



universität  
wien

# DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Ein Zugang zu neuartigen hexacyclischen Analoga des  
Alkaloids Luotonin A“

verfasst von / submitted by

Patrizia Gasser

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

Wien, 2016 / Vienna, 2016

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

A 449

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

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

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



## **DANKSAGUNG**

Die experimentellen Untersuchungen im Rahmen dieser Diplomarbeit fanden zwischen März 2014 und Juni 2014 am Department für Pharmazeutische Chemie – Abteilung für Arzneistoffsynthese der Universität Wien statt.

In erster Linie bedanke ich mich bei Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. Norbert Haider, welcher mich während der gesamten praktischen Arbeit mit sehr viel Engagement und breitem Fachwissen großartig unterstützt hat. Allen anderen Professoren und Mitarbeitern des Departments danke ich für ihre Kollegialität und das angenehme Arbeitsklima.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner wunderbaren Arbeitskollegin und sehr guten Freundin Romana. Sie ist ein wichtiger Bestandteil meines Lebens geworden.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, welche mir das Studium ermöglicht haben, mich stets motivierten und mir immer mit gutem Rat zur Seite stehen.

Des Weiteren bedanke ich mich herzlich bei Anna, die mich seit Beginn des Studiums begleitet, für ihr wunderbares Wesen, ihre tatkräftige Unterstützung in allen Lebenslagen und den Funken Tonkunst, mit dem sie alles Graue bunt macht.



## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1. DNA-Topoisomerase .....	1
1.2. Topoisomeraseinhibitoren .....	1
1.3. Camptothecin als Topoisomerasehemmer .....	2
1.4. Luotonin A .....	5
1.5. Zielsetzung.....	8
<b>2. Eigene Untersuchungen</b> .....	<b>10</b>
2.1. Synthesestrategie nach Zhou <i>et al.</i> .....	10
2.2. Der Syntheseweg <i>via</i> Sonogashira-Kupplung .....	11
2.3. Herstellung der Ausgangsverbindungen .....	14
2.4. Untersuchungen zur Synthese von „Benzo[ <i>c</i> ]-Luotonin A“ .....	16
2.4.1 Weinreb-Amidierung mit 1-Naphthylamin .....	16
2.4.2 Alkylierung mit Propargylbromid.....	18
2.4.3 Cycloadditionsreaktion .....	19
2.5. Untersuchungen zur Synthese von „Benzo[ <i>b</i> ]-Luotonin A“ .....	21
2.5.1 Weinreb-Amidierung mit 2-Naphthylamin .....	21
2.5.2 Alkylierung mit Propargylbromid.....	22
2.5.3 Cycloadditionsreaktion .....	23
2.6. Untersuchungen zur Synthese von „Benzo[ <i>a</i> ]-Luotonin A“ .....	25
2.6.1 Sonogashira-Kupplung mit 1-Iodnaphthalin .....	25
2.6.2 Dehydratisierung der Carboxamidfunktion.....	26
2.6.3 Cycloadditionsreaktion .....	28
2.7. Diskussion.....	29
<b>3. Experimenteller Teil</b> .....	<b>32</b>
3.1. Allgemeines .....	32
3.2. Arbeitsvorschriften zu Abschnitt 2.3 .....	34
3.3. Arbeitsvorschriften zu Abschnitt 2.4 .....	36
3.4. Arbeitsvorschriften zu Abschnitt 2.5 .....	41
3.5. Arbeitsvorschriften zu Abschnitt 2.6 .....	45
<b>4. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>50</b>
<b>5. Anhang</b> .....	<b>52</b>



# 1. EINLEITUNG

## 1.1. DNA-Topoisomerase

Die DNA-Topoisomerase I spielt eine wesentliche Rolle in der DNA-Replikation und Transkription. DNA-Stränge sind in ihrer freien Drehbarkeit eingeschränkt. Die DNA-Polymerase entwindet die DNA, wodurch es jeweils davor und danach zum Supercoiling kommt, also eine Abweichung des DNA-Doppelstranges von seinem normalen Windungszustand. Die Windungen hinter der Replikationsgabel werden reduziert (negatives Supercoiling), jene vor ihr stauen sich.<sup>1,2</sup>

Diese Problematik wird von Topoisomerasen in Angriff genommen, welche in pro- und eukaryotischen Zellkernen vorkommen. Die DNA-Topoisomerase I bindet kovalent an eine Phosphatgruppe am DNA-Doppelstrang in der Nähe der Replikationsgabel, spaltet einen der beiden Stränge (durch Spaltung der Esterbindung) und ermöglicht so eine Rotation des Doppelstranges im Bereich des negativen Supercoilings bis hin zu einem normalen Windungszustand.<sup>1,2</sup> Dies geschieht beim Subtyp IA (bakteriell) der Topoisomerase I durch das Binden des 5'-Endes über die OH-Gruppe eines Tyrosinrestes an das Enzym und eine somit ermöglichte Rotation des 3'-Endes um den Gegenstrang. Subtyp IB kommt in eukaryotischen Zellkernen vor und bindet an das 3'-Ende, wodurch das 5'-Ende rotieren kann.<sup>3,4</sup> Das Supercoiling wird somit durch gezielte und reversible DNA-Strangbrüche behoben. Bevor die Topoisomerase die Doppelhelix verlässt, schließt sie den Strangbruch wieder.<sup>1</sup>

Neben der Topoisomerase I spielt auch die Topoisomerase II eine wichtige Rolle bei allen Zellprozessen, in denen es zu einer Änderung der Helixwindung kommt. Sie durchtrennt im Gegensatz zur Topoisomerase I beide Stränge und führt bei der Wiederverknüpfung eine zusätzliche negative Windung in die Doppelhelix ein, wozu Energie in Form von ATP benötigt wird.<sup>3,4</sup>

## 1.2. Topoisomeraseinhibitoren

Topoisomeraseinhibitoren verhindern das Ablösen des Enzyms vom DNA-Strang durch die zeitgleiche Bindung an die Topoisomerase und die DNA (beides in erster Linie durch Wasserstoffbrückenbindungen). Dies führt zu einem stabilen DNA-Enzym-Komplex,

wodurch das Wiederverschließen des gespaltenen Einzelstrangs verhindert wird. Da diese Interaktion jedoch reversibel ist, macht man als wahrscheinlichen Grund für die zytotoxische Wirkung eine Kollision des Komplexes mit der Replikationsgabel verantwortlich.<sup>2,5</sup> Sobald die Replikationsgabel mit dem stabilisierten DNA-Enzym-Komplex kollidiert, wird der Einzelstrangbruch in einen irreversiblen Doppelstrangbruch umgewandelt und die Zelle stirbt durch Apoptose infolge von Caspasenaktivierung oder bei Inhibition der Caspasenaktivierung durch Nekrose, welche einer vorübergehenden G1-Phase folgt.<sup>6-8</sup>

Durch die Tatsache, dass besonders Tumorzellen eine sehr hohe Teilungsrate und somit ein hohes Zellwachstum aufweisen, welches auf die Topoisomeraseaktivität angewiesen ist, eignen sich Topoisomeraseinhibitoren dank ihrer toxischen Wirkung auf den Zellzyklus als Chemotherapeutikum in der Krebstherapie.<sup>1</sup>

### **1.3. Camptothecin als Topoisomerasehemmer**

Camptothecin, welches in Holz, Samen und Rinde von *Camptotheca acuminata* vorkommt, ist ein zytotoxisches Alkaloid, welches die Topoisomerase I hemmt. Im Jahr 1966 durch das US National Cancer Institute als Substanz mit antitumorale Aktivität identifiziert, war die klinische Entwicklung schon von Beginn an aufgrund der geringen Löslichkeit von Camptothecin äußerst schwierig.<sup>9</sup>

Im Jahr 1985 wurde die Topoisomerase I schließlich als Zielstruktur von Camptothecin identifiziert.<sup>6,10</sup>

Der durch Topoisomeraseninhibition herbeigeführte Zelltod benötigt eine aktive DNA-Replikation, ist also S-Phasen-spezifisch. Zellen, welche sich in der S-Phase befinden, sind nachweislich um ein Vielfaches empfindlicher gegenüber Camptothecin, als solche, die sich in der G1- oder G2-Phase befinden. Die Empfindlichkeit von Krebszellen gegenüber Camptothecin korreliert mit der Konzentration an Topoisomerase I.<sup>11,12</sup> Ebenfalls fand man heraus, dass die Topoisomerase I in Adenokarzinomzellen des Colons, sowie auch in anderen Tumorzellen überexprimiert wird.<sup>13,14</sup>

Durch diese Tatsache bringen Topoisomerase-I-Inhibitoren eine gewisse Selektivität mit sich. Somit wurde die Entwicklung von besser löslichen Derivaten des Camptothecins, mit günstigeren pharmakologischen und physikochemischen Eigenschaften, vorangetrieben.

Präklinische Daten zeigten neben der zytotoxischen Aktivität bei Tumoren des Colons und des Magens auch toxische Effekte auf den Verdauungstrakt. Im Zuge der ersten Untersuchungen kam man zudem zum Schluss, dass vor allem die Camptothecin abhängige Myelosuppression dosislimitierend wirkt. Ebenfalls wurde das Auftreten von hämorrhagischer Zystitis beobachtet.<sup>15</sup>

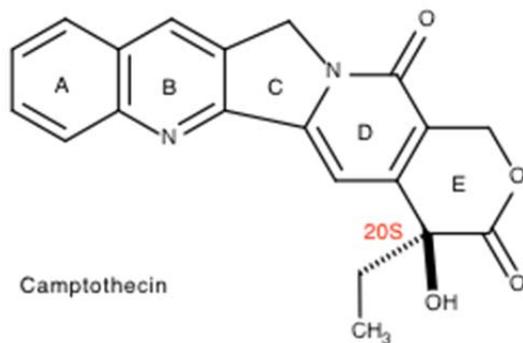


Abb. 1: Camptothecin in seiner 20S-Konfiguration

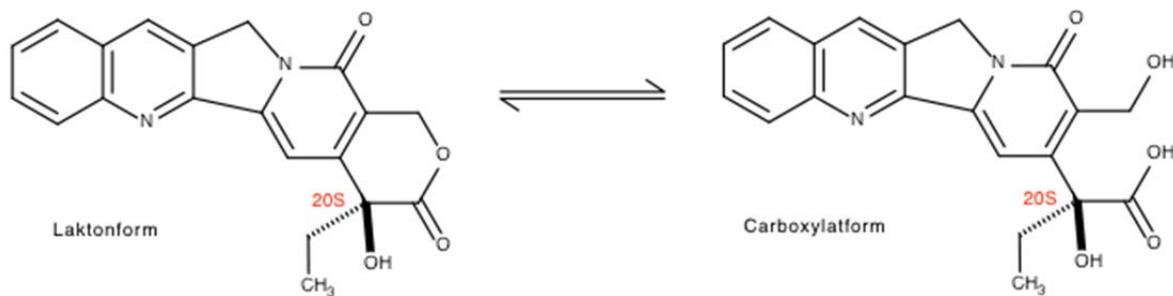
Camptothecin weist eine weitgehend planare, pentacyclische Struktur auf. Es besitzt im Ring E an Position 20 ein Chiralitätszentrum, dessen Bedeutung schon früh erkannt wurde. Die R-Konfiguration ist pharmakologisch nahezu inaktiv, eine S-Konfiguration ist demnach essentiell für die Wirkung. Ebenfalls wurde schon bald erkannt, dass ein dynamisches Gleichgewicht zwischen dem geschlossenen Laktoneinring und der offenen Form mit Carboxylatfunktion besteht. Die Form mit geschlossenem Laktoneinring besitzt eine deutlich höhere zytotoxische Aktivität. Im neutralen und alkalischen pH-Bereich verschiebt sich das Gleichgewicht allerdings zugunsten der offenen Carboxylatfunktion.<sup>15</sup>

Demnach kommt es im Blut (pH = 7.4) zu einer Aktivitätsminderung durch die hydrolytische Öffnung des für die Wirksamkeit essentiellen Laktoneinringes.<sup>16</sup> Durch die Bindung der offenen Carboxylatform von Camptothecin an Serumalbumin kommt es zu deren Entfernung aus dem Gleichgewicht zwischen Laktoneinring und Carboxylat, wodurch im Endeffekt ein äußerst geringer Anteil an geschlossenem Laktoneinring vorliegt.<sup>9</sup>

Im vorwiegend sauren Milieu in der Harnblase kann es wiederum zu einer spontanen Schließung des Laktoneinringes kommen, wodurch ein hoher Gehalt der aktiven Form von Camptothecin im Harn feststellbar ist. Durch die erneut erlangte Wirksamkeit entsteht unweigerlich eine erhöhte Blasen-toxizität, woraus ein erheblicher Nachteil in der Behandlung

mit Camptothecin bzw. davon abgeleiteten Wirkstoffen mit einer derartigen Laktonstruktur resultiert.<sup>15</sup>

Nachdem in ersten Untersuchungen das Problem der Löslichkeit durch Verwendung des Camptothecins in seiner ringoffenen Form als Natriumsalz umgangen wurde, wodurch es naturgemäß zur oben beschriebenen Öffnung des Laktonringes kommt, musste man sehr hohe Wirkstoffkonzentrationen einsetzen, um überhaupt eine relevante Wirkung zu erreichen.<sup>17</sup> Diese hohen Dosen, und die Tatsache, dass das Natriumsalz im sauren pH des Harns dissoziiert und somit eine spontane Schließung des Laktonrings erfolgt, könnten zu den zunächst unvorhergesehenen toxischen Effekten auf die Blase beigetragen haben.<sup>15</sup>



Schema 1: Camptothecin in Laktonform und Carboxylatform

Heute werden in der Krebstherapie nur Weiterentwicklungen des Camptothecins, beispielsweise Topotecan und Irinotecan, aktiv genutzt. Trotz anfänglicher Schwierigkeiten durch toxische Effekte des Camptothecins und dessen begrenzter Löslichkeit haben sich diese mittlerweile zum Standard in der Therapie verschiedenster Malignome entwickelt.<sup>15</sup>

Irinotecan und Topotecan gehören zu jenen Abwandlungen des Camptothecins, welche sich durch Substitutionen in Position 7, 9, 10 oder 11 als besonders wirksam erwiesen haben. Sowohl *in vitro* als auch *in vivo* konnte nicht nur eine gesteigerte Wirksamkeit, sondern auch eine höhere Stabilität in der Blutbahn nachgewiesen werden.<sup>17</sup> Bei Topotecan konnte durch die in Position 10 vorliegende basische Dimethylaminogruppe, bei Irinotecan durch das Vorliegen als Dipiperidylcarbonsäureester (Position 9) die Hydrophilie verbessert werden. Irinotecan wird erst im Körper durch die dort vorhandenen Esterasen in seine aktive Form SN-38 überführt.<sup>15</sup>

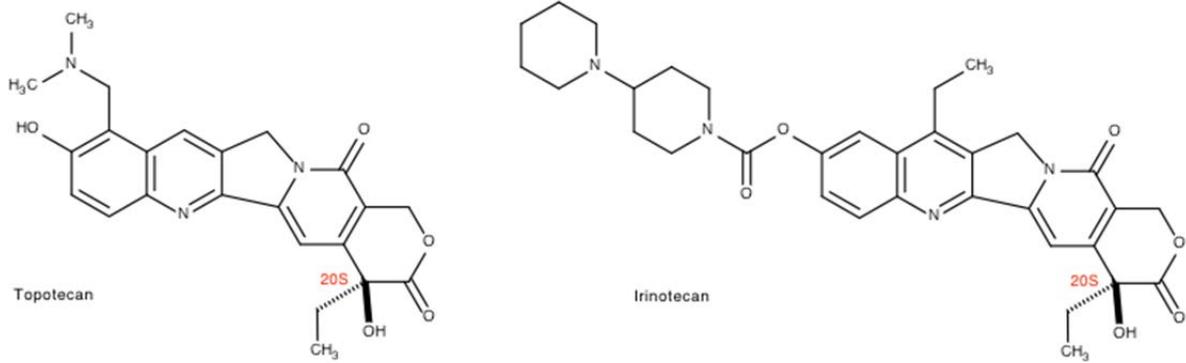
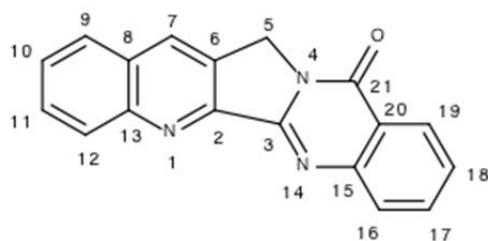


Abb. 2: Topotecan und Irinotecan, therapeutisch verwendete Derivate von Camptothecin

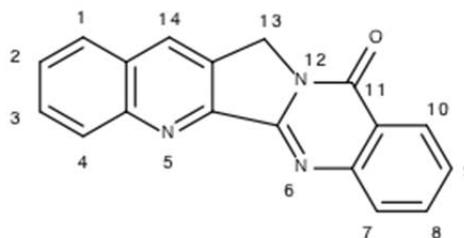
Zu den dem Camptothecin strukturell ähnlichen Substanzen, welche noch nicht klinisch erprobt sind aber eine inhibitorische Wirkung auf die Topoisomerase I gezeigt haben, gehört unter anderem der Naturstoff Luotonin A.

#### 1.4. Luotonin A

Das Pyrrolochinazolino-Chinolinalkaloid Luotonin A wurde erstmals 1997 von Ma *et al.* aus den oberirdischen Teilen der Pflanze *Peganum nigellastrum* isoliert und charakterisiert.<sup>18</sup> Die Ringe A, B und C entsprechen denen von Camptothecin, während der  $\alpha$ -Hydroxylaktonring bei Luotonin A nicht vorkommt, es stattdessen aber einen Benzolring besitzt. Außerdem liegt ein zusätzliches Stickstoffatom in Position 14 vor. Neben der Nummerierung der Ringpositionen gemäß dem ursprünglich angewandten Alkaloidschema kann auch eine davon abweichende Nummerierung nach IUPAC erfolgen, im Rahmen dieser Diplomarbeit wird jedoch immer erstere verwendet.



Nummerierung nach Alkaloidschema



Nummerierung nach IUPAC

Abb. 3: Luotonin A: Nummerierung nach Alkaloidschema und nach IUPAC

Durch die auffallende Ähnlichkeit der beiden Strukturen von Luotonin A und Camptothecin lag die Vermutung nahe, dass Luotonin A ebenfalls einen Topoisomerase-I-Hemmer mit ähnlichem Wirkmechanismus darstellt. Dies konnte 2003 durch Hecht und Mitarbeiter aufgezeigt werden: Luotonin A führt ebenfalls zu einer Stabilisierung des „cleavable complex“ aus Topoisomerase-I-Enzym und der DNA.<sup>19</sup> Allerdings ist mit nur etwa einem Zehntel der Potenz die Zytotoxizität von Luotonin A im Vergleich zu Camptothecin deutlich geringer.<sup>20</sup>

Auf der Suche nach potentiellen Wirkstoffen in der Chemotherapie spielte Luotonin A ab nun dennoch eine wichtige Rolle und entwickelte sich zu einer Leitstruktur für weitere Untersuchungen zur Auffindung eventuell potenterer Artgenossen und deren synthetischer Darstellung.

Des Weiteren spielt die Gegebenheit eine Rolle, dass Luotonin A achiral ist. Dies kann in Anbetracht seiner Rolle als potenzielle Leitstruktur in der Wirkstoffentwicklung als ein Vorteil angesehen werden, da sich die Synthese von Analoga somit wesentlich einfacher gestaltet und auch die anschließende Analyse leichter vonstattengehen kann.<sup>21</sup>

Anfangs ging man davon aus, dass die fehlende Potenz von Luotonin A durch den nicht vorhandenen Laktoneinring zu begründen ist. Somit beschäftigte man sich vorwiegend mit der Synthese von Analoga, die in Ring E modifiziert sind, um die Wirksamkeit des Pyrrolochinazolino-Chinolinalkaloids zu verbessern. Cagir *et al.* machten so beispielsweise eine Reihe von Luotonin-A-Derivaten zugänglich, welche zwar zu einer Stabilisierung des Spaltungskomplexes zwischen Topoisomerase I und DNA führten, aber äußerst unter-

schiedliche Ergebnisse in Bezug auf die Zytotoxizität lieferten. Diese Derivate sind durchwegs in Position 17 substituiert, um dadurch den Effekt der Hydroxygruppe in Position 20 des Camptothecins nachzuahmen.<sup>20</sup>

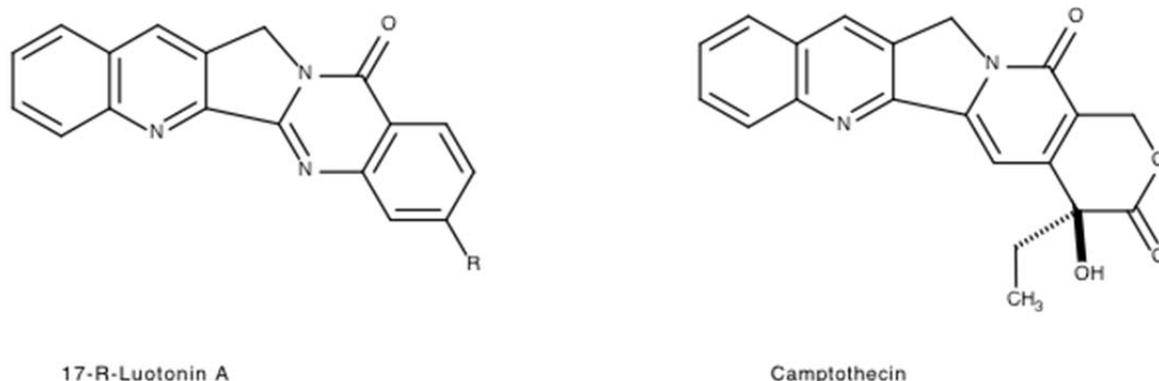


Abb. 4: E-Ring-modifizierte Derivate von Luotonin A im Vergleich zu Camptothecin

Nacro *et al.* versuchten sich ebenfalls an modifizierten Derivaten des E-Rings. Bis auf ein so zugänglich gemachtes Benzol-Pyridin-Analogon, das 16-Aza-Luotonin A, welches antiproliferative Wirkung in einer humanen Leukämiezelllinie aufwies<sup>22</sup>, zeigten die erhaltenen Strukturen aber ebenfalls keine gesteigerte Zytotoxizität.

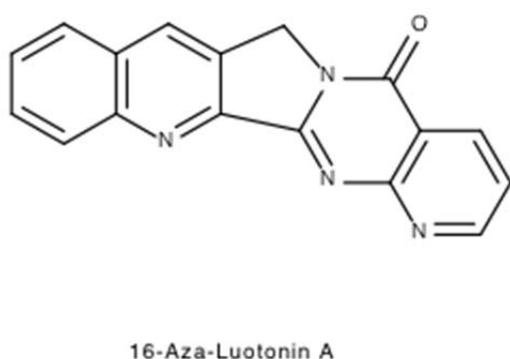


Abb. 5: 16-Aza-Luotonin A

Unter Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse, welche aufzeigten, dass Luotonin A trotz fehlendem Laktoring eine ähnliche Stabilisierung des Topoisomerase-I-DNA-Komplexes wie Camptothecin bewirkt<sup>19</sup>, kam man zum Schluss, dass die Lakton-Funktion in Ring E zwar förderlich für die Interaktion mit der Topoisomerase, aber nicht essentiell für die Wirkung derartiger Verbindungen ist. Im Zuge dessen konzentrierte sich die Forschung nun

vorwiegend auf neue Strategien zur Herstellung wirksamer Derivate von Luotonin A. Die Substitutionsmuster der Ringe A und B rückten fortan in den Mittelpunkt der Forschung, und man gelangte so zu vielversprechenden Derivaten mit einer gesteigerten Topoisomerase-I-Inhibition.<sup>22–25</sup>

Des Weiteren hat das Fehlen der Laktone-Funktion im Ring E den Vorteil, dass hier die geringe Stabilität durch das leichte Öffnen des Laktons zur inaktiven Carboxylatfunktion entfällt. Diese Instabilität stellt ein wesentliches Problem in der Anwendung von Camptothecin und dessen Derivaten dar, da – wie schon erwähnt – einerseits eine Aktivitätsminderung im Blut stattfindet und andererseits eine erneute Schließung des Laktonringes im sauren pH des Urins zu einer Akkumulation der aktiven Substanz und somit zu einer erhöhten Blasentoxizität führt. Bei Luotonin A und dessen Derivaten kann man eine auf diese Art resultierende Blasentoxizität genauso wie den hydrolytisch bedingten Wirkungsverlust im Blut ausschließen.<sup>21</sup>

Rahman *et al.* synthetisierten den neuen Strategien folgend im Jahr 2008 erstmals verschiedene Ring-A-modifizierte Analoga von Luotonin A, welche hinsichtlich ihrer Zytotoxizität gegenüber verschiedener Tumorzelllinien, unter anderem HeLa, HCT-116 und HL-60, getestet wurden.<sup>23</sup>

Die Synthese Ring-A-modifizierter Luotonin-A-Derivate war in den vergangenen Jahren auch Ziel unserer Arbeitsgruppe.<sup>24,25</sup> Anhand einer optimierten, zuvor von Zhou *et al.*<sup>26</sup> veröffentlichten Synthesestrategie konnten etliche 10- und 12-substituierte, sowie 9,11-symmetrisch-disubstituierte Analoga von Luotonin A zugänglich gemacht werden.<sup>24</sup>

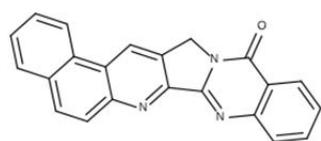
Die Adaption der Strategie nach Dai *et al.*<sup>27</sup> durch unsere Arbeitsgruppe führte des Weiteren zu neuartigen 9- und 11-substituierten Derivaten von Luotonin A.<sup>25,28</sup>

## **1.5. Zielsetzung**

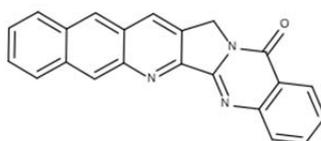
Ziel dieser Diplomarbeit war es, neue und bisher unzugängliche Derivate des Alkaloids Luotonin A zu erhalten. Durch die Anellierung eines zusätzlichen Aromaten an den Ring A sollte das planare, mehrgliedrige, aromatische System vergrößert werden. Es ist durchaus denkbar, dass dadurch eine Verbesserung des Interkalationsverhaltens erzielt werden kann, mit welcher eine Wirkungssteigerung einhergehen sollte.

Eine zusätzliche Motivation zur Herstellung neuartiger Derivate von Luotonin A ist die durch das Fehlen der Laktonfunktion in Ring E resultierende Toxizitätsminderung in Bezug auf die Harnblase im Vergleich zu einer Behandlung mit Camptothecin und seinen Derivaten.

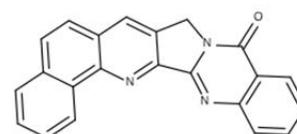
Der zusätzliche aromatische Ring sollte an die *a*-, *b*- und *c*-Kante des Ringes A ankondensiert werden und so das System von fünf auf sechs Ringe vergrößern. Die solcherart erhaltenen Luotonin-A-Derivate sollen letztlich im Rahmen eines Kooperationsprojektes auf ihre Zytotoxizität überprüft werden.



Benzo[a]-Luotonin A



Benzo[b]-Luotonin A



Benzo[c]-Luotonin A

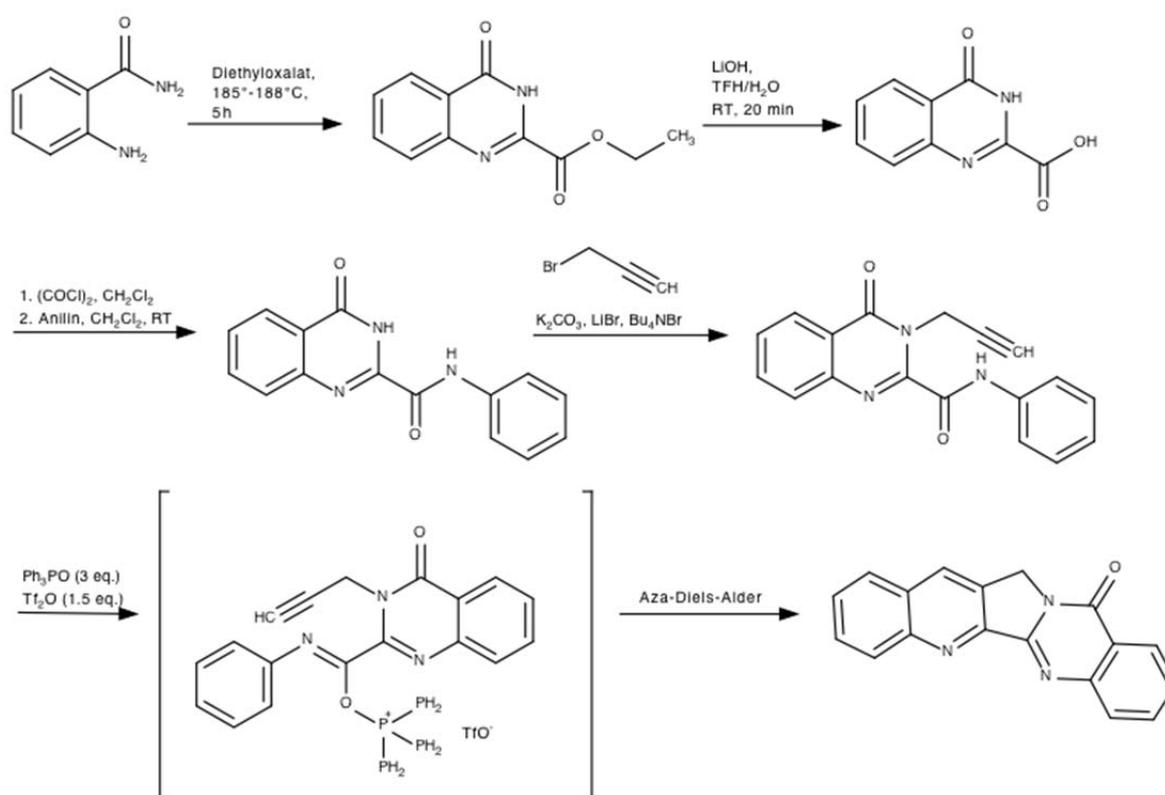
*Abb. 6: Hexacyclische Derivate von Luotonin A – Zielstrukturen dieser Diplomarbeit*

Für die Synthese der genannten Zielverbindungen sollten die beiden bereits in unserer Arbeitsgruppe erprobten und zueinander komplementären Synthesestrategien herangezogen und auf ihre Eignung überprüft werden.

## 2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

### 2.1. Synthesestrategie nach Zhou *et al.*

Aus den bisher erprobten Syntheserouten, welche angewendet werden, um Luotonin A zu synthetisieren, sticht die 2006 von Zhou *et al.* veröffentlichte Strategie besonders hervor. Mit dieser ist es möglich, in wenigen Schritten unter Anwendung einer intramolekularen Aza-Diels-Alder-Reaktion (eine [4+2]-Cycloaddition) sehr effizient zum Produkt zu gelangen.



Schema 2: Luotonin-A-Synthese nach Zhou *et al.*<sup>26</sup>

Nach Zhou *et al.*<sup>26</sup> wird, ausgehend von kommerziell erwerbbaarem Anthranilamid, durch Umsetzung mit Diethyloxalat, ein Chinazolinoncarbonsäureester hergestellt. Nach erfolgter Hydrolyse mit LiOH und Überführung in das Säurechlorid erhält man durch Umsetzung mit Anilin ein stabiles Anilid. Es erfolgt eine Alkylierung mit Propargylbromid und letztlich die Zyklisierung zu Luotonin A *via* Aza-Diels-Alder-Reaktion, unter Einwirkung von Bis(triphenyl)oxodiphosphonium-trifluormethansulfonat (Hendrickson-Reagens) als Promotor.<sup>26</sup>

Da unsere Arbeitsgruppe in der Vergangenheit festgestellt hatte, dass es bei Anwendung dieser Synthesestrategie auf andere Anilinbausteine zu gewissen Schwierigkeiten kommt, wurde das Verfahren optimiert.<sup>24,29</sup> Durch Anwendung der Weinreb-Amidierung wird der Chinazolinoncarbonsäureester mit Trimethylaluminium-aktivierten Anilinen direkt zum jeweiligen Anilid umgesetzt, wodurch man die auftretenden Probleme beim Hydrolyseschritt der decarboxylierungsempfindlichen Carbonsäure und deren Überführung ins Säurechlorid elegant umgehen kann. Als Lösungsmittel hat sich 1,2-Dichlorethan bewährt.<sup>24,30</sup>

Des Weiteren wurde die, bei der Alkylierung von Zhou angewandte, Phasentransferkatalysenmethode mit Tetrabutylammoniumbromid in einem Toluol/Wasser-Gemisch durch eine Reaktionsführung in Dimethylformamid in Gegenwart von Kaliumcarbonat für die Umsetzung der Edukte mit Propargylbromid ersetzt. So konnte das Problem der sehr schlechten Löslichkeit einiger Anilinderivate umgangen werden.<sup>24</sup>

Mit diesem verbesserten Syntheseverfahren konnte bereits eine ganze Reihe von 10- und 12-substituierten, sowie 9,11-symmetrisch-disubstituierten Luotonin-A-Derivaten erstmals zugänglich gemacht werden.<sup>24,29-31</sup> Lediglich bei *meta*-substituierten Aniliden als Reaktionspartner resultierte, wie erwartet, ein Isomerengemisch aus 9- und 11-substituierten Analoga.<sup>29</sup> Die abschließende Cycloaddition erfolgt dabei durchwegs in guten Ausbeuten mit dem sehr effektiven Hendrickson-Reagenz.<sup>24</sup>

Die beschriebene, von unserer Gruppe modifizierte Version der Synthesestrategie nach Zhou *et al.* sollte nun für die beiden Zielstrukturen „Benzo[*c*]-Luotonin A“ und „Benzo[*b*]-Luotonin A“ zum Einsatz kommen. Als Kupplungspartner im Zuge der Weinreb-Amidierung des Esters sollten dabei 1-Naphthylamin bzw. 2-Naphthylamin verwendet werden.

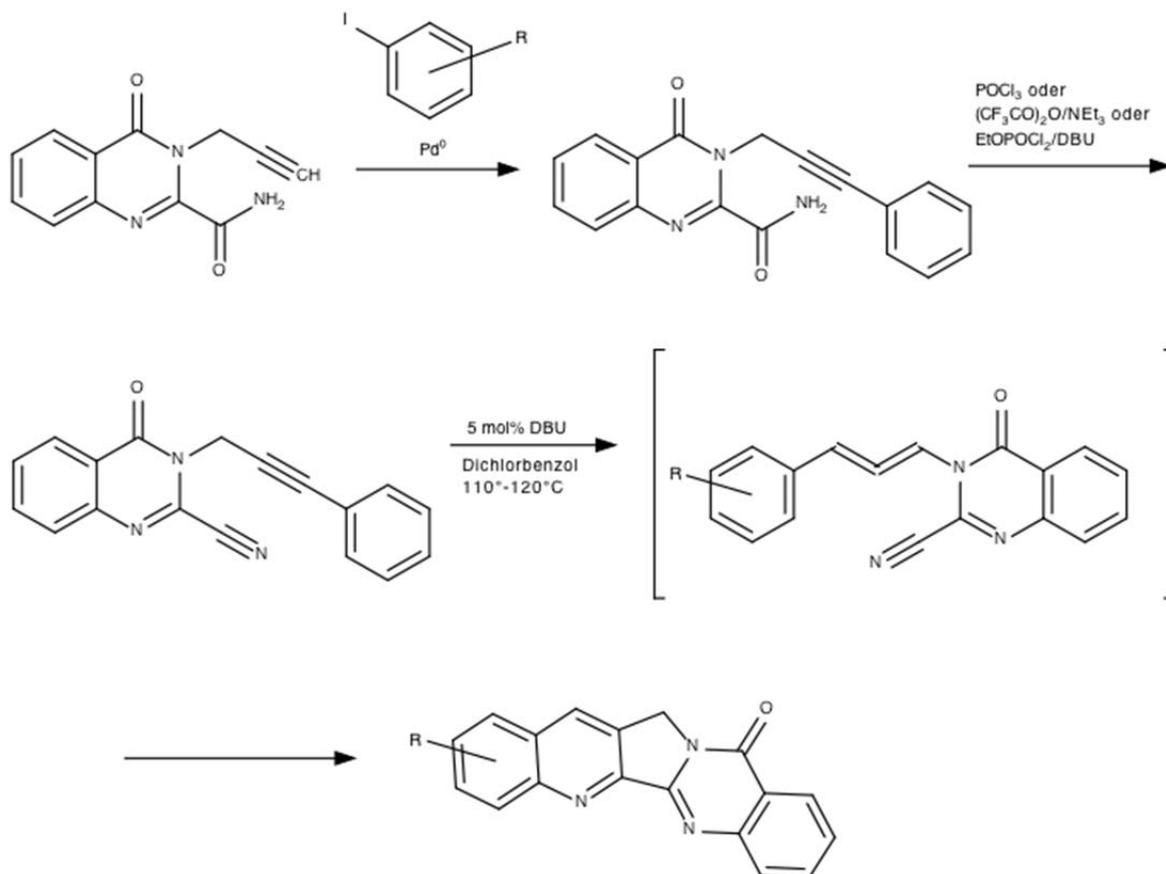
## 2.2. Der Syntheseweg *via* Sonogashira-Kupplung

Die nach ihrem Entdecker benannte, 1975 veröffentlichte Sonogashira-Kupplung stellt eine palladiumkatalysierte Kreuzkupplung zwischen einem Arylhalogenid und einem endständigen Alkin dar. Dieser Reaktionstyp stellt einen wichtigen Schritt bei der von unserer Gruppe entwickelten alternativen Syntheseroute zu Luotonin-A-Derivaten dar.<sup>25</sup> Dabei wird, ausgehend von einem entsprechend substituierten Arylhalogenid und einem N<sub>3</sub>-Propargyl-substituierten Chinazolinoncarboxamid, *via* Kreuzkupplung das entsprechende N<sub>3</sub>-Arylpropargyl-substituierte Chinazolinoncarboxamid gebildet. Für die Katalyse der

Reaktion sind neben Palladium in seiner nullwertigen Form auch Kupfersalze (CuI oder CuCN) notwendig. Anschließend an die Sonogashira-Kupplung erfolgt eine Amid-Dehydratisierung mit Phosphoroxychlorid, Trifluoressigsäureanhydrid oder Ethyldichlorphosphat. Hierdurch entsteht aus dem Amid ein Nitril, welches als Dienophil in der anschließenden Aza-Diels-Alder-Reaktion fungiert.<sup>25</sup>

Zur Durchführung dieser Cycloadditionsreaktion wird eine modifizierte Variante der von Dai *et al.*<sup>27</sup> für die Synthese eines Camptothecin-Fragmentes beschriebenen Methode verwendet. Diese Strategie eignet sich besonders gut für die regioselektive Einführung von Substituenten in Position 9 und 11 des Alkaloids.<sup>25,28</sup>

Bei dieser intramolekularen Variante der Diels-Alder-Reaktion wird angenommen, dass das als Intermediat gebildete Aryllallen das Dien darstellt, während das Dienophil durch die Nitrilfunktion bereitgestellt wird. Durch die Base DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) wird die Acetylen-Allen-Umlagerung effizient katalysiert und somit eine simultane Bildung der Ringe B und C in einer angemessenen Reaktionszeit ermöglicht.<sup>25,27</sup> Als Lösungsmittel dafür hat sich 1,2-Dichlorbenzol bewährt.<sup>25,27,28</sup>



Schema 3: Luotonin A Synthese nach Haider *et al.*<sup>25</sup>

Die oben bereits angesprochene Kupplung nach Sonogashira *et al.*<sup>32</sup> verläuft im Wesentlichen in zwei katalytischen Zyklen. Das Arylhalogenid reagiert mit dem reaktiven, nullwertigen Palladium-Komplex *via* oxidativer Addition zu einem zweiwertigen Palladium-Komplex. Zeitgleich findet eine Deprotonierung des endständigen Alkins statt, dies geschieht in Gegenwart eines Amins als Base. Es kommt darauf zur Bildung eines Kupferacetylids. Der organische Rest des Kupferacetylids wird anschließend durch Transmetallierung auf den zweiwertigen Palladium-Komplex übertragen, wodurch die Kupfer(I)-Verbindung regeneriert wird.

Es folgt eine Cis/Trans-Isomerisierung, durch welche einerseits das Produkt durch reduktive Eliminierung freigesetzt und andererseits der Palladium-Katalysator regeneriert wird. Die Sonogashira-Reaktion wird unter Inertgasatmosphäre durchgeführt, da der Katalysator oxidationsempfindlich ist.<sup>32</sup>

Der skizzierte Syntheseweg, bestehend aus Kupplung nach Sonogashira mit anschließender Dehydratisierung und Cycloadditionsreaktion, sollte für die dritte Zielstruktur, „Benzo[*a*]-

Luotonin A“ zum Einsatz kommen. Als Kupplungspartner für das N-Propargyl-substituierte Chinazolinoncarboxamid sollte dabei 1-Iodnaphthalin verwendet werden.

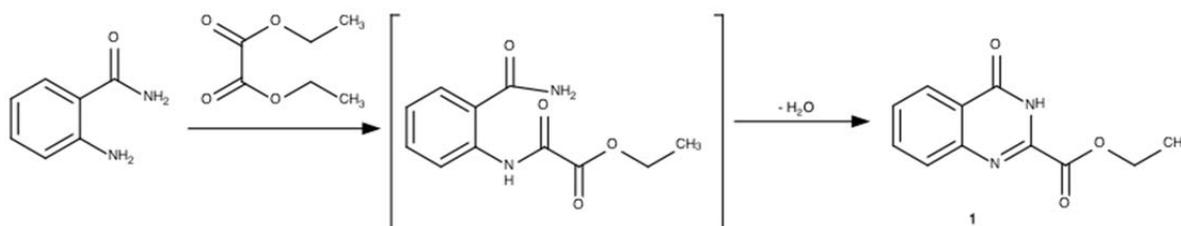
### 2.3. Herstellung der Ausgangsverbindungen

Für die beiden geplanten Synthesewege galt es nun, die jeweiligen literaturbekannten Ausgangsverbindung herzustellen, welche im Falle der in Abschnitt 2.1 beschriebenen Route der Chinazolinoncarbonsäureester<sup>33</sup> (**1**), bei dem in Abschnitt 2.2 diskutierten Weg hingegen das N-Propargyl-substituierte Chinazolinoncarboxamid<sup>34</sup> (**3**) darstellt.

Es erfolgte die Anwendung einer in unserer Arbeitsgruppe bereits vielfach erprobten Synthesemethode. Durch Kondensation von Anthranilsäureamid mit Diethyloxalat gelangt man zum Chinazolinoncarbonsäureester (**1**) (Ausgangsverbindung für die Weinreb-Amidierung), und von diesem weiter, durch Ammonolyse, zum entsprechenden Carbonsäureamid. Das so erhaltene Chinazolinoncarboxamid<sup>35</sup> (**2**) wird im nächsten Schritt durch N-Alkylierung in Position 3 mit Propargylbromid zum erforderlichen 3-Propargylamid (**3**) umgesetzt, wodurch das für die Sonogashira-Kupplung erforderliche, endständige Alkin eingeführt wird.

#### Ethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat (**1**)

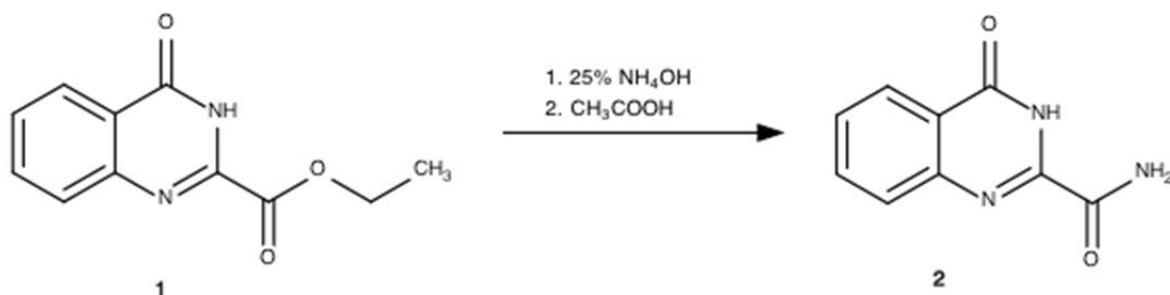
Das literaturbekannte Ethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat<sup>33</sup> (**1**) wird nach Zhou *et al.*<sup>26</sup> durch Kondensation von Anthranilamid mit Diethyloxalat hergestellt (Schema 4). Die in der Literatur angegebene Reaktionszeit von 5 Stunden muss trotz Katalyse mit konzentrierter Essigsäure um ein Vielfaches überschritten werden, um die Vollständigkeit der Reaktion zu gewährleisten. Es erfolgt eine DC-Kontrolle, um den Fortschritt zu beobachten. Das aus dem Reaktionsgemisch ausgefallene Produkt wird einfach abfiltriert und durch Waschen mit Ethanol und Diethylether gereinigt.



Schema 4: Herstellung des Chinazolinoncarbonsäureesters

#### 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2)

Die Umsetzung des Carbonsäureesters (1) in das entsprechende Carboxamid (2) erfolgte unter den erst kürzlich veröffentlichten Reaktionsbedingungen nach Váradi *et al.*<sup>35</sup> Auf sehr effiziente Weise wird hier die Ammonolyse des Esters durch Erhitzen in 25% wässrigem Ammoniak auf 70°C durchgeführt. Die Reaktionszeit verkürzt sich von 16 Stunden (der bisher von unserer Arbeitsgruppe angewandten Methode nach Joshi<sup>36</sup>) auf 2 Stunden, was auf die Verwendung des wässrigen Ammoniaks anstelle der bisher verwendeten methanolischen Ammoniaklösung zurückzuführen ist. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Essigsäure angesäuert, wodurch das Produkt ausfällt. Dieses wird sehr unkompliziert durch Abnutschen und Waschen mit kaltem EtOH gewonnen. Die Ausbeute bewegt sich im quantitativen Bereich (Schema 5).

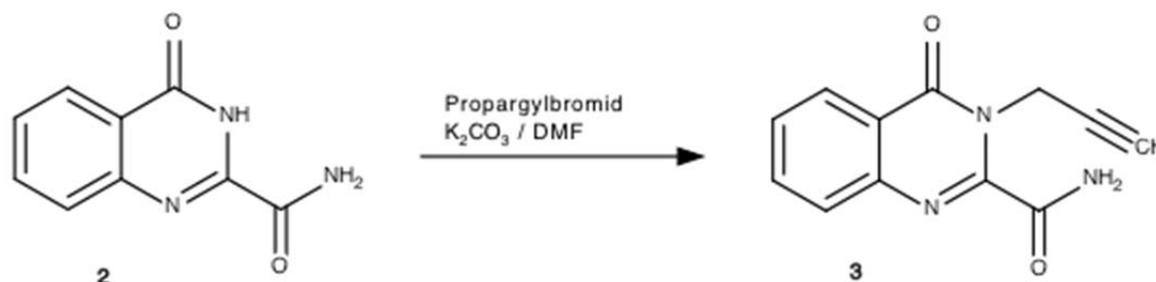


Schema 5: Herstellung des Chinazolinoncarboxamids

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

Die Umsetzung des Carbonsäureamids (2) mit Propargylbromid unter N-Alkylierung in Position 3 ist zur Einführung des für die Sonogashira-Kupplung benötigten Alkins notwendig. So gelangt man zum gewünschten 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid<sup>34</sup> (3). Die Reaktion wird in Dimethylformamid (DMF) durchgeführt, da dies einerseits annehmbare Lösungseigenschaften für das Ausgangsmaterial aufweist und andererseits ein aprotisch-polares Lösungsmittel darstellt, welches für eine derartige S<sub>N</sub>2-Reaktion von Vorteil ist. Das zugegebene Kaliumcarbonat deprotoniert die azide NH-Funktion des Chinazolinons und fängt somit den bei der Alkylierung entstehenden Bromwasserstoff ab. Es wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Umsetzung

mittels DC kontrolliert, das Reaktionsgemisch nach vollständiger Umsetzung mit Wasser verdünnt und das Produkt abgenutscht (s. Experimenteller Teil).



Schema 6: Herstellung des *N*-Propargylsubstituierten Chinazolinoncarboxamids

## 2.4. Untersuchungen zur Synthese von „Benzo[*c*]-Luotonin A“

### 2.4.1 Weinreb-Amidierung mit 1-Naphthylamin

Nach Herstellung des Ethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylats (**1**) als Ausgangsverbindung erfolgte die Weinreb-Amidierung mit kommerziell erhältlichem 1-Naphthylamin. Hierzu wurde analog zu dem in Lit.<sup>24,30</sup> beschriebenem Verfahren das aromatische Amin in trockenem 1,2-Dichlorethan gelöst und eine 2.0 M Lösung von Trimethylaluminium in Heptan zugetropft. Dieser Aktivierungsschritt erfolgt unter Argonatmosphäre und unter Rühren bei Raumtemperatur.

Es folgt die Zugabe des Chinazolinoncarbonsäureesters in einer Portion. Das Gemisch wird auf 80°C erhitzt, wobei bereits nach ca. 30 min ein Niederschlag entsteht. Nach erfolgter DC-Kontrolle, welche die vollständige Umsetzung bestätigt, wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und angesäuert, mit Wasser versetzt und der Niederschlag abgenutscht. Abschließend wird das Produkt aus EtOH umkristallisiert.

Die Ausbeute des so erhaltenen *N*-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamides (**4**) liegt bei 85%, was in etwa den Ausbeuten entspricht, welche in unserer Arbeitsgruppe mit diesem Verfahren und ähnlichen Ausgangsbausteinen erzielt werden konnten.

Der Erfolg der Amidierung konnte des Weiteren durch spektroskopische Untersuchungen bestätigt werden.

Im Massenspektrum von Verbindung **4** ist der erwartete Molekülionenpeak bei  $m/z = 315$  ersichtlich (s. Tafel 1). Zusätzlich konnte die Summenformel mittels HRMS bestätigt werden.

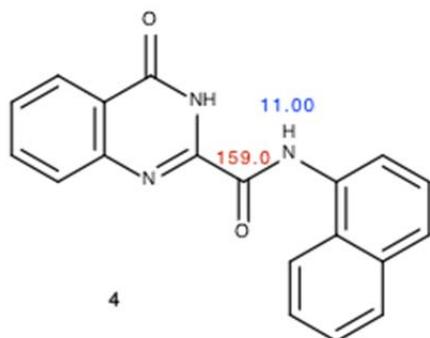


Abb. 7:  $^1\text{H}$  NMR- (blau) und  $^{13}\text{C}$  NMR-Signale (rot) der Amidgruppe

Im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum sind mehrere Multipletts der H-Atome des Naphthylrestes ersichtlich: Bei 11.00 ppm ist ein Singulett vom Amid-NH zu erkennen. Bei 8.07-7.99 ppm ist ein Multiplett des 4'-H und 8'-H ersichtlich, das 5'-H liefert ein Dublett bei 7.90 ppm. Das 2'-H ist bei 7.78 ppm als Multiplett zu sehen und bei 7.63-7.57 ppm liefern 3'-H, 6'-H und 7'-H ein Multiplett (s. Tafel 2).

