



DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Synthese von 9-Ethoxycarbonyl-Luotonin A“

verfasst von

Sabine Roger

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2015

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Pharmazie

Betreut von:

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

Danksagung

Als Erstes gilt mein Dank Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. Norbert Haider. Er hat mich während meiner Diplomarbeit mit seinem großen Wissen hervorragend unterstützt und ist nebenbei bemerkt vermutlich der geduldigste Betreuer, den man sich wünschen kann.

Außerdem danke ich auch Frau Laura Castoldi (MSc), Frau Mag. Barbara Datterl und Frau Mag. Gyte Vilkauskaite für ihre Hilfe und Kollegialität.

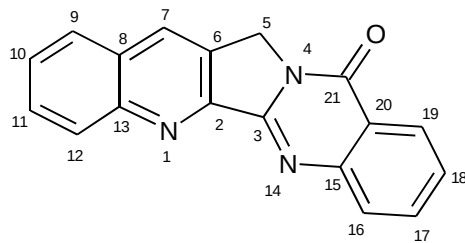
Großer Dank gilt meinen Eltern, meinem Verlobten, meiner restlichen Familie, meinen Freunden und Kollegen, die mich während meines Studiums unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

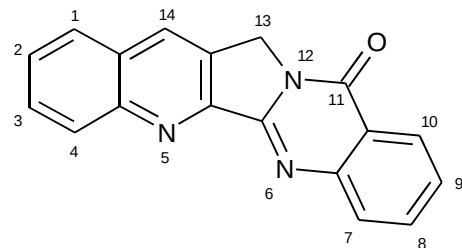
1	Einleitung	1
1.1	Topoisomerasen	1
1.2	Camptothecin und dessen Derivate im Vergleich zu Luotonin A	2
1.3	14-Azacamptothecin	3
1.4	Synthesewege für Luotonin A	3
1.5	Zielsetzung	10
2	Eigene Untersuchungen	11
2.1	Synthese der literaturbekannten Edukte und Zwischenprodukte	11
2.2	Synthese der neuen Verbindungen	14
3	Experimenteller Teil	18
3.1	Methoden und Geräte	18
3.2	Arbeitsvorschriften	19
4	Literaturverzeichnis	26
5	Anhang	28
5.1	Spektren	
5.2	Zusammenfassung	
5.3	Lebenslauf	

1. Einleitung:

Luotonin A ist ein cytotoxisches Alkaloid, das ursprünglich aus der chinesischen Pflanze *Peganum nigellastrum* isoliert wurde. Es hemmt das Enzym Topoisomerase-I [1].



Alkaloidnummerierung



Nummerierung nach IUPAC

Abbildung 1. Strukturformel von Luotonin A mit zwei gängigen Nummerierungsarten

1.1 Topoisomerasen

Topoisomerasen entfalten die überspiralisierte („supercoiled“) DNA zur Replikation. Hemmung dieses Schrittes führt zu DNA-Strangabbrüchen [2].

Topoisomerase-I spaltet, im Gegensatz zu Topoisomerase-II, nur einen der beiden Stränge der DNA-Doppelhelix und fügt ihn nach einer Umlagerung wieder zusammen [3, 4]. Wird der spaltbare Komplex („cleavable complex“) stabilisiert, kommt es zuerst zu reparablen Einzelstrangbrüchen und erst bei der Replikation durch die Polymerase zu irreversiblen Doppelstrangbrüchen [4]. Dies geschieht zellzyklus-spezifisch in der G2-/M-Phase [2].

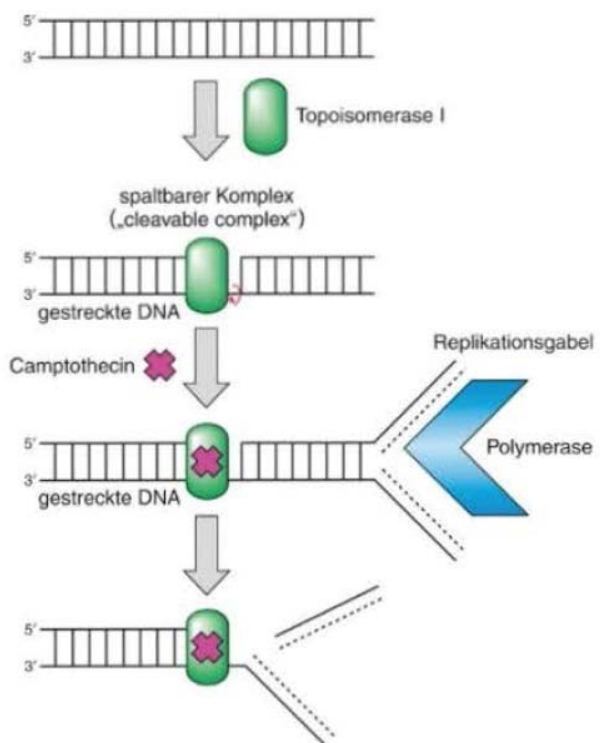


Abbildung 2 [5]

Topoisomerase-II (dazu zählt auch die Gyrase), ist ein Enzym, das beide DNA-Stränge spaltet, umlagert und wieder verschließt und somit für die Ordnung des Erbgutes nach der Replikation verantwortlich ist. Gyrasehemmer sind bakterizide Antibiotika. Im menschlichen Organismus ist keine Gyrase vorhanden, wodurch Gyrase-hemmende Substanzen nur für Erreger tödlich sind [6, 7].

Hemmer der Topoisomerase-II wirken in der S-/G2-Phase. Sie schieben sich zwischen zwei Basenpaare der DNA und blockieren somit die Matrizenfunktion. Durch Hemmung der Wiederverknüpfung bleiben Strangbrüche zurück, wodurch die DNA-/RNA-Synthese gehemmt wird und es zum schnellen Zelltod kommt [2, 7]. Die antibakteriellen Gyrase-Hemmstoffe leiten sich chemisch von der 4-Chinolon-3-carbonsäure ab [8].

1.2 Camptothecin und dessen Derivate im Vergleich zu Luotonin A

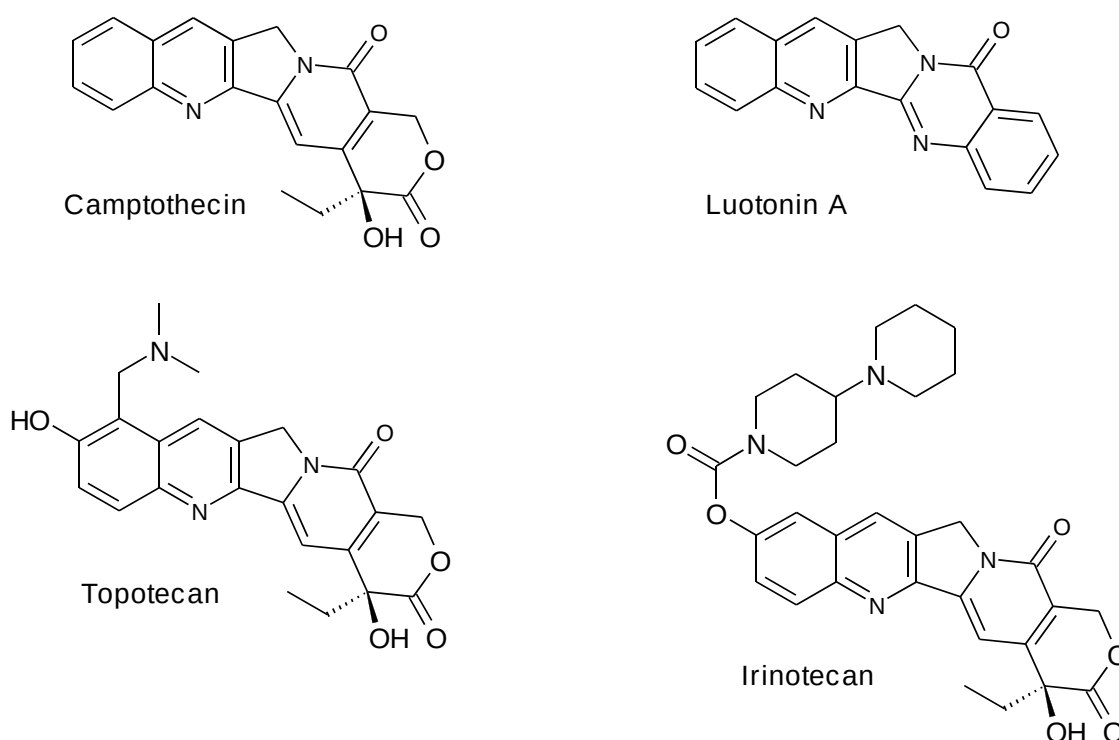


Abbildung 3

Camptothecin ist ein Alkaloid, das in *Camptotheca acuminata* vorkommt und nachgewiesen antineoplastisch wirkt [9]. Nur die Form mit S-Konfiguration in Position 20 ist pharmakologisch wirksam [10]. Die ungünstigen physikochemischen Eigenschaften von Camptothecin und die schwerwiegenden Nebenwirkungen haben die Notwendigkeit zur Erforschung von Derivaten geschaffen [9, 11].

Die besser wasserlöslichen Derivate Topotecan und Irinotecan (s. Abb. 3) können als Hydrochloride intravenös verabreicht werden. Sie sind stabiler und werden weniger an Serumalbumin gebunden, wodurch das Gleichgewicht zugunsten der wirksameren Lactonform verschoben wird [11]. Irinotecan ist zudem ein Prodrug, das durch eine Carboxylesterase zum wirksamen Metaboliten SN-38 umgewandelt wird [12].

Luotonin A besitzt anstelle des Lactonrings einen Benzolring. Dennoch hemmt es ebenfalls Topoisomerase I, aber nur mit einem Zehntel der Wirksamkeit verglichen mit Camptothecin [1].

1.3 14-Azacamptothecin

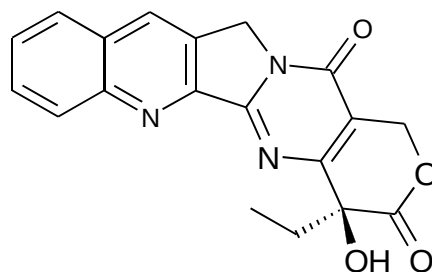


Abbildung 4

14-Azacamptothecin ist ein Hybrid aus Camptothecin und Luotonin A, das wasserlöslich ist und Topoisomerase-I hemmt [13].

1.4 Synthesewege für Luotonin A

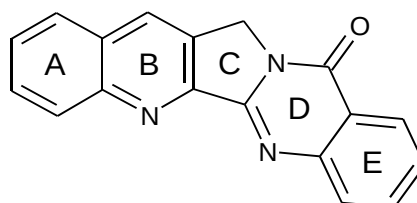
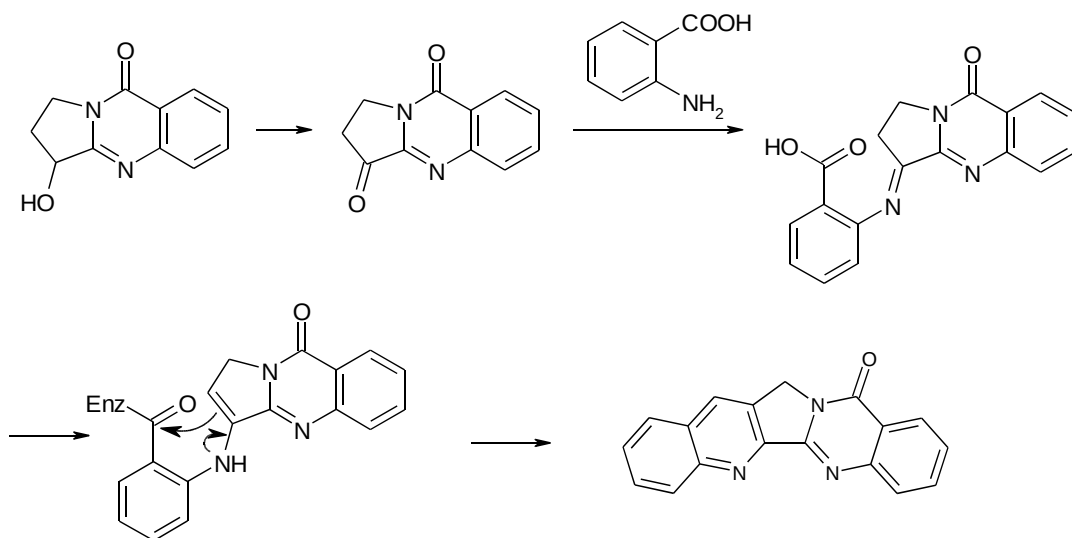


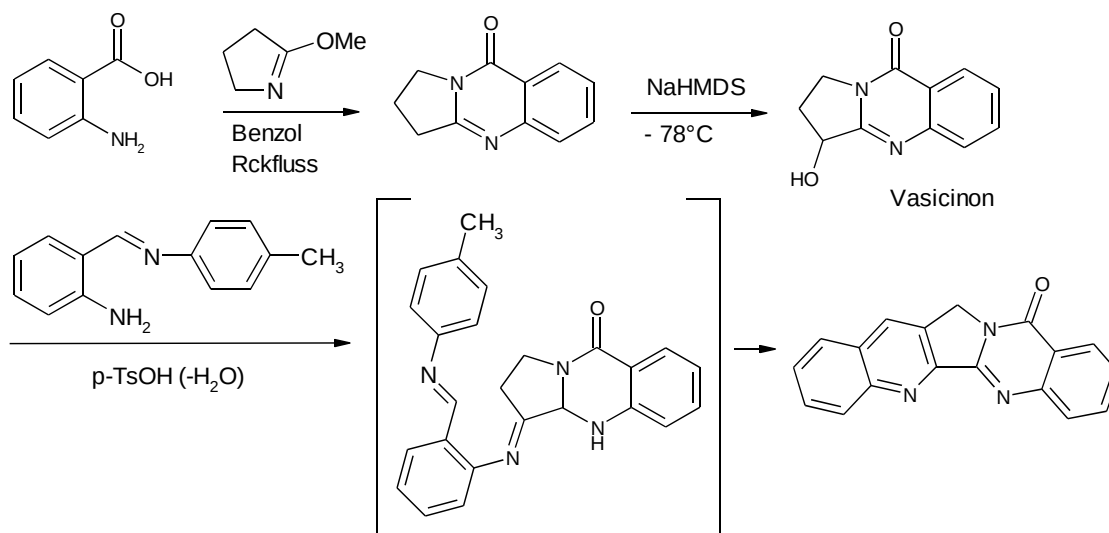
Abbildung 5. Bezeichnung der Ringe in Luotonin A

Hypothetische Biosynthese von Luotonin A aus Vasicinon (Friedländer-Kondensation zur Bildung von Ring B)

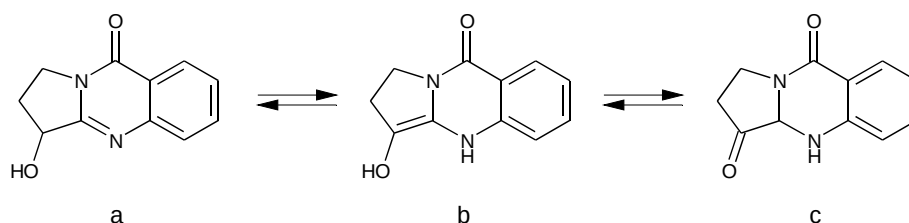


Schema 1

Ma *et al.* synthetisierten als Erste Luotonin A aus Vasicinon und Anthranilsäure in Anlehnung an einen hypothetischen Biosyntheseweg (s. Schema 1) mit geringer Ausbeute [14].

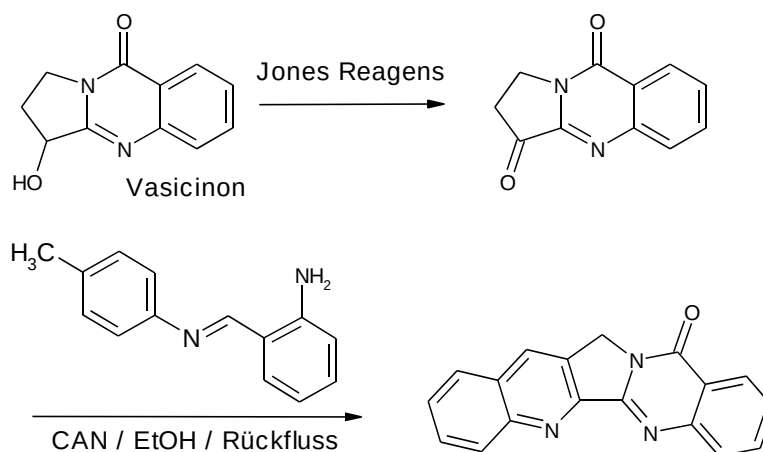


Vasicinon Tautomerie



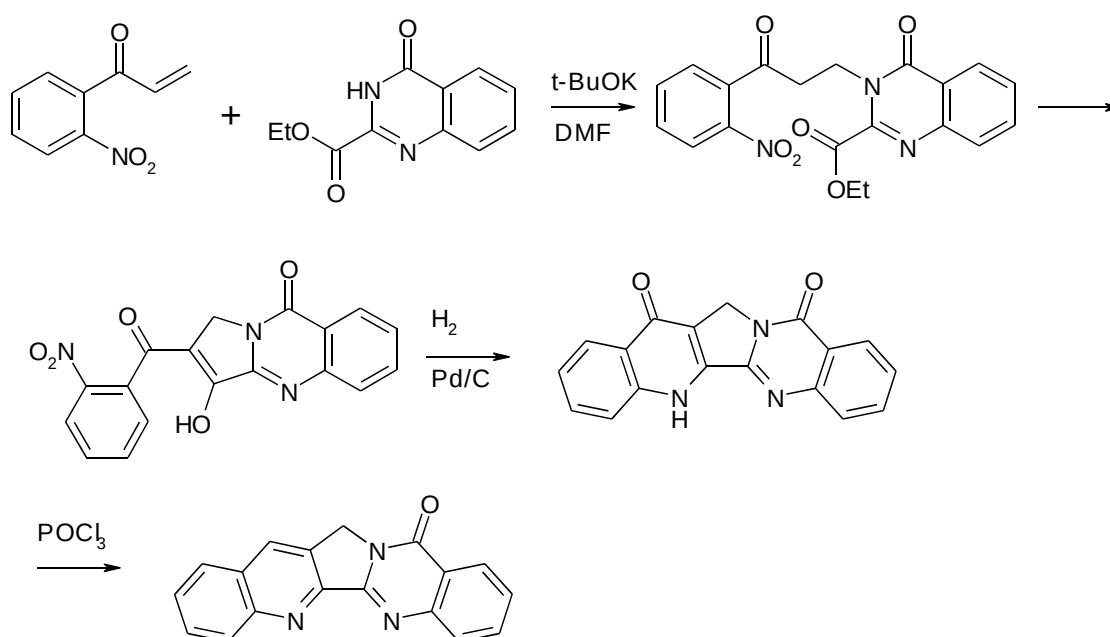
Schema 2

Die beste Ausbeute wurde von Sridharan *et al.* erzielt, wobei Vasicinon mittels Jones-Oxidation zu Pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-3,9-dion umgesetzt wurde, das mit *N*-(2-Aminobenzyliden)-4-toluidin weiterreagiert, katalysiert durch Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN) (s. Schema 3) [15].



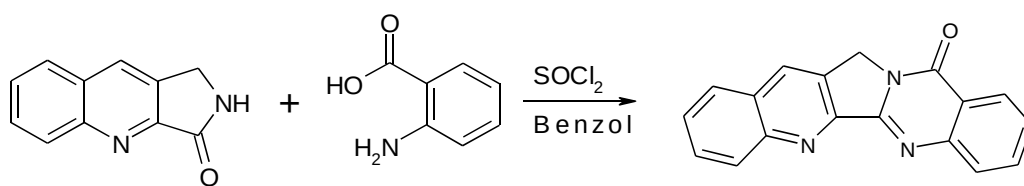
Schema 3

Mason und Bergman [16] synthetisierten Luotonin A aus Ethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat und 1-(2-Nitrophenyl)propenon mittels Michael-Addition mit anschließender intramolekularer Claisen-Kondensation zum 1,3-Diketon. Palladium-katalysierte Hydrierung und Chlorierung mit POCl_3 liefert 14-Chlorluotonin A, das durch Hydrogenolyse mit aktiviertem Ra-Ni zu Luotonin A reduziert oder gleich selbst zur Substitution an Position 14 genutzt werden kann.



Schema 4

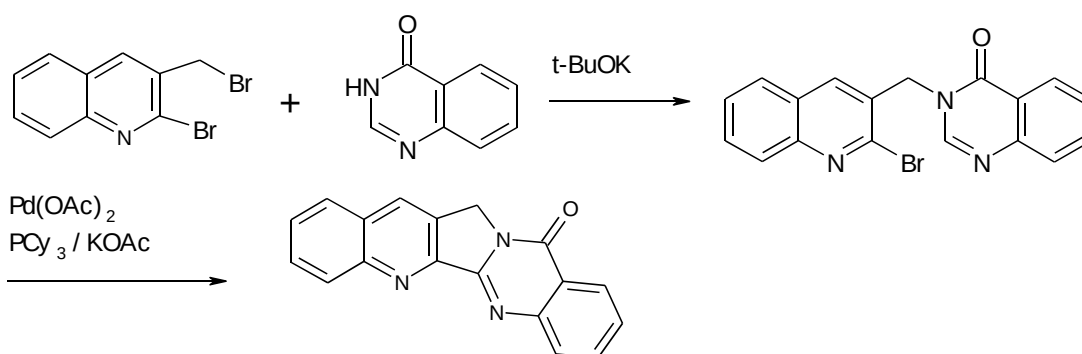
Modifizierte Kametani-Methode zur Bildung von Ring D



Schema 5

2,3-Dihydro-[1H]-pyrrolo[3,4-b]chinolin-3-on wurde direkt mit 2-Sulfinylaminobenzoylchlorid gekoppelt, lieferte aber eine sehr geringe Ausbeute. Daher wurde eine modifizierte Eintopf-Synthese entwickelt, wobei das Lactam mit Ethylantranilat und Thionylchlorid in Benzol unter Rückfluss zu Luotonin A reagiert [17].

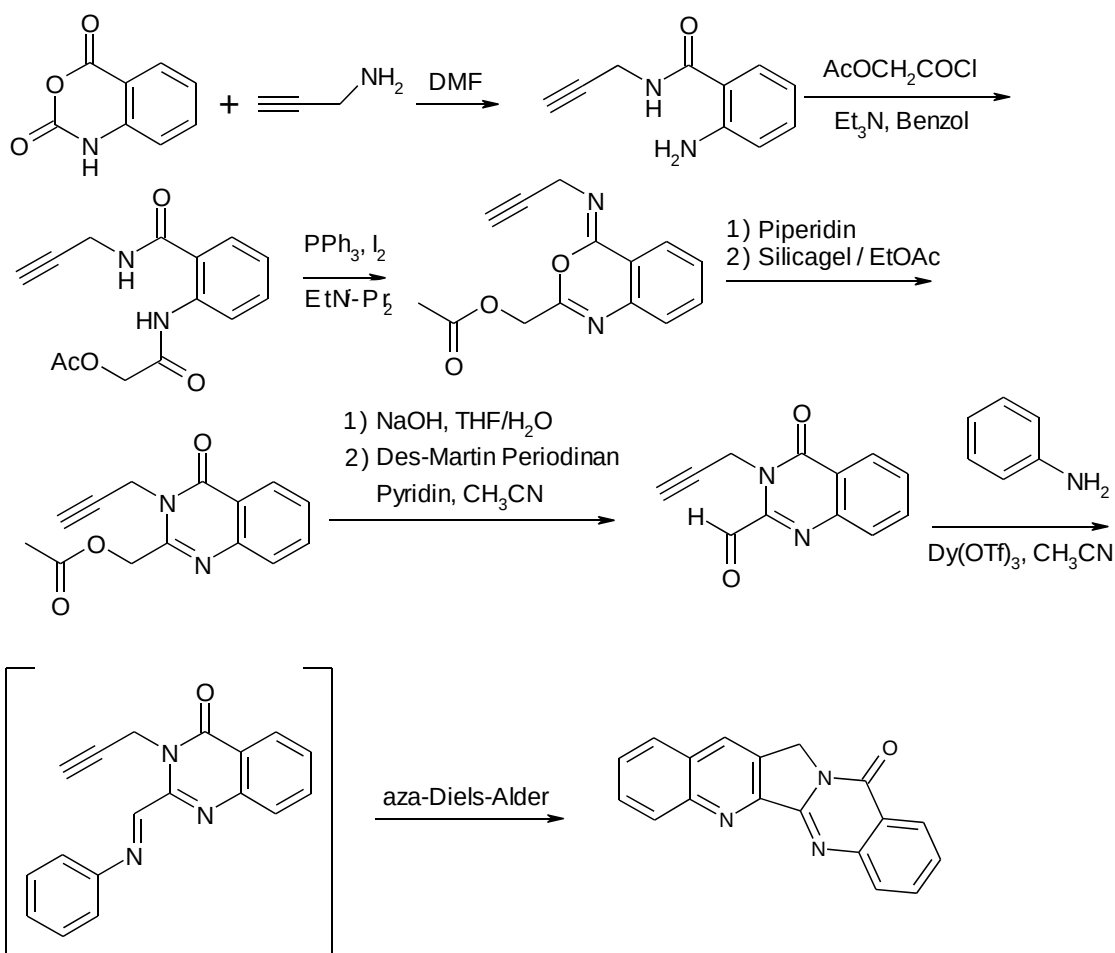
Heck-Reaktion zur Bildung von Ring C



Schema 6

Harayama *et al.* nutzten die Heck-Biaryl-Kupplungsreaktion, um 4(3H)-Chinazolinon und ein Chinolin zu verknüpfen (s. Schema 6) [18].

