



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Synthese von 11-Aminoluotonin A“

verfasst von

Leopold Tunjic

angestrebter akademischer Grad

Magister der Pharmazie (Mag. pharm.)

Wien, 2013

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt: Diplomstudium Pharmazie

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

Danksagung und Widmung

Zuallererst möchte ich mich herzlich bei Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. Norbert Haider für seine exzellente Betreuung dieser Arbeit bedanken. Des Weiteren gilt mein Dank den Kollegen des Departments – speziell Frau Mag. Gyte Vilkauskaite und Frau Dr. Ge Meng – für ihre Hilfsbereitschaft.

Dann möchte ich mich auch bei allen Freunden und Studienkollegen bedanken, die mir in der Zeit des Studiums sowohl fachlich als auch menschlich zur Seite standen.

Weiters gilt mein Dank ganz besonders meiner Familie und meiner Verlobten, Katrin Penold, die mich in der harten Zeit des Studiums sowohl seelisch als auch finanziell unterstützt haben. Durch sie bekam ich erst die Möglichkeit, diese Zeilen schreiben zu können.

Schlussendlich möchte ich diese Arbeit meinem Vater widmen, der 2007 an den Folgen eines Magenkarzinoms verstarb; sein Leidensweg war für mich die Motivation, dieses Studium zu absolvieren.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Zum aktuellen Verständnis der Entstehung von Krebs und dessen Therapie	1
1.2. DNA-Topoisomerase-Hemmer als selektive Zytostatika.....	2
1.2.1. <i>Struktur und Funktion von DNA-Topoisomerasen und Auswirkungen ihrer Hemmung</i>	2
1.2.2. <i>Camptothecin und seine Derivate Topotecan und Irinotecan</i>	3
1.2.3. <i>Luotonin A</i>	4
1.3. Bisherige Strategien zur Synthese von Luotonin A	5
1.3.1. <i>Die ersten Versuche mittels Friedländer-Chinolinkondensation</i>	5
1.3.2. <i>Alternative Zugänge unter Heck- oder Kametani-Bedingungen</i>	6
1.3.3. <i>Simultanringschlüsse über intramolekulare Hetero-Diels-Alder-Reaktionen</i>	8
1.3.4. <i>Neueste Synthesewege</i>	10
1.4. Zielsetzung	10
2. Eigene Untersuchungen	11
2.1. Herstellung der Ausgangsverbindung	11
2.2. Sonogashira-Kupplung mit 4-Iodnitrobenzol.....	12
2.3. Dehydratisierung des Amids zum Nitril	13
2.3.1. <i>Dehydratisierung mittels Phosphor(V)oxychlorid</i>	14
2.3.2. <i>Dehydratisierung mittels Trifluoressigsäure und Triethylamin</i>	14
2.3.3. <i>Dehydratisierungsversuch mittels Ethyldichlorphosphat in Gegenwart von DBU</i>	14
2.3.4. <i>Fazit</i>	15
2.3.5. <i>Struktursicherung</i>	15
2.4. [4+2]-Cycloadditionsreaktion des Nitrils zu 11-Nitroluotonin A	15
2.5. Reduktion von 11-Nitroluotonin A zu 11-Aminoluotonin A.....	16
2.6. Fazit.....	18
3. Experimenteller Teil	19
3.1. Verwendete Materialien und Geräte	19
3.2. Arbeitsvorschriften.....	20
4. Literaturverzeichnis	24
5. Anhang	27
5.1. Spektren	27
5.2. Zusammenfassung.....	45
5.3. Lebenslauf.....	47

1. Einleitung

1.1. Zum aktuelles Verständnis der Entstehung von Krebs und dessen Therapie

In Österreich alleine starben 2010 etwa 19.700 Personen an einem Malignom jeglicher Form. Damit war dies die zweithäufigste Todesursache des Landes neben den Folgen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Obwohl im EU-Vergleich eher niedrig ausfallend, wird generell beobachtet, dass die Mortalität kardiovaskulärer Natur stärker rückläufig ist als jene aufgrund einer Krebserkrankung. Somit kann man davon ausgehen, dass in Zukunft bösartige Tumorerkrankungen die häufigste Todesursache sein werden.^{1,2} Daher ist es nicht verwunderlich, dass die Wissenschaft es sich zu einer der wichtigsten Aufgaben gemacht hat, die Krankheit Krebs vollständig zu verstehen und bessere Therapieansätze zu finden.

Einen wesentlichen Beitrag dazu liefert die molekularbiologische Forschung, die ab den 1980er-Jahren wertvolle Erkenntnisse zur Kanzerogenese hervorgebracht hat. So konnten Krontiris und Cooper 1981 mittels eines damals in ihrer Arbeit beschriebenen Assays mit Fibroblasten nachweisen, dass DNA-Mutationen in bestimmten codierenden Regionen wichtiger Proliferationsproteine eine Entartung begünstigen, welche von da an als Onkogene bezeichnet werden.³ Neun Jahre später stellte Stanbridge mittels Zell-Hybridisierung fest, dass auch das Fehlen von Genabschnitten wichtiger Apoptose-einleitender Proteine Krebs verursachen kann und er prägte in Folge dessen den Begriff der Tumorsuppressorgene.⁴ Diese und viele weitere Entdeckungen, deren Aufzählung den Rahmen dieser Arbeit um ein Vielfaches übersteigen würde, lassen erkennen, dass eine maligne Tumorzelle oft mehrere mutierte Signalkaskaden gleichzeitig besitzt, die sie zu dem machen, was sie ist. Diese als „Hallmarks of Cancer“⁵ bezeichneten Charakteristika sind in der Onkologie weitgehend akzeptiert und spielen heutzutage eine wichtige Rolle in der Therapie. Erst letztes Jahr wurden diese „Hallmarks“ um zusätzliche Punkte erweitert.⁵

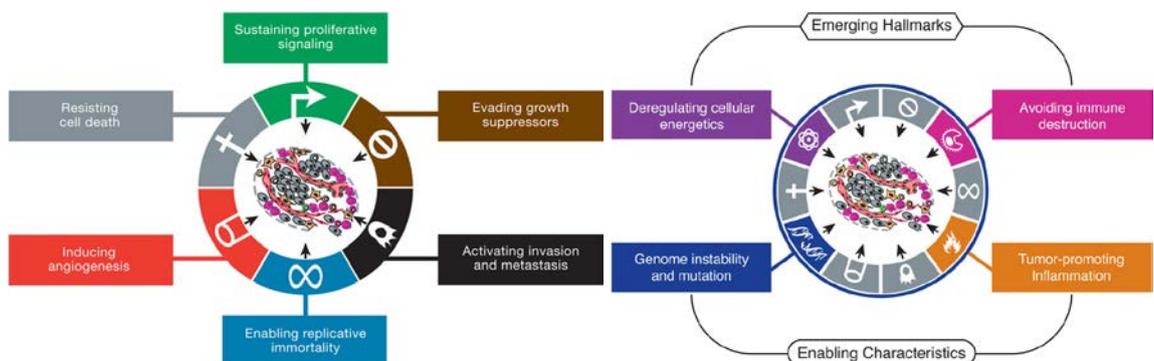


Abbildung 1
(Quelle: Lit.⁵)

So ist – bei vorliegendem Beweis einer Überexpression der Rezeptortyrosinkinase des Typs HER2 oder nukleärer Östrogenrezeptoren – die Gabe von Trastuzumab bzw. Antiöstrogenen beim Mammakarzinom aus keinem Therapieschema wegzudenken.⁶ Seit dem Jahr 2001 ist mit der Zulassung des ABL-Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib für die Behandlung der chronisch-myeloischen Leukämie ein gänzlich Target-orientierter Arzneistoff im Einsatz.^{7,8} Das beweist, dass schon durch das Eingreifen in einen der mutierten Signalwege der betreffenden Tumorzelle – ganz den „Hallmarks“ entsprechend – erfolgreich die erwünschte zytotoxische Wirkung hervorgerufen werden kann, ohne direkt mit der DNA der Zelle selbst zu interagieren.⁶

1.2. DNA-Topoisomerase-Hemmer als selektive Zytostatika

1.2.1. Struktur und Funktion von DNA-Topoisomerasen und Auswirkungen ihrer Hemmung

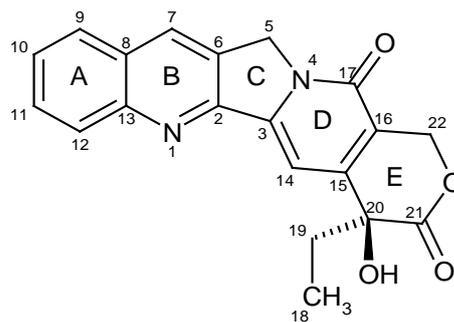
Ein weiteres Target stellen Topoisomerasen dar. Bei sämtlichen Vorgängen, wo die DNA im Spiel ist – wie etwa die Replikation, Transkription, Rekombination oder die Chromatin-Kondensation – sind sie ein wesentlicher Bestandteil. Ihre Aufgabe besteht darin, topologische Probleme, welche zwangsläufig bei den vorhin erwähnten Abläufen entstehen, durch temporäre Strangbrüche und anschließende Ligation zu lösen. Die Strangbrüche werden durch kovalente Bindung eines Tyrosinrestes im katalytischen Zentrum als Phosphodiester am Desoxyribosephosphat-Rückgrat stabilisiert („Cleavage-Complex“).⁹ Bis jetzt wurden im Genom sechs codierende Gene für Topoisomerasen gefunden, die dabei grob in zwei verschiedene Typen eingeteilt werden können.¹⁰ Typ-II-Topoisomerasen (TOP II α und II β) erzeugen mithilfe des zweiwertigen Kations Magnesium Doppelstrangbrüche unter ATP-Verbrauch.⁹ Dabei durchwandert ein anderer, intakter Strangabschnitt den geöffneten Spaltungskomplex, was zur Topologieveränderung führt. Bedeutung und Form unterscheiden sich deutlich in Bakterien und Säugetierzellen. In Eukaryoten werden positive und negative Superhelices entspannt und das Enzym besteht aus zwei identischen Untereinheiten. Bei Prokaryoten ist die Typ-II-Topoisomerase – auch Gyrase genannt – in der Lage, auch negatives Supercoiling zu betreiben, beschränkt sich jedoch auch nur in deren Entspannungsfunktion auf negative Superhelices. Des Weiteren ist diese für die Ent- und Verkettung ringförmiger DNA von Bedeutung. Sie besteht aus einem Tetramer zweier unterschiedlicher Untereinheiten.¹¹ Hingegen bewirken Typ-I-Isomerasen (TOP I, TOP I-mt, TOP III α und III β) Einzelstrangbrüche und für diese wird keine ATP-Hydrolyse benötigt. Die Windungszahl wird dabei durch kontrollierte Rotation um den intakten Strang verändert.¹⁰ Typ-I-Isomerasen kommen sowohl in Pro- als auch in Eukaryoten vor und unterscheiden sich kaum in ihrer Funktion als reine Relaxationsenzyme superspiralisierter DNA. Einziger Unterschied: Das eukaryotische Enzym ist – wie beim anderen Typ – in der Lage, auch positiv verdrillte Stränge zu relaxieren. Je nachdem, an welchem Ende der geöffneten DNA die kovalente Verknüpfung mit dem Tyrosin des Enzyms stattfindet, wird zusätzlich in die Untergruppen

A (5'-Ende) und B (3'-Ende) unterteilt. Das beim Menschen vorherrschende Enzym TOP I wurde als Topoisomerase vom Typ IB erkannt.^{9,11}

Die Hemmung der DNA-Topoisomerasen stellt damit einen heiklen Eingriff in die genomische Stabilität dar. Dieser Ansatz führte auch zur Entwicklung von modernen Zytostatika. So sind die Topoisomerase-II-Hemmer Toposid und Teniposid bei den Indikationen von Karzinomen der Lunge, des Urogenitaltraktes, sowie Lymphomen, akuten Leukämien und ZNS-Entartungen im Einsatz. Ihre Grundstruktur stammt aus dem natürlichen Lignan Podophylloxin, dem Hauptwirkstoff des Rhizomextraktes von *Podophyllum peltatum* oder *emodi* (*Berberidaceae*).¹²

Mit Camptothecin steht ein Naturstoff mit hemmender Wirkung auf die Topoisomerase-I zur Verfügung.¹³ Dies ist insofern von wissenschaftlichem Interesse, weil die Hemmung dieses Typs aus therapeutischer Sicht größere Vorteile besitzt. Die induzierten DNA-Einzelstrangbrüche sind leichter durch Reparaturenzyme in gesunden Zellen zu beheben. Doppelstrangbrüche und daraus folgende genomische Instabilitäten treten damit erst nach der Replikation auf. Damit sind Topoisomerase-I-Hemmer als spezifisch für die S-Phase des Zellcyclus wirksame Zytostatika anzusehen.^{6,14}

1.2.2. Camptothecin und seine Derivate Topotecan und Irinotecan



20-(S)-Camptothecin

Abbildung 2

Camptothecin ist ein Alkaloid aus den oberirdischen Anteilen von *Camptotheca acuminata* (*Nyssaceae*). Seit jeher wurden Zubereitungen aus dieser Pflanze in der traditionellen chinesischen Medizin zur Behandlung verschiedenster Beschwerden – einschließlich Tumoren – verwendet. Ein vom National Cancer Institute (USA) untersuchtes Drogenpulver belegte Ende der 1950er-Jahre die antineoplastische Wirkung.¹⁵ Im Jahre 1966 gelang schließlich die Isolierung und Strukturaufklärung von Camptothecin.¹⁶

Das Alkaloid besteht aus einem Pentacyclus, welcher sich aus einem 1*H*-Indolizino[1,2-*b*]chinolin-9-on (Ringe ABCD) und einem 3-Hydroxy-2-pyron (Ring E) zusammensetzt. Dazu besitzt es ein Stereozentrum in Position 20. Die Verbindung mit S-Konfiguration zeigt eine 10⁴-fache antineoplastische Aktivität gegenüber dem anderen Enantiomer und wird daher favorisiert. Die

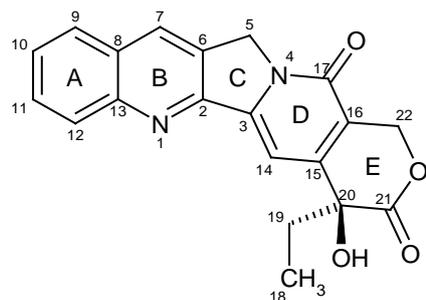
Lactonform des Ringes E steht im Gleichgewicht zur geöffneten Carboxylatform, wobei dieses Gleichgewicht im Blutkreislauf stark auf der Seite der zweitgenannten Form liegt. Ein wichtiger Grund dafür ist das humane Serumalbumin im Blut. Dieses bindet vorwiegend an der offenkettigen Form und entzieht sie dem Gleichgewicht in Lösung. Jedoch ergaben Untersuchungen *in vitro* und *in vivo*, dass das δ -Lacton signifikant wirksamer ist. Man vermutet dahinter eine strukturelle Voraussetzung als lipophilere Form zur Überwindung der Kompartimentbarrieren als auch zur Interaktion mit der Topoisomerase-I.

Retrospektiv betrachtet, dürfte dies auch mit ein Grund – wenn nicht sogar die Ursache – dafür gewesen sein, dass in den frühen 1970er-Jahren weitere Bemühungen zur Erforschung dieser Substanz eingestellt wurden, nachdem in den ersten klinischen Studien schwere toxische Nebenwirkungen aufgetreten waren.^{15,17}

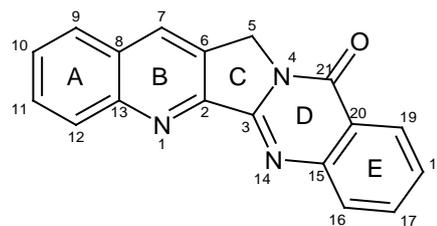
Das Interesse kam erst Jahre später wieder auf, als 1985 Camptothecin als Fixator des Topoisomerase-I-Cleavage-Komplexes identifiziert und in weiter Folge mit Irinotecan und Topotecan Derivate, deren Ring E im Blutkreislauf stabil bleibt, gefunden wurden.^{13,15} Beide Substanzen sind mittlerweile zur Therapie des Kolonkarzinoms bzw. zur second-line-Therapie bei metastasierendem Ovarialkarzinom und Rezidiven des kleinzelligen Bronchialkarzinoms zugelassen. Weitere Derivate davon sind in klinischer Erprobung.^{6,18,23}

1.2.3. Luotonin A

Im Jahr 1997 wurde Luotonin A, ein Chinolinalkaloid, aus den oberirdischen Anteilen von *Peganum nigellastrum* (Zygophyllaceae/Nitrariaceae/Peganaceae)¹⁹ erfolgreich isoliert und dessen Struktur beschrieben. Auffallend dabei ist die Ähnlichkeit mit dem Grundgerüst von Camptothecin. Der Ring E besteht hier aus einem simplen Benzolring und in Position 14 (nach Alkaloidnummerierung) im Ring D befindet sich ein Stickstoffatom (siehe Abbildung 3). Erste Versuche mit murinen Leukämiezelllinien (P 388) zeigten eine bemerkenswerte zytotoxische Aktivität.²⁰ Des Weiteren konnte mit der Stabilisierung des Cleavage-Komplexes im Enzym auch tatsächlich derselbe Wirkmechanismus aufgefunden werden, wenngleich bei 10-fach geringerer Affinität und nach einem vermutlich leicht unterschiedlichen Dockingmuster als bei Camptothecin. Als Grund dafür wurde das fehlende α -Hydroxy- δ -lacton als elektrophile Teilstruktur angegeben.²² Dieser Sachverhalt brachte jedoch die Erkenntnis, dass diese Funktionalität für die Wirkung am Enzym nicht essentiell ist. Mit elektronegativen Substituenten an Position 17 (Ring E), wie etwa 17-Amino- oder 17-Fluoroluotonin A, konnten auch relativ potente Derivate gefunden werden. Man erklärte sich dies durch die Imitation der 20-(S)-Hydroxylgruppe im Camptothecin.^{21,22}



Camptothecin



Luotonin A

Abbildung 3

(Anmerkung: Position 9 in der Alkaloidnummerierung nach *Cagir et al.*²² entspricht der Position 1 nach IUPAC)

Gelegentlich konnte bei anderen Derivaten – wie etwa bei 17-Hydroxymethyluotonin A – zwar einerseits eine gute Bindung am Cleavage-Komplex nachgewiesen werden, andererseits jedoch im verwendeten Hefeassay keine Cytotoxizität festgestellt werden. Für die Wirkung ist anscheinend auch eine ausreichende Wasserlöslichkeit, die hier kaum gegeben war, von Nöten.²²