Das Kopplungsmuster und die Zuordnung der  $^1\text{H}$  NMR-Signale konnte zudem durch COSY- und NOESY-Experimente bestätigt werden (s. Tafel 6-8).

Im  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum konnte die erfolgreiche Verknüpfung der Reaktanden ebenfalls bestätigt werden. Das Amid-C=O liefert ein Signal bei 159.0 ppm. Die C-Atome des Naphthylrestes sind bei 133.7 ppm (1'-C), 132.4 ppm (4a'-C), 128.2 ppm (4'-C), 128.1 ppm (8a'-C), 126.6 ppm (5'-C), 126.3 ppm (zwei Signale, 3'-C und 7'-C), 125.6 ppm (7'-C), 122.7 ppm (8'-C) und 122.5 ppm (2'-C) ersichtlich (s. Tafel 3).

Die Zuordnung der einzelnen  $^{13}\text{C}$  NMR-Signale konnte durch HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence)- und HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation)-Experimente getroffen werden (s. Tafel 4, 5).

## 2.4.2 Alkylierung mit Propargylbromid

Die Umsetzung des Anilids (**4**) zum 3-Propargyl-Derivat gelang in Anlehnung an Lit.<sup>37</sup>. Nach Suspendieren des Eduktes in DMSO und 30 min Rühren bei Raumtemperatur erfolgt die Zugabe von Kaliumhydroxid und Tetrabutylammoniumbromid. Es bewährt sich eine anschließende Beschallung mit Ultraschall zwecks Verbesserung der Löslichkeit. Danach wird unter kräftigem Rühren tropfenweise eine Lösung von Propargylbromid (80% in Toluol) in DMSO zugesetzt. Nach 24 Stunden erfolgt eine DC-Kontrolle zur Absicherung der Vollständigkeit der Reaktion. Das Gemisch wird mit Wasser versetzt und der Niederschlag abgenutscht.

Neben dem angestrebten Produkt *N*-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**5**) entsteht des Weiteren offenbar das disubstituierte *N*-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3,*N*-di-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**5a**) als Nebenprodukt. Es wird anhand eines <sup>1</sup>H NMR-Spektrums des rohen Gemisches angenommen, dass die beiden Verbindungen im Verhältnis von ca. 1:1 vorliegen.

Das Gemisch kann durch Umkristallisation aus EtOH getrennt werden und man erhält eine Ausbeute von ca. 38% des angestrebten Reinproduktes (**5**). Auf eine Isolierung und Charakterisierung des Nebenproduktes wurde verzichtet.

Der Erfolg der Alkylierungsreaktion konnte durch spektroskopische Untersuchungen bestätigt werden. So ist der erwartete Molekülionenpeak im Massenspektrum von **5** bei  $m/z = 353$  ersichtlich (s. Tafel 9). Zusätzlich konnte die Summenformel mittels HRMS bestätigt werden.

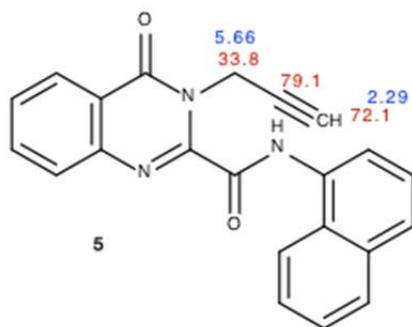


Abb 8: <sup>1</sup>H NMR- (blau) und <sup>13</sup>C NMR-Signale (rot) des Propargylrestes

Im <sup>1</sup>H NMR-Spektrum zeigt sich bei 5.66 ppm ein Dublett der Methylengruppe ( $J = 2.5$  Hz) neben dem entsprechenden Triplet des Acetylen-H bei 2.29 ppm (s. Tafel 10).

Im  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum ist bei 79.1 ppm das Signal des Propargyl 2-C sowie bei 72.1 ppm das Signal des Propargyl 3-C vorhanden. Des Weiteren liefert die  $\text{CH}_2$ -Gruppe bei 33.8 ppm ein Signal (s. Tafel 11).

Zudem wurden das Kopplungsmuster der  $^1\text{H}$  NMR-Signale durch COSY- und NOESY-Experimente (s. Tafel 16-18), sowie die weitgehende Zuordnung der einzelnen  $^{13}\text{C}$  NMR-Signale durch HSQC- und HMBC- Experimente ermittelt bzw. bestätigt (s. Tafel 12-15).

### 2.4.3 Cycloadditionsreaktion

Ausgehend von *N*-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**5**) wird als finaler Reaktionsschritt die Cycloaddition durchgeführt. Analog zu dem in Lit.<sup>24</sup> beschriebenen Verfahren wird dazu eine auf 0°C gekühlte Lösung von Triphenylphosphinoxid in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  unter Argonatmosphäre mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid versetzt, um so das benötigte Hendrickson-Reagens *in situ* zu generieren.

Das 3-Propargyl-Anilid (**5**) wird in einer Portion zugesetzt und das Gemisch bei Raumtemperatur gerührt. Eine nach 2 Stunden durchgeführte DC-Kontrolle hat gezeigt, dass die Reaktion nach dieser Zeit bereits vollständig ist. Das aus der Lösung ausgefallene Produkt wird abgenutscht und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen. Um das so erhaltene Benzo[*c*]-Luotonin A (**6**) von Säurespuren zu reinigen, wird es in Wasser resuspendiert und erneut abgenutscht. Das Produkt fluoresziert intensiv unter der UV-Lampe. Es konnte eine Ausbeute von knapp 96% erzielt werden.

Der Erfolg der Cycloadditionsreaktion und damit die Struktur der Zielverbindung (**6**) konnte durch spektroskopische Untersuchungen bestätigt werden.

Der im Massenspektrum erwartete Molekülionenpeak ist bei  $m/z = 336$  als Basispeak ersichtlich (s. Tafel 19). Zusätzlich konnte die Summenformel mittels HRMS bestätigt werden.

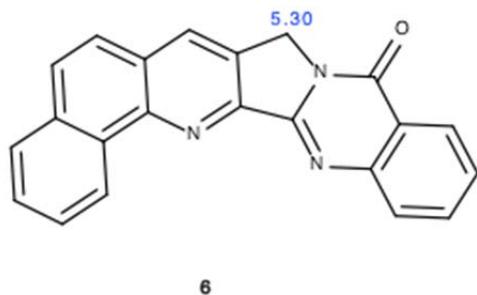
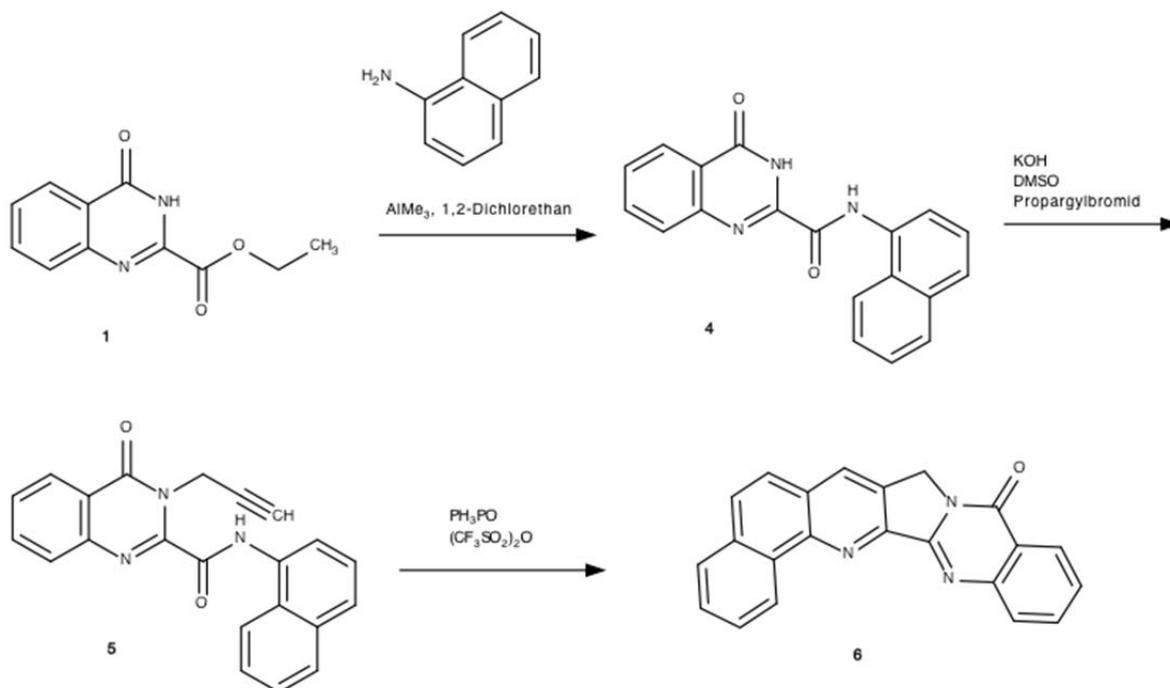


Abb. 9:  $^1\text{H}$  NMR- Signal der Methylengruppe

Im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum zeigt sich bei 5.30 ppm ein charakteristisches Singulett der Methylengruppe (s. Tafel 20).

Im  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum konnten die auftretenden Signale allen vorhandenen C-Atomen zugeordnet werden (s. Tafel 21 und experimenteller Teil).

Wiederum wurden das Kopplungsmuster der  $^1\text{H}$  NMR-Signale durch COSY- und NOESY-Experimente (s. Tafel 25-28), sowie die Zuordnung der einzelnen  $^{13}\text{C}$  NMR-Signale durch HSQC- und HMBC- Experimente bestätigt (s. Tafel 22-24).



Schema 7: Erfolgreiche Herstellung von „Benzo[c]-Luotonin A“

## 2.5. Untersuchungen zur Synthese von „Benzo[b]-Luotonin A“

### 2.5.1 Weinreb-Amidierung mit 2-Naphthylamin

Als Ausgangsverbindung wurde wiederum Ethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat (**1**) verwendet, die Weinreb-Amidierung erfolgte hier jedoch mit kommerziell erwerbbaarem 2-Naphthylamin. Die Vorgehensweise entspricht der in Abschnitt 2.4.1 beschriebenen.

Die Ausbeute des auf diese Weise erhaltenen *N*-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamides (**7**) liegt bei knapp 97%, was in etwa den Ausbeuten entspricht, welche in unserer Arbeitsgruppe mit diesem Verfahren und ähnlichen Ausgangsbausteinen erhalten werden konnten.

Der Erfolg der Amidierung konnte auch hier durch spektroskopische Untersuchungen eindeutig bestätigt werden.

Der erwartete Molekülionenpeak im Massenspektrum von **7** ist bei  $m/z = 315$  ersichtlich (s. Tafel 29). Zusätzlich konnte die Summenformel mittels HRMS bestätigt werden.

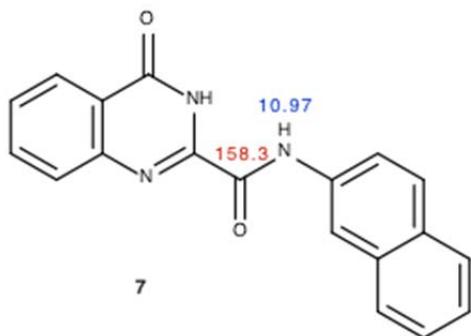


Abb. 10:  $^1\text{H}$  NMR- (blau) und  $^{13}\text{C}$  NMR-Signale (rot) der Amidgruppe

Im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum sind mehrere Multipletts der H-Atome des Naphthylrestes ersichtlich: Bei 10.97 ppm ist ein Singulett vom Amid-NH zu erkennen. Bei 8.53 ppm ist ein Singulett des 1'-H ersichtlich, bei 7.98-7.92 ppm ein Multiplett von 3'-H und 4'-H. Ein Dublett bei 7.90 ppm liefern 5'-H und 8'-H. Das 7'-H ist bei 7.53 ppm als dublettisch-dublettisches Dublett, das 6'-H bei 7.47 ppm als ebenfalls solches zu sehen (s. Tafel 30).

Im  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum konnte die erfolgreiche Verknüpfung der Reaktanden ebenfalls bestätigt werden. Das Amid-C=O liefert ein Signal bei 158.3 ppm. Die C-Atome des Naphthylrestes sind bei 135.3 ppm (2'-C), 128.4 ppm (4'-C), 127.6 ppm (5'-C oder 8'-C), 127.5 ppm (8'-C oder 5'-C), 126.6 ppm (7'-C), 125.3 ppm (6'-C), 120.8 ppm (3'-C) und 117.1 ppm (1'-C) ersichtlich (s. Tafel 31).

Wiederum wurden das Kopplungsmuster der  $^1\text{H}$  NMR-Signale durch COSY- und NOESY-Experimente (s. Tafel 34-36), sowie die Zuordnung der einzelnen  $^{13}\text{C}$  NMR-Signale durch HSQC- und HMBC-Experimente ermittelt bzw. bestätigt (s. Tafel 32, 33).

### 2.5.2 Alkylierung mit Propargylbromid

Für die Umsetzung des Anilids (**7**) mit Propargylbromid wurde eine analoge Vorgangsweise wie für die Herstellung von Verbindung **5** (vgl. Abschnitt 2.4.2) gewählt.

Neben dem angestrebten Produkt *N*-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**8**) entsteht des Weiteren auch hier eine offenbar disubstituierte Verbindung als Nebenprodukt, also vermutlich *N*-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3,3,4,4-tetra-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**8a**). Es wird anhand eines  $^1\text{H}$  NMR-Spektrums des rohen Gemisches angenommen, dass die beiden Verbindungen im

Verhältnis von ca. 1:1 vorliegen. Das Gemisch kann durch Umkristallisieren aus EtOH getrennt werden und man erhält eine Ausbeute von ca. 45% des angestrebten reinen Produktes (**8**). Das Nebenprodukt wurde nicht isoliert.

Der Erfolg der Verknüpfung beider Reaktanden konnte durch spektroskopische Untersuchungen bestätigt werden.

Der im Massenspektrum von **8** erwartete Molekülionenpeak ist bei  $m/z = 353$  ersichtlich (s. Tafel 37). Zusätzlich konnte die Summenformel mittels HRMS bestätigt werden.

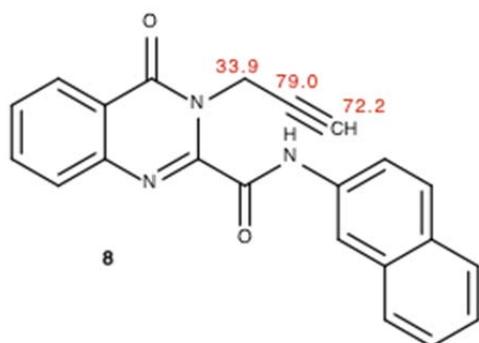


Abb. 11:  $^{13}\text{C}$  NMR-Signale des Propargylrestes

Im  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum ist bei 79.0 ppm das Signal des Propargyl 2-C sowie bei 72.2 ppm das Signal des Propargyl 3-C vorhanden. Des Weiteren liefert die  $\text{CH}_2$ -Gruppe bei 33.9 ppm ein Signal (s. Tafel 38).

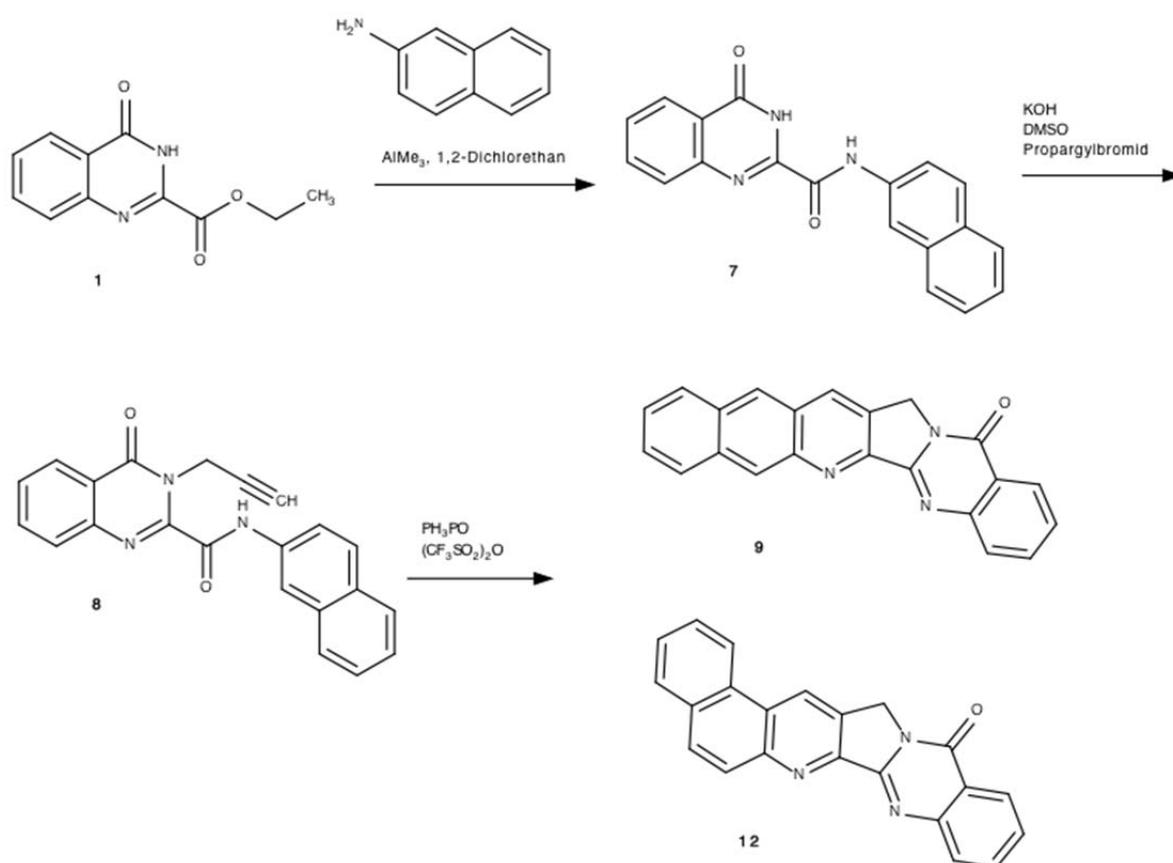
Zudem wurden das Kopplungsmuster der  $^1\text{H}$  NMR-Signale durch COSY- und NOESY-Experimente (s. Tafel 44-46), sowie die Zuordnung der einzelnen  $^{13}\text{C}$  NMR-Signale durch HSQC- und HMBC- Experimente ermittelt bzw. bestätigt (s. Tafel 40-43).

### 2.5.3 Cycloadditionsreaktion

Ausgehend von *N*-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**8**) sollte nun als finaler Reaktionsschritt die Cycloaddition durchgeführt werden, wobei analoge Reaktionsbedingungen wie für die Synthese des Hexacyclus **6** zur Anwendung kommen sollten (vgl. Abschnitt 2.4.3). Allerdings war hier von vornherein mit der Bildung zweier isomerer Reaktionsprodukte zu rechnen, da im Falle von Verbindung **8** der Naphthylrest zwei freie *ortho*-Positionen in Bezug auf die NH-Funktion aufweist, welche an der Cycloaddition teilnehmen können.

Das alkylierte Anilid (**8**) wurde in trockenem Dichlormethan dem *in situ* hergestellten Hendrickson-Reagens zugesetzt und der Ansatz bei Raumtemperatur gerührt. Die nach 24 Stunden durchgeführte DC-Kontrolle zeigte wie erwartet die Bildung von zwei deutlich fluoreszierenden Reaktionsprodukten, bei denen es sich wohl um das gewünschte Produkt „Benzo[*b*]-Luotonin A“ (**9**) und das dazu isomere „Benzo[*a*]-Luotonin A“ (**12**) handelt, wobei eine der beiden Komponenten mengenmäßig sehr stark dominiert.

Mittels DC-Vergleich mit authentischem **12**, welches letztlich auf einem anderen Weg (s. Abschnitt 2.6) in isomerenreiner Form synthetisiert werden konnte, ließ sich eindeutig feststellen, dass Verbindung **12** im Produktgemisch als Hauptkomponente vorliegt und das angestrebte „Benzo[*b*]-Luotonin A“ (**9**) offenbar nur in sehr geringer Menge entstanden ist. Eine mögliche Ursache für die beobachtete Produktverteilung wird in Abschnitt 2.7 diskutiert. Auf Versuche zur Isolierung und Charakterisierung von Verbindung **9** wurde aufgrund der sehr geringen Menge verzichtet.



Schema 8: Versuchte Synthese von „Benzo[*b*]-Luotonin A“ (**9**)

## 2.6. Untersuchungen zur Synthese von „Benzo[*a*]-Luotonin A“

### 2.6.1 Sonogashira-Kupplung mit 1-Iodnaphthalin

Nach Herstellung des 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamides (**3**) als Ausgangsverbindung, erfolgte in Anwendung des in Abschnitt 2.2 diskutierten Konzeptes die Sonogashira-Kupplung mit kommerziell erwerbbaarem 1-Iodnaphthalin zu 3-[3-(Naphthalen-1-yl)-prop-2-in-1-yl]-4-oxochinazolin-2-carboxamid (**10**). Analog zu dem in Lit.<sup>25</sup> beschriebenen Verfahren wird hierzu das Chinazolinoncarboxamid (**3**) in einem Lösungsmittelgemisch von DMF und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit 1-Iodnaphthalin, 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol (als Antioxidans) sowie CuI und PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> als Katalysatoren versetzt. Unter Argonatmosphäre wird anschließend Triethylamin zugegeben und gerührt, der Reaktionsverlauf wird mittels DC kontrolliert. Das Rohprodukt wird durch Elution über eine kurze Säule vorgereinigt.

Zur Entfernung der Triethylaminreste wird das resultierende Material zwischen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und verdünnter HCl verteilt und anschließend abermals über eine Kieselgelsäule gereinigt. Mittels Gradientenelution wird zuerst unumgesetztes 1-Iodnaphthalin entfernt und dann das Kupplungsprodukt erhalten.

Durch anschließende Umkristallisation aus Toluol erhält man so das angestrebte Produkt (**10**) in einer Ausbeute von ca. 77%, was in etwa den Ausbeuten jener Sonogashira-Kupplungen entspricht, die von unserer Arbeitsgruppe in der Vergangenheit an ähnlichen Verbindungen durchgeführt wurden.<sup>25</sup>

Die Struktur der neuen Verbindung (**10**) und damit der Erfolg der Sonogashira-Kupplung mit 1-Iodnaphthalin konnte durch spektroskopische Untersuchungen und die Elementaranalyse bestätigt werden.

Im Massenspektrum von **10** ist der erwartete Molekülionenpeak bei  $m/z = 354$  ersichtlich (s. Tafel 47).

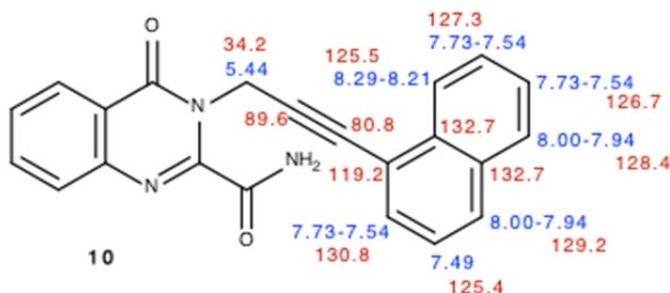


Abb. 12:  $^1\text{H}$  NMR- (blau) und  $^{13}\text{C}$  NMR-Signale (rot) des Naphthylrestes

Im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum sind mehrere Multipletts der H-Atome des Naphthylrestes ersichtlich: Bei 8.29-8.21 ppm ist ein Multiplett des 8'-H zu erkennen. Bei 8.00-7.94 ppm ist ein Multiplett von 4'-H und 5'-H ersichtlich, bei 7.73-7.54 ppm ein Multiplett von 2'-H, 6'-H und 7'-H. Das 3'-H liefert ein dublettisches Dublett bei 7.49 ppm. Die Methylengruppe ist bei 5.44 ppm als Singulett zu sehen (s. Tafel 48).

Mittels  $^{13}\text{C}$  NMR konnte die erfolgreiche Kupplung der Reaktanden ebenfalls bestätigt werden. Das Amid-C=O liefert ein Signal bei 163.4 ppm. Die C-Atome des Naphthylrestes sind bei 132.7 ppm (4a'-C und 8a'-C), 130.8 ppm (2'-C), 129.2 ppm (4'-C), 128.4 ppm (5'-C), 127.3 ppm (7'-C), 126.7 ppm (6'-C), 125.5 ppm (8'-C), 125.4 ppm (3'-C), 119.2 ppm (1'-C) ersichtlich. Das Propargyl 2-C liefert ein Signal bei 89.6 ppm, das Propargyl 3-C bei 80.8 ppm und die Methylengruppe bei 34.2 ppm (s. Tafel 49).

Zudem wurden das Kopplungsmuster der  $^1\text{H}$  NMR-Signale durch COSY- und NOESY-Experimente bestätigt (s. Tafel 54-56), sowie die Zuordnung der einzelnen  $^{13}\text{C}$  NMR-Signale durch HSQC- und HMBC- Experimente vorgenommen (s. Tafel 50-53).

## 2.6.2 Dehydratisierung der Carboxamidfunktion

Unter Wasserabspaltung sollte nun das Carboxamid (**10**) in das entsprechende Nitril (**11**) umgewandelt werden. Dazu wurde das Edukt (**10**) analog zu dem in Lit.<sup>25,28</sup> beschriebenen Verfahren unter Eiskühlung in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in Gegenwart von Triethylamin mit Trifluoressigsäureanhydrid behandelt. Die deutlich exotherme Reaktion ist nach einer Stunde bei Raumtemperatur beendet (DC-Kontrolle), die Aufarbeitung erfolgt durch Verdünnen mit Eiswasser, Ausschütteln mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Waschen des Extraktes mit verdünnter HCl und Hydrogencarbonat-Lösung. Das nach Trocknen und Eindampfen der Lösung zunächst in

ölicher Form anfallende Rohprodukt kann schließlich durch Ausfrieren aus Toluol-Lösung in kristalliner, analysenreiner Form gewonnen werden. Man erhält so das angestrebte 3-[3-(Naphthalen-1-yl)-prop-2-in-1-yl]-4-oxo-chinazolin-2-carbonitril (**11**) in einer Ausbeute von ca. 74%.

Die erfolgreiche Dehydratisierung der Carboxamid-Funktion zum entsprechenden Nitril konnte durch spektroskopische Untersuchungen bestätigt werden.

Im Massenspektrum von **11** ist der erwartete Molekülionenpeak bei  $m/z = 335$  ersichtlich (s. Tafel 57).

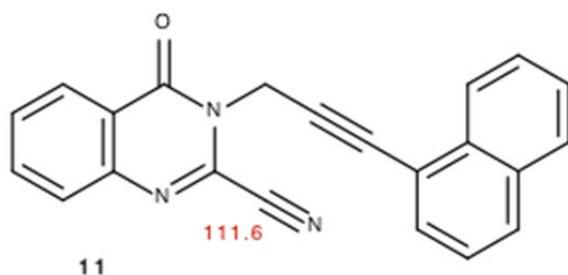


Abb. 13:  $^{13}\text{C}$  NMR-Signal des Nitril-C

Im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von Verbindung **11** fehlen die bei **10** ersichtlichen NH-Signale der Aminogruppe (s. Tafel 58).

Mittels  $^{13}\text{C}$  NMR konnte die erfolgreiche Dehydratisierung der Carboxamid-Funktion ebenfalls bestätigt werden. Das Amid-C=O, welches man zuvor bei **10** erkennen konnte, fehlt hier. Hinzugekommen ist stattdessen das Signal des Nitril-C-Atoms bei 111.6 ppm. Die C-Atome des Naphthylrestes, das Propargyl 2-C (86.0 ppm), das Propargyl 3-C (84.1 ppm) und die Methylengruppe (36.2 ppm) liefern jeweils die typischen Signale (s. Experimenteller Teil und Tafel 59).

Zudem wurden das Kopplungsmuster der  $^1\text{H}$  NMR-Signale durch COSY- und NOESY-Experimente (s. Tafel 63-65), sowie die Zuordnung der einzelnen  $^{13}\text{C}$  NMR-Signale durch HSQC- und HMBC- Experimente ermittelt bzw. bestätigt (s. Tafel 60-62).

### 2.6.3 Cycloadditionsreaktion

Wie in Abschnitt 2.2 diskutiert, sollte die Synthese der Zielverbindung „Benzo[*a*]-Luotonin A“ mittels einer thermisch induzierten intramolekularen [4+2]-Cycloadditionsreaktion des Arylpropargyl-substituierten Nitrils (**11**) unter Einwirkung der Base DBU versucht werden, nachdem diese Methode in unserer Arbeitsgruppe bereits mehrfach bei ähnlichen Edukten erfolgreich angewandt worden war.<sup>25</sup> Dazu wurde das Carbonitril (**11**) in trockenem 1,2-Dichlorbenzol gelöst und nach Zusatz von ca. 5 Mol% DBU unter Argonatmosphäre in einem geschlossenen Gefäß erhitzt. Es zeigte sich, dass die Reaktion bei der üblichen Temperatur von 110-120°C nur sehr langsam abläuft, wohingegen eine Erhöhung der Badtemperatur auf 150-160°C in Kombination mit der Verwendung einer äquimolaren Menge an DBU zu einer vollständigen Umsetzung innerhalb von nur zwei Stunden führt. Das beim Abkühlen des Gemisches ausfallende Produkt „Benzo[*a*]-Luotonin A“ (**12**) kann auf sehr einfache Weise durch Abfiltrieren und Waschen mit Diethylether in reiner Form mit einer Ausbeute von knapp 80% gewonnen werden.

Der Erfolg der Cycloadditionsreaktion von **11** zu **12** konnte durch spektroskopische Untersuchungen bestätigt werden.

Im Massenspektrum der Zielverbindung **12** ist der erwartete Molekülionenpeak bei  $m/z = 335$  bzw.  $336$  ( $[M+H]^+$ ) ersichtlich (s. Tafel 66). Zusätzlich konnte die Summenformel mittels HRMS bestätigt werden, die Elementaranalyse lässt auf partielle Hydratisierung ( $0.25 H_2O$ ) schließen.

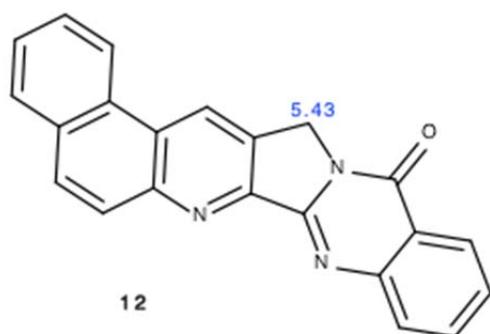
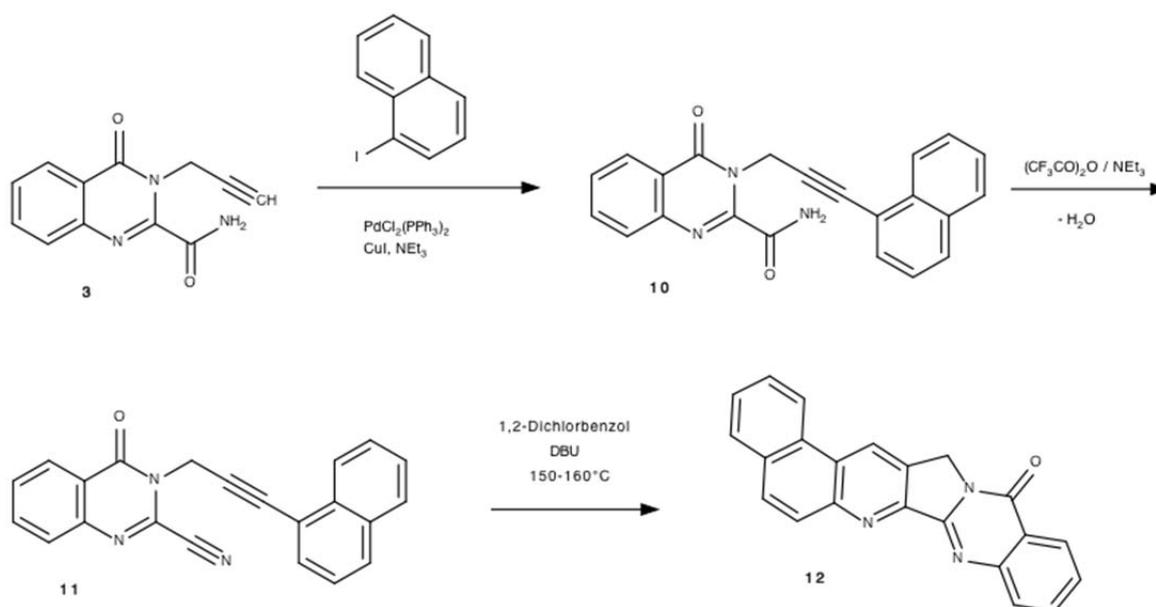


Abb. 14:  $^1H$  NMR-Signal der Methylengruppe

Im  $^1\text{H}$  NMR zeigt sich bei 5.43 ppm ein Singulett der Methylengruppe (s. Tafel 67). Dieses Signal eignet sich sehr gut als Ausgangspunkt für eine Kombination von NOESY- und COSY-Spektren (s. Tafel 70, 71), mit deren Hilfe sämtliche Protonensignale zugeordnet werden konnten (s. Experimenteller Teil).

Im Falle des  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrums verhinderte die ausgeprägte Schwerlöslichkeit der Verbindung in allen gängigen Lösungsmitteln eine vollständige Erfassung aller C-Signale, jedoch gelang eine indirekte Ermittlung und Zuordnung der Resonanzen aller H-tragenden Kohlenstoffatome aus dem HSQC-Spektrum (s. Tafel 69). Die Signale der quartären C-Atome fehlen bei dieser Methode naturgemäß (s. Tafel 68, 69).



Schema 9: Synthese von „Benzo[a]-Luotonin A“

## 2.7. Diskussion

Im Rahmen dieser Diplomarbeit sollte versucht werden, durch Hinzufügen eines weiteren aromatischen Ringes zum pentacyclischen Grundkörper des Alkaloides Luotonin A neue Verbindungen mit möglicherweise verbesserten biologischen Eigenschaften zugänglich zu machen. Zur Darstellung derartiger Hexacyclen wurden zwei verschiedene Syntheserouten hinsichtlich ihrer Eignung untersucht.

Bei der in den Abschnitten 2.4 und 2.5 beschriebenen Route unter Anwendung einer Weinreb-Amidierung stellte sich heraus, dass dieser Weg für die Herstellung von „Benzo[*c*]-Luotonin A“ (**6**) sehr gut geeignet ist. Hingegen bietet diese Strategie keinen brauchbaren Zugang zum isomeren „Benzo[*b*]-Luotonin A“.

Der Grund dafür liegt in der Tatsache, dass nur bei einem 1-Naphthylrest (wie er in Verbindung **5** vorliegt) die Cycloadditionsreaktion regioselektiv verlaufen muss, da hier nur eine einzige *ortho*-Position frei ist. Beim analogen 2-Naphthyl-Derivat **8** hingegen stehen sowohl das Atom C-1' als auch das Atom C-3' für den Angriff des Dienophils offen, somit ist hier schon von vornherein mit der Bildung eines Isomerengemisches zu rechnen. Noch dazu stellte sich heraus, dass dabei zu einem Großteil das Isomer „Benzo[*a*]-Luotonin A“ entsteht, wohingegen das primär angestrebte „Benzo[*b*]-Luotonin A“ offenbar nur in sehr geringem Maße im Produktgemisch vorhanden ist.

Die stark ungleiche Verteilung der beiden Isomeren im Reaktionsgemisch könnte aus den energetischen Unterschieden der jeweils involvierten Übergangszustände bzw. Zwischenprodukte in der [4+2]-Cycloaddition resultieren (s. Abb. 15). Im Fall einer Beteiligung der Naphthalin-C-Atome 1 und 2 (Endprodukt: „Benzo[*a*]-Luotonin A“) verliert lediglich einer der beiden Naphthalin-Ringe vorübergehend seinen aromatischen Charakter, während dies im Fall der Beteiligung der Atome 2 und 3 (Endprodukt: „Benzo[*b*]-Luotonin A“) auf beide Ringe des Naphthalinsystems zutrifft.

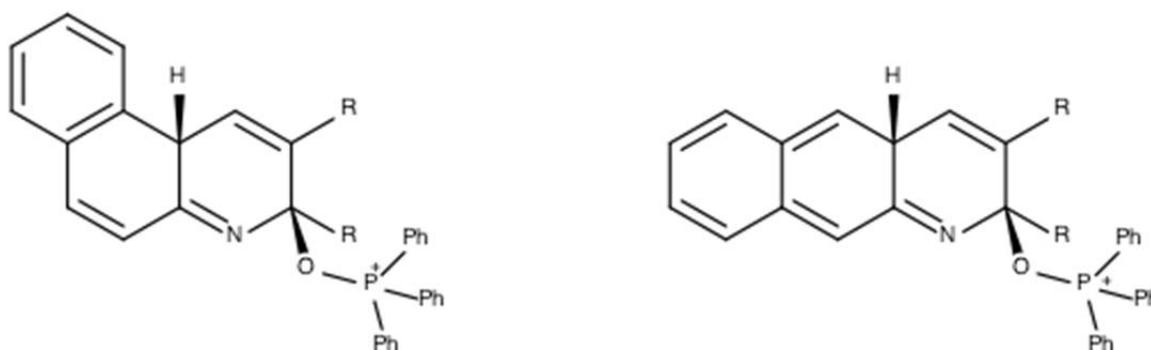


Abb. 15: Zwischenstufen der beiden Produkte „Benzo[*a*]-Luotonin A“ (links) und „Benzo[*b*]-Luotonin A“ (rechts) in der Cycloadditionsreaktion

Nachdem dieser Weg keinen brauchbaren Zugang zu „Benzo[*b*]-Luotonin A“ bietet und auch das dabei überwiegend anfallende „Benzo[*a*]-Luotonin A“ schwierig zu isolieren und zu reinigen ist, wurde der in Abschnitt 2.6 beschriebene Syntheseweg entwickelt, der die Darstellung von isomerenreinem „Benzo[*a*]-Luotonin A“ ermöglicht.

Die dabei angewandte Strategie eignet sich hervorragend, um das gewünschte Endprodukt „Benzo[*a*]-Luotonin A“ (**12**) in guter Gesamtausbeute und Reinheit zu erhalten. Beim letzten Schritt, der Cycloadditionsreaktion, konnte man zudem durch Verwendung einer äquimolaren Menge an DBU und Erhöhung der Temperatur auf 150-160°C eine gegenüber der Reaktionsführung unter Standardbedingungen<sup>25</sup> um ein Vielfaches erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit erreichen. Die Reaktionszeit verkürzt sich somit auf knapp zwei Stunden.

Interessanterweise unterscheiden sich die beiden hexacyclischen Zielverbindungen **6** und **12** deutlich in ihren Löslichkeitseigenschaften, wobei nur das „Benzo[*c*]-Luotonin A“ (**6**) eine für weitere Untersuchungen akzeptable Löslichkeit aufweist. Im Rahmen eines Kooperationsprojektes soll nun die antineoplastische Aktivität dieser Verbindung überprüft werden. Ergebnisse liegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht vor.

### **3. EXPERIMENTELLER TEIL**

#### **3.1. Allgemeines**

##### **Chromatographie**

###### **DC**

Um Identitätsprüfungen durchzuführen und Reaktionen auf ihre Vollständigkeit zu kontrollieren, wurden DC-Fertigfolien ALUGRAM® Xtra SIL G/UV<sub>254</sub> Kieselgel 60 der Fa. Macherey-Nagel (Art.-Nr. 818333) verwendet. Mittels einer Camag-UV-Lampe erfolgte die Detektion unter UV<sub>254</sub> *via* Fluoreszenzminderung sowie unter UV<sub>366</sub> *via* Eigenfluoreszenz.

###### **SC**

Für die Säulenchromatographie wurden Kieselgel 60 (0.063-0.200 mm) der Fa. Merck (Art.-Nr. 1.07734) sowie Hyflo Super Cel (2-25 µm) der Fa. Fluka (Art.-Nr. 56678) als Sorbentien verwendet. Die Detektion erfolgte diskontinuierlich mittels Tüpfeln auf KGF<sub>254</sub>-Folien.

##### **Spektroskopie**

###### **MS**

EI-Massenspektren wurden von Herrn Dr. L. Jirovetz am Department für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien auf einem Shimadzu QP5050A DI50 Massenspektrometer gemessen (70 eV).

###### **HRMS**

Hochauflösende ESI-Massenspektren wurden von Herrn Dr. M. Zehl am Department für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien auf einem Bruker maXis HD gemessen.

###### **NMR**

Alle <sup>1</sup>H NMR-Spektren (400 MHz) und <sup>13</sup>C NMR-Spektren (100 MHz) wurden auf einem Bruker Avance III 400 Spektrometer gemessen.

### **Elementaranalyse**

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

### **Schmelzpunkte**

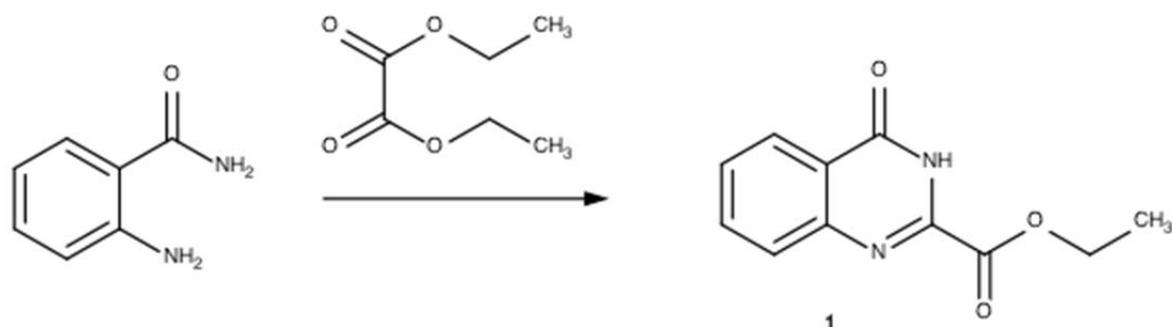
Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Heiztischmikroskop der Fa. Reichert ermittelt.

### **Reagenzien und Lösungsmittel**

Die Reagenzien und Lösungen wurden in „reinst“ Qualität verwendet und von den Firmen Sigma-Aldrich und Merck bezogen.

### 3.2. Arbeitsvorschriften zu Abschnitt 2.3

#### Ethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat (1)<sup>26,33</sup>



Unter Rückfluss werden 6.80 g (50 mmol) Anthranilamid in 50 ml Diethyloxalat 72 h erhitzt. Durch Zugabe von 0.5 ml Essigsäure conc. wird die Reaktion wesentlich beschleunigt (DC-Kontrolle: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9+1). Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und der Niederschlag abgenutscht, mit EtOH gewaschen und anschließend in Ether resuspendiert, nochmals etwa 30 min gerührt, wiederum abgenutscht, mit Ether/EtOH gewaschen und im Vakuum getrocknet. Unumgesetztes Diethyloxalat kann aus der Mutterlauge durch fraktionierende Vakuumdestillation rückgewonnen werden.

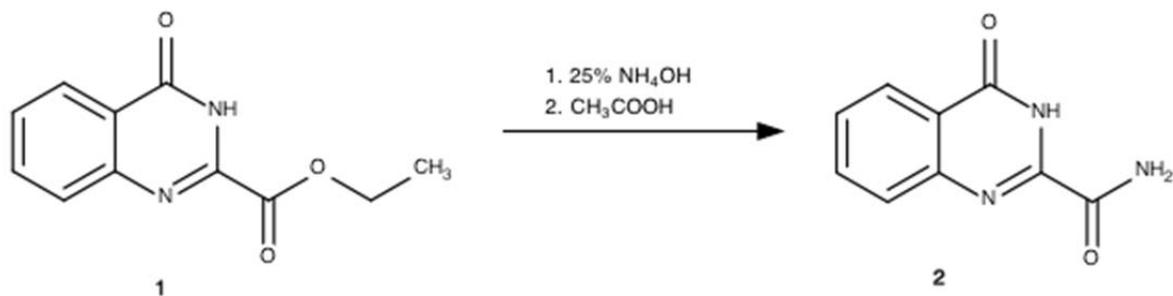
Ausbeute: 8.03 g (74%; Lit.<sup>26</sup>: 81%)

Summenformel: C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Molekulargewicht: 218.21

Schmelzpunkt: 182-183°C (Lit.<sup>33</sup>: 179–180°C)

#### 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2)<sup>35</sup>



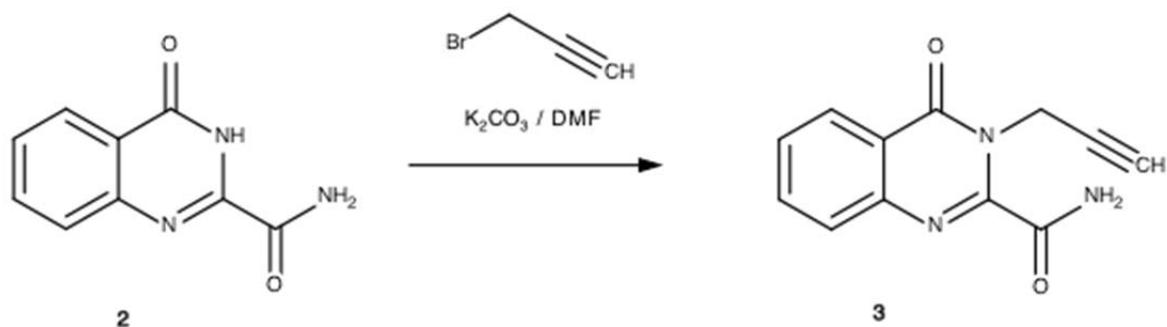
Bei einer Badtemperatur von 70°C werden 2.00 g (9.2 mmol) Ethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat (**1**) mit 20 ml 25% wässrigem NH<sub>3</sub> 2 h erhitzt (DC-Kontrolle: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9+1). Das Reaktionsgemisch wird über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt und anschließend mit Essigsäure (99%) angesäuert. Der Niederschlag wird abgenutscht, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.70 g (98%; Lit.<sup>35</sup>: 98%)

Summenformel: C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Molekulargewicht: 189.18

#### 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (3)<sup>34</sup>



Unter Rühren werden 1.892 g (10 mmol) 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2**) in 30 ml DMF gelöst. Nacheinander werden 1.659 g (12 mmol)  $K_2CO_3$  und 1.784 g (12 mmol) Propargylbromid (80% Lösung in Toluol) zugegeben. Das Gemisch wird in einem geschlossenen Gefäß 48 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle:  $CH_2Cl_2/MeOH$  9+1). Anschließend wird das Gemisch in 100 ml Eiswasser gegossen, der Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

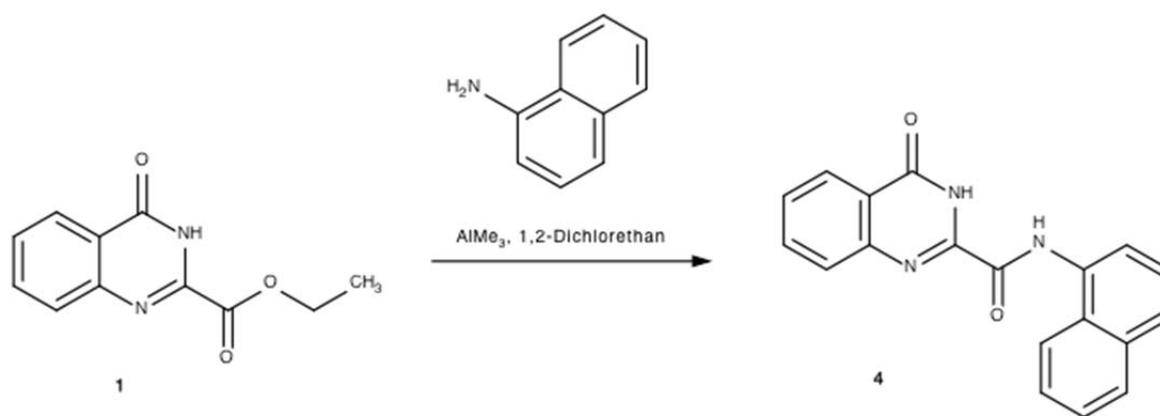
Ausbeute: 1.98 g (87%; Lit.<sup>34</sup>: 75%)

Summenformel:  $C_{12}H_9N_3O_2$

Molekulargewicht: 227.22

### 3.3. Arbeitsvorschriften zu Abschnitt 2.4

#### *N*-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**4**)



Zu einer Lösung von 1.144 g (8 mmol) 1-Naphthylamin in 20 ml trockenem 1,2-Dichlorethan werden unter Argonatmosphäre 4.0 ml (8 mmol) Trimethylaluminiumlösung (2.0 M in Heptan) zugegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf folgt die Zugabe von 1.091 g (5 mmol) 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonsäureethylester (**1**). Danach wird 2 h auf  $80^\circ C$  erhitzt. Mittels DC wird die vollständige Umsetzung der Reaktanden geprüft ( $CH_2Cl_2/MeOH$  19+1). Das Reaktionsgemisch wird nach Abkühlen mit 20 ml 5%-iger

Salzsäure angesäuert, anschließend werden 80 ml Wasser hinzugefügt. Der Niederschlag wird abgenutscht und anschließend aus EtOH umkristallisiert. Man erhält das Produkt in Form von farblosen Nadeln.

