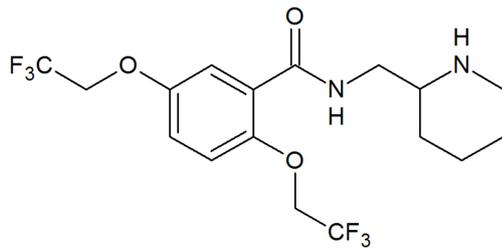
Fluvastatin
(HMG-CoA-Reduktase-Hemmer)



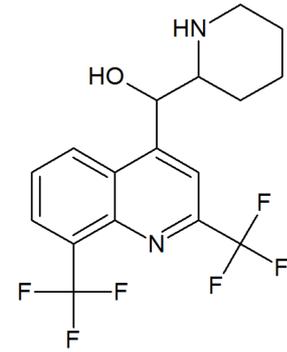
Celecoxib
(NSAID/selektiver COX-2-Hemmer)



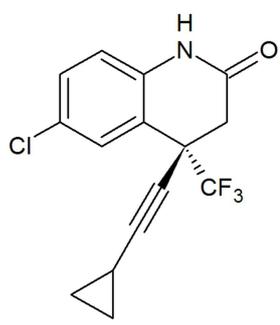
Leflunomid
(Antirheumatikum)



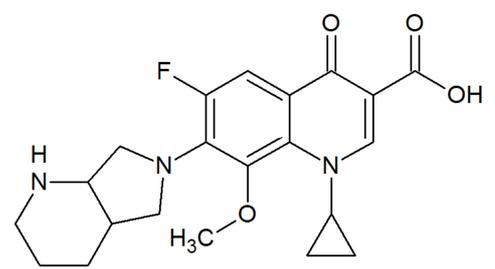
Flecainid
(Antiarrhythmikum)



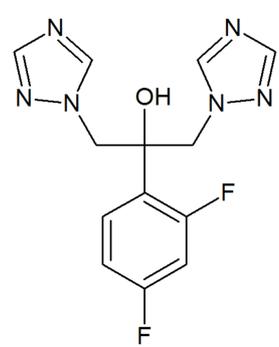
Mefloquin
(Malaria-Mittel)



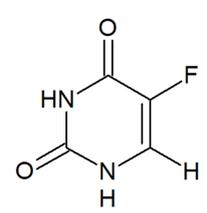
Efavirenz
(Reverse-Transkriptase-Hemmer)



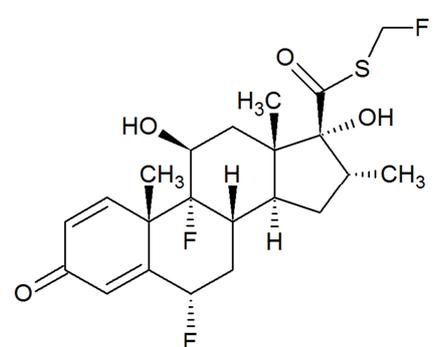
Moxifloxacin
(Fluorchinolon-Antibiotikum)



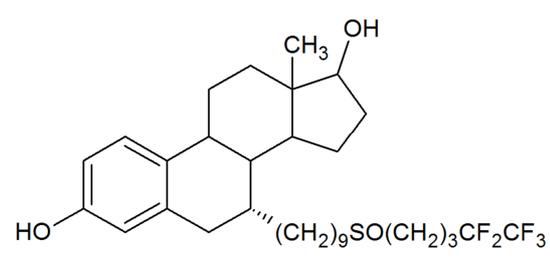
Fluconazol
(Antimykotikum)



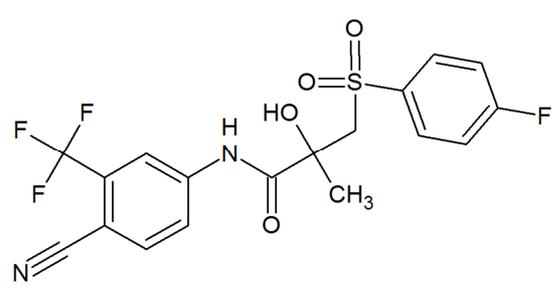
5-Fluoruracil
(Antimetabolit in der Tumorthherapie)



Fluticason
(Synthetisches Glucocorticoid)



Fulvestrant
(Antiestrogen in der Tumorthherapie)



Bicalutamid
(Antiandrogen in der Tumorthherapie)

Abbildung 1: Beispiele fluorhaltiger Wirkstoffe

1.2. Topoisomerase-Hemmer in der Krebstherapie

Klassische Tumorchemotherapeutika wirken auf molekularer Ebene auf die DNA bzw. DNA-Bausteine und deren Synthese. Ein mögliches Arzneistofftarget sind dabei die DNA-Topoisomerasen – diese finden sich in eukaryotischen sowie in prokaryotischen Zellen und sind für die Struktur und Funktion der DNA unentbehrlich. Ihre Aufgabe ist es unter anderem, die Replikation der verdrillt-vorliegenden DNA durch vorangehende Entwindung zu ermöglichen. Dazu öffnen sie die DNA-Stränge und verbinden diese anschließend wieder.³ Konkret agieren die Topoisomerasen als reversible Nucleasen: Ein Phosphatrest der DNA bindet kovalent an die OH-Gruppe einer Tyrosin-Seitenkette im aktiven Zentrum des Enzyms, die Estergruppe wird gespalten. Der dadurch geöffnete DNA-Strang ermöglicht die Entwindung und wird anschließend wieder verknüpft.^{4,5}

Entsprechend der Funktionsweise werden zwei Formen des Enzyms unterschieden: Topoisomerase I und Topoisomerase II. Während die Topoisomerase I nur einen *einzelnen* Strang der doppelsträngigen DNA öffnet und so die freie Rotation des Gegenstrangs um eine Phosphodiesterbindung zulässt, ermöglicht die Topoisomerase II die Rotation durch Spaltung *beider* DNA-Stränge. Wie bereits erwähnt, sind beide Vorgänge reversibel: Nach dem Verschließen der DNA-Bruchstelle dissoziiert das Enzym wieder von der DNA.^{4,5}

Durch eine Hemmung der DNA-Topoisomerasen können essentielle zelluläre Prozesse unterbunden werden. Da in vielen Tumoren die Aktivität der Topoisomerasen erhöht ist, weisen Topoisomerase-Hemmer eine gewisse Selektivität für entartete Zellen auf.⁵ Sowohl Hemmstoffe der Topoisomerase I, als auch jene der Topoisomerase II haben daher einen festen Platz in der Krebstherapie:

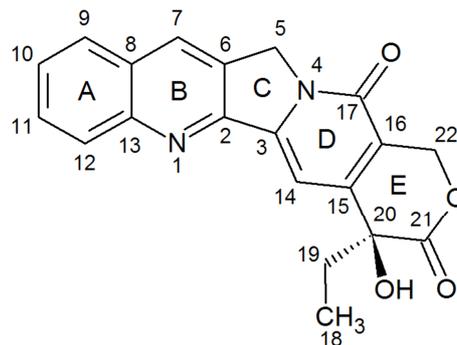
Topoisomerase-I-Hemmer stabilisieren den von der Topoisomerase I und der DNA gebildeten Spaltungskomplex („cleavable complex“), wodurch die Dissoziation des Enzyms von der DNA gehemmt wird. Die resultierenden Einzelstrangbrüche sind für die Zelle nur wenig toxisch und können prinzipiell wieder repariert werden. Soll jedoch der Bereich des Einzelstrangbruchs durch die DNA-Polymerase repliziert werden, führt die Ausbildung der Replikationsgabel schließlich zu irreversiblen, für die Zelle toxischen Doppelstrangbrüchen. Irinotecan und Topotecan sind momentan die einzigen zugelassenen Tumorchemotherapeutika dieser Wirkstoffklasse und werden vorwiegend beim Colonkarzinom (Irinotecan) und beim metastasierenden Ovarialkarzinom als Second-Line-Therapie (Topotecan) eingesetzt. Sie sind Derivate von Camptothecin, einem Chinolin-Alkaloid aus dem chinesischen „Tree of Joy“ (*Camptotheca acuminata*).³

Der Wirkmechanismus der Topoisomerase-II-Hemmer besteht ebenfalls in der Stabilisierung der Bindung der Topoisomerase II an die DNA-Bruchstellen, der Doppelstrangbruch kann

(nun unmittelbar) nicht mehr verschlossen werden und die Zelle geht zugrunde. Zudem hemmen diese Wirkstoffe generell die Enzymaktivität der Topoisomerase II. In klinischer Verwendung sind Etoposid und Teniposid, beides Glykosidderivate des Podophyllotoxins. Während Etoposid beim Hoden-, Ovarial- und Bronchialkarzinom sowie bei Lymphomen indiziert ist, findet Teniposid bei akuten Leukämien, Lymphomen, ZNS-Tumoren sowie beim Harnblasenkarzinom Anwendung.³

Camptothecin und seine Derivate

Als hervorzuheben gilt das Alkaloid Camptothecin (Abb. 2). Aufgrund seines effizienten cytotoxischen Effekts durch Hemmung der Topoisomerase I gilt es bis heute als Modellstruktur für die Entwicklung neuer Tumorchemotherapeutika dieser Wirkstoffklasse. Der Naturstoff kommt in der Rinde, dem Holz und den Früchten von *Camptotheca acuminata* (Nyssaceae) vor. Während Zubereitungen aus diesen Pflanzenteilen in der traditionellen chinesischen Medizin seit Langem in Verwendung sind, wurde 1958 durch das US National Cancer Institute eine antiproliferative Wirkung bestätigt.⁶ Im Jahr 1966 konnte der Wirkstoff Camptothecin durch Monroe E. Wall und Mansukh C. Wani erfolgreich isoliert und die Struktur aufgeklärt werden.⁷



20-(S)-Camptothecin

Abbildung 2

Das pentazyklische Chinolinalkaloid besitzt ein Chiralitätszentrum in Position 20, wobei Camptothecin in der S-Konfiguration eine etwa 10^4 -fach höhere Aktivität gegen die Topoisomerase I aufweist als in der R-Konfiguration.⁶ In den ersten klinischen Studien scheiterte Camptothecin jedoch aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen wie Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie oder gastrointestinaler Toxizität. Hinzu kam die schlechte Wasserlöslichkeit.⁶ Erst mit der Aufklärung des Wirkmechanismus im Jahr 1985 erlangte Camptothecin wieder wissenschaftliches Interesse.⁸ Durch strukturelle Modifikationen an Ring A und B wurden die Derivate Topotecan und Irinotecan entwickelt (Abb. 3). Sie zeichnen sich durch bessere Verträglichkeit sowie bessere physikalisch-chemische Eigenschaften aus und werden heute in der Krebstherapie eingesetzt.^{6,3}

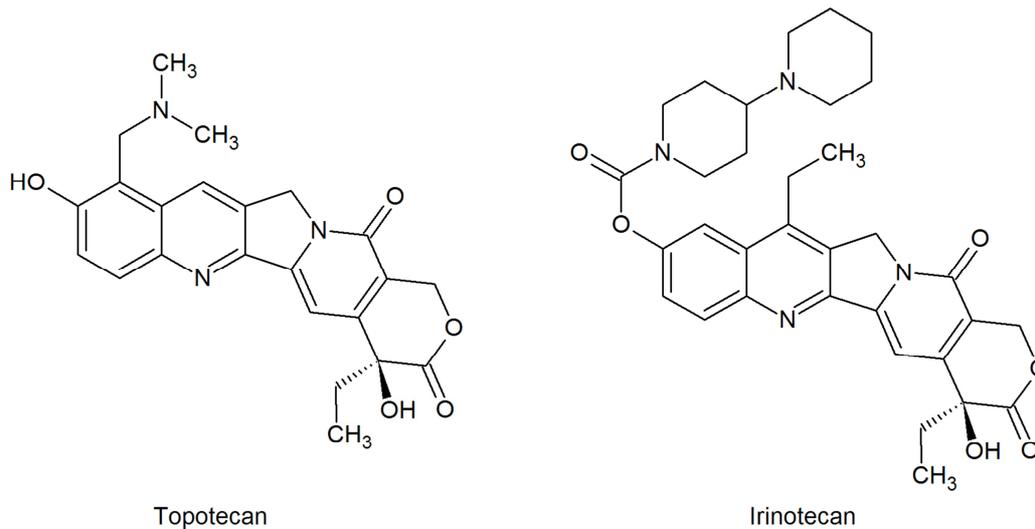


Abbildung 3

Luotonin A und seine Derivate

Eine auffallende strukturelle Ähnlichkeit mit Camptothecin besitzt Luotonin A, ein Pyrrolochinazolino-Chinolinalkaloid, das 1997 von Ma *et al.* aus *Peganum nigellastrum* (Zygophyllaceae) isoliert wurde (Abb. 4). Die Pflanze ist wie *Camptotheca acuminata* im asiatischen Raum heimisch und hat ebenso Anwendung in der traditionellen chinesischen Medizin gefunden.⁹

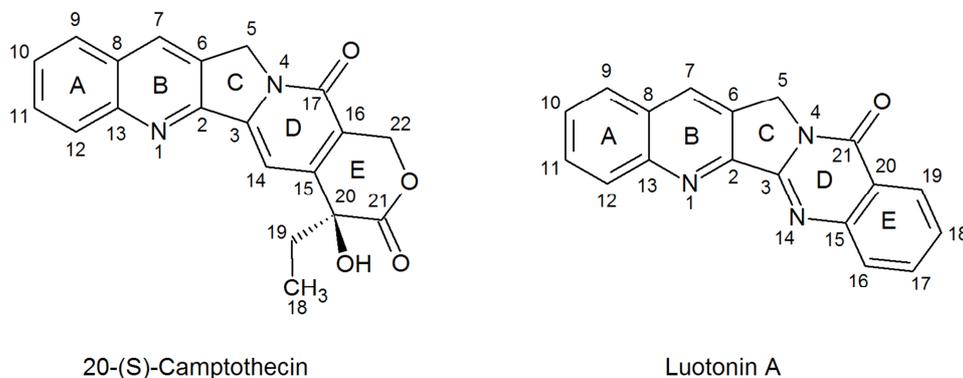


Abbildung 4 (Anmerkung: Nummerierung gemäß dem Alkaloid-Schema)

Zunächst wurde eine beachtenswerte zytotoxische Aktivität von Luotonin A gegen murine Leukämie P-388 Zellen festgestellt (IC_{50} 1.8 μ M).⁹ Später konnte die Hemmwirkung auf die Topoisomerase I durch Stabilisierung des Spaltungskomplexes, wenn auch nur mit geringerer Affinität im Vergleich zu Camptothecin, bestätigt werden.^{10,11} Folglich nahmen in den letzten Jahren einige Forschungsgruppen Luotonin A näher ins Visier, um durch Derivatisierungen an den einzelnen Ringen den potenten Topoisomerase-I-Hemmer zu optimieren. Sowohl pharmakokinetische als auch pharmakodynamische Eigenschaften sollen durch geeignete Substituenten verbessert werden.

A-Ring-substituierte Derivate wurden 2008 von Rahman *et al.* systematisch auf ihre Topoisomerase-I-Hemmung und Zytotoxizität untersucht.¹² Unter den getesteten Verbindungen finden sich auch fluorierte Luotonin-A-Analoga, was hinsichtlich der hier vorliegenden Arbeit interessant ist. 11-Fluor-Luotonin A weist beispielsweise eine stark ausgeprägte Hemmwirkung gegen Topoisomerase I auf – vergleichbar mit jener von Camptothecin. Es besteht jedoch keine direkte Relation zur Zytotoxizität gegen humane Krebszelllinien, diesbezüglich fielen die Ergebnisse im Vergleich zu Camptothecin eher mittelmäßig aus.¹²

Tabelle 1: Wirkung von 11-Fluor-Luotonin A im Vergleich zu Camptothecin¹²

	Aktivität gegen Topoisomerase I (bei 100 µM)	Zytotoxische Aktivität - IC ₅₀ (µM)				
		HeLa	HCT-116	DU-145	MDA-MB231	HL-60
11-Fluor-Luotonin A	81.1	> 100	> 100	86.26	49.95	56.56
Camptothecin	83.9	7.48	2.17	5.51	15.03	0.06

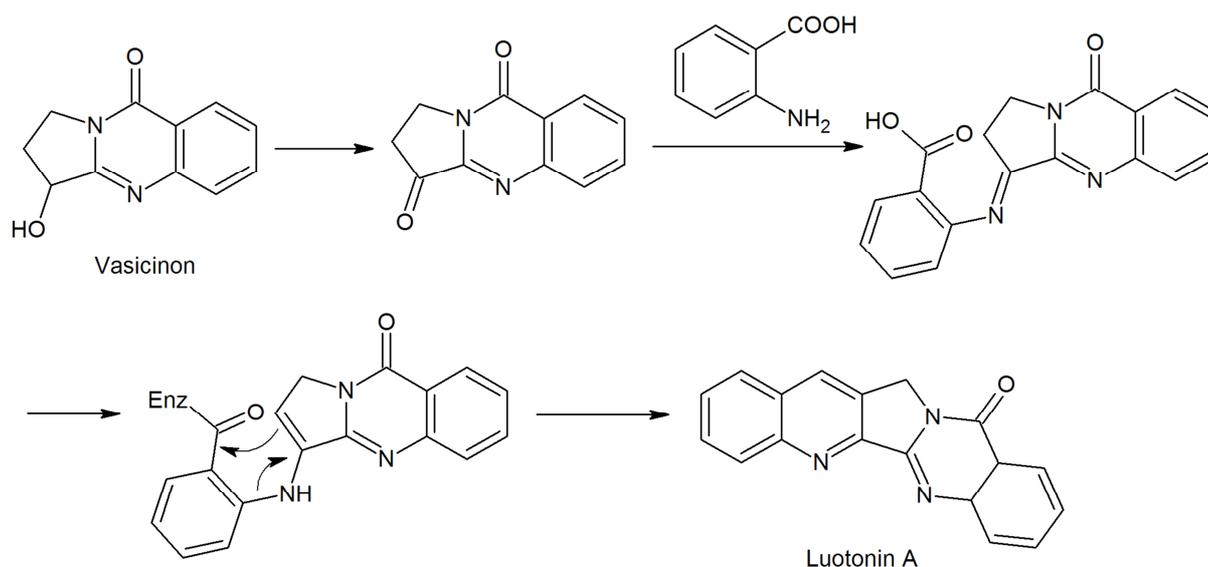
(verwendete Zelllinien: HeLa: humanes Zervixkarzinom, HCT-116: humanes Kolonkarzinom, DU-145: humanes Prostatakarzinom, MDA-MB231: humanes Mammakarzinom, HL-60: humane myeloische Leukämie)

1.3. Strategien zur Synthese von Luotonin A

Seit der Isolierung von Luotonin A aus der Pflanze *Peganum nigellastrum* wurden verschiedene Strategien entwickelt, um die Verbindung auch auf synthetischem Weg zugänglich zu machen. Nachfolgend werden einige dieser Synthesewege näher erläutert, wobei sich die Einteilung nach dem letzten Syntheseschritt richtet.¹³

Bildung des Pyridin-Rings (Ring B) als finaler Schritt

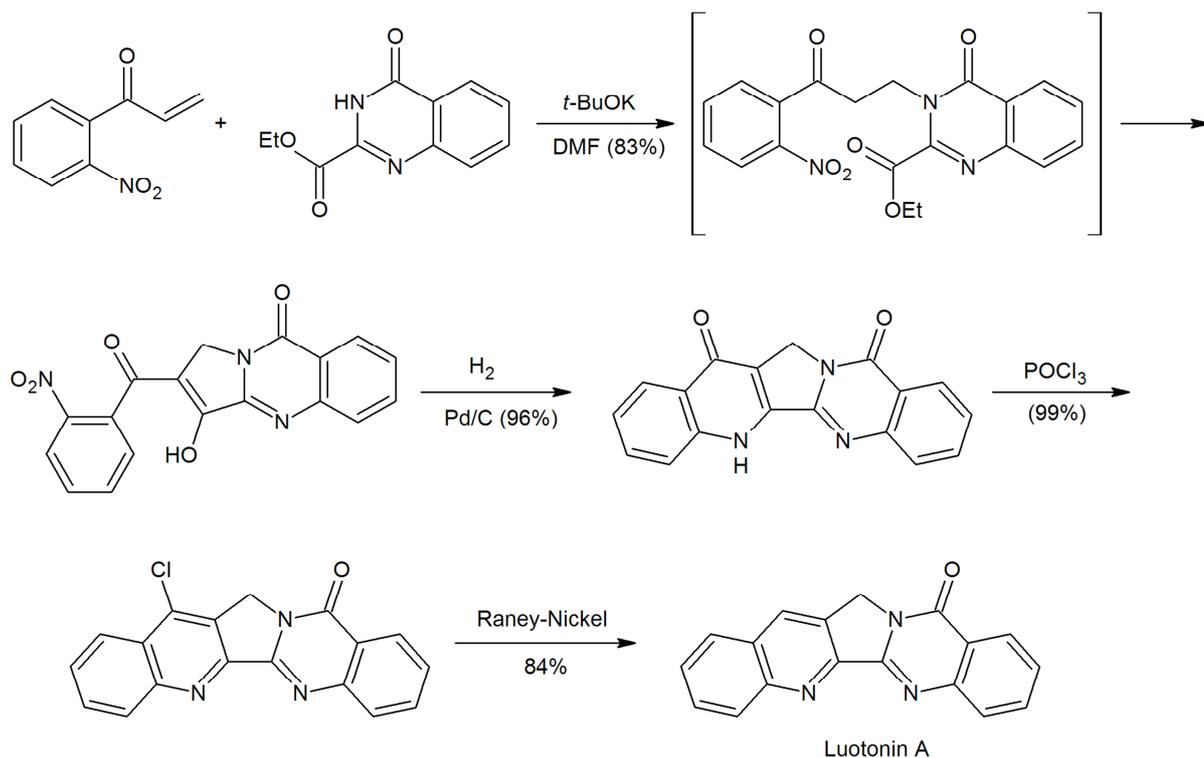
Basierend auf dem hypothetischen Biosyntheseweg, der vom Pyrrolochinazolinalkaloid Vasicinon und von Anthranilsäure ausgeht⁹ (Schema 1), gelang Ma *et al.* die Totalsynthese von Luotonin A.¹⁴ Die Autoren nutzten eine Abwandlung der Friedländer-Kondensation, bei der *N*-(2-Aminobenzyliden)-*p*-toluidin statt des 2-Aminobenzaldehyds verwendet wurde. Das erforderliche Keton erhält man hier durch Tautomerisierung von Vasicinon in seine entsprechende Ketoform (mit einer Dihydrochinazolinon-Struktur). Mit *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator wird die Kondensation des Ketotautomers mit dem Toluidin-Derivat von 2-Aminobenzaldehyd zu einer Schiff'schen Base ermöglicht. Diese konnte letztlich einer Cyclisierung und Aromatisierung zum gewünschten Luotonin A unterzogen werden.¹⁴



Schema 1: Hypothetischer Biosyntheseweg von Luotonin A aus Vasicinon (nach Lit.⁹⁾)

Auch Kelly *et al.* nutzten die Friedländer-Kondensation.¹⁵ Das Keton wurde in diesem Fall mittels Jones-Oxidation von Vasicinon zum Pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-3,9-dion gebildet. Zunächst erfolgte die Kondensation mit 2-Aminobenzaldehyd als Reaktionspartner, was eine Ausbeute von 36% brachte. Mit *N*-(2-Aminobenzyliden)-*p*-toluidin statt des 2-Aminobenzaldehyds und Cer(IV)-ammoniumnitrat als Katalysator ließ sich diese sogar auf 82% erhöhen.¹⁵

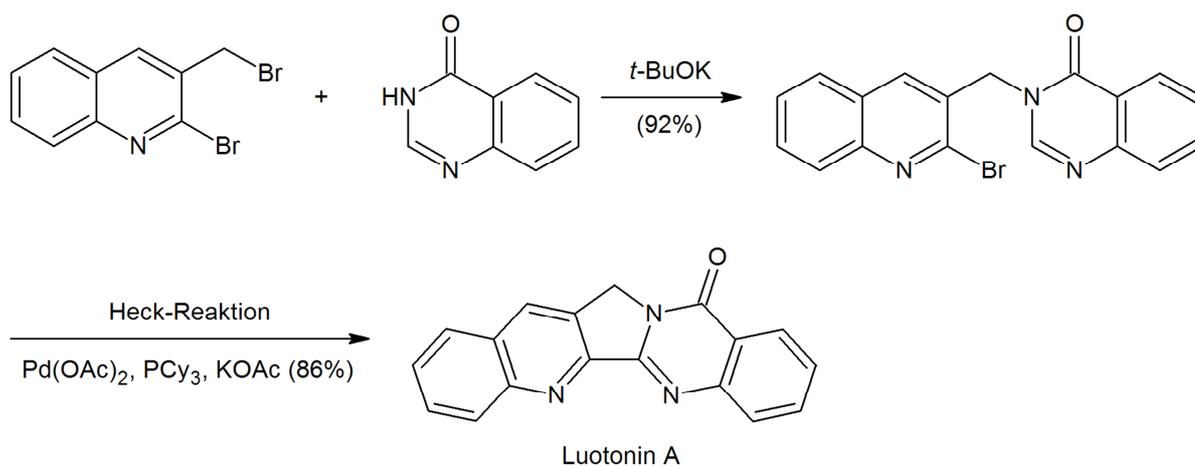
Ein weiterer Syntheseweg zu Luotonin A wurde von Mason und Bergman entwickelt (Schema 2).¹⁶ Durch Michael-Addition von Ethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat an 1-(2-Nitrophenyl)propenon wird ein Produkt generiert, das einer spontanen, intramolekularen Claisen-Kondensation unterzogen wird und durch katalytische Hydrierung, gefolgt von Ringschluss schließlich ein 4(1*H*)-Chinolinon-Derivat ergibt. Dieses wird mittels POCl₃ zum 7-Chlorluotonin A chloriert, welches einerseits als Ausgangsstoff für andere an Position 7 substituierte Luotonin-A-Derivate dienen und andererseits mittels Raney-Nickel in einer Ausbeute von 84% zu Luotonin A reduziert werden kann.¹⁶



Schema 2: Luotonin-A-Synthese nach Mason und Bergman¹⁶

Bildung des Pyrrol-Rings (Ring C) als finaler Schritt

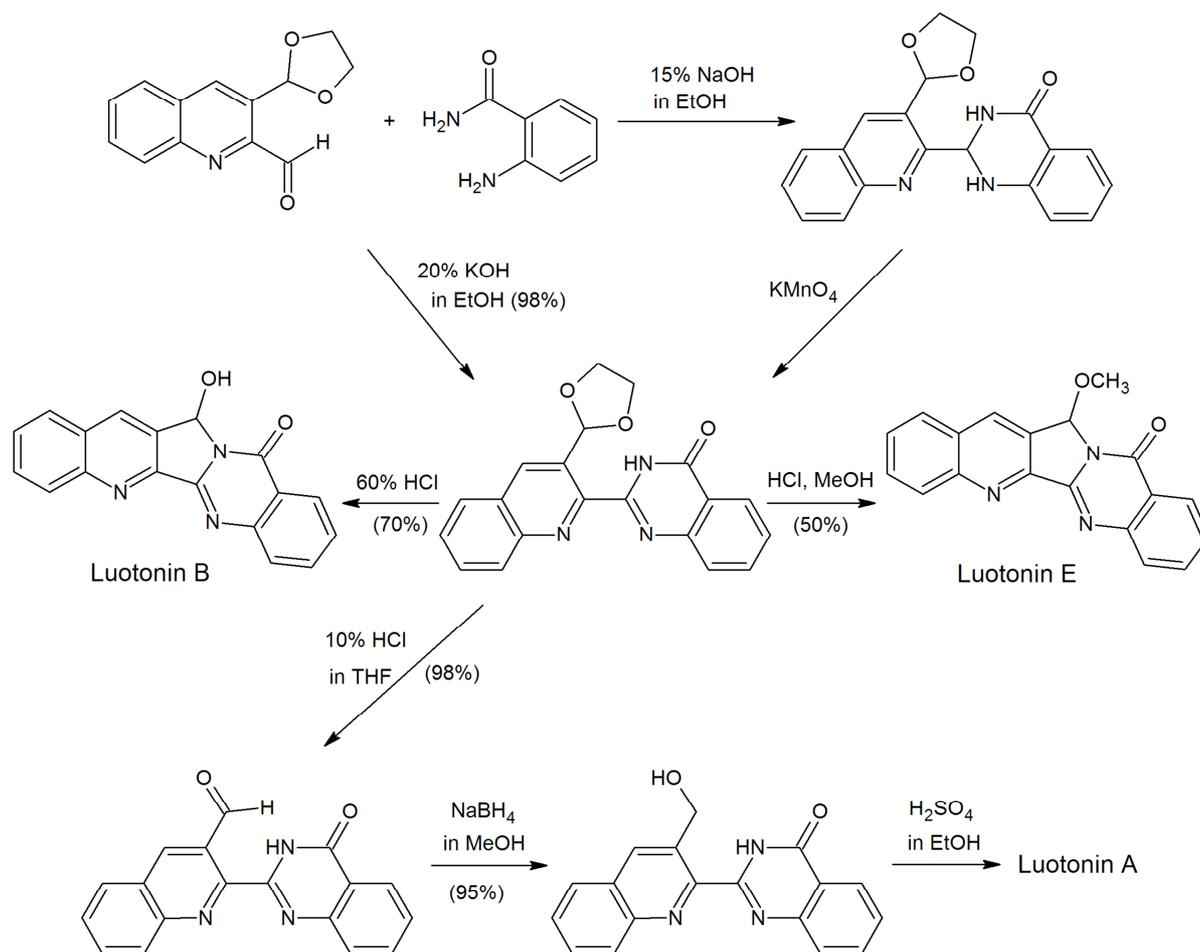
Bei der Luotonin-A-Synthese nach Harayama *et al.* erfolgt die finale Zyklisierung mittels Heck-Reaktion – eine Strategie, die bereits bei der Synthese von Camptothecin und -analoga Anwendung fand. Dabei wird nach N-Alkylierung von 4(3*H*)-Chinazolinon mit 2-Brom-3-(brommethyl)chinolin das gebildete Zwischenprodukt mittels Palladium-katalysierter Kupplungsreaktion zum Luotonin A umgesetzt (Schema 3).^{17,18}



Schema 3: Luotonin-A-Synthese nach Harayama *et al.*^{17,18}

Erwähnenswert ist auch die Synthesestrategie von Chavan und Sivappa (Schema 4).¹⁹ Ausgehend von Anthranilamid und einem Chinolinderivat wird entweder direkt mit 20%iger

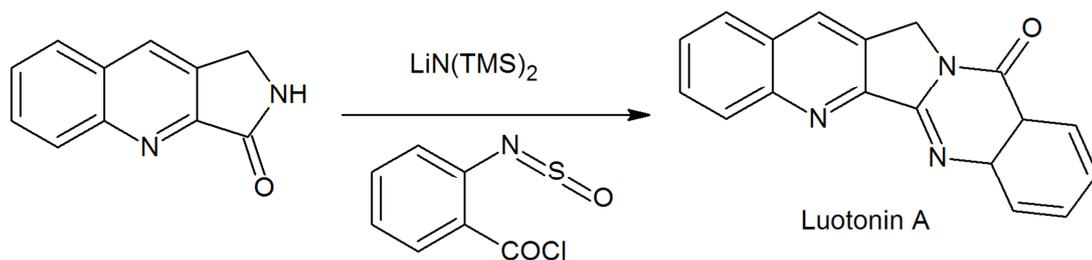
KOH in Ethanol oder indirekt mit 15%iger NaOH in Ethanol und anschließender Oxidation mit KMnO_4 ein Zwischenprodukt mit Acetalfunktion gebildet. Dieses macht als Schlüsselverbindung drei verschiedene Luotonin-Arten zugänglich: Durch Hydrolyse des Acetals mittels 10%iger HCl in THF erhält man einen Aldehydrest, der anschließend zum entsprechenden Alkohol reduziert wird. Die Zyklisierung zum Luotonin A erfolgt letztlich mit ethanolischer Schwefelsäure. Alternativ erhält man durch Erhitzen der Schlüsselverbindung in wässriger Säure Luotonin B, während man durch Erhitzen in einer 1:1-Mischung aus konzentrierter HCl und Methanol Luotonin E erhält.¹⁹



Schema 4: Luotonin-A-Synthese nach Chavan und Sivappa¹⁹

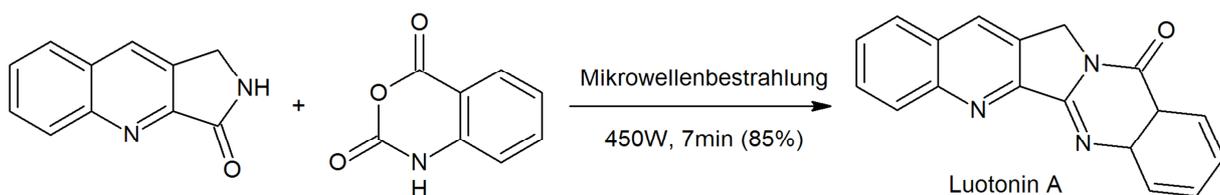
Bildung des Pyrimidinon-Rings (Ring D) als finaler Schritt