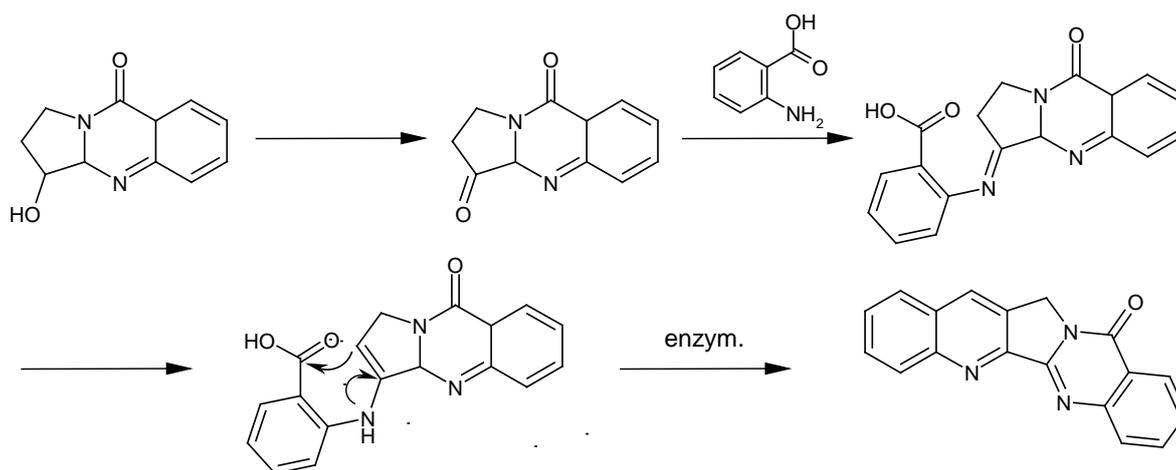
Aufbauend auf diesen Erkenntnissen begann man in der letzten Dekade, analog zur Entwicklung von Topotecan und Irinotecan, Derivatisierungen an den Ringen A-D vorzunehmen, um eine verbesserte Wasserlöslichkeit und damit günstigere pharmakokinetische Eigenschaften zu erreichen. Die Interaktion mit der DNA im Cleavage-Komplex kann durch geeignete Substituenten ebenfalls modifiziert werden.²³ Es wurden bereits A-Ring-substituierte Derivate systematisch auf ihre Zytotoxizität untersucht, wobei sich tertiäre 10-Aminoethoxyuotonin A-Derivate als gleich potent wie die Grundstruktur erwiesen haben.^{24,25}

1.3. Bisherige Strategien zur Synthese von Luotonin A

Bislang wurde eine beachtliche Anzahl von Totalsynthesekonzepten vorgestellt, die sich grob nach der Art des letzten Ringschlusses in sechs Routen einteilen lassen.²⁶

1.3.1. Die ersten Versuche mittels Friedländer-Chinolinkondensation

Neben Luotonin A war in *Peganum nigellastrum* auch Vasicinon gefunden worden.²⁰ Aus dieser Erkenntnis heraus stellte man Überlegungen zur Biosynthese an, wonach Luotonin A aus Vasicinon und Anthranilsäure über den finalen Aufbau des Ringes B (Pyridin) vonstattengehen könnte (siehe Schema 1). Dieselben Autoren verwendeten in Anlehnung an diese Sequenz eine Variante der Friedländer-Kondensation mit *N*-(2-Aminobenzyliden)-4-toluidin statt 2-Aminobenzaldehyd, welche durch *p*-Toluolsulfonsäure im Beisein des Wasserstoffakzeptors *p*-Benzochinon katalysiert wird. Die Ausbeute wurde mit 46% angegeben.²⁶



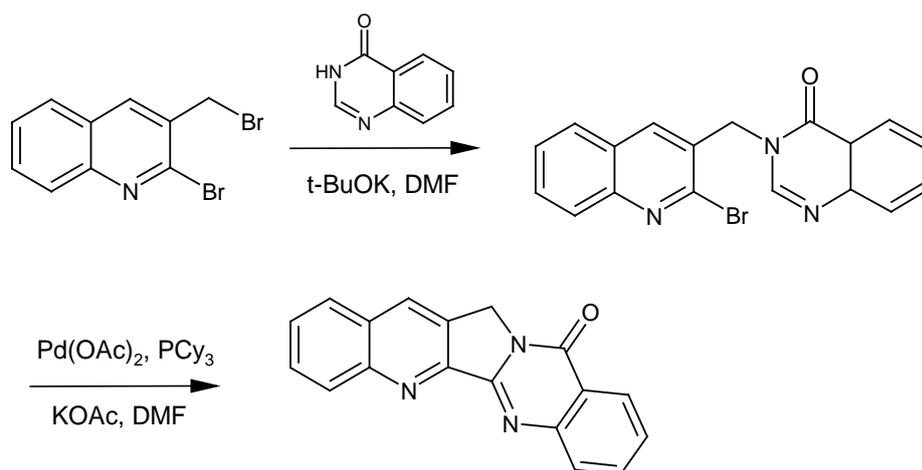
Schema 1. Hypothetischer Biosyntheseweg von Luotonin A nach Ma *et al.*²⁶

Kelly *et al.*²⁷ konnten die Ausbeute im Kondensationsschritt ausgehend aus dem Pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-3,9-dion – bewerkstelligt durch Jones-Oxidation von Vasicinon – und mittels Zugabe von Cer(IV)-ammoniumnitrat auf 82% erhöhen. Jedoch liefert hier die Jones-Oxidation relativ schwache Ausbeuten, wodurch immer noch Bedarf an einer Modifikation dieses Synthesewegs besteht.²⁷

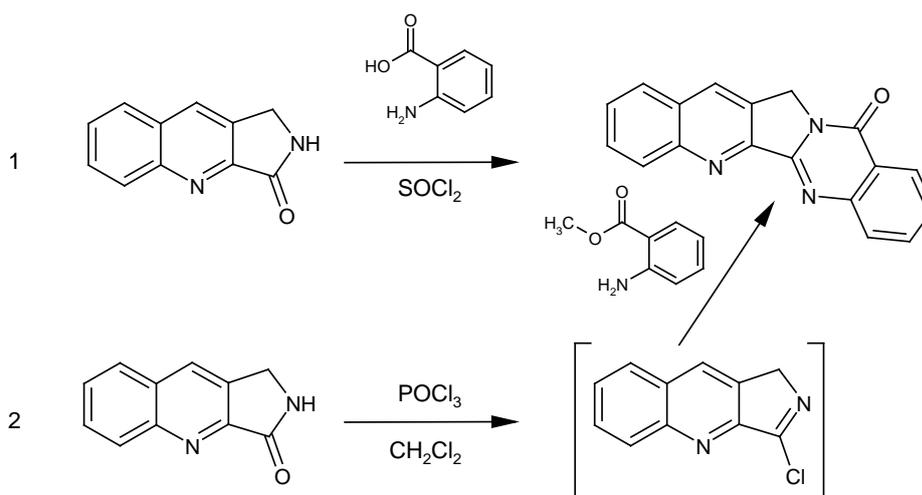
1.3.2. Alternative Zugänge unter Heck- oder Kametani-Bedingungen

Hayarama *et al.*⁴⁰ gelang es, Luotonin A über den Ringschluss des Ringes C (Pyrrol) zu synthetisieren, ein Weg der schon bei Camptothecin erfolgreich zum Einsatz kam.²⁸ Bewerkstelligt wurde dies durch N-Alkylierung von Chinazolin-4(3*H*)-on mit 2-Brom-3-(brommethyl)chinolin und anschließender Heck-Reaktion zum Luotonin A (siehe Schema 2) mit einer Gesamtausbeute von 79%.²⁶

Außerdem wurde ein Zugang über den finalen Ringschluss des Ringes D (Pyrimidinon) von Wang und Ganesan beschrieben. Dabei bediente man sich einer für den Aufbau von Chinolingerüsten bekannten Methode nach Kametani. Benötigt werden ein entsprechendes Lactam – hier das 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]chinolin-3-on – und Anthranilsäure in Gegenwart von Thionylchlorid (siehe Schema 3). Jedoch lieferte die Reaktion lediglich eine Ausbeute von 6%. Cagir *et al.*²² modifizierten diesen Syntheseweg durch Verknüpfung des Methylrests der Anthranilsäure mit dem Lactam, welches vorher mittels Phosphor(V)oxychlorid zum Imidoylchlorid aktiviert wurde. Dieser Ansatz eignet sich gut für die Einbringung von Substituenten am Ring E und wurde auch für die Herstellung der auf Seite 4 beschriebenen Derivate an Position 17 angewandt. Jedoch variierten die Gesamtausbeuten je nach Substitutionsart stark.^{22,27}



Schema 2. Heck-Reaktion nach Hayarama *et al.*⁴⁰



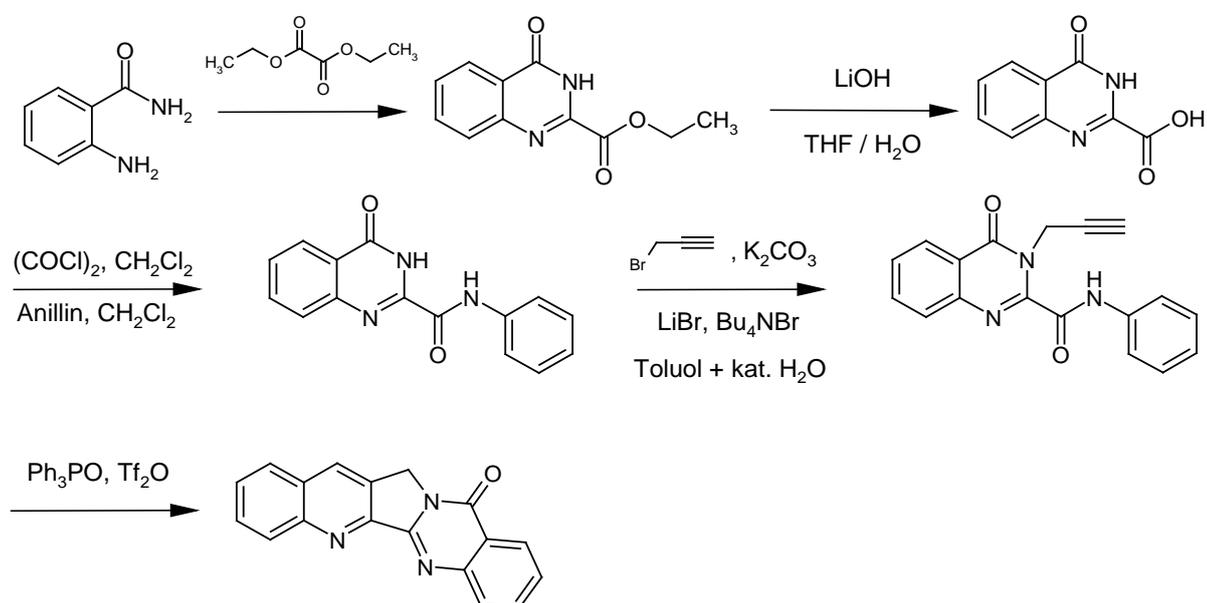
Schema 3. Kametani-Reaktion nach ursprünglichem Konzept (1) und nach Cagir *et al.*²² (2)

Eine weitere, lösungsmittelfreie Abwandlung mittels Mikrowellenbestrahlung ausgehend vom Lactam und Isatosäureanhydrid wurde im Jahr 2002 präsentiert, welche hohe Ausbeuten lieferte. Damit wurde Luotonin A erstmals über diese Form der Festphasensynthese verfügbar.²⁹

1.3.3. Simultanringschlüsse über intramolekulare Hetero-Diels-Alder-Reaktionen

Seit längerer Zeit ist bekannt, dass Camptothecin auch über die simultane Ausbildung der Ringe B und C (Pyrrolo[3,4-*b*]pyridin) mittels intramolekularer Aza-Diels-Alder-Reaktionen erhalten werden kann²⁸. Auch konnten für Luotonin A derartige Syntheseschemata konzipiert werden, die auch gute Ausbeuten lieferten.

So präsentierten Zhou *et al.*³⁰ einen kurzen und effizienten fünfstufigen Totalsyntheseweg, ausgehend von den kommerziell erhältlichen Vorstufen Anthranilsäureamid und Diethyloxalat und einer Gesamtausbeute von 47% (siehe Schema 4). Besonders hervorzuheben ist die fast quantitativ ablaufende [4+2]-Cycloadditionsreaktion im letzten Schritt dieser Sequenz.³⁰



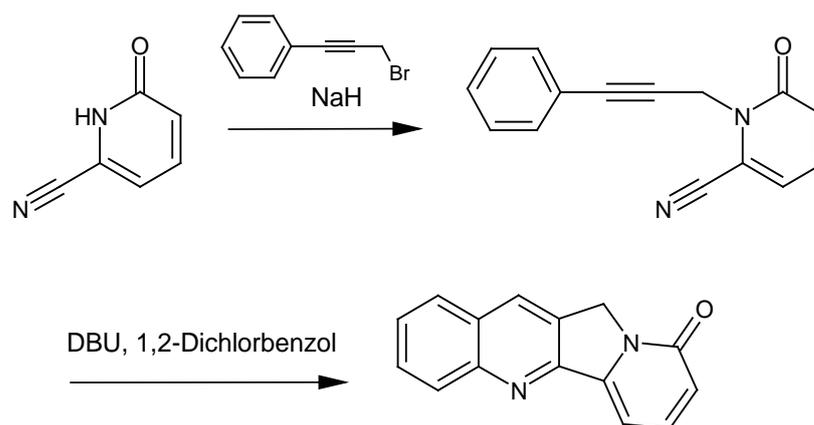
Schema 4. Totalsynthese nach Zhou *et al.*³⁰

Aus diesem Grund wurde diese Synthese auch zum Untersuchungsgegenstand mehrerer Diplomarbeiten mit dem Ziel, Luotonin A-Derivate mit Substituenten an den Positionen 9 bis 12 am Ring A zu erhalten. Auch Derivate mit basischen Substituenten in Position 10, sowie ein neuartiges Thiophen-Isoster des Naturstoffes wurden damit zugänglich.^{31,33}

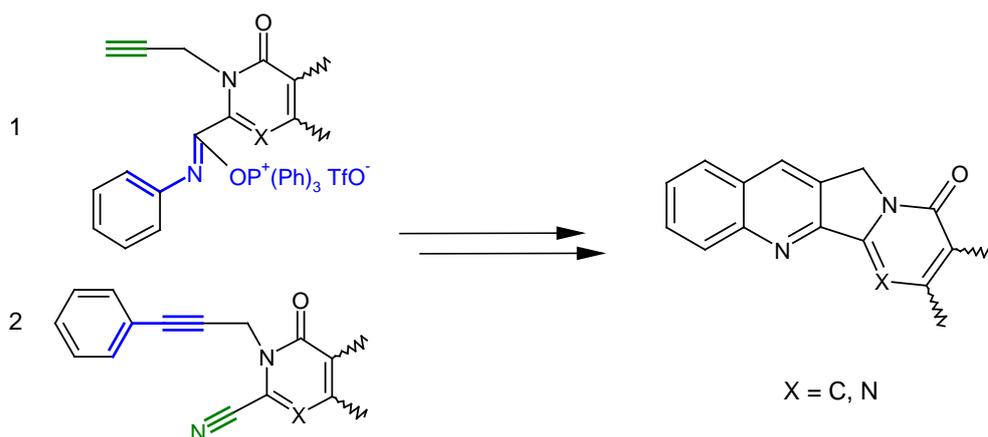
Im Zuge dieser Arbeiten etablierte sich auch eine Modifikation zur Verbesserung des ursprünglichen Weges. Anlass dazu gaben Beobachtungen, dass die in Lit.³⁰ beschriebene Esterhydrolyse und die anschließende Säurechlorid-Darstellung beträchtliche Engpässe darstellten. Diese zeigten sich in Form von sehr geringer Löslichkeit beider Zwischenprodukte in den meisten Lösungsmitteln und in einer sehr hohen Decarboxylierungsempfindlichkeit der freien Säure.³⁴ Ein Versuch, die N-Propargylierung bereits vor der Hydrolyse durchzuführen, um diese Unannehmlichkeiten zu umgehen, scheiterte. Die vorhin beschriebene Decarboxylierung nach Esterhydrolyse tritt in diesem Fall sofort und

unvermeidbar ein.³³ Schließlich war es gelungen, aus Ethyl-4-oxochinazolin-2-carboxylat direkt über eine Weinreb-Amidierung mit den entsprechenden Anilinen – unter Aktivierung mit Trimethylaluminium – die für die Cycloaddition benötigten Anilide herzustellen. In der Regel ist aber die Löslichkeit der Produkte schlecht, was ihre Aufarbeitung erschwert. Demzufolge wurde für die weitere N-Propargylierung, statt der Phasentransferkatalyse in Wasser/Toluol mit Tetrabutylammoniumbromid, das Reaktionsmedium DMF/Kaliumcarbonat gewählt, womit zuverlässig Ausbeuten von 54-86% – je nach Substitution – erzielt werden.³³

Während der beschriebene Syntheseweg prinzipiell für die Herstellung von Luotonin-A-Derivaten mit Substituenten an den Positionen 9, 10, 11 und 12 geeignet ist, können auf diese Weise nur Vertreter mit einem Rest in Position 10 oder 12 oder mit zwei identischen Substituenten an C-9 und C-11 erhalten werden. Hingegen ist bei Einsatz von m-substituierten Anilin-Bausteinen immer mit der Bildung von Isomergemischen (von 9- und 11-substituierten Produkten) zu rechnen. Aus diesem Grund wurde in unserer Arbeitsgruppe nach einer komplementären Strategie gesucht und kürzlich im Rahmen der Diplomarbeit von S. Wank ein geeignetes Verfahren entwickelt.³⁵ Als Lösung dient hier ein alternativer Syntheseweg über eine basenkatalysierte [4+2]-Cycloadditionsreaktion (unter Einwirkung von DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) mit praktisch quantitativer Ausbeute in Abwandlung einer von Dai *et al.*²³ für die Darstellung des ABCD-Ringfragmentes von Camptothecin beschriebenen Methode (siehe Schema 5). Anders als bei der von Zhou *et al.*³⁰ angewandten Strategie repräsentiert hier eine Nitrilfunktion das Dienophil und ein Phenylpropargylrest (bzw. ein daraus *in situ* generiertes Phenylallen) das korrespondierende Dien (siehe Schema 6).^{23,35}



Schema 5. Synthese der Camptothecin-Ringe ABCD nach Dai *et al.*²³



Schema 6. Rolle des **Diens** und des **Dienophils** in der Aza-Diels-Alder-Reaktion nach Zhou *et al.*³⁰ (1) und Dai *et al.*²³ (2)

Die für die 11-substituierten Luotonin-A-Varianten benötigten N-Phenylpropinyl-Nitril-Vorstufen wurden dabei durch eine Sonogashira-Kreuzkupplung *p*-substituierter Iodbenzolderivate mit 3-Propargyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid und anschließender Dehydratisierung der Amidfunktion gewonnen. Derzeit werden diese Reaktionen auch mit *o*-substituiertem Ausgangsmaterial zwecks selektiver Derivatisierung an der Position 9 untersucht.³⁸

1.3.4. Neueste Synthesewege

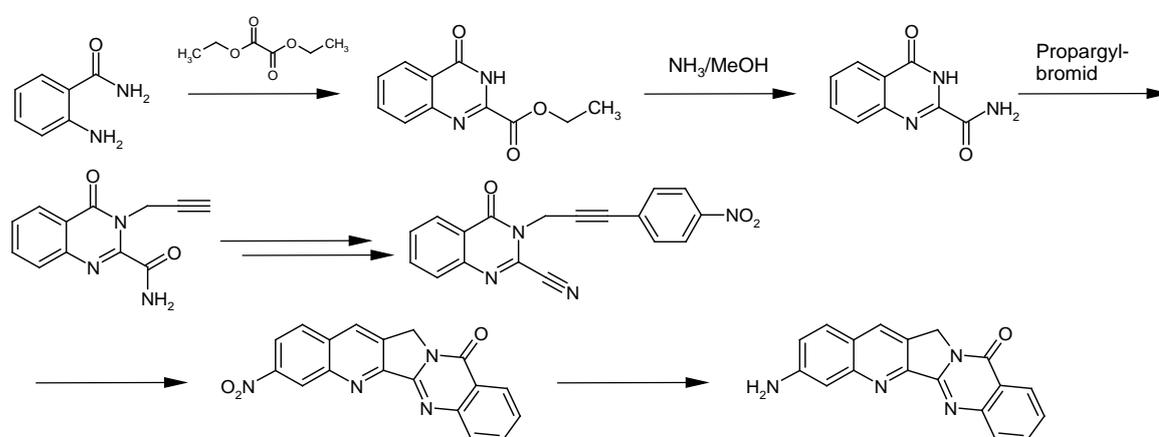
Erst kürzlich (2011) wurde eine Eintopfsynthese vorgestellt, in der in einem einzigen Reaktionsschritt ausgehend von Isatosäureanhydrid die Ringe B bis D (Pyrido[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidinon) mit Hilfe von Propargylamin, Glyoxal und Anilin unter Verwendung von Ytterbiumtriflat als Katalysator aufgebaut wurden. Die Synthese lieferte das Produkt (Luotonin A bzw. einige seiner Derivate) allerdings nur in mäßigen Ausbeuten.³⁶

1.4. Zielsetzung

Nach der erfolgreichen Herstellung 11-substituierter Derivate durch den von S. Wank adaptierten Syntheseweg sollte im Rahmen der vorliegenden Arbeit nun die Frage beantwortet werden, ob dieser Weg zur Herstellung von 11-Aminoluotonin A und somit auch für die Einführung basischer Substituenten anwendbar ist. Besonders im Hinblick auf die Sonogashira-Kupplung und die [4+2]-Cycloadditionsreaktion an den beschriebenen Synthesebausteinen existierten bis jetzt keine experimentellen Belege dafür. Die geringe Wasserlöslichkeit von Luotonin A könnte durch Einführung einer Aminogruppe und eine damit ermöglichte Salzbildung verbessert werden, wodurch man sich in weiterer Folge auch eine Steigerung der biologischen Aktivität erhoffen kann.