Ausbeute: 1.336 g (84.8%)

Summenformel: C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Molekulargewicht: 315.33

Schmelzpunkt: 236-238°C

Elementaranalyse:

	% C	% H	% N
berechnet mit 0.20 H <sub>2</sub> O	72.55	4.23	13.18
gefunden	71.46	3.96	13.12

MS (Tafel 1):  $m/z$  (rel. int.) = 315 (M<sup>+</sup>, 55%), 273 (48), 169 (46), 146 (64), 119 (100), 115 (39), 90 (32), 57 (32)

HRMS:

[M+H] <sup>+</sup>	
berechnet	316.1081
gefunden	316.1086

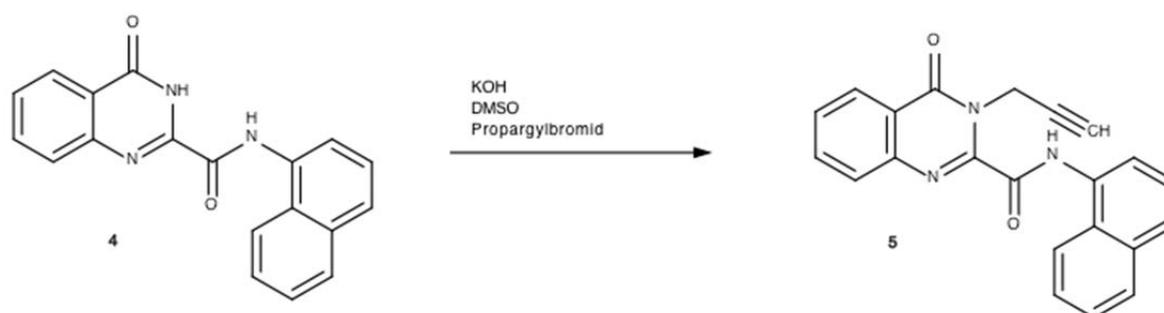
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, Tafel 2):

δ 12.55 (s, 1H, 3-H), 11.00 (s, 1H, Amid NH), 8.24 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, 5-H), 8.07-7.99 (m, 2H, Naphthyl 4'-H, 8'-H), 7.96-7.93 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.90 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, Naphthyl 5'-H) 7.78 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, Naphthyl 2'-H), 7.67 (ddd,  $J = 8.2, 5.2, 3.2$  Hz, 1H, 6-H), 7.63-7.57 (m, 3H, Naphthyl 3'-H, 6'-H, 7'-H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ , Tafel 3):

$\delta$  161.0 (4-C), 159.0 (Amid C=O), 147.0 (8a-C), 146.0 (2-C), 134.8 (7-C), 133.7 (Naphthyl 1'-C), 132.4 (Naphthyl 4a'-C), 128.3 (6-C), 128.2 (Naphthyl 4'-C), 128.1 (Naphthyl 8a'-C), 128.0 (8-C), 126.6 (Naphthyl 5'-C), 126.3 (2 Signale, Naphthyl 3'-C, 7'-C), 126.2 (5-C), 125.6 (Naphthyl 7'-C), 122.8 (4a-C), 122.7 (Naphthyl 8'-C), 122.5 (Naphthyl 2'-C)

***N*-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (5)**



In 80 ml DMSO werden 0.630 g (2 mmol) fein pulverisiertes Anilid (**4**) suspendiert und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin werden 0.136 g (2.4 mmol) fein pulverisiertes KOH und 0.040 g Tetrabutylammoniumbromid zugegeben. Nach Beschallung im Ultraschallbad für 10 min wird unter kräftigem Rühren tropfenweise eine Lösung von 0.328 g (2 mmol) Propargylbromid (80% Lösung in Toluol) in 40 ml DMSO hinzugefügt. Nach 24 h erfolgt eine DC-Kontrolle ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Das Gemisch wird nun mit 100 ml Wasser versetzt, der Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Anschließend wird das rohe Gemisch aus EtOH umkristallisiert, wodurch man das Produkt **5** in reiner Form als farblose Nadeln erhält.

Ausbeute: 0.270 g (38.3%)

Summenformel:  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$

Molekulargewicht: 353.37

Schmelzpunkt: 193-195°C

### Elementaranalyse:

	% C	% H	% N
berechnet mit 0.10 H <sub>2</sub> O	74.40	4.31	11.83
gefunden	74.33	4.07	11.76

MS (Tafel 9):  $m/z$  (rel. int.) = 353 ( $M^+$ , 30%), 352 (43), 325 (36), 324 (100), 184 (44), 156 (29), 155 (34), 129 (40), 119 (48), 115 (30), 69 (32), 57 (32)

### HRMS:

	$[M+H]^+$
berechnet	354.1237
gefunden	354.1242

### <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Tafel 10):

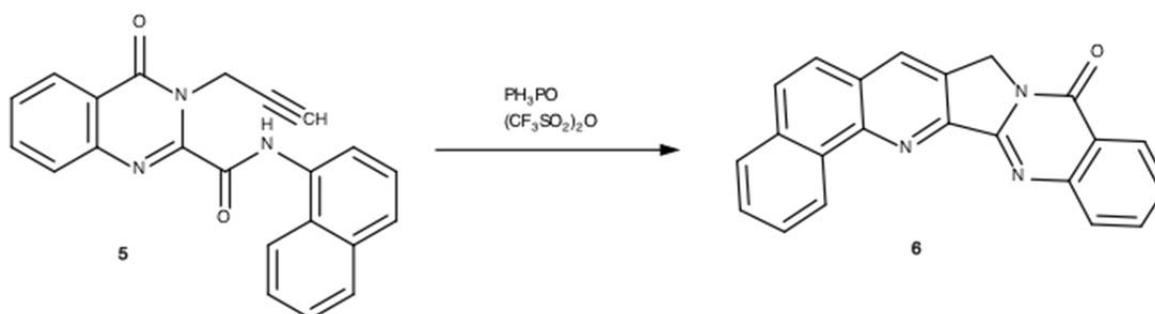
$\delta$  10.27 (s, 1H, NH), 8.40 (dt,  $J = 8.0, 1.1$  Hz, 1H, 5-H), 8.22 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, Naphthyl 2'-H), 8.06 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, Naphthyl 8'-H), 7.95-7.91 (m, 1H, Naphthyl 5'-H), 7.90-7.86 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, Naphthyl 4'-H), 7.67-7.64 (m, 1H, 5-H), 7.64-7.53 (m, 3H, Naphthyl 3'-H, 6'-H, 7'-H), 5.66 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.29 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H, Acetylen-H)

### <sup>13</sup>C NMR<sup>1</sup> (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Tafel 11):

$\delta$  161.4 (4-C), 158.9 (Amid C=O), 145.6 (2-C), 145.1 (8a-C), 135.1 (7-C), 134.3 (Naphthyl 1'-C), 131.5 (Naphthyl 4a'-C), 129.2 (6-C), 129.1 (Naphthyl 5'-C), 128.1 (8-C), 127.7 (5-C), 127.0 (Naphthyl 8a'-C), 126.8 (Naphthyl 7'-C), 126.5 (Naphthyl 4'-C), 126.4 (Naphthyl 6'-C), 126.0 (Naphthyl 3'-C), 121.9 (4a-C), 120.6 (Naphthyl 8'-C), 120.2 (Naphthyl 2'-C), 79.1 (Propargyl 2-C), 72.1 (Propargyl 3-C), 33.8 (CH<sub>2</sub>)

<sup>1</sup> Die Signalzuordnungen für den Naphthylrest sind z.T. spekulativ.

**Benzo[7',8']chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-10(8*H*)-on („Benzo[*c*]-Luotonin A“) (6)**



Eine Lösung von 0.4175 g (1.5 mmol) Triphenylphosphinoxid in 11 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird auf 0°C gekühlt. Unter Argonatmosphäre werden 0.125 ml (0.75 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid langsam zugetropft und 15 min unter Eiskühlung gerührt. Anschließend werden 0.176 g (0.5 mmol) *N*-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**5**) in einer Portion zugesetzt. Das Gemisch wird 5 min unter Eiskühlung und anschließend 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgenutscht und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen. Das Rohprodukt wird in 10 ml Wasser suspendiert, 30 min gerührt und abermals abgenutscht. Nach dem Trocknen des Produktes wird aus CHCl<sub>3</sub> umkristallisiert, man erhält farblose Nadeln.

Ausbeute: 0.162 g (95.8%)

Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O

Molekulargewicht: 335.36

Schmelzpunkt: 315-317°C

Elementaranalyse:

	% C	% H	% N
berechnet mit 0.35 H <sub>2</sub> O	77.34	4.04	12.30
gefunden	77.23	3.72	12.21

**MS** (Tafel 19):  $m/z$  (rel. int.) = 336 (23%), 335 ( $M^+$ , 100), 334 (20), 307 (12), 306 (9), 304 (6), 168 (15), 153 (17)

**HRMS:**

[M+H] <sup>+</sup>	
berechnet	336.1131
gefunden	336.1137

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Tafel 20):

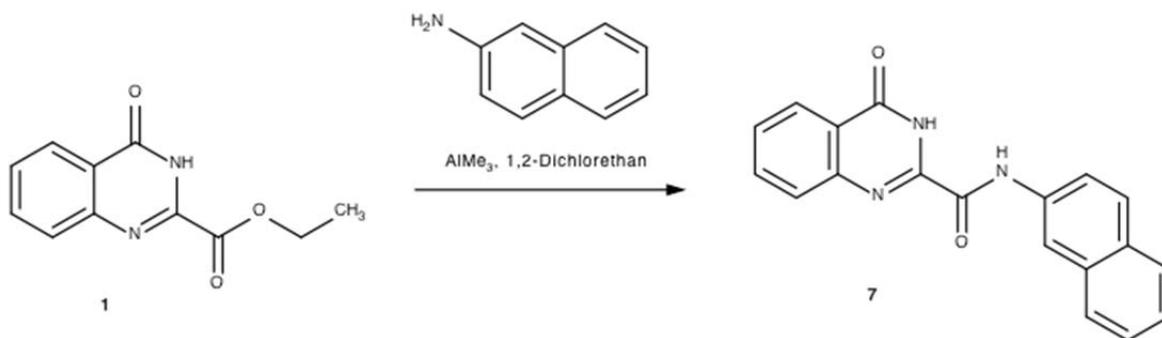
δ 9.61 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, 1-H), 8.41 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, 11-H), 8.36 (s, 1H, 7-H), 8.10 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, 14-H), 7.94-7.83 (m, 3H, 4-H, 5-H, 13-H), 7.83-7.73 (m, 2H, 2-H, 3-H), 7.70 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H, 6-H), 7.59-7.53 (m, 1H, 12-H), 5.30 (s, 2H, 8-CH<sub>2</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Tafel 21):

δ 160.8 (10-C), 153.2 (15a-C), 149.5 (2 Signale, 14a-C, 15b-C), 148.5 (16a-C), 134.6 (13-C), 133.9 (4a-C), 131.4 (16b-C), 131.2 (7-C), 131.1 (7a-C), 130.3 (5-C), 129.4 (3-C), 128.8 (14-C), 127.9 (4-C), 127.8 (6a-C), 127.7 (2-C), 127.4 (12-C), 126.6 (11-C), 125.9 (1-C), 125.1 (6-C), 121.3 (10a-C), 47.5 (8-C)

### 3.4. Arbeitsvorschriften zu Abschnitt 2.5

#### *N*-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (7)



Zu einer Lösung von 1.144 g (8 mmol) 2-Naphthylamin in 20 ml trockenem 1,2-Dichlorethan werden unter Argonatmosphäre 4.0 ml (8 mmol) Trimethylaluminiumlösung (2.0 M in Heptan) zugegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf folgt die Zugabe von

1.091 g (5 mmol) 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonsäureethylester (**1**). Danach wird 2 h auf 80°C erhitzt. Mittels DC wird die vollständige Umsetzung der Reaktanden geprüft (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19+1). Das Reaktionsgemisch wird nach Abkühlen mit 20 ml 5%-iger Salzsäure angesäuert, anschließend werden 80 ml Wasser hinzugefügt. Der Niederschlag wird abgenutscht und anschließend aus EtOH umkristallisiert. Man erhält das Produkt in Form von farblosen Nadeln.

Ausbeute: 1.527 g (96.9%)

Summenformel: C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Molekulargewicht: 315.33

Schmelzpunkt: 284-286°C

Elementaranalyse:

	% C	% H	% N
berechnet mit 0.15 H <sub>2</sub> O	71.76	4.22	13.21
gefunden	71.77	3.98	13.20

MS (Tafel 29):  $m/z$  (rel. int.) = 315 (M<sup>+</sup>, 60%), 273 (31), 169 (35), 146 (87), 119 (100), 115 (31), 90 (26), 57 (19)

HRMS:

	[M+H] <sup>+</sup>
berechnet	316.1081
gefunden	316.1084

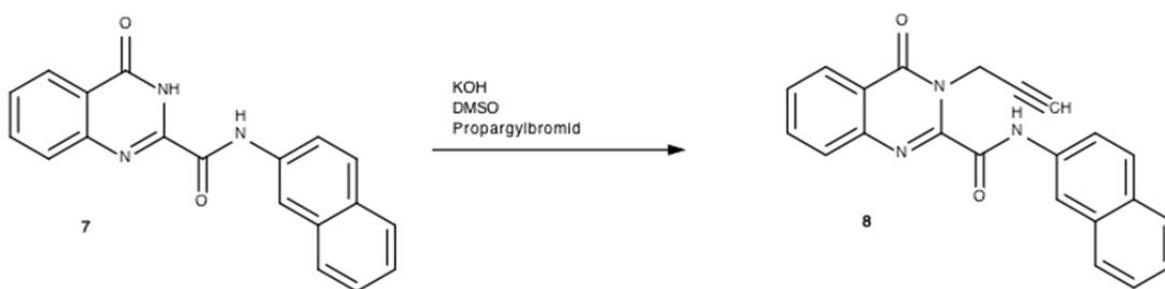
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, Tafel 30):

δ 12.56 (s, 1H, 3-H), 10.97 (s, 1H, Amid-NH), 8.53 (s, 1H, Naphthyl 1'-H), 8.22 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, 5-H), 7.98-7.92 (m, 4H, 7-H, 8-H, Naphthyl 3'-H, 4'-H), 7.90 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H, Naphthyl 5'-H, 8'-H), 7.66 (ddd,  $J = 8.2, 6.1, 2.2$  Hz, 1H, 6-H), 7.53 (ddd,  $J = 8.4, 6.9, 1.4$  Hz, 1H, Naphthyl 7'-H), 7.47 (ddd,  $J = 7.9, 6.9, 1.3$  Hz, 1H, Naphthyl 6'-H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ , Tafel 31):

$\delta$  161.1 (4-C), 158.3 (Amid C=O), 146.9 (8a-C), 146.0 (2-C), 135.3 (Naphthyl 2'-C), 134.8 (7-C), 133.2 (Naphthyl 8a-C), 130.4 (Naphthyl 4a-C), 128.4 (Naphthyl 4'-C), 128.3 (6-C), 127.9 (8-C), 127.6 (Naphthyl 5'-C oder 8'-C), 127.5 (Naphthyl 8'-C oder 5'-C), 126.6 (Naphthyl 7'-C), 126.2 (5-C), 125.3 (Naphthyl 6'-C), 122.8 (4a-C), 120.8 (Naphthyl 3'-C), 117.1 (Naphthyl 1'-C)

***N*-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**8**)**



In 80 ml DMSO werden 0.630 g (2 mmol) fein pulverisiertes Anilid (**7**) suspendiert und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin werden 0.136 g (2.4 mmol) fein pulverisiertes KOH und 0.040 g Tetrabutylammoniumbromid zugegeben. Nach Beschallung im Ultraschallbad für 10 min wird unter kräftigem Rühren tropfenweise eine Lösung 0.328 g (2 mmol) Propargylbromid (80% Lösung in Toluol) in 40 ml DMSO hinzugefügt. Nach 24 h erfolgt eine DC-Kontrolle ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Das Gemisch wird nun mit 100 ml Wasser versetzt, der Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Anschließend wird das rohe Gemisch aus EtOH umkristallisiert, wodurch man das reine Produkt **8** in Form farbloser Kristalle erhält.

Ausbeute: 0.319 g (45.3%)

Summenformel:  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$

Molekulargewicht: 353.37

Schmelzpunkt: 212-214°C

### Elementaranalyse:

	% C	% H	% N
berechnet mit 0.25 H <sub>2</sub> O	73.83	4.37	11.74
gefunden	73.77	4.31	11.62

MS (Tafel 37):  $m/z$  (rel. int.) = 353 ( $M^+$ , 64%), 352 (100), 325 (29), 324 (33), 180 (39), 155 (29), 129 (32), 119 (37)

### HRMS:

[M+H] <sup>+</sup>	
berechnet	354.1237
gefunden	354.1242

### <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Tafel 38):

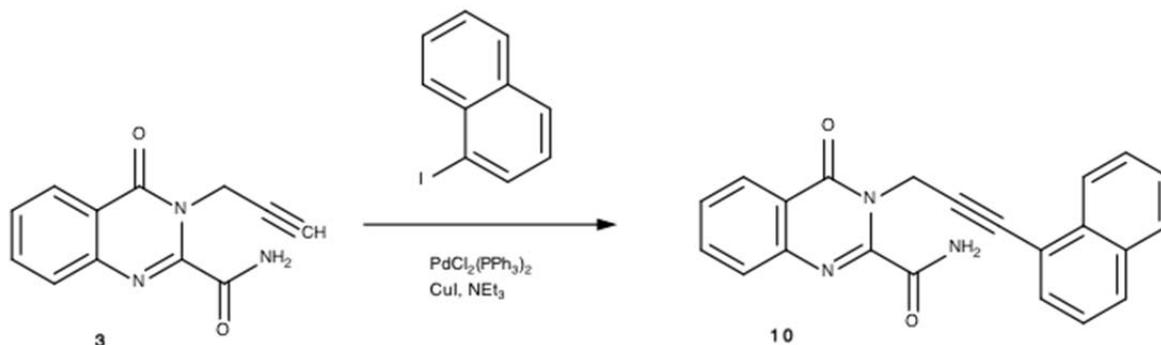
$\delta$  9.86 (s, 1H, NH), 8.45 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, Naphthyl 1'-H), 8.38 (dd,  $J = 8.1, 1.1$  Hz, 1H, 5-H), 7.92-7.80 (m, 5H, 7-H, 8-H, Naphthyl 4'-H, 5'-H, 8'-H), 7.67 (dd,  $J = 8.8, 2.2$  Hz, 1H, Naphthyl 3'-H), 7.63 (ddd,  $J = 8.2, 6.7, 1.6$  Hz, 1H, 6-H), 7.54-7.49 (m, 1H, Naphthyl 7'-H), 7.46 (ddd,  $J = 8.1, 6.9, 1.4$  Hz, 1H, Naphthyl 6'-H), 5.64 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>) 2.29 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H, Acetylen-H)

### <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Tafel 39):

$\delta$  161.4 (5-C), 158.4 (Amid C=O), 145.4 (2-C), 145.1 (8a-C), 135.1 (7-C), 134.4 (Naphthyl 2'-C), 133.9 (Naphthyl 8a'-C), 131.2 (Naphthyl 4a'-C), 129.2 (2 Signale, 6-C, Naphthyl 4'-C), 128.0 (8-C), 127.9 (Naphthyl 5'-C oder 8'-C), 127.8 (Naphthyl 8'-C oder 5'-C), 127.7 (5-C), 126.9 (Naphthyl 7'-C), 125.7 (Naphthyl 6'-C), 121.9 (4a-C), 119.9 (Naphthyl 3'-C), 117.3 (Naphthyl 1'-C), 79.0 (Propargyl 2-C), 72.2 (Propargyl 3-C), 33.9 (CH<sub>2</sub>)

### 3.5. Arbeitsvorschriften zu Abschnitt 2.6

#### 3-[3-(Naphthalen-1-yl)-prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (10)



In 1 ml DMF werden 0.227 g (1 mmol) 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**3**) suspendiert. Nacheinander werden 15 ml trockenes CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.381 g (1.5 mmol) 1-Iodnaphthalin, 0.055 g (0.25 mmol) 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol, 0.038 g (0.2 mmol) CuI und 0.070 g (0.1 mmol) PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> zugesetzt. Es wird mit Argon gespült und unter Argonatmosphäre schließlich 0.243 g (2.4 mmol) Triethylamin zugegeben. Das Gemisch wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 3+1), anschließend mit 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt, auf eine Säule mit Hyflo SuperCel aufgetragen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluiert. Das Eluat wird 2x mit 0.5N HCl ausgeschüttelt, mit gesättigter NaCl-Lösung neutral gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird in wenig CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und über eine Kieselgelsäule gereinigt. Dabei wird zuerst mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluiert, um nicht umgesetztes 1-Iodnaphthalin zu entfernen, dann wird das Laufmittel zu CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc (3+1) gewechselt und die somit erhaltenen Fraktionen wiederum am Rotationsverdampfer zur Trockene gebracht. Man erhält das Produkt durch Umkristallisieren aus Toluol in Form von farblosen Nadeln.

Ausbeute: 0.27 g (76.9%)

Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Molekulargewicht: 353.37

Schmelzpunkt: 209-210°C

### Elementaranalyse:

	% C	% H	% N
berechnet	74.77	4.28	11.90
gefunden	75.00	4.28	11.75

**MS** (Tafel 47):  $m/z$  (rel. int.) = 354 (23%), 353 ( $M^+$ , 98), 310 (38), 309 (39), 165 (99), 164 (100), 163 (93), 155 (21)

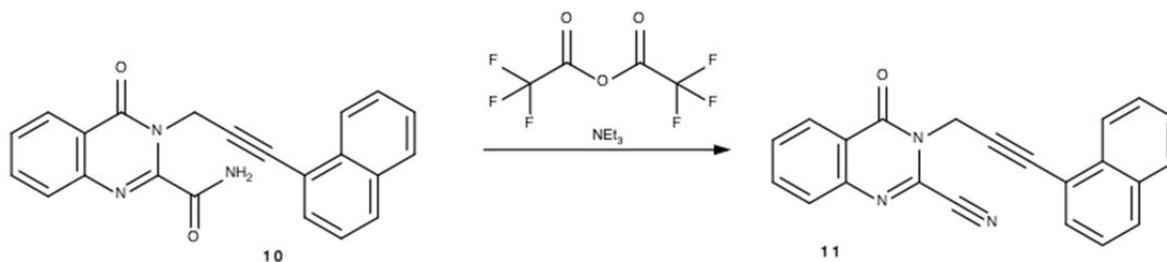
**$^1H$  NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ , Tafel 48):

$\delta$  8.62 (s, 1H, NH), 8.30 (s, 1H, NH), 8.29-8.21 (m, 2H, 5-H, Naphthyl 8'-H), 8.00-7.94 (m, 2H, Naphthyl 4'-H, 5'-H), 7.95-7.88 (m, 1H, 7-H), 7.78 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 8-H), 7.73-7.54 (m, 4H, 6-H, Naphthyl 2'-H, 6'-H, 7'-H), 7.49 (dd,  $J = 8.2, 7.2$  Hz, 1H, Naphthyl 3'-H), 5.44 (s, 2H,  $CH_2$ )

**$^{13}C$  NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ , Tafel 49):

$\delta$  163.4 (Amid-C=O), 160.1 (4-C), 148.9 (2-C), 145.9 (8a-C), 135.2 (7-C), 132.7 (Naphthyl 4a'-C, 8a'-C), 130.8 (Naphthyl 2'-C), 129.2 (Naphthyl 4'-C), 128.4 (6-C, Naphthyl 5'-C), 127.6 (8-C), 127.3 (Naphthyl 7'-C), 126.7 (Naphthyl 6'-C), 126.5 (5-C), 125.5 (Naphthyl 8'-C), 125.4 (Naphthyl 3'-C), 121.0 (4a-C), 119.2 (Naphthyl 1'-C), 89.6 (Propargyl 2-C), 80.8 (Propargyl 3-C), 34.2 ( $CH_2$ )

### 3-[3-(Naphthalen-1-yl)-prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (**11**)



In einem ausgeheizten 50 ml Rundkolben werden 0.353 g (1 mmol) 3-[3-(Naphthalen-1-yl)-prop-2-in-1-yl]-4-oxo-chinazolin-2-carboxamid (**10**) in 6.6 ml trockenem  $CH_2Cl_2$  gelöst, 6.6 ml Triethylamin zugefügt und bei Raumtemperatur 10 min gerührt. Unter Eiskühlung

werden anschließend 3.3 ml Trifluoressigsäureanhydrid zugetropft. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur und erfolgter DC-Kontrolle wird das Reaktionsgemisch in ein Becherglas auf ca. 60 ml Eis getropft, 30 min gerührt und anschließend die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3x mit je 60 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und je ein Mal mit 0.5N HCl, ein Mal mit 10% NaHCO<sub>3</sub> und dazwischen und zuletzt mit Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in wenig Toluol gelöst und im Gefrierfach belassen. Nach abdekantieren des Lösungsmittels erhält man das Produkt in Form von farblosen Kristallen.

Ausbeute: 0.493 g (73.6%)

Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O

Molekulargewicht: 335.36

Schmelzpunkt: 150-151°C

Elementaranalyse:

	% C	% H	% N
berechnet	78.79	3.91	12.53
gefunden	79.03	3.93	12.53

MS (Tafel 57): *m/z* (rel. int.) = 335 (M<sup>+</sup>, 16%), 165 (11), 164 (9), 163 (9), 92 (40), 91 (100), 89 (7)

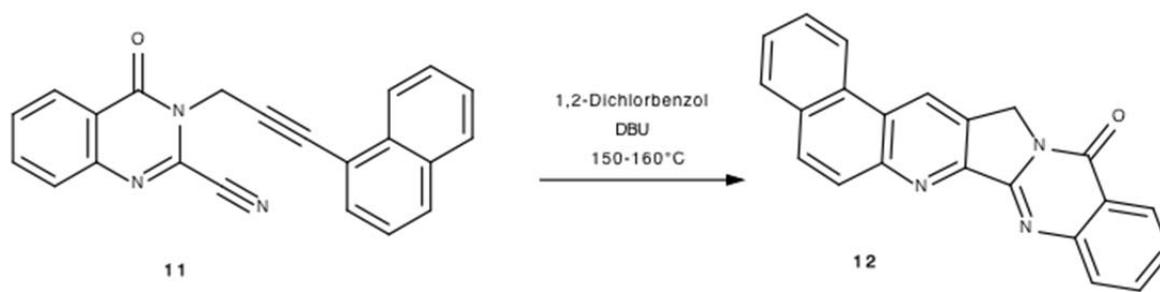
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Tafel 58):

δ 8.39 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H, 5-H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Naphthyl 8'-H), 7.91-7.79 (m, 4H, 7-H, 8-H, Naphthyl 4'-H, 5'-H), 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, Naphthyl 2'-H), 7.70-7.63 (m, 1H, 6-H), 7.62-7.55 (m, 1H, Naphthyl 7'-H), 7.54-7.48 (m, 1H, Naphthyl 6'-H), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Naphthyl 3'-H), 5.46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Tafel 59):

$\delta$  159.4 (4-C), 146.4 (8a-C), 135.5 (7-C), 133.6 (Naphthyl-8a'-C), 133.2 (Naphthyl 4a'-C), 131.6 (Naphthyl 2'-C), 131.1 (2-C), 130.4 (6-C), 129.8 (Naphthyl 4'-C), 128.8 (8-C), 128.4 (Naphthyl 5'-C), 127.5 (5-C), 127.3 (Naphthyl 7'-C), 126.7 (Naphthyl 6'-C), 126.1 (Naphthyl 8'-C), 125.2 (Naphthyl 3'-C), 122.9 (4a-C), 119.3 (Naphthyl 1'-C), 111.6 (Nitril-C), 86.0 (Propargyl 2-C), 84.1 (Propargyl 3-C), 36.2 ( $\text{CH}_2$ )

**Benzo[5',6']chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-13(15H)-on („Benzo[a]-Luotonin A“) (12)**



Eine Lösung von 0.050 g (0.15 mmol) 3-[3-(Naphthalen-1-yl)-prop-2-in-1-yl]-4-oxo-chinazolin-2-carbonitril (**11**) in 4 ml trockenem 1,2-Dichlorbenzol wird in einer Schraubeprouvette mit 0.0228 g (0.15 mmol) DBU in Form von 1.5 ml einer 0.1M Lösung in 1,2-Dichlorbenzol versetzt. Anschließend wird das Gemisch gründlich mit Argon gespült. Die Schraubeprouvette wird verschlossen und im Ölbad auf 150-160°C erhitzt. Nach 2 h erfolgt eine DC-Kontrolle ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Umsetzung vollständig). Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und mit Diethylether verdünnt. Nach Auskristallisieren im Kühlschrank wird das Produkt abfiltriert und mit Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 0.040 g (79.6%)

Summenformel:  $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$

Molekulargewicht: 335.36

Schmelzpunkt: >340°C

Elementaranalyse:

	% C	% H	% N
berechnet mit 0.25 H <sub>2</sub> O	77.75	4.00	12.36
gefunden	77.63	3.62	12.29

MS (Tafel 66):  $m/z$  (rel. int.) = 336 (25%), 335 ( $M^+$ , 100), 334 (29), 307 (11), 306 (9), 279 (6), 168 (8), 153 (8)

HRMS:

	[M+H] <sup>+</sup>
berechnet	336.1131
gefunden	336.1137

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Tafel 67):

δ 9.27 (s, 1H, 16-H), 8.74 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, 1-H), 8.46 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, 12-H) 8.33 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, 6-H), 8.14 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, 9-H), 8.11 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H, 5-H), 8.01 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, 4-H), 7.90-7.83 (m, 1H, 10-H), 7.82-7.71 (m, 2H, 2-H, 3-H), 7.59 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H, 11-H), 5.43 (s, 2H, 15-CH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; indirekt ermittelt aus dem HSQC-Experiment, daher fehlen die Signale der quartären Kohlenstoffe, Tafel 68, 69):

δ 134.8 (10-C), 132.7 (5-C), 129.2 (4-C), 128.8 (2-C), 128.7 (9-C), 128.5 (6-C), 127.9 (3-C), 127.6 (11-C), 126.7 (12-C), 126.5 (16-C), 123.4 (1-C), 47.9 (15-C)

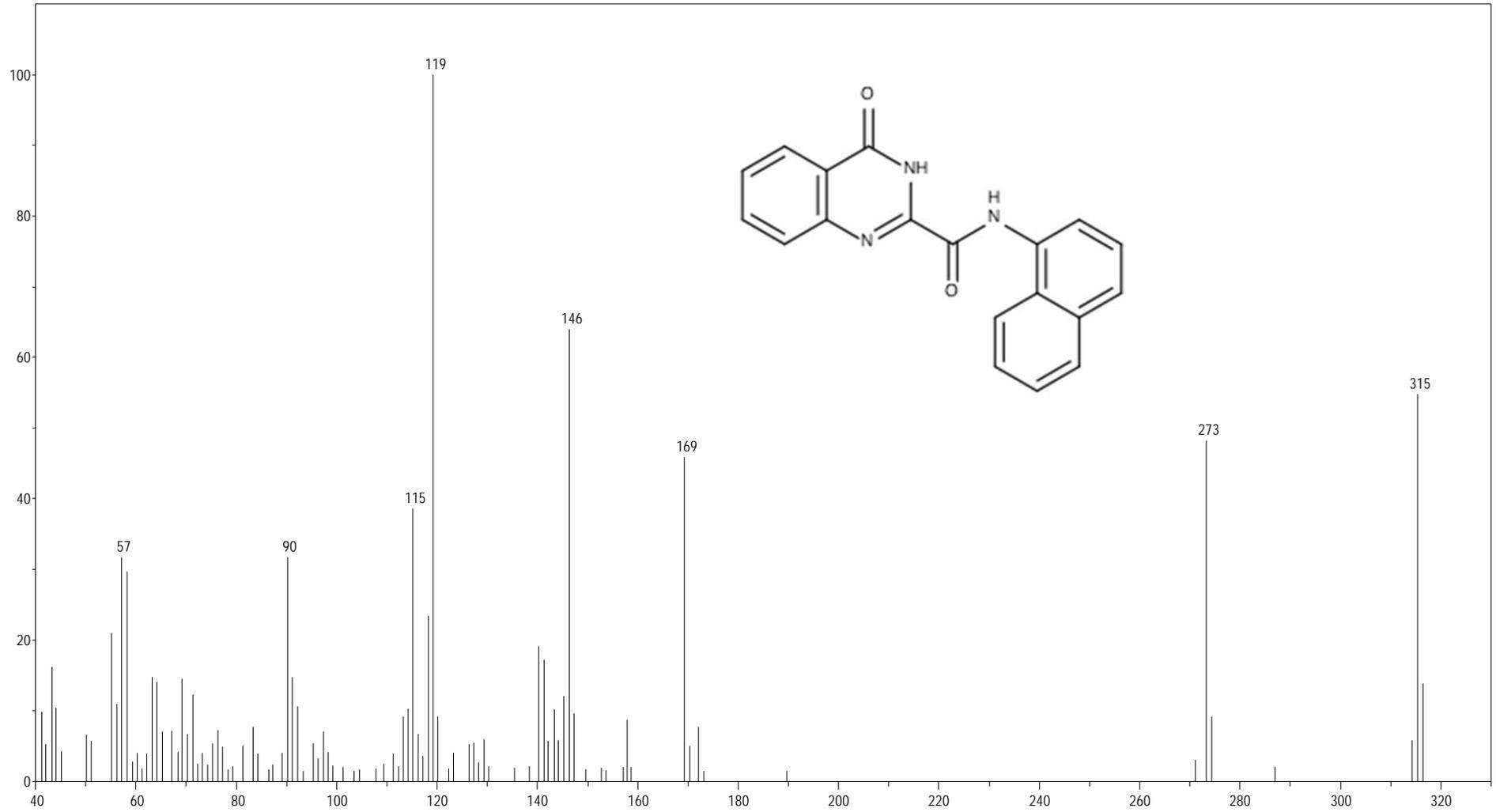
#### 4. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, H. K., Menzel, S., Ruth, P., Mutschler Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie, Klinische Pharmakologie und Toxikologie, 10. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, Kapitel 22 (2013).
- 2 Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F., Starke, K., Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 11. Auflage, Elsevier, München, Kapitel 35 (2013).
- 3 Knippers, R., Molekulare Kinetik, 9. Komplett überarbeitete Auflage, Thieme, Stuttgart, Kapitel 7 (2006).
- 4 Berk, A., Baltimore, D., Lodish, H., Darnell, J., Matsudaira, P., Zipursky, S. L., Molekulare Zellbiologie, 2. Auflage, Walter de Gruyter, New York, Berlin, Kapitel 10 (1996).
- 5 Chen, A. Y., Liu, L. F., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **34**, 191–218 (1994).
- 6 Hsiang, Y. H., Hertzberg, R., Hecht, S., Liu, L. F., *J. Biol. Chem.*, **260**, 14873–14878 (1985).
- 7 Hsiang, Y. H., Lihou, M. G., Liu, L. F., *Cancer Res.*, **49**, 5077–5082 (1989).
- 8 Sane, A. T., Bertrand, R., *Cancer Res.*, **59**, 3565–3569 (1999).
- 9 Wall, M. E., Wani, M. C., Cook, C. E., Palmer, K. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3888–3890 (1966).
- 10 Hsiang, Y. H., Liu, L. F., *Cancer Res.*, **48**, 1722–1726 (1988).
- 11 Li, L. H., Fraser, T. J., Olin, E. J., Bhuyan, B. K., *Cancer Res.*, **32**, 2643–2650 (1972).
- 12 Sugimoto, Y., Tsukahara, S., Oh-hara, T., Isoe, T., Tsuruo, T., *Cancer Res.*, **50**, 6925–6930 (1990).
- 13 Giovanella, B. C., Stehlin, J. S., Wall, M. E., Wani, M. C., Nicholas, W., Liu, L. F., Silber, R., Potmesil, M., *Science*, **246**, 1046–1048 (1989).
- 14 Husain, I., Mohler, J. L., Seigler, H. F., Besterman, J. M., *Cancer Res.*, **54**, 539–546 (1994).
- 15 Pizzolato, J. F., Saltz, L. B., *Lancet*, **361**, 2235–2242 (2003).
- 16 Burke, T. G., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **803**, 29–31 (1996).
- 17 Verma, R. P., Hansch, C., *Chem. Rev.*, **109**, 213–235 (2009).

- 18 Ma, Z., Hano, Y., Nomura, T., Chen, Y., *Heterocycles*, **46**, 541–546 (1997).
- 19 Cagir, A., Jones, S. H., Gao, R., Eisenhauer, B. M., Hecht, S. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 13628–13629 (2003).
- 20 Cagir, A., Eisenhauer, B. M., Gao, R., Thomas, S. J., Hecht, S. M., *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 6287–6299 (2004).
- 21 Gonzalez-Ruiz, V., Pascua, I., Fernandez-Marcelo, T., Ribelles, P., Bianchini, G., Sridharan, V., Iniesta, P., Ramos, M. T., Olives, A. I., Martin, M. A., Menendez, J. C., *PLoS ONE*, **9**, e95998 (2014).
- 22 Nacro, K., Zha, C., Guzzo, P. R., Herr, R. J., Peace, D., Friedrich, T. D., *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 4237–4246 (2007).
- 23 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.*, **29**, 1988–1992 (2008).
- 24 Haider, N., Nuß, S., *Molecules*, **17**, 11363–11378 (2012).
- 25 Haider, N., Meng, G., Roger, S., Wank, S., *Tetrahedron*, **69**, 7066–7072 (2013).
- 26 Zhou, H.-B., Liu, G.-S., Yao, Z.-J., *J. Org. Chem.*, **72**, 6270–6272 (2007).
- 27 Dai, W., Petersen, J. L., Wang, K. K., *Org. Lett.*, **8**, 4665–4667 (2006).
- 28 Wank, S., Diplomarbeit, Universität Wien (2012).
- 29 Haider, N., Parth, S., Concise Synthesis of A-Ring Modified Analogs of the Antitumor Alkaloid Luotonin A, 13<sup>th</sup> Blue Danube Symposium of Heterocyclic Chemistry, Bled, Slowenien, *Abstract Volume of the 13<sup>th</sup> BDSHC*, PO-28 (2009).
- 30 Eckerstorfer, S., Diplomarbeit, Universität Wien (2011).
- 31 Nuß, S., Diplomarbeit, Universität Wien (2012).
- 32 Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N., *Tetrahedron Lett.*, **50**, 4467–4470 (1975).
- 33 Baker, P. R., Almaula, P. I., *J. Org. Chem.*, **27**, 4672–4674 (1962).
- 34 Usifoh, C. O., Scriba, G. K. E., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **333**, 261–266 (2000).
- 35 Váradi, A., Horváth, P., Kurtán, T., Mándi, A., Tóth, G., Gergely, A., Kökösi, J., *Tetrahedron*, **68**, 10365–10371 (2012).
- 36 Joshi, V., Chaudhari, R.P., *Indian J. Chem. B*, **26B**, 602–604 (1987).
- 37 Louko, I., Diplomarbeit, Universität Wien (2013).

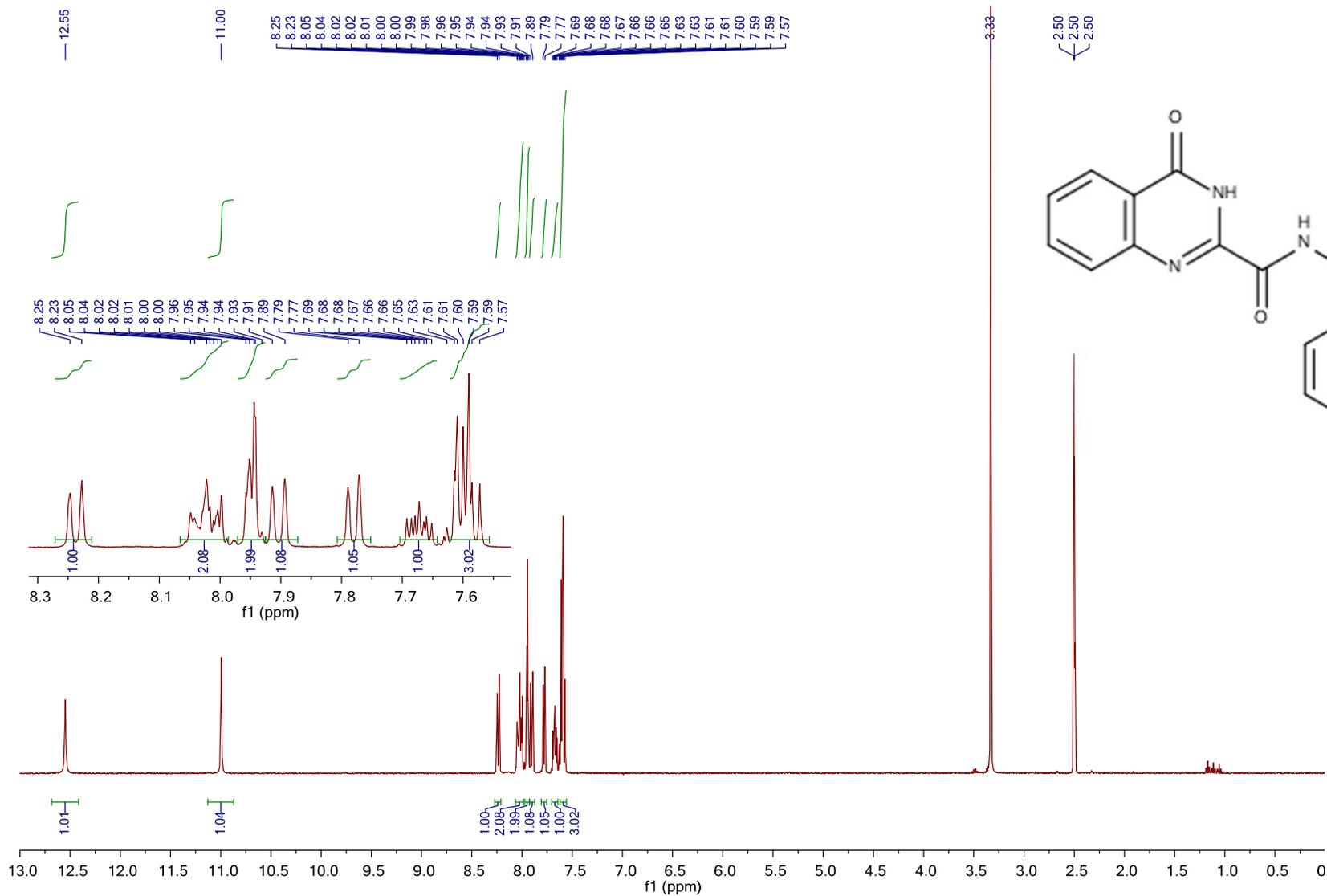
## **5. ANHANG**

### **5.1. Spektren**



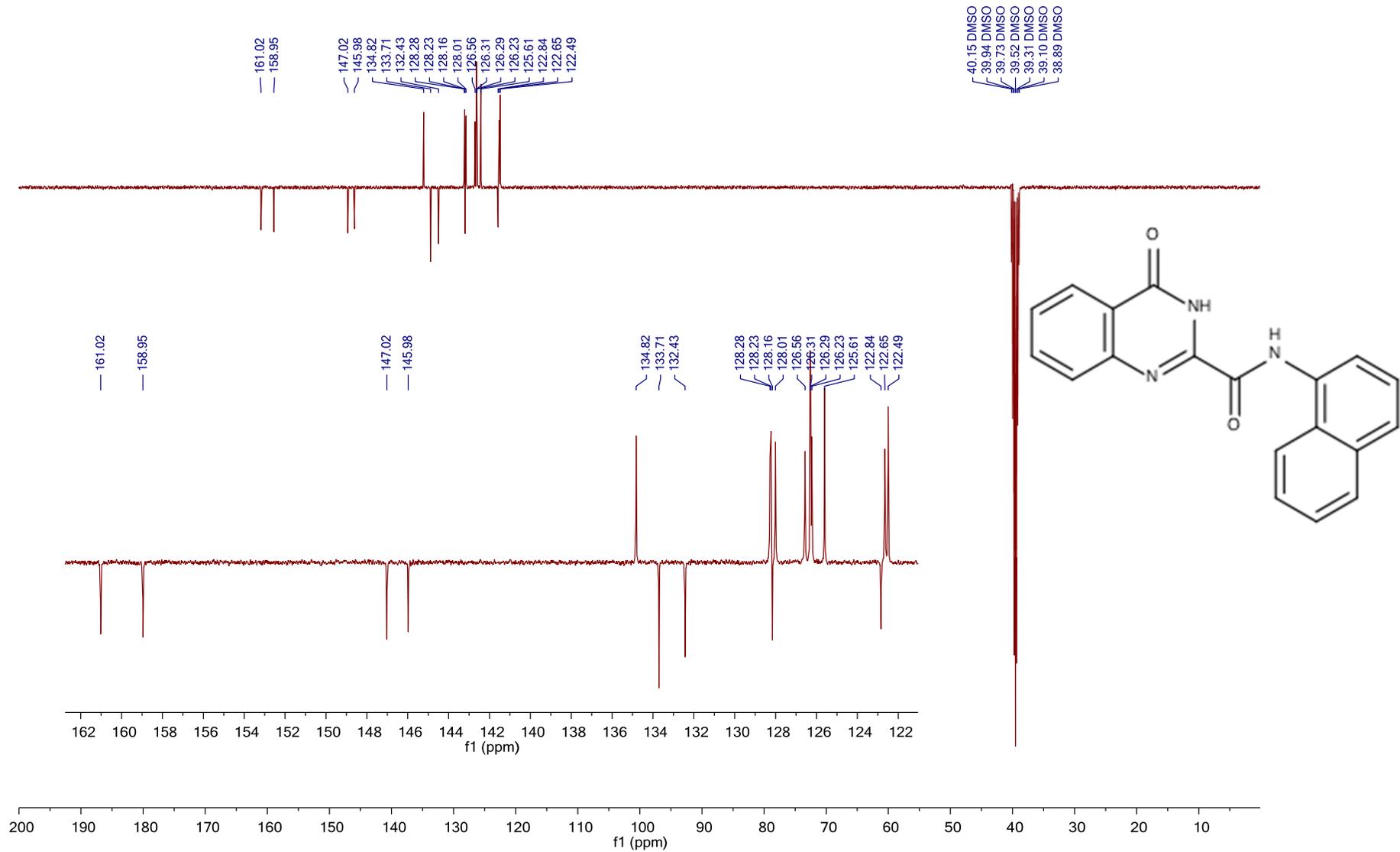
**Tafel 1:** *N*-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (4)

PG6; N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide 1H / DMSO



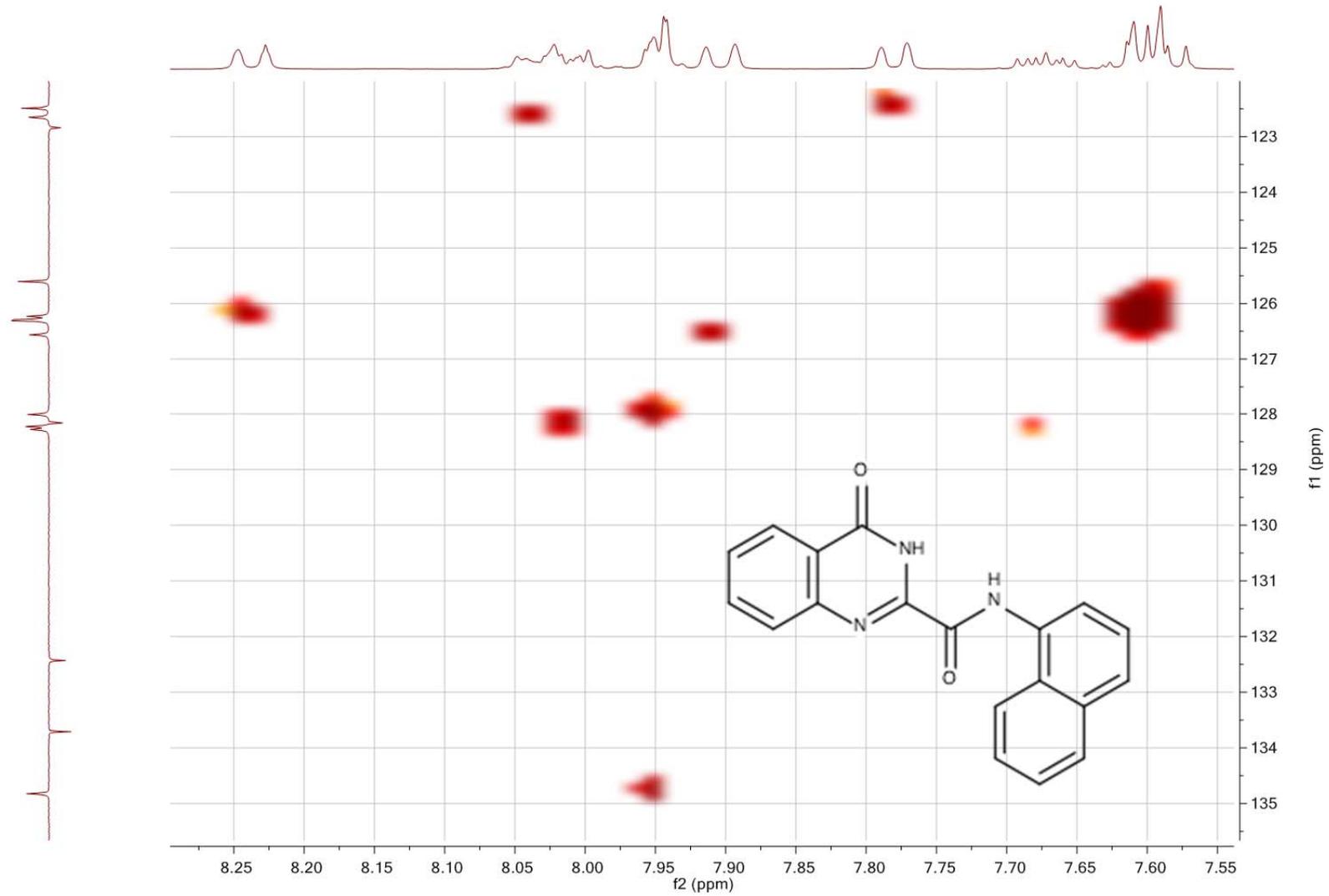
Tafel 2: N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (4)

