



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Arbeiten zur Optimierung der Synthese von Eilatin“

verfasst von

Georg PFEFFER

angestrebter akademischer Grad

Magister der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2014

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt: Diplomstudium Pharmazie

Betreut von: ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Helmut Spreitzer

Vorwort

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wurden am Institut für Arznei- und Naturstoffsynthese an der Universität Wien im Zeitraum von September 2011 bis Februar 2012 unter Betreuung von ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Helmut Spreitzer durchgeführt.

Meine tiefste Verbundenheit gilt dem Leiter des Departments ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Helmut Spreitzer, der mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Ich bin sehr dankbar dafür und stolz, dass ich Teil der Synthesecrew sein durfte, und unter einem äußerst angenehmen Arbeitsklima habe arbeiten und synthetisieren können.

Außerdem danke ich ganz herzlich meinem Co-Betreuer Thomas, der Tag und Nacht unermüdlich auf jede Frage und Problemstellung eine geeignete Antwort parat hatte und sich für meine Anliegen immer Zeit genommen hat. Ebenso danke ich Birgit und Niklas für die Bereitstellung der Reagenzien bzw. Lösungsmittel.

Weiterer Dank gilt ao. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Holzer für die Aufnahme und detaillierte Ausarbeitung von diversen NMR-Spektren, sowie Dr. Leo Jirovetz für die Aufnahme von Massenspektren.

Allen voran danke ich meiner Freundin Viktoria, sowie meinen Eltern, meinem Bruder Markus und meiner Schwester Gerlinde, die mir während der gesamten Zeit meines Studiums mit allen Höhen und Tiefen den nötigen Rückhalt gegeben haben: ohne Euch hätte ich es nicht geschafft.

Abkürzungen

Å	Ångström
abs.	absolutiert
biq	2,2'-Bichinolin
bpy	2,2'-Bipyridin
brs	breites Singulett
CAN	Cer(IV)-ammoniumnitrat
CDCl ₃	deutერიertes Chloroform
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	dublettisches Dublett
DIPEA	N,N-Diisopropylethylamin
DMAP	N,N-Dimethylaminopyridin
dt	dublettisches Triplett
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LiCl	Lithiumchlorid
m	Multiplett
m/e	Masse/Ladung
MeOH	Methanol
Pd/C	Palladium on carbon
Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(triphenylphosphin)palladium
ppm	part per million

rev	regulator of expression of virion proteins
RRE	rev-responsive element
s	Singulett
t	Triplett
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium
Tf ₂ O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Eilatin (1).....	1
1.2	Interkalierende Zytostatika.....	4
1.2.1	Anthracycline.....	5
1.2.2	Synthetische interkalierende Verbindungen	7
1.2.3	Antibiotika	8
2	Eigene Untersuchungen	10
2.1	Zielsetzung.....	10
2.2	Reaktionsweg.....	11
2.3	Synthesen	13
2.3.1	Synthese des Meldrumsäurederivats (14)	13
2.3.2	Darstellung von 5,8-Dimethoxy-4-chinolon (15).....	13
2.3.3	Synthese von 5,8-Dimethoxychinolin-4-ol triflat (16).....	14
2.3.4	Herstellen des Reagens N-BOC-2-(trimethylstannyl)anilin (18).....	15
2.3.4.1	Versuch der Herstellung von (Trimethylstannyl)anilin (19) und 2,2,2-Trifluor-N-[2-(trimethylstannyl)phenyl]acetamid (20) über Schema A	16
2.3.4.2	Versuch der Herstellung von (Trimethylstannyl)anilin (19) mit TFA..	17
2.3.5	Darstellung von <i>tert</i> -Butyl[2-(5,8-Dimethoxychinolin-4-yl)phenyl] carbamat (21) über Schema B	18
2.3.6	Synthese von 2-(5,8-Dimethoxychinolin-4-yl)anilin (22)	19
2.3.7	Darstellung von N-[2-(5,8-Dimethoxychinolin-4-yl)phenyl]-2,2,2- trifluoracetamid (23)	20

2.3.8	Darstellung von N-[2-(5,8-Dioxo-5,8-dihydrochinolin-4-yl)phenyl]-2,2,2-trifluoracetamid (24)	21
3	Experimenteller Teil.....	22
3.1	Allgemeines	22
3.1.1	Chemikalien.....	22
3.1.2	Analysen.....	22
3.1.3	Inertgas	23
3.2	Synthesen.....	24
3.2.1	5-[(2,5-Dimethoxyanilino)-methylen]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4,6-dion (14)	24
3.2.2	5,8-Dimethoxy-1H-chinolin-4-on (15).....	25
3.2.3	5,8-Dimethoxychinolin-4-ol triflat (16)	26
3.2.4	N-BOC-2-(trimethylstannyl)anilin (18).....	27
3.2.5	<i>Tert</i> -Butyl[2-(5,8-dimethoxychinolin-4-yl)phenyl]carbamate (21)	28
3.2.6	2-(5,8-Dimethoxychinolin-4-yl)anilin (22).....	29
3.2.7	N-[2-(5,8-Dimethoxychinolin-4-yl)phenyl]-2,2,2-trifluoracetamid (23)	31
3.2.8	N-[2-(5,8-Dioxo-5,8-dihydrochinolin-4-yl)phenyl]-2,2,2-trifluoracetamid (24)	32
4	Literaturverzeichnis.....	34
5	Abbildungsverzeichnis	36
6	Anhang.....	37

1 Einleitung

1.1 Eilatin (1)

Eilatin (**1**) ist ein symmetrisches, heptazyklisches Alkaloid, das erstmals 1988 aus dem Red Sea Manteltier *Eudistoma sp.* isoliert wurde.¹

Dieses Pyrido[2,3,4-kl]akridin zählt zu einer großen Gruppe von marinen Alkaloiden, wovon seit 1983 mehr als 100 Derivate isoliert wurden und mit antitumoraler, antiviraler, antibakterieller, und antiparasitärer Wirkung sehr unterschiedlich eingesetzt werden können.² Die antitumorale Aktivität von Eilatin (**1**), das nach dem Ort seiner Entdeckung, dem Golf von Eilat, benannt wurde, ergibt sich wahrscheinlich aufgrund der unspezifischen Interkalation in die DNA, auf Basis des planaren, aromatischen Ring-Systems des Pyridoacridin-Pharmakophors.²⁻³

Diese planare heptazyklische Verbindung (**1**) setzt sich als vollkonjugiertes System aus 2,2'-Bipyridin (bpy), welches als „Kopf“ der Verbindung bezeichnet wird, und aus 2,2'-Bichinolin (biq), das als „Schwanz“ der Struktur betrachtet werden kann, zusammen. Dadurch ergeben sich zwei spezifische „Binding sites“ für zweiwertige Metalle wie Ruthenium und Eisen (siehe Abb. 1).³⁻⁴

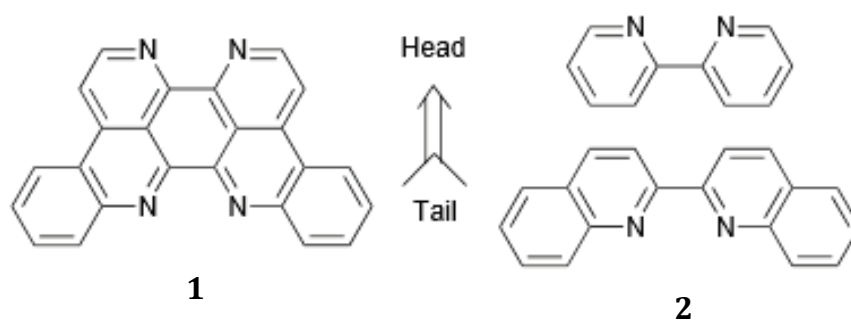


Abb. 1: Struktur von Eilatin (**1**)

Sowohl bpy, als auch biq können je nach Hybridisierungszustand mit Metallen Chelat-Komplexe eingehen: Während bpy Verbindungen in Form von $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ und $[\text{Fe}(\text{bpy})_3]^{2+}$ bilden kann, konnte biq bisher nur mit Ruthenium, nicht aber mit Eisen als Chelat-Komplex stabilisiert werden.³

Es wird erwartet, dass **(1)** Metalle in sterisch anspruchsvoller oktaedrischer Umgebung bevorzugt mit dem „Kopf“, in einer weniger sperrigen tetraedischen Umgebung mit „Kopf“ und „Schwanz“ bindet.

Daher bindet es Ruthenium selektiv mit der sterisch weniger gehinderten Seite, wodurch der oktaedrische Metallkomplex $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{eilatin})]^{2+}$ gebildet wird.⁴ Dieser ermöglicht eine hoch-affine Insertion der DNA sowohl mit korrekten Basenpaarungen, als auch mit Basenfehlpaarungen (siehe Abb. 2).⁵ Ebenso kann es zur Interkalation in die DNA kommen.⁶ Während sich bei der Interkalation ein planares Chromophor zwischen benachbarte Basenpaare der DNA reversibel einlagert⁷, bedeutet Insertion das Hervorrufen einer Genmutation durch zusätzlichen Einbau von Nukleotiden in die DNA.

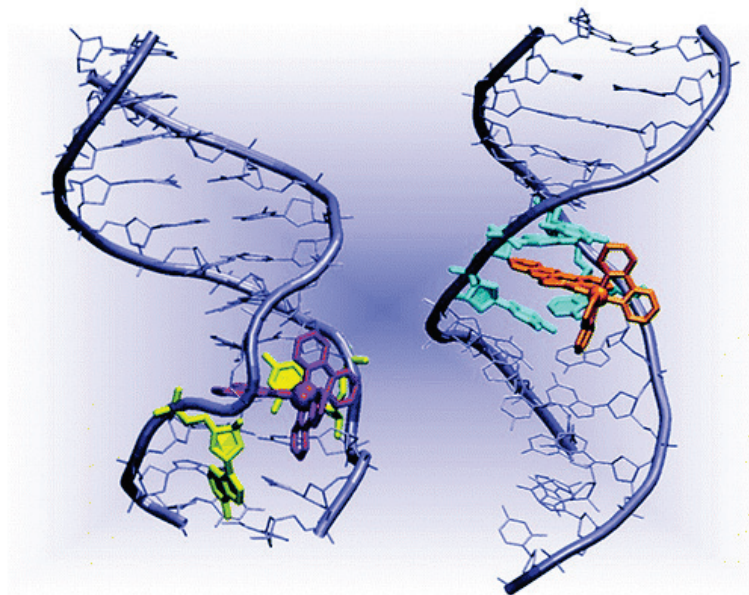


Abb. 2: Insertion (links) und Interkalation (rechts) der DNA

Oktaedrischen metallischen Komplexverbindungen die DNA binden wurde aufgrund ihres chemotherapeutischen Potenzials in letzter Zeit vermehrt Beachtung geschenkt, allen voran sperrigen Verbindungen, die spezifisch gegen Single-Mismatches (Basenfehlpaarungen) gerichtet sind.¹

Single-Mismatches treten vor allem aufgrund von UV-Schäden, gentoxischen Substanzen oder Polymerasefehlern auf. Falls das enzymatische Reparatursystem des menschlichen Körpers, das üblicherweise imstande ist, solche Fehlkopplungen zu korrigieren, nicht optimal funktioniert, kann es zu gefährlichen Single-Base-Mutationen. Sollten weitere solcher Mutationen folgen, kann dies zur Akkumulation im Genom und somit zu gravierenden Folgen für den menschlichen Organismus führen.

Tatsächlich wurden bei 80% der Patienten mit Lynch-Syndrom (hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom) Mutationen innerhalb von Mismatch-Reparatur-Genen festgestellt.¹

Außerdem wurde in Studien bei metallischen Chelat-Komplexen von **(1)** signifikante Anti-HIV-Aktivität anhand von Zellkulturen nachgewiesen, die vorwiegend durch Hemmung der HIV-1 Replikation in CD4⁺ T-Helferzellen und in Monozyten zustande kommt.

Die Assoziation des RRE (rev-responsive element) mit dem rev-Protein, seinem biologischen Liganden, ist für HIV-1 einer der notwendigen Schritte zur Replikation. Es konnte gezeigt werden, dass Chelat-Komplexe mit **(1)** bis zu fünfmal effektiver an RRE binden und somit das rev-Protein als Liganden verdrängen als beispielsweise das Aminoglykosid Neomycin B.⁸

1.2 Interkalierende Zytostatika

Interkalation ist das reversible Einlagern eines planaren Chromophors zwischen benachbarte Basenpaare der DNA.⁷ Aufgrund dieser Verformung durch vertikale Aufspreizung der DNA mit anschließender Entspiralisierung erfolgen bei der nachfolgenden Replikation Insertionen oder Deletionen an der Doppelhelix, wodurch das Leseraster verschoben und die DNA-Synthese beeinträchtigt wird.^{7, 9} Dieses Prinzip wurde von *Lerman et al.*¹⁰ 1961 für Proflavin erstmalig postuliert und anhand dessen konnten strukturelle Anforderungen für ein potenziell interkalierendes Molekül charakterisiert werden: Tri- oder tetrazyklische, aromatische, planare Verbindungen mit einer Länge von 3-4 Å und einer Breite von 6-8 Å erwiesen sich als geeignete Liganden.^{7a, 11} Die Bindung erfolgt vor allem aufgrund des resultierenden Entropiegewinns durch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, Charge-Transfer-Komplexe und elektrostatische Interaktionen.^{7a, 12}

Desweiteren können Stickstoffe im Molekül, sowie eine para-konfigurierte Chinon-Teilstruktur die Wahrscheinlichkeit zur Interkalation erhöhen, weil die Möglichkeit zur weiteren Wasserstoffbrückenbildung besteht.^{7, 13} Die Interkalation kann dabei parallel (Proflavin) oder senkrecht (Daunomycin) zur Längsachse der DNA stattfinden.^{7a, 11}

Viele interkalierende Verbindungen weisen zytotoxisches Potenzial auf. Wie in den 80er Jahren dokumentiert ergibt sich diese Zytotoxizität vorwiegend anlässlich der Bildung eines ternären Komplexes zwischen Interkalator, DNA und dem Enzym Topoisomerase II. Nach erfolgter Bindung wird die gebildete Zwischenstufe, der sogenannte „cleavable complex“, stabilisiert, womit der erlittene Strangbruch nicht

mehr repariert werden kann und daraufhin Apoptose eingeleitet wird, womit der Zelltod eintritt.^{7a, 12, 14}

1.2.1 Anthracycline

Diese Gruppe von Antibiotika, welche aus *Streptomyces*-Stämmen isoliert werden, zählen zu einer wichtigen Klasse von Zytostatika. Die ersten beiden bedeutenden Vertreter der Anthracycline waren Daunorubicin (**3**), ein Metabolit aus *Streptomyces peucetius*, und dessen hydroxyliertes Derivat Doxorubicin (**4**), ein Metabolit aus *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Beide Substanzen bestehen aus einem tetrazyklischen Grundkörper, der in Position 7 α -glykosidisch mit dem hydrophilen Aminosucker Daunosamin verknüpft ist.

Nach intensiver Forschung konnten in weiterer Folge die partialsynthetischen Derivate Epirubicin (**5**) (4'-epi-Doxorubicin) und Idarubicin (**6**) entwickelt werden, die bezüglich ihrer therapeutischen und toxischen Wirkung weitgehend den Muttersubstanzen gleichen.

Die zytotoxische Wirkung dieser Zytostatika beruht anscheinend gleich auf mehreren Wirkmechanismen. Als planare Moleküle interkalieren Anthracycline in DNA, induzieren Strangbrüche der DNA durch Hemmung des Enzyms Topoisomerase II und aufgrund ihrer Chinon-Teilstruktur sind sie in der Lage, nach Reduktion durch Cytochrom-P₄₅₀-Enzyme, die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) über ein vorübergehendes Semichinonradikal zu forcieren. Diese ROS führen zu Lipidperoxidation, wodurch es zur Membran- und Myokardschädigung kommt.

Trotz ihrer starken zytotoxischen Wirkung ist der Einsatz der Anthracycline aufgrund der durch sie hervorgerufenen Kardiotoxizität, die entweder sofort, oder

dosisabhängig verzögert und irreversibel eintritt, eingeschränkt. Deshalb sollte die vorgeschriebene Gesamtdosis stets eingehalten werden.

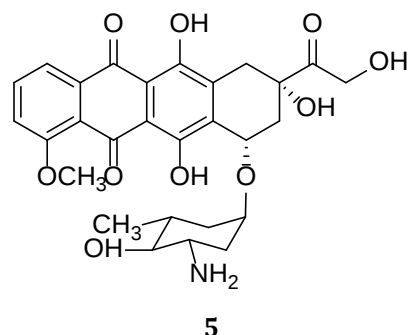
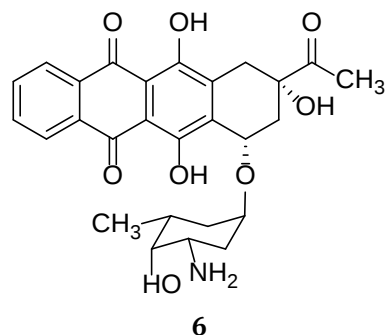
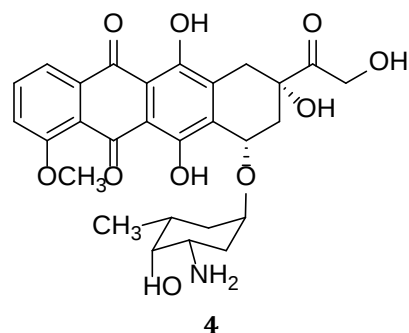
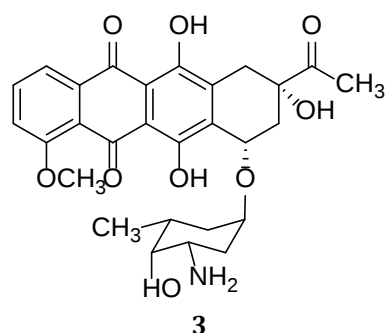
Derzeit sind folgende Vertreter therapeutisch relevant:

Daunorubicin (**3**) wird aufgrund seiner knochenmarksuppressiven Wirkung lediglich zur Therapie akuter myeloischer und lymphatischer Leukämie, sowie bei Kaposi-Sarkom eingesetzt.

Sein hydroxyliertes Analogon Doxorubicin (**4**) weist ein breiteres Wirkspektrum auf und wird bei einer Vielzahl von Karzinomen und Sarkomen, sowie bei akuten Leukosen bei Lymphomen therapeutisch verwendet.

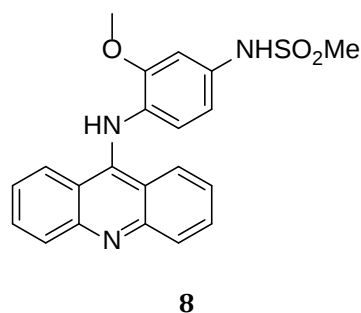
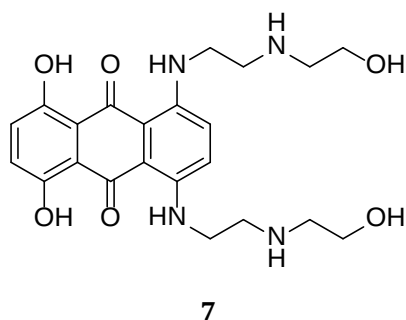
Das weniger kardiotoxische Epirubicin (**5**), das Epimer von (**4**), weist im Wesentlichen die gleichen Indikationen wie die Muttersubstanz auf.

