



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Synthese neuer Ring-A-modifizierter Derivate des Alkaloids Luotonin A“

Verfasser

Simon Nuß

angestrebter akademischer Grad

Magister der Pharmazie (Mag. pharm.)

Wien, 2012

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Pharmazie

Betreuerin / Betreuer:

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

*Irgendwo auf der Welt gibt's ein kleines bisschen Glück und ich träum davon
in jedem Augenblick- Harry Frommermann*

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese auf Anregung und unter der Leitung von

Herrn ao. Univ.-Prof. Dr. Norbert Haider,

bei dem ich mich für die ausgezeichnete fachliche Beratung, das persönliche Engagement, die Aufnahme verschiedener Spektren und das nette Arbeitsklima bedanken will.

Mein Dank gilt außerdem den immer ansprechbaren Doktorand/-innen und Professoren aus der Arbeitsgruppe, die mich in der Ausführung des praktischen Teils der Diplomarbeit stets unterstützt haben.

Desweiteren gilt mein Dank meiner Freundin und meiner Familie, die mich während dieser Arbeit stets ermutigt und unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Krebsentstehung	1
1.2 Krebstherapie	2
1.3 Synthese von Luotonin A	6
2. Eigene Untersuchungen	11
2.1 Herstellung des Ausgangsmaterials	12
2.2 Synthese der Anilid-Zwischenprodukte: Amidierung des Chinazolinoncarbonsäureesters	12
2.3 Alkylierung der Anilidderivate	14
2.4 Intramolekulare Zyklisierung der N-3-alkylierten Anilidderivate zu Ring-A-modifizierten Derivaten von Luotonin A	16
3. Experimenteller Teil	20
3.1 Synthese der Anilidderivate 1a-e	21
3.2 Synthese der N-3-alkylierten Anilidderivate (2a-e)	29
3.3 Zyklisierung der N-3-alkylierten Anilidderivate (2a-e) zu Ring-A- modifizierten Derivaten von Luotonin A (3a-e)	37
4. Literaturverzeichnis	45
5. Anhang	47
5.1 Spektren	47
5.2 Zusammenfassung	153
5.3 Lebenslauf	154

1. Einleitung

1.1 Krebsentstehung

Das durchschnittliche Lebensalter in den Industriestaaten hat sich in den letzten Jahrzehnten signifikant erhöht. Dies beruht vor allem auf der erfolgreichen Behandlung von Infektionskrankheiten.

Im hohen Lebensalter lässt die Regenerationsfähigkeit des menschlichen Körpers nach, was ein immer häufigeres Auftreten von Krebserkrankungen zur Folge hat. Maligne Tumoren sind zu einer der Haupttodesursachen im hohen Lebensalter geworden. Jeder vierte bis fünfte Mensch in den Industrieländern stirbt heute an Krebs.¹

Grundlage des Überlebens vielzelliger Organismen ist der Erhalt der Gewebshomöostase, welcher auf den drei grundlegenden Vorgängen der Zellproliferation (Zellteilung), Zelldifferenzierung (Zellreifung) sowie der Apoptose (programmierter Zelltod) basiert, was die permanente Erneuerung des Gewebes bedeutet.²

Dazu muss das Gleichgewicht zwischen dem Absterben alter Zellen und der Bildung neuer Zellen gehalten werden, was das präzise Zusammenspiel vieler biologischer Prozesse erfordert. Diese laufen streng kontrolliert ab und werden durch ihre jeweiligen Signalstoffe reguliert (Wachstumsfaktoren, Differenzierungsfaktoren, proapoptische Signalstoffe).²

Der entscheidende Schritt bei der Bildung neuer Zellen ist die Replikation von DNA während des Zellzyklus. Dieser wird von Tumorsuppressor-Genen und Protoonkogenen gesteuert, die sicherstellen, dass die Verdopplung des Erbguts korrekt verläuft. Als Protoonkogene bezeichnet man jene Gene, deren Proteine an der Entstehung oder an der Vermittlung von Wachstumssignalen beteiligt sind. Tumorsuppressor-Gene sind Gene, deren Produkte das Zellwachstum hemmen oder bei Zellschädigung Apoptose auslösen können. Bei fehlerfreier Verdopplung der DNA kommt es nach Abschluss des Zellzyklus zur Bildung von zwei Tochterzellen mit identischem Erbgut.²

Kommt es zur Veränderung der oben erwähnten Gene durch Mutation, können Zellen entstehen, die unkontrolliert wachsen und sich vermehren. Der Funktionsverlust der Tumorsuppressor-Gene und die Umwandlung von Protoonkogenen zu Onkogenen führen zur malignen Transformation von Zellen und damit zur Bildung maligner Tumore.²

1.2 Krebstherapie

Die Behandlung von Krebs ist von der Art der Erkrankung abhängig. Der Goldstandard in der Therapie maligner Tumore ist die Resektion, d. h. die Entfernung maligner Tumore oder entarteter Gewebeteile eines bestimmten Organs (z. B. Strumaresektion, Kolonresektion). Die operative Entfernung von Tumoren setzt das Erkennen dieser in einer frühen Wachstumsphase voraus. Ist der Tumor durch Wucherung in benachbartes Gewebe eingedrungen und hat dieses bereits zerstört, ist eine operative Entfernung oft nicht mehr möglich. Das rasche Wachstum maligner Tumore und die Ausbildung von Metastasen machen weitere Therapieansätze unabdingbar.

Eine weitere effektive Methode zur Krebsbehandlung ist die Strahlentherapie, die eine gezielte Bestrahlung von Tumorgewebe beinhaltet. Die Bestrahlung erfolgt mit Hilfe unterschiedlicher Methoden wie der Bestrahlung mit Hilfe von radioaktiven Stoffen (z. B. radioaktives Iod), Röntgenstrahlen, Elektronen und Neutronen, Mikrowellenstrahlen sowie der Behandlung mit Protonen-/Ionenbestrahlung.

Die medikamentöse Therapie in der Krebsbehandlung bezeichnet man als Chemotherapie. Die Klasse der Zytostatika umfasst eine große, heterogene Gruppe von Wirkstoffen mit unterschiedlichen Angriffspunkten. Verwendung finden sowohl natürliche als auch synthetische Substanzen, die mit unterschiedlicher Selektivität das Zellwachstum und die Zellteilung von malignem Gewebe hemmen. Nach unterschiedlichen Wirkungsmechanismen unterscheidet man:

- Alkylantien:

Diese Wirkstoffgruppe gehört zu den ältesten Zytostatika. Durch Übertragung von Alkylgruppen vernetzen bzw. verändern sie DNA-Stränge und verhindern so die korrekte Verdopplung der DNA. Prominente Vertreter dieser Substanzgruppe sind Cisplatin und N-Lost-Derivate.^{2,3}

- Antimetabolite:

Antimetabolite werden als „falsche“ Bausteine der DNA bezeichnet. Sie stören den Einbau der korrekten DNA-Bausteine und somit auch die Zellteilung sowie lebenswichtige Stoffwechselfvorgänge. Zu dieser Gruppe zählen der Folsäureantagonist Methotrexat sowie zahlreiche Purin- und Pyrimidin-Analoga.^{2,3}

- Mitosehemmer:

Mitosehemmer greifen in den Ablauf der Mitose ein. Die Wirkstoffe dieser Wirkstoffklasse binden an Tubulin und verhindern so die Ausbildung von Mikrotubuli während der Mitose. Die Zellteilung wird auf diese Weise verhindert. Zu dieser Wirkstoffgruppe zählen unter anderem die Alkaloide Vinblastin und Vincristin aus der Arzneipflanze *Catharanthus roseus*.^{2,3}

- Mikrotubuli-Hemmer:

Im Gegensatz zu den Mitosehemmern hemmen die Taxane nicht den Aufbau, sondern den Abbau von Mikrotubuli während der Mitose und verhindern so die Zellteilung.^{2,3}

- Hormontherapie:

Hormone, Hormonanaloga und Hormonantagonisten nehmen eine bedeutende Rolle in der Tumorthherapie ein. So werden z.B. in der additiven Therapie Hormone eingesetzt, die ein hormonabhängiges Tumorwachstum hemmen.^{2,3}

- Anthracycline:

Ein erwähnenswertes Anthracyclin-Antibiotikum ist Doxorubicin, das sowohl die DNA-Synthese als auch die RNA-Synthese hemmt und somit zytotoxisch wirkt. Dies wird durch eine Blockade des Enzyms Topoisomerase II erreicht, wobei gleichzeitig interkalierende Effekte auftreten.^{2,3}

- Antikörper:

Die Therapie mit Antikörpern stellt eine relativ neue Methode der Krebstherapie dar. Ein Beispiel hierfür ist die Radioimmuntherapie. Tositumomab ist ein muriner monoklonaler Antikörper, an den das radioaktive ¹³¹Iod gekoppelt ist. Er ist für die Indikation des Non-Hodgkin-Syndroms zugelassen. Die Selektivität des Antikörpers wird hierbei mit der Wirksamkeit der Strahlentherapie kombiniert.⁴

- Topoisomerasehemmer:

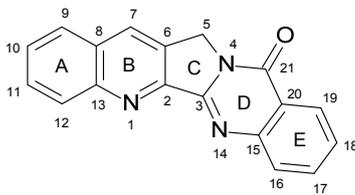
Zur möglichst effektiven und platzsparenden Verpackung von DNA wird diese verdrillt. Die Topoisomerasen haben eine wichtige Funktion in der Superspiralisierung von DNA und spielen eine wichtige Rolle in der Replikation von DNA. Ohne großen Energieaufwand sind diese Enzyme in der Lage, DNA-Stränge vorübergehend zu zerschneiden und sie nach der Drehungs-Operation wieder zu verbinden. Es existieren zwei Subtypen der Topoisomerasen: Topoisomerase I und Topoisomerase II. Topoisomerase I verursacht in doppelsträngiger DNA vorübergehende Einzelstrangbrüche und erlaubt die freie Rotation des Gegenstrangs um eine Phosphodiesterbindung. Topoisomerase II hingegen bewirkt vorübergehende Doppelstrangbrüche, ermöglicht dadurch die Rotation und verschließt anschließend die Bruchstelle.⁵

Die Wirkung der Topoisomerasehemmstoffe beruht auf einer dauerhaften Verursachung von Strangbrüchen in DNA-Strängen, was einen zytotoxischen Effekt zur Folge hat. Die Aktivität der Topoisomerasen ist in Tumorzellen

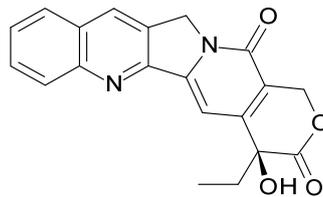
erhöht, wodurch eine gewisse Selektivität der Topoisomerasehemmer resultiert.⁵

Als typische Hemmstoffe der Topoisomerase I sind Derivate des Camptothecins zu nennen. Die Struktur von Camptothecin wurde erstmals von M. E. Wall und M. C. Wani 1966 im Rahmen eines Screenings von Naturstoffen aufgeklärt.⁶ Die Hauptquelle von Camptothecin ist *Camptotheca acuminata*, ein Baum, der in den südlichen Regionen Chinas weit verbreitet ist.⁷

Schema 1



Luotonin A
I

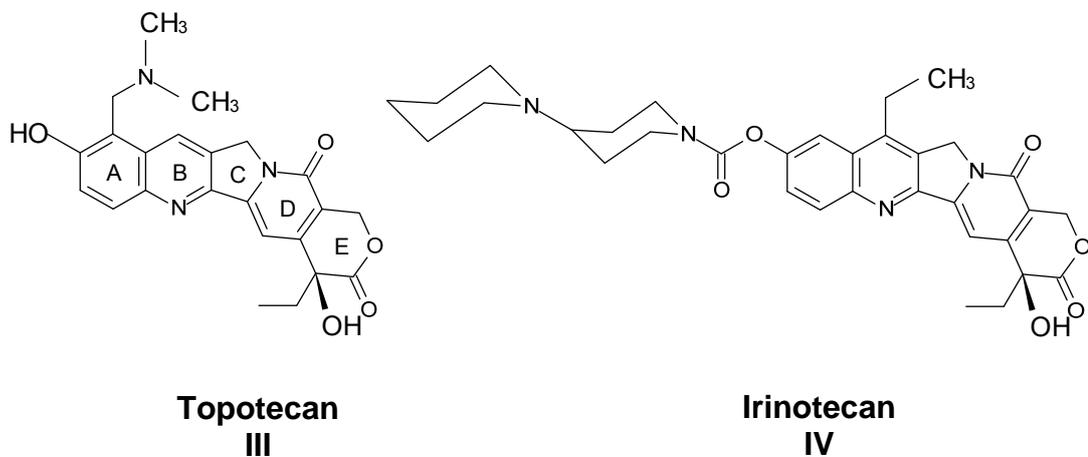


Camptothecin
II

Arzneistoffe der Camptothecingruppe sind sehr effiziente Zytostatika. Ihre Wirkung beruht, wie erwähnt, auf der Blockade des Enzyms Topoisomerase I. Hemmstoffe der Topoisomerase I, wie das Camptothecin, binden an das Enzym, was zu Einzelstrangbrüchen der DNA führt. Trifft die DNA-Polymerase auf die Einzelstrangbruchstelle, bricht auch der zweite DNA-Strang. Die Replikation der DNA wird verhindert und eine Transkription findet nicht statt, was Apoptose zur Folge hat.⁵

Dies ist eine effektive Form, Krebszellen gezielt auszuschalten. Allerdings weist Camptothecin ein erhebliches Nebenwirkungsspektrum auf und ist zudem schwer löslich. Zur Therapie des Ovarial- und Dickdarmkarzinoms ist es mittlerweile durch seine halbsynthetischen Derivate Topotecan und Irinotecan abgelöst worden.²

Schema 2



Bei beiden Wirkstoffen wurde durch strukturelle Modifikationen an Ring A und Ring B (siehe Schema 2) erfolgreich versucht, die zytostatische Aktivität sowie die physikochemischen und toxischen Eigenschaften zu optimieren. Dabei wurde die Pharmakokinetik beider halbsynthetischen Stoffe gegenüber dem Naturstoff Camptothecin positiv beeinflusst und die Toxizität herabgesetzt. Bei Topotecan erreichte man durch die Einführung einer phenolischen OH-Gruppe an C-10 und die Einführung einer basisch substituierten Seitenkette an C-9 eine höhere Wasserlöslichkeit und somit eine höhere Bioverfügbarkeit ohne an intrinsischer Aktivität zu verlieren. Irinotecan stellt ein Prodrug dar. Die Hydroxy-Gruppe an C-10 wurde dabei mit einer Dipiperidylcarbonsäure verestert. Der Wirkmetabolit ist das 7-Ethyl-10-hydroxyderivat, welches nach Hydrolyse von Irinotecan entsteht.²

Ein weiterer Wirkstoff, der 1997 von Ma *et al.* aus *Peganum nigellastrum* isoliert wurde, ist Luotonin A (s. Schema 1). Die strukturelle Verwandtschaft zu Camptothecin ist direkt erkennbar und auch die Hemmwirkung auf die Topoisomerase I durch dieses Chinazolin- Alkaloid konnte bestätigt werden.⁸

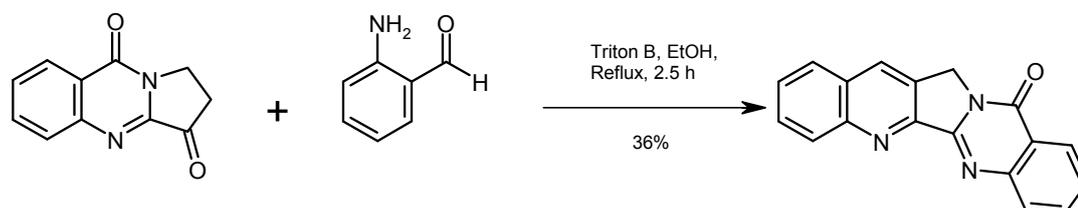
1.3 Synthese von Luotonin A

Seitdem Luotonin A aus *Peganum nigellastrum* isoliert wurde, beschäftigten sich viele Arbeitsgruppen mit der Synthese des potentiellen Topoisomerase-

I-Hemmers. Dabei wurden zahlreiche Syntheserouten in unterschiedlichen Varianten entwickelt.⁹

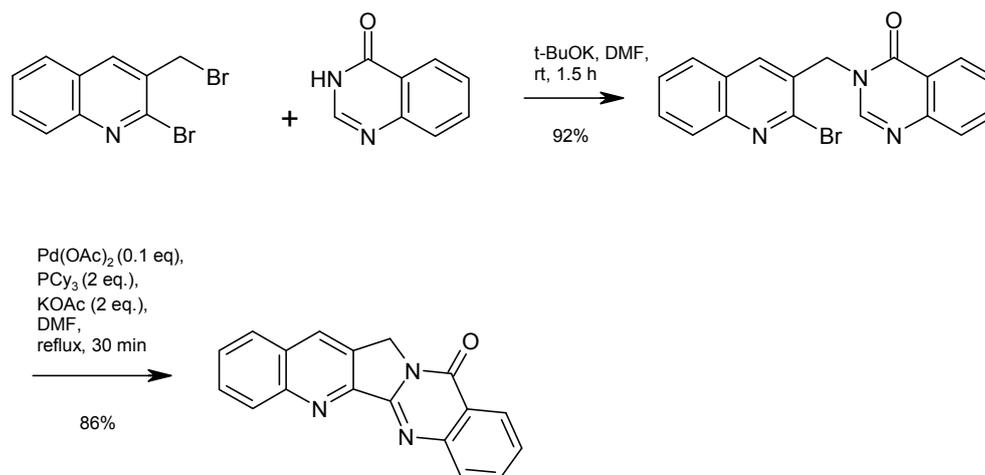
Ein praktikabler Syntheseweg ist die Friedländer-Kondensation. Bei dieser Methode der Synthese erfolgt der finale Reaktionsschritt mit der Zyklisierung zu Luotonin A ausgehend von Pyrrolo[2,1-*b*]chinazolin-3,9-dion mit 2-Aminobenzaldehyd (siehe Schema 3).¹⁰

Schema 3



Eine weitere Synthesemethode für Luotonin A verläuft über eine Heck-Reaktion. Harayama *et al.* zeigen in ihrer Synthesestrategie die N-Alkylierung von Chinazolin-4(3*H*)-on mit 2-Brom-3-(brommethyl)chinolin über das Zwischenprodukt 3-[(2-Brom-3-chinolinyl)methyl]chinazolin-4(3*H*)-on, das dann nach Zugabe des Pd-Katalysators in DMF unter Rückfluss durch Zyklisierung Luotonin A liefert (Schema 4).^{11,12}

Schema 4



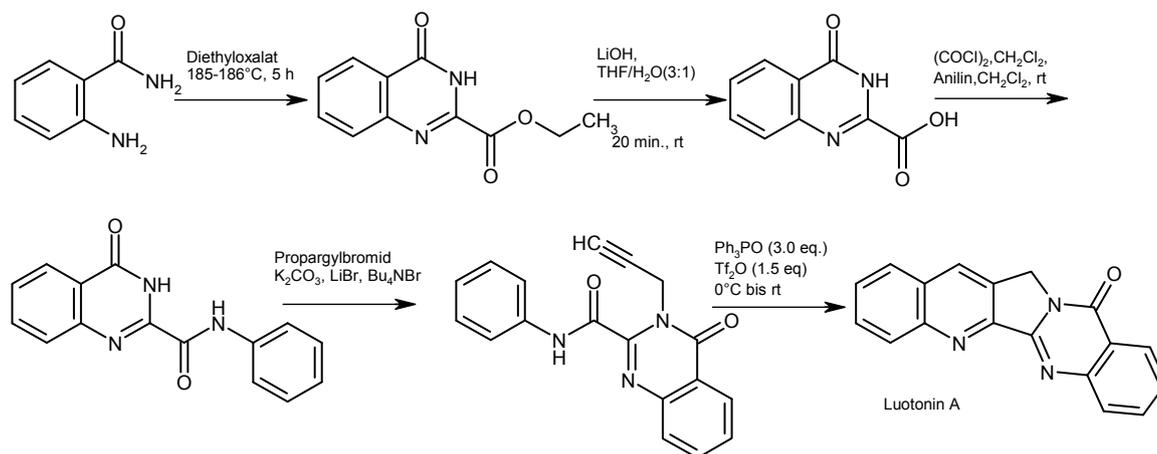
Des weiteren wurde 2011 eine "Eintopf-Synthese" publiziert, bei der Luotonin A aus den Reaktanten Propargylamin, Isatosäureanhydrid, Glyoxal, Anilin

und dem Katalysator Ytterbiumtriflat in einem einzigen Reaktionsschritt hergestellt wird.¹³

Unter den vielen möglichen Synthesestrategien, die für Luotonin A bisher dokumentiert wurden, weckte besonders der Syntheseweg von Zhou *et al.*¹⁴ aus dem Jahr 2007 das Interesse in unserer Arbeitsgruppe.

Dieser Syntheseweg zeichnet sich dadurch aus, dass nur wenige Reaktionsschritte zum Endprodukt Luotonin A führen und eine gute Gesamtausbeute erzielbar ist.¹⁴ Zunächst werden Anthranilsäureamid und Diethyloxalat zu einem Chinazolinoncarbonsäureethylester umgesetzt. Dieses Derivat ist schon seit 1962 bekannt.¹⁵ Nach Esterhydrolyse mit LiOH in Tetrahydrofuran folgt die Umsetzung über das Säurechlorid mit Anilin zum entsprechenden Anilids in zwei Schritten. Im nächsten Reaktionsschritt erfolgt Alkylierung des Anilids am Chinazolinon-Stickstoff (Position N-3) mit Propargylbromid. Der finale Reaktionsschritt ist die Zyklisierung zu Luotonin A durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion nach Zugabe des Hendrickson-Reagens (Bis(triphenyl)oxodiphosphonium-Trifluormethansulfonat).

Schema 5



Optimierung der Synthese von Zhou *et al.*¹⁴

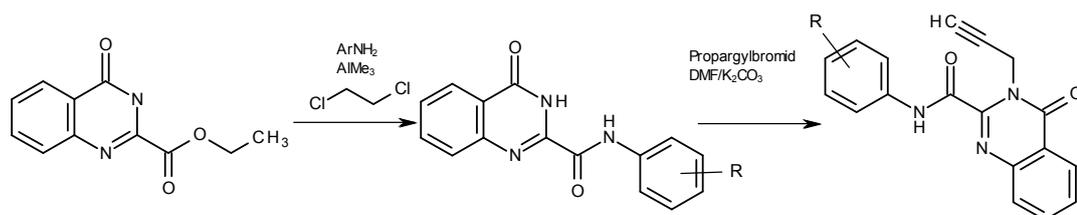
Unsere Arbeitsgruppe beschäftigte sich eingehend mit der Synthesestrategie von Zhou *et al.*¹⁴ und war in einigen orientierenden Versuchen in der Lage, den Syntheseweg an zwei Stellen wesentlich zu verbessern.

Sowohl die Umsetzung der Ausgangsmaterialien zum Chinazolinoncarbonsäureethylester als auch die finale Zyklisierung zu Luotonin A nach Zhou *et al.*¹⁴ verlaufen problemlos und erreichen gute Ausbeuten. Unsere Arbeitsgruppe zeigte in früheren Untersuchungen, dass die im Syntheseweg von Zhou *et al.*¹⁴ beschriebene Hydrolyse des Chinazolinoncarbonsäureesters zur Chinazolinoncarbonsäure und die anschließende Umsetzung über das Säurechlorid zum korrespondierendem Anilid eine gewisse Limitation darstellen, da die erwähnte Carbonsäure im hohen Maße decarboxylierungsanfällig ist und das Säurechlorid schwer löslich und dabei sehr hydrolyseempfindlich ist.¹⁶

Eine viel elegantere Lösung zur Darstellung solcher Anilide bietet hier die Weinreb-Amidierung.¹⁷ Bei dieser Methode werden Trimethylaluminium-aktivierte Anilinderivate direkt mit dem N-3-unsubstituierten Chinazolinoncarbonsäureester in 1,2-Dichlorethan zum korrespondierendem Anilid in guter Ausbeute umgesetzt.¹⁶

Der Alkylierungsschritt mit Propargylbromid wurde im Vergleich zur Synthesemethode nach Zhou *et al.* ebenfalls modifiziert. Statt eines Toluol/H₂O-Gemisches und Tetrabutylammoniumbromid als Phasentransfer-Katalysator verwendete unsere Arbeitsgruppe Dimethylformamid in Gegenwart von Kaliumcarbonat. So konnten beträchtliche Löslichkeitsprobleme einiger Anilinderivate umgangen werden.¹⁶

Schema 6

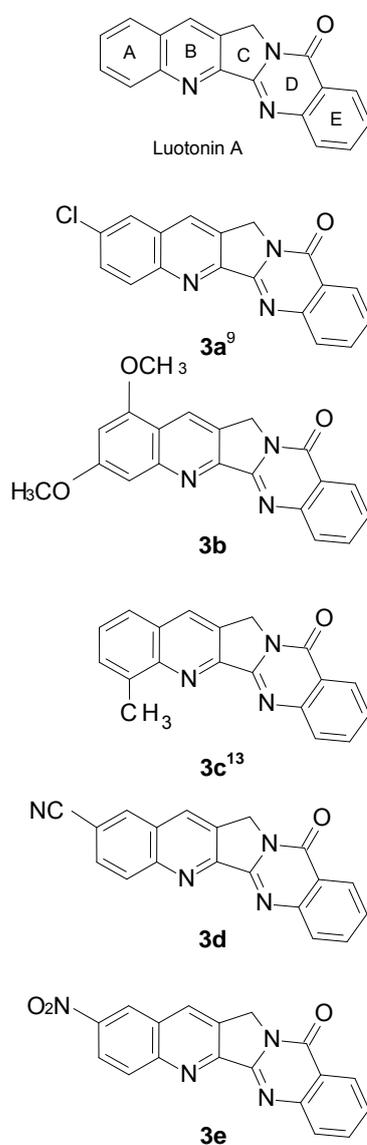


Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit sollen nun neue Ring-A-modifizierte Derivate von Luotonin A hergestellt werden. Ein besonderes Augenmerk galt der Verbesserung möglicher Synthesewege zu diesen Derivaten. Dabei stand besonders die Synthese der Anilide, die als ein Zwischenprodukt benötigt werden, im Mittelpunkt unseres Interesses.

2. Eigene Untersuchungen

Das Ziel der vorliegenden Diplomarbeit ist die Synthese neuer Ring-A-modifizierter Derivate von Luotonin A. Konkret sollten folgende Verbindungen zugänglich gemacht werden: 10-Chlorluotonin A (**3a**, mittlerweile literaturbekannt¹⁸), 9,11-Dimethoxyluotonin A (**3b**), 12-Methyluotonin A (**3c**, mittlerweile literaturbekannt¹³), 10-Cyanoluotonin A (**3d**) und 10-Nitroluotonin A (**3e**). Als Grundlage der Syntheseroute wurde die Methode von Zhou *et al.*¹⁴ verwendet, selbstverständlich unter Berücksichtigung der von Haider und Parth¹⁶ beschriebenen Modifikationen (siehe Einleitung).

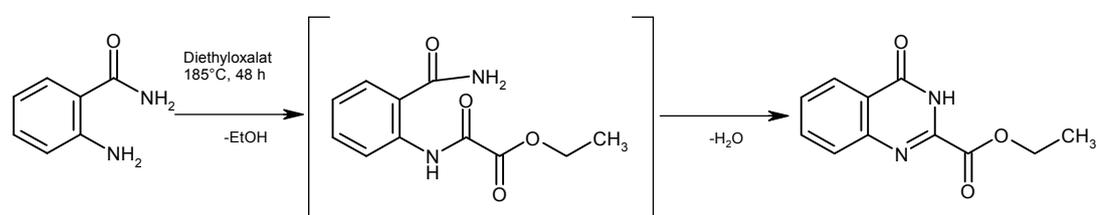
Schema 7: Zielverbindungen



2.1 Herstellung des Ausgangsmaterials

Zur Herstellung des Chinazolinoncarbonsäureesters verwendet man das im Handel erhältliche Diethyloxalat und Anthranilsäureamid. Die Synthese erfolgt nach der Arbeitsvorschrift von Zhou *et al.*¹⁴ Die Vollständigkeit der Reaktion wird nach 48 Stunden mittels DC überprüft. Die Reinigung des Chinazolinoncarbonsäureesters erfolgt durch Waschen mit Ethanol und Diethylether, die Reaktion liefert sehr gute Ausbeuten.

Schema 8

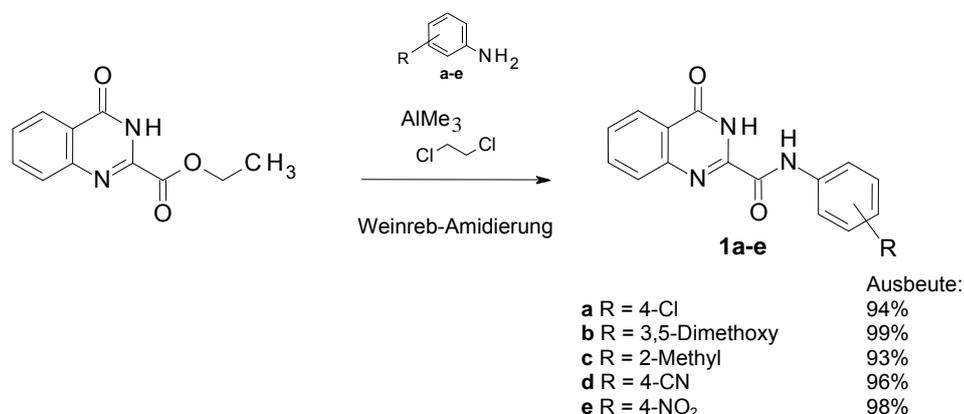


2.2 Synthese der Anilid-Zwischenprodukte:

Amidierung des Chinazolinoncarbonsäureesters

Die Synthese der Anilid-Zwischenprodukte wird sehr effizient und einfach mittels einer Weinreb-Amidierung durchgeführt.^{16,17} Das jeweilige Anilin-Derivat (**a-e**) wird durch Zugabe von Trimethylaluminium aktiviert. Es erfolgt eine direkte Umsetzung des aktivierten Anilinderivats mit dem Chinazolinoncarbonsäureester zum korrespondierenden Anilid in 1,2-Dichlorethan als Lösungsmittel. Der Beginn der Reaktion wird durch Gasentwicklung sichtbar. Die Umsetzungen der elektronenarmen Anilinderivate (4-Nitroanilin, 4-Chloranilin, 4-Cyanoanilin) laufen dabei deutlich träger ab, als die der elektronenreichen Anilinderivate (2-Methylanilin, 3,5-Dimethoxyanilin). Die Weinreb-Amidierung liefert bei allen Ausgangsstoffen (**a-e**) durchwegs zufriedenstellende Ausbeuten.

Schema 9

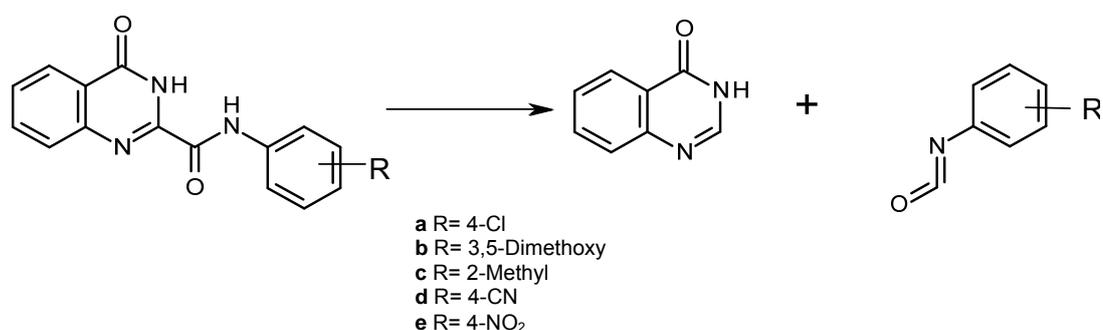


Die Strukturen der teils bekannten, teils neuen Verbindungen (**1a-e**) wurden durch ¹H-NMR-, ¹³C-NMR-, IR- und Massenspektroskopie sowie hochaufgelöste Massenspektren eindeutig bewiesen. Kennzeichnend für alle Strukturen ist in den ¹H-NMR-Spektren das Auftreten beider NH-Signale bei tiefem Feld als Singulets bei ca. 12.5-12.6 ppm und bei ca. 10.7-11.3 ppm, wobei das NH-Signal bei tieferem Feld dem Amid-H entspricht. Dies wird eindeutig mit Hilfe von 1D-NOE-Experimenten bewiesen. Auf diese Weise können auch alle anderen H-Atome im Spektrum zugeordnet werden (siehe 3.1, Experimenteller Teil). Als charakteristisch erweisen sich die Signale eines AA'BB'-Systems für die H-Atome des *para*-substituierten Phenylrests der Verbindungen **1a**, **1c** und **1e** zwischen 8.32 ppm und 7.43 ppm. Bei Verbindung **1b** werden die in *meta*-Stellung substituierten Methoxy-Gruppen bei 3.75 ppm als Singulett sichtbar. Der *ortho*-Methylrest von Verbindung **1c** erscheint ebenfalls als Singulett bei 2.31 ppm.

In den Massenspektren ist bei den Strukturen **1a-1e** jeweils der Molekülionenpeak deutlich erkennbar. Es ist darauf hinzuweisen, dass bei den Strukturen **1a-d** ein charakteristischer Peak bei *m/z* = 146 auftritt. Dies deutet darauf hin, dass die Verbindungen **1a-d** zwischen dem C-2 des Heteroaromaten-Grundkörpers und dem Carboxylkohlenstoff leicht spaltbar sind. Diese Fragmentierung könnte auch thermisch bedingt sein und muss nicht einer ionischen Spezies entspringen (s. Schema 10). Bei der Spaltung

entsteht offenbar das Artefakt Chinazolin-4(3*H*)-on ($m/z = 146$). Die zweifelsfreie Strukturzuordnung für die Verbindungen **1a-d** wird durch die Ergebnisse der hochauflösenden Massenspektroskopie untermauert.

Schema 10: mögliche Fragmentierungsreaktion der Anilide



2.3 Alkylierung der Anilidderivate

Durch Alkylierung des Chinazolinon-Stickstoffs in Position N-3 wird der nötige C₃-Baustein in das Molekül eingeführt, der in weiterer Folge die intramolekulare Zyklisierung mit simultaner Ausbildung der Ringe B und C zum Endprodukt erst möglich macht. Nach der Synthesemethode nach Zhou *et al.*¹⁴ erfolgt dieser Schritt durch Phasentransferkatalyse mit Tetrabutylammoniumbromid als Katalysator in einem Zweiphasensystem von Toluol und Wasser. Aufgrund der teils sehr geringen Löslichkeit der Anilide **1a-e** ist es nur bei Verbindung **1c** möglich, mit dem genannten Verfahren eine akzeptable Ausbeute von 60% zu erreichen. Die Alkylierung von Verbindung **1d** gelang nur mit einer Ausbeute von 6%, die Alkylierung der Verbindungen **1a**, **1b**, und **1d** war mit dieser Variante der Synthese gar nicht möglich.

Eine deutliche Verbesserung der Synthesergebnisse lieferte die Modifizierung des Synthesewegs nach Haider und Parth (siehe Schema 11 und Tabelle 1).¹⁶

Schema 11

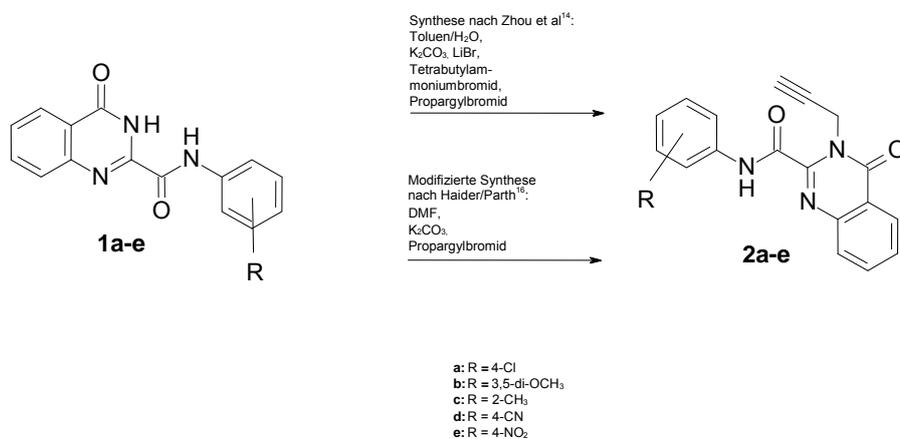


Tabelle 1

N-3 substituierte Chinazolinonanilide	Methode A (Zhou <i>et al.</i> ¹⁴) (Ausbeute in %)	Methode B (Haider/Parth ¹⁶) (Ausbeute in%)
2a	_____	68
2b	_____	58
2c	60	76
2d	0	78
2e	6	54

Durch die Umsetzung der Anilinderivate mit Propargylbromid in Dimethylformamid in Gegenwart von Kaliumcarbonat gelang es, adäquate Ausbeuten an N-3-alkylierten Chinazolinonderivaten (**2a-e**) zu erhalten. Dabei bewährte es sich, das Alkylierungsmittel in mehreren Portionen hinzuzugeben, um

dadurch einen lokalen Überschuss an alkylierendem Agens und damit die Gefahr von Zweitsubstitution zu vermeiden. Die vollständige Umsetzung wurde mittels DC kontrolliert. Die Reinigung der Verbindungen **2a-e** gelang mit Hilfe von Säulenchromatographie und Kristallisation aus einem jeweils geeigneten Lösungsmittel.

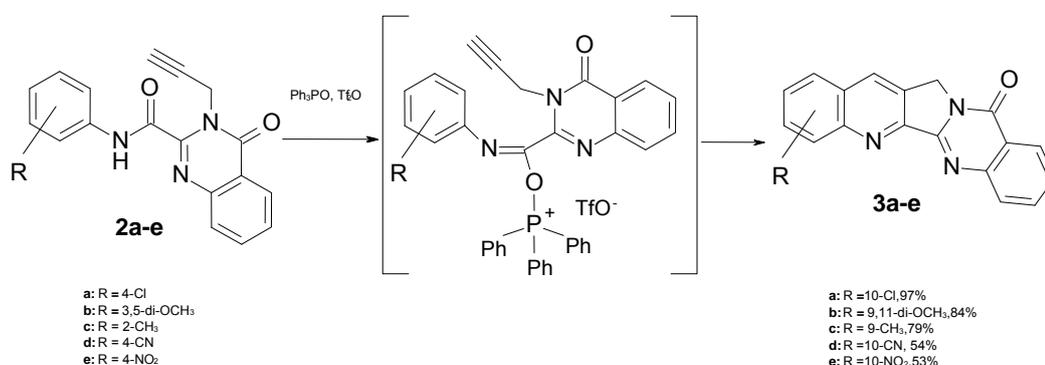
Die eindeutige Struktursicherung für die Verbindungen **2a-e** erfolgt u.a. durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie. In den im Anhang abgebildeten $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sind die Signale des in den Verbindungen **2a-e** eingeführten Propargylrestes leicht zu erkennen. Die CH_2 -Gruppe in Verbindungen **2a-e** wird in Form eines Dubletts sichtbar. Dieses erscheint bei allen Verbindungen in einem sehr engen Bereich zwischen 5.05 ppm und 5.62 ppm. Das endständige Acetylen-H-Atom des C_3 -Bausteins ist als (nicht immer aufgelöstes) Triplett bei 2.28 ppm (in CDCl_3) bzw. 3.35 ppm (in $\text{DMSO-}d_6$) sichtbar. Die erfolgreiche Einführung des C_3 -Bausteins wird bei den Verbindungen **2a-e** auch durch das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren bestätigt. Hier zeigen sich die Signale des Propargylrestes bei 33.1-33.6 ppm ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 71.9-75.2 ppm ($\text{C}\equiv\underline{\text{C}}\text{H}$) und bei 78.3-78.8 ppm ($\underline{\text{C}}\equiv\text{CH}$).

2.4 Intramolekulare Zyklisierung der N-3-alkylierten Anilinderivate zu Ring-A-modifizierten Derivaten von Luotonin A

Die Umsetzung der N-3-alkylierten Anilinderivate **2a-e** nach der Methode von Zhou *et al.*¹⁴ liefert durchwegs zufriedenstellende Ausbeuten und ist sehr einfach durchzuführen. Dazu wird eine Lösung von *in situ* generiertem Triphenylphosphoniumanhydrid-Triflat (Hendrickson-Reagens) in trockenem Dichlormethan mit dem entsprechenden Edukt **2a-e** versetzt. Durch Reaktion der sekundären Amid-Funktion mit dem Hendrickson-Reagens bildet sich ein reaktives Aza-Dien mit Imidoesterstruktur (s. Schema 12). Dieses reaktive Aza-Dien reagiert nun intramolekular mit dem Propargylrest, welcher als Dienophil fungiert, unter simultaner Ausbildung der Ringe B und C. Eine rasche Verfärbung des Reaktionsgemisches (bei der schwerlöslichen Verbindung **2e** tritt diese Verfärbung etwas später ein) bei Raumtemperatur lässt

auf eine schnelle Umsetzung der Verbindungen schließen. Die Zyklisierung zum pentacyclischen System liefert gute Ausbeuten zwischen 53% und 97%. Die Vollständigkeit der Umsetzung wurde jeweils mittels DC kontrolliert. Die Reinigung der Verbindungen gestaltete sich infolge der Anwesenheit beträchtlicher Mengen an Triphenylphosphinoxid schwierig, jedoch gelang die Abtrennung dieses Begleitstoffes mittels mehrfacher Kristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel oder durch Säulenchromatographie.

Schema 12: Intramolekulare Zyklisierung

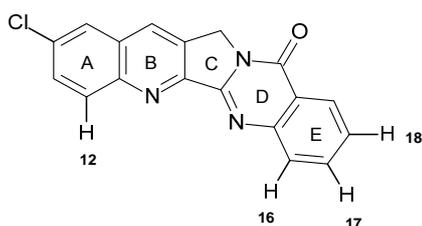


In erster Linie durch ¹H-NMR-Spektroskopie sowie durch Bestimmung der hochaufgelösten Masse gelingt die Struktursicherung der Verbindungen **3a-e**. Am Beispiel von Verbindung **3a** lässt sich die vollständige ¹H-NMR-Signalzuordnung durch eine Reihe von 1D-NOE-Experimenten zeigen (s. Experimenteller Teil, 3.3 sowie Tafeln 69-72). Das Ausbleiben der typischen AA'BB'-Signalmuster der *p*-substituierten Anilide sowie z.B. das Fehlen des Signals des Amid-H-Atoms lieferten erste wichtige Hinweise auf eine erfolgreiche Zyklisierung des Edukts zur Zielverbindung. Bei 8.43 ppm wird 19-H als dublettisches Dublett sichtbar, teilweise überlagert vom Dublett von 12-H bei 8.41 ppm. Knapp daneben bei 8.38 ppm erscheint 7-H als Singulett. Ein weiteres dublettisches Dublett bei 8.07 ppm zeigt das 16-H-Atom; 17-H erscheint als Multiplett bei 7.90-7.84 ppm, 9-H und 11-H werden in Form eines Dubletts bei 7.95 ppm bzw. eines dublettischen Dubletts bei 7.79 ppm

sichtbar. In einem Multiplett bei 7.63-7.57 zeigt sich das Signal für 18-H. Als charakteristisch für die zyklisierte Verbindung **3a** ist außerdem das Singulett bei 5.36 ppm zu sehen, welches der Methylengruppe zuzuordnen ist. Vergleicht man die Signale der ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen **2a-e** mit denen der Verbindungen **3a-e**, so zeigt sich erwartungsgemäß, dass die Methylen-Gruppe der zyklisierten Verbindungen als Singulett und bei den korrespondierenden Edukten als Dublett erscheint.

Zu erwähnen ist an dieser Stelle eine falsche Signalzuordnung im ¹H-NMR-Spektrum der literaturbekannten Verbindung **3a** von Rahmann *et al.*¹⁸ In genannter Veröffentlichung wurden offensichtlich jeweils die Signale der H-Atome 12-H und 16-H sowie jene der Protonen 17-H und 18-H (s. Schema 13) miteinander verwechselt.

Schema 13

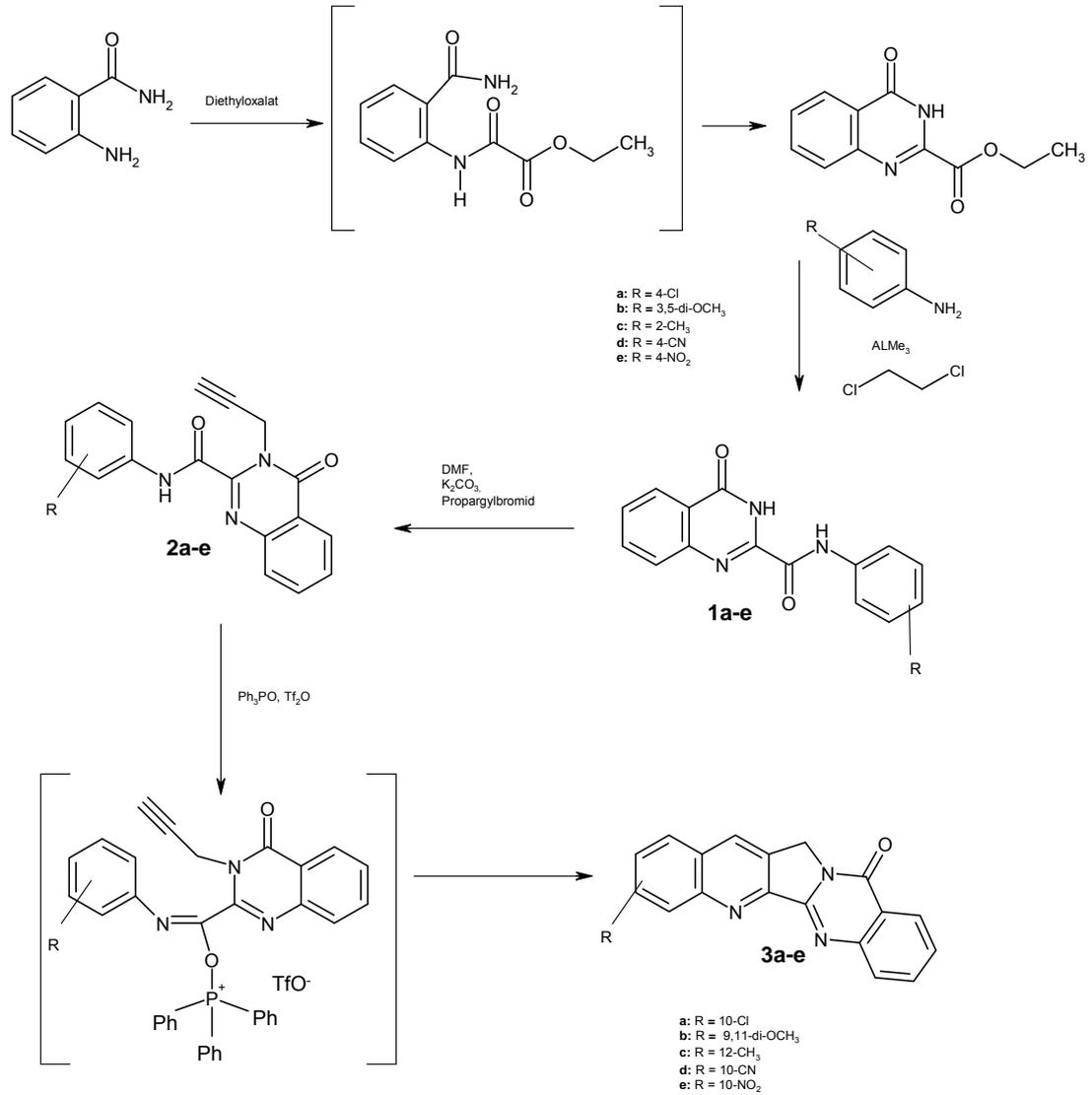


Die C=O-Valenzschwingung der Carbonylgruppe erscheint in den IR-Spektren der Ring-A-modifizierten Derivate zwischen 1674 und 1680 cm⁻¹. In den EI-Massenspektren der Zielverbindungen liefert das Molekülion jeweils den Basispeak.

In der vorliegenden Diplomarbeit konnten mit den Verbindungen **1b**, **1d** und **1e** drei neue Ring-A-modifizierte Derivate von Luotonin A synthetisiert werden. Die biologische Aktivität der neuen potentiellen Topoisomerase-I-Hemmer wird zur Zeit in einer Firmen-Kooperation ermittelt. Die Kombination der Synthesemethode von Zhou *et al.*¹⁴ mit den oben besprochenen

Modifikationen von Haider und Parth¹⁶ liefern eine deutlich vereinfachte, elegantere Syntheseroute (Schema 14) zu derartigen Naturstoff-Analoga.

Schema 14



3. Experimenteller Teil

Verwendete Geräte und Materialien:

Massenspektren:

Verwendetes Gerät: Shimadzu QP 5050A (EI, 70 eV), Direkteinlass

^1H NMR-Spektren (300 MHz), ^{13}C -NMR-Spektren (75 MHz):

Verwendetes Gerät: Varian Unity *Plus* 300

Infrarotspektren:

Verwendetes Gerät: Perkin-Elmer FT-IR 1605 Spektrometer (KBr-Pressling)

Dünnschichtchromatographie:

Merck DC-Alufolien, Kieselgel 60 F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm

Säulenchromatographie:

Sorbensmaterial: Kieselgel 60 (Merck),

Detektion: durch Tüpfeln auf Merck DC-Alufolien, Kieselgel 60 F₂₅₄ (s.o.)

Schmelzpunktbestimmung:

Verwendetes Gerät: Reichert-Kofler Heiztischmikroskop (unkorrigiert)

CHN-Analysen:

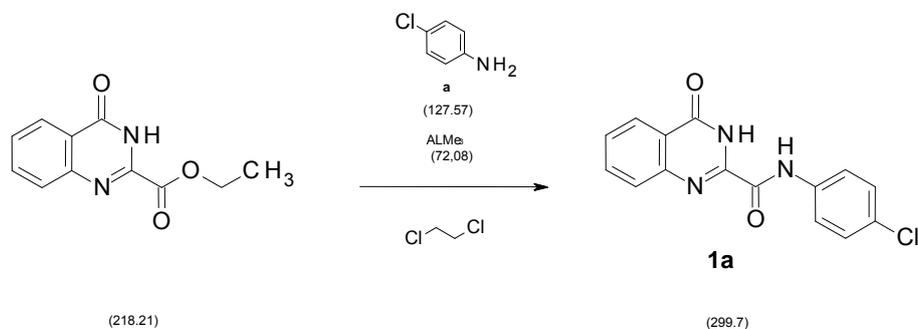
Externe Bestimmung durch die Fakultät für Chemie der Universität Wien

(Mikroanalytisches Laboratorium, Mag. J. Theiner)

Alle verwendeten Chemikalien, Lösungsmittel und Reagenzien wurden von der Firma Sigma-Aldrich oder der Firma Merck bezogen und in „reinst“-Qualität verwendet.

3.1 Synthese der Anilinderivate 1a-e

Synthese von *N*-(4-Chlorphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1a**)



Zu einer Lösung von 1.021 g (8 mmol) 4-Chloranilin (**a**) in 20 ml trockenem 1,2-Dichlorethan werden unter Argonatmosphäre 4.0 ml (8 mmol) Trimethylaluminium-Lösung (2.0 M in Heptan) hinzugegeben. Anschließend wird bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Es folgt die Zugabe von 1.091 g (5 mmol) 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonsäureethylester. Danach wird 2 h auf 80°C erhitzt. Die vollständige Umsetzung der Reaktanten wird mittels DC geprüft. Das Reaktionsgemisch wird in einem Eisbad auf ca. 0°C gekühlt. Es folgt die langsame Zugabe von 20 ml 5%-iger Salzsäure. Nach Zugabe von 80 ml Wasser wird das Reaktionsprodukt abgenutscht und mit 500 ml 70%-igem EtOH gewaschen. Danach wird mit 50 ml Wasser und mit 50 ml reinem EtOH gewaschen. Das Filtrat wird 3x mit 50 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, die vereinigten Extrakte werden mit 50 ml Wasser sowie mit 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das so gewonnene *N*-(4-Chlorphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1a**) wird mit dem durch Filtration erhaltenen Anteil vereinigt und im Exsikkator getrocknet. Zur Reinigung wird mehrmals aus DMF umkristallisiert.

Ausbeute: 1.403 g (94%)

Schmelzpunkt: 294–295°C

Summenformel: C₁₅H₁₀ClN₃O₂

MG: 299.72

HRMS:

ber. f.[M+1] ⁺	300.0540
gef.	300.0550

MS *m/z* (%) (Tafel 1): 301 (M⁺, 13%), 300 (7), 299 (M⁺, 38), 146 (48), 119 (100), 91 (11), 90 (21), 63 (10)

IR (cm⁻¹) (Tafel 2): 3314, 3232, 3138, 3116, 1968, 1938, 1710, 1690, 1602, 1590, 1540, 1492, 1468, 1448, 1402, 1326, 1312, 1230, 1178, 1146, 1108, 1086, 1010, 896, 840, 816, 768, 692, 684, 596, 548, 496

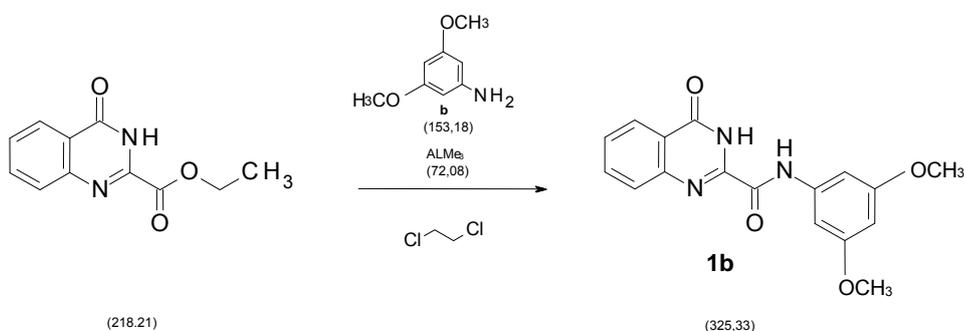
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (Tafeln 3-6):

δ (ppm) = 12.52 (s, 1H, 3-H), 10.93 (s, 1H, Amid-H), 8.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, 5-H), 7.94-7.87 (m, 4H, 7-H, 8-H, Phenyl 2'-H, 6'-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 10.93 ppm), 7.66-7.61 (m, 1H, 6-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Dublett bei 8.19 ppm), 7.48-7.43 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Phenyl 3'-H, 5'-H)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (Tafel 7):

δ (ppm) = 161.1, 158.2, 146.7, 146.0, 136.6, 134.7, 128.6, 128.3, 128.2, 127.6, 126.2, 122.7, 122.2

Synthese von *N*-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (1b**)**



Zu einer Lösung von 1.225 g (8 mmol) 3,5-Dimethoxyanilin (**b**) in 20 ml trockenem 1,2-Dichlorethan werden unter Argonatmosphäre 4.0 ml (8 mmol)

Trimethylaluminium-Lösung (2.0 M in Heptan) hinzugegeben. Anschließend wird bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Es folgt die Zugabe von 1.091 g (5 mmol) 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonsäureethylester. Danach wird 2 h auf 80°C erhitzt. Die vollständige Umsetzung der Reaktanten wird mittels DC geprüft. Das Reaktionsgemisch wird in einem Eisbad auf ca. 0°C gekühlt. Es folgt die langsame Zugabe von 20 ml 5%-iger Salzsäure. Nun werden 80 ml Wasser hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 4x mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das organische Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das als Rückstand verbleibende *N*-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1b**) wird im Exsikkator getrocknet. Zur Reinigung wird mehrfach aus CHCl₃ umkristallisiert.

Ausbeute: 1.614 g (99%)

Schmelzpunkt: 228–229°C

Summenformel: C₁₇H₁₅N₃O₄

MG: 325.33

HRMS:

ber. f.[M+1] ⁺	326.1141
gef.	326.1145

MS *m/z* (%) (Tafel 8): 325 (M⁺, 100%), 310 (16), 294 (43), 179 (17), 146 (36), 119 (71), 90 (22), 44 (22)

IR (cm⁻¹) (Tafel 9): 3334, 3170, 3130, 3076, 3002, 2938, 2844, 1672, 1600, 1548, 1466, 1444, 1416, 1364, 1334, 1250, 1200, 1152, 1122, 1064, 1064, 1002, 892, 846, 834, 812, 776, 750, 690, 680, 628, 590, 566, 556, 496

¹H MNR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (Tafeln 10-11):

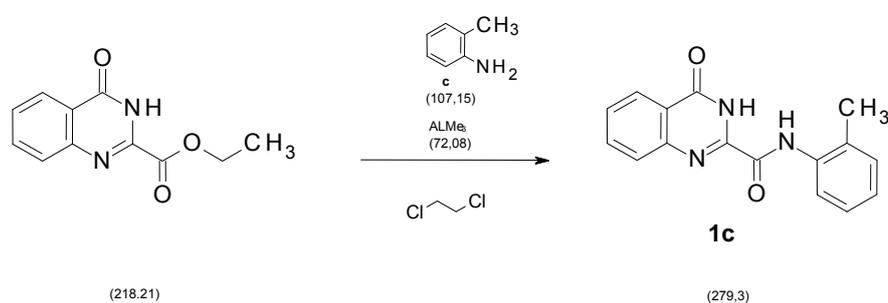
δ (ppm) = 12.5 (s, 1H, 3-H), 10.67 (s, 1H, Amid-H), 8.19 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, 5-H), 7.94-7.87 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.66-7.60 (m, 1H, 6-H), 7.19 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H, Phenyl 2'-H, 6'-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das

Singulett bei 10.67 ppm), 6.32 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H, Phenyl 4'-H) 3.75 (s, 6H, OCH₃)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (Tafel 12):

δ (ppm) = 161.1, 160.4, 158.0, 146.6, 145.9, 139.2, 134.7, 128.2, 127.6, 126.2, 122.6, 98.7, 96.6, 55.2

Synthese von *N*-(2-Methylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1c**)



Zu einer Lösung von 0.857 g (8 mmol) 2-Toluidin in 20 ml trockenem 1,2-Dichlorethan werden unter Argonatmosphäre 4.0 ml (8 mmol) Trimethylaluminium-Lösung (2.0 M in Heptan) hinzugegeben. Anschließend wird bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Es folgt die Zugabe von 1.091 g (5 mmol) 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonsäureethylester. Danach wird 2 h auf 80°C erhitzt. Die vollständige Umsetzung der Reaktanten wird mittels DC geprüft. Das Reaktionsgemisch wird in einem Eisbad auf ca. 0°C gekühlt. Es folgt die langsame Zugabe von 20 ml 5%-iger Salzsäure. Nun werden 80 ml Wasser hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wird 4x mit je 50 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das organische Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das als Rückstand verbleibende *N*-(2-Methylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1c**) wird im Exsikkator getrocknet. Zur Reinigung wird mehrfach aus DMF umkristallisiert.

Ausbeute: 1.298 g (93%)

Schmelzpunkt: 215–217°C

Summenformel: C₁₆H₁₃N₃O₂

MG: 279.30

HRMS:

ber. f.[M+1] ⁺	280.1086
gef.	280.1089

MS *m/z* (%) (Tafel 13): 279 (M⁺, 35%), 251 (44), 146 (44), 120 (28), 119 (100), 118 (22), 91 (20), 90 (27)

IR (cm⁻¹) (Tafel 14): 3350, 3132, 3062, 2932, 1678, 1604, 1590, 1542, 1496, 1458, 1444, 1334, 1318, 1256, 1228, 1150, 1128, 1108, 1050, 994, 896, 772, 754, 686, 668, 606, 578, 560, 528, 506, 494

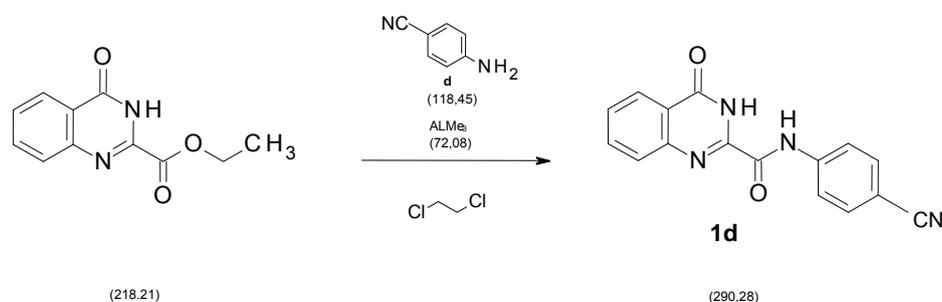
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (Tafeln 15-19):

δ (ppm) = 12.51 (s, 1H, 3-H), 10.36 (s, 1H, Amid-H), 8.19 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1.2 Hz, 1H, 5-H), 7.94-7.83 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.86-7.60 (m, 2H, 6-H, Phenyl 6'-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 10.36 ppm sowie bei Einstrahlung auf das Dublett bei 8.19 ppm), 7.31-7.25 (m, 1H, Phenyl 3'-H), 7.25-7.14 (m, 2H, Phenyl 4'-H, 5'-H), 2.31 (s, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (Tafel 20):

δ (ppm) = 161.2, 157.8, 146.6, 146.0, 135.1, 134.7, 131.5, 130.4, 128.1, 127.6, 126.2, 126.1, 125.9, 124.1, 122.6, 17.5

Synthese von *N*-(4-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1d**)



Zu einer Lösung von 0.945 g (8 mmol) 4-Aminobenzoesäurenitril (**d**) in 20 ml trockenem 1,2-Dichlorethan werden unter Argonatmosphäre 4.0 ml (8 mmol) Trimethylaluminium-Lösung (2.0 M in Heptan) hinzugegeben. Anschließend wird bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Es folgt die Zugabe von 1.091 g (5 mmol) 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonsäureethylester. Danach wird 2 h auf 80°C erhitzt. Die vollständige Umsetzung der Reaktanten wird mittels DC geprüft. Das Reaktionsgemisch wird in einem Eisbad auf ca. 0°C gekühlt. Es folgt die langsame Zugabe von 20 ml 5%-iger Salzsäure. Nach Zugabe von 80 ml Wasser wird der Niederschlag abgenutscht und mit 500 ml 70%-igem EtOH gewaschen. Das so erhaltene *N*-(4-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1d**) wird im Exsikkator getrocknet. Danach wird mehrmals aus DMF umkristallisiert.