Die erste Totalsynthese von Luotonin A gelang Wang und Ganesan (Schema 5).²¹ Anwendung fand dabei die bereits seit längerem bekannte Methode nach Kametani zum Aufbau von Chinazolinonderivaten aus einem Lactam und Anthranilsäure unter Einwirkung von Thionylchlorid.²⁰ Die Autoren koppelten 2,3-Dihydro-[1*H*]-pyrrolo[3,4-*b*]chinolin-3-on als Lactam mit 2-Sulfinylaminobenzoylchlorid in Gegenwart von $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ zu Luotonin A. 2-Sulfinylaminobenzoylchlorid wurde aus Anthranilsäure und Thionylchlorid generiert. Allerdings konnte mit dieser Methode lediglich eine Ausbeute von 6% erzielt werden.²¹



Schema 5: Luotonin-A-Synthese nach Wang und Ganesan²¹ durch Modifikation von Kametanis Methode zum Aufbau von Chinazolinon-Derivaten

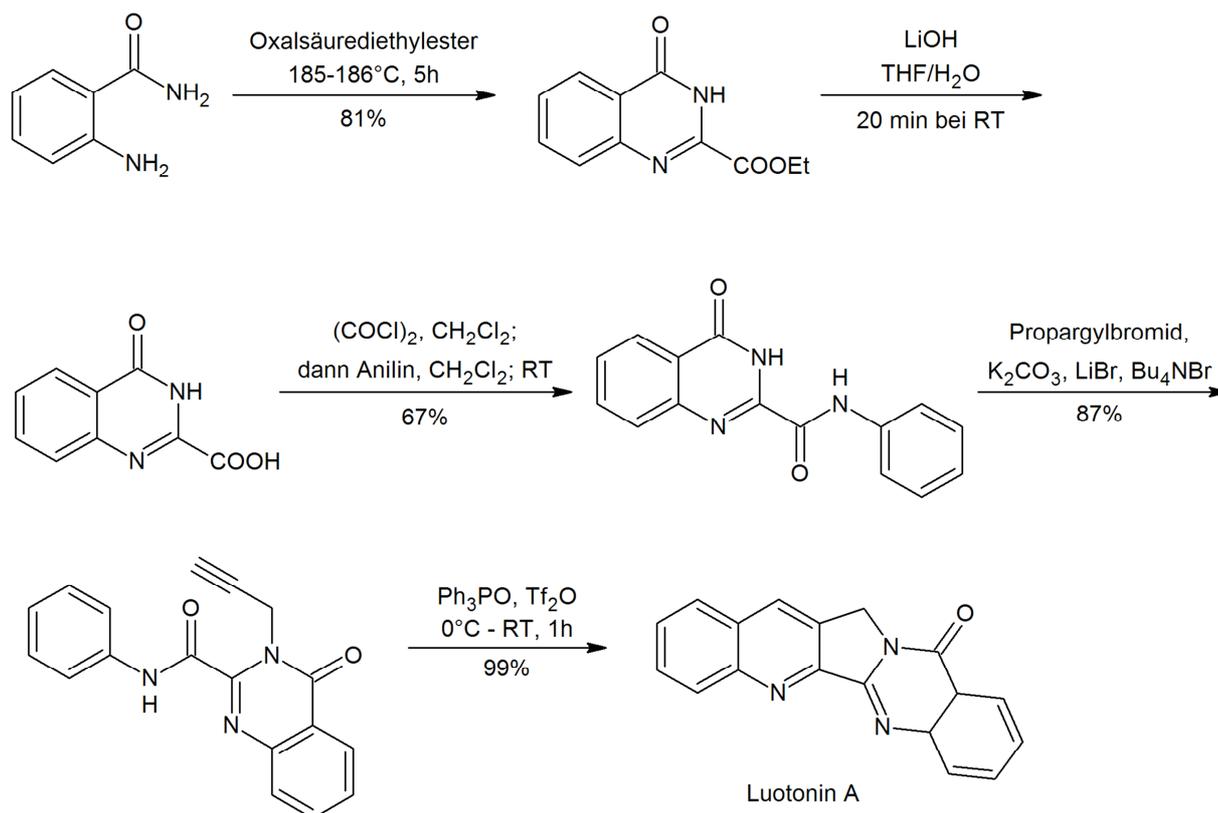
Mit darauf folgenden Variationen konnte die Ausbeute deutlich erhöht werden – zum Beispiel wurde 2002 von Yadav und Reddy ein lösungsmittelfreier Zugang zu Luotonin A publiziert (Schema 6).²² Ein Gemisch aus 2,3-Dihydro-[1H]-pyrrolo[3,4-*b*]chinolin-3-on und Isatosäureanhydrid wird dabei einer Mikrowellenbestrahlung unterzogen, wodurch Luotonin A schließlich in einer Ausbeute von 85% erhalten wird.²²



Schema 6: Luotonin-A-Synthese nach Yadav und Reddy²² durch Modifikation von Kametanis Methode

Simultane Bildung der Ringe B und C (Pyrrolopyridin-Teilstruktur) als finaler Schritt

Durch eine intramolekulare Aza-Diels-Alder-Reaktion ist der simultane Aufbau der Ringe B und C (5*H*-Pyrrolo[4,3-*b*]pyridin) möglich. Solch eine Cycloadditions-Strategie wurde u.a. 2007 von Zhou *et al.*²³ in Form eines 5-stufigen Synthesewegs publiziert (Schema 7): Zunächst wird kommerziell erhältliches Anthranilamid mit Diethyloxalat zu einem Chinazolinonester umgesetzt, welcher anschließend mit Lithiumhydroxid zur entsprechenden Carbonsäure hydrolysiert, danach ins Säurechlorid übergeführt und mit Anilin zu einem Anilid umgesetzt wird. Darauf folgt die Alkylierung am Chinazolinon-Stickstoff mit Propargylbromid zum 4-Oxo-*N*-phenyl-3-propargyl-2,3-dihydrochinazolin-2-carboxamid in Anwesenheit von K₂CO₃, LiBr und Bu₄NBr. Die finale Zyklisierung unter Verwendung von *in situ* generiertem Bis(triphenyl)-oxodiphosphonium-Trifluormethansulfonat als Reagens ergibt Luotonin A schließlich in einer Gesamtausbeute von 47%.²³ Bemerkenswert ist hier v.a. der letzte Syntheseschritt, der bei sehr kurzer Reaktionszeit eine nahezu quantitative Ausbeute liefert.



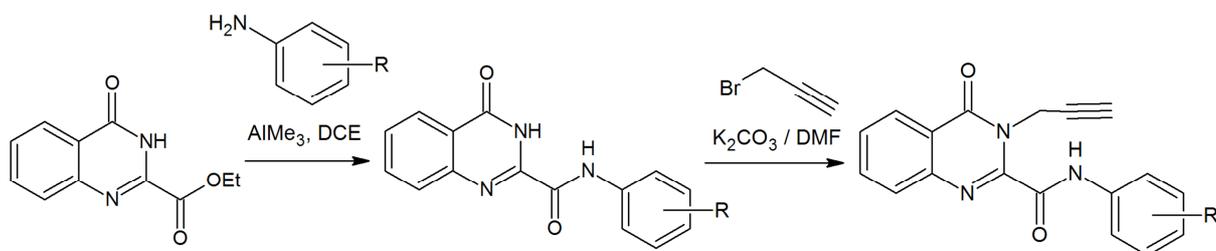
Schema 7: Luotonin-A-Synthese nach Zhou *et al.*²³

Batey und Twin veröffentlichten eine ähnliche Strategie *via* intramolekularer Aza-Diels-Alder-Reaktion, die vom kommerziell erhältlichen Isatosäureanhydrid ausgeht.²⁴ Im Vergleich zur Methode nach Zhou *et al.* ist diese jedoch durch eine langwierigere Syntheseroute und geringere Gesamtausbeute gekennzeichnet.

Verbesserung der Methode von Zhou *et al.* mittels Weinreb-Amidierung

Die Vorteile der von Zhou *et al.* entwickelten Luotonin-A-Synthese²³ erkannt, wurden in unserer Arbeitsgruppe auch die empfindlichen Syntheseschritte ins Auge gefasst. Die Hydrolyse des Esters zur Säure und die nachfolgende Umsetzung zum Säurechlorid erwiesen sich einerseits aufgrund der auffallend hohen Decarboxylierungsempfindlichkeit der freien Carbonsäure und andererseits aufgrund der schlechten Löslichkeit beider Zwischenprodukte in den meisten Lösungsmitteln als problematisch. Zunächst wurde versucht, das Löslichkeitsproblem durch Abänderung der Reaktionsfolge zu umgehen. Die N-Propargylierung noch vor der Esterhydrolyse durchzuführen, zeigte sich allerdings erfolglos, da es unmittelbar nach der Hydrolyse stets zur Decarboxylierung der Säure kommt. Als Alternative dazu gelang die direkte Umsetzung des Esters in das entsprechende Anilid unter Weinreb-Bedingungen. Dabei stellte sich heraus, dass der N-3 unsubstituierte Ester – vermutlich aus sterischen Gründen – besser als Substrat für die Weinreb-Amidierung geeignet ist, als der N-propargylierte Ester. Die Umsetzung des Esters mit dem

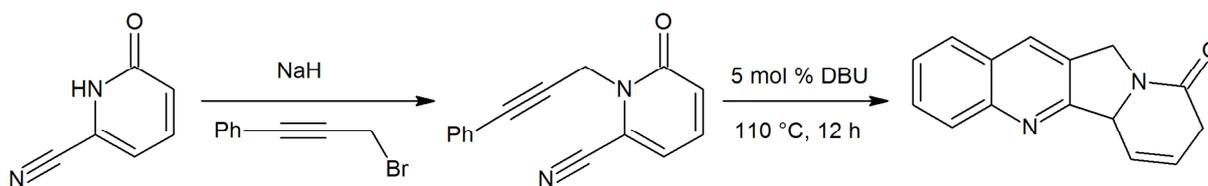
entsprechenden Trimethylaluminium-aktivierten Anilin ergibt nach bereits 2 Stunden Anilid-Ausbeuten von über 90%. Da aber die Löslichkeit einiger der substituierten Anilide schlecht ist, wurde die anschließende N-Alkylierung mit Propargylbromid nicht in Toluol/Wasser mit Tetrabutylammoniumbromid als Phasentransferkatalysator durchgeführt, sondern in Dimethylformamid in Gegenwart von Kaliumcarbonat (Schema 8). Die dadurch erzielbaren Ausbeuten liegen je nach Substituent zwischen 54% und 86%. Für die finalen Cycloadditionsreaktionen konnten wiederum jene von Zhou *et al.* beschriebenen Reaktionsbedingungen zuverlässig angewendet werden: Triphenylphosphinoxid, Trifluormethansulfonsäureanhydrid und trockenes Dichlormethan als Lösungsmittel ermöglichen *via* intramolekularer Aza-Diels-Alder-Reaktion den Zugang zu Luotonin A und einigen Derivaten wie beispielsweise 9,11-Dimethoxyluotonin A, 10-Nitroluotonin A oder 10-Cyanoluotonin A in sehr guten bis akzeptablen Ausbeuten. Die Verbesserung von Zhou *et al.*'s Methode mit dem Ziel, neue Ring-A-substituierte Luotonin-A-Derivate effizient zu synthetisieren, ist somit erfolgreich gelungen.²⁵



Schema 8

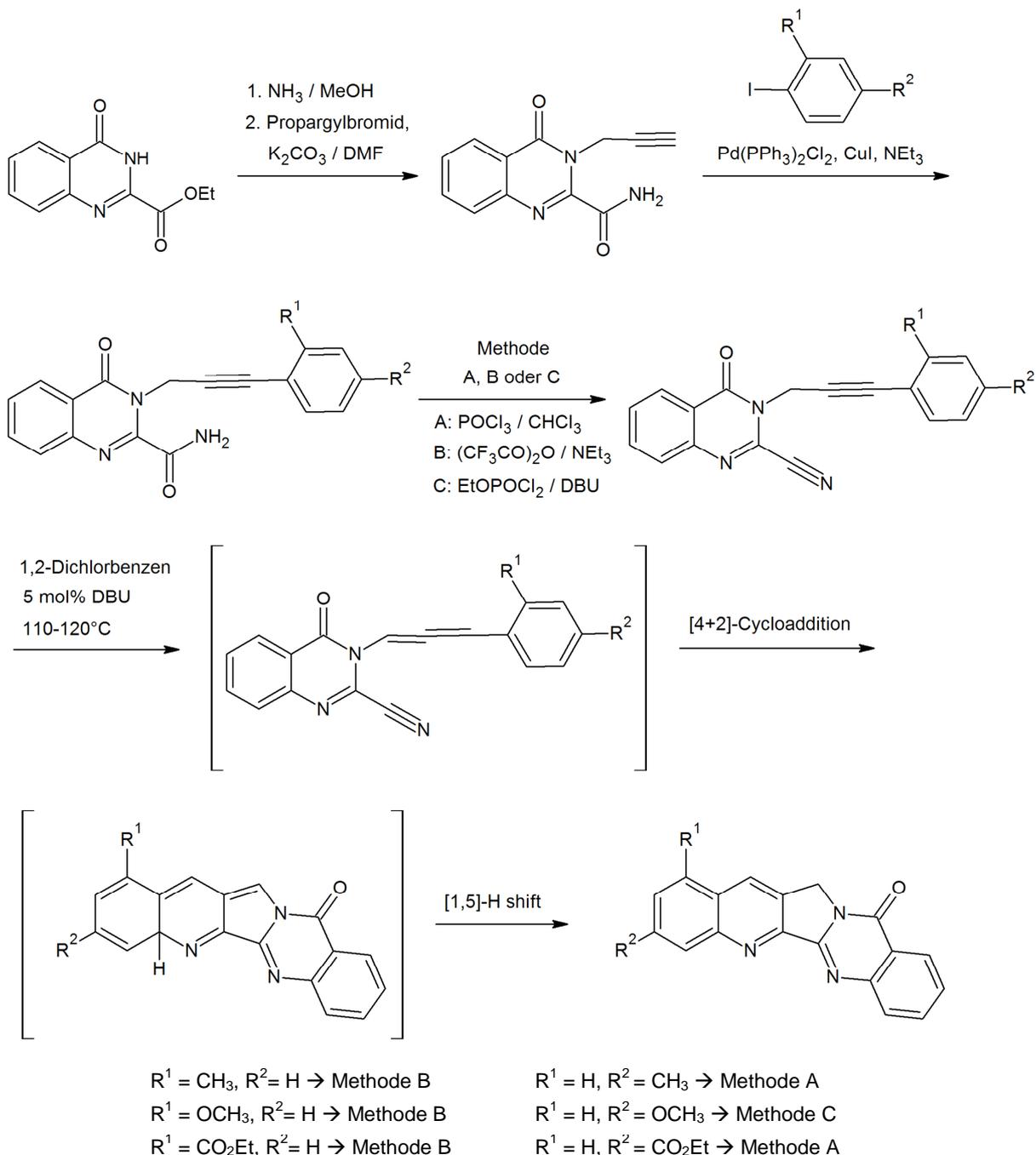
Zufriedenstellende Ergebnisse lassen sich mit dieser Methode allerdings nur bei Luotonin-A-Derivaten mit Substituenten in Position 10 oder 12 sowie bei Vertretern mit zwei identischen Substituenten in Position 9 und 11 erzielen. Werden hingegen *m*-substituierte Aniline eingesetzt, muss aufgrund der möglichen Rotation um die C-N-Bindung der Anilinteilstruktur mit der Bildung von Isomerenmischungen aus 9- und 11-substituierten Verbindungen gerechnet werden. Unserer Arbeitsgruppe ist es gelungen, mittels einer komplementären Cycloadditions-Strategie nun auch einen effizienten Zugang zu solchen 9- und 11-substituierten Luotonin-A-Derivaten zu ermöglichen.²⁶

Als Anhaltspunkt diene eine von Dai *et al.* im Jahr 2006 publizierte Methode zur Darstellung des ABCD-Ringfragmentes von Camptothecin (Schema 9). Ihnen gelang der letzte Syntheseschritt mittels DBU-katalysierter [4+2]-Cycloadditionsreaktion (DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) in quantitativer Ausbeute. Abweichend zur Methode nach Zhou *et al.* dient hier ein Phenylpropargylrest (bzw. ein daraus *in situ* generiertes Phenylallen) als Dien und eine Nitrilfunktion als Dienophil.²⁷



Schema 9: Synthese des ABCD-Ringfragmentes von Camptothecin nach Dai *et al.*²⁷

Für die Synthese 9- bzw. 11-substituierter Luotonin-A-Derivate wurde daher nach einer Methode gesucht, um die entsprechende Dien-Dienophil-Schlüsselverbindung mit N-Arylpropinyl- sowie Nitrilfunktion zu erhalten. Gelungen ist dies durch eine Sonogashira-Kreuzkupplung entsprechend *o*- oder *p*-substituierter Iodbenzolderivate mit 3-Propargyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid und anschließender Dehydratisierung der Amid- zur Nitrilfunktion. Je nach Edukt stehen zur Dehydratisierung Phosphoroxchlorid, Trifluoacetanhydrid oder Ethyl-Dichlorphosphat zur Verfügung. Die Simultanbildung der Ringe B und C erfolgt schließlich unter den von Dai *et al.* beschriebenen Reaktionsbedingungen. Unabhängig von elektronischen oder sterischen Eigenschaften der unterschiedlichen Substituenten konnte die Cycloadditionsreaktion durch Erhitzen des jeweiligen Edukts in 1,2-Dichlorbenzen auf 110-120°C in Anwesenheit von 5 mol% DBU als Katalysator erfolgreich durchgeführt werden. Vermutlich erfolgt auch hier der Ringschluss nach basenkatalysierter Alkin-Allen-Umlagerung *via* intramolekularer Aza-Diels-Alder-Reaktion. Mittels 1,5-Wasserstoff-Verschiebung wird das Luotonin-A-Grundgerüst letztendlich komplettiert (Schema 10). Luotonin-A-Derivate mit Methyl-, Methoxy- oder Ethoxycarbonylfunktion in Position 9 oder 11 konnten somit erstmals synthetisiert werden.²⁶



Schema 10

Gemeinsam mit der ebenfalls von unserer Arbeitsgruppe optimierten Methode von Zhou *et al.* (s.o.) stehen nun zwei zueinander komplementäre Synthesewege für Luotonin-A-Derivate zur Verfügung, die einander insofern gut ergänzen, als sie die selektive Einführung variabler Substituenten in alle verfügbaren Positionen des Rings A ermöglichen.^{25,26}

Simultane Bildung der Ringe B, C und D (Pyridopyrrolopyrimidinon-Teilstruktur) als finaler Schritt

Bei einer von Tseng *et al.* 2011 veröffentlichten Eintopf-Synthese wird Luotonin A ausgehend von Isatosäureanhydrid, Propargylamin, Glyoxal und Anilin in Gegenwart von Ytterbiumtriflat als Katalysator in nur einem einzigen Reaktionsschritt gebildet.²⁸ Diese komfortable und kostengünstige Synthese liefert Luotonin A und einige Analoga allerdings nur in mäßigen Ausbeuten und unterliegt hinsichtlich des zugänglichen Substitutionsmusters den selben Einschränkungen wie die von Zhou *et al.* beschriebene Strategie.

1.4. Zielsetzung

Wie einleitend bereits beschrieben, stellt die Einführung von Fluor-Substituenten in (potentielle) Wirkstoffe einen attraktiven Ansatzpunkt zur Wirkstoffoptimierung dar. Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist daher die Erarbeitung zweier Synthesewege zu bisher nicht bekannten fluorsubstituierten Vertretern von Luotonin A, welches aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zu Camptothecin (vgl. Abschnitt 1.2) seit einigen Jahren Forschungsgegenstand für die Entwicklung neuer Krebstherapeutika ist. Konkret wird die Fluorsubstitution in den Positionen 9 und 12 angestrebt:

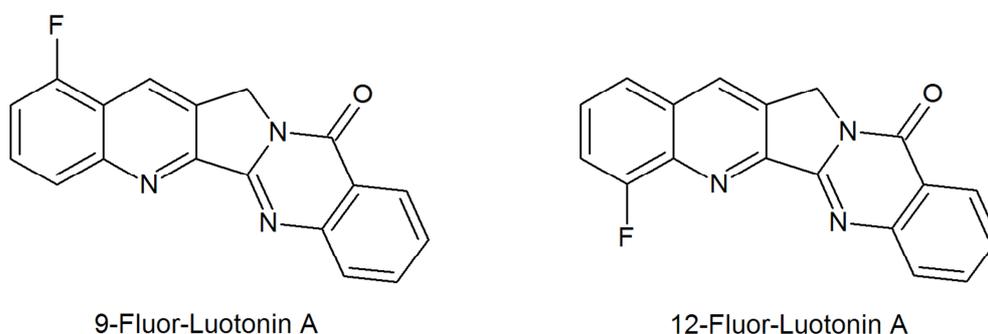


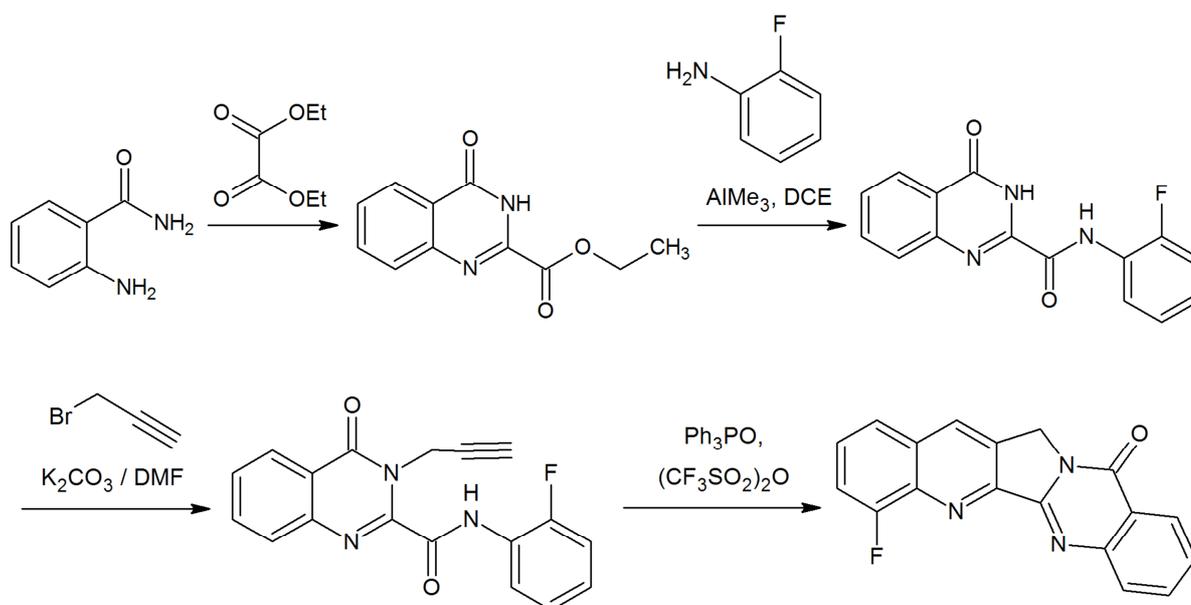
Abbildung 5: Zielverbindungen

Dabei sollten die beiden im vorangegangenen Abschnitt diskutierten komplementären Cycloadditions-Strategien zur Anwendung gelangen, weil jeder dieser beiden Wege eine selektive Einführung des angestrebten Fluorsubstituenten in die jeweilige Position ermöglichen sollte.

2. Eigene Untersuchungen

Zwei unterschiedliche, einander ergänzende Synthesestrategien (s. Abschnitt 1.3) sollten die Ziel-Verbindungen der hier vorliegenden Arbeit zugänglich machen:

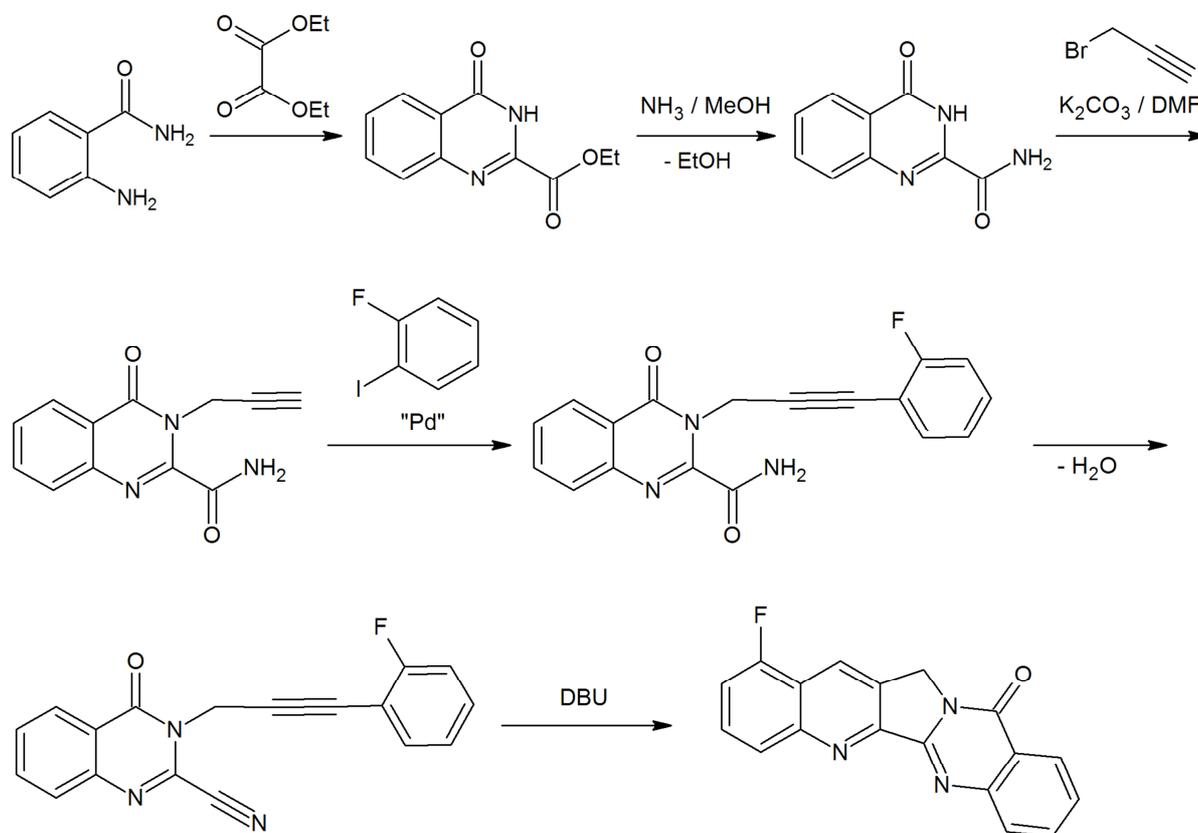
Der Aufbau von 12-Fluor-Luotonin A sollte über einen 4-stufigen Syntheseweg erfolgen (Schema 11). Grundlage der Synthese stellt die von Zhou *et al.*²³ entwickelte, effiziente Luotonin-A-Synthese dar, wobei die einleitend erwähnten Modifikationen von Haider und Nuß²⁵ angewandt werden sollten. Ausgehend von Anthranilamid und Oxalsäurediethylester wird dabei zunächst ein Chinazolinoncarbonsäureester gebildet, der nachfolgend mittels Weinreb-Amidierung in das entsprechende fluorsubstituierte Anilid umgesetzt werden sollte. Nach N-Propargylierung des Chinazolinonstickstoffs in Position 3 sollte dieses Zwischenprodukt unter Einwirkung von *in situ* gebildetem Hendrickson-Reagens einer intramolekularen Aza-Diels-Alder-Reaktion unterzogen werden.



Schema 11: Geplanter Syntheseweg zu 12-Fluor-Luotonin A

9-Fluor-Luotonin A sollte mittels eines 6-stufigen Synthesewegs hergestellt werden (Schema 12). Die geplante regioselektive Einführung des Fluor-Atoms in Position 9 orientiert sich an der Strategie von Haider *et al.*²⁶, die über eine Sonogashira-Kupplung und anschließende Cyclisierungsreaktion 9- sowie 11-substituierte Luotonin-A-Derivate aufbauen konnten. Auch hier dient der aus Anthranilsäureamid und Oxalsäurediethylester gebildete Chinazolinoncarbonsäureester als Vorstufe. Nach Überführung in das entsprechende Carbonsäureamid und Propargylierung am N-3 der Chinazolinonteilstruktur sollte nun die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zwischen dem Propargylrest und einem

fluorsubstituiertem Aryliodid als Kupplungspartner erfolgen. Danach sollte mittels Wasserabspaltung die Amid- in eine Nitrilfunktion übergeführt werden, welche für die abschließende basenkatalysierte [4+2]-Cycloadditionsreaktion Voraussetzung ist.



Schema 12: Geplanter Syntheseweg zu 9-Fluor-Luotonin A

2.1. Synthese von 12-Fluor-Luotonin A

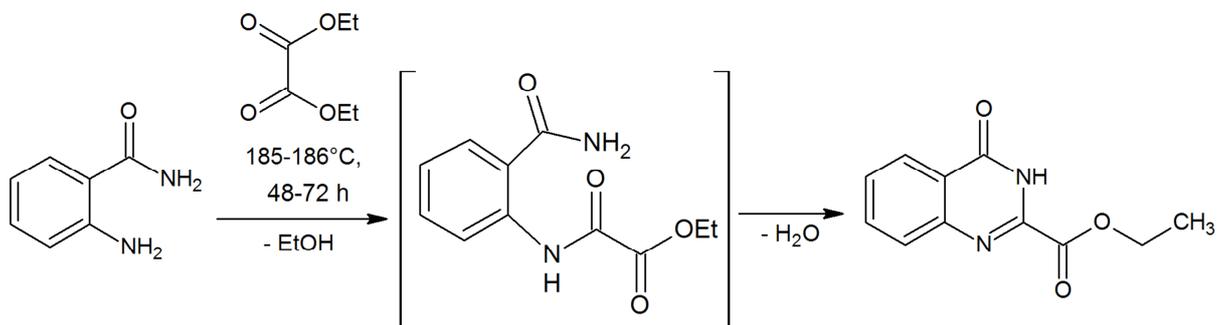
2.1.1. Herstellung der Ausgangsverbindung

Ethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat

Die Synthese des Chinazolinoncarbonsäureesters erfolgt durch Erhitzen von Anthranilsäureamid in Diethyloxalat unter Rückfluss,²³ beide Reagentien sind kommerziell erhältlich. Zur Beschleunigung der Reaktion kann optional eine katalytische Menge Eisessig zugesetzt werden. Generell variiert die Reaktionsdauer zwischen 48 und 72 Stunden und weicht somit stark von den Literaturangaben (5 h) ab.

Das in Schema 13 gezeigte Zwischenprodukt lässt sich mittels DC detektieren, der Reaktionsverlauf sowie das Reaktionsende sind somit gut nachvollziehbar. Die Reinigung des Produkts erfolgt sehr einfach durch Waschen mit Ethanol, gefolgt von Diethylether. Man erhält das Produkt in hoher Ausbeute und kann zudem nicht umgesetztes Diethyloxalat

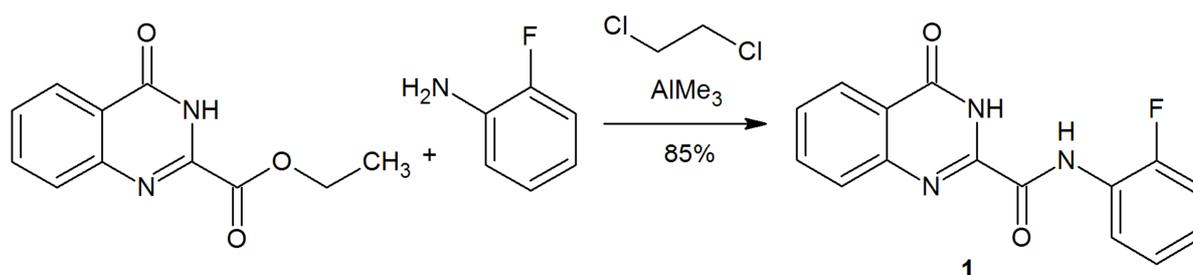
durch Destillation größtenteils zurückgewinnen - somit handelt es sich um eine äußerst ökonomische Vorstufensynthese.



Schema 13

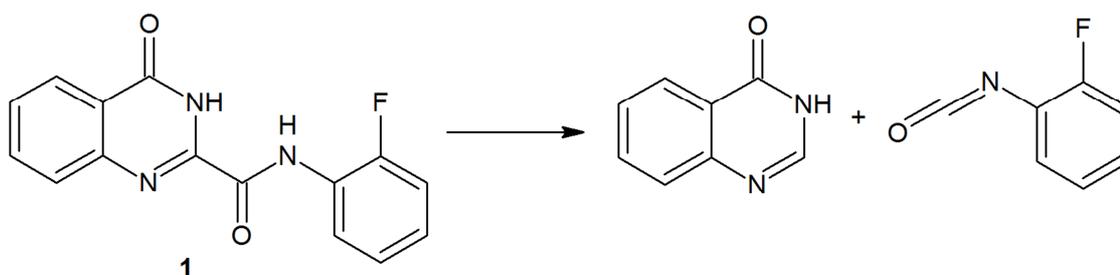
2.1.2. Amidierung des Chinazolinoncarbonsäureesters

Die Synthese des Anilid-Zwischenprodukts wird mittels Weinreb-Amidierung nach den in Lit.²⁹ angegebenen Reaktionsbedingungen durchgeführt, wobei 2-Fluoranilin als Amin-Komponente verwendet wird. Die Aminogruppe des 2-Fluoranilins wird dabei mit Trimethylaluminium „aktiviert“, als Lösungsmittel fungiert 1,2-Dichlorethan. Anschließend wird der Chinazolinoncarbonsäureester mit dem nun aktivierten Anilin zum Anilid umgesetzt. Unmittelbar nach Zugabe des Edukts ist eine deutliche Gasentwicklung bemerkbar, weshalb man auf eine hohe Reaktionsgeschwindigkeit schließen kann. Um eine vollständige Umsetzung zu gewährleisten, wird aber trotzdem 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die darauf folgende Hydrolyse unter Säurezugabe hat den Zweck, entstandenes Aluminiumhydroxid in eine wasserlösliche Form überzuführen und erfolgt aufgrund der dabei freiwerdenden Reaktionswärme unter Eiskühlung. Anschließend hat es sich bewährt, die gewünschte Verbindung direkt aus dem Reaktionsgemisch mit Dichlormethan zu extrahieren, für die weitere Reinigung bedarf es einer Umkristallisation aus Ethanol. Die Reaktion sowie die nachfolgende Aufarbeitung erfolgen problemlos und man erhält Verbindung **1** letztlich in hoher Ausbeute (85%).