Der zytotoxisch stärkste Vertreter der Gruppe ist Idarubicin (**6**), das 4-Desmethoxyderivat von (**3**), da es die höchste Lipophilie aufweist und somit besser die Zellmembran penetrieren und in die Zelle aufgenommen werden kann. Entscheidend für die Wirkung ist dabei der durch Reduktion der Carbonylgruppe in der Seitenkette entstehende Metabolit Idarubicinol. Da (**6**) säurestabil ist, kann es auch peroral verabreicht werden.^{12, 14-15}



1.2.2 Synthetische interkalierende Verbindungen

Das planare trizyklische Anthrachinonderivat Mitoxantron (**7**) und das Acridinderivat Amsacrin (**8**) wirken wie Anthracycline vorwiegend durch Interkalation in die DNA und Hemmung der Topoisomerase II zytotoxisch, die Bildung freier Radikale über den Chinonring ist schwächer ausgeprägt und dürfte an der Wirkung nicht beteiligt sein, weshalb mit geringerer Kardiotoxizität zu rechnen ist. (**7**) und (**8**) werden in erster Linie bei akuter myeloischer Leukämie verwendet, (**7**) ferner noch bei Non-Hodgkin-Lymphom und Mammakarzinom, wobei (**7**) der derzeit therapeutisch am häufigsten eingesetzte synthetische Interkalator ist.^{12, 14-15}



1.2.3 Antibiotika

Sowie die Anthracycline werden auch noch weitere Antibiotika aufgrund ihrer Toxizität nicht zur Behandlung von bakteriellen Infektionen, sondern als Zytostatika eingesetzt.

Dazu gehört das aus *Actinomyceten* isolierte Dactinomycin (**9**) (siehe Abb. 3). Es ist ein Chromoproteid, das aus einem trizyklischen Phenoxazon-Grundkörper besteht, der mit zwei identischen zyklischen Peptid-Seitenketten verknüpft ist. Es ist auf molarer Ebene eines der potentesten Zytostatika indem es bevorzugt zwischen Guanin-Cytosin-Basenpaaren bzw. Cytosin-Guanin-Basenpaaren in DNA interkaliert und somit die RNA- und Proteinsynthese hemmt. Die Bildung von freien Radikalen sowie die Hemmung der Topoisomerase II sind noch unsicher. (**9**) findet Anwendung bei der Therapie von Chorion-, Hodenkarzinomen und Wilms-Tumoren, und ist bei Rhabdomyosarkomen im Kindesalter indiziert.

Ein weiterer Vertreter der Antibiotika ist der aus *Streptomyces verticillus* gewonnene Glykopeptid-Komplex Bleomycin, ein Substanzgemisch aus hauptsächlich Bleomycin A₂ (**10**) und B₂ (**11**) (siehe Abb. 4). Der Wirkmechanismus von Bleomycin beruht wie bei der Gruppe der Anthracycline auf Interkalation in die DNA und der Bildung freier Sauerstoffspezies aufgrund von wiederholten Redoxreaktionen, wodurch es zu einer DNA-Fragmentierung kommen soll. Bleomycin ist zur Kombinationschemotherapie

gut geeignet, da kaum Knochenmarkssuppression eintritt. Es ist bei Hodenkarzinom, malignem Non-Hodgkin-Lymphom und Plattenepithelkarzinom indiziert.¹⁴⁻¹⁵

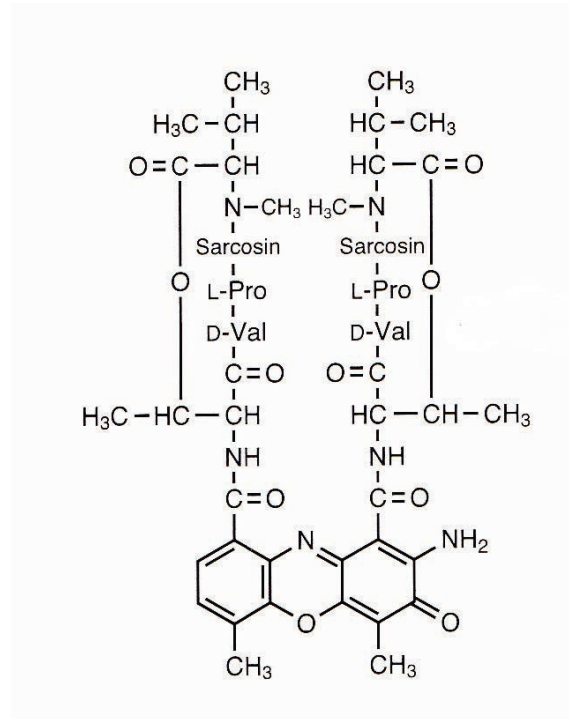


Abb. 3: Dactinomycin (9)

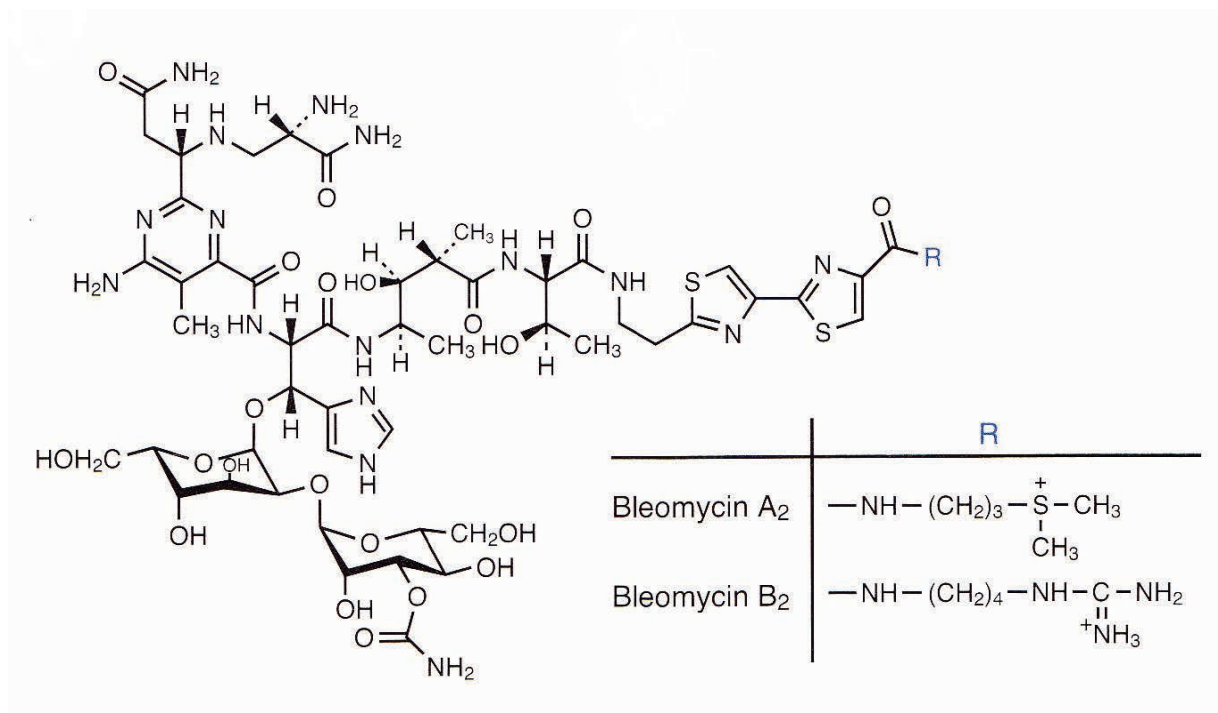


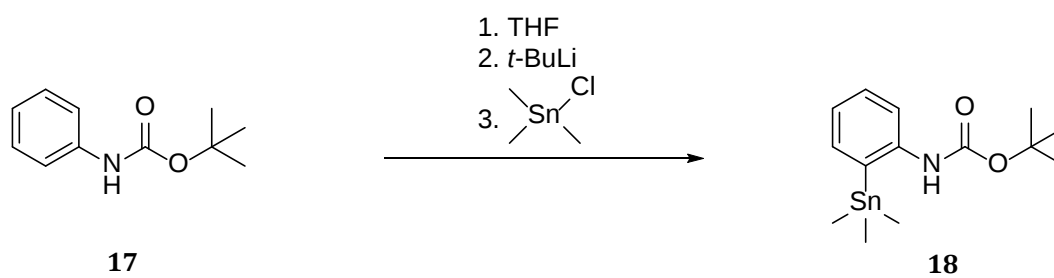
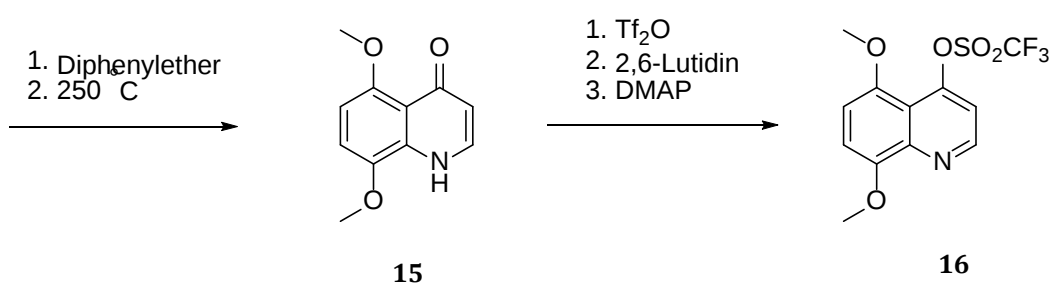
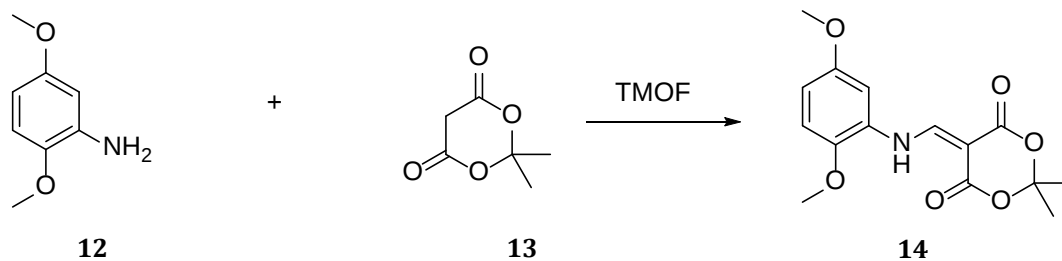
Abb. 4: Bleomycin A2 (10) und B2 (11)

2 Eigene Untersuchungen

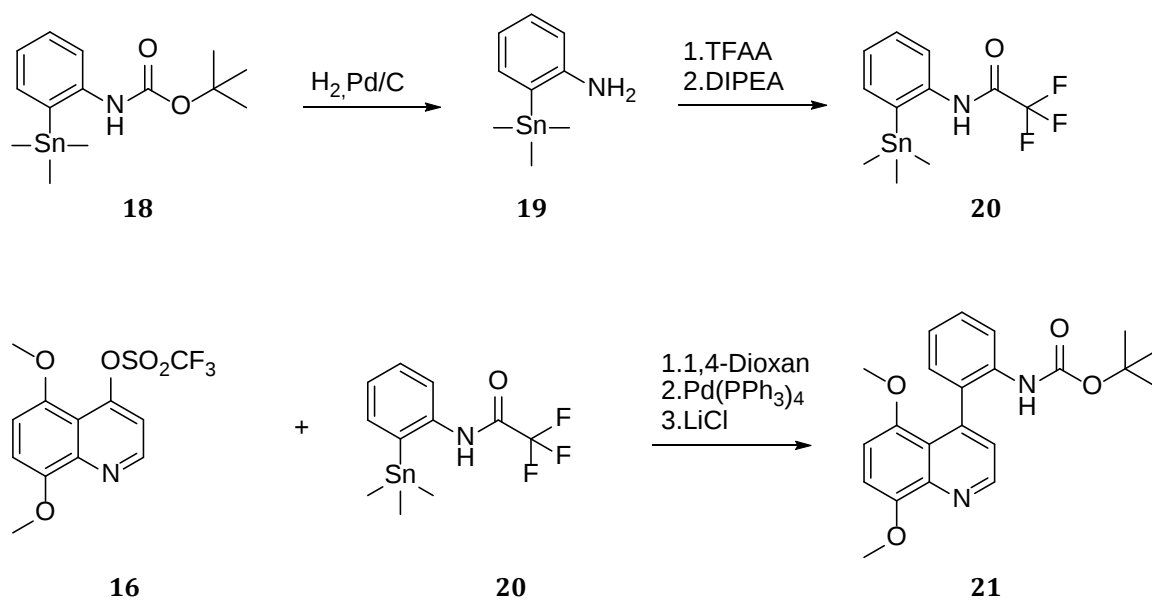
2.1 Zielsetzung

Von Eilatin ist zwar eine 11-stufige Totalsynthese beschrieben worden, die Bedingungen der einzelnen Reaktionsschritte und auch die spektroskopischen Daten der Zwischenprodukte sind jedoch nicht detailliert publiziert. Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit sollte genau diese Lücke so weit wie möglich geschlossen werden, indem die genauen experimentellen Daten der jeweiligen Reaktionsschritte erarbeitet und auch die spektroskopischen Daten der Zwischenstufen beschrieben werden sollten.

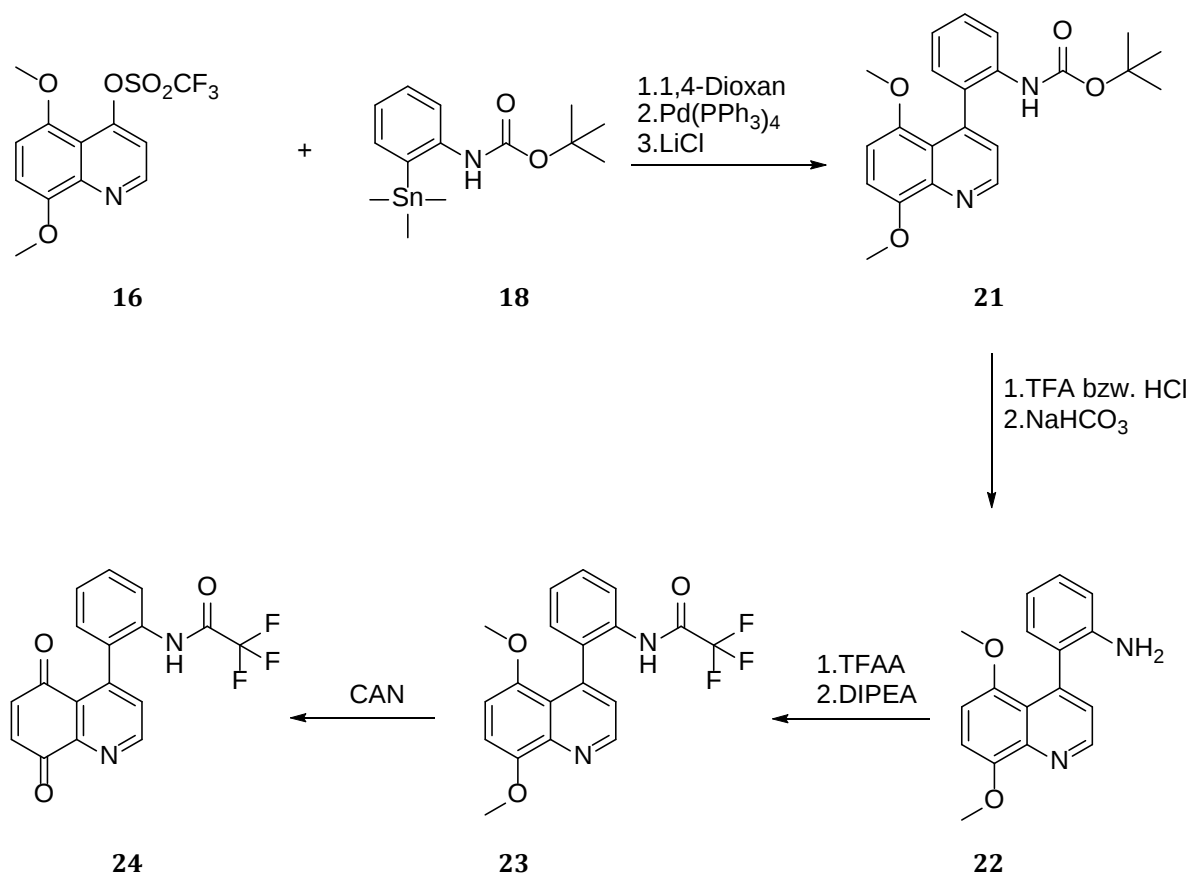
2.2 Reaktionsweg



Schema A:

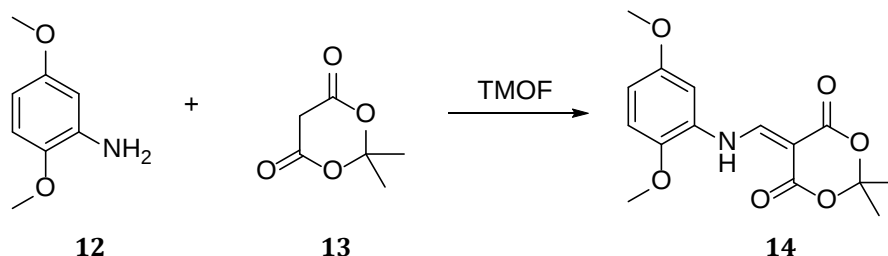


Schema B:



2.3 Synthesen

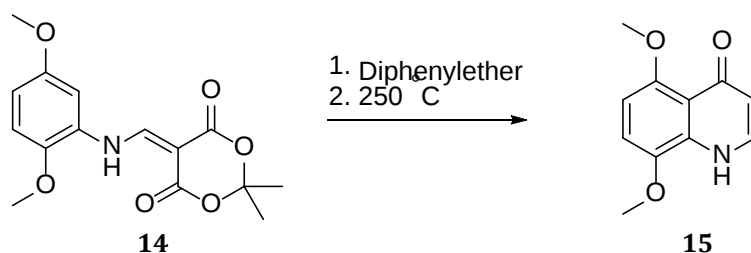
2.3.1 Synthese des Meldrumsäurederivats (14)



Zur Darstellung des Derivats wurden 2,5-Dimethoxyanilin (**12**) und Meldrumsäure (**13**) 2 Stunden in Trimethylorthoformiat am Rückflusskühler erhitzt.¹⁶ Diese Knoevenagel-Kondensation führte zum gewünschten Arylaminomethylenderivat (**14**).

Durch Umkristallisation aus Methanol konnte eine gute Reinigung mit solider Ausbeute von bis zu 66 % erzielt werden.