PG6; N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide C13APT / DMSO



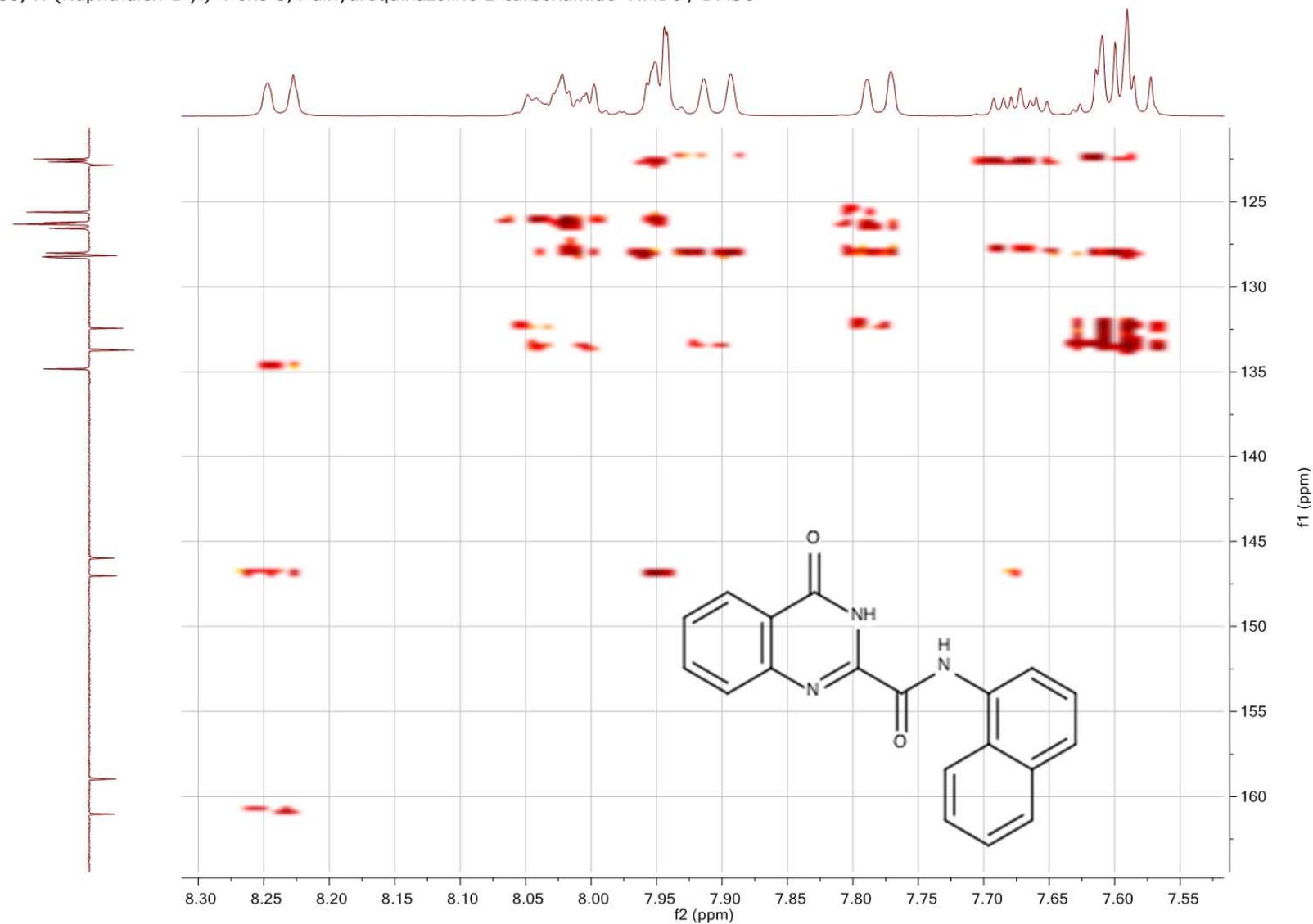
**Tafel 3:** N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (4)

PG6; N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-carboxamide HSQC / DMSO



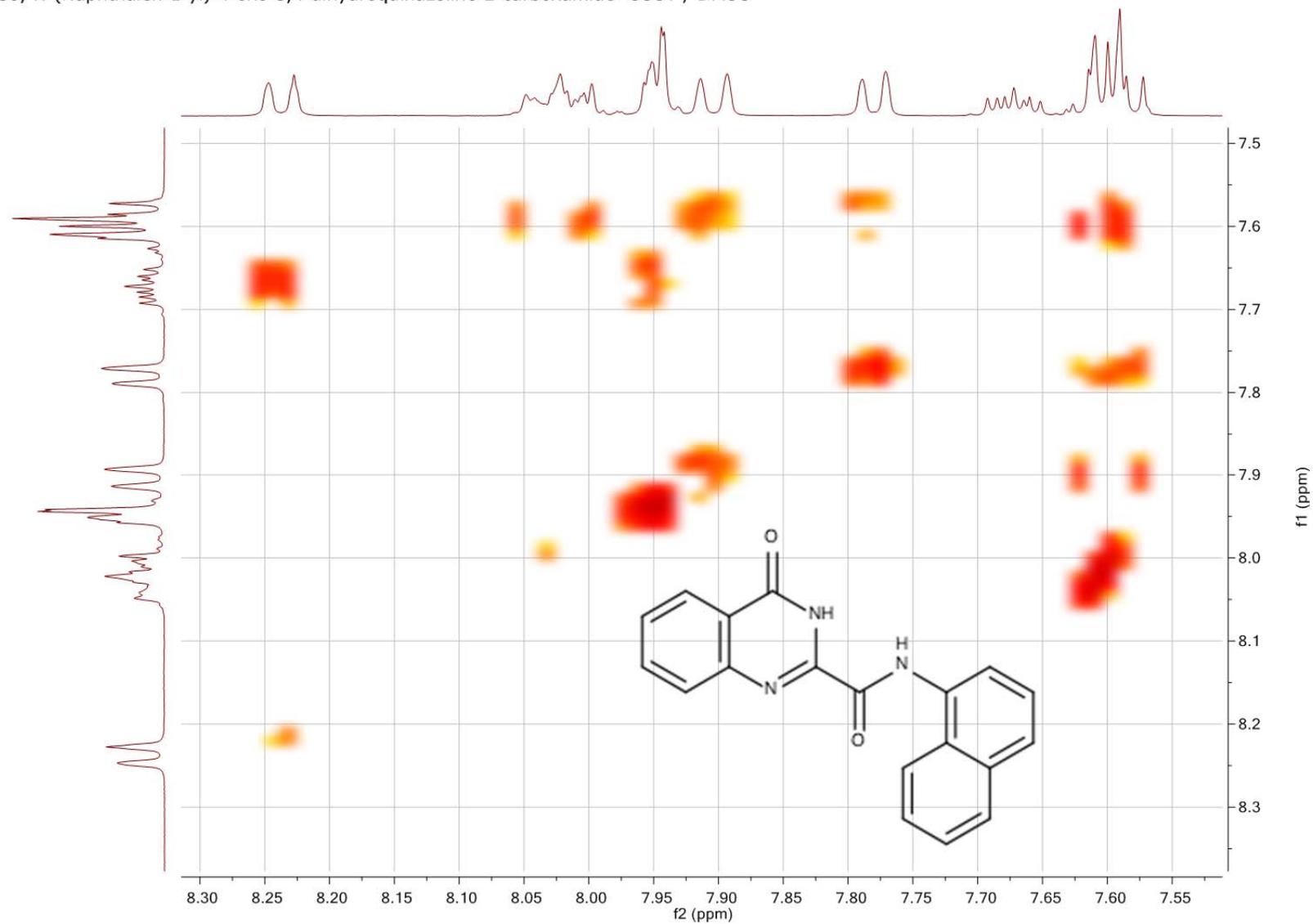
**Tafel 4:** N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**4**)

PG6; N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide HMBC / DMSO



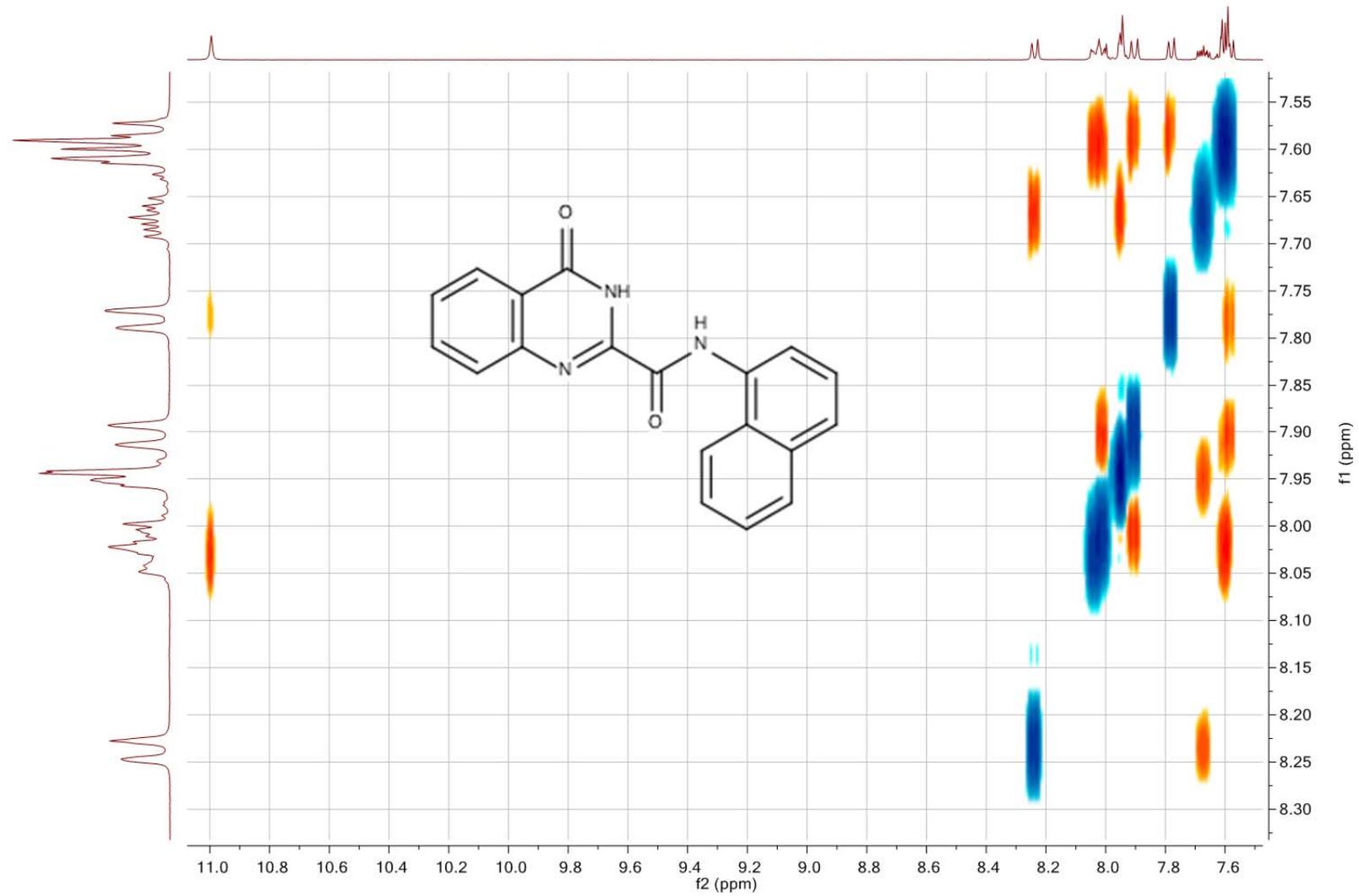
**Tafel 5:** N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**4**)

PG6; N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-carboxamide COSY / DMSO



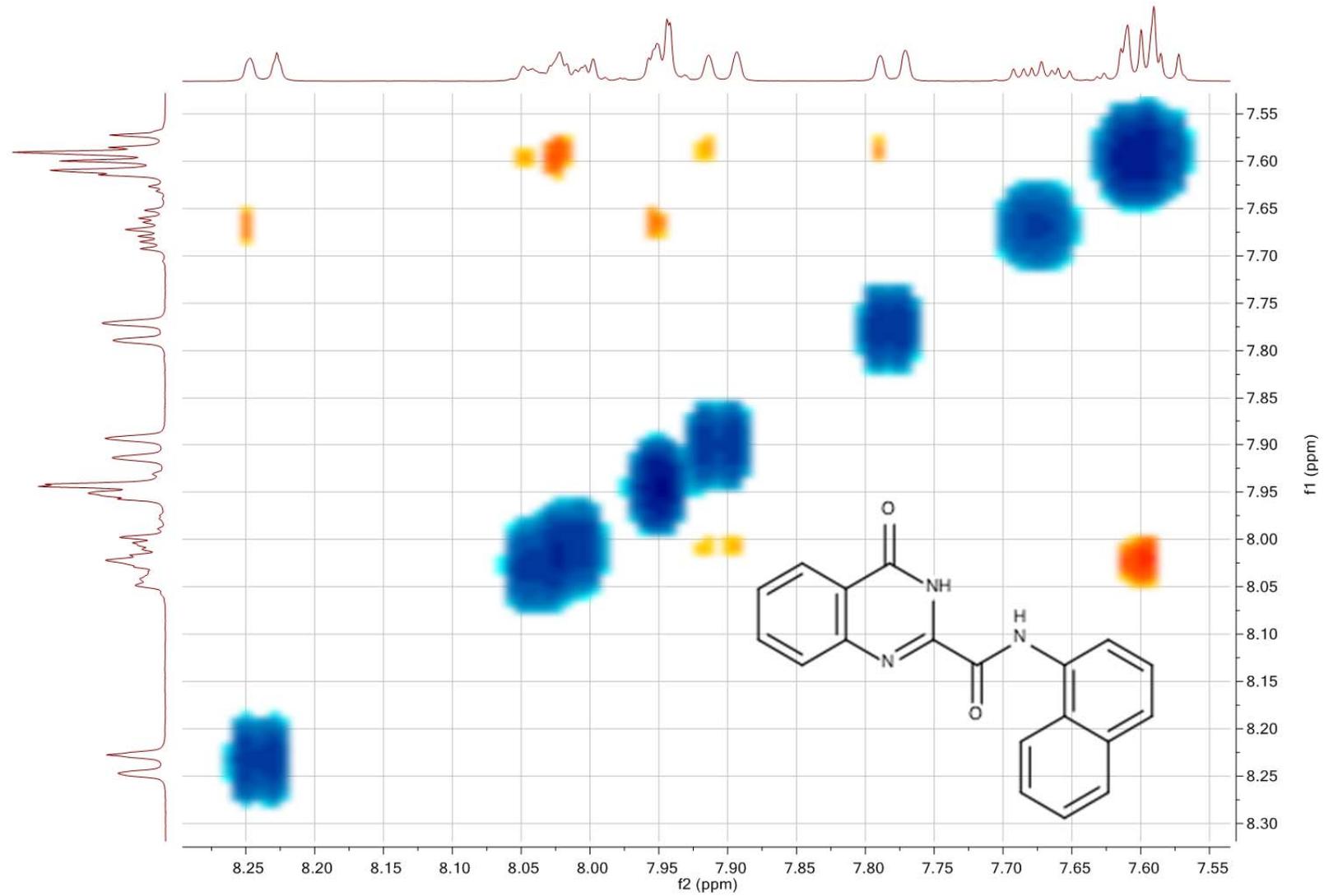
**Tafel 6:** N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (4)

PG6; N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide NOESY / DMSO

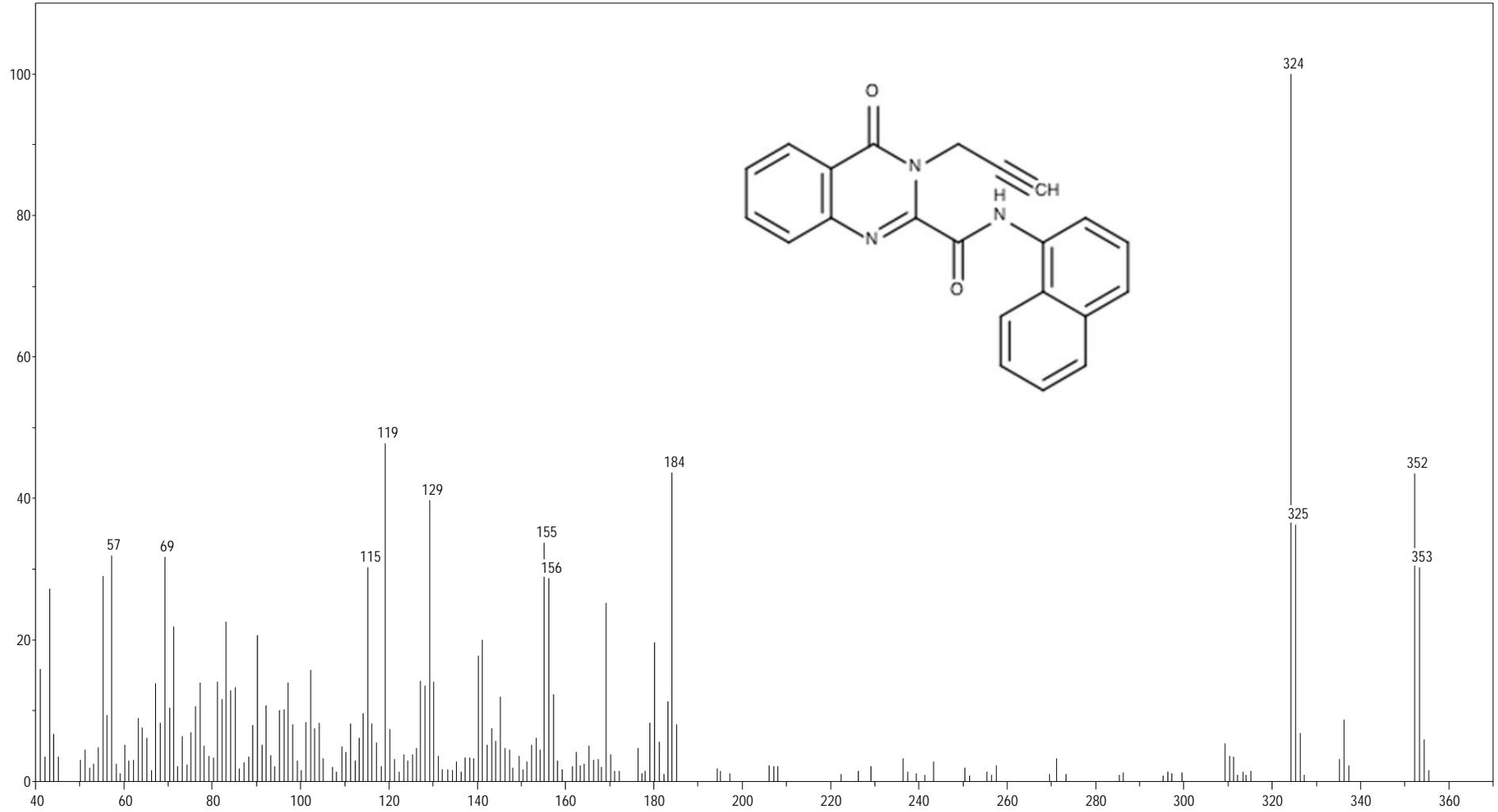


Tafel 7: N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (4)

PG6; N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-carboxamide NOESY / DMSO

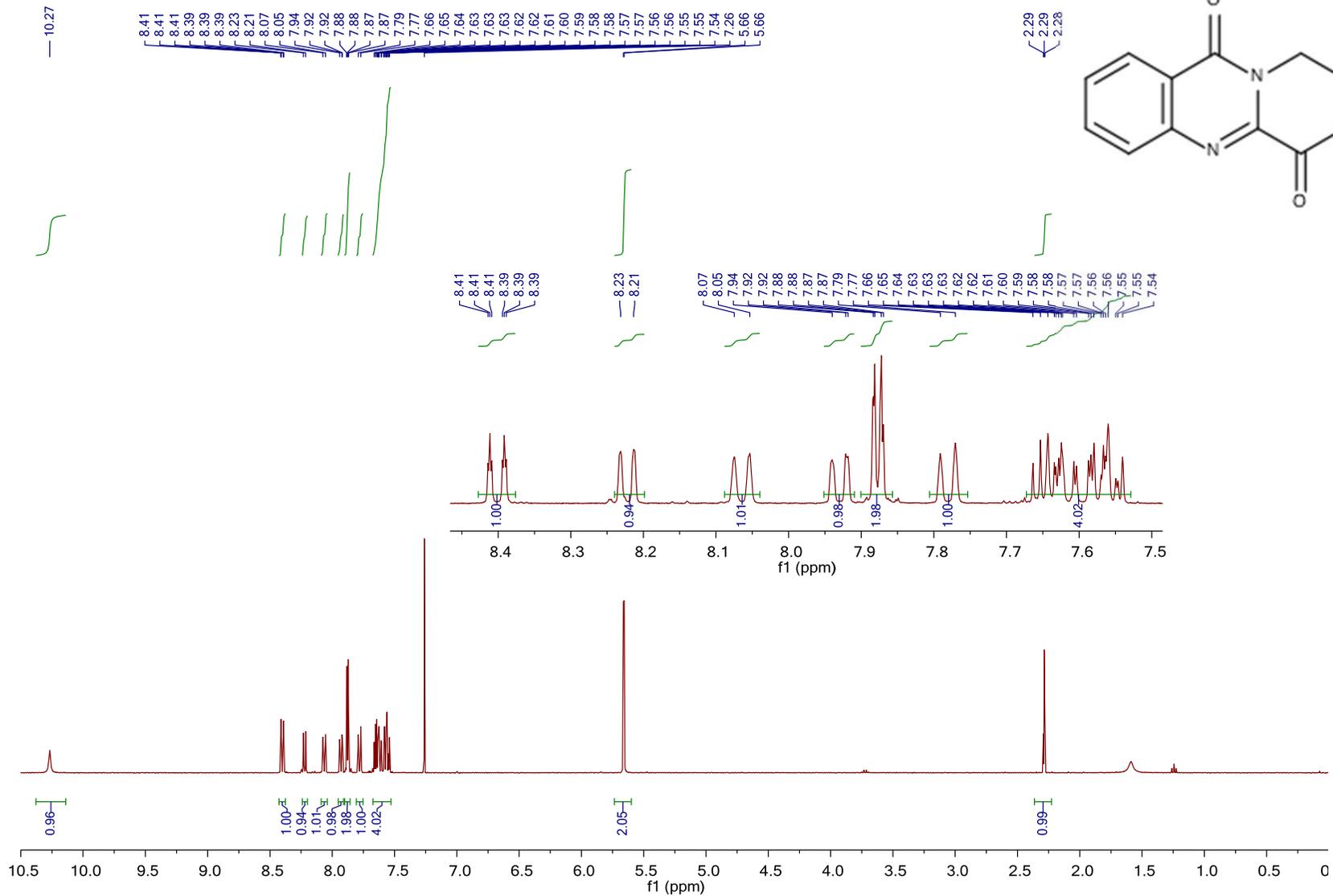


**Tafel 8:** N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**4**)



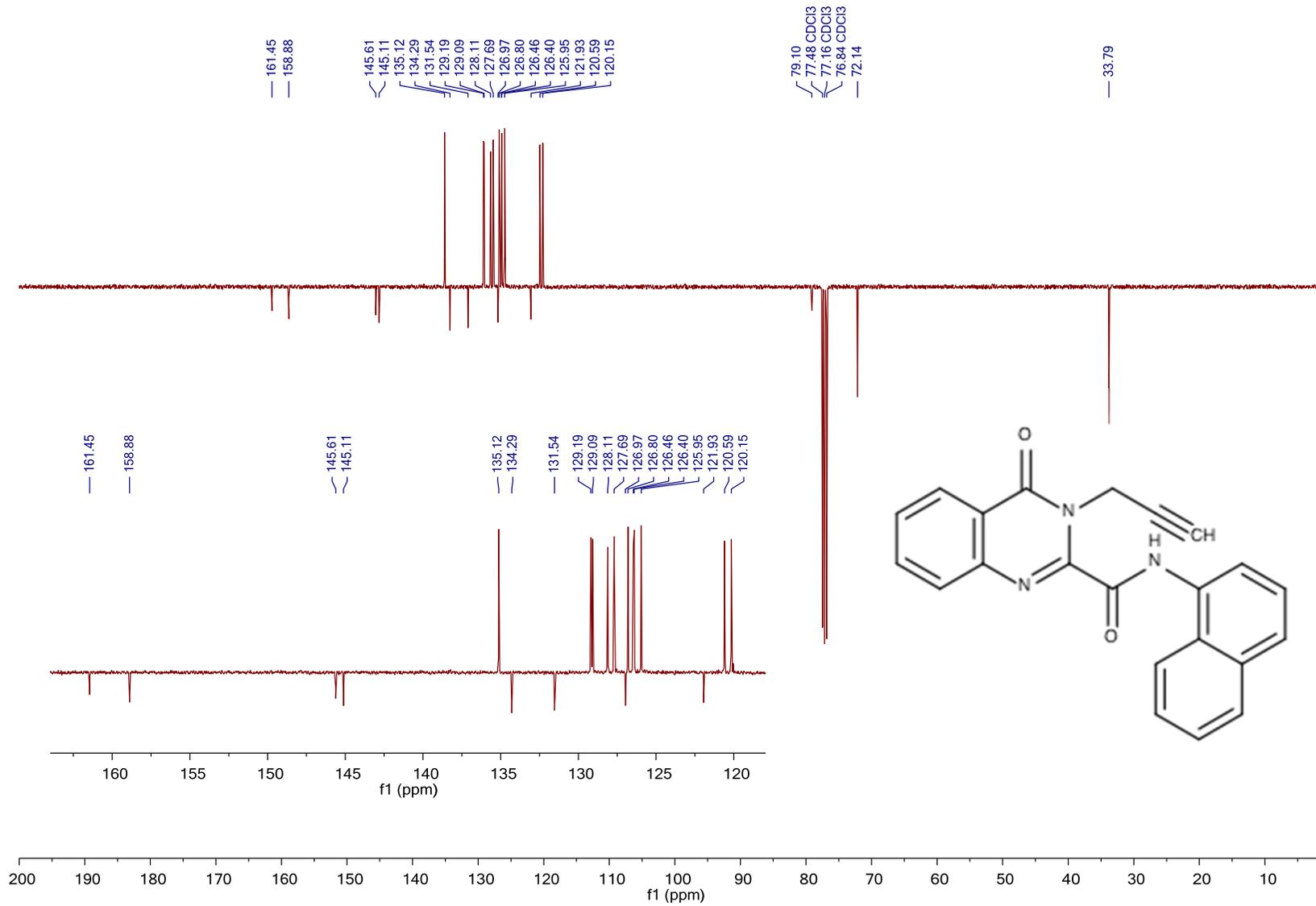
**Tafel 9:** *N*-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**5**)

PG7; N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide 1H / CDCl3



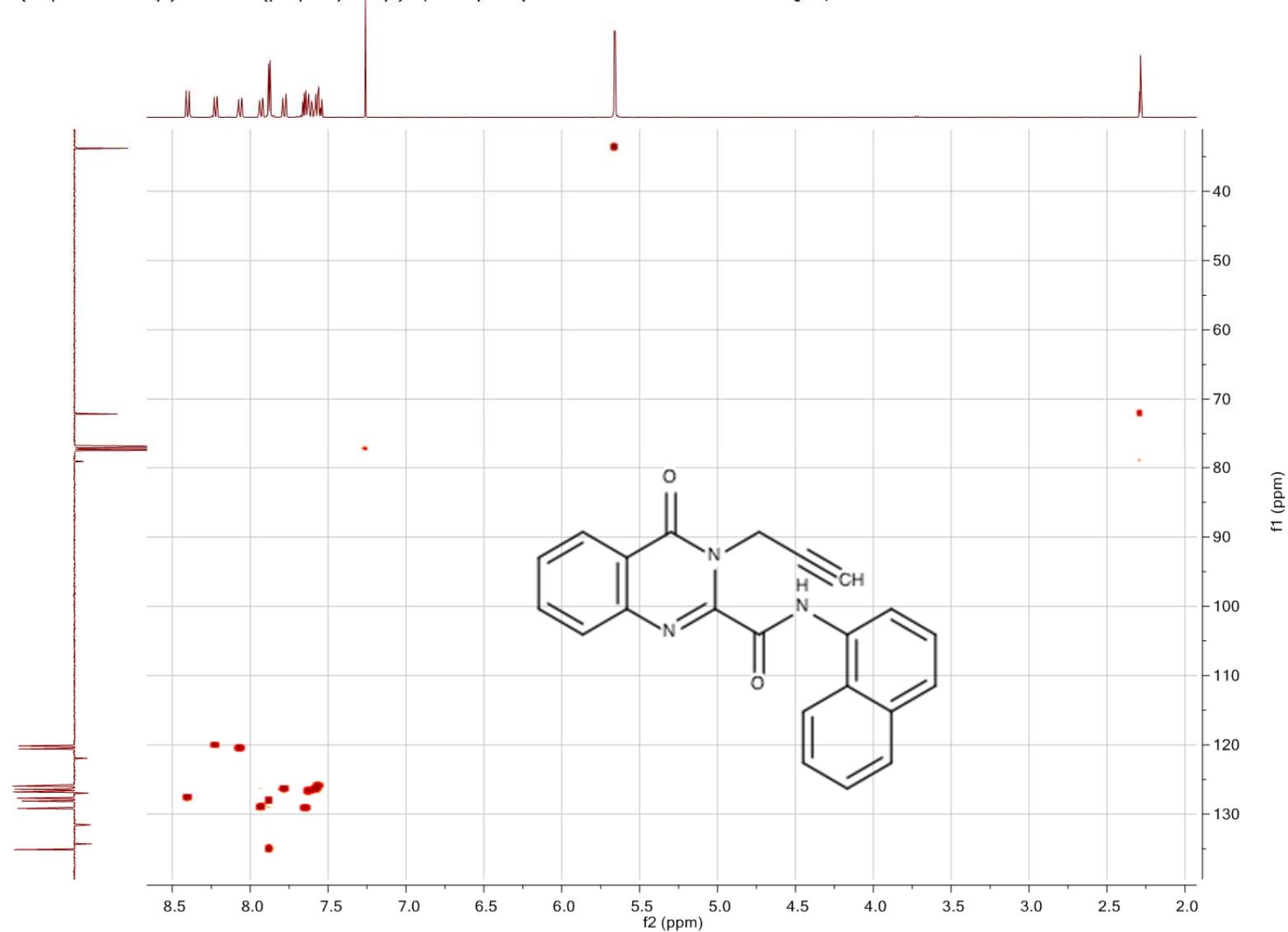
Tafel 10: N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (5)

PG7; N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide C13APT / CDCl3



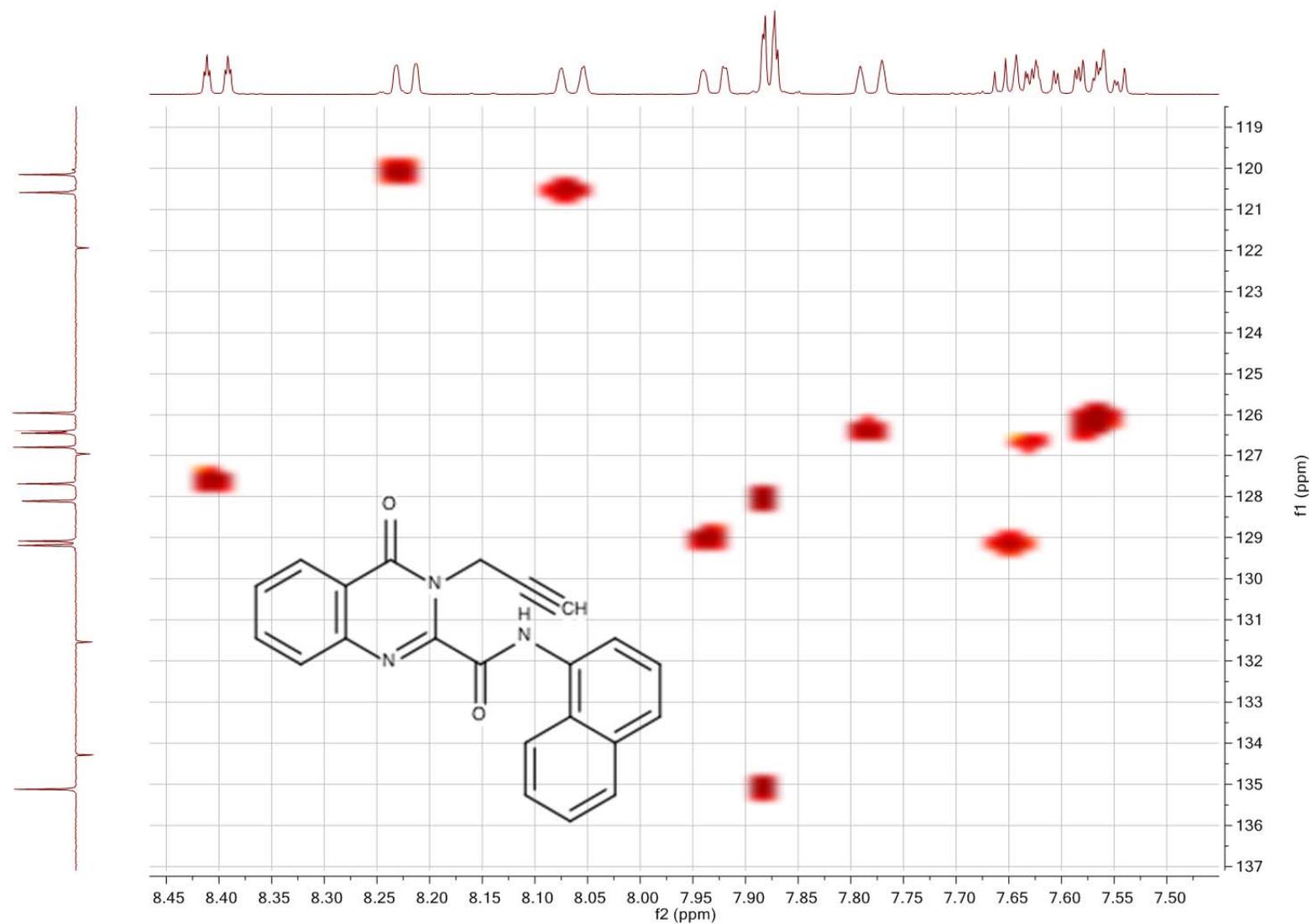
Tafel 11: N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (5)

PG7; N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide HSQC / CDCl3



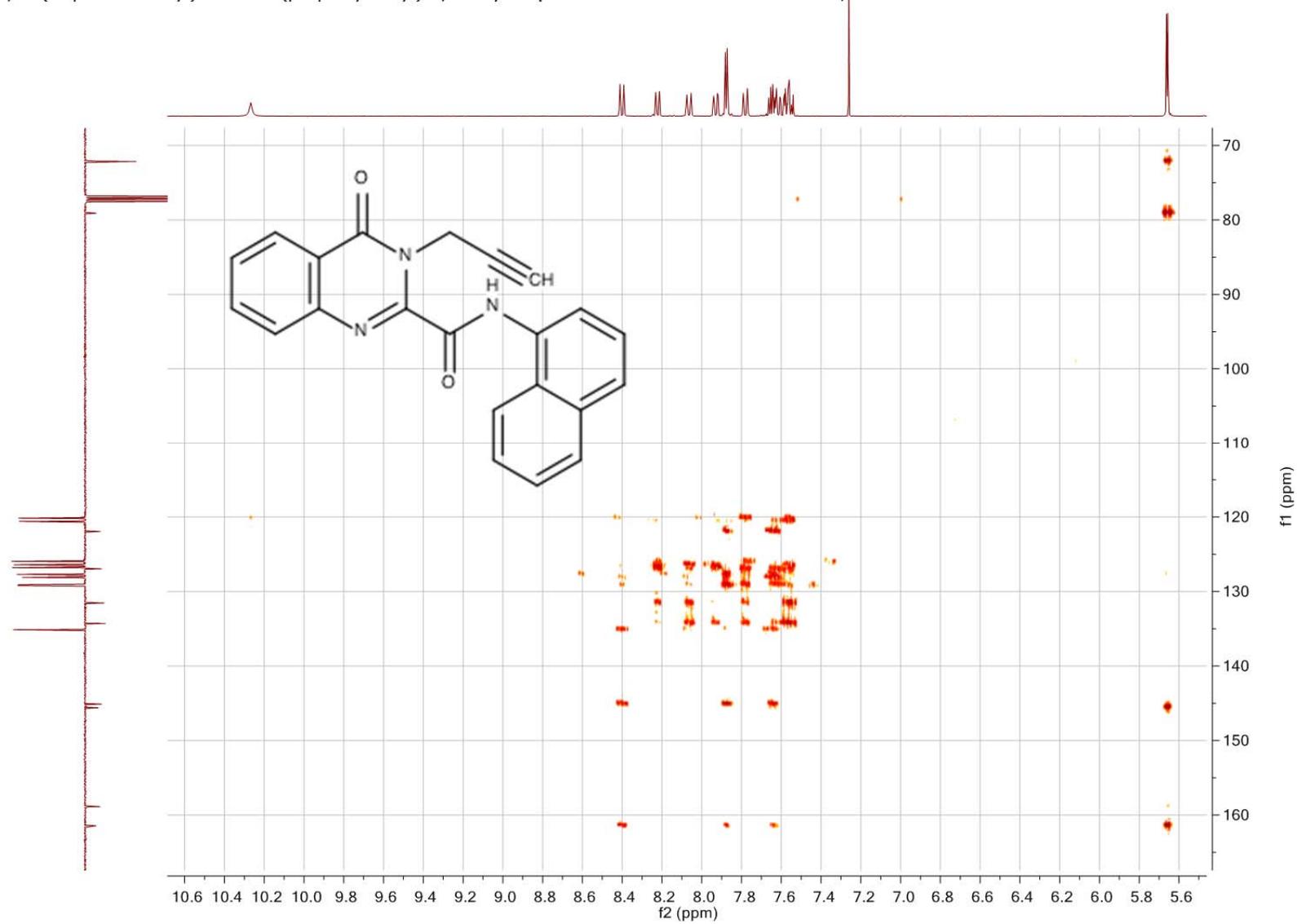
**Tafel 12:** N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**5**)

PG7; N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide HSQC / CDCl3



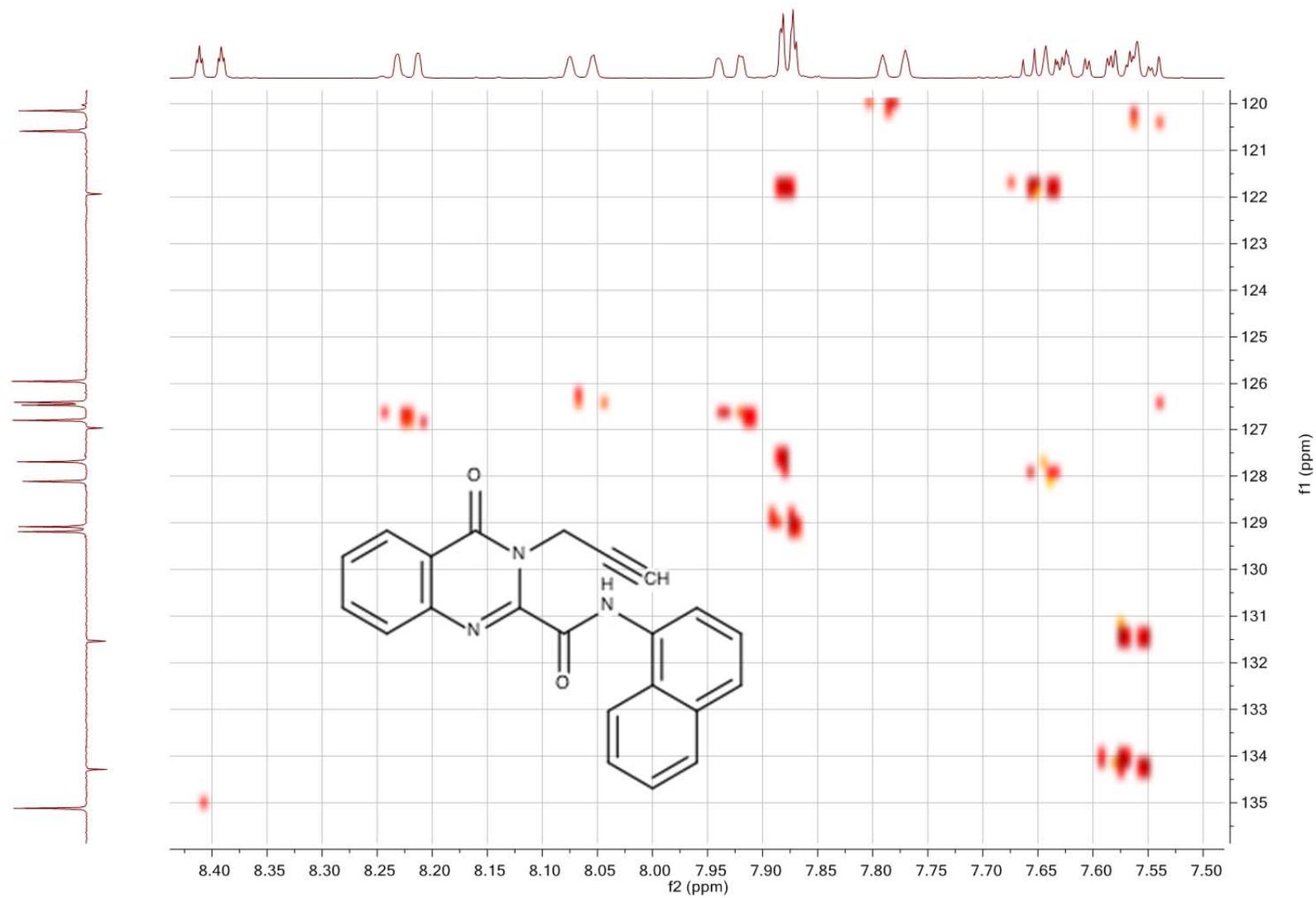
**Tafel 13:** N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**5**)

PG7; N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide HMBC / CDCl<sub>3</sub>



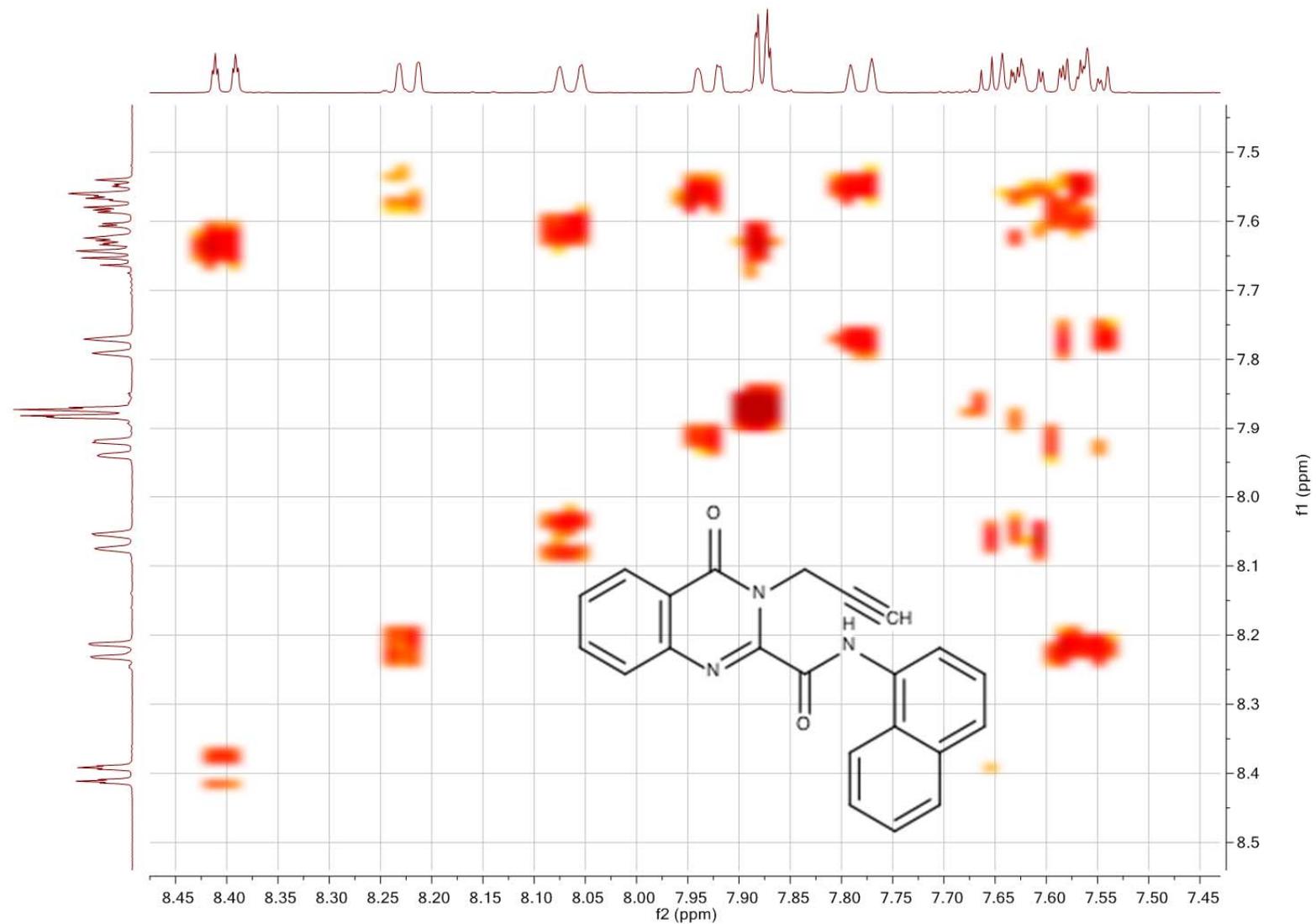
**Tafel 14:** N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**5**)

PG7; N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide HMBC / CDCl3



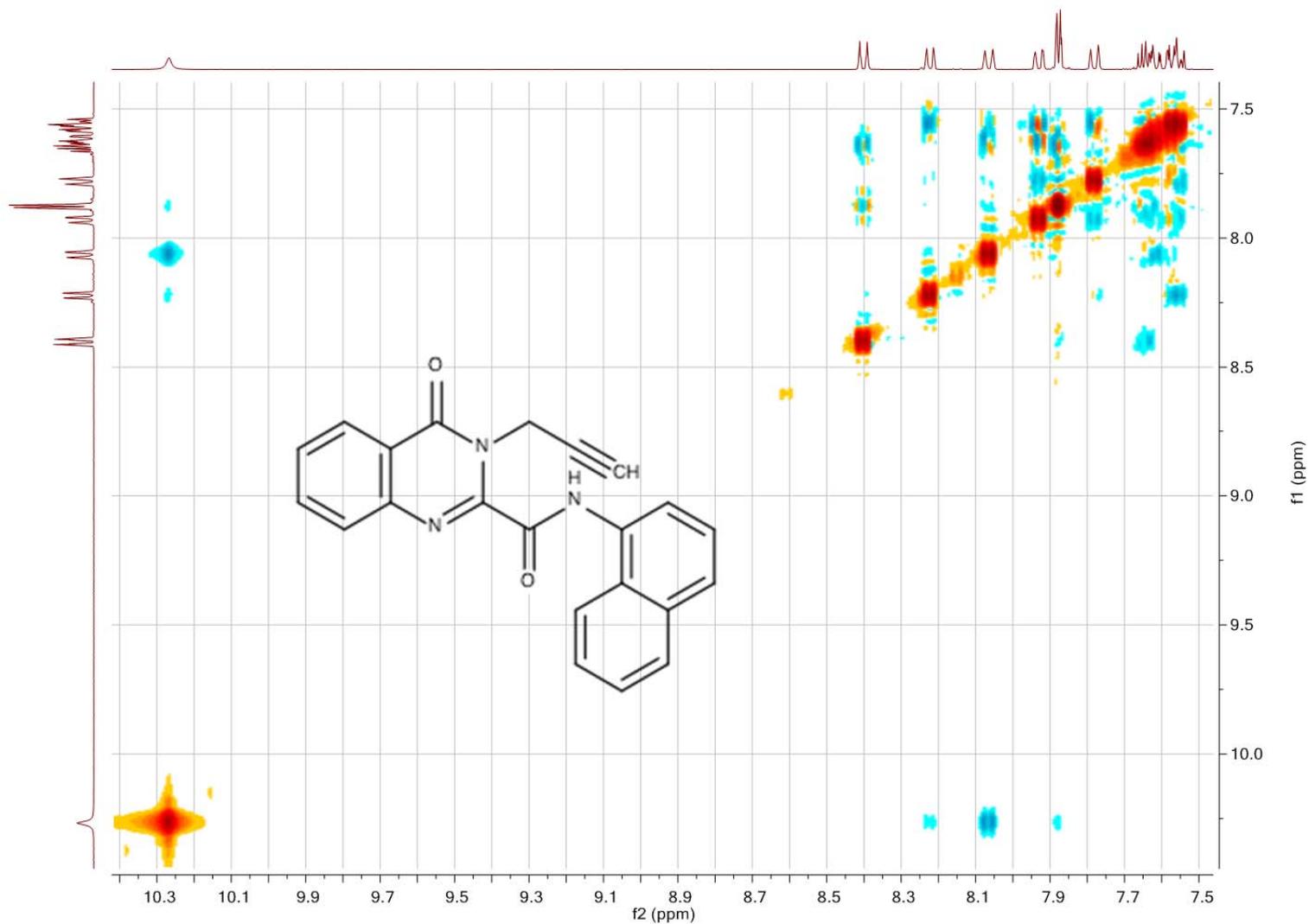
Tafel 15: N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (5)

PG7; N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide COSY / CDCl3



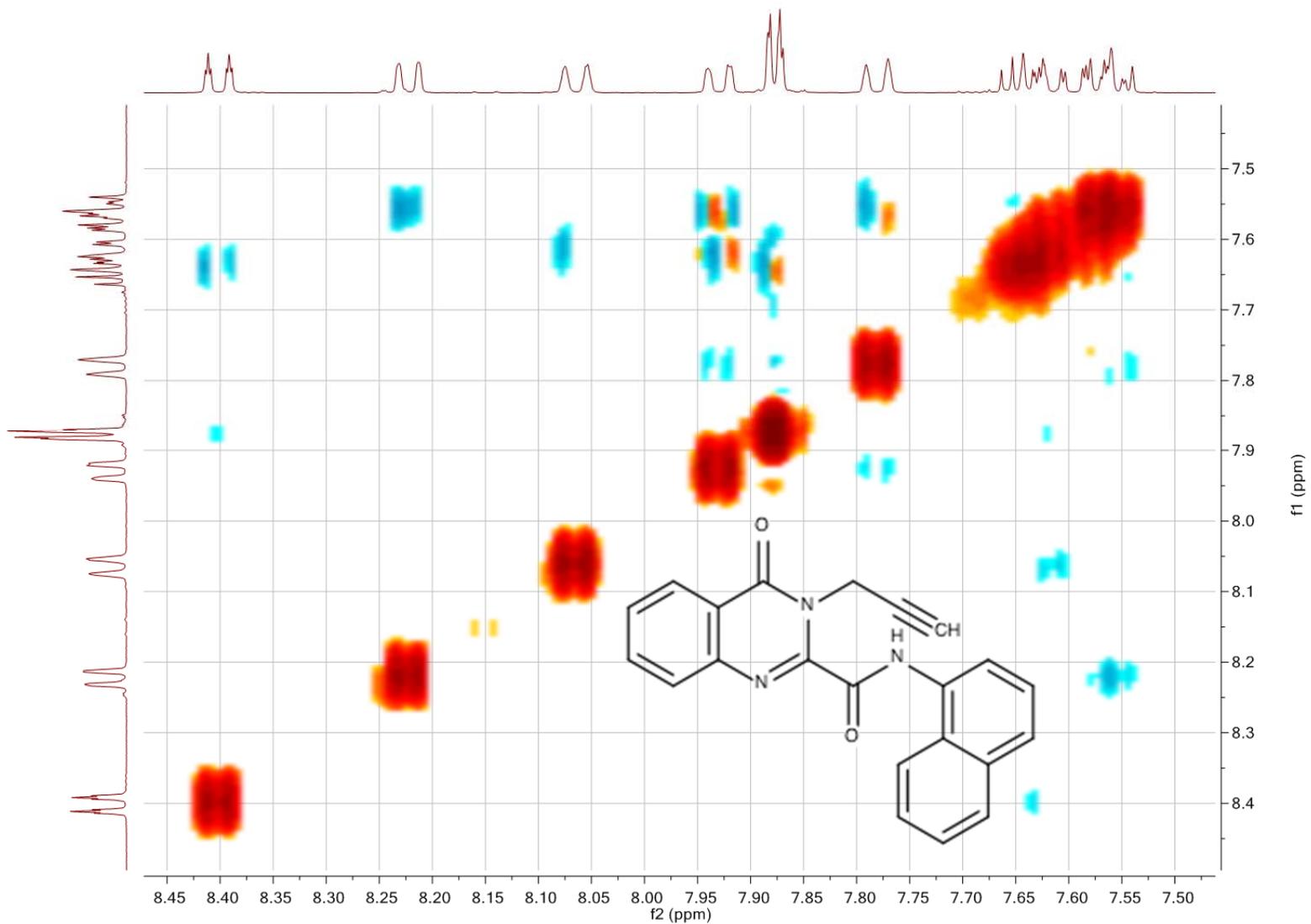
**Tafel 16:** N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (5)

