



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

“Synthese neuer 11-substituierter Luotonin-A-Derivate via [4+2]–
Cycloadditionsreaktion“

Verfasserin

Sigrid Wank

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag. pharm.)

Wien, 2012

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Pharmazie

Betreuer:

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

Danksagung

Die experimentellen Untersuchungen zur vorliegenden Diplomarbeit wurden im Zeitraum von Jänner bis Juni 2011 am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese der Universität Wien durchgeführt.

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Norbert Haider bedanken, der mich während der Entstehung dieser Arbeit zu jedem Zeitpunkt großartig unterstützt hat.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen bedanken, die mir während des Studiums hilfreich zur Seite standen, sowie bei meinen Eltern, welche mir das Studium der Pharmazie erst ermöglichten.

Schließlich bedanke ich mich speziell bei Mag. pharm. Stefan Eckerstorfer, Mag. Gyte Vilkauskaitė, Mag. pharm. Barbara Datterl und Mag. pharm. Miriam Emich für ihre Kollegialität und Hilfsbereitschaft während der praktischen Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
1.1. DNA-Topoisomerasen als Arzneistofftargets	1
1.2. Vorkommen, Struktur und Eigenschaften von Topoisomerase-I-Inhibitoren	3
1.2.1. Camptothecin und –derivate	3
1.2.2. Wirkmechanismus der Topoisomerase-I-Inhibitoren	5
1.2.3. Luotonin A und –derivate	6
1.3. Strategien zur Synthese von Luotonin A	8
1.4. Zielsetzung	14
2. Eigene Untersuchungen	15
2.1. Herstellung der Ausgangsverbindungen	16
2.2. Versuche zur Sonogashira-Kupplung	18
2.2.1. Kupplung mit 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril	19
2.2.2. Kupplung mit 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid	20
2.3. Versuche zur Dehydratisierung der Amid-Funktion	22
2.3.1. Dehydratisierung mit Phosphoroxychlorid.....	22
2.3.2. Dehydratisierung mit Trifluoracetanhydrid und Ethyl-Dichlorphosphat	24
2.4. Synthese des Pentazyklus via [4+2]-Cycloadditionsreaktion	26
2.5. Versuche zur Durchführung der Dehydratisierung und Zyklisierung als Tandem-Reaktion	28
3. Experimenteller Teil	30
3.1. Allgemeines	30
3.2. Arbeitsvorschriften zu Abschnitt 2.1.	31
3.3. Arbeitsvorschriften zu Abschnitt 2.2.2 -2.4.	34
4. Literaturverzeichnis	47
5. Anhang	49
5.1. Spektren	49
5.2. Zusammenfassung	127
5.3. Lebenslauf	128

1. EINLEITUNG

1.1. DNA-Topoisomerasen als Arzneistofftargets

Die DNA-Topoisomerasen sind eine sowohl in pro- als auch eukaryotischen Zellen vorkommende Klasse von Enzymen, deren Aufgabe die Regulierung der räumlichen Struktur von DNA-Molekülen ist. Ihre Arbeit ermöglicht eine Vielzahl von zellulären Prozessen, die mit dem Auftreten von topologischen Problemen assoziiert sind, wie etwa DNA-Replikation, Transkription, Rekombination und Chromatin-Kondensation.¹ DNA-Moleküle, die sich lediglich in ihren räumlichen Eigenschaften unterscheiden, werden dementsprechend als Topoisomere bezeichnet.

Bei den von den DNA-Topoisomerasen katalysierten Reaktionen kommt es vorübergehend zur Ausbildung von Einzel- oder Doppelstrangbrüchen in der DNA-Helix, die eine Änderung der Verwindungszahl ermöglichen. Alle DNA-Topoisomerasen besitzen in ihrem aktiven Zentrum einen nukleophilen Tyrosinrest, der nach Spaltung der Phosphodiesterbindung der DNA vorübergehend eine kovalente Verknüpfung mit dem 3'- oder 5'-Ende des gespaltenen Strangs eingeht. Die Rückreaktion erfolgt wiederum durch nukleophilen Angriff der Hydroxygruppe des verbleibenden Endes und resultiert in der Wiederverknüpfung des Strangbruchs sowie der Freisetzung der Topoisomerase von der DNA.^{2,3}

Entsprechend ihrer Funktionsweise werden die DNA-Topoisomerasen in zwei große Gruppen eingeteilt:

Typ-II-Topoisomerasen erzeugen vorübergehend einen Doppelstrangbruch, der von einem intakten Abschnitt des DNA-Doppelstrangs passiert und anschließend wieder verschlossen wird. Dieser Topoisomerase-Typ benötigt die Zufuhr von Energie durch Hydrolyse von ATP.

Eukaryotische Typ-II-Topoisomerasen bewerkstelligen über diesen Mechanismus unter anderem die Entkettung der Tochterchromosomen nach erfolgter DNA-Replikation, in Prokaryoten wird sowohl die Verkettung als auch die Entkettung ringförmiger DNA-Moleküle durch Typ-II-Topoisomerasen ermöglicht.³

Typ-I-Topoisomerasen induzieren dagegen Einzelstrangbrüche ohne dabei ATP zu verbrauchen. Die Änderung der Windungszahl erfolgt dadurch, dass der verbleibende intakte Strang durch die Bruchstelle wandert.³

Die Typ-I-Topoisomerasen werden weiter nach der Art ihrer Verknüpfung mit dem DNA-Strang klassifiziert: Typ IA bildet vorübergehend eine kovalente Bindung mit dem 5'-Ende des geöffneten Strangs, Typ IB mit dem 3'-Ende.¹

Im menschlichen Genom wurden bisher insgesamt 6 verschiedene Topoisomerase-Gene gefunden: zwei davon codieren für Typ-II-Topoisomerasen (TOP2 α , TOP2 β), vier für Typ-I-Topoisomerasen (nukleäre und mitochondriale TOP1, TOP3 α , TOP3 β).² Die TOP1-Enzyme gehören zu den Typ-IB-Topoisomerasen und erfüllen eine wichtige Funktion während der DNA-Replikation sowie der Transkription. Das Fortschreiten der Replikationsgabel bzw. der Transkriptionsblase verursacht durch das Auftrennen der Stränge eine zunehmende Verwindung der dahinterliegenden Doppelhelix, die durch die Topoisomerasen wieder relaxiert wird. Ohne die Tätigkeit der Topoisomerasen würde es schnell zur Akkumulation von superhelikalen Windungen kommen und in der Folge zum Sistieren von Replikation und Transkription.³

Eine Hemmung eukaryotischer DNA-Topoisomerasen stellt somit einen empfindlichen Eingriff in essentielle zelluläre Prozesse dar und ist der zugrundeliegende Wirkmechanismus einer Reihe zytostatisch wirksamer Pharmaka, die sich weitgehend von natürlichen Vorbildern ableiten. Während die Topoisomerase-II-Isoenzyme von Anthrazyklinen, Epipodophyllotoxinen oder Pyridocarbazol-Alkaloiden wie Ellipticin gehemmt werden, können Camptothecin und strukturell verwandte Verbindungen als die Prototypen der Topoisomerase-I-Hemmer angesehen werden. Das eigentliche Target von Camptothecin ist dabei der von der Topoisomerase I und DNA gebildete Spaltungskomplex („cleavable complex“). Zur DNA oder der Topoisomerase I allein besitzt Camptothecin wenig bis gar keine Affinität.⁴

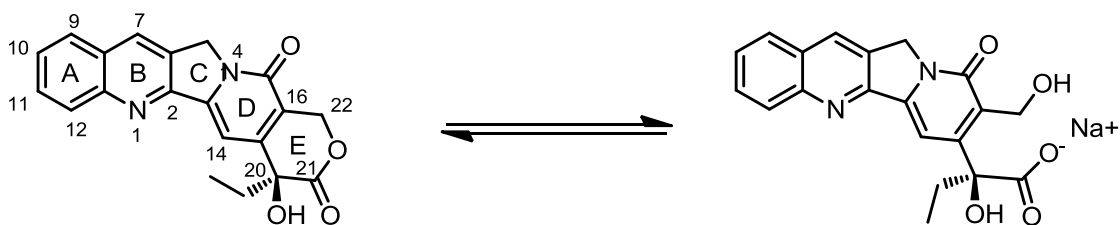
Topoisomerase-I-Hemmer besitzen besonderes therapeutisches Potential bei Tumorerkrankungen, die mit einer Überexpression von Topoisomerase I in Verbindung gebracht werden. Erhöhte Konzentrationen des Enzyms wurden unter anderem in Kolonkarzinomzellen, einigen Typen von Non-Hodgkin Lymphomen, einigen Leukämiearten sowie 25 weiteren Tumorzelllinien (u.a. Magen-, Brust- und Lungenkarzinom) festgestellt.⁴ Bis heute werden lediglich zwei Arzneistoffe aus der Gruppe der Topoisomerase-I-Hemmer klinisch eingesetzt: Topotecan besitzt eine Zulassung als Second-Line-Therapeutikum zur Behandlung des Ovarialkarzinoms und des kleinzelligen Bronchialkarzinoms, Irinotecan wird zusammen mit 5-Fluorouracil und Folinsäure zur First-Line-Behandlung des metastasierenden Kolonkarzinoms eingesetzt.⁵

An der Entwicklung weiterer selektiver und potenter Topoisomerase-I-Hemmer mit günstigen therapeutischen Eigenschaften besteht daher großes pharmazeutisches Interesse.

1.2. Vorkommen, Struktur und Eigenschaften von Topoisomerase-I-Inhibitoren

1.2.1. Camptothecin und -derivate

Camptothecin ist ein in den Blättern, den Samen und der Rinde von *Camptotheca acuminata* vorkommendes Alkaloid. Bereits 1958 wurde die antineoplastische Wirkung des Extrakts im Rahmen eines Screening-Programms des US National Cancer Institute festgestellt.⁴ Die Isolierung und Strukturaufklärung von Camptothecin erfolgte 1966 durch Monroe E. Wall und Mansukh C.Wani.⁶



Schema 1

Strukturell gesehen handelt es sich bei Camptothecin um ein pentazyklisches Chinolinalkaloid (1*H*-indolizino[1,2-*b*]chinolin-9-on), wobei Ring E ein α -Hydroxy- δ -Lacton darstellt. Bei pH-Werten über 7 geht dieser in die ringoffene Carboxylatform über (siehe Schema 1), welche *in vivo* und *in vitro* signifikant weniger wirksam ist als die Lactonform. In der Blutbahn bei einem pH-Wert von 7.4 und 37°C wandelt sich das Lacton folglich schnell und beinahe vollständig in die Carboxylatform um, mit einer Halbwertszeit von 11 Minuten und einem vernachlässigbar geringen Anteil der Lactonform (0.2%) im Gleichgewichtszustand. Das geschlossene δ -Lacton scheint sowohl für die passive Diffusion in die Tumorzellen als auch für die Interaktion mit der Topoisomerase I eine strukturelle Voraussetzung zu sein.⁷ Für die pharmakologische Wirkung ist ausserdem die S-Konfiguration des Stereozentrums in Position 20 essentiell: (20*R*)-Camptothecin ist pharmakologisch inaktiv.⁵

Die ersten klinischen Studien wurden in den späten 1960er-Jahren durchgeführt, wobei die ringoffene Form des ansonsten schlecht wasserlöslichen Camptothecins als Na-Salz eingesetzt

wurde. Diese Versuche scheiterten an den oben genannten ungünstigen physikalisch-chemischen Eigenschaften von Camptothecin sowie an ernstzunehmenden toxischen Nebenwirkungen.⁴

Topotecan und Irinotecan sind Derivate des Camptothecins mit strukturellen Modifikationen an den Positionen 9 und 10 bzw. 9 und 7 des Chinolin-Ringsystems. Beide Verbindungen sind besser wasserlöslich und können als Hydrochloride intravenös appliziert werden. Dazu kommt eine verbesserte Stabilität in der Blutbahn mit einem höheren Anteil des Lactons im Gleichgewichtszustand. Dies ist auf die verminderte Bindung der Carboxylgruppe durch humanes Serumalbumin zurückzuführen, welche das Gleichgewicht in Richtung der ringoffenen Form verschieben würde.⁷ Irinotecan stellt ferner ein Prodrug dar, das erst durch Carboxylesterasen in seinen aktiven Metaboliten SN-38 umgewandelt werden muss.

Ein anderer Zugang zur Erhöhung der Stabilität besteht in der Modifikation von Ring E: eine Ring-erweiterung zum β -Hydroxylacton führt zu den Homocamptothecin-Derivaten mit verbesserter chemischer Stabilität bei gleichzeitigem Erhalt der Topoisomerase-I-hemmenden Wirkung. Diflomotecan, ein 10,11-Difluorhomocamptothecin, befindet sich derzeit in klinischer Erprobung. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Entfernung der Lactongruppe, wodurch die Öffnung von Ring E vollständig blockiert wird. Die resultierenden Ketoderivate (siehe *Abb. 1*, S39625) mit 5-gliedrigem Ring E behalten dabei ebenfalls ihre biologische Aktivität.⁵

Eine Veresterung der Hydroxygruppe in Pos. 20 und anschließende Verknüpfung mit Polyethylenglykol führt zu Prodrugs mit verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften. PEG-Camptothecin (Protecan®) befindet sich bereits in klinischer Erprobung, unlängst wurde auch eine pegylierte Version des Irinotecan-Metaboliten SN-38 synthetisiert.⁸

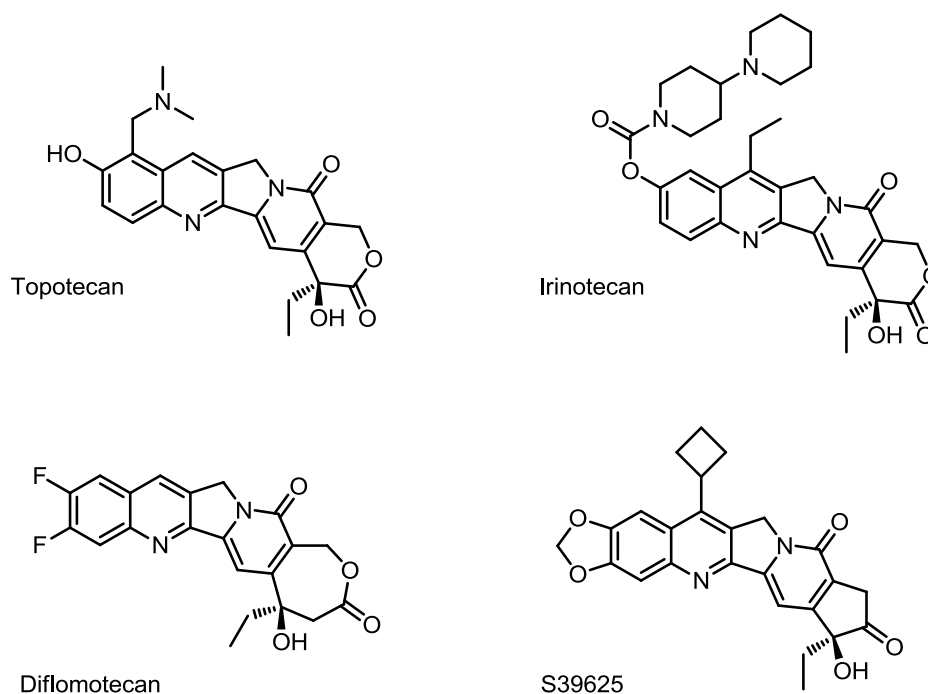


Abb.1

1.2.2. Wirkmechanismus der Topoisomerase-I-Inhibitoren

Die Aufklärung des Wirkmechanismus von Camptothecin erfolgte 1985 mit der Identifizierung der Topoisomerase I als zelluläres Target und erneuerte das wissenschaftliche Interesse an dieser Substanzklasse nach Scheitern der ersten klinischen Versuche. Camptothecin bindet und stabilisiert den sogenannten „Spaltungskomplex“ aus DNA und Topoisomerase I, zeigt aber wenig bis gar keine Affinität zu DNA oder Topoisomerase I allein.⁴ Als Resultat wird der Wiederverschluss des DNA-Strangbruchs verhindert, die Hemmung ist jedoch prinzipiell reversibel und für die Zelle per se wenig toxisch.

Als ausschlaggebend für die Zytotoxizität wird die Kollision der Replikationsgabel mit dem ternären Komplex im Rahmen der DNA-Replikation angenommen, die in der Folge zu Doppelstrangbrüchen und zum Zelltod führt.⁹ Die Zytotoxizität von Camptothecin ist folglich auf Zellen in der S-Phase beschränkt.

Die exakten molekularen Wechselwirkungen von Camptothecin und seinen Analoga mit dem Topoisomerase-I-DNA-Komplex sind derzeit noch Gegenstand von Untersuchungen. Voraussetzungen für die Stabilisierung des Spaltungskomplexes scheinen die Fähigkeit zur Interkalation zwischen benachbarten Basenpaaren und zur Bildung von Wasserstoffbrücken zu sein, die Beiträge der jeweiligen Wechselwirkungen zur Gesamtaffinität sind jedoch noch unklar.¹⁰

Dockingexperimente ausgehend von der 1998 veröffentlichten Röntgenstruktur des Topoisomerase-I-DNA-Komplexes (PDB-ID: 1A31) deuten darauf hin, dass neben dem interkalativen Bindungsmodus die Ausbildung von Wasserstoffbrücken ausgehend von der 20(S)- α -Hydroxylactonfunktion für die Stabilisierung verantwortlich sind.¹¹ Eine Hydroxygruppe bzw. ein Wasserstoffdonor in Pos. 20(S) scheint zwar zur Stabilität des Komplexes beizutragen, für die Topoisomerase-I-Hemmung aber nicht essentiell zu sein. Während 20(R)-Camptothecin und 20-Desoxy-Camptothecin pharmakologisch inaktiv sind, konnte für die 20-Chlor-, 20-Brom- und 20-Aminoderivate von Camptothecin dagegen eine Stabilisierung des binären Komplexes nachgewiesen werden.¹⁰

Ebenso konnte für Luotonin A (siehe Abb. 2), welches anstelle des elektrophilen 20(S)- α -Hydroxylactons einen Benzolring besitzt, eine Hemmwirkung auf die Topoisomerase I festgestellt werden.¹⁴ Diese Tatsache lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass die Bindungsmodi der einzelnen Camptothecin-Derivate an den Topoisomerase-I-DNA-Komplex individuell voneinander abweichen.¹²

1.2.3. Luotonin A und -derivate

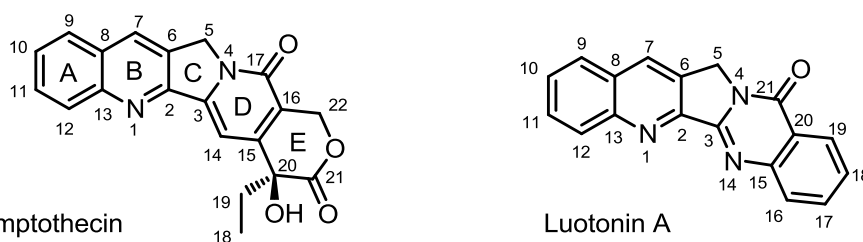


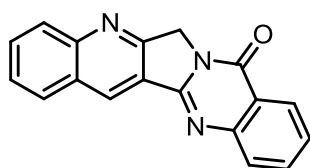
Abb.2

Luotonin A wurde 1997 erstmals aus den oberirdischen Teilen von *Peganum nigellastrum* isoliert und stellt ein Pyrrolochinazolino-Chinolinalkaloid dar. Abbildung 2 zeigt die Nummerierung von Luotonin A gemäß dem Alkaloid-Schema, welches in der Folge durchgehend verwendet wird (Position 9 in Ring A entspräche bei Anwendung der IUPAC-konformen systematischen Nummerierung der Position 1). Die strukturelle Ähnlichkeit zu Camptothecin besteht in identischen ABC-Ringen, während C-14 durch ein Stickstoffatom und Ring E durch Benzol ersetzt sind. Im Experiment zeigte Luotonin A zytotoxische Wirkung auf P-388 Leukämiezellen in geringen Konzentrationen (IC_{50} 1.8 $\mu\text{g/ml}$).¹³ Der mit Camptothecin identische Wirkmechanismus wurde erstmals 2003 von Cagir *et al.* nachgewiesen. Es konnte gezeigt werden, dass Luotonin A imstande ist, den Topoisomerase-I-DNA Komplex auf dieselbe Weise wie Camptothecin zu

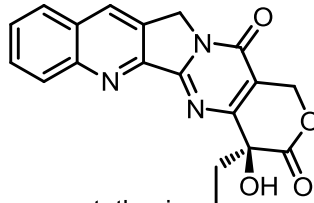
stabilisieren und dementsprechend zytotoxisch auf Topoisomerase-I-exprimierende Hefezellen wirkt, allerdings nur mit einem Zehntel der Potenz von Camptothecin.^{10,14} Dieser Umstand wird auf die fehlenden Funktionalitäten im Ring E im Vergleich zu Camptothecin zurückgeführt, weshalb zuerst versucht wurde die biologische Aktivität durch Substitution in Pos. 17 zu verbessern, da diese grob der 20(S)-OH-Gruppe in Camptothecin entspricht.

Für einige der von Cagir *et al.* synthetisierten Luotonin-A-Derivate wurde in der Folge erfolgreich eine Stabilisierung des binären Komplexes nachgewiesen, darunter 17-Aminoluotonin A, 17-Chlorluotonin A, 17-Fluorluotonin A, 17-Hydroxyluotonin A und Isoluoitonin A. Allerdings konnte nicht in jedem Fall eine Korrelation mit der im Hefe-Assay gemessenen Zytotoxizität festgestellt werden, wobei wahrscheinlich die unterschiedliche Wasserlöslichkeit der einzelnen Derivate eine Rolle spielt.¹⁰

Wenig später wurde mit 14-Aza-Camptothecin, einem Hybridmolekül aus Luotonin A und Camptothecin, ein weiterer potenter, wasserlöslicher Topoisomerase-I-Hemmstoff identifiziert (siehe Abb. 3).¹⁵



Isoluoitonin A



14-Azacamptothecin

Abb.3

Angesichts des Erfolgs der heute klinisch eingesetzten Camptothecin-Derivate Topotecan und Irinotecan bieten sich Substitutionen im AB-Ringsystem von Luotonin A ebenfalls an, um biologische Aktivität und pharmakokinetische Eigenschaften zu verbessern. Der Lacton-Ring von Camptothecin erhöht zwar die Stabilität des gebildeten Komplexes, ist aber wie oben erläutert für die Wirkung nicht essentiell. Über Substitutionen am ABCD-Kern scheint sich ausserdem die Bindung an die DNA modifizieren zu lassen.¹⁶ Eine erste systematische Untersuchung verschiedener A-Ringanaloga von Luotonin A bezüglich Topoisomerase-I-Hemmung und Zytotoxizität wurde 2008 von Rahman *et al.* vorgenommen.¹⁷

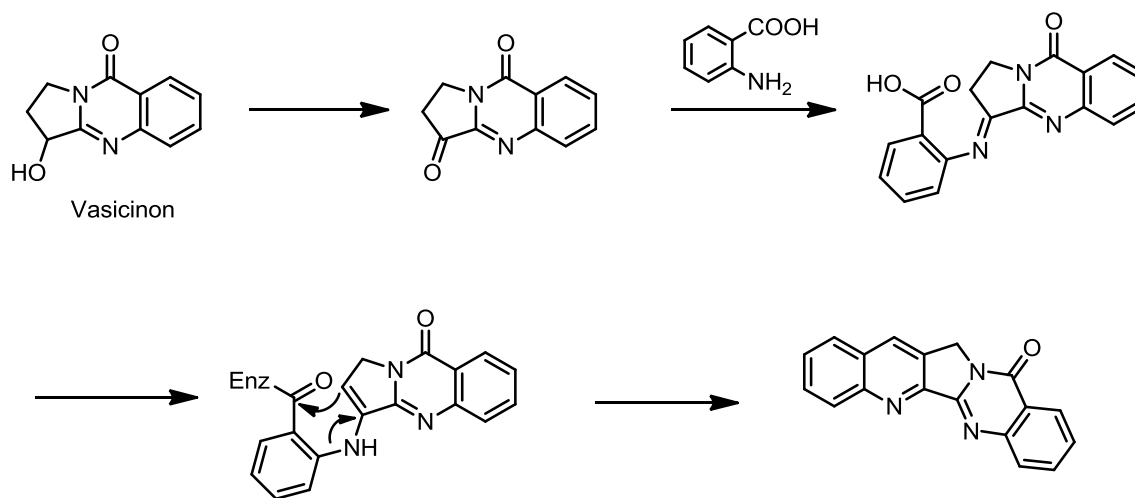
1.3. Strategien zur Synthese von Luotonin A

Insgesamt wurden bisher für die Herstellung von Luotonin A und seinen Derivaten sechs verschiedene Synthese-Strategien angewandt; auf einige davon soll in der Folge genauer eingegangen werden. Die Einteilung orientiert sich nach der Art des finalen Ringschlusses:¹⁸

- Bildung von Ring B (Pyridin)
- Bildung von Ring C (Pyrrol)
- Bildung von Ring D (Pyrimidinon)
- simultane Bildung der Ringe B und C (5*H*-Pyrrolo[4,3-*b*]pyridin)
- simultane Bildung der Ringe C und D (Pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidin-4(6*H*)-on)
- simultane Bildung der Ringe B, C und D (Pyrido[2'3':3,4]pyrrolo[1,2-*a*] pyrimidin-4(6*H*)-on)

Bildung von Ring B via Friedländer-Kondensation

Die erste Totalsynthese von Luotonin A durch Ma *et al.* orientierte sich am hypothetischen Biosyntheseweg, welcher von Vasicinon und Anthranilsäure als Präkursoren ausgeht. (siehe *Schema 2*).



Hypothetischer Biosyntheseweg von Luotonin A aus Vasicinon

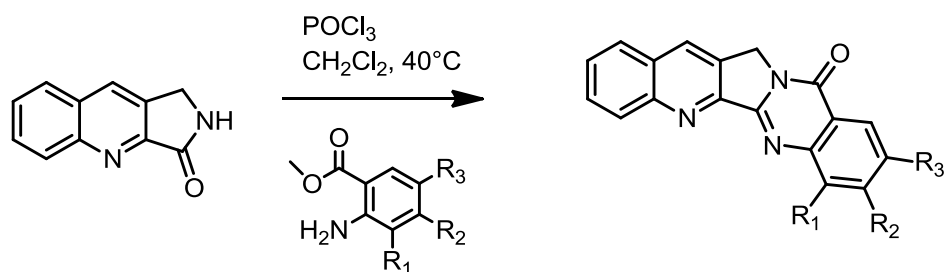
Schema 2

Die Autoren nutzten dabei eine modifizierte Variante der Friedländer-Chinolin-Synthese, bei der *N*-(2-Aminobenzyliden)-4-toluidin anstelle von 2-Aminobenzaldehyd eingesetzt wird. Nach Tautomerisierung von Vasicinon zu einer Ketoform (mit Tetrahydropyrimidin-Teilstruktur) kommt es zur Bildung einer Schiff'schen Base mit anschließender Zyklisierung und Aromatisierung. Unter

Verwendung von 4-Toluolsulfonsäure als Katalysator wurden auf diese Weise Ausbeuten von 30% erzielt.^{18,19} Eine von Kelly *et al.* genutzte Variante der Friedländer-Kondensation verbesserte die Ausbeute auf bis zu 82%. Dabei wurde Vasicinon zuerst *via* Jones-Oxidation zum Pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-3,9-dion umgesetzt und anschließend mit *N*-(2-Aminobenzyliden)-4-toluidin in Gegenwart von Cer(IV)-ammoniumnitrat zur Reaktion gebracht.¹⁸

Bildung von Ring D via Kametani-Amid-Kondensation

Die Kametani-Amid-Kondensation dient bereits seit längerem zur Konstruktion verschiedener Chinazolinon-Derivate, jeweils ausgehend von Anthranilsäure und einem Lactam unter Einwirkung von SOCl_2 .¹⁸ Zur Herstellung von Luotonin A werden modifizierte Varianten dieser Synthese eingesetzt und auf diese Weise Pyrrolo-Chinolin-Vorstufen (ABC) mit Anthranilsäurederivaten unter Bildung von Ring D verknüpft. Beispielsweise wählten Cagir *et al.* diese Methode zur Herstellung von E-Ring-Analoga, wobei der Pyrrolo-Chinolinpräkursor nach Überführung ins entsprechende Iminochlorid mit unterschiedlich substituierten Anthranilsäuremethylestern kondensiert wurde (Schema 3). Die Ausbeute schwankt dabei allerdings in Abhängigkeit von den Substituenten zwischen 11% und 62%.¹⁰



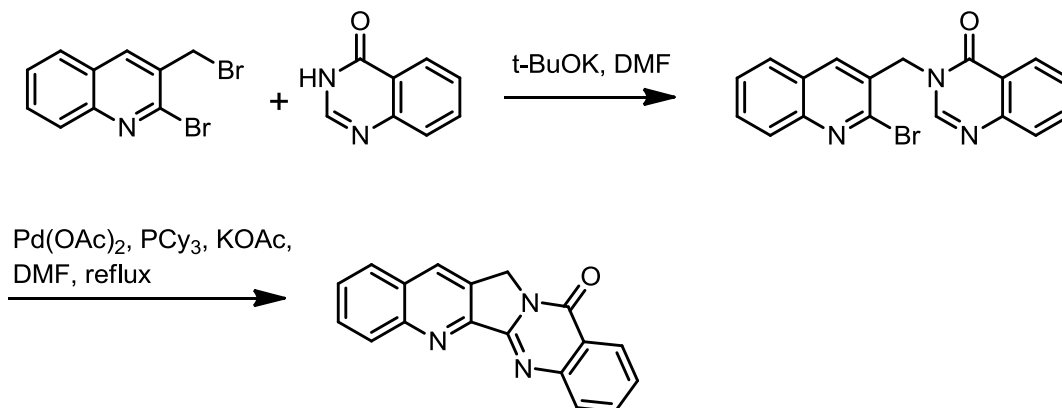
Schema 3 (nach Lit.¹⁰)

Mit diversen Abwandlungen dieser Methode wurden mittlerweile Ausbeuten von über 80% erreicht. Unter anderem wurde auch eine lösungsmittelfreie Variante publiziert, bei der eine Kondensation des Lactams mit Isatosäure-Anhydrid unter Mikrowellenbestrahlung Luotonin A in einer Ausbeute von 85% lieferte.¹⁹

Bildung von Ring C via Heck- Reaktion

Ein weiterer möglicher Zugang zu Luotonin A ist die Konstruktion des C-Rings via Heck-Reaktion, welche zuvor schon bei der Synthese von Camptothecin und –analoga erfolgreich angewandt worden war. Die erste Synthese von Luotonin A auf diesem Weg wurde von Harayama *et al.*

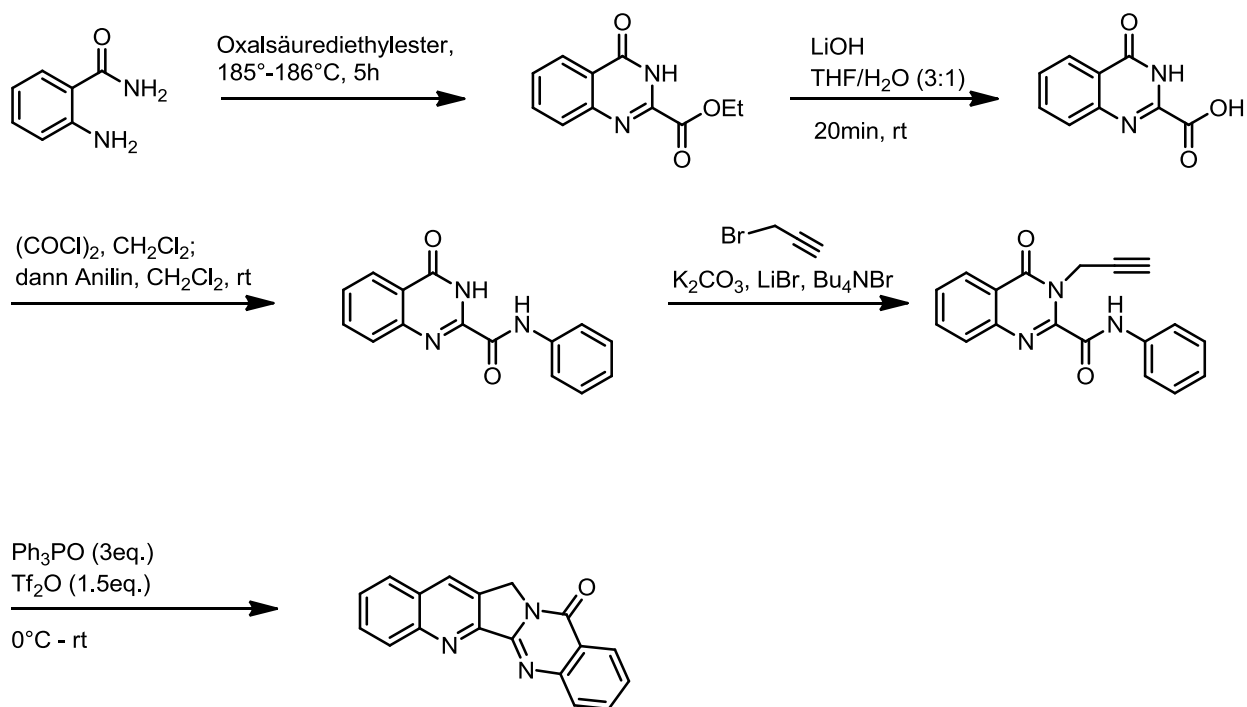
entwickelt: Ring C wird dabei durch N-Alkylierung von Chinazolin-4(3*H*)-on mit 2-Brom-3-(brommethyl)chinolin und nachfolgender Palladium-katalysierter Kupplung gebildet (Schema 4).¹⁸



Schema 4

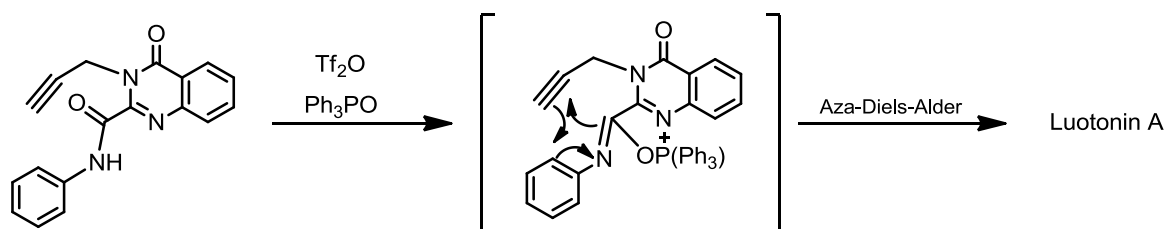
Simultane Bildung der Ringe B und C

Ein simultaner Aufbau der Ringe B und C gelingt durch Anwendung von Cycloadditions-Strategien, bei denen eine intramolekulare Aza-Diels-Alder-Reaktion als finaler Schritt erfolgt. Zhou *et al.* konnten 2007 auf diese Weise eine kurze und effiziente Synthese von Luotonin A in 5 Schritten mit 47% Gesamtausbeute erzielen.²⁰ Dabei wird durch Umsetzung von Anthranilamid mit Diethyloxalat zunächst ein Chinazolinon-Ester erhalten, der nach Hydrolyse mit LiOH und Überführung ins Säurechlorid mit Anilin ein stabiles Amid ergibt (siehe Schema 5). Anschließend wird eine N-Alkylierung mit Propargylbromid durchgeführt und die Zyklisierung unter Verwendung von Bis(triphenyl)-oxodiphosphonium-Trifluormethansulfonat als Katalysator vorgenommen. Insbesondere der letzte Reaktionsschritt zeichnet sich durch eine hohe Ausbeute von 99% und kurze Reaktionszeit (1 h) aus.



Schema 5 (nach Lit.²⁰)

Der abschließende Zyklisierungsschritt erfolgt durch eine intramolekulare Aza-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf, wobei das Stickstoffatom Teil des (elektronenarmen) Diens ist und der *N*-Propinylrest das Dienophil darstellt (siehe Schema 6).

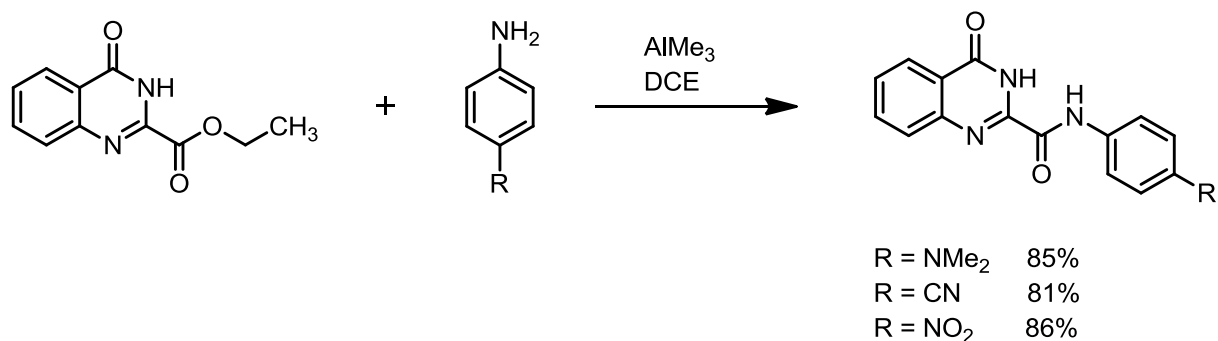


Schema 6

Eine verbesserte Variante des von Zhou *et al.* vorgestellten Syntheseweges wurde in unserer eigenen Arbeitsgruppe entwickelt und kam bei der Synthese 10-substituierter Luotonin-A-Derivate im Rahmen zweier Diplomarbeiten zur Anwendung.^{21,22}

Nachdem vorausgegangene Untersuchungen²³ gezeigt hatten, dass die Herstellung der äußerst decarboxylierungsfreudigen Chinazolinoncarbonsäure bzw. deren schwerlösliches Säurechlorid die Anwendbarkeit der Synthese erheblich einschränkt, wurde als Alternative eine direkte Umwandlung der Esterfunktion in das entsprechende Anilid unter Weinreb-Bedingungen vor-

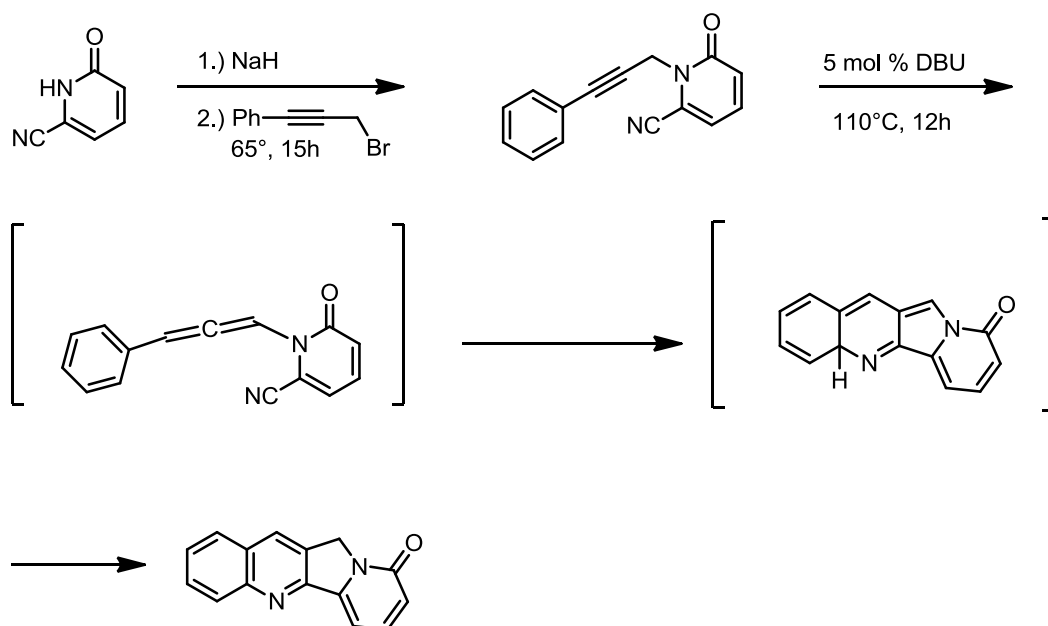
genommen. Die Aktivierung der relativ schwach nucleophilen Aminogruppe des Anilinderivates erfolgt dabei mittels Trimethylaluminium, als Lösungsmittel hat sich 1,2-Dichlorethan (Siedetemperatur 84 °C) bewährt.²² In der von S. Eckerstorfer angestrebten Synthese von Luotonin-A-Derivaten mit basischem Substituenten in Pos. 10 lieferte die Weinreb-Amidierung unter den genannten Bedingungen mit allen drei verwendeten Anilin-Bausteinen (4-Nitroanilin, 4-Aminobenzonitril, *N,N*-Dimethyl-1,4-phenyldiamin) hohe Ausbeuten von 81–86% (Schema 7).



Schema 7

Ferner wurde aus Gründen der schlechten Löslichkeit einiger Anilide bei der anschließenden Alkylierung anstelle des von Zhou *et al.* angewandten Phasentransferkatalyse-Verfahrens in Toluol/Wasser die Umsetzung der Edukte mit Propargylbromid in Dimethylformamid in Gegenwart von Kaliumcarbonat gewählt.²³ Bei der abschließenden Zyklisierung wurde insbesondere die 10-Nitroverbindung in guter Ausbeute (69%) erhalten, die durch anschließende Reduktion erfolgreich in 10-Aminoluotonin A umgewandelt werden konnte (Ausbeute 80%).²² Aufgrund der Topologie der Cycloadditionsedukte eignet sich der hier verwendete Syntheseweg sehr gut zur Herstellung von 10-substituierten, 12-substituierten sowie von 9,11-symmetrisch-disubstituierten Luotonin-A-Derivaten.²¹⁻²³ Hingegen kommt es beim Einsatz von meta-substituierten Aniliden erwartungsgemäß zur Bildung von Isomerengemischen aus 9- und 11-substituiertem Produkt.²³

Das Synthesepotential derartiger Cycloadditionsreaktionen wird durch eine Reihe weiterer Publikationen belegt. 2006 veröffentlichten Dai *et al.* eine Synthesestrategie zur Herstellung des ABCD-Ringfragmentes von Camptothecin, bei der als letzter Schritt eine DBU-katalysierte Zyklisierung mit quantitativer Ausbeute erfolgt (Schema 8).¹⁶



Schema 8 (nach Lit²⁶)

Es wird angenommen, dass auch hier der Ringschluss über eine intramolekulare Aza-Diels-Alder-Reaktion verläuft. Allerdings stellt in diesem Fall die Nitrilfunktion das Dienophil dar, während das Dien hier der Aromat sowie ein Teil des als Zwischenstufe gebildeten Aryl-Allens ist. Die Acetylen-Allen-Umlagerung wird durch Basenkatalyse gefördert, wobei sich DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) als besonders effizient erwiesen hat. Der Gebrauch von einem Äquivalent DBU führte zu einer vollständigen Umsetzung innerhalb von 2 Stunden bei 120°C (Lösungsmittel: 1,2-Dichlorbenzen), während die erforderliche Reaktionszeit beim Einsatz katalytischer DBU-Mengen (5 Mol%) 12 Stunden beträgt.

Simultane Bildung der Ringe B, C und D

Tseng *et al.* veröffentlichten vor kurzem eine Eintopf-Synthese von Luotonin A mit simultaner Ausbildung der Ringe B, C und D. Diese erfolgt ausgehend von kostengünstigen Reagentien (Isatosäureanhydrid, Propargylamin, Glyoxal und Anilin) unter Ytterbiumtriflat-Katalyse, liefert allerdings nur mäßige Ausbeuten.²⁴

1.4. Zielsetzung

Wie eingangs erwähnt, besteht nach wie vor therapeutischer Bedarf an der Entwicklung neuer, potenter und selektiver Hemmstoffe der Topoisomerase I. Derzeit befinden sich nur Topotecan und Irinotecan in klinischer Verwendung, eine erhöhte Expression von Topoisomerase I wurde allerdings in einer Vielzahl von Tumorzelllinien nachgewiesen. Substitutionen im A-Ring von Luotonin A könnten sich neben der biologischen Aktivität insbesondere günstig auf chemisch-physikalische und damit pharmakokinetische Parameter auswirken. Aus präparativer Sicht sind bei der Herstellung dieser Derivate unter anderem eine effiziente Syntheseroute, hohe Ausbeuten, geringer apparativer Aufwand und milde Reaktionsbedingungen wünschenswert.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte nun eine modifizierte Variante der von Dai *et al.* vorgestellten Cycloadditionsreaktion auf ihre Eignung zur Herstellung 11-substituierter Luotonin-A-Derivate geprüft werden, da dieses Substitutionsmuster mit dem oben diskutierten Syntheseweg analog zur Route von Zhou *et al.* nicht oder nur unbefriedigend zugänglich ist. Angestrebt wurde die Herstellung dreier prototypischer Derivate mit 11-Methyl-, 11-Methoxy- und 11-Ethoxycarbonylfunktion, die vollständig charakterisiert und anschließend im Rahmen einer Firmenkooperation auf ihre zytostatische Aktivität überprüft werden sollten.

2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die Herstellung der angestrebten Verbindungen 11-Methyl-, 11-Methoxy- und 11-Ethoxycarbonyl-Luotonin A (siehe Abb.4) sollte über einen 6-stufigen Syntheseweg erfolgen, wobei der penta-zyklische Grundkörper schrittweise ausgehend von Anthranilsäureamid aufgebaut werden sollte.

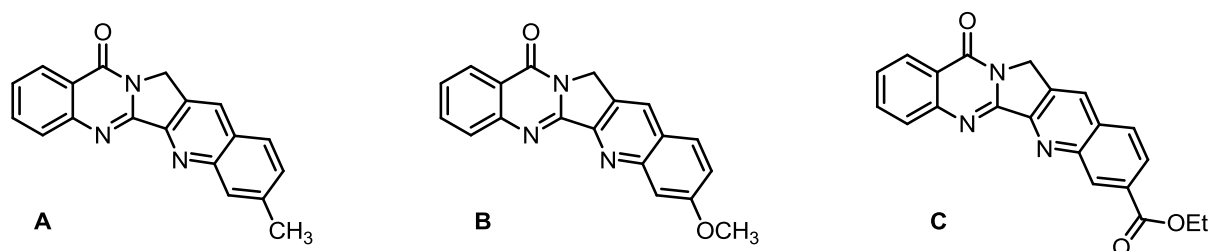
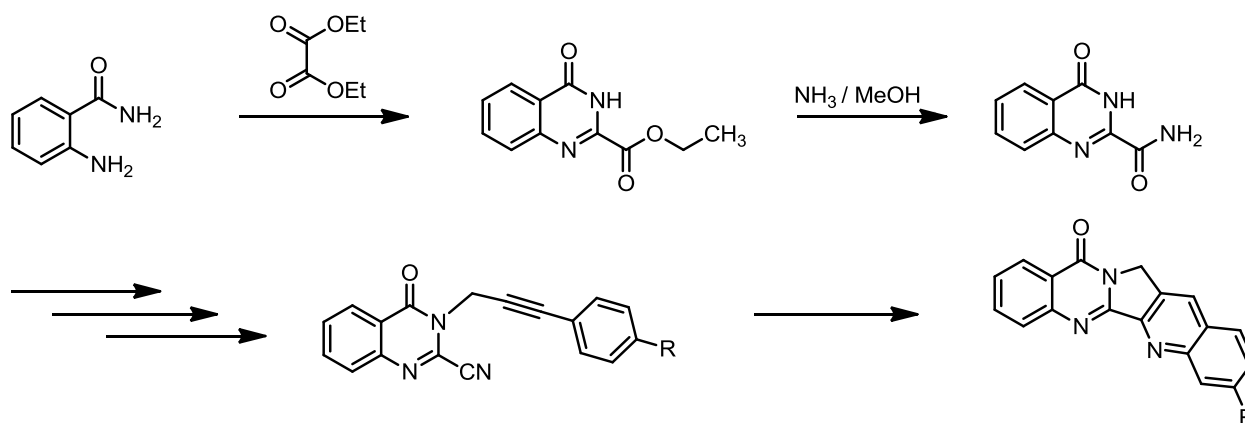


Abb. 4

Die regioselektive Einführung der Substituenten in Position 11 sollte über eine palladium-katalysierte Kreuzkupplung (Sonogashira-Kupplung) zwischen dem entsprechend substituierten Arylhalogenid und einem schon vorher am Chinazolin-N₃ angebrachten Propargyl-rest ermöglicht werden. Als Kupplungspartner wurden dementsprechend 4-Iodtoluol, 4-Iodanisol und Ethyl 4-Iodbenzoat gewählt.

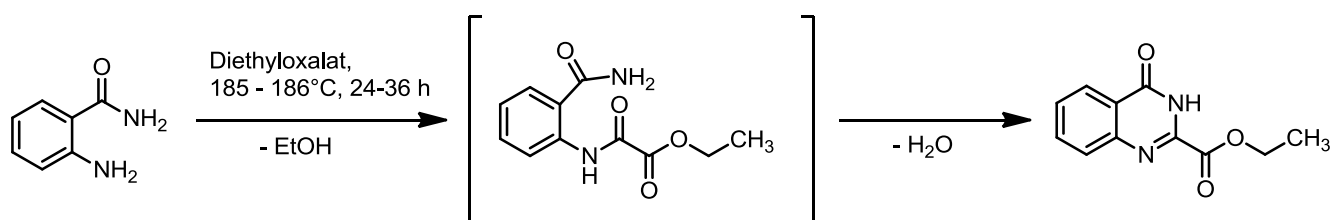


Schema 9

2.1. Herstellung der Ausgangsverbindungen

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

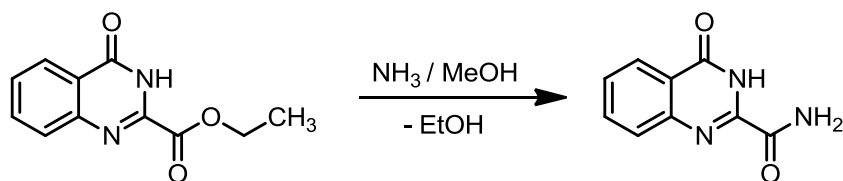
Die Herstellung des Chinazolinoncarbonsäureesters erfolgt durch Kondensation von Anthranilsäureamid mit Diethyloxalat (siehe *Schema 10*) unter den von Zhou *et al.* beschriebenen Reaktionsbedingungen.²⁰ Die Vollständigkeit der Umsetzung wurde mittels Dünnschichtchromatographie nach 36 Stunden h festgestellt, was die in der Literatur angegebene Reaktionszeit von fünf Stunden deutlich überschreitet. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch einfaches Waschen mit Ethanol und Diethylether und ist für die weiteren Syntheseschritte völlig ausreichend.



Schema 10

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

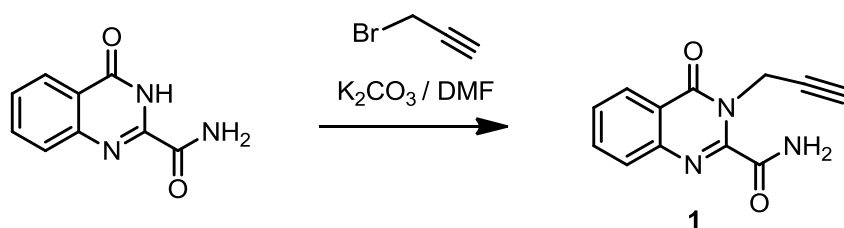
Die anschließende Umsetzung des Esters zum entsprechenden Carbonsäureamid²⁶ wird in einfacher Weise durch Eintragen in methanolische Ammoniak-Lösung vorgenommen. Nach ca. 16 Stunden Reaktionszeit ist die Umsetzung vollständig, was auch hier dünnschichtchromatographisch kontrolliert wird. Die anschließende Aufarbeitung ist unproblematisch und besteht in Einbringen der Reaktionsmischung in Eiswasser, wobei das zunächst vorliegende Ammoniumsalz der Verbindung in Lösung geht. Beim Ansäuern fällt das Produkt aus und wird mittels Abnutschen in praktisch quantitativer Ausbeute und guter Reinheit isoliert.



Schema 11

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

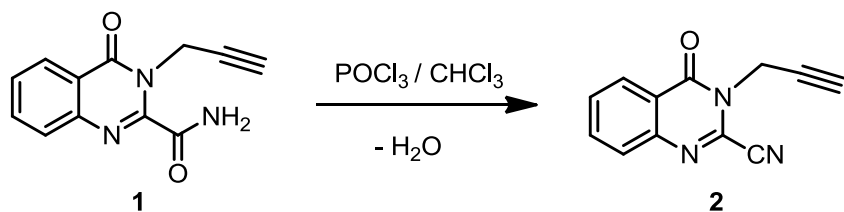
Die Einführung des für die Sonogashira-Kupplung erforderlichen endständigen Alkins erfolgt durch N-Alkylierung in Position 3 mit Propargylbromid unter literaturbekannten Bedingungen und lieferte das entsprechende 3-Propargylamid²⁷ in hoher Ausbeute (89%). Da es sich bei diesem Syntheseschritt um eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion handelt, wurde als aprotisch-polares Lösungsmittel Dimethylformamid (DMF) eingesetzt, welches ausserdem gute Lösungseigenschaften für das Chinazolinoncarboxamid aufweist. Trotzdem ist bis zum vollständigen Lösen des Ausgangsmaterials längeres Rühren erforderlich. Danach erfolgt die Zugabe des Alkylierungsmittels sowie der zum Abfangen des entstehenden Iodwasserstoffs erforderlichen Base (Kaliumcarbonat). Die Vollständigkeit der Reaktion wurde nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur mittels Dünnschichtchromatographie festgestellt. Auch hier erfolgt die Isolierung des Produktes durch Abnutschen des nach Verdünnen der Reaktionslösung mit kaltem Wasser gebildeten Niederschlages.