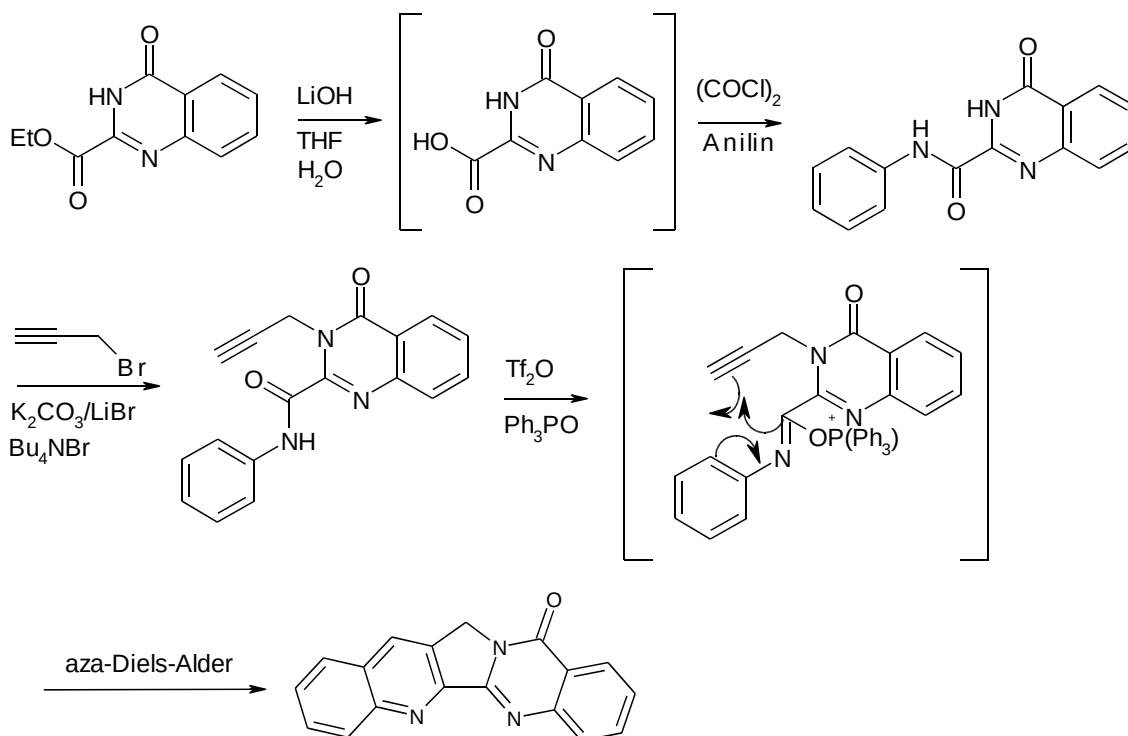
Bildung der Ringe B und C



Schema 7

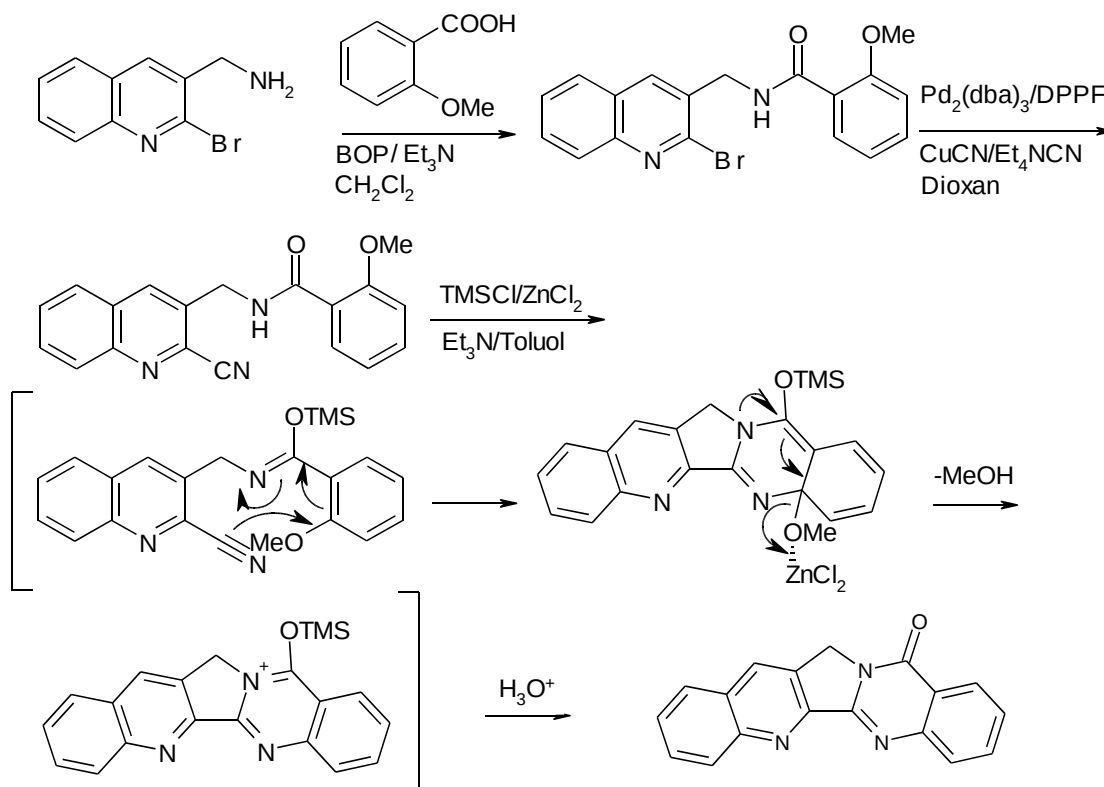
Twin und Batey wandten eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion an, um in einem Schritt aus 2-Formyl-3-propargyl-4(3*H*)-chinazolinon und Anilin, mit der milden Lewis-Säure $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ (Dysprosium-Triflat) als Katalysator, das Luotonin A zu erlangen (s. Schema 7) [19].

Yao und Mitarbeiter beschrieben eine ähnliche Reaktion, ebenfalls über eine intramolekulare aza-Diels-Alder-Reaktion mittels Bis(triphenyl)oxodiphosphoniumtriflat (*in situ* hergestellt) (s. Schema 8) [20]. Diese Route zeichnet sich durch eine besonders hohe Ausbeute des finalen Cycloadditionsschritts aus.



Schema 8

Bildung der Ringe B, C und D

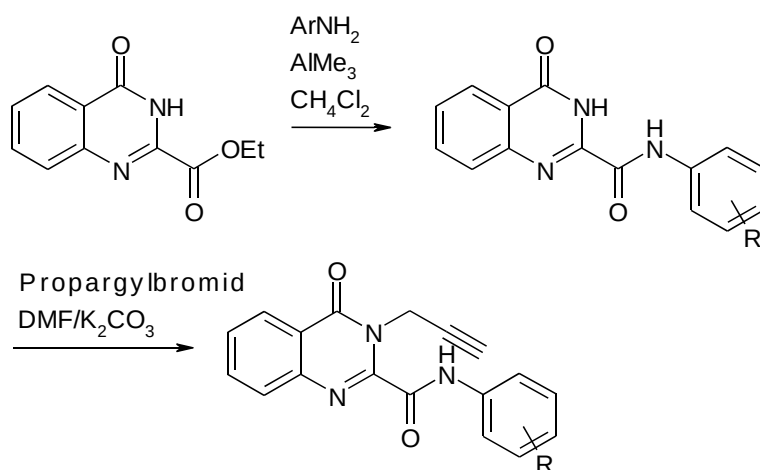


Schema 9 (BOP = Benzotriazolyloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat)

Toyota *et al.* beschrieben einen weiteren Syntheseweg über eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion aus einem Arylimidoester mit einem Arylnitril (s. Schema 9) [21].

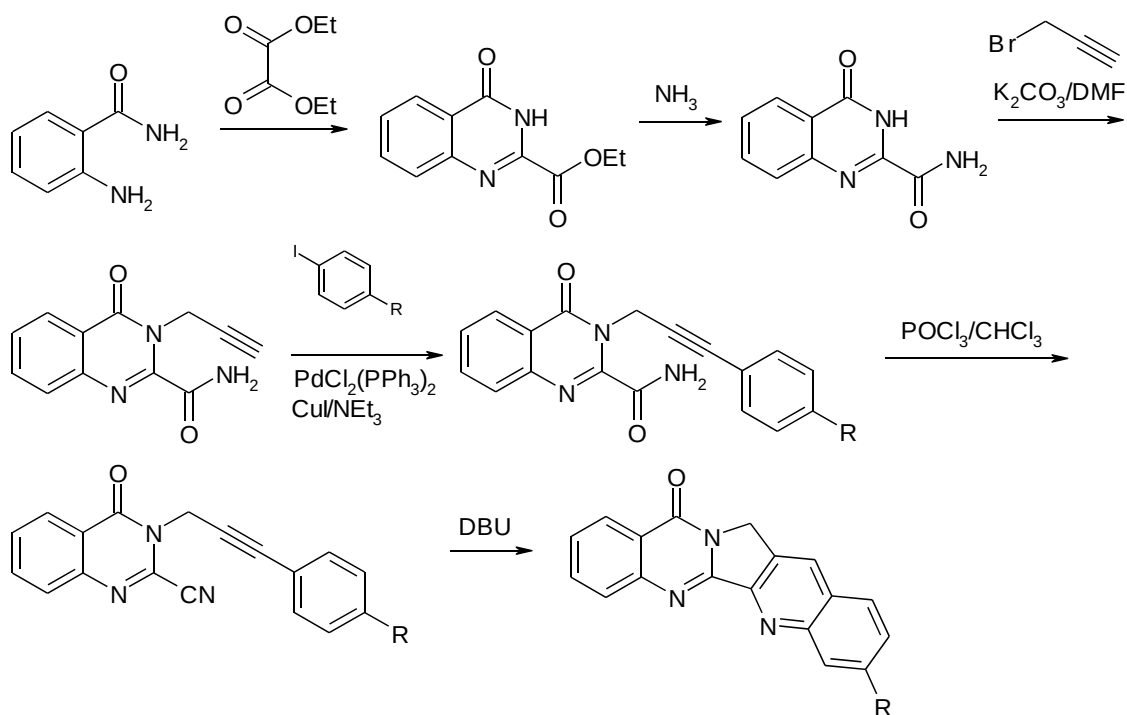
Unsere Arbeitsgruppe entwickelte eine deutlich verbesserte Variante des Verfahrens von Zhou *et al.*, die bereits mehrfach zur Synthese substituierter Luotonin-A-Derivate angewandt wurde [22].

Mittels direkter Umwandlung der Esterfunktion in das entsprechende Anilid unter Weinreb-Bedingungen konnten die bei der ursprünglichen Reaktionsfolge als besonders kritisch befundenen Zwischenschritte (Esterhydrolyse und Säurechloridbildung) umgangen werden [22]. Die schwach nucleophile Aminogruppe des Anilinderivates wird dabei mit Trimethylaluminium aktiviert, als Lösungsmittel dient 1,2-Dichlorethan (s. Schema 10) [22].



Schema 10

In weiterer Folge entwickelte unsere Arbeitsgruppe eine zu oben skizzierter Route komplementäre Synthese von Luotonin A, welche es nun gestattete, Derivate von Luotonin A mit Substituenten in Position 11 zugänglich zu machen [23,24]. Auch hier stellt eine intramolekulare aza-Diels-Alder-Reaktion den Schlüsselschritt dar.



Schema 11 (R = CH₃, OCH₃, CO₂C₂H₅)

1.5 Zielsetzung

In Anknüpfung an die bereits zuvor von unserer Arbeitsgruppe beschriebenen Synthese eines in Position 11 Ethoxycarbonyl-substituierten Luotonin A (s.Schema 11) [23], sollte nun im Rahmen der vorliegenden Arbeit versucht werden, auf analogem Weg den entsprechenden 9-Ester erstmals zugänglich zu machen. Dazu sei angemerkt, dass auch die hier beschriebenen Ergebnisse mittlerweile in eine Publikation [24] eingeflossen sind.

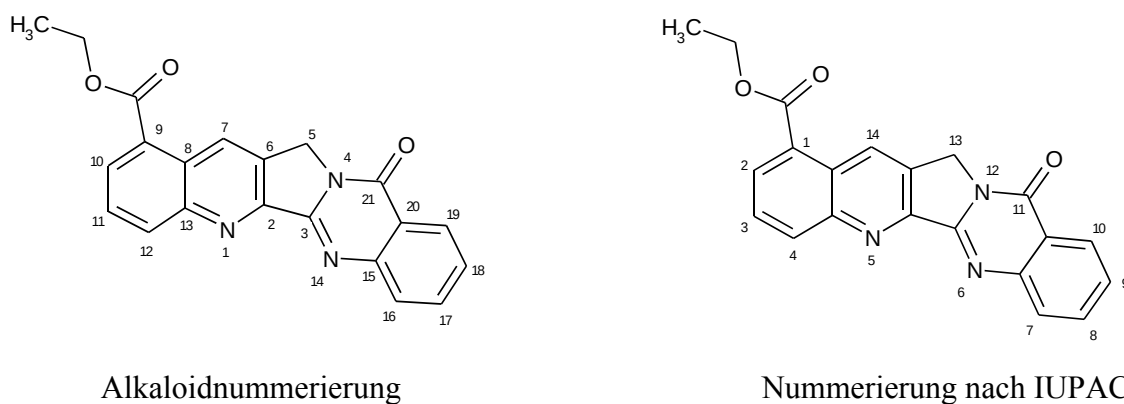


Abbildung 6. Die Zielverbindung der vorliegenden Arbeit.

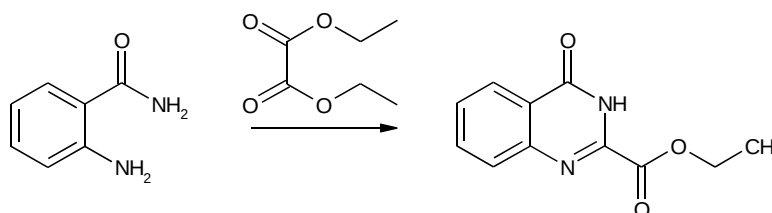
2. Eigene Untersuchungen

2.1 Synthese der literaturbekannten Edukte und Zwischenprodukte

Die Synthese der Zielverbindung sollte, ähnlich einem bereits erfolgreich beschrittenen Reaktionsweg unserer Arbeitsgruppe, über 6 Reaktionsschritte erfolgen [23, 24]. Dabei konnte jeweils auf die früher gemachten Erfahrungen zurückgegriffen werden und die bereits erprobten Reaktionsbedingungen weitestgehend übernommen werden.

Edukt: Ethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat (aus Anthranilamid)

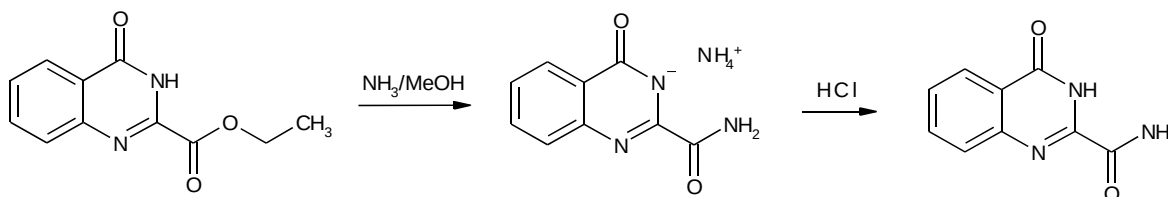
Diethyloxalat kondensiert mit Anthranilsäureamid in einer von konzentrierter Essigsäure katalysierten Reaktion, wie bereits vor geraumer Zeit von B.R. Baker und P.I. Almaula [25] beschrieben. Nach 48 Stunden wurde dabei mittels Dünnschichtchromatographie auf die vollständige Umsetzung geprüft und diese so bestätigt. Das Produkt wird abfiltriert, mit Ethanol und anschließend mit Diethylether gewaschen und im Exsiccator getrocknet.



Schema 12

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

Der so erhaltene Ester wird gemäß einer Literaturvorschrift [26] mit methanolischem Ammoniak behandelt, um das Säureamid zu erhalten. Nach ungefähr 16 Stunden wurde die vollständige Umsetzung mittels Dünnschichtchromatographie festgestellt. Das Produkt wird dabei zunächst in Form des Ammoniumsalzes erhalten, aus welchem die gewünschte Verbindung durch Ansäuern gewonnen wird (s. Experimenteller Teil).

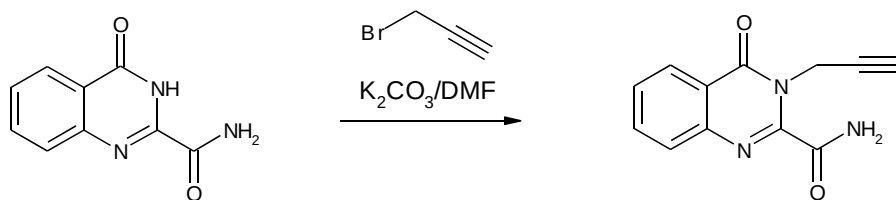


Schema 13

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

Auch die Einführung eines Propargylrestes in Position 3 des Amides erfolgt nach einer bekannten Vorschrift [27]. Dazu wird das Edukt in Dimethylformamid-Lösung mit Kaliumcarbonat versetzt und bei Raumtemperatur mit einem geringen Überschuss an Propargylbromid zur Reaktion gebracht.

Durch nukleophile Substitution mit Propargylbromid kommt es so zur Alkylierung am Stickstoff in Position 3. Somit wird der C-3-Baustein mit einer endständigen Alkin-Struktur eingefügt, welche für die weitere Synthese erforderlich ist. Auch dieser Reaktionsschritt läuft in akzeptabler Geschwindigkeit bei Raumtemperatur ab, die Umsetzung ist nach ca. 24 Stunden vollständig. Die Isolierung des Produktes erfolgt in einfacher Weise durch Ausfällen und Abnutschen nach Verdünnen der Reaktionslösung mit Wasser.

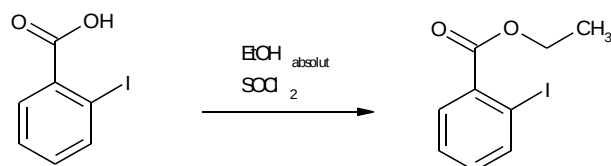


Schema 14

Bei der als Vorbild dienenden Synthese von 11-Ethoxycarbonyl-Luotonin A [23] war das Propargyl-substituierte Amid in einer Sonogashira-Kupplung mit 4-Iodbenzoesäureethylester verknüpft worden. Zur nun versuchten Darstellung des 9-Isomeren war dementsprechend ein Aryliodid mit *ortho*-ständiger Estergruppe erforderlich. Nachdem 2-Iodbenzoesäureethylester aber im Gegensatz zum 4-Iod-Ester nicht kommerziell erhältlich ist, musste dieser Baustein erst selbst hergestellt werden.

Synthese von 2-Iodbenzoesäureethylester

Nach einer bekannten Vorschrift [28] wird 2-Iodbenzoesäure in absolutem Ethanol gelöst und nach Zugabe von 1.5 Äquivalenten Thionylchlorid bei Raumtemperatur verestert. Nach Abdestillieren von überschüssigem Alkohol und extraktiver Aufarbeitung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt und die Verbindung so in guter Ausbeute erhalten.



Schema 15

2.2 Synthese der neuen Verbindungen

Zur Sonogashira-Reaktion

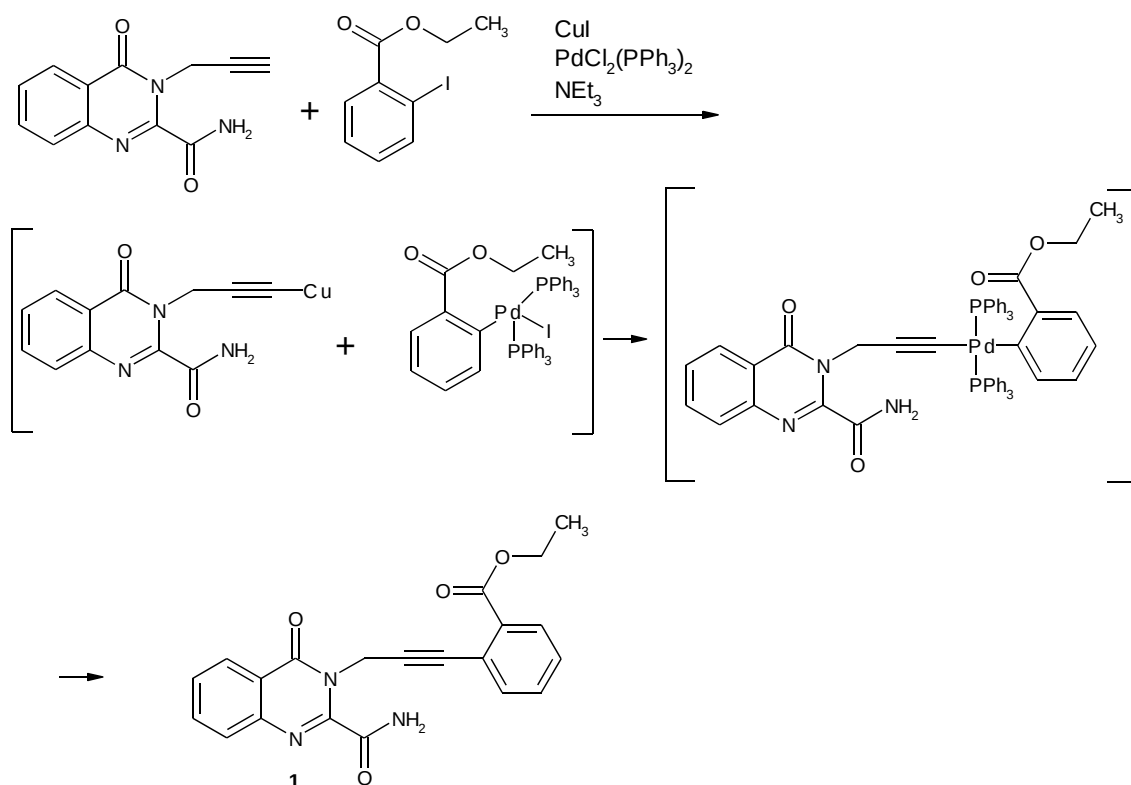
Es handelt sich bei diesem Reaktionstyp um eine Kupplungsreaktion von einem endständigen Alkin mit einem Arylhalogenid, die durch eine Kombination aus einwertigen Kupfersalzen und reaktiven Palladiumspezies katalysiert wird [29]. Diese Art der C-C-Verknüpfung hat weit verbreitete Anwendung in der Organischen Chemie gefunden [29] und war auch in unserer Arbeitsgruppe erfolgreich im Rahmen der Synthese neuer Luotonin-A-Derivate eingesetzt worden [24].

Da diese Reaktion sehr oxidationsempfindlich ist, muss unter Schutzgas gearbeitet werden. Zuerst kommt es zu einer oxidativen Addition des Palladium-Atoms in $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ an das Arylhalogenid, während sich Kupfer an das Alkin bindet. Darauf folgt die Kupplung zwischen dem an den Arylrest gebundenen Palladium und dem Alkin unter Abspaltung von Kupferhalogenid. Nach einer Cis-Trans-Isomerisierung kommt es zur reduktiven Eliminierung unter Regeneration von $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, das somit für einen weiteren Zyklus der Sonogashira-Reaktion zur Verfügung steht.

Kupplung zu Ethyl-2[3-(2-carbamoyl-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat

In Anlehnung an das in unserer Arbeitsgruppe zur Herstellung der 4-isomeren Verbindung angewandten Verfahrens [23] sollte nun der 2-Iodbenzoesäureethylester mit dem Propargyl-substituierten Chinazolinoncarboxamid unter Sonogashira-Bedingungen gekuppelt werden. Auch hier wurde aufgrund der Sauerstoffempfindlichkeit unter Argon gearbeitet, außerdem wurde *tert*-Butylhydroxytoluol als Antioxidans zugesetzt. Als Katalysatoren wurden $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ und CuI verwendet, als Lösungsmittel fungierte ein Gemisch aus Dichlormethan und Dimethylformamid (letzteres ist vorteilhaft, um die Löslichkeit des Amides zu verbessern).

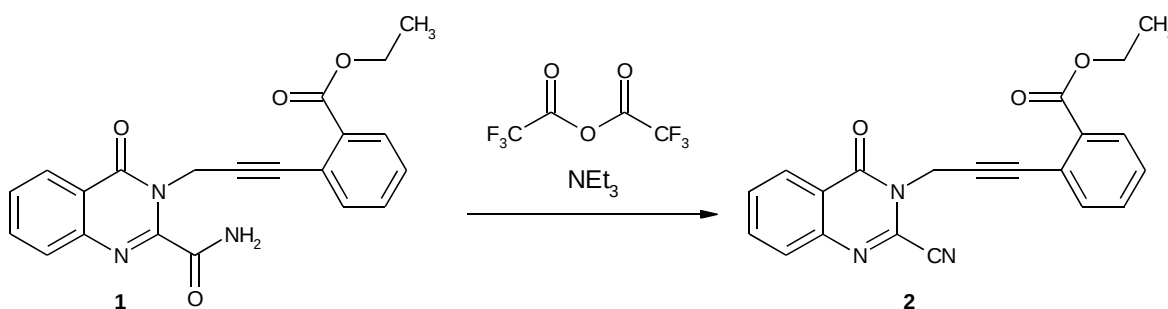
Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur konnte mittels Dünnschichtchromatographie die vollständige Umsetzung nachgewiesen werden. Die Isolierung und Reinigung des Reaktionsproduktes (**1**) gelang mittels Säulenchromatographie, gefolgt von Umkristallisation aus Ethanol. Die Reinheit und Identität wurden mittels Dünnschichtchromatographie und NMR-Spektroskopie nachgewiesen, die Elementaranalysenwerte zeigen das Vorliegen der Verbindung als Hemihydrat an. Das Signal des Molekülions im Massenspektrum erscheint erwartungsgemäß bei $m/z = 375$. Der Basispeak tritt bei $m/z = 145$ auf. Im ^1H -NMR-Spektrum erscheinen zwei Singulets für die beiden Amid-NH bei 8.50 ppm und 8.21 ppm. Die Signale des Phenylrests bei 7.81 ppm, 7.57-7.54 ppm und 7.51-7.46 ppm zeigen die erfolgreiche Kupplung mit dem Iodbenzoesäureethylester. Im ^{13}C -NMR-Spektrum treten die Signale des Propargylrestes bei 89.2 ppm und 81.5 ppm sowie 33.9 ppm auf. Das Carboxyl-C des Esters liefert ein Signal bei 165.6 ppm, bei 163.2 ppm erscheint das Amid-C. Die vollständige Absicherung der Struktur und die Zuordnung aller NMR-Signale erfolgten mit Hilfe des kombinierten Einsatzes von HSQC, HMBC, COSY und NOESY Experimenten. Die Verbindung wird so in 48% Ausbeute erhalten.



