



universität
wien

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Untersuchungen zur Herstellung und zum
Synthesepotential von 2*H*-Pyrazino[2,1-*b*]chinazolin-
1,6-dionen“

verfasst von / submitted by

Jakob Hollenthoner

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magister der Pharmazie (Mag. pharm.)

Wien, 2016 / Vienna, 2016

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Norbert Haider

Danksagung

Allem voran möchte ich mich bei Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. Norbert Haider bedanken. Ohne sein unglaubliches Engagement und seine Geduld wäre diese Diplomarbeit nicht in dieser Qualität entstanden.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern Walter und Mag. pharm. Elisabeth Hollenthoner. Neben ihrer unendlichen Geduld, die der obengenannten um nichts nachsteht, ist ihr Rückhalt meine Basis.

Da hier nicht genügend Platz wäre um jedem meiner großen, lieben Familie einzeln zu danken, möchte ich stellvertretend dafür meine kleine Schwester Mag. Fanny Hollenthoner erwähnen.

An dieser Stelle soll auch meinen Freunden gedankt sein. Sie sind die Besten und waren immer für mich da, wenn ich einmal gar zu schnell studieren wollte.

Zu guter Letzt gilt mein Dank dem Sportklub Rapid, welcher maßgeblich zu einem erfüllten Leben beiträgt.

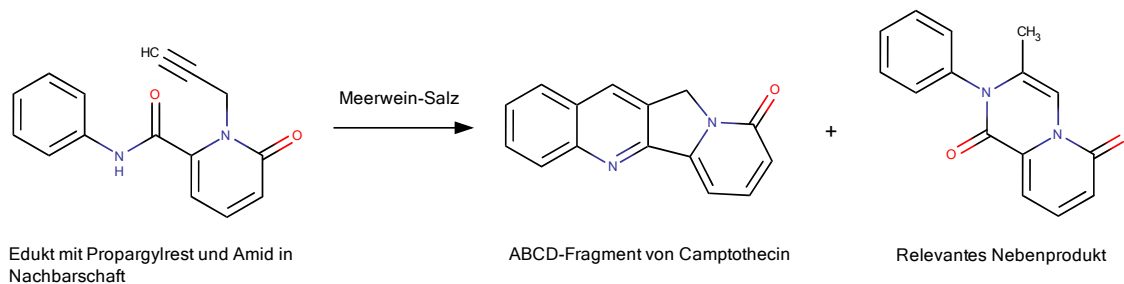
Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Eigene Untersuchungen	4
2.1. Herstellung der Ausgangsverbindungen	4
2.2. Zyklisierung des primären Amides zu 3-Methyl-2H-pyrazino[2,1-b]chinazolin-1,6-dion unter verschiedenen Bedingungen	7
2.3. Zyklisierung des Anilides zu 3-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazino[2,1-b]chinazolin-1,6-dion unter verschiedenen Bedingungen	13
2.4. Derivatisierung der Lactamfunktion des Pyrazinons	15
3. Experimenteller Teil	18
3.1. Allgemeines	18
3.2. Arbeitsvorschriften	19
4. Literaturverzeichnis	32
5. Anhang	33
Spektren	
Zusammenfassung	

1. Einleitung

In der pharmazeutischen Chemie spielt die Entdeckung neuer molekularer Grundstrukturen eine wesentliche Rolle für das Auffinden von potentiellen Arzneistoffen. Derartige „molecular scaffolds“ können dann auf vielfältige Weise funktionalisiert und mit passenden Seitenketten versehen werden. So ist von unserer Arbeitsgruppe vor kurzem ein bis dahin unbekanntes trizyklisches Ringsystem beschrieben worden, nämlich 2*H*-Pyrazino[2,1-*b*]chinazolin-1,6-dion.¹ Dieses Grundgerüst ist zugänglich aus Propargyl-substituierten Chinazolinoncarboxamiden *via* intramolekularer Alkinhydroaminierung.

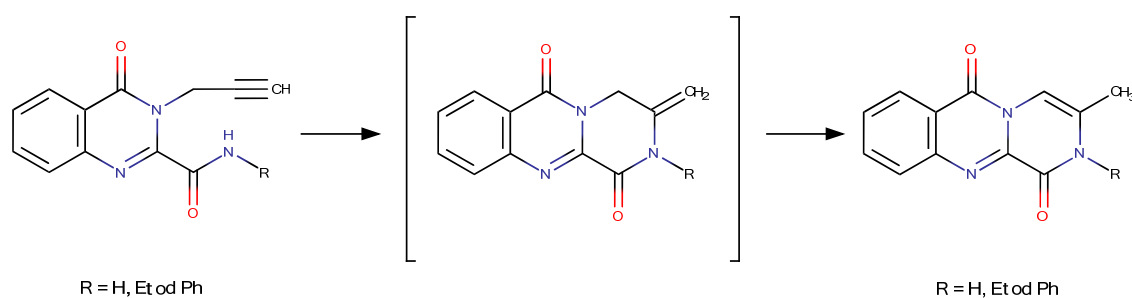
Ein erster Hinweis auf derartige Zyklisierungsreaktionen unter Ausbildung eines anellierten Pyrazinons war davor schon in einer Arbeit von Zhou *et al.*² zu finden. Dort wird bei der Synthese eines Camptothecin-Analogons ein interessantes Nebenprodukt beschrieben (siehe Schema 1). Dieses war bei einem Syntheseversuch entstanden, bei dem zur Durchführung einer intramolekularen [4+2]-Cycloadditionsreaktion anstelle von Hendrickson-Reagens [Bis(triphenyl)-oxodiphosphonium-Trifluormethansulfonat] mit Meerwein-Salz (Trimethyloxoniumtetrafluorborat) gearbeitet wurde.



Schema 1

Bei diesem Reaktionsschritt war einerseits das gewünschte Hauptprodukt (wenn auch nur in mäßiger Ausbeute) und andererseits als Nebenprodukt (zu 5%) das erwähnte Pyrazinon entstanden, welches hier an einen Pyridinring kondensiert ist.² Diese im Jahr 2007 beschriebene Nebenreaktion war für Haider und Zhang¹ der Anstoß gewesen, einen analogen Ringschluss mit einer anderen Ausgangsstruktur zu untersuchen und dabei Reaktionsbedingungen zu finden, die eine akzeptable Ausbeute gewährleisten sollten.

Dazu wählten sie ein Chinazolinon als Grundgerüst, welches ebenso wie die Ausgangsstruktur von Zhou *et al.*² mit einer Propargyl-Seitenkette und einem Amid in Nachbarschaft substituiert ist. Diese Ausgangsverbindung hatte sich angeboten, da selbige bei einem Verfahren unserer Arbeitsgruppe zur Synthese von Luotonin-A-Derivaten³ als Zwischenprodukt eine zentrale Rolle spielt. Tatsächlich hatte sich gezeigt, dass durch klassische Bedingungen der Alkinhydratisierung bzw. Alkinhydroaminierung⁴ solch anellierte Pyrazinone relativ gut zugänglich sind (siehe Schema 2).



Schema 2. Synthese trizyklischer Pyrazinone durch intramolekulare Hydroaminierung¹

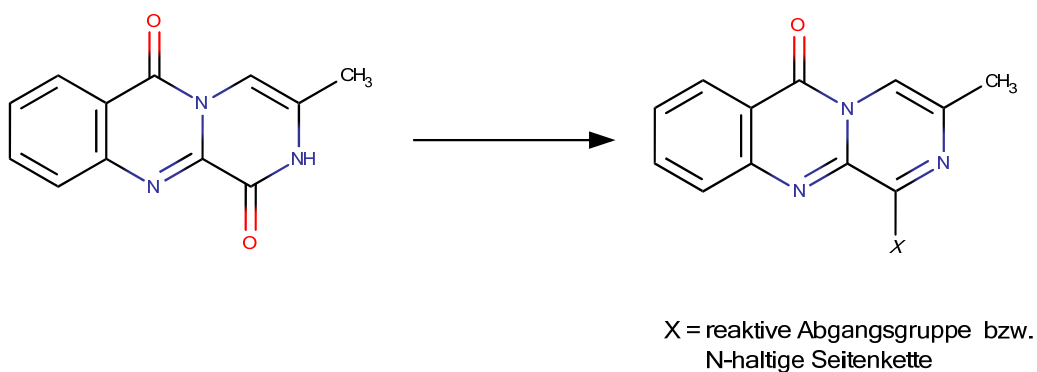
Es wurden dabei sowohl N-Aryl- und N-Alkyl-substituierte sekundäre Amid-Bausteine als auch ein primäres Carboxamid verwendet. Als Zyklisierungsbedingung wurde jeweils die klassische Methode mit Quecksilber(II)acetat im sauren Milieu angewandt, wenngleich durchaus auch andere Reagentien in der Lage sein sollten, derartige Hydroaminierungen zu katalysieren (z.B.: Salze von Wismut, Silber, Gold und Platin).¹

Zielsetzung

Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit sollte nun untersucht werden, ob diese unter Einwirkung von Quecksilber(II)acetat in Ameisensäure ablaufende intramolekulare Alkinhydroaminierung durch den Einsatz eines alternativen Katalysators und Lösungsmittels bzw. Reaktionsmediums womöglich effizienter und umweltschonender bewerkstelligt werden kann. So wurde von Girard *et al.*⁵ kürzlich beschrieben, dass ein entsprechender Ringschluss auch unter Verwendung des deutlich weniger toxischen und dabei durchaus preiswerten Katalysators Wismut(III)triflat in 1,2-Dichlorethan als

Lösungsmittel gute Ausbeuten liefert. Dies sollte nun unter Einsatz unterschiedlicher Ausgangsverbindungen versucht werden, dazu wurden ein primäres und ein N-Aryl-Carboxamid gewählt. Neben der Optimierung der Reaktionsbedingungen dieser Zyklisierungsreaktion war es auch ein erklärtes Ziel, die dabei anfallenden Nebenprodukte aus den Reaktionsgemischen zu isolieren und ihre Struktur aufzuklären.

Ferner galt es zu untersuchen, ob sich das am Stickstoff unsubstituierte trizyklische Pyrazinon weiter funktionalisieren lässt, wobei als Zielstruktur ein in Position 1 stickstoffsubstituiertes Pyrazin ins Auge gefasst wurde (siehe Schema 3).

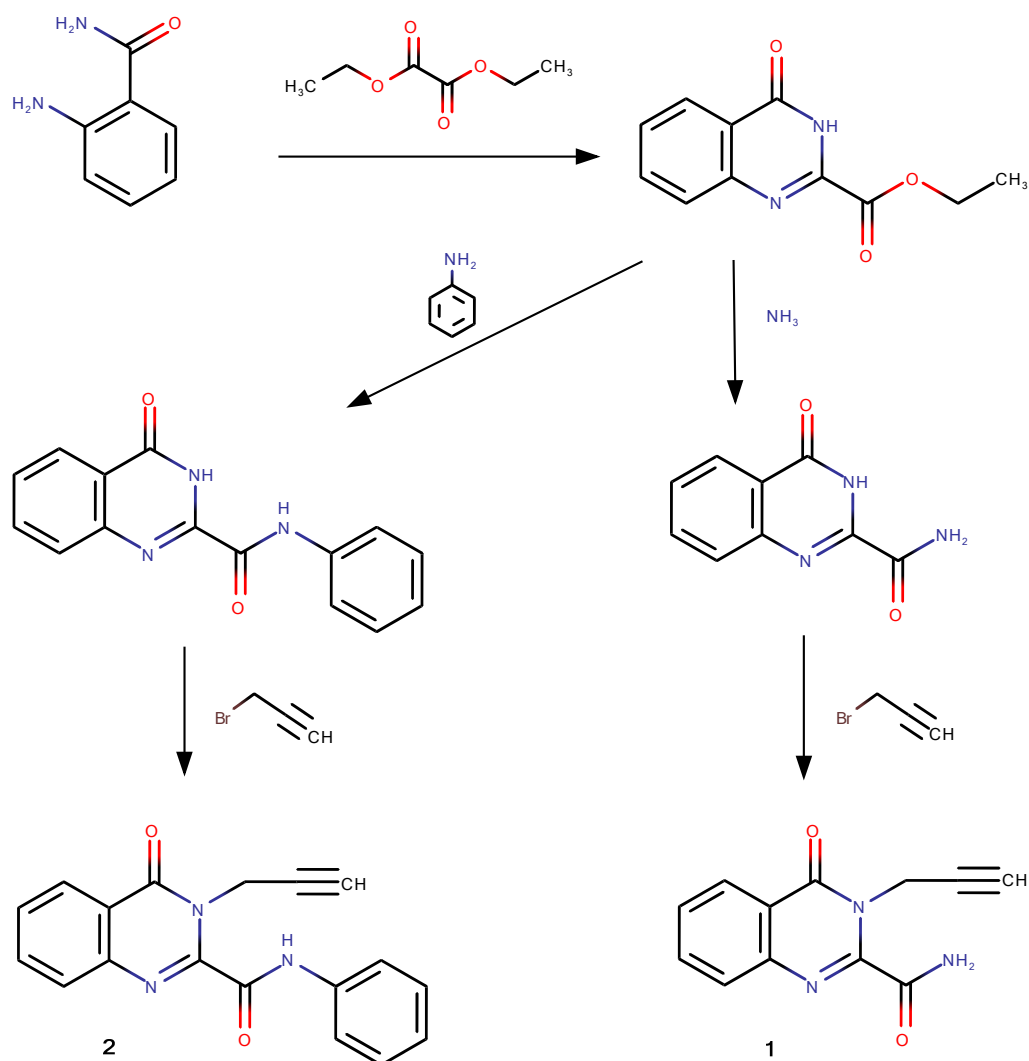


Schema 3. Angestrebte Funktionalisierung des kondensierten Pyrazinons

2. Eigene Untersuchungen

2.1 Herstellung der Ausgangsverbindungen

Für die Synthese des primären Amides **1** und des Anilides **2** konnte auf die Erfahrung unserer Arbeitsgruppe zurückgegriffen werden, die Herstellung erfolgte in jeweils drei Reaktionsschritten ausgehend von Anthranilamid (siehe Schema 4). Diese beiden Verbindungen stellen die Edukte für die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Zyklisierungsreaktionen und die anschließende Derivatisierung dar.



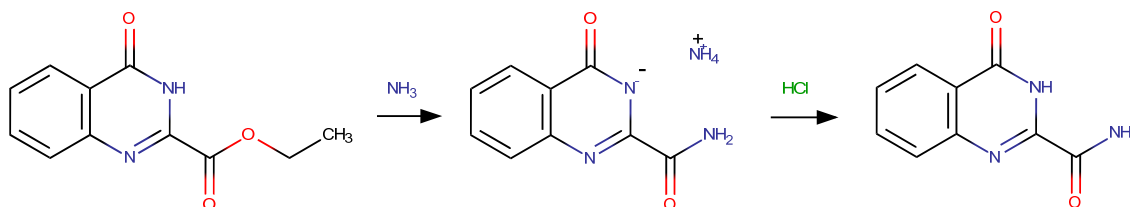
Schema 4. Synthese der Edukte **1** und **2**

4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonsäureethylester

Der Chinazolinoncarbonsäureester wurde gemäß der in Lit.⁶ beschriebenen Methode durch Kondensation von Anthranilamid mit Diethyloxalat (allerdings unter Eisessigkatalyse) bei Rückflusstemperatur hergestellt. Die Vollständigkeit der Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert.

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

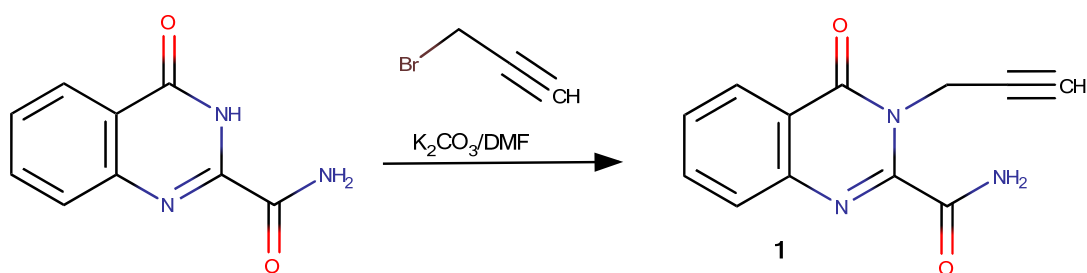
Um in weiterer Folge zu dem primären Amid **1** zu kommen wurde die Ammonolyse des Chinazolinoncarbonsäureesters gemäß Lit.⁷ mit 25% wässrigem Ammoniak bei 70°C durchgeführt. Nach ungefähr zwei Stunden war gemäß DC-Kontrolle kein Edukt mehr vorhanden ($R_F = 0.55$). Dies entspricht einer deutlich kürzeren Reaktionszeit als bei der in der Arbeitsgruppe früher zumeist angewandten Methode mit methanolischem Ammoniak (Lit.⁸). Um das Säureamid aus dem zunächst isolierten Ammoniumsalz zu gewinnen ist Ansäuern mit 2N Salzsäure unter Kühlung notwendig.



Schema 5

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

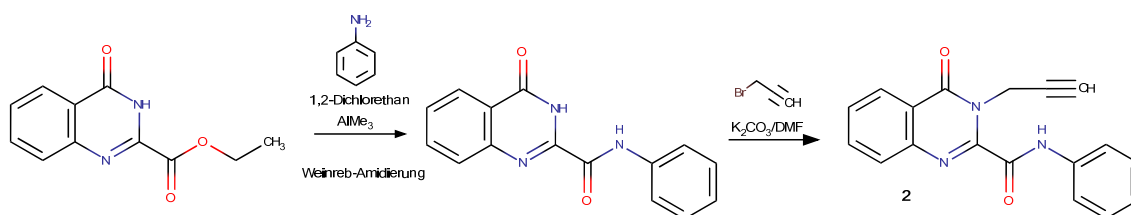
Zur N-Alkylierung des zuvor gewonnenen Amides in Position 3 wurde dieses gemäß Lit.⁹ zunächst in Dimethylformamid gelöst und mit Kaliumcarbonat versetzt. Anschließend wurde die für die intramolekulare Hydroaminierung notwendige Propargyl-Seitenkette durch Zugabe einer 80%igen Propargylbromidlösung in Toluol eingebracht. Nach ca. 24 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde die Vollständigkeit der Reaktion mittels DC-Kontrolle festgestellt.



Schema 6

Synthese von 4-Oxo-N-phenyl-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid und 4-Oxo-N-phenyl-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid

Um aus dem Chinazolinoncarbonsäureester das benötigte Anilid zu erhalten, wurde die Weinreb-Amidierung gewählt³ (siehe Schema 7). Dieser von Haider und Nuß¹⁰ beschriebene Weg zu derartigen Verbindungen stellt verglichen mit der zuvor von Zhou *et al.*¹¹ beschriebenen Route eine direktere und effizientere Synthesemethode dar. Dazu wurde zuerst unter Argonatmosphäre in 1,2-Dichlorethan gelöstes Anilin mit Trimethylaluminium aktiviert und anschließend mit dem Chinazolinoncarbonsäureester zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach DC-Kontrolle und Aufarbeitung (siehe Abschnitt 3.2.1) erhält man eine annähernd quantitative Ausbeute.



Schema 7

Die N-Alkylierung des so gewonnenen sekundären Amides in Position 3 zu dem substituierten Anilid **2** erfolgte analog zu der des primären Amides (siehe oben). Aufgrund der schlechten Löslichkeit von Aniliden ist hier die Methode nach Haider und Parth¹² mit Dimethylformamid, Kaliumcarbonat und 80%iger Propargylbromidlösung in Toluol besonders geeignet.

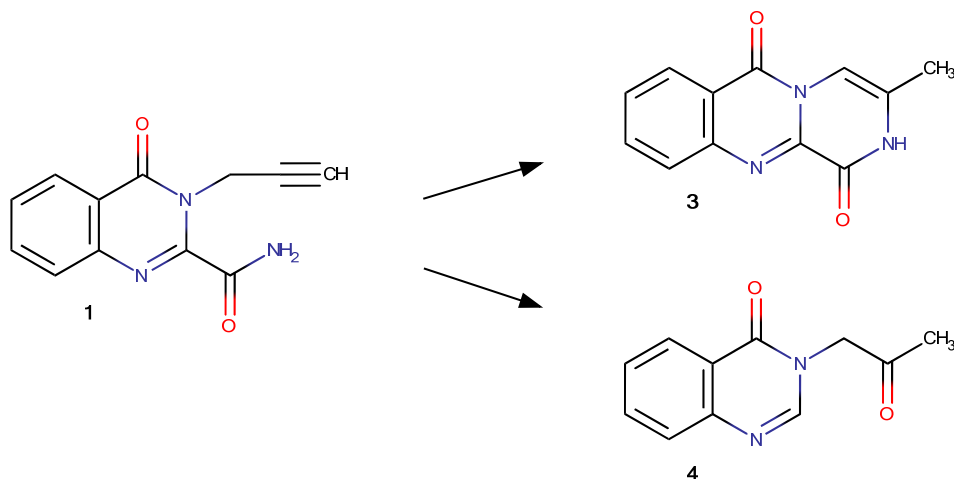
Diese Methoden wurden von unserer Arbeitsgruppe vielfach erprobt und optimiert.³ Daher ist es auch nicht überraschend, dass sie sich im Zuge dieser Arbeit als unkompliziert und zuverlässig erwiesen und durchwegs sehr gute Ausbeuten lieferten.

2.2 Zyklisierung des primären Amides zu 3-Methyl-2H-pyrazino[2,1-*b*]chinazolin-1,6-dion unter verschiedenen Bedingungen

Der folgende Abschnitt widmet sich einer eingehenderen Untersuchung jener Reaktionsbedingungen, die für die Zyklisierung des primären Amides **1** zum anellierten Pyrazinon **3** beschrieben worden waren.¹ Dabei sollten auch Alternativen zum bisher verwendeten Katalysator untersucht werden sowie allfällige Nebenprodukte aus den Reaktionsgemischen isoliert und ihre Struktur aufgeklärt werden.

Quecksilber(II)acetat als Katalysator zur Synthese von 3-Methyl-2H-pyrazino[2,1-*b*]chinazolin-1,6-dion

Die Zyklisierung *via* intramolekularer Hydroaminierung wurde zuerst unter leichter Modifikation der von Haider und Zhang beschriebenen Methode¹ mit Quecksilber(II)acetat als Katalysator durchgeführt. Dazu wurde das Alkin **1** nicht in reiner Ameisensäure, sondern in einem Gemisch aus Dichlormethan und Ameisensäure gelöst, mit dem Katalysator versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dabei zeigte sich, dass im Vergleich zu Lit.¹ die doppelte Menge Quecksilber(II)acetat notwendig ist, um eine ähnliche Ausbeute des gewünschten trizyklischen Pyrazinons **3** bei einer etwas längeren Reaktionszeit zu erreichen. Die Lösungsmittelmenge konnte so insgesamt um 40% reduziert werden und die Ameisensäure großteils durch Dichlormethan ersetzt werden. Das Reaktionsende wurde mittels Dünnschichtchromatographie geprüft, wobei das gewünschte Produkt als intensiv blau fluoreszierender Fleck erkennbar ist. Die Isolierung und Reinigung erfolgte mittels Ausschütteln und Säulenchromatographie. Die Reinheit und die Identität mit einer Vergleichsprobe¹ wurde mittels Dünnschichtchromatographie und Schmelzpunktbestimmung nachgewiesen.



Schema 8

Es zeigte sich auch, dass sowohl unter diesen Bedingungen, als auch bei allen anderen Zyklisierungsversuchen das literaturbekannte Decarboxylierungsprodukt **4**¹³ entsteht (siehe Schema 8). Die Isolierung und Reinigung erfolgte aus demselben Reaktionsgemisch aus dem auch das Pyrazinon **3** gewonnen wurde, mittels Ausschütteln und Säulenchromatographie.

Die eindeutige Struktursicherung für Verbindung **4** erfolgte durch ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektroskopie (einschließlich HSQC-, HMBC- und COSY-Experimente) sowie durch Massenspektrometrie. Im Vergleich zum Zyklisierungsprodukt **3** ist im ¹H-NMR-Spektrum von **4** das Fehlen eines NH-Signals bei tiefem Feld auffallend. Durch den Verlust der Carboxamidgruppe befindet sich in Position 2 ein Proton welches als Singulett bei 7.88 ppm zu beobachten ist. Die Seitenkette am Stickstoff in Position 3 des Chinazolinons ist durch das Singulett bei 4.79 ppm mit der relativen Intensität 2 für die Methylenfunktion und durch das Singulett bei 2.34 ppm für die Methylgruppe erkennbar. Die Signale für die charakteristische Methylengruppe bei 54.8 ppm und für die Methylgruppe bei 27.7 ppm sind auch im ¹³C-NMR-Spektrum vorhanden. Zusätzlich zeigt sich hier bei sehr tiefem Feld das Signal des Keton-C-Atoms bei 200.1 ppm. Im Massenspektrum wird das Signal des Molekülions bei $m/z = 202$ beobachtet und damit die Summenformel bestätigt. Die Entstehung des Nebenproduktes **4** kann durch eine zur Zyklisierung konkurrierende Hydrolyse der Amidfunktion erklärt werden. Die

resultierende Carbonsäure decarboxyliert offenbar spontan und der Propargylrest unterliegt der zu erwartenden Hydratisierung zum Acetylrest.

Bei einem weiteren Zyklisierungsversuch, bei dem sich nachträglich herausstellte, dass das verwendete Dichlormethan mit Ethanol verunreinigt war, wurden zwei weitere Nebenprodukte detektiert. In deren Struktur war gemäß NMR-Spektrum des Rohgemisches jeweils ein Ethoxyrest feststellbar. Diese Verbindungen **5** und **6** (siehe Abbildung 1) resultieren in einem deutlich größeren Ausmaß, wenn die Reaktion in Ethanol als Lösungsmittel durchgeführt wird. Die Isolierung erfolgte wiederum mittels Säulenchromatographie, die Ausbeuten betragen 33% (für **5**) und 5% (für **6**), das Hauptprodukt ist auch hier das Pyrazinon **3**.

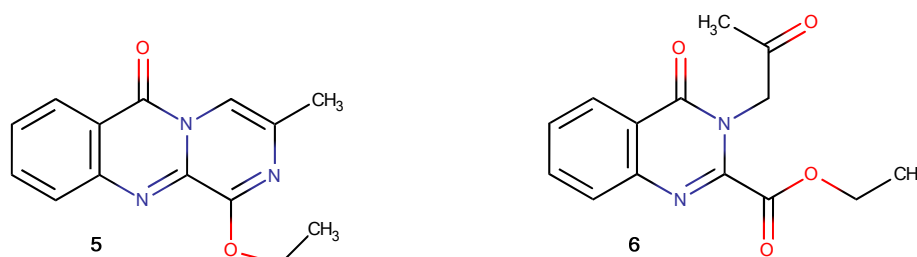


Abbildung 1

Die eindeutige Struktursicherung für die Verbindungen **5** und **6** erfolgte durch ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektroskopie (einschließlich HSQC-, HMBC- und COSY-Experimente) sowie durch Massenspektrometrie.

Im ^1H -NMR-Spektrum des Ethoxypyrazins **5** zeigen sich die Signale des Ethoxyrests an Position 1 des Trizyklus als Quadruplett bei 4.68 ppm für die Methylengruppe und als Triplet bei 1.56 ppm für die Methylgruppe. Das Fehlen eines NH-Signals bei tiefem Feld steht im Einklang mit der Abwesenheit einer N-unsubstituierten Amid- oder Lactam-Funktion. Im EI-Massenspektrum wird das Signal des Molekülions bei $m/z = 255$ beobachtet und im hochaufgelösten ESI-Massenspektrum findet man das Signal des $[\text{M}+\text{H}]^+$ -Ions, damit ist die Summenformel bestätigt.

Das Chinazolinon **6** weist in Position 2 eine Ethylestergruppe auf, deren Carboxyl-C-Signal bei 161.8 ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum aufscheint. Die Signale des dazugehörigen

Ethylrestes sind im Vergleich zu jenen von Verbindung **5** leicht zu höherem Feld verschoben. Das ^{13}C -NMR-Signal des Carbonyl-C-Atoms bei sehr tiefem Feld (201.0 ppm) und die Singulets im ^1H -NMR-Spektrum bei 2.30 ppm für die Methylgruppe und 5.32 ppm für die Methylengruppe lassen den Acetylrest am Stickstoff 3 erkennen. Im EI-Massenspektrum wird das Signal des Moleküliions bei $m/z = 274$ beobachtet und im hochaufgelösten ESI-Massenspektrum findet man das Signal des $[\text{M}+\text{H}]^+$ -Ions, damit ist die Summenformel bestätigt.

Beide Nebenprodukte könnten aus einem gemeinsamen Zwischenprodukt entstehen, welches aus einer säurekatalysierten Addition von Ethanol an die Carboxamid-Funktion unter Ausbildung eines sp^3 -hybridisierten C-Atoms resultiert. Im Fall von **5** erfolgt anschließend eine intramolekulare Zyklisierung mit dem Alkin (unter formaler Addition/Elimination von H_2O), im Fall von **6** erleidet letzteres Strukturelement lediglich eine Hydratisierung und aus der ursprünglichen Amidfunktion resultiert nach Elimination von Ammoniak die Estergruppe.

Wismut(III)triflat als Katalysator zur Synthese von 3-Methyl-2H-pyrazino[2,1-b]-chinazolin-1,6-dion

Intramolekulare Zyklisierungsreaktionen von Alkylamiden mittels Hydroaminierung einer geeigneten Alkynyl-Seitenkette unter Katalyse von Wismut(III)triflat wurden 2011 von Girard *et al.*⁵ beschrieben. Als optimales Lösungsmittel hatte sich dafür 1,2-Dichlorethan herausgestellt. Nachdem Wismutsalze eine deutlich geringere Toxizität als Quecksilbersalze aufweisen und zu vertretbaren Preisen erhältlich sind, sollte nun untersucht werden, ob auch die Transformation des Amides **1** in den Tricyclus **3** unter diesen Bedingungen zu bewerkstelligen ist. Dazu wurde eine Lösung des Eduktes **1** in 1,2-Dichlorethan in Gegenwart von Wismut(III)triflat zum Rückfluss erhitzt. DC-Kontrollen zeigten, dass unter diesen Bedingungen, sowie auch bei Zusatz von Wasser als Additiv (eine Variante nach Lit.⁵), selbst nach 10 Tagen keine nennenswerte Umsetzung stattfindet. Hingegen zeigte sich, dass mit einer deutlich erhöhten Katalysatormenge (28 mol% Bi-Triflat) und dem Zusatz von Ameisensäure tatsächlich eine durchaus brauchbare Ausbeute (67%) erzielt werden kann. Allerdings ist dazu trotz erhöhter Reaktionstemperatur (von 70°C auf 90°C) eine Reaktionszeit von 68 Stunden notwendig. Die Vollständigkeit der Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie bestimmt. Die Isolierung und Reinigung des Produktes **3** erfolgte wiederum mittels Säulenchromatographie. Die Reinheit und Identität

mit authentischem Vergleichsmaterial¹ wurde mittels Dünnschichtchromatographie und Schmelzpunktbestimmung nachgewiesen.

Während unter diesen Bedingungen neben dem Hauptprodukt **3** nur Verbindung **4** als Nebenprodukt entsteht, zeigte sich, dass bei Zusatz von Trifluormethansulfonsäure⁵ anstelle der Ameisensäure auch das neue Nebenprodukt 2-Methyl-1,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on (**7**) entsteht (siehe Abbildung 2). Dies geschieht offenbar auf Kosten der Verbindungen **3** und **4**. Die Isolierung und Reinigung von **7** erfolgte durch Mitteldrucksäulenchromatographie.

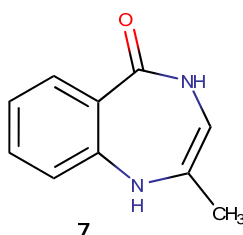
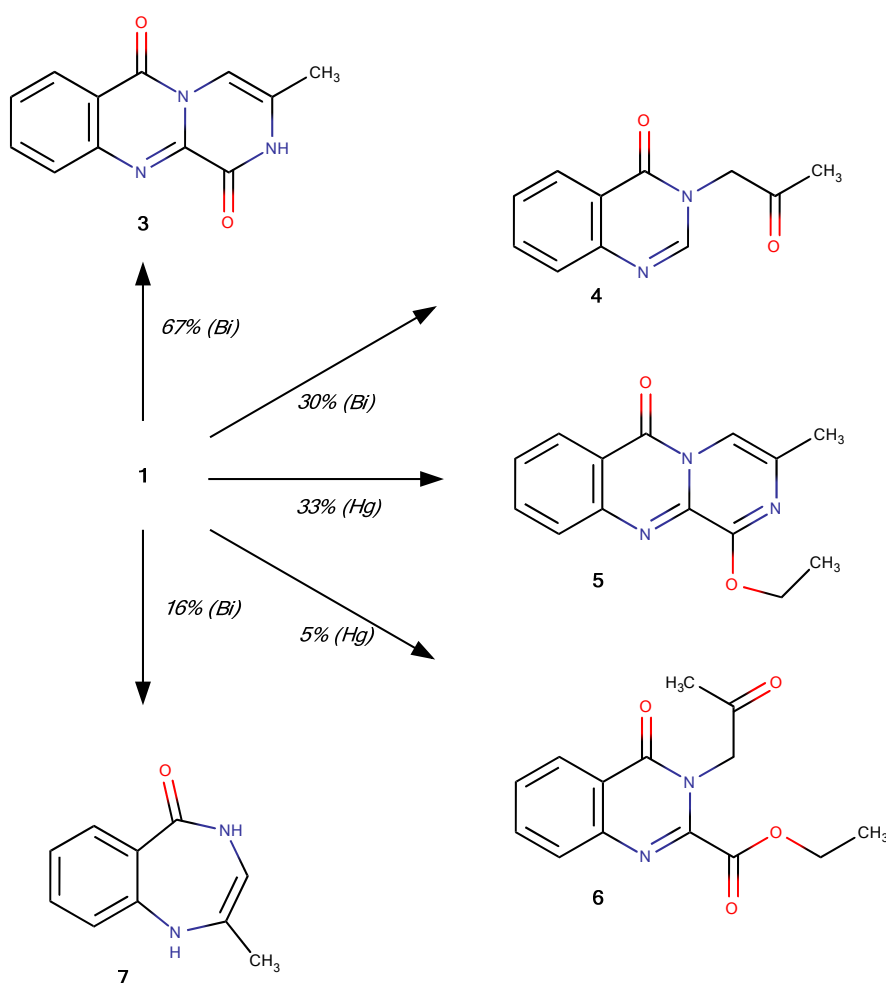


Abbildung 2

Die eindeutige Struktursicherung für Verbindung **7** erfolgte durch ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektroskopie (einschließlich HSQC-, HMBC-, NOESY- und COSY-Experimente) sowie durch Massenspektrometrie. Im ¹³C-NMR-Spektrum sind das Signal eines Carboxamid-C bei tiefem Feld (160.9 ppm) und die Signale einer Methylgruppe bei 11.0 ppm und eines damit verknüpften quartären C-Atoms (C-2) bei 147.1 ppm vorhanden. Im ¹H-NMR-Spektrum finden sich die beiden NH-Gruppen als stark verbreitertes Signal bei 6.55-4.85 ppm. Die Signale für das 3-C bzw. 3-H lassen folglich auf die Diazepinstruktur schließen. Im Massenspektrum wird das Signal des Moleküliions bei $m/z = 174$ beobachtet, das hochaufgelöste ESI-Massenspektrum ($[M+H]^+$ -Peak bei 175.0866) bestätigt die Summenformel von C₁₀H₁₀N₂O.

Die Entstehung von Verbindung **7** kann durch eine Hydrolyse der Pyrimidinon-Teilstruktur des Chinazolinons **1** unter den relativ drastischen Reaktionsbedingungen erklärt werden. Der Propargylrest des verbleibenden Anthranilamides erleidet erwartungsgemäß eine Hydratisierung bzw. Hydroaminierung und zyklisiert zur räumlich benachbarten primären Aminogruppe unter Ausbildung eines Siebenringes.

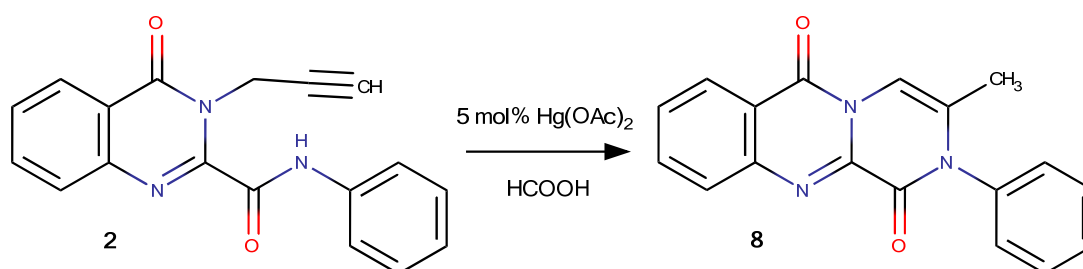
Wismut(III)triflat ist im Vergleich zu Quecksilber(II)acetat der tauglichere Katalysator, um die intramolekulare Hydroaminierung ausgehend von dem Alkin **1** durchzuführen. Allerdings wird dazu eine relativ große Menge Katalysator benötigt und es muss eine längere Reaktionszeit in Kauf genommen werden. Bei beiden Katalysatoren kommt es auch zur Bildung verschiedener Nebenprodukte. Das nachstehende Schema 9 zeigt alle Reaktionsprodukte im Überblick. Unabhängig vom gewählten Katalysator zeigte sich, dass für die Umsetzung zum Trizyklus **3** ein saures Reaktionsmedium erforderlich ist.



Schema 9. Entstehung des Hauptproduktes **3** und der Nebenprodukte **4-7** aus dem Amid **1** (maximale Ausbeuten unter den jeweils angewandten Reaktionsbedingungen)

2.3 Zyklisierung des Anilides zu 3-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazino[2,1-b]chinazolin-1,6-dion unter verschiedenen Bedingungen

Um die gewählten Katalysatoren weiter auf ihre Tauglichkeit für derartige Zyklisierungsreaktionen zu untersuchen, sollte nun ein Edukt mit einem aromatischen Rest am Amid-Stickstoff herangezogen werden. Dazu wurde das Anilid **2** vergleichbaren Reaktionsbedingungen unterworfen, wie sie in Abschnitt 2.2 diskutiert wurden.



Schema 10

Zunächst wurde das sekundäre Amid **2** nur mit Ameisensäure versetzt und in Abwesenheit eines Metallsalzes zum Rückfluss erhitzt. DC-Kontrollen zeigten, dass zwar der gewünschte Ringschluss durch intramolekulare Hydroaminierung auch ohne Katalysator langsam stattfindet, jedoch die Umsetzung nach zwei Wochen immer noch nicht vollständig ist.

Bei einem folgenden Versuch wurde dem in Ameisensäure gelösten Anilid **2** nach der Methode von Haider und Zhang¹ 10 mol% Quecksilber(II)acetat zugegeben. Es zeigte sich, dass das Edukt nach nur drei Stunden vollständig verbraucht ist und dass unter diesen Bedingungen reproduzierbar eine passable Ausbeute erreicht werden kann.

Bei einem modifizierten Ansatz wurde, unter ansonst gleichen Bedingungen, als Lösungsmittel ein Gemisch aus 1,2-Dichlorethan und Ameisensäure im Verhältnis 9:1 gewählt. DC-Kontrollen zeigten jedoch, dass dies eine Umsetzung zum Decarboxylierungsprodukt **4** begünstigt und dadurch deutlich weniger des gewünschten Hauptprodukts **8** entsteht.

In weiterer Folge wurde das Alkin **2** in 1,2-Dichlorethan als Lösungsmittel anstelle von Quecksilber(II)acetat in Anlehnung an die Methode von Girard *et al.*⁵ mit Wismut(III)-

triflat versetzt und rückflusserhitzt. Als Additiv wurde Trifluormethansulfonsäure gewählt. DC-Kontrollen zeigten, dass unter diesen Bedingungen trotz einer Reaktionszeit von 24 Stunden nur eine sehr geringe Ausbeute erzielbar ist. Während ohne Additiv nur das trizyklische Pyrazinon **8** und das Decarboxylierungsprodukt **4** detektiert wurden, zeigte sich, dass bei Zusatz von Trifluormethansulfonsäure mit über 30% auch das neue Nebenprodukt **9** (siehe Abbildung 3) entsteht. Die Isolierung und Reinigung von **9** erfolgte durch Ausschütteln und Säulenchromatographie.

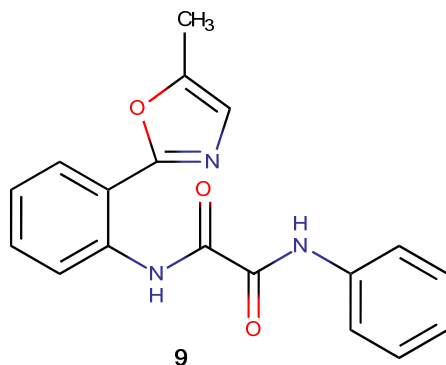


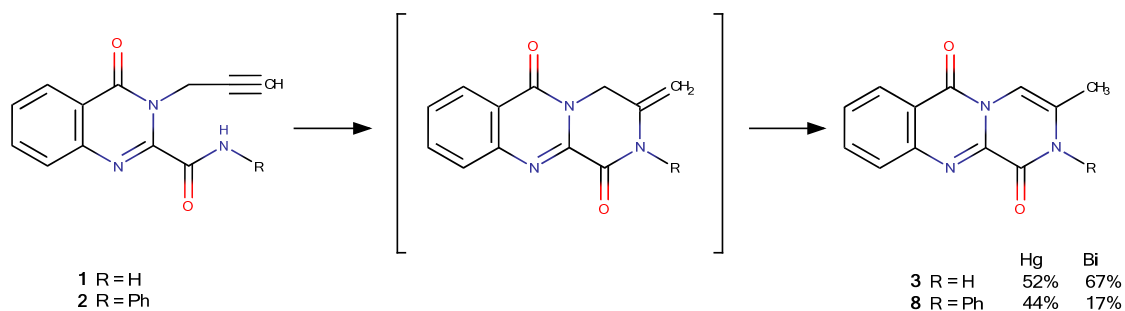
Abbildung 3

Die eindeutige Struktursicherung für die neue Verbindung **9** erfolgte durch ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektroskopie (einschließlich HSQC-, HMBC-, NOESY- und COSY-Experimente) sowie durch Massenspektrometrie. Im ^{13}C -NMR-Spektrum fallen drei Tieffeldsignale auf, welche den beiden Oxalyl-Kohlenstoffen und einem der Oxazol-Kohlenstoffe (1-C) zuzuordnen sind. Weiters sind die Signale der an den jeweiligen Amidstickstoff gebundenen Phenyl 1-C (bei 136.6 ppm) und Phenylen 1-C (bei 135.7 ppm), sowie des Oxazol-substituierten Phenylen 2-C (bei 115.7 ppm) vorhanden. Im ^1H -NMR-Spektrum zeigen sich gemäß NOESY ein NH in Nachbarschaft zu Phenyl-2'-H und 6'-H bei 9.37 ppm und ein anderes NH in Nachbarschaft zum Phenylen-6-H bei 13.41 ppm. Das Signal des Oxazol 4-H ist bei 7.05 ppm zu erkennen. Im Massenspektrum wird das Signal des Molekülions bei $m/z = 321$ beobachtet, wobei der Molekülionenpeak sehr schwach ausfällt. Die Summenformel wird auch hier mittels HRMS bestätigt.

Erklärt werden kann die Entstehung von Verbindung **9** wohl am ehesten durch eine hydrolytische Öffnung des Pyrimidinringes im Edukt **2** (unter Erhalt der Oxalsäureamid-Teilstruktur), gefolgt von Hydratisierung des Propargylrestes zu einem Keton bzw. Enol

und dessen nachfolgende Cyclokondensation mit der unmittelbar benachbarten Carboxamid-Funktion.