Schema 14

Die Struktur der neuen Verbindung (**1**) wurde durch NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Elementaranalyse nachgewiesen (s. experimenteller Teil und Tafeln 1-5). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum finden sich zwei NH-Signale bei 12.62 ppm und 10.50 ppm. Mittels NOESY-Experiment konnte jenes bei höherem Feld (10.50 ppm) eindeutig dem Amid-Proton zugeordnet werden. Auch die restlichen H-Atome konnten im Spektrum zugeordnet und – sofern miteinander koppelnd oder räumlich benachbart – durch COSY- und NOESY-Spektren bestätigt werden. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum, das mittels APT-Verfahren (attached proton test) aufgenommen wurde, sind die relevanten Signale für die jeweiligen C-Atome ab einer chemischen Verschiebung von ca. 115 ppm ersichtlich. Die Abwesenheit von Signalen mit deutlich niedrigeren δ -Werten, welche für die C-Atome der Ethylgruppe charakteristisch wären, spricht wiederum für eine gelungene Amidierung. Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zeigt außerdem das zu erwartende Signal-Aufspaltungsmuster infolge der heteronuklearen Kopplungen zwischen ^{13}C und ^{19}F . Dieses wird bei sämtlichen weiteren neuen Verbindungen (**2-6**) in gleicher Form beobachtet. Im Massenspektrum ist der Molekülionenpeak bei $m/z = 283$ zu sehen. Weiters ist das Signal bei $m/z = 146$ erwähnenswert: Dieses lässt die leichte Spaltbarkeit zwischen dem C-2 der Chinazolinon-Teilstruktur und dem Amid-Kohlenstoff zu Chinazolin-4(3H)-on ($m/z = 146$) sowie 2-Fluorphenylisocyanat vermuten (Schema 15). Letzteres erscheint offenbar nach Fluorabspaltung zu Phenylisocyanat als Signal bei $m/z = 119$. Die Ergebnisse der hochauflösenden Massenspektrometrie sowie der Elementaranalyse (unter Annahme partieller Hydratisierung mit 0.2 Mol H_2O) erlauben letztlich die zweifelsfreie Struktursicherung für die Verbindung **1**.

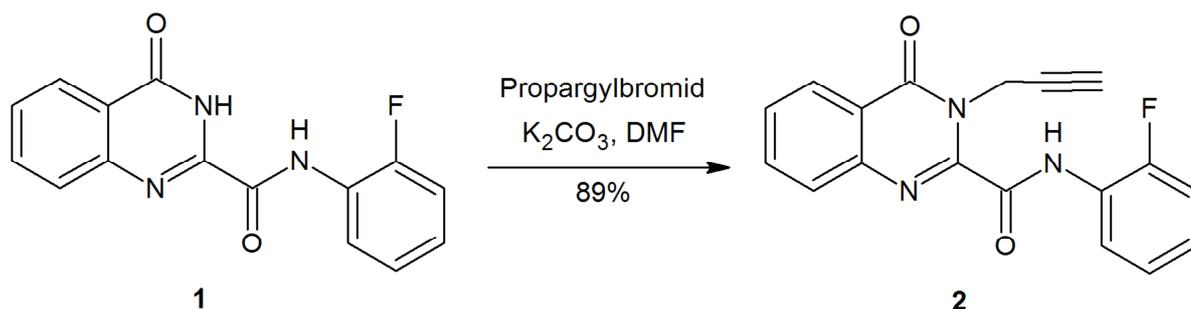


Schema 15: Mögliche Fragmentierungsreaktion

2.1.3. Alkylierung am Chinazolinon-Stickstoff

Auch dieser Syntheseschritt erfolgt unter den in Lit.²⁹ angegebenen Bedingungen einer analogen Reaktion, wobei, wie bereits einleitend erwähnt, die von Zhou *et al.* angewandte Alkylierungsmethode²³ aus Gründen der Löslichkeit der Edukte modifiziert wurde.²⁵ Die Umsetzung erfolgt demnach mittels einer äquimolaren Menge Propargylbromid in Anwesenheit von K_2CO_3 in Dimethylformamid als Lösungsmittel. Das zu alkylierende Edukt lässt sich durch leichtes Erwärmen gut in DMF lösen – es besteht folge dessen keine Gefahr

der Dialkylierung am Lactam- und Amid-Stickstoff durch einen lokalen Reagens-Überschuss, weshalb die gesamte Propargylbromidmenge bereits zu Beginn zugefügt werden kann. Die Vollständigkeit der Reaktion ist nach 24 Stunden zu erwarten und wird mittels DC kontrolliert. Nach Wasserzugabe und nachfolgender Extraktion mit Dichlormethan reicht es zur Reinigung aus, das Produkt (mehrfach) aus Ethanol umzukristallisieren. Verbindung **2** ist auf diesem Weg in sehr guter Ausbeute zugänglich und stellt den nötigen C₃-Baustein zur Verfügung, der anschließend die intramolekulare Zyklisierungsreaktion zum Zielprodukt 12-Fluor-Luotonin A ermöglichen soll.



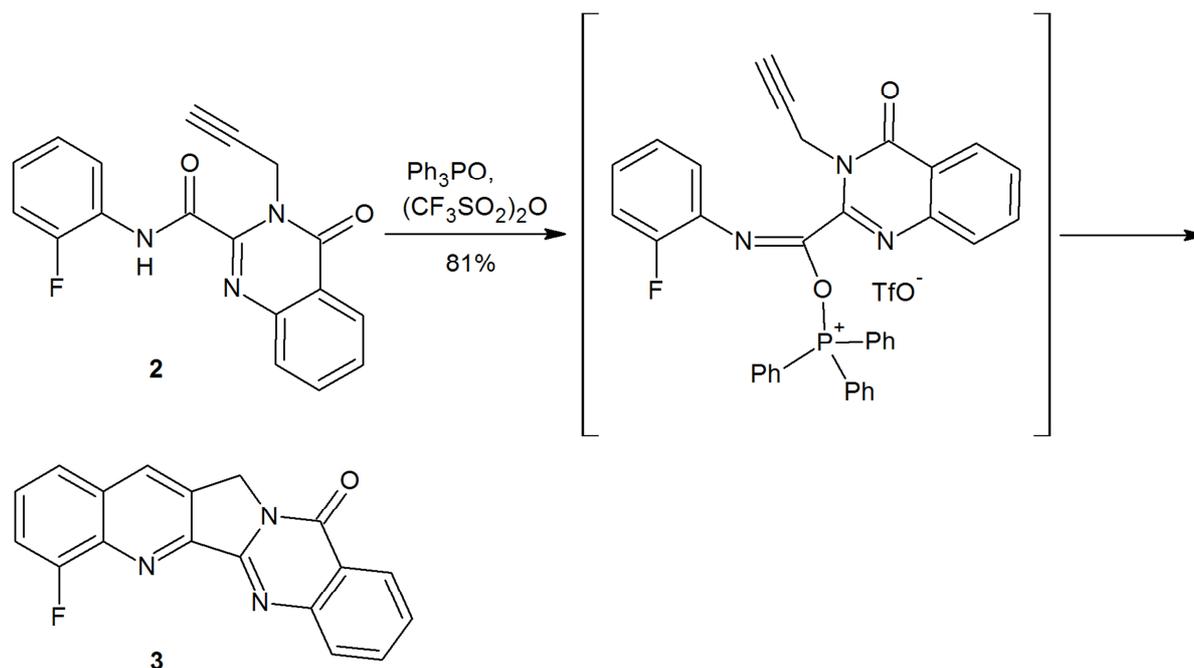
Schema 16

Spektroskopische Daten sowie die Elementaranalyse erlauben den zweifelsfreien Strukturnachweis der Verbindung **2** (s. experimenteller Teil und Tafeln 6-11). Im ¹H-NMR-Spektrum ist von den zwei ursprünglich vorhandenen NH-Signalen nun nur noch jenes des Amids bei 9.99 ppm ersichtlich, stattdessen ist der eingeführte Propargylrest deutlich zu erkennen: Das endständige Acetylen-Proton erscheint in Form eines Triplets bei 2.27 ppm, während die Methylenprotonen in Form eines Dubletts bei 5.60 ppm sichtbar sind (*J* = 2.5 Hz). Das ¹³C-NMR-Spektrum weist erwartungsgemäß – bedingt durch den neuen C₃-Baustein – drei zusätzliche Signale bei 33.8 ppm (CH₂), 72.2 ppm (C≡CH) sowie bei 78.9 ppm (C≡CH) auf. Weiters bestätigt das Massenspektrum mit dem Molekülionenpeak bei *m/z* = 321 die Strukturzuordnung für die Verbindung **2**. Das charakteristische Fragmentierungsmuster, das aufgrund der offenbar sehr labilen Bindung zwischen dem C-2 der Chinazolinon-Teilstruktur und dem Amid-Kohlenstoff bereits bei Verbindung **1** beobachtet wurde, ist auch im Massenspektrum der Verbindung **2** erkennbar. Ferner bestätigt das Ergebnis der hochauflösenden Massenspektrometrie sowie der Elementaranalyse (unter Annahme partieller Hydratisierung mit 0.2 Mol H₂O) die erwartete Summenformel.

2.1.4. Ringschluss zum pentacyclischen System

Das für die finale Cycloadditionsreaktion erforderliche Hendrickson-Reagens (Triphenylphosphoniumanhydrid-Triflat) wird aus Triphenylphosphinoxid und Trifluormethansulfonsäureanhydrid in trockenem Dichlormethan *in situ* generiert. Erst danach wird das

N-3-alkylierte Anilinderivat (**2**) zugesetzt. Unmittelbar nach dessen Zugabe tritt eine Verfärbung des Reaktionsgemisches von Gelb über Orange bis hin zu Ockergrün ein, die Umsetzung scheint also sehr rasch von statten zu gehen: Die sekundäre Amid-Funktion reagiert dabei mit dem Hendrickson-Reagens, wodurch sich ein reaktives Aza-Dien mit Imidoesterstruktur bildet (siehe Schema 17), welches in weiterer Folge intramolekular mit dem Propargylrest am N-3 reagiert. Der Propargylrest fungiert hier als Dienophil, wodurch sich schließlich die Ringe B und C gleichzeitig bilden können. Das Reaktionsende ist nach etwa 1 Stunde zu erwarten und wird mittels DC kontrolliert. Durch Zugabe einer wässrigen Base (gesättigte NaHCO_3 -Lösung) wird die Reaktion gestoppt und die aus dem Trifluormethansulfonsäureanhydrid gebildete Säure neutralisiert, was für die nachfolgende Extraktion notwendig ist. Zur Reinigung muss v.a. überschüssiges Triphenylphosphinoxid abgetrennt werden. Da sich dieses gut in heißem Chloroform löst, wäre eine Umkristallisation aus diesem Lösungsmittel denkbar – allerdings geht dabei auch ein Großteil des Produkts verloren. Eine zufriedenstellende Ausbeute an 12-Fluor-Luotonin A (**3**) erreicht man hingegen durch säulenchromatographische Abtrennung des Triphenylphosphinoxids und anschließende Umkristallisation der Zielverbindung aus Ethanol.



Schema 17

Die Struktur von 12-Fluor-Luotonin A (**3**) stimmt unbestreitbar mit den spektroskopischen und elementaranalytischen Daten überein (s. experimenteller Teil und Tafeln 12-17). Wichtige Hinweise konnten aus der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie gewonnen werden, wobei mittels COSY- und NOESY-Experimenten die vollständige Signalzuordnung sämtlicher Protonen gelang. Als Folge der Cycloadditionsreaktion fehlen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die Signale des Amid-Protons sowie des ursprünglichen 6'-Protons des fluorhaltigen Phenylrings. Das Signal der Methylen-Protonen erscheint als Dublett bei einer chemischen Verschiebung von 5.37 ppm.

Aufgrund des Anisotropie-Effekts aromatischer Systeme erscheinen die Signale der restlichen Protonen bei tieferem Feld. Das Signal von 19-H wird zusätzlich durch den magnetischen Anisotropie-Effekt der C=O-Gruppe beeinflusst und erscheint bei 8.42 ppm als dublettisches Dublett. Bei noch tieferem Feld (8.49 ppm) erscheint 7-H in Form eines Dubletts. Die Resonanz von 16-H ist in Form eines Multipletts bei 8.13-8.08 ppm, jene von 17-H in Form eines Dreifachdubletts bei 7.86 ppm und die von 9-H in Form eines Dubletts bei 7.75 ppm ersichtlich. Bei 7.68-7.49 ppm treten die Signale von 10-H, 11-H sowie 18-H als überlappendes Multiplett in Erscheinung. Auch das ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **3** weist die zu erwartenden Veränderungen im Vergleich zu jenem des Eduktes (**2**) auf: Die Signale der beiden ursprünglichen Acetylen-Kohlenstoffe werden nun bei deutlich tieferem Feld beobachtet, jenes des Methylen-Kohlenstoffs ist nach wie vor bei relativ hohem Feld (47.4 ppm) ersichtlich. Das Massenspektrum zeigt den Molekülionenpeak bei $m/z = 303$, der nun im Gegensatz zum Massenspektrum von Verbindung **2** den Basispeak bildet. Ferner ist die Tendenz zur Fragmentierung deutlich geringer ausgeprägt. Hochauflösende Massenspektrometrie sowie Elementaranalyse (unter Annahme partieller Hydratisierung mit 0.15 Mol H_2O) ermöglichen schließlich die weitere Absicherung der Strukturzuordnung für die neue Verbindung (**3**).

2.2. Synthese von 9-Fluor-Luotonin A

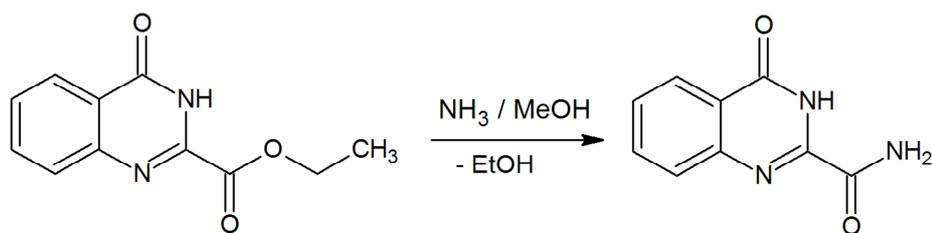
2.2.1. Herstellung der Ausgangsverbindungen

Ethyl-4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat

Die Synthese des Chinazolinoncarbonsäureesters wurde bereits in Abschnitt 2.1.1 näher erläutert.

4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid

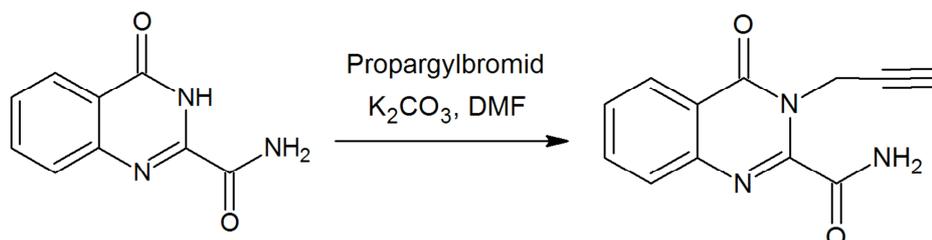
Um den Chinazolinoncarbonsäureester in das entsprechende Carbonsäureamid überzuführen, wird dieser in methanolischen Ammoniak eingetragen und etwa 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.³⁰ Nach dünnschichtchromatographischer Bestätigung des Reaktionsendes wird das weiße, suspensionsartige Reaktionsgemisch in Eiswasser eingebracht. Dabei geht die Verbindung, die zunächst noch als Ammoniumsalz vorliegt, in Lösung. Durch nachfolgendes Ansäuern mit konzentrierter Salzsäure fällt die gewünschte Verbindung aus und kann abgenutscht werden. Nach dem Waschen des Niederschlags mit Wasser erhält man das Amid schließlich in ausreichender Reinheit und nahezu quantitativer Ausbeute.



Schema 18

4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid

Zur Propargylierung des Chinazolin-Stickstoffs in Position 3 wird das Edukt in Dimethylformamid gelöst und nach Zusatz von Kaliumcarbonat sowie des Alkylierungsmittels Propargylbromid ca. 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.³¹ Kaliumcarbonat als Base hat den Zweck, die acide Chinazolinon-NH-Funktion zu deprotonieren bzw. entstehenden Bromwasserstoff abzufangen. Nach Bestätigung des Reaktionsendes mittels Dünnschichtchromatographie wird das Reaktionsgemisch in kaltes Wasser eingebracht und der gebildete Niederschlag abgenutscht. Auch hier reicht es zur Reinigung aus, mit Wasser zu waschen. Das auf diesem Weg in hoher Ausbeute erhaltene Produkt enthält nun das für die Sonogashira-Kupplung benötigte endständige Alkin.

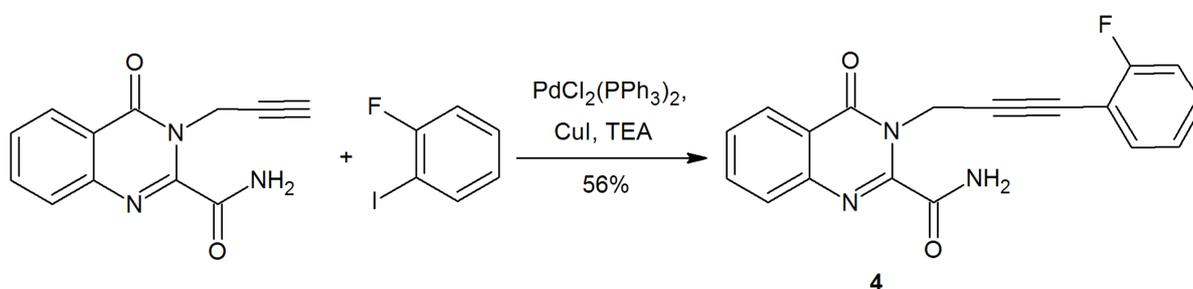


Schema 19

2.2.2. Sonogashira-Kupplung mit 2-Fluoriodbenzen

Mit dem nachfolgend beschriebenen Syntheseschritt wird der für die DBU-katalysierte Cycloadditionsreaktion benötigte Arylpropargyl-Substituent aufgebaut. Entsprechend der gewünschten Zielverbindung 9-Fluor-Luotonin A wird die Sonogashira-Reaktion mit kommerziell erhältlichem 2-Fluoriodbenzen durchgeführt. Als Lösungsmittel eignet sich ein Gemisch aus 1 Teil DMF und 15 Teilen trockenem Dichlormethan. Triethylamin wird als Base eingesetzt, während sich Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid in Kombination mit Kupfer(I)iodid als Katalysator anbietet. Aufgrund der hohen Sauerstoffempfindlichkeit der Kupplungsreaktion wird unter Argonatmosphäre gearbeitet und als Antioxidans 3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxytoluol zugesetzt. Eine beträchtliche Erhöhung der Ausbeute kann dabei erzielt werden, wenn der Sauerstoff nicht nur oberflächlich durch Argon verdrängt wird, sondern das Reaktionsgemisch durch gründliches mehrminütiges Spülen der Lösung mit

Argon weitestgehend von Sauerstoff befreit wird. Das nach Zugabe sämtlicher Reagentien gelbliche Reaktionsgemisch färbt sich relativ rasch schwarzbraun, was – wie auch in Lit.³² beschrieben – charakteristisch für derartige Sonogashira-Kupplungen ist. Nach ca. 2 Stunden Reaktionszeit kann die Vollständigkeit der Kupplungsreaktion mittels Dünnschichtchromatographie festgestellt werden. Das Ausschütteln des Reaktionsgemisches mit verdünnter Salzsäure hat den Zweck, überschüssiges Triethylamin zu entfernen. Bei der nachfolgenden Säulenchromatographie wird zunächst nur mit Dichlormethan eluiert um überschüssiges 2-Fluoriodbenzen zu entfernen, anschließend wird die Polarität des Laufmittels durch Zusatz von Ethylacetat erhöht, womit sich auch das gewünschte Produkt eluieren lässt. Auf diese Weise kann eine Rohausbeute von 56% erreicht werden. Das Rohprodukt erscheint dünnschichtchromatographisch rein und kann daher für weitere Syntheseschritte verwendet werden. Um analysenreines Material zu erhalten ist jedoch zusätzlich eine Umkristallisation aus Ethanol notwendig.



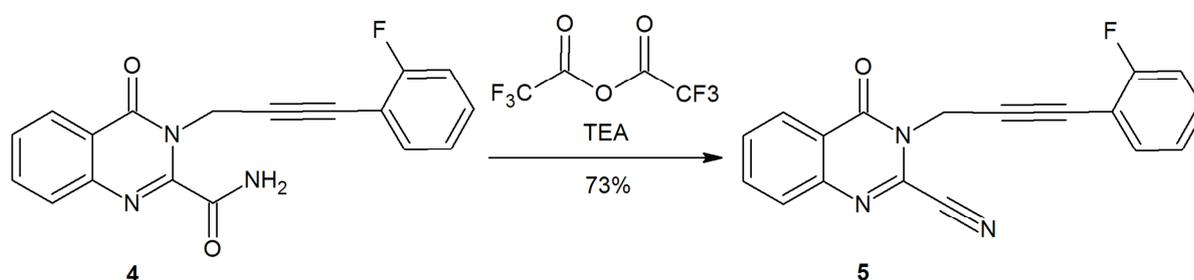
Schema 20

Spektroskopische Daten und Elementaranalyse belegen den Erfolg der Kupplungsreaktion (s. experimenteller Teil und Tafeln 18-23). Im ¹H-NMR-Spektrum sind die Signale zwischen 7.19 ppm und 7.54 ppm den Protonen des fluorierten Phenylrestes zuzuordnen. Die beiden Protonen der Methylenfunktion sind als Singulett bei 5.34 ppm ersichtlich. Untermauert wird die Signalzuordnung der einzelnen Protonen durch COSY- und NOESY-Experimente. Außerdem spricht das Ausbleiben eines Signals für ein Acetylen-Proton für die gelungene Reaktion. Das ¹³C-NMR-Spektrum weist die Signale für die Acetylen-Gruppe bei 89.8 und 76.4 ppm sowie das Signal für die Methylen-Gruppe bei 33.8 ppm auf. Bei tieferem Feld (ab 110.0 ppm) sind die Signale für die C-Atome des Chinazolinon-Grundgerüsts, des Fluorphenyl-Rests und der Carboxamid-Gruppe ersichtlich. Im Massenspektrum wird der Molekülionenpeak bei $m/z = 321$ beobachtet. Der Basispeak bei $m/z = 133$ weist auf die Abspaltung der Fluorphenylpropinyl-Seitenkette in Position 3 des Chinazolinon-Grundgerüsts hin. Wie bei Verbindung **1** und **2** bereits beobachtet, scheint es ebenso bei Verbindung **4** leicht zur Spaltung zwischen dem C-2 des Chinazolinon-Grundgerüsts und dem Amid-Kohlenstoff zu kommen. Der Peak bei $m/z = 146$ lässt sich daher vermutlich auch bei Verbindung **4** dem Chinazolin-4(3*H*)-on-Fragment zuordnen. Letztendlich erlauben die Ergebnisse der hochauflösenden Massenspektrometrie sowie der Elementaranalyse (unter

Annahme partieller Hydratisierung mit 0.2 Mol H₂O) die zweifellose Strukturzuordnung für die Verbindung **4**.

2.2.3. Dehydratisierung des Amids zum Nitril

Die Dehydratisierung an der Carboxamidfunktion, aus der die für die nachfolgende Cycloadditionsreaktion erforderliche Nitrilfunktion resultiert,^{26,32} kann erfolgreich mittels Trifluoressigsäureanhydrid in Gegenwart von Triethylamin durchgeführt werden. Da die Reaktion stark exotherm abläuft, muss zu Beginn unter Eiskühlung gearbeitet werden. Als Lösungsmittel eignet sich trockenes Dichlormethan. Nach etwa 2-stündiger Reaktionszeit kann dünnschichtchromatographisch neben der vollständigen Umsetzung des Edukts auch die Anwesenheit eines apolaren Nebenproduktes festgestellt werden. Dabei handelt es sich um ein literaturbekanntes Artefakt,³³ welches sich aus Trifluoressigsäureanhydrid und Triethylamin bilden kann (N,N-Diethylaminomethylen-1,1,1,5,5,5-hexafluor-acetylaceton). Dieses ölige, orangefarbene Nebenprodukt muss nach der extraktiven Aufarbeitung abgetrennt werden – da die gewünschte Verbindung (**5**) fest ist, gelingt die Abtrennung problemlos durch Umkristallisation aus Ethanol. Somit erhält man in einer durchaus zufriedenstellenden Ausbeute von 73% die Verbindung **5** mit einer Nitrilfunktion, welche in der folgenden Reaktion als Dienophil fungieren sollte.

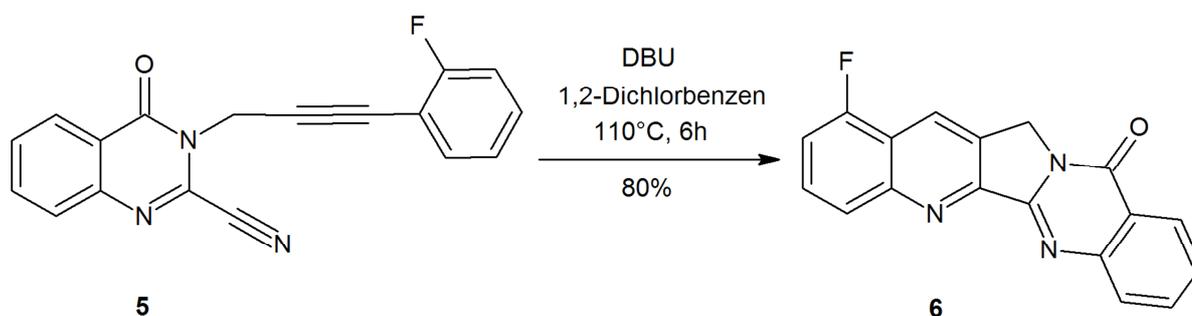


Schema 21

Der Erfolg der Dehydratisierung wird durch spektroskopische und elementaranalytische Daten belegt (s. experimenteller Teil und Tafeln 24-29). Im ¹H-NMR-Spektrum beispielsweise fehlen die im Spektrum des Edukts (**4**) vorhandenen NH-Signale bei 8.54 ppm und 8.23 ppm. Das ¹³C-NMR-Spektrum weist nun bei 111.3 ppm das Signal der Nitril-Funktion auf. Im Massenspektrum liegt der Molekülionenpeak bei *m/z* = 303, also – entsprechend dem Molekulargewicht von H₂O – um 18 Masseneinheiten niedriger als beim Carboxamid (**4**). Basispeak ist auch bei Verbindung **5** jener bei *m/z* = 133 und daher vermutlich der Fluorphenylpropinyl-Seitenkette zuzuordnen. Die Summenformel konnte mittels Elementaranalyse bestätigt werden.

2.2.4. Synthese des Pentazyklus via [4+2]-Cycloadditionsreaktion

Der Ringschluss zum 9-Fluor-Luotonin A als letzter Syntheseschritt gestaltet sich experimentell unkompliziert in einer thermisch induzierten Cycloadditionsreaktion mit Hilfe katalytischer Mengen an 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Als Lösungsmittel eignet sich besonders gut 1,2-Dichlorbenzen,²⁷ aufgrund der Sauerstoffempfindlichkeit wird unter Inertgasatmosphäre gearbeitet. Die Reaktion kann bereits nach 6-stündigem Erhitzen auf 110°C mittels DC-Kontrolle als beendet angesehen werden. Einzig die Aufarbeitung erforderte aufgrund der augenscheinlich schlechten Kristallisationstendenz des Reaktionsproduktes mehrere Anläufe. Zunächst wurde versucht, den flüchtigen Anteil des Reaktionsgemisches mittels Kugelrohrdestillation zu entfernen, den Rückstand mit *tert*-Butylmethylether zu waschen und das so gewonnene Rohprodukt aus einem geeigneten Lösungsmitteln umzukristallisieren. Versuche mit Ethanol, Chloroform, Toluol und Acetonitril blieben allerdings ohne Erfolg. Auch bewusst langsames Abkühlen nach dem Lösevorgang führte nicht zu einer zufriedenstellenden Reinheit und Ausbeute. Da aber ein Teil der Kristalle bereits im Reaktionsgefäß während des Abkühlens nach Beendigung der Cycloadditionsreaktion ausfällt, drängte sich der Versuch auf, diese durch einfaches Abnutschen und nachfolgendes Waschen mit *tert*-Butylmethylether zu gewinnen. In der Tat kann 9-Fluor-Luotonin A (**6**) auf diese Weise, wenn auch nur in mäßiger Ausbeute (58%), in analysenreiner Form isoliert werden. Die zusätzliche Aufarbeitung des Filtrats durch Entfernen des flüchtigen Anteils mittels Kugelrohrdestillation und Waschen des Rückstands mit *tert*-Butylmethylether ermöglicht eine Rohausbeute von insgesamt ca. 80%.



Schema 22

Die Struktur von 9-Fluor-Luotonin A (**6**) ergibt sich zweifelsfrei aus den spektroskopischen und elementaranalytischen Daten (s. experimenteller Teil und Tafeln 30-35). Markante Veränderungen gegenüber dem Edukt (**5**) sind unter anderem im ¹H-NMR-Spektrum beobachtbar: Einerseits geht ein Signal aufgrund der Bindung des ehemaligen 6'-C-Atoms des fluorhaltigen Phenylrings mit dem N-Atom der Nitrilfunktion verloren, andererseits tritt ein neues Signal bei 8.75 ppm (7-H) auf. Ansonsten weisen die Protonen ähnliche chemische Verschiebungen wie die analogen Protonen des Edukts (**5**) auf: So ist das Signal der

Methylenprotonen als Dublett bei 5.39 ppm ersichtlich, die restlichen Protonen hingegen führen aufgrund des Anisotropie-Effekts zu Signalen bei tieferem Feld mit δ -Werten zwischen 8.44 ppm und 7.38 ppm. Zur Bestätigung der Signalzuordnung wurden COSY- und NOESY-Experimente durchgeführt, die erhaltenen Spektren weisen die erforderlichen Kreuzsignale der miteinander koppelnden oder räumlich benachbarten Protonen auf. Auch das ^{13}C -NMR-Spektrum liefert wichtige Hinweise für den Erfolg der Cycloadditionsreaktion. Es ist gekennzeichnet durch das Fehlen der Hochfeldsignale der beiden ursprünglichen Acetylen-Kohlenstoffe sowie des Signals der Nitrilfunktion, stattdessen treten neue Tieffeldsignale auf, die den durch den Ringschluss bedingten, nun aromatischen C-Atomen zuzuordnen sind. Das Massenspektrum zeigt den erwarteten Molekülionenpeak, der nun auch Basispeak ist, bei $m/z = 303$. Wie bereits bei 12-Fluor-Luotonin-A (**3**) beobachtet, neigt auch 9-Fluor-Luotonin-A (**6**) kaum zur Fragmentation. Weiters entspricht das Ergebnis der hochauflösenden Massenspektrometrie sowie der Elementaranalyse (unter Annahme partieller Hydratisierung mit 0.2 Mol H_2O) der erwarteten Summenformel.

Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit konnten zwei neue fluorsubstituierte Derivate von Luotonin A synthetisiert werden. Die Syntheserouten beider Verbindungen gehen von den kommerziell erhältlichen Komponenten Anthranilamid und Oxalsäurediethylester aus, allerdings erfordert die Fluorsubstitution in Position 9 eine grundsätzlich andere Synthesestrategie als jene in Position 12. Beide Methoden ermöglichen einen durchaus effizienten Zugang zu den neuen Verbindungen. Da es sich um potentielle Topoisomerase-I-Hemmer handelt, die aufgrund ihrer Fluorsubstitution möglicherweise dem Luotonin A oder dessen bereits bekannten Derivaten in der Wirksamkeit überlegen sind, werden diese im Rahmen eines Kooperationsprojektes auf ihre biologische Aktivität getestet.

3. Experimenteller Teil

3.1. Verwendete Geräte und Materialien

Chromatographie

Die Dünnschichtchromatographie wurde auf DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 F₂₅₄ der Fa. Merck durchgeführt, detektiert wurde mittels Fluoreszenzminderung bei UV₂₅₄ und/oder mittels Eigenfluoreszenz bei UV₃₆₆ (UV-Lampe der Fa. Camag).