Schema 16

Dehydratisierung zu Ethyl-2[3-(2-cyano-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat

Für den in weiterer Folge geplanten Ringschluss mittels intramolekularer Diels-Alder-Reaktion wird ein geeignetes Dienophil in Gestalt einer Nitril-Funktion benötigt. Daher wurde nun versucht, die Carbonsäureamidgruppe durch Dehydratisierung in das entsprechende Nitril umzuwandeln. Für diesen Schritt hatte sich die Kombination von Trifluoressigsäureanhydrid und Triethylamin in trockenem Dichlormethan bewährt [23] und wurde daher auch hier eingesetzt. Es zeigte sich, dass das Amid **1** bereits nach einstündigem Rühren unter Eiskühlung praktisch vollständig umgesetzt ist. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf Eis getropft und nach Zerstörung des überschüssigen Anhydrids kann das gewünschte Nitril durch Extraktion mit Dichlormethan gewonnen werden. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie, gefolgt von Umkristallisation aus Ethanol. Im Massenspektrum tritt das Signal des Moleküls erwartungsgemäß bei $m/z = 357$ auf, der Basispeak bei $m/z = 157$. Die Signale der Amidgruppe von (**1**) sind sowohl im ^1H - als auch im ^{13}C -NMR verschwunden. Im ^{13}C -NMR erscheint nun das Signal des Nitrils bei 111.5 ppm. Wie im Falle von Verbindung **1** erfolgte die Struktursicherung und vollständige Signalzuordnung durch Kombination von HSQC-, HMBC-, COSY- und NOESY-Experimenten. Man erhält das Nitril **2** auf diese Weise in 87% Ausbeute.



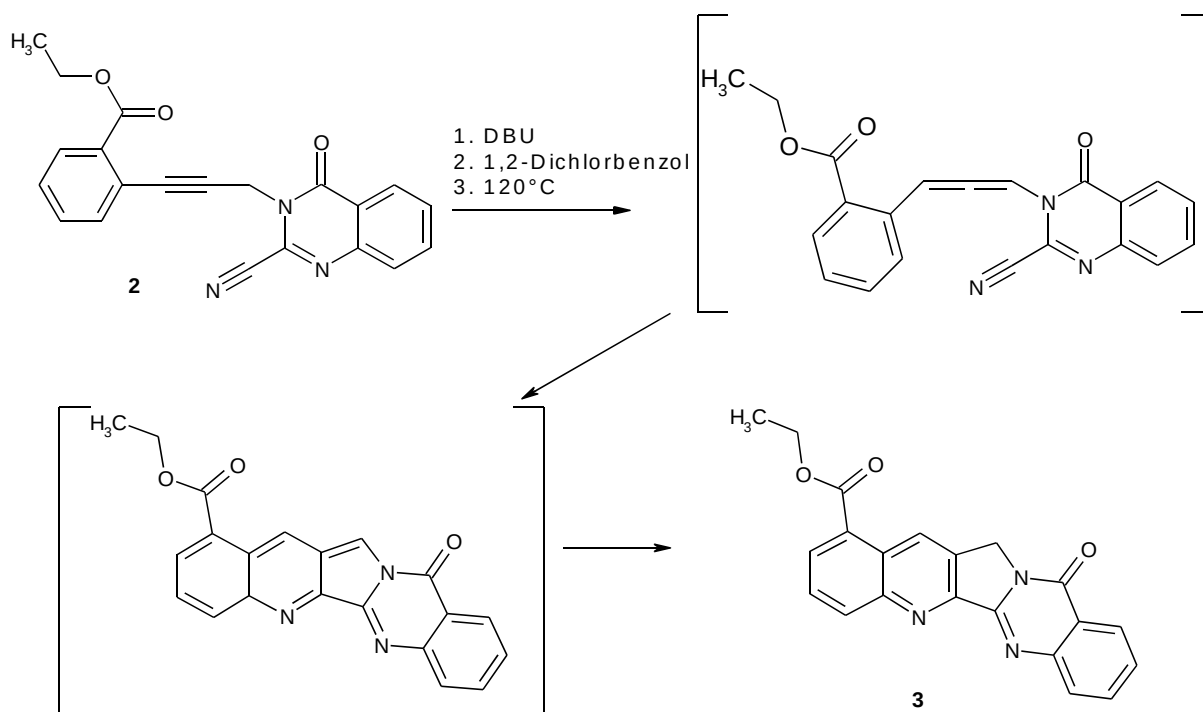
Schema 17

Intramolekulare [4+2]-Cycloadditionsreaktion zum 9-Ethoxycarbonyl-Luotonin A

Der finale Ringschluss unter gleichzeitiger Ausbildung der Ringe B und C des pentacyclischen Systems sollte durch Erhitzen des Nitrils **2** in 1,2-Dichlorbenzol mit DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) als Katalysator erreicht werden, auch hier in Analogie zur

Darstellung des 11-isomeren Esters [23] . Dabei sollte die Nitrilfunktion das für diese Diels-Alder-Reaktion notwendige Dienophil bilden. Als Dien fungiert eine Aryllallen-Teilstruktur, welche unter den basischen Reaktionsbedingungen offenbar durch Umlagerung des Arylpropargyl-Restes resultiert.

Nach zwei Stunden war das Edukt **2** gemäß DC-Kontrolle noch nicht vollständig umgesetzt. Erst 22 Stunden später konnte die abgeschlossene Reaktion mittels DC festgestellt werden. Die Isolierung des Reaktionsproduktes erfolgt sehr einfach durch Verdünnen des Gemisches mit Ether und Abkühlen, gefolgt von Abnutschen der Kristalle und Reinigung mittels Umkristallisation aus Ethanol. Die Zielverbindung **3** (9-Ethoxycarbonyl-Luotonin A) kann auf diese Weise in einer Ausbeute von 92% in analysenreiner Form erhalten werden. Der Molekülionenpeak erscheint im Massenspektrum erwartungsgemäß bei $m/z = 357$ und entspricht dem Basispeak. Die endgültige Zuordnung der Signale sämtlicher C-Atome erfolgt über HSQC- und HMQC-Experimente, für die eindeutige Zuordnung der H-Signale wurde auch hier COSY und NOESY angewandt. Letzteres Experiment nutzte sowohl die CH₂-Gruppe im Ring C als auch die OCH₂-Gruppe des Esters als Ausgangspunkt zur Identifizierung der räumlich benachbarten Aryl-H-Resonanzen, die weiteren Teile des Spinsystems ergeben sich aus den COSY-Korrelationen (s. Experimenteller Teil und Anhang).



Schema 18

Es konnte somit gezeigt werden, dass der zuvor an einer isomeren Verbindung erprobte Syntheseweg hervorragend geeignet ist, um auch das bisher unbekannte Luotonin-A-Derivat **3** mit einer Ethylester-Funktion in Position 9 (bzw. Pos. 1 nach IUPAC) zugänglich zu machen. Die Verbindung soll in weiterer Folge hinsichtlich ihrer Hemmwirkung auf das Wachstum verschiedener Tumorzellen getestet werden, über die Ergebnisse wird an anderer Stelle zu berichten sein.

3. Experimenteller Teil

3.1 Methoden und Geräte

Dünnschichtchromatographie (DC):

Es wurden DCs zur Feststellung der Identität bzw. der Reinheit von Verbindungen und des Fortschritts von Reaktionen sowie zur Auffindung der gewünschten SC-Fractionen durchgeführt. Als Adsorbens diente Kieselgel 60 auf DC-Fertigfolien. Sowohl Fluoreszenzminderung bei UV₂₅₄ als auch Eigenfluoreszenz bei UV₃₆₆ dienten der Detektion.

Säulenchromatographie (SC):

Zur Trennung und Reinigung wurden SCs mit Kieselgel 60 als Adsorbens, unter Kontrolle mittels DC (s.o.), durchgeführt.

Schmelzpunkte:

Die Schmelzpunkte wurden mit Hilfe eines Kofler-Heiztischmikroskops bestimmt.

Elementaranalysen:

Das Mikroanalytische Laboratorium der Fakultät für Chemie, Universität Wien, führte, unter der Leitung von Mag. Johannes Theiner, die Elementaranalysen durch.

Massenspektrometrie (MS):

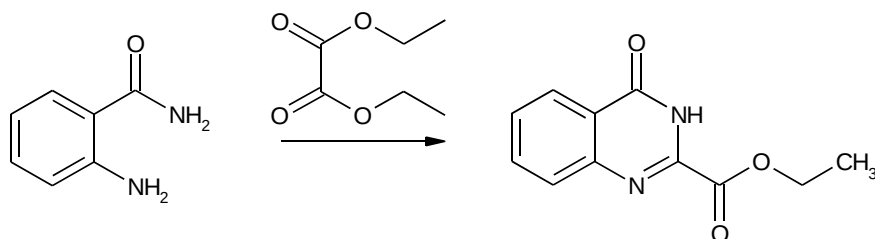
Die Spektren wurden mittels eines Shimadzu QP5050A Massenspektrometers erstellt. Das hochaufgelöste Massenspektrum wurde auf einem Finnigan MAT 8230 am Institut für Organische Chemie der Universität Wien gemessen.

Kernresonanzspektroskopie (NMR):

Die Spektren wurden auf einem Bruker Avance III 400 Spektrometer aufgenommen, ¹³C-Spektren bei 100 MHz, die ¹H-Spektren bei 400 MHz.

3.2 Arbeitsvorschriften

Ethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat [25]



In einem 250 ml Rundkolben werden 6.80 g (50 mmol) Anthranilsäureamid mit 50 ml Diethyloxalat und 1 ml Eisessig (Katalysator) 48 h zum Rückfluss erhitzt.

DC-Kontrolle: Fließmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9+1)

Nach Abkühlen im Kühlschrank wird abgenutscht und mit ca. 150 ml EtOH 4-5x gewaschen.

Der Filterkuchen wird in 50 ml Diethylether suspendiert und 30 min gerührt. Nach erneutem Abnutschen wird abwechselnd mit Diethylether und EtOH gewaschen und das Produkt im Exsiccator getrocknet.

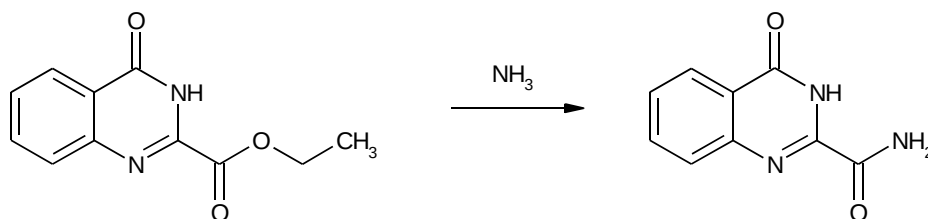
MG: 218.21

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

Ausbeute: 7.25 g (66%) (Lit. [20]: 81%)

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

4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid [26]



Zu 40 ml MeOH/NH_3 (7N) in einem 250 ml Rundkolben werden 4.364 g (20 mmol) Ethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat portionsweise zugegeben. Der Kolben wird mit einem Kunststoffstopfen verschlossen und das Gemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt

(anfangs wird das Gemisch sehr dickflüssig, sodass der Magnetrührer steckenbleiben kann; später sinkt die Viskosität wieder).

DC-Kontrolle: Fließmittel: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9+1)

Das Reaktionsgemisch wird in ein 600 ml Becherglas mit 200 ml Wasser unter Eiskühlung übertragen, mit 2N HCl angesäuert (pH 3-4) und ca. 10 min gerührt, bis sich ein weißer Niederschlag bildet. Dieser wird abgenutscht und mit Wasser gründlich gewaschen (bis das Waschwasser neutral reagiert) und im Exsiccator getrocknet.

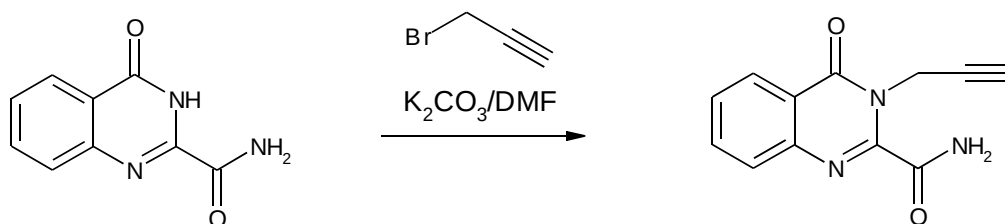
MG: 189.18

Summenformel: $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$

Ausbeute: 3.75 g (99%)

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

4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid [27]



In einem 100 ml Rundkolben werden 1.892 g (10 mmol) 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid in 30 ml DMF gelöst und mit 1.659 g (12 mmol) K_2CO_3 versetzt. Nach Zugabe von 1.784 g (12 mmol) Propargylbromid (80% Lösung in Toluol) wird der Kolben mit einem Kunststoffstopfen verschlossen und das Gemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt.

DC-Kontrolle (Probe i. Vak. eingedampft und in EtOH gelöst): Fließmittel: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9+1)

Das Gemisch wird unter Eiskühlung in ein Becherglas mit 100 ml Wasser gegossen, wobei sich ein hellbrauner Niederschlag bildet. Nach 20 min im Eisbad wird der Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Exsiccator getrocknet.

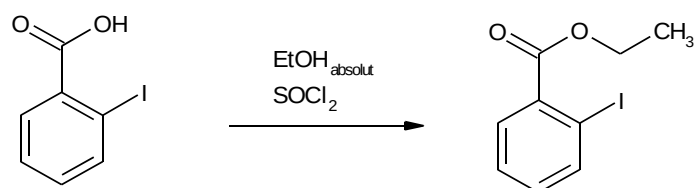
MG: 227.22

Summenformel: $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$

Ausbeute: 1.79 g (79%)

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

2-Iodbenzoesäureethylester [28]



In einem trockenen 100 ml Dreihalskolben werden 4.96 g (20 mmol) 2-Iodbenzoesäure in 30 ml $\text{EtOH}_{\text{absolut}}$ gelöst. Unter Eiskühlung werden 2.2 ml Thionylchlorid tropfenweise über ein Septum hinzugefügt und das Gemisch 2 h unter Rückfluss gerührt. Ungefähr 20 ml EtOH werden bei Normaldruck abdestilliert, 50 ml Wasser hinzugefügt und 3x mit je 50 ml EtOAc ausgeschüttelt. Die gesammelten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und anschließend mit 20 ml gesättigter NaHCO_3 -Lsg., dann wieder mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand in CH_2Cl_2 gelöst und über eine Säule (3 x 10 cm) mit CH_2Cl_2 als Eluent gereinigt.

DC-Kontrolle: Fließmittel: CH_2Cl_2

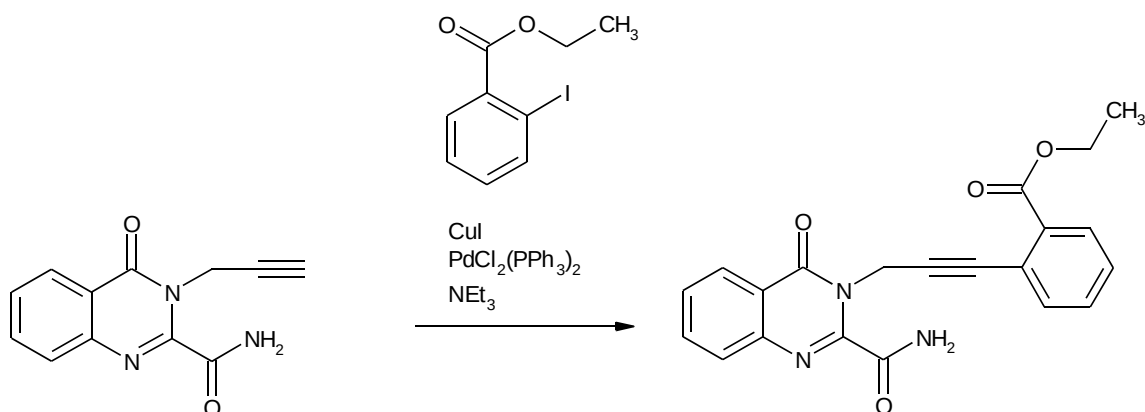
Die so gewonnenen Fraktionen werden am Rotovapor eingeeengt.

MG: 276.08

Summenformel: $\text{C}_9\text{H}_9\text{IO}_2$

Ausbeute: 5.47 g (99%) (Lit. [28]: 79%)

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



In einem trockenen 50 ml Zweihalsrundkolben werden 227 mg (1 mmol) 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid in 1 ml DMF suspendiert. Die weitere Reaktion erfolgt unter Inertgas (Argon). Nach Zugabe von 15 ml trockenem CH₂Cl₂, 414 mg (1.5 mmol) 2-Iodbenzoesäureethylester, 55 mg 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol, 38 mg CuI, 70 mg PdCl₂(PPh₃)₂ und 243 mg NEt₃ wird das Gemisch bei Raumtemperatur 2 h gerührt.

Dem Reaktionsgemisch werden 10 ml CH₂Cl₂ hinzugefügt, um es anschließend über eine kurze Säule (1 x 5 cm) zu filtrieren. Anfangs dient CH₂Cl₂ als Elutionsmittel, sobald das gewünschte Produkt erscheint (DC-Kontrolle) wird auf CH₂Cl₂/EtOAc (1+1) gewechselt. Das Lösungsmittelgemisch der gesammelten Fraktionen wird entfernt. Der Rückstand wird in 50 ml CH₂Cl₂ gelöst, 2x mit 0.5 N HCl ausgeschüttelt und mit Wasser neutral gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand erneut in etwas CH₂Cl₂ gelöst und auf eine Säule (3 x 10 cm) aufgetragen. Anfangs wird mit CH₂Cl₂ eluiert. Sobald das gewünschte Produkt erscheint (Kontroll-DC), erfolgt ein Wechsel auf CH₂Cl₂/EtOAc (3+2).

Das Lösungsmittelgemisch der gewünschten Fraktionen wird entfernt und der Rückstand zur Umkristallisation in ca. 10 ml EtOH unter Rückfluss gelöst. Beim Abkühlen bildet sich ein gelblicher Niederschlag, der abgenutscht, mit kaltem EtOH gewaschen und im Exsiccator getrocknet wird.

gelbe, nadelförmige Kristalle

MG: 375.38

Ausbeute: 180 mg (48%)

Schmelzpunkt: 183-185 °C

Elementaranalyse:

	% C	% H	% N
berechnet	67.19	4.56	11.19
gefunden	65.59	4.32	10.66
berechnet mit 0.5 H ₂ O:	65.62	4.72	10.93

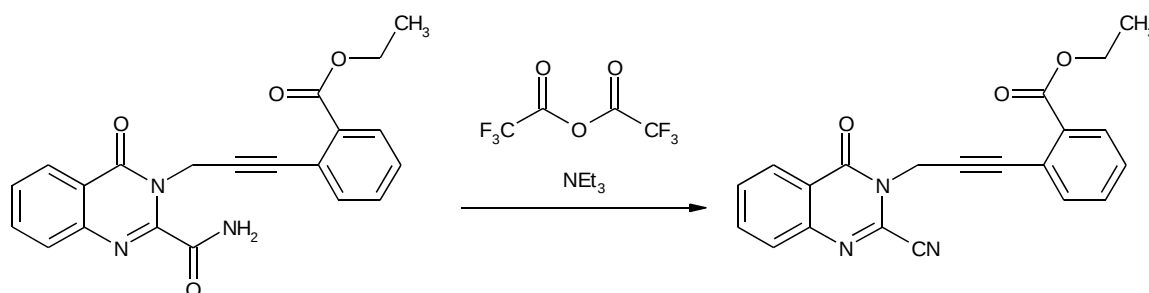
MS (Tafel 1): *m/z* (rel. int) = 375 (M⁺, 60%), 346 (24), 303 (28), 175 (52), 157 (71), 145 (100), 130 (87), 129 (83), 102 (66), 77 (51).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆; Tafeln 2, 4-9): δ 8.50 (br s, 1H, Amid-NH), 8.22 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.5 Hz, 1H, 5-H), 8.21 (br s, 1H, Amid-NH), 7.94–7.90 (m, 1H, 7-H), 7.81 (td, *J* = 7.6 Hz, 1.0

Hz, 1H, Phenyl 6'-H), 7.77 (dd, $J = 8.2$ Hz, 0.6 Hz, 1H, 8-H), 7.67–7.63 (m, 1H, 6-H), 7.57–7.54 (m, 2H, Phenyl 3'-H, 4'-H), 7.51–7.46 (m, 1H, Phenyl 5'-H), 5.35 (s, 2H, NCH₂), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆; Tafeln 3-7): δ 165.6 (Ester C=O), 163.2 (Amid C=O), 160.0 (4-C), 148.8 (2-C), 145.9 (8a-C), 135.1 (7-C), 134.0 (Phenyl 3'-C), 132.2 (Phenyl 1'-C), 131.9 (Phenyl 4'-C), 129.8 (Phenyl 6'-C), 128.8 (Phenyl 5'-C), 128.3 (6-C), 127.6 (8-C), 126.5 (5-C), 121.5 (Phenyl 2'-C), 121.0 (4a-C), 89.2 (Propargyl 2-C), 81.5 (Propargyl 3-C), 60.9 (OCH₂), 33.9 (NCH₂), 13.9 (CH₃).

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



In einem ausgeheizten 25 ml Rundkolben werden 112 mg (0.3 mmol) Ethyl-2[3-(2-carbamoyl-4-oxochinazolin-3(4*H*)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (**1**) in 2 ml trockenem CH₂Cl₂ gelöst. Unter Eiskühlung werden 2 ml frisch destilliertes NEt₃ hinzugefügt. Anschließend wird 1 ml Trifluoracetanhydrid tropfenweise zugegeben und die Reaktionslösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird in ein mit ca. 20 ml Eis gefülltes Becherglas getropft und 30 min kräftig gerührt. Die entstandenen Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird 3x mit je 20 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt und zuerst mit 0.5 N HCl ausgeschüttelt und mit Wasser, dann mit 10% NaHCO₃-Lösung und erneut mit Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird nach Trocknen über Na₂SO₄ entfernt, der Rückstand in 15 ml CH₂Cl₂ gelöst und über eine Säule (1 x 20 cm) mit CH₂Cl₂ und Wechsel auf CH₂Cl₂/EtOAc (95+5) gereinigt. Das Lösungsmittelgemisch der entsprechenden Fraktionen wird entfernt und der Rückstand im Exsiccator getrocknet. Die Umkristallisation erfolgt aus ca. 5 ml EtOH.

farblose, feine, nadelförmige Kristalle

MG: 357.36

Ausbeute: 93 mg (87%)

Schmelzpunkt: 129-131°C

Elementaranalyse:

	% C	% H	% N
berechnet	70.58	4.23	11.76
gefunden	70.52	3.93	11.62

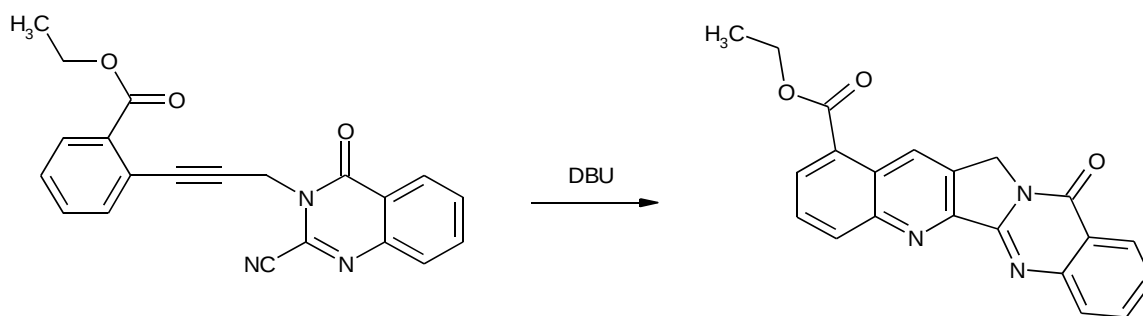
MS (Tafel 10): m/z (rel. int) = 357 (M^+ , 42%), 329 (28), 328 (40), 312 (19), 284 (21), 159 (41), 157 (100), 154 (67), 129 (39), 113 (33), 102 (48), 77 (53).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; Tafeln 11-12, 14-19): δ 8.36 (ddd, $J = 8.0$ Hz, 1.5 Hz, 0.6 Hz, 1H, 5-H), 7.91 (dd, $J = 7.8$ Hz, 1.5 Hz, 1H, Phenyl 6'-H), 7.89–7.84 (m, 1H, 7-H), 7.82 (ddd, $J = 8.2$ Hz, 1.5 Hz, 0.6 Hz, 1H, 8-H), 7.68–7.64 (m, 1H, 6-H), 7.57 (dd, $J = 7.7$ Hz, 1.4 Hz, 1H, Phenyl 3'-H), 7.44 (dt, $J = 7.6$ Hz, 1.5 Hz, 1H, Phenyl 4'-H), 7.38 (dt, $J = 7.6$ Hz, 1.5 Hz, 1H, Phenyl 5'-H), 5.35, (s, 2H, NCH_2), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; Tafeln 13-16): δ 165.9 (Ester C=O), 159.4 (4-C), 146.4 (8a-C), 135.4 (7-C), 134.5 (Phenyl 3'-C), 132.9 (Phenyl 1'-C), 131.7 (Phenyl 4'-C), 131.2 (2-C), 130.5 (Phenyl 6'-C), 130.3 (6-C), 128.8 (8-C, Phenyl 5'-C), 127.5 (5-C), 122.9 (4a-C), 122.1 (Phenyl 2'-C), 111.5 (Nitril-C), 86.1 (Propargyl 2-C), 84.8 (Propargyl 3-C), 61.4 (OCH_2), 36.2 (NCH_2), 14.4 (CH_3).