Schema 12

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

Für die eingangs erwähnte Kupplungsreaktion mit den 4-substituierten Iodbenzolen sollte zunächst das aus **1** via Dehydratisierung herzustellende 3-Propargylnitril **2** eingesetzt werden.



Schema 13

Das 3-Propargylamid **1** wird dafür in trockenem Chloroform suspendiert, anschließend wird Phosphoroxychlorid als Dehydratisierungsreagens zugesetzt und das Gemisch zum Rückfluss erhitzt. Eine zunehmende Braunfärbung der entstehenden Lösung zeigt den Fortschritt der Reaktion an, welche nach 8 Stunden weitestgehend beendet ist (DC-Kontrolle), zur Vervoll-

ständigung wurde weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung mittels vorsichtiger Hydrolyse, Ausschütteln und Säulenfiltration erhält man das Produkt bereits chromatographisch rein in guter Ausbeute (62%). Die Umkristallisation der Verbindung erfolgt am besten mit Ethanol, aus welchem das Nitril **2** in Form glänzender, plättchenartiger Kristalle ausfällt. Die Struktur der neuen Verbindung wird durch die Elementaranalyse sowie den spektroskopischen Daten bestätigt. Im IR-Spektrum zeigt sich die Valenzschwingung der Nitrilfunktion in Form einer Bande bei 2238 cm^{-1} , im ^{13}C -NMR-Spektrum (APT) kann das Signal mit negativer Intensität bei ca. 111.05 ppm dem Nitril-C zugeordnet werden. Im ^1H -NMR-Spektrum erscheint das Acetylen-Proton des Propargylrests in Form eines Triplets bei 2.44 ppm, die benachbarten Methylenprotonen dagegen als Dublett mit der selben Kopplungskonstante (2.4 Hz) bei 5.07 ppm. Die Aromaten-Protonen des Chinazolinon-Grundgerüsts liefern als ABCD-System vier getrennte Signale, die im ^1H -NMR als Multipletts im Bereich von 8.37-7.63 ppm auftreten. Im Massenspektrum erscheint das Signal des Molekülions erwartungsgemäß bei $m/z = 209$, es bildet dabei den Basispeak.

2.2. Versuche zur Sonogashira-Kupplung

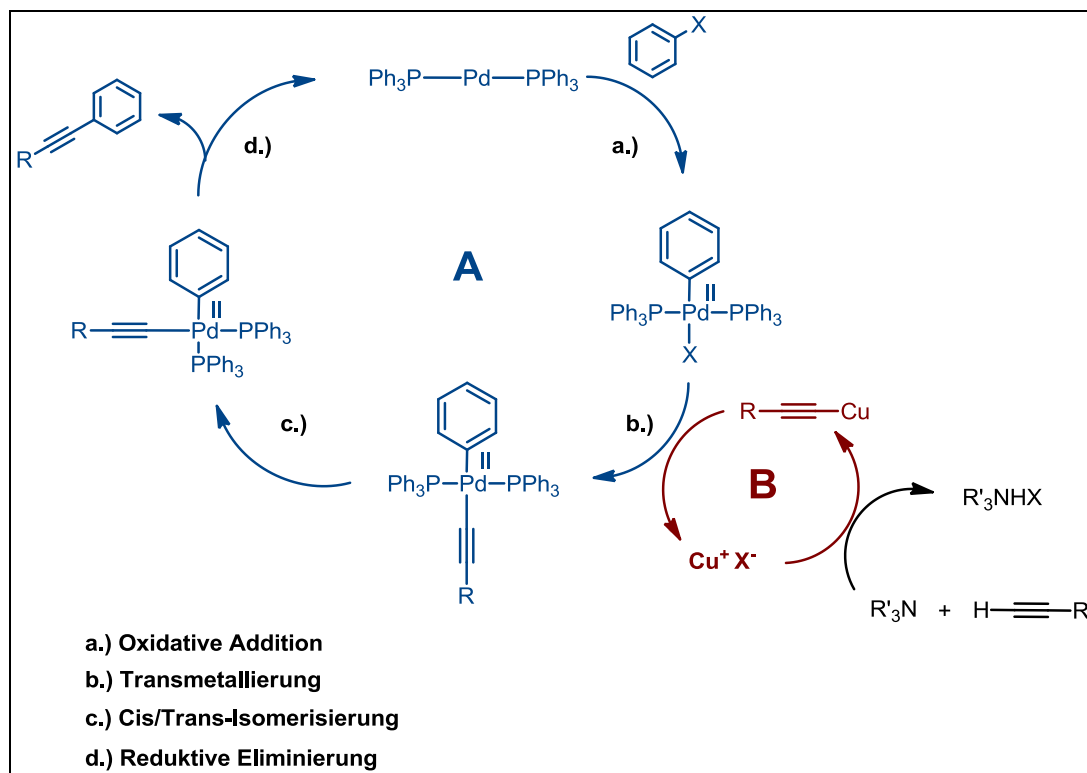
Als nächster Syntheseschritt sollte die Kupplung zwischen Nitril **2** und den entsprechend substituierten 4-Iodbenzolverbindungen erfolgen, um so den benötigten Arylpropargyl-Substituenten aufzubauen.

Bei der Sonogashira-Kupplung handelt es sich um eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zwischen einem endständigen Alkin mit einem Arylhalogenid. Als Katalysatoren werden hierbei Kombinationen von Kupfer(I)salzen wie CuI oder CuCN und reaktiven Palladium(0)-Spezies eingesetzt.

Wie aus *Schema 14* ersichtlich ist, werden bei dieser Art von Kupplungsreaktion zwei katalytische Zyklen durchlaufen. Wie bei jeder Palladium-katalysierten Kreuzkupplung kommt es zunächst zu einer oxidativen Addition des Katalysators an das Substrat (hier das Arylhalogenid) unter Bildung eines Pd(II)-Komplexes (Zyklus A).

Bei der Sonogashira-Kupplung wird das für die Kupplung mit dem Palladiumkomplex benötigte Organometall *in situ* unter Verwendung des Kupfer(I)-salzes als Katalysator generiert (Zyklus B). Hier kommt es zunächst zur Deprotonierung des endständigen Alkins in Gegenwart eines Amins als Base, dann zur Bildung einer organischen Kupferverbindung, welche den organischen Rest auf den Pd(II)-Komplex überträgt. („Transmetallierung“). Es folgt eine cis-trans-Isomerisierung der

organischen Liganden, zuletzt wird das Produkt durch reduktive Eliminierung freigesetzt, wobei der Pd(0)-Katalysator regeneriert wird. Die Durchführung der Sonogashira-Reaktion muss aufgrund der Oxidationsempfindlichkeit des Palladiumkatalysators unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt werden.



Schema 14

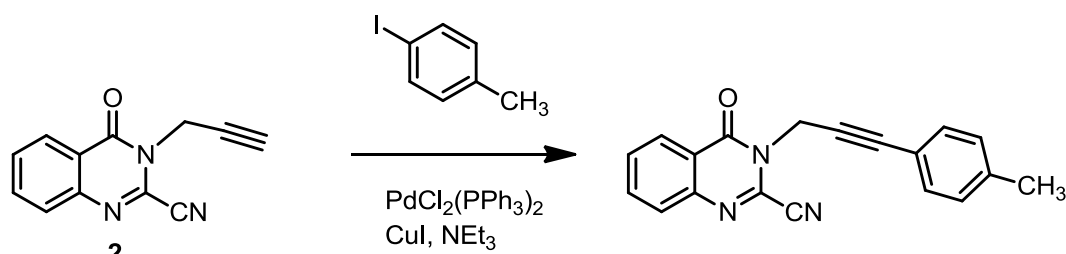
2.2.1. Kupplung mit 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril

Bei einem ersten Versuch sollten 4-Iodtoluol und das 3-Propargylnitril **2** als Kupplungspartner eingesetzt werden (Schema 15). Dazu wurde eine entsprechende Menge zunächst in trockenem Dichlormethan gelöst, anschließend unter Argon-Atmosphäre die restlichen Reaktanden und Katalysatoren (4-Iodtoluol, CuI, $P(Ph_3)_2Cl_2$, Triethylamin sowie Butylhydroxytoluol als Antioxidans) zugegeben.

Nach erneutem Spülen mit Argon wurde bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich der Reaktionsansatz innerhalb von 15 Minuten dunkelbraun bis schwarz verfärbte, was für Sonogashira-Reaktionen durchaus typisch ist. Nach zwei Stunden war dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar, sodass die Reaktion abgebrochen wurde. Das Gemisch wurde mittels Filtration durch eine kurze Kieselgel-Säule vorgereinigt, das Eluat zwischen Dichlormethan und verdünnter Salzsäure verteilt (zwecks Entfernung von Triethylamin-Resten)

und anschließend einer weiteren säulenchromatographischen Reinigung unterzogen. Nach dem Eindampfen der entsprechenden Fraktion wurde das Kupplungsprodukt allerdings nur in sehr geringer Ausbeute (8%) erhalten.

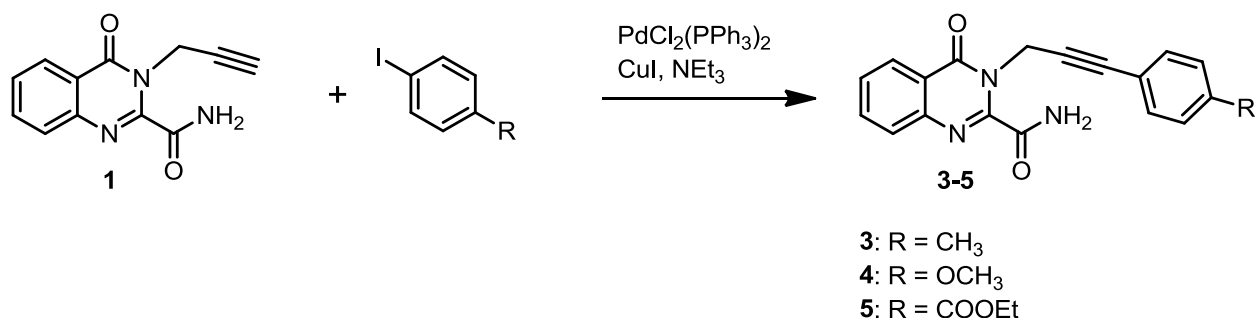
Eine Wiederholung der Reaktion mit einer geringeren Menge an 4-Iodtoluol (1.5 anstatt 1.9 Äquivalente) und einem Palladium-Katalysator aus einer anderen Charge erhöhte die Ausbeute nur unwesentlich (13%). Aus diesem Grund wurde beschlossen, die Sonogashira-Kupplung mit dem 3-Propargylamid **1** anstelle des Nitrils **2** trotz der hier ungünstigeren sterischen Gegebenheiten zu versuchen.



Schema 15

2.2.2. Kupplung mit 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid

Die Kupplungsreaktionen mit dem 3-Propargylamid **1** anstelle des Nitrils **2** sollte nun in analoger Weise wie unter 2.2.1. beschrieben versucht werden. Aus Gründen der Löslichkeit muss hier allerdings ein Cosolvens (Dimethylformamid) verwendet werden. Ein orientierender Versuch mit 4-iodtoluol als Arylhalogenid-Komponente zeigte überraschenderweise einen wesentlich glatteren Reaktionsverlauf als im Falle des Nitrils **2** und lieferte das entsprechende Alkin ohne störende Begleitprodukte. Als weitere Kupplungspartner wurden in der Folge 4-Iodanisol und Ethyl 4-Iodbenzoat eingesetzt (siehe Schema 16), wodurch nunmehr die angestrebten Verbindungen **3-5** erhalten werden konnten.



Schema 16

Die Sonogashira-Reaktion zeigt in allen drei Fällen einen relativ ähnlichen Verlauf: nach ca. 20 Minuten Rühren bei Raumtemperatur verfärben sich die Reaktionsmischungen dunkelbraunschwarz, die Vollständigkeit der Reaktion wird innerhalb von 2 Stunden erreicht. (DC-Kontrolle).

Ebenso konnte für alle drei Kupplungsprodukte eine einheitliche Aufarbeitung ausgearbeitet werden (s. Experimenteller Teil, Abschnitt 3.3.). Dabei erwies es sich als vorteilhaft, die Reaktionsgemische vor der Grobreinigung mittels Kurzsäulenchromatographie mit Dichlormethan zu verdünnen, da andernfalls die Produkte während der Elution in der Säule auskristallisieren können.

Die Ausbeute nach Umkristallisation liegt für die Verbindungen **3** und **4** bei 44-45%, für **5** konnten sogar 60% erzielt werden. Es ist bekannt, dass die oxidative Addition des Arylhalogenids an den Palladium-Katalysator durch stark elektronenziehende Substituenten erleichtert wird, was möglicherweise eine Erklärung für die deutlich höhere Ausbeute im Fall von **5** ist.

Der Erfolg der Kupplungsreaktionen konnte jeweils aus den spektroskopischen Daten sowie den Elementaranalysenwerten der isolierten Produkte abgelesen werden. Im ^1H -NMR macht sich die Einführung des *p*-disubstituierten aromatischen Rests durch das Verschwinden des dem Acetylen-H zugeordneten Triplets bei 2.44 ppm sowie dem Erscheinen der zwei „Dubletts“ des AA'BB'-Systems im Aromatenbereich bemerkbar. Letztere liegen für Verbindung **3** bei 7.28 bzw. 7.14 ppm und für **4** bei 7.35 bzw. 6.90 ppm, während bei **5** bedingt durch den –M-Effekt der Ethoxycarbonylfunktion eine Tieffeldverschiebung der Signale (7.94 bzw. 7.46 ppm) und somit eine Überlagerung mit den Signalen des Chinazolinon-Systems zu beobachten ist. Mittels einer Serie von NOE-Experimenten konnte bei den Verbindungen **3** und **4** den Protonen an Position 3' und 5' das „Dublett“ mit der kleineren chemischen Verschiebung zugeordnet werden, während es sich bei Verbindung **5** umgekehrt verhält.

In den mittels APT-Verfahren (attached proton test) aufgenommenen ^{13}C -NMR-Spektren zeigt sich der *p*-substituierte Phenylrest in Form zweier Signale mit positiver Intensität, die bei den Verbindungen **3** und **5** bei ppm-Werten von 131.65 und 129.43 bzw. 131.77 und 129.27 liegen. Im Fall von Verbindung **4** wird durch den mesomeren Effekt der Methoxygruppe eine Hochfeldverschiebung der *ortho*-ständigen C-Atome (114.16 ppm) sowie eine Tieffeldverschiebung der *meta*-ständigen C-Atome (133.08 ppm) beobachtet. Ebenso sind die jeweils charakteristischen Signale der *para*-ständigen Substituenten in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren ersichtlich. Die Methylgruppe von Verbindung **3** liefert im ^1H -NMR-Spektrum ein Singulett bei 2.26 ppm und ein

positives Signal im ^{13}C -NMR bei 21.16 ppm, während die Signale der Methoxygruppe von **4** entsprechend zu tieferem Feld verschoben sind (3.74 bzw. 55.19 ppm). Im Fall von **5** kann man im ^{13}C -NMR ein zusätzliches positives Signal bei 165.97 ppm beobachten, welches dem Carboxyl-Kohlenstoff zuzuordnen ist. Die Protonen der Ethoxygruppe liefern im ^1H -NMR erwartungsgemäß ein Triplett bei 1.38 sowie ein Quartett bei 4.36 ppm.

Die Amidfunktion ist in den ^1H -NMR-Spektren von **3** und **4** aus dem Vorliegen zweier breiter Singulett-Signale im Bereich von 8.55-8.57 ppm und 8.22 ppm ersichtlich, während beim Ethoxycarbonyl-Derivat **5** eine Verschiebung zu Werten von ca. 7.59 und 5.79 ppm erfolgt. Ferner ist die Amidfunktion auch in den IR-Spektren aller drei Verbindungen gut erkennbar durch die bei ca. 1660 cm^{-1} auftretende C=O Valenzschwingung sowie die beiden Absorptionsbanden der NH-Valenzschwingungen, die im Bereich von $3360\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$ und $3150\text{--}3190\text{ cm}^{-1}$ zu finden sind.

Die Massenspektren der Amide **3-5** zeigen die erwarteten Molekülionenpeaks bei den jeweiligen Molekulargewichten. Im Fall der Verbindungen **3** und **4** fallen weitere Fragmentationenpeaks mit hoher Intensität bei M-189 auf, was dem Molekulargewicht von 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid entspricht. Offenbar kommt es hier zur Abspaltung des gesamten Arylpropargylrestes, welcher dann als Kation im Massenspektrum registriert wird. An dieser Stelle sei erwähnt, dass die Massenspektren der im nächsten Schritt hergestellten Nitrile **6** und **7** analoge Fragmentationenpeaks bei einer Differenz von M-171 zeigen, was wiederum ein deutlicher Hinweis auf eine Spaltung zwischen dem Chinazolin-Ringsystem und dem 3-Substituenten ist. Im Gegensatz dazu zeigen die Ethoxycarbonylderivate **5** und **8** kein Fragmentierungsmuster, das auf eine derartige Spaltung hindeutet.

2.3. Versuche zur Dehydratisierung der Amid-Funktion

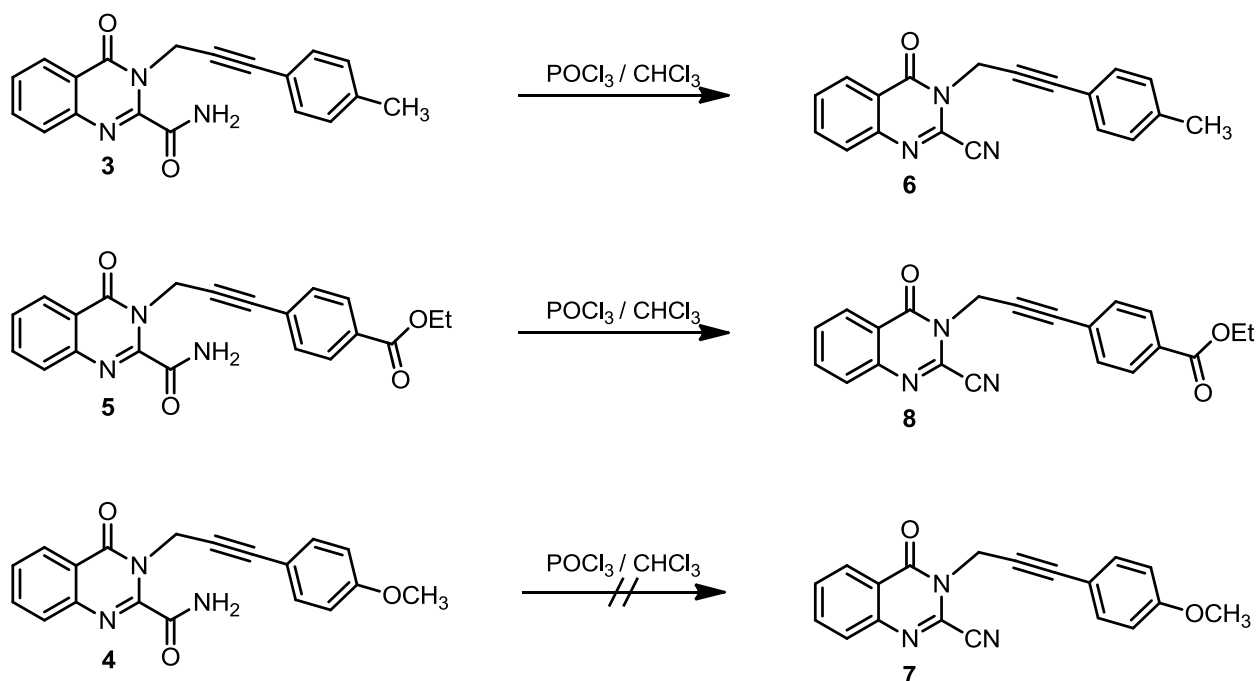
2.3.1. Dehydratisierung mit Phosphoroxychlorid

Nach dem erfolgreichen Aufbau der Arylpropargyl-Seitenkette sollte nunmehr die Carboxamid-Funktion durch Elimination von Wasser in die als Dienophil benötigte Nitril-Funktion übergeführt werden. Im Fall der Verbindungen **3** und **5** gelingt die Umsetzung zu den entsprechenden Nitrilen **6** und **8** mit Phosphoroxychlorid als Dehydratisierungsreagens. Die Reaktionsbedingungen wurden zunächst analog zur Arbeitsvorschrift für das Nitril **2** gewählt, mussten jedoch bezüglich der Reaktionsdauer und -temperatur sowie der optimalen Menge an Dehydratisierungsreagens angepasst werden. Verbindung **6** wurde nach 24 Stunden Rückflusserhitzen in einer Ausbeute

von 47% nach Umkristallisation erhalten. In analoger Weise lässt sich das Ethoxycarbonyl-substituierte Amid **5** zum Nitril **8** dehydratisieren, wobei sich hier ein größerer Phosphoroxychlorid-Überschuss als vorteilhaft erwies. Interessanterweise zeigen DC-Kontrollen erst nach mehreren Stunden ein deutliches Einsetzen der Reaktion, nach 24 Stunden ist die Umsetzung dann abgeschlossen und **8** kann in guter Ausbeute (73% nach Umkristallisation) isoliert werden.

Überraschenderweise lässt sich unter den selben Bedingungen die Methoxy-Verbindung **4** nicht in das angestrebte Nitril umwandeln. Hier zeigten DC-Kontrollen auch nach 24 Stunden keinerlei Umsetzung und es konnte lediglich das unveränderte Edukt zurückgewonnen werden.

Da auch mehrfache Variation der Reaktionsbedingungen (Reagensmenge, Zeit, Temperatur) nicht zum Erfolg führte, sollten nun andere Methoden versucht werden, um das Amid **4** zu dehydratisieren.



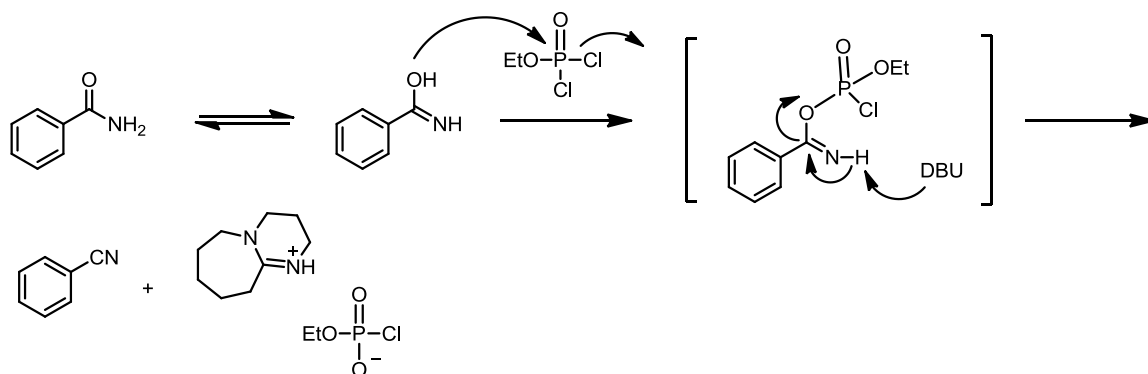
Schema 17

2.3.2. Dehydratisierung mit Trifluoracetanhydrid und Ethyl-Dichlorphosphat

Im Gegensatz zu den erfolglosen Versuchen mit Phosphoroxychlorid (s. Abschnitt 2.3.1.) gelang die Dehydratisierung der Methoxy-Verbindung **4** sowohl mit Trifluoracetanhydrid als auch mit

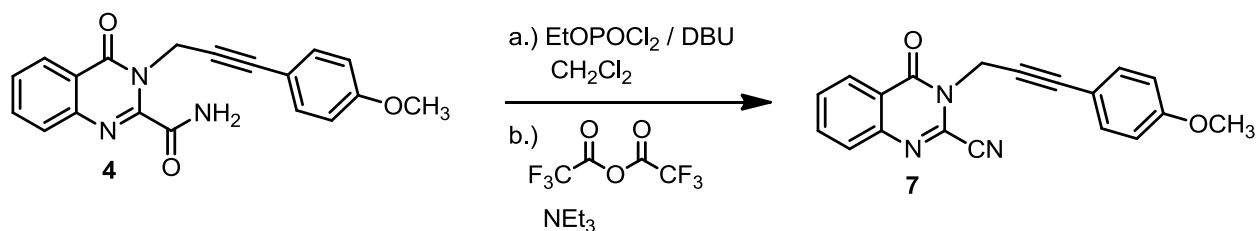
Ethyl-Dichlorphosphat als Dehydratisierungsreagentien. In beiden Fällen erfolgt die Wasserabspaltung nach einem etwas anderen Mechanismus als bei der Verwendung von Phosphoroxchlorid in Chloroform, nämlich unter basischer Katalyse mittels des Einsatzes einer geeigneten Hilfsbase. Die Dehydratisierung mit Trifluoracetanhydrid/Triethylamin liefert Verbindung **7** in kurzer Zeit und in nahezu quantitativer Ausbeute (96% nach Umkristallisation). Aufgrund des stark exothermen Charakters der Reaktion wird unter Eiskühlung gearbeitet, als Lösungsmittel dient trockenes Dichlormethan. Die Vollständigkeit der Reaktion ist bereits nach einer Stunde erreicht, wie die dünnschicht-chromatographische Kontrolle zeigt. Nach extraktiver Aufarbeitung erhält man ein Rohprodukt, welches eine geringfügige Verunreinigung mit größerem R_F -Wert als das Produkt enthält. Aus diesem Grund erfolgt eine Reinigung über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan als Laufmittel, womit die zuerst eluierende Verunreinigung vollständig abgetrennt werden kann. Bei dieser Verbindung handelt es sich offenbar um ein literaturbekanntes Artefakt, welches aus Triethylamin und Trifluoracetanhydrid entstehen kann (*N,N*-Diethylaminomethylen-1,1,1,5,5,5-hexafluor-acetylaceton²⁸).

Nach einer Literaturrecherche bezüglich der Dehydratisierung substituierter Benzamide wurde eine weitere Alternative zur Herstellung von **7** ins Auge gefasst. Kuo *et al.*²⁹ gelang 2007 eine effiziente Umsetzung von primären Amiden zu Nitrilen unter Einsatz von Ethyl-Dichlorphosphat und DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0.]undec-7-en) als milden Dehydratisierungsreagentien (siehe *Schema 18*). Diese Methode wurde von den Autoren auf eine Reihe substituierter Benzamide angewandt und liefert die entsprechenden Nitrile in hohen Ausbeuten (91-95%) innerhalb von maximal drei Stunden Reaktionszeit.²⁹ Das nicht-nucleophile DBU erwies sich dabei als effizienter als andere basische Reagentien (Pyridin, Triethylamin), welche für gewöhnlich bei derartigen Dehydratisierungen eingesetzt werden.



Schema 18

Die Umsetzung von **4** erfolgt analog zu den Literaturangaben mit zwei Äquivalenten des Dichlorphosphats und drei Äquivalenten Base in Dichlormethan bei Raumtemperatur. Es erwies sich als vorteilhaft, nach drei Stunden weitere Reagens-Portionen zuzufügen. Nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemperatur ist die Umsetzung dann vollständig. Zwar liefert die Methode nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches eine nahezu quantitative Ausbeute an **7**, in Hinblick auf Reaktionsdauer und Arbeitsaufwand stellt der Einsatz von Trifluoressigsäureanhydrid/Triethylamin allerdings die zweckmäßigere Alternative dar.



Schema 19

Der Erfolg der Dehydratisierungsreaktion wurde wiederum durch spektroskopische Daten und Elementaranalyse überprüft. In den IR- und NMR-Spektren fällt das Verschwinden der von der Amidfunktion verursachten Signale auf, welche bereits in Abschnitt 2.2.2. diskutiert wurden. Bei der massenspektroskopischen Analyse wird für das Molekülion erwartungsgemäß ein um 18 Einheiten geringeres m/z-Verhältnis als beim Amid **4** gefunden, das Fragmentierungsverhalten wurde bereits an anderer Stelle (Abschnitt 2.2.2.) besprochen. Die ¹³C-NMR-Spektren der Verbindungen **6-8** weisen bei ppm-Werten im Bereich von 111.23–111.31 jeweils ein neues Signal auf, welches der Nitrilfunktion zuzuordnen ist.

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

Als letzter Syntheseschritt sollte die Bildung von Ring B und C mittels einer thermisch induzierten [4+2]-Cycloadditionsreaktion unter dem Einfluss katalytischer Mengen von DBU versucht werden. Wie bereits einleitend in der Erklärung zu Schema 8 erläutert (s. Abschnitt 1.3.), handelt es sich hierbei um eine intramolekulare Aza-Diels-Alder-Reaktion, in der das Nitril als Dienophil und das als Zwischenstufe gebildete Aryl-Allen als Dien fungiert. Die Reaktionsbedingungen wurden analog zu der von Dai *et al.* verwendeten Methode gewählt, mit welcher die Synthese des Camptothecin-ABCD-Ringfragmentes (Indolizino[1,2-*b*]chinolin-9(11*H*)-on) nach einer Reaktions-



6-8

6,9: R = CH₃
7,10: R = OCH₃
8,11: R = COOEt

9-11

Im Fall von Verbindung **6** zeigt unter diesen Bedingungen eine DC-Kontrolle bereits nach zwei Stunden Erhitzen das deutlich fluoreszierende Endprodukt mit sehr geringem R_f -Wert sowie ein Zwischenprodukt mit einem geringfügig größeren R_f -Wert als das Edukt. Diese Beobachtung stützt die von Dai *et al.*¹⁶ formulierte Theorie der Acetylen-Allen-Umlagerung als initialen Schritt der Reaktion.

Bei der Zyklisierung der Methoxy-Verbindung **7** ist ebenfalls nach zwei Stunden die Produktbildung nachweisbar. Nach 24 Stunden ist die Umsetzung zum 11-Methoxy-Luotonin A (**10**) vollständig, wobei sich eine höhere Reaktionstemperatur (120°C) als vorteilhaft erweist. Bei Abkühlen auf Raumtemperatur scheidet sich das Produkt in Form eines kristallinen Niederschlages aus der Reaktionslösung ab, diese Fällung kann durch Zusatz von Ether und Aufbewahren im Kühlschrank vervollständigt werden. So erhält man die Zielverbindung **10** nach Abnutschen und Waschen mit Ether in akzeptabler Reinheit und hoher Ausbeute (84%).

26

Abkühlen auf Raumtemperatur fällt die Verbindung analog 11-Methoxy-Luotonin A aus der Reaktionslösung aus und kann auf die selbe Weise isoliert werden. Die Ausbeute nach Umkristallisation aus Ethanol beträgt 72%.

Neben der Elementaranalyse und den massenspektrometrischen Daten wird die Struktur der neuen 11-substituierten Luotonin-A-Derivate **9-11** vor allem durch charakteristische Veränderungen in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren gegenüber jenen der Edukte bestätigt. Durch eine Serie von NOE-Experimenten gelingt eine vollständige Zuordnung der Signale in den ^1H -NMR-Spektren aller Verbindungen. Bedingt durch die Verknüpfung des ursprünglichen *ortho*-Kohlenstoffatoms des Phenylrests mit dem N-Atom des Nitrils verschwindet das Signalmuster des AA'BB'-Systems, während die verbleibenden Aromaten-Protonen ein Singulett (12-H) sowie zwei Dubletts (9-H,10-H) liefern. Ersteres liegt für Verbindung **9** bei 8.22 ppm, für **10** bei 7.79 ppm und für **11** infolge des entschirmenden Effekts der Ethoxycarbonylfunktion bei deutlich tieferen Feld (9.21 ppm). Die Dubletts der benachbarten Protonen an den Positionen 9 und 10 liegen für 11-Methoxy- und 11-Methyl-Luotonin A bei 7.80 und 7.79 ppm (9-H) sowie 7.32 und 7.47 ppm (10-H). Für 11-Ethoxycarbonyl-Luotonin A erscheinen die Signale wiederum bei höheren ppm-Werten von 8.03 (9-H) und 8.29 (10-H). Bei **10** und **11** fällt ferner eine nochmalige dublettische Aufspaltung des Signals von 10-H auf, bedingt durch eine ^4J -Kopplung mit dem H-Atom an Position 12. In den ^{13}C -NMR-Spektren fehlen erwartungsgemäß die Signale der Acetylen-Teilstruktur im Bereich von 79.9-85.9 ppm sowie jene des Nitrils bei 111.2–111.3 ppm. An deren Stelle treten erwartungsgemäß 3 neue Signale im Bereich von 149.4–152.8 ppm auf, die den nunmehr quartären aromatischen C-Atomen zugeordnet werden können. Ebenso liefert das Luotonin-A-Grundgerüst bedingt durch den Verlust an Symmetrie nun acht anstelle von sechs C-H-Signalen.

Die Massenspektren der Zielverbindungen **9-11** zeigen die erwarteten Molekülionenpeaks bei $m/z = 299$, 315 bzw. 357 sowie eine geringe Tendenz zur Fragmentation. Im Fall der Verbindungen **9** und **11** tritt bedingt durch den Verlust der 11-Methyl- bzw. 11-Ethoxycarbonylfunktion ein weiterer Peak bei $m/z = 284$ auf, welcher dem unsubstituierten Luotonin A entspricht. Im Spektrum der Methoxy-Verbindung **10** ist dieser Peak ebenfalls zu beobachten, allerdings mit deutlich geringerer Intensität.

2.5. Versuche zur Durchführung der Dehydratisierung und Zyklisierung als Tandem-Reaktion

Die besonders glatt verlaufende thermische Cyclisierung des Esters **8** zum Pentacyclus **11** unter DBU-Katalyse legte einen Versuch nahe, die beiden letzten Reaktionsschritte in Form einer Eintopfreaktion zu kombinieren. Dafür bot sich die in der Methoxy-Serie letztlich erfolgreiche Amid-Dehydratisierungsmethode mittels Ethyl-Dichlorphosphat und DBU an, da hier die selbe nicht-nucleophile Base in beiden Schritten zur Anwendung kommt.

Dementsprechend wurde eine Lösung des Amids **6** in trockenem Dichlormethan bei Raumtemperatur mit einem Überschuss an DBU (3 Äquivalente) und Ethyl-Dichlorphosphat (2 Äquivalente) behandelt und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Dabei zeigte sich, dass nach drei Stunden lediglich ein Teil des Amids zum Nitril **8** umgesetzt war. Da nach 24 Stunden kein merklicher Fortschritt erkennbar war, wurden weitere Portionen DBU und Ethyl-Dichlorphosphat (je ein Äquivalent) zugesetzt, wodurch nach insgesamt 26 Stunden Reaktionszeit ein Gemisch aus Nitril **8** und Endprodukt **11** resultierte, welches auch nach nochmaligem Zusatz von DBU und Ethyl-Dichlorphosphat in seiner Zusammensetzung praktisch unverändert blieb.

Daraufhin wurde ein Lösungsmittelwechsel zu 1,2-Dichlorbenzol durchgeführt und das Gemisch in Gegenwart von DBU auf 110°C erhitzt, was zu einer vollständigen Umsetzung zum Endprodukt innerhalb von zwei Stunden führte. Die Ausbeute beträgt bei dieser Vorgehensweise 60%, was gegenüber der Gesamtausbeute von 53% bei getrennter Durchführung der beiden Schritte eine moderate Verbesserung darstellt.

Diese Beobachtungen bestätigen die Annahme, dass für die Diels-Alder-Reaktion Temperaturen vonnöten sind, die mit Dichlormethan als Lösungsmittel (Siedepunkt: 40 °C) nicht erreicht werden können. Es wurde daher auch ein Versuch mit 1,2-Dichlorethan (Siedepunkt: 84°C) unternommen, um dessen Eignung als Lösungsmittel für beide Reaktionsschritte zu untersuchen.

Die Dehydratisierung zeigte in 1,2-Dichlorethan einen ähnlichen Verlauf wie in Dichlormethan. Auch in diesem Fall war ein erneuter Zusatz von DBU und Ethyl-Dichlorphosphat erforderlich, um nach 24 Stunden letztlich ein Gemisch von Nitril und Endprodukt zu erhalten. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch unter Argon-Atmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Nachdem jedoch auch nach 24 Stunden keine Veränderung feststellbar war, wurde die Reaktion abgebrochen und

wiederum ein Lösungsmittelwechsel zu 1,2-Dichlorbenzol durchgeführt. Die auf diese Weise erzielte Ausbeute von 52% bleibt allerdings hinter jener der Variante mit Dichlormethan und anschließendem Lösungsmittelwechsel zurück (s. oben), auf weitere Versuche zur Eintopfreaktion mittels DBU/Ethyl-Dichlorphosphat wurde in der Folge verzichtet.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte somit ein bequemer und effizienter Syntheseweg zu drei neuen Derivaten des zytostatisch wirksamen Alkaloids Luotonin A erarbeitet werden. Ausgehend von kommerziell erhältlichem Anthranilamid wird das pentacyclische System in insgesamt sechs Schritten aufgebaut, wobei die gewählte Cycloadditions-Strategie die regio-selektive Einführung von Substituenten in Position 11 ermöglicht. Sämtliche neuen Verbindungen wurden vollständig charakterisiert, die Zielverbindungen werden derzeit auf ihre biologische Aktivität getestet.

3. EXPERIMENTELLER TEIL

3.1. Allgemeines

Chromatographie:

DC:

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

SC:

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

Schmelzpunkte:

Sämtliche Schmelzpunkte wurden auf einem Kofler-Heiztischmikroskop der Firma 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:

IR:

Sämtliche Infrarotspektren wurden von KBr-Presslingen auf einem Perkin-Elmer 1605 FT-IR Spektrometer gemessen.

MS:

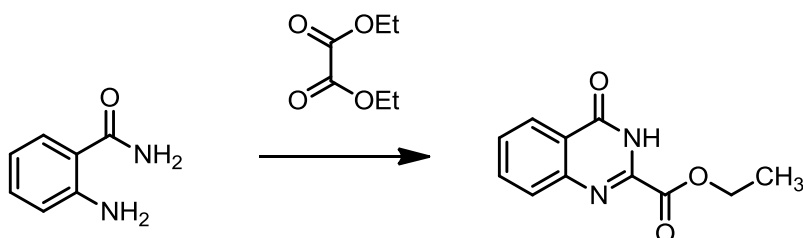
El-Massenspektren wurden auf einem Shimadzu QP5050A Massenspektrometer gemessen.

NMR:

Die Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren (300 MHz) und ^{13}C -NMR-Spektren (75 MHz) erfolgte auf einem Varian UnityPlus 300 Spektrometer (δ -Werte in ppm).

3.2. Arbeitsvorschriften zu Abschnitt 2.1.

Ethyl 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat^{20,25}



6.80 g (50 mmol) Anthranilamid werden mit 50 mL Oxalsäurediethylester 36 h unter Rückfluss erhitzt (DC-Kontrolle: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9+1). Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird abgenutscht, der Filterkuchen mit 150 mL Ethanol gewaschen und anschließend in 100 mL Ether resuspendiert. Nach ca. 30 min Rühren wird erneut abgenutscht, mit Ethanol/Ether gewaschen und das Produkt im Vakuum getrocknet.

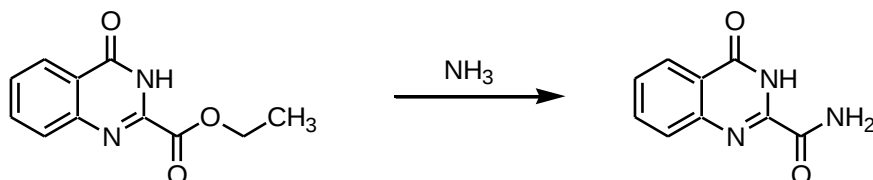
Ausbeute: 6.41 g (59%) (Lit. ²⁰: 81%)

Summenformel: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$

Molekulargewicht: 218.21

Schmelzpunkt: 184-185°C (Lit. ²⁵: 179-180°C)

4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid²⁶



4.364 g (20 mmol) Ethyl 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat werden unter Rühren portionsweise in 40 mL methanolische NH_3 -Lösung (7N) eingetragen. Es bildet sich eine weiße

Suspension, die bei Raumtemperatur 16 h gerührt wird (DC-Kontrolle: CH₂Cl₂/MeOH, 9+1). Das Reaktionsgemisch wird unter Eiskühlung in ein Becherglas mit 200 mL Wasser gegossen und 10 min gerührt. Beim anschließenden Ansäuern mit conc. HCl fällt das Reaktionsprodukt als weißer, massiver Niederschlag aus, der nach weiteren 5 min Rühren abgenutscht wird. Das Produkt wird mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

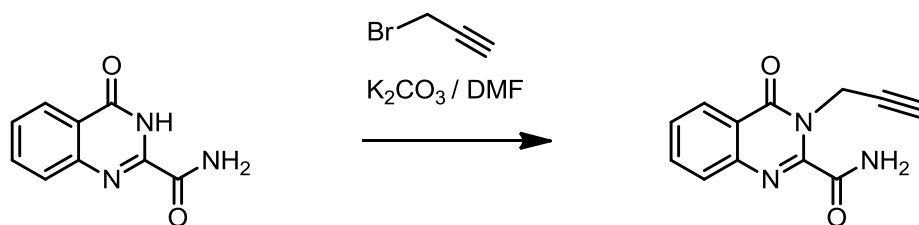
Ausbeute: quantitativ

Summenformel: C₉H₇N₃O₂

Molekulargewicht: 189.18

Schmelzpunkt: 225-226°C (Lit.²⁶: 226°C)

4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid²⁷ (1)



1.892 g (10 mmol) 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid werden fein zerkleinert und in 30 mL DMF unter Rühren gelöst. Anschließend werden 1.659 g (12 mmol) K₂CO₃ und 1.784 g (12 mmol) Propargylbromid-Lösung (80% in Toluol) zugefügt und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 24 h gerührt. Die Vollständigkeit der Reaktion wird mittels DC-Kontrolle (CH₂Cl₂/MeOH, 9+1) überprüft. Das Reaktionsgemisch wird unter Eiskühlung in 100 mL Wasser gegossen, wobei sich das Produkt als hellbrauner Niederschlag abscheidet. Nach weiteren 20 min im Eisbad wird der Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

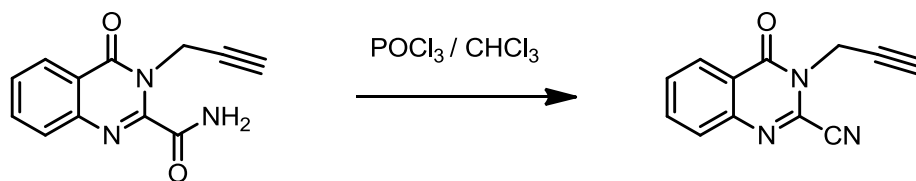
Ausbeute: 2.03 g (89%)

Summenformel: C₁₂H₉N₃O₂

Molekulargewicht: 227.22

Schmelzpunkt: 203-205°C (Lit.²⁷: 203-205°C)

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



1.136 g (5 mmol) 3-Propargylamid (**1**) werden in 30 mL Chloroform suspendiert, mit 10 mL POCl₃ versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss 8 h zum Rückfluss erhitzt (100°C Badtemperatur). Anschließend wird das Reaktionsgemisch ohne Heizbad über Nacht weiter gerührt. Nach Überprüfung der Vollständigkeit der Reaktion (DC-Kontrolle CH₂Cl₂-EtOH/9+1) wird die dunkelbraune Lösung im Eisbad gekühlt und in ca. 200 mL Eis getropft. Nach etwa 30 min kräftigem Rühren werden die Phasen im Scheidetrichter getrennt und die wäßrige Phase noch 3x mit je 30 mL CH₂Cl₂ extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und durch Filtration über eine kurze Kieselgelsäule (3x10 cm) gereinigt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, Umkristallisation des Rückstandes aus EtOH liefert farblose, glänzende Kristalle.

Ausbeute: 0.649 mg (62%)

Summenformel: C₁₂H₇N₃O

Molekulargewicht: 209.21

Schmelzpunkt: 141-143°C

Elementaranalyse:

	%C	%H	%N
Berechnet	68.89	3.37	20.09
Gefunden	68.77	3.30	19.98

MS (*Tafel 1*): 209 (M⁺, 100%), 154 (50), 77 (44), 76 (76), 64 (69), 63 (68), 51 (46), 50 (71)

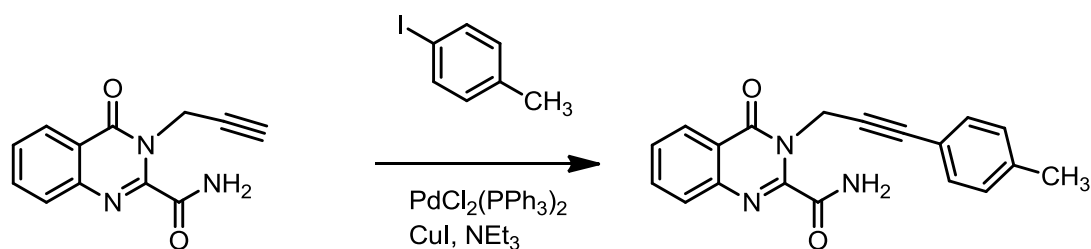
IR (*Tafel 2*): 3271, 3095, 3033, 2979, 2238, 2125, 1987, 1884, 1689, 1585, 1465, 1388, 1327, 1277, 1174, 782 cm⁻¹

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 , *Tafeln* 3-6): δ = 8.37–8.31 (m, 1H, 5-H), 7.91–7.84 (m, 1H, 7-H), 7.83–7.79 (m, 1H, 8-H), 7.71-7.63 (m, 1H, 6-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Multiplett bei 8.37–8.31 ppm), 5.07 (d, J = 2.4 Hz, 2H, CH_2), 2.44 (t, J = 2.4 Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$)

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , *Tafel* 7): δ = 159.1, 146.1, 135.3, 130.6, 130.3, 128.6, 127.3, 122.6, 111.1, 75.8, 74.2, 35.0

3.3. Arbeitsvorschriften zu Abschnitt 2.2.2.-2.4.

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



227 mg (1 mmol) 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1**) werden in 1 mL DMF suspendiert, danach werden 15 mL trockenes CH_2Cl_2 (MS 4Å) zugesetzt; unter Argon-Atmosphäre werden anschließend 327 mg (1.5 mmol) 4-Iodtoluol, 55 mg (0.25 mmol) Butylhydroxytoluol, 38 mg (0.2 mmol) CuI, 70 mg (0.1 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3)_2$ und 243 mg (2.4 mmol) Triethylamin zugesetzt und erneut mit Argon gespült. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt, danach mit 10 mL CH_2Cl_2 verdünnt und auf eine kurze Kieselgelsäule (3x4 cm) aufgetragen. Anschließend wird mit CH_2Cl_2 eluiert. Der nach dem Eindampfen am Rotationsverdampfer verbleibende Rückstand wird in 50 mL CH_2Cl_2 gelöst, 2x mit 0.5 N HCl ausgeschüttelt, neutral gewaschen und das Lösungsmittel erneut am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wird über eine KG-Säule (3x10 cm) gereinigt; dabei wird anfangs durch Eluieren mit CH_2Cl_2 unumgesetztes 4-Iodtoluol entfernt, danach das Laufmittel zu CH_2Cl_2 -EtOAc (4+1) gewechselt und die entsprechenden Fraktion am Rotationsverdampfer zur Trockene gebracht. Durch Umkristallisation aus Toluol erhält man das Produkt (**3**) in Form gelblicher Nadeln.

Ausbeute: 0.141 g (44%) nach Umkristallisation

Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$

Molekulargewicht: 317.34

Schmelzpunkt: 221-223°C

Elementaranalyse

	%C	%H	%N
Berechnet	71.91	4.76	13.24
Gefunden	71.58	4.56	12.88

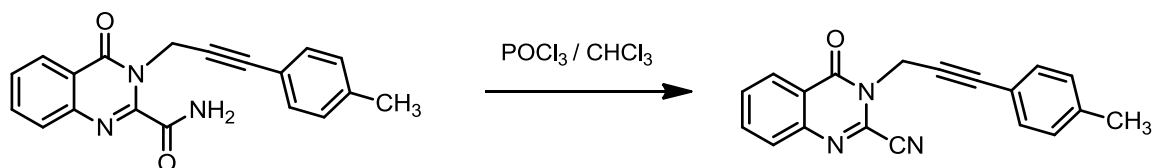
MS (*Tafel 8*): 317 (M^+ , 73%), 273 (25), 198 (19), 144 (23), 129 (84), 128 (100), 127 (47), 102 (40), 77 (35), 76 (28), 63 (31), 44 (26)

IR (*Tafel 9*): 3360, 3159, 2220, 1699, 1663, 1591, 1510, 1467, 1443, 1427, 1368, 1336, 1165, 816, 781, 697, 642 cm^{-1}

^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, *Tafeln 10–12*): δ = 8.57 (br s, 1H, Amid-H), 8.22 (br s, 1H, Amid-H), 8.19 (dd, 3J = 8.0 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1H, 5-H), 7.90 (dt, 3J = 7.7 Hz, 4J = 1.5 Hz, 1H, 7-H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 8-H), 7.63 (dt, 3J = 7.6 Hz, 4J = 1.1 Hz, 1H, 6-H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 2.26 ppm), 5.25 (s, 2H, CH_2), 2.26 (s, 3H, CH_3)

^{13}C -NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, *Tafel 13*): δ = 163.6, 160.3, 149.1, 146.1, 138.9, 135.4, 131.7, 129.4, 128.6, 127.8, 126.7, 121.1, 118.8, 84.0, 83.5, 33.9, 21.2

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



111 mg (0.35 mmol) 3-[3-(4-Methylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**3**) werden in 10 mL CHCl_3 gelöst und nach Zusatz von 1 mL POCl_3 unter Feuchtigkeitsausschluss zum Rückfluss erhitzt (Badtemperatur 100°C). Die Umsetzung wird mittels DC (CH_2Cl_2 -EtOH, 49+1) verfolgt und ist nach ca. 24 h beendet. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt und in ca. 50 mL Eis getropft. Nach 30 min kräftigem Rühren werden die Phasen im

Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase 3x mit je 15 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend wird eine Säulenfiltration (ca. 3x10 cm, CH_2Cl_2) durchgeführt und die entsprechende Fraktion im Vakuum eingedampft. Durch Umkristallisation aus Ethanol erhält man das Produkt in Form farbloser Nadeln.

Ausbeute: 49 mg (47%), nach Umkristallisation

Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$

Molekulargewicht: 299.33

Schmelzpunkt: 167-168°C

Elementaranalyse

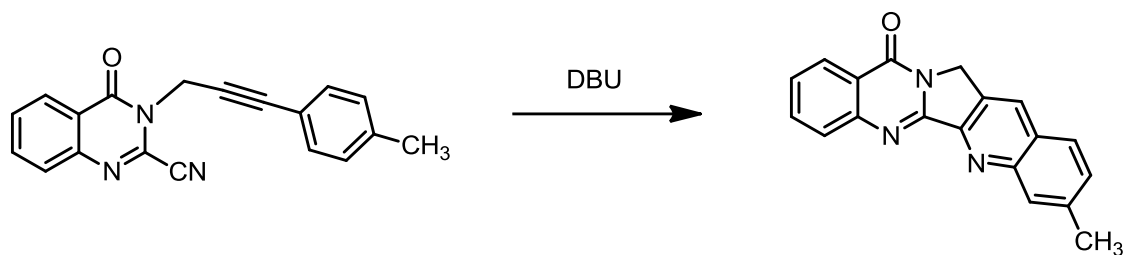
	%C	%H	%N
Berechnet	76.24	4.38	14.04
Gefunden	75.99	4.19	13.83

MS (*Tafel 14*): 299 (M^+ , 91%), 270 (21), 129 (87), 128 (100), 102 (29), 77 (45), 71 (44), 69 (85), 63 (50), 57 (85), 55 (52), 51 (38), 43 (53), 41 (45)

IR (*Tafel 15*): 2974, 2922, 2233, 1700, 1592, 1509, 1468, 1383, 1330, 1163, 828, 779, 692 cm^{-1}

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 , *Tafeln 16–19*): δ = 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 5-H), 7.92–7.80 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.67 (m, 7.72–7.63, 1H, 6-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Dublett bei 8.38 ppm), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 2.34 ppm), 5.30 (s, 2H, CH_2), 2.34 (s, 3H, CH_3)

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , *Tafel 20*): δ = 159.2, 146.3, 139.3, 135.3, 132.0, 131.0, 130.2, 129.1, 128.6, 127.4, 122.7, 118.5, 111.3, 86.0, 80.5, 35.9, 21.5

11-Methyl-Luotonin A (9)3-Methylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on

50 mg (0.167 mmol) 3-[3-(4-Methylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (**6**) werden in 4 mL 1,2-Dichlorbenzol gelöst und in einer Pyrex-Schraubeprouvette mit 0.1 mL einer 0.1M Lösung von DBU in 1,2-Dichlorbenzol versetzt. Nach Spülen mit Argon und Verschluss der Epruvette wird das Reaktionsgemisch 24 h auf 110°C (Badtemperatur) erhitzt. Die flüchtigen Komponenten werden mittels Kugelrohrdestillation entfernt, Umkristallisation des Rückstandes aus EtOH liefert farblose, fluoreszierende Kristalle.

Ausbeute: quantitativ (vor Umkristallisation) bzw. 34 mg (68%) nach Umkristallisation.