Ausbeute: 1.392 g (96%)

Schmelzpunkt: 322–324°C

Summenformel: C₁₆H₁₀N₄O₂

MG: 290.28

HRMS:

ber. f.M ⁺	290.0804
gef.	290.0812

MS m/z (%) (Tafel 21): 290 (M^+ , 42%), 146 (69), 119 (100), 118 (25), 91 (25), 90 (63), 64 (21), 63 (21)

IR (cm^{-1}) (Tafel 22): 3304, 3256, 2224, 1720, 1688, 1604, 1590, 1536, 1484, 1466, 1446, 1412, 1320, 1232, 1176, 1142, 1120, 896, 840, 770, 710, 684, 600, 550, 506, 460

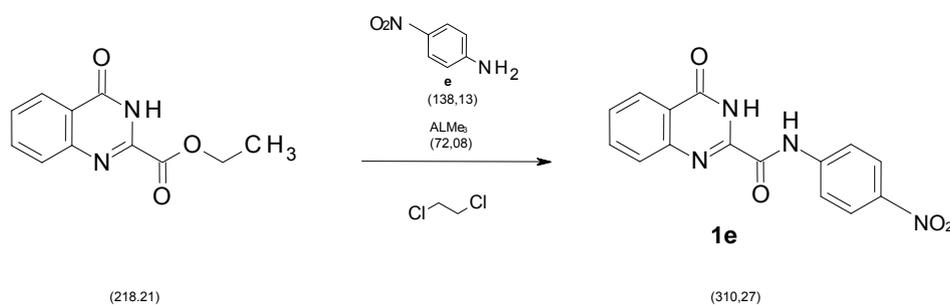
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (Tafeln 23-24):

δ (ppm) = 12.61 (s, 1H, 3-H), 11.18 (s, 1H, Amid-H), 8.19 (dd, $J = 7.5$ Hz, 0.8 Hz, 1H, 5-H), 8.11-8.08 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Phenyl 3'-H, 5'-H), 7.92-7.84 (m, 4H, 7-H, 8-H, Phenyl 2'-H, 6'-H), 7.67-7.61 (m, 1H, 6-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (Tafel 25-26):

δ (ppm) = 161.2, 158.8, 146.6, 145.7, 141.9, 134.7, 133.1, 128.3, 127.7, 126.2, 122.8, 120.7, 118.8, 106.4

Synthese von *N*-(4-Nitrophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1e**)



Zu einer Lösung von 1.105 g (8 mmol) 4-Nitroanilin (**e**) in 20 ml trockenem 1,2-Dichlorethan werden unter Argonatmosphäre 4.0 ml (8 mmol) Trimethylaluminium-Lösung (2.0 M in Heptan) hinzugegeben. Anschließend wird bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Es folgt die Zugabe von 1.091 g (5 mmol) 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carbonsäureethylester. Danach wird 2 h auf 80°C erhitzt. Die vollständige Umsetzung der Reaktanten wird mittels DC geprüft. Das Reaktionsgemisch wird in einem Eisbad auf ca. 0°C gekühlt. Es folgt die langsame Zugabe von 20 ml 5%-iger Salzsäure. Nach Zusatz von 80 ml Wasser wird der Niederschlag abgenutscht und mit 500 ml 70%-igem EtOH, gefolgt von 50 ml Wasser und 50 ml EtOH gewaschen. Das rohe *N*-(4-

Nitrophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1e**) wird im Exsikator getrocknet und dann mehrmals aus DMF umkristallisiert.

Ausbeute: 1.521 g (98%)

Schmelzpunkt: >330°C

Summenformel: C₁₅H₁₀N₄O₄

MG: 310.27

HRMS:

ber. f.M ⁺	310.0702
gef.	310.0710

MS *m/z* (%) (Tafel 27): 310 ([M+1]⁺, 57%), 146 (100), 145 (15), 119 (100), 118 (19), 91 (16), 90 (28), 57 (15)

IR (cm⁻¹) (Tafel 28): 3292, 3254, 3116, 1718, 1698, 1606, 1554, 1514, 1484, 1450, 1412, 1336, 1308, 1232, 1184, 1146, 1108, 994, 898, 858, 770, 750, 718, 686, 664, 594, 546, 526, 490

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (Tafeln 29-31):

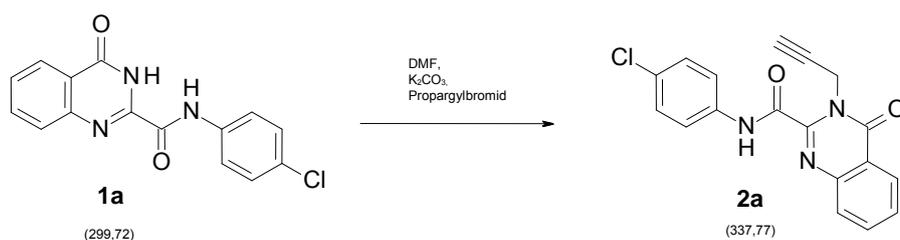
δ (ppm) = 12.63 (s, 1H, 3-H), 11.33 (s, 1H, Amid-H), 8.32-8.28 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Phenyl 3'-H, 5'-H), 8.23-8.16 (m, 3H, 5-H, Phenyl 2'-H, 6'-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 11.33 ppm), 7.97-7.88 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.69-7.63 (m, 1H, 6-H)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (Tafel 32):

δ (ppm) = 160.9, 158.8, 146.7, 145.5, 143.8, 143.2, 134.8, 128.5, 127.9, 126.2, 124.7, 122.9, 120.5

3.2 Synthese der *N*-3-alkylierten Anilinderivate (**2a-e**)

Synthese von *N*-(4-Chlorphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2a**)



Zu 0.599 g (2 mmol) *N*-(4-Chlorphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1a**) werden 304 mg (2.2 mmol) K₂CO₃, 15 ml DMF und 163.5 mg (1.1 mmol) einer 80%-igen Propargylbromid-Lösung in Toluol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden erneut 163.5 mg (1.1 mmol) der 80%-igen Propargylbromid-Lösung in Toluol hinzugefügt und weitere 24 h gerührt. Die Kontrolle der vollständigen Umsetzung erfolgt mittels DC. Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml Wasser gegossen und 3x mit je 100 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verbleibende Rückstand von rohem *N*-(4-Chlorphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2a**) wird mittels Säulenchromatographie (Eluent: CH₂Cl₂) gereinigt. Anschließend wird die Verbindung (**2a**) mehrmals aus CHCl₃ umkristallisiert.

Ausbeute: 0.456 g (68%)

Schmelzpunkt: 186–189°C

Summenformel: C₁₈H₁₂ClN₃O₂

MG: 337.77

HRMS:

ber. f.[M-1] ⁺	338.0696
gef.	338.0703

MS *m/z* (%) (Tafel 33): 338 ([M-1]⁺, 38%), 336 ([M-1]⁺, 100), 308 (51), 302 (77), 155 (42), 129 (48), 119 (57), 90 (44)

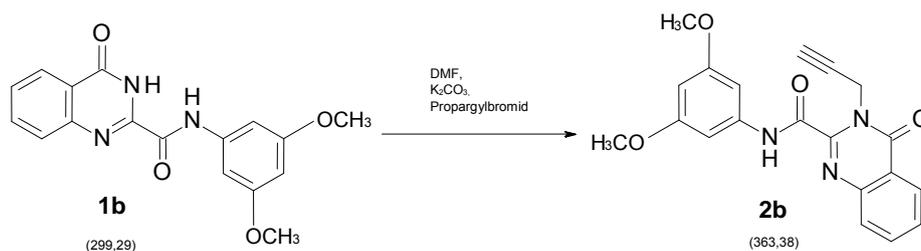
IR (cm⁻¹) (Tafel 34): 3300, 3264, 3190, 3124, 3070, 3004, 2970, 1686, 1656, 1602, 1586, 1568, 1542, 1490, 1474, 1466, 1422, 1388, 1336, 1312, 1240, 1166, 1092, 1010, 946, 902, 828, 790, 768, 698, 650, 562, 516, 498

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (Tafeln 35-38):

δ (ppm) = 9.73 (s, 1H, Amid-H), 8.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 5-H), 7.87-7.81 (m, 1H, 7-H), 7.79-7.76 (m, 1H, 8-H), 7.74-7.67 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Phenyl 2'-H, 6'-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 9.73 ppm), 7.65-7.58 (m, 1H, 6-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Dublett bei 8.73 ppm), 7.41-7.35 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Phenyl 3'-H, 5'-H), 5.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, CH₂), 2.28 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, -C≡CH)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) (Tafel 39):

δ (ppm) = 161.1, 158.1, 145.0, 144.8, 135.4, 135.0, 130.4, 129.2, 129.1, 127.7, 127.5, 121.7, 121.3, 78.8, 72.0, 33.6

Synthese von *N*-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2b)

Zu 0.976 g (3 mmol) *N*-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2b**) werden 456 mg (3.3 mmol) K₂CO₃, 22.5 ml DMF sowie 245 mg (1.65 mmol) einer 80%-igen Propargylbromid-Lösung in Toluol hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden erneut 245.25 mg (3.3 mmol) der 80%-igen Propargylbromid-Lösung in Toluol hinzugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 24 h gerührt. Die Kontrolle der vollständigen Umsetzung erfolgt mittels DC. Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml Wasser gegossen und 3x mit je 100 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verbleibende Rückstand von rohem *N*-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2b**) wird mehrmals aus Chloroform umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle.

Ausbeute: 0.631 g (58%)

Schmelzpunkt: 208–210°C

Summenformel: C₂₀H₁₇N₃O₄

MG: 363.38

HRMS:

ber. f.[M+1] ⁺	364.1297
gef.	364.1303

MS *m/z* (%) (Tafel 40): 363 (M⁺, 78%), 362 (68), 332 (100), 190 (61), 184 (62), 155 (53), 129 (69), 119 (89)

IR (cm⁻¹) (Tafel 41): 3336, 3260, 3044, 2974, 2940, 2840, 1696, 1602, 1534, 1464, 1408, 1382, 1360, 1332, 1298, 1242, 1202, 1154, 1064, 1034, 972, 956, 938, 896, 844, 810, 768, 730, 694, 678, 636, 582, 522, 494

¹H MNR (300 MHz, CDCl₃) (Tafeln 42-43):

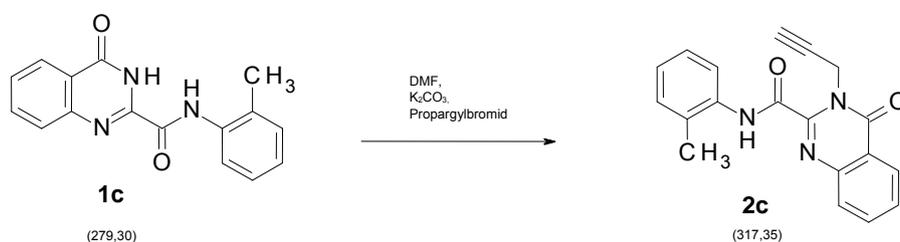
δ (ppm) = 9.60 (s, 1H, Amid-H), 8.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 5-H), 7.87-7.77 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, 6-H), 6.95 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, Phenyl

2'-H, 6'-H), 6.33 (t, nicht aufgelöst, 1H, Phenyl 4'-H), 5.59 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H, CH₂), 3.84 (s, 6H, OCH₃), 2.28 (t, nicht aufgelöst, 1H, -C≡CH)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) (Tafel 44):

δ (ppm) = 161.2, 158.1, 145.4, 144.9, 138.5, 134.9, 128.9, 127.7, 127.5, 121.7, 98.6, 97.6, 78.8, 72.0, 55.5, 33.6

Synthese von *N*-(2-Methyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2c**)



Zu 0.559 g (2 mmol) *N*-(2-Methylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1c**) werden 304 mg (2.2 mmol) K₂CO₃, 15 ml DMF und 327 mg (2.2 mmol) einer 80%-igen Propargylbromid-Lösung in Toluol hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle). Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml Wasser gegossen und 3x mit je 100 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verbleibende Rückstand wird über eine Kieselgelsäule gereinigt (Fließmittel: CH₂Cl₂/AcOEt, 19+1). Umkristallisation aus CHCl₃ liefert farblose Kristalle.

Ausbeute: 0.483 g (76%)

Schmelzpunkt: 208–210°C

Summenformel: C₁₉H₁₅N₃O₂

MG: 317.34

HRMS:

ber. f.[M+1] ⁺	318.1243
gef.	318.1238

MS *m/z* (%) (Tafel 45): 317 (M⁺, 19%), 316 (36), 303 (21), 302 (100), 289 (24), 288 (45), 144 (28), 129 (30), 119 (37)

IR (cm⁻¹) (Tafel 46): 3230, 3058, 2922, 2852, 2122, 1680, 1660, 1600, 1544, 1476, 1458, 1424, 1386, 1326, 1310, 1240, 1172, 1046, 1026, 976, 948, 914, 858, 810, 772, 744, 692, 622, 592, 546, 502

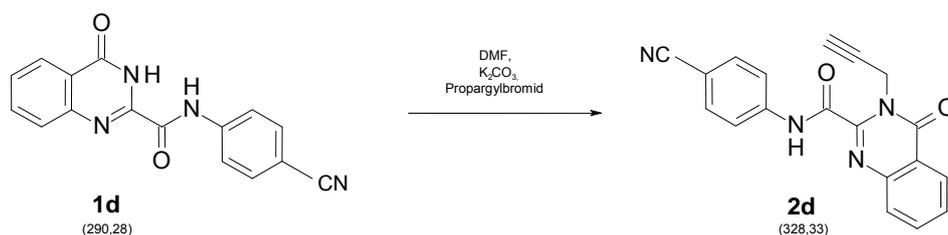
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (Tafeln 47-54):

δ (ppm) = 9.69 (s, 1H, Amid-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 2.44 ppm), 8.37 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, 5-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Multiplett bei 7.64-7.59 ppm), 8.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Phenyl 6'-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 9.69 ppm), 7.87-7.82 (m, 1H, 7-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Multiplett bei 7.64-7.59 ppm), 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, 8-H), 7.64-7.59 (m, 1H, 6-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Dublett bei 8.37 ppm), 7.32-7.26 (m, 2H, Phenyl 5'-H, 3'-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 2.44 ppm sowie bei Einstrahlung auf das Dublett bei 8.09 ppm), 7.18-7.13 (m, 1H, Phenyl 4'-H, bei Einstrahlung auf das Multiplett bei 7.18-7.13 ppm wird ein positiver NOE bei Phenyl 3'-H und 5'-H sichtbar), 5.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, CH₂), 2.44 (s, 3H, CH₃, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 9.69 ppm), 2.28 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, -C≡CH)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) (Tafel 55):

δ (ppm) = 161.2, 158.3, 145.5, 144.9, 134.9, 134.8, 130.6, 129.0, 128.9, 127.8, 127.5, 126.9, 125.7, 122.1, 121.7, 78.9, 71.9, 33.5, 17.7

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



Zu 0.871 g (3 mmol) *N*-(4-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1d**) werden 0.456 g (3.3 mmol) K_2CO_3 , 22.5 ml DMF und 245 mg (1.65 mmol) einer 80%-igen Propargylbromid-Lösung in Toluol hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden erneut 245.25 mg (1.65 mmol) der 80%-igen Propargylbromid-Lösung in Toluol hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wird weitere 24 h gerührt (DC-Kontrolle). Das Reaktionsgemisch wird in 200 ml Wasser gegossen und 4x mit je 100 ml CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 ml Wasser und 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand aus $CHCl_3$ umkristallisiert; man erhält *N*-(4-Cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2d**) als farblose Kristalle.

Ausbeute: 0.765 g (78%)

Schmelzpunkt: 199–201°C

Summenformel: $C_{19}H_{12}N_4O_2$

MG: 328.33

HRMS:

ber. f. $[M-1]^+$	327.0892
gef.	327.0884

MS m/z (%) (Tafel 56): 328 (M^+ , 33%), 327 (100), 299 (45), 155 (15), 129 (17), 119 (22), 102 (18), 90 (16)

IR (cm^{-1}) (Tafel 57): 3300, 3258, 3180, 3108, 3058, 2998, 2224, 1692, 1660, 1598, 1536, 1508, 1474, 1432, 1408, 1390, 1318, 1246, 1230, 1176, 1164, 1110, 1042, 984, 948, 902, 840, 792, 770, 708, 694, 646, 550, 526, 508

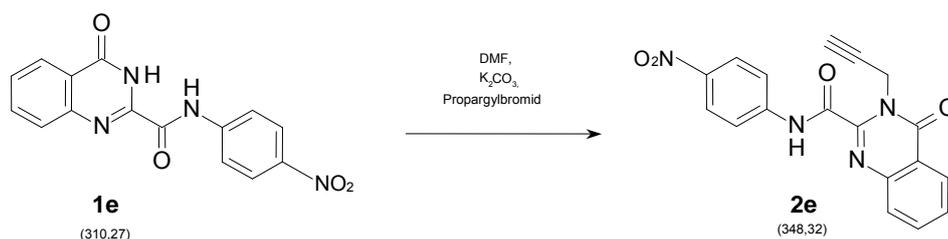
^1H MNR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (Tafeln 58-60):

δ (ppm) = 11.56 (s, 1H, Amid-H), 8.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 5-H), 8.00-7.82 (m, 3H, 6H, 7-H, 8-H, Phenyl 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H), 7.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, 6-H), 5.05 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.35 (t, nicht aufgelöst, 1H, $-\text{C}\equiv\text{CH}$)

^{13}C -NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (Tafel 61):

δ (ppm) = 160.0, 159.7, 147.7, 145.5, 142.0, 135.3, 133.4, 128.8, 127.7, 126.6, 121.1, 120.4, 118.8, 106.6, 78.3, 75.2, 33.1

Synthese von *N*-(4-Nitrophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2e**)



Zu 0.931 g (3 mmol) *N*-(4-Nitrophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1e**) werden 0.456 g (3.3 mmol) K_2CO_3 , 22.5 ml DMF und 245 mg (1.65 mmol) einer 80%-igen Propargylbromid-Lösung in Toluol hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden erneut 245.25 mg (1.65 mmol) der 80%-igen Propargylbromid-Lösung in Toluol hinzugegeben und weitere 24 h gerührt (DC-Kontrolle). Das Reaktionsgemisch wird in 200 ml Wasser gegossen und 4x mit je 100 ml CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 ml Wasser und 50 ml gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und der verbleibende Rückstand von rohem *N*-(4-Nitrophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-

1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2e**) mit heißem CHCl_3 gewaschen.
Umkristallisation aus DMF liefert farblose Kristalle.

Ausbeute: 0.560 g (54%)

Schmelzpunkt: 204–206°C

Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$

MG: 348.32

HRMS:

ber. f.[M-1] ⁺	347.0780
gef.	347.0791

MS *m/z* (%) (Tafel 62): 348 (M^+ , 41%), 347 (100), 319 (54), 301 (35), 155 (26), 129 (35), 119 (35), 90 (33)

IR (cm^{-1}) (Tafel 63): 3298, 3270, 3158, 3094, 3008, 1696, 1664, 1614, 1586, 1556, 1512, 1426, 1340, 1306, 1248, 1166, 1110, 1042, 982, 946, 902, 856, 786, 750, 696, 648, 562, 520, 492

¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (Tafeln 64-65):

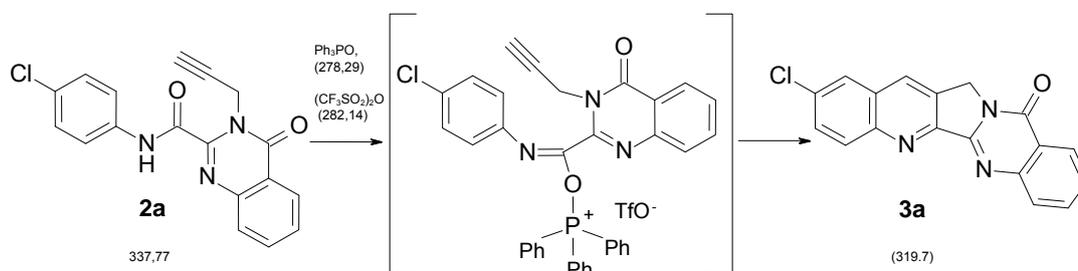
δ (ppm) = 11.72 (s, 1H, Amid-H), 8.32-8.28 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Phenyl 3'-H, 5'-H), 8.25-8.22 (m, 1H, 5-H), 8.06-8.00 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Phenyl 2'-H, 6'-H), 7.99-7.92 (m, 1H, 7-H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 8-H), 7.72-7.66 (m, 1H, 6-H), 5.06 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, CH_2), 3.35 (t, nicht aufgelöst, 1H, $-\text{C}\equiv\text{CH}$)

¹³C-NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (Tafel 66):

δ (ppm) = 160.0, 159.7, 147.5, 145.4, 143.8, 143.3, 135.3, 128.9, 127.7, 126.6, 124.9, 121.0, 120.2, 78.3, 75.2, 33.1

3.3 Zyklisierung der *N*-3-alkylierten Anilinderivate (**2a-e**) zu Ring-A-modifizierten Derivaten von Luotonin A (**3a-e**)

Synthese von 10-Chlorluotonin A (**3a**)¹⁸



Zu einer Lösung von 0.835 g (3 mmol) Triphenylphosphinoxid in 22 ml trockenem CH_2Cl_2 werden unter Eiskühlung und Argonatmosphäre langsam 0.25 ml (1.5 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugegeben und 15 min gerührt. Im Anschluss werden 0.338 g (1 mmol) *N*-(4-Chlorphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2a**) hinzugefügt, woraufhin eine deutliche Gelbfärbung eintritt. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, danach werden 15 ml einer 10%-igen NaHCO_3 -Lösung hinzugegeben und weitere 10 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wird 3x mit je 100 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand zum Entfernen von überschüssigem Triphenylphosphinoxid aus CHCl_3 umkristallisiert. Die Zielverbindung (**3a**) zeigt eine blaue Fluoreszenz unter der UV-Lampe. Die weitere Reinigung von 10-Chlorluotonin A (**3a**) erfolgt durch mehrfache Kristallisation aus CHCl_3 .

Ausbeute: 0.310 g (97%)

Schmelzpunkt: $>330^\circ\text{C}$ (Zers.) (Lit.¹⁸: $233\text{--}234^\circ\text{C}$)

Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}$

MG: 319.7

MS m/z (%) (Tafel 67): 321 (M^+ , 28%), 320 (21), 319 (M^+ , 100), 284 (20), 77 (20), 76 (18), 63 (17), 50 (18)

IR (cm^{-1}) (Tafel 68): 3082, 3064, 2964, 1674, 1630, 1604, 1488, 1466, 1388, 1352, 1232, 1168, 1140, 1072, 1028, 928, 902, 836, 766, 738, 690, 662, 600, 524, 478

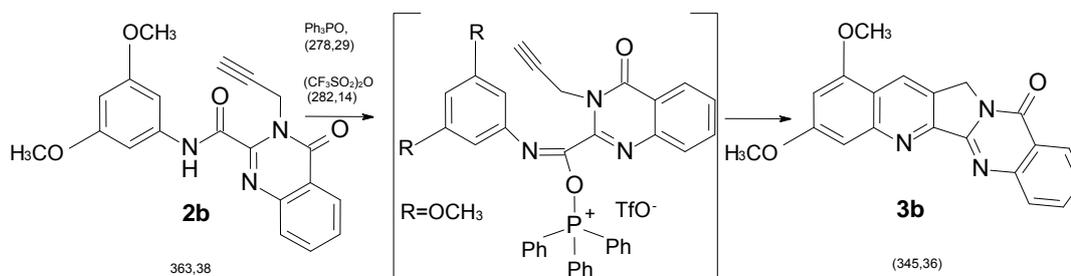
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (Tafeln 69-75):

δ (ppm) = 8.43 (dd, $J = 9.0$ Hz, 0.9 Hz, 1H, 19-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Multiplett bei 7.63-7.57 ppm), 8.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 12-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Multiplett bei 7.77-7.81 ppm), 8.38 (s, 1H, 7-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 5.36 ppm), 8.12 (dd, $J = 8.1$ Hz, 0.6 Hz, 1H, 16-H, bei Einstrahlung auf dieses Dublett wird ein positiver NOE für 17-H sichtbar), 7.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, 9-H, bei Einstrahlung auf dieses Dublett wird ein positiver NOE für 7-H sichtbar), 7.90-7.84 (m, 1H, 17-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das dublettische Dublett bei 8.12 ppm), 7.79 (dd, $J = 9.0$ Hz, 2.4 Hz, 1H, 11-H, bei Einstrahlung auf dieses Signal wird ein positiver NOE für 12-H sichtbar), 7.63-7.57 (m, 1H, 18-H, bei Einstrahlung auf dieses Multiplett wird ein positiver NOE für 17-H und 19-H sichtbar), 5.36 (s, 2H, CH_2)

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) (Tafel 76):

δ (ppm) = 149.3, 147.9, 134.7, 133.0, 132.2, 131.8, 130.6, 130.4, 129.3, 128.8, 127.6, 126.6, 126.5, 121.9, 121.4, 47.3

Synthese von 9,11-Dimethoxyluotonin A (3b)



Zu einer Lösung von 0.835 g (3 mmol) Triphenylphosphinoxid in 22 ml trockenem CH_2Cl_2 werden unter Eiskühlung und Argonatmosphäre langsam

0.25 ml (1.5 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugegeben und 15 min gerührt. Nach Zugabe von 0.364 g (1 mmol) *N*-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2b**) tritt sehr rasch eine deutliche Gelbfärbung der zunächst farblosen Reaktionslösung ein. Das Gemisch wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 15 ml einer 10%-igen NaHCO₃-Lösung versetzt und weitere 10 min gerührt. Danach wird 3x mit je 100 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand zum Entfernen von überschüssigem Triphenylphosphinoxid aus CHCl₃ umkristallisiert. Die Zielverbindung (**3b**) zeigt eine blaue Fluoreszenz unter der UV-Lampe. Die weitere Reinigung von 9,11-Dimethoxyluotonin A (**3b**) erfolgt durch mehrfache Kristallisation aus CHCl₃, man erhält blassgelbe Nadeln.

Ausbeute: 0.290 g (84%)

Schmelzpunkt: 295–297°C

Summenformel: C₂₀H₁₅N₃O₃

MG: 345.36

HRMS:

ber. f. [M+1] ⁺	346.1192
gef.	346.1190

MS *m/z* (%) (Tafel 77): 346 ([M+1]⁺, 22%), 345 (M⁺, 100), 331 (7), 330 (33), 287 (15), 259 (10), 173 (9), 129 (7)

IR (cm⁻¹) (Tafel 78): 3420, 3066, 3016, 2940, 2838, 1680, 1624, 1580, 1504, 1466, 1408, 1392, 1366, 1332, 1302, 1256, 1212, 1154, 1144, 1094, 1042, 1020, 902, 830, 776, 692, 660, 586, 526

¹H MNR (300 MHz, CDCl₃) (Tafeln 79-82):

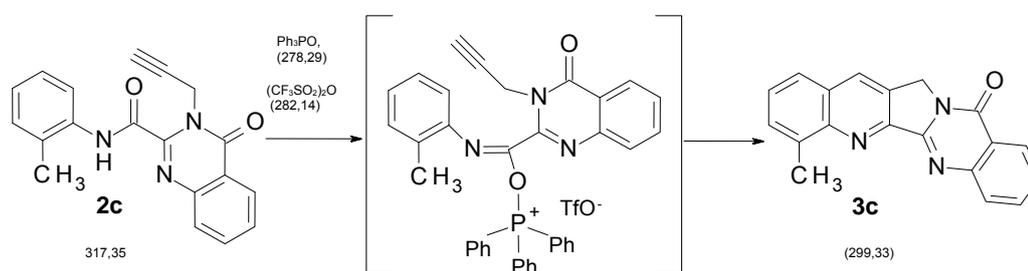
δ (ppm) = 8.73 (s, 1H, 7-H, zeigt positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 5.27 ppm), 8.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 19-H), 8.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 16-H), 7.87-7.81 (m, 1H, 17-H), 7.59-7.54 (m, 1H, 18-H), 7.37 (d, *J* = 1.5

Hz, 1H, 12-H), 6.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, 10-H), 5.27 (s, 2H, CH₂, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 8.73 ppm), 4.01 (s, 3H, 9-OCH₃), 3.98 (s, 3H, 11-OCH₃, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Dublett bei 7.37 ppm)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) (Tafel 83):

δ (ppm) = 162.2, 160.7, 155.8, 152.9, 151.8, 151.5, 149.5, 134.4, 128.7, 127.2, 126.9, 126.5, 126.4, 121.3, 117.9, 100.6, 100.0, 56.0, 55.8, 47.5

Synthese von 12-Methyluotonin A (**3c**)¹³



Zu einer Lösung von 0.835 g (3 mmol) Triphenylphosphinoxid in 22 ml trockenem CH₂Cl₂ werden unter Eiskühlung und Argonatmosphäre langsam 0.25 ml (1.5 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugegeben und 15 min gerührt. Im Anschluss werden 0.317 g (1 mmol) *N*-(2-Methylphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2c**) zugefügt, worauf eine deutliche Gelbfärbung eintritt. Anschließend wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, dann werden 15 ml einer 10%-igen NaHCO₃-Lösung zugegeben und weitere 10 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wird 3x mit je 100 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand zum Entfernen von überschüssigem Triphenylphosphinoxid aus CHCl₃ umkristallisiert. Die Zielverbindung (**3c**) zeigt eine blaue Fluoreszenz unter der UV-Lampe. Die weitere Reinigung von 12-Methyluotonin A (**3c**) erfolgt durch mehrfache Kristallisation aus CHCl₃, man erhält farblose Nadeln.

Ausbeute: 0.238 g (79%)
Schmelzpunkt: 286–288°C (Lit.¹³: 294–295°C)
Summenformel: C₁₉H₁₅N₃O
MG: 299.33

HRMS:

ber. f.M ⁺	299.1059
gef.	299.1053

MS *m/z* (%) (Tafel 84): 300 ([M+1]⁺, 19%), 299 (M⁺, 100), 284 (6), 150 (7), 135 (7), 122 (7)

IR (cm⁻¹) (Tafel 85): 3516, 3446, 3064, 2918, 1680, 1628, 1606, 1500, 1464, 1442, 1376, 1348, 1316, 1276, 1234, 1184, 1158, 1106, 1026, 908, 774, 760, 692, 664, 648, 508

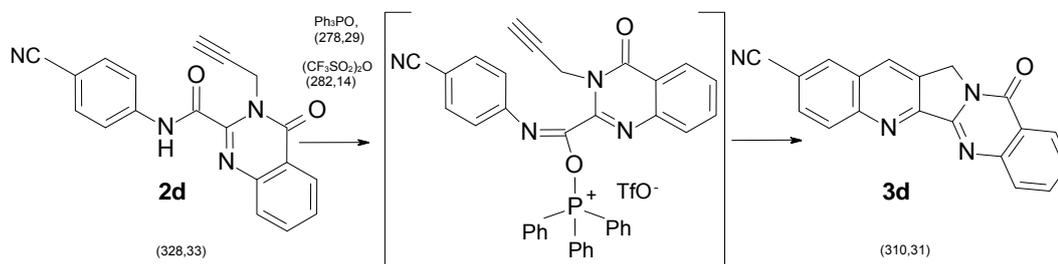
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (Tafeln 86-92):

δ (ppm) = 8.41 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.5 Hz, 1H, 19-H), 8.38 (s, 1H, 7-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 5.31 ppm), 8.07 (dd, *J* = 8.1 Hz, 0.6 Hz, 1H, 16-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Multiplett bei 7.87-7.81 ppm), 7.87-7.81 (m, 1H, 17-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Signal bei 8.07 ppm), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 9-H, bei Einstrahlung auf dieses Dublett wird ein positiver NOE beim Singulett bei 8.38 ppm und beim Multiplett bei 7.59-7.54 sichtbar), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 11-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Singulett bei 3.03 ppm), 7.59-7.53 (m, 2H, 10-H, 18-H, zeigt einen positiven NOE bei Einstrahlung auf das Dublett bei 7.76 ppm sowie bei Einstrahlung auf das Multiplett bei 7.87-7.81 ppm), 5.31 (s, 2H, CH₂), 3.03 (s, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) (Tafel 93):

δ (ppm) = 160.7, 152.9, 150.2, 149.4, 148.7, 139.0, 134.4, 131.6, 130.7, 129.3, 128.8, 128.4, 127.3, 126.4, 125.9, 121.3, 47.2, 18.4

Synthese von 10-Cyanoluotonin A (3d)



Zu einer Lösung von 0.835 g (3 mmol) Triphenylphosphinoxid in 22 ml trockenem CH_2Cl_2 werden unter Eiskühlung und Argonatmosphäre langsam 0.25 ml (1.5 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugegeben und 15 min gerührt. Dann werden 0.328 g (1 mmol) *N*-(4-Cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2d**) zugefügt, worauf eine deutliche Gelbfärbung eintritt. Anschließend wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, dann werden 15 ml einer 10%-igen NaHCO_3 -Lösung zugegeben und weitere 10 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wird nun 3x mit je 100 ml CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand zum Entfernen von überschüssigem Triphenylphosphinoxid aus CHCl_3 umkristallisiert. Die Zielverbindung (**3d**) zeigt eine blaue Fluoreszenz unter der UV-Lampe. Die weitere Reinigung von 10-Cyanoluotonin A (**3d**) erfolgt durch mehrfache Kristallisation aus CHCl_3 .

Ausbeute: 0.168 g (54%)

Schmelzpunkt: >330°C

Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$

MG: 310.31

HRMS:

ber. f. M^+	310.0855
gef.	310.0862

MS m/z (%) (Tafel 94): 311($[M+1]^+$, 16%), 310 (M^+ , 100), 282 (12), 281 (7), 254 (7), 141 (5)

IR (cm^{-1}) (Tafel 95): 3636, 3058, 3004, 2954, 2226, 1676, 1628, 1604, 1498, 1464, 1438, 1410, 1372, 1354, 1334, 1238, 1182, 1152, 1028, 932, 906, 832, 778, 692, 656, 598, 528, 482

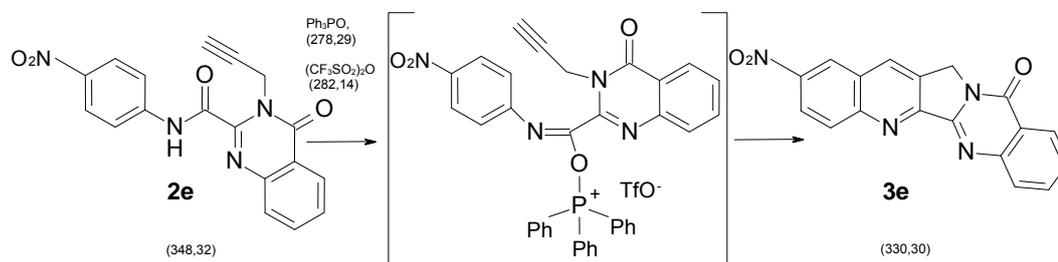
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (Tafeln 96-97):

δ (ppm) = 8.87-8.85 (m, 2H, 7-H, 9-H), 8.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 12-H), 8.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 19-H), 8.17 (dd, $J = 8.7$ Hz, 1.8 Hz, 1H, 11-H), 7.96-7.93 (m, 2H, 16-H, 17-H), 7.68-7.62 (m, 1H, 18-H), 5.35 (s, 2H, CH_2)

^{13}C -NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (Tafeln 98-99):

δ (ppm) = 159.6, 154.5, 152.5, 149.1, 149.9, 135.3, 134.6, 132.7, 132.6, 131.1, 130.9, 128.2, 127.7, 127.5, 125.9, 121.2, 118.4, 110.5, 47.7

Synthese von 10-Nitroluotonin A (**3e**)



Zu einer Lösung von 0.835 g (3 mmol) Triphenylphosphinoxid in 22 ml trockenem CH_2Cl_2 werden unter Eiskühlung und Argonatmosphäre langsam 0.25 ml (1.5 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugegeben und 15 min gerührt. Danach werden 0.348 g (1 mmol) *N*-(4-Nitrophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2e**) hinzugefügt, worauf langsam eine ockergelbe Färbung eintritt. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wird mit 5 ml einer 10%-igen NaHCO_3 -Lösung versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt, dann wird mit 100 ml Wasser verdünnt und die überstehende Lösung vom unlöslichen Produkt abdekantiert. Nach Trocknen des Rohproduktes im Exsikkator werden 10 ml CHCl_3 zugegeben und kurz

zum Sieden erhitzt. Die dabei ausfallenden Kristalle werden abgenutscht und im Exsikkator getrocknet. Die Zielverbindung (**3e**) zeigt eine blaue Fluoreszenz unter der UV-Lampe. Die weitere Reinigung von 10-Nitro-luotonin A (**3e**) erfolgt durch mehrfache Kristallisation aus DMF.

Ausbeute: 0.175 g (53%)

Schmelzpunkt: >330°C

Summenformel: C₁₈H₁₀N₄O₃

MG: 330.30

HRMS:

ber. f.M ⁺	330.0753
gef.	330.0751

MS *m/z* (%) (Tafel 100): 331 ([M+1]⁺, 20%), 330 (M⁺, 100), 284 (72), 272 (19), 128 (18), 77 (21), 76 (19), 63 (17)

IR (cm⁻¹) (Tafel 101): 3068, 3006, 2938, 1674, 1630, 1606, 1578, 1528, 1490, 1464, 1404, 1344, 1300, 1234, 1174, 1140, 1084, 942, 906, 856, 828, 774, 734, 692, 654, 598, 536, 486, 466

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (Tafeln 102-103):

δ (ppm) = 9.20 (s, 1H, 9-H), 9.05 (s, 1H, 7-H), 8.54 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, 12-H), 8.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 11-H), 8.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, 19-H), 7.99-7.88 (m, 2H, 16-H, 17-H), 7.64 (t, nicht aufgelöst, 1H, 18-H), 5.35 (s, 2H, CH₂)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (Tafel 104-105):

δ (ppm) = 159.5, 155.1, 152.4, 150.1, 148.8, 145.9, 134.6, 134.1, 132.7, 131.5, 128.2, 127.6, 127.5, 125.9, 125.4, 123.5, 121.2, 47.6

4. Literaturverzeichnis

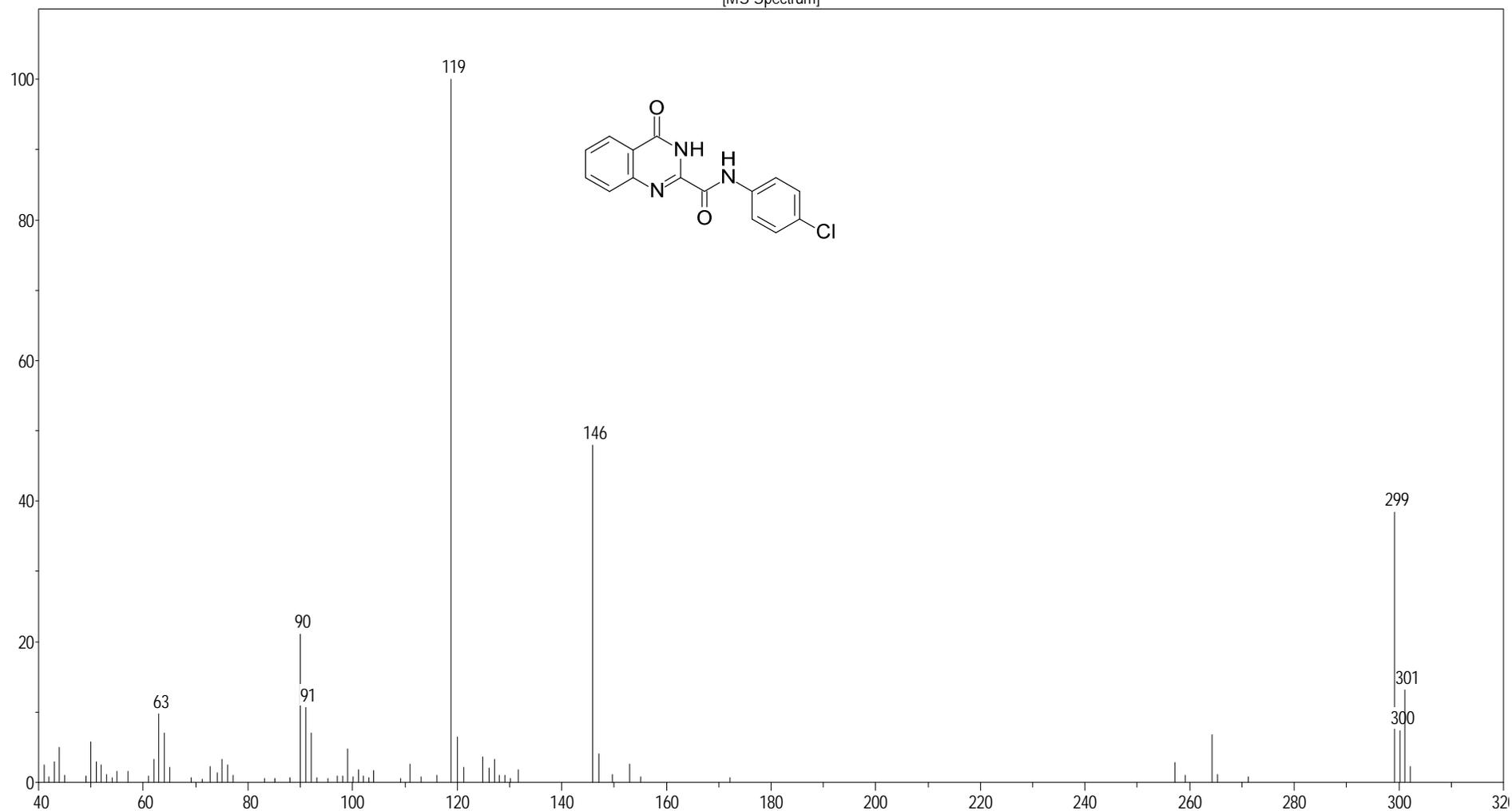
- ¹ Mutschler, E.; Geislinger, G.; Krömer, H.-K. und Schäfer-Korting, M.: *Arzneimittelwirkungen*, 8. Auflage, Wissenschaftliche Verlags-GmbH, Stuttgart, **2001**, S. 873.
- ² Steinhilber, D.; Schubert-Zsilavec, M.; Roth, H. J.: *Medizinische Chemie*, 1. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, **2005**, Kapitel 12: Zellproliferation und Neoplasien, S. 461–502.
- ³ Wörterbuchredaktion des Verlages unter Leitung von Hildebrandt, H.: *Pschyrembel- Klinisches Wörterbuch*, 257. Auflage, Walter de Gruyter-Verlag, Berlin/New York, **1994**, S. 1711.
- ⁴ Oldham, R.-K.; Dillman, R.-O.: *Principles of Cancer Biotherapy*, Fifth Edition, Springer Science + Business Media B. V. **2009**, S. 467.
- ⁵ Mutschler, E.; Geislinger, G.; Krömer, H.-K., Ruth, P.; Schäfer-Korting, M.: *Mutschler Arzneimittelwirkungen kompakt*, Wissenschaftliche Verlags-GmbH, Stuttgart, **2005**, S. 417.
- ⁶ Wall, M. E.; Wani, M. C.; Cook, C. E.; Palmer, K. H.; Mc Phail, A. I.; Sim, G. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3888–3890.
- ⁷ Dingermann, T.; Hiller, K.; Schneider, G.; Zündorf, I.: *Schneider Arzneidrogen*, 5. Auflage, Elsevier GmbH, Spektrum Akademischer Verlag, München, **2004**, S. 495.
- ⁸ Cagir, A.; Jones, S. H.; Gao, R.; Eisenhauer, B. M.; Hecht, S. M.: *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13628–13629.
- ⁹ Ma, Z.; Hano, Y.; Nomura, T.: *Heterocycles* **2005**, 65, 2203–2219.
- ¹⁰ Kelly, T. R.; Chamberland, S.; Silva, R. A.: *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2723–2724.
- ¹¹ Harayama, T.; Morikami, Y.; Shigeta, H.; Abe, H.; Takeuchi, Y.: *Synlett*, **2003**, 847–848.
- ¹² Harayama, T.; Hori, A.; Serban, G.; Morikami, Y.; Matsumoto, H.; Abe, H.; Takeuchi, Y.: *Tetrahedron*, **2004**, 60, 10645–10649.

- 13 Tseng, M.-C.; Chu, Y.-W.; Tsai, H.-P.; Lin, C.-M.; Hwang, J.; Chu, Y.-H.: *Org. Lett.* **2011**, 920–923.
- 14 Zhou, H.-B.; Liu, G.-S.; Yao, Z.-J.: *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6270–6272.
- 15 Baker, B. R.; Almaula, P. I.: *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 4672–4674.
- 16 Haider, N.; Parth, S.: *Concise Synthesis of A-Ring Modified Analogs of the Antitumor Alkaloid A*, 13th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, Bled, Slovenien, Sept. **2009**; *Abstract volume of the 13th BDSHC*, **2009**, PO-28.
- 17 Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M.: *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4171–4174.
- 18 Motiur Rahman, A. F. M.; Kim, D. H.; Liang, J. L.; Lee, E.-S.; Na, Y.; Jun, K.-Y.; Kwon, Y.; Jahng, Y.: *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, 29, 1988–1992.

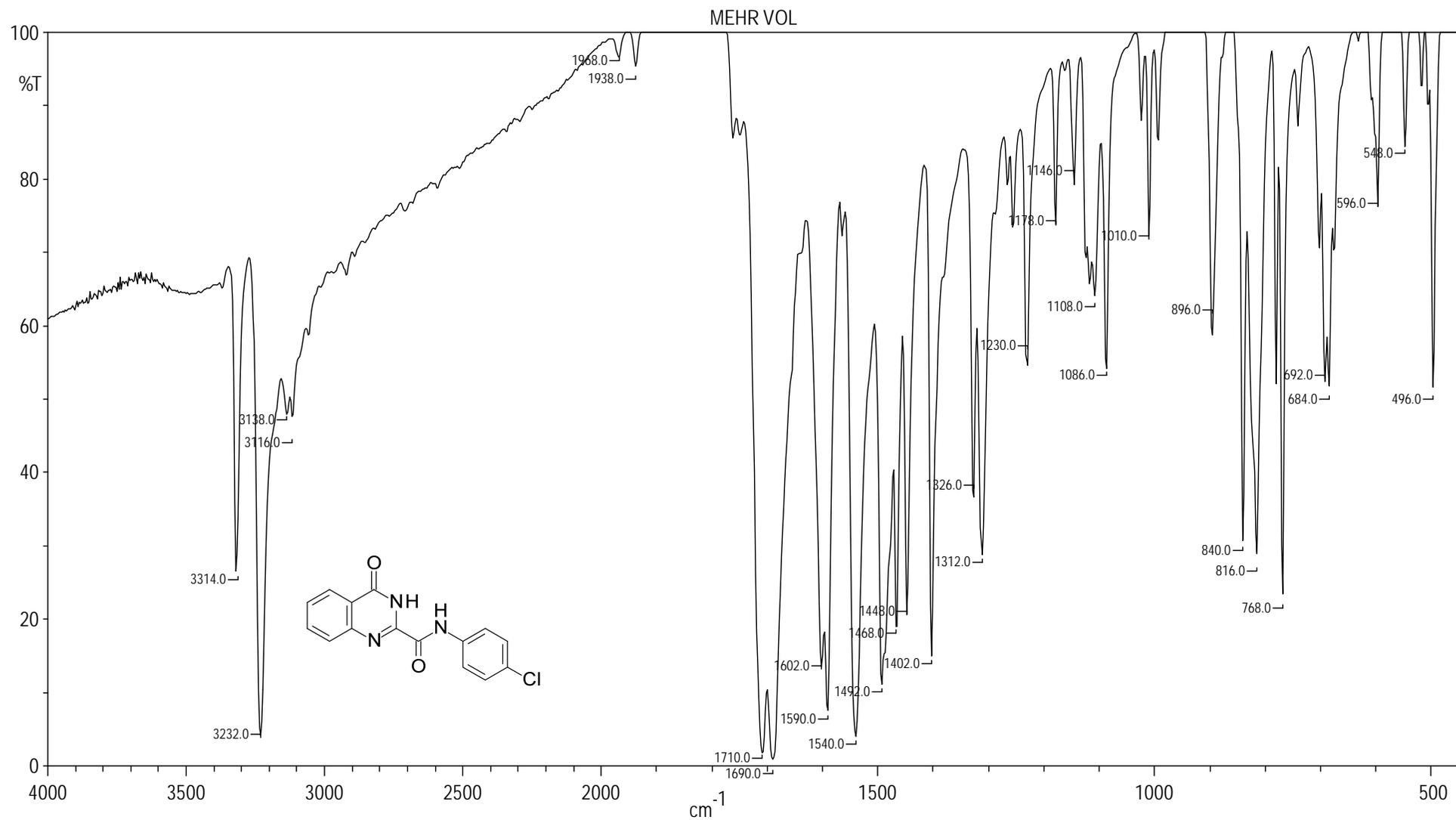
5. Anhang

5.1 Spektren

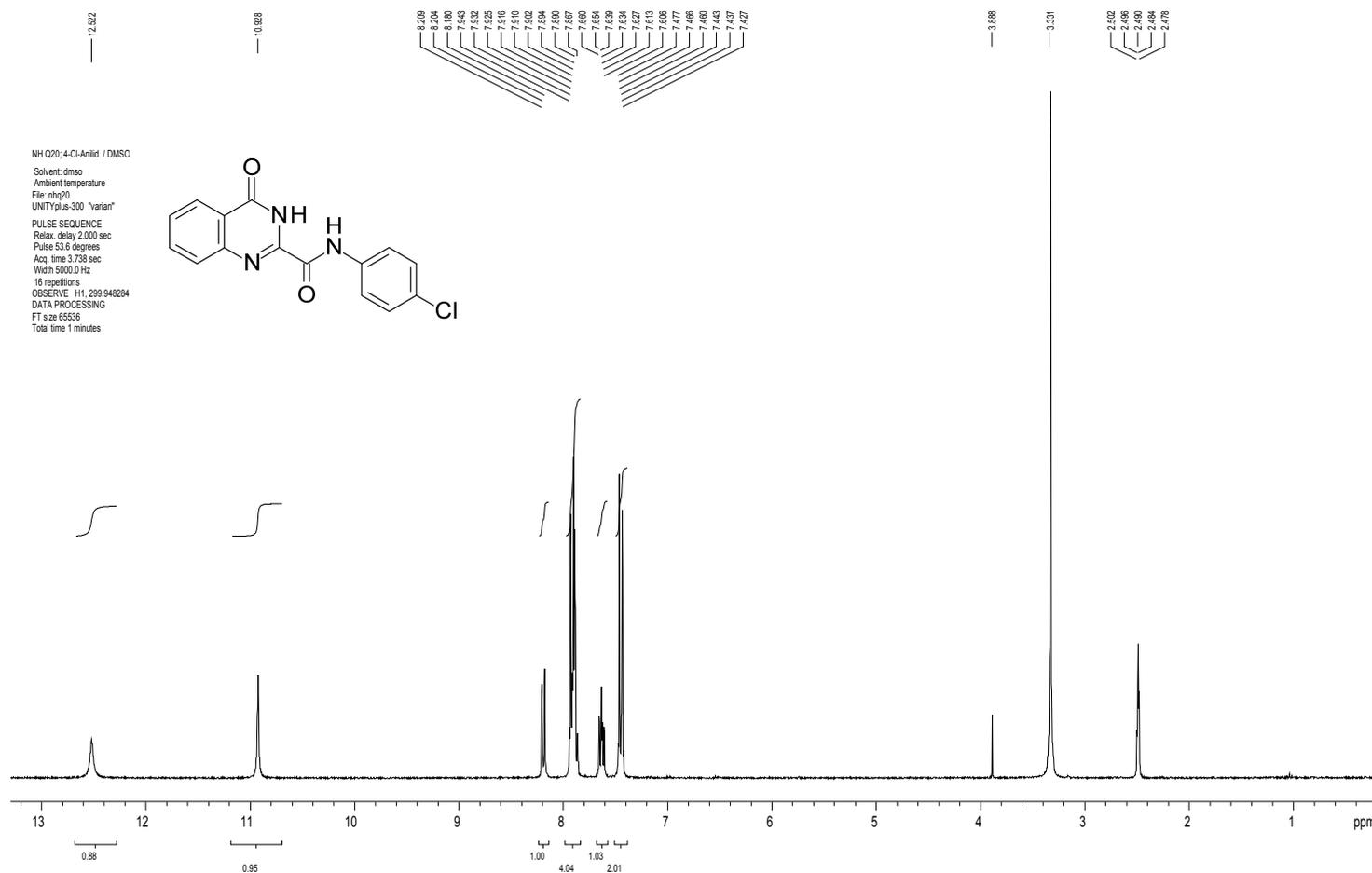
[MS Spectrum]



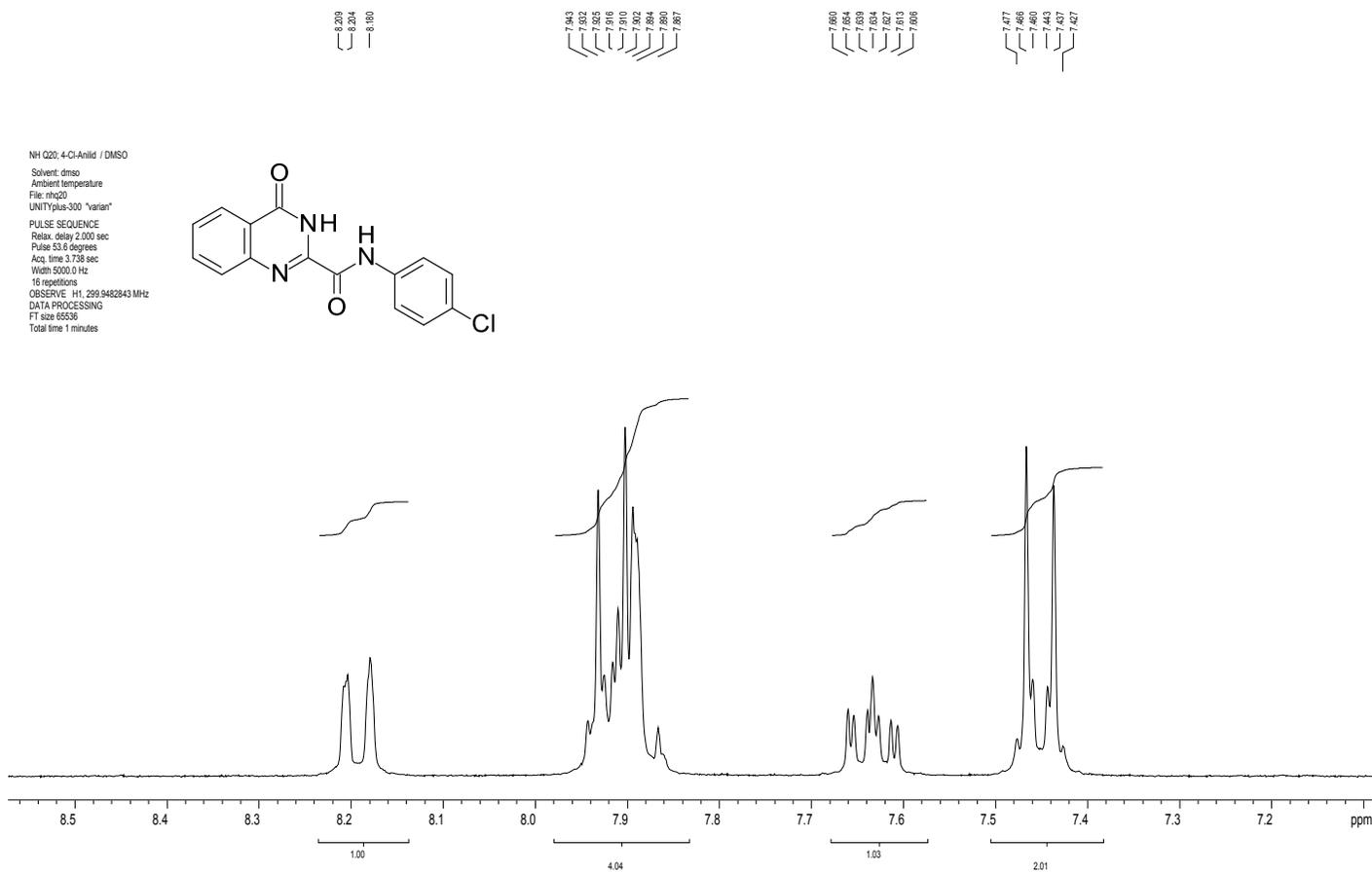
Tafel 1: *N*-(4-Chlorphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1a**)