PG7; N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide NOESY / CDCl3

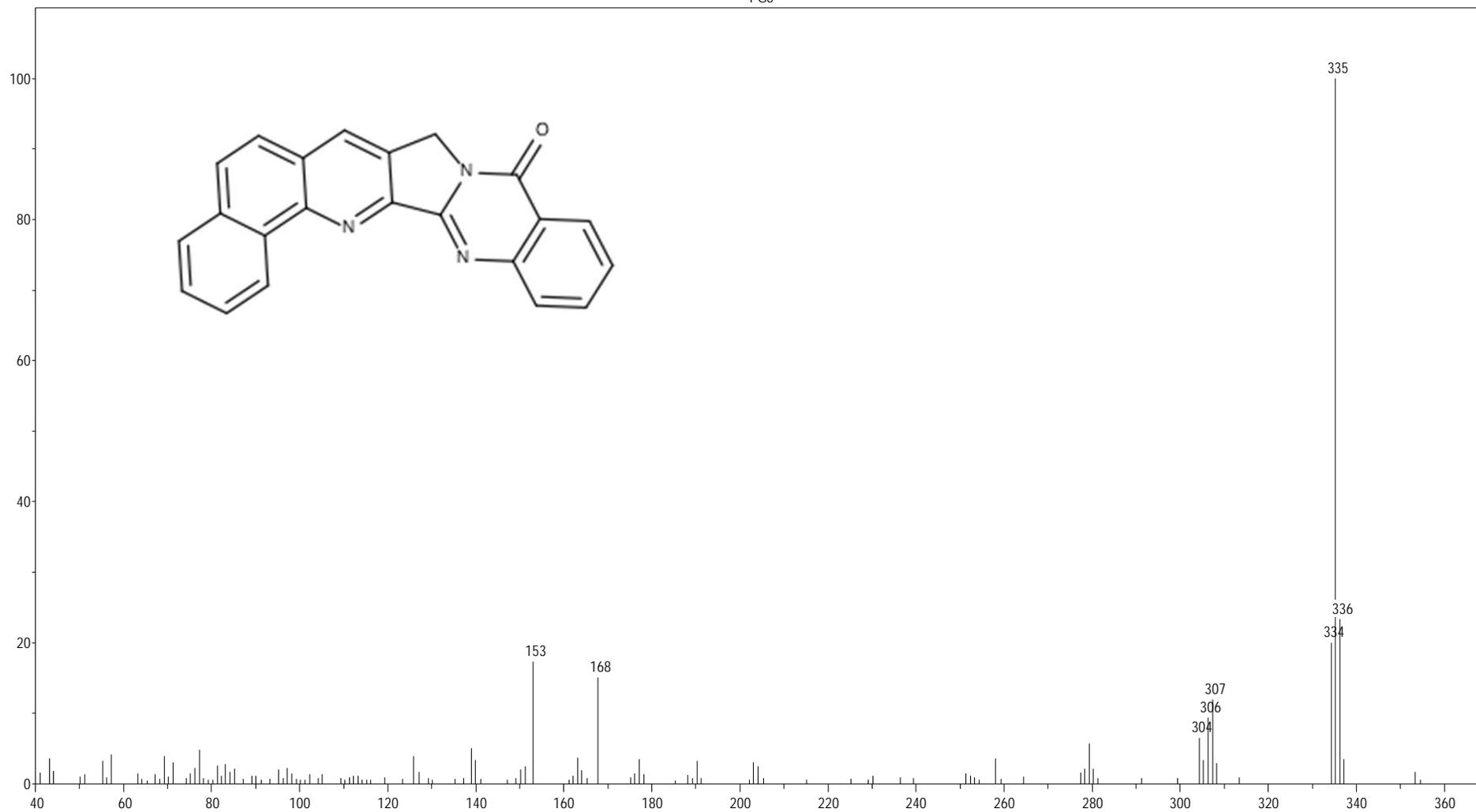


**Tafel 17:** N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**5**)

PG7; N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide NOESY / CDCl3



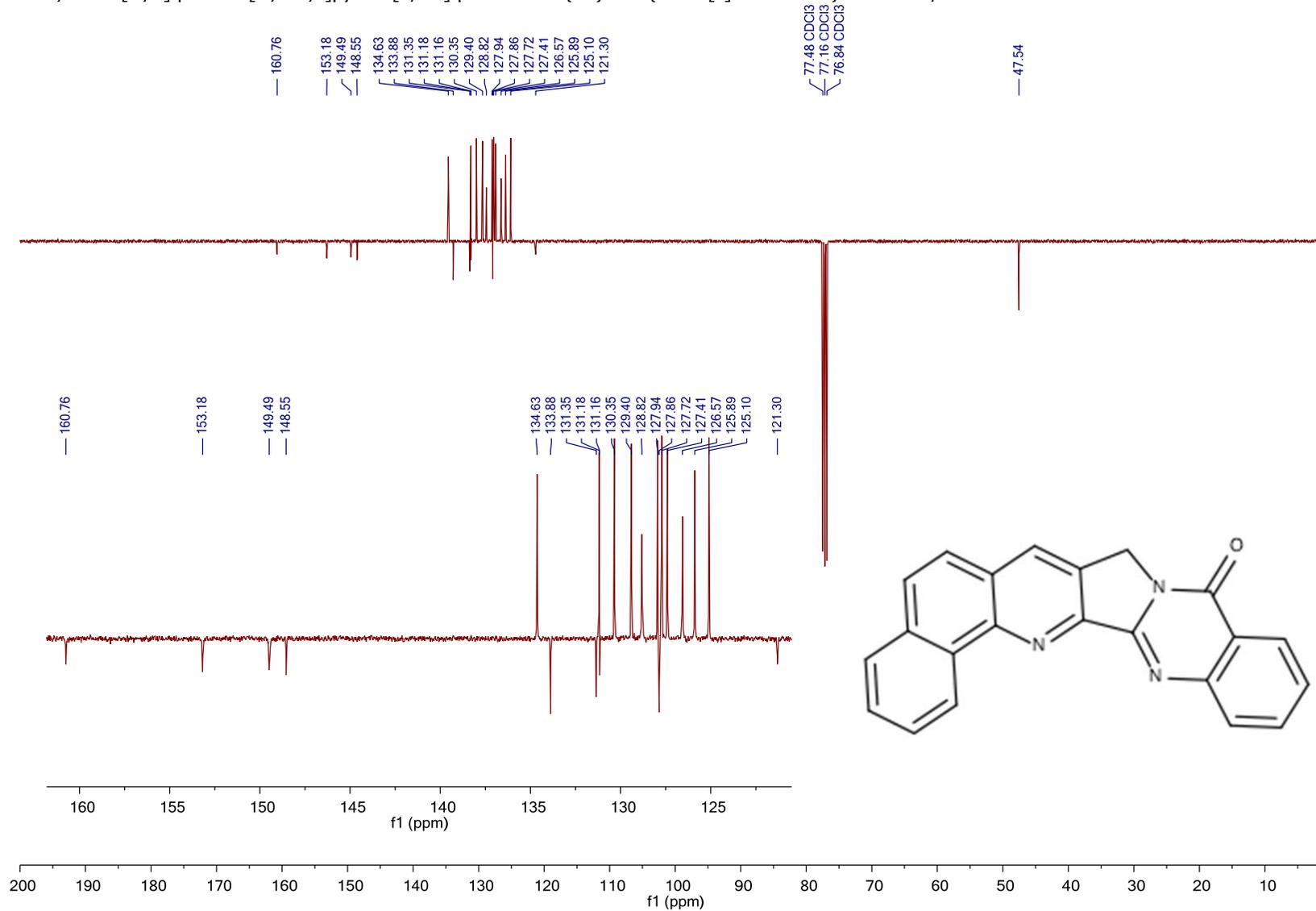
**Tafel 18:** N-(Naphthalen-1-yl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**5**)



**Tafel 19:** Benzo[7',8']chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-10(8*H*)-on („Benzo[*c*]-Luotonin A“) (6)

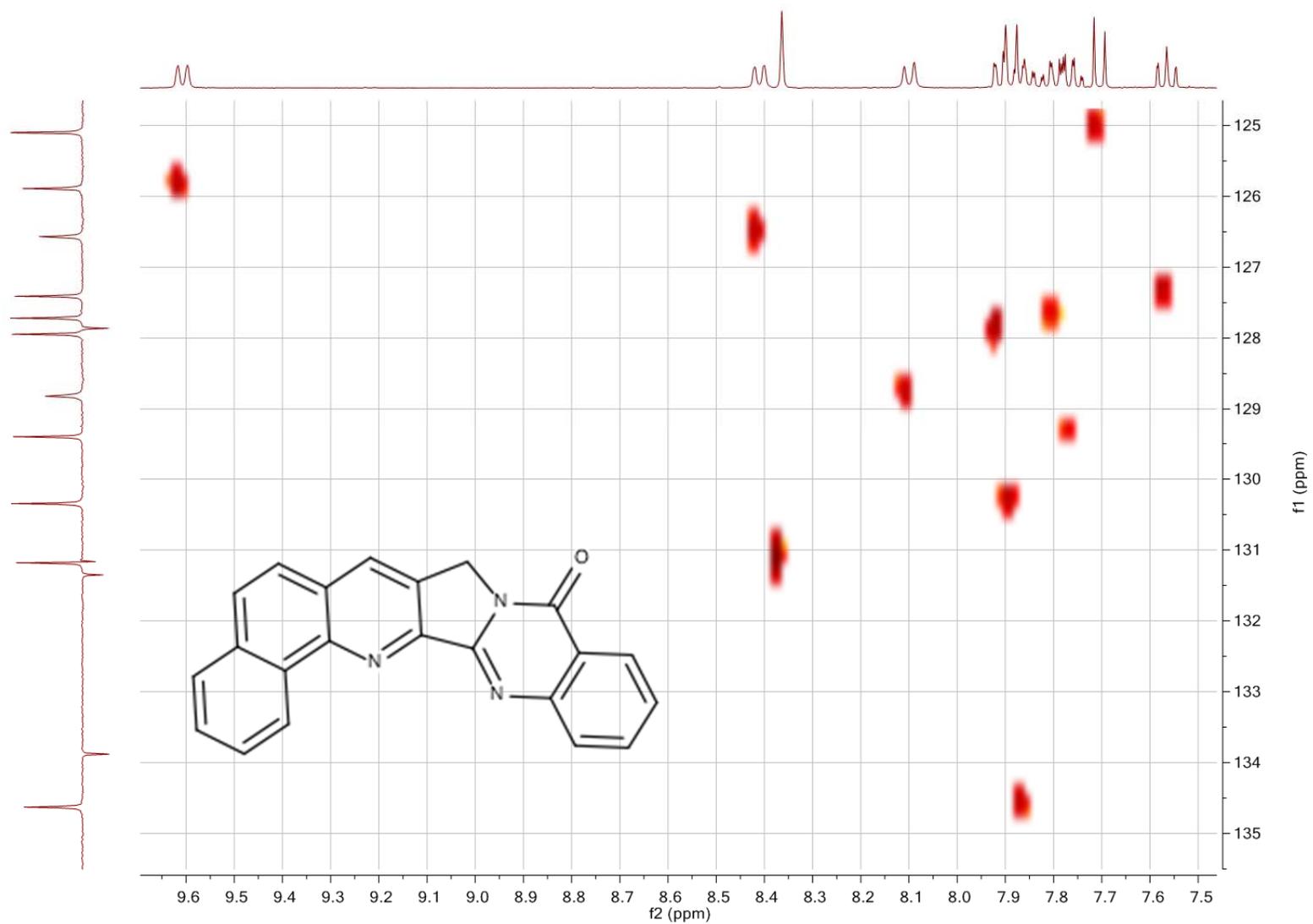


PG8; benzo[7',8']quinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-10(8H)-one (Benzo[*c*]-Luotonin A) C13APT / CDCl<sub>3</sub>



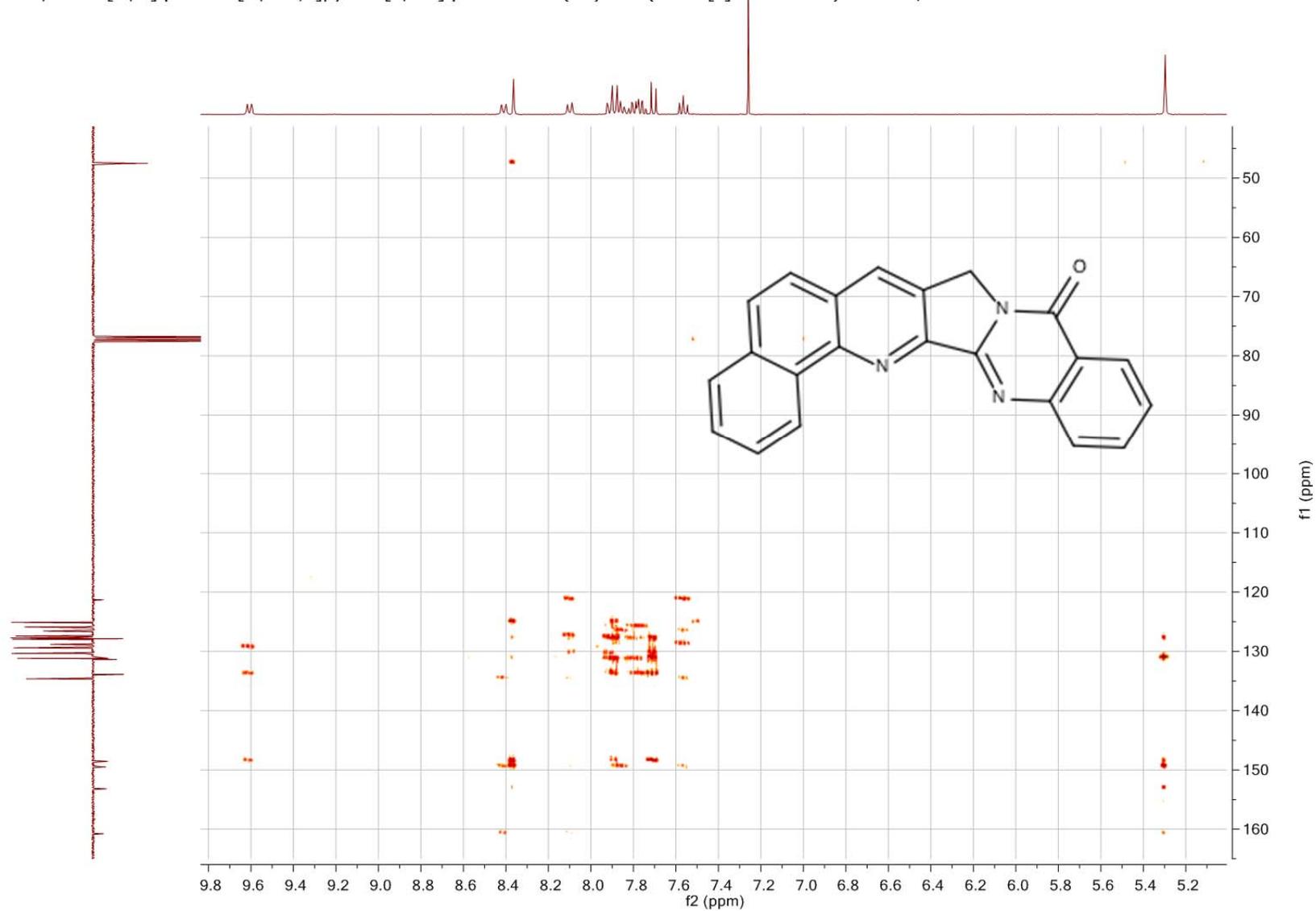
**Tafel 21:** Benzo[7',8']chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-10(8H)-on („Benzo[*c*]-Luotonin A“) (6)

PG8; benzo[7',8']quinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-10(8H)-one (Benzo[c]-Luotonin A) HSQC / CDCl<sub>3</sub>



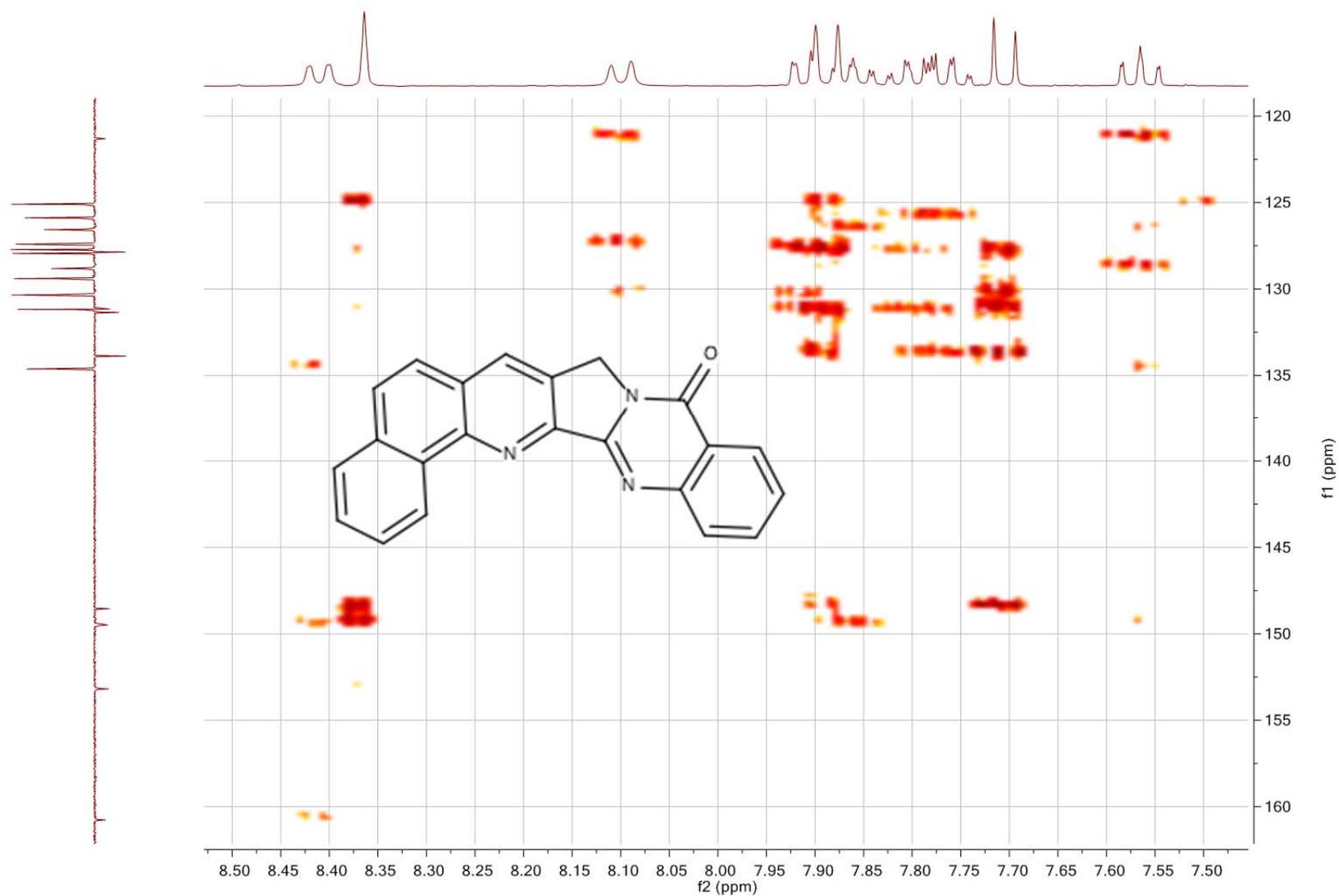
**Tafel 22:** Benzo[7',8']chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-10(8*H*)-on („Benzo[*c*]-Luotonin A“) (6)

PG8; benzo[7',8']quinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-10(8H)-one (Benzo[c]-Luotonin A) HMBC / CDCl<sub>3</sub>



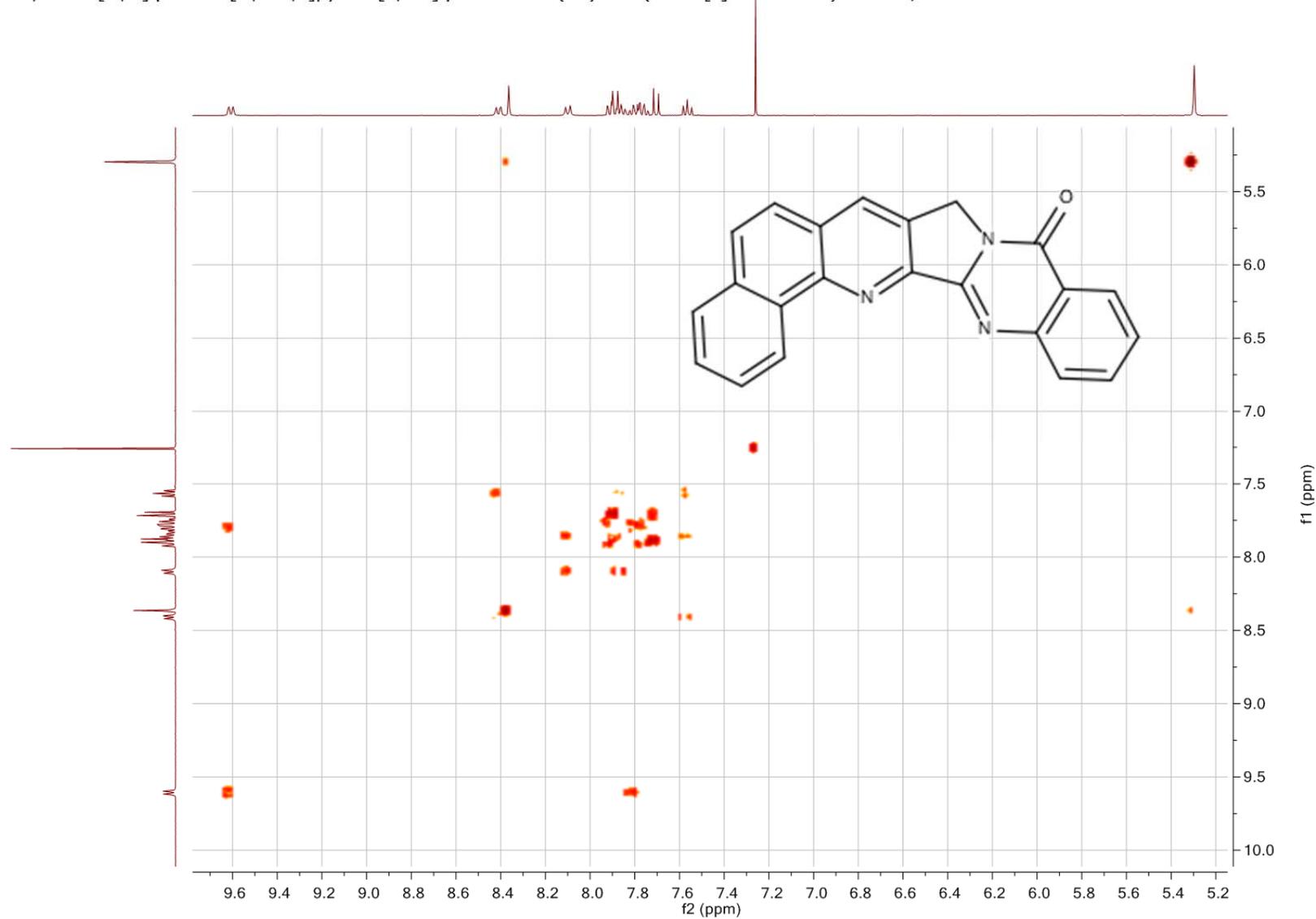
**Tafel 23:** Benzo[7',8']chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-10(8*H*)-on („Benzo[*c*]-Luotonin A“) (6)

PG8; benzo[7',8']quinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-10(8H)-one (Benzo[c]-Luotonin A) HMBC / CDCl<sub>3</sub>



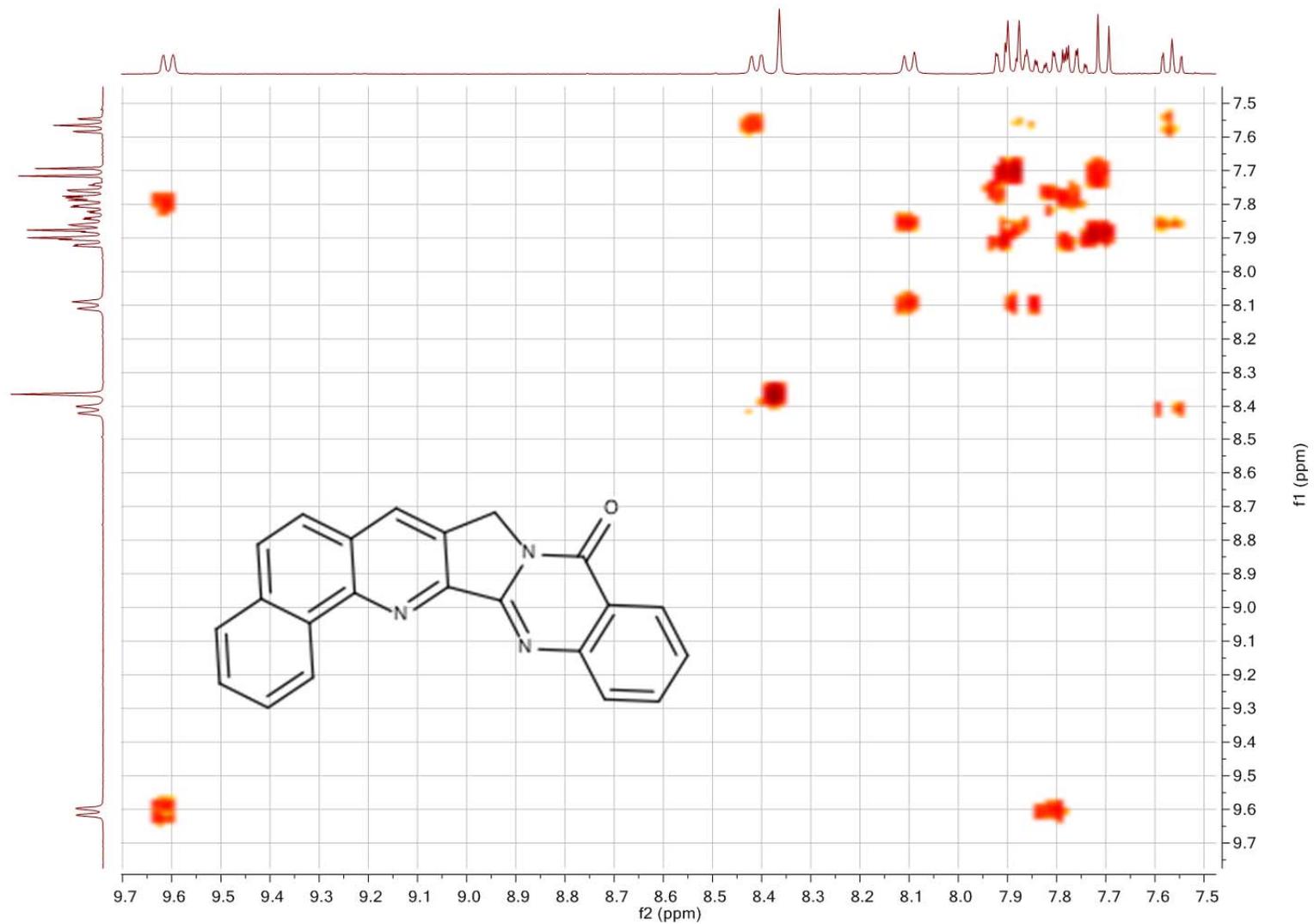
Tafel 24: Benzo[7',8']chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-10(8H)-on („Benzo[c]-Luotonin A“) (6)

PG8; benzo[7',8']quinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-10(8H)-one (Benzo[c]-Luotonin A) COSY / CDCl<sub>3</sub>



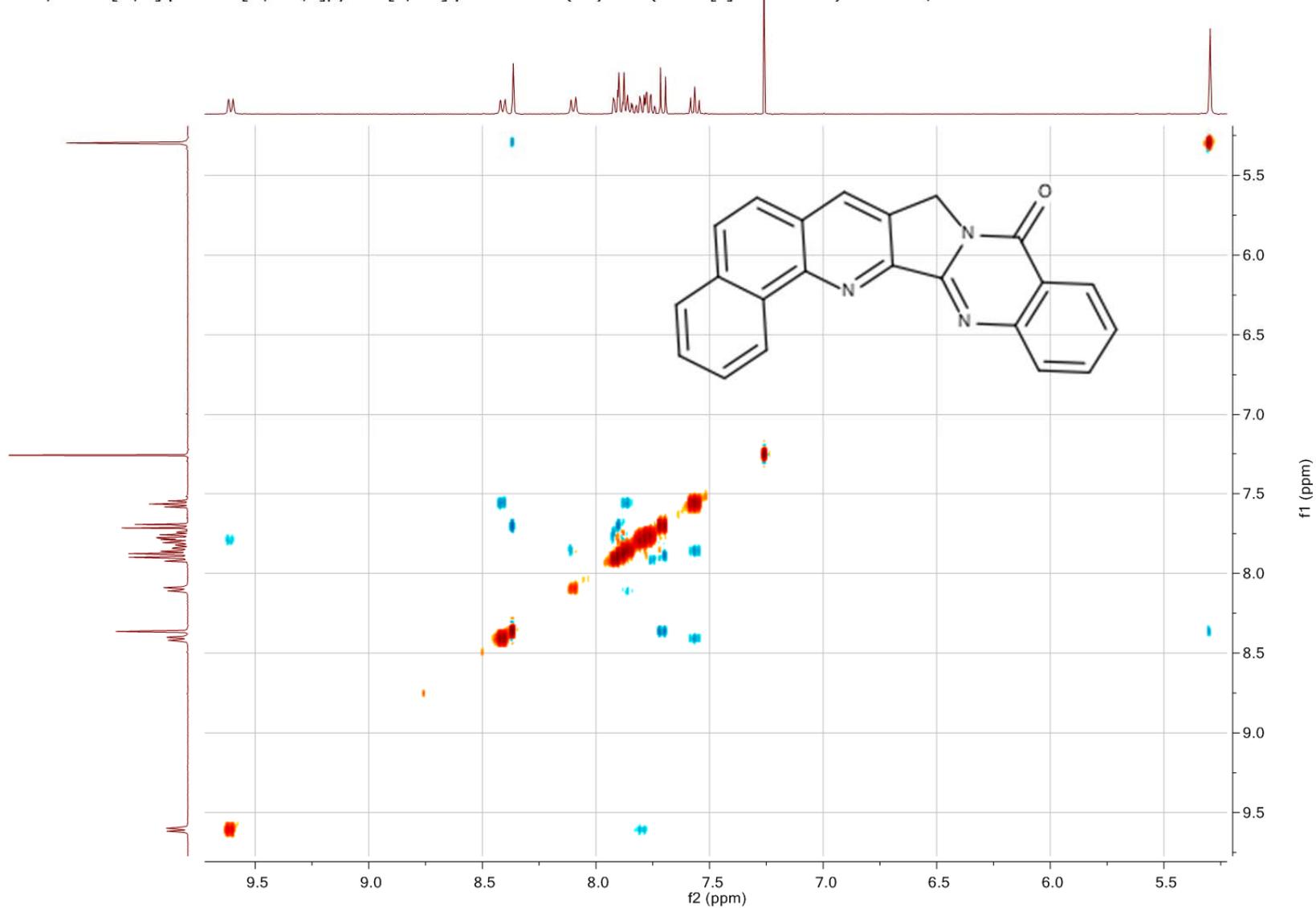
Tafel 25: Benzo[7',8']chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-10(8H)-on („Benzo[c]-Luotonin A“) (6)

PG8; benzo[7',8']quinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-10(8H)-one (Benzo[c]-Luotonin A) COSY / CDCl<sub>3</sub>



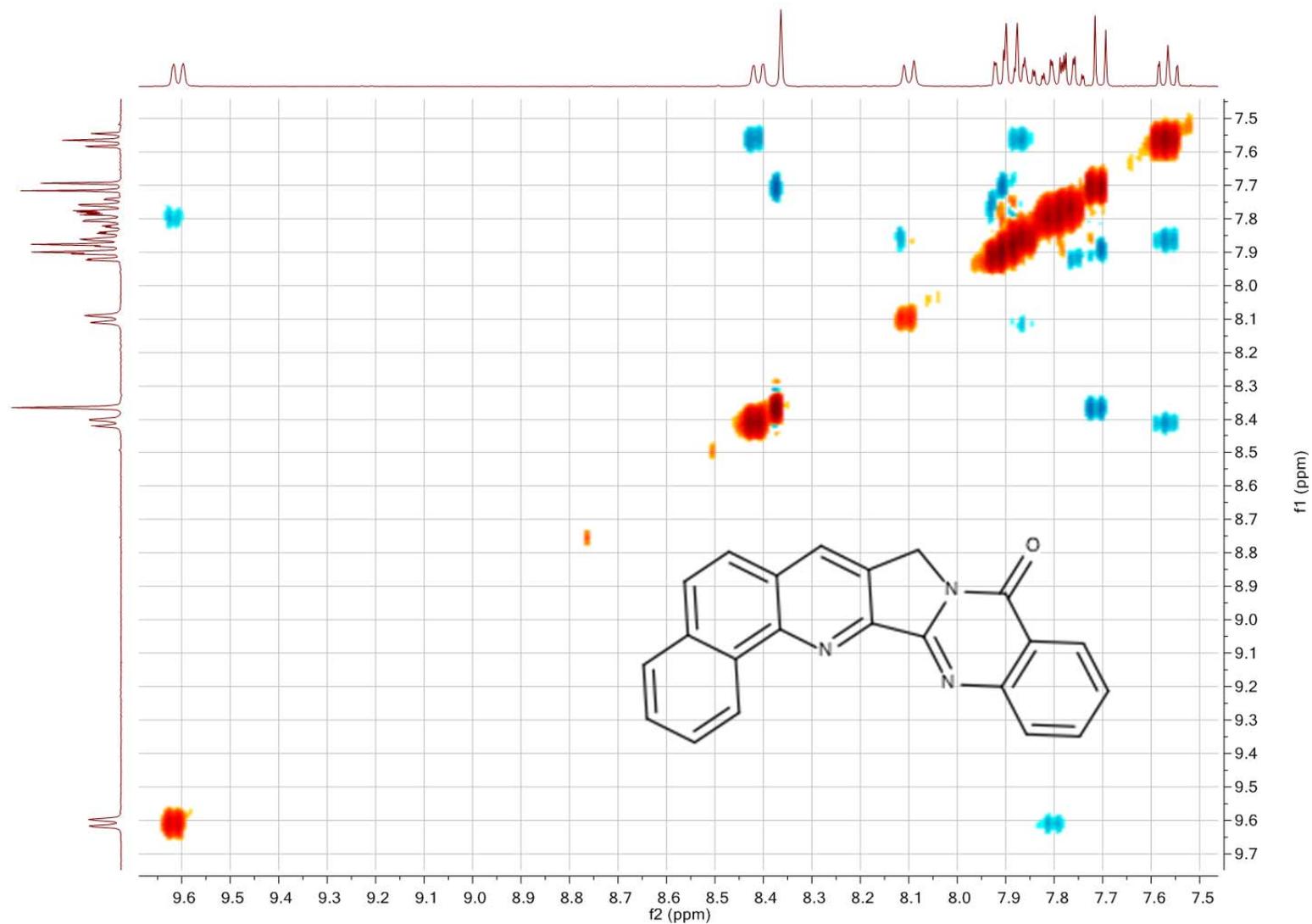
**Tafel 26:** Benzo[7',8']chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-10(8*H*)-on („Benzo[*c*]-Luotonin A“) (6)

PG8; benzo[7',8']quinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-10(8H)-one (Benzo[c]-Luptonin A) NOESY / CDCl<sub>3</sub>

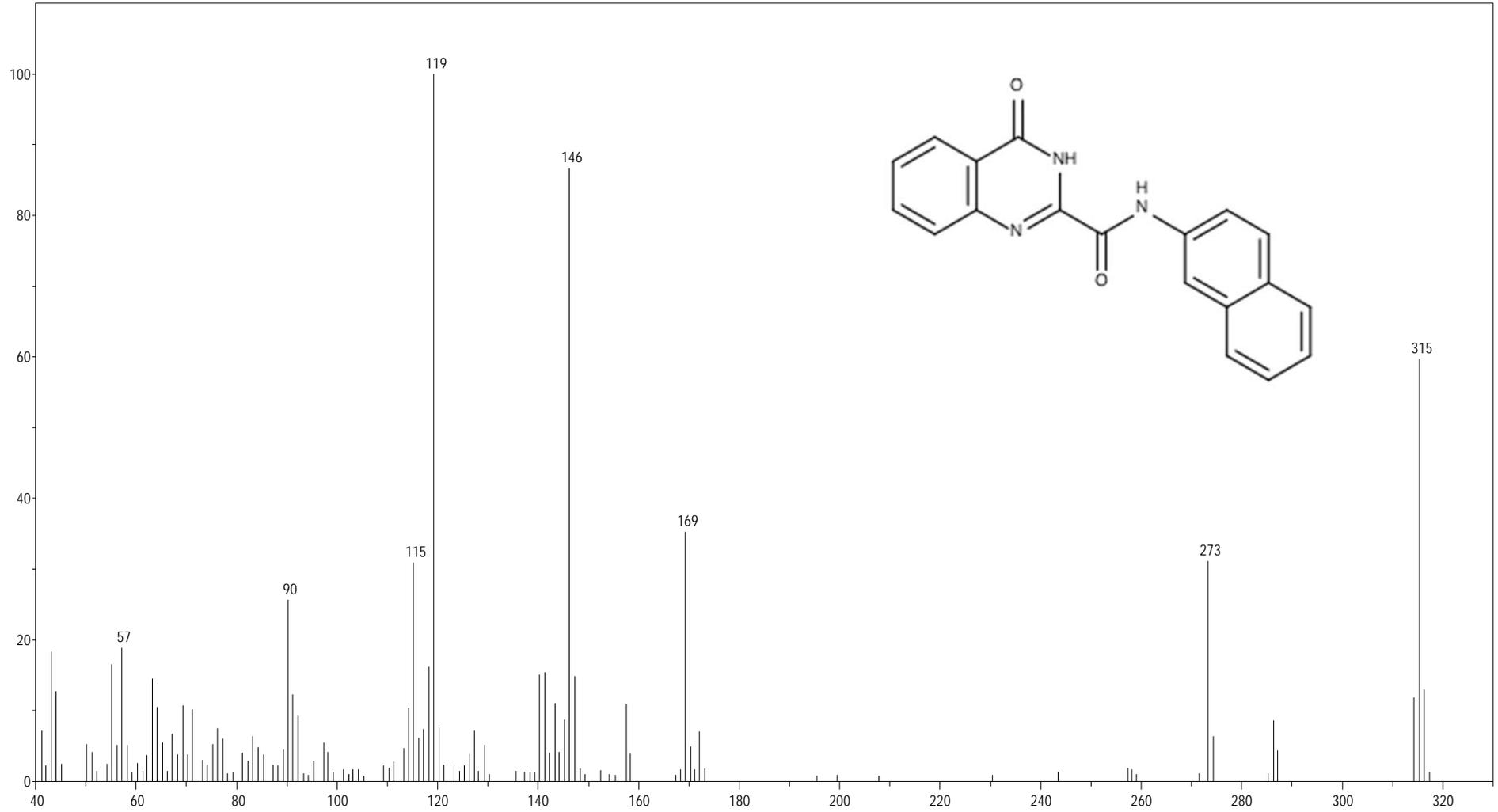


**Tafel 27:** Benzo[7',8']chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-10(8*H*)-on („Benzo[*c*]-Luptonin A“) (6)

PG8; benzo[7',8']quinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-10(8H)-one (Benzo[c]-Luotonin A) NOESY / CDCl<sub>3</sub>



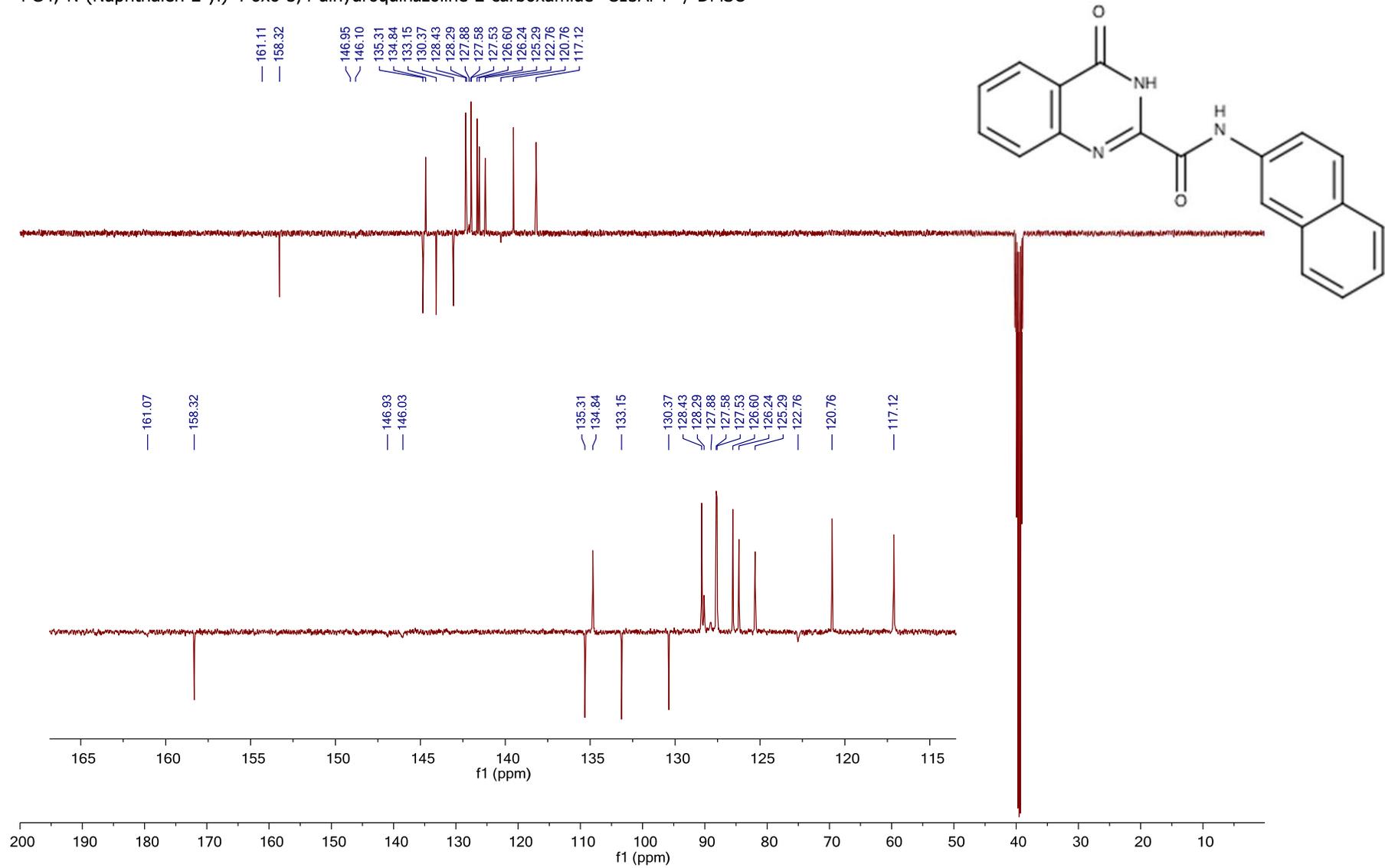
**Tafel 28:** Benzo[7',8']chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-10(8H)-on („Benzo[c]-Luotonin A“) (6)



**Tafel 29:** *N*-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (7)

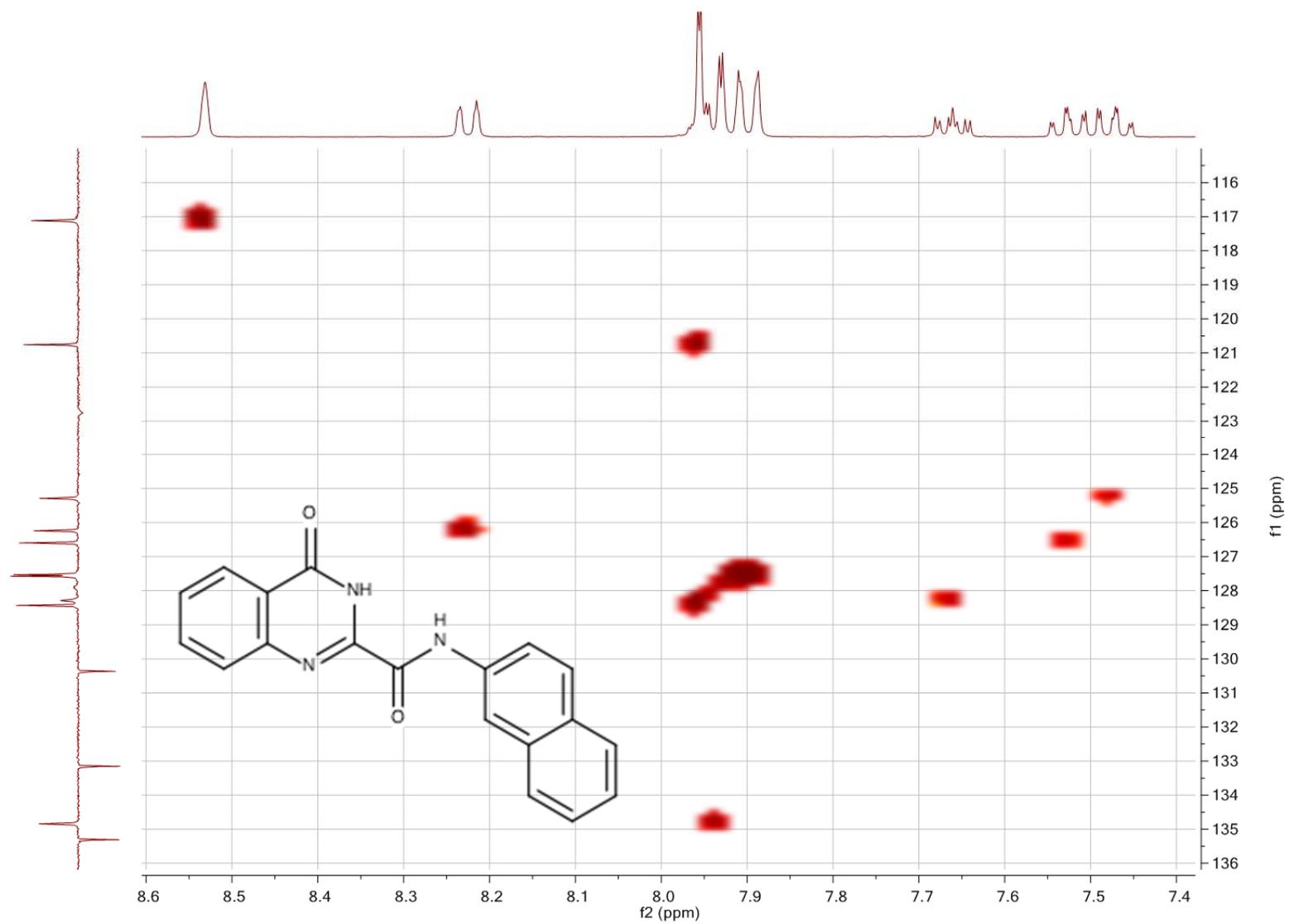


PG4; N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide C13APT / DMSO



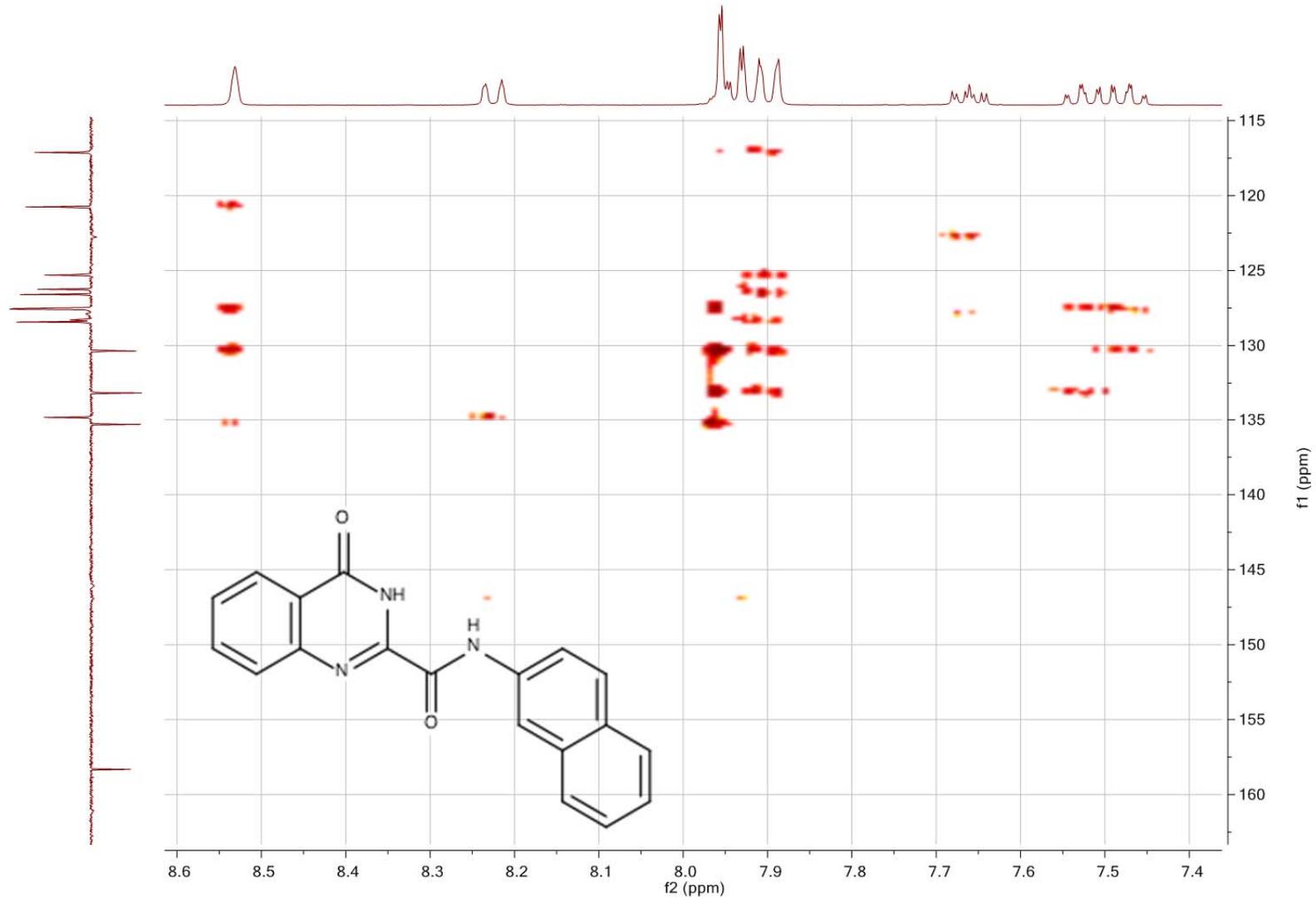
Tafel 31: N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (7)