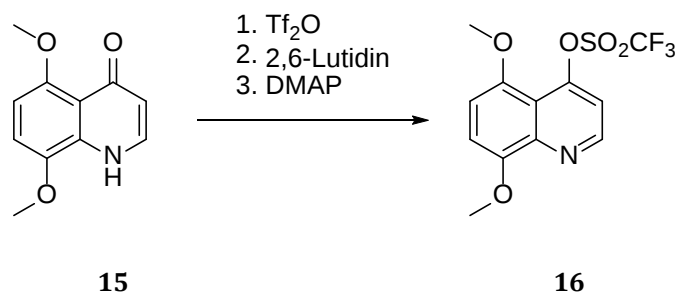
2.3.2 Darstellung von 5,8-Dimethoxy-4-chinolon (15)



Die Kondensation des Arylaminomethylenderivats (**14**) konnte durch 2 Stunden langes Kochen bei 250 °C durchgeführt und das Chinolonderivat (**15**) durch Ausfällen mit Ligroin erhalten werden.¹⁶ Während säulenchromatographisch mit

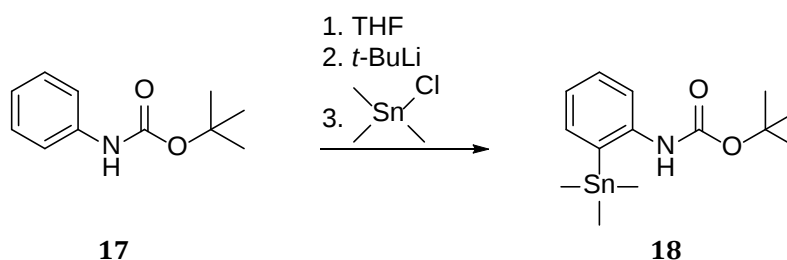
Ethylacetat/Methanol 3+1 keine zufriedenstellende Reinigung erzielt werden konnte, ist mit der Umkristallisation aus Ethylacetat eine gute Reinigung und Ausbeute von 65 % erreichbar.

2.3.3 Synthese von 5,8-Dimethoxychinolin-4-ol triflat (**16**)



Die Einführung der Triflylgruppe erfolgte durch Zugabe des elektrophilen Trifluormethansulfonsäureanhydrids in Tetrahydrofuran, in dem sich die Substanz besser löste als in Dichlormethan. N,N-Dimethylaminopyridin fungierte als Katalysator bei der Veresterung, während die Base 2,6-Lutidin zum Abfangen der bei der Reaktion gebildeten, überschüssigen Säure diente.¹⁷ Die Bildung des Esters (**16**) und anschließende säulenchromatographische Reinigung mit Dichlormethan/Methanol 9+1 (anstelle von Ligroin/ CH_2Cl_2 3+7)¹⁸ führte zu einer Ausbeute von 86 % Ausbeute.

2.3.4 Herstellen des Reagens N-BOC-2-(trimethylstannyl)anilin (**18**)



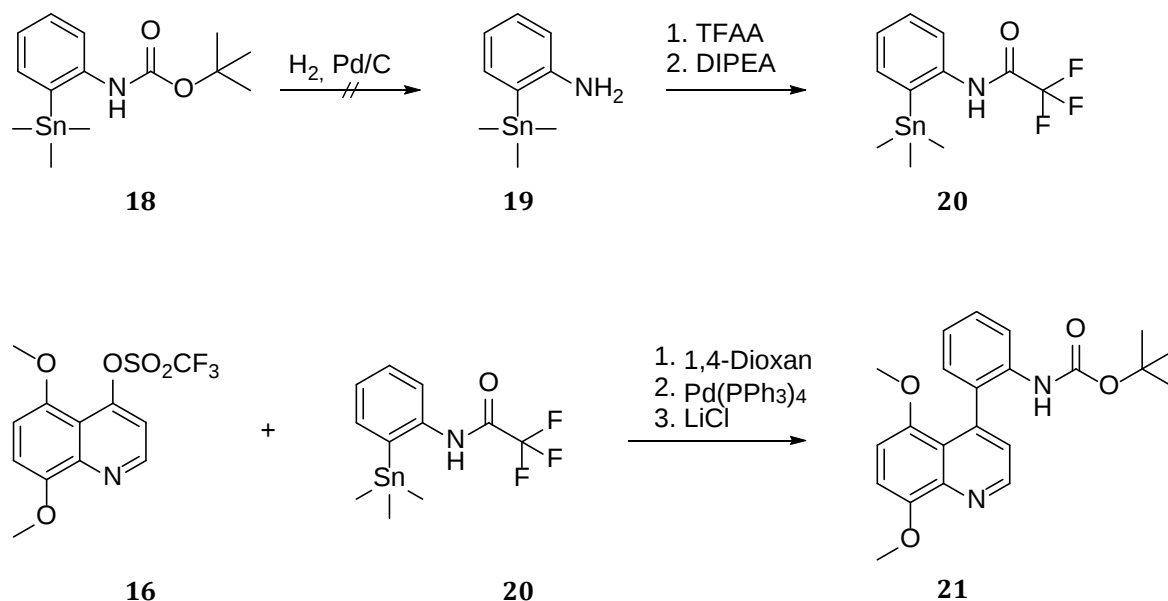
Neben N-BOC-Anilin (**17**) wird Trimethylzinnchlorid verwendet, das als Vorstufe zur Herstellung der Trimethylstannylgruppe dient.¹⁹

Dadurch dass die starke Base *tert*-Butyllithium sehr empfindlich ist und bei Raumtemperatur zu Lithiumhydrid und Isobuten zerfällt, musste aufgrund der hervorgerufenen exothermen Reaktion stets auf Einhaltung der angegebenen Temperatur geachtet werden. Weil außerdem die Organolithiumverbindung äußerst pyrophor ist und an der Luft mit roter Flamme verbrennt, wurde die Reaktion unter Luftausschluss durchgeführt.

Das dabei entstandene farblose, ölige Stannanderivat (**18**) wurde zunächst mit Ethylacetat extrahiert, danach über MgSO₄ getrocknet und anschließend säulenchromatographisch mit Diethylether/Ligroin 1+9 gereinigt.

Das Produkt (**18**) ließ sich bei einem R_f-Unterschied von 0,08 zum nicht umgesetzten Edukt N-BOC-Anilin (**17**) nur sehr schwer von eben diesem trennen. Trotz wiederholter säulenchromatographischer Reinigung konnte nur ein Teil der gewünschten Verbindung rein isoliert werden. Die mehrmalige Reinigung machte sich allerdings in einer geringen Ausbeute von 30 % bemerkbar.

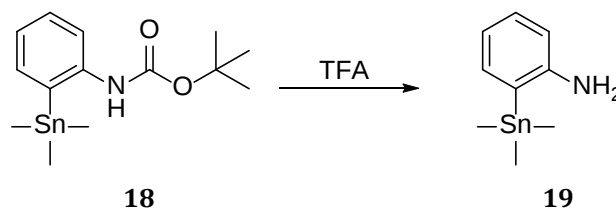
2.3.4.1 Versuch der Herstellung von (Trimethylstannyl)anilin (**19**) und 2,2,2-Trifluor-N-[2-(trimethylstannyl)phenyl]acetamid (**20**) über Schema A



Vorgesehen war die Schutzgruppe BOC der Verbindung (**18**) katalytisch mit H_2 und Pd/C zu hydrieren, um damit nach Abspaltung der instabilen Carbaminsäure zum freien Anilin (**19**) zu gelangen. Anschließend sollte die darauffolgende Reaktion unter Luftausschluss stattfinden und mittels Trifluoressigsäureanhydrid und mit N,N-Diisopropylethylamin,²⁰ zum Abfangen der bei der Reaktion frei werdenden Säure, in THF (abs.) das Acetamid (**20**) gebildet werden.

Allerdings ist BOC chemisch inert gegen katalytische Hydrierung²¹, wodurch die Umsetzung zum Anilin und verständlicherweise in weiterer Folge zum Acetamid nach obigem Schema nicht möglich ist. Somit war auch die weitere Vorgangsweise der Zusammenführung von der Triflat-Gruppierung (**16**) und des Acetamids (**20**) durch die Stille- Kupplung zur gewünschten Verbindung (**21**) so nicht durchführbar.

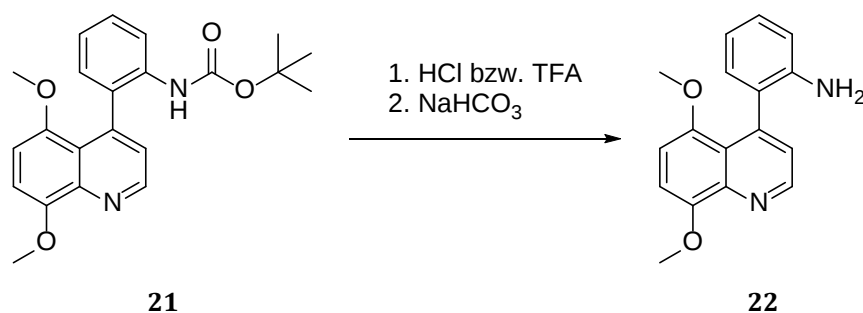
2.3.4.2 Versuch der Herstellung von (Trimethylstannyl)anilin (**19**) mit TFA



Eine andere Möglichkeit bestand darin die BOC-Schutzgruppe mittels Trifluoressigsäure in Dichlormethan zu entfernen¹⁷ und weiters mit Hydrogencarbonatlösung zu neutralisieren. Durch folgende Extraktion mit Dichlormethan und anschließende Trocknung über MgSO₄ sollte das Produkt erhalten werden. Jedoch war die Zinnverbindung (**18**) einerseits zu empfindlich und wurde deshalb teilweise durch Abgang der Trimethylstannylgruppe zum unerwünschten N-BOC-Anilin (**17**) umgesetzt, andererseits dadurch auch gleichzeitig gezeigt, dass die Schutzgruppe kaum oder nur unzureichend entfernt werden konnte.

erhaltenen Zwischenprodukts (**21**), weiters zur Beschleunigung der Reaktion²³ und somit insgesamt zur Erhöhung der Ausbeute.

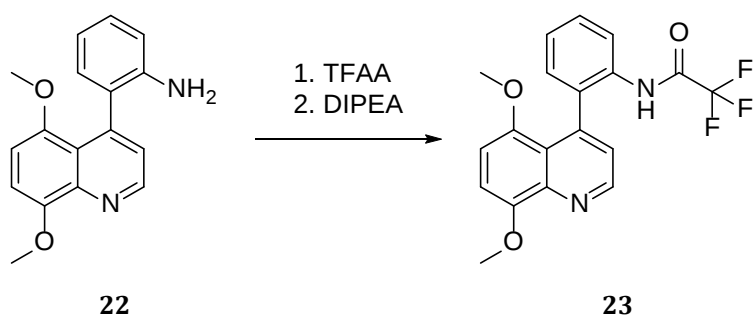
2.3.6 Synthese von 2-(5,8-Dimethoxychinolin-4-yl)anilin (**22**)



Bei der ersten Variante, bei der die BOC- Schutzgruppe mittels zehnfachen Überschuss an Trifluoressigsäure in Dichlormethan entfernt wurde,¹⁷ war das Produkt stark verunreinigt, sodass die anschließende Reinigung der Verbindung (**22**) per Säule (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 8+2) bei gleichzeitig schlechterer Ausbeute nur unzureichend war. Aufgrund der weniger starken exothermen Reaktion und der wesentlich geringeren Toxizität wurde HCl gegenüber TFA bevorzugt.

Zum Entschützen wurde deshalb auf HCl zurückgegriffen, wobei die Reaktion in Dioxan für 2 Stunden durchgeführt. Mittels in-Prozess-Kontrolle konnte festgestellt werden, dass die Substanz (**22**) mit einem R_f-Wert von 0,68 nur knapp unterhalb des umgesetzten Edukts (**21**) liegt. Anschließendes Ausschütteln im Scheidetrichter mit Dichlormethan und chromatographische Reinigung resultierte in einer soliden Ausbeute von 58 %.

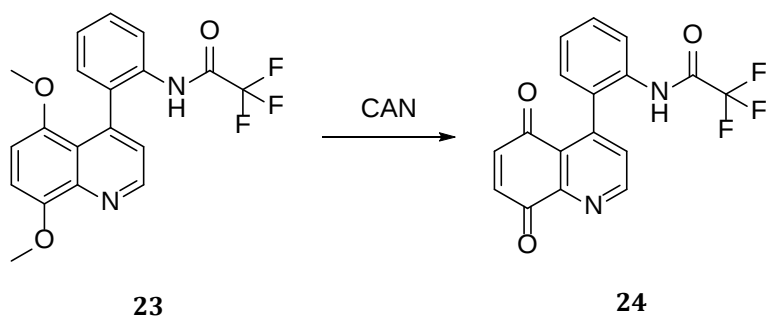
2.3.7 Darstellung von N-[2-(5,8-Dimethoxychinolin-4-yl)phenyl]-2,2,2-trifluoracetamid (**23**)



An das freie Anilin (**22**) wurde mit ein wenig Überschuss des Trifluoressigsäureanhydrids¹⁷ innerhalb kürzester Zeit die Trifluoracetylgruppe eingeführt, wobei mittels in-Prozess-Kontrolle mit DC das Voranschreiten der Reaktion überprüft wurde. Die Substanz (**23**) weist einen R_f-Wert von 0,8 auf. Der Vorgang bescherte eine Ausbeute von 67 %.

Das verwendete tertiäre Amin N,N-Diisopropylethylamin, auch Hünig Base genannt, dient dem Einfangen der frei werdenden Säure und damit gleichzeitig auch der Erhöhung der Ausbeute.

2.3.8 Darstellung von N-[2-(5,8-Dioxo-5,8-dihydrochinolin-4-yl)phenyl]-2,2,2-trifluoracetamid (**24**)



Das eingesetzte Cer(IV)-ammoniumnitrat, das in Acetonitril/Wasser sehr gut löslich ist, wird zum Oxidieren und zur Umsetzung der Methoxygruppen in Position 5 und 8 zum entsprechenden Chinon (**24**) verwendet.¹⁷

Der erste Versuch der Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt, was allerdings nicht zum gewünschten Produkt führte. Deshalb wurde die Temperatur in einem Intervall von -5 °C und 0 °C gehalten, dabei reichte eine Reaktionszeit von nur 15 Minuten um das gesamte Edukt mithilfe dieses starken Oxidationsmittels umzusetzen und das Ende der Reaktion zu erreichen, mit einer Ausbeute von 82 %.

Im Zuge dieser Diplomarbeit wurde somit bis zur Herstellung des Synthesebausteins (**24**) ein tragfähiges Fundament geschaffen, auf dem aufbauend die Zugänglichkeit von Eilatin zügig möglich sein sollte. Sämtliche Reaktionsschritte wurden auf deren Reproduzierbarkeit geprüft und für alle Syntheseprodukte die spektroskopischen Daten aufgeführt.

3 Experimenteller Teil

3.1 Allgemeines

3.1.1 Chemikalien

Quellen: Sigma Aldrich, Fisher Scientific oder VWR.

3.1.2 Analysen

^1H und ^{13}C -NMR Spektren:

Die Aufnahme der ^1H - und ^{13}C -NMR Spektren (δ -Werte in ppm) erfolgten auf einem Bruker Avance 400 Spektrometer (400.23 MHz für ^1H , 100.64 für ^{13}C) und Bruker Avance 500 Spektrometer (500.13 MHz für ^1H , 125.77 für ^{13}C).

Massenspektren:

Die Erfassung der Massen wurde mit einem Shimadzu GC/MS-Q95050A GC-17A durchgeführt.

Chromatographie:

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden Merck DC- Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (0.2mm x 20cm x 20cm) verwendet, präparative Dünnschichtchromatographie erfolgte auf Merck PSC-Platten.

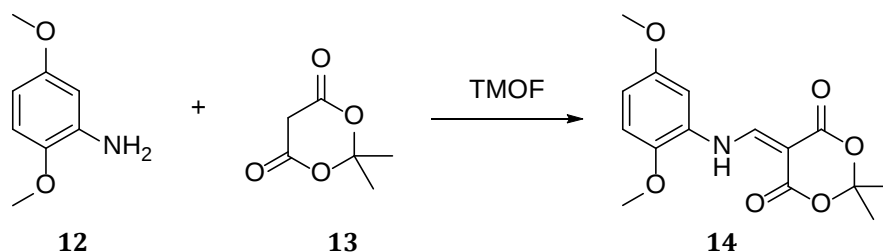
Zur Säulenchromatographie wurde Merck Kieselgel 60 (70-230 mesh ASTM, Nr. 1.07734) verwendet.

3.1.3 Inertgas

Für Reaktionen mit Inertgas wurden zuvor im Trockenschrank ausgeheizte Glasgeräte heiß zusammengesetzt und über die gesamte Reaktion hinweg mit Argon gespült. Die Zugabe der Reagenzien erfolgte mit Spritzen durch ein Septum, die eingesetzten Lösungsmittel wurden zuvor absolutiert oder über einem Molekularsieb aufbewahrt.

3.2 Synthesen

3.2.1 5-[(2,5-Dimethoxyanilino)-methylen]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4,6-dion (**14**)



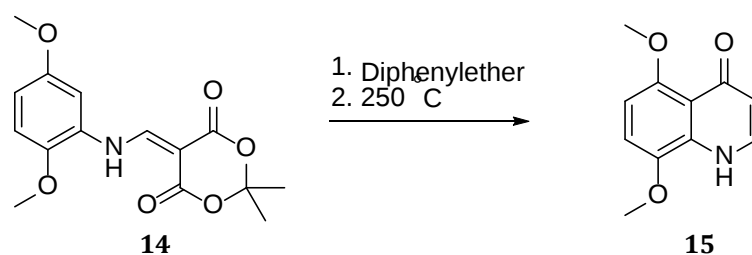
43.32 g (300.58 mmol) Meldrumsäure (**13**) wird mit 115 ml Trimethylorthoformiat in Lösung gebracht und anschließend am Rückflusskühler für 2 Stunden bei 90 °C erhitzt. Nachdem man auf Raumtemperatur abkühlen lässt, gibt man 45.96 g (300.04 mmol) 2,5-Dimethoxyanilin (**12**) hinzu und lässt für weitere 4 ½ Stunden kochen. Nach erneutem Abkühlen der nun dunkelroten Lösung wird der entstandene Feststoff (**14**) abgenutscht und mit Trimethylorthoformiat gut nachgewaschen. Anschließend erfolgt die Reinigung durch Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute: 60.79 g (65.9 %) - hellgrüne Kristalle

Charakterisierung:

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein.^{16a}

3.2.2 5,8-Dimethoxy-1H-chinolin-4-on (15)



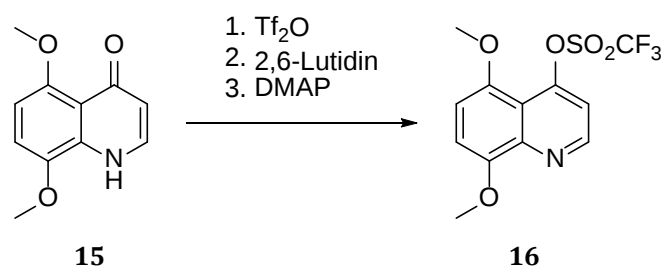
31.2 g des erhaltenen Arylaminomethylenderivats (**14**) (101.53 mmol) wird nun mit 141 ml Diphenylether versetzt und am Rückflusskühler ca. 2 Stunden bei 250 °C gekocht^{16b} - solange, bis keine CO₂-Entwicklung mehr sichtbar ist. Nach dem Abkühlen wird mit Ligroin versetzt und der nun ausgefallene braune Feststoff (**15**) kann gewonnen und durch Umkristallisation aus Ethylacetat gereinigt werden.

