



universität
wien

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Untersuchungen zur Synthese von Trifluormethyl-
substituierten Derivaten des Alkaloids Luotonin A“

verfasst von / submitted by

Anna Veronika Haller

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magistra 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. Dr. Norbert Haider

**Im Gedenken an meine Großmutter Lina, deren Beharrlichkeit Berge versetzen konnte.
Ich hätte nichts Wertvolleres erben können...**

Danksagung

Die experimentellen Untersuchungen zur vorliegenden Arbeit wurden in der Zeit von Oktober 2015 bis Februar 2016 am Department für Pharmazeutische Chemie (Abteilung für Arzneistoffsynthese) der Universität Wien durchgeführt.

An erster Stelle möchte ich Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. Norbert Haider danken. Er ist mir schon früh im Studium als ein Lehrender aufgefallen, der jedem Studenten mit Respekt, Geduld und Ruhe gegenübertritt. Er hat mich ausgezeichnet betreut und zusammen mit den anderen Mitarbeitern des Departments für ein äußerst angenehmes Arbeitsklima gesorgt.

Ein großer Dank gebührt meiner Familie. Meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht haben und denen vielleicht gar nicht bewusst ist, wie häufig mir die Worte „Geh was Schönes essen, wir zahlen“ geholfen haben, Prüfungsphasen und Zweifel zu überstehen. Leo, der ein Potenzial in mir sah, für das ich blind war und Tia, die mir trotz großer Entfernung stets nahe ist und mich beinahe jeden Tag zum Lachen bringt. Häufig mithilfe von Yiannis, der so viel Sonnenschein in unser aller Leben bringt.

Ohne Patrizia hätte ich dieses Studium nicht beendet. Sie gab mir Ordnung, als ich orientierungslos war, verzieh mir mehr als einmal, dass sie wegen meiner ständigen Gesangseinlagen etwas übertitrierte, sang am Schluss einfach mit und ist der lebende Beweis dafür, dass ‚Familie‘ nicht nur ‚blutsverwandt‘ bedeutet.

Niemand zeigt seine Zuneigung so deutlich wie jemand, der stundenlangen Vorträgen über Pflanzenanatomie lauscht, damit du Lernstoff wiederholen kannst. Dave tat das und vieles mehr auf eine Art und Weise, für die ich ihm nur mit folgenden Worten danken kann: Auf *fürderhin* währende Liebe.

All die Leute aufzuzählen, die mir in den Jahren des Studiums beistanden, ist unmöglich, will ich die Seitenzahl von ‚Krieg und Frieden‘ nicht übertreffen. Doch von all den Menschen danke ich besonders Christina, Aline, Birgit, Julia und Markus für ihre Freundschaft und ihren Beistand. Sie waren da, um mit mir zu lachen und wenn mir einmal nicht zum Lachen war, nicht von meiner Seite zu kriegeln.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Topoisomerase.....	1
1.2. Topoisomeraseinhibitoren	2
1.3. Synthese von Luotonin A	6
1.4. Fluor in Arzneistoffen	13
1.5. Zielsetzung	16
2. Eigene Untersuchungen	18
2.1. Untersuchungen zur Synthese eines 4-CF ₃ -substituierten Luotonin A.....	18
2.2. Untersuchungen zur Synthese eines 3-CF ₃ -substituierten Luotonin A.....	22
2.3. Diskussion	30
3. Experimenteller Teil.....	32
3.1. Allgemeines.....	32
3.2. Arbeitsvorschriften zu Abschnitt 2.1.	33
3.3. Arbeitsvorschriften zu Abschnitt 2.2.	35
4. Literaturverzeichnis	40
5. Anhang.....	43
5.1. Spektren	
5.2. Zusammenfassung	

1. Einleitung

1.1. Topoisomerase

Das in allen lebenden Organismen vorkommende Enzym Topoisomerase erfüllt eine essenzielle Aufgabe im Prozess der DNA-Replikation. DNA liegt im Zellkern aus Platzgründen in verdrehter Form vor, muss aber für die Replikationsvorgänge entwunden werden, damit immer einige Basenpaare offenliegen und für die DNA-Polymerasen frei zugänglich sind.

Durch das Entspiralisieren des DNA-Stranges kommt es vor und nach der Replikationsgabel zu veränderten Windungszuständen. Vor der Replikationsgabel kommt es durch die zusätzliche Verdrehung zu einem erhöhten Windungszustand, dem sogenannten positiven Supercoiling, hinter der Replikationsgabel zu einer Verminderung des Windungszustandes, der als negatives Supercoiling bezeichnet wird.

Aufgabe der Topoisomerasen ist es nun, diesen veränderten Windungszustand zu korrigieren. Dies erfolgt mittels Spaltung entweder eines (Topoisomerase I) oder beider Stränge (Topoisomerase II), wodurch es zur Rotation und damit einhergehend zur Entspiralisierung der Doppelhelix kommen kann. Die Topoisomerasen können hier als reversible Nucleasen gesehen werden. Sie binden kovalent an eine Phosphatgruppe und spalten die Esterbindung. Anschließend wird der Strangbruch wieder versiegelt und das Enzym dissoziiert von der DNA [1,2].

1.1.1. Topoisomerase I

Die Topoisomerase I spaltet lediglich einen Strang der Doppelhelix und bindet über einen Tyrosinrest kovalent das 5'-Ende der DNA. Der unveränderte Strang wird nun durch die Bruchstelle geführt, um einen normalen Windungszustand herzustellen. Danach wird der Strangbruch versiegelt und das Enzym dissoziiert von der DNA. Bei diesem Vorgang wird keine Energie in Form von ATP verbraucht [3].

1.1.2. Topoisomerase II

Dieses Enzym bindet kovalent an beide Stränge, spaltet sie temporär und führt einen anderen Teil des Doppelstranges durch die Schnittstelle hindurch, bevor es die beiden Enden erneut

verknüpft. Hierdurch wird eine positive Helixwindung unter ATP-Verbrauch in eine negative überführt und die Spannung nimmt ab [3].

1.2. Topoisomeraseinhibitoren

Die Topoisomerase kommt in allen lebenden Organismen vor, ihre Aktivität ist außerdem in vielen Tumoren stark erhöht. Dadurch ist eine gewisse Tumorselektivität gegeben. Das Enzym ist außerdem S-Phasen-spezifisch. Dies macht die Topoisomerasen, vor allem die Topoisomerase I zu einem der wichtigsten Targets in der Krebstherapie [2,4].

Sowohl Topoisomerase-I- als auch Topoisomerase-II-Inhibitoren zeigen mit Alkylantien und Platinderivaten einen synergistischen Effekt, weswegen sie gerne als Kombinationspartner in der Krebstherapie verwendet werden. Hier gilt es aber zu erwähnen, dass vor allem durch Inhibitoren der Topoisomerase II die Entstehung von Zweitumoren und Zweitleukämien begünstigt wird [2].

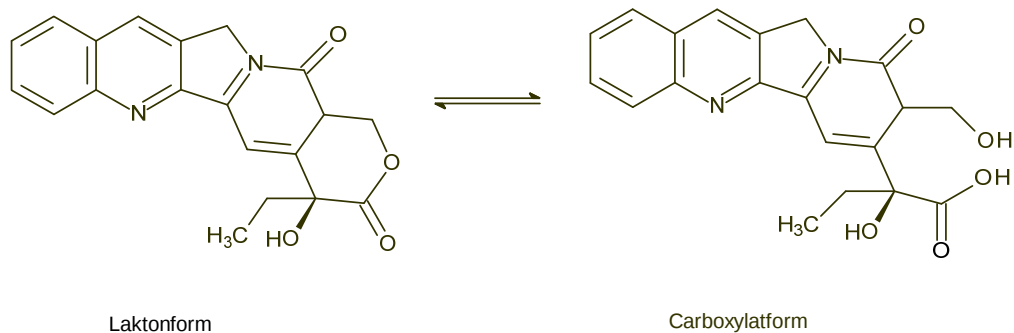
1.2.1. Camptothecin und seine Derivate

Zu den wichtigsten Inhibitoren der Topoisomerase I gehören der Naturstoff Camptothecin und seine Derivate. Das aus Rinde, Holz und Früchten des Baumes *Camptotheca acuminata* gewonnene Alkaloid wurde zwar schon früh (1966) als antitumoraler Wirkstoff identifiziert, allerdings stellte die sehr schlechte Löslichkeit der Substanz ein großes Hindernis in der klinischen Entwicklung dar. Im Jahr 1985 entdeckte man schließlich, dass die antitumorale Wirkung auf der Hemmung der Topoisomerase I beruht [5,6].

Camptothecin stabilisiert den Komplex aus DNA und Enzym, wodurch dessen Dissoziation vom Strang verhindert wird. Es kommt zur Kollision dieses ternären Komplexes mit der Replikationsgabel, was zu Strangbrüchen und schließlich zum Zelltod führt [7,8].

Camptothecin besteht aus einem pentacyclischen, planar angeordneten Ringsystem mit einem chiralen Zentrum und einem Lactonring. Das Chiralitätszentrum ist entscheidend für die Wirkung, nur in der S-Konfiguration ist die Substanz biologisch aktiv.

Es besteht ein dynamisches Gleichgewicht zwischen der geschlossenen Laktonform und der offenen Carboxylatform, allerdings besitzt die Laktonform eine deutlich höhere Aktivität [9]. Während das Gleichgewicht im neutralen bis basischen Bereich in Richtung der Carboxylatform verschoben wird, liegt die Substanz bei saurem pH in der geschlossenen Laktonform vor.



Schema 1: Camptothecin in seiner geschlossenen aktiven (links) und offenen inaktiven (rechts) Form

Dies bedeutet folglich, dass Camptothecin im Blut ($\text{pH} = 7.4$) durch hydrolytische Öffnung vor allem als das wenig aktive Carboxylat vorliegt. Erschwerend kommt hinzu, dass diese Form beträchtlich an Serumalbumin gebunden wird und somit aus dem Gleichgewicht entfernt wird. Folglich wird noch mehr von der aktiven Laktonkonfiguration in die inaktive Carboxylatform überführt [6,10]. Im sauren Milieu der Harnblase kommt es wiederum zum spontanen Ringschluss, wodurch sich größere Mengen der aktiven Substanz im Urin feststellen lassen. Dies ist der Grund für die erhöhte Blasenotoxizität des Camptothecins und seiner Derivate, welche ebenfalls einen Laktonring besitzen, was eine empfindliche Einschränkung in der Therapie mit sich bringt [5].

Aufgrund der vielversprechenden antineoplastischen Aktivität von Camptothecin wurden Strukturanaloga entwickelt, die in puncto Löslichkeit und Toxizität bessere Eigenschaften aufweisen. Die beiden Derivate Irinotecan und Topotecan haben inzwischen einen festen Platz in der Therapie verschiedener Malignome, wobei Irinotecan eigentlich das Prodrug für den aktiven Metaboliten SN-38 (7-Ethyl-10-hydroxyderivat) ist, der durch körpereigene Esterasen aktiviert wird [5].

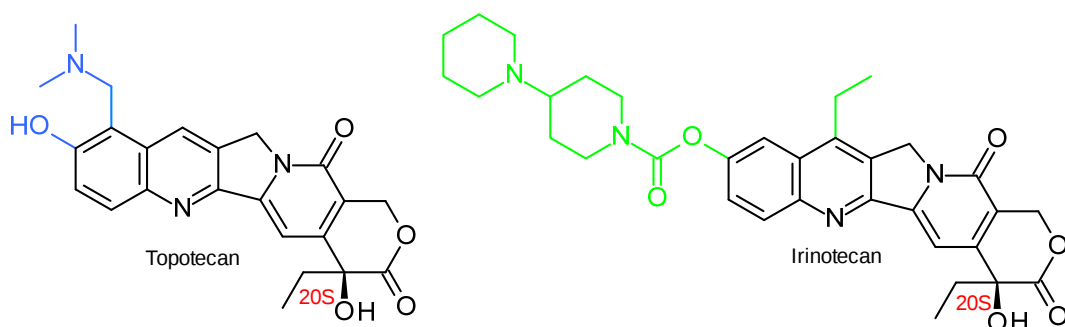


Abbildung 1: therapeutisch genutzte Camptothecinderivate.

Für beide Arzneistoffe konnten sowohl eine erhöhte Wirksamkeit (*in vitro* und *in vivo*) als auch eine gesteigerte Stabilität im Blut festgestellt werden. Die Hydrophilie konnte bei Topotecan durch Einführung einer basischen Dimethylaminomethylgruppe in Position 9 (Nummerierung nach Alkaloid-Schema) und einer phenolischen OH-Gruppe in Position 10, bei Irinotecan durch einen Dipiperidylcarbonsäureester in Position 10 verbessert werden [5].

1.2.2. Luotonin A

Das 1997 von Ma *et al.* erstmals aus *Peganum nigellastrum* isolierte Luotonin A gehört zu den Camptothecin-ähnlichen Verbindungen, die zwar noch nicht klinisch erprobt, aber aufgrund ihrer Aktivität als Topoisomerase-I-Inhibitoren sehr vielversprechend sind [11]. Seine inhibitorische Aktivität überrascht nicht, bedenkt man die strukturelle Ähnlichkeit von Luotonin A mit Camptothecin. Die Ringe A, B und C der beiden Alkaloide sind gleich und der D-Ring von Luotonin A unterscheidet sich nur durch ein zusätzliches Stickstoff-Atom. Der E-Ring der beiden Verbindungen unterscheidet sich allerdings maßgeblich. Handelt es sich hier bei Camptothecin um einen Laktonring (s. oben), liegt im Falle von Luotonin A ein aromatischer Sechsring vor. Somit fehlt bei Luotonin A auch das chirale Zentrum in Position 20 (Camptothecin-Nummerierung nach Alkaloid-Schema).

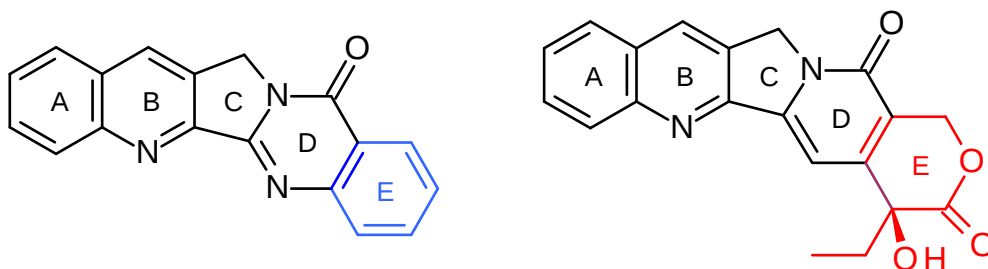


Abbildung 2: Luotonin A und Camptothecin im direkten Vergleich. Der E-Ring von Luotonin A (blau) ist im Gegensatz zum E-Ring von Camptothecin (rot) im Blut beständig, das chirale Zentrum in Position 20 fehlt.

Diese Strukturunterschiede bringen Vorteile mit sich: Im Gegensatz zum empfindlichen Laktonring ist der E-Ring von Luotonin A bei pH-Werten, wie sie im Blut vorliegen, stabil. Dadurch könnten die bei Camptothecin-Derivaten in der Blase auftretenden erhöhten Konzentrationen umgangen werden. Auch das fehlende Chiralitätszentrum ist vorteilhaft, da man bei achiralen Verbindungen naturgemäß keine erschwerte Zugänglichkeit infolge stereoselektiver Synthese oder Racematspaltung zu erwarten hat [4,11].

Der Nachteil von Luotonin A im Vergleich zu Camptothecin ist allerdings die deutlich geringere Wirkstärke in Bezug auf die Zytotoxizität. Luotonin A zeigt nur ein Zehntel der

Wirkung von Camptothecin [8,12]. Trotzdem hat es seinen Platz in der Suche nach neuen antineoplastischen Wirkstoffen aufgrund der genannten Eigenschaften als Leitstruktur gefunden. Nun wird, unter anderem auch von unserer Arbeitsgruppe, versucht, potentere Derivate von Luotonin A herzustellen. Die anfängliche Annahme, dass der Laktonring von Camptothecin essenziell für die Wirkung derartiger Verbindungen sei und den Unterschied in der Potenz der beiden Verbindungstypen ausmacht, wurde inzwischen widerlegt. Cagir *et al.* [12] synthetisierten zum Beispiel einige Derivate von Luotonin A mit Substituenten in Position 17 (Nummerierung nach Alkaloid-Schema), wodurch die Hydroxygruppe am C-20 des Camptothecins nachgeahmt werden sollte. Diese Modifikation führte zu einer erhöhten Stabilisierung des Komplexes zwischen DNA und Topoisomerase I, die zytotoxische Wirkung der einzelnen Verbindungen variierte jedoch stark. Auch Nacro *et al.* synthetisierten Derivate mit modifiziertem E-Ring, diese allerdings zeigten, mit Ausnahme eines 16-Aza-Luotonin A, welches gegenüber humanen Leukämiezellen eine antiproliferative Wirkung aufwies, keine gesteigerte Zytotoxizität [13].

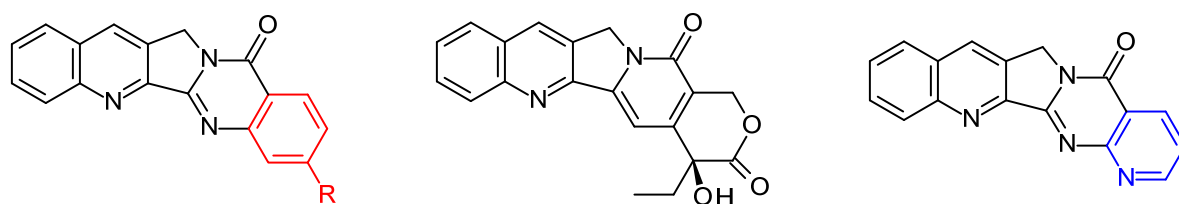


Abbildung 3: das von Cagir *et al.* synthetisierte 17-substituierte Luotonin A (links) und das von Nacro *et al.* synthetisierte 16-Aza-Luotonin A (rechts) im Vergleich zu Camptothecin (Mitte).

Die Untersuchungen zu diesen Analoga machten deutlich, dass es trotz des fehlenden Laktonringes zu einer Stabilisierung des Komplexes zwischen DNA und Topoisomerase I kommt, ähnlich wie im Fall von Camptothecin [14]. Dies ließ den Schluss zu, dass der Laktonring zwar förderlich für die Interaktion zwischen Topoisomerase und Wirkstoff, nicht aber essenziell dafür ist.

Daher wurde das Augenmerk inzwischen auf A- und B-Ring modifizierte Derivate von Luotonin A gelegt, wie sie auch im Zuge der vorliegenden Diplomarbeit – ausschließlich durch Veränderung des A-Rings – synthetisiert werden sollten.

1.3. Synthese von Luotonin A

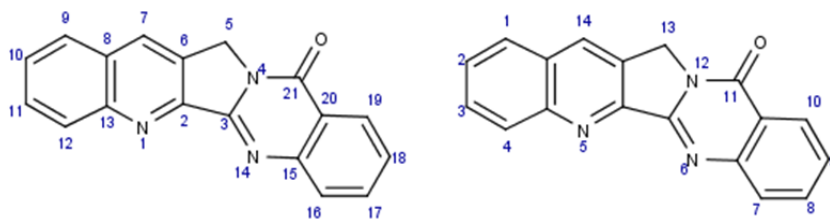


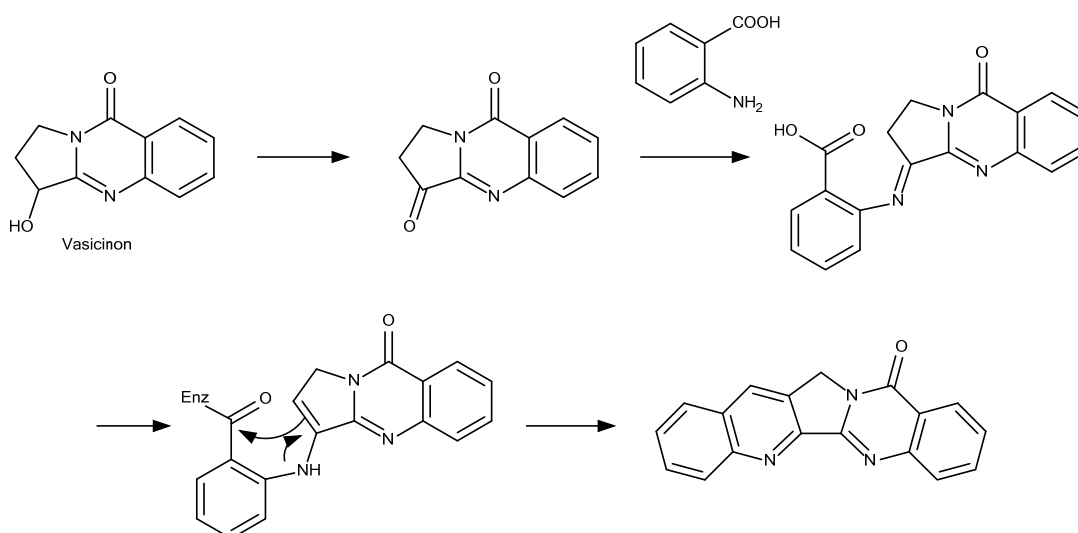
Abbildung 4: Luotonin A nummeriert nach dem Alkaloid-Schema (links) und nach IUPAC (rechts). In dieser Diplomarbeit wird in der Folge ausschließlich die Nummerierung nach IUPAC benutzt.

Die bisher angewandten Synthesestrategien zur Herstellung von Luotonin A lassen sich danach einteilen, welche Teile des Pentacyclus im finalen Schritt aufgebaut werden. Bei den Synthesestrategien, bei denen der finale Schritt die Bildung mehrerer Ringe beinhaltet, erfolgt der Aufbau dieser Cyclen simultan [15].

- Finale Bildung des Pyridins (Ring B)
- Finale Bildung des Pyrrols (Ring C)
- Finale Bildung des Pyrimidinons (Ring D)
- Finale Bildung des 5*H*-Pyrrolo[4,3-*b*]pyridins (Ringe B und C)
- Finale Bildung des Pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidin-4(6*H*)-ons (Ringe C und D)
- Finale Bildung des Pyrido[2'3':3,4]pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidin-4(6*H*)-ons (Ringe B, C und D)

Bildung von Ring B mithilfe der Friedländer-Kondensation:

Die Friedländer-Kondensation war jene Strategie, die für die erste Totalsynthese von Luotonin A und B angewandt wurde. Ma *et al.* isolierten neben Luotonin A unter anderem auch Vasicinon aus *Peganum nigellastrum*. Dies ließ den Schluss zu, dass eine mögliche biosynthetische Route zu Luotonin A, ausgehend von Vasicinon und Anthranilsäure, existieren könnte [15,16].



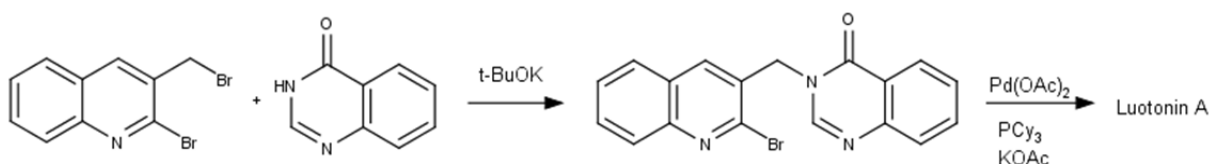
Schema 2: hypothetischer Biosyntheseweg zu Luotonin A

Später setzten die genannten Autoren ihre Theorie in die Praxis um. Hierbei reagiert Vasicinon aus seiner tautomeren Keto-Form durch Kondensation mit einem Toluidininim des 2-Aminobenzaldehyds zu einer Schiff'schen Base. Es kommt unter Bildung eines Enamins zur Cyclisierung und Aromatisierung der Struktur, wodurch schlussendlich Luotonin A entsteht.

Kelly *et al.* wandten die Friedländer-Kondensation schließlich auf Pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-3,9-dion an, welches durch Jones-Kondensation aus Vasicinon zugänglich gemacht wurde. Somit erhielt man Luotonin A mit einer Ausbeute von 36%. Diese Ausbeute konnte inzwischen auf 82% angehoben werden, indem einerseits Cer(IV)ammoniumnitrat (CAN) als Katalysator eingesetzt wurde und andererseits 2-Aminobenzaldehyd durch *N*-(2-Aminobenzyliden)-*p*-toluidin ersetzt wurde [15,17,18].

Bildung von Ring C mithilfe der Heck-Kupplung

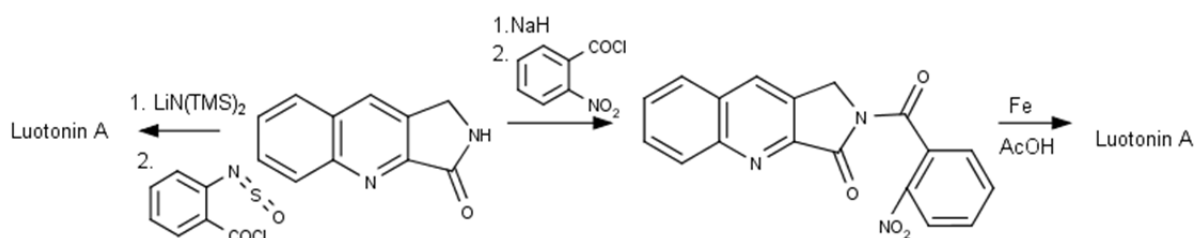
Eine Möglichkeit, Luotonin A durch Bildung des C-Ringes zugänglich zu machen, wurde von Harayama *et al.* vorgestellt [19,20]. Hierzu erfolgte eine N-Alkylierung von 4(3*H*)-Chinazolinon mit 2-Bromchinolin-3-ylmethylbromid zu 3-[(2-Bromochinolin-3-yl)methyl]-4(3*H*)-chinazolinon. Diese Verbindung wurde dann Bedingungen ausgesetzt, die eine Heck-Reaktion ermöglichen, wodurch es durch eine Kreuzkupplung zur Ausbildung einer C-C-Brücke zwischen dem C2 des Chinazolinons und dem C2 des Chinolins kommt. Hierzu wird ein Palladium-Katalysator in DMF eingesetzt [14,19].



Schema 3: Luotonin A via Heck-Kupplung

Bildung von Ring D mithilfe der Kametani-Amid-Kondensation

Für den Aufbau des Pyrimidinon-Kerns gibt es viele verschiedene Synthesemöglichkeiten, wobei die Kametani-Amid-Kondensation eine der am längsten eingesetzten ist. Hierbei werden verschiedene Chinazolinderivate ausgehend von Lactamen und Anthranilsäure in Anwesenheit von Thionylchlorid hergestellt [21].



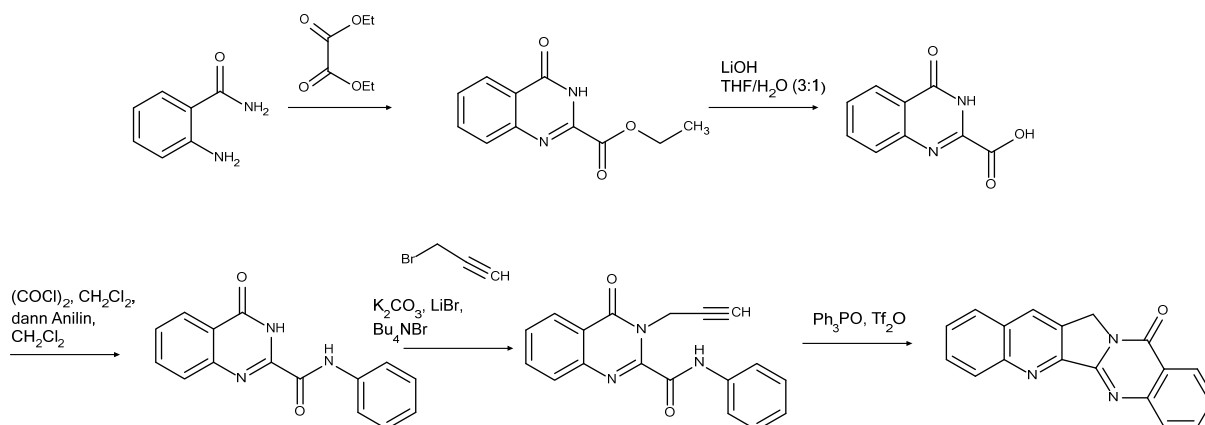
Schema 4: Kametanis Variante zur Herstellung von Luotonin A

Modifikationen dieser Variante zur Herstellung von Luotonin A werden genutzt, um Pyrrolo-Chinolin-Vorstufen (entsprechend der Ringe A, B und C) herzustellen, welche dann mit Anthranilsäurederivaten zur Reaktion gebracht werden und so den Ring D ausbilden. Diese Methode wurde unter anderem von Cagir *et al.* genutzt [12]. Die Gruppe stellte am E-Ring substituierte Luotonin-A-Derivate her, indem der Pyrrolo-Chinolin-Grundkörper in ein Imidoylchlorid überführt wurde und danach mit Antranilsäuremethylester kondensiert wurde. Je nach Substituent verläuft die Reaktion mehr oder weniger erfolgreich und liefert Ausbeuten zwischen 11% und 62%. Durch Abwandlungen der Methode konnten inzwischen auch Ausbeuten von über 80% erreicht werden; die lösungsmittelfreie Kondensation eines Lactams mit Isatosäure-Anhydrid unter Mikrowellenbestrahlung zeigte zum Beispiel eine Ausbeute von 85% [22].

Simultane Bildung der Ringe B und C:

Eine simultane Bildung der Ringe B und C kann mittels einer intramolekularen Aza-Diels-Alder-Reaktion als finalem Schritt erzielt werden. Zhou *et al.* schafften es 2007 auf

diesem Wege in nur fünf Schritten sehr schnell und effizient eine Gesamtausbeute von 47% Luotonin A zu erreichen [23]. Hierzu wurde ein Chinazolinoncarbonsäureester aus Anthranilamid und Diethyloxalat hergestellt, der mithilfe von Lithiumhydroxid hydrolysiert und ins entsprechende Säurechlorid überführt wurde. Unter Zugabe von Anilin entsteht daraus ein stabiles Anilid. Es folgt die N-Alkylierung mit Propargylbromid am Chinazolin-N3 und schließlich die Zyklisierung, bei der Bis(triphenyl)oxodiphosphoniumtrifluormethansulfonat als Reagens eingesetzt wird.

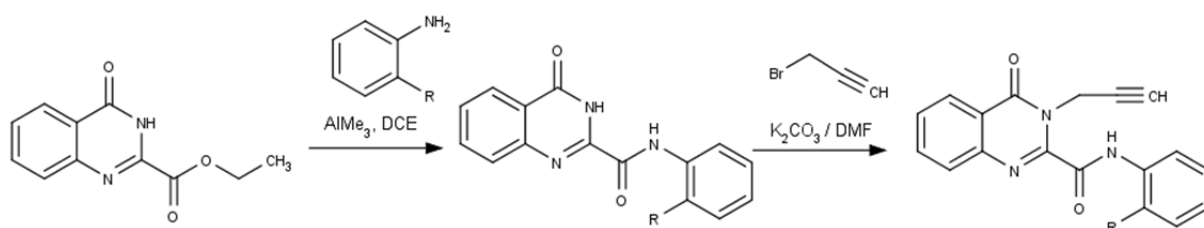


Schema 5: Luotonin-A-Synthese nach Zhou *et al.* [23]

Die Zyklisierungsreaktion erfolgt sehr schnell (1 h) und mit sehr guter Ausbeute (99%). Bei diesem letzten Schritt kommt es zu einer intramolekularen Aza-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf. Das Amid-Stickstoffatom fungiert hierbei als Teil der Dien-Struktur und der N-Propinylrest stellt das Dienophil dar.

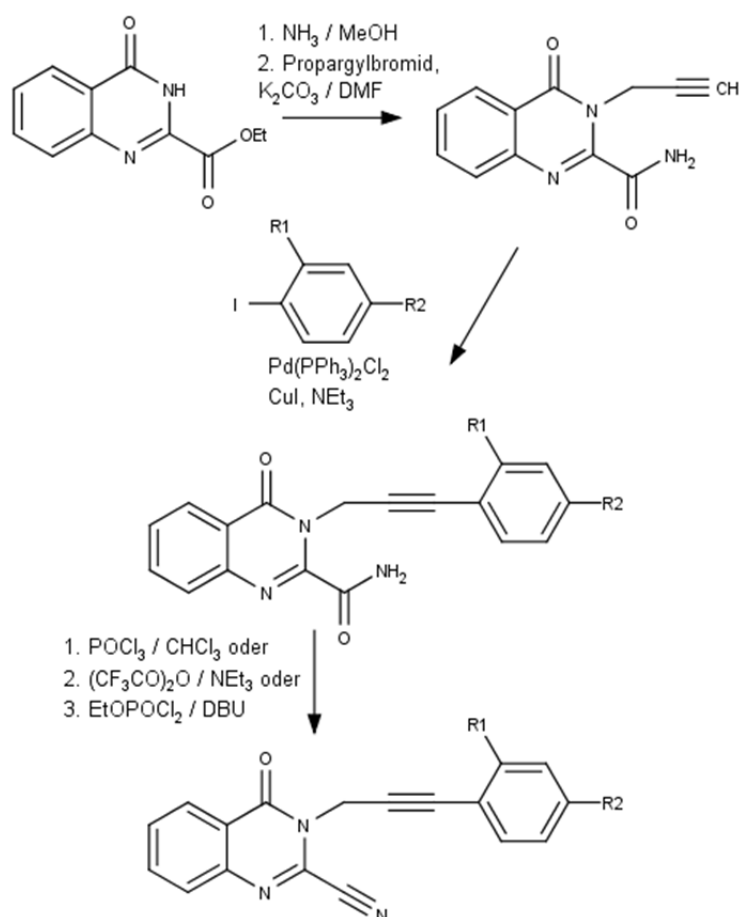
Die Syntheseroute von Zhou *et al.* zeigt einige Schwachstellen, mit deren Behebung sich unsere Arbeitsgruppe in der Vergangenheit intensiv beschäftigt hat. Da frühere Untersuchungen zeigten, dass sich sowohl die von Zhou *et al.* beschriebene Hydrolyse des Chinazolinoncarbonsäureesters, wie auch die anschließende, über das Säurechlorid erfolgende, Umsetzung zum Anilid limitierend auf die Reaktion auswirkt, wurden alternative Methoden gesucht. Das Problem hierbei stellte einerseits die stark zur Decarboxylierung neigende Carbonsäure und andererseits die Tatsache dar, dass das Säurechlorid sowohl schwer löslich, als auch sehr hydrolyseempfindlich ist. Als Lösung hierfür bot sich die Weinreb-Amidierung an, mithilfe welcher Chinazolinoncarbonsäureester durch Trimethylaluminium-aktivierte Aniline direkt in das jeweilige Anilid umgesetzt werden können und somit die genannten Probleme elegant umgangen werden konnten [24].

Um die Löslichkeitsprobleme, die viele Anilinderivate mit sich bringen, zu umgehen, wurde auch der Alkylierungsschritt mit Propargylbromid modifiziert (Dimethylformamid und Kaliumcarbonat anstatt Phasentransferkatalyse in Toluol/Wasser) [24]. Mit dieser Variante sollte nun auch das in dieser Diplomarbeit angestrebte 4-substituierte Luotonin A hergestellt werden (s. Zielsetzung).



Schema 6: die optimierten Schritte von Haider *et al.* Der erste Schritt zeigt die Weinreb-Amidierung [24].

Eine von unserer Arbeitsgruppe entwickelte Strategie, die vor allem zur Gewinnung 1- und 3-substituierter Luotonin-A-Derivate geeignet ist, macht sich die Sonogashira-Kupplung zunutze. Bei dieser Variante wird die Topologie des Diens und des Dienophils vertauscht, das Nitril dient also als Dienophil, während Teile des Arylpropargylrestes das Dien darstellen [11]. Hierzu wird unter Einsatz eines Aryliodides ein Arylrest mittels Sonogashira-Kreuzkupplung an den Propargylrest des Chinolinoncarboxamids angefügt, wobei nullwertiges Palladium und Kupferiodid als Katalysatoren dieses Schrittes dienen.