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



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



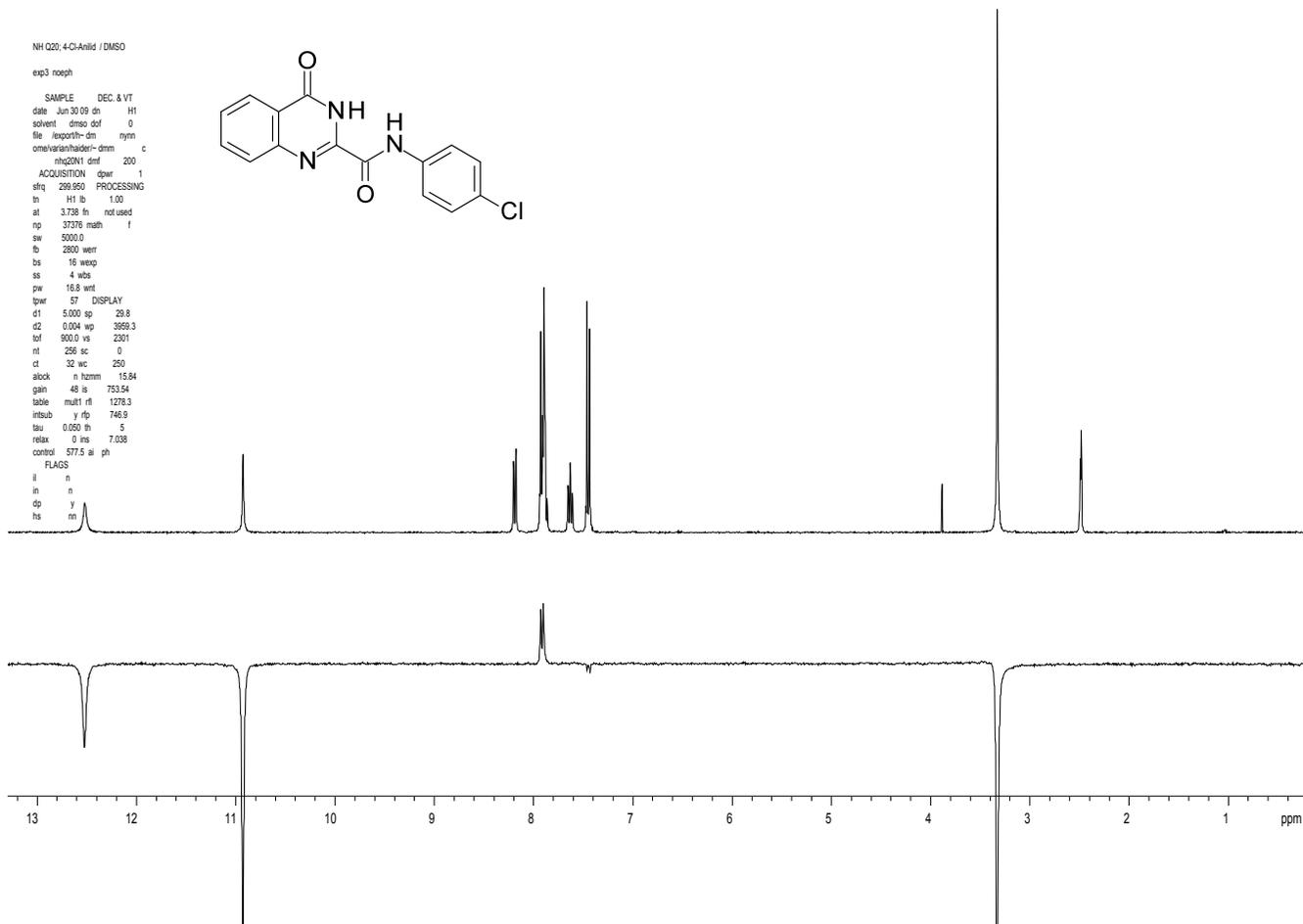
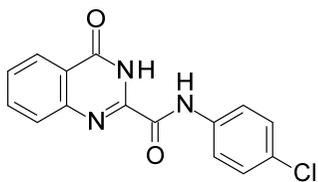
Tafel 4: *N*-(4-Chlorphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1a**)

```

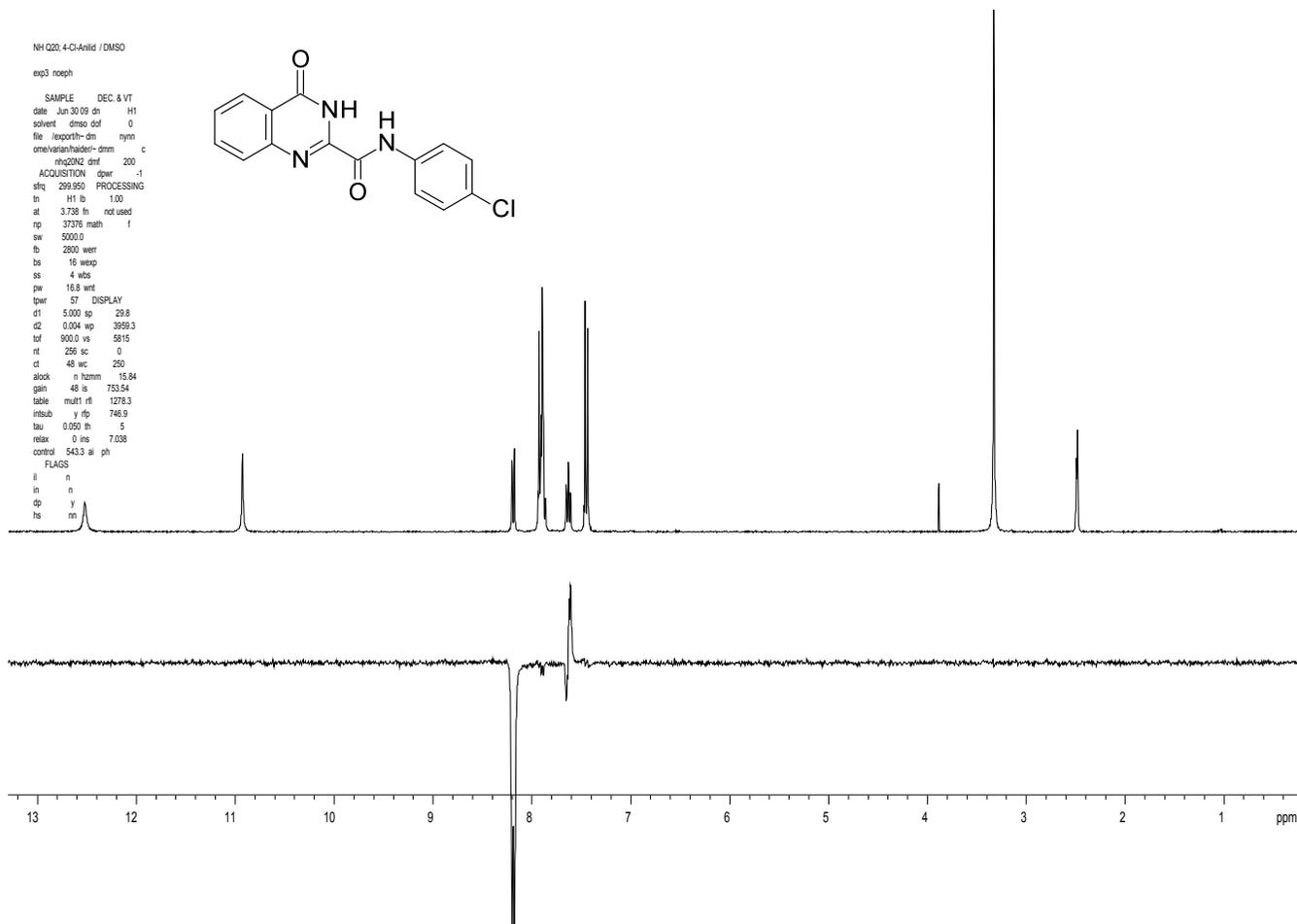
NH Q20: 4-Cl-Amid / DMSO
exp3 noeph

SAMPLE DEC & VT
date Jun 30 09 dh H1
solvent dms0 daf 0
file l02p01f-dm nynn
ome/arian/haidler-dmm c
nhq20N1 dmf 200
ACQUISITION dpar 1
sfrq 299.950 PROCESSING
in H1 lb 1.00
at 3.738 fn not used
np 37376 math f
sw 5000.0
fb 2500 wnt
bs 16 weq
ss 4 wbs
pw 16.8 wnt
tpar 57 DISPLAY
c1 5.000 sp 29.6
c2 0.004 sp 369.3
tof 900.0 vs 2301
nt 256 sc 0
ct 32 wc 250
alock n hzmm 15.84
gain 48 is 733.54
table mult1 r1 1278.3
intsub y rfp 746.9
tau 0.050 th 5
relax 0 ms 7.038
control 577.5 ai ph
FLAGS
il n
in n
dp y
hs m

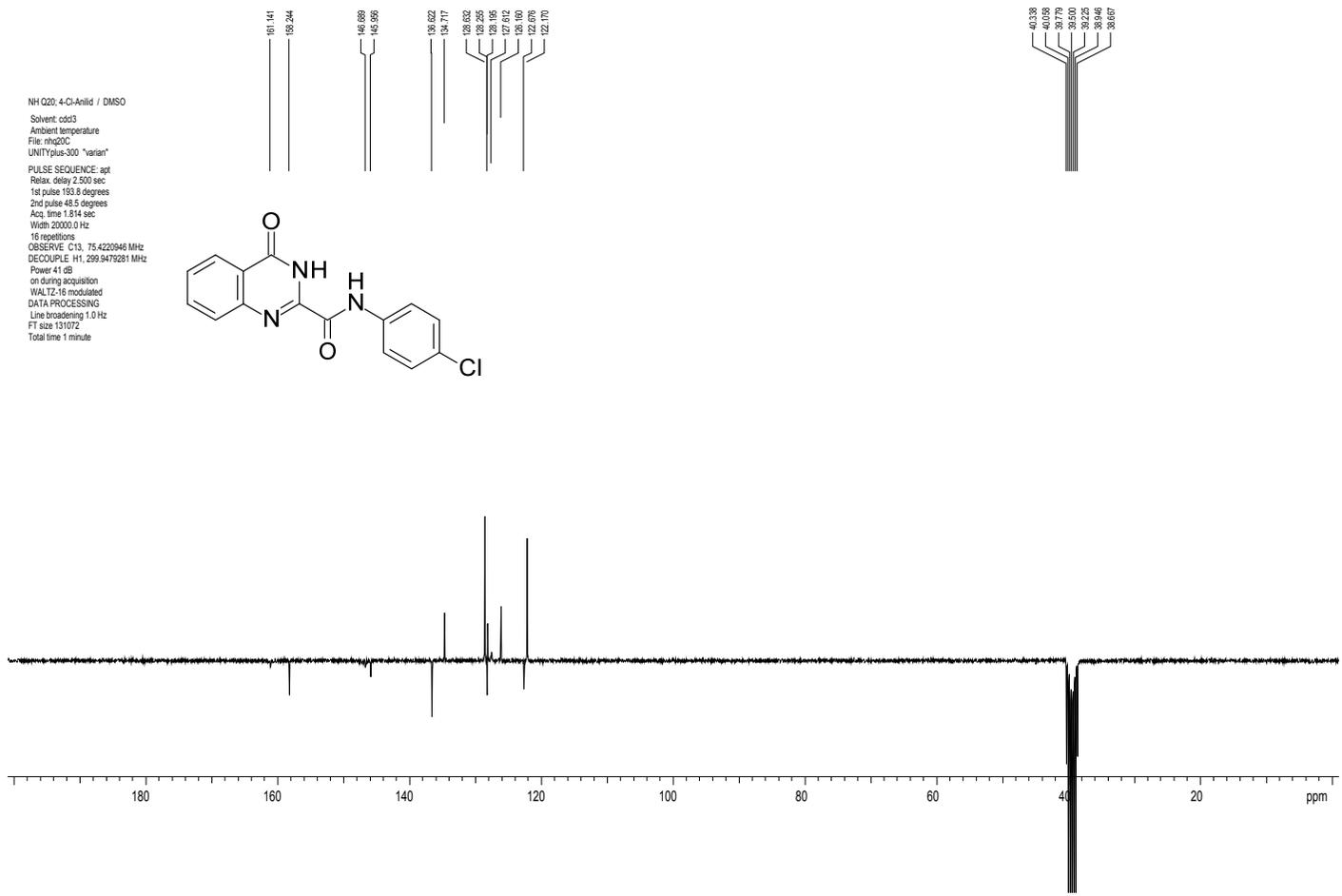
```



Tafel 5: *N*-(4-Chlorphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1a**)

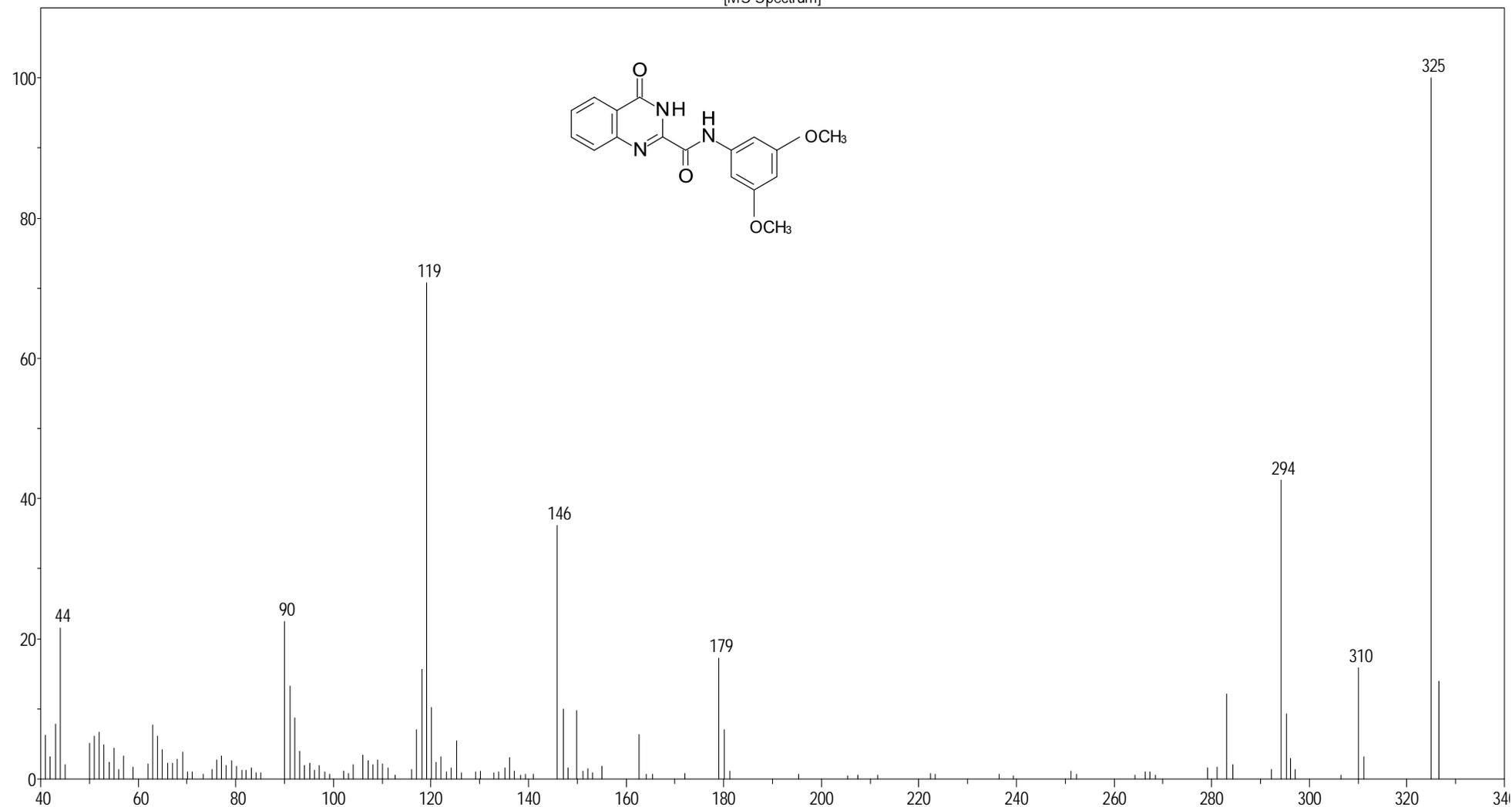


Tafel 6: *N*-(4-Chlorphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1a**)

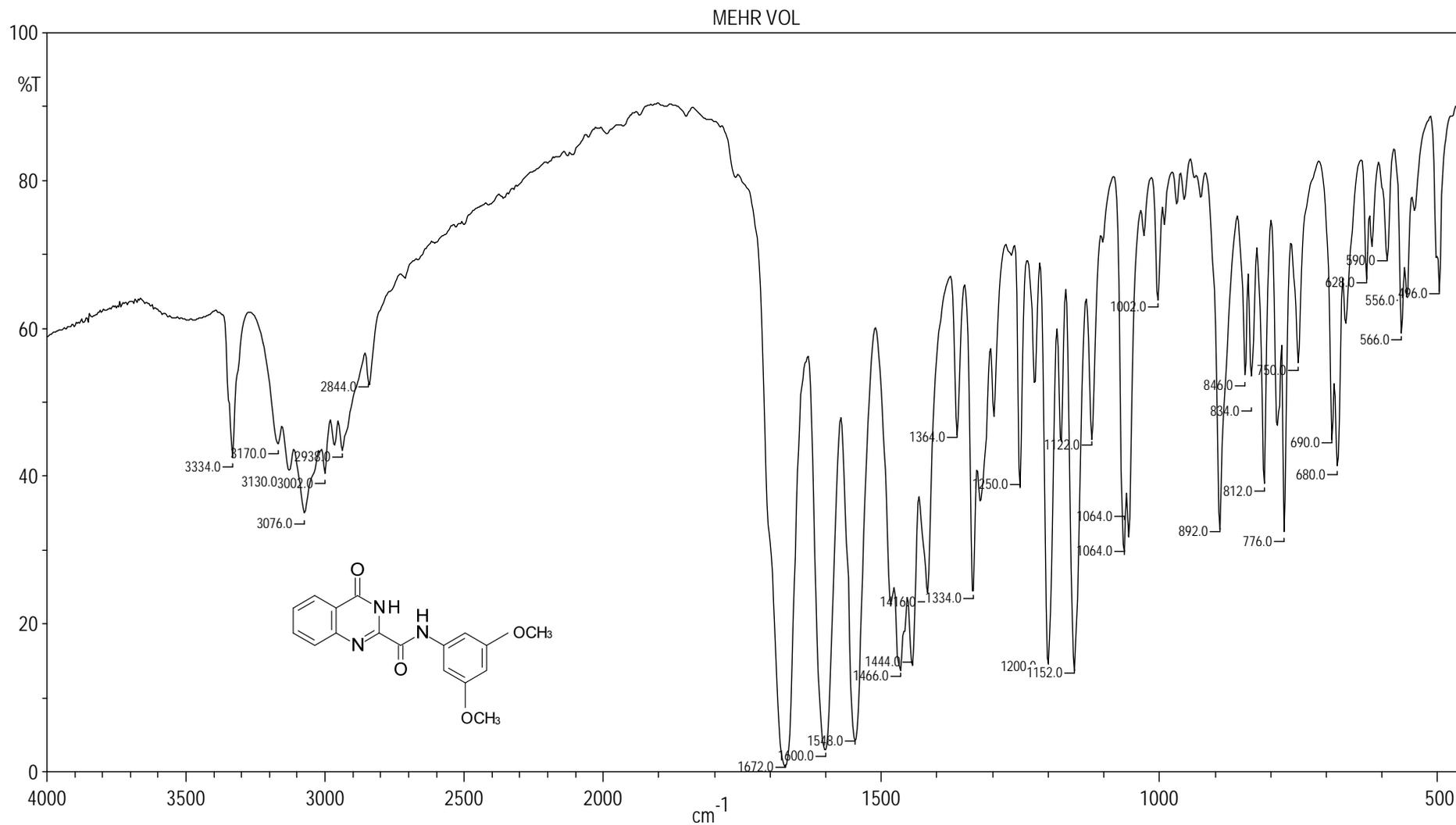


Tafel 7: *N*-(4-Chlorphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1a**)

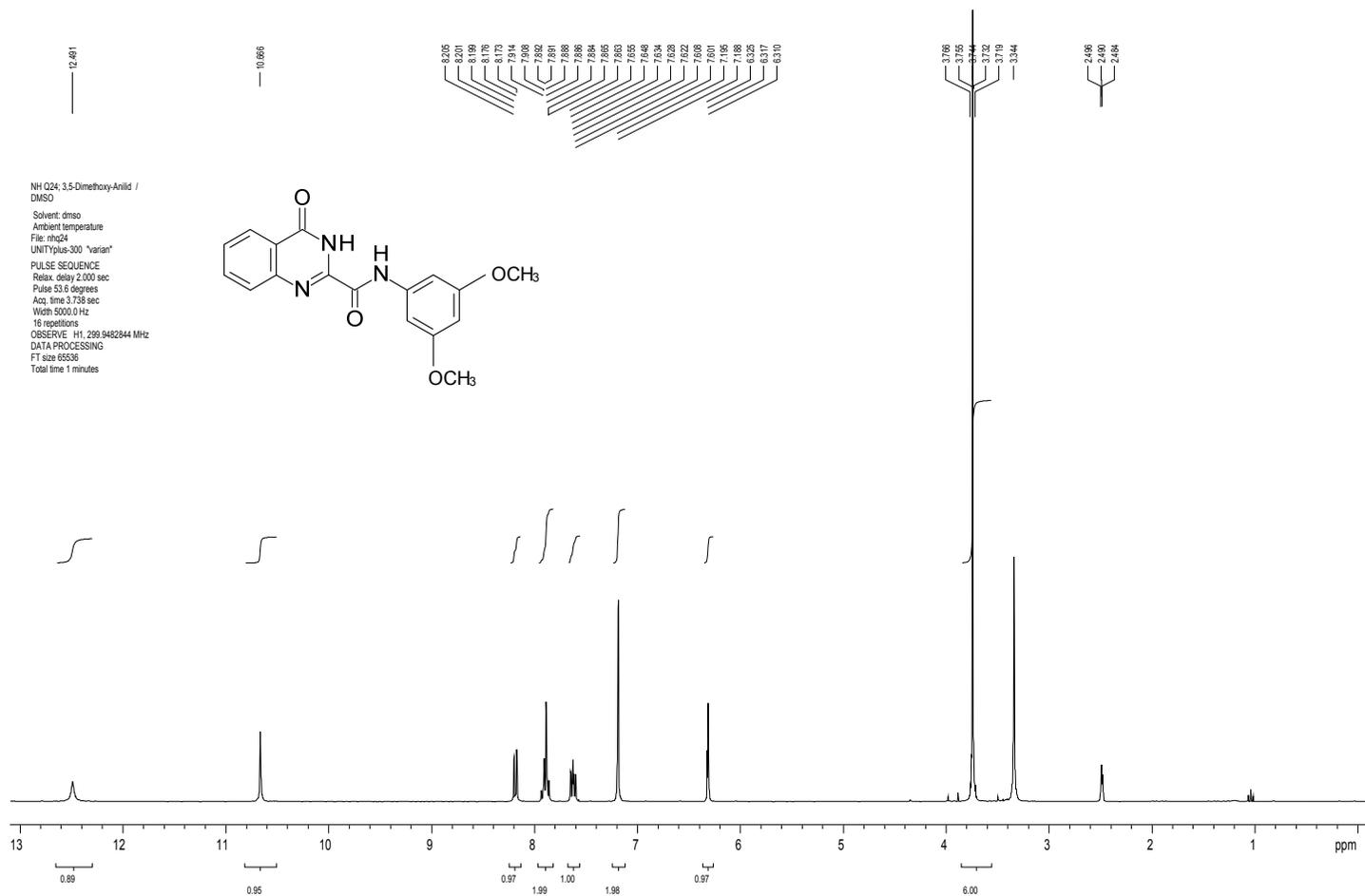
[MS Spectrum]



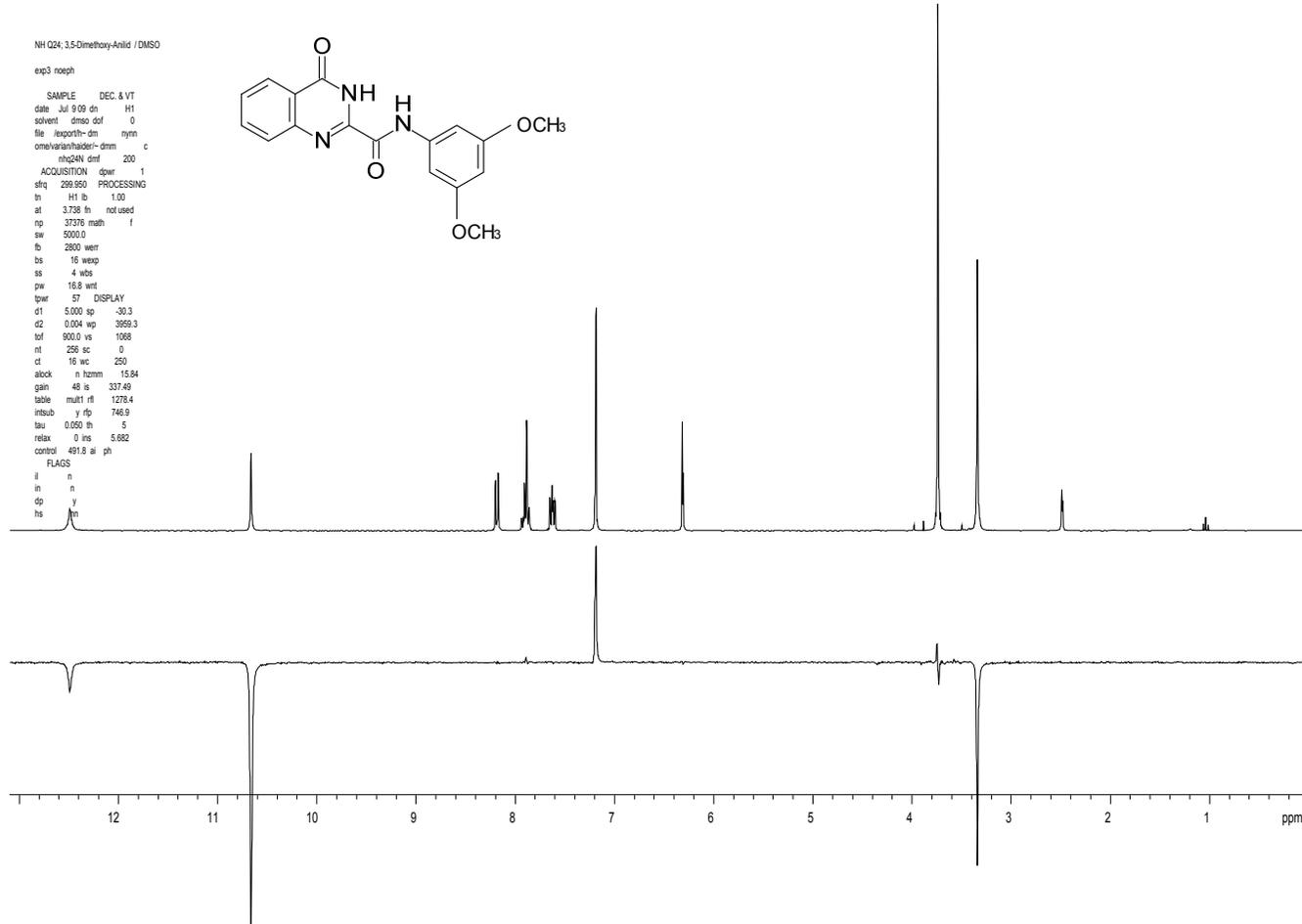
Tafel 8: *N*-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1b**)



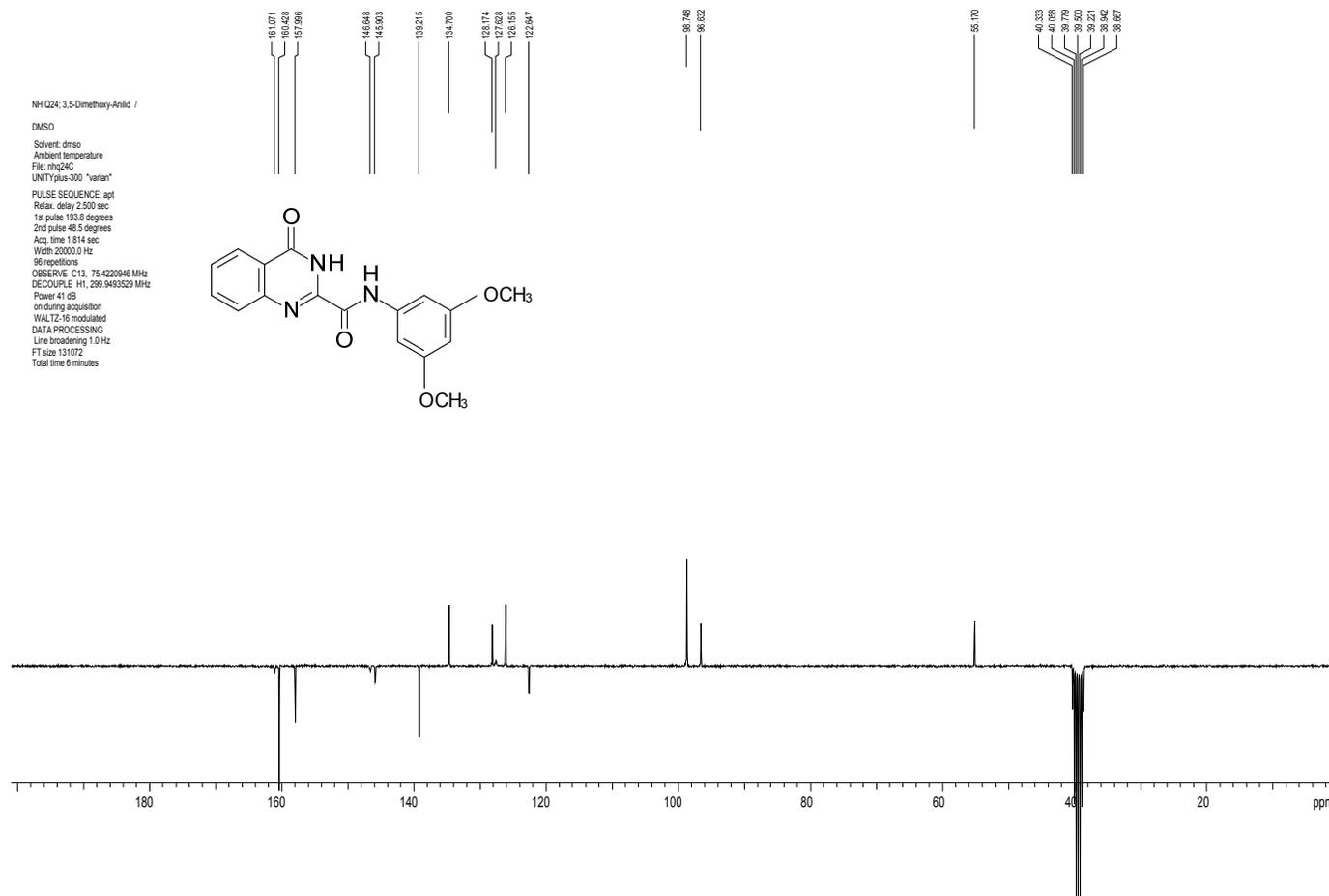
Tafel 9: *N*-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-carboxamid (**1b**)



Tafel 10: *N*-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1b**)

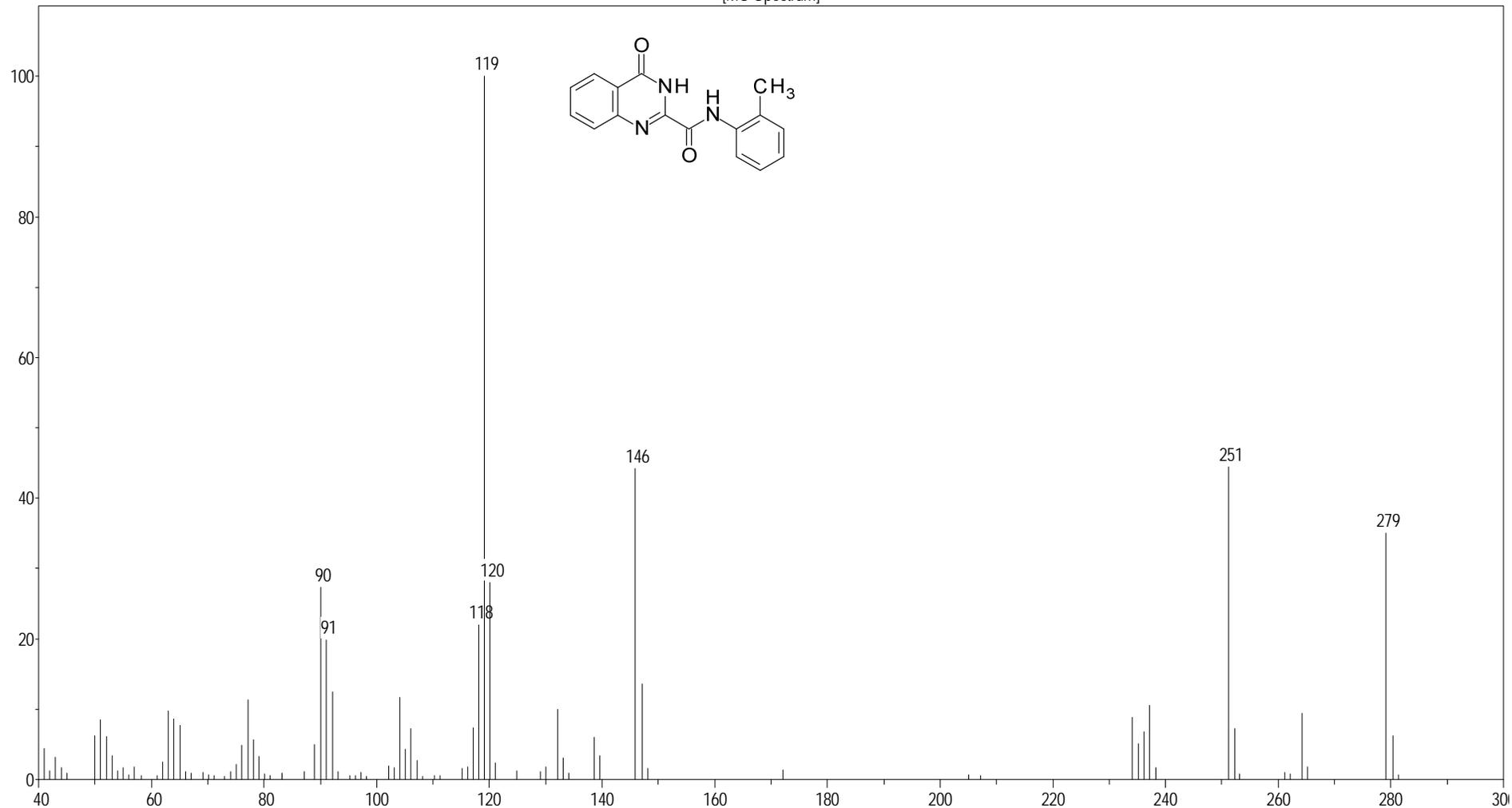


Tafel 11: *N*-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1b**)

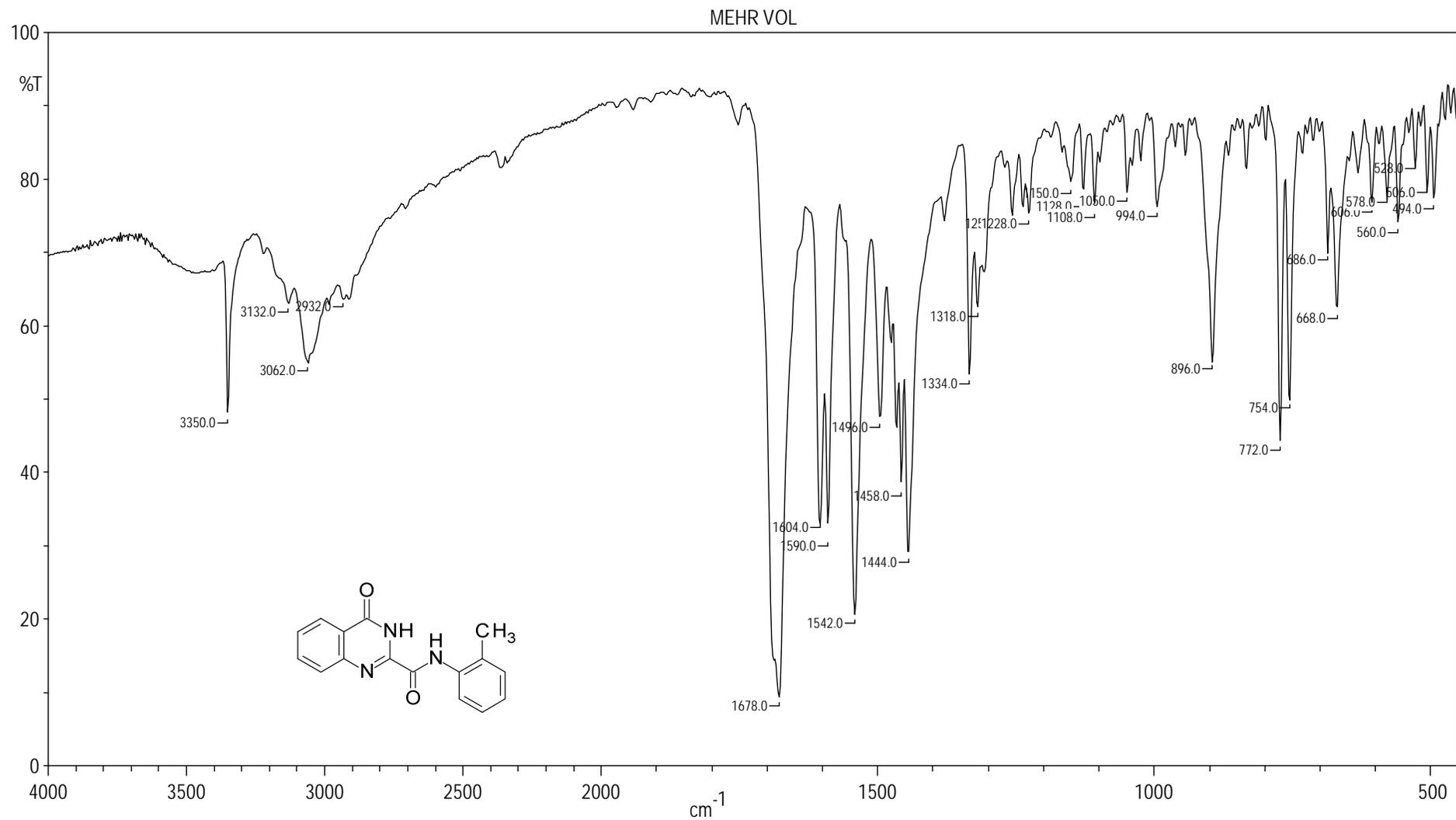


Tafel 12: *N*-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1b**)

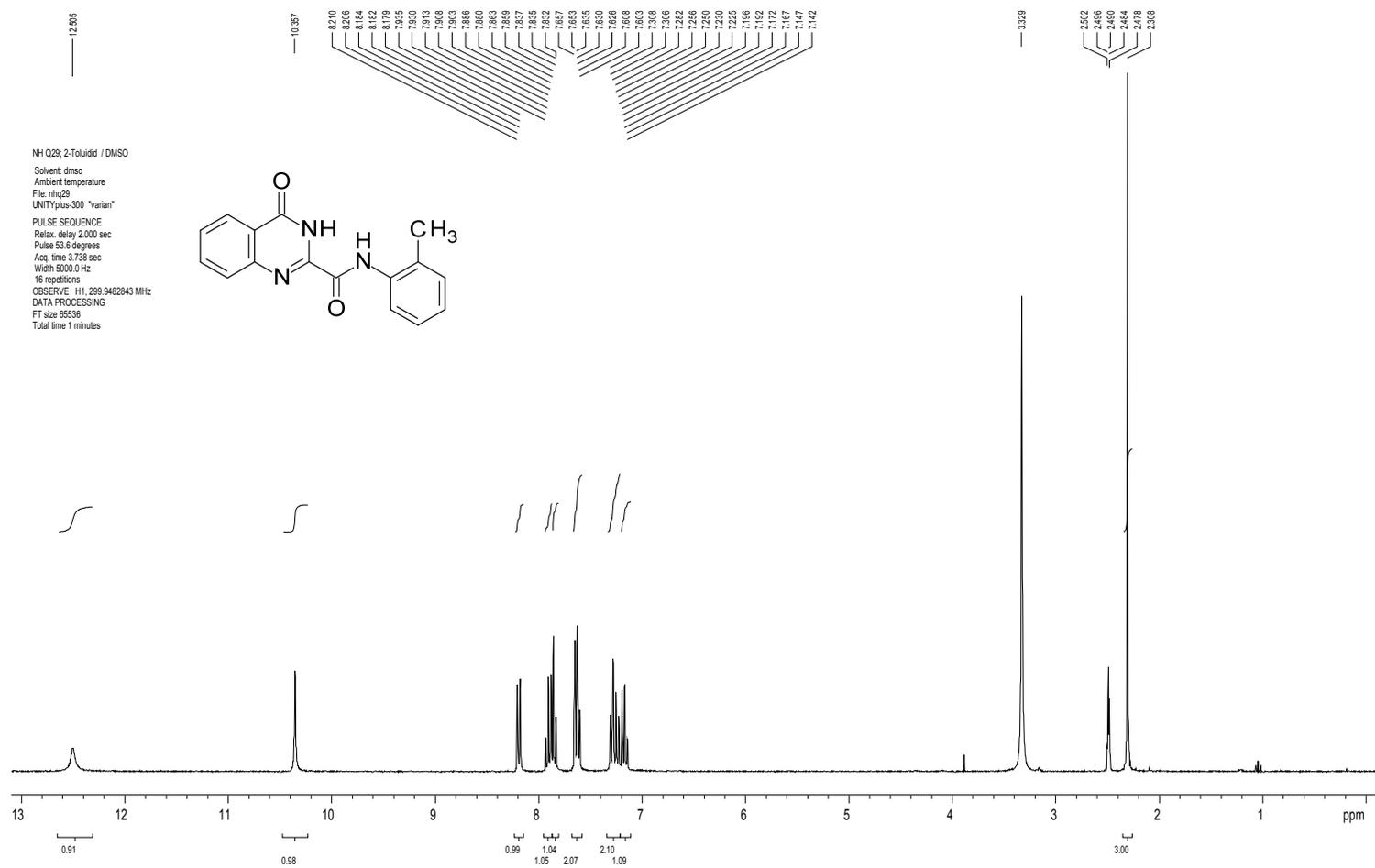
[MS Spectrum]



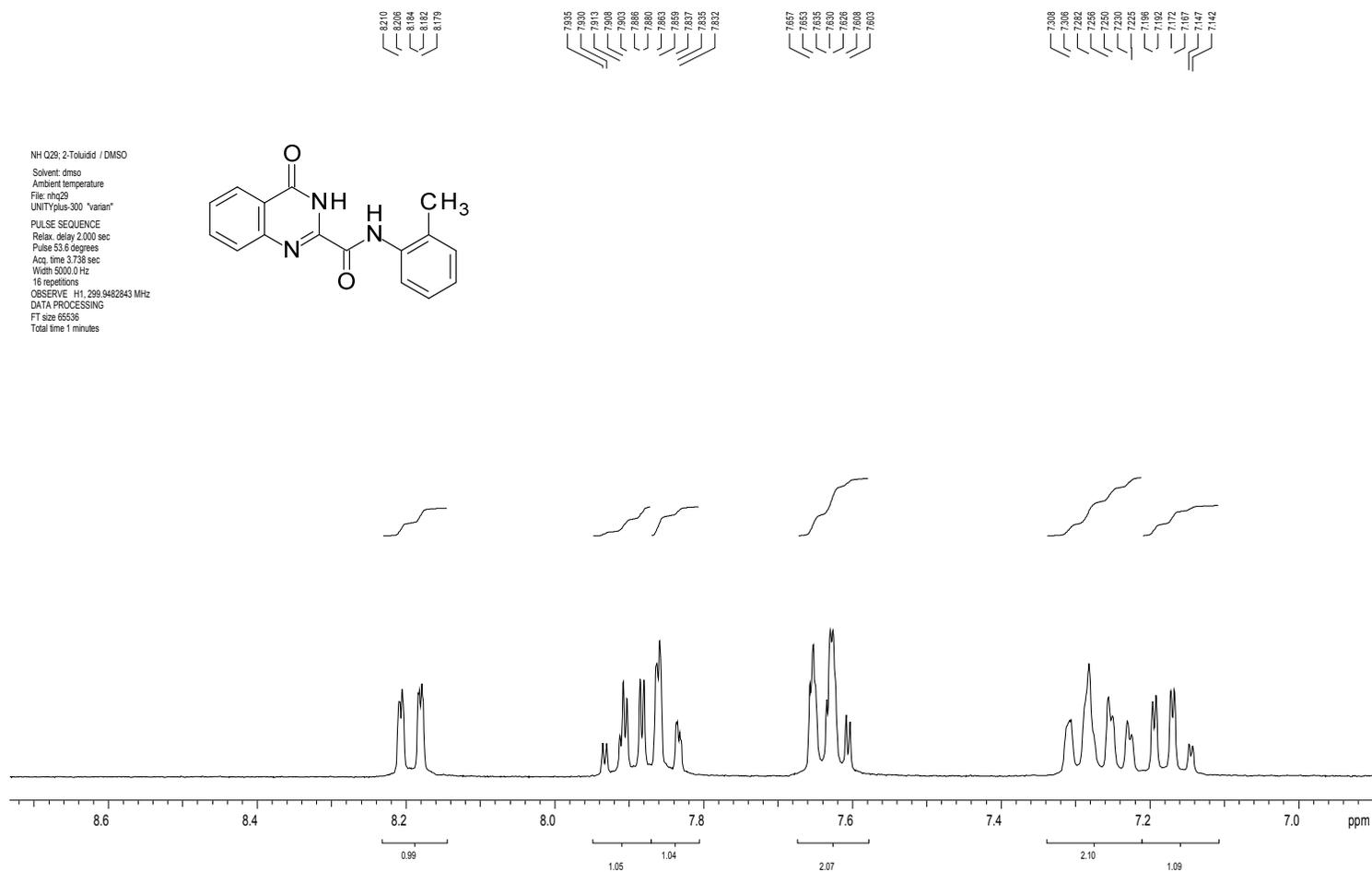
Tafel 13: *N*-(2-Methylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-carboxamid (**1c**)



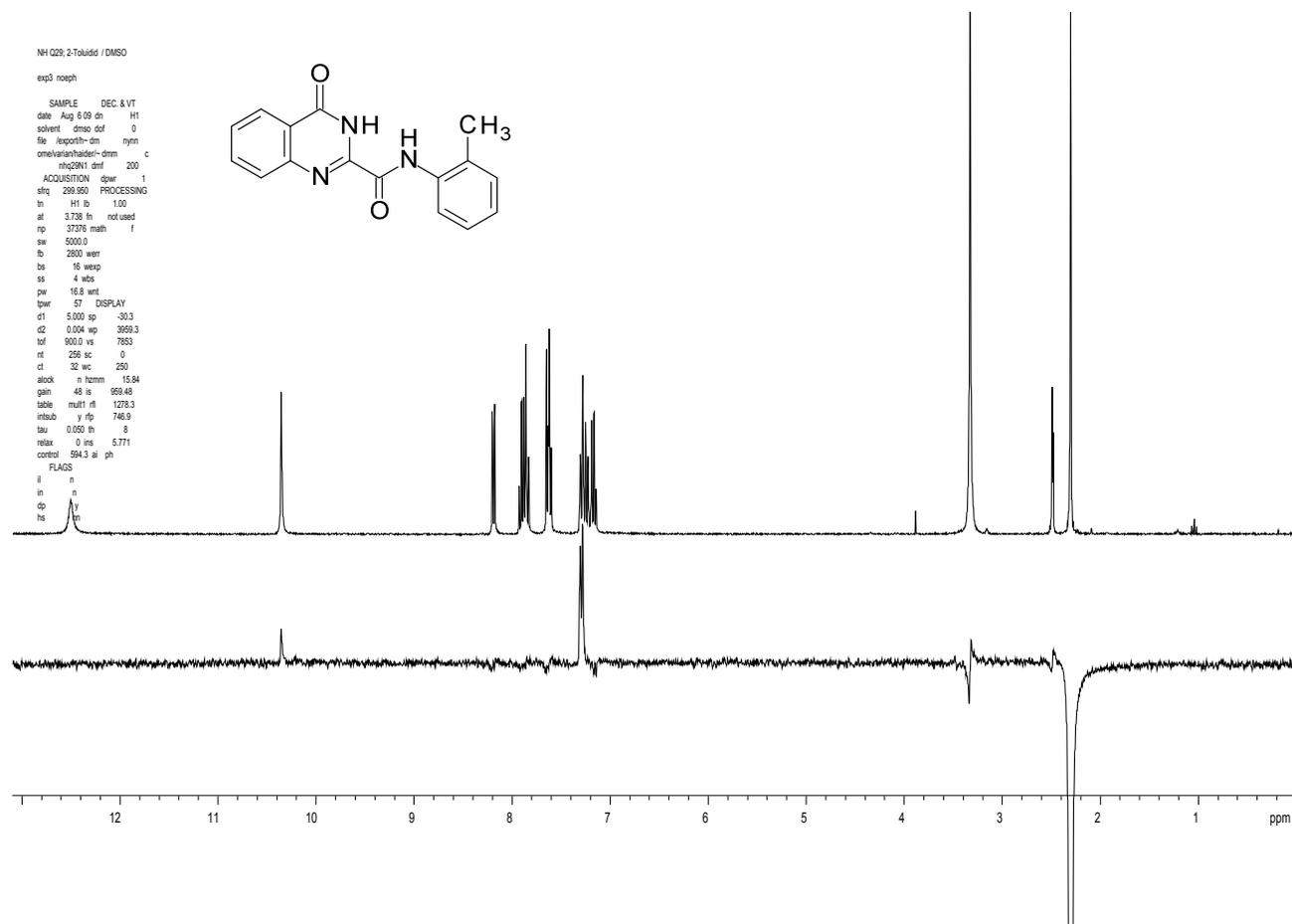
Tafel 14: *N*-(2-Methylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1c**)



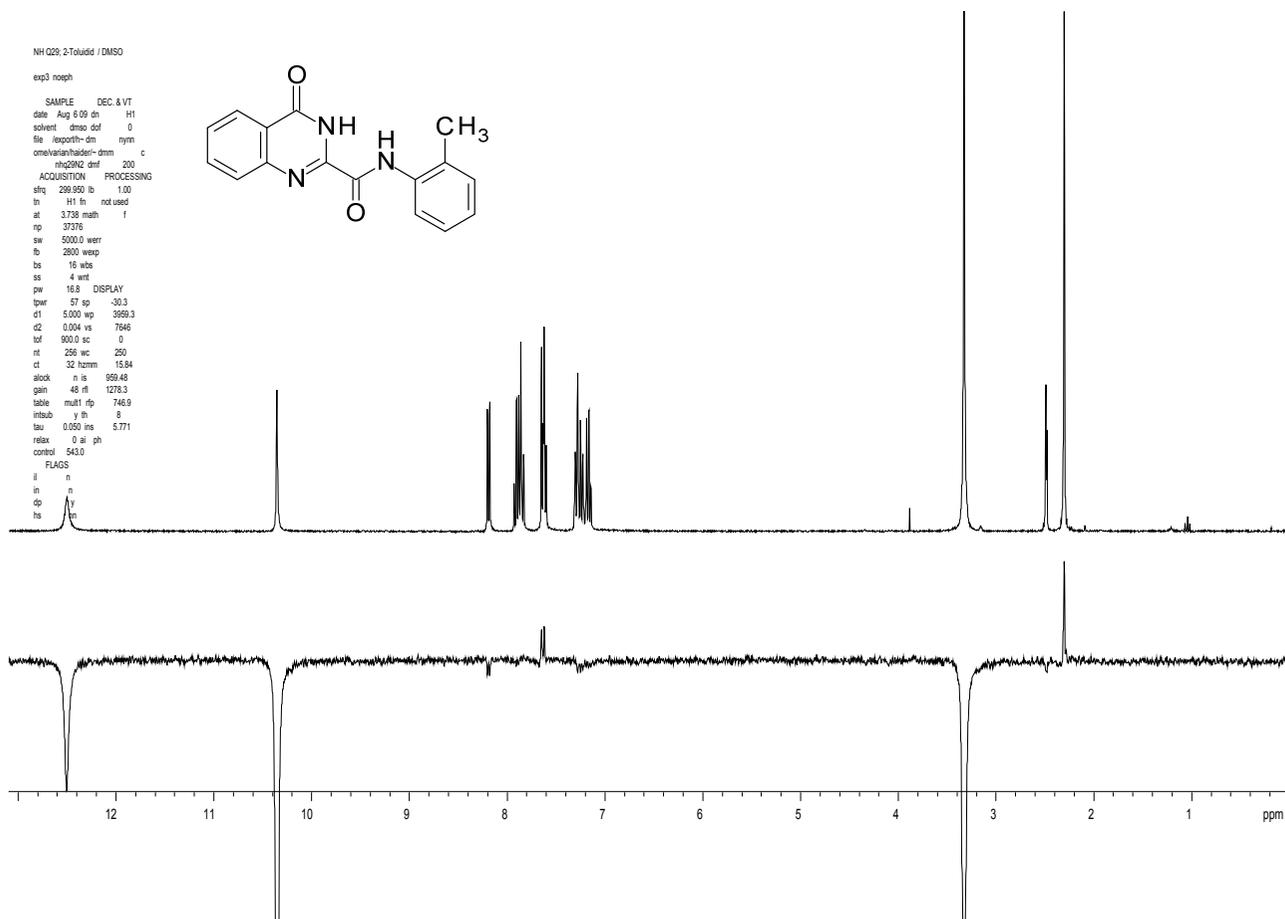
Tafel 15: *N*-(2-Methylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1c**)



Tafel 16: *N*-(2-Methylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1c**)



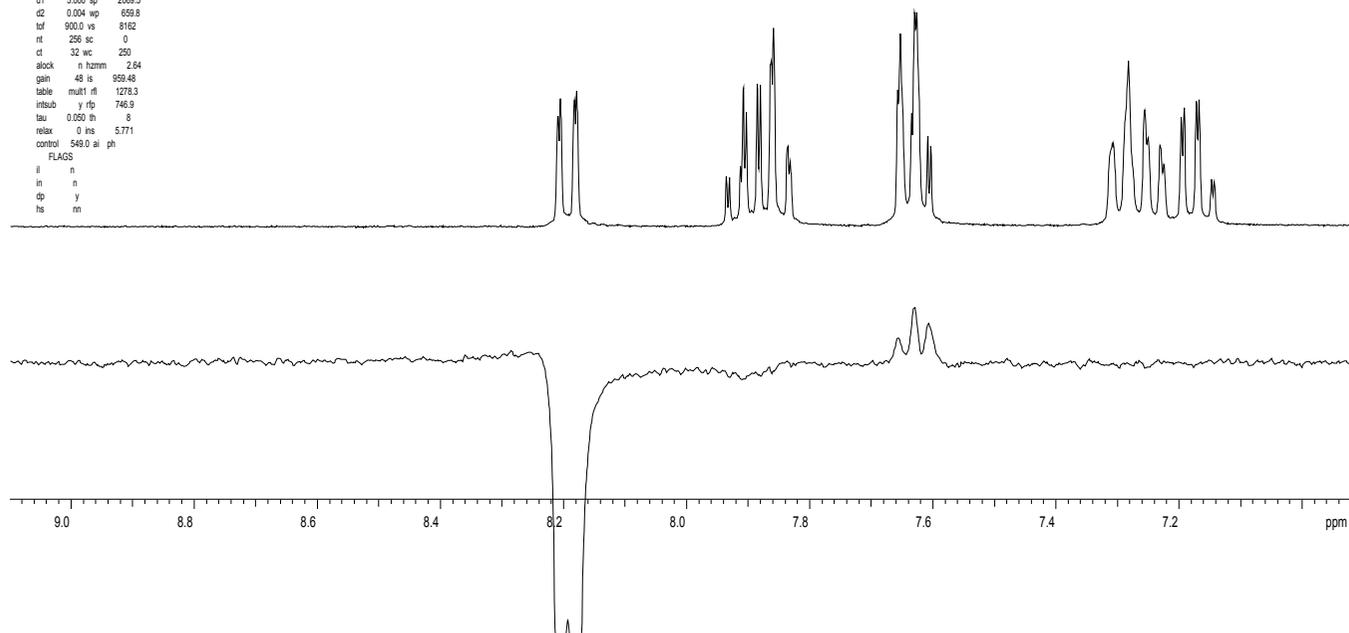
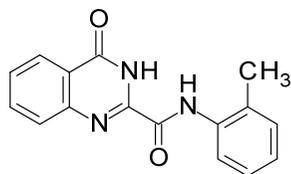
Tafel 17: *N*-(2-Methylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1c**)



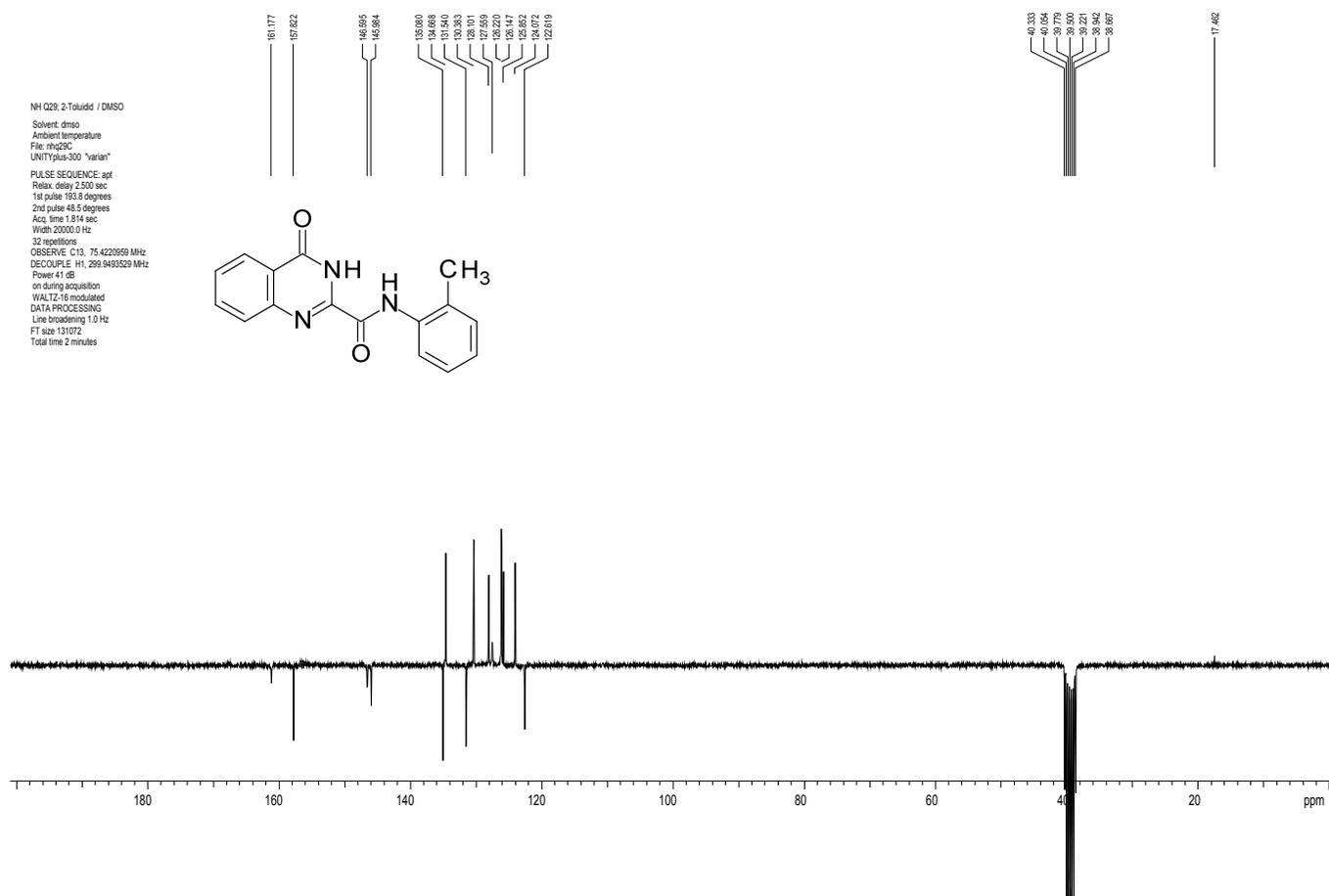
Tafel 18: *N*-(2-Methylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1c**)

NH Q28; 2-Toluidi / DMSO

```
exp3 noeph
SAMPLE DEC. & VT
date Aug 6 09 dn H1
solvent dmsd dof 0
file /export/7- dm nym
ome/va/an/ha/de/- dnm c
rhc28N3 def 200
ACQUISITION dpwr -1
sfreq 299.950 PROCESSING
In H1 lb 1.00
at 3.738 fn not used
np 37376 math f
sw 5000.0
fb 2800 werr
bs 16 wexp
ss 4 wbs
pw 16.8 wett
tpr 67 DISPLAY
d1 5.000 sp 2069.5
c2 0.004 wp 659.8
tof 900.0 vs 8162
rt 250 sc 0
ct 32 wc 250
alock n hzmm 2.64
gain 48 is 959.48
table mult1 fl 1278.3
intsub y rfp 746.9
tau 0.050 th 8
relax 0 ins 5.771
control 549.0 ai ph
FLAGS
ll n
ln n
op y
ts m
```

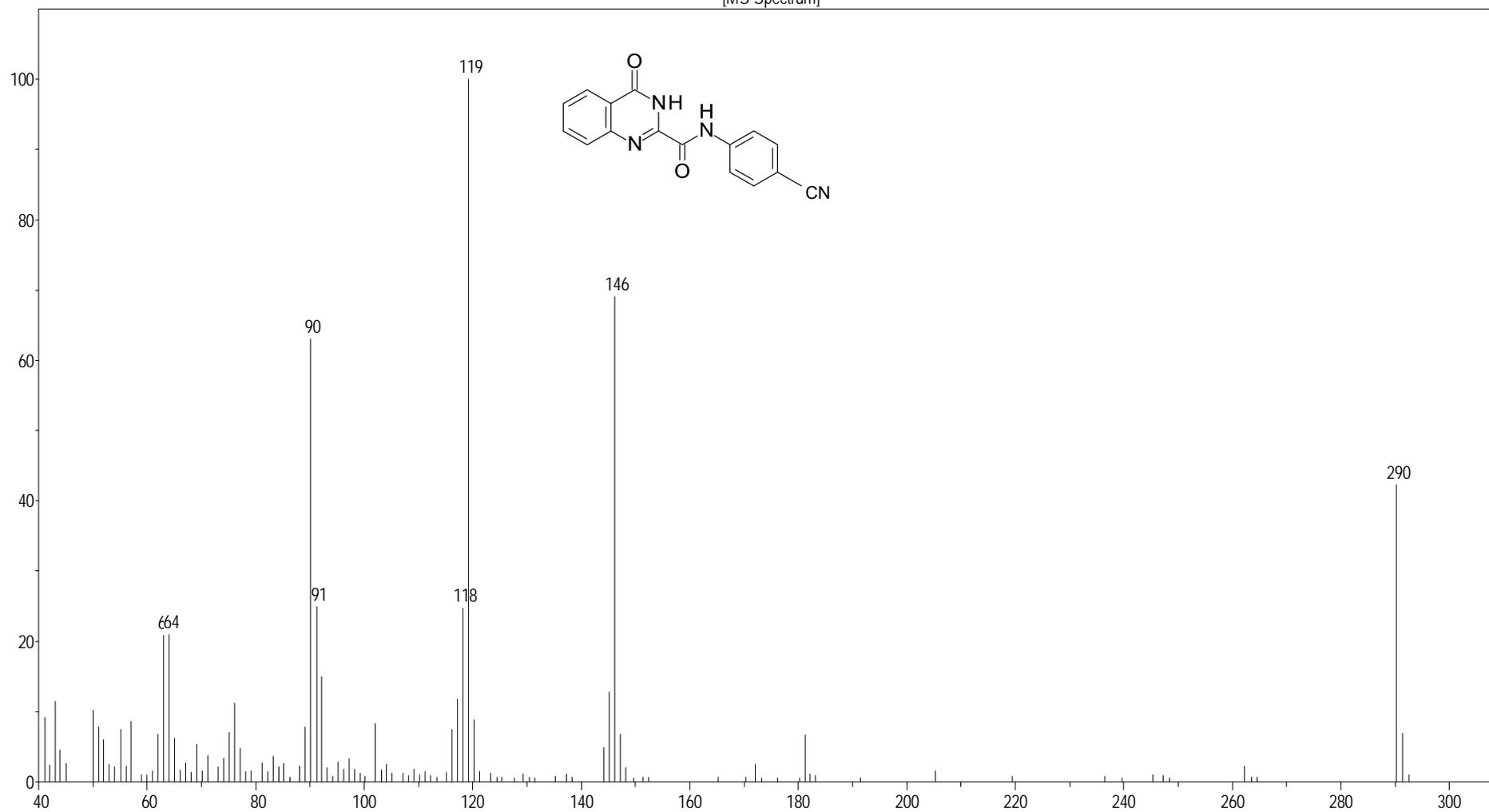


Tafel 19: *N*-(2-Methylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1c**)

