



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Synthese neuer Luotonin-A-Derivate mit
Stickstoffsubstituenten in Position 9“

verfasst von

Martin Eder

angestrebter akademischer Grad

Magister der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2013

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von:

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

Danksagung

Die experimentellen Untersuchungen zur vorliegenden Arbeit wurden am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese der Universität Wien im Zeitraum von März bis Juli 2012 durchgeführt.

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Ao. Univ.-Prof Dr. Norbert Haider für seine tatkräftige und kompetente Unterstützung bei der Entstehung dieser Arbeit bedanken.

Weiters möchte ich mich bei meinen Kollegen Leopold Tunjic und Hussein Al-Qasim bedanken, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Kolleginnen und Kollegen, die mich bei meinem Studium begleitet haben und auf deren Hilfe ich stets zählen konnte.

Zu guter Letzt möchte ich mich noch bei meinen Eltern dafür bedanken, dass sie mir mit ihrer Unterstützung das Studium der Pharmazie erst ermöglicht haben.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Entstehung und Behandlung von Krebs.....	1
1.2. Camptothecin und Luotonin A.....	5
1.3. Synthese von Luotonin A.....	8
1.3.1. Bildung des Pyridinrings.....	8
1.3.2. Bildung des Pyrrolrings.....	9
1.3.3. Bildung des Pyrimidinonrings.....	10
1.3.4. Bildung des Pyrrolo[4,3-b]pyridin-Ringsystems.....	11
1.3.5. Bildung des Pyrrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on-Ringsystems.....	13
1.3.6. Bildung des BCD-Ringsystems.....	14
1.4. Zielsetzung.....	14
2. Eigene Untersuchungen	16
2.1. Synthese der Ausgangsverbindungen.....	17
2.1.1. Synthese des Chinazolinoncarbonsäureesters.....	17
2.1.2. Amidierung des Chinazolinoncarbonsäureesters.....	17
2.1.3. N-Alkylierung in Position 3.....	18
2.2. Kupplung von 2-Iodnitrobenzols mit dem Propargylrest.....	19
2.3. Dehydratisierung der Carbamoyl-Gruppe zum Nitril.....	22
2.4. Ringschluss zu 9-Nitro-Luotonin A.....	23
2.5. Reduktion von 9-Nitro-Luotonin A zu 9-Amino- Luotonin A.....	25
3. Experimenteller Teil	27
3.1. Allgemeines.....	27
3.2. Arbeitsvorschriften.....	29
4. Literaturverzeichnis	39
5. Anhang	41
5.1. Spektren.....	41
5.2. Zusammenfassung.....	64
5.3. Lebenslauf.....	65

1. Einleitung

1.1. Entstehung und Behandlung von Krebs

Unter Krebs versteht man eine Vielzahl von Krankheiten, bei denen Zellen des Körpers unkontrolliert wachsen, umliegendes Gewebe infiltrieren und zerstören und bei denen sich Tochtergeschwülste (Metastasen) bilden. Krebserkrankungen sind in den entwickelten Industrieländern nach den Herz-Kreislauferkrankungen die zweithäufigste Todesursache, etwa jeder vierte bis fünfte Todesfall lässt sich auf maligne Tumore zurückführen.

In einem gesunden Organismus herrscht ein Gleichgewicht zwischen dem Zellwachstum (Proliferation) und dem programmierten Zelltod (Apoptose). Bei Krebs ist dieses Gleichgewicht gestört und in Richtung des Zellwachstums verschoben: Es kommt zu einer unkontrollierten Erhöhung der Zellzahl, da durch eine Störung in der Kontrolle des Zellzyklus mehr Zellen gebildet werden als durch Apoptose absterben, oder eine normal proliferierende Zellpopulation durch Störung der Apoptose nur ungenügend zum Absterben gebracht wird.

Der Ablauf des Zellzyklus wird von einer Reihe von Proteinen reguliert, die den Übergang von einer Phase zur nächsten auslösen (z.B. Cycline und Cyclin-abhängige Kinasen) oder den Zyklus an definierten Punkten zum Stillstand bringen können. Dies geschieht üblicherweise beim Übergang von der G_1 - in die S-Phase (Restriktionspunkt 1) oder beim Übergang von der G_2 - in die M-Phase (Restriktionspunkt 2). Dadurch kann die Proliferation der Zelle kontrolliert und eventuell vorhandene DNA-Schäden repariert werden.¹

Zusätzlich besitzt jede Zelle die Möglichkeit, zu einem definierten Zeitpunkt durch ein spezifisches Signal nicht benötigte oder geschädigte Zellen gezielt zu eliminieren. Zwei verschiedene Wege zur Apoptoseinduktion sind bekannt, die allerdings *in vivo* niemals streng getrennt auftreten. Beim extrinsischen Weg wird ein extrazelluläres Signal zur Apoptose durch die Bindung eines Liganden (z.B. Tumornekrosefaktor) an einen sogenannten Todesrezeptor ins Zellinnere übertragen. In weiterer Folge kommt es zur kaskadenartigen Aktivierung einer

besonderen Gruppe von Proteasen, den sogenannten Caspasen, die schließlich die Apoptose einleiten. Der zweite, intrinsische, Weg beginnt unabhängig von den Todesrezeptoren mit Freisetzung von Cytochrom C aus den Mitochondrien. Dies führt ebenfalls zur Aktivierung der Caspasen und damit zur Apoptose.¹ Damit es nun zur Bildung eines manifesten Tumors kommt, muss es zu einer oder mehreren Mutationen an den Gensequenzen kommen, deren Produkte maßgeblich an der Regulierung von Zellzyklus und Apoptose beteiligt sind (z.B. Wachstumsfaktoren, Proteinkinasen etc.) Diese Gensequenzen werden auch Proto-Onkogene genannt, da sie sich im Falle einer Mutation in potente Onkogene verwandeln können. In weiterer Folge kommt es zu einer überschießenden Zellteilungsrate und die Zelle verliert die Möglichkeit ihre DNA zu reparieren und Apoptose auszulösen. Der Zellzyklus gerät außer Kontrolle und es entwickelt sich ein Tumor.

Ein Krebsgeschwür kann im günstigsten Fall beseitigt werden oder zumindest in seinem Wachstum gehemmt werden. Die Möglichkeiten zur Behandlung von Tumoren umfassen operative Entfernung, Bestrahlung und Chemotherapie. Alle diese Methoden sind mit erheblichen Belastungen für den Patienten verbunden: Bei Operation und Bestrahlung kommt es oft zu schweren Schäden an umliegendem, gesundem Gewebe. Krebstherapeutika (Zytostatika) schädigen nicht nur Tumorzellen, sondern grundsätzlich alle proliferierenden Zellen und führen daher zu schweren Nebenwirkungen wie Knochenmarkdepression, Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen. Manche Nebenwirkungen sind charakteristisch für bestimmte Wirkstoffgruppen, so lösen zum Beispiel Vinca-Alkaloide schwere Neuropathien aus.¹

Zytostatika lassen sich, ausgehend von ihren zellulären Angriffspunkten, in folgende Gruppen einteilen:

Antimetabolite

Antimetabolite sind Verbindungen, die natürlichen Metaboliten strukturell ähnlich sind, aber eine hemmende Wirkung auf deren Stoffwechselweg haben. Sie führen entweder zur kompetitiven Hemmung der Enzyme oder zur Bildung

von fehlerhaften Metaboliten, wodurch wiederum funktionsuntüchtige Makromoleküle entstehen. Zu dieser Gruppe gehören Antagonisten der Folsäure (z.B. Methotrexat) und der Purin- und Pyrimidinbasen (z.B. Mercaptopurin).¹

Alkylantien

Die Wirkung der alkylierenden Zytostatika beruht vor allem auf der Alkylierung von Nucleinsäuren. Sie besitzen meist zwei oder mehr funktionelle Gruppen, mit denen sie zwei DNA-Stränge quervernetzen können und dadurch zu einer Störung der DNA-Replikation und der Zellteilung führen. Zu den Alkylantien zählen Stickstofflost-Derivate (z. B. Cyclophosphamid), Aziridine (Thiotepa), N-Nitrosoharnstoffe (z. B. Carmustin), Platinkomplexe (z. B. Cisplatin), Sulfane (z. B. Busulfan) und sonstige alkylierende Zytostatika wie Procarbazin. ¹

Topoisomerase-Hemmstoffe

Topoisomerasen sind eine sowohl in Pro- als auch Eukaryonten vorkommende Gruppe von Enzymen, die in der Lage sind die räumliche Struktur (Topologie) von DNA-Molekülen zu verändern. Sie können stark verdrillte („supercoiled“) DNA entspannen, indem sie Einzel- und Doppelstrangbrüche in die DNA-Helix einfügen, die Anzahl der Windungen verringern und anschließend die getrennten Stränge wieder vereinen. Dieser Vorgang ist notwendig, um die durch zu starke Verwindung entstehenden Torsionskräfte zu vermeiden und ist für den korrekten Ablauf der DNA-Transkription und Replikation essentiell. Durch die dabei notwendige Auftrennung der gerade abgelesenen DNA-Abschnitte kommt es in den angrenzenden Bereichen der Helix zu einer starken Verwindung der DNA-Doppelhelix, die durch die Topoisomerasen wieder entspannt wird. Ohne die Topoisomerasen würde die fortschreitende Verdrillung der DNA zu einem Abbruch der Transkription und der Replikation führen. ^{1,2}

Man unterscheidet zwei Arten von Topoisomerasen: Topoisomerase Typ I spaltet lediglich einen Strang der doppelsträngigen DNA und ermöglicht damit eine freie Rotation des Gegenstranges um eine Phosphodiesterbindung. Dabei wird kein ATP verbraucht. Im Gegensatz dazu spaltet Topoisomerase vom Typ II beide Stränge der DNA-Helix unter ATP-Verbrauch.¹

Die Wirkung der Topoisomerase-Hemmer beruht hauptsächlich auf der Hemmung der Dissoziation der Topoisomerase von der DNA. Dadurch wird die Wiedervereinigung der getrennten Stränge unterbunden und der daraus resultierende Doppelstrangbruch führt zum Abbruch der DNA-Replikation. Die einzigen zurzeit klinisch verwendeten Hemmstoffe der Topoisomerase I sind Topotecan und Irinotecan. Bei den Hemmern der Topoisomerase II werden Etoposid und Etoposidphosphat klinisch eingesetzt.¹

Mitosehemmstoffe

Die Vertreter dieser Gruppe stören den Aufbau des Spindelapparats während der M-Phase des Zellzyklus, führen dadurch zu einem Abbruch der Zellteilung und damit schließlich zum Zelltod. Sie werden daher auch als „Spindelgifte“ bezeichnet. Zu ihnen gehören die aus *Catharanthus roseus* gewonnenen Vinca-Alkaloide Vinblastin und Vincristin, sowie deren Derivate Vindesin und Vinorelbin. Die Vinca-Alkaloide binden an die β -Untereinheit des Tubulins und hemmen dadurch den Aufbau der Kernspindeln. Zusätzlich blockieren sie die DNA- und RNA-Synthese. Neben den Vinca-Alkaloiden werden auch die von verschiedenen Eiben-Arten gebildeten Taxane (Paclitaxel, Docetaxel) therapeutisch eingesetzt.¹

Zytostatisch wirksame Antibiotika

Hierbei handelt es sich um antibiotisch wirkende Arzneistoffe, die aufgrund ihrer stark zytotoxischen Eigenschaften nicht zur Behandlung von bakteriellen Infektionen geeignet sind, jedoch als Zytostatika eingesetzt werden können. Hierzu zählen die Actinomycine, Anthracycline, Mitomycine und Bleomycin.¹

Hormone und Hormonantagonisten

Hormone und Hormonantagonisten sind keine Zytostatika im eigentlichen Sinne, sie können aber mit Erfolg bei solchen Tumoren eingesetzt werden, deren Wachstum hormonabhängig ist. Dazu zählen vor allem Prostata-, Mamma- und Endometriumkarzinome. Die Gabe dieser Arzneistoffe führt zu einem tatsächlichen oder scheinbaren Mangel eines oder mehrerer Hormone,

wodurch die Proliferation der Tumorzellen gehemmt wird und bei einem Teil der Zellen die Apoptose ausgelöst wird.¹

Antikörper

Antikörper zur Behandlung von Krebs binden spezifisch Antigene, die sich an der Oberfläche von Tumorzellen befinden. Dort stimulieren sie entweder eine Immunantwort des Körpers gegen die Tumorzelle, blockieren die Rezeptoren von Wachstumsfaktoren oder lösen eine intrazelluläre Signalkaskade aus, die zu einer Hemmung des Wachstums oder zur Apoptose des Tumors führen. So bindet z.B. Cetuximab an den EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) und führt daher zur Apoptose von EGFR-exprimierenden Tumorzellen.¹

Kinaseinhibitoren

Kinaseinhibitoren stören die Signalweiterleitung innerhalb der Tumorzelle, indem sie jene Kinasen hemmen, die an für Tumore spezifische Signaltransduktionskaskaden maßgeblich beteiligt sind. So blockiert z.B. Erlotinib die Tyrosinkinase des EGFR vom Typ I und hemmt so die Wirkung des EGF auf den Tumor. Ein weiterer Vertreter dieser Gruppe ist Sorafenib, der eine Reihe von Serin-Threonin- und Rezeptor-Tyrosin-Kinasen in der Tumorzelle hemmt.¹

1.2. Camptothecin und Luotonin A

Camptothecin ist ein in Blättern, Samen und Rinde von *Camptotheca acuminata* vorkommendes Alkaloid, das bereits 1966 von Wall *et al.* entdeckt wurde.³ Es wirkt zytostatisch und gehört zur Gruppe der Topoisomerase-I-Hemmer. Der klinische Einsatz als Zytostatikum scheiterte jedoch an ungünstigen chemisch-physikalischen Eigenschaften (insbesondere der schlechten Wasserlöslichkeit) und schwerwiegenden toxischen Nebenwirkungen.⁴

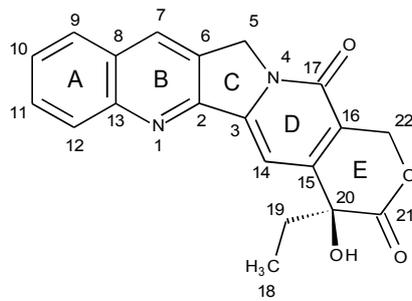


Abb. 1 Camptothecin (Alkaloid-Nummerierung)

Nachdem sich der Naturstoff für den klinischen Einsatz als ungeeignet erwiesen hatte, versuchte man Derivate mit besseren pharmakokinetischen Eigenschaften und geringerer Toxizität zu entwickeln. Bis heute befinden sich jedoch nur zwei Camptothecin-Derivate in klinischer Verwendung (Abb. 2).

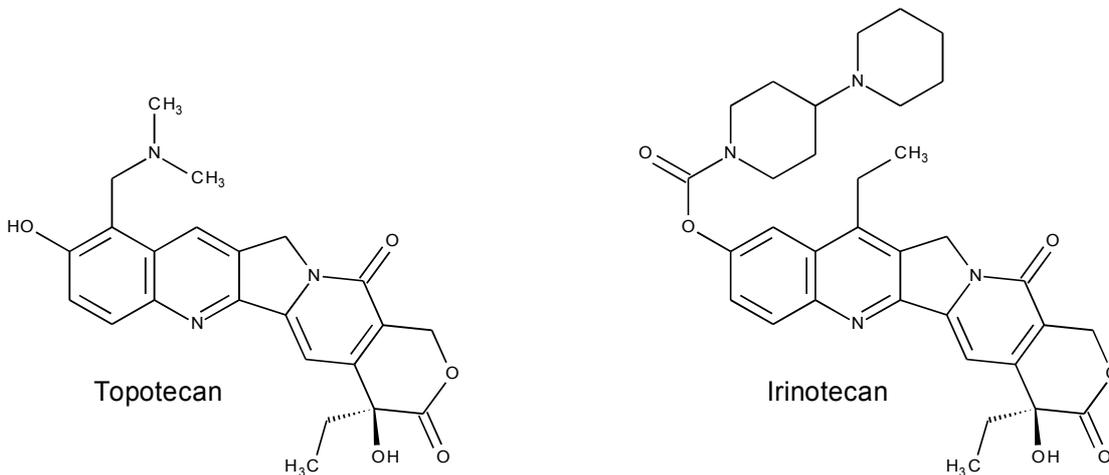


Abb. 2: Topotecan und Irinotecan.

Der genaue Wirkmechanismus von Camptothecin wurde erst 1985 erkannt, als man die Topoisomerase als Target identifizierte. Camptothecin stabilisiert den Topoisomerase-I-DNA Komplex und verhindert dadurch die Dissoziation des Enzyms von der DNA. In Folge dessen wird die Wiedervereinigung des durchtrennten DNA-Strangs unterbunden. Zur DNA oder Topoisomerase I allein zeigt Camptothecin jedoch kaum Affinität.⁴ Die Zytotoxizität von Camptothecin wird jedoch weniger durch die Stabilisierung des Komplexes an sich verursacht, sondern vielmehr dadurch, dass während der DNA-Replikation die Replikationsgabel mit dem ternären Komplex kollidiert und dadurch Doppelstrangbrüche und damit schließlich die Apoptose ausgelöst wird.⁵

Bei Luotonin A handelt es sich um ein Pyrrolochinazolinochinolin-Alkaloid, das erstmals 1997 aus *Peganum nigellastrum* isoliert wurde.⁶ Die Struktur von Luotonin A besitzt große Ähnlichkeit mit der von Camptothecin: Die Ringe ABC sind bei beiden identisch, Luotonin A besitzt jedoch statt eines Kohlenstoffs in Position 14 ein Stickstoffatom und der α -Hydroxylactonring ist durch einen Benzolring ersetzt.

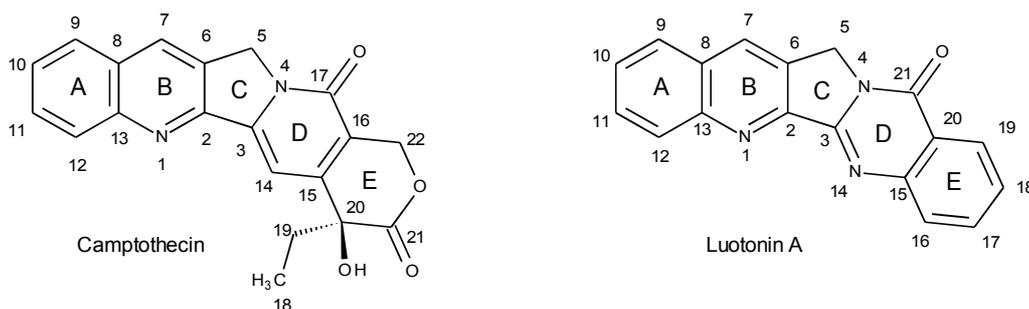


Abb. 3

Im Jahr 2003 konnten Cagir *et al.* nachweisen, dass Luotonin A genau wie Camptothecin den Topoisomerase-I-DNA Komplex stabilisiert und damit zytotoxisch auf Topoisomerase-I-exprimierende Zellen wirkt, allerdings nur mit einem Zehntel der Aktivität von Camptothecin.⁷ Dieser Unterschied wird wahrscheinlich durch das Fehlen des (S)- α -Hydroxylactonringes in Luotonin A verursacht, wodurch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der Verbindung und dem Topoisomerase-I-DNA Komplex verloren gehen. Cagir *et al.* konnten zudem nachweisen, dass die Aktivität von Luotonin A durch Substitution im Ring E modifiziert werden kann.⁸ Des Weiteren eignen sich auch Substituenten am AB-Ringsystem, um die biologische Aktivität und die pharmakokinetischen Eigenschaften zu verbessern. Rahman *et al.* führten 2008 erste Untersuchungen an verschiedenen A-Ring-substituierten Luotonin-A Derivaten in Bezug auf Topoisomerase-I-Hemmung durch.⁹

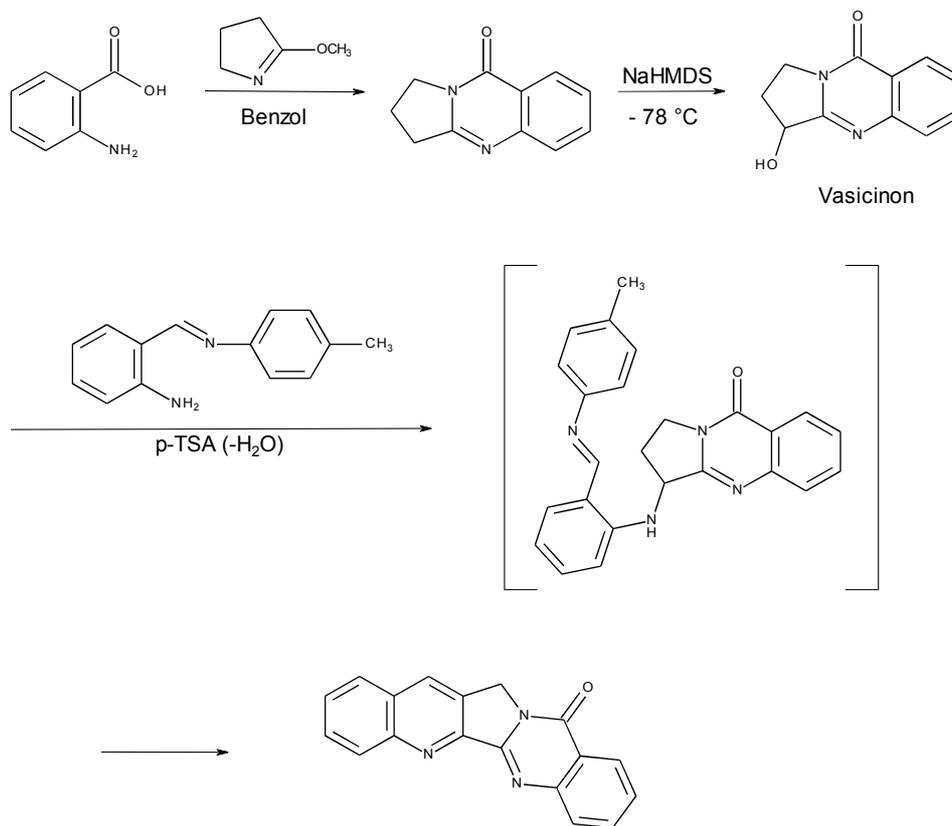
1.3. Synthese von Luotonin A

Seit seiner Entdeckung im Jahr 1997 wurden verschiedene Strategien zur Totalsynthese von Luotonin A entwickelt. Diese lassen sich, je nach Art des Ringschlusses im letzten Syntheseschritt, in sechs Gruppen einteilen:¹⁰

- Bildung des Pyridinrings (Ring B)
- Bildung des Pyrrolrings (Ring C)
- Bildung des Pyrimidinonrings (Ring D)
- Bildung des Pyrrolo[4,3-*b*]pyridin-Ringsystems (Ringe B und C)
- Bildung des Pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidin-4(6*H*)-on-Ringsystems (Ringe C und D)
- Bildung des Pyrido[2'3':3,4]pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidin-4(6*H*)-on-Ringsystems (Ringe B, C und D)

1.3.1. Bildung des Pyridinrings

Diese Strategie wurde bei der ersten Totalsynthese von Luotonin A eingesetzt. Ma *et al.* orientierten sich an dem vermuteten Biosyntheseweg und stellten Luotonin A aus Vasicinon und *N*-(2-Aminobenzyliden)-*p*-toluidin in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure her.^{10,11} Dabei tautomerisiert das Vasicinon zur Keto-Form und bildet dann mit dem Toluidin eine Schiff'sche Base, die dann durch Zyklisierung und Aromatisierung Luotonin A hervorbringt (Schema 2).