9-Ethoxycarbonyl-Luotonin A bzw.

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



In einer Pyrex-Schraubeprouvette mit Magnetührstäbchen werden 50 mg (0.14 mmol) Ethyl-2[3-(2-cyano-4-oxochinazolin-3(4*H*)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (2) in 4 ml 1,2-

Dichlorbenzol gelöst und die Lösung wird mit Argon gespült. Es werden 0.1 ml einer 0.1 M Lösung von DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) in 1,2-Dichlorbenzol hinzugefügt, erneut mit Argon gespült und die Epruvette fest verschlossen (Parafilm). Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei 120°C Badtemperatur gerührt (nach ca. 3h bildet sich ein Niederschlag). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 4 ml Diethylether hinzugefügt. Das Gemisch wird zum weiteren Auskristallisieren in den Kühlschrank gestellt. Die Kristalle werden abgenutscht und mit Ether gewaschen. Die Umkristallisation erfolgt aus EtOH (ca. 80 ml).

nahezu farblose Kristalle

MG: 357.36

Ausbeute: 46 mg (92%)

Schmelzpunkt: 307°C

Elementaranalyse:

	% C	% H	% N
berechnet	70.58	4.23	11.76
gefunden	70.07	3.99	11.47
ber. mit 0.15 H ₂ O:	70.05	4.28	11.67

MS (Tafel 20): m/z (rel. int) = 358 (25%), 357 (M^+ , 100), 329 (23), 328 (27), 284 (16), 156 (7), 142 (14), 128 (8)

HRMS ber. für C₂₁H₁₆N₃O₃ ($[M+H]^+$): 358.1186; gefunden: 358.1191

¹H-NMR (CDCl₃; Tafeln 21-22, 24-31); es wird die IUPAC-Nummerierung verwendet): δ 9.76 (s, 1H, 14-H), 8.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 10-H), 8.44–8.40 (m, 2H, 2-H, 8-H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 7-H), 7.87–7.82 (m, 2H, 4-H, 9-H), 7.57 (dt, J = 7.5 Hz, 1.1 Hz, 1H, 3-H), 5.37 (s, 2H, 13-CH₂), 4.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 1.49 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃; Tafeln 23-27); es wird die IUPAC-Nummerierung verwendet): δ 166.4 (Ester C=O), 160.7 (11-C), 152.5 (5b-C), 151.5 (5a-C), 149.6 (4a-C), 149.4 (6a-C), 136.1 (4-C), 134.7 (8-C), 132.7 (2-C), 131.0 (13a-C), 130.4 (14-C), 129.3 (3-C), 128.9 (7-C), 127.8 (14a-C), 127.7 (9-C), 127.3 (1-C), 126.6 (10-C), 121.5 (10a-C), 61.8 (OCH₂), 47.8 (13-C), 14.5 (CH₃).

4. Literaturverzeichnis

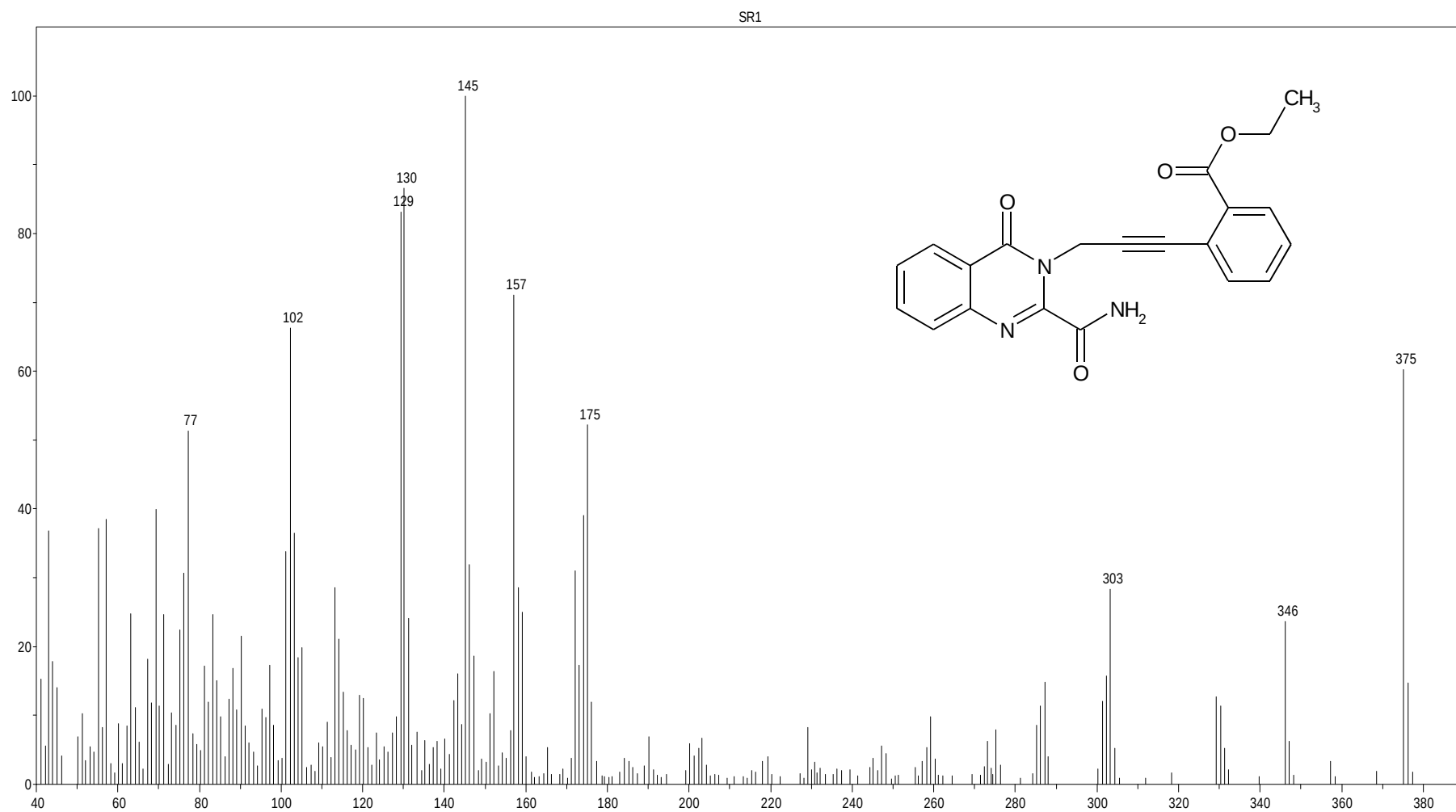
- 1 Cagir, A., Jones, S. H., Gao, R., Eisenhauer, B. M., Hecht, S. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 13628–13629 (2003)
- 2 Karow, T., *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, (Eigenverlag) Thomas Karow, Pulheim, S.902 (2011)
- 3 Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, L., *Pharmakologie und Toxikologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S.460 (2010)
- 4 Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban & Fischer, München, S.957, 958 (2009)
- 5 Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban & Fischer, München, S. 958 (2009)
- 6 Beubler, *Kompendium der Pharmakologie*, Springer, Wien, New York, S.199 (2011)
- 7 Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, L., *Pharmakologie und Toxikologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S.459 (2010)
- 8 Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, L., *Pharmakologie und Toxikologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S.492 (2010)
- 9 Potmesil, M., *Cancer Res.*, **54**, 1431-1439 (1994)
- 10 Pommier, Y., *Nat. Rev. Cancer*, **6**, 789-802 (2006)
- 11 Burke, T. G., *Annals of the New York Academy of Sciences*, **803**, 29–31. (1996)
- 12 Pommier, Y., *Chem. Rev.*, **109**, 2894-2902 (2009)
- 13 Cheng, K., Rahier, N. J., Eisenhauer, B. M., Thomas, S. J., Gao, R., Hecht, S. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 838-839 (2005)
- 14 Ma, Z.-Z., Hano, Y., Nomura, T., Chen, Y.-J., *Heterocycles*, **51**, 1593-1596 (1999)
- 15 Sridharan, V., Ribelles, P., Terresa Ramos, M., Carlos Menendez, J., *J. Org. Chem.*, **74**, 5715-5718 (2009)
- 16 Mason, J.J., Bergman, J., *Org. Biomol. Chem.*, **5**, 2486-2490 (2007)
- 17 Jahng, K.C., Kim, S.I., Kim, D.H., Seo, C.S., Son, J.-K., Lee, S.H., Lee, E.S., Jahng, Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **56**, 607-609 (2008)
- 18 Harayama, T., Hori, A., Serba, G., Morikami, Y., Matsumoto, T., Abe, H., Takeuchi, Y., *Tetrahedron*, **60**, 10645-10649 (2004)
- 19 Twin, H., Batey, R.A., *Org. Lett.*, **6**, 4913-4916 (2004)
- 20 Zhou, H.-B., Liu, G.-S., Yao, Z.-J., *J. Org. Chem.*, **72**, 6270-6272 (2007)
- 21 Toyota, M., Komori, C., Ihara, M., *Arkivoc* (VIII) 15-23 (2003)

- 22 Haider, N., Nuß, S., *Molecules*, **17**, 11363-11378 (2012)
- 23 Wank, S., *Diplomarbeit*, Universität Wien (2012)
- 24 Haider, N., Meng, G., Roger, S., Wank, S., *Tetrahedron*, **69**, 7066-7072 (2013)
- 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 Hosangadi B.D., Dave R.H., *Tetrahedron Lett.* **37**, 6375-6378 (1996)
- 29 Chinchilla, R., Najera, C., *Chem. Rev.*, **107**, 874–922 (2007)

5. Anhang

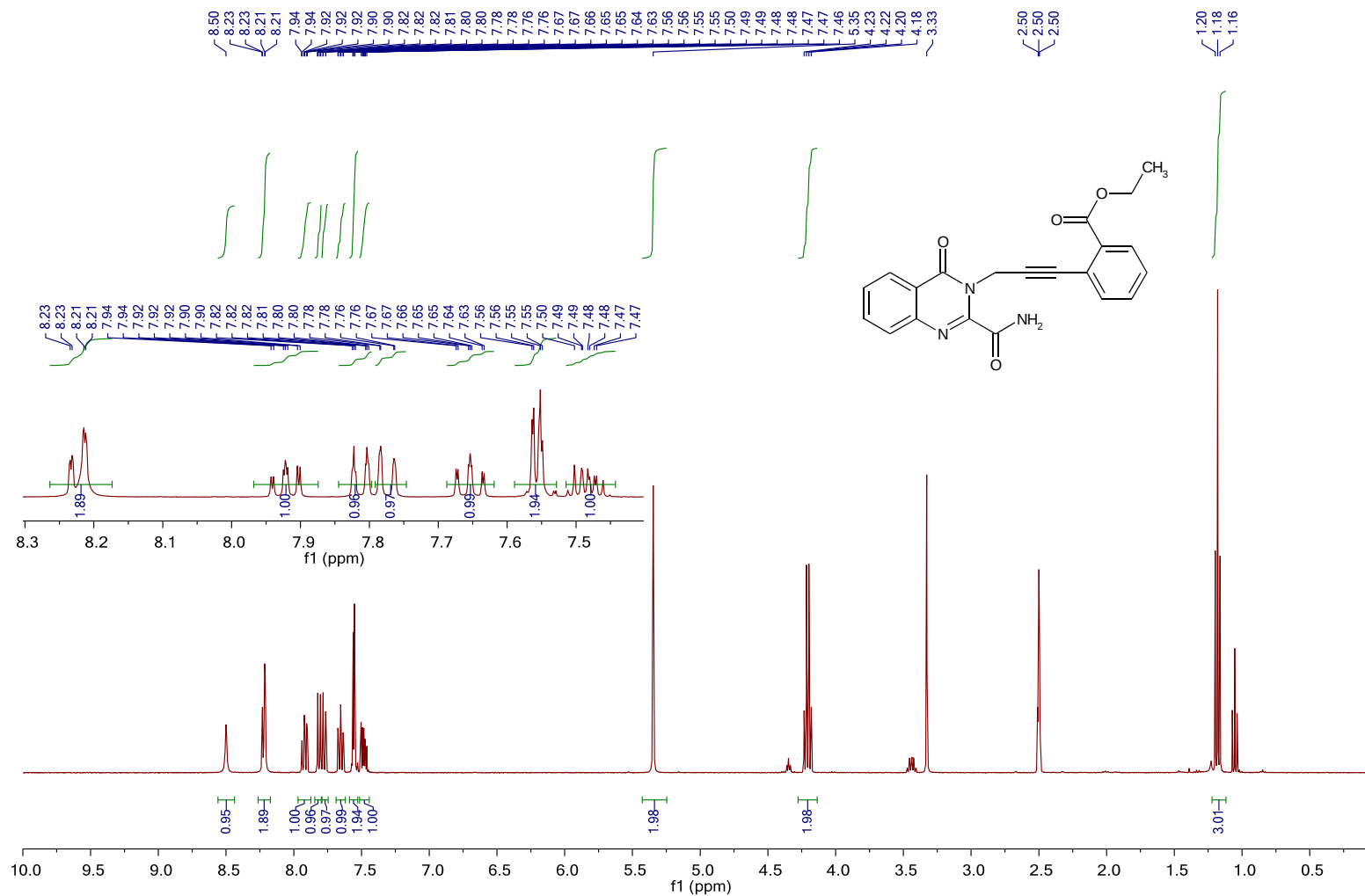
5.1 Spektren

[MS Spectrum]



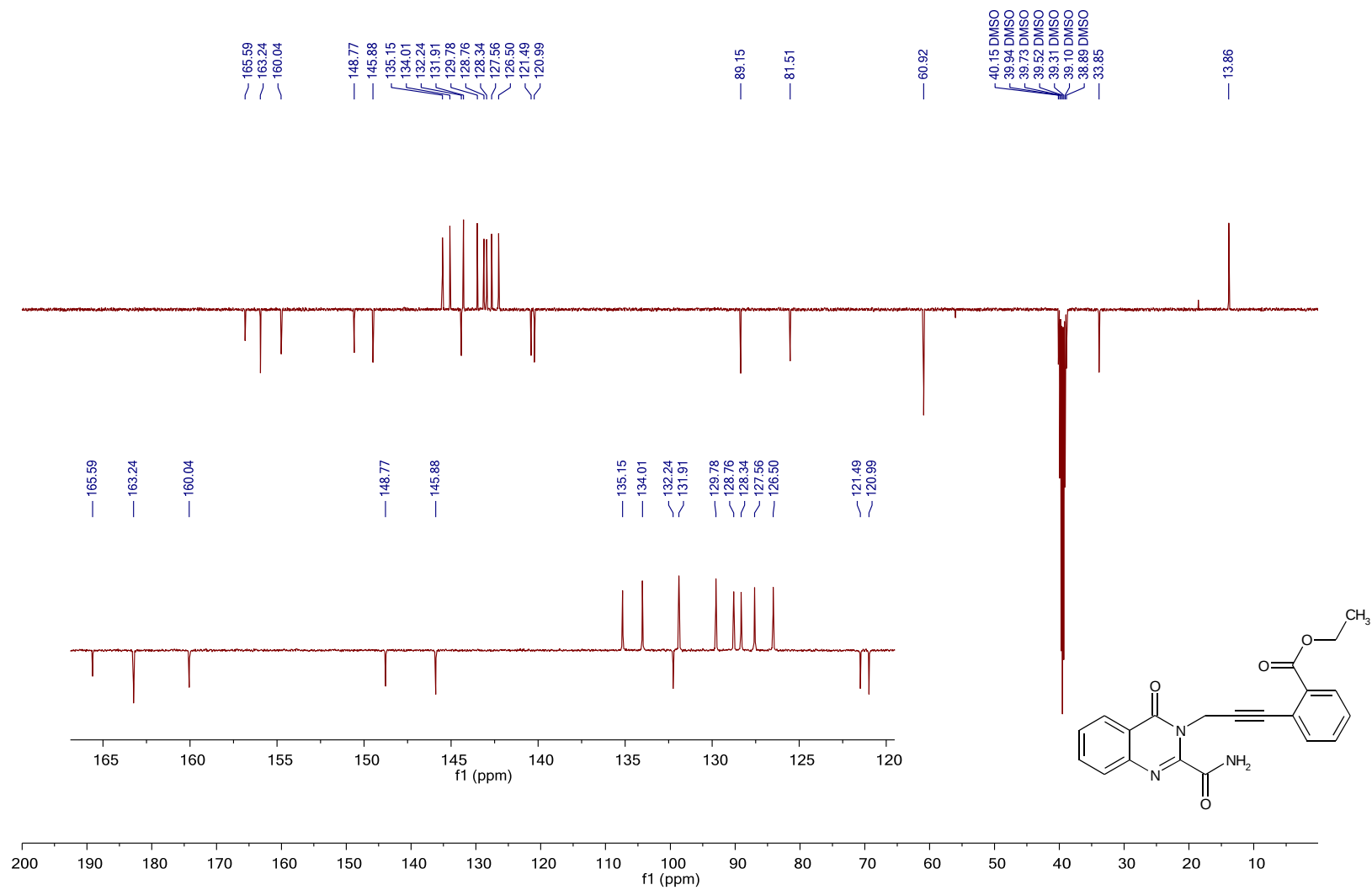
Tafel 1: Ethyl-2[3-(2-carbamoyl-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (1)

SR1; Ethyl 2-[3-(2-Carbamoyl-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat / DMSO 1H



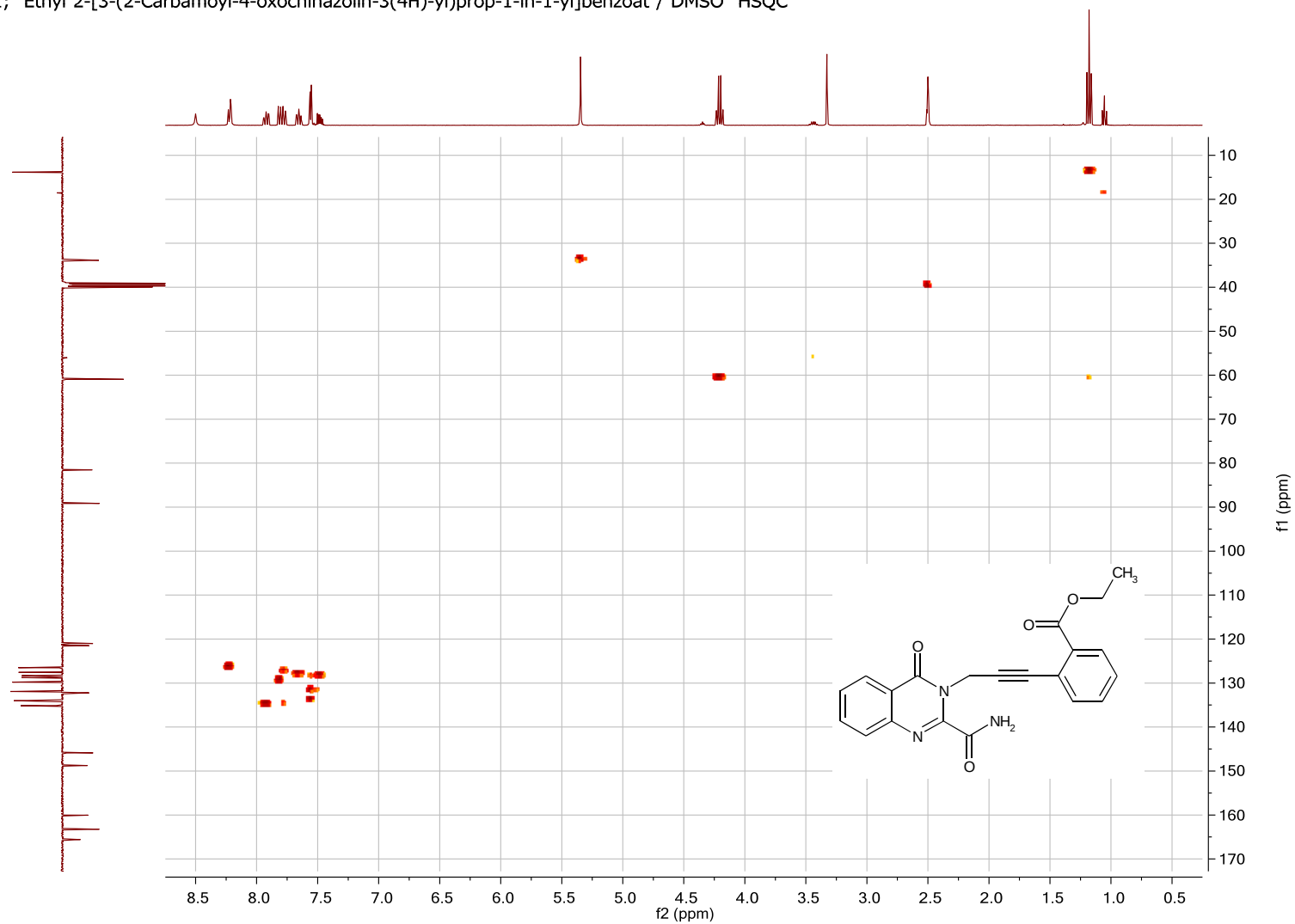
Tafel 2: Ethyl-2[3-(2-carbamoyl-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (**1**)

SR1; Ethyl 2-[3-(2-Carbamoyl-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat / DMSO 13C APT



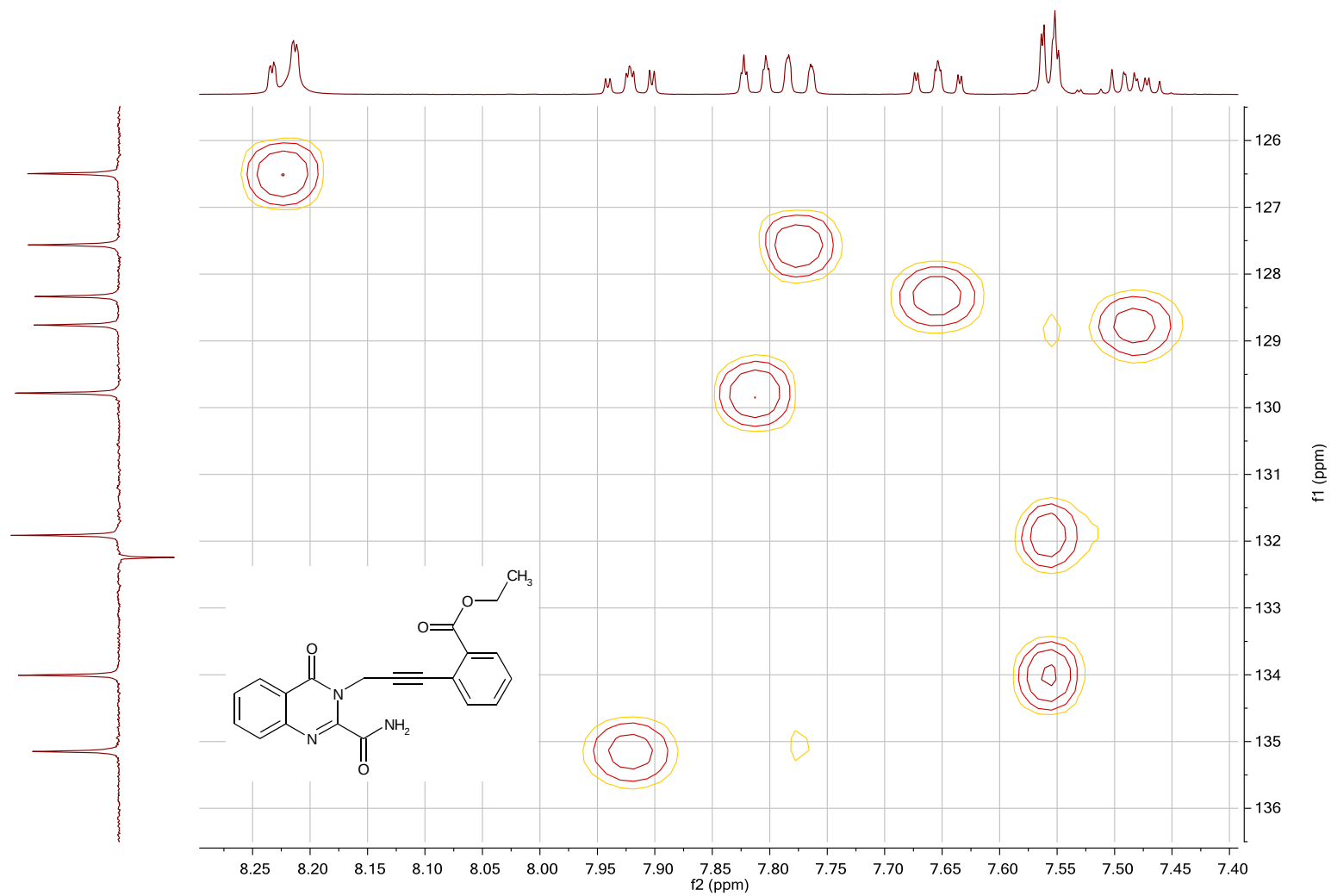
Tafel 3: Ethyl-2[3-(2-carbamoyl-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (**1**)