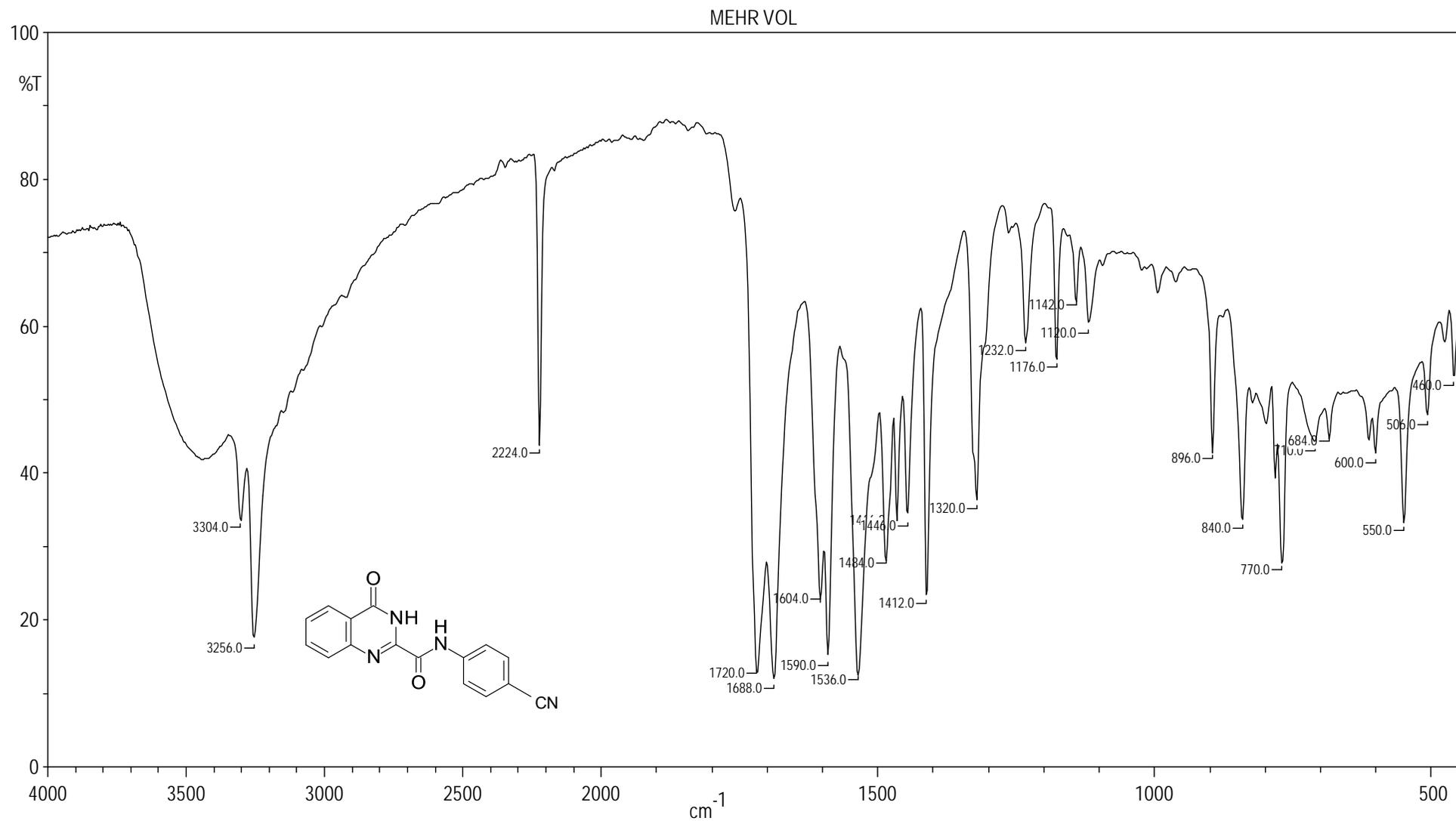


Tafel 20: *N*-(2-Methylphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1c**)

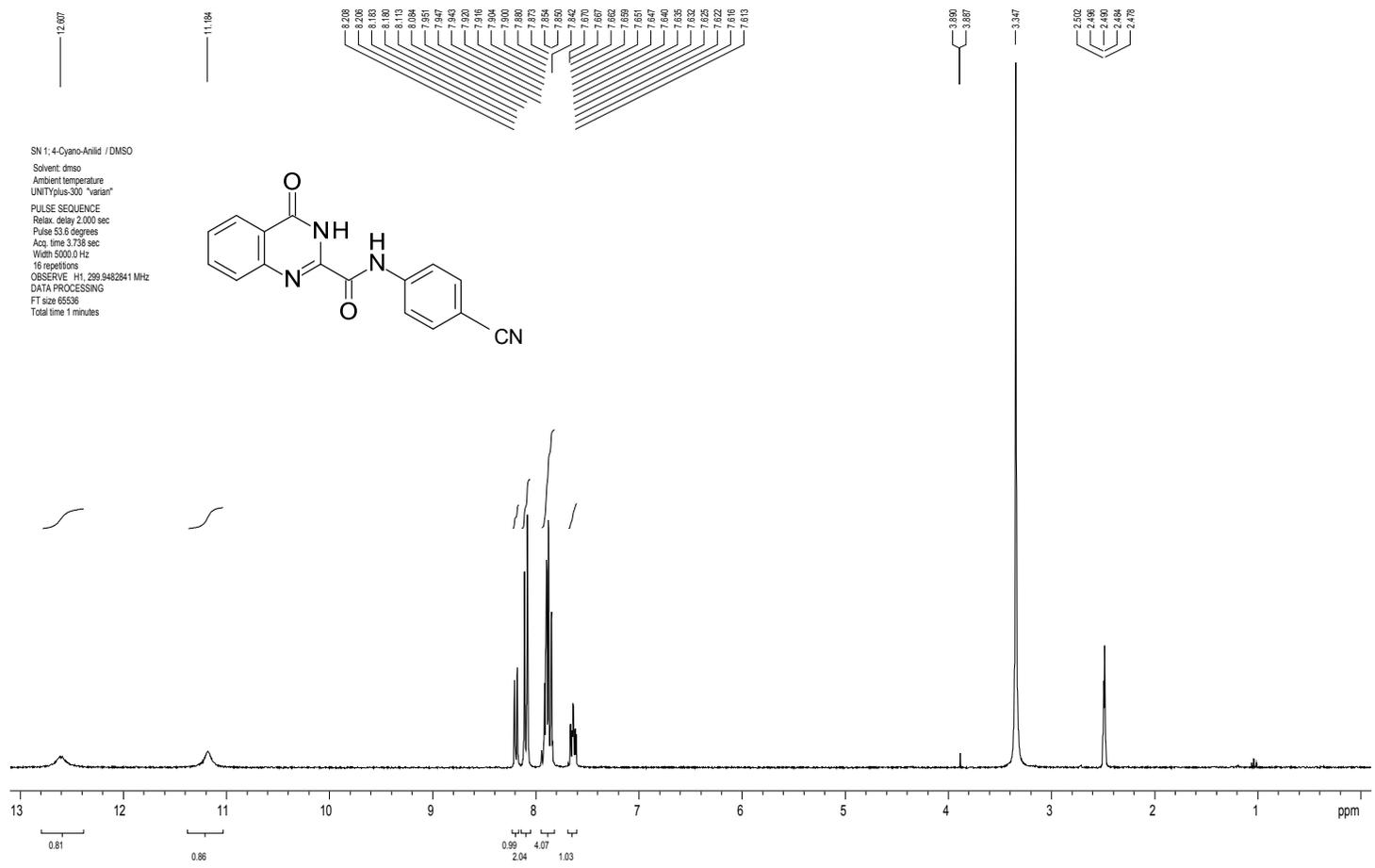
[MS Spectrum]



Tafel 21: *N*-(4-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1d**)

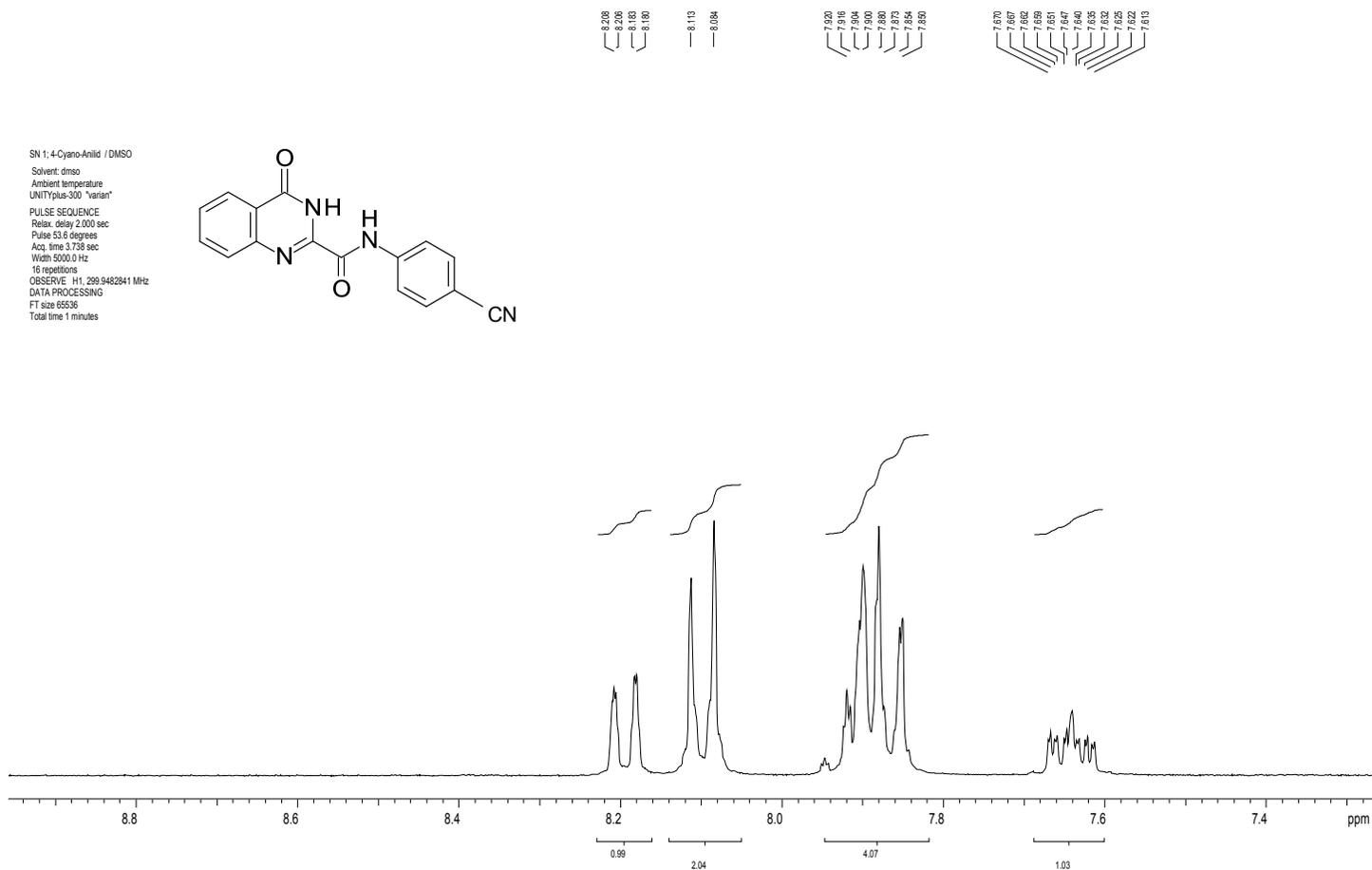


Tafel 22: *N*-(4-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1d**)

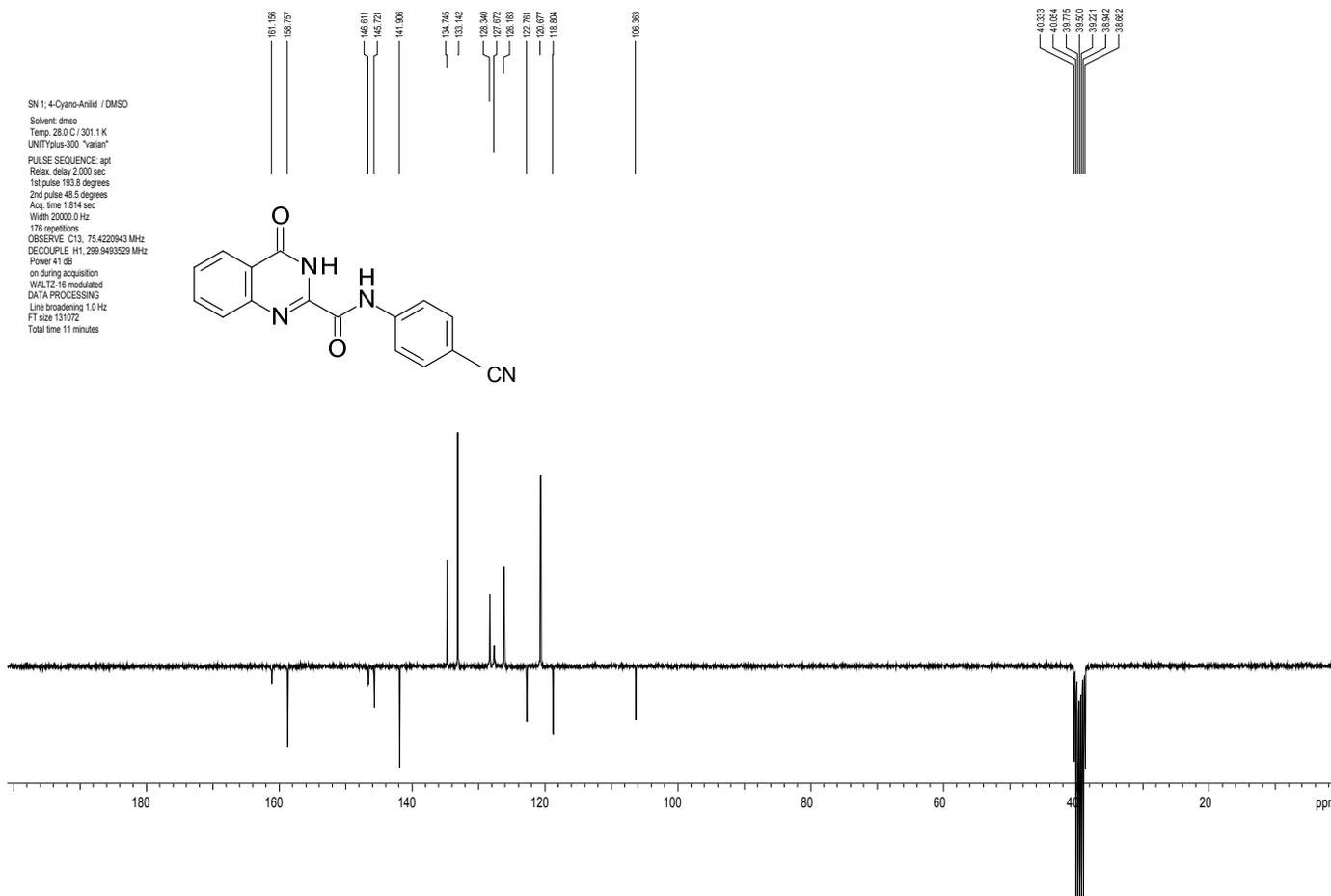


Tafel 23: *N*-(4-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1d**)

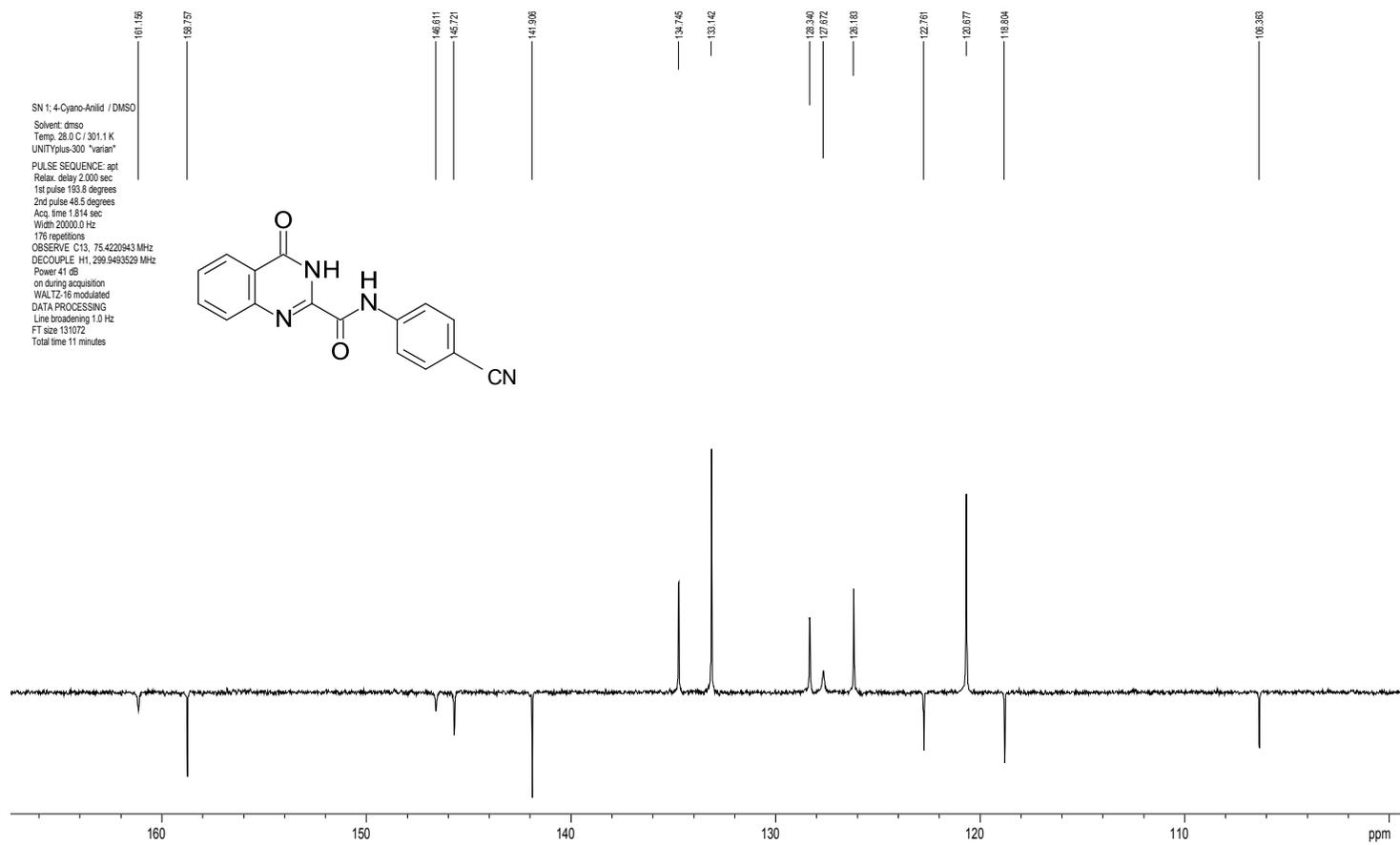
SN 1: 4-Cyano-Anilid / DMSO
Solvent: dmsc
Ambient temperature
UNITYplus-300 "varian"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 2.000 sec
Pulse 53.6 degrees
Acq. time 3.739 sec
Width 5000.0 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1, 299.9482641 MHz
DATA PROCESSING
FT size 65536
Total time 1 minutes



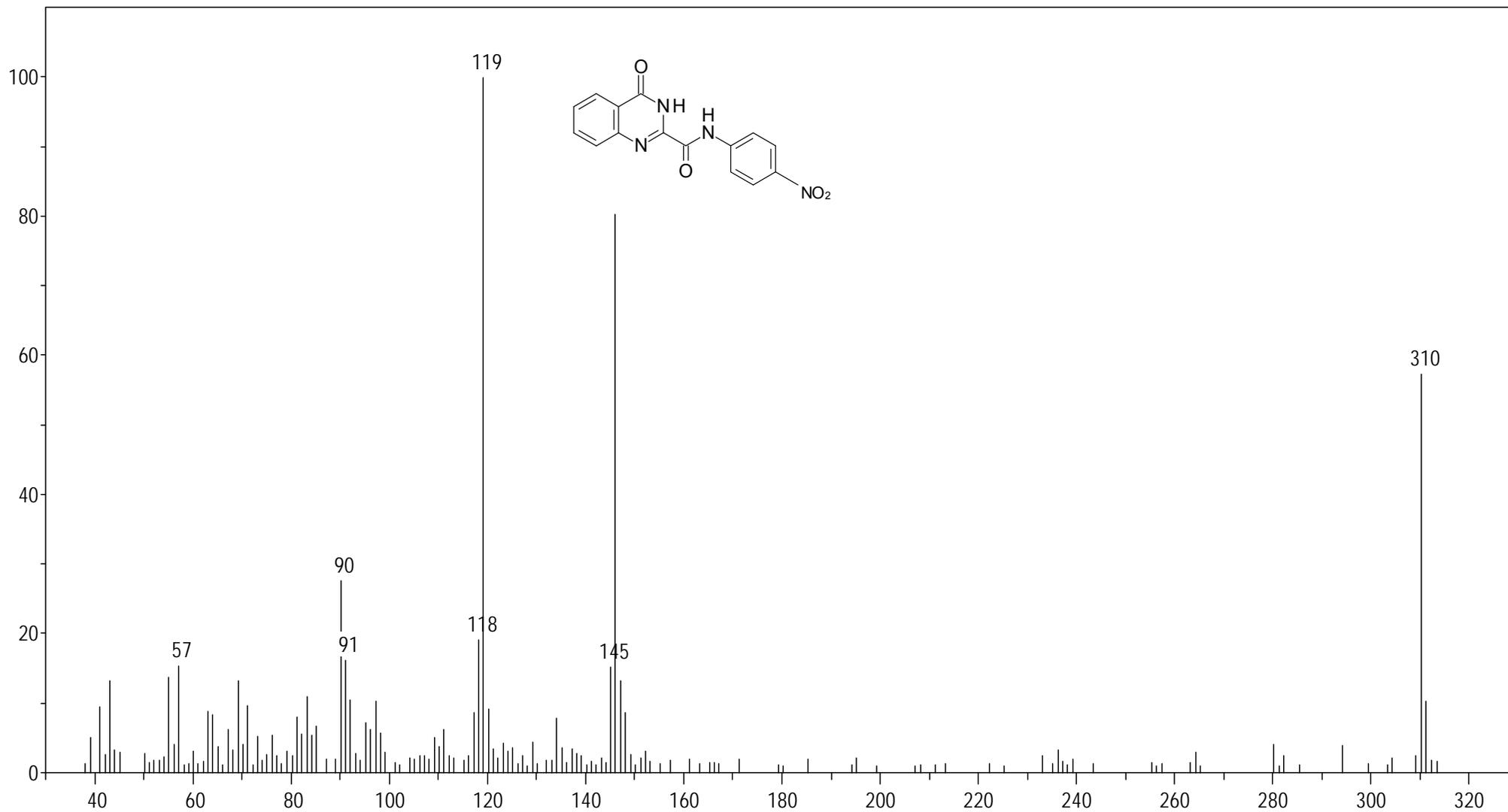
Tafel 24: *N*-(4-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1d**)



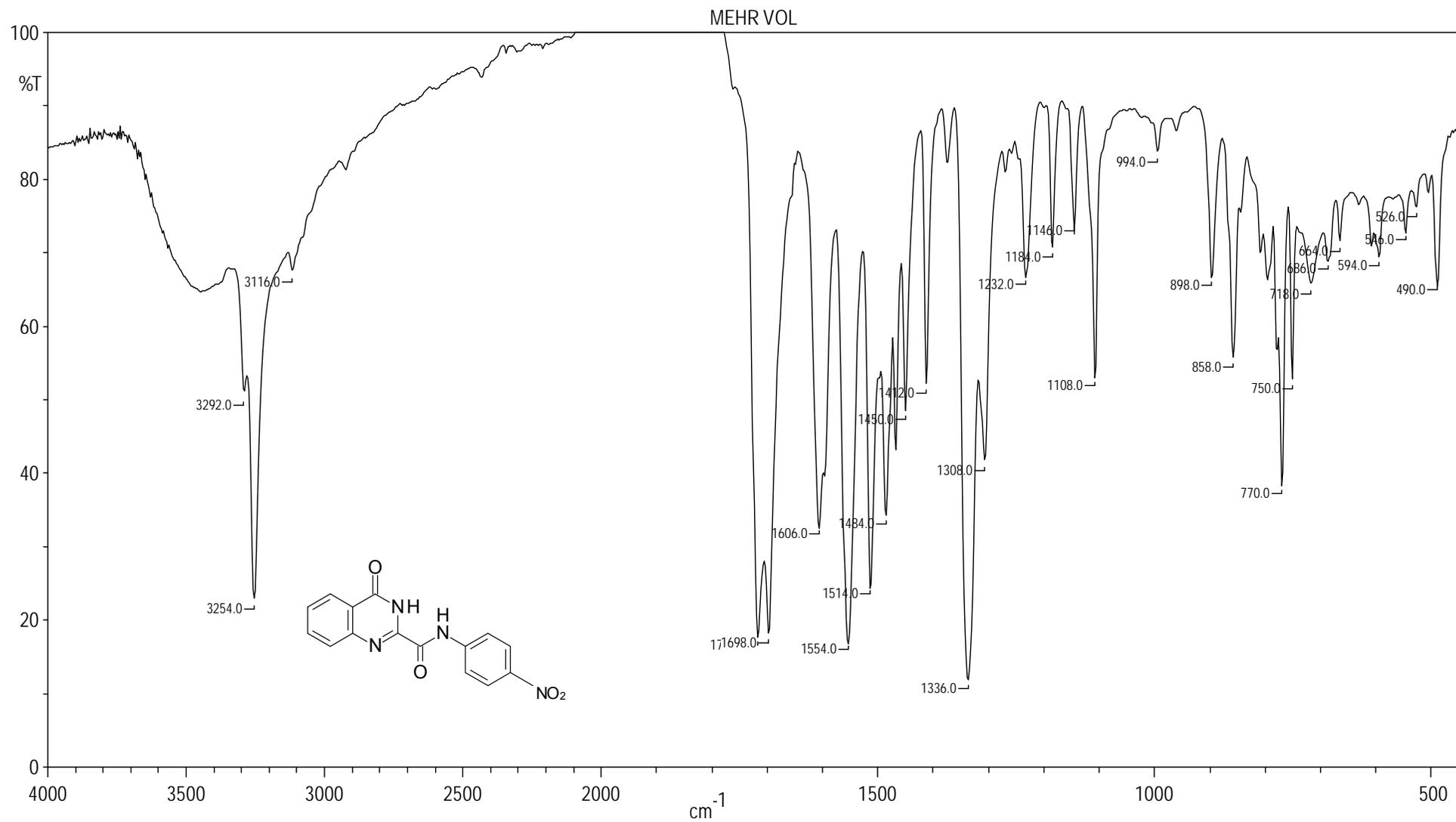
Tafel 25: *N*-(4-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1d**)



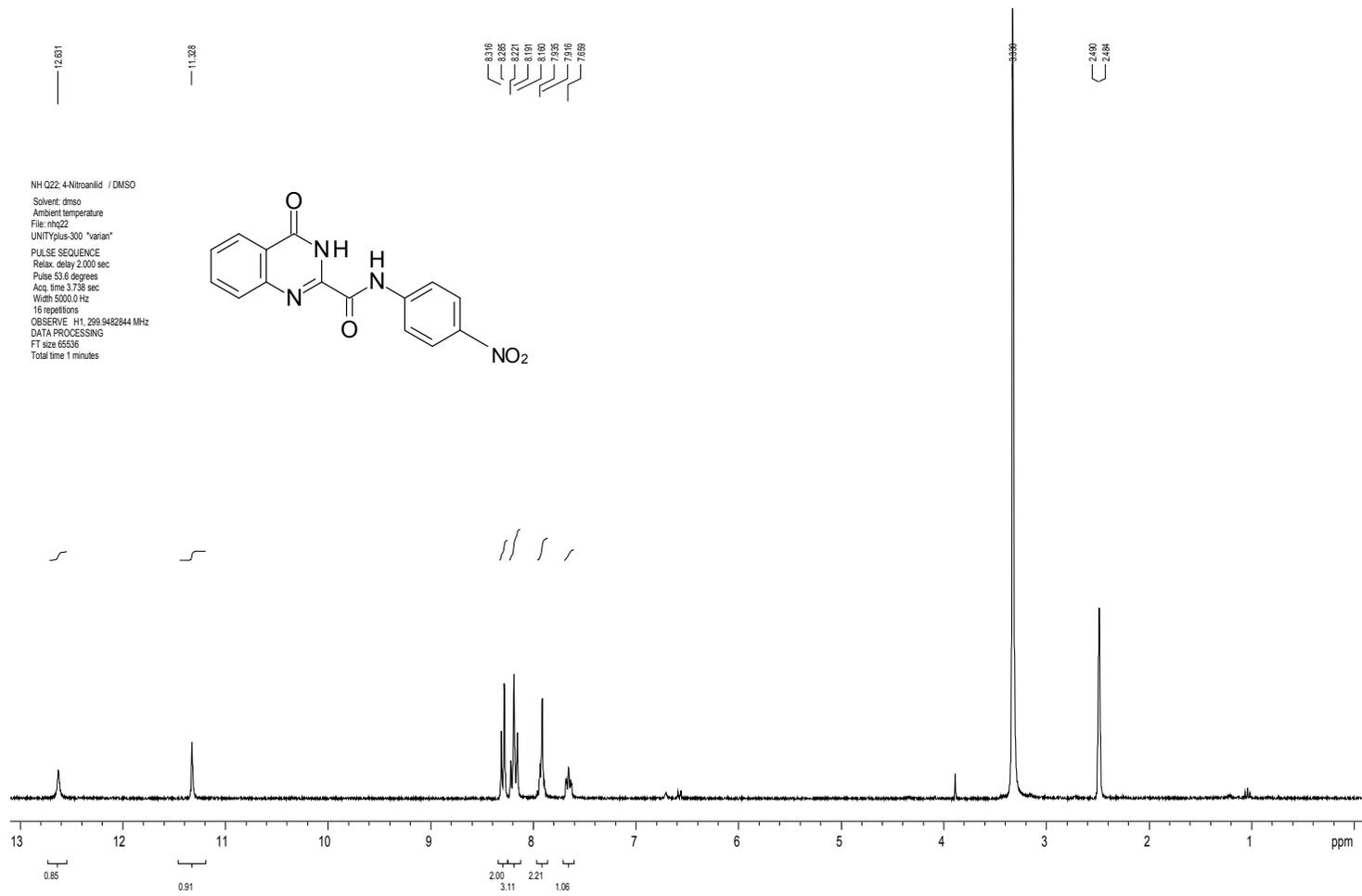
Tafel 26: *N*-(4-Cyanophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1d**)



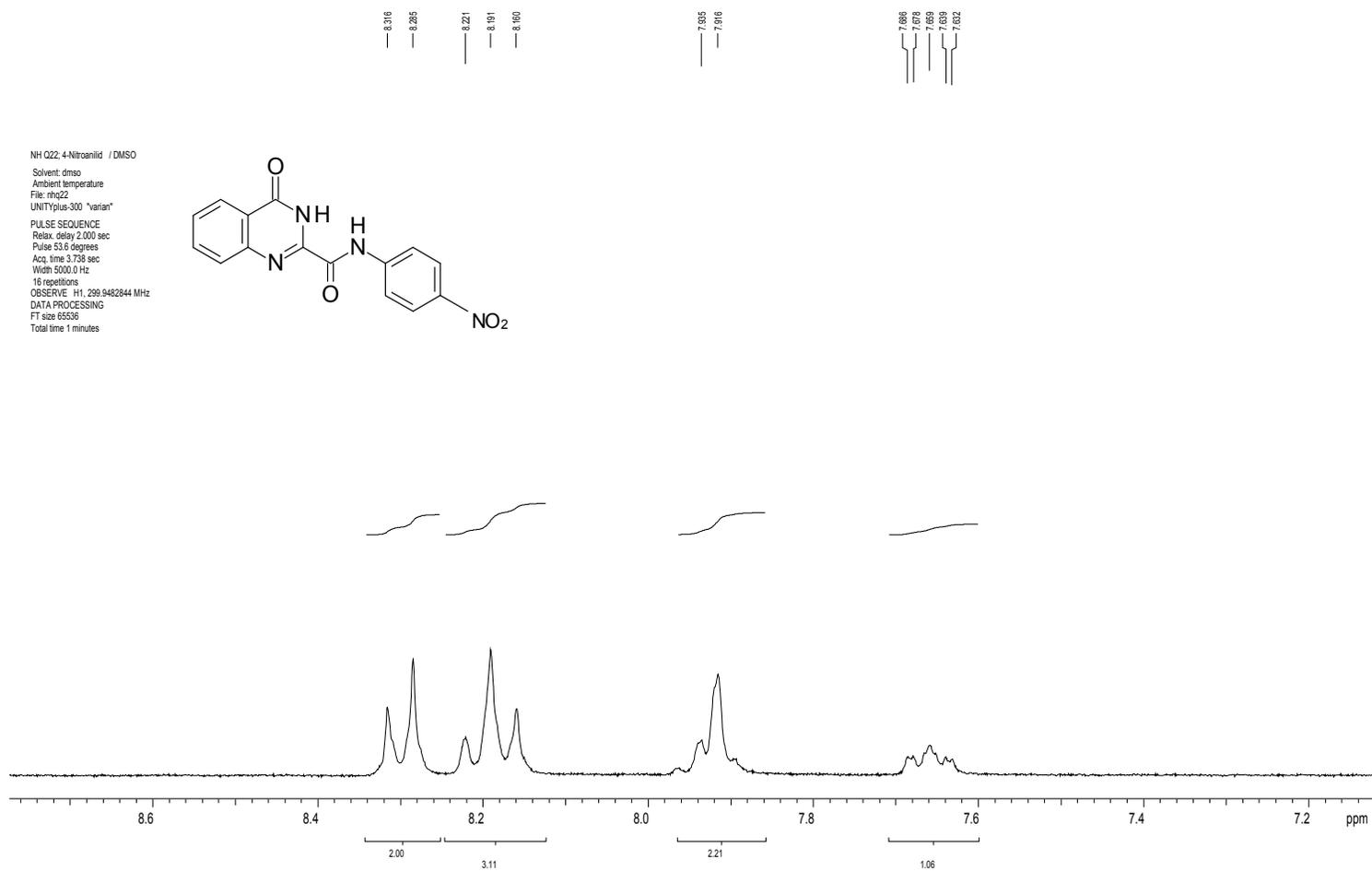
Tafel 27: *N*-(4-Nitrophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1e**)



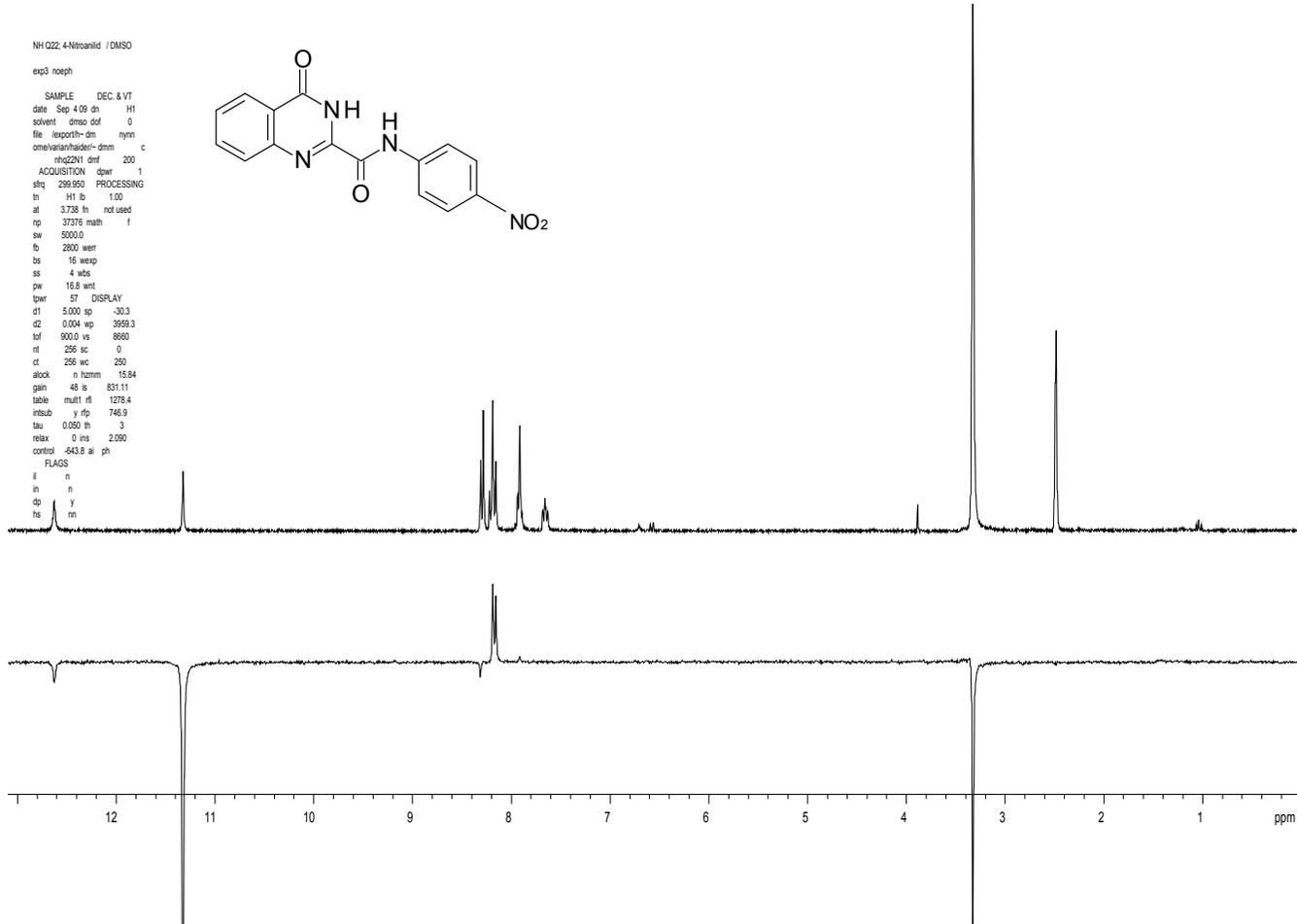
Tafel 28: *N*-(4-Nitrophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1e**)



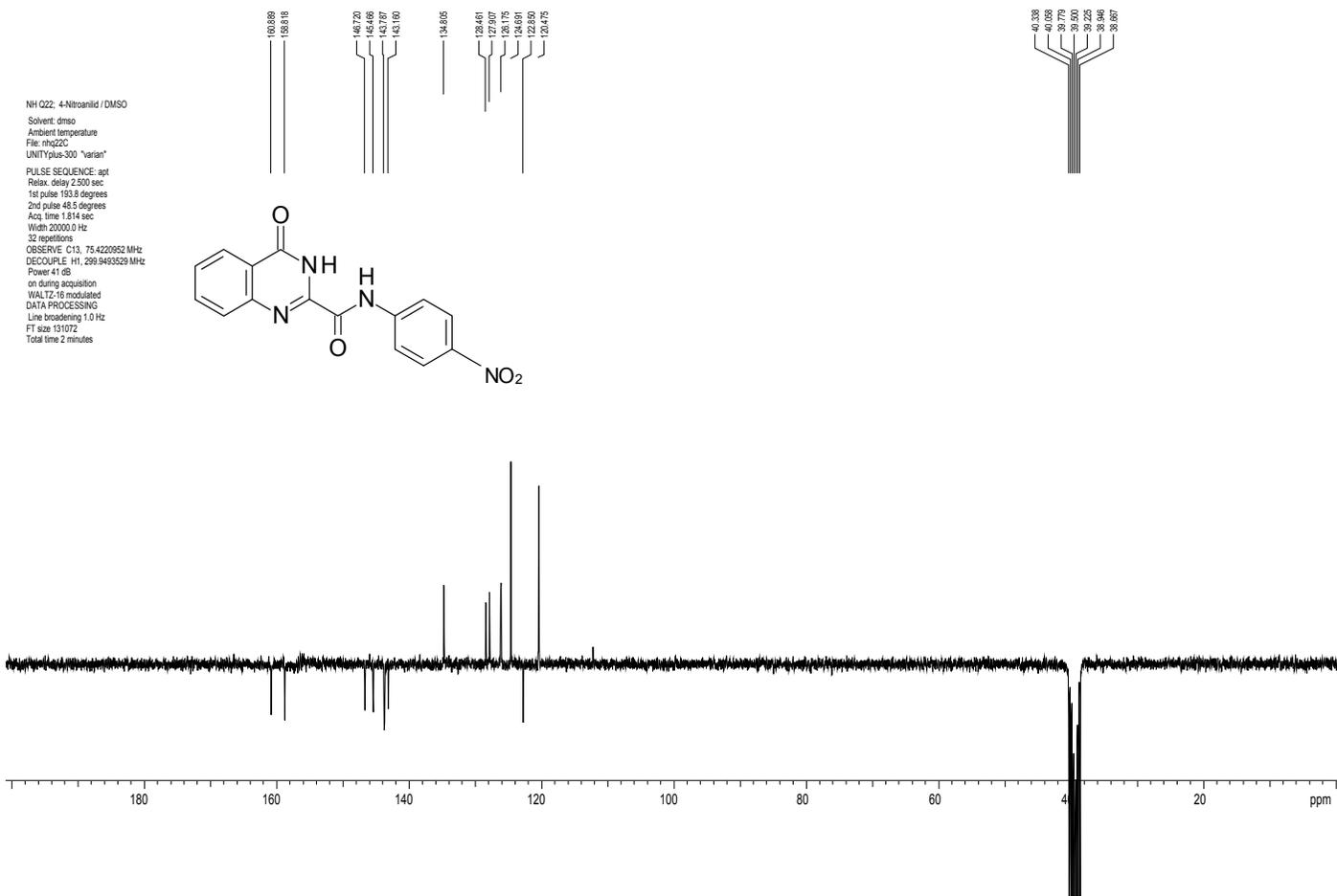
Tafel 29: *N*-(4-Nitrophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1e**)



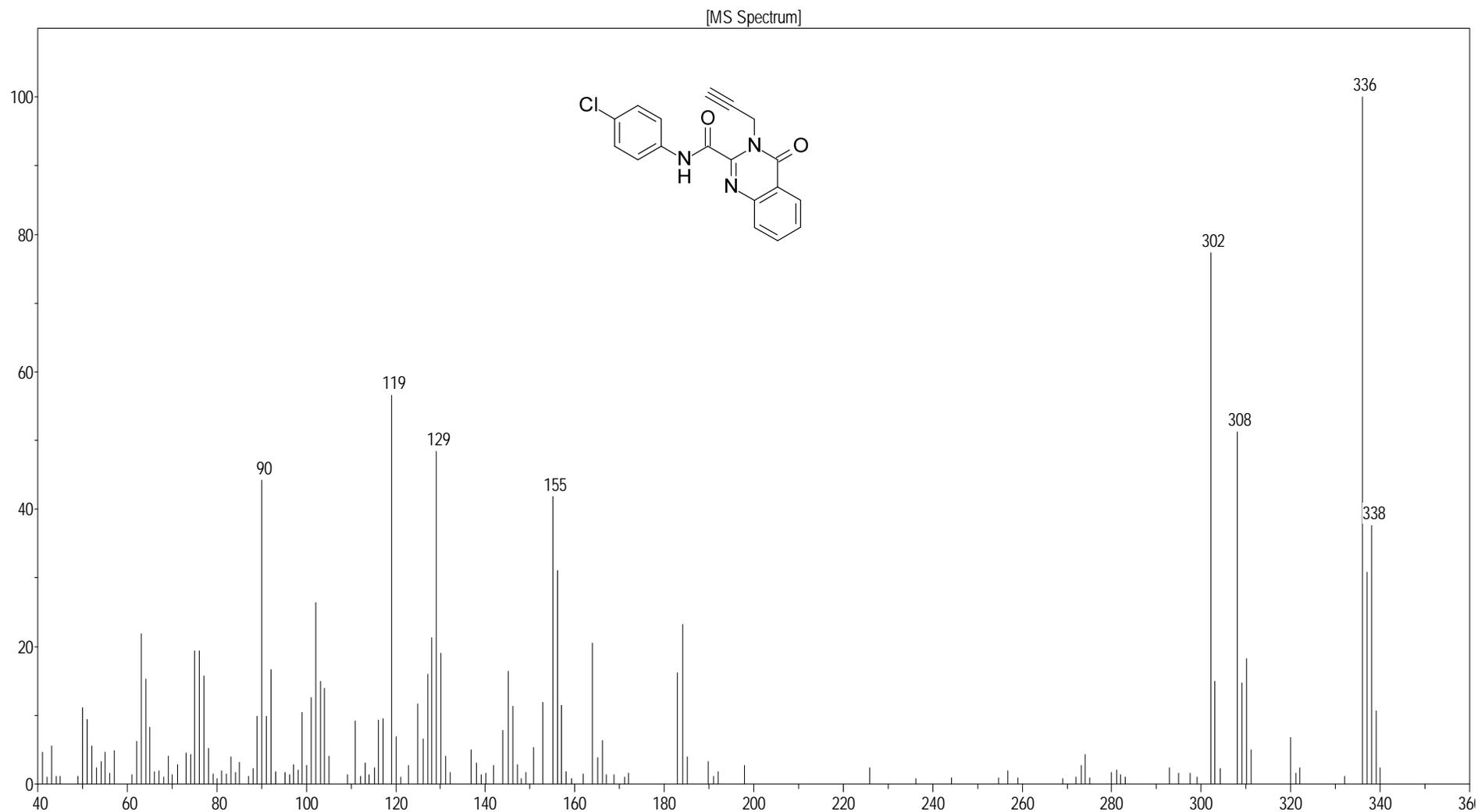
Tafel 30: *N*-(4-Nitrophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1e**)



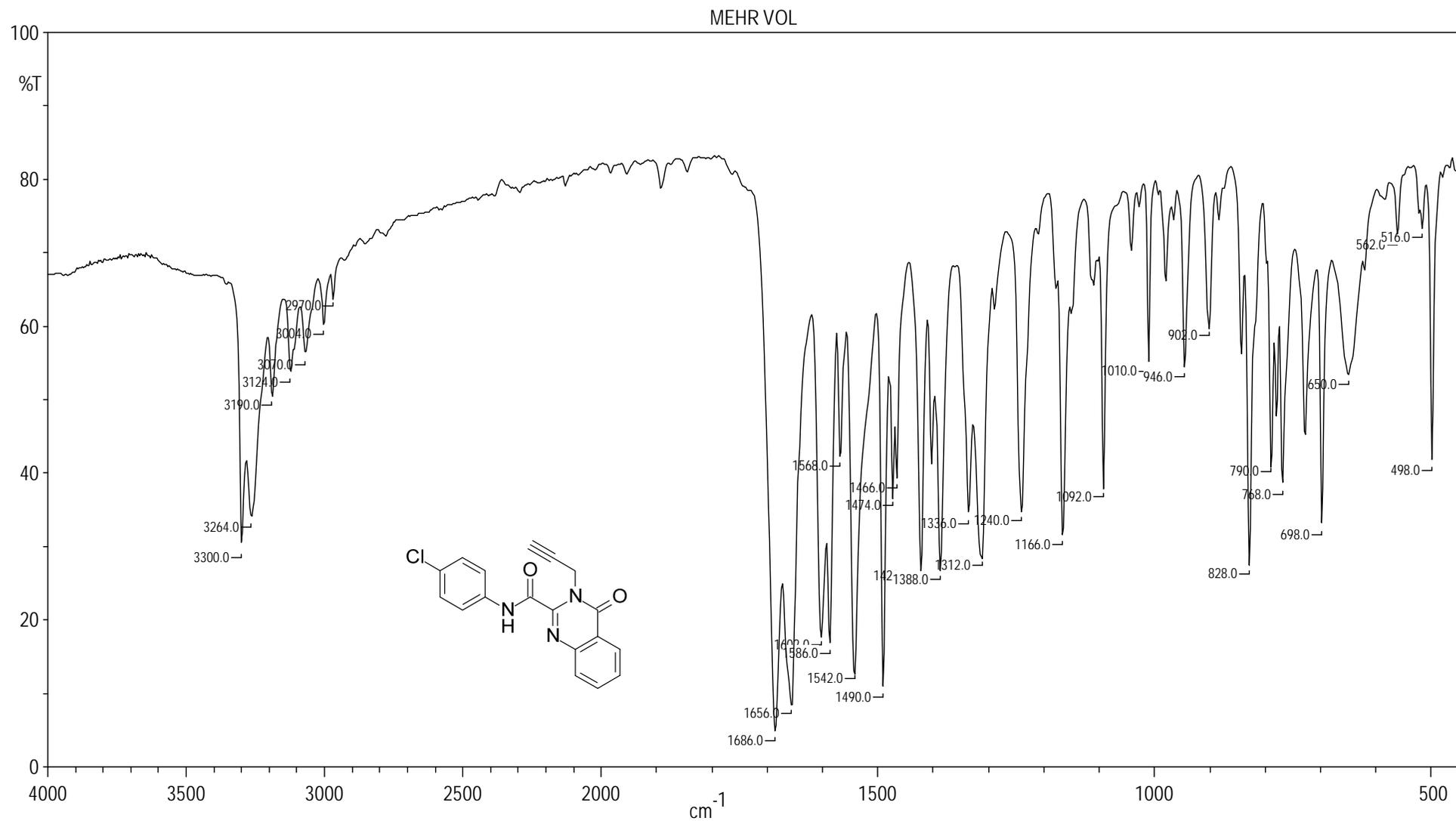
Tafel 31: *N*-(4-Nitrophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1e**)



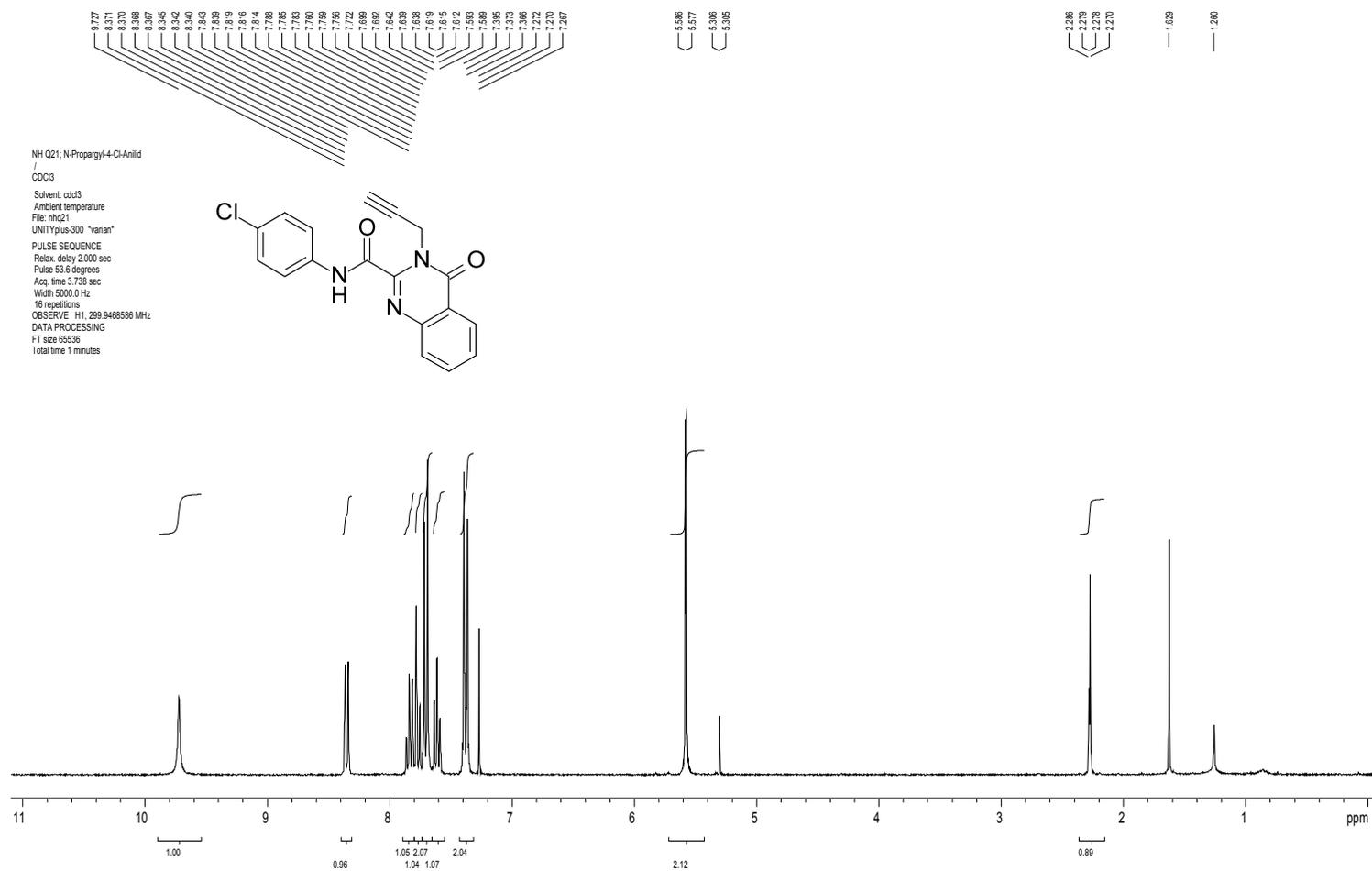
Tafel 32: *N*-(4-Nitrophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**1e**)



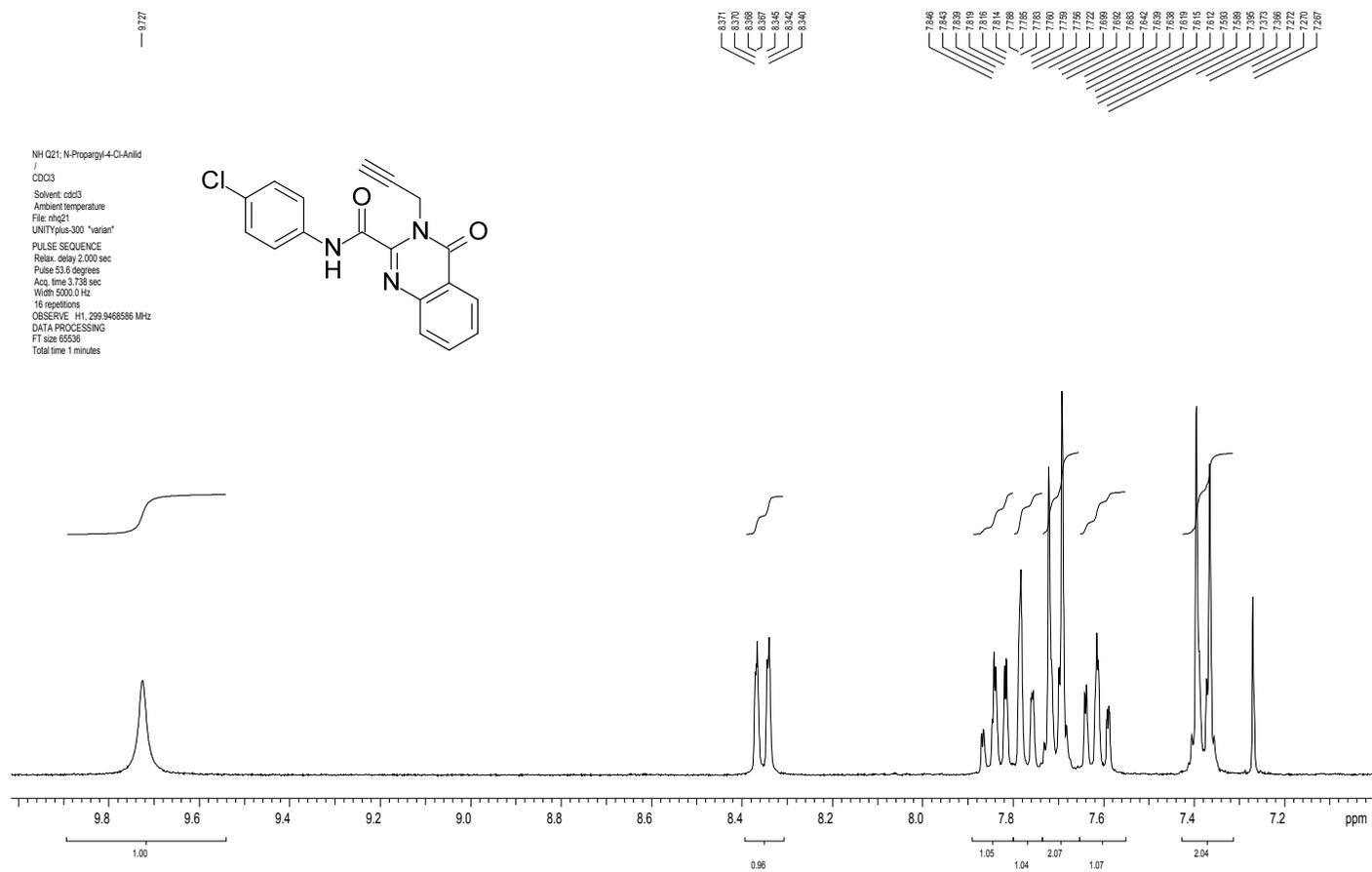
Tafel 33: *N*-(4-Chlorphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2a**)

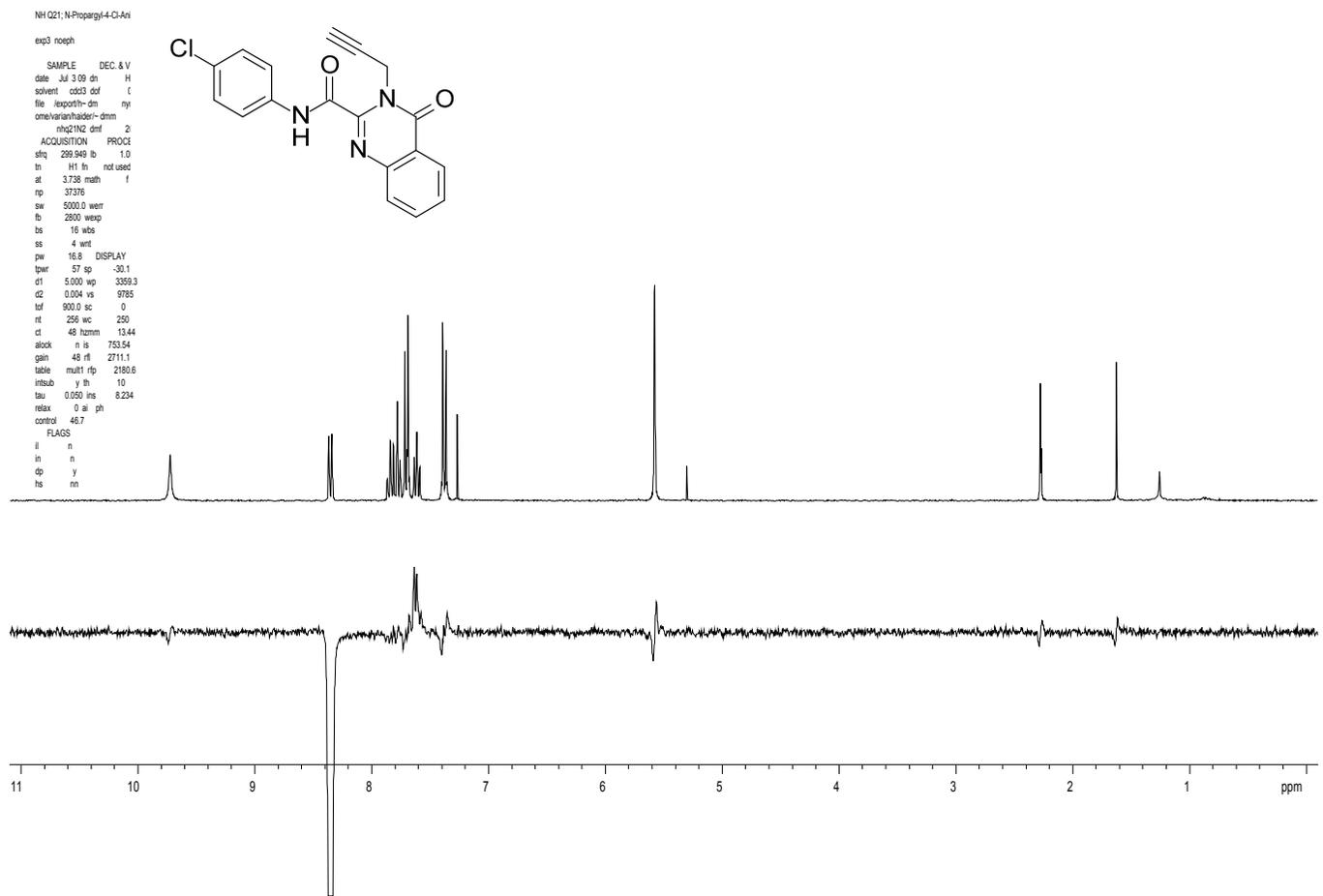


Tafel 34: *N*-(4-Chlorphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2a**)