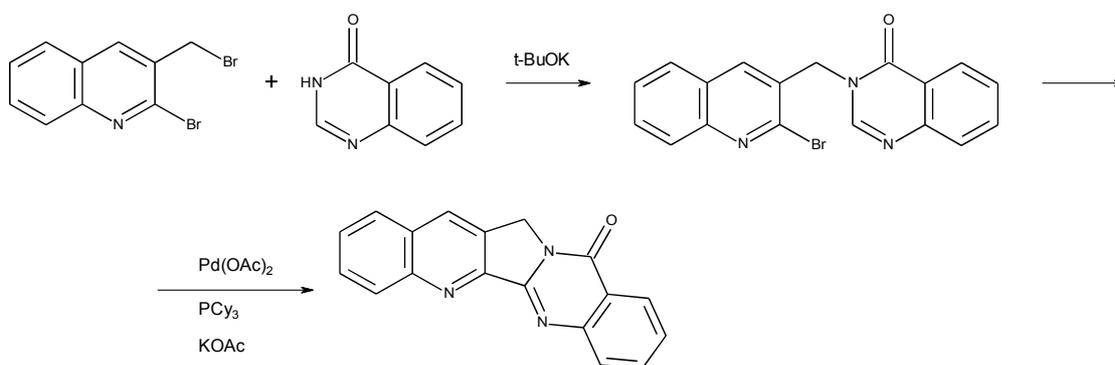


Schema 1: Ma *et al.*'s Synthese von Luotonin A (nach Lit.¹⁰)

Von Kelly *et al.* wurde ein weiterer Syntheseweg entwickelt, bei dem Vasicinon mittels Jones-Oxidation zu Pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-3,9-dion oxidiert und anschließend durch Friedländer-Kondensation zu Luotonin A umgesetzt wird. Die Ausbeute betrug dabei 36%, konnte aber später durch Einsatz von Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN) als Katalysator und *N*-(2-Aminobenzyliden)-*p*-toluidin anstelle von 2-Aminobenzaldehyd auf 82% gesteigert werden.¹⁰

1.3.2. Bildung des Pyrrolrings

Der erste Weg zur Synthese von Luotonin A durch Bildung des C-Rings wurde von Harayama *et al.* beschrieben. 2-Brom-3-(brommethyl)chinolin wird mit Chinazolin-4(3*H*)-on zu 3-[(2-Bromchinolin-3-yl)methyl]chinazolin-4-on umgesetzt und anschließend mittels Heck-Reaktion das C-2 der Chinolin-Teilstruktur mit dem C-2 der Chinazolin-Teilstruktur verbunden (Schema 2).¹⁰

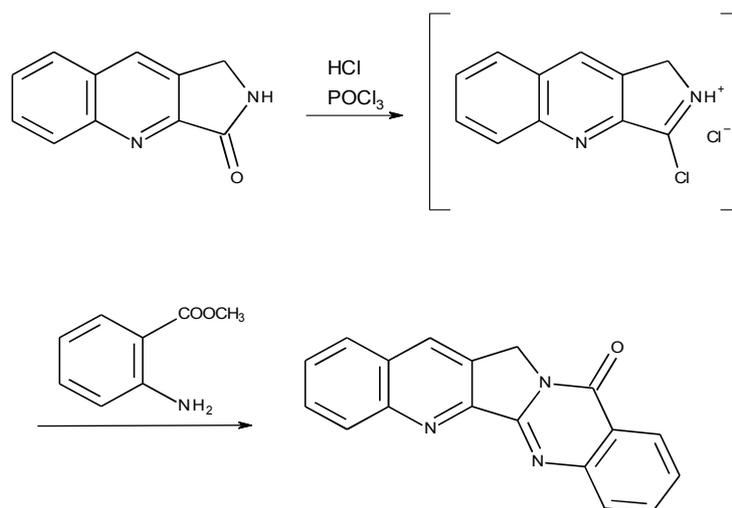


Schema 2: Harayama *et al.*'s Synthese von Luotonin A (nach Lit.¹⁰)

Eine weitere Möglichkeit zur Synthese wurde von Mhaske und Argade veröffentlicht. Dabei wird Anthranilamid mit Chinolin-2-carbonsäurechlorid zum entsprechenden Diamid umgesetzt und anschließend mit KOH zu 2-Chinolinochinazolin-4(3*H*)-on cyclisiert. Dieses wird zweifach lithiiert und das so entstehende Di-Lithium-Derivat wird mittels Mitsunobu-Kondensation in Luotonin A umgewandelt.¹⁰

1.3.3. Bildung des Pyrimidinonrings

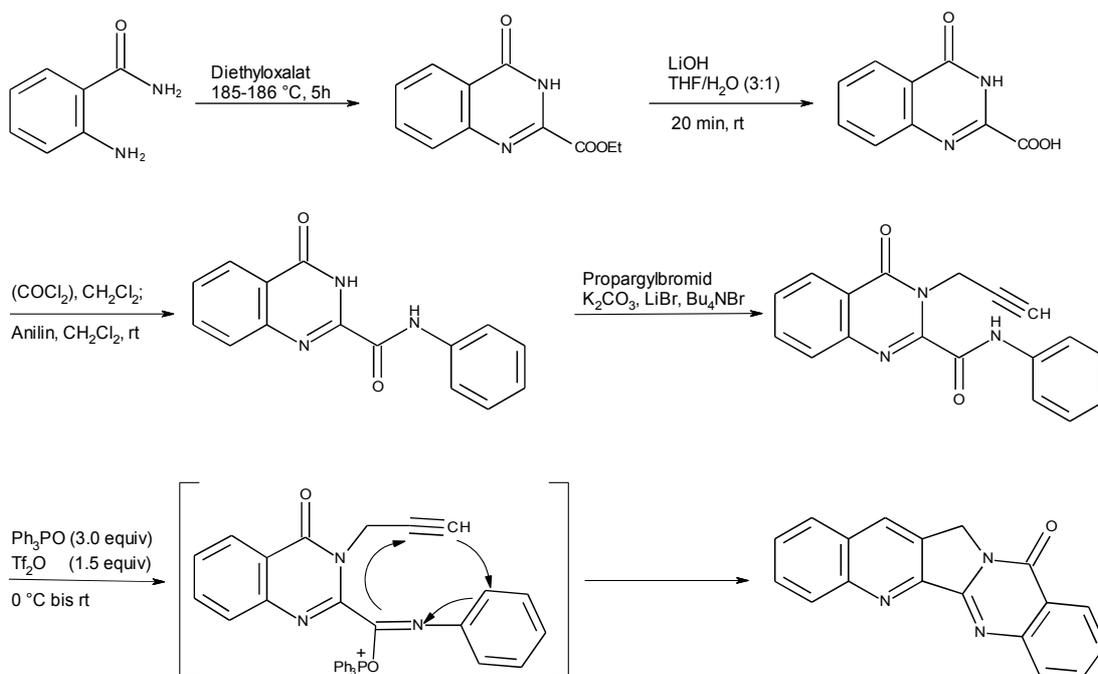
Die erste erfolgreiche Synthese von Luotonin A durch Bildung des D-Rings gelang Wang und Ganesan durch Einsatz der Kametani-Reaktion: 2,3-Dihydro-[1*H*]-pyrrolo[3,4-*b*]chinolin-3-on wird mit 2-Sulfinylaminobenzoylchlorid (aus Anthranilamid und Thionylchlorid) in Gegenwart von Lithium *N,N*-Bis(trimethylsilyl)amid zu Luotonin A umgesetzt. Die Ausbeute ist mit 6% jedoch bescheiden.¹² Später wurden weitere Synthesen mit modifizierten Varianten der Kametani-Reaktion beschrieben, mit zum Teil deutlich höheren Ausbeuten. Cagir *et al.* setzten 2,3-Dihydro-[1*H*]-pyrrolo[3,4-*b*]chinolin-3-on mit Methylantranilat in Gegenwart von HCl und POCl₃ um und brachten so Luotonin A mit einer Ausbeute von 88% hervor (Schema 3).¹⁰



Schema 3: Cagir *et al.*'s modifizierte Kametani-Reaktion zur Luotonin-A-Synthese (nach Lit.¹⁰)

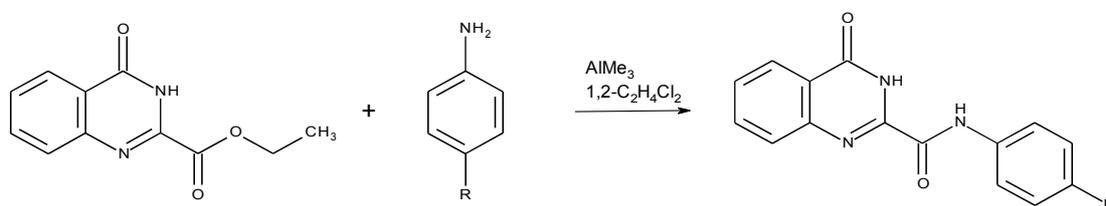
1.3.4. Bildung des Pyrrolo[4,3-*b*]pyridin-Ringsystems

Auch zur Synthese von Luotonin A durch simultanen Aufbau der Ringe B und C wurden mehrere Publikationen veröffentlicht. Bei allen wird der finale Ringschluss durch Einsatz einer intramolekularen Hetero-Diels-Alder-Reaktion erreicht. Bei dem von Zhou *et al.* 2007 veröffentlichten Syntheseweg¹³ wird zu Beginn Anthranilamid mit Diethyloxalat umgesetzt, um einen Chinazolinon-carbonsäureethylester zu erhalten. Dieser wird anschließend mit Lithiumhydroxid hydrolysiert und die resultierende Carbonsäure mit Hilfe von Oxalylchlorid in das entsprechende Säurechlorid übergeführt. Dieses reagiert dann mit Anilin zum entsprechenden Amid. Anschließend wird der Stickstoff in Position 3 der Chinazolinon-Teilstruktur mit Propargylbromid alkyliert. Der abschließende Ringschluss wird durch Zugabe von Bis(triphenyl)-oxodiphosphonium-Trifluormethansulfonat bewirkt. Dabei kommt es zu der bereits erwähnten intramolekularen Hetero-Diels-Alder-Reaktion, bei der das durch das Oxodiphosphoniumsalz entstehende Aza-Dien mit dem Propargylrest als Dienophil reagiert (Schema 4). Die Gesamtausbeute an Luotonin A bei diesem Syntheseweg beträgt 47%.¹³



Schema 4: Luotonin-A-Synthese nach Zhou *et al.* (nach Lit.¹³)

Allerdings zeigten nachfolgende Untersuchungen, dass die Decarboxylierungsfreudigkeit der Chinazolinoncarbonsäure und die geringe Löslichkeit des entsprechenden Carbonsäurechlorids den breiteren Einsatz dieses Synthesewegs verhindern.¹⁴ Aus diesem Grund entwickelte unsere Arbeitsgruppe eine verbesserte Variante¹⁴ des von Zhou *et al.* publizierten Synthesewegs, der anschließend im Rahmen zweier Diplomarbeiten^{15,16} erfolgreich zur Synthese von 10-substituierten Luotonin-A-Derivaten eingesetzt wurde. Dabei werden die benötigten Anilide nicht über das empfindliche Chinazolinoncarbonsäurechlorid zugänglich gemacht, sondern durch Einsatz der Weinreb-Amidierung direkt aus dem Carbonsäureester (Schema 5). Die Aminogruppe des Anilins wird dazu mit Trimethylaluminium aktiviert.

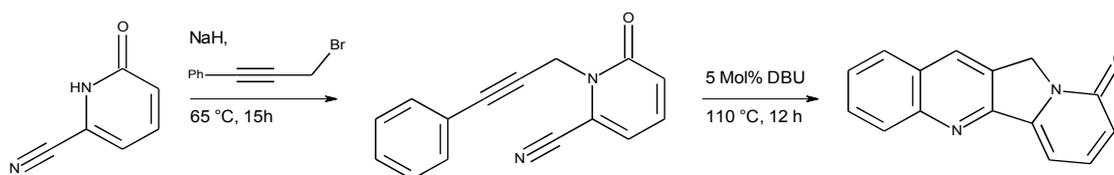


Schema 5

Ein weiterer wesentlicher Unterschied zum Protokoll von Zhou *et al.* besteht darin, dass die anschließende Alkylierung mit Propargylbromid nicht durch Phasentransfer-Katalyse in Toluol/Wasser erfolgt, sondern in Dimethylformamid

in Gegenwart von Kaliumcarbonat. Der Grund hierfür sind Löslichkeitsprobleme bei einigen Aniliden.¹⁴ Dieser Syntheseweg wurde erfolgreich zur Synthese von 10- und 12-substituierten sowie 9,11-disubstituierten Luotonin-A-Derivaten eingesetzt.¹⁴⁻¹⁶ Zur Synthese von 9- bzw. 11-substituierten Luotonin-A-Derivaten ist dieser Weg jedoch weniger gut geeignet, da sich bei Verwendung *m*-substituierter Anilide, wie zu erwarten, ein Isomerengemisch aus 9- und 11-substituiertem Produkt bildet.¹⁴

Als logische Konsequenz suchte unserer Arbeitsgruppe daraufhin nach einer neuen Synthesestrategie, mit der es uns möglich sein sollte das ABC-Ringsystem so zu bilden, dass am Ende ausschließlich 9- bzw. 11-substituierte Luotonin-A-Derivate entstehen. Der aussichtsreichste Ansatz dazu war die Adaption einer 2006 von Dai *et al.* veröffentlichten Methode¹⁷ zur Synthese des ABCD-Ringsystems von Camptothecin (Schema 6).



Schema 6: Synthese des ABCD-Ringsystems von Camptothecin nach Dai *et al.*¹⁷

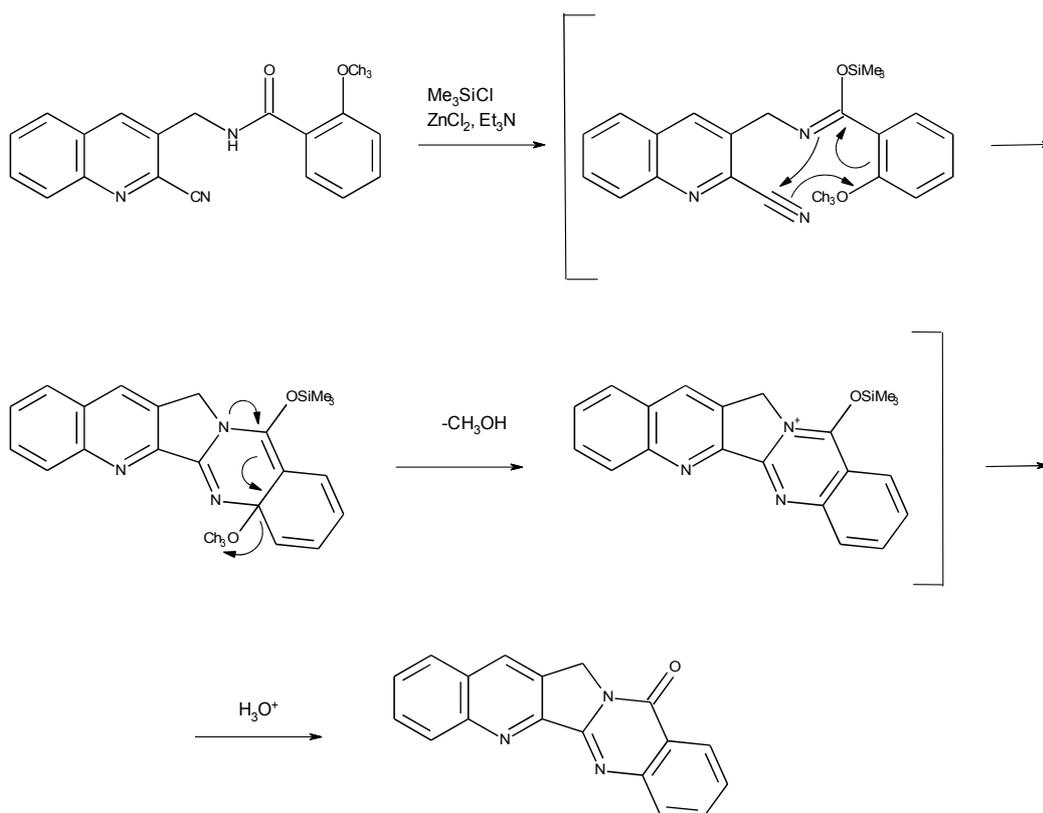
Die oben genannte Methode konnte von unserer Arbeitsgruppe tatsächlich für die Synthese von Luotonin-A-Derivaten modifiziert werden und wurde bereits im Rahmen von zwei Diplomarbeiten^{18,19} erfolgreich zur Synthese von 11-substituierten Luotonin-A-Derivaten eingesetzt.

Diese neue Synthesestrategie kommt in der vorliegenden Diplomarbeit ebenfalls zum Einsatz und wird daher in weiterer Folge genauer besprochen.

1.3.5. Bildung des Pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidin-4(6*H*)-on-Ringsystems

Eine weitere Methode zur Synthese von Luotonin A mit Hilfe einer intramolekularen Hetero-Diels-Alder-Reaktion wurde von Toyota *et al.* beschrieben.^{20,21} Die Umsetzung eines Aryliminoethers und eines Arylnitrils in

Gegenwart von Trimethylsilylchlorid, Triethylamin und Zinkchlorid brachte Luotonin A mit 46 % Ausbeute hervor (Schema 7).



Schema 7: Luotonin-A-Synthese nach Toyota et al.^{20,21}

1.3.6. Bildung des BCD-Ringsystems

Im Jahr 2011 gelangen Tseng *et al.* die Entwicklung einer Eintopf-Synthese von Luotonin A und Derivaten davon.²² Durch Einsatz von Isatosäureanhydrid, Propargylamin, Glyoxal und Anilin unter Ytterbiumtriflat-Katalyse konnte Luotonin A schnell und einfach zugänglich gemacht werden. Die Ausbeute betrug dabei allerdings nur 35%.

1.4. Zielsetzung

Wie bereits erwähnt sind Topotecan und Irinotecan bis heute die einzigen Zytostatika vom Typ der Topoisomerase-I-Hemmer, die sich in klinischer Verwendung befinden. Es besteht daher Bedarf an der Entwicklung neuer

Topoisomerase-I-Hemmstoffe mit höherer pharmakologischer Aktivität und/oder verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften.

Unserer Arbeitsgruppe konnte vor kurzem einen neuen Syntheseweg zur Darstellung von A-Ring-substituierten Luotonin-A-Derivaten entwickeln. Dieser wurde bereits im Rahmen der Diplomarbeiten von S. Wank und L. Tunjic erfolgreich zur Synthese von 11-substituierten Luotonin-A-Derivaten eingesetzt. Im Zuge der vorliegenden Diplomarbeit sollte nun dieser von N. Haider und S. Wank entwickelte Syntheseweg zur Herstellung von 9-substituierten Luotonin-A-Derivaten eingesetzt und bisher unbekannte Verbindungen zugänglich gemacht werden. Als konkrete Zielverbindung wurde das 9-Amino-Luotonin A (Abb. 4) ausgewählt.

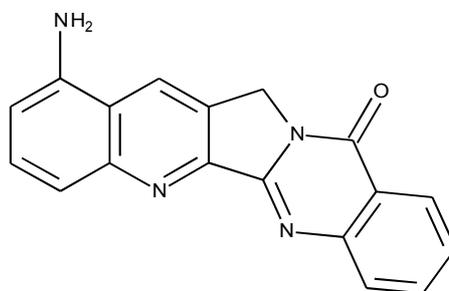
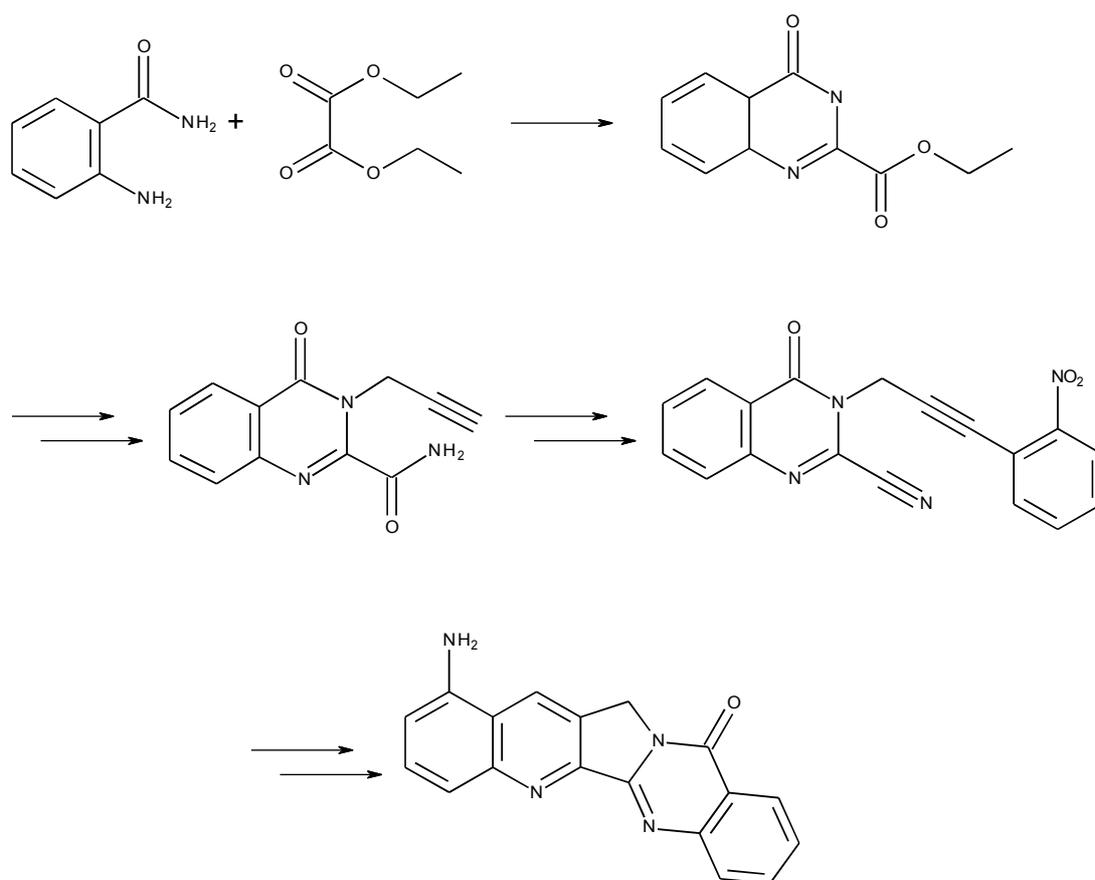


Abb. 4

2. Eigene Untersuchungen

Das geplante Konzept zur Synthese des angestrebten Luotonin-A-Derivats besteht aus folgenden Schritten (s. Schema 8): zunächst erfolgt die Herstellung eines literaturbekannten Chinazolinoncarbonsäureesters, der anschließend in das entsprechende, ebenfalls bekannte Carbonsäureamid umgewandelt und mit Propargylbromid in Position 3 des Chinazolins alkyliert wird. Durch Palladium-katalysierte Kupplung eines *o*-substituiertem Arylhalogenids (in unserem Fall 2-Iodnitrobenzol) an den Propargyl-Rest mittels Sonogashira-Reaktion sollte in der Folge die regioselektive Synthese von 9-Nitro-Luotonin-A ermöglicht werden. Dazu sollte die Carbamoyl-Gruppe zum Nitril dehydratisiert und der finale Ringschluss analog zu der von Dai *et al.*¹⁷ vorgestellten Methode durchgeführt werden. Abschließend sollte die Nitrogruppe in Position 9 zur Aminogruppe reduziert werden.