SR1; Ethyl 2-[3-(2-Carbamoyl-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat / DMSO HSQC



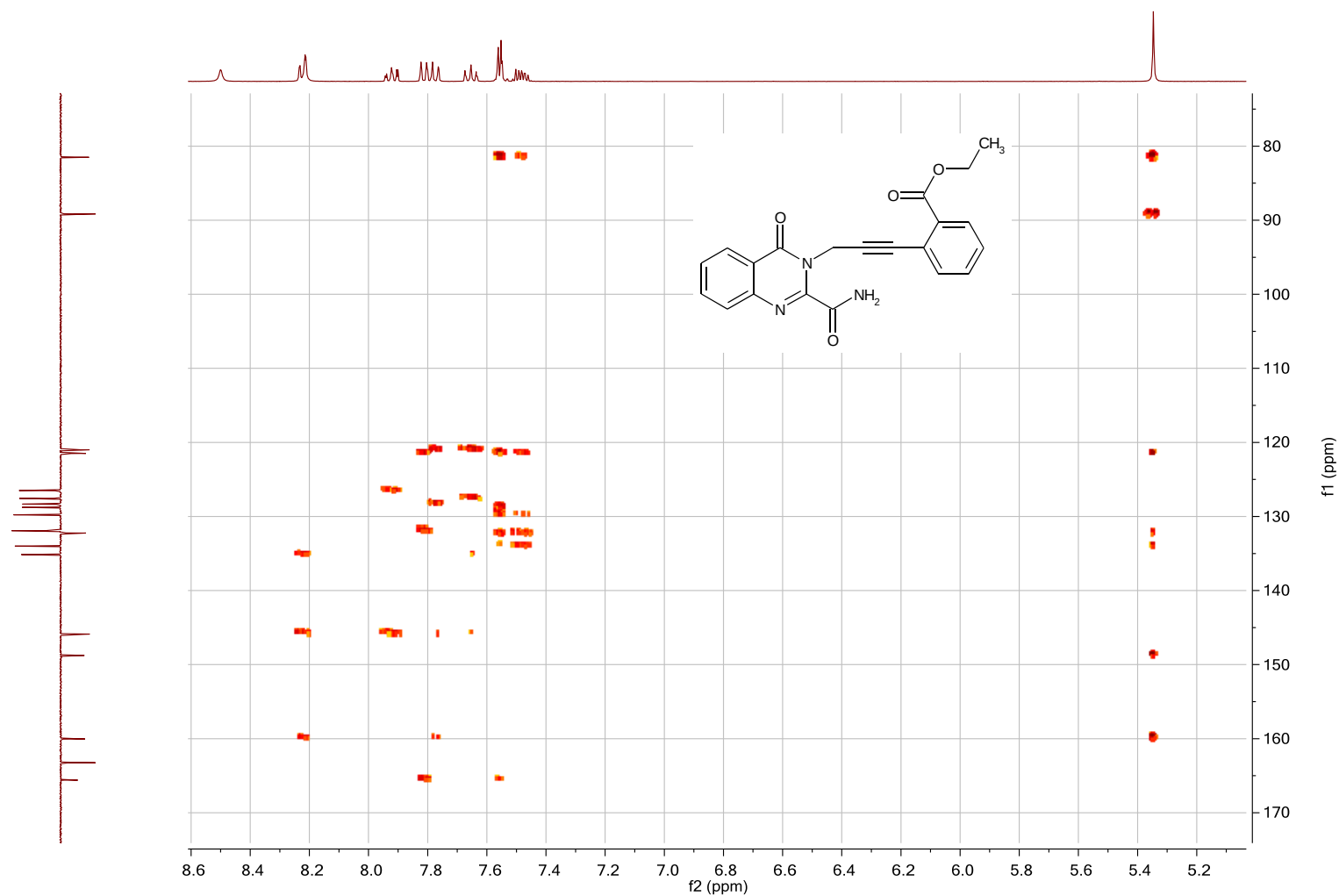
Tafel 4: Ethyl-2[3-(2-carbamoyl-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (**1**)

SR1; Ethyl 2-[3-(2-Carbamoyl-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat / DMSO HSQC



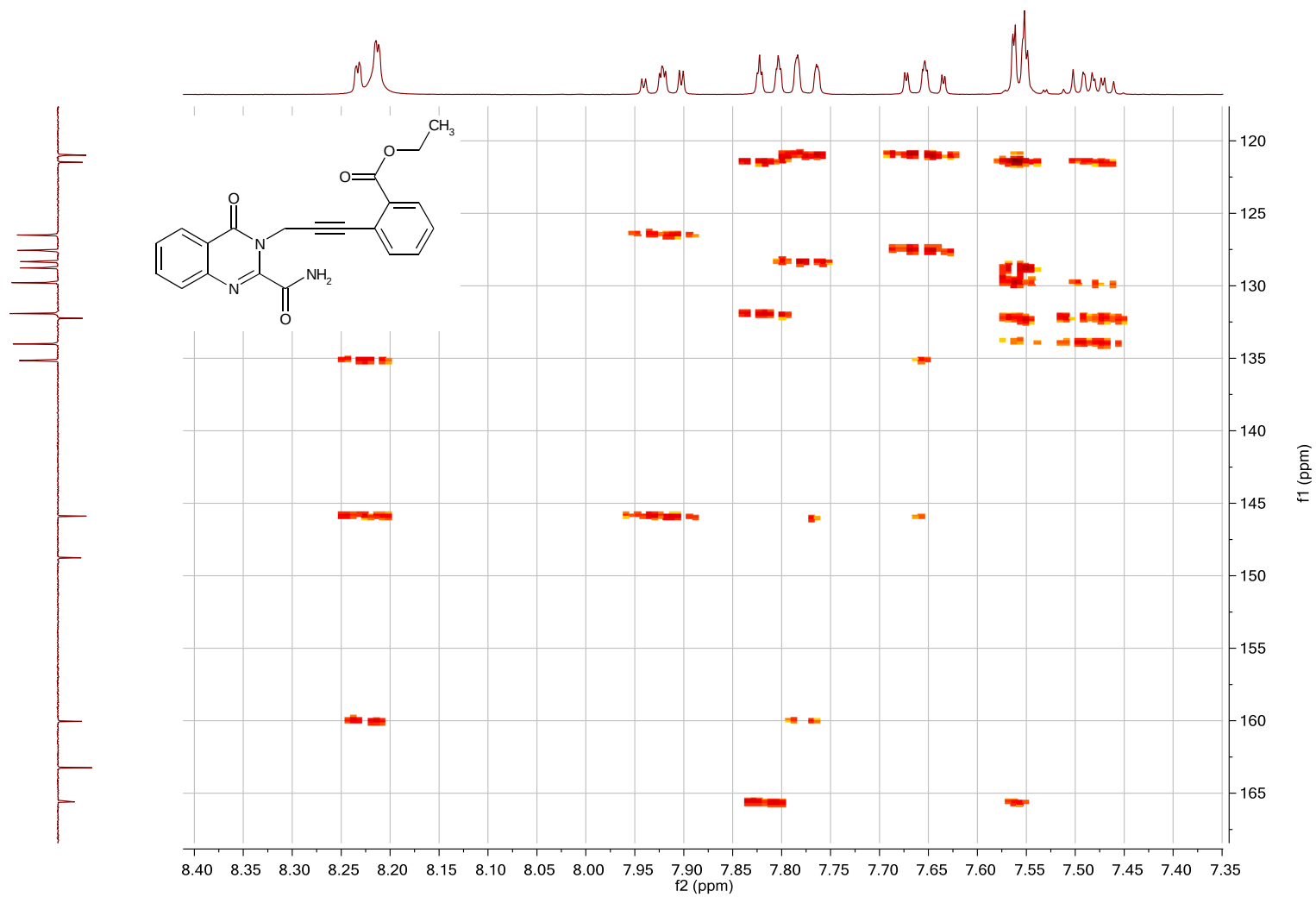
Tafel 5: Ethyl-2[3-(2-carbamoyl-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (**1**)

SR1; Ethyl 2-[3-(2-Carbamoyl-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat / DMSO HMBC



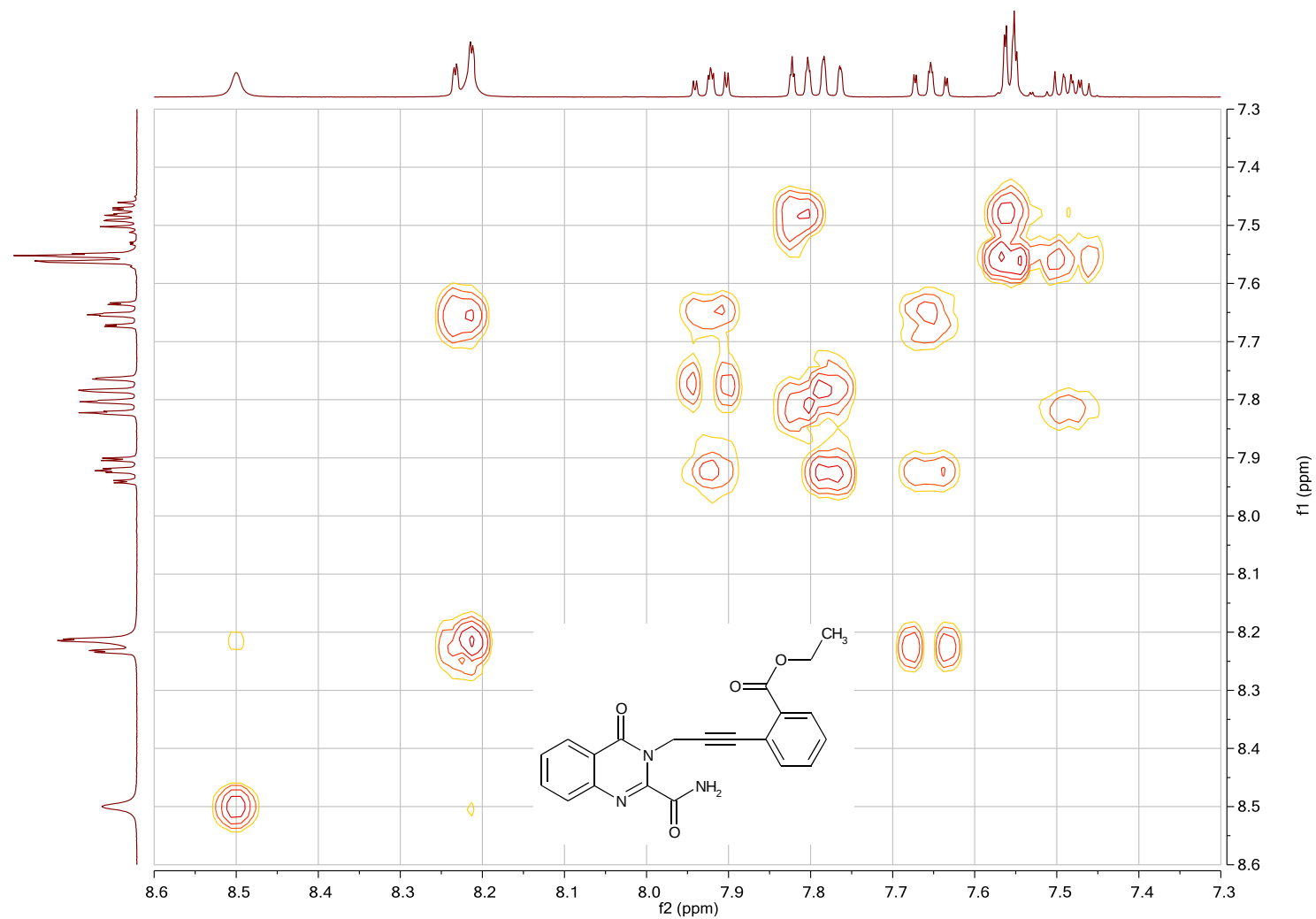
Tafel 6: Ethyl-2[3-(2-carbamoyl-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (**1**)

SR1; Ethyl 2-[3-(2-Carbamoyl-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat / DMSO HMBC



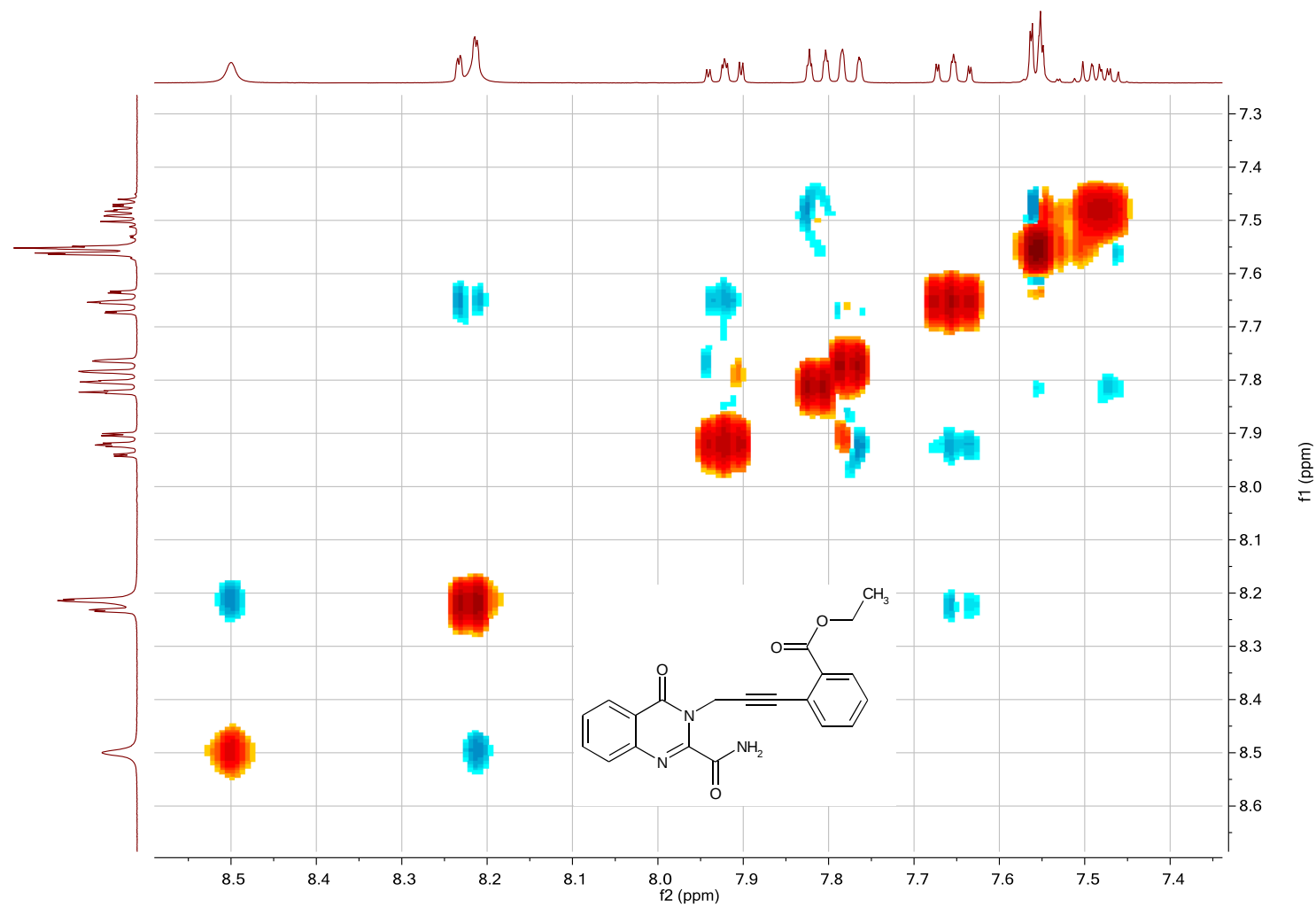
Tafel 7: Ethyl-2[3-(2-carbamoyl-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (**1**)

SR1; Ethyl 2-[3-(2-Carbamoyl-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat / DMSO COSY



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

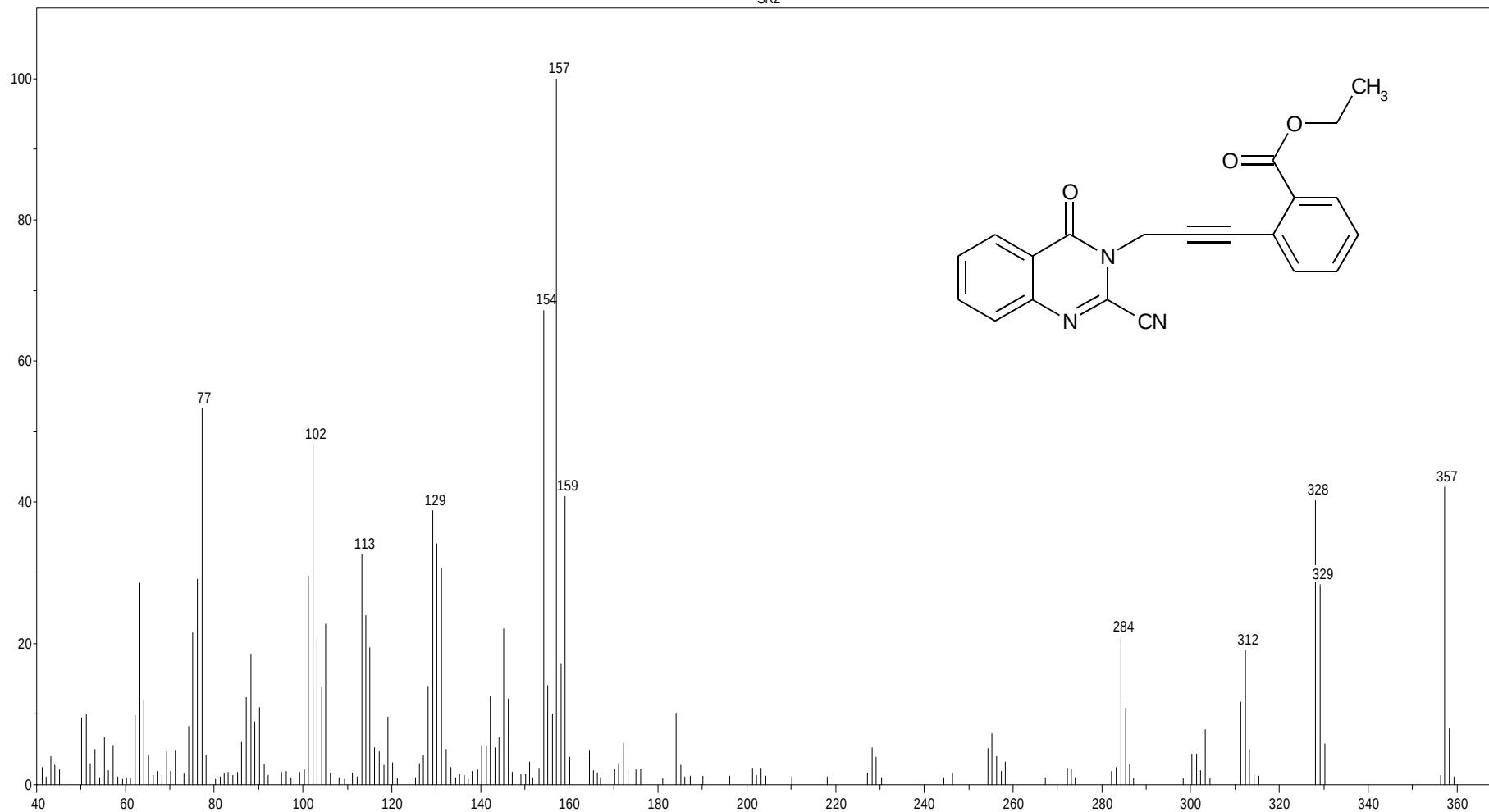
SR1; Ethyl 2-[3-(2-Carbamoyl-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat / DMSO NOESY



Tafel 9: Ethyl-2[3-(2-carbamoyl-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (**1**)

[MS-Spectrum]

SR2



Tafel 10: Ethyl-2[3-(2-cyano-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (2)

CCOC(=O)c1ccccc1C=C(C#N)n2cnc3ccccc3n2C#N

Chemical structure of 4-((4-cyano-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-yl)methyl)-1-ethoxy-3-phenylbut-1-en-3-ylidene-1H-imidazole-5-carboxylate.

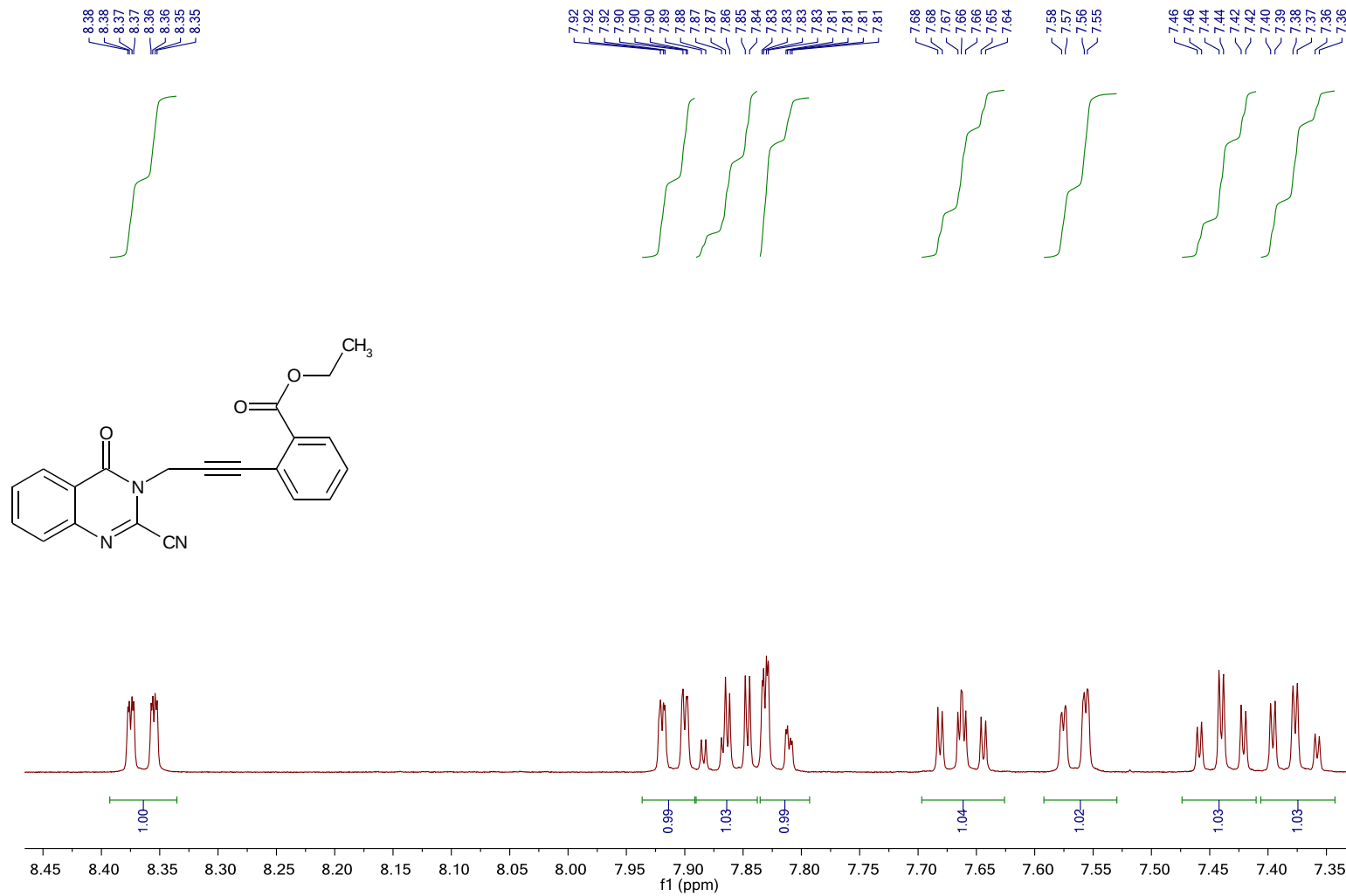
¹H NMR spectrum (CDCl₃) showing peaks from 0 to 10 ppm. The spectrum includes integration values and a list of chemical shifts (ppm) at the top.

Chemical shifts (ppm): 8.38, 8.38, 8.37, 8.37, 8.36, 8.36, 8.35, 8.35, 7.92, 7.92, 7.90, 7.90, 7.90, 7.90, 7.88, 7.88, 7.87, 7.87, 7.86, 7.86, 7.85, 7.85, 7.84, 7.84, 7.83, 7.83, 7.83, 7.83, 7.81, 7.81, 7.81, 7.81, 7.68, 7.68, 7.67, 7.67, 7.66, 7.66, 7.65, 7.65, 7.64, 7.64, 7.58, 7.58, 7.57, 7.57, 7.56, 7.56, 7.46, 7.46, 7.44, 7.44, 7.42, 7.42, 7.40, 7.40, 7.39, 7.39, 7.38, 7.38, 7.37, 7.37, 7.36, 7.36, 7.26, 7.26, 5.35, 5.35, 4.33, 4.33, 4.31, 4.31, 4.29, 4.29, 4.28, 4.28, 1.59, 1.59, 1.34, 1.34, 1.32, 1.32, 1.30, 1.30.

Integration values: 1.00, 0.99, 1.03, 0.99, 1.04, 1.02, 1.03, 1.03, 2.08, 2.08, 3.07.