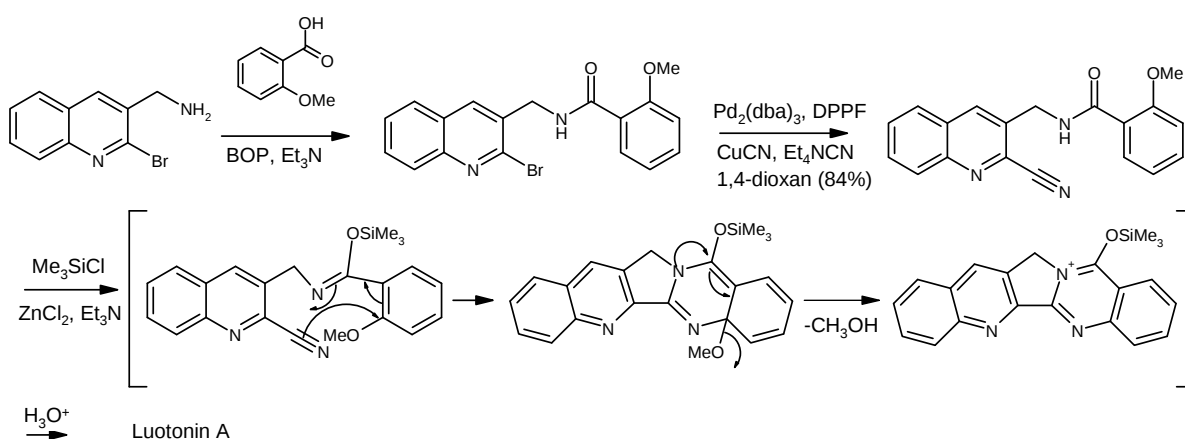


Schema 7: Synthese eines Cycloadditions-Eduktes via Sonogashira-Kupplung und anschließende Amid-Dehydratisierung [11]

Es folgt die Dehydratisierung des primären Carboxamids zum Nitril und schließlich die Ausbildung des pentacyclischen Luotonin A durch eine intramolekulare Basen-induzierte [4+2] Cycloadditionsreaktion. Auch diese Variante sollte im Zuge dieser Diplomarbeit genutzt werden, um ein 3-substituiertes Luotonin-A-Derivat zugänglich zu machen (s. Zielsetzung).

Simultane Bildung der Ringe C und D:

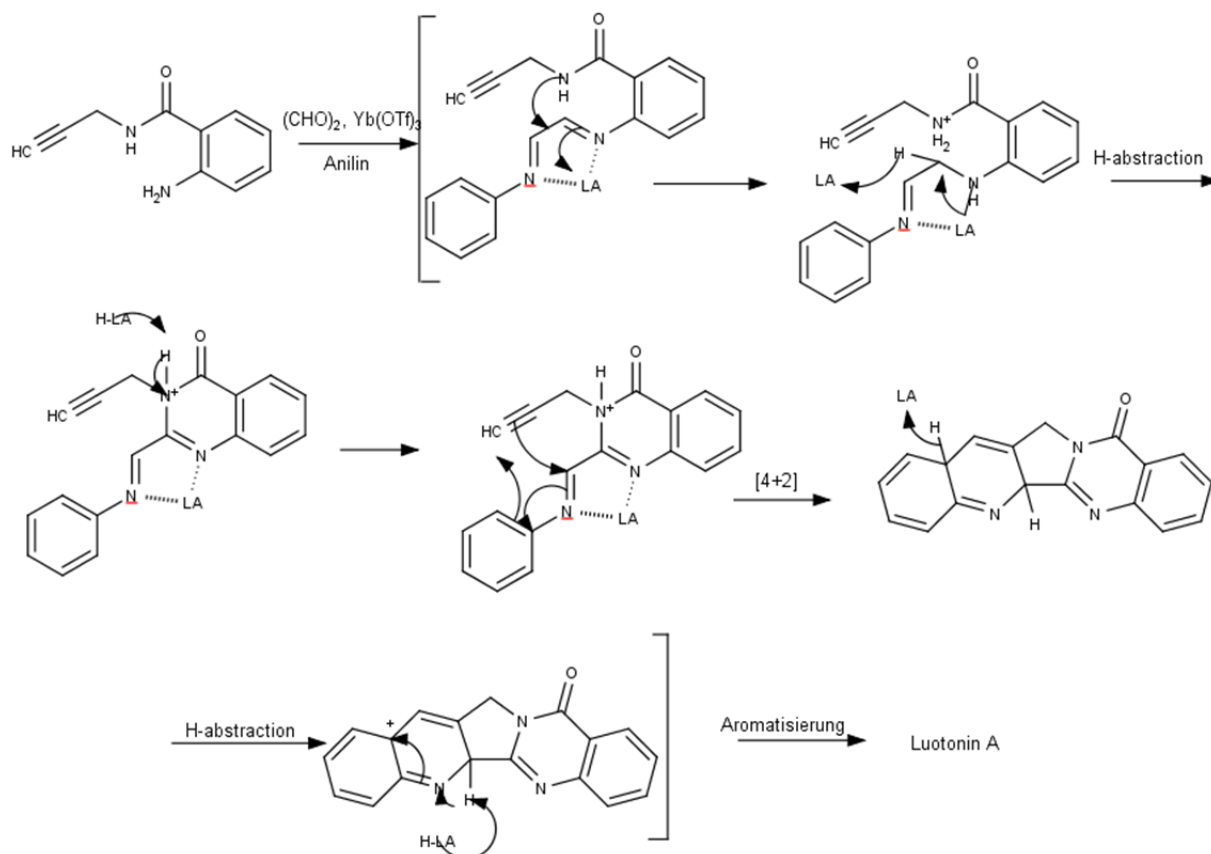
Toyota *et al.* veröffentlichten eine Synthese von Luotonin A, die auf einer intramolekularen hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen einem Aryl-Imidoester und einem Aryl-Nitril basiert [25,26]. Es handelt sich bei der Einführung der benötigten Nitrilfunktion um eine palladium-katalysierte Kupplung, bei der 2-Bromchinoline mit CuCN in die entsprechenden 2-Cyanochinolinderivate überführt werden. Letztere reagierten beim Erhitzen mit Trimethylsilylchlorid und Triethylamin in Toluol in Anwesenheit von ZnCl_2 zu Luotonin A [15].



Schema 8: Luotonin-Synthese nach Toyota *et al.* [25,26]

Simultane Bildung der Ringe B, C und D:

Tseng *et al.* veröffentlichten eine interessante Variante, bei der es im Zuge einer ‚Eintopfsynthese‘ zu einer kaskadenartigen Bildung der Ringe B, C und D kommt. Die Reagentien Isatosäureanhydrid, Propargylamin, Glyoxal und Anilin reagieren hier unter Ytterbiumtriflat-Katalyse und es entsteht in einem einzigen Schritt letztlich Luotonin A, allerdings in eher mäßiger Ausbeute [27].



Schema 9: Synthese von Luotonin A unter simultaner Bildung der Ringe B, C und D unter Einwirkung einer Lewis-Säure („LA“, hier: Yb(OTf)₃) nach Tseng *et al.* [27].

1.4. Fluor in Arzneistoffen

Nachdem im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit die Synthese neuer Fluor-hältiger Derivate des Alkaloids Luotonin A versucht werden sollte (s. Zielsetzung), sei an dieser Stelle ein kurzer Überblick über die Bedeutung dieses Halogens als Strukturmerkmal von Arzneistoffen skizziert.

Fluor ist das leichteste und reaktivste aller Elemente der 7. Hauptgruppe des Periodensystems. Obwohl Fluor das 13.-häufigste Element in der Erdkruste ist, sind die Fluorid-Konzentrationen im Oberflächenwasser sehr gering und natürlich vorkommende Organofluorverbindungen sehr selten. Bis zum heutigen Tage sind nur 13 bekannt [28].

Es finden sich andererseits immer häufiger Fluorsubstituenten in Arzneistoffen. Waren 1970 nur 2% aller Arzneistoffe fluoriert, waren es 2006 bereits mehr als 18%, im Falle der Agrochemikalien sogar über 28%. Vermutlich enthält sogar bis zu ein Viertel aller Arzneistoffe, die sich derzeit noch in Entwicklung befinden, zumindest ein Fluoratom [29–31].

Dies kann dadurch erklärt werden, dass einem Arzneistoff durch Fluorierung neue, verbesserte Eigenschaften verliehen werden können. Werden an eine oder mehreren Stellen eines Moleküls Fluoratome eingeführt, kann dies zur Verbesserung der thermischen Stabilität, zur Erhöhung der Lipophilie und Hydrophobie, zu einer verbesserten Fähigkeit der Nachahmung eines Enzymsubstrats oder zu einer Verbesserung der Bioverfügbarkeit führen. Es werden also sowohl Absorption, Distribution, Metabolismus, als auch Exkretion des Arzneistoffes beeinflusst [32].

Die induktiven Effekte von fluorhaltigen Gruppen sind bereits gut erforscht, wie zum Beispiel die Verbesserung der Bioverfügbarkeit durch die Reduzierung der Basizität benachbarter Amine [33]. Im Gegensatz dazu ist der spezifische Einfluss der C-F-Einfachbindungen auf das Docking an Rezeptoren sowohl durch direkten Kontakt mit dem Protein, als auch durch stereoelektrische Effekte auf die molekulare Konformation der Wirkstoffe wenig untersucht und bedarf weiterer Aufmerksamkeit [30].

Sucht man nach Beispielen für fluorierte Arzneistoffe, so stößt man auf ein breites Spektrum an Substanzen aus verschiedensten Wirkstoffklassen, von Anästhetika über Psychopharmaka, bis hin zu Krebstherapeutika. Im Falle der Psychopharmaka führt die Einführung eines oder mehrerer Fluoratome zu einer erleichterten Passage durch die Blut-Hirn-Schranke, weshalb unter anderem einige tricyclische Antidepressiva eine Fluorphenyl- oder Trifluormethylgruppe enthalten [32].

Ein ebenfalls sehr interessanter fluorierter Arzneistoff ist Perfluorodecalin, welches als fluoriertes Lösungsmittel als partieller Ersatz für rote Blutkörperchen dient, da es Sauerstoffatome gut binden und durch den Körper transportieren kann. Es kommt vor allem bei Krebspatienten mit Anämie und Hypoxie zum Einsatz, bei denen eine Bluttransfusion nicht möglich ist. Auch der bereits seit Jahrzehnten eingesetzte Wirkstoff 5-Fluoruracil sei als Beispiel genannt. Er gehört zur Klasse der Antimetaboliten und kommt in der Krebstherapie zur Anwendung [30].

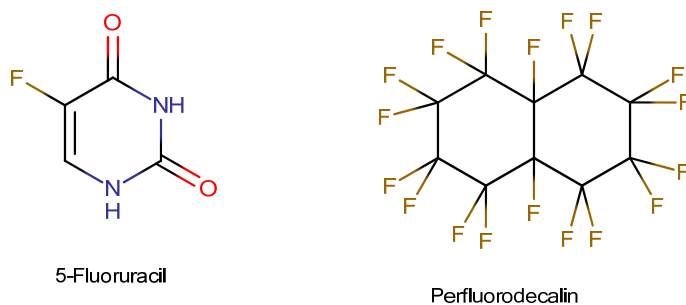


Abbildung 5: Beispiele für fluorierte Arzneistoffe. Links Fluoruracil, ein Thymidylatsynthase-Inhibitor, rechts Perfluorodecalin, das als Blutersatz Verwendung findet.

Trotz der vielen positiven Eigenschaften fluorierter Wirkstoffe dürfen aber auch mögliche Probleme nicht übersehen werden, wie zum Beispiel der Verlust des eingebrachten Fluoratoms. Dies kann zum Beispiel während der Metabolisierung geschehen, aber auch spontan durch die Reaktion zwischen einer nukleophilen Gruppe von Aminosäuren und einem elektronenarmen fluorierten Molekül. Beispiele für solche nukleophilen Gruppen wären die Sulfhydrylgruppe des Cysteins oder die Hydroxygruppe des Serins. Bei der im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit wichtigen Trifluormethylgruppe ist eine solche Defluorierung allerdings eher selten. Kommt es allerdings bei einem Wirkstoff zur Defluorierung, so können die daraus entstehenden hohen Serumkonzentrationen an Fluor verantwortlich sein für diverse unerwünschte Wirkungen [34].

Abgesehen von den Veränderungen der Bioverfügbarkeit können Fluoratome in Arzneistoffen auch als Tracer verwendet werden, um einerseits ihren gezielten Einsatz im menschlichen Körper, als auch den Produktionsprozess überwachen zu können [30].

So haben inzwischen sehr viele fluorierte Arzneistoffe ihren Platz in der Krebstherapie gefunden, wie auch als wichtiges Hilfsmittel bei bildgebenden Verfahren. Fluor-basierte MRIs und PET-Scans sind heutzutage nicht mehr aus der Onkologie wegzudenken.

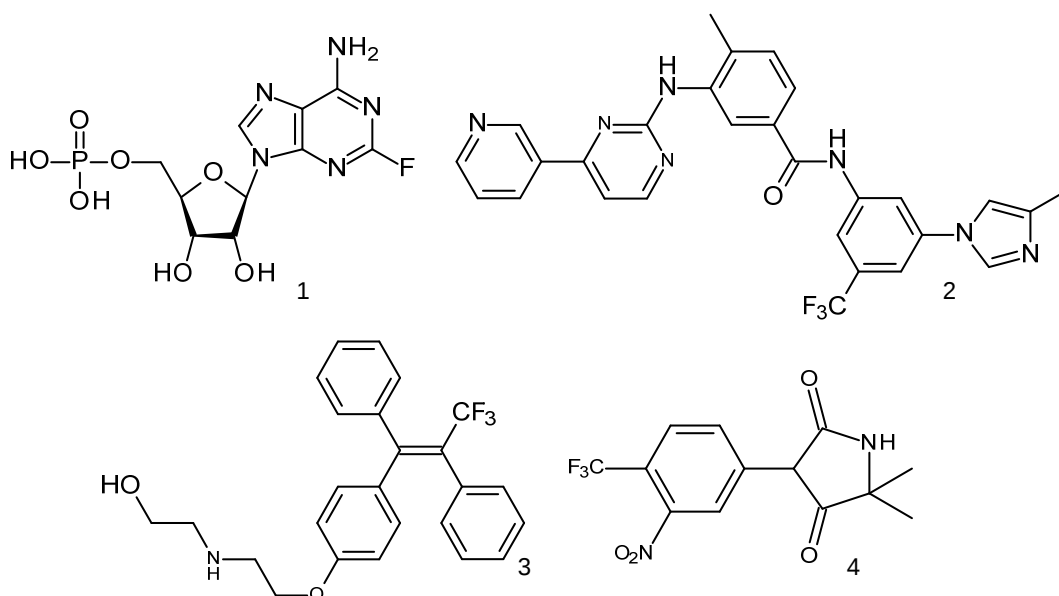
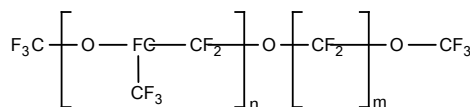


Abbildung 6: Beispiele für Krebstherapeutika mit Fluoratomen. 1 Fluorouracil, ein Topoisomerase-Hemmer, 2 Nilotinib, ein Tyrosinkinase-Inhibitor, 3 Panomifen, ein selektiver Estrogenrezeptormodulator und 4 Nilutamid, ein Anti-Androgen

Studien haben sogar gezeigt, dass Stammzellen ohne Verlust an Funktionsfähigkeit mit ^{19}F -Perfluoropolyether (PFPE) markiert und somit im Körper leicht nachverfolgt werden können.

Dies kann einerseits helfen, die Tumorgenese besser zu verstehen, andererseits könnte diese Eigenschaft auch in Zukunft maßgeblich sein, wenn es um die Steuerung und Kontrolle der *in situ* Gewebekonstruktion geht. Dies würde einen großen Schritt für die regenerative Medizin bedeuten [30].



Perfluoropolyether

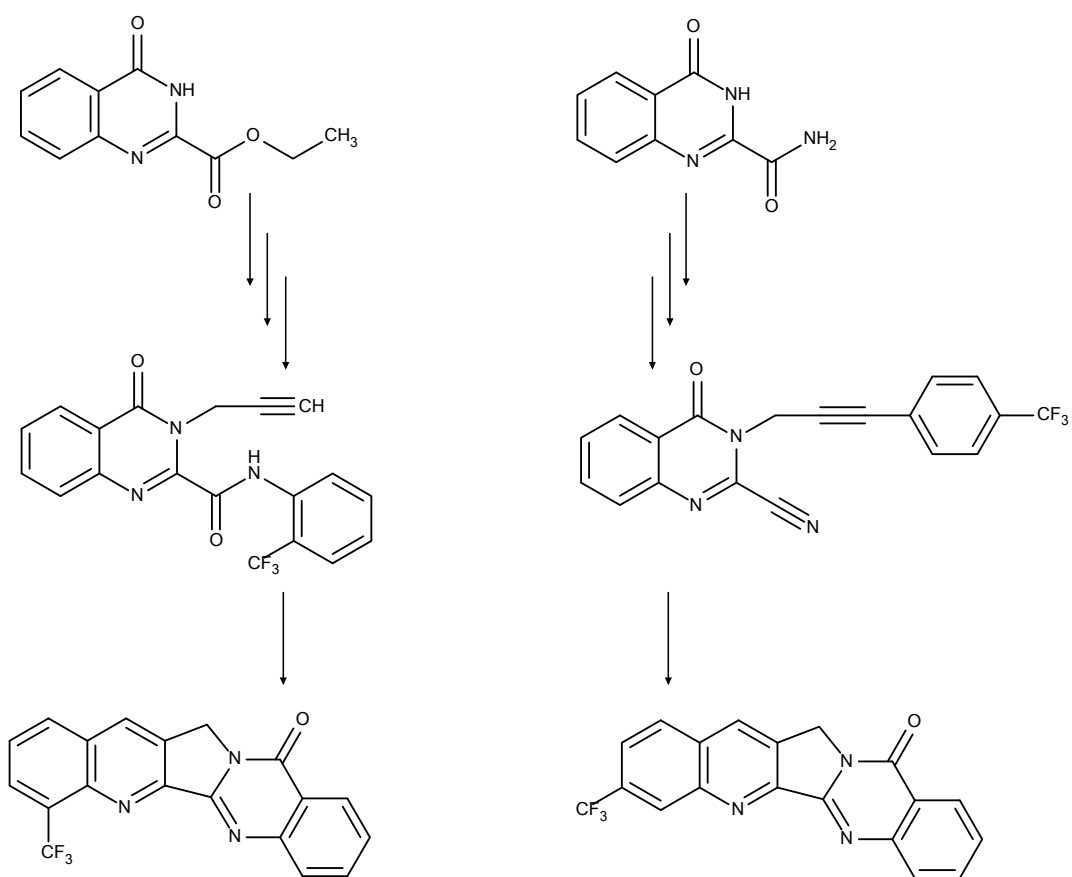
Abbildung 7: Perfluoropolyether, eine vielversprechende Substanz bei bildgebenden Verfahren

1.5. Zielsetzung

Die Trifluormethylgruppe hat sowohl in der pharmazeutischen Chemie, als auch in der Agrochemie großes Interesse gefunden, da die Einführung einer CF_3 -Gruppe häufig mit verbesserter metabolischer Stabilität und verbesserter Bioverfügbarkeit einhergeht [35]. Dies sind Eigenschaften, die auch bei neuen antitumoralen Wirkstoffen wünschenswert wären.

Ziel der vorliegenden Diplomarbeit ist es, zwei unterschiedliche Synthesestrategien auf ihre Eignung zur Einführung von Trifluormethylgruppen in den A-Ring des Alkaloids Luotonin A zu erproben. Die beiden Strategien wurden in der Vergangenheit erfolgreich von unserer Gruppe angewandt, um verschiedene 1- oder 3-substituierte bzw. 2- oder 4-substituierte Derivate von Luotonin A herzustellen [11,24]. Für jeden Syntheseweg wurde daher eine Zielstruktur ausgewählt, im Falle der 1- bzw. 3-Substitution über den Weg der Sonogashira-Kupplung das 3-Trifluormethyl-Luotonin A, für die 2- bzw. 4-Substitution das isomere 4-Trifluormethyl-Luotonin A, da das entsprechende 2-Trifluormethyl-Luotonin A bereits erfolgreich von Tangirala *et al.* synthetisiert werden konnte [8]. Eine ähnliche Kombination der beiden orthogonalen Synthesestrategien war erst kürzlich im Rahmen einer anderen Diplomarbeit in unserer Gruppe zur erstmaligen Herstellung von 1-Fluor- und 4-Fluor-Luotonin A angewandt worden [36].

Diese beiden Zielverbindungen sollten, zusammen mit den dabei anfallenden Zwischenprodukten, erstmals synthetisiert werden und somit der Strukturbibliothek unserer Arbeitsgruppe hinzugefügt werden. In weiterer Folge sollten die neuen Derivate im Zuge eines Kooperationsprojektes auf ihre antineoplastische Wirkung überprüft werden.



Schema 10: die beiden in der Diplomarbeit angewandten Synthesestrategien. Links das über die Weinreb-Amidierung zu erreichende 4-substituierte Luotonin A, rechts das über die Sonogashira-Kupplung zu erreichende 3-substituierte Luotonin A.

2. Eigene Untersuchungen

Wie zuvor dargestellt, sollten im Zuge dieser Diplomarbeit zwei verschiedene Synthesestrategien auf ihre Eignung zur Gewinnung zweier neuer trifluormethylierter Derivate von Luotonin A untersucht werden.

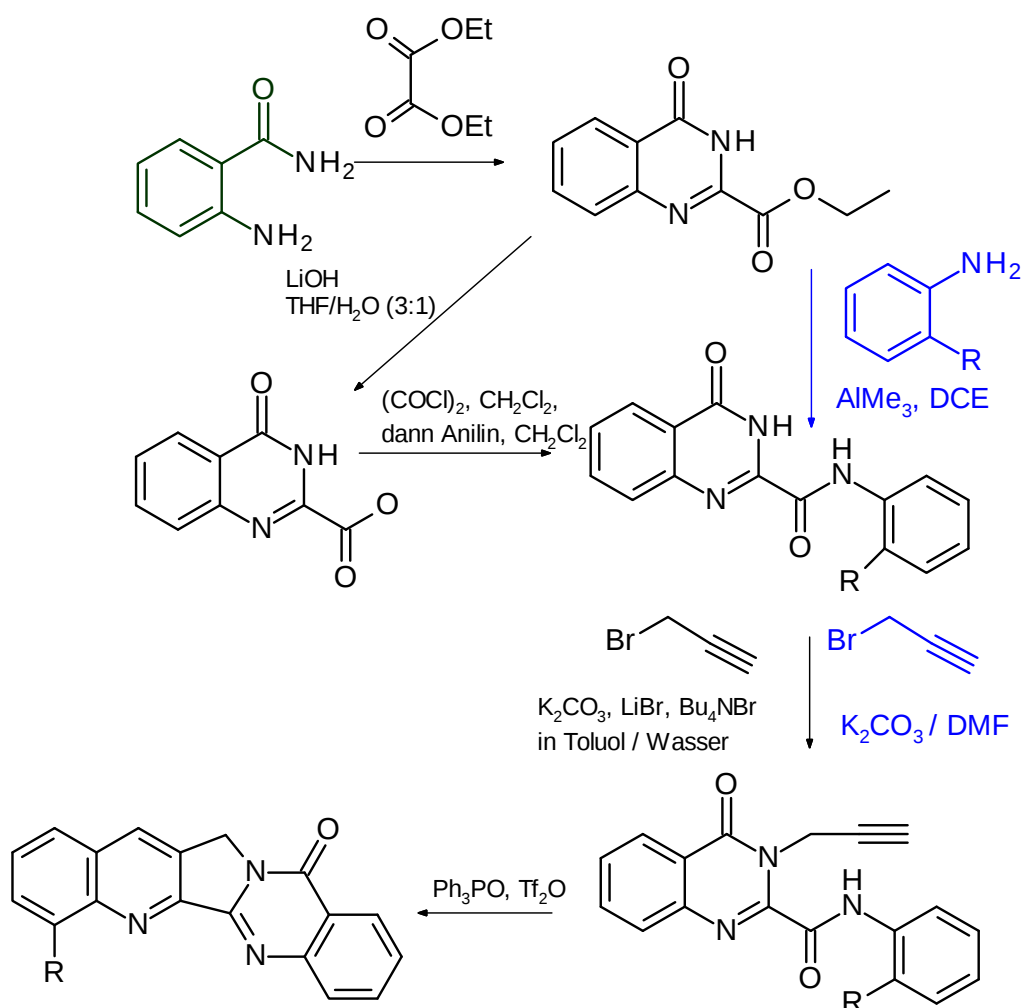
2.1. Untersuchungen zur Synthese eines 4-CF₃-substituierten Luotonin A

Für die 4-substituierte Zielverbindung wurde die von Haider und Nuß verbesserte Variante der Methode von Zhou *et al.* gewählt [23,24]. Bei der Syntheseroute nach Zhou *et al.* wird ein Chinazolincarbonsäureester aus Anthranilamid und Diethyloxalat hergestellt. Durch Behandlung mit wässrigem Lithiumhydroxid kommt es daraufhin zur Esterhydrolyse, danach wird die Verbindung in das entsprechende Säurechlorid überführt. Danach wird ein stabiles Anilid durch Reaktion mit einem Anilin hergestellt. Diese Verbindung wird am Chinazolin-N3 mit Propargylbromid alkyliert. Als letzter Schritt folgt nach Zhou *et al.* nun eine Aza-Diels-Alder-Reaktion unter der Einwirkung von Bis(triphenyl)oxodiphosphonium-trifluormethansulfonat (Hendrickson-Reagens) [23], wobei es zur simultanen Cyclisierung der beiden letzten Ringelemente kommt und Luotonin A gebildet wird (vgl. Abschnitt 1.3, Schema 5) [15].

Unsere Arbeitsgruppe hat diesen Syntheseweg in der Vergangenheit durch maßgebliche Abänderung an einigen Punkten optimiert [24]. Zum einen betreffen diese Abänderungen das Überspringen eines Syntheseschrittes durch die direkte Umwandlung eines Esters in ein Anilid. Dies geschieht unter Anwendung von Trimethylaluminium-aktivierten Anilinen im Zuge einer Weinreb-Amidierung. Durch diesen Schritt können Probleme mit der überaus decarboxylierungsempfindlichen Chinazolinon-Carbonsäure im Zuge der zuvor notwendigen Hydrolyse und der Überführung in das entsprechende Säurechlorid umgangen werden. Für diese Weinreb-Amidierung hat sich 1,2-Dichlorethan als sehr gut geeignetes Lösungsmittel erwiesen.

Ein weiteres Problem stellte die geringe Löslichkeit vieler Anilidderviate dar. Durch den Ersatz der von Zhou *et al.* [23] bei der Alkylierung mit Propargylbromid angewandten Phasentransferkatalysmethode mit Tetrabutylammoniumbromid in Toluol/Wasser durch die Durchführung in Dimethylformamid in Gegenwart von Kaliumcarbonat konnte in etlichen Fällen auch dieses Problem umgangen werden [24]. Diese Methode wurde auch im Zuge

dieser Diplomarbeit verwendet. Eine andere Möglichkeit bei schwerlöslichen Anilinderivaten stellt der Umstieg auf DMSO als Lösungsmittel und feinkörniges Kaliumhydroxid als Base dar. Bei dieser Vorgehensweise wird zuerst eine Suspension des Anilids in DMSO hergestellt und zu dieser das Kaliumhydroxid und Tetrabutylammoniumbromid hinzugegeben. Nach einigen Minuten im Ultraschallbad erhält man eine klare Lösung, danach kann das Alkylierungsmittel in DMSO langsam zugegeben werden. Bei Nitroaniliden hat sich diese Vorgehensweise in unserer Arbeitsgruppe als sehr geeignet erwiesen, nachdem die übliche Methode aufgrund von Mehrfachalkylierungen nicht den gewünschten Erfolg brachte [37]. Auch im Fall eines mit einer *o*-Ethoxycarbonylgruppe substituierten Anilides hat sich diese Methode bewährt [38].

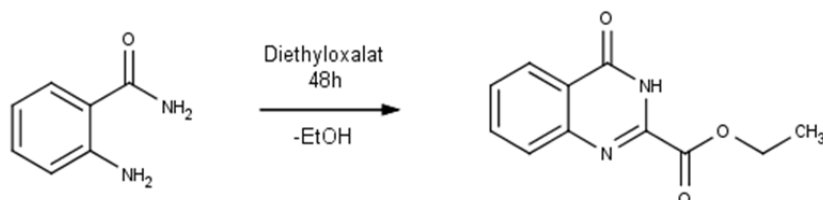


Schema 11: Synthese nach Zhou *et al.* Die Optimierungen durch Haider *et al.* sind (blau) dargestellt.

Dank dieser optimierten Syntheseroute konnte unsere Arbeitsgruppe in der Vergangenheit bereits viele Erfolge bei der Darstellung von 2- oder 4-substituierten bzw. 1,3-symmetrisch disubstituierten Derivaten von Luotonin A verzeichnen, von denen zahlreiche Vertreter auf diese Weise erstmals zugänglich gemacht wurden [24]. Lediglich *meta*-substituierte Anilide erwiesen sich naturgemäß als wenig geeignete Bausteine für diese Vorgangsweise, da hier bei der Cycloadditionsreaktion ein Isomerengemisch aus 1- und 3-substituierten Verbindungen entsteht. Die durch *in situ* gebildetes Hendrickson-Reagenz angestoßene Cycloadditionsreaktion selbst liefert durchwegs sehr gute Ausbeuten [24].

Um nun das angestrebte 4-Trifluormethyl-Luotonin A herzustellen, wurde als Reaktionspartner für die Weinreb-Amidierung das kommerziell erhältliche 2-Trifluormethylanilin gewählt.

Der gleichfalls benötigte Chinazolinoncarbonsäureester wird aus Diethyloxalat und Anthranilsäureamid synthetisiert, die beide im Handel erhältlich sind. Die Umwandlung erfolgt unter den von Zhou *et al.* [23] angegebenen Bedingungen. Nach etwa 48 Stunden wird mittels DC überprüft, ob die Reaktanten vollständig umgesetzt wurden. Der so erhaltene Chinazolinoncarbonsäureester (**1**) ist sehr leicht durch Waschen mit Ethanol und Diethylether zu reinigen. Diese Reaktion liefert sehr gute Ausbeuten.



Schema 12: die Umsetzung von Anthranilsäureamid zum entsprechenden Chinazolinoncarbonsäureester.

Synthese von *N*-(2-Trifluormethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid

Der Herstellung des benötigten Chinazolinoncarbonsäureesters folgend sollte nun das entsprechende Carboxamid nach der in Lit.[24] beschriebenen Methode hergestellt werden. Dies sollte unter Einsatz von 2-Trifluormethylanilin geschehen, welches in einem ersten Schritt mit Trimethylaluminium aktiviert wurde. Als Lösungsmittel wurde 1,2-Dichlorethan benutzt. Nach Zugabe des Esters zum solcherart generierten Komplex kam es sofort zu einer gut sichtbaren Gasentwicklung. Doch obwohl dies auf eine hohe Reaktionsgeschwindigkeit hindeutet, zeigten DC-Untersuchungen, dass die Umsetzung auch nach 2.5 Stunden noch keineswegs vollständig ist. Weiters zeigten DC-Untersuchungen, dass sich neben einem Hauptprodukt auch zahlreiche Nebenprodukte im Reaktionsgemisch befanden, sowie restliche

Anteile des Eduktes. Diverse Versuche, das Edukt (**1**) durch Erhöhung der Menge des Reaktionspartners (bis zur dreifach molaren Menge) vollständiger umzusetzen scheiterten und der Ester blieb stets weiterhin nachweisbar. Das Gemisch wurde schließlich durch saure Hydrolyse von überschüssigem Aluminiumhydroxid befreit, wobei dieser Schritt wegen der Reaktionswärme unter Eiskühlung vorgenommen wurde. Aufgrund der immer noch vorhandenen Verunreinigungen und der halbfesten Konsistenz des Reaktionsgemisches wurde es daraufhin mit Dichlormethan ausgeschüttelt und mittels Chromatographie an einer Kieselgelsäule vorgereinigt. Das so erhaltene Produkt (**2**) erwies sich als schwierig umzukristallisieren. Entsprechende Versuche mit Aceton, Toluol, Ether, Dichlormethan, Ethylacetat und Petroleumbenzin in verschiedenen Mischverhältnissen und bei verschiedensten Temperaturen blieben erfolglos. Schließlich gelang es, durch sorgfältige Umkristallisation aus Ethylacetat unter Zusatz geringer Mengen an Petroleumbenzin zu einer spektroskopisch reinen Probe zu gelangen. Die maximal erzielte Ausbeute an Verbindung **2** von nur 4.4% ließ allerdings eine weitere Verfolgung dieses Syntheseweges als wenig zielführend erscheinen, auf Versuche zur Propargylierung wurde somit verzichtet.

Die Struktur des Anilides **2** konnte mittels spektroskopischer Methoden bewiesen werden. Im MS findet sich der Moleküllionenpeak wie erwartet bei $m/z = 333$ (siehe Tafel 1).

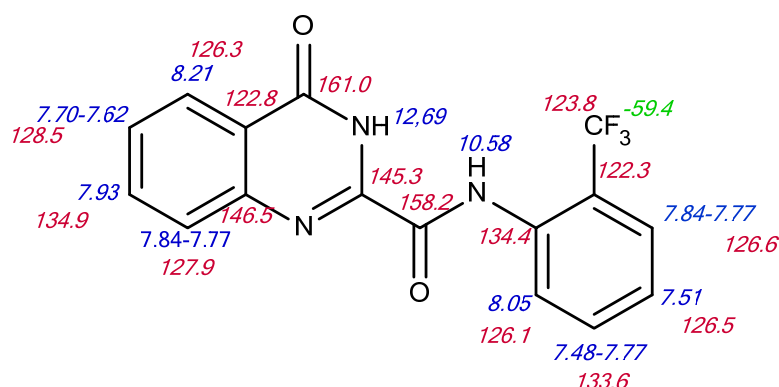


Abbildung 8: die zugeordneten δ -Werte des ^1H -NMR (blau), des ^{13}C -NMR (rot) und des ^{19}F -NMR-Spektrums (grün) des Carboxamids (**2**).

Im ^1H -NMR-Spektrum scheinen die Wasserstoffatome des Trifluormethylphenylrestes folgendermaßen auf: das Multiplett bei 7.84-7.77 ppm entspricht dem 3'-H und dem 5'-H des Phenylringes. Das 6'-H zeigt sich bei 8.05 ppm als Dublett, das 4'-H scheint bei 7.51 ppm als Triplet auf. Das Amid-NH ist bei 10.58 ppm als Singulett zu sehen (siehe Tafel 2).

Auch das ^{13}C -NMR-Spektrum bestätigt die Struktur der Verbindung **2**. Das Amid-C=O scheint bei 158.2 ppm auf, die C-Atome des Phenylringes bei 134.4 ppm (1'-C), 122.3 ppm

(2'-C), 126.6 ppm (3'-C), 126.5 ppm (4'-C), 133.6 ppm (5'-C) und 126.1 ppm (6'-C). Wie erwartet, zeigen einige der C-Signale eine Aufspaltung infolge der Kopplung mit Fluor (siehe Tafeln 3, 4).

Der Trifluormethylrest wird einerseits durch das ^{13}C -NMR-Spektrum bestätigt, in welchem der entsprechende Kohlenstoff bei 123.8 ppm mit einer typischen Kopplungskonstante von ca. 270 Hz aufscheint, andererseits durch das ^{19}F -NMR-Spektrum, in dem die drei Fluoratome bei δ -59.4 zu sehen sind (siehe Tafeln 3, 4, 11).

Weiters wurde das Kopplungsmuster im ^1H -NMR durch COSY und NOESY bestätigt (siehe Tafeln 7, 8, 9, 10), die vollständige Zuordnung der ^{13}C -NMR-Signale war mittels HSQC- und HMBC-Experimenten möglich (siehe Tafeln 5, 6).

