



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Synthese eines 4-Cyano-substituierten Derivates des
Chinazolin-Alkaloids Luotonin A“

verfasst von

Maryam Soltanmohammadi

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2015

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Norbert Haider

Danksagung

Die experimentellen Untersuchungen zur vorliegenden Diplomarbeit erfolgten von März bis Juni 2015 am Department für Pharmazeutische Chemie, Abteilung für Arzneistoffsynthese, der Universität Wien.

Meine besondere Wertschätzung, Hochachtung und persönlicher Dank gilt vor allem Herrn Professor Dr. Norbert Haider, der mir durch sein breitgefächertes Fachwissen, dessen vergleichende Zusammenschau, sehr viel Engagement und individuelle Ermunterung während dieser gesamten Diplomarbeit unterstützendes Vorbild war und mir stets zur Seite stand.

Grundlegend gebührt meinen Eltern und meiner lieben Schwester, die ausdauernd viel Kraft für mich aufgewendet hat, dass ich mein Pharmaziestudium beginnen konnte und nunmehr bald abschließen kann, tiefempfundener Respekt und Dank.

Per aspera ad astra. (Über rauhe Wege zu den Sternen empor.)

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Topoisomerasen als Angriffspunkte in der Krebstherapie	1
1.2	Topoisomerase-Hemmstoffe	1
1.3	Möglichkeiten zur Synthese von Luotonin A und seinen Derivaten	5
1.4	Zielsetzung	9
2.	Eigene Untersuchungen	10
2.1	Herstellung der Ausgangsverbindung	10
2.2	Weinreb-Amidierung mit 2-Aminobenzonitril	10
2.3	Selektive Einführung des Propargylrestes an N-3 des Chinazolinons	11
2.4	Reaktion der Propargyl-Verbindung mit dem Hendrickson-Reagens	13
3.	Experimenteller Teil	16
3.1	Geräte und Materialien	16
3.2	Arbeitsvorschriften	17
4.	Literaturverzeichnis	24
5.	Anhang	26

1. EINLEITUNG

1.1 Topoisomerasen als Angriffspunkte in der Krebstherapie

Topoisomerasen des Typs I und II sind eine wichtige Klasse molekularer Ziele für zytostatisch wirksame Pharmaka [1–6]. Topoisomerasen sind Enzyme, die sich im Zellkern befinden und für die Kontrolle und Modifikation der Topologie der DNA während der Replikation und Translation verantwortlich sind [2]. Die Topoisomerasen induzieren vorübergehende Einzel- (Topo I) oder Doppelstrangbrüche (Topo II) und verknüpfen die Bruchstellen nach erfolgter Drehung der Fragmente gegeneinander wieder. Dadurch wird die überspiralisierte DNA vor Beginn der Replikation entspannt und nach erfolgter Replikation wieder in die platzsparende überspiralisierte Topologie zurückversetzt. Während Topoisomerase II ATP-abhängig Energie verbraucht, ist dies bei Topoisomerase I nicht der Fall.

Wie in allen rasch proliferierenden Geweben spielen Topoisomerasen auch in Tumorzellen eine sehr wichtige Rolle und sind dort häufig überexprimiert. Dementsprechend stellt die Hemmung dieser Enzyme einen brauchbaren Angriffspunkt zur Eindämmung des unkontrollierten Wachstums von Tumoren dar. Typischerweise bewirken Topoisomerase-Hemmstoffe keine einfache Blockade der Enzymaktivität, sondern sie stabilisieren den sogenannten „spaltbaren Komplex“ aus DNA und Topoisomerase [7–9]. Dieser stabilisierte Komplex kann nun die transienten Strangbrüche nicht mehr verschließen und kollidiert in weiterer Folge mit der voranschreitenden Replikationsmaschinerie. Dabei kommt es zur irreparablen Schädigung der Nukleinsäure und damit letztlich zum Zelltod. Diese biologische Wirkung kann man durch energiereiche Strahlung oder Alkylantien noch verstärken.

1.2 Topoisomerase-Hemmstoffe

Neben Hemmern der Topoisomerase des Typs II wie Etoposid [10] oder Celiptium [11–14] erlangten in letzter Zeit vor allem Topoisomerase-I-Hemmer klinische Bedeutung in der Krebs-Chemotherapie. Eine interessante Verbindungsklasse stellen dabei die halbsynthetischen Derivate des Naturstoffs Camptothecin dar (s. Abb. 1) [15]. Topotecan wird zur Behandlung von Ovarialkarzinomen, Cervixkarzinomen und kleinzelligen Lungenkarzinomen verwendet [16,17], während Irinotecan vor allem bei Darmkrebs zum Einsatz kommt [2,18–20].

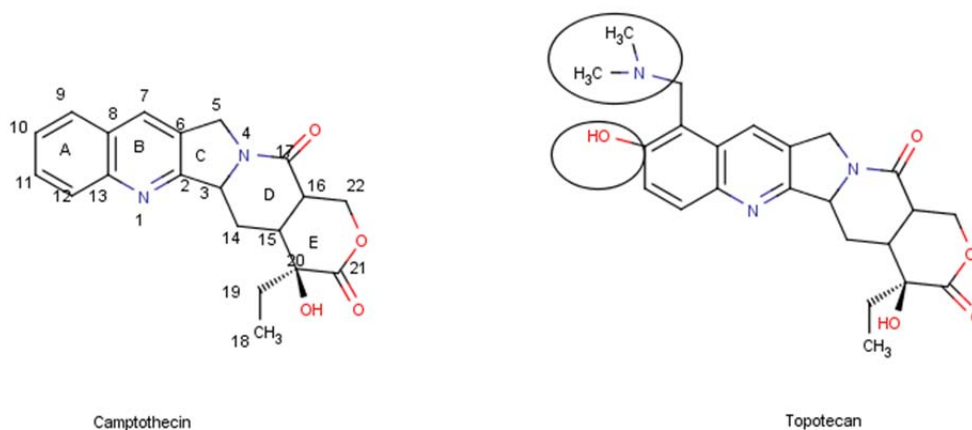


Abbildung 1. Struktur von Camptothecin (Alkaloid-Nummerierung) und Topotecan

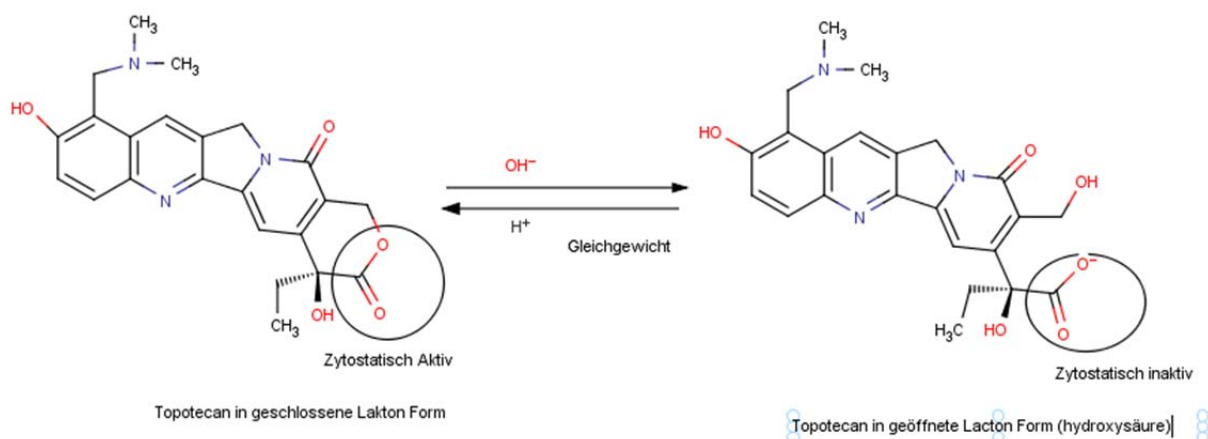
Camptothecin ist ein Alkaloid pflanzlichen Ursprungs (aus *Camptotheca acuminata*), ein pentacyclisches Chinolinalkaloid, das Topoisomerase I durch Bindung an den spaltbaren Komplex („cleavable complex“, s.o.) hemmt, wobei Wasserstoffbrücken eine wichtige Rolle spielen [21,22].

Camptothecin besitzt sehr schlechte Wasserlöslichkeitseigenschaften. Deshalb wurde es nur als Leitstruktur für Modifikationen mit dem Ziel besser wasserlöslicher Analoga verwendet. Aber natürlich galt die Suche auch Derivaten von Camptothecin mit einer besseren biologische Aktivität. Im Wesentlichen können Camptothecin-Verbindungen in zwei Kategorien eingeteilt werden: wasserlösliche halbsynthetische Derivate wie Topotecan (Hycamtin®) und Irinotecan (Campto®) und nicht wasserlösliche Substanzen wie 9-Nitrocamptothecin [2].

Aufgrund der guten Wasserlöslichkeit von Topotecan und Irinotecan können diese Substanzen intravenös verabreicht werden. Sie sind aber auch nach intraperitonealer, subkutaner, intrathekaler und oraler Applikation bei einem breiten Spektrum von Tumorerkrankungen aktiv. Nicht wasserlösliches 9-Nitrocamptothecin und 9-Amino-camptothecin werden nicht i.v., sondern oral verabreicht [2,23].

Wie aus Abb. 1 ersichtlich, erfolgte im Fall von Topotecan die strukturelle Modifikation durch Einführung zweier hydrophiler Gruppen in Ring A: eine phenolische OH-Gruppe in Position 10 und eine basische Seitenkette in Position 9 (Alkaloid-Nummerierung). Camptothecin und seine Derivate verfügen über einen Lacton-Ring. Reversible, pH-abhängige Umwandlung der zytostatisch aktiven Lacton-Form in die zytostatisch inaktive ringgeöffnete Hydroxysäure-Form dominiert beim physiologischen pH-Wert (s. Schema 1). Im sauren Milieu – bei einem pH-Wert von 4 und weniger – liegt Topotecan vollständig in der aktiven geschlossenen Lacton-Form vor. Im Blut herrscht ein leicht basisches Milieu und dadurch kann der Wirkstoff durch Hydrolyse in die inaktive ringgeöffnete Form umgewandelt werden. Dieser Vorgang läuft im günstigen Fall

relativ langsam ab, darum kann die Substanz in ausreichendem Maß ihre Wirkung entfalten. Bei der Ausscheidung über den Harnweg jedoch herrscht eine saure Umgebung. Dadurch wird der Anteil an inaktiviertem Wirkstoff im Harn durch Lacton-Ringschluss neuerlich aktiviert. Die Folge ist eine aus der chemischen Struktur der Camptothecin-Derivate resultierende Harnblasentoxizität als zusätzliche Nebenwirkung [15].



Schema 1. Lacton-Form und ringoffene Form von Topotecan.

Alle Camptothecin-Derivate besitzen im α -Hydroxylactonring (Ring E) in Position 20 ein Chiralitätszentrum und somit zwei mögliche Konfigurationen, wobei die S-Konfiguration des Stereozentrums für die biologische Aktivität essentiell ist (der R-Antipode ist weitgehend wirkungslos). Wegen dieser Chiralitätseigenschaft sind stereoselektive Synthesen dieser Verbindungen oder Racematspaltungen erforderlich, was die vollsynthetische Herstellung relativ aufwändig und teuer macht. Daher sind in diesem Bereich Verbindungen interessant, die kein Chiralitätszentrum haben, also "flache" Moleküle. Ein besonderes Beispiel dafür ist das Alkaloid Luotonin A [24] und seine Derivate.

Dieser Naturstoff kann als ein Camptothecin-Analagon betrachtet werden, dem neben dem Chiralitätszentrum auch der labile Lactonring fehlt, stattdessen liegt Ring E hier als Benzol-Teilstruktur vor, Ring D ist ein Pyrimidin anstelle eines Pyridins (s. Abb. 2). Infolge der fehlenden Lactonstruktur weist die Verbindung pH-unabhängig eine deutlich bessere chemische Stabilität als Camptothecin auf. Allerdings gehen diese Vorteile zu Lasten einer ebenso deutlich geringeren biologischen Aktivität in Bezug auf die Topoisomerase-I-Hemmung [25]. Daher ist die Entwicklung von Luotonin-A-Derivaten und Analoga mit erhöhter Wirksamkeit für weitere Fortschritte in diesem Bereich von großem Interesse, zumal einige bisher bekannte Analoga bereits eine

Aktivität ähnlich oder besser als jene der natürlich vorkommenden Leitsubstanz Luotonin A zeigten oder sogar schon an Camptothecin heranreichten [26].

Luotonine sind Alkaloide aus den oberirdischen Teilen der Pflanze *Peganum nigellastrum* Bunge (Zygophyllaceae), diese Pflanze wurde schon lange in der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) zur Behandlung von Rheumatismus, Abszessen und Entzündungen eingesetzt [24].

Die Hauptbestandteile dieser Pflanze zeigen Antitumoraktivität. Die Beobachtung dieser Aktivität war essentiell für die Isolierung und Identifizierung von Luotonin A [24].

Die 6 Luotonine können in drei Gruppen eingeteilt werden: Luotonin A, B und E sind Pyrrolochinazolinochinolin-Alkaloide. Luotonin F ist ein Chinazolin-Alkaloid, Luotonin C und D sind Canthin-6-on-Alkaloide [24].

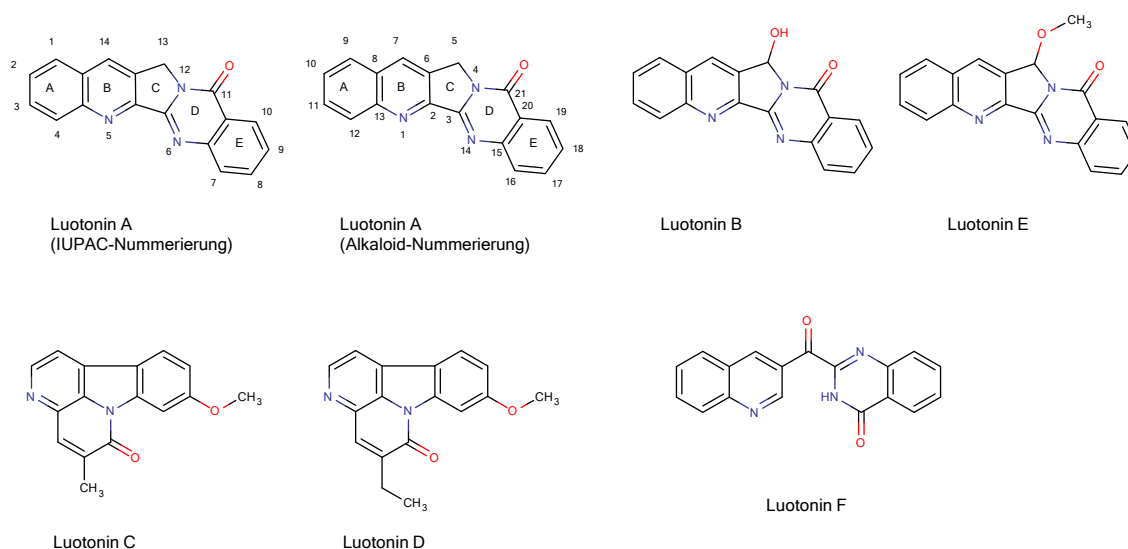


Abbildung 2. Luotonin A (mit den beiden gängigen Nummerierungsarten) und die anderen Luotonine.

Gegenüber dem Wachstum von Leukämie-Zellen des Typs P-388 zeigten etliche Luotonine eine Hemmwirkung, am ausgeprägtesten war diese bei Luotonin A [27]:

	Luotonin A	Luotonin B	Luotonin C	Luotonin D	Luotonin E	Luotonin F
IC ₅₀ (µg/mL)	1.8	5.0	-----	-----	9.0	2.3

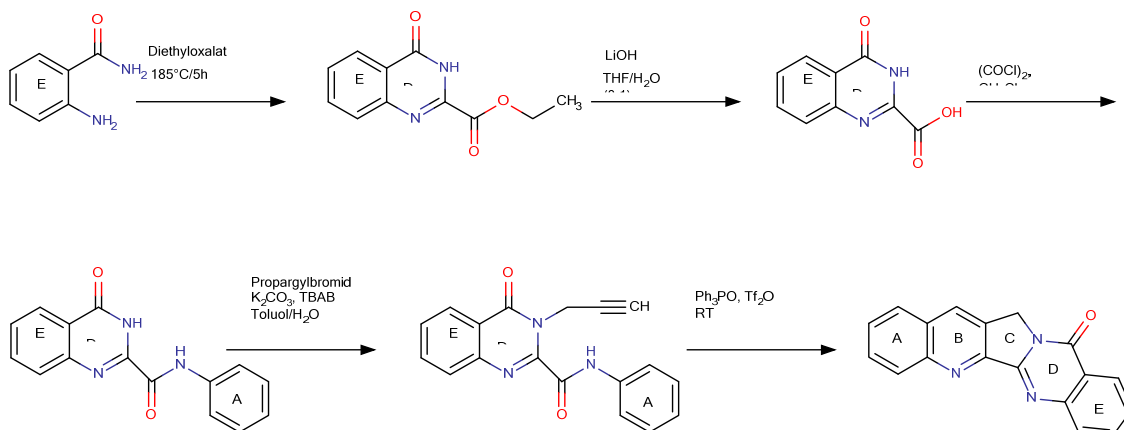
Der Wirkmechanismus von Luotonin A wurde erstmals von Hecht und Mitarbeitern untersucht und geklärt [25], er beruht auf der bereits erwähnten Stabilisierung des

Komplexes aus Topoisomerase I und der DNA (Bindung an die kleine Furche) und ähnelt somit der Wirkweise von Camptothecin.

1.3 Möglichkeiten zur Synthese von Luotonin A und seinen Derivaten

In Anbetracht der aufwändigen Isolierung von Luotonin A aus pflanzlichem Material war es natürlich von Interesse, die Verbindung synthetisch herzustellen. Darum wurden im Lauf der Jahre seit der erstmaligen Beschreibung durch Ma *et al.* [28] verschiedene Totalsynthesen für den Grundkörper entwickelt, welche in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2011 gut dokumentiert sind [24].

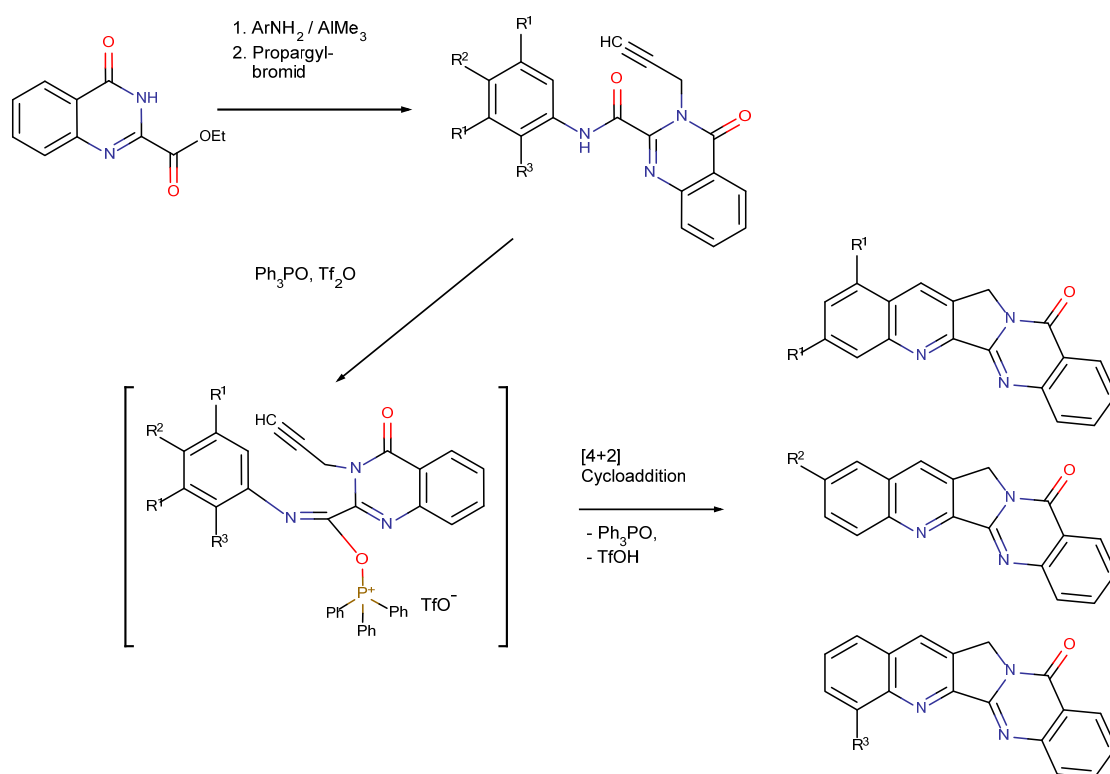
Eine der interessantesten Syntheserouten ist der von Zhou *et al.* beschriebene Weg [29]. Dabei gehen die Autoren von kommerziell erhältlichem Anthranilsäureamid aus, welches nach einer altbekannten Vorschrift [30] mit Diethyloxalat zu einem Chinazolinon-Carbonsäureethylester kondensiert wird. In weiterer Folge wird der Ester über die Zwischenstufen der freien Carbonsäure und des entsprechenden Säurechlorides in ein Anilid umgewandelt. Nach Einführung eines Propargylrestes in Position 3 des Chinazolinons erfolgt im letzten Schritt eine intramolekulare [4+2]-Cycloadditionsreaktion unter gleichzeitiger Ausbildung der Ringe B und C und somit der Aufbau des angestrebten pentacyclischen Systems [29]. Bemerkenswert ist vor allem dieser letzte Schritt, denn er erfolgt bereits bei Raumtemperatur und wird dadurch ermöglicht, dass das sekundäre Amid vollständig in ein Imidoester-artiges reaktives Zwischenprodukt umgewandelt wird. Dies gelingt unter Einsatz von Bis(triphenyl)oxodiphosphonium-Trifluormethansulfonat, dem sogenannten „Hendrickson-Reagens“ [31,32], welches *in situ* aus Triphenylphosphinoxid und Trifluormethansulfonsäureanhydrid generiert wird. Die Ausbeute der Cycloadditionsreaktion ist praktisch quantitativ [29].



Schema 2. Totalsynthese von Luotonin A nach Zhou *et al.* [29]

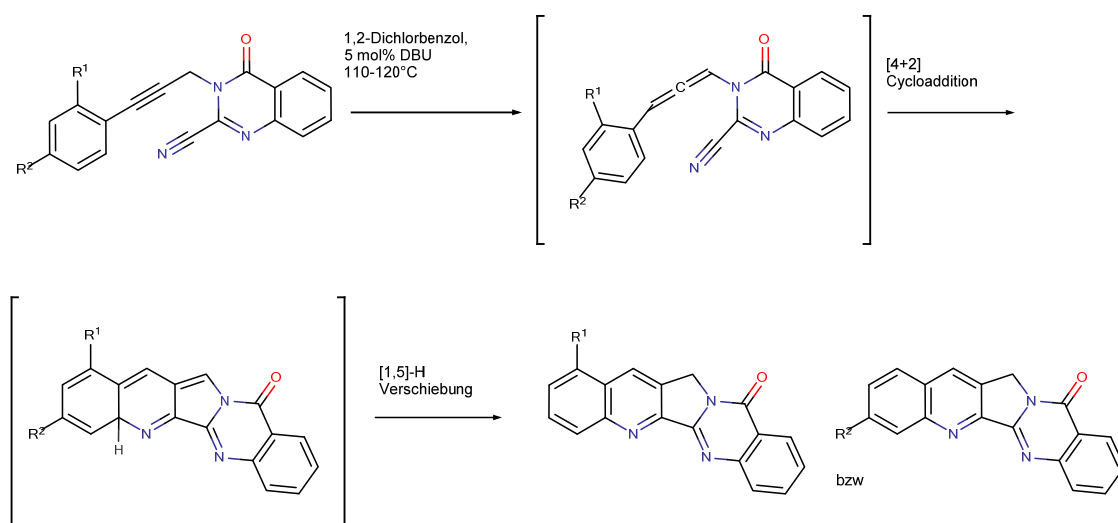
Bei Versuchen unserer Arbeitsgruppe, diesen Syntheseweg für die Herstellung einer Serie neuer Luotonin-A-Derivate zu nutzen, hatte sich allerdings gezeigt, dass die Überführung des Esters in das Anilid nach dem beschriebenen Verfahren eine schwerwiegende Einschränkung bildet. So ist die durch Hydrolyse des Esters mittels Lithiumhydroxid in wässrigem THF gebildete Carbonsäure sehr decarboxylierungs-empfindlich, die erzielbaren Ausbeuten sind schlecht reproduzierbar. Weiters ist das in der Folge hergestellte Säurechlorid einerseits sehr hydrolyseempfindlich und andererseits sehr schwer löslich in gängigen Lösungsmitteln, was die Reaktion zum gewünschten Anilid ebenfalls erschwert. Für aromatische Amine mit ungünstigeren Eigenschaften in Bezug auf Nucleophilie, Stabilität und/oder Löslichkeit ist diese Methode überhaupt nahezu unbrauchbar.

Unsere Gruppe entwickelte deshalb eine wesentlich praktikablere Methode, um aus dem Ester das benötigte (substituierte) Anilid zu synthetisieren [33–35]. Dazu wird nach einem zuerst von Weinreb beschriebenen Verfahren [36] die Amin-Komponente durch Komplexierung mit Trimethylaluminium aktiviert, sodass das Amid direkt aus dem Ester erhalten wird. Wie gezeigt werden konnte, lassen sich auf diese Weise verschieden substituierte Anilide wie auch heteroaromatische Analoga in durchwegs sehr guten Ausbeuten darstellen, als Lösungsmittel dafür hat sich 1,2-Dichlorethan bewährt.



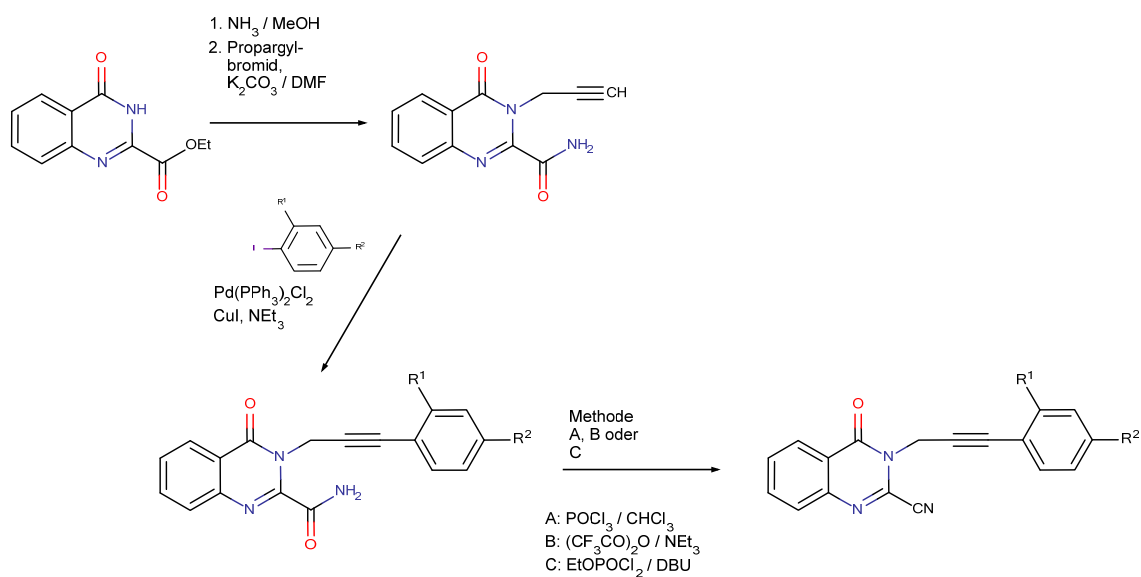
Schema 3. Verbesselter Zugang zu Luotonin A und Derivaten [35]

Im Fall von *meta*-substituierten Anilinderivaten als Dien-Komponenten erlaubt es dieser Weg allerdings nicht, selektiv zu 1-substituierten oder 3-substituierten Derivaten des Grundkörpers zu gelangen. Hier kommt es aufgrund der Drehbarkeit um die Anilin-C-N-Bindung stets zur Bildung von Isomerengemischen. Deshalb war von unserer Arbeitsgruppe ein alternativer Syntheseweg entwickelt worden, der genau diese bisher unzugänglichen Verbindungen lieferte [37]. Auch hier bildet eine intramolekulare [4+2]-Cycloadditionsreaktion den Schlüsselschritt, in den Edukten ist nun allerdings der Arylrest mit der Propargyl-Seitenkette verknüpft, während eine Nitrilfunktion (in Position 2 des Chinazolinsystems) als Dienophil fungiert (Schema 4).



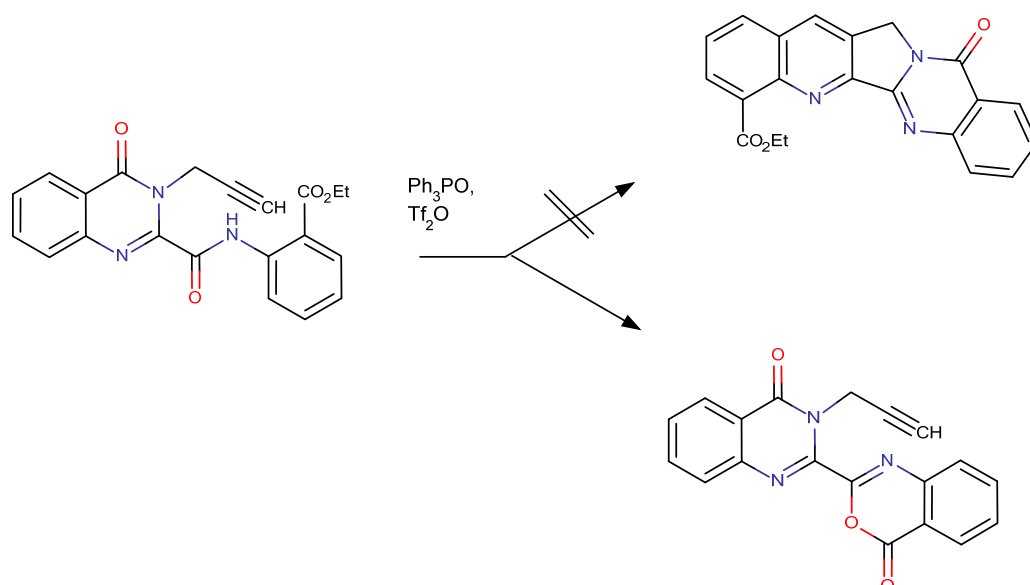
Schem 4. Komplementärer Syntheseweg zu Luotonin-A-Derivaten [37]

Die für diese Route als Zwischenprodukte benötigten Nitrile mit Arylpropargyl-Seitenkette wurden mittels einer Sequenz aus Ammonolyse, Propargylierung, Sonogashira-Kupplung und Amid-Dehydratisierung (Schema 5) aus dem selben Chinazolinoncarbonsäureester hergestellt wie er für die erste Route verwendet worden war.



Schema 5

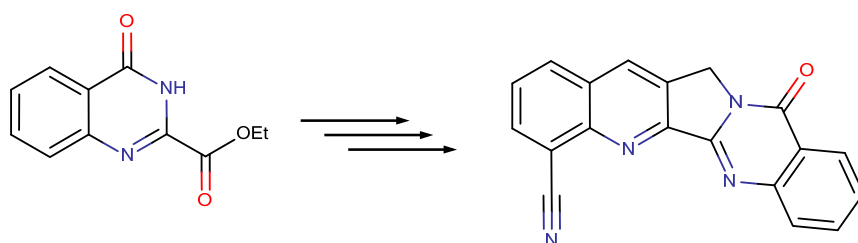
Durch Kombination der beiden orthogonalen Synthesestrategien waren bisher zahlreiche an Ring A substituierte neue Derivate von Luotonin A zugänglich gemacht worden, darunter drei von vier möglichen Carbonsäureestern (CO_2Et in Position 1, 2 oder 3). Beim Versuch, eine analoge Verbindung mit einer Estergruppe in Position 4 herzustellen, war jedoch nicht das erwartete pentacyclische Produkt aus der Cycloadditionsreaktion erhalten worden, sondern es resultierte ein Benzoxazinon-Derivat (Schema 6). Letzteres entsteht offenbar durch Angriff des zur Cycloaddition verwendeten Hendrickson-Reagens am Ester-Sauerstoff statt am Amid-Sauerstoff, gefolgt von einem intramolekularen Ringschluss und partieller Hydrolyse bei der Aufarbeitung. [38].



Schema 6

1.4 Zielsetzung

In Anbetracht des zuvor gescheiterten Versuchs, ein Derivat des Alkaloids mit einer Estergruppe in Position 4 herzustellen (s. Schema 6), lag es nun nahe, eine andere Carbonsäure-Funktionalität einzusetzen, die nach Möglichkeit eine geringere Tendenz zur Interaktion mit dem elektrophilen Phosphoratom des Hendrickson-Reagens aufweisen sollte. Für diesen Zweck wurde die Nitrilfunktion gewählt und es sollte nun versucht werden, in Analogie zu den in Lit. [35] beschriebenen Synthesen zu einem bisher unbekannten 4-Cyano-Luotonin A zu gelangen (Schema 7). Dieses Nitril wäre bereits für sich gesehen als potentieller Wirkstoff von Interesse, sollte aber andererseits auch weitere Funktionalisierungen ermöglichen.