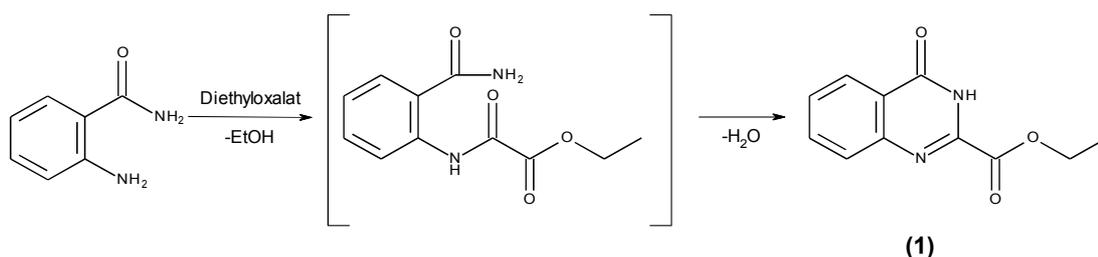


Schema 8

2.1. Synthese der Ausgangsverbindungen

2.1.1. Synthese des Chinazolinoncarbonsäureesters

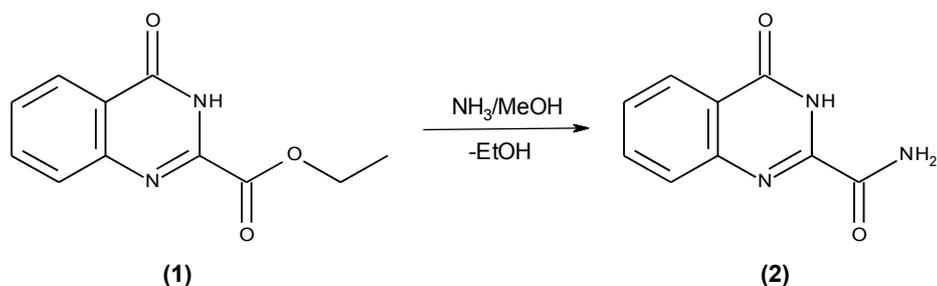
Der Chinazolinoncarbonsäureester (**1**) wird analog zu dem von Zhou *et al.* publiziertem Syntheseweg^{13,23} aus den beiden kommerziell erhältlichen Komponenten Anthranilamid und Diethyloxalat hergestellt (Schema 9). Dieser Syntheseschritt wurde von unserer Arbeitsgruppe schon mehrmals erfolgreich eingesetzt.^{14,15,16,18,19} Er ist einfach durchzuführen und liefert das gewünschte Produkt in guter Ausbeute, zudem lässt sich die Verbindung einfach durch Waschen mit Ethanol und Ether reinigen. Allerdings überschreitet die tatsächlich benötigte Reaktionszeit (bis zu 72 Stunden) die von Zhou *et al.* angegebene Dauer von 5 Stunden um ein Vielfaches. Durch Zugabe einer katalytischen Menge Eisessig zum Reaktionsgemisch konnten wir jedoch die für die vollständige Umsetzung erforderliche Dauer auf unter 36 Stunden senken.



Schema 9

2.1.2. Amidierung des Chinazolinoncarbonsäureesters

Im nächsten Schritt sollte der so erhaltene Chinazolinoncarbonsäureester (**1**) in das entsprechende Carboxamid (**2**) übergeführt werden (Schema 10). Die Umwandlung eines Carbonsäureesters in ein Amid mit Hilfe von Ammoniak ist eine der grundlegendsten und ältesten Reaktionen der organischen Chemie und wurde bereits im 19. Jahrhundert beschrieben²⁴. Entsprechend simpel gestaltete sich dann die Reaktion: Der Ester (**1**) wird in einer 7-normalen Lösung von Ammoniak in Methanol suspendiert und ca. 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.²⁵ Anschließend wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen und das bekannte Produkt²⁵ (**2**) durch Ansäuern mit Salzsäure gefällt.

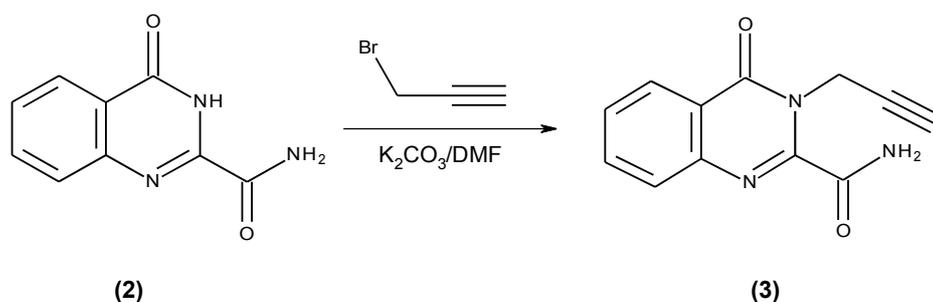


Schema 10

2.1.3. N-Alkylierung in Position 3

Den nächsten Schritt stellt die Alkylierung dar, genauer gesagt die Propargylierung des Stickstoffs in Position 3 des Chinazolinons. Dieser Propargyl-Rest ist einerseits für die noch folgende [4+2]-Cycloadditionsreaktion (siehe unten) unverzichtbar, andererseits ermöglicht er es im nächsten Schritt über die Sonogashira-Kupplung eine Vielzahl von Arylresten an ihn zu knüpfen. Die Wahl dieses Aryls bestimmt schlussendlich das Substitutionsmuster des A-Rings im fertigen Luotonin-A-Derivat.

Zhou *et al.* beschreiben zwar eine solche Alkylierung mit Propargylbromid unter Phasentransfer-Katalyse in Toluol/Wasser¹³, doch zeigte sich, dass es bei diesem Lösungsmittel oft zu Problemen mit der Löslichkeit der Edukte kommt.¹⁶ Dagegen hat sich der Einsatz von Propargylbromid in einer Dimethylformamid-Suspension, in Gegenwart von Kaliumcarbonat bei Raumtemperatur, bewährt.²⁶ Diese Methode wurde deswegen auch wieder zur Synthese von **(3)** eingesetzt und brachte das gewünschte, literaturbekannte Produkt²⁶ in guter Ausbeute hervor.

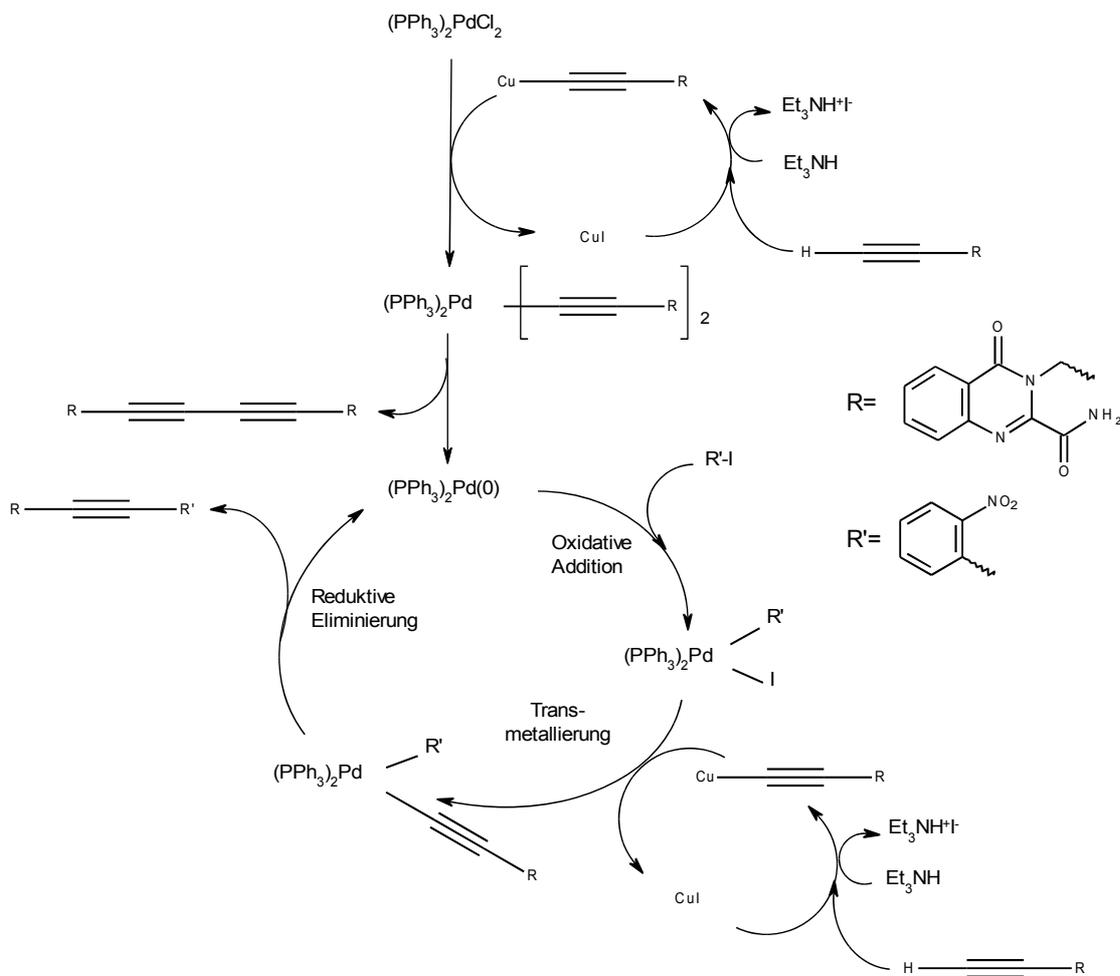


Schema 11

2.2. Kupplung von 2-Iodnitrobenzols mit dem Propargylrest

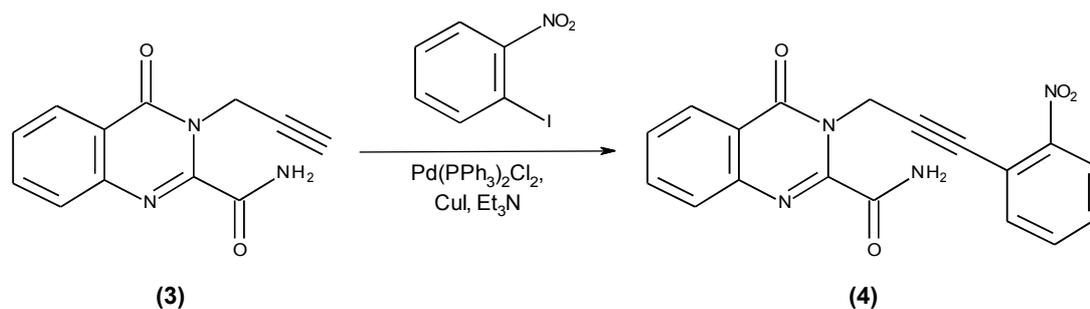
Die Sonogashira-Kupplung (manchmal auch als Sonogashira-Hagihara-Kupplung bezeichnet) ist eine von Kenkichi Sonogashira und Nobue Hagihara entwickelte und 1975 publizierte palladiumkatalysierte Kreuzkupplung zwischen Arylhalogeniden und endständigen Alkinen.²⁷ Sie ist eine der gängigsten und effektivsten Methoden zur Verknüpfung von Alkinen mit anderen Molekülen und ermöglicht das Arbeiten unter milden Bedingungen bei Raumtemperatur.

Zum Ablauf der Sonogashira-Kupplung werden ein endständiges Alkin und ein Arylhalogenid als Kupplungspartner, eine Base als Säurefänger sowie ein Kupferhalogenid (meistens Kupfer(I)-Iodid) und ein Palladiumkomplex als Katalysatoren benötigt. Zum Anspringen der Reaktion ist ein nullwertiger Palladiumkomplex notwendig, allerdings können auch zweiwertige Pd-Komplexe (wie z.B. $[\text{PPh}_3]\text{PdCl}_2$) eingesetzt werden, da das komplexierte Palladium von der Alkin Komponente *in situ* zu einer reaktiven Pd(0)-Spezies reduziert wird.²⁸ In so einem Fall entsteht allerdings ein Diacetylen als Nebenprodukt (siehe Schema 12). Der Pd(0)-Komplex reagiert nun mit dem Arylhalogenid in einer oxidativen Addition zu einem Pd(II)-Komplex. Gleichzeitig reagiert das Kupferhalogenid mit dem Alkin zu einer organischen Kupferverbindung. Die Base nimmt das dabei abgegebene Proton auf. Im Anschluss reagiert das Kupferacetylid im Zuge einer Transmetallierung und überträgt das Alkin auf den Palladiumkomplex. Dabei wird das Kupferhalogenid regeneriert und steht wieder zur Verfügung. Der letzte Schritt ist eine reduktive Eliminierung, bei der das fertige Produkt entsteht und der Pd(0)-Katalysator regeneriert wird. Sonogashira-Reaktionen müssen aufgrund der Unbeständigkeit der Palladiumkomplexe gegenüber Luftsauerstoff unter Schutzgasatmosphäredurchgeführt werden, auch eine eventuell auftretende sauerstoffunterstützte Dimerisierung des Alkins wird dadurch unterbunden (Glaser-Kupplung). Bei Verwendung von neuen, luftstabilen Palladiumkomplexen ist eine Anwendung unter normaler Atmosphäre jedoch denkbar.



Schema 12: Ablauf der Sonogashira-Kupplung (nach Lit.²⁸)

Um nun die von uns gewünschte Verbindung zugänglich zu machen, setzten wir als Arylhalogenid 2-Iodnitrobenzol, als Base Triethylamin und als Katalysatoren Bis(triphenylphosphin)palladiumdichlorid und Kupfer-(I)-Iodid ein. Zusätzlich wurde der Reaktionsmischung *tert*-Butylhydroxytoluol als Antioxidans hinzugefügt. Alle diese Reagentien wurden zu einer Suspension des Alkyns (**3**) in Dichlormethan hinzugefügt und das Gemisch unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe des Triethylamins färbt sich die Suspension innerhalb weniger Minuten tiefschwarz, ein eindeutiges Zeichen für den Beginn der Reaktion, welche gemäß DC-Kontrolle nach 2 Stunden vollständig ist. Das gewünschte Produkt (**4**) wird durch Säulenchromatographie isoliert und aus einem Gemisch aus Toluol und Ethylacetat umkristallisiert. Es wurden Ausbeuten von knapp 50% erreicht, was sich im Bereich der von Haider und Wank für strukturell nahe verwandte Verbindungen erzielten Ausbeuten (43-60%)¹⁸ befindet.



Schema 13

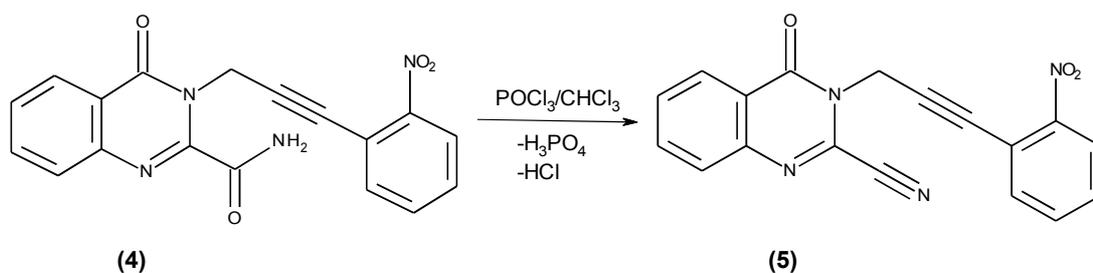
Elementaranalyse und spektroskopische Untersuchungen bestätigen den Erfolg der Kupplungsreaktion. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind die Protonen des Nitrophenylrestes als Dublett bei 8.09 ppm (3'-H) und drei Multipletts bei 7.60-7.73 ppm (4'-H, 5'-H, 6'-H) zu erkennen. Ein Signal für ein Acetylen-H, welches auf das Scheitern der Kupplung hindeuten würde, lässt sich nicht finden. Das im APT-Modus (attached proton test) aufgenommene $^{13}\text{C-NMR}$ zeigt acht positive Signale im Bereich von 135.20 bis 124.63 ppm, die sich den insgesamt acht CH-Kohlenstoffatomen im Nitrophenylring und im Chinazolinon-System zuordnen lassen. Im Massenspektrum gibt das Molekülion einen Peak bei $m/z = 349$, allerdings mit äußerst niedriger Intensität. Ein deutliches Fragment zeigt sich bei $m/z = 288$, was durch Abspaltung der Nitrogruppe und der Aminogruppe im Carboxamid-Rest erklärbar ist. Der Basispeak findet sich bei $m/z = 146$, dabei handelt es sich offensichtlich um den Chinazolin-4(3H)-on-Grundkörper.

Weiters finden sich im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum die Peaks der Acetylen-Gruppe bei 92.03 und 78.28 ppm, die benachbarte Methylen-Gruppe gibt ein Signal bei 33.94 ppm. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigen die dazugehörigen 2 Protonen ein Singulett bei 5.37 ppm und die Carboxamid-Gruppe zwei deutlich separierte breite Singuletts bei 8.52 und 8.22 ppm (letzteres überlagert vom dublettischen Dublett von 5-H).

2.3. Dehydratisierung der Carbamoyl-Gruppe zum Nitril

Bei diesem Schritt sollte die bereits zuvor in das Molekül eingebrachte Carbamoylgruppe in eine Carbonitrilgruppe umgewandelt werden. Diese CN-Gruppe ist für die folgende Cyclisierung der Ringe B und C unbedingt erforderlich (siehe unten). Dieser Schritt wurde außerdem bewusst nach der Sonogashira-Kupplung durchgeführt. Haider und Wank hatten in ihren Untersuchungen gefunden, dass die Sonogashira-Kupplung bei Einsatz des 4-Oxo-3-(prop-2-ynyl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitrils nur sehr geringe Ausbeuten liefert. Wird hingegen das entsprechende Carboxamid eingesetzt, erhöht sich die Ausbeute beträchtlich.¹⁸

Zur Durchführung der Dehydratisierung wurde das Carboxamid (**4**) in Chloroform gelöst bzw. suspendiert, mit Phosphoroxychlorid versetzt und 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Auf den ersten Blick erscheint dieser Syntheseschritt äußerst simpel, doch stellte er sich als der experimentell aufwändigste und heikelste Schritt in diesem Syntheseweg heraus. Aufbauend auf den in der Diplomarbeit Tunjic¹⁹ bei der Dehydratisierung einer analogen 4-Nitrophenyl-Verbindung gewonnenen Erkenntnissen konnten schließlich optimale Bedingungen für diesen Schritt gefunden werden. Einerseits ist es von entscheidender Bedeutung, sehr reines Edukt (**4**) einzusetzen, da schon die Anwesenheit geringfügiger Verunreinigungen den Reaktionsablauf sehr stark beeinträchtigt. Andererseits stellte sich auch hier heraus, dass trotz des Überschusses an Dehydratisierungsmittel die Reaktion nur im strikt wasserfreien Milieu zufriedenstellend abläuft. Es ist daher erforderlich, die Reaktionsapparatur sorgfältig auszuheizen (und unter Inertgas heiß zusammensetzen), das Lösungsmittel stets vor Verwendung zu absolutieren (durch Perkolation über basisches Aluminiumoxid der Aktivität I) und das Phosphoroxychlorid jeweils frisch zu destillieren. Unter genauer Einhaltung dieser Bedingungen läuft die Reaktion problemlos ab und man erhält nach den Reinigungsschritten das Carbonitril (**5**) in guter Ausbeute (72%)

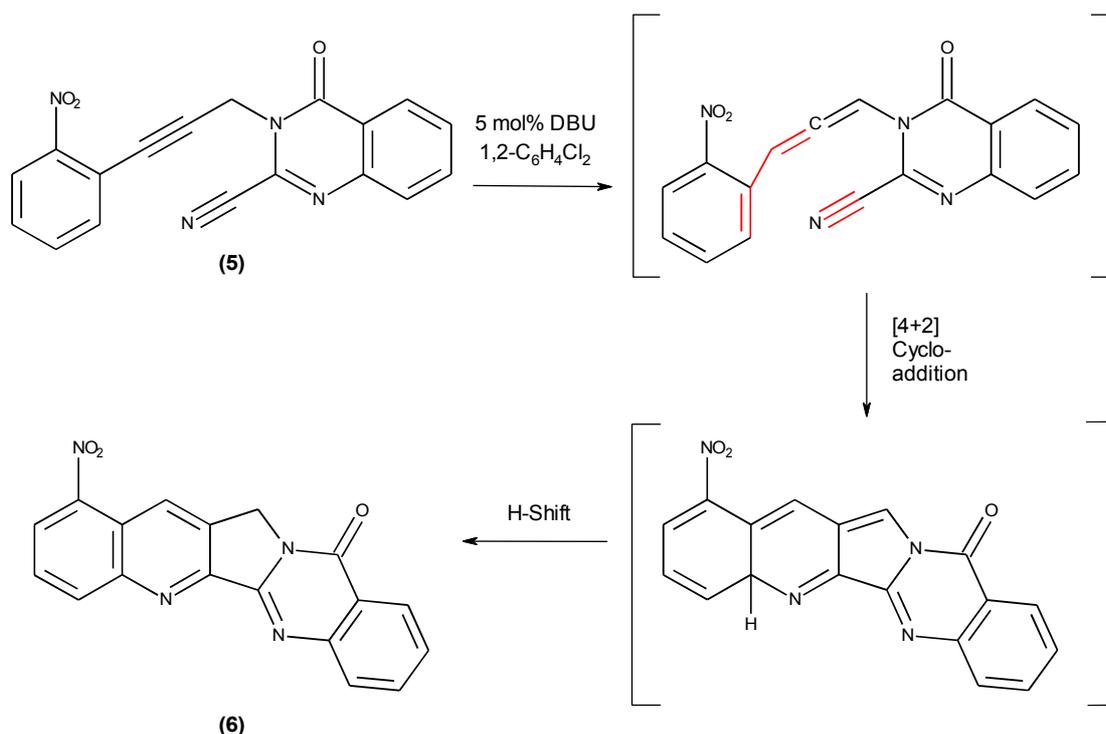


Schema 14

Spektroskopische Analysen bestätigten den erfolgreichen Ablauf der Dehydratisierung. Sowohl im $^1\text{H-NMR}$ - als auch im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum fehlen die zur Carboxamid-Gruppe gehörenden Signale bei 8.52/8.22 bzw. 163.19 ppm, dafür taucht im $^{13}\text{C-APT-NMR}$ -Spektrum ein negativer Peak bei 116.28 ppm auf, der dem Nitril-C zuzuordnen ist. Im Massenspektrum findet sich der erwartete Molekülionenpeak bei $m/z = 330$, allerdings wie beim Carboxamid (4) mit nur sehr geringer Intensität.