Als optimal für die Herstellung von Verbindung **8** erwies sich somit letztlich die bereits in Lit.¹ beschriebene Methode mit Ameisensäure und Quecksilber(II)acetat, wobei dessen Menge von 10 mol% auf 5 mol% reduziert werden kann. Bei den beschriebenen Zyklisierungsversuchen ausgehend vom Anilid **2** sind die Girard-Bedingungen (Wismut-Katalysator) jenen von Haider und Zhang deutlich unterlegen. Der Katalysator der Wahl ist hier eindeutig Quecksilber(II)acetat, wobei die in Lit.¹ angegebene Ausbeute nicht ganz erreicht werden konnte. Der Einsatz des Schwermetallsalzes konnte nun allerdings um 50% reduziert werden. Es ist anzunehmen, dass in erster Linie der sperrige Rest am Amid-Stickstoffatom für die geringere Ausbeute an **8** im Vergleich zu **3** verantwortlich ist.



Schema 11

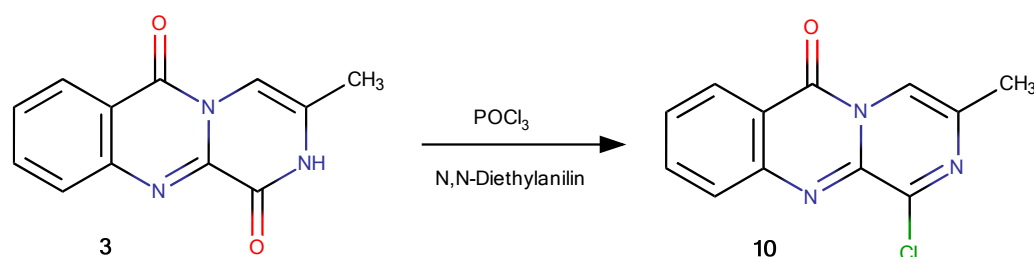
2.4 Derivatisierung der Lactamfunktion des Pyrazinons

Synthese von 1-Chlor-3-methyl-6*H*-pyrazino[2,1-*b*]chinazolin-6-on

Um das Synthesepotential des trizyklischen Pyrazinons **3** zu untersuchen, sollte dessen Lactamfunktion in Position 1 in eine Chlorfunktion umgewandelt werden. Dazu wurde das Lactam **3** unter Feuchtigkeitsausschluss in Phosphoroxychlorid suspendiert und zum Rückfluss erhitzt, wobei langsam eine dunkelbraune Lösung entsteht. Die Vollständigkeit der Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie festgestellt, wobei die neue Chlorverbindung **10** als deutlich grün fluoreszierender Fleck erkennbar ist. Da die Umsetzung mit 18 Stunden Reaktionszeit relativ langsam verläuft, sollte versucht werden, diese Transformation durch ein geeignetes Additiv zu beschleunigen. Dazu wurde die Reaktion in Anwesenheit einer katalytischen Menge *N,N*-Diethylanilin¹⁴ durchgeführt.

Dabei zeigte sich, dass auf diese Weise die Reaktionszeit auf drei Stunden reduziert und darüber hinaus die Ausbeute auf 63% verbessert werden kann. Die Isolierung und Reinigung von **10** erfolgte mittels Ausschütteln, gefolgt von Mitteldrucksäulen-chromatographie.

Die Struktur von Verbindung **10** wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie (einschließlich HSQC-, HMBC-, und COSY-Experimente) sowie durch Massenspektrometrie festgestellt. Bedingt durch die Chlorpyrazin-Struktur fehlt im Vergleich zum Edukt **3** im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum das NH-Signal bei tiefem Feld. Durch die Funktionalisierung am Kohlenstoff in Position 1 ist dessen Signal im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zu höherem Feld verschoben. Das Massenspektrum zeigt mit den Molekülionenpeaks bei $m/z = 245$ und $m/z = 247$ das charakteristische Isotopenmuster von Chlor, das hochaufgelöste ESI-MS bestätigt die Summenformel.



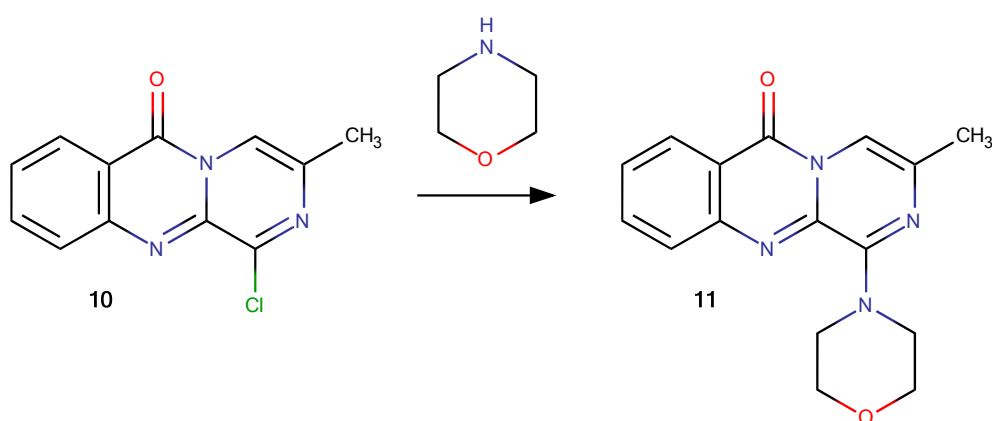
Schema 12

Darstellung von 3-Methyl-1-(morpholin-4-yl)-6H-pyrazino[2,1-b]chinazolin-6-on

Abschließend sollte versucht werden, die reaktive Chlorfunktion in Verbindung **10** zur Einführung eines Stickstoffsubstituenten in Position 1 des Tricyclus zu nutzen. Dazu wurde **10** mit Morpholin unter Feuchtigkeitsausschluss erhitzt. Tatsächlich zeigte sich, dass schon nach zwei Stunden das Ausgangsmaterial nicht mehr dünnschichtchromatographisch nachweisbar ist und stattdessen eine neue Verbindung entstanden ist. Diese lässt sich nach Entfernen des überschüssigen Amins durch Mitteldrucksäulenchromatographie isolieren. Durch Umkristallisation aus Ethylacetat/Petroleumbenzin erhält man gelbe Nadeln in zufriedenstellender Ausbeute (56%).

Die eindeutige Struktursicherung für die neue Verbindung **11** erfolgte durch $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie (einschließlich HSQC-, HMBC-, NOESY- und COSY-Experimente) sowie durch Massenspektrometrie. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigen sich die

Signale der Methylengruppen des Morpholinringes als Multipletts bei 4.15-4.03 ppm und 4.00-3.85 ppm. Durch den +M-Effekt der eingeführten Dialkylaminogruppe kommt es im gesamten Spektrum zu einer leichten Hochfeldverschiebung. Im ^{13}C -NMR-Spektrum sind die Methyl-Signale des Morpholins bei 67.0 ppm und 49.5 ppm ersichtlich. Der neue Substituent verursacht auch eine Verschiebung des Signals von C-1 zu tieferem Feld. Im Massenspektrum wird das Signal des Molekülions bei $m/z = 296$ beobachtet und die Summenformel auch hier mittels HRMS bestätigt.



Schema 13

Die Derivatisierung der Lactamfunktion des N-unsubstituierten Pyrazinons **3** ist somit problemlos über die reaktive Chlorverbindung **10** möglich. Außer dem hier eingesetzten Morpholin sollten auch andere Nucleophile in analoger Weise reagieren, auf eine Ausweitung in diese Richtung wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit aber verzichtet. Die neue Verbindung **11** stellt jedenfalls einen aus pharmazeutischer Sicht interessanten Vertreter einer bislang wenig untersuchten Verbindungsklasse dar und soll in weiterer Folge hinsichtlich ihrer möglichen biologischen Aktivität(en) untersucht werden.

3. Experimenteller Teil

3.1 Allgemeines

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Kofler-Heiztischmikroskop der Fa. Reichert bestimmt.

Dünnschichtchromatographie (DC)

Für die DC wurden DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ verwendet. Die Detektion erfolgte anhand von Fluoreszenzminderung unter UV₂₅₄ oder Eigenfluoreszenz unter UV₃₆₆.

Säulenchromatographie (SC)

Die Trennung und Reinigung mittels SC wurde mit Kieselgel 60 als Adsorbens durchgeführt. Die Detektion erfolgte durch diskontinuierliches Tüpfeln auf DC-Alufolien.

Für Mitteldrucksäulen wurde eine Isolera One der Fa. Biotage mit KP-Sil 10 g Fertigungskartuschen verwendet.

Massenspektrometrie (MS)

Die Massenspektren wurden auf einem Shimadzu QP5050A DI50 gemessen. Hochauflöste ESI-TOF-Massenspektren wurden auf einem Bruker maXis HD erhalten.

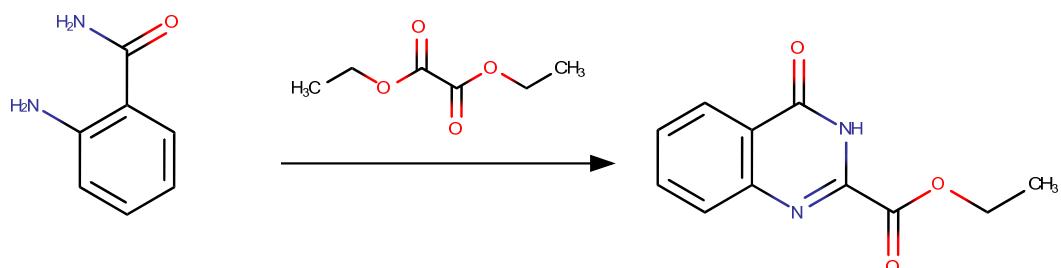
Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die ¹H-NMR-Spektren (400 MHz) und ¹³C-NMR-Spektren (100 MHz) wurden auf einem Bruker Avance III 400 Spektrometer aufgenommen.

3.2 Arbeitsvorschriften

3.2.1 Herstellung der Ausgangsverbindungen

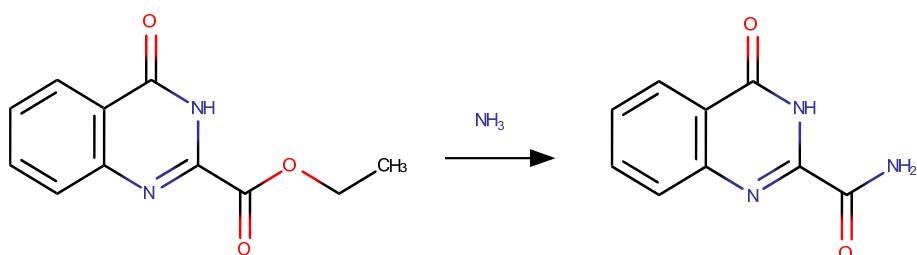
4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonsäureethylester⁶



Der Chinazolinoncarbonsäureester wird gemäß der in Lit.⁶ beschriebenen Methode, allerdings unter saurer Katalyse hergestellt. Dazu werden 6.80 g (50 mmol) Anthranilamid mit 50 ml Diethyloxalat unter Zugabe von 1.0 ml Eisessig als Katalysator ca. 48 h zum Rückfluss erhitzt. Die Vollständigkeit der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert (Fließmittel: CH₂Cl₂/MeOH, 9+1). Nach Abkühlen wird das Produkt abgenutscht, mit Ethanol gewaschen und in 50 ml Diethylether suspendiert. Anschließend wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt, abgenutscht, mit Ethanol gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet.

Ausbeute: 7.954 g (73%)

4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid⁸

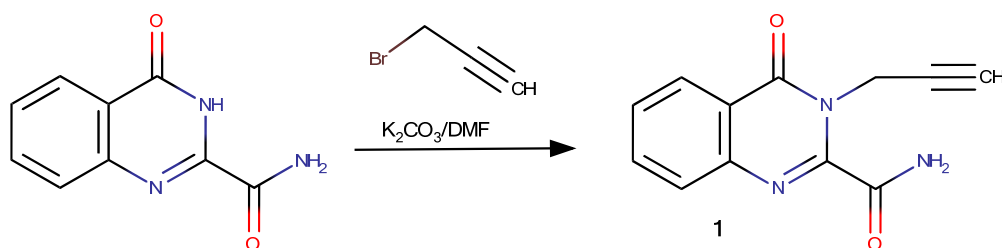


Gemäß einer in Lit.⁷ beschriebenen Methode werden 4.0 g (18.35 mmol) des Chinazolinoncarbonsäureesters mit 20 ml 25% wässrigem NH₃ 2 h auf 70°C erhitzt, danach abgekühlt und 30 min in den Kühlschrank gestellt. Das Reaktionsgemisch wird nach Zugabe von Wasser 10 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter Kühlung mit 2N HCl angesäuert. Der entstandene Niederschlag wird abgenutscht, mit viel

Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Zur DC-Kontrolle wird $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9+1) als Fließmittel verwendet ($R_F = 0.55$).

Ausbeute: 3.120 g (90%)

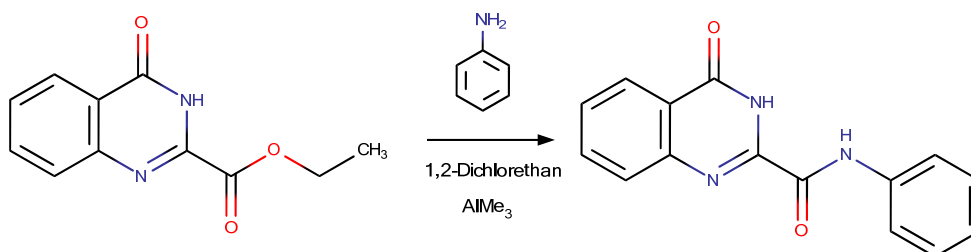
4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid⁹ (1)



Gemäß Lit.⁹ wird eine Lösung von 0.946 g (5 mmol) des zuvor beschriebenen Amides in 15 ml DMF mit 0.830 g (6 mmol) K_2CO_3 und 0.892 g (6 mmol) Propargylbromidlösung (80% in Toluol) versetzt. Das Gemisch wird ca. 24 h bei Raumtemperatur gerührt, bis das Reaktionsende mittels DC-Kontrolle (Fließmittel: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9+1) festgestellt wird. Nach Zugabe von 50 ml Wasser wird das Reaktionsgemisch 20 min im Eisbad gekühlt und der entstandene Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.943 g (83%)

4-Oxo-N-phenyl-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid³

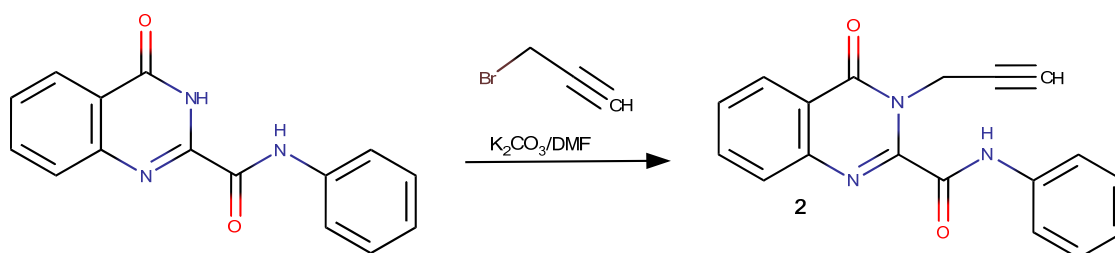


In einem ausgeheizten Dreihalskolben werden zu einer Lösung von 744 mg (8 mmol) Anilin in 20 ml 1,2-Dichlorethan unter Argonatmosphäre tropfenweise 4 ml (8 mmol) einer 2M Lösung von AlMe_3 in Heptan zugegeben und bei Raumtemperatur 30 min

gerührt. Anschließend werden 1.091 g (5 mmol) 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonsäureethylester zugegeben und das Gemisch 2 h unter Rückfluss erhitzt (Badtemperatur 100°C). Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf 0°C wird zuerst langsam mit 20 ml 2N HCl und dann mit 80 ml Wasser versetzt. Das feste Produkt wird abgenutscht und das Filtrat wird gesammelt. Der Filtrerrückstand wird mit EtOH gewaschen und im Vakuum getrocknet. Zusätzliches Produkt wird aus dem Filtrat gewonnen, indem es mit CH₂Cl₂ mehrmals ausgeschüttelt wird. Die gesammelten organischen Phasen werden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und mit dem zuvor gewonnenen Produkt vereinigt.

Ausbeute: 1.239 g (94%, Lit.³: 93%)

4-Oxo-N-phenyl-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid³ (2)

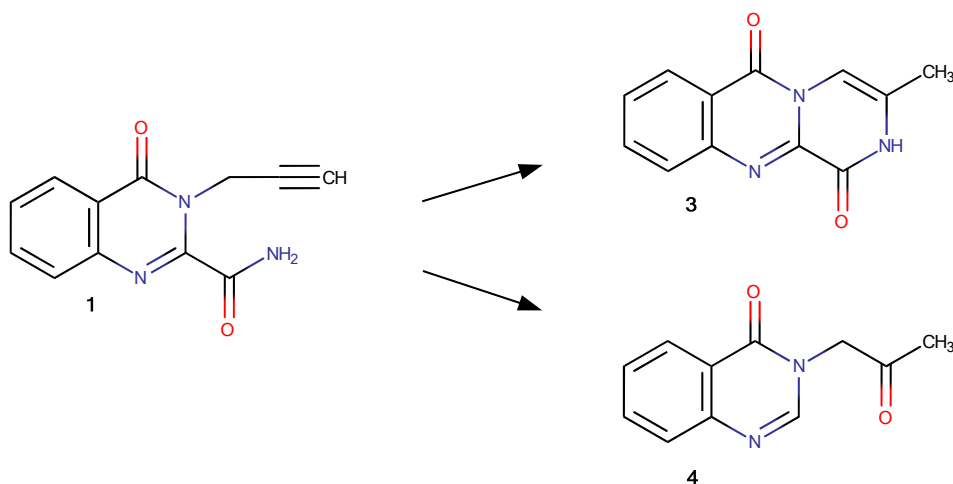


Eine Lösung von 795 mg (3 mmol) des zuvor beschriebenen Anilides in 20 ml DMF wird mit 455 mg (3.3 mmol) K₂CO₃ und 490 mg (3.3 mmol) Propargylbromidlösung (80% in Toluol) versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird in 200 ml Wasser gegossen und mehrmals mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Um restliches DMF vollständig zu entfernen, wird der Rückstand mit 10 ml Methyl-*tert*-butylether angerieben und kurz stehen gelassen. Anschließend wird abgenutscht, mit wenig CH₂Cl₂ gewaschen und im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 620 mg (68%, Lit.³: 85%)

3.2.2 Cyclisierung des primären Amides zu 3-Methyl-2*H*-pyrazino[2,1-*b*]chinazolin-1,6-dion¹ (3) unter verschiedenen Bedingungen

Quecksilber(II)acetat als Katalysator zur Synthese von 3-Methyl-2*H*-pyrazino[2,1-*b*]chinazolin-1,6-dion¹



Zu einer Lösung von 227 mg (1 mmol) 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid in 18 ml CH₂Cl₂ und 2 ml HCOOH werden 50 mg (0.16 mmol) Hg(OAc)₂ zugegeben und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Vollständigkeit der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie geprüft (Fließmittel um Verbindung **3** und Edukt zu trennen: CH₂Cl₂/MeOH, 9+1; Fließmittel um Verbindung **4** und Edukt zu trennen: Ethylacetat). Die flüchtigen Anteile werden am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen. Anschließend wird 3 x mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und aus dem Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Laufmittel: Ethylacetat) die Verbindung **3** und als Nebenprodukt 3-(2-Oxopropyl)chinazolin-4(3*H*)-on¹³ (**4**) isoliert. Zuerst wird **4** eluiert (48 mg; 24%), die zweite Fraktion enthält das Hauptprodukt **3**.

Ausbeute: 118 mg (52%, Lit.¹: 55%)

3-(2-Oxopropyl)chinazolin-4(3H)-on¹³ (4):

Ausbeute: 48 mg (24%)

Schmelzpunkt: 159–161°C (Lit.¹³: 157–159°C)

Summenformel: C₁₁H₁₀N₂O₂

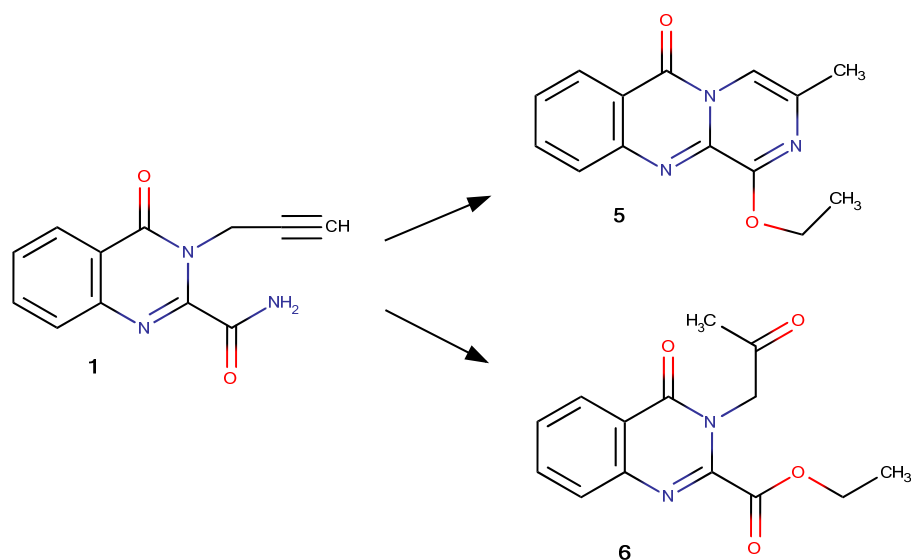
MG: 202

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, Tafel 1): δ 8.28 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H, 5-H), 7.88 (s, 1H, 2-H), 7.78 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.5 Hz, 1H, 7-H), 7.73 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H, 8-H), 7.51 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.5 Hz, 1H, 6-H), 4.79 (s, 2H, CH₂), 2.34 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, Tafel 2): δ 200.1 (Keton C=O), 161.0 (4-C), 148.3 (8a-C), 146.3 (2-C), 134.7 (7-C), 127.8 (8-C), 127.6 (6-C), 126.9 (5-C), 122.0 (4a-C), 54.8 (CH₂), 27.7 (CH₃).

MS (Tafel 8): *m/z* (rel. Int.) = 202 (M⁺, 16%), 160 (100), 132 (27), 130 (51), 129 (46), 102 (28), 77 (48), 76 (35).

Synthese von 1-Ethoxy-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-*b*]chinazolin-6-on (5) und Ethyl 4-oxo-3-(2-oxopropyl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat (6)



Eine Lösung von 227 mg (1 mmol) 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid in 24 ml EtOH und 6 ml HCOOH wird mit 50 mg (0.16 mmol) Hg(OAc)₂

versetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Vollständigkeit der Umsetzung wird durch Dünnschichtchromatographie ermittelt (Fließmittel zur Trennung der Verbindungen **5** und **6**: CH₂Cl₂/Ethylacetat, 95+5). Nach Entfernen des Reaktionsmediums unter vermindertem Druck wird der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen, unlösliche Anteile abfiltriert und das im Filtrat enthaltene Produktgemisch mittels Säulenchromatographie getrennt. Anfangs wird mit CH₂Cl₂ eluiert, dann mit CH₂Cl₂/Ethylacetat, 95+5. Aus Fraktion 1 erhält man Verbindung **5**, aus Fraktion 2 die Verbindung **6** und in Fraktion 3 befindet sich das Amid **3**.

Ausbeute (Verbindung **3**): 46 mg (20%)

1-Ethoxy-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-*b*]chinazolin-6-on (**5**):

Ausbeute: 85 mg (33%)

Schmelzpunkt: 181–184°C

Summenformel: C₁₄H₁₃N₃O₂

MG: 255

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, Tafel 9): δ 8.43 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H, 7-H), 8.09 (q, *J* = 1.1 Hz, 1H, 4-H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 10-H), 7.85 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.6 Hz, 1H, 9-H), 7.56 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.1 Hz, 1H, 8-H), 4.68 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.37 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, 3-CH₃), 1.56 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, Tafel 10): δ 158.0 (6-C), 156.7 (1-C), 147.3 (10a-C), 135.2 (11a-C), 134.9 (9-C), 133.9 (3-C), 128.7 (10-C), 127.3 (8-C), 127.2 (7-C), 118.4 (6a-C), 107.8 (4-C), 64.6 (OCH₂), 21.0 (3-CH₃), 14.3 (OCH₂CH₃).

MS (Tafel 18): *m/z* (rel. Int.) = 255 (M⁺, 69%), 240 (100), 212 (50), 211 (59), 199 (61), 198 (73), 184 (38), 130 (36), 119 (39), 102 (55), 90 (33), 76 (40).

Ethyl-4-oxo-3-(2-oxopropyl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat (**6**):

Ausbeute: 14 mg (5%)

Schmelzpunkt: 85–87°C

Summenformel: C₁₄H₁₄N₂O₄

MG: 274

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, Tafel 19): δ 8.30 (ddd, *J* = 8.0, 1.5, 0.6 Hz, 1H, 5-H), 7.85 (ddd, *J* = 8.2, 1.5, 0.6 Hz, 1H, 8-H), 7.81 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.5 Hz, 1H, 7-H), 7.58 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.5 Hz, 1H, 6-H), 5.32 (s, 2H, NCH₂), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.30 (s, 3H, Acetonyl-CH₃), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, Tafel 20): δ 201.0 (Acetonyl C=O), 161.8 (Ester C=O), 161.3 (4-C), 146.0 (8a-C), 144.7 (2-C), 135.0 (7-C), 129.0 (6-C), 128.7 (8-C), 127.3 (5-C), 121.8 (4a-C), 63.6 (OCH₂), 52.8 (NCH₂), 27.3 (Acetonyl-CH₃), 14.1 (OCH₂CH₃).

MS (Tafel 26): *m/z* (rel. Int.) = 274 (M⁺, 8%), 232 (22), 203 (100), 201 (30), 160 (40), 145 (30), 130 (51), 129 (30), 102 (43), 77 (26).

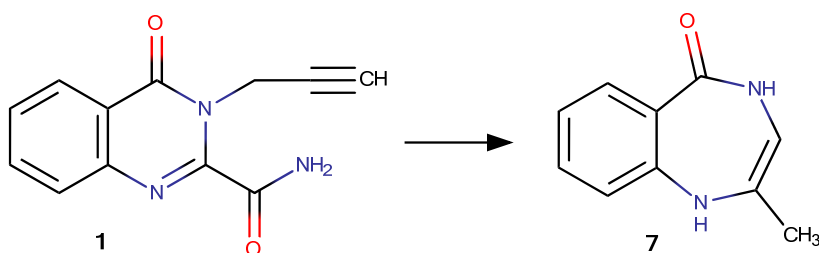
Wismut(III)triflat als Katalysator zur Synthese von 3-Methyl-2*H*-pyrazino[2,1-*b*]-chinazolin-1,6-dion¹

Zu einer Suspension von 200 mg (0.88 mmol) 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid in 30 ml 1,2-Dichlorethan wird 1 ml HCOOH (90%) zugegeben und mit 164 mg (0.25 mmol) Bi(OSO₂CF₃)₃ als Katalysator versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bis zu 68 h zum Rückfluss erhitzt (Badtemperatur 90°C). Das Reaktionsende wird mittels Dünnschichtchromatographie bestimmt (Fließmittel um Verbindung **3** und Edukt zu trennen: CH₂Cl₂/MeOH, 9+1; Fließmittel um Verbindung **4** und Edukt zu trennen: Ethylacetat). Die flüchtigen Anteile werden am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wird der Rückstand unter Erwärmen in EtOH weitestgehend gelöst. Die von restlichem unlöslichem Material abdekantierte Lösung wird auf Kieselgel aufgezogen und das Produktgemisch mittels Säulenchromatographie getrennt (Laufmittel: Ethylacetat). Die erste Fraktion enthält Verbindung **4**, in der zweiten Fraktion befindet sich das Hauptprodukt **3**.

Ausbeute (Verbindung **3**): 135 mg (67%)

Ausbeute (Verbindung **4**): 53 mg (30%)

2-Methyl-1,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on (7)



Zu einer Suspension von 200 mg (0.88 mmol) 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid in 30 ml 1,2-Dichlorethan werden 12 Tropfen (ca. 80 mg) Trifluormethansulfonsäure zugegeben und mit 164 mg (0.25 mmol) $\text{Bi}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_3$ als Katalysator versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bis zu 68 h zum Rückfluss erhitzt (Badtemperatur 90°C). Das Reaktionsende wird mittels Dünnschichtchromatographie bestimmt (Fließmittel: Ethylacetat). Die flüchtigen Anteile werden am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wird der Rückstand unter Erwärmen in EtOH weitestgehend gelöst. Die von restlichem unlöslichem Material abdekantierte Lösung wird auf Kieselgel aufgezogen und das Produktgemisch durch Mitteldrucksäulenchromatographie getrennt (Laufmittel: Ethylacetat). Die erste Fraktion enthält Verbindung 7, die zweite Fraktion enthält Verbindung 4 und in der dritten Fraktion befindet sich das Hauptprodukt 3.

Ausbeute (Verbindung 3): 92 mg (46%)

Ausbeute (Verbindung 4): 28 mg (16%)

2-Methyl-1,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on (7):

Ausbeute: 25 mg (16%)

Schmelzpunkt: $36\text{--}39^\circ\text{C}$

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

MG: 174

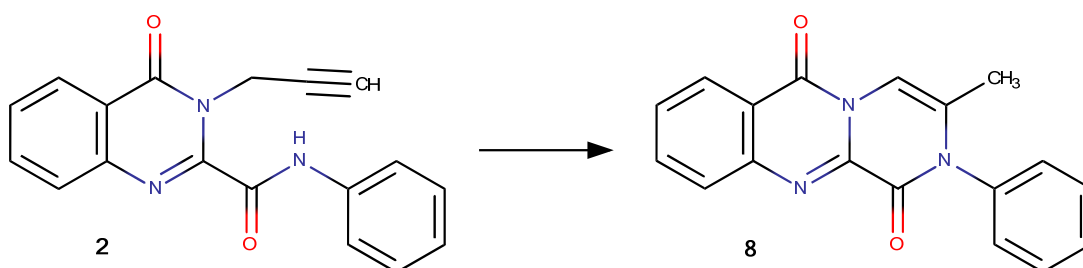
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Tafel 27): δ 7.82 (ddd, $J = 7.9, 1.6, 0.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.18 (ddd, $J = 8.2, 7.2, 1.6$ Hz, 1H, 8-H), 6.82 (q, $J = 1.2$ Hz, 1H, 3-H), 6.79–6.69 (m, 2H, 7-H, 9-H), 6.55–4.85 (br, 2H, NH), 2.39 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, CH_3).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, Tafel 28): δ 160.9 (5-C), 147.1 (2-C), 146.1 (9a-C), 130.8 (8-C), 127.4 (6-C), 123.2 (3-C), 116.9 (7-C), 116.3 (9-C), 110.3 (5a-C), 11.0 (CH₃).

MS (Tafel 37): *m/z* (rel. Int.) = 174 (M⁺, 64%), 132 (11), 131 (100), 104 (27), 77 (30), 65 (11), 51 (14).

3.2.3 Cyclisierung des Anilides zu 3-Methyl-2-phenyl-2*H*-pyrazino[2,1-*b*]chinazolin-1,6-dion (8)

Quecksilber(II)acetat als Katalysator zur Synthese von 3-Methyl-2-phenyl-2*H*-pyrazino[2,1-*b*]chinazolin-1,6-dion (8)¹



In einem 50 ml Rundkolben werden 150 mg (0.5 mmol) 4-Oxo-*N*-phenyl-3-(prop-2-en-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid in 30 ml HCOOH (90%) gelöst und mit 8 mg (0.025 mmol, 5 mol%) Hg(OAc)₂ versetzt. Es wird 3 h zum Rückfluss erhitzt und die Vollständigkeit der Reaktion mittels Dünnschichtchromatographie bestimmt (Fließmittel: CH₂Cl₂/Ethylacetat, 95+5). Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen. Die Suspension wird mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, die gesammelten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und mittels Säulenchromatographie getrennt (Laufmittel: CH₂Cl₂/Ethylacetat, 95+5). Die erste Fraktion enthält das Cyclisierungsprodukt **8**. Die zweite Fraktion enthält das Decarboxylierungsprodukt **4**.

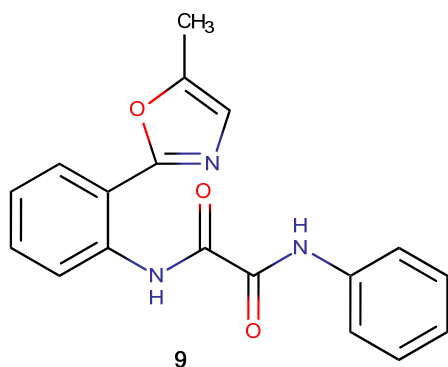
Ausbeute: 67 mg (44%, Lit.¹: 60%)

Wismut(III)triflat als Katalysator zur Synthese von 3-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazino[2,1-b]chinazolin-1,6-dion (8) und N-[2-(5-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-N'-phenylethandiamid (9)

Eine Lösung von 150 mg (0.5 mmol) 4-Oxo-N-phenyl-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid in 30 ml 1,2-Dichlorethan wird mit 130 mg (0.20 mmol) $\text{Bi}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_3$ und 12 Tropfen (ca. 80 mg) Trifluormethansulfonsäure versetzt und 24 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen. Die Suspension wird mehrmals mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die gesammelten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und mittels Säulenchromatographie getrennt (Laufmittel: CH_2Cl_2 /Ethylacetat, 95+5). Die erste Fraktion enthält Verbindung **9**. Die zweite Fraktion enthält Verbindung **8** und die dritte Fraktion enthält Verbindung **4**.

Ausbeute (Verbindung **8**): 25 mg (17%)

N-[2-(5-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-N'-phenylethandiamid (**9**):



Ausbeute: 53 mg (34%)

Schmelzpunkt: 154–156°C

Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$

MG: 321

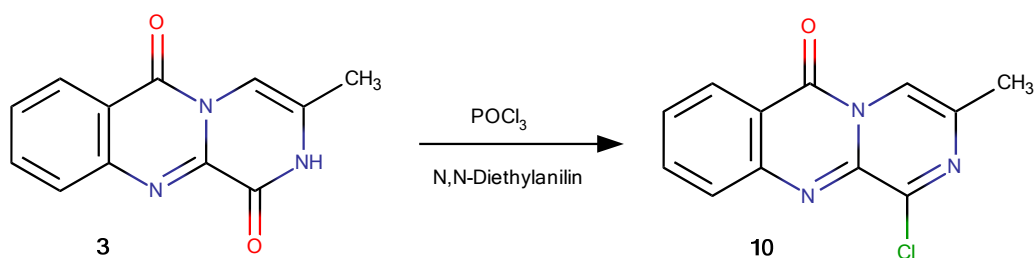
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, Tafel 38): δ 13.41 (s, 1H, NH), 9.37 (s, 1H, N'H), 8.80 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1H, Phenylen 6-H), 8.03 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H, Phenylen 3-H), 7.78–7.66 (m, 2H, Phenyl 2-H, 6-H), 7.48 (ddd, *J* = 8.5, 7.5, 1.3 Hz, 1H, Phenylen 5-H), 7.43–7.36 (m, 2H, Phenyl 3-H, 5-H), 7.28–7.22 (m, 1H, Phenylen 4-H), 7.19 (tt, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 1H, Phenyl 4-H), 7.05 (q, *J* = 1.2 Hz, 1H, Oxazol 4-H), 2.44 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, Tafel 39): δ 159.2 (Oxazol 2-C oder Oxalyl 2-C), 159.1 (Oxalyl 2-C oder Oxazol 2-C), 157.8 (Oxalyl 1-C), 148.5 (Oxazol 5-C), 136.6 (Phenyl 1-C), 135.7 (Phenylen 1-C), 131.0 (Phenylen 5-C), 129.3 (Phenyl 3-C, 5-C), 127.2 (Phenylen 3-C), 125.4 (Phenyl 4-C), 124.6 (Phenylen 4-C), 124.0 (Oxazol 4-C), 120.6 (Phenylen 6-C), 120.0 (Phenyl 2-C, 6-C), 115.7 (Phenylen 2-C), 11.1 (CH₃).

MS (Tafel 49): *m/z* (rel. Int.) = 321 (M⁺, 1%), 202 (13), 201 (100), 159 (8), 146 (18), 131 (9), 90 (13), 77 (17), 65 (10).

3.2.4 Derivatisierung der Lactamfunktion des Pyrazinrings

1-Chlor-3-methyl-6*H*-pyrazino[2,1-*b*]chinazolin-6-on (10)



In einem ausgeheizten Rundkolben werden 113.5 mg (0.5 mmol) Pyrazinon **3** mit ca. 0.5 ml *N,N*-Diethylanilin befeuchtet und danach in 5 ml Phosphoroxychlorid suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird unter Feuchtigkeitsausschluss 3 h zum Rückfluss erhitzt (Badtemperatur 130°C), wobei eine dunkelbraune Lösung entsteht. Die Vollständigkeit der Umsetzung wird mittels Dünnschichtchromatographie (Fließmittel: Ethylacetat) kontrolliert.^a Das Gemisch wird im Eisbad abgekühlt, auf Eis gegossen und 10 min unter gelegentlichem Umrühren stehen gelassen. Anschließend wird mit Ethylacetat ausgeschüttelt, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand im Exsikkator

^a Diese DC-Kontrolle erfordert zunächst eine Mikroaufarbeitung. Dazu werden 3 Tropfen der Reaktionslösung in einer Glasphiole auf Eis getropft und nach einigen Minuten mit wenigen Tropfen Ethylacetat ausgeschüttelt. Aus dieser Phase wird die DC-Probe entnommen. Die Zielverbindung **10** zeigt eine grüne Fluoreszenz unter der UV-Lampe.

getrocknet. Man erhält das Produkt 1-Chlor-3-methyl-6*H*-pyrazino[2,1-*b*]chinazolin-6-on (**10**) als feine gelbe Kristalle in einer für den nächsten Reaktionsschritt (s.u.) hinreichenden Reinheit.

Ausbeute: 77 mg (63%)

Analysenreine Verbindung **10** erhält man nach Mitteldrucksäulenchromatographie (Laufmittel: CH₂Cl₂).

Schmelzpunkt: 243–248°C

Summenformel: C₁₂H₈ClN₃O

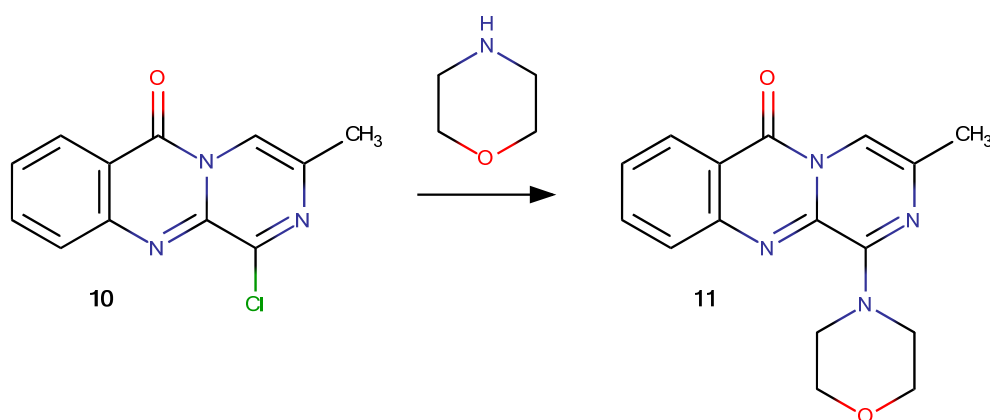
MG: 245.45

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, Tafel 50): δ 8.46 (ddd, *J* = 8.1, 1.5, 0.5 Hz, 1H, 7-H), 8.38 (q, *J* = 1.1 Hz, 1H, 4-H), 8.02 (dd, *J* = 8.4, 0.6 Hz, 1H, 10-H), 7.94 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.5 Hz, 1H, 9-H), 7.64 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H, 8-H), 2.50 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, Tafel 51): δ 157.9 (6-C), 151.7 (1-C), 147.2 (10a-C), 137.5 (11a-C), 135.7 (9-C), 135.2 (3-C), 128.9 (10-C), 128.1 (8-C), 127.5 (7-C), 117.9 (6a-C), 113.6 (4-C), 20.5 (CH₃).

MS (Tafel 57): *m/z* (rel. Int.) = 247 (M⁺, 34%), 245 (M⁺, 100), 130 (15), 102 (32), 76 (21), 75 (18), 50 (19).

3-Methyl-1-(morpholin-4-yl)-6*H*-pyrazino[2,1-*b*]chinazolin-6-on (**11**)



In einem 25 ml Rundkolben werden 62 mg (0.25 mmol) der Chlorverbindung **10** in 5 ml Morpholin unter Feuchtigkeitsausschluss 2 h zum Rückfluss erhitzt (Badtemperatur 150°C). Die Vollständigkeit der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie

(Fließmittel: CH₂Cl₂/Ethylacetat, 95+5) überprüft. Anschließend wird das überschüssige Amin am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt über eine Mitteldrucksäule (Laufmittel: CH₂Cl₂ mit Ethylacetat als Gradient von 0% bis 5%) gereinigt. Durch Umkristallisation aus Ethylacetat/Petroleumbenzin erhält man gelbe Nadeln.

Ausbeute: 41 mg (56%)

Schmelzpunkt: 222–223°C

Summenformel: C₁₆H₁₆N₄O₂

MG: 296

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, Tafel 58): δ 8.42 (ddd, *J* = 8.2, 1.4, 0.8 Hz, 1H, 7-H), 8.04 (q, *J* = 1.2 Hz, 1H, 4-H), 7.89–7.76 (m, 2H, 9-H, 10-H), 7.54 (ddd, *J* = 8.1, 6.1, 2.0 Hz, 1H, 8-H), 4.15–4.03 (m, 4H, NCH₂), 4.00–3.85 (m, 4H, OCH₂), 2.35 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, Tafel 59): δ 158.4 (6-C), 154.3 (1-C), 146.4 (10a-C), 135.7 (11a-C oder 3-C), 135.5 (3-C oder 11a-C), 134.6 (9-C), 128.2 (10-C), 127.2 (7-C), 126.9 (8-C), 118.0 (6a-C), 106.4 (4-C), 67.0 (OCH₂), 49.5 (NCH₂), 21.2 (CH₃).

MS (Tafel 67): *m/z* (rel. Int.) = 296 (M⁺, 85%), 265 (48), 251 (55), 238 (46), 212 (39), 211 (100), 184 (53), 119 (40), 102 (42), 76 (27).