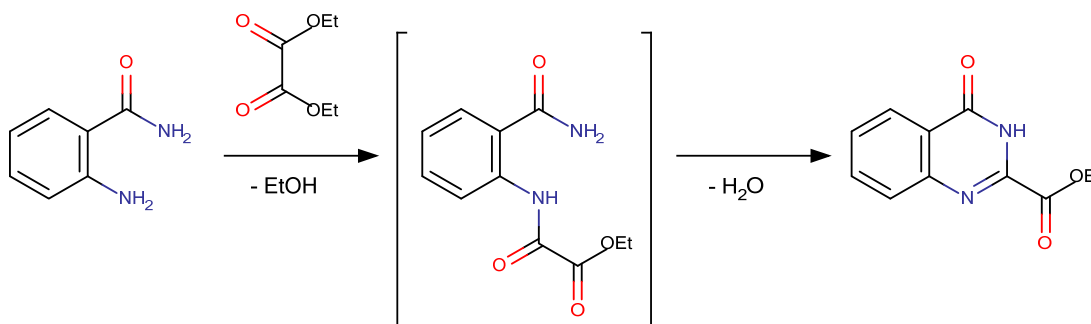


Schema 7.

2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

2.1 Herstellung der Ausgangsverbindung

Der für die Weinreb-Amidierung als Edukt benötigte Ethylester der 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonsäure ist zwar nicht kommerziell zu leistbaren Preisen erhältlich, kann aber auf sehr einfache Weise aus den käuflichen Komponenten Anthranilsäureamid und Oxalsäurediethylester nach einer bekannten Vorschrift [30] hergestellt werden. Dazu werden die beiden Reaktanten in Abwesenheit eines Lösungsmittels längere Zeit zum Rückfluss erhitzt, wobei über ein intermediäres Oxalsäuremonoamid der Ringschluss zum Chinazolinderivat erfolgt (Schema 8). Der Zusatz katalytischer Mengen Essigsäure kann die Reaktion deutlich beschleunigen, eine sorgfältige Kontrolle mittels DC ist aber in jedem Fall angebracht. Das schwerlösliche Produkt fällt in hoher Ausbeute aus dem Reaktionsgemisch beim Abkühlen aus und kann nach Abfiltrieren und Waschen ohne weitere Reinigung verwendet werden.

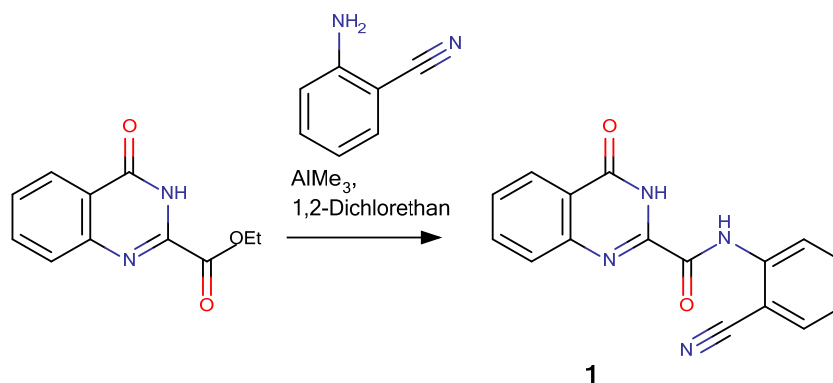


Schema 8. Kondensation von Anthranilamid und Diethyloxalat

2.2 Weinreb-Amidierung mit 2-Aminobenzonitril

Für die als nächsten Schritt vorgesehene Umwandlung des Chinazolinoncarbonsäureesters in ein entsprechendes *N*-(2-Cyanophenyl)amid konnte auf eine bekannte und in der Arbeitsgruppe erprobte Methode zurückgegriffen werden. Es erschien naheliegend, sich dabei am Protokoll zur Herstellung der isomeren *para*-substituierten Verbindung zu orientieren, welche im Rahmen einer Diplomarbeit [33] erstmals synthetisiert worden war. Dabei wird das Aminobenzoesäurenitril zunächst durch Zugabe von Trimethylaluminium in Bezug auf seine Nucleophilie aktiviert und anschließend der Ester in einer Portion zugegeben. Als Lösungsmittel fungiert 1,2-Dichlorethan, welches mit einem Siedepunkt von 84°C eine ausreichende Möglichkeit zur Temperaturerhöhung im Falle reaktionsträger Edukte bietet. Bei der Anwendung dieses Verfahrens zeigte sich, dass 2-Aminobenzonitril trotz der eher ungünstigen sterischen und elektronischen Verhältnisse bezüglich der Aminogruppe eine ausgeprägte Reaktivität gegenüber dem Ester aufweist, was sich in einer deutlichen

Gasentwicklung (Freisetzung von Methan) bereits bei Raumtemperatur manifestiert. Zur Komplettierung der Umsetzung wird dennoch zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt, dabei kommt es schon nach kurzer Zeit zum Auftreten eines voluminösen Niederschlages, bei dem es sich gemäß DC um eine neue, einheitliche Verbindung handelt. Entsprechend einfach gestaltet sich die Aufarbeitung: nach Abkühlen der Reaktionslösung wird das feste Material abgesaugt, gründlich gewaschen und getrocknet. Umkristallisation aus Dimethylformamid liefert schließlich das reine Produkt in guter Ausbeute (70%).



Schema 9.

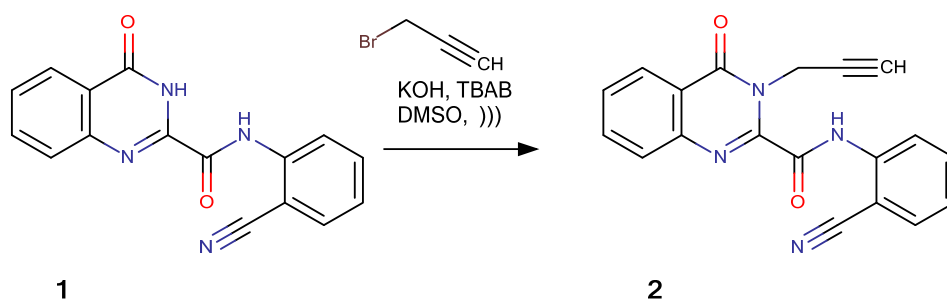
Die Struktur des so erhaltenen Amides **1** ergibt sich zweifelsfrei aus seinen spektroskopischen Daten. So beobachtet man im ^1H -NMR-Spektrum, dass anstelle des Quartetts und Triplets der Ethoxygruppe nun Signale von vier Protonen im Aromatenbereich auftreten, weiters erscheint ein zusätzliches verbreitertes Singulett, welches der Amid-NH-Gruppe zuzuordnen ist. Die Nachbarschaftsbeziehungen sämtlicher ^1H -Resonanzen ergeben sich aus den Kreuzpeaks im COSY- und NOESY-Spektrum. Trotz teilweiser Signalüberlappung im Protonenspektrum gelang mittels HSQC und HMBC auch eine vollständige Zuordnung aller Linien im ^{13}C -NMR-Spektrum. Das Nitril-C tritt bei der dafür typischen chemischen Verschiebung von 117 ppm in Erscheinung. Die Amid-C=O-Gruppe liefert ein Signal bei 158.9 ppm, während die C=O-Gruppe im Chinazolinonring für das Signal bei 161.5 ppm verantwortlich ist (HMBC-Korrelation mit dem Dublett von H-5 bei 8.22 ppm).

2.3 Selektive Einführung des Propargylrestes an N-3 des Chinazolinons

Das in der von Zhou *et al.* [29] beschriebenen Totalsynthese von Luotonin A verwendete Verfahren zur Phasentransfer-katalysierten Propargylierung der aciden Chinazolinon-NH-Funktion im Wasser/Toluol-Zweiphasensystem hatte sich bei schwerer löslichen Edukten als wenig bis gar nicht geeignet erwiesen [35]. Dementsprechend hatte unsere Arbeitsgruppe ein universeller anwendbares Protokoll

vorgestellt, welches durch die Verwendung von DMF als Lösungsmittel charakterisiert ist (Kaliumcarbonat dient als Base) [35]. Im Fall des ungewöhnlich schwer löslichen Amides **1** stellte sich nun jedoch heraus, dass auch diese Methode nur unbefriedigende Resultate liefert. Der Grund dafür liegt im vermehrten Auftreten eines Nebenproduktes, bei dem es sich offenbar um eine an beiden NH-Funktionen alkylierte Verbindung handelt. Deren Bildung wird durch den bei geringer Edukt-Löslichkeit praktisch unvermeidbaren lokalen Überschuss an Alkylierungsmittel begünstigt, was auch durch sehr langsame Zugabe von Reagens nicht vermieden werden konnte. Im Dünnschichtchromatogramm war stets das Auftreten von zwei neuen Flecken bei noch vorhandenem Edukt zu beobachten, die Isolierung der gewünschten Verbindung gestaltete sich dementsprechend schwierig.

Eine Lösung des Problems konnte schließlich durch Anwendung einer weiteren Alkylierungsmethode gefunden werden, die sich bereits im Rahmen der Diplomarbeit von I. Louko [39] als zielführend erwiesen hatte. Dabei wird Dimethylsulfoxid (DMSO) als Lösungsmittel verwendet, als Base fungiert fein pulverisiertes Kaliumhydroxid. Die Löslichkeit des resultierenden Anions wird durch Zugabe katalytischer Mengen Tetrabutylammoniumbromid (TBAB) und die Anwendung von Ultraschall weiter verbessert. Bei langsamer Zugabe einer verdünnten Propargylbromid-Lösung in DMSO wird die Bildung eines Nebenproduktes weitgehend unterdrückt und das angestrebte Alkylierungsprodukt **2** (Schema 10) wird nach 24-stündiger Reaktionsdauer durch einfaches Filtrieren nach Ausfällen mit Wasser isoliert. Umkristallisation des Rohmaterials aus Ethanol liefert die reine Monopropargylverbindung **2** in Form farbloser Kristalle.



Schema 10.

Die in Schema 10 abgebildete Struktur von **2** steht im Einklang mit dem Massenspektrum der Verbindung, welches einen deutlichen Molekülionenpeak bei $m/z = 328$ aufweist. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum äußert sich der Propargylrest als Dublett der relativen Intensität 2 bei 5.61 ppm und Triplet der relativen Intensität 1 bei 2.28 ppm. Die Kopplungskonstante von 2.4 Hz ist typisch für diese Art von 4J -Kopplung in einem Propargylrest. Auch das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum bestätigt die Struktur, es weist drei

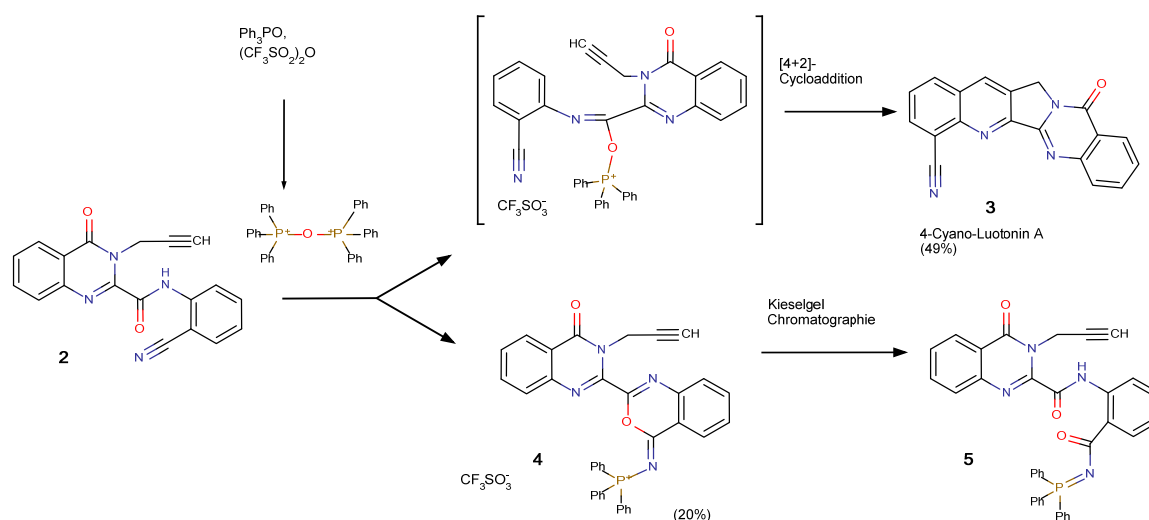
zusätzliche C-Signale bei 78.9, 72.2 und 33.8 ppm auf. Wie im Falle von Verbindung **1** konnten sämtliche ^1H - und ^{13}C -NMR-Signale eindeutig zugeordnet werden.

2.4 Reaktion der Propargyl-Verbindung mit dem Hendrickson-Reagens

Dem in Schema 3 (s. Abschnitt 1.3) skizzierten Synthesekonzept folgend, sollte nun Verbindung **2** mit dem Hendrickson-Reagens umgesetzt werden, um auf diese Weise die angestrebte intramolekulare Cycloadditionsreaktion zu vollziehen. Das genannte Reagens wird dabei, wie einleitend beschrieben, *in situ* aus Triphenylphosphinoxid und Trifluormethansulfonsäureanhydrid in trockenem Dichlormethan bei 0°C hergestellt und erst in weiterer Folge mit dem Edukt **2** bei Raumtemperatur versetzt. Während sich ein erfolgreicher Reaktionsverlauf im Regelfall durch eine rasch auftretende deutliche Gelbfärbung des Gemisches äußert (wie bei verschiedenen in unserer Arbeitsgruppe eingesetzten Edukten beobachtet), war im Falle von **2** lediglich das Entstehen einer starken Trübung und Dunkelfärbung zu beobachten, wobei beide Effekte im Rahmen mehrerer Reaktionsansätze trotz weitestgehend identischer Bedingungen in ihrer Intensität merklich variierten. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte durchwegs ein Mehrkomponenten-Gemisch, in dem eine sehr apolare Verbindung ohne Fluoreszenz und ein deutlich polareres Produkt mit ausgeprägter blauer Fluoreszenz besonders auffielen. Bei ausreichend hoher Konzentration letzterer Komponente, was sich in einer Verstärkung der Trübung bis zum feinkristallinen Niederschlag äußert, kann die fluoreszierende Verbindung sehr einfach durch Filtration über eine feinporige Sinternutsche gewonnen werden. Die Reinigung erfolgt ebenso einfach durch gründliches Waschen mit Hydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Bei diesem Material handelt es sich um die Zielverbindung **3**, wie aus den spektroskopischen Daten (s. unten) zweifelsfrei hervorgeht. Die Ausbeute variiert und kann bis zu 49% betragen.

Aus dem Filtrat wurde nach Neutralisation mit wässrigem Hydrogencarbonat die apolare Komponente durch Ausschütteln mit Dichlormethan isoliert. Die so in bis zu 20% Ausbeute erhaltene Verbindung **4** lässt sich aus Chloroform umkristallisieren. Eine Auswertung der HRMS- und NMR-spektrskopischen Daten führte überraschenderweise zu dem Schluss, dass es sich bei diesem Reaktionsprodukt um eine salzartige Verbindung mit Triphenylphosphonium-Teilstruktur an einem Iminobenzoxazin-Grundkörper (**4**) handeln muss (s. unten). Dazu im Widerspruch steht allerdings das chromatographische Laufverhalten mit einem sehr hohen R_F -Wert. Als Erklärung für diese Diskrepanz bot sich die Möglichkeit einer Umwandlung von **4** in eine deutlich apolarere Verbindung (**5**) unter den Bedingungen der Adsorptionschromatographie an Kieselgel an. Zwecks Verifizierung dieser Vermutung wurde eine Probe von **4** über eine Kieselgel-Säule unter Verwendung von Dichlormethan/Ethylacetat (4+1) als Eluens chromatographiert und das nach Eindampfen der Eluatfraktion erhaltene Produkt

neuerlich analysiert. Während das DC-Laufverhalten absolut unverändert ist, ergibt sich aus dem Massenspektrum (einschließlich Hochauflösung), dem ^1H -NMR und dem ^{13}C -NMR-Spektrum eindeutig, dass es sich nun um eine andere Verbindung handelt. Die Struktur dieses Hydrolyseproduktes **5** ist offenbar die eines *N*-Aroyl-Phosphazens, welches durch Ringöffnung des Benzoxazinringes resultiert.



Schema 11.

Es lässt sich somit feststellen, dass im Falle des Nitrils **2** der Angriff des elektrophilen Phosphoratoms im Hendrickson-Reagens sowohl wie erhofft am Amid-Sauerstoff als auch in erheblichem Ausmaß am Nitril-Stickstoff erfolgt. Der letztere Weg führt zum intramolekularen Angriff des benachbarten Amid-Sauerstoffs am nun positivierten Nitril-Kohlenstoff und somit zum Ringschluss unter Ausbildung des Benzoxazin-Gerüsts. Diese Nebenreaktion weist somit eine deutliche Parallele zur zunächst überraschenden Bildung eines Benzoxazinons aus einem zu **2** analogen Anthranilsäure-ester auf, wie sie unter identischen Reaktionsbedingungen erst kürzlich im Rahmen einer Diplomarbeit beobachtet worden war [38]. Im Gegensatz zu diesem früheren Experiment konnte mit der Isolierung der Zielverbindung **3** (wenn auch in mäßiger Ausbeute) nun aber wenigstens ein Teilerfolg erzielt werden.

Spektroskopische Charakterisierung der Reaktionsprodukte **3**, **4** und **5**

Im Falle des 4-Cyano-Luotonin-A-Derivates **3** ergibt sich die Struktur in eindeutiger Weise aus dem Massenspektrum (Molekülionenpeak bei $m/z = 310$, abgesichert durch ESI-HRMS als $[\text{M}+\text{H}]^+$ -Peak). In den NMR-Spektren fehlen jegliche Signale eines

Triphenylphosphin-Restes und sämtliche ^1H - und ^{13}C -Signale stehen im Einklang mit der postulierten Struktur sowie mit den Vergleichsdaten strukturell nahe verwandter Verbindungen aus dem Fundus unserer Arbeitsgruppe. Auch hier gelang die vollständige Zuordnung aller Linien durch kombinierten Einsatz von HSQC, HMBC, COSY und NOESY (s. Experimenteller Teil).

Im Falle der Triphenylphosphonium-Verbindung **4** wurde die Summenformel des Kations durch HRMS ermittelt, in der Messlösung konnte auch das Anion (Trifluormethansulfonat) mittels MS im Negativionen-Modus nachgewiesen werden. Zur Aufklärung der Struktur des N-substituierten Iminobenzoxazins erwiesen sich die zahlreichen Kohlenstoff-Phosphor-Kopplungen als durchaus nützlich. So zeigt das Signal des Benzoxazin-C-4 eine Kopplungskonstante von $^2J_{\text{C-P}} = 11.2 \text{ Hz}$, das anguläre C-4a erscheint mit $^3J_{\text{C-P}} = 14.6 \text{ Hz}$ und selbst für C-8a werden noch $^5J_{\text{C-P}} = 2.7 \text{ Hz}$ beobachtet (W-Kopplung). Das C-2-Atom des genannten Heterocyclus weist keine sichtbare heteronukleare Kopplung auf, ebenso wie die Ringatome C-5 bis C-8, ganz im Gegensatz zu den C-Atomen des Triphenylphosphonium-Fragmentes. Unter Einbeziehung der Kopplungsinformation konnten mit den üblichen 2D-Techniken sämtliche Signale zugeordnet werden.

Für die Strukturaufklärung des *N*-Aroyl-Phosphazens **5** lieferte die charakteristische chemische Verschiebung des C=O-Signals von 175.3 ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung einen wichtigen Hinweis. Dieser Wert in Kombination mit der beobachteten Kopplungskonstante von $^2J_{\text{C-P}} = 8.0 \text{ Hz}$ weist eine sehr gute Übereinstimmung mit den publizierten Daten (176.3 pp, $^2J_{\text{C-P}} = 7.9 \text{ Hz}$) für das C=O-Signal in *N*-Benzoyl-*P,P,P*-triphenylphosphazen auf [40]. Auch die übrigen ^1H - und ^{13}C -Signalmuster stehen in völligem Einklang mit der in Schema 11 wiedergegebenen Struktur von **5** und konnten vollständig zugeordnet werden (s. Experimenteller Teil).

In der vorliegenden Diplomarbeit konnte somit erstmals ein Derivat des Alkaloids Luotonin A mit einer Nitril-Funktion in Position 4 synthetisiert und charakterisiert werden. Darüberhinaus wurde eine sehr interessante Nebenreaktion des Eduktes **2** unter der Einwirkung des Hendrickson-Reagens beobachtet und anhand der Struktur des Reaktionsproduktes **4** konnte ein plausibler Reaktionsmechanismus dafür vorgeschlagen werden.

3. EXPERIMENTELLER TEIL

3.1 Geräte und Materialien

Dünnschichtchromatographie (DC):

DC-Fertigfolien ALUGRAM Xtra SIL G/UV₂₅₄ (Kieselgel 60, Art.-Nr. 818333) der Firma Macherey-Nagel; Detektion mittels Fluoreszenzminderung unter UV₂₅₄ und Eigenfluoreszenz unter UV₃₆₆ (Camag UV-Lampe)

Säulenchromatographie (SC):

Kieselgel 60, Korngröße 0.063–0.200 mm (Art.-Nr. 107734) der Firma Merck; diskontinuierliche Detektion mittels Tüpfeln auf DC-Folien

Schmelzpunkte:

Kofler-Heiztischmikroskop der Firma Reichert, unkorrigiert

Massenspektrometrie:

EI-MS (70 eV, Niedrigauflösung): Shimadzu QP5050A

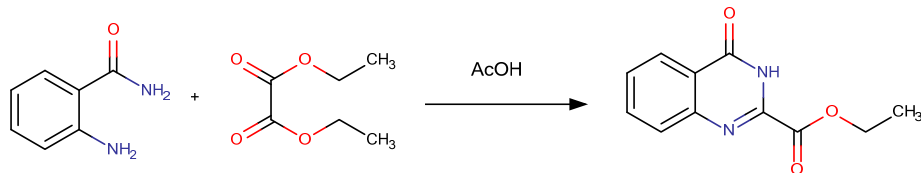
ESI-TOF-MS (Hochauflösung): Bruker maXis (ESI Q-TOF)

NMR-Spektroskopie:

Bruker Avance III 400 Spektrometer, Messfrequenz 400 MHz (¹H) bzw. 100 MHz (¹³C), δ -Werte in ppm, Referenzierung auf undeuterte Anteile der verwendeten Lösungsmittel

3.2 Arbeitsvorschriften

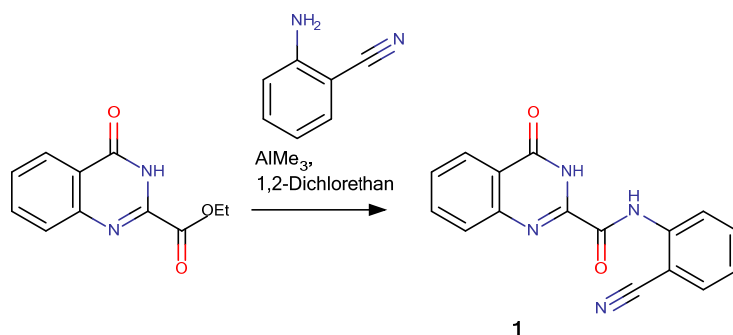
Ethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat [29,30]



Ein Gemisch von 6.80 g (50 mmol) Anthranilsäureamid und 50 mL Oxalsäurediethylester wird mit ca. 0.5 mL Eisessig versetzt und 36 h unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Die Vollständigkeit der Reaktion wird mittels DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9+1) überprüft. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, der Niederschlag wird abgenutscht, mit Ethanol gewaschen und danach in 50 mL Ether resuspendiert. Nach ca. 30 min Rühren wird erneut abgenutscht, mit Ethanol und Ether gewaschen und das Produkt im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 7.64 g (70%) (Lit. [29]: 81%)
Schmelzpunkt: 182–183°C (Lit. [30]: 179–180°C)
Summenformel: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$
MG: 218.21

N-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (1)



Zu einer Lösung von 0.945 g (8 mmol) 2-Aminobenzoesäurenitril in 20 mL trockenem 1,2-Dichlorethan werden unter Argonatmosphäre 4.0 mL (8 mmol) Trimethylaluminium-Lösung (2.0 M in Heptan) mittels Spritze zugetropft, danach wird die Lösung 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Es folgt die Zugabe von 1.091 g (5 mmol) Ethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat in einer Portion. Nach Abkling der Gasentwicklung wird 2 h auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf ca. 0°C

gekühlt und langsam mit 20 mL 5% HCl versetzt. Nach Zugabe von 80 mL Wasser wird der Niederschlag abgenutscht und mehrmals mit insgesamt 500 mL 70% EtOH gewaschen. Das so erhaltene *N*-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1**) wird im Exsikkator getrocknet. Man erhält 1.170 g (80%) nahezu farblose Kristalle, die aus DMF umkristallisiert werden können.

Schmelzpunkt: 284–285°C

Summenformel: C₁₆H₁₀N₄O₂

MG: 290.28

HRMS:

ber. f. [M+H] ⁺	291.0877
gef.	291.0879

MS *m/z* (%) (Tafel 1): 290 (M⁺, 37%), 146 (100), 119 (99), 118 (23), 91 (25), 90 (60), 64 (19), 63 (21)

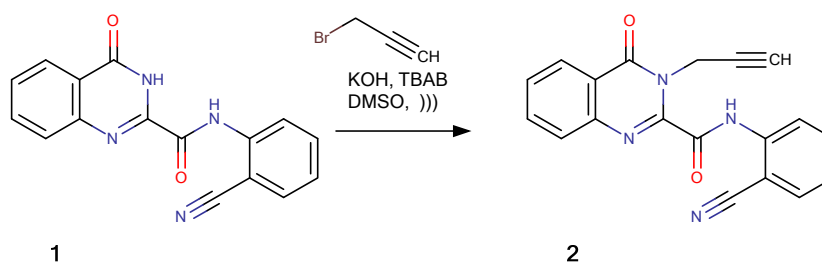
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (Tafeln 2,4–8):

δ (ppm) = 12.68 (br s, 1H, NH), 11.04 (br s, 1H, NH), 8.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, 5-H), 7.96–7.90 (m, 3H, 7-H, Phenyl 3'-H, 6'-H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 8-H), 7.82–7.75 (m, 1H, Phenyl 5'-H), 7.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 6-H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, Phenyl 4'-H)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) (Tafeln 3–5):

δ (ppm) = 161.5 (4-C), 158.9 (Amid C=O), 147.1 (8a-C), 145.7 (2-C), 139.6 (Phenyl 1'-C), 135.4 (7-C), 134.6 (Phenyl 5'-C), 133.6 (Phenyl 3'-C), 129.0 (6-C), 128.3 (8-C), 126.9 (Phenyl 4'-C), 126.8 (5-C), 125.3 (Phenyl 6'-C), 123.4 (4a-C), 117.0 (Nitril-C), 107.7 (Phenyl 2'-C)

N-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2)



Eine Suspension von 290 mg (1 mmol) fein pulverisiertem Anilid (**1**) in 20 mL DMSO wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach folgt die Zugabe von 73 mg (1.3 mmol) fein pulverisiertem KOH und 20 mg Tetrabutylammoniumbromid. Das Gemisch wird 10 min im Ultraschallbad beschallt. Unter kräftigem Rühren folgt die tropfenweise Zugabe einer Lösung von 178 mg (1.2 mmol) Propargylbromid (80% Lösung in Toluol) in 10 mL DMSO über einen Zeitraum von 2 h. Nach weiteren 24 h (DC-Kontrolle, Fließmittel: CH₂Cl₂/Ethylacetat, 95+5) wird das Gemisch mit 100 mL Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 255 mg (77%) **2** als nahezu farblose Kristalle, die aus EtOH umkristallisiert werden.

Schmelzpunkt: 209–211°C

Summenformel: C₁₉H₁₂N₄O₂

MG: 328.33

HRMS:

ber. f. [M+H] ⁺	329.1033
gef.	329.1032

MS (Tafel 9): m/z (%) = 328 (M⁺, 47%), 327 (84), 302 (32), 299 (100), 184 (26), 155 (50), 129 (67), 119 (60), 102 (57), 90 (88), 63 (33)

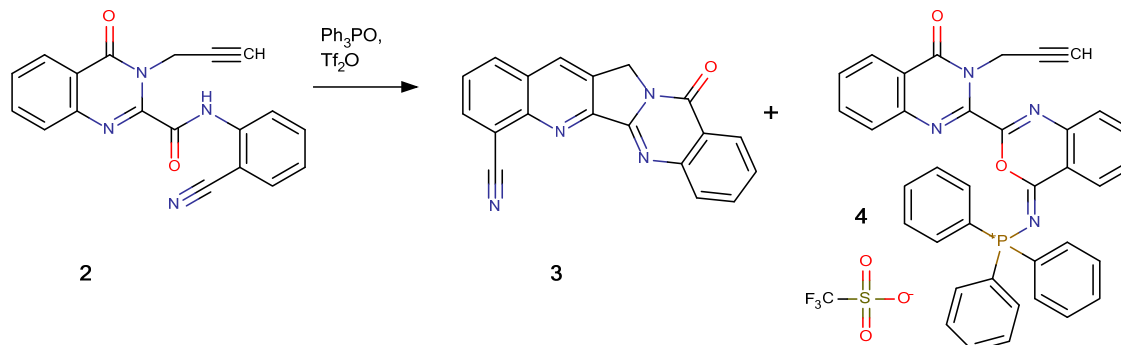
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (Tafeln 10,12–16):

δ (ppm) = 10.73 (s, 1H, NH), 8.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Phenyl 6'-H), 8.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H, 5-H), 7.89–7.83 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.72–7.61 (m, 3H, 6-H, Phenyl 3'-H, 5'-H), 7.30–7.26 (m, 1H, Phenyl 4'-H), 5.61 (d, J = 2.4 Hz, 2H, CH₂), 2.28 (t, J = 2.4 Hz, 1H, Acetylen-H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (Tafeln 11–14):

δ (ppm) = 161.4 (4-C), 158.4 (Amid C=O), 144.6 (8a-C), 143.9 (2-C), 139.8 (Phenyl 1'-C), 135.3 (7-C), 134.4 (Phenyl 3'-C oder 5'-C), 132.7 (Phenyl 5'-C oder 3'-C), 129.6 (6-C), 128.5 (8-C), 127.6 (5-C), 125.1 (Phenyl 4'-C), 121.9 (4a-C), 120.8 (Phenyl 6'-C), 116.2 (Nitril-C), 103.1 (Phenyl 2'-C), 78.9 (Propargyl 2-C), 72.2 (Propargyl 3-C), 33.8 (CH₂)

11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-4-carbonitril (4-Cyano-Luotonin A; **3) und ({2-[4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-yl]-4*H*-3,1-benzoxazin-4-yliden}amino)(triphenyl)phosphonium Trifluormethansulfonat (**4**)**



Zu einer Lösung von 1.670 g (6 mmol) Triphenylphosphinoxid in 22 mL trockenem CH₂Cl₂ werden unter Eiskühlung und unter Argonatmosphäre langsam 0.5 mL (3 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugetropft und 30 min gerührt. Dann werden 0.328 g (1 mmol) *N*-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2**) auf einmal hinzugefügt. Anschließend wird zuerst 1 h unter Eiskühlung und dann 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Ein feinkristalliner Niederschlag¹ des Nitrils **3** wird mittels einer Glassinternutsche (G4) abgesaugt, mit CH₂Cl₂ gewaschen und in Wasser (10 mL) und 10%igen wäßriger NaHCO₃-Lösung (1 mL) resuspendiert. Das feste Material wird neuerlich abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält bis zu 152 mg (49%) nahezu farblose Kristalle, die unter UV₃₆₆ eine deutliche blaue Fluoreszenz aufweisen (Charakterisierungsdaten s. unten).

Das nach dem Abnutschen von rohem **3** verbleibende CH₂Cl₂-Filtrat wird mit 15 mL einer 10%igen wäßrigen NaHCO₃-Lösung versetzt und 30 min gerührt. Das Gemisch wird 3x mit je 100 mL CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand mit wenig CHCl₃ angerieben. Die so erhaltenen Kristalle von **4** werden aus CHCl₃ umkristallisiert, man erhält bis zu 149 mg (20%) farblose Kristalle (Charakterisierungsdaten s. unten).

11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-4-carbonitril (4-Cyano-Luotonin A; **3)**

Schmelzpunkt: >350°C
 Summenformel: C₁₉H₁₀N₄O
 MG: 310.31

¹ Die Produktverteilung zwischen Nitril **3** und Phosphoniumsalz **4** kann variieren; nur bei Überschreitung einer Mindestkonzentration an **3** kann die Verbindung durch einfaches Abnutschen isoliert werden.