PG4; N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide HSQC / DMSO



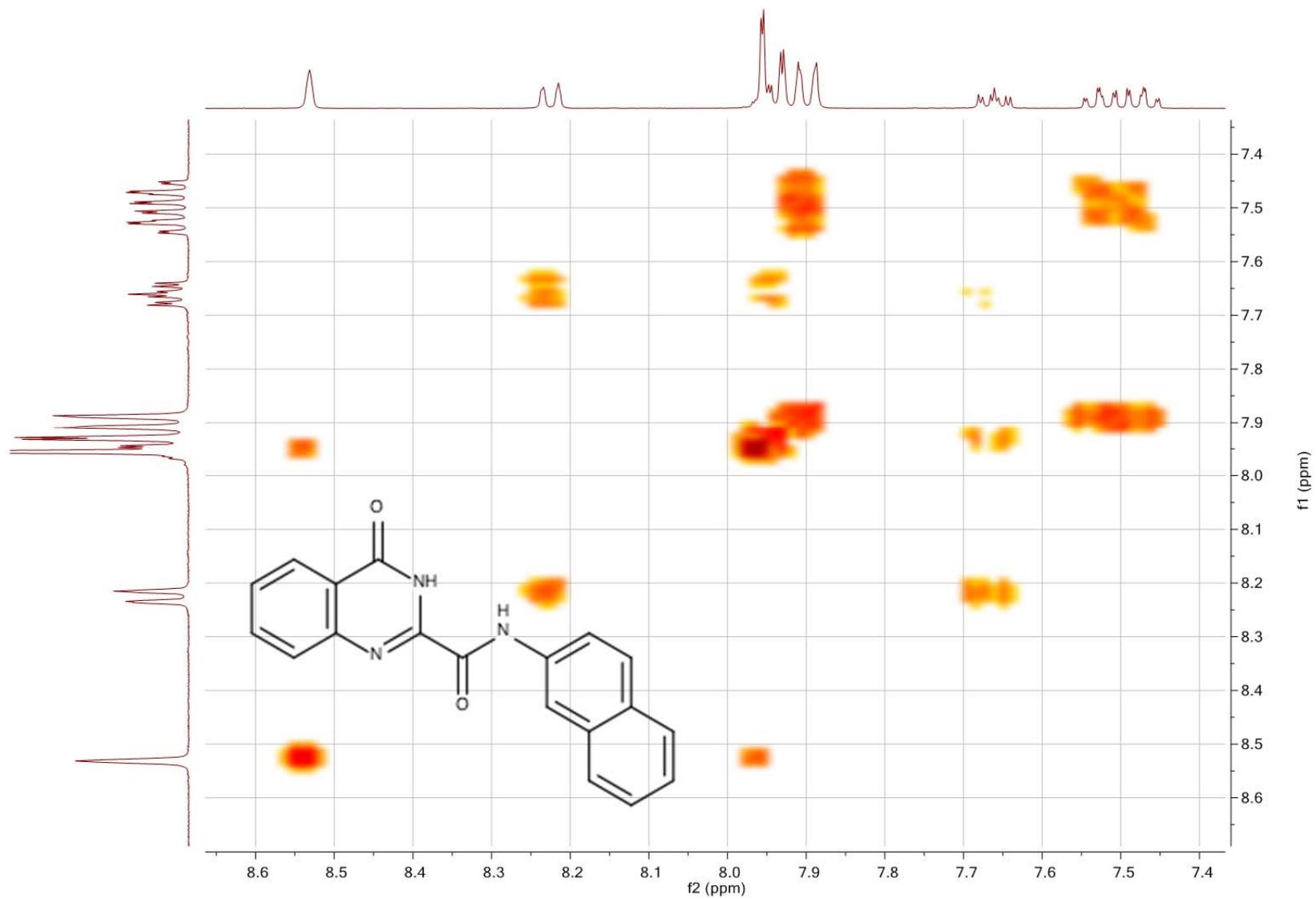
Tafel 32: N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (7)

PG4; N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide HMBC / DMSO



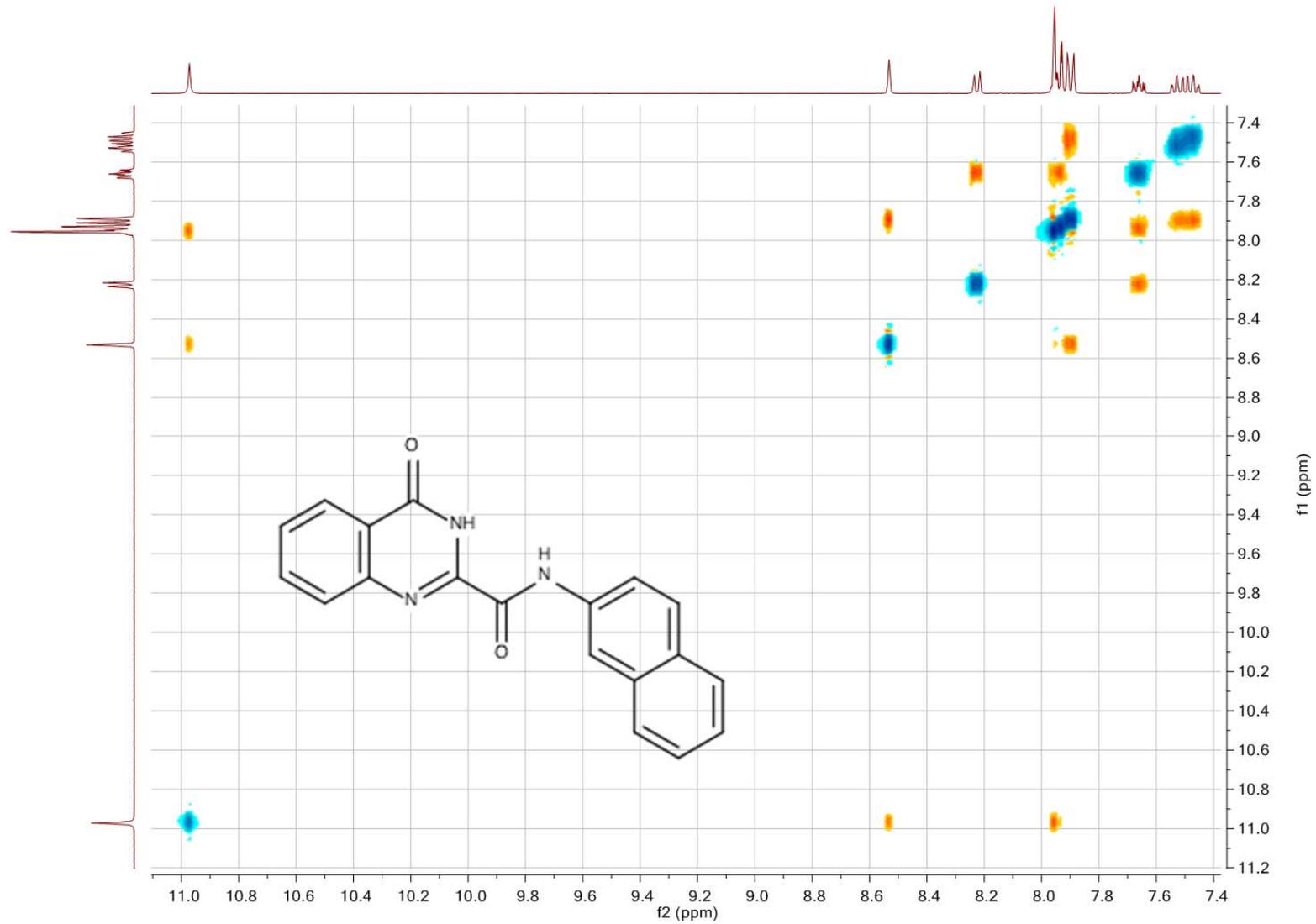
**Tafel 33:** N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (7)

PG4; N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide COSY / DMSO



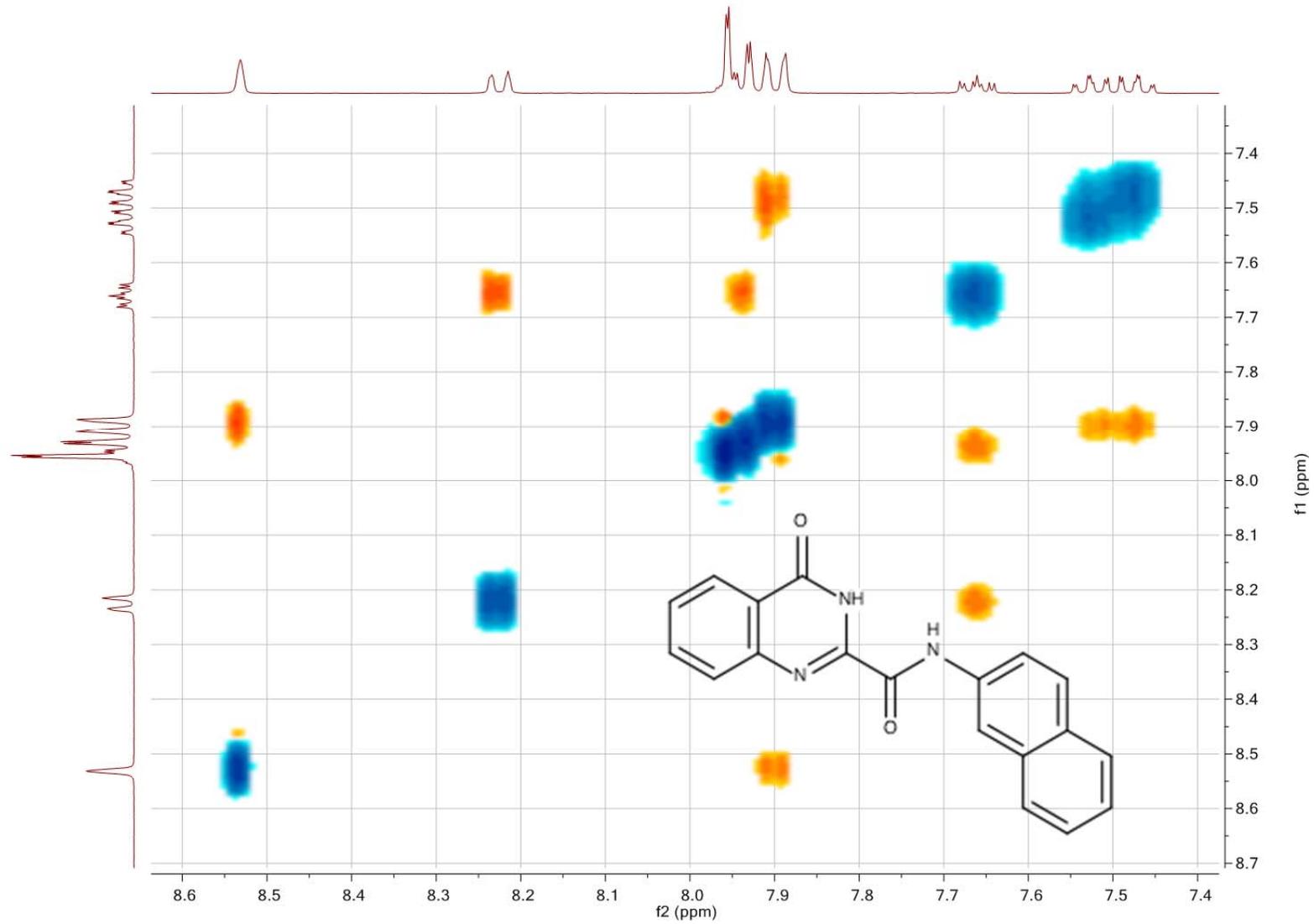
**Tafel 34:** *N*-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (7)

PG4; N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide NOESY / DMSO

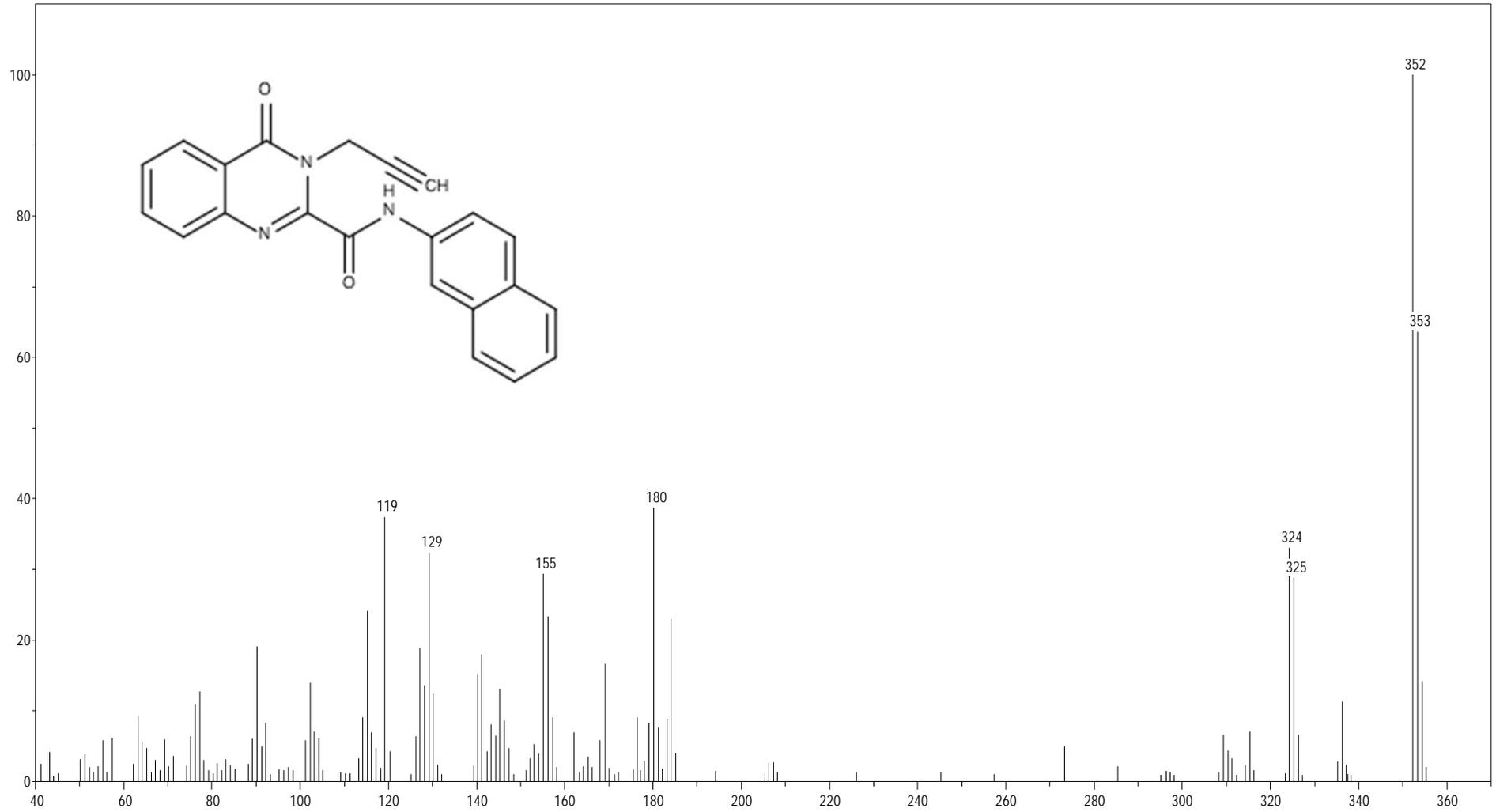


**Tafel 35:** N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (7)

PG4; N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-carboxamide NOESY / DMSO

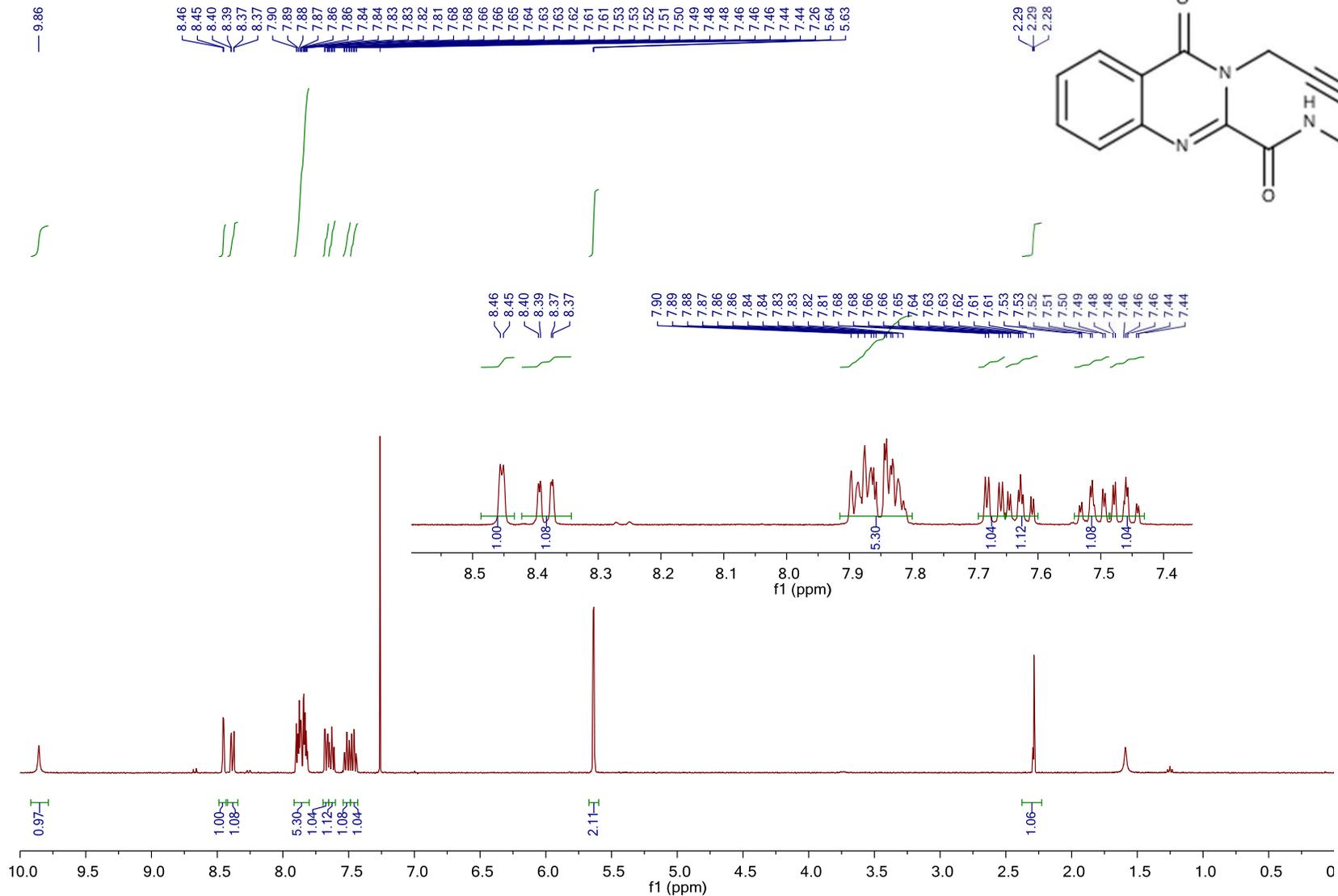


**Tafel 36:** N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (7)



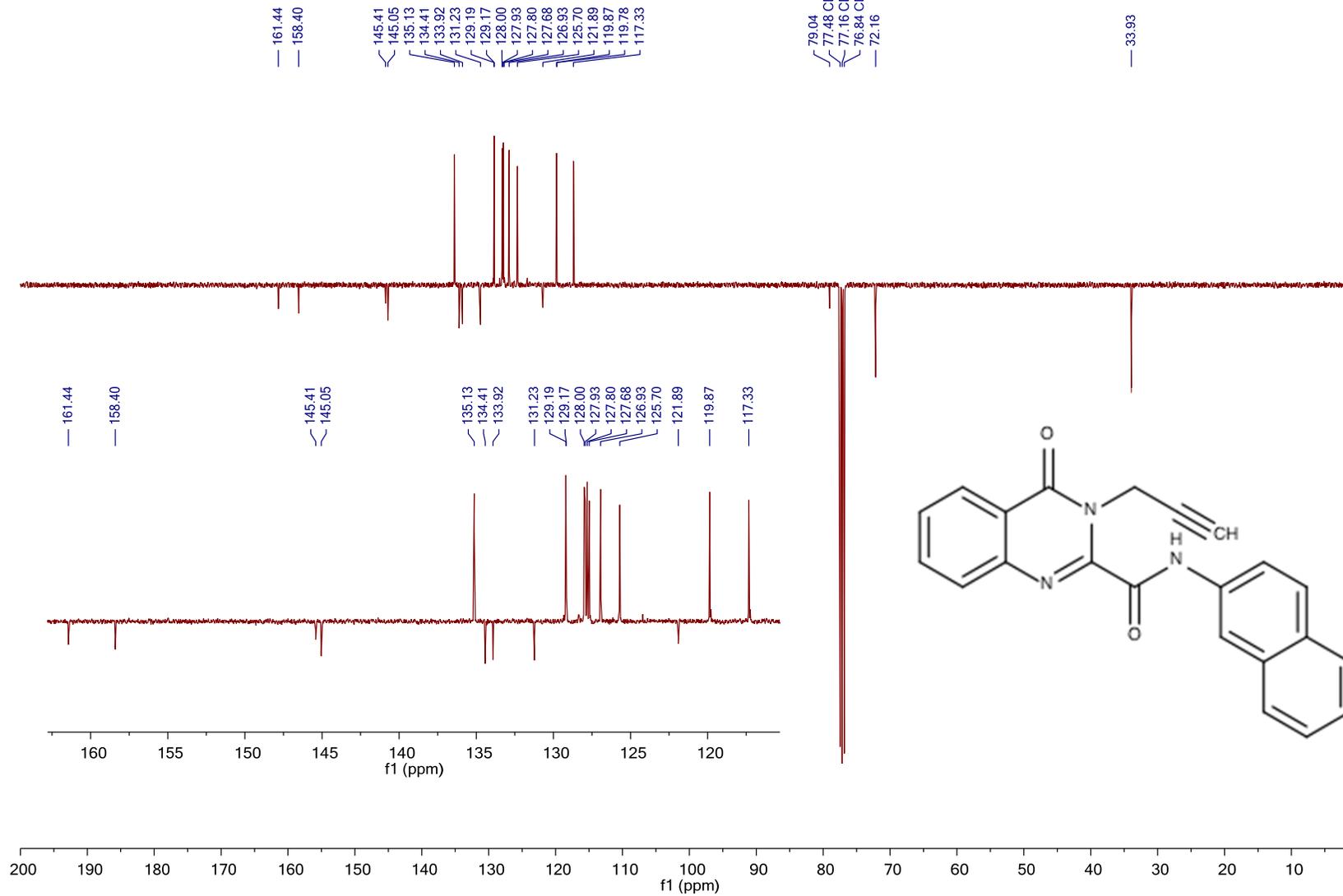
**Tafel 37:** *N*-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**8**)

PG5; N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide 1H / CDCl3



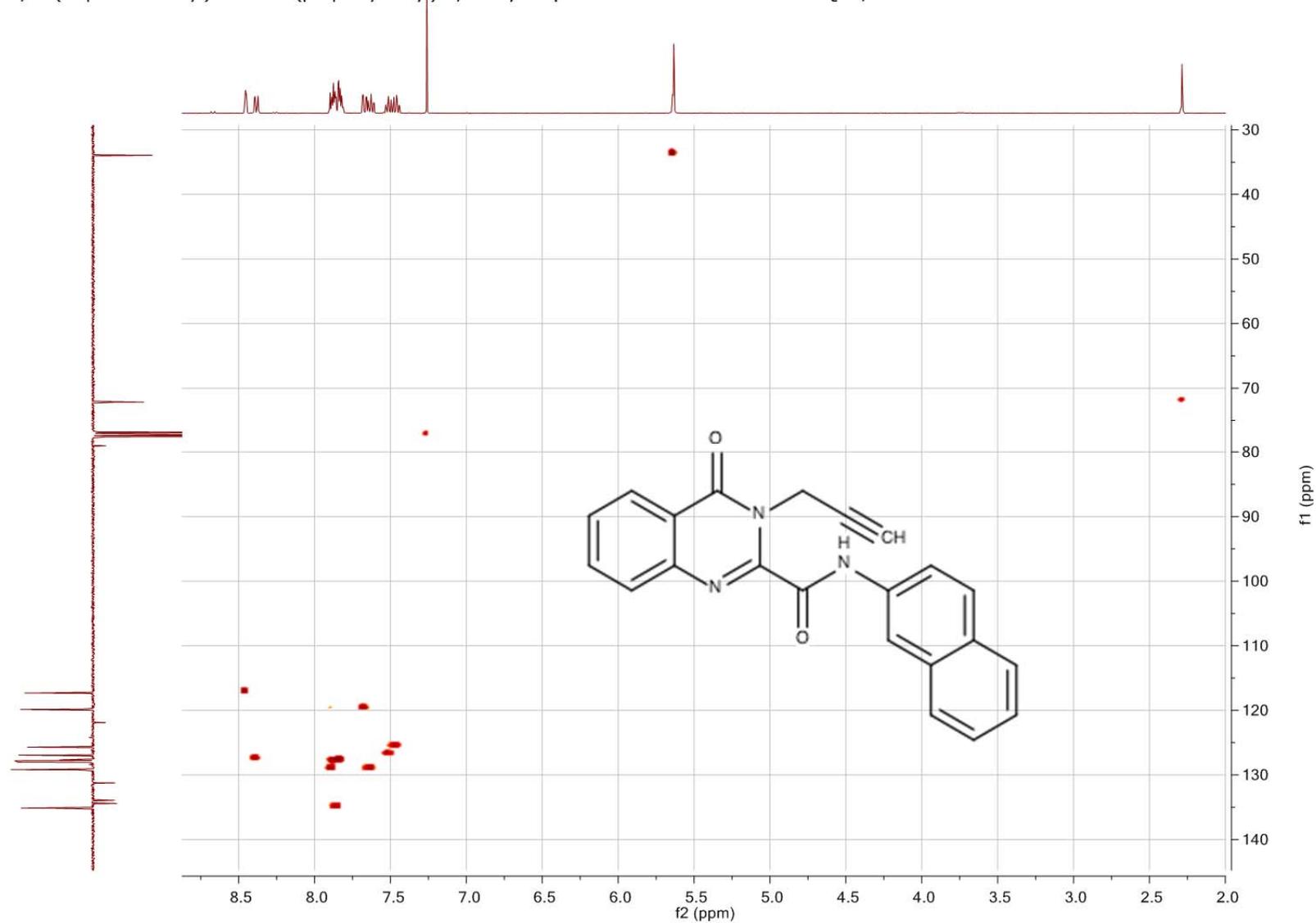
Tafel 38: N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (8)

PG5; N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide C13APT / CDCl3



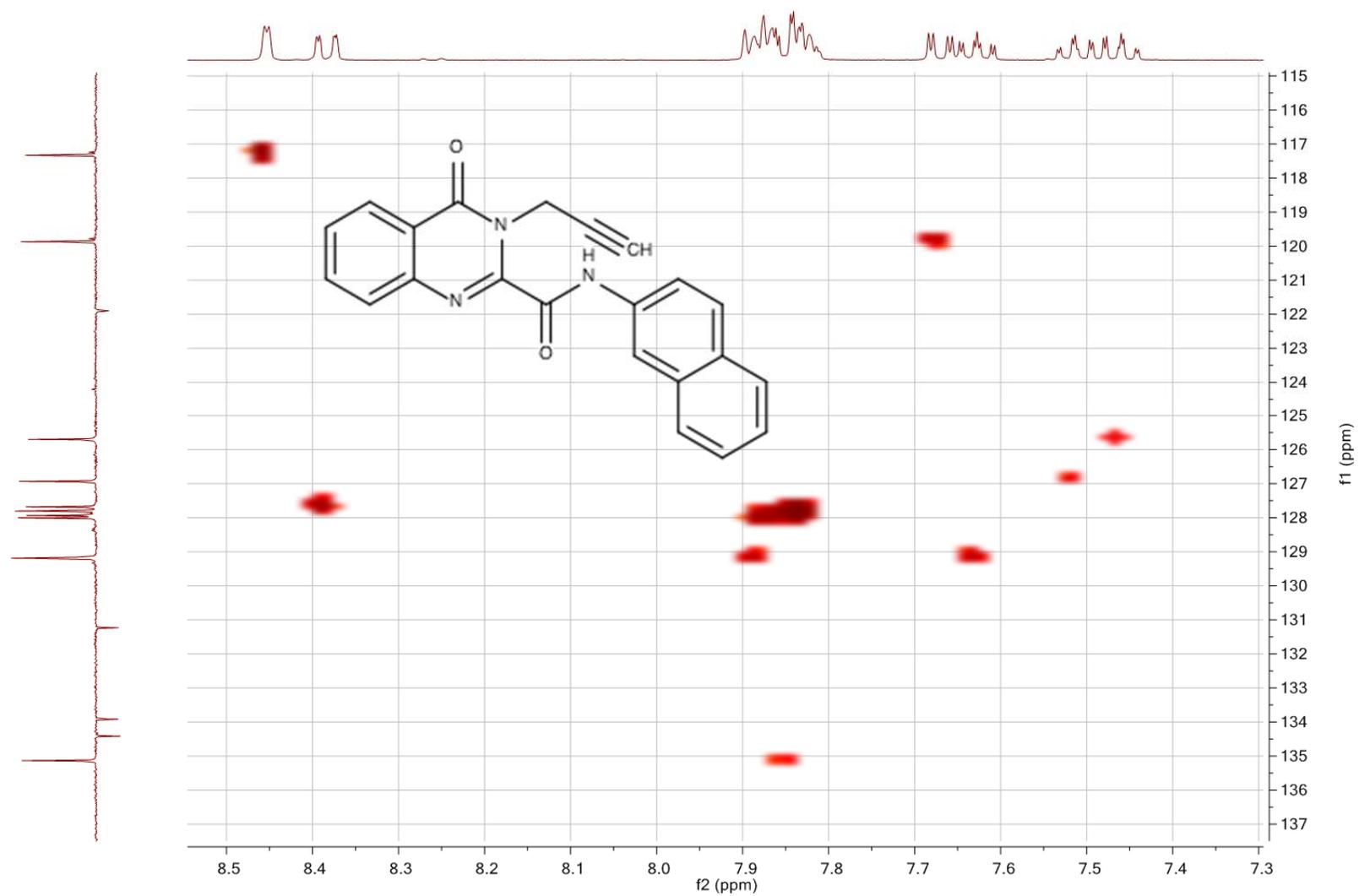
Tafel 39: N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (8)

PG5; N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide HSQC / CDCl<sub>3</sub>



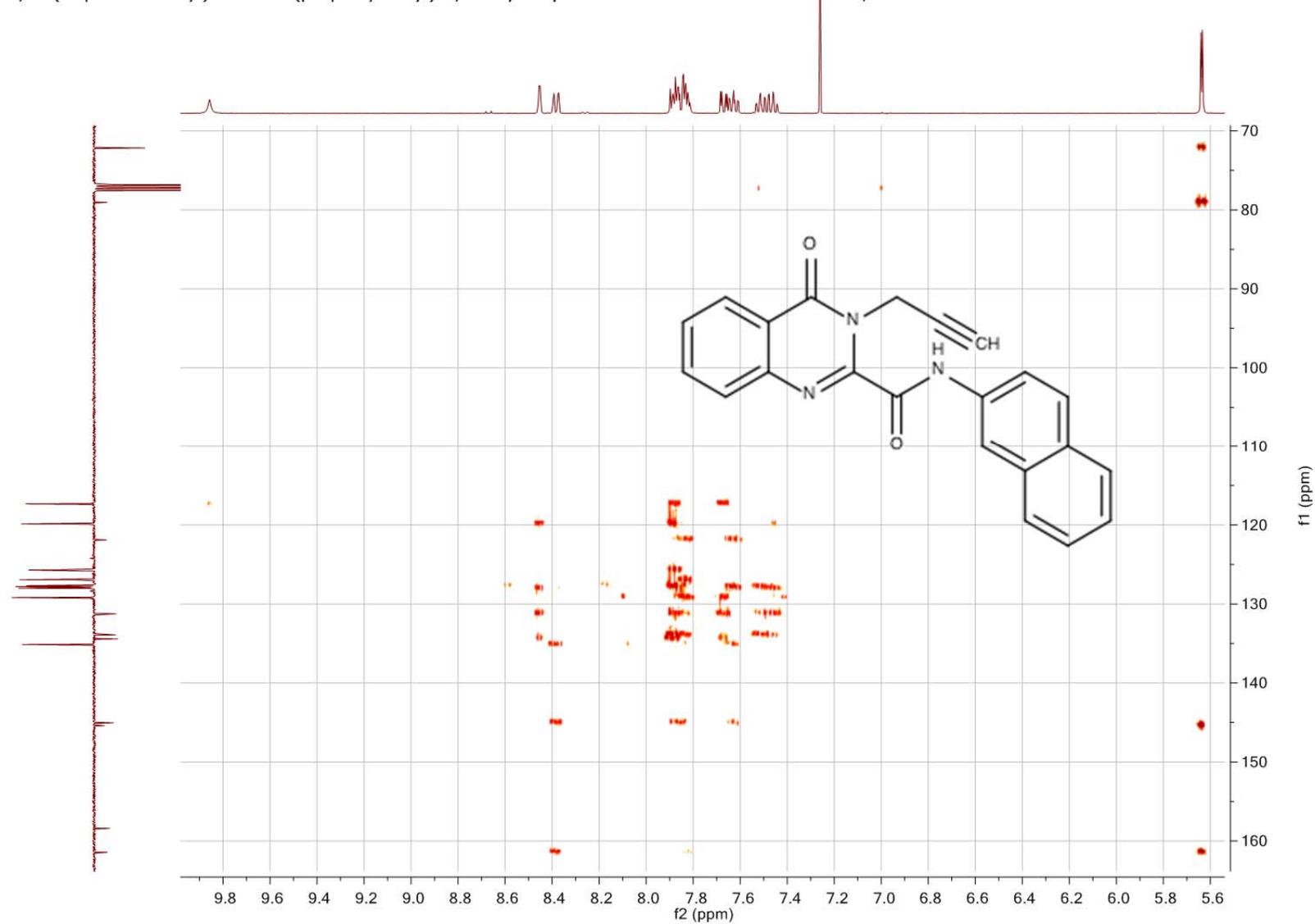
**Tafel 40:** N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**8**)

PG5; N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide HSQC / CDCl<sub>3</sub>



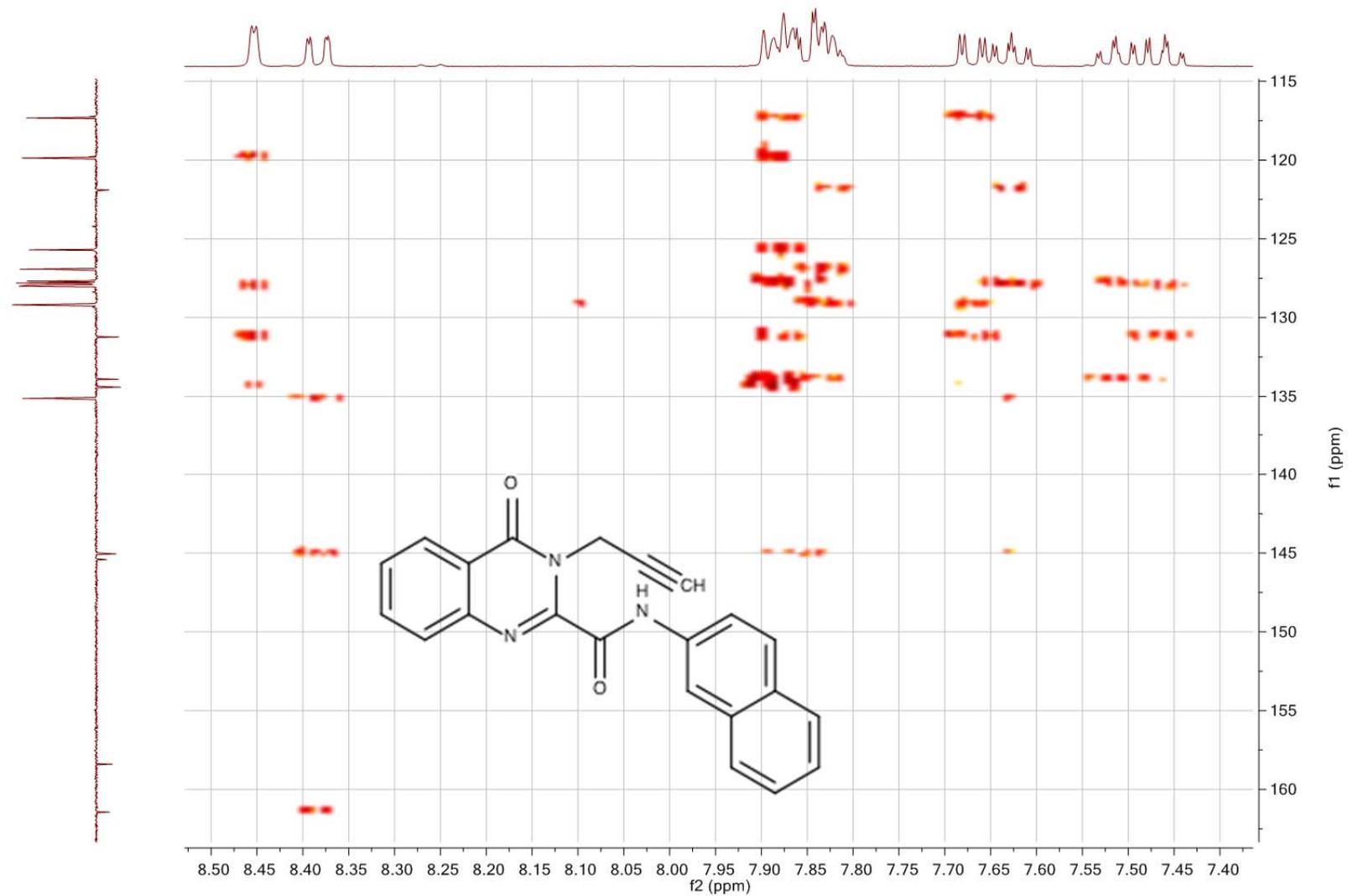
**Tafel 41:** N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**8**)

PG5; N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide HMBC / CDCl3



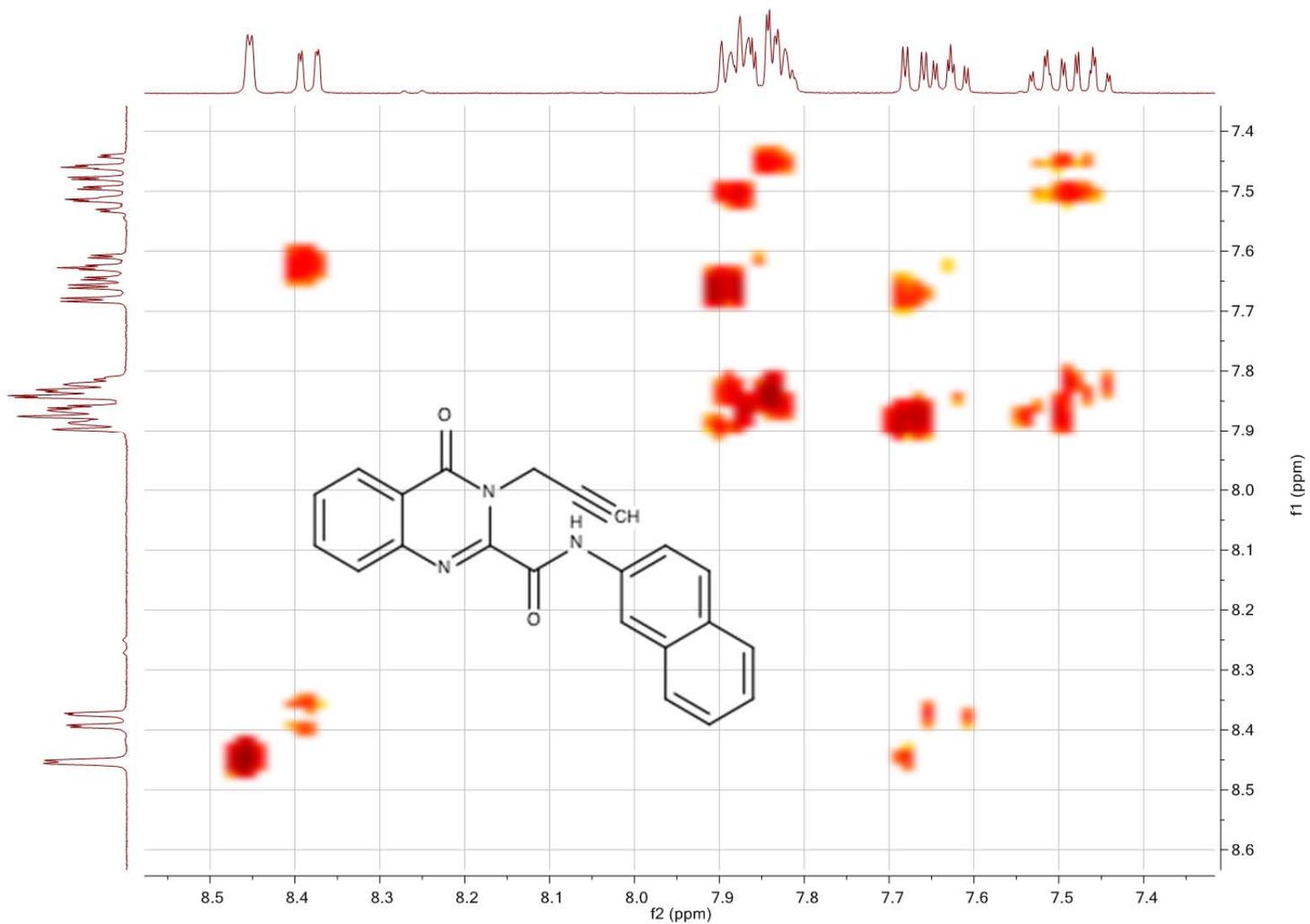
Tafel 42: N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (8)

PG5; N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide HMBC / CDCl3



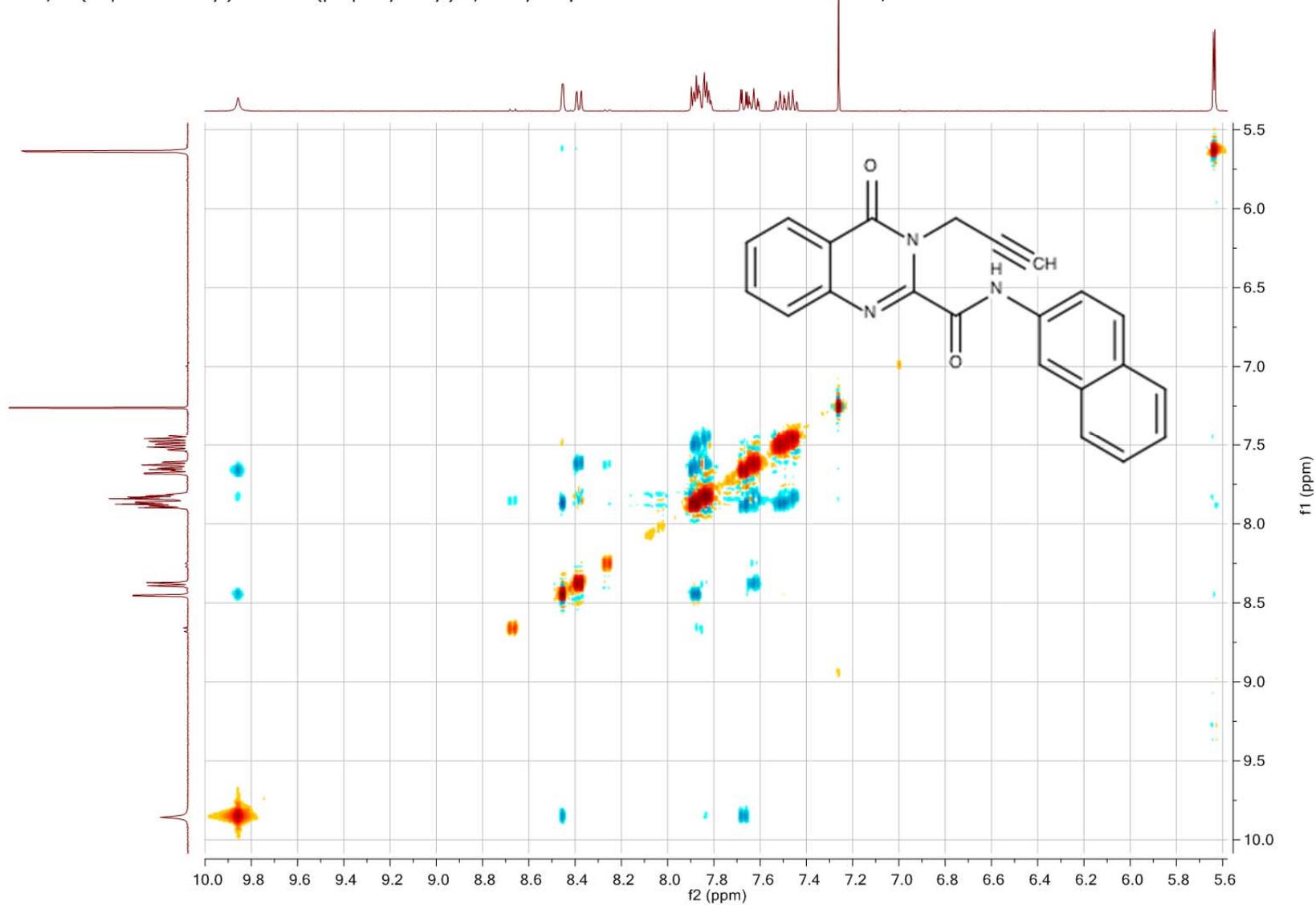
**Tafel 43:** N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**8**)

PG5; N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide COSY / CDCl<sub>3</sub>



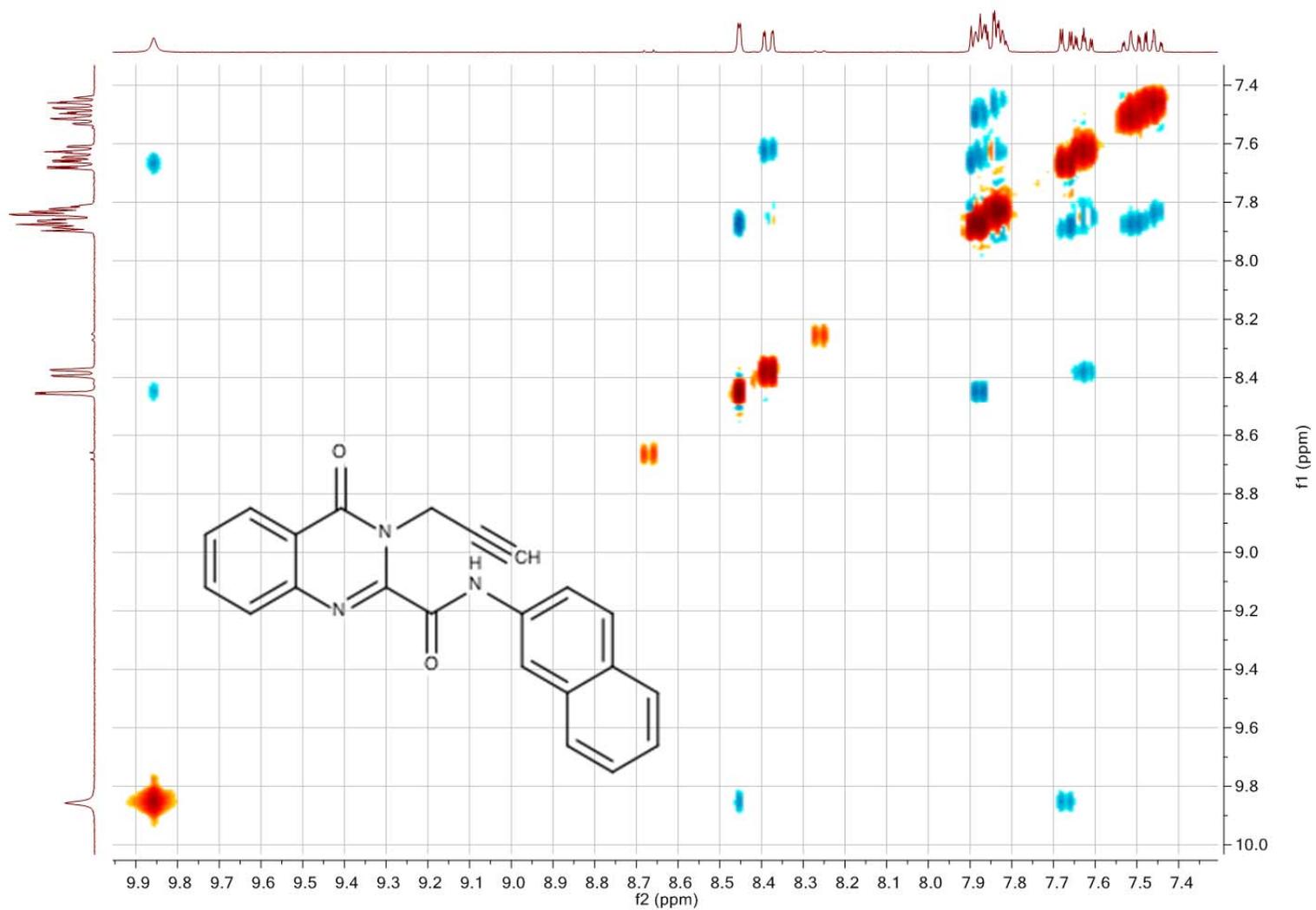
**Tafel 44:** *N*-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**8**)