4. Literaturverzeichnis

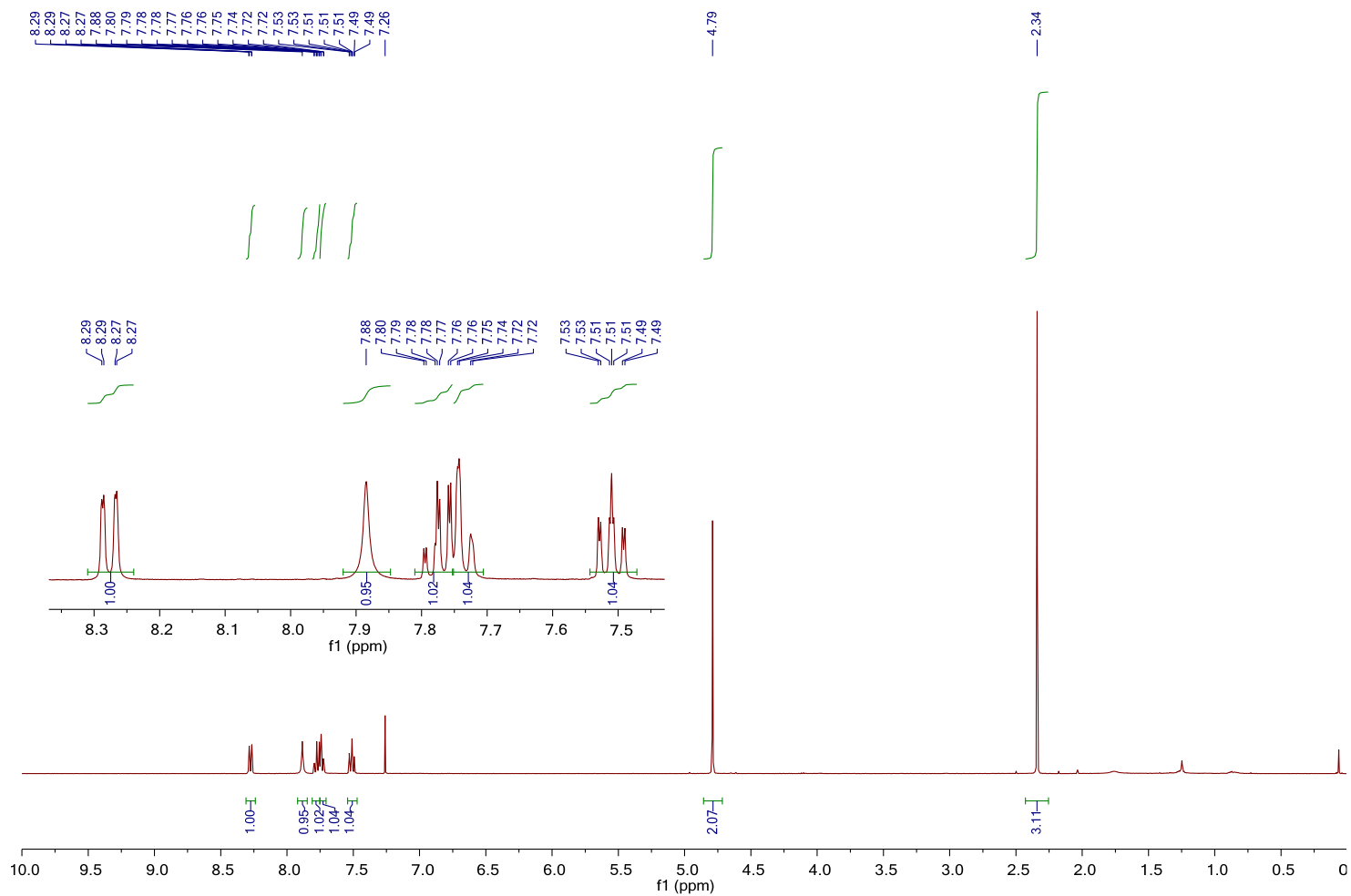
1. Haider, N.; Zhang, J. *ARKIVOC* **2016**, (iii), 125–133.
2. Zhou, H.-B.; Liu, G.-S., Yao, Z.-J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2003–2006.
3. Haider, N.; Nuß, S. *Molecules* **2012**, 17, 11363–11378.
4. Patil, N. T.; Singh, V. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 419–432.
5. Girard, A.-L.; Enomoto, T.; Yokouchi, S.; Tsukano, C.; Takemoto, Y. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 1321–1324.
6. Baker, B. R.; Almaula, P. I. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 4672–4674.
7. Váradi, A.; Horváth, P.; Kurtán, T.; Mándi, A.; Tóth, G.; Gergely, A.; Kökösi, J. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10365–10371.
8. Joshi, V.; Chaudhari, R. P. *Indian J. Chem. B.* **1987**, 26B, 602–604.
9. Usifoh, C.O.; Scriba, G.K.E. *Arch. Pharm (Weinheim)*. **2000**, 333, 261–266.
10. Nuß, S., Diplomarbeit, Universität Wien, **2011**.
11. Zhou, H.-B.; Liu, G.-S.; Yao, Z.-J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6270–6272.
12. Haider, N.; Parth, S. *Concise Synthesis of A-Ring Modified Analogs of the Antitumor Alkaloid Luotonin A*, 13th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, Bled, Slowenien, Sept. 2009; *Abstract volume of the 13th BDSHC*, **2009**, PO-28.
13. Baker, B. R.; Querry, M. V.; Kadish, A. F.; Williams, J. H. *J. Org. Chem.* **1952**, 17, 35-51.
14. Haider, N.; Jbara, R.; Khadami, F.; Wanko, R. *Heterocycles* **1998**, 48, 1609-1622.

5. Anhang

Spektren

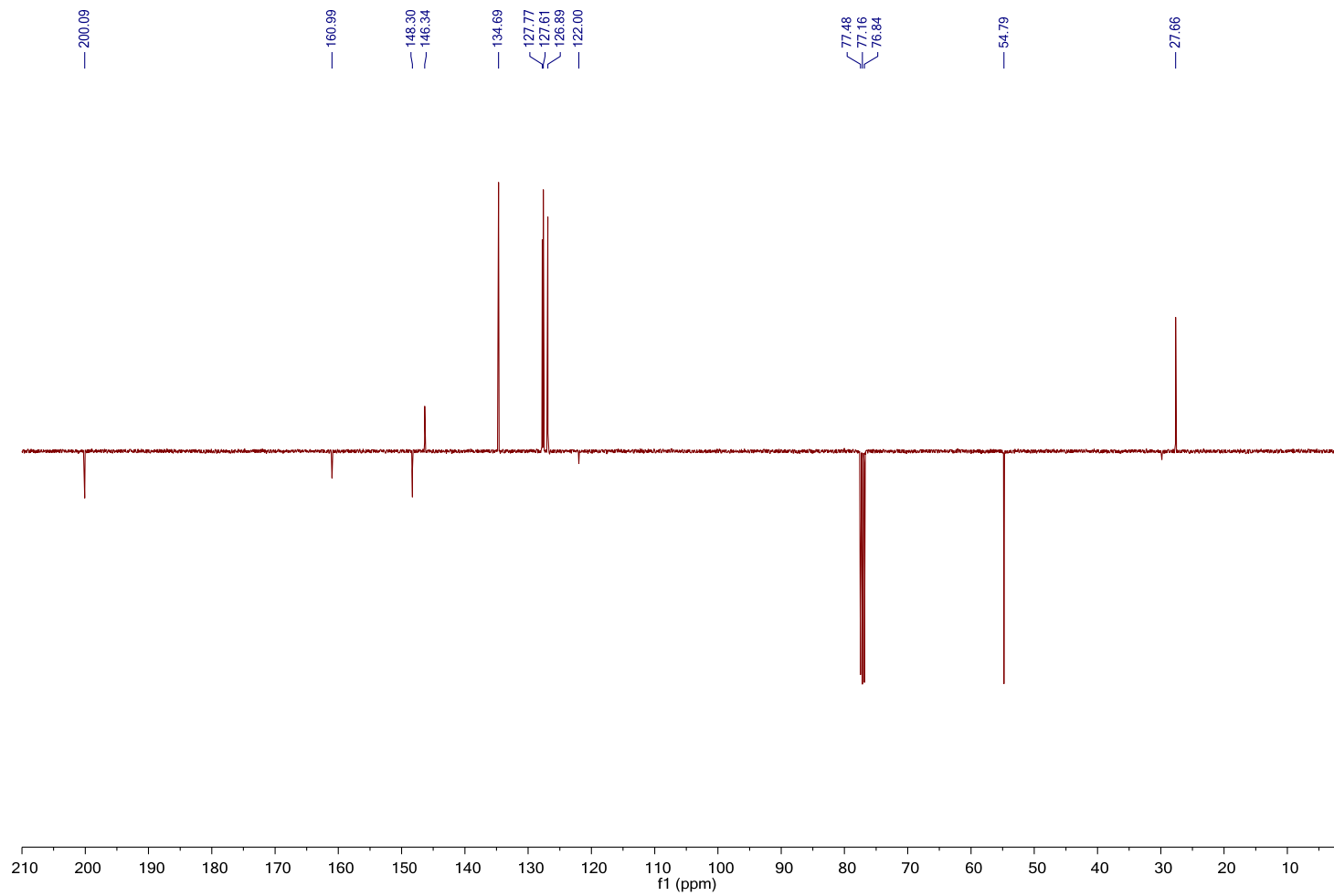
Zusammenfassung

JHNP1; 3-(2-Oxopropyl)quinazolin-4(3H)-one 1H / CDCl3



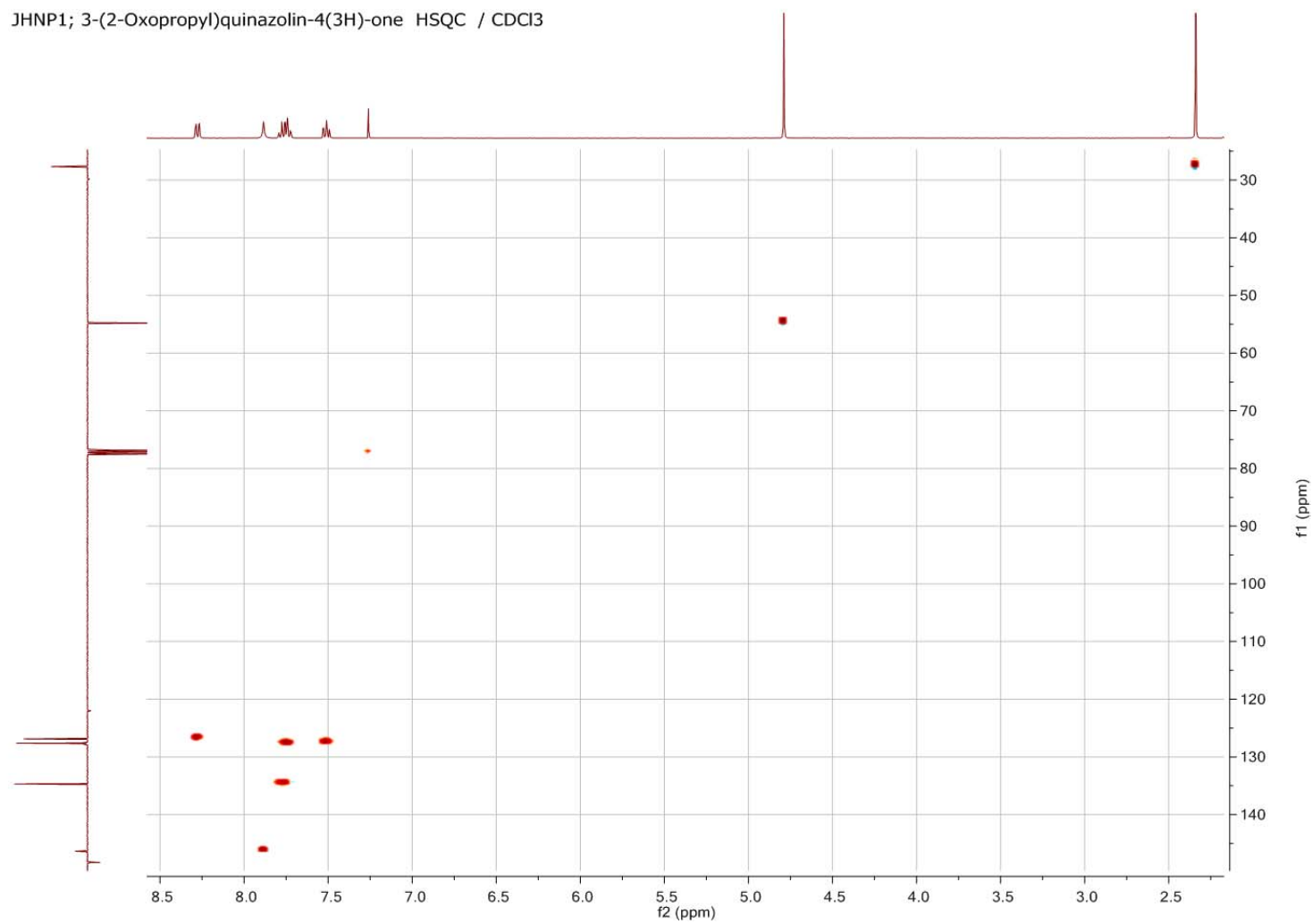
Tafel 1: 3-(2-Oxopropyl)chinazolin-4(3H)-on (4)

JHNP1; 3-(2-Oxopropyl)quinazolin-4(3H)-one C13APT / CDCl3



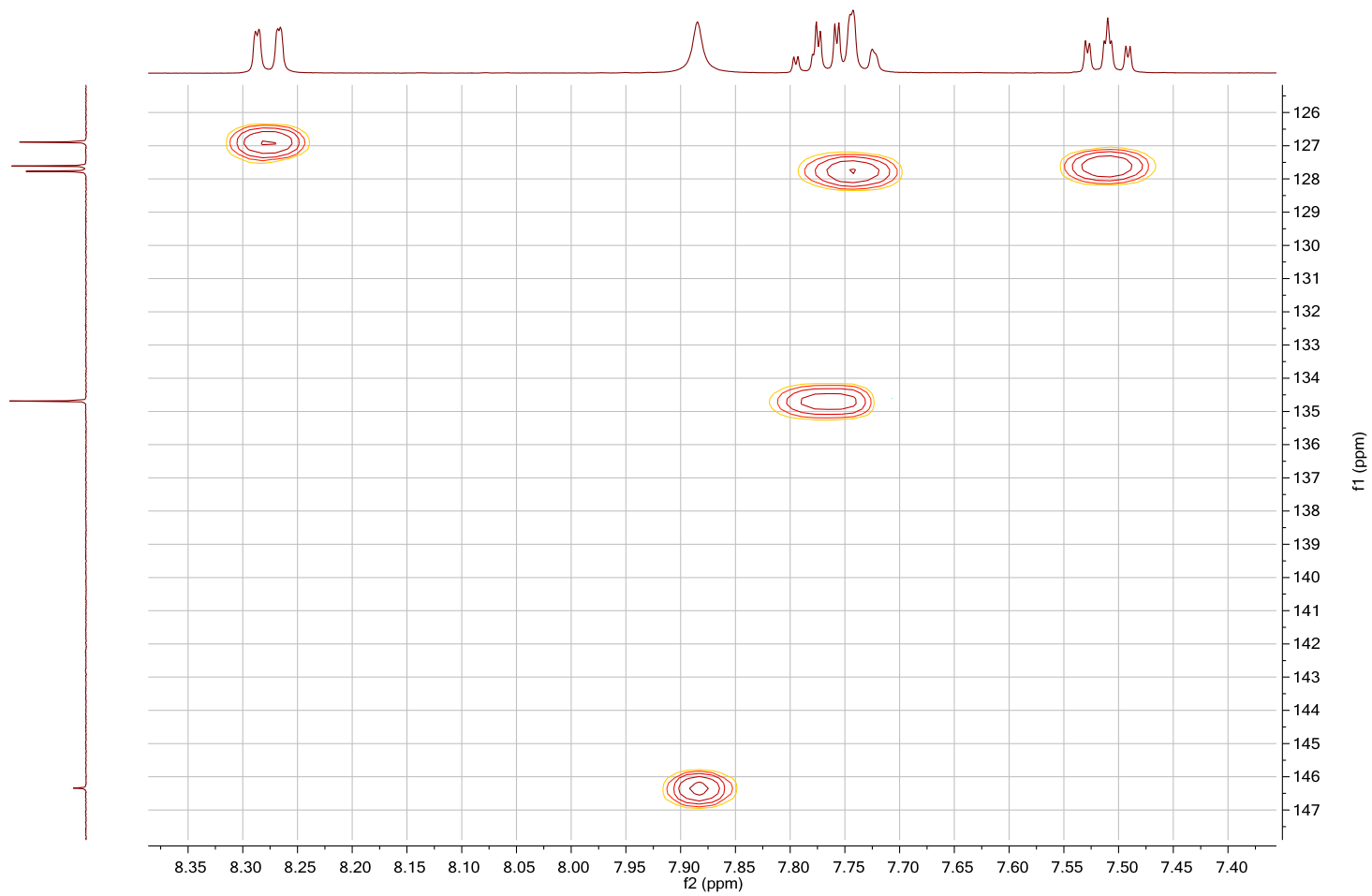
Tafel 2: 3-(2-Oxopropyl)chinazolin-4(3H)-on (4)

JHNP1; 3-(2-Oxopropyl)quinazolin-4(3H)-one HSQC / CDCl₃



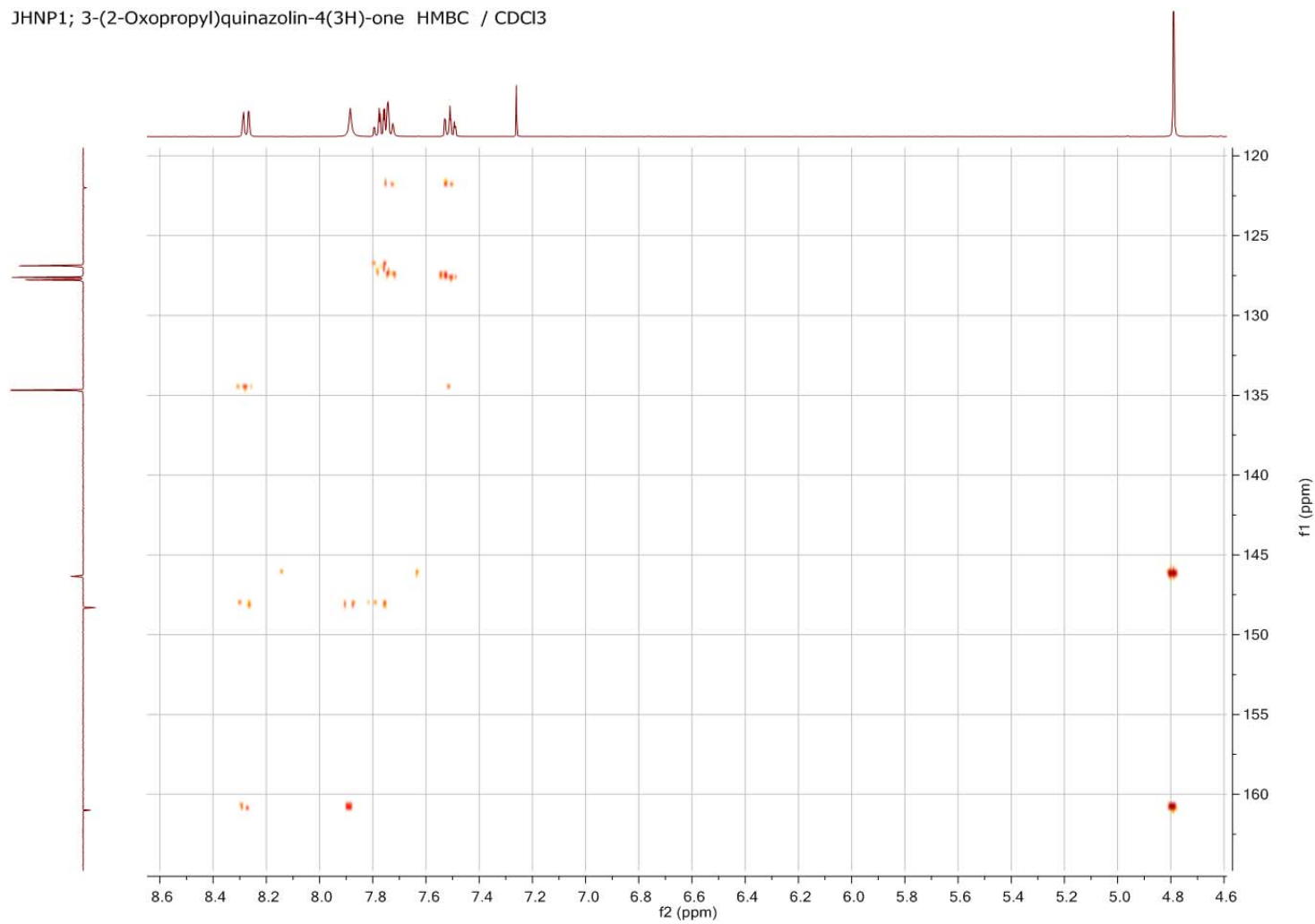
Tafel 3: 3-(2-Oxopropyl)chinazolin-4(3H)-on (4)

JHNP1; 3-(2-Oxopropyl)quinazolin-4(3H)-one HSQC / CDCl₃



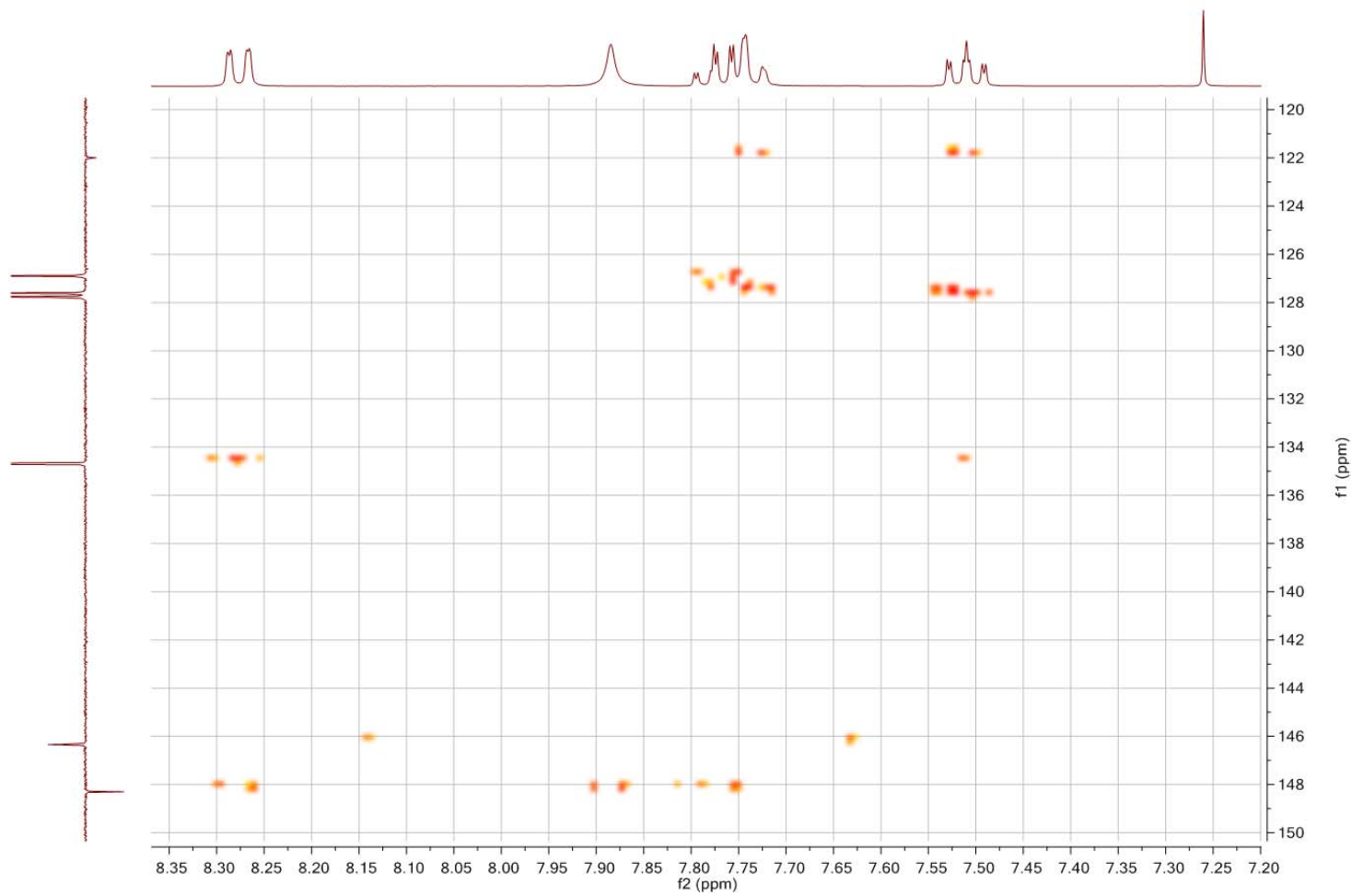
Tafel 4: 3-(2-Oxopropyl)chinazolin-4(3H)-on (4)

JHNP1; 3-(2-Oxopropyl)quinazolin-4(3H)-one HMBC / CDCl₃



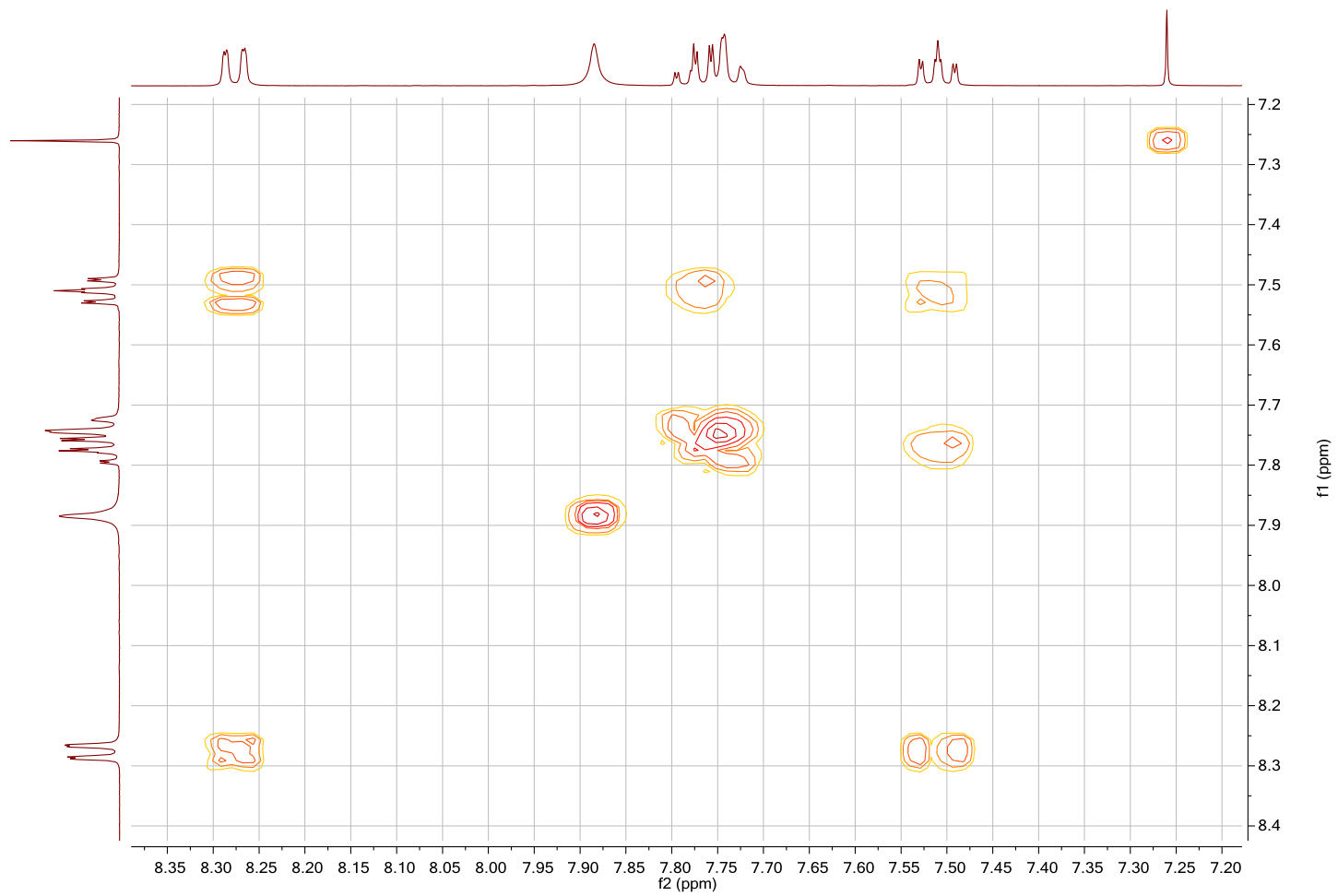
Tafel 5: 3-(2-Oxopropyl)chinazolin-4(3H)-on (4)

JHNP1; 3-(2-Oxopropyl)quinazolin-4(3H)-one HMBC / CDCl₃



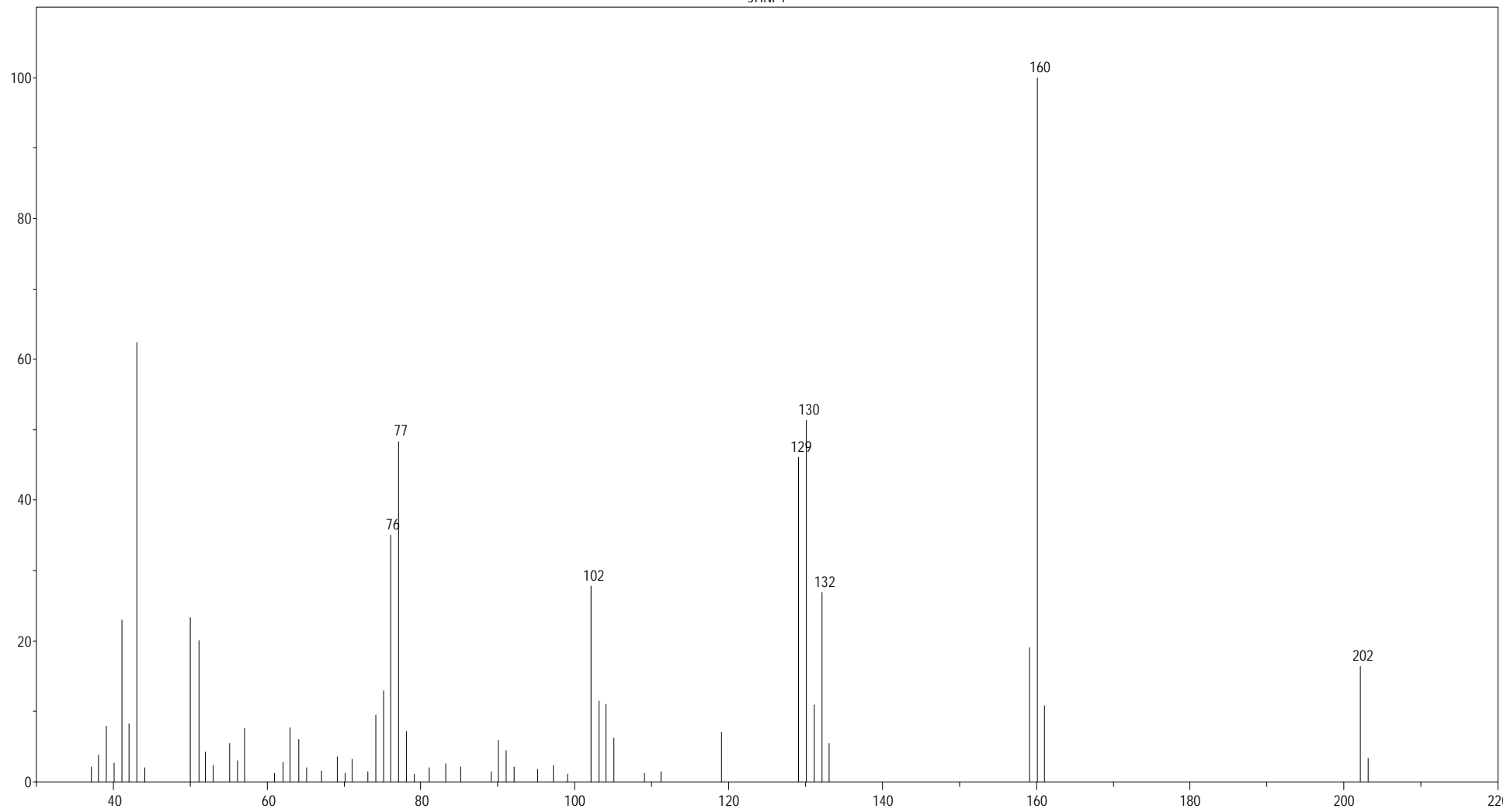
Tafel 6: 3-(2-Oxopropyl)chinazolin-4(3H)-on (4)

JHNP1; 3-(2-Oxopropyl)quinazolin-4(3H)-one COSY / CDCl₃



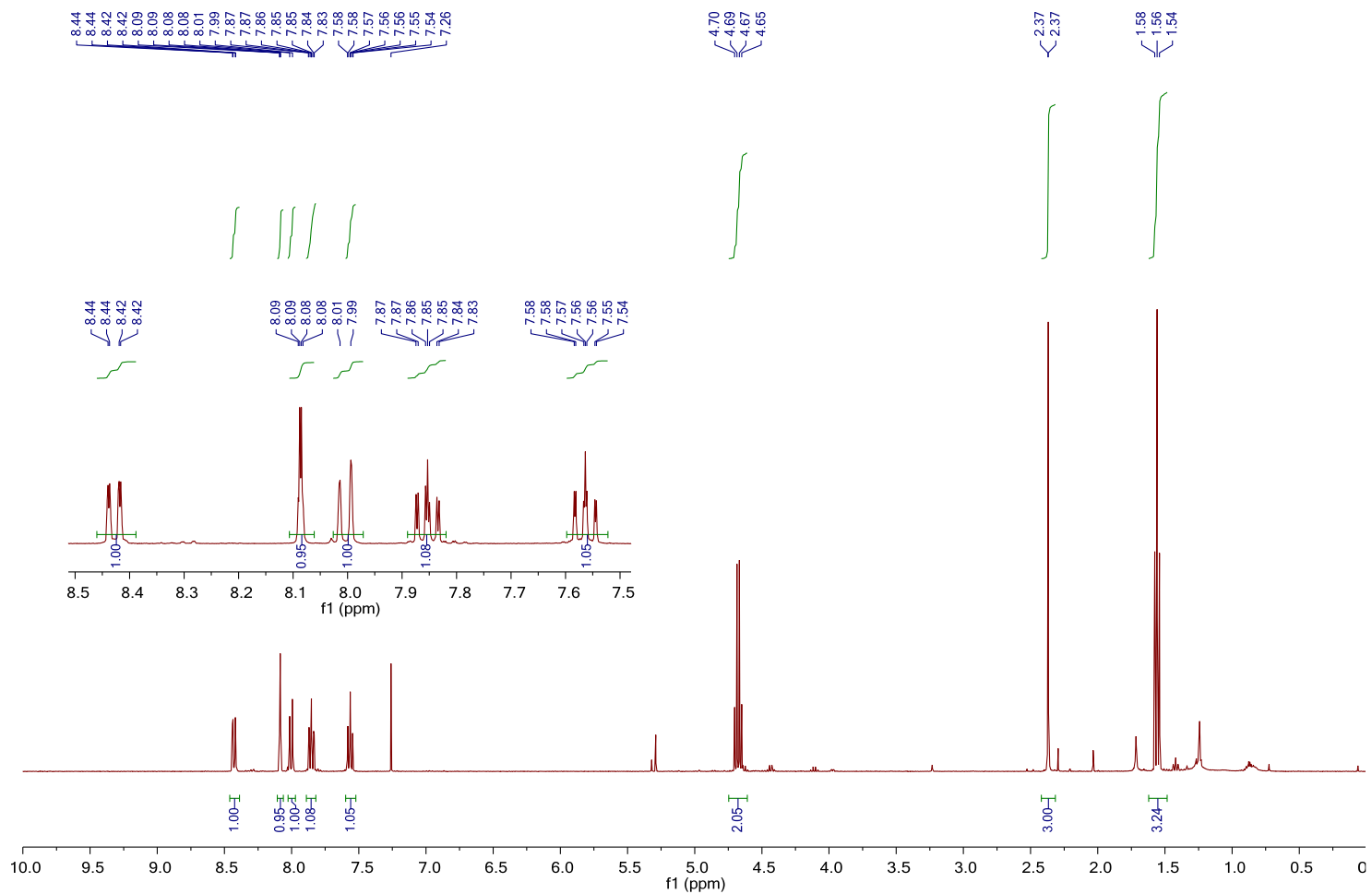
Tafel 7: 3-(2-Oxopropyl)chinazolin-4(3H)-on (4)

JHNP1



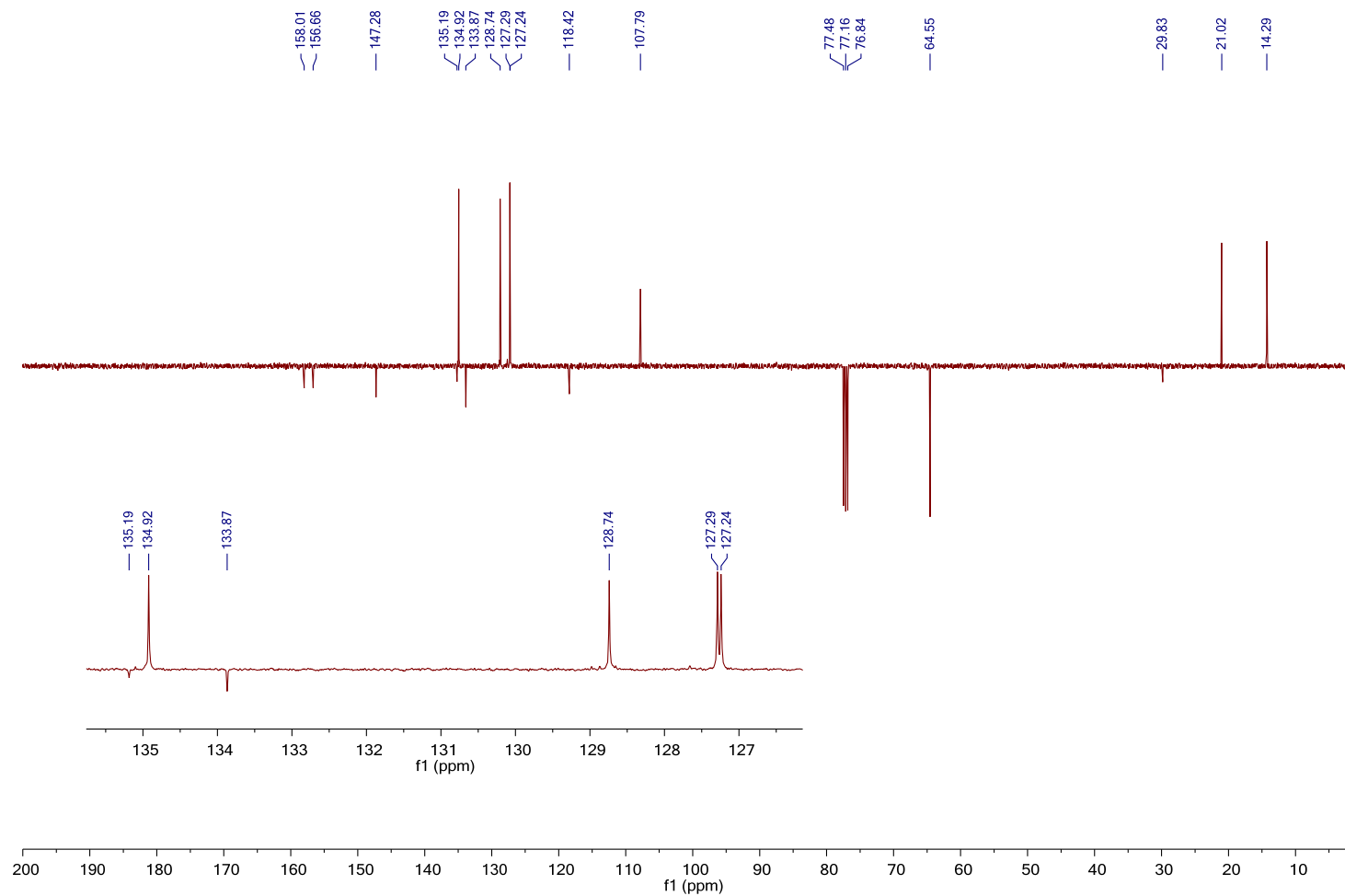
Tafel 8: 3-(2-Oxopropyl)chinazolin-4(3H)-on (**4**)

JHNP2; 1-Ethoxy-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]quinazolin-6-one 1H / CDCl3



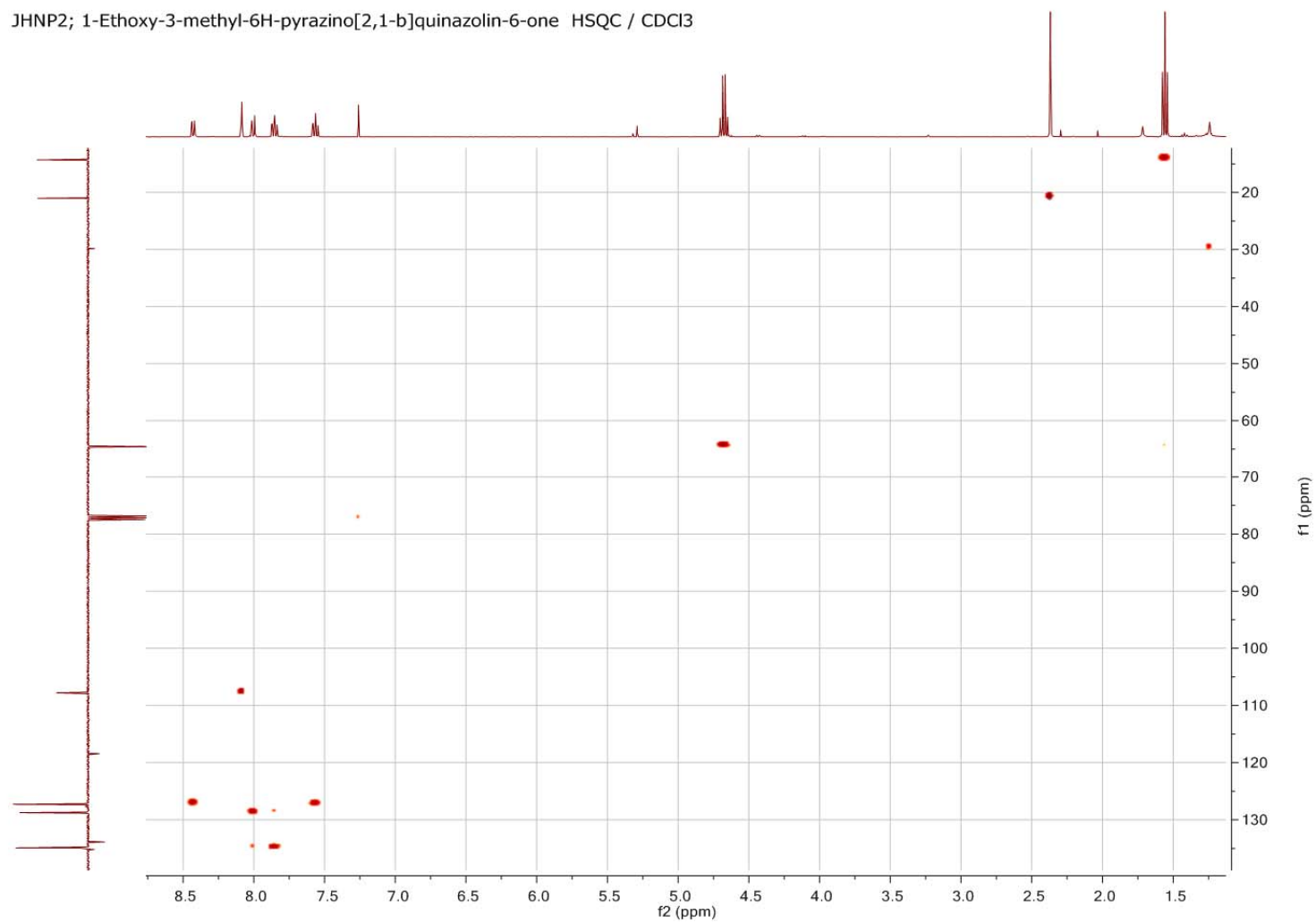
Tafel 9: 1-Ethoxy-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]chinazolin-6-on (5)

JHNP2; 1-Ethoxy-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]quinazolin-6-one C13APT / CDCl3