2. Eigene Untersuchungen

Wie einleitend beschrieben (s. Abschnitt 1.4), wurde die Synthese von 11-Aminoluotonin angestrebt. Dafür erschien ein Zugang unter Verwendung von 4-Iodnitrobenzol als Kupplungspartner in der Sonogashira-Reaktion erfolgversprechend. Gestützt auf die Erkenntnisse aus der Diplomarbeit von S. Eckerstorfer³¹ sollte aus der Nitrogruppe die gewünschte Aminogruppe elegant im letzten Schritt durch milde Reduktion erhalten werden. Diese Strategie erspart entsprechende Maßnahmen zum Schutz einer Aminofunktion während der vorangehenden Syntheseschritte.



Schema 7. Geplanter Syntheseweg zu 11-Aminoluotonin A

2.1. Herstellung der Ausgangsverbindung

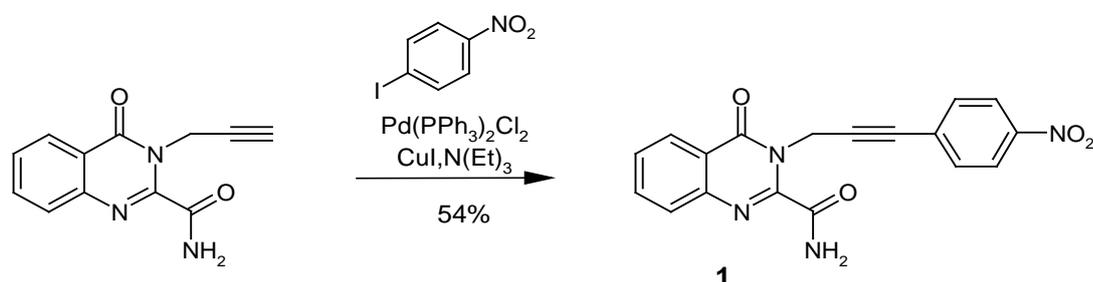
Die Herstellung der für die Sonogashira-Reaktion benötigten Ausgangsverbindung 4-Oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid erfolgt – nach der Literatur – ausgehend von Anthranilsäureamid und Diethyloxalat zum Aufbau von Ethyl 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat, anschließende Amidierung mittels methanolischer Ammoniaklösung und Propargylierung des Chinazolinstickstoffs in Position 3.³⁵ Diese Reaktionen sind allesamt als relativ einfach und zuverlässig einzustufen. Jedoch ist immer eine DC-Kontrolle der Umsetzung notwendig, da die in der Literatur angegebenen Reaktionszeiten von den tatsächlich erforderlichen oft deutlich überschritten werden.

Die Aufarbeitung und Reinigung der Rohprodukte gestaltet sich ebenfalls unkompliziert. Bei der Herstellung des Chinazolinonesters genügt sorgfältiges Waschen des Produktes mit Ethanol und Diethylether.

Das Chinazolinoncarboxamid lässt sich – nach Neutralisieren des Reaktionsgemisches mit konzentrierter Salzsäure – mit Wasser waschen, während nach der Propargylierungsreaktion die Dimethylformamid-Lösung mit Wasser verdünnt wird und das so ausgefällte Produkt ebenfalls mit Wasser gewaschen wird.³⁵

2.2. Sonogashira-Kupplung mit 4-Iodnitrobenzol

Bei dieser Reaktion wird als Reaktionspartner das kommerziell erhältliche 4-Iodnitrobenzol im Überschuss eingesetzt. Als Base wird Triethylamin und als Katalysator Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid in Gegenwart von Kupfer(I)iodid verwendet. Als günstig erweist sich auch die Zugabe von 3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxytoluol als Antioxidans, da diese Kupplungsreaktion sehr sauerstoffempfindlich ist und dementsprechend auch unter Argonatmosphäre durchgeführt wird. Als Lösungsmittel hat sich ein Gemisch aus einem Teil Dimethylformamid und 15 Teilen trockenem Dichlormethan bewährt. Unmittelbar nach Beginn der Reaktion kann eine deutliche Dunkelfärbung des Ansatzes von gelb in Richtung dunkelbraun bis fast schwarz beobachtet werden. Die Vollständigkeit kann in der Regel nach 2 Stunden – genau wie bei den in Lit.³⁵ beschriebenen analogen Reaktionen – mittels Dünnschichtchromatographie festgestellt werden.

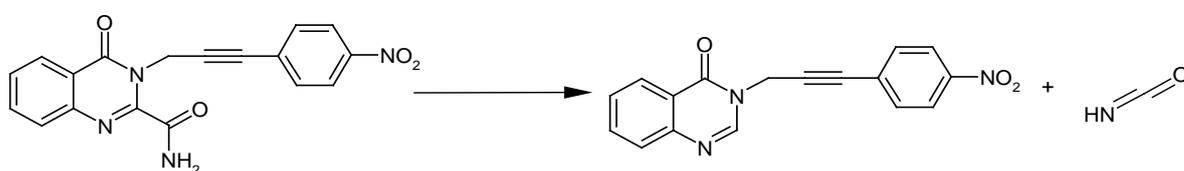


Schema 8

Etwas anders als in Lit.³⁵ beschrieben gestaltet sich die Aufarbeitung und Reinigung des so erhaltenen Produktes (**1**). Wohl erfolgt eine Vorreinigung mittels Filtration des Reaktionsgemisches über eine kurze Säule. Bei der eigentlichen Reinigung ist es dann jedoch von Vorteil, dass sich das Produkt gut mittels *Umkristallisation* reinigen lässt, weshalb man auf eine weitere Säule verzichten kann. Diese ausgeprägte Kristallisationstendenz wird vermutlich durch das Vorhandensein der Nitrogruppe begründet. Als optimales Lösungsmittel eignet sich dabei ein Gemisch von zehn Teilen Toluol und einem Teil Ethylacetat. Obwohl das Produkt so vom überschüssigen 4-Iodnitrobenzol befreit wird, ist ein weiterer Umkristallisationsschritt aus Ethanol notwendig, um Verbindung **1** in analytischer Form zu erhalten.

Die Struktur der neuen Verbindung ist durch die Elementaranalyse und spektroskopische Daten eindeutig belegt. So ist etwa im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei 8.58 ppm ein NH-Signal für das Amid, bei 8.19 und 7.68 ppm das AA'BB'-Spinsystem der *p*-Nitrophenylgruppe und bei 5.33 ppm das Singulett mit der relativen Intensität 2 für die Methylenfunktion im Propargylteil des Moleküls ersichtlich.

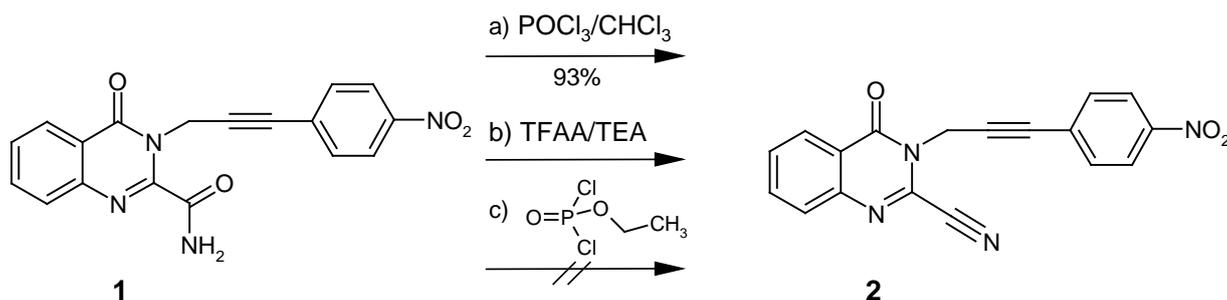
Im Massenspektrum dieser Verbindung kann der Molekülionenpeak als Basispeak bei $m/z = 348$ beobachtet werden. Des Weiteren sind Peaks bei $m/z = 305$ und $m/z = 146$ zu sehen. Beim Erstgenannten scheint ein Verlust der Carboxamidgruppe (vergleichbar einer Decarboxylierung) in Position 2 des Chinazolin-4-on-Grundgerüsts ($m/z = 305$) unter Ausbildung von Isocyansäure die Ursache zu sein (die Differenz zum Molekülionenpeak entspricht exakt 43; siehe Schema 9).



Schema 9. Vermutete MS-Fragmentierung von Verbindung 1.

Diese Beobachtung steht im Einklang mit der bekannten Decarboxylierungsempfindlichkeit der freien Carbonsäure sowie bereits früher beobachteten Zerfallsmustern von strukturell verwandten Amiden aus unserer Arbeitsgruppe.³¹ Beim Peak mit $m/z = 146$ handelt es sich vermutlich um Chinazolin-4(3*H*)-on, welches offenbar durch Abspaltung beider Substituenten (in Position 2 und 3) resultiert.

2.3. Dehydratisierung des Amids zum Nitril



Schema 10

Bei diesem Schritt sollte das primäre Amid in ein Nitril umgewandelt werden, welches in der folgenden Cycloadditionsreaktion als Dienophil fungieren sollte. Dazu wurden drei verschiedene in der Literatur beschriebene Methoden untersucht. Die erste Variante erfolgt unter sauren Reaktionsbedingungen durch Einwirkung von Phosphor(V)oxychlorid in trockenem Chloroform bei

Rückflusstemperatur. Die beiden anderen Verfahren bedienen sich der Kombination eines Acylierungsmittels mit einer geeigneten Base bei Raumtemperatur: Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) in Gegenwart von Triethylamin oder Ethyldichlorphosphat in Gegenwart von DBU.^{35,37}

2.3.1. Dehydratisierung mittels Phosphor(V)oxychlorid

In Anlehnung an Lit.³⁵ wurde eine Suspension des Amides in trockenem Chloroform (getrocknet über Molekularsieb 4Å) mit Phosphor(V)oxychlorid versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss zum Rückfluss erhitzt. In mehreren Versuchen zeigte sich dabei, dass der Erfolg dieser Umsetzung stark von einem besonders sorgfältigen Ausschluss von Wasserspuren in der Apparatur, dem Lösungsmittel und dem Edukt abhängt. Letzteres sollte über Phosphor(V)oxychlorid getrocknet, die Glasapparatur unbedingt ausgeheizt, das Lösungsmittel durch Säulenfiltration über Aluminiumoxid (basisch, Aktivität I nach Brockmann) getrocknet sowie von Stabilisator-Ethanol befreit und Phosphor(V)oxychlorid unmittelbar vor Verwendung frisch destilliert werden. Bei Einhaltung dieser Bedingungen ist die Umsetzung nach 24-stündigem Erhitzen vollständig (DC-Kontrolle), was mit den in Lit.³⁵ beschriebenen Beobachtungen für ähnliche Dehydratisierungen übereinstimmt. Das Nitril **2** ist auf diese Weise in sehr guter Ausbeute (93%) zugänglich.

2.3.2. Dehydratisierung mittels Trifluoressigsäureanhydrid und Triethylamin

Als mögliche Alternative zur Dehydratisierung mittels Phosphor(V)oxychlorid wurde auch die Verwendung von Trifluoressigsäureanhydrid in Kombination mit Triethylamin untersucht. Diese Methode erschien durchaus attraktiv, da unter diesen Bedingungen die Wasserabspaltung aus einem Amid meist schon bei Raumtemperatur erzielt werden kann. Es zeigte sich allerdings, dass die in Lit.³⁵ für eine analoge Dehydratisierung beschriebene Reaktionszeit von einer Stunde im Falle der Umwandlung von **1** in **2** zu kurz ist: erst nach 2 Stunden kann das Edukt dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachgewiesen werden. In Übereinstimmung mit Lit.³⁵ wurde auch hier das Auftreten eines apolaren Nebenproduktes beobachtet, bei dem es sich um ein literaturbekanntes Artefakt³⁹ aus den beiden Reagentien handelt und welches säulenchromatographisch abgetrennt werden muss. Nach entsprechender Reinigung wird das Produkt allerdings nur in einer Ausbeute von 15% erhalten, womit diese Variante zur Herstellung des Nitrils **2** keine brauchbare Alternative zum Einsatz von Phosphor(V)oxychlorid darstellt.

2.3.3. Dehydratisierungsversuch mittels Ethyldichlorphosphat in Gegenwart von DBU

Als weitere Alternative sollte die 2007 von Kuo *et al.*³⁷ beschriebene Dehydratisierungsmethode mittels Ethyldichlorphosphat und der nicht-nucleophilen Base 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) in trockenem Dichlormethan untersucht werden. Diese Option erschien auch deshalb von Interesse, weil im geplanten nachfolgenden Reaktionsschritt die [4+2]-Cycloaddition durch DBU katalysiert wird und somit die Möglichkeit einer Tandemreaktion von Dehydratisierung und

Cycloaddition besteht, wie sie auch schon bei einer strukturell nahe verwandten Verbindung beobachtet worden war.³⁵ Überraschenderweise zeigte sich jedoch bei der Reaktionsverfolgung mittels DC sowie einer NMR-Kontrolle, dass das Amid **1** unter diesen Bedingungen nicht in das Nitril **2** umgewandelt werden kann, sondern auch nach zweitägiger Reaktionsdauer praktisch unverändert bleibt. Auf weitere Versuche unter drastischeren Bedingungen wurde verzichtet.

2.3.4. Fazit

Von den drei untersuchten Methoden zur Amid-Dehydratisierung ist für die Herstellung des Nitrils **2** nur die Behandlung von **1** mit Phosphor(V)oxychlorid in siedendem wasserfreiem Chloroform von praktischem Nutzen. Trotz der längeren Reaktionsdauer liefert die Methode bei sorgfältigem Feuchtigkeitsausschluss zuverlässig das Produkt in guter Ausbeute und ist auch durchaus für größere Ansätze geeignet.

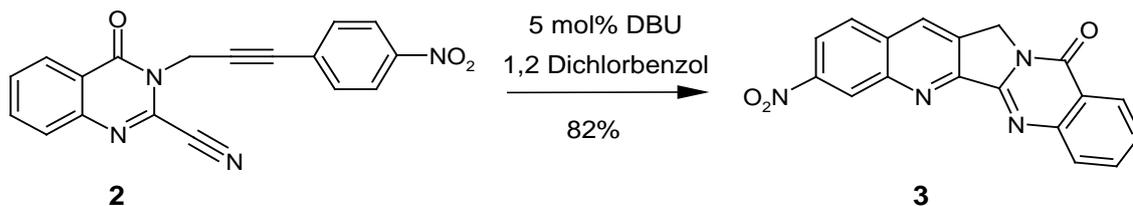
2.3.5. Struktursicherung

Die erfolgreiche Wasserabspaltung spiegelt sich in den Elementaranalysenergebnissen des so erhaltenen Nitrils **2** wider. Auch die spektroskopischen Befunde stehen in vollem Einklang mit der postulierten Struktur. So fehlen im ¹H-NMR-Spektrum die im Fall von **1** beobachteten zwei NH-Signale, während die restlichen Signale (wie das AA'BB'-Spinsystem der *p*-Nitrophenylgruppe) mit den zu erwartenden Aufspaltungsmustern und chemischen Verschiebungen in Erscheinung treten.

Im Massenspektrum zeigt sich der Moleküllenpeak bei $m/z = 330$, also um 18 Masseneinheiten niedriger als beim Amid. Auch diese Beobachtung zeigt an, dass die Dehydratisierung erfolgreich war.

2.4. [4+2]-Cycloadditionsreaktion des Nitrils zu 11-Nitroluotonin A

Der Aufbau des pentacyclischen Systems sollte in Analogie zu den Modellreaktionen aus der Diplomarbeit Wank³⁵ unter den zuvor von Dai *et al.*²³ beschriebenen Bedingungen (Erhitzen in 1,2-Dichlorbenzol unter Inertgas, 5 mol% DBU als basischer Katalysator; s. Einleitung, Schema 5) versucht werden. Die dabei postulierte²³ basisch induzierte Alkin-Allen-Umlagerung sollte im Falle von Verbindung **2** durch den Elektronenzug der Nitrogruppe erleichtert werden, somit war mit einer glatten Cycloadditionsreaktion zu rechnen.