2.4. Ringschluss zu 9-Nitro-Luotonin A

Der letzte Schritt zur Fertigstellung des Luotonin-A-Grundkörpers ist eine [4+2]-Cycloaddition, in deren Folge sich die Ringe B und C des Luotonins gleichzeitig schließen und so das fertige Ringsystem ergeben. Dieser Schritt sollte nun unter Anwendung des von Dai *et al.*¹⁷ vorgestellten Verfahrens und in Analogie zur Synthese von 11-Nitro-Luotonin A (s. Lit.¹⁹) versucht werden. Dazu wurde eine Lösung des Nitrils (5) in *o*-Dichlorbenzol in Gegenwart von 5 Mol-% DBU (1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en) auf 110 °C erhitzt. Aus den Untersuchungen von Dai *et al.*¹⁷ ist bekannt, dass die Base DBU die Isomerisierung des Alkin-Teils der Verbindung in ein Allen katalysiert. Dadurch bildet sich ein reaktives Dien (unter Einbeziehung des Aromaten), welches mit dem Nitril als Dienophil in einer intramolekularen Hetero-Diels-Alder-Reaktion zu einer Dihydrochinolinstruktur reagiert. Eine anschließende H-Verschiebung vervollständigt schließlich die Sequenz und liefert in unserem Fall den angestrebten Luotonin A-Grundkörper (siehe Schema 15)



Schema 15

Bereits wenige Minuten nach Beginn der Reaktion ist eine deutliche Verfärbung über hellbraun nach schwarz zu beobachten. Nach einer Stunde kann man bereits eine deutliche Trübung erkennen, verursacht durch das schlechter lösliche 9-Nitro-Luotonin A (**6**). Nach 24 bis 48 Stunden ist die Reaktion vollständig abgelaufen. Durch Zugabe von Diethylether wird **6** ausgefällt und der Niederschlag abfiltriert. Zur Umkristallisation eignet sich Chloroform als Lösungsmittel sehr gut. Die Reaktion erwies sich als gut reproduzierbar und robust, allerdings liegt die Ausbeute mit 46% deutlich unter den in unserer Arbeitsgruppe für ähnliche Verbindungen erzielten Ausbeuten (84-99%).¹⁸

Zahlreiche Veränderungen in den $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren des Produktes gegenüber jenen des Eduktes bestätigen die erfolgreiche Umwandlung des Carbonitrils (**5**) in das 9-Nitro-Luotonin A (**6**). Durch die Bindung des ehemaligen 6'-C-Atoms des Phenylrings mit dem N-Atom des Nitrils geht ein Signal im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum verloren, die restlichen drei Protonen im nunmehrigen A-Ring geben ein Triplet bei 8.08 ppm (11-H) und zwei Dubletts bei 8.66 und 8.58 ppm (10-H und 12-H). Zudem taucht ein neues Singulett bei 9.24 ppm (7-H) auf. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum wiederum fehlen die Signale der Acetylen-C-Atome (89.14 und 81.34 ppm) und des Nitril-C (111.36 ppm). Dafür finden sich drei neue Signale bei 153.18 bis 148.91 ppm, bei denen

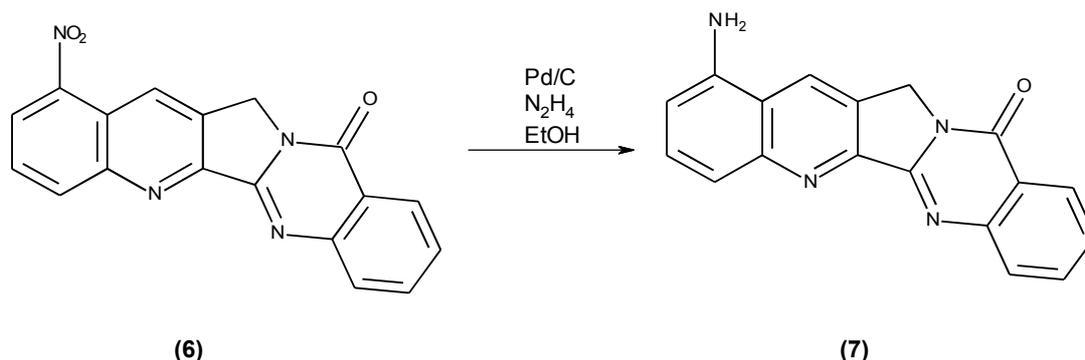
es sich um diese nun quartären, aromatischen C-Atome handelt. Das Massenspektrum zeigt den Molekülionenpeak bei $m/z = 330$. Im Gegensatz zu **(5)** bildet dieser den Basispeak und es zeigt sich zudem eine deutlich geringere Tendenz zur Fragmentierung. Die Summenformel wurde zusätzlich durch hochauflösende Massenspektrometrie bestätigt.

2.5. Reduktion von 9-Nitro-Luotonin A zu 9-Amino-Luotonin A

Die Zielverbindung 9-Amino-Luotonin A **(7)** sollte nun bequem durch Reduktion der Nitrogruppe aus **(6)** zugänglich sein. Die Möglichkeiten zur Reduktion einer aromatischen Nitroverbindung zum entsprechendem primären Amin sind zahlreich, und unsere Entscheidung fiel auf eine Methode, die in unserer Gruppe bereits erfolgreich zur Reduktion von Nitro-substituierten Luotonin-A-Derivaten eingesetzt worden war.¹⁶ Bei dieser von Deady und Sette beschriebene Reaktion erfolgt die Reduktion durch Transferhydrierung in ethanolischer Lösung über Palladium/Kohle bei Verwendung von Hydrazinhydrat als Wasserstoffquelle.²⁹ Diese Methode bietet mehrere Vorteile: (a) der Palladiumkatalysator ist in Ethanol praktisch unlöslich und lässt sich daher nach Reaktionsende leicht und vollständig abfiltrieren, (b) durch den Verzicht auf gasförmigen Wasserstoff ist eine In-Prozess-Kontrolle mittels DC leicht durchführbar, und (c) Hydrazinhydrat (das Reduktionsmittel) lässt sich unter vermindertem Druck leicht entfernen und hinterlässt kein schwer flüchtiges Oxidationsprodukt.

Dementsprechend wurde eine Suspension von 9-Nitro-Luotonin A **(6)** in Ethanol nach Zugabe von 10%igem Pd/Kohle-Katalysator und überschüssigem Hydrazinhydrat zum Rückfluss erhitzt. Die DC-Kontrolle zeigte bereits nach einer Stunde die vollständige Umsetzung des Eduktes. Um den Katalysator abzutrennen, erwies es sich als zweckmäßig, das Reaktionsgemisch mit Ethanol zu verdünnen und die heiße Lösung zu filtrieren. Da hierbei noch beträchtliche Anteile des Reaktionsproduktes **(7)** am Katalysator haften bleiben, muss letzterer mehrmals mit heißem Ethanol gewaschen werden (DC-

Kontrolle). Auf diese Weise erhält man das angestrebte Amin (**7**) in einer ausgezeichneten Ausbeute von 98%.



Schema 16

Die spektroskopischen Daten stehen im völligem Einklang zur Struktur von 9-Amino-Luotonin A (**7**). Die auffälligste Veränderung im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum gegenüber jenem der Nitroverbindung (**6**) ist das Auftauchen eines breiten Singulett bei 6.17 ppm, das den Protonen der Aminogruppe zuzuordnen ist. Weiters macht sich die Umwandlung der Nitro- in die Aminogruppe durch eine deutliche Hochfeldverschiebung der Signale der benachbarten Protonen (7-H, 10-H, 11-H, 12-H) bemerkbar, besonders stark im Fall von 10-H, dessen Signal sich von einem Dublett bei 8.58 ppm zu einem dublettischem Dublett bei 6.86 ppm wandelt. Wie zu erwarten, sieht man den Molekülionenpeak bei $m/z = 300$, ähnlich wie bei (**6**) bildet er gleichzeitig den Basispeak und es ist nur eine schwache Fragmentierung feststellbar. Die Summenformel wurde auch hier mittels hochauflösender Massenspektrometrie bestätigt.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ein kürzlich in unserer Arbeitsgruppeentwickelter Syntheseweg erstmals zur Darstellung von Luotonin-A-Derivaten mit N-Substituenten in Position 9 eingesetzt und das bisher unbekannte 9-Amino-Luotonin A zugänglich gemacht. Durch die gewählte Strategie wird bei Einsatz eines Arylhalogenids mit einem Substituenten in *ortho*-Stellung als Baustein in der Kupplungsreaktion letztlich die selektive Synthese von entsprechenden 9-substituierten Luotonin-A-Derivaten ermöglicht. Die Zielverbindung wird derzeit auf ihre biologisch Aktivität untersucht.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeines

Chromatographie:

DC: Für Identitätsprüfungen und Reaktionskontrollen wurden DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Art.-Nr. 1.05554) der Fa. Merck verwendet. Die Detektion erfolgte mittels Fluoreszenzminderung unter UV₂₅₄ und Eigenfluoreszenz unter UV₃₆₆ (Camag UV-Lampe).

SC: Als Sorbensmaterial für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.063-0.200 mm) der Fa. Merck (Art.-Nr. 1.07734) verwendet. Die Detektion erfolgte diskontinuierlich mittels Tüpfeln auf KGF₂₅₄-Folien.

Schmelzpunkte:

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

Elementaranalysen:

Sämtliche Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Mag. Johannes Theiner an der Fakultät für Chemie der Universität Wien durchgeführt.

Spektroskopie:

MS: EI-Massenspektren wurden auf einem Shimadzu QP5050A Massenspektrometer gemessen.

HRMS: Hochauflösungs-ESI-Massenspektren wurden auf einem Bruker maXis (ESI Qq-TOF) Spektrometer am Institut für Analytische Chemie der Universität Wien gemessen.

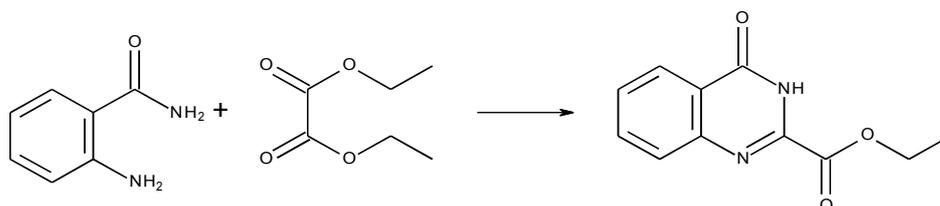
NMR: Die Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren (400 MHz) und ^{13}C -NMR-Spektren (100 MHz) erfolgte auf einem Bruker Avance III 400 Spektrometer (δ -Werte in ppm, Kalibrierung auf das Signal des undeuterten Anteils des jeweils verwendeten Lösungsmittels).

Lösungsmittel:

Es wurden Lösungsmittel der Fa. Merck und der Fa. Sigma Aldrich in „reinst“-Qualität verwendet.

3.2. Arbeitsvorschriften

Ethyl 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat^{13,23} (1)



6.80 g (50 mmol) Anthranilamid werden mit 50 ml Diethyloxalat und 1 ml Eisessig versetzt und unter ständigem Rühren 24-36 h zum Rückfluss (ca 185 °C) erhitzt. Die Kontrolle der Reaktion erfolgt mittels DC (CH₂Cl₂/MeOH, 9+1). Nach vollständiger Umsetzung wird das Gemisch abgekühlt, der Niederschlag über eine Nutsche filtriert und mit EtOH gewaschen. Danach wird der Filterkuchen in 50 ml Diethylether resuspendiert und ca 30 min gerührt. Anschließend wird der Niederschlag abgenutscht, mit EtOH gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet.

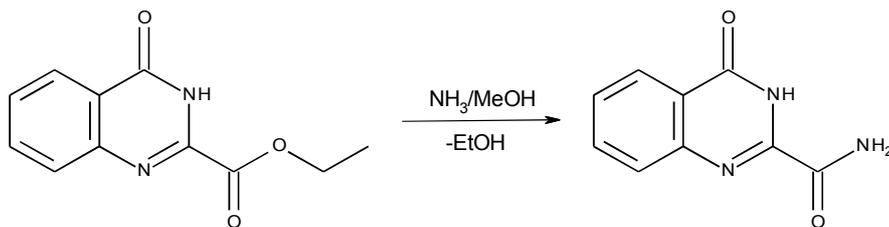
Ausbeute: 6.60 g (60%; Lit.²³: 80%)

Summenformel: C₁₁H₁₀N₂O₃

Molekulargewicht: 218.21

Schmelzpunkt: 183-184°C

4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid²⁵ (2)



4.364 g (20 mmol) Ethyl 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat (1) werden portionsweise zu 40 ml einer 7N Lösung von NH₃ in MeOH unter Rühren hinzugefügt und die entstehende Suspension wird über Nacht (ca 16 h) bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Suspension unter Eiskühlung und Rühren in 200 ml Wasser gegossen und dann noch 10 min weitergerührt. Anschließend tropft man konz. HCl zu, bis der Umschlag ins Saure (pH 1-2) erfolgt und lässt noch 5 miniterrühren. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen, bis das Waschwasser nicht mehr sauer reagiert. Zuletzt wird der Niederschlag im Exsikkator getrocknet.

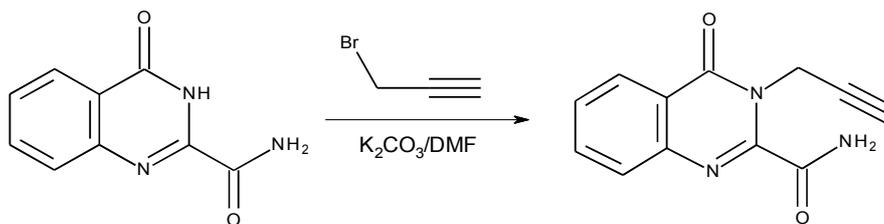
Ausbeute: 3.60 g (95%; Lit.²⁵: 95%)

Summenformel: C₉H₇N₃O₂

Molekulargewicht: 189.17

Schmelzpunkt: 226 °C

4-Oxo-3-(prop-2-ynyl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid²⁶ (3)



1.892 g (10 mmol) 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2**) werden in 30 ml Dimethylformamid suspendiert, dann werden 1.659 g (12 mmol) K₂CO₃ und 1.784 g (12 mmol) einer 80%igen Lösung von Propargylbromid in Toluol zugefügt. Das Gemisch wird 24–48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Umsetzung (Kontrolle: DC, CH₂Cl₂/MeOH, 9+1) wird das Gemisch unter Eiskühlung und Rühren in 100 ml Wasser gegossen. Nach 1 bis 2 min bildet sich ein beiger Niederschlag. Nach 20 min wird dieser über einer Nutsche abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet.

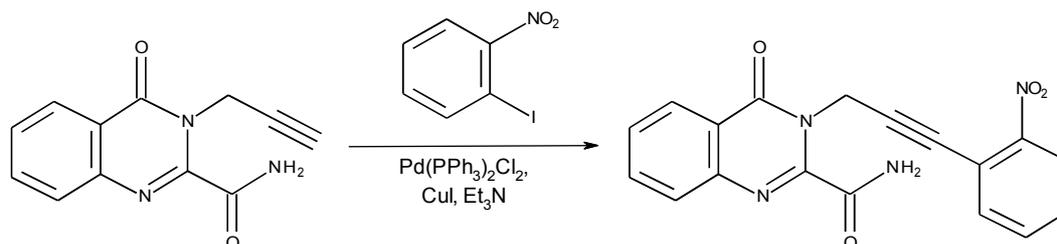
Ausbeute: 1.74 g (77%; Lit.²⁶: 80%)

Summenformel: C₁₂H₉N₃O₂

Molekulargewicht: 227.22

Schmelzpunkt: 203-205°C

3-[3-(2-Nitrophenyl)prop-2-ynyl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (4)



In einem 100 ml Rundkolben werden 454 mg (2 mmol) 4-Oxo-3-(prop-2-ynyl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (3) in 30 ml trockenem Dichlormethan (getrocknet über MS 4 Å) suspendiert. Nach Argonspülung werden 746 mg (3.0 mmol) 2-Iodnitrobenzol, 110 mg (0.5 mmol) *tert*-Butylhydroxytoluol, 76 mg (0.4 mmol) Kupfer(I)iodid, 140 mg (0.2 mmol) Bis(triphenylphosphin)-palladiumdichlorid und zuletzt 486 mg (4.8 mmol) Triethylamin zugefügt und unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch verfärbt sich innerhalb von 5-10 min von gelb-orange über braun zu schwarz. Nach ca. 1.5 h ist eine leichte Aufhellung bemerkbar (mittelbraun-dunkelbraun). Die Umsetzung wird mittels DC (CH₂Cl₂/Ethylacetat, 2+1) kontrolliert, in der Regel ist die Reaktion nach ca. 2 h beendet. Das Reaktionsgemisch wird mit 60-80 ml trockenem CH₂Cl₂ verdünnt und filtriert. Das Filtrat wird mittels einer Kieselgelsäule getrennt (3x7 cm, mobile Phase: CH₂Cl₂/Ethylacetat, 2+1). Die entsprechenden Fraktionen werden eingedampft. Durch Umkristallisation aus Toluol/Ethylacetat (10+1) erhält man hellbraune Kristalle.

Ausbeute: 328 mg (48%)

Summenformel: C₁₈H₁₂N₄O₄

Molekulargewicht: 348.31

Schmelzpunkt: 193-194°C

Elementaranalyse:

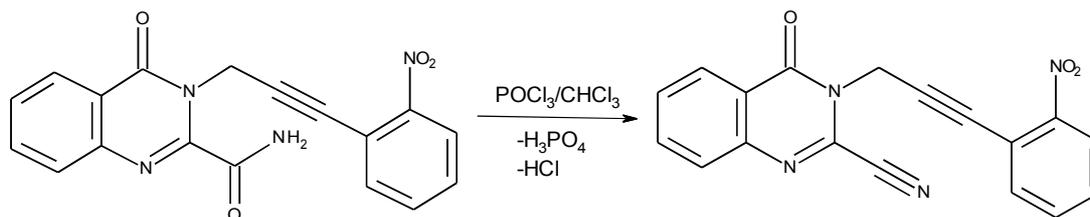
	C	H	N
berechnet	62.07%	3.47%	16.09%
ber. f. 0.3 H ₂ O	61.12%	3.59%	15.84%
gefunden	61.11%	3.24%	15.73%

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, *Tafeln 1-3*) δ (ppm) = 8.52 (br s, 1H, NH), 8.23 (dd, $J = 8.2$ Hz, 1.4 Hz, 1H, 5-H), 8.22 (br s, 1H, NH), 8.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 3'-H), 7.93 (td, $J = 7.5$ Hz, 1.5 Hz, 1H, 7-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Dublett bei 7.78 ppm), 7.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 8-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das triplettische Dublett bei 7.93 ppm), 7.73-7.69 (m, 2H, 5'-H, 6'-H), 7.68-7.60 (m, 2H, 6-H, 4'-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Dublett bei 8.09 ppm und bei Einstrahlung auf das triplettische Dublett bei 7.93 ppm), 5.37 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, *Tafel 4*) δ (ppm) = 163.19, 160.02, 149.27, 148.55, 145.83, 135.20, 134.84, 133.59, 129.98, 128.39, 127.60, 126.55, 124.63, 120.93, 116.28, 92.03, 78.28, 33.94.

MS (*Tafel 5*): 349 ([M+1]⁺, 2%), 331 (36), 288 (88), 146 (100), 145 (86), 130 (96), 119 (37), 102 (66), 90 (43), 76 (64), 63 (33).

3-[3-(2-Nitrophenyl)prop-2-ynyl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (5)



In einem ausgeheizten 50 ml Rundkolben werden 100 mg (0.287 mmol) reines (3-[3-(2-Nitrophenyl)prop-2-ynyl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (4) in 10 ml Chloroform (über Al₂O₃ bas. Akt. I perkoliert, s.u.) gelöst und unter strikt wasserfreien Bedingungen mit 1 ml frisch destilliertem POCl₃ versetzt. Anschließend wird bei einer Badtemperatur von 90 °C unter Feuchtigkeitsausschluss zum Rückfluss erhitzt. Dabei zeigt sich ziemlich rasch (ca 1 h) eine Verfärbung der Lösung von gelb nach orange. Nach mehreren Stunden verfärbt sich das Reaktionsgemisch braun und es entsteht ein dunkler Niederschlag. Der Verlauf der Reaktion wird mittels DC verfolgt (CH₂Cl₂/EtOH, 30+1). Nach ca. 24 h ist die Reaktion abgeschlossen.

Das Reaktionsgemisch wird unter kräftigem Rühren in ca. 50 ml Eis getropft und dann 30 min weitergerührt. Die entstandenen 2 Phasen werden in einem Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase 3x mit je 15 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zuerst mit 15 ml Wasser, dann 15 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen¹ und mindestens 30 min über Na₂SO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wird abfiltriert, das Filtrat auf eine Kieselgelsäule (1x10 cm) aufgetragen und mit CH₂Cl₂ eluiert. Die entsprechenden Fraktionen werden eingedampft und der Rückstand in EtOH umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle.

Anmerkungen:

- Das Carboxamid (4) sollte nach der Umkristallisation aus Toluol/Ethylacetat noch mindestens 1x aus EtOH umkristallisiert werden. Verunreinigungen führen bei diesem Syntheseschritt zu beträchtlichen Ausbeuteverlusten und/oder Verlängerung der Reaktionsdauer!

¹ Falls ein dunkler, voluminöser Niederschlag vorhanden ist, so ist dieser am besten während des Waschvorgangs mit Wasser durch Filtrieren zu entfernen.

- Chloroform sollte über MS 4Å gelagert und vor jeder Reaktion über eine Säule (4x5 cm) mit basischem Al₂O₃ der Aktivitätstufe I filtriert werden.
- POCl₃ sollte unmittelbar vor Verwendung frisch destilliert werden (Druckausgleich über ein Trockenrohr!).
- Es empfiehlt sich, die gesamte Reaktionsapparatur mindestens 1 h bei 130°C auszuheizen und sie noch im heißen Zustand zusammenzubauen.

Ausbeute: 68 mg (72%)

Summenformel: C₁₈H₁₀N₄O₃

Molekulargewicht: 330.31

Schmelzpunkt: 170-172 °C

Elementaranalyse:

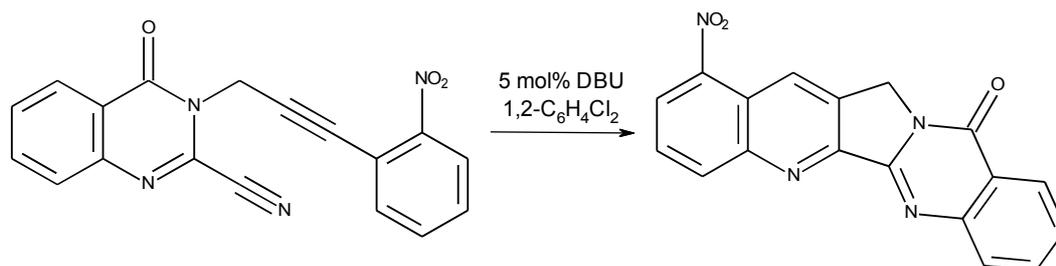
	C	H	N
berechnet	65.45%	3.05%	16.96%
gefunden	65.05%	2.92%	16.81%

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, *Tafeln 6-9*) δ (ppm) = 8.37 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H, 5-H), 8.07 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H, 3'-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das triplettische Dublett bei 7.49 ppm), 7.90-7.82 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.69-7.64 (m, 2H, 6-H, 6'-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das dublettische Dublett bei 8.37 ppm), 7.58 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H, 4'-H), 7.49 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H, 5'-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das dublettische Dublett bei 8.07 ppm), 5.37 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, *Tafel 10*) δ (ppm) = 159.31, 146.36, 135.55, 135.16, 133.12, 130.81, 130.48, 129.64, 128.90, 127.58, 124.93, 122.78, 117.26, 111.36, 89.14, 81.34, 36.02.

MS (*Tafel 11*) 330 (M⁺, 5%), 313 (65), 160 (48), 154 (70), 146 (61), 130 (46), 104 (100), 102 (69), 89 (59), 76 (89), 63 (50).

9-Nitro-Luotonin A (6)



In einem 25 ml Rundkolben mit kleinem Magnetrührstäbchen werden 100 mg (0.303 mmol) 3-[3-(2-Nitrophenyl)prop-2-ynyl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (5) in 8 ml 1,2-Dichlorbenzol gelöst. Dann wird die Lösung mit Argon gespült und anschließend 0.15 ml einer 0.1M Lösung von DBU in 1,2-Dichlorbenzol (entspricht ca. 5 Mol-%) zugefügt, sofort mit einem Stopfen verschlossen und anschließend unter Rühren bei einer Badtemperatur von 110°C erhitzt. Zunächst zeigt sich ziemlich rasch (max. 5 min) eine Verfärbung der Lösung von gelb nach braun bis schwarz, welche aber mit der Zeit (ca. 1 h) verblasst. Zu diesem Zeitpunkt ist eine Trübung feststellbar, welche auf das Entstehen des schlechter löslichen Produktes hinweist. Die Kontrolle der Umsetzung erfolgt mittels DC (CH₂Cl₂/EtOH, 30+1). Sollte nach 24 h keine vollständige Umsetzung erfolgt sein, wird nochmals dieselbe Menge DBU zuzufügen und der Reaktionsverlauf mittels DC überprüft. Die Umsetzung sollte nach max. 48 h beendet sein. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und in einen Rundkolben mit ca 55 ml Diethylether verdünnt. Der Niederschlag wird auf der Nutsche abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und aus Chloroform umkristallisiert. Man erhält nahezu farblose Kristalle.

Ausbeute: 46 mg (46%)

Summenformel: C₁₈H₁₀N₄O₃

Molekulargewicht: 330.31

Schmelzpunkt: 325–327 °C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, *Tafel 12*) δ (ppm) = 9.24 (s, 1H, 7-H), 8.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 12-H), 8.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, 10-H), 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 19-H), 8.08 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, 11-H), 7.98-7.91 (m, 2H, 16-H, 17-H), 7.66-7.61 (m, 1H, 18-H), 5.36 (s, 2H, CH₂).