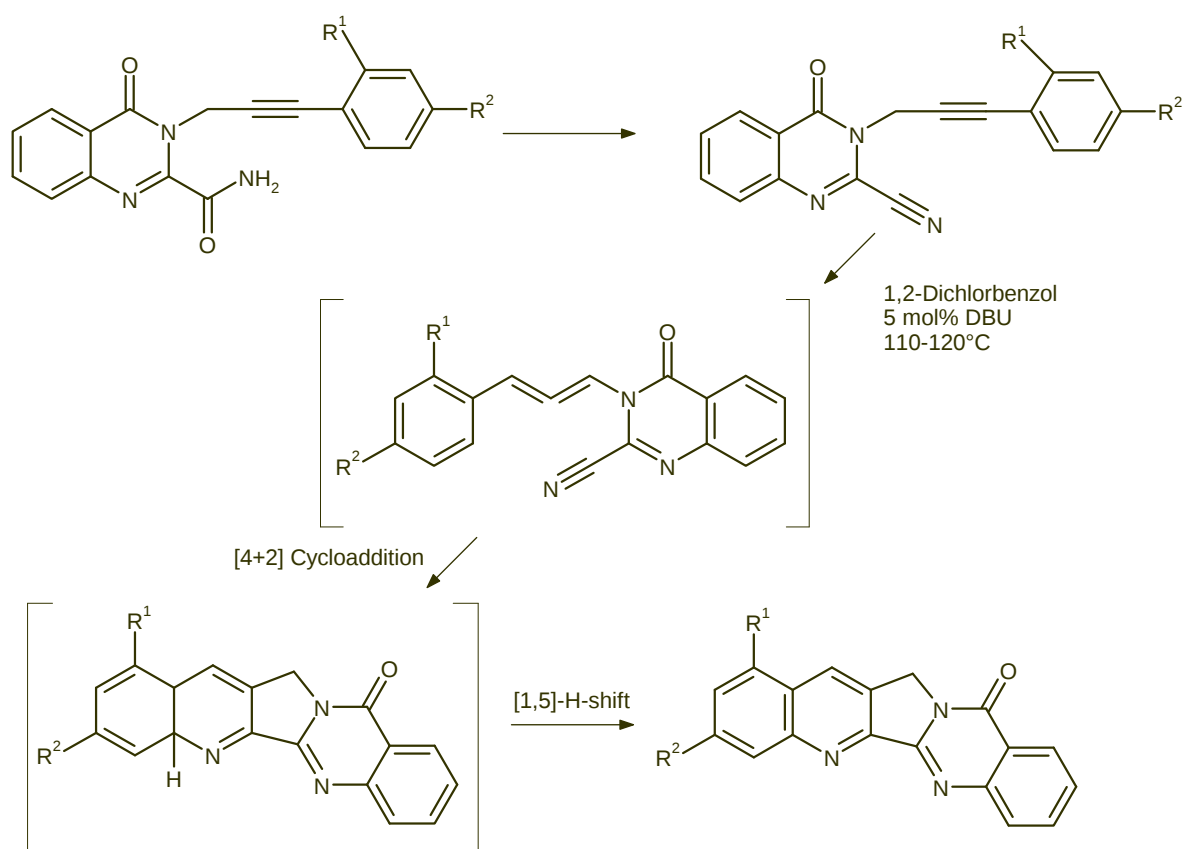
2.2. Untersuchungen zur Synthese eines 3-CF₃-substituierten Luotonin A

Die Sonogashira-Kupplung, eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zwischen einem Arylhalogenid und einem endständigen Alkin, ist ein von unserer Gruppe häufig eingesetzter Reaktionsschritt zur Alternativsynthese von Derivaten des Alkaloids Luotonin A [11]. Um bei diesem Syntheseweg die Sonogashira-Kupplung durchführen zu können, muss zuerst ein N3-Propargyl-substituiertes Chinazolinoncarboxamid aufgebaut werden, welches dann mit einem entsprechend substituierten Arylhalogenid zur Umsetzung gebracht werden kann. Durch die genannte Kreuzkupplungsreaktion entsteht dabei das entsprechende N3-Arylpropargyl-substituierte Chinazolinoncarboxamid, wobei als Katalysatoren dieses Schrittes das komplexierte Palladium in nullwertiger Form, sowie Kupfersalze (CuI oder CuCN) eingesetzt werden.

Nach der Sonogashira-Kupplung folgt die Dehydratisierung der Amidfunktion entweder mittels Phosphoroxychlorid, Ethyldichlorphosphat oder Trifluoracetanhydrid. Durch diese Dehydratisierung wird das Carboxamid in eine Nitrilfunktion überführt, welche in der nachfolgenden intramolekularen Aza-Diels-Alder-Reaktion als Dienophil fungiert. Dieser „Umweg“ über das Amid hatte sich als notwendig erwiesen, da die Sonogashira-Kupplung an einem Propargyl-substituierten Chinazolinoncarbonitril nur sehr geringe Ausbeuten erbracht hatte [11].

Während des nun folgenden letzten Schrittes, der [4+2] Cycloadditionsreaktion, werden die Ringe C und D simultan gebildet. Zu diesem Zweck wird eine modifizierte Variante der Methode von Dai *et al.* [39] verwendet, da sich diese Strategie besonders zur Synthese von in Position 1 und 3 substituierten Luotonin A Derivaten eignet [11], zu denen das in dieser

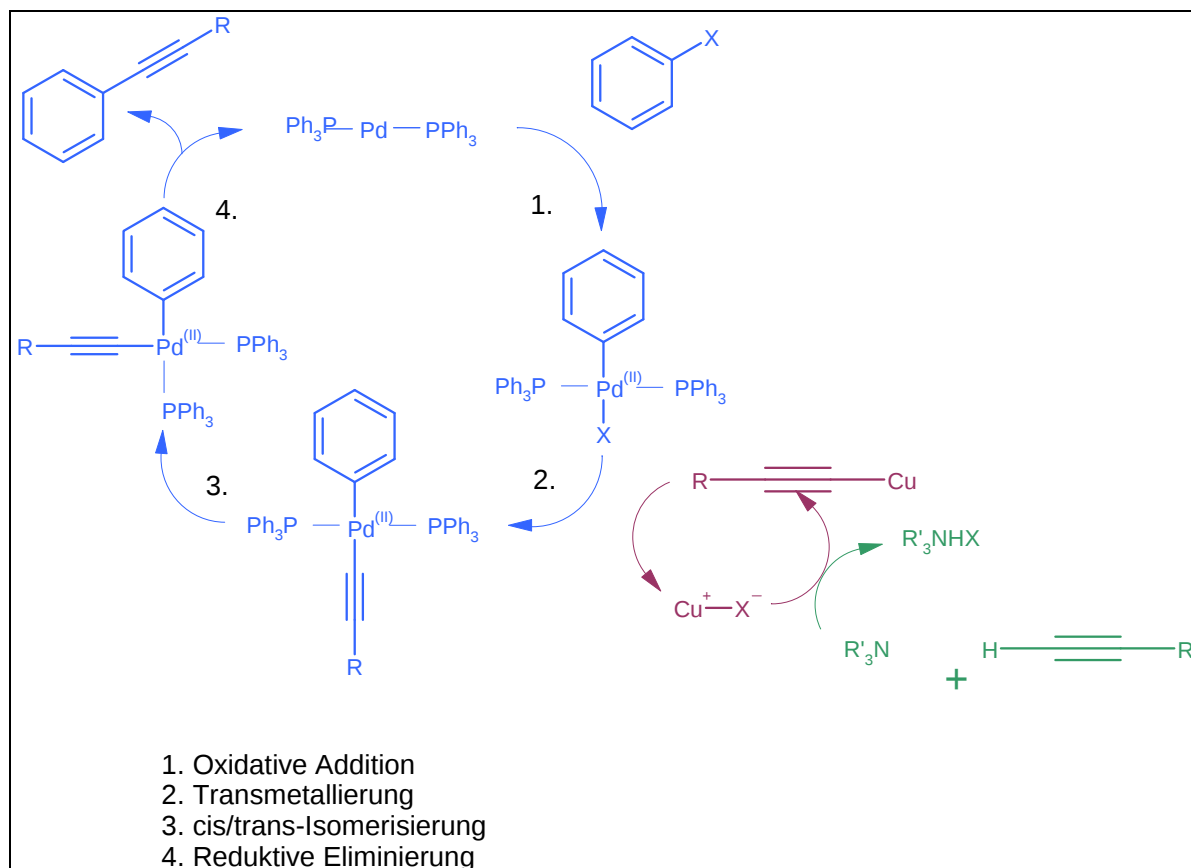
Diplomarbeit angestrebte 3-Trifluormethyl-Luotonin A zählt. Als Lösungsmittel ist dafür 1,2-Dichlorbenzol die erste Wahl. Es wird vermutet, dass während der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion ein Aryllallen als Intermediat gebildet wird, welches als Dien fungiert, während die Nitrilfunktion das Dienophil darstellt. Katalysiert wird diese Acetylen-Allen-Umlagerung durch die Base 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), wodurch es in einer angemessenen Reaktionszeit zu einer gleichzeitigen Bildung der Ringe C und D kommt [11,39].



Schema 13: Luotonin-A-Synthese nach Haider *et al.* [11]. Abgebildet sind die Dehydratisierung des Carboxamids zum Nitril und die darauf folgende Cycloadditionsreaktion.

Die Sonogashira-Kupplung verläuft im Wesentlichen in zwei katalytischen Zyklen [40]. Zuerst kommt es zu einer oxidativen Addition des Substrates (Arylhalogenid) an den Palladium-Katalysator, wobei aus dem nullwertigen Palladium ein zweiwertiger Palladium-Komplex gebildet wird. Simultan wird das endständige Alkin in Gegenwart eines ausreichend basischen Amins deprotoniert, woraufhin es zur Bildung eines Kupferacetylids kommt. Das Kupfer(I)-Salz wird wieder regeneriert, indem der organische Rest des Kupferacetylids durch Transmetallierung auf den Palladium(II)-Komplex übertragen wird.

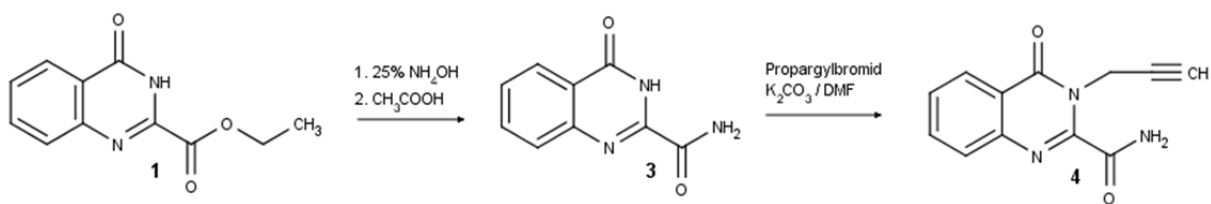
Schließlich wird das Produkt nach einer *cis/trans*-Isomerisierung durch reduktive Eliminierung freigesetzt, wobei gleichzeitig der Palladiumkatalysator regeneriert wird. Da der Katalysator oxidationsempfindlich ist, wird die gesamte Sonogashira-Reaktion unter Inertgasatmosphäre (z.B. Argon) durchgeführt.



Schema 14: schematischer Ablauf der Sonogashira-Kupplung, nach Lit.[40,41]

2.2.1. Herstellung der Ausgangsverbindungen

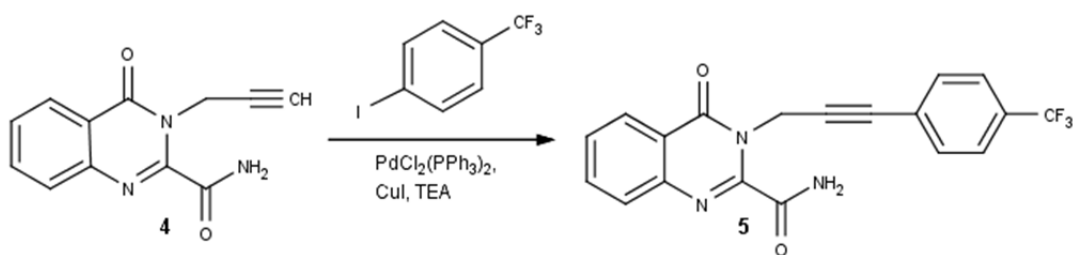
Die Synthese des literaturbekannten Chinazolinoncarbonsäureesters (**1**) aus Anthranilamid und Diethyloxalat wurde bereits in Abschnitt 2.1 erläutert. Diese Verbindung dient auch als Ausgangsmaterial für die im vorliegenden Abschnitt beschriebenen Untersuchungen. Zunächst wird dazu die Esterfunktion in **1** durch Ammonolyse in ein primäres Carboxamid umgewandelt. Unter Anwendung der von Joshi *et al.* entwickelten[42] und von Váradi *et al.* verbesserten Reaktionsbedingungen (Erhitzen in konzentriertem wässrigem Ammoniak) [43] erhält man das benötigte 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-carboxamid (**3**) in guter Ausbeute.



Schema 15

Um das für die Sonogashira-Reaktion benötigte endständige Alkin einzuführen, erfolgt eine N-Alkylierung des Carbonsäureamids unter Einsatz von Propargylbromid. Auch hier erhält man eine bereits literaturbekannte Verbindung, die Reaktionsbedingungen wurden genauso gewählt, wie sie in Lit. [44] beschrieben sind. Auf diese Weise resultiert das gewünschte 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**4**) in 82% Ausbeute. Hierbei wird Dimethylformamid (DMF) als Lösungsmittel benutzt: einerseits wegen seiner Eigenschaften als aprotisch-polares Lösungsmittel, die für eine S_N2 -Reaktion von Vorteil sind, andererseits aufgrund der Tatsache, dass eine annehmbare Löslichkeit des Ausgangsmaterials in DMF gegeben ist. Das hinzugefügte Kaliumcarbonat dient als Base der Deprotonierung der aziden NH-Funktion des Chinazolinon-Grundkörpers und fängt den entstehenden Bromwasserstoff ab. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Vollständigkeit der Reaktion mittels DC kontrolliert. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung mit Wasser verdünnt und der gebildete Niederschlag abgenutscht.

Sonogashira-Kupplung mit 4-Trifluormethyliodbenzen



Schema 16

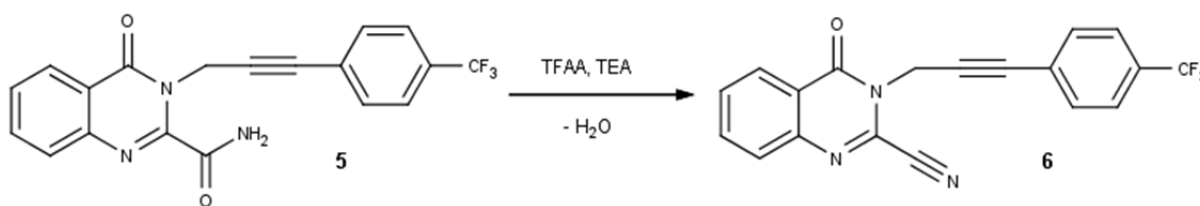
Für den geplanten Aufbau der Zielverbindung mittels DBU-katalysierter Cycloaddition musste zuerst ein entsprechender Arylpropargyl-Substituent erstellt werden. Dieser Schritt erfolgte mittels der oben diskutierten Sonogashira-Reaktion mit kommerziell erhältlichem 4-Trifluormethyliodbenzen unter analogen Bedingungen wie in Lit. [11] beschrieben. Hierfür wurde das Chinazolinoncarbonsäureamid (**4**) in einem Lösungsmittelgemisch aus DMF und

Im ^{13}C -NMR-Spektrum scheinen die C-Atome des Phenylrestes bei 132.3 ppm ($2'\text{-C}$), 125.5 ppm ($3'\text{-C}$), 128.8 ppm ($4'\text{-C}$), 125.5 ppm ($5'\text{-C}$) und 132.3 ppm auf ($6'\text{-C}$). Die CH_2 -Gruppe des Propinylbausteines ist bei 33.7 ppm ersichtlich, während das Propinyl-C-2 bei 87.4 und das C-3 bei 81.7 ppm aufscheinen. (siehe Tafel 14)

Die Trifluormethylgruppe ist einerseits im ^{13}C -NMR-Spektrum bei 123.9 ppm (als Quartett mit $J = 272.4$ Hz), andererseits im ^{19}F -NMR-Spektrum bei $\delta -61.4$ ersichtlich (siehe Tafeln 14, 22).

Die Kopplungen und Nachbarschaftsbeziehungen im ^1H -NMR-Spektrum wurde durch COSY- und NOESY-Experimente bestätigt, während sämtliche Signale des ^{13}C -NMR-Spektrums durch HSQC- und HMBC-Experimente zugeordnet werden konnten (siehe Tafeln 15, 16, 17).

Dehydratisierung der Carboxamid-Funktion zum Nitril



Schema 17

Durch diesen Schritt sollte das Trifluormethylphenylpropargyl-substituierte Carboxamid (**5**) unter Wasserabspaltung in das entsprechende Nitril (**6**) überführt werden, welches bei der darauf folgenden Cycloadditionsreaktion (in Analogie zu Lit. [11]) als Dienophil fungieren sollte. Die Wasserabspaltung erfolgt hierbei unter basischer Katalyse von Triethylamin mittels Trifluoracetanhydrid, wobei letzteres als Dehydratisierungsreagens fungiert. Da die Reaktion des Substrates mit Trifluoracetanhydrid stark exotherm ist, muss die Zugabe des Reagens langsam und unter Eiskühlung erfolgen. Als Lösungsmittel eignet sich hier trockenes Dichlormethan. Es zeigte sich, dass die Reaktion sehr schnell abläuft, bereits nach zehn Minuten lässt sich dünnschichtchromatographisch die Vollständigkeit der Reaktion nachweisen. Neben dem Hauptprodukt findet sich auch hier ein literaturbekanntes apolares Artefakt [45], dass durch die Reaktion zwischen Triethylamin und Trifluoracetanhydrid entsteht: *N,N*-Diethylaminomethylen-1,1,1,5,5,5-hexafluoracetylaceton. Nach Beendigung der Umsetzung durch Eiswasserzugabe wird das emulsionsartige Gemisch mehrmals extrahiert und das Rohprodukt durch Umkristallisation aus Ethanol gereinigt. Auf diese Weise lässt sich

eine Ausbeute von beinahe 69% an analysereinem Nitril (**6**) in Form farbloser Kristalle erreichen.

Der Erfolg der Dehydratisierung konnte mittels spektroskopischer Methoden bestätigt werden. Der Molekülionenpeak ist bei $m/z = 353$ im Massenspektrometer zu sehen (siehe Tafel 23).

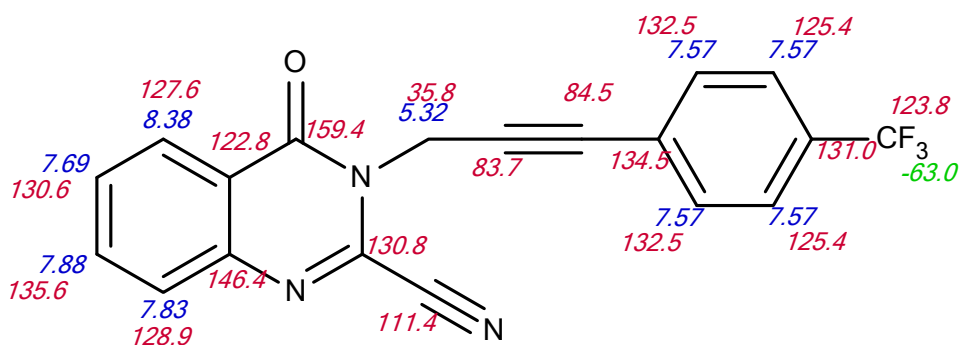
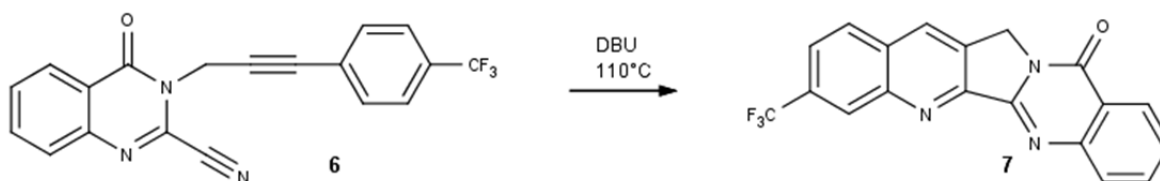


Abbildung 10: die zugeordneten δ -Werte des ^1H -NMR (blau), des ^{13}C -NMR (rot) und des ^{19}F -NMR-Spektrums (grün).

Im ^1H -NMR-Spektrum kann nun beobachtet werden, dass die Signale der NH_2 -Gruppe des Carboxamids (**5**) verschwunden sind, was für einen Erfolg der Reaktion spricht (siehe Tafel 24). Auch im ^{13}C -NMR-Spektrum wird der Erfolg der Reaktion bestätigt. Das Signal des Amid- $\text{C}=\text{O}$ von (**5**) ist nicht mehr vorhanden, an seiner Stelle erscheint nun das Signal des Nitril-C bei 111.4 ppm. Der Phenylrest, der Propinylrest und die CF_3 -Gruppe zeigen wie erwartet sehr ähnliche Signale wie in Struktur (**5**) (siehe Tafel 25). Im ^{19}F -NMR-Spektrum scheinen die drei Fluoratome weiterhin auf, hier bei δ -63 (siehe Tafel 32).

Weiters wurden die H-Kupplungen und Nachbarschaftsbeziehungen durch COSY- und NOESY-Experimente bestätigt (siehe Tafeln 29, 30, 31), sowie die Zuordnung der einzelnen ^{13}C -NMR-Signale durch HSQC und HMBC vollzogen (siehe Tafeln 26, 27, 28).

Synthese des Pentacyclus via [4+2] Cycloadditionsreaktion



Schema 18

In diesem letzten Schritt sollte nun die simultane Bildung der Ringe C und D durch eine intramolekulare Cycloadditionsreaktion initiiert werden. Es handelt sich hierbei um eine

thermisch induzierte Reaktion, die unter den bekannten Bedingungen [11] sehr zuverlässig funktioniert. Dazu wurde das Nitril (**6**) zunächst in 1,2-Dichlorbenzen gelöst, welches sich als optimales Lösungsmittel für ähnliche Cycloadditionsreaktionen erwiesen hatte [39]. Nach Zugabe von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) wurde das Gemisch in einem geschlossenen Gefäß unter Inertgasatmosphäre bei 110 °C gerührt. Eine DC-Kontrolle zeigte, dass das Edukt (**6**) bereits nach drei Stunden vollständig umgesetzt ist (und nicht erst nach sechs Stunden, wie bei ähnlichen Versuchen unserer Arbeitsgruppe an anderen Substraten). Offenbar wirkt sich hier der elektronenziehende Effekt der CF₃-Gruppe günstig auf die Reaktionsgeschwindigkeit aus. Flüchtige Komponenten werden daraufhin mittels Kugelrohrdestillation entfernt und das Produkt (**7**) wird durch einfaches Waschen des Rückstandes mit *tert*-Butylmethylether in reiner Form und mit einer Ausbeute von 77% gewonnen. Die farblosen Kristalle zeigen eine deutliche blaue Fluoreszenz.

Die erfolgreiche Reaktion konnte mittels spektroskopischer Messungen verifiziert werden. Im Massenspektrum der Zielverbindung (**7**) scheint der zu erwartende Molekülionenpeak bei m/z = 153 auf, wie auch bereits beim Nitril (**6**). Außerdem ist eine deutlich geringere Neigung zur Fragmentierung im Vergleich zum Edukt zu beobachten (siehe Tafel 33).

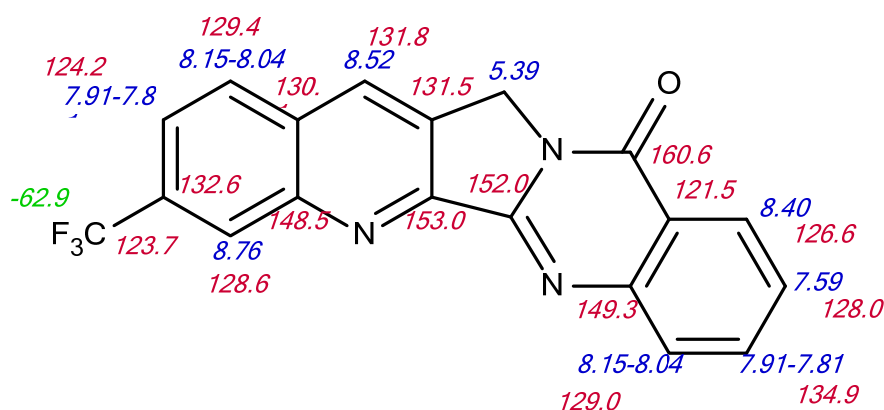


Abbildung 11: die zugeordneten δ -Werte des ¹H-NMR (blau), des ¹³C-NMR (rot) und des ¹⁹F-NMR-Spektrums (grün).

Im ¹H-NMR-Spektrum kann man bei 5.39 ppm ein Singulett beobachten, welches für die Methylengruppe in Position 13 typisch ist und somit die erfolgreiche Cycloadditionsreaktion untermauert (siehe Tafel 34). Durch die Kombination von COSY- und NOESY-Spektren konnten schließlich auch alle anderen Signale des ¹H-NMR-Spektrums zugeordnet werden (siehe Tafeln 39, 40). Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt außerdem kein 6'-H-Signal mehr, was ebenfalls für die erfolgreiche Cyclisierung spricht, genauso wie das zusätzliche Singulett bei 8.52 ppm, das dem Proton in Position 14 zuzuordnen ist.

Das ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt eine Verschiebung des 5a-C und 5b-C zu deutlich tieferem Feld (153.0 ppm, bzw. 152.0 ppm) im Vergleich zu den Signalen der entsprechenden C-Atome im Edukt. Genauso ergeht es 13b-C (131.5 ppm) und 14-C, das nun bei 131.8 ppm aufscheint (siehe Tafel 35). Die Trifluormethylgruppe scheint weiterhin bei ähnlichen δ -Werten wie zuvor auf (siehe Tafel 41).

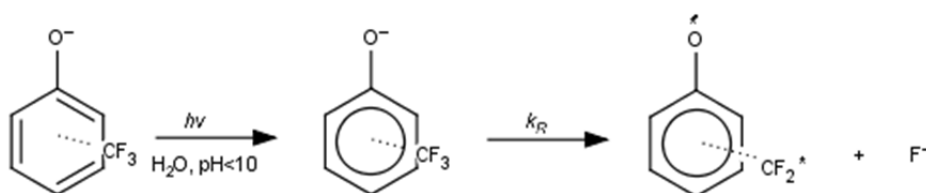
2.2. Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit sollte die Eignung zweier unterschiedlicher Syntheserouten zur Einführung einer Trifluormethylgruppe an den A-Ring des Alkaloids Luotonin A überprüft werden. Die Trifluormethylgruppe könnte dabei möglicherweise wichtige Eigenschaften wie eine verbesserte Bioverfügbarkeit oder eine Verbesserung der metabolischen Stabilität mit sich bringen.

Die Synthese nach Zhou *et al.*, optimiert nach Haider *et al.*, wurde am Beispiel der Zielstruktur 4-Trifluormethyl-Luotonin A untersucht. Dieser Weg hat sich allerdings als nicht geeignet erwiesen, um zur Zielverbindung zu gelangen. Die Synthese scheiterte bereits am Schritt der Weinreb-Amidierung, bei der nur sehr geringe Ausbeuten an Anilid erhalten wurden.

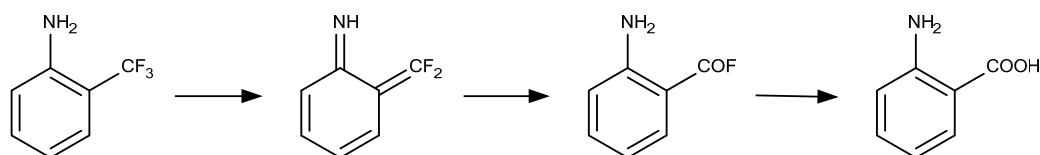
Der Grund hierfür liegt wohl bei der Trifluormethylgruppe, weil bei zahlreichen anderen Anilin-artigen Synthesebausteinen diese Reaktion sehr zuverlässig funktioniert. Gilt diese Gruppe zwar als durchaus stabil, kann es sehr wohl unter bestimmten Bedingungen zur Abspaltung eines Fluoridions und letztlich zur Hydrolyse kommen. Das basische Milieu der Reaktion reicht dafür wahrscheinlich schon aus, die *ortho*-Stellung der Trifluormethylgruppe zum Anilin-Stickstoff kann diesen Vorgang (HF-Elimination) noch erleichtern.

Beispiele aus der Literatur zeigen, dass etwa bei der photochemisch unterstützten Hydrolyse von Trifluormethyl-substituierten Phenolen in einem ersten Schritt ein heterolytischer Bruch der C-F Bindung erfolgt. Durch die dadurch ausgelöste Erweiterung des π -Systems wird dieser Übergangszustand stabilisiert [46].



Schema 19: erste Schritte der photochemisch unterstützten Hydrolyse der Trifluormethylgruppe eines Trifluormethylphenols nach Lit. [46]

Über diesen Übergangszustand kommt es schließlich zur vollständigen Hydrolyse. Die teilweise oder vollständige Hydrolyse der Trifluormethylgruppe erklärt also die Entstehung der verschiedenen Nebenprodukte.



Schema 20: Hydrolyse von 2-Trifluormethylanilin nach Lit. [46]

Im Falle des verwendeten 2-Trifluormethylanilins kann eine (partielle) Elimination von Fluorwasserstoff aus dem zunächst gebildeten Anilid angenommen werden, wobei die Komplexierung durch Trimethylaluminium ebenfalls eine Rolle spielen könnte. Die reaktive merichinoide Teilstruktur des resultierenden Eliminationsproduktes könnte eine Erklärung für diverse Folgereaktionen und das beobachtete Auftreten zahlreicher Nebenprodukte bieten. Dies und die Tatsache, dass die Isolierung des Produkts nach der Weinreb-Amidierung sich als äußerst zeitaufwendig und schwierig gestaltete, führte zu dem Schluss, dass die genannte Syntheseroute nicht zur Herstellung von 4-Trifluormethyl-Luotonin A geeignet ist.

Der komplementäre Syntheseweg *via* Sonogashira-Kupplung wurde anhand der Zielverbindung 3-Trifluormethyl-Luotonin A untersucht. Es stellte sich dabei heraus, dass diese Synthesestrategie für die Einführung einer Trifluormethylgruppe sehr gut geeignet ist. Das angestrebte Produkt (7) konnte mit guter Ausbeute und ohne größeren Aufwand isoliert werden. Das so gewonnene 3-Trifluormethyl-Luotonin A zeigt eine relativ gute Löslichkeit in gängigen Lösungsmitteln und soll im Rahmen eines Kooperationsprojektes auf seine biologische Aktivität überprüft werden. Ergebnisse dieser Untersuchungen liegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht vor.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeines

Chromatographische Verfahren:

DC

Zur Identitätsprüfung und zur Reaktionskontrolle wurden DC-Fertigfolien der Marke ALUGRAM® Xtra SIL G/UV₂₅₄ Kieselgel 60 der Fa. Macherey-Nagel (Art.-Nr. 818333) verwendet. Die Detektion erfolgte unter UV₂₅₄ mittels Fluoreszenzminderung und unter UV₃₆₆ mittels Eigenfluoreszenz mit Hilfe einer Camag-UV-Lampe.

SC

Es wurden Kieselgel 60 (0.063-0.200 mm) der Fa. Merck (Art.-Nr. 1.07734) sowie Hyflo Super Cel (2-25 µm) der Fa. Fluka (Art.-Nr. 56678) als Sorbensmaterial bei der Säulenchromatographie verwendet, detektiert wurde diskontinuierlich durch Tüpfeln auf KGF₂₅₄-Folien.

Spektroskopische Verfahren:

MS

Die EI-Massenspektren wurden auf einem Shimadzu QP5050A DI50 Massenspektrometer (70 eV) von Herrn Dr. Leopold Jirovetz am Department für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien gemessen.

NMR

Alle ¹H, ¹³C und ¹⁹F-NMR-Spektren wurden von Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. Norbert Haider auf einem Bruker Avance III 400 Spektrometer vermessen.

Schmelzpunkte:

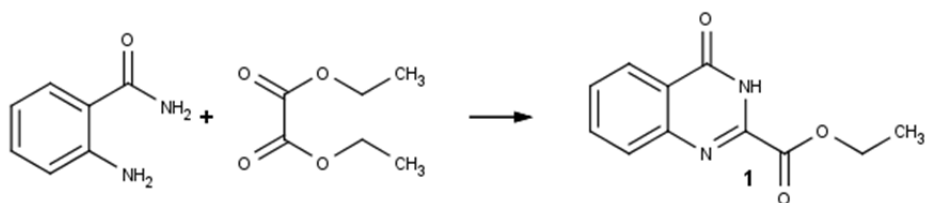
Die Schmelzpunkte wurden mithilfe eines Kofler-Heiztischmikroskop der Fa. Leica eruiert.

Reagenzien und Lösungsmittel:

Die Lösungsmittel wurden, ebenso wie die Reagenzien, von den Firmen Sigma-Aldrich und Merck in „reinst“-Qualität bezogen und ohne weitere Reinigung verwendet.

3.2. Arbeitsvorschriften zu Abschnitt 2.1

4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonsäureethylester (1) [43,47]



In einen 100 ml Rundkolben werden 6.80 g (50 mmol) Anthranilamid mit 50 ml Diethyloxalat versetzt und nach Zugabe von 1 ml konzentrierter Essigsäure 48-72 h unter Rückfluss erhitzt. Die Vollständigkeit der Reaktion wird mittels DC kontrolliert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9+1). Nach Abkühlen des Gemisches im Kühlschrank wird das Produkt abgenutscht und mit Ethanol gewaschen. Danach werden die Kristalle zurück in den Rundkolben überführt, in Diethylether resuspendiert und erneut 30 min gerührt. Die Kristalle werden abgenutscht und unter Vakuum im Exsiccator getrocknet.

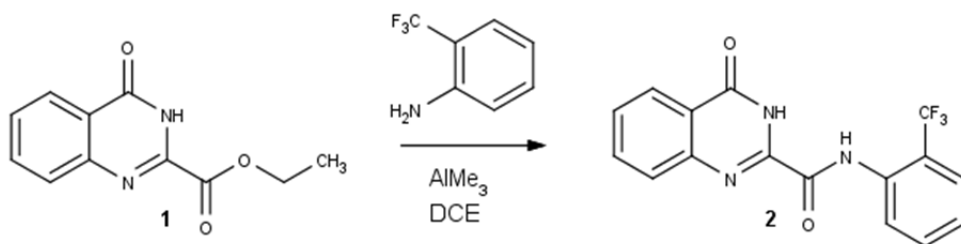
Ausbeute: 8.027 g (73.6%)

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

Molekulargewicht: 218.21

Schmelzpunkt: 182–183 °C

N-(2-Trifluormethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2)



In einem ausgeheizten Dreihalskolben (250 ml) mit Gummiseptum und Rückflusskühler werden 2.417 g (15 mmol) 2-Trifluormethylanilin in 20 ml trockenem 1,2-Dichlorethan gelöst. Unter Argonatmosphäre werden mit einer Spritze portionsweise 7.5 ml (15 mmol) Trimethylaluminium-Lösung (2M in Heptan) unter Eiskühlung zugesetzt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur werden 1.091 g (5 mmol) 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonsäureethylester (**1**) in einer Portion hinzugefügt, es kommt dabei augenblicklich zur Gasentwicklung. Das Reaktionsgemisch wird 2.5 h auf 80 °C erhitzt und der Verlauf der Reaktion mittels DC kontrolliert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 94+6). Das Produkt (**2**) scheint bei einem

R_F-Wert von 0.5 auf, das Gemisch enthält noch einige Nebenprodukte und das Edukt. Das auf 0 °C abgekühlte Reaktionsgemisch wird langsam mit 20 ml HCl (5%) und 80 ml Wasser versetzt und noch 10 min gerührt. Mit Indikatorpapier wird überprüft, ob das Gemisch sauer reagiert (pH < 4), danach wird mit 4 x 100 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2 x 100 ml Wasser und 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Der Extrakt wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Um das Gemisch aufzutrennen wird es auf eine KG-Säule (3 x 40 cm) aufgetragen und das Produkt mittels CH₂Cl₂, gefolgt von CH₂Cl₂/EtOAc (94+6) eluiert. Die entsprechenden Fraktionen werden eingedampft, durch Umkristallisation aus Ethylacetat und einigen Tropfen Petroleumbenzin erhält man analysereines Produkt in Form farbloser Kristalle.