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (Fa. Merck) als Sorbensmaterial verwendet, detektiert wurde diskontinuierlich durch Auftüpfeln auf KGF₂₅₄-Folien (siehe oben).

NMR-Spektroskopie

Die ¹H-NMR-Spektren (400 MHz) und ¹³C-NMR-Spektren (100 MHz) wurden mit einem Bruker Avance III 400 Spektrometer aufgezeichnet (δ -Werte in ppm bezogen auf TMS, Kalibrierung auf das Signal des nicht deuterierten Lösungsmittel-Anteils).

Massenspektrometrie

Niedrigauflösende Massenspektren wurden auf einem Shimadzu QP5050A DI50 Massenspektrometer aufgezeichnet, die Ionisierung erfolgte unter EI-Bedingungen (70 eV).

Hochauflösende Massenspektren wurden auf einem Shimadzu LCMS-Gerät des Typs ITTOFMS am Institut für Chemische Technologie und Analytik der Technischen Universität Wien aufgenommen.

Elementaranalysen

Die CHN-Zusammensetzung sämtlicher Substanzen wurde durch das Mikroanalytische Laboratorium der Universität Wien bestimmt (Fakultät für Chemie, Währinger Straße 42, 1090 Wien, Mag. J. Theiner).

Schmelzpunkte

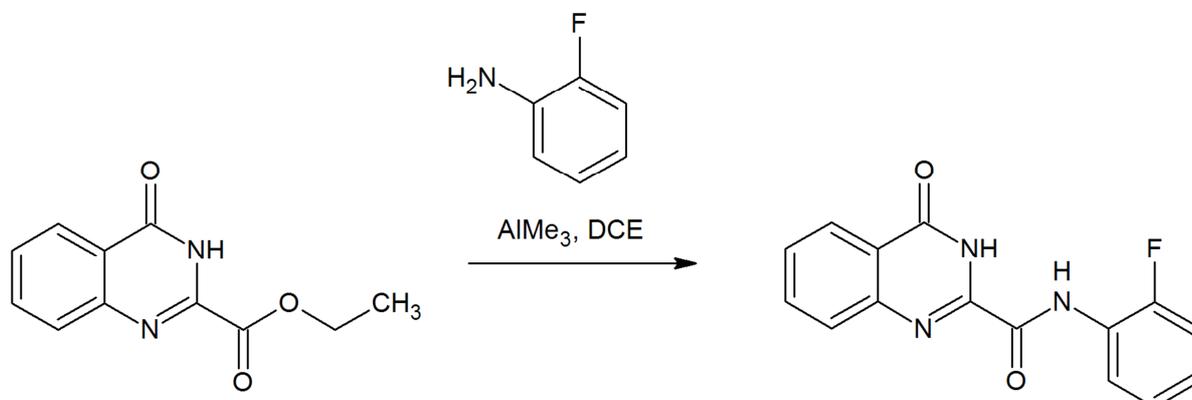
Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Heiztischmikroskop der Fa. Reichert ermittelt und sind unkorrigiert.

Chemikalien

Sämtliche Lösungsmittel und Reagentien wurden von der Fa. Merck oder der Fa. Sigma-Aldrich bezogen und in „purissimum“-Qualität verwendet.

3.2. Arbeitsvorschriften zu Abschnitt 2.1.

Synthese von *N*-(2-Fluorphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (1)



Zu einer Lösung von 0.889 g (8 mmol) 2-Fluoranilin in 20 ml trockenem 1,2-Dichlorethan werden unter Argonatmosphäre 4.0 ml (8 mmol) Trimethylaluminium-Lösung (2.0 M in Heptan) zugegeben. Anschließend wird bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Es folgt die Zugabe von 1.091 g (5 mmol) 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonsäureethylester. Danach wird 2 h auf 80°C erhitzt. Die vollständige Umsetzung der Reaktanten wird mittels DC geprüft (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. Danach werden 80 ml Wasser hinzugefügt. Das Gemisch wird 4x mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt (in absteigender Menge: zuerst 100 ml, danach 70 ml, 50 ml und 20 ml), die vereinigten Extrakte werden mit 50 ml Wasser sowie mit 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Durch Umkristallisation aus EtOH erhält man das Produkt in Form farbloser Kristallnadeln.

Ausbeute: 1.202 g (85%)

Summenformel: C₁₅H₁₀FN₃O₂

Molekulargewicht: 283.26

Schmelzpunkt: 216-217 °C

Elementaranalyse:

	%C	%H	%N
berechnet	63.60	3.56	14.83
gefunden	62.79	3.46	14.66
berechnet x 0.2 H ₂ O	62.80	3.65	14.65

Massenspektren:

LRMS (EI, 70 eV): m/z 283 (M^+ , 32%), 236 (18), 146 (91), 119 (100), 118 (18), 91 (15), 90 (31), 83 (12)

HRMS ($[M+H]^+$): berechnet: 284.0830

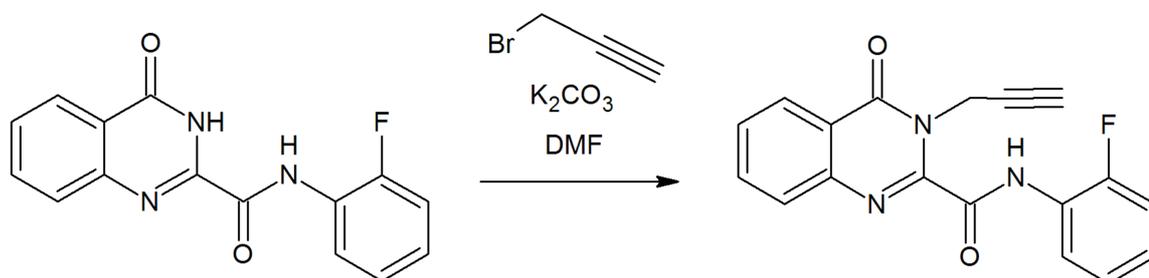
gefunden: 284.0827

NMR:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12.62 (br s, 1H, NH), 10.50 (br s, 1H, NH), 8.21 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1.2 Hz, 1H, 5-H), 7.97-7.89 (m, 2H, 7-H, Phenyl 6'-H), 7.87 (dd, $J = 8.2$ Hz, 1H, 8-H), 7.65 (ddd, $J = 8.2$ Hz, 7.0 Hz, 1.3 Hz, 1H, 6-H), 7.41-7.23 (m, 3H, Phenyl 3'-H, 4'-H, 5'-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 161.3, 158.0, 154.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 246.9$ Hz), 146.6, 145.6, 134.8, 128.3, 127.7, 126.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.7$ Hz), 126.2, 124.8, 124.7, 124.6, 122.8, 115.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 19.4$ Hz)

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



Zu 0.566 g (2 mmol) *N*-(2-Fluorphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (1) werden 0.304 g (2.2 mmol) K_2CO_3 , 15 ml DMF und 0.327 g (2.2 mmol) einer 80%igen Propargylbromid-Lösung in Toluol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Kontrolle der vollständigen Umsetzung erfolgt mittels DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 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-Fluorphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid wird aus EtOH umkristallisiert. Man erhält das Produkt in Form farbloser Kristalle.

Ausbeute: 0.572 g (89%)
 Summenformel: C₁₈H₁₂FN₃O₂
 Molekulargewicht: 321.31
 Schmelzpunkt: 153-154 °C

Elementaranalyse:

	%C	%H	%N
berechnet	67.29	3.76	13.08
gefunden	66.53	3.64	12.97
berechnet x 0.2 H ₂ O	66.54	3.85	12.93

Massenspektren:

LRMS (EI, 70 eV): *m/z* 321 (M⁺, 21%), 320 (72), 301 (27), 292 (52), 184 (25), 155 (54), 148 (40), 145 (36), 129 (100), 119 (96), 90 (64), 83 (47), 75 (42), 63 (41)

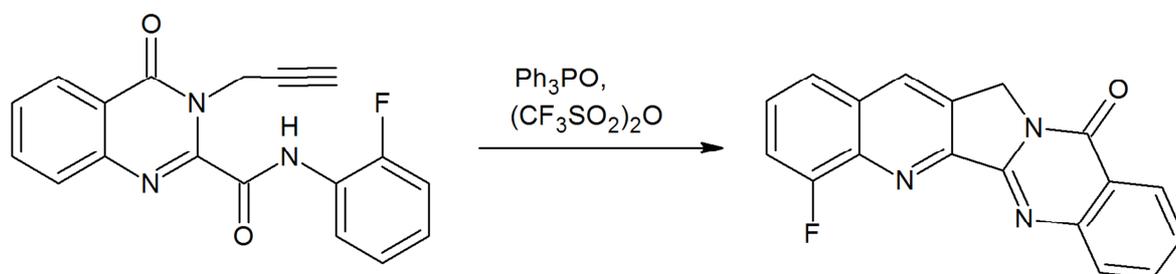
HRMS ([M+H]⁺): berechnet: 322.0986
 gefunden: 322.0988

NMR:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.99 (s, 1H, NH), 8.52–8.41 (m, 1H, Phenyl 6'-H), 8.37 (ddd, *J* = 8.0 Hz, 1.3 Hz, 0.6 Hz, 1H, 5-H), 7.89–7.79 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.62 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 6.5 Hz, 1.9 Hz, 1H, 6-H), 7.24-7.14 (m, 3H, Phenyl 3'-H, 4'-H, 5'-H), 5.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, CH₂), 2.27 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, C≡CH)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.4, 158.3, 153.1 (d, *J*_{C-F} = 244.0 Hz), 145.0, 144.9, 135.1, 129.3, 128.2, 127.6, 125.7, 125.6 (d, *J*_{C-F} = 7.5 Hz), 124.9 (d, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 121.9, 121.7, 115.3 (d, *J*_{C-F} = 19.1 Hz), 78.9, 72.2, 33.8

Synthese von 12-Fluor-Luotonin A (3)



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. Im Anschluss werden

0.321 g (1 mmol) *N*-(2-Fluorphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2**) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, die vollständige Umsetzung wird mittels DC kontrolliert (CH₂Cl₂/EtOAc, 9+1). Danach werden 15 ml einer 10%-igen NaHCO₃-Lösung zugegeben und weitere 10 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wird 3x mit je 100 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Danach wird überschüssiges Triphenylphosphinoxid mittels Säulenchromatographie entfernt, wobei als Eluent zunächst reines CH₂Cl₂ verwendet wird, gefolgt von CH₂Cl₂/EtOAc (19+1). Durch Umkristallisation aus EtOH erhält man das Produkt in Form farbloser Kristallnadeln, die unter der UV-Lampe eine blaue Fluoreszenz aufweisen.

Ausbeute: 0.244 g (81%)
 Summenformel: C₁₈H₁₀FN₃O
 Molekulargewicht: 303.3
 Schmelzpunkt: Sublimation ab 310 °C

Elementaranalyse:

	%C	%H	%N
berechnet	71.28	3.32	13.85
gefunden	70.63	3.30	13.74
berechnet x 0.15 H ₂ O	70.65	3.39	13.73

Massenspektren:

LRMS (EI, 70 eV): *m/z* 304 (20%), 303 (M⁺, 100), 302 (36), 275 (13), 274 (10), 262 (8), 152 (12), 77 (7)

HRMS ([M+H]⁺): berechnet: 304.0881
 gefunden: 304.0882

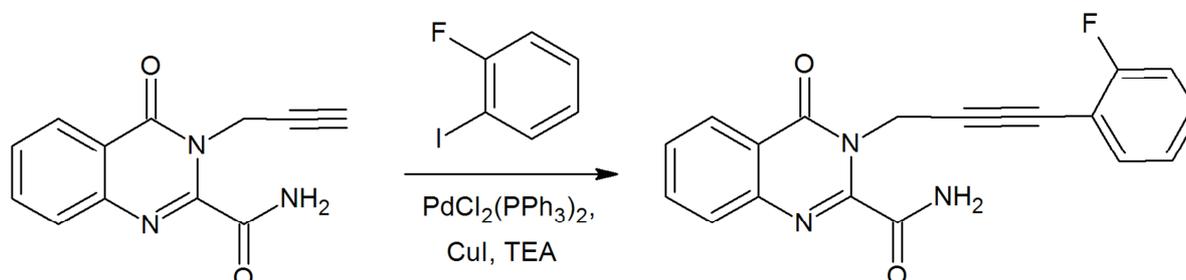
NMR:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.49 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, 7-H), 8.42 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.1 Hz, 1H, 19-H), 8.13–8.08 (m, 1H, 16-H), 7.86 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 7.2 Hz, 1.6 Hz, 1H, 17-H), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 9-H), 7.68–7.49 (m, 3H, 10-H, 11-H, 18-H), 5.37 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H, CH₂)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.7, 158.8 (d, *J*_{C-F} = 261.4 Hz), 152.1, 151.7, 149.4, 140.1 (d, *J*_{C-F} = 12.8 Hz), 134.8, 131.6 (d, *J*_{C-F} = 2.9 Hz), 130.7, 130.3, 129.1, 128.7 (d, *J*_{C-F} = 7.8 Hz), 127.79, 126.6, 123.7 (d, *J*_{C-F} = 5.0 Hz), 121.5, 114.9 (d, *J*_{C-F} = 18.7 Hz), 47.4

3.3. Arbeitsvorschriften zu Abschnitt 2.2.

Synthese von 3-[3-(2-Fluorphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (4)



Eine Suspension von 0.454 g (2 mmol) 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid in 2 ml DMF wird mit 30 ml trockenem CH₂Cl₂ (MS 4Å) verdünnt. Die Suspension wird gründlich mit Argon gespült, anschließend werden 0.666 g (3 mmol) 2-Fluoriodbenzen, 0.110 g (0.5 mmol) 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol, 0.076 g (0.4 mmol) CuI und 0.140 g (0.2 mmol) PdCl₂(PPh₃)₂ zugesetzt. Es wird erneut mit Argon gespült, danach werden 0.486 g (4.8 mmol) Triethylamin zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 h unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle: CH₂Cl₂/EtOAc, 9+1) wird mit CH₂Cl₂ auf 100 ml verdünnt und mit 100 ml 0.5 N HCl ausgeschüttelt, um überschüssiges Triethylamin zu entfernen. Die organische Phase wird mit Wasser neutral gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wird über eine KG-Säule (3x15 cm) gereinigt, dabei wird anfangs durch Eluieren mit CH₂Cl₂ nicht umgesetztes 2-Fluoriodbenzen entfernt, danach das Laufmittel zu CH₂Cl₂-EtOAc (4+1) gewechselt und die entsprechenden Fraktionen am Rotationsverdampfer zur Trockene gebracht. Aus diesem Rohprodukt kann durch Umkristallisation aus EtOH das Zielprodukt (4) in Form farbloser Kristalle in analysenreiner Qualität gewonnen werden.

Ausbeute: 0.362 g (56% Rohausbeute)

Summenformel: C₁₈H₁₂FN₃O₂

Molekulargewicht: 321.31

Schmelzpunkt: 203-205 °C

Elementaranalyse:

	%C	%H	%N
berechnet	67.29	3.76	13.08
gefunden	66.60	3.74	12.95
berechnet x 0.2 H ₂ O	66.54	3.85	12.93

Massenspektren:

LRMS (EI, 70 eV): m/z 322 (11%), 321 (M^+ , 56), 278 (20), 148 (23), 146 (19), 133 (100), 132 (50), 131 (20), 76 (20), 63 (21)

HRMS ($[M+H]^+$): berechnet: 322.0986

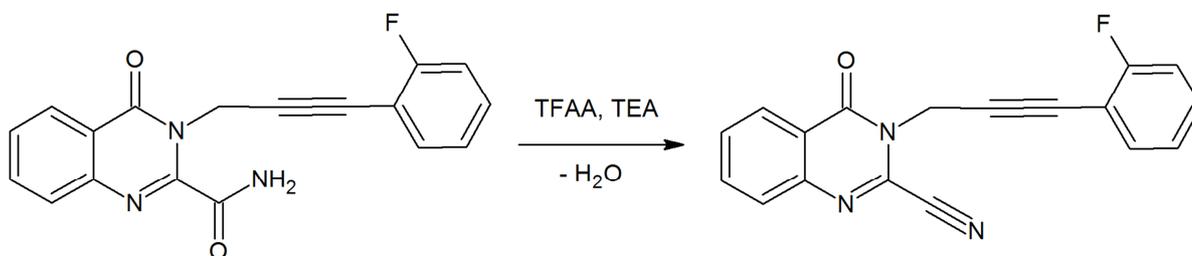
gefunden: 322.0990

NMR:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.54 (s, 1H, NH), 8.23 (s, 1H, NH), 8.22 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1.1 Hz, 1H, 5-H), 7.92 (ddd, $J = 8.6$ Hz, 7.2 Hz, 1.5 Hz, 1H, 7-H), 7.81–7.74 (m, 1H, 8-H), 7.65 (ddd, $J = 8.2$ Hz, 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H, 6-H), 7.54–7.39 (m, 2H, Phenyl 6'-H, 4'-H), 7.27 (ddd, $J = 9.0$ Hz, 8.4 Hz, 0.9 Hz, 1H, Phenyl 3'-H), 7.19 (td, $J = 7.6$ Hz, 1.1 Hz, 1H, Phenyl 5'-H), 5.34 (s, 2H, CH_2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 163.2, 162.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 250.0$ Hz), 160.0, 148.7, 145.9, 135.2, 133.8, 131.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.1$ Hz), 128.4, 127.6, 126.5, 124.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.6$ Hz), 120.9, 115.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 20.5$ Hz), 110.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 15.4$ Hz), 89.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.1$ Hz), 76.4, 33.8

Synthese von 3-[3-(2-Fluorphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (**5**)



Zu einer auf 0°C gekühlten Suspension von 0.182 g (0.6 mmol) 3-[3-(2-Fluorphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**4**) in 4 ml trockenem CH_2Cl_2 (MS 4\AA) werden 4 ml Triethylamin, gefolgt von 2 ml Trifluoressigsäureanhydrid zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt, die Umsetzung wird mittels DC kontrolliert (Petroleumbenzin/EtOAc, 4+1). Danach wird das Gemisch in ca. 200 ml Eiswasser gegossen und 30 min gerührt. Die so erhaltene wässrige Phase wird 3x mit je 30 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 0.5 N HCl, Wasser, 10%-iger NaHCO_3 -Lösung und erneut Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der verbleibende Rückstand aus EtOH umkristallisiert. Man erhält das Nitril (**5**) in Form farbloser Kristalle.

Ausbeute: 0.133 g (73%)
Summenformel: C₁₈H₁₀FN₃O
Molekulargewicht: 303.3
Schmelzpunkt: 142-143 °C

Elementaranalyse:

	%C	%H	%N
berechnet	71.28	3.32	13.85
gefunden	70.91	3.29	13.72

Massenspektrum:

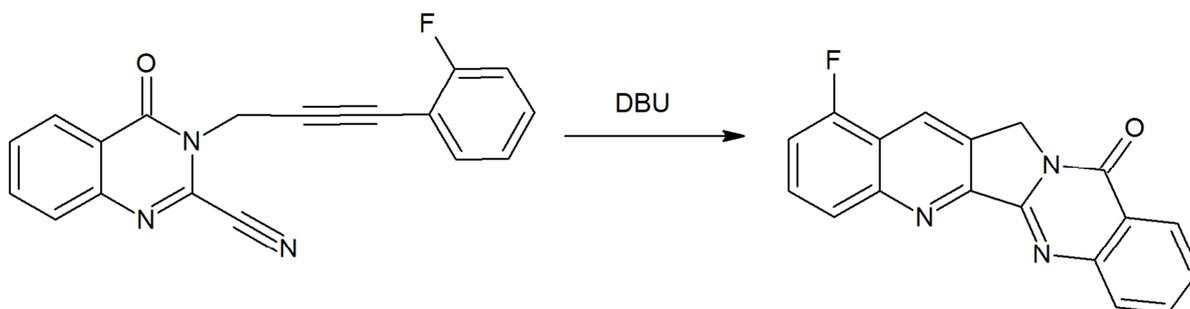
LRMS (EI, 70 eV): *m/z* 304 (19%), 303 (M⁺, 91), 302 (19), 275 (16), 274 (19), 133 (100), 132 (41), 131 (14)

NMR:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.37 (ddd, *J* = 8.0 Hz, 1.5 Hz, 0.6 Hz, 1H, 5-H), 7.87 (ddd, *J* = 8.4 Hz, 7.0 Hz, 1.5 Hz, 1H, 7-H), 7.82 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 1.5 Hz, 0.6 Hz, 1H, 8-H), 7.67 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 7.0 Hz, 1.5 Hz, 1H, 6-H), 7.45 (td, *J* = 7.2 Hz, 1.8 Hz, 1H, Phenyl 6'-H), 7.36–7.28 (m, 1H, Phenyl 4'-H), 7.12–7.01 (m, 2H, Phenyl 3'-H, 5'-H), 5.34 (s, 2H, CH₂)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.2 (d, *J*_{C-F} = 253.1 Hz), 159.3, 146.4, 135.5, 134.0, 131.0 (d, *J*_{C-F} = 8.0 Hz), 130.4, 128.8, 127.6, 124.1 (d, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 122.8, 115.7 (d, *J*_{C-F} = 20.7 Hz), 111.3, 110.4 (d, *J*_{C-F} = 15.6 Hz), 86.4 (d, *J*_{C-F} = 3.3 Hz), 79.5, 36.0

Synthese von 9-Fluor-Luotonin A (6)



In einer Pyrex-Eprouvette mit Schraubverschluss werden 0.050 g (0.165 mmol) 3-[3-(2-Fluorphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (5) in 4 ml 1,2-Dichlorbenzen gelöst. Die Lösung wird mit Argon gespült, anschließend werden 0.1 ml einer 0.1 M Lösung von DBU in 1,2-Dichlorbenzen hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird im geschlossenen Gefäß 6 h bei 110°C gerührt, die Umsetzung wird mittels DC kontrolliert

(CHCl₂/EtOAc, 9+1). Anschließend werden die flüchtigen Komponenten durch Kugelrohrdestillation entfernt. Der erkaltete Rückstand wird mit *tert*-Butylmethylether gewaschen und abfiltriert. Man erhält das Rohprodukt in Form farbloser Kristalle, die unter UV-Bestrahlung eine blaue Fluoreszenz aufweisen. Um analysenreines Produkt zu gewinnen, wird der am Ende der Reaktion erhaltene Niederschlag direkt durch Filtration und anschließendes Waschen mit *tert*-Butylmethylether gewonnen.

Ausbeute: 0.040 g (80%)
 Summenformel: C₁₈H₁₀FN₃O
 Molekulargewicht: 303.3
 Schmelzpunkt: 316-319 °C (bei >319 °C bildet sich wieder ein festes Produkt, welches auch bei 330°C noch nicht geschmolzen ist)

Elementaranalyse:

	%C	%H	%N
berechnet	71.28	3.32	13.85
gefunden	70.39	3.01	13.43
berechnet x 0.2 H ₂ O	70.45	3.42	13.69

Massenspektren:

LRMS (EI, 70 eV): *m/z* 304 (19%), 303 (M⁺, 100), 302 (36), 275 (14), 274 (11), 247 (8), 152 (7), 137 (8)

HRMS ([M+H]⁺): berechnet: 304.0881
 gefunden: 304.0874

NMR:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.75 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, 7-H), 8.44 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.1 Hz, 1H, 19-H), 8.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 12-H), 8.13 (dd, *J* = 8.2 Hz, 0.6 Hz, 1H, 16-H), 7.87 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 7.2 Hz, 1.6 Hz, 1H, 17-H), 7.83–7.75 (m, 1H, 11-H), 7.60 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H, 18-H), 7.38 (ddd, *J* = 9.6 Hz, 7.8 Hz, 0.8 Hz, 1H, 10-H), 5.39 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H, CH₂)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.7, 159.2, 157.9 (d, *J*_{C-F} = 255.5 Hz), 152.3, 150.1, 149.4, 134.8, 130.4 (d, *J*_{C-F} = 8.9 Hz), 129.7, 129.0, 127.8, 126.8 (d, *J*_{C-F} = 4.2 Hz), 126.6, 125.4 (d, *J*_{C-F} = 5.2 Hz), 121.5, 119.7 (d, *J*_{C-F} = 16.7 Hz), 112.1 (d, *J*_{C-F} = 19.4 Hz), 47.6

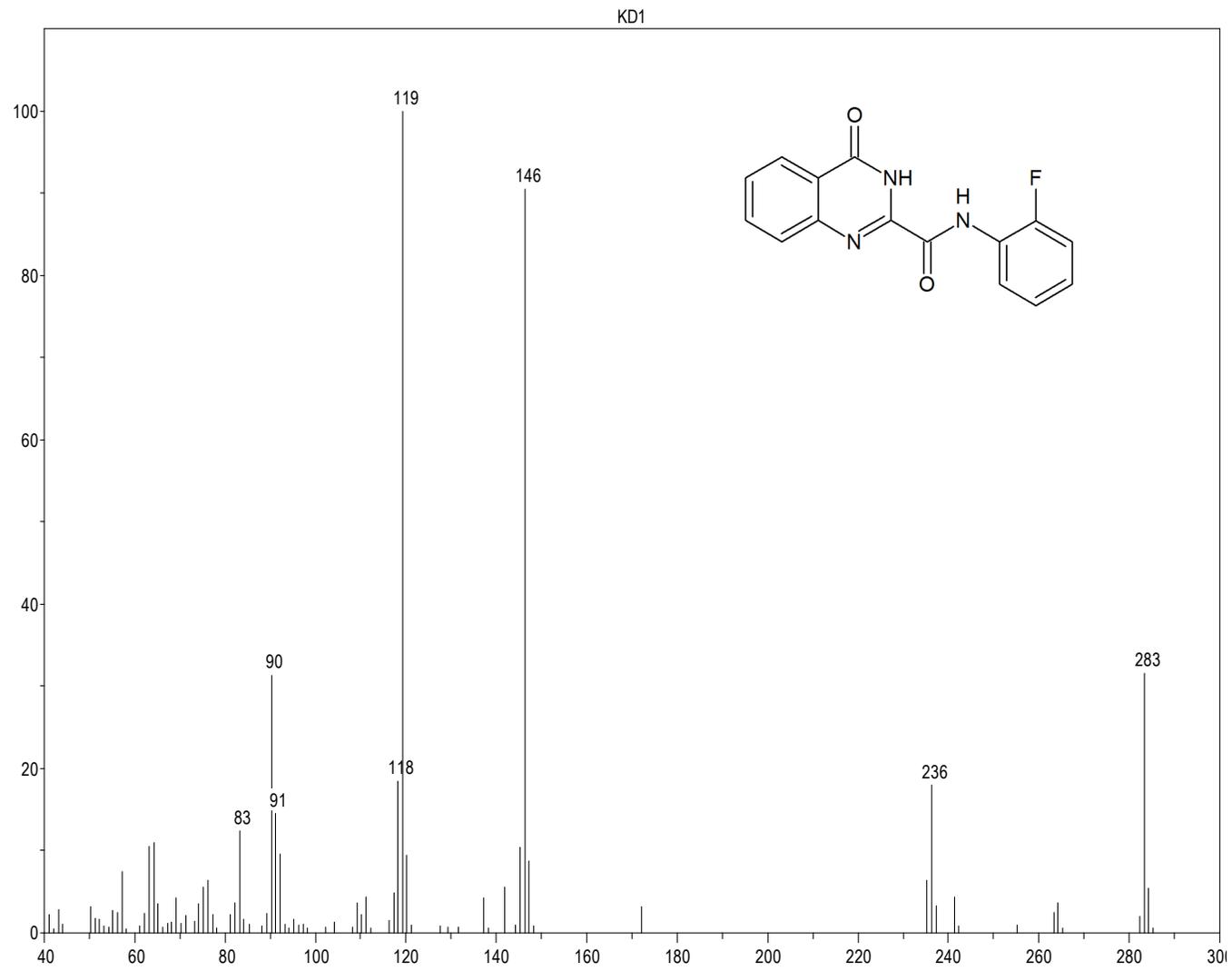
4. Literaturverzeichnis

- 1 Strunecka, A.; Patocka, J.; Connet, P.: *J. Appl. Biomed.* **2004**, 2, 141-150 und dort zitierte Literatur.
- 2 Park, B.K.; Kitteringham, N.R.; O'Neill, P.M.: *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2001**, 41, 443-470.
- 3 Aktories, K.; Förstermann, U.; Hofmann, F.; Starke, K.: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 10. Auflage, Elsevier-Verlag, München, 2009.
- 4 Knippers, R.: „DNA-Topoisomerasen“, in: *Molekulare Genetik*, 9. Auflage, Thieme-Verlag, Stuttgart, 2006.
- 5 Mutschler, E.; Geisslinger, G.; Kroemer, H. K.; Ruth, P.; Schäfer-Korting, M.: „Topoisomerase-Hemmstoffe“ in: *Mutschler Arzneimittelwirkungen kompakt*, Wissenschaftliche Verlags-GmbH, Wissenschaftliche Verlags-GmbH, Stuttgart, 2005.
- 6 Potmesil, M.: *Cancer Res.* **1994**, 54, 1431-1439.
- 7 Wall, M. E.; Wani, M. C.; Cook, C. E.; Palmer, K. H.; McPhail, A.T.; Sim, G. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3888-3890.
- 8 Hsiang, Y.-H.; Hertzberg, R.; Hecht, S.; Liu, L. F.: *J. Biol. Chem.* **1985**, 260, 14873-14878.
- 9 Ma, Z.-Z.; Hano, Y.; Nomura, T.; Chen, Y.-J.: *Heterocycles* **1997**, 46, 541-546.
- 10 Cagir, A.; Jones, S. H.; Gao, R.; Eisenhauer, B. M.; Hecht, S. M.: *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13628-13629
- 11 Cagir, A.; Eisenhauer, B. M.; Gao, R.; Thomas, S. J.; Hecht, S. M.: *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 6287-6299.
- 12 Rahman, A. F. M. M.; Kim, D. H.; Liang, J. L.; Lee, E.-S.; Na, Y.; Jun, K.-Y.; Kwon, Y.; Jahng, Y.: *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, 29, 1988-1992.
- 13 Liang, J. L.; Cha, H. C.; Jahng, Y.: *Molecules* **2011**, 16, 4861-4883 und dort zitierte Literatur.
- 14 Ma, Z.-Z.; Hano, Y.; Nomura, T.; Chen, Y.-J.: *Heterocycles* **1999**, 51, 1593-1596.
- 15 Kelly, T.R.; Chamberland, S.; Silva, R.A.: *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2723-2724.
- 16 Mason, J.J.; Bergman, J.: *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2486-2490.
- 17 Harayama, T.; Morikami, Y.; Shigeta, Y.; Abe, H.; Takeuchi, Y.: *Synlett* **2003**, 847-848.

- 18 Harayama, T.; Hori, A.; Serban, G.; Morikami, Y.; Matsumoto, H.; Abe, H.; Takeuchi, Y.: *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10645-10649.
- 19 Chavan, S.P.; Sivappa, R.: *Tetrahedron Lett.* **2004**, *60*, 9931-9935.
- 20 Kametani, T.; Higa, T.; Loc, C.V.; Ihara, M.; Koizumi, M.; Fukumoto, K.: *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6186-6188.
- 21 Wang, H.; Ganesan, A.: *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9097-9098.
- 22 Yadav, J. S.; Reddy, B. V.: *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1905-1907.
- 23 Zhou, H.-B.; Liu, G.-S.; Yao, Z.-J.: *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6270-6272.
- 24 Twin, H.; Batey, R.A.: *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4913-4916.
- 25 Haider, N.; Nuß, S.: *Molecules* **2012**, *17*, 11363-11378.
- 26 Haider, N.; Meng, G.; Roger, S.; Wank, S.: *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7066-7072.
- 27 Dai, W.; Petersen, J. L.; Wang, K. K.: *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4665-4667.
- 28 Tseng, M.-C.; Chu, Y.-W.; Tsai, H.-P.; Lin, C.-M.; Hwang, J.; Chu, Y.-H.: *Org. Lett.* **2011**, *13*, 920-923.
- 29 Nuß, S.: Diplomarbeit, Universität Wien, 2012.
- 30 Joshi, V.; R.P., Chaudhari: *Indian J. Chem. B* **1987**, *26B*, 602.
- 31 Usifoh, C.O.; Scriba, G.K.E.: *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2000**, *333*, 261.
- 32 Wank, S.: Diplomarbeit, Universität Wien, 2012.
- 33 Schreiber, S. L.: *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1027-1030.