Ausbeute: 13.52 g (64.9 %) - rotbraune Kristalle

Charakterisierung:

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein.^{16b}

3.2.3 5,8-Dimethoxychinolin-4-ol triflat (**16**)



Folgende Reaktion wird unter Argongas durchgeführt:

Eine Lösung mit 6.55 g von 5,8-Dimethoxy-4-chinolon (**15**) (19.42 mmol) in 125 ml THF (abs.), die 4.78 g 2,6-Lutidin (44.61 mmol) und 0.76 g N,N-Dimethylaminopyridin (6.22 mmol) enthält, wird zunächst auf 0 °C gebracht.

Anschließend fügt man tropfenweise 10 g Trifluormethansulfonsäureanhydrid (35.44 mmol) zu und danach wird bei 0 °C für 2 Stunden, 0-23 °C für 30 Minuten, und schlussendlich bei 23 °C für 1 Stunde das Triflat (**16**) gebildet.

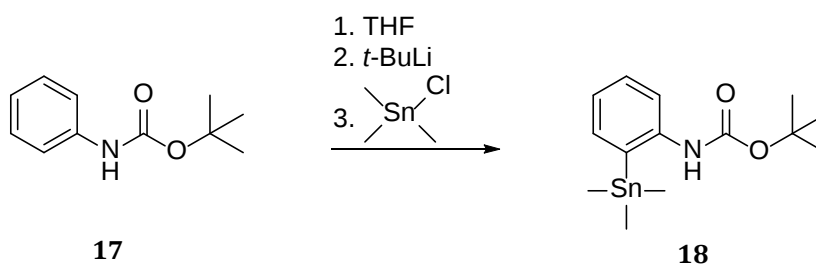
Nun wird mit 160 ml Wasser im Scheidetrichter ausgeschüttelt, die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Abschließend wird die Substanz säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9+1).

Ausbeute: 8.57 g (86.1 %) – dunkelrotes Öl

Charakterisierung:

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein.¹⁸

3.2.4 N-BOC-2-(trimethylstannyl)anilin (**18**)



Folgende Reaktion wird unter Argongas durchgeführt:

6 g N-BOC-Anilin (**17**) (31.5 mmol) wird in 60 ml THF (abs.) gelöst und auf -80 °C mit flüssigem Stickstoff abgekühlt.¹⁹ Danach werden 34.32 ml von *tert*-BuLi (1.9 M in Pentan, 65.21 mmol) mit einer Spritze tropfenweise zugegeben. Daraufhin wird die gelb gefärbte Lösung zunächst für 15 Minuten bei -78 °C, anschließend bei -20 °C für weitere 2 Stunden gerührt, wobei in dieser Zeit die Farbe der Lösung von gelb nach dunkel-orange umschlägt.

Im Anschluss werden 6.2 g Trimethylzinnchlorid (31.11 mmol) in 40 ml THF gelöst, zur Lösung hinzugefügt und weitere 90 Minuten gerührt. Dann wird mit 100 ml Wasser gequenchet, mit 100 ml Ethylacetat extrahiert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und die Substanz (**18**) säulenchromatographisch gereinigt (Flash Kieselgel, Diethylether/Ligroin 1+9).

Ausbeute: 3.33 g (30.1 %) – farbloses Öl (das an der Luft fest wird)

Charakterisierung:

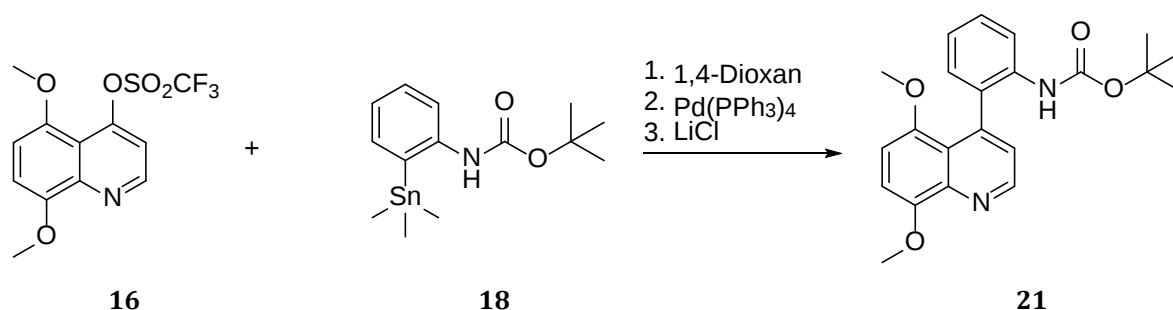
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):

δ 0.34 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 6.29 (brs, 1H), 7.13 (dt, $J=7.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.32 (dt, $J=7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=7.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, 8.0, 1H)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz):

δ -8.7, 28.4, 80.3, 123.0, 124.7, 129.4, 135.6, 136.4, 143.2, 153.8

3.2.5 *Tert*-Butyl[2-(5,8-dimethoxychinolin-4-yl)phenyl]carbamate (**21**)



Wie in **2.3.4.1** erläutert konnte der ursprüngliche Syntheseweg über **Schema A** nicht besprochen werden, wodurch über **Schema B** die Synthese fortgeführt wurde.

Folgende Reaktion wird unter Luftausschluss durchgeführt:

1.64 g Organostannan (**18**) (1.3 Äquivalente, 4.61 mmol) werden in 100 ml 1,4-Dioxan (abs.) gelöst und anschließend 1.56 g des Triflats (**16**) (1.3 Äquivalente, 4.62 mmol) und 0.47 g Lithiumchlorid (3 Äquivalente, 11.09 mmol) hinzugefügt. Im Anschluss gibt man 95 mg des Katalysators Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (2 mol-%, 0.08 mmol) hinzu.¹⁷ Die orange Lösung wird nun für 2 Stunden am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. Der Reaktionsverlauf der Reaktion wird mittels

in-Prozess-Kontrolle mit DC überprüft, wobei das Produkt unter UV 366 nm signifikant gelb leuchtet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das nun rotbraune Öl (**21**) säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 9+1).

Ausbeute: 1.72 g (97.8 %) - hellgelber Feststoff

Charakterisierung:

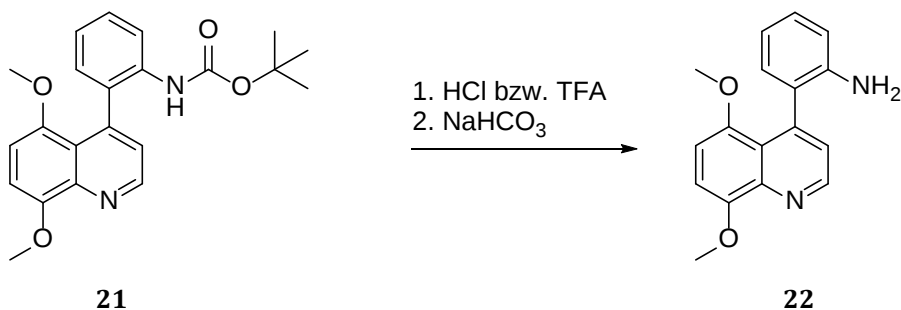
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):

δ 1.34 (s, 9H), 3.44 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.84 (brs, 1H), 6.76 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.24 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.95 (d, br, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.96 (d, *J*=4.3 Hz, 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):

δ 28.1, 56.0, 56.1, 80.2, 106.2, 107.5, 119.8, 120.0, 124.3, 122.5, 128.0, 128.2, 132.9, 135.3, 141.2, 143.5, 149.2, 149.6, 149.8, 152.8

3.2.6 2-(5,8-Dimethoxychinolin-4-yl)anilin (**22**)



Folgende Reaktion wird unter Luftausschluss durchgeführt:

Es werden 1.2 g des Carbamats (**21**) (3.15 mmol) in 40 ml 1,4-Dioxan (abs.) gelöst und mit 0.78 ml 37 %iger HCl (3 Äquivalente, 9.45 mmol) versetzt und gerührt, wobei laut DC in-Prozess-Kontrolle nach 2 Stunden das Ende der Reaktion erreicht ist. Bei Zugabe der Säure verändert sich die Färbung der Lösung schlagartig von orange nach rot. Danach wird mit 8.28 ml NaHCO₃-Lösung (96 g in 1000 ml, 3 Äquivalente) neutralisiert. Das Dioxan entfernt man am Rotavapor, danach wird dreimal mit je 30 ml Dichlormethan ausgeschüttelt, anschließend wird die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Schlussendlich wird die Substanz (**22**) säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 95+5).

Ausbeute: 0.51 g (57.7 %) - dunkelrotes Öl

Charakterisierung:

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

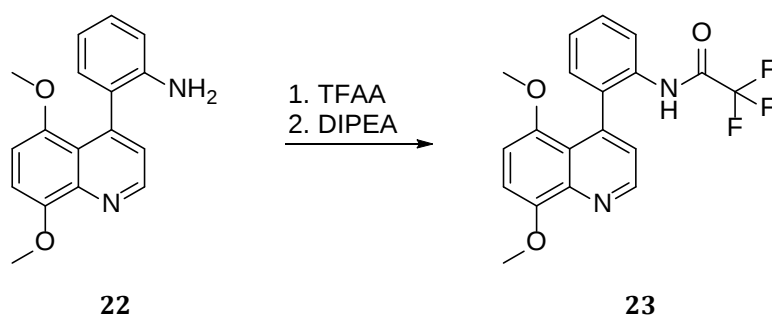
δ 3.43 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.41 (brs, 1H), 7.47 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.98 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ 55.9, 56.2, 106.6, 107.8, 115.4, 119.1, 121.4, 124.4, 125.8, 128.4, 128.8, 132.3, 134.8, 141.2, 141.6, 148.7, 149.2, 150.1, 154.6

3.2.7 N-[2-(5,8-Dimethoxychinolin-4-yl)phenyl]-2,2,2-trifluoracetamid

(23)



Folgende Reaktion wird unter Luftausschluss durchgeführt:

0.38 g des freien Anilins (**22**) (1.36 mmol) werden in 19 ml THF (abs.) gelöst und anschließend mit 0.22 ml Trifluoressigsäureanhydrid (1.15 Äquivalente, 1.56 mmol) und 0.27 ml N,N-Diisopropylethylamin (1.15 Äquivalente, 1.56 mmol) versetzt¹⁷ und für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und die Verbindung (**23**) säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 95+5).

Ausbeute: 0.34 g (66.7 %) - helloranger Feststoff

Charakterisierung:

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ 3.3 (2H), 3.49 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.74 (m, 1H), 6.80 (d, *J*= 8.6 Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.99 (d, *J*= 8.6 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.27 (d, *J*= 4.3 Hz, 1H), 8.96 (d, *J*= 4.3 Hz, 1H)

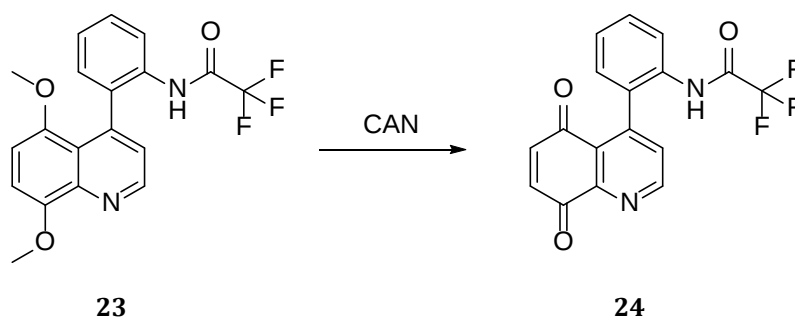
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ 56.2, 56.7, 107.0, 107.3, 114.5, 117.8, 120.5, 124.2, 128.2, 128.4, 128.9, 141.4, 143.2, 144.6, 149.4, 150.1, 150.2

m/z:

376 (57%), 361 (100), 347 (22), 248 (33), 220 (28), 205 (22), 188 (24), 139 (16), 124 (24), 110 (27), 81 (26), 71 (42), 69 (88), 57 (78), 55 (50), 43 (51)

3.2.8 N-[2-(5,8-Dioxo-5,8-dihydrochinolin-4-yl)phenyl]-2,2,2-trifluoroacetamid (**24**)



0.28 g des Trifluoroacetamids (**23**) (0.74 mmol) werden mit 0.39 g Cer(IV)-Ammoniumnitrat (2.4 Äquivalente, 2.22 mmol) in 12 ml 2:1 Acetonitril/Wasser gelöst¹⁷ und 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Das Voranschreiten der Reaktion wird mittels in-Prozess-Kontrolle mit DC überprüft. Nach Zugabe von 5 ml Wasser wird dreimal mit je 15 ml Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Danach wird das Produkt (**24**) säulenchromatographisch gereinigt (Flash Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 9+1)

Ausbeute: 0.21 g (81.5 %) - dunkelbrauner Feststoff

Charakterisierung:

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz):

δ 6.91 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.91 (brs, 1H), 9.02 (d, J = 4.8 Hz, 1H)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz):

δ 115.5, 125.0, 126.4, 127.9, 129.1, 129.9, 130.8, 131.6, 133.7, 137.1, 139.1, 147.0, 148.1, 154.1, 155.3, 182.6, 185.4

m/z:

346 (29%), 322 (50), 277 (67), 234 (79), 156 (99), 140 (29), 123 (35), 69 (100), 63 (37), 57 (40), 51 (46)

4 Literaturverzeichnis

1. Zeglis, B. M.; Barton, J. K., Binding of Ru(bpy)₂(eilatin)₂⁺ to Matched and Mismatched DNA. *Inorg. Chem.* **2008**, 47 (14), 6452-6457.
2. Feng, Y.; Davis, R. A.; Sykes, M. L.; Avery, V. M.; Carroll, A. R.; Camp, D.; Quinn, R. J., Antitrypanosomal pyridoacridine alkaloids from the Australian ascidian *Polysyncraton echinatum*. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51 (18), 2477-2479.
3. Rudi, A.; Kashman, Y.; Gut, D.; Lellouche, F.; Kol, M., Ruthenium complexes of eilatin: face selectivity in octahedral geometry: synthesis of [Ru(bpy)₂(eilatin)]²⁺ and [Ru(phen)₂(eilatin)]²⁺. *Chem. Commun. (Cambridge)* **1997**, (1), 17-18.
4. Gut, D.; Rudi, A.; Kopilov, J.; Goldberg, I.; Kol, M., Pairing of Propellers: Dimerization of Octahedral Ruthenium(II) and Osmium(II) Complexes of Eilatin via π - π Stacking Featuring Heterochiral Recognition. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (19), 5449-5456.
5. Ammon, H. P. T., *Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch*. 9th ed.; Walter de Gruyter: **2004**; 781.
6. Vargiu, A. V.; Magistrato, A., Detecting DNA Mismatches with Metallo-Insertors: A Molecular Simulation Study. *Inorg. Chem.* **2012**, 51 (4), 2046-2057.
7. (a) Kreuzer, A. Synthese eines zytostatisch wirksamen isomeren Calothrixin B-Derivats. University of Vienna, **2012**; (b) Nopp, P. Synthese neuer Pyridocarbazole mit zytotoxischer Aktivität. University of Vienna, **2011**.
8. Luedtke, N. W.; Hwang, J. S.; Glazer, E. C.; Gut, D.; Kol, M.; Tor, Y., Eilatin Ru(II) complexes display anti-HIV activity and enantiomeric diversity in the binding of RNA. *ChemBioChem* **2002**, 3 (8), 766-771.
9. Müller-Esterl, W., *Biochemie: Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler*. 1st ed.; Elsevier Spektrum Akademischer Verlag: **2004**; 315.
10. Luzzati, V.; Masson, F.; Lerman, L. S., Interaction of DNA and proflavine: a small-angle x-ray scattering study. *J Mol Biol* **1961**, 3, 634-9.
11. Moore, M. H.; Hunter, W. N.; Langlois D'Estaintot, B.; Kennard, O., DNA-drug interactions. The crystal structure of d(CGATCG) complexed with daunomycin. *J. Mol. Biol.* **1989**, 206 (4), 693-705.
12. Abraham, D. J., *Burger's Medicinal Chemistry & Drug Discovery*. 6th ed.; Wiley Interscience: **2003**; Vol. 5 2-73.
13. Bolognese, A.; Correale, G.; Manfra, M.; Lavecchia, A.; Mazzoni, O.; Novellino, E.; La, C. P.; Sanna, G.; Loddo, R., Antitumor agents. 3. Design, synthesis, and biological evaluation of new pyridoisoquinolindione and dihydrothienoquinolindione derivatives with potent cytotoxic activity. *J Med Chem* **2004**, 47 (4), 849-58.
14. Aktories, K.; Förstermann, U.; Hofmann, F. B.; Starke, K., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 10th ed.; Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH: **2009**; 930-984.
15. Mutschler, E.; Geisslinger, G.; Kroemer, H. K.; Schäfer-Korting, M., *Mutscher Arzneimittelwirkungen- Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. 8th ed.; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart: **2001**; 897-899.

16. (a) Cassis, R.; Tapia, R.; Valderrama, J. A., Synthesis of 4(1H)-quinolones by thermolysis of arylaminomethylene Meldrum's acid derivatives. *Synth. Commun.* **1985**, *15* (2), 125-33; (b) Sachin, K.; Jeong, H.-J.; Lim, S.-T.; Sohn, M.-H.; Chi, D.-Y.; Kim, D.-W., An efficient synthesis of ([18F]fluoropropyl)quinoline-5,8-diones by rapid radiofluorination-oxidative demethylation. *Tetrahedron* **2011**, *67* (10), 1763-1767.
17. Echavarren, A. M.; Stille, J. K., Total synthesis of amphimedine. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (12), 4051-3.
18. Feliu, L.; Ajana, W.; Alvarez, M.; Joule, J. A., Conversion of a 4-quinolone into a 1,6-diazaphenalene. *Tetrahedron* **1997**, *53* (12), 4511-4520.
19. Salituro, F. G.; McDonald, I. A., Facile synthesis of L-kynurenine. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (26), 6138-9.
20. Bumagin, N. A.; Bumagina, I. G.; Beletskaya, I. P., Synthesis of aryltrimethylstannanes by the reaction of hexamethyldistannane (Me₃SnSnMe₃) with aryl iodides (ArI) catalyzed by "ligandless" palladium. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1984**, *274* (5), 1103-6 [Chem.].
21. Kocienski, P. J., *Protecting Groups*. 3rd ed.; Georg Thieme Verlag: University of Leeds, **2005**; 505.
22. <http://de.wikipedia.org/wiki/Stille-Kupplung> (accessed 18.08.2014).
23. Echavarren, A. M.; Stille, J. K., Palladium-catalyzed coupling of aryl triflates with organostannanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (18), 5478-86.
24. Dingermann, T.; Hänsel, R.; Zündorf, I., *Pharmazeutische Biologie- Molekulare Grundlagen und klinische Anwendung*. Springer: **2002**; 435-437.