Ausbeute: 0.074 g (4.44%)

Summenformel: C₁₆H₁₀F₃N₃O₂

Molekulargewicht: 333.26

Schmelzpunkt: 223–224 °C

MS (Tafel 1):

m/z (rel. int.) = 333 (M⁺, 25%), 264 (33), 146 (72), 119 (100), 118 (20), 91 (21), 90 (38), 63 (14)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, Tafel 2):

δ 12.69 (s, 1H, 3-NH), 10.58 (s, 1H, Amid-NH), 8.21 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H, 5-H), 8.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Phenyl 6'-H), 7.93 (ddd, *J* = 8.5, 7.2, 1.5 Hz, 1H, 7-H), 7.84–7.77 (m, 3H, 8-H, Phenyl 3'-H, 5'-H), 7.70–7.62 (m, 1H, 6-H), 7.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, Phenyl 4'-H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, Tafeln 3 und 4):

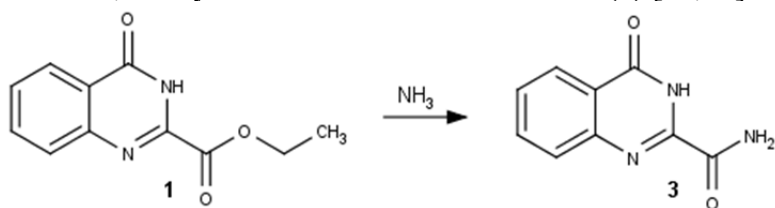
δ 161.0 (4-C), 158.2 (Amid C=O), 146.5 (8a-C), 145.3 (2-C), 134.9 (7-C), 134.4 (Phenyl 1'-C), 133.6 (Phenyl 5'-C), 128.5 (6-C), 127.9 (8-C), 126.6 (q, *J* = 5.2 Hz, Phenyl 3'-C), 126.5 (Phenyl 4'-C), 126.3 (5-C), 126.1 (Phenyl 6'-C), 123.8 (q, *J* = 272.8 Hz, CF₃), 122.8 (4a-C), 122.3 (q, *J* = 29.5 Hz, Phenyl 2'-C)

¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆, Tafel 11):

δ -59.4 (CF₃)

3.3. Arbeitsvorschriften zu Abschnitt 2.2

4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**3**) [42,43]



Eine Suspension von 4.00 g (18.35 mmol) 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonsäureethyl-ester (**1**) in 20 ml NH₄OH (25%) wird 2 h unter Rühren auf 70 °C erhitzt. Das Gemisch wird abgekühlt und mit Essigsäure neutralisiert. Die ausgefällten Kristalle werden abfiltriert und zuerst mit Wasser, danach mit kaltem Ethanol gewaschen.

Ausbeute: 3.4 g (98%)

Summenformel: C₉H₇N₃O₂

Molekulargewicht: 189.17

Schmelzpunkt: 230 °C [48]

4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**4**) [44]



Zu einer Lösung von 0.946 g (5 mmol) 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**3**) in 15 ml DMF werden 0.830 g (6 mmol) K₂CO₃ und 0.892 g (6 mmol) Propargylbromid-Lösung (80% in Toluol) hinzugefügt und dieses Gemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Vollständigkeit der Reaktion mittels DC festgestellt wird (CH₂Cl₂/EtOAc, 94+6), fügt man 50 ml Wasser unter Eiskühlung hinzu. Nach 20 min im Eisbad wird der Niederschlag abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Anschließend wird das Produkt im Vakuum getrocknet.

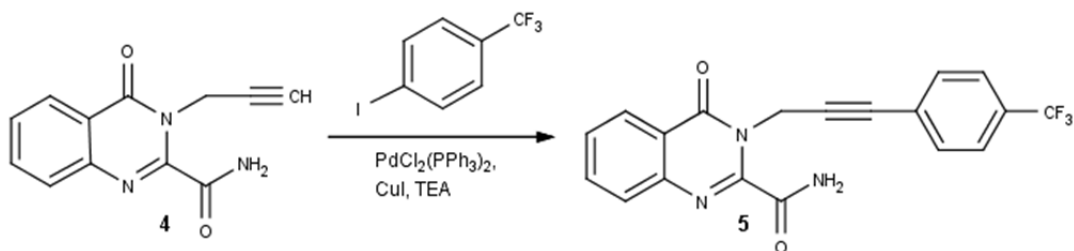
Ausbeute: 0.935 g (82%)

Summenformel: C₁₂H₉N₃O₂

Molekulargewicht: 227.22

Schmelzpunkt: 203–205 °C [44]

3-[3-(4-Trifluormethylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (5)



Eine Suspension von 0.454 g (2 mmol) 4-Oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (4) in 2 ml DMF wird mit 30 ml trockenem CH_2Cl_2 (MS 4Å) verdünnt. Nach gründlichem Spülen mit Argon werden 0.816 g (3 mmol) 4-Trifluormethyliodbenzen, 0.110 g (0.5 mmol) 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol, 0.076 g (0.4 mmol) CuI und 0.140 g (0.2 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ zugesetzt. Nach erneutem Spülen mit Argon werden 0.486 g (4.8 mmol) Triethylamin hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 2 h bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre gerührt (DC-Kontrolle: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 9+1). Das Reaktionsgemisch wird mit CH_2Cl_2 auf 100 ml verdünnt und mit 100 ml 0.5 N HCl ausgeschüttelt. Danach wird die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird mittels Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand über eine KG-Säule (3 x 15 cm) gereinigt. Hierbei wird zuerst nicht umgesetztes 4-Trifluormethyliodbenzen durch Elution mit CH_2Cl_2 entfernt, danach wechselt man zu einem Laufmittel aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (4+1). Die entsprechenden Fraktionen werden am Rotationsverdampfers zur Trockene gebracht, durch Umkristallisation aus Ethanol erhält man analysenreines Material.

Ausbeute: 0.243 g (37%)

Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$

Molekulargewicht: 371.31

Schmelzpunkt: 220–223 °C

MS (Tafel 12):

m/z (rel. int.) = 372 (24%), 371 (M^+ , 100), 328 (34), 299 (16), 198 (35), 183 (64), 182 (33), 133 (53), 102 (40), 90 (37), 76 (34), 63 (33)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, Tafel 13):

δ 8.57 (s, 1H, NH), 8.24 (s, 1H, NH), 8.22 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H, 5-H), 7.92 (ddd, $J = 8.6, 7.2, 1.5$ Hz, 1H, 7-H), 7.80–7.75 (m, 1H, 8-H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Phenyl 3'-H, 5'-H), 7.69–7.61 (m, 3H, 6-H, Phenyl 2'-H, 6'-H), 5.32 (s, 2H, CH_2)

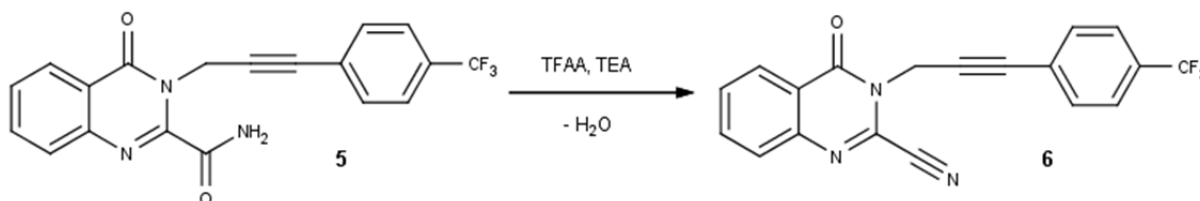
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , Tafel 14):

δ 163.3 Amid C=O), 160.0 (4-C), 148.8 (2-C), 145.9 (8a-C), 135.2 (7-C), 132.3 (Phenyl 2'-C, 6'-C), 128.8 (q, $J = 32.3$ Hz, Phenyl 4'-C), 128.4 (6-C), 127.6 (8-C), 126.5 (5-C), 126.0 (q, $J = 1.5$ Hz, Phenyl 1'-C), 125.5 (q, $J = 3.8$ Hz, Phenyl 3'-C, 5'-C), 123.9 (q, $J = 272.4$ Hz, CF_3), 120.9 (4a-C), 87.4 (Propargyl 2-C), 81.7 (Propargyl 3-C), 33.7 (CH_2)

^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6 , Tafel 22):

δ -61.4

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



Zu einer Suspension von 0.223 g (0.6 mmol) 3-[3-(4-Trifluormethylphenyl)prop-2-in-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**5**) in 4 ml trockenem CH_2Cl_2 (MS 4 Å) werden 4 ml Triethylamin zugegeben und das Gemisch wird auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren werden 2 ml Trifluoressigsäureanhydrid langsam zugetropft und das Gemisch nach Entfernen des Eisbades noch 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach DC-Kontrolle (Petroleumbenzin/EtOAc, 4+1) wird das Reaktionsgemisch in 200 ml Eiswasser gegossen und noch 30 min gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird 3 x mit je 30 ml CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden mit 0.5 N HCl, Wasser, 10% NaHCO_3 -Lösung und zuletzt erneut mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgedampft und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Das Nitril (**6**) wird in Form farbloser Kristalle gewonnen.

Ausbeute: 0.146 g (69%)

Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$

Molekulargewicht: 353.30

Schmelzpunkt: 154–155 °C

MS (Tafel 23):

m/z (rel. int.) = 354 (22%), 353 (M^+ , 100), 324 (21), 284 (25), 183 (97), 182 (48), 133 (46), 76 (23), 63 (22)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Tafel 24):

δ 8.38 (ddd, $J = 8.0, 1.5, 0.5$ Hz, 1H, 5-H), 7.88 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.5$ Hz, 1H, 7-H), 7.83 (dd, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H, 8-H), 7.69 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.57 (s, 4H, Phenyl 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H), 5.32 (s, 2H, CH_2)

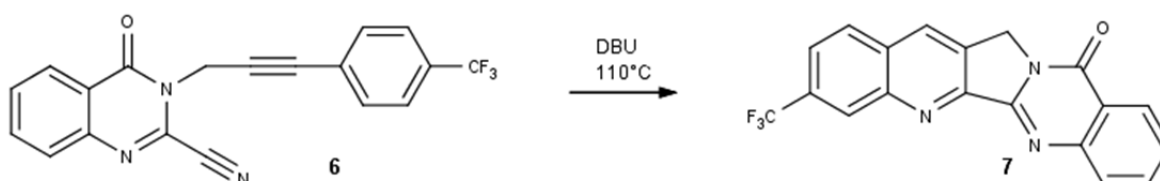
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Tafel 25):

δ 159.4 (4-C), 146.4 (8a-C), 135.6 (7-C), 132.5 (Phenyl 2'-C, 6'-C), 131.5 (Phenyl 1'-C), 131.0 (q, $J = 32.7$ Hz, Phenyl 4'-C), 130.8 (2-C), 130.6 (6-C), 128.9 (8-C), 127.6 (5-C), 125.4 (q, $J = 3.9$ Hz, Phenyl 3'-C, 5'-C), 123.8 (q, $J = 272.4$ Hz, CF_3), 122.8 (4a-C), 111.4 (Nitril-C), 84.5 (Propargyl 3-C), 83.7 (Propargyl 2-C), 35.8 (CH_2)

$^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, CDCl_3 , Tafel 32):

δ -63.0

**3-(Trifluormethyl)chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on
(3-Trifluormethyl-Luotonin A) (7)**



Eine Lösung von 0.0583 g (0.165 mmol) 3-[3-(4-Trifluormethylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (6) in 4 ml 1,2-Dichlorbenzen wird in einer Pyrex-Eprouvette mit Schraubverschluss gründlich mit Argon gespült. Die Lösung wird mit 0.1 ml einer 0.1 M Lösung von DBU in 1,2-Dichlorbenzen versetzt und im geschlossenen Gefäß 3 h bei 110 °C gerührt. Die Vollständigkeit der Umsetzung wird mittels DC kontrolliert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 95+5), wobei das Reaktionsprodukt (7) bei einem R_F -Wert von 0.3 in Erscheinung tritt. Die flüchtigen Komponenten werden mittels Kugelrohrdestillation entfernt und der erkaltete Rückstand wird mit *tert*-

Butylmethylether angerieben und abfiltriert. Das so erhaltene Produkt wird mehrmals mit *tert*-Butylmethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält die Zielverbindung (7) in Form farbloser, blau fluoreszierender Kristalle.

Ausbeute: 0.045 g (77%)

Summenformel: C₁₉H₁₀F₃N₃O

Molekulargewicht: 353.30

Schmelzpunkt: 315–317 °C

MS (Tafel 33):

m/z (rel. int.) = 354 (23%), 353 (M⁺, 100), 352 (25), 325 (21), 324 (11), 284 (17), 77 (18), 76 (16)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, Tafel 34):

δ 8.76 (s, 1H, H-4), 8.52 (s, 1H, 14-H), 8.40 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H, 10-H), 8.15–8.04 (m, 2H, 1-H, 7-H), 7.91–7.81 (m, 2H, 2-H, 8-H), 7.59 (ddd, J = 8.1, 7.2, 1.1 Hz, 1H, 9-H), 5.39 (s, 2H, 13-H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, Tafel 35):

δ 160.6 (11-C), 153.0 (5a-C), 152.0 (5b-C), 149.3 (6a-C), 148.5 (4a-C), 134.9 (8-C), 132.6 (q, J = 33.3 Hz, 3-C), 131.8 (14-C), 131.5 (13a-C), 130.1 (14a-C), 129.4 (1-C), 129.0 (7-C), 128.6 (q, J = 4.3 Hz, 4-C), 128.0 (9-C), 126.6 (10-C), 124.3 (q, J = 2.9 Hz, 2-C), 123.7 (q, J = 272.4 Hz, CF₃), 121.5 (10a-C), 47.5 (13-C)

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃, Tafel 41):

δ -62.9

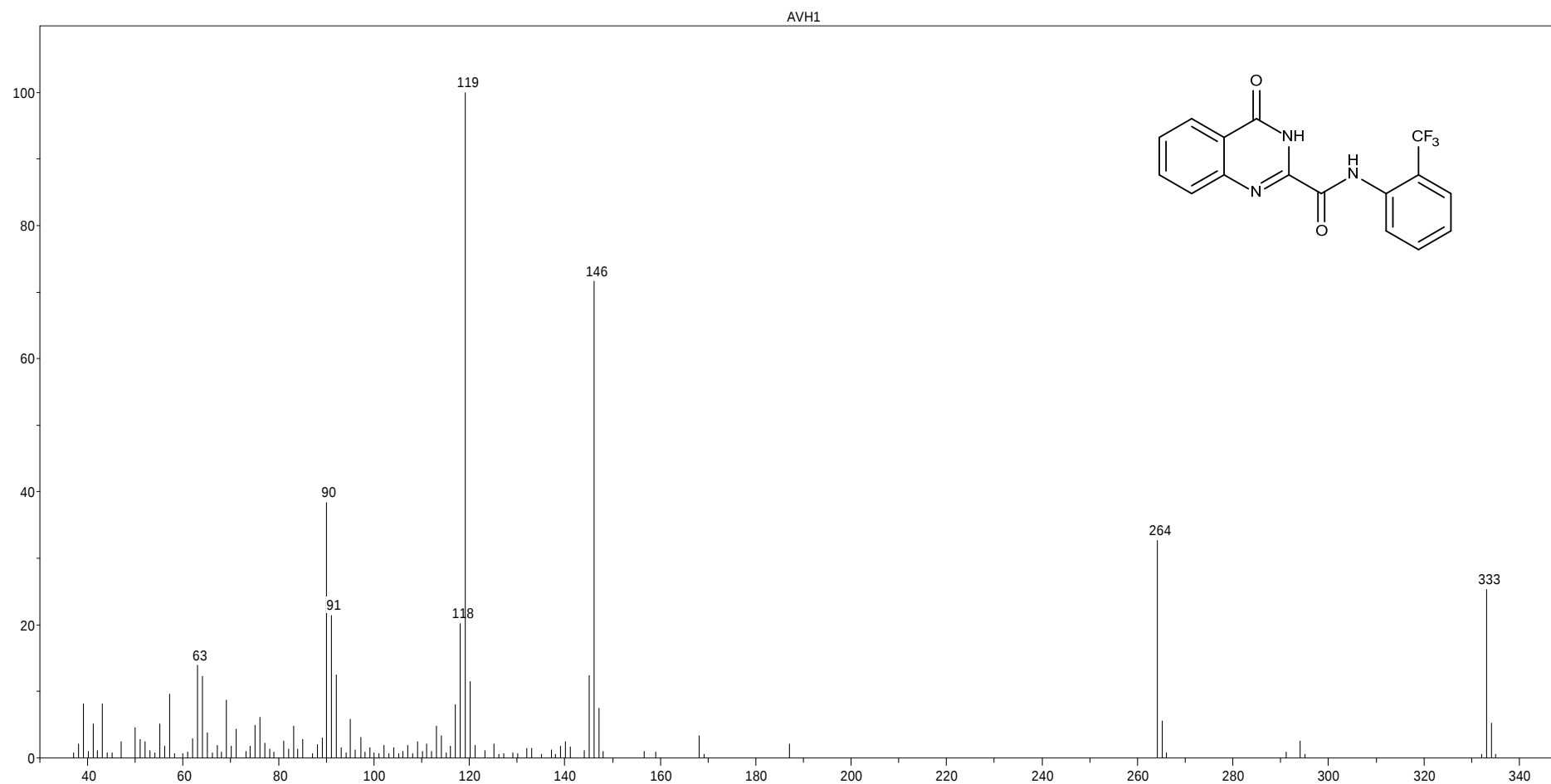
4. Literaturverzeichnis

- [1] D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavecz, H.J. Roth, *Medizinische Chemie: Targets - Arzneistoffe - Chemische Biologie*, 2. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, 2010.
- [2] E. Mutschler, G. Geisslinger, H.K. Kroemer, S. Menzel, P. Ruth, *Mutschler Arzneimittelwirkungen*, 10. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2013.
- [3] A. Berk, D. Baltimore, H. Lodish, J. Darnell, P. Matsudaira, S.L. Zipusky, *Molekulare Zellbiologie*, 2. Auflage, De Gruyter, New York, Berlin, 1996.
- [4] V. González-Ruiz, I. Pascua, T. Fernández-Marcelo, P. Ribelles, G. Bianchini, V. Sridharan, P. Iniesta, M.T. Ramos, A.I. Olives, M.A. Martín, J.C. Menéndez, *PLoS One* **9**, 1–12 (2014).
- [5] J.F. Pizzolato, L.B. Saltz, *Lancet* **361**, 2235–2242 (2003).
- [6] M.E. Wall, M.C. Wani, C.E. Cook, K.H. Palmer, A.T. McPhail, G.A. Sim, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3888–3890 (1966).
- [7] K. Aktories, U. Förstermann, F.B. Hoffmann, K. Starke, *Mittel zur Behandlung von Tumoren. Repetitorium Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 2. Auflage, Elsevier, München, 2009.
- [8] R. Tangirala, S. Antony, K. Agama, Y. Pommier, D.P. Curran, *Synlett* **20**, 2843–2846 (2005).
- [9] A.S. Golubev, V.O. Bogomolov, A.F. Shidlovskii, L.G. Dezhenkova, A.S. Peregudov, A.A. Shtil, N.D. Chkanikov, *Russ. Chem. Bull.* **2010**, 209–218.
- [10] T.G. Burke, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1996**, 29–31.
- [11] N. Haider, G. Meng, S. Roger, S. Wank, *Tetrahedron* **69**, 7066–7072 (2013).
- [12] A. Cagir, S.H. Jones, B.M. Eisenhauer, R. Gao, S.M. Hecht, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14**, 2051–2054 (2004).
- [13] K. Nacro, C. Zha, P.R. Guzzo, R. Jason Herr, D. Peace, T.D. Friedrich, *Bioorg. Med. Chem.* **15**, 4237–4246 (2007).
- [14] A. Cagir, S.H. Jones, R. Gao, B.M. Eisenhauer, S.M. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 13628–13629 (2003).
- [15] J.L. Liang, H.C. Cha, Y. Jahng, *Molecules* **16**, 4861–4883 (2011).
- [16] Z. Ma, H. Yoshio, T. Nomura, Y.-J. Chen, *Heterocycles* **46**, 541–546 (1997).
- [17] T.R. Kelly, S. Chamberland, R.A. Silva, *Tetrahedron Lett.* **40**, 2723–2724 (1999).
- [18] V. Sridharan, P. Ribelles, M.T. Ramos, J.C. Menéndez, *J. Org. Chem.* **74**, 5715–5718 (2009).
- [19] T. Harayama, A. Hori, G. Serban, Y. Morikami, T. Matsumoto, H. Abe, Y. Takeuchi, *Tetrahedron* **60**, 10645–10649 (2004).
- [20] T. Harayama, Y. Morikami, Y. Shigeta, H. Abe, Y. Takeuchi, *Synlett* **2003**, 847–848.
- [21] T. Kametani, T. Higa, C. Van Loc, M. Ihara, M. Koizumi, K. Fukumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **306**, 6186–6188 (1976).
- [22] Z. Ma, Y. Hano, T. Nomura, *Heterocycles* **65**, 2203–2219 (2005).

- [23] H.B. Zhou, G.S. Liu, Z.J. Yao, *J. Org. Chem.* **72**, 6270–6272 (2007).
- [24] N. Haider, S. Nuß, *Molecules* **17**, 11363–11378 (2012).
- [25] M. Toyota, C. Komori, M. Ihara, *Heterocycles* **56**, 101–103 (2002).
- [26] M. Toyota, C. Komori, M. Ihara, *Arkivoc* **2003**, 15–23.
- [27] M.C. Tseng, Y.W. Chu, H.P. Tsai, C.M. Lin, J. Hwang, Y.H. Chu, *Org. Lett.* **13**, 920–923 (2011).
- [28] C. Dong, F. Huang, H. Deng, C. Schaffrath, J.B. Spencer, D. O’Hagan, J.H. Naismith, *Nature* **427**, 561–565 (2004).
- [29] C. Isanbor, D. O’Hagan, *J. Fluorine Chem.* **127**, 303–319 (2006).
- [30] F. Mena, B. Mena, O.N. Sharts, *J. Mol. Pharm. Org. Process Res.* **1**, 104 (2013).
- [31] J.-P. Bégué, D. Bonnet-Deplon, *Chimie Bioorganique et Médicinale du Fluor*, EDP Sciences, Paris, 2005.
- [32] B.K. Park, N.R. Kitteringham, P.M. O’Neill, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **41**, 443–470 (2001).
- [33] L. Castro, I. Collins, M.G.N. Russell, A.P. Watt, B. Sohal, D. Rathbone, M.S. Beer, J. a Stanton, *J. Med. Chem.* **41**, 2667–2670 (1998).
- [34] A. Strunecka, J. Patocka, P. Connet, *J. Appl. Biomed.* **2004**, 141–150.
- [35] X. Yuan, S.J. Zhang, W. Du, Y.C. Chen, *Chem. Eur. J.* **22**, 11048–11052 (2016).
- [36] K. Dutter, Diplomarbeit, Universität Wien, 2014.
- [37] I. Louko, Diplomarbeit, Universität Wien, 2013.
- [38] M. Atia, Diplomarbeit, Universität Wien, 2015.
- [39] W. Dai, J.L. Petersen, K.K. Wang, *Org. Lett.* **8**, 4665–4667 (2006).
- [40] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **16**, 4467–4470 (1975).
- [41] Sonogashira Coupling, <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/sonogashira-coupling.shtm> (zuletzt besucht am 20.10.2016).
- [42] V. Joshi, R.P. Chaudhari, *Indian J. Chem.* **1987**, 602.
- [43] A. Váradi, P. Horváth, T. Kurtán, A. Mándi, G. Tóth, A. Gergely, J. Kökösi, *Tetrahedron* **68**, 10365–10371 (2012).
- [44] C.O. Usifoh, G.K.E. Scriba, *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **333**, 261–266 (2000).
- [45] S.L. Schreiber, *Tetrahedron Lett.* **21**, 1027–1030 (1980).
- [46] P. Seiler, J. Wirz, *Helv. Chim. Acta.* **55**, 2693–2712 (1972).
- [47] B.R. Baker, P.I. Almaula, *J. Org. Chem.* **27**, 4672–4674 (1962).
- [48] A.N. Osman, S. Botros, *Pharmazie* **35**, 439 (1980).

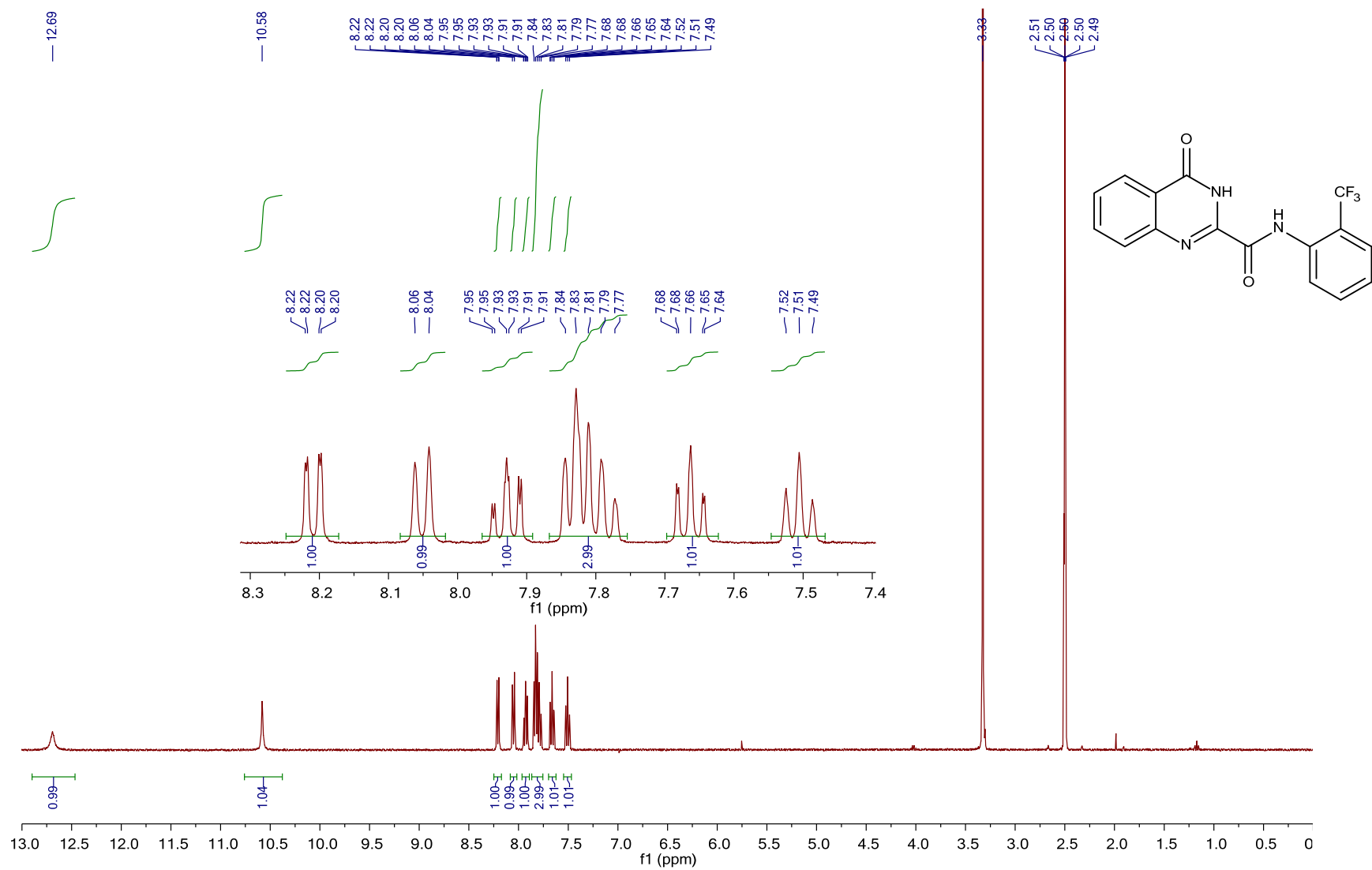
5. Anhang

5.1. Spektren



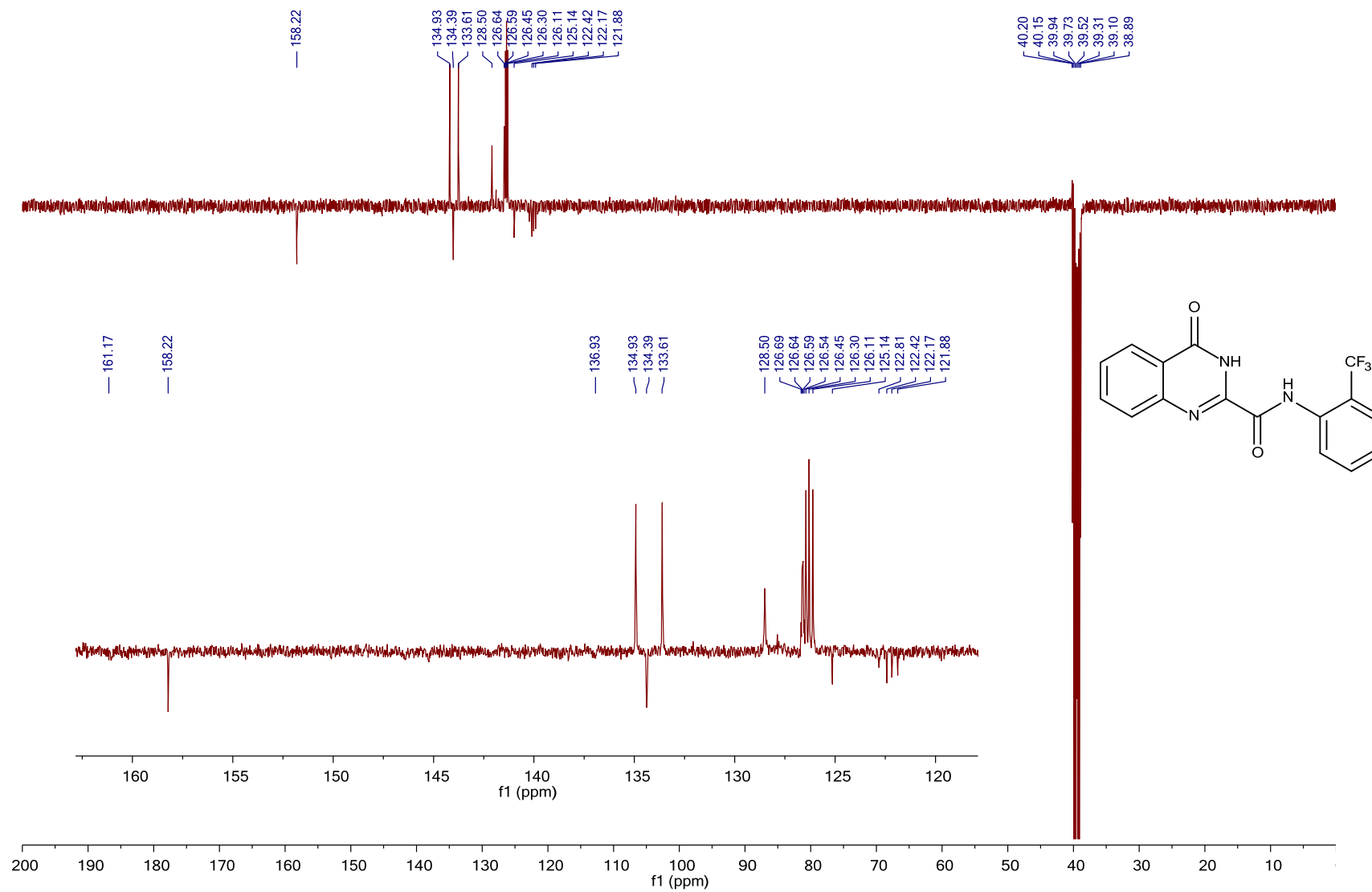
Tafel 1: *N*-(2-Trifluormethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2)

AVH1; 4-Oxo-N-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide 1H / DMSO



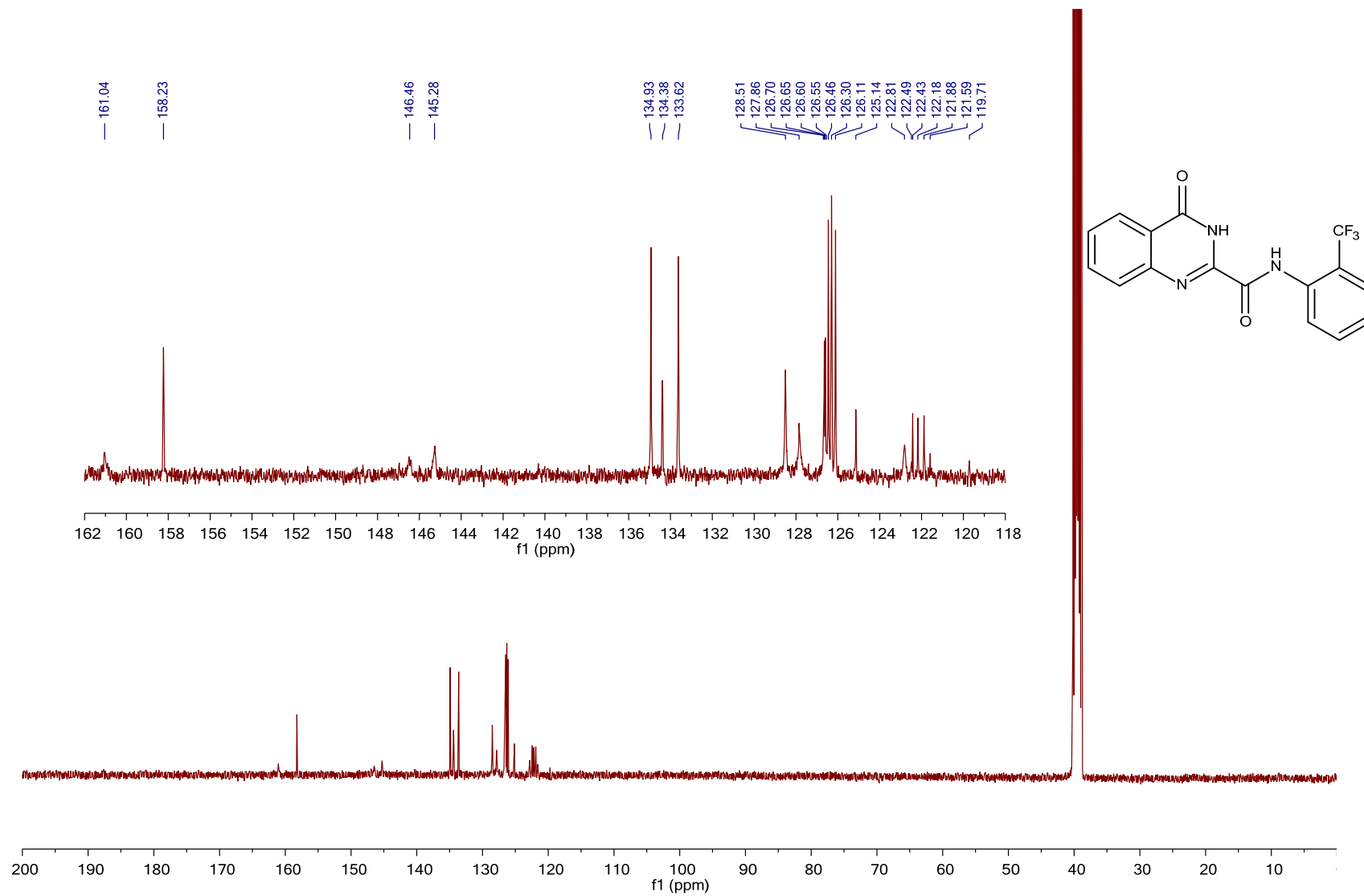
Tafel 2: *N*-(2-Trifluormethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2)

AVH1; 4-Oxo-N-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide C13APT / DMSO