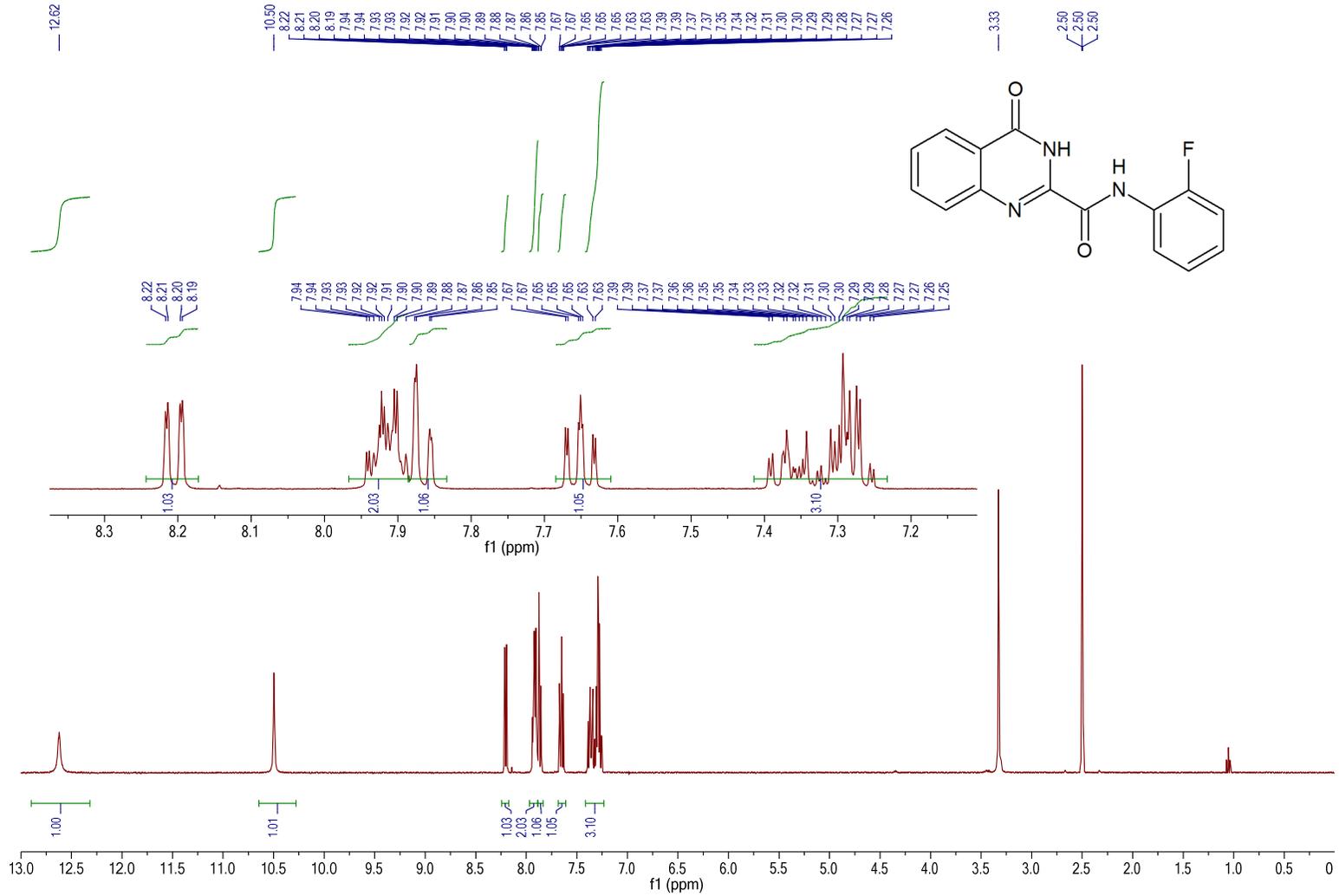
5. Anhang

Spektren



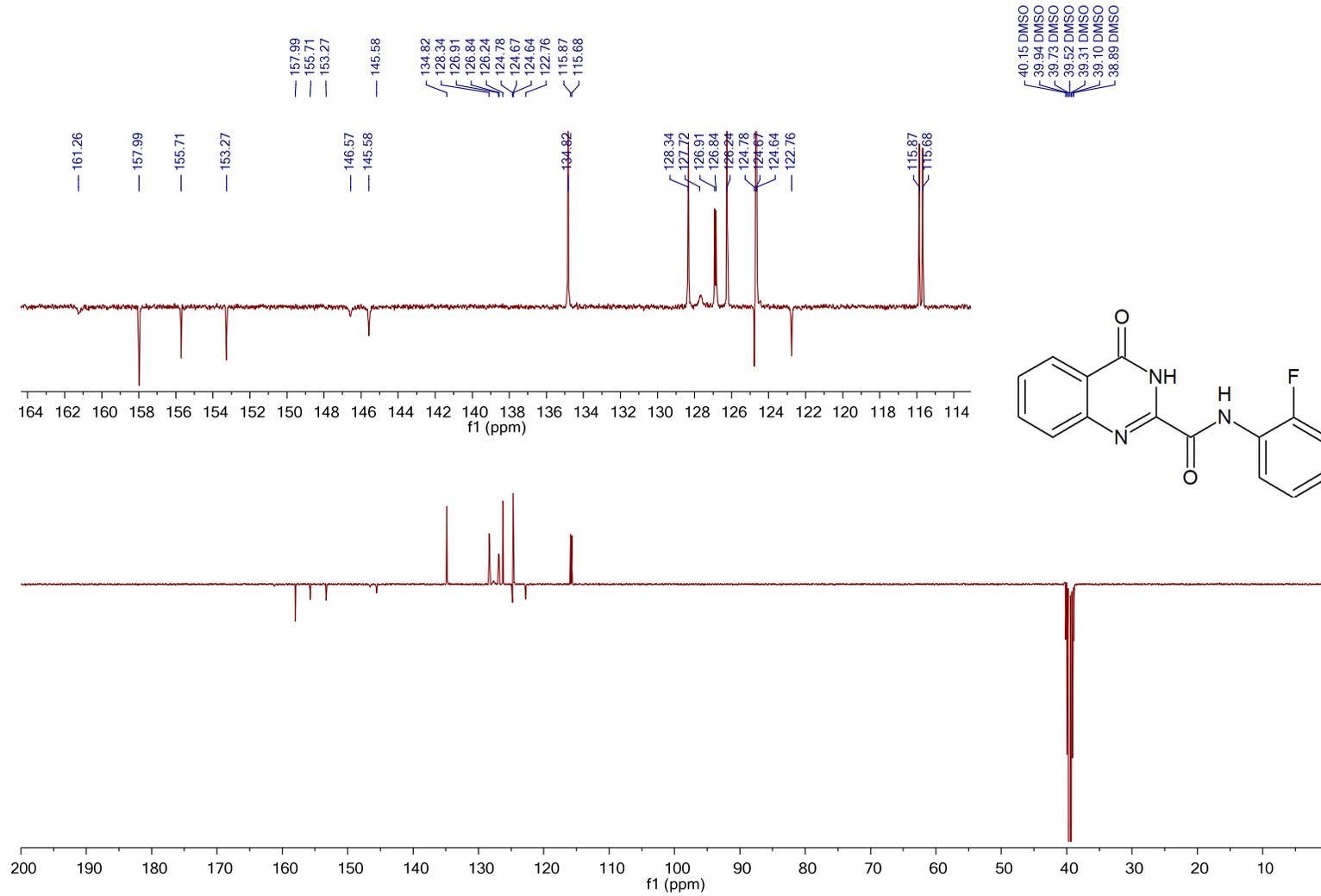
Tafel 1: *N*-(2-Fluorphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1**)

KD1; N-(2-Fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO



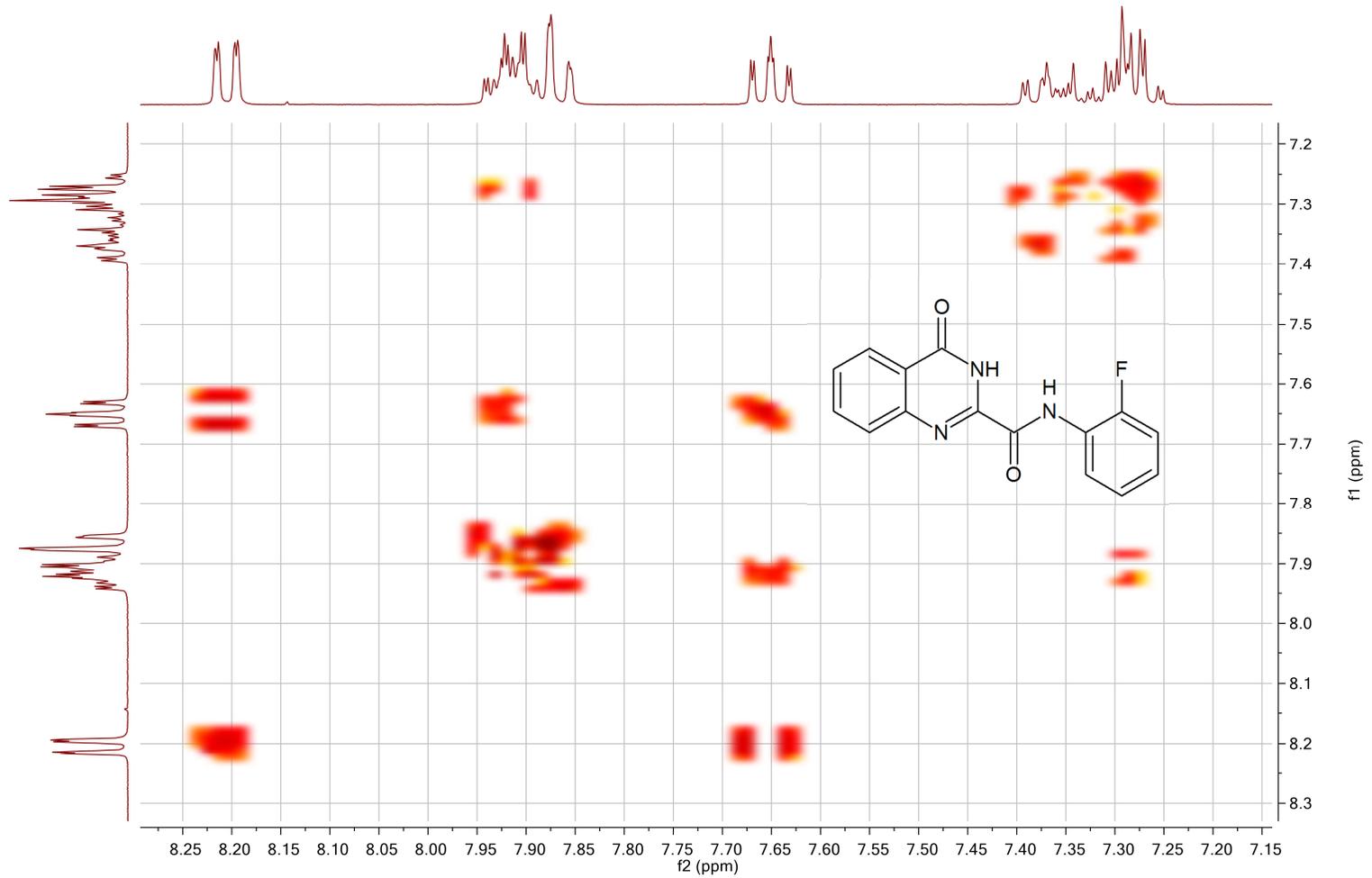
Tafel 2: N-(2-Fluorphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (1)

KD1; N-(2-Fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO C13APT



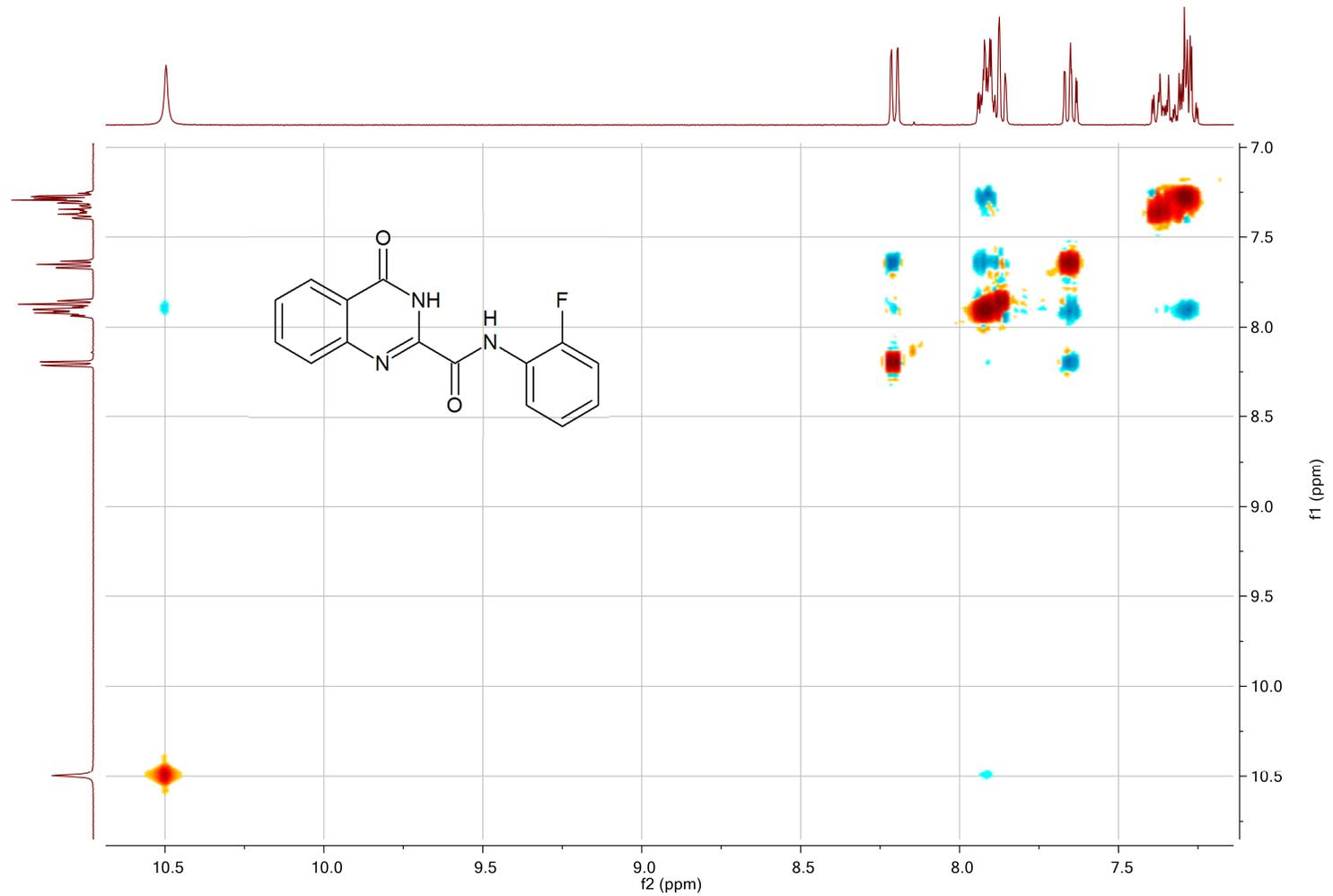
Tafel 3: N-(2-Fluorphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (1)

KD1; N-(2-Fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO COSY

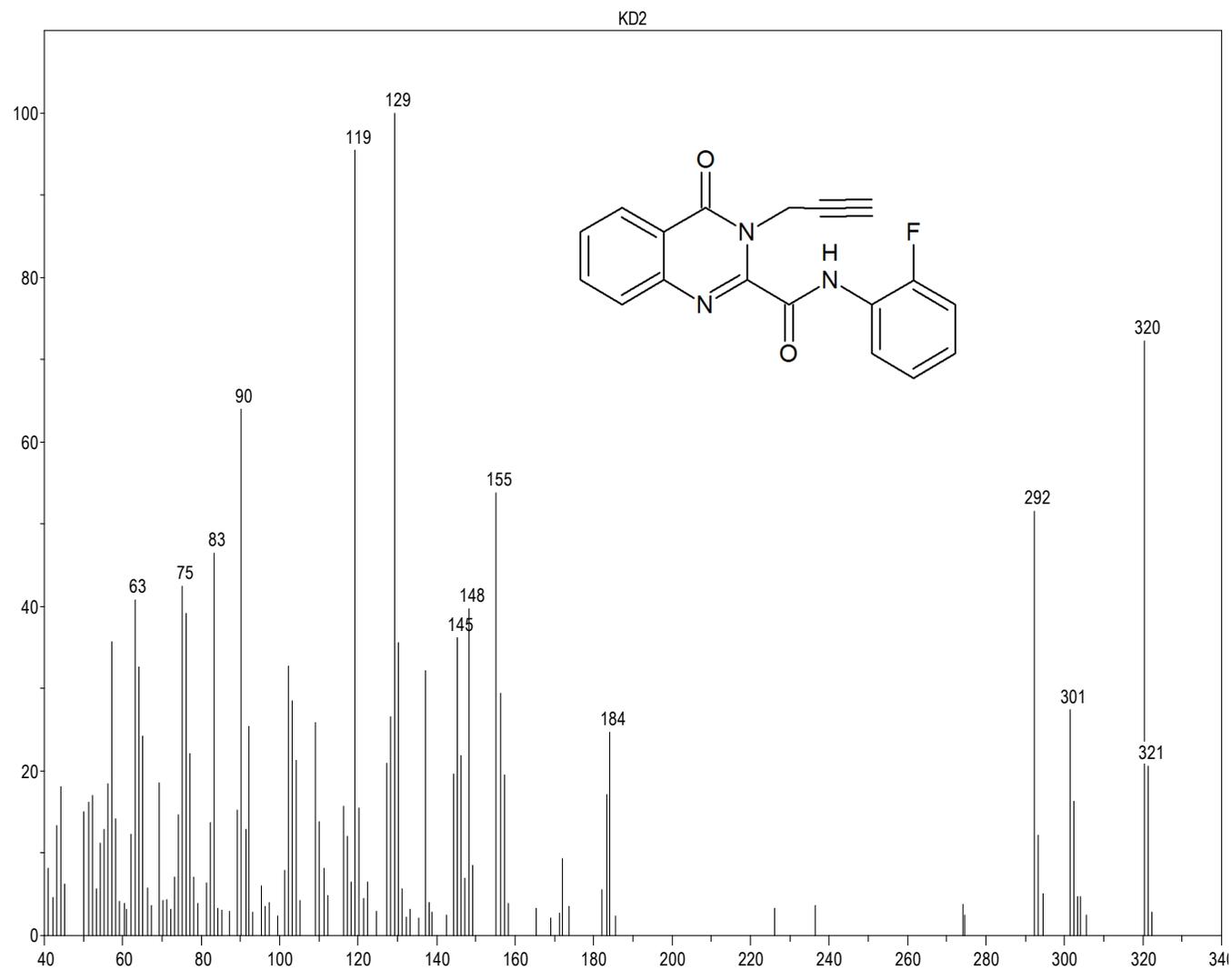


Tafel 4: N-(2-Fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (1)

KD1; N-(2-Fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO NOESY

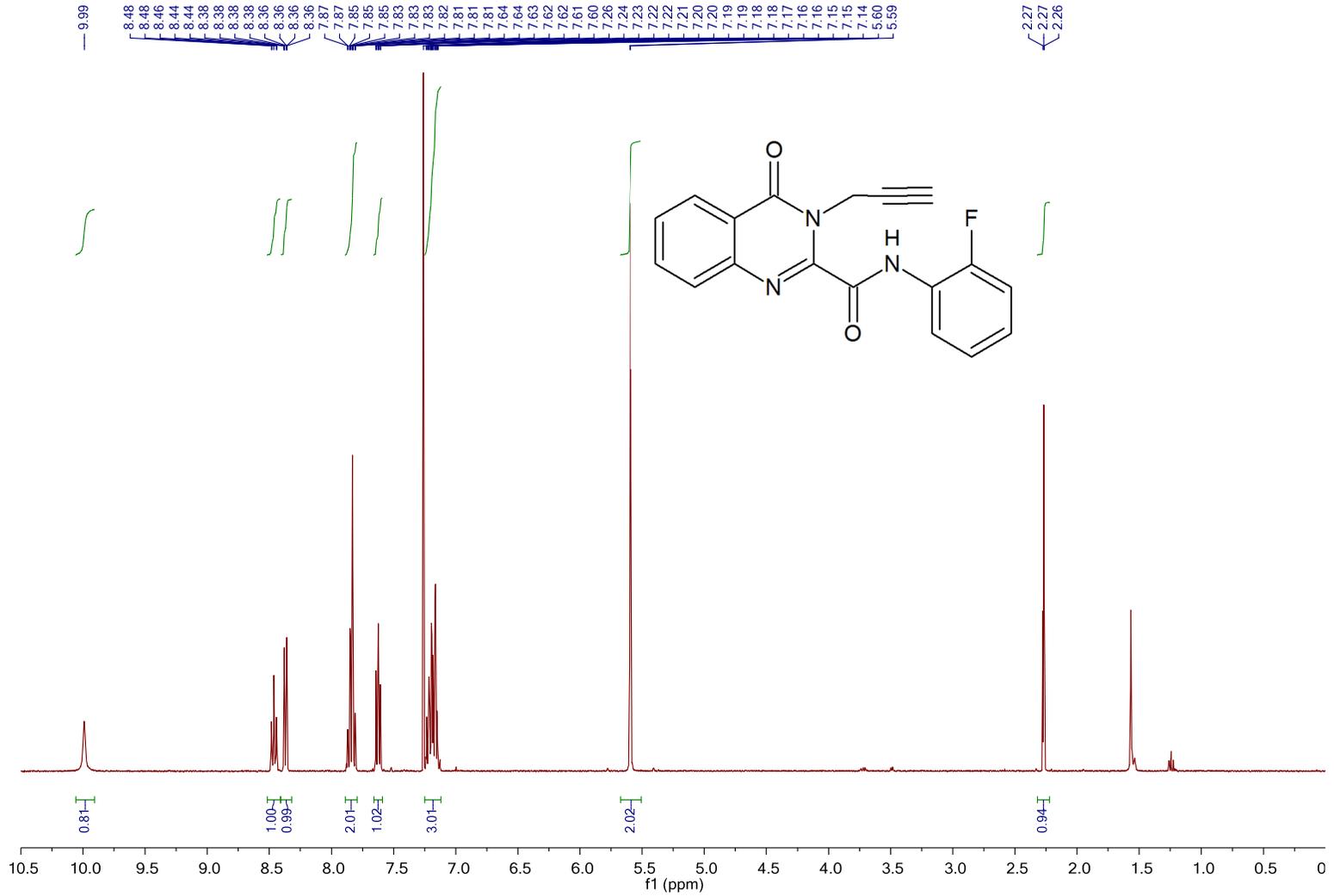


Tafel 5: N-(2-Fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (1)



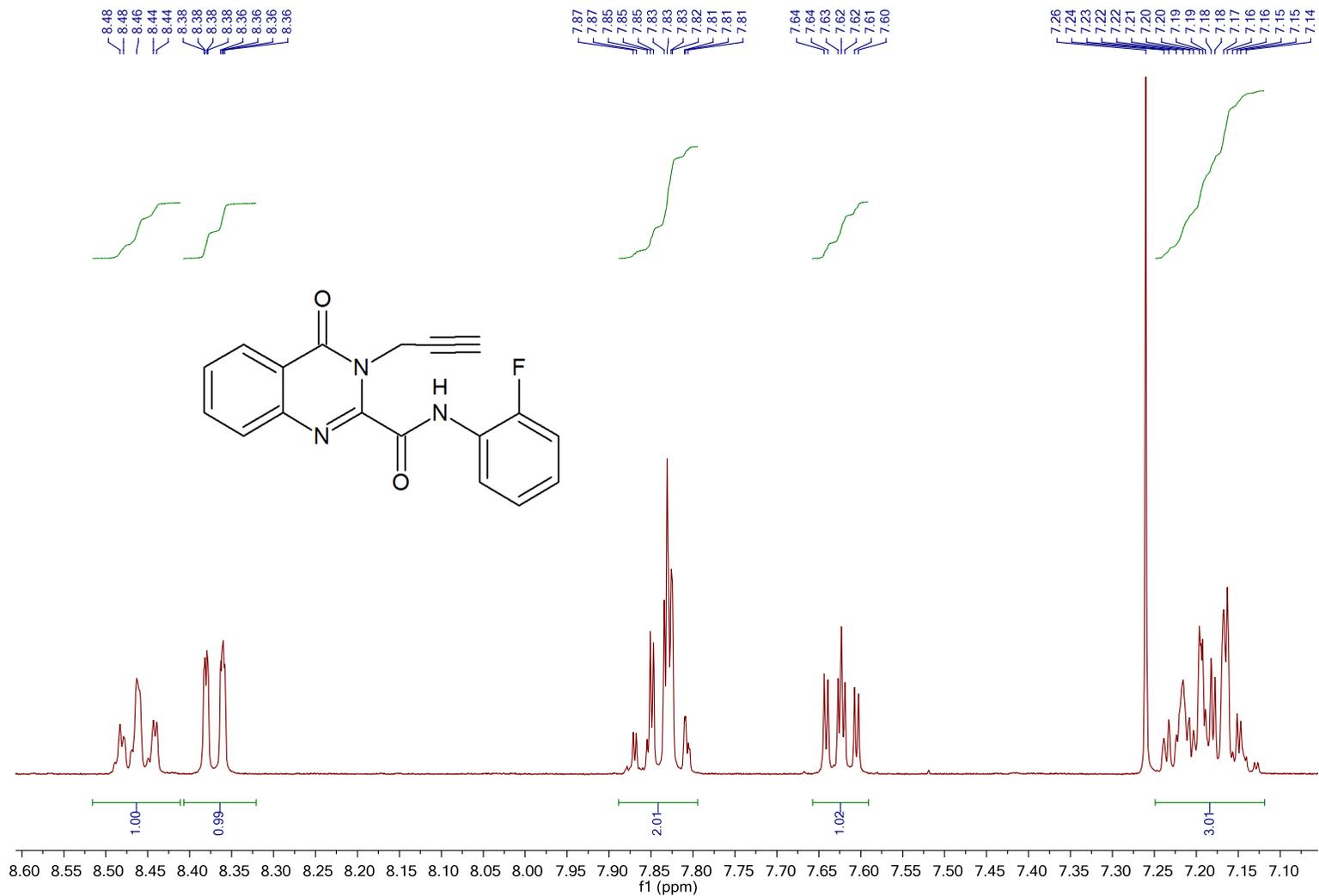
Tafel 6: *N*-(2-Fluorphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2**)

KD2; N-(2-Fluorophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / CDCl₃ 1H



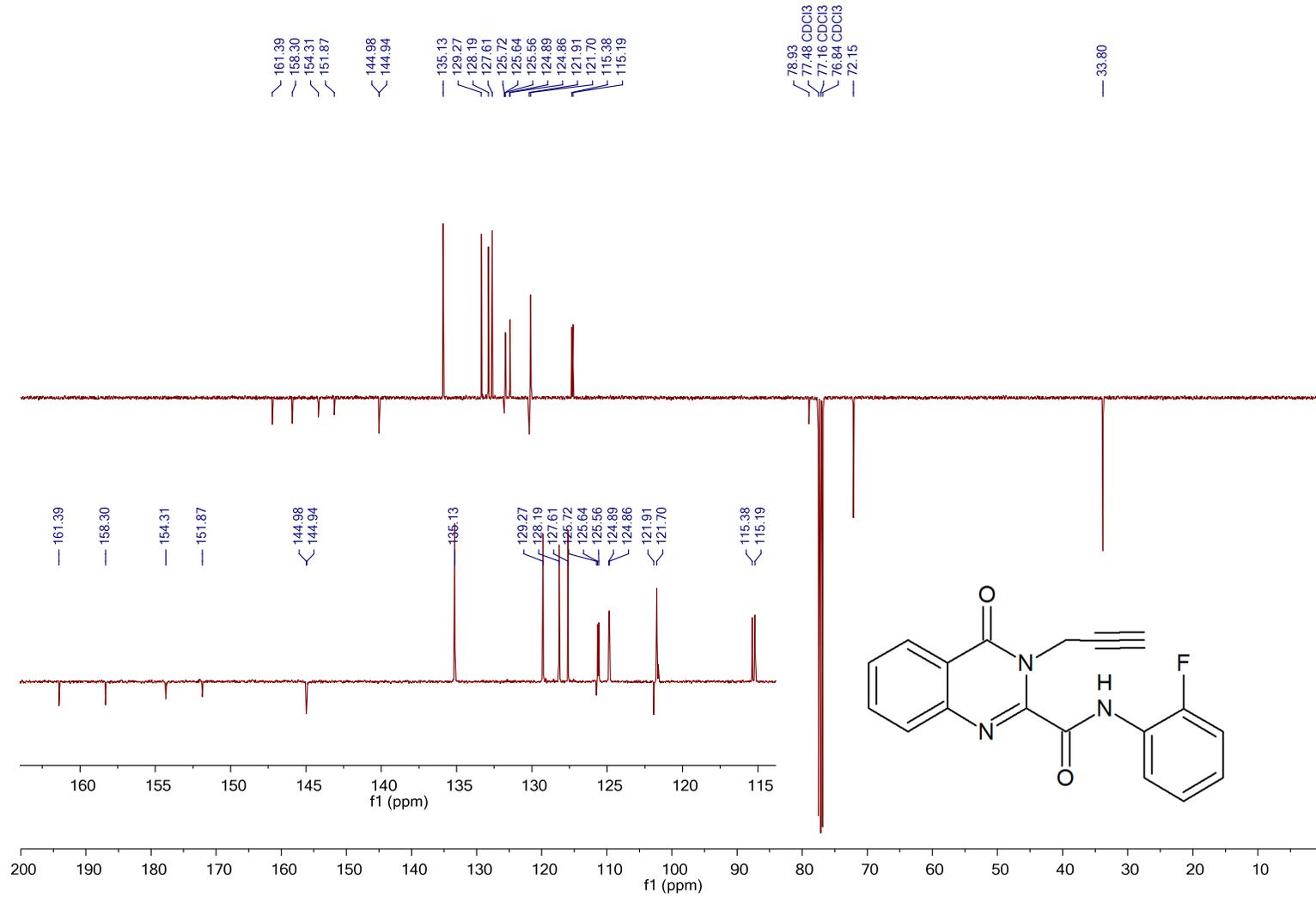
Tafel 7: N-(2-Fluorophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2)

KD2; N-(2-Fluorophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / CDCl₃ 1H



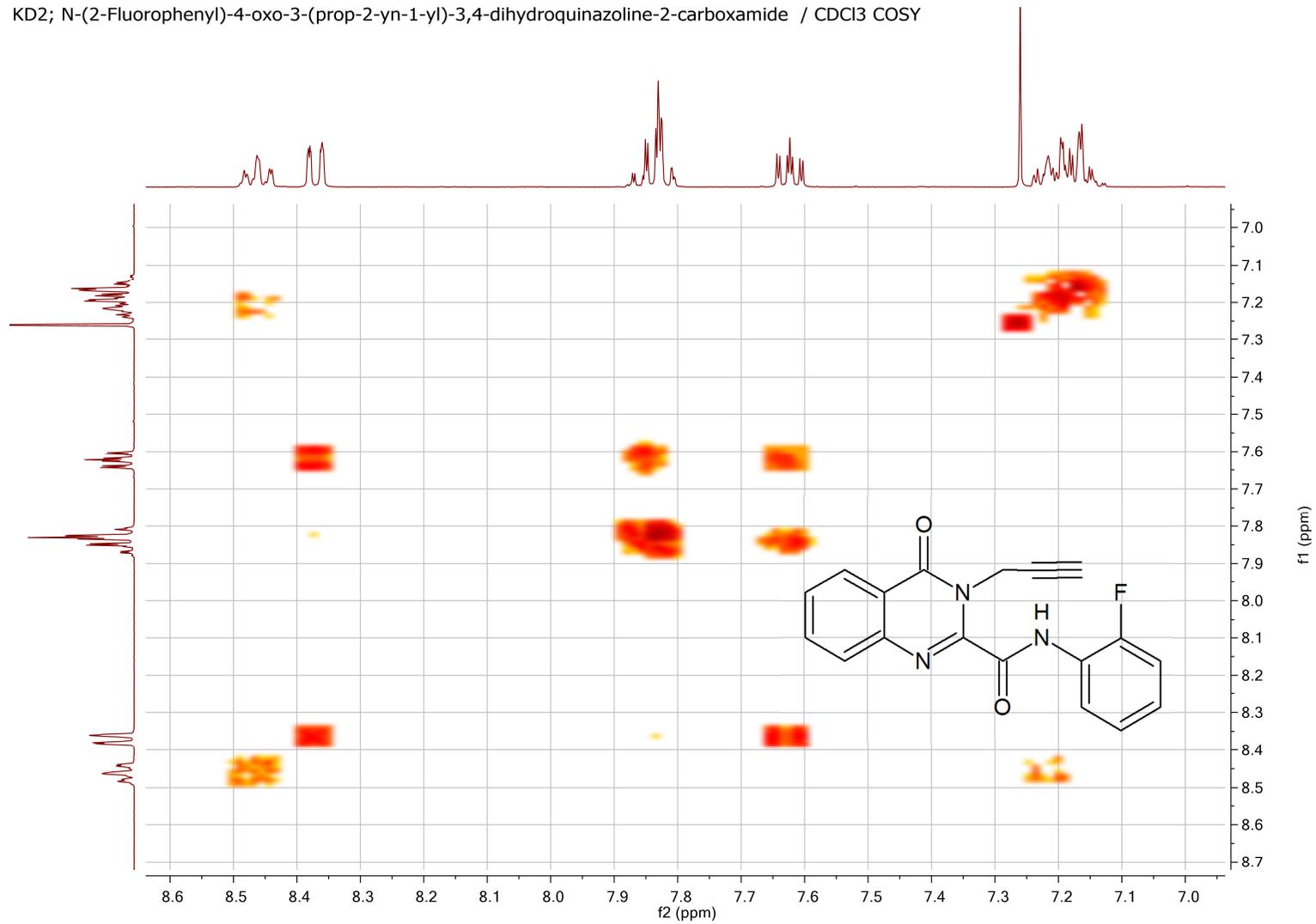
Tafel 8: N-(2-Fluorophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2)

KD2; N-(2-Fluorophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / CDCl₃ C13APT