PG5; N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide NOESY / CDCl3



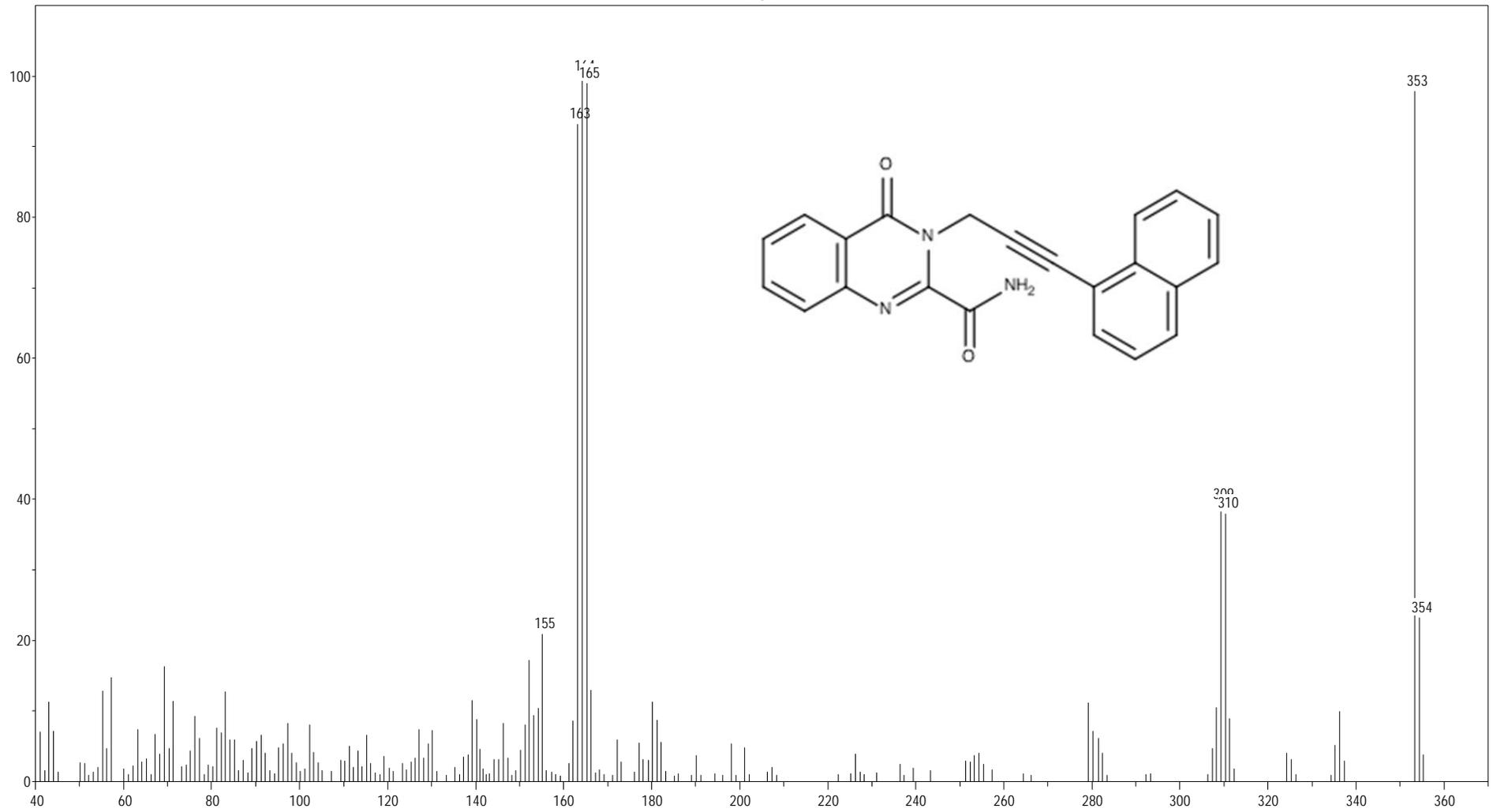
**Tafel 45:** N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**8**)

PG5; N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide NOESY / CDCl3



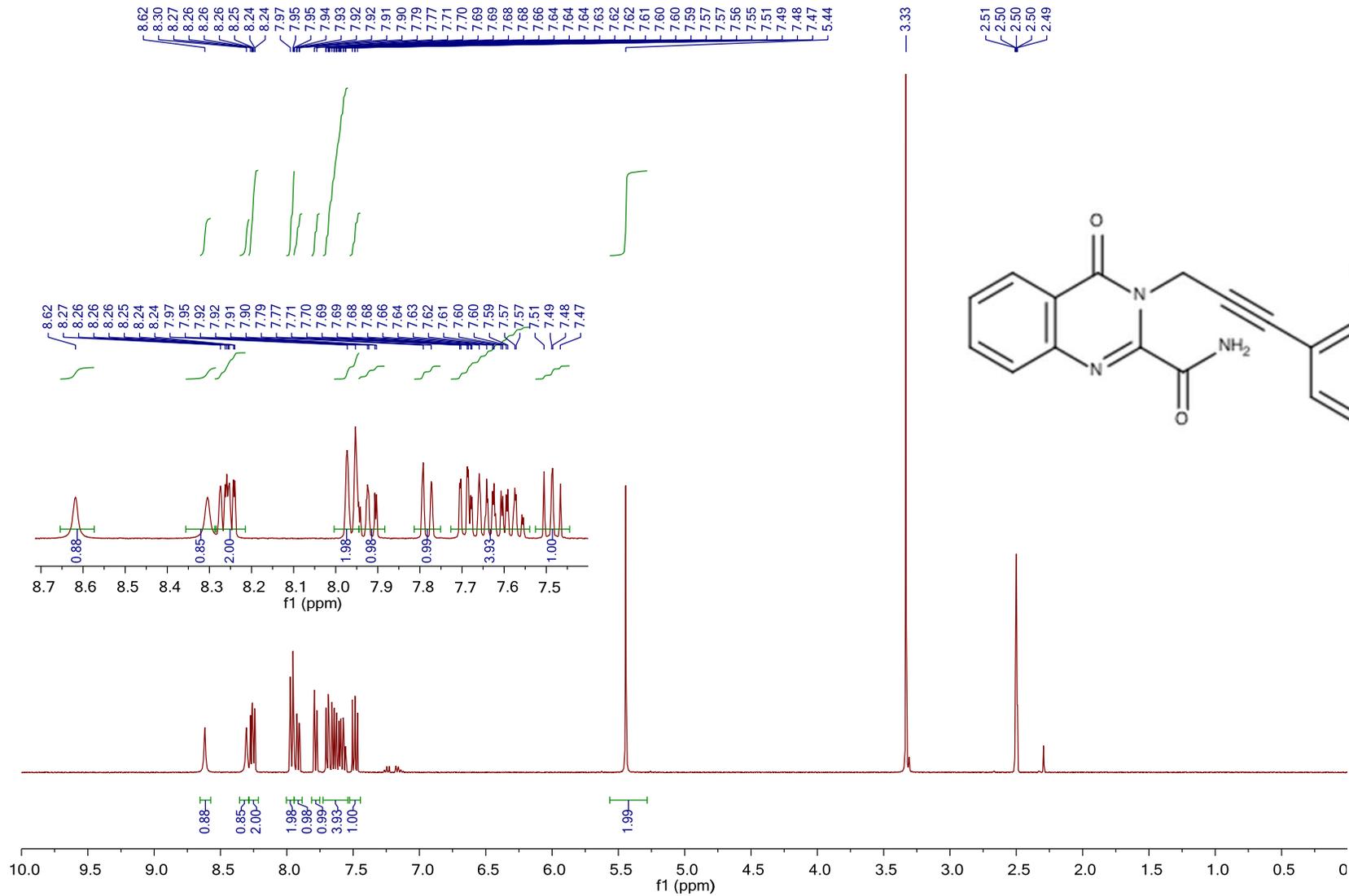
**Tafel 46:** N-(Naphthalen-2-yl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**8**)

PG1



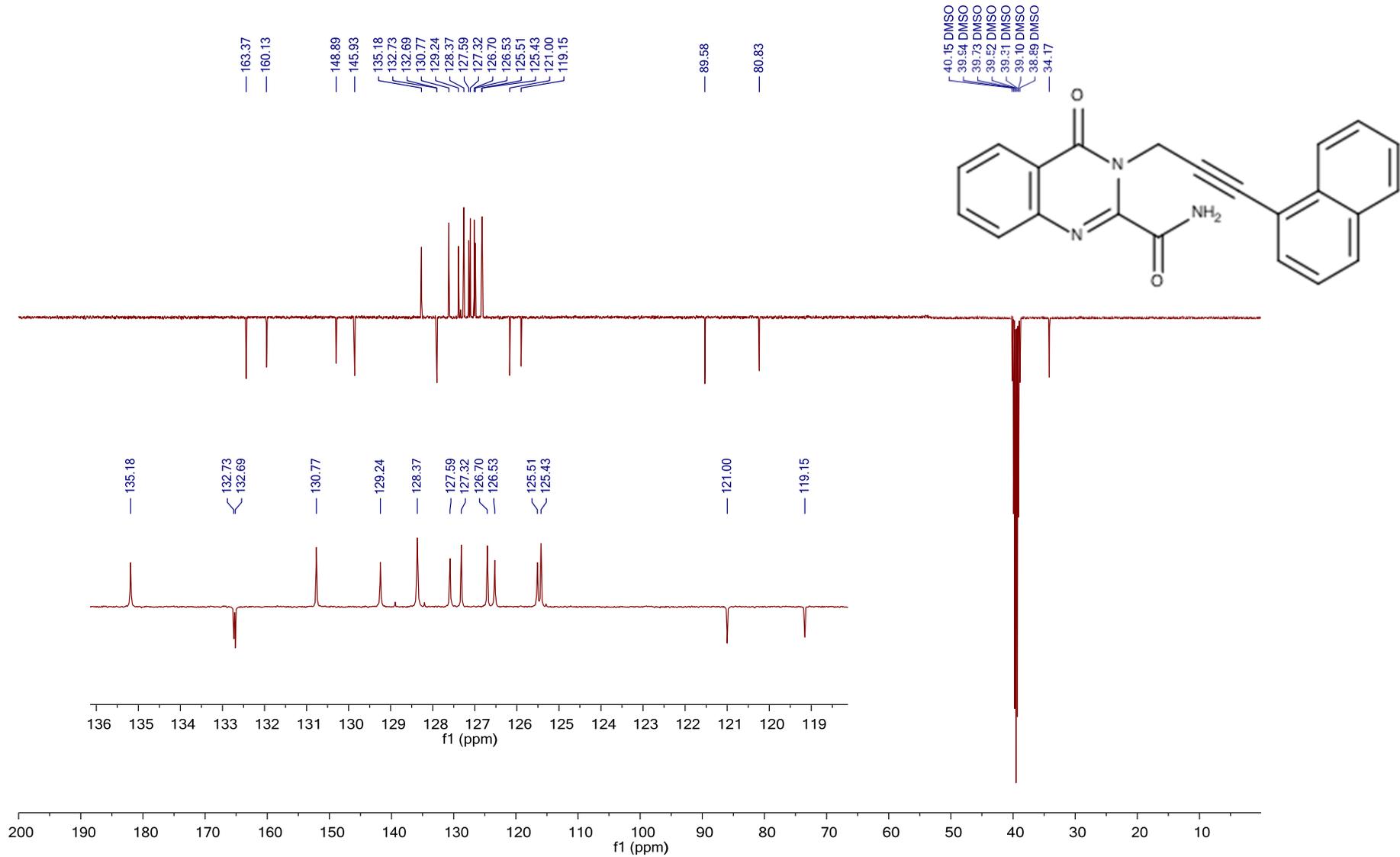
**Tafel 47:** 3-[3-(Naphthalen-1-yl)-prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**10**)

PG1; 3-[3-(Naphthalen-1-yl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO 1H



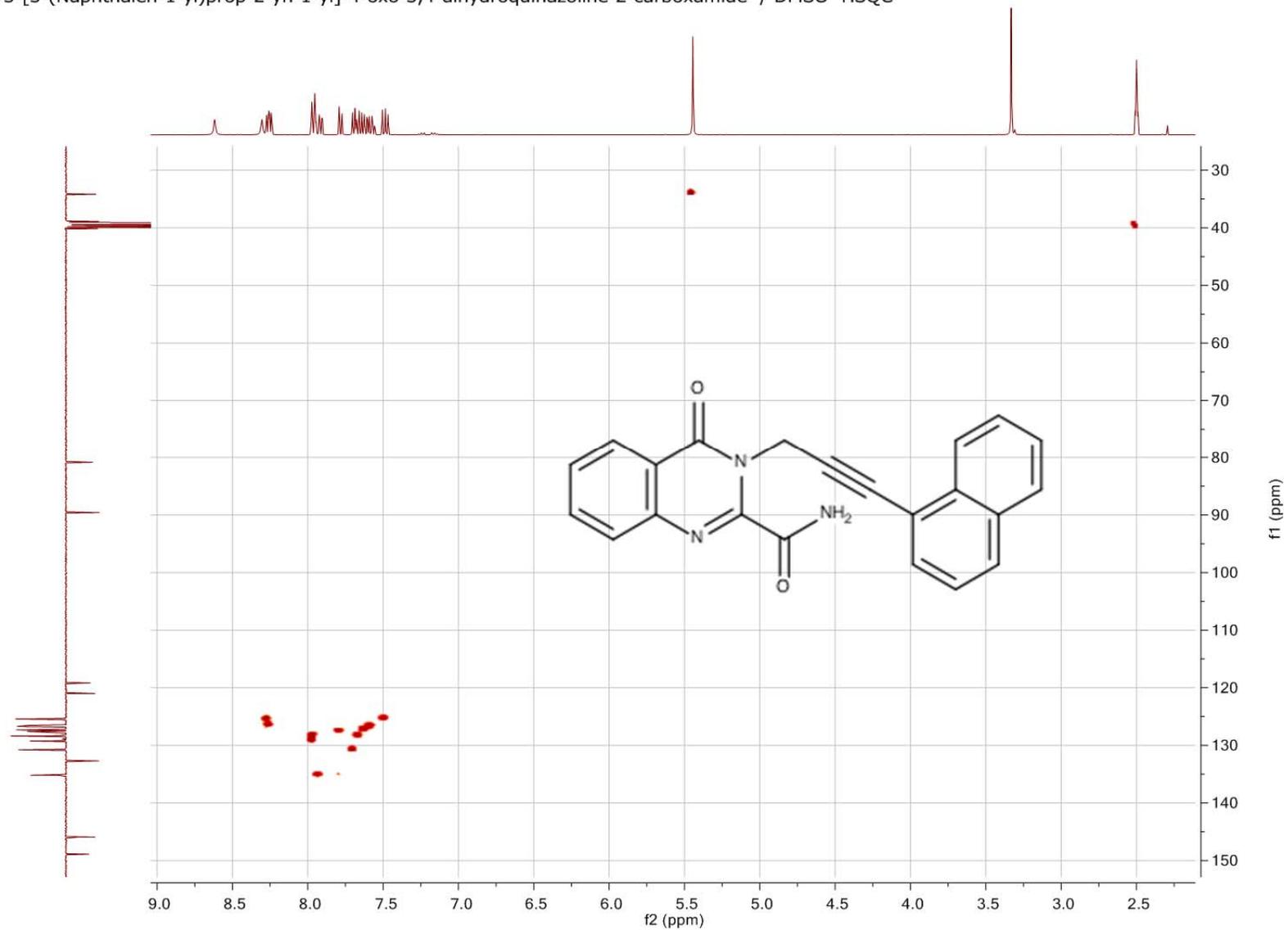
**Tafel 48:** 3-[3-(Naphthalen-1-yl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (10)

PG1; 3-[3-(Naphthalen-1-yl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO C13APT



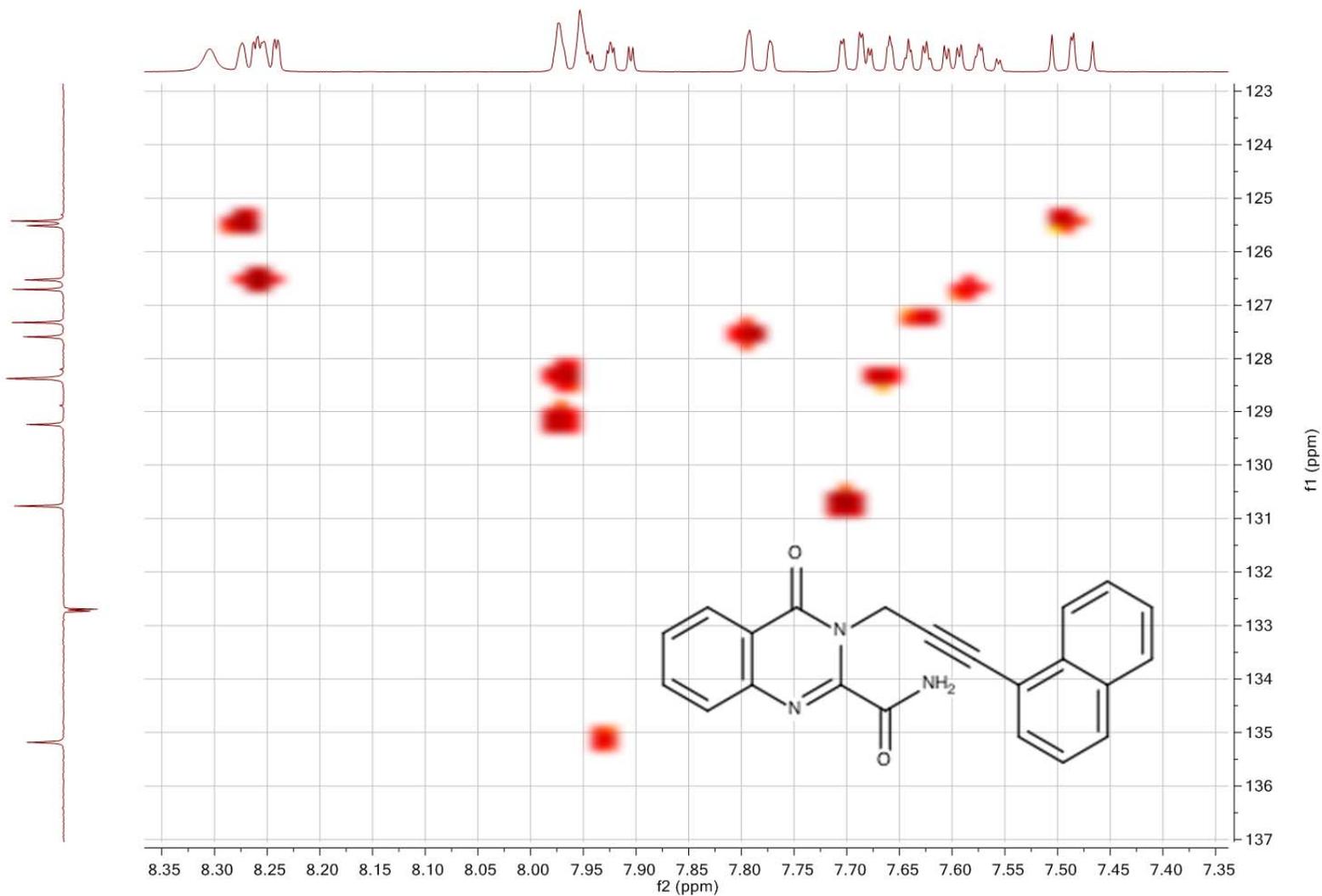
**Tafel 49:** 3-[3-(Naphthalen-1-yl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**10**)

PG1; 3-[3-(Naphthalen-1-yl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO HSQC



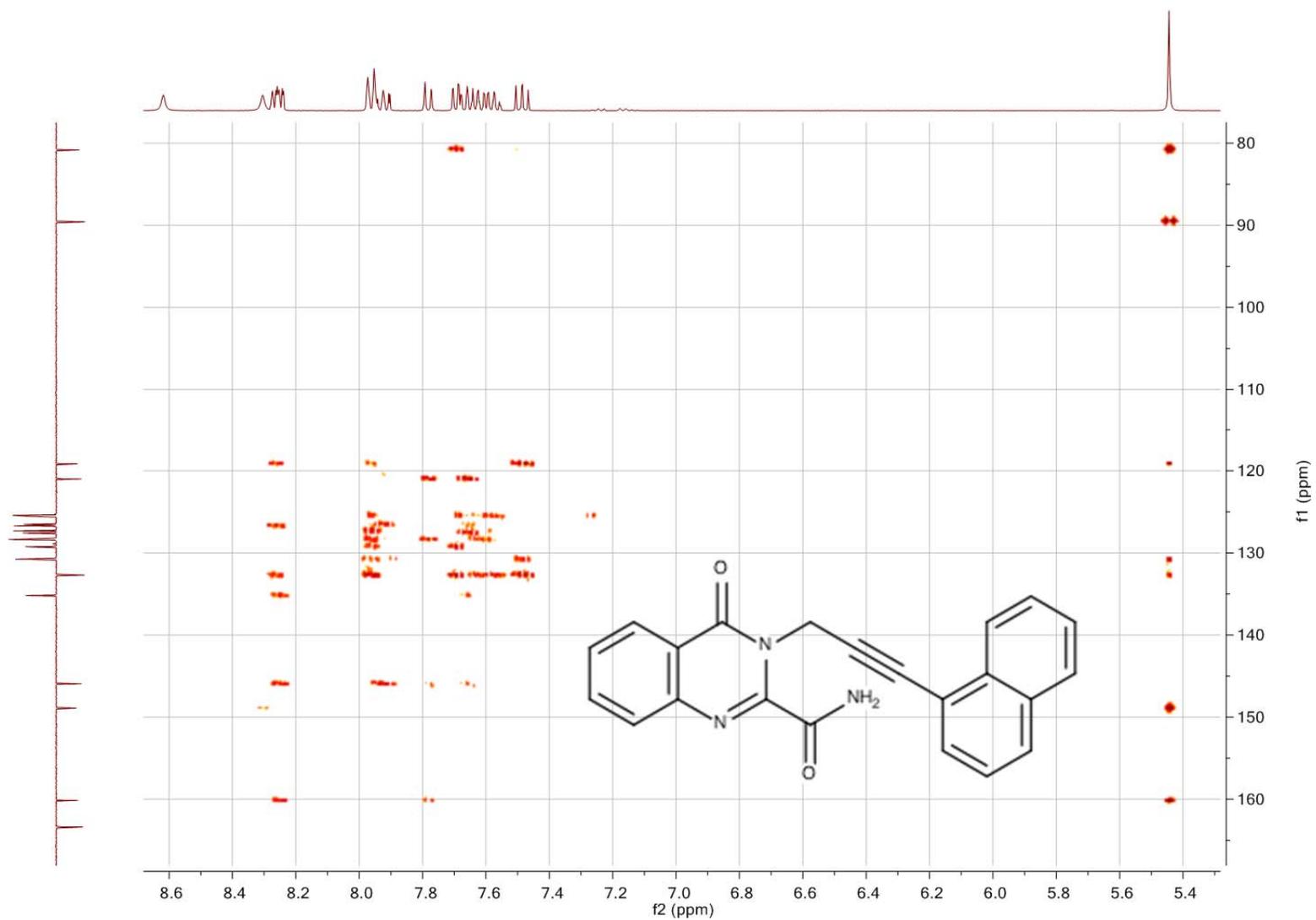
**Tafel 50:** 3-[3-(Naphthalen-1-yl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**10**)

PG1; 3-[3-(Naphthalen-1-yl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO HSQC



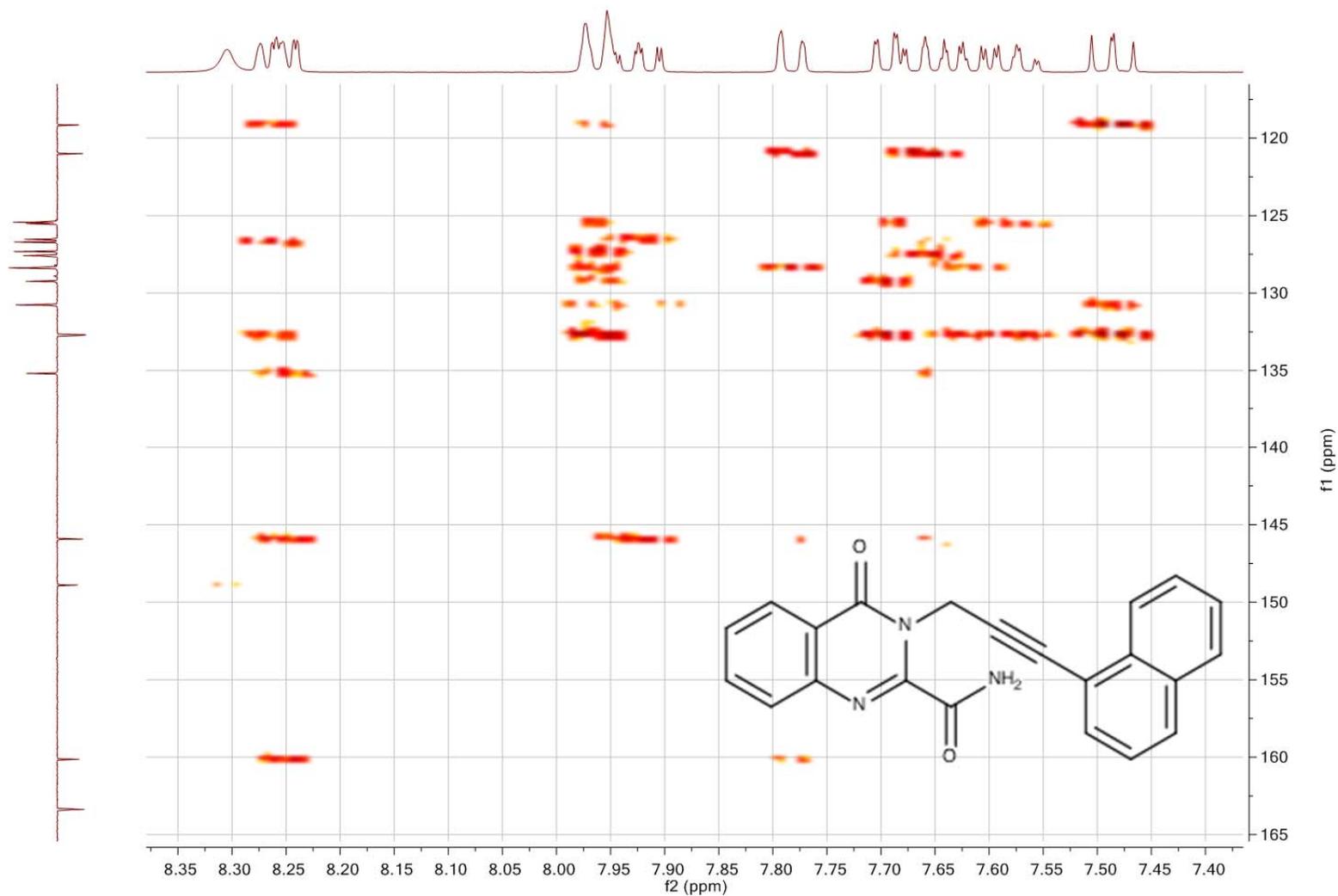
**Tafel 51:** 3-[3-(Naphthalen-1-yl)-prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**10**)

PG1; 3-[3-(Naphthalen-1-yl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO HMBC



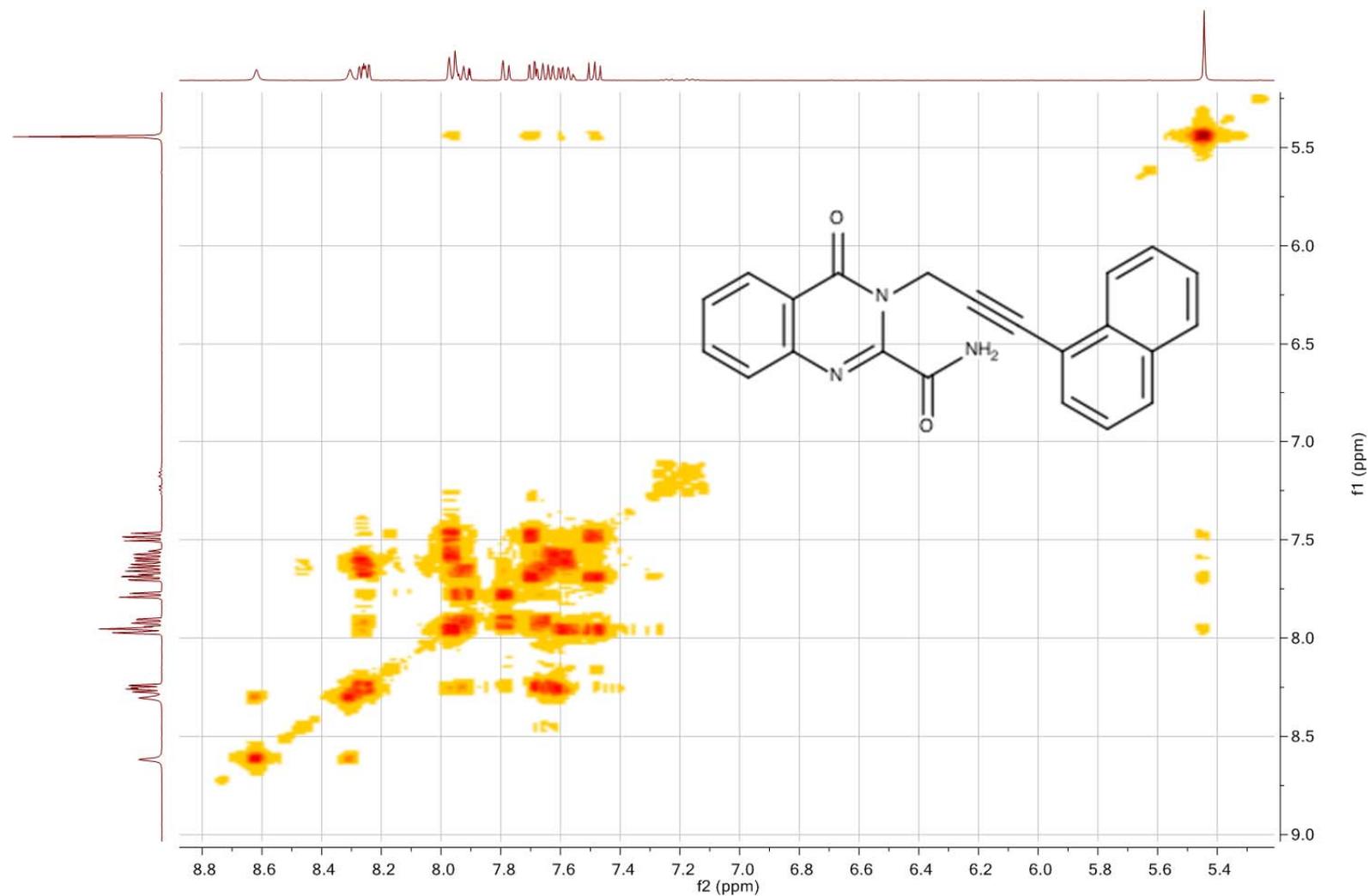
**Tafel 52:** 3-[3-(Naphthalen-1-yl)-prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**10**)

PG1; 3-[3-(Naphthalen-1-yl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO HMBC



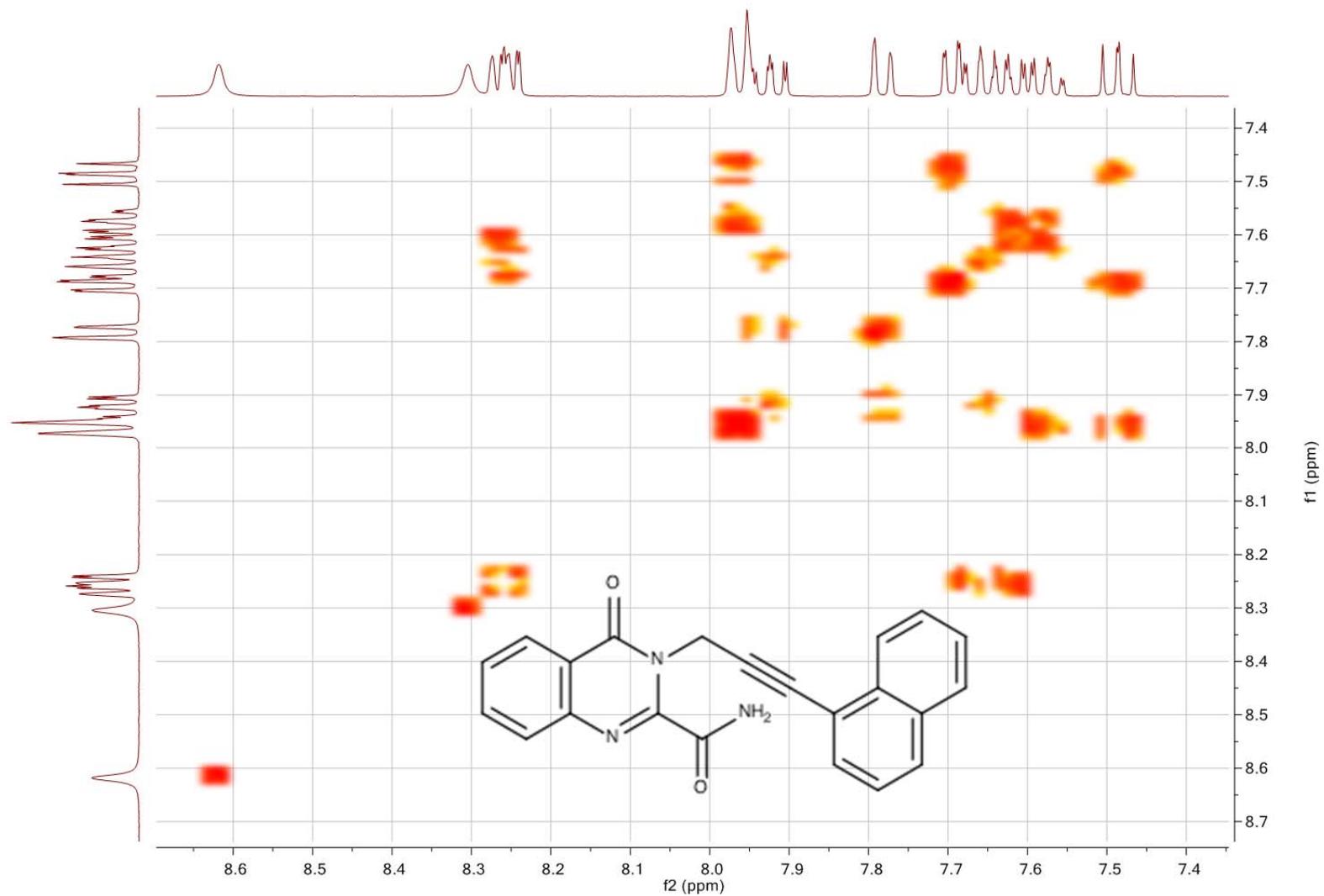
**Tafel 53:** 3-[3-(Naphthalen-1-yl)-prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**10**)

PG1; 3-[3-(Naphthalen-1-yl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO COSY



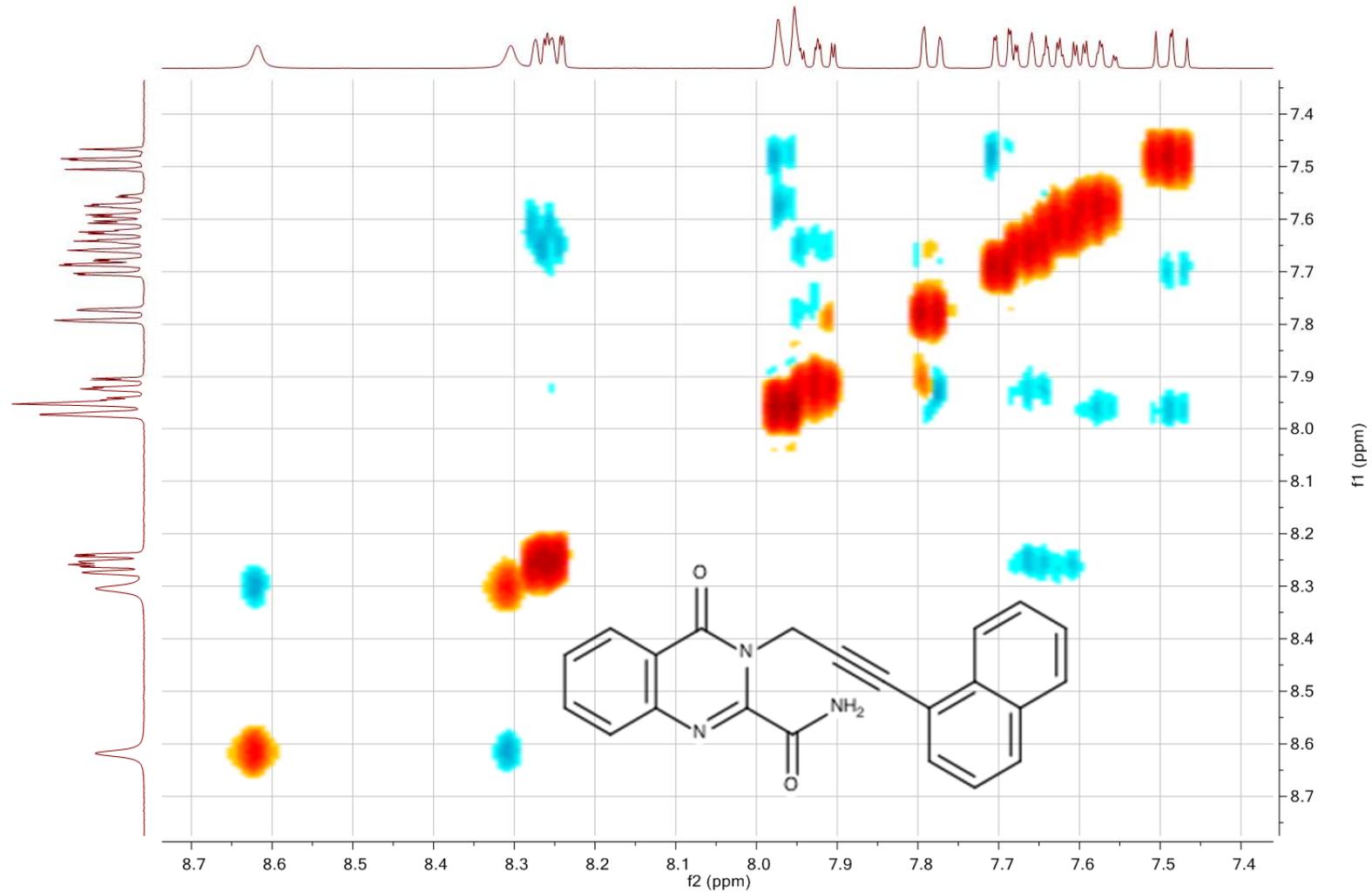
**Tafel 54:** 3-[3-(Naphthalen-1-yl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**10**)

PG1; 3-[3-(Naphthalen-1-yl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO COSY

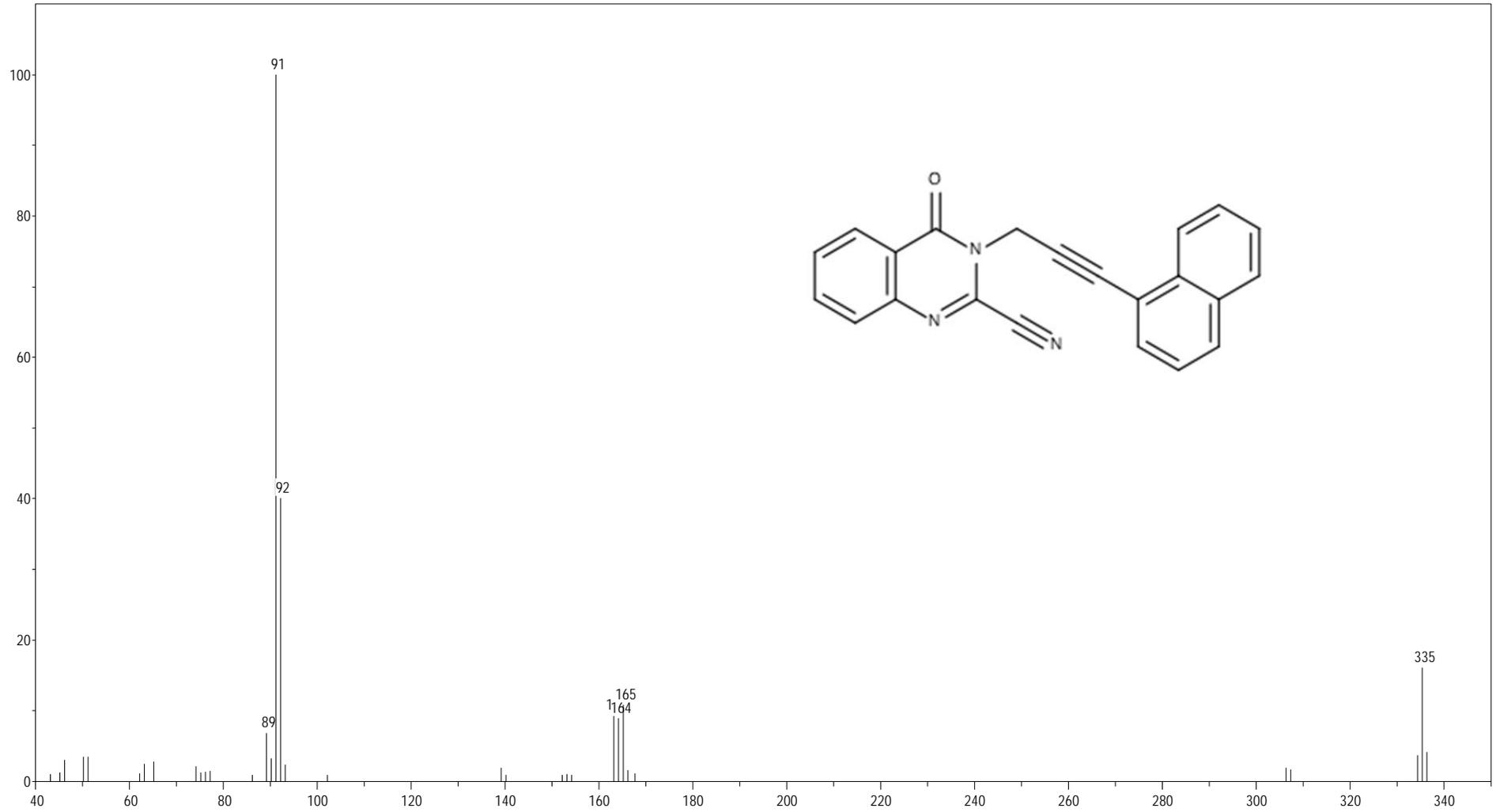


**Tafel 55:** 3-[3-(Naphthalen-1-yl)-prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**10**)

PG1; 3-[3-(Naphthalen-1-yl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO NOESY

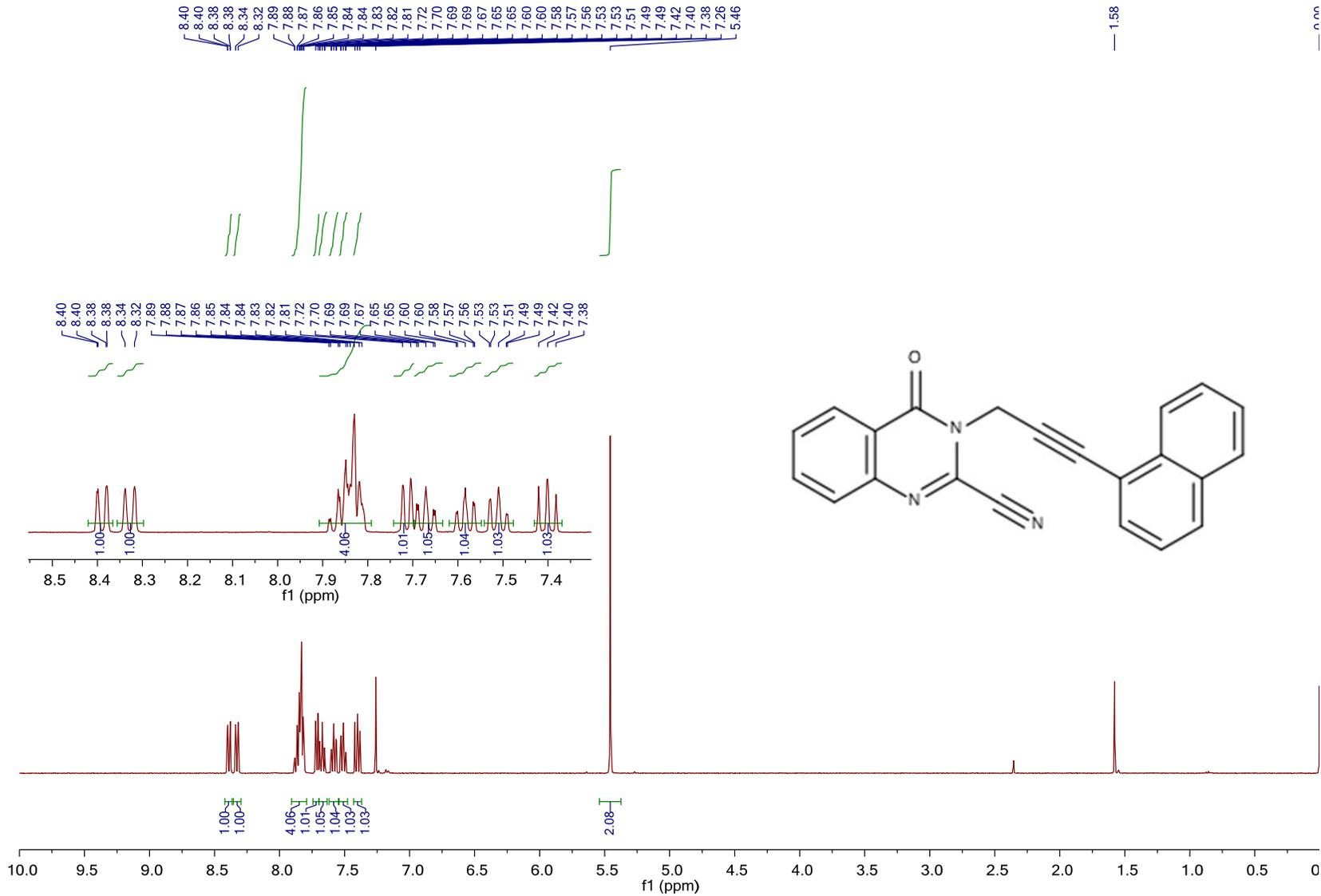


**Tafel 56:** 3-[3-(Naphthalen-1-yl)-prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**10**)



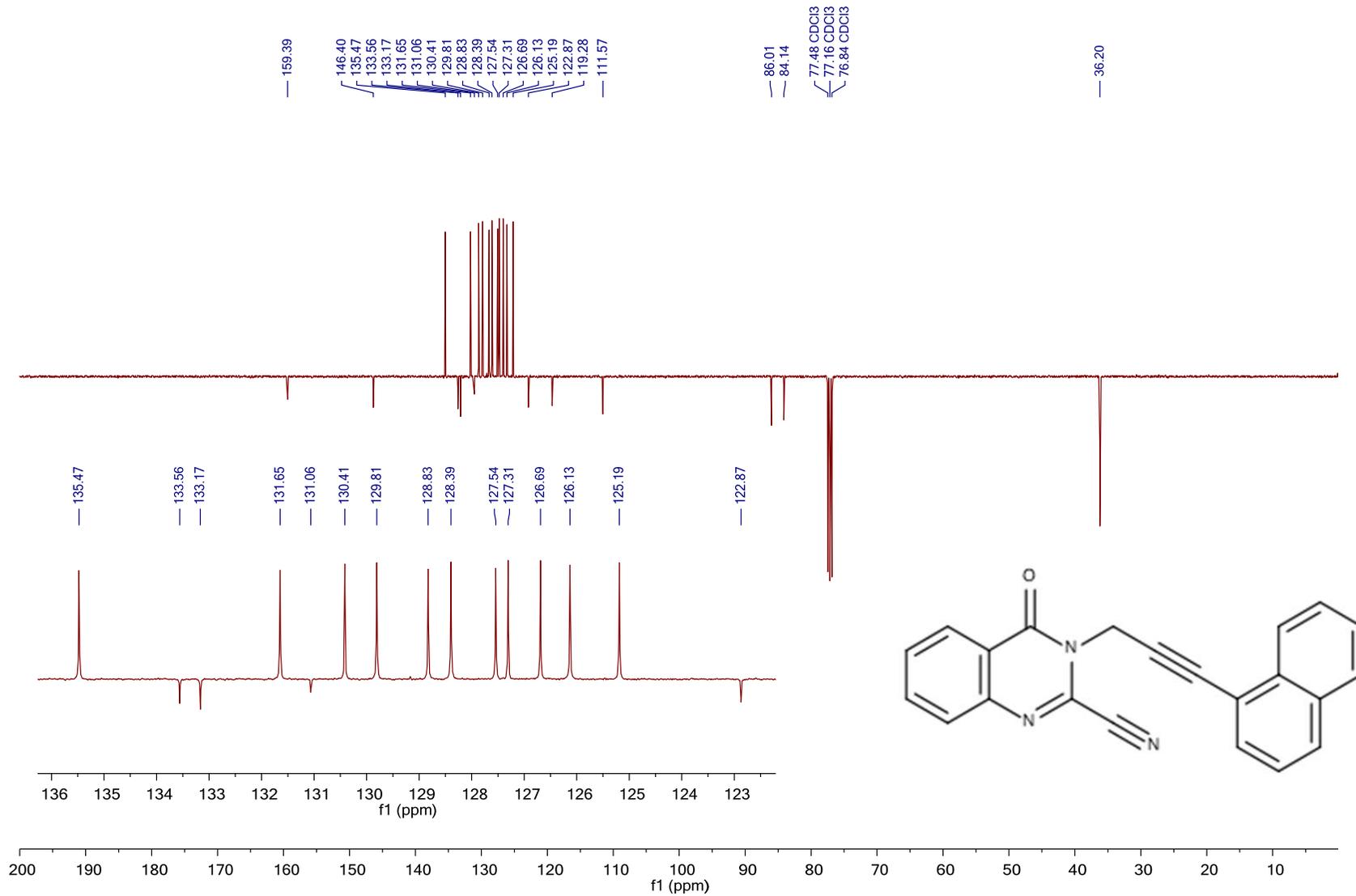
**Tafel 57:** 3-[3-(Naphthalen-1-yl)-prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (**11**)