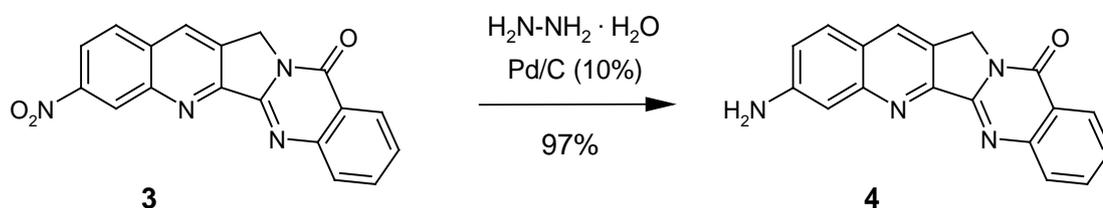


Schema 11

In der Tat zeigten DC-Kontrollen, dass nach 24-stündigem Erhitzen auf 110°C die Umsetzung vollständig ist (in Ausnahmefällen war die Zugabe einer weiteren Portion von 5 mol% DBU und neuerliches 24-stündiges Erhitzen erforderlich). Die Aufarbeitung gestaltet sich problemlos: Ausfällen des Reaktionsproduktes mit Petrolether, gefolgt von Umkristallisieren aus DMF/Chloroform liefern die angestrebte Verbindung **3** in analysenreiner Form.

Die Struktur von **3** ist mittels spektroskopischer Methoden schlüssig nachzuvollziehen. Im ¹H-NMR-Spektrum ist das (für das Edukt **2** typische) AA'BB'-Spinsystem nun nicht mehr zu sehen und bei 5.37 ppm zeigt sich ein charakteristisches Singulett für eine Methylenfunktion. Ein NOE-Experiment, bei dem die Einstrahlung auf dieses Signal vorgenommen wurde, demonstriert, dass es sich dabei um das Protonensignal der CH₂-Gruppe (Position 5 nach Alkaloidnummerierung) handelt und offensichtlich die Cyclisierung zu einem kondensierten Chinolin-Derivat erfolgreich war. Zur Erklärung: der im Experiment beobachtete positive Effekt wird für das Singulett bei 8.96 ppm beobachtet, bei welchem es sich somit um das Signal von H-7 handeln muss. Das andere Singulett bei tiefem Feld (9.06 ppm) kann daher nur von H-12 stammen. Die beiden restlichen Protonen an Ring A (H-9 und H-10) kommen bei 8.46 ppm zur Resonanz, die H-Atome an Ring E zeigen das für Chinazolinone dieses Typs charakteristische Signalmuster (s. experimenteller Teil und Tafel 8). Des Weiteren entspricht das Ergebnis aus Elementaranalyse (unter Annahme partieller Hydratisierung mit 0.3 Mol Wasser) und das hochaufgelöste Massenspektrum der erwarteten Summenformel.

2.5. Reduktion von 11-Nitroluotonin A zu 11-Aminoluotonin A



Schema 12

Den Abschluss der Synthesefolge sollte schließlich die Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe bilden. Aufbauend auf kürzlich erzielten Ergebnissen aus unserer Arbeitsgruppe (Diplomarbeit Eckerstorfer³¹) wurde eine „Transferhydrierung“ in ethanolischer Lösung über Palladium/Kohle unter Verwendung von Hydrazinhydrat als Wasserstoffquelle ins Auge gefasst. Dabei zeigte sich, dass die Reduktion von Verbindung **3** unter diesen Bedingungen praktisch gleich gut verläuft wie die in Lit.³¹ beschriebene Darstellung von 10-Aminoluotonin A aus der entsprechenden 10-Nitro-Vorstufe. Es wird eine deutliche Grünfärbung des Reaktionsgemisches beobachtet und im Dünnschichtchromatogramm zeigt sich ein intensiv fluoreszierender neuer Fleck, während das Edukt nach zwei Stunden Rückflusserhitzen nicht mehr nachweisbar ist. Bei der Aufarbeitung stellte sich heraus, dass das neue Produkt **4** relativ gut in heißem Ethanol und Wasser löslich ist. Damit kann der Katalysator

einfach durch Filtration des heißen Reaktionsgemisches entfernt und das Filtrat leicht abgedampft werden (im Falle von 10-Aminoluotonin A war ein Lösungsmittelwechsel zu DMF erforderlich gewesen³¹). Sorgfältiges Waschen des Katalysators mit heißem Ethanol empfiehlt sich, um die Ausbeute zu maximieren (97%).

Die Analyse des ¹H-NMR-Spektrums des so erhaltenen Amins zeigt auch hier die zu erwartenden Veränderungen gegenüber dem Edukt-Spektrum. Jegliche Tieffeldsignale mit einem δ -Wert größer als ca. 8.50 ppm fehlen völlig, was mit dem abschirmenden Effekt der elektronenliefernden Aminogruppe auf das aromatische System der Ringe A und B erklärbar ist. Die betreffenden Protonensignale sind nunmehr zwischen 7.61 ppm und 8.41 ppm zu finden. Des Weiteren ist bei 6.06 ppm ein breites Singulett der relativen Intensität 2 zu sehen, welches den Wasserstoffatomen der Aminogruppe zuzuordnen ist. Zur eindeutigen Zuordnung sämtlicher Protonensignale der Zielstruktur wurden NOE- und 2D- Aufnahmetechniken angewandt. Ein 1D-NOE-Spektrum bei Einstrahlung auf das Signal der Aminofunktion zeigt einen Effekt für das Multiplett der relativen Intensität 2 bei 7.15 ppm, woraus geschlossen werden kann, dass es sich bei dem Signal um H-10 und H-12 handeln muss. Weiters kann auch für das Amin **4** das schon in Verbindung **3** gefundene Signal der Methylengruppe (nun bei 5.19 ppm) beobachtet werden. Bei diesem tritt erwartungsgemäß im entsprechenden Nuclear-Overhauser-Experiment ein positiver Effekt für das Singulett bei 8.41 ppm in Erscheinung, was letzteres eindeutig als Resonanz von H-7 ausweist. Ein weiteres NOE-Spektrum bei Einstrahlung auf das H-7-Signal (8.41 ppm) zeigt eine Wechselwirkung mit einem Dublett bei ca. 7.80 ppm. Dieses Signal kann daher nur vom H-9 stammen. (s. experimenteller Teil und Tafeln 13-15). Im COSY-Spektrum sind für die Struktursicherung essenzielle Kreuzsignale zu sehen. So sind zwei davon zwischen dem Multiplett bei 7.15 ppm und dem Dublett bei 7.80 ppm zu beobachten, was auf die vicinale Kopplung von H-9 mit H-10 zurückzuführen ist. Zwischen dem Multiplett bei ca. 7.61 ppm und dem Multiplett bei ca. 7.92 ppm bzw. dem Dublett bei ca. 8.27 ppm sind jeweils 2 weitere Signale zu beobachten. Sie lassen sich eindeutig als vicinale Kopplungen von H-18 mit H-17 und H-19 erklären (s. experimenteller Teil und Tafel 16). Die weitere Analytik bestätigt die Struktur, da auch die Summenformel mittels HRMS belegt werden konnte

2.6. Fazit

Es konnte mit der Herstellung von 11-Aminoluotonin A erfolgreich gezeigt werden, dass auch basische Substituenten in Position 11 dieses Alkaloids über den in unserer Arbeitsgruppe kürzlich entwickelten Syntheseweg eingeführt werden können. Dabei hat sich der Zugang über die Reduktion einer Nitrogruppe bestens bewährt. Die im Vergleich zur Leitverbindung relativ gute Wasserlöslichkeit von 11-Aminoluotonin A macht diese Zielverbindung zu einem potentiellen Kandidaten für den Einsatz als Zytostatikum, da hiermit ein erster Schritt in Richtung einer guten Applizierbarkeit getan werden konnte. Die Frage, ob und wie die Aminogruppe dabei die zytotoxischen Eigenschaften des Luotonin-A-Grundkörpers beeinflusst, ist derzeit Gegenstand einer biologischen Testung im Rahmen einer Kooperation. Die Ergebnisse sind zum Zeitpunkt dieser Niederschrift noch ausständig.

3. Experimenteller Teil

3.1. Verwendete Materialien und Geräte

3.1.1. Chromatographie

DC:

Es wurden Kiesegel-Aluminiumfolien 60 F₂₅₄ der Firma Merck (Art.-Nr. 1.05554) verwendet. Die Detektion erfolgte mit Hilfe einer UV-Lampe (Camag) mittels Fluoreszenzminderung bei 254 nm, Eigenfluoreszenz bei 366 nm oder Eigenfarbe.

SC:

Das Säulenmaterial bestand aus Kiesegel 60 (0.063–0.200 mm) der Fa. Merck (Art.-Nr. 1.07734). Die Detektion erfolgte diskontinuierlich durch Fluoreszenzminderung bei 254 nm nach Auftüpfeln auf die KGF₂₅₄-Folie.

3.1.2. Elementaranalysen

Diese wurden extern im mikroanalytischen Laboratorium (Mag. J. Theiner) der Universität Wien (Währinger Str. 42, 1090 Wien) durchgeführt.

3.1.3. Lösungsmittel

Alle verwendeten Lösungsmittel wurden von den Firmen Merck und Sigma-Aldrich in „purissimum“-Qualität bezogen.

3.1.4. Schmelzpunkte

Alle Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Heizmikroskop der Firma Reichert ermittelt und sind unkorrigiert.

3.1.5. Massenspektrometrie

Niedrigauflösung:

Die Massenspektren wurden auf einem Shimadzu QP5050A Massenspektrometer gemessen. Die Ionisierung erfolgte über EI-Bedingungen (70 eV).

Hochauflösung (HRMS):

Sämtliche hochaufgelösten Spektren wurden auf einem Bruker maXis (ESI Qq-TOF) Spektrometer am Massenspektrometriezentrum der Fakultät für Chemie (Univ.-Prof. Dr. Rizzi) der Universität Wien (Währinger Str. 38, 1090 Wien) gemessen.

3.1.6. NMR-spektroskopische Untersuchungen

Die ^1H -NMR (300 MHz) und ^{13}C -NMR-Spektren (75 MHz) wurden mit einem Varian UnityPlus 300 Spektrometer gemessen. Die Spektren von 11-Nitro- und 11-Aminoluotonin A wurden mit einem Bruker Avance III 400 Spektrometer erhalten (400 bzw. 100 MHz). δ -Wertangaben in ppm, Kalibrierung auf das Signal des undeuterten Anteils des jeweils verwendeten Lösungsmittels).

3.2. Arbeitsvorschriften

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

In einem 50 ml Rundkolben werden 227 mg (1 mmol) 3-(Prop-2-in-1-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid in 1 ml trockenem DMF suspendiert und mit 15 ml trockenem CH_2Cl_2 (über $\text{MS } 4\text{\AA}$ getrocknet) verdünnt. Nach Spülung des Gemisches mit Argon werden 373 mg (1.5 mmol) 4-Iodnitrobenzol, 55 mg (0.25 mmol), 3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxytoluol, 38 mg (0.2 mmol) Kupfer(I)iodid, 70 mg (0.1 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid und zuletzt 243 mg (2.4 mmol) Triethylamin zugegeben und unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch verfärbt sich innerhalb kürzester Zeit tiefbraun bis schwarz. Nach rund 90 min wird die Farbe des Reaktionsgemisches wieder heller, auch eine Trübung kann beobachtet werden. Nach 2 h ist die Umsetzung vollständig (DC-Kontrolle: CH_2Cl_2 /Ethylacetat, 2+1). Das Gemisch wird mit 30–50 ml trockenem CH_2Cl_2 verdünnt und filtriert, falls noch eine Trübung bestehen sollte. Die Lösung wird auf eine Kieselgelsäule (1x10 cm) aufgegeben und mit CH_2Cl_2 /Ethylacetat (2+1) eluiert. Die entsprechenden Fraktionen werden eingedampft und der Rückstand zuerst aus Toluol/Ethylacetat (10+1) und danach aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält farblose Nadeln.

Ausbeute: 0.188 g (54%)

Fp: 224–225°C

CHN: $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$ (348.32)

	% C	% H	% N
ber.	62.07	3.47	16.08
gef.	61.74	3.25	15.73

MS (*Tafel 1*): 348 (M^+ , 100%), 305 (16), 258 (27), 229 (22), 198 (14), 175 (32), 160 (14), 146 (38), 130 (40), 129 (39), 114 (35), 102 (50), 76 (38), 63 (51).

^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, *Tafel 2*): δ = 8.58 (s, 1H, Amid-H), 8.26-8.18 (m, 4H, Amid-H, 5-H, 3'-H, 5'-H), 7.95-7.90 (m, 1H, 7-H), 7.79-7.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 8-H), 7.70-7.63 (m, 3H, 6-H, 1'-H, 6'-H), 5.34 (s, 2H, CH_2).

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , *Tafel 3*): δ = 163.23, 160.00, 148.67, 146.99, 145.84, 135.17, 132.71, 128.44, 128.34, 127.55, 126.49, 123.69, 120.89, 89.85, 81.41, 33.79.

3-[3-(4-Nitrophenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (2)

In einem 50 ml Rundkolben werden 100 mg (0.287 mmol) Amid **1** in 10 ml trockenem CHCl_3 ^I gelöst und unter streng wasserfreien Bedingungen^{II} mit 1 ml POCl_3 ^{III} versetzt. Anschließend wird unter Feuchtigkeitsausschluss bei einer Badtemperatur von 90°C zum Rückfluss erhitzt. Dabei zeigt sich ziemlich rasch (nach max. 1 h) eine Verfärbung der Lösung von gelb nach orange. In weiterer Folge verfärbt sich das Reaktionsgemisch braun und es bildet sich ein dunkler Niederschlag. Nach 24 h ist die Reaktion vollständig (DC-Kontrolle, CH_2Cl_2 /Ethanol, 30+1). Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch unter gutem Rühren in ca. 50 ml Eis getropft und 30 min weitergerührt. Die zwei Phasen werden in einem Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase wird 3x mit je 15 ml CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zuerst mit 15 ml Wasser und anschließend mit 15 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Lösung wird über eine Kieselgelsäule (1x10 cm) filtriert, wobei mit 100 ml CH_2Cl_2 eluiert wird. Nach Eindampfen der entsprechenden Fraktionen und anschließender Umkristallisation aus Ethanol erhält man farblose Nadeln.

Ausbeute: 0.088 g (93%)

Fp: 188-190°C

CHN: $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ (330.31)

	% C	% H	% N
ber.	63.72	3.27	16.51
gef.	63.96	3.01	16.20

MS (*Tafel 4*): 330 (M^+ , 100%), 284 (45), 256 (21), 230 (7), 208 (12), 160 (79), 130 (27), 114 (73), 113 (75), 102 (80), 88 (38), 76 (53), 63 (92), 50 (36).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 , *Tafel 5*): δ = 8.39-8.36 (m, 1H, 5-H), 8.20-8.16 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.93-7.87 (m, 1H, 7-H), 7.86-7.82 (m, 1H, 8-H), 7.72-7.67 (m, 1H, 6-H), 7.64-7.69 (m, 2H, 2'-H, 6''-H), 5.34 (s, 2H, CH_2).

^I CHCl_3 wurde über Molekularsieb 4Å gelagert und vor der Verwendung über eine Säule (4x5 cm) mit basischem Al_2O_3 der Aktivitätsstufe I filtriert.

^{II} Dabei empfiehlt es sich, die gesamte Apparatur mindestens 1h bei 120°C auszuheizen und sie noch im heißen Zustand schnell zusammen zu bauen.

^{III} POCl_3 wurde jeweils unmittelbar vor der Reaktion frisch destilliert (Druckausgleich über ein Trockenrohr).

^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3 , *Tafel 6*): $\delta = 159.34, 147.87, 146.38, 135.67, 133.06, 130.73, 130.62, 128.95, 128.46, 127.59, 123.72, 122.79, 111.36, 86.35, 83.86, 35.82$.

11-Nitroluotonin A (3)

In einer Pyrex-Schraubeprovette mit kleinem Magnetührstäbchen werden 100 mg (0.303 mmol) Nitril **2** in 8 ml 1,2-Dichlorbenzol gelöst. Die Lösung wird mit Argon gespült und anschließend werden 0.15 ml einer 0.1 M Lösung von DBU in 1,2-Dichlorbenzol (entspricht ca. 5 mol%) hinzugefügt, der Deckel sofort verschlossen und das Gemisch bei einer Badtemperatur von 110°C über Nacht erhitzt. Dabei zeigt sich ziemlich schnell (nach max. 5 min) eine Verfärbung der Lösung von gelb nach braun bis schwarz, welche aber mit der Zeit (ca. 1 h) wieder verblasst. Zu diesem Zeitpunkt ist eine Trübung bemerkbar, welche auf das schlecht lösliche Reaktionsprodukt hinweist. Die Umsetzung ist nach 24 h vollständig (DC-Kontrolle, CH_2Cl_2 /Ethanol, 30+1). Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und mit 55 ml Petrolether verdünnt. Der Niederschlag wird abgenutscht und aus DMF/ CHCl_3 (3+1) umkristallisiert. Man erhält gelbe Kristalle.

Ausbeute: 0.057 g (57%)

Fp: >310°C (Zers.)

CHN: $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$ (330.30)

	% C	% H	% N
ber.	64.40	3.18	16.69
gef.	64.38	2.95	16.68

HRMS:

ber. für $[\text{M}+\text{H}]^+$	331.0826
gef.	331.0827

MS (*Tafel 7*): 330 (M^+ , 100%), 300 (14), 284 (59), 254 (14), 228 (10), 142 (17), 114 (13), 77 (15), 76 (20), 63 (25), 50 (18).

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, *Tafeln 8-9*): $\delta = 9.06$ (s, 1H, 12-H), 8.96 (s, 1H, 7-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 5.37 ppm), 8.47-8.45 (m, 2H, 9-H, 10-H), 8.31-8.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 19-H), 7.98-7.95 (m, 2H, 16-H, 17-H), 7.68-7.64 (m, 1H, 18-H), 5.37 (s, 2H, CH_2).

^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, *Tafel 10*): $\delta = 160.16, 159.60, 154.31, 152.38, 151.50, 148.89, 148.28, 147.03, 134.67, 134.19, 132.21, 131.55, 128.23, 125.96, 125.35, 121.32, 121.21, 47.80$.

11-Aminoluotonin A (4)

In einem 50 ml Rundkolben mit kleinem Magnetührstäbchen werden 100 mg (0.303 mmol) Verbindung **3** in 20 ml Ethanol suspendiert. Dann werden 0.3 ml Hydrazinhydrat (80% in Wasser) sowie 10 mg Palladium/Kohle (10%) hinzugegeben und das Gemisch zum Rückfluss erhitzt. Nach kurzer Zeit ist eine olivgrüne Färbung zu beobachten. Die Reaktion ist nach 2 h vollständig (DC-Kontrolle, CH₂Cl₂/Ethanol, 30+1). Der gesamte Reaktionsansatz wird in einen 500 ml Rundkolben umgefüllt und mit 300 ml Ethanol verdünnt. Anschließend wird zum Sieden erhitzt und sofort heiß filtriert. Der Filter samt Rückstand wird zurück in den Rundkolben gegeben und abermals mit 250-300 ml Ethanol versetzt und aufgekocht. Anschließend wird wieder filtriert und der zweite Filter samt Rückstand zum ersten Filter in den Kolben gegeben. Diese Prozedur wird so oft wiederholt, bis die heiße ethanolische Lösung nach Auskochen der Filtrerrückstände unter der UV-Lampe bei 366 nm keine gelbe Fluoreszenz mehr aufweist. Anschließend werden die vereinigten Filtrate unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhält einen gelblichen Feststoff.