Summenformel: C₁₉H₁₃N₃O

Molekulargewicht: 299.33

Schmelzpunkt: 288-290°C

Elementaranalyse: berechnet für C₁₉H₁₃N₃O * 0.15 H₂O

	%C	%H	%N
Berechnet	75.56	4.44	13.91
Gefunden	75.62	4.13	13.64

MS (*Tafel 21*): 299 (M⁺, 100%), 298 (33), 284 (18), 270 (9), 150 (22), 135 (15), 77 (13), 63 (9)

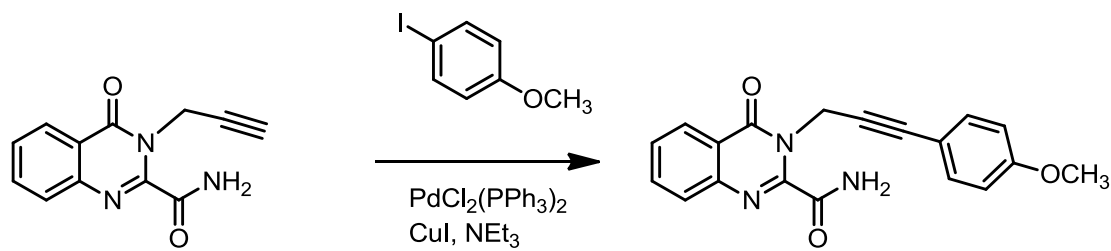
IR (*Tafel 22*): 3058, 2929, 1682, 1629, 1606, 1503, 1465, 1439, 1356, 1335, 1233, 901, 770, 693, 611 cm⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, *Tafeln 23–28*): δ = 8.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 19-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Multiplett bei 7.63–7.54 ppm), 8.36 (s, 1H, 7-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 5.28 ppm), 8.22 (s, 1H, 12-H, zeigt einen

positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 2.62 ppm), 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 16-H), 7.85 (t, $J = 7.5$, 1H, 17-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Multiplett bei 7.63–7.54 ppm), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 9-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Dublett bei 7.47 ppm), 7.63–7.54 (m, 1H, 18-H), 7.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 10-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 2.62 ppm), 5.28 (s, 2H, CH₂), 2.62 (s, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, *Tafeln* 29-30): $\delta = 160.7, 152.8, 151.1, 149.8, 149.4, 141.3, 134.5, 131.2, 131.0, 129.6, 128.8, 127.5, 127.3, 127.0, 126.4, 121.3, 47.3, 22.0$

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



Die Synthese erfolgt analog zu jener von Verbindung **3** unter Verwendung von 351 mg (1.5 mmol) 4-Iodanisol als Kupplungspartner.

Reaktionsdauer und Aufarbeitung entsprechen ebenso der Arbeitsanleitung für Verbindung **3**.

Die Umkristallisation erfolgt aus EtOH und liefert das Produkt in Form gelber Nadeln.

Ausbeute: 142 mg (45%), nach Umkristallisation

Summenformel: C₁₉H₁₅N₃O₃

Molekulargewicht: 333.34

Schmelzpunkt: 215-217°C

Elementaranalyse

	%C	%H	%N
Berechnet	68.46	4.54	12.61
Gefunden	68.29	4.37	12.44

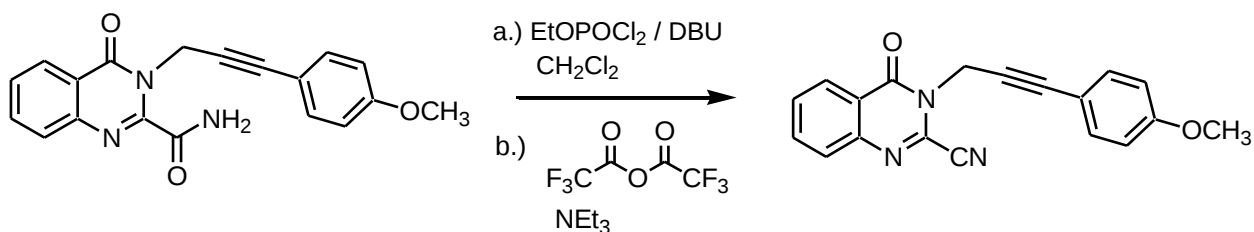
MS (*Tafel 31*): 333 (M^+ , 45%), 275 (20), 145 (100), 144 (69), 135 (27), 130 (24), 102 (58), 76 (44), 75 (29), 63 (32), 44 (27)

IR (*Tafel 32*): 3402, 3154, 2969, 2233, 1700, 1663, 1605, 1591, 1509, 1466, 1293, 1248, 1164, 1034, 778 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, *Tafeln 33–36*): δ = 8.55 (br s, 1H, Amid-H), 8.22 (br s, 1H, Amid-H), 8.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H, 5-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Triplet bei 7.64 ppm), 7.96–7.86 (m, 1H, 7-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Triplet bei 7.64 ppm), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H, 8-H), 7.64 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 6-H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 3.74 ppm). 5.26 (s, 2H, CH_2), 3.74 (s, 3H, OCH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, *Tafel 37*): 163.3, 159.9, 159.5, 149.0, 145.9, 135.1, 133.1, 128.2, 127.5, 126.5, 120.9, 114.2, 113.5, 83.1, 82.9, 55.2, 33.5

3-[3-(4-Methoxyphenyl)-prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (7)



a.) mit Ethyl-Dichlorphosphat/DBU

100.0 mg (0.3 mmol) von Amid **4** werden in 5 mL trockenem CH_2Cl_2 gelöst und mit 137 mg (0.9 mmol) DBU versetzt; nach 10 min werden 97 mg (0.6 mmol) EtOPOCl_2 zugefügt und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 h Reaktionszeit werden noch einmal je 0.3 mmol DBU und EtOPOCl_2 zugefügt. Nach 24 h wird das Reaktionsgemisch in ein Becherglas auf ca. 50 mL Eis getropft und 30 min gerührt. Danach werden die Phasen im Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase 2x mit je 15 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit 10 mL 0.5N HCl und zuletzt mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 wird die Lösung durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert /Elution mit CH_2Cl_2 und am

Rotationsverdampfer zur Trockene gebracht. Man erhält das Nitril **7** als nahezu farblosen kristallinen Rückstand.

Ausbeute: quantitativ

b.) mit Trifluoracetanhydrid/Triethylamin

100.0 mg (0.3 mmol) von Amid **4** werden in einem ausgeheizten 25 mL Rundkolben in 2 mL trockenem CH_2Cl_2 (MS 4Å) gelöst. Unter Eiskühlung und Rühren werden anschließend 2 mL Triethylamin und 1 mL Trifluoracetanhydrid zugefügt. Nach 1 h wird das Reaktionsgemisch in ein Becherglas auf ca. 20 mL Eis getropft und 30 min gerührt, danach werden die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird 3x mit je 20 mL CH_2Cl_2 extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden je einmal sauer (0.5N HCl) und basisch (10% NaHCO_3) sowie dazwischen und zuletzt mit Wasser gewaschen. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in 15 mL CH_2Cl_2 gelöst und über eine Kieselgelsäule (1.5x20 cm) mit CH_2Cl_2 als Laufmittel gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Produkt als farblosen festen Rückstand, Umkristallisation aus EtOH liefert farblose Kristalle.

Ausbeute: 91 mg (96%)

Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$

Molekulargewicht: 315.33

Schmelzpunkt: 183-184°C

Elementaranalyse: berechnet als $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.15 \text{H}_2\text{O}$

	%C	%H	%N
Berechnet	71.76	4.22	13.21
Gefunden	71.77	3.93	12.98

MS (*Tafel* 38): 315 (M^+ , 49%), 272 (63), 145 (100), 144 (46), 115 (25), 102 (59), 101 (30), 90 (22), 76 (60), 75 (48), 63 (50), 50 (29)

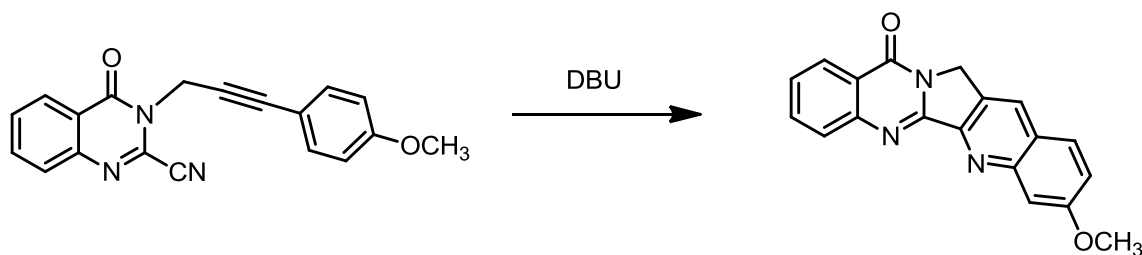
IR (*Tafel* 39): 3013, 2984, 2938, 2844, 2547, 2234, 1703, 1603, 1590, 1510, 1384, 1294, 1254, 1172, 1160, 1026, 839, 778, 690 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , *Tafel* 40–42): δ = 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 5-H), 7.90–7.79 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.71–7.63 (m, 1H, 6-H), 7.41 (d, J = 6.9 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 3.81 ppm), 5.28 (s, 2H, CH_2), 3.81 (s, 3H, OCH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , *Tafel* 43): δ = 160.2, 159.2, 146.3, 135.3, 133.6, 131.0, 130.2, 128.6, 127.4, 122.8, 114.0, 113.6, 111.3, 85.9, 79.9, 55.3, 36.0

11-Methoxy-Luotonin A (10)

3-Methoxychinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on



50 mg 3-[3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (**7**) werden in 4 mL 1,2-Dichlorbenzol gelöst und in einer Pyrex-Schraubeprouvette mit 0.1 mL einer 0.1M Lösung von DBU in 1,2-Dichlorbenzol versetzt. Nach Spülen mit Argon und Verschluss der Epruvette wird das Reaktionsgemisch 24 h auf 120°C (Badtemperatur) erhitzt. Beim Abkühlen auf Raumtemperatur kommt es zur Ausfällung des Produkts, was durch Zusatz von 10 mL Ether vervollständigt wird. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank werden die Kristalle abgenutscht und mit Ether gewaschen. Durch Umkristallisation aus Ethanol erhält man das Produkt als farblose, fluoreszierende Festsubstanz.

Ausbeute: 42 mg (84%)

Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$

Molekulargewicht: 315.33

Schmelzpunkt: 310–312°C

Elementaranalyse: berechnet als $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.2 \text{ H}_2\text{O}$

	%C	%H	%N
Berechnet	71.55	4.23	13.18
Gefunden	71.66	3.97	12.91

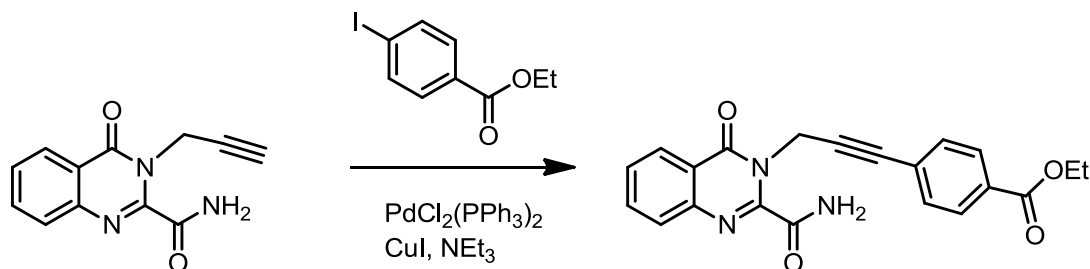
MS (*Tafel 44*): 315 (M^+ , 100%), 300 (34), 272 (33), 158 (39), 77 (48), 76 (41), 63 (36), 57 (31), 50 (25)

IR (*Tafel 45*): 3058, 3012, 2969, 1672, 1628, 1505, 1463, 1379, 1359, 1224, 1143, 1018, 839, 786, 693 cm^{-1}

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 , *Tafeln 46–54*): δ = 8.43 (dd, 3J = 7.8 Hz, 4J = 1.5 Hz, 1H, 19-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Triplet bei 7.58 ppm), 8.36 (s, 1H, 7-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 5.30 ppm), 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H, 16-H), 7.86 (dt, J = 7.7 Hz und 1.5 Hz, 1H, 17-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das dublettische Triplet bei 7.58 ppm und bei Einstrahlung auf das Dublett bei 8.11 ppm), 7.79 (s, 1H, 12-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 4.00 ppm), 7.80 (d, J = 12.3, 1H, 9-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Dublett bei 7.32 ppm und bei Einstrahlung auf das Singulett bei 8.36 ppm), 7.58 (dt, J = 7.4 Hz und 1.1 Hz, 1H, 18-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Dublett bei 8.43 ppm), 7.32 (dd, 3J = 4.5 Hz, 4J = 2.7 Hz, 1H, 10-H), 5.30 (s, 2H, CH_2 , zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 8.36 ppm), 4.00 (s, 3H, OCH_3)

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , *Tafel 55*): δ = 161.6, 160.7, 152.8, 151.4, 151.2, 149.5, 134.5, 131.1, 128.8, 128.7, 127.7, 127.3, 126.5, 124.4, 122.3, 121.3, 108.1, 55.7, 47.3

Ethyl 4-[3-(2-Carbamoyl-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (5)



Die Synthese erfolgt analog zu jener von Verbindung **3** unter Verwendung von 414 mg (1.5 mmol) Ethyl 4-Iodbenzoat als Kupplungspartner. Reaktionsdauer und Aufarbeitung entsprechen ebenso

der Arbeitsanleitung für Verbindung **3**. Durch Umkristallisation aus Ethanol erhält man das Produkt als farblose, filzartige Kristalle.

Ausbeute: 224 mg (60%), nach Umkristallisation

Summenformel: C₂₁H₁₇N₃O₄

Molekulargewicht: 375.38

Schmelzpunkt: 209-211°C

Elementaranalyse

	%C	%H	%N
Berechnet	67.19	4.56	11.19
Gefunden	67.06	4.38	11.12

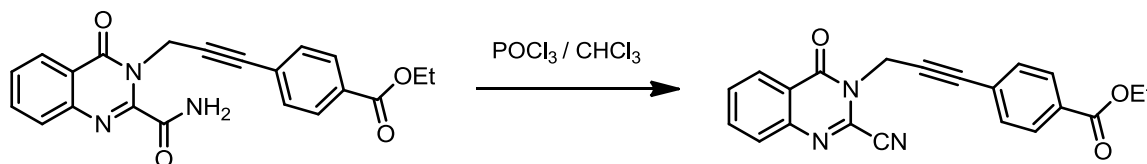
MS (*Tafel 56*): 375 (M⁺, 100%), 159 (27), 130 (28), 129 (33), 114 (42), 113 (33), 102 (38), 77 (30), 76 (27), 63 (40), 44 (25)

IR (*Tafel 57*): 3379, 3261, 3189, 2982, 1718, 1688, 1660, 1607, 1591, 1466, 1359, 1278, 1171, 1104, 1021, 767, 695 cm⁻¹

¹H-NMR (300 Mhz, CDCl₃, *Tafel 58–59*): δ = 8.37 (dd, ³J = 4.1 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 1H, 5-H), 7.94 (d, J = 6.6 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.87–7.77 (m, 1H, 7-H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 8-H), 7.66–7.50 (m, 2H, 6-H, Amid-H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 5.80 (br s, 1H, Amid-H), 5.78 (s, 2H, CH₂), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, *Tafel 60-61*): δ = 166.0, 162.9, 161.2, 145.3, 145.1, 134.8, 131.8, 130.1, 129.3, 128.9, 127.9, 127.4, 127.0, 121.9, 87.3, 82.9, 61.1, 34.0, 14.3

Ethyl 4-[3-(2-Cyano-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (8)



112 mg (0.3 mmol) von Amid **5** werden in 15 mL CHCl₃ gelöst und nach Zusatz von 5 mL POCl₃ unter Feuchtigkeitsausschluss 24 h zum Rückfluss erhitzt (110° Badtemperatur). Das Reaktionsgemisch wird gekühlt und in ca. 50 mL Eis getropft. Nach 30 min kräftigem Rühren werden die Phasen im Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase 3x mit je 15 mL CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Anschließend wird eine Säulenfiltration (3x10 cm, CH₂Cl₂-EtOAc, 95+5) durchgeführt und die entsprechende Fraktion am Rotationsverdampfer zur Trockene gebracht. Umkristallisation aus EtOH liefert farblose Kristalle.

Ausbeute: 78 mg (73%)

Summenformel: C₂₁H₁₅N₃O₃

Molekulargewicht: 357.38

Schmelzpunkt: 169-171°C

Elementaranalyse

	%C	%H	%N
Berechnet	70.58	4.23	11.76
Gefunden	70.42	3.97	11.57

MS (*Tafel 62*): 357 (M⁺, 46%), 284 (40), 187 (38), 159 (42), 114 (47), 113 (44), 76 (50), 69 (73), 63 (100), 57 (67), 55 (65), 43 (62)

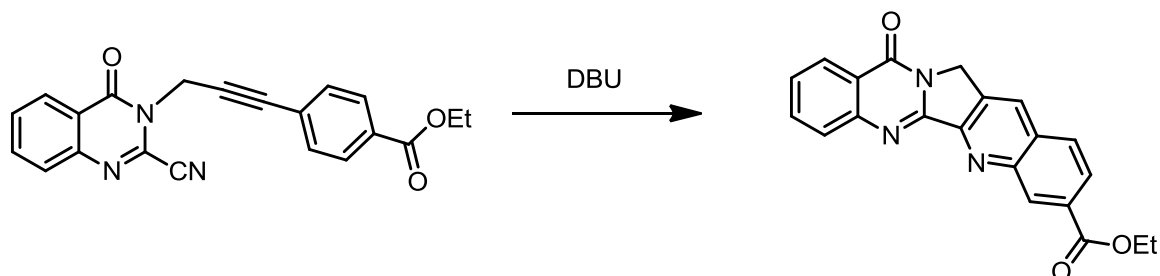
IR (*Tafel 63*): 3103, 2973, 2925, 2904, 2243, 1720, 1689, 1586, 1472, 1383, 1323, 1277, 1170, 1106, 1024, 861, 780, 766, 692 cm⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 64–65): δ = 8.38 (td, , J = 7.8 Hz und 0.7 Hz, 1H, 5-H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.92–7.80 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.53-7.65 (m, 1H, 6-H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 5.33 (s, 2H, CH₂), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, *Tafel 66–67*): δ = 165.9, 159.2, 146.3, 135.4, 132.0, 130.8, 130.3, 129.4, 128.7, 127.4, 126.0, 122.7, 111.2, 85.0, 83.9, 61.2, 35.8, 14.3

11-Ethoxycarbonyl-Luotonin A (11)

11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-3-carboxylat



50 mg (0.14 mmol) Ethyl 4-[3-(2-Cyano-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoate (**8**) werden in 4 mL 1,2-Dichlorbenzol gelöst und in einer Pyrex-Schraubeprouvette mit 0.1 mL einer 0.1M Lösung von DBU in 1,2-Dichlorbenzol versetzt. Nach Spülen mit Argon und Verschluss der Epruvette wird das Reaktionsgemisch 2 h auf 110°C (Badtemperatur) erhitzt. Beim Abkühlen auf Raumtemperatur fällt das Produkt aus, was durch Zusatz von 10 mL Ether vervollständigt wird. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank werden die Kristalle abgenutscht und mit Ether gewaschen. Umkristallisation aus EtOH liefert farblose, fluoreszierende Kristalle.

Ausbeute: 36 mg (72%)

Summenformel: C₂₁H₁₅N₃O₃

Molekulargewicht: 357.36

Schmelzpunkt: 291-293°C

Elementaranalyse: berechnet als C₂₁H₁₅N₃O₃ * 0.3 H₂O

	%C	%H	%N
Berechnet	69.53	4.33	11.58
Gefunden	69.56	4.10	11.51

MS (*Tafel* 68): 357 (M⁺, 100%), 329 (27), 312 (23), 284 (57), 76 (43), 69 (35), 63 (40), 57 (73), 55 (49), 44 (55), 43 (60)

IR (*Tafel* 69): 3061, 2979, 2934, 1717, 1688, 1631, 1604, 1466, 1312, 1265, 1180, 1100, 771, 696 cm⁻¹

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 , *Tafeln 70–76*): δ = 9.21 (s, 1H, 12-H), 8.52 (s, 1H, 7-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 5.39 ppm und bei Einstrahlung auf das Dublett bei 8.03), 8.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 19-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Multiplett bei 7.66–7.57 ppm), 8.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 10-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Dublett bei 8.03 ppm), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H, 16-H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H, 9-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 8.52 ppm), 7.94–7.84 (m, 1H, 17-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Multiplett bei 7.66–7.57 ppm), 7.66–7.57 (m, 1H, 18-H), 5.39 (s, 2H, CH_2), 4.49 (q, J = 7.2 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, OCH_2CH_3)

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , *Tafeln 77–78*): δ = 165.8, 160.6, 152.4, 152.1, 149.3, 148.9, 134.7, 133.1, 132.5, 131.4, 131.1, 130.9, 128.9, 128.2, 128.0, 127.7, 126.5, 121.4, 61.7, 47.4, 14.3

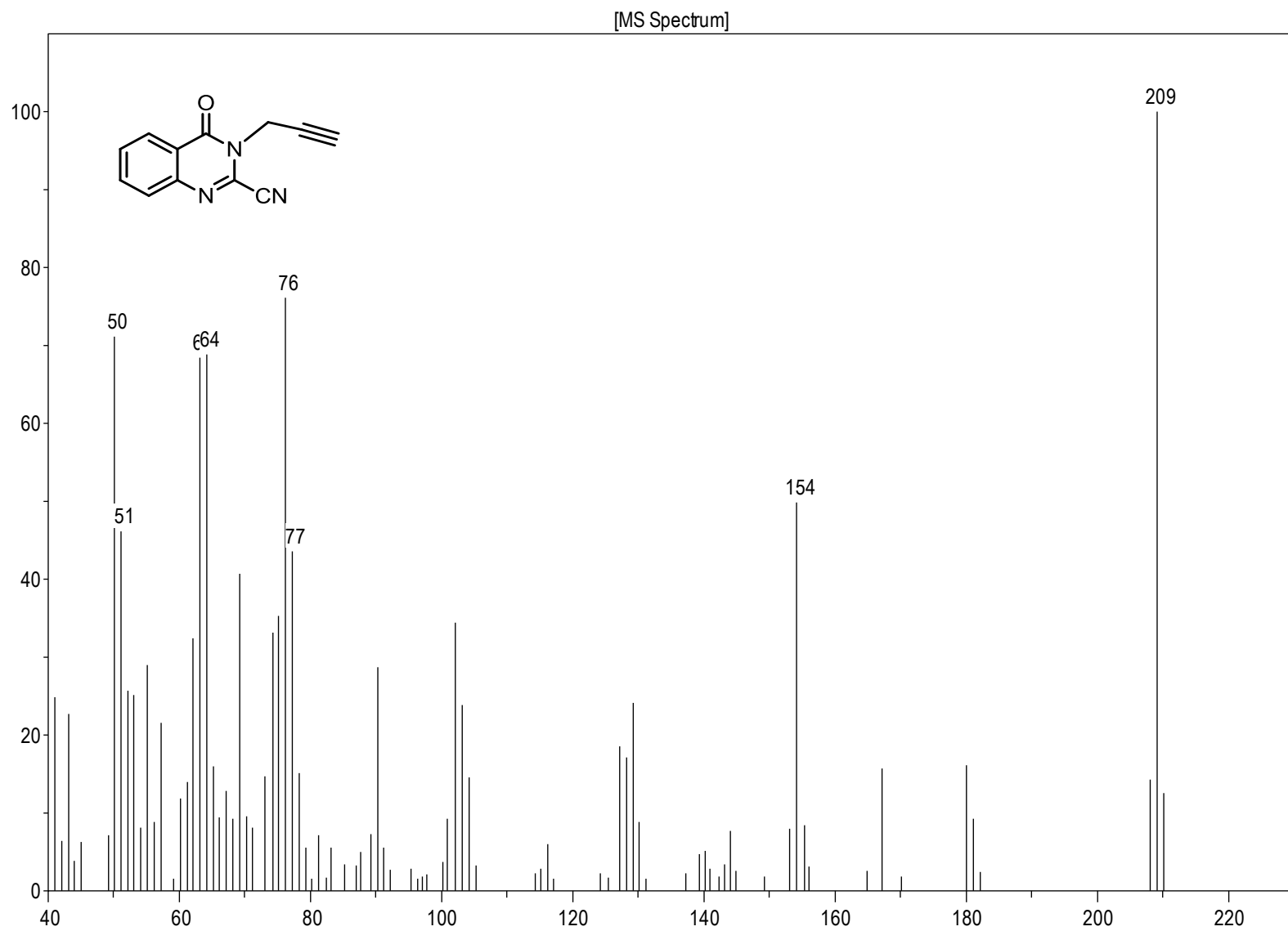
4. LITERATURVERZEICHNIS

1. Champoux, J. J.: *Annu. Rev. Biochem.*, **70**, 369-413 (2001)
2. Pommier, Y., *Chem. Rev.*, **109**, 2894-2902 (2009)
3. Watson, J. D., Baker, T., Bell, S., Gann, A., Levine, M., Losick, R., „DNA-Topologie“ in: „Molekularbiologie“, 6. Auflage, Pearson Studium, München, 2011
4. Potmesil, M., *Cancer Res.*, **54**, 1431-1439 (1994)
5. Pommier, Y., *Nat. Rev. Cancer*, **6**, 789-802 (2006)
6. Wall, M. E.; Wani, M. C.; Cook, C. E.; Palmer, K. H.; McPhail, A. T.; Sim, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3888–3890 (1966)
7. Burke, T. G., *Annals of the New York Academy of Sciences*, **803**, 29–31. (1996)
8. Cuong, N., Hsieh M., *Curr. Drug Metab.*, **10**, 842-850, (2009)
9. Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F. B., Starke, K., „Mittel zur Behandlung von Tumoren“ in: „Repetitorium Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie“, 2. Auflage, Elsevier, München, 2009
10. Cagir, A., Eisenhauer B. M., Gao R., Thomas S. J., Hecht S. M., *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 6287-6299 (2004)
11. Kerrigan, J. E., Pilch D. S., *Biochemistry*, **40**, 9792-9798 (2001)
12. Rahier, N. J., Eisenhauer B. M., Gao R., Thomas S. J., Hecht S. M., *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 1381-1386 (2005)
13. Ma, Z., Hano Y., Nomura T., Chen Y., *Heterocycles*, **46**, 541-546 (1997)
14. Cagir, A., Jones, S. H., Gao, R., Eisenhauer, B. M., Hecht, S. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 13628–13629 (2003)
15. Cheng, K., Rahier, N. J., Eisenhauer, B. M., Thomas, S. J., Gao, R., Hecht, S. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 838-839 (2005)
16. Dai, W., Petersen J. L., Wang K. K., *Org. Lett.*, **8**, 4665-4667 (2006) und dort zitierte Literatur
17. Rahman, A. F. M. M., Kim, D. H., Liang, J. L., Lee, E.-S., Na, Y., Jun, K.-Y., Kwon, Y., Jahng, Y., *Bull. Korean Chem. Soc.*, **29**, 1988-1992 (2008)
18. Liang, L. L., Cha, H. C., Jahng Y., *Molecules*, **16**, 4861-4883 (2011) und dort zitierte Literatur.
19. Ma, Z., Hano Y., Nomura T., *Heterocycles*, **65**, 2203-2219 (2005)
20. Zhou, H.-B., Liu G.-S., Yao Z.-J., *J. Org. Chem.*, **72**, 6270-6272 (2007)
21. Nuß, S., Diplomarbeit, Universität Wien (2012)

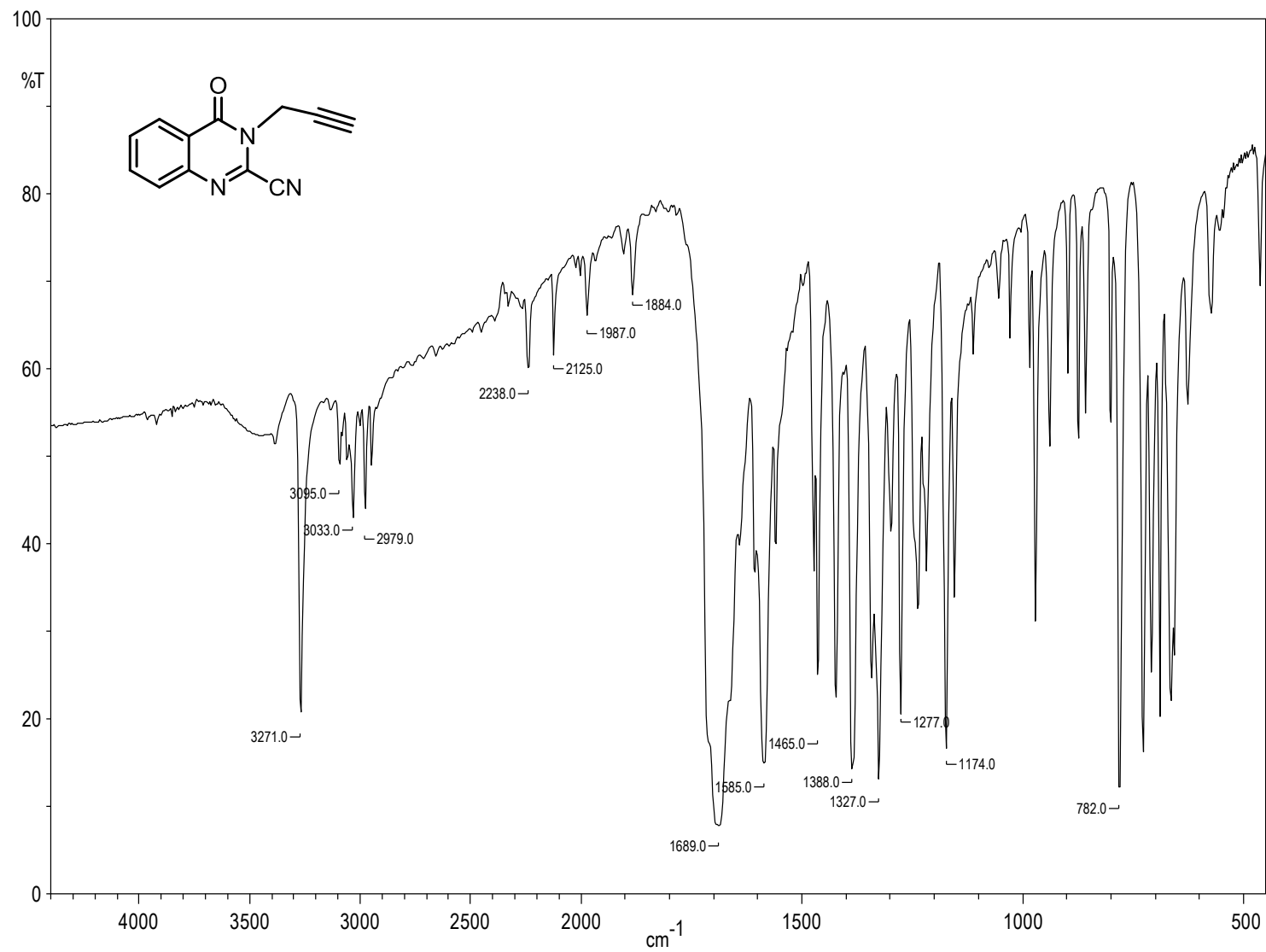
22. Eckerstorfer, S., Diplomarbeit, Universität Wien (2011)
23. Haider, N.; Parth, S. *Concise Synthesis of A-Ring Modified Analogs of the Antitumor Alkaloid Luotonin A*, 13th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, Bled, Slowenien, Sept. 2009; *Abstract volume of the 13th BDSHC*, PO-28.
24. Tseng, M.-C., Chu, Y.-W., Tsai, H.-P., Lin, C.-M., Hwang, J., Chu, Y.-H., *Org. Lett.*, **13**, 920–923 (2011)
25. Baker, B. R.; Almaula, P. I., *J. Org. Chem.*, **27**, 4672–4674.(1962)
26. Joshi, V., Chaudhari, R.P., *Indian J. Chem. B*, **26B**, 602–604 (1987)
27. Usifoh, C.O., Scriba, G.K.E., *Arch. Pharm (Weinheim)*, **333**, 261–266 (2000)
28. Schreiber, S. L., *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1027–1030 (1980)
29. Kuo, C.-W., Zhu, J.-L., Wu, J.-D., Chu, C.-M., Yao, C.-F., Shia, K.-S., *Chem. Commun.*, **3**, 301-303 (2007)

5. ANHANG

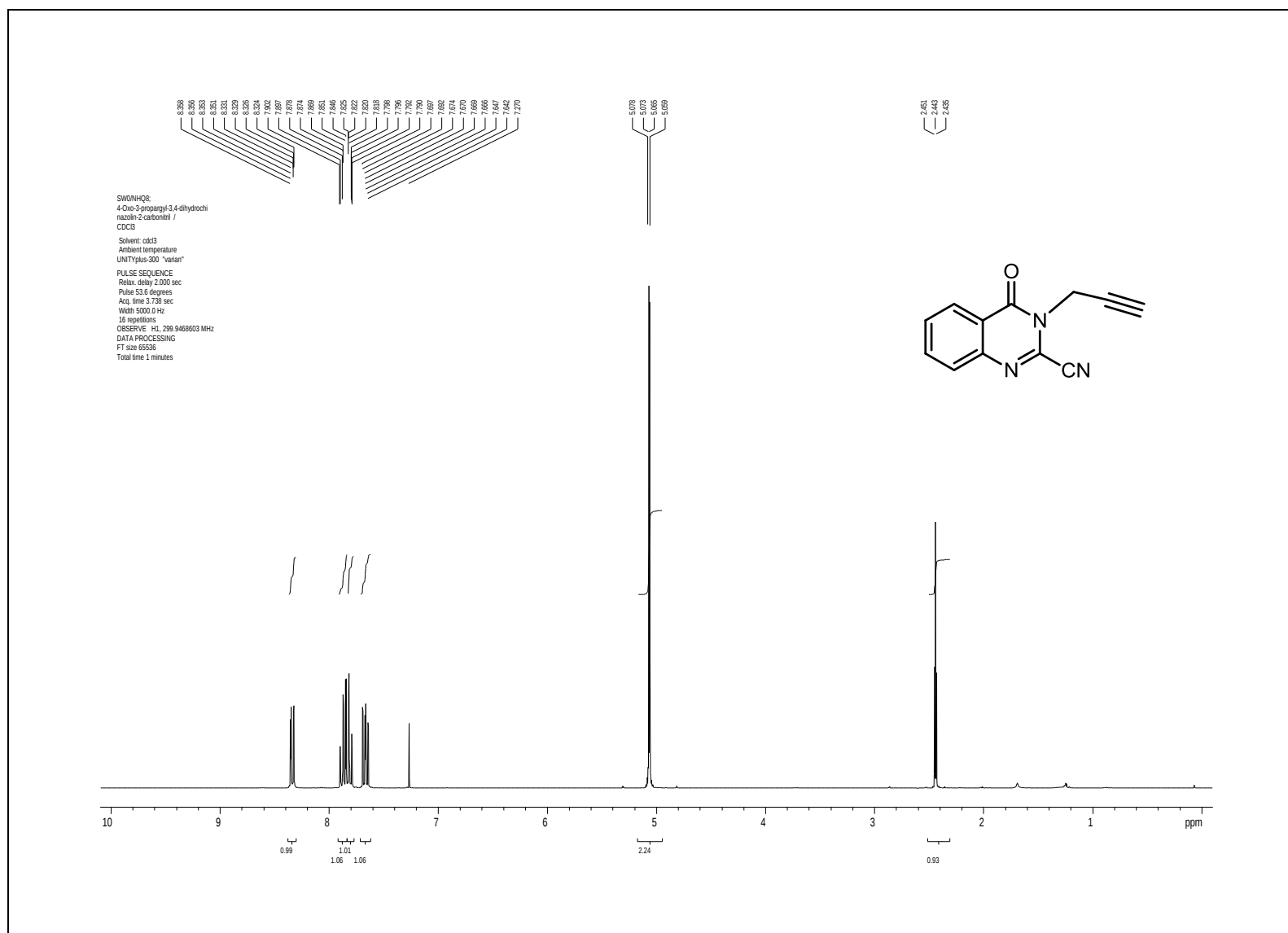
5.1. Spektren



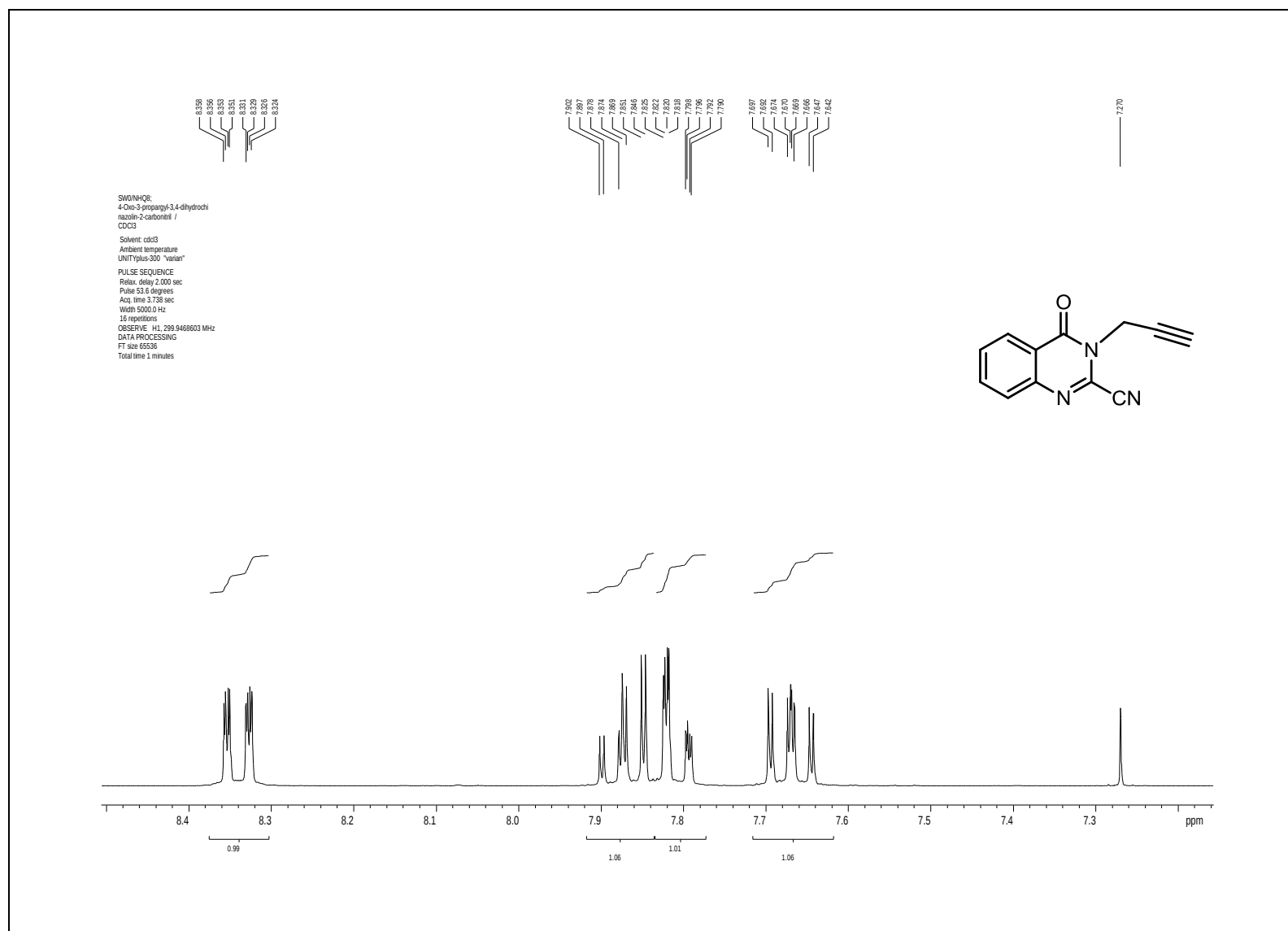
Tafel 1: 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (**2**)



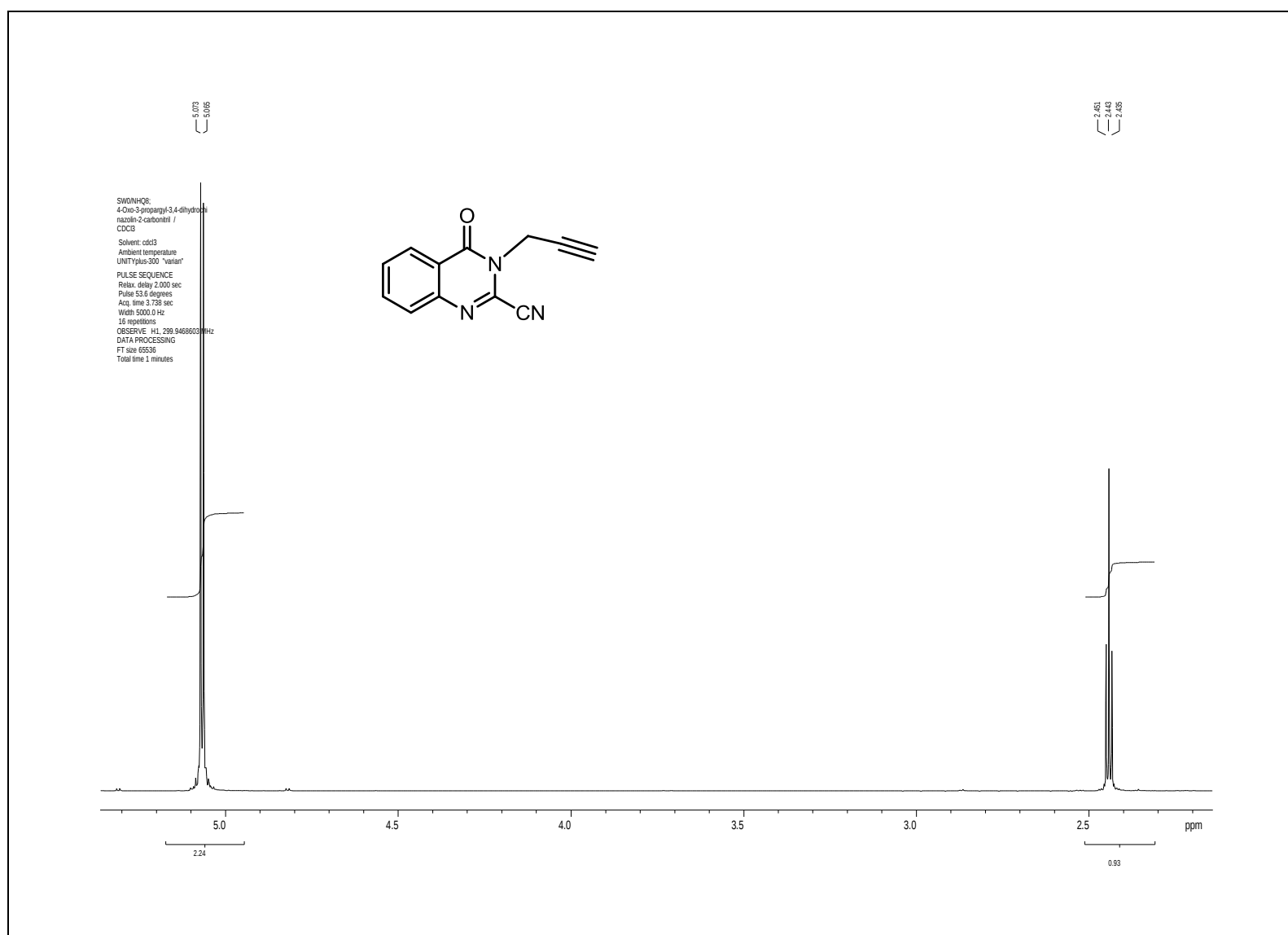
Tafel 2: 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (**2**) (KBr)



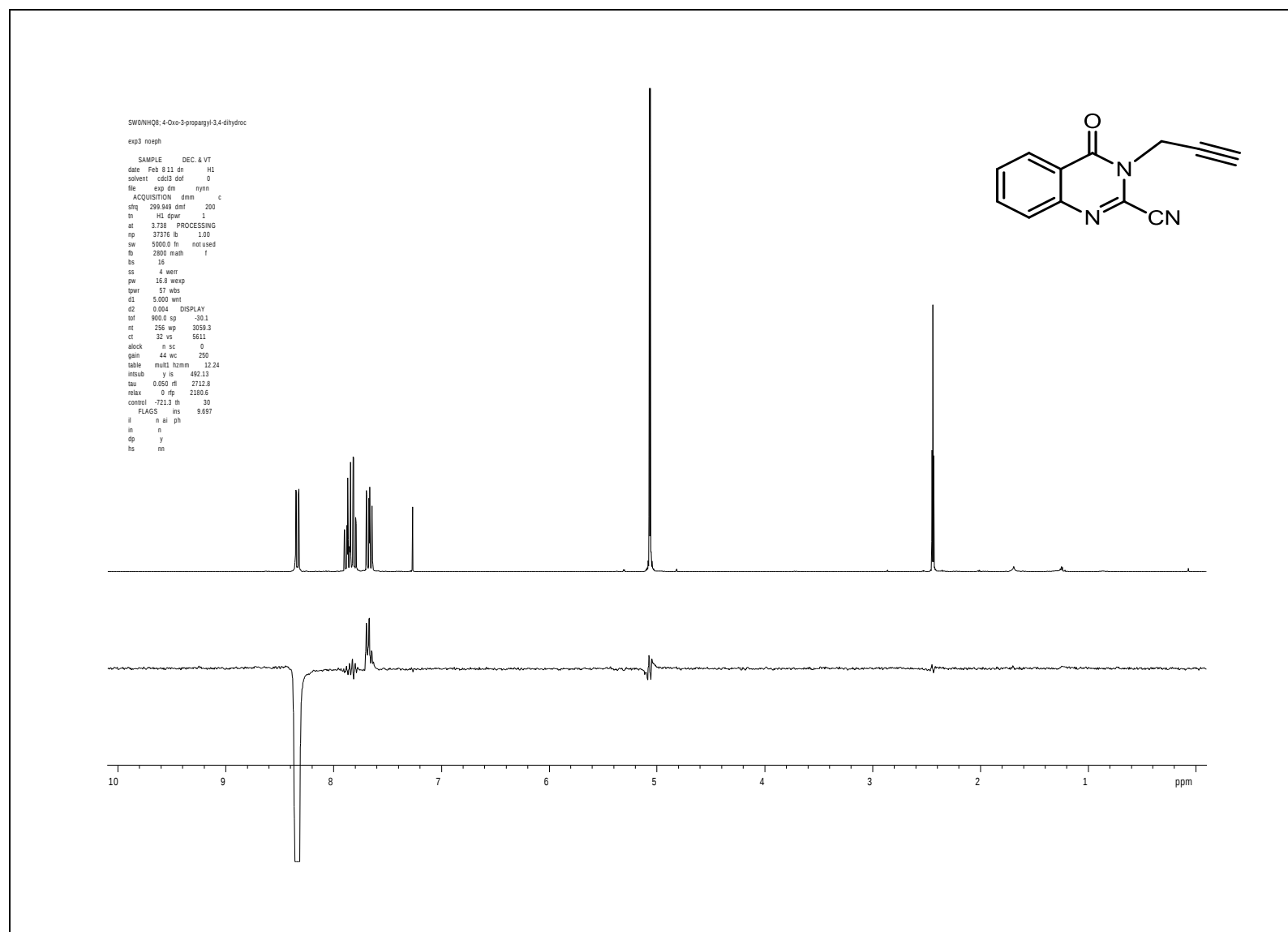
Tafel 3: 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (2)



Tafel 4: 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (2)



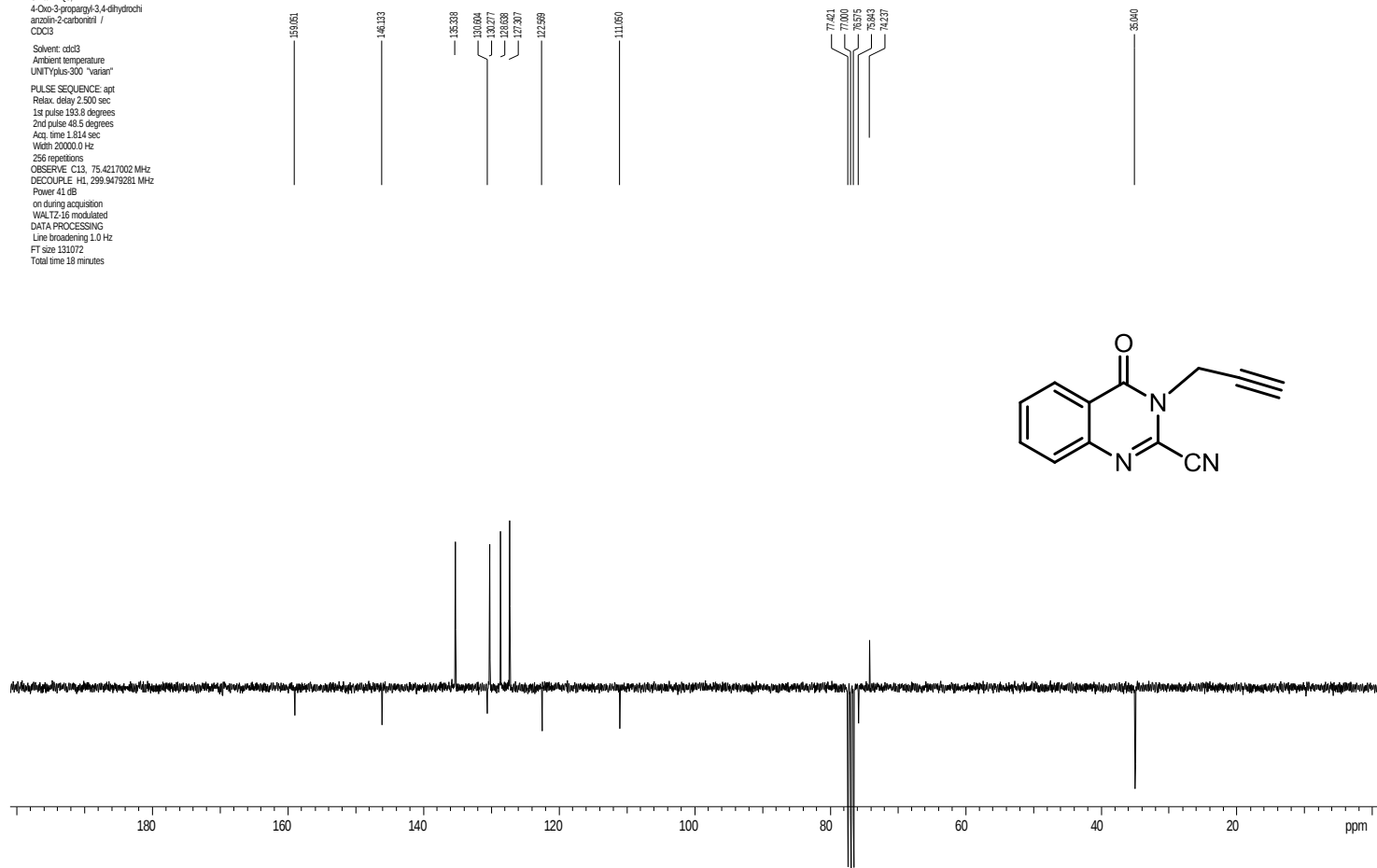
Tafel 5: 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (2)



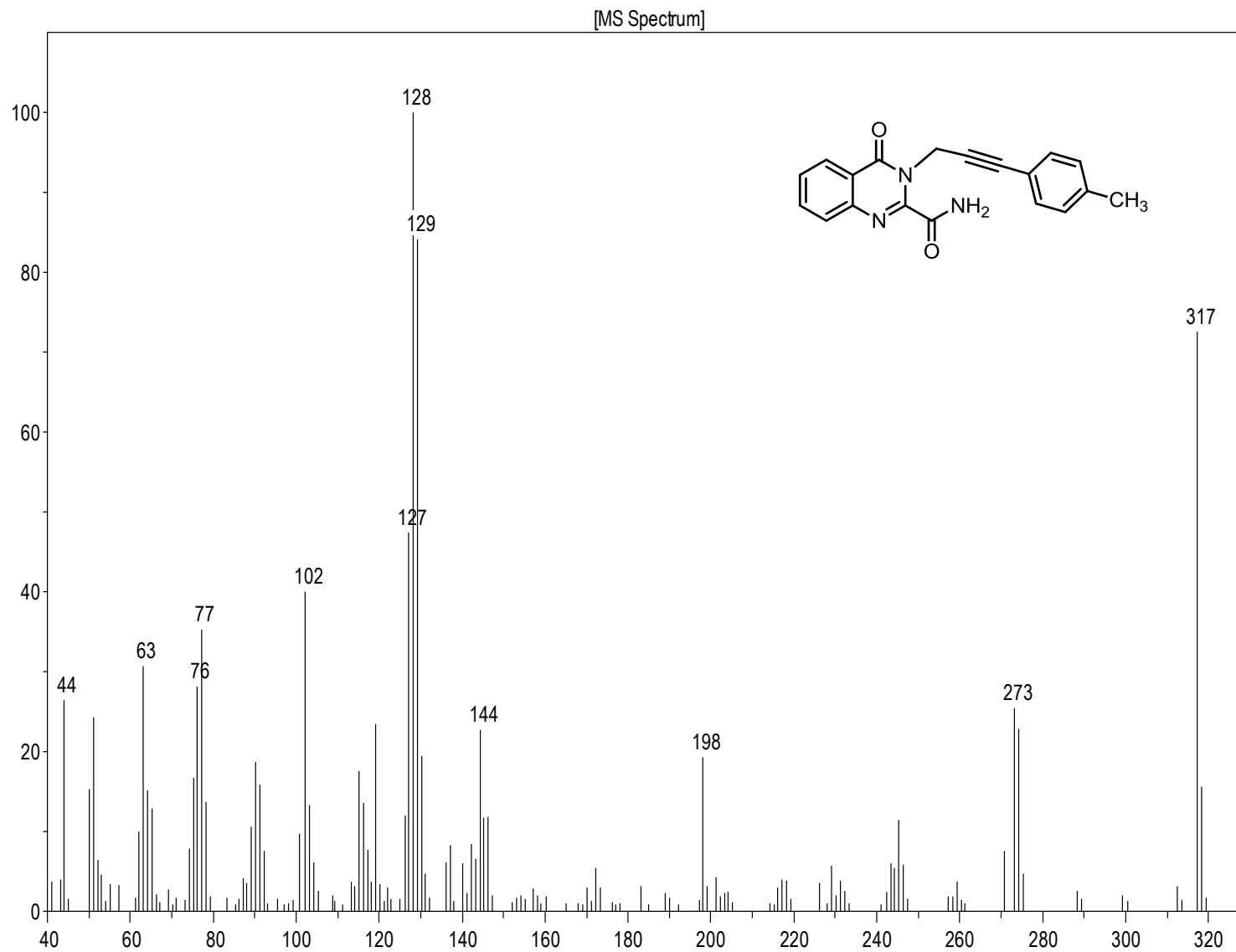
Tafel 6: 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (2)