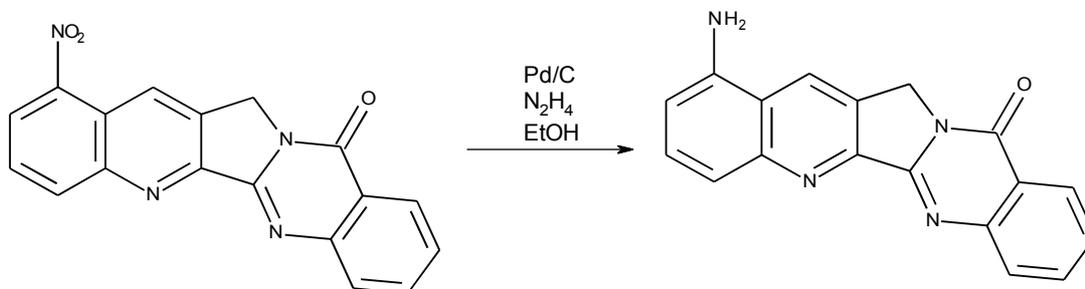
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, *Tafel 13*) δ (ppm) = 159.64, 153.18, 152.45, 148.91, 145.89, 145.44, 139.65, 136.56, 134.68, 133.96, 129.13, 128.21, 127.61, 126.15, 125.99, 121.25, 120.69, 48.14

MS (*Tafel 14*) 330 (M⁺, 100%), 284 (47), 262 (31), 183 (33), 108 (28), 77 (36), 69 (31), 57 (51), 55 (36), 43 (47).

HRMS:

berechnet ([M+H] ⁺)	331.0826
gefunden	331.0818

9-Amino-Luotonin A (7)



In einem 50 ml Rundkolben mit kleinem Magnetrührstäbchen wird eine Suspension von 100 mg (0.303 mmol) 9-Nitro-Luotonin A (**6**) in 20 ml Ethanol mit 0.3 ml Hydrazinhydrat (80% in Wasser) und 10 mg Palladium/Kohle (10%) versetzt und anschließend zum Rückfluss erhitzt. Die Kontrolle der Reaktion erfolgt mittels DC (CH₂Cl₂/EtOH, 30+1), die Reaktion ist nach ca 1 h beendet.

Danach wird das Reaktionsgemisch in einen 500 ml Rundkolben umgefüllt und mit rund 300 ml Ethanol verdünnt. Dann wird zum Sieden erhitzt und heiß filtriert. Das Filter mitsamt Rückstand wird in denselben Rundkolben gegeben und wieder mit ca. 300 ml frischem Ethanol versetzt und aufgekocht. Wieder

wird heiß filtriert und das 2. Filter zum 1. in den Kolben gegeben. Dies wird solange wiederholt, bis das Filtrat unter der UV-Lampe bei 366 nm keine blaue Fluoreszenz mehr zeigt. Zuletzt werden alle Filtrate vereint und am Rotationsverdampfer eingedampft. Man erhält rotbraune Kristalle.

Ausbeute: 89 mg (98 %)

Summenformel: C₁₈H₁₂N₄O

Molekulargewicht: 300.32

Schmelzpunkt: 315-317 °C (Zers.)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, *Tafeln 15-20*) δ (ppm) = 8.92 (s, 1H, 7-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 5.30 ppm und bei Einstrahlung auf das verbreiterte Singulett bei 6.17 ppm), 8.30 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.0 Hz, 1H, 19-H), 7.97-7.90 (m, 2H, 16-H, 17-H), 7.66-7.61 (m, 1H, 18-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das dublettische Dublett bei 8.30 ppm), 7.57 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, 11-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das dublettische Dublett bei 6.86 ppm und bei Einstrahlung auf das Dublett bei 7.43 ppm), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 12-H), 6.86 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.0 Hz, 1H, 10-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das verbreiterte Singulett bei 6.17 ppm), 6.17 (br, 2H, NH₂), 5.30 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, *Tafel 21*) δ (ppm) = 159.74, 153.35, 150.71, 149.65, 149.10, 145.68, 134.50, 131.32, 128.42, 128.01, 127.08, 126.76, 125.91, 120.99, 118.22, 116.73, 108.83, 47.48.

MS (*Tafel 22*) 300 (M⁺, 100%), 272 (14), 150 (13), 111 (16), 97 (22), 83 (21), 77 (19), 71 (27), 57 (41), 43 (26).

HRMS:

berechnet ([M+H] ⁺)	301.1084
Gefunden	301.1075

4. Literaturverzeichnis

- 1 E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting: *Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. 9. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2008.
- 2 J. D. Watson, T. Baker, S. Bell, A. Gann, M. Levine, R. Losick: *Molekularbiologie*, 6. Auflage, Pearson Studium, München, 2011.
- 3 M. E. Wall, M. C. Wani, C. E. Cook, K. H. Palmer, A. I. McPhail, G. A. Sim, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3888–3890 (1966).
- 4 M. Potmesil, *Cancer Res.*, **54**, 1431-1493 (1994).
- 5 K. Aktories, U. Förstermann, F. B. Hofmann, K. Starke, Mittel zur Behandlung von Tumoren in: *Repetitorium Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 2. Auflage, Elsevier, München, 2009.
- 6 Z. Z. Ma; Y. Hano; T. Nomura; Y. J. Chen; *Heterocycles*, **46**, 541–546 (1997).
- 7 A. Cagir, S. H. Jones, R. Gao, B. M. Eisenhauer, S. M. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 13628–13629 (2003).
- 8 A. Cagir, S. H. Jones, B. M. Eisenhauer, R. Gao, S. M. Hecht, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 2051–2054 (2004).
- 9 A. F. M. M. Rahman, D. H. Kim, J. L. Liang, E.-S. Lee, Y. Na, K.-Y. Jun, Y. Kwon, Y. Jahng, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **29**, 1988-1992 (2008).
- 10 J. L. Liang, H. C. Cha, Y. Jahng, *Molecules*, **16**, 4861-4883 (2011) und dort zitierte Literatur.
- 11 Z.-Z. Ma, Y. Hano, T. Nomura, Y.-J. Chen, *Heterocycles*, **51**, 1593-1596 (1999).
- 12 H. Wang, A. Ganesan, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 9097-9098 (1998).
- 13 H.-B. Zhou, G.-S. Liu, Z.-J. Yao, *J. Org. Chem.*, **72**, 6270–6272 (2007).
- 14 (a) N. Haider, S. Parth, *13th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry*, Bled, Slowenien, September 2009, poster PO-28;
(b) N. Haider, S. Nuß, *Molecules*, **17**, 11363–11378 (2012).
- 15 S. Nuß, Diplomarbeit, Universität Wien (2012).
- 16 S. Eckerstorfer, Diplomarbeit, Universität Wien (2011).
- 17 W. Dai, J. L. Petersen, K. K. Wang, *Org. Lett.*, **8**, 4665–4667 (2006).
- 18 (a) S. Wank, Diplomarbeit, Universität Wien (2012);

(b) N. Haider, S. Wank, *A Short and Efficient Synthetic Route to New Derivatives of Luotonin A*, Wien, Posterpräsentation beim 7th Joint Meeting on Medicinal Chemistry, Catania, Italien, Juni 2011; Abstract: *Abstract Volume of the 7th JMMC*, 2011, 137.

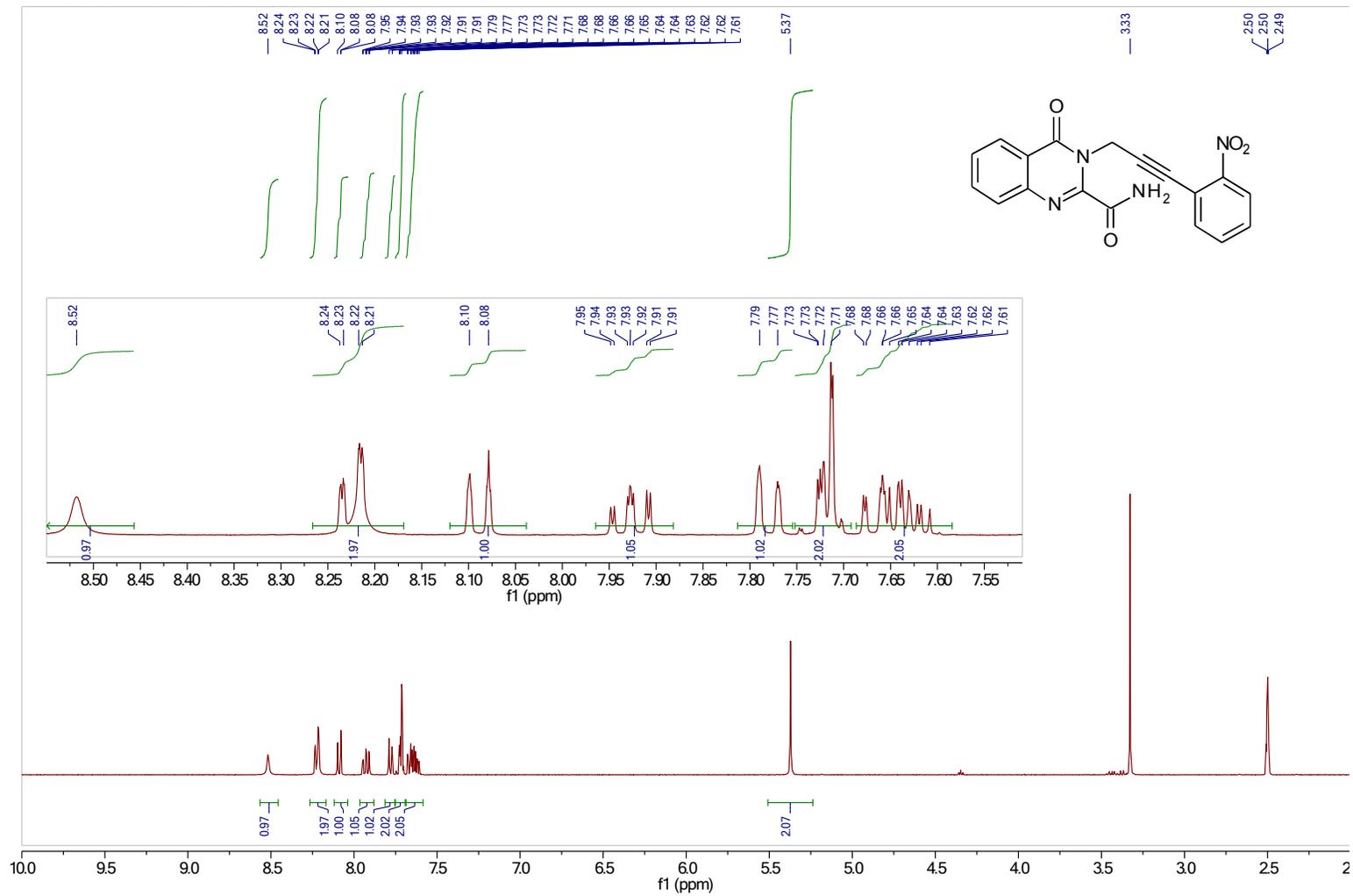
- 19 L. Tunjic, Diplomarbeit, Universität Wien (2013).
- 20 M. Toyota, C. Komori, M. Ihara, *Heterocycles*, **56**, 101-103 (2002).
- 21 M. Toyota, C. Komori, M. Ihara, *ARKIVOC*, 15-23 (2003)
- 22 M.-C. Tseng, Y.-W. Chu, H.-P. Tsai, C.-M. Lin, J. Hwang, Y.-H. Chu, *Org. Lett.*, **13**, 920-923 (2011).
- 23 B. R. Baker, P. I. Almaula, *J. Org. Chem.*, **27**, 4672–4674 (1962).
- 24 J. Liebig, *Ann. Pharm.*, **9**, 129–133 (1834).
- 25 V. Joshi, R. P. Chaudhari, *Indian J. Chem. B*, **26B**, 602–604 (1987).
- 26 C. O. Usifoh, G. K. E. Scriba, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **333**, 261–266 (2000).
- 27 K. Sonogashira, Y. Tohda; N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, **16**, 4467-4470 (1975).
- 28 K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.*, **653**, 46-49 (2002).
- 29 L. W. Deady, R. M. D. Sette, *Aust. J. Chem.*, **54**, 177–180. (2001).

5. Anhang

5.1. Spektren

med1/1

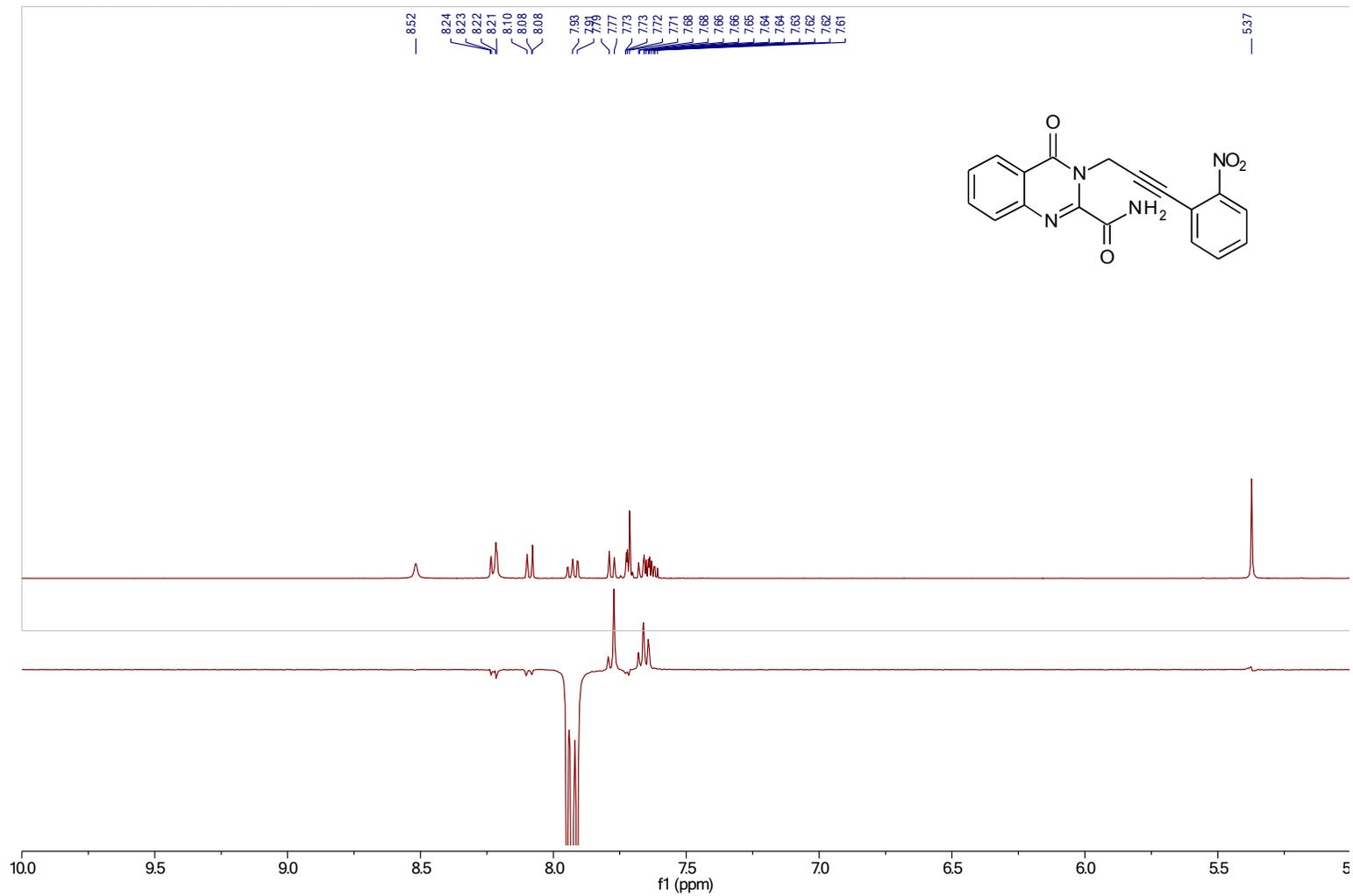
MED1; 3-[3-(2-nitrophenyl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO 1H



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

med1/1

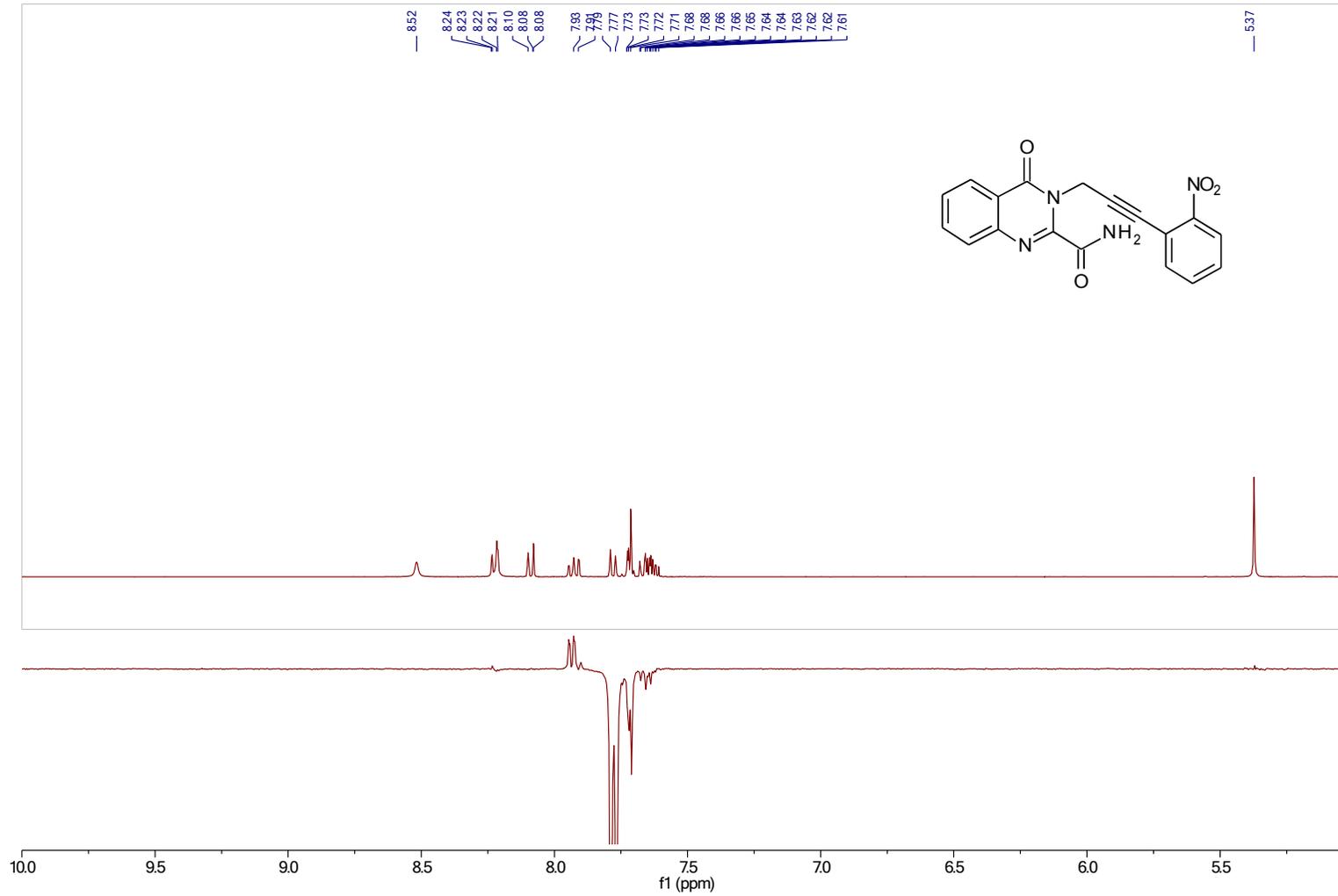
MED1; 3-[3-(2-nitrophenyl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO 1H NOEMULT2



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

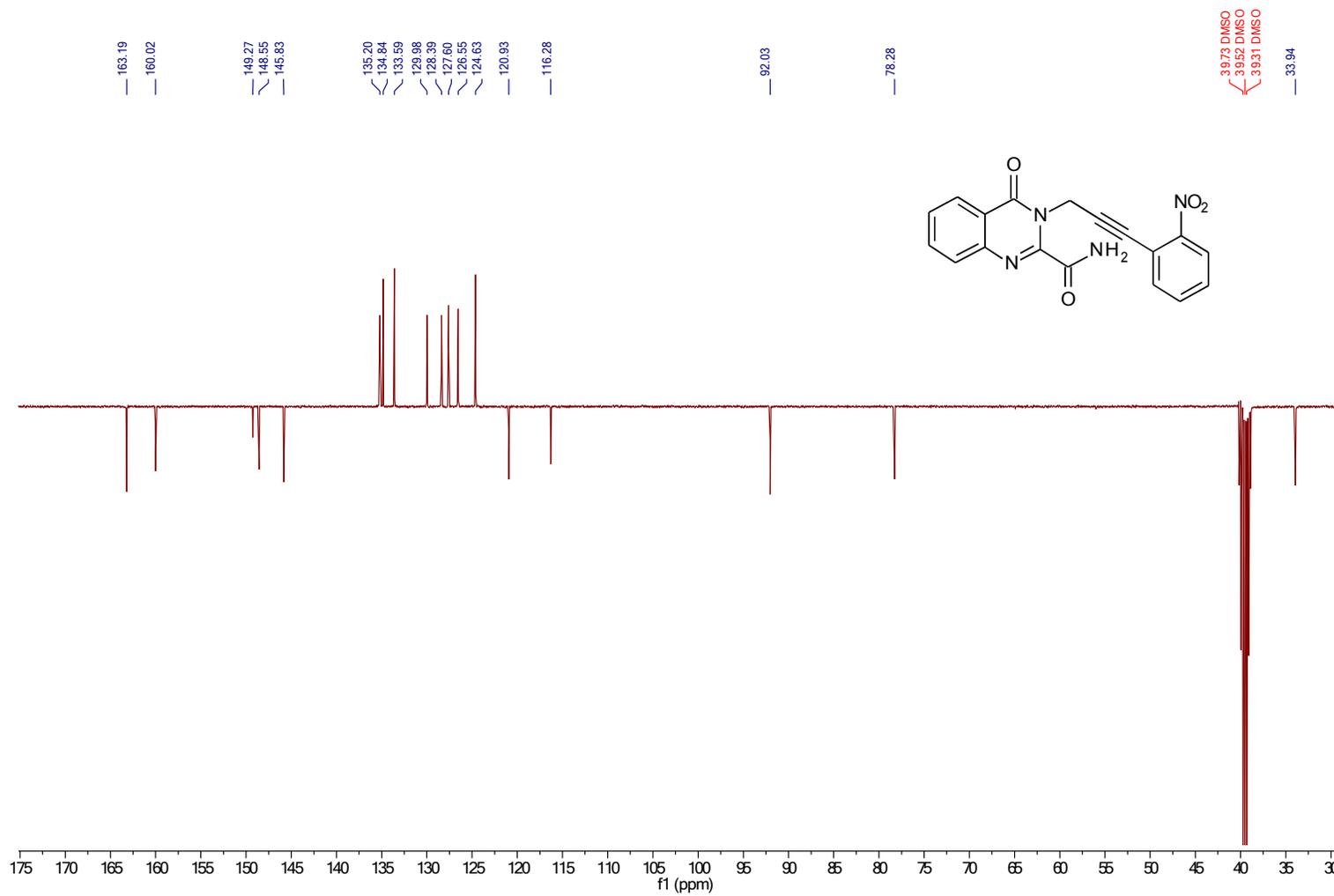
med1/1

MED1; 3-[3-(2-nitrophenyl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO 1H NOEMULT2