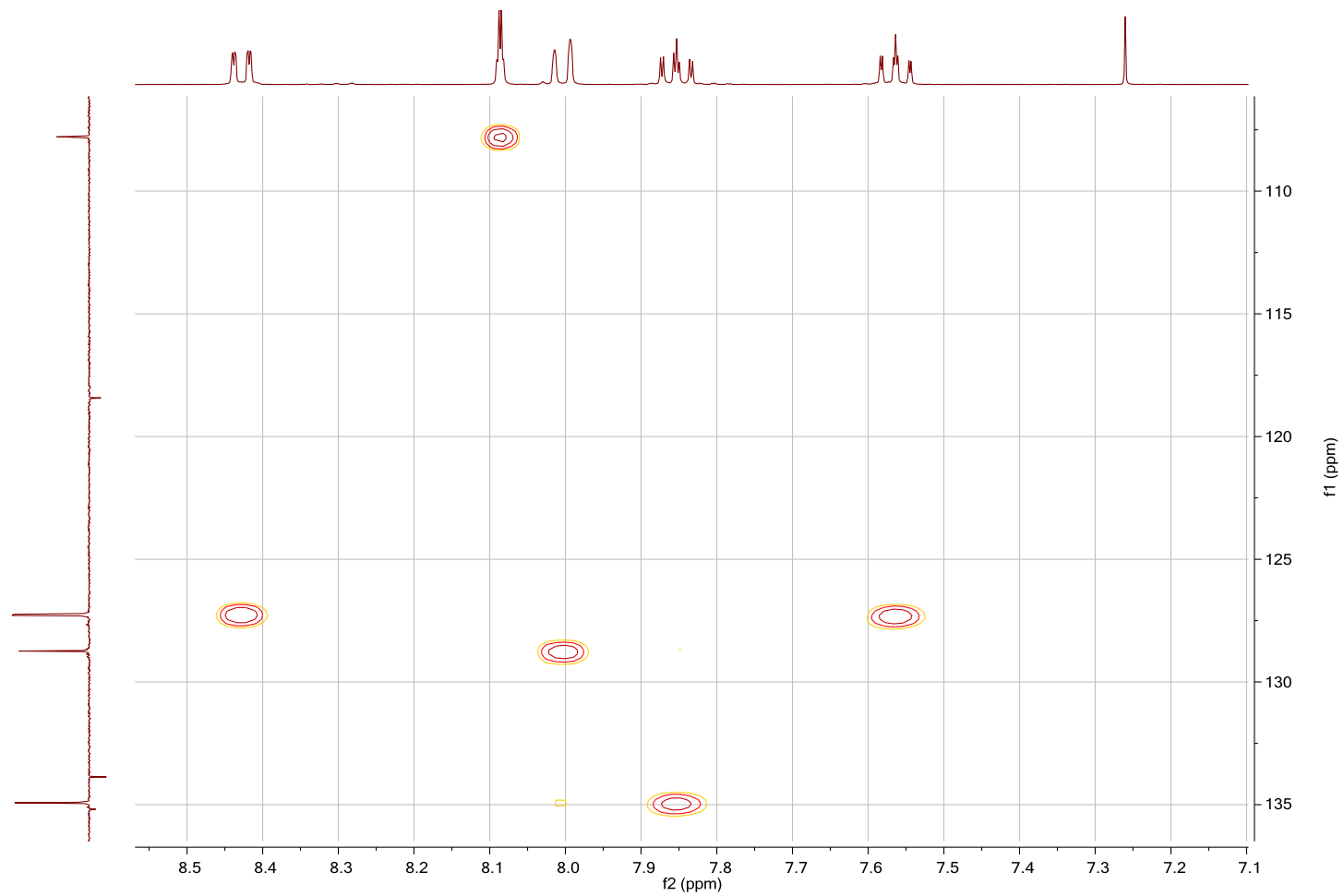
Tafel 10: 1-Ethoxy-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]chinazolin-6-on (5)

JHNP2; 1-Ethoxy-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]quinazolin-6-one HSQC / CDCl₃



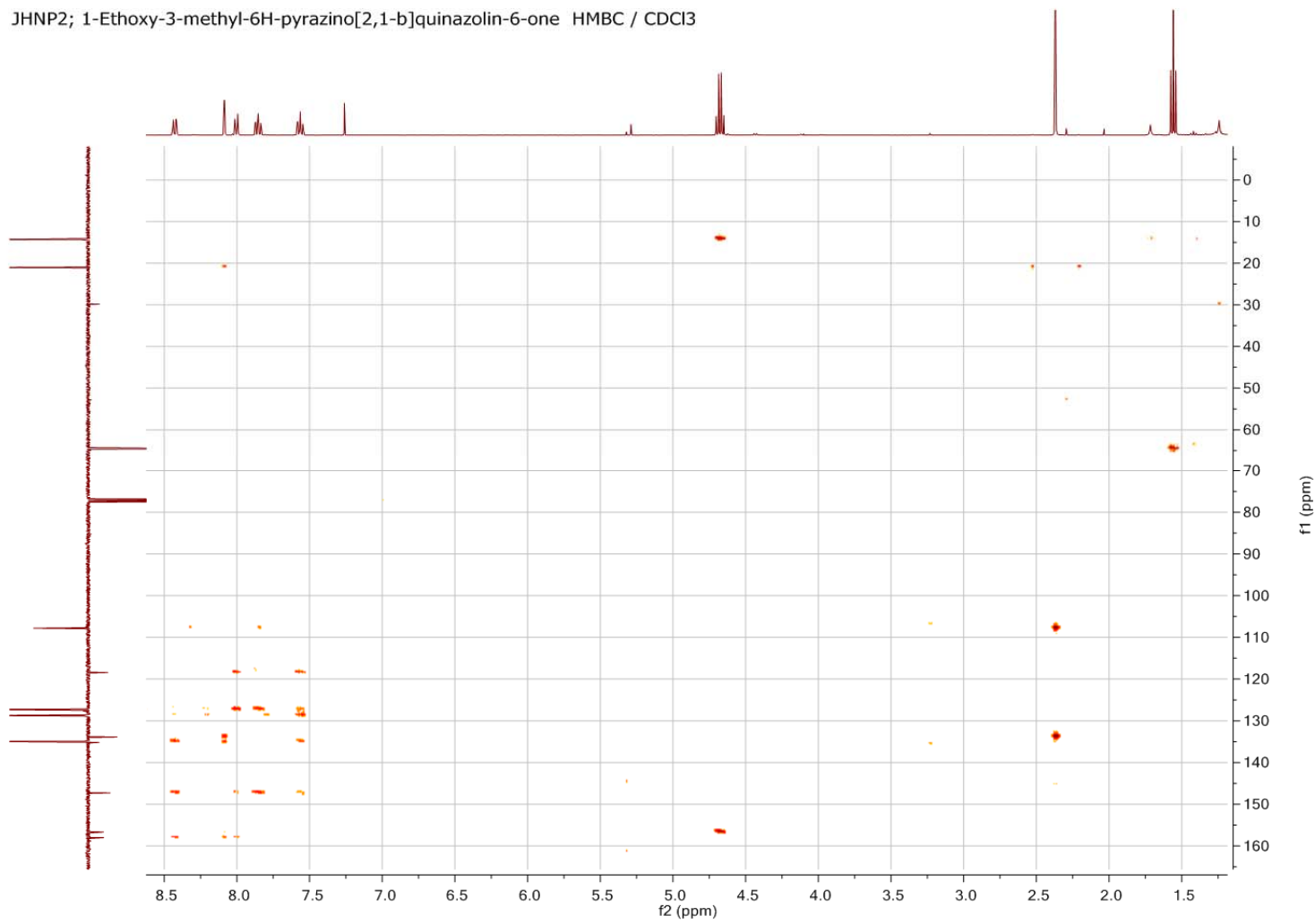
Tafel 11: 1-Ethoxy-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]chinazolin-6-on (**5**)

JHNP2; 1-Ethoxy-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]quinazolin-6-one HSQC / CDCl₃



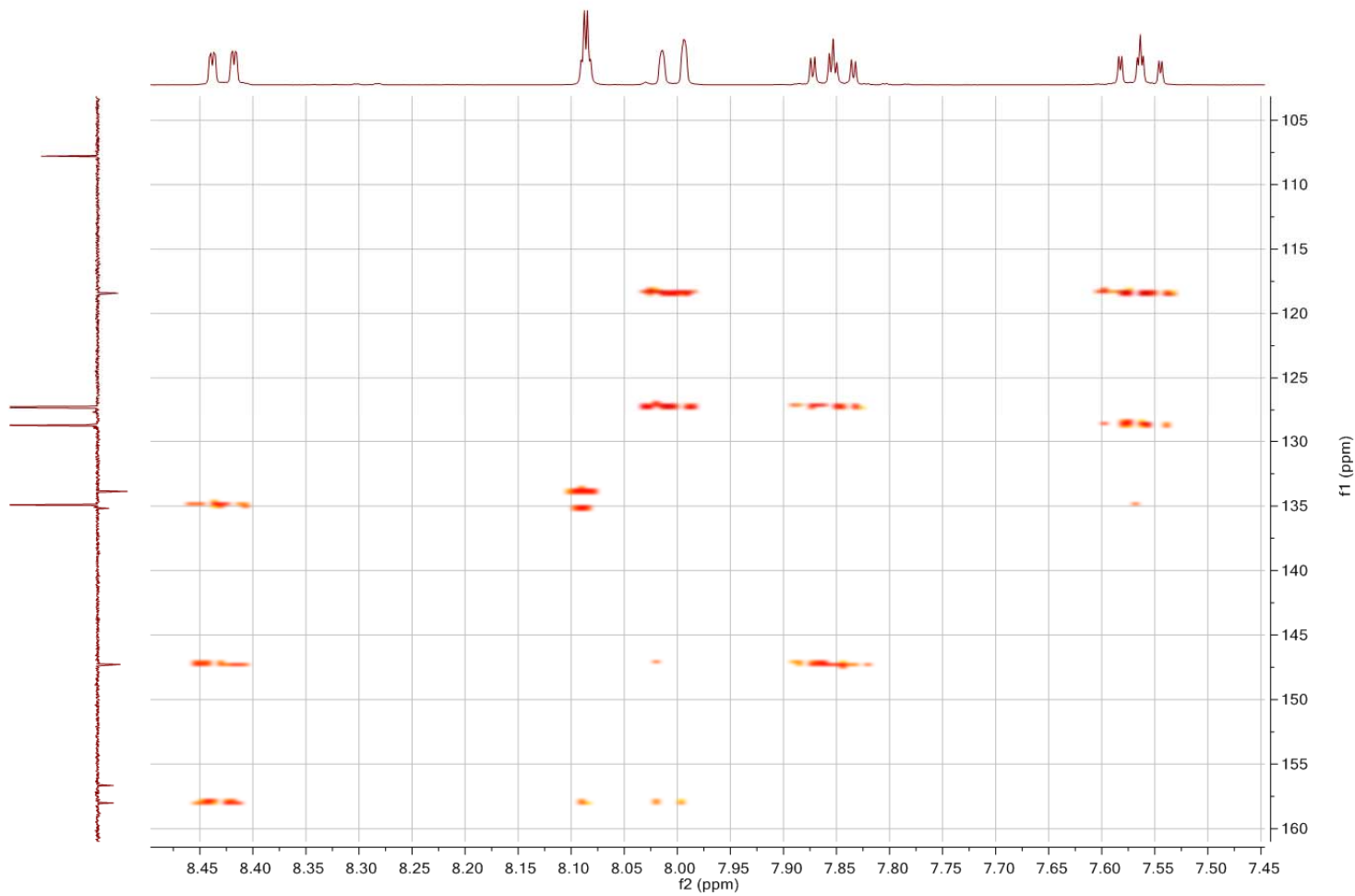
Tafel 12: 1-Ethoxy-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]chinazolin-6-on (**5**)

JHNP2; 1-Ethoxy-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]quinazolin-6-one HMBC / CDCl₃



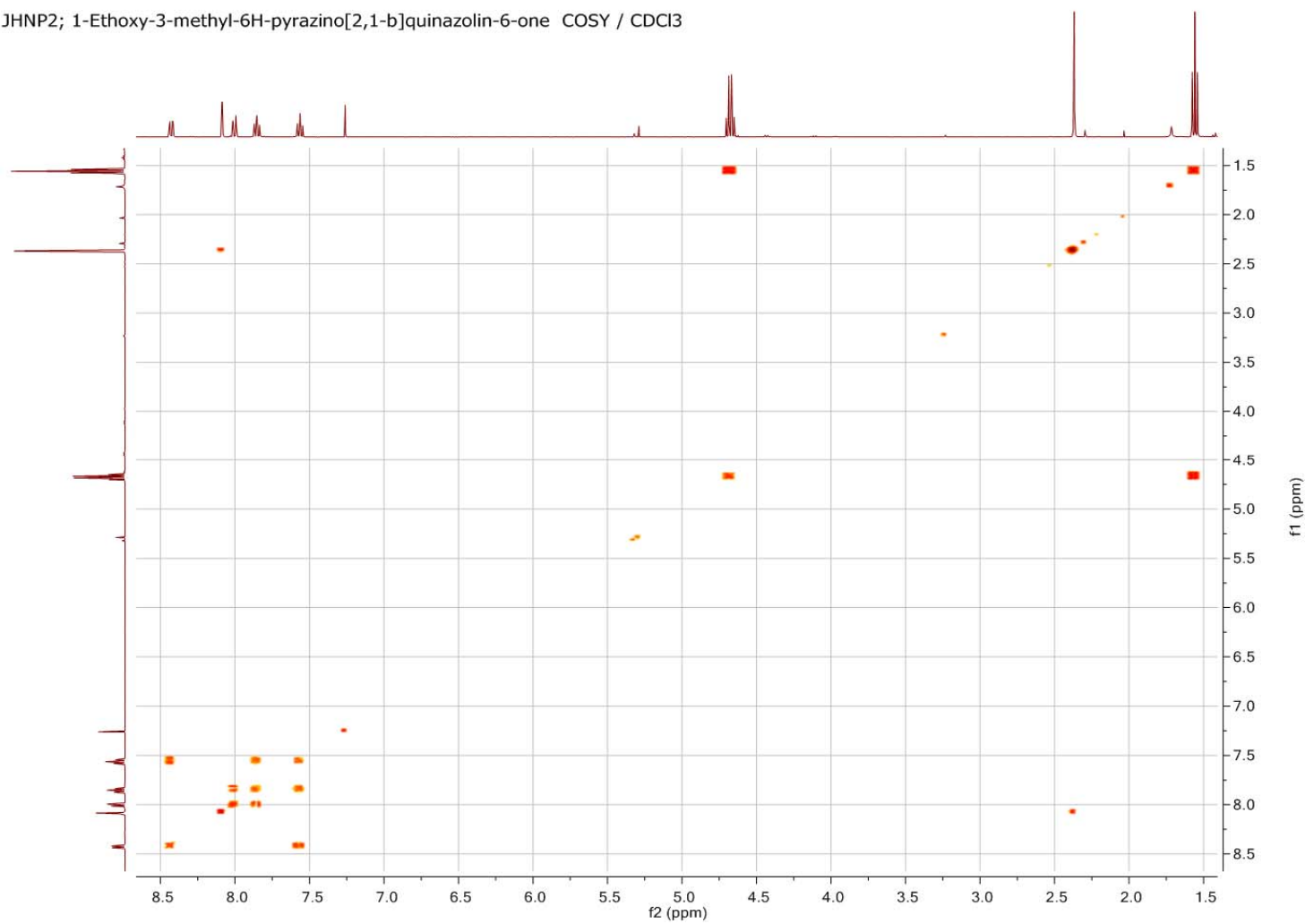
Tafel 13: 1-Ethoxy-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]chinazolin-6-on (**5**)

JHNP2; 1-Ethoxy-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]quinazolin-6-one HMBC / CDCl₃



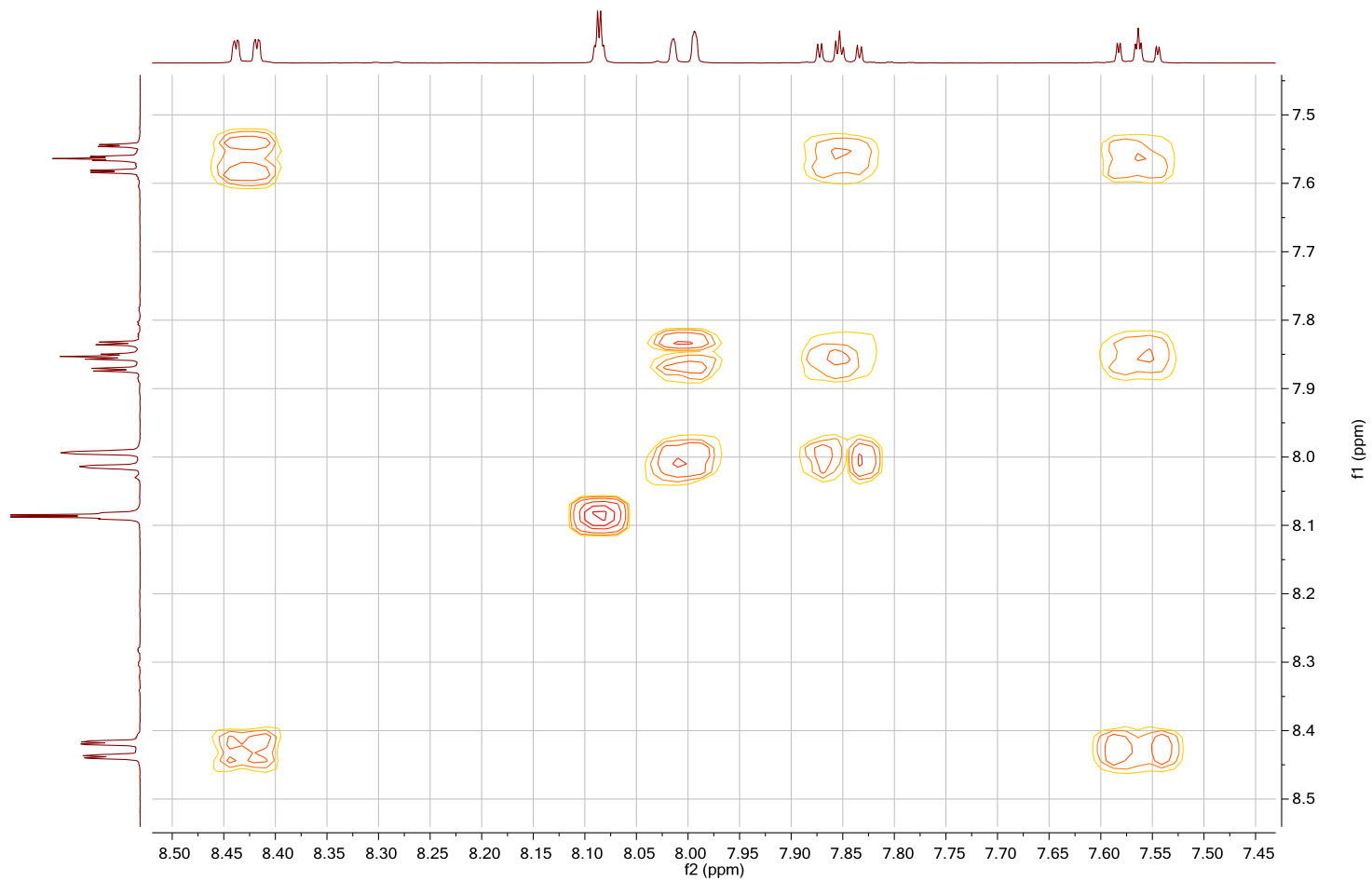
Tafel 14: 1-Ethoxy-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]chinazolin-6-on (**5**)

JHNP2; 1-Ethoxy-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]quinazolin-6-one COSY / CDCl₃



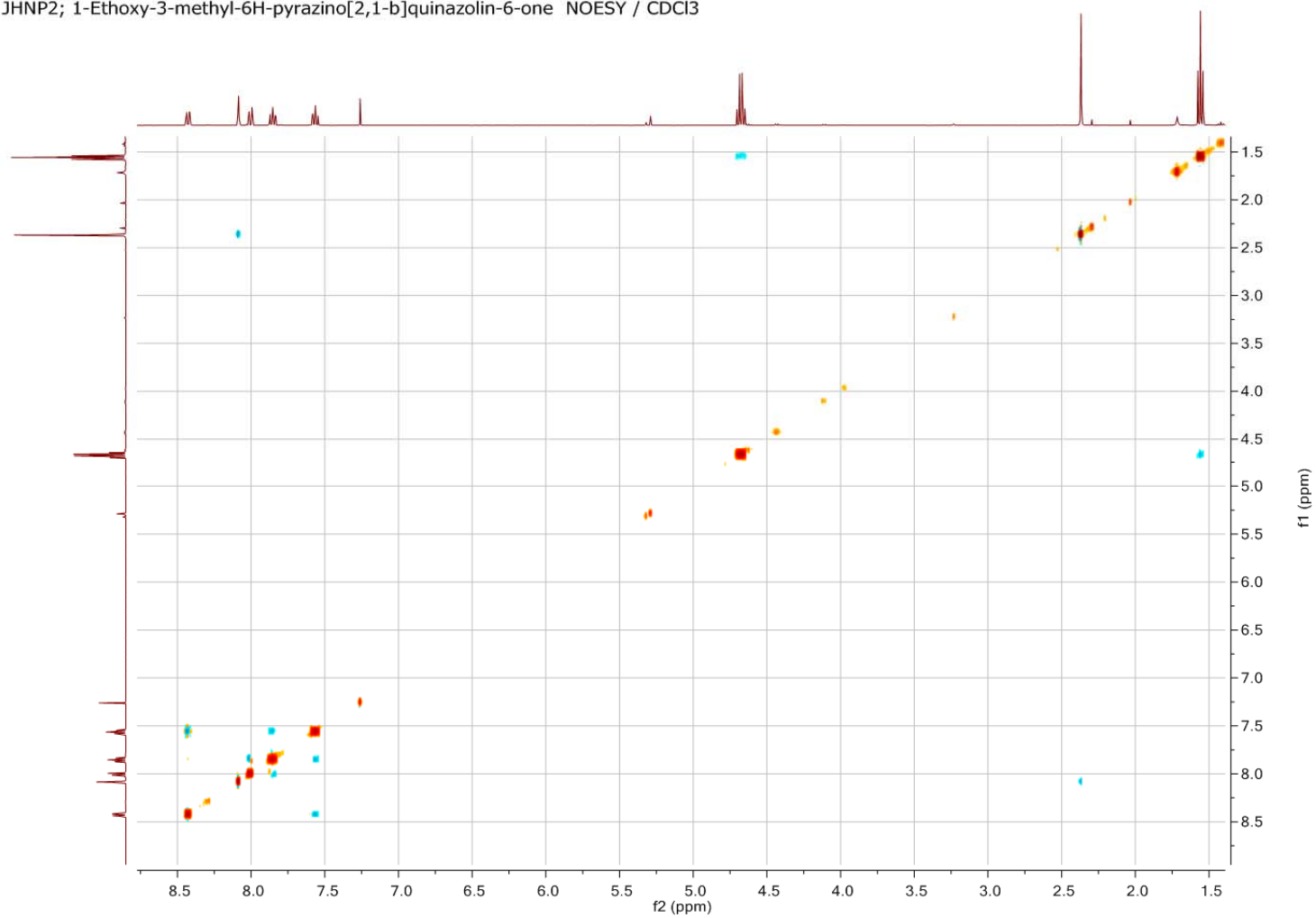
Tafel 15: 1-Ethoxy-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]chinazolin-6-on (**5**)

JHNP2; 1-Ethoxy-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]quinazolin-6-one COSY / CDCl₃



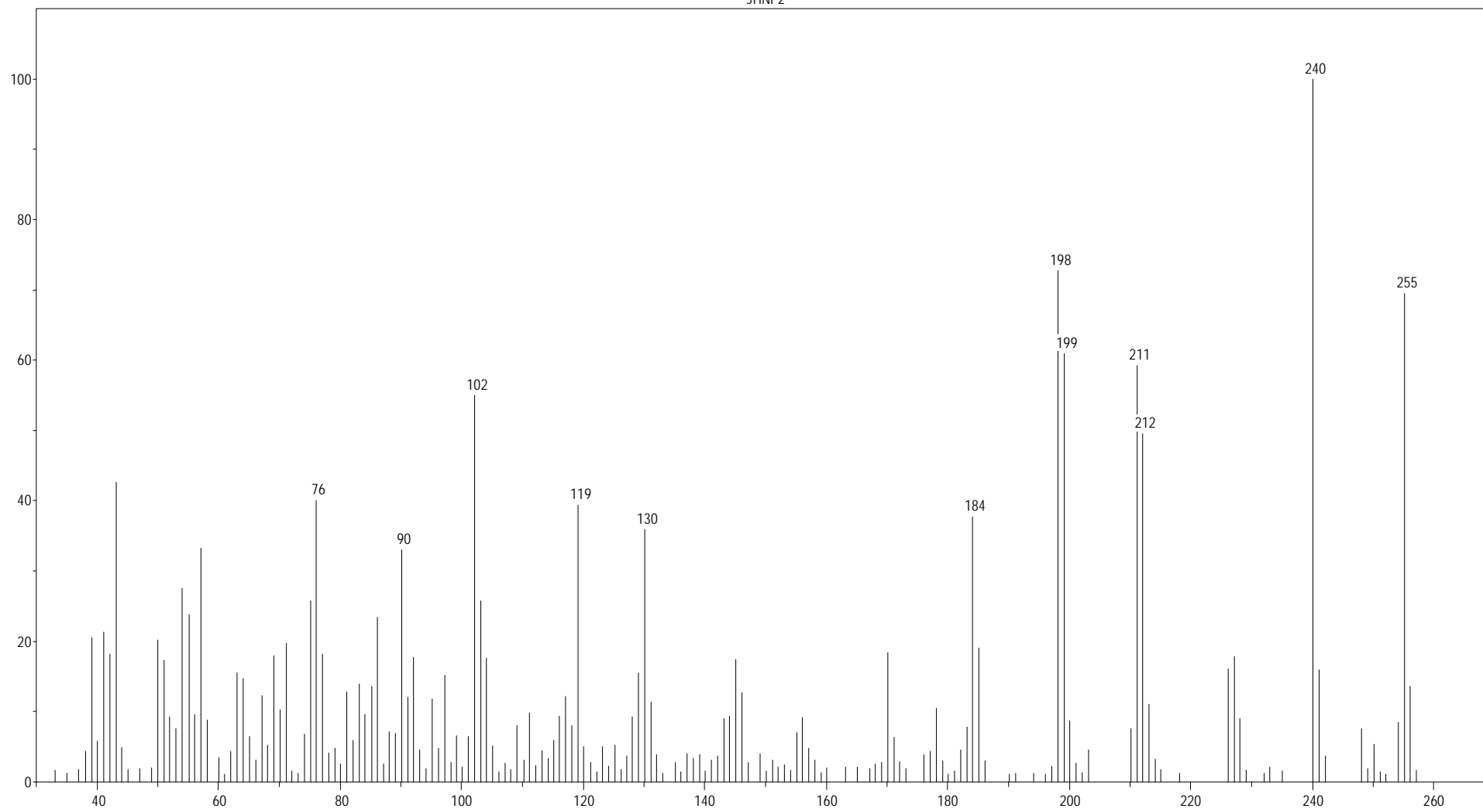
Tafel 16: 1-Ethoxy-3-methyl-6*H*-pyrazino[2,1-*b*]chinazolin-6-on (**5**)

JHNP2; 1-Ethoxy-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]quinazolin-6-one NOESY / CDCl₃



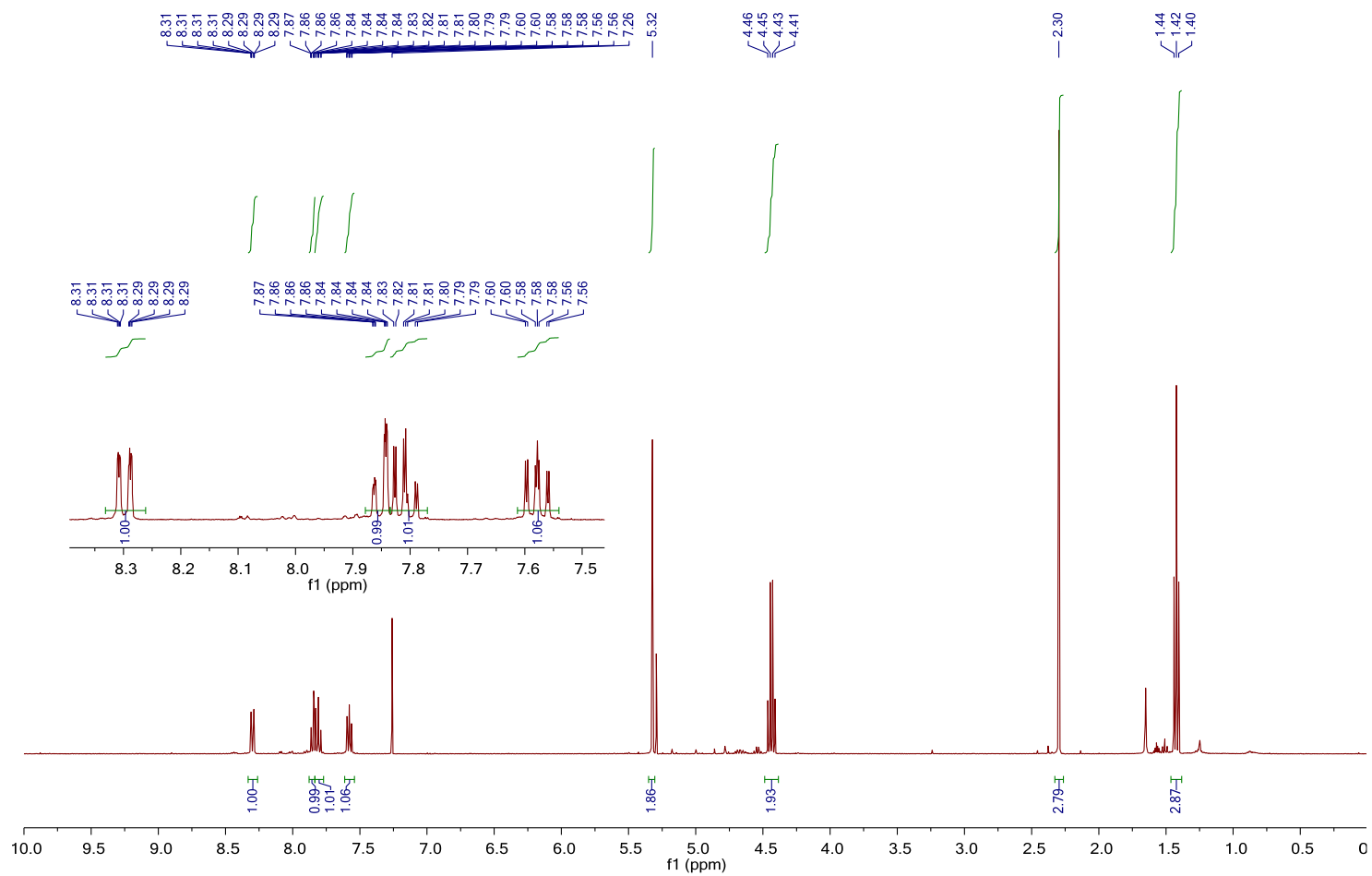
Tafel 17: 1-Ethoxy-3-methyl-6*H*-pyrazino[2,1-*b*]chinazolin-6-on (**5**)

JHNP2



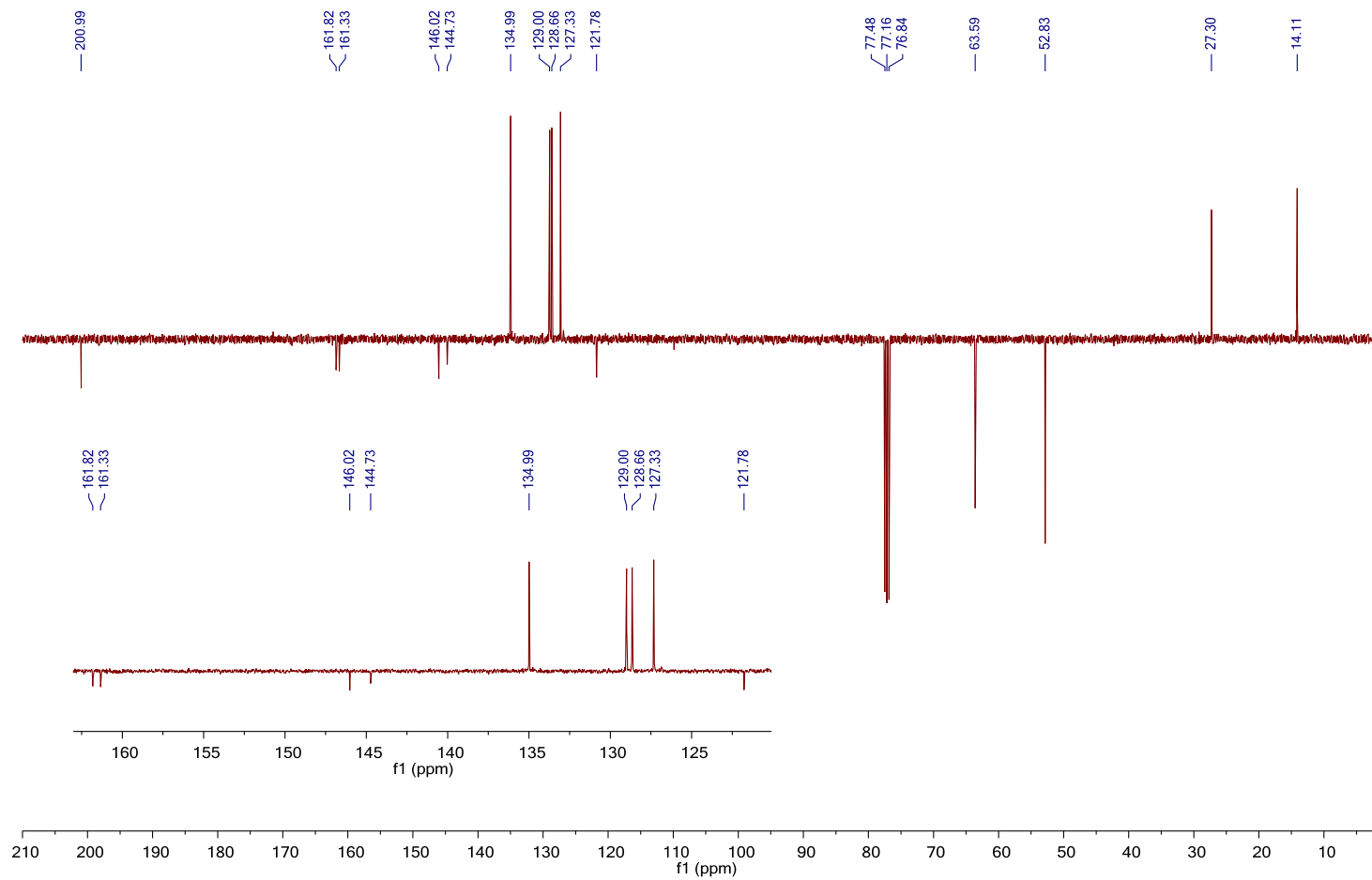
Tafel 18: 1-Ethoxy-3-methyl-6*H*-pyrazino[2,1-*b*]chinazolin-6-on (**5**)

JHNP3; Ethyl 4-oxo-3-(2-oxopropyl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxylate 1H / CDCl3



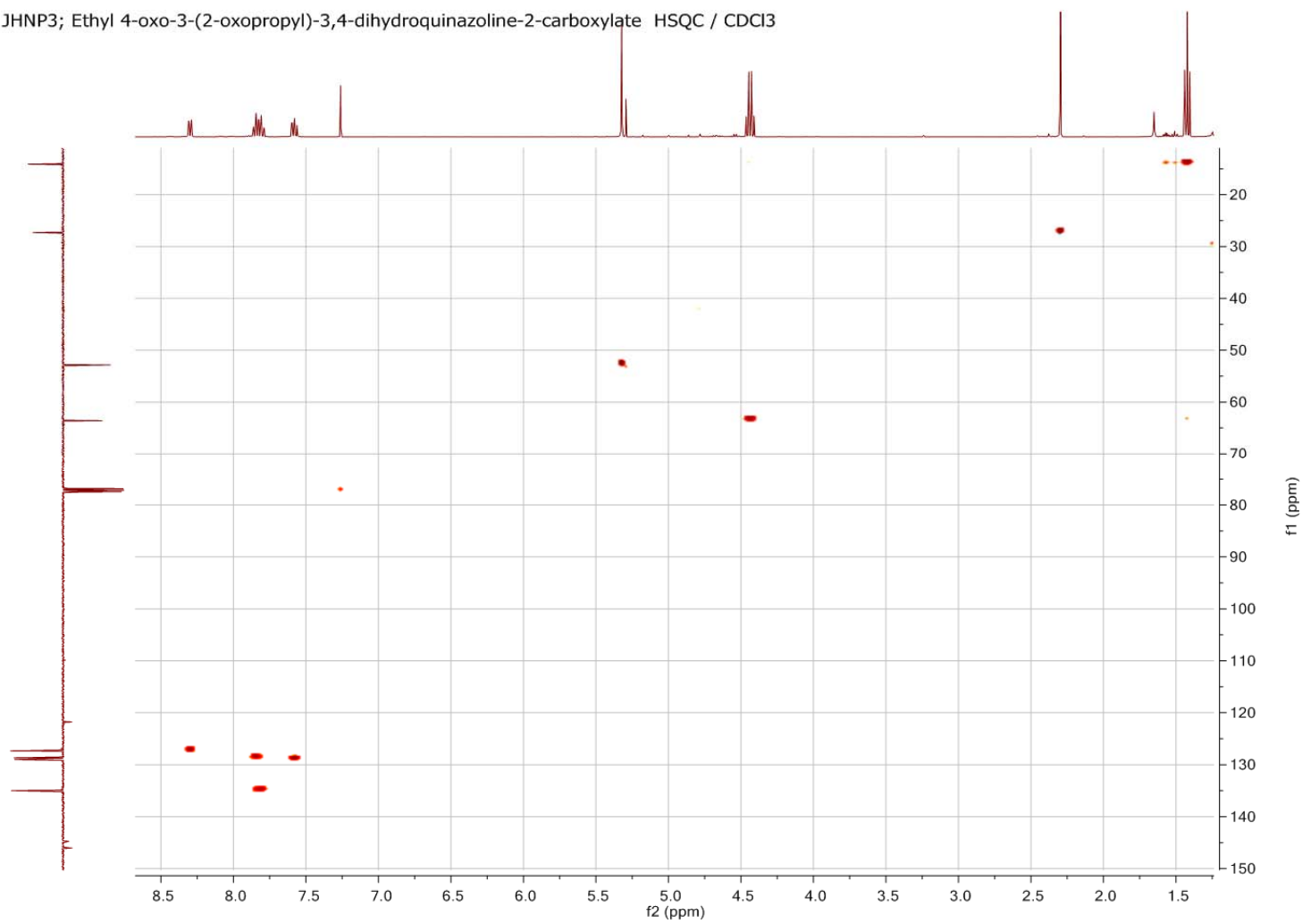
Tafel 19: Ethyl-4-oxo-3-(2-oxopropyl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat (6)

JHNP3; Ethyl 4-oxo-3-(2-oxopropyl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxylate C13APT / CDCl3



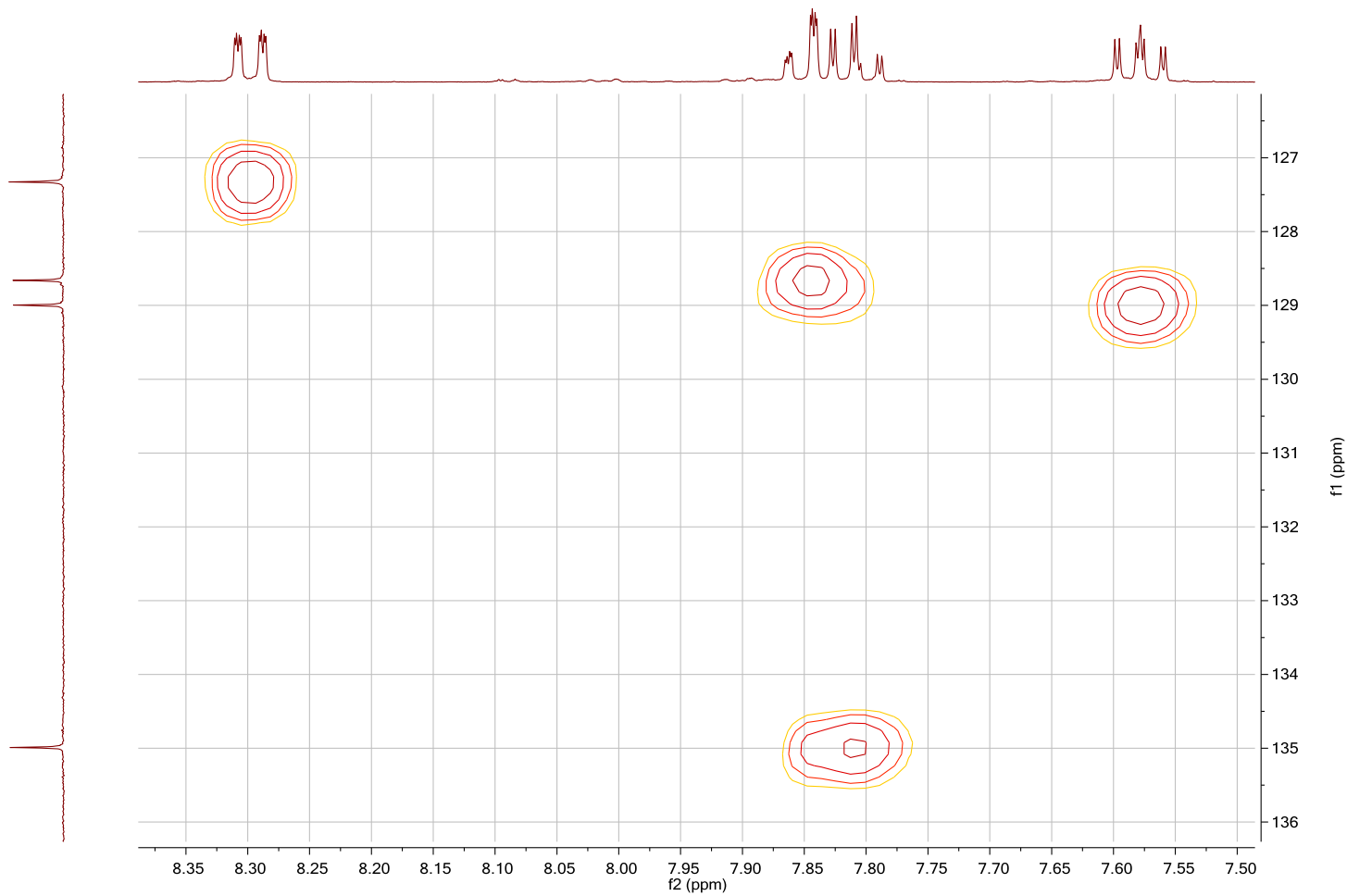
Tafel 20: Ethyl-4-oxo-3-(2-oxopropyl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat (6)

JHNP3; Ethyl 4-oxo-3-(2-oxopropyl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxylate HSQC / CDCl₃



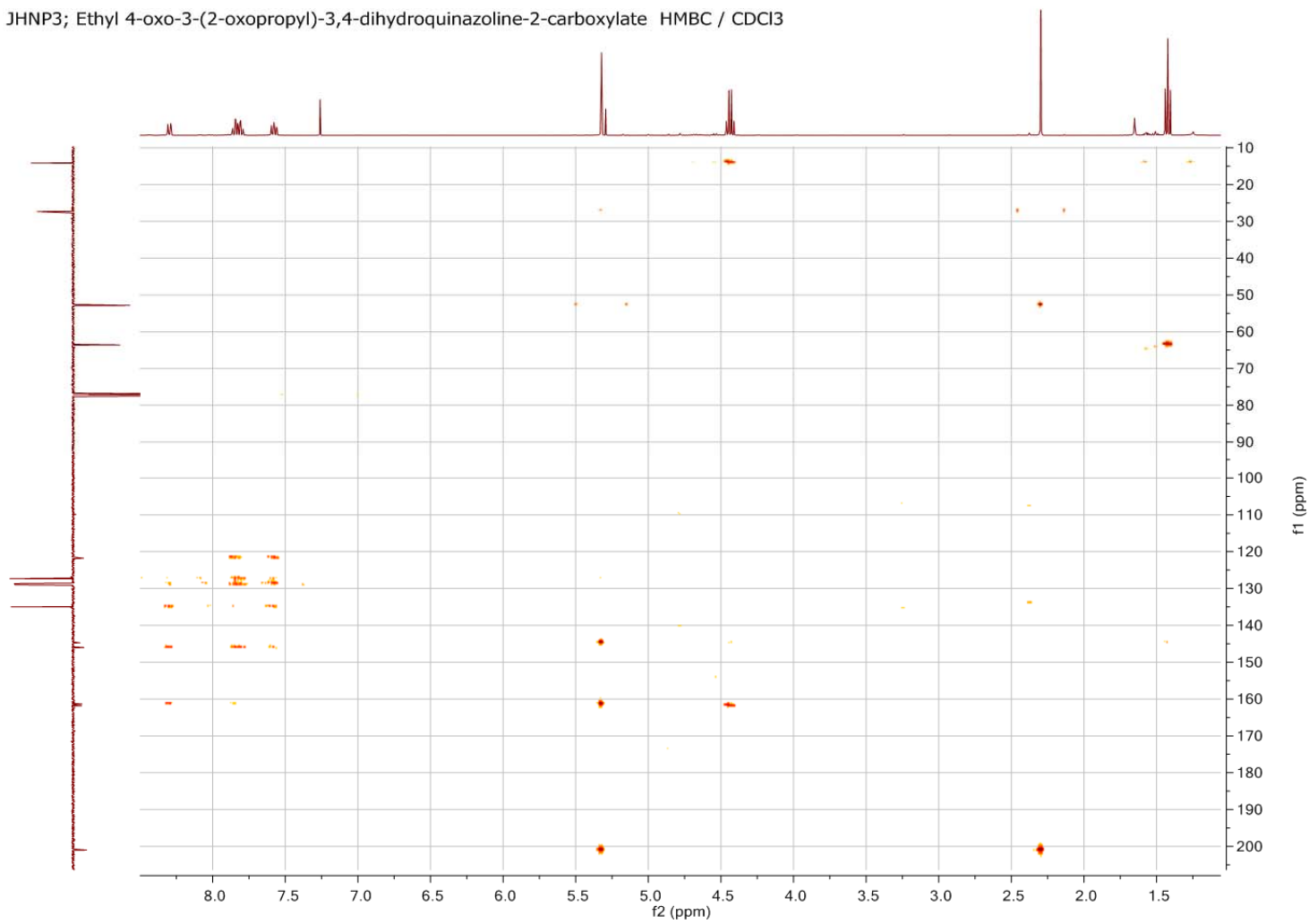
Tafel 21: Ethyl-4-oxo-3-(2-oxopropyl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat (6)