HRMS:

ber. f. $[M+H]^+$	311.0927
gef.	311.0927

MS (Tafel 17): m/z (%) = 310 (M^+ , 27%), 282 (9), 254 (11), 178 (10), 165 (33), 153 (51), 139 (27), 138 (27), 130 (44), 102 (69), 90 (49), 77 (56), 76 (100), 75 (60), 64 (59), 63 (92), 50 (69)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) (Tafeln 18,20–25):

δ (ppm) = 8.96 (s, 1H, 14-H), 8.56–8.52 (m, 2H, 1-H, 3-H), 8.32 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H, 10-H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 7-H), 7.97 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.5 Hz, 1H, 8-H), 7.91 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H, 2-H), 7.67 (ddd, J = 8.1, 7.2, 1.2 Hz, 1H, 9-H), 5.37 (s, 2H, CH_2)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) (Tafeln 19–21):

δ (ppm) = 159.6 (11-C), 153.6 (5a-C), 152.5 (5b-C), 148.9 (6a-C), 147.2 (4a-C), 137.5 (3-C), 134.7 (8-C), 134.1 (1-C), 133.1 (14-C), 133.0 (13a-C), 128.5 (14a-C), 128.3 (7-C), 127.8 (2-C), 127.6 (9-C), 125.9 (10-C), 121.2 (10a-C), 117.3 (Nitril-C), 112.1 (4-C), 47.6 (CH_2)

({2-[4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-yl]-4H-3,1-benzoxazin-4-yliden}amino)(triphenyl)phosphonium Trifluormethansulfonat (4)

Schmelzpunkt: 215–220°C
 Summenformel: $C_{38}H_{26}F_3N_4O_5PS$
 MG: 738.68

HRMS:

ber. f. $C_{37}H_{26}N_4O_2P$ (M^+ des Kations)	589.1788
gef.	589.1784

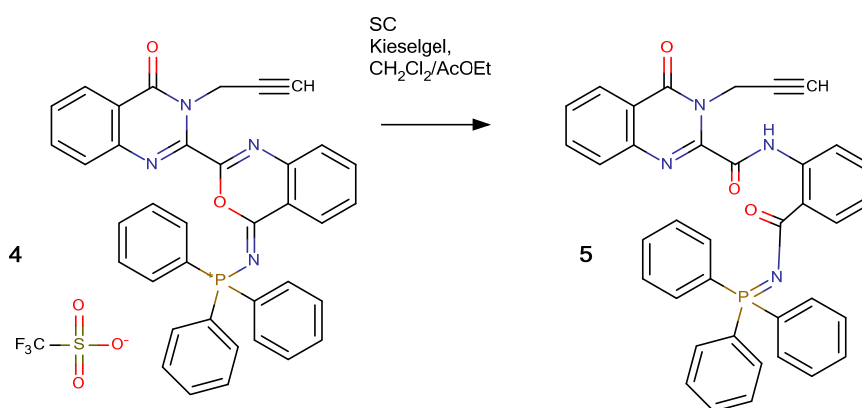
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (Tafeln 26,27,29–37):

δ (ppm) = 8.80 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H, Benzoxazin 5-H), 8.36 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H, Chinazolin 5-H), 8.07 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H, Benzoxazin 7-H), 8.03–7.95 (m, 6H, Phenyl 2'-H, 6'-H), 7.95–7.89 (m, 1H, Benzoxazin 6-H), 7.88–7.81 (m, 2H, Benzoxazin 8-H, Chinazolin 7-H), 7.77–7.69 (m, 3H, Phenyl 4'-H), 7.66–7.60 (m, 7H, Chinazolin 6-H, Phenyl 3'-H, 5'-H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Chinazolin 8-H), 5.31 (d, J = 2.5 Hz, 2H, CH_2), 2.17 (t, J = 2.4 Hz, 1H, Acetylen-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (Tafeln 28–33):

δ (ppm) = 161.9 (d, *J* = 11.2 Hz, Benzoxazin 4-C), 160.6 (Chinazolin 4-C), 146.8 (Benzoxazin 2-C), 145.6 (Chinazolin 8a-C), 143.2 (d, *J* = 2.7 Hz, Benzoxazin 8a-C), 143.0 (Chinazolin 2-C), 139.2 (Benzoxazin 7-C), 135.3 (Chinazolin 7-C), 135.2 (d, *J* = 1.8 Hz, Phenyl 4'-C), 133.7 (d, *J* = 11.4 Hz, Phenyl 2'-C, 6'-C), 132.3 (Benzoxazin 6-C), 130.2 (d, *J* = 13.5 Hz, Phenyl 3'-C, 5'-C), 129.9 (Benzoxazin 5-C), 129.6 (Chinazolin 6-C), 128.5 (Benzoxazin 8-C), 127.9 (Chinazolin 8-C), 127.8 (Chinazolin 5-C), 121.8 (Chinazolin 4a-C), 121.7 (d, *J* = 102.2 Hz, Phenyl 1'-C), 118.5 (d, *J* = 14.6 Hz, Benzoxazin 4a-C), 78.7 (Propargyl 2-C), 73.2 (Propargyl 3-C), 34.8 (CH₂).

4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-*N*-{2-[(triphenylphosphoranylidene)carbamoyl]phenyl}-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (5)



Eine Lösung von 149 mg (0.20 mmol) **4** in 20 mL CH₂Cl₂/Ethylacetat (4+1) wird auf eine Chromatographiesäule (2 x 20 cm), gefüllt mit Kieselgel 60, aufgetragen und mit CH₂Cl₂/Ethylacetat (4+1) eluiert. Das Eluat wird am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingedampft und der kristalline Rückstand wird im Vakuum getrocknet. Man erhält 120 mg (99%) **5** als nahezu farblose Kristalle.

Schmelzpunkt: 202–205°C
Summenformel: C₃₇H₂₇N₄O₃P
MG: 606.62

HRMS:

ber. f. [M+H] ⁺	607.1894
gef.	607.1893

MS (Tafel 38): m/z (%) = 277 (17%), 111 (16), 97 (21), 86 (68), 84 (100), 71 (38), 69 (26), 57 (59), 55 (31), 47 (29), 43 (45)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (Tafeln 39,41–47):

δ (ppm) = 14.21 (s, 1H, NH), 8.86–8.79 (m, 1H, Phenylen 6''-H), 8.33 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H, Phenylen 3''-H), 8.22–8.13 (m, 1H, 5-H), 7.77–7.64 (m, 6H, Phenyl 2'-H, 6'-H), 7.55–7.46 (m, 1H, Phenylen 5''-H), 7.45–7.39 (m, 5H, 6-H, 7-H, Phenyl 4'-H), 7.37–7.32 m, 6H, Phenyl 3'-H, 5'-H), 7.22–7.13 (m, 1H, Phenylen 4''-H), 7.06–6.97 (m, 1H, 8-H), 5.46 (d, J = 2.5 Hz, 2H, CH₂), 2.31 (t, J = 2.5 Hz, 1H, Acetylen-H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (Tafeln 40–44):

δ (ppm) = 175.3 (d, J = 8.0 Hz, P=N-C=O), 161.0 (4-C), 159.6 (Amid C=O), 147.8 (2-C), 145.5 (8a-C), 139.3 (Phenylen 1''-C), 134.1 (7-C), 133.3 (d, J = 10.4 Hz, Phenyl 2'-C, 6'-C), 132.9 (d, J = 2.2 Hz, Phenyl 4'-C), 132.5 (Phenylen 5''-C), 131.8 (d, J = 2.1 Hz, Phenylen 3''-C), 128.8 (d, J = 12.7 Hz, Phenyl 3'-C, 5'-C), 128.0 (6-C), 127.8 (8-C), 127.0 (5-C), 126.1 (d, J = 101.4 Hz, Phenyl 1'-C), 124.8 (d, J = 17.3 Hz, Phenylen 2''-C), 123.7 (Phenylen 4''-C), 121.7 (4a-C), 120.2 (Phenylen 6''-C), 78.6 (Propargyl 2-C), 72.5 (Propargyl 3-C), 32.8 (CH₂)

4. LITERATURVERZEICHNIS

1. L.F. Liu, *Annu. Rev. Biochem.* **58**, 351–375 (1989).
2. H.-D. Peters, R. Kath, E. Enghofer, K. Höffken, *Onkologe* **5**, 177–182 (1999).
3. *Topoisomerase I Inhibitors*, B.C. Giovanella in: *Cancer Therapeutics: Experimental and Clinical Agents*, B.A. Teicher (Hrsg.), Humana Press Inc., Totowa, NJ, 1997, S. 137–152.
4. G. Aubert, P.M. Lansdorp, *Physiol. Rev.* **88**, 557–579 (2008).
5. K. Aktories, U. Förstermann, F.B. Hofmann K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 10. Auflage, Urban & Fischer Verlag / Elsevier GmbH, 2009, S. 930–984.
6. E. Mutschler, G. Geisslinger, H.K. Kroemer, M. Schäfer-Korting, *Mutschler Arzneimittelwirkungen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2001, S. 873–884, 893–895 und 897–899.
7. M. Lenz, Dissertation, Freie Universität Berlin, 2003; http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000000925/
8. Y.-H. Hsiang, M.G. Lihou, K.F. Liu, *Cancer Res.* **49**, 5077–5082 (1989).
9. Y. Pommier, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **32**, 103–108 (1993).
10. S.H. Kaufmann, S. Desnoyers, Y. Ottaviano, N.E. Davidson, G.G. Poirier, *Cancer Res.* **53**, 3976–3985 (1993).
11. D.C. Buckert, Dissertation, Johannes Gutenberg Universität, Mainz, 2007, und dort zitierte Literatur.
12. C. Asche, W. Frank, A. Albert, U. Kucklaender, *Bioorg. Med. Chem.* **13**, 819–837 (2005).
13. M.M. Harding, A.R. Grummitt, *Mini Rev. Med. Chem.* **3**, 67–76 (2003).
14. A. Pierré, G. Atassi, M. Devissaguet, E. Bisagni, *Drugs Fut.* **22**, 53–59 (1997).
15. J.F. Pizzolato, L.B. Saltz, *Lancet* **361**, 2235–2242 (2003).
16. J. Sehouli, D. Stengel, G. Oskay-Oezcelik, A.G. Zeimet, H. Sommer, P. Klare, M. Stauch, A. Paulenz, O. Camara, E. Keil, W. Lichtenegger, *J. Clin. Oncol.* **26**, 3176–3182 (2008).
17. H.J. Long, B.N. Bundy, E.C. Grendys, J.A. Benda, D.S. McMeekin, J. Sorosky, D.S. Miller, L.A. Eaton, J.V. Fiorica, *J. Clin. Oncol.* **23**, 4626–4633 (2005).

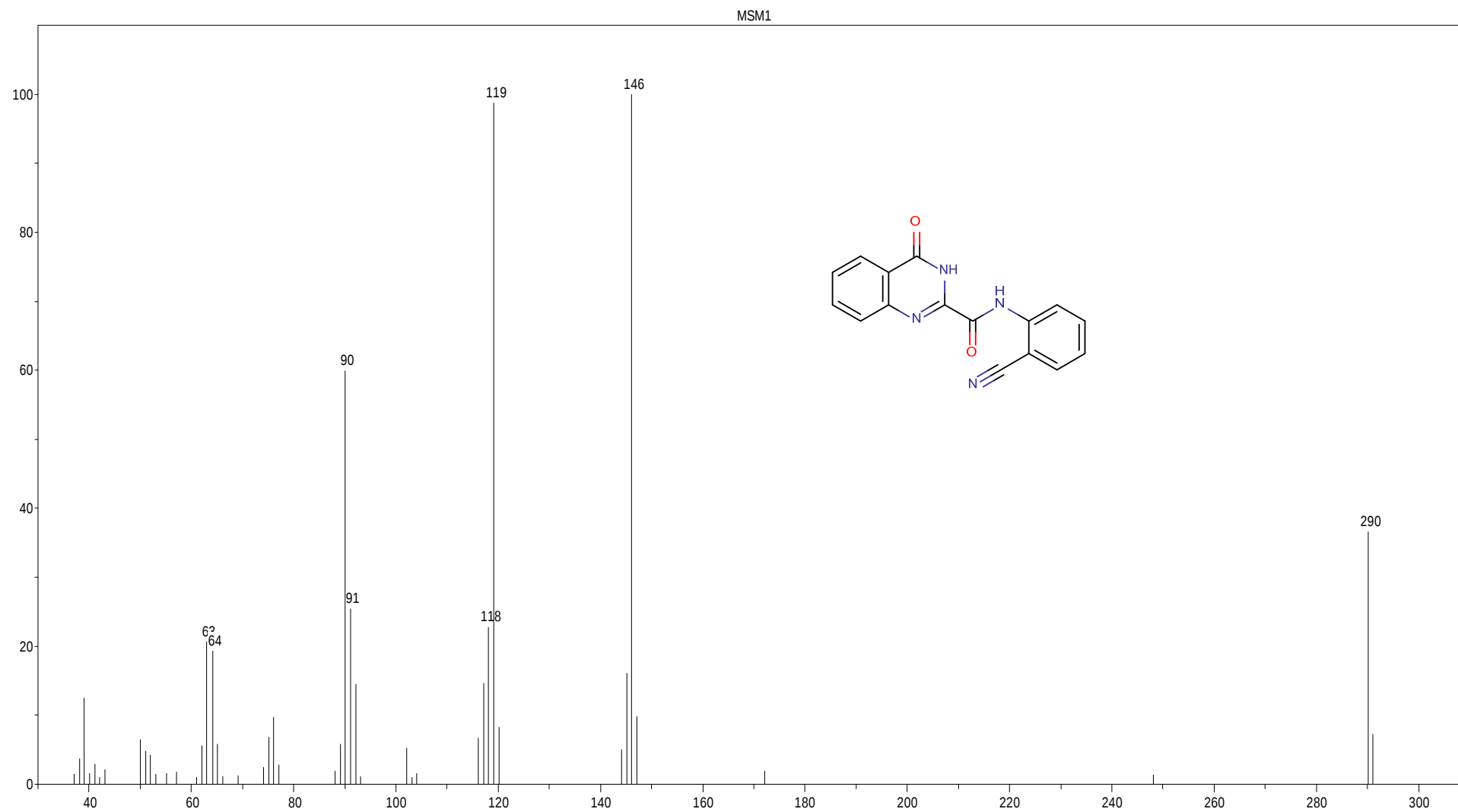
18. S. Bhushan, H. McLeod, C. M. Walko, *Clin. Colorectal Cancer* **8**, 15–21 (2009).
19. Y. Pommier, *Nat. Rev. Cancer* **6**, 789–802 (2006).
20. S. Funke, H. Brenner, J. Chang-Claude, *Pharmacogenomics* **9**, 1079–99 (2008).
21. W. Du, *Tetrahedron* **59**, 8649–8687 (2003) und dort zitierte Literatur.
22. M. Potmesil, *Cancer Res.* **54**, 1431–1439 (1994).
23. A. Sparreboom, M.J. de Jonge, C.J. Punt, K. Nooter, W.J. Loos, M.G. Porro, J. Verweij, *Clin. Cancer Res.* **4**, 1915–1919 (1998).
24. J.L. Liang, H.C. Cha, Y. Jahng, *Molecules* **16**, 4861–4883 (2011) und dort zitierte Literatur.
25. A. Cagir, S.H. Jones, B.M. Eisenhauer, S.M. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 13628–13629 (2003).
26. A.F.M.M. Rahman, D.H. Kim, J.L. Liang, E.-S. Lee, Y. Na, K.-Y. Jun, Y. Kwon, Y. Jahng, *Bull. Korean Chem. Soc.* **29**, 1988–1992 (2008).
27. Z. Ma, Y. Hano, T. Nomura, Y. Chen, *Biorg. Med. Chem. Lett.* **14**, 1193–1196 (2004)..
28. Z.Z. Ma, Y. Hano, T. Nomura, Y.-J. Chen, *Heterocycles* **51**, 1593–1596 (1999)..
29. H.-B. Zhou, G.-S. Liu, Z.-J. Yao, *J. Org. Chem.* **72**, 6270–6272 (2007).
30. B.R. Baker, P.I. Almaula, *J. Org. Chem.* **27**, 4672–4674 (1962).
31. J.B. Hendrickson, S.M. Schwartzman, *Tetrahedron Lett.* **16**, 277–280 (1975).
32. J.I. McCauley, *Synlett* **23**, 2999–3000 (2012).
33. S. Nuß, Diplomarbeit, Universität Wien, 2012.
34. S. Eckerstorfer, Diplomarbeit, Universität Wien, 2011.
35. N. Haider, S. Nuß, *Molecules* **17**, 11363–11378 (2012).
36. A. Basha, M. Lipton, S.M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **18**, 4171–4174 (1977).
37. N. Haider, G. Meng, S. Roger, S. Wank, *Tetrahedron* **69**, 7066–7072 (2013).
38. M. Atia, Diplomarbeit, Universität Wien, 2015.
39. I. Louko, Diplomarbeit, Universität Wien, 2013.
40. W.-N. Chou, M. Pomerantz, M.K. Witzcak, *J. Org. Chem.* **55**, 716–721 (1990).

5. ANHANG

Spektren

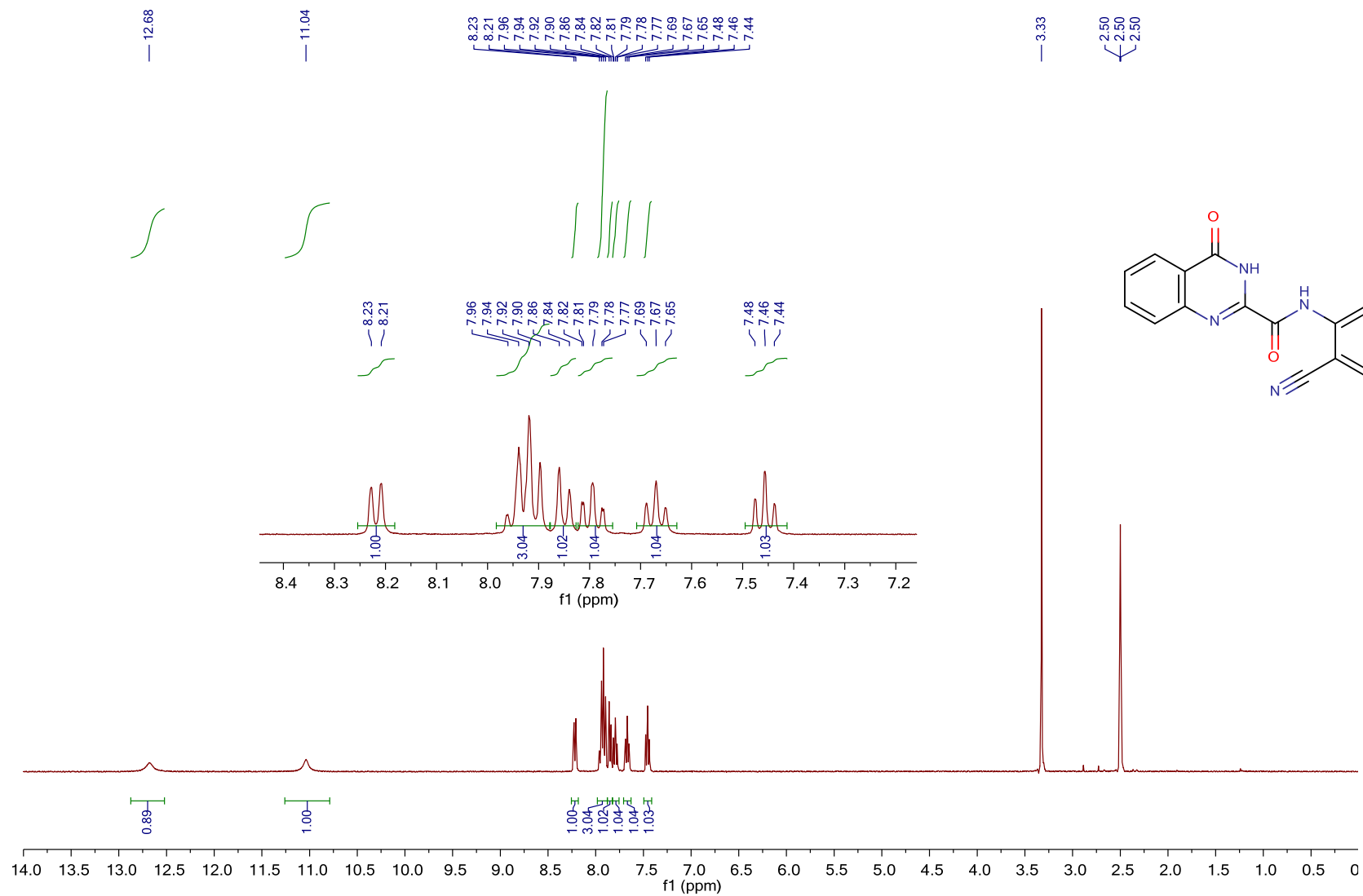
Zusammenfassung

Lebenslauf



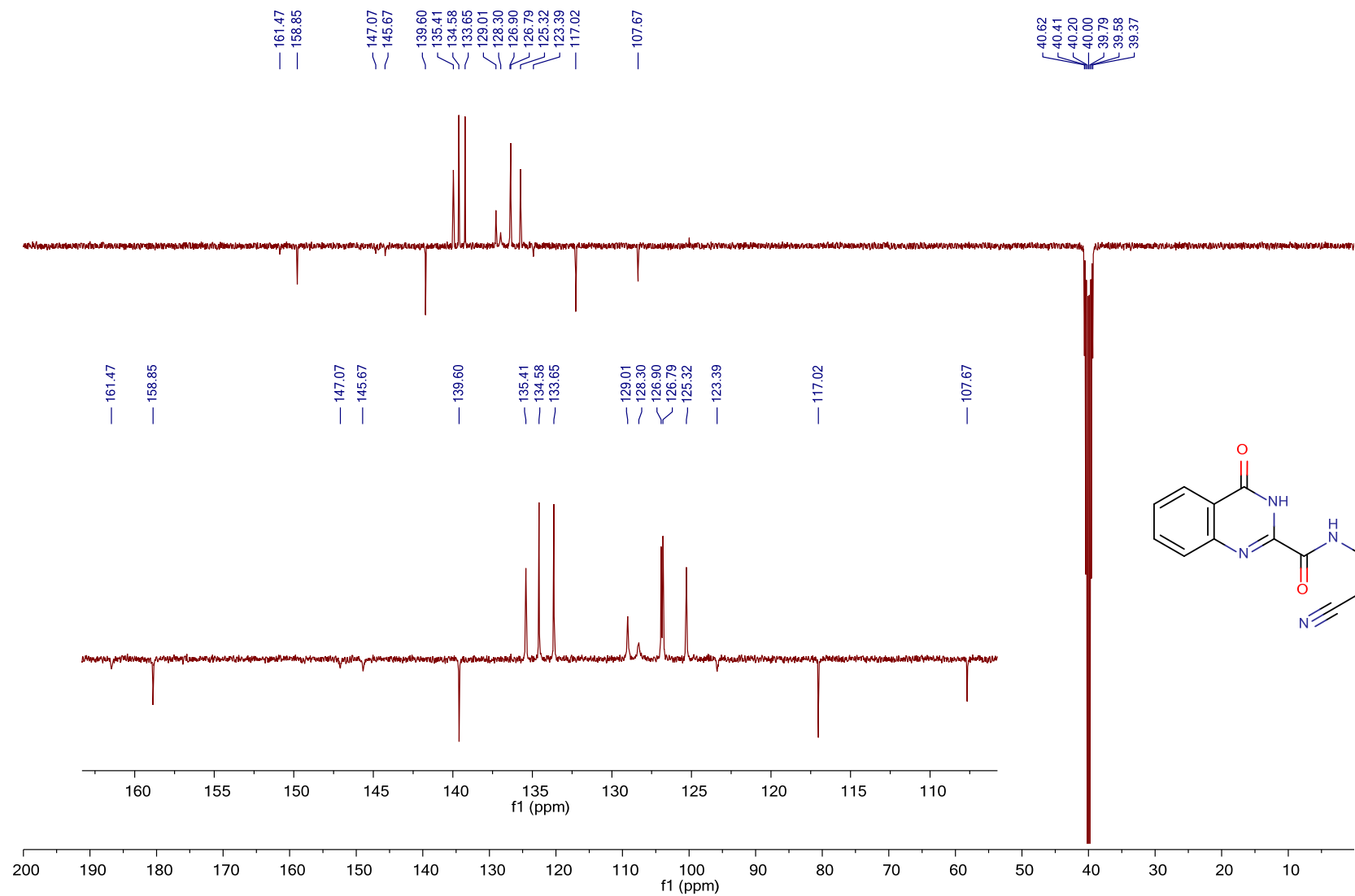
Tafel 1: MS von *N*-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1**)

MSM1; N-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide 1H / DMSO



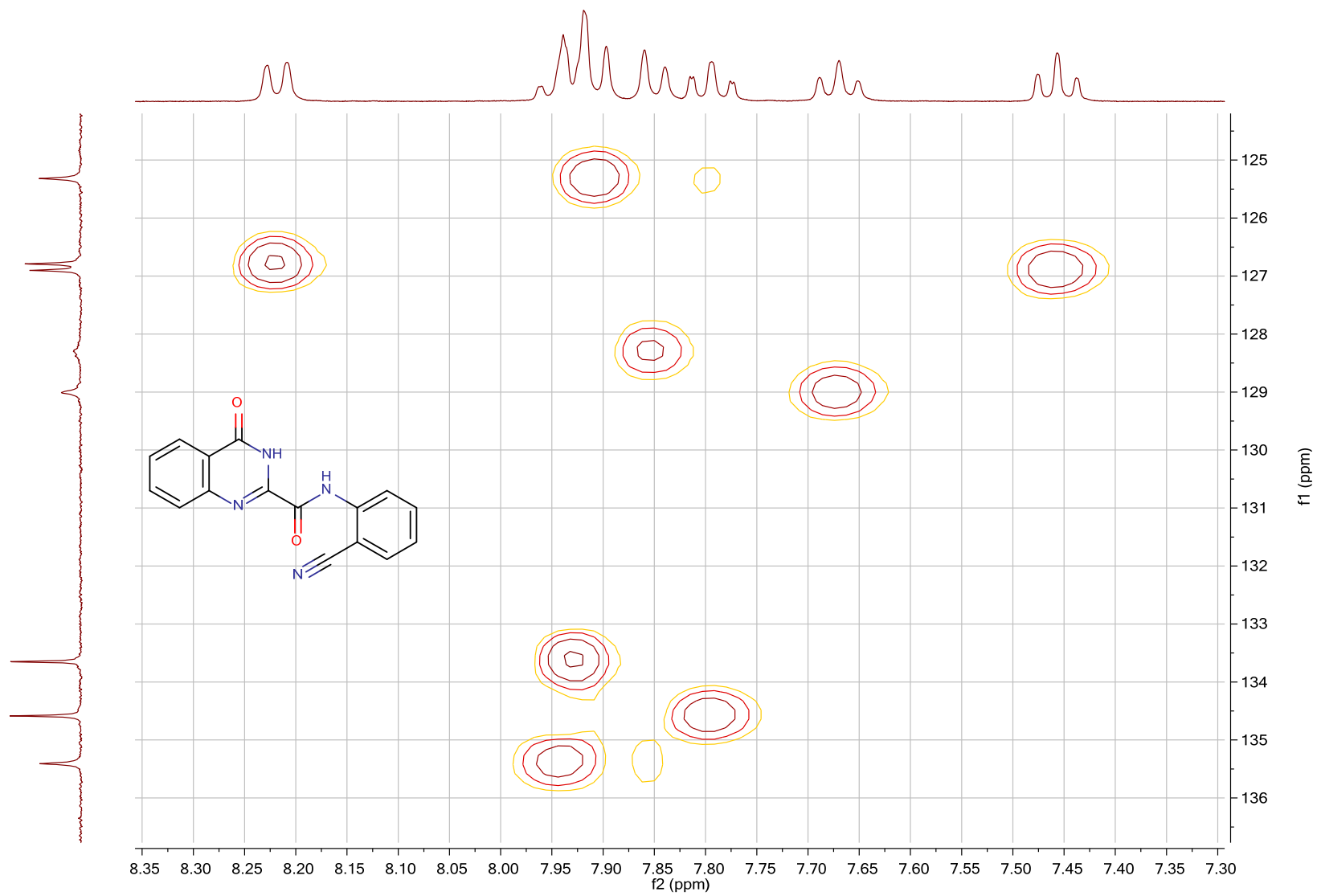
Tafel 2: ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) von N-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1**)

MSM1; N-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide C13APT / DMSO



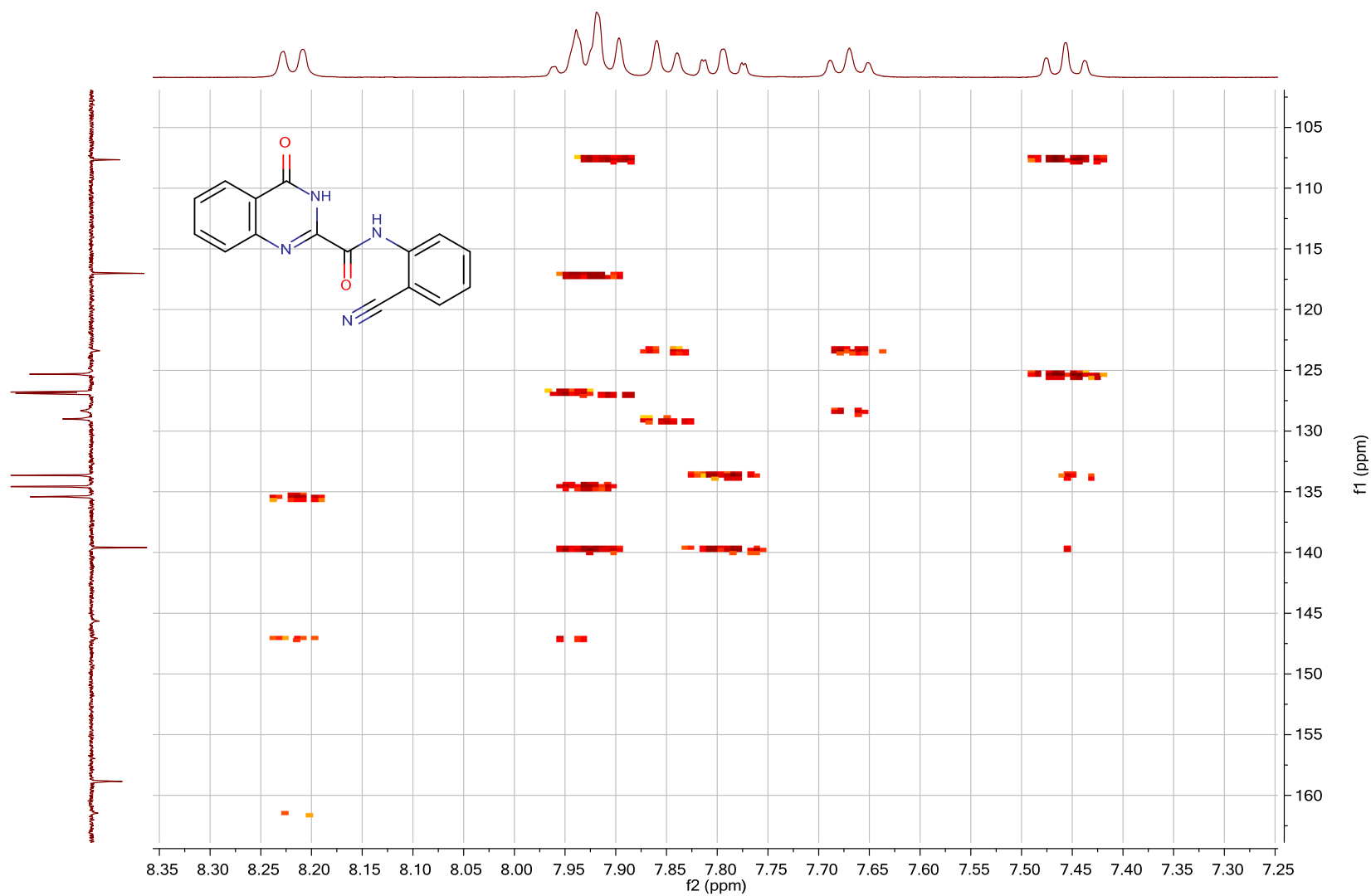
Tafel 3: ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) von N-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1**)

MSM1; N-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide HSQC / DMSO



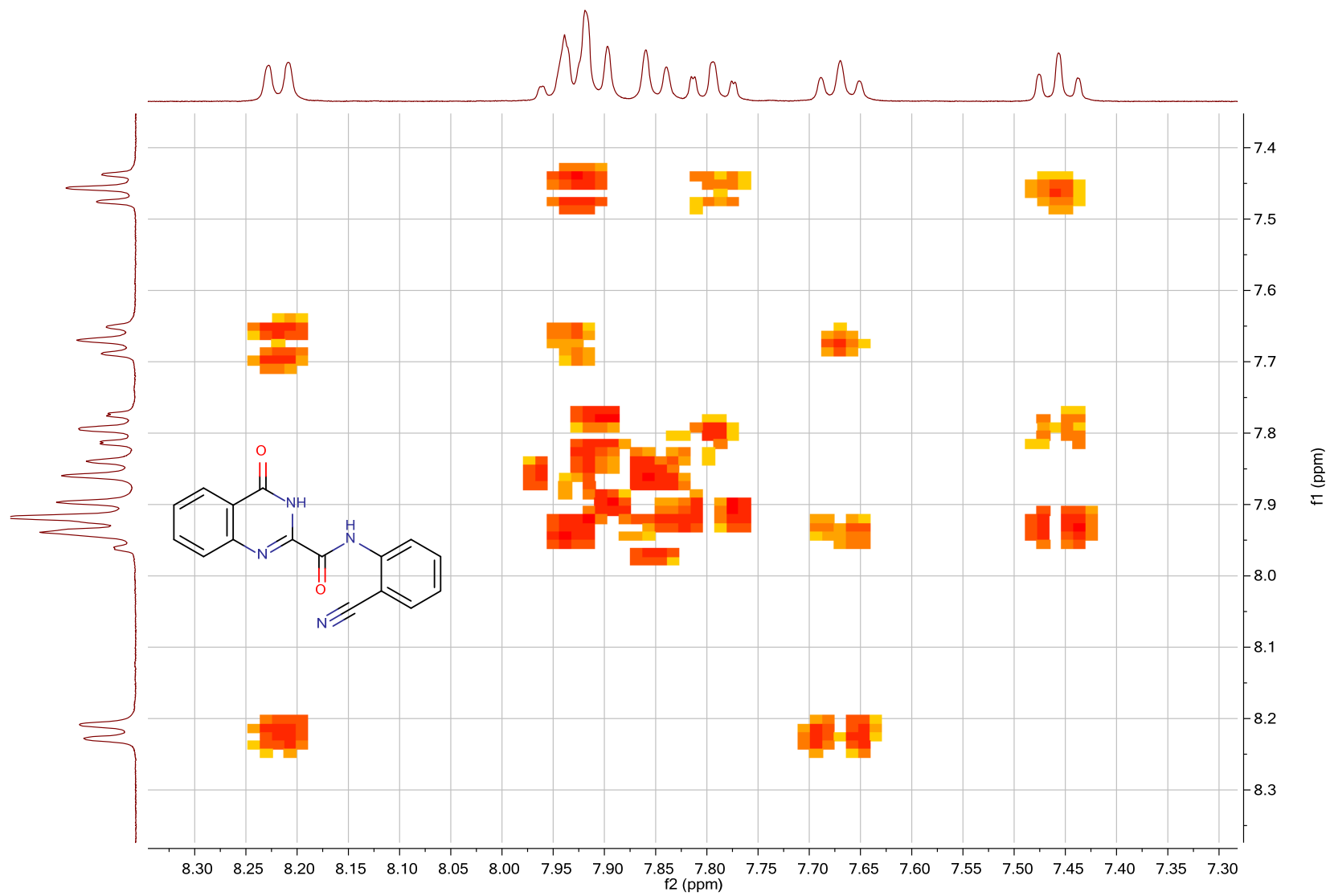
Tafel 4: HSQC (DMSO- d_6) von N-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1**)