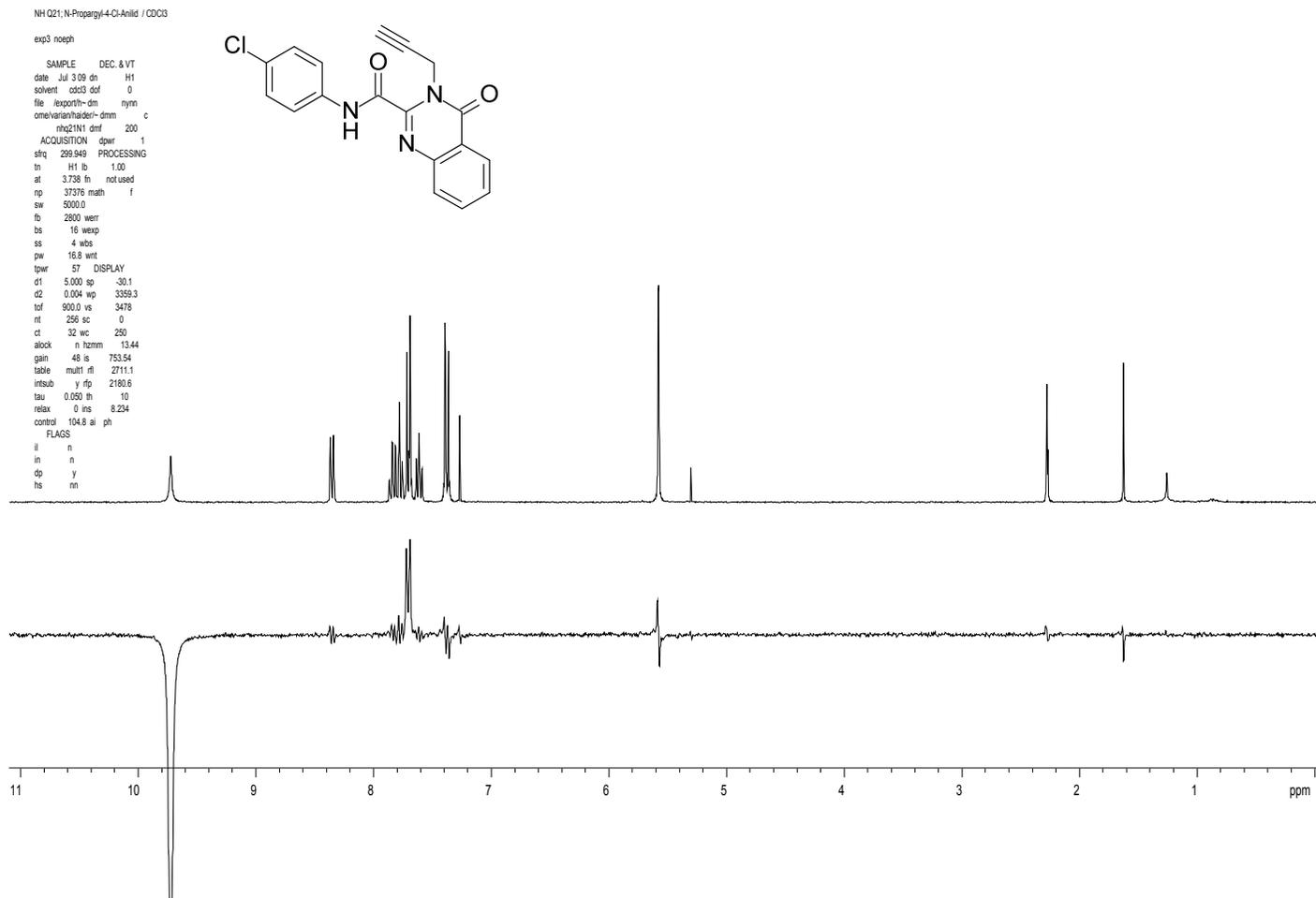


Tafel 35: *N*-(4-Chlorphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2a**)

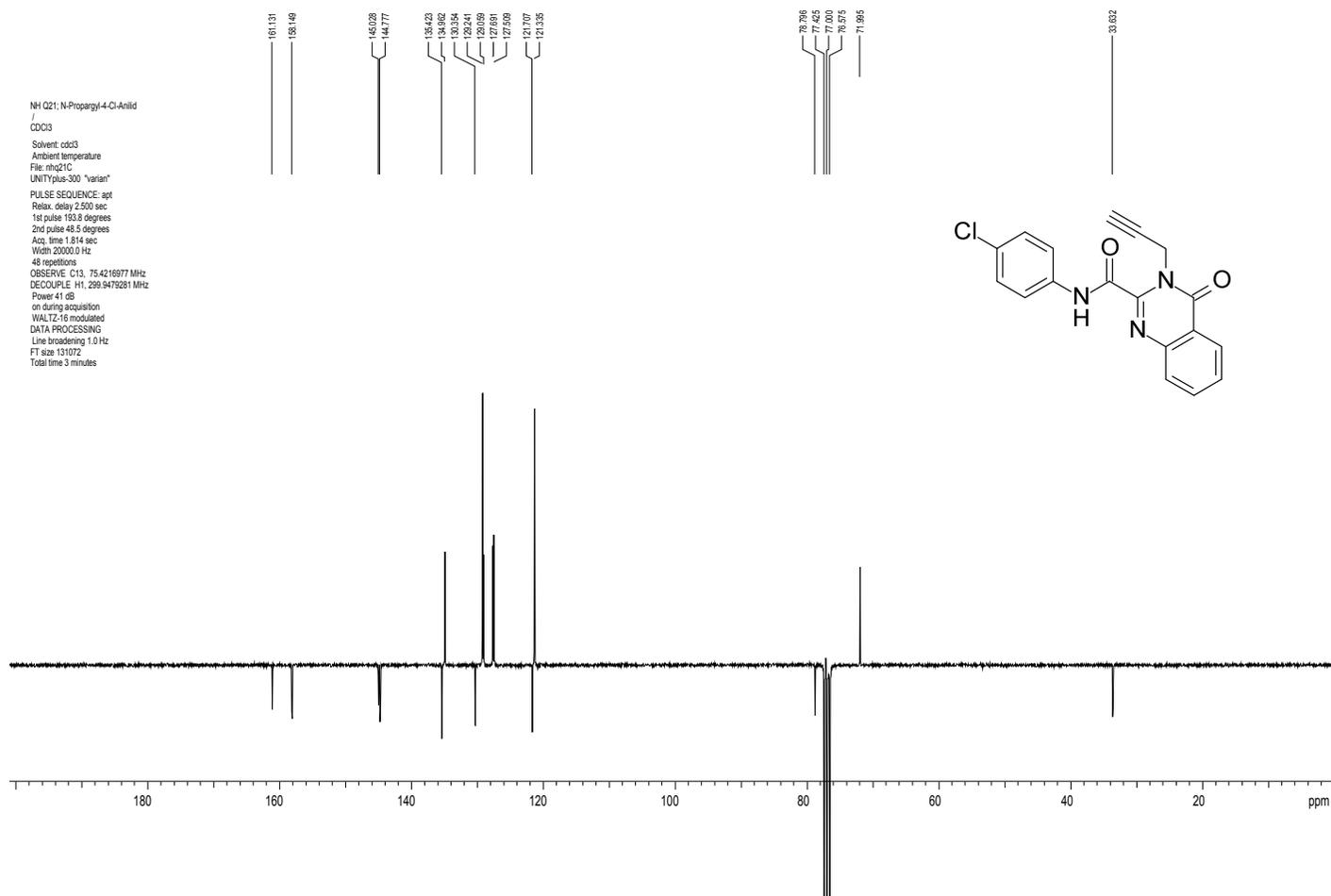




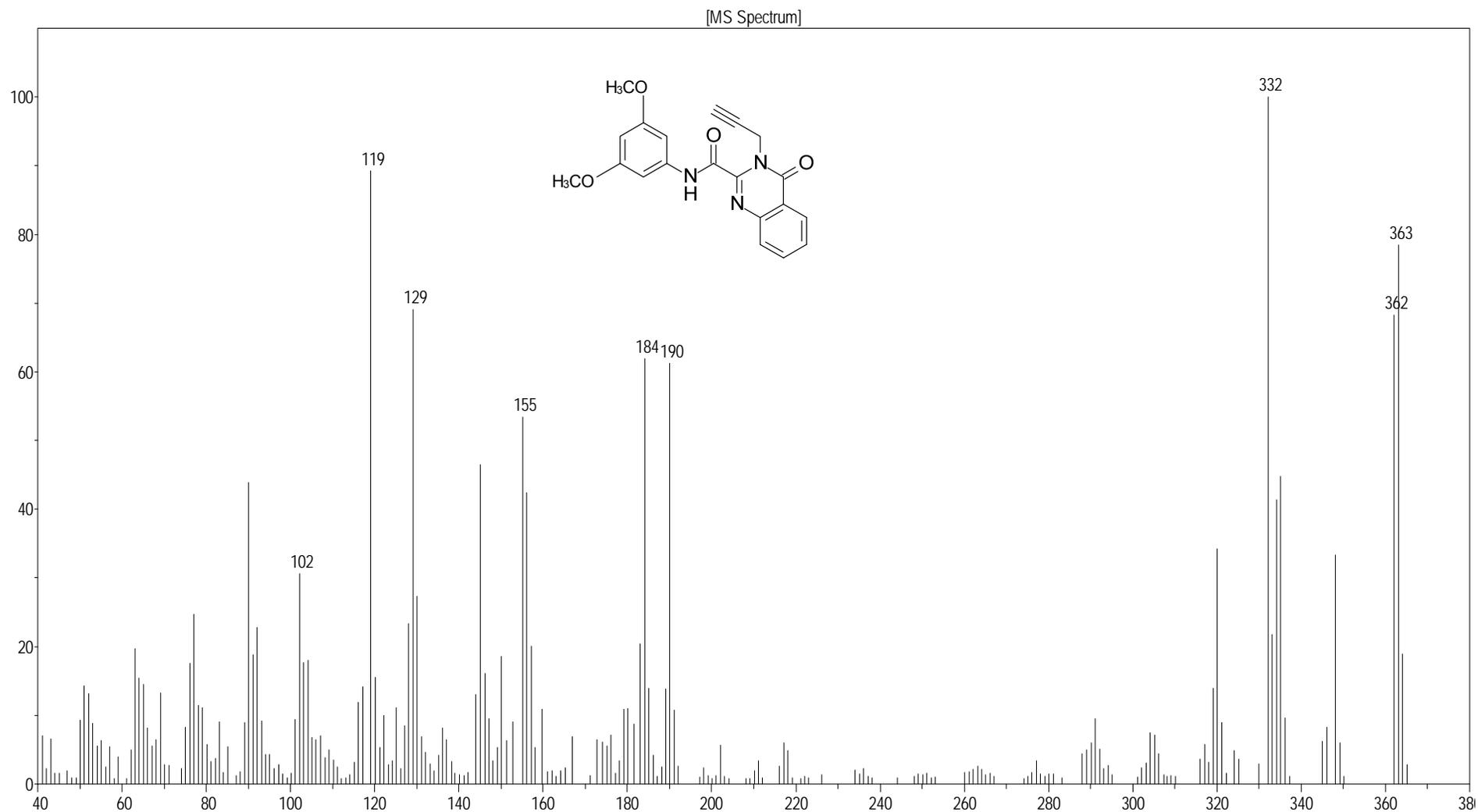
Tafel 37: *N*-(4-Chlorphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2a**)



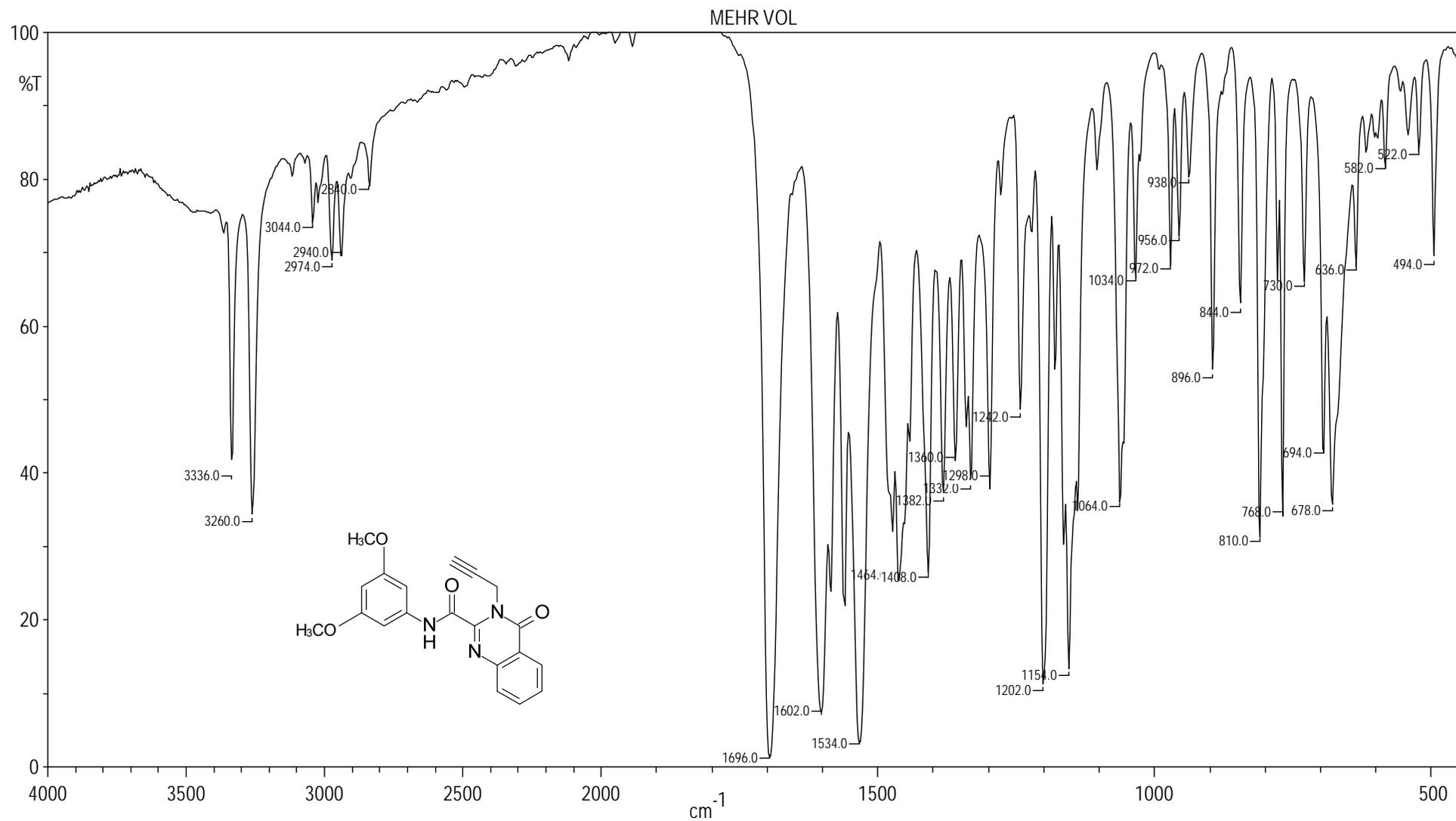
Tafel 38: *N*-(4-Chlorphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2a**)



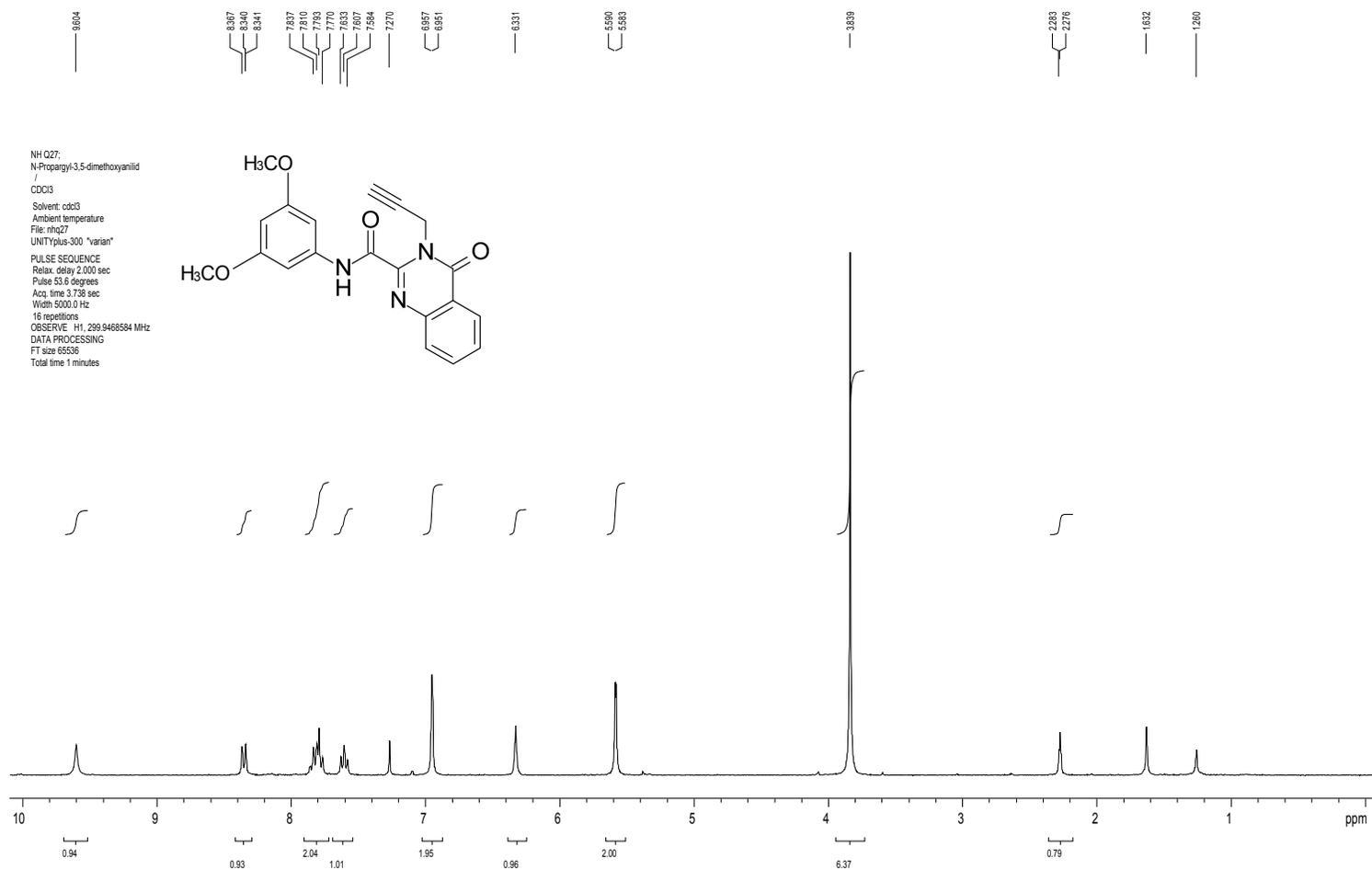
Tafel 39: *N*-(4-Chlorphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2a**)



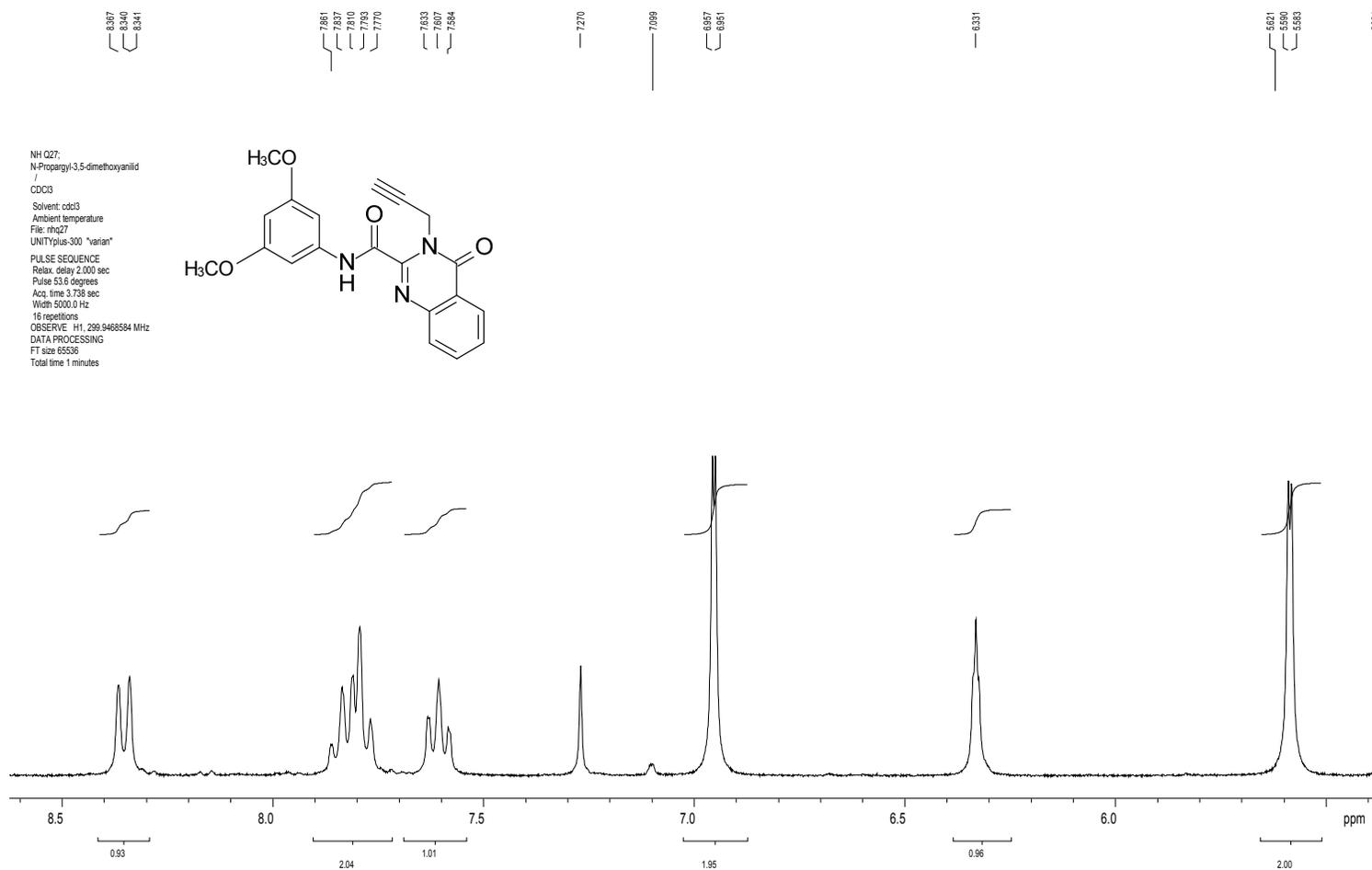
Tafel 40: *N*-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2b**)



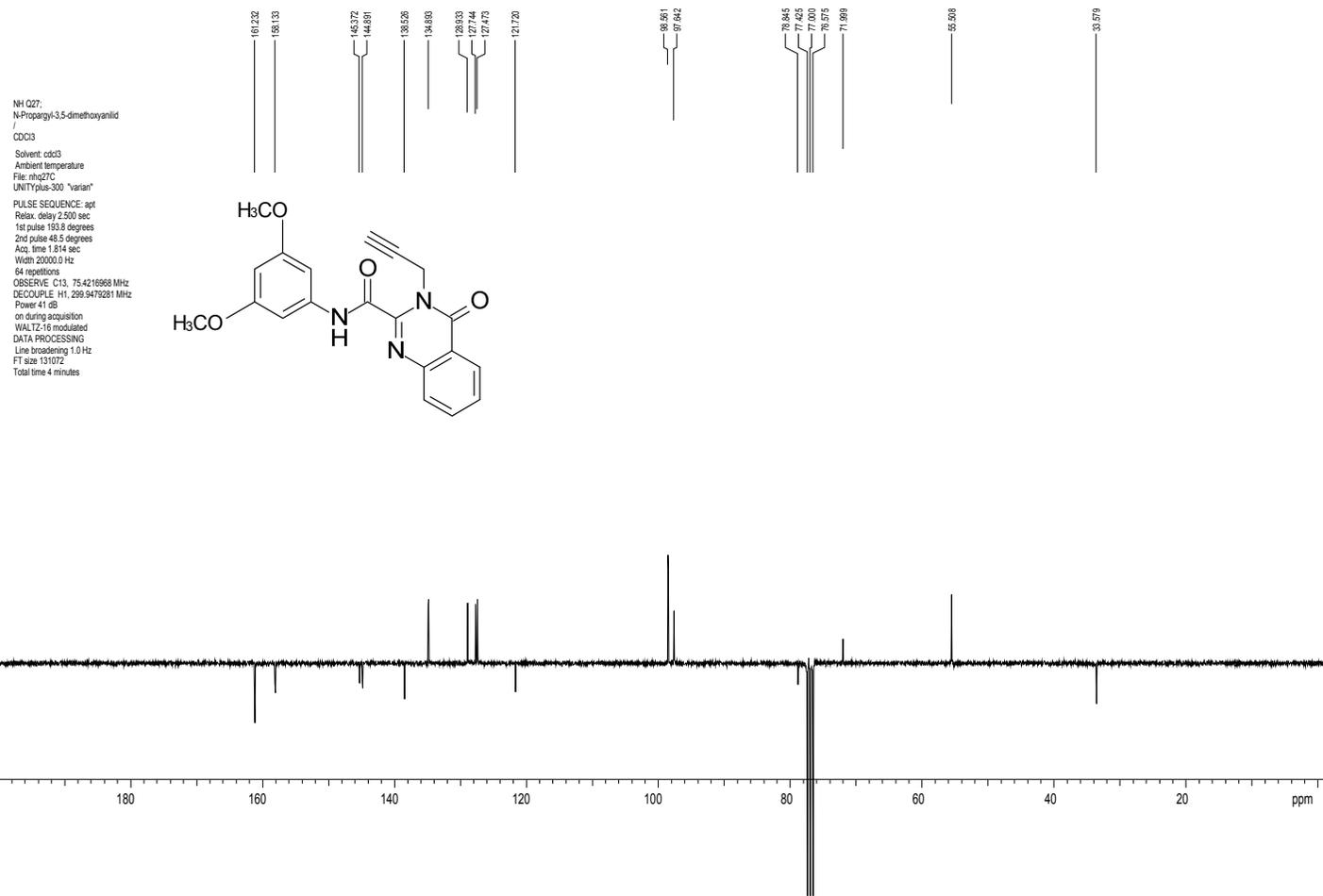
Tafel 41: *N*-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2-carboxamid (**2b**)



Tafel 42: *N*-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2b**)

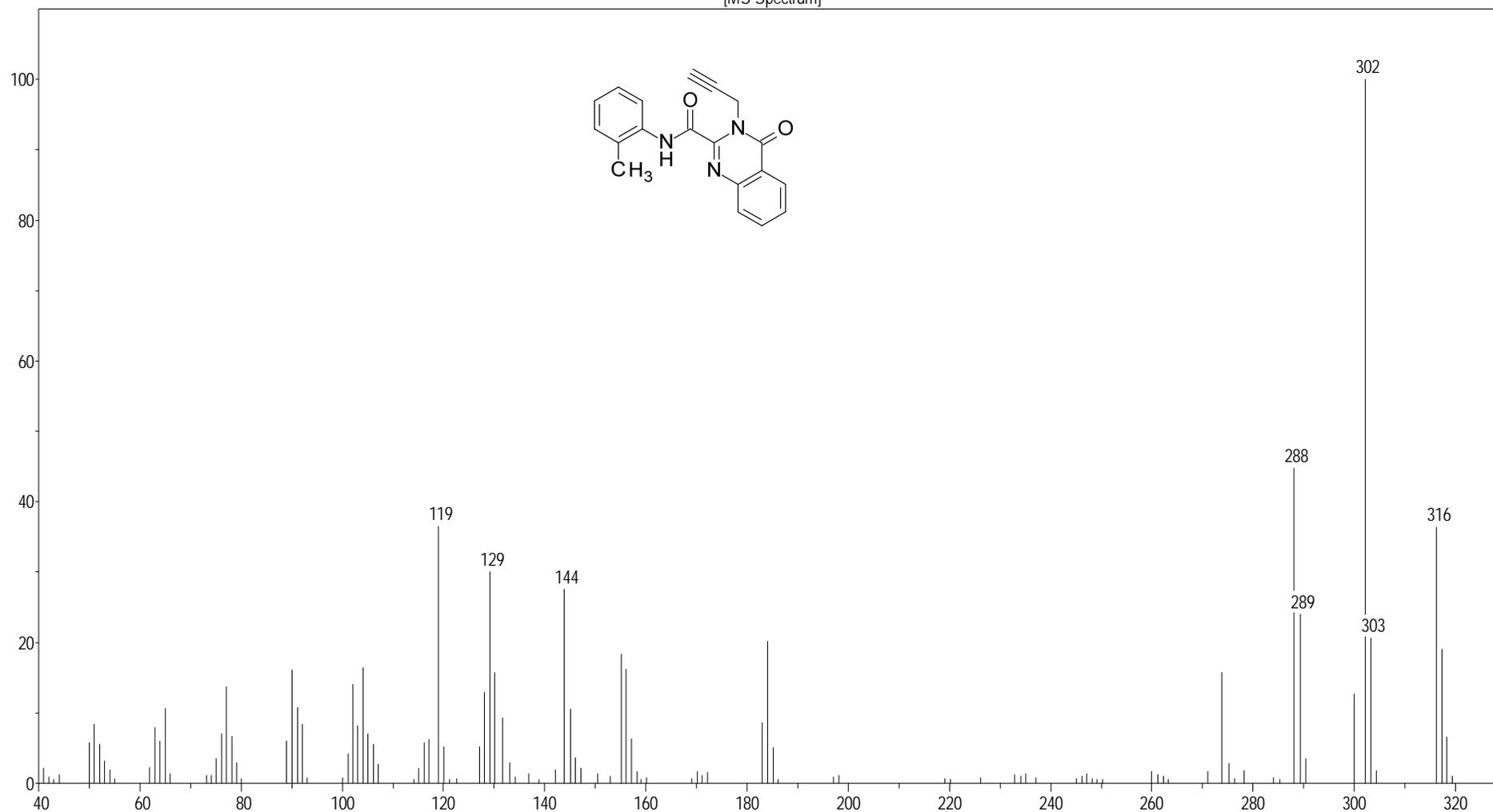


Tafel 43: *N*-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2b**)

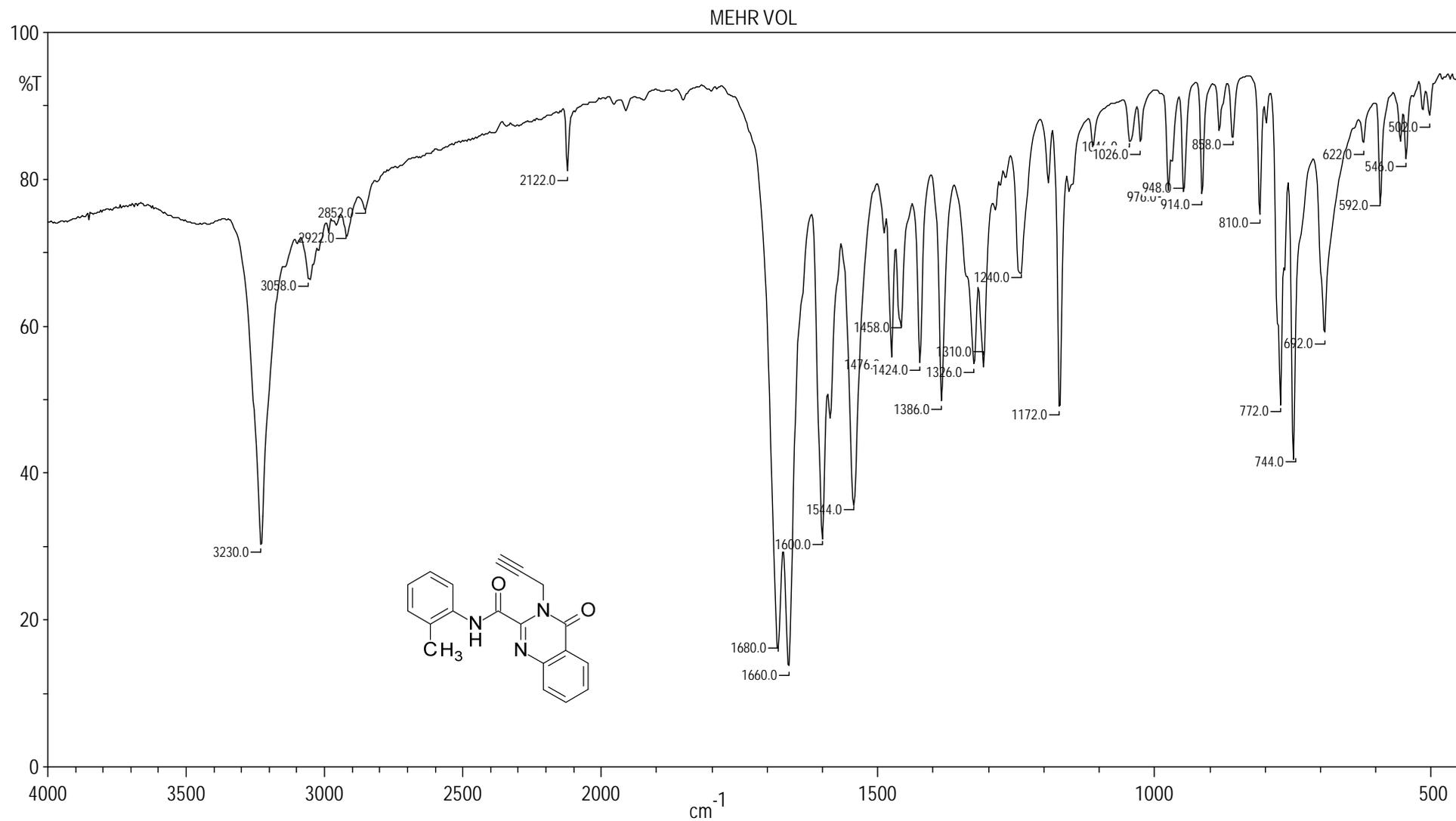


Tafel 44: *N*-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2b**)

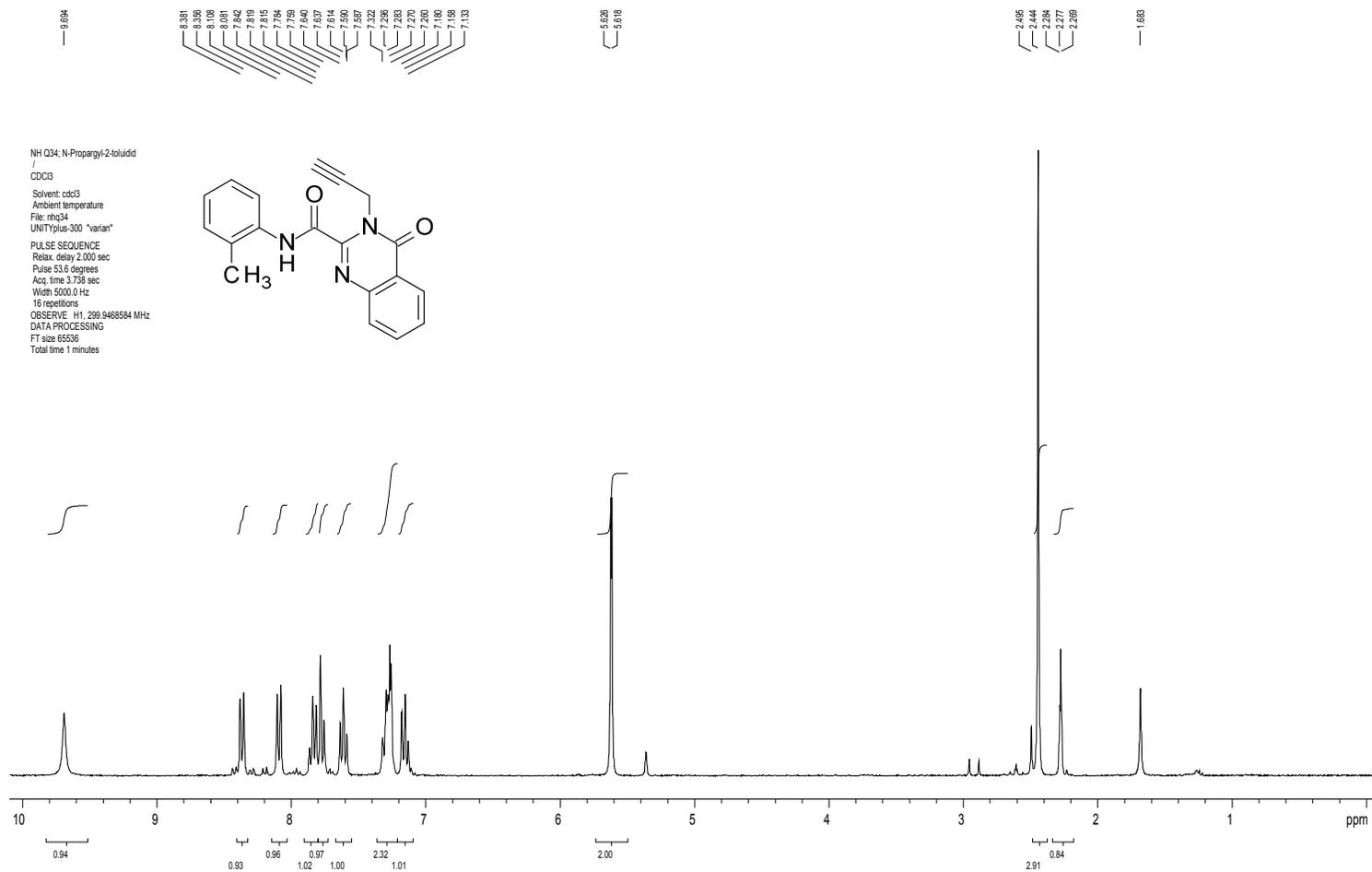
[MS Spectrum]



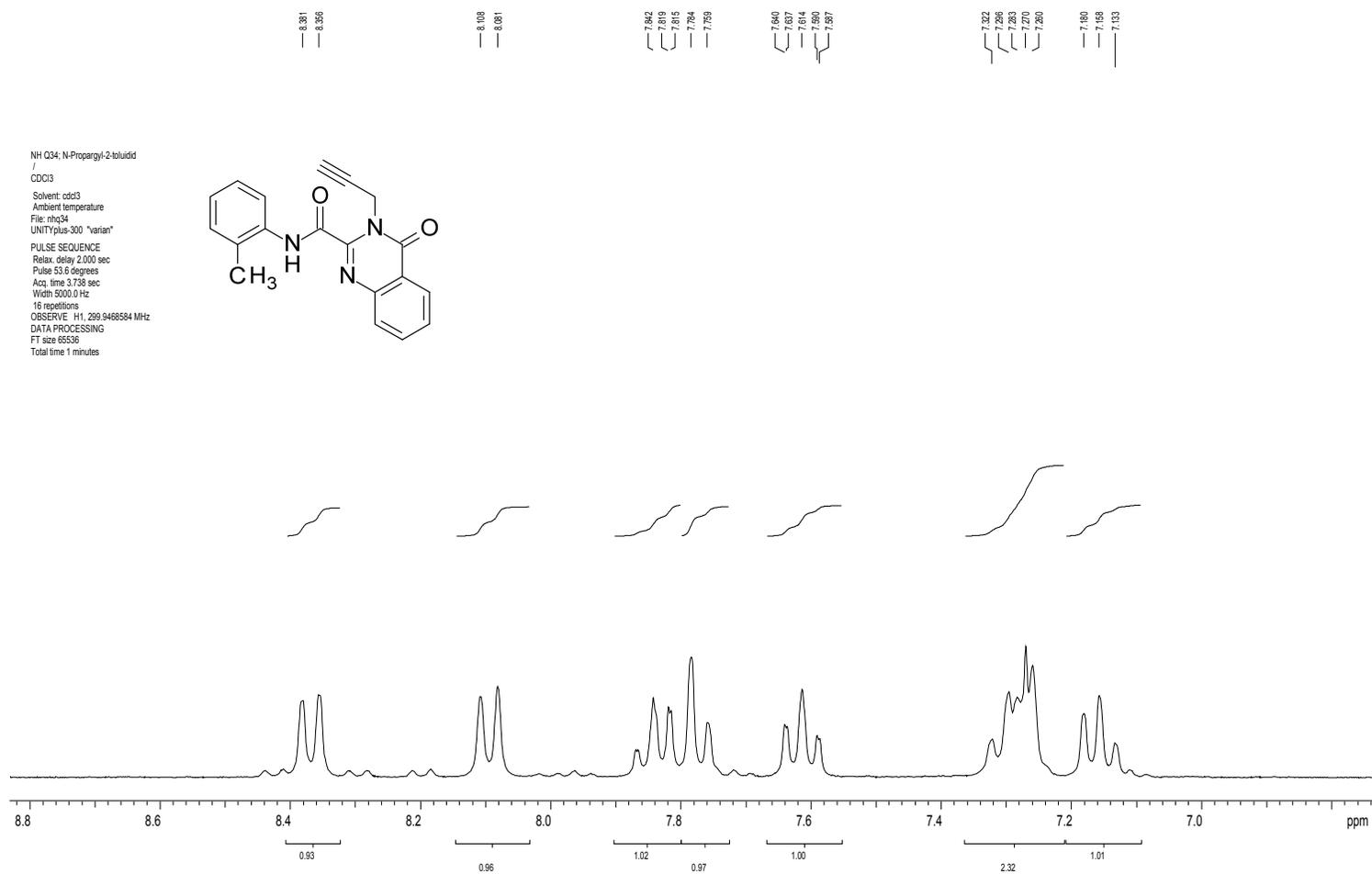
Tafel 45: *N*-(2-Methyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2c**)



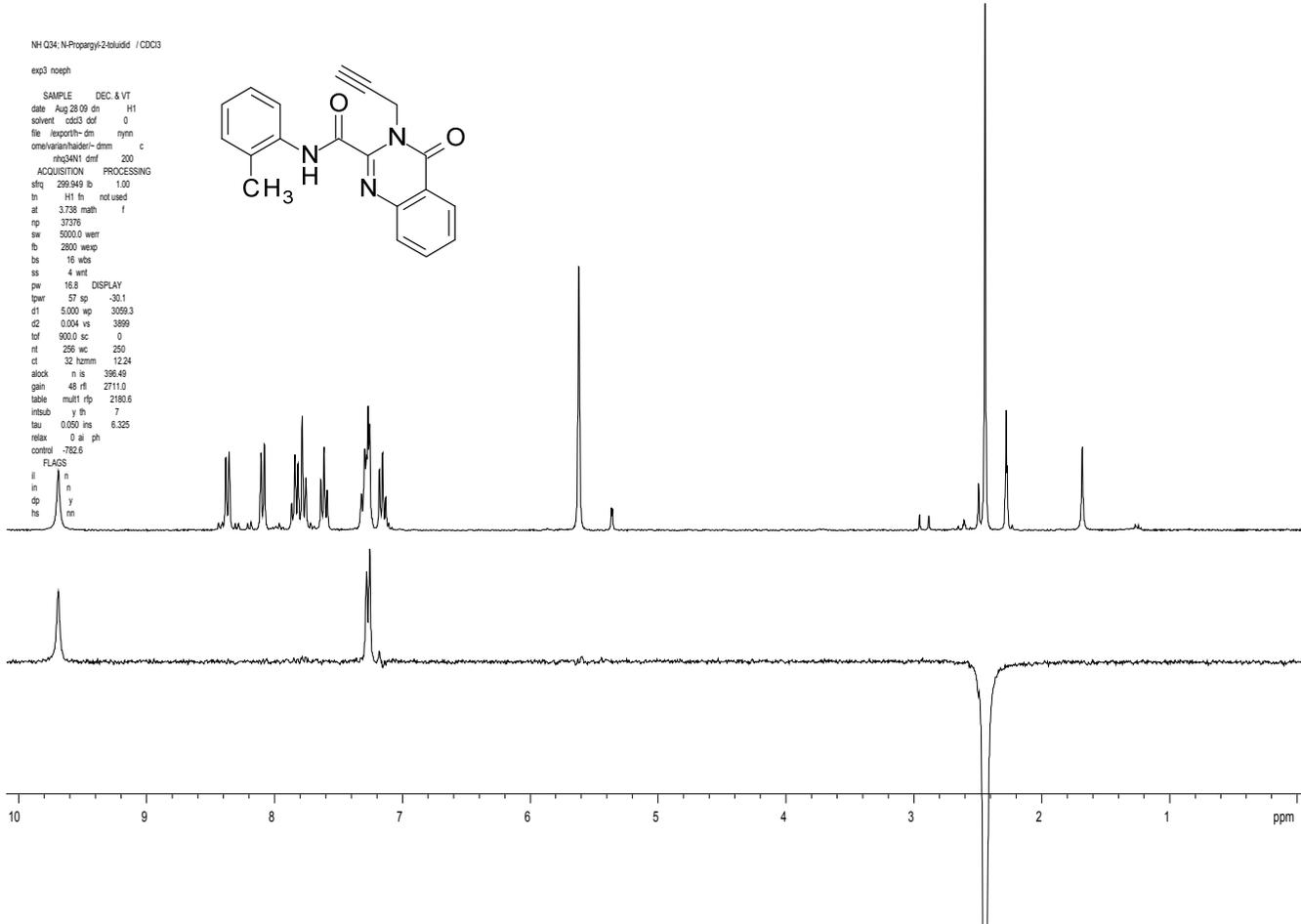
Tafel 46: *N*-(2-Methyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2c**)



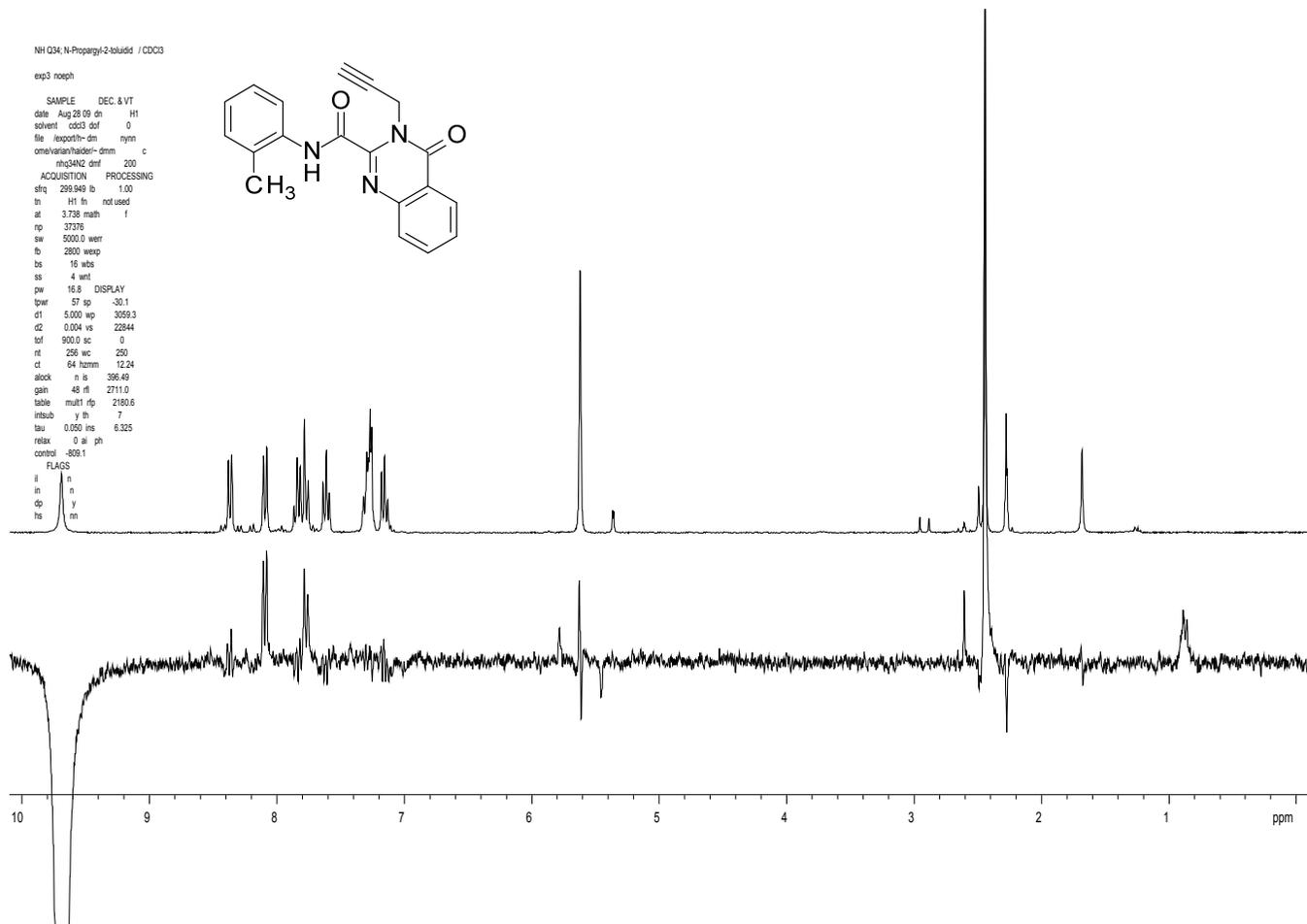
Tafel 47: N-(2-Methyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (2c)



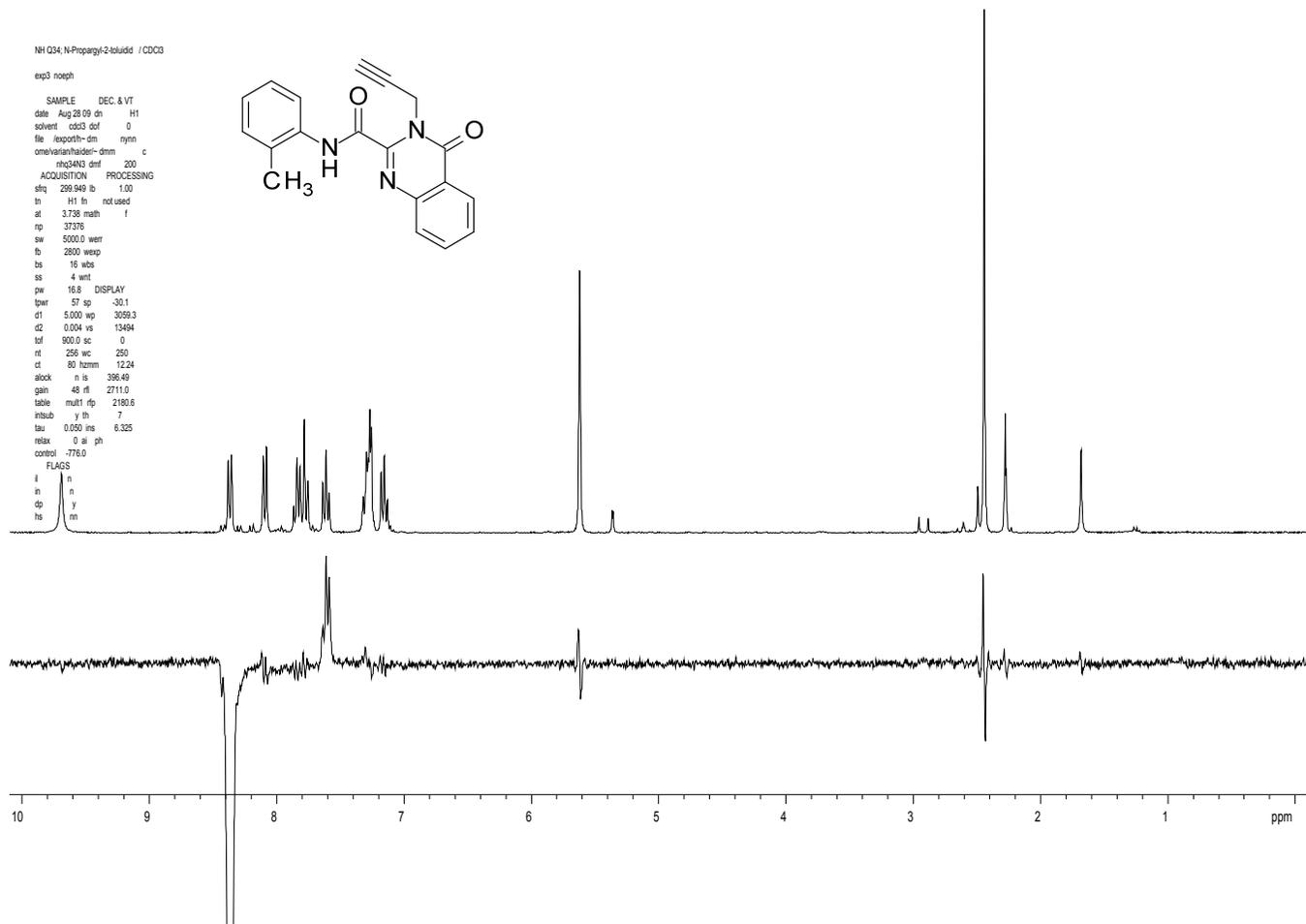
Tafel 48: *N*-(2-Methyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2c**)



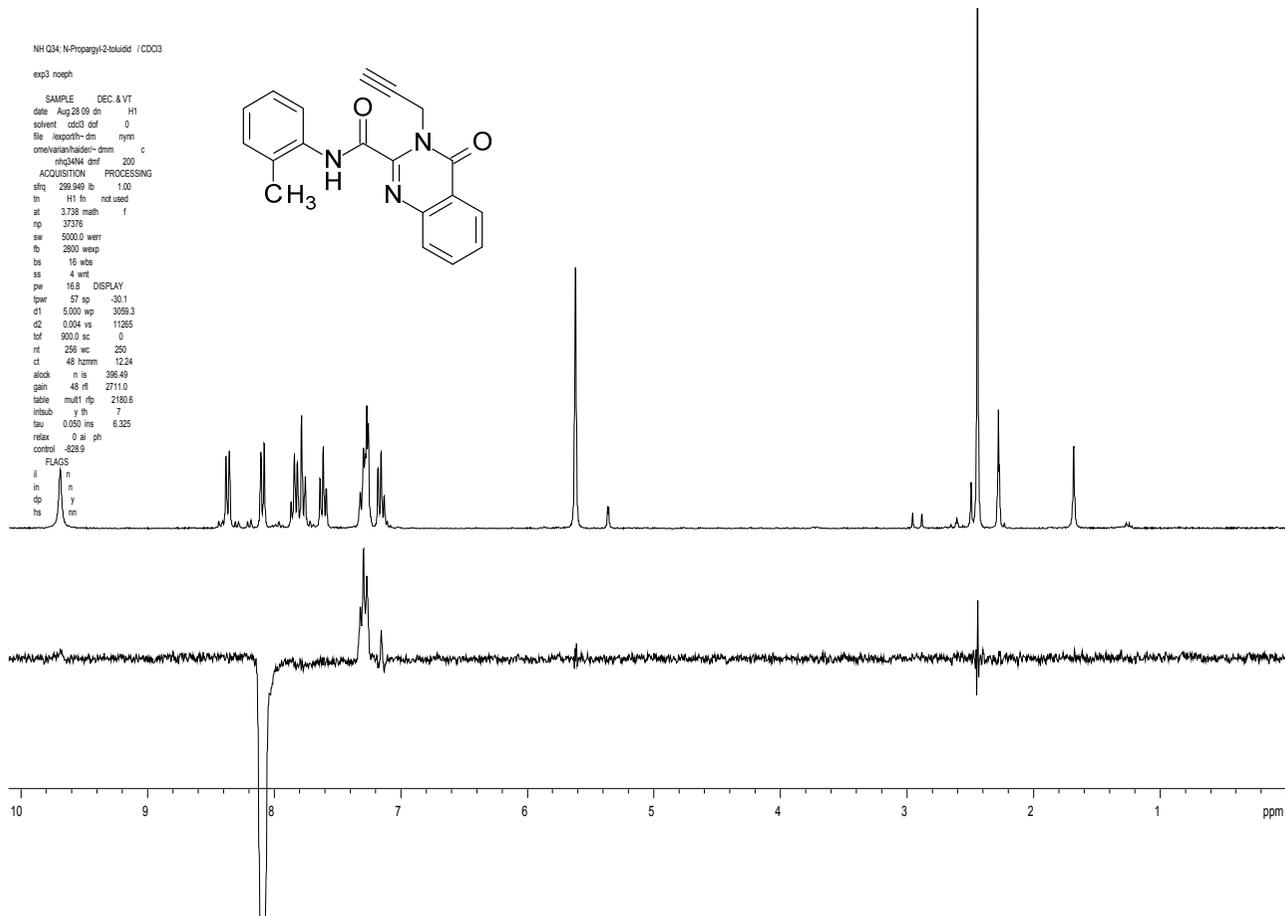
Tafel 49: *N*-(2-Methyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2c**)



Tafel 50: *N*-(2-Methyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2c**)



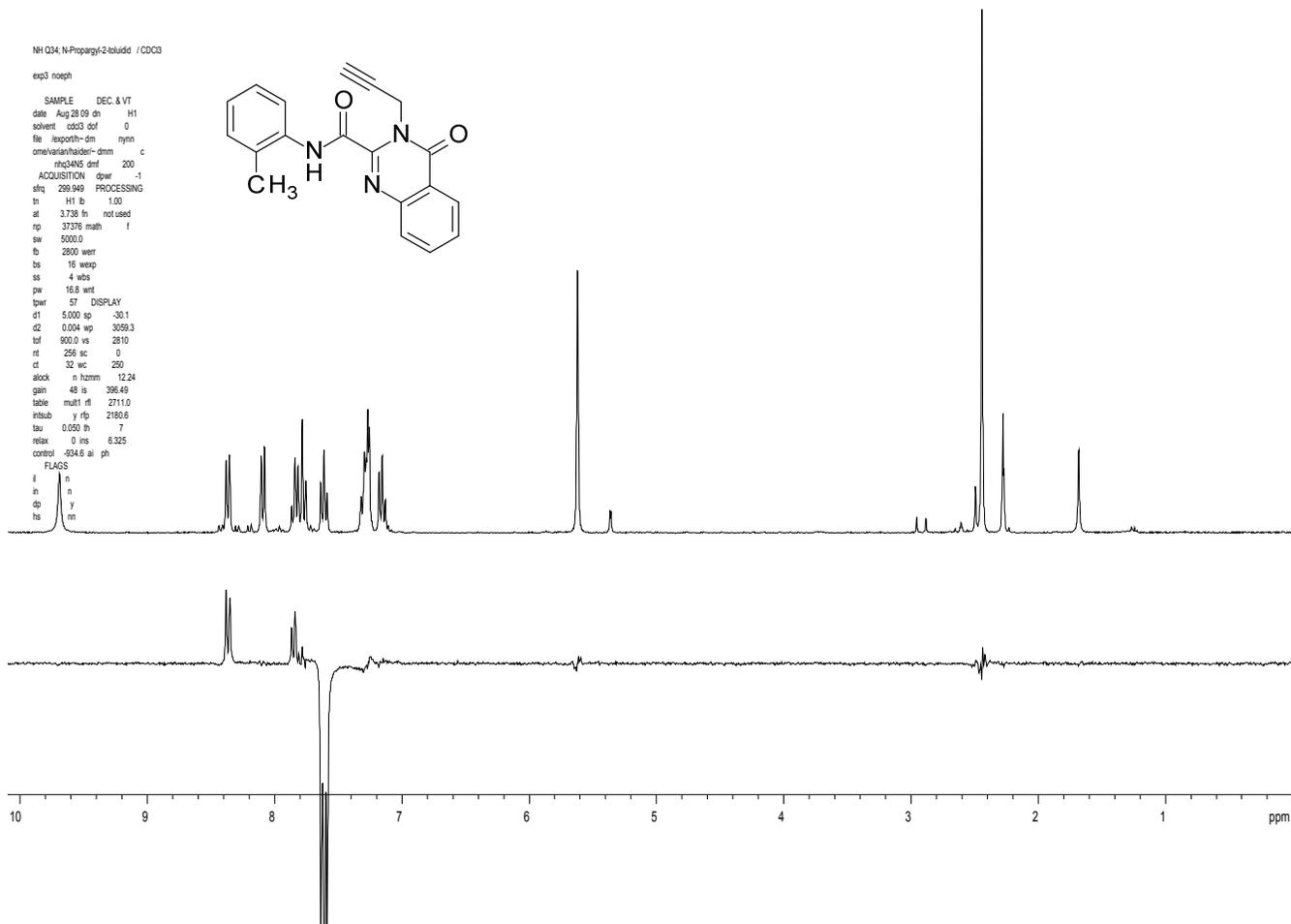
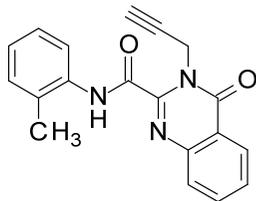
Tafel 51: *N*-(2-Methyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2c**)



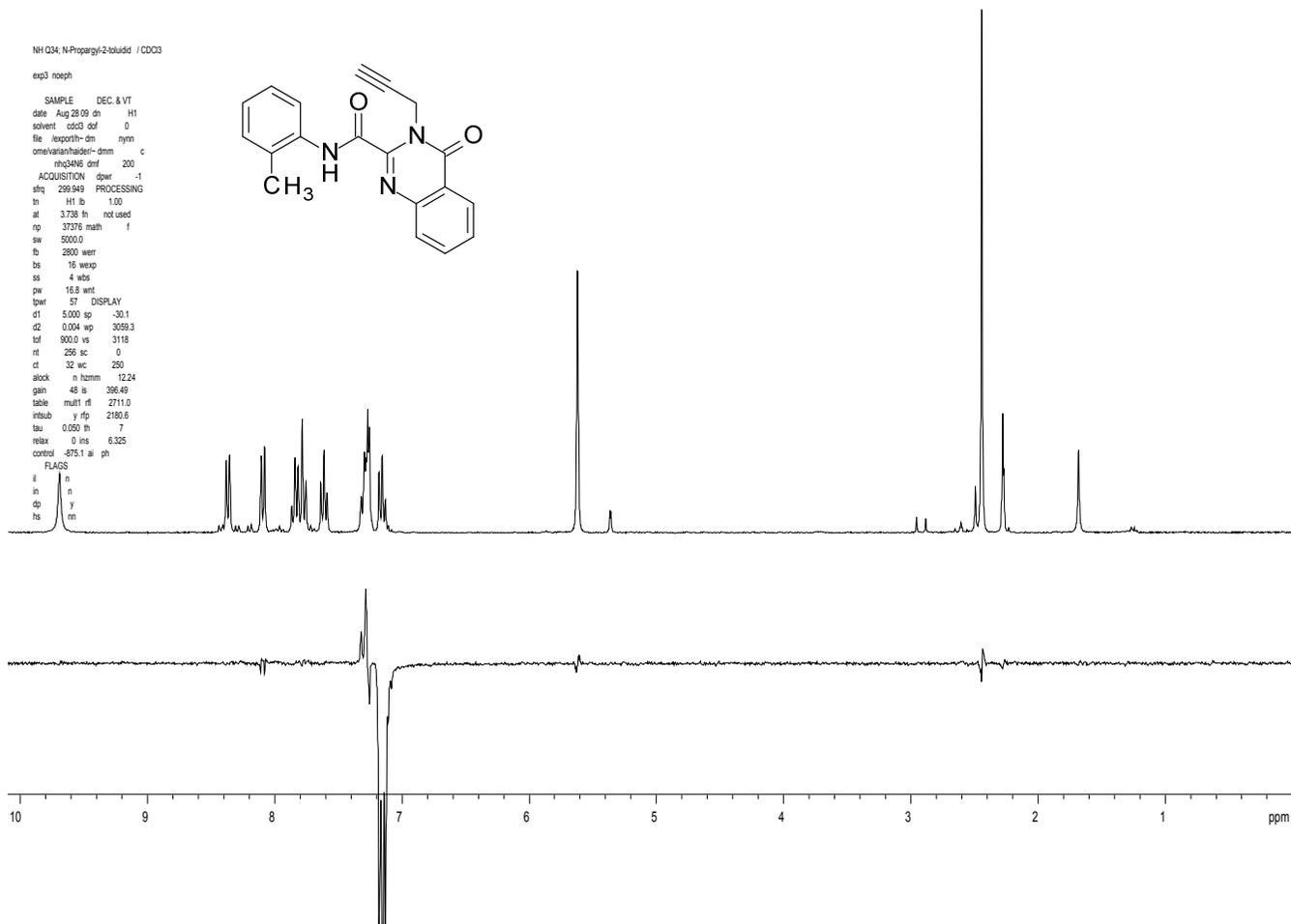
Tafel 52: *N*-(2-Methyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2c**)