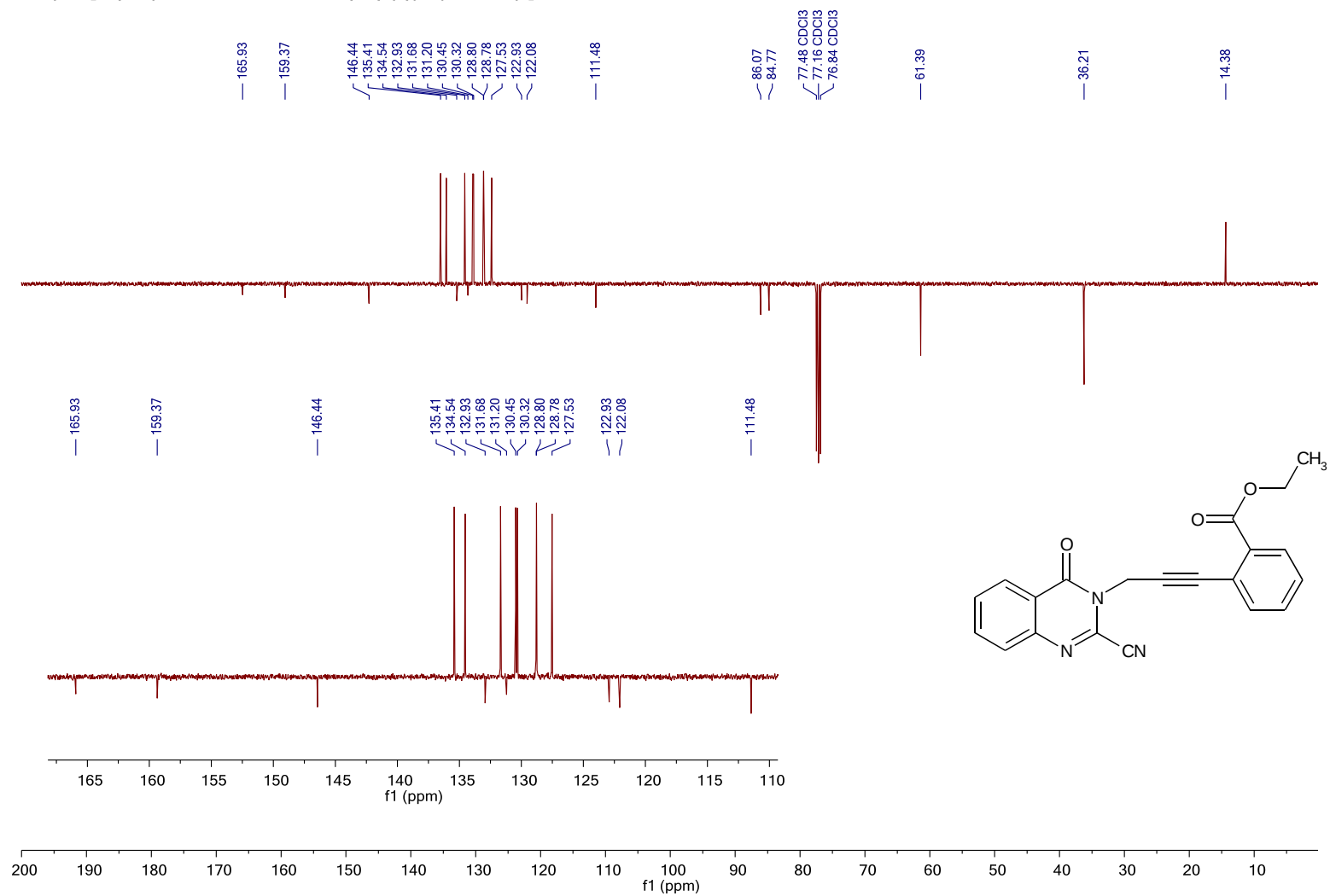
Tafel 11: Ethyl-2[3-(2-cyano-4-oxochinazolin-3(4*H*)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (**2**)

Ethyl 2-[3-(2-Cyano-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat 1H CDCl3



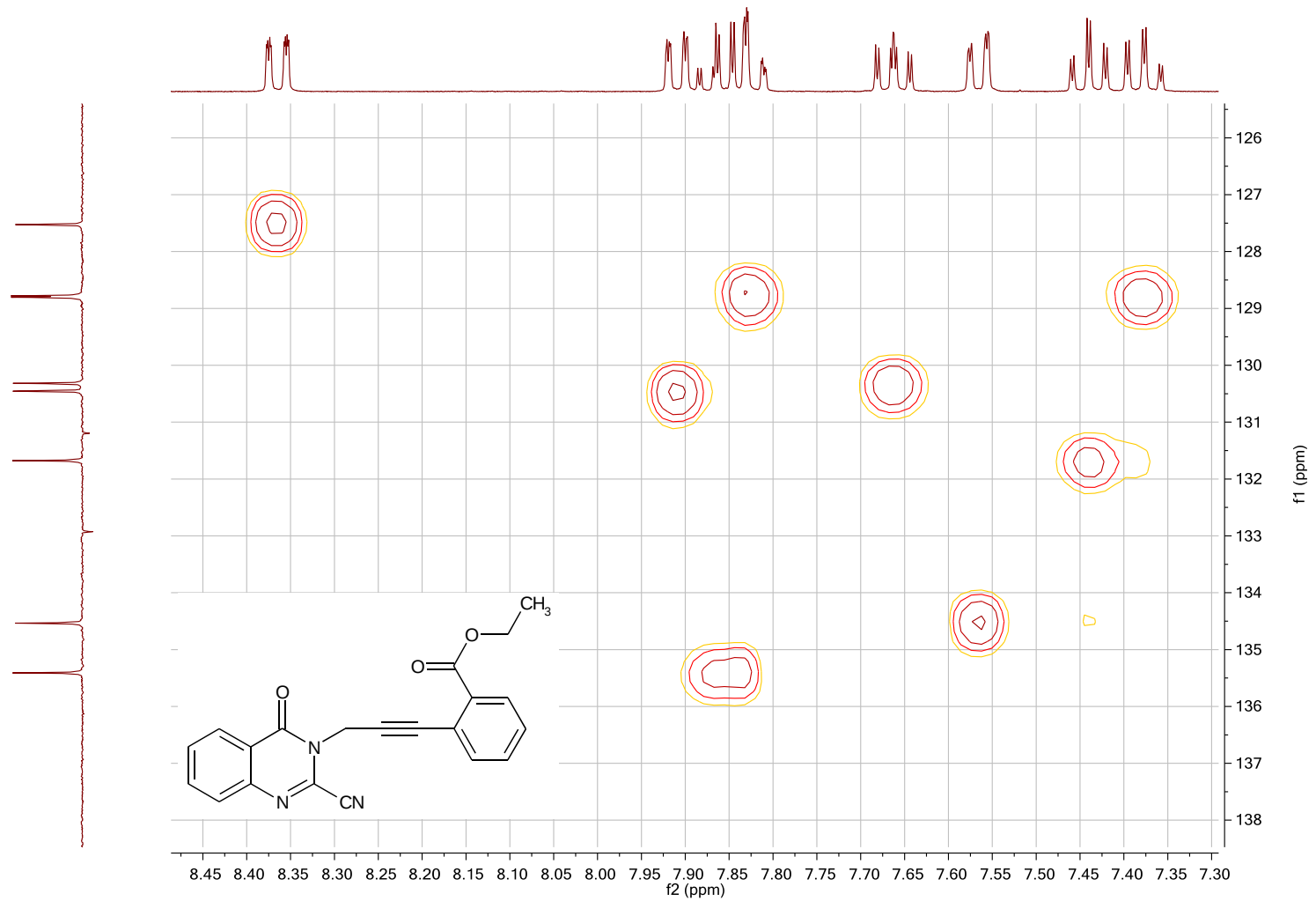
Tafel 12: Ethyl-2[3-(2-Cyano-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (2)

Ethyl 2-[3-(2-Cyano-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat C13APT CDCl₃



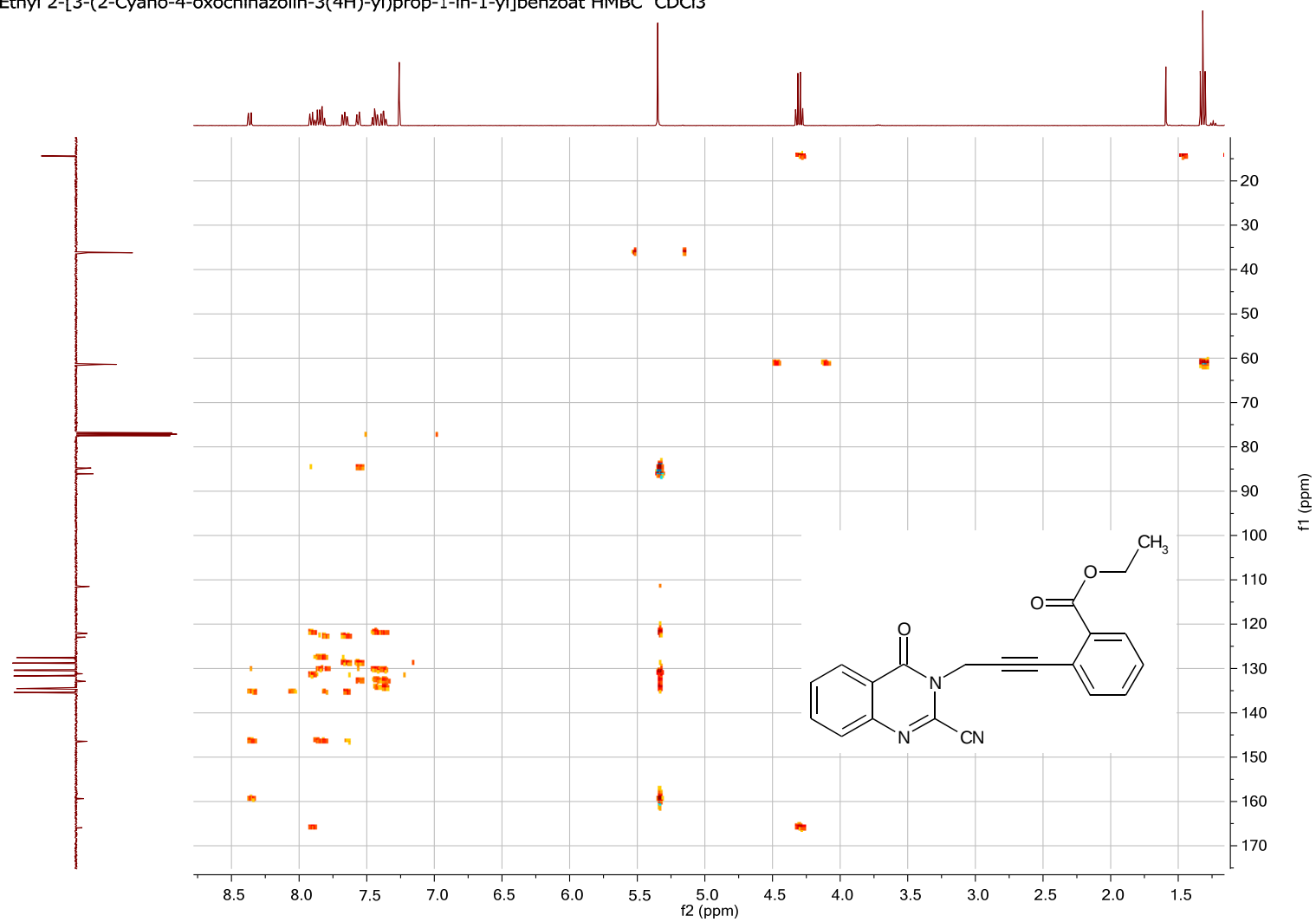
Tafel 13: Ethyl-2[3-(2-cyano-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (2)

Ethyl 2-[3-(2-Cyano-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat HSQC CDCl₃



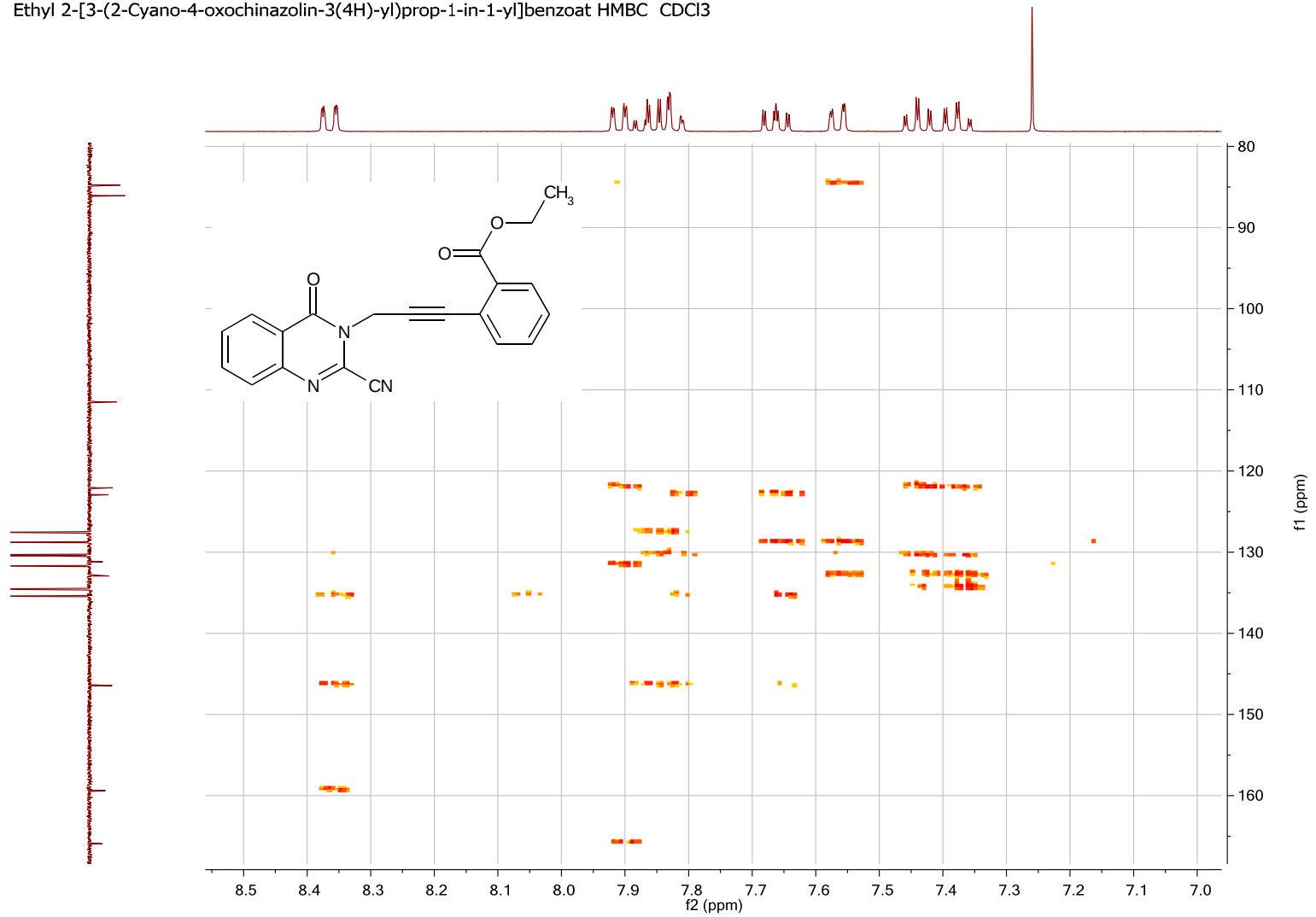
Tafel 14: Ethyl-2[3-(2-cyano-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (2)

Ethyl 2-[3-(2-Cyano-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat HMBC CDCl₃



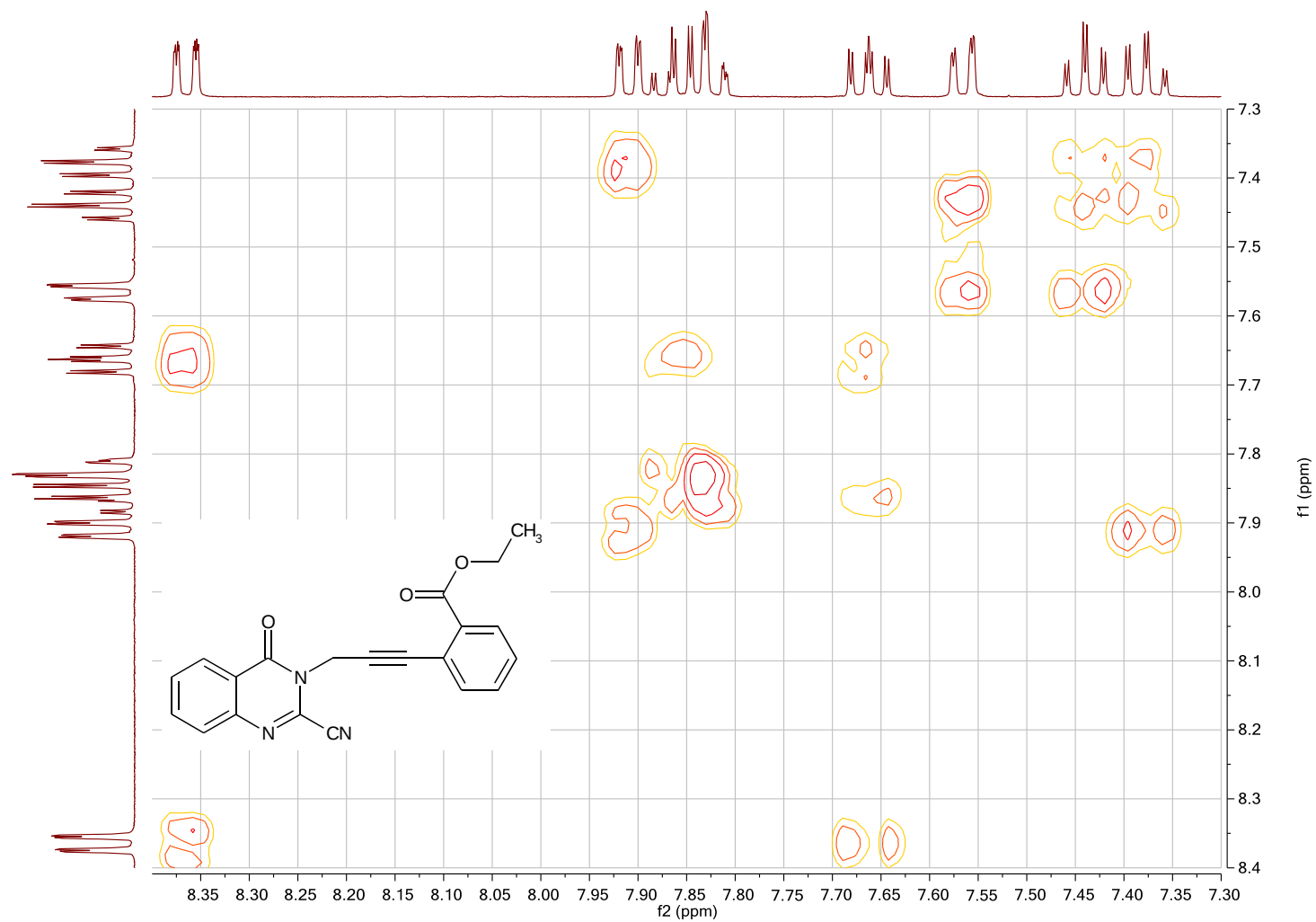
Tafel 15: Ethyl-2[3-(2-cyano-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (2)

Ethyl 2-[3-(2-Cyano-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat HMBC CDCl₃



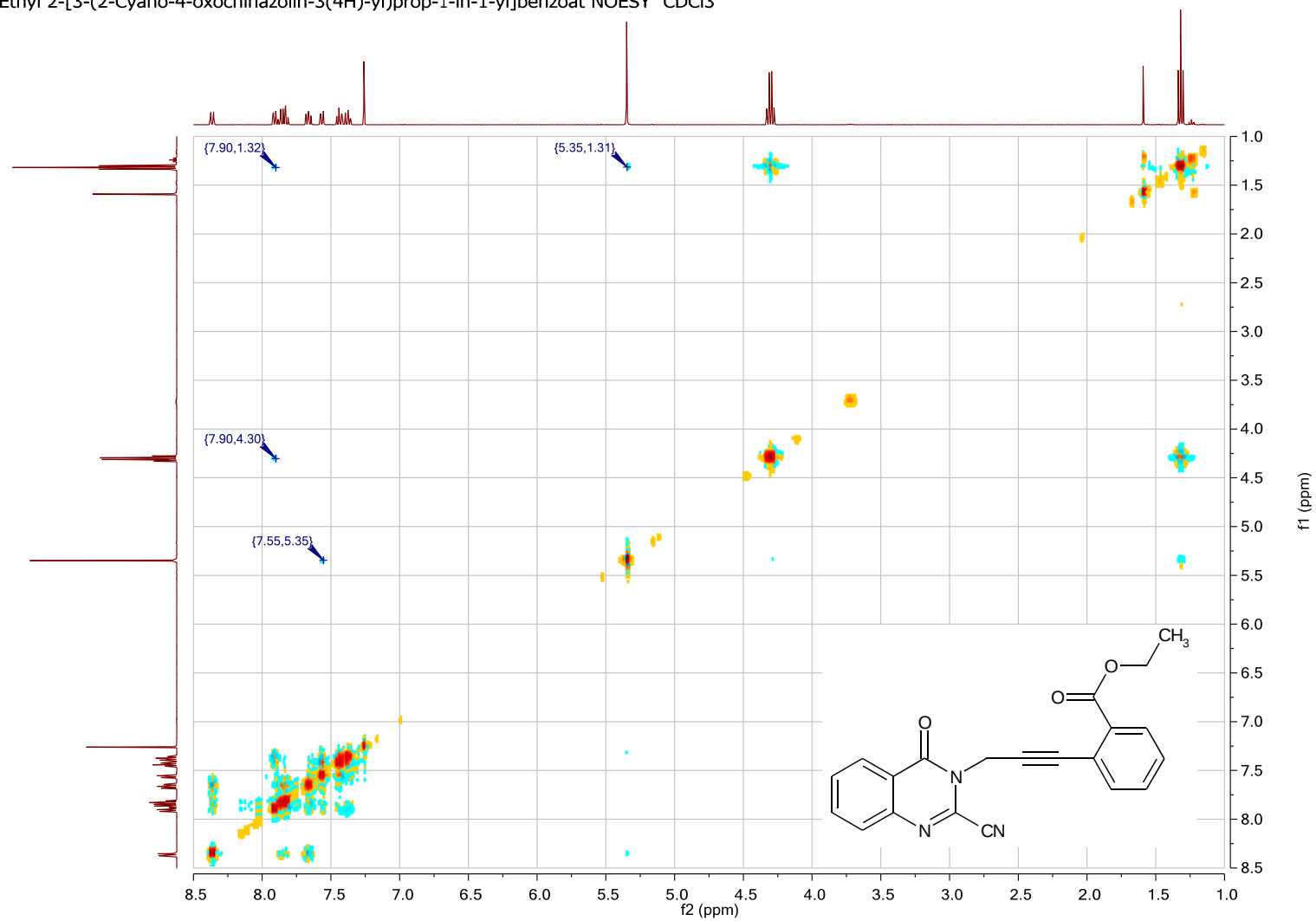
Tafel 16: Ethyl-2[3-(2-cyano-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (**2**)

Ethyl 2-[3-(2-Cyano-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat COSY CDCl₃



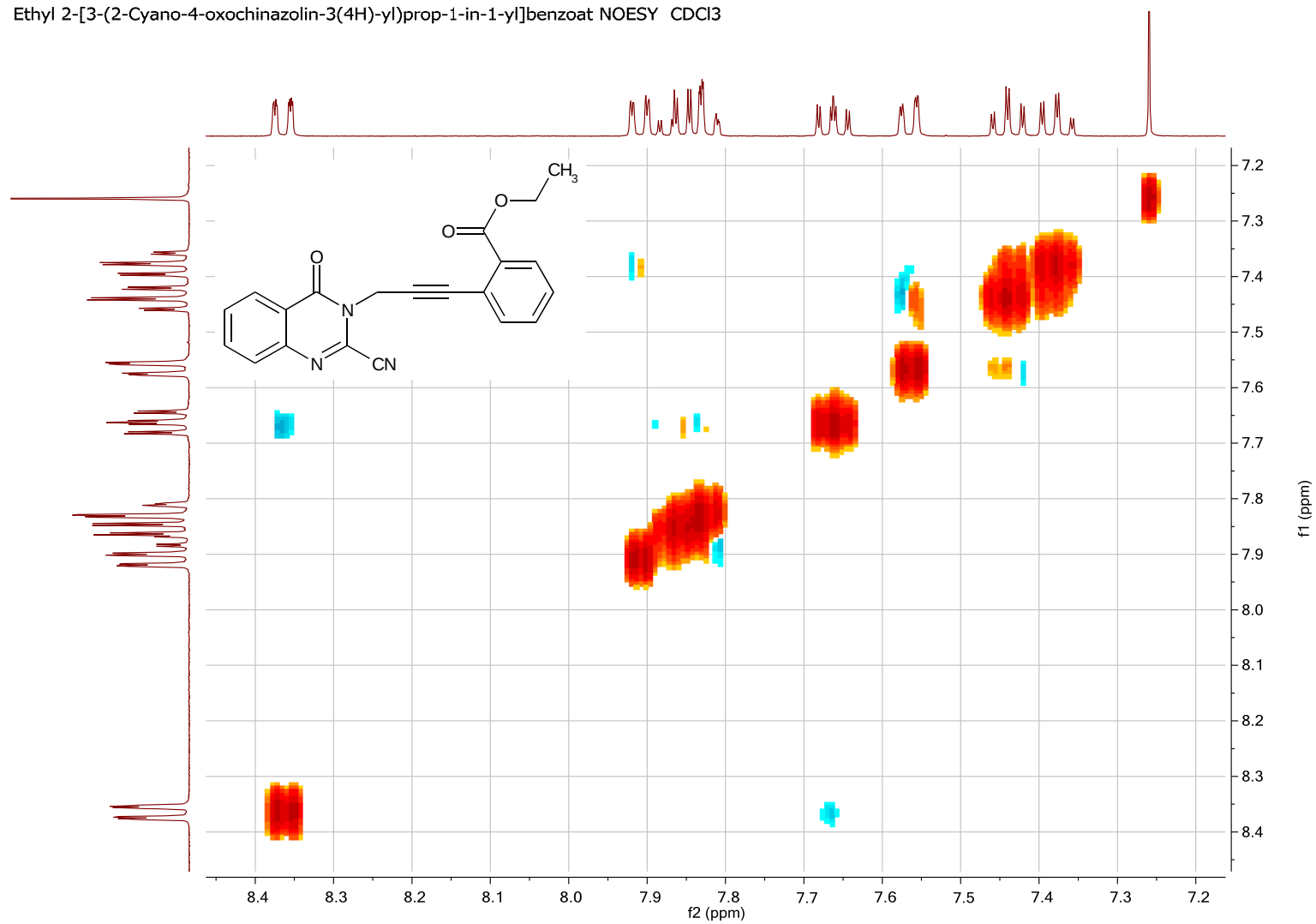
Tafel 17: Ethyl-2[3-(2-cyano-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (**2**)