SWHNHQB;
4-Oxo-3-propargyl-3,4-dihydro-
quinazolin-2-carbonitril /
CDCl₃

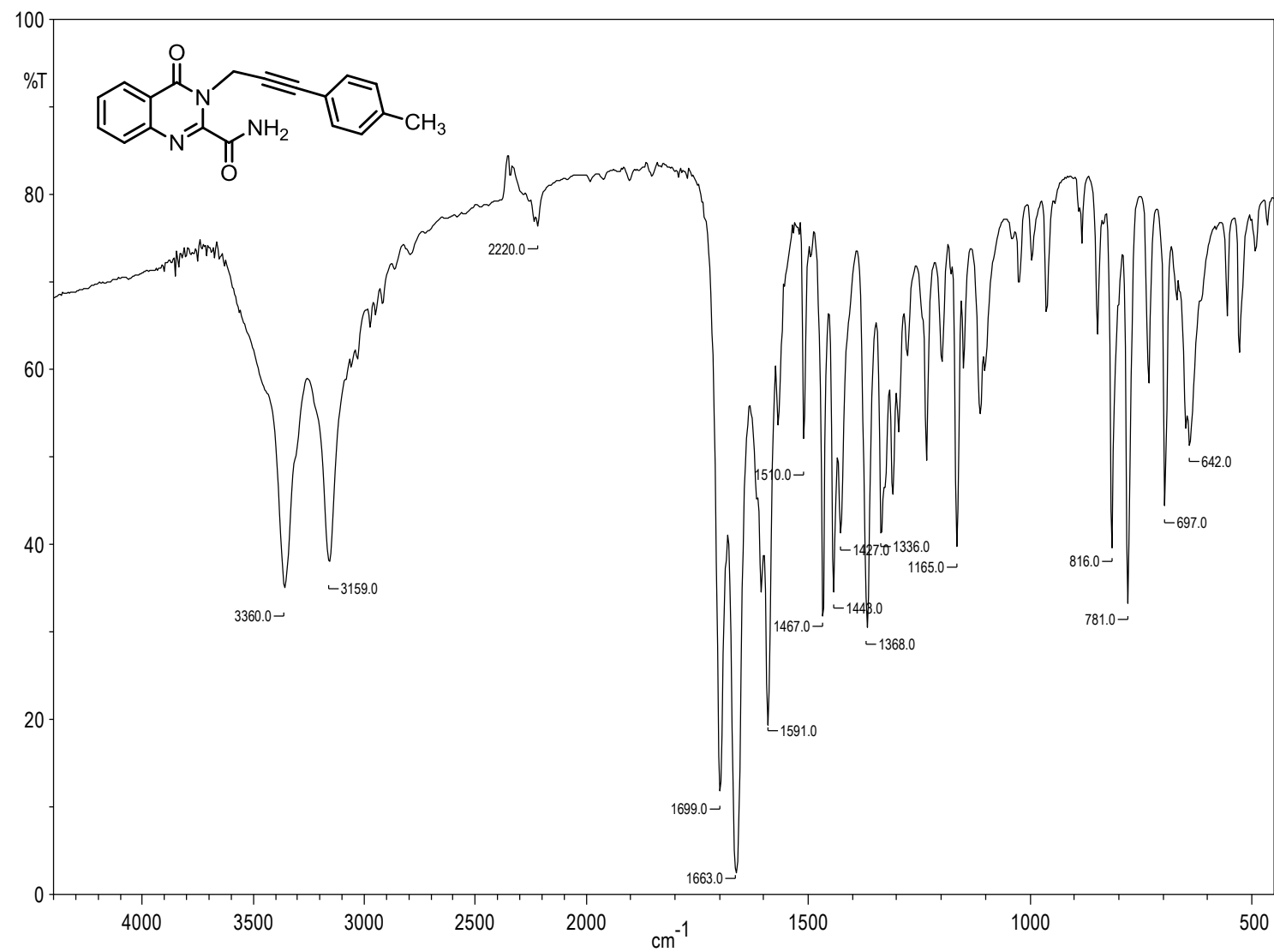
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
UNITYplus-300 "varian"
PULSE SEQUENCE: apt
Relax. delay 2.500 sec
1st pulse 193.8 degrees
2nd pulse 48.5 degrees
Acq. time 1.514 sec
Width 20000.0 Hz
256 repetitions
OBSERVE C13, 75.4217002 MHz
DECOUPLE H1, 299.9479281 MHz
Power 41 dB
on during acquisition
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 131072
Total time 18 minutes



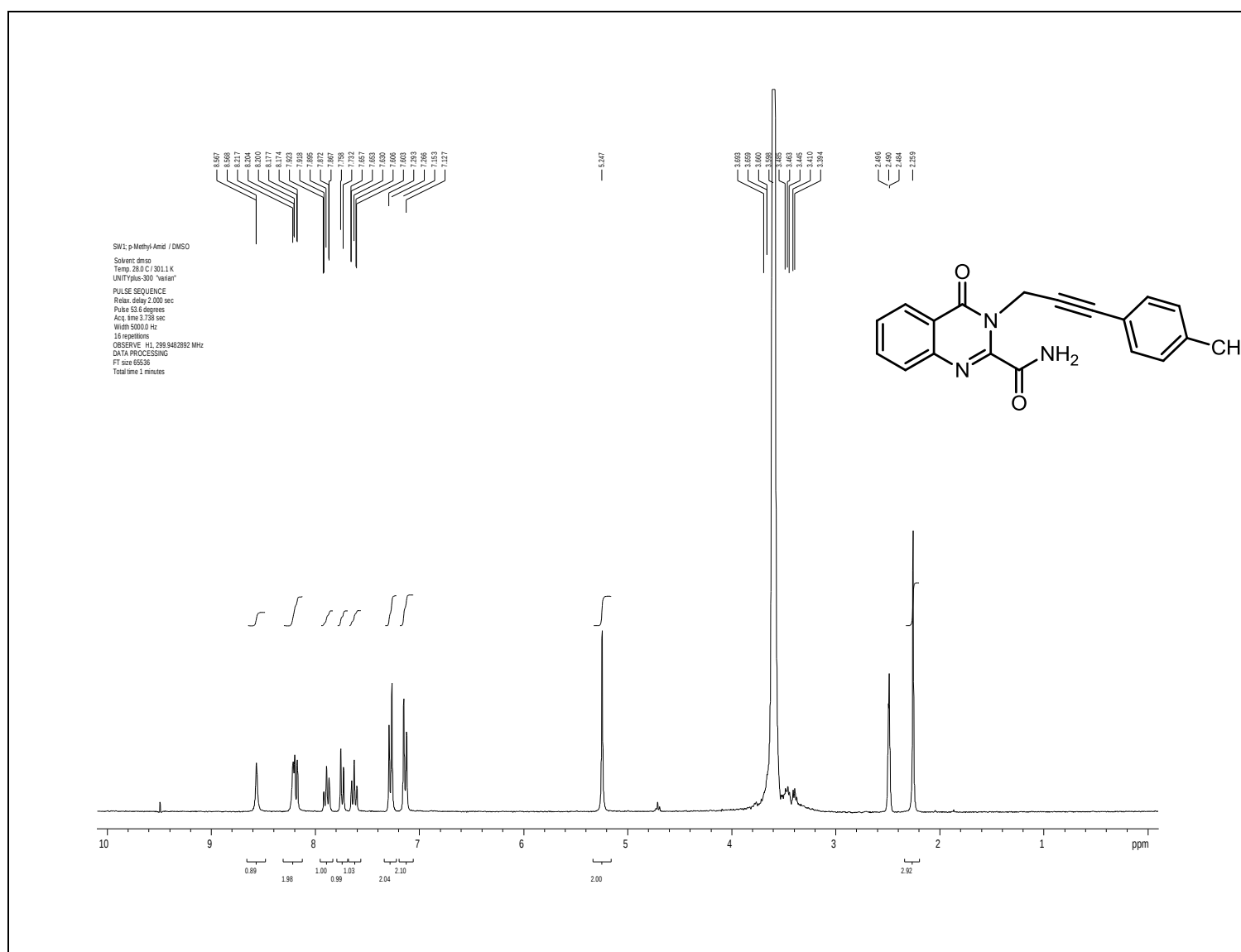
Tafel 7: 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (2)



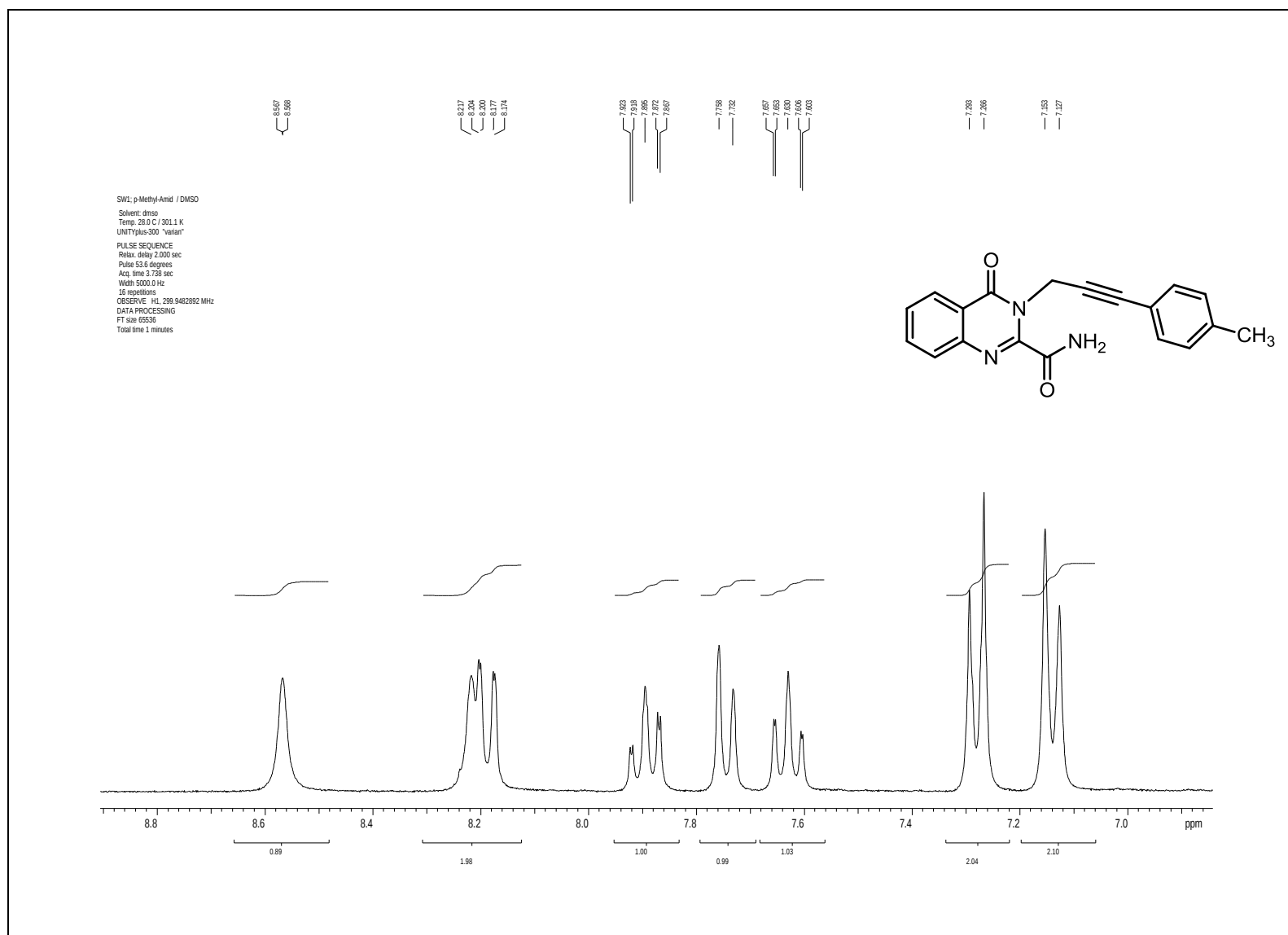
Tafel 8: 3-[3-(4-Methylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**3**)



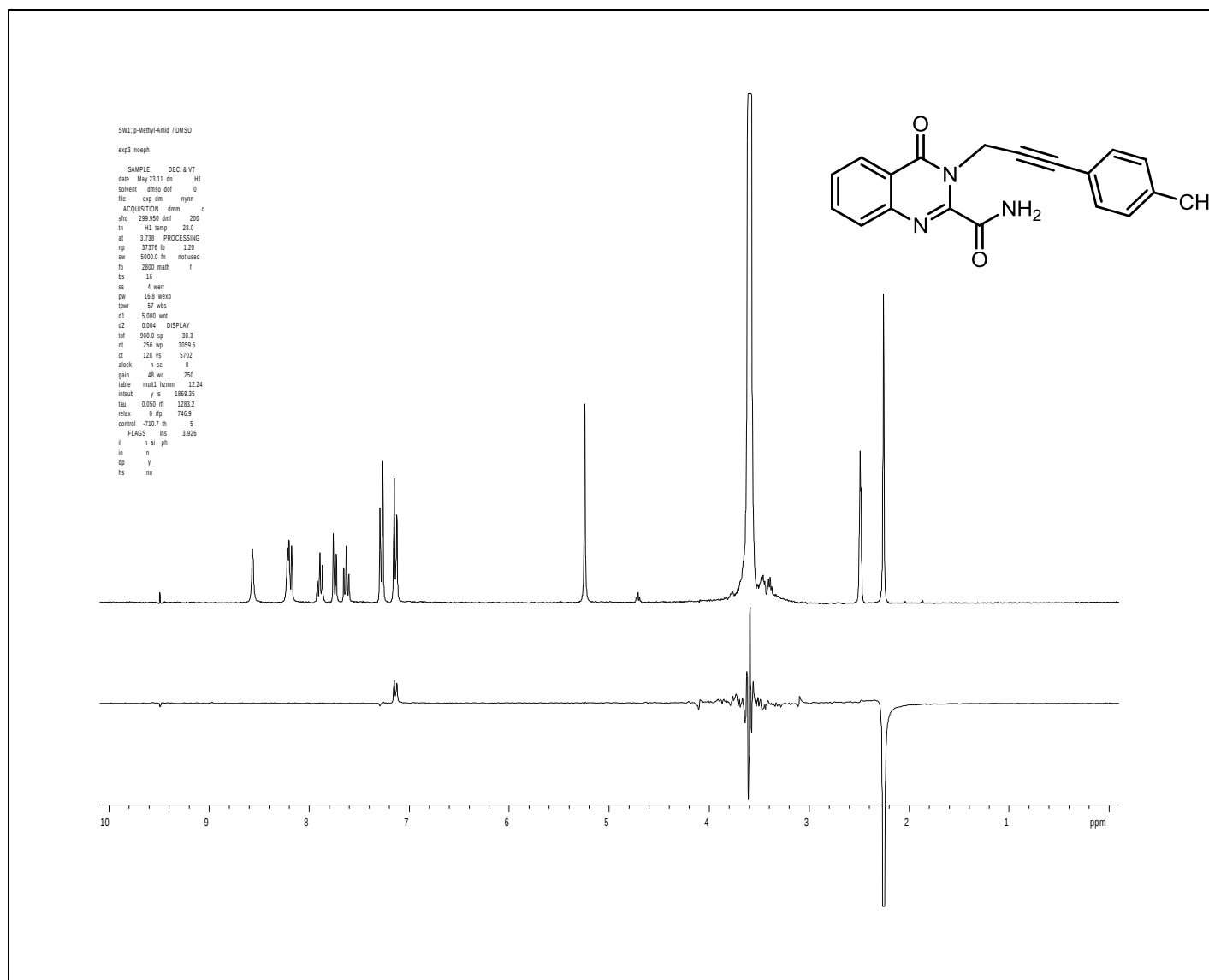
Tafel 9: 3-[3-(4-Methylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**3**)



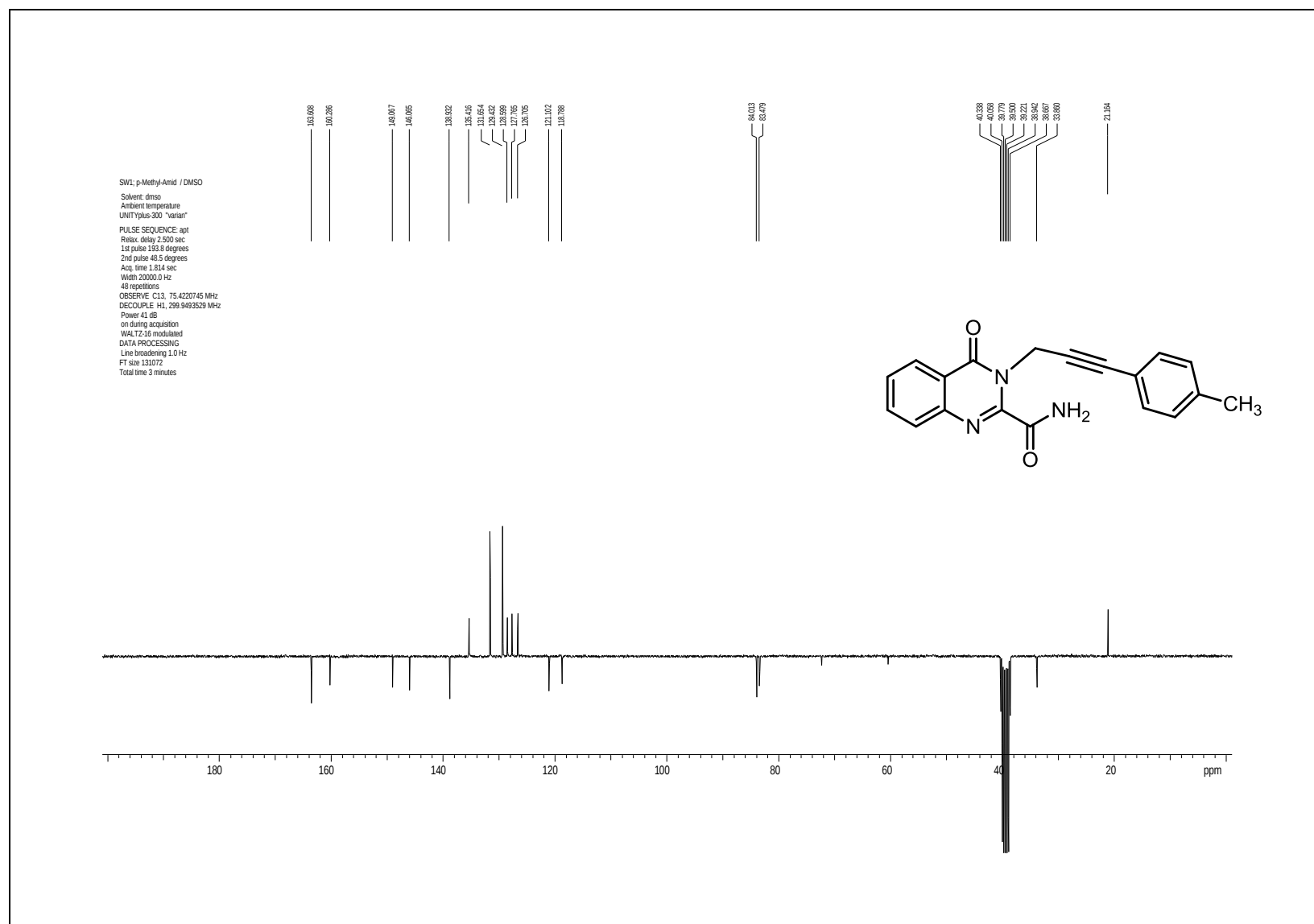
Tafel 10: 3-[3-(4-Methylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**3**)



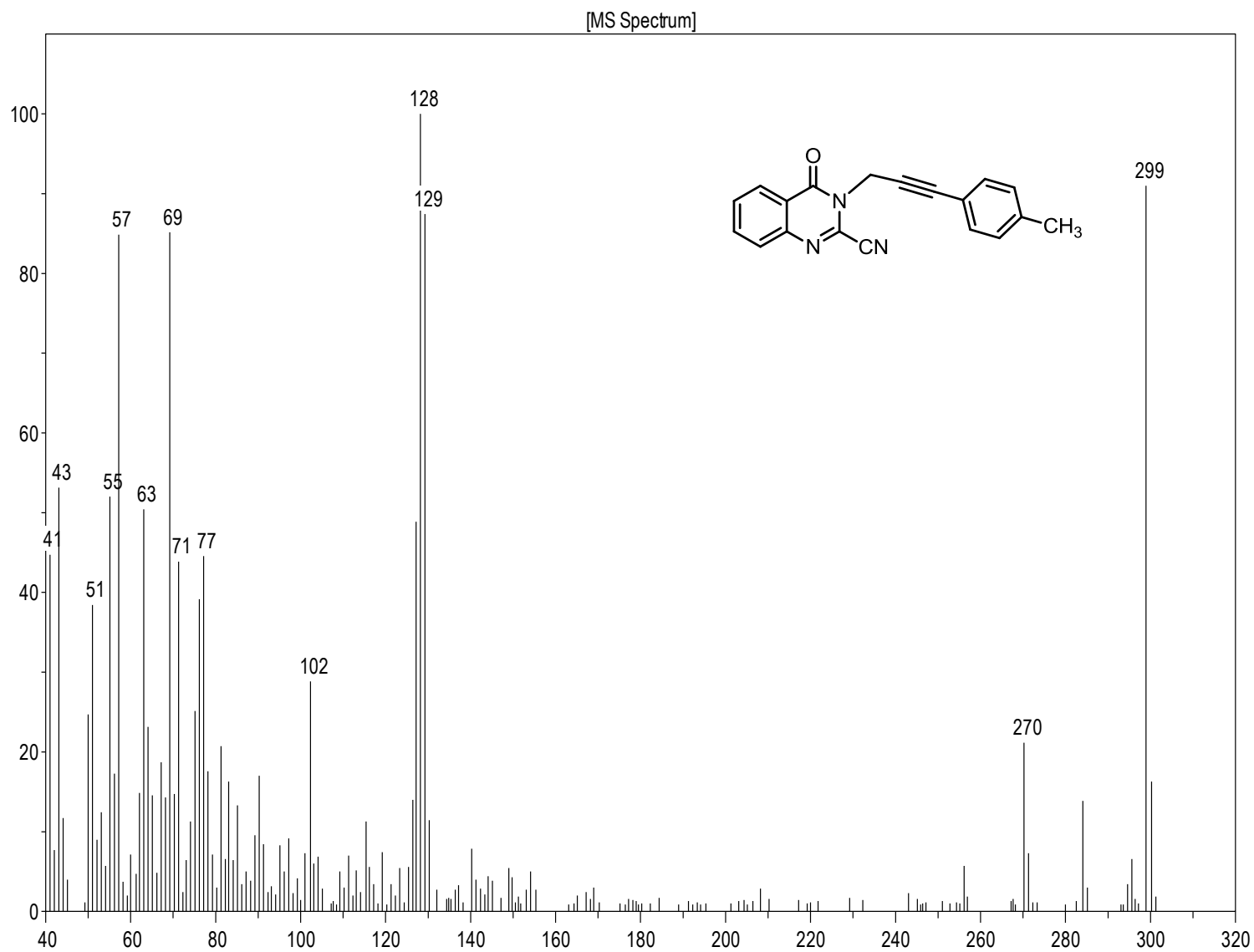
Tafel 11: 3-[3-(4-Methylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**3**)



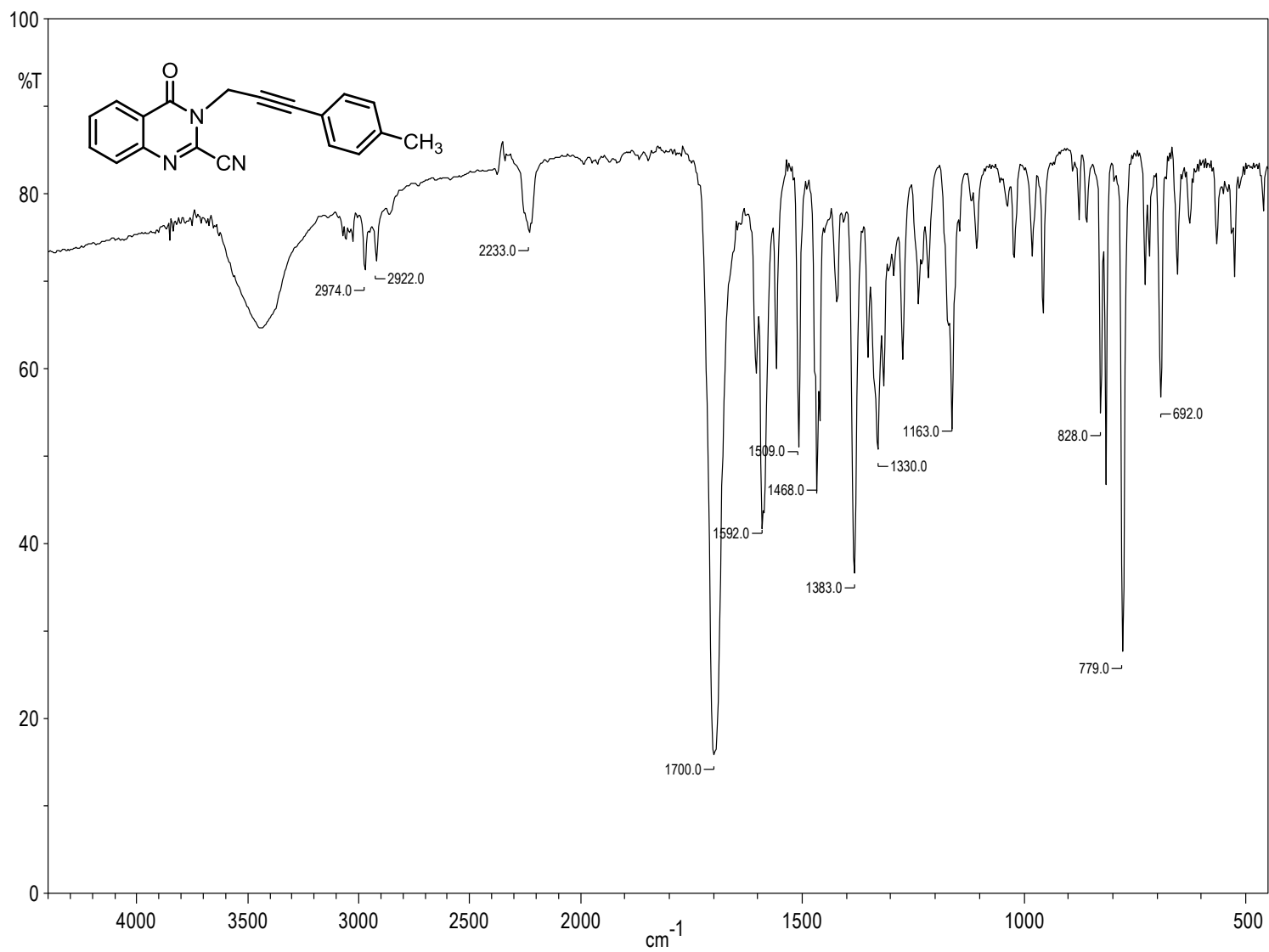
Tafel 12: 3-[3-(4-Methylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**3**)



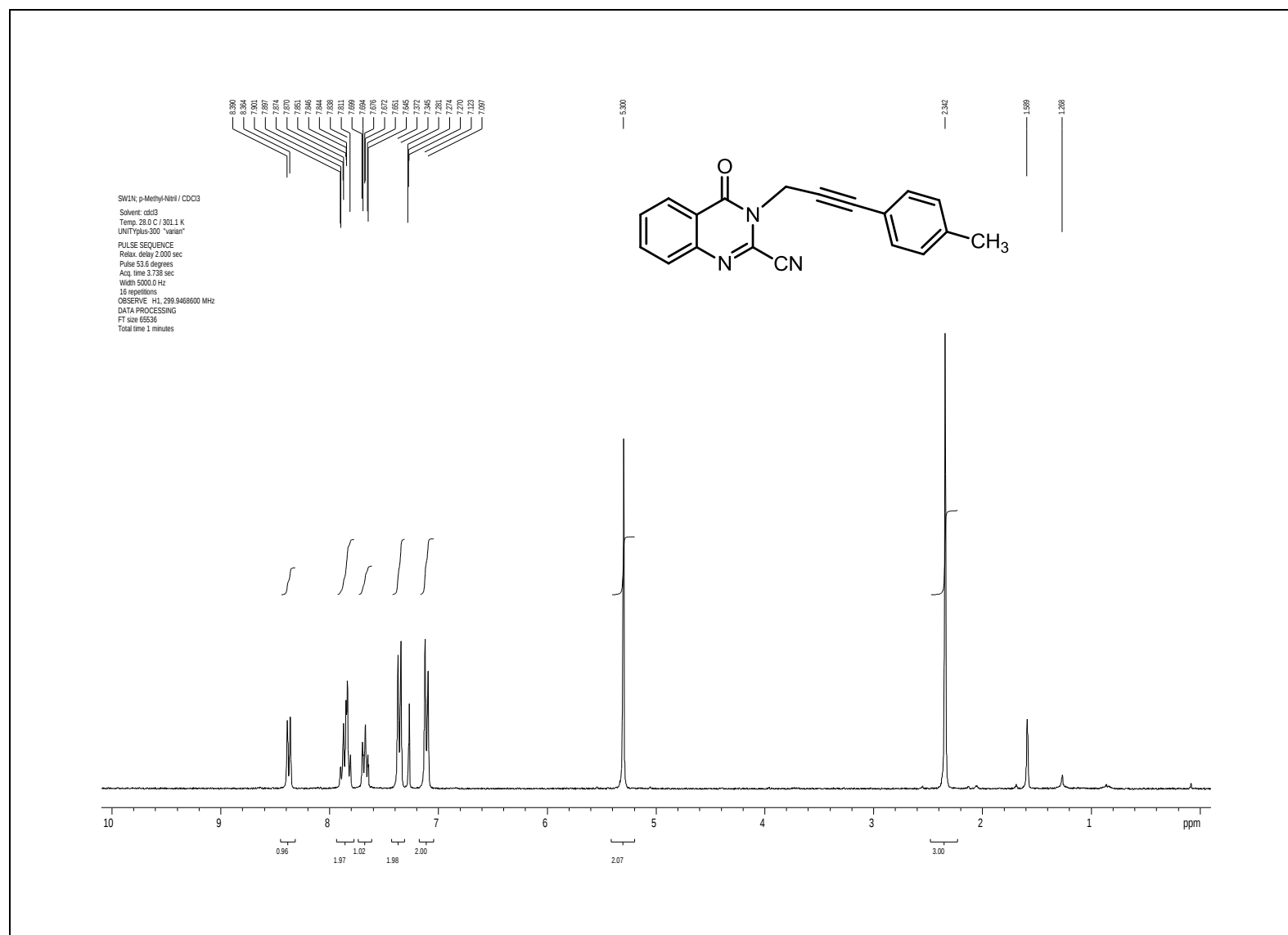
Tafel 13: 3-[3-(4-Methylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**3**)



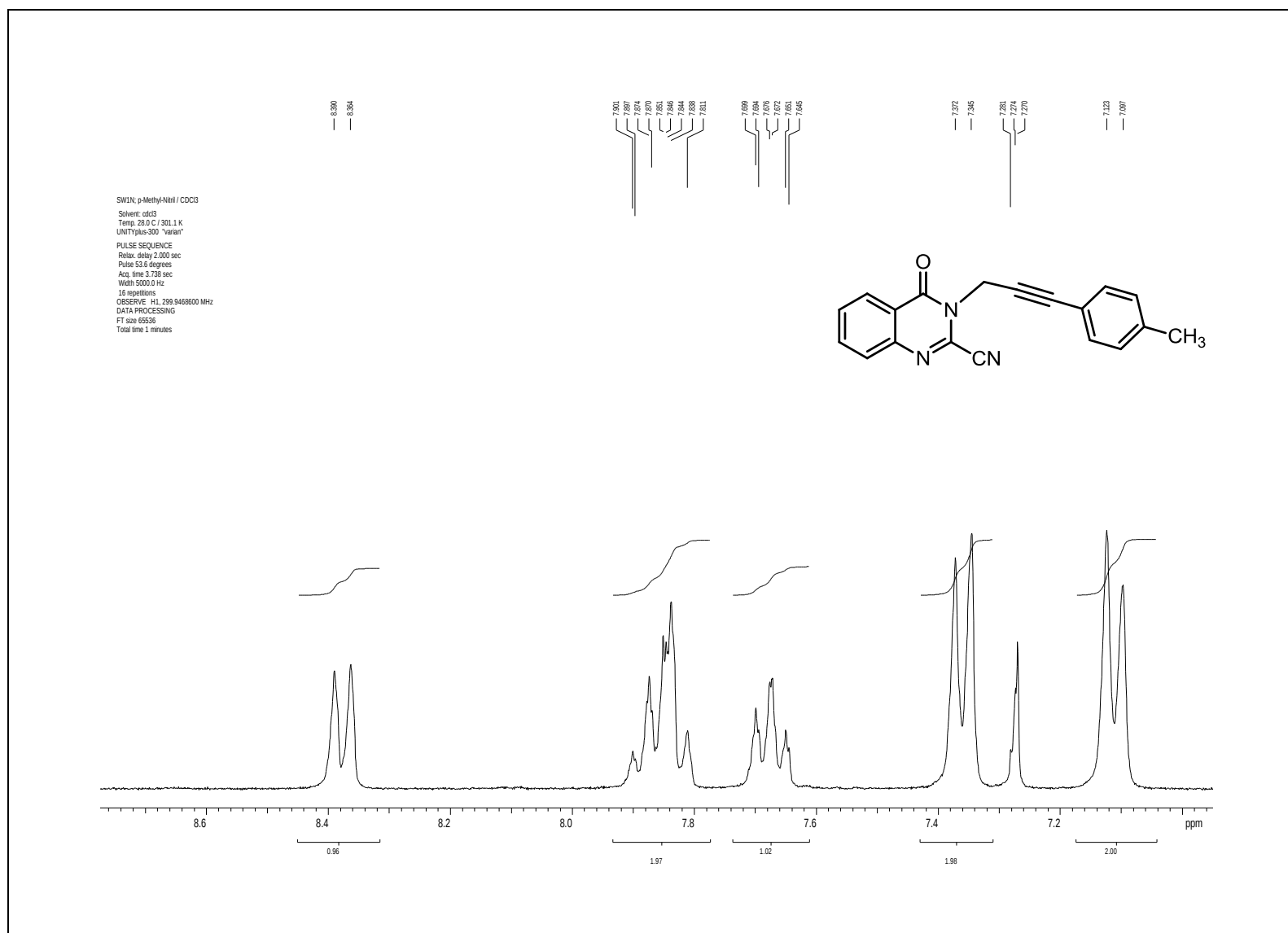
Tafel 14: 3-[3-(4-Methylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (**6**)



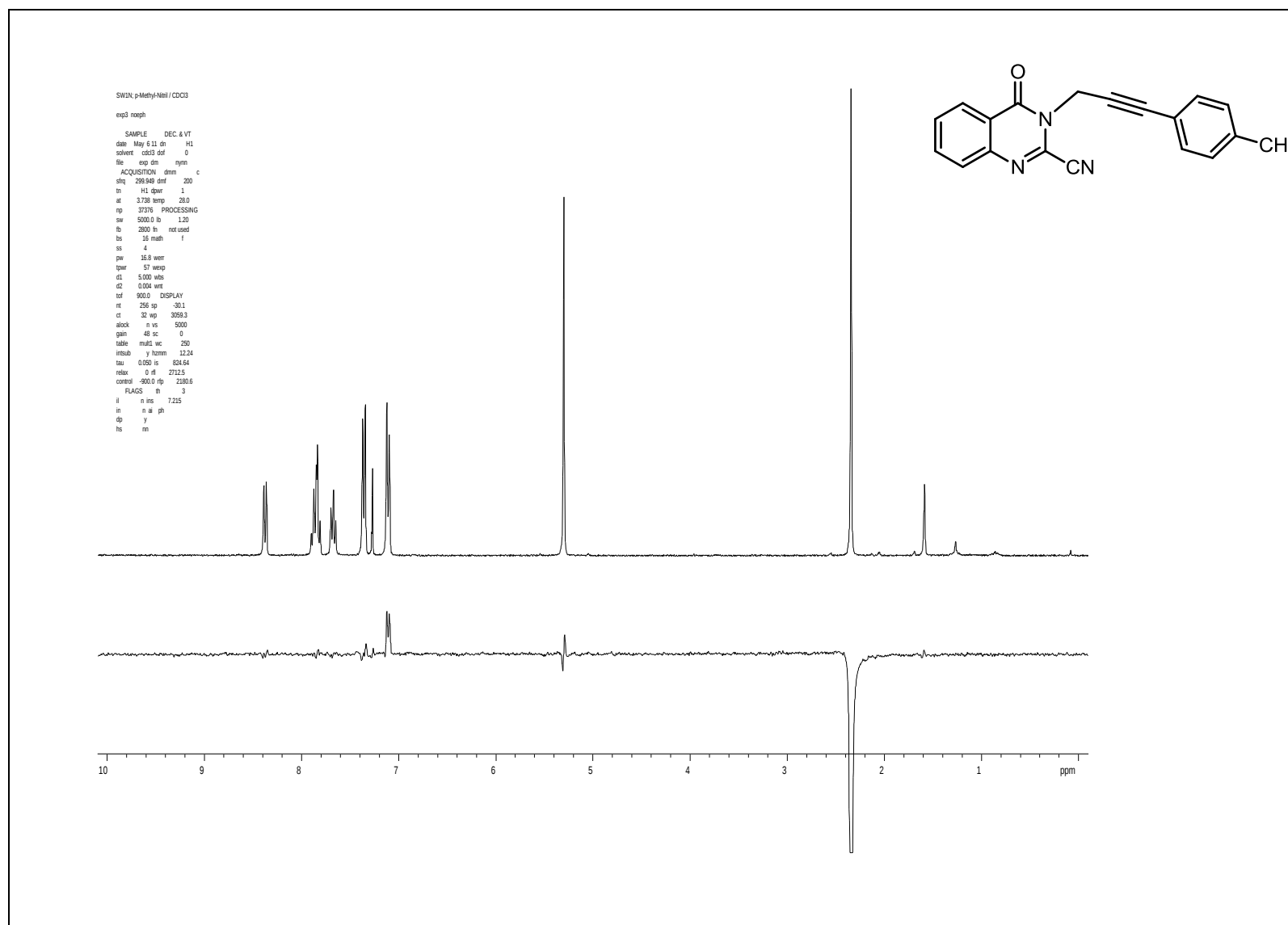
Tafel 15: 3-[3-(4-Methylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (**6**)



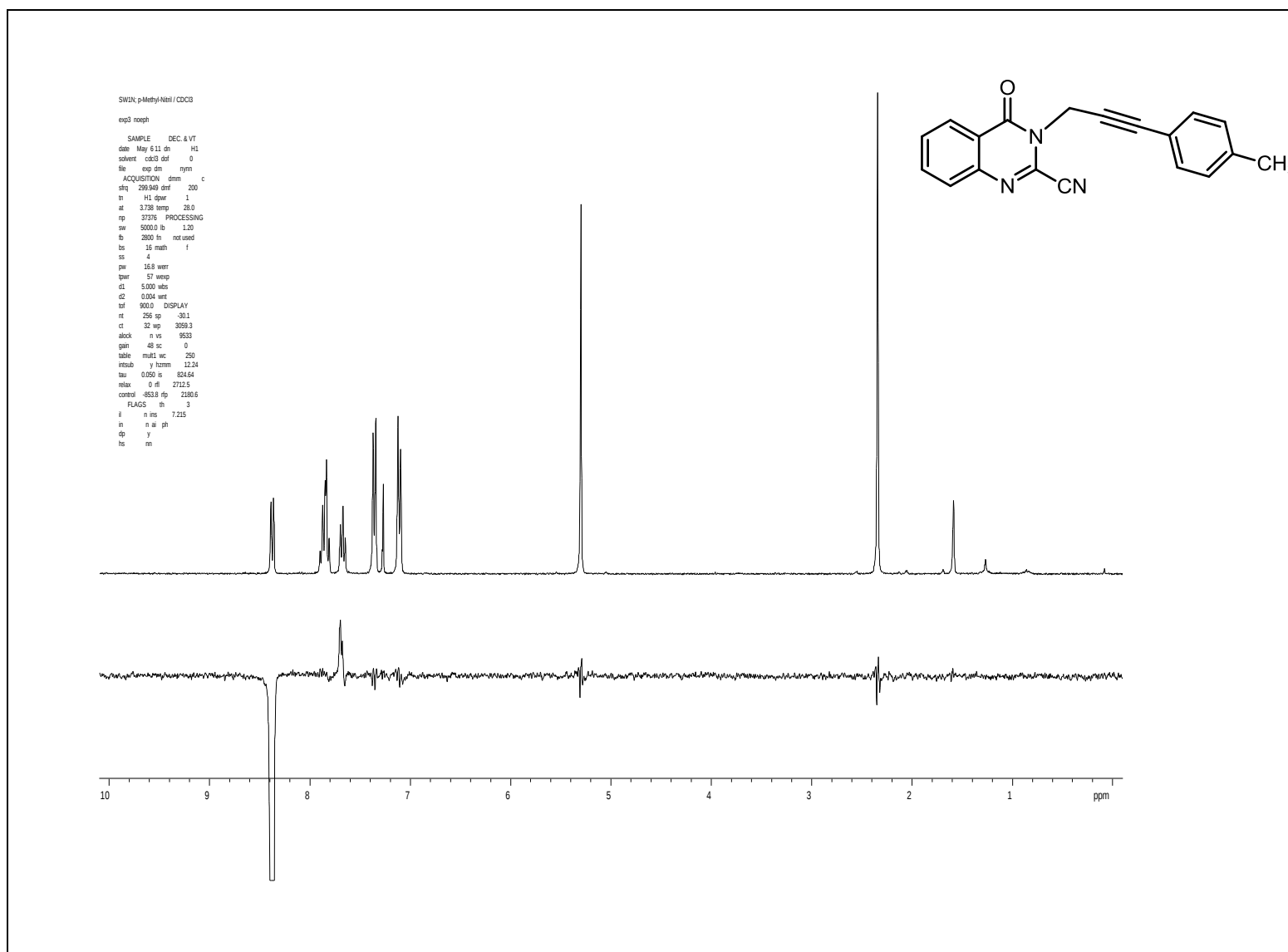
Tafel 16: 3-[3-(4-Methylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (**6**)



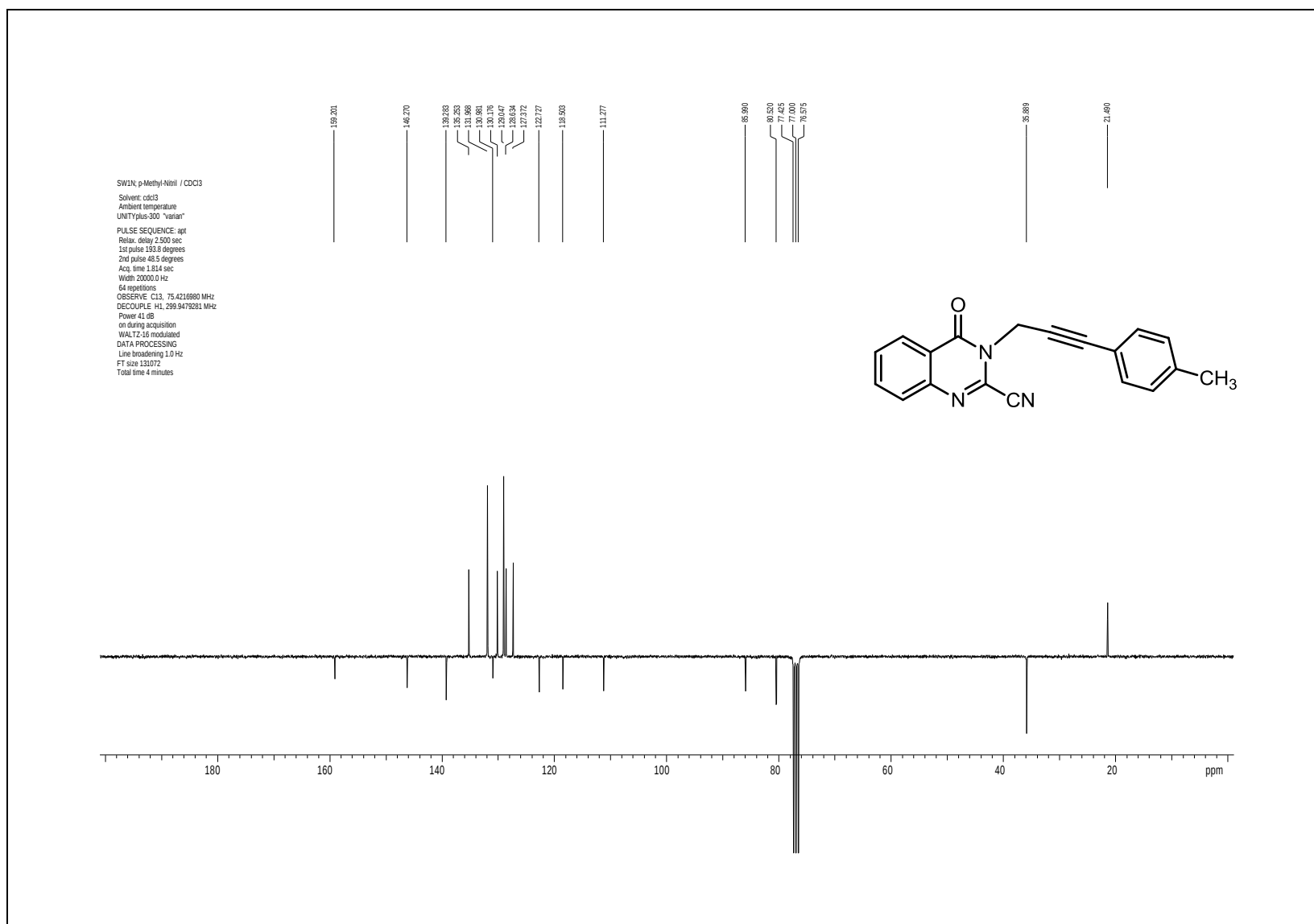
Tafel 17: 3-[3-(4-Methylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (**6**)



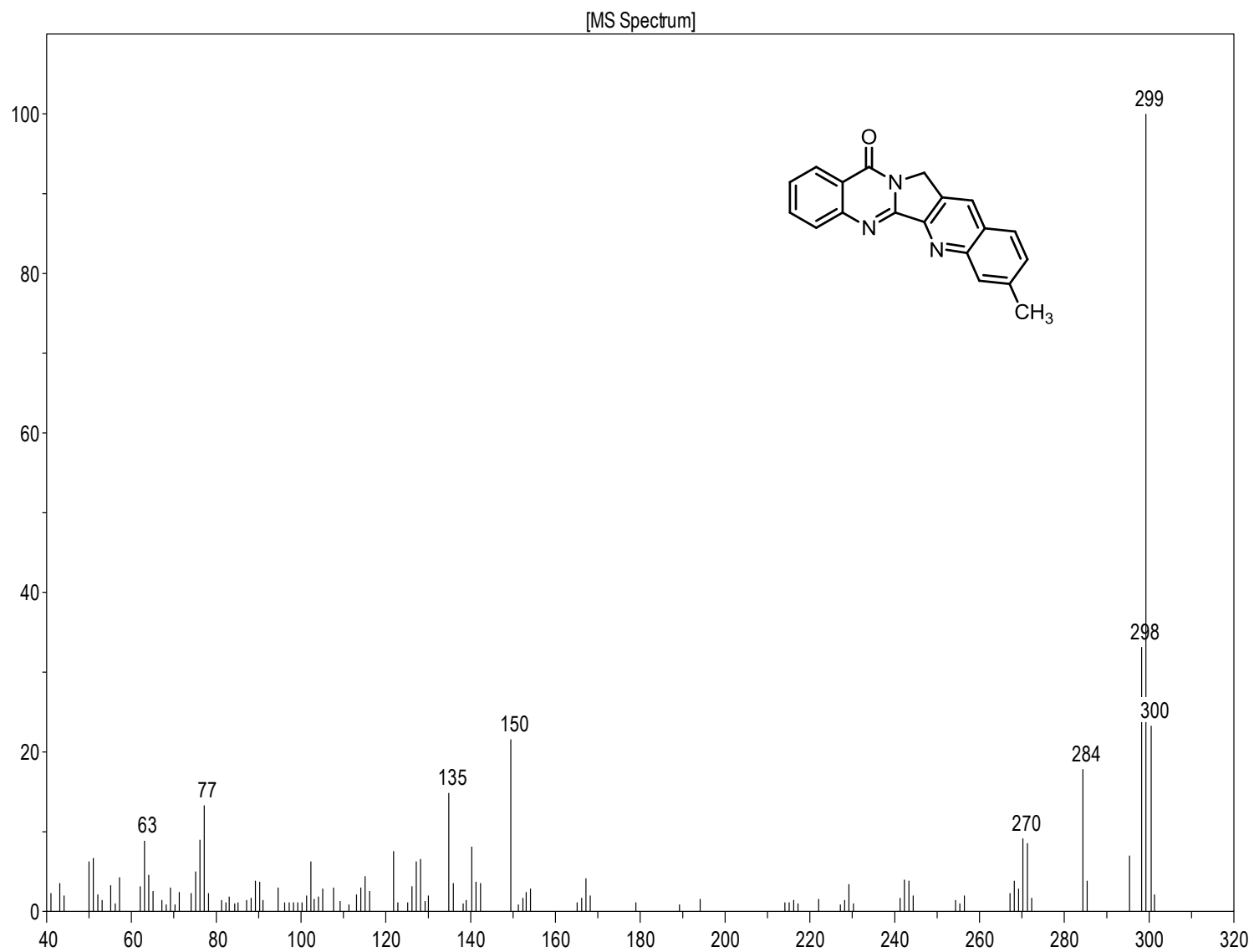
Tafel 18: 3-[3-(4-Methylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (**6**)



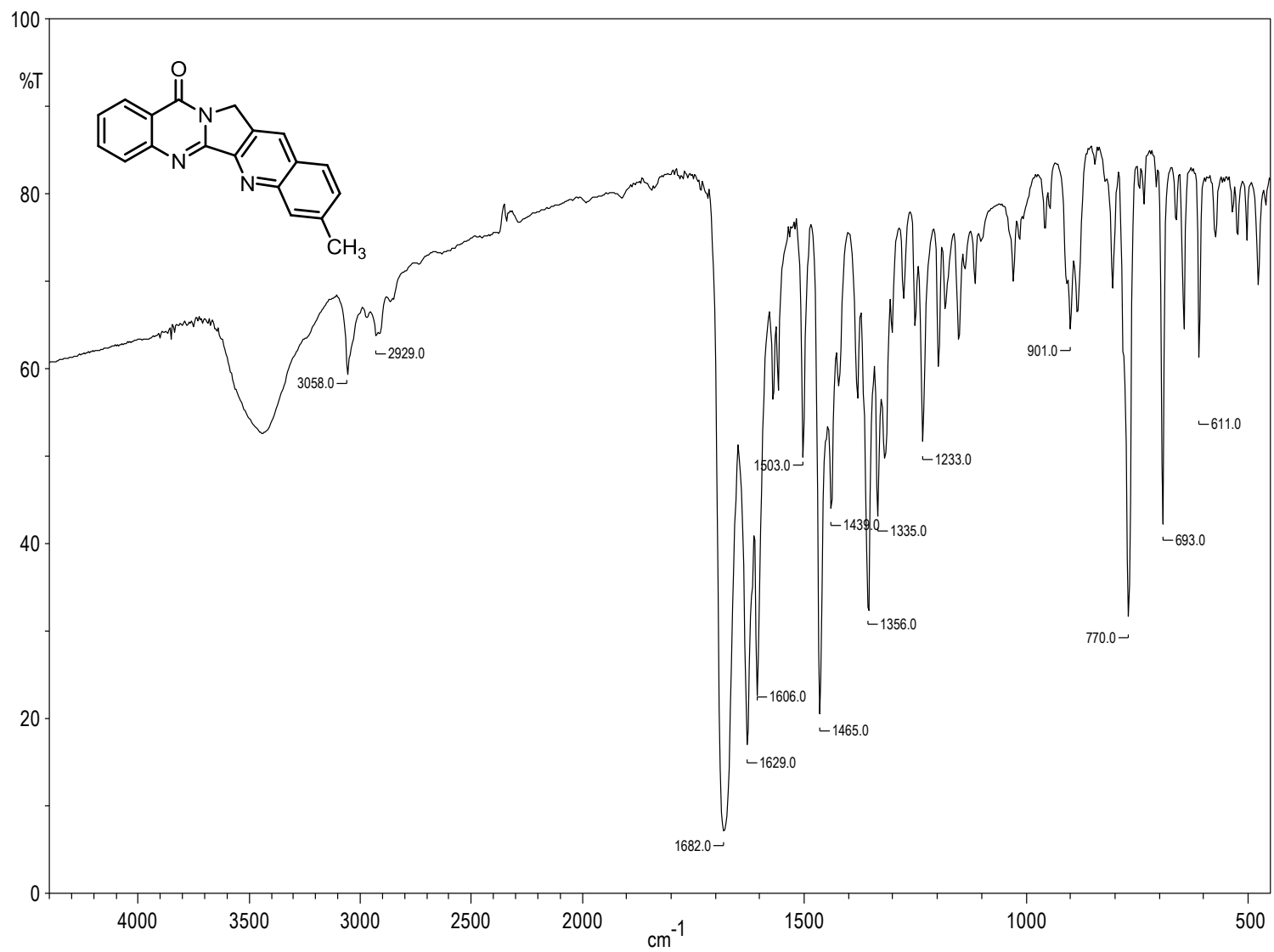
Tafel 19: 3-[3-(4-Methylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (**6**)