MSM1; N-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide HMBC / DMSO



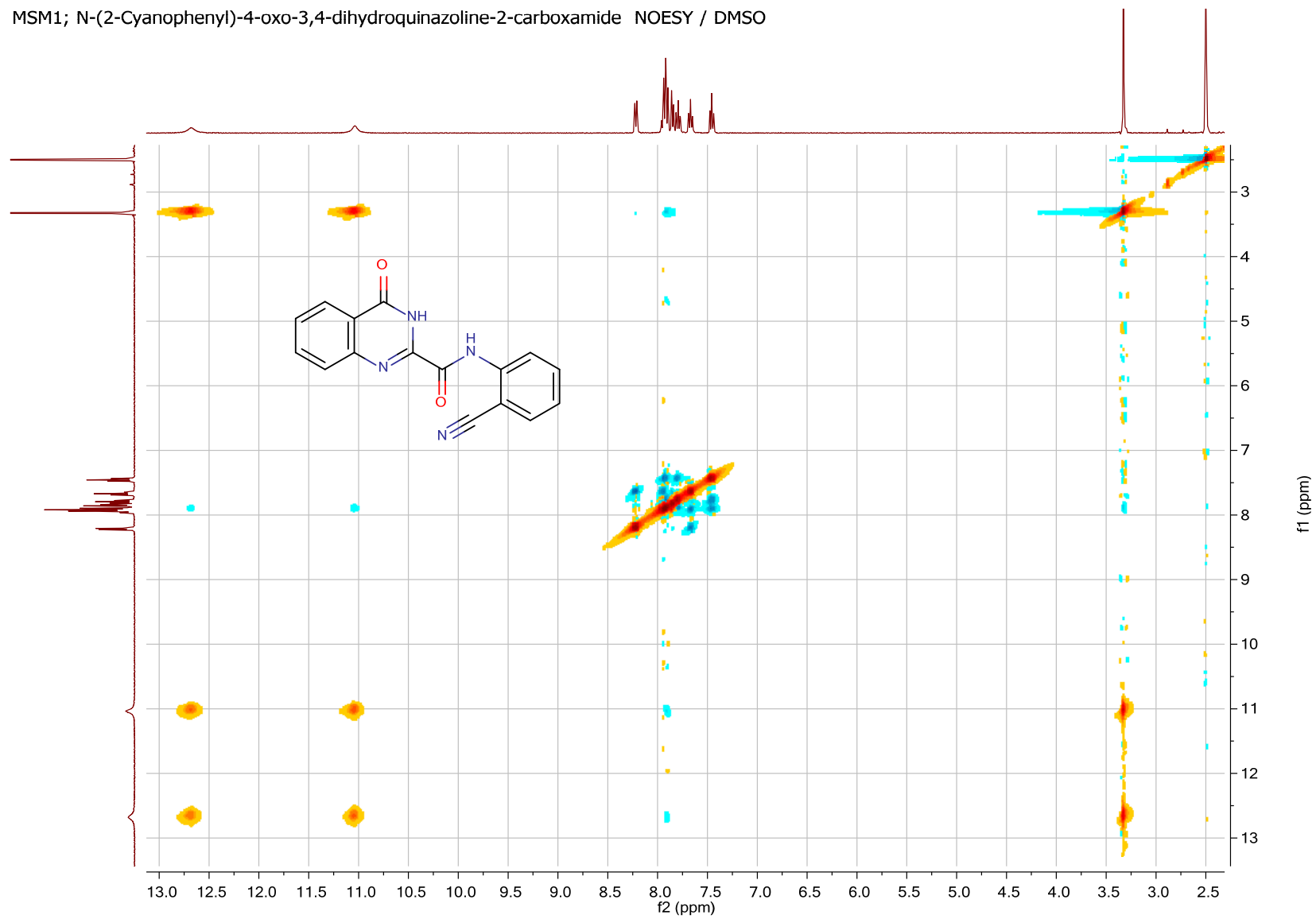
Tafel 5: HMBC (DMSO- d_6) von N-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1**)

MSM1; N-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide COSY / DMSO



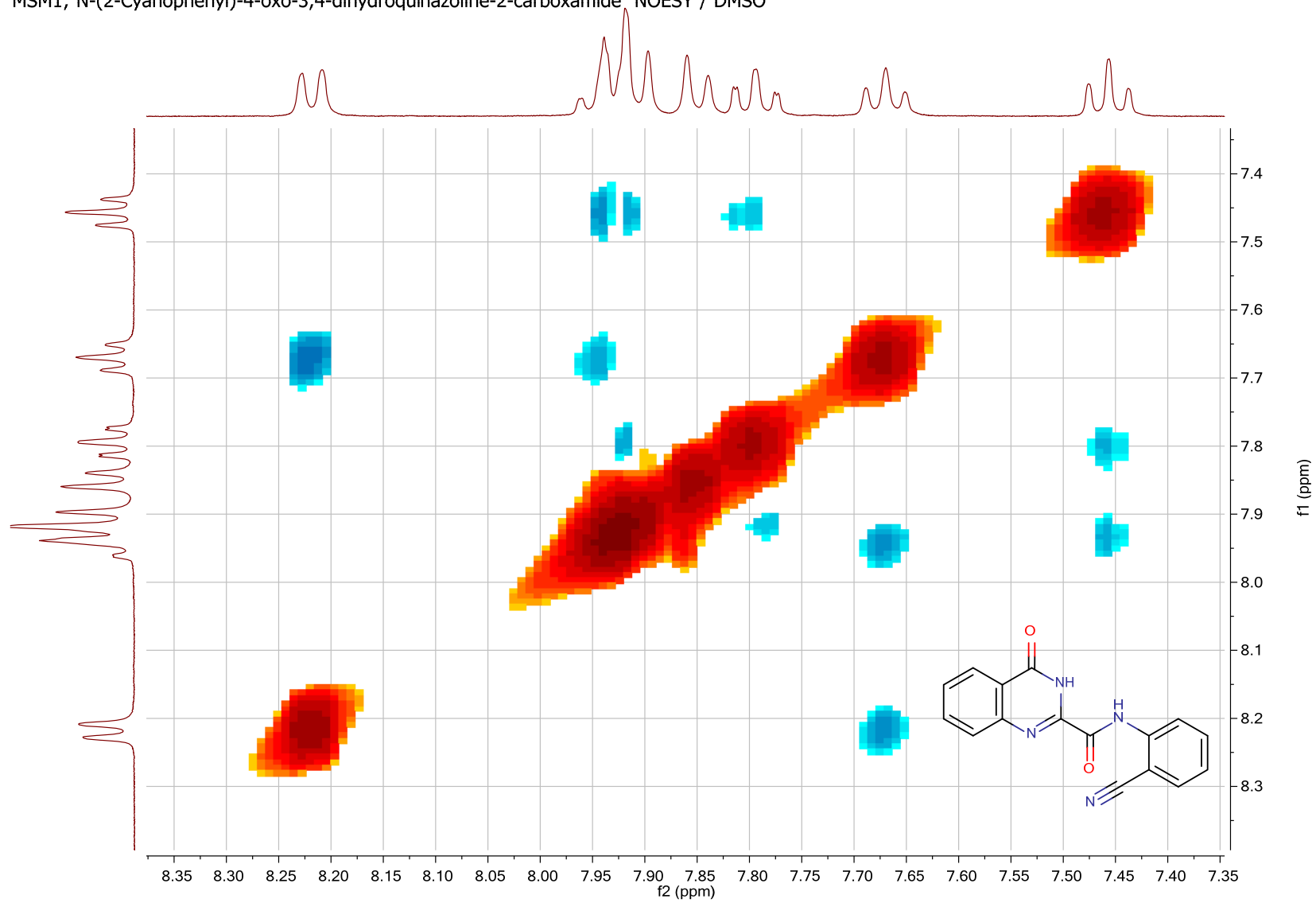
Tafel 6: COSY (DMSO-*d*₆) von *N*-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1**)

MSM1; N-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide NOESY / DMSO

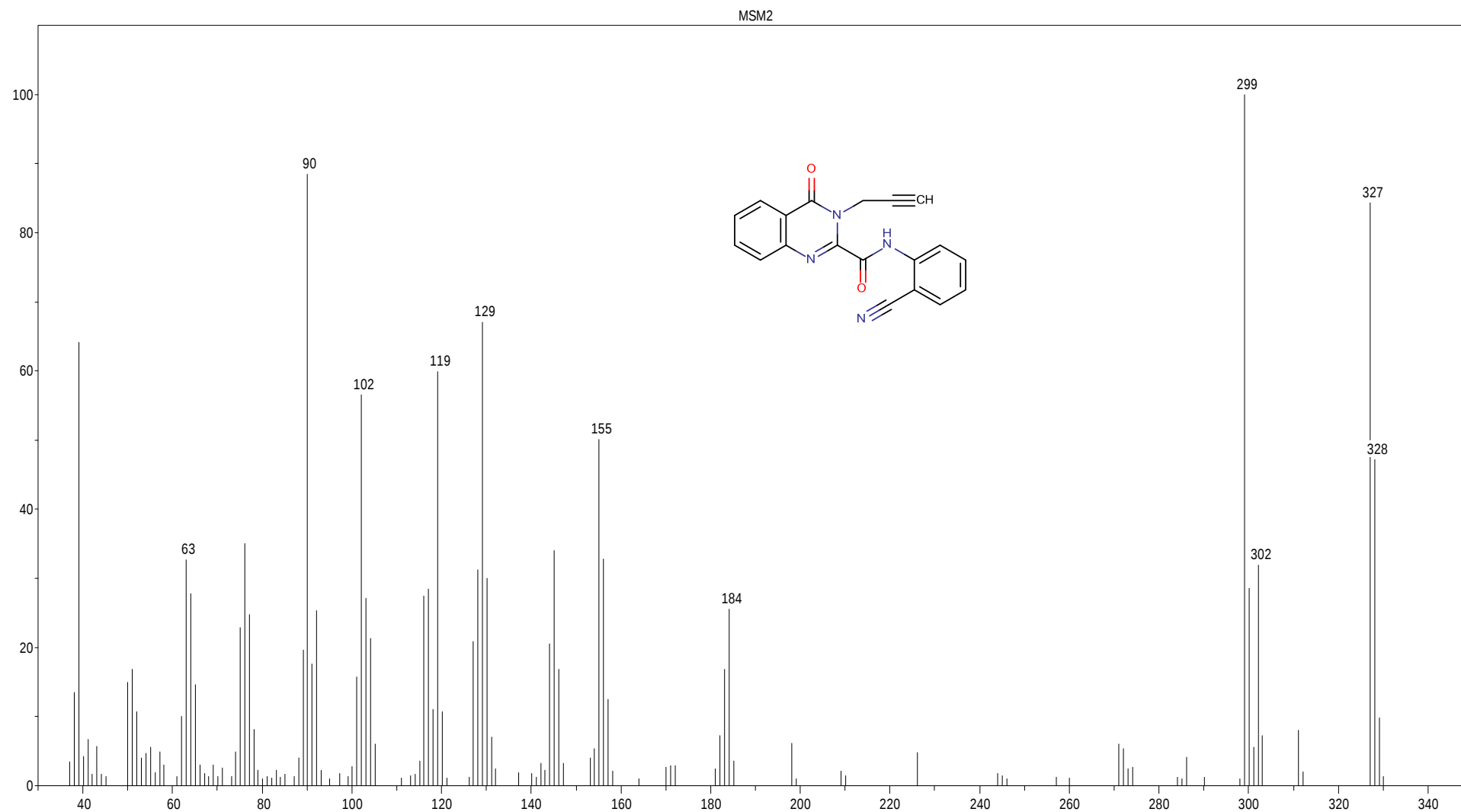


Tafel 7: NOESY (DMSO-*d*₆) von N-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1**)

MSM1; N-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide NOESY / DMSO

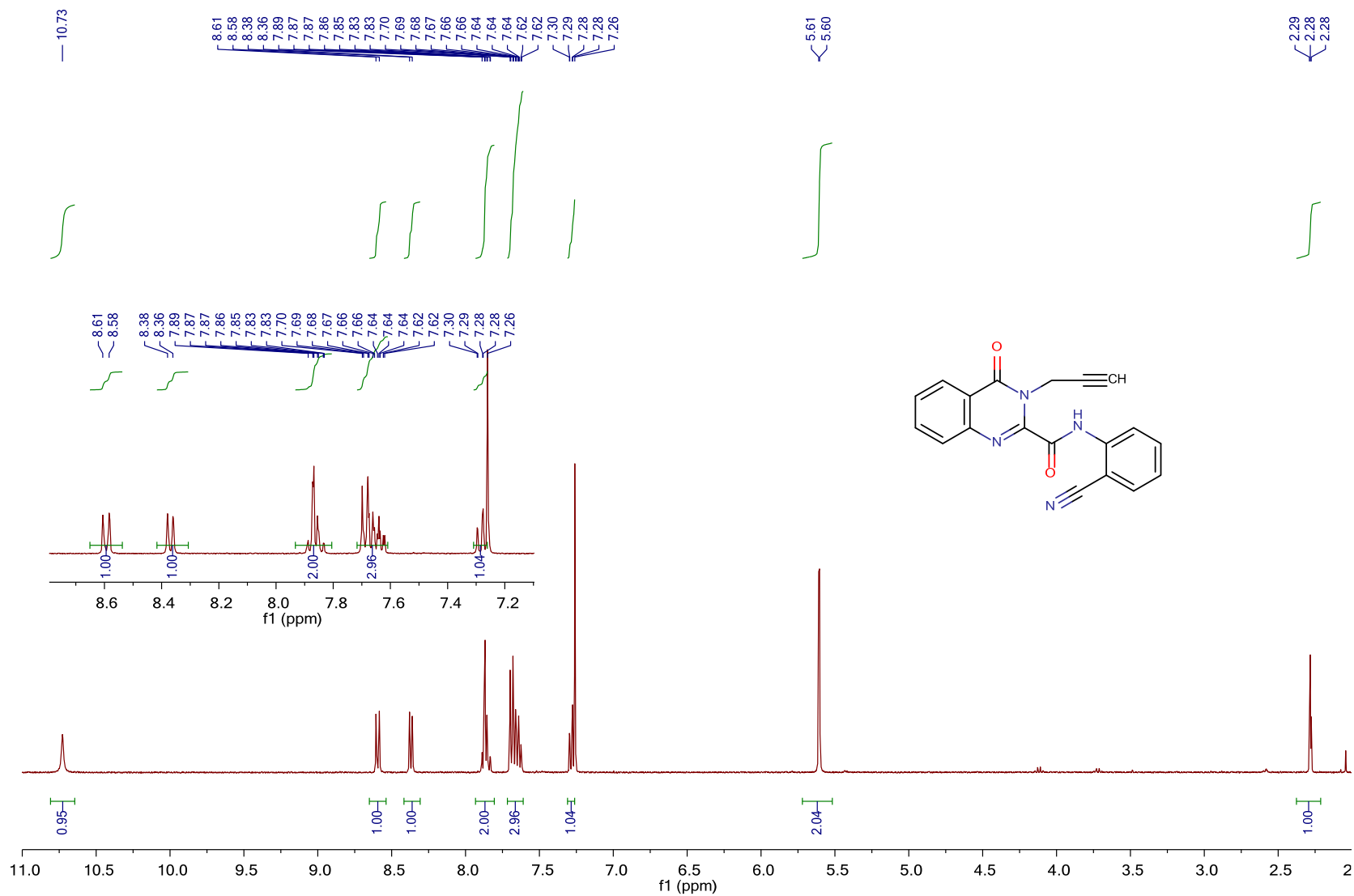


Tafel 8: NOESY (DMSO-*d*₆) von N-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1**)



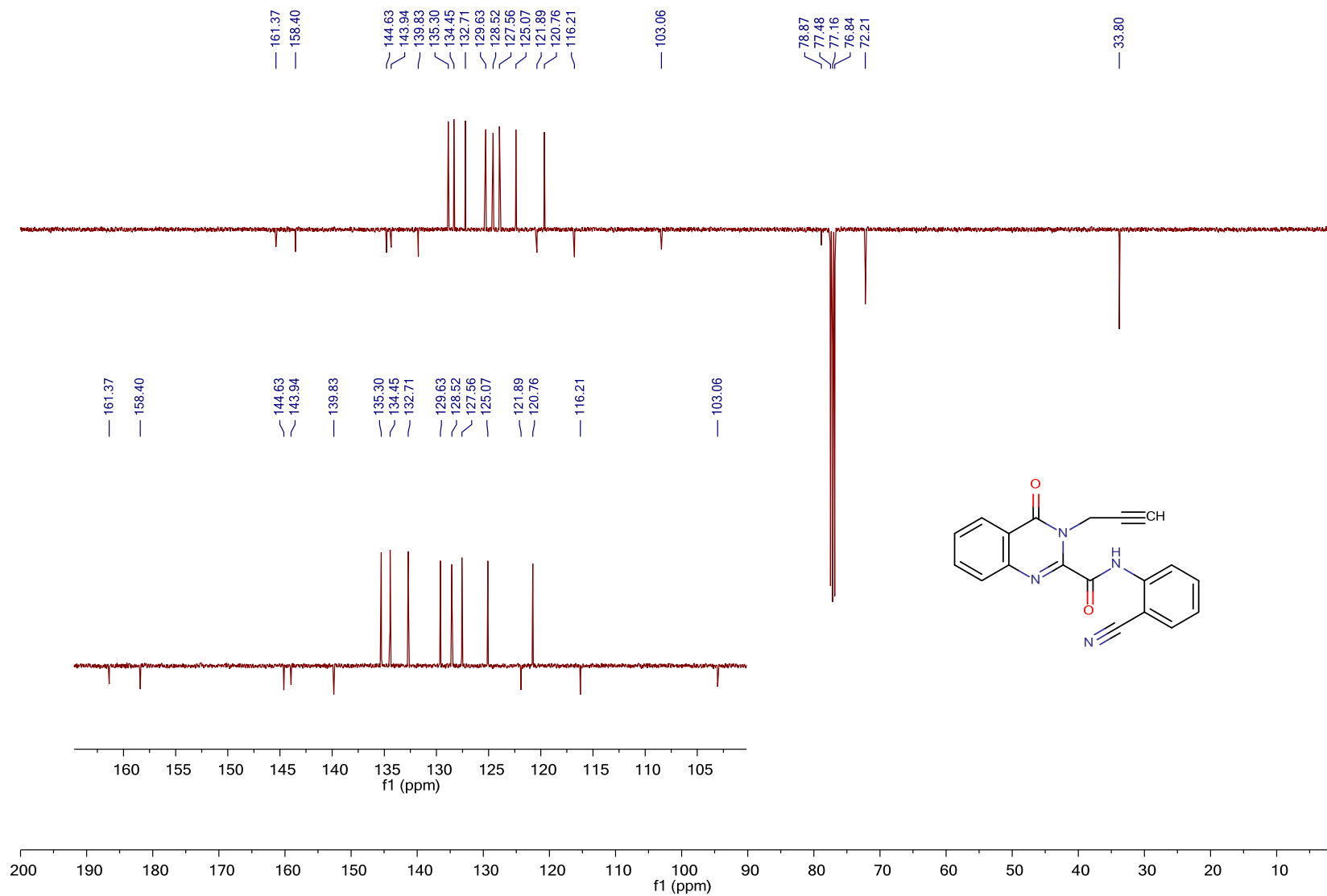
Tafel 9: MS von *N*-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2**)

MSM2; N-(2-cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide 1H / CDCl3



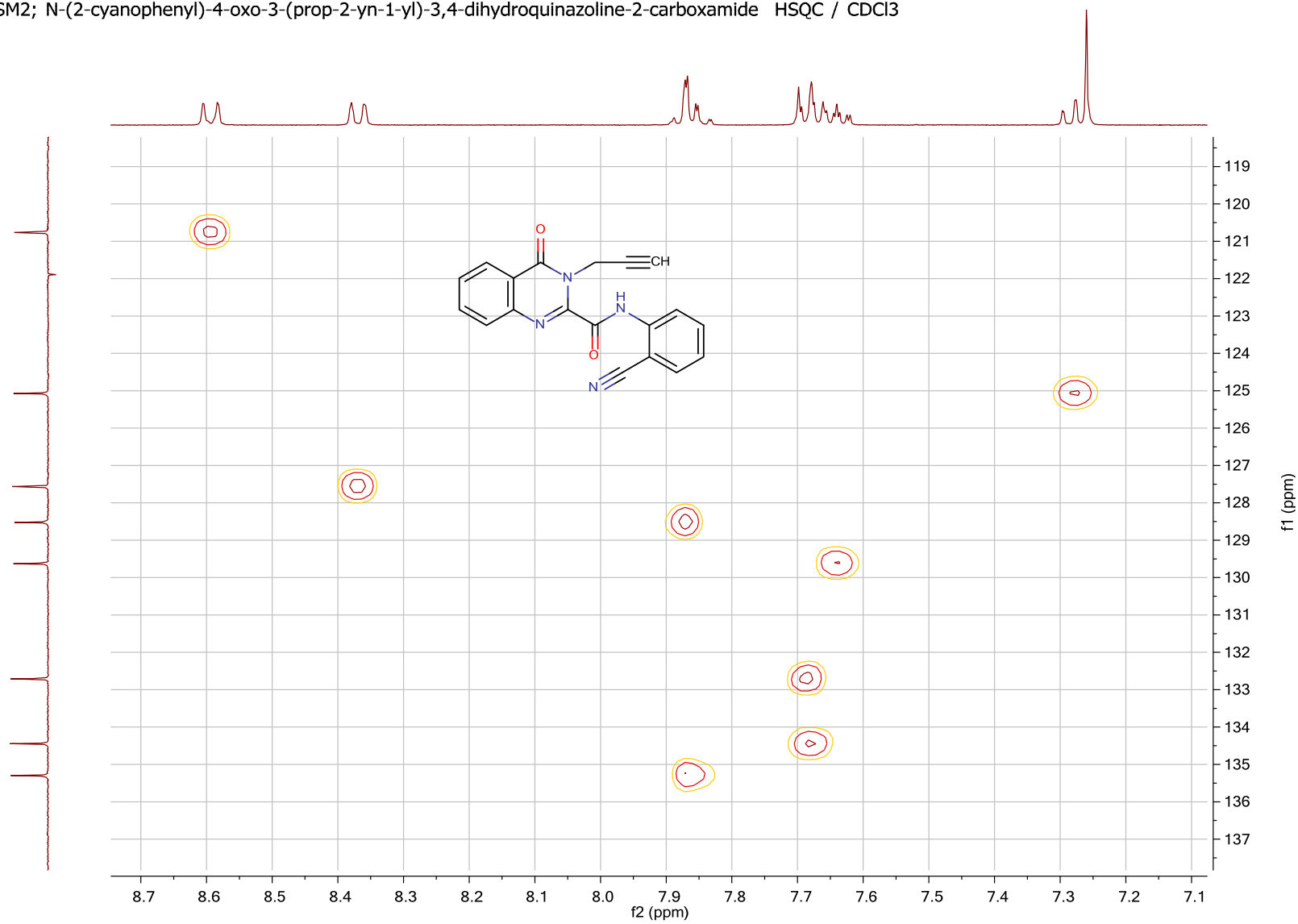
Tafel 10: ¹H-NMR (CDCl₃) von N-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2**)

MSM2; N-(2-cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide C13APT / CDCl₃



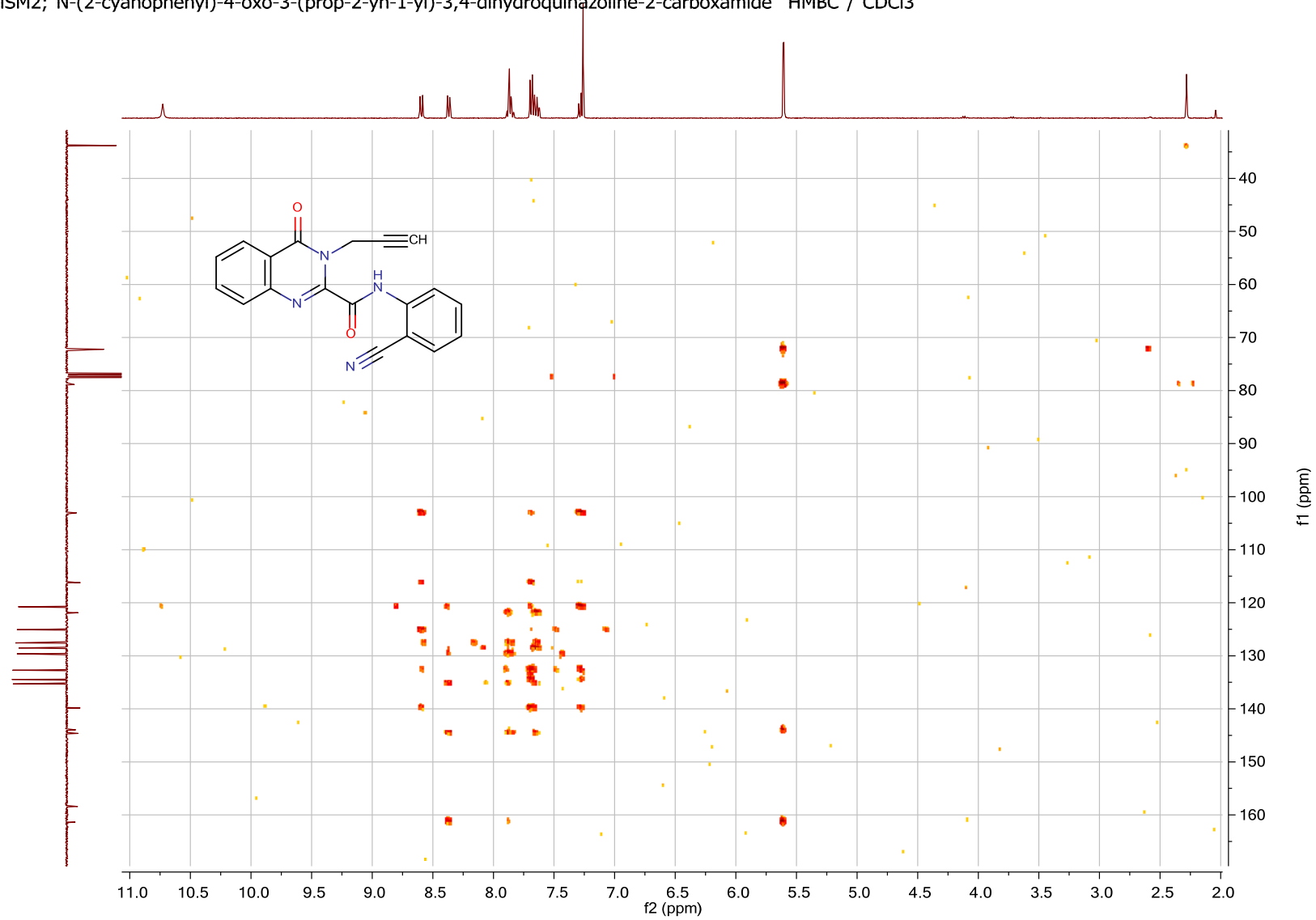
Tafel 11: ¹³C-NMR (CDCl₃) von N-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2**)

MSM2; N-(2-cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide HSQC / CDCl₃



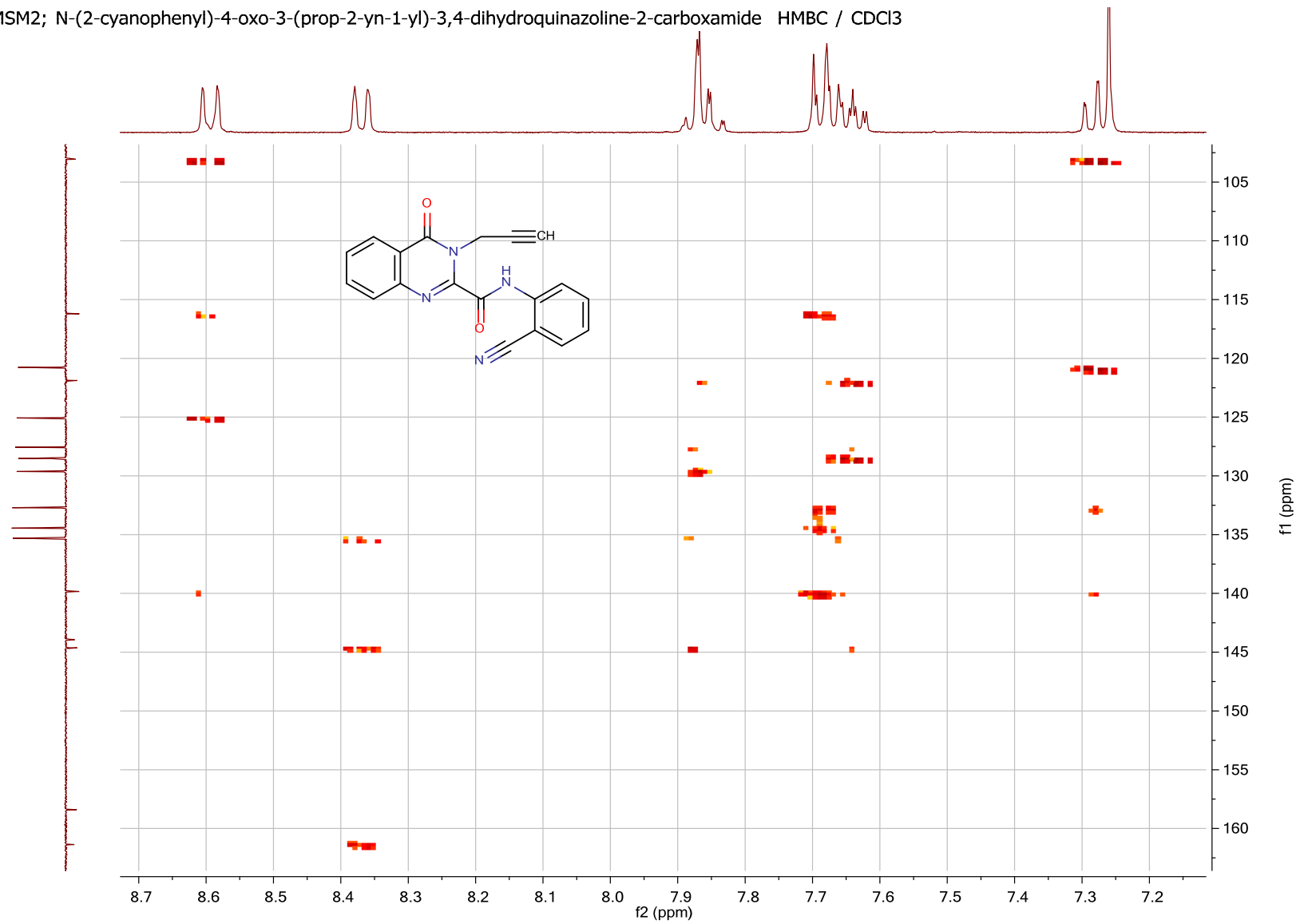
Tafel 12: HSQC (CDCl₃) von *N*-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2**)

MSM2; N-(2-cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide HMBC / CDCl₃