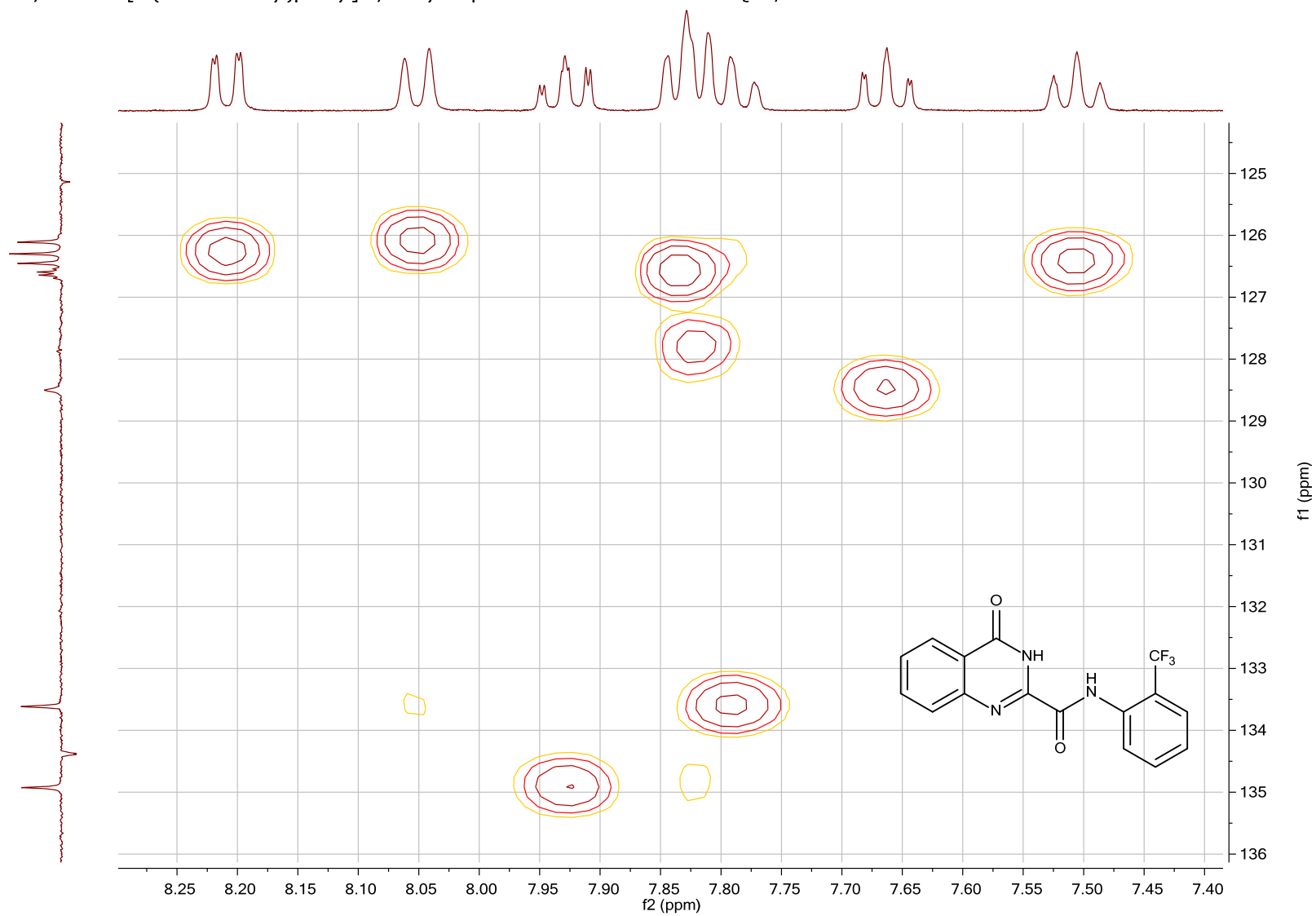
Tafel 3: *N*-(2-Trifluormethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2)

AVH1; 4-Oxo-N-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide C13CPD / DMSO



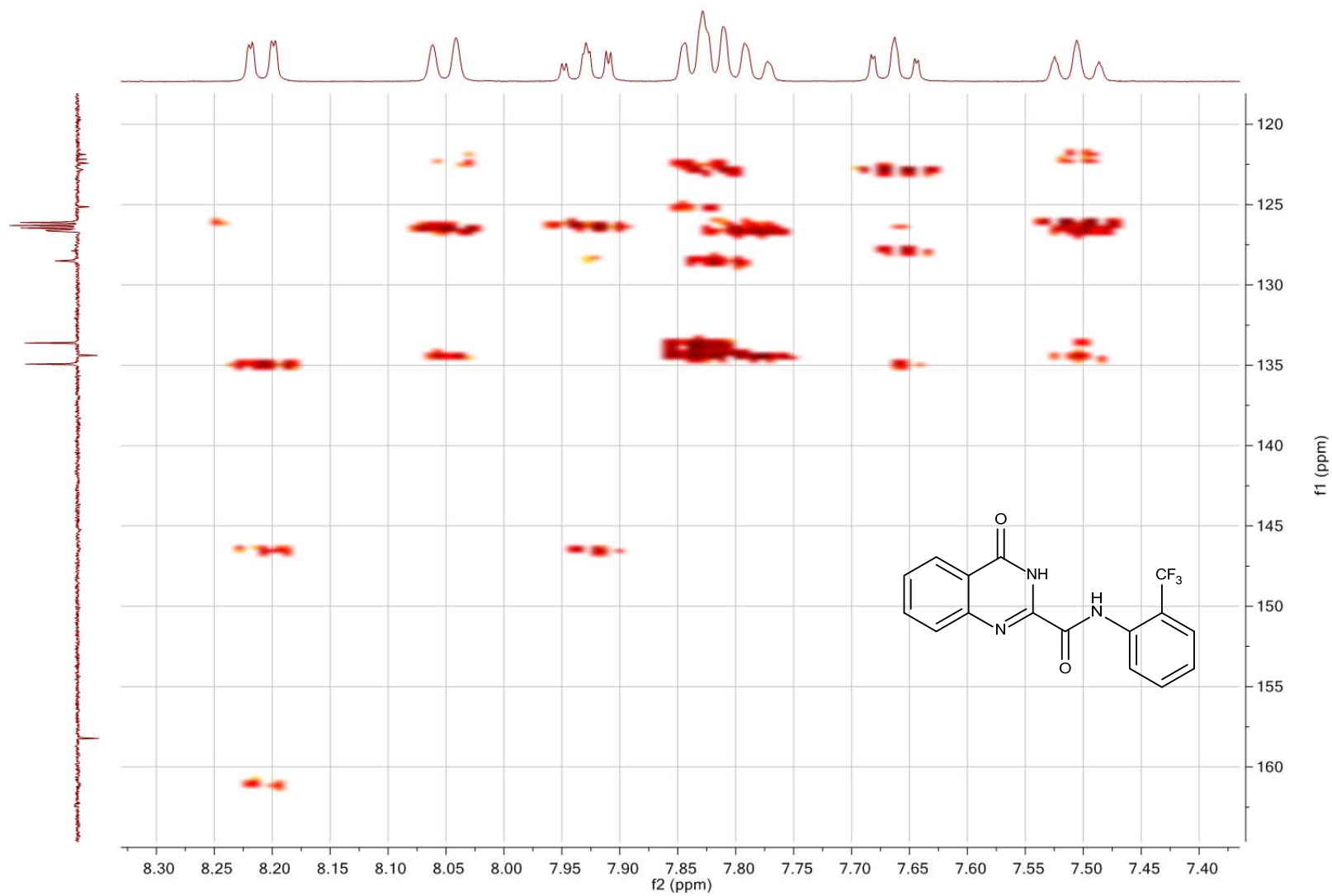
Tafel 4: *N*-(2-Trifluormethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2)

AVH1; 4-Oxo-N-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide HSQC / DMSO



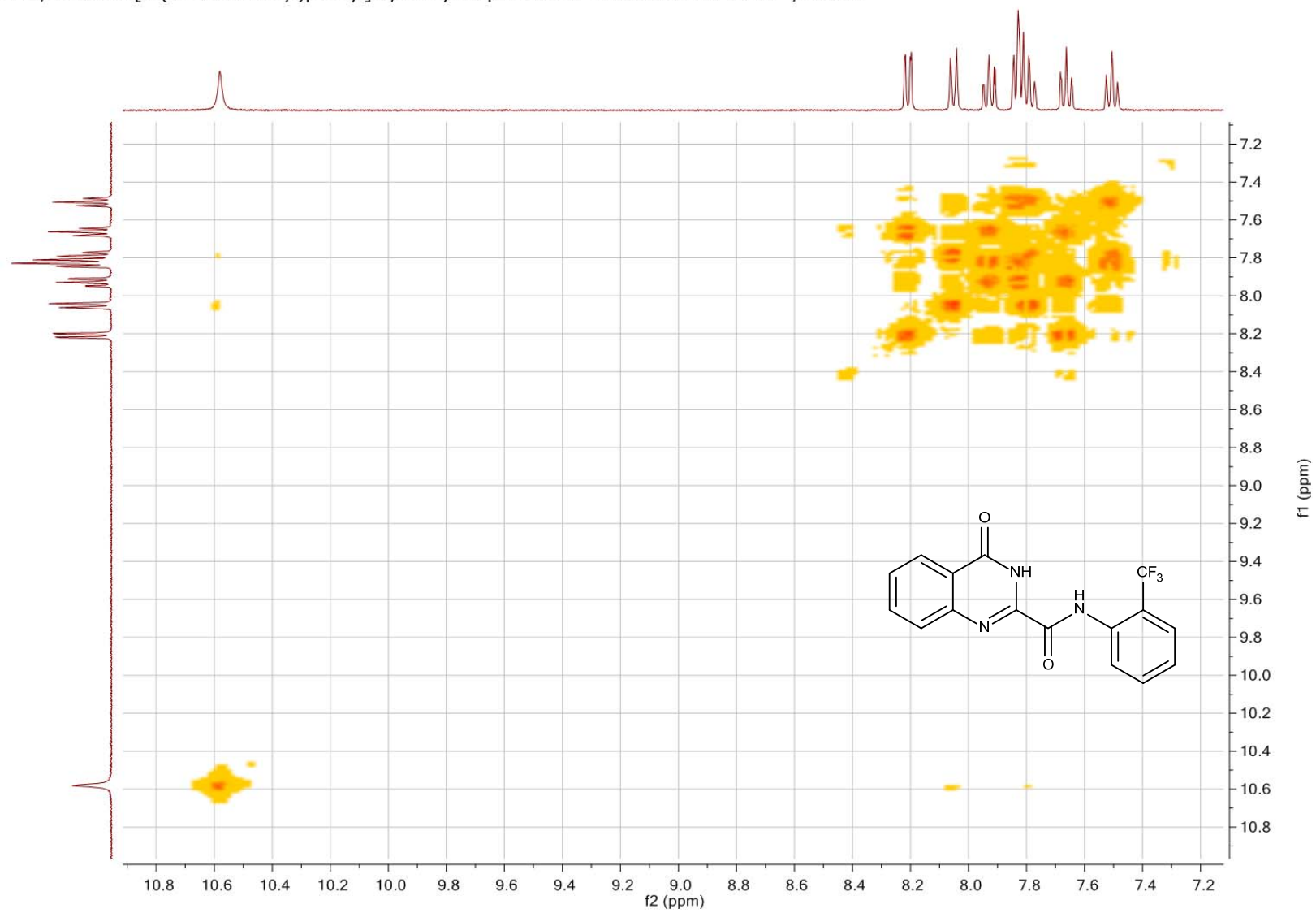
Tafel 5: *N*-(2-Trifluormethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2)

AVH1; 4-Oxo-N-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide HMBC / DMSO



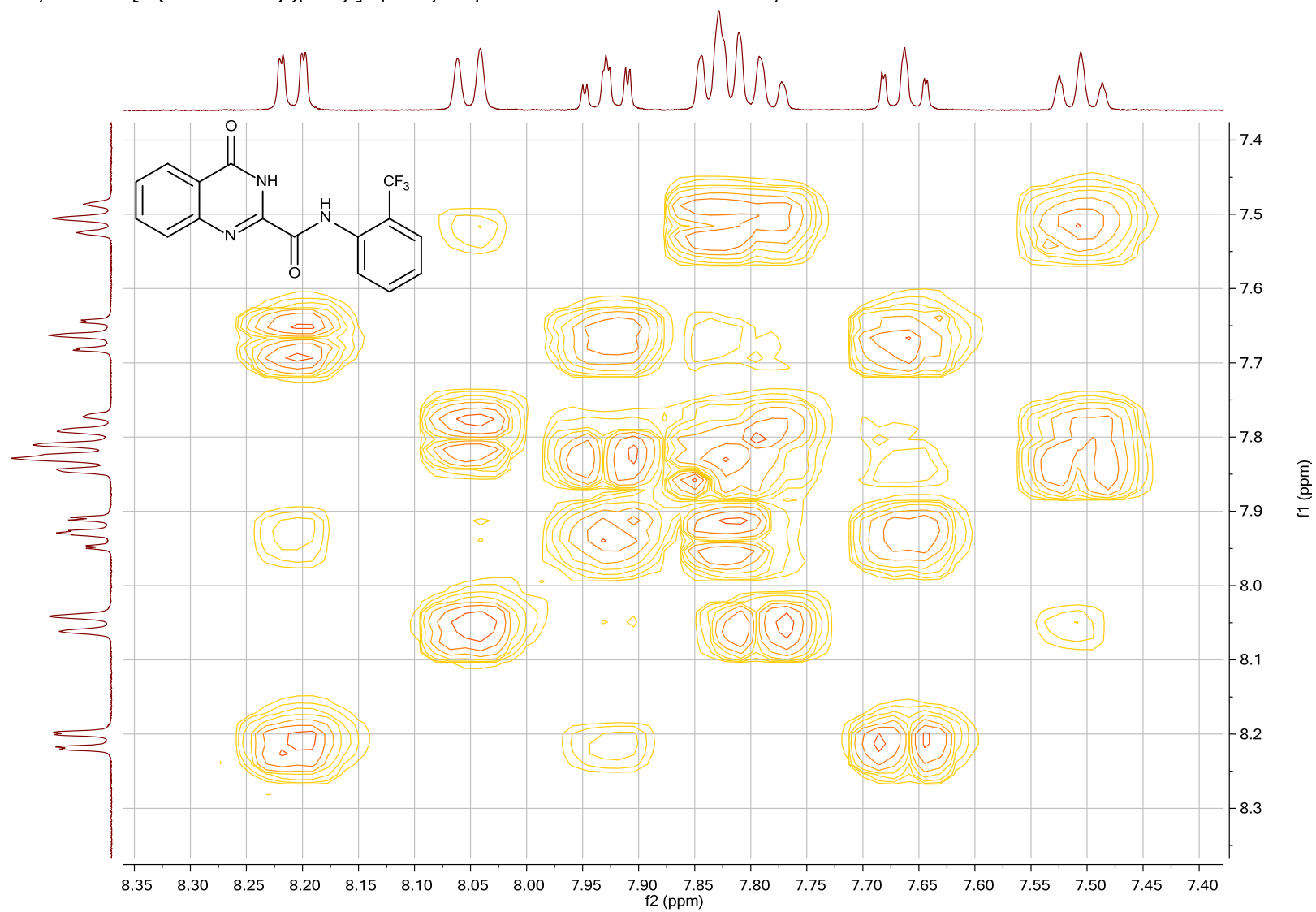
Tafel 6: *N*-(2-Trifluormethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2)

AVH1; 4-Oxo-N-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide COSY / DMSO



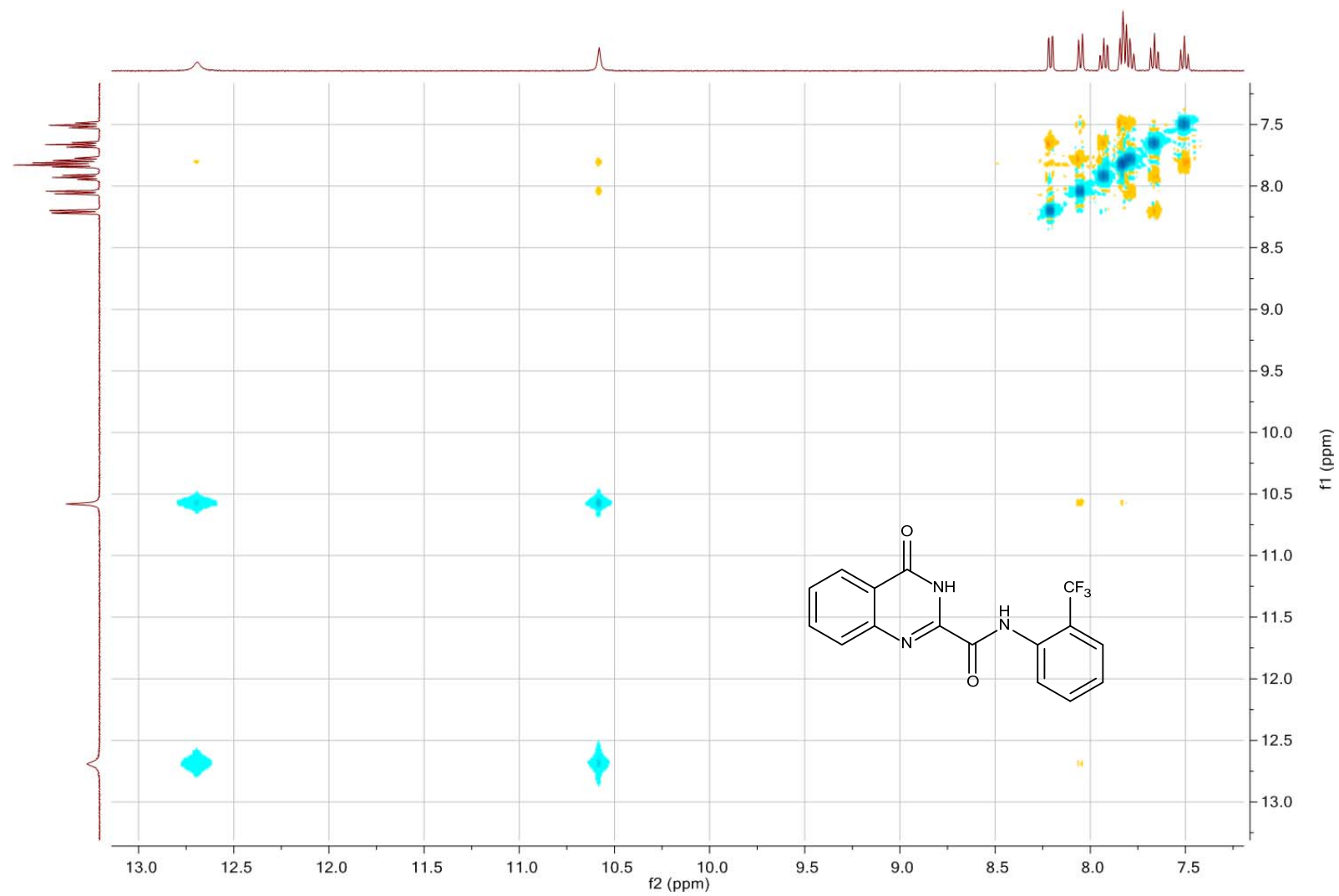
Tafel 7: *N*-(2-Trifluormethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2)

AVH1; 4-Oxo-N-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide COSY / DMSO

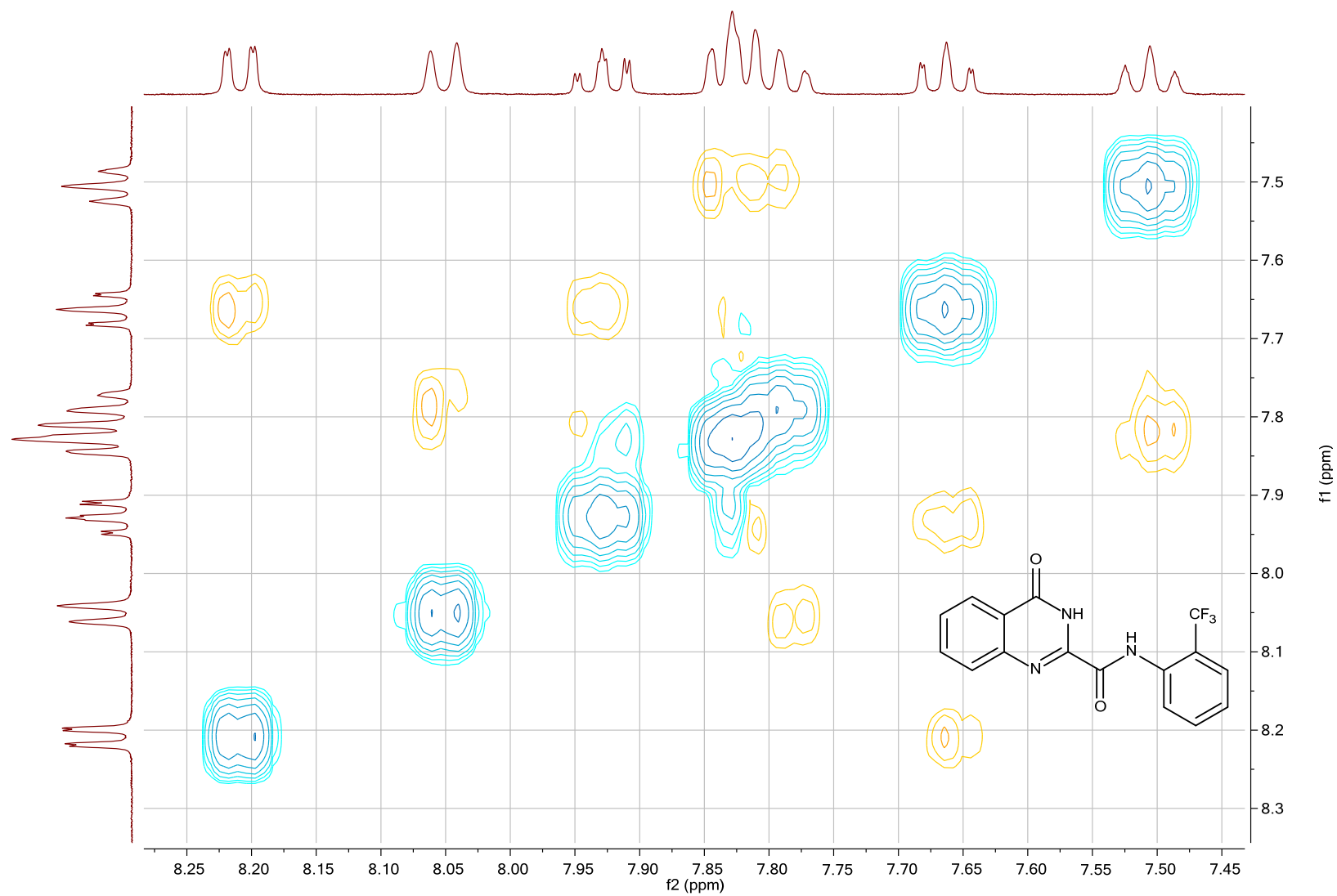


Tafel 8: *N*-(2-Trifluormethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2)

AVH1; 4-Oxo-N-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide NOESY / DMSO

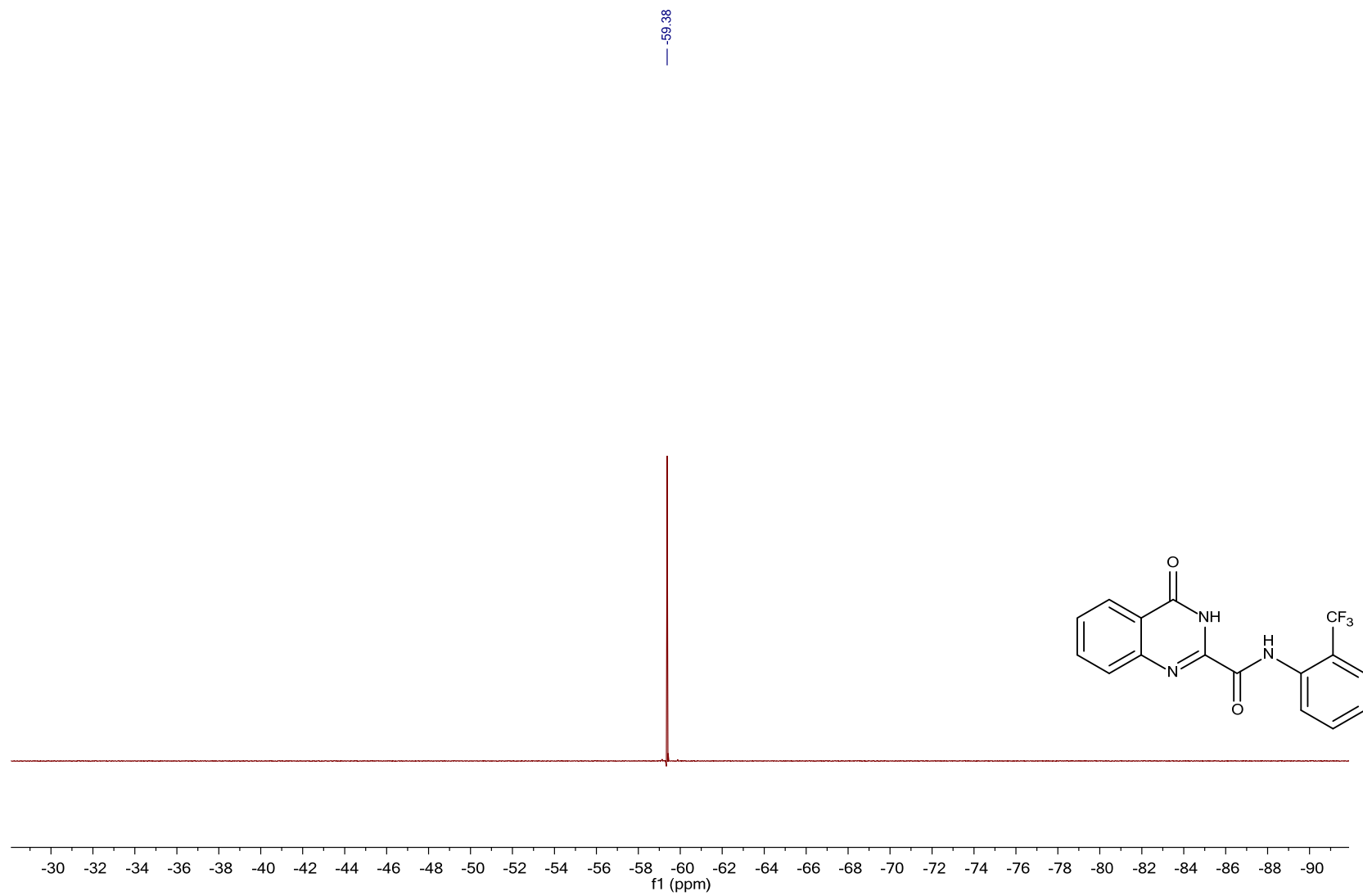


Tafel 9: *N*-(2-Trifluormethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2)



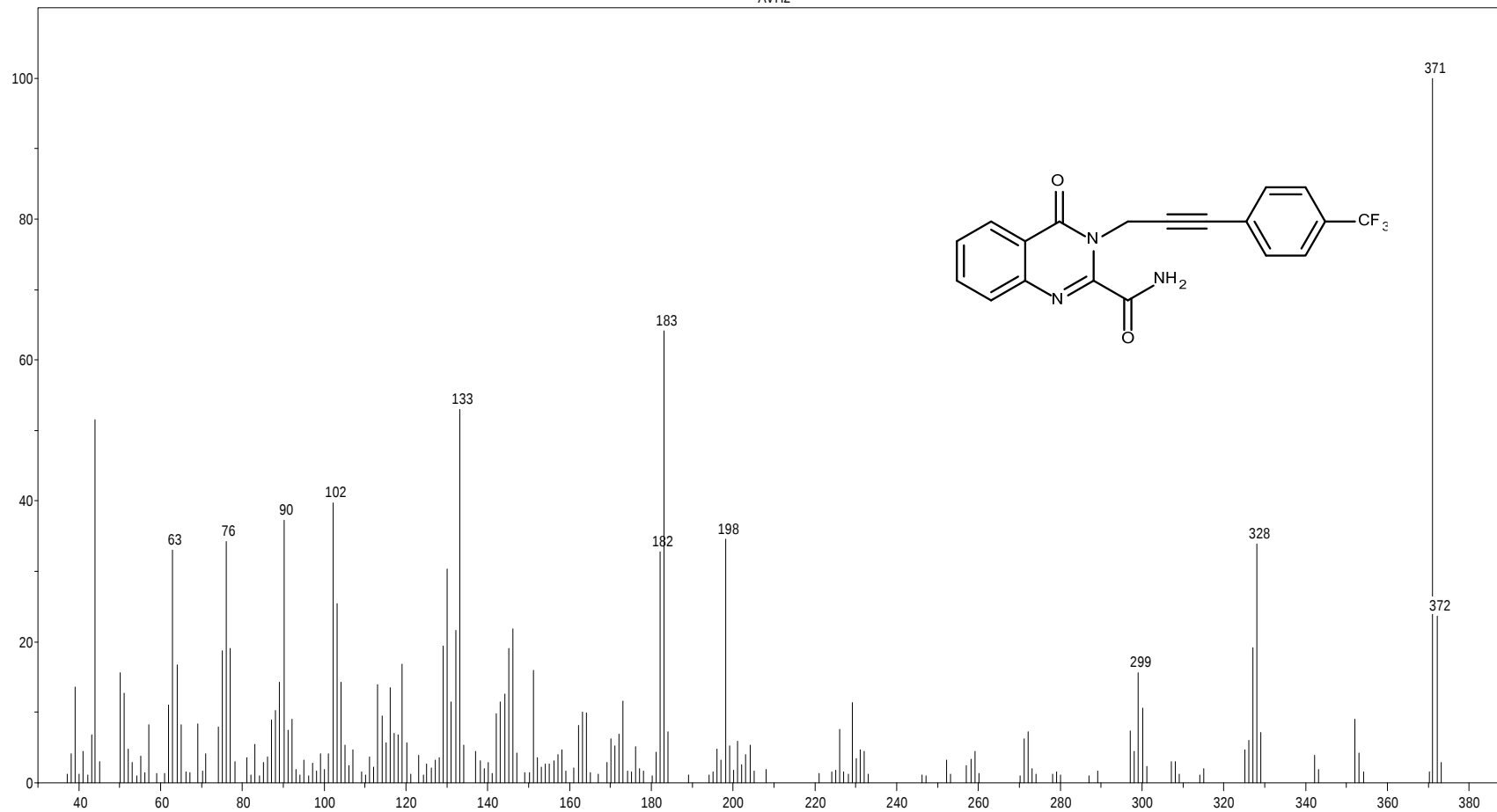
Tafel 10: *N*-(2-Trifluormethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2)

AVH1; 4-Oxo-N-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide 19F / DMSO



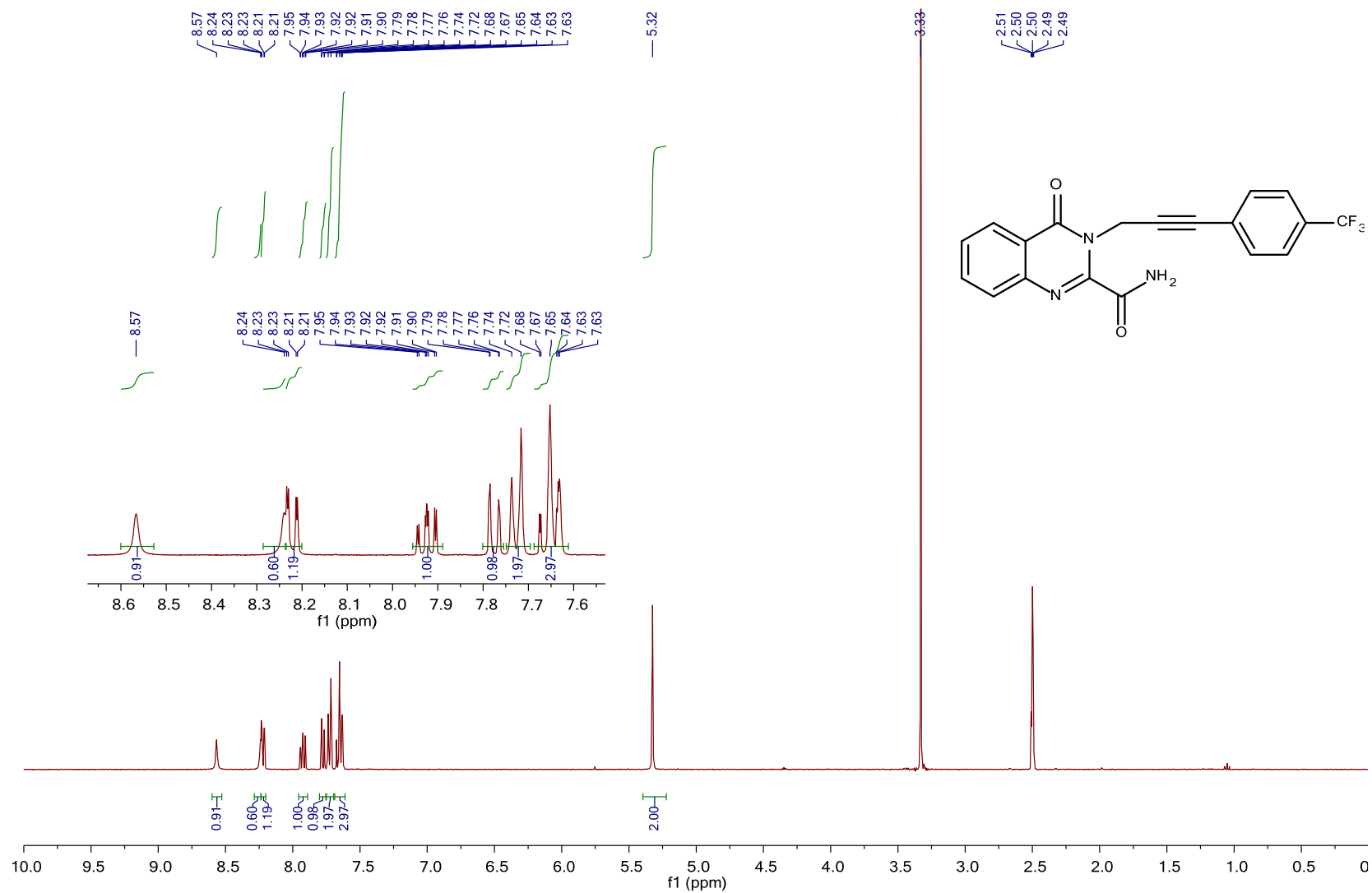
Tafel 11: *N*-(2-Trifluormethylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2)

AVH2



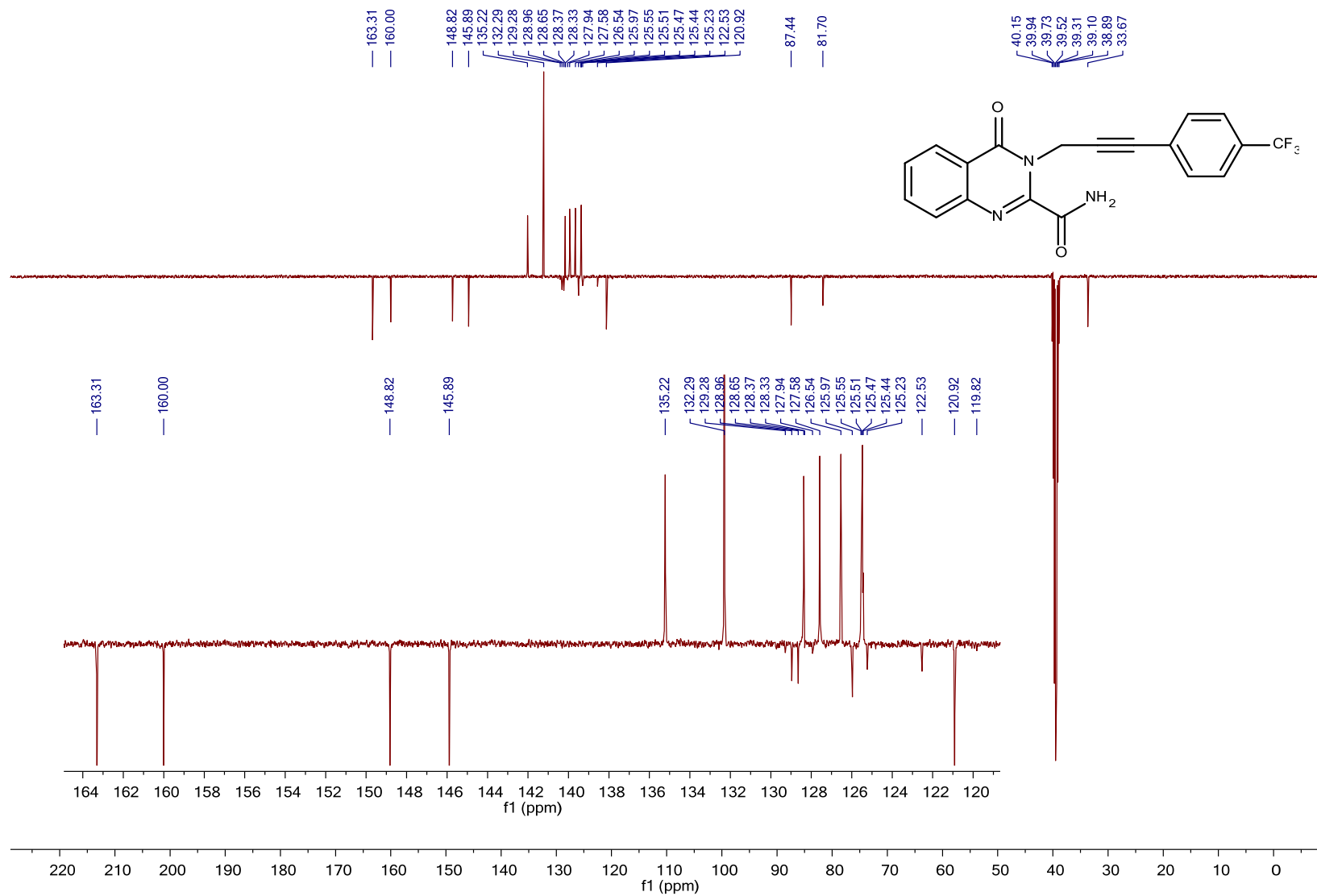
Tafel 12: 3-[3-(4-Trifluormethylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (5)