5 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Literaturstelle ³

Abb. 2: Literaturstelle ⁶

Abb. 3 und Abb. 4: Literaturstelle ²⁴

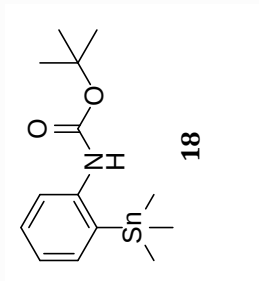
Ich habe mich bemüht, sämtliche Inhaber der Bildrechte ausfindig zu machen und ihre Zustimmung zur Verwendung der Bilder in dieser Arbeit eingeholt. Sollte dennoch eine Urheberrechtsverletzung bekannt werden, ersuche ich um Meldung bei mir.

6 Anhang

Spektren

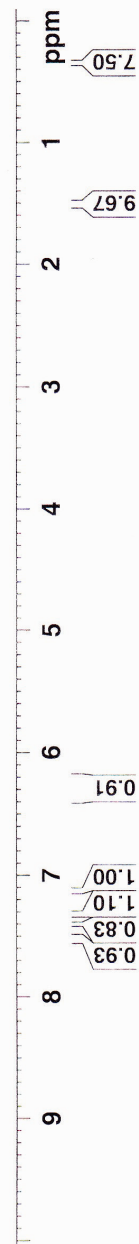
GP2/CDCl3!/: 1H

7.529
7.513
7.408
7.405
7.394
7.391
7.333
7.330
7.318
7.315
7.302
7.299
7.260
7.141
7.139
7.127
7.125
7.112
7.110
6.290



NAME GP2
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20111224
Time 8.19
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg30
TD 89926
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8992.806 Hz
FIDRES 0.100002 Hz
AQ 4.9999914 sec
RG 128
DW 55.600 usec
DE 6.00 usec
TE 293.1 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.50 usec
PL1 0.30 dB
SFO1 500.137510 MHz
SI 65536
SF 500.1300135 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00

1.509
0.342



GP2/CDC13/ APT



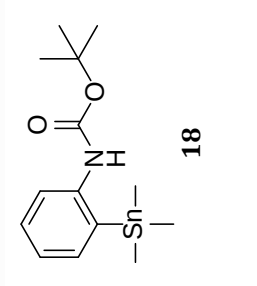
```

NAME GP2
EXPNO 2
PROCNO 1
Date_ 20111224
Time 8.37
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG jmod
TD 111106
SOLVENT CDC13
NS 2048
DS 4
SWH 27777.777 Hz
FIDRES 0.250012 Hz
AQ 1.9999760 sec
RG 18390.4
DW 18.000 usec
DE 12.00 usec
TE 294.5 K
CNST2 145.0000000
CNST11 1.0000000
D1 2.00000000 sec
D20 0.00689655 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 9.50 usec
P2 19.00 usec
PL1 3.80 dB
SFO1 125.7703648 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 90.00 usec
PL2 0.30 dB
PL12 16.78 dB
SFO2 500.1320005 MHz
SI 32768
SF 125.7577937 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

```



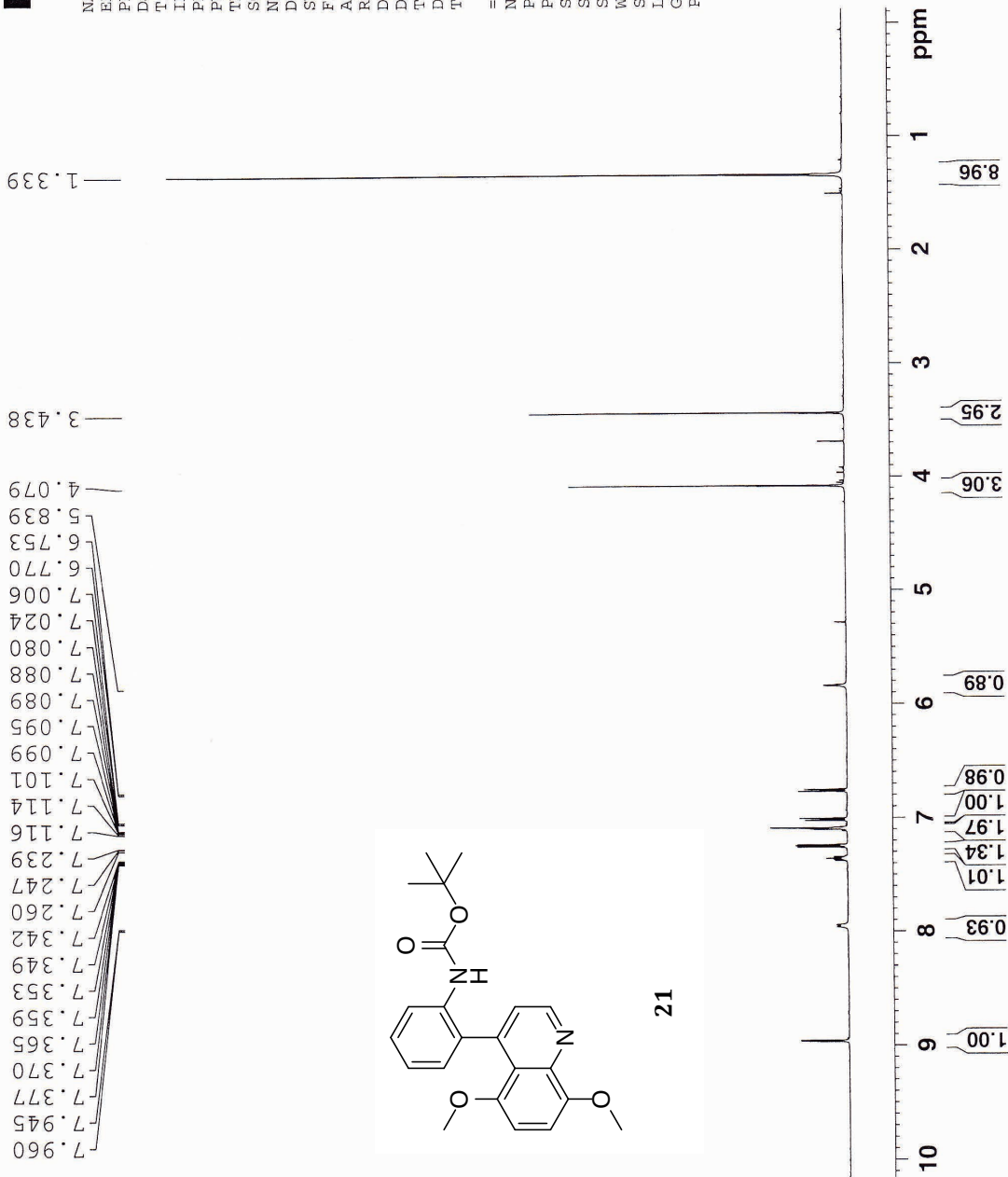
GP4neu/CDC13 / 1H



```

NAME      GP4neu
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20120305
Time      13.12
INSTRUM    spect
PROBHD     5 mm PABBO BB-
PULPROG    zg30
TD          89926
SOLVENT    CDC13
NS          16
DS          2
SMH         8992.806 Hz
FIDRES     0.100002 Hz
AQ          4.9999914 sec
RG          90.5
DM          55.600 usec
DE          6.00 usec
TE          292.6 K
D1          1.00000000 sec
TD0         1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1          13.50 usec
PL1         0.30 dB
SFO1       500.1337510 MHz
SI          65536
SF          500.1300134 MHz
WDW         no
SSB         0
LB          0.00 Hz
GB          0
PC          1.00
  
```

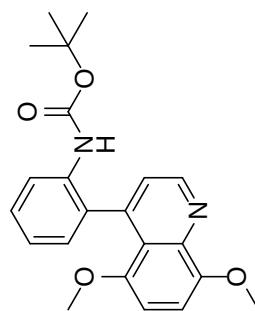




GP4neu/CDC13/ APT

NAME GP4neu
EXPNO 2
PROCNO 1
Date_ 20120305
Time_ 13.20
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG jmod
TD 111106
SOLVENT CDC13
NS 2048
DS 4
SWH 27777.777 Hz
FIDRES 0.250012 Hz
AQ 1.9999760 sec
RG 18390.4
DW 18.000 usec
DE 12.00 usec
TE 293.9 K
CNST2 145.0000000
CNST11 1.0000000
D1 2.00000000 sec
D20 0.00689655 sec
TD0 1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 9.50 usec
P2 19.00 usec
PL1 3.80 dB
SFO1 125.7703648 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 90.00 usec
PL2 0.30 dB
PL12 16.78 dB
SFO2 500.1320005 MHz
SI 32768
SF 125.7577963 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

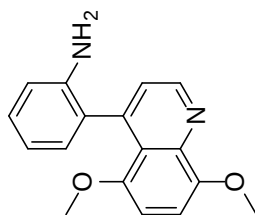
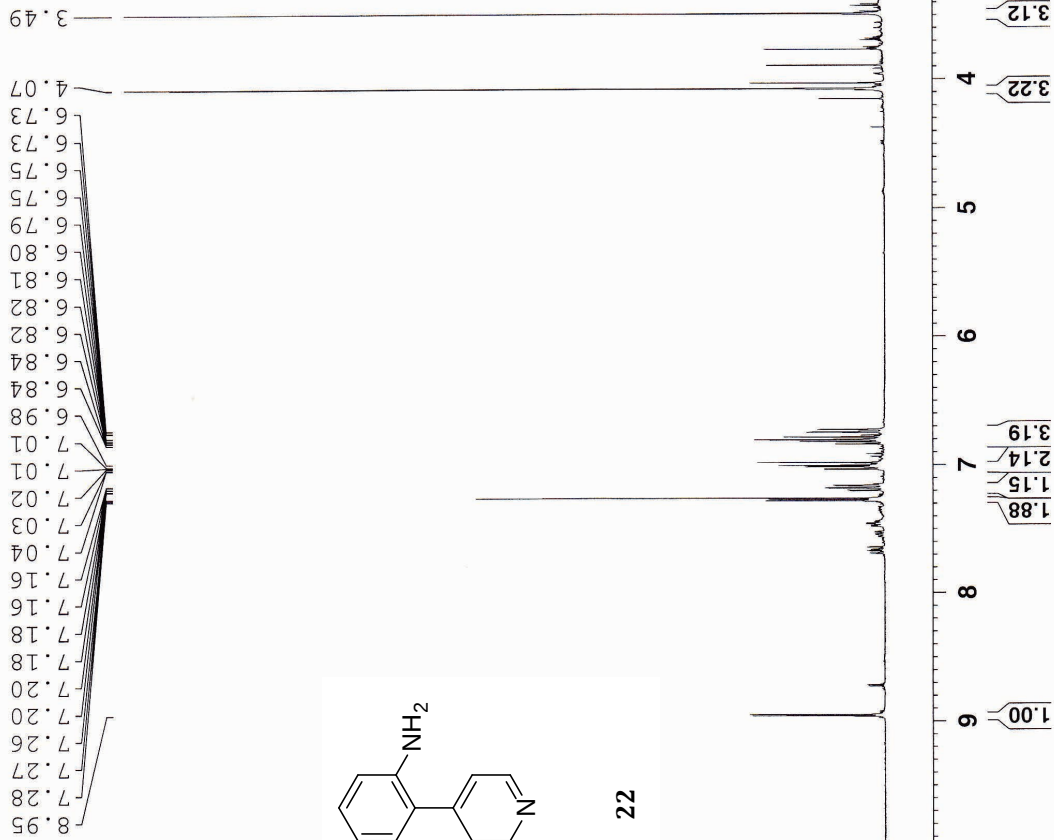
152.83
149.79
149.58
149.15
143.46
141.19
135.25
132.86
128.16
128.01
124.29
122.49
119.99
119.79
107.50
106.16
80.23
77.25
77.00
76.74
56.13
55.97
28.14



21

ppm

GP06/CDC13



22

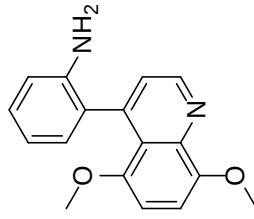
Current Data Parameters
NAME GP06
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20120223
Time 0.18
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm FABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.1118579 sec
RG 161
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 297.1 K
D1 5.0000000 sec
TD0 1

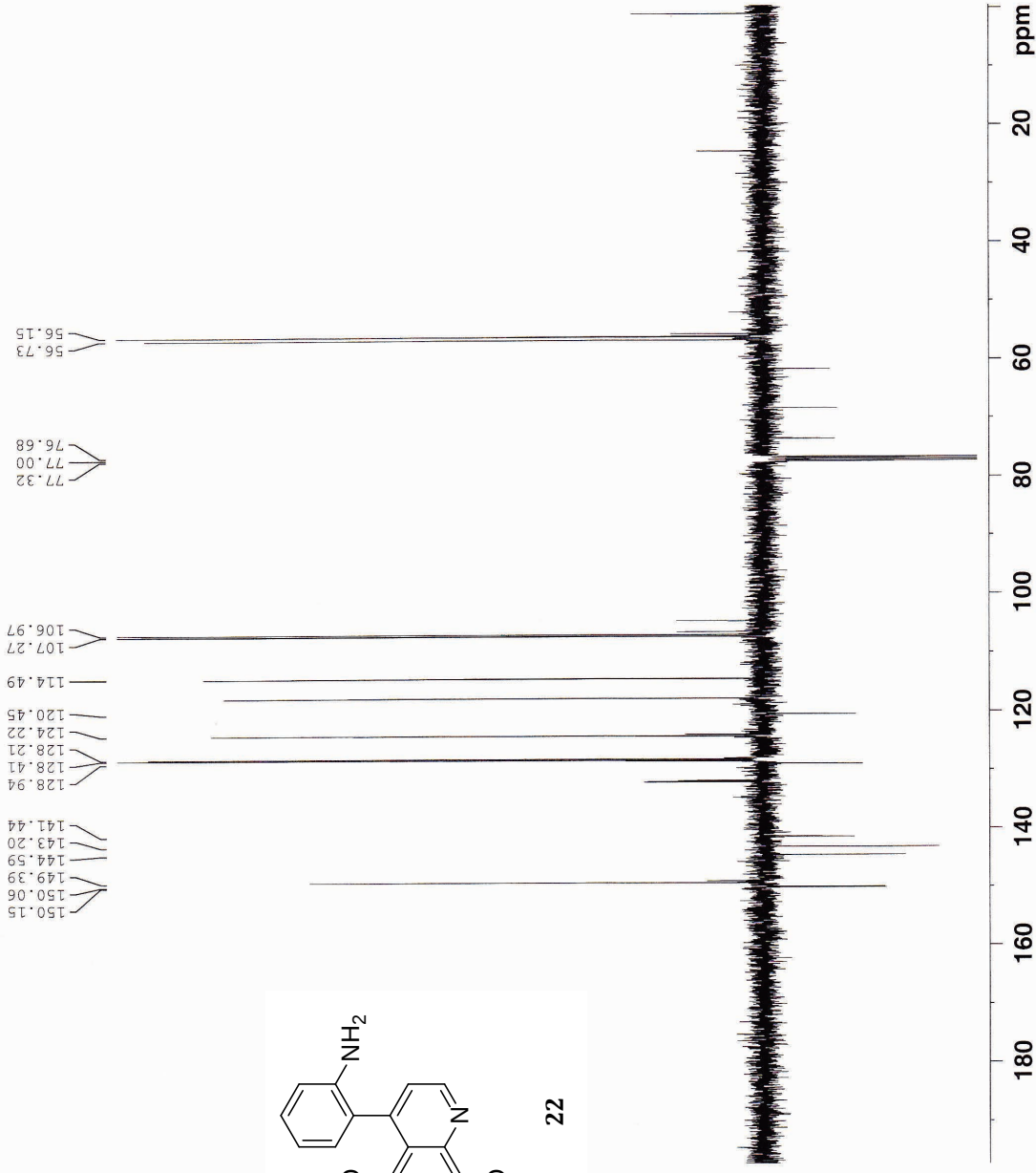
==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.60 usec
PLW1 14.80000019 W
SFO1 400.2328016 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.2300125 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

GP06 / CDCl3



22



Current Data Parameters
NAME GP06
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20120223
Time 1.44
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG jmod
TD 131072
SOLVENT CDCl3
NS 1024
DS 4
SWH 22058.824 Hz
FIDRES 0.168295 Hz
AQ 2.9710152 sec
RG 203
DW 22.667 usec
DE 10.00 usec
TE 297.1 K
CNST2 145.0000000
CNST11 1.0000000
D1 2.0000000 sec
D2 0.00689655 sec
TD0 1

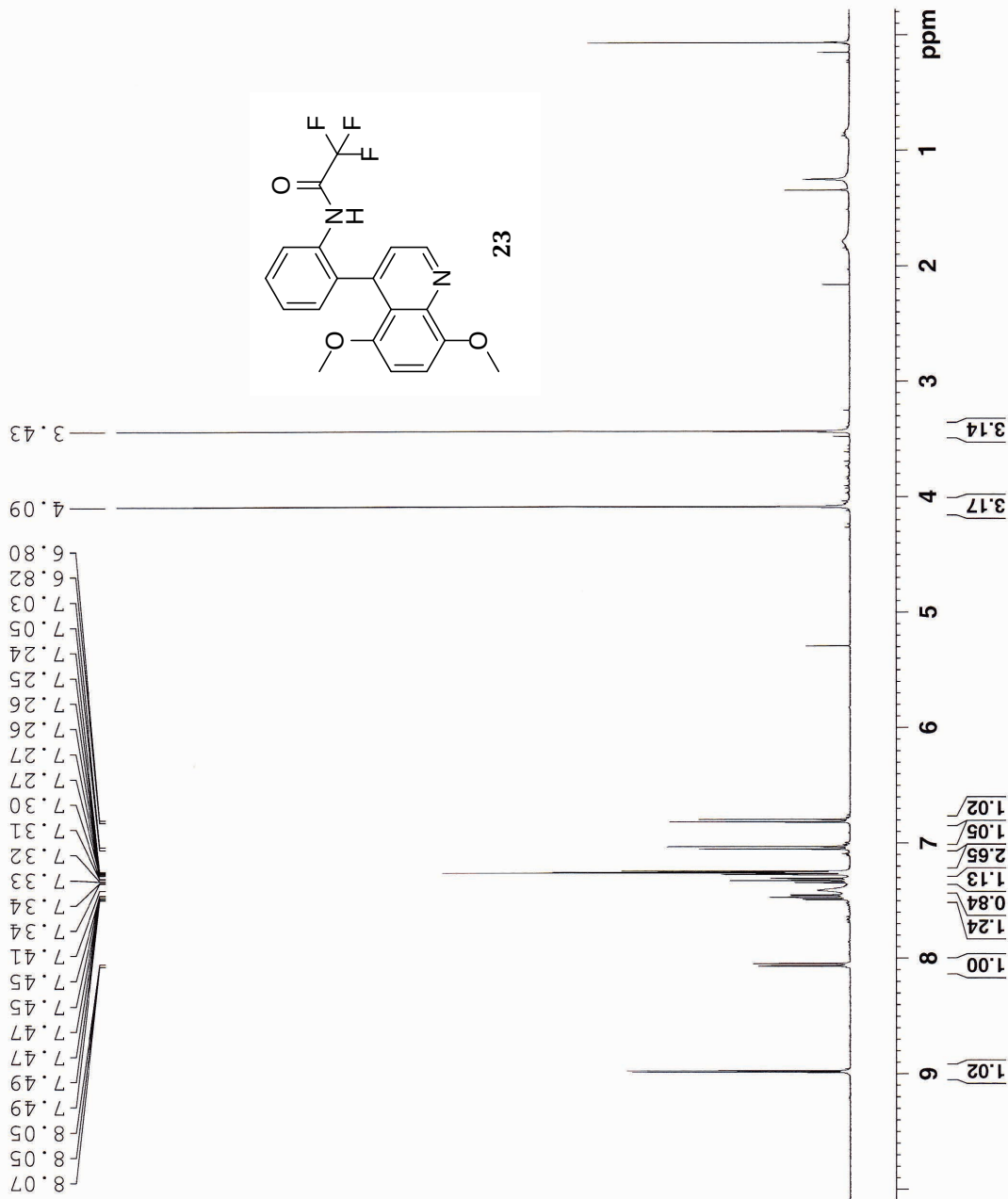
==== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 9.00 usec
P2 18.00 usec
PLW1 64.0000000 W
SFO1 100.6484810 MHz

==== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 90.00 usec
PLW2 14.80000019 W
PLW12 0.29008001 W
SFO2 400.2324014 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 100.6379181 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



GP05/CDC13



Current Data Parameters
NAME GP05
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20120222
Time 14.05
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.1118579 sec
RG 161
DE 78.000 usec
TE 10.00 usec
D1 297.1 K
D1 5.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.60 usec
PLW1 14.80000019 W
SFO1 400.2328016 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.2300123 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

GP05/CDCl3



Current Data Parameters
NAME GP05
EXPNO 2
PROCNO 1

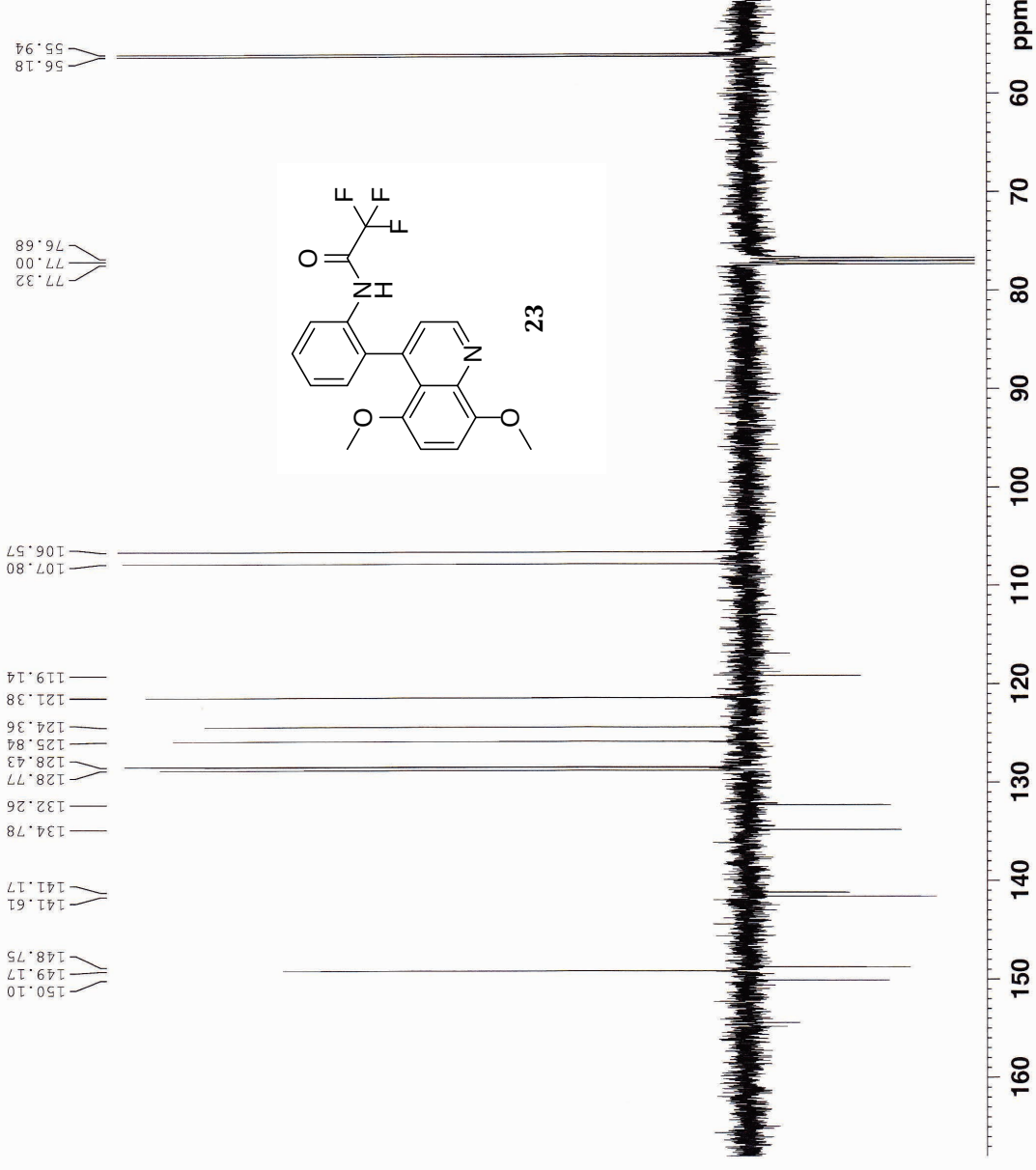
F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20120222
Time 14.18
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG jmod
TD 131072
SOLVENT CDCl3
NS 256
DS 4
SWH 22058.824 Hz
FIDRES 0.168295 Hz
AQ 2.9710152 sec
RG 203
RW 22.667 usec
DE 10.00 usec
TE 297.1 K
CNST2 145.0000000
CNST11 1.0000000
D1 2.00000000 sec
D20 0.00689655 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 9.00 usec
P2 18.00 usec
PLW1 64.00000000 W
SFO1 100.6484810 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 90.00 usec
PLW2 14.80000019 W
PLW12 0.29008001 W
SFO2 400.2324014 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 100.6379175 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



GP05/CDC13 / COSY



Current Data Parameters
NAME GP05
EXPNO 8
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20120222
Time 23:52

INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG cosygpqpf
TD 2048

SOLVENT CDC13
NS 2
DS 8

SWH 4000.000 Hz
FIDRES 1.953125 Hz
AQ 0.2560500 sec

RG 655
RG2 655
DE 125.000 usec

TE 297.2 K
D0 0.0000300 sec
D1 2.00000000 sec

D11 0.03000000 sec
D12 0.00002000 sec
D13 0.00004000 sec

D16 0.00020000 sec
INO 0.00024965 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H

P0 12.60 usec
P1 12.60 usec
P17 2500.00 usec

PLW1 14.80000019 W
PLW10 2.44499993 W
SF01 400.2320011 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GENAM1 SMSQ10.100
GP2L 20.00 %

P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
TD 256
SF01 400.232 MHz

FIDRES 15.634058 Hz
SW 10.000 PPM
FMODE QF

F2 - Processing parameters
SI 1024
SF 400.2300123 MHz

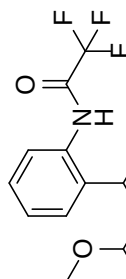
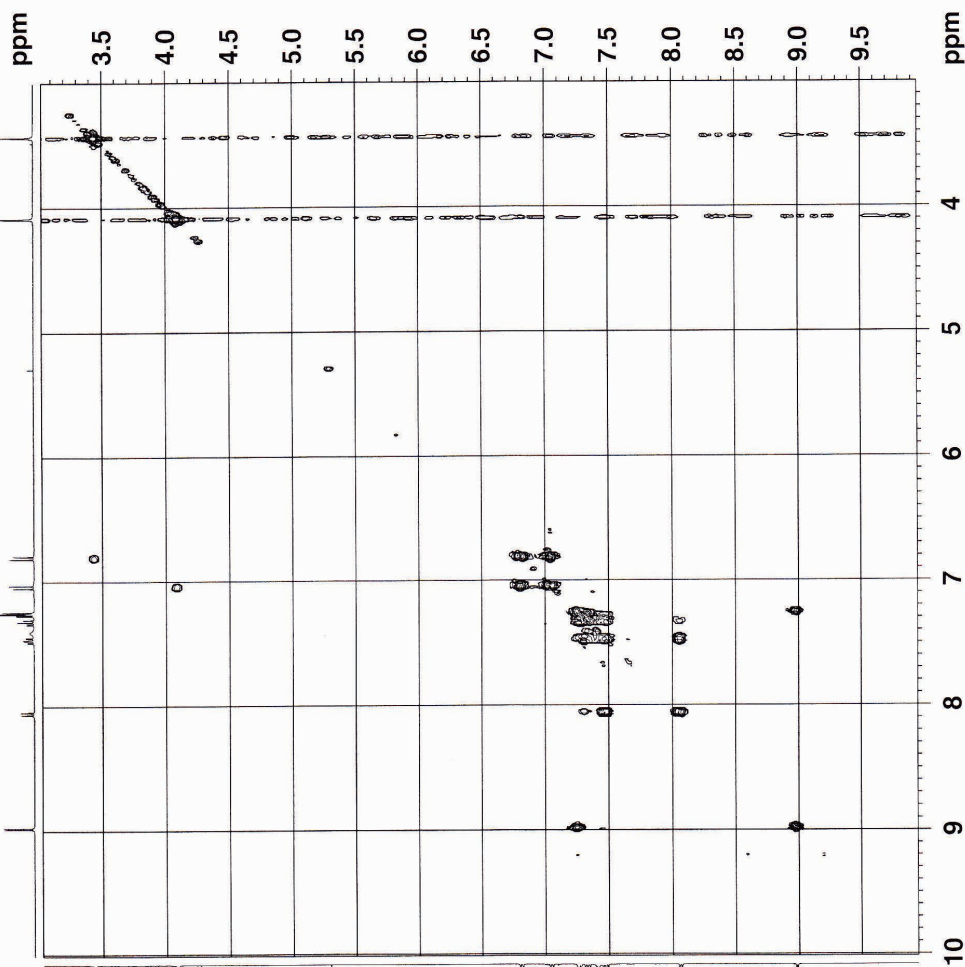
WDW 0
SSB 0 Hz
LB 0 Hz

GB 0
PC 1.00

F1 - Processing parameters
SI 1024
MC2 QF

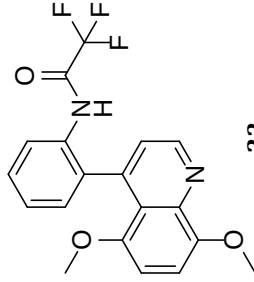
SF 400.2300123 MHz
WDW States-TFPI
SSB 0 Hz

LB 0 Hz
GB 0



23

GP05/CDC13 / HMB



23



Current Data Parameters
NAME GP05
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20110928
Time 14.53
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG hmczgpgdgc
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 4
DS 8
SWH 4807.593 Hz
FIDRES 1.173753 Hz
AQ 0.4260340 sec
RG 203
DT 104.203 usec
DE 10.00 usec
TE 297.1 K
CNSF2 145.0000000
CNSF13 8.0000000
D1 0.0000000 sec
D2 0.00344828 sec
D6 0.04250000 sec
D7 0.00000000 sec
IN0 0.0000260 sec

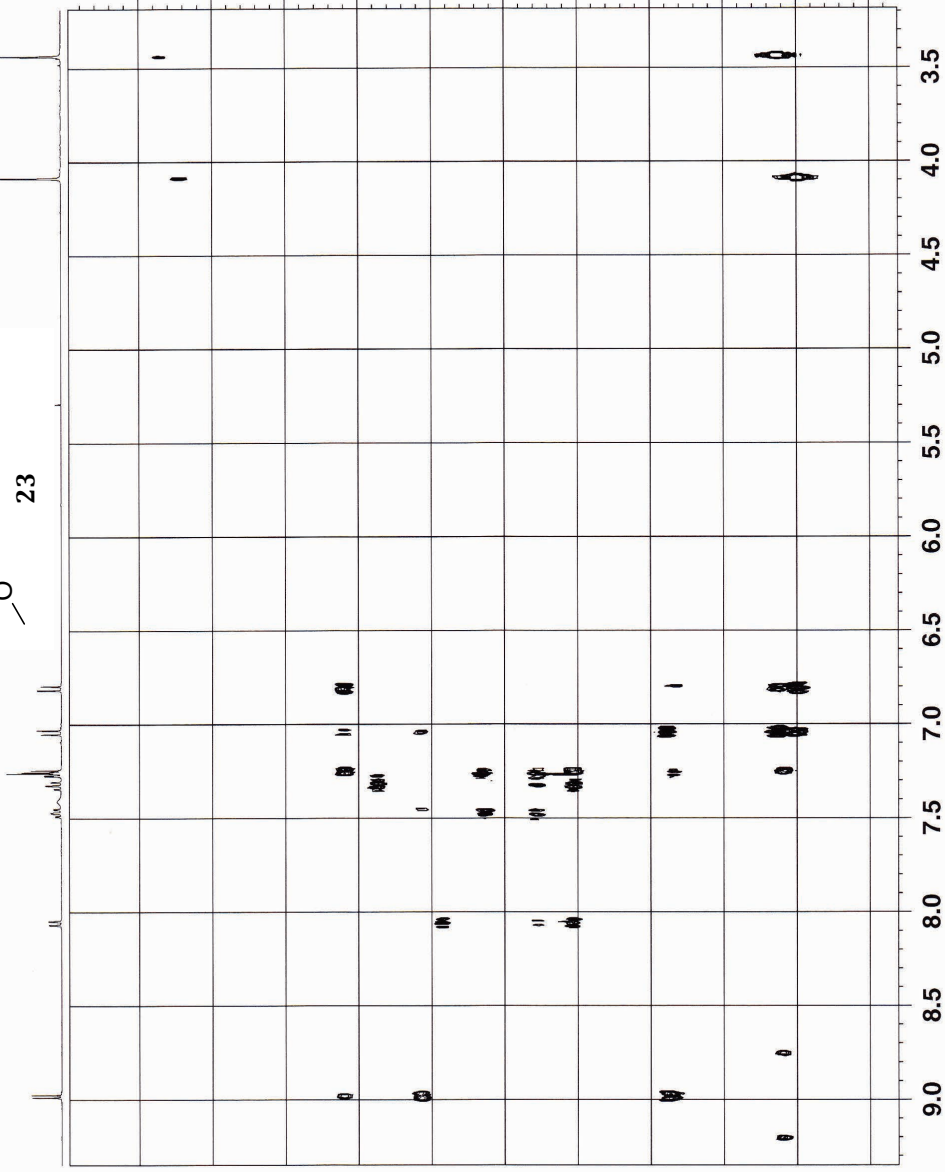
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 12.60 usec
F2 25.20 usec
PL1 14.80000019 W
SF01 400.231829 MHz
===== CHANNEL f2 =====
NUC2 13C
P2 9.00 usec
SF02 64.00000000 MHz
100.6479778 MHz

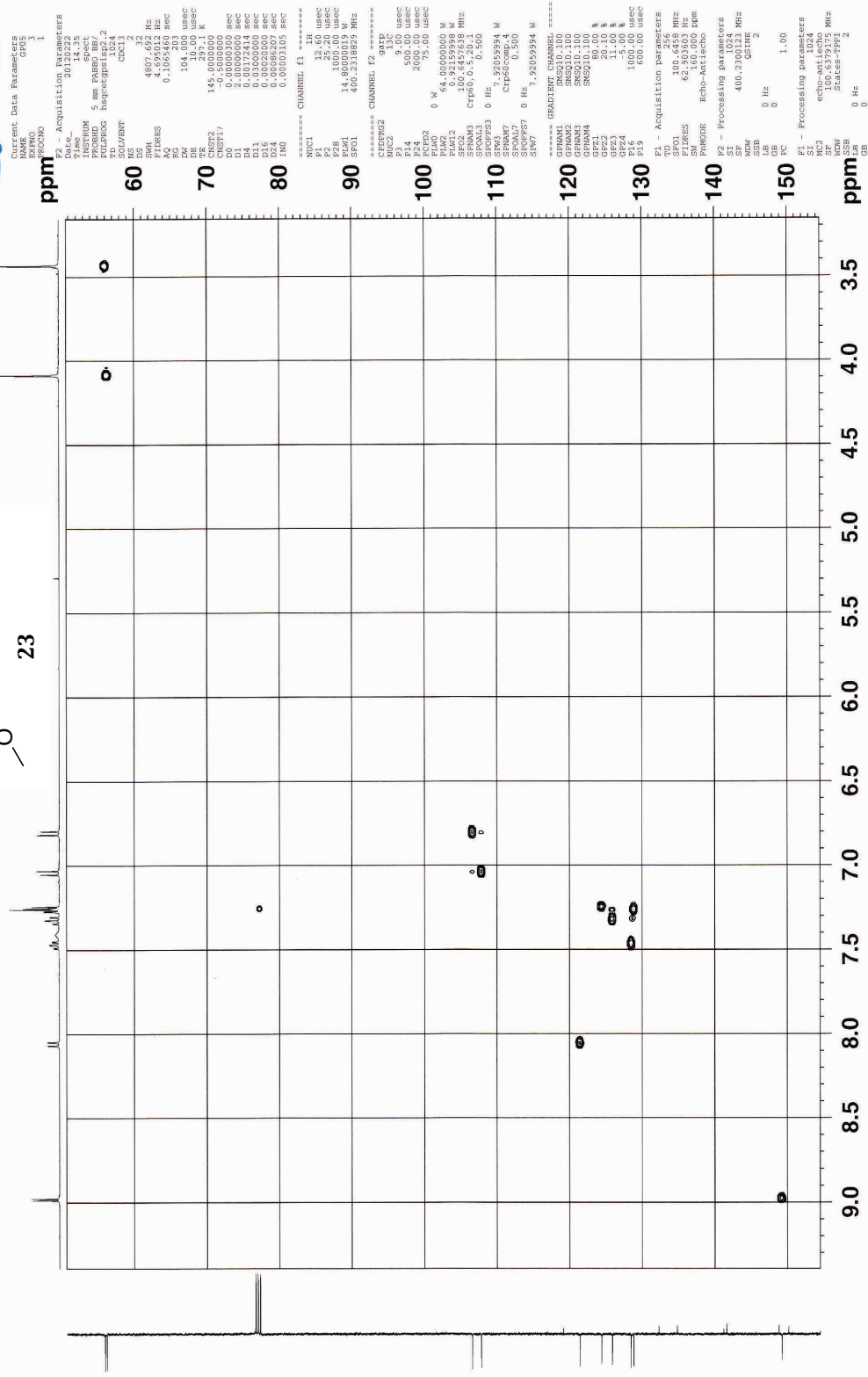
===== GRADIENT CHANNEL =====
G1 100.00 usec
G2 100.00 usec
G3 100.00 usec
G4 100.00 usec
G5 100.00 usec
G6 100.00 usec
G7 100.00 usec
G8 100.00 usec
G9 100.00 usec
G10 100.00 usec
G11 100.00 usec
G12 100.00 usec
G13 100.00 usec
G14 100.00 usec
G15 100.00 usec