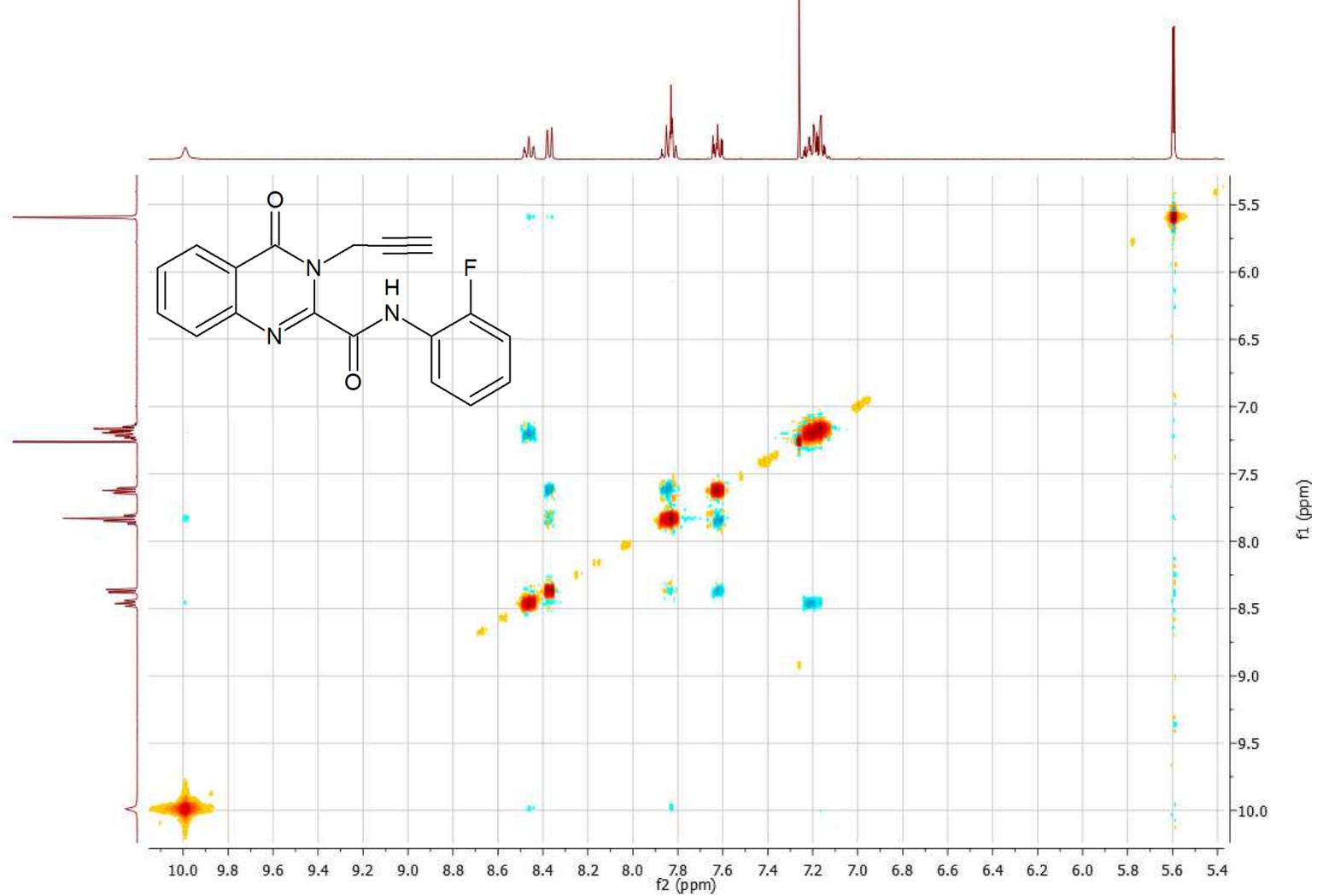
Tafel 9: N-(2-Fluorophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2)

KD2; N-(2-Fluorophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / CDCl₃ COSY

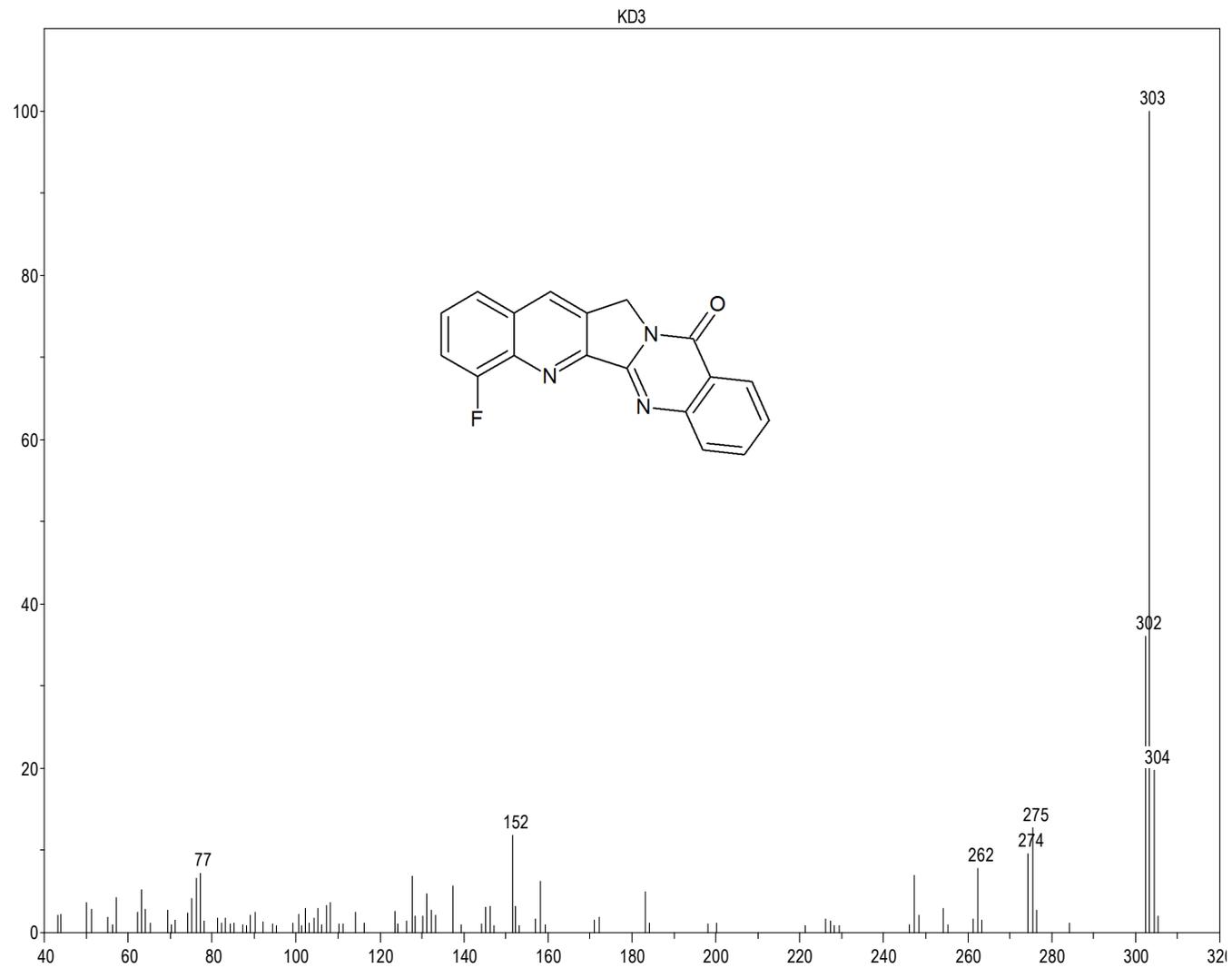


Tafel 10: N-(2-Fluorophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2)

KD2; N-(2-Fluorophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / CDCl₃ NOESY

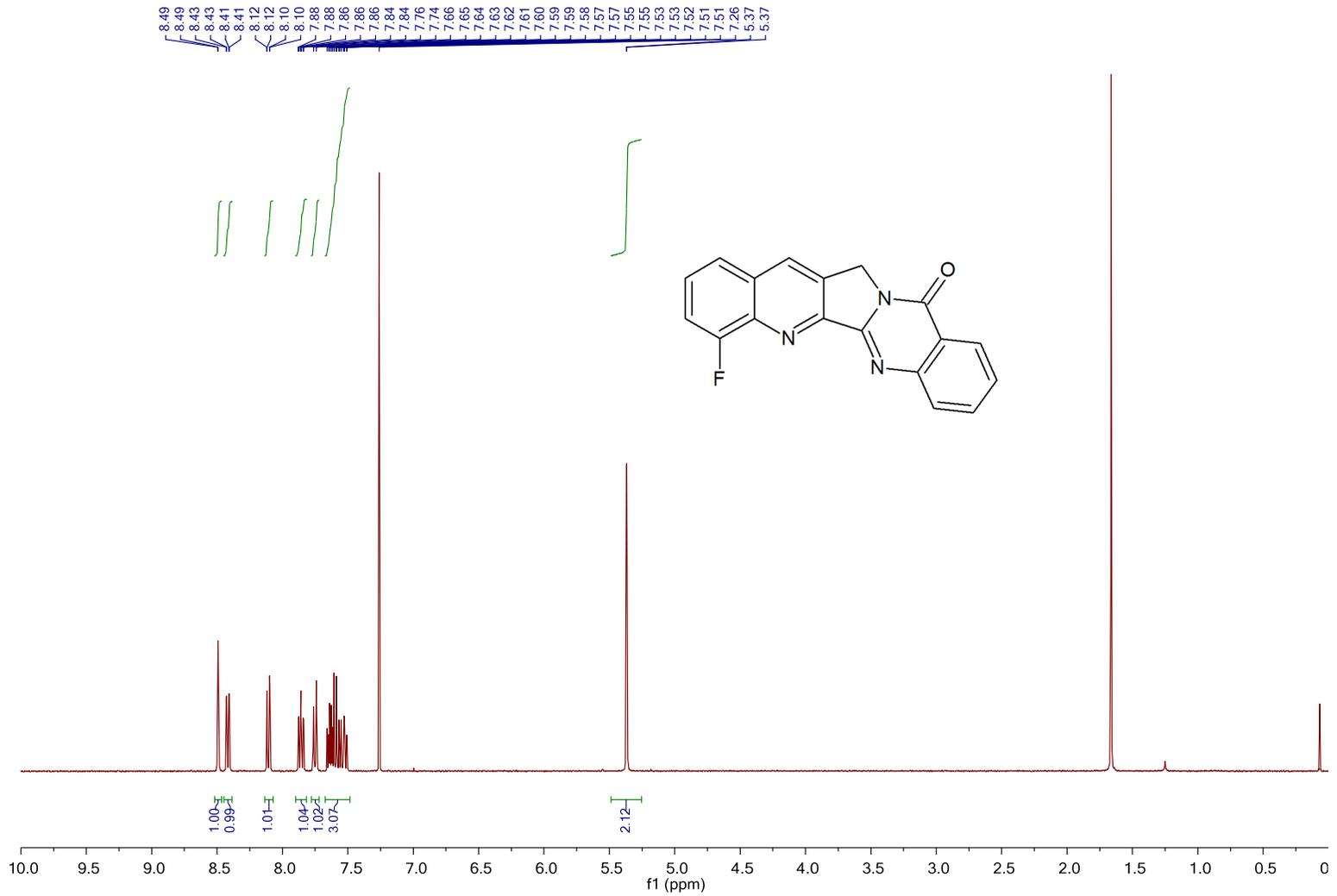


Tafel 11: N-(2-Fluorophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2)



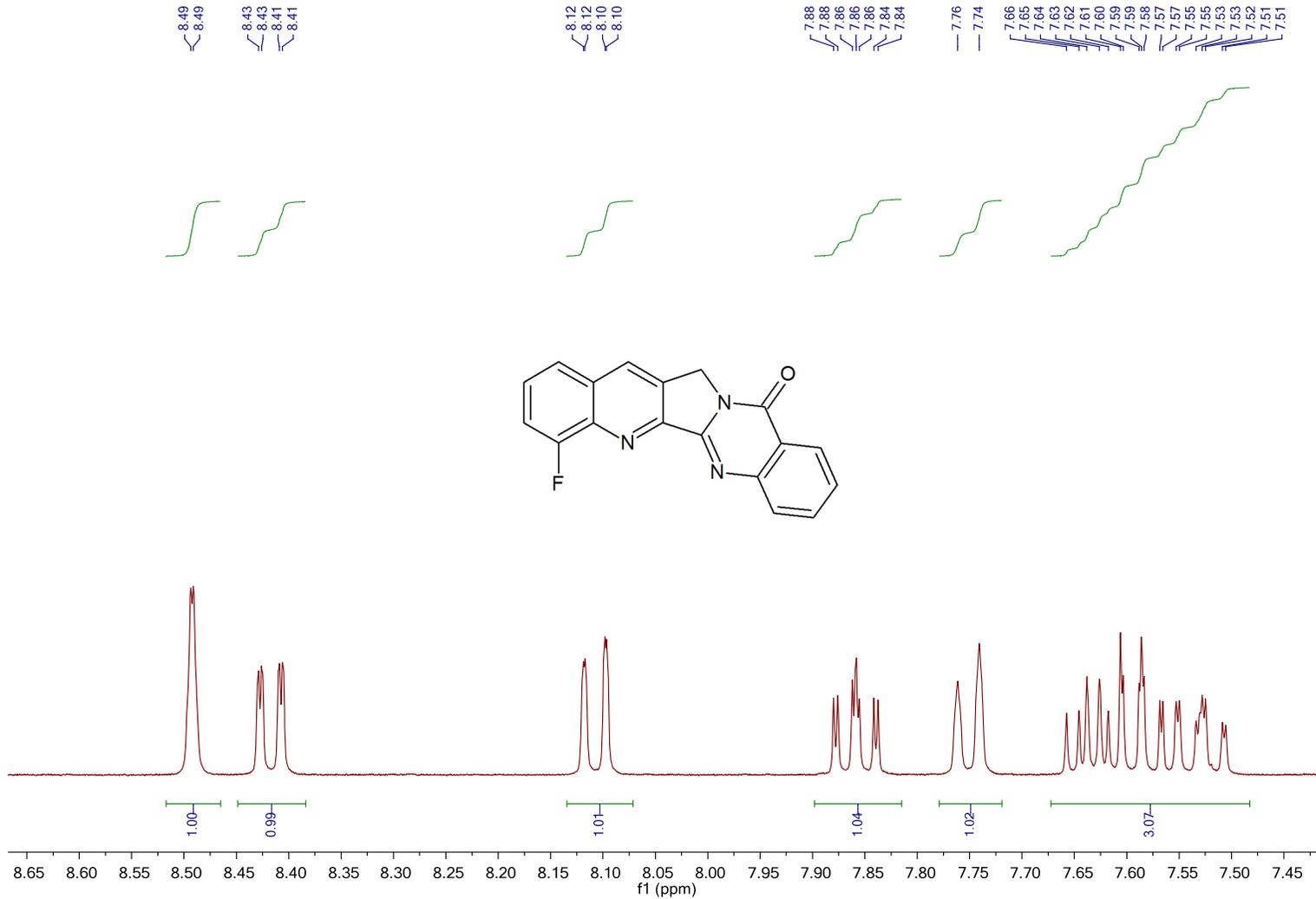
Tafel 12: 4-Fluorchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (12-Fluor-Luotonin A) (**3**)

KD3; 4-Fluoroquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one (12-Fluoro-Luotonin A) / CDCl₃ 1H



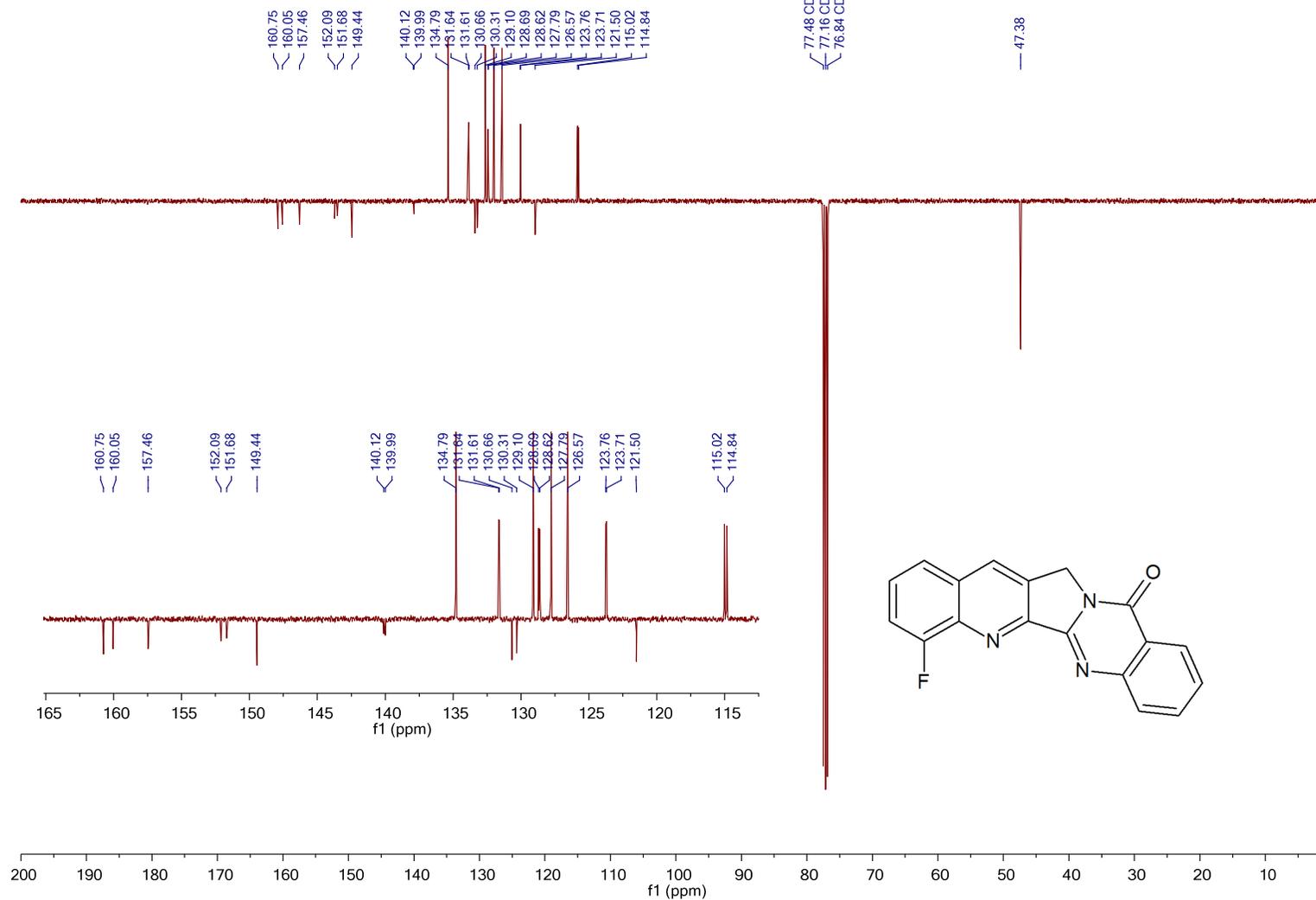
Tafel 13: 4-Fluorquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (12-Fluor-Luotonin A) (3)

KD3; 4-Fluorquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one (12-Fluoro-Luotonin A) / CDCl₃ 1H



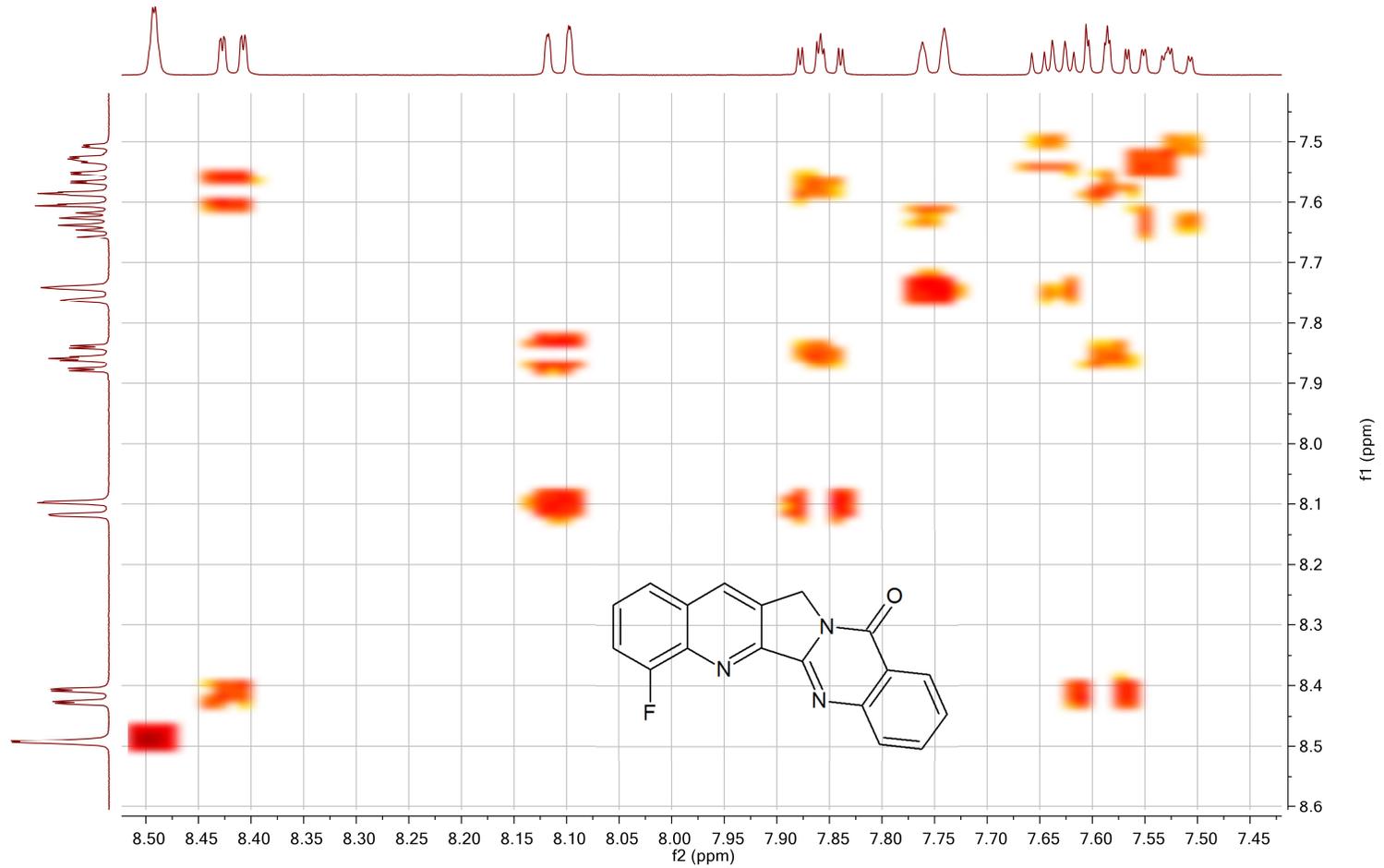
Tafel 14: 4-Fluorquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (12-Fluor-Luotonin A) (3)

KD3; 4-Fluorquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one (12-Fluoro-Luotonin A) CDCl_3 C13APT



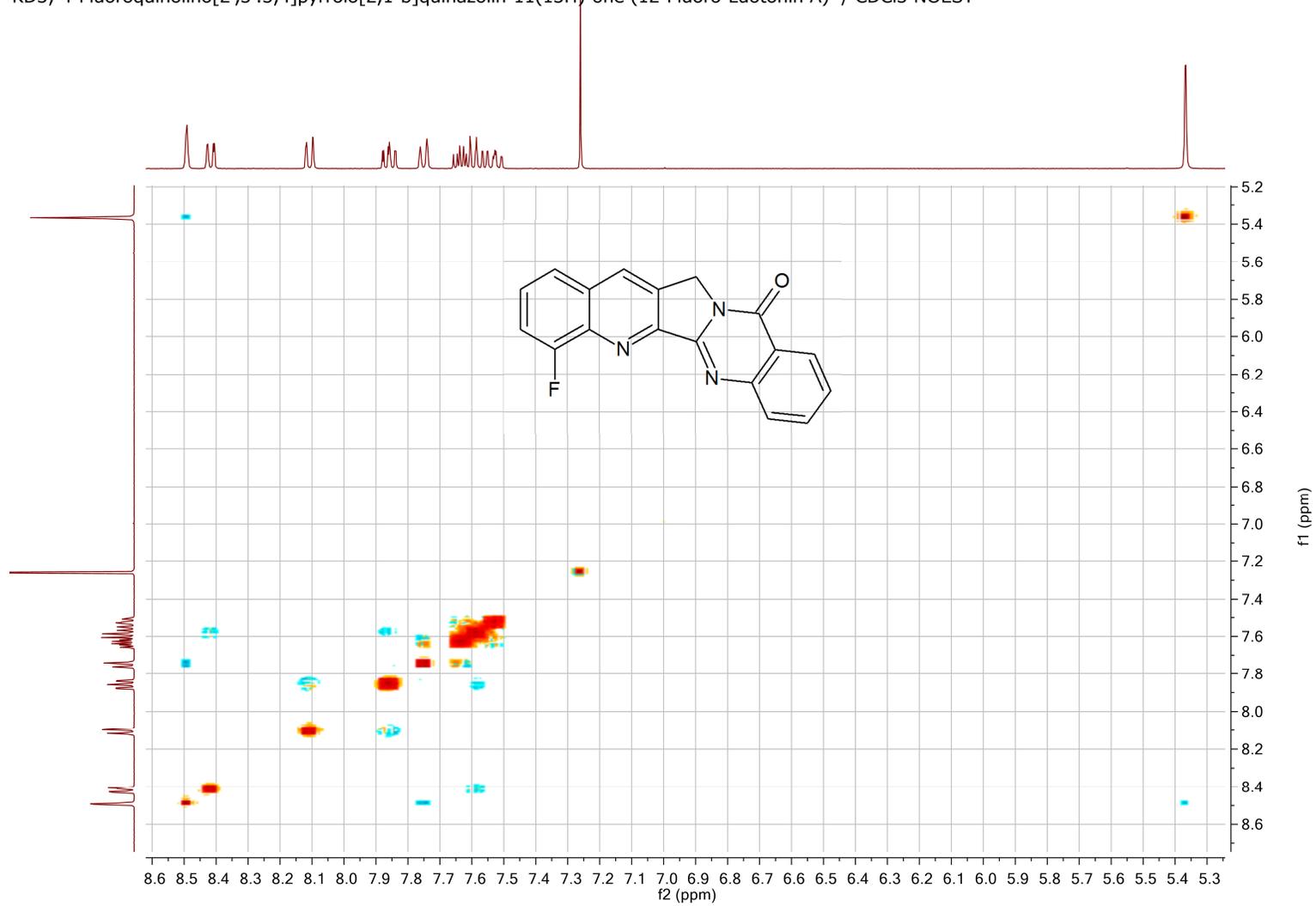
Tafel 15: 4-Fluorquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (12-Fluor-Luotonin A) (3)

KD3; 4-Fluoroquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one (12-Fluoro-Luotonin A) / CDCl₃ COSY

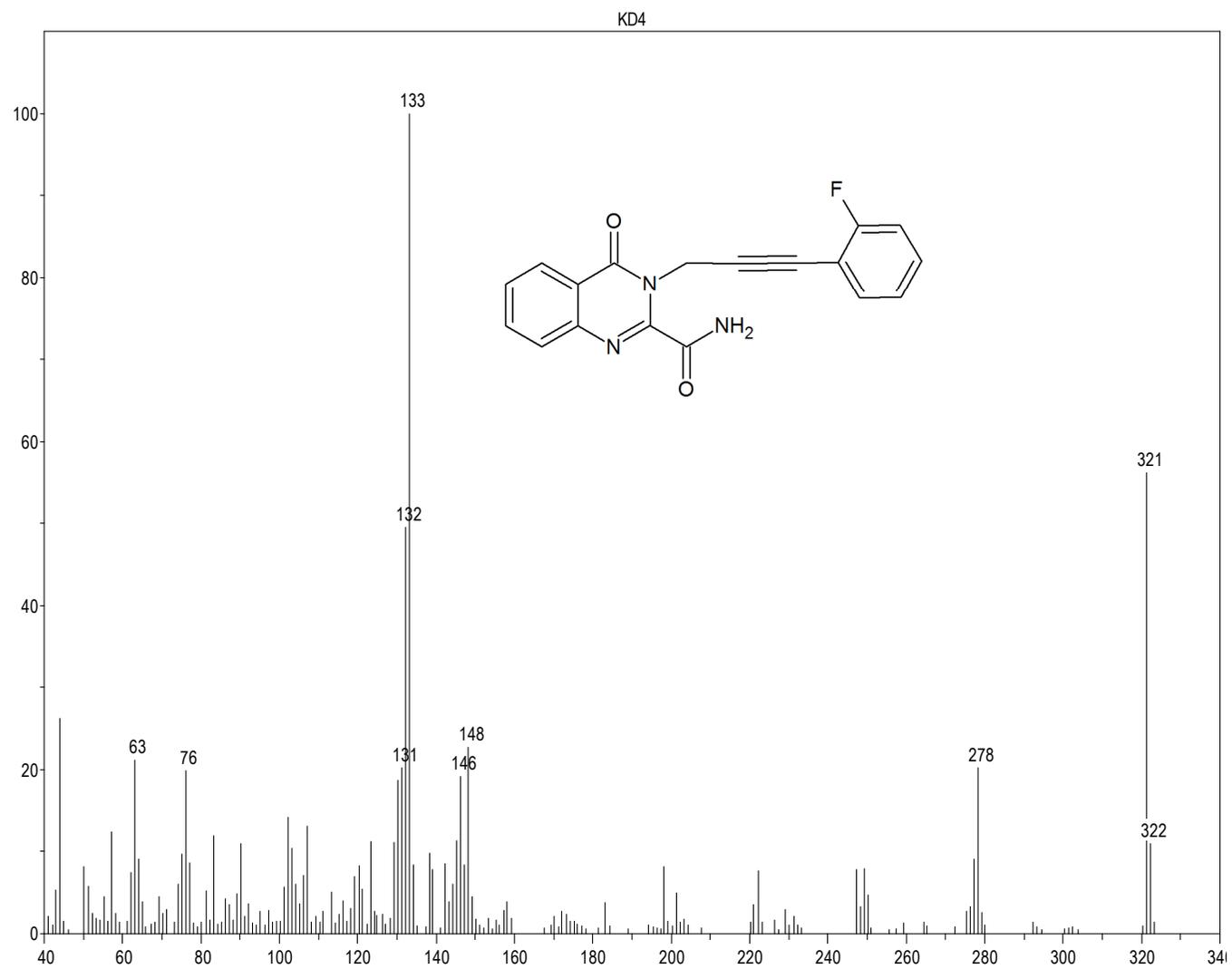


Tafel 16: 4-Fluorquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (12-Fluor-Luotonin A) (3)

KD3; 4-Fluoroquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one (12-Fluoro-Luotonin A) / CDCl₃ NOESY

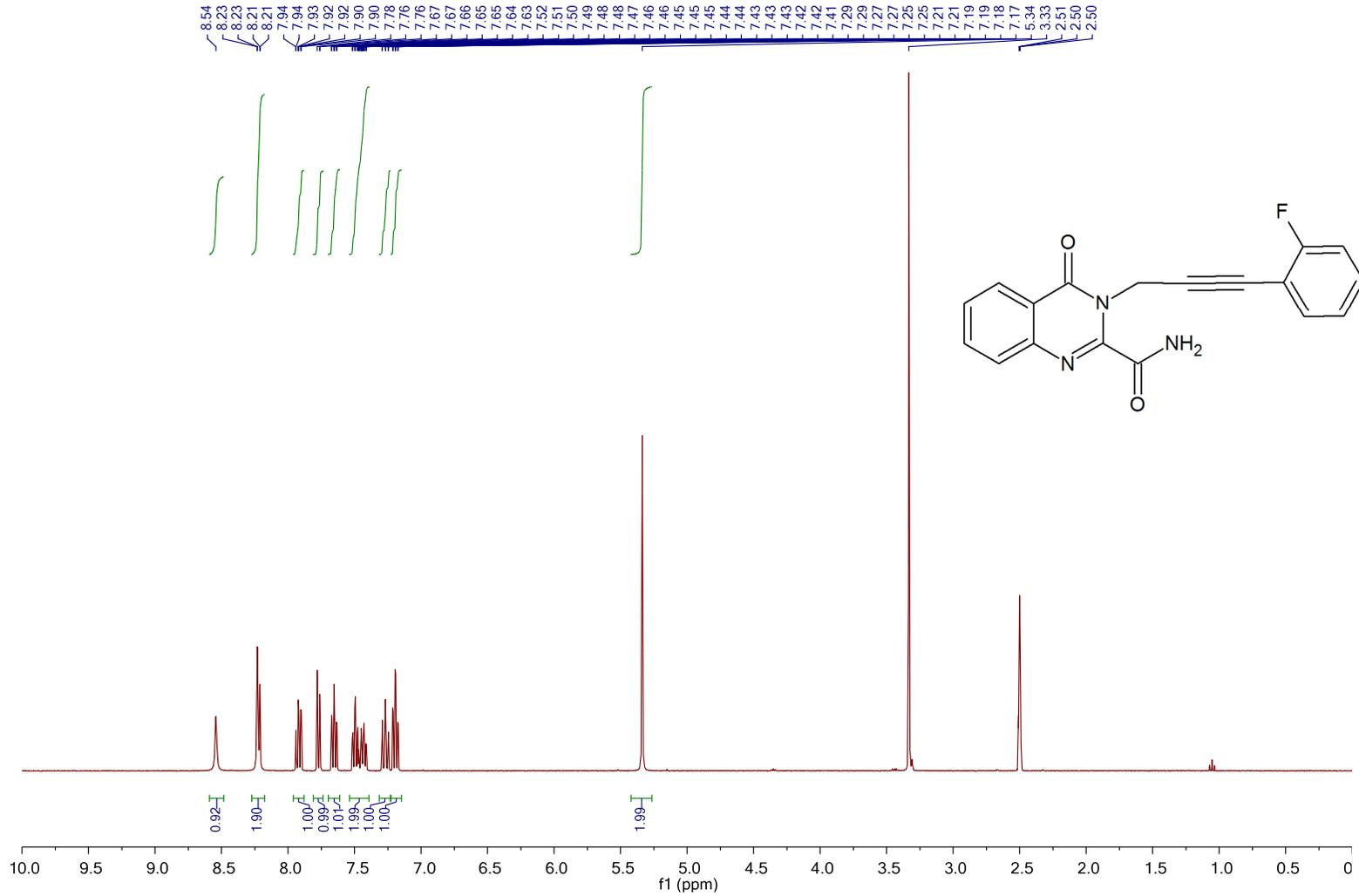


Tafel 17: 4-Fluorquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (12-Fluor-Luotonin A) (3)