AVH2; 4-Oxo-3-{3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-yn-1-yl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide 1H / CDCl₃



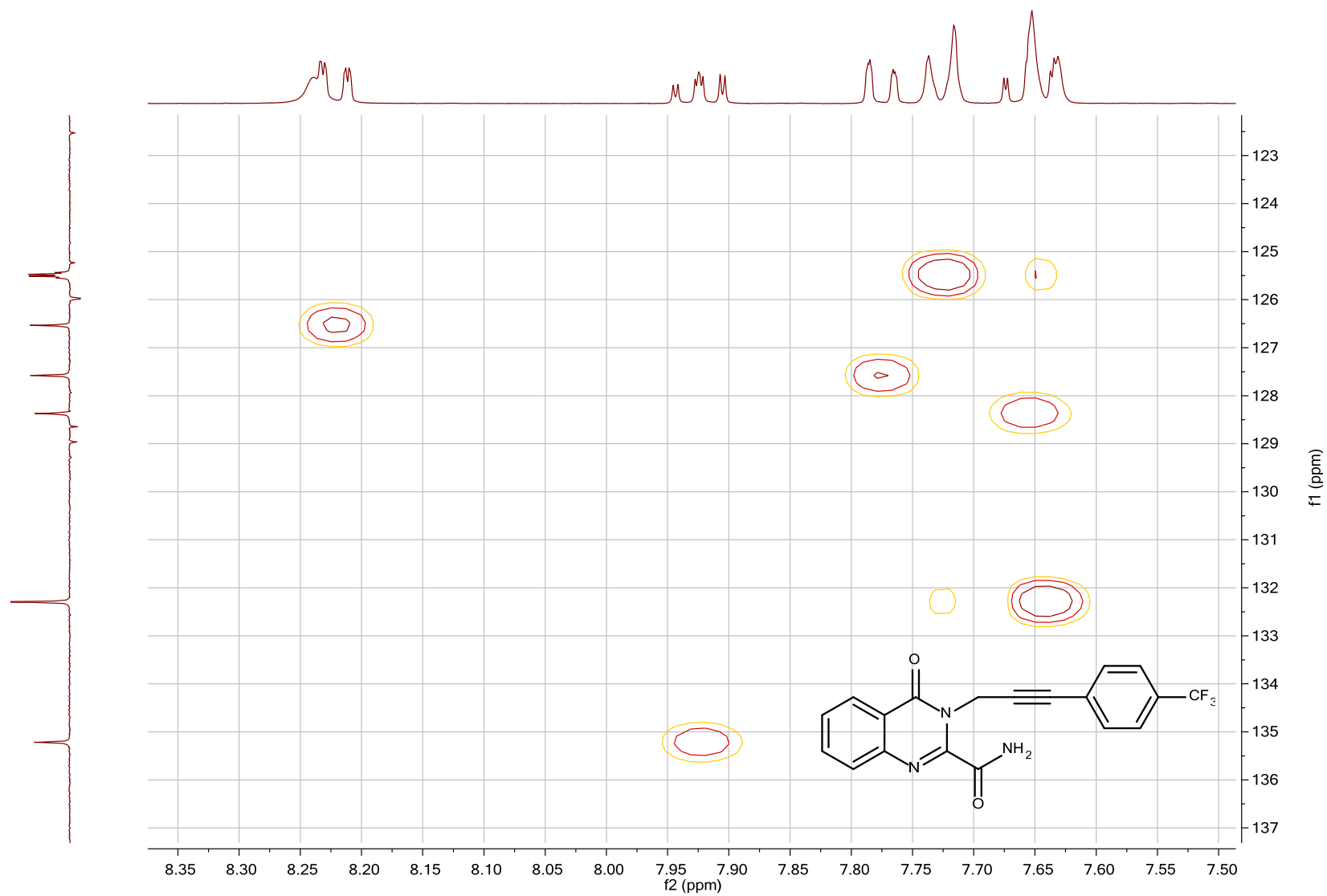
Tafel 13: 3-[3-(4-Trifluormethylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (5)

AVH2; 4-Oxo-3-{3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-yn-1-yl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide C13APT / CDCl3



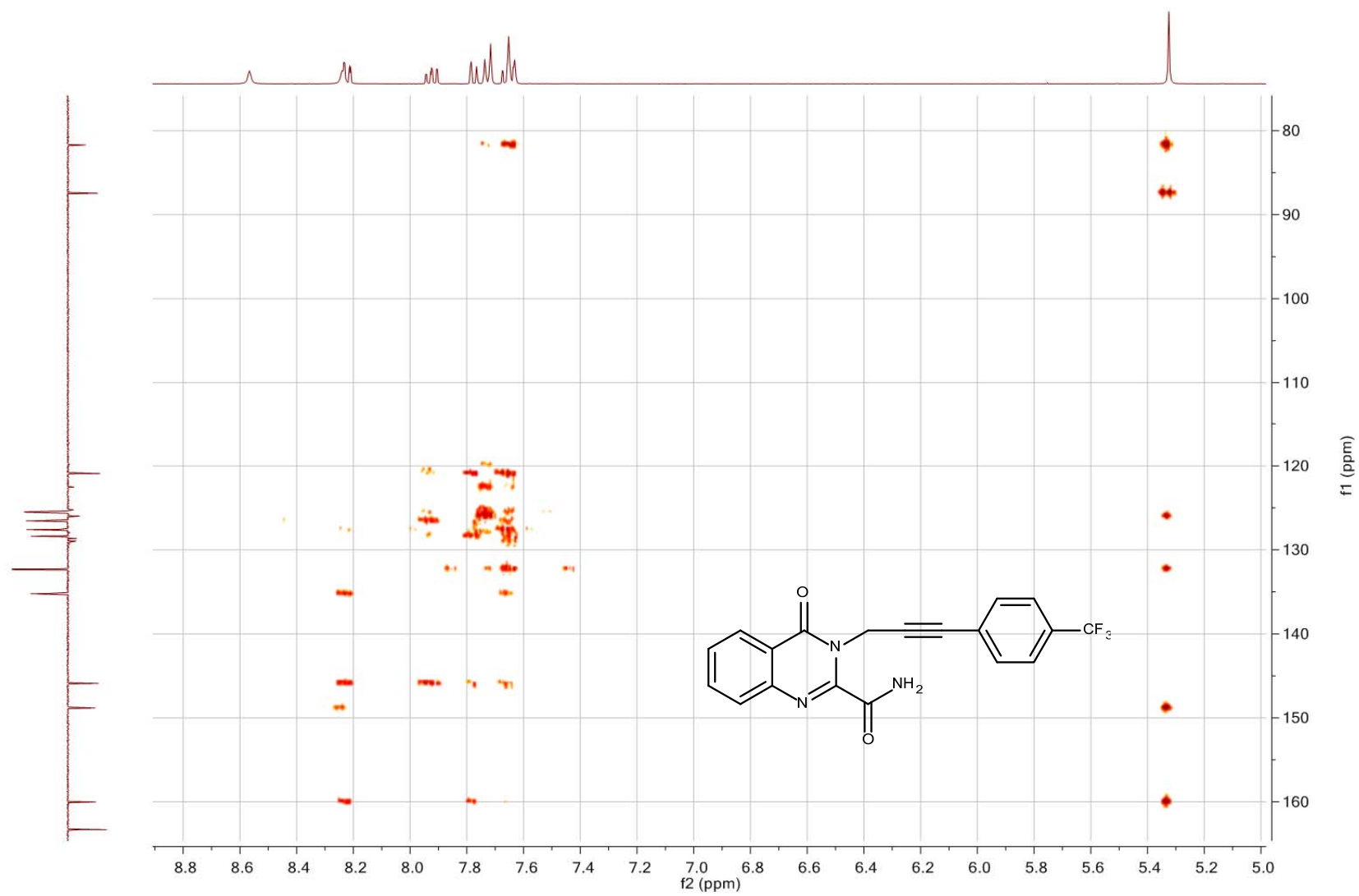
Tafel 14: 3-[3-(4-Trifluormethylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (5)

AVH2; 4-Oxo-3-{3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-yn-1-yl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide HSQC / CDCl₃



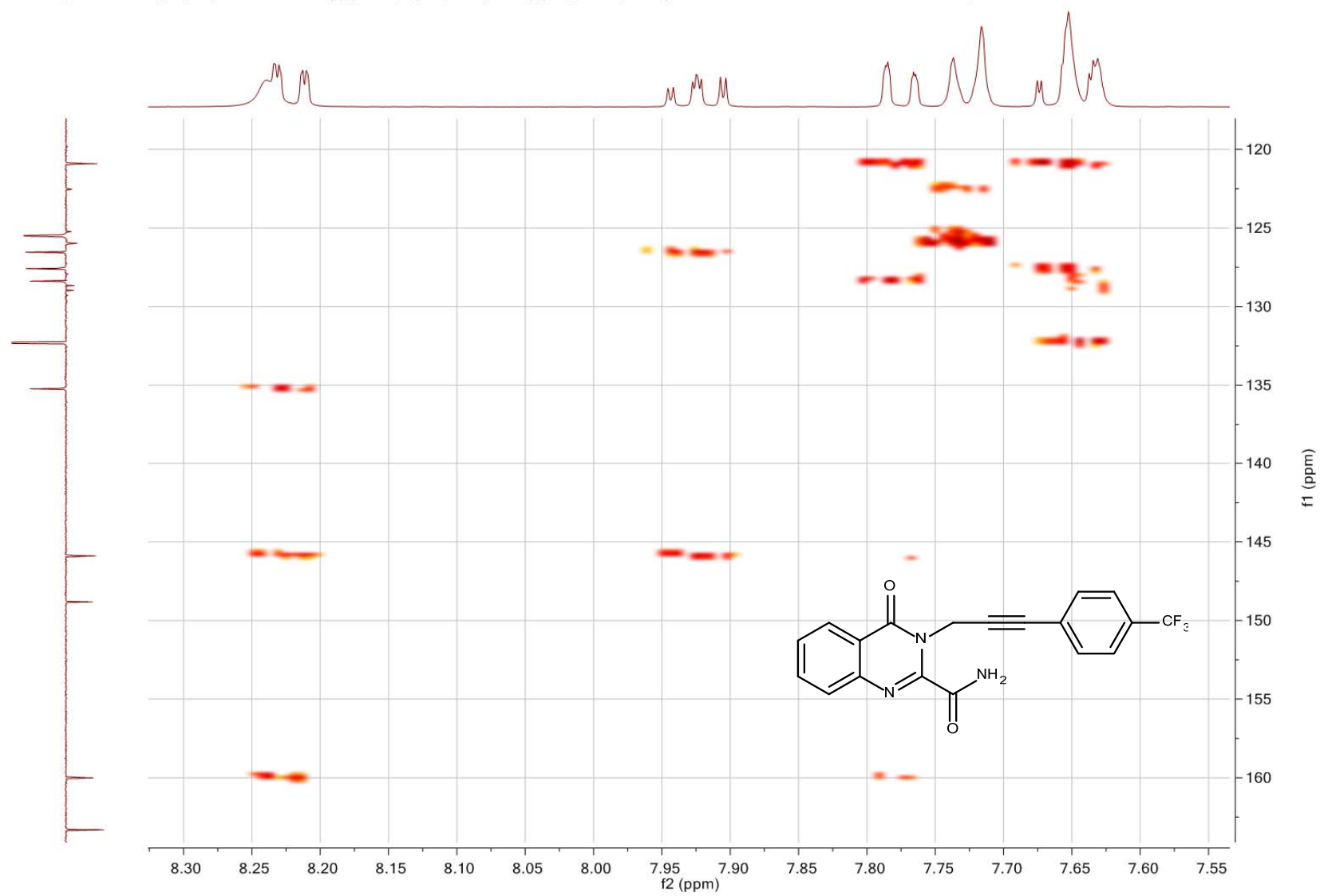
Tafel 15: 3-[3-(4-Trifluormethylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (5)

AVH2; 4-Oxo-3-{3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-yn-1-yl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide HMBC / CDCl₃



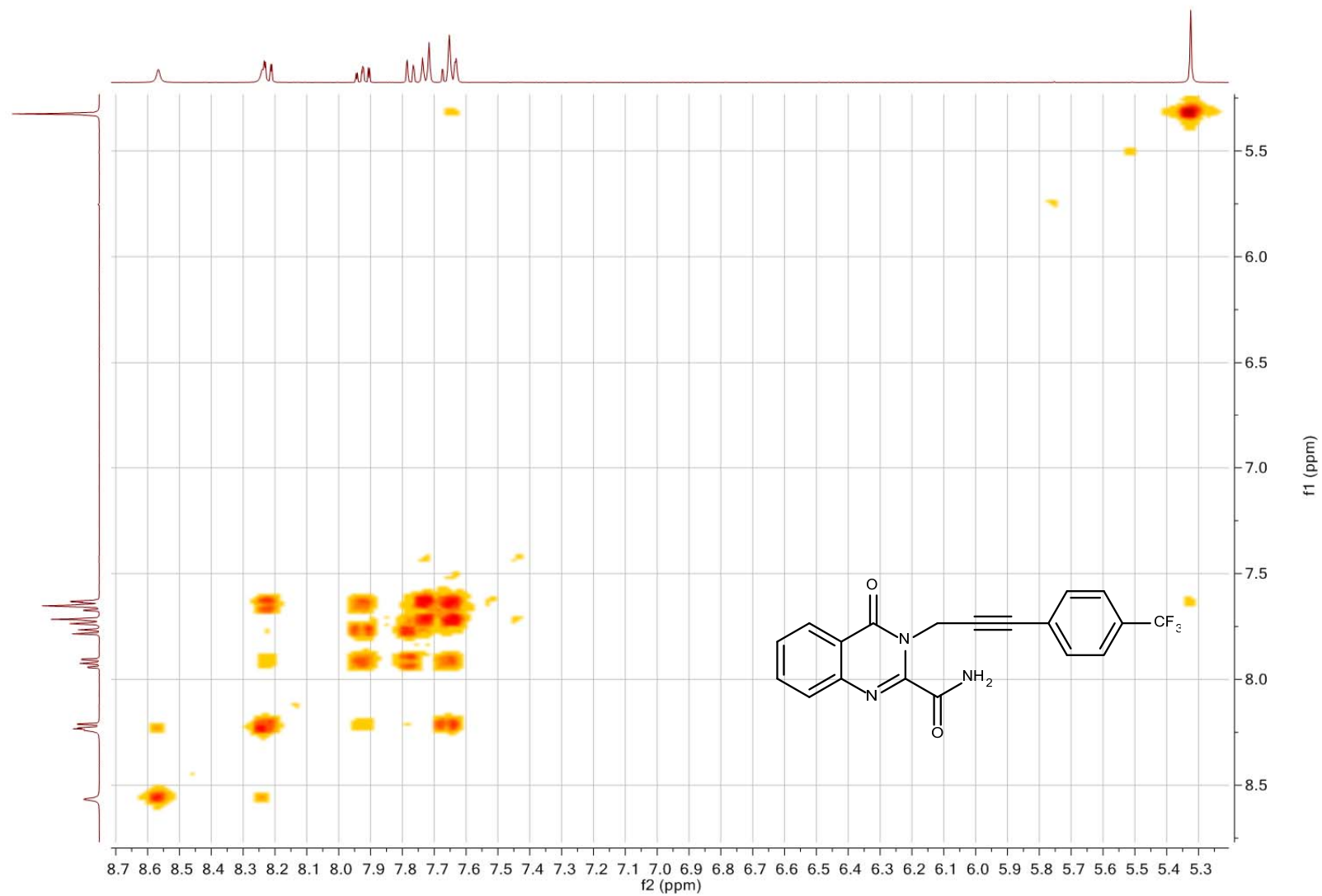
Tafel 16: 3-[3-(4-Trifluormethylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (5)

AVH2; 4-Oxo-3-{3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-yn-1-yl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide HMBC / CDCl₃



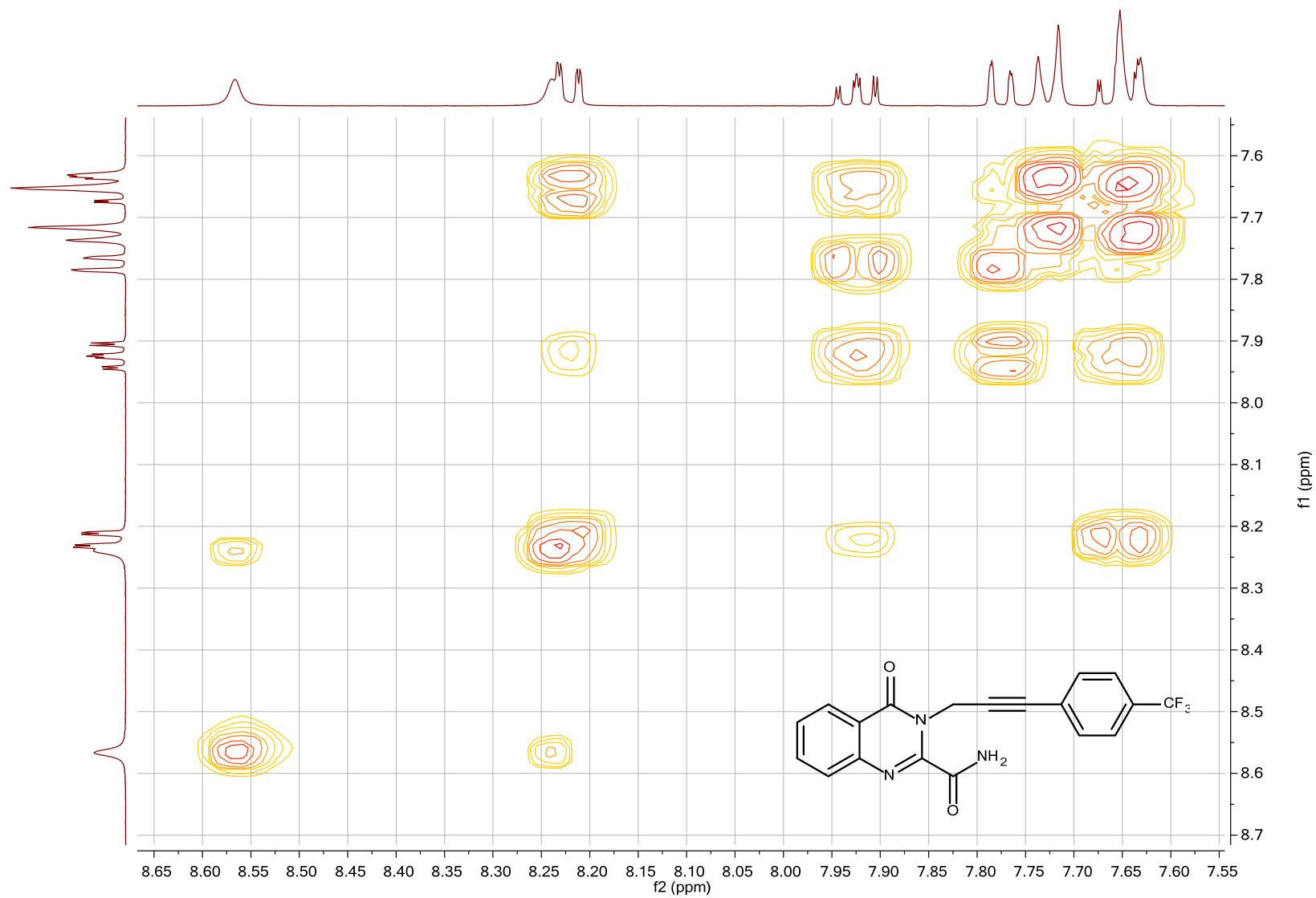
Tafel 17: 3-[3-(4-Trifluormethylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (5)

AVH2; 4-Oxo-3-{3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-yn-1-yl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide COSY / CDCl₃



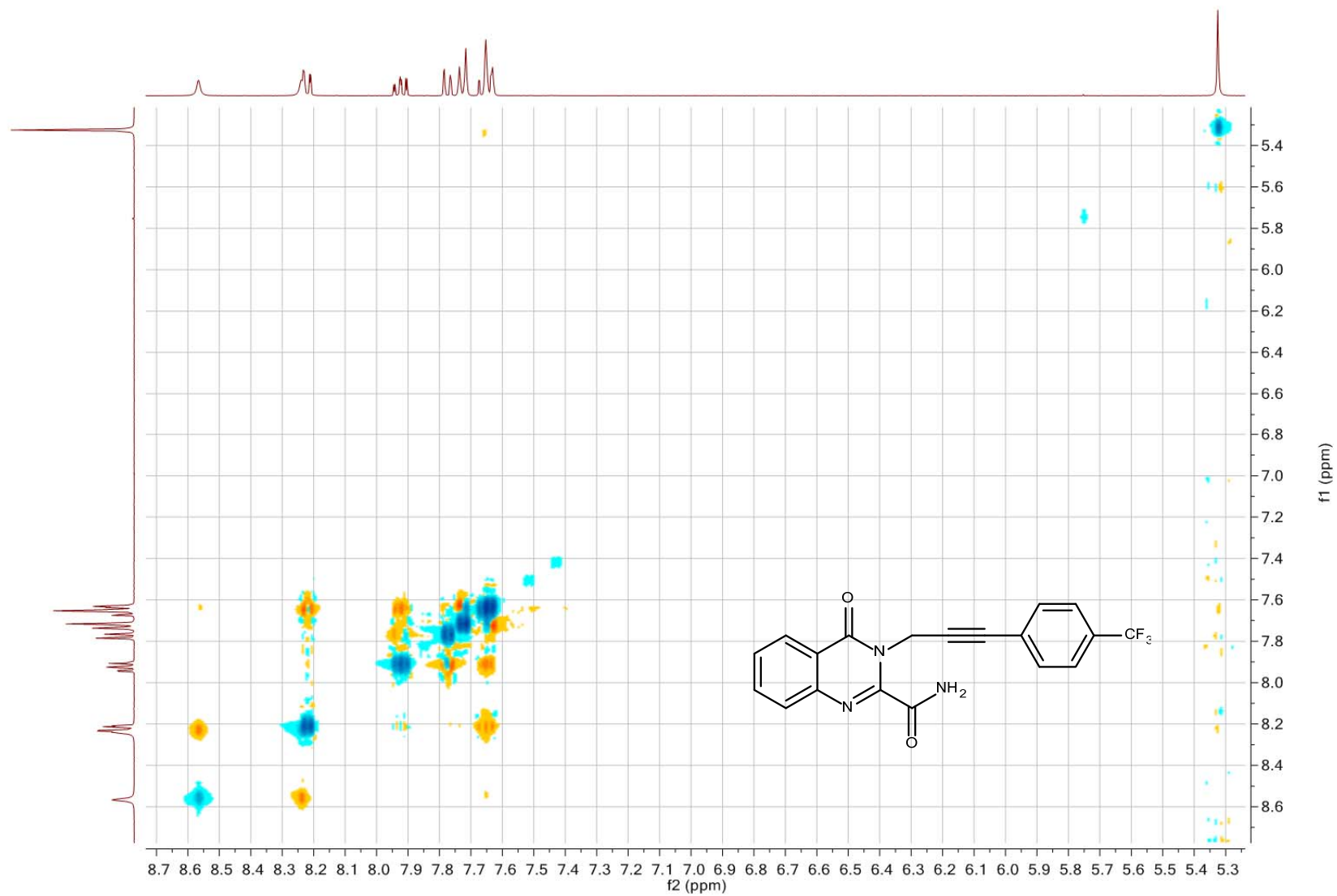
Tafel 18: 3-[3-(4-Trifluormethylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (5)

AVH2; 4-Oxo-3-{3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-yn-1-yl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide COSY / CDCl₃

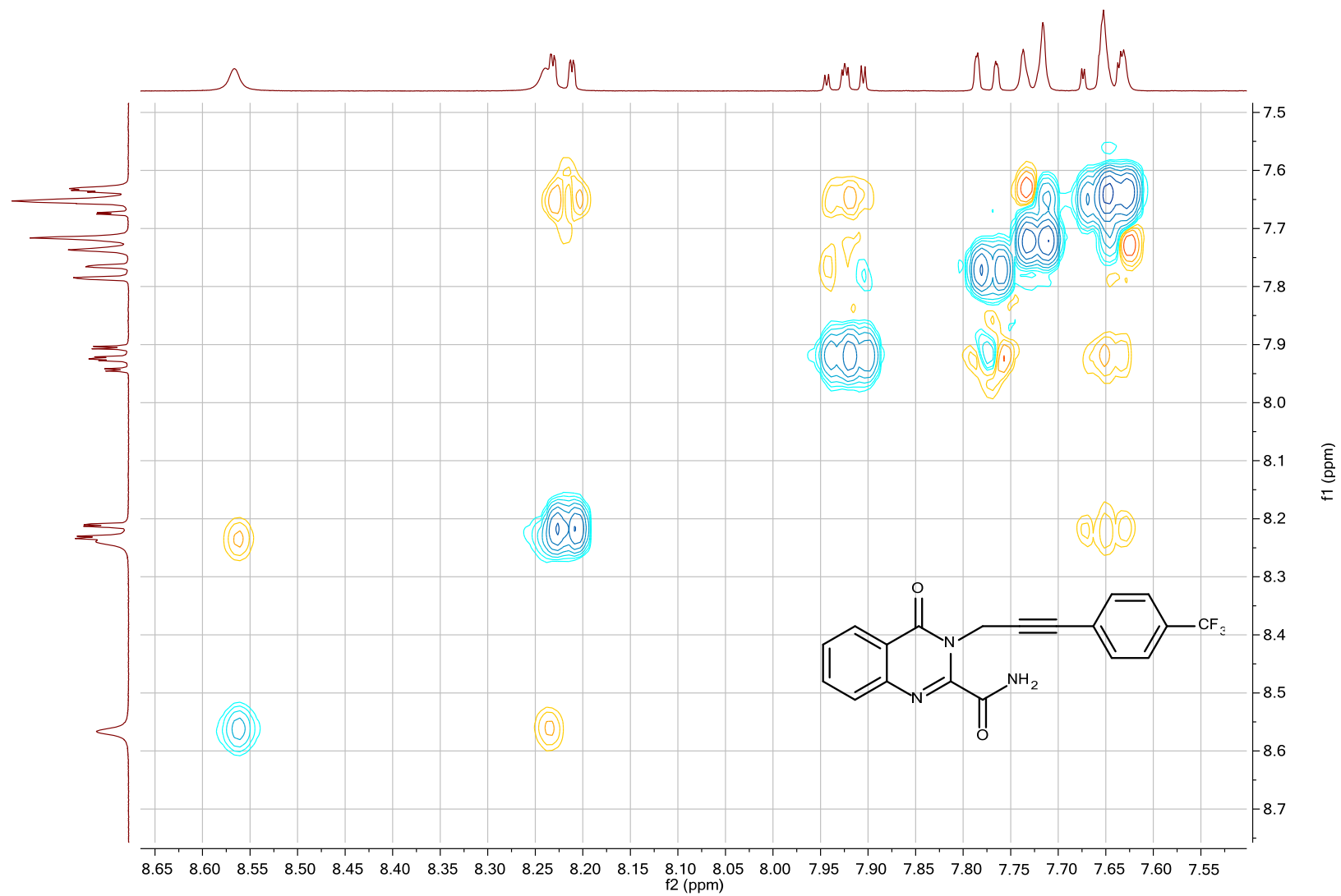


Tafel 19: 3-[3-(4-Trifluormethylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (5)

AVH2; 4-Oxo-3-{3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-yn-1-yl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide NOESY / CDCl₃

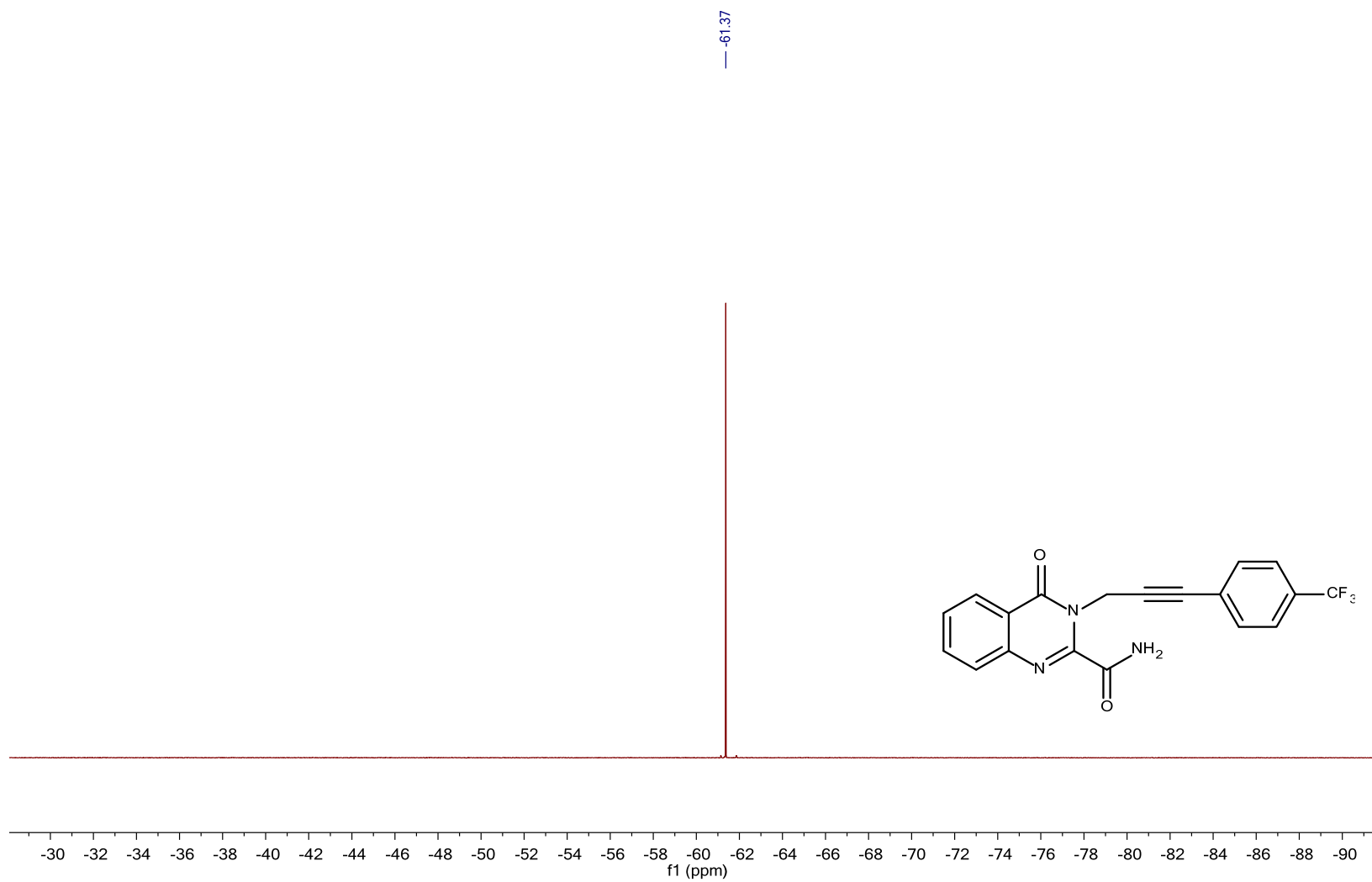


Tafel 20: 3-[3-(4-Trifluormethylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (5)

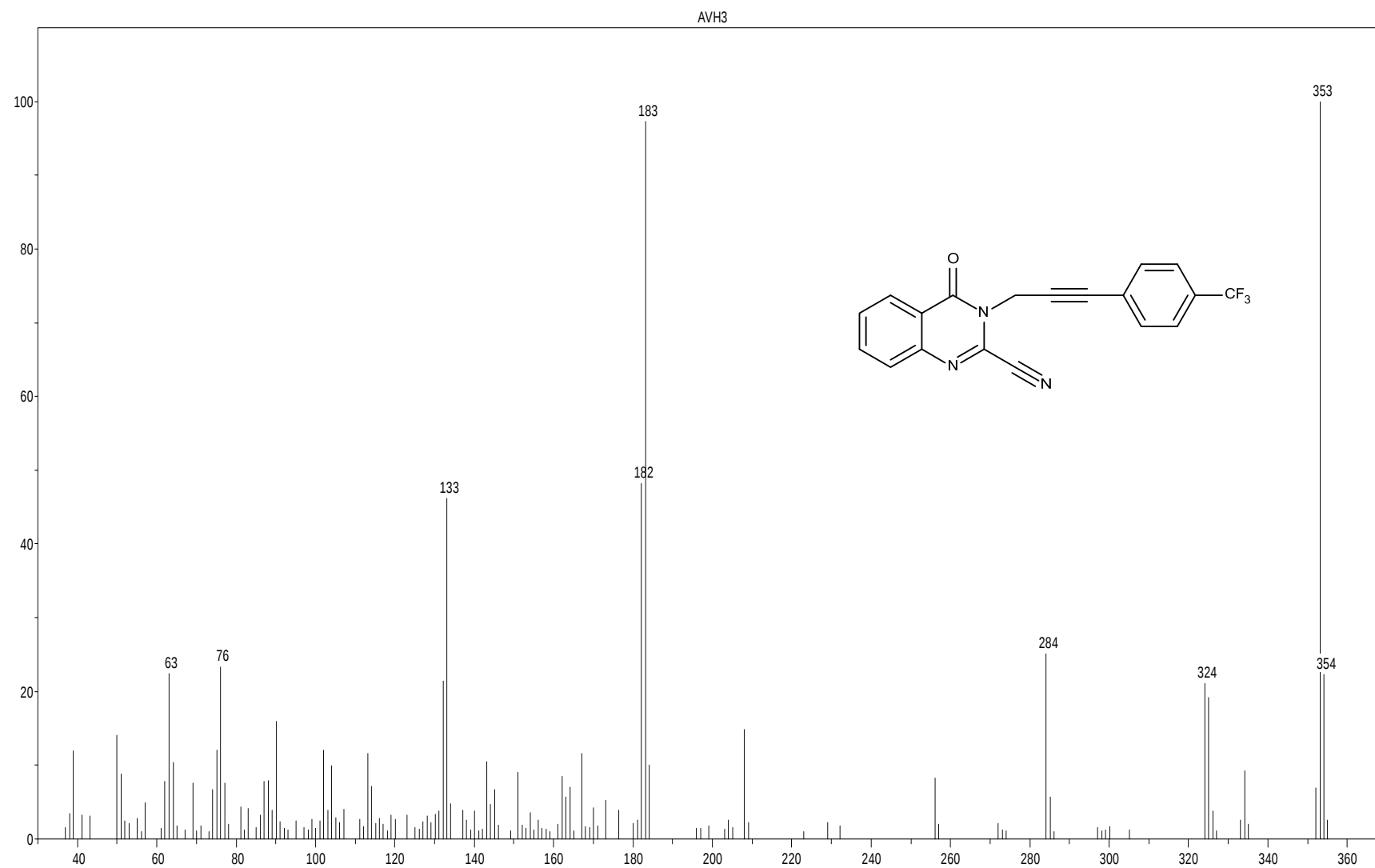


Tafel 21: 3-[3-(4-Trifluormethylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (5)

AVH2; 4-Oxo-3-{3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-yn-1-yl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxamide 19F / CDCl3