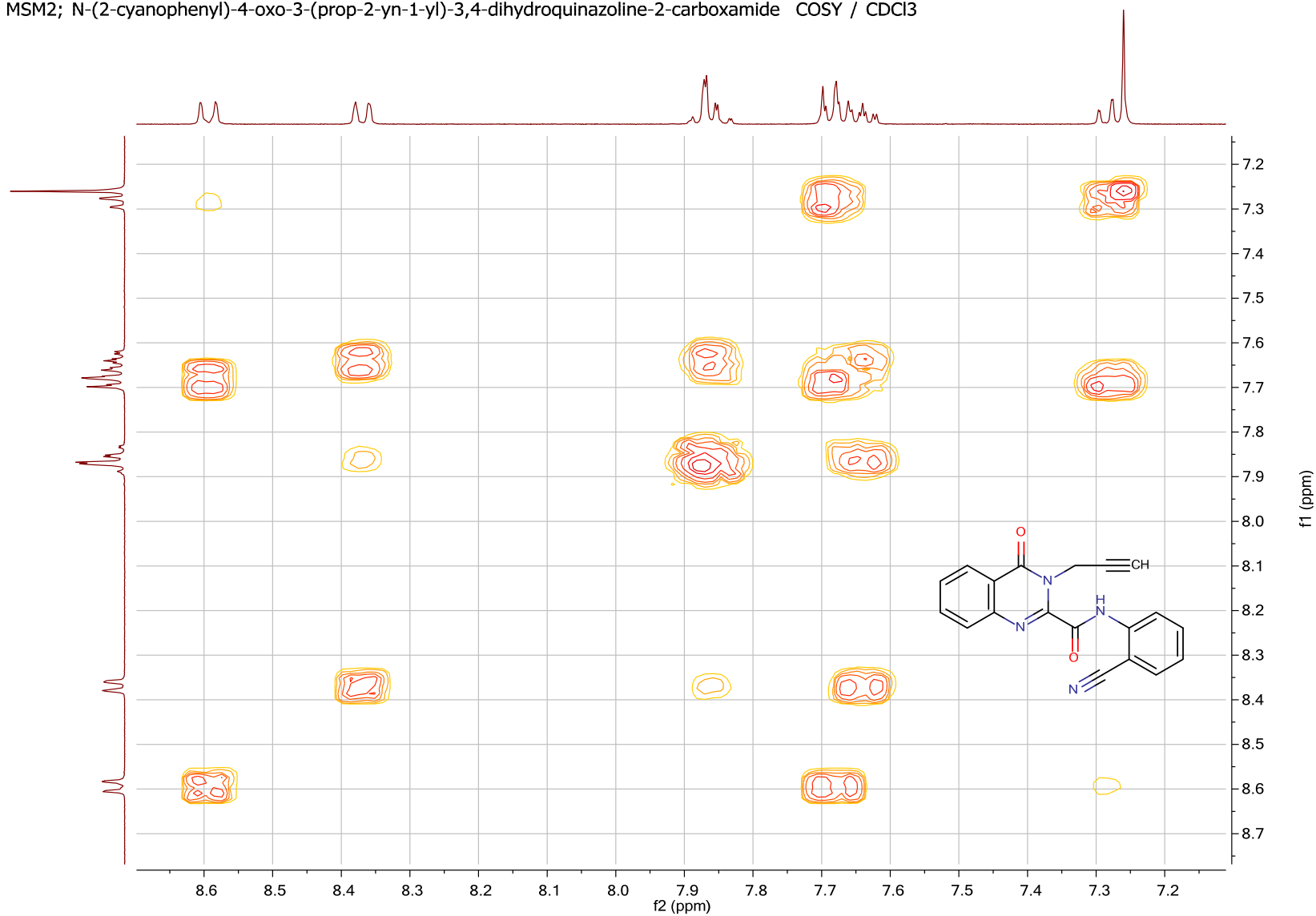
Tafel 13: HMBC (CDCl₃) von N-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2**)

MSM2; N-(2-cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide HMBC / CDCl₃

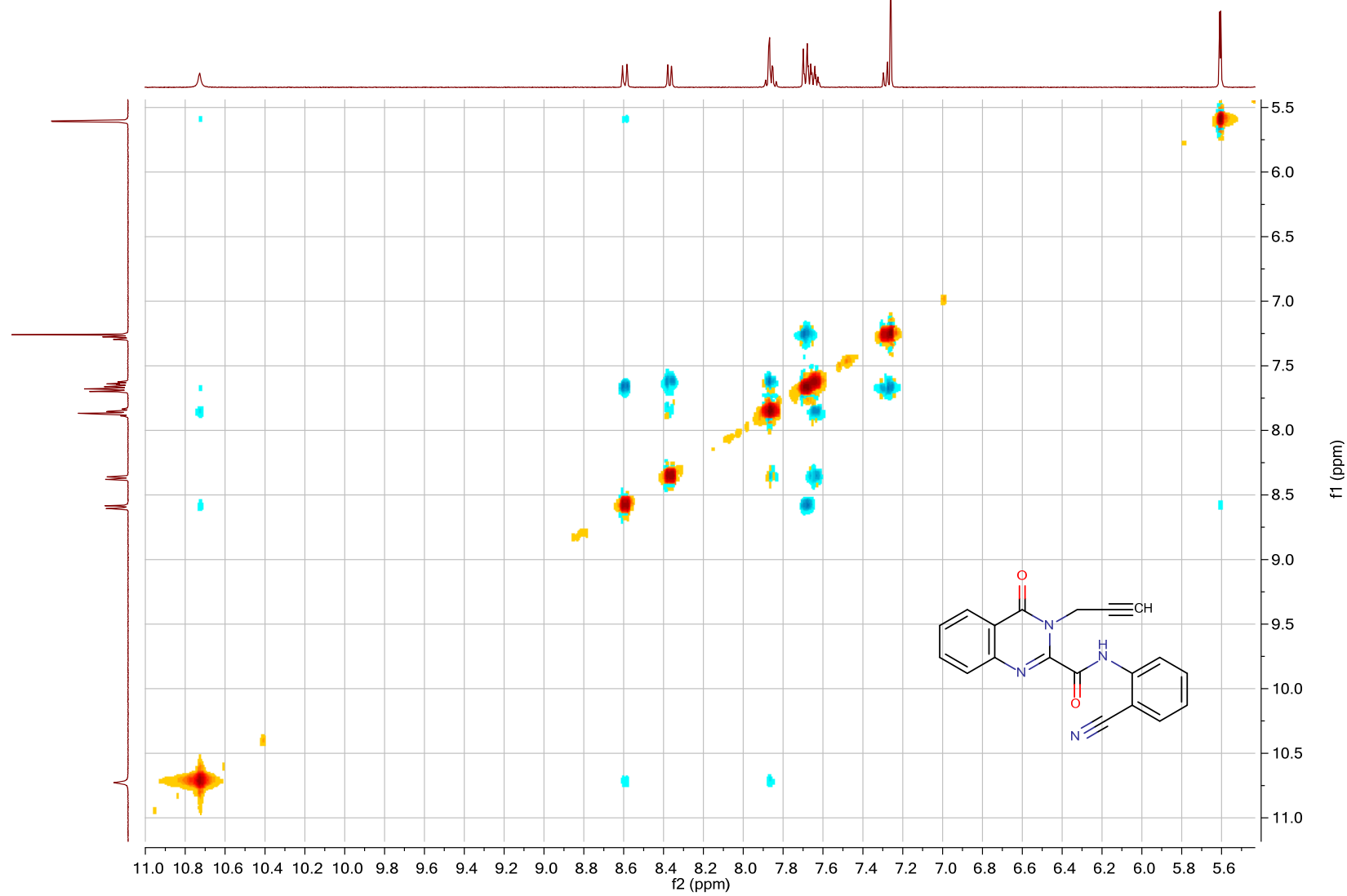


Tafel 14: HMBC (CDCl₃) von N-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2**)

MSM2; N-(2-cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide COSY / CDCl₃

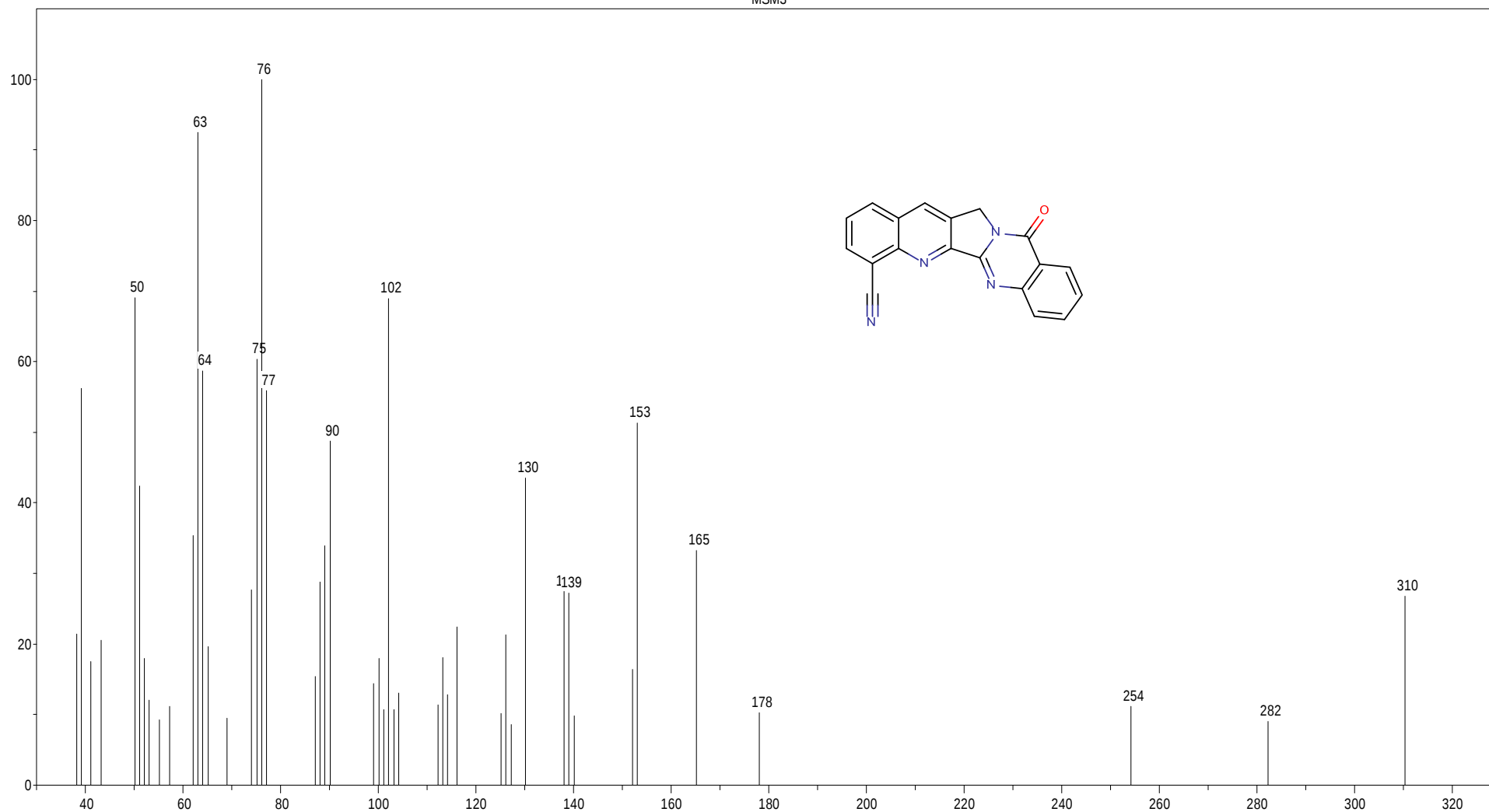


Tafel 15: COSY (CDCl₃) von N-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2**)

MSM2; N-(2-cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide NOESY / CDCl₃

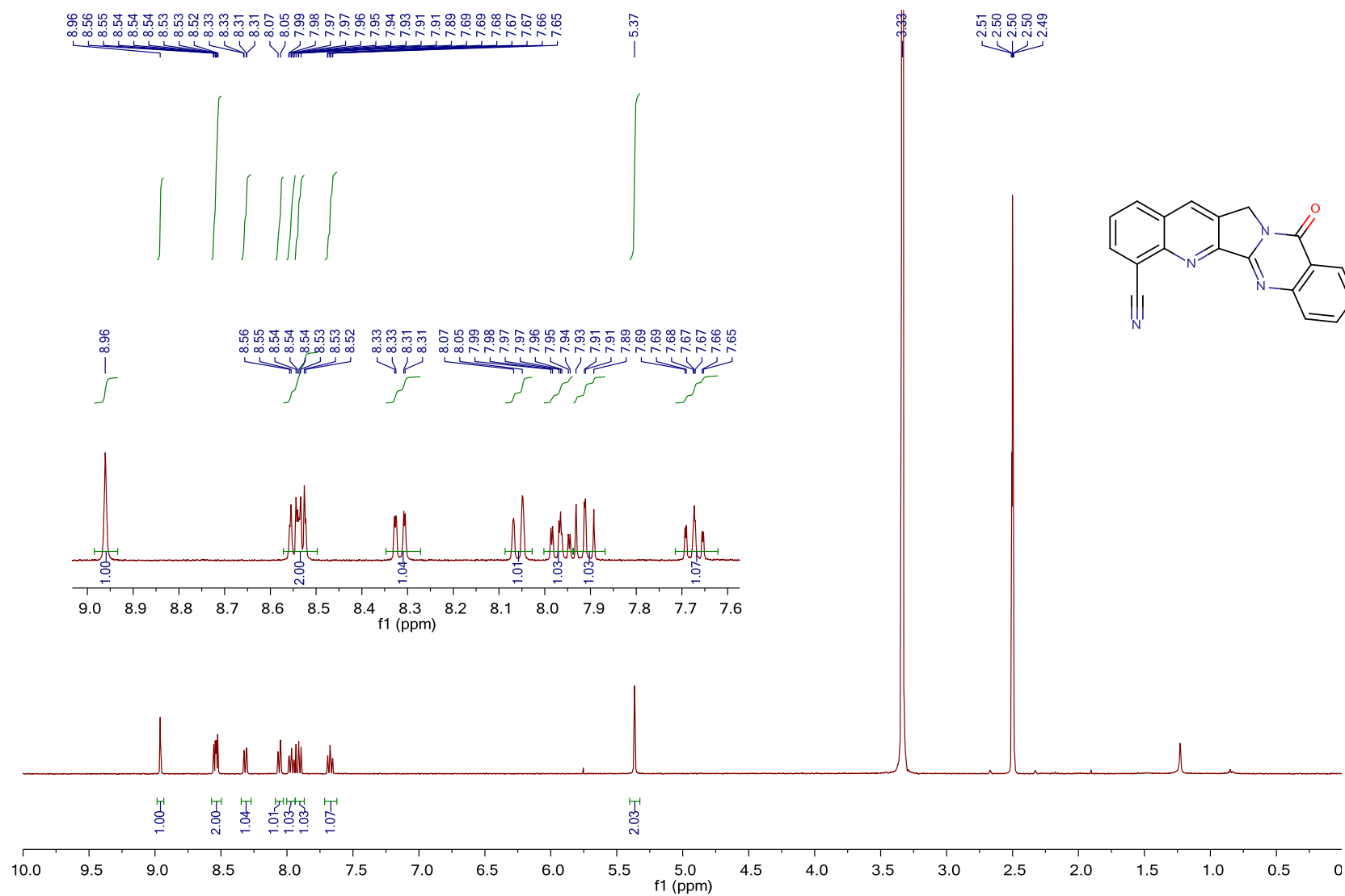
Tafel 16: NOESY (CDCl₃) von *N*-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2**)

MSM3



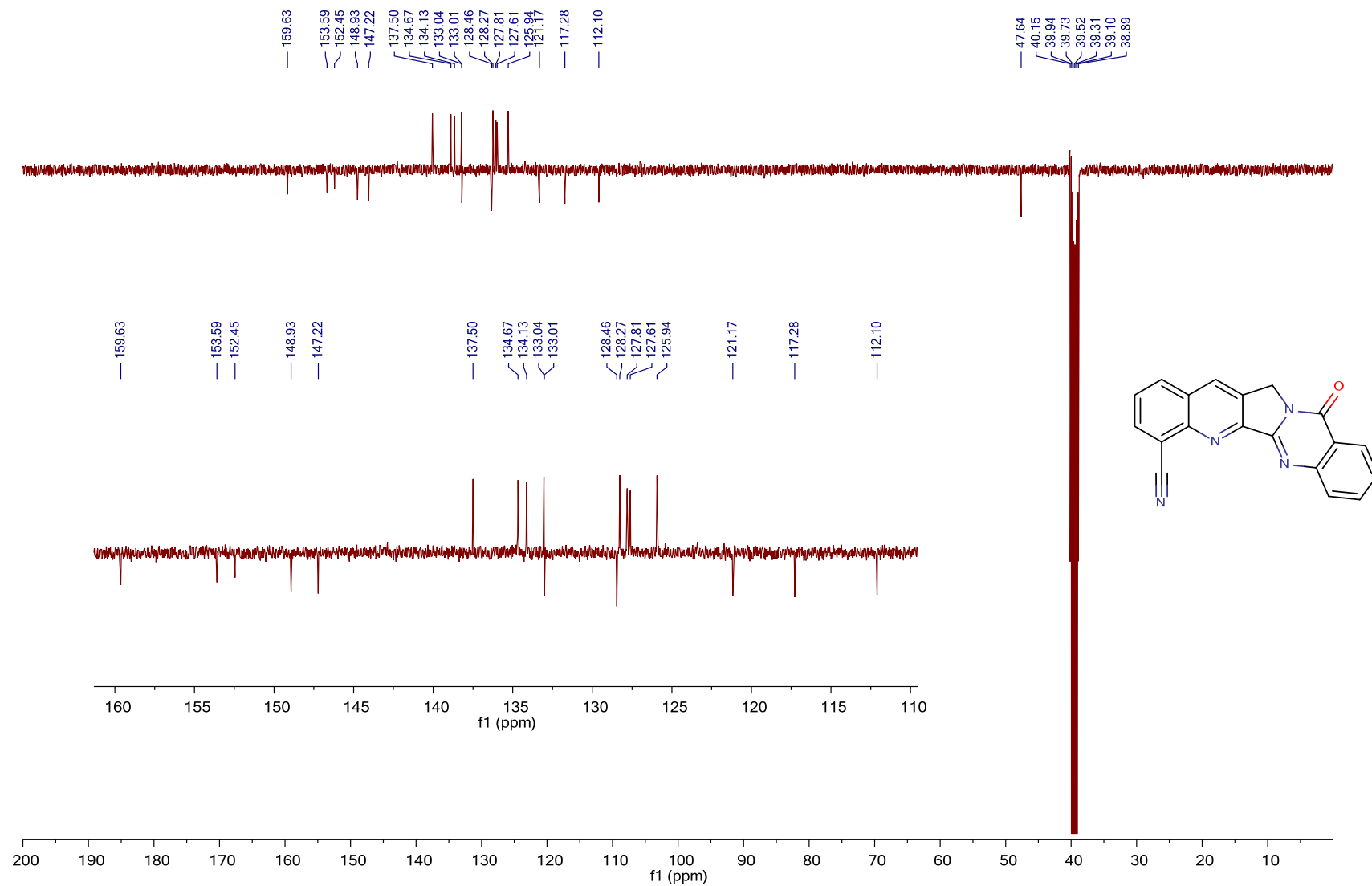
Tafel 17: MS von 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-4-carbonitril (**3**)

MSM3; 11-Oxo-11,13-dihydroquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazoline-4-carbonitrile (12-Cyano-Luotonin A) 1H / DMSO-d₆



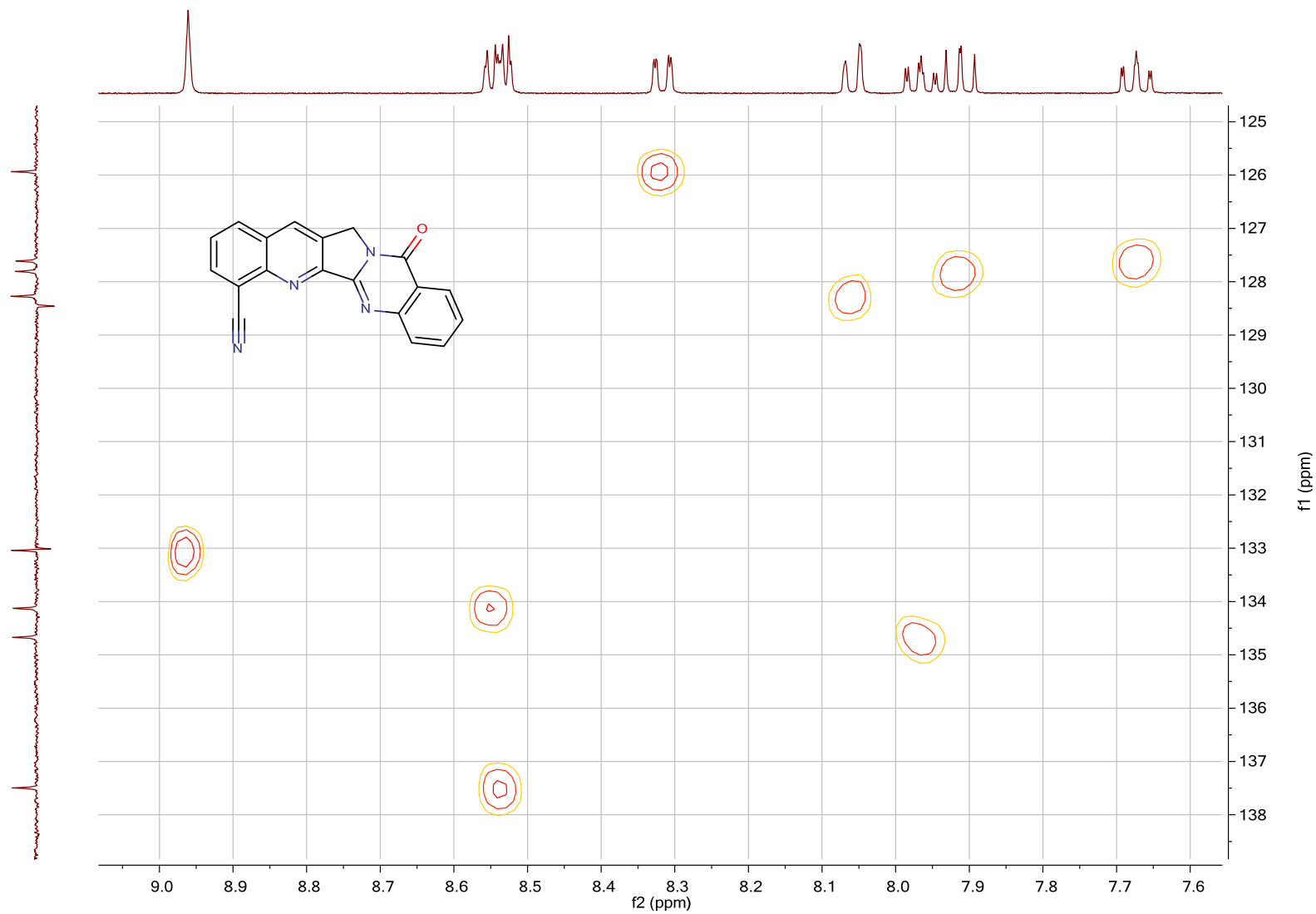
Tafel 18: ¹H-NMR (DMSO-d₆) von 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-4-carbonitril (**3**)

MSM3; 11-Oxo-11,13-dihydroquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazoline-4-carbonitrile (12-Cyano-Luotonin A) C13APT / DMSO-d₆



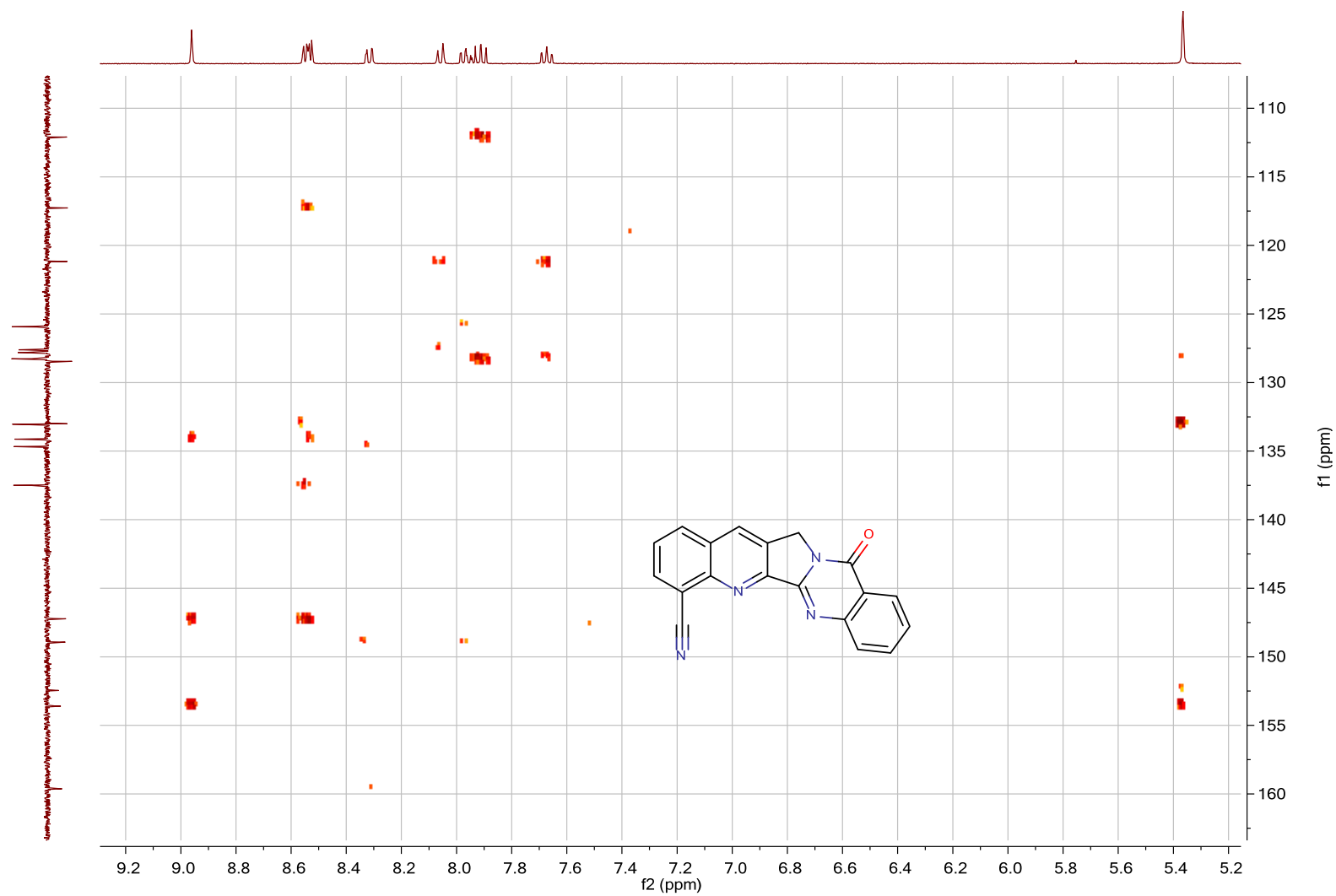
Tafel 19: ¹³C-NMR (DMSO-d₆) von 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-4-carbonitril (**3**)

MSM3; 11-Oxo-11,13-dihydroquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazoline-4-carbonitrile (12-Cyano-Luotonin A) HSQC / DMSO-d₆



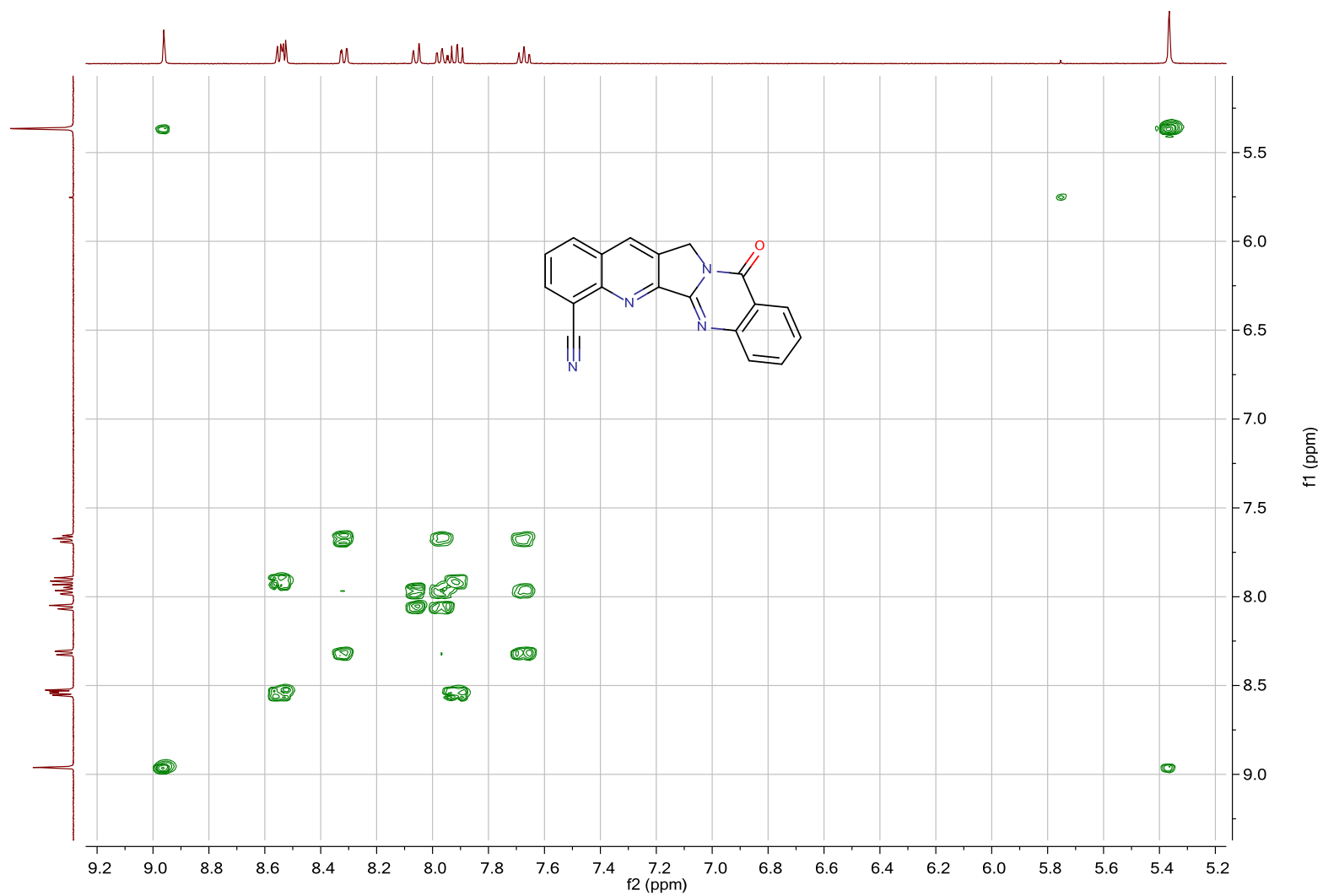
Tafel 20: HSQC (DMSO-*d*₆) von 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-4-carbonitril (**3**)

MSM3; 11-Oxo-11,13-dihydroquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazoline-4-carbonitrile (12-Cyano-Luotonin A) HMBC / DMSO-d₆



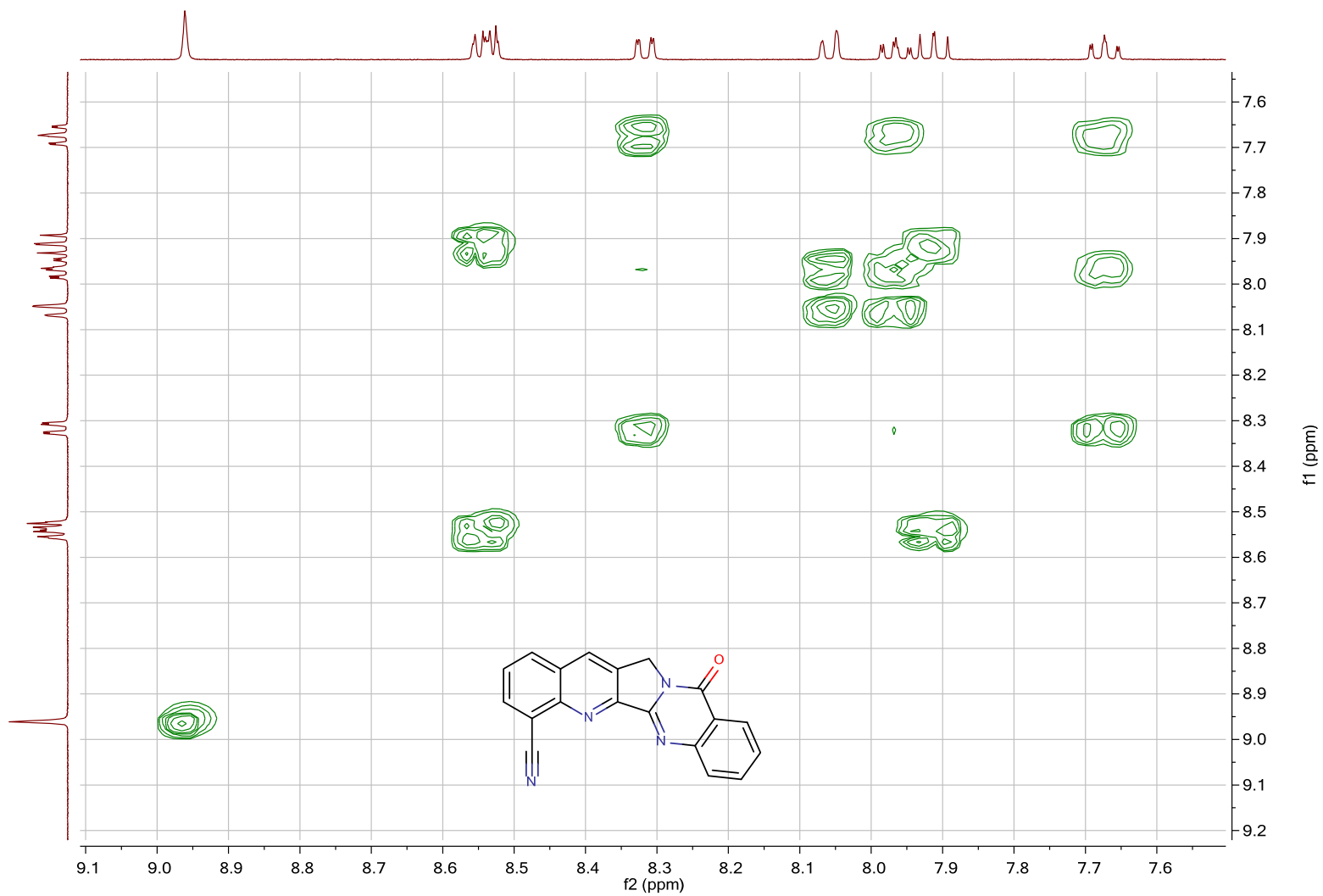
Tafel 21: HMBC (DMSO-*d*₆) von 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-4-carbonitril (**3**)