Ethyl 2-[3-(2-Cyano-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat NOESY CDCl₃



Tafel 18: Ethyl-2[3-(2-cyano-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (**2**)

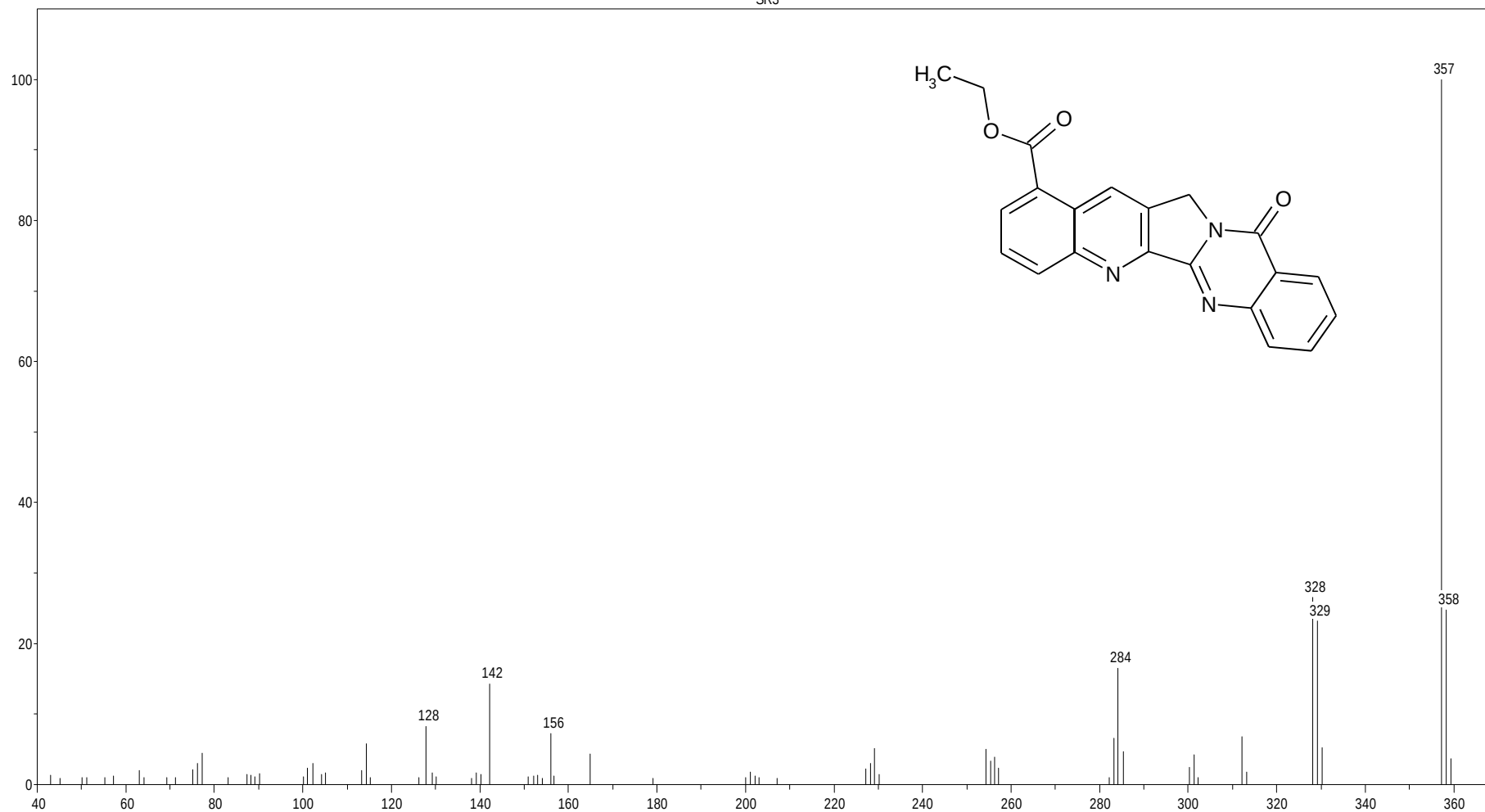
Ethyl 2-[3-(2-Cyano-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat NOESY CDCl₃



Tafel 19: Ethyl-2[3-(2-cyano-4-oxochinazolin-3(4H)-yl)prop-1-in-1-yl]benzoat (**2**)

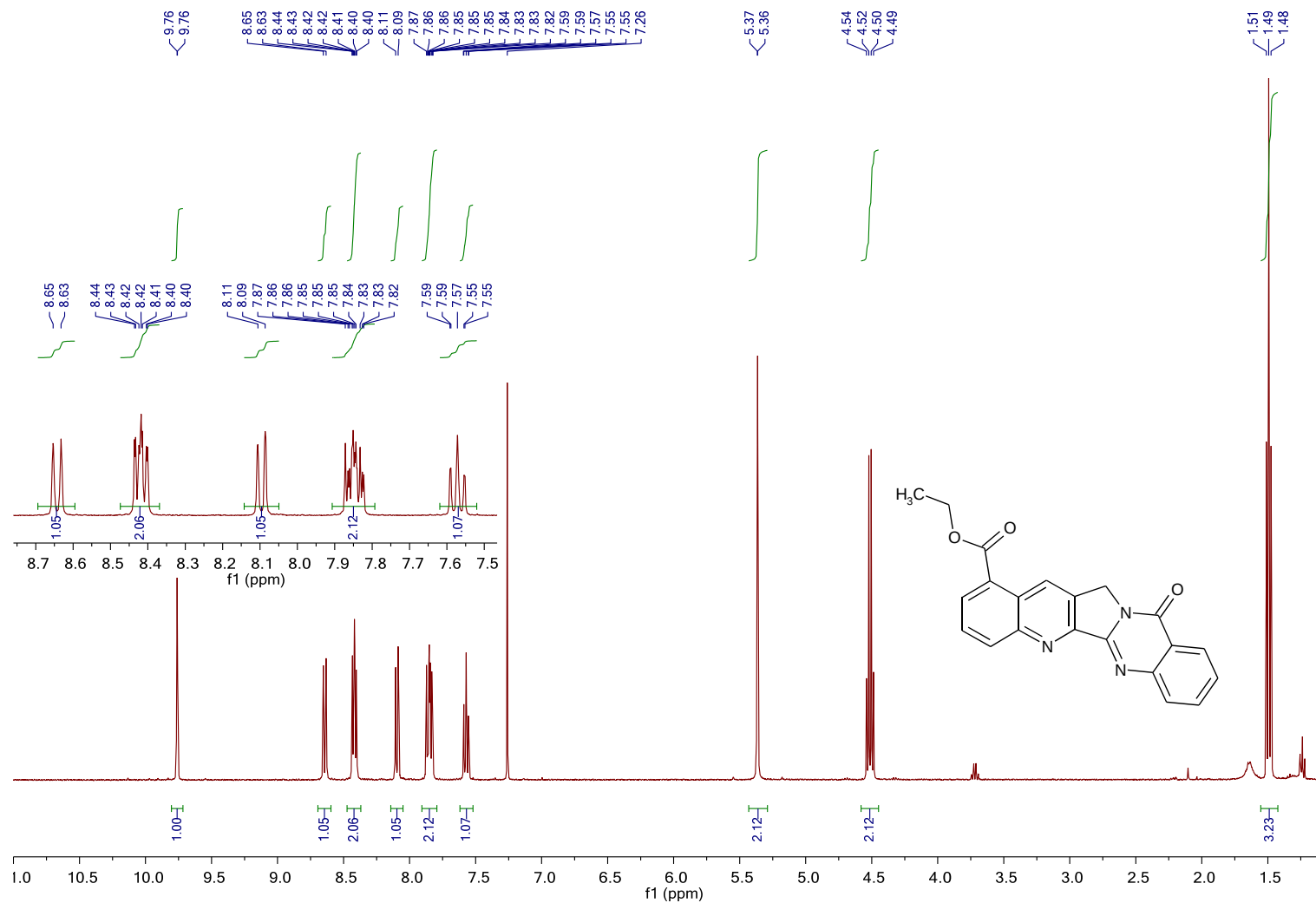
[MS-Spectrum]

SR3



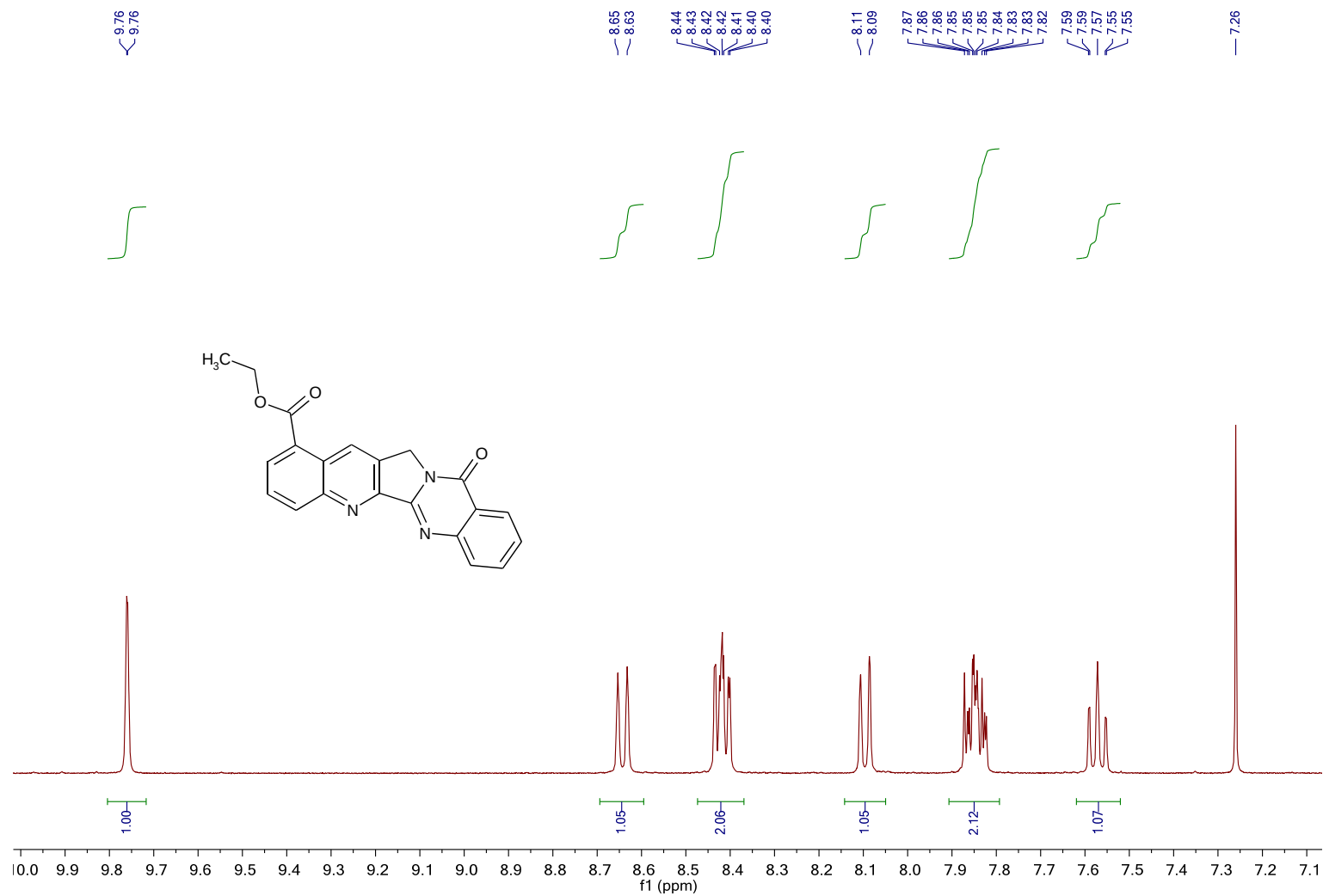
Tafel 20: 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-1-carboxylat (**3**)

Ethyl 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-1-carboxylat (9-Ethoxycarbonyl-Luotonin A) ^1H CDCl $_3$



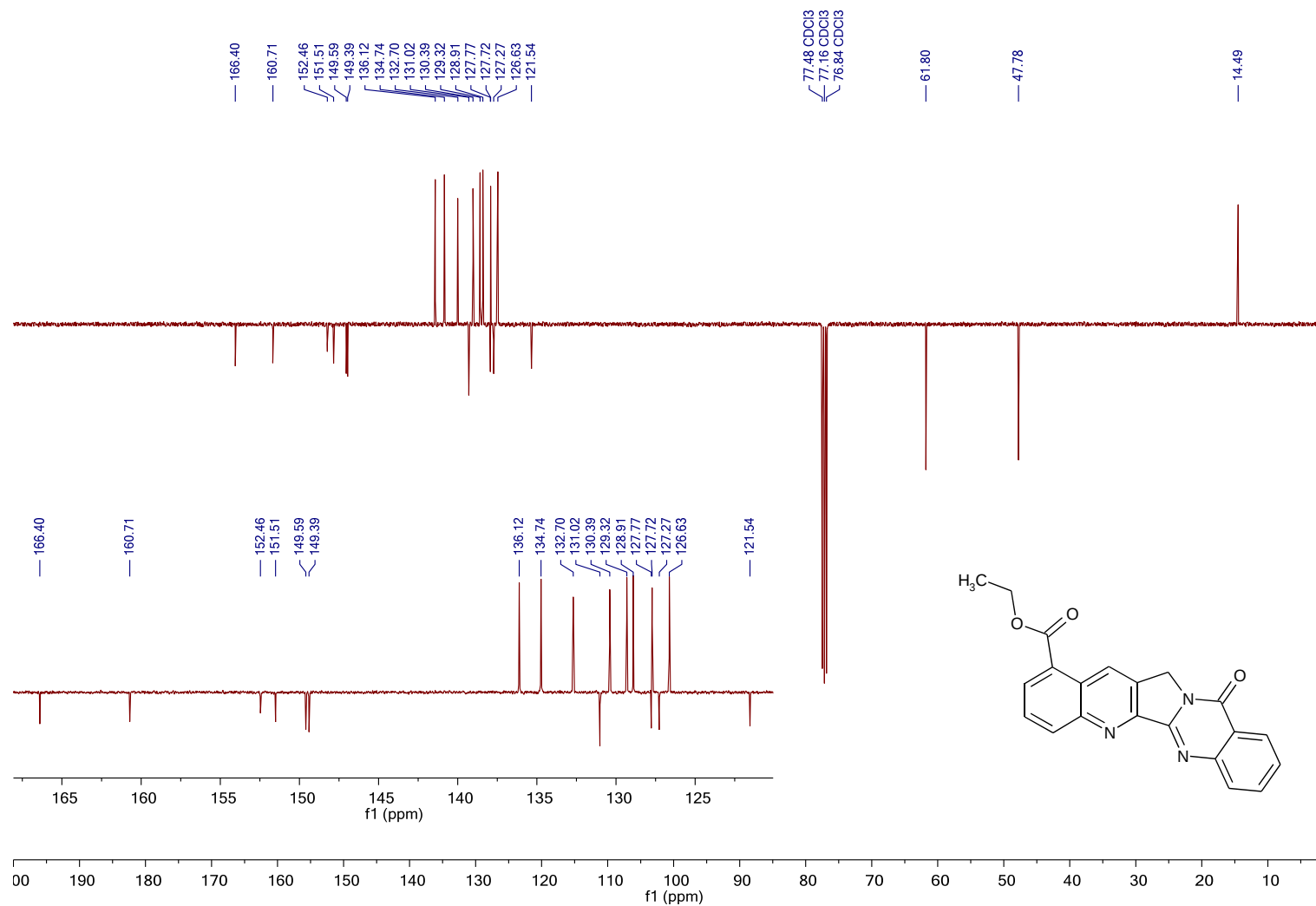
Tafel 21: 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-1-carboxylat (**3**)

Ethyl 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-1-carboxylat (9-Ethoxycarbonyl-Luotonin A) ¹H CDCl₃



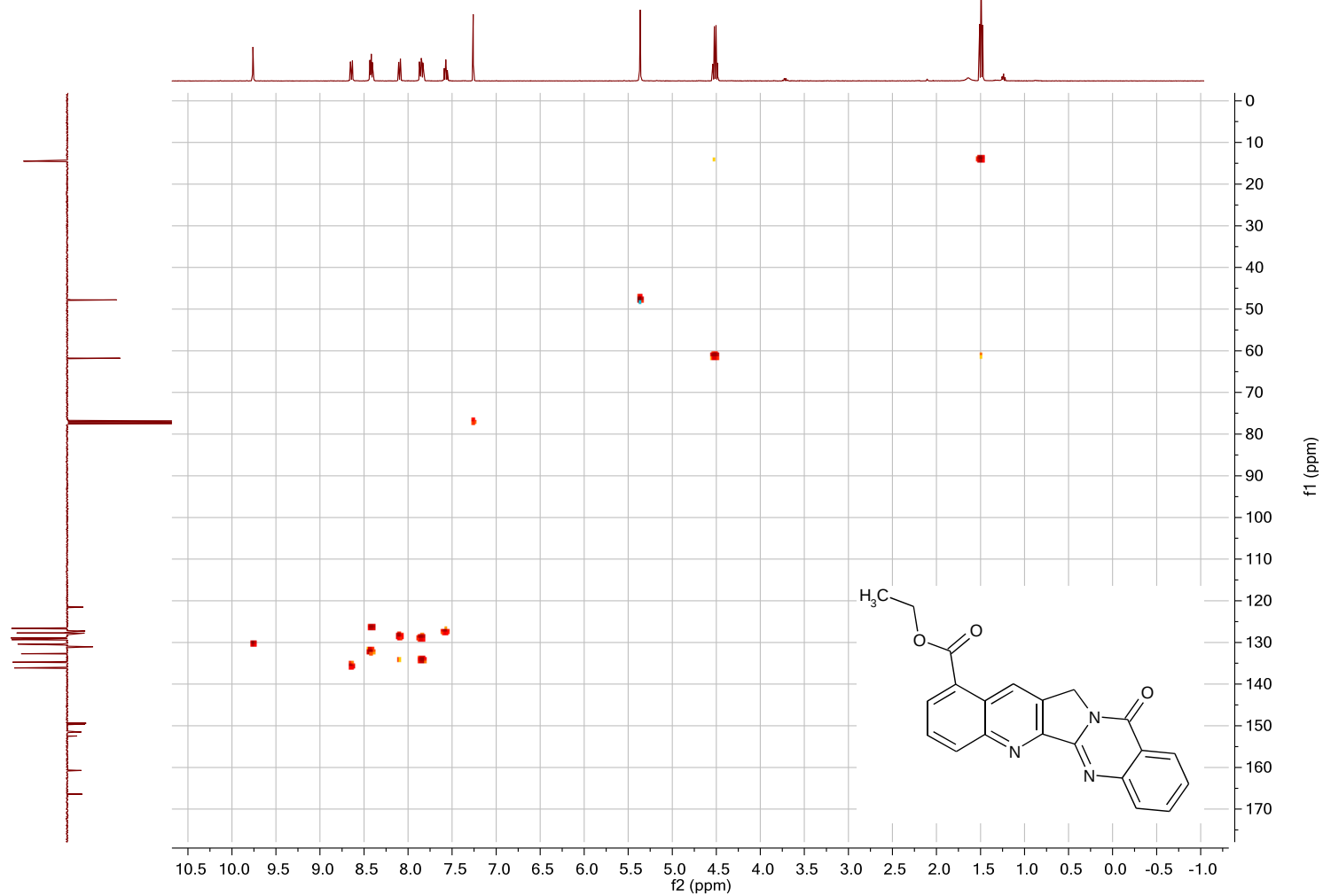
Tafel 22: 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-1-carboxylat (**3**)

Ethyl 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-1-carboxylat (9-Ethoxycarbonyl-Luotonin A) C13APT CDCl3



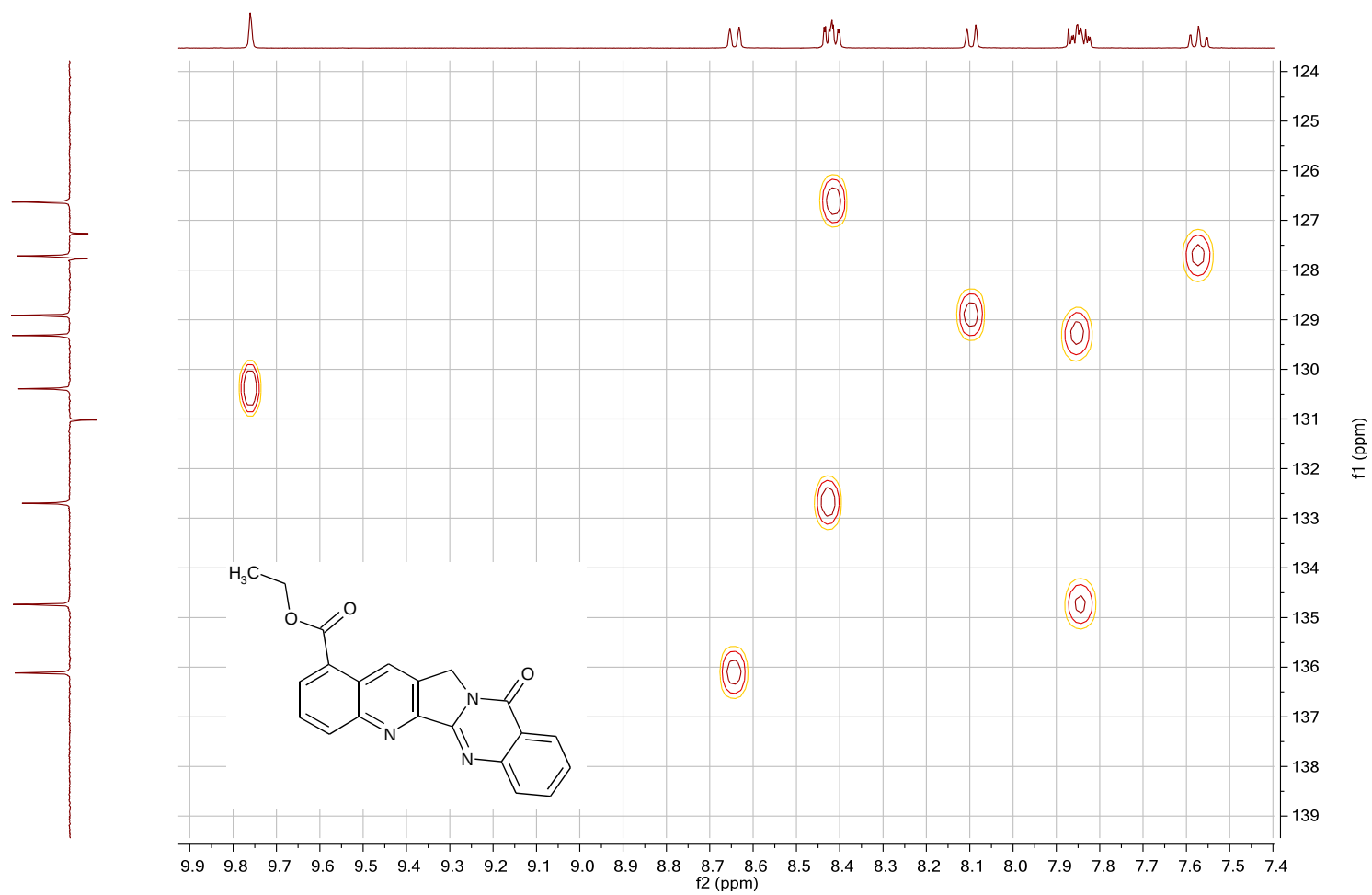
Tafel 23: 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-1-carboxylat (**3**)

Ethyl 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-1-carboxylat (9-Ethoxycarbonyl-Luotonin A) HSQC CDCl₃