Ausbeute: 0.088 g (97%)

Fp: >310°C (Zers.)

HRMS:

ber. für [M+H] ⁺	301.1084
gef.	301.1084

MS (*Tafel 11*): 300 (M⁺, 100%), 272 (9), 244 (5), 223 (9), 150 (11), 122 (7), 102 (7), 77 (16), 64 (10), 63 (11), 51 (9).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, *Tafeln 12-16*): δ = 8.41 (s, 1H, 7-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 5.19 ppm), 8.29-8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 19-H), 7.95-7.91 (m, 2H, 16-H, 17-H), 7.82-7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 9-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 8.41 ppm), 7.63-7.59 (m, 1H, 18-H), 7.17-7.12 (m, 2H, 10-H, 12-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 6.06 ppm), 6.06 (s, 2H, NH₂), 5.19 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, *Tafel 17*): δ = 159.75, 153.73, 151.11, 150.97, 150.58, 149.20, 134.42, 131.01, 128.94, 127.87, 126.86, 126.36, 125.90, 121.60, 121.04, 120.90, 105.93, 47.29.

4. Literaturverzeichnis

- 1 STATISTIK AUSTRIA (2011) „Sterblichkeit nach ausgewählten Todesursachen“, in: *Jahrbuch der Statistik 2010*, Verlag Österreich, Wien.
- 2 STATISTIK AUSTRIA (2007) „Bösartige Neubildungen“, in: *Österreichischer Todesursachenatlas 1998/2004*, Wien.
- 3 Krontiris, T. G., Cooper, G. M. (1981) *Proc. Natl. Acad. Sci.* **78**, 1181-1184.
- 4 Stanbridge, E. J. (1990) *Annu. Rev. Genet.* **24**, 615-657.
- 5 Hanahan, D., Weinberg, R. A. (2011) *Cell* **144**, 646–674.
- 6 Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F., Starke, K. (2009) „Mittel zur Behandlung von Tumoren“, in: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 10. Ausgabe, Elsevier-Verlag, München.
- 7 Committee for Orphan Medicinal Products (2012) „Public summary of opinion on orphan designation: Imatinib mesilate for treatment of chronic myeloid leukaemia“, EMEA, London, auffindbar unter:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006437.pdf - zuletzt besucht am 29. Jänner 2013.
- 8 Deininger, M., Buchdunger, E., Druker, B. J. (2005) *Blood* **105**, 2640-2653.
- 9 Champoux, J. J. (2001) *Annu. Rev. Biochem.* **70**, 369–413.
- 10 Pommier, Y. (2006) *Chem. Rev.* **109**, 2894–2902.
- 11 Knippers, R. (1995) „DNA-Topoisomerasen“, in: *Molekulare Genetik*, 6. Ausgabe, Thieme-Verlag, Stuttgart, New York.
- 12 Hänsel, R., Sticher, O. (2010) „Camptothecin“, in: *Pharmakognosie – Phytopharmazie*, 9. Ausgabe, Springer Medizin Verlag, Heidelberg.
- 13 Hsiang, Y. H., Hertzberg, R., Hecht, S. (1985) *J. Biol. Chem.* **260**, 14873-14878.
- 14 Banerji, S., Los, M. (2006) *Cancer Biology & Therapy* **5**, 959-964.
- 15 Potmesil, M. (1994) *Cancer Res.* **54**, 1431-1439.
- 16 Wall, M. E., Wani, M. C., Cook, C. E., Palmer, K. H., McPhail, A. T., Sim, G. A. (1966) *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3888-3890.
- 17 Burke, T. G. (1996) *Ann. NY. Acad.Sci.* **803**, 29–31.

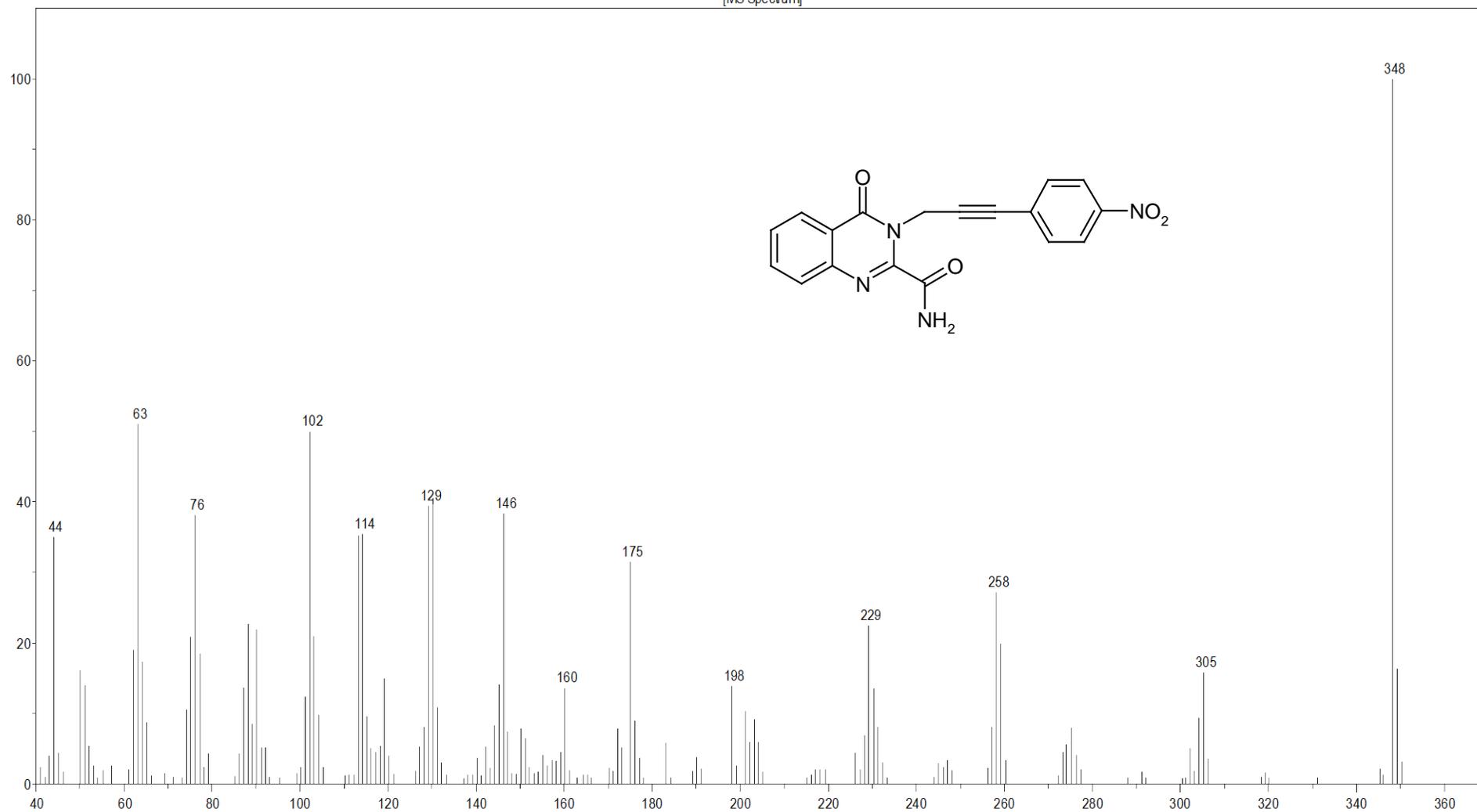
- 18 Comitee for Medicinal Products for Human Use (2009) „EPAR summary for the public: Hycamtin ®“, EMEA, London,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000123/WC500051536.pdf - zuletzt besucht am 29. Jänner 2013.
- 19 Sheahan, M. C., Chase, M. W. (1996) *Bot. J. Lin. Soc.* **122**, 279-300.
- 20 Ma, Z. Z., Hano, Y., Nomura, T., Chen, Y. J. (1997) *Heterocycles* **46**, 541-546.
- 21 Cagir, A., Jones, S. H., Gao, R., Eisenhauer, B. M., Hecht, S. M. (2003) *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 13628-13629.
- 22 Cagir, A., Eisenhauer, B. M., Gao, R., Thomas, S. J., Hecht, S. M. (2004) *Bioorg. Med. Chem.* **12**, 6287–6299.
- 23 Dai, W., Petersen, J. L., Wang, K. K. (2006) *Org. Letters* **8**, 4665-4667.
- 24 Nacro, K., Zha, C., Guzzo, P. R., Herr, R. J., Peace, D., Friedrich, T. D. (2007) *Bioorg. Med. Chem.* **15**, 4237–4246.
- 25 Rahman, A. M., Kim, D. H., Liang, J. L., Lee, E. S., Na, Y., Jun, K. J., Kwon, Y., Jahng, Y. (2008) *Bull. Korean Chem. Soc.* **29**, 1988-1992.
- 26 Ma, Z. Z., Hano, Y., Nomura, T. (2005) *Heterocycles* **65**, 2203 - 2219.
- 27 Liang, J. L., Cha, H. C., Jahng, Y. (2011) *Molecules* **16**, 4861-4883.
- 28 Du, W. (2003) *Tetrahedron* **59**, 8649–8687.
- 29 Yadav, J. S., Reddy, B. V. (2002) *Tetrahedron Lett.* **43**, 1905–1907.
- 30 Zhou, H. B., Liu, G. S., Yao, Z. J. (2007) *J. Org. Chem.* **72**, 6270-6272.
- 31 Eckerstorfer, S. (2011) Diplomarbeit, Universität Wien.
- 32 Deady, L. W., Sette, R. M. (2001) *Aust. J. Chem* **54**, 177–180.
- 33 Haider, N., Nuß, S. (2012) *Molecules* **17**, 11363-11378.
- 34 Haider, N., Parth, S. (2009) „Concise Synthesis of A-Ring Modified Analogs of the Antitumor Alkaloid Luotonin A, 13th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry“, in: *Abstract volume of the 13th BDSHC*, Bled, Slowenien, PO-28.
- 35 Wank, S. (2012) Diplomarbeit, Universität Wien.
- 36 Tseng, M. C., Chu, Y. W., Tsai, H. P., Lin, C. M., Hwang, J., Chu, Y. H. (2011) *Org. Lett.* **13**, 920–923.

- 37 Kuo, C. W., Zhu, J. L., Wu, J. D., Chu, C. M., Yao, C. F., Shia, K. S. (2007)
Chem. Commun., 301–303.
- 38 Eder, M. (2013) geplante Diplomarbeit, Universität Wien.
- 39 Schreiber, S. L. (1980) *Tetrahedron Lett.* **21**, 1027-1030.
- 40 Harayama, T., Morikami, Y., Shigeta, Y., Abe, H., Takeuchi, Y. (2003)
Synlett , 847-848.

5. Anhang

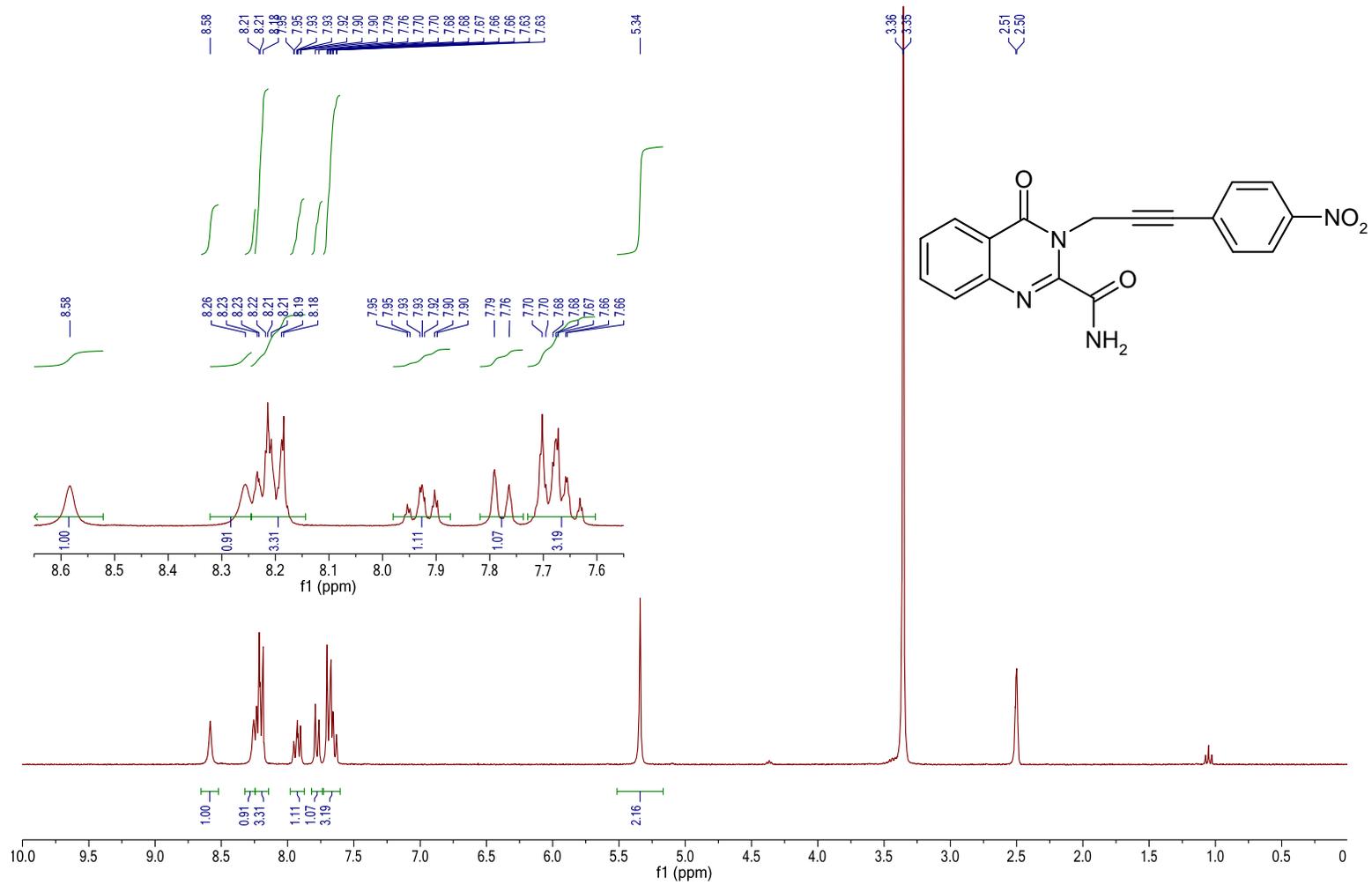
5.1. Spektren

[MS Spectrum]



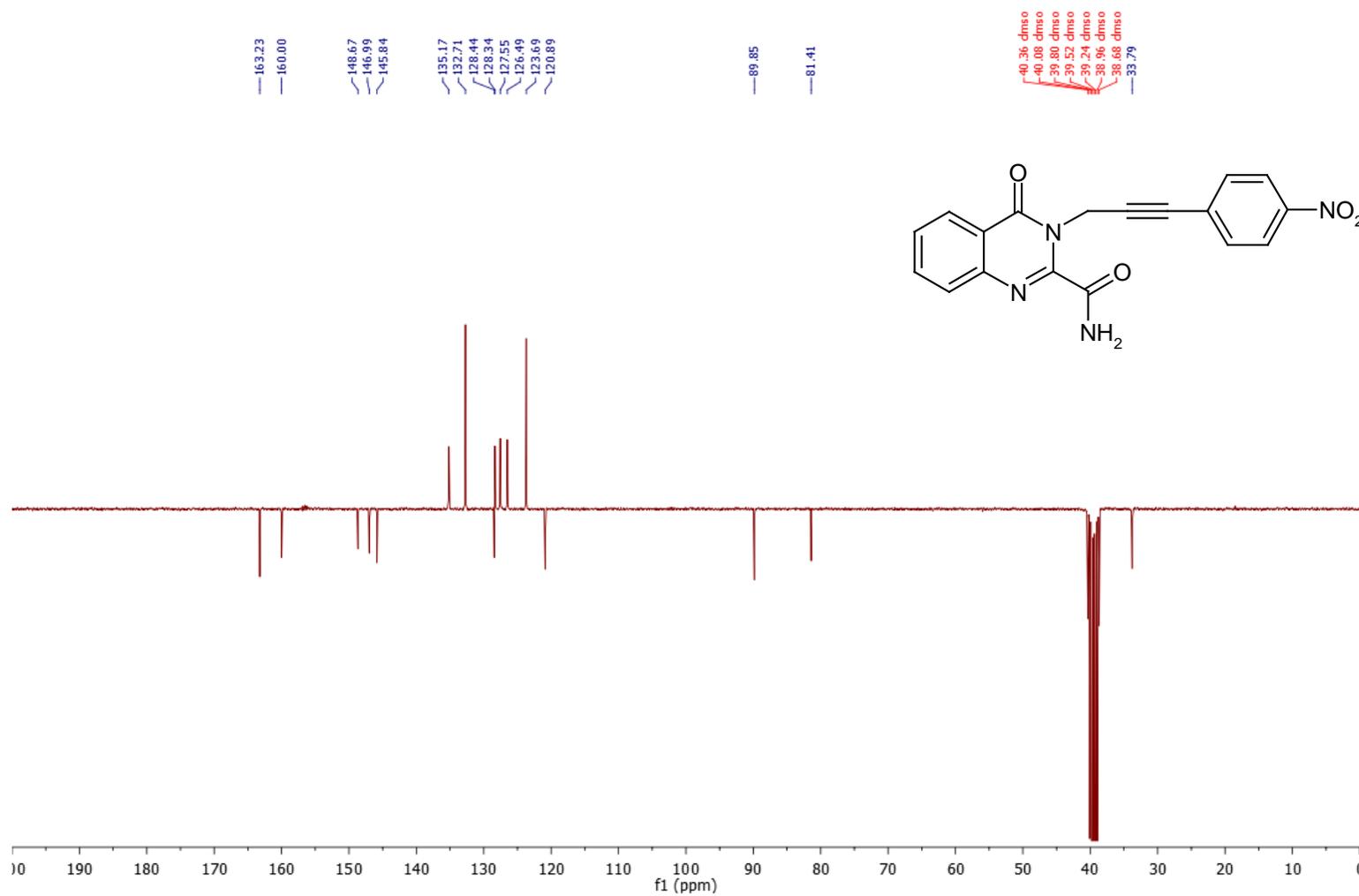
Tafel 1: 3-[3-(4-Nitrophenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1**)