MSM3; 11-Oxo-11,13-dihydroquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazoline-4-carbonitrile (12-Cyano-Luotonin A) COSY / DMSO-d₆



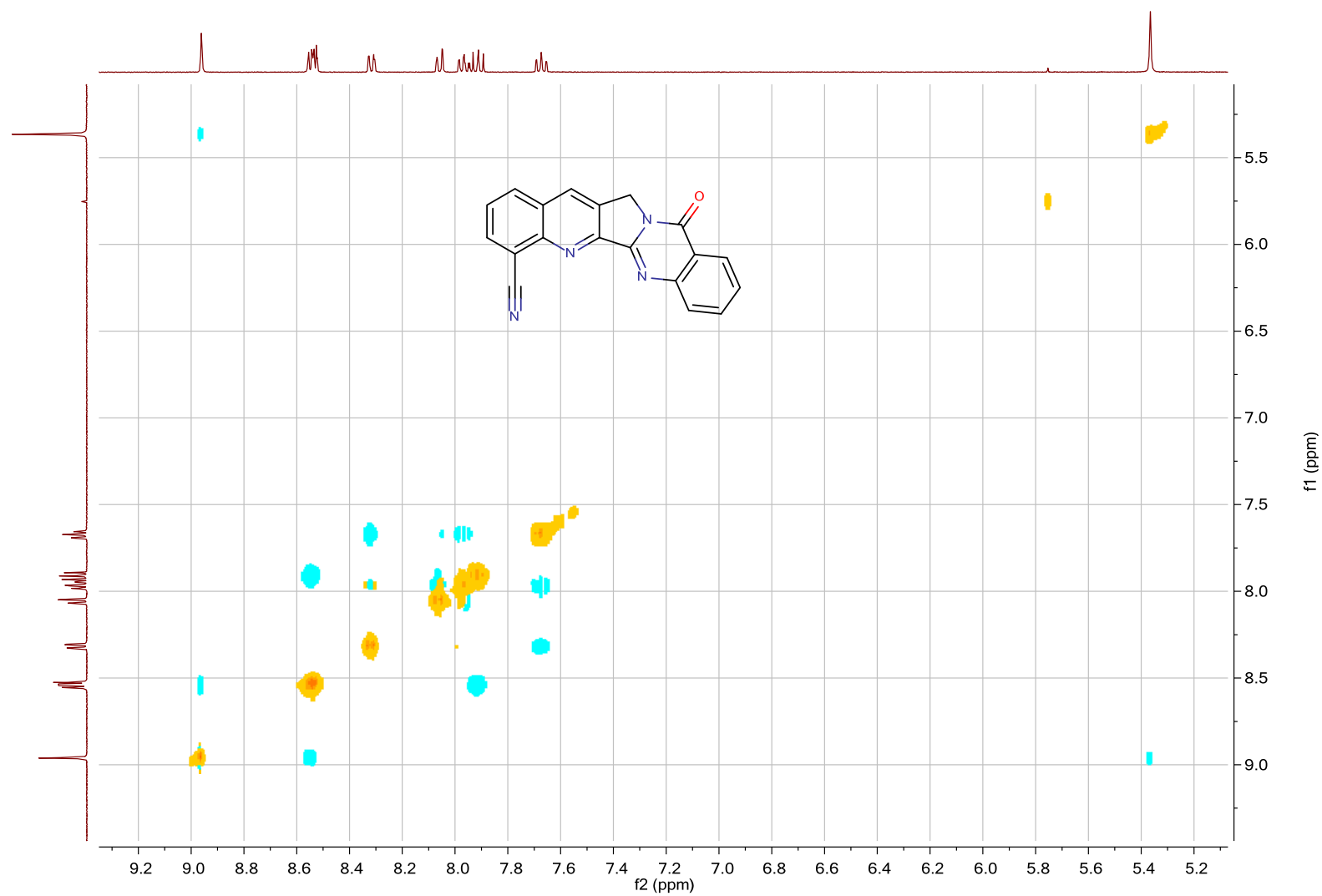
Tafel 22: COSY (DMSO-*d*₆) von 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-4-carbonitril (**3**)

MSM3; 11-Oxo-11,13-dihydroquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazoline-4-carbonitrile (12-Cyano-Luotonin A) COSY / DMSO-d₆



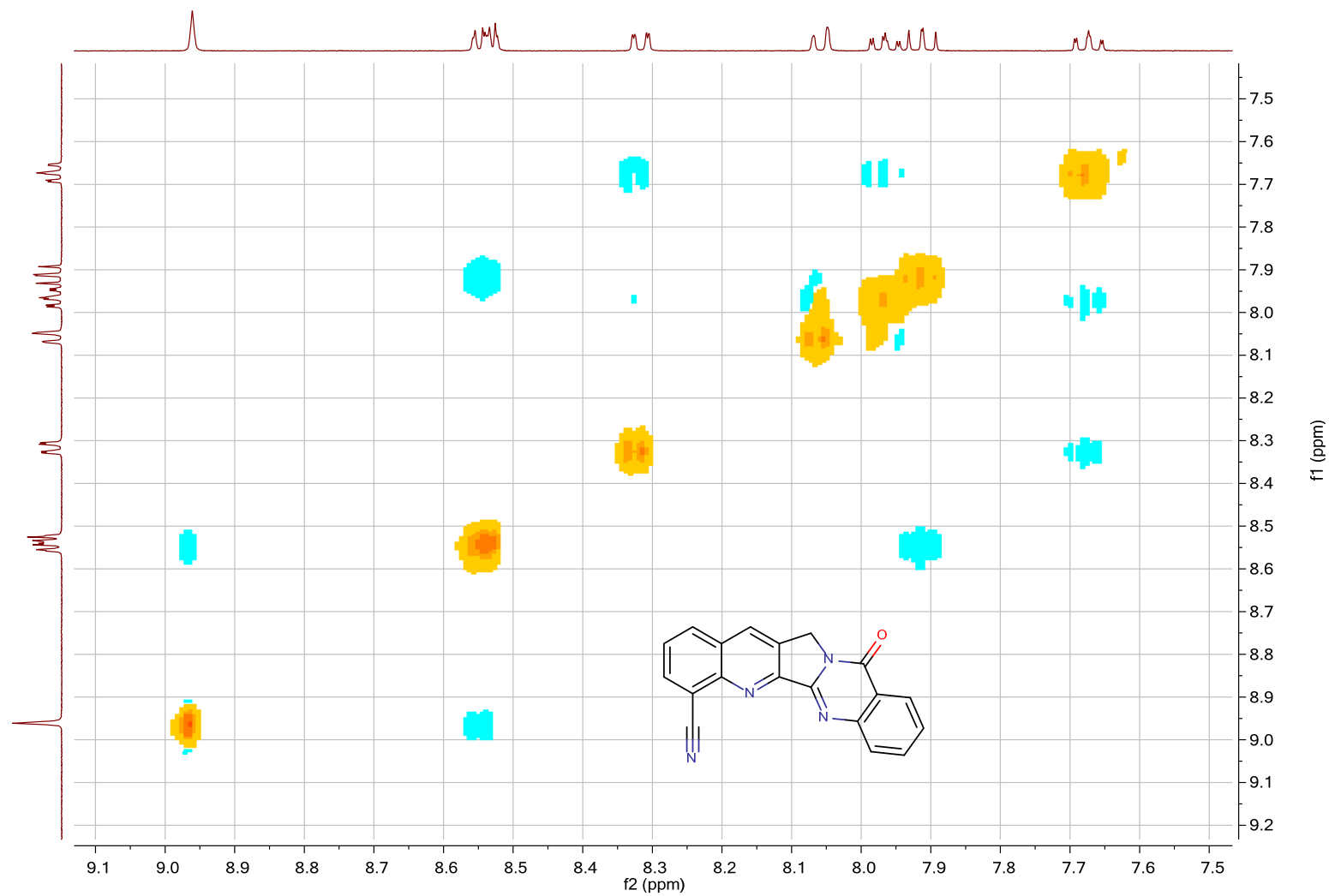
Tafel 23: COSY (DMSO-*d*₆) von 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-4-carbonitril (**3**)

MSM3; 11-Oxo-11,13-dihydroquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazoline-4-carbonitrile (12-Cyano-Luotonin A) NOESY / DMSO-d₆



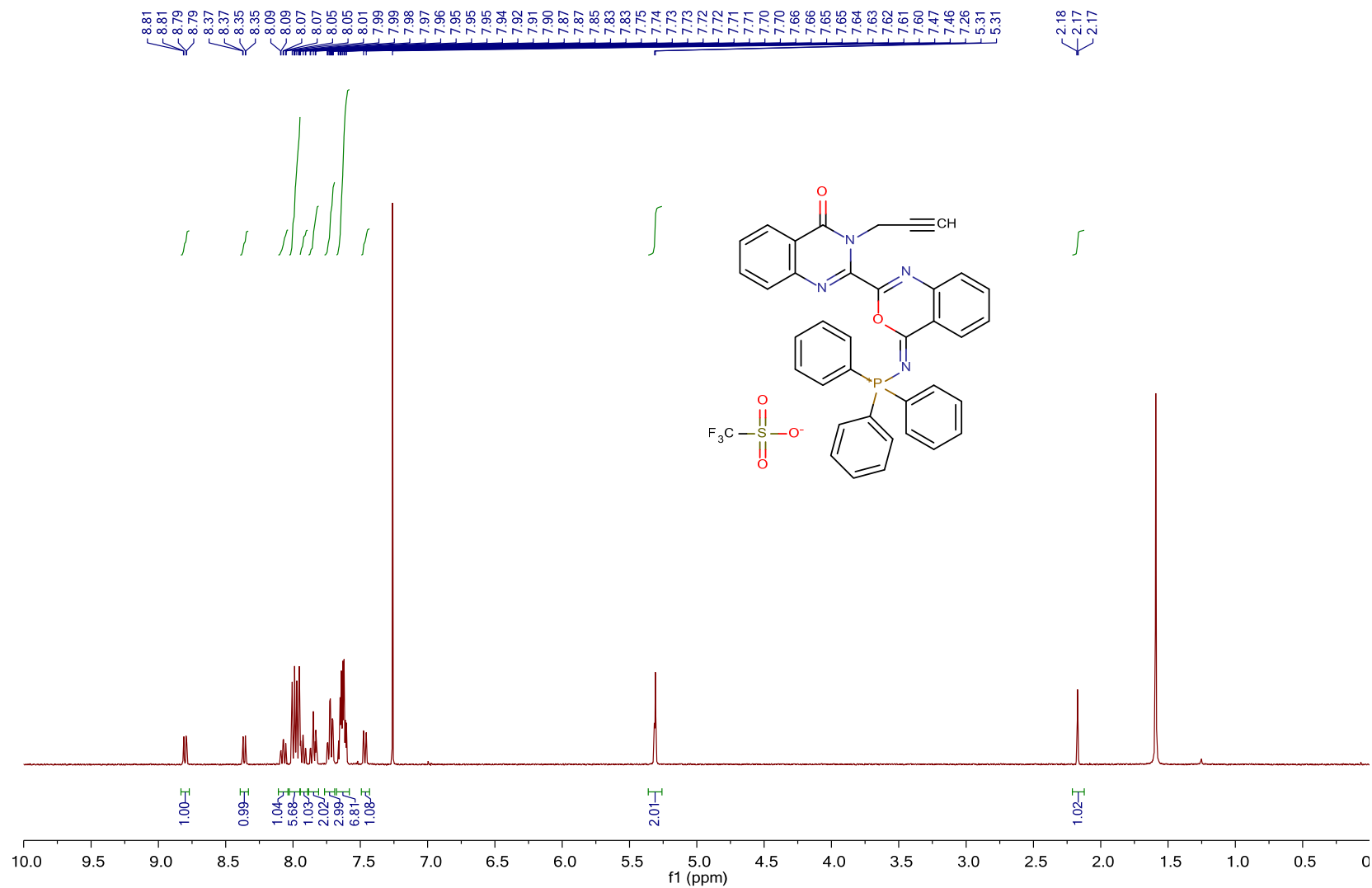
Tafel 24: NOESY (DMSO-*d*₆) von 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-4-carbonitril (**3**)

MSM3; 11-Oxo-11,13-dihydroquinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazoline-4-carbonitrile (12-Cyano-Luotonin A) NOESY / DMSO-d₆



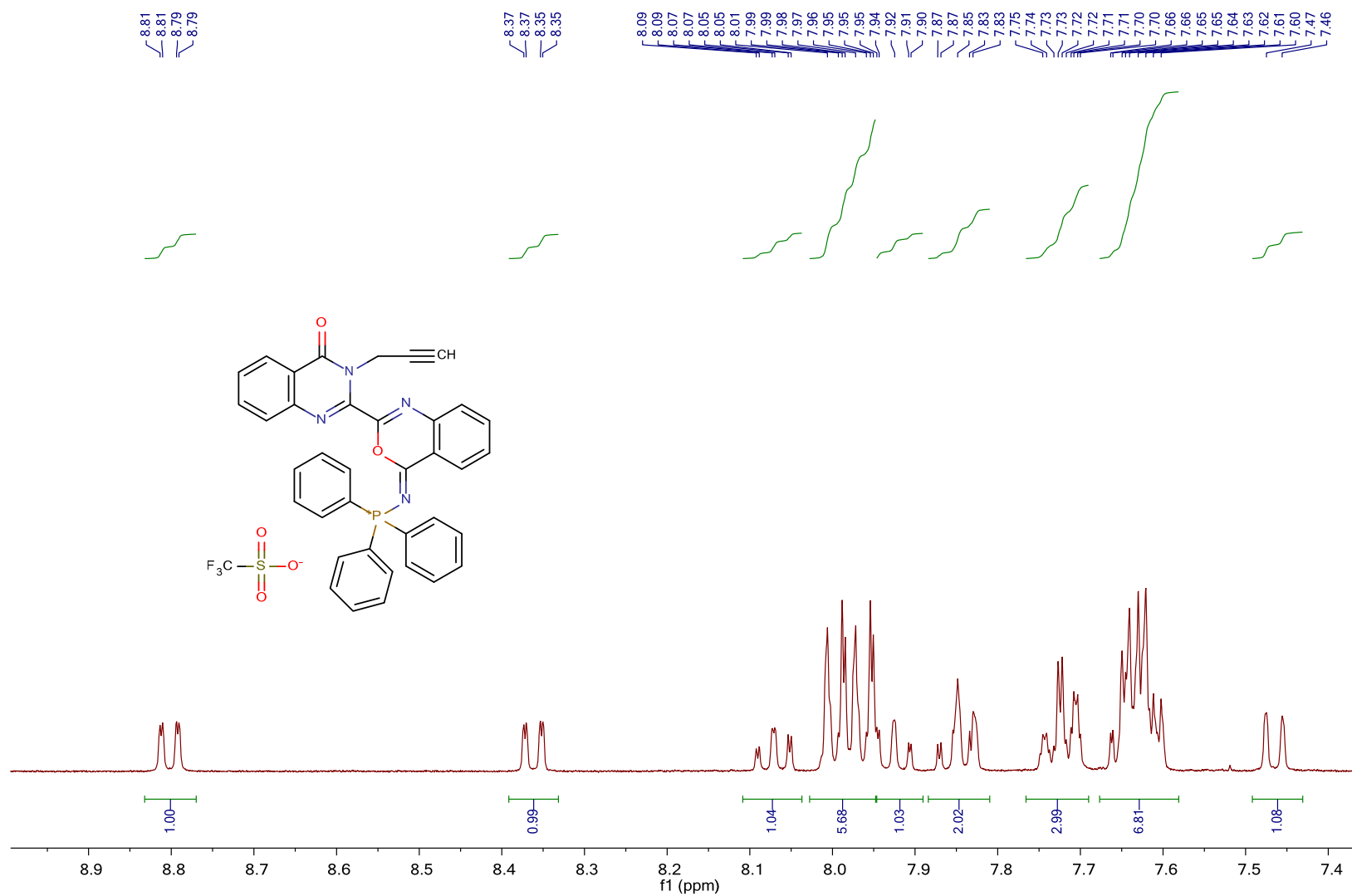
Tafel 25: NOESY (DMSO-*d*₆) von 11-Oxo-11,13-dihydrochinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-4-carbonitril (**3**)

MSM5; apolare Subst. (Kristalle) ex Cycloadd. #3 (nach Umkrist. ex CHCl₃) 1H / CDCl₃



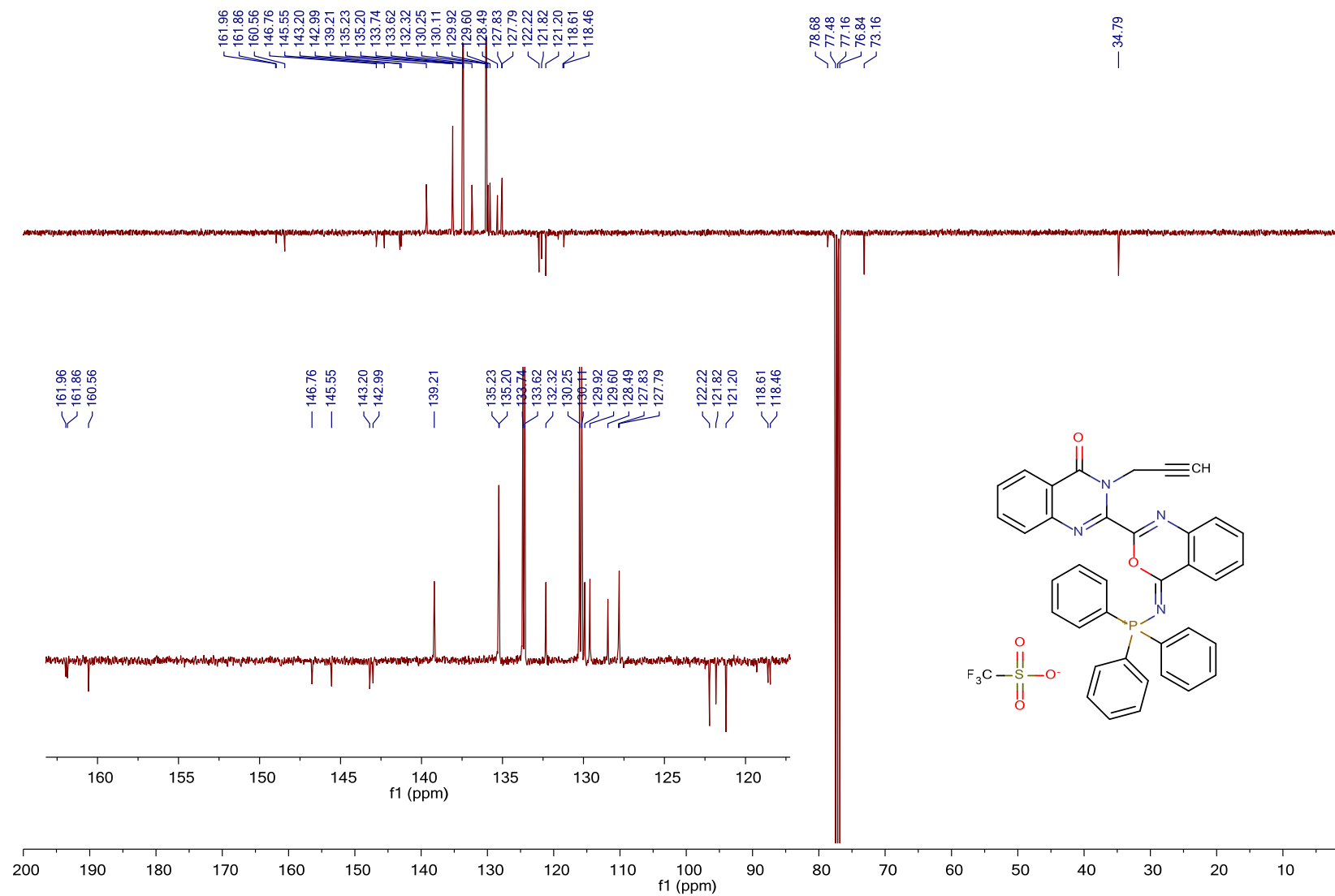
Tafel 26: ¹H-NMR (CDCl₃) von ({2-[4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-yl]-4*H*-3,1-benzoxazin-4-yliden}amino)(triphenyl)phosphonium Trifluormethansulfonat (**4**)

MSM5; apolare Subst. (Kristalle) ex Cycloadd. #3 (nach Umkrist. ex CHCl₃) 1H / CDCl₃



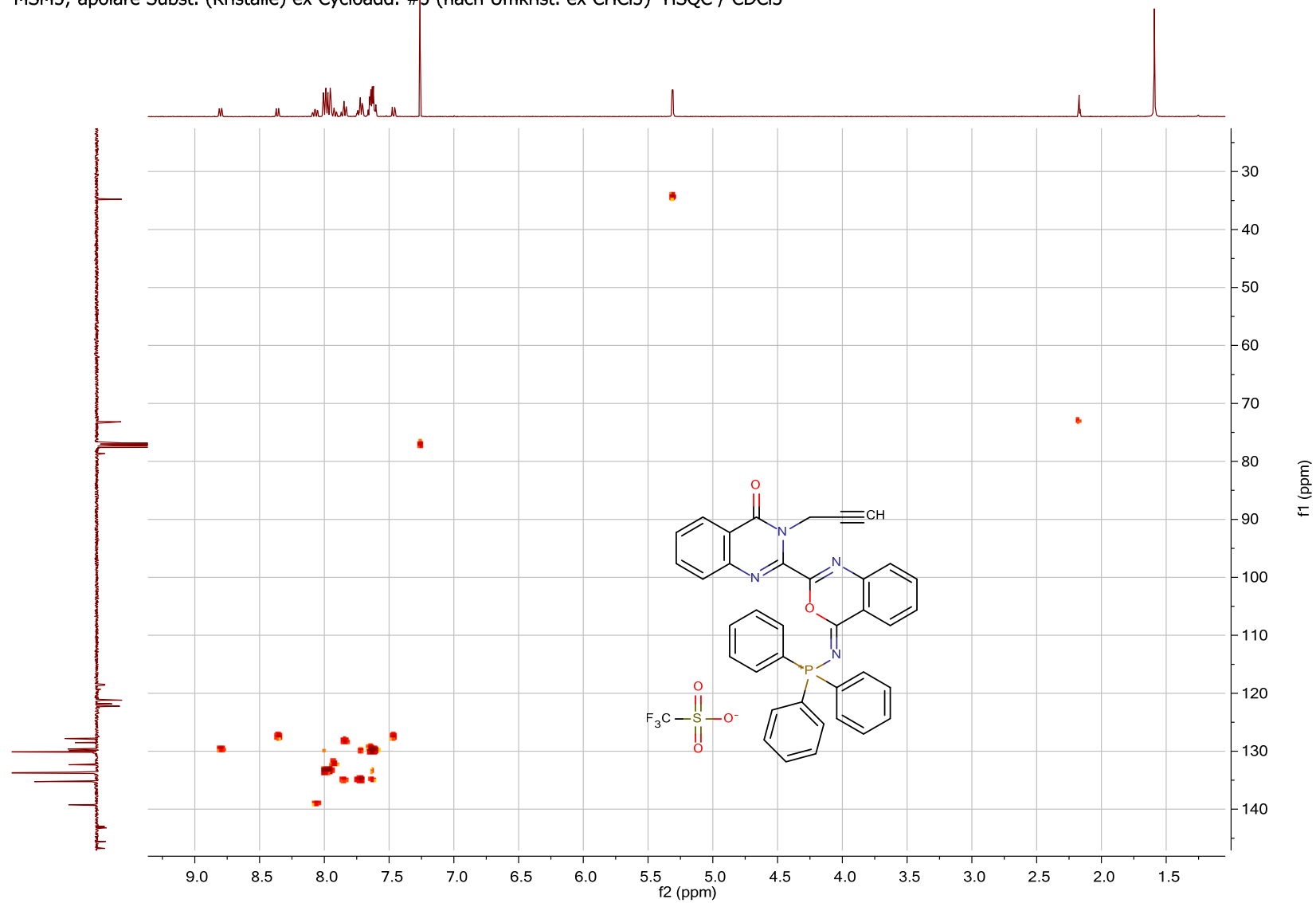
Tafel 27: ¹H-NMR (CDCl₃) von ({2-[4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-yl]-4H-3,1-benzoxazin-4-yliden}amino)(triphenyl)phosphonium Trifluormethansulfonat (**4**)

MSM5; apolare Subst. (Kristalle) ex Cycloadd. #3 (nach Umkrist. ex CHCl₃) C13APT / CDCl₃



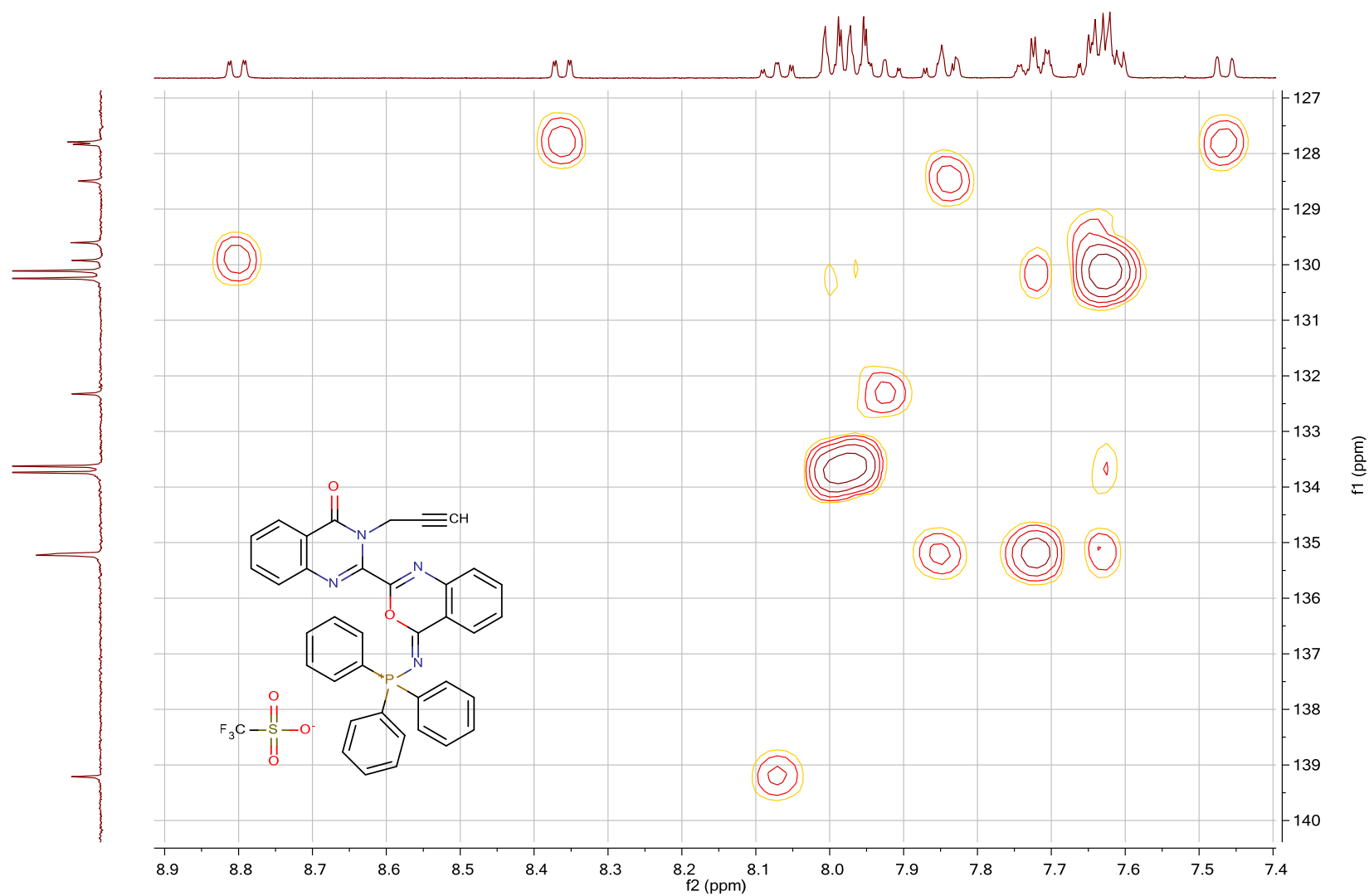
Tafel 28: ¹³C-NMR (CDCl₃) von ({2-[4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-yl]-4*H*-3,1-benzoxazin-4-yliden}amino)(triphenyl)phosphonium Trifluormethansulfonat (**4**)

MSM5; apolare Subst. (Kristalle) ex Cycloadd. #3 (nach Umkrist. ex CHCl₃) HSQC / CDCl₃



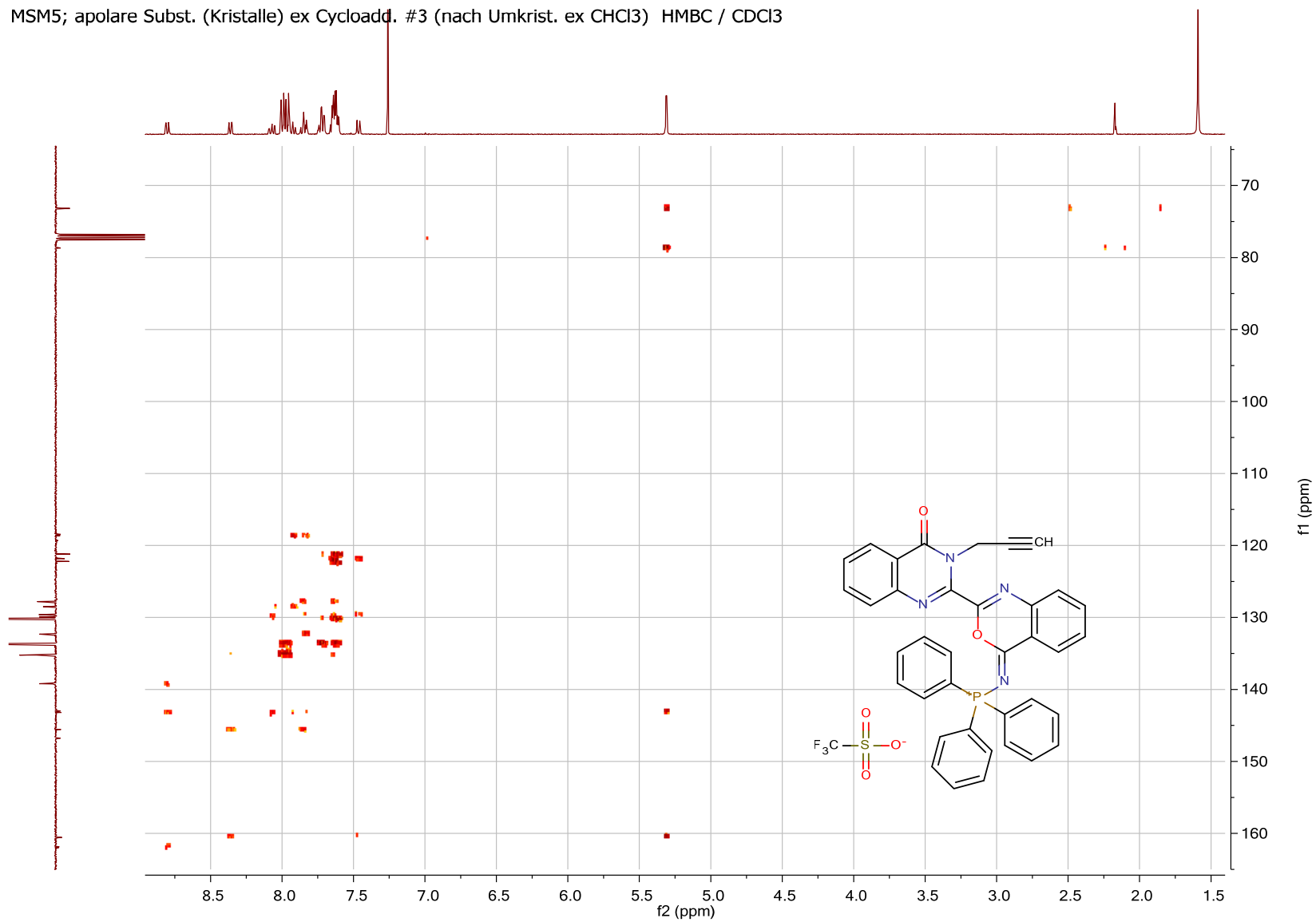
Tafel 29: HSQC (CDCl₃) von ({2-[4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-yl]-4*H*-3,1-benzoxazin-4-yliden}amino)(triphenyl)phosphonium
Trifluormethansulfonat (**4**)

MSM5; apolare Subst. (Kristalle) ex Cycloadd. #3 (nach Umkrist. ex CHCl₃) HSQC / CDCl₃