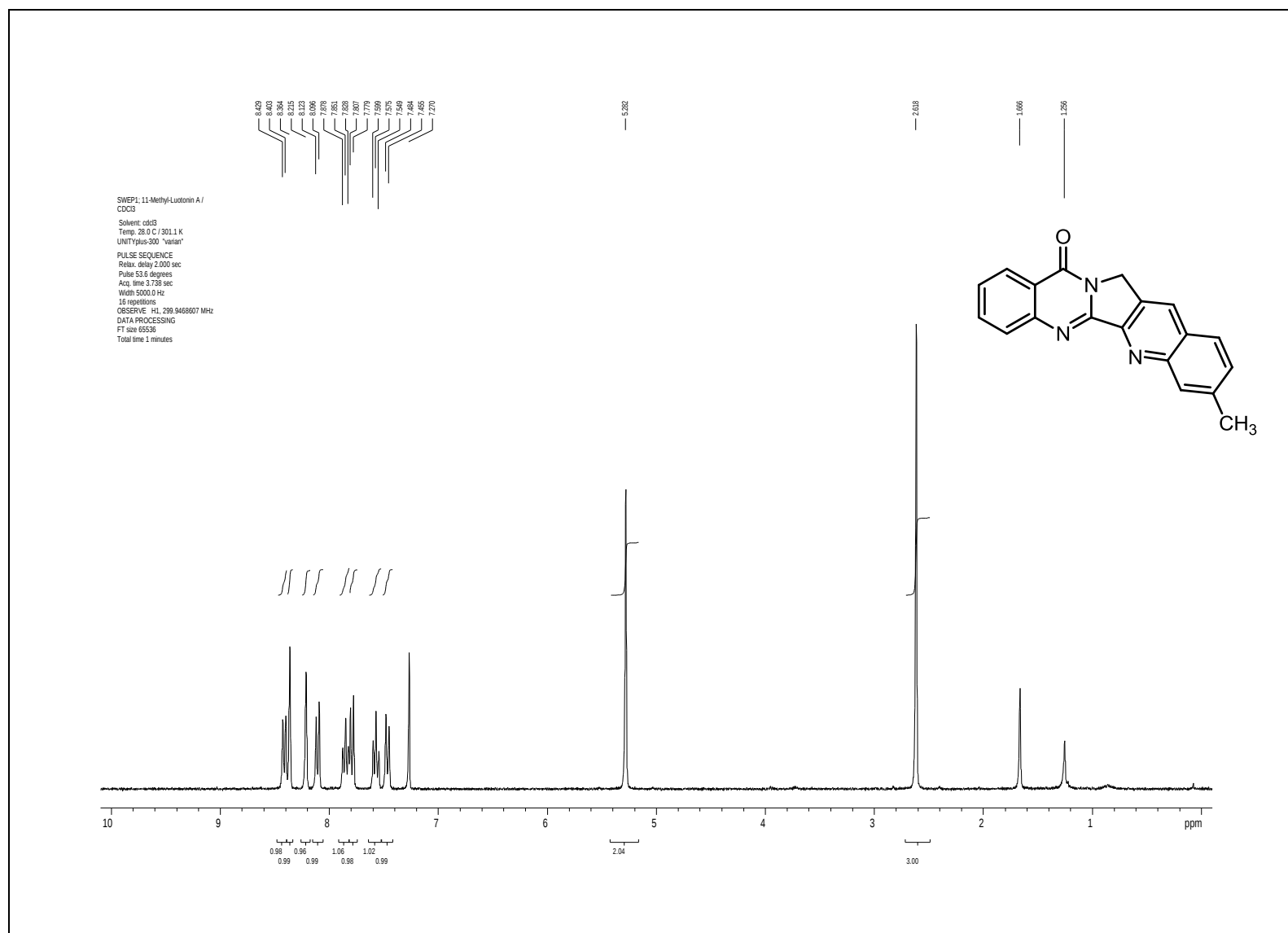
Tafel 20: 3-[3-(4-Methylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (**6**)



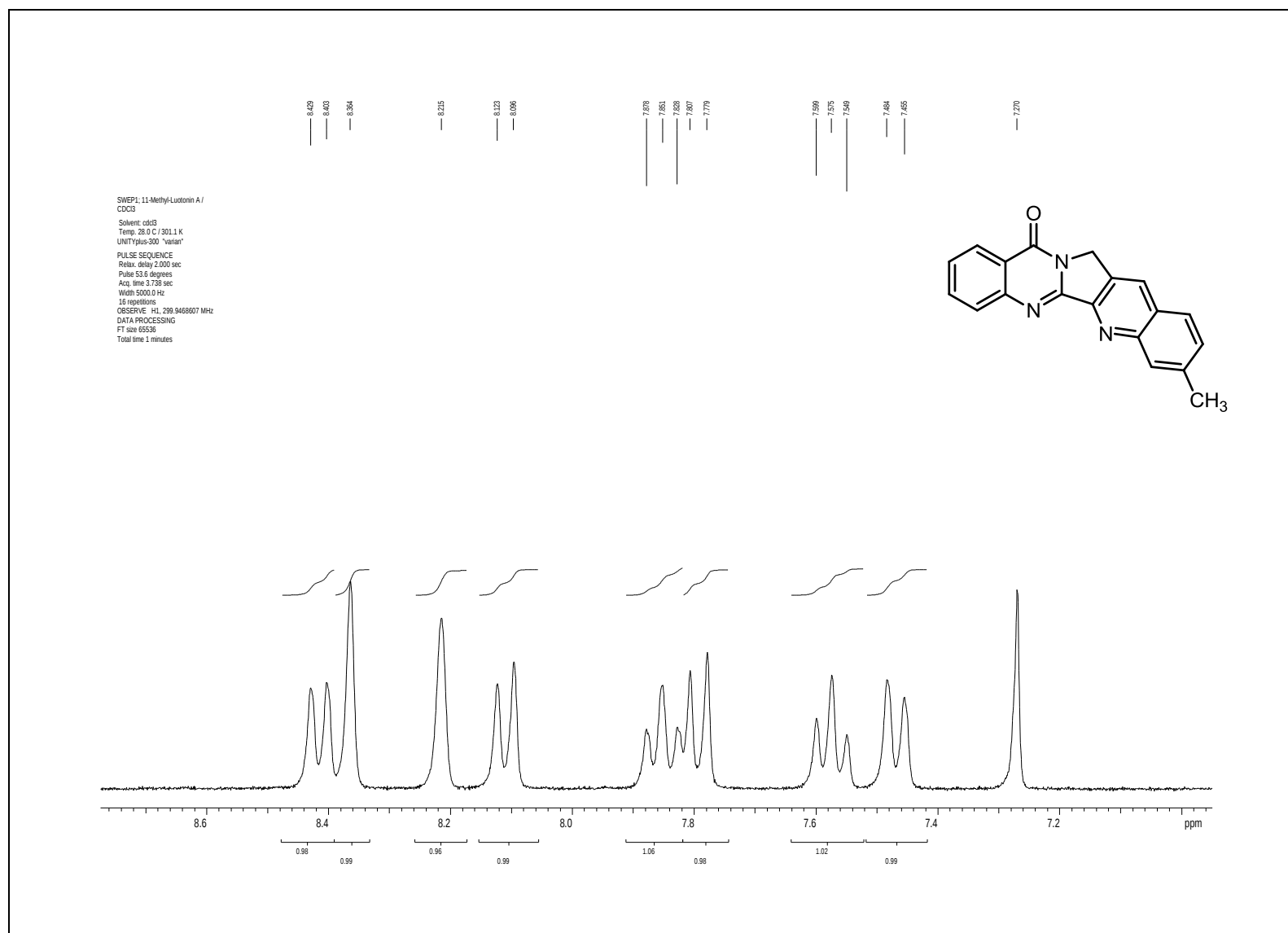
Tafel 21: 3-Methylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (11-Methyl-Luotonin A, **9**)



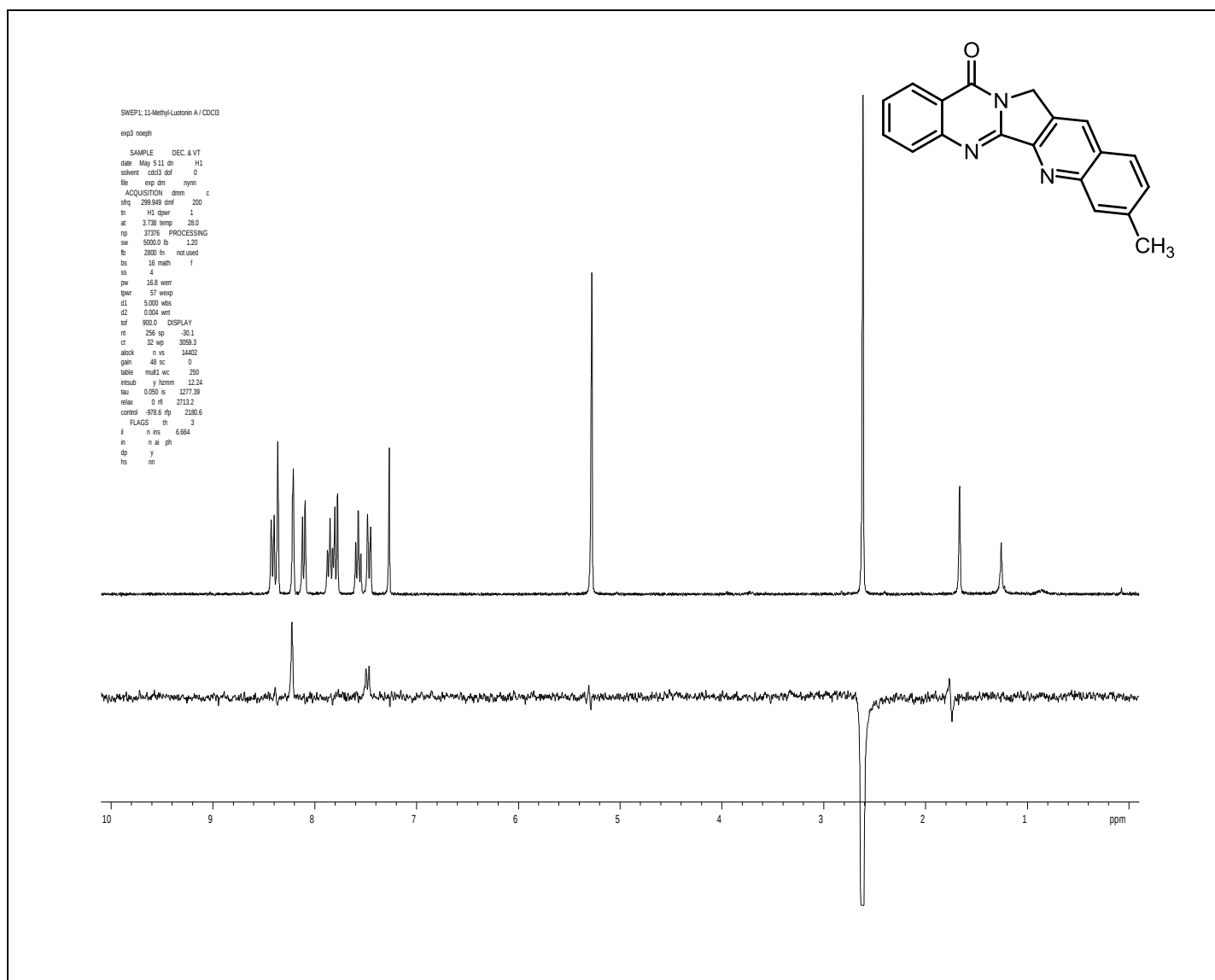
Tafel 22: 3-Methylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (11-Methyl-Luotonin A, **9**)



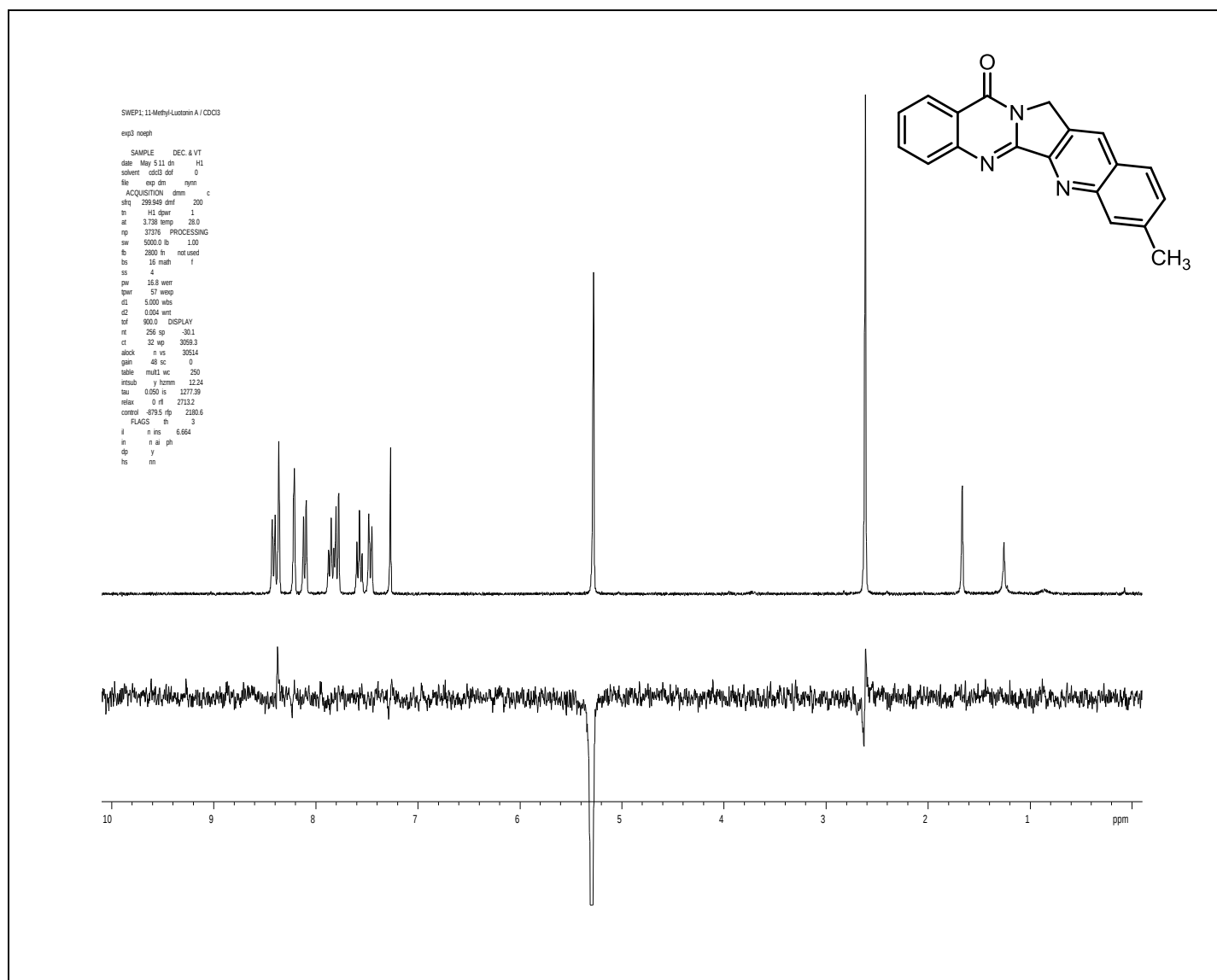
Tafel 23: 3-Methylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (11-Methyl-Luotonin A, **9**)



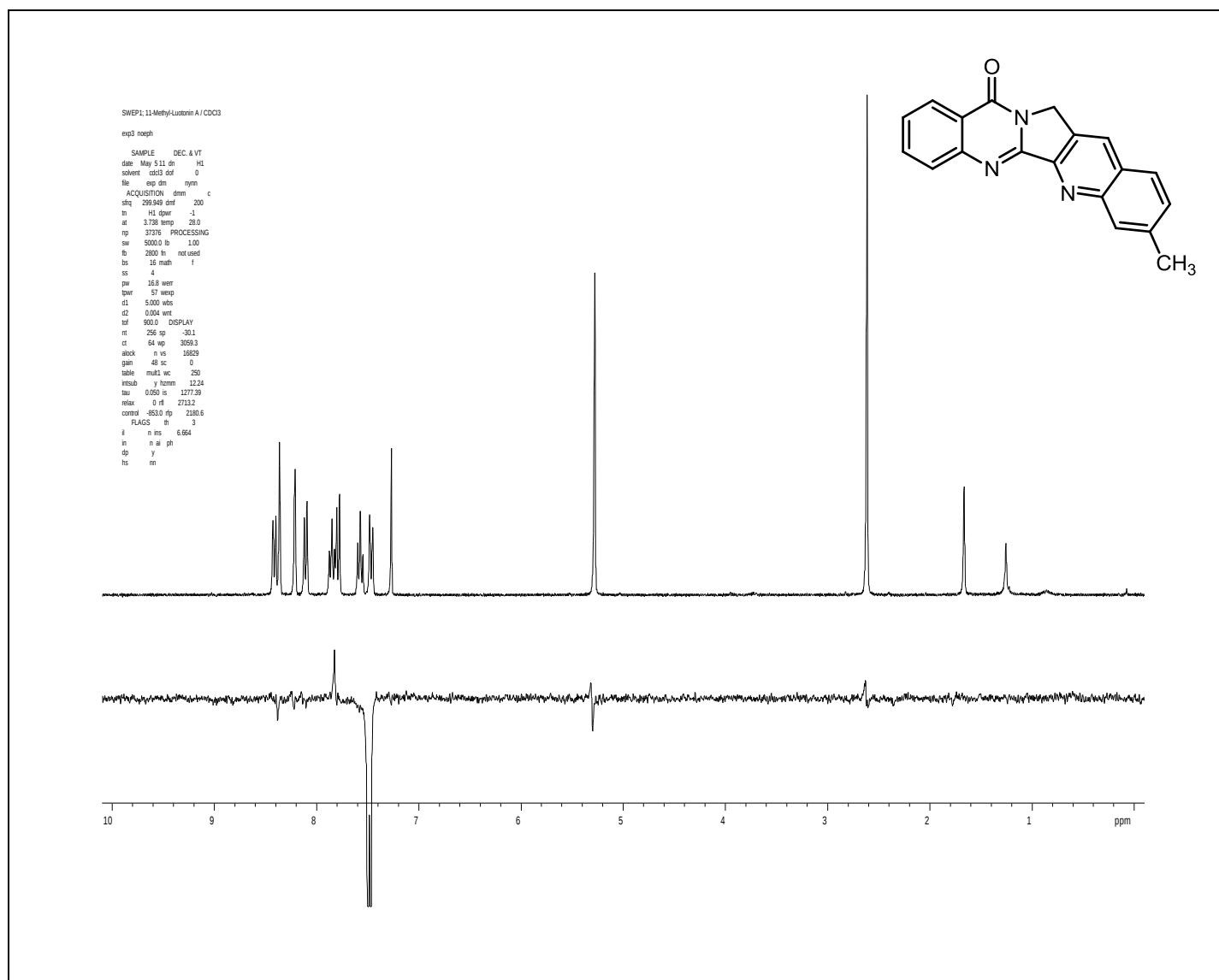
Tafel 24: 3-Methylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (11-Methyl-Luotonin A, **9**)



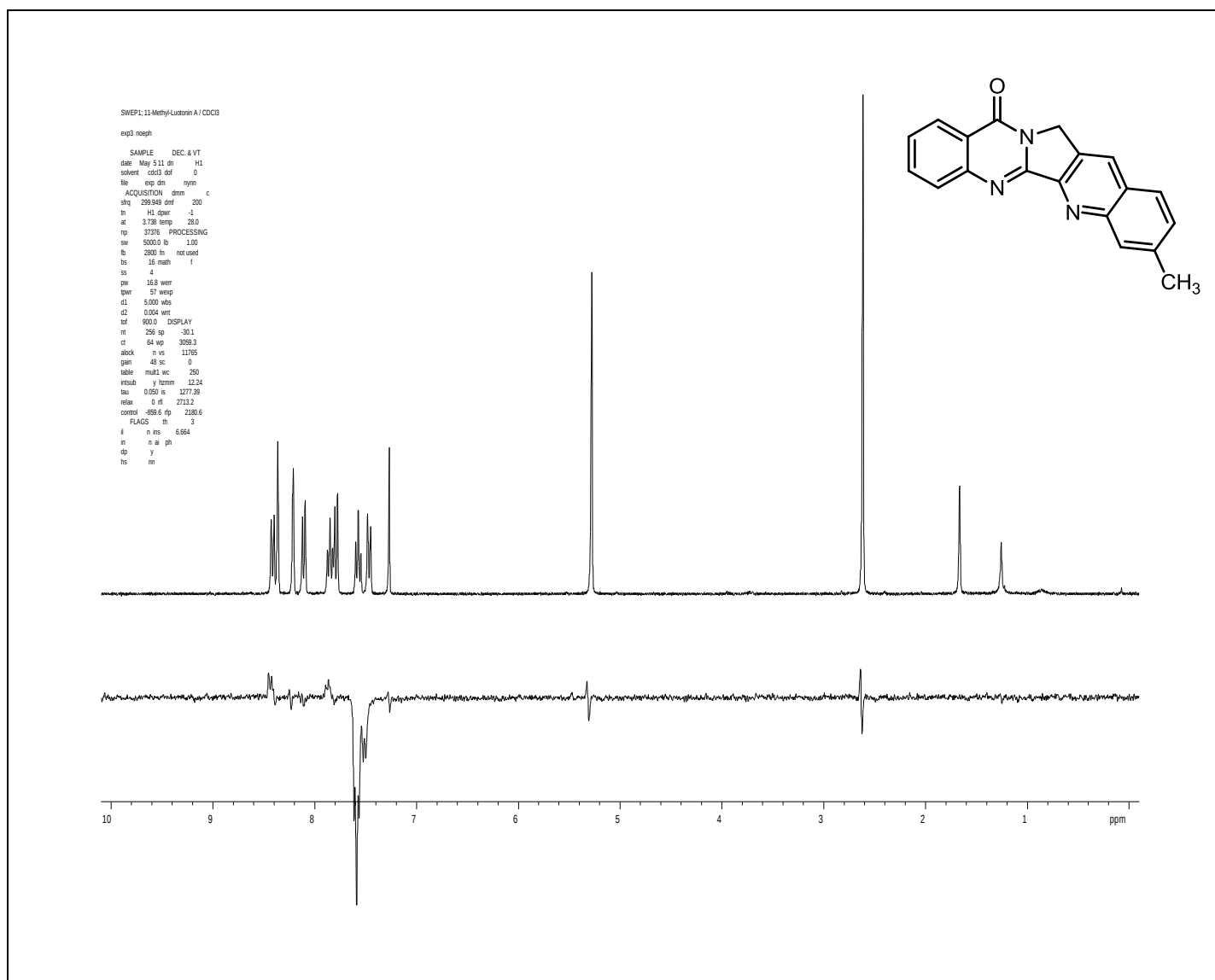
Tafel 25: 3-Methylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (11-Methyl-Luotonin A, **9**)



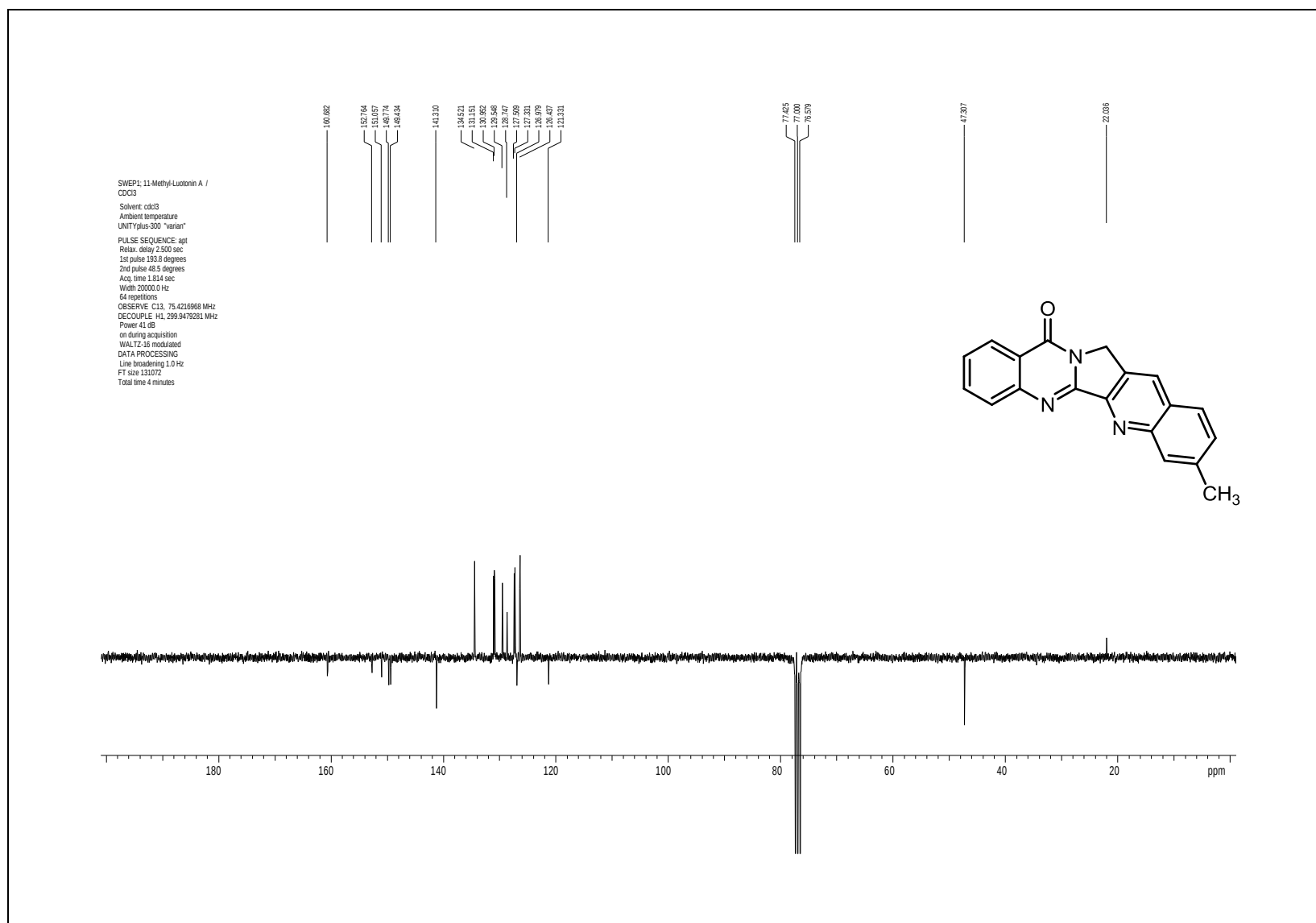
Tafel 26: 3-Methylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (11-Methyl-Luotonin A, **9**)



Tafel 27: 3-Methylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13*H*)-on (11-Methyl-Luotonin A, **9**)

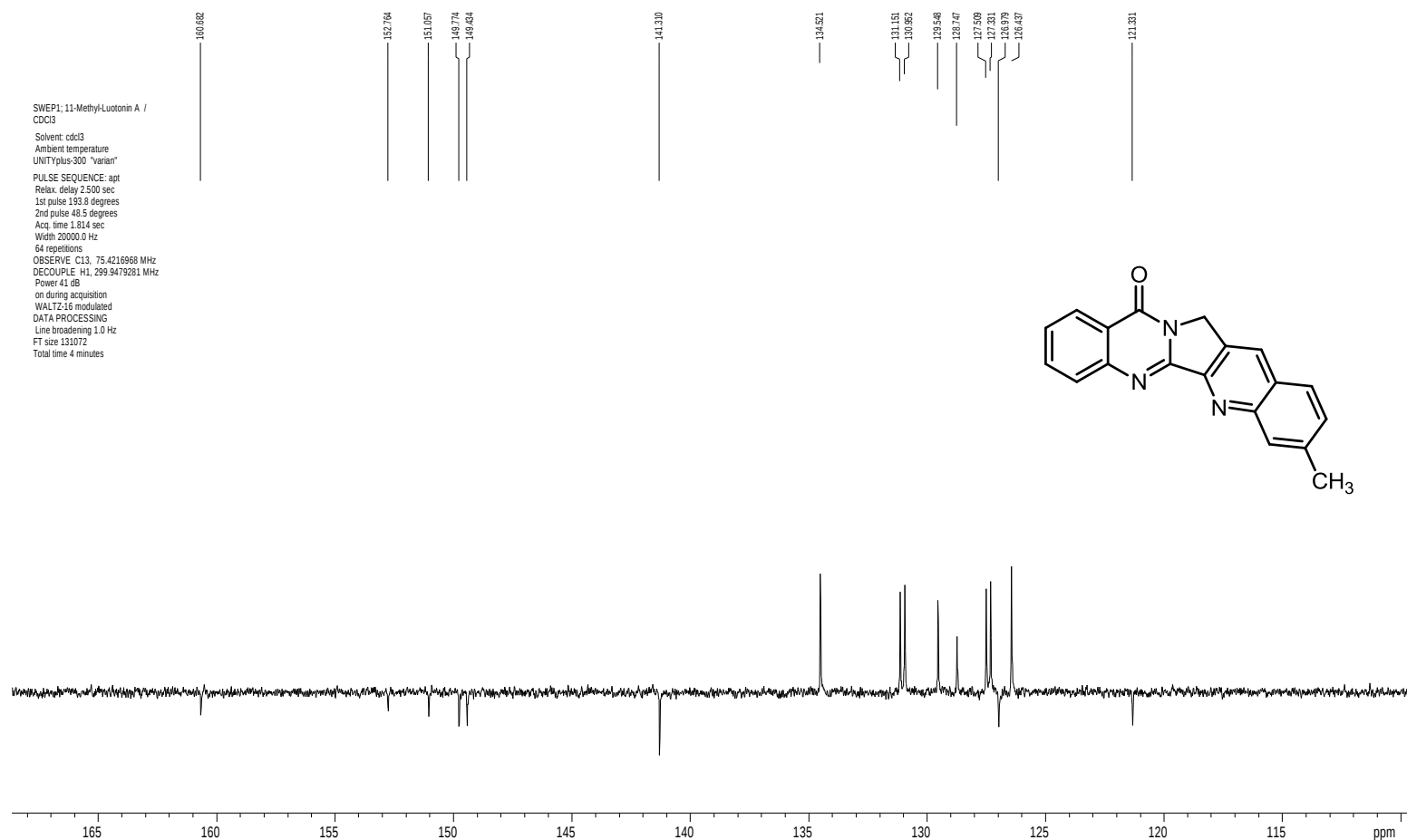


Tafel 28: 3-Methylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13*H*)-on (11-Methyl-Luotonin A, **9**)

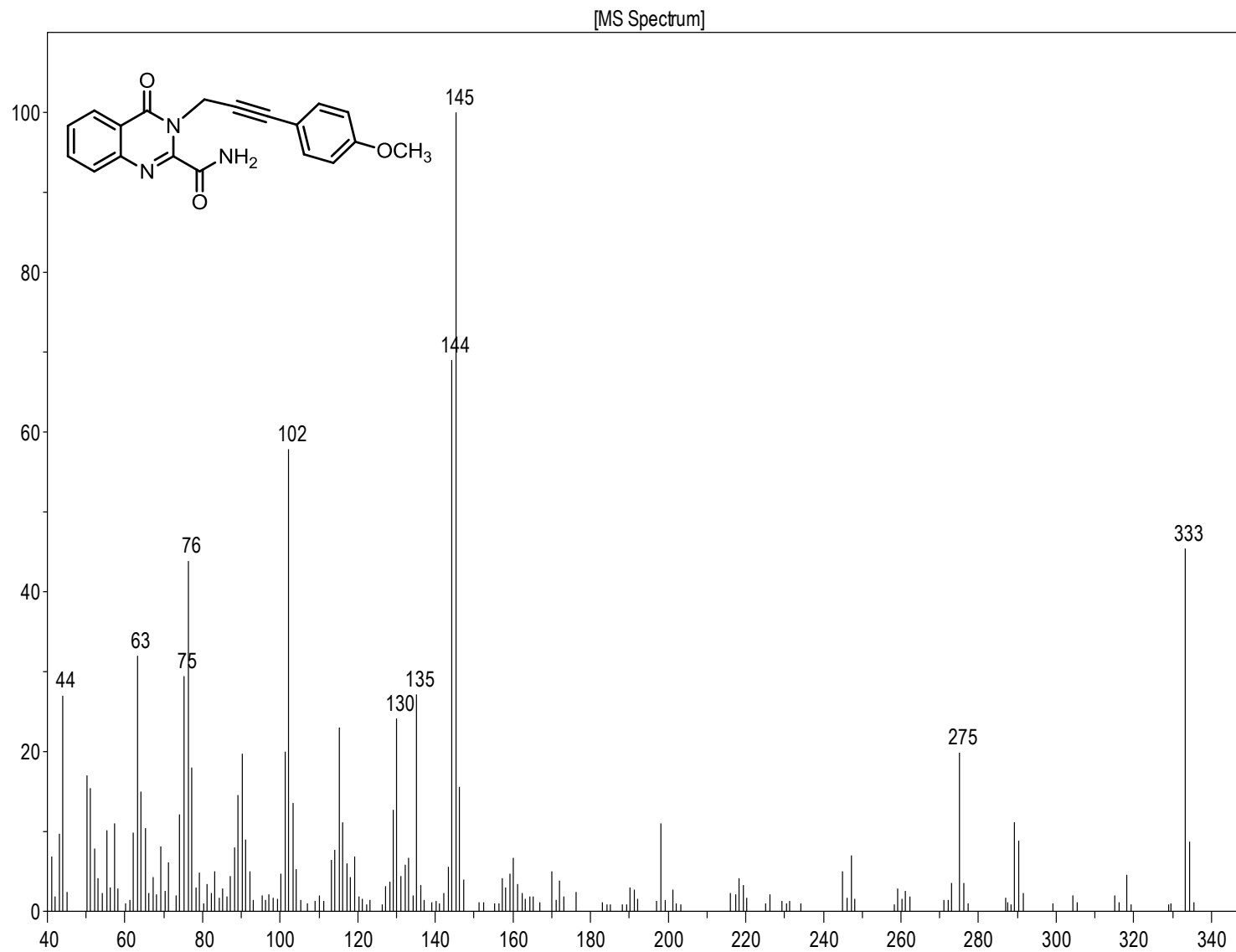


Tafel 29: 3-Methylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (11-Methyl-Luotonin A, **9**)

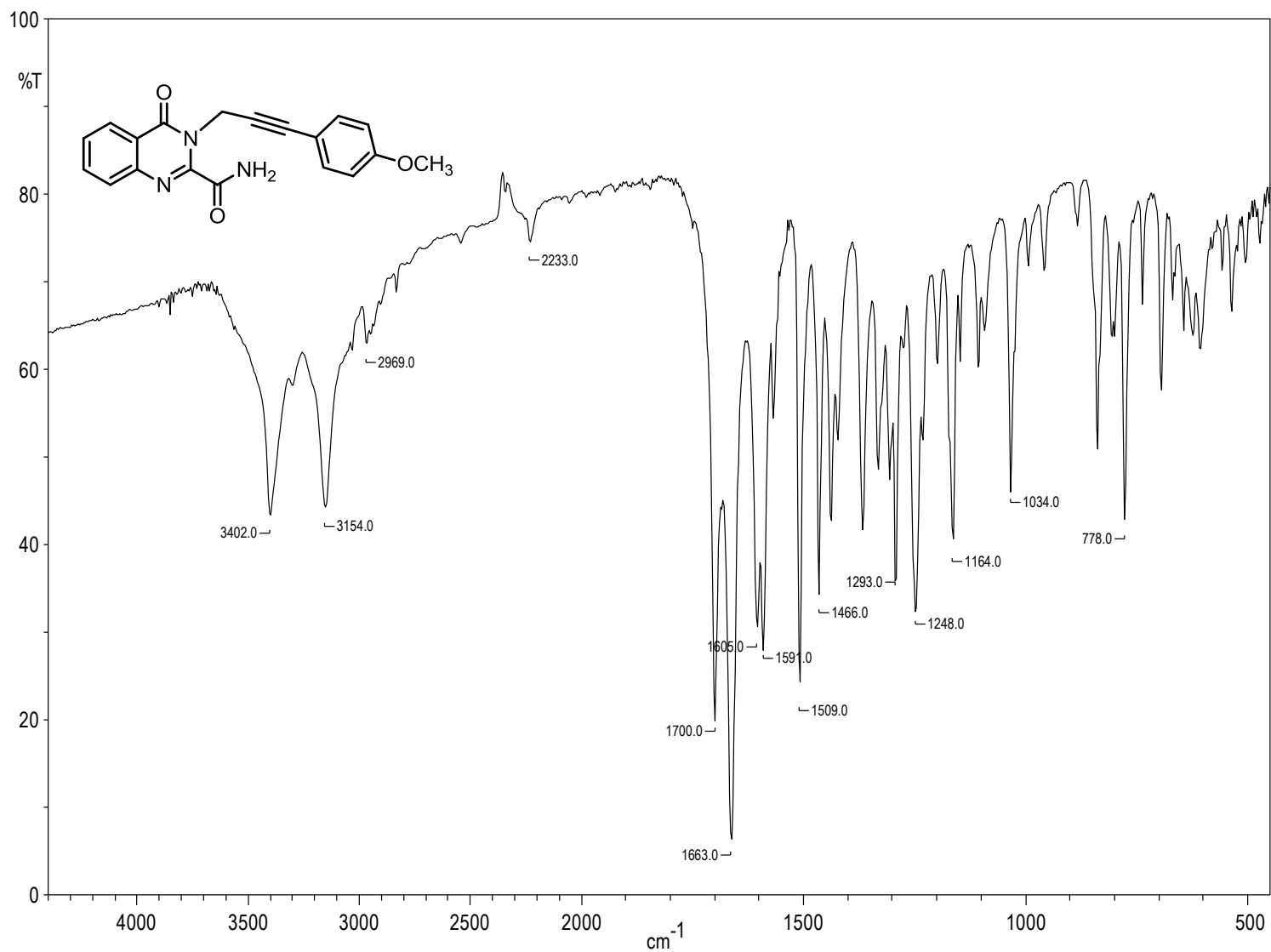
SWEPT1; 11-Methyl-Luotonin A /
 CDCl₃
 Solvent: cdd3
 Ambient temperature
 UNITplus-300 "variant"
 PULSE SEQUENCE: apt
 Relax delay 2.500 sec
 1st pulse 193.8 degrees
 2nd pulse 48.5 degrees
 Acq. time 1.814 sec
 Width 20000.0 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4216968 MHz
 DECOUPLE H1, 299.9478281 MHz
 Power 41 dB
 on during acquisition
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 4 minutes



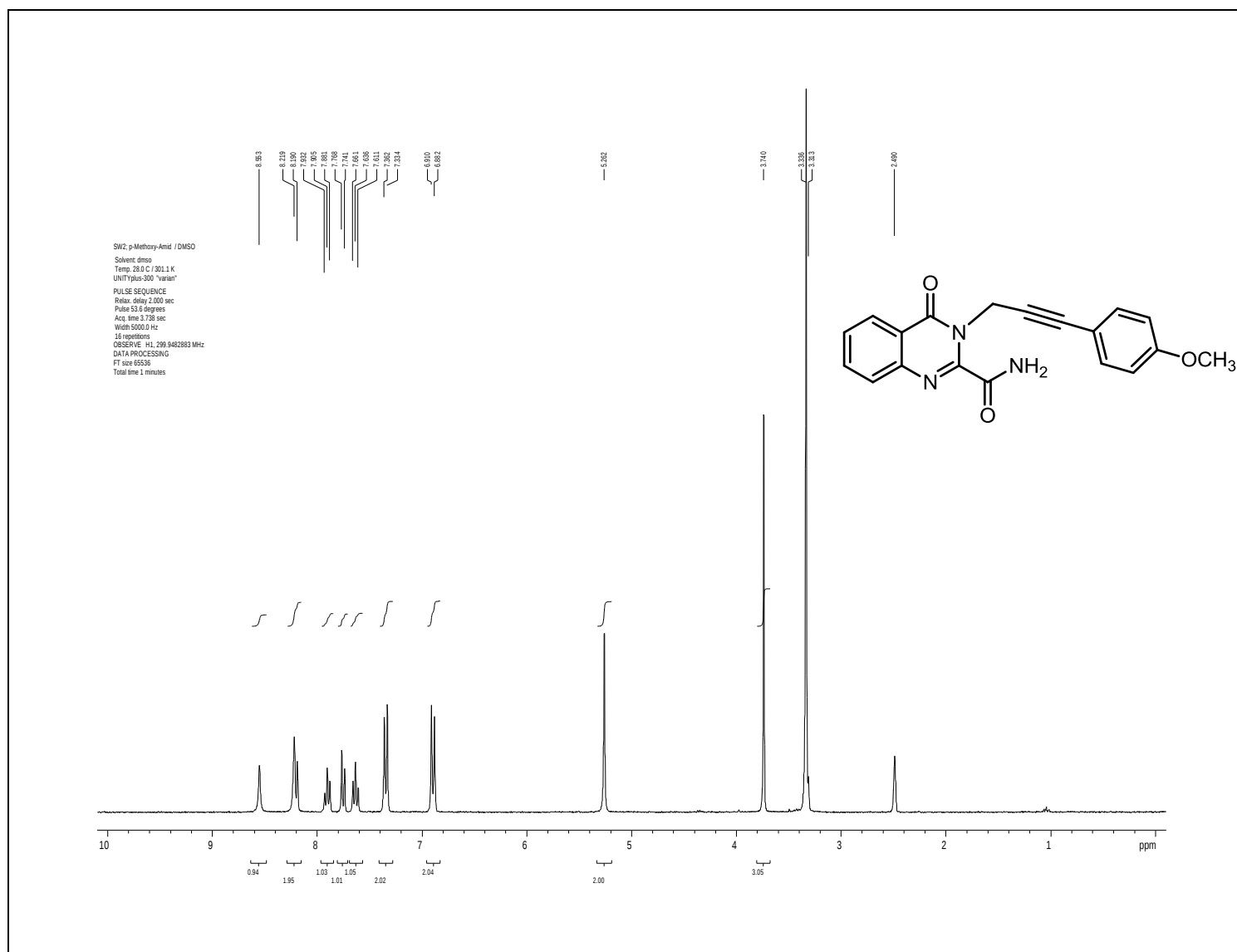
Tafel 30: 3-Methylchinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (11-Methyl-Luotonin A, **9**)



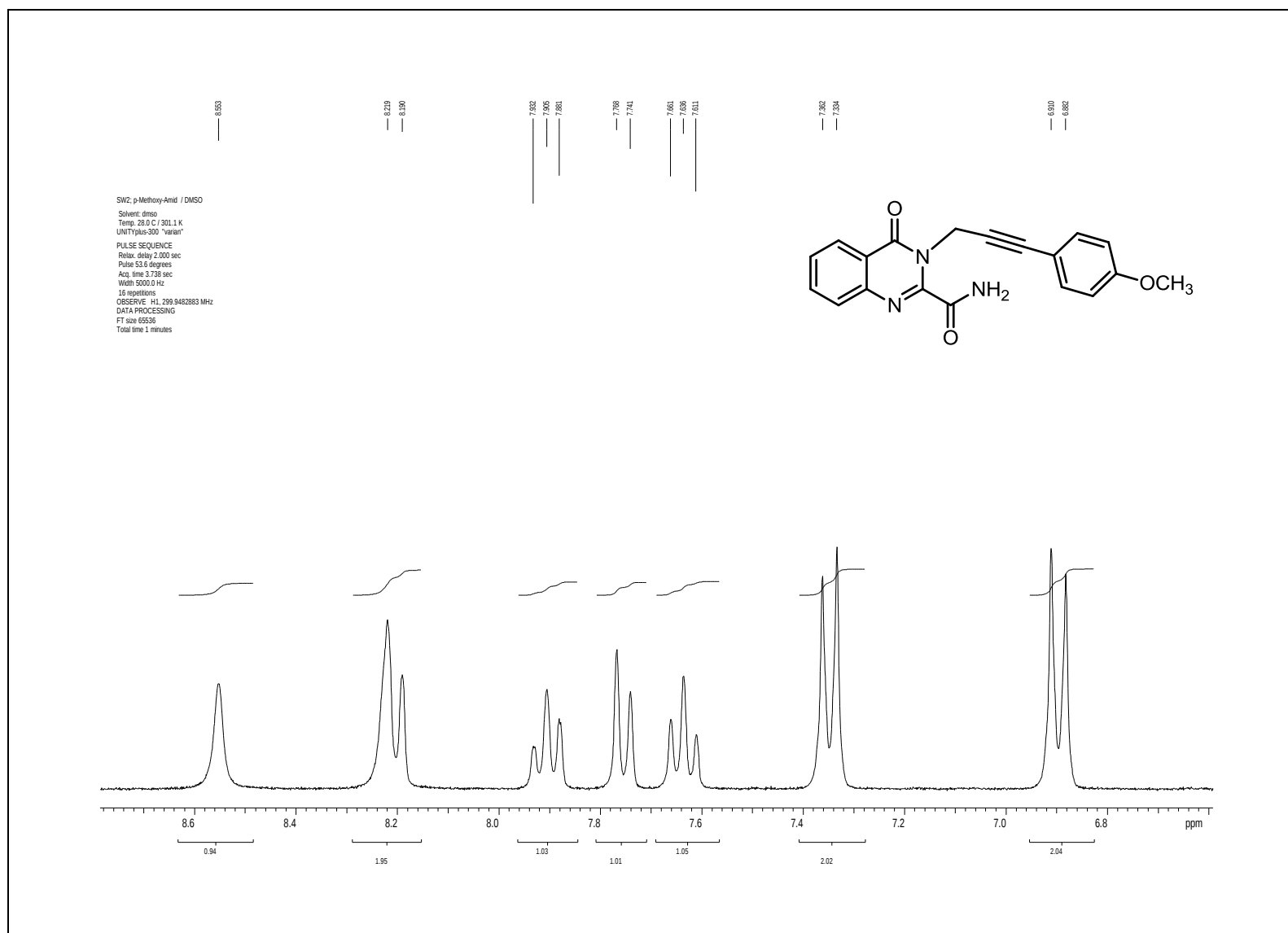
Tafel 31: 3-[3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-carboxamid (**4**)



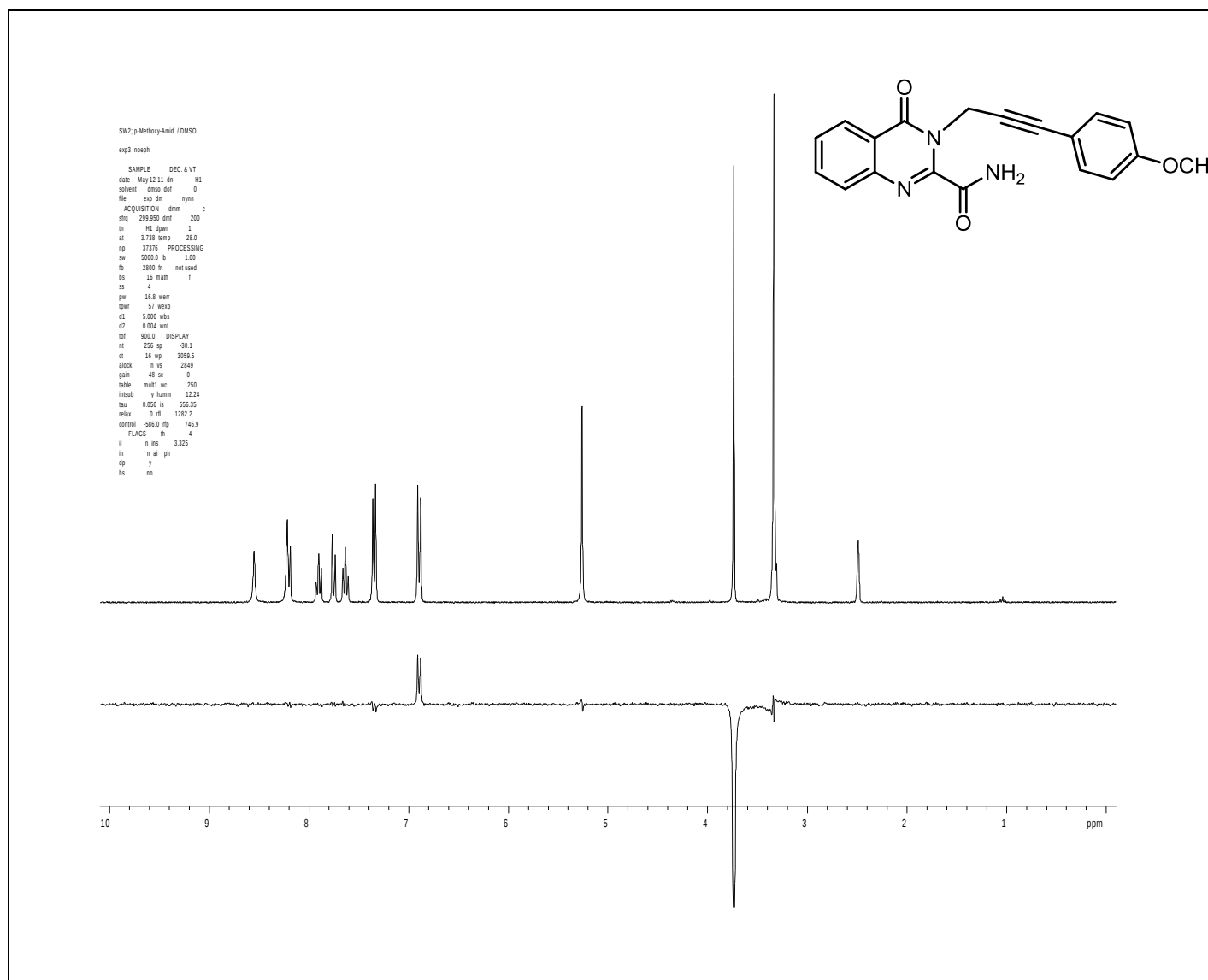
Tafel 32: 3-[3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**4**)



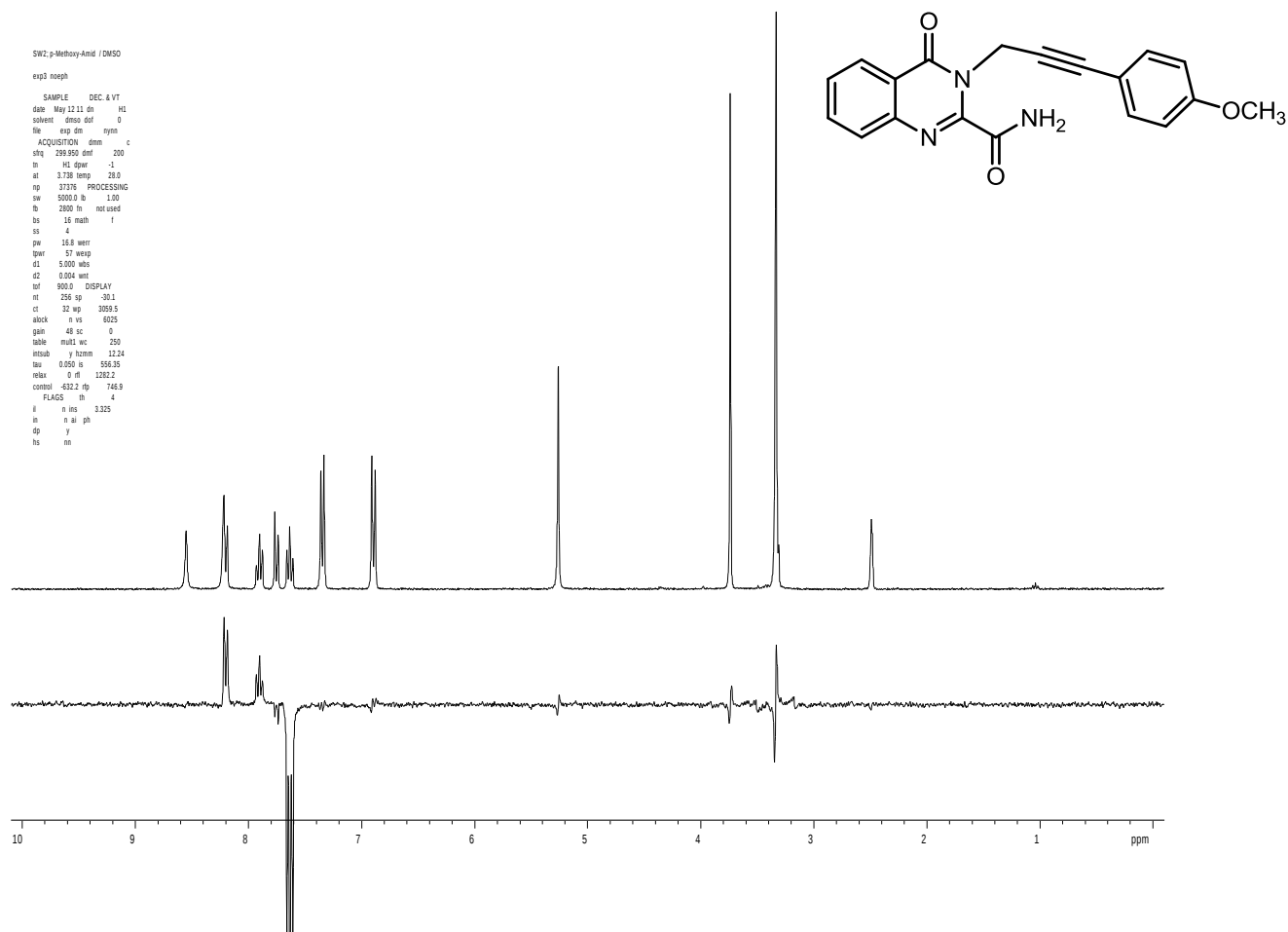
Tafel 33: 3-[3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**4**)