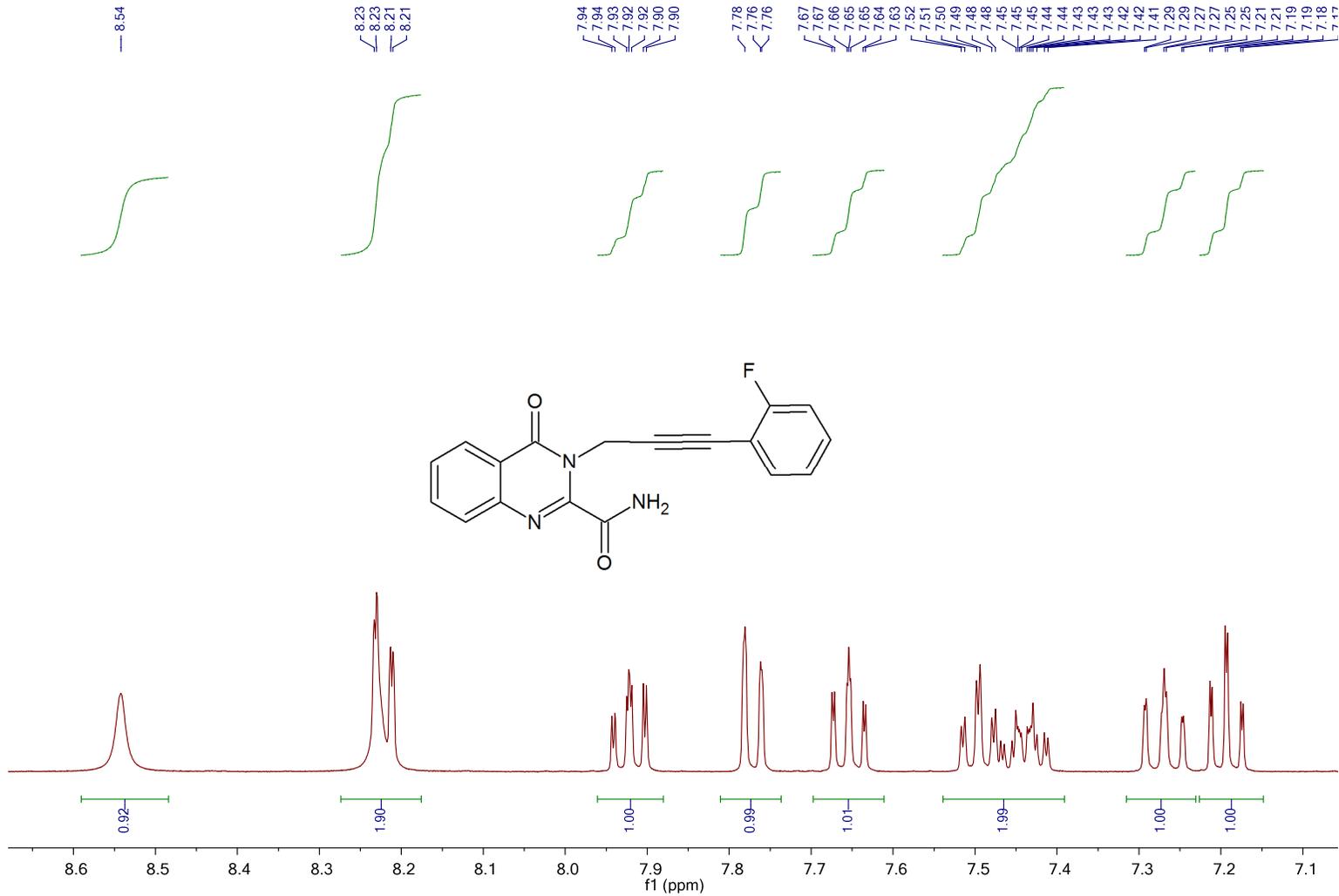
Tafel 18: 3-[3-(2-Fluorophenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**4**)

KD4; 3-[3-(2-Fluorophenyl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO 1H



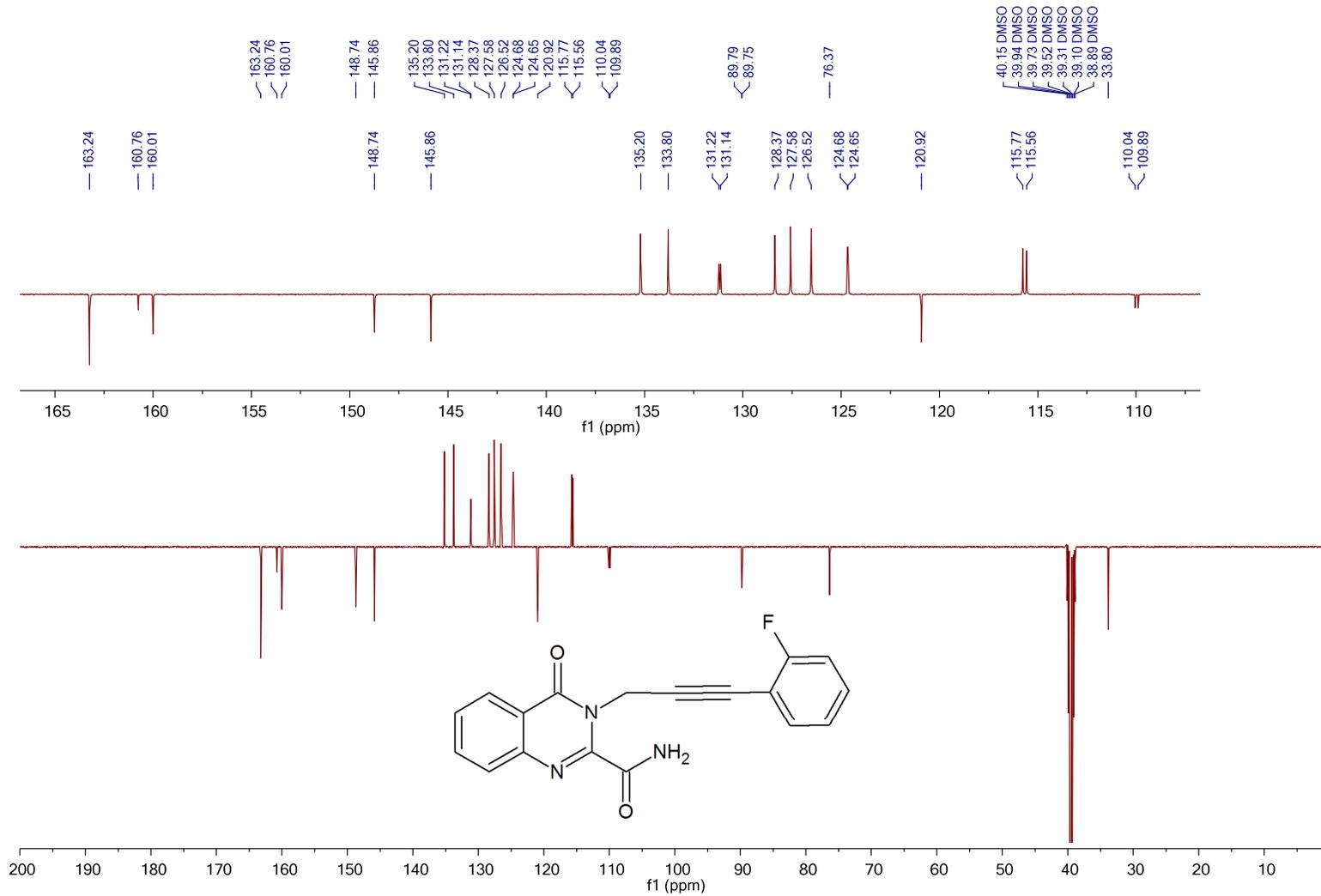
Tafel 19: 3-[3-(2-Fluorophenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (4)

KD4; 3-[3-(2-Fluorophenyl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO 1H



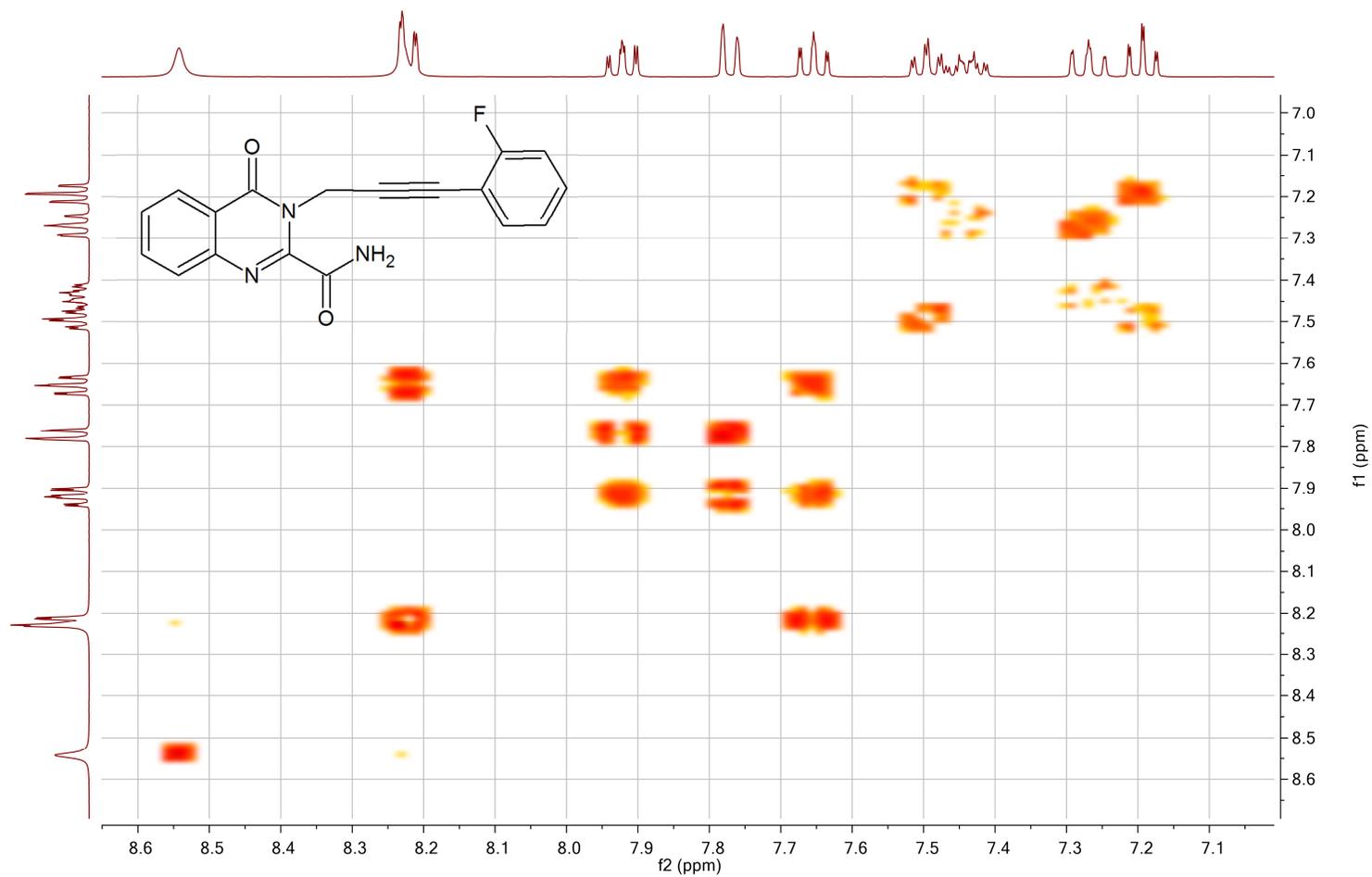
Tafel 20: 3-[3-(2-Fluorophenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (4)

KD4; 3-[3-(2-Fluorophenyl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-carboxamide / DMSO C13APT



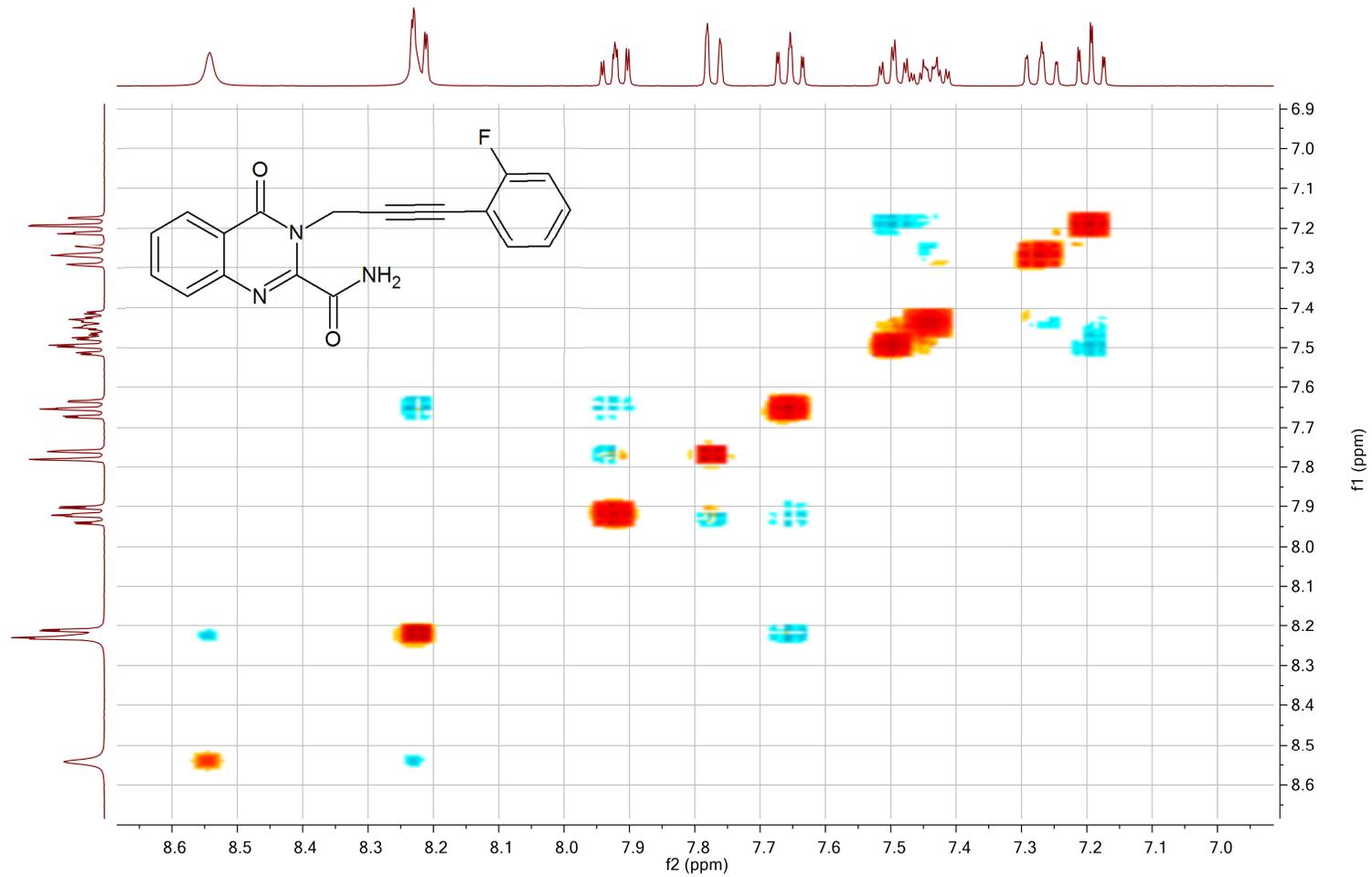
Tafel 21: 3-[3-(2-Fluorophenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (4)

KD4; 3-[3-(2-Fluorophenyl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO COSY

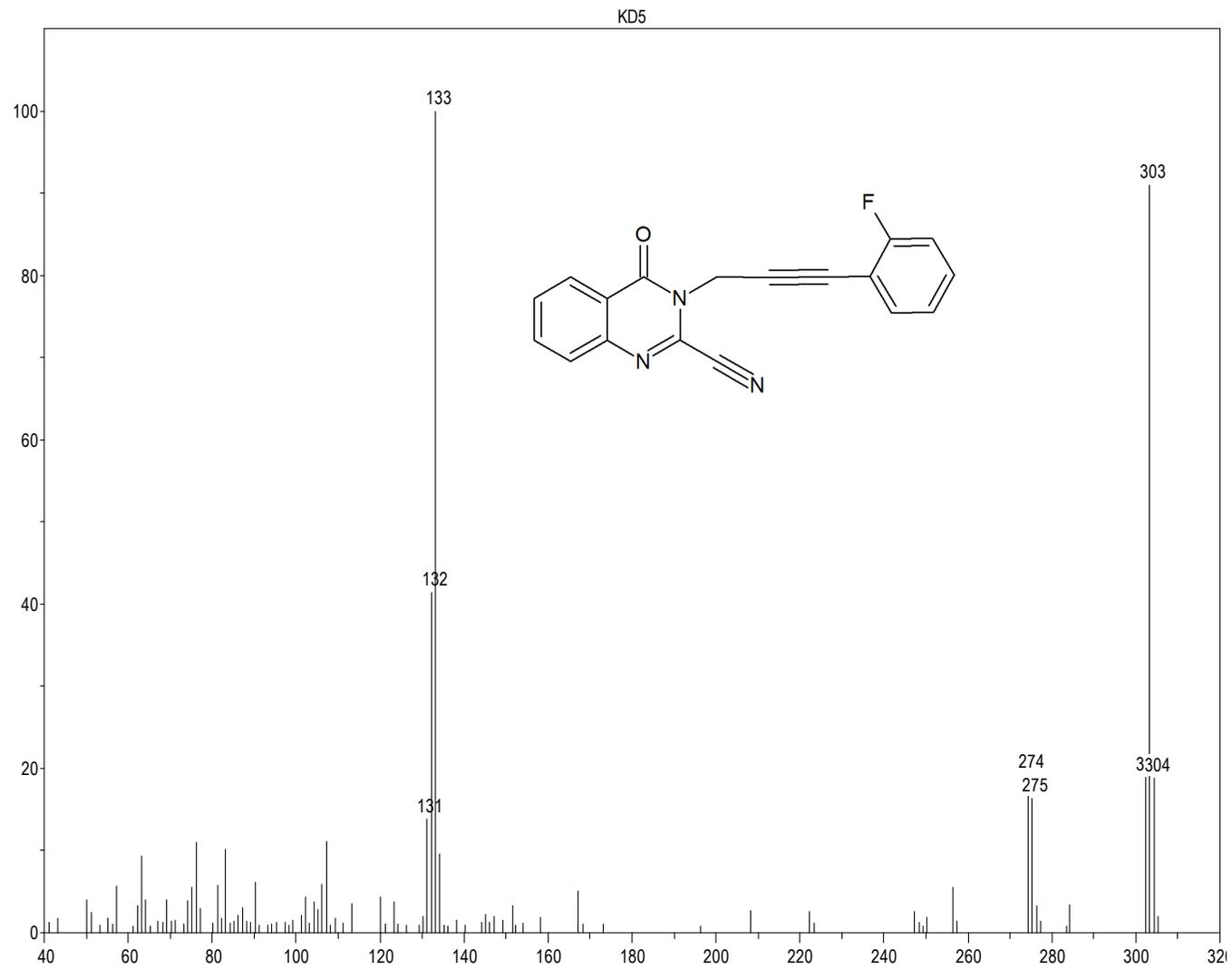


Tafel 22: 3-[3-(2-Fluorophenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (4)

KD4; 3-[3-(2-Fluorophenyl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-carboxamide / DMSO NOESY

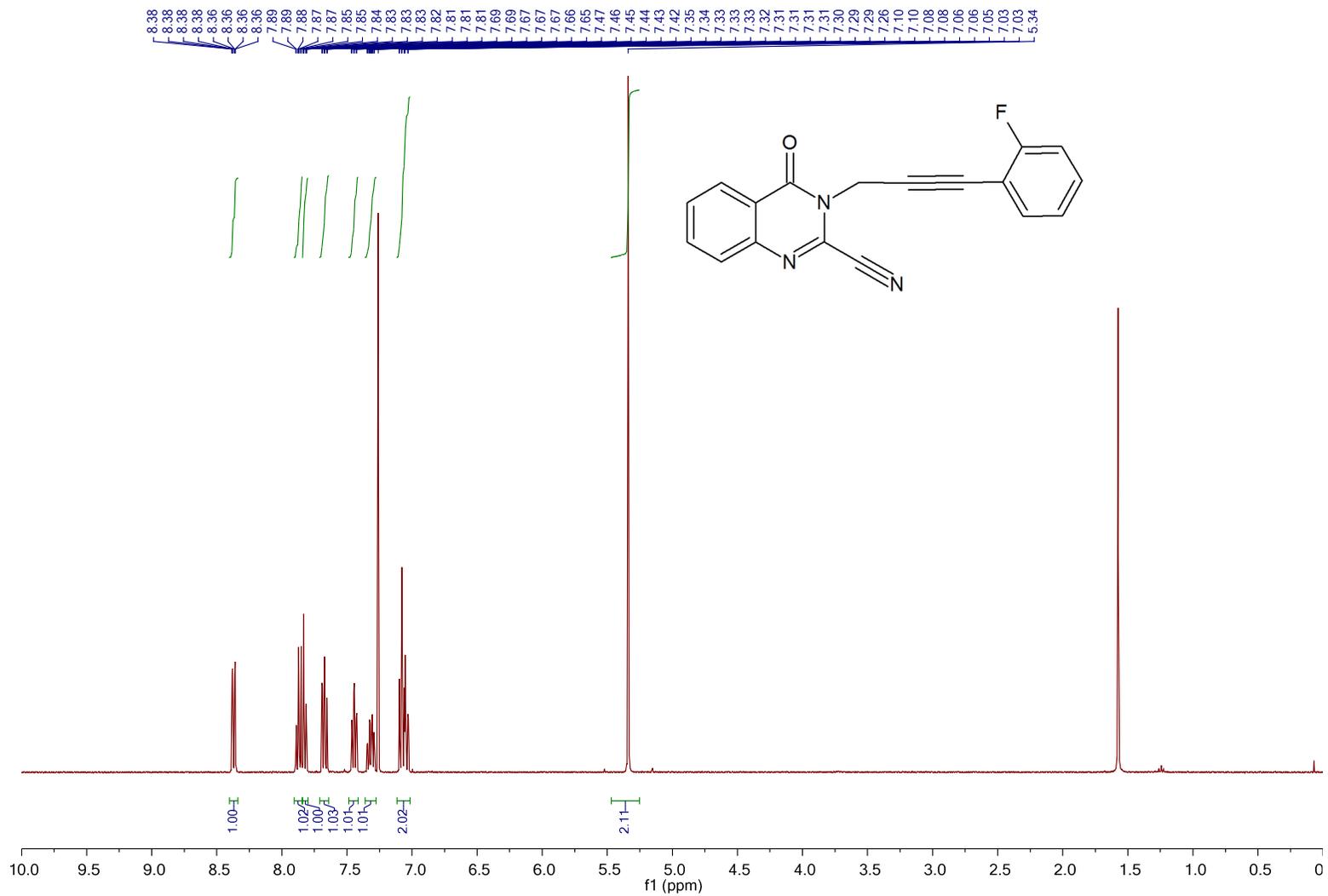


Tafel 23: 3-[3-(2-Fluorophenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**4**)



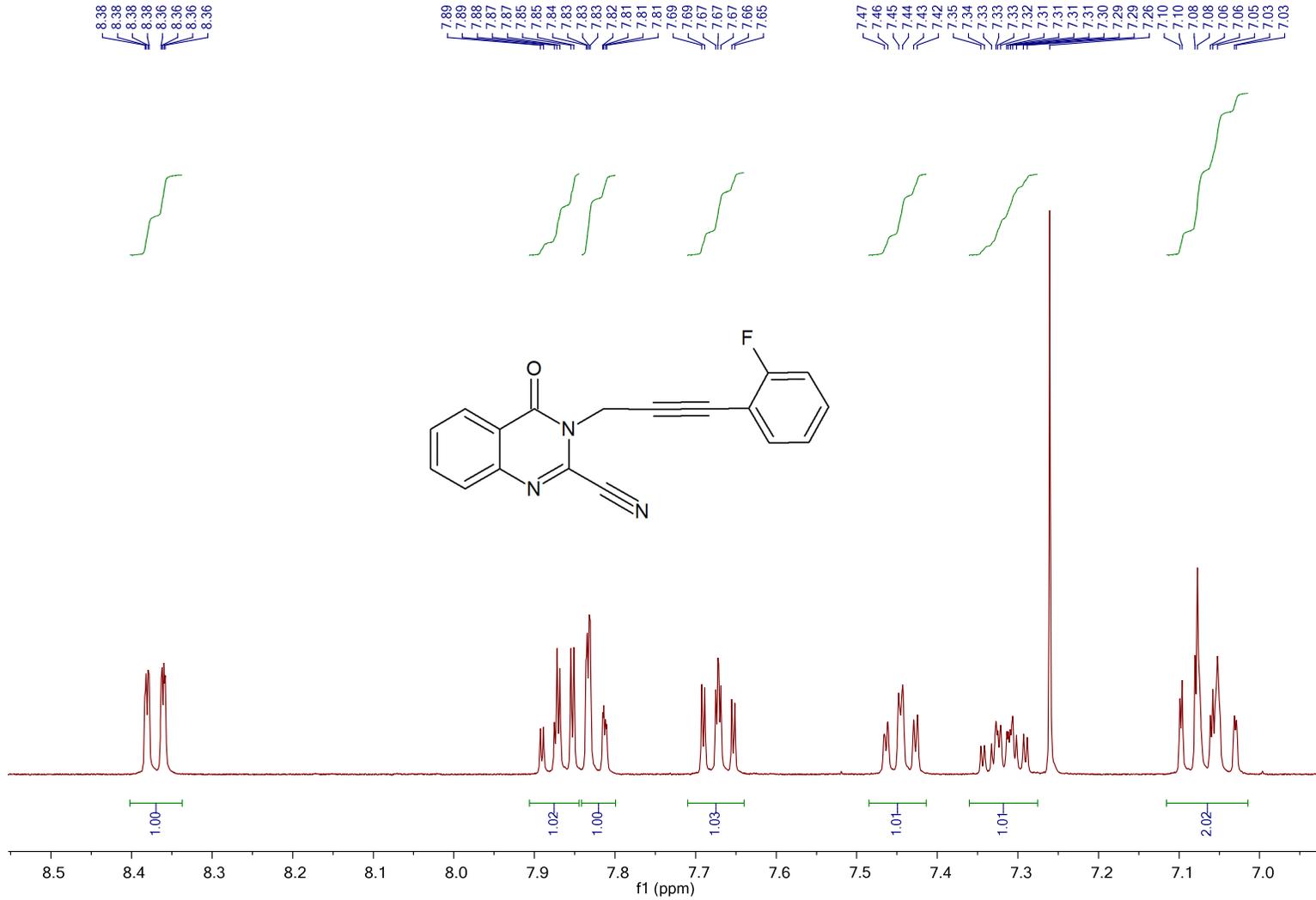
Tafel 24: 3-[3-(2-Fluorphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (**5**)

KD5; 3-[3-(2-Fluorophenyl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-carbonitrile / CDCl₃ 1H



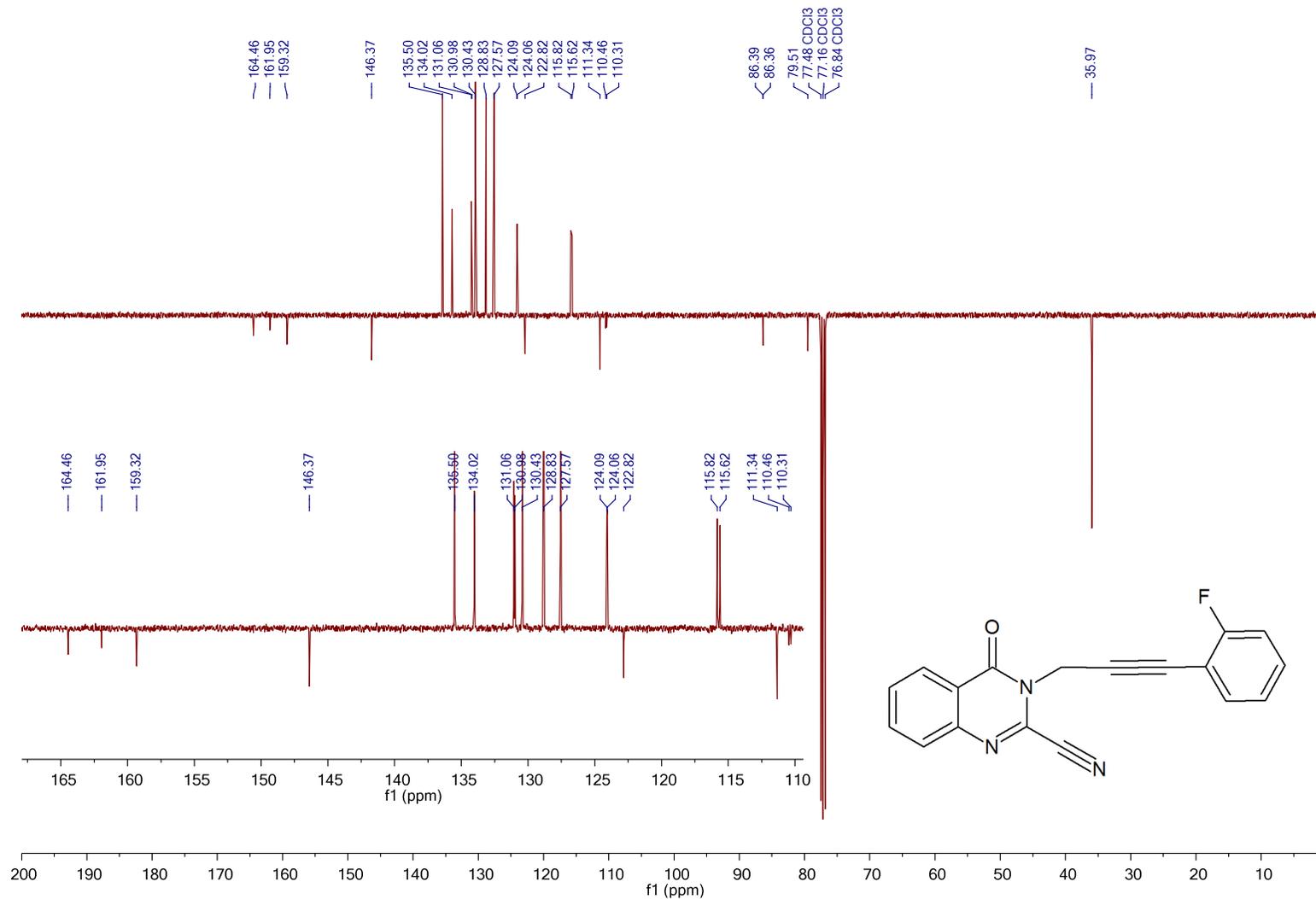
Tafel 25: 3-[3-(2-Fluorophenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (5)

KD5; 3-[3-(2-Fluorophenyl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-carbonitrile / CDCl₃ 1H