NH Q34; N-Propargyl-2-toluidid / CDCO

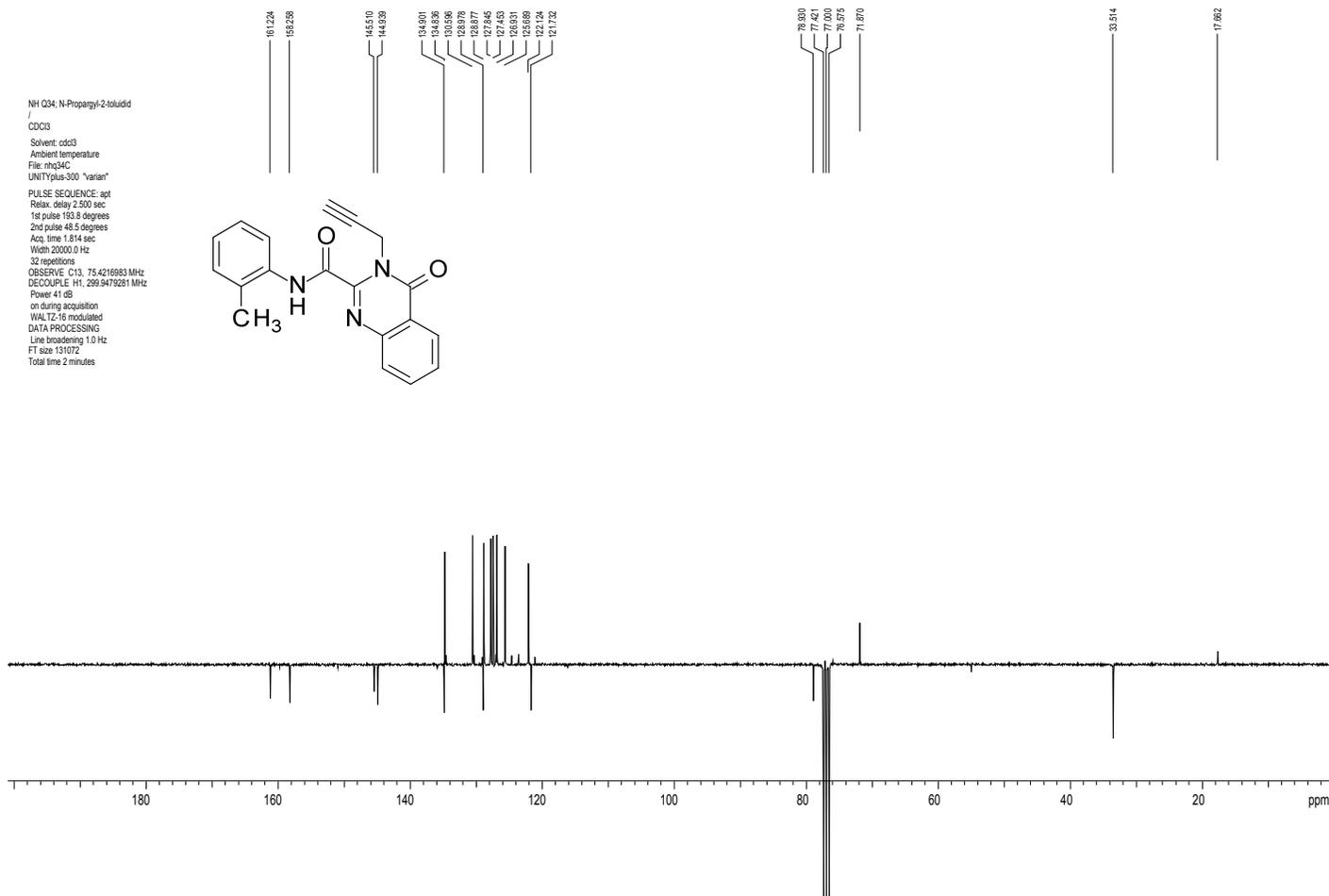
exp3 noeph
SAMPLE DEC & VT
date Aug 28 09 dn H1
solvent cdcl3 dof 0
file lbgp07m-dm nym
cmekvscphastdr-dmms c
nh34NS dmf 200
ACQUISITION dprw -1
sfreq 299.949 PROCESSING
in H1 fs 1.00
at 3.738 ln not used
rp 37376 math 7
sw 5000.0
fb 2800 werr
bs 16 wrap
ss 4 abs
pw 16.8 wrr
tprw 57 DISPLAY
d1 5.000 sp -30.1
d2 0.004 wp 3059.3
tol 900.0 vs 2810
rt 256 sc 0
ct 32 wc 250
alock n hzmm 12.24
gain 48 fs 396.49
table mult rft 2711.0
attub y fp 2180.6
tau 0.050 th 7
relax 0 ins 6.325
control -834.6 ai ph



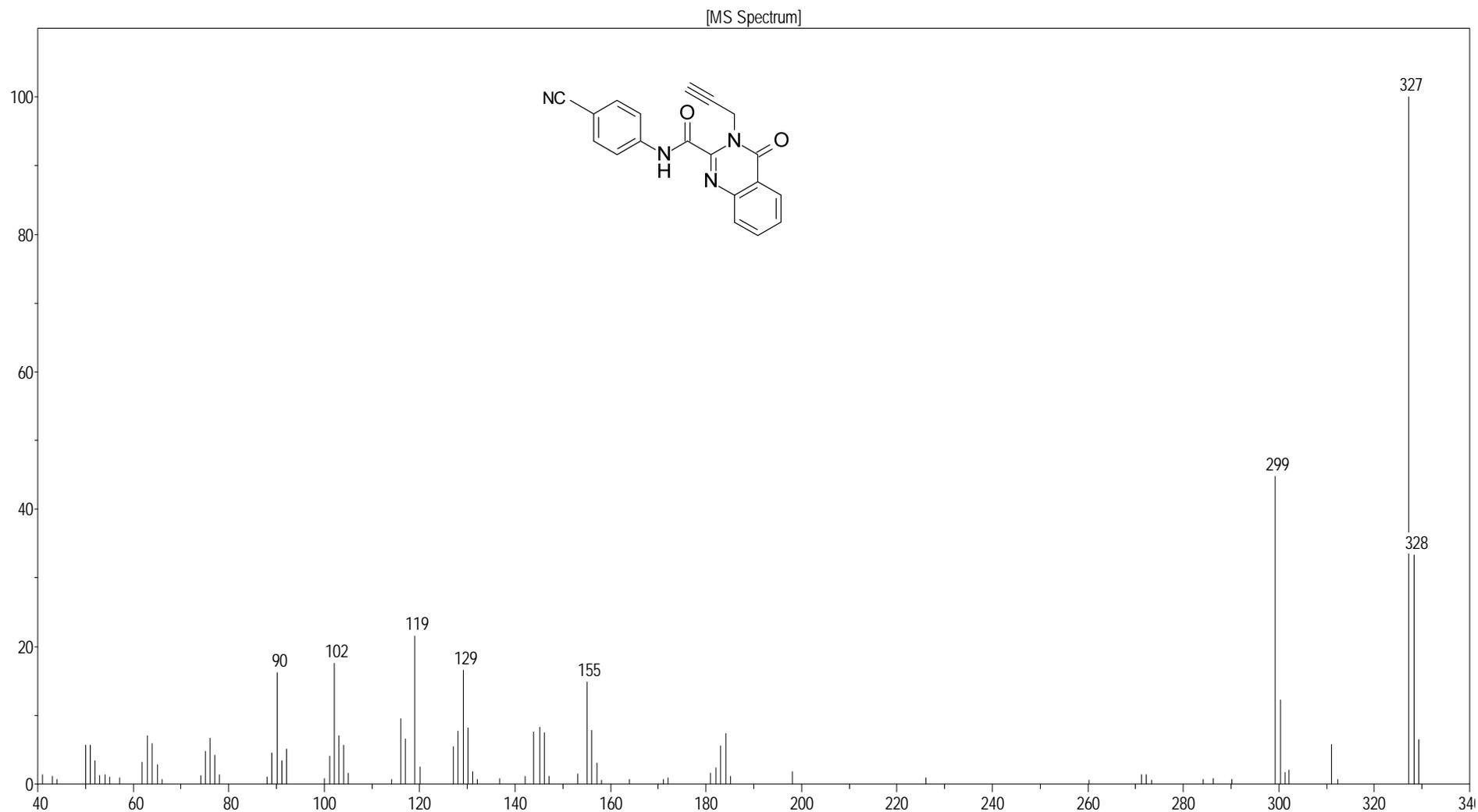
Tafel 53: *N*-(2-Methyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2c**)



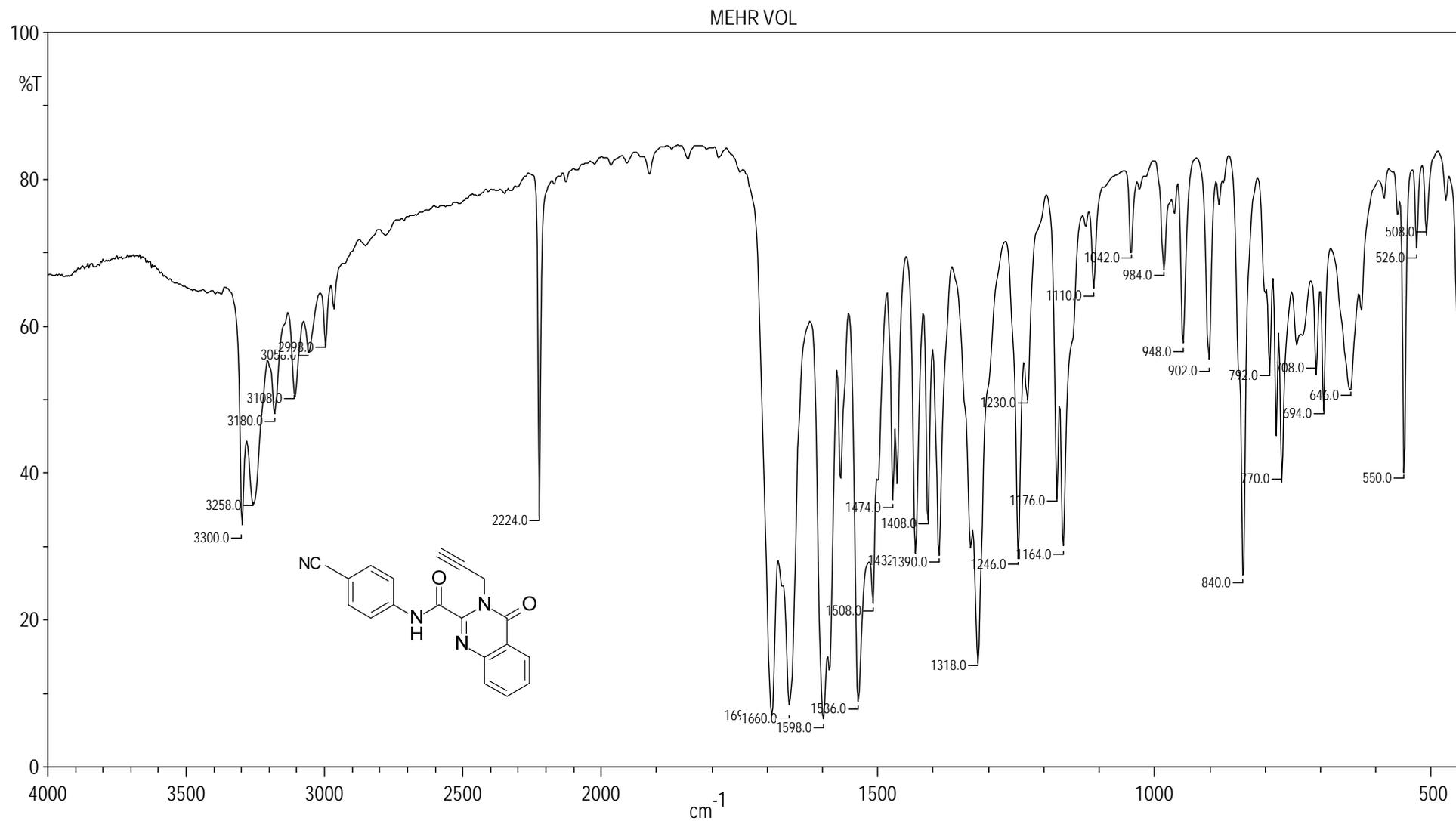
Tafel 54: *N*-(2-Methyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2c**)



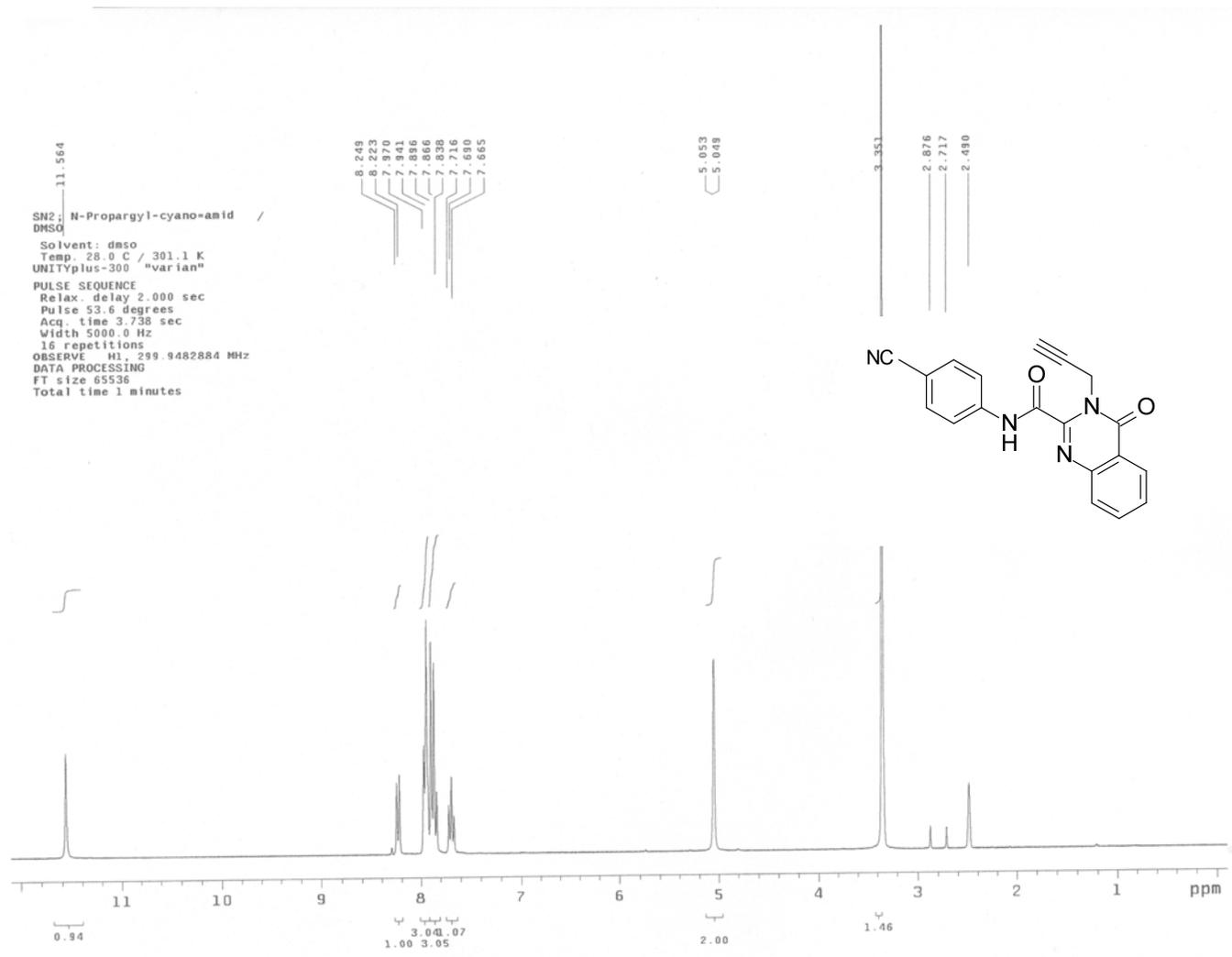
Tafel 55: *N*-(2-Methyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2c**)



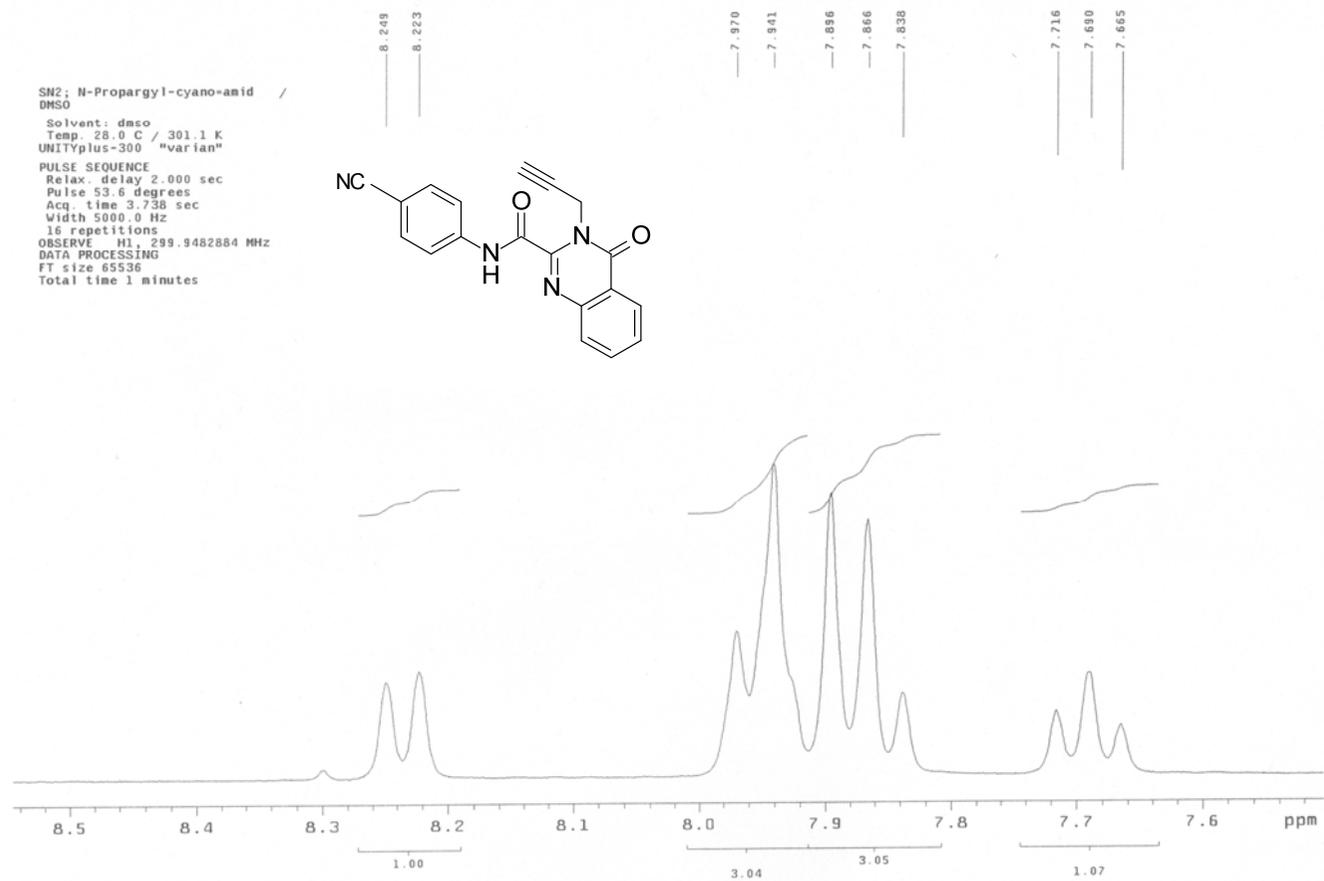
Tafel 56: *N*-(4-Cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin -2-carboxamid (**2d**)



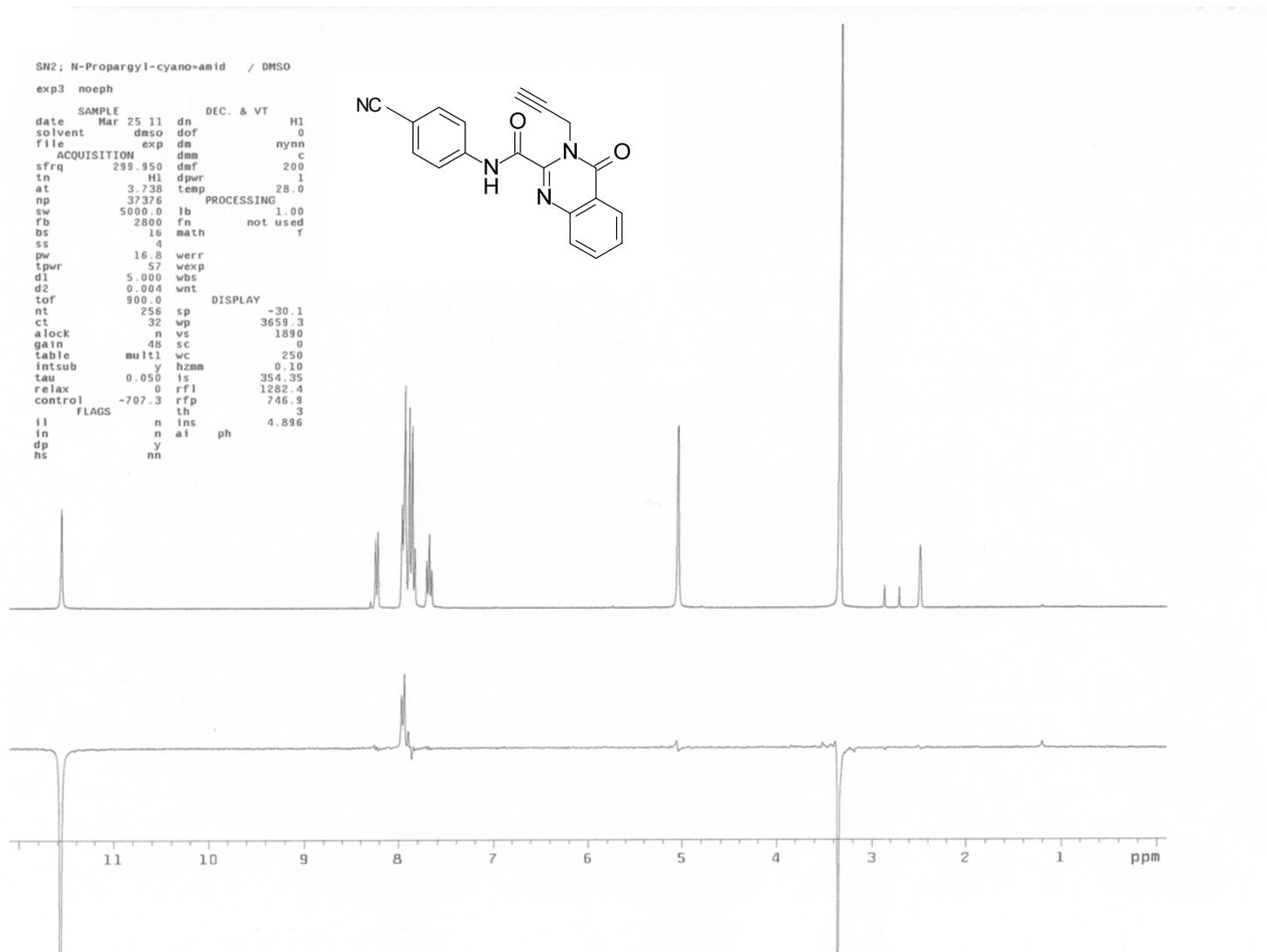
Tafel 57: *N*-(4-Cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2d**)



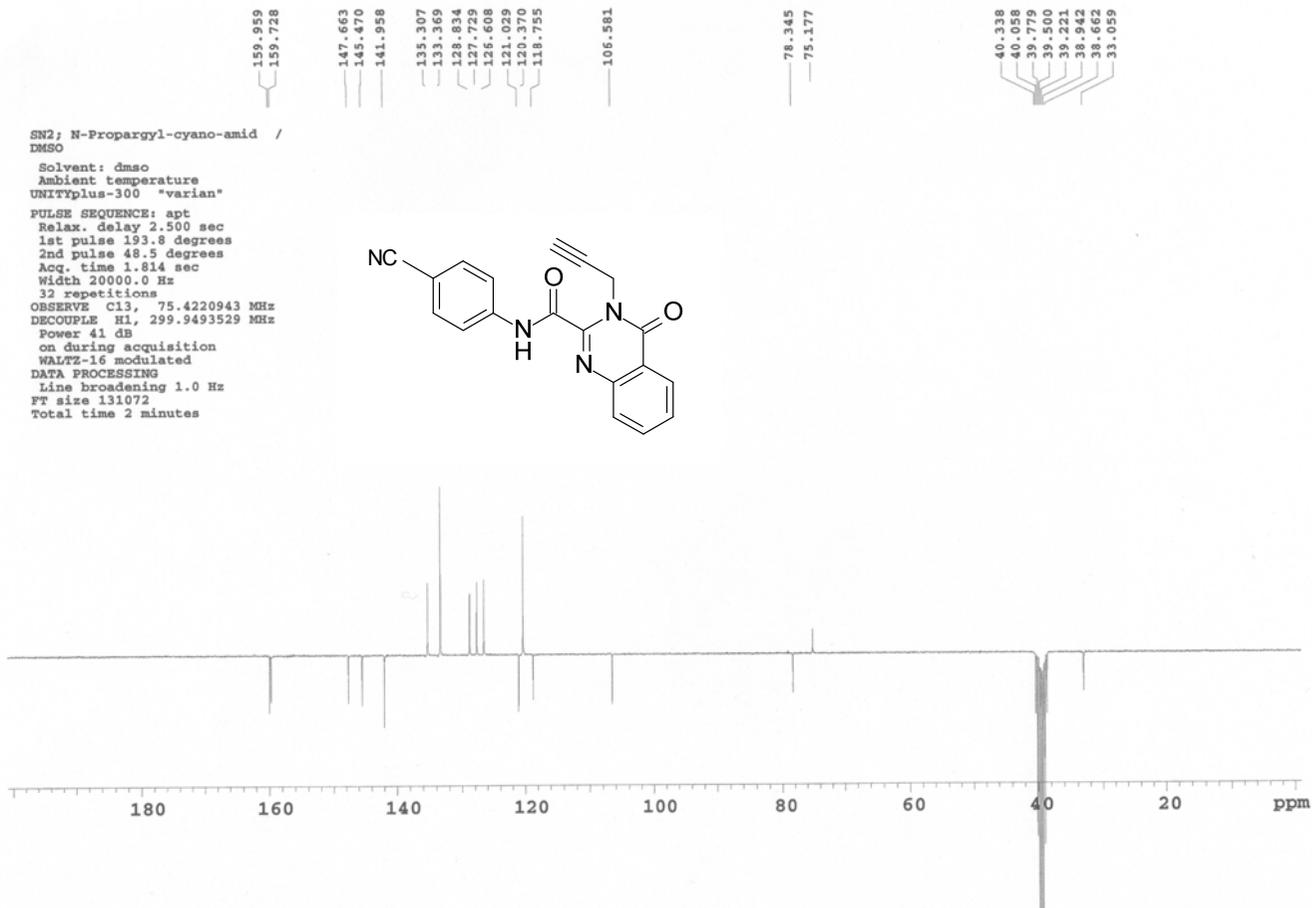
Tafel 58: *N*-(4-Cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin -2-carboxamid (**2d**)



Tafel 59: *N*-(4-Cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin -2-carboxamid (**2d**)

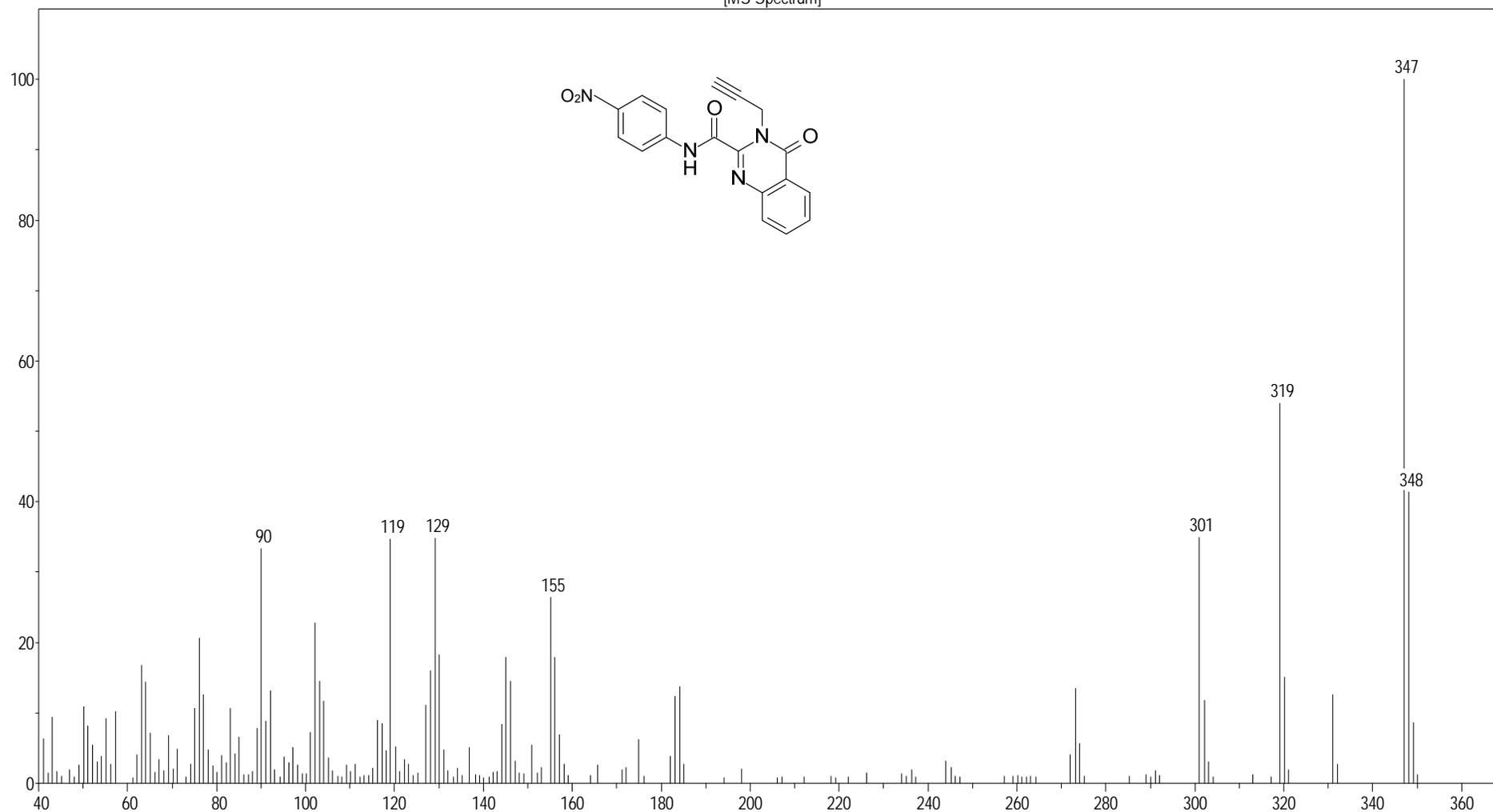


Tafel 60: *N*-(4-Cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin -2-carboxamid (**2d**)

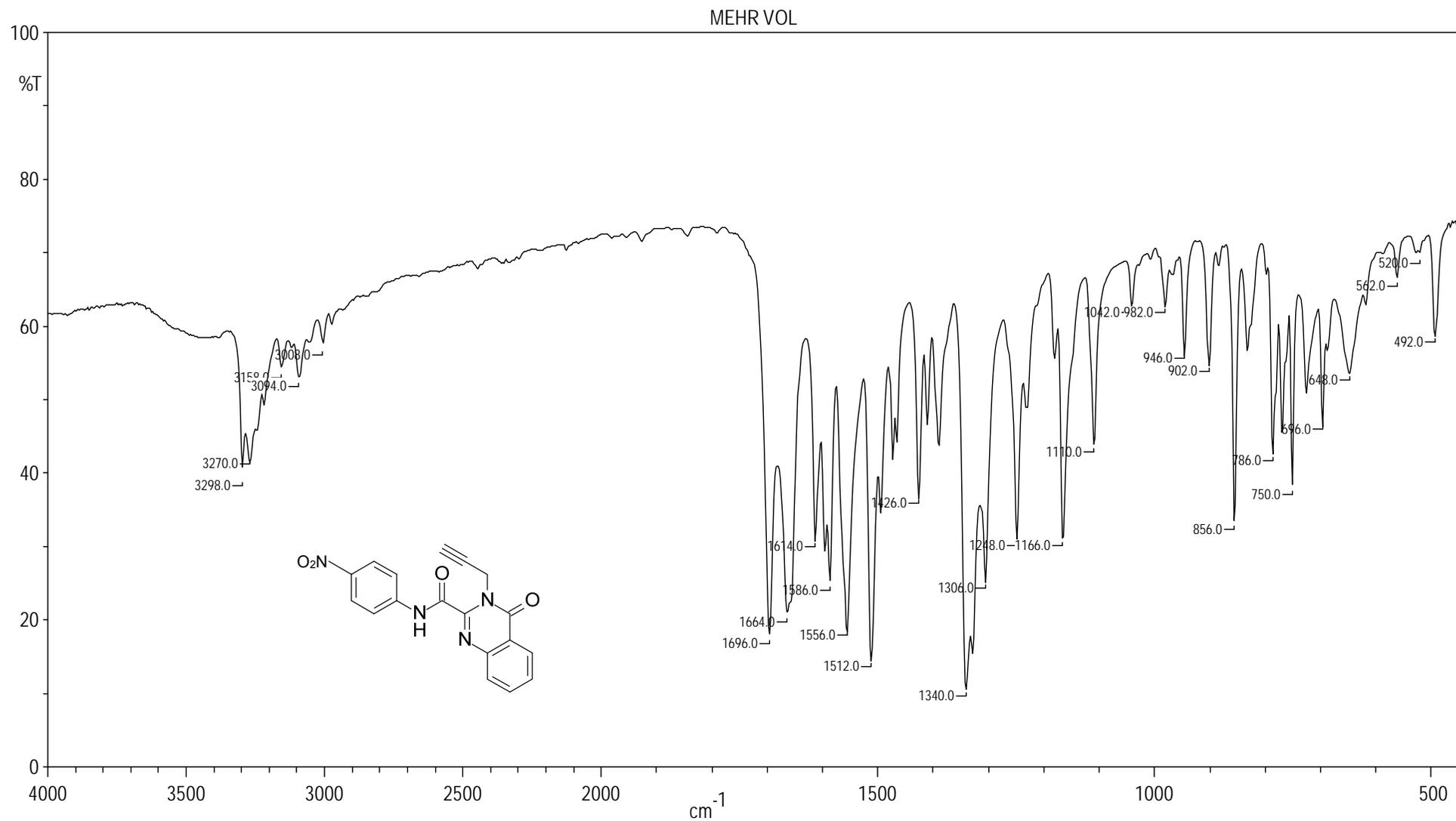


Tafel 61: *N*-(4-Cyanophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin -2-carboxamid (**2d**)

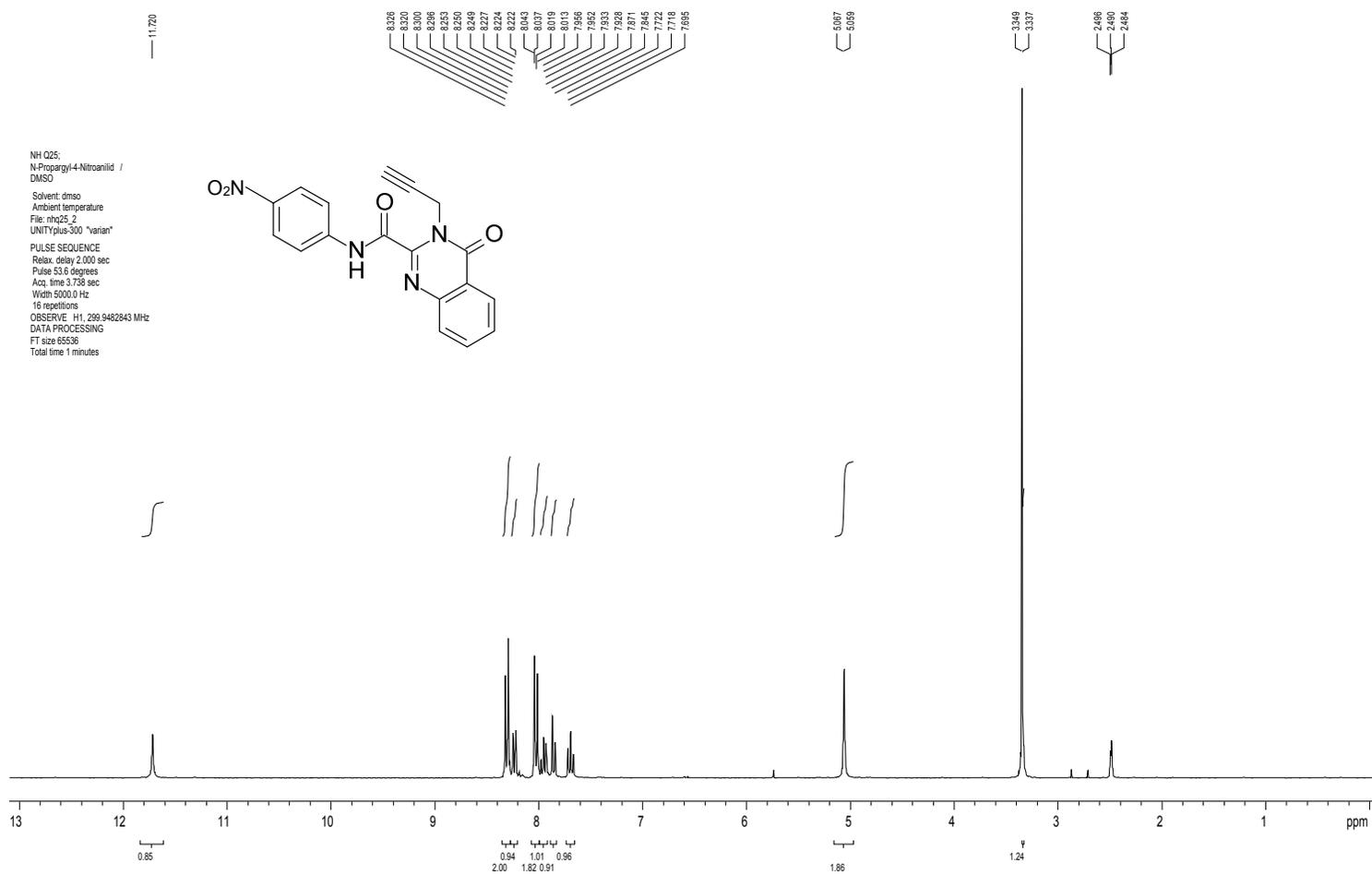
[MS Spectrum]



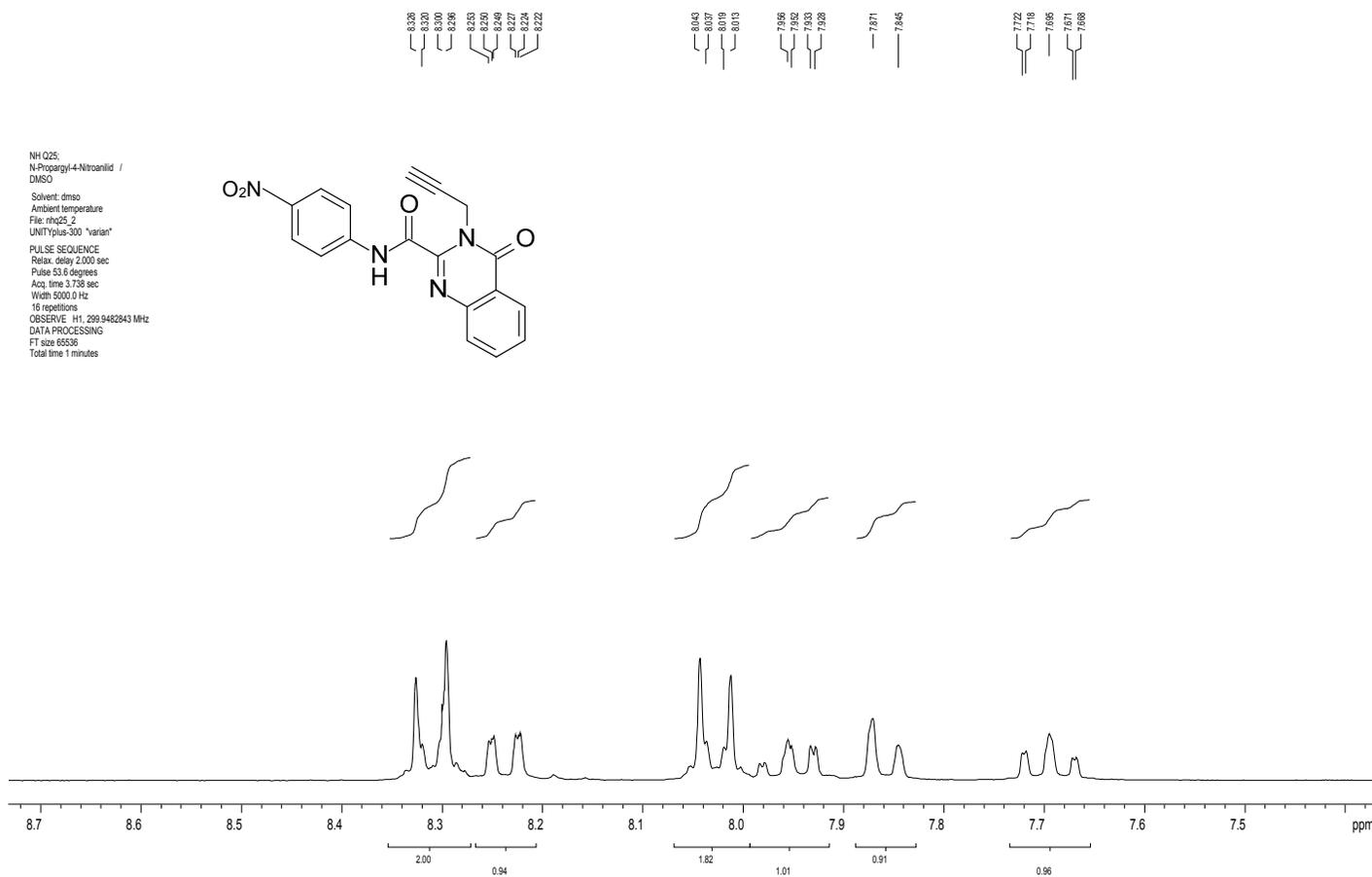
Tafel 62: *N*-(4-Nitrophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2e**)



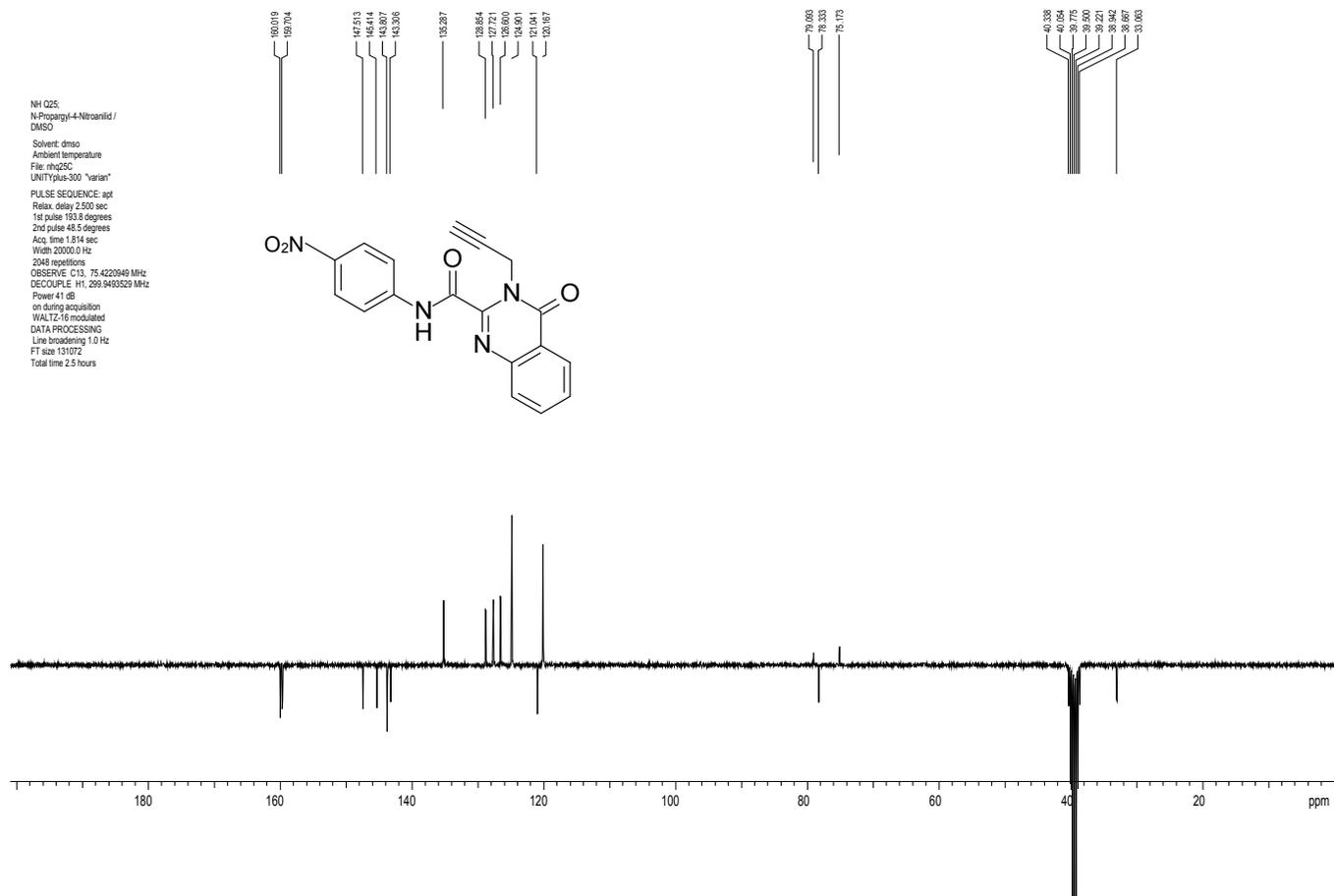
Tafel 63: *N*-(4-Nitrophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2e**)



Tafel 64: *N*-(4-Nitrophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2e**)

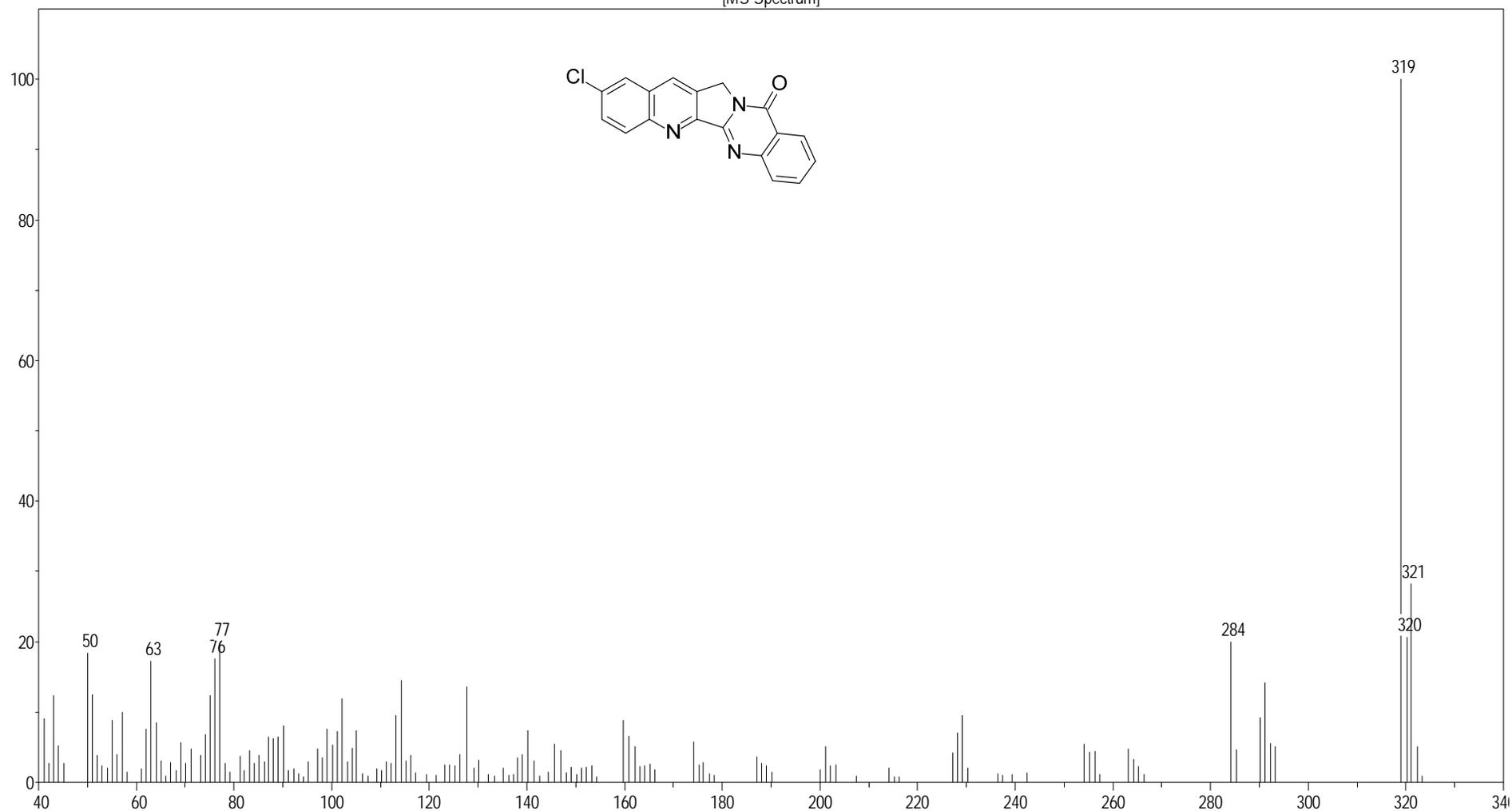


Tafel 65: *N*-(4-Nitrophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2e**)

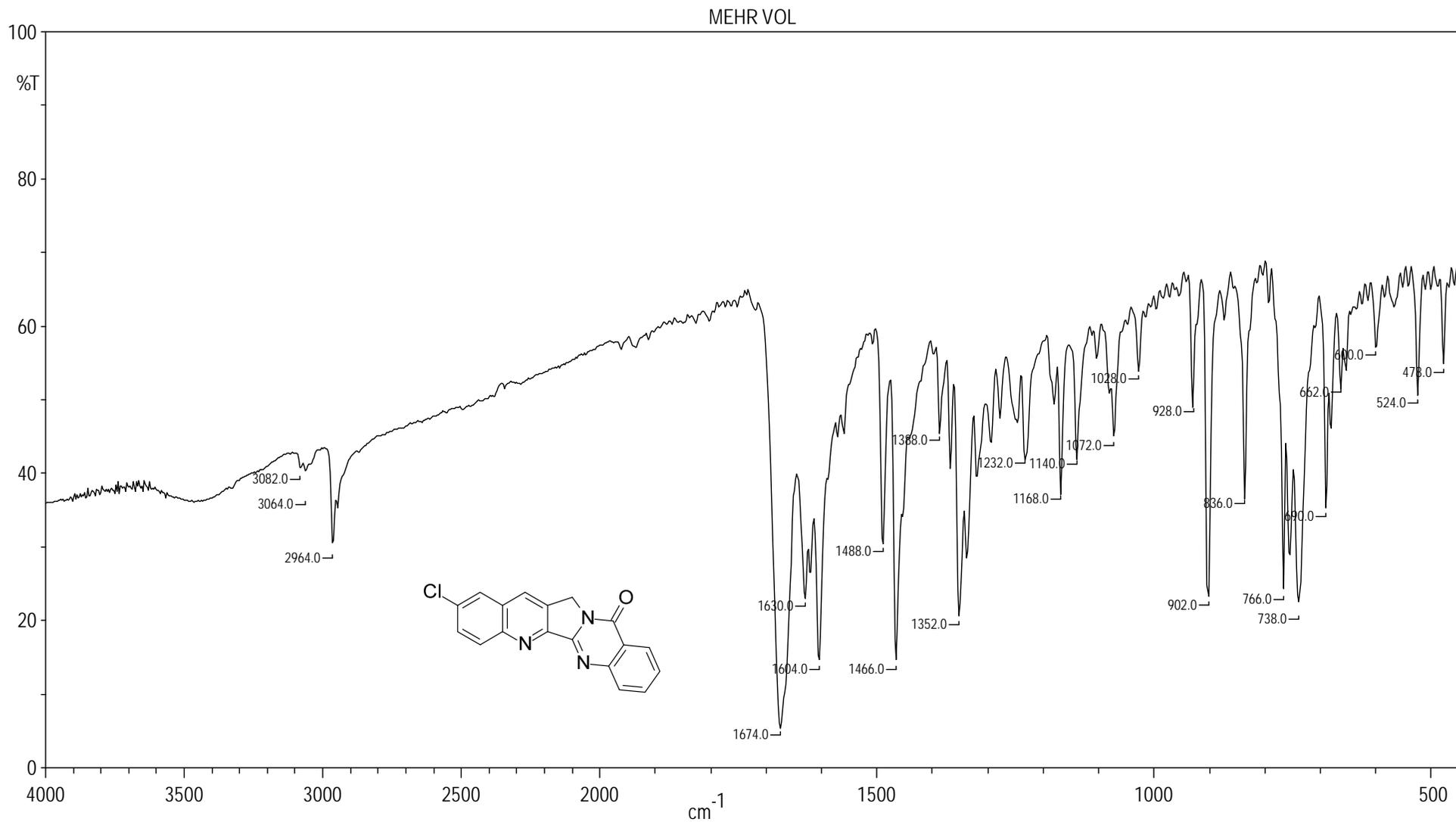


Tafel 66: *N*-(4-Nitrophenyl)-4-oxo-3-(prop-2-in-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamid (**2e**)

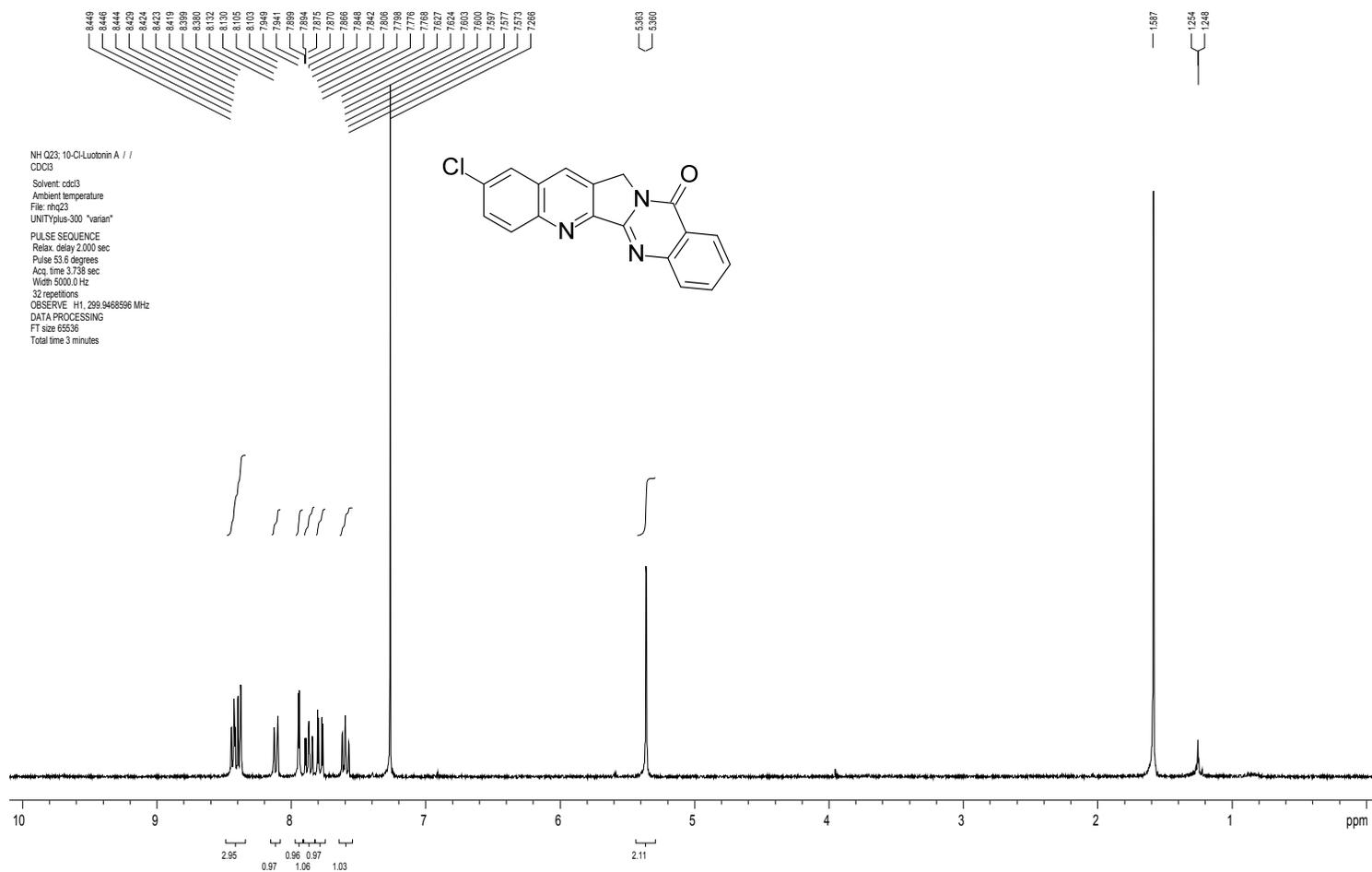
[MS Spectrum]



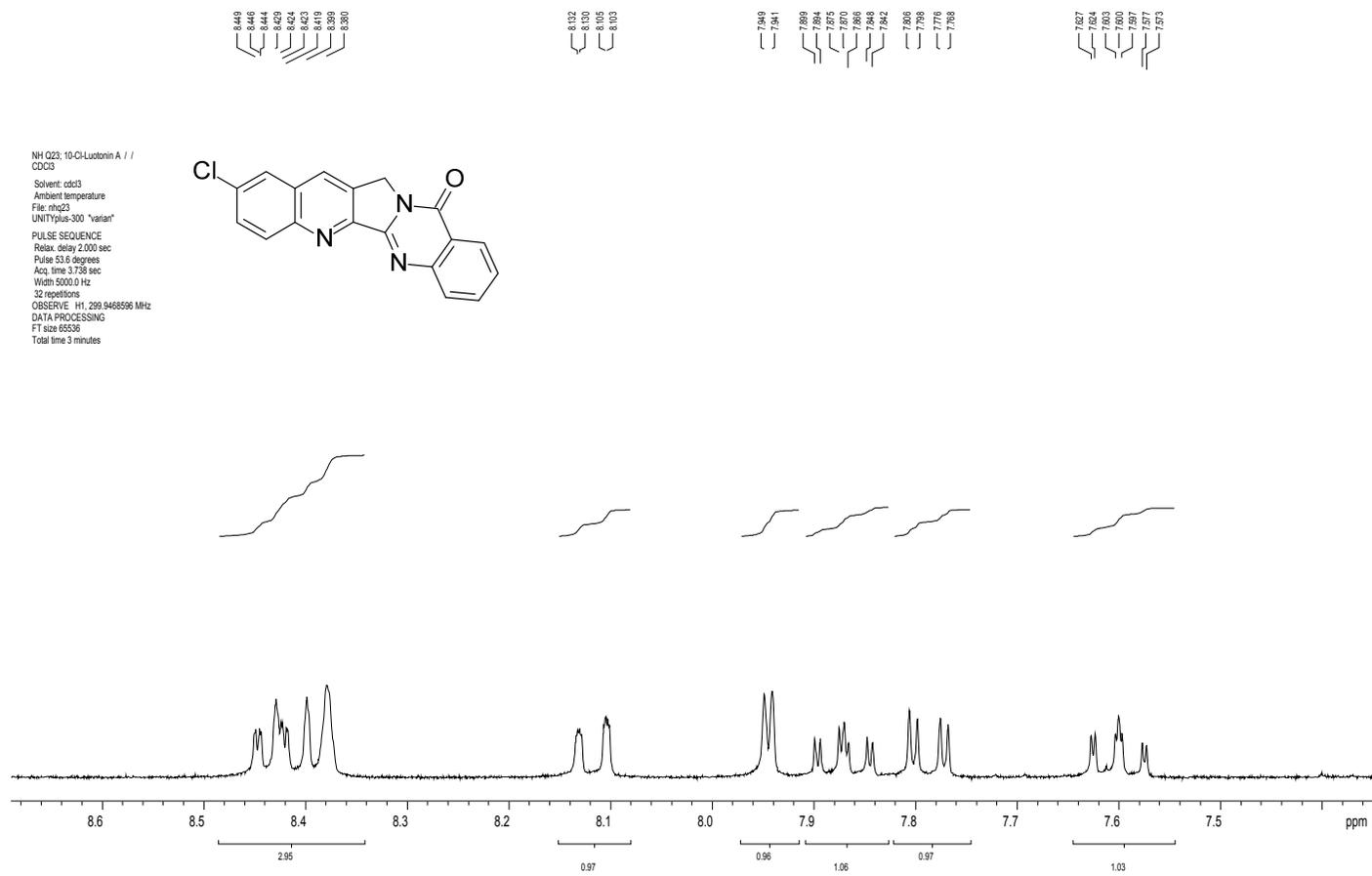
Tafel 67: 10-Chlorluotonin A (3a)