JHNP3; Ethyl 4-oxo-3-(2-oxopropyl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxylate HSQC / CDCl₃



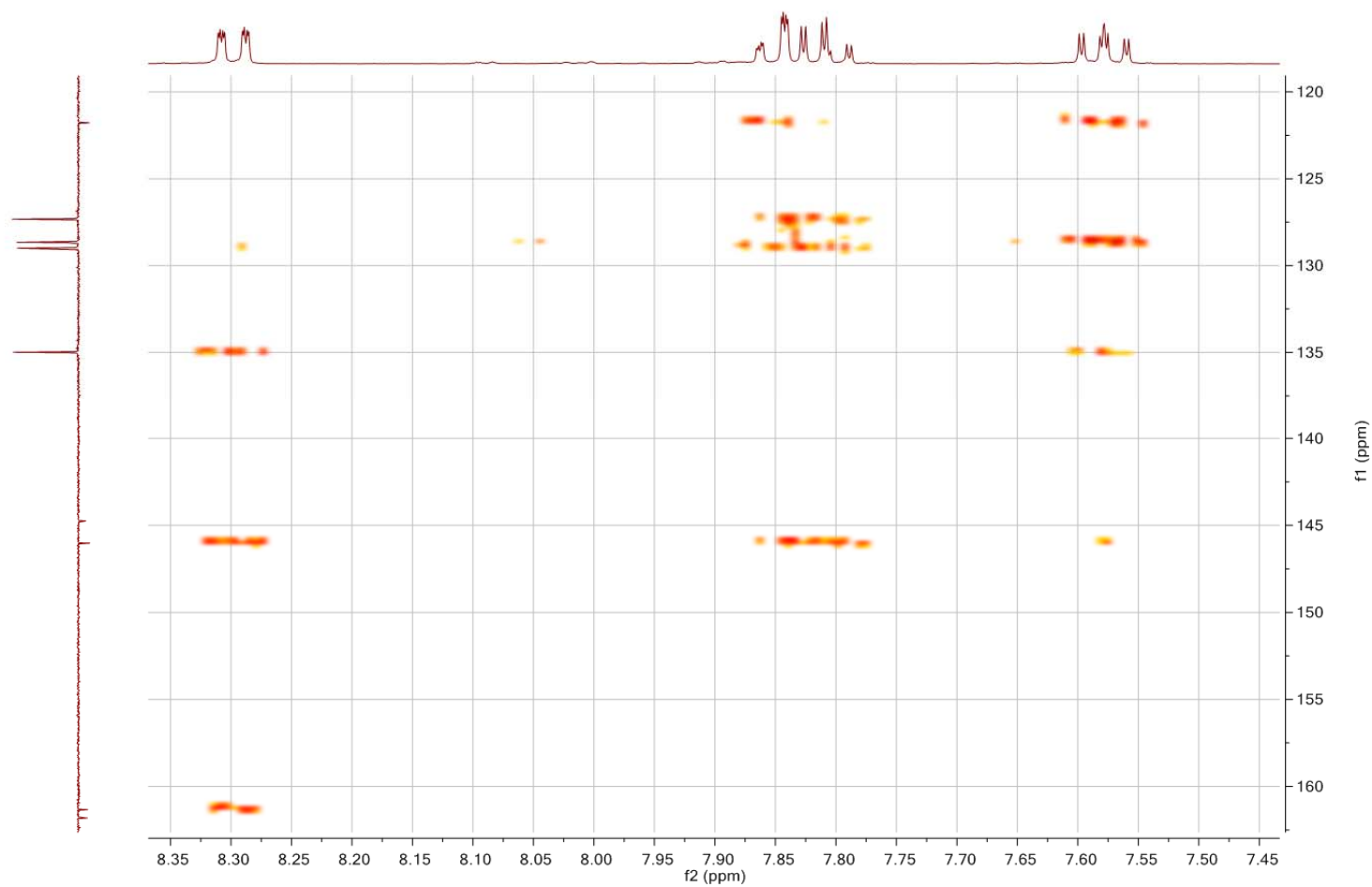
Tafel 22: Ethyl-4-oxo-3-(2-oxopropyl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat (6)

JHNP3; Ethyl 4-oxo-3-(2-oxopropyl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxylate HMBC / CDCl₃



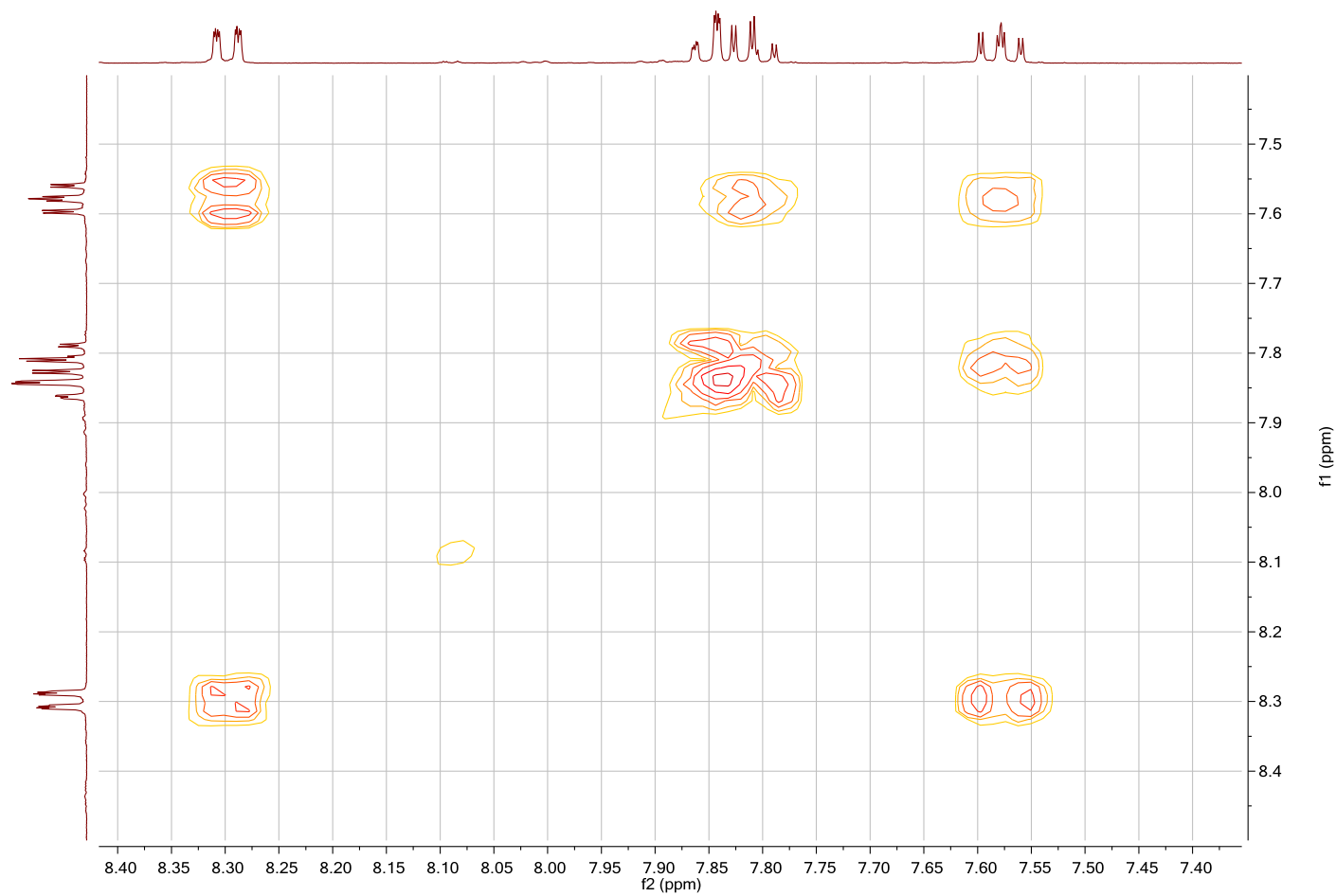
Tafel 23: Ethyl-4-oxo-3-(2-oxopropyl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat (6)

JHNP3; Ethyl 4-oxo-3-(2-oxopropyl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxylate HMBC / CDCl₃

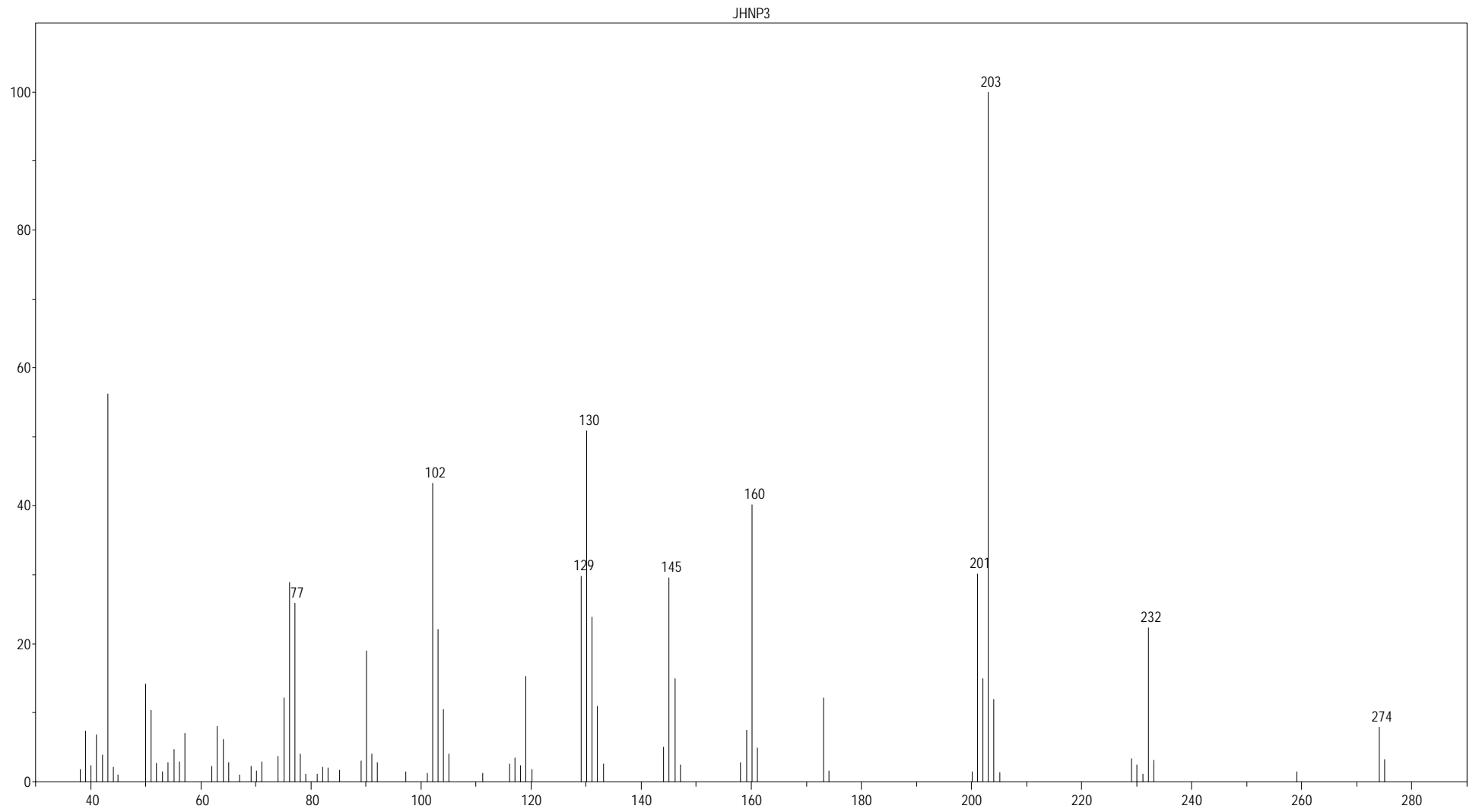


Tafel 24: Ethyl-4-oxo-3-(2-oxopropyl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat (6)

JHNP3; Ethyl 4-oxo-3-(2-oxopropyl)-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxylate COSY / CDCl₃

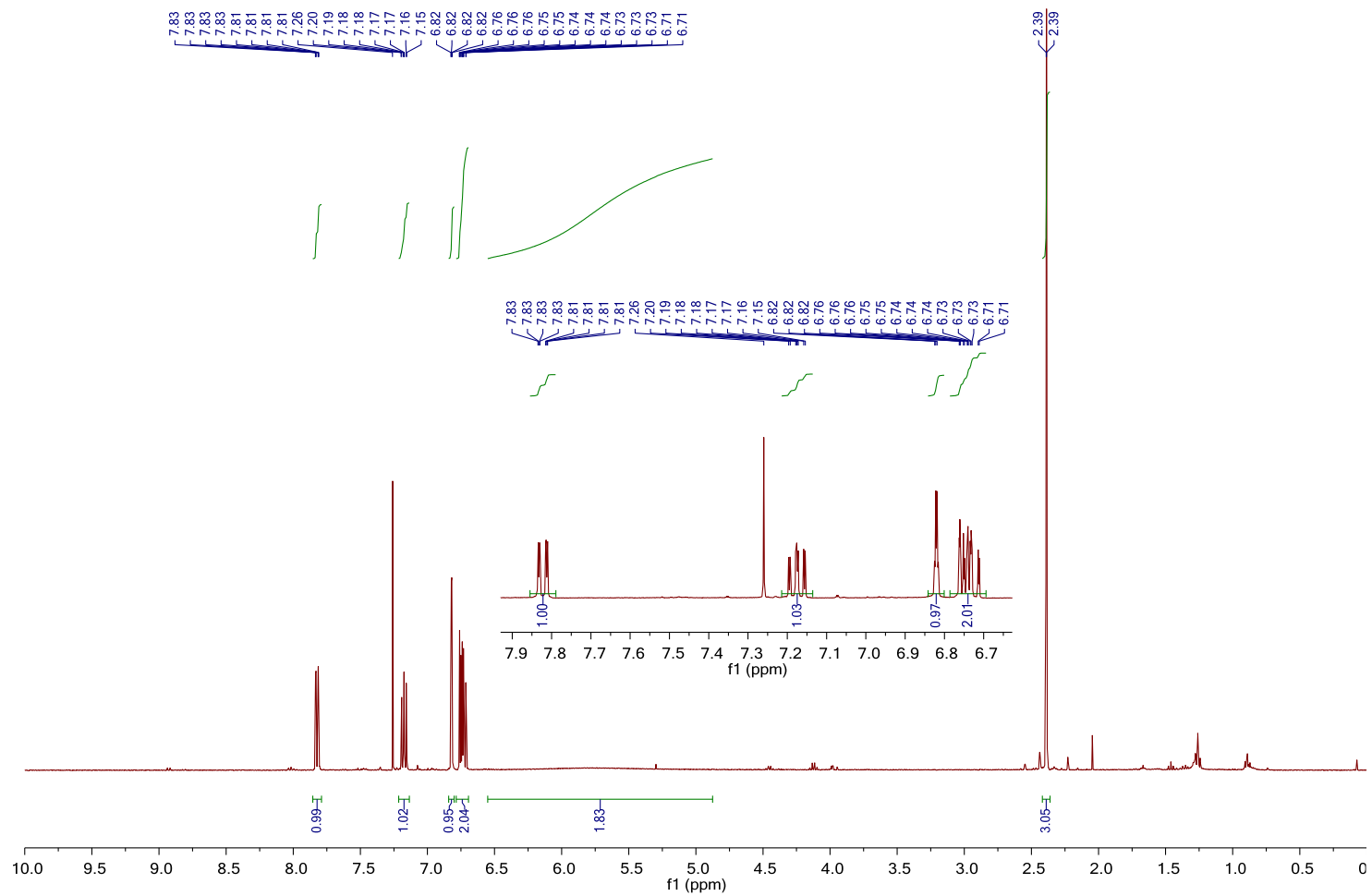


Tafel 25: Ethyl-4-oxo-3-(2-oxopropyl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat (**6**)



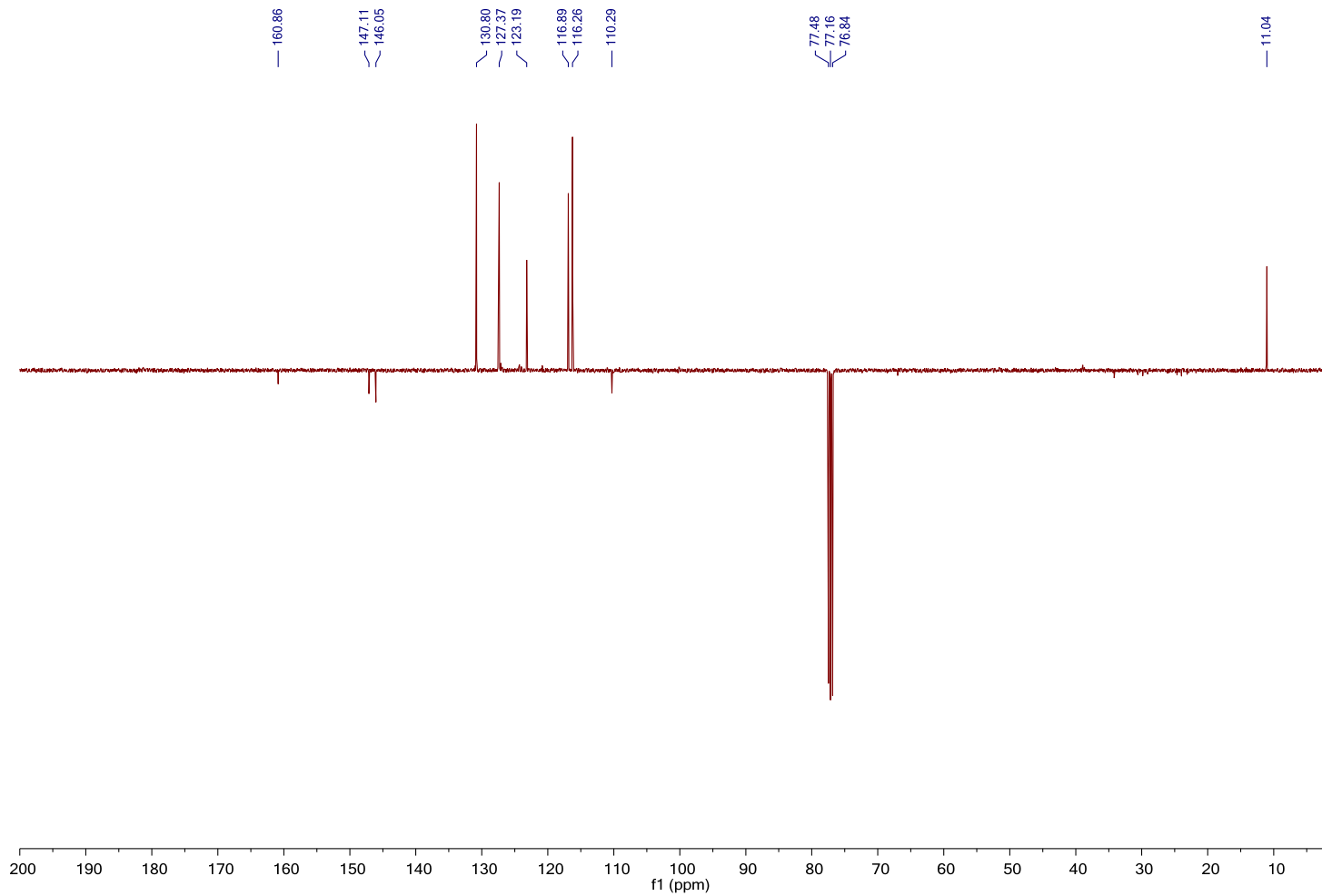
Tafel 26: Ethyl-4-oxo-3-(2-oxopropyl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxylat (6)

JHNP8; 2-Methyl-1,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-one 1H / CDCl3



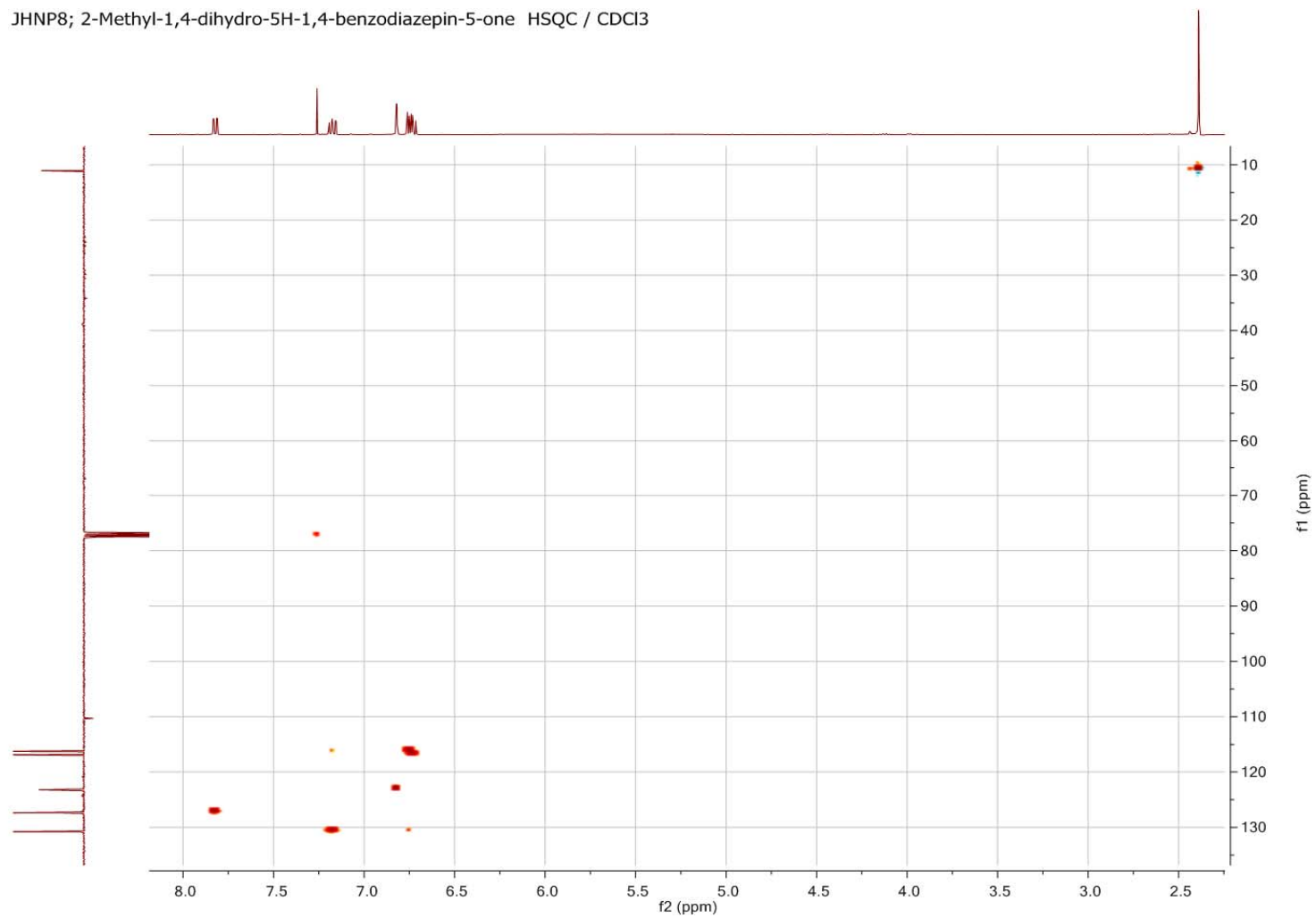
Tafel 27: 2-Methyl-1,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on (7)

JHNP8; 2-Methyl-1,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-one C13APT / CDCl3



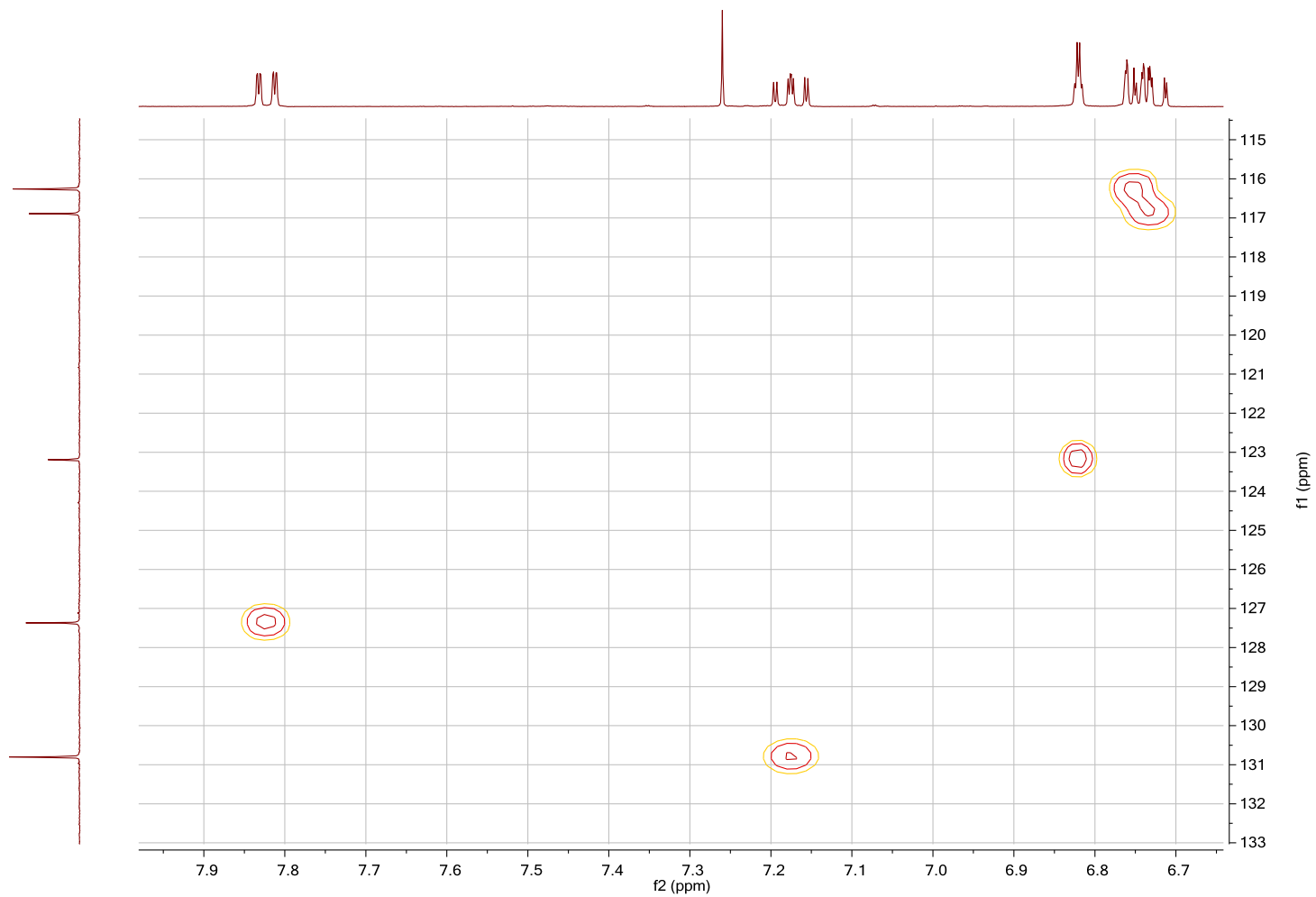
Tafel 28: 2-Methyl-1,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on (7)

JHNP8; 2-Methyl-1,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-one HSQC / CDCl₃



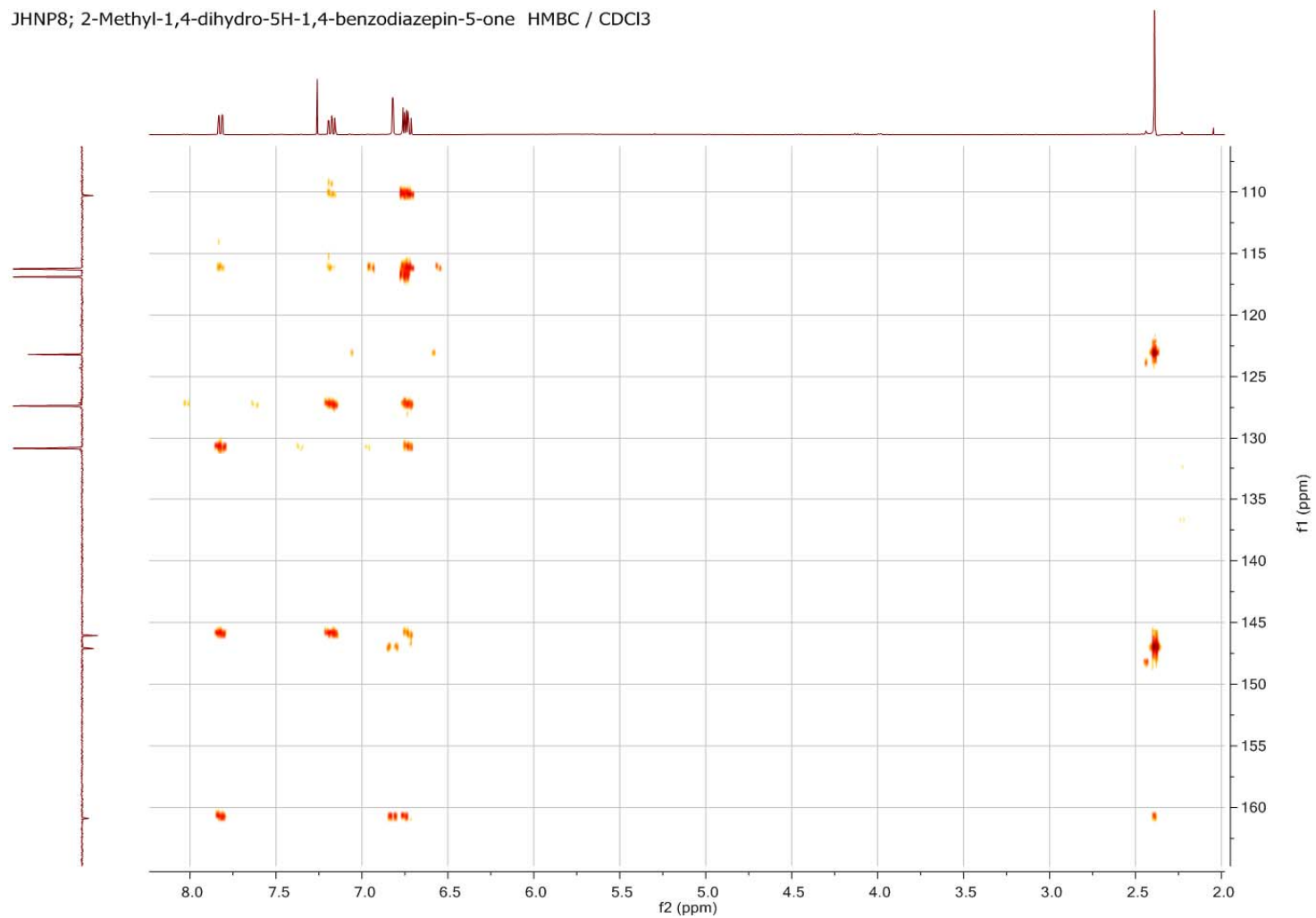
Tafel 29: 2-Methyl-1,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on (7)

JHNP8; 2-Methyl-1,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-one HSQC / CDCl₃



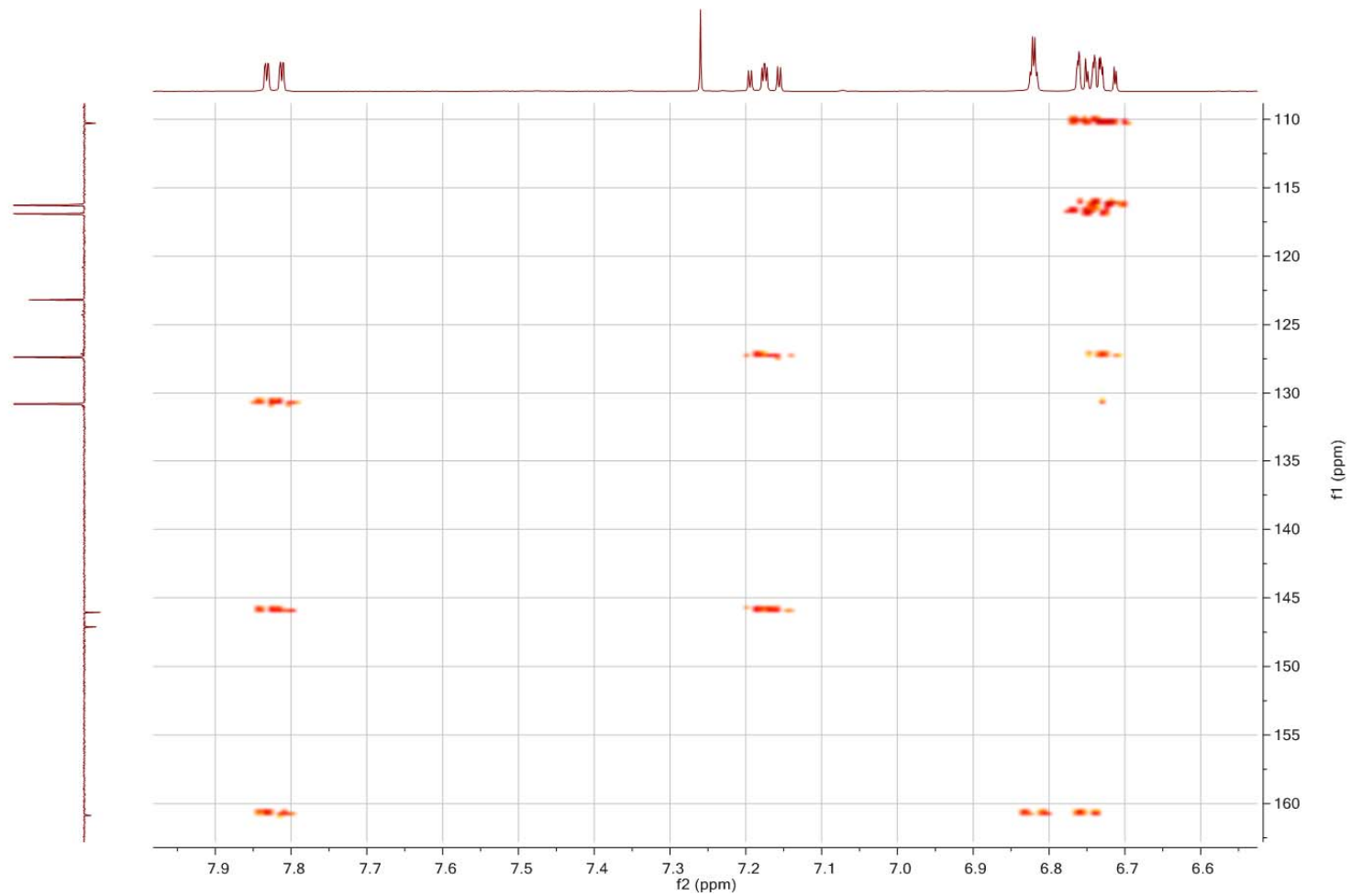
Tafel 30: 2-Methyl-1,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on (7)

JHNP8; 2-Methyl-1,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-one HMBC / CDCl₃



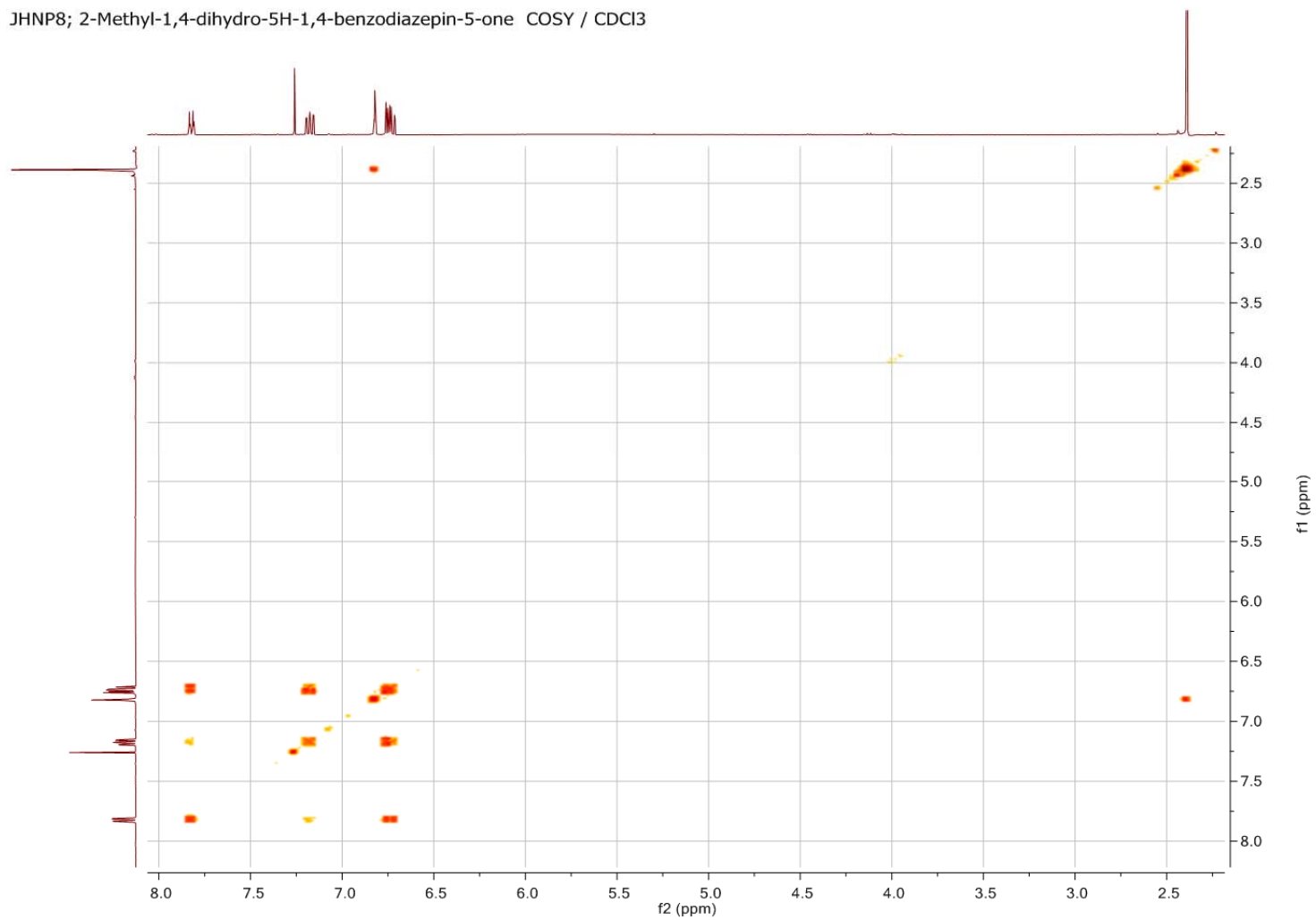
Tafel 31: 2-Methyl-1,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on (7)

JHNP8; 2-Methyl-1,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-one HMBC / CDCl₃



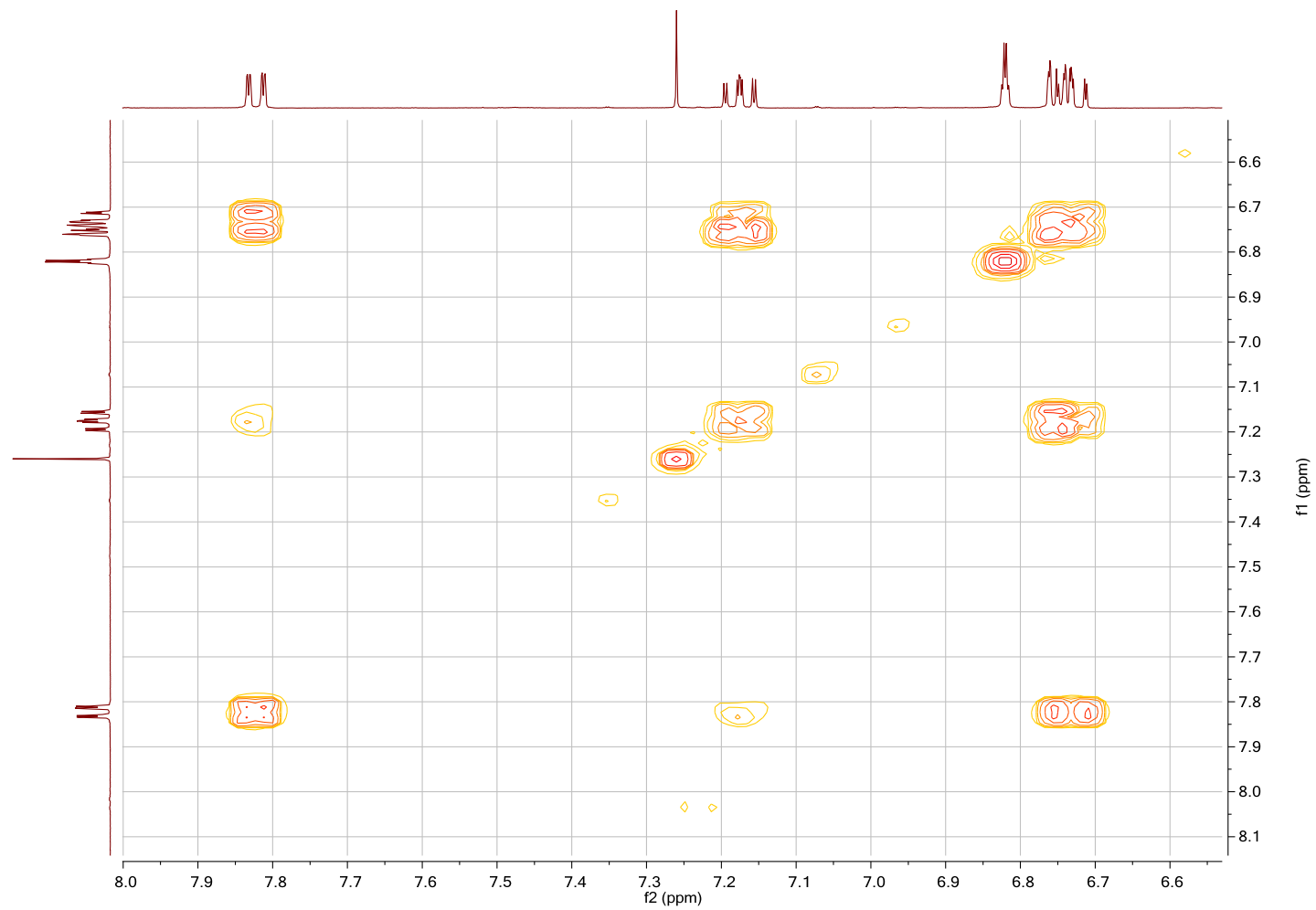
Tafel 32: 2-Methyl-1,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on (7)

JHNP8; 2-Methyl-1,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-one COSY / CDCl₃