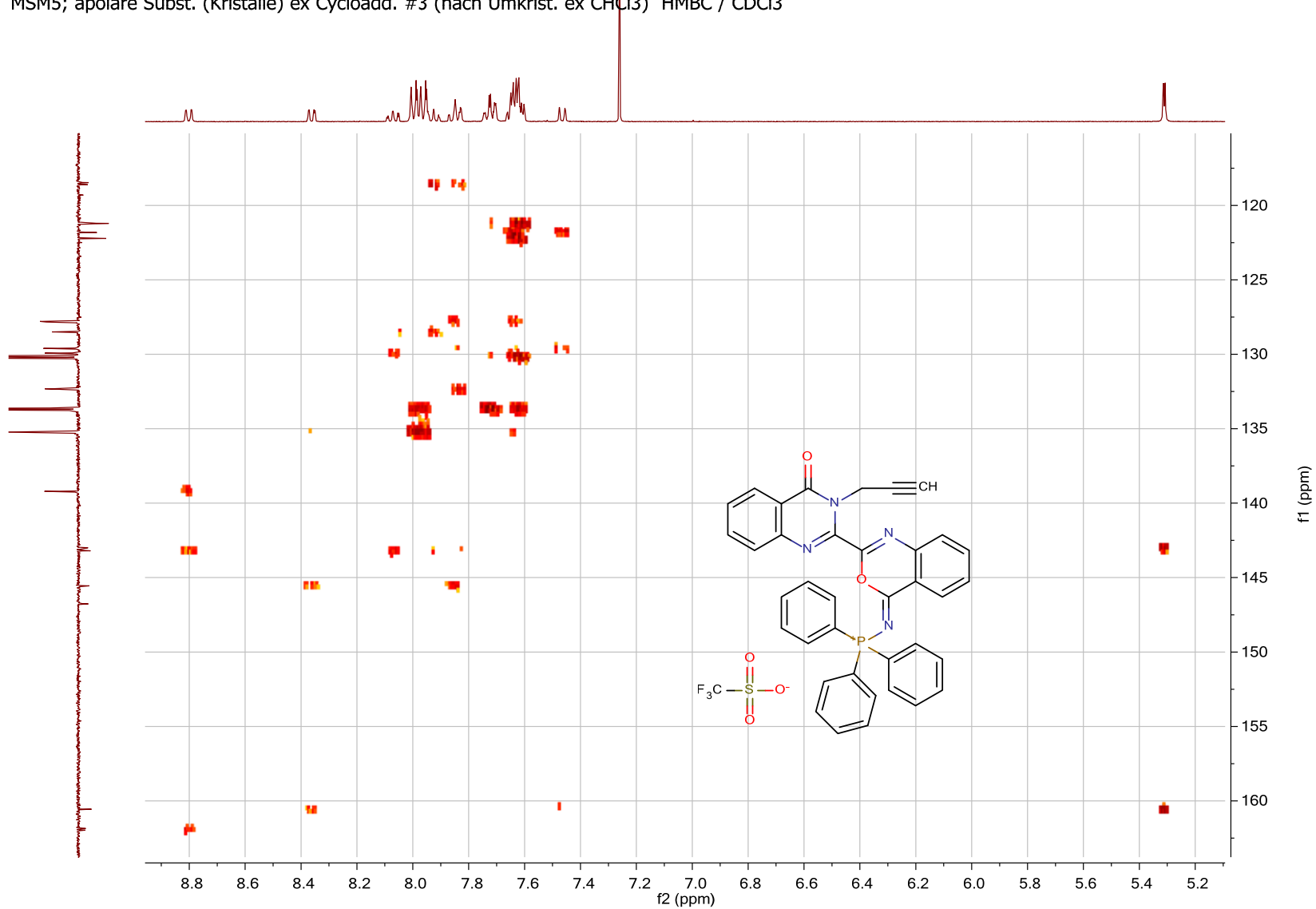
Tafel 30: HSQC (CDCl₃) von ({2-[4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-yl]-4H-3,1-benzoxazin-4-yliden}amino)(triphenyl)phosphonium Trifluormethansulfonat (**4**)

MSM5; apolare Subst. (Kristalle) ex Cycloadd. #3 (nach Umkrist. ex CHCl₃) HMBC / CDCl₃



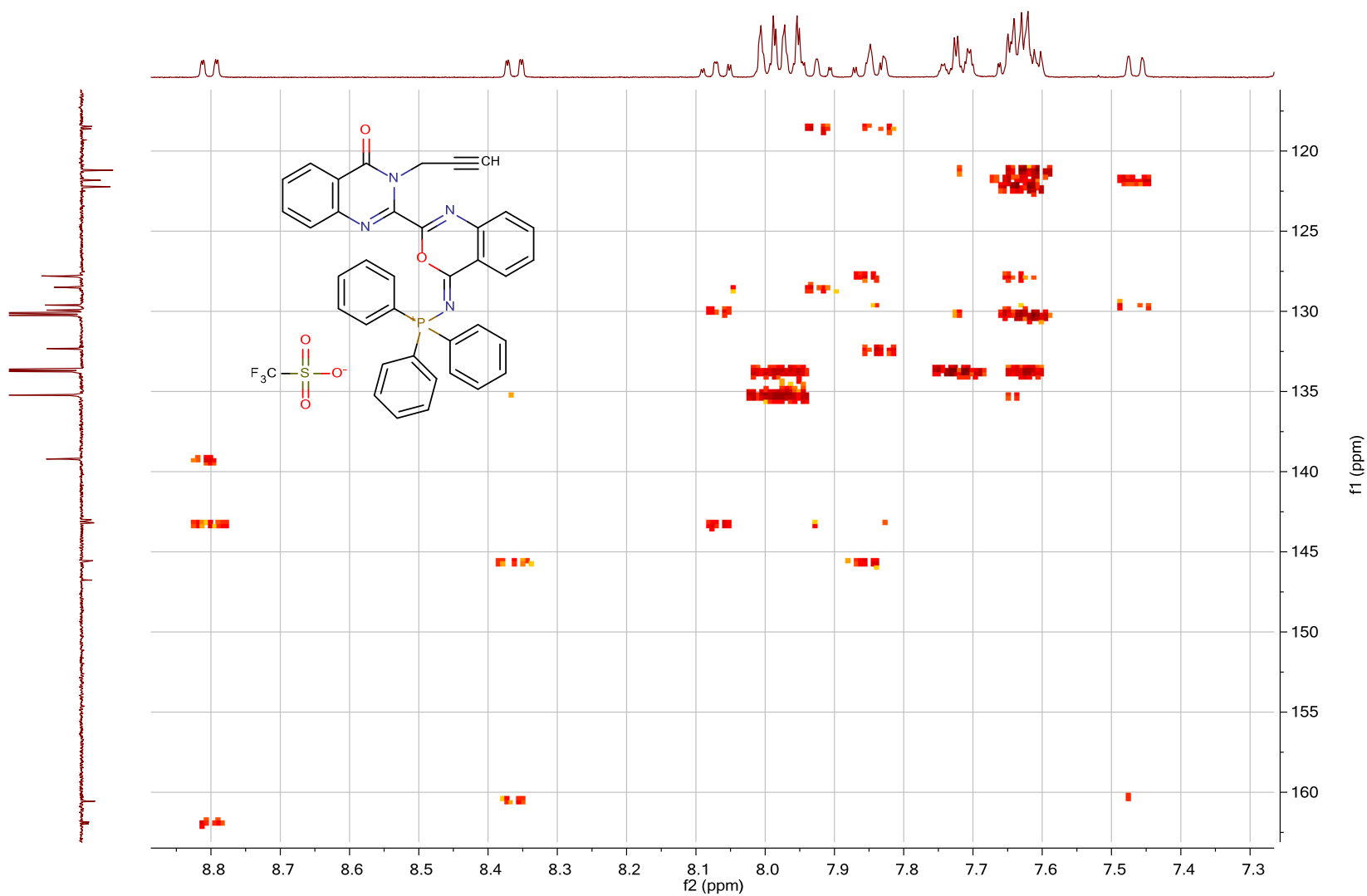
Tafel 31: HMBC (CDCl₃) von ({2-[4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-yl]-4*H*-3,1-benzoxazin-4-yliden}amino)(triphenyl)phosphonium Trifluormethansulfonat (**4**)

MSM5; apolare Subst. (Kristalle) ex Cycloadd. #3 (nach Umkrist. ex CHCl₃) HMBC / CDCl₃



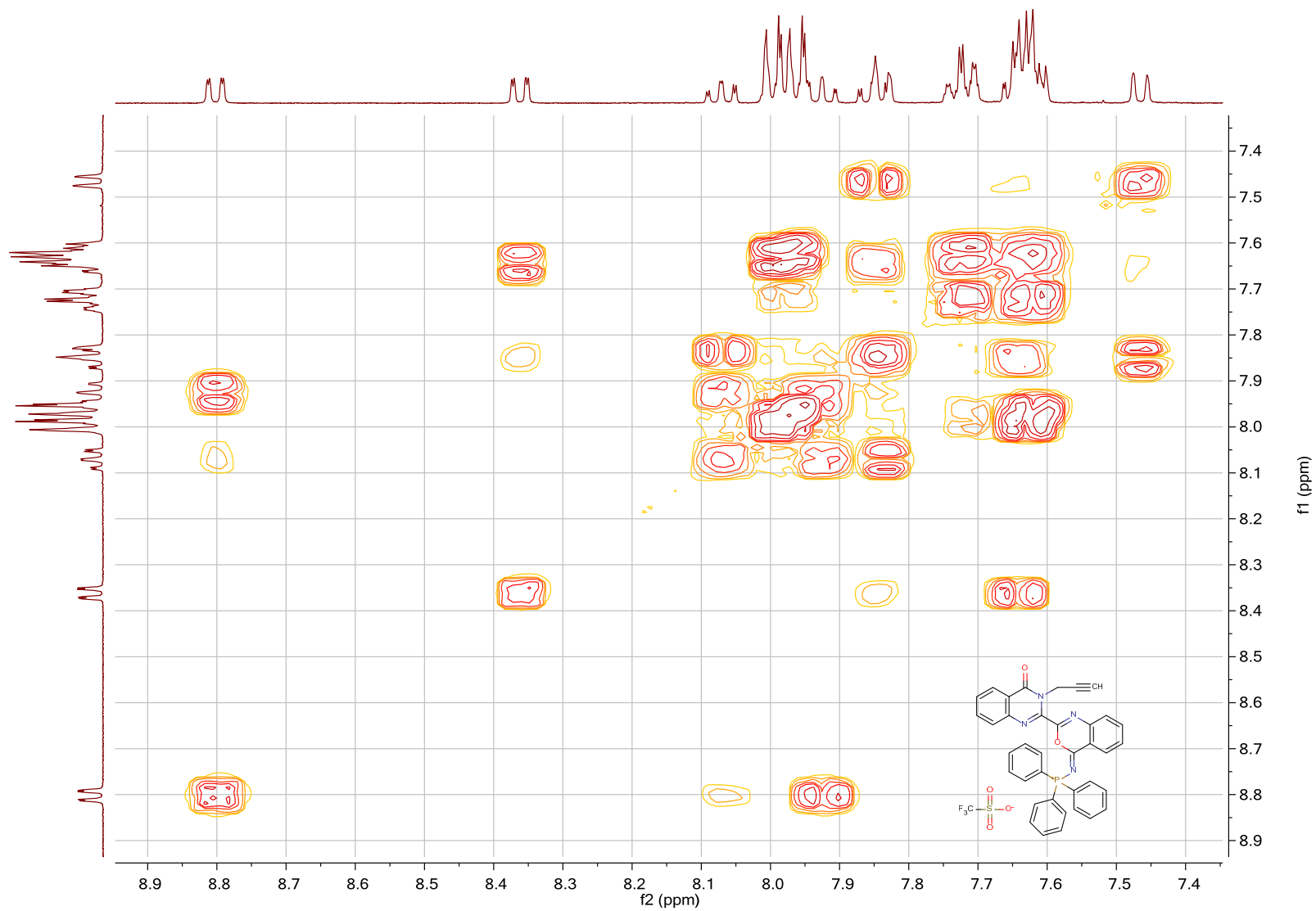
Tafel 32: HMBC (CDCl₃) von ({2-[4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-yl]-4*H*-3,1-benzoxazin-4-yliden}amino)(triphenyl)phosphonium Trifluormethansulfonat (**4**)

MSM5; apolare Subst. (Kristalle) ex Cycloadd. #3 (nach Umkrist. ex CHCl₃) HMBC / CDCl₃



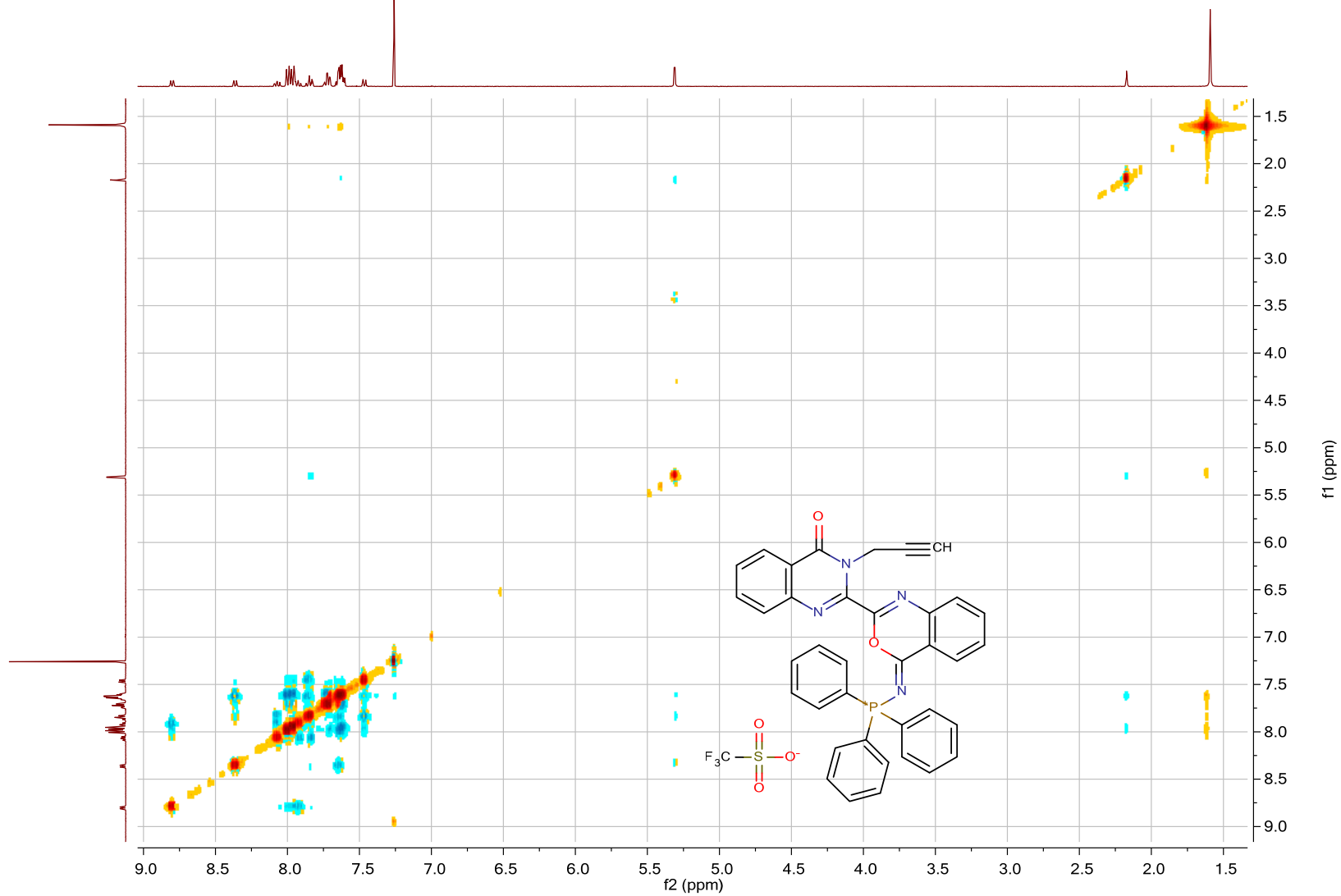
Tafel 33: HMBC (CDCl₃) von ({2-[4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-yl]-4*H*-3,1-benzoxazin-4-yliden}amino)(triphenyl)phosphonium Trifluormethansulfonat (**4**)

MSM5; apolare Subst. (Kristalle) ex Cycloadd. #3 (nach Umkrist. ex CHCl₃) COSY / CDCl₃



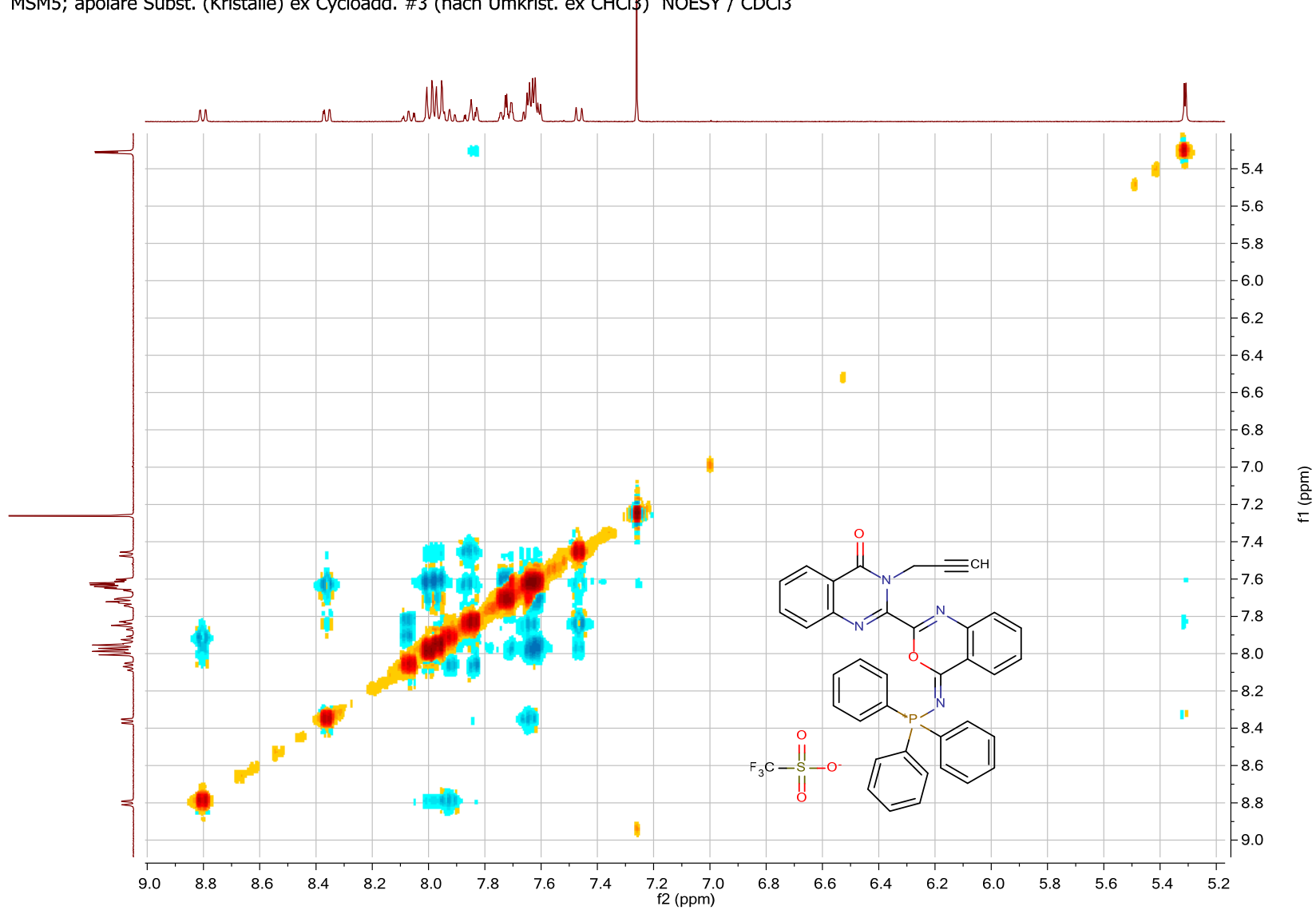
Tafel 34: COSY (CDCl₃) von ({2-[4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-yl]-4*H*-3,1-benzoxazin-4-yliden}amino)(triphenyl)phosphonium Trifluormethansulfonat (**4**)

MSM5; apolare Subst. (Kristalle) ex Cycloadd. #3 (nach Umkrist. ex CHCl₃) NOESY / CDCl₃



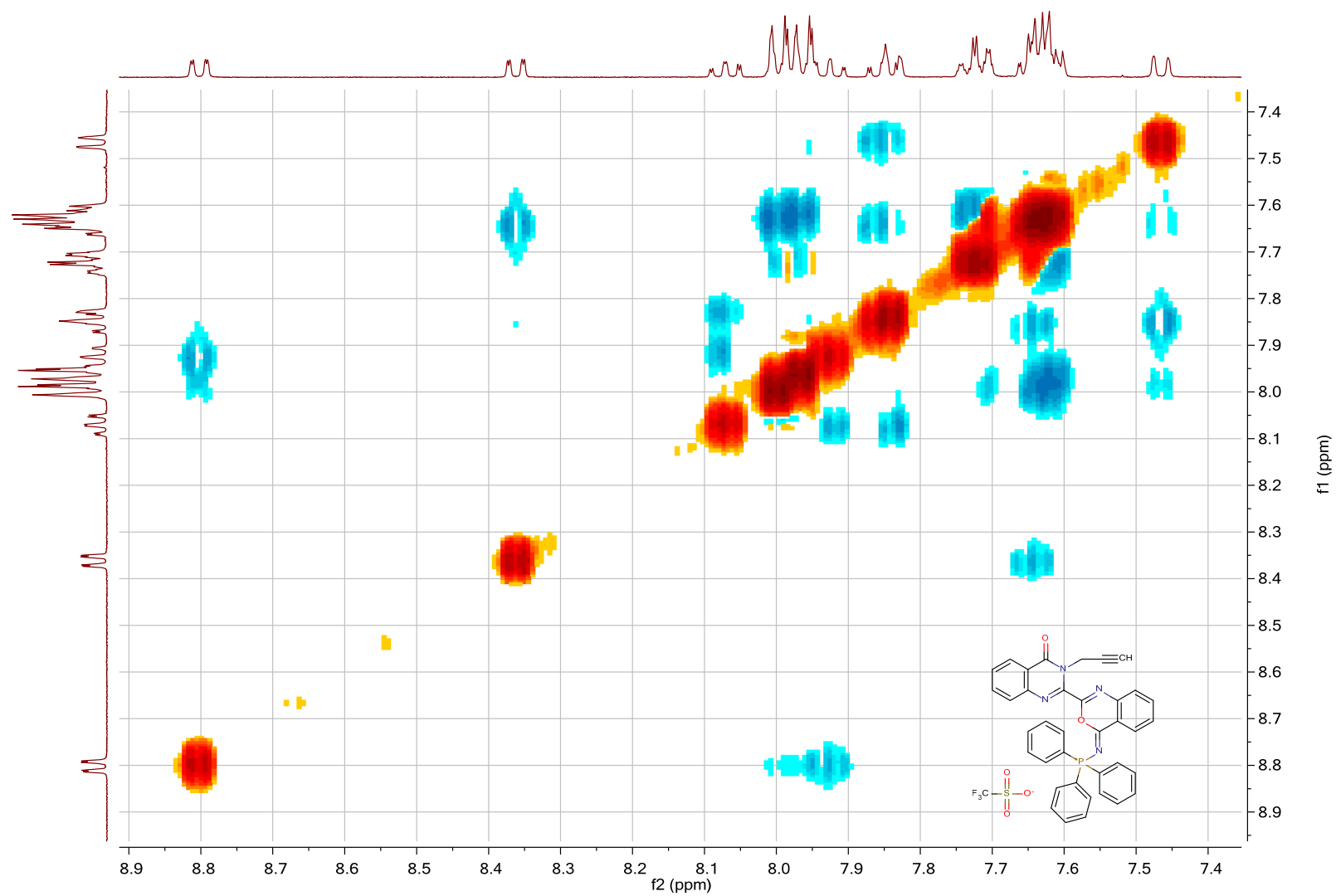
Tafel 35: NOESY (CDCl₃) von ({2-[4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-yl]-4*H*-3,1-benzoxazin-4-yliden}amino)(triphenyl)phosphonium Trifluormethansulfonat (**4**)

MSM5; apolare Subst. (Kristalle) ex Cycloadd. #3 (nach Umkrist. ex CHCl₃) NOESY / CDCl₃



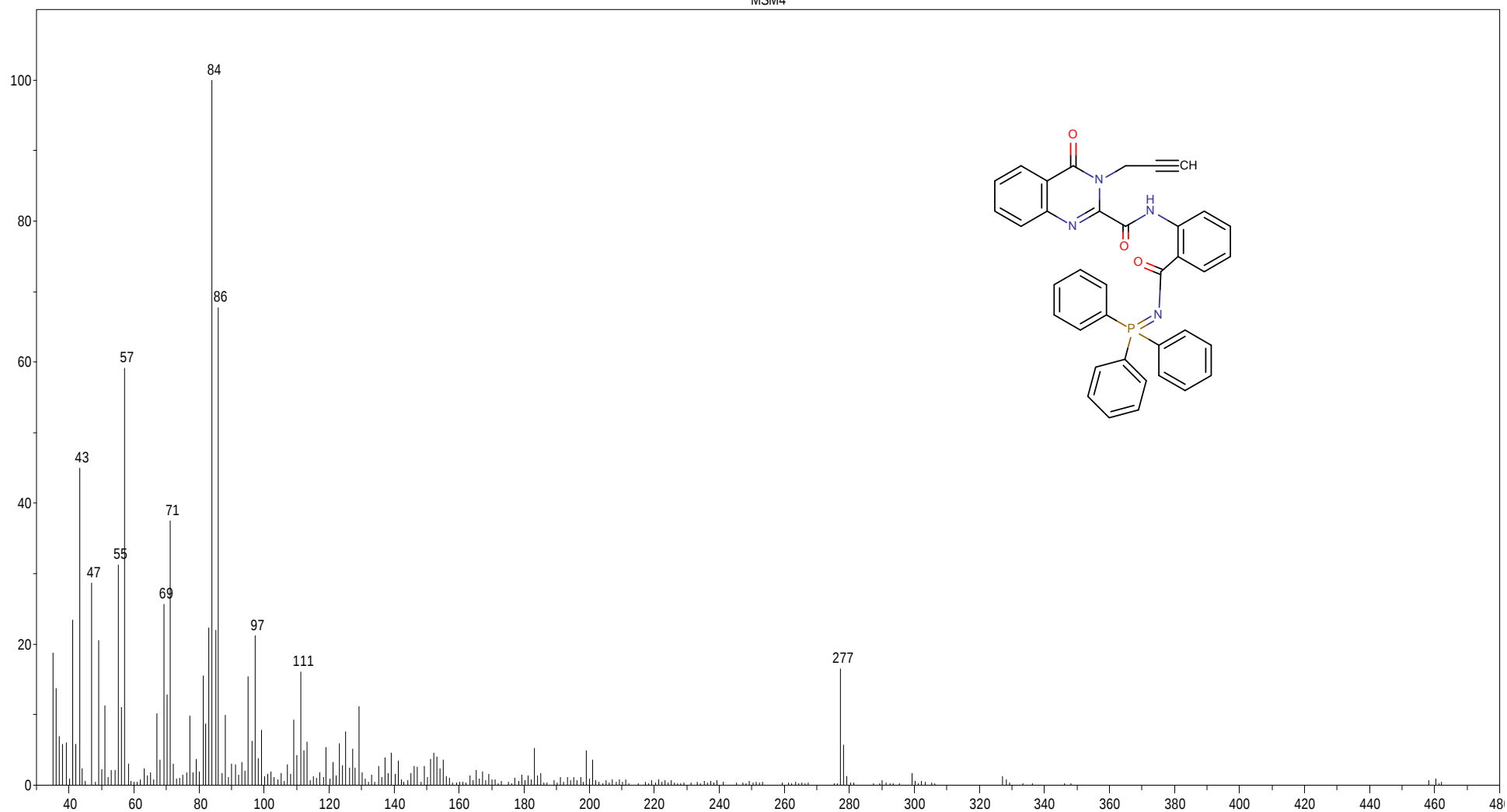
Tafel 36: NOESY (CDCl₃) von ({2-[4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-yl]-4*H*-3,1-benzoxazin-4-yliden}amino)(triphenyl)phosphonium Trifluormethansulfonat (**4**)

MSM5; apolare Subst. (Kristalle) ex Cycloadd. #3 (nach Umkrist. ex CHCl₃) NOESY / CDCl₃



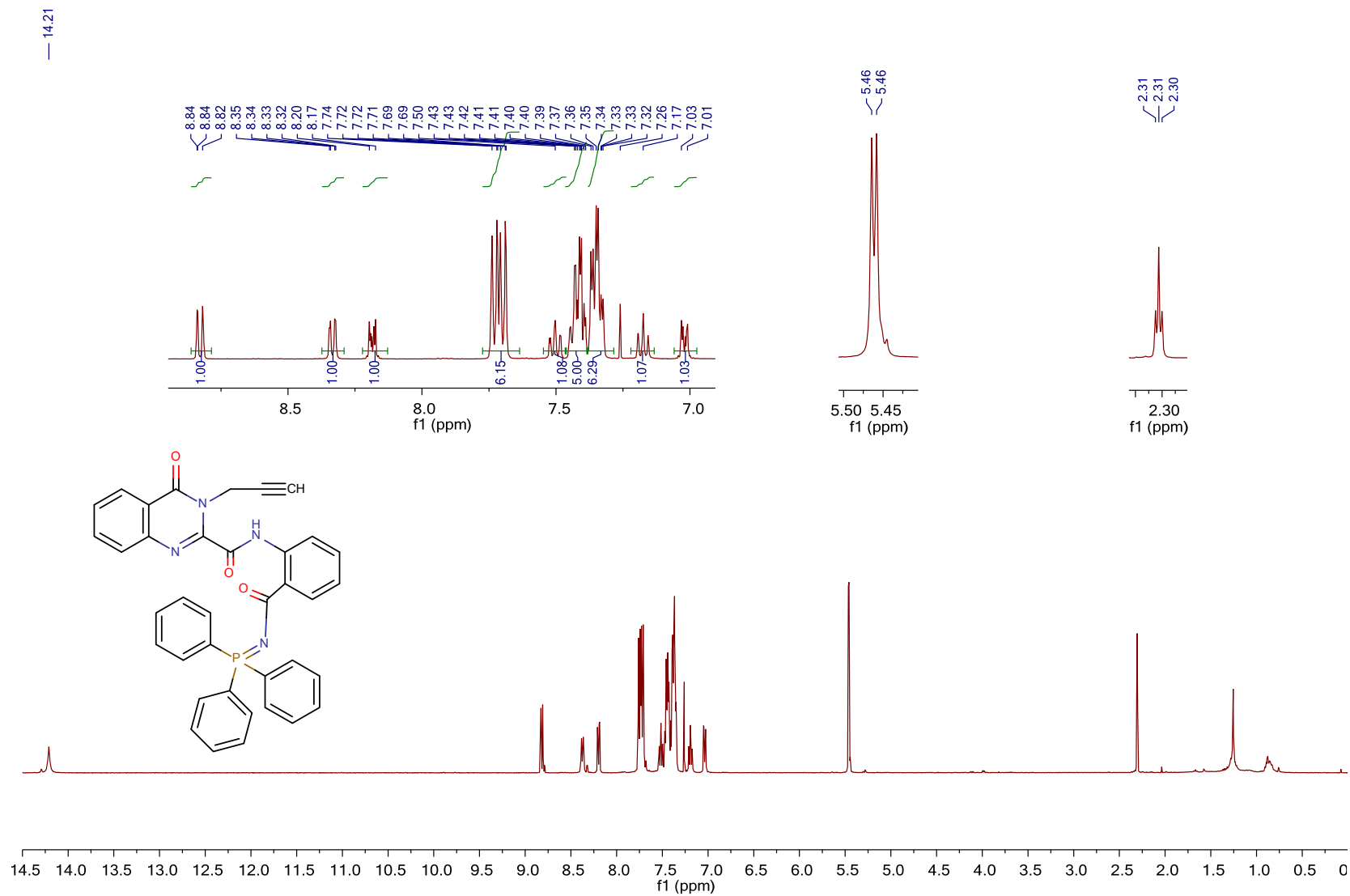
Tafel 37: NOESY (CDCl₃) von ({2-[4-Oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-yl]-4*H*-3,1-benzoxazin-4-yliden}amino)(triphenyl)phosphonium Trifluormethansulfonat (**4**)