F1 - Acquisition parameters
SI 2048
SF 400.231829 MHz
WDW 0
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

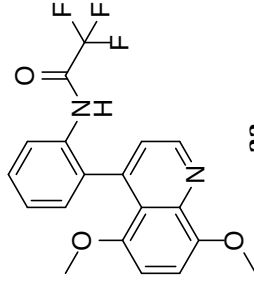
F2 - Processing parameters
SI 2048
SF 400.231829 MHz
WDW 0
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

F1 - Processing parameters
SI 1024
SF 100.6379175 MHz
WDW 0
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0

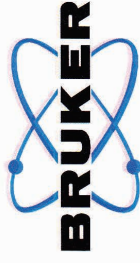
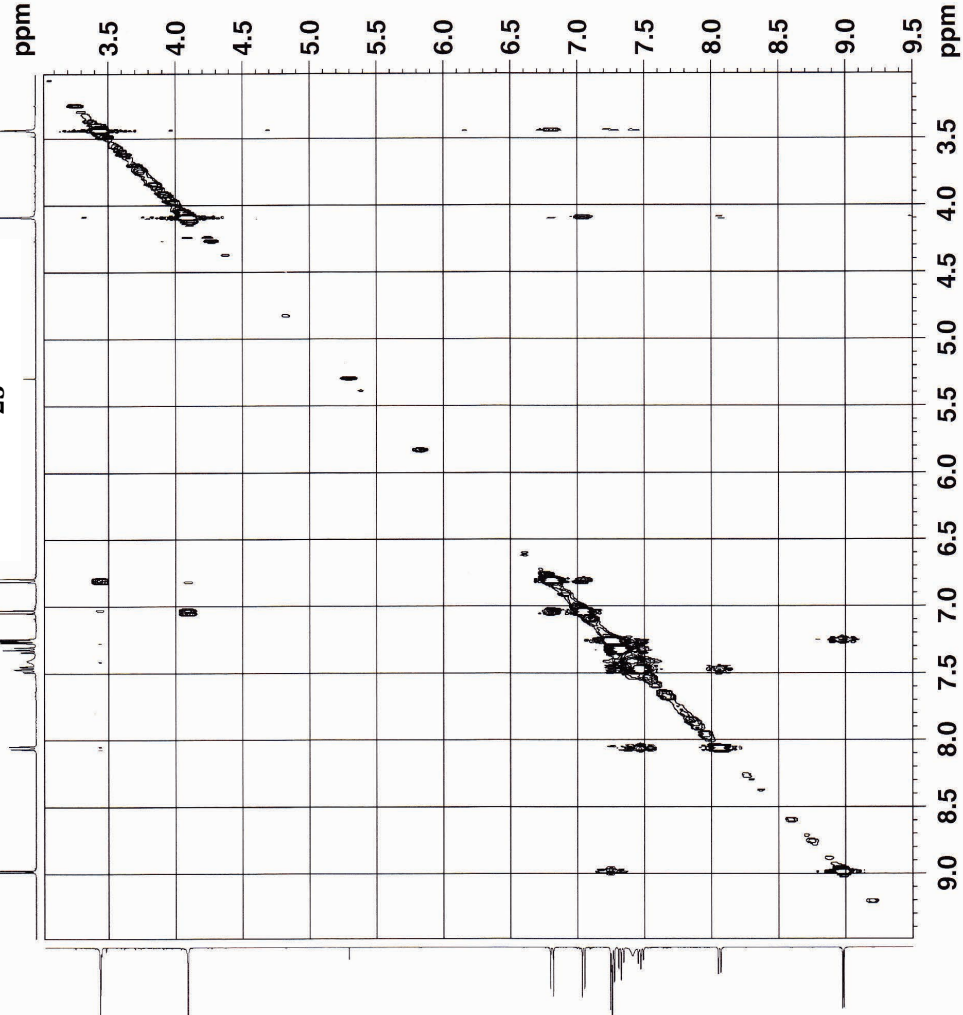




GP05/CDC13 / NOESY



23



Current Data Parameters
NAME GP05
EXPNO 5
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20120222
Time 15.37
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG noesygpph
TD 2048
SOLVENT CDC13
NS 8
DS 8
SWH 4807.692 Hz
FIDRES 2.347506 Hz
AQ 0.2130428 sec
RG 128
DE 104.000 usec
TE 297.1 K
D0 0.00008796 sec
D1 2.00000000 sec
D8 0.80000001 sec
D16 0.00020000 sec
INO 0.00020800 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.60 usec
P2 25.20 usec
PLW1 14.80000019 W
SFO1 400.2318629 MHz

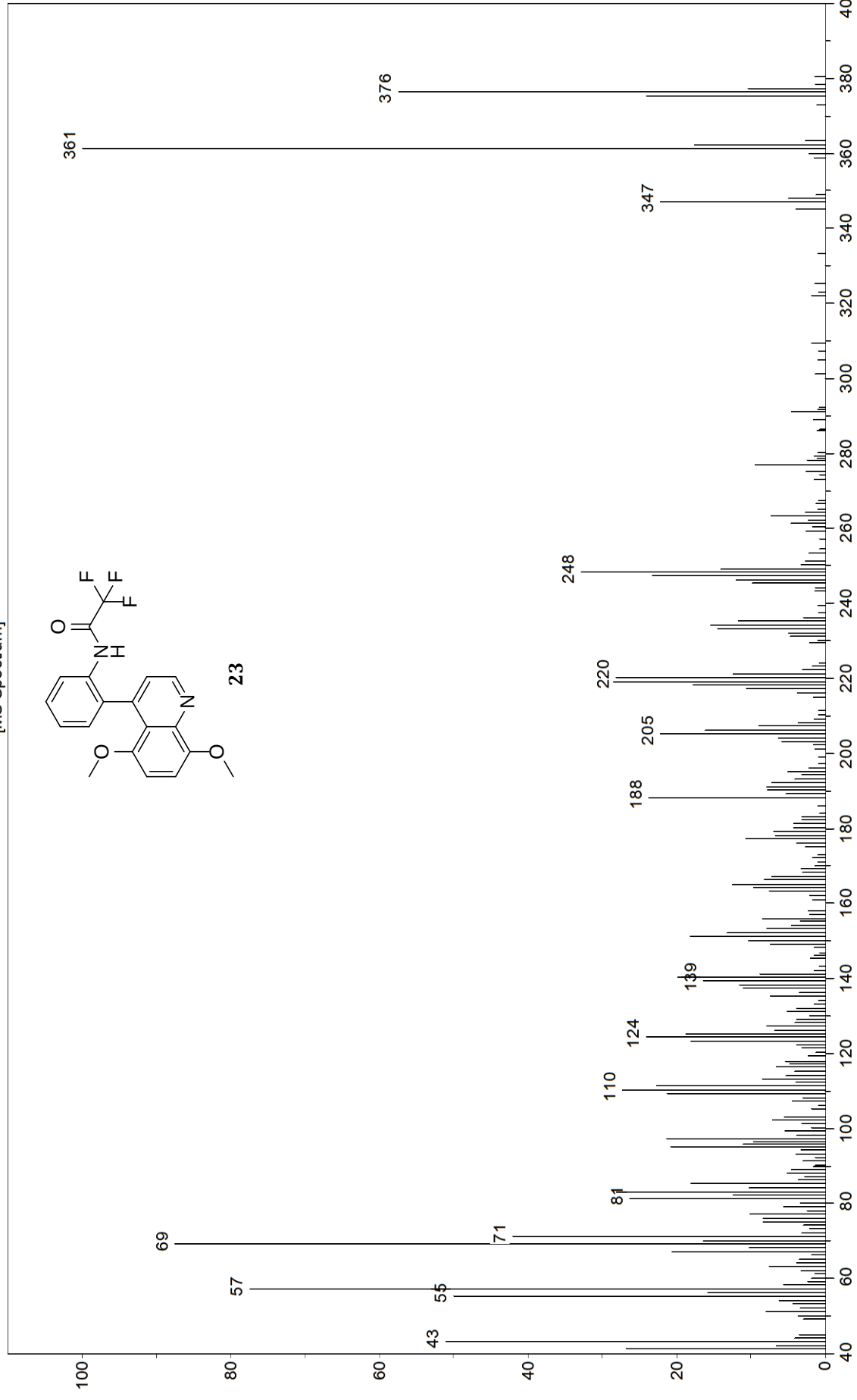
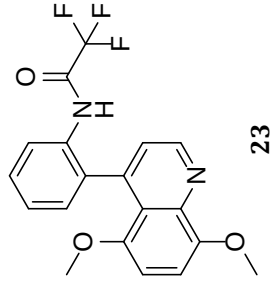
===== GRADIENT CHANNEL =====
GEND1 SMC10.100
GPZ1 40.00 %
P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
TD 174
SFO1 400.2319 MHz
FIDRES 27.630413 Hz
SW 12.012 ppm
FMODE States-TPPI

F2 - Processing parameters
SI 2048
SF 400.2300123 MHz
WDW QSINE
SSB 2
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

F1 - Processing parameters
SI 2048
MC2 States-TPPI
SF 400.2300123 MHz
WDW States-TPPI
SSB 2
LB 0 Hz
GB 0

[MS Spectrum]





GP07 / CDCl₃

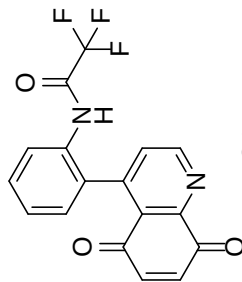
Current Data Parameters
NAME GP07
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20120223
Time 6.50
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl₃
NS 16
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.1118579 sec
RG 161
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 297.2 K
D1 5.00000000 sec
TD0 1

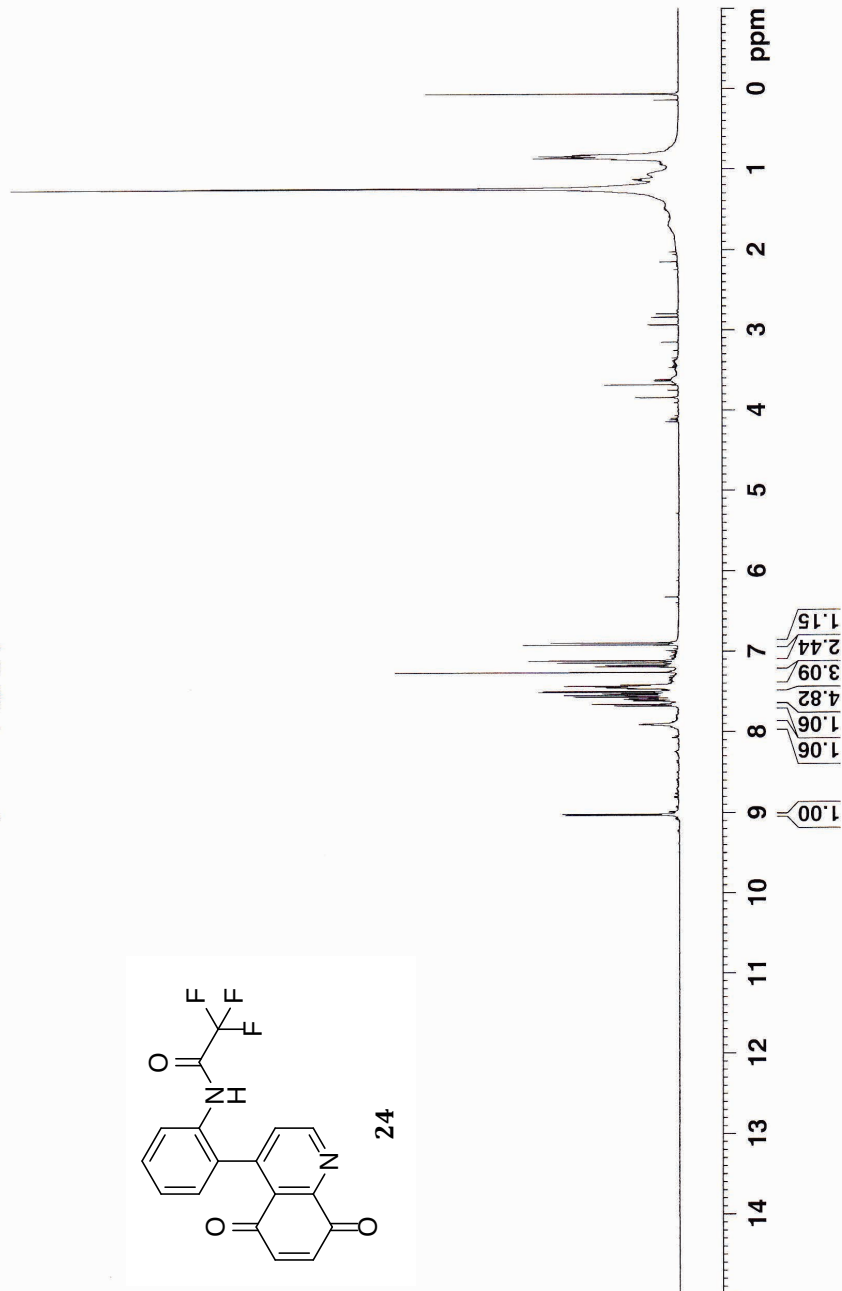
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 ¹H
P1 12.60 usec
PLW1 14.80000019 W
SFO1 400.2328016 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.2300124 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

6.89
6.92
7.12
7.14
7.17
7.17
7.19
7.19
7.26
7.41
7.42
7.43
7.43
7.44
7.45
7.45
7.46
7.50
7.51
7.52
7.53
7.54
7.55
7.56
7.57
7.58
7.59
7.60
7.61
7.66
7.66
7.68
7.91
9.02
9.02
9.03

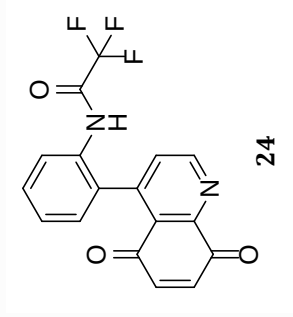


24



GP07/CDC13

185.40
182.59



154.09
148.13
147.01
139.05
137.93
133.74
132.06
132.04
132.01
131.96
131.58
130.78
129.88
129.07
128.57
128.45
127.90
126.37
125.36

77.32
77.00
76.68



Current Data Parameters
NAME GP07
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

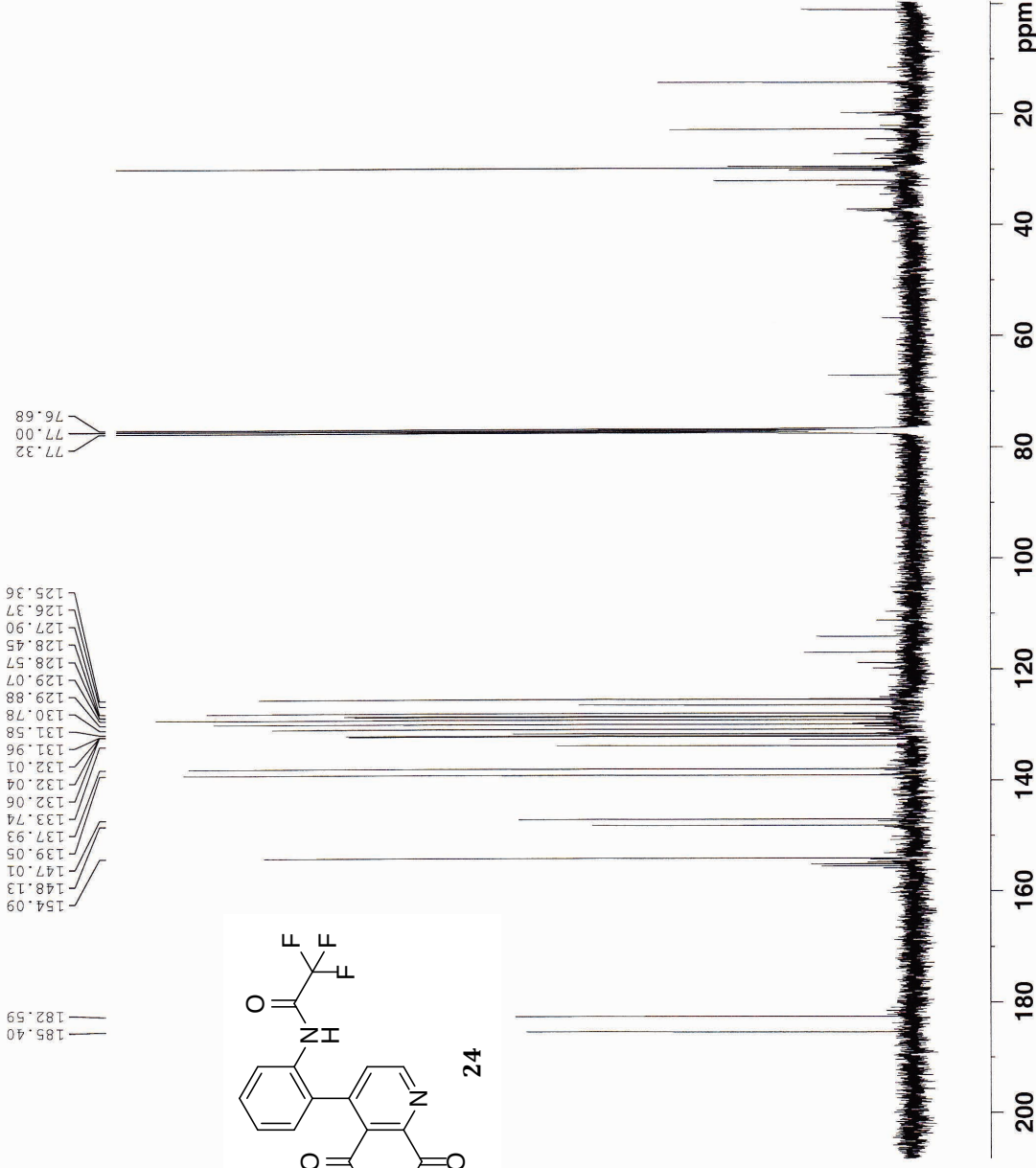
Date_ 20120223
Time 10.30
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT CDC13
NS 2520
DS 2
SWH 21008.404 Hz
FIDRES 0.160281 Hz
AQ 3.1195636 sec
RG 203
DW 23.800 usec
DE 10.00 usec
TE 297.2 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.0300000 sec
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 9.00 usec
PLW1 64.0000000 W
SFO1 100.6483803 MHz

==== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 90.00 usec
PLW2 14.80000019 W
PLW12 0.29008001 W
PLW13 0.23496000 W
SFO2 400.2332018 MHz