LT1; 4-Nitrophenylpropargyl-Amid / DMSO

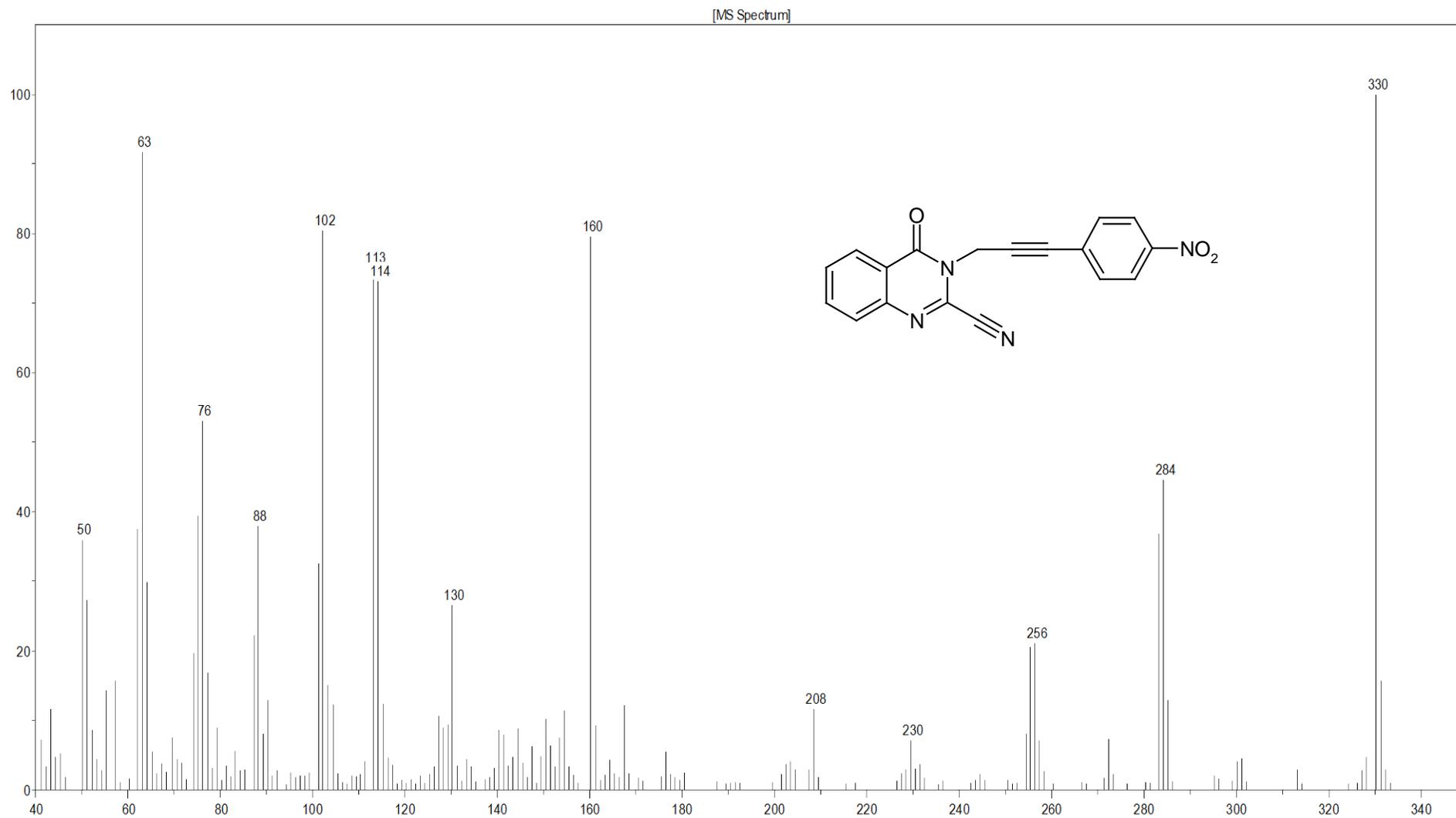


Tafel 2: 3-[3-(4-Nitrophenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1**)

LT1; 4-Nitrophenylpropargyl-Amid / DMSO

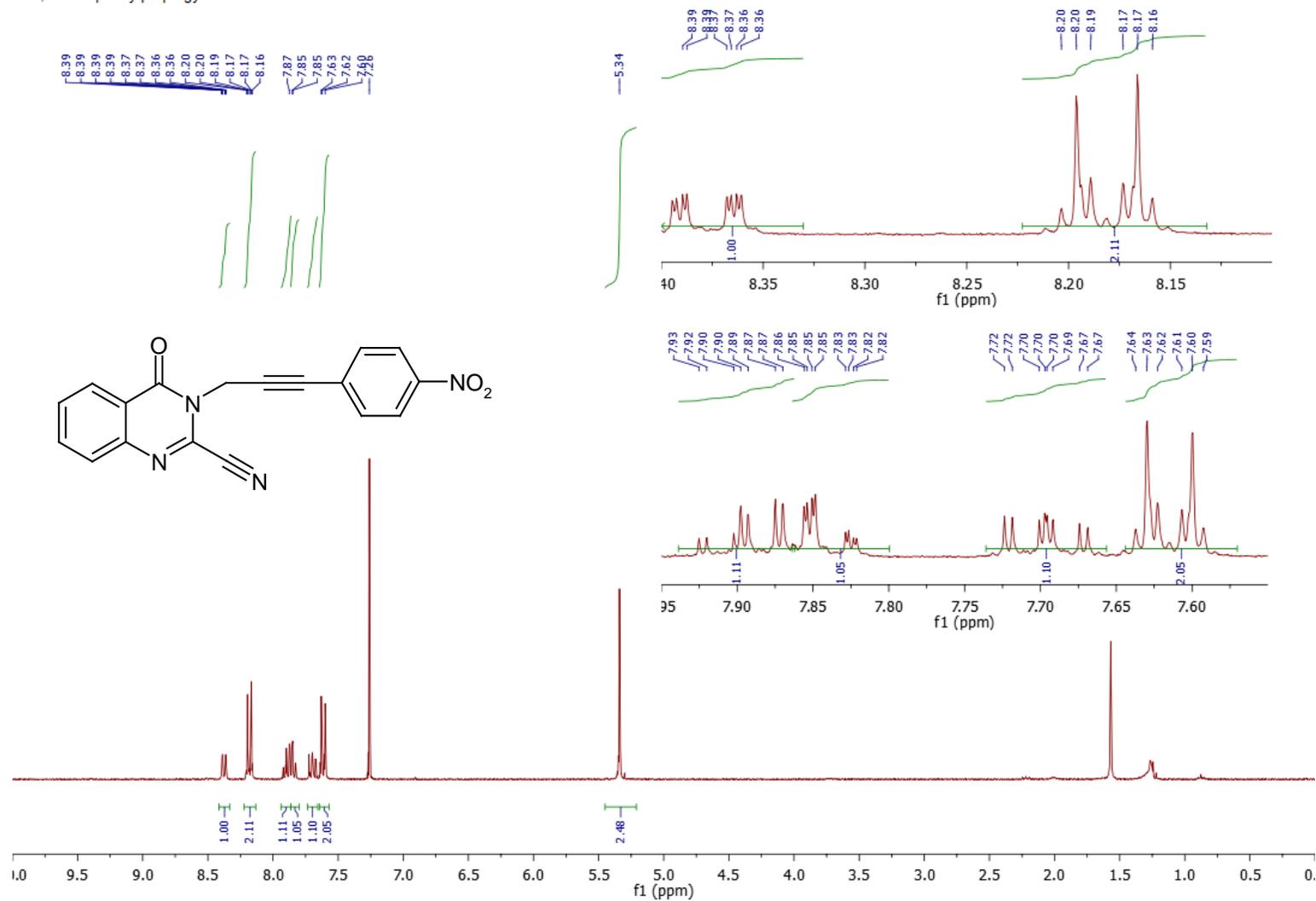


Tafel 3: 3-[3-(4-Nitrophenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (1)



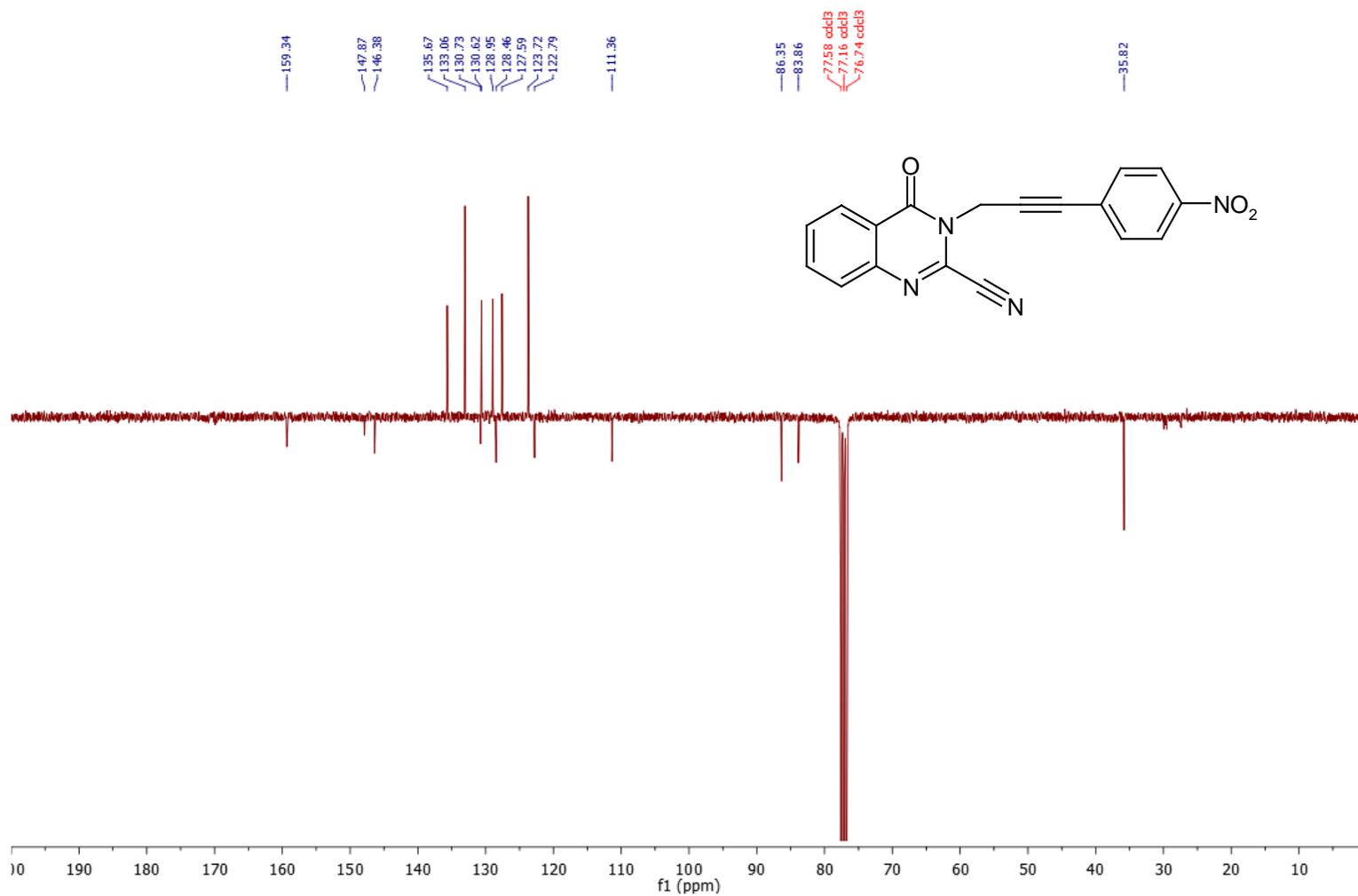
Tafel 4: 3-[3-(4-Nitrophenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (**2**)

LT2: 4-Nitrophenylpropargyl-Nitril / CDCl₃



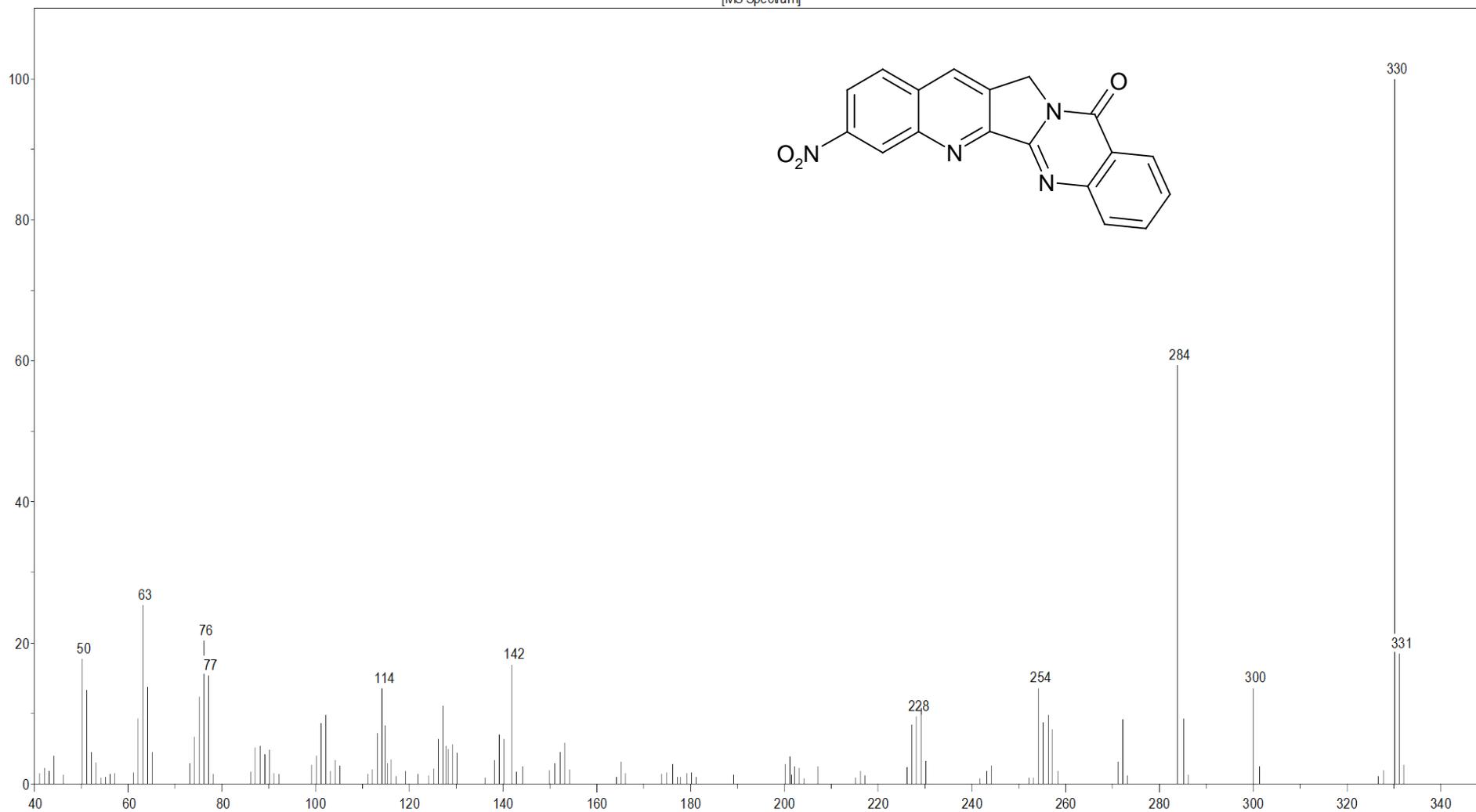
Tafel 5: 3-[3-(4-Nitrophenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (2)

LT2; 4-Nitrophenylpropargyl-Nitril / CDCl3



Tafel 6: 3-[3-(4-Nitrophenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (2)

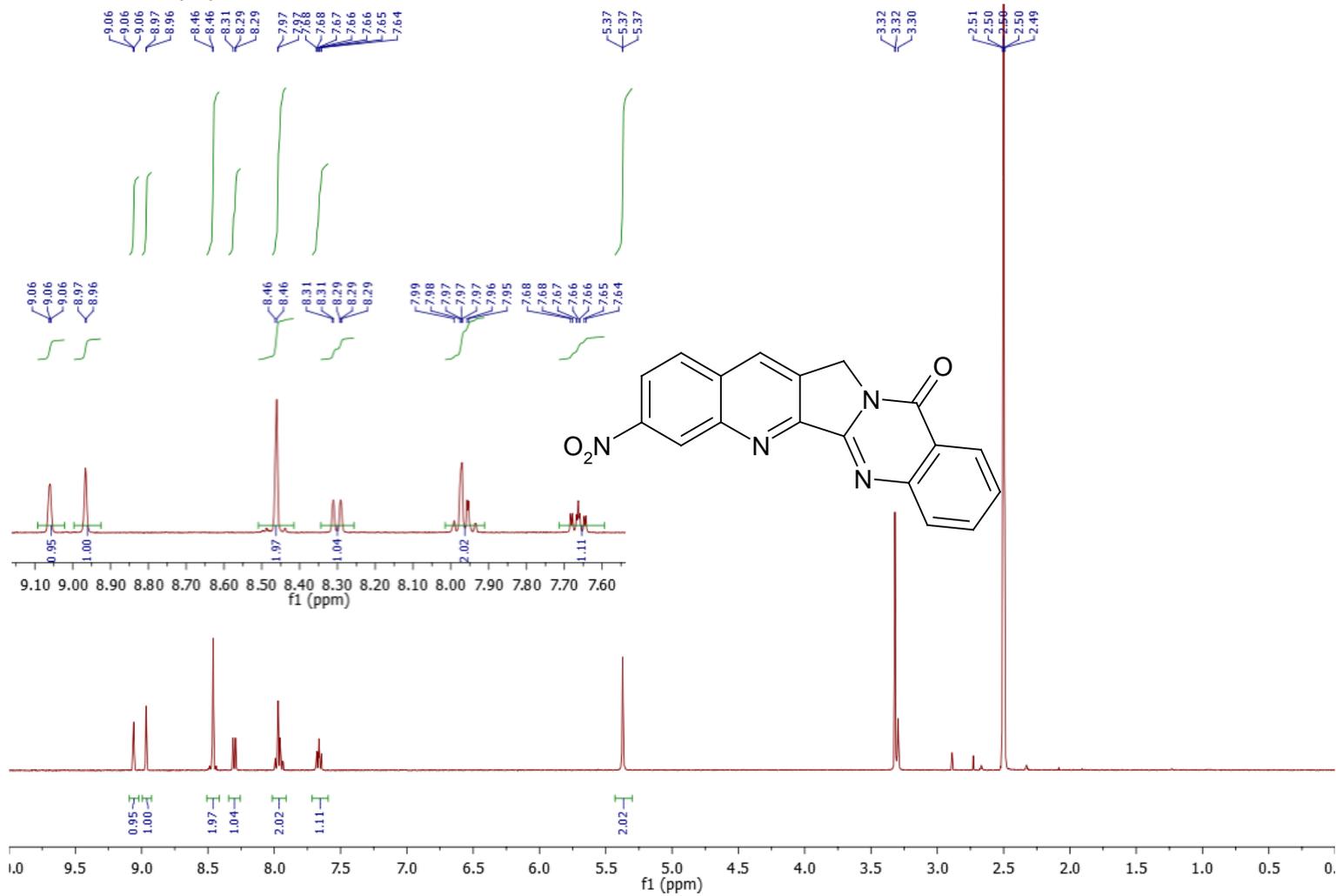
[MS Spectrum]