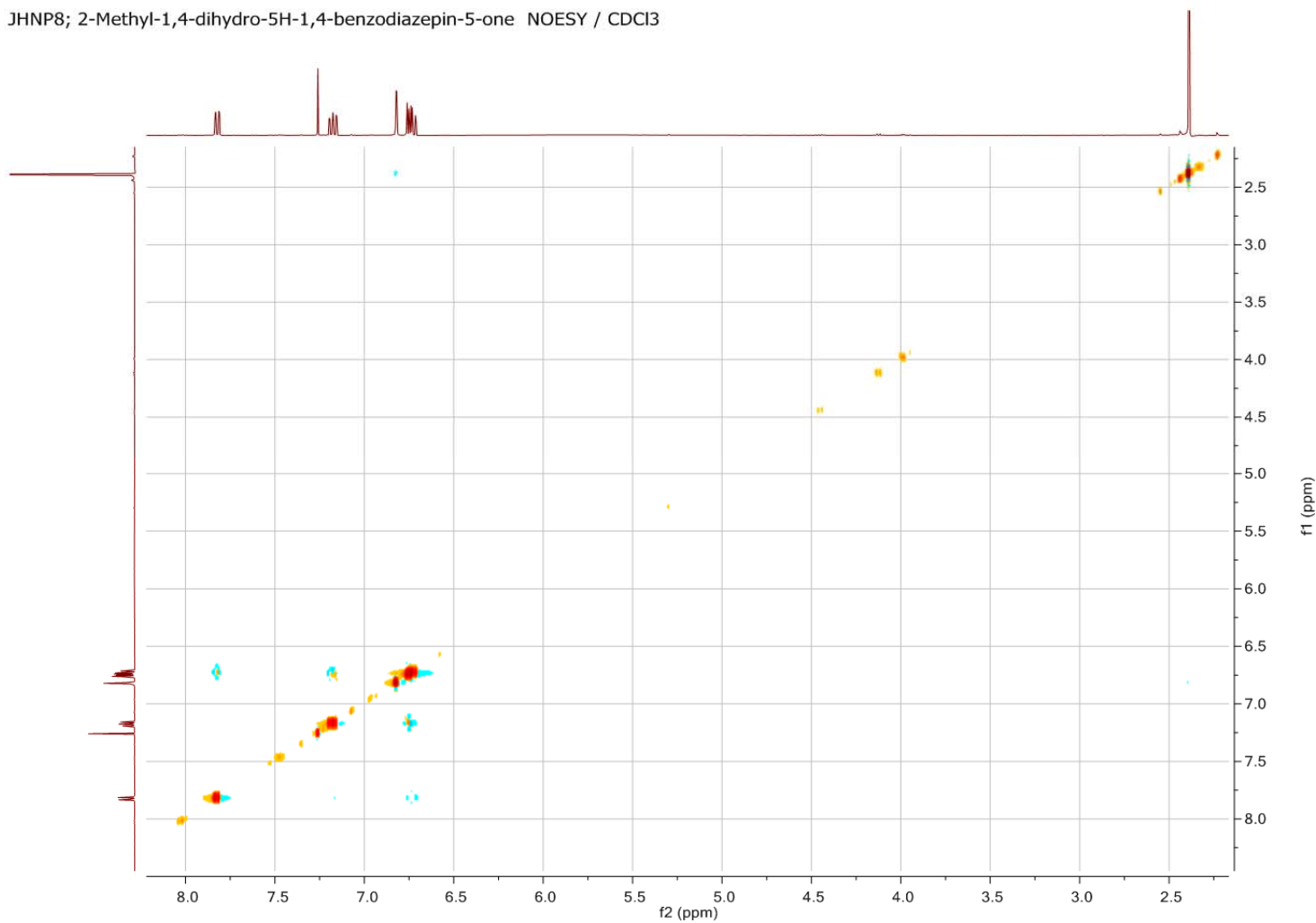
Tafel 33: 2-Methyl-1,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on (7)

JHNP8; 2-Methyl-1,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-one COSY / CDCl₃



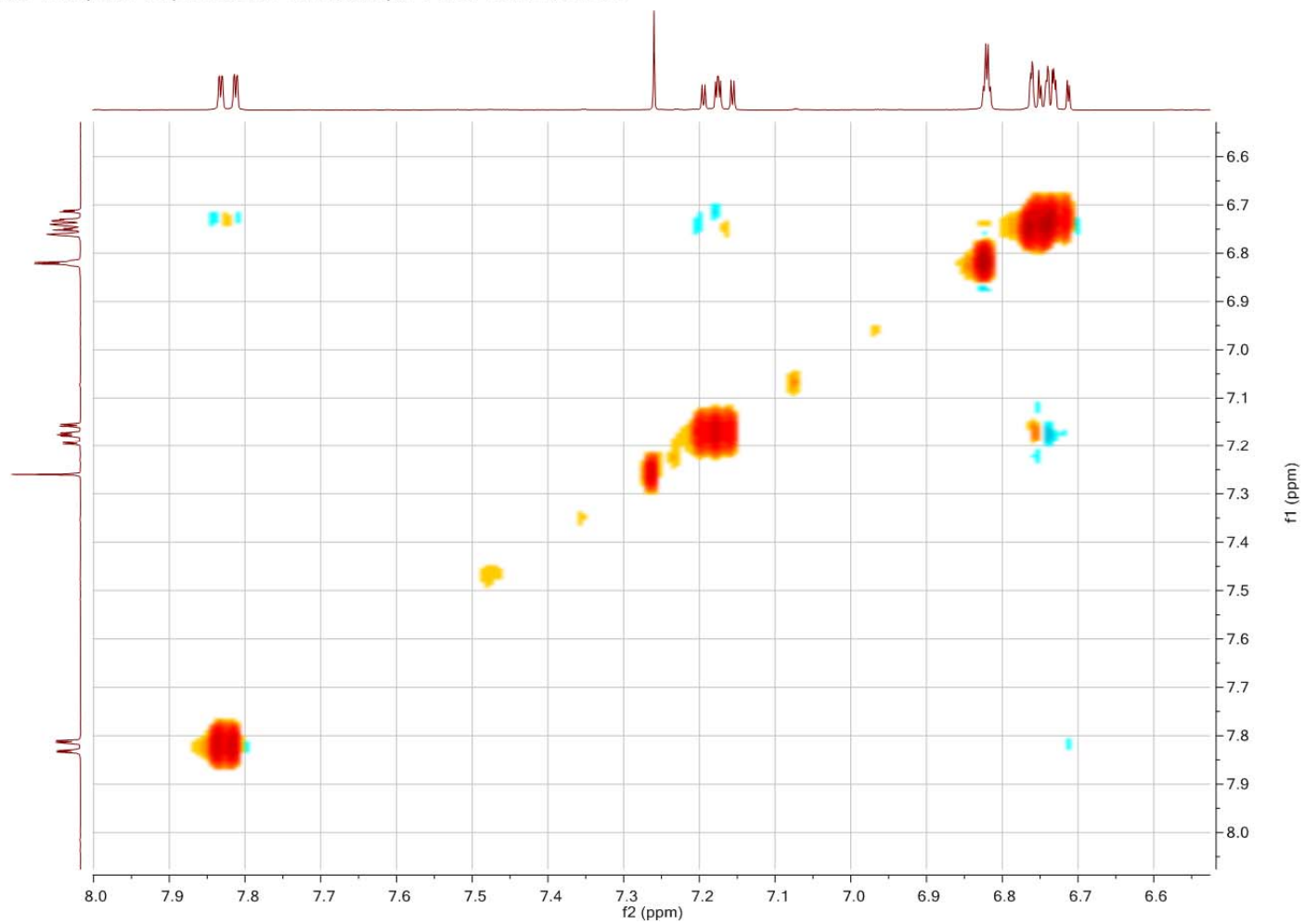
Tafel 34: 2-Methyl-1,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on (7)

JHNP8; 2-Methyl-1,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-one NOESY / CDCl₃



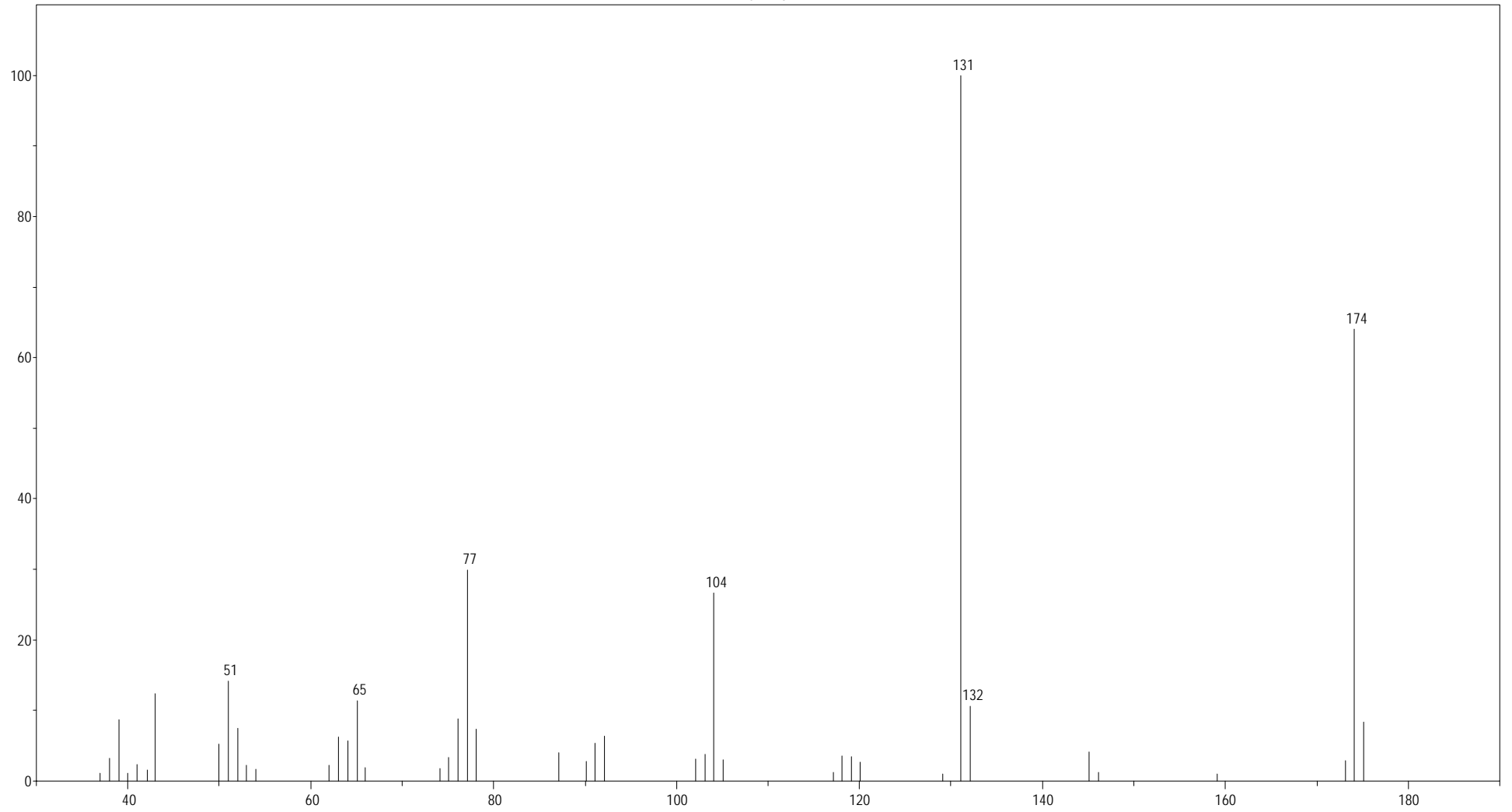
Tafel 35: 2-Methyl-1,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on (7)

JHNP8; 2-Methyl-1,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-one NOESY / CDCl₃



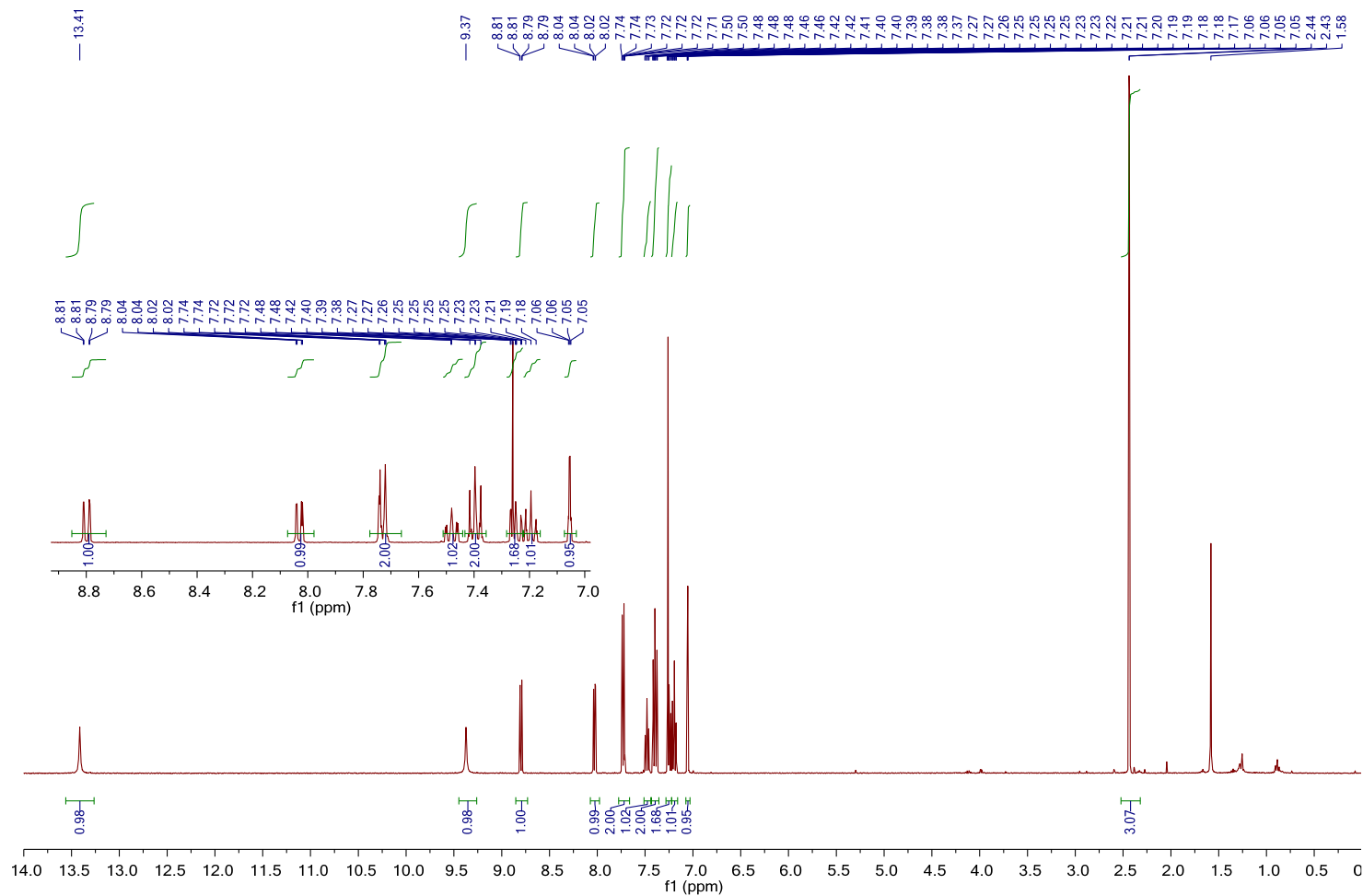
Tafel 36: 2-Methyl-1,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on (7)

JHNP8



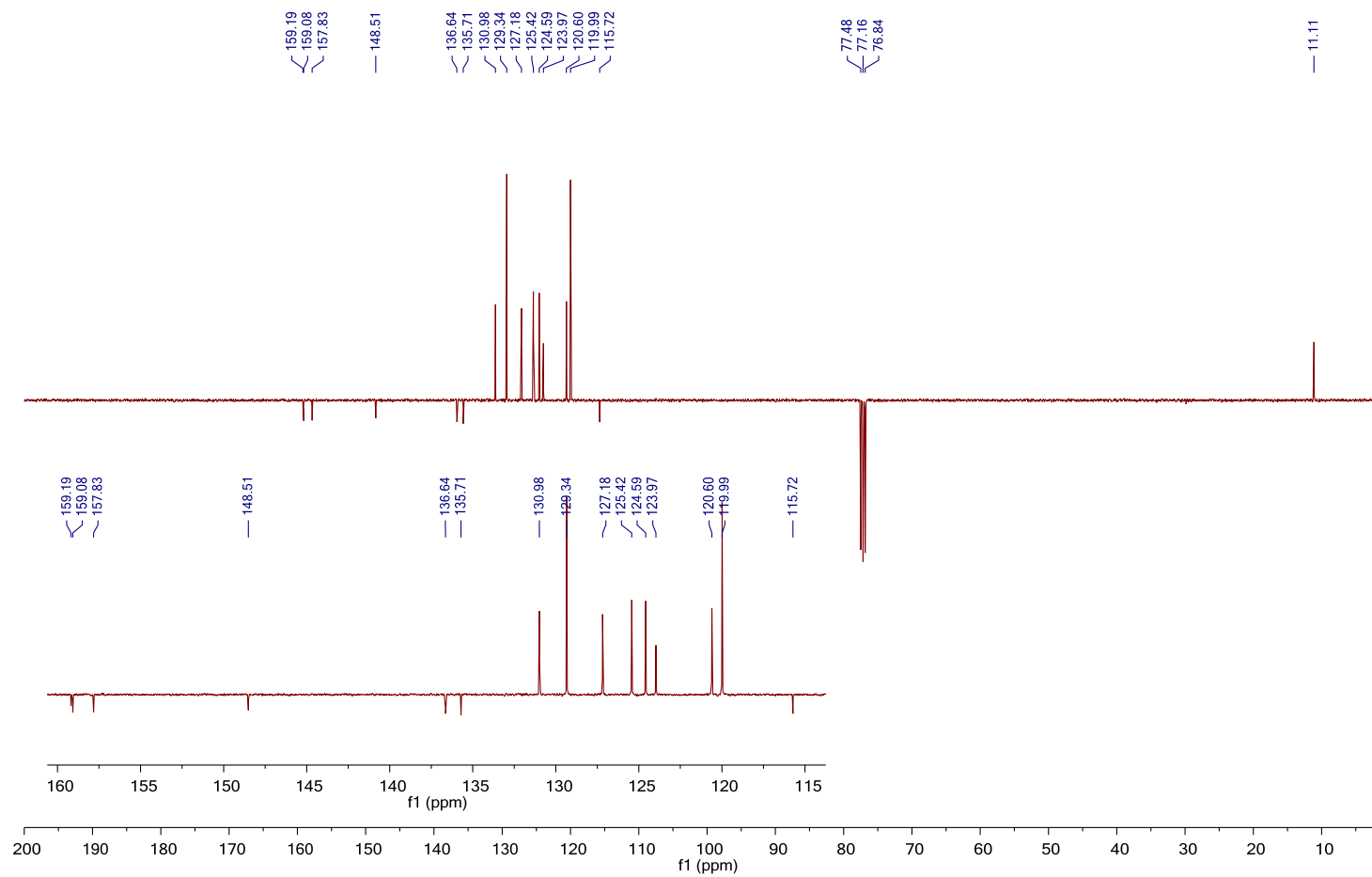
Tafel 37: 2-Methyl-1,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on (7)

JHNP5; N-[2-(5-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-N'-phenylethanedi-1H / CDCl₃



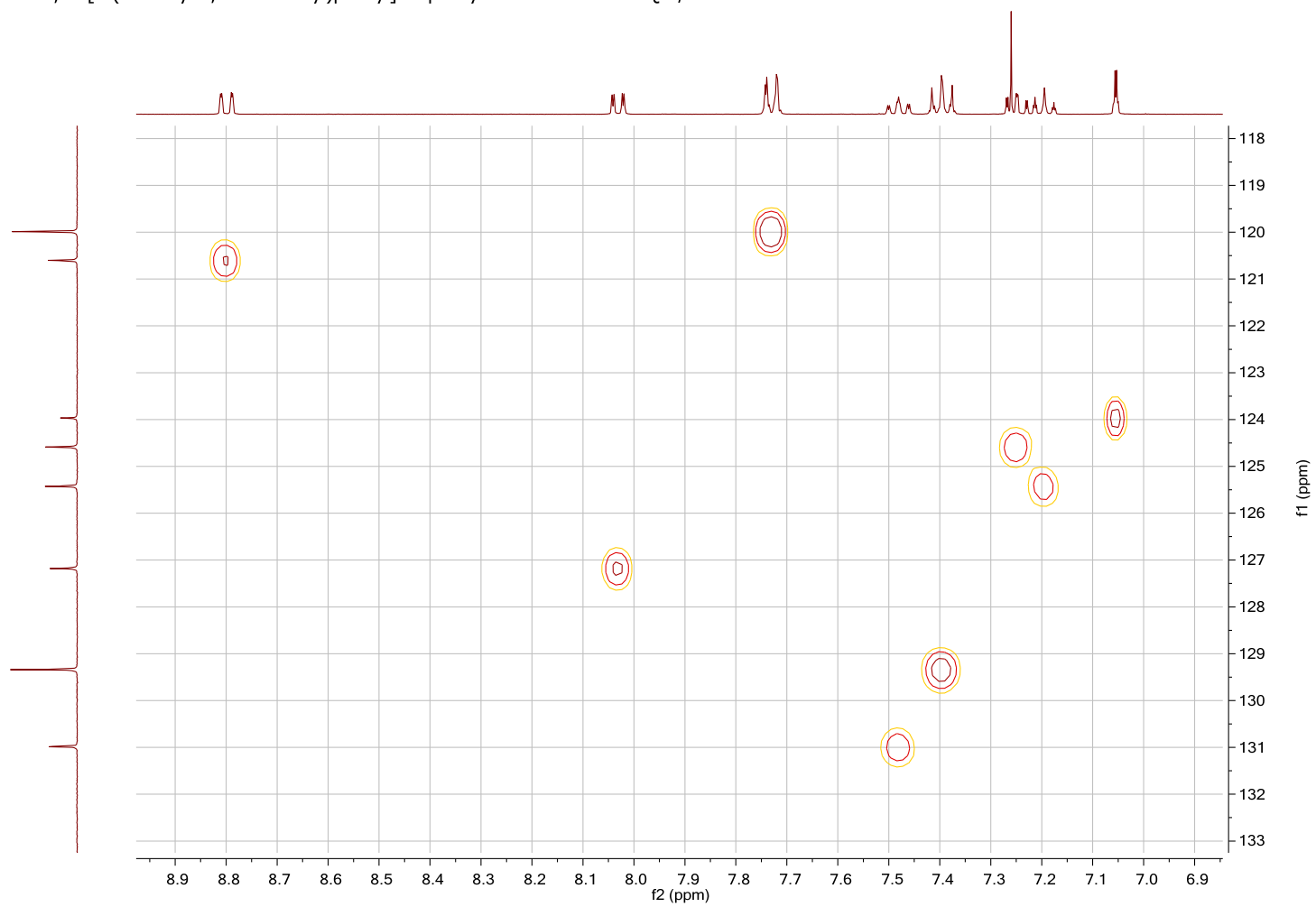
Tafel 38: N-[2-(5-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-N'-phenylethandiamid (9)

JHNP5; N-[2-(5-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-N'-phenylethanediamide C13APT / CDCl_e



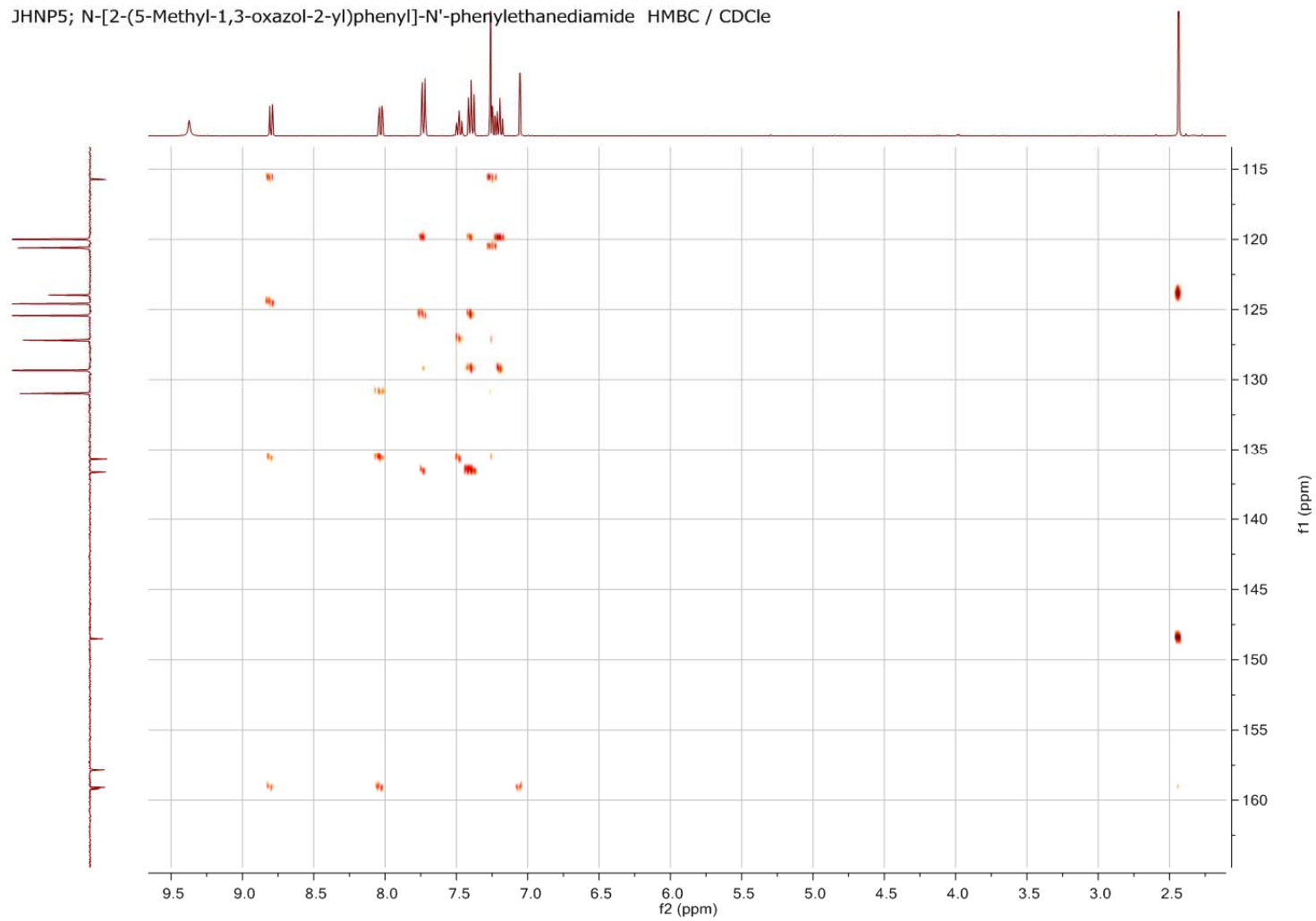
Tafel 39: N-[2-(5-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-N'-phenylethandiamid (9)

JHNP5; N-[2-(5-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-N'-phenylethanedi-
amide HSQC / CDCl₃



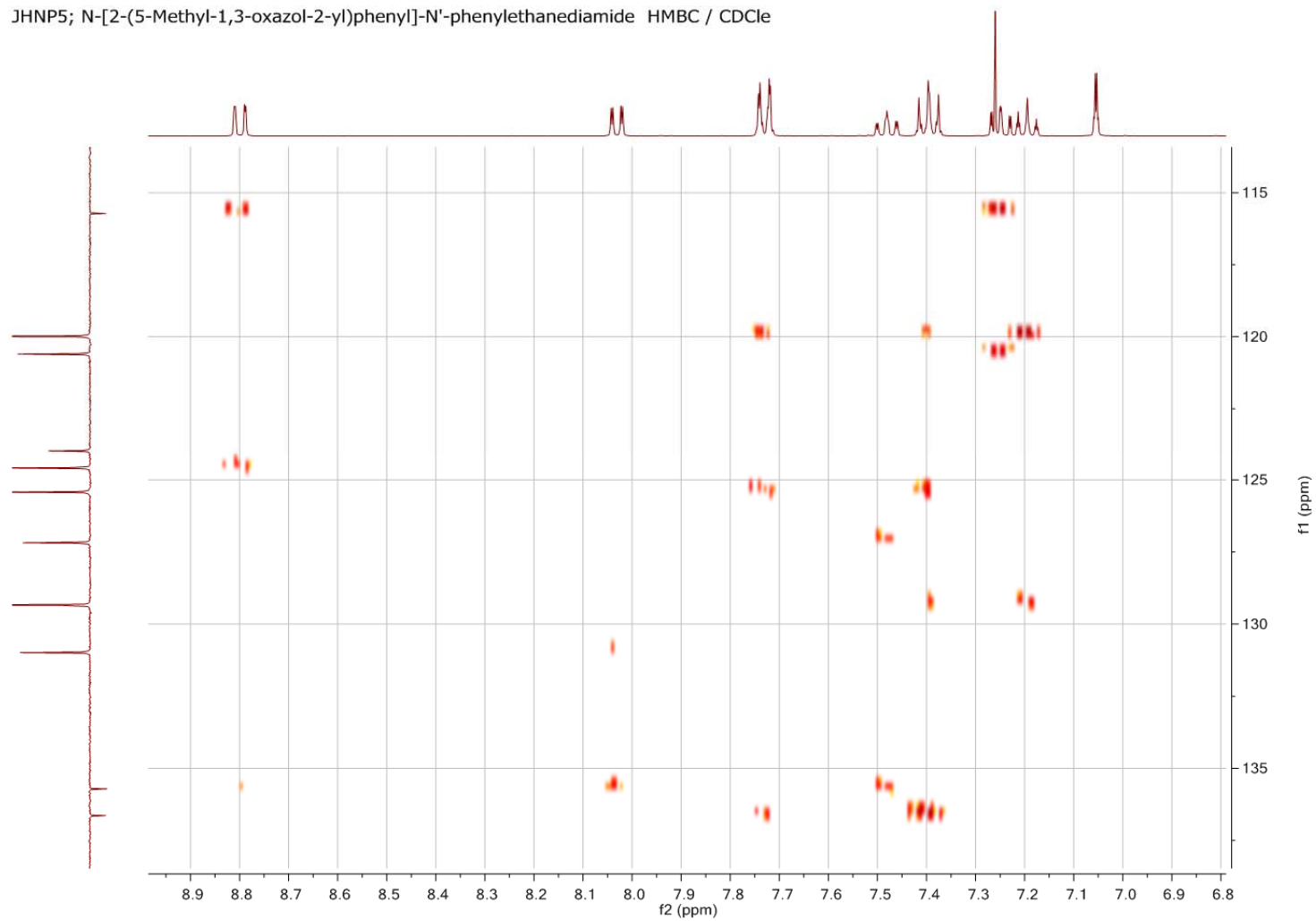
Tafel 40: N-[2-(5-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-N'-phenylethandiamid (9)

JHNP5; N-[2-(5-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-N'-phenylethanediamide HMBC / CDCl₃



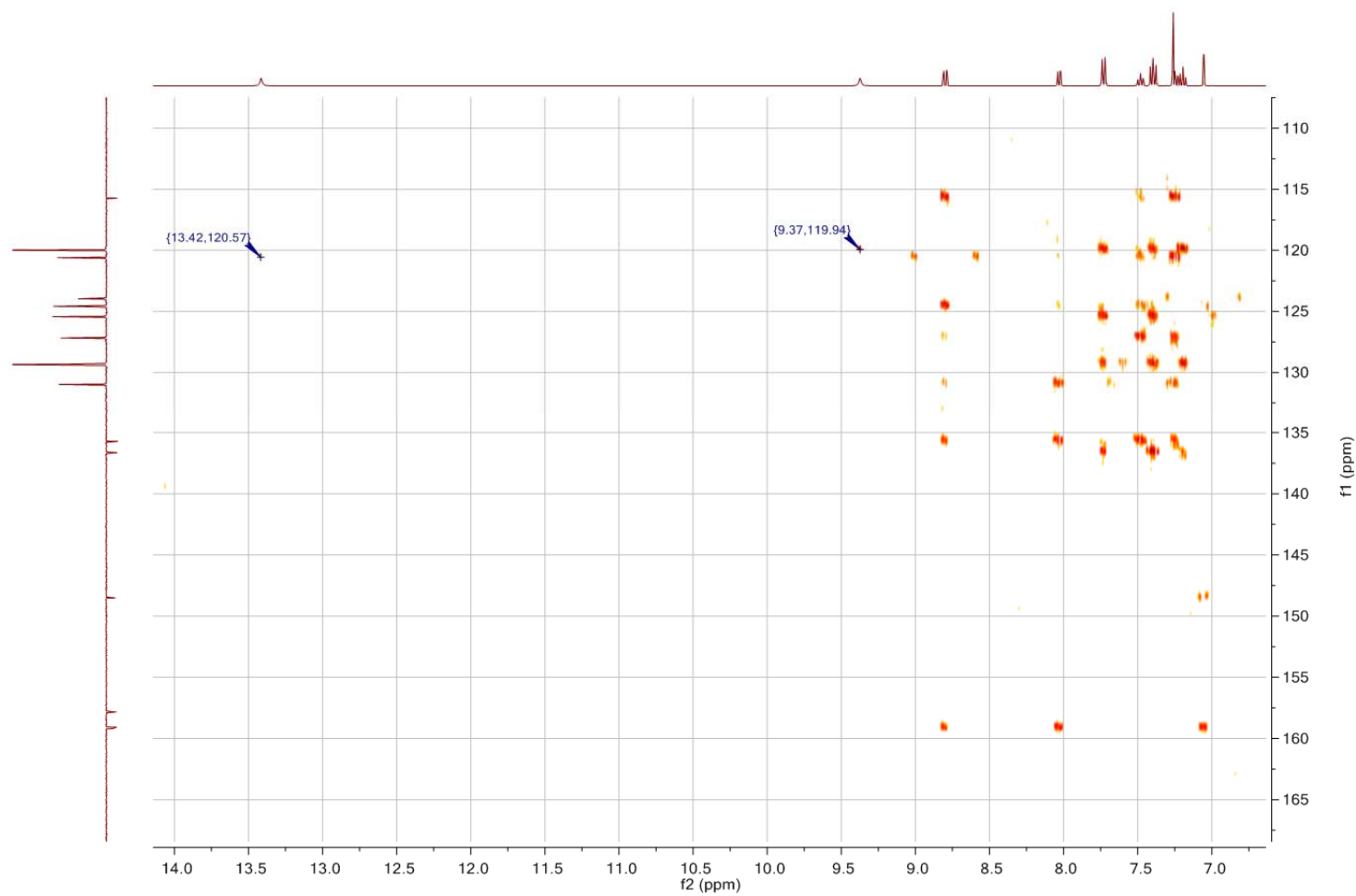
Tafel 41: N-[2-(5-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-N'-phenylethandiamid (9)

JHNP5; N-[2-(5-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-N'-phenylethanediamide HMBC / CDCl₃



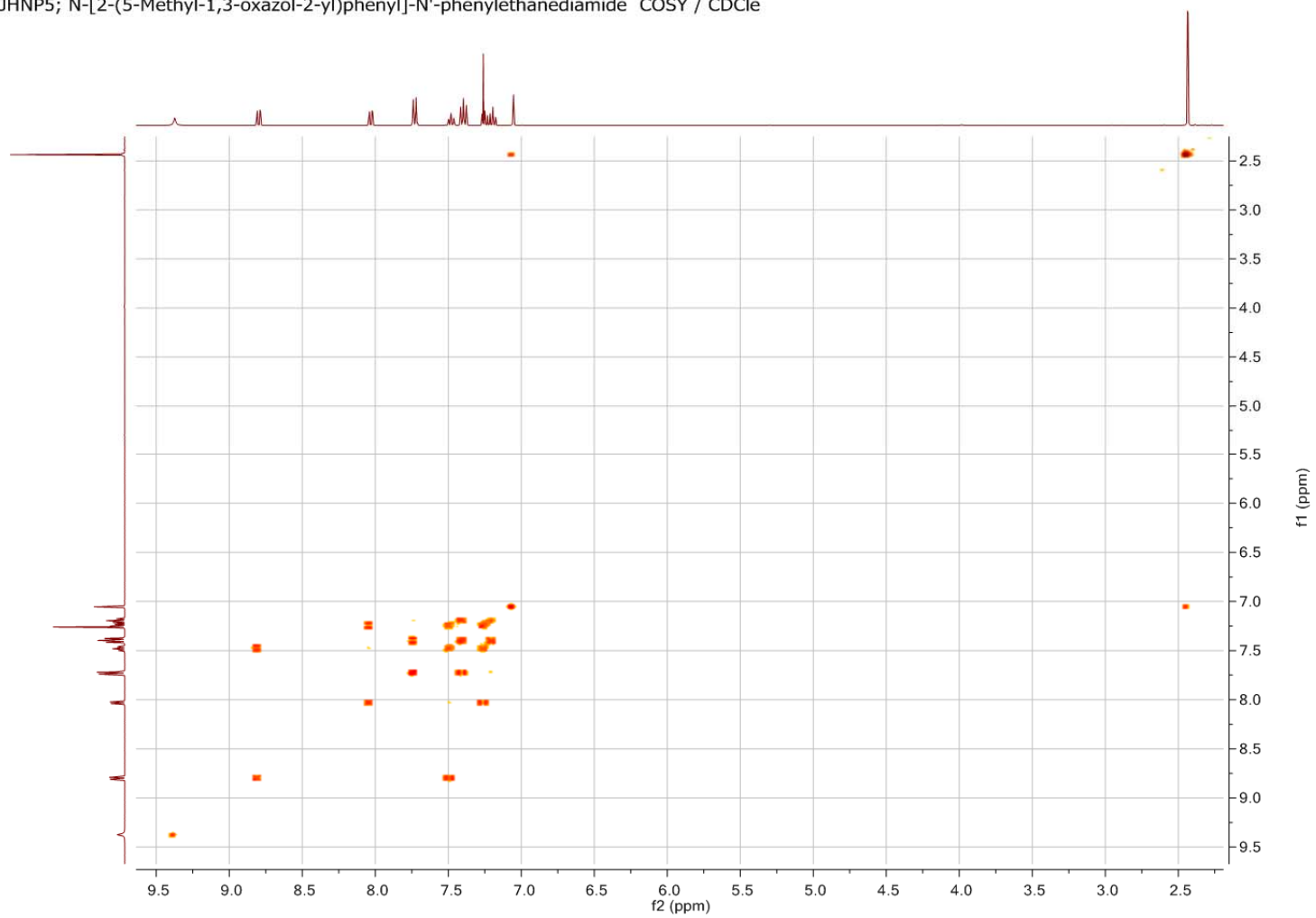
Tafel 42: *N*-[2-(5-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-*N'*-phenylethandiamid (**9**)

JHNP5; N-[2-(5-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-N'-phenylethanediamide HMBC / CDCl₃



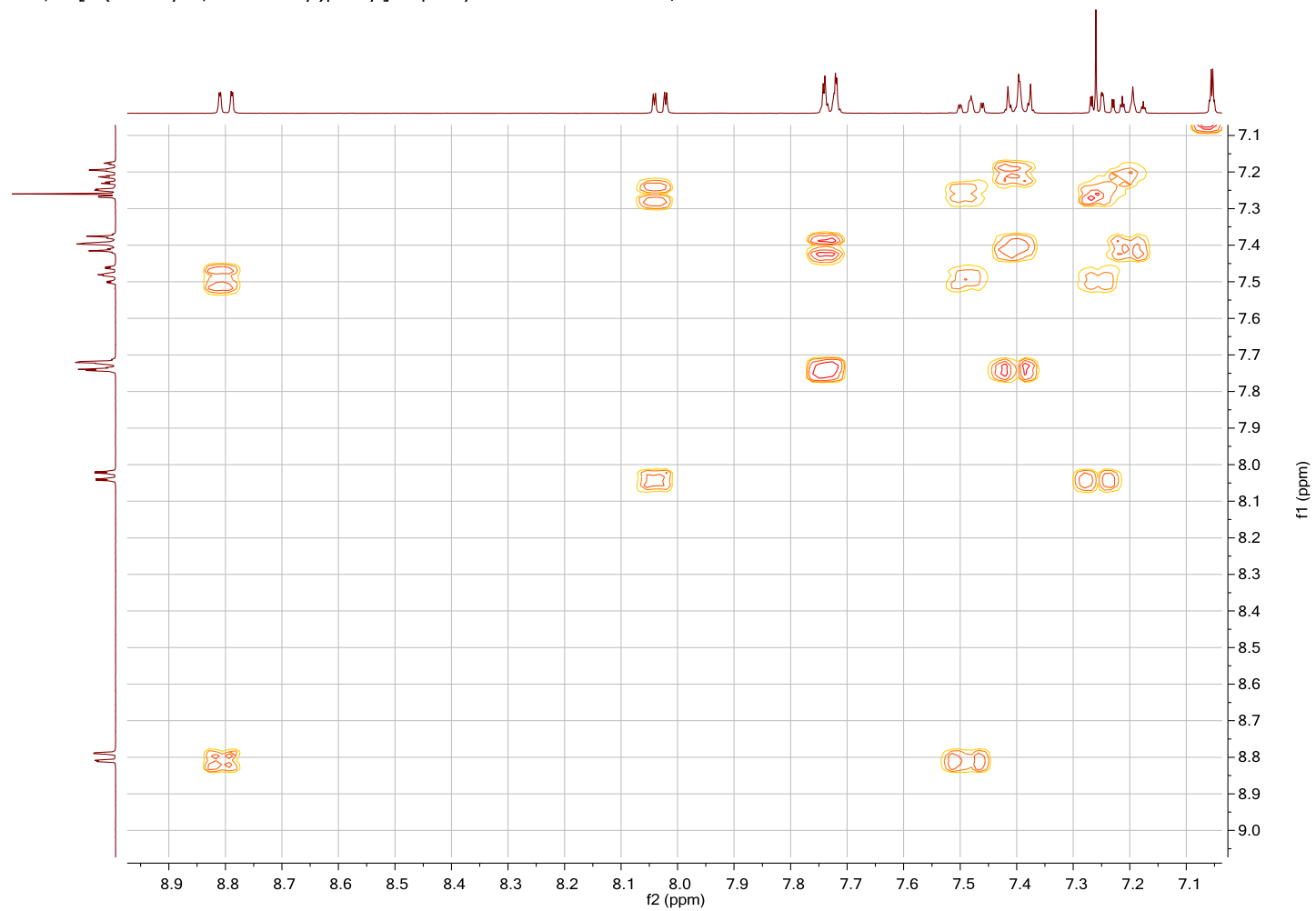
Tafel 43: *N*-[2-(5-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-*N'*-phenylethandiamid (**9**)

JHNP5; N-[2-(5-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-N'-phenylethanediamide COSY / CDCl₃