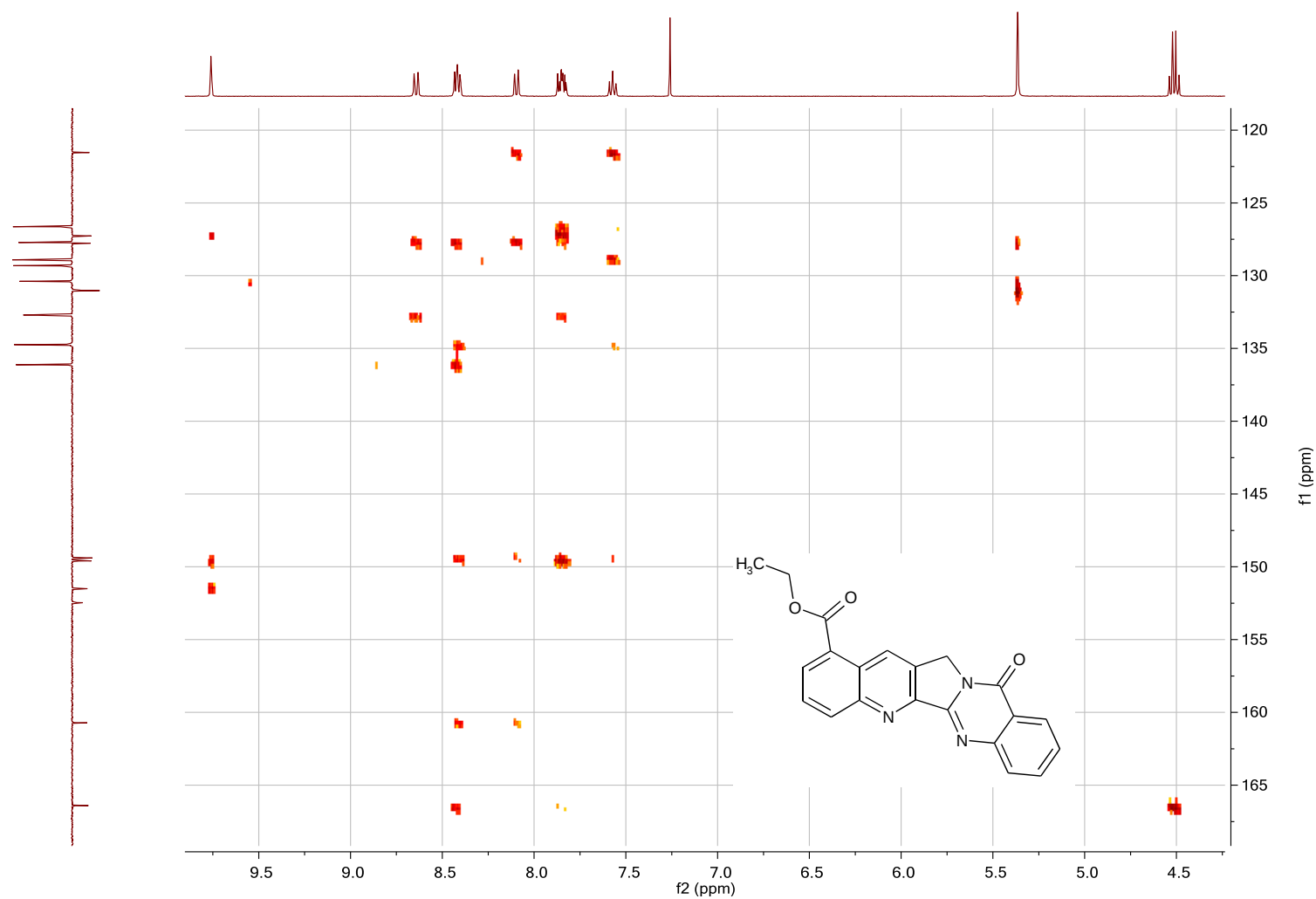
Tafel 24: 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-1-carboxylat (**3**)

Ethyl 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-1-carboxylat (9-Ethoxycarbonyl-Luotonin A) HSQC CDCl₃



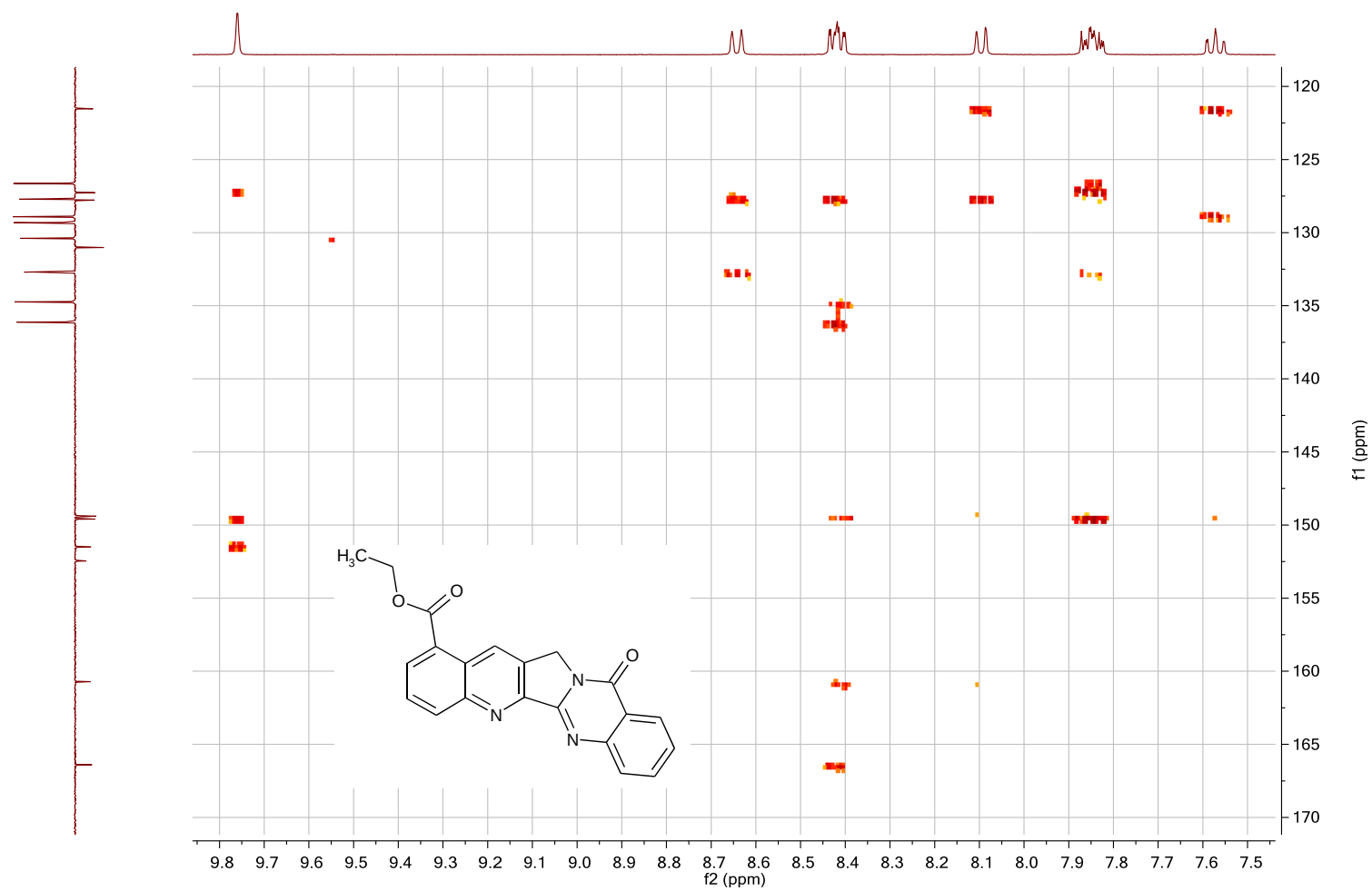
Tafel 25: 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-1-carboxylat (**3**)

Ethyl 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-1-carboxylat (9-Ethoxycarbonyl-Luotonin A) HMBC CDCl₃



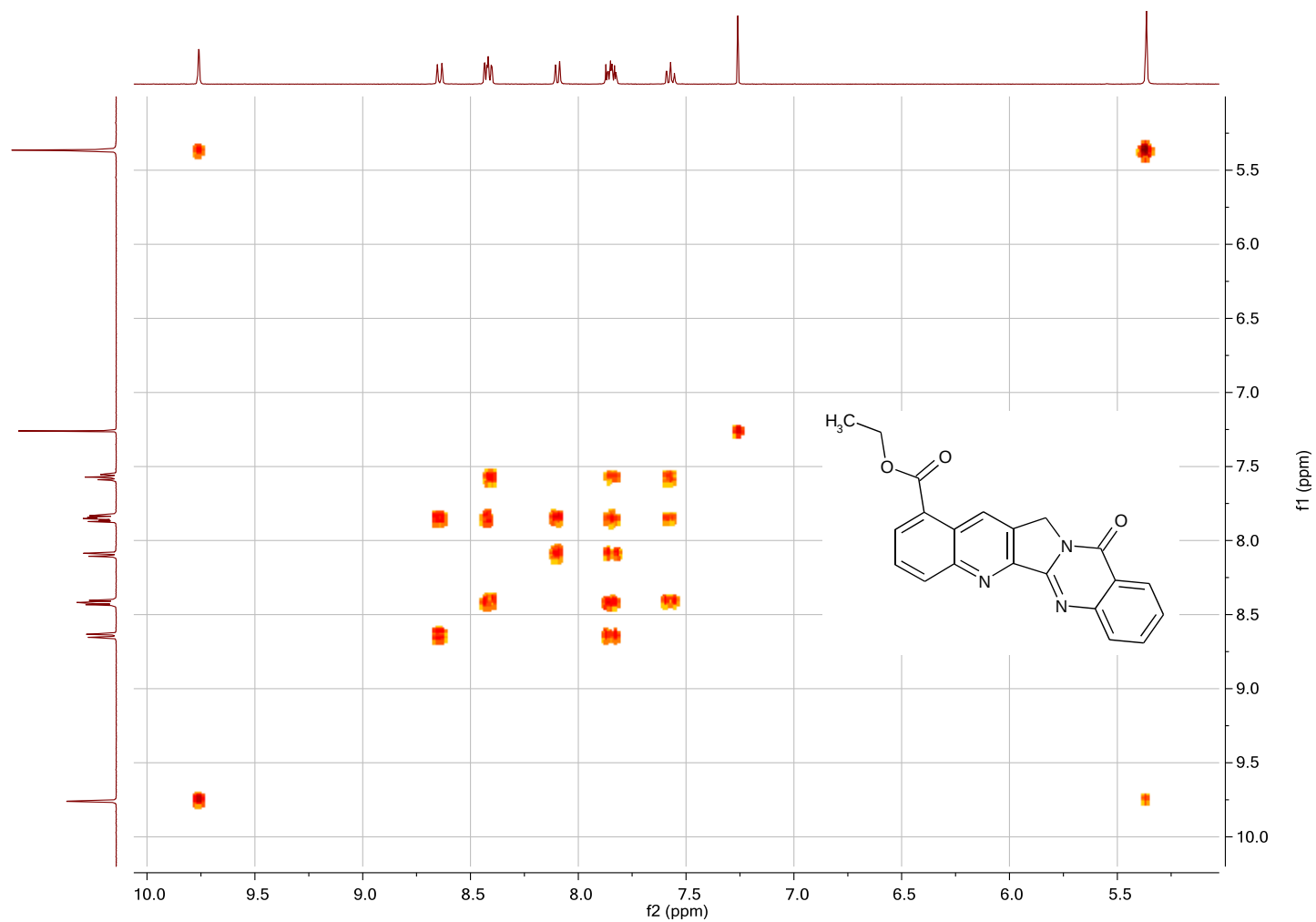
Tafel 26: 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-1-carboxylat (**3**)

Ethyl 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-1-carboxylat (9-Ethoxycarbonyl-Luotonin A) HMBC CDCl₃



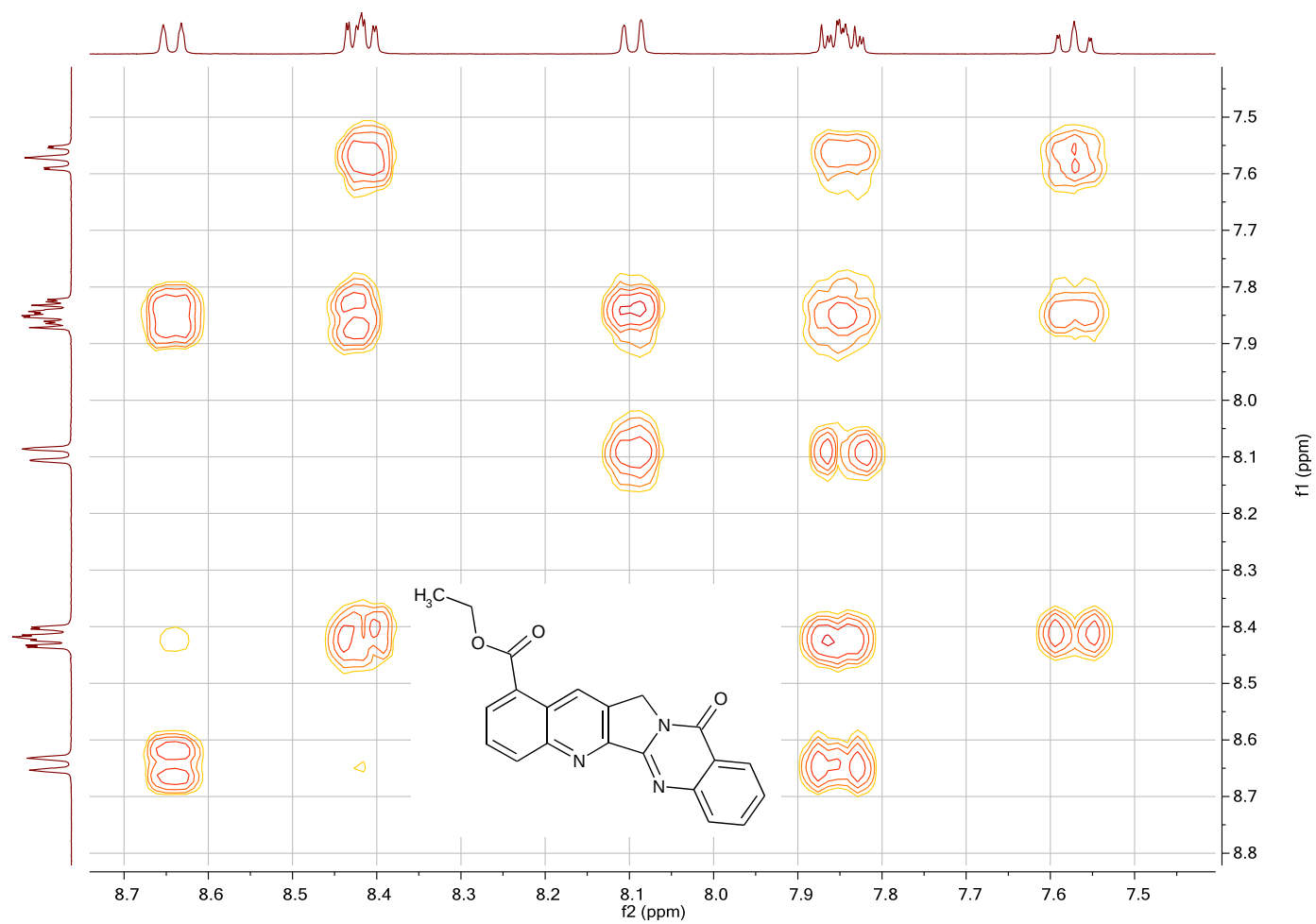
Tafel 27: 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-1-carboxylat (**3**)

Ethyl 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-1-carboxylat (9-Ethoxycarbonyl-Luotonin A) COSY CDCl₃



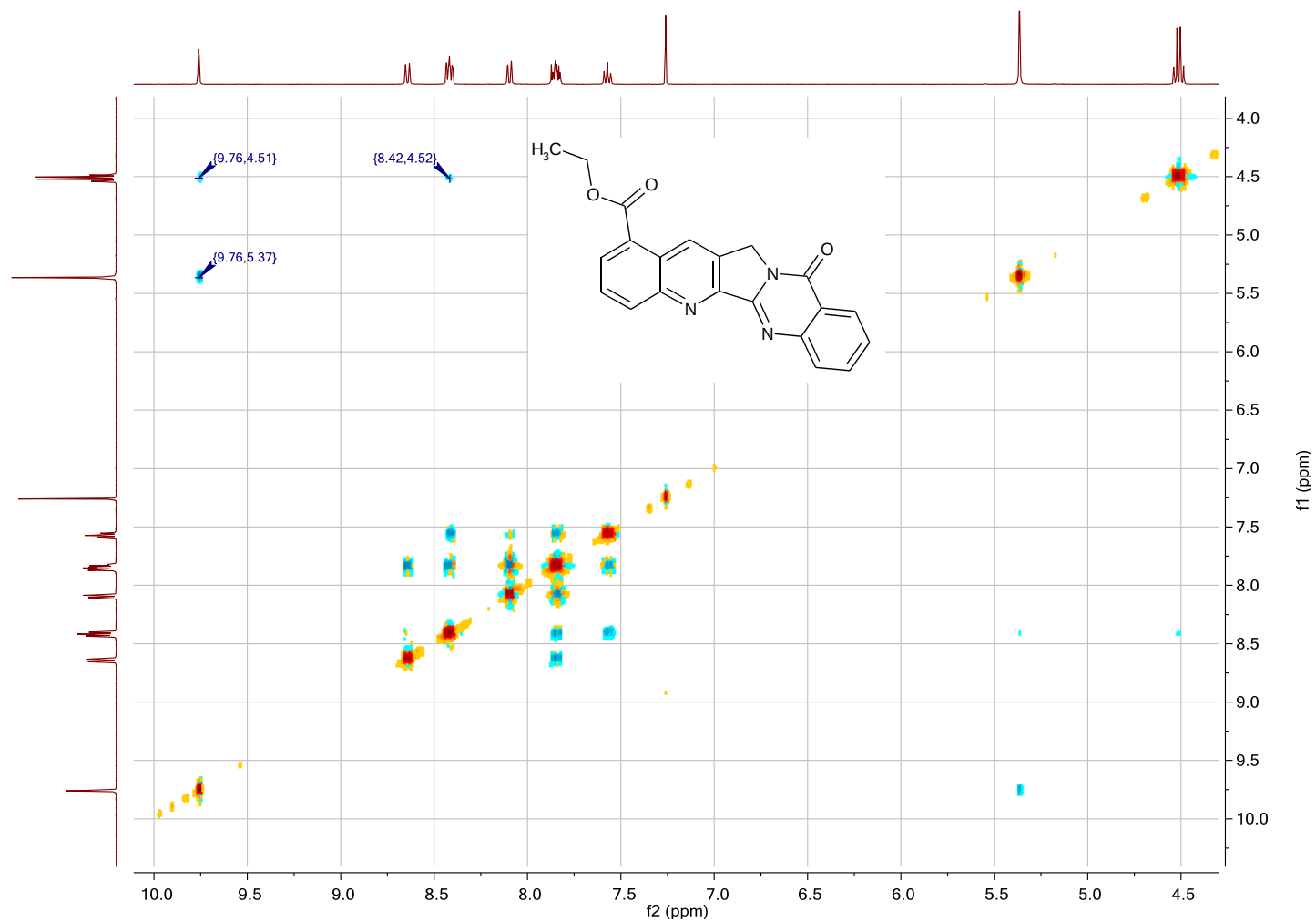
Tafel 28: 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-1-carboxylat (**3**)

Ethyl 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-1-carboxylat (9-Ethoxycarbonyl-Luotonin A) COSY CDCl₃



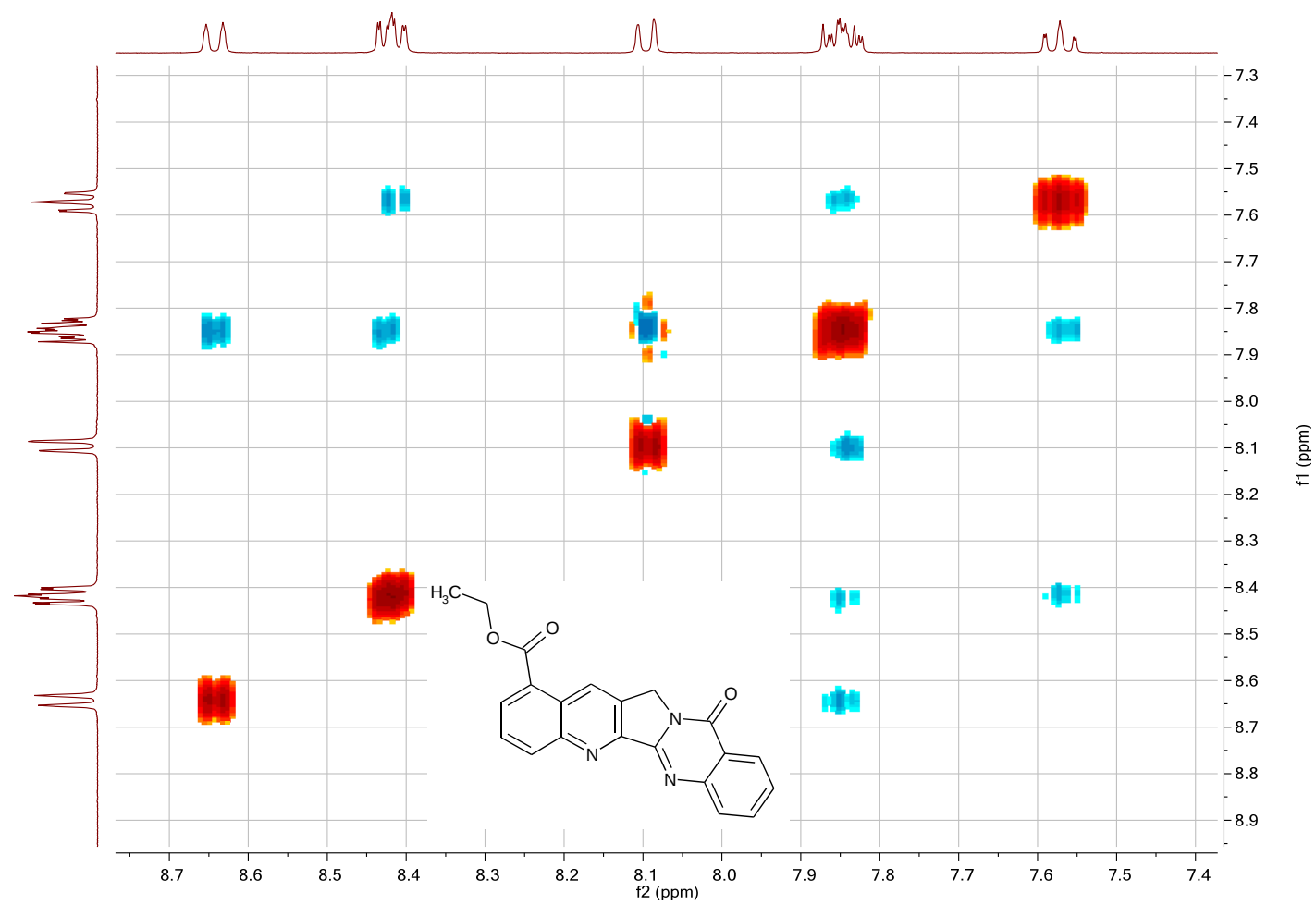
Tafel 29: 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-1-carboxylat (**3**)

Ethyl 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-1-carboxylat (9-Ethoxycarbonyl-Luotonin A) NOESY CDCl₃



Tafel 30: 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-1-carboxylat (**3**)

Ethyl 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-1-carboxylat (9-Ethoxycarbonyl-Luotonin A) NOESY CDCl₃



Tafel 31: 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-1-carboxylat (**3**)

5.2 Zusammenfassung

Als Fortführung der Forschung unserer Arbeitsgruppe bezüglich Luotonin A als Leitstruktur zur Auffindung neuer potentieller Antitumor-Wirkstoffe, konnte nun ein weiteres Luotonin-A-Derivat, der 9-Ethylester, aus einfachen Edukten in wenigen Schritten synthetisiert werden. Auch hier waren eine intramolekulare [4+2] Cycloadditionsreaktion, eine Sonogashira-Kupplung sowie eine Amid-Dehydratisierung die entscheidenden Syntheseschritte. Dieser Syntheseweg ermöglicht die selektive Darstellung von Luotonin-A-Derivaten mit Substituenten in Position 9 oder 11 am-Ring A des Naturstoffs Luotonin A, was bereits früher an Position 11 demonstriert worden war und nun für eine Estergruppe in Position 9 erfolgreich realisiert wurde. Die erhaltene neue Zielverbindung und die neuen Zwischenprodukte wurden mittels etablierter spektroskopischer und elementaranalytischer Methoden vollständig charakterisiert.

Die Ergebnisse dieser Forschungsarbeiten wurden bereits in einer Publikation veröffentlicht [24]. Die Zielverbindung soll im Rahmen eines Kooperationsprojektes auf ihre biologische Aktivität getestet werden.

5.3 Lebenslauf

Sabine Roger

geboren: Wien, 6.6.1981

Volksschule,
Gymnasium 1987-1999 Piaristen, Jodok-Fink-Platz, 1080 Wien

1999 Matura

1999 2 wöchiges Praktikum in der Ordination von Fr.Dr.med. Dachs, Einblicke in Homöopathie, Dunkelfeldmikroskopie, Bioresonanz-Therapie

1999 Beginn des Studiums der Pharmazie an der Universität Wien

2001 Zählorgan bei der Volkszählung in Wien

2002-2011 Anstellung in der Apotheke zur Kaiserkrone als Apothekenhilfskraft

2011-2012 Anstellung an der Universität Wien, Dep. Pharmakognosie, als Studienassistentin

2012-2015 Anstellung bei IKEA im Gastronomiebereich

2015 Anstellung in der Apotheke zur Kaiserkrone als Apothekenhilfskraft

Sprachen: Deutsch (Muttersprache), Englisch, (etwas Französisch)

Fortbildungen: Homöopathie, Spagyrik, Mikroimmuntherapie

Interessen/Hobbies: alternativ-medizinische Therapieformen, Musizieren, Bücher lesen, Gartenbau und Landwirtschaft, kulinarische Experimente