PG2; 3-[3-(Naphthalen-1-yl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carbonitrile / CDCl3 1H



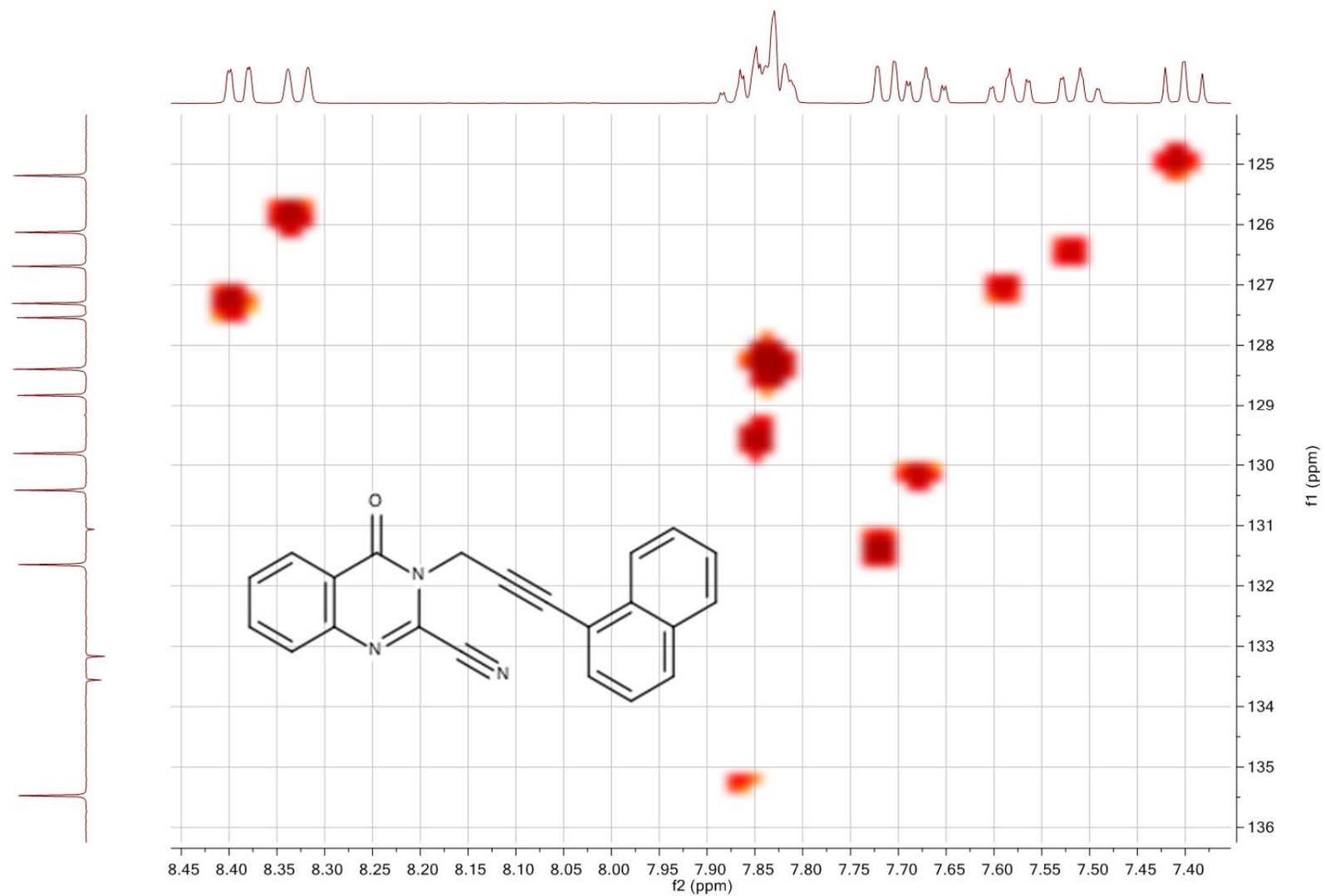
Tafel 58: 3-[3-(Naphthalen-1-yl)-prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (11)

PG2; 3-[3-(Naphthalen-1-yl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carbonitrile / CDCl<sub>3</sub> C13APT



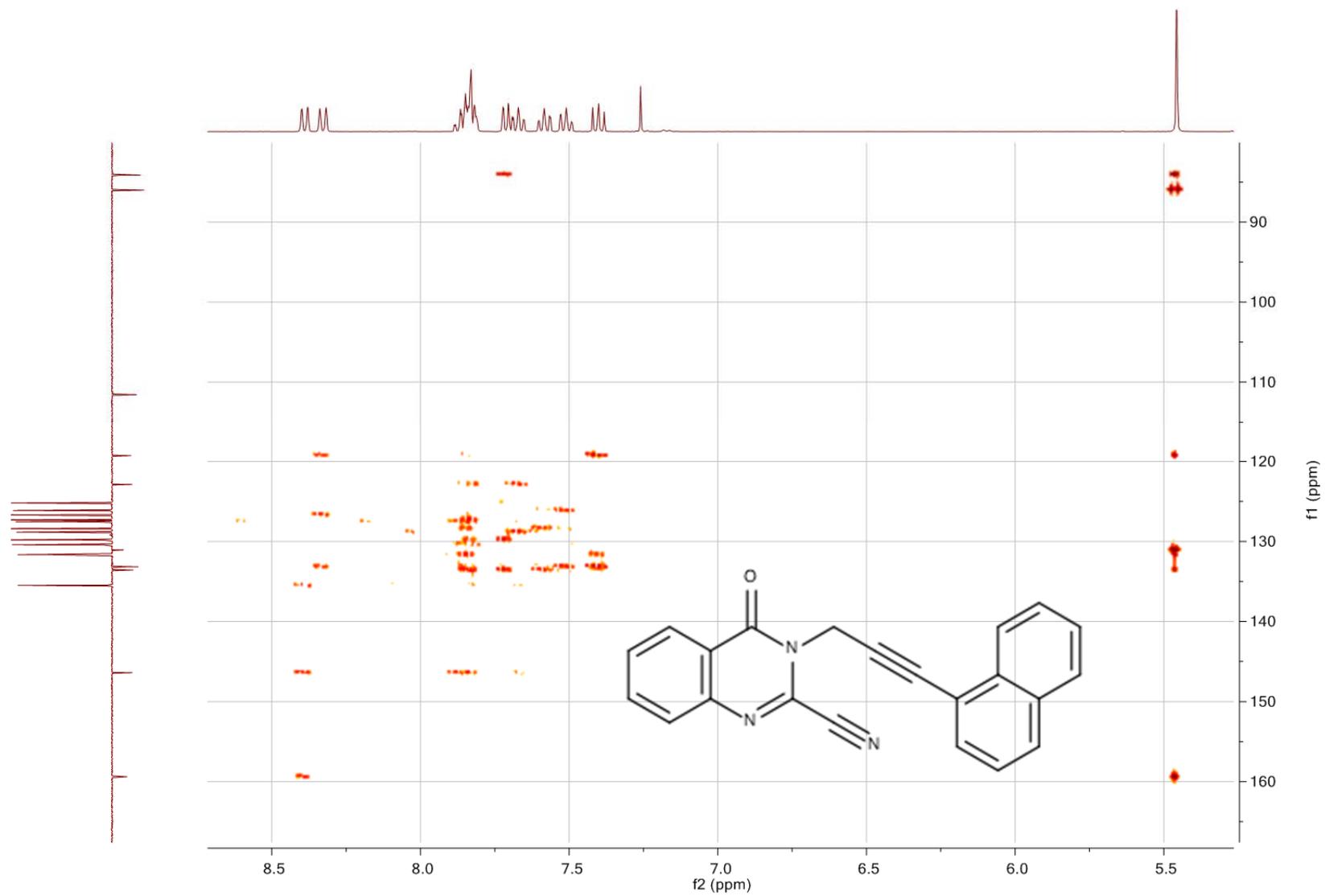
Tafel 59: 3-[3-(Naphthalen-1-yl)-prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (11)

PG2; 3-[3-(Naphthalen-1-yl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carbonitrile / CDCl<sub>3</sub> HSQC



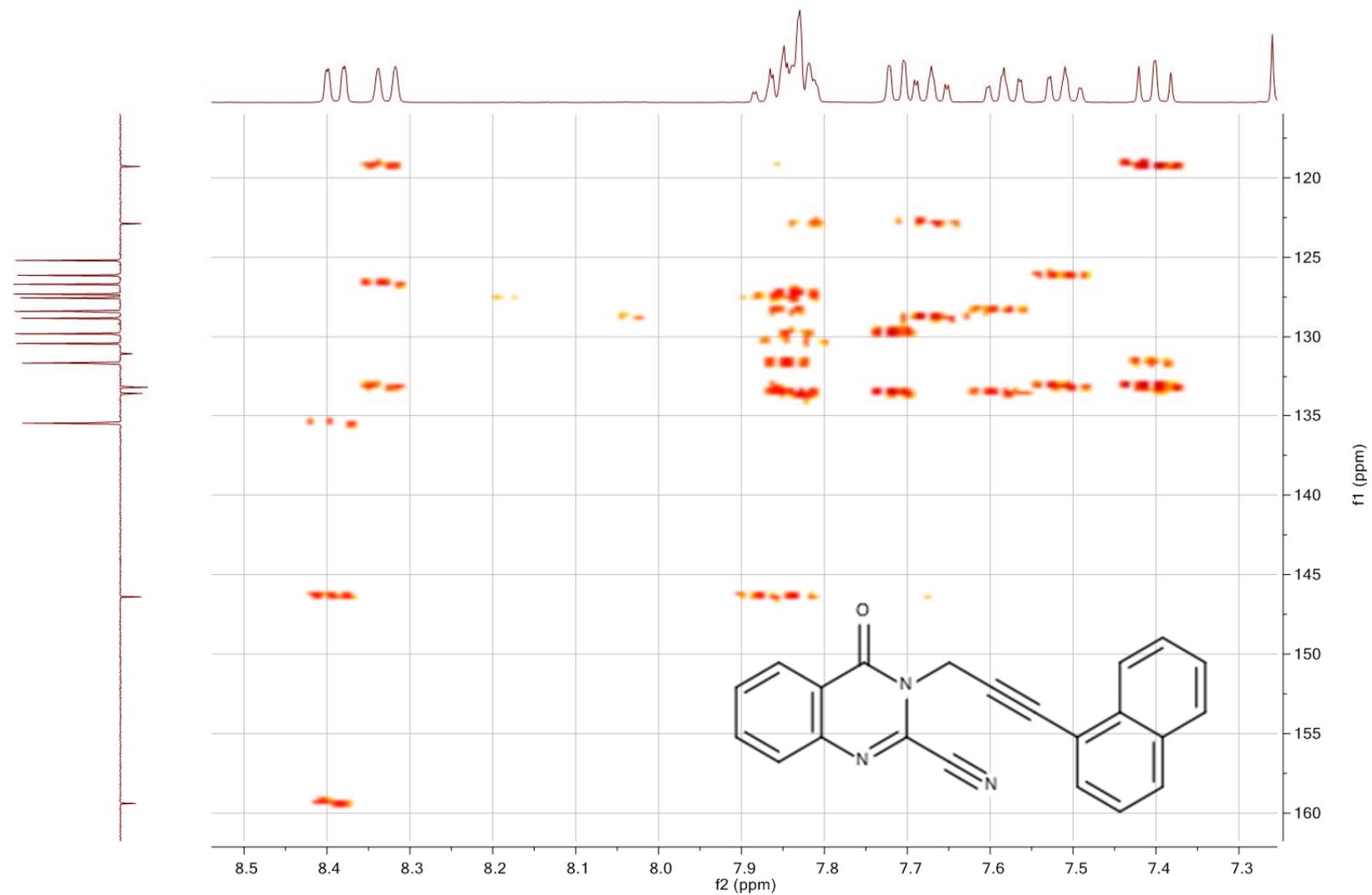
Tafel 60: 3-[3-(Naphthalen-1-yl)-prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (11)

PG2; 3-[3-(Naphthalen-1-yl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carbonitrile / CDCl<sub>3</sub> HMBC



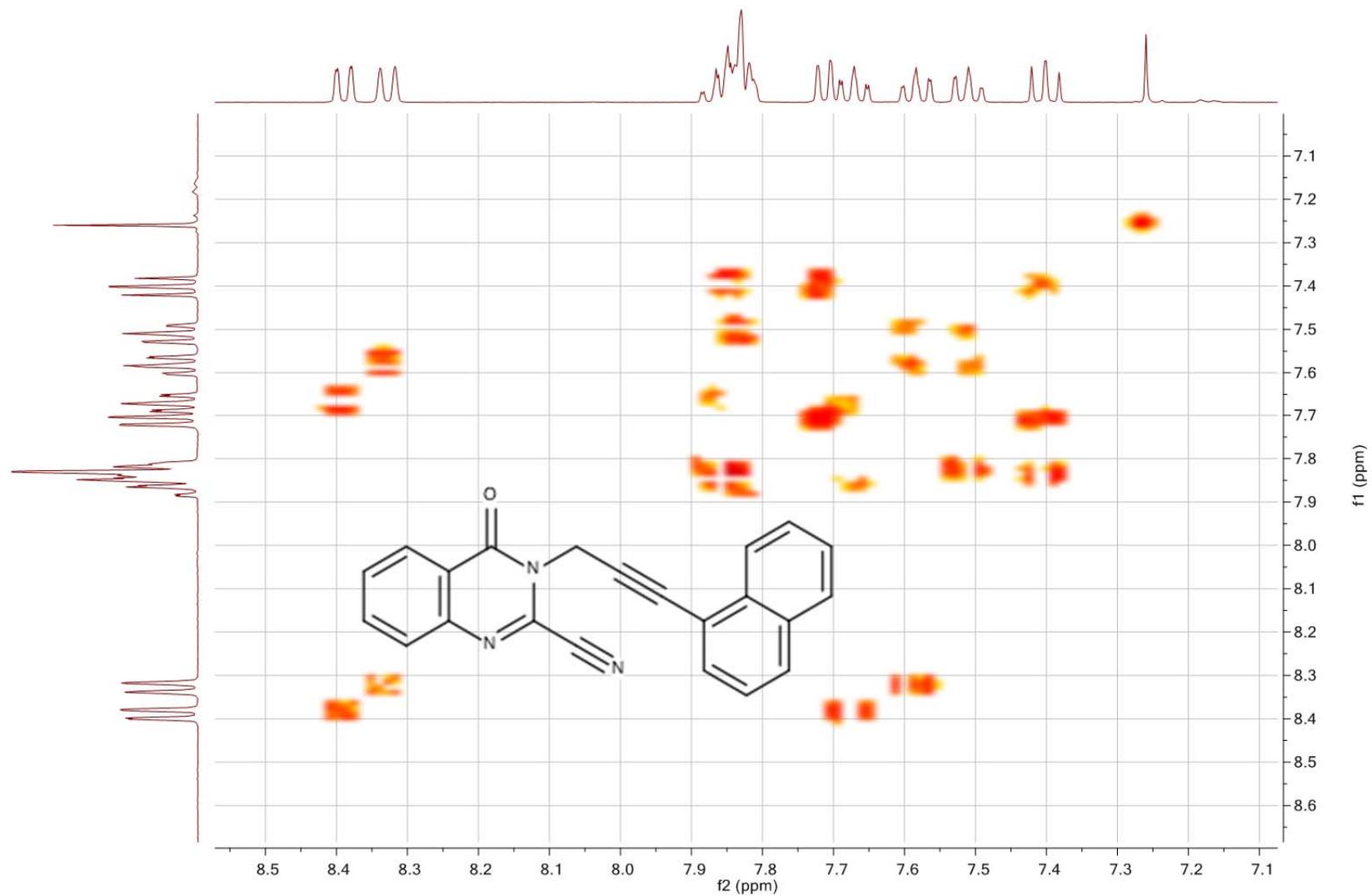
**Tafel 61:** 3-[3-(Naphthalen-1-yl)-prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (**11**)

PG2; 3-[3-(Naphthalen-1-yl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carbonitrile / CDCl<sub>3</sub> HMBC



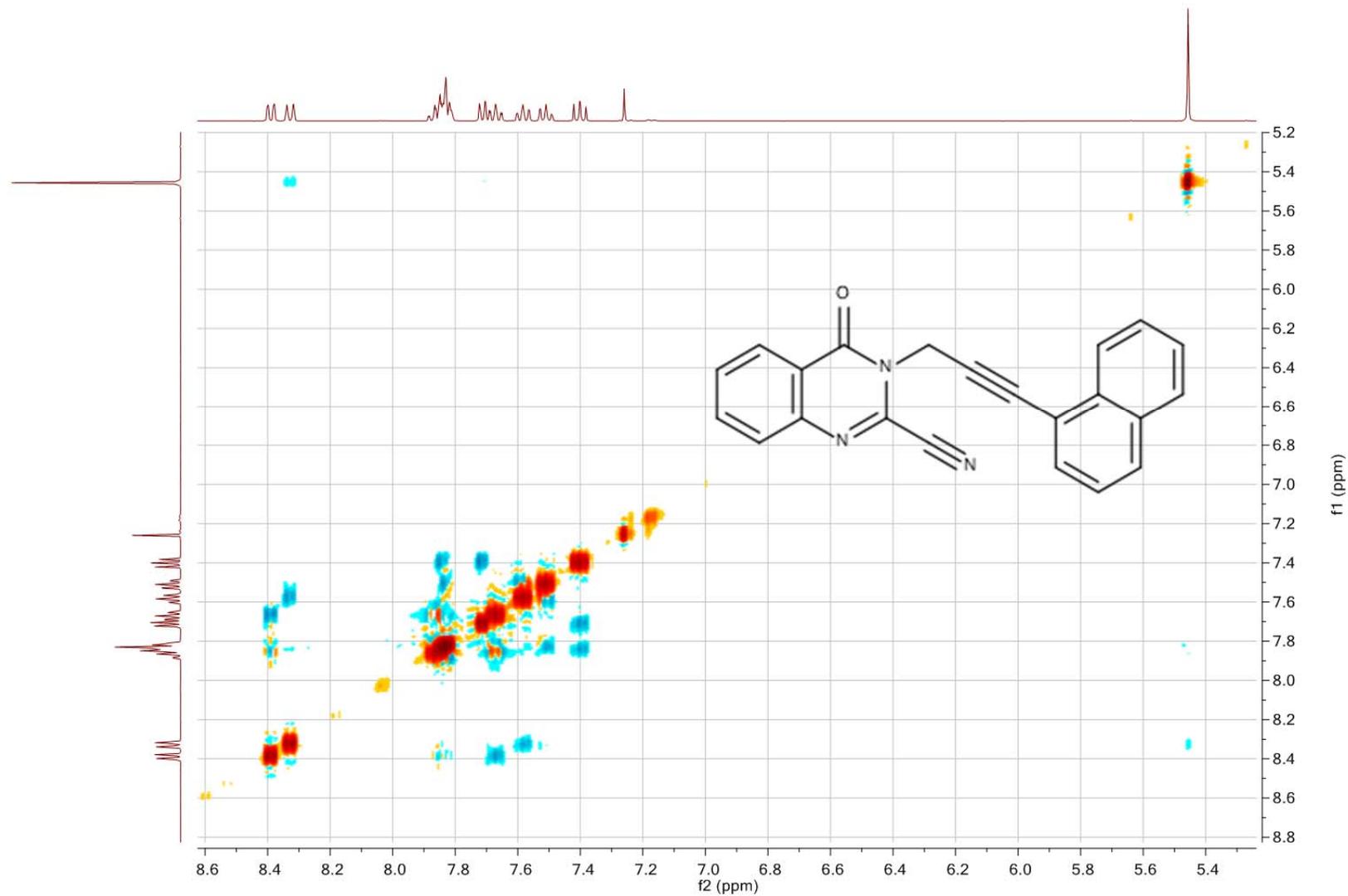
**Tafel 62:** 3-[3-(Naphthalen-1-yl)-prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (**11**)

PG2; 3-[3-(Naphthalen-1-yl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carbonitrile / CDCl3 COSY



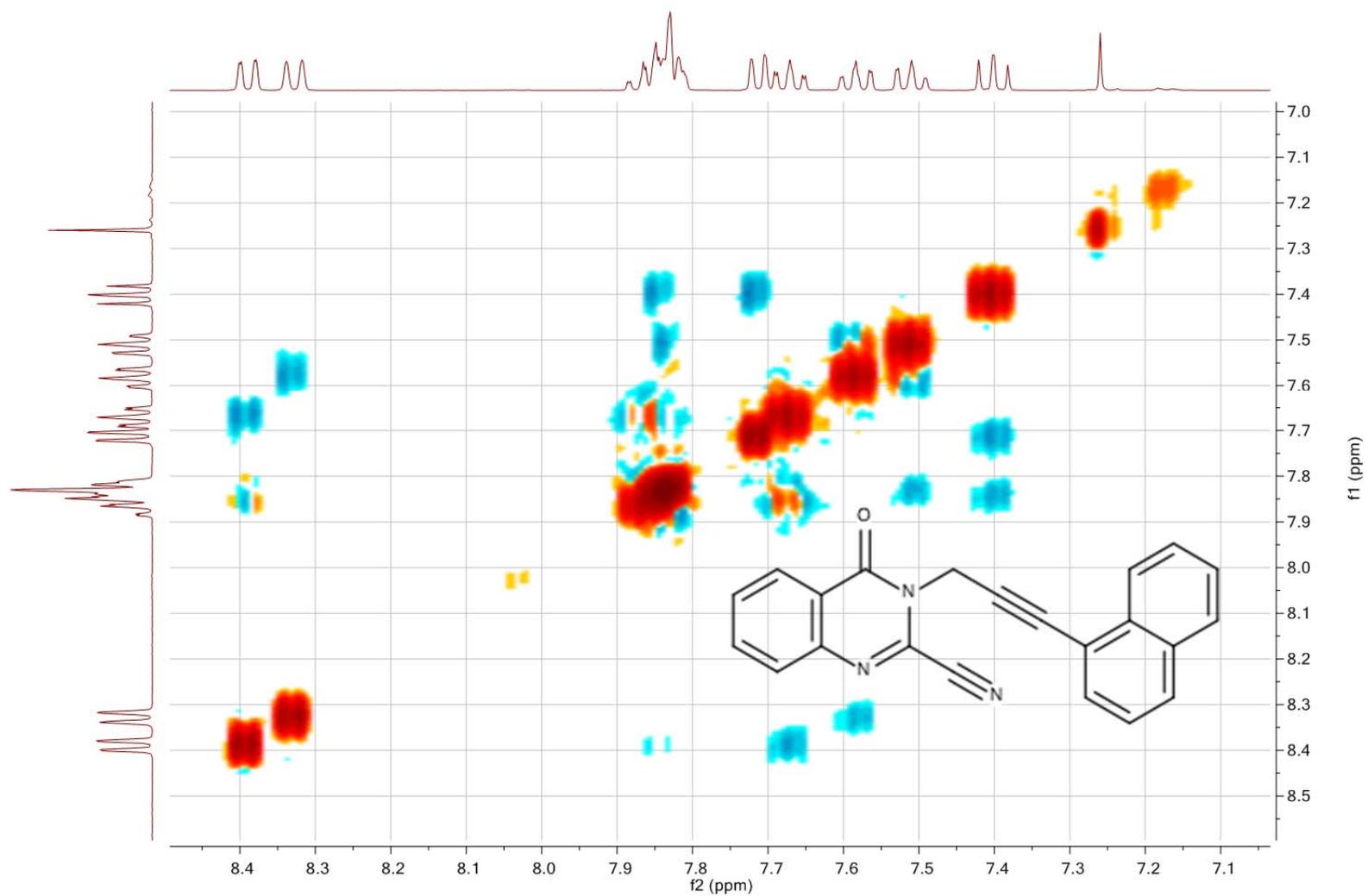
Tafel 63: 3-[3-(Naphthalen-1-yl)-prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (11)

PG2; 3-[3-(Naphthalen-1-yl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carbonitrile / CDCl<sub>3</sub> NOESY

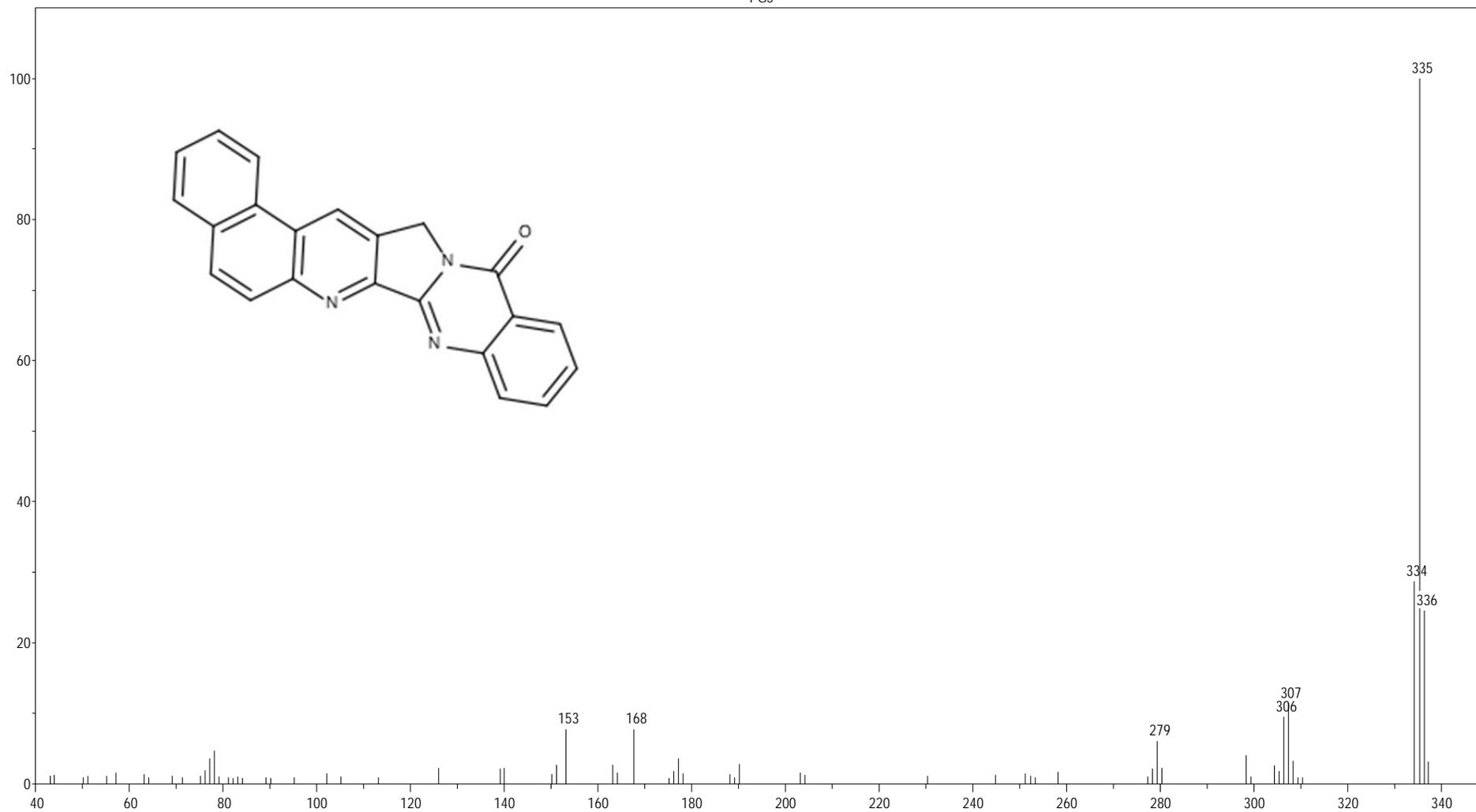


**Tafel 64:** 3-[3-(Naphthalen-1-yl)-prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (**11**)

PG2; 3-[3-(Naphthalen-1-yl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carbonitrile / CDCl3 NOESY

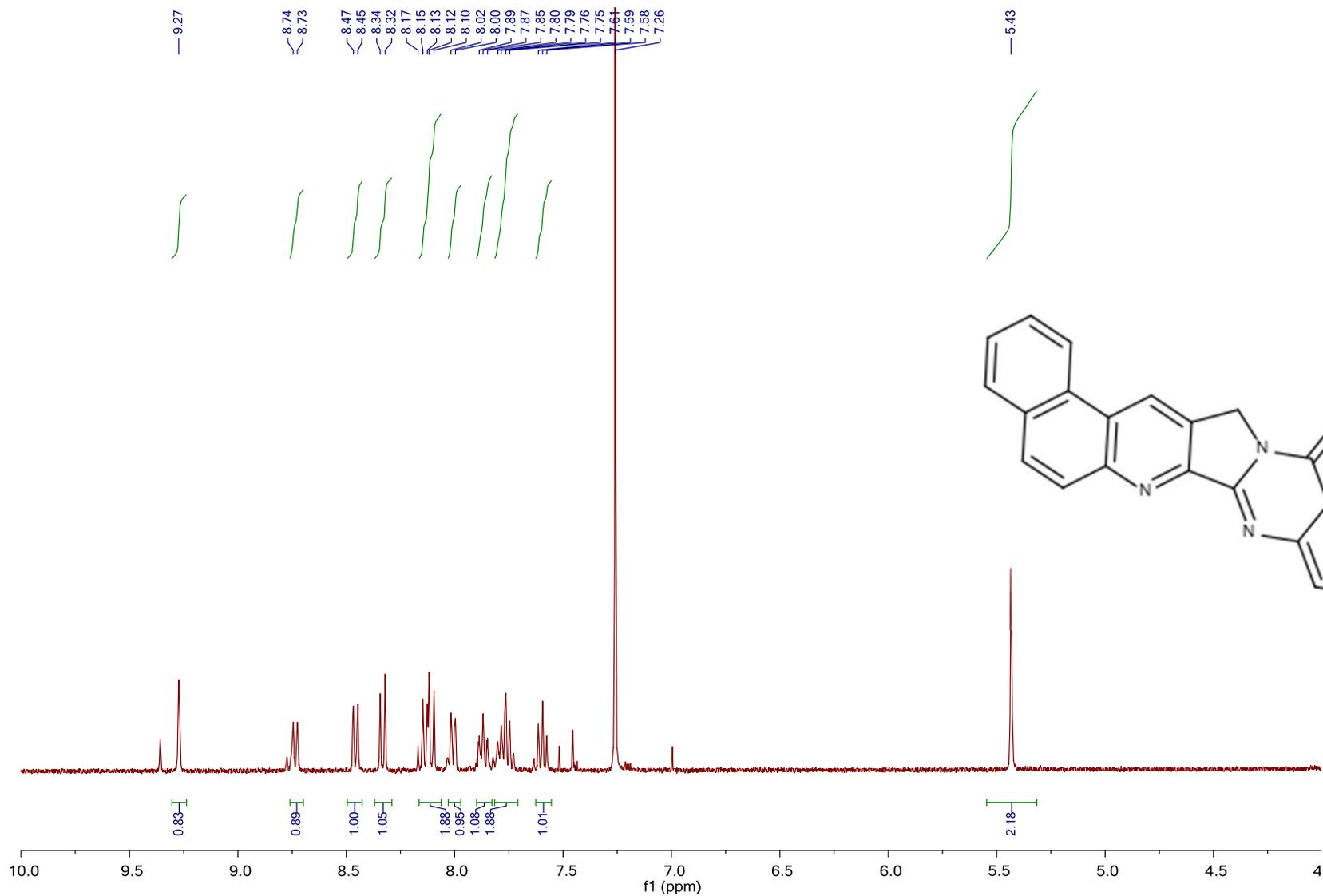


Tafel 65: 3-[3-(Naphthalen-1-yl)-prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (**11**)



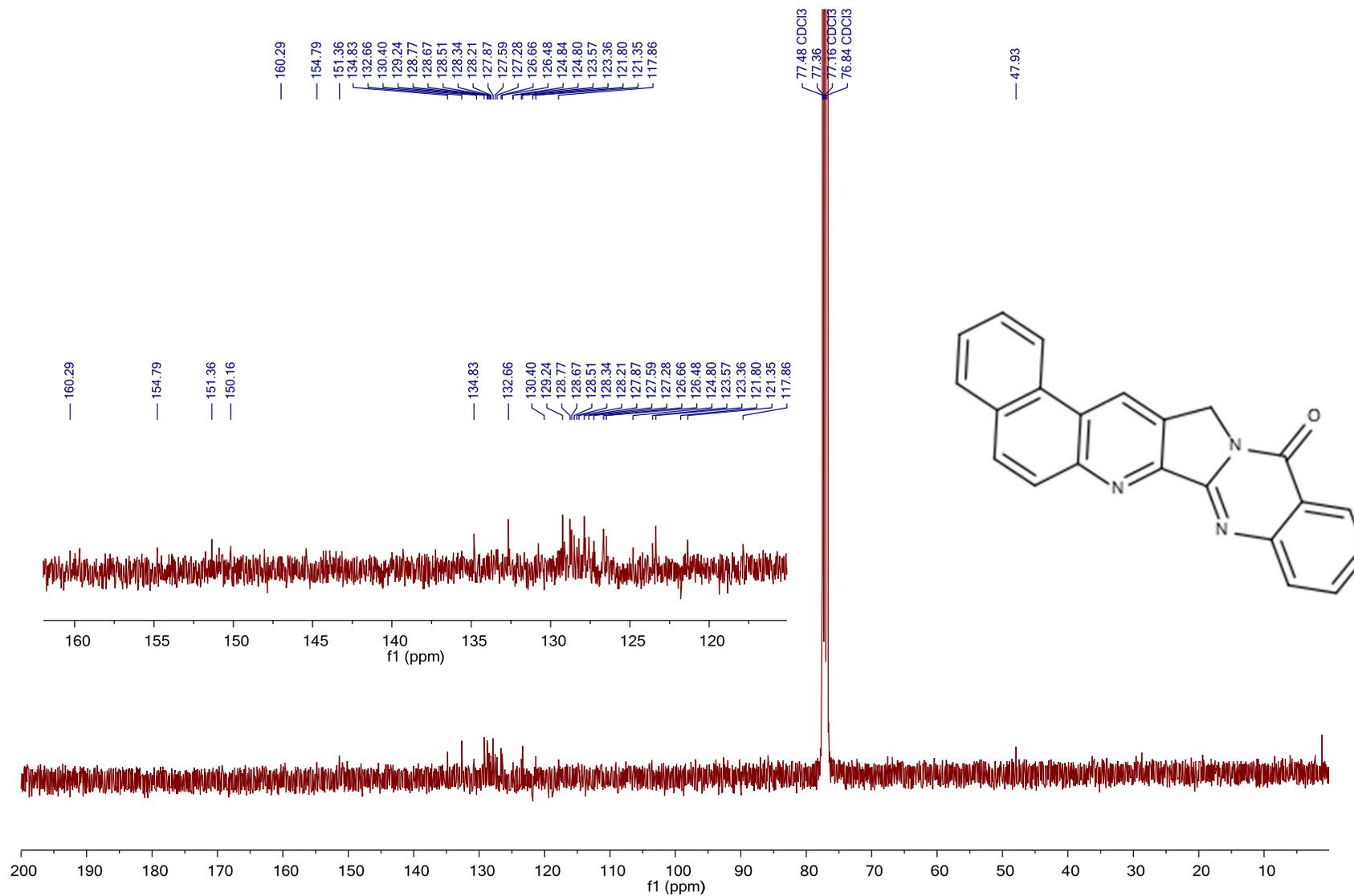
**Tafel 66:** Benzo[5',6']chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-13(15*H*)-on („Benzo[*a*]-Luotonin A“) (12)

PG3; Benzo[5',6']quinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-13(15H)-one (Benzo[a]-Luotonin A) 1H / CDCl3



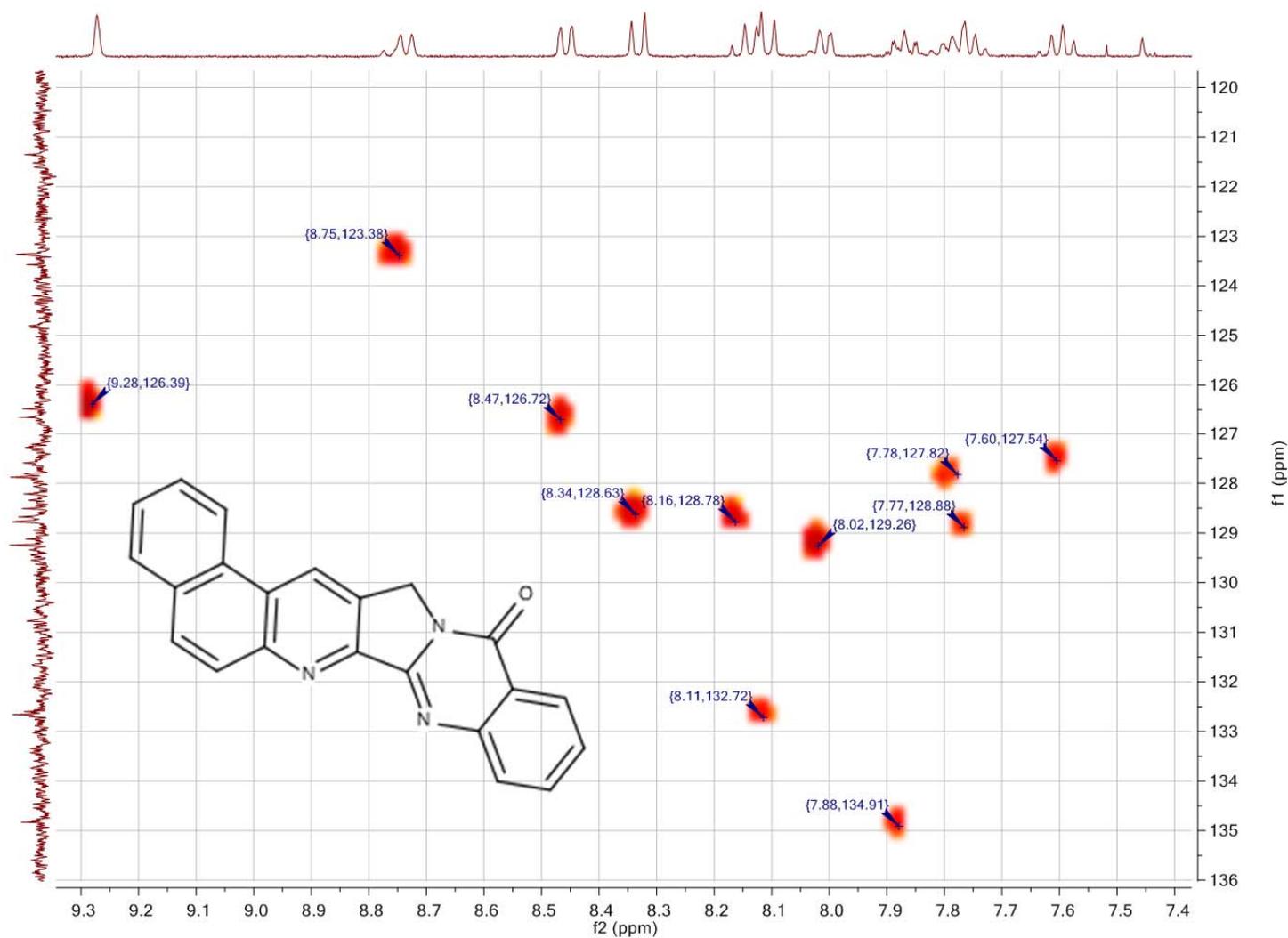
Tafel 67: Benzo[5',6']chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-13(15H)-on („Benzo[a]-Luotonin A“) (12)

PG3; Benzo[5',6']quinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-13(15H)-one (Benzo[a]-Luotonin A) C13CPD / CDCl3



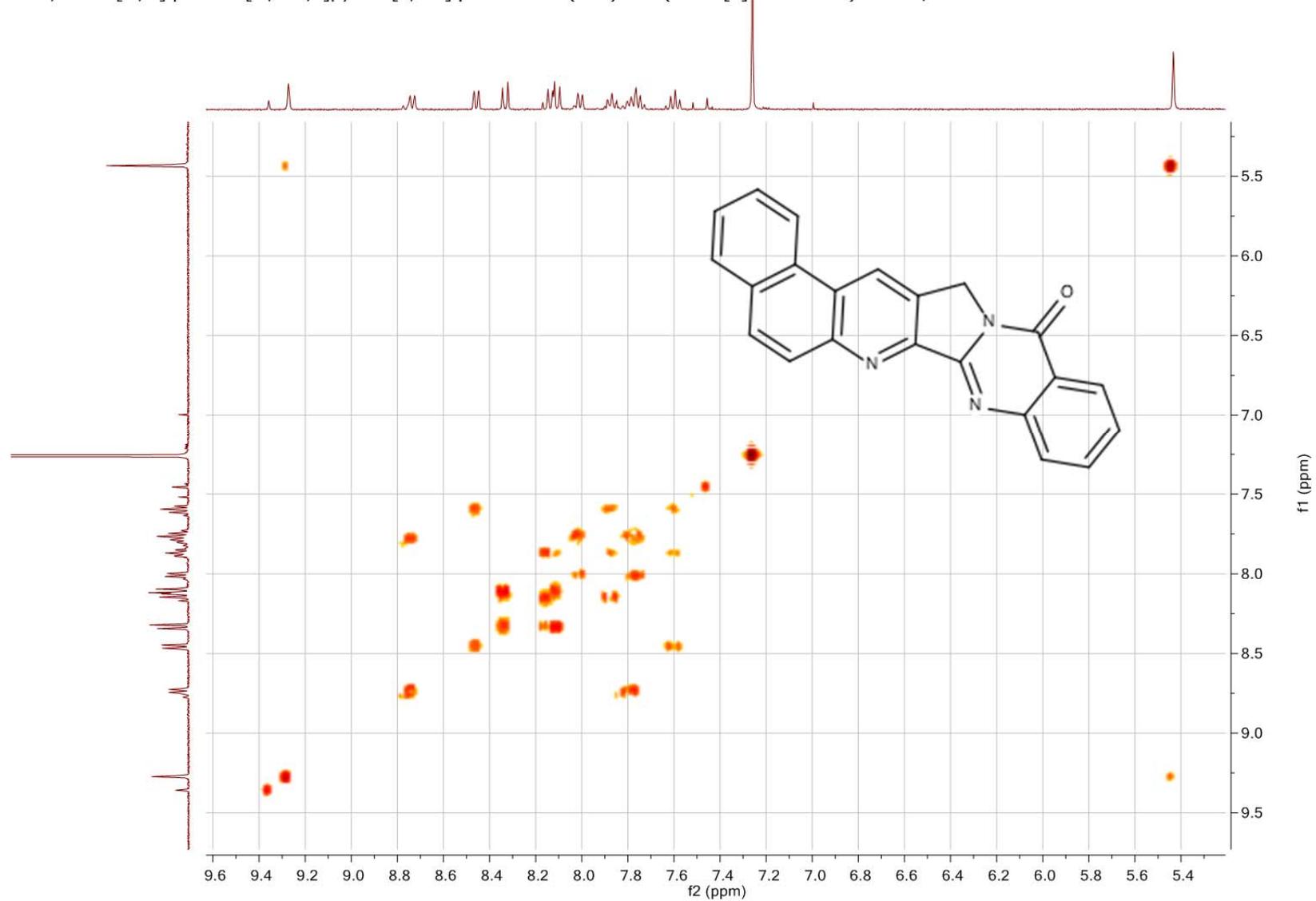
**Tafel 68:** Benzo[5',6']chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-13(15H)-on („Benzo[a]-Luotonin A“) (12)

PG3; Benzo[5',6']quinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-13(15H)-one (Benzo[a]-Luotonin A) HSQC / CDCl<sub>3</sub>



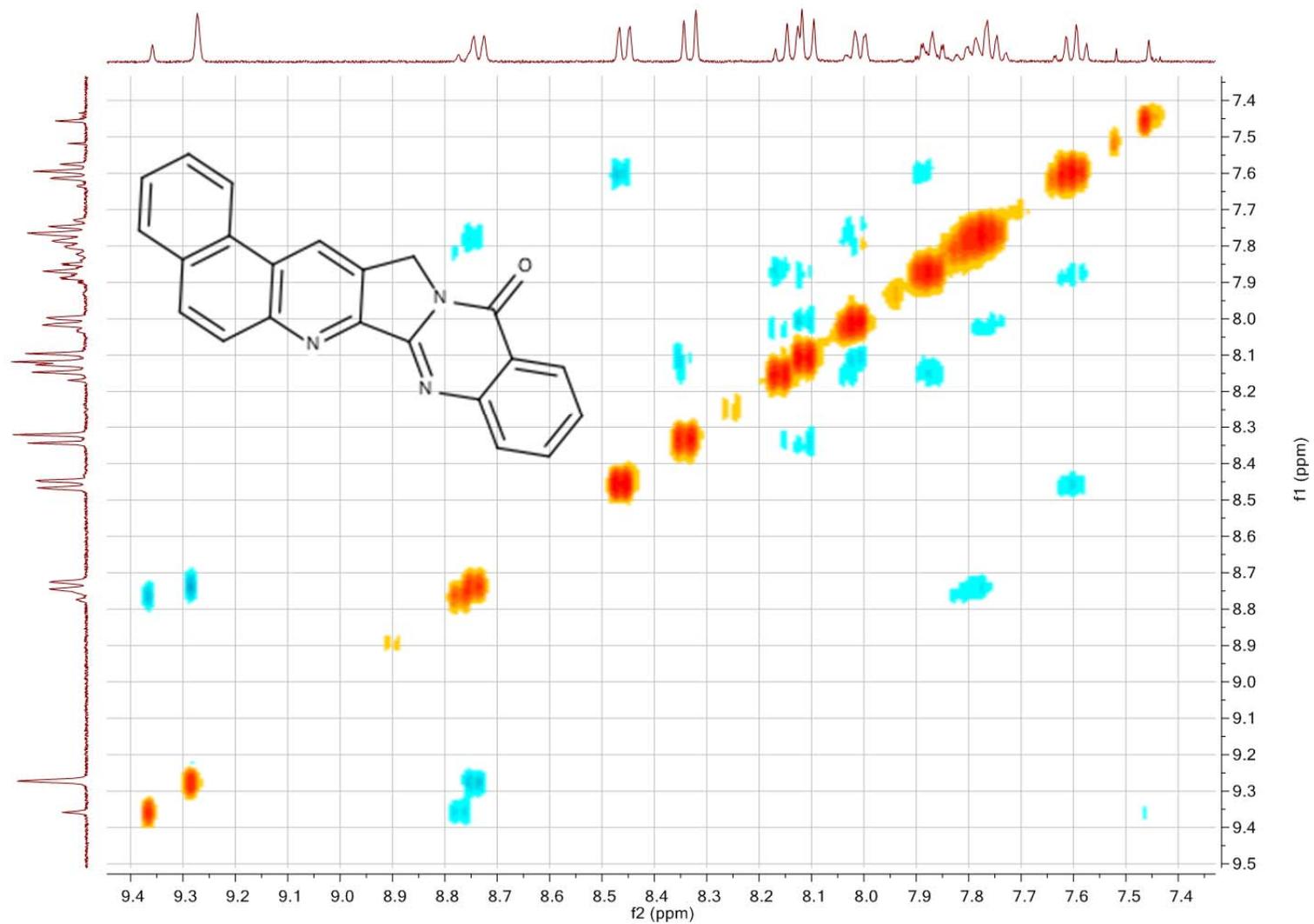
Tafel 69: Benzo[5',6']chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-13(15H)-on („Benzo[a]-Luotonin A“) (12)

PG3; Benzo[5',6']quinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-13(15H)-one (Benzo[a]-Luotonin A) COSY / CDCl<sub>3</sub>



**Tafel 70:** Benzo[5',6']chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-13(15H)-on („Benzo[*a*]-Luotonin A“) (12)

PG3; Benzo[5',6']quinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-13(15H)-one (Benzo[a]-Luotonin A) NOESY / CDCl<sub>3</sub>



**Tafel 71:** Benzo[5',6']chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-13(15*H*)-on („Benzo[*a*]-Luotonin A“) (12)



## 5.1. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit konnte durch Anwendung zweier verschiedener Synthesestrategien die zytostatisch wirksame Leitstruktur Luotonin A durch Anellierung eines Benzolringes an zwei verschiedene Kanten des Ringes A von einem Pentacyclus zu einem Hexacyclus erweitert werden. Bei den beiden diskutierten und an ähnlichen Verbindungen bereits erprobten Synthesestrategien bildet jeweils eine intramolekulare [4+2]-Cycloadditionsreaktion den Schlüsselschritt. Dabei eignete sich sowohl die abgeänderte Strategie nach Zhou *et al.*, als auch die Sonogashira-Kupplung mit anschließender Dehydratisierung der Carboxamidfunktion, um die gewünschten Produkte zugänglich zu machen. Von zwei literaturbekannten Vorstufen ausgehend konnten die jeweiligen Zielverbindungen „Benzo[*a*]-Luotonin A“ und „Benzo[*c*]-Luotonin A“ in nur drei Stufen hergestellt werden.

Bei erstgenannter Strategie stellte die N-Alkylierung mit Propargylbromid einen limitierenden Schritt dar, da dabei ein Gemisch aus Mono- und Disubstitutionsprodukt entsteht, was die Ausbeute entsprechend schmälert. Während der Einsatz eines 2-Naphthyl-Bausteins im letzten Syntheseschritt (Cycloaddition) erwartungsgemäß ein Isomerengemisch liefert und für keines der beiden Produkte („Benzo[*a*]-“ und „Benzo[*b*]-Luotonin A“) einen brauchbaren Zugang eröffnet, verläuft die analoge Reaktion am 1-Naphthyl-Edukt völlig glatt zur Zielverbindung „Benzo[*c*]-Luotonin A“.

Der andere untersuchte Weg über eine Sonogashira-Kupplung mit anschließender Dehydratisierung der Carboxamidfunktion stellte sich als hervorragend geeignet heraus, um das Alkaloid-Analogon „Benzo[*a*]-Luotonin A“ zugänglich zu machen.

Die Substanzbibliothek unserer Arbeitsgruppe konnte somit erfolgreich um die beiden genannten hexacyclischen Analoga der Leitverbindung Luotonin A erweitert werden. Die zytostatische Aktivität der hergestellten potentiellen und selektiven Topoisomerase-I-Hemmer gilt es nun zu überprüfen.

Alle neuen Verbindungen, die im Zuge der Herstellung der beschriebenen Zielverbindungen im Rahmen dieser Diplomarbeit zugänglich gemacht wurden, wurden mittels spektroskopischer Untersuchungen und Elementaranalysen vollständig charakterisiert.