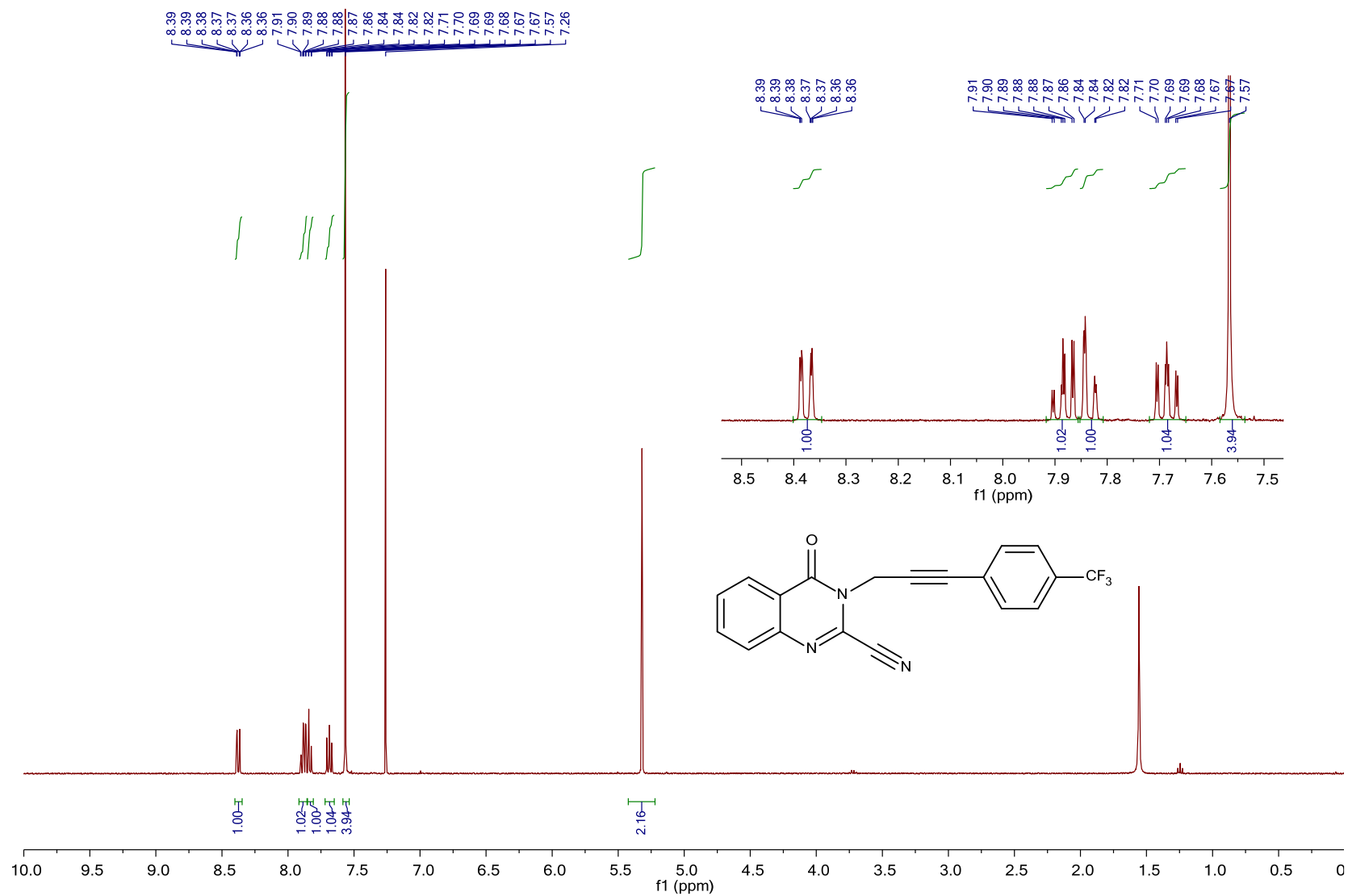


Tafel 22: 3-[3-(4-Trifluormethylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (5)



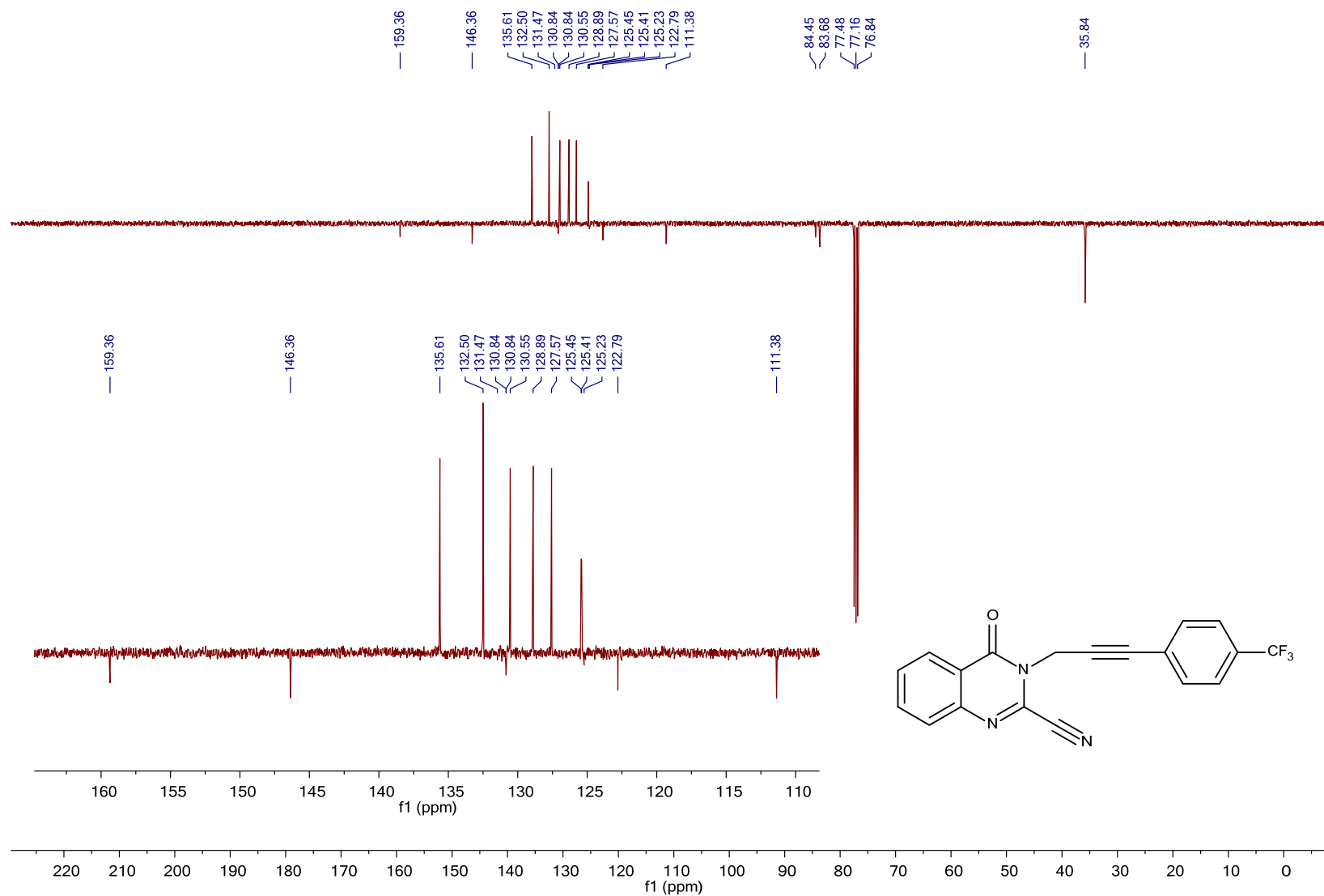
Tafel 23: 3-[3-(4-Trifluoromethylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (6)

AVH3; 4-Oxo-3-{3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-yn-1-yl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carbonitrile 1H / CDCl₃



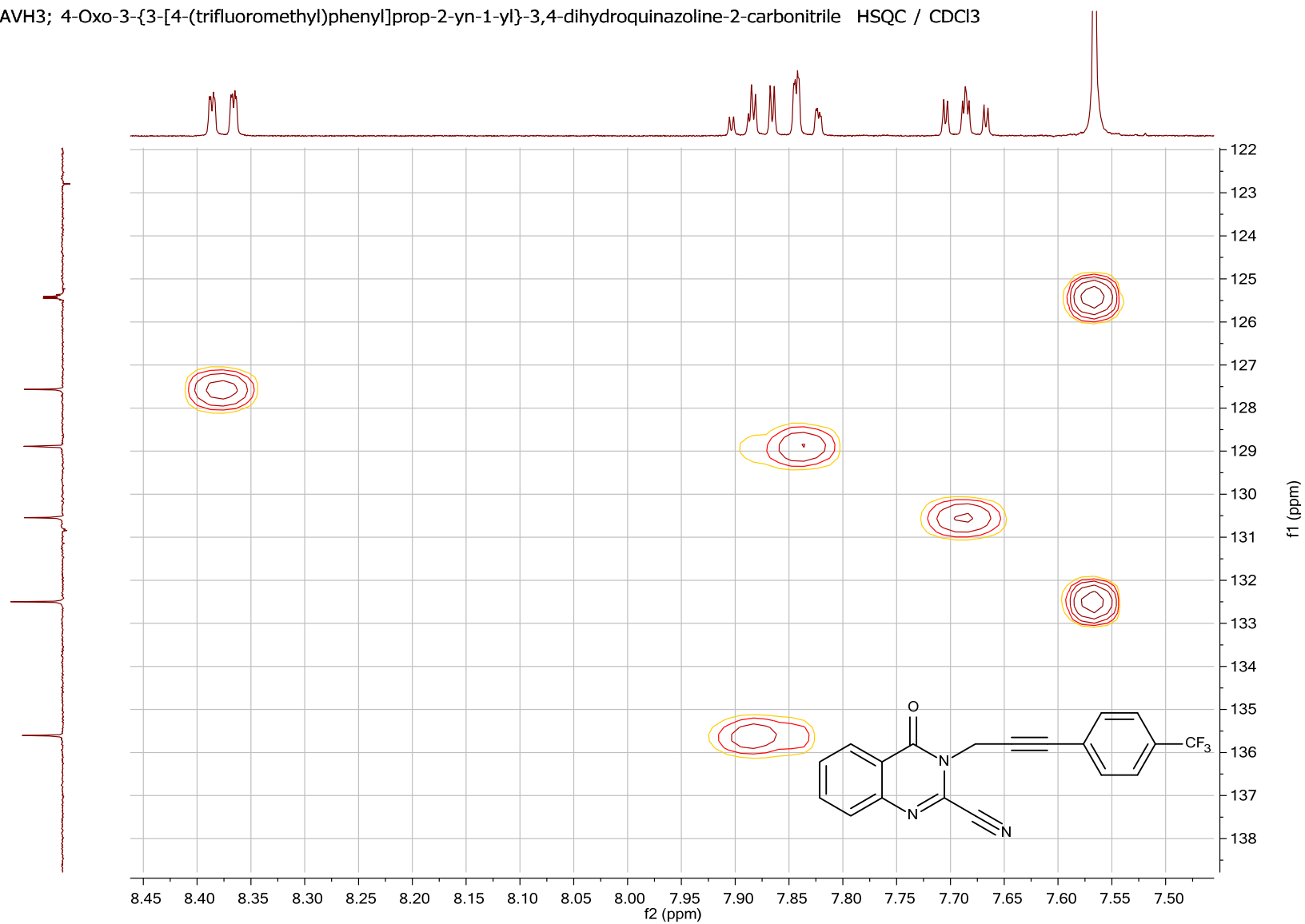
Tafel 24: 3-[3-(4-Trifluormethylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (6)

AVH3; 4-Oxo-3-{3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-yn-1-yl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carbonitrile C13APT / CDCl3



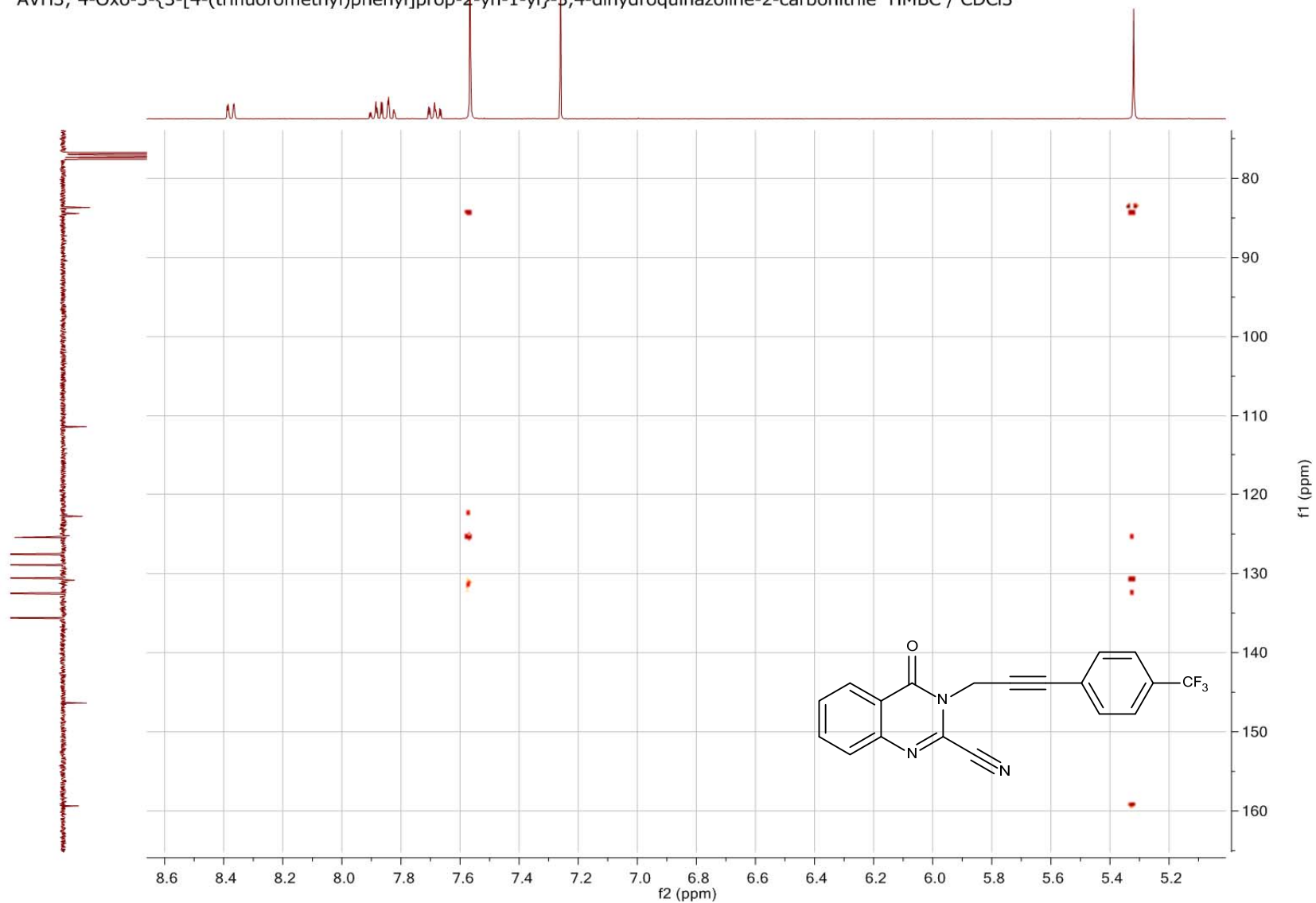
Tafel 25: 3-[3-(4-trifluormethylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (6)

AVH3; 4-Oxo-3-{3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-yn-1-yl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carbonitrile HSQC / CDCl₃



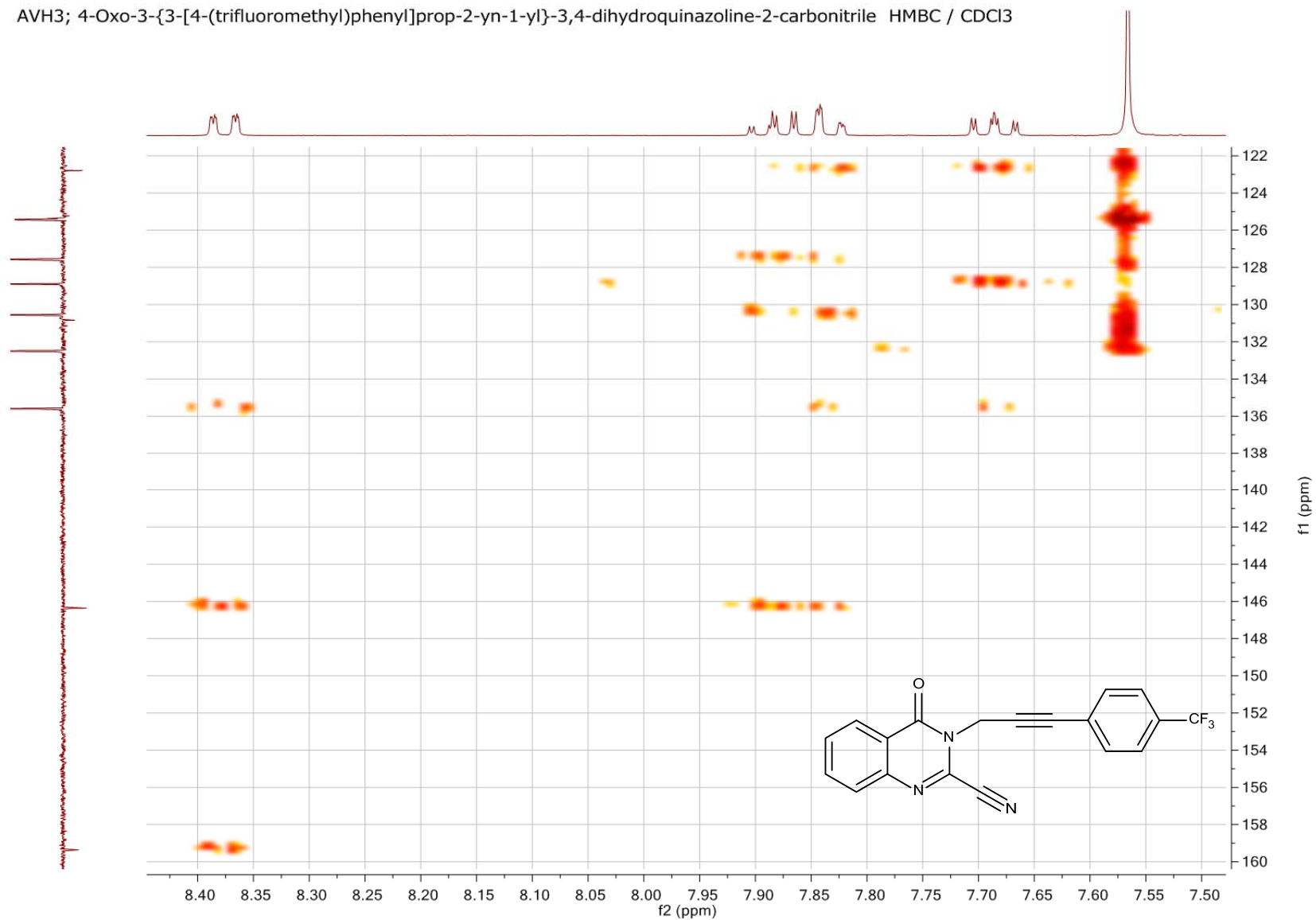
Tafel 26: 3-[3-(4-trifluormethylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (6)

AVH3; 4-Oxo-3-{3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-yn-1-yl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carbonitrile HMBC / CDCl₃



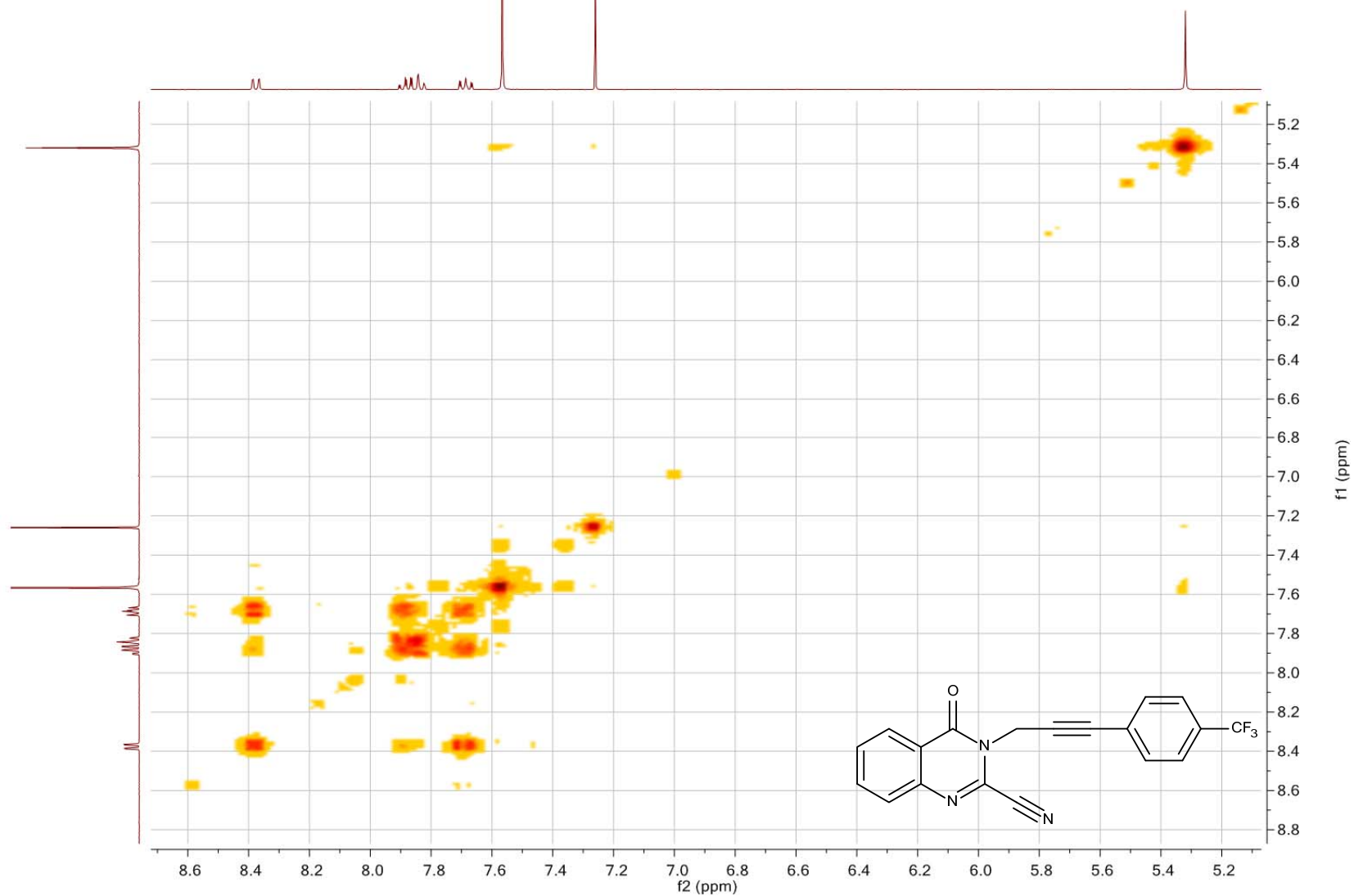
Tafel 27: 3-[3-(4-Trifluormethylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (6)

AVH3; 4-Oxo-3-{3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-yn-1-yl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carbonitrile HMBC / CDCl₃



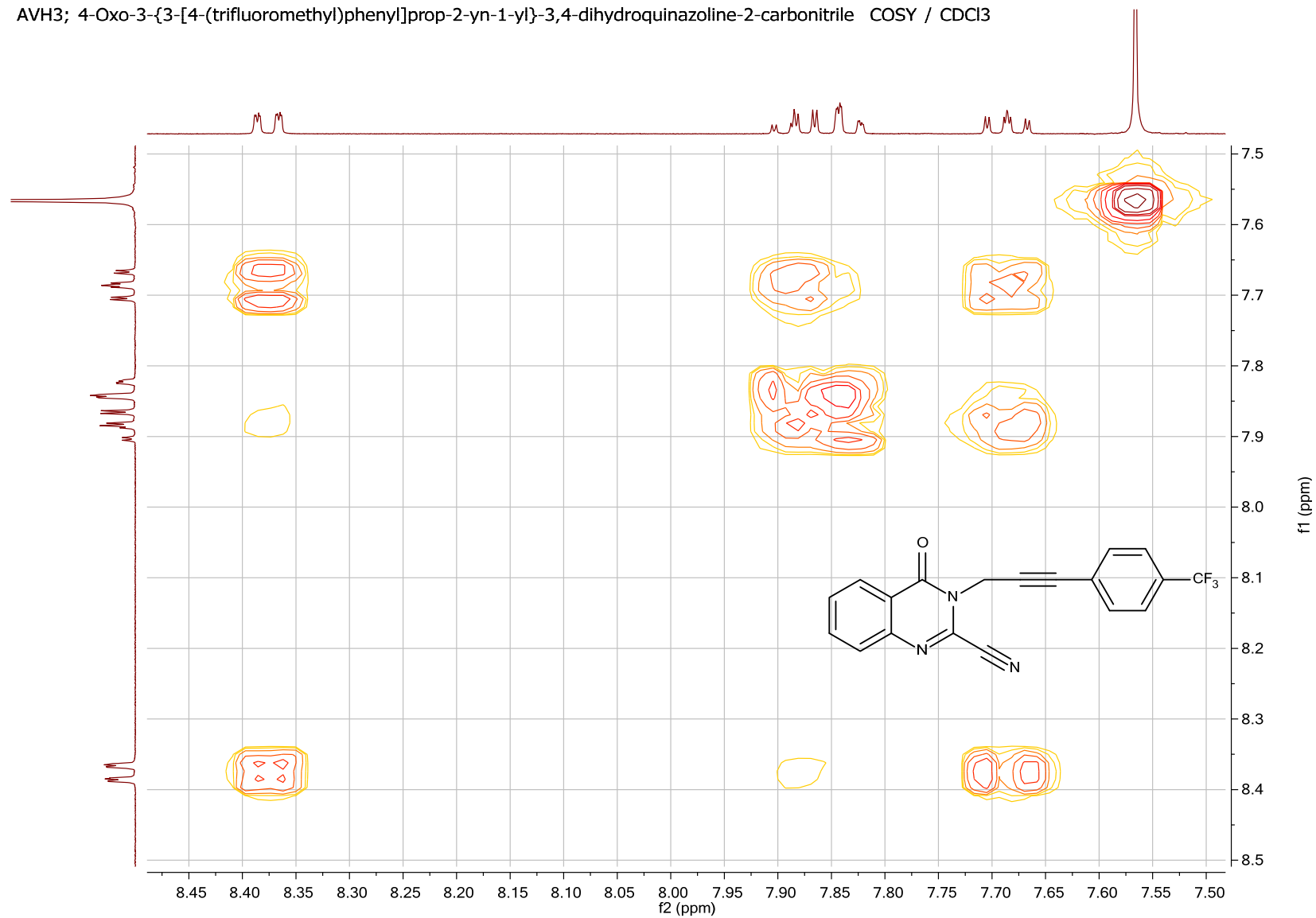
Tafel 28: 3-[3-(4-Trifluoromethylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (6)

AVH3; 4-Oxo-3-{3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-yn-1-yl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carbonitrile COSY / CDCl₃



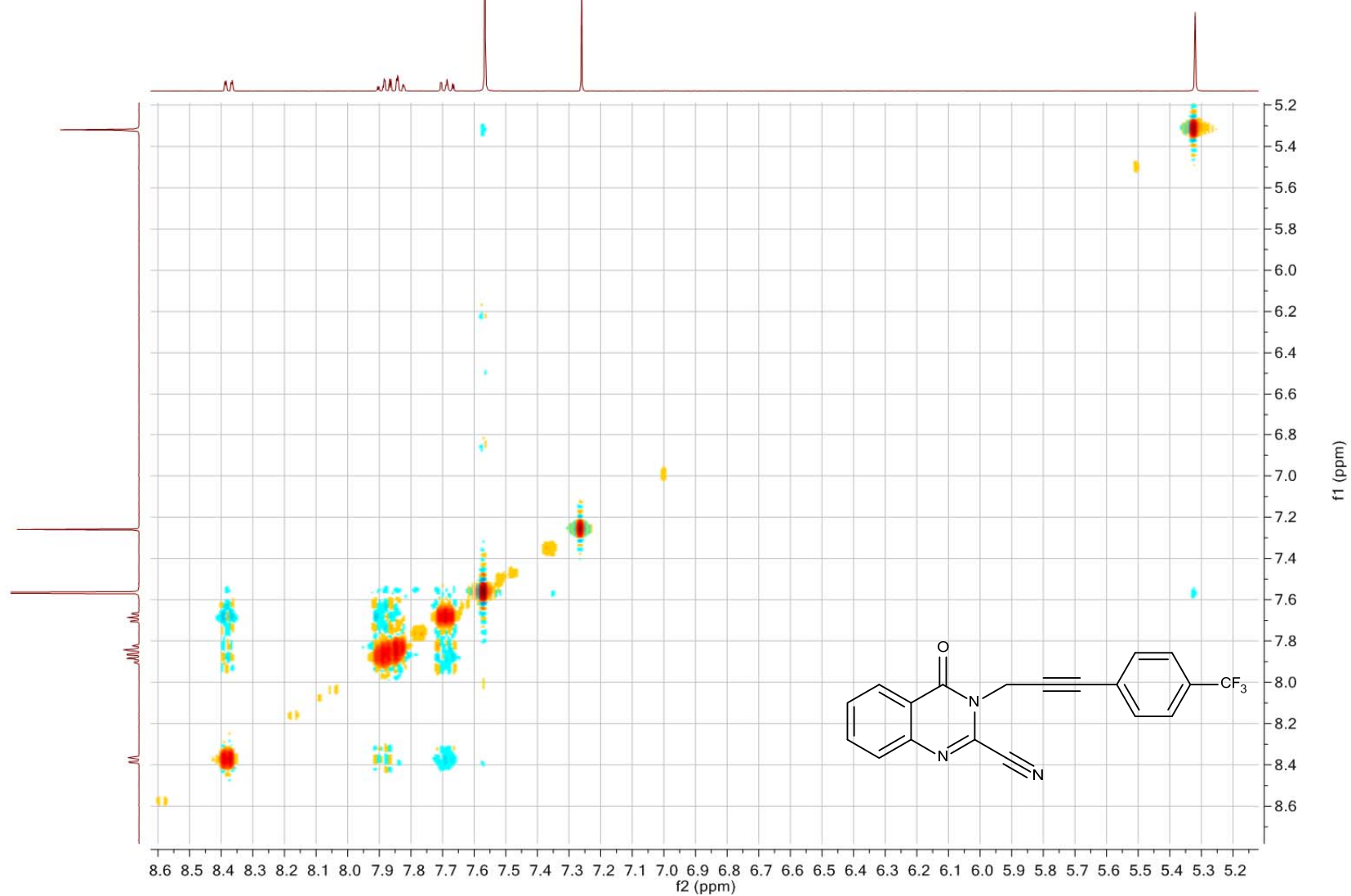
Tafel 29: 3-[3-(4-Trifluormethylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (6)

AVH3; 4-Oxo-3-{3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-yn-1-yl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carbonitrile COSY / CDCl₃



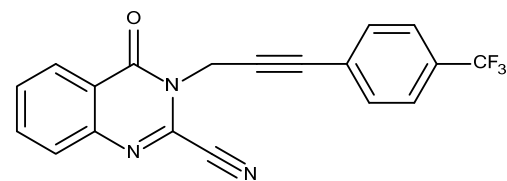
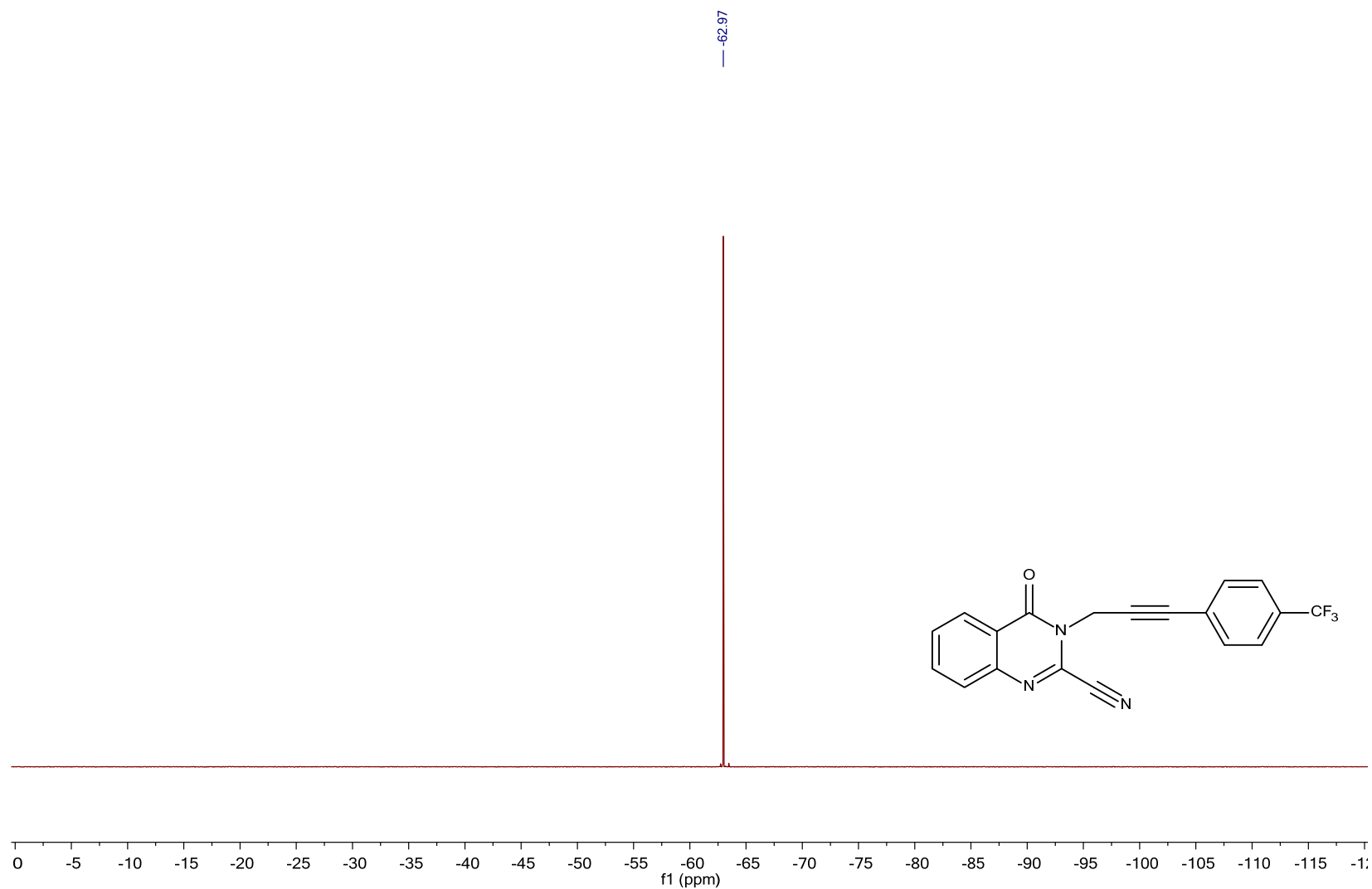
Tafel 30: 3-[3-(4-Trifluormethylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (6)

AVH3; 4-Oxo-3-{3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-yn-1-yl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carbonitrile NOESY / CDCl₃