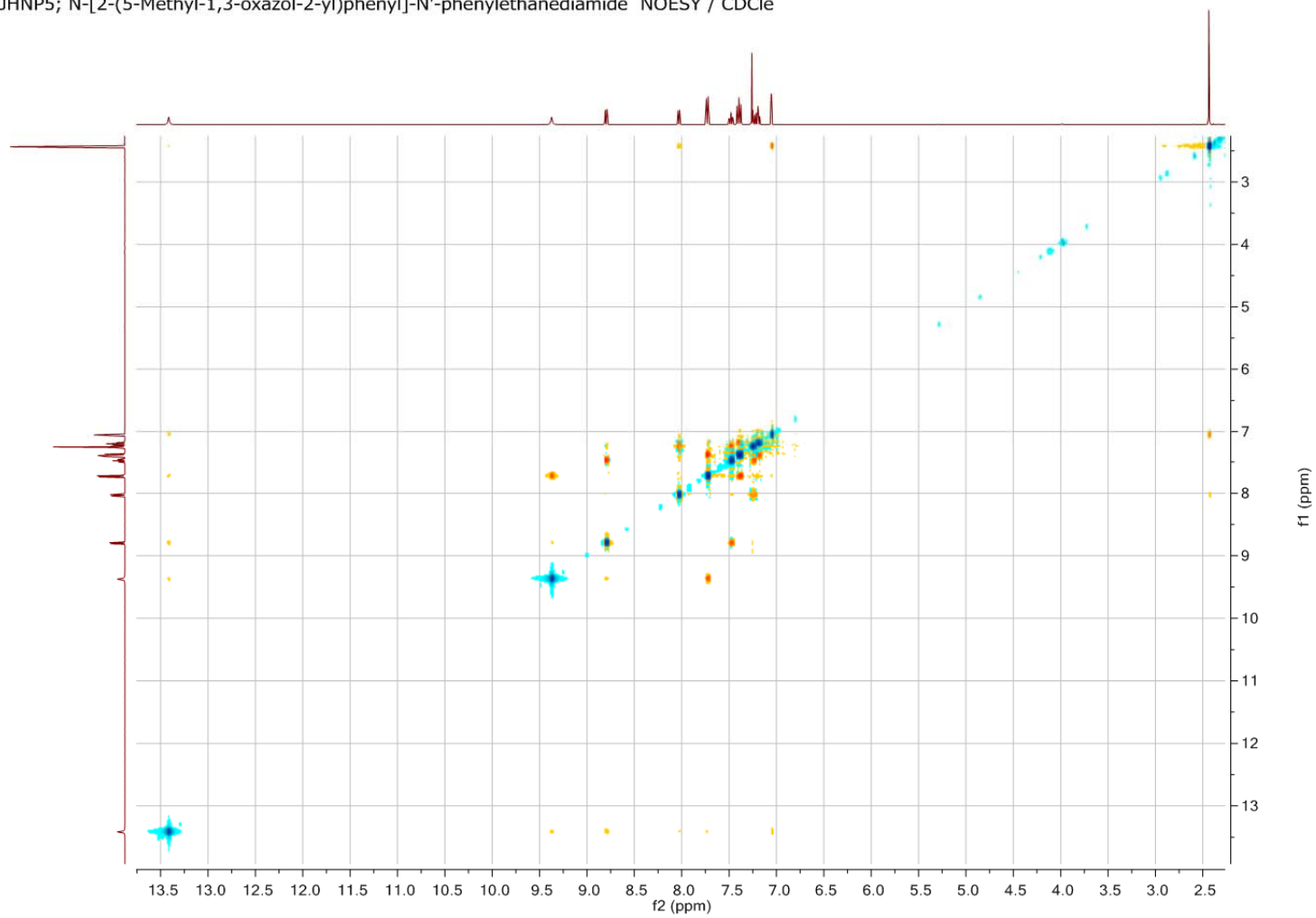
Tafel 44: *N*-[2-(5-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-*N'*-phenylethandiamid (**9**)

JHNP5; N-[2-(5-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-N'-phenylethanediamide COSY / CDCl₃



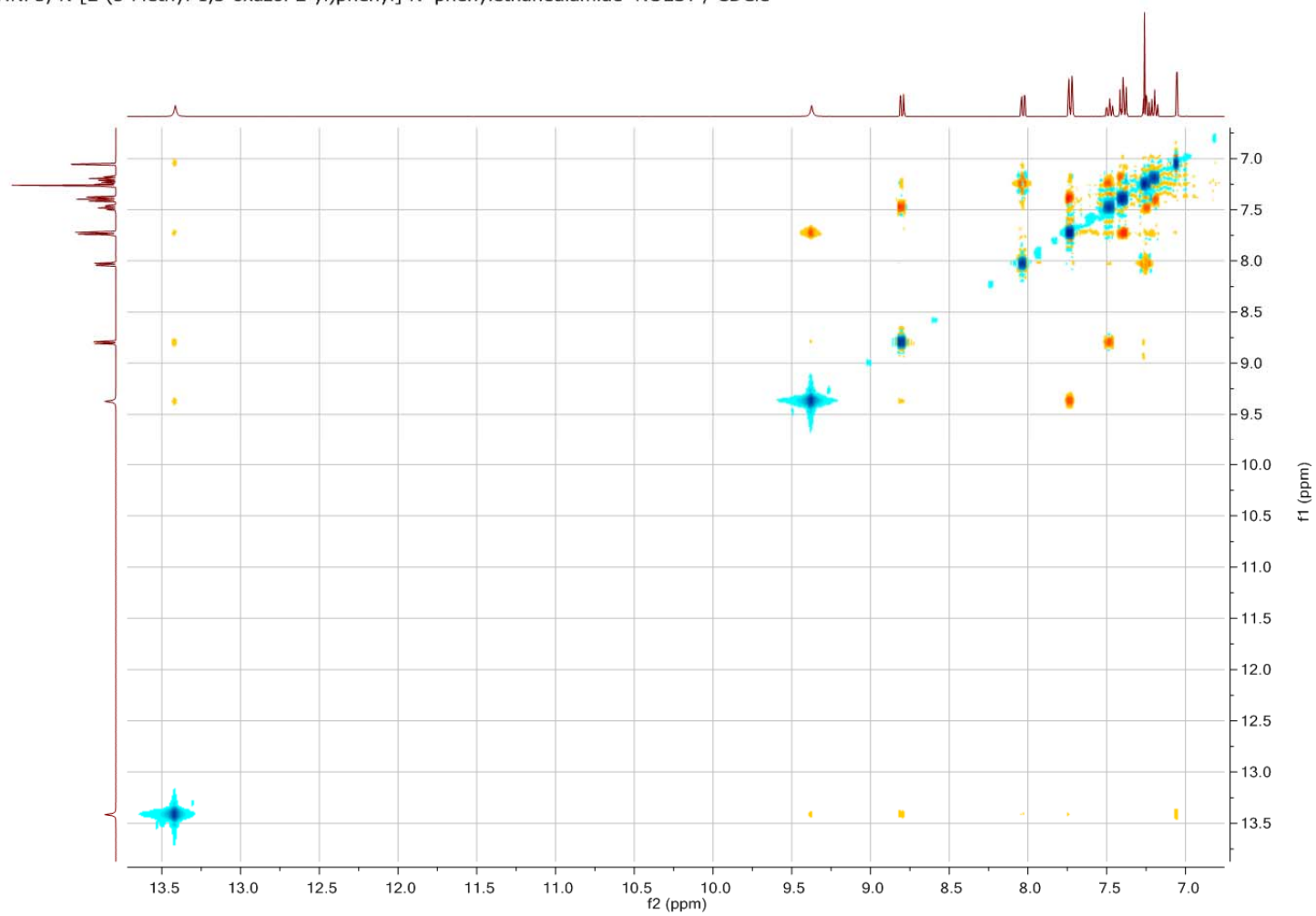
Tafel 45: *N*-[2-(5-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-*N'*-phenylethandiamid (**9**)

JHNP5; N-[2-(5-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-N'-phenylethanediamide NOESY / CDCl₃



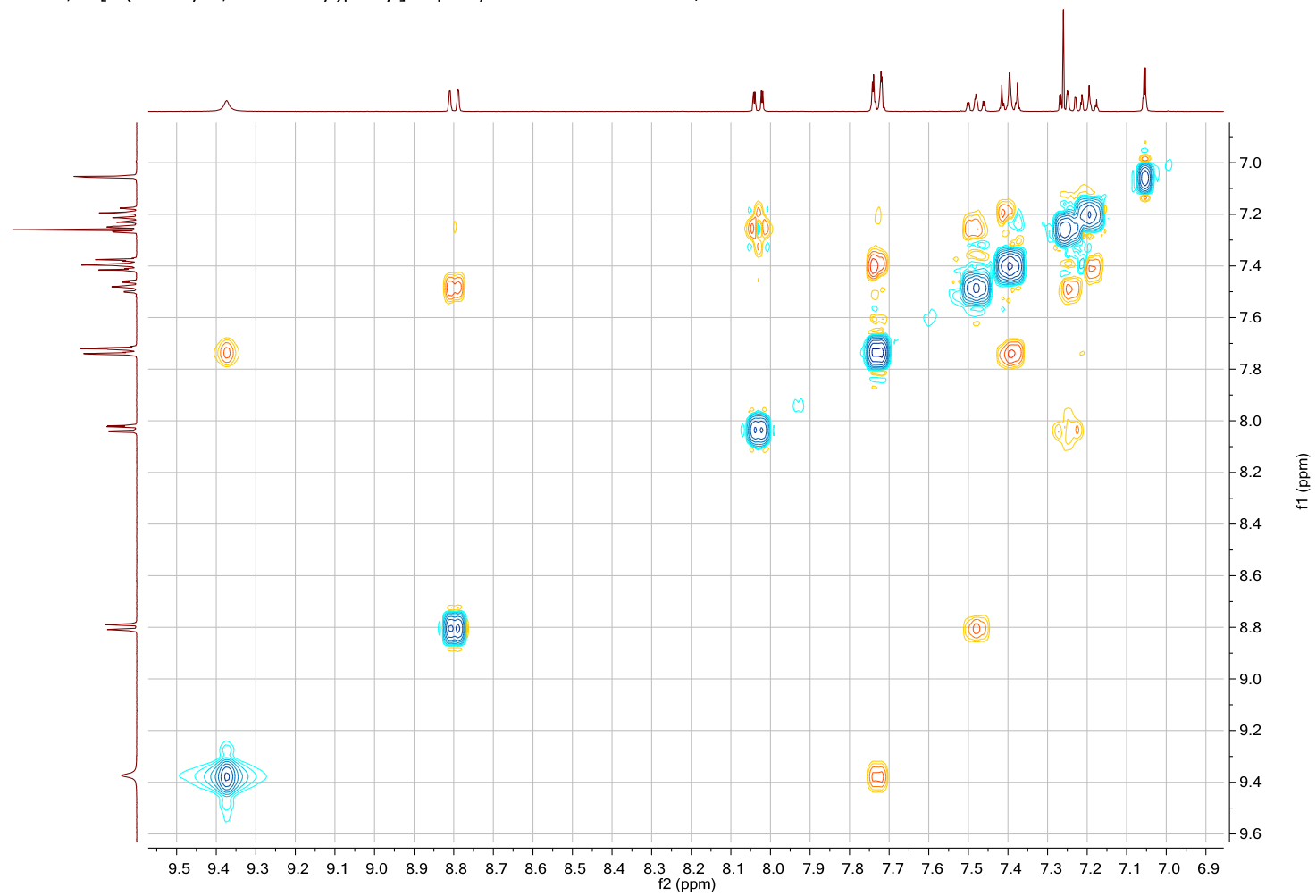
Tafel 46: *N*-[2-(5-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-*N'*-phenylethandiamid (**9**)

JHNP5; N-[2-(5-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-N'-phenylethanediamide NOESY / CDCl₃

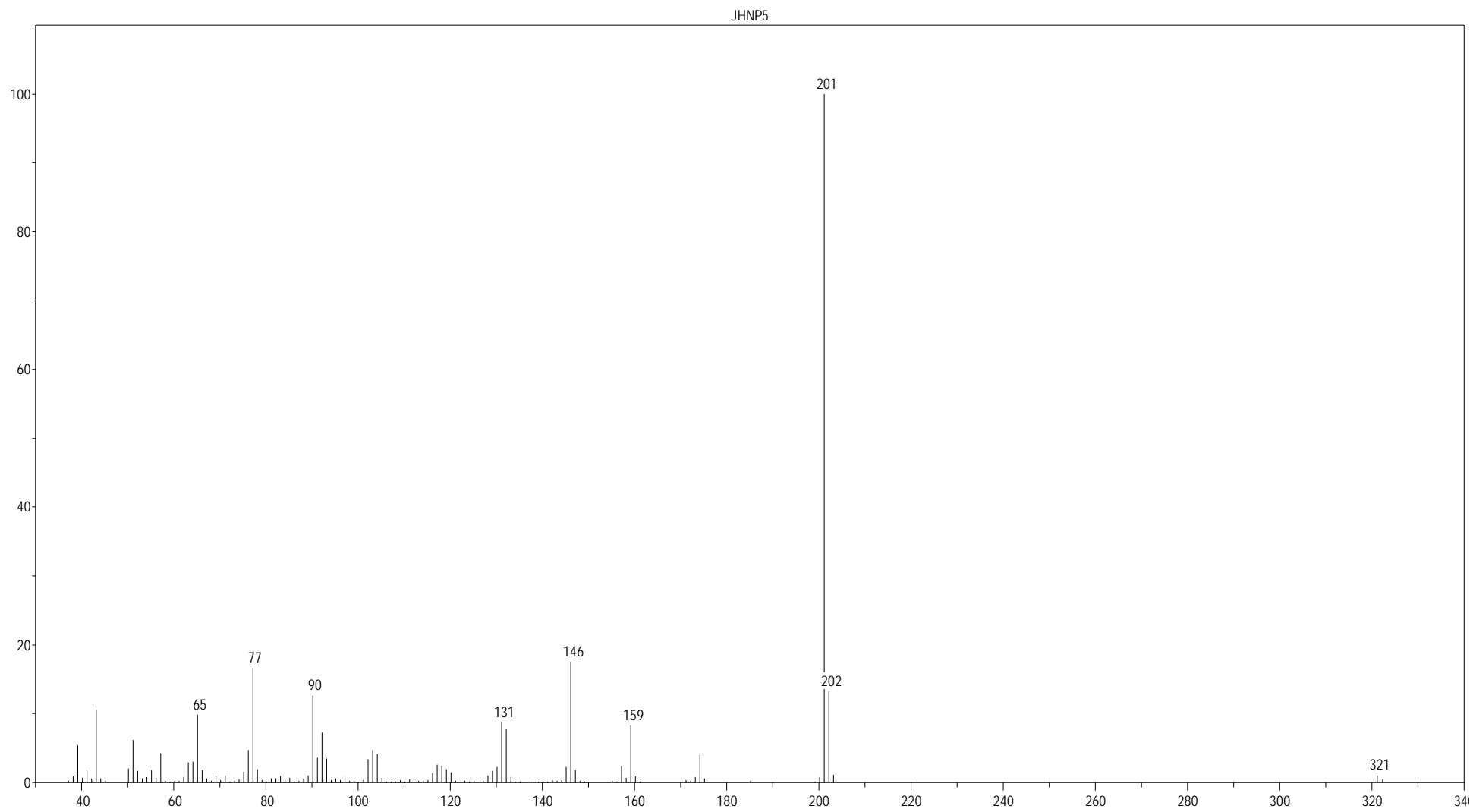


Tafel 47: *N*-[2-(5-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-*N'*-phenylethandiamid (**9**)

JHNP5; N-[2-(5-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-N'-phenylethanediamide NOESY / CDCl_e

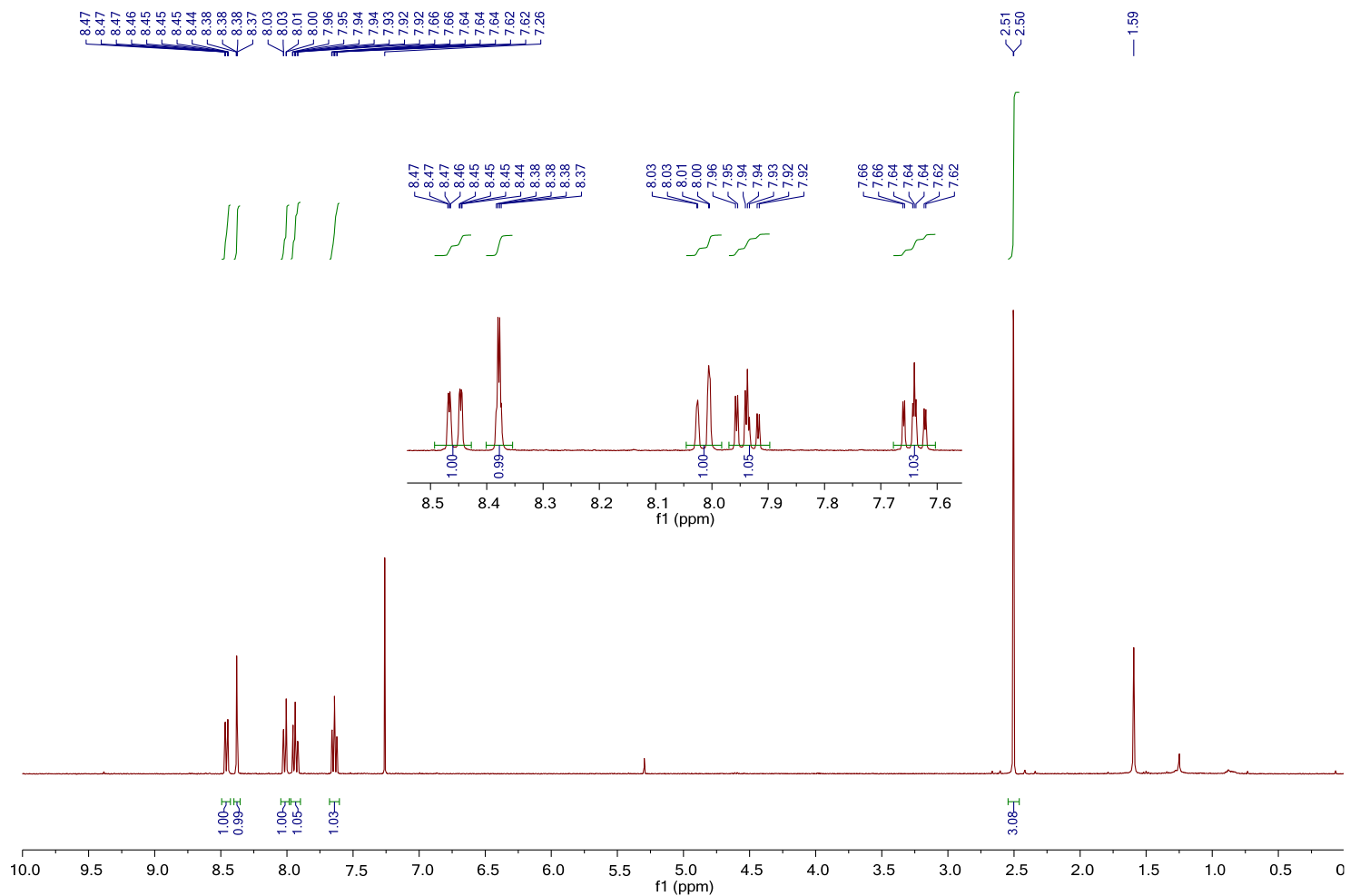


Tafel 48: *N*-[2-(5-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-*N'*-phenylethandiamid (**9**)



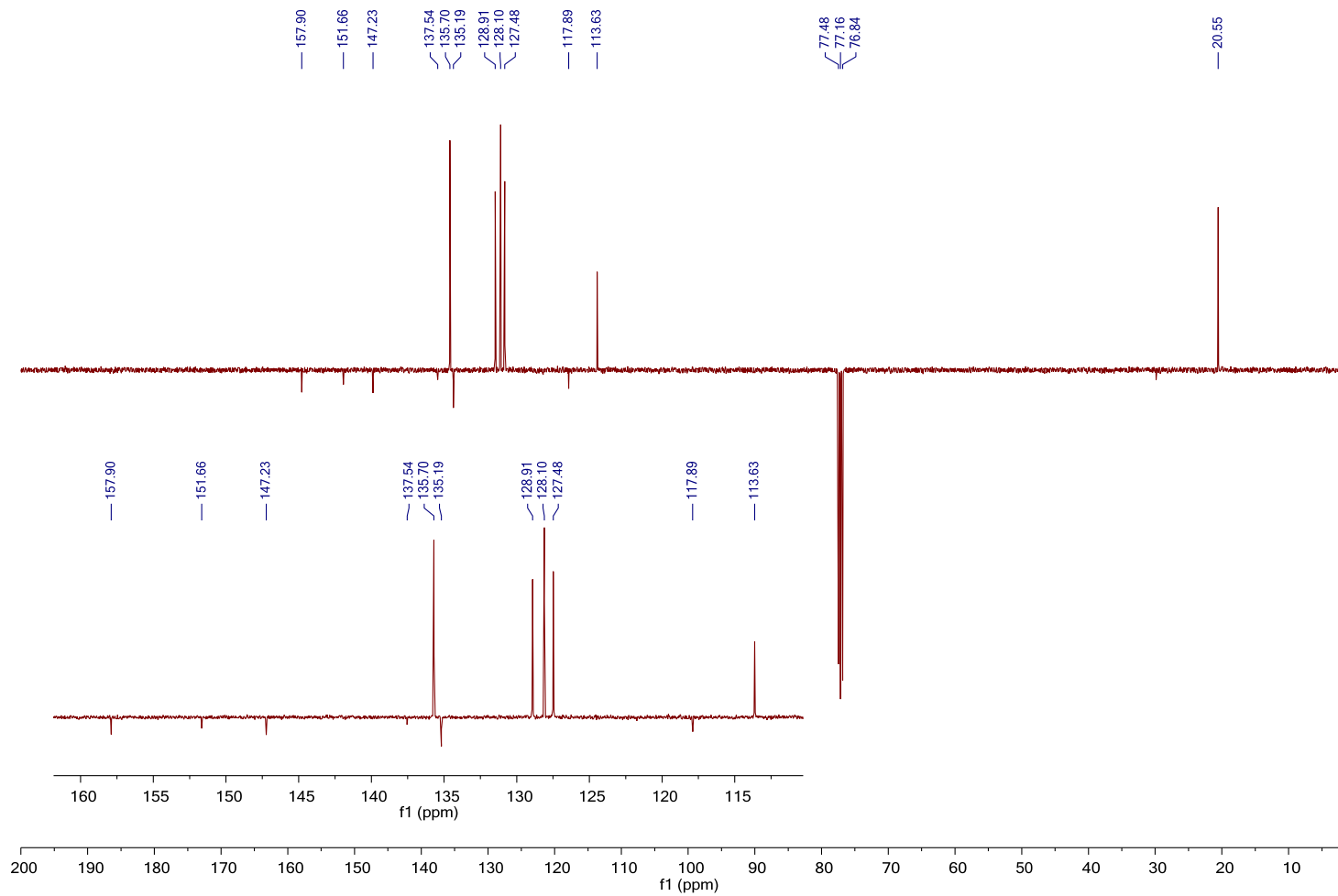
Tafel 49: *N*-[2-(5-Methyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-*N'*-phenylethandiamid (**9**)

JH1; 1-Chloro-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]quinazolin-6-one 1H / CDCl3



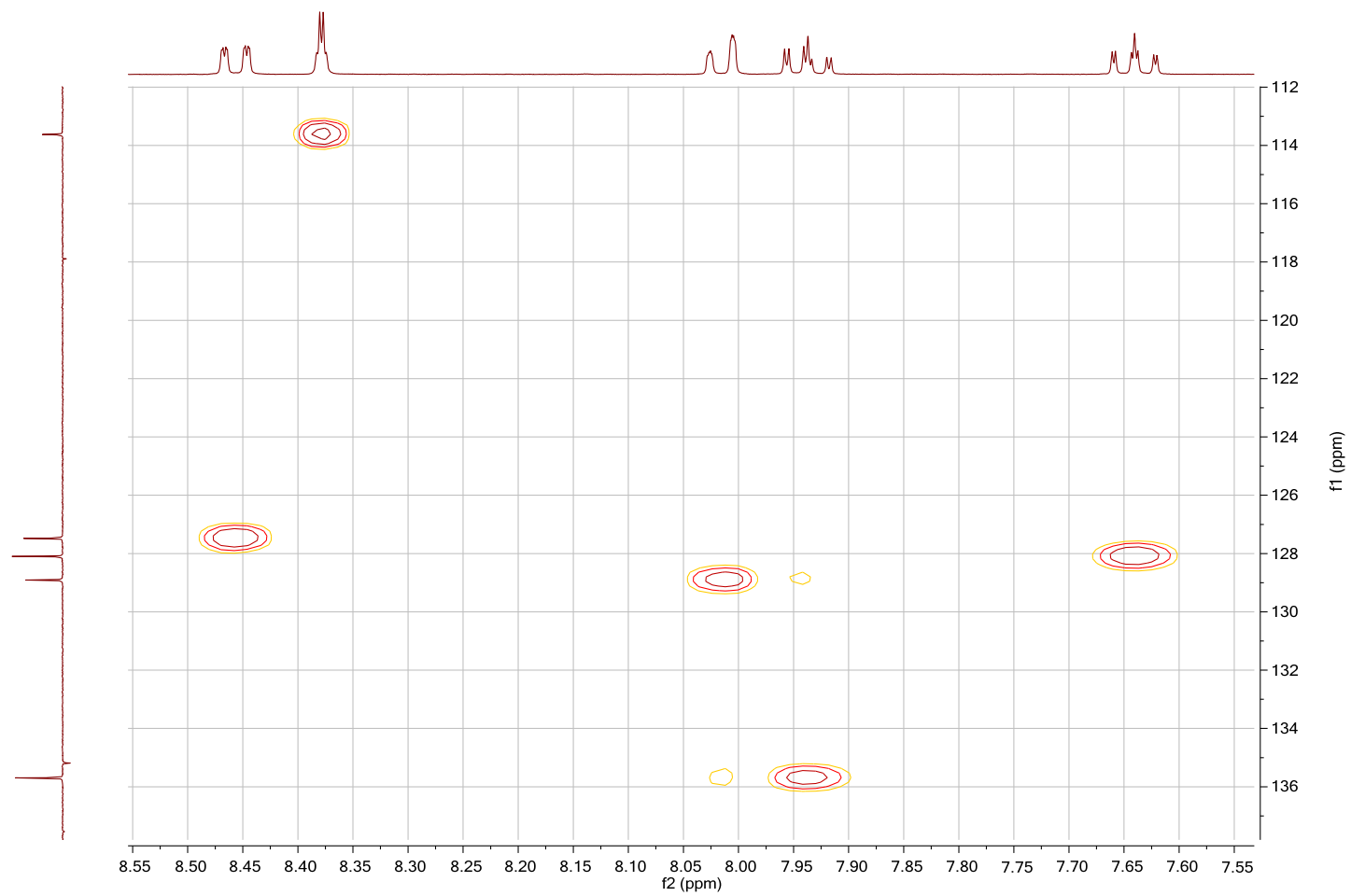
Tafel 50: 1-Chlor-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]chinazolin-6-on (**10**)

JH1; 1-Chloro-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]quinazolin-6-one C13APT / CDCl₃



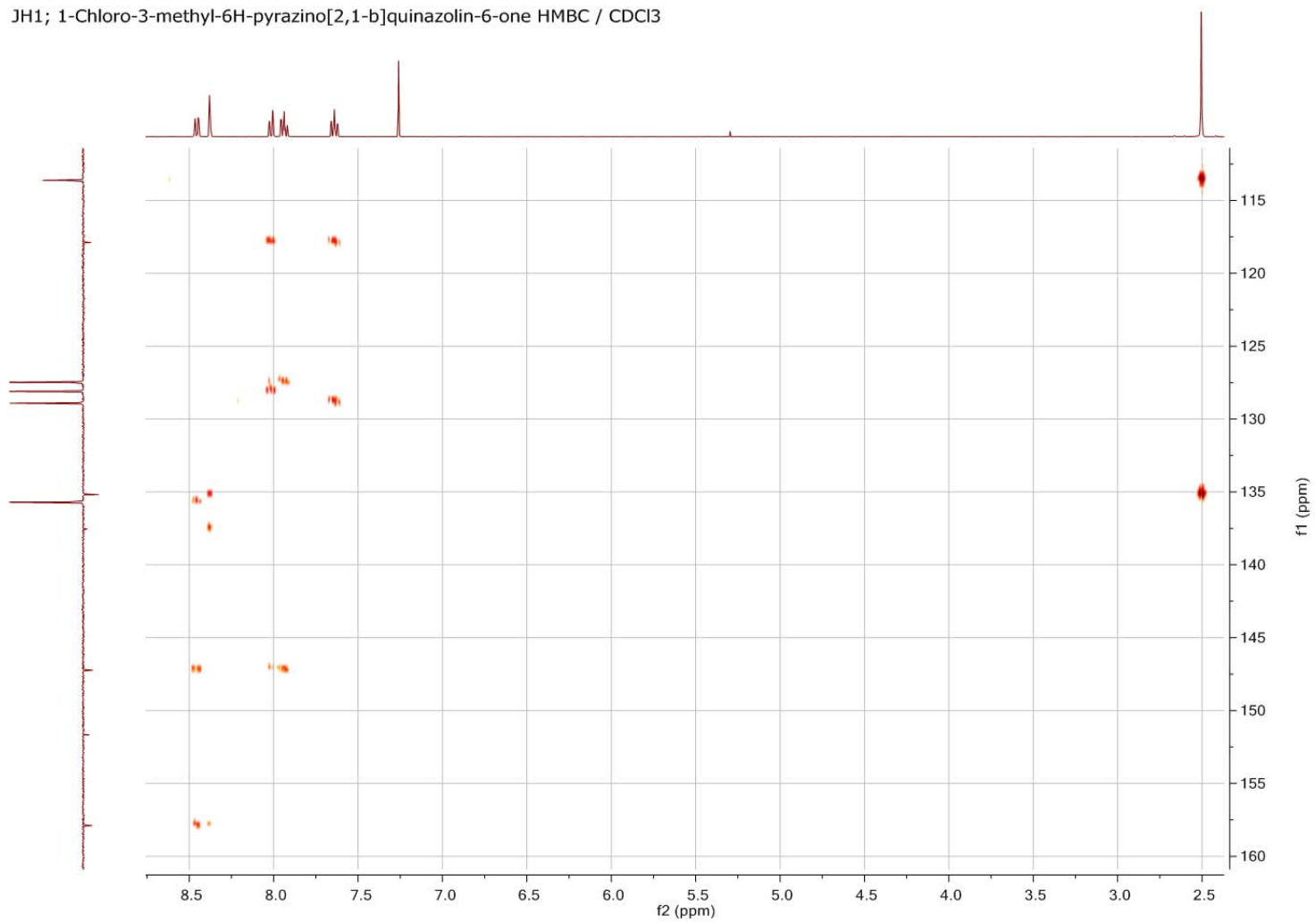
Tafel 51: 1-Chlor-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]chinazolin-6-on (**10**)

JH1; 1-Chloro-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]quinazolin-6-one HSQC / CDCl₃



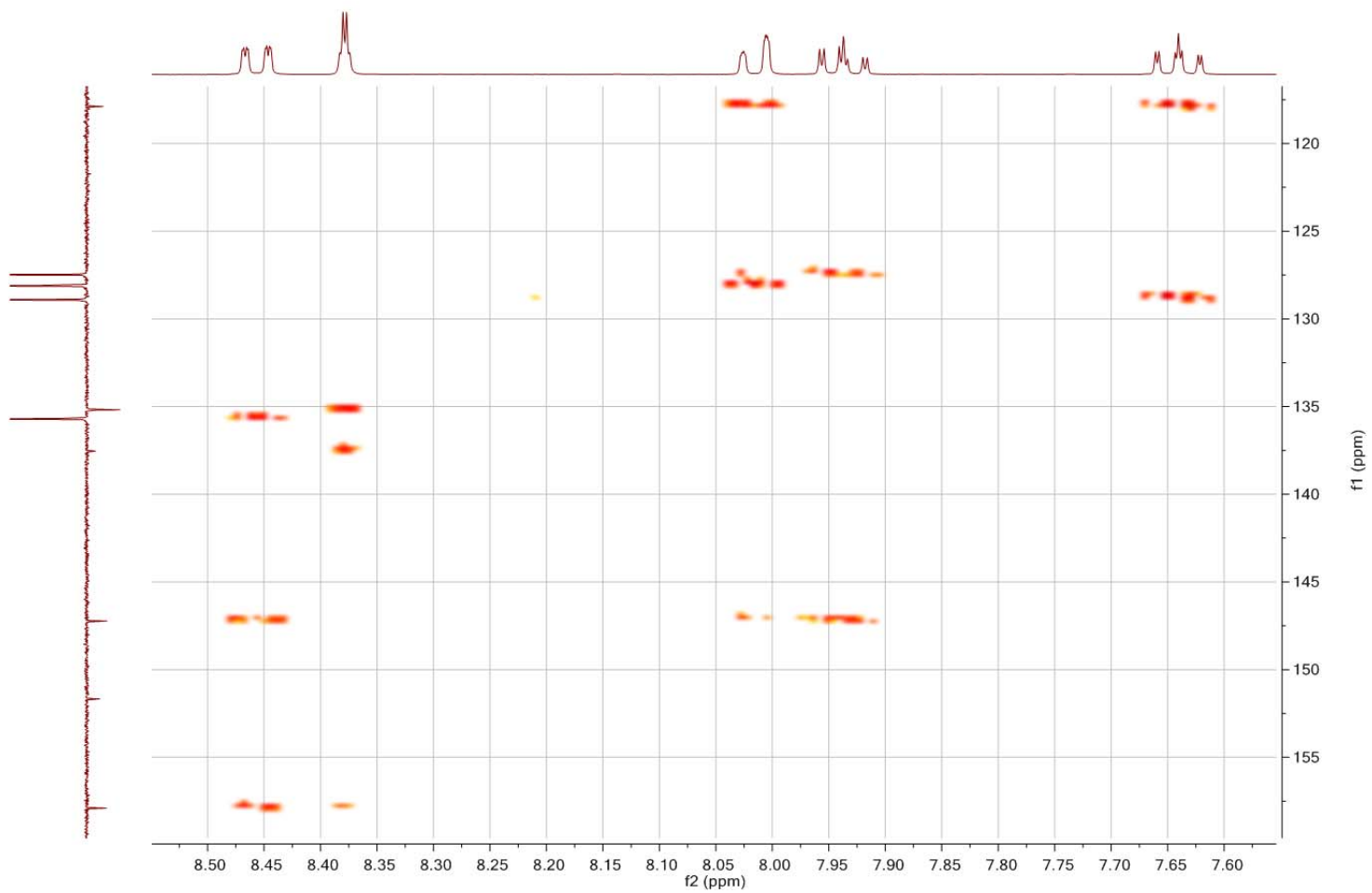
Tafel 52: 1-Chlor-3-methyl-6*H*-pyrazino[2,1-*b*]chinazolin-6-on (**10**)

JH1; 1-Chloro-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]quinazolin-6-one HMBC / CDCl₃



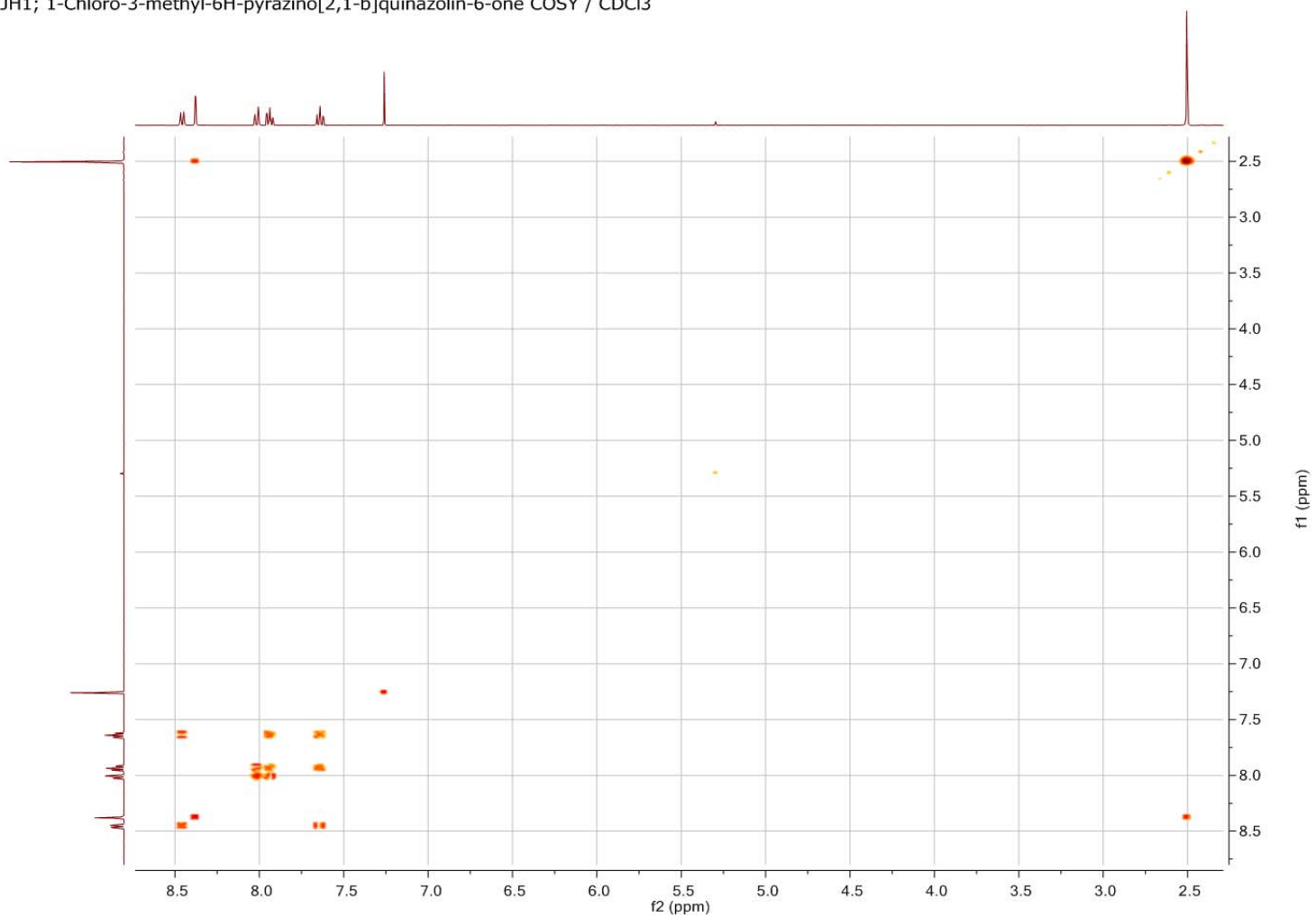
Tafel 53: 1-Chlor-3-methyl-6*H*-pyrazino[2,1-*b*]chinazolin-6-on (**10**)

JH1; 1-Chloro-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]quinazolin-6-one HMBC / CDCl₃



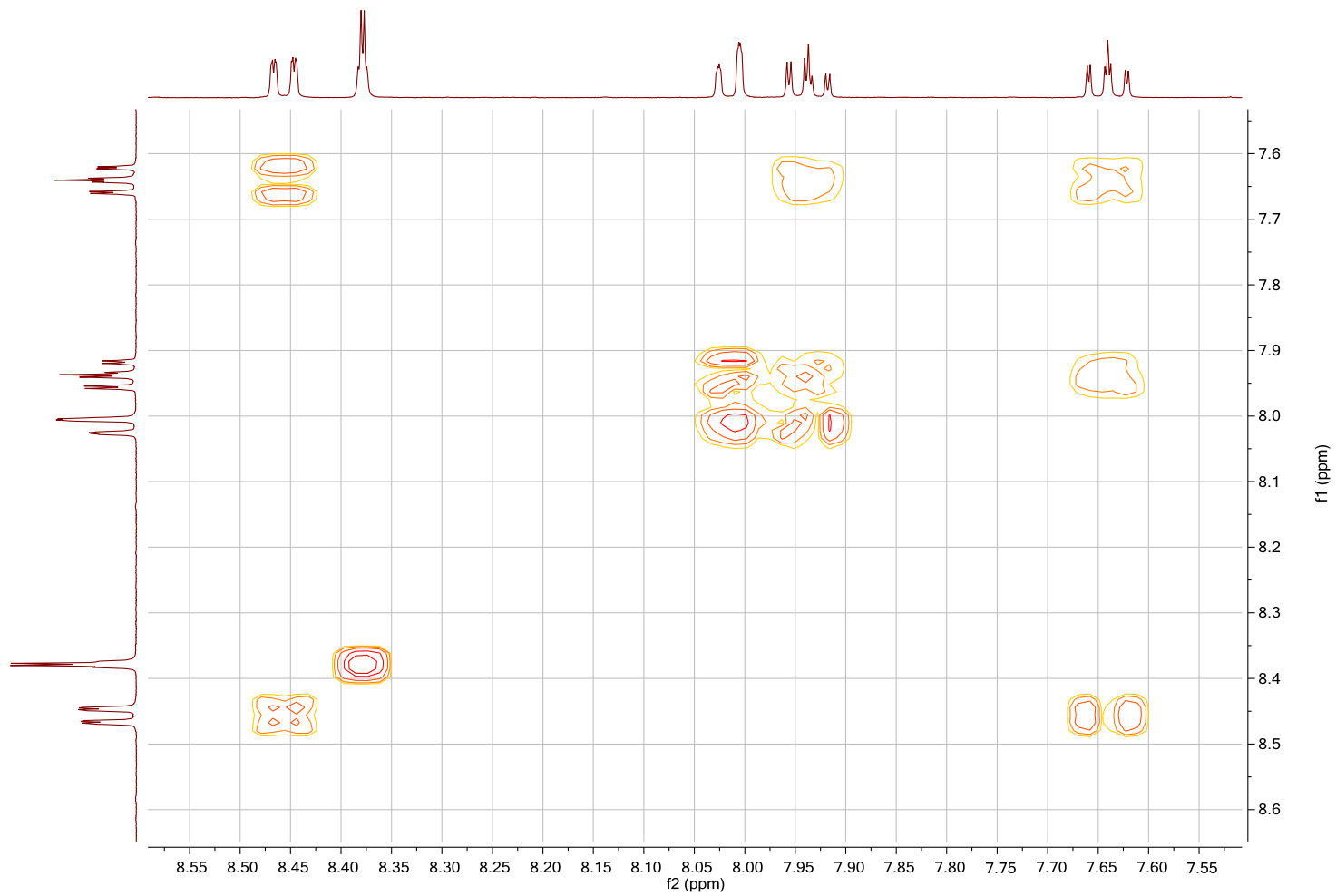
Tafel 54: 1-Chlor-3-methyl-6*H*-pyrazino[2,1-*b*]chinazolin-6-on (**10**)

JH1; 1-Chloro-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]quinazolin-6-one COSY / CDCl₃

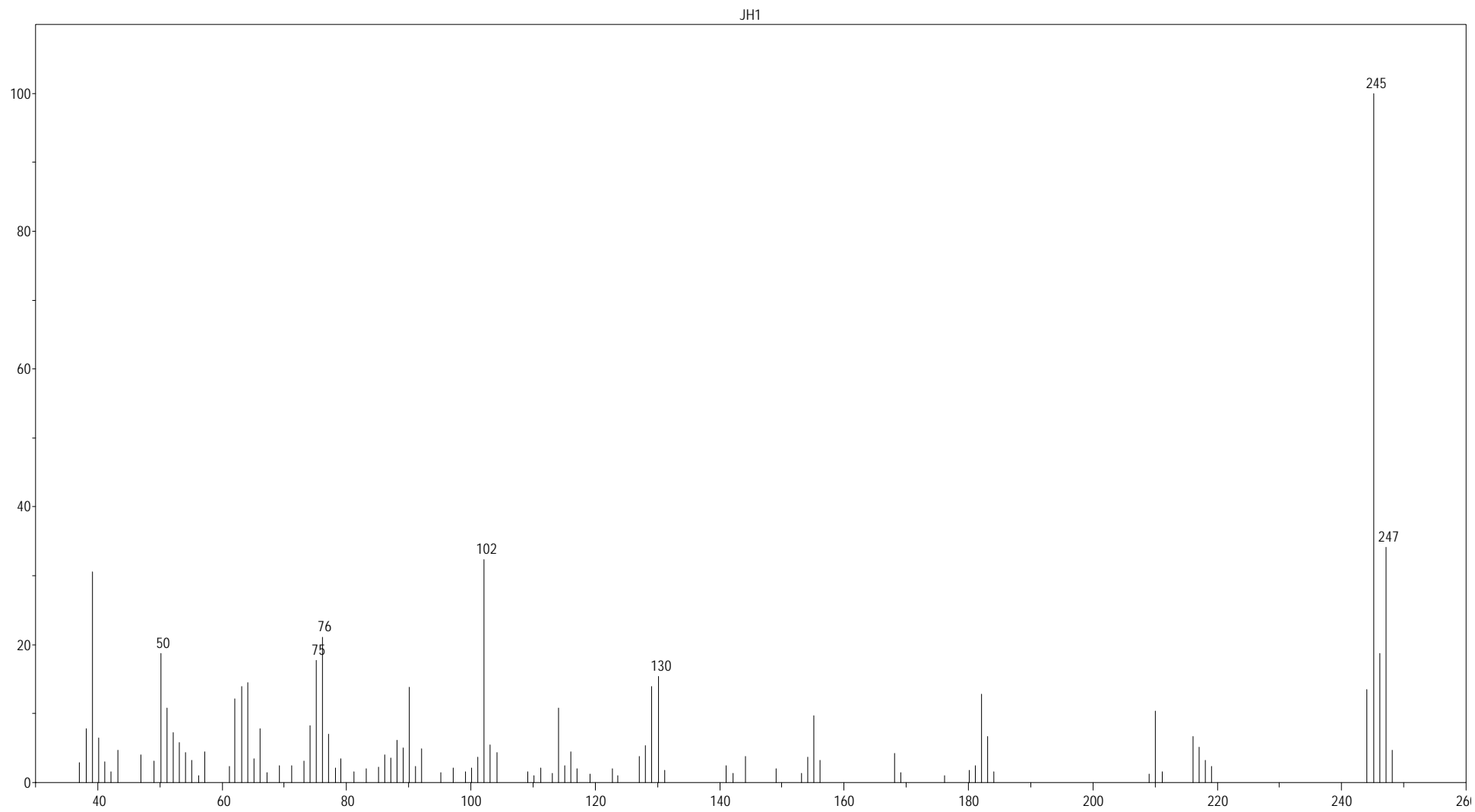


Tafel 55: 1-Chlor-3-methyl-6*H*-pyrazino[2,1-*b*]chinazolin-6-on (**10**)