F2 - Processing parameters

SI 131072
SF 100.6379189 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40





Current Data Parameters
NAME GP07
PROCNO 4
F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20120223
Time_ 14:52:52
INSTRUM spect

PROBHD 5 mm F4BBO BB/
PULPROG hmbcplpndqf

TD 4096
SOLVENT CDCl3

NS 8
DS 4807.692 Hz

SWH 1.173753 Hz
FIDRES 0.4260044 sec

AQ 20.3
RG 104.000 usec
DE 10.00 usec

TE 297.1 K
TR 145.000000 sec

CHST13 8.0000000
D0 0.0000300 sec

D1 2.00000000 sec
D2 0.00344828 sec

D3 0.00250000 sec
D4 0.00250000 sec

D5 0.00002260 sec
D6 0.00002260 sec

IN0 0.00002260 sec
===== CHANNEL F1 =====

NUC1 1H
P1 12.60 usec

F2 25.20 usec
PLA1 14.80000019 W

SFO1 400.231829 MHz
===== CHANNEL F2 =====

NUC2 13C
P3 9.00 usec

PLA2 64.00000000 W
SFO2 100.6479778 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GENAM1 SWSQ10.100

GENAM2 SWSQ10.100
GENAM3 SWSQ10.100

GPZ1 30.00 %
GPZ2 30.00 %

GPZ3 40.10 %
P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition Parameters
TD 256

SFO1 100.648 MHz
FIDRES 86.492455 Hz

SW 219.995 PPM
FNAME QF

F2 - Processing parameters
SI 2048

SF 400.2300124 MHz
WDW SINE

SSB 0
LB 0 Hz

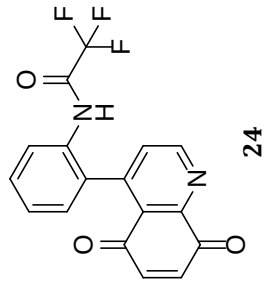
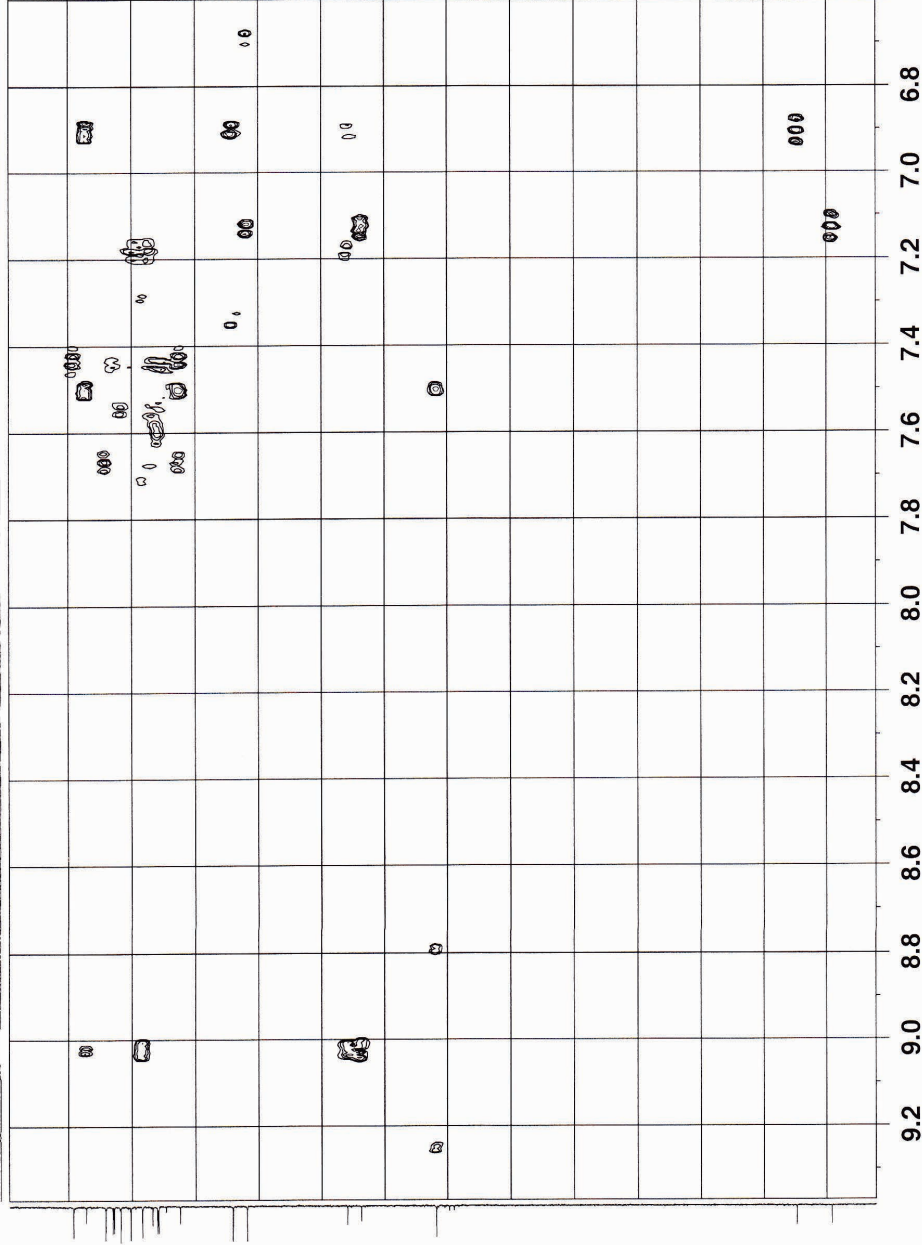
GB 0
PC 1.00

F1 - Processing parameters
SI 1024

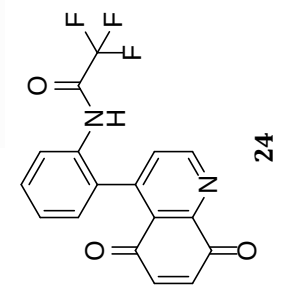
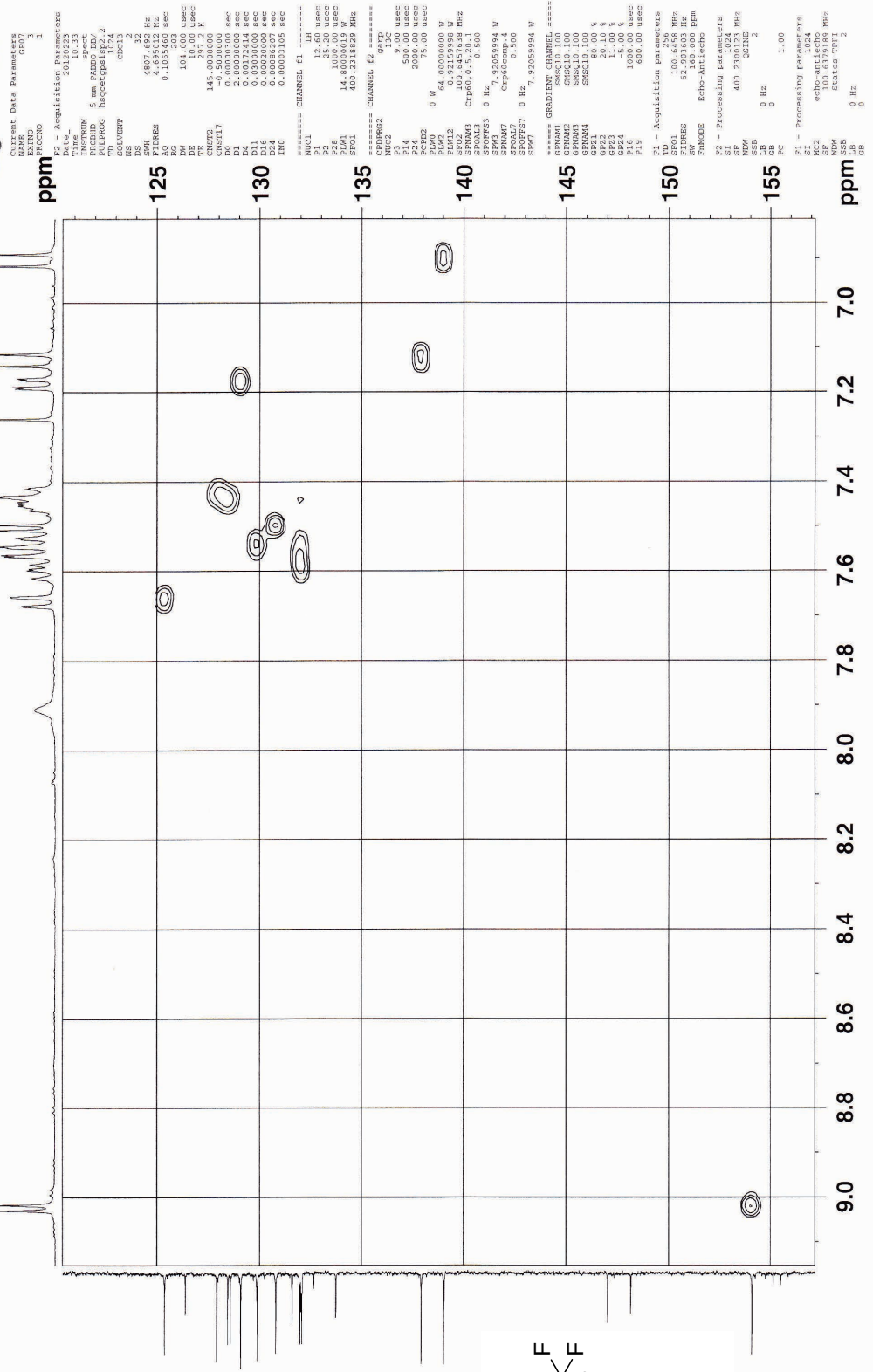
MC2 QF
SF 100.6379189 MHz

WDW States
SSB 0

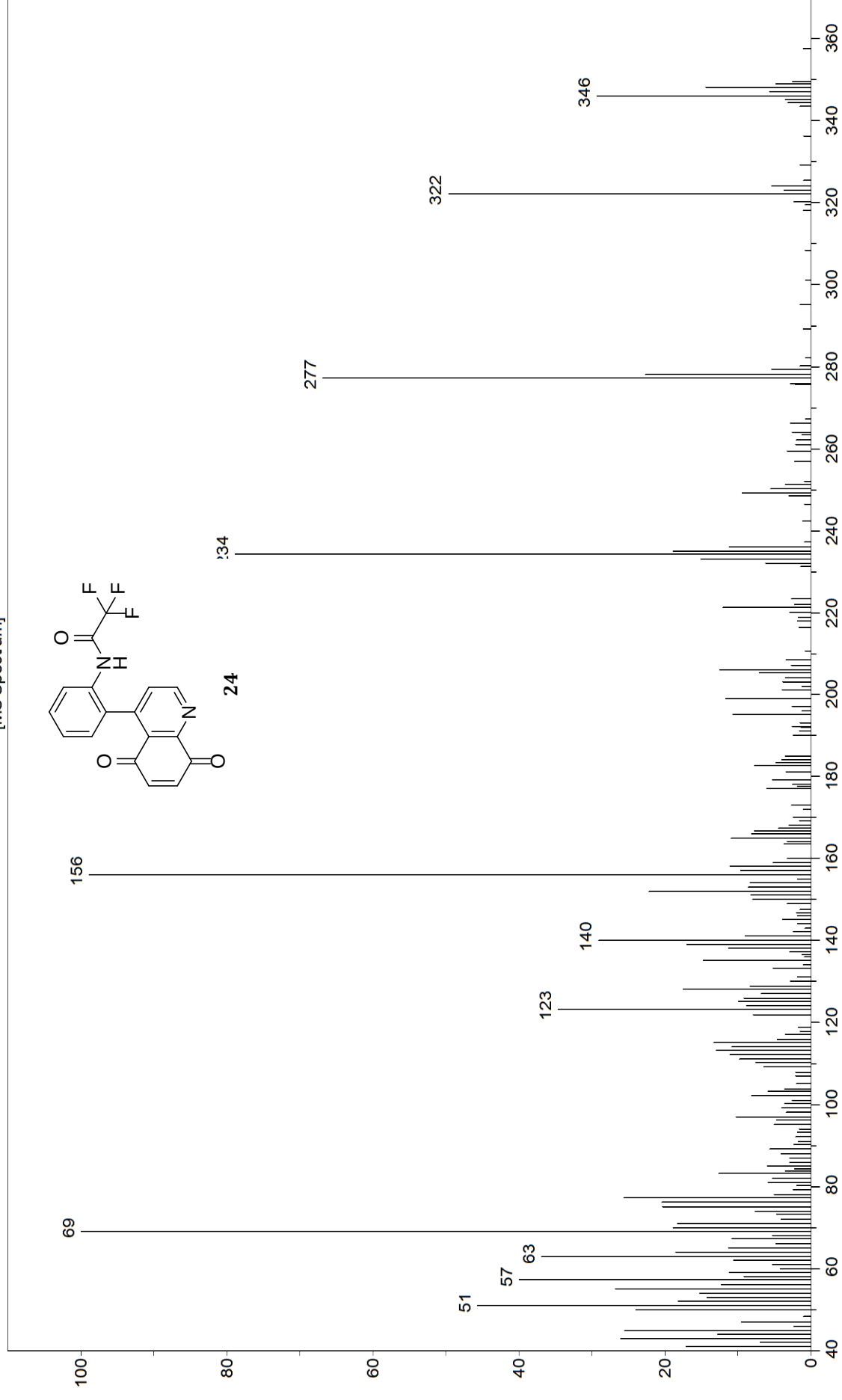
LB 0 Hz
GB 0



GP07/CDCl3 / HSQC

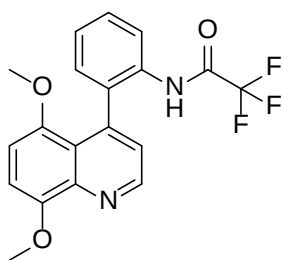


[MS Spectrum]

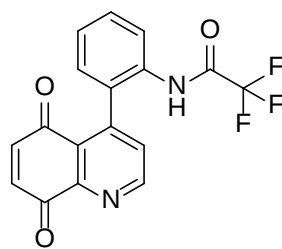


Exposé

Trotz Entwicklung sogenannter Biologicals als zielgerichtete und personalisierte Krebstherapeutika bilden „small molecules“ nach wie vor das breite Fundament der medikamentösen Krebstherapie. Es besteht somit noch immer ein ungedeckter Bedarf nach neuen Strukturen, die ein nebenwirkungsärmeres Wirkprofil aufweisen bzw. noch nicht gänzlich verstandene Wirkungsmechanismen aufklären helfen sollen. Zu diesem Zweck sollte die Syntheseroute zu Eilatin (**1**) einer genauen Untersuchung unterzogen werden, wobei großer Wert auf die Erarbeitung der genauen experimentellen Daten der einzelnen Reaktionsschritte gelegt wurde. Weiters stand die Optimierung und Reproduzierbarkeit der Reaktionen und die genaue spektroskopische Charakterisierung der einzelnen Syntheseprodukte im Mittelpunkt. Während die ersten Reaktionsschritte problemlos verliefen und befriedigende Ausbeuten ergaben, konnte nach Anbringung der Zinngruppierung an N-BOC-Anilin (**16**) das daraus hervorgehende Produkt N-BOC-2-(trimethylstannyl)anilin (**18**) nur sehr schwierig gereinigt werden, was letztlich zu unbefriedigenden Ausbeuten führte. Überdies gab es bei der Herstellung von (Trimethylstannyl)anilin (**19**) das Problem, dass die Abspaltung der Schutzgruppe in der publizierten Art nicht durchführbar war und dadurch ebenso wenig die weitere Synthese von 2,2,2-Trifluor-N-[2-(trimethylstannyl)phenyl]-acetamid (**20**). Daher wurde mittels Alternativroute (**18**) mit 5,8-Dimethoxychinolin-4-ol triflat (**16**) direkt zu *tert*-Butyl[2-(5,8-Dimethoxychinolin-4-yl)phenyl]carbamate (**21**) umgesetzt, noch dazu mit exzellenter Ausbeute. Anschließend wurde nach zwei weiteren Reaktionsschritten die Trifluormethylamidgruppe (**23**) eingeführt und nach Oxidation das Chinon (**24**) in guter Ausbeute zugänglich gemacht.



23



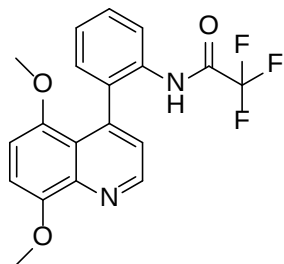
24

Abstract

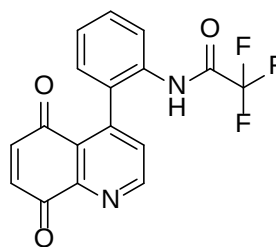
Despite the development of biologicals as drugs for the targeted and personalized cancer therapy, small molecules still provide the backbone of most cancer therapies. Therefore there is a constant need of new drugs with fewer side effects and compounds giving new insights in the modes of action.

The aim of the submitted diploma thesis was a detailed investigation of the total synthesis of Eilatin (**1**) describing precisely the experimental procedures and the spectroscopical data of the intermediate compounds.

The first steps could be carried out easily and gave acceptable yields. The subsequent coupling of the tin containing compound and N-BOC-derivative (**16**) suffered from the drawback of a very difficult isolation procedure. Moreover, the preparation of the stannan derivative (**19**) showed to be difficult because the cleavage of the protection group could not be realized as it had been published. As a consequence the subsequent 2,2,2-Trifluoro-N-[2-(trimethylstannyl)phenyl]acetamide (**20**) was not accessible. Therefore an alternative route to *tert*-Butyl[2-(5,8-Dimethoxyquinolin-4-yl)phenyl]carbamate (**21**) was developed by the reaction of 5,8-dimethoxyquinolin-4-yl trifluoromethanesulfonate (**16**) and (**18**) via modified Stille coupling. After two more steps the terminally trifluoromethylgroup could be fused with the compound. Finally, the oxidation of the compound (**23**) resulted in corresponding quinone (**24**) in good yield.



23



24

Curriculum vitae

Persönliche Daten:

Name: Georg PFEFFER
Geburtsjahr: 1986
Geburtsort: Wien

Ausbildung:

September 2011-Februar 2012: Diplomarbeit am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese

Seit Oktober 2004: Studium an der Universität Wien Diplomstudium Pharmazie

1996-2004: Gymnasium De La Salle, Strebersdorf
Matura: 21.06.2004

Berufliche Erfahrung:

September 2012- Juli 2014: Universität Wien; Tutor für das Praktikum „Arzneistoffsynthese“

Wintersemester 2008- 2009: Universität Wien; Tutor für das Praktikum „Allgemeine Mikrobiologie und Hygiene“

Juli 2007- Oktober 2010: Bank Austria, HRD GmbH, SAR; Projekt Alpha

Oktober 2005- September 2014: Anker Brot AG

August- September 2004: Post AG; Feriapraktikum

Dezember 2003: Marien-Apotheke; Praktikum