MSM4



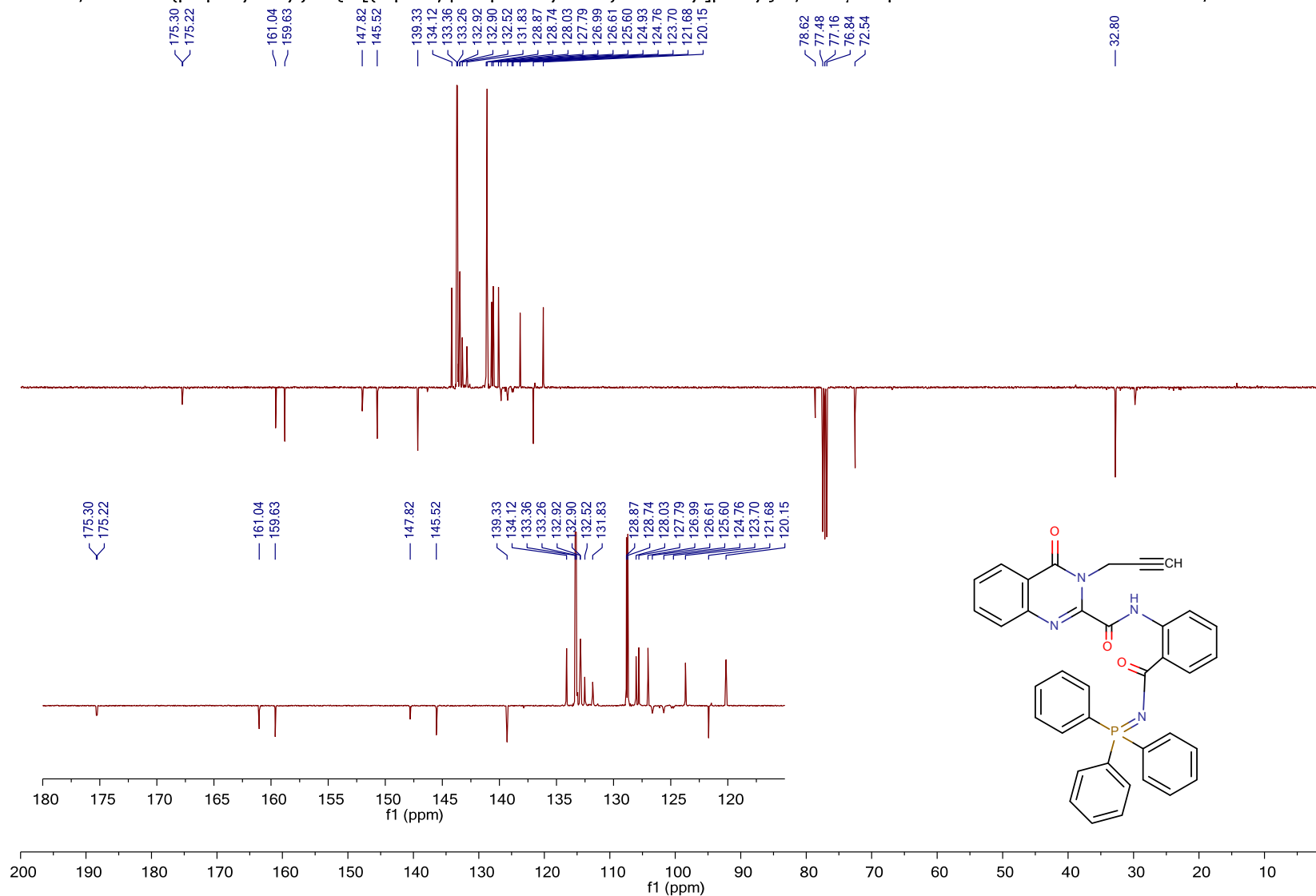
Tafel 38: MS von 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-N-{2-[(triphenylphosphoranylidene)carbamoyl]phenyl}-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**5**)

MSM4; 4-Oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-N-{2-[(triphenylphosphoranylidene)carbamoyl]phenyl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide 1H / CDCl3



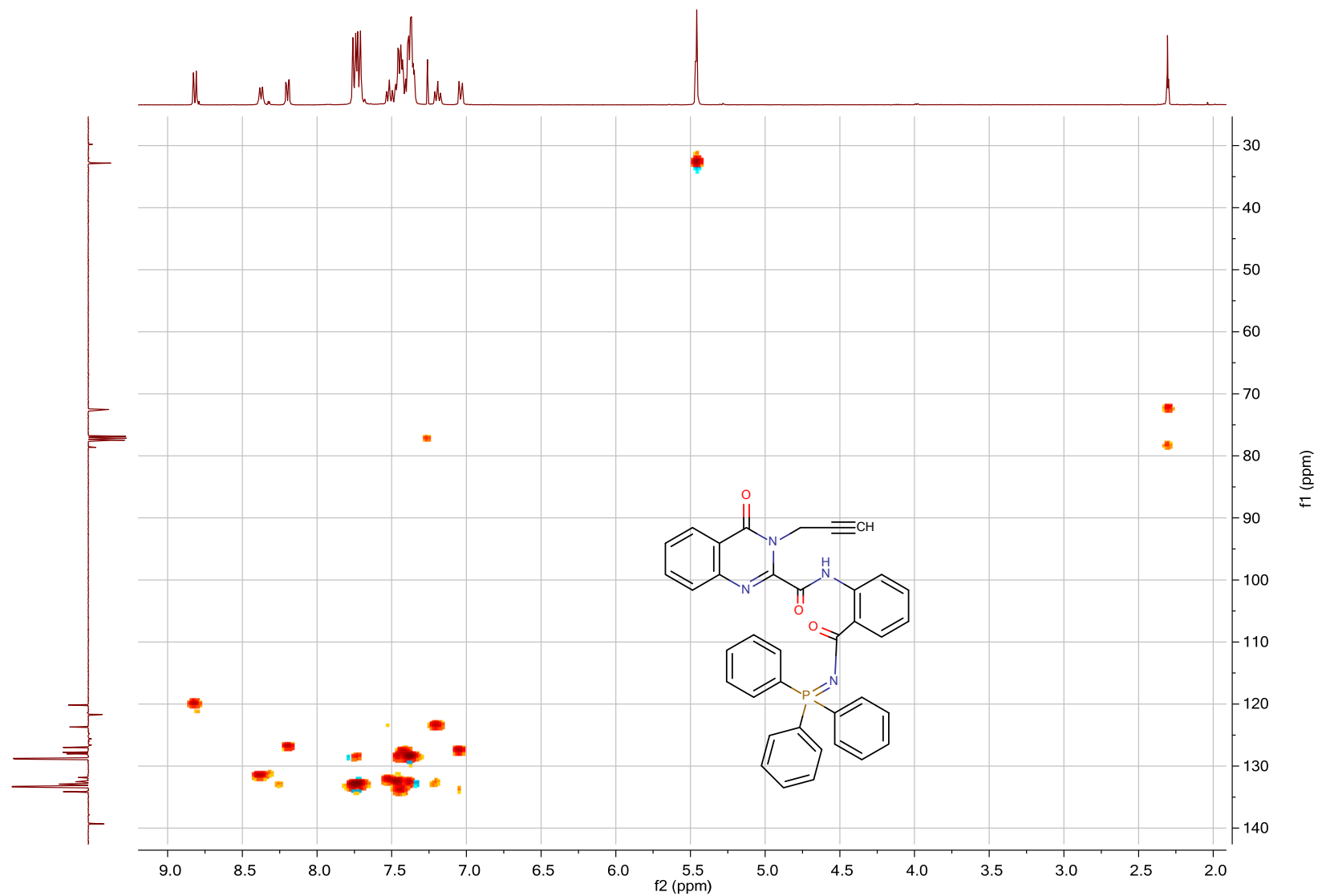
Tafel 39: ¹H-NMR (CDCl₃) von 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-N-{2-[(triphenylphosphoranylidene)carbamoyl]phenyl}-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**5**)

MSM4; 4-Oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-N-{2-[(triphenylphosphoranylidene)carbamoyl]phenyl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide C13APT / CDCl3



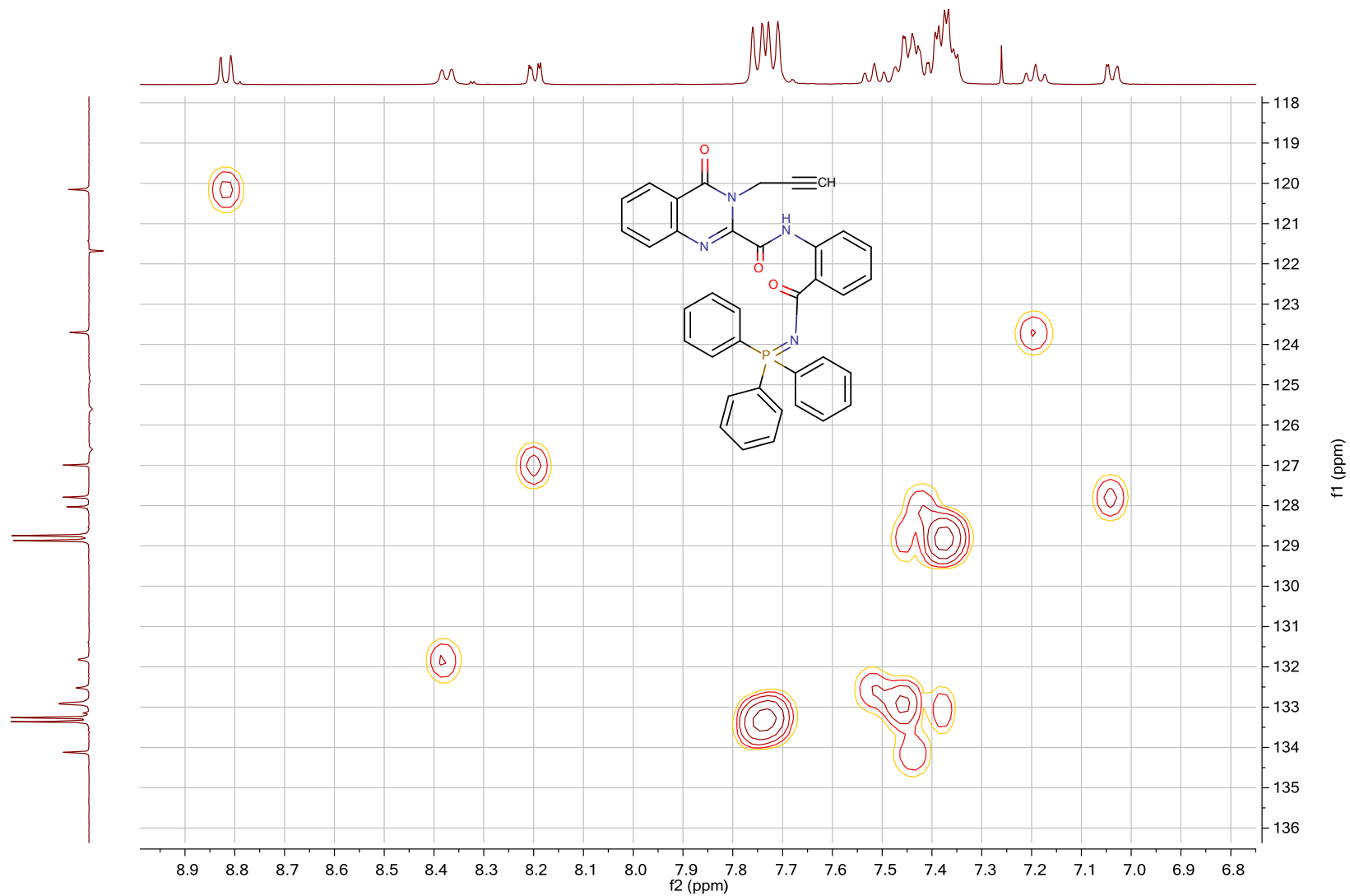
Tafel 40: ¹³C-NMR (CDCl₃) von 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-N-{2-[(triphenylphosphoranylidene)carbamoyl]phenyl}-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**5**)

MSM4; 4-Oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-N-{2-[(triphenylphosphoranylidene)carbamoyl]phenyl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide HSQC / CDCl₃



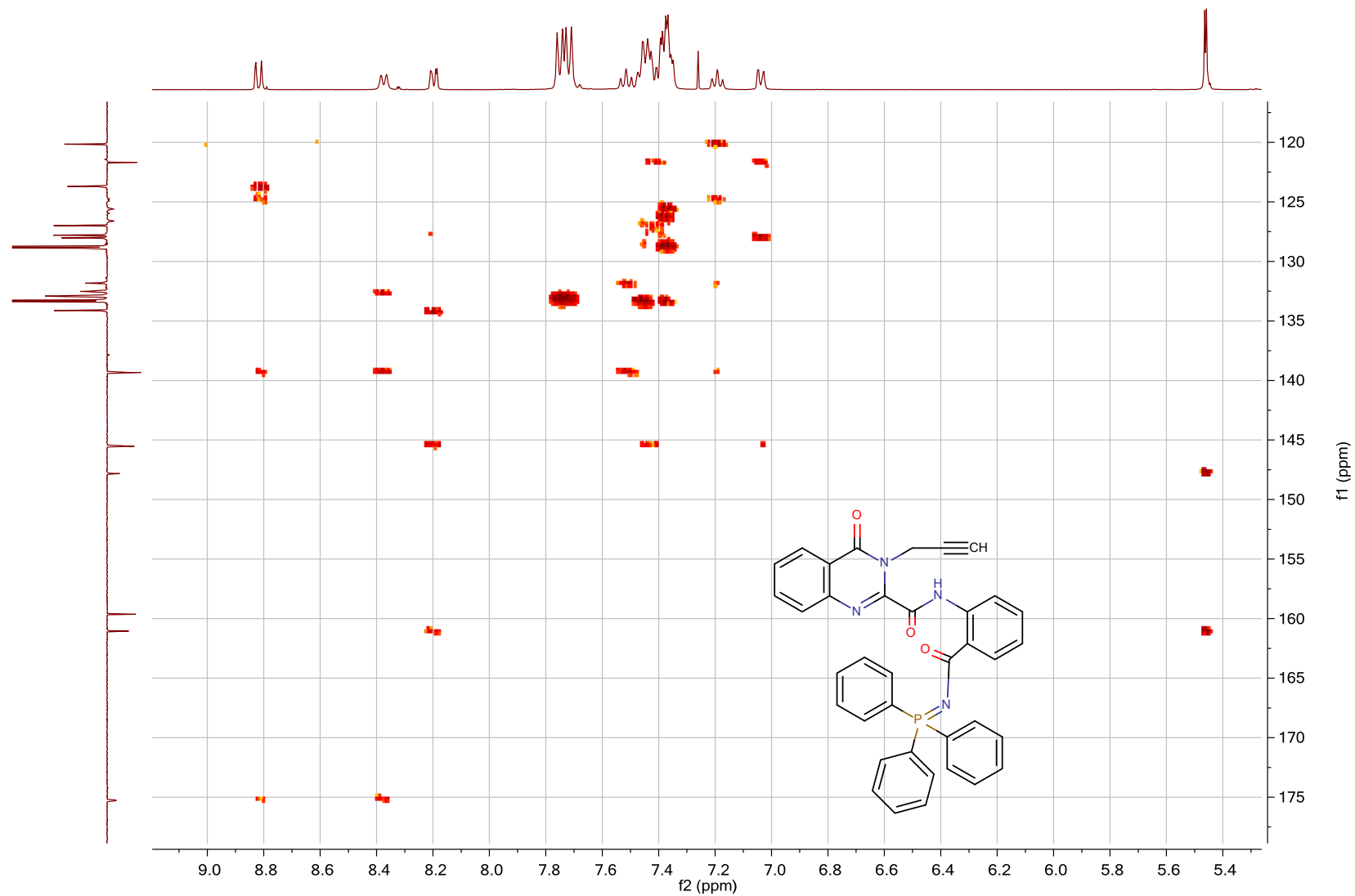
Tafel 41: HSQC (CDCl₃) von 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-N-{2-[(triphenylphosphoranylidene)carbamoyl]phenyl}-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**5**)

MSM4; 4-Oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-N-{2-[(triphenylphosphoranylidene)carbamoyl]phenyl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide HSQC / CDCl₃



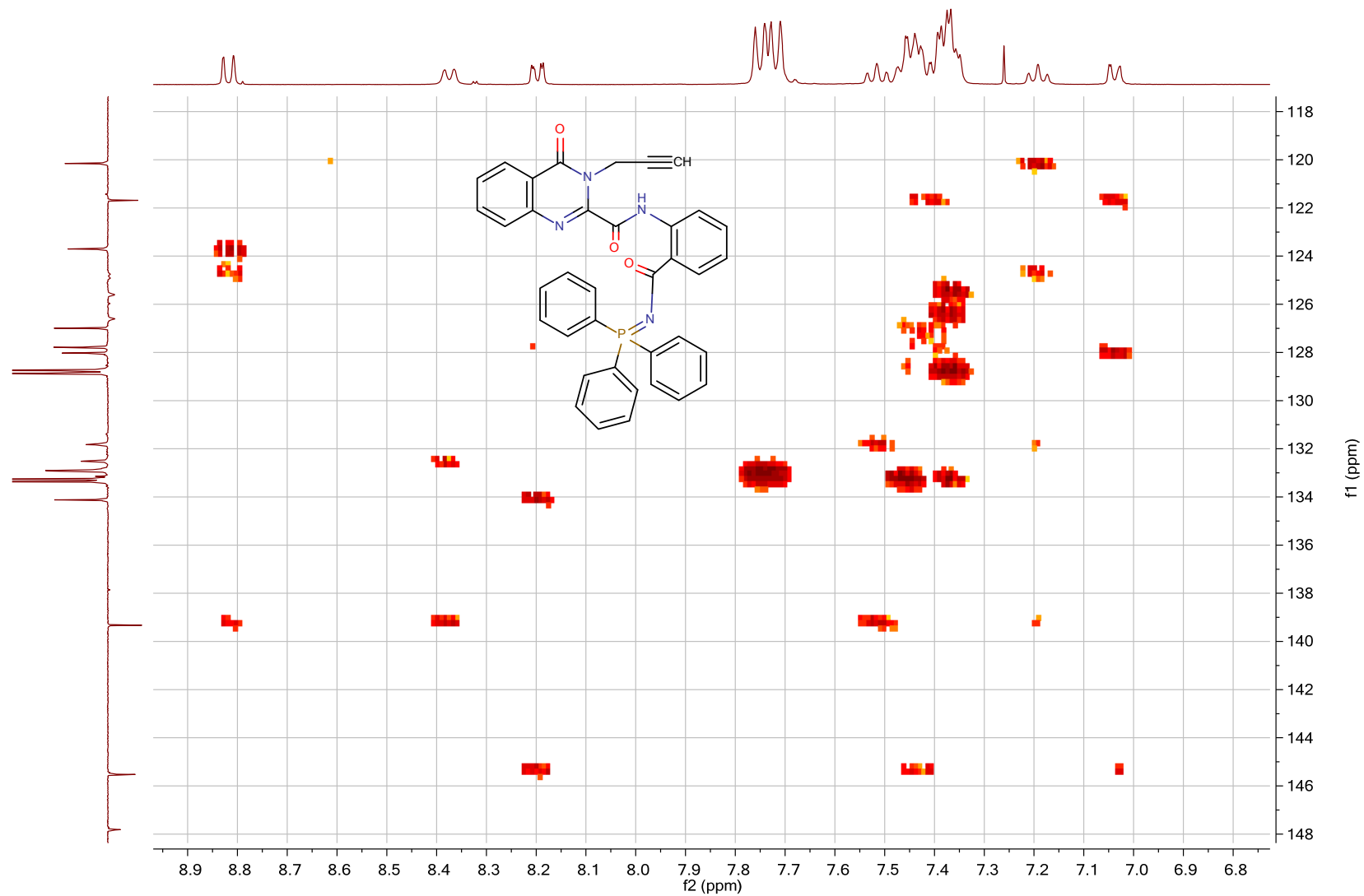
Tafel 42: HSQC (CDCl₃) von 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-N-{2-[(triphenylphosphoranylidene)carbamoyl]phenyl}-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (5)

MSM4; 4-Oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-N-{2-[(triphenylphosphoranylidene)carbamoyl]phenyl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide HMBC / CDCl₃



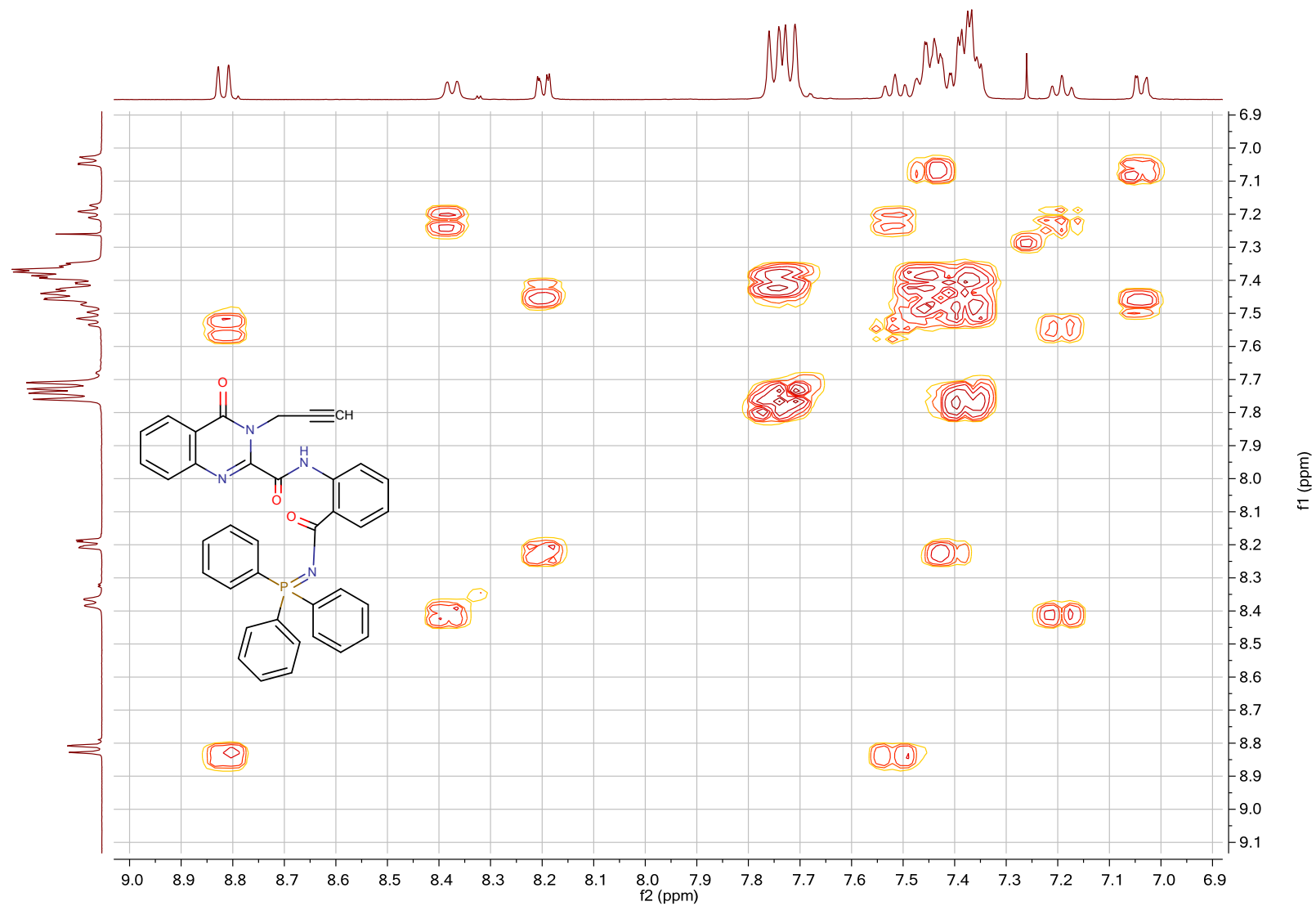
Tafel 43: HMBC (CDCl₃) von 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-N-{2-[(triphenylphosphoranylidene)carbamoyl]phenyl}-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**5**)

MSM4; 4-Oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-N-{2-[(triphenylphosphoranylidene)carbamoyl]phenyl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide HMBC / CDCl₃



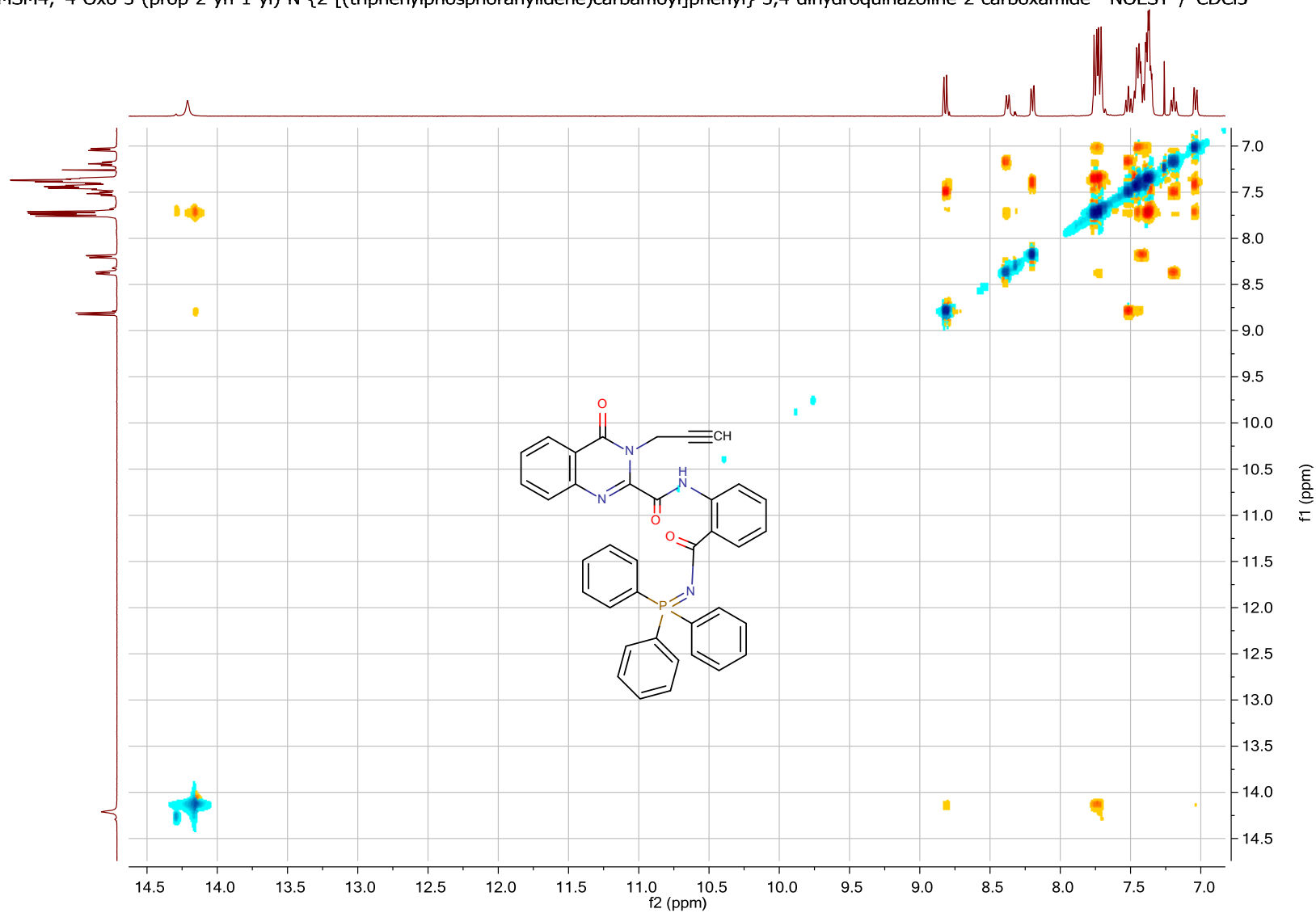
Tafel 44: HMBC (CDCl₃) von 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-N-{2-[(triphenylphosphoranylidene)carbamoyl]phenyl}-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**5**)

MSM4; 4-Oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-N-{2-[(triphenylphosphoranylidene)carbamoyl]phenyl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide COSY / CDCl₃



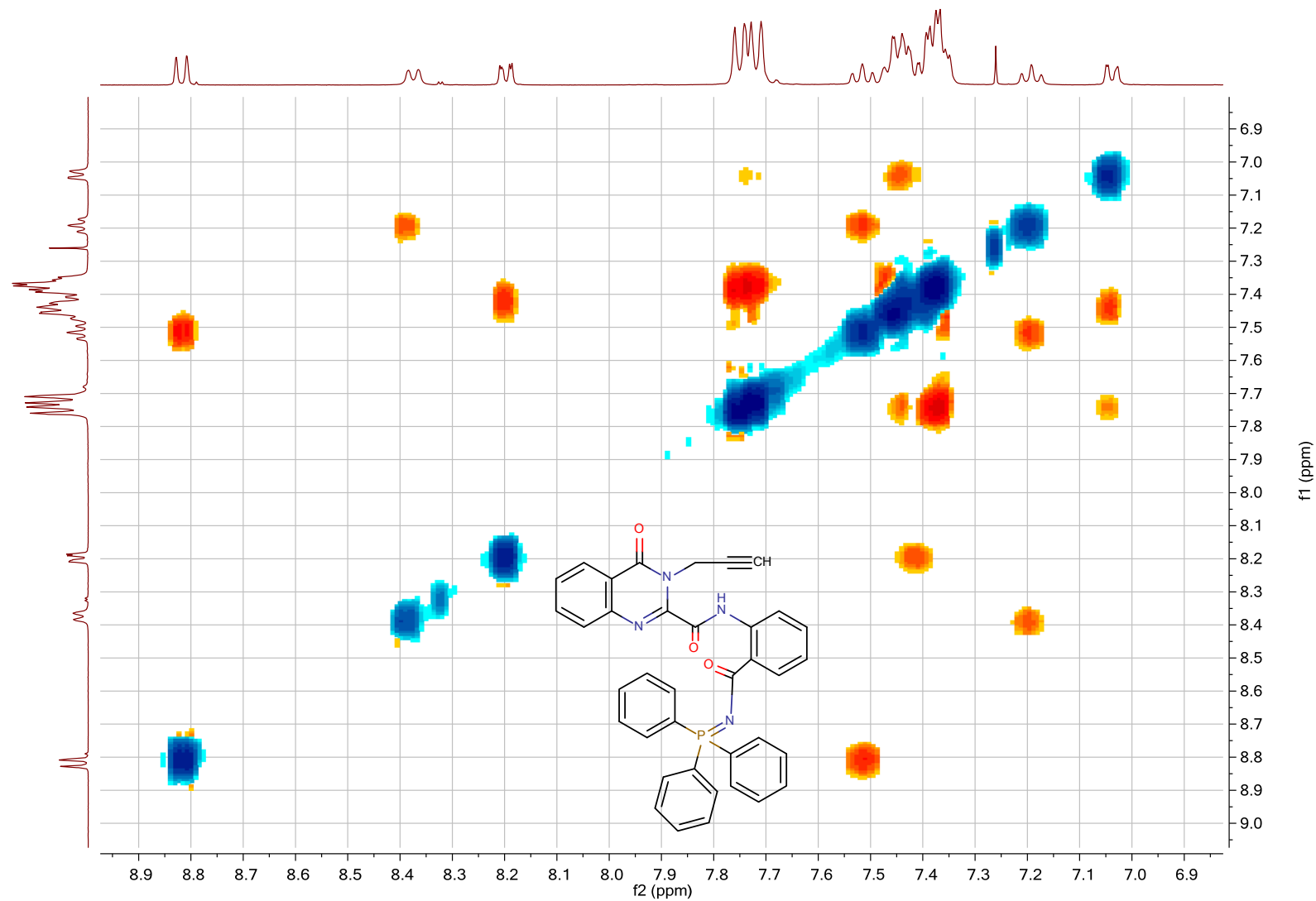
Tafel 45: COSY (CDCl₃) von 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-*N*-{2-[(triphenylphosphoranylidene)carbamoyl]phenyl}-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (5)

MSM4; 4-Oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-N-{2-[(triphenylphosphoranylidene)carbamoyl]phenyl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide NOESY / CDCl₃



Tafel 46: NOESY (CDCl₃) von 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-N-{2-[(triphenylphosphoranylidene)carbamoyl]phenyl}-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**5**)

MSM4; 4-Oxo-3-(prop-2-yn-1-yl)-N-{2-[(triphenylphosphoranylidene)carbamoyl]phenyl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide NOESY / CDCl₃



Tafel 47: NOESY (CDCl₃) von 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-N-{2-[(triphenylphosphoranylidene)carbamoyl]phenyl}-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**5**)

Zusammenfassung

In der vorliegenden Diplomarbeit konnte erstmals ein Derivat des zytostatisch wirksamen Alkaloids Luotonin A mit einer Nitril-Funktion in Position 4 hergestellt und charakterisiert werden. Darüberhinaus wurde eine sehr interessante Nebenreaktion des Eduktes *N*-(2-Cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2**) unter der Einwirkung des Hendrickson-Reagens beobachtet. Anhand der Struktur des Reaktions-Nebenproduktes ({2-[4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-yl]-4*H*-3,1-benzoxazin-4-yliden}amino)(triphenyl)phosphonium Trifluormethansulfonat (**4**) und seines durch Säulenchromatographie an Kieselgel erhaltenen Folgeproduktes 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-*N*-{2-[(triphenylphosphoranyliden)carbamoyl]phenyl}-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**5**) konnte auch ein plausibler Reaktionsmechanismus für die genannte Nebenreaktion vorgeschlagen werden.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: **Maryam SOLTANMOHAMMADI**

Geburtsdaten: 20. April 1972

Akademische Ausbildung:

2006 - laufend **Pharmaziestudium** – Fakultät für Lebenswissenschaften,
Universität Wien

1997 – 1999 **Fortsetzung Medizinstudium** - Lenin Universität,
Semipalatinsk/Kasachstan

1993 – 1996 **Medizinstudium** - Medizinische Universität, Teheran/Iran

Besuchte höhere Schulen:

1987 – 1992 **Gymnasium** mit Matura (Empirische Wissenschaften &
Mathematik) -

2001 – 2002 Deutschkurse bis B2-Niveau - Universität Wien

2004 – 2006 Vorstudienlehrgang (Maturaabschluss auf Deutsch) -
Universität Wien

Besondere Kenntnisse:

Sprachen: **Deutsch** - gut in Wort und Schrift (B2-Niveau)

Englisch - gut in Wort und Schrift (B1-Niveau)

Armenisch – Muttersprache

Assyrisch