Tafel 7: 11-Nitroloutonin A (3)

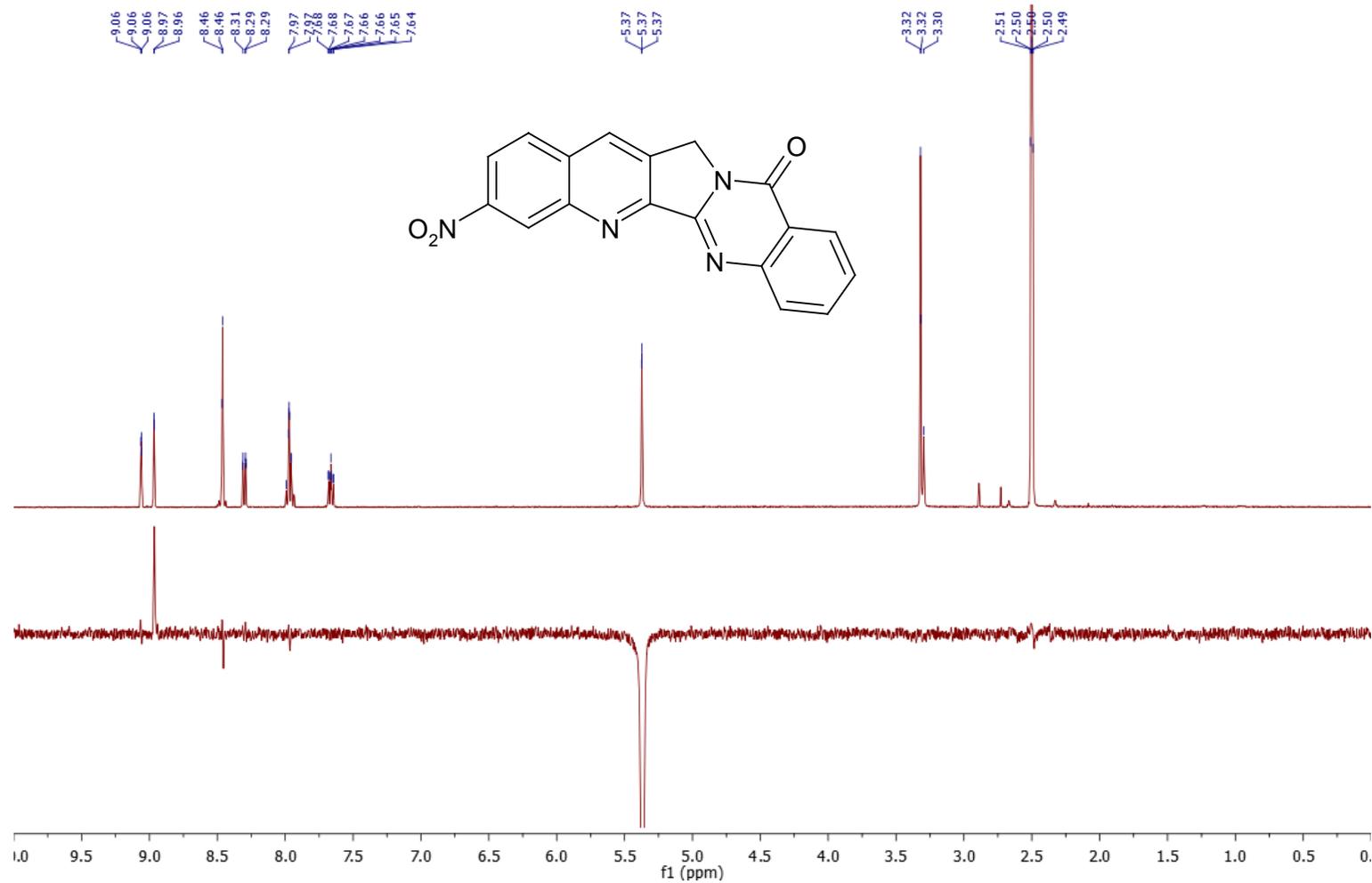
lt3neu/1

LT3; 3-Nitro-Luotonin A (neu) / DMSO 1H



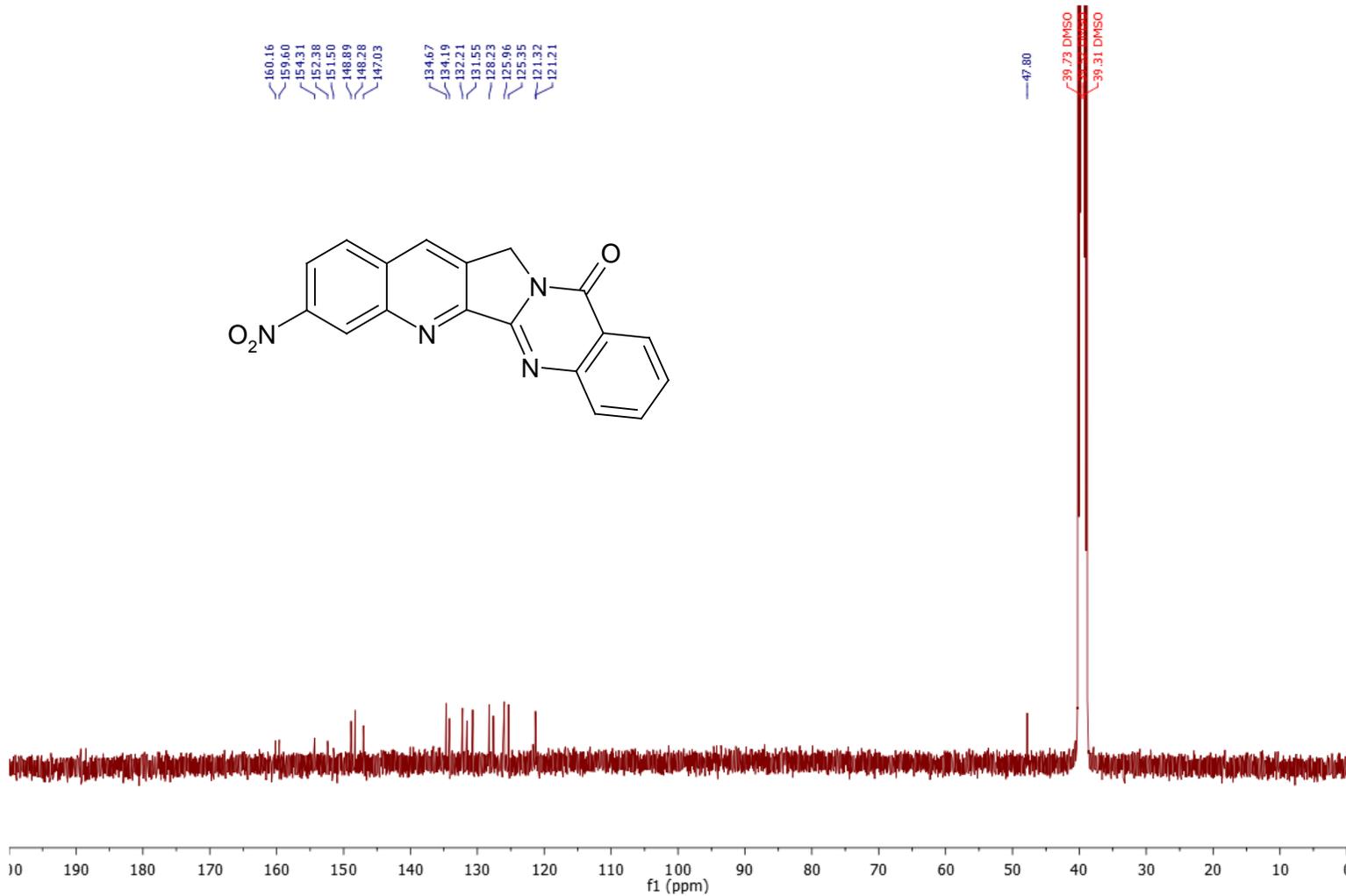
Tafel 8: 11-NitroLuotonin A (3)

lt3neu/1
LT3; 3-Nitro-Luotonin A (neu) / DMSO 1H



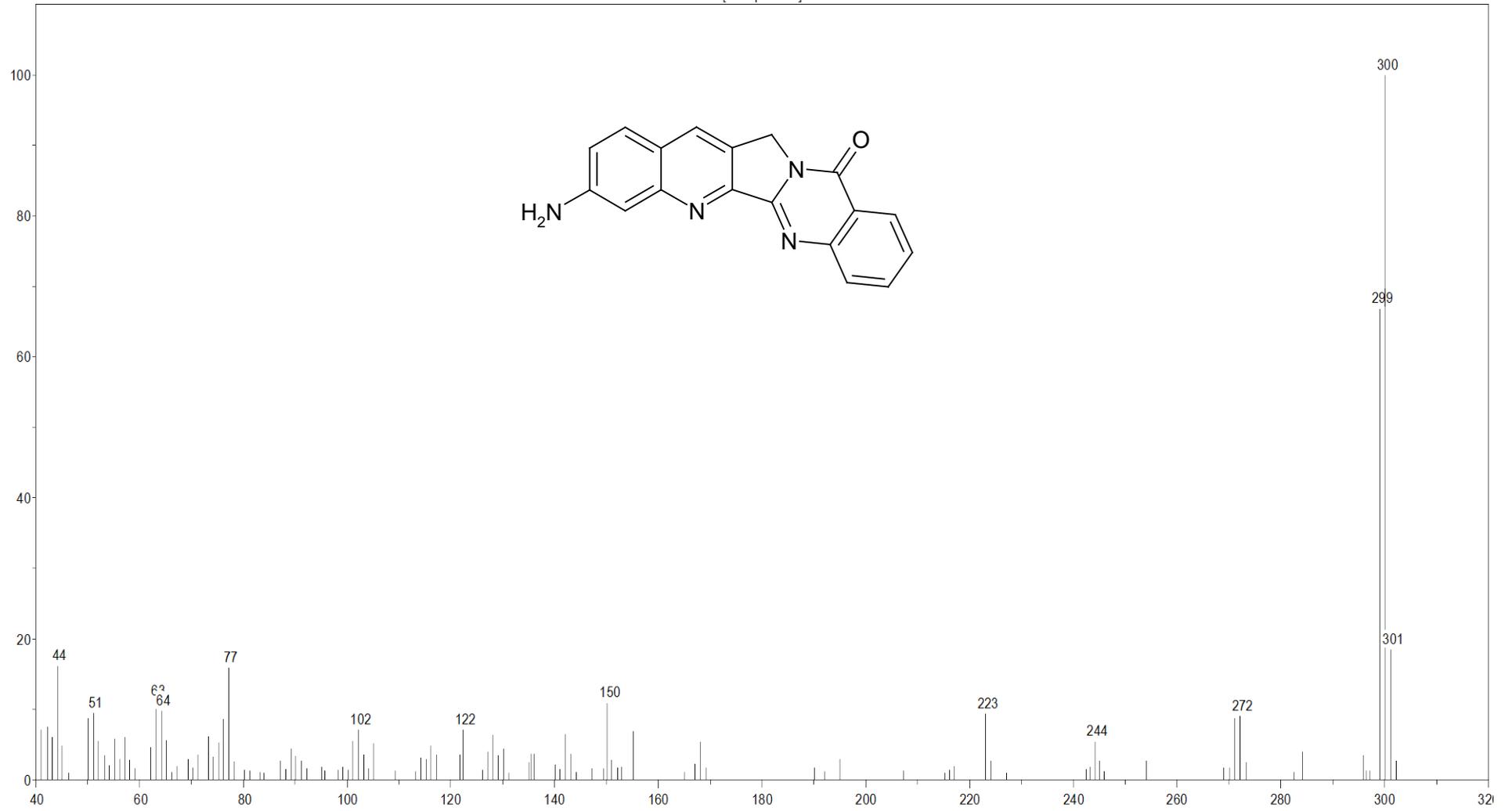
Tafel 9: 11-NitroLuotonin A (3)

lt3neu/1
LT3; 3-Nitro-Luotonin A (neu) / DMSO 1H



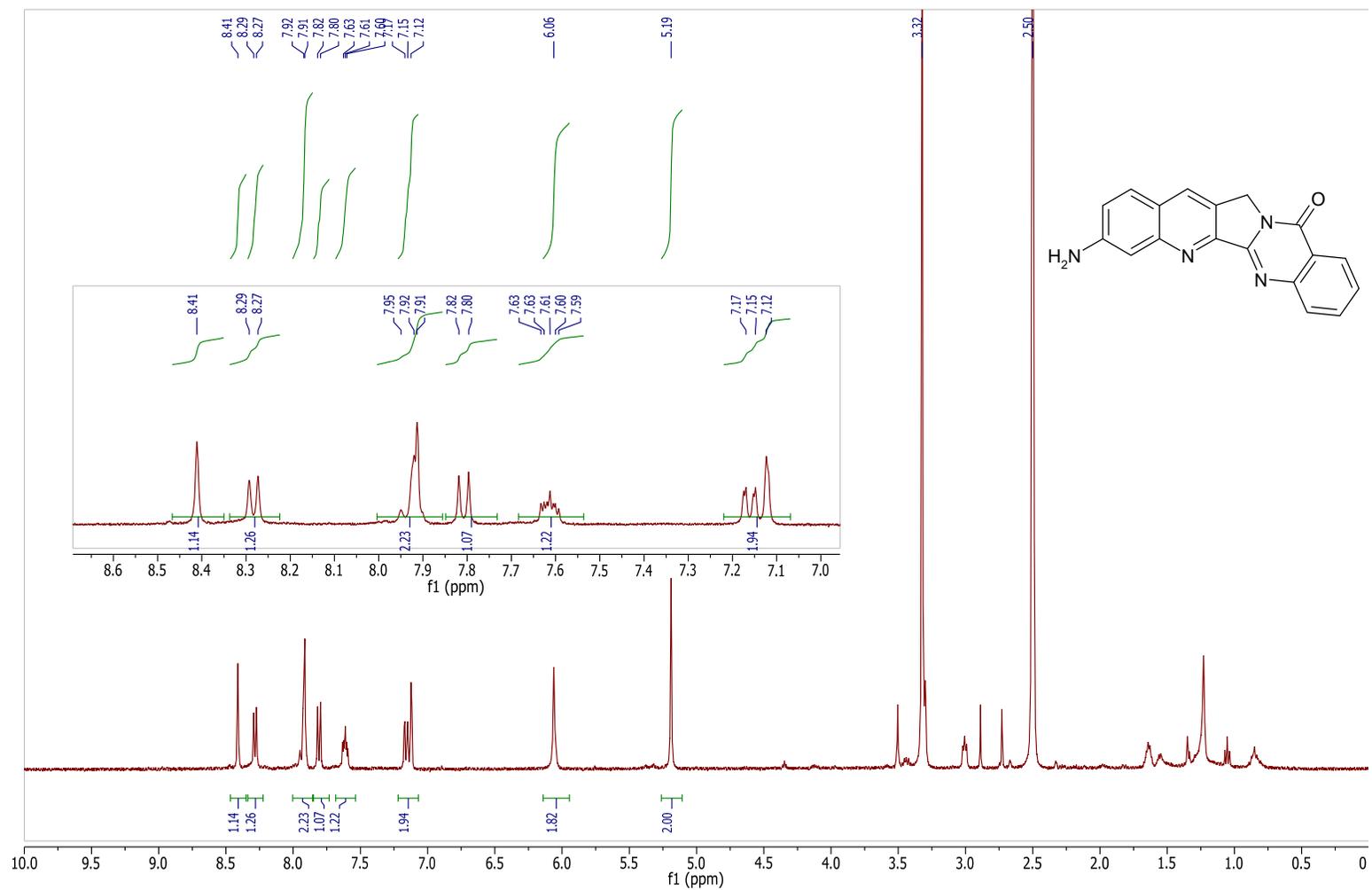
Tafel 10: 11-NitroLuotonin A (3)

[MS Spectrum]



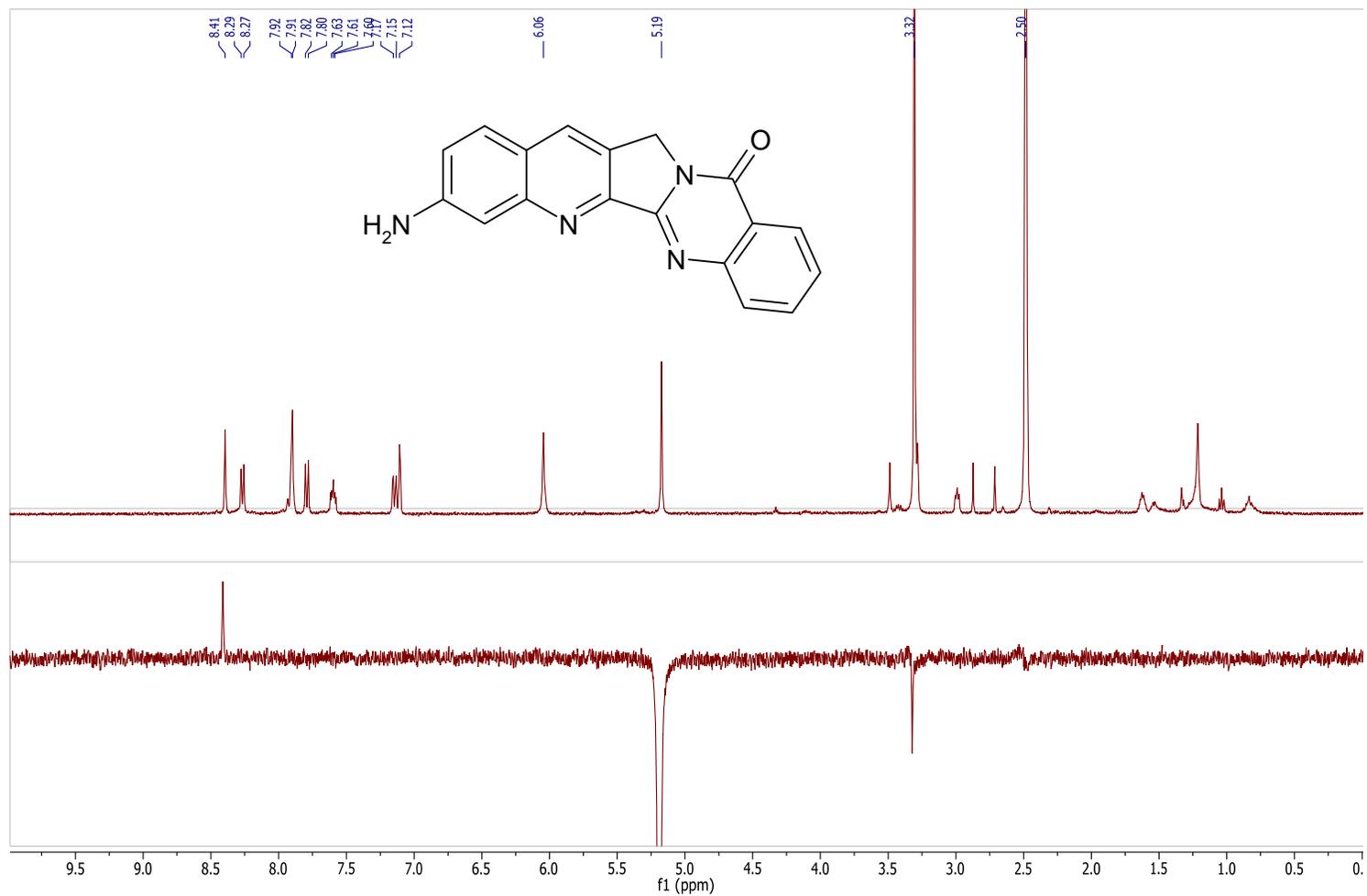
Tafel 11: 11-Aminoluotonin A (4)