Tafel 68: 10-Chlorluotonin A (3a)



Tafel 69: 10-Chlorluotonin A (3a)

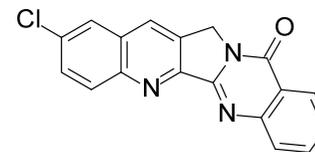
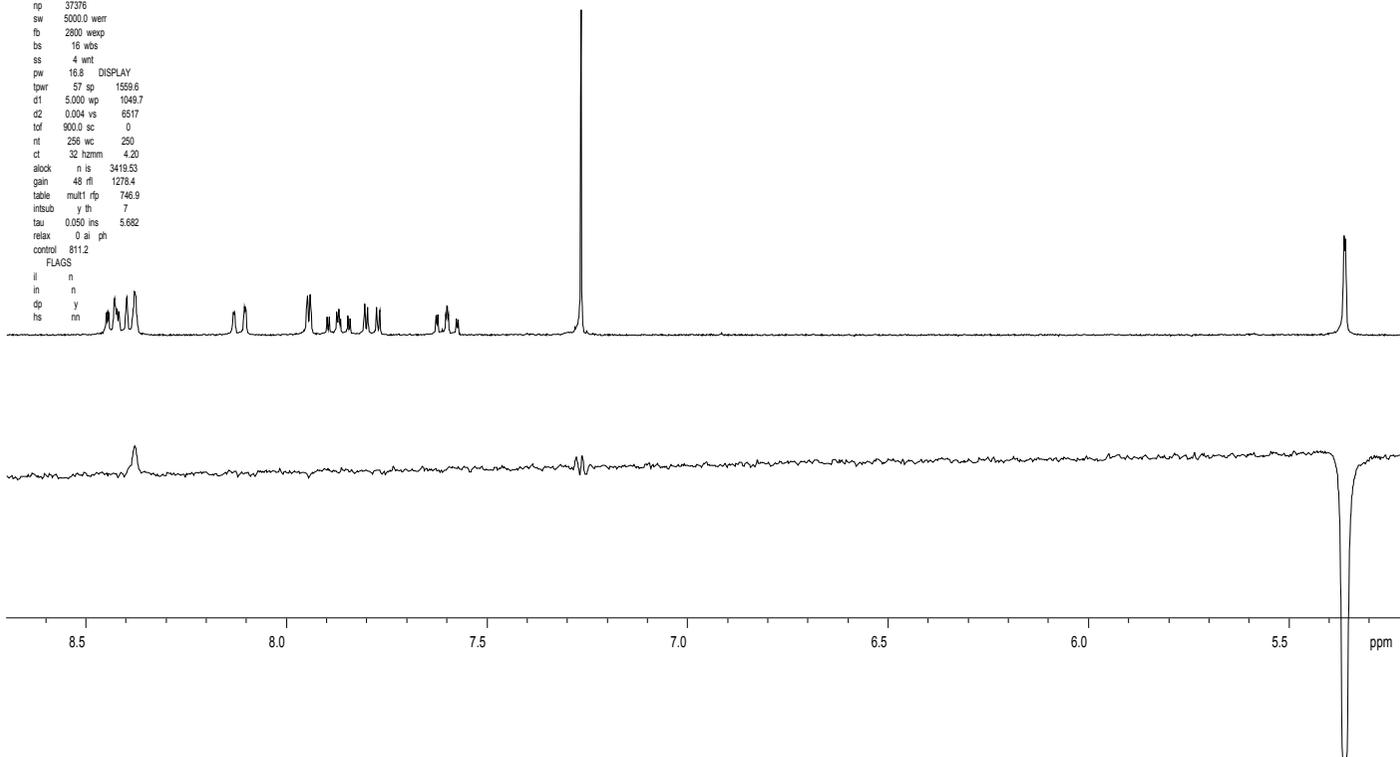


Tafel 70: 10-Chlorluotonin A (3a)

NH Q23: 10-Ch-Luotonin A / / CDCl3

exp3 noeph

```
SAMPLE DEC. & VT
date Jul 10 09 dm H1
solvent cdcl3 dcf 0
file /exporth- dm rynn
omevarianheader- dmm c
rhqz3N1 dmf 200
ACQUISITION PROCESSING
freq 299.949 kh 1.00
in H1 fh not used
at 3.738 math f
rp 37376
sw 5000.0 werr
fb 2800 wexp
bs 16 wbs
ss 4 wnt
pw 16.8 DISPLAY
tpwr 57 sp 1559.6
d1 5.000 wp 1049.7
d2 0.004 vs 6517
tof 900.0 sc 0
rt 296 wc 290
ct 32 hzmm 4.20
alock n is 3419.53
gain 48 rfi 1278.4
table mult1 rfp 746.9
intsub y th 7
tau 0.050 ins 5.682
relax 0 ai ph
control 811.2
FLAGS
il n
in n
dp y
hs nn
```

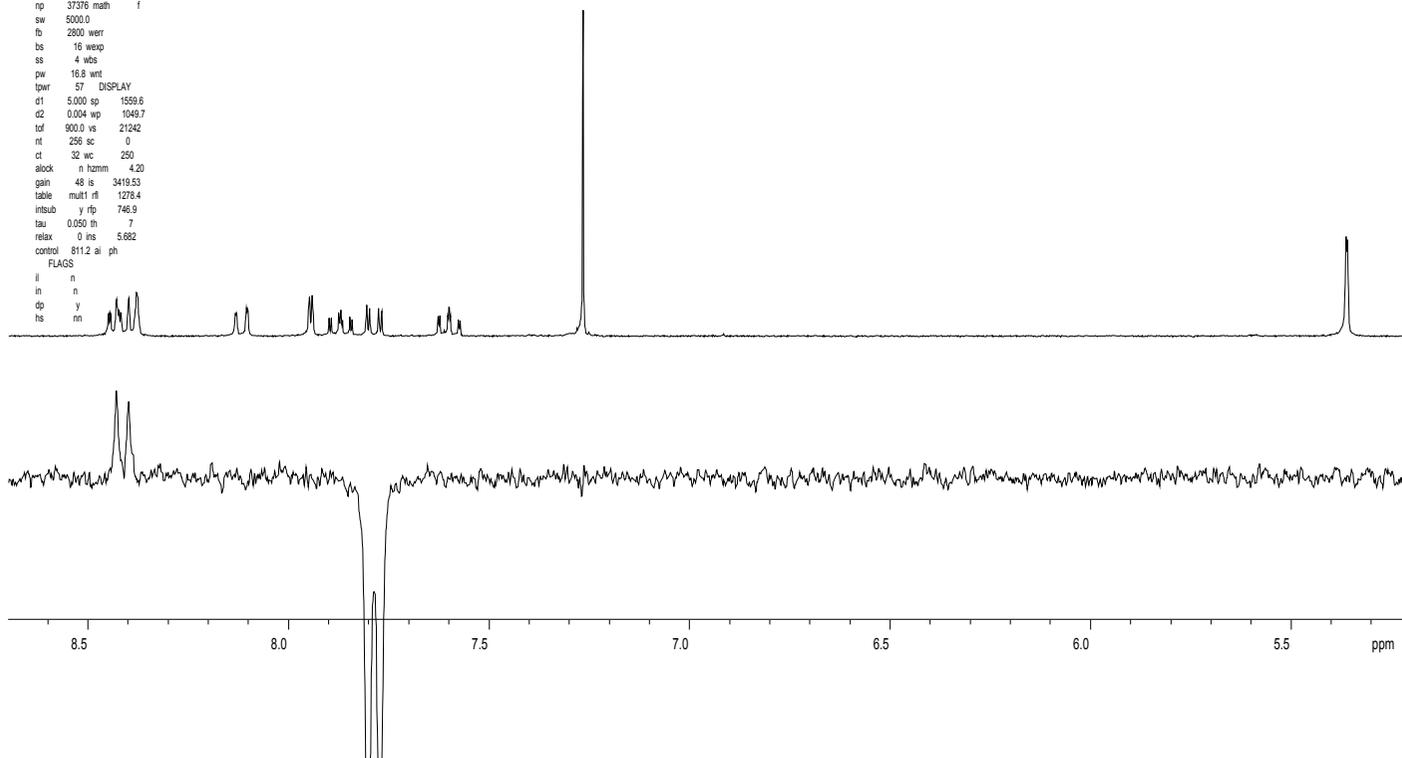
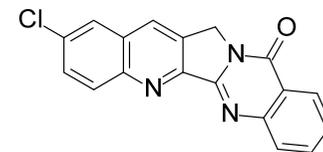


Tafel 71: 10-Chlorluotonin A (3a)

NH Q23; 10-Cl-Luotonin A / / CDCl3

exp3 noeph

```
SAMPLE DEC. & VT
date Jul 10 09 dm H1
solvent cdd3 dcf 0
file /exporth- dm rynn
omevarianhaider- dmm c
rhz2N3 dmf 200
ACQUISITION dpmf -1
freq 299.949 PROCESSING
tn H1 lb 1.00
at 3.738 fn not used
rp 37376 math f
sw 5000.0
fb 2800 werr
bs 16 wexp
ss 4 wts
pw 16.8 wnt
tpwr 57 DISPLAY
d1 5.000 sp 1559.6
d2 0.004 wp 1049.7
tof 900.0 vs 21242
rt 256 sc 0
ct 32 wc 250
slock n hzmm - 4.20
gain 48 is 3419.53
table mult1 rt 1278.4
intsub y rfp 746.9
tau 0.050 th 7
relax 0 ins 5.682
control 811.2 w ph
FLAGS
ll n
in n
dp y
hs nn
```

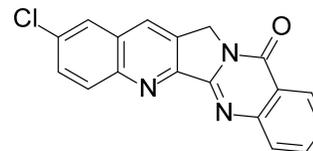
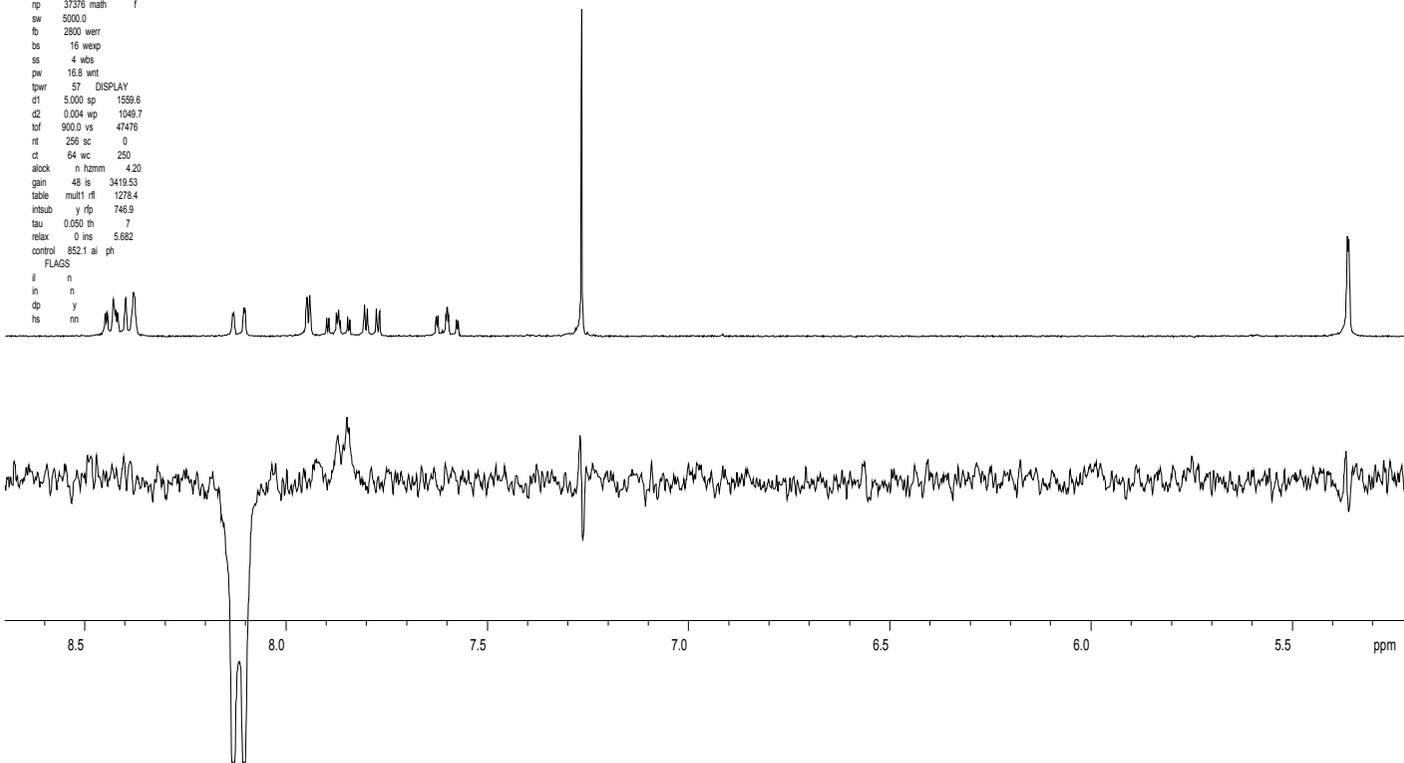


Tafel 72: 10-Chlorluotonin A (3a)

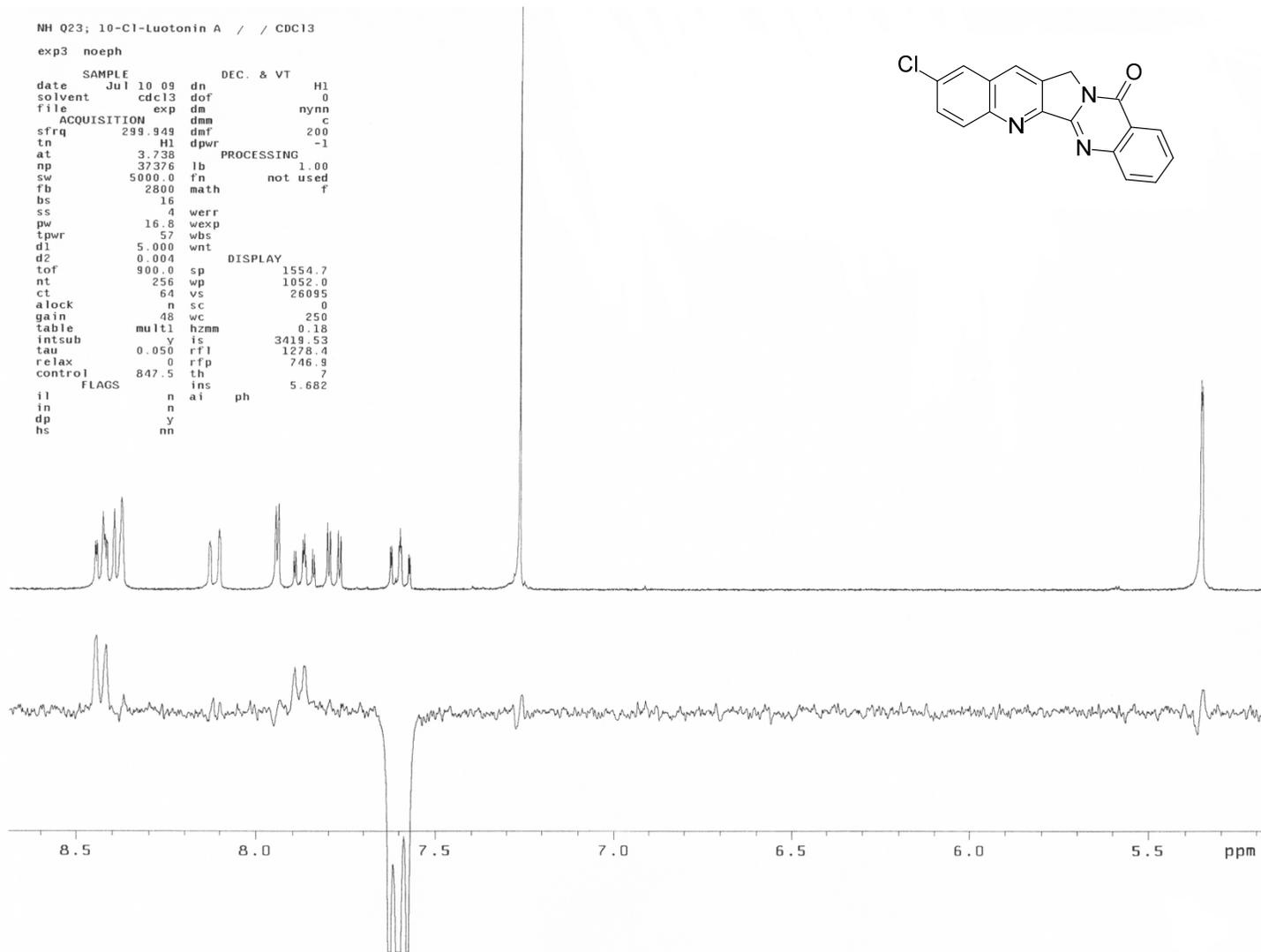
NH Q23; 10-Cl-Luotonin A // CDO3

exp3 noeph

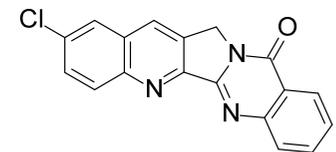
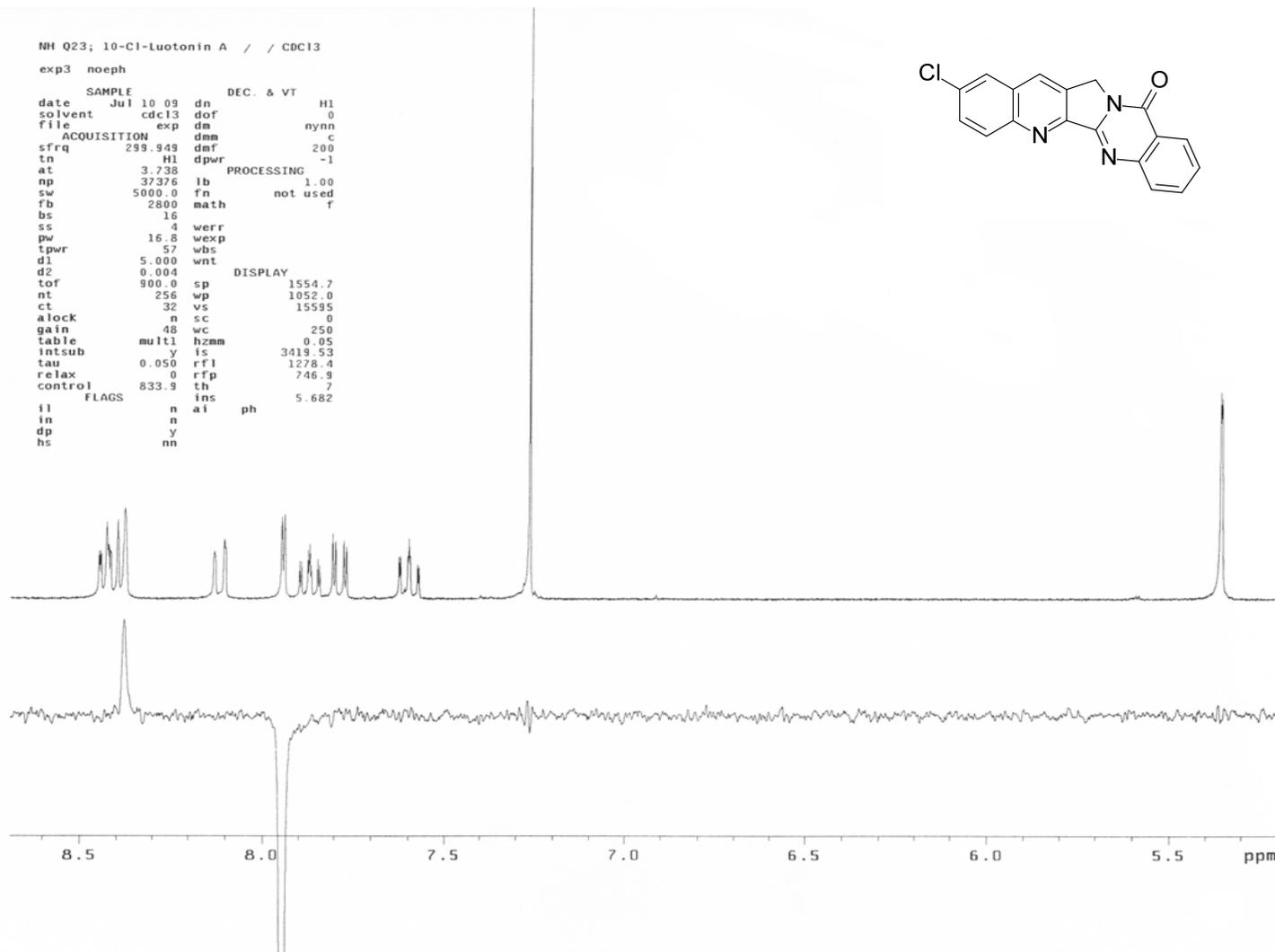
```
SAMPLE DEC & VT
date Jul 10 09 dt H1
solvent cdc3 dof 0
file /export/ dm nynn
ome/arian/haidler- dmm c
rhq23N5 dmf 200
ACQUISITION dpw -1
strq 299.949 PROCESSING
tn H1 fb 1.00
at 3.738 fn not used
rp 37376 math f
sw 5000.0
fb 2800 werr
bs 16 wep
ss 4 wds
pw 18.8 watt
tpr 57 DISPLAY
d1 5.000 sp 1559.6
d2 0.004 wp 1049.7
tof 900.0 vs 47476
rt 256 sc 0
cl 64 wc 250
alock n hzmm 4.20
gain 48 is 3419.53
table mult1 r1 1278.4
intsub y rfp 746.9
tau 0.050 th 7
relax 0 ins 5.882
control 852.1 ai ph
```



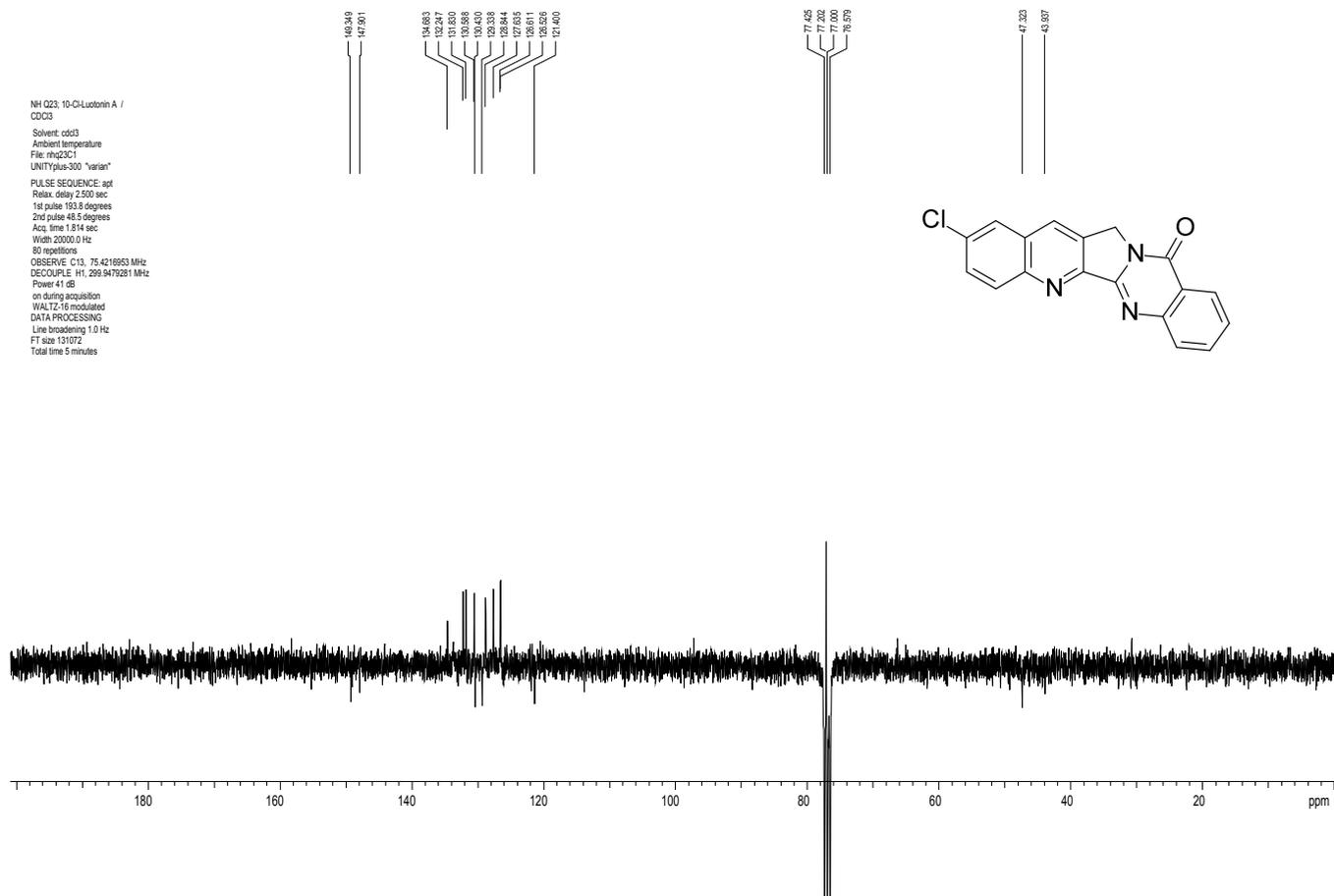
Tafel 73: 10-Chlorluotonin A (3a)



Tafel 74: 10-Chlorluotonin A (3a)

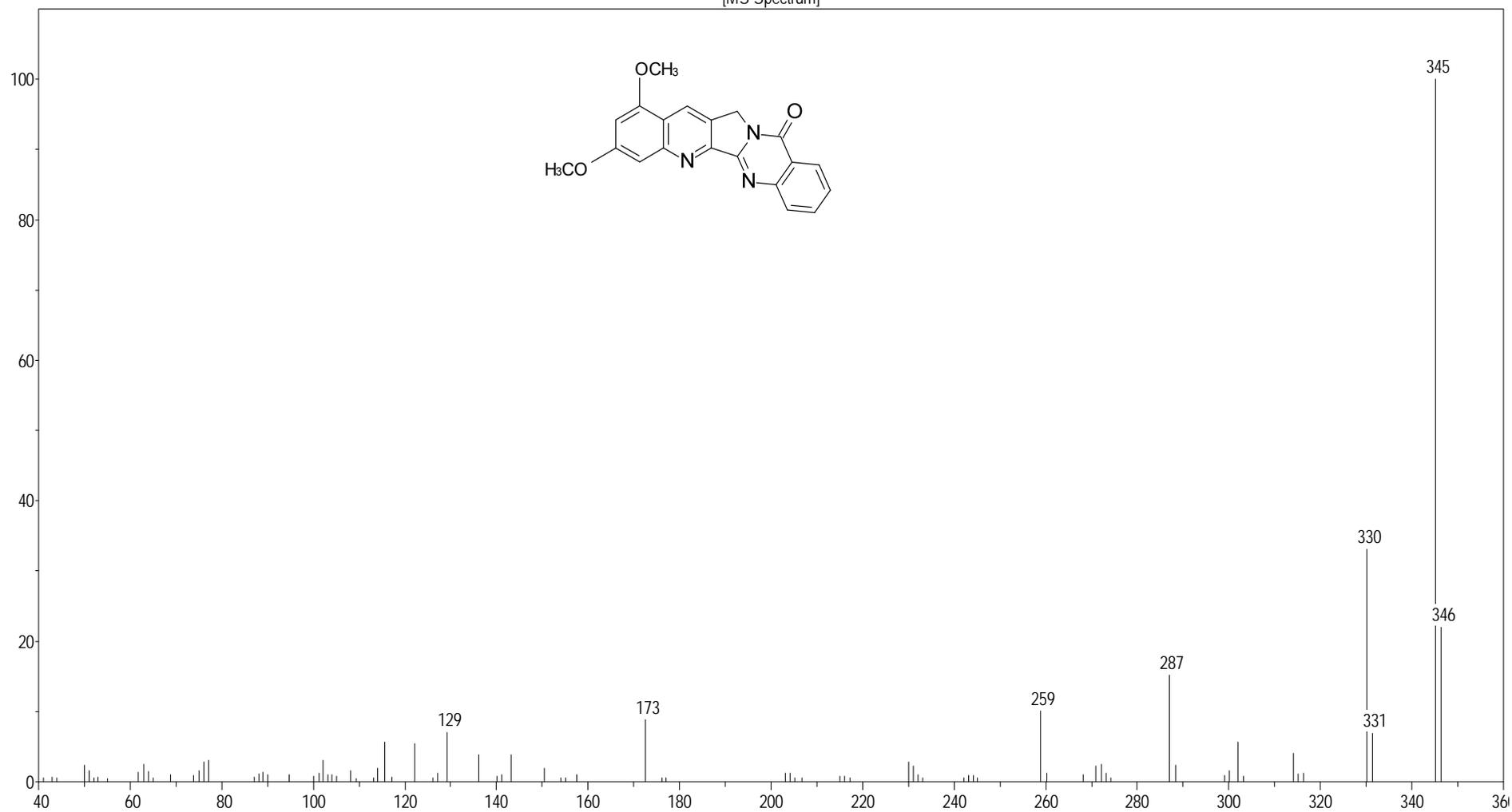


Tafel 75: 10-Chlorluotonin A (3a)

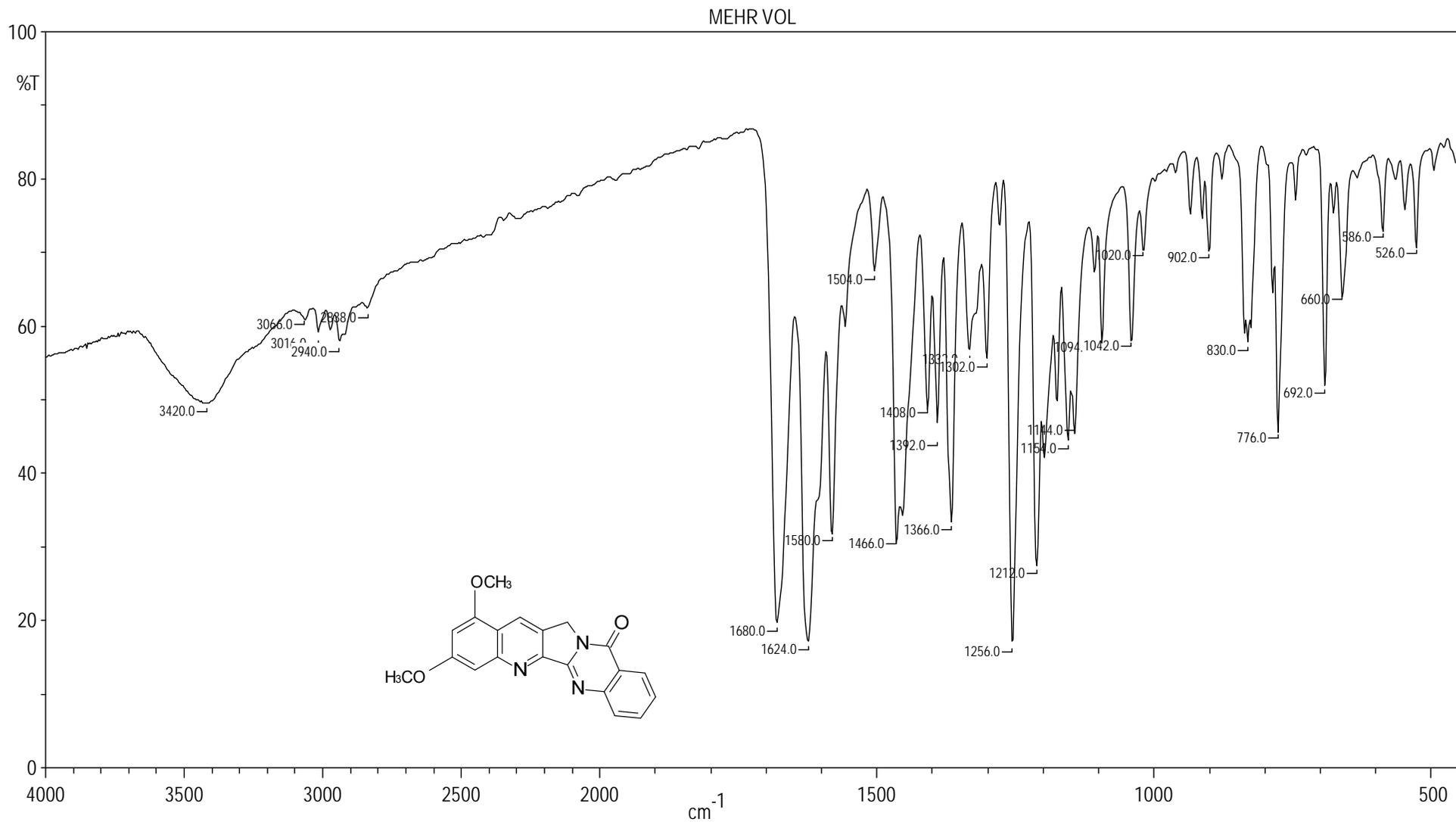


Tafel 76: 10-Chlorluotonin A (3a)

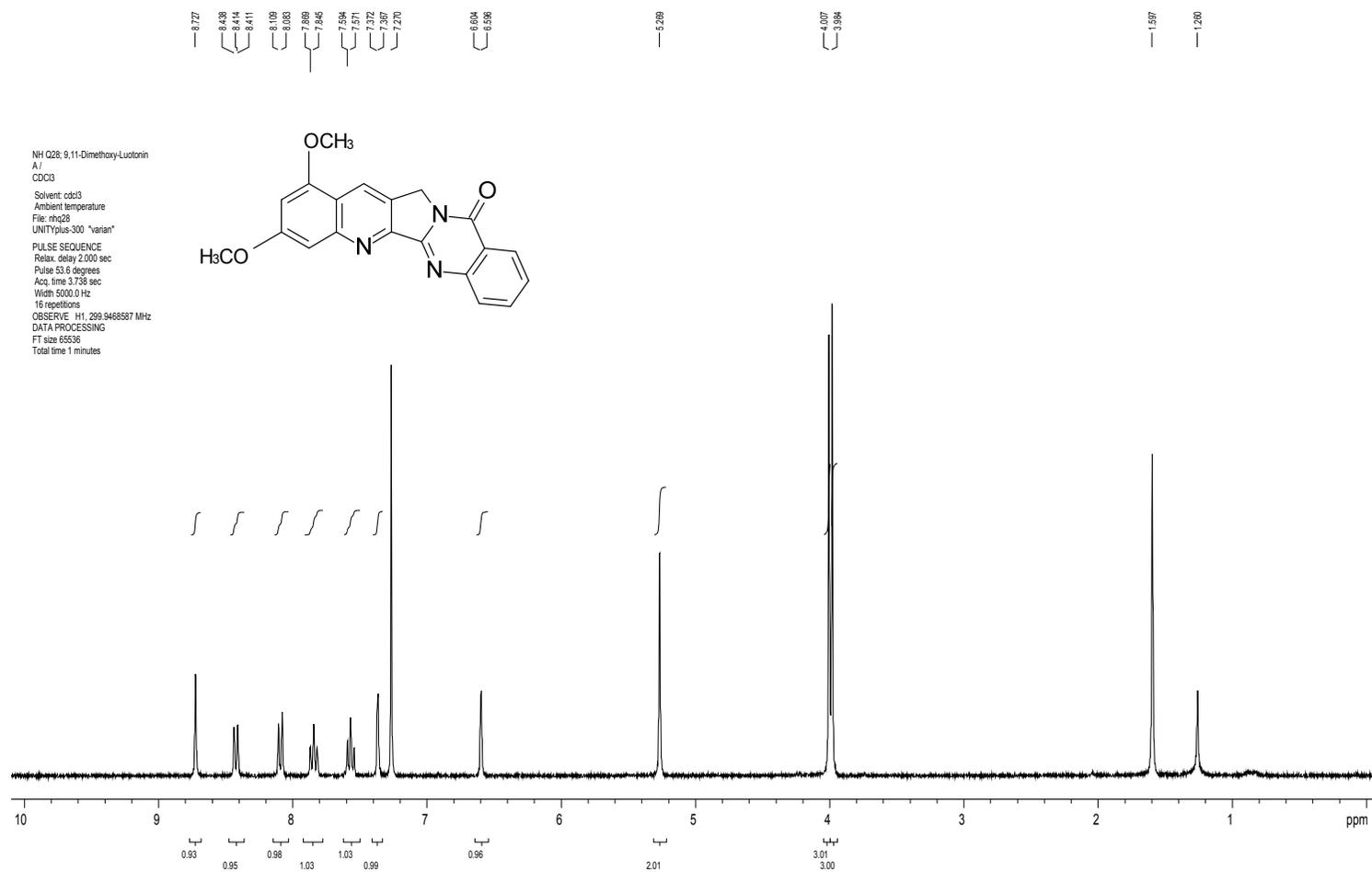
[MS Spectrum]



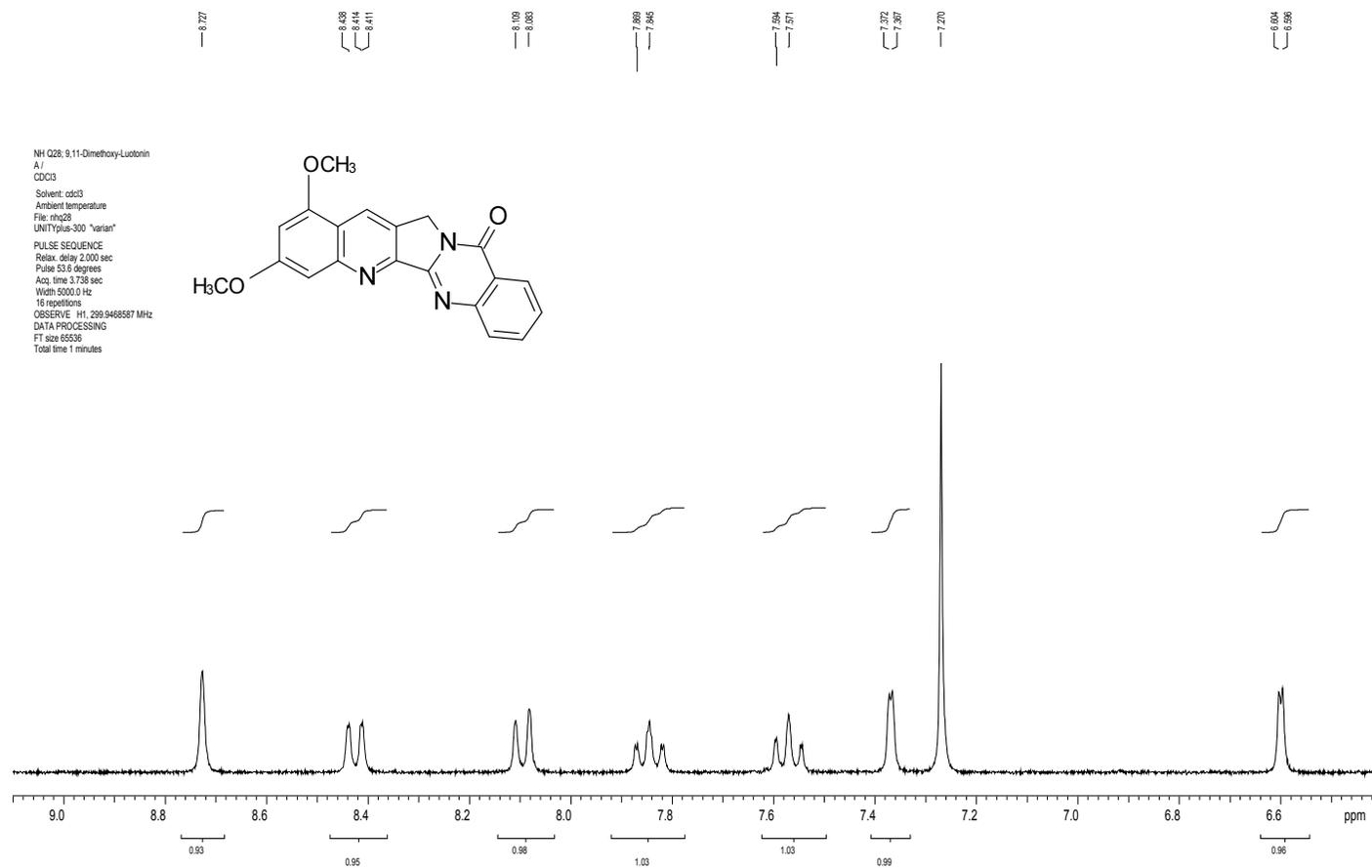
Tafel 77: 9,11-Dimethoxyluotonin A (3b)



Tafel 78: 9,11-Dimethoxyluotonin A (3b)



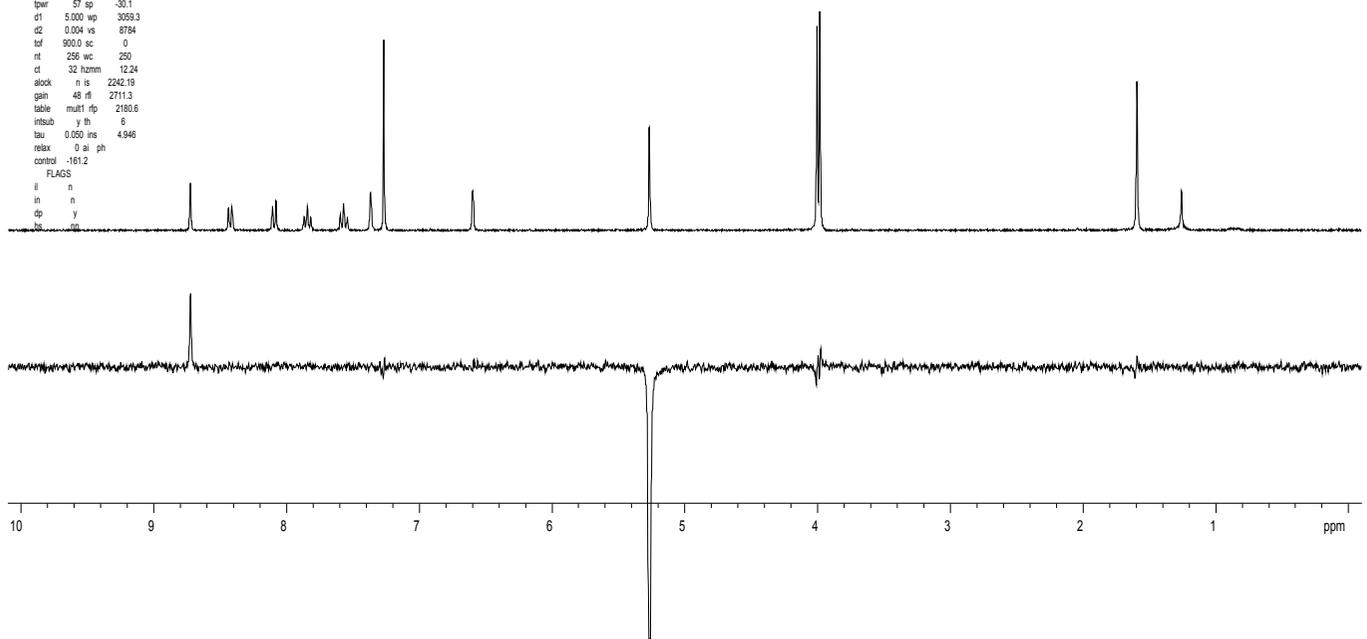
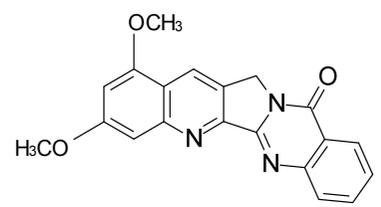
Tafel 79: 9,11-DimethoxyLuotonin A (3b)



Tafel 80: 9,11-Dimethoxyluotonin A (3b)

NH 028: 9,11-Dimethoxyluotonin A / CCl₄
3

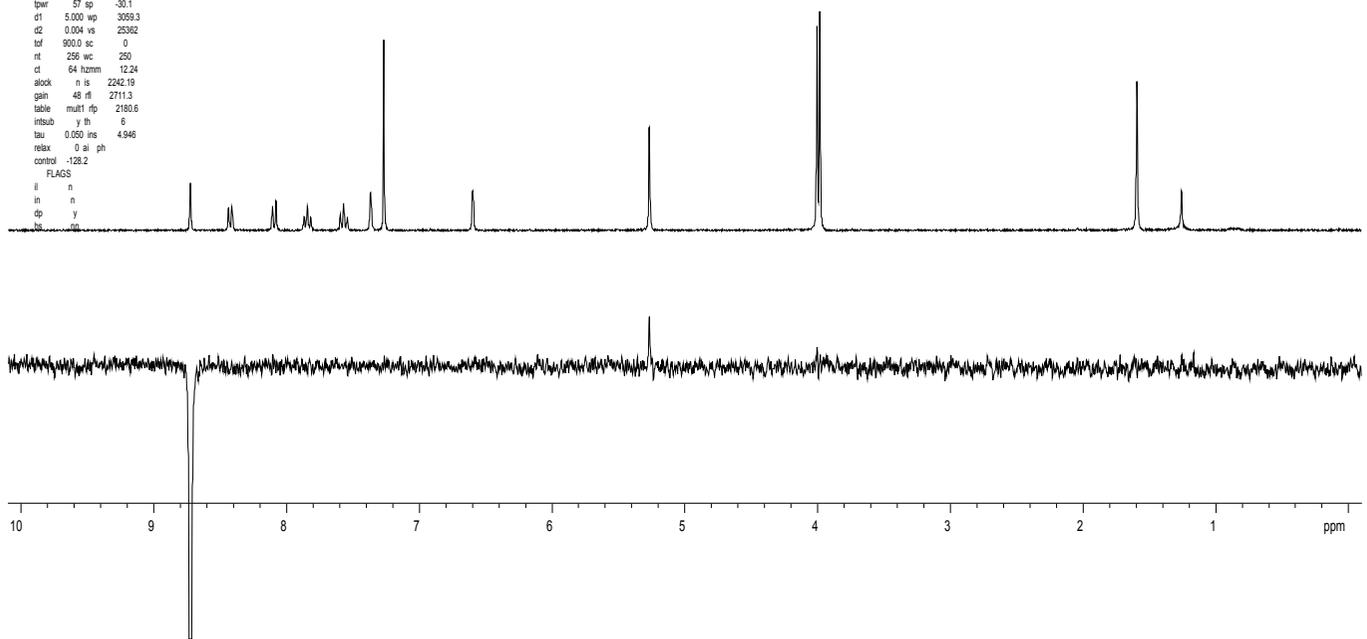
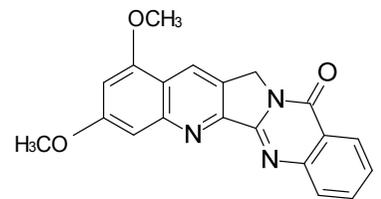
exp3 noeph
SAMPLE DEC. & VT
date Aug 5 09 dn H1
solvent cdcl3 dof 0
file leup03h-dm rynn
ome/varian/haide/-dmm c
rhq28N1 dmf 200
ACQUISITION PROCESSING
sfreq 299.949 fb 1.00
in H1 fn not used
at 3.738 math f
np 37376
sw 5000.0 werr
fb 2800 wexp
bs 16 wbs
ss 4 wst
pw 16.8 DISPLAY
tpwr 57 sp -30.1
d1 5.000 wp 3059.3
d2 0.004 vs 8784
tof 900.0 sc 0
nt 250 wc 250
ct 32 hzmm 12.24
alock n is 2242.19
gain 48 rf 2711.3
table mult1 rfp 2180.6
ritsub y fn 6
tau 0.050 lns 4.946
relax 0 ai ph
control -161.2
FLAGS
ll n
ln n
cp y
bs m



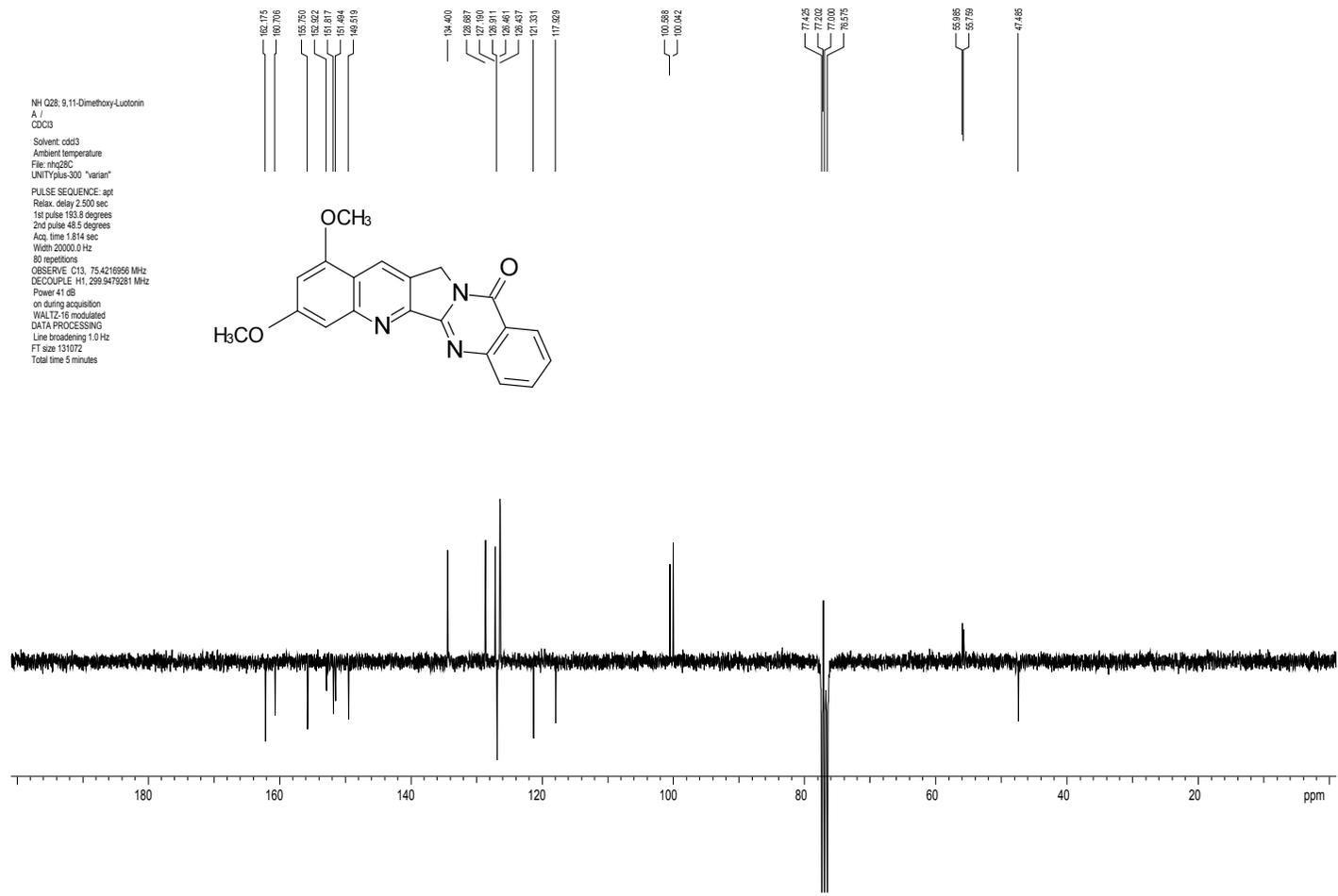
Tafel 81: 9,11-Dimethoxyluotonin A (3b)

NH 028: 9,11-Dimethoxyluotonin A / CDCI
3

exp3 noeph
SAMPLE DEC. & VT
date Aug 5 09 dn H1
solvent cdcl3 dof 0
file isopofh-dm rynn
ome/varian/haldel-dmm c
rhq28n2 dmf 200
ACQUISITION PROCESSING
sfreq 299.949 fb 1.00
in H1 fn not used
at 3.738 math f
np 37376
sw 5000.0 werr
fb 2800 wexp
bs 16 wbs
ss 4 wst
pw 16.8 DISPLAY
tpwr 57 sp -30.1
d1 5.000 wp 3059.3
d2 0.004 vs 25382
tof 900.0 sc 0
nt 250 wc 250
ct 64 hzmm 12.24
alock n is 2242.19
gain 48 rf 2711.3
table mult1 rfp 2180.6
ritsub y fn 6
tau 0.050 lns 4.946
relax 0 ai ph
control -128.2
FLAGS
ll n
ln n
cp y
bs m

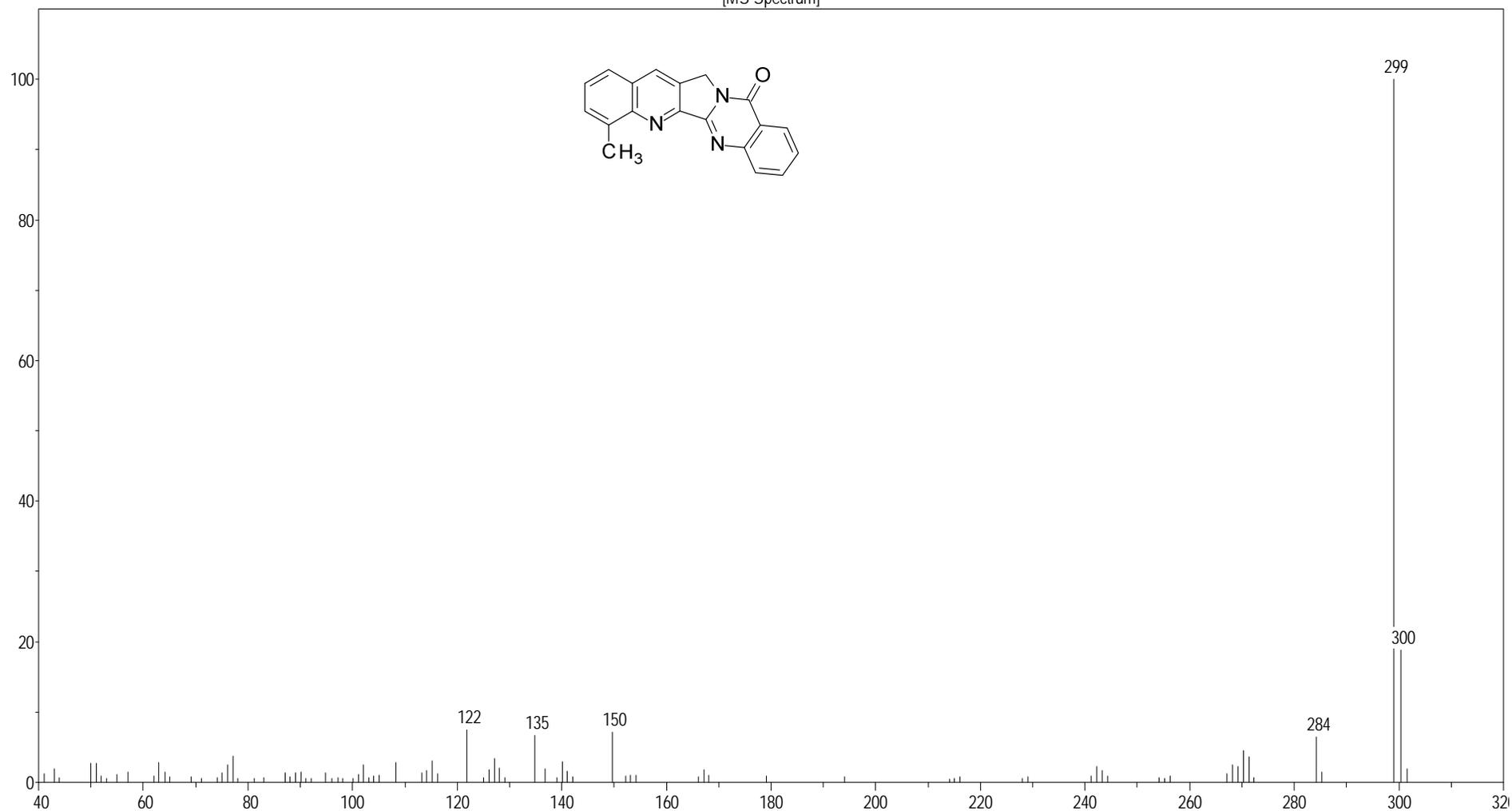


Tafel 82: 9,11-Dimethoxyluotonin A (3b)

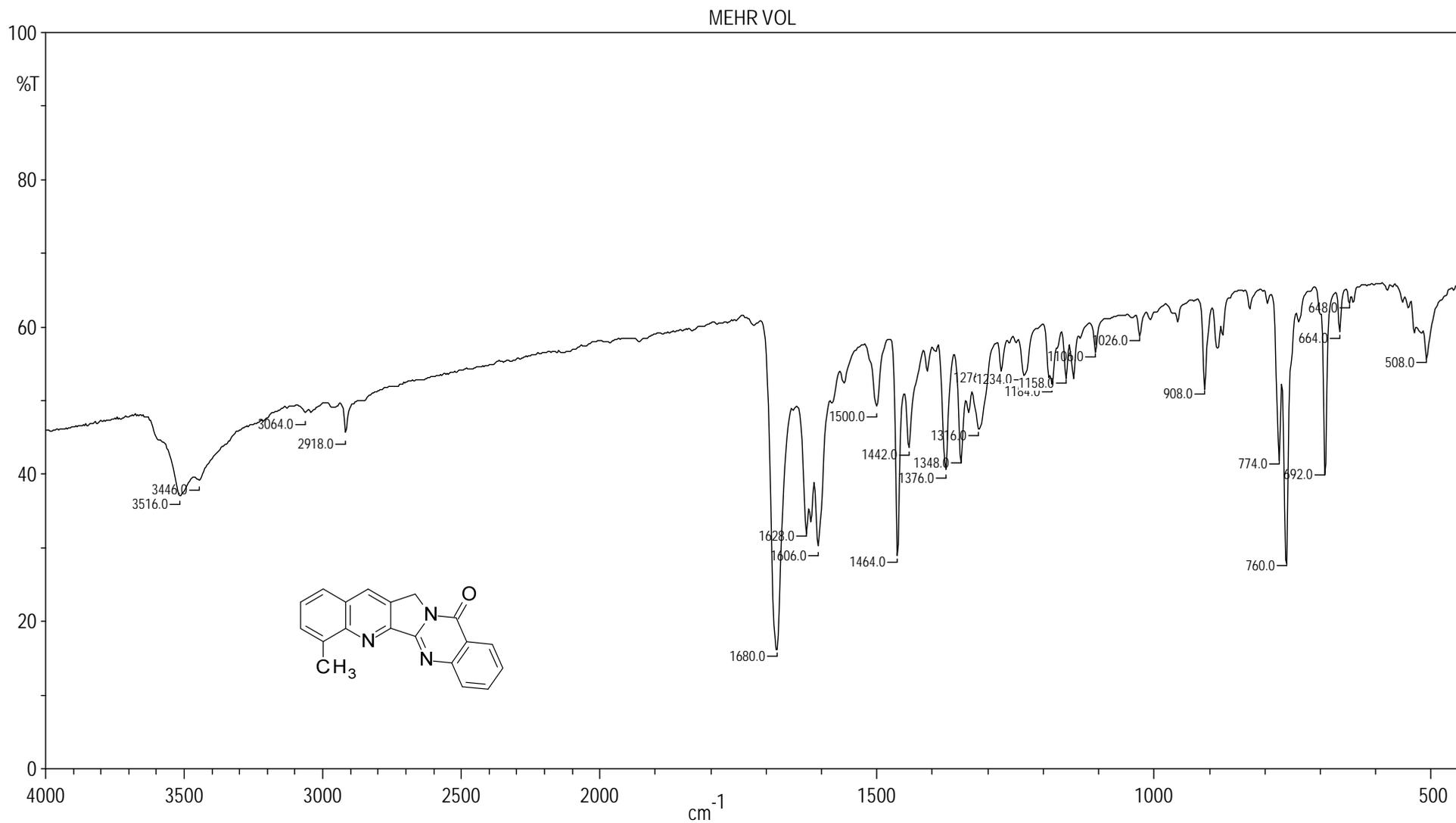


Tafel 83: 9,11-DimethoxyLuotonin A (3b)