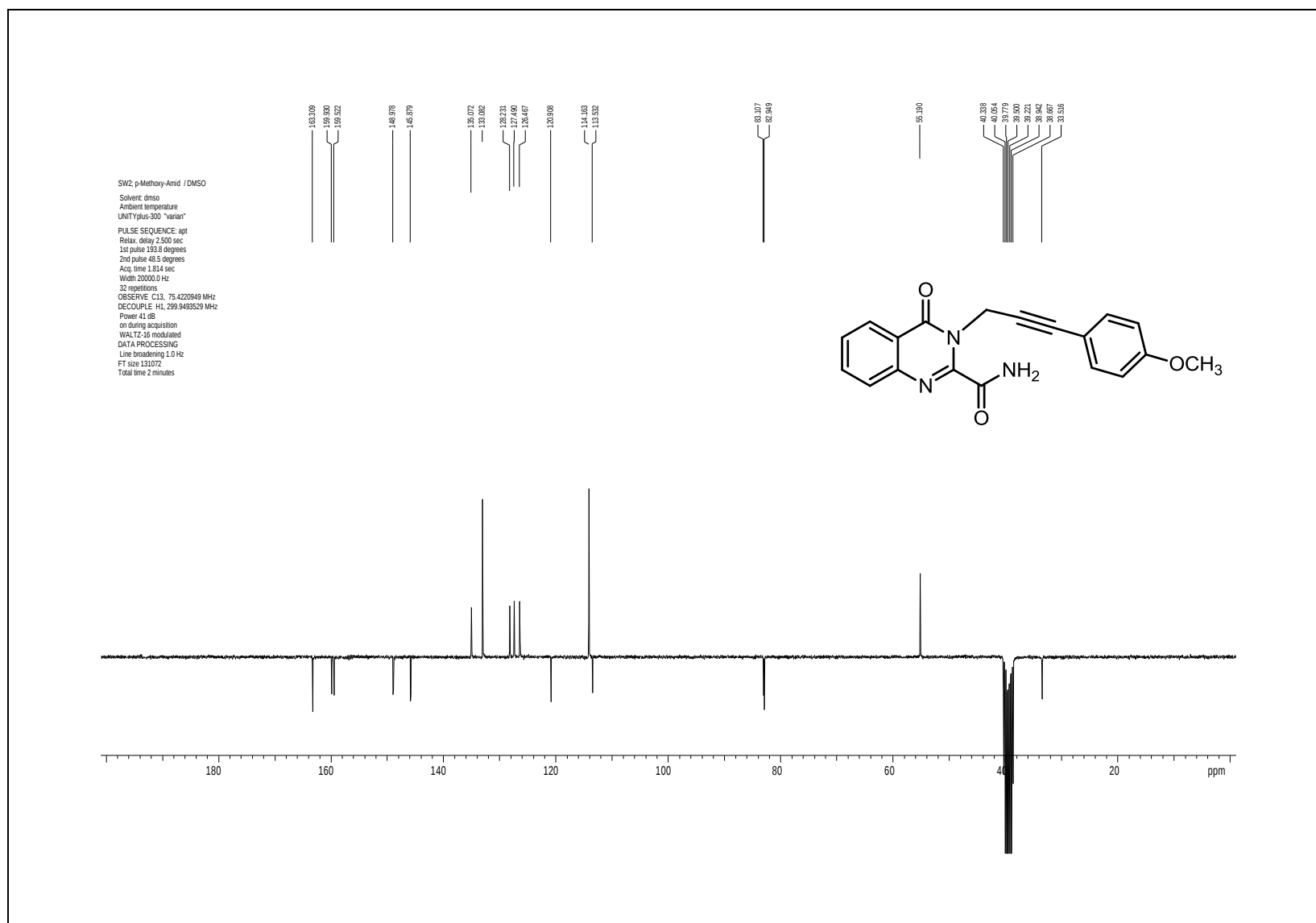
Tafel 34: 3-[3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**4**)



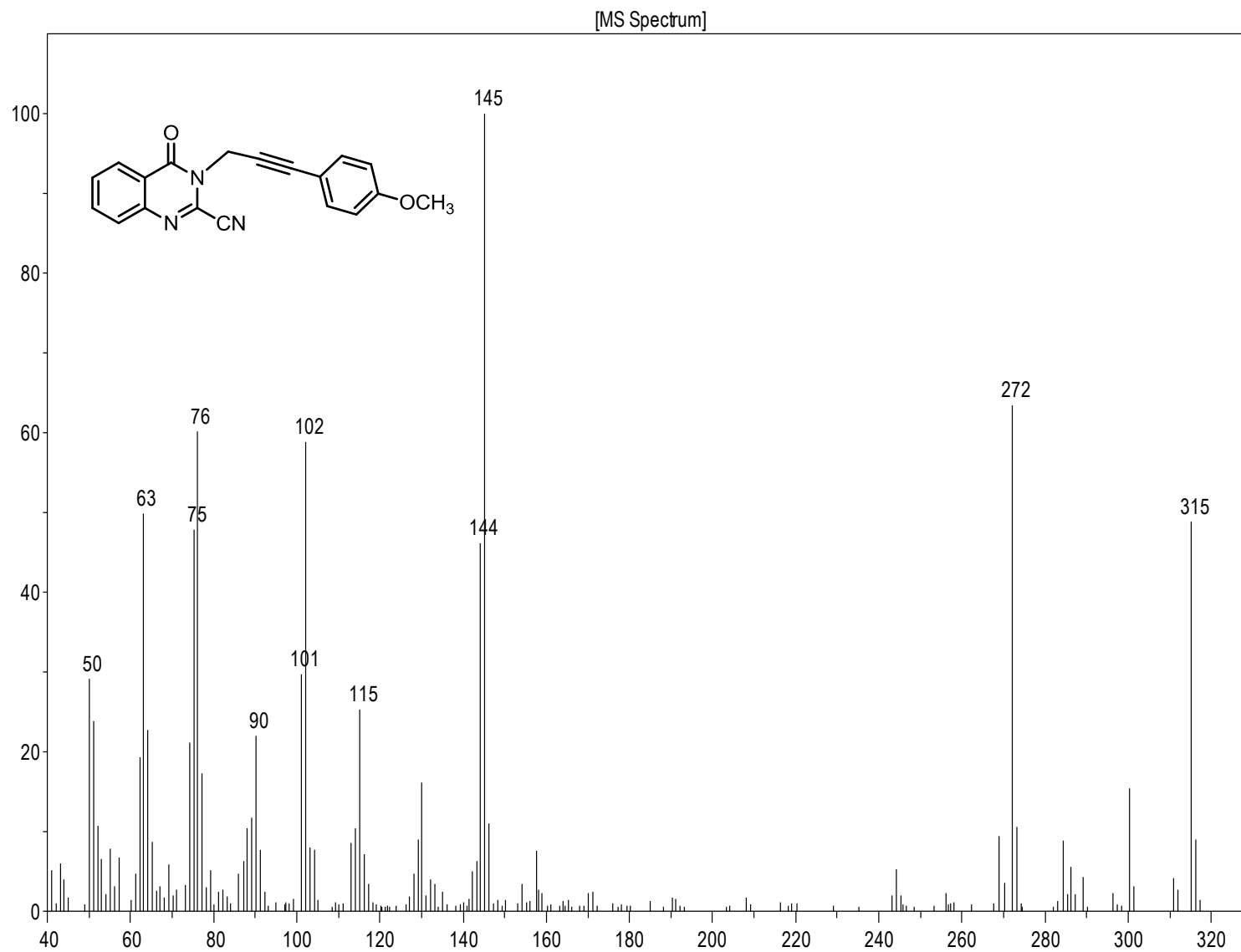
Tafel 35: 3-[3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (4)



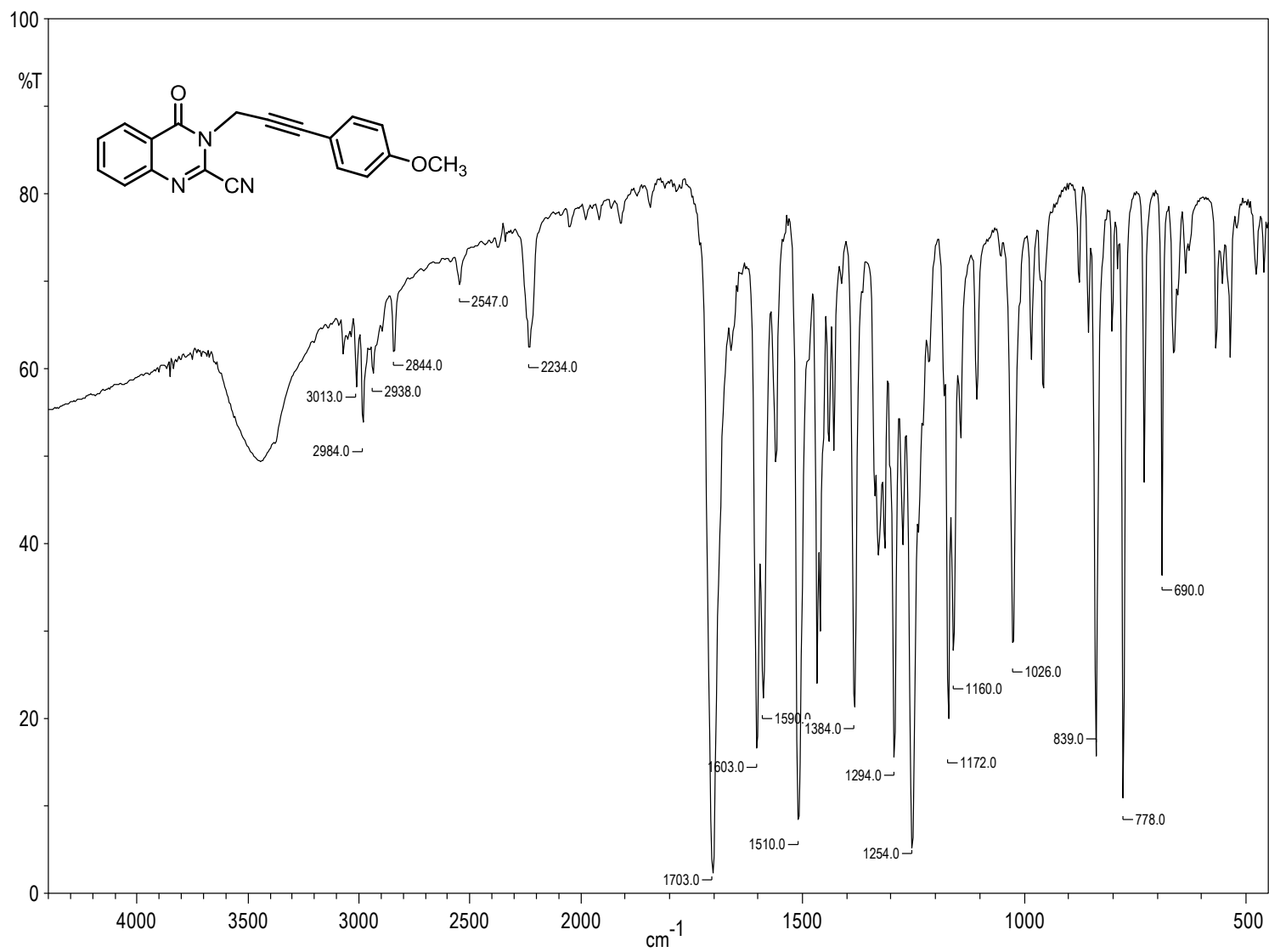
Tafel 36: 3-[3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (4)



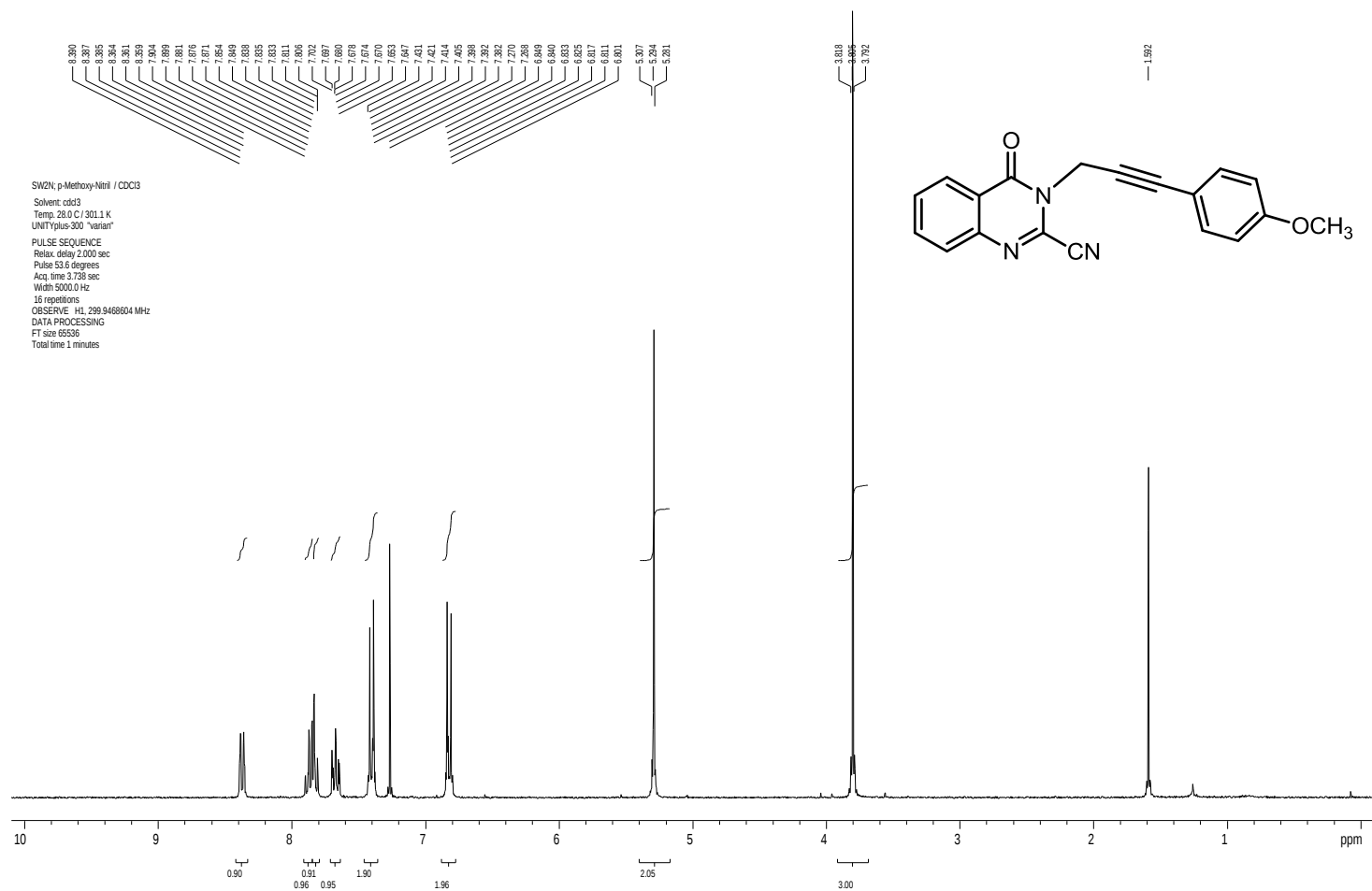
Tafel 37: 3-[3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**4**)



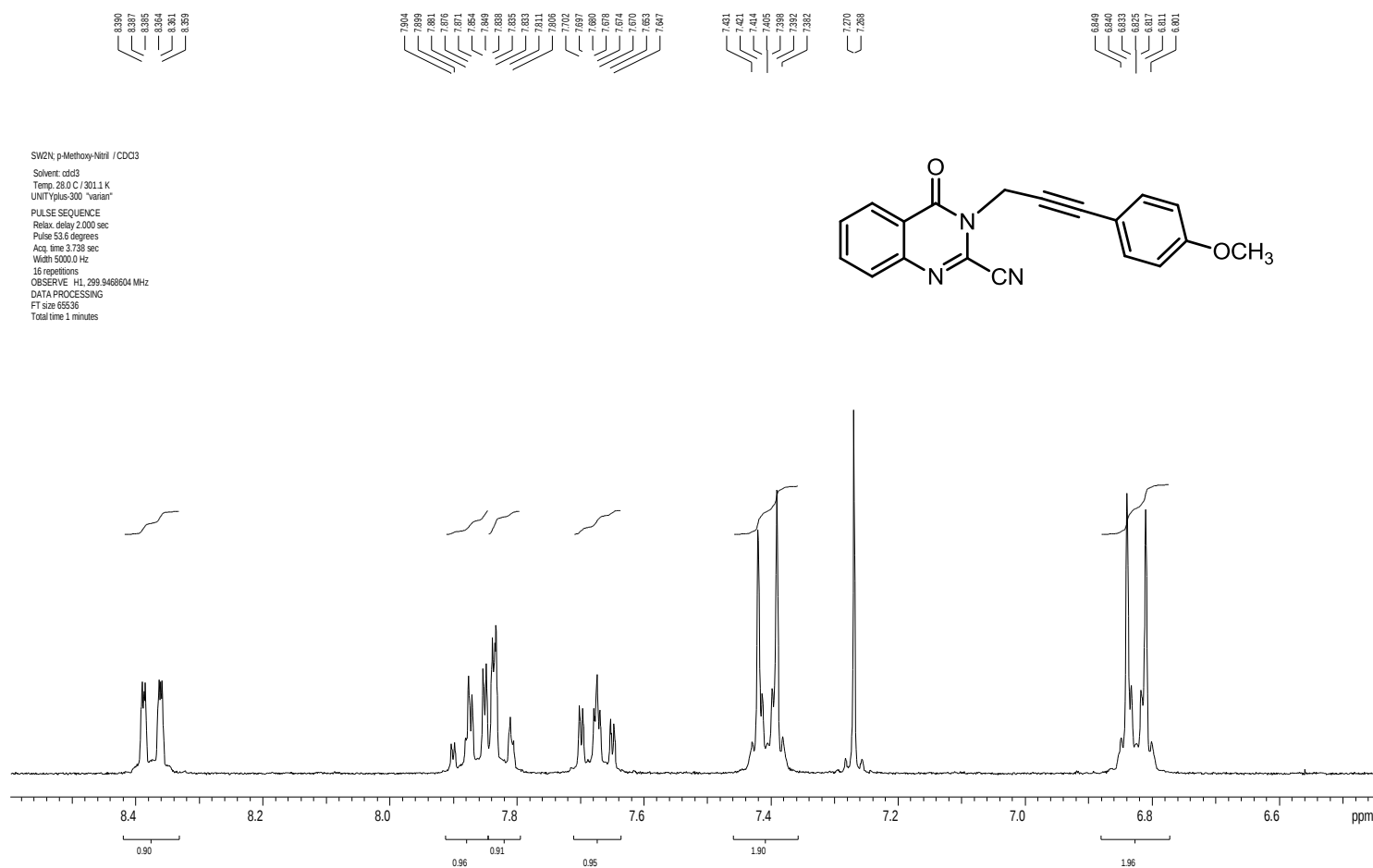
Tafel 38: 3-[3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (**7**)



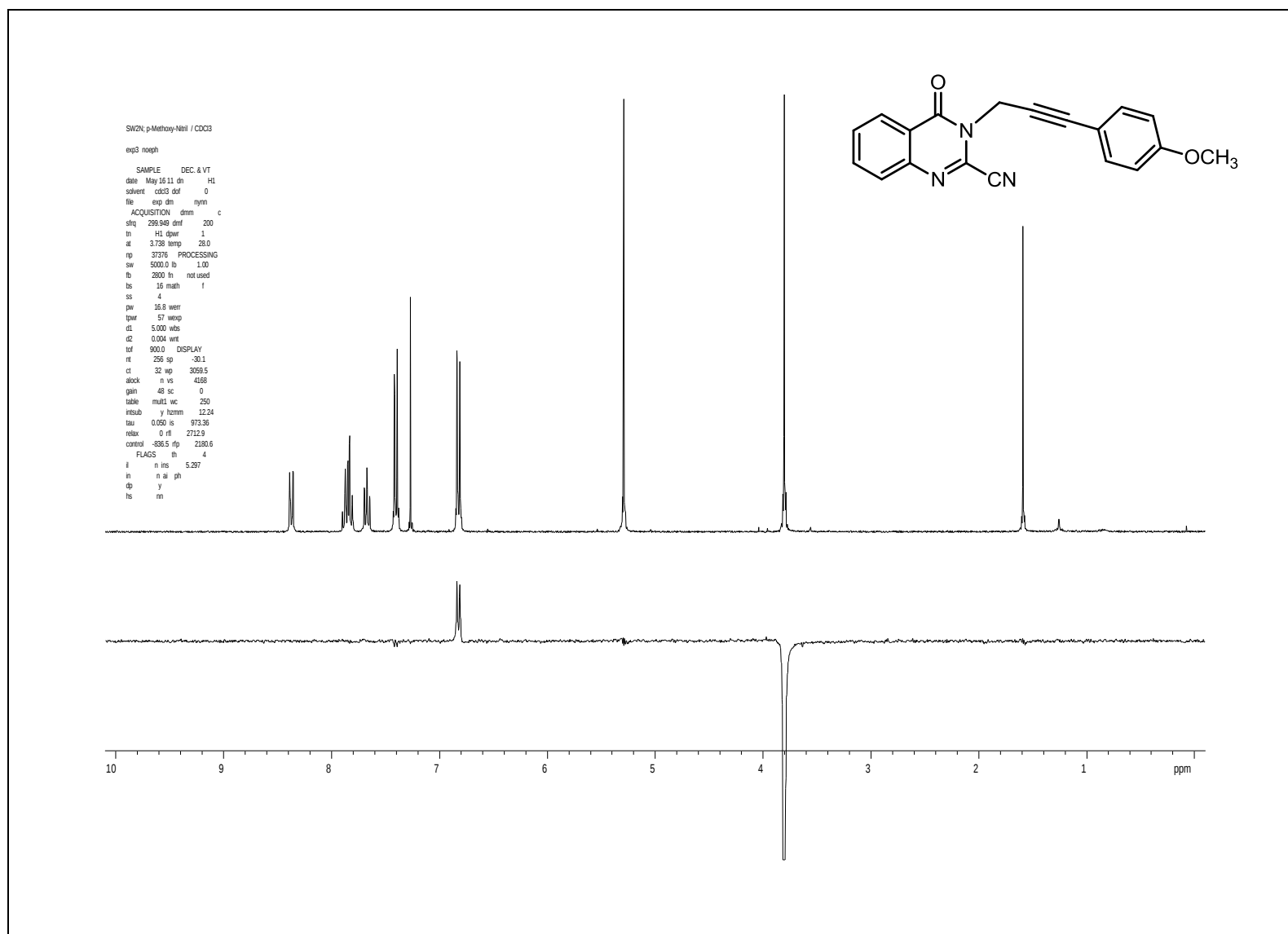
Tafel 39: 3-[3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (7)



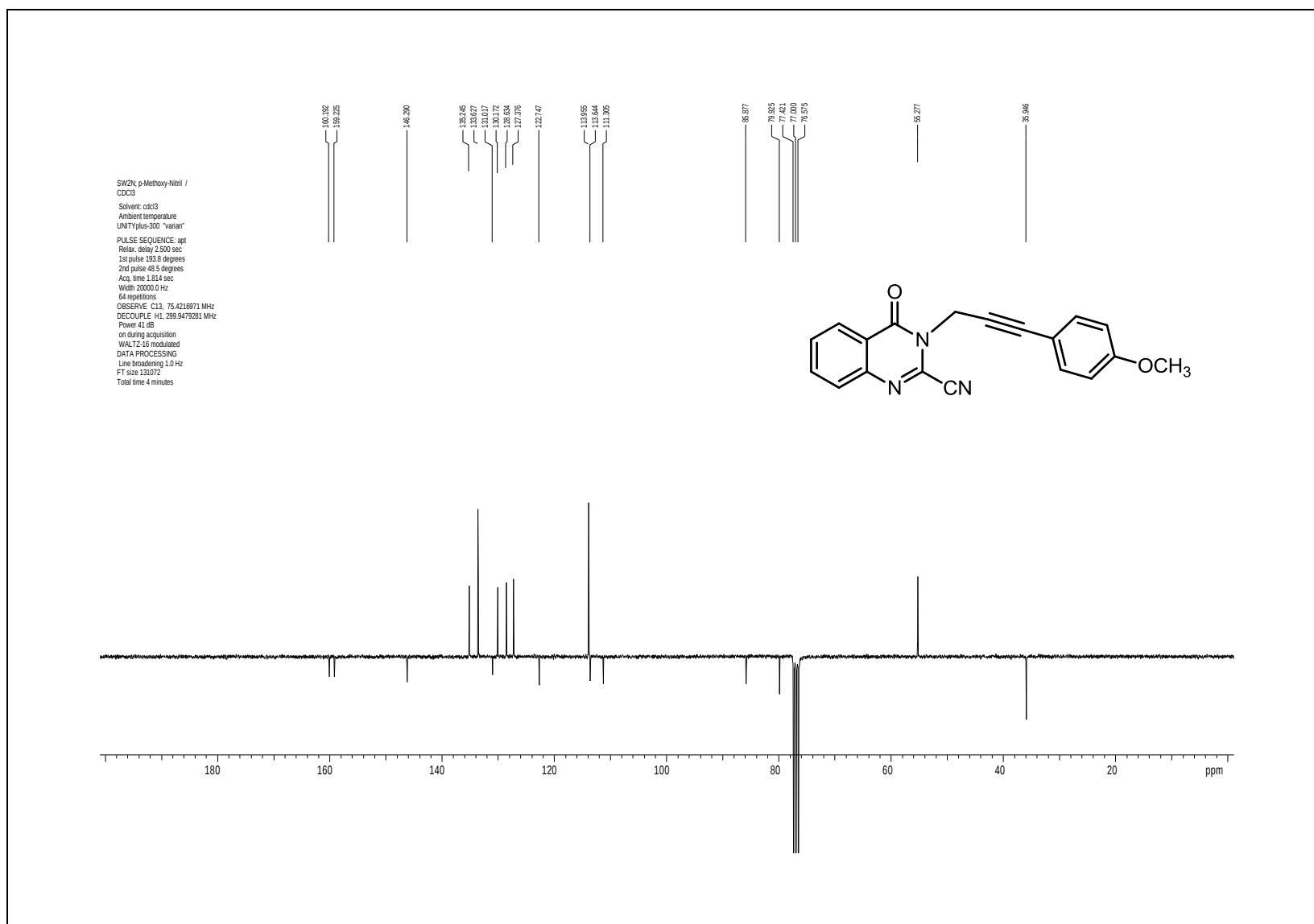
Tafel 40: 3-[3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (**7**)



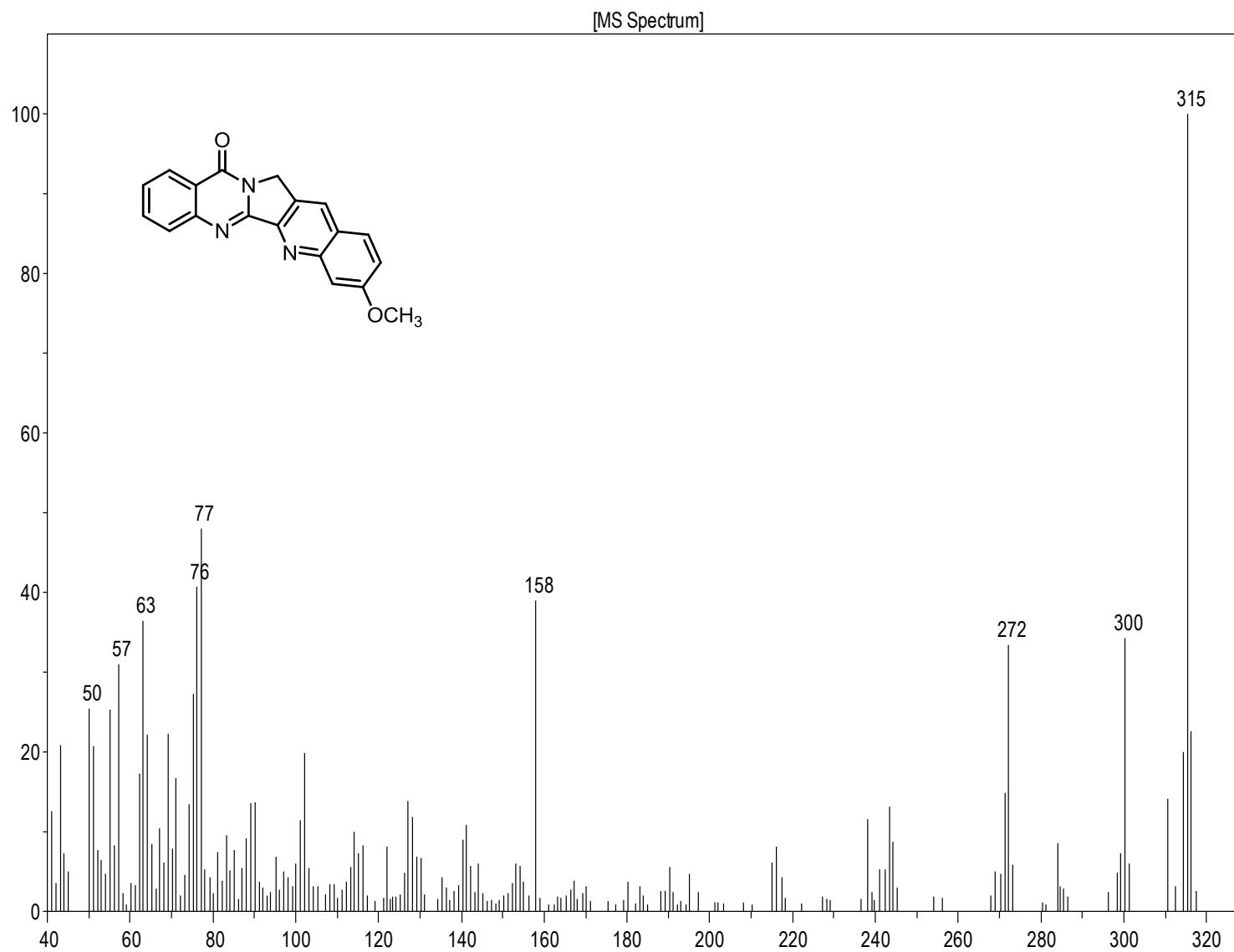
Tafel 41: 3-[3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (**7**)



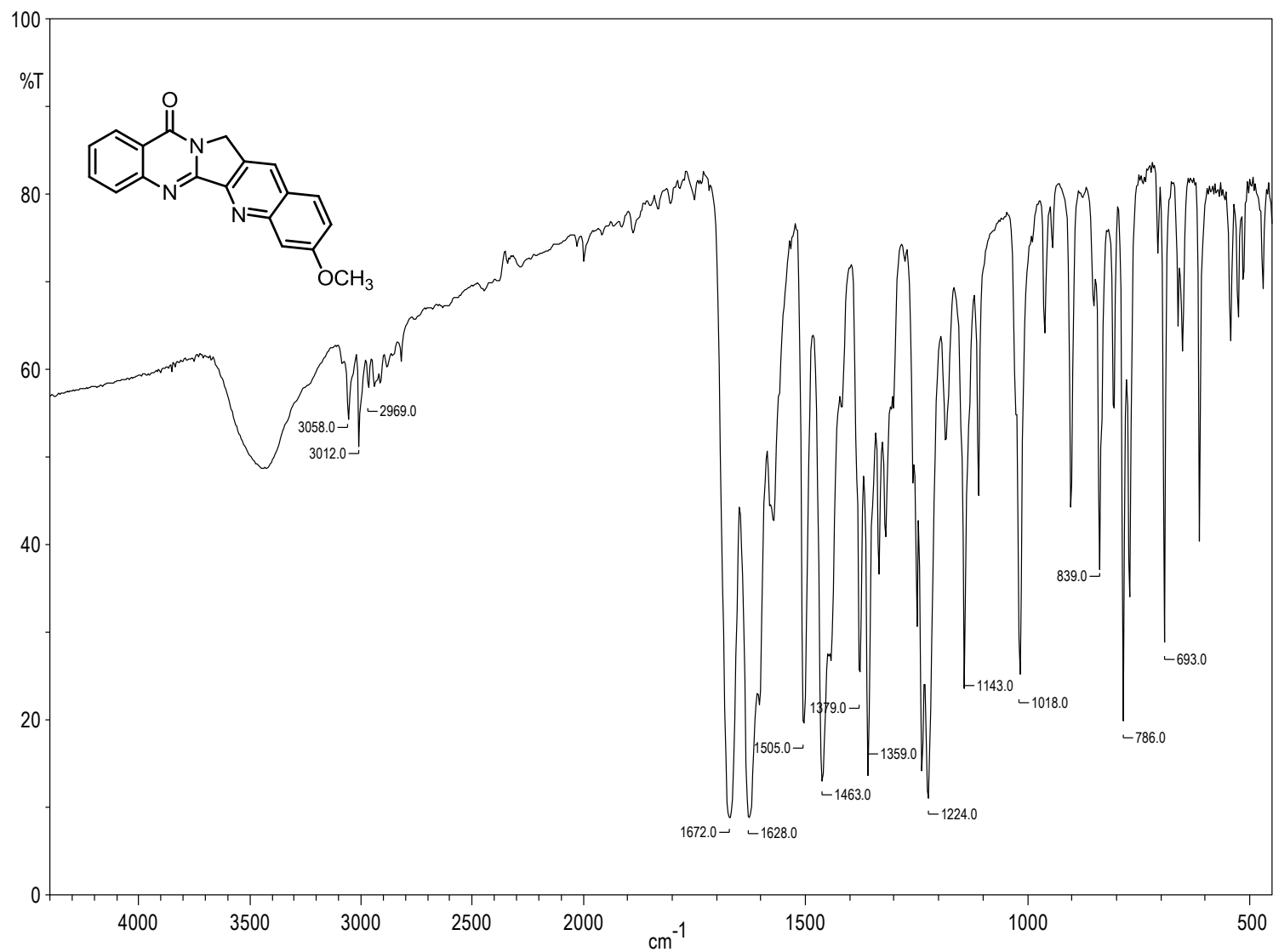
Tafel 42: 3-[3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (7)



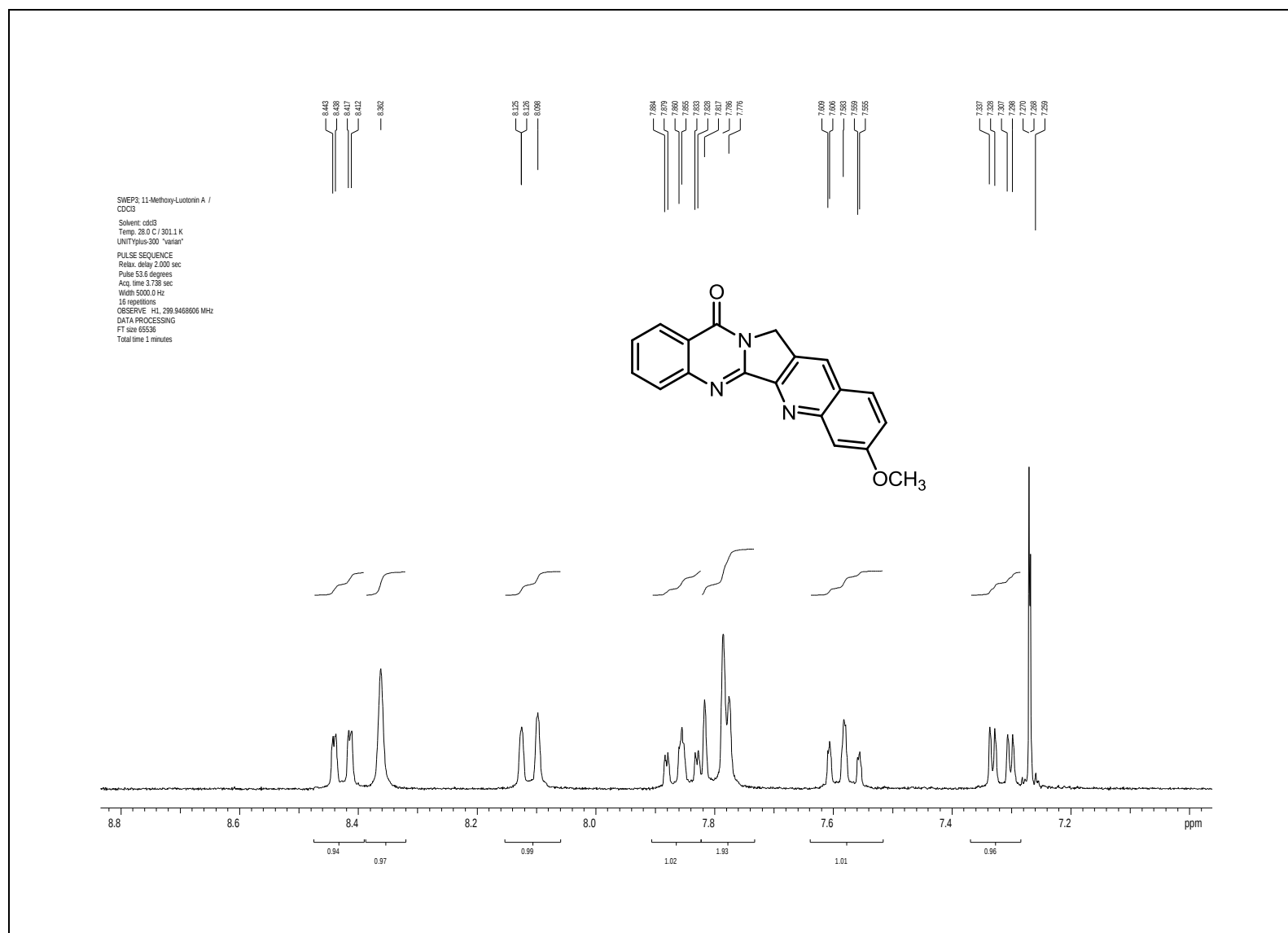
Tafel 43: 3-[3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (7)



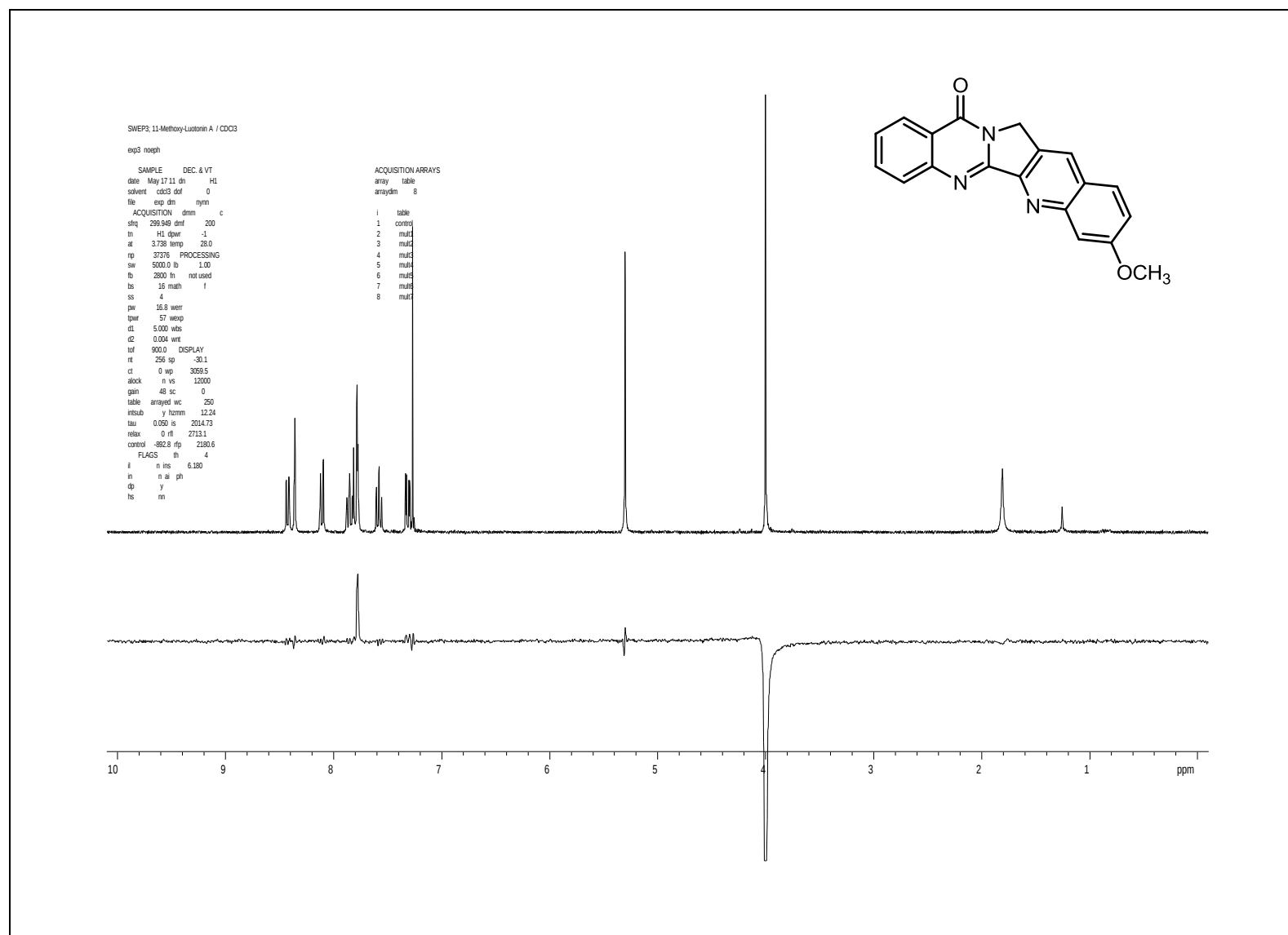
Tafel 44: 3-Methoxychinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (11-Methoxy-Luotonin A, **10**)



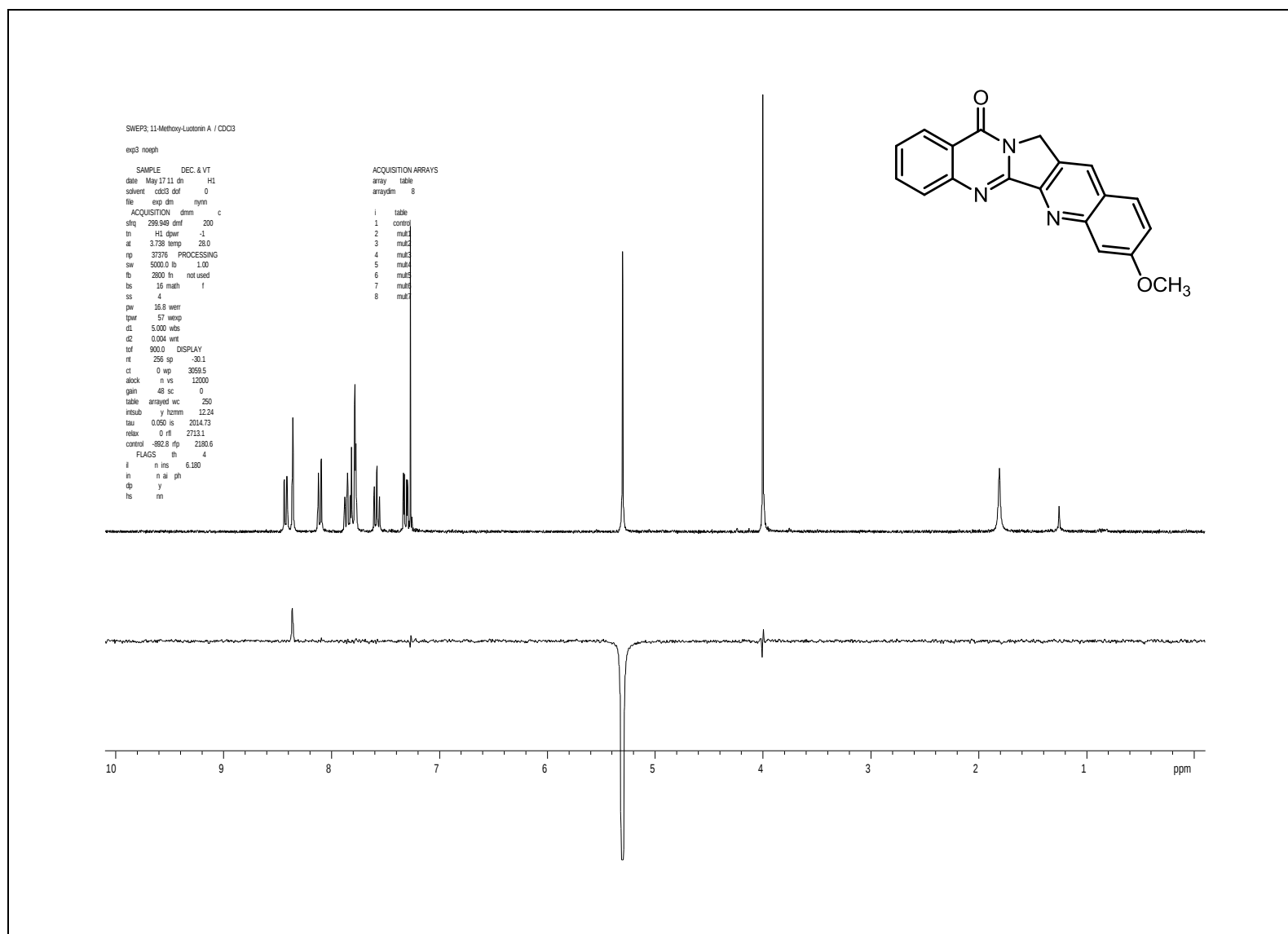
Tafel 45: 3-Methoxychinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (11-Methoxy-Luotonin A, **10**)



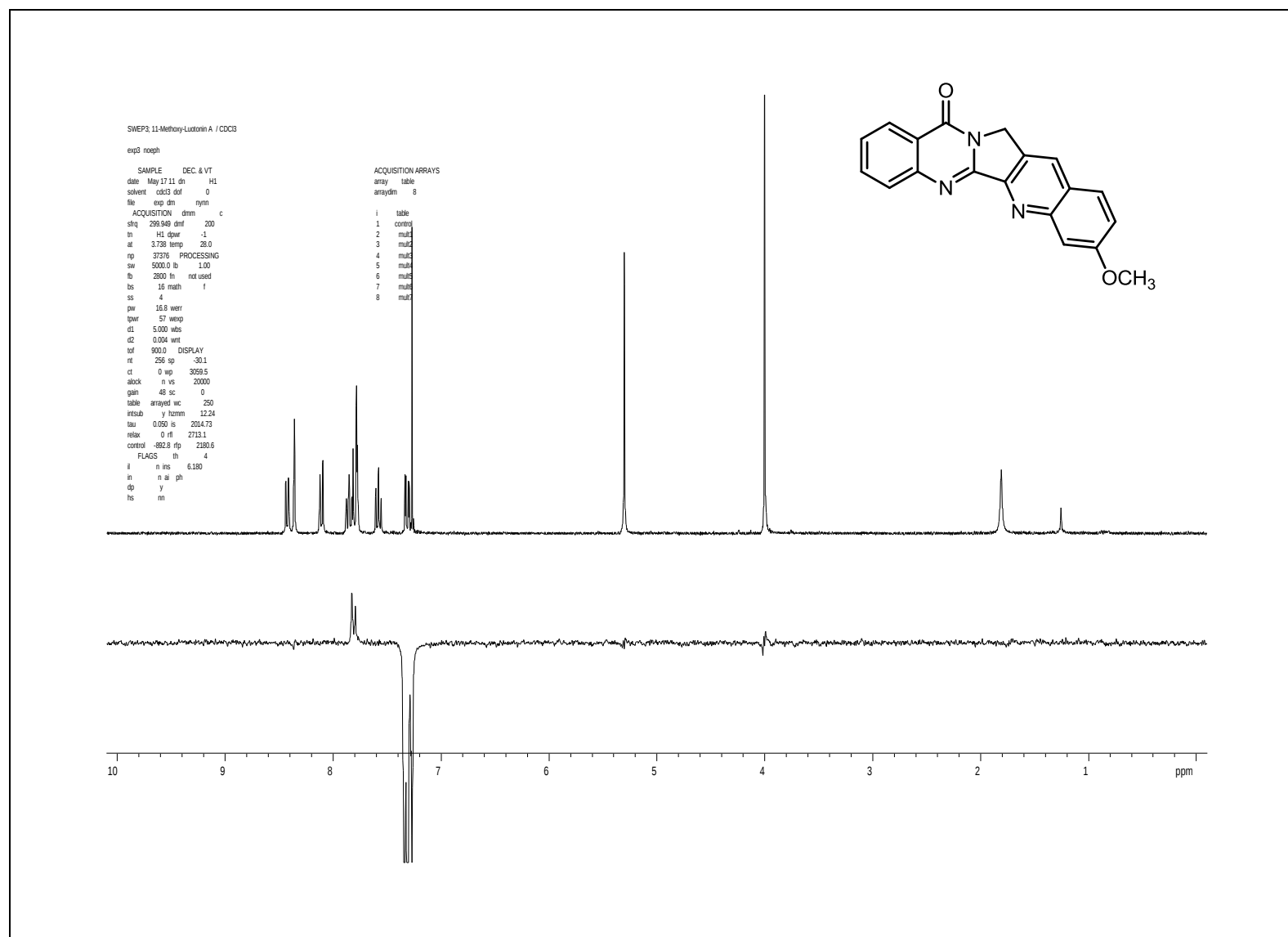
Tafel 47: 3-Methoxychinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (11-Methoxy-Luotonin A, **10**)



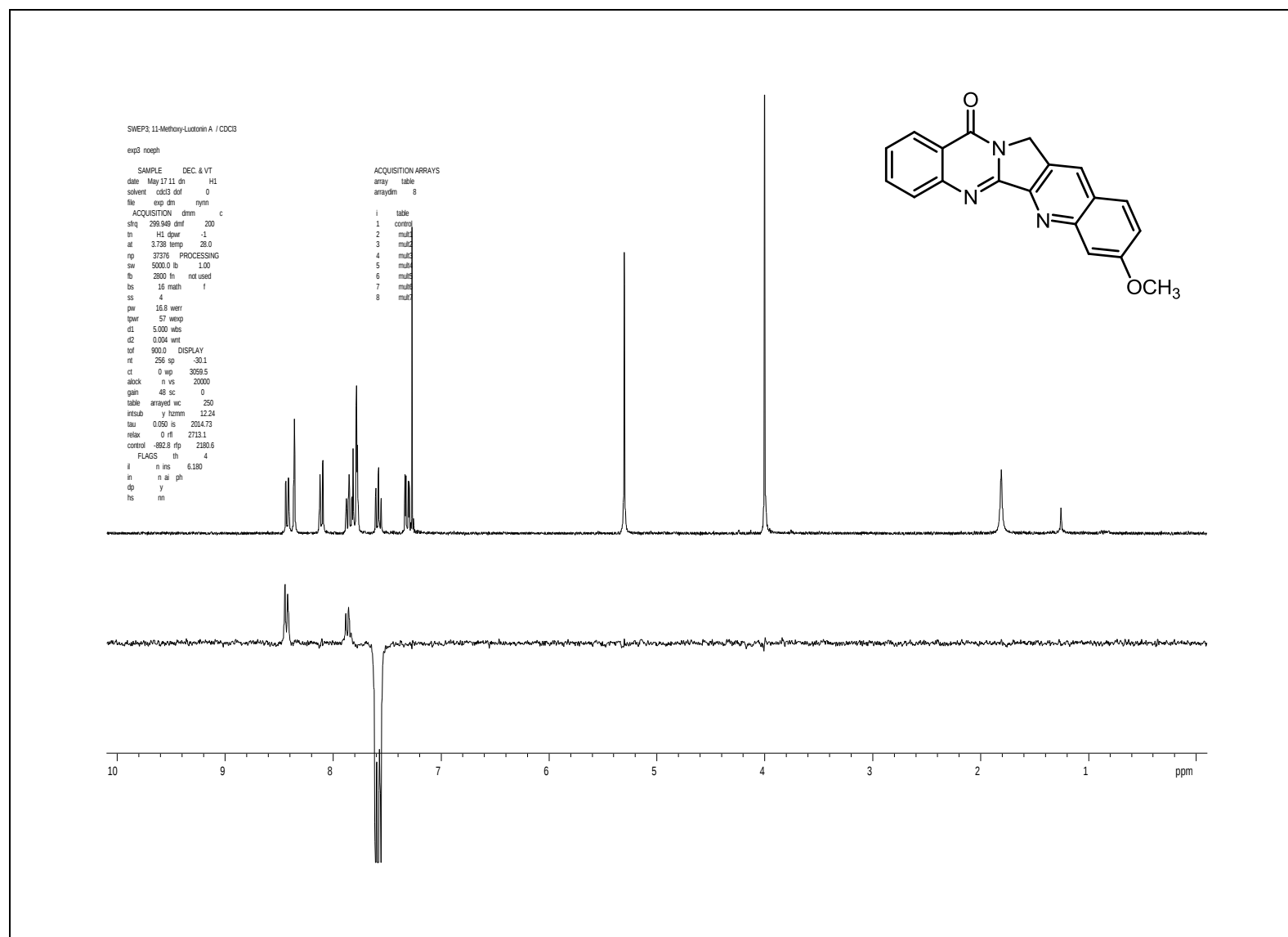
Tafel 48: 3-Methoxychinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (11-Methoxy-Luotonin A, **10**)