LT4; 11-Amino-Luotonin A (roh) / DMSO 1H
lt4_1/1



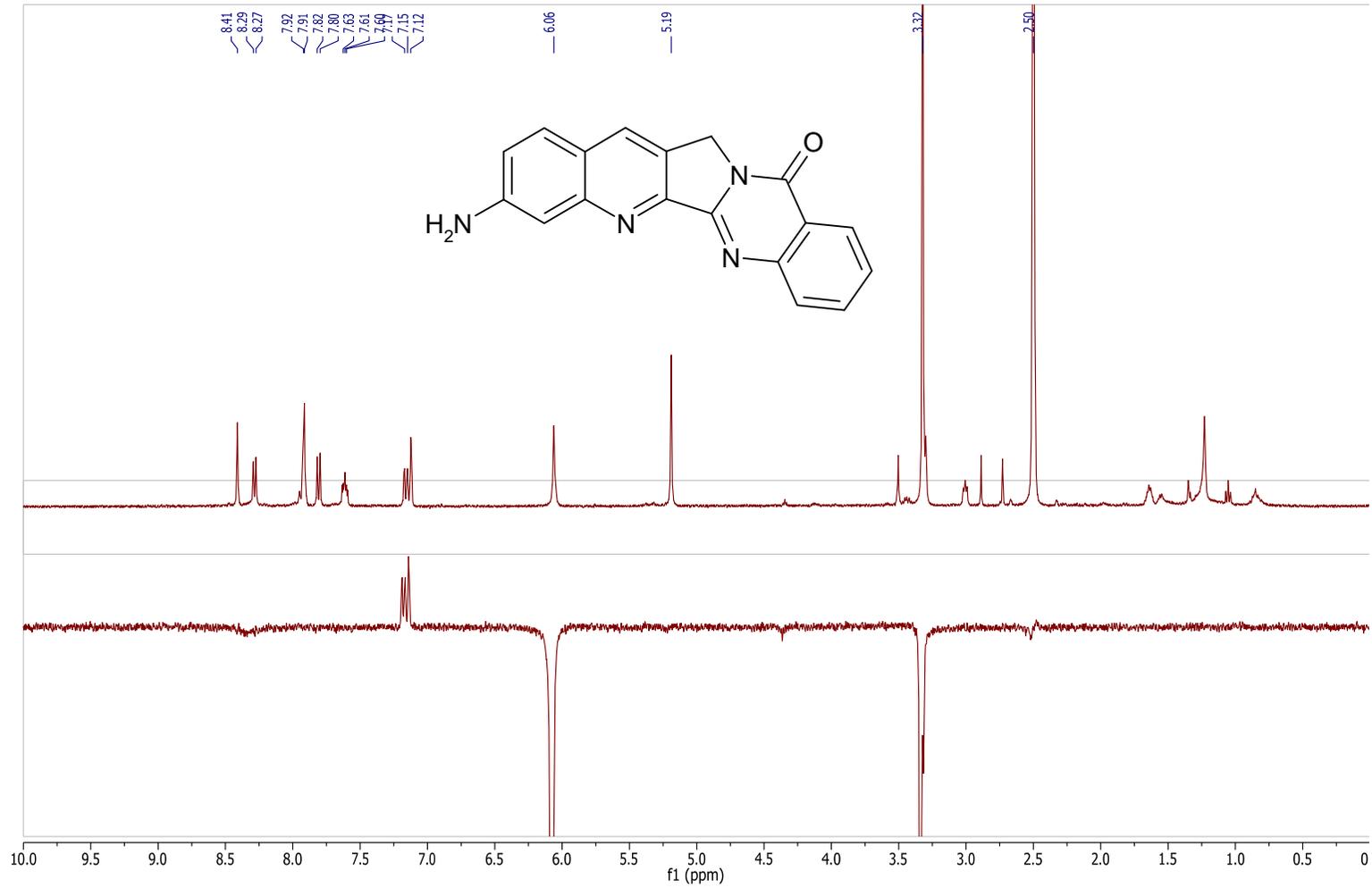
Tafel 12: 11-Aminoluotonin A (4)

LT4; 11-Amino-Luotonin A (roh) / DMSO 1H
lt4_1/1



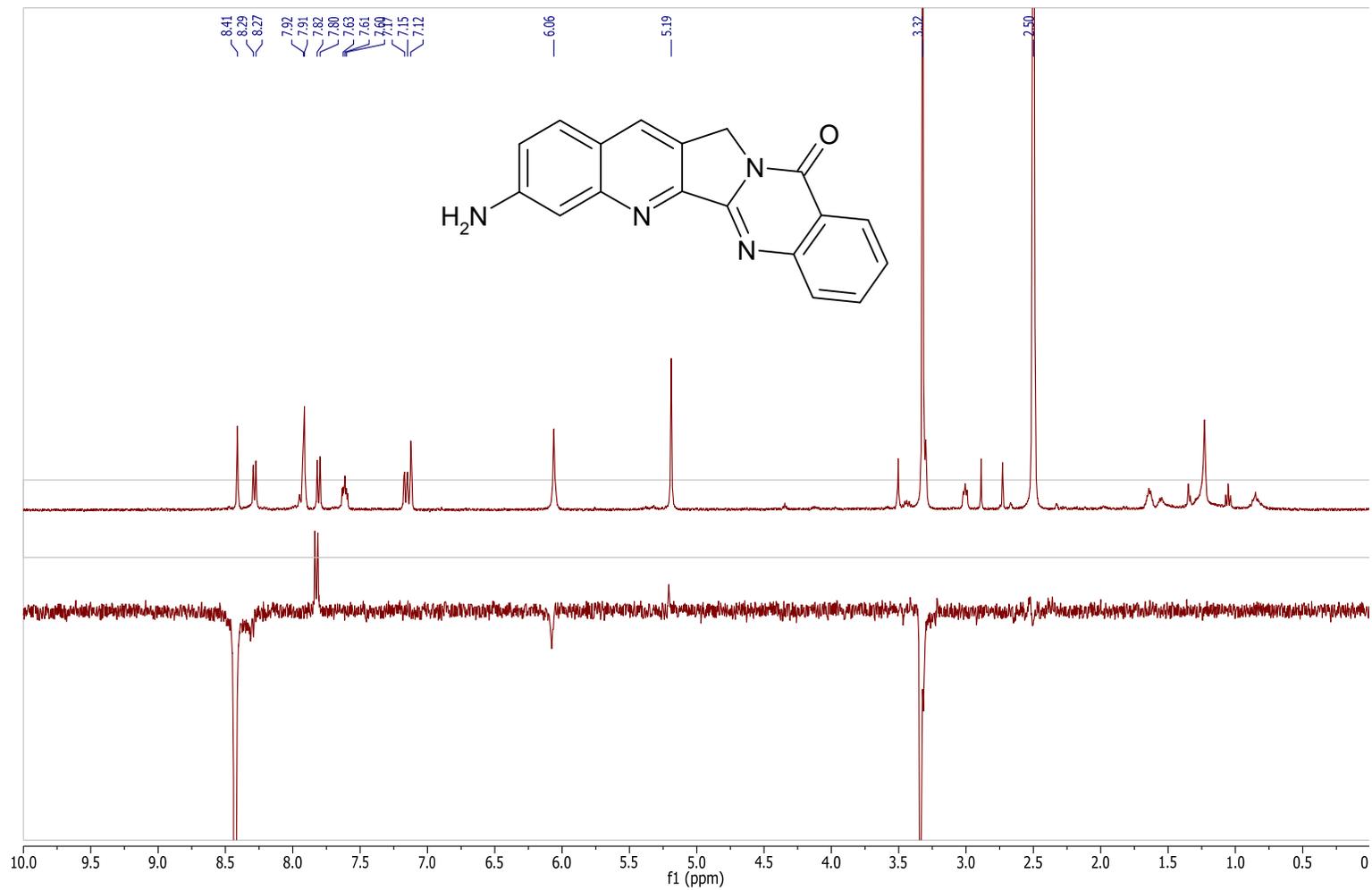
Tafel 13: 11-Aminoluotonin A (4)

LT4; 11-Amino-Luotonin A (roh) / DMSO 1H
lt4_1/1

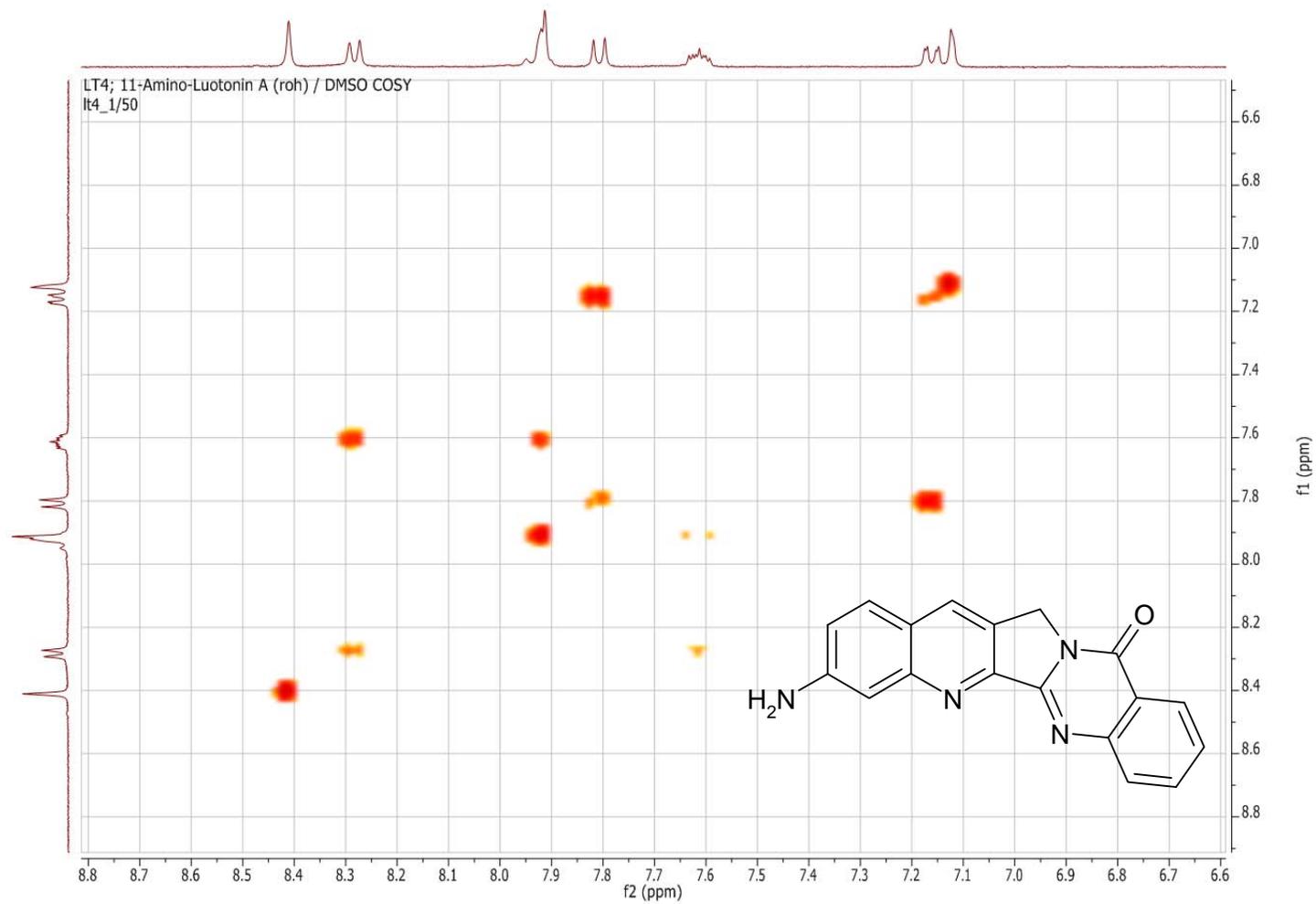


Tafel 14: 11-Aminoluotonin A (4)

LT4; 11-Amino-Luotonin A (roh) / DMSO 1H
lt4_1/1

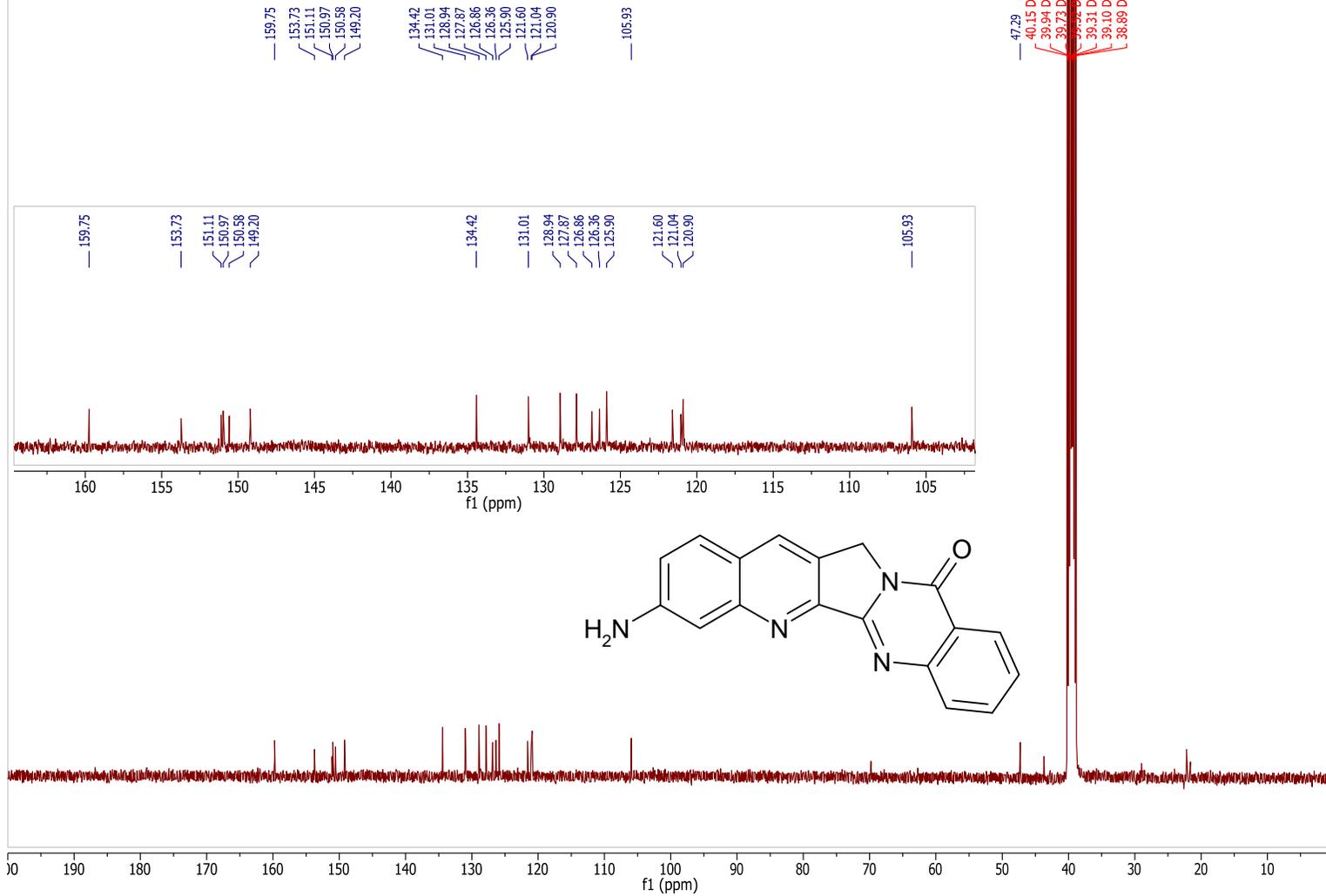


Tafel 15: 11-Aminoluotonin A (4)



Tafel 16: 11-Aminoluotonin A (4)

LT4; 11-Amino-Luotonin A (roh) / DMSO C13CPD
lt4_1/10



Tafel 17: 11-Aminoluotonin A (4)

5.2. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit konnte erstmals - aufbauend auf den Ergebnissen früherer Diplomarbeiten aus unserer Arbeitsgruppe - 11-Aminoluotonin A (nach Alkaloidnummerierung) erfolgreich hergestellt werden. Es mussten dabei einige Adaptionen des Syntheseweges für diese Substanz hinsichtlich der Reaktionsbedingungen vorgenommen werden, um die Ausbeuten der einzelnen Zwischenstufen sowie jene der Zielverbindung zu optimieren.

Aus therapeutischer Sicht erscheint dieses Luotonin-A-Derivat interessant, da hier eine Möglichkeit geschaffen wurde, durch mögliche Salzbildung eine verbesserte Wasserlöslichkeit gegenüber der Leitstruktur zu erreichen, wobei die Verbindung interessanterweise bereits als freie Base bereits eine einigermaßen gute Löslichkeit besitzt.

Die Schlüsselschritte in der Synthesekette sind die Sonogashira-Kupplung und die [4+2]-Cycloaddition, wie auch die Reduktion der Nitrogruppe, die allesamt gute Ausbeuten in hoher Reinheit lieferten. Besondere Optimierungsbemühungen erforderte die Amid-Dehydratisierung zum entsprechenden Nitril.

Sämtliche neue Verbindungen wurden vollständig charakterisiert, die Zielverbindung wird gegenwärtig auf ihre cytotoxische Aktivität getestet.

5.3. Lebenslauf

Name: Leopold TUNJIC
Geburtsdatum und -ort: 25. September 1987, Wien
Staatsbürgerschaft: Österreich

Ausbildung:

- 1994 – 1995: Musikvolksschule “Am Schöpfwerk”,
1120 Wien
- 1995 – 1998: Volksschule Schulzentrum SSND Friesgasse,
1150 Wien
- 1998 – 2006: naturwissenschaftliches Realgymnasium
Schulzentrum SSND Friesgasse,
1150 Wien
- Seit 2006: Studium der Pharmazie an der Fakultät für
Lebenswissenschaften der Universität Wien

Sprachen: Englisch, Kroatisch

Wien, Februar 2013