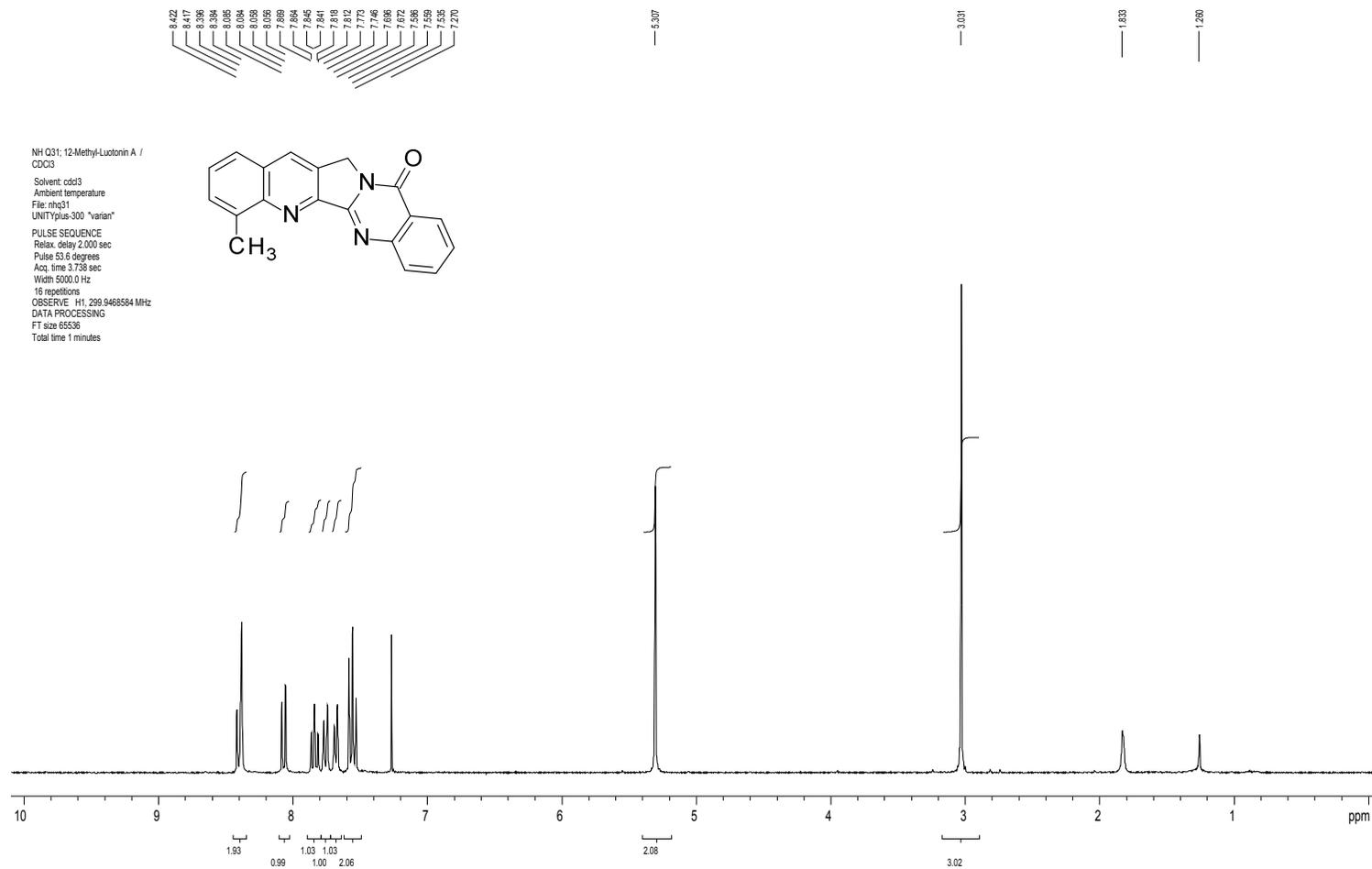
[MS Spectrum]



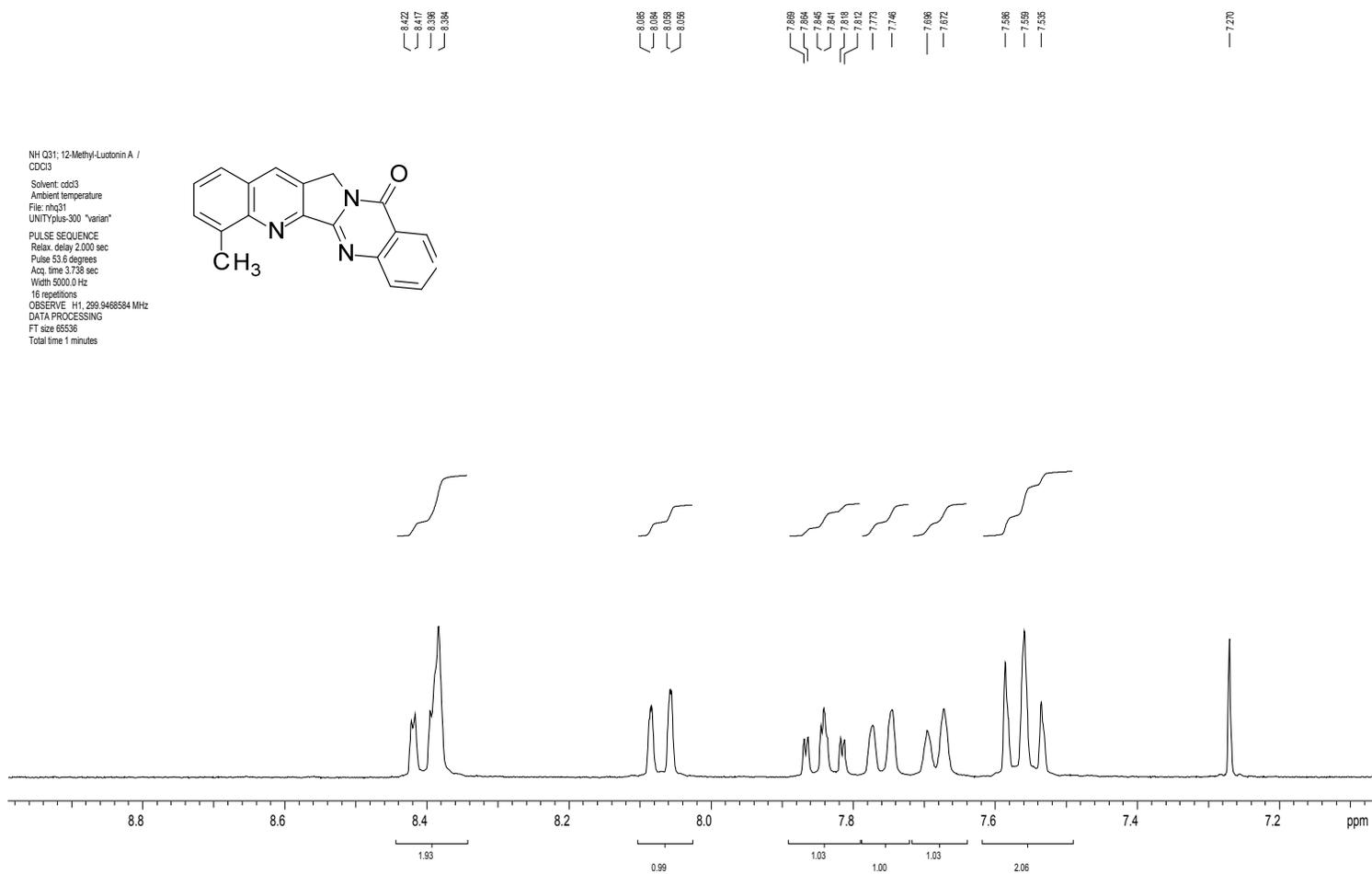
Tafel 84: 12-Methylfluotonin A (3c)



Tafel 85: 12-Methylfluotonin A (3c)



Tafel 86: 12-Methyluotonin A (3c)

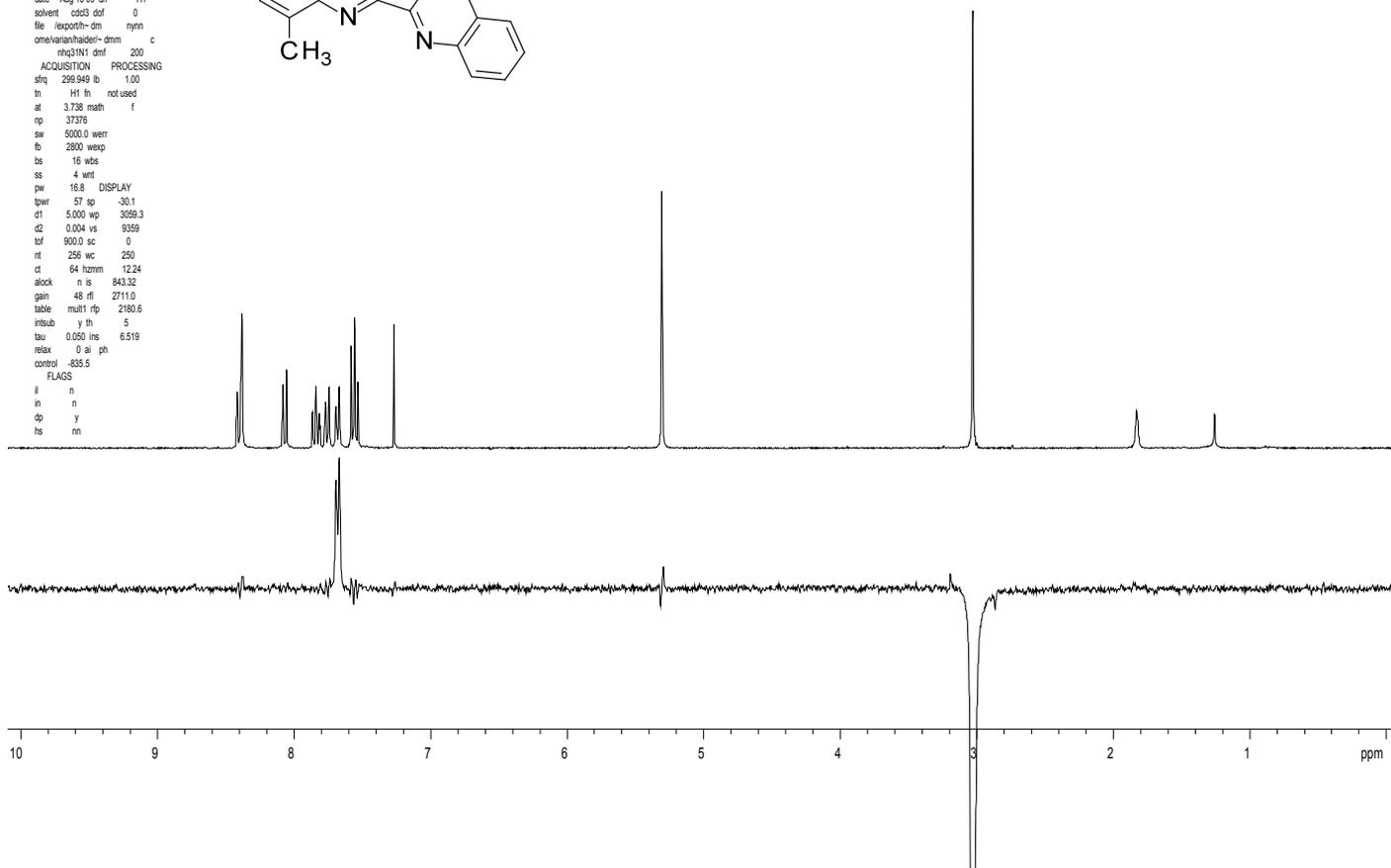
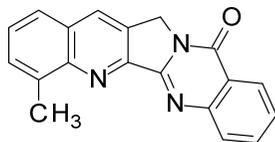


Tafel 87: 12-Methyluotonin A (3c)

NH Q31; 12-MethylLuotonin A / CDC3

exp3 noeph

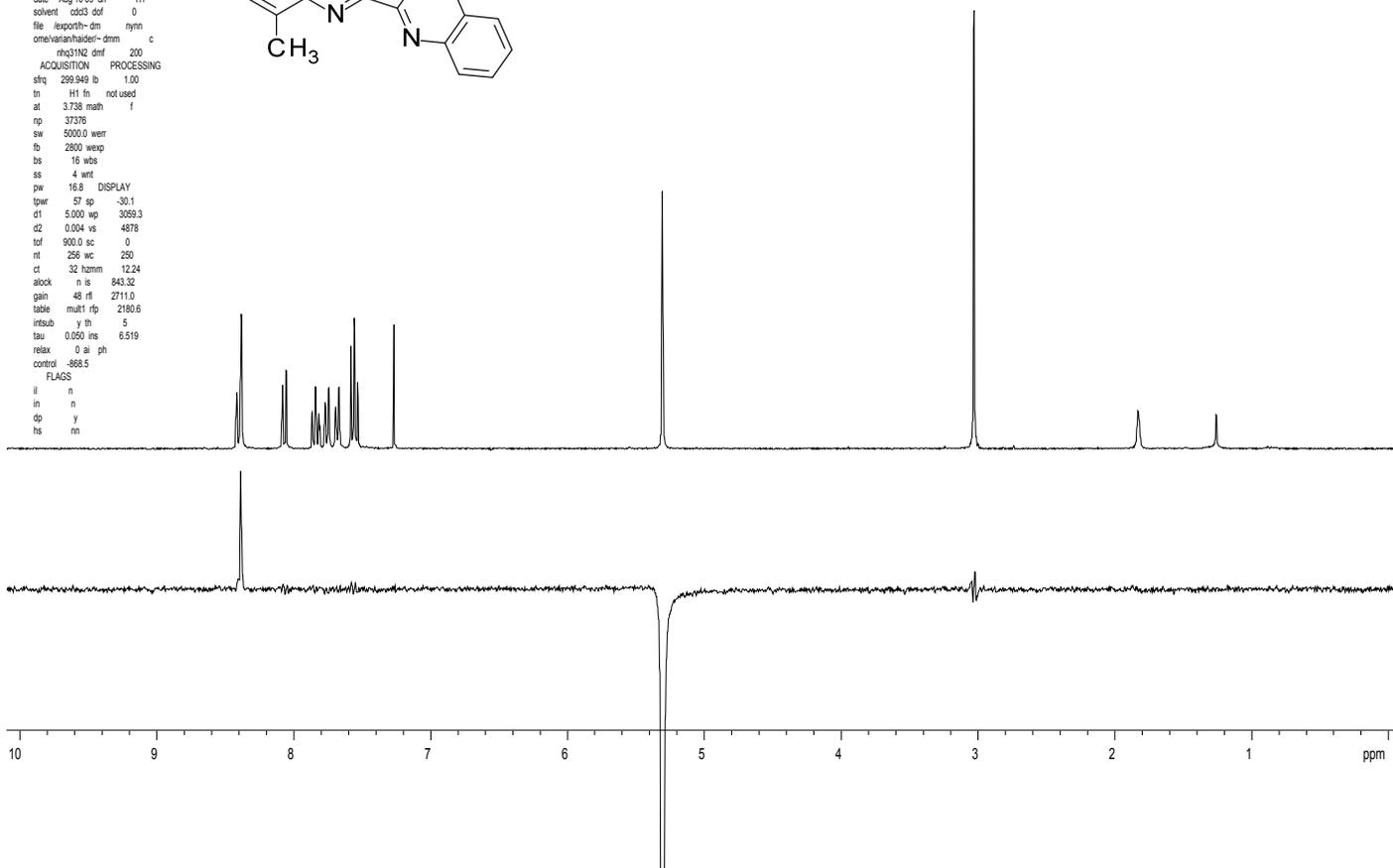
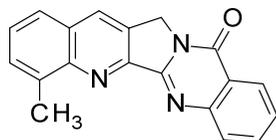
SAMPLE DEC. & VT
date Aug 10 09 dm H1
solvent cdcl3 ddf 0
file /export/h- dm nynn
ome/arian/haidel- dmm c
rhq31N1 dmf 200
ACQUISITION PROCESSING
stfq 299.949 fb 1.00
tn H1 tn not used
at 3.738 math f
rp 37376
sw 5000.0 werr
fb 2800 wekp
bs 16 wts
ss 4 wnt
pwr 18.8 DISPLAY
tpr 57 sp -30.1
d1 5.000 wp 3059.3
d2 0.004 vs 9359
tof 900.0 sc 0
rt 256 wc 250
ct 64 hzmm 12.24
alock n is 843.32
gain 48 rf 2711.0
table mult1 rfp 2180.6
intsub y th 5
tau 0.050 ins 6.519
relax 0 si ph
control -835.5
FLAGS
i n
in n
dp y
hs nn



Tafel 88: 12-MethylLuotonin A (3c)

NH Q31: 12-Methyl-Luotonin A / CDCl3

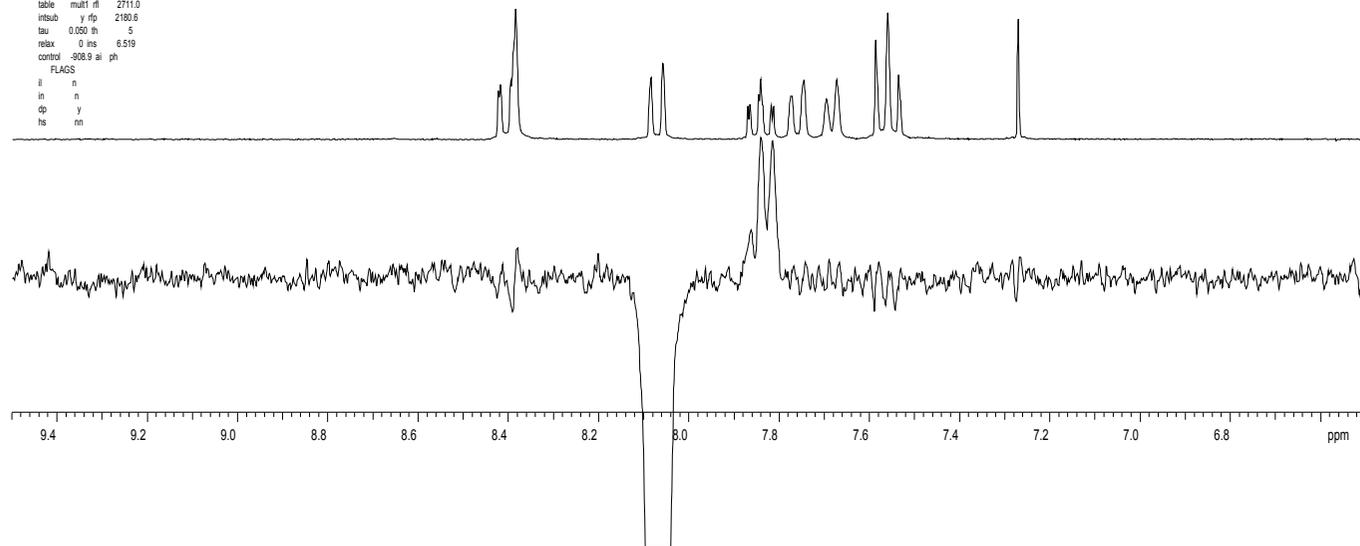
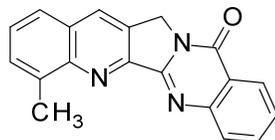
exp3 noeph
SAMPLE DEC. & VT
date Aug 10 09 dn H1
solvent cdcl3 dof 0
file /exporth- dm nynn
ome/variant/halder- dmm c
rho31N2 dmf 200
ACQUISITION PROCESSING
sfrq 299.949 lb 1.00
tn H1 fn not used
at 3.738 math f
np 37376
sw 5000.0 weir
fb 2800 wexp
bs 16 wbs
ss 4 wnt
pw 16.8 DISPLAY
tpwr 57 sp -30.1
d1 5.000 wp 3059.3
d2 0.004 vs 4878
tof 900.0 sc 0
rt 256 wc 250
ct 32 tnmn 12.24
alock n is 843.32
gain 48 rfi 2711.0
table mult1 rfp 2180.6
intsub y th 5
tau 0.050 ins 6.519
relax 0 ai ph
control 968.5
FLAGS
il n
in n
dp y
hs nn



Tafel 89: 12-Methyluotonin A (3c)

NH Q31: 12-Methyl-Luotonin A / CDCl3

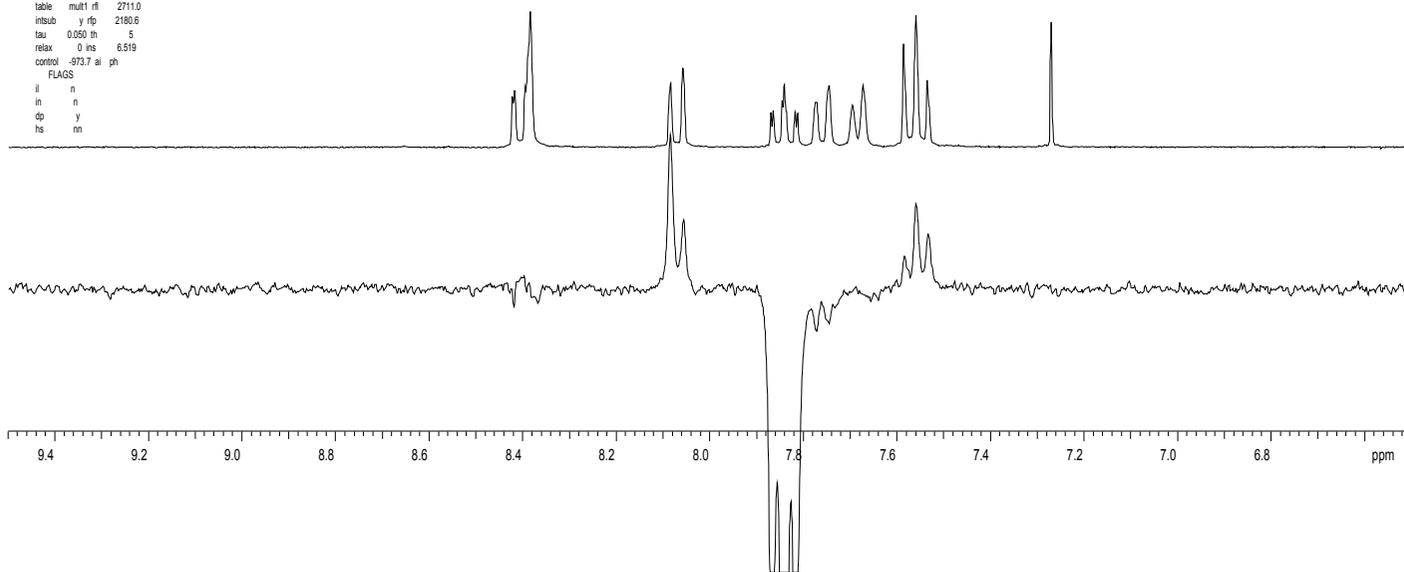
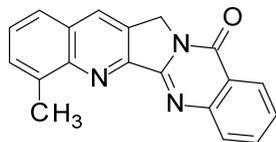
```
exp3 nolph
SAMPLE DEC. & VT
date Aug 10 09 dn H1
solvent cdcl3 dof 0
file /export/17- dm nymn
omegavarian/adebi- dnm c
rhc31N3 def 200
ACQUISITION dpwr -1
sfreq 299.949 PROCESSING
In H1 lb 1.00
at 3.738 fs not used
rp 37379 math f
sw 5000.0
fb 2800 werr
bs 16 wexp
ss 4 wbs
pw 16.8 wint
tprw 67 DISPLAY
d1 5.000 sp 1949.6
c2 0.004 wp 899.8
tof 900.0 vs 38676
rt 250 sc 0
ct 48 inc 250
alock n hzmm 3.60
gain 48 is 843.32
table mult1 fl 2711.0
intsub y rfp 2180.6
tau 0.050 th 5
relax 0 ms 6.519
control -908.9 ai gh
FLAGS
il n
in n
op y
ts mn
```



Tafel 90: 12-Methyluotonin A (3c)

NH Q31: 12-Methyl-Luotonin A / CDCl3

```
exp3 noeph
SAMPLE DEC. & VT
date Aug 10 09 dn H1
solvent cdcl3 dcf 0
file /exporth- dm rynn
omevarianhaider- dmm c
rhq31N4 dmf 200
ACQUISITION dprc 2
stq 299.949 PROCESSING
tn H1 lb 1.00
at 3.738 fn not used
np 37376 math f
sw 5000.0
fb 2800 werr
bs 16 wexp
ss 4 wds
pw 16.8 wst
tpr 57 DISPLAY
d1 5.000 sp 1949.6
d2 0.004 wp 899.8
tof 900.0 vs 8729
rt 296 sc 0
ct 16 wc 269
slock n hzmm 3.60
gain 48 is 843.32
table mult1 rt 2711.0
intsub y rfp 2180.6
tau 0.050 th 5
relax 0 ins 6.519
control -973.7 a ph
FLAGS
ll n
in n
dp y
hs nn
```

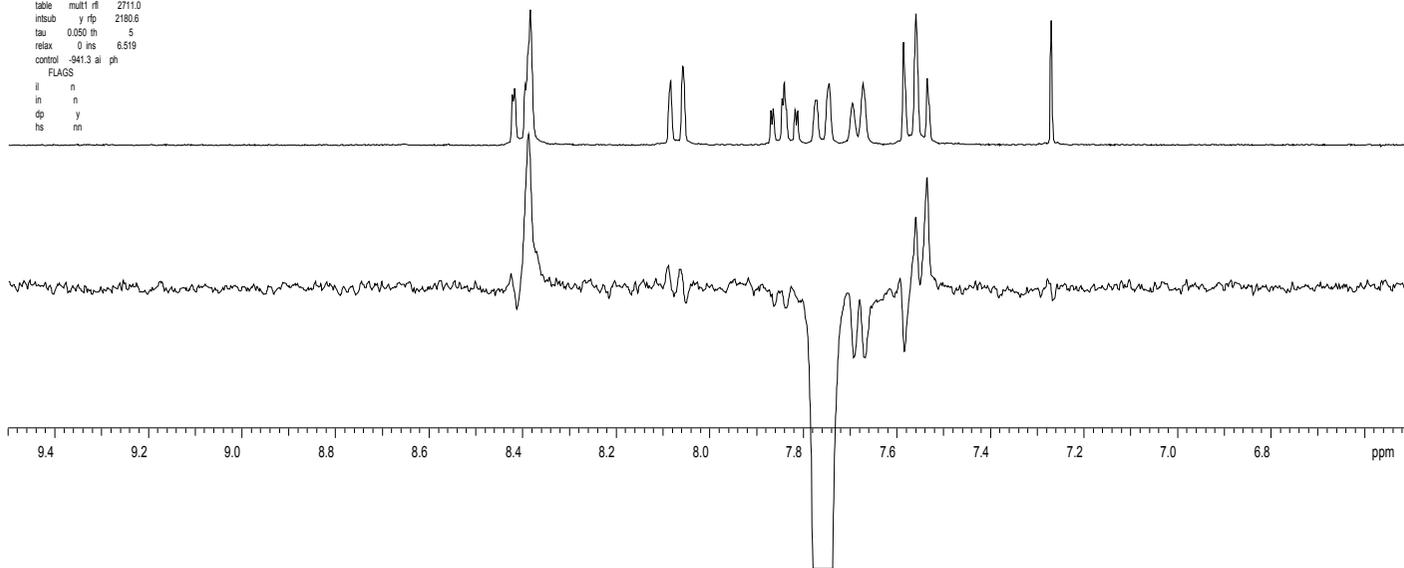
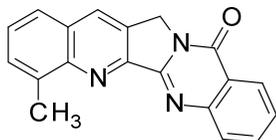


Tafel 91: 12-Methyluotonin A (3c)

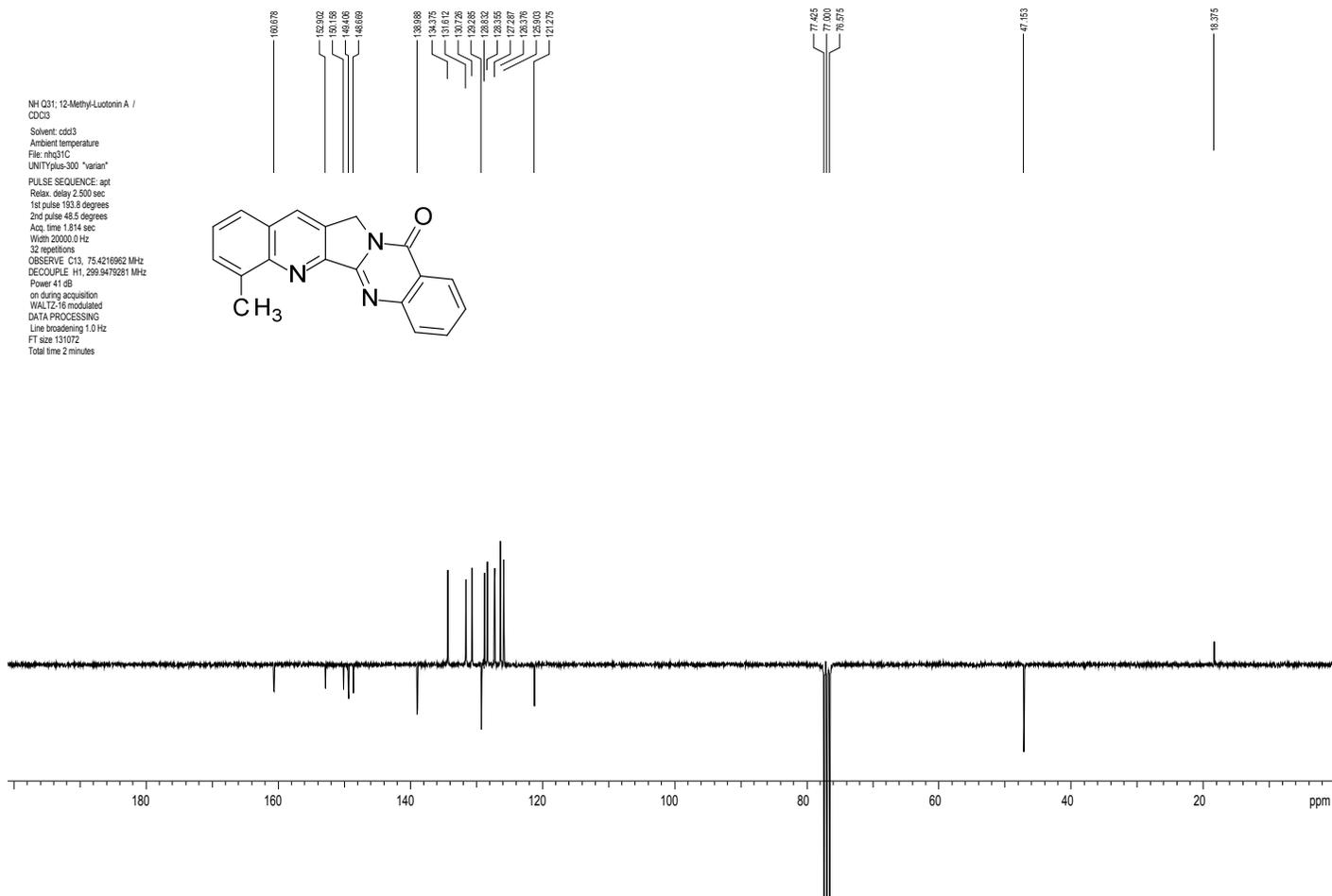
NH Q31: 12-Methyl-Luotonin A / CDCl3

exp3 noeph

```
SAMPLE DEC. & VT
date Aug 10 09 dn H1
solvent cdcl3 dcf 0
file /exporth- dm rynn
omevarianheader- dmm c
rh331MS dmf 200
ACQUISITION dpmr -1
sfreq 299.949 PROCESSING
tn H1 lb 1.00
at 3.738 fn not used
rp 37376 math f
sw 5000.0
fb 2800 werr
bs 16 wexp
ss 4 wts
pw 16.8 wnt
tpwr 57 DISPLAY
d1 5.000 sp 1949.6
d2 0.004 wp 899.8
tof 900.0 vs 13781
rt 296 sc 0
ct 32 wc 250
alock n hzmm 3.60
gain 48 is 843.32
table mult1 rt 2711.0
intsub y rfp 2180.6
tau 0.050 tn 5
relax 0 ins 6.519
control -941.3 al ph
FLAGS
ll n
in n
dp y
hs nn
```

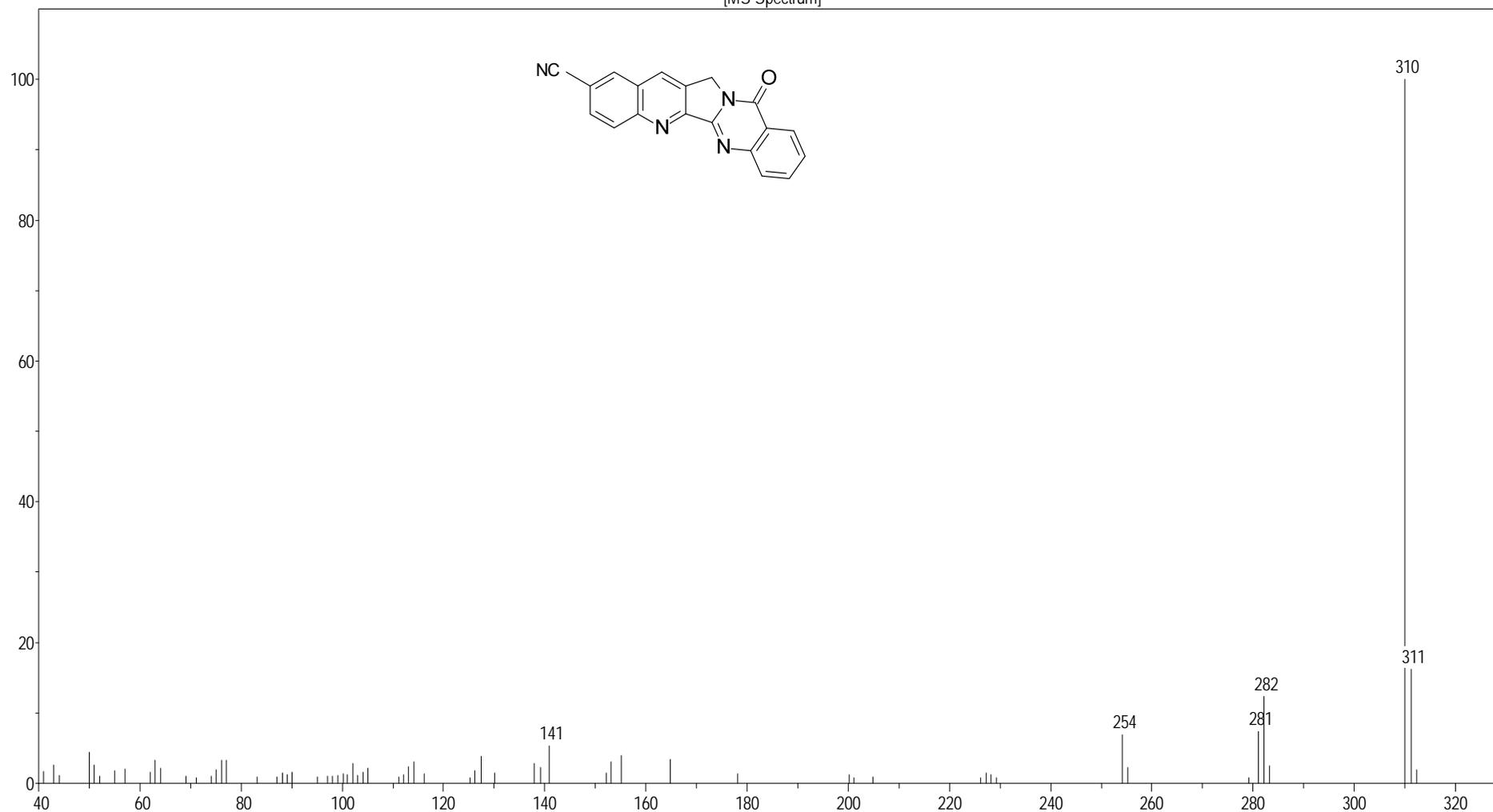


Tafel 92: 12-Methyluotonin A (3c)



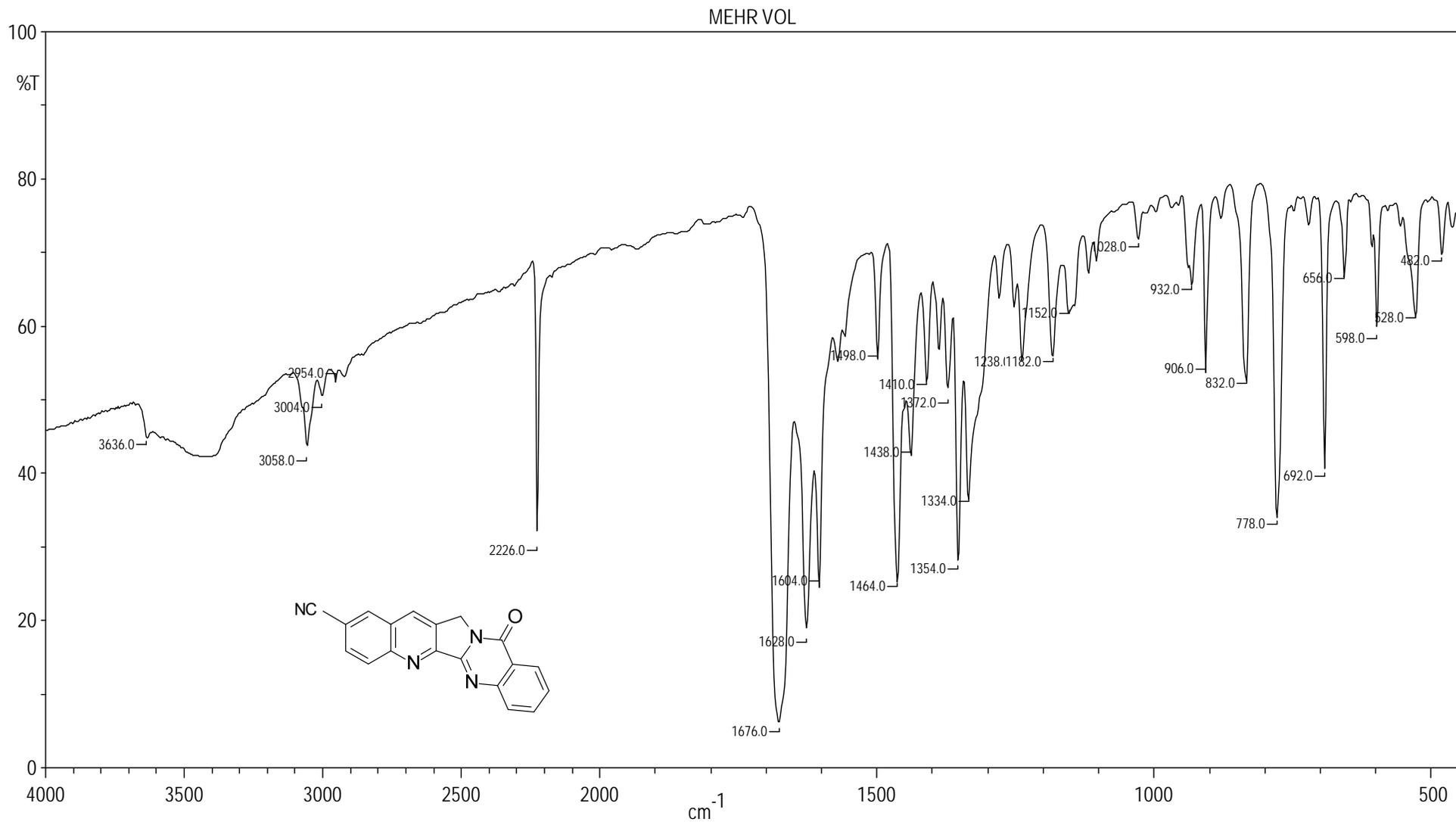
Tafel 93: 12-Methyluotonin A (3c)

[MS Spectrum]

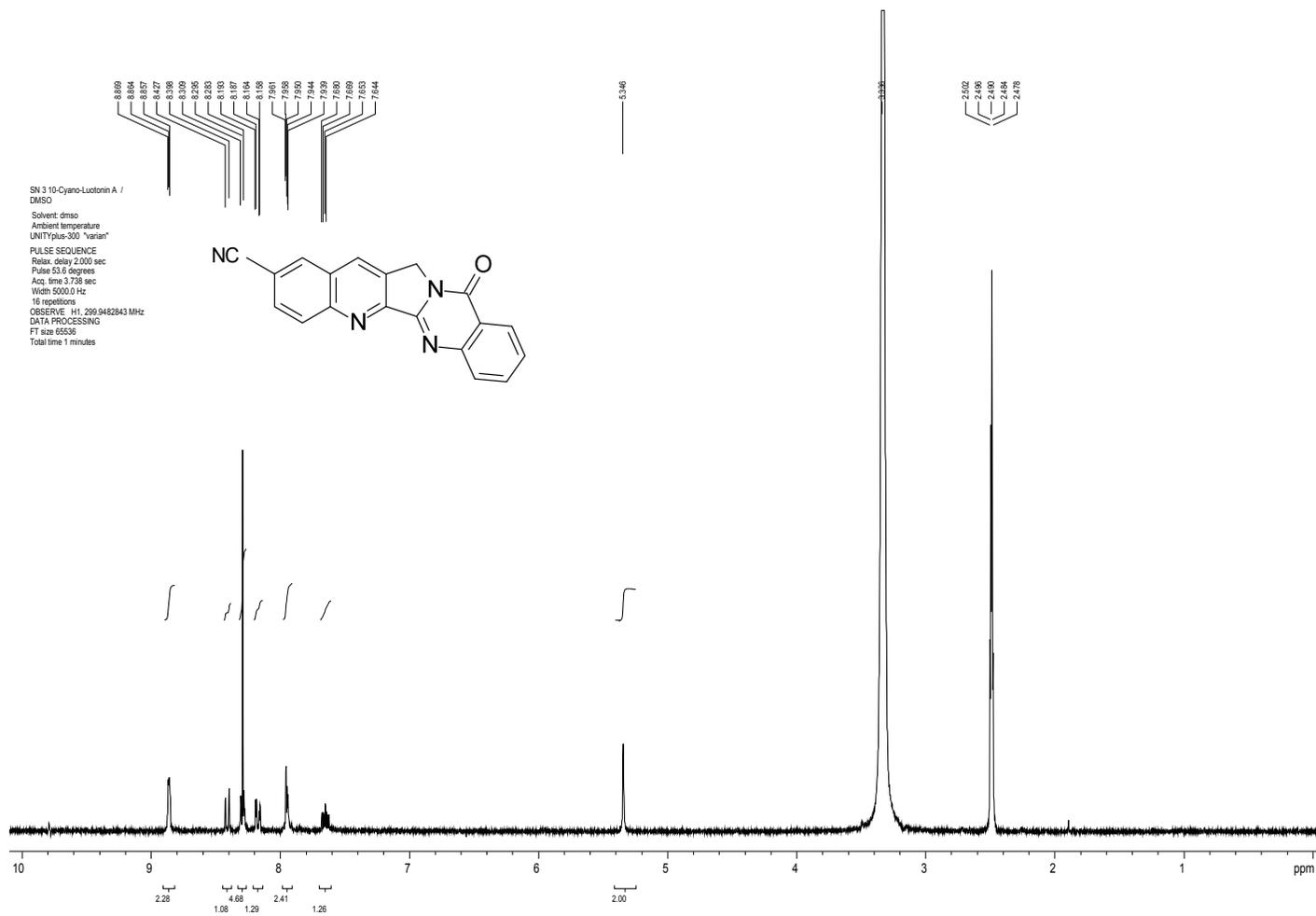


Tafel 94: 10-Cyanoluotonin A (3d)

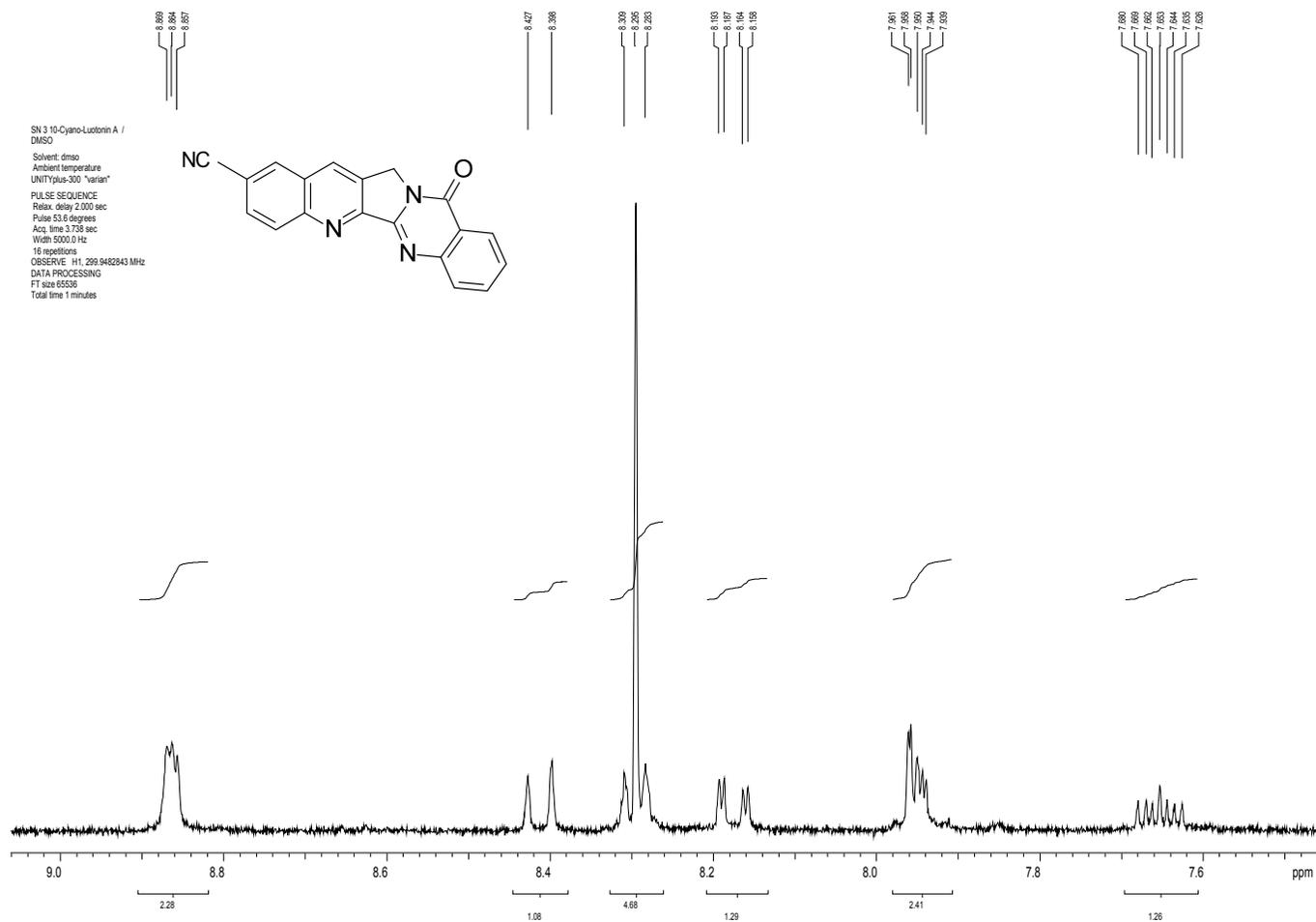
141



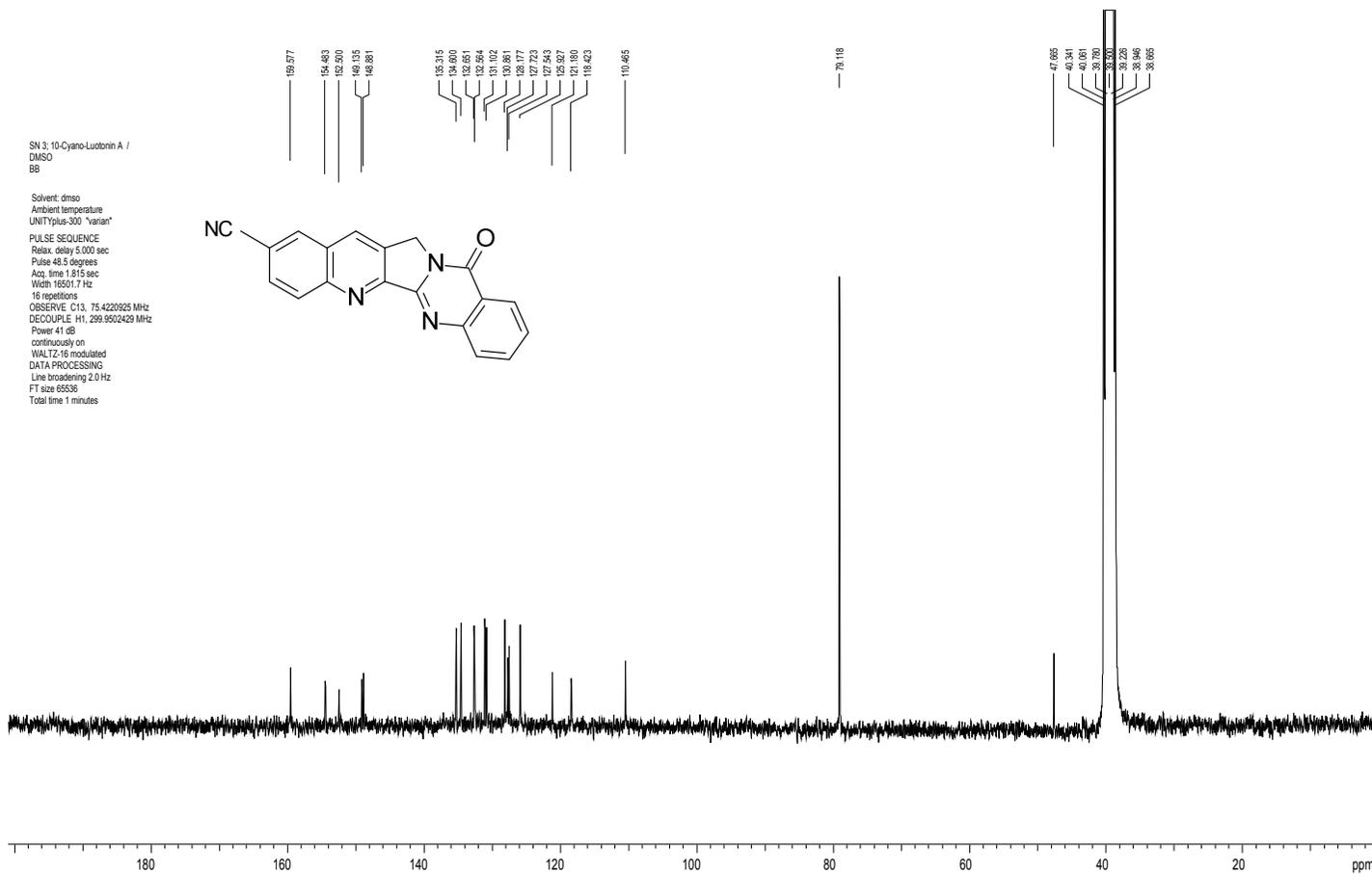
Tafel 95: 10-Cyanoluotonin A (3d)



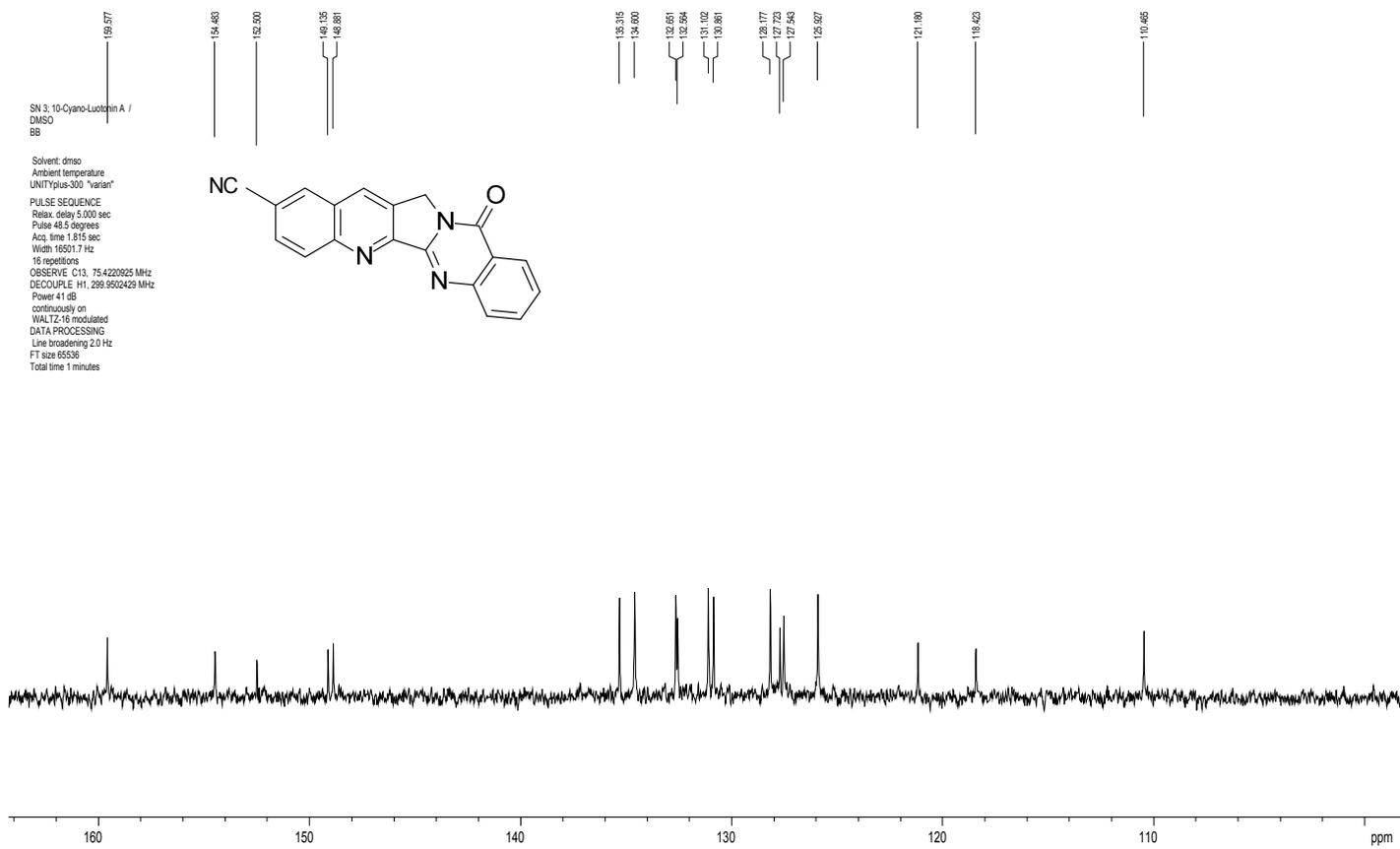
Tafel 96: 10-Cyanoluotonin A (3d)



Tafel 97: 10-Cyanoluotonin A (3d)

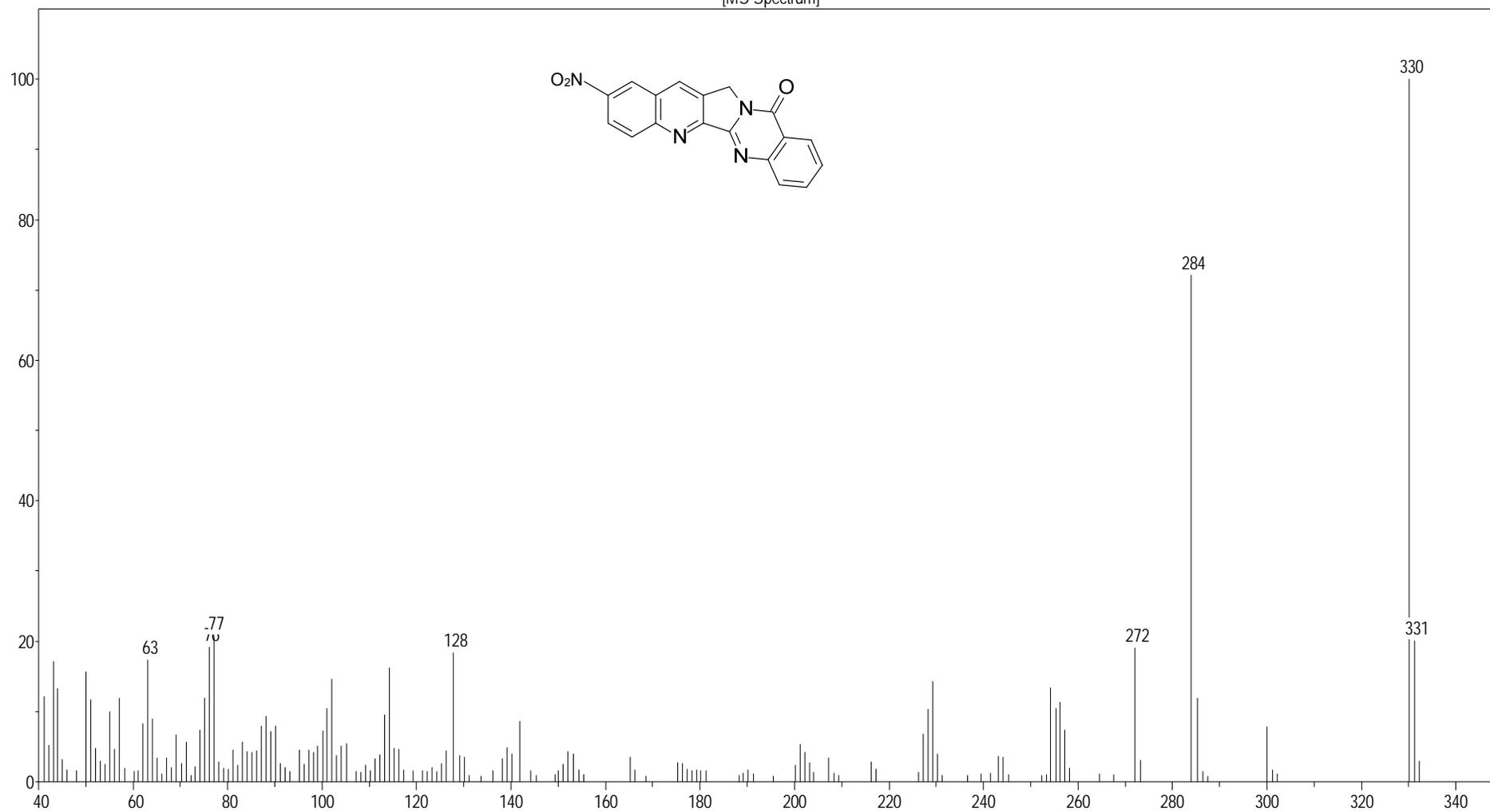


Tafel 98: 10-Cyanoluotonin A (3d)

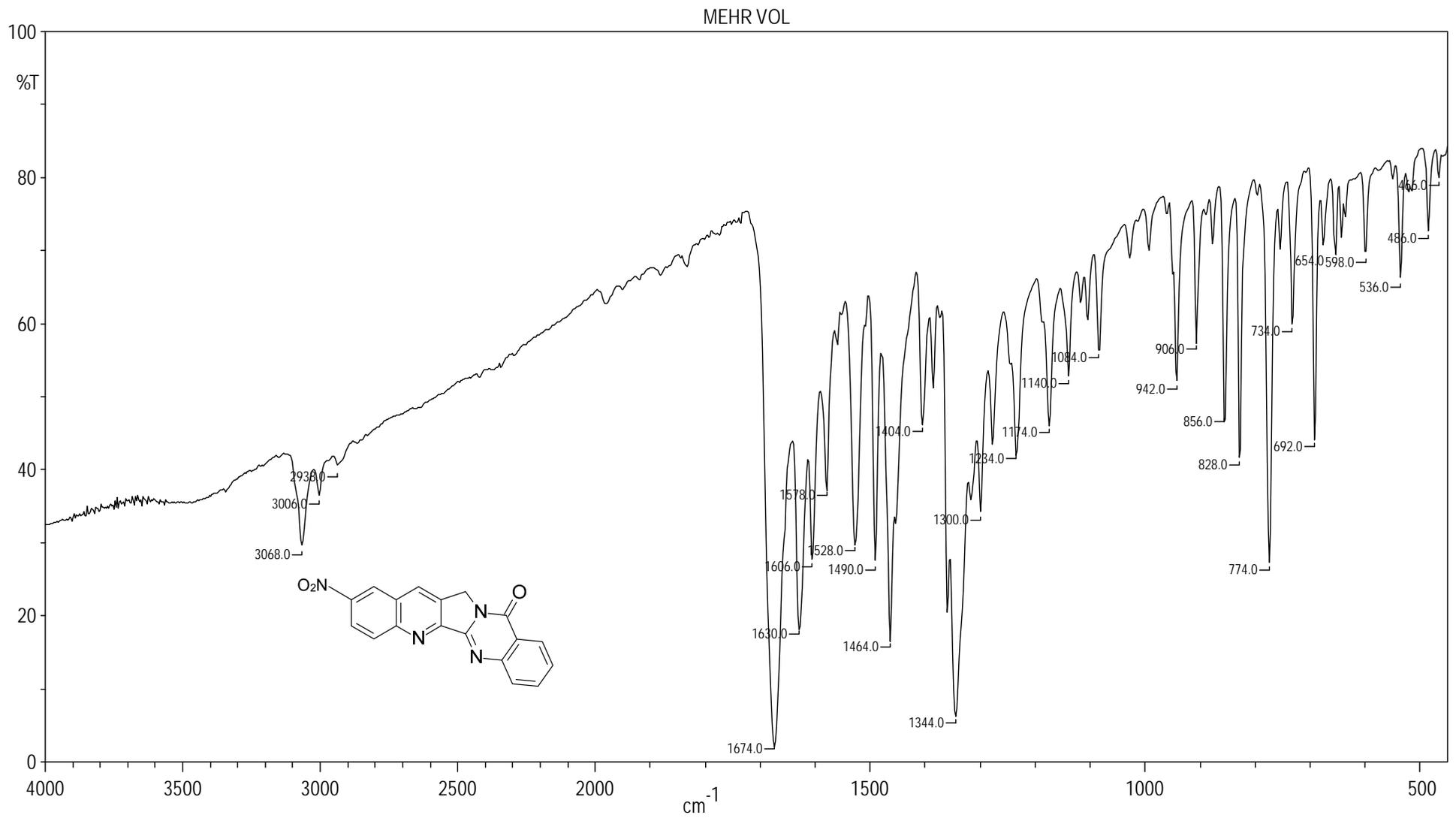


Tafel 99: 10-Cyanoluotonin A (3d)