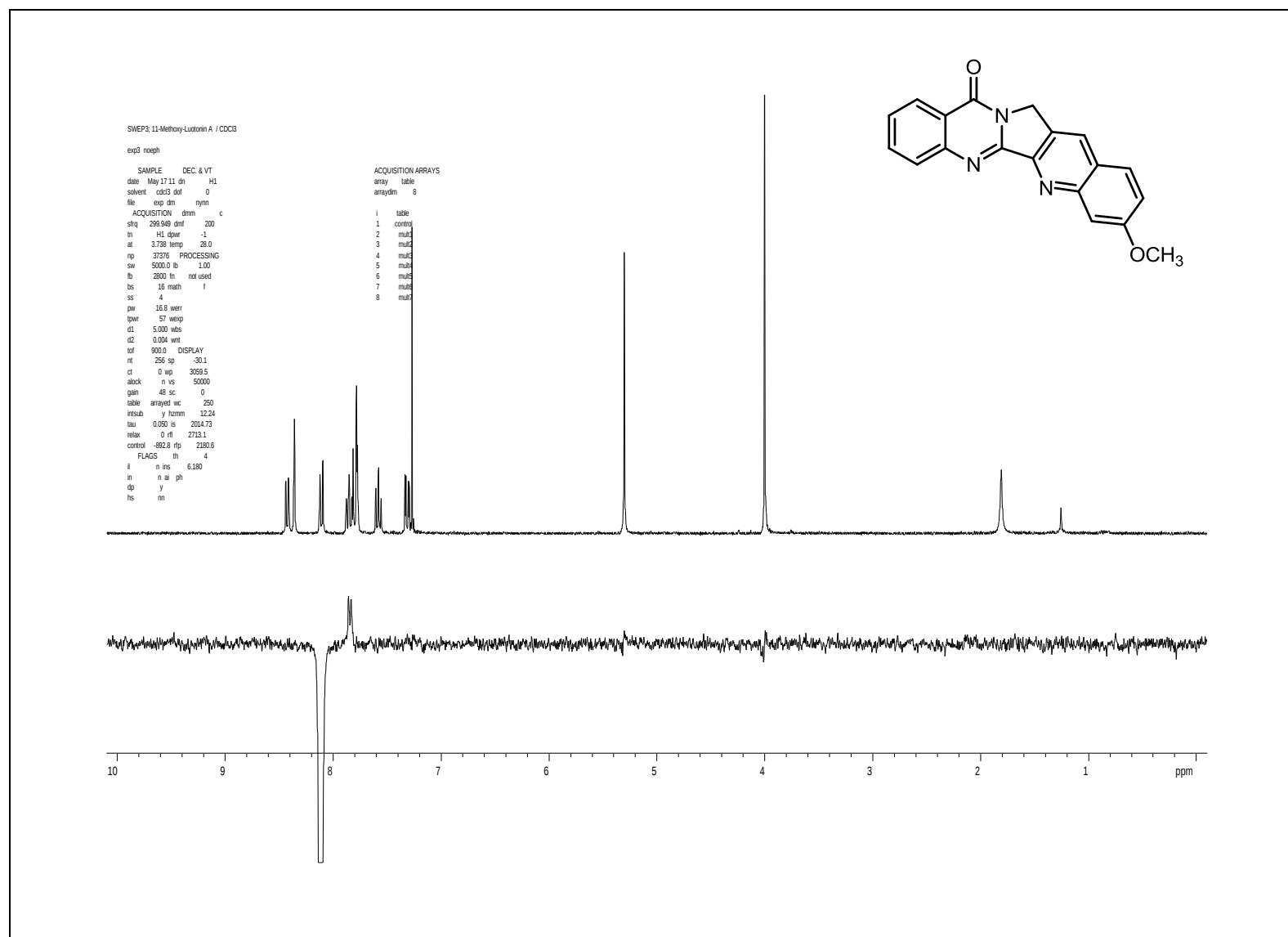
Tafel 49: 3-Methoxychinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (11-Methoxy-Luotonin A, **10**)



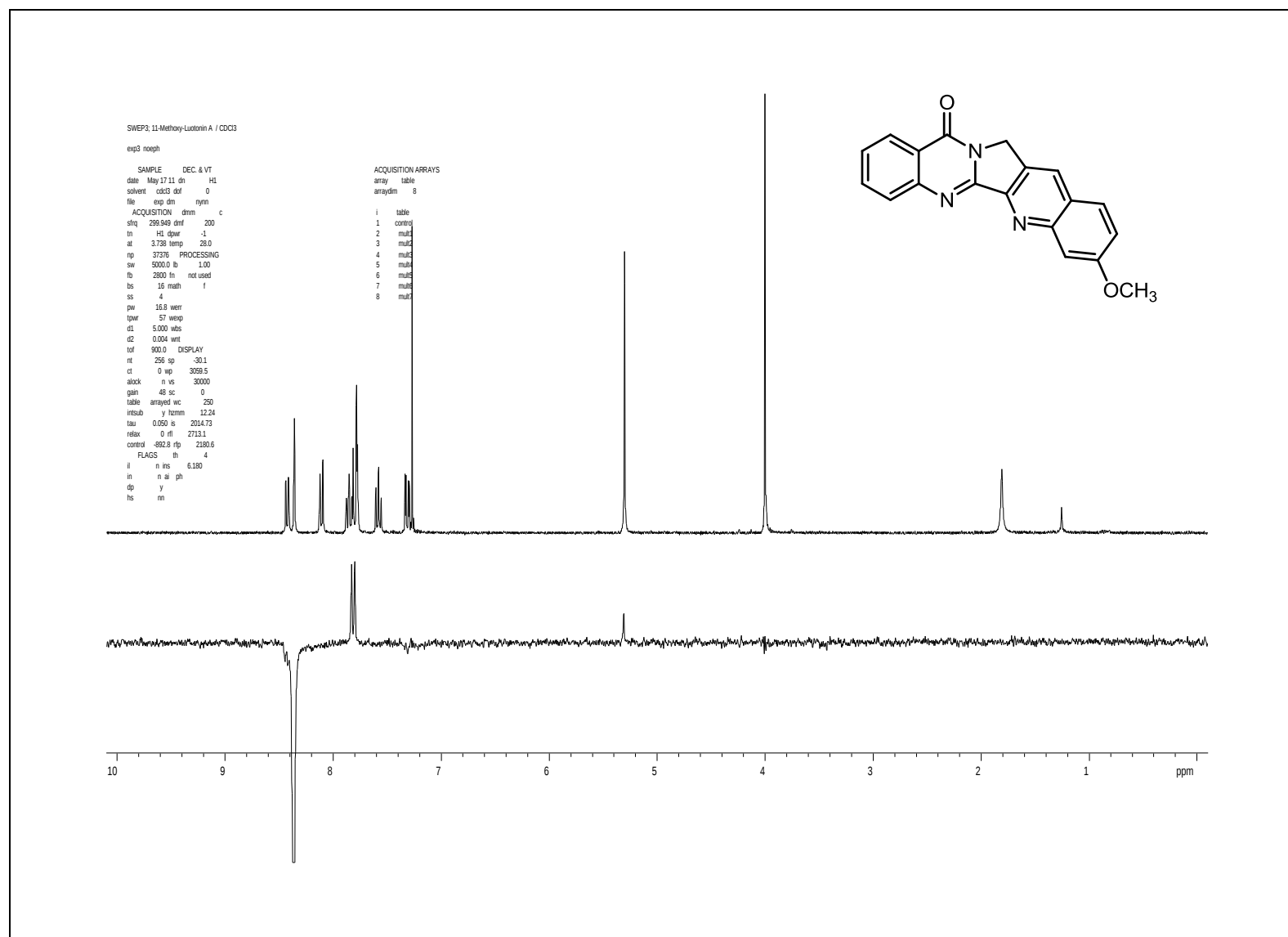
Tafel 50: 3-Methoxychinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (11-Methoxy-Luotonin A, **10**)



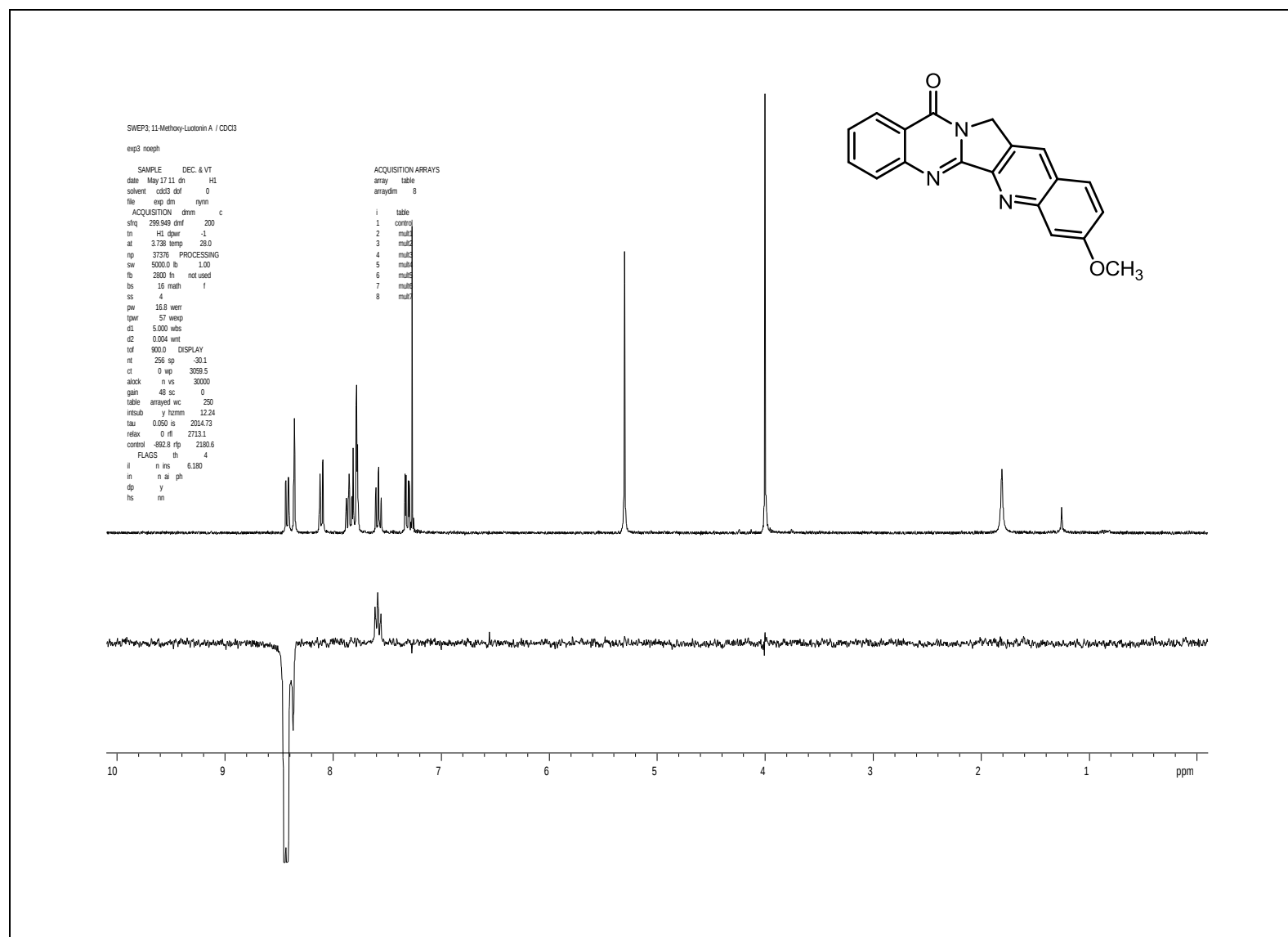
Tafel 51: 3-Methoxychinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (11-Methoxy-Luotonin A, **10**)



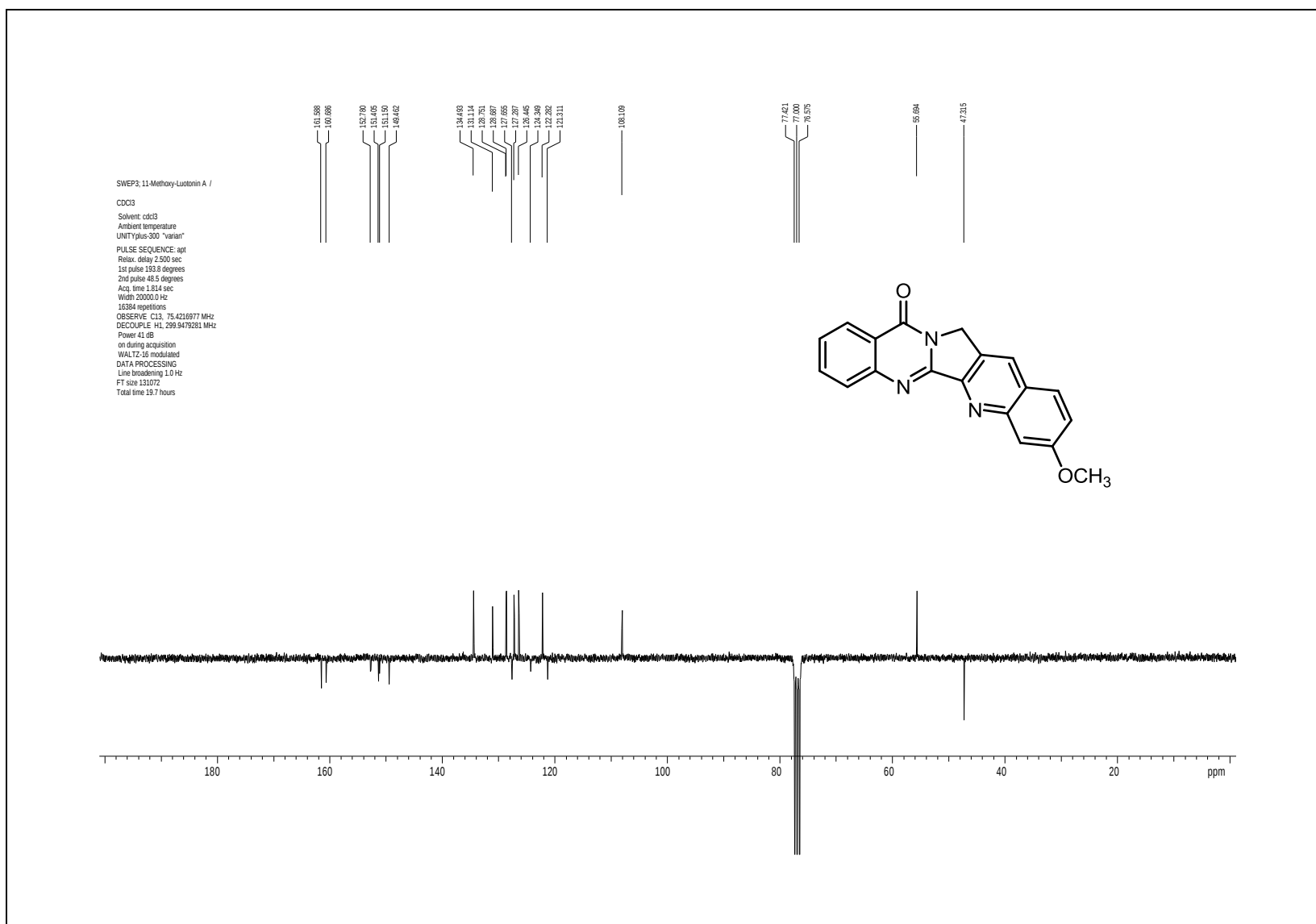
Tafel 52: 3-Methoxychinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (11-Methoxy-Luotonin A, **10**)



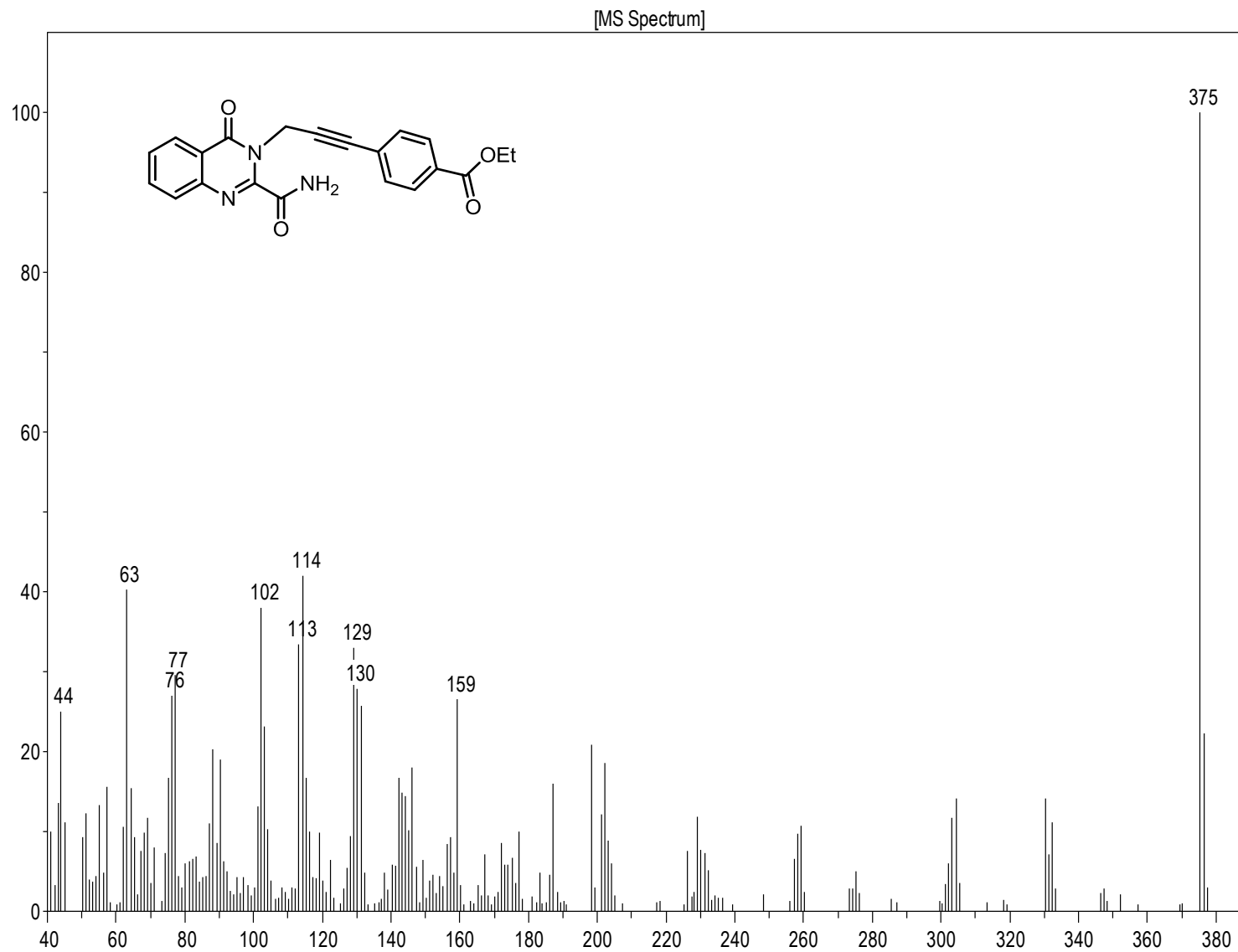
Tafel 53: 3-Methoxychinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (11-Methoxy-Luotonin A, **10**)



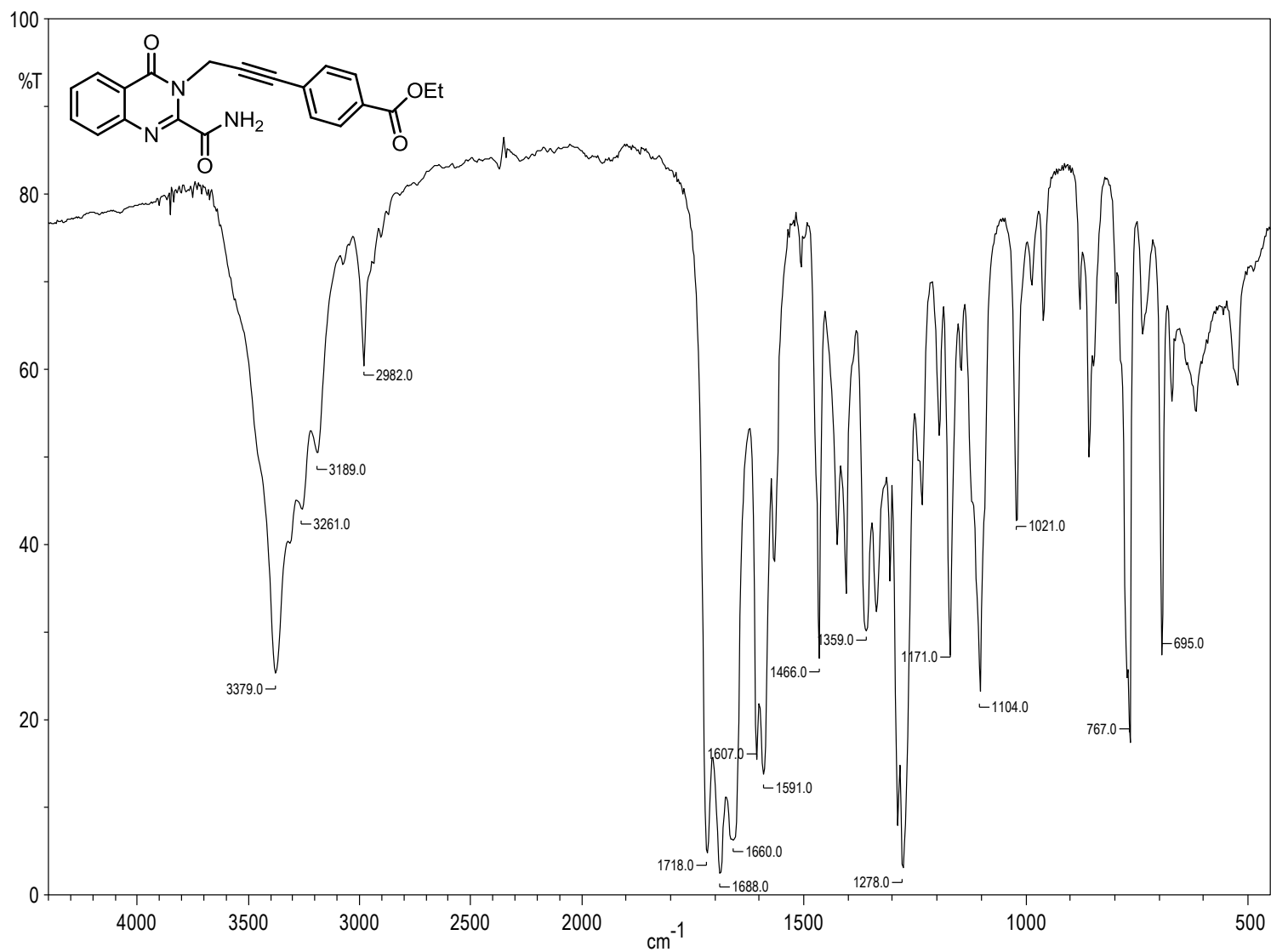
Tafel 54: 3-Methoxychinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (11-Methoxy-Luotonin A, **10**)



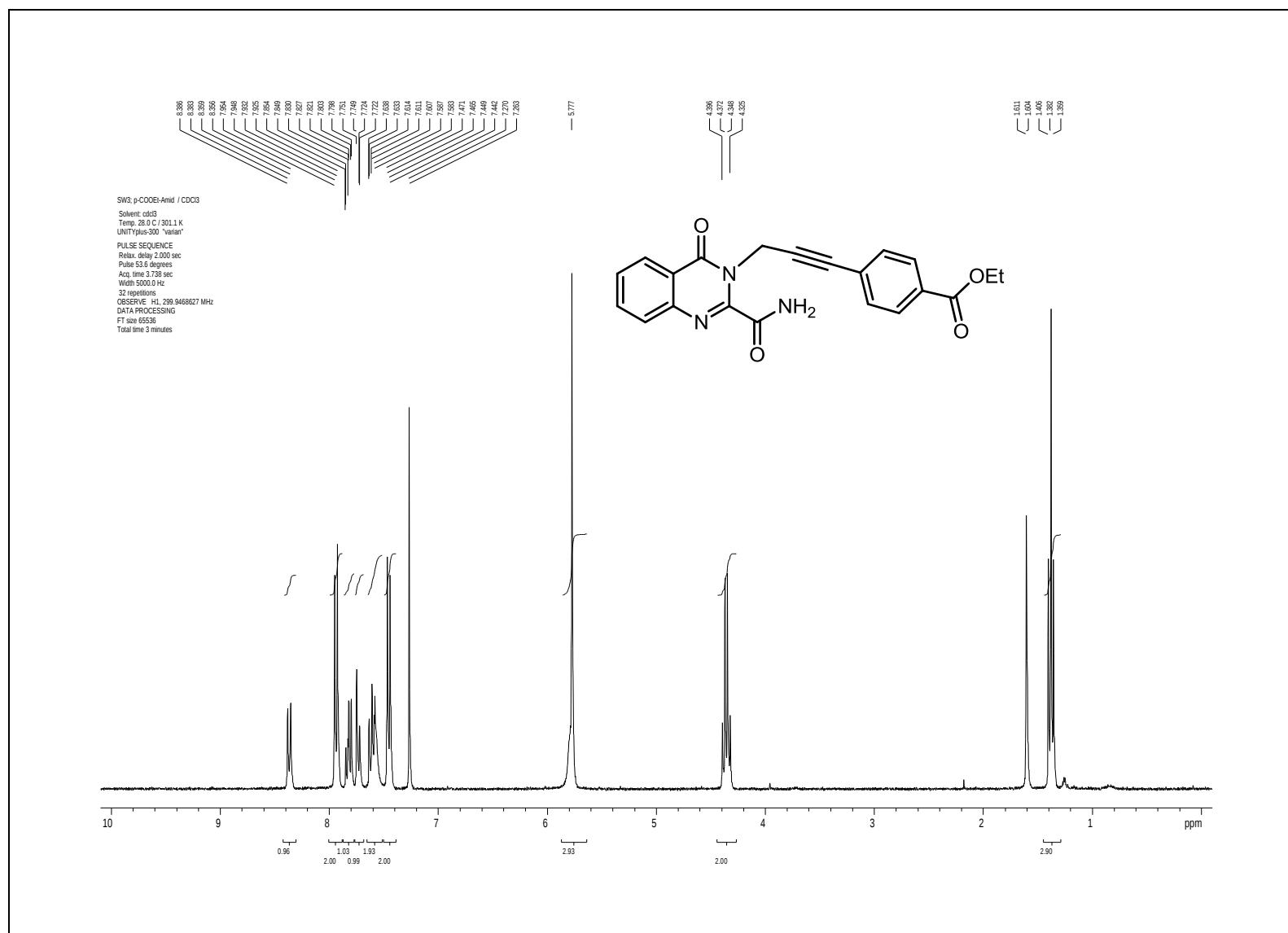
Tafel 55: 3-Methoxychinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (11-Methoxy-Luotonin A, **10**)



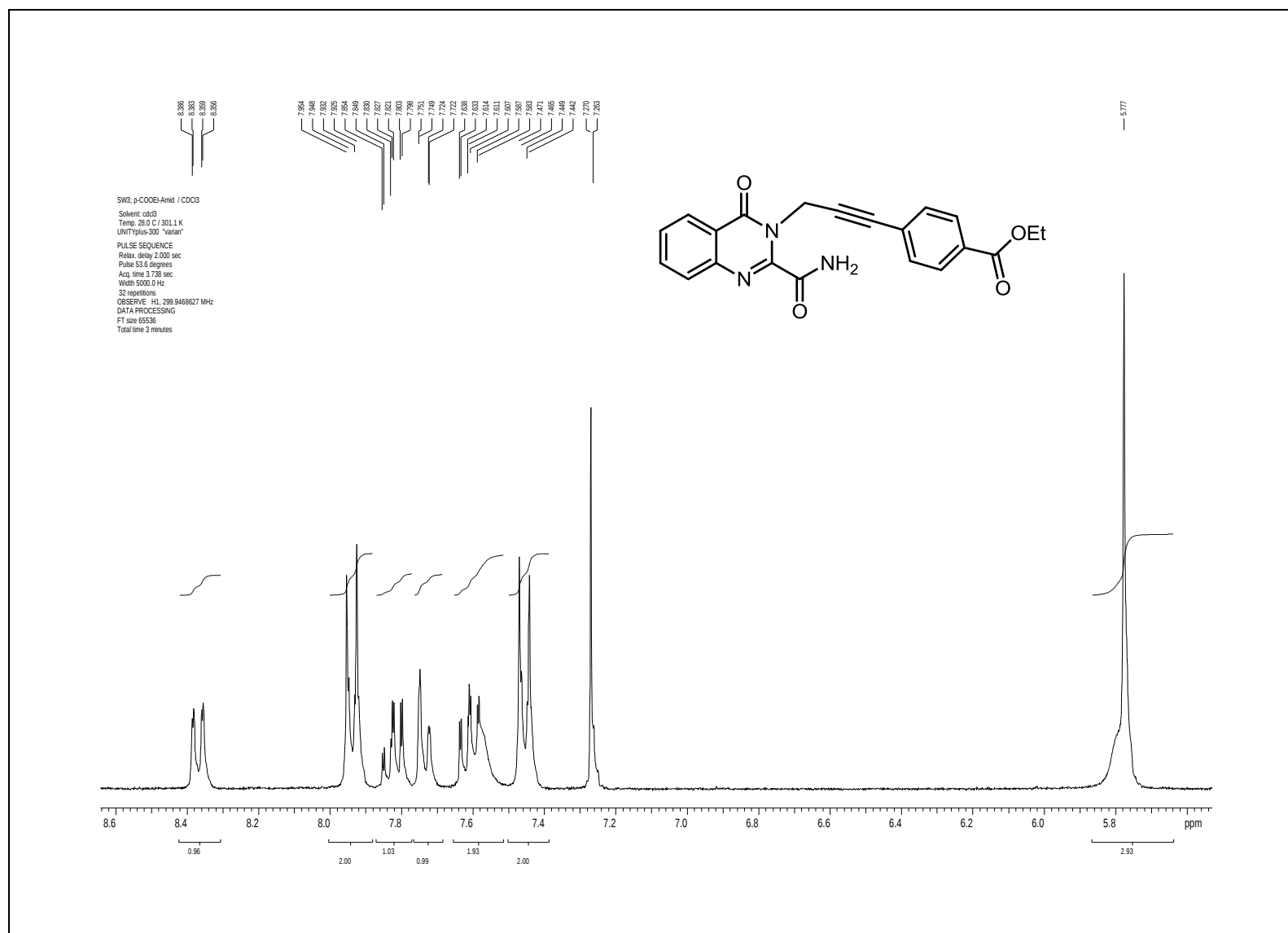
Tafel 56: Ethyl 4-[3-(2-Carbamoyl-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (**5**)



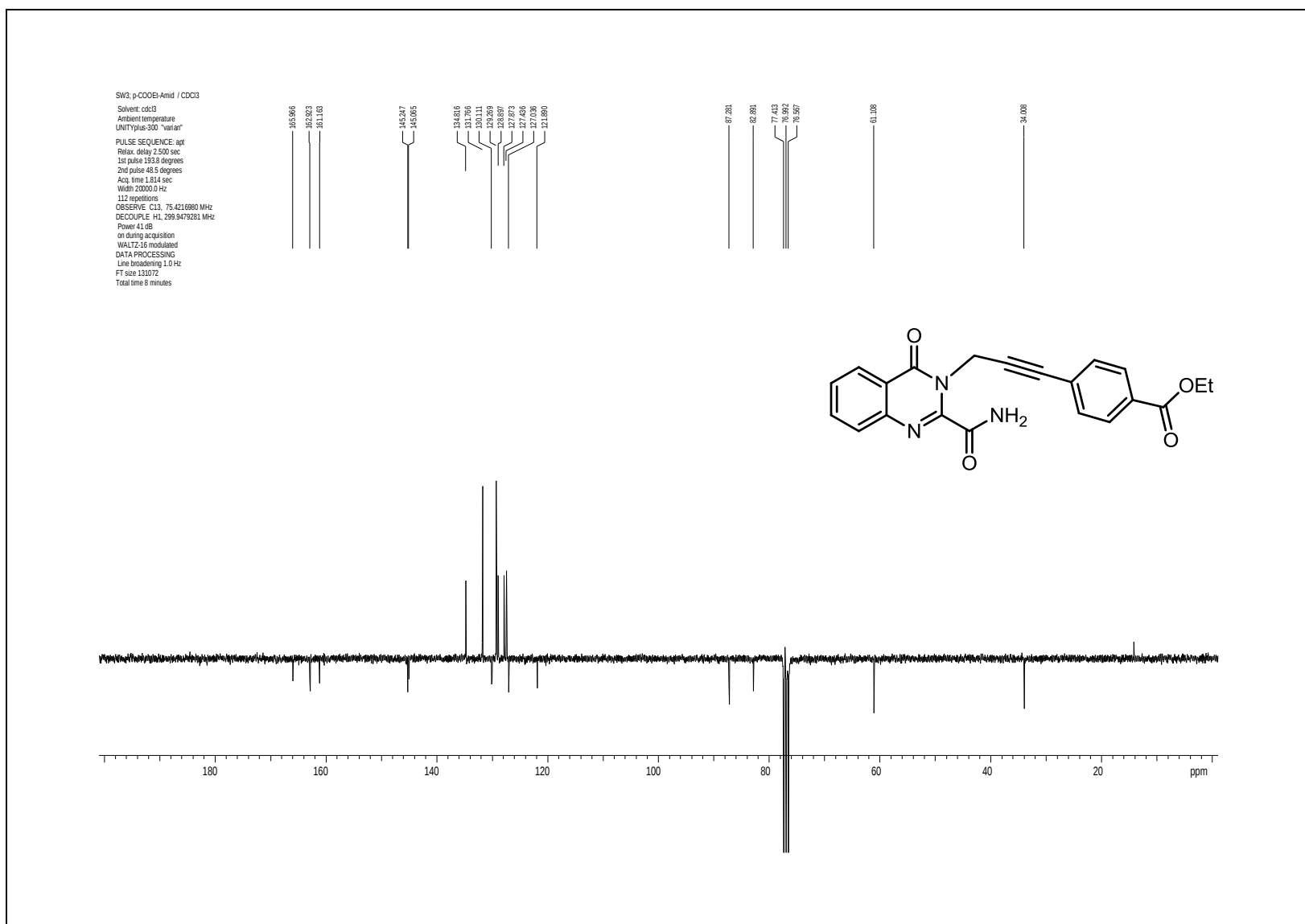
Tafel 57: Ethyl 4-[3-(2-Carbamoyl-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (5)



Tafel 58: Ethyl 4-[3-(2-Carbamoyl-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (**5**)

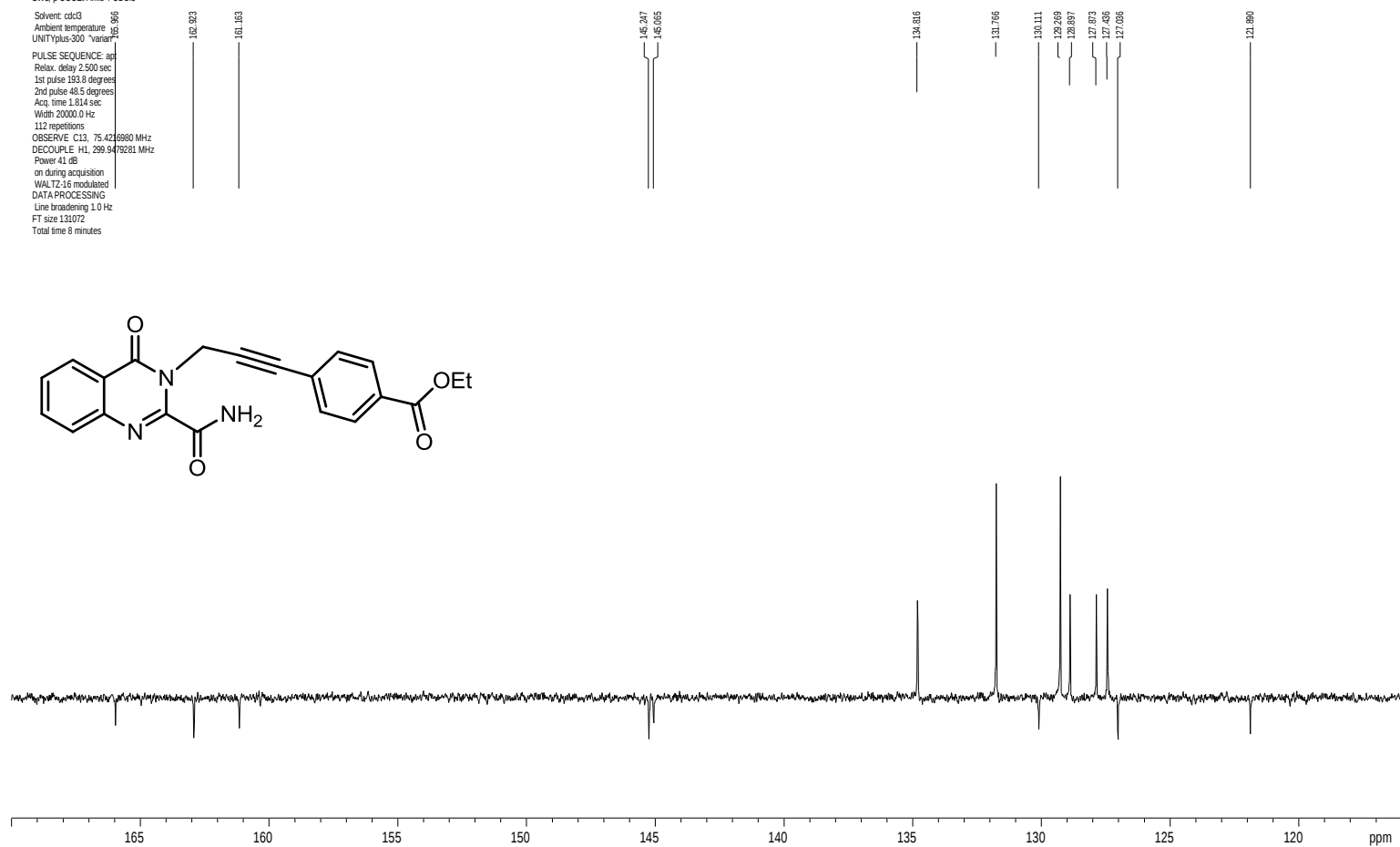
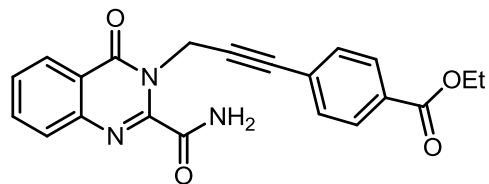


Tafel 59: Ethyl 4-[3-(2-Carbamoyl-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-yn-1-yl]benzoat (**5**)

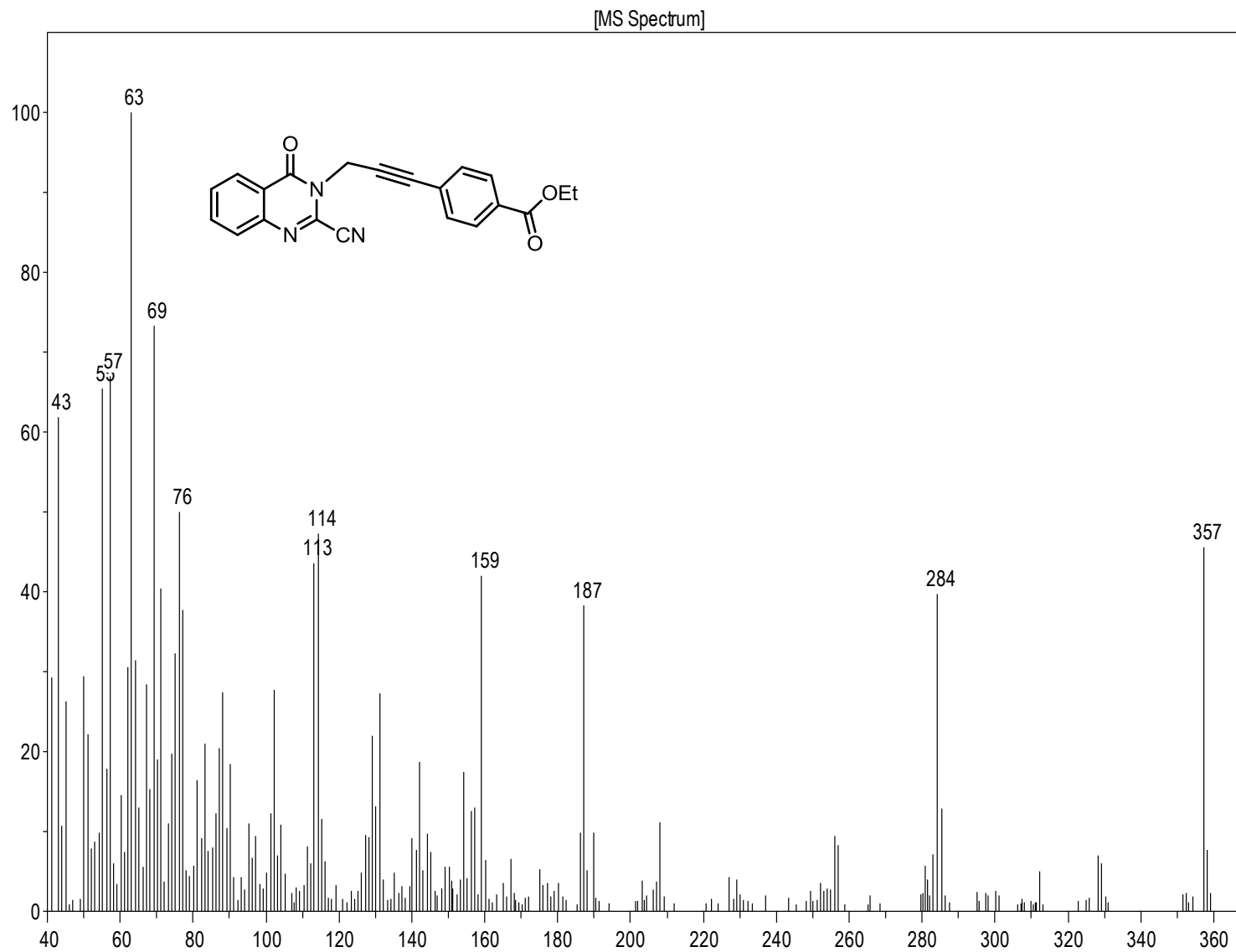


Tafel 60: Ethyl 4-[3-(2-Carbamoyl-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (5)

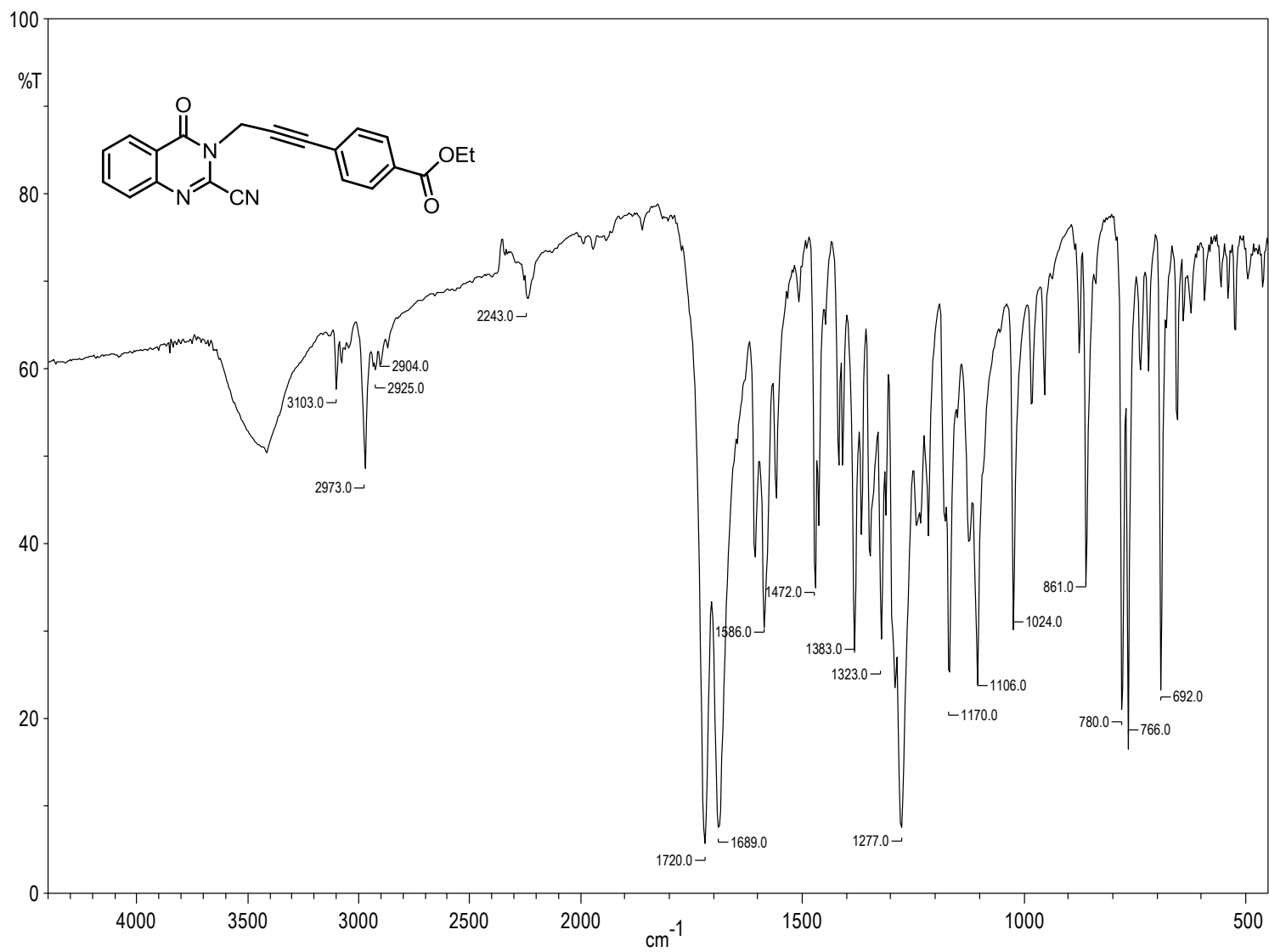
SW3, p-COOEt-Amid / CDCl₃
 Solvent: cdcl₃
 Ambient temperature
 UNITYplus-300 "variant"
 PULSE SEQUENCE: agt
 Relax, delay 2.500 sec
 1st pulse 193.8 degrees
 2nd pulse 48.5 degrees
 Acq. time 1.814 sec
 Width 20000.0 Hz
 112 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4216980 MHz
 DECOUPLE H1, 299.9479281 MHz
 Power 41 dB
 on during acquisition
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 8 minutes



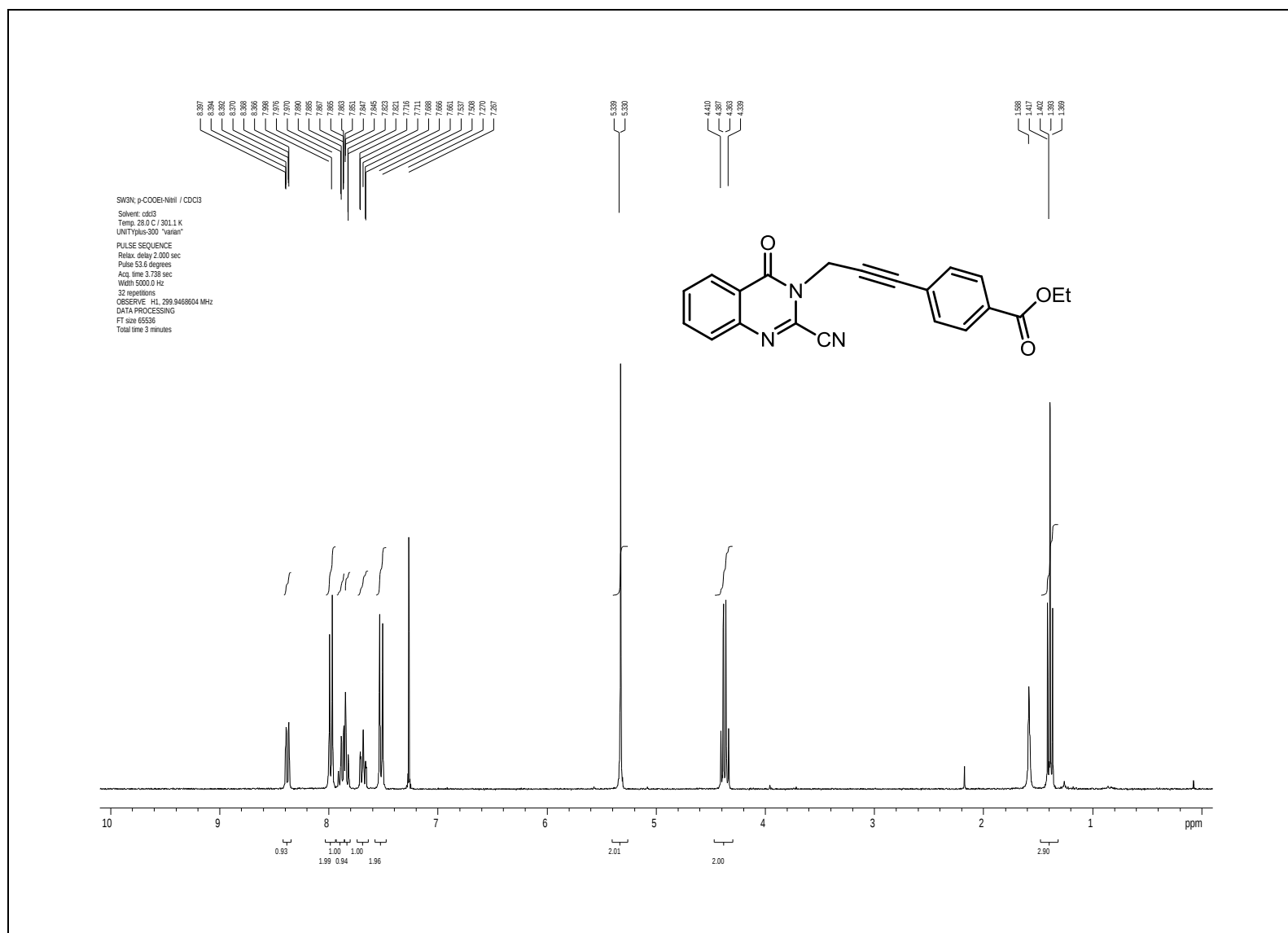
Tafel 61: Ethyl 4-[3-(2-Carbamoyl-4-oxochinazolin-3(4*H*)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (**5**)

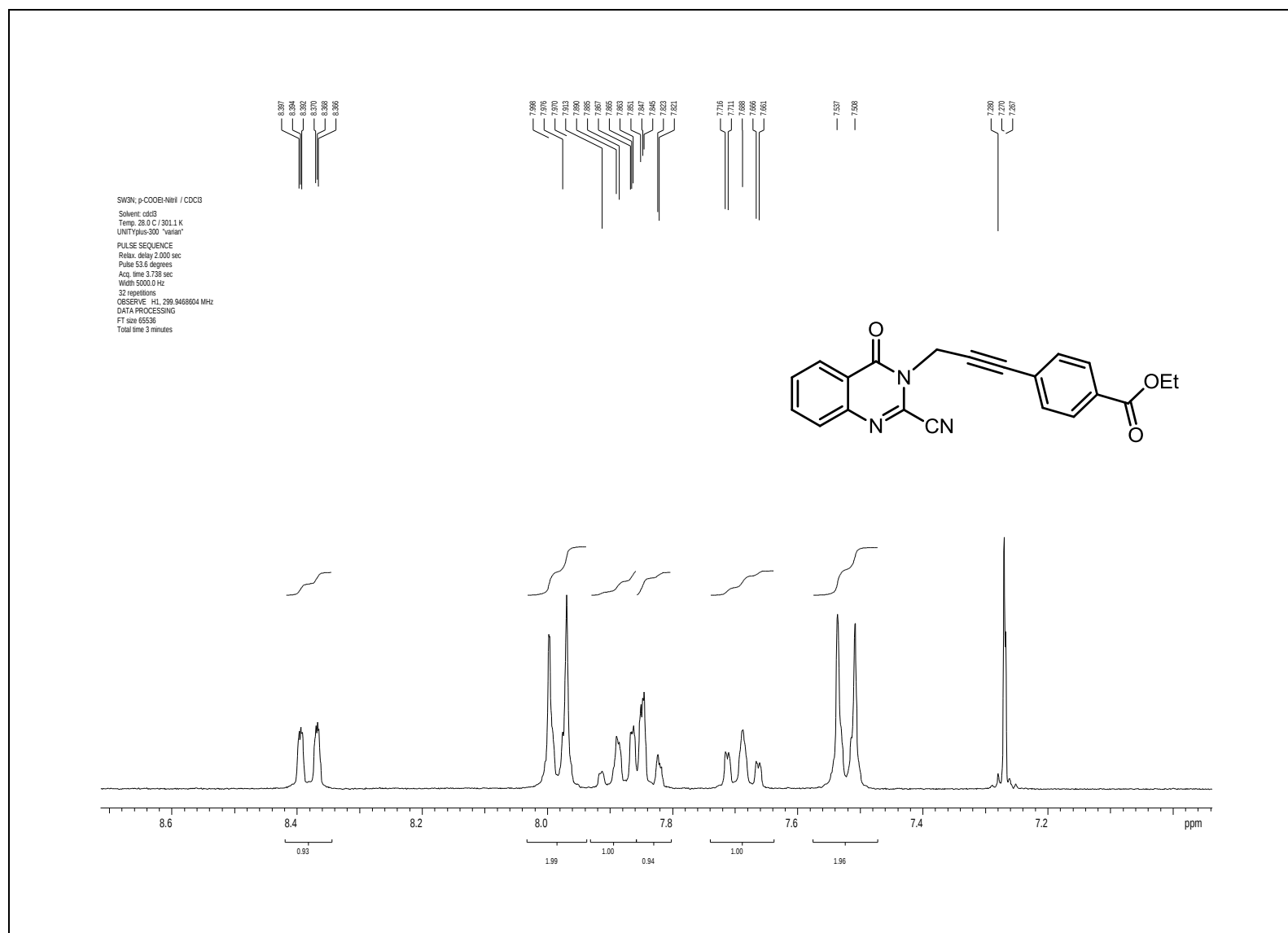


Tafel 62: Ethyl 4-[3-(2-Cyano-4-oxochinazolin-3(4*H*)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (**8**)