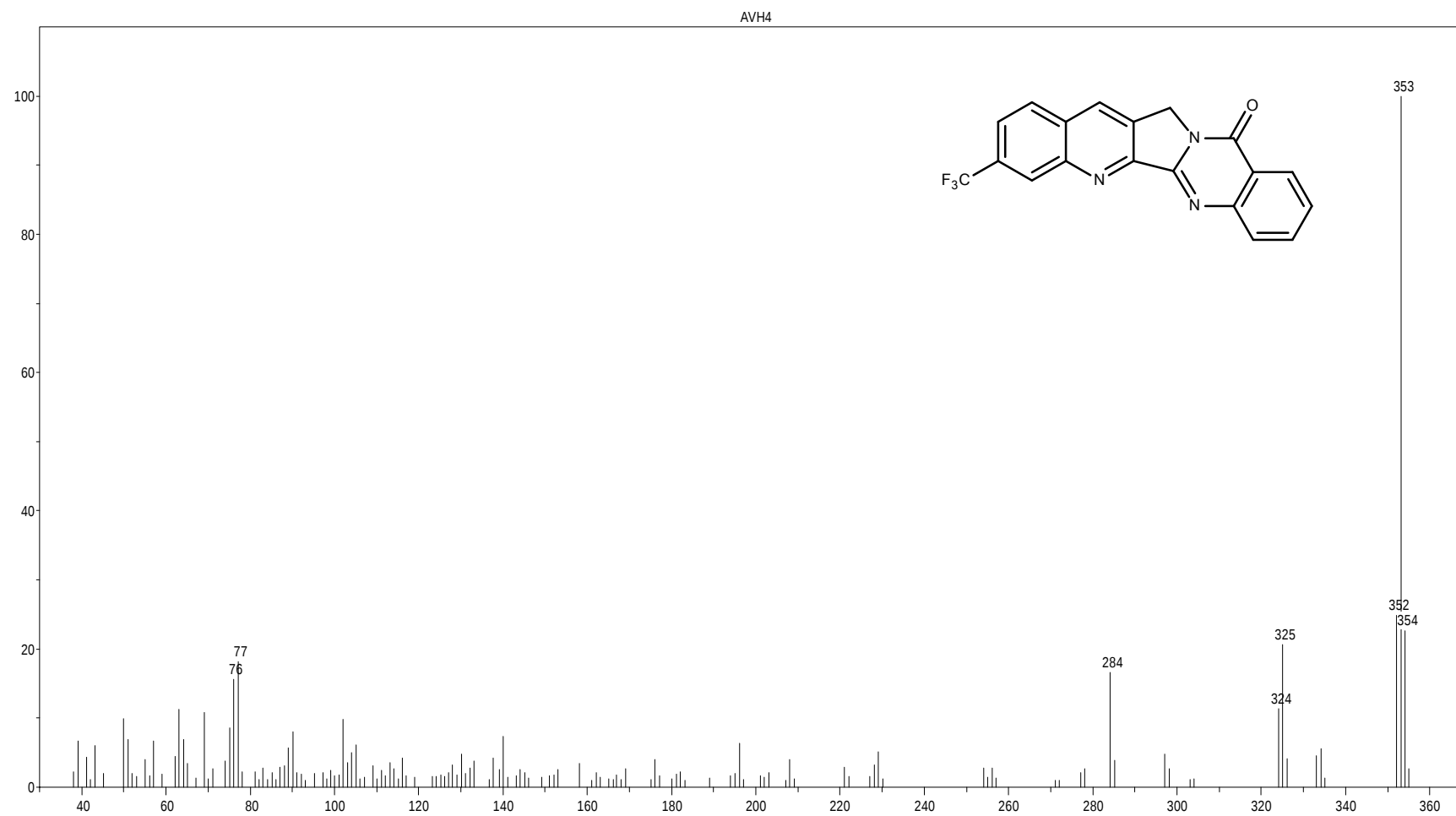


Tafel 31: 3-[3-(4-Trifluormethylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (6)

AVH3; 4-Oxo-3-{3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-yn-1-yl}-3,4-dihydroquinazoline-2-carbonitrile F19 / CDCl₃

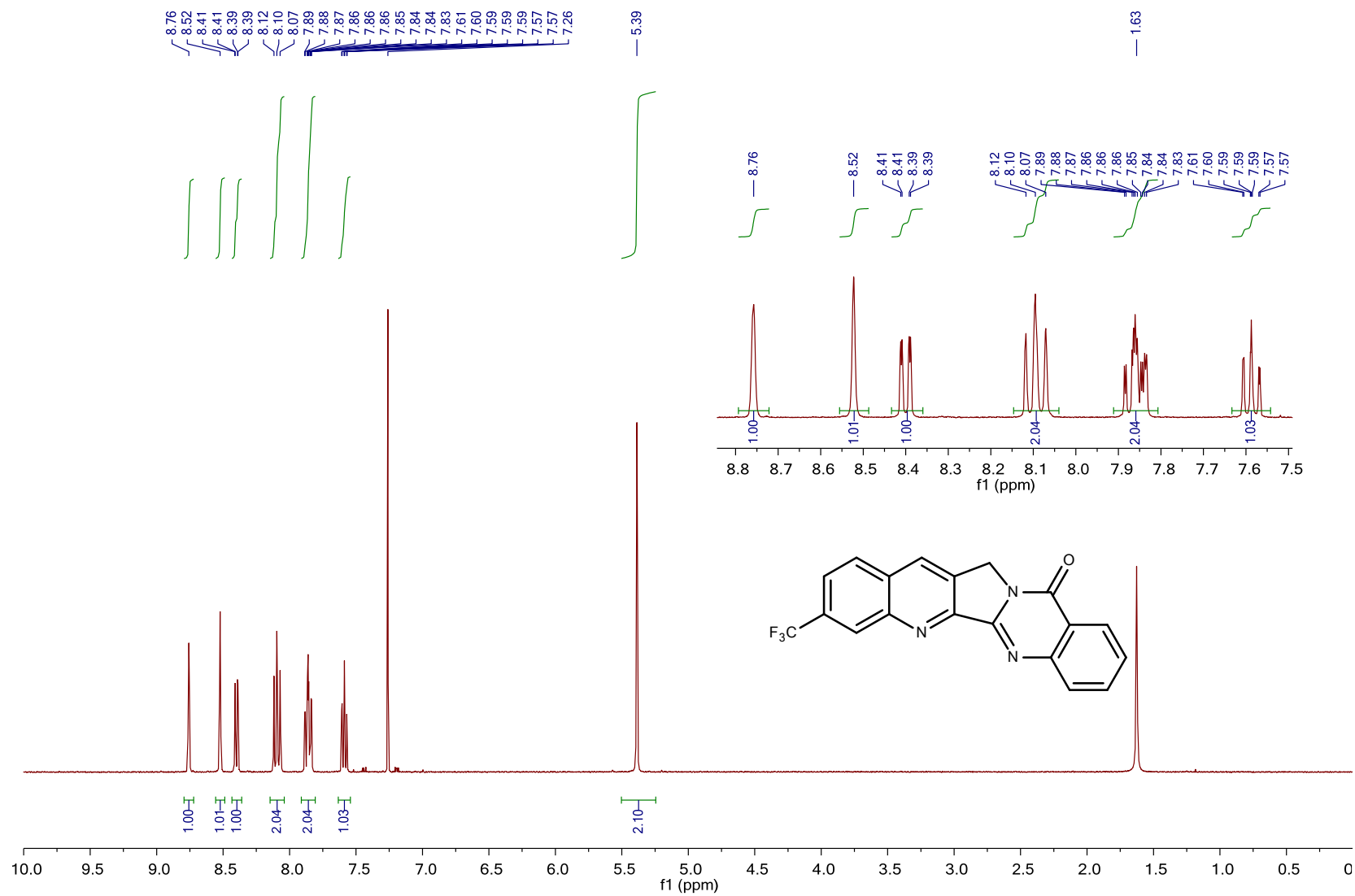


Tafel 32: 3-[3-(4-Trifluoromethylphenyl)prop-2-in-1-yl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonitril (6)



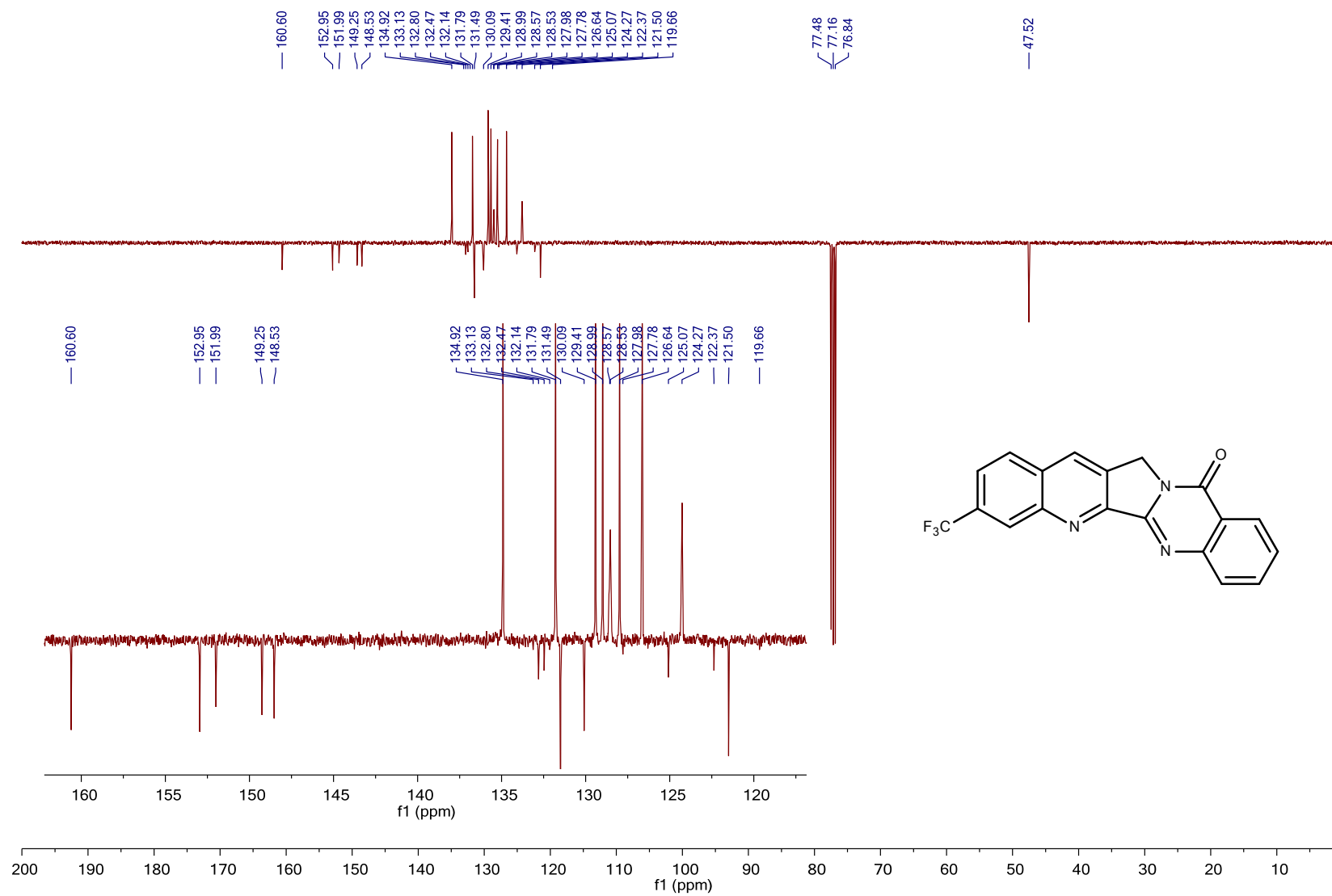
Tafel 33: 3-(Trifluormethyl)chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-11(13*H*)-on (7)

AVH4; 3-(Trifluoromethyl)quinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one 1H / CDCl₃



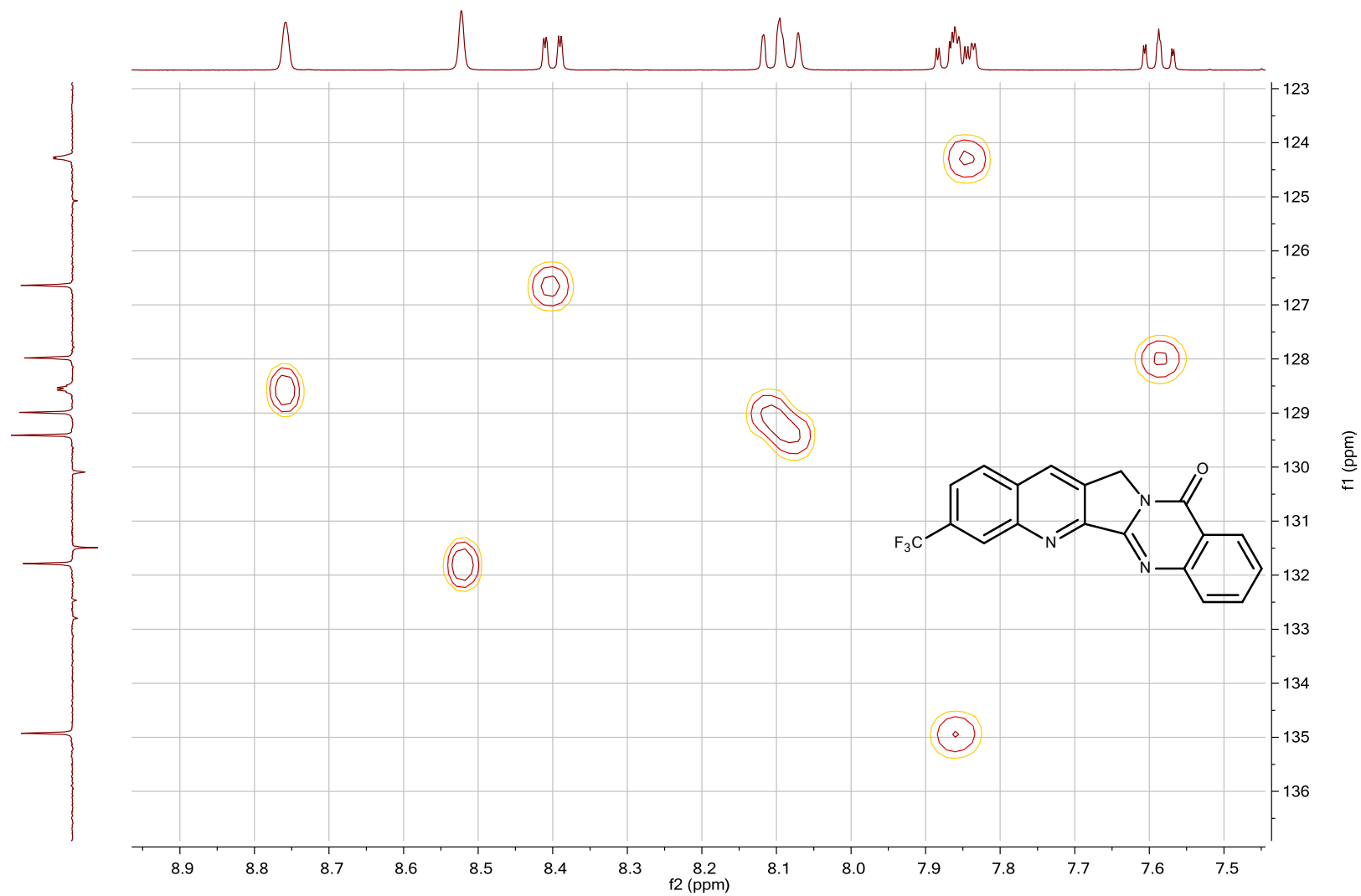
Tafel 34: 3-(Trifluormethyl)chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (7)

AVH4; 3-(Trifluoromethyl)quinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one C13APT / CDCl3



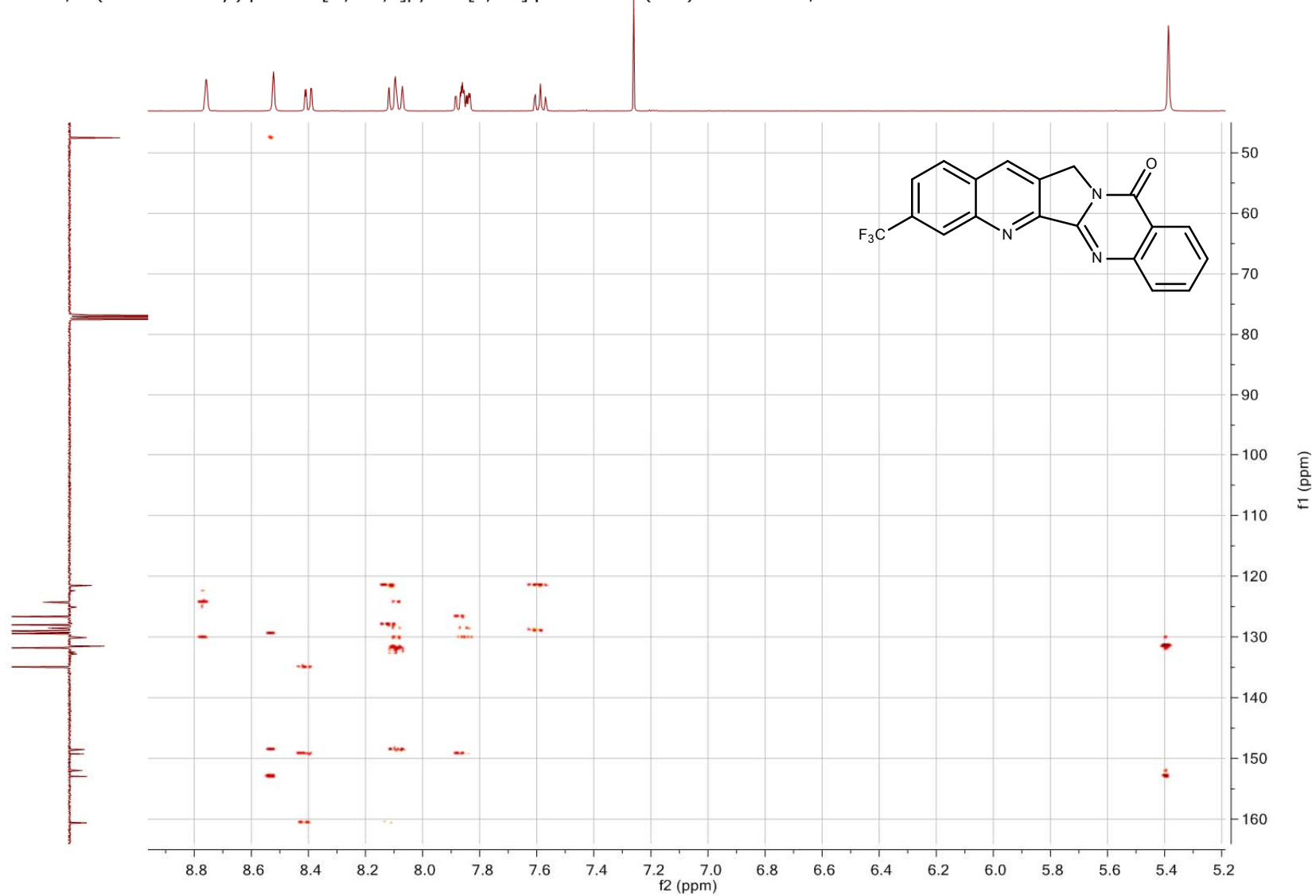
Tafel 35: 3-(Trifluormethyl)chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (7)

AVH4; 3-(Trifluoromethyl)quinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one HSQC / CDCl₃



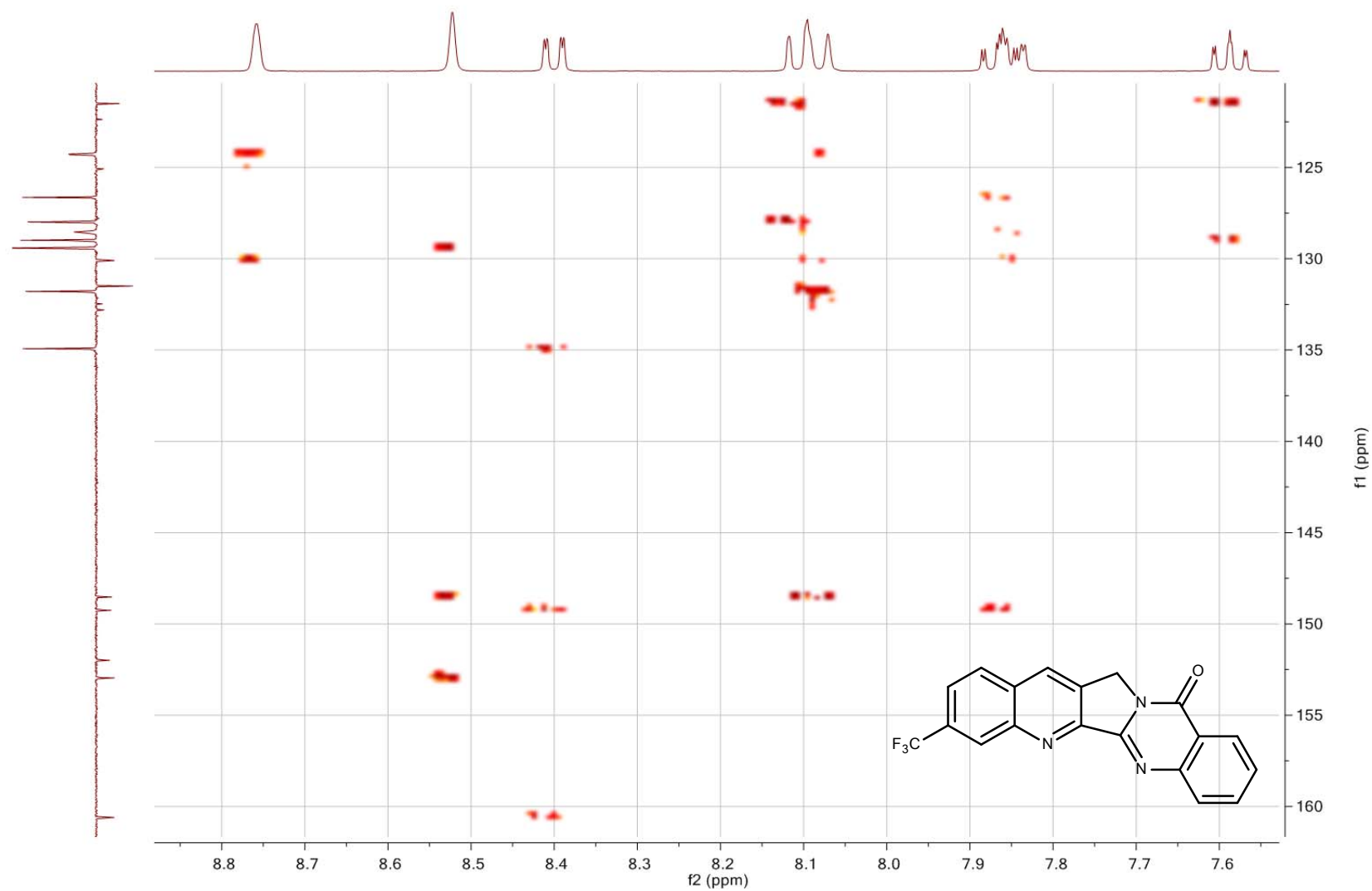
Tafel 36: 3-(Trifluormethyl)chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (7)

AVH4; 3-(Trifluoromethyl)quinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one HMBC / CDCl₃



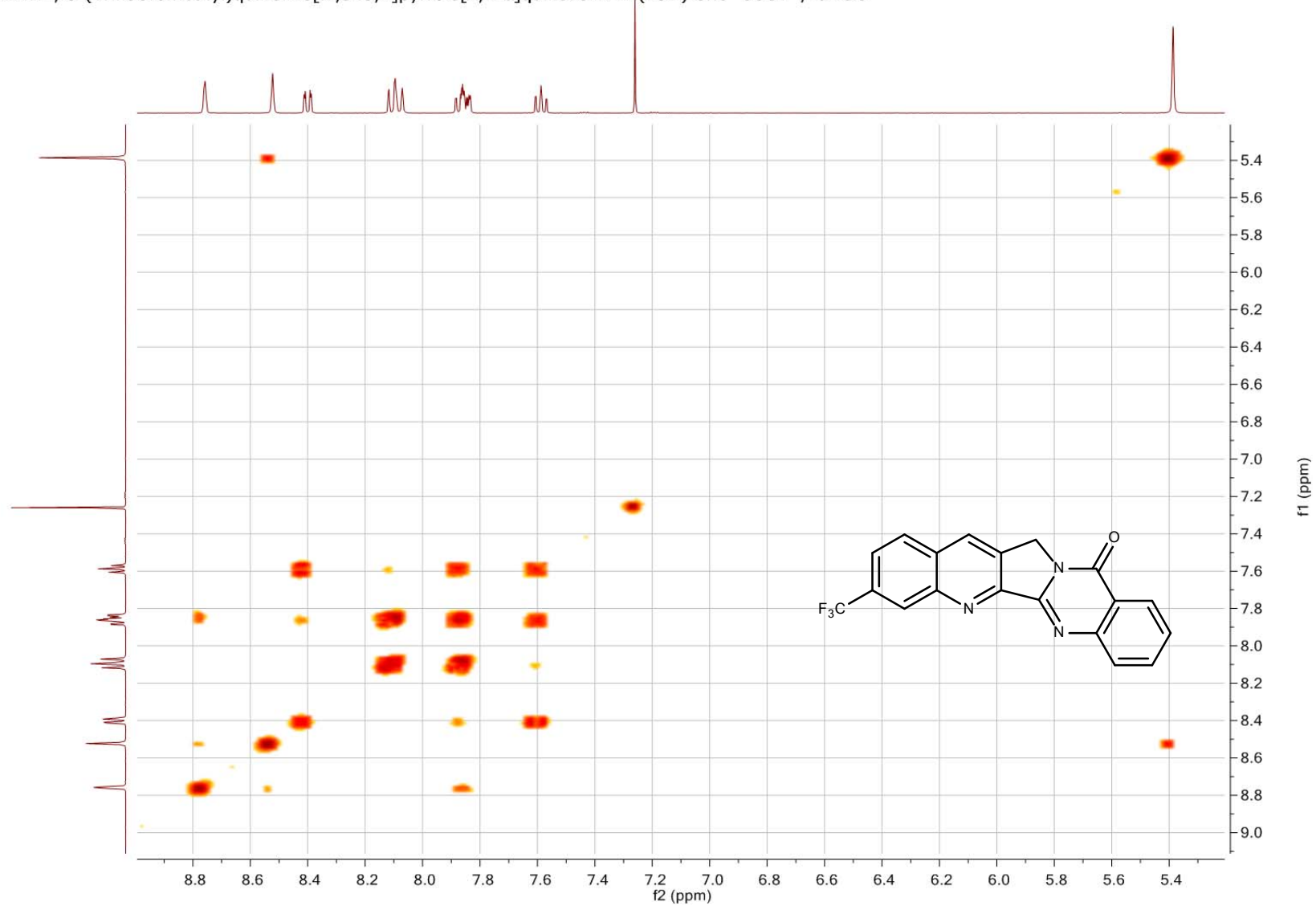
Tafel 37: 3-(Trifluormethyl)chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (7)

AVH4; 3-(Trifluoromethyl)quinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one HMBC / CDCl₃



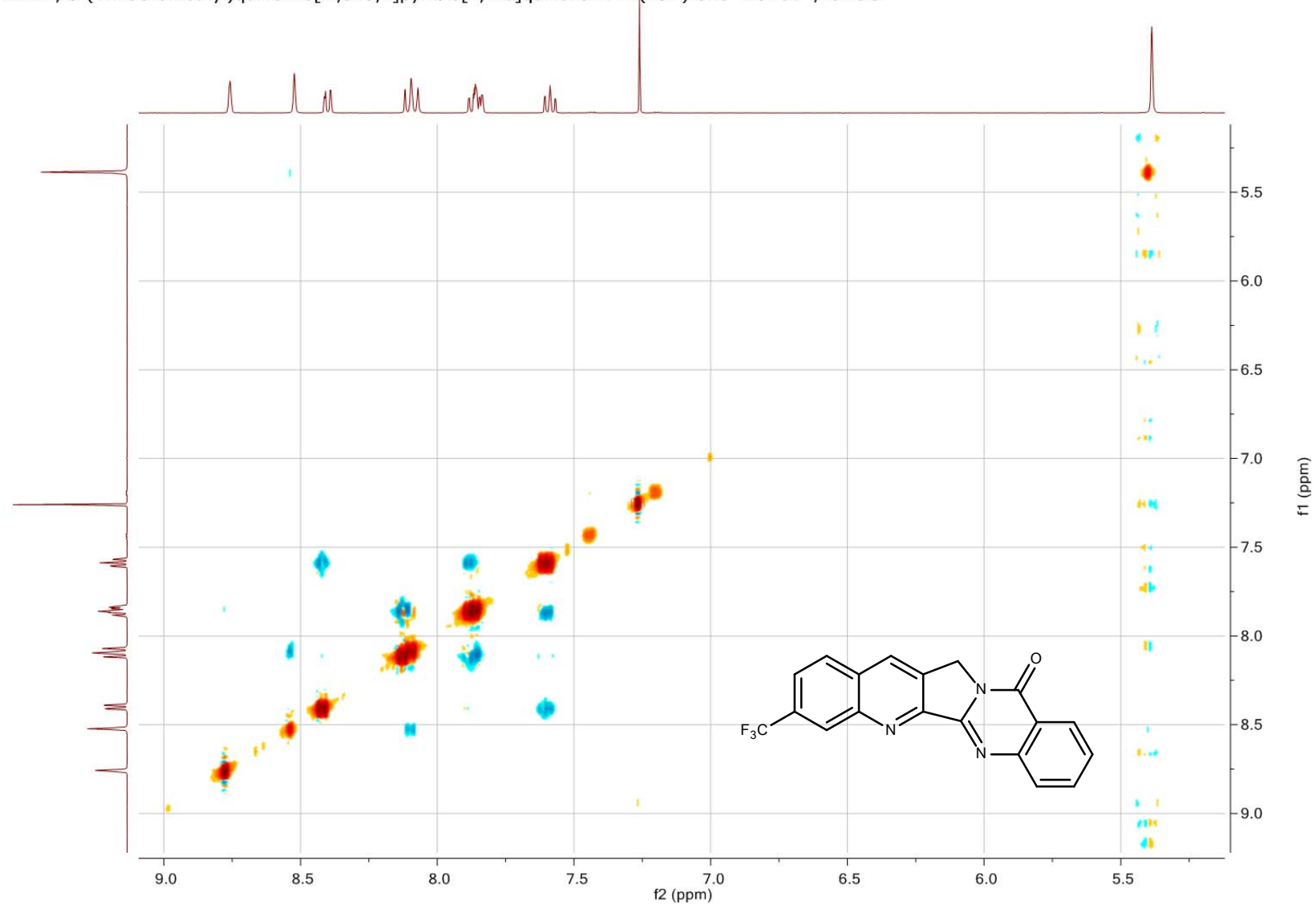
Tafel 38: 3-(Trifluormethyl)chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (7)

AVH4; 3-(Trifluoromethyl)quinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one COSY / CDCl₃



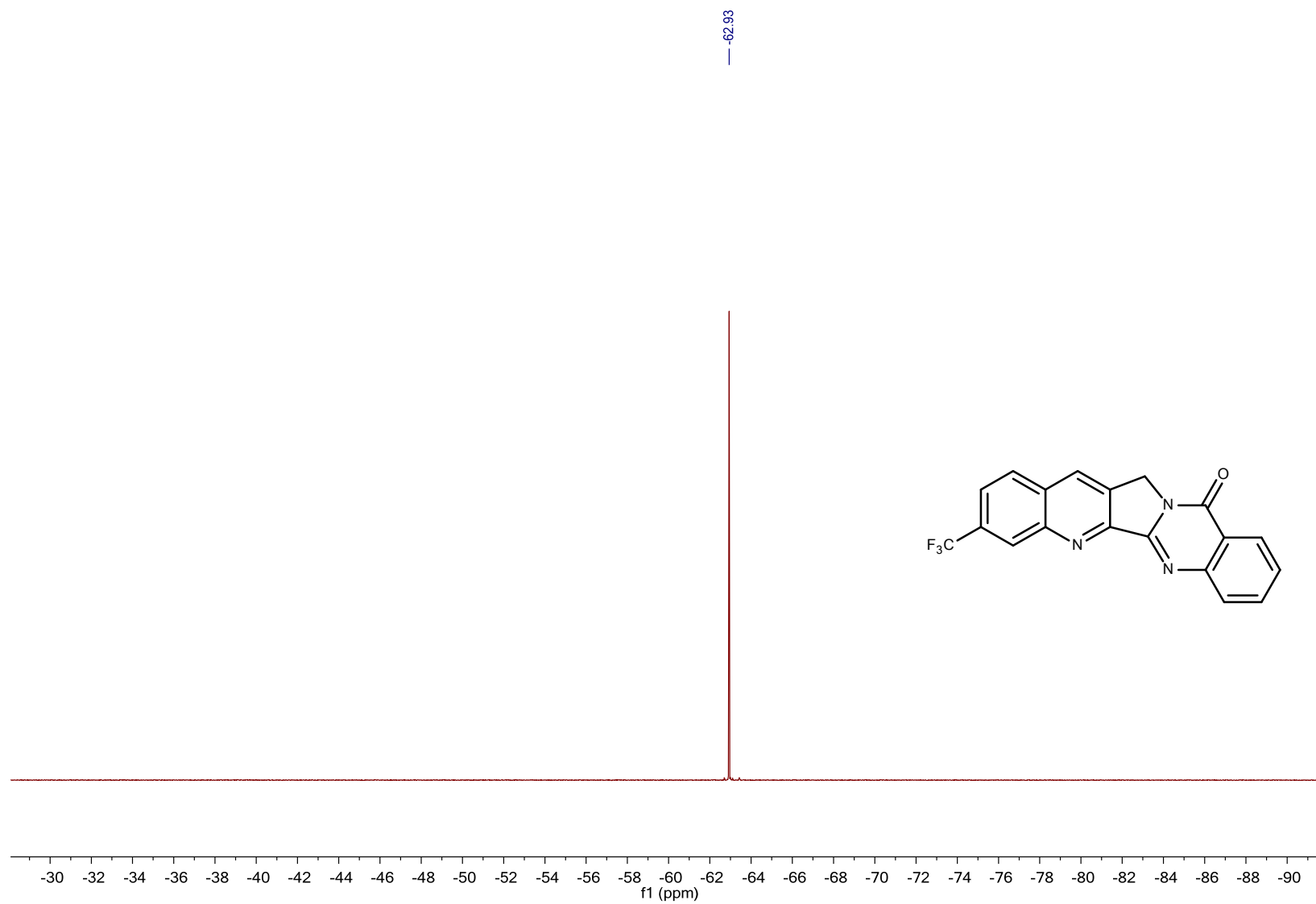
Tafel 39: 3-(Trifluormethyl)chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (7)

AVH4; 3-(Trifluoromethyl)quinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one NOESY / CDCl₃



Tafel 40: 3-(Trifluormethyl)chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (7)

AVH4; 3-(Trifluoromethyl)quinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-one F19 / CDCl₃



Tafel 41: 3-(Trifluormethyl)chinolino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin-11(13H)-on (7

5.2. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit wurden zwei zueinander komplementäre Synthesewege auf ihre Eignung zur Herstellung neuer Derivate des Alkaloids Luotonin A mit jeweils einer Trifluormethylgruppe an Ring A untersucht.

Der Naturstoff Luotonin A selbst ist aufgrund seiner hemmenden Wirkung gegenüber dem Enzym Topoisomerase I als Leitstruktur von großem pharmazeutischem Interesse, die Einführung einer Trifluormethylgruppe könnte sowohl die Pharmakokinetik als auch die Pharmakodynamik derartiger Antitumor-Wirkstoffe günstig beeinflussen.

Der in der Arbeitsgruppe mehrfach bewährte Syntheseweg über eine Weinreb-Amidierung hat sich hierbei zur Synthese des 4-Trifluormethyl-substituierten Luotonin A als ungeeignet herausgestellt, höchstwahrscheinlich aufgrund einer Fluorwasserstoff-Elimination aus dem primären Reaktionsprodukt unter den basischen Reaktionsbedingungen, gefolgt von zahlreichen Nebenreaktionen.

Im Gegensatz dazu stellte sich die Synthese mittels Sonogashira-Kupplung als sehr gut geeignet heraus, um das isomere 3-Trifluormethyl-Luotonin A herzustellen. Nach der Kupplung des Iodaromaten mit dem Propargylrest und somit dem Aufbau des benötigten Arylalkins konnte die intramolekulare [4+2]-Cycloadditionsreaktion ohne Probleme bewerkstelligt werden und lieferte gute Ausbeuten.

Es konnten insgesamt vier neue Verbindungen der Substanzbibliothek unserer Arbeitsgruppe hinzugefügt werden, eine davon das Naturstoff-Analogon 3-Trifluormethyl-Luotonin A. Die potenzielle antineoplastische Aktivität dieser Zielverbindung soll nun in weiterführenden Untersuchungen überprüft werden.

Sämtliche neue Verbindungen, die im Rahmen dieser Diplomarbeit synthetisiert wurden, konnten durch spektroskopische Untersuchungen vollständig charakterisiert werden, sämtliche ^1H - und ^{13}C -NMR-Signale wurden eindeutig zugeordnet.