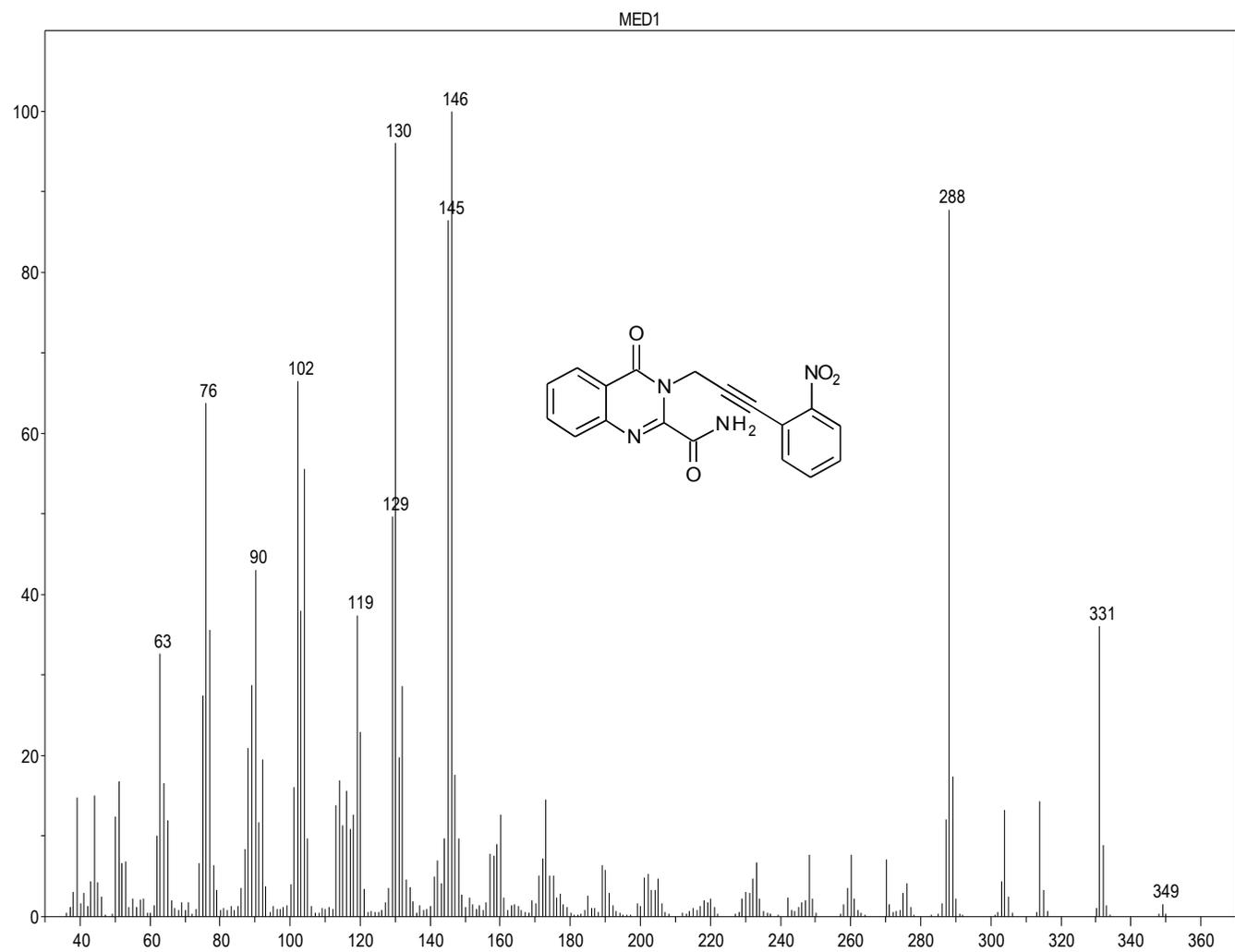


Tafel 3: 3-[3-(2-Nitrophenyl)prop-2-ynyl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (4)

med1/1
MED1; 3-[3-(2-nitrophenyl)prop-2-yn-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide / DMSO C13APT

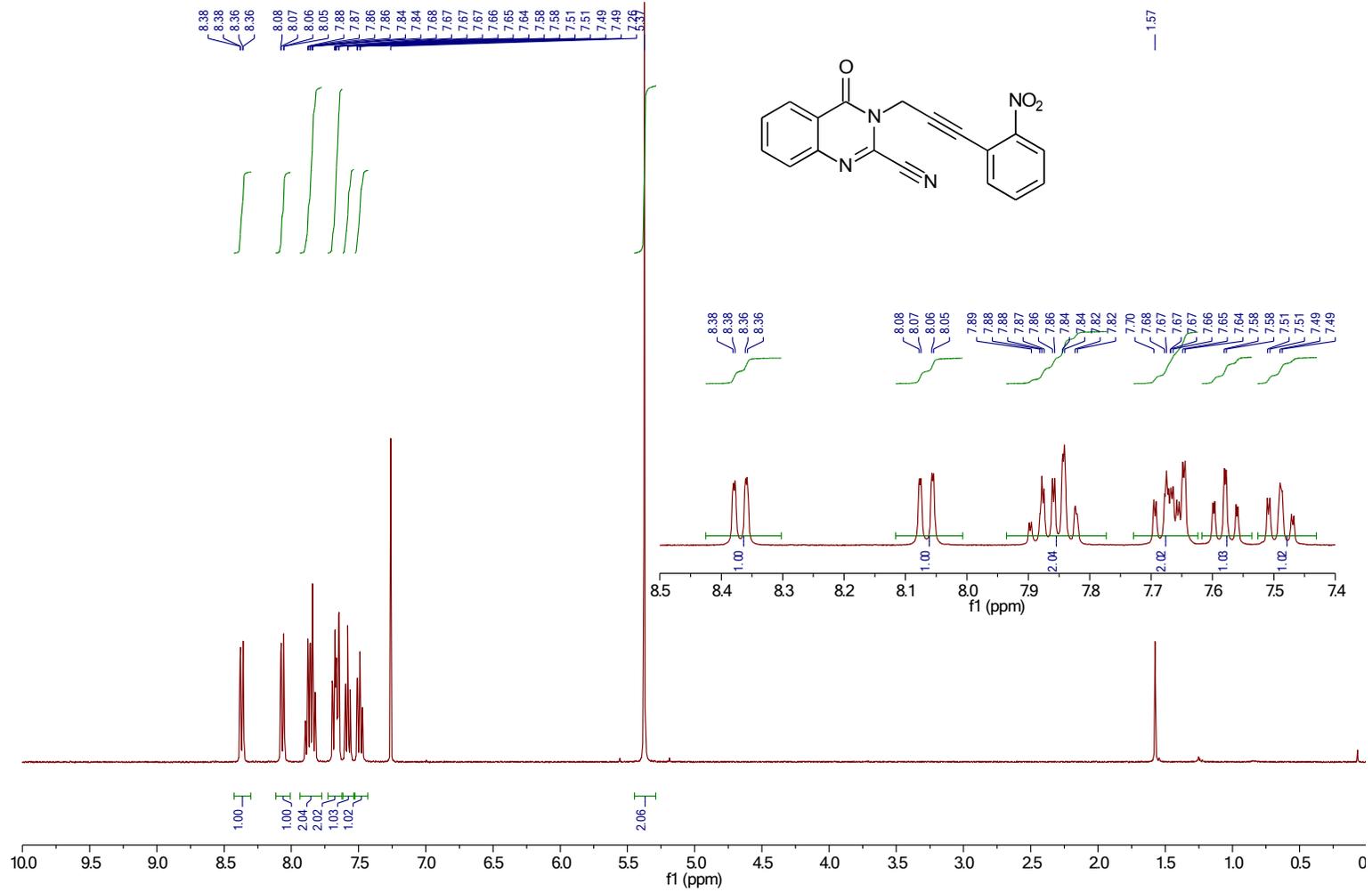


Tafel 4: 3-[3-(2-Nitrophenyl)prop-2-ynyl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (4)



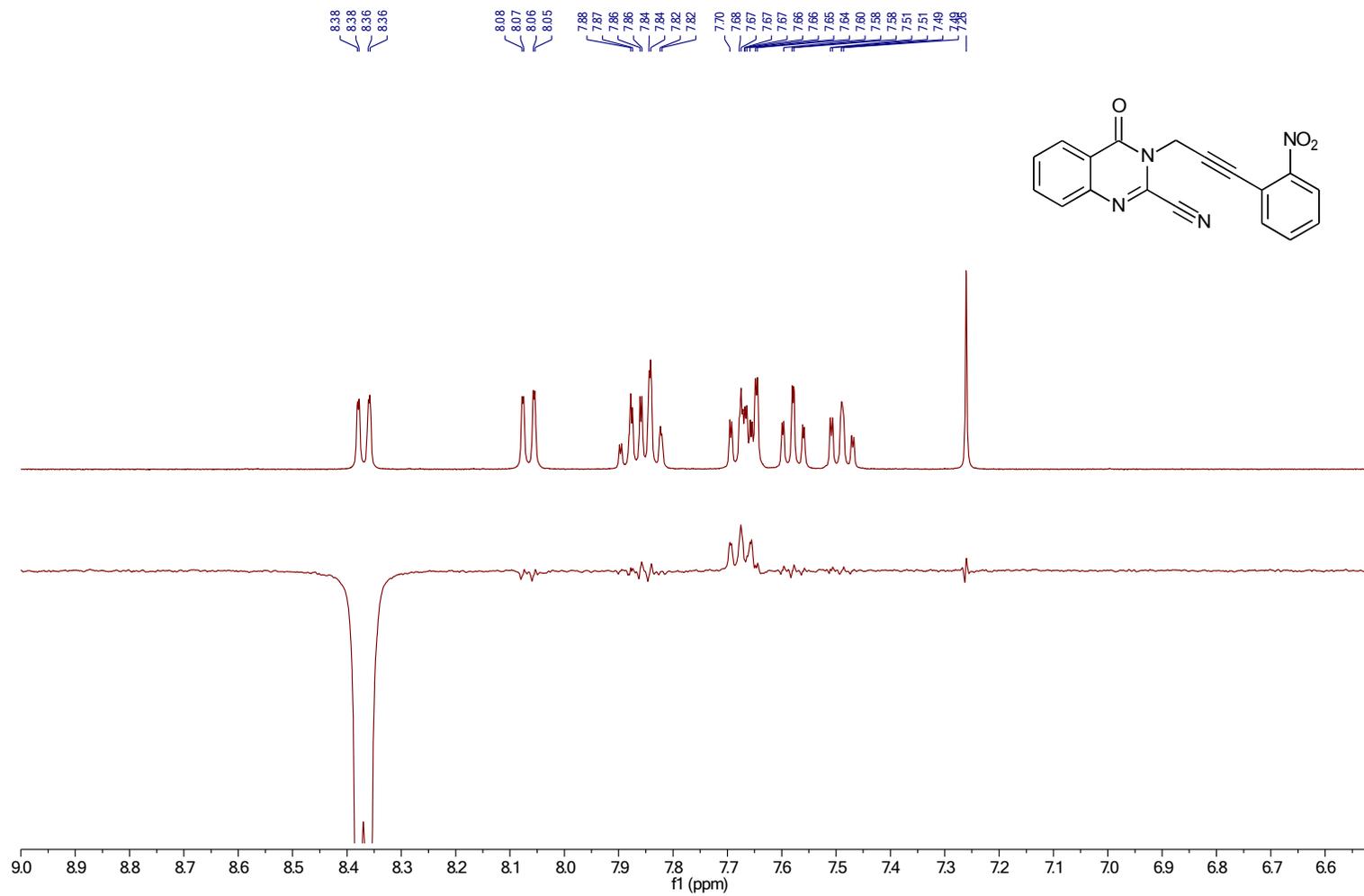
Tafel 5: 3-[3-(2-Nitrophenyl)prop-2-ynyl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**4**)

med2/1
MED2; 2-Nitrophenyl-Nitril / CDCl3 1H



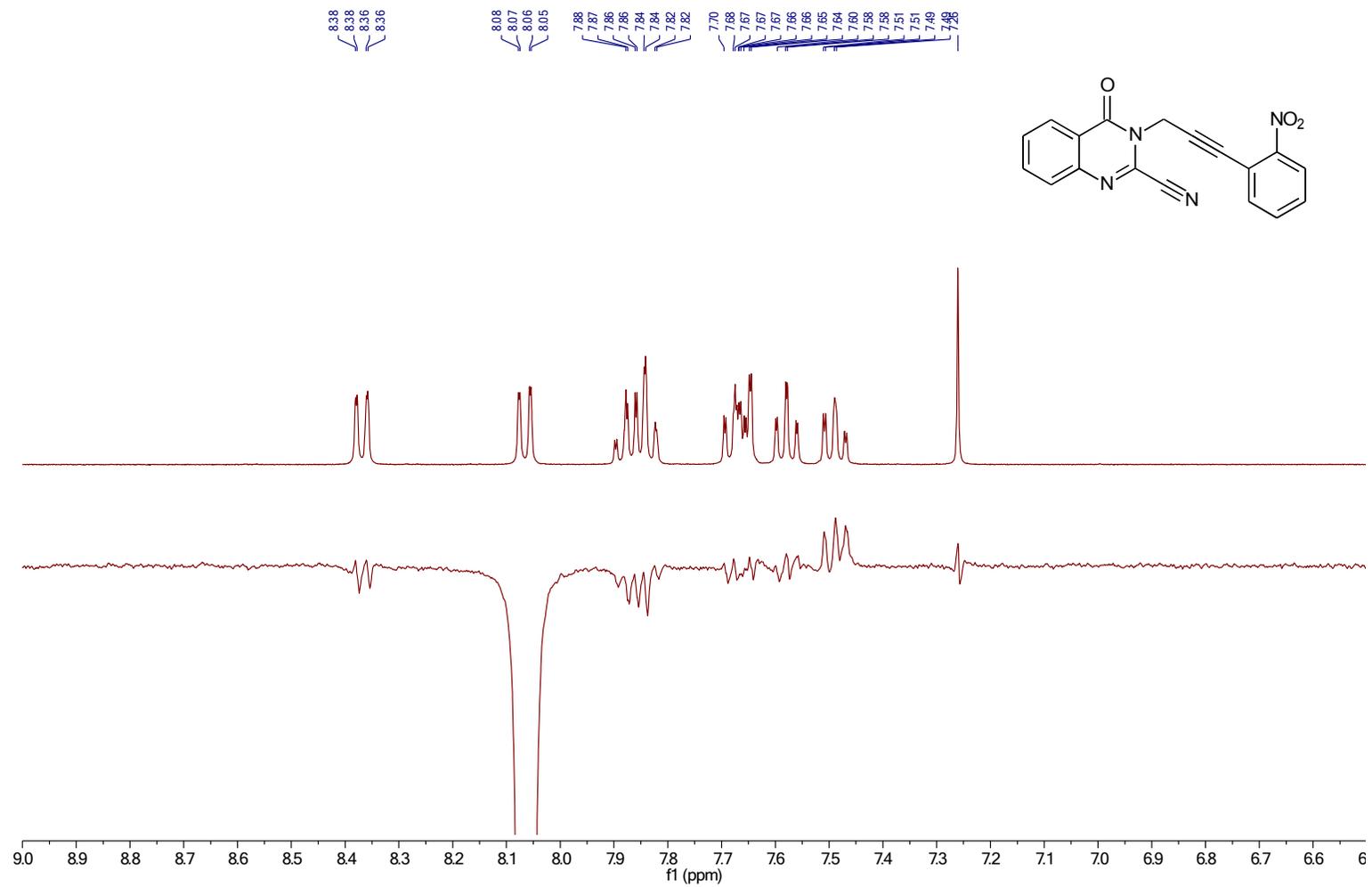
Tafel 6: 3-[3-(2-Nitrophenyl)prop-2-ynyl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (5)

med2/1
MED2; 2-Nitrophenyl-Nitril / CDCl3 1H



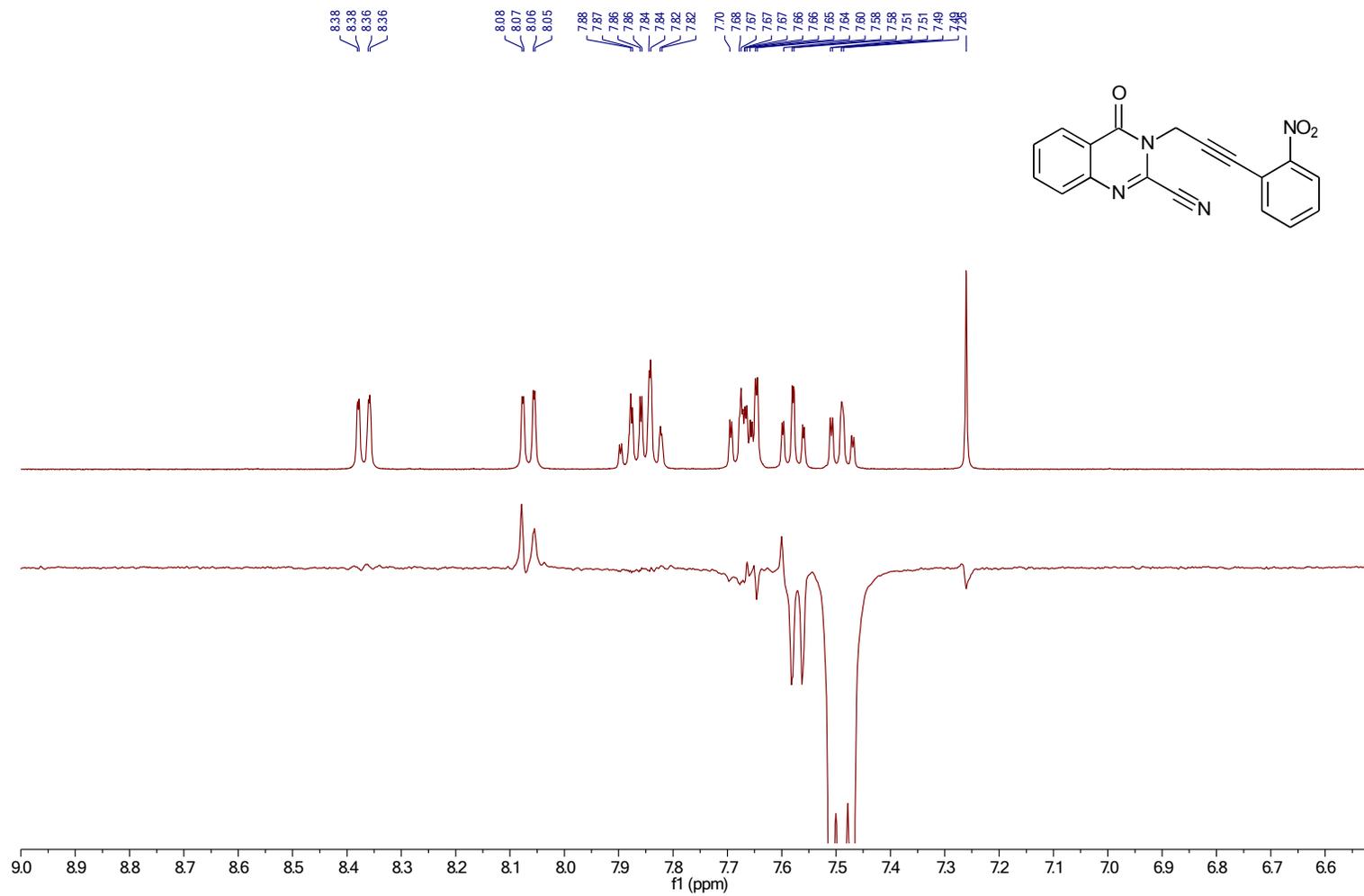
Tafel 7: 3-[3-(2-Nitrophenyl)prop-2-ynyl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (5)

med2/1
MED2; 2-Nitrophenyl-Nitril / CDCl3 1H



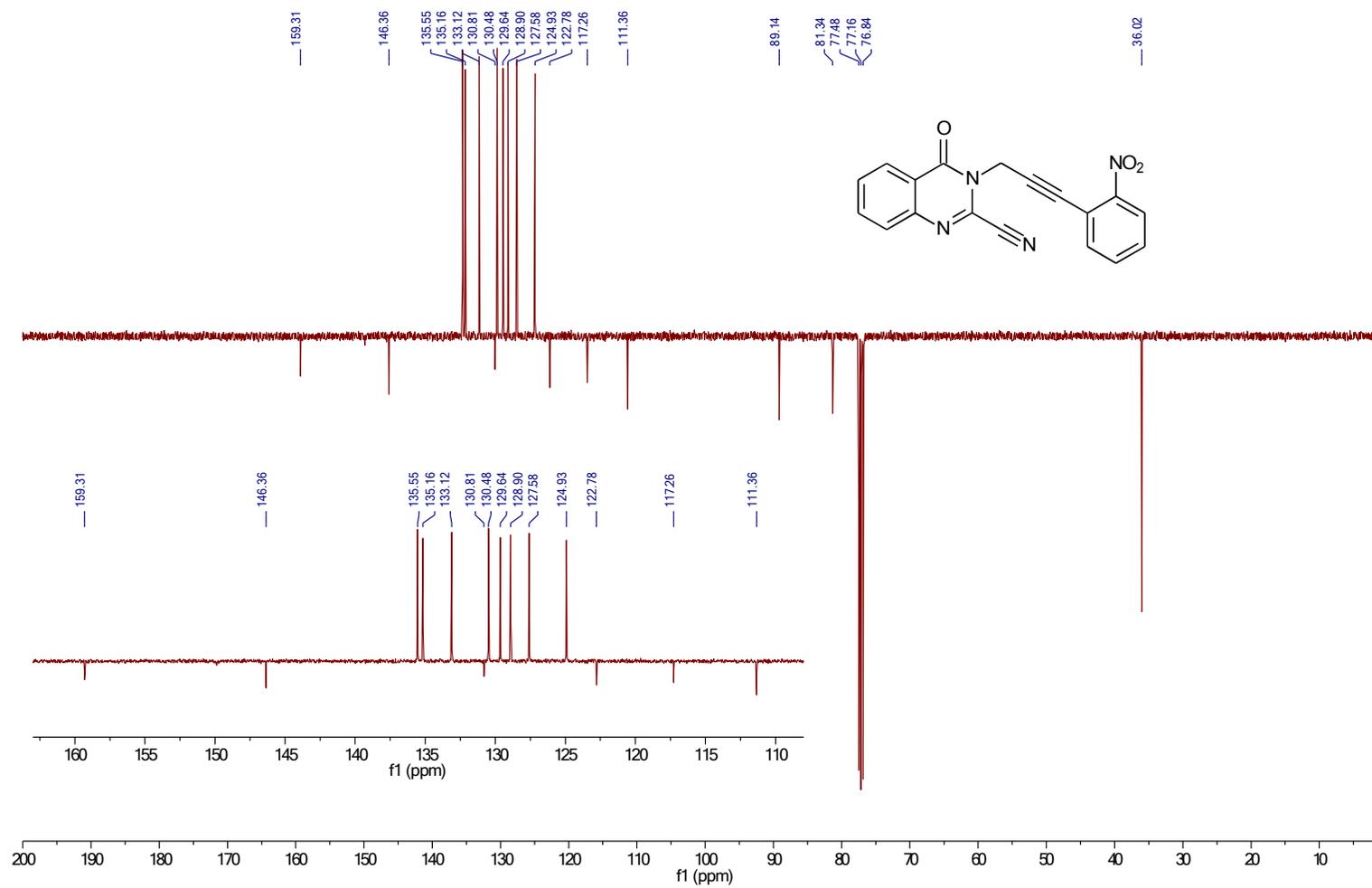
Tafel 8: 3-[3-(2-Nitrophenyl)prop-2-ynyl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (5)