JH1; 1-Chloro-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]quinazolin-6-one COSY / CDCl₃

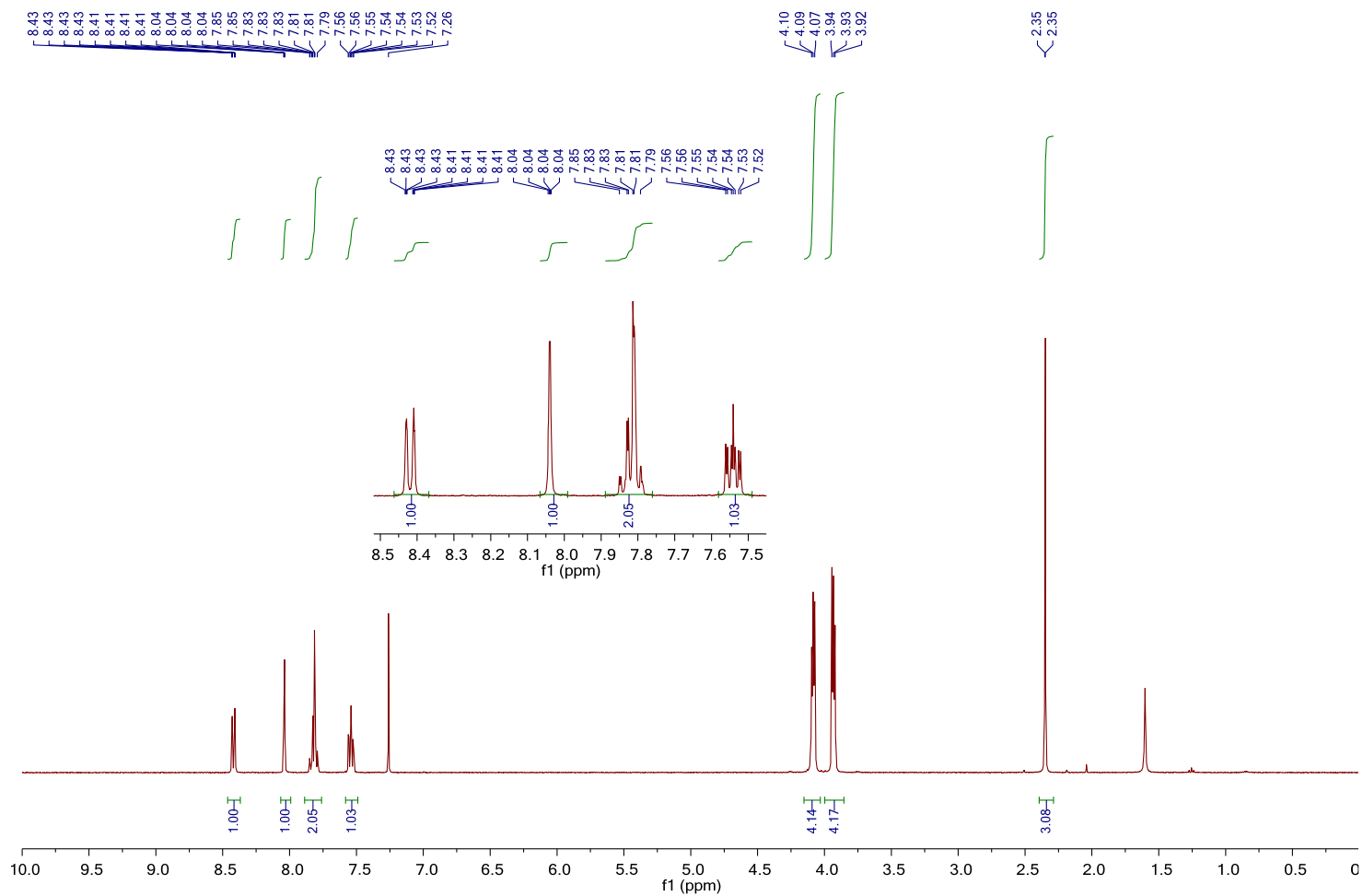


Tafel 56: 1-Chlor-3-methyl-6H-pyrazino[2,1-b]chinazolin-6-on (**10**)



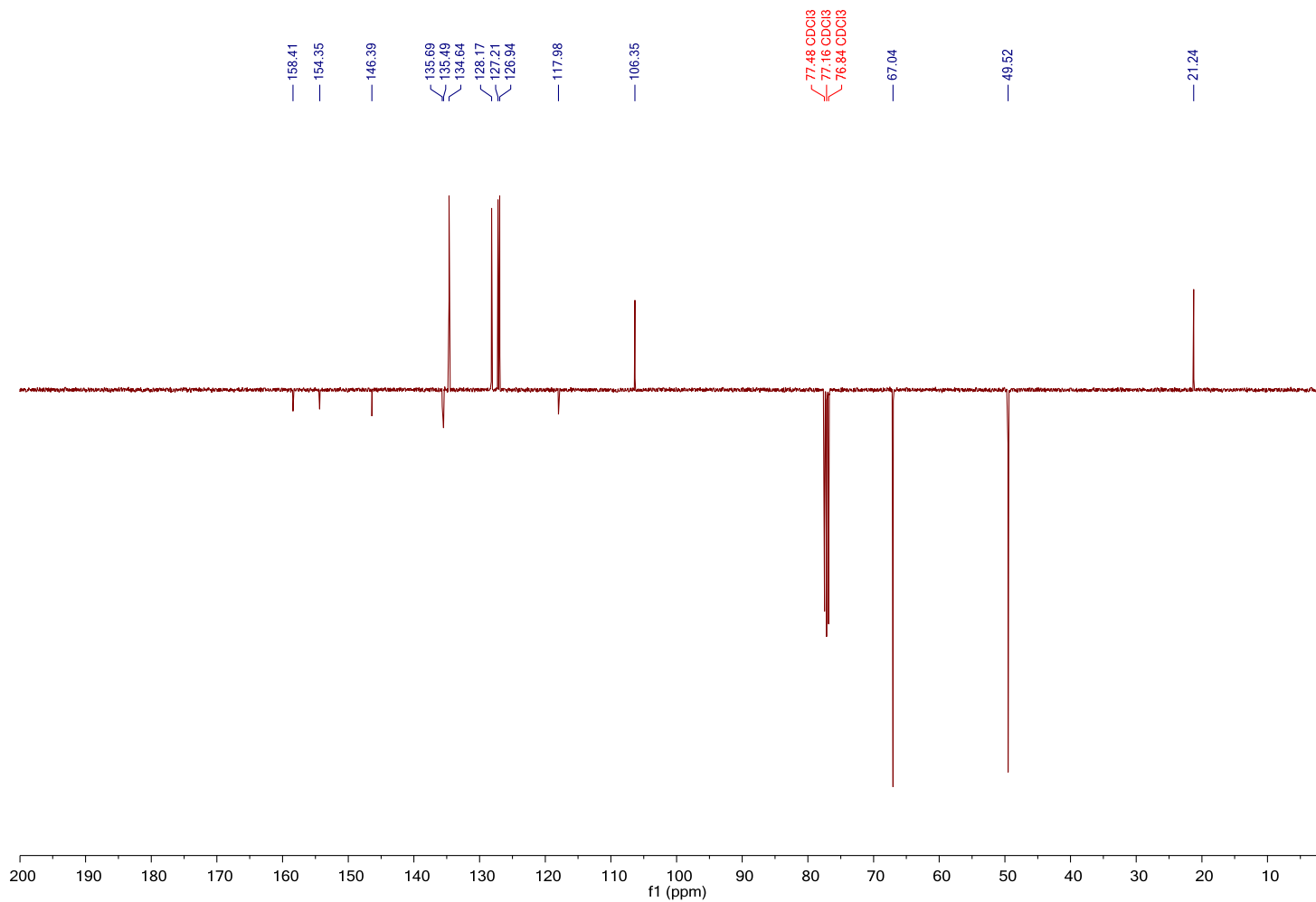
Tafel 57: 1-Chlor-3-methyl-6*H*-pyrazino[2,1-*b*]chinazolin-6-on (**10**)

JH2; 3-Methyl-1-(morpholin-4-yl)-6H-pyrazino[2,1-b]quinazolin-6-one 1H / CDCl3



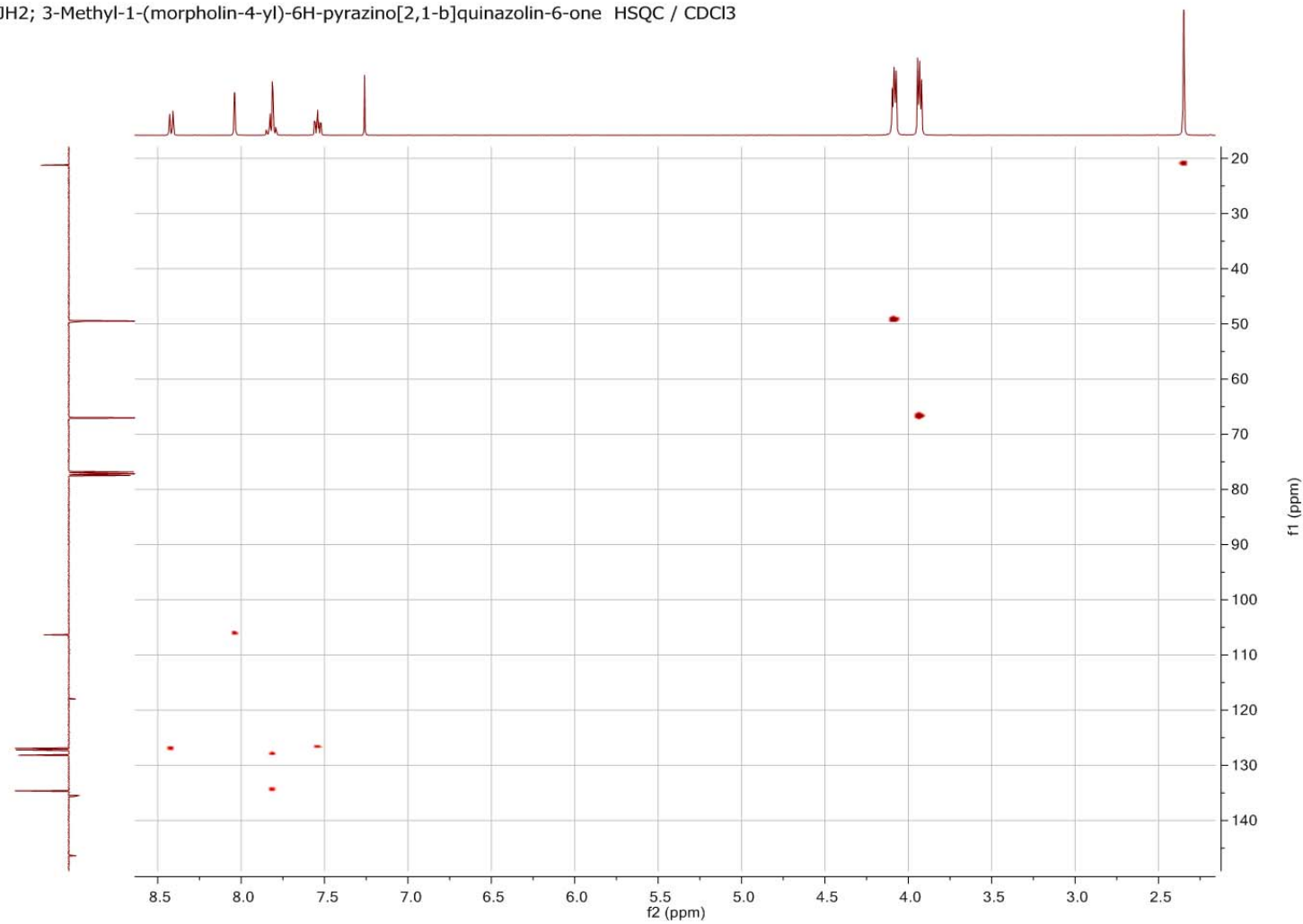
Tafel 58: 3-Methyl-1-(morpholin-4-yl)-6H-pyrazino[2,1-b]chinazolin-6-on (**11**)

JH2; 3-Methyl-1-(morpholin-4-yl)-6H-pyrazino[2,1-b]quinazolin-6-one C13APT / CDCl3



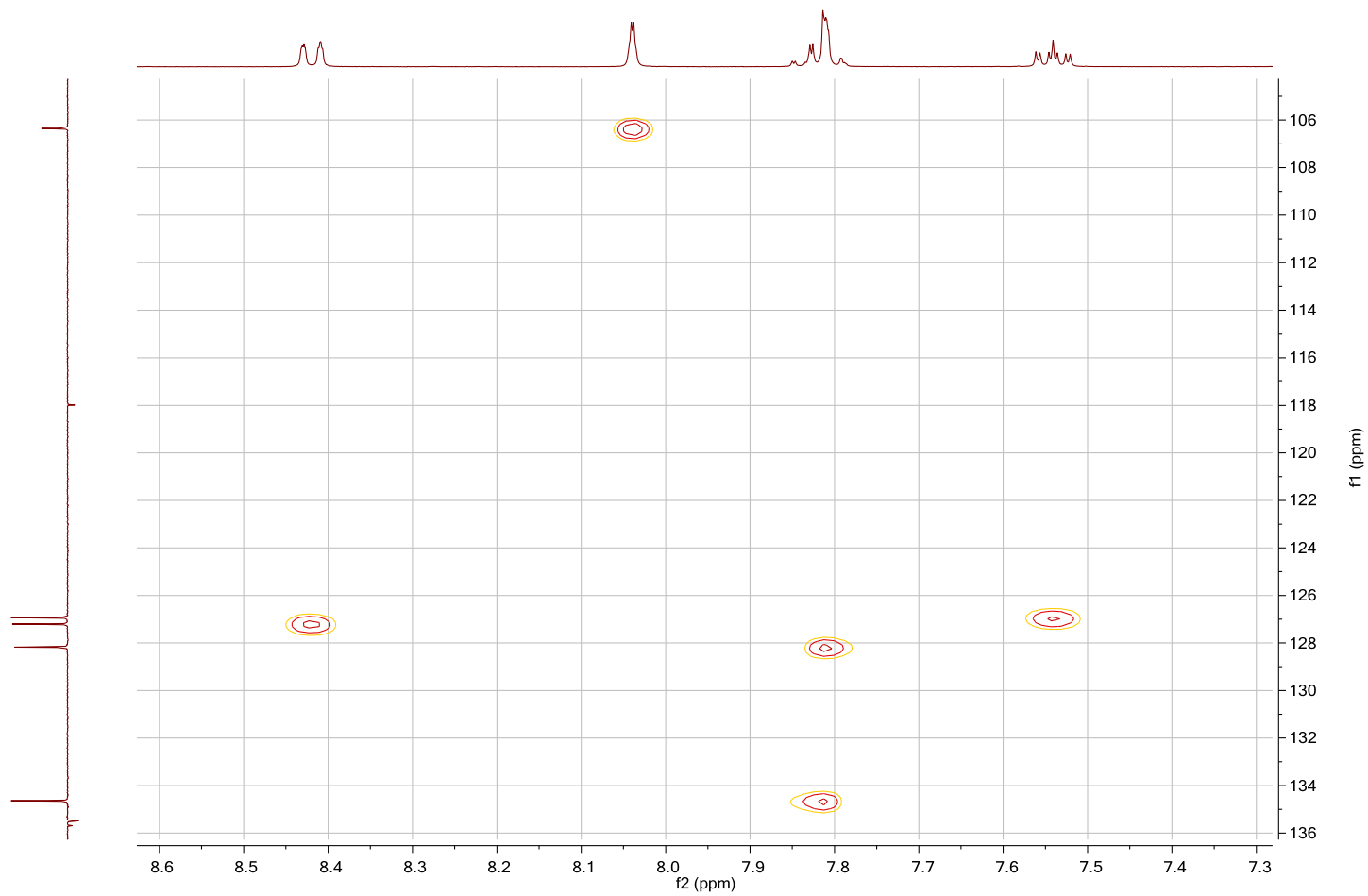
Tafel 59: 3-Methyl-1-(morpholin-4-yl)-6H-pyrazino[2,1-b]chinazolin-6-on (**11**)

JH2; 3-Methyl-1-(morpholin-4-yl)-6H-pyrazino[2,1-b]quinazolin-6-one HSQC / CDCl3



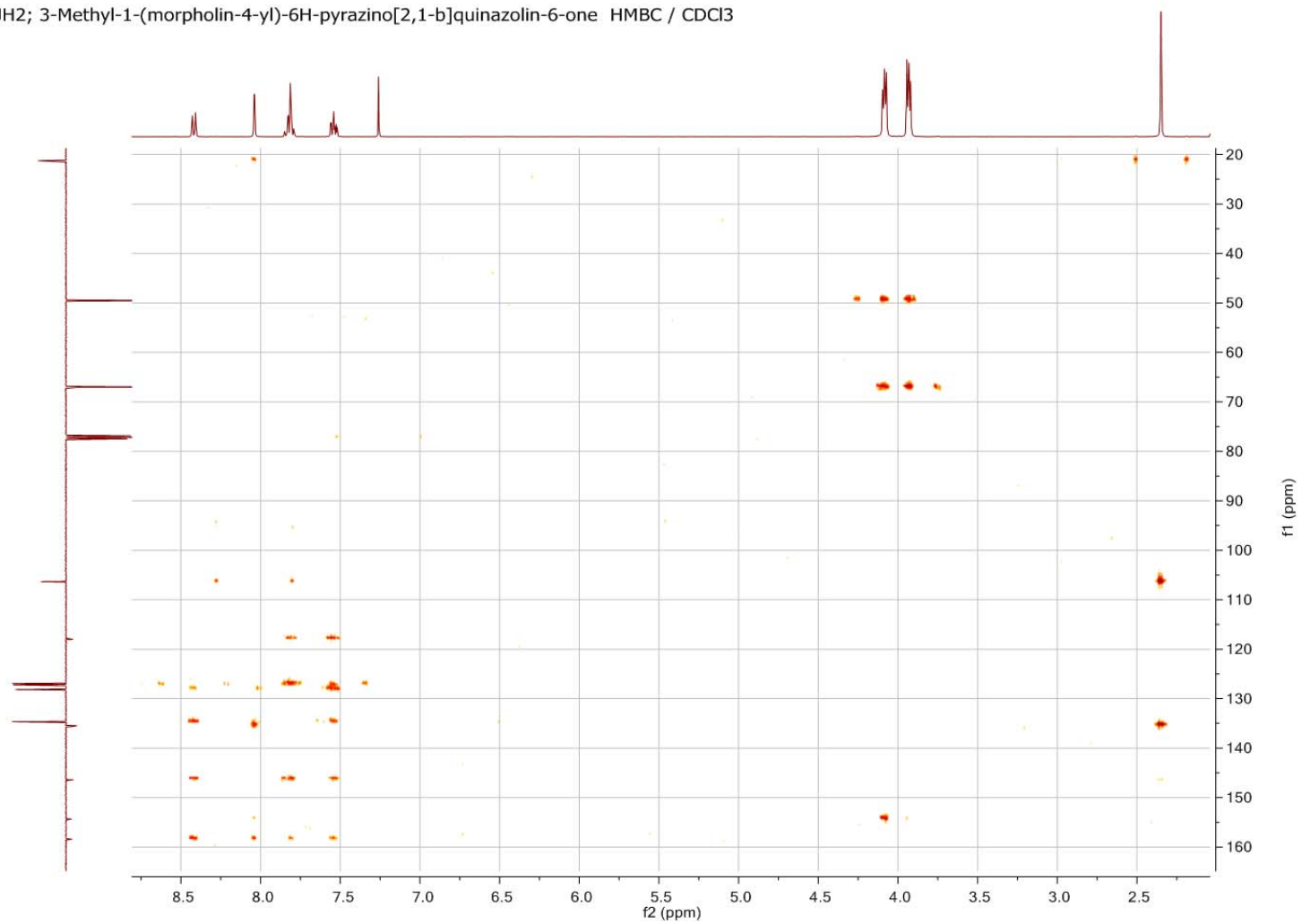
Tafel 60: 3-Methyl-1-(morpholin-4-yl)-6H-pyrazino[2,1-b]chinazolin-6-on (**11**)

JH2; 3-Methyl-1-(morpholin-4-yl)-6H-pyrazino[2,1-b]quinazolin-6-one HSQC / CDCl3



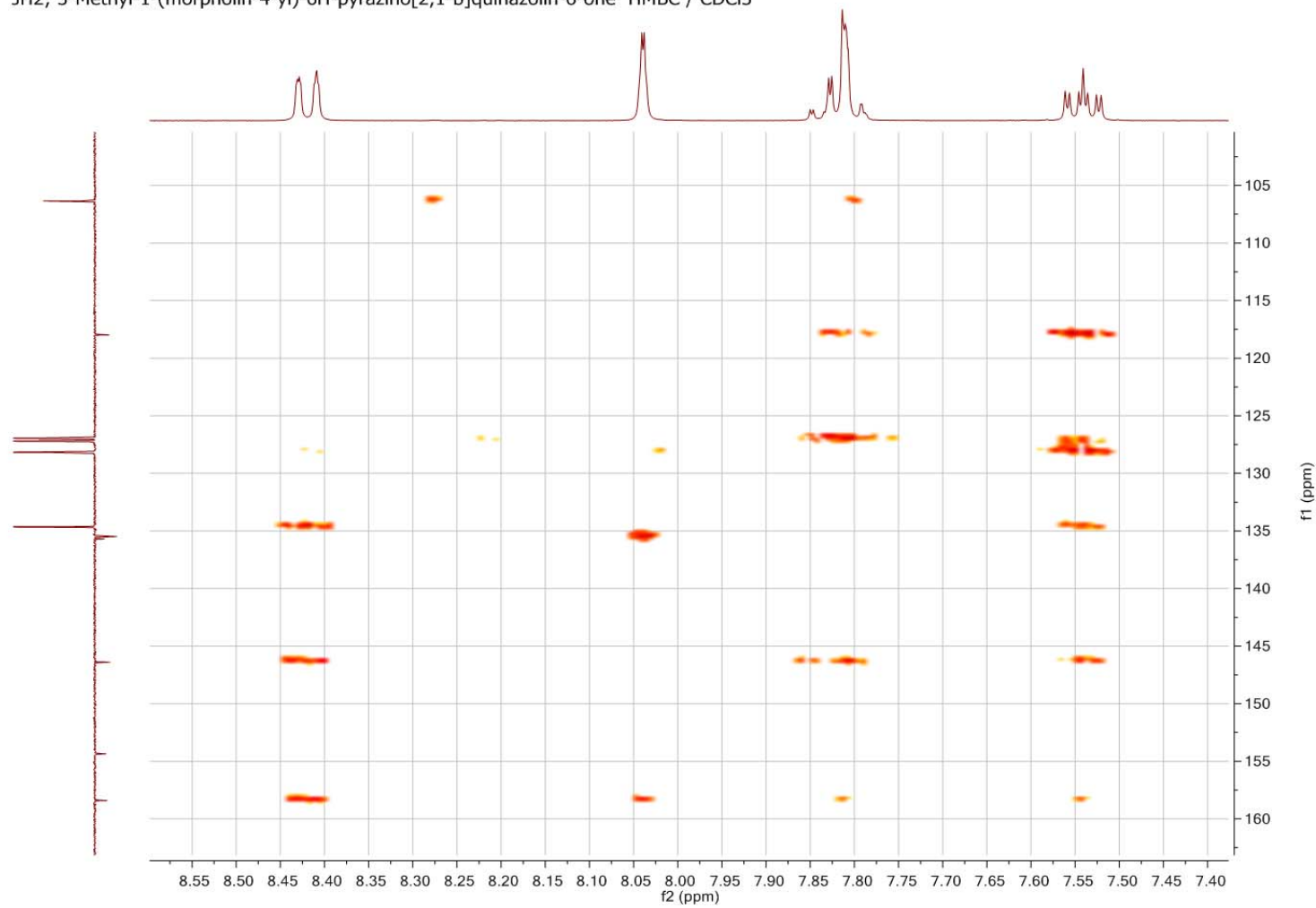
Tafel 61: 3-Methyl-1-(morpholin-4-yl)-6H-pyrazino[2,1-b]chinazolin-6-on (**11**)

JH2; 3-Methyl-1-(morpholin-4-yl)-6H-pyrazino[2,1-b]quinazolin-6-one HMBC / CDCl3



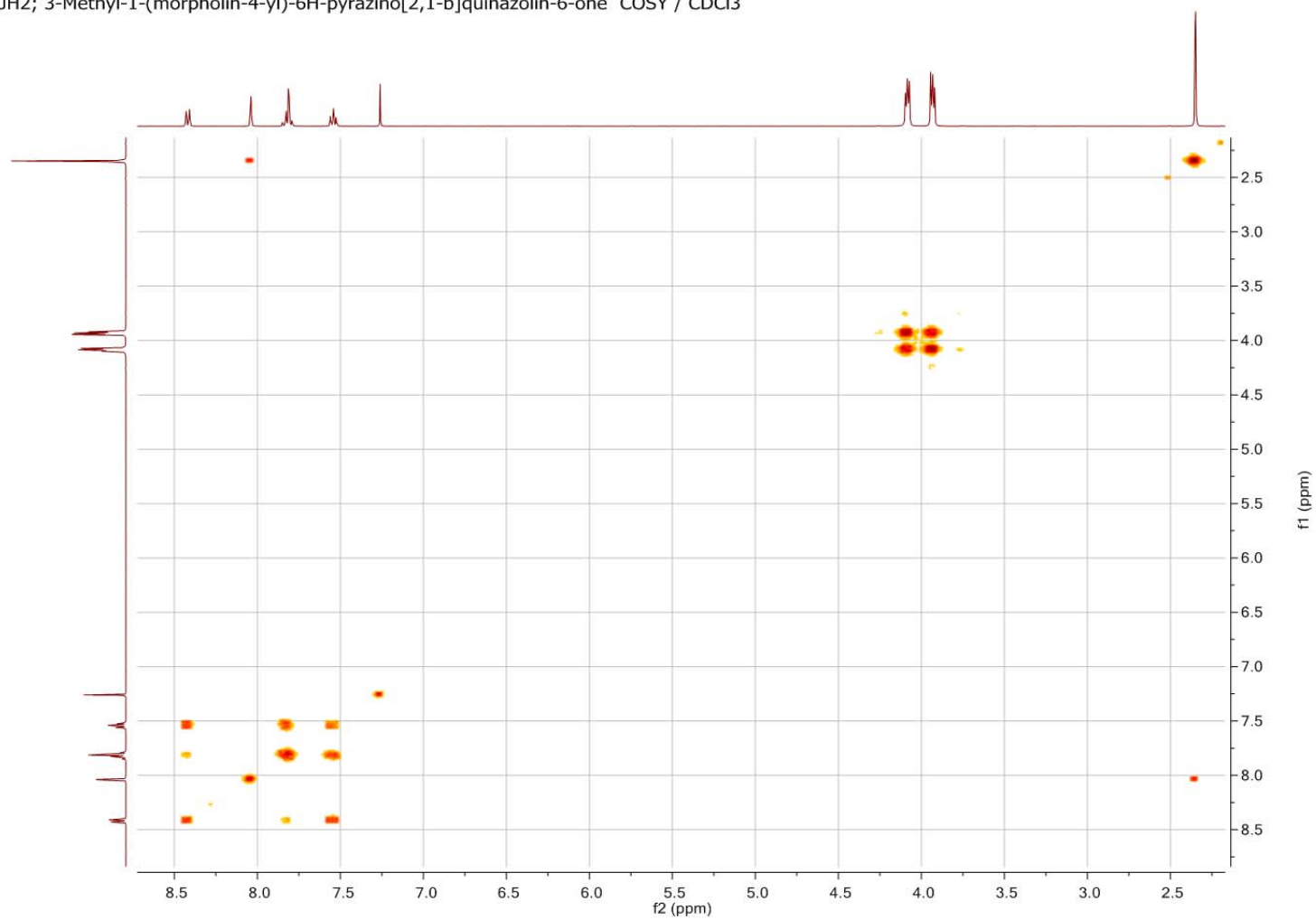
Tafel 62: 3-Methyl-1-(morpholin-4-yl)-6H-pyrazino[2,1-b]chinazolin-6-on (**11**)

JH2; 3-Methyl-1-(morpholin-4-yl)-6H-pyrazino[2,1-b]quinazolin-6-one HMBC / CDCl3



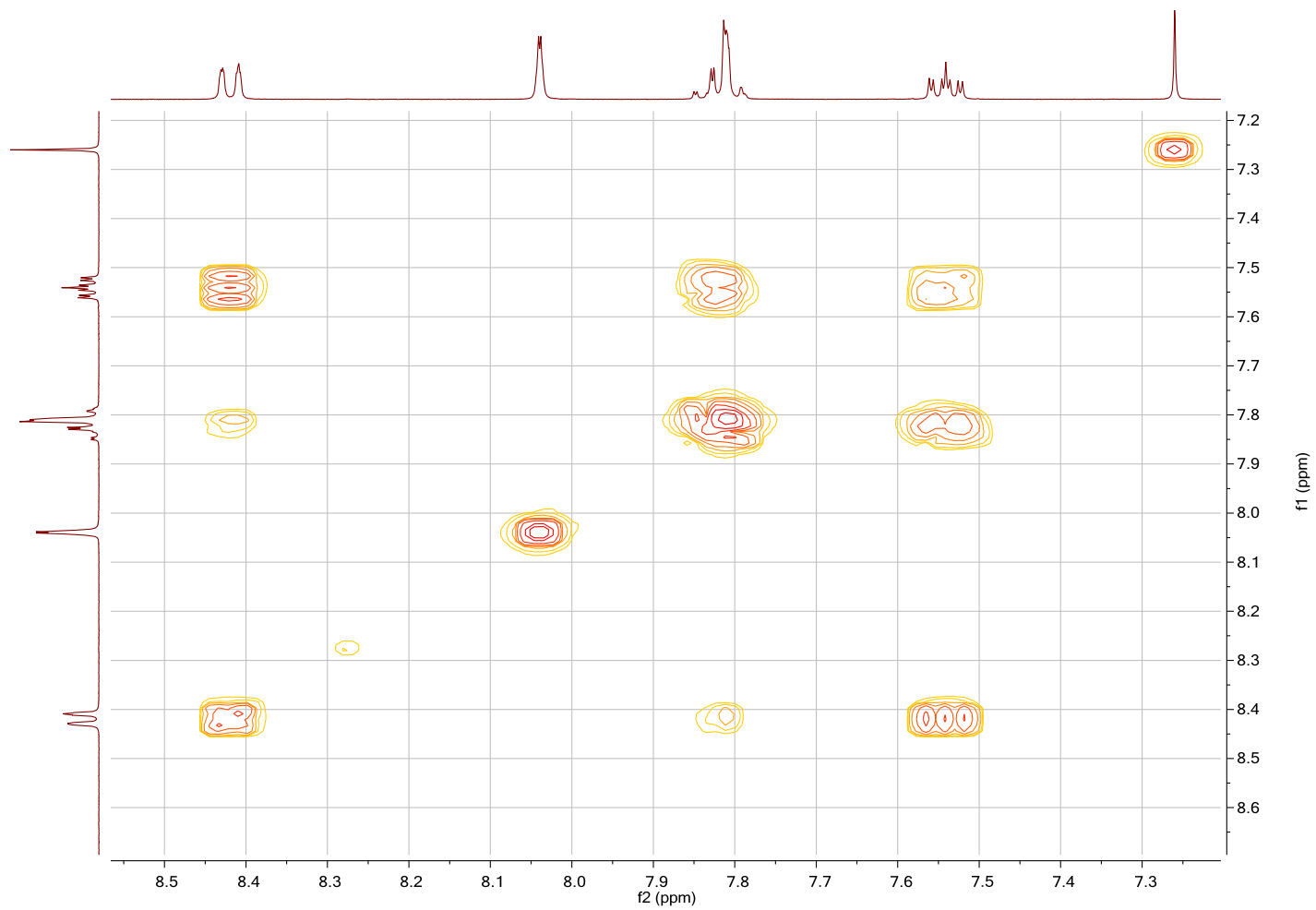
Tafel 63: 3-Methyl-1-(morpholin-4-yl)-6H-pyrazino[2,1-b]chinazolin-6-on (**11**)

JH2; 3-Methyl-1-(morpholin-4-yl)-6H-pyrazino[2,1-b]quinazolin-6-one COSY / CDCl3



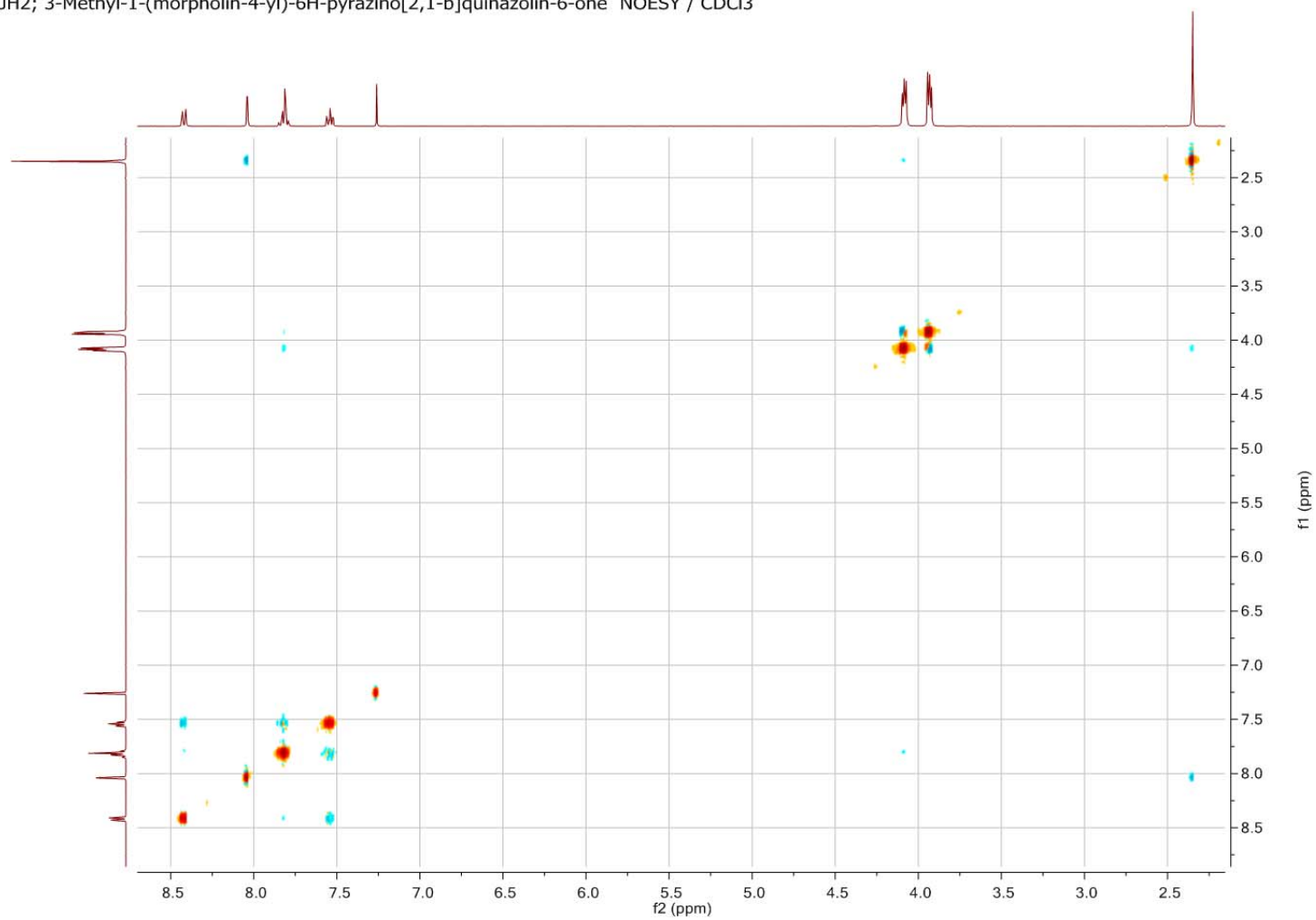
Tafel 64: 3-Methyl-1-(morpholin-4-yl)-6H-pyrazino[2,1-b]chinazolin-6-on (**11**)

JH2; 3-Methyl-1-(morpholin-4-yl)-6H-pyrazino[2,1-b]quinazolin-6-one COSY / CDCl₃

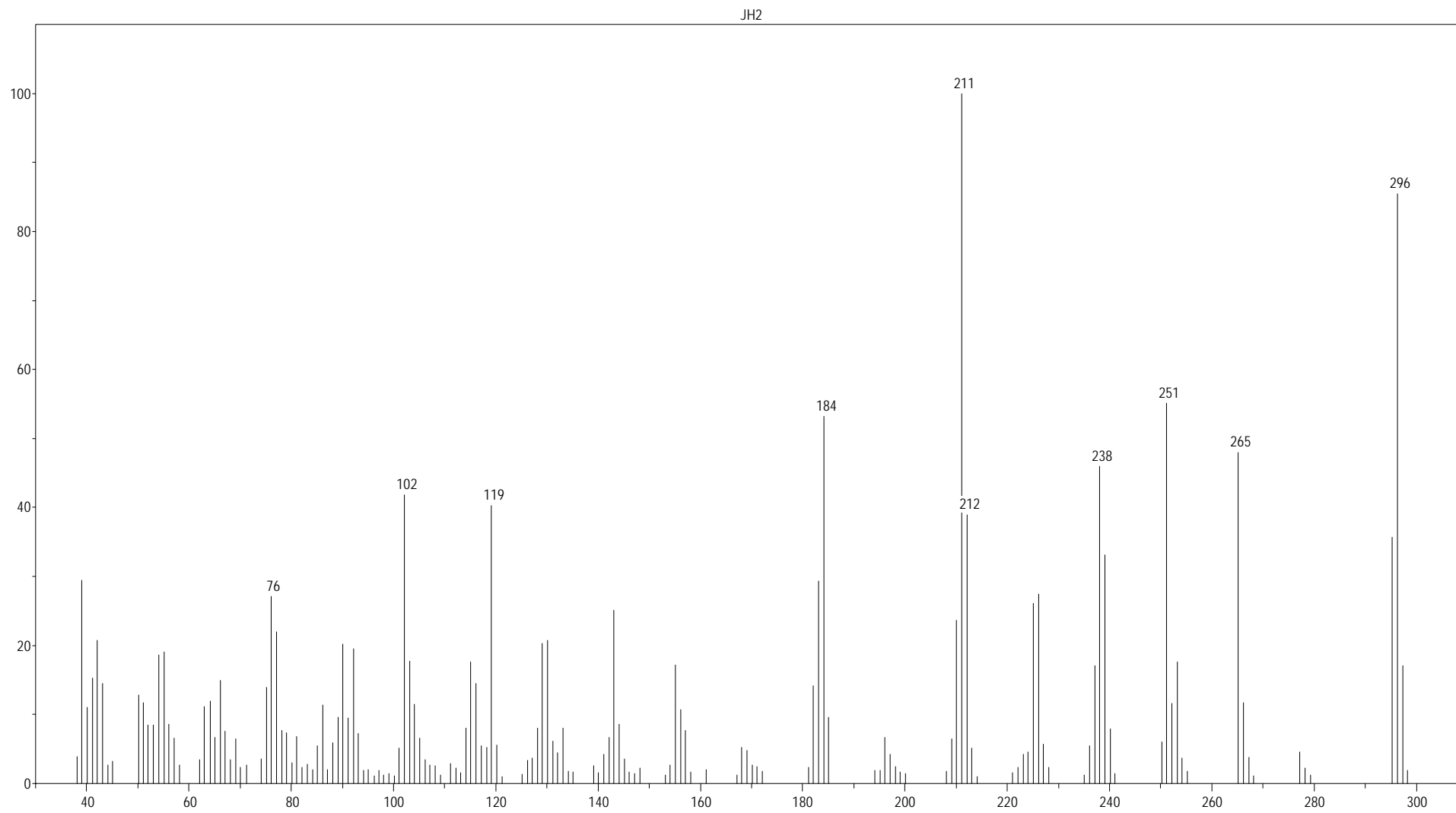


Tafel 65: 3-Methyl-1-(morpholin-4-yl)-6H-pyrazino[2,1-b]chinazolin-6-on (**11**)

JH2; 3-Methyl-1-(morpholin-4-yl)-6H-pyrazino[2,1-b]quinazolin-6-one NOESY / CDCl₃



Tafel 66: 3-Methyl-1-(morpholin-4-yl)-6H-pyrazino[2,1-b]chinazolin-6-on (**11**)



Tafel 67: 3-Methyl-1-(morpholin-4-yl)-6H-pyrazino[2,1-*b*]chinazolin-6-on (**11**)

Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit konnte, aufbauend auf früheren Ergebnissen unserer Arbeitsgruppe, der Zugang zu den 2*H*-Pyrazino[2,1-*b*]chinazolin-1,6-dionen **3** und **8** effizienter und umweltschonender gestaltet werden sowie die dabei anfallenden Nebenprodukte (**4**, **5**, **6**, **7**, **9**) isoliert und deren Struktur aufgeklärt werden. Der entscheidende Syntheseschritt hierbei ist ein Ringschluss *via* intramolekularer Alkin-Hydroaminierung. Im Falle des N-unsubstituierten Pyrazinons **3** konnte Quecksilber(II)acetat als der dafür notwendige Katalysator durch das deutlich weniger toxische Wismut(III)triflat ersetzt werden. Dabei konnte Ameisensäure als Lösungsmittel großteils durch 1,2-Dichlorethan ersetzt und die Ausbeute um 22% gesteigert werden. Im Gegensatz dazu erwies sich für die Synthese des Tricyclus **8**, welcher mit einem aromatischen Rest am Amid-Stickstoff substituiert ist, eindeutig das Quecksilbersalz als der tauglichere Katalysator. Dessen Einsatz konnte allerdings um 50% reduziert werden. Die Zyklisierungsreaktion unter Ausbildung des N-substituierten kondensierten Pyrazinons **8** ergibt eine etwas geringere Ausbeute verglichen mit dem N-unsubstituierten Pendant **3**. Dies ist in erster Linie durch den sperrigen Rest am Amid-Stickstoffatom zu erklären. Unabhängig vom gewählten Katalysator und Edukt zeigte sich, dass für den gewünschten Ringschluss zu den Verbindungen **3** und **8** jedenfalls ein saures Reaktionsmedium erforderlich ist, jedoch der Einsatz von Trifluormethansulfonsäure als Additiv aufgrund der zusätzlichen Nebenprodukte nicht empfehlenswert ist.

Ferner konnte das trizyklische Pyrazinon **3**, stellvertretend für diese neue Verbindungs-klasse, strukturell weiter modifiziert werden. Dazu wurde die Lactamfunktion in Position 1 zuerst in eine reaktive Chlorfunktion umgewandelt und anschließend mit Morpholin ein stickstoffhaltiger Substituent eingeführt. Die dabei resultierenden neuen Verbindungen **10** und **11** konnten auf einfachem Weg in zufriedenstellender Ausbeute zugänglich gemacht werden. Die Morpholin-Verbindung **11** soll in weiterführenden Untersuchungen hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität getestet werden.