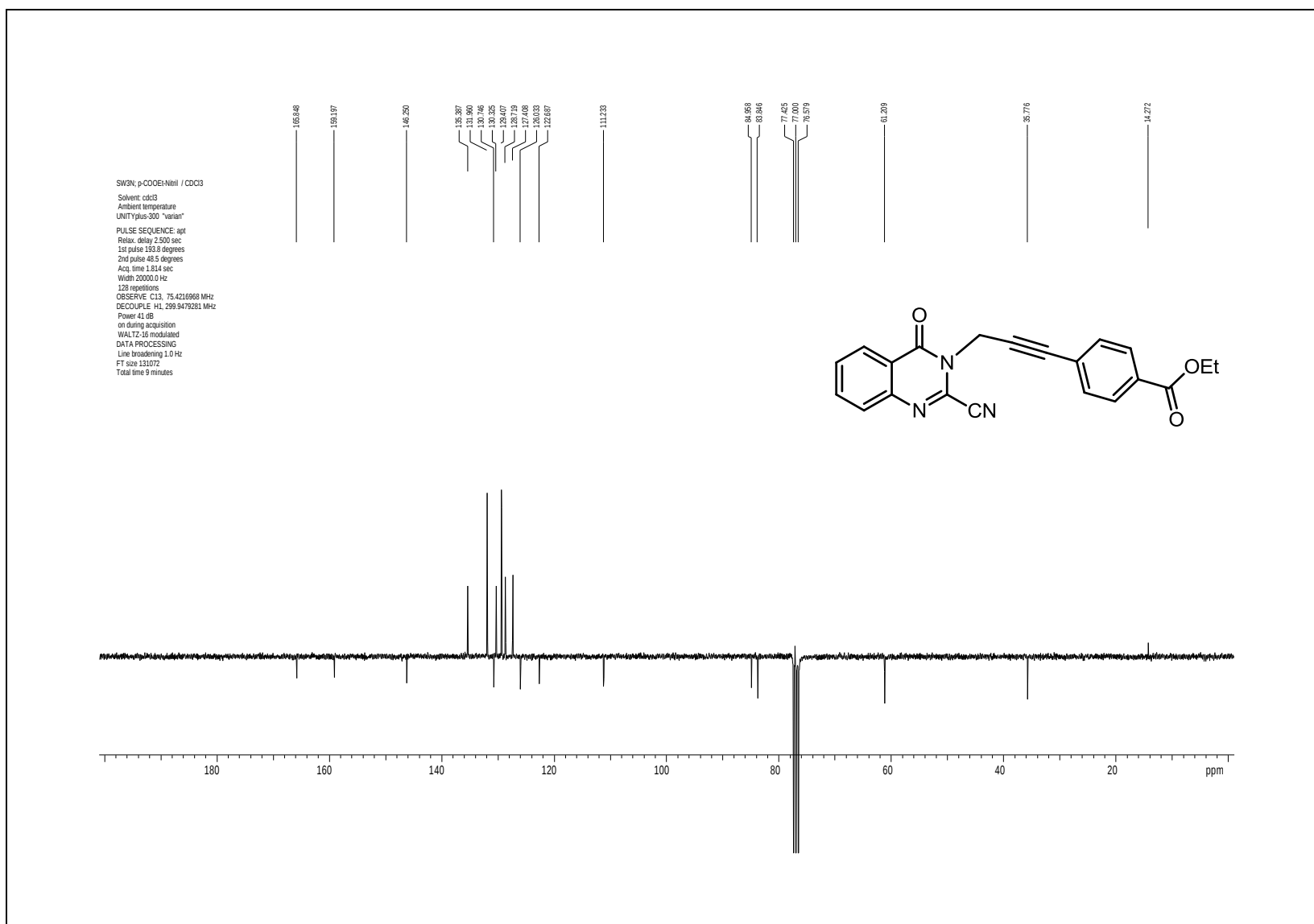


Tafel 63: Ethyl 4-[3-(2-Cyano-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (8)



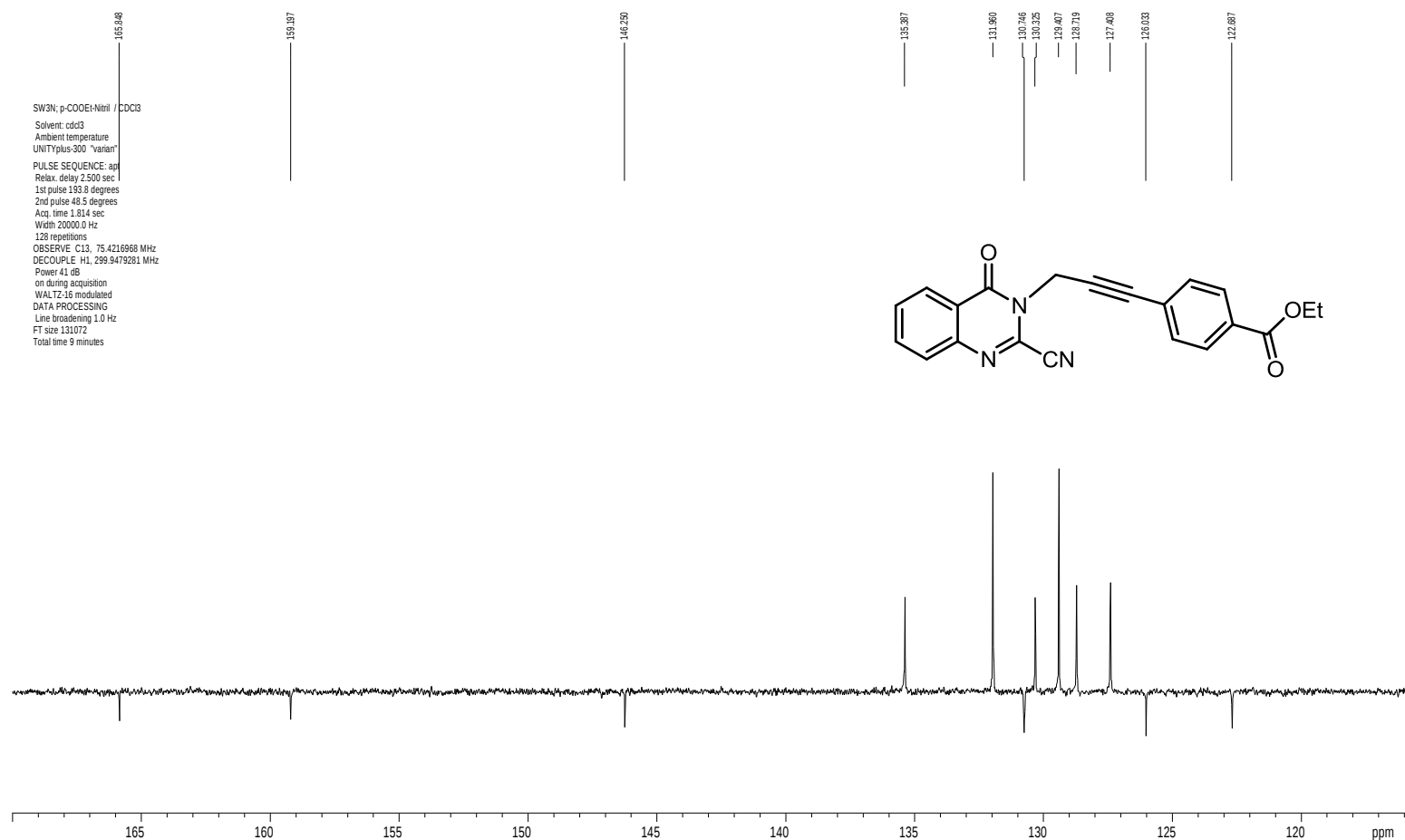


Tafel 65: Ethyl 4-[3-(2-Cyano-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (**8**)

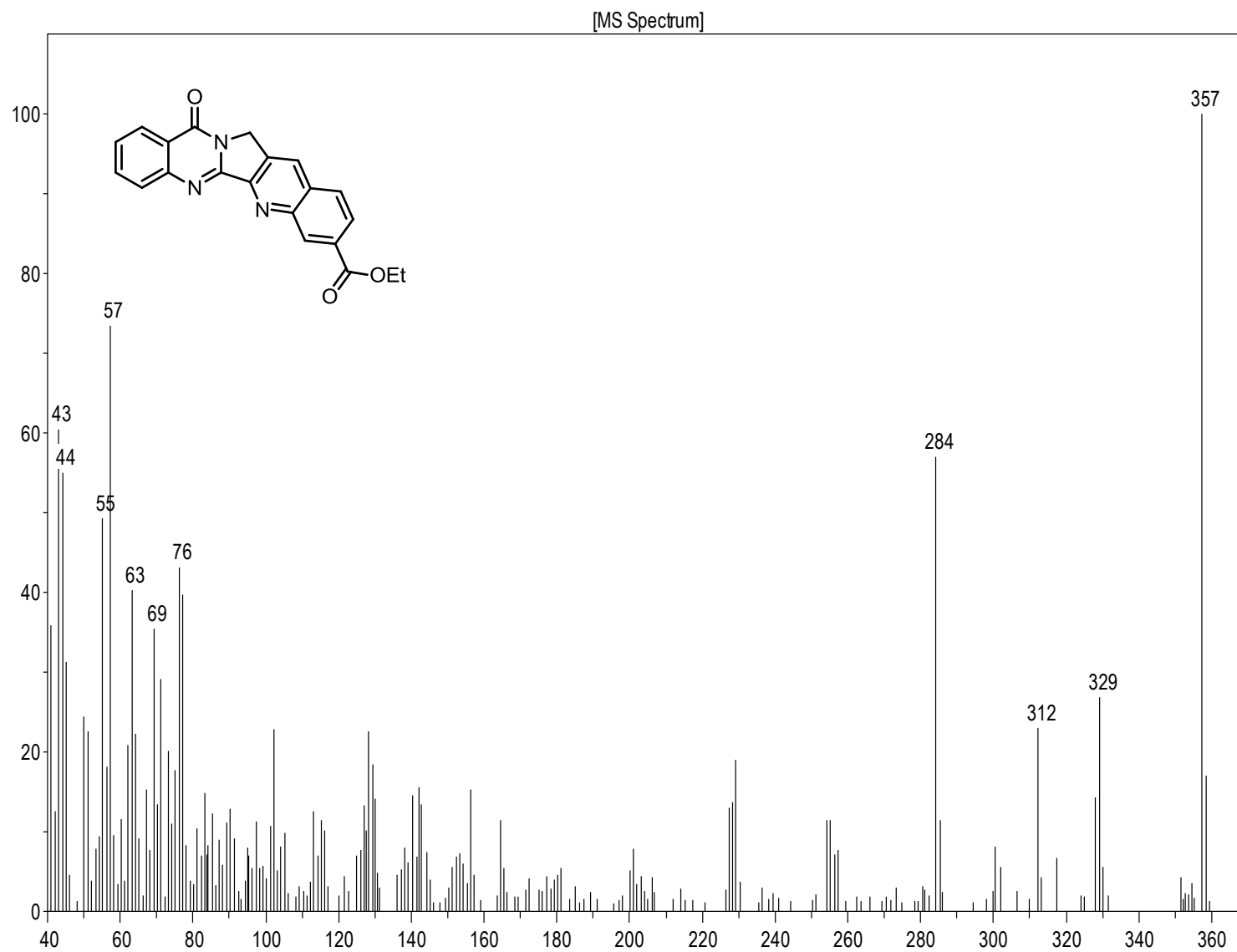


Tafel 66: Ethyl 4-[3-(2-Cyano-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (**8**)

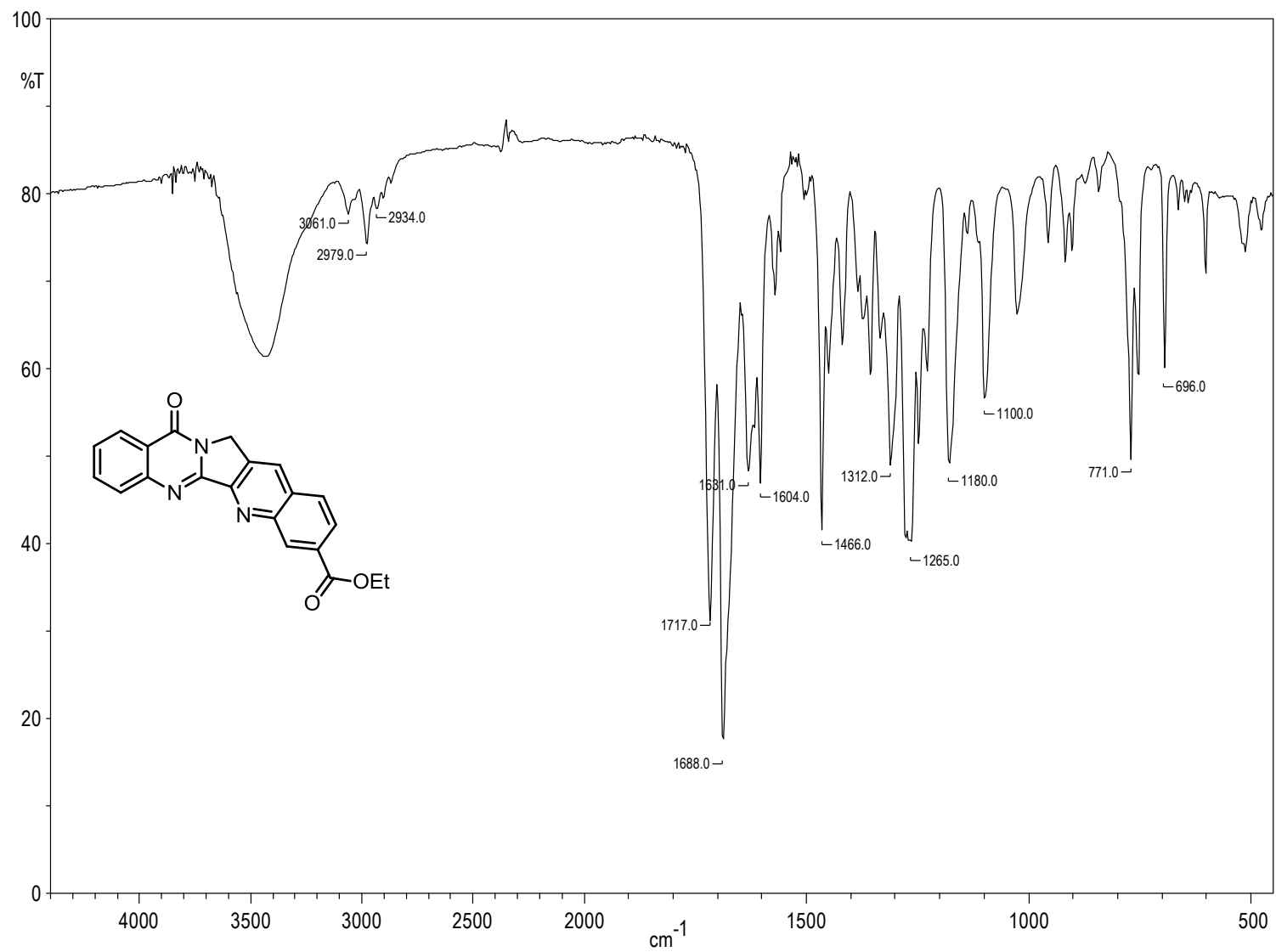
SW3N; p-COOEt-Nitril / CDCl₃
 Solvent: cdd3
 Ambient temperature
 UNITYplus-300 "variant"
 PULSE SEQUENCE: apf
 Relax. delay 2.500 sec
 1st pulse 193.8 degrees
 2nd pulse 48.5 degrees
 Acq. time 1.814 sec
 Width 20000.0 Hz
 128 repetitions
 OBSERVE: C13, 75.4216968 MHz
 DECOUPLE: H1, 299.94793291 MHz
 Power 41 dB
 on during acquisition
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 9 minutes



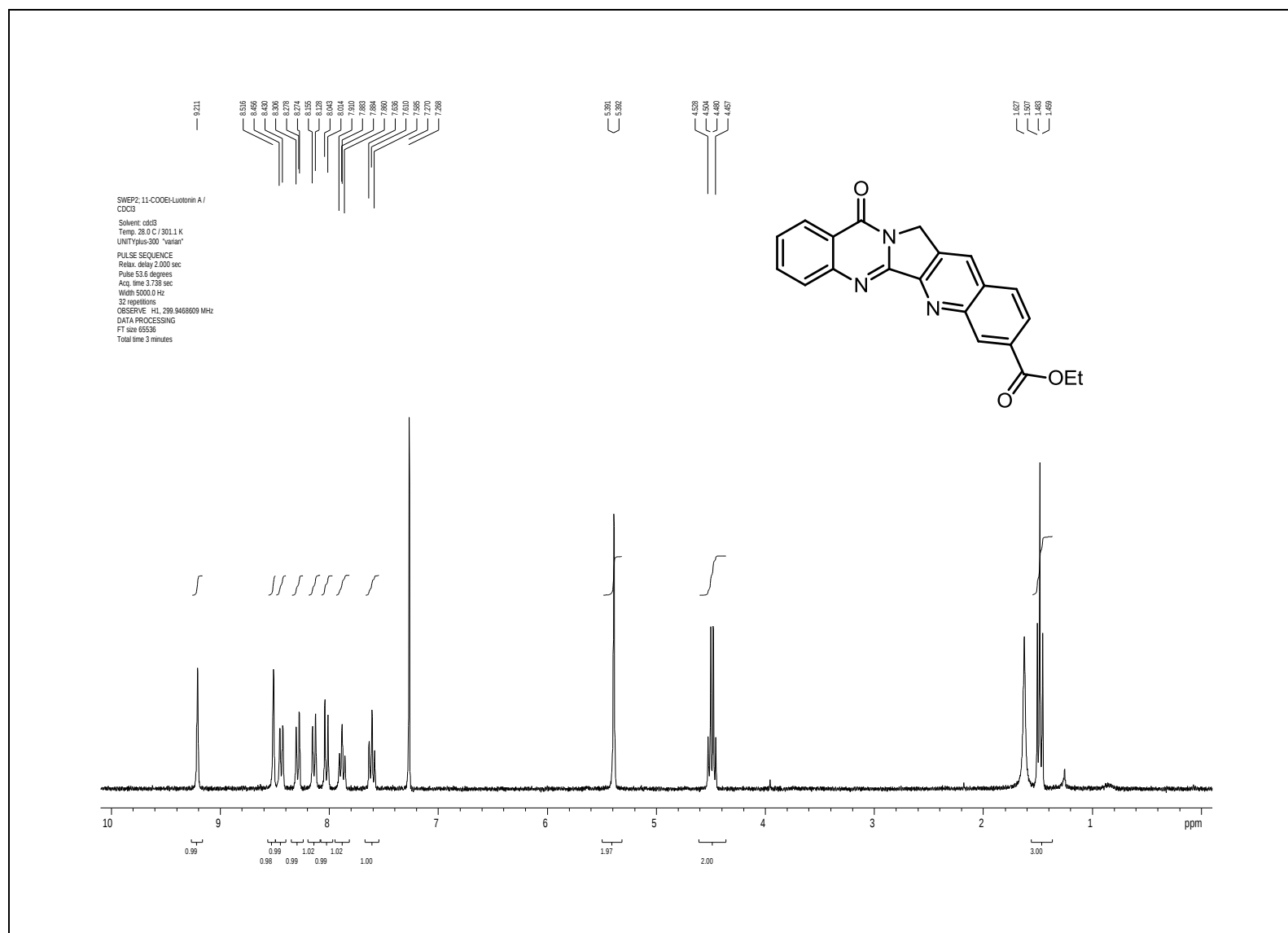
Tafel 67: Ethyl 4-[3-(2-Cyano-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-yn-1-yl]benzoat (**8**)



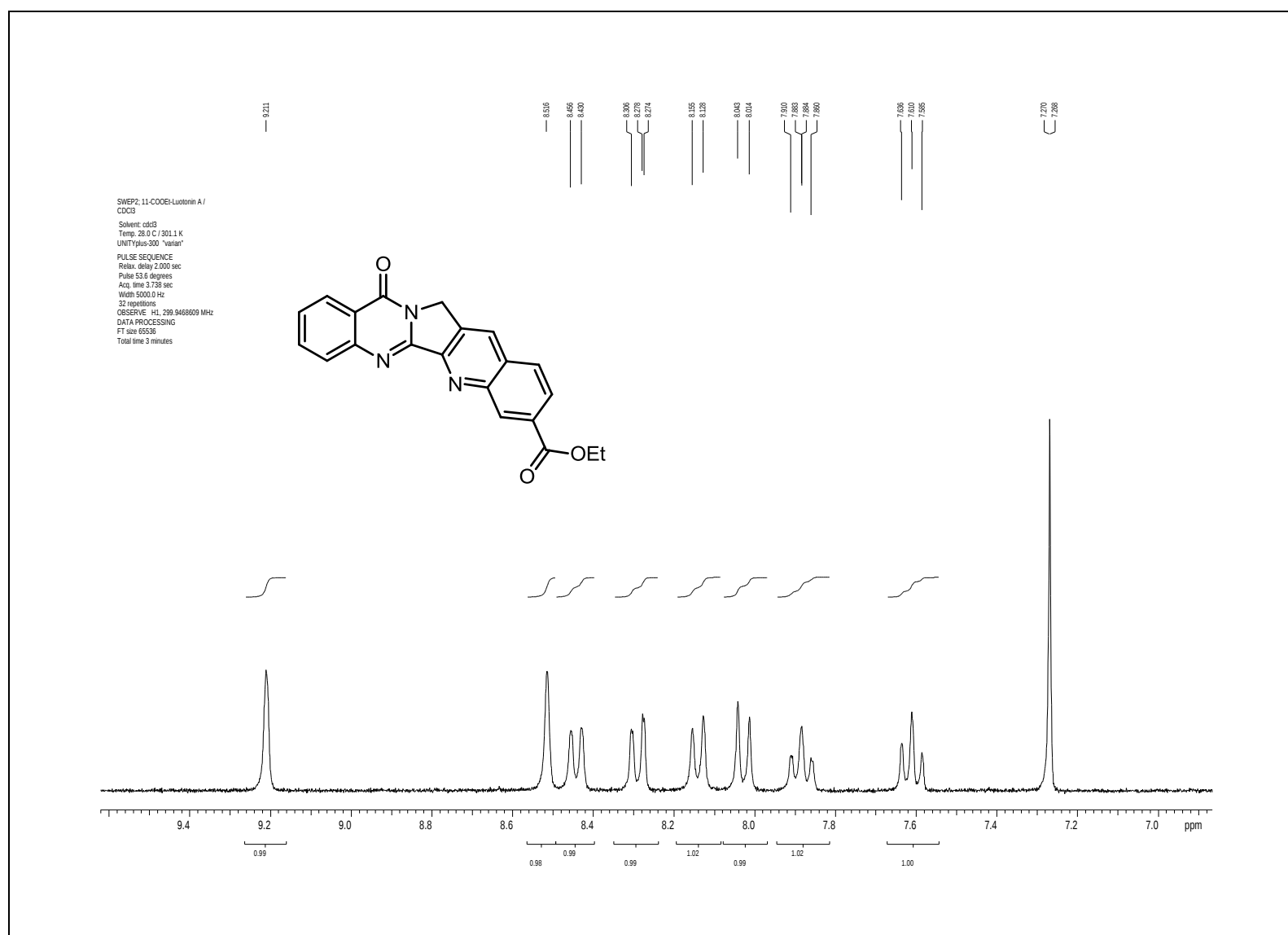
Tafel 68: 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-3-carboxylat (11-Ethoxycarbonyl-Luotonin A, **11**)



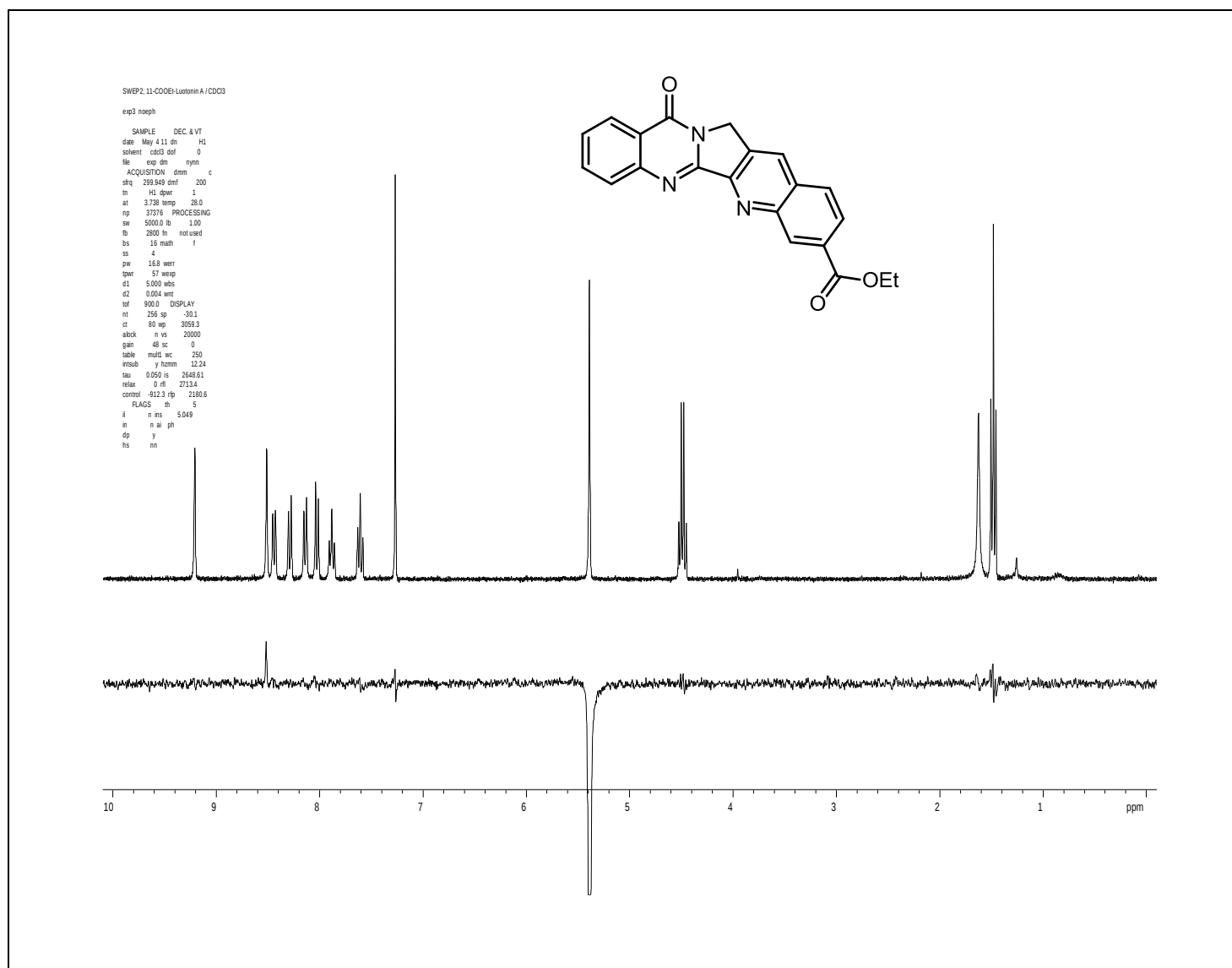
Tafel 69: 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-3-carboxylat (11-Ethoxycarbonyl-Luotonin A, **11**)



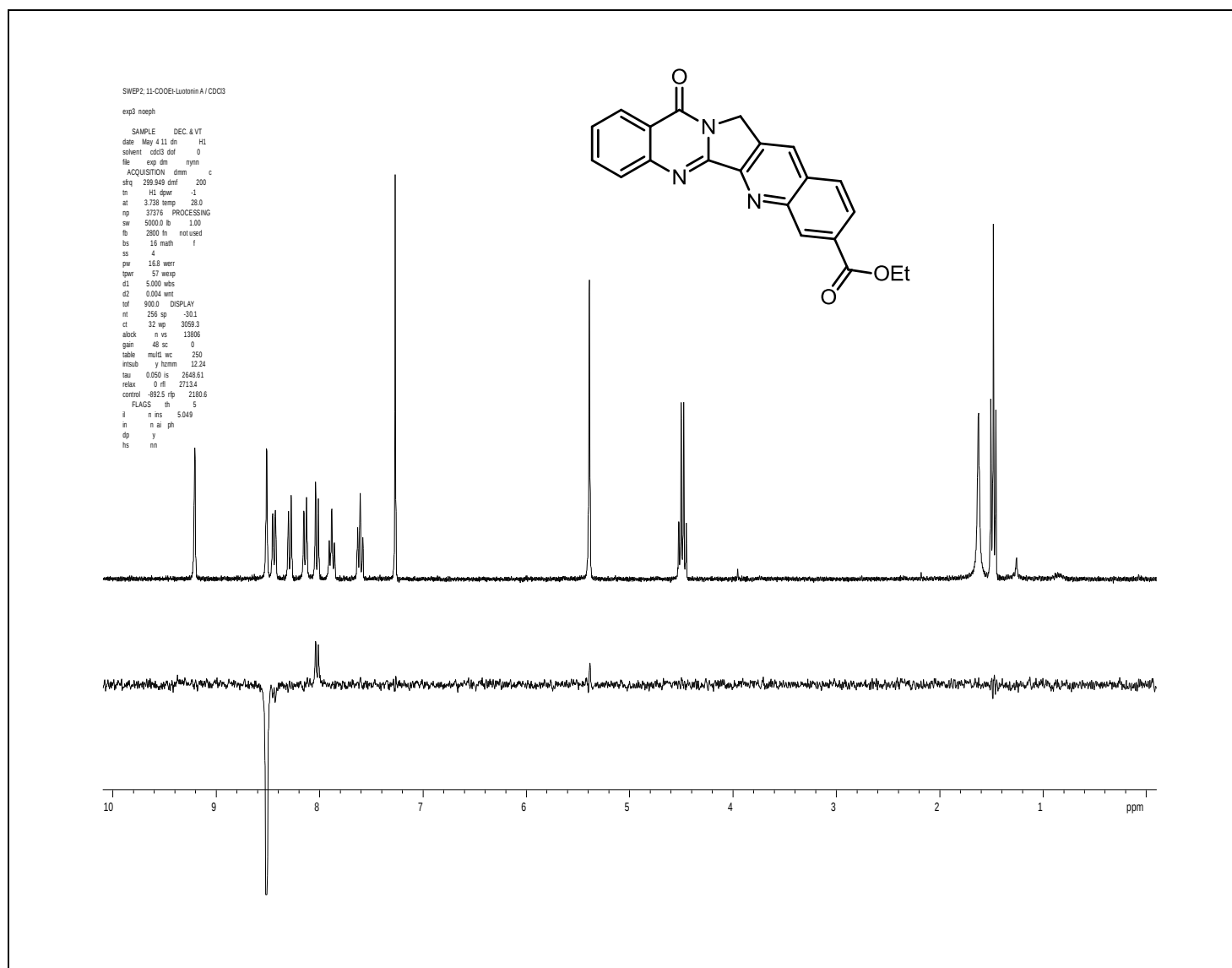
Tafel 70: 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-3-carboxylat (11-Ethoxycarbonyl-Luotonin A, **11**)



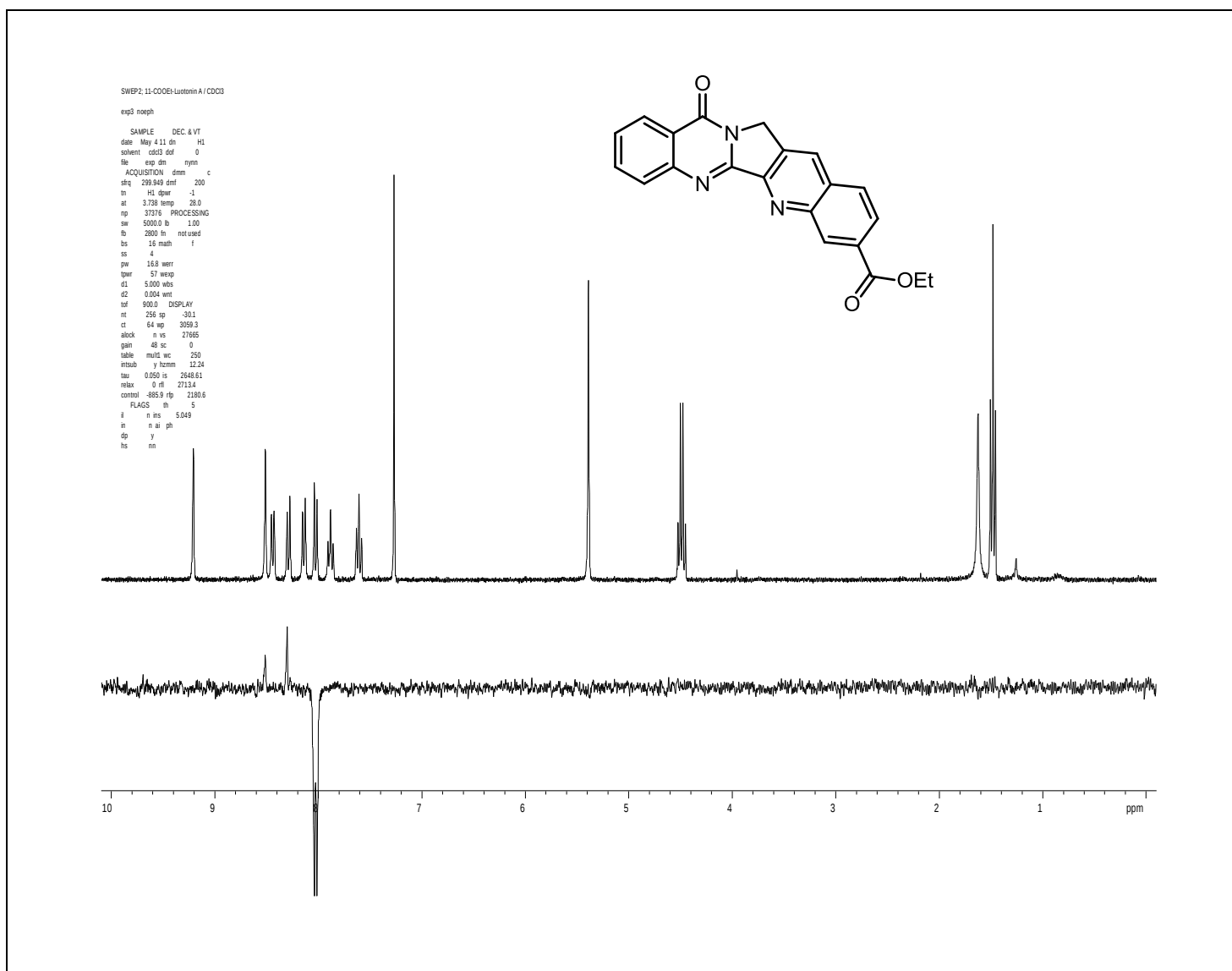
Tafel 71: 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-3-carboxylat (11-Ethoxycarbonyl-Luotonin A, **11**)



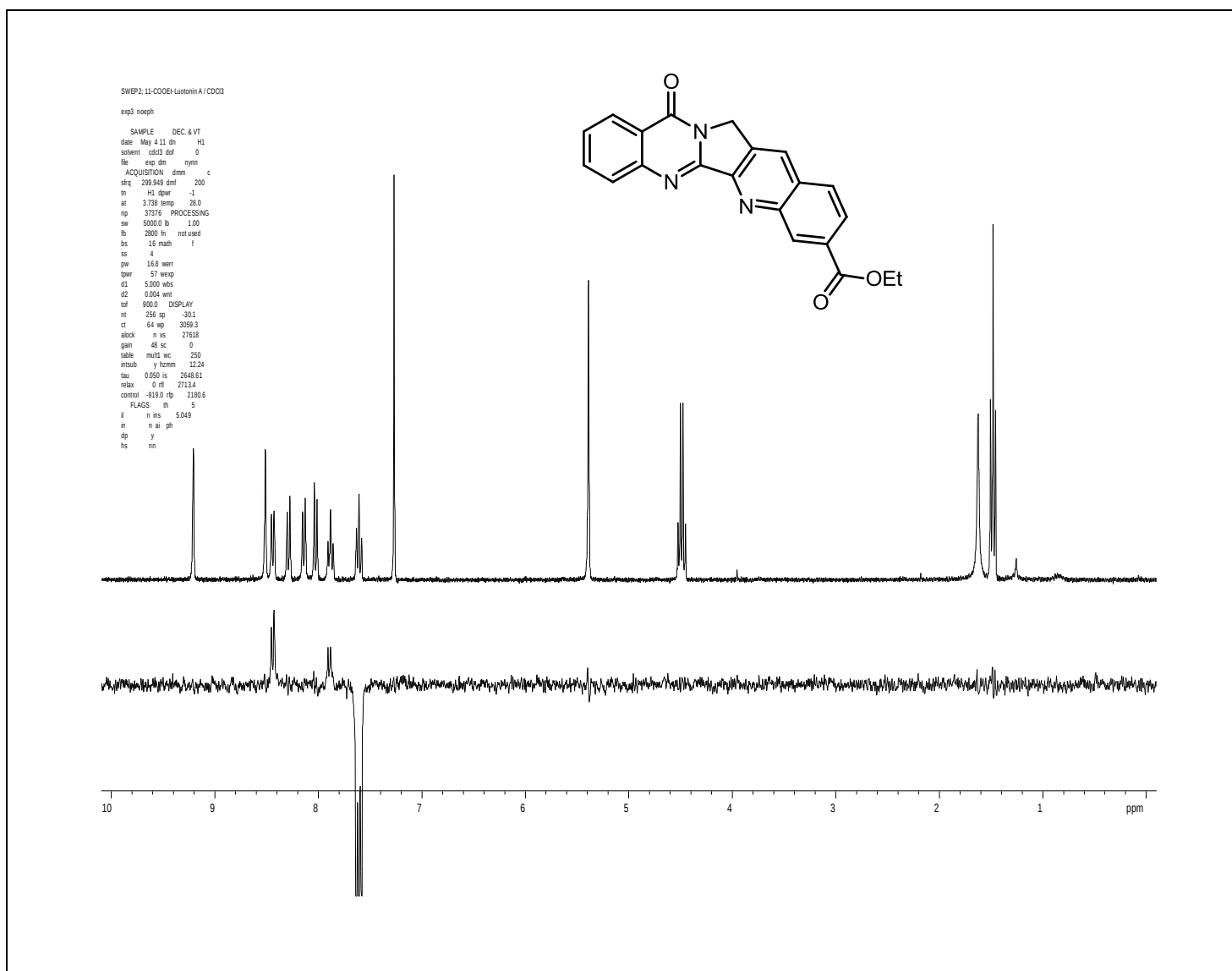
Tafel 72: 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-3-carboxylat (11-Ethoxycarbonyl-Luotonin A, **11**)



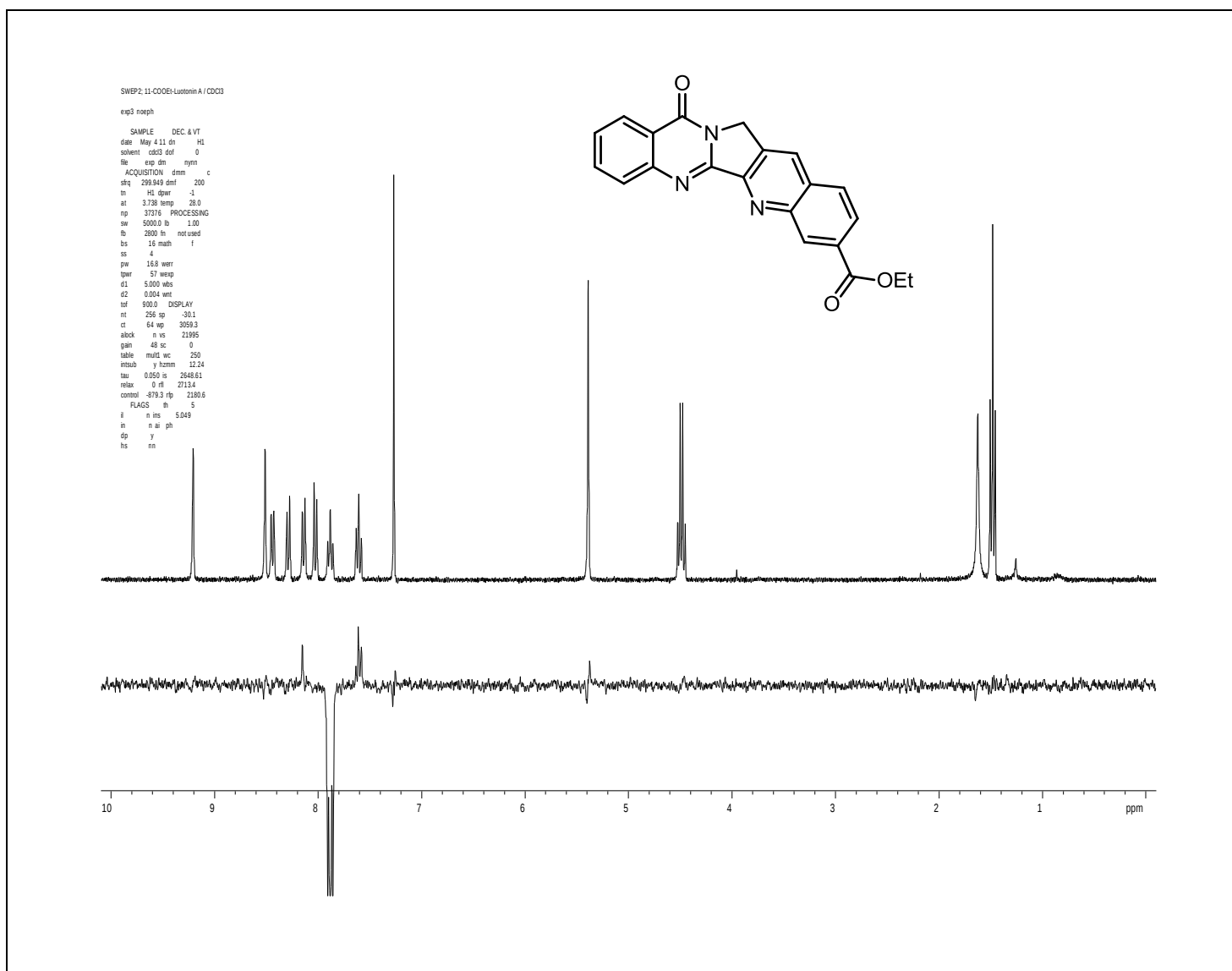
Tafel 73: 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-3-carboxylat (11-Ethoxycarbonyl-Luotonin A, **11**)



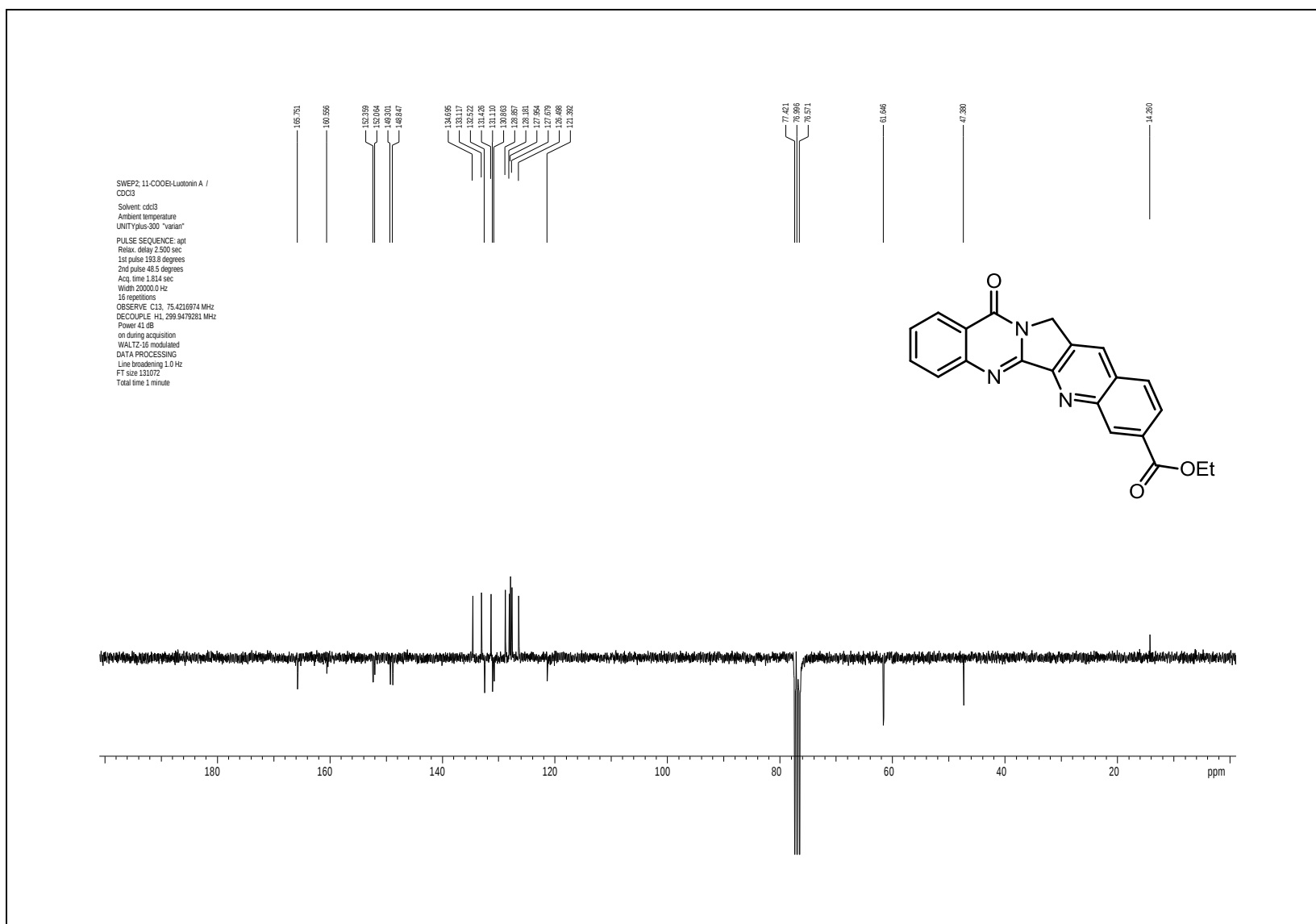
Tafel 74: 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-3-carboxylat (11-Ethoxycarbonyl-Luotonin A, **11**)



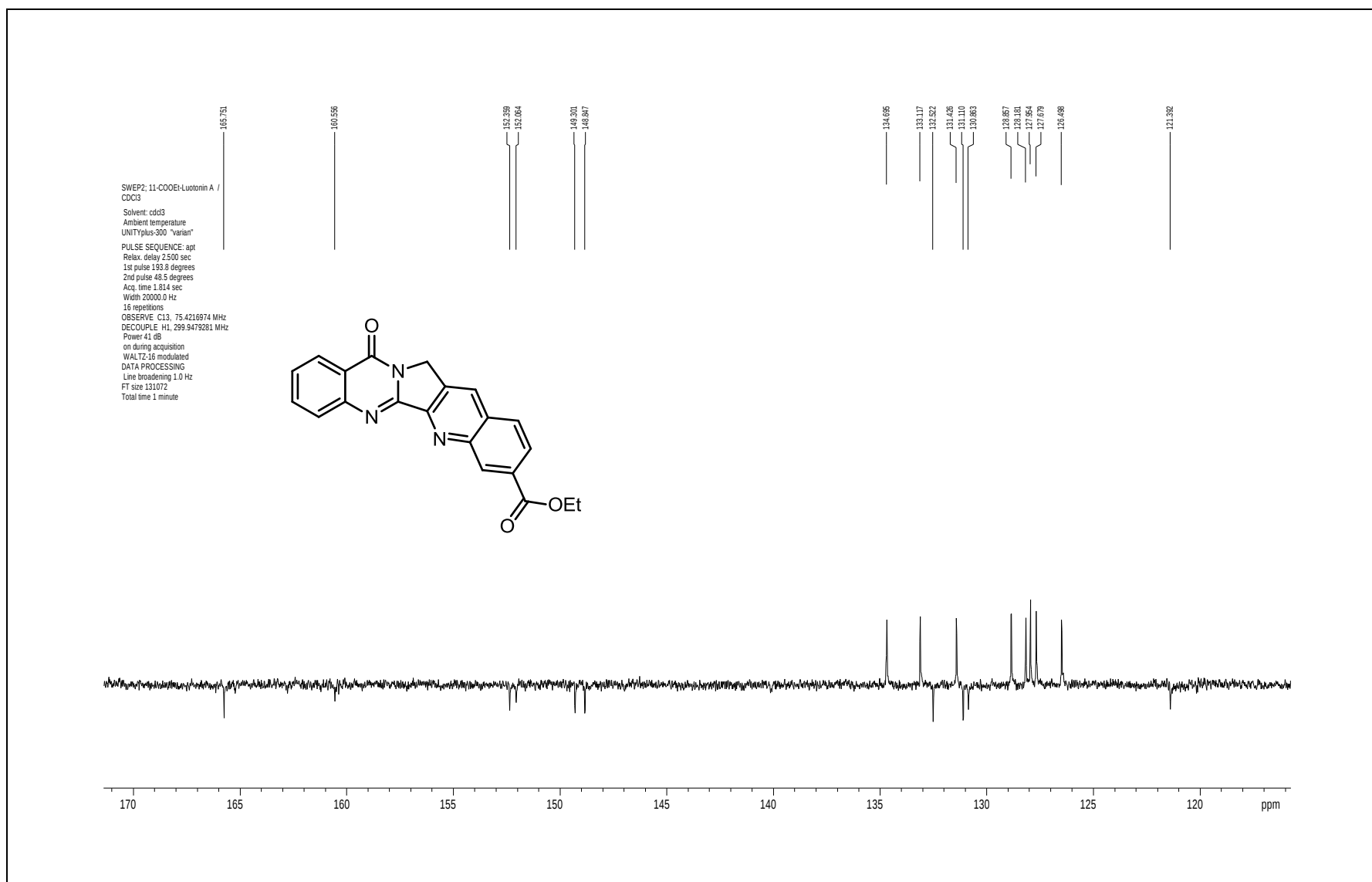
Tafel 75: 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-3-carboxylat (11-Ethoxycarbonyl-Luotonin A, **11**)



Tafel 76: 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-3-carboxylat (11-Ethoxycarbonyl-Luotonin A, **11**)



Tafel 77: 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-3-carboxylat (11-Ethoxycarbonyl-Luotonin A, **11**)



Tafel 78: 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-3-carboxylat (11-Ethoxycarbonyl-Luotonin A, **11**)

5.2. Zusammenfassung

Im Zuge der vorliegenden Diplomarbeit gelang die Synthese dreier neuartiger Luotonin-A-Derivate mit 11-Methyl-, 11-Methoxy- bzw. 11-Ethoxycarbonyl-Substituenten aus einfachen, kommerziell erhältlichen Vorstufen. Den Schlüsselschritt der Sequenz stellt dabei die finale [4+2]-Cycloadditionsreaktion dar, welche die Zielverbindungen in hoher Ausbeute und ausgezeichneter Reinheit liefert. Ebenso zeichnete sich der restliche Teil des Syntheseweges durch zufriedenstellende bis gute Ausbeuten, geringe Nebenproduktbildung und geringen apparativen Aufwand aus. Die zunächst versuchte Sonogashira-Reaktion mit 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (**2**) lieferte nur sehr geringe Ausbeuten an Kupplungsprodukt. Hier konnte durch Anwendung analoger Bedingungen auf das entsprechende Amid **1** eine entscheidende Verbesserung erzielt werden. Ebenso wurden für die zunächst unter Verwendung von Phosphoroxychlorid fehlgeschlagene Dehydratisierung des Amides **4** zwei Alternativen gefunden, welche nun ausgezeichnete Ausbeuten des entsprechenden Nitrils **7** liefern.

Sämtliche neuen Verbindungen wurden mittels spektroskopischer Methoden sowie Elementaranalysen vollständig charakterisiert, die Zielverbindungen werden derzeit auf ihre biologische Aktivität getestet.

5.3. Lebenslauf

Name:	Sigrid Christina Wank
Geburtsdatum:	29.1.1985
Geburtsort:	Lilienfeld
Staatsbürgerschaft:	Österreich
Familienstand:	ledig
Ausbildung:	1991–1994: Volksschule St.Veit an der Gölsen 1995–2003: Bundesgymnasium Lilienfeld ab 2003: Studium der Skandinavistik an der Universität Wien ab 2004: Studium der Pharmazie an der Universität Wien
Sprachen:	Englisch, Norwegisch (Bokmål), Isländisch