med2/1
MED2; 2-Nitrophenyl-Nitril / CDCl3 1H

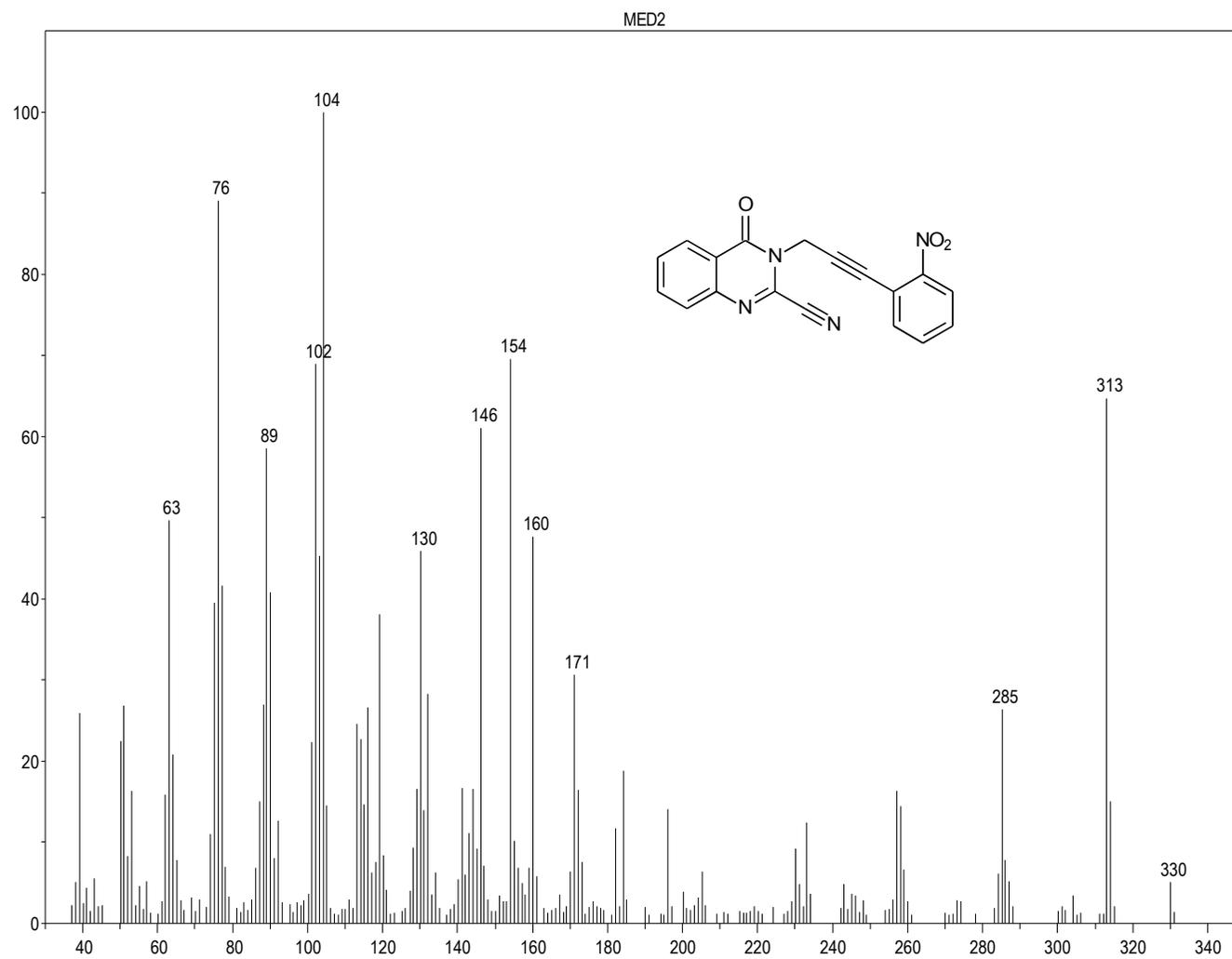


Tafel 9: 3-[3-(2-Nitrophenyl)prop-2-ynyl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (5)

med2/1
MED2; 2-Nitrophenyl-Nitril / CDCl3 13C APT

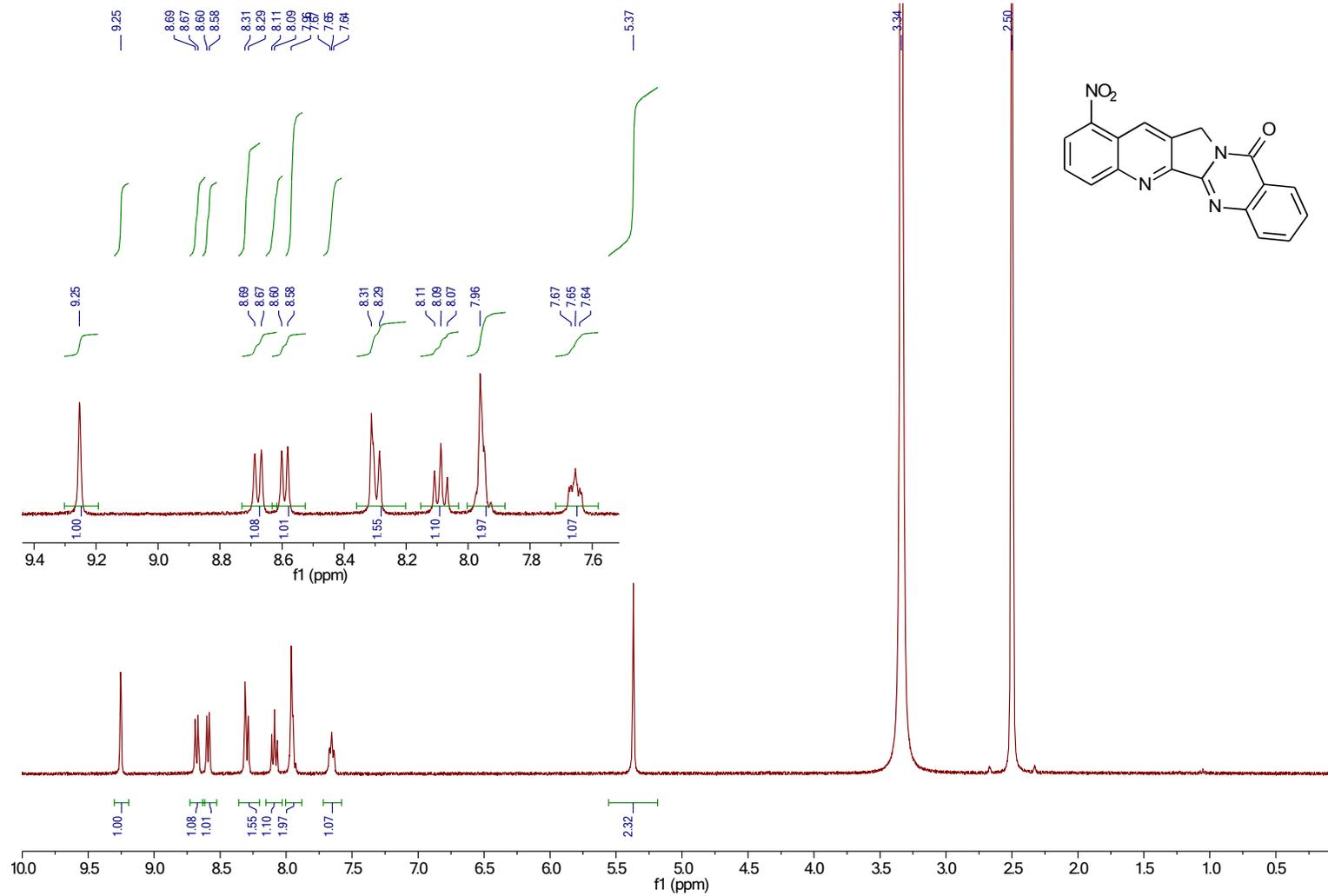


Tafel 10: 3-[3-(2-Nitrophenyl)prop-2-ynyl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (5)



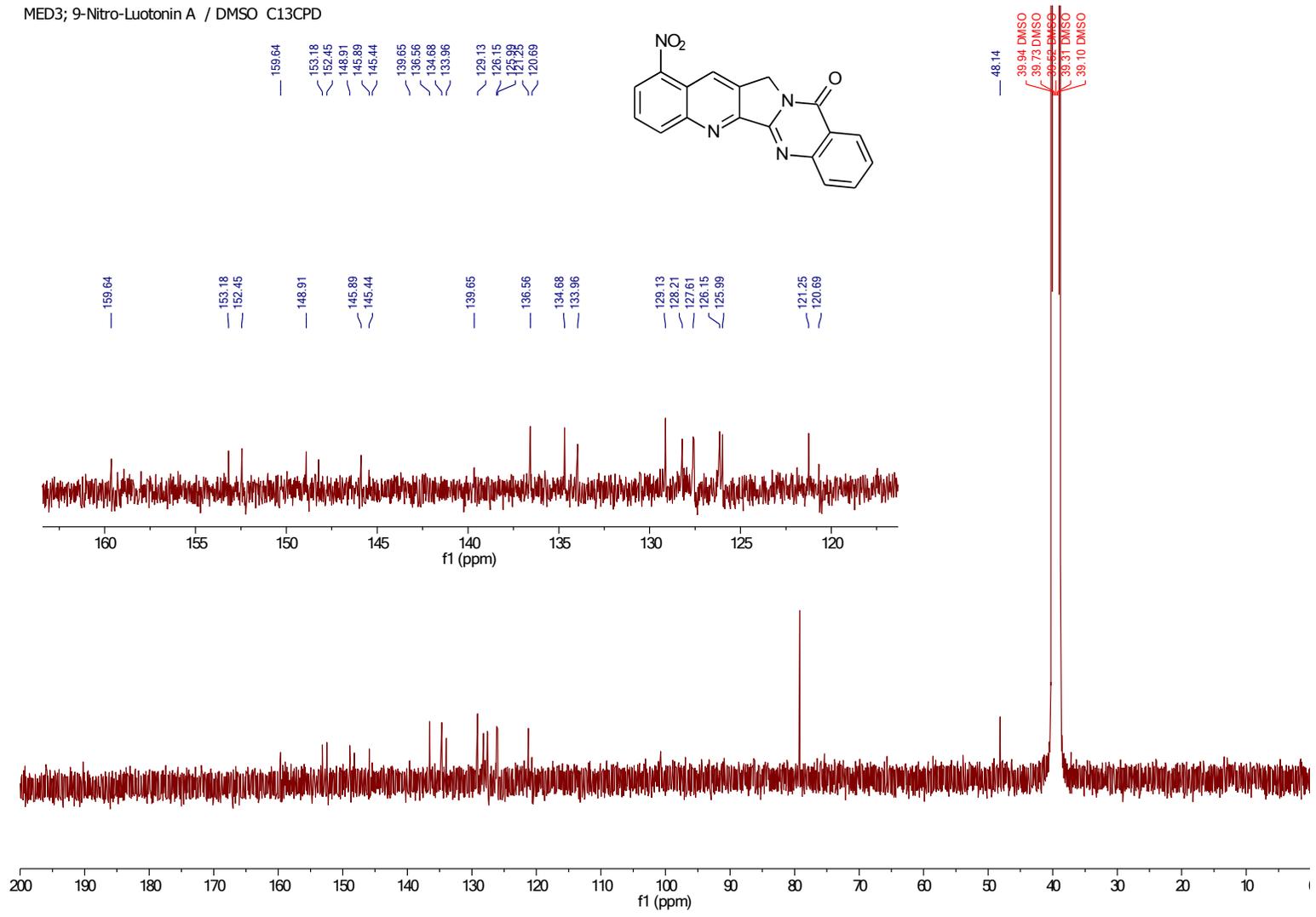
Tafel 11: 3-[3-(2-Nitrophenyl)prop-2-ynyl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (5)

MED3; 9-Nitro-Luotonin A / DMSO 1H (diluted)

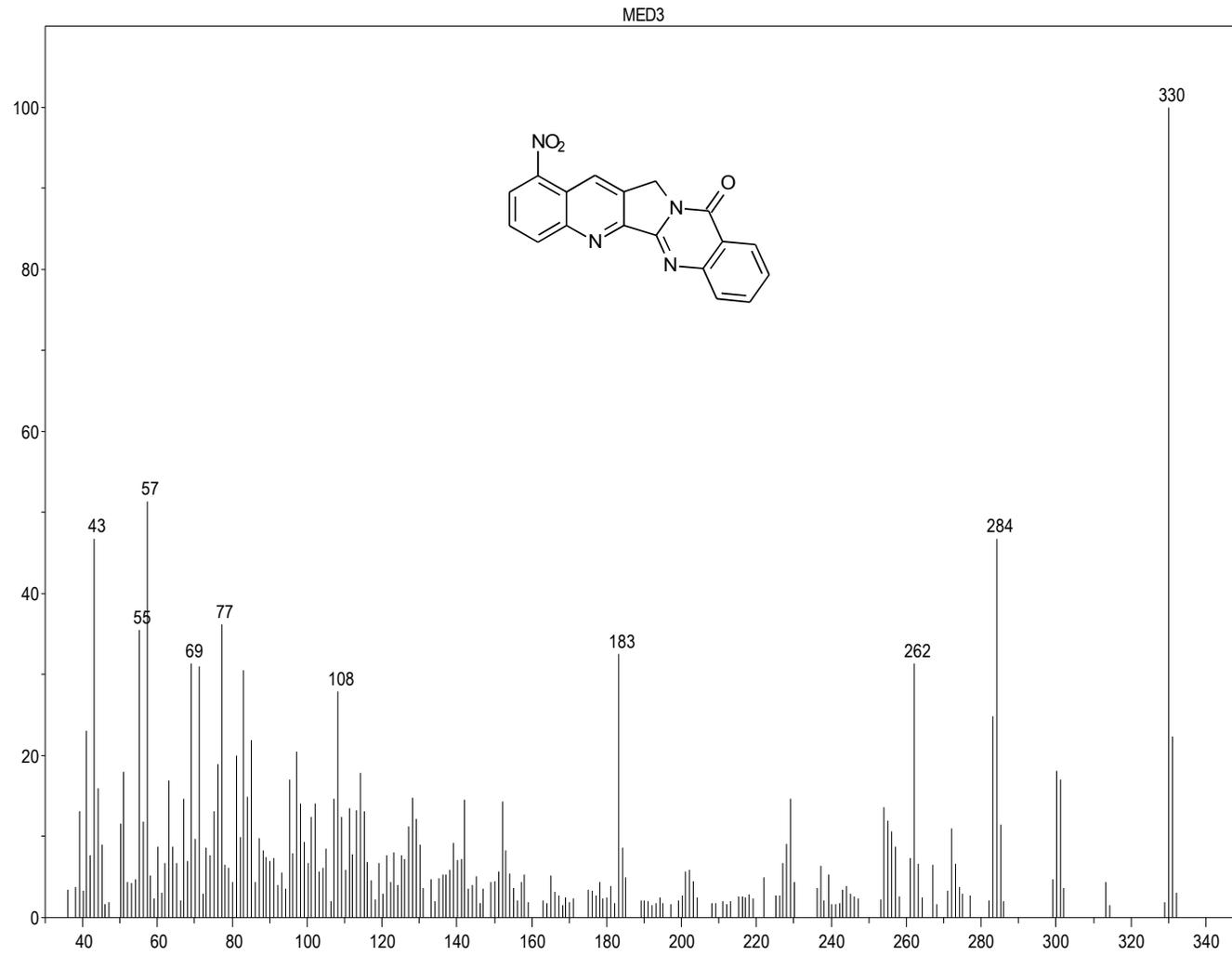


Tafel 12: 9-Nitro-Luotonin A (6)

MED3; 9-Nitro-Luotonin A / DMSO C13CPD

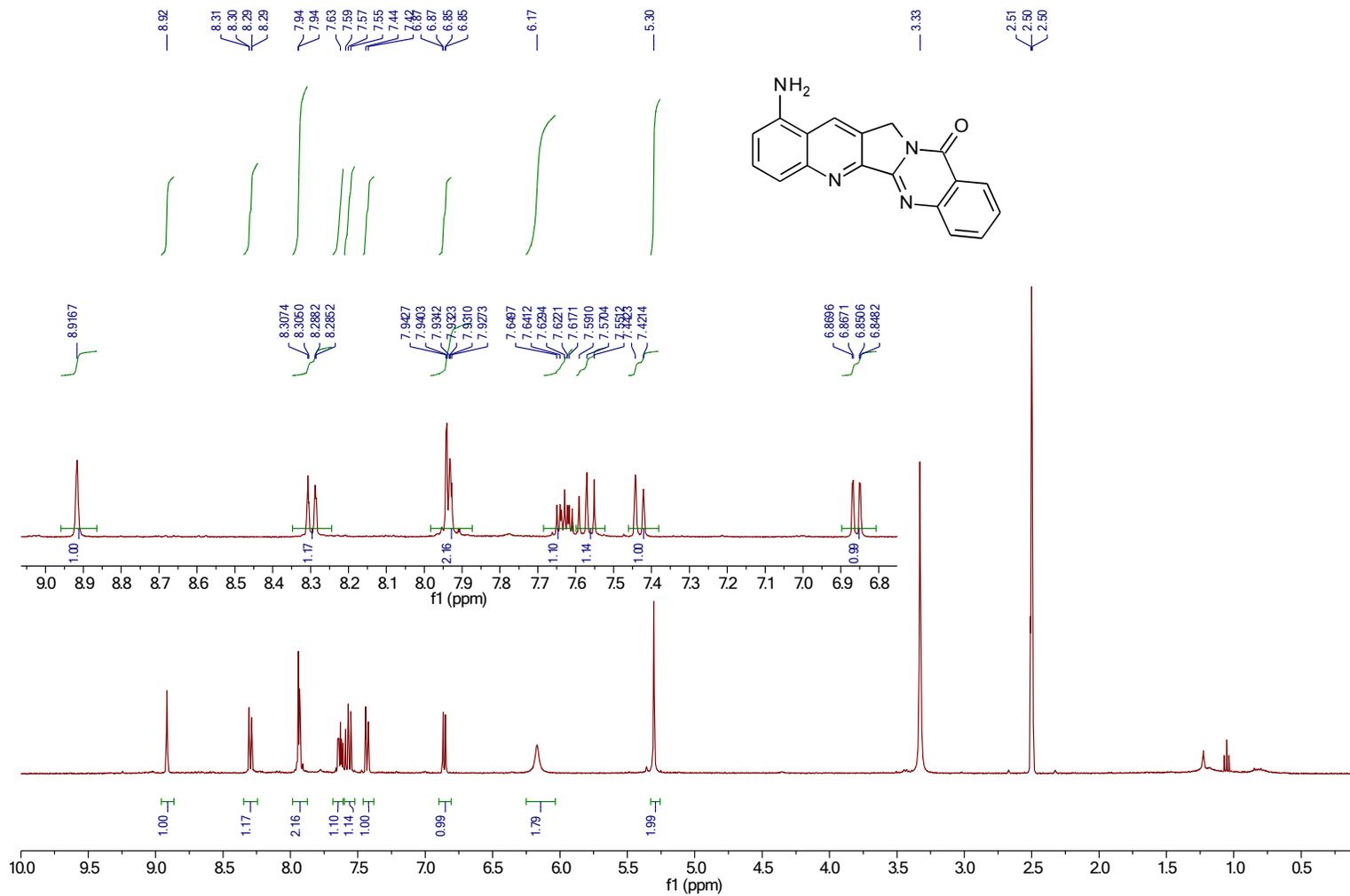


Tafel 13: 9-Nitro-Luotonin A (6)



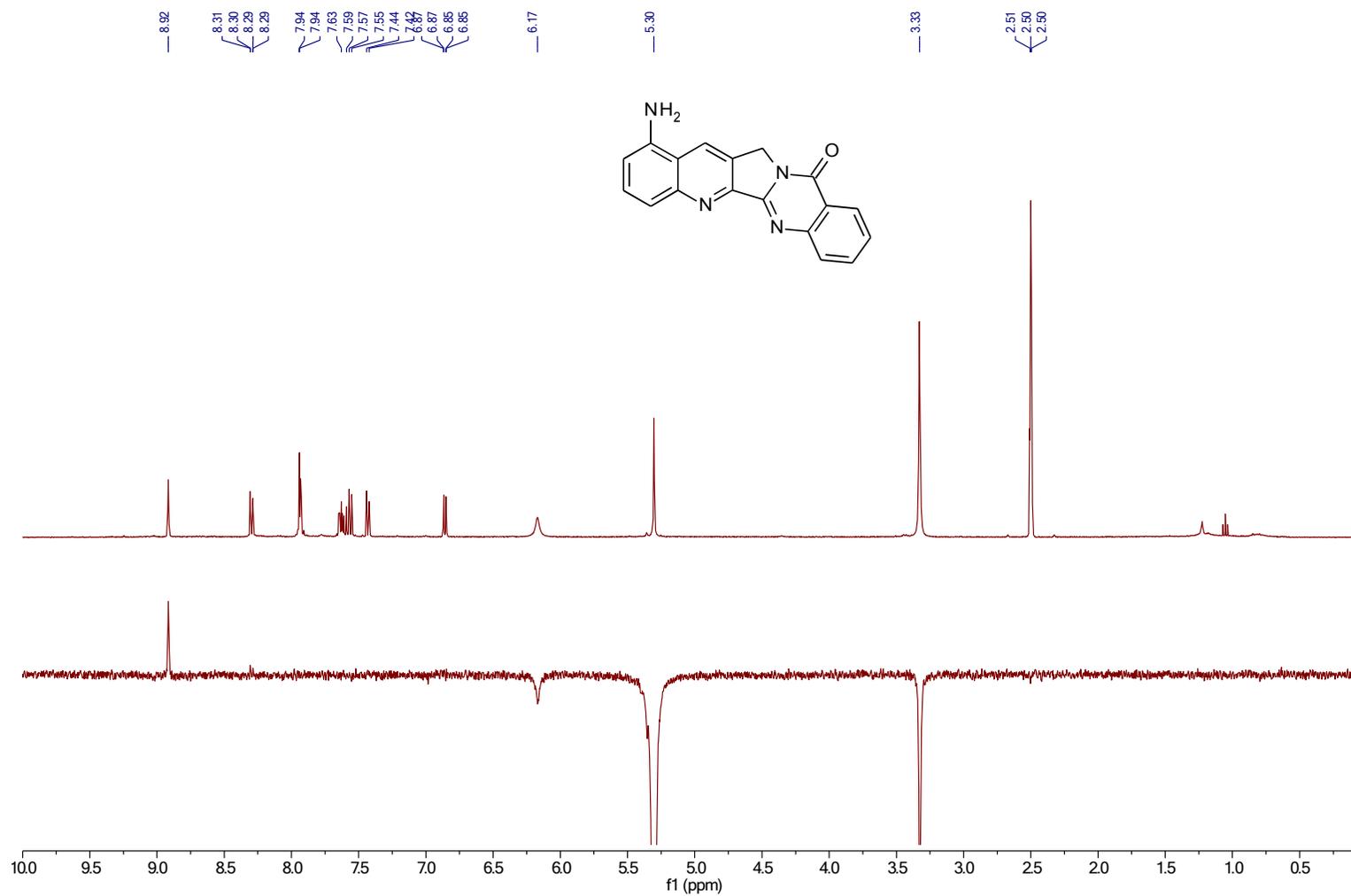
Tafel 14: 9-Nitro-Luotonin A (6)