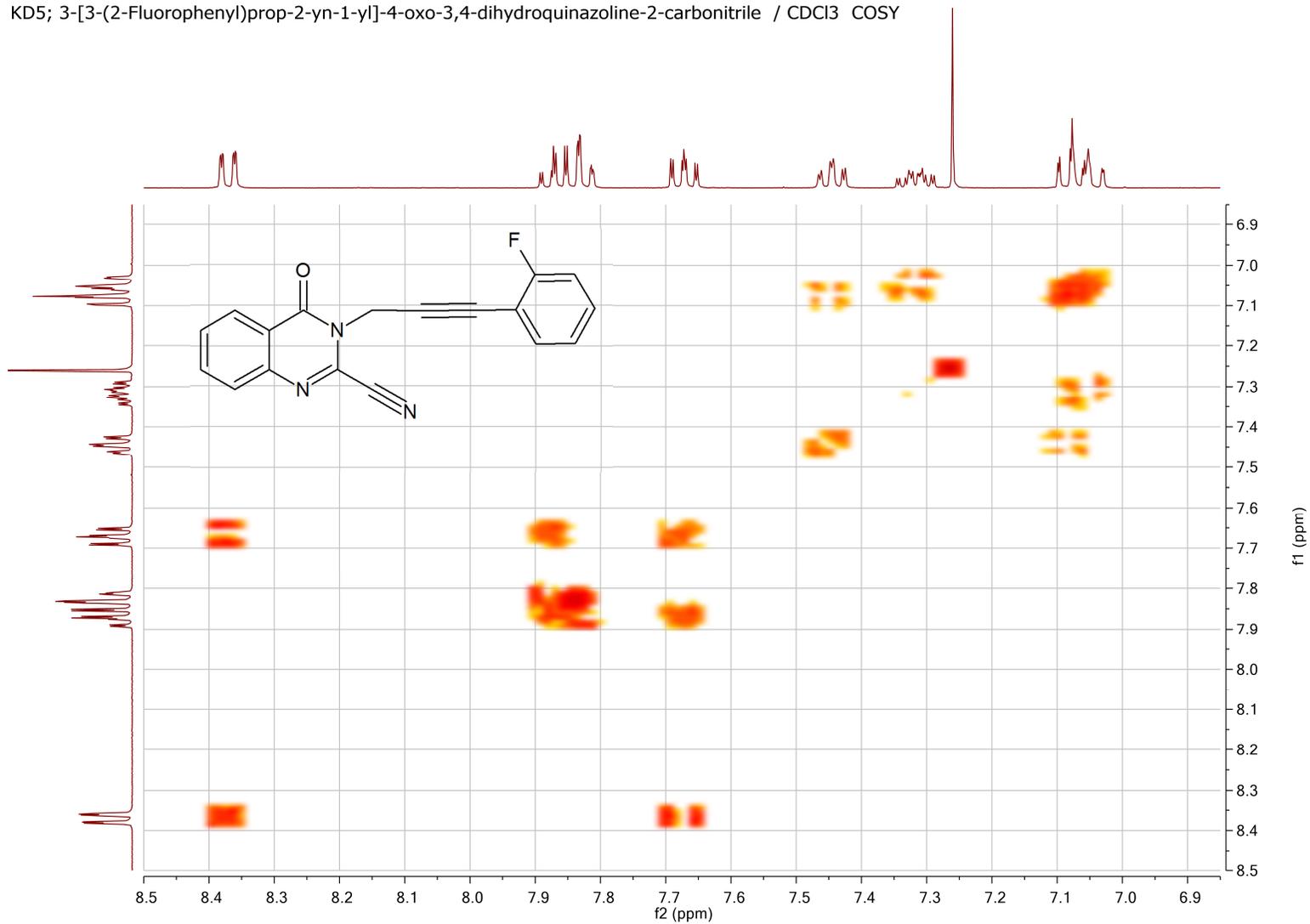
Tafel 26: 3-[3-(2-Fluorophenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (5)

KD5; 3-[3-(2-Fluorophenyl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carbonitrile / CDCl₃ C13APT



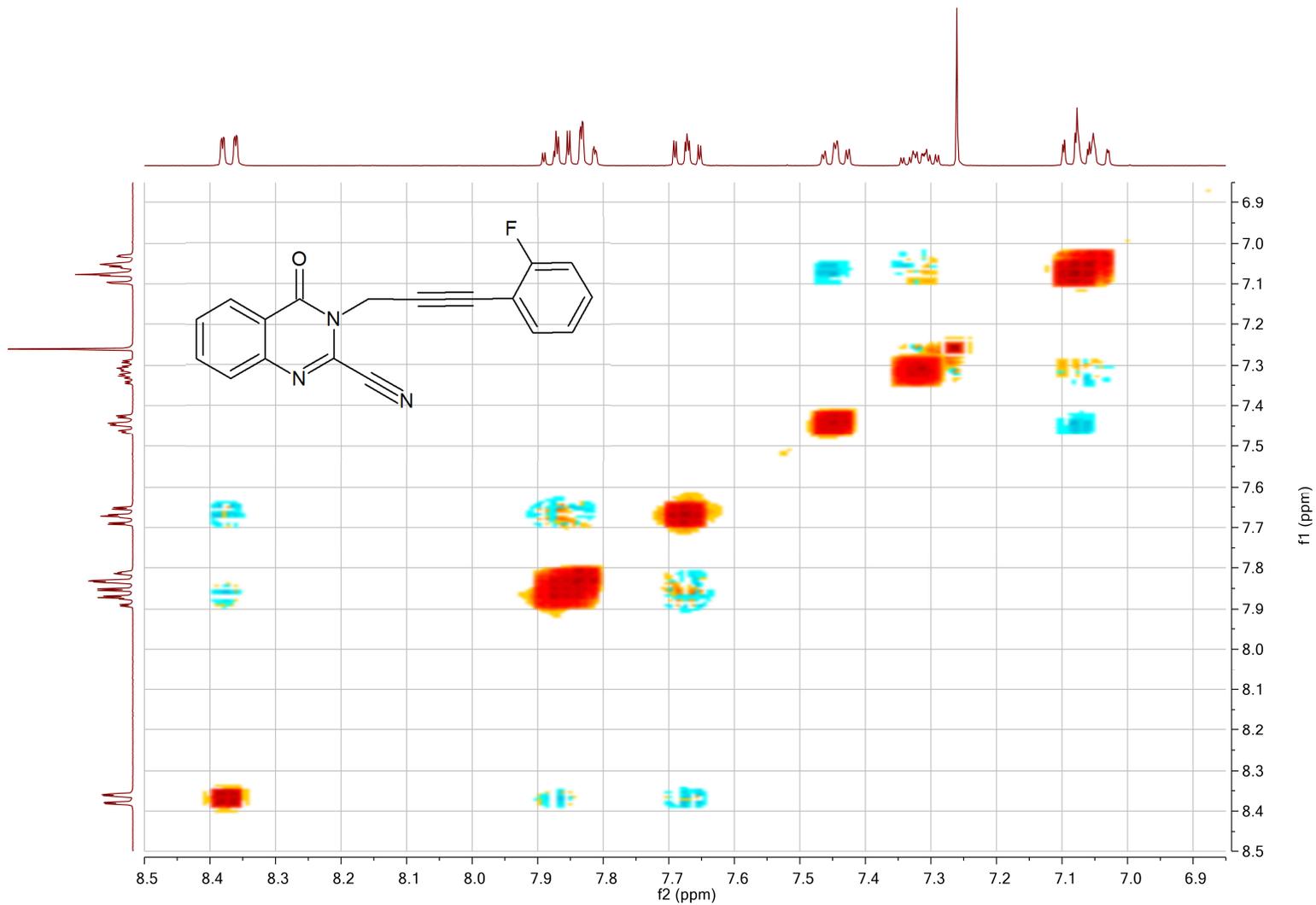
Tafel 27: 3-[3-(2-Fluorophenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (5)

KD5; 3-[3-(2-Fluorophenyl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carbonitrile / CDCl₃ COSY

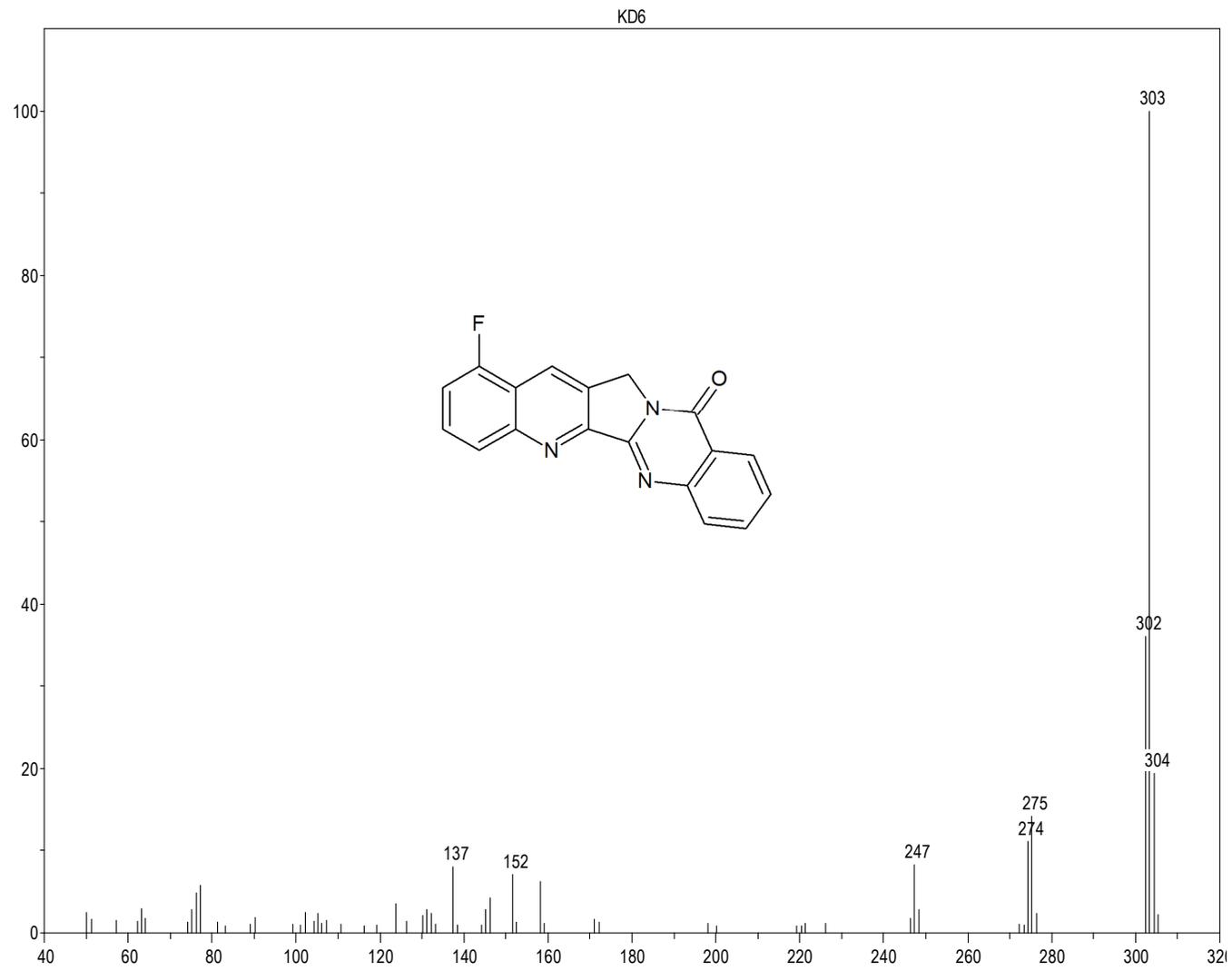


Tafel 28: 3-[3-(2-Fluorophenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (5)

KD5; 3-[3-(2-Fluorophenyl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carbonitrile / CDCl₃ NOESY

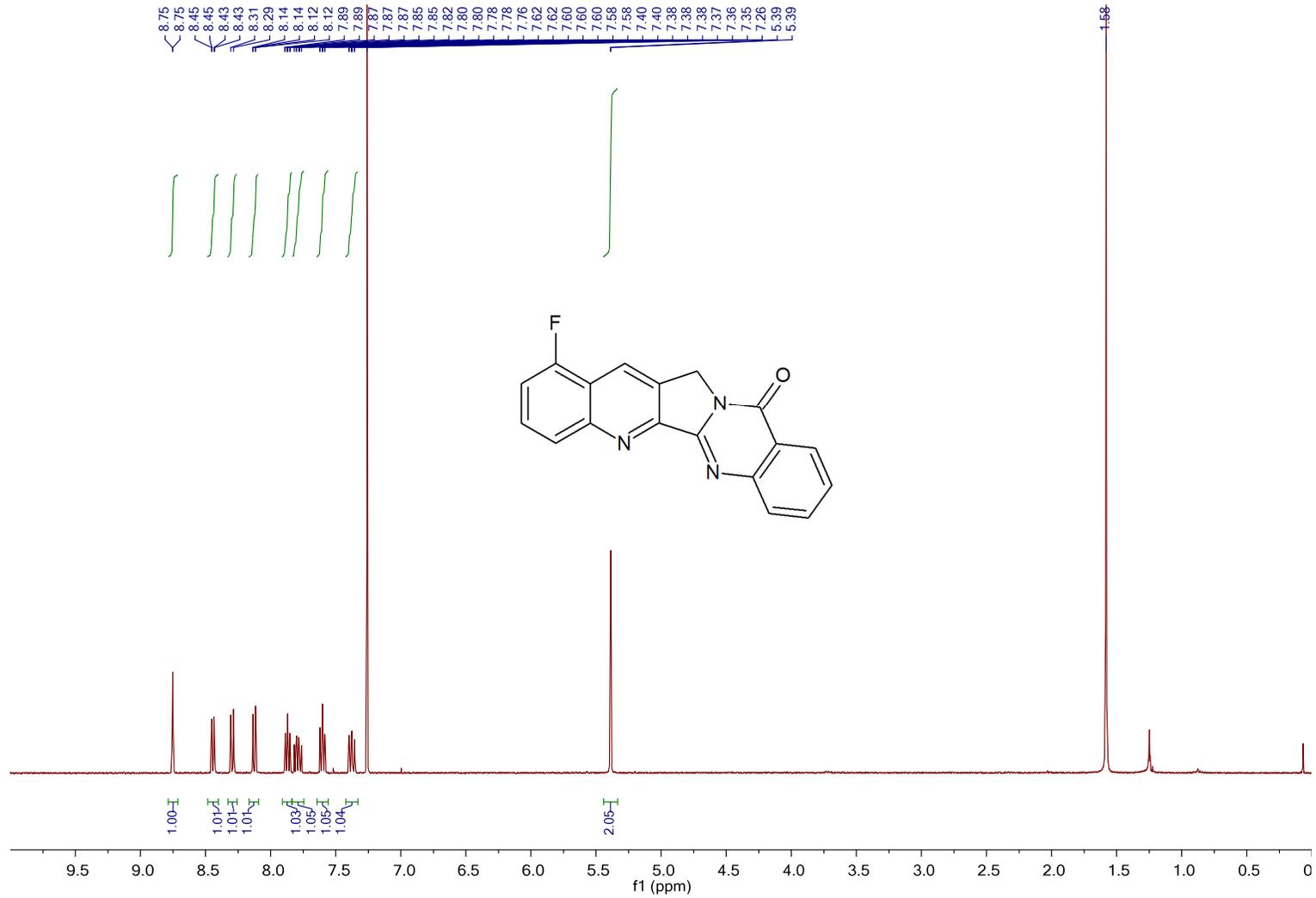


Tafel 29: 3-[3-(2-Fluorophenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (5)



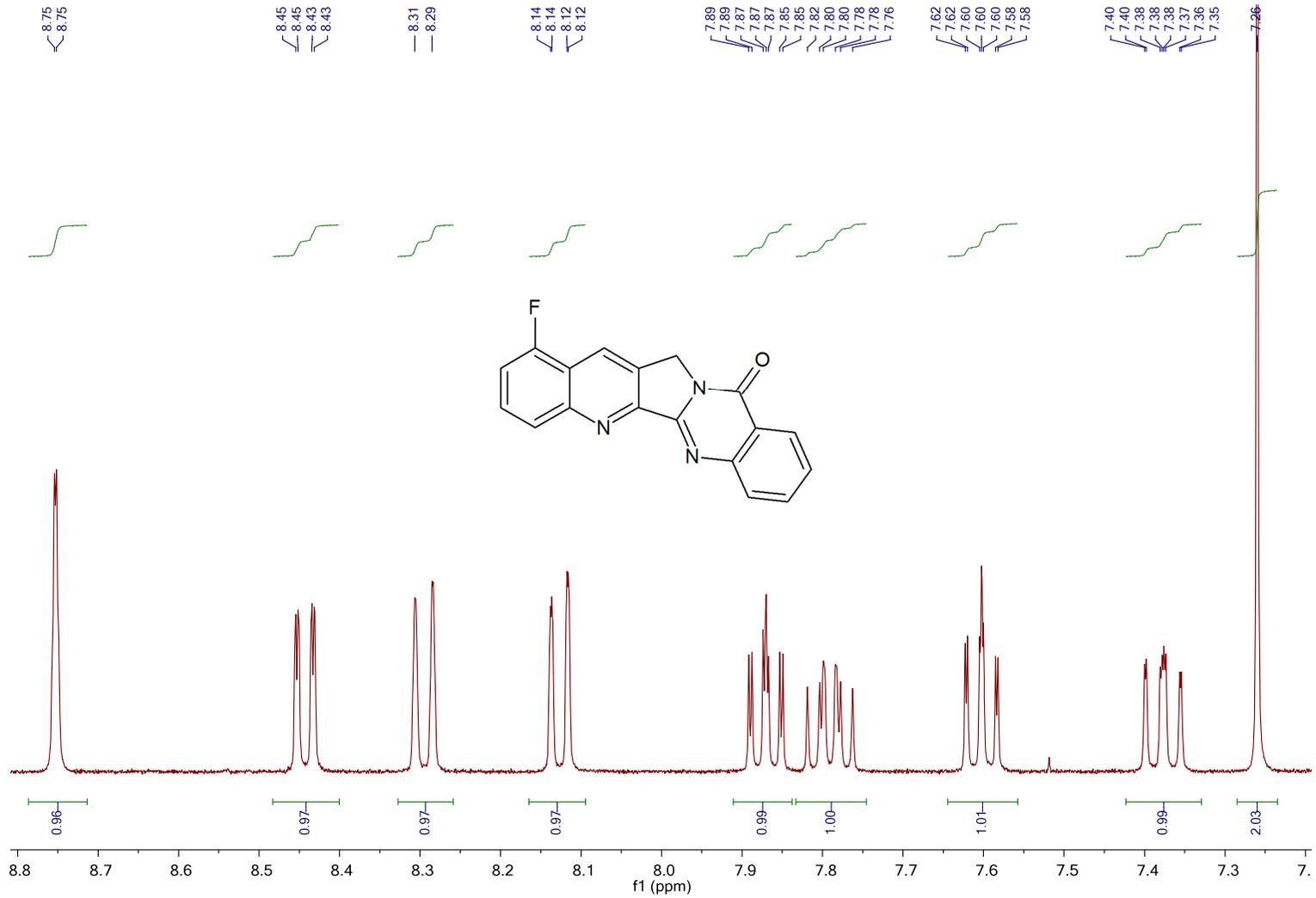
Tafel 30: 1-Fluorchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (9-Fluor-Luotonin A) (**6**)

KD6;1-Fluoroquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one / CDCl₃ 1H



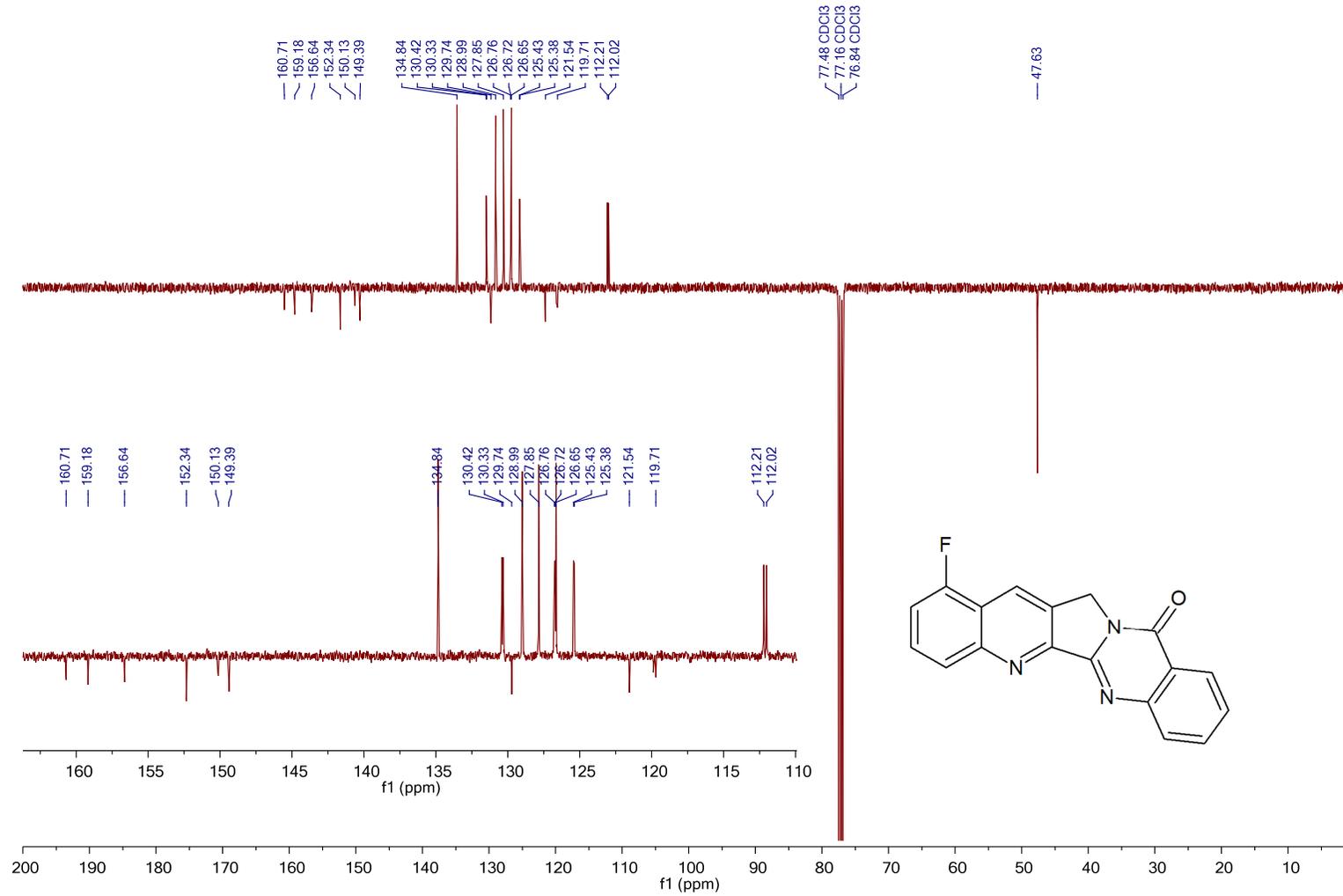
Tafel 31: 1-Fluorquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (9-Fluor-Luotonin A) (6)

KD6;1-Fluoroquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one / CDCl₃ 1H



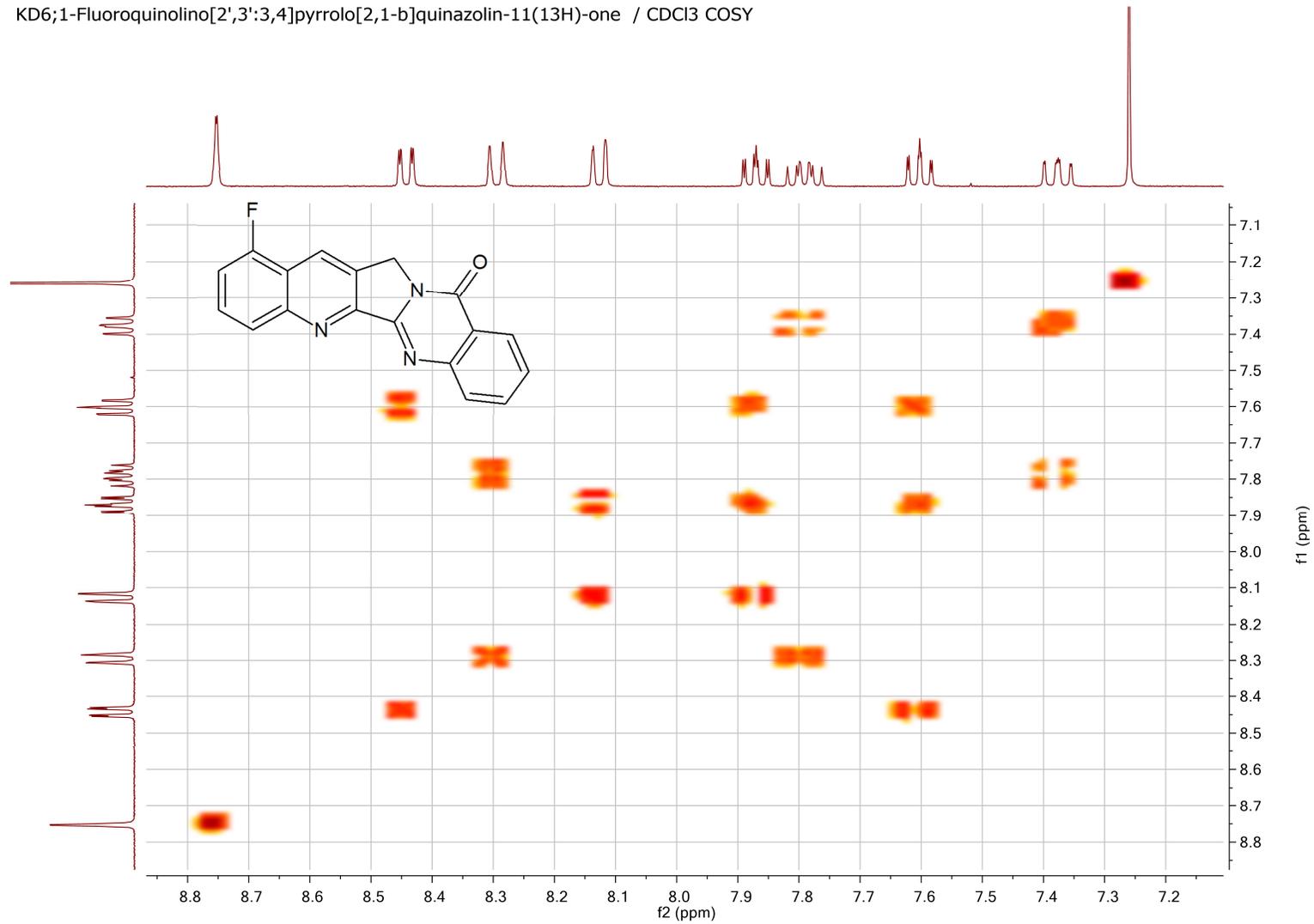
Tafel 32: 1-Fluorquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (9-Fluor-Luotonin A) (6)

KD6;1-Fluoroquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one / CDCl₃ C13APT



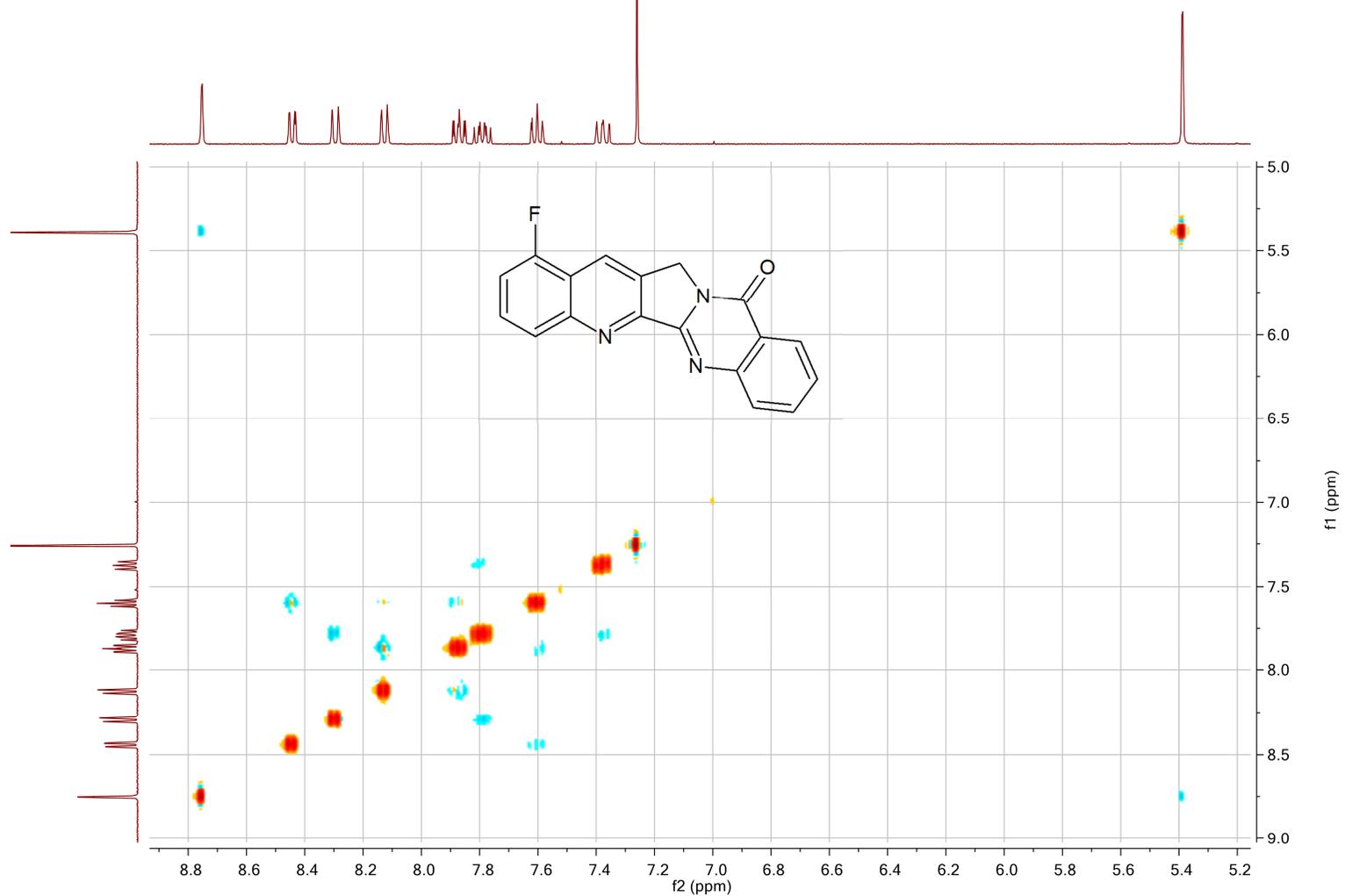
Tafel 33: 1-Fluorochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (9-Fluor-Luotonin A) (6)

KD6;1-Fluoroquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one / CDCl₃ COSY



Tafel 34: 1-Fluorquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (9-Fluor-Luotonin A) (6)

KD6;1-Fluoroquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one / CDCl₃ NOESY



Tafel 35: 1-Fluorquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (9-Fluor-Luotonin A) (6)

Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit konnten mit der Synthese von 9-Fluor-Luotonin A sowie 12-Fluor-Luotonin A zwei neue Ring-A-modifizierte Derivate des Antitumor-wirksamen Alkaloids Luotonin A zugänglich gemacht werden.

Mittels zweier komplementärer Cycloadditions-Strategien, die in unserer Arbeitsgruppe in vorangegangenen Arbeiten entwickelt wurden, gelang die selektive Einführung des Fluorsubstituenten in die jeweils gewünschte Position: Die Synthese von 9-Fluor-Luotonin A erfolgte über eine Sonogashira-Kupplung und anschließende DBU-katalysierte [4+2]-Cycloadditionsreaktion. Hingegen gelang die regioselektive Einführung des Fluor-Substituenten in Position 12 mittels Weinreb-Amidierung eines Chinazolinoncarbonsäure-esters und finaler Cyclisierung *via* [4+2]-Cycloadditionsreaktion unter Einwirkung des Hendrickson-Reagens. Erwähnenswert für beide Strategien sind der geringe apparative Aufwand, die durchaus zufriedenstellenden Ausbeuten und die hohe Reinheit der neu synthetisierten Verbindungen. Die beiden Zielverbindungen sowie sämtliche Zwischenprodukte wurden mittels spektroskopischer Methoden (NMR und MS) sowie mittels Elementaranalysen vollständig charakterisiert.

Da Luotonin A ausgeprägte Topoisomerase-I-Hemmwirkung aufweist und fluoriierte Wirkstoffe von steigendem Interesse sind, stehen mit 9-Fluor- und 12-Fluor-Luotonin A nun zwei weitere potentielle Topoisomerase-I-Hemmstoffe zur Verfügung, die gegenwärtig auf ihre zytotoxische Aktivität getestet werden.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Kathrin Dutter
Geburtsdatum: 19. September 1989
Geburtsort: St. Pölten
Wohnort: Mainburg 29, 3202 Hofstetten-Grünau
Heinestraße 3/15, 1020 Wien
Staatsbürgerschaft: Österreich
Eltern: Gertraud und Herbert Dutter
Geschwister: Manuela Mayerhofer (geb. 1986)
Florian Dutter (geb. 1993)

Ausbildung

2008 - 2014: Studium der Pharmazie an der Universität Wien
2003 - 2008: HLW Krems, Schwerpunkt Gesundheit und Soziales
1999 - 2003: Informatikhauptschule Grünau-Rabenstein
1995 - 1999: Volksschule Hofstetten-Grünau

Ausbildungsrelevante berufliche Erfahrungen

August 2011: Ferialpraktikum in der Allerheiligen-Apotheke
(Herbert Baldia KG, Allerheiligenplatz 4, 1200 Wien)
seit März 2012: Teilzeitbeschäftigung in der Allerheiligen-Apotheke
(Herbert Baldia KG, Allerheiligenplatz 4, 1200 Wien)
September 2013: Ferialpraktikum in der Krankenhausapotheke des
Landeskrankenhauses St. Pölten
(Probst-Führer-Straße 4, 3100 St. Pölten)

Wien, Oktober 2014