MED4; 9-Amino-Luotonin A / DMSO 1H



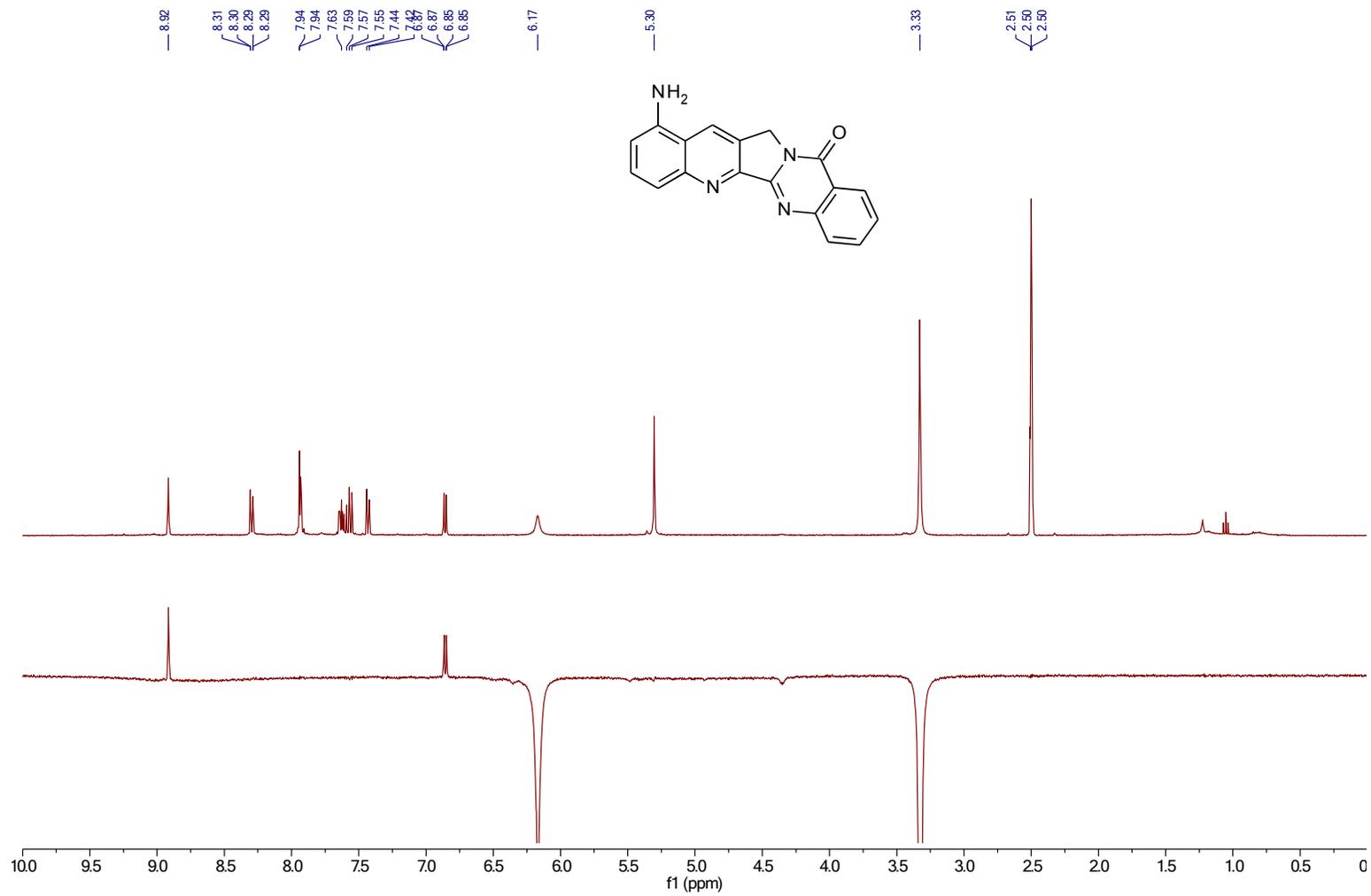
Tafel 15: 9-Amino-Luotonin A (7)

MED4; 9-Amino-Luotonin A / DMSO 1H



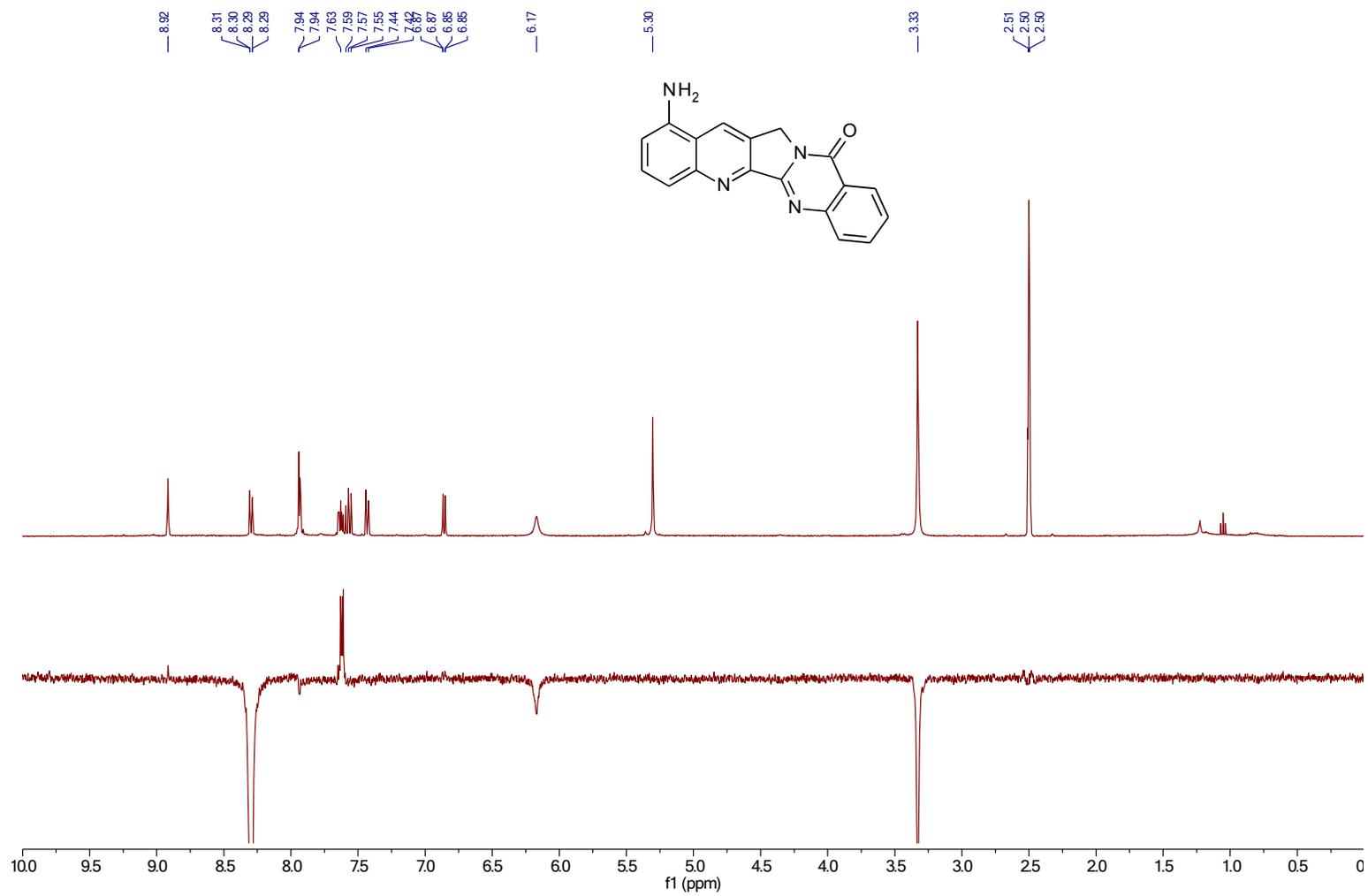
Tafel 16: 9-Amino-Luotonin A (7)

MED4; 9-Amino-Luotonin A / DMSO 1H



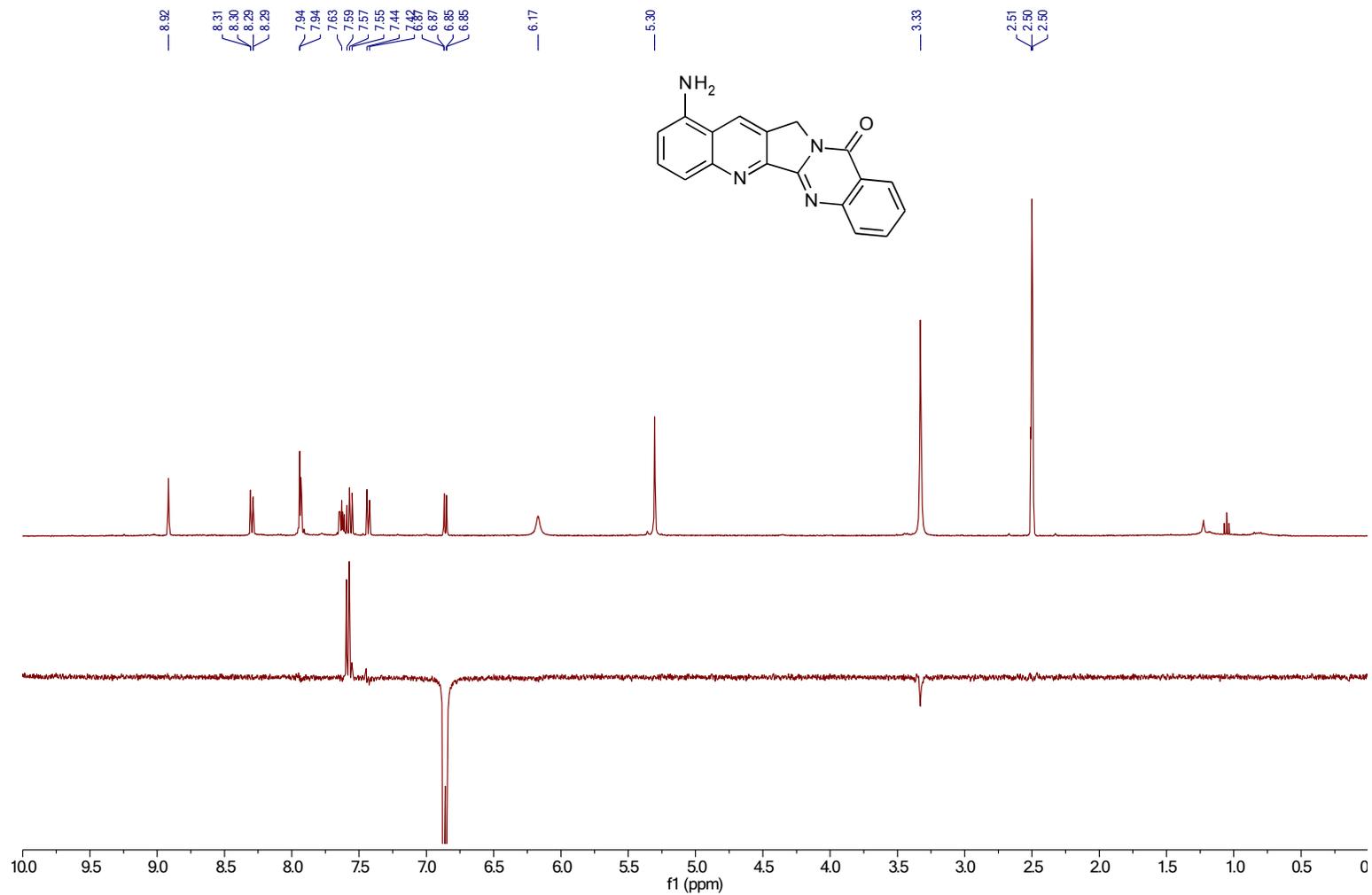
Tafel 17: 9-Amino-Luotonin A (7)

MED4; 9-Amino-Luotonin A / DMSO 1H



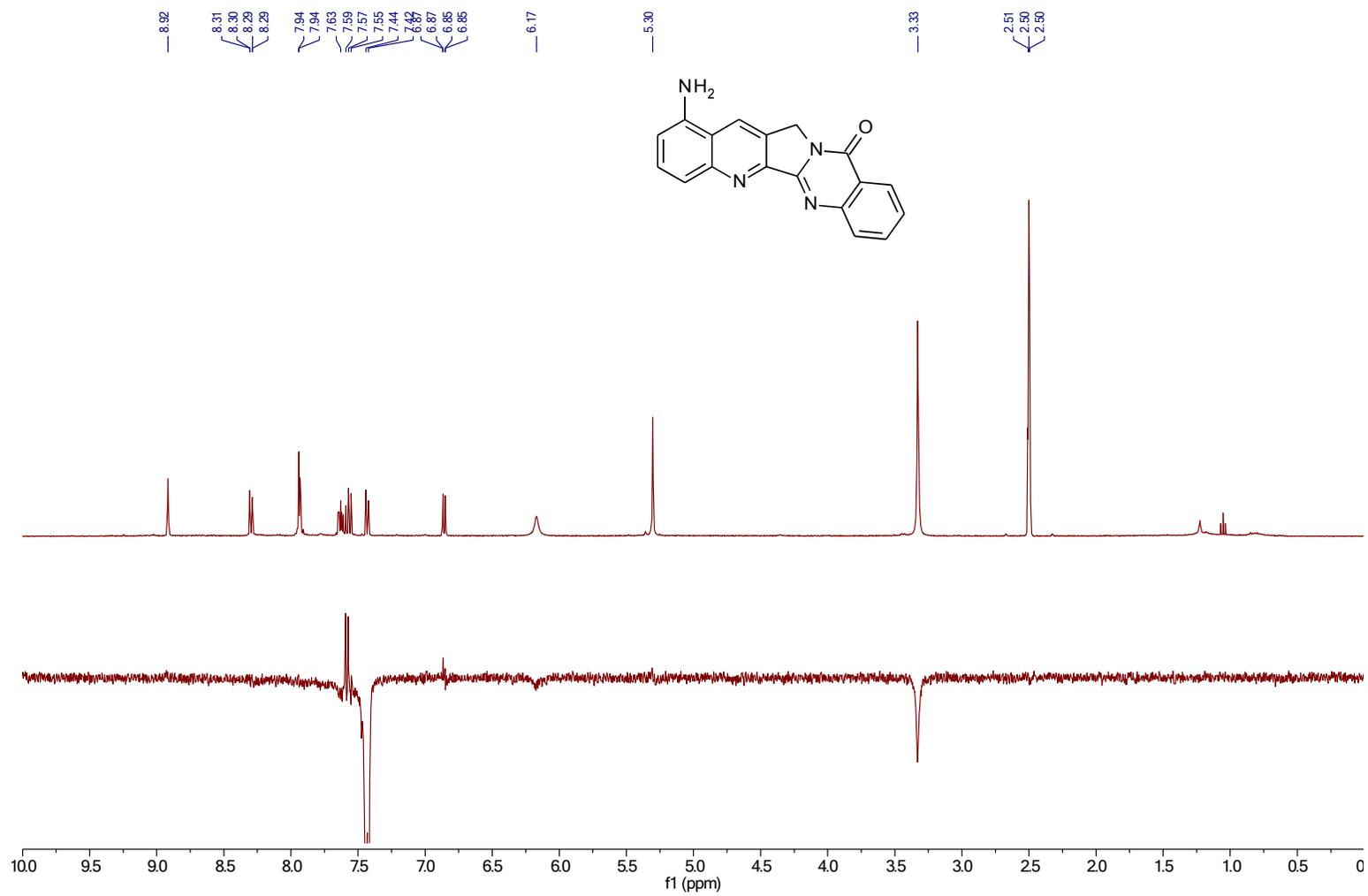
Tafel 18: 9-Amino-Luotonin A (7)

MED4; 9-Amino-Luotonin A / DMSO 1H



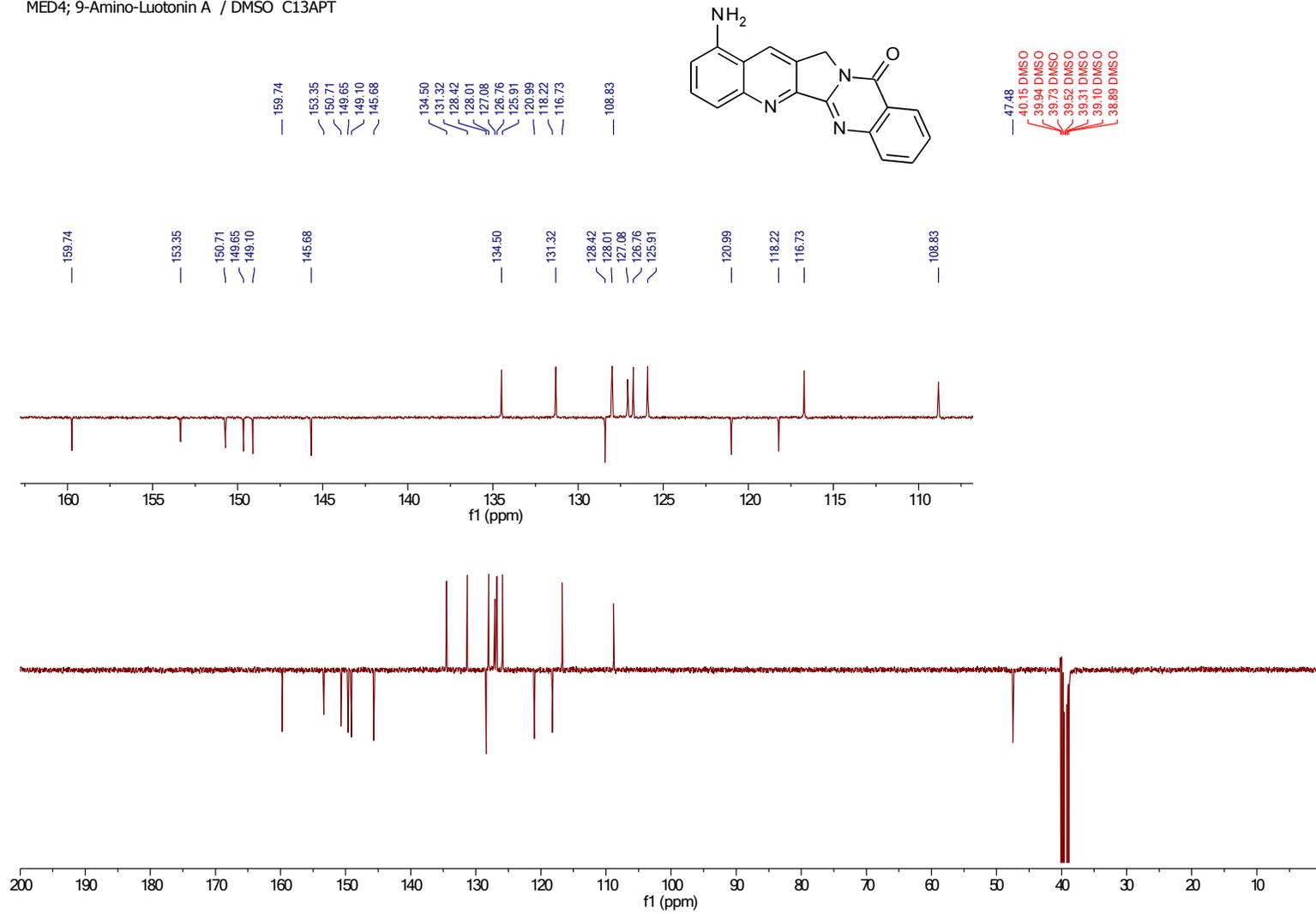
Tafel 19: 9-Amino-Luotonin A (7)

MED4; 9-Amino-Luotonin A / DMSO 1H

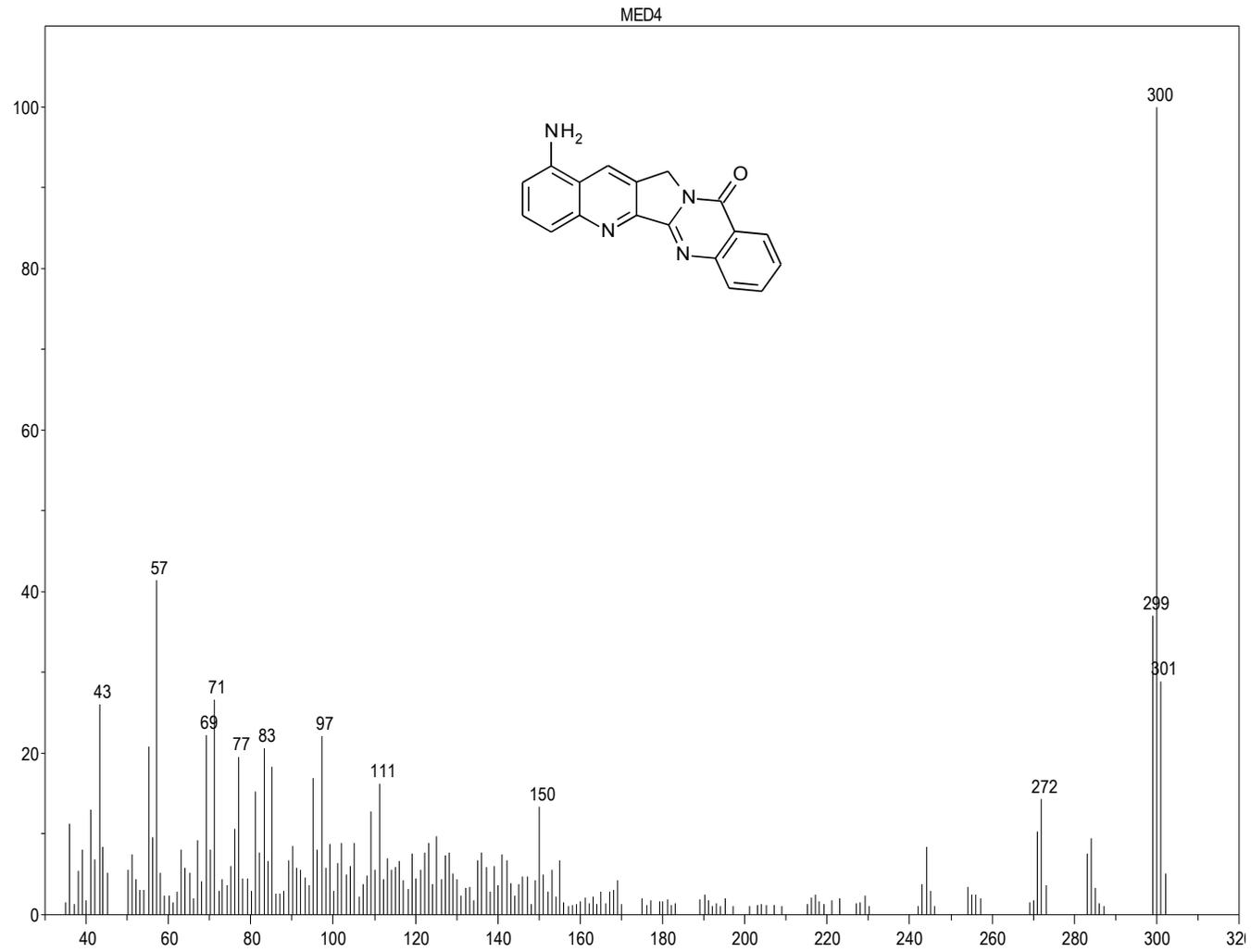


Tafel 20: 9-Amino-Luotonin A (7)

MED4; 9-Amino-Luotonin A / DMSO C13APT



Tafel 21: 9-Amino-Luotonin A (7)



Tafel 22: 9-Amino-Luotonin A (7)

5.2. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit wurde ein von N. Haider und S. Wank entwickelter Syntheseweg erstmals zur Synthese von Luotonin-A-Derivaten mit Stickstoff-Substituenten in Position 9 eingesetzt und so das bisher unbekannte 9-Amino-Luotonin A zugänglich gemacht. Bei dieser neuen Syntheseroute wird eine aus kommerziell erhältlichen Vorstufen synthetisierte 3-Propargylchinazolinon-Grundstruktur mittels Sonogashira-Reaktion mit einem o-substituierten Arylhalogenid gekuppelt. Einen weiteren Schlüsselschritt stellt die Dehydratisierung eines primären Amides in das entsprechende Carbonitril dar. Die anschließende, DBU-katalysierte [4+2]-Cycloadditionsreaktion ermöglicht die selektive Synthese von 9-substituierten Luotonin-A-Derivaten. Die so erhaltene 9-Nitroverbindung wird im letzten Schritt durch katalytische Transferhydrierung zum angestrebten Amin reduziert. Sämtliche neuen Verbindungen wurden mittels spektroskopischer Methoden charakterisiert und die Zielverbindung wird derzeit auf ihre biologische Aktivität untersucht.

5.3. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Martin Eder
Geboren am: 22.08.1987
Geburtsort: Wien
Eltern: Waltraud Eder
Ulrich Semrad
Staatsbürgerschaft: Österreich
Familienstand: ledig

Ausbildung:

2001-2006 Handelsakademie Mistelbach
2006-2007 Ableistung des Präsenzdienstes in Mistelbach
2007-2013 Studium der Pharmazie in Wien

Berufliche Tätigkeiten:

August 2008/09 Apotheke zur hl Dreifaltigkeit (Wolkersdorf),
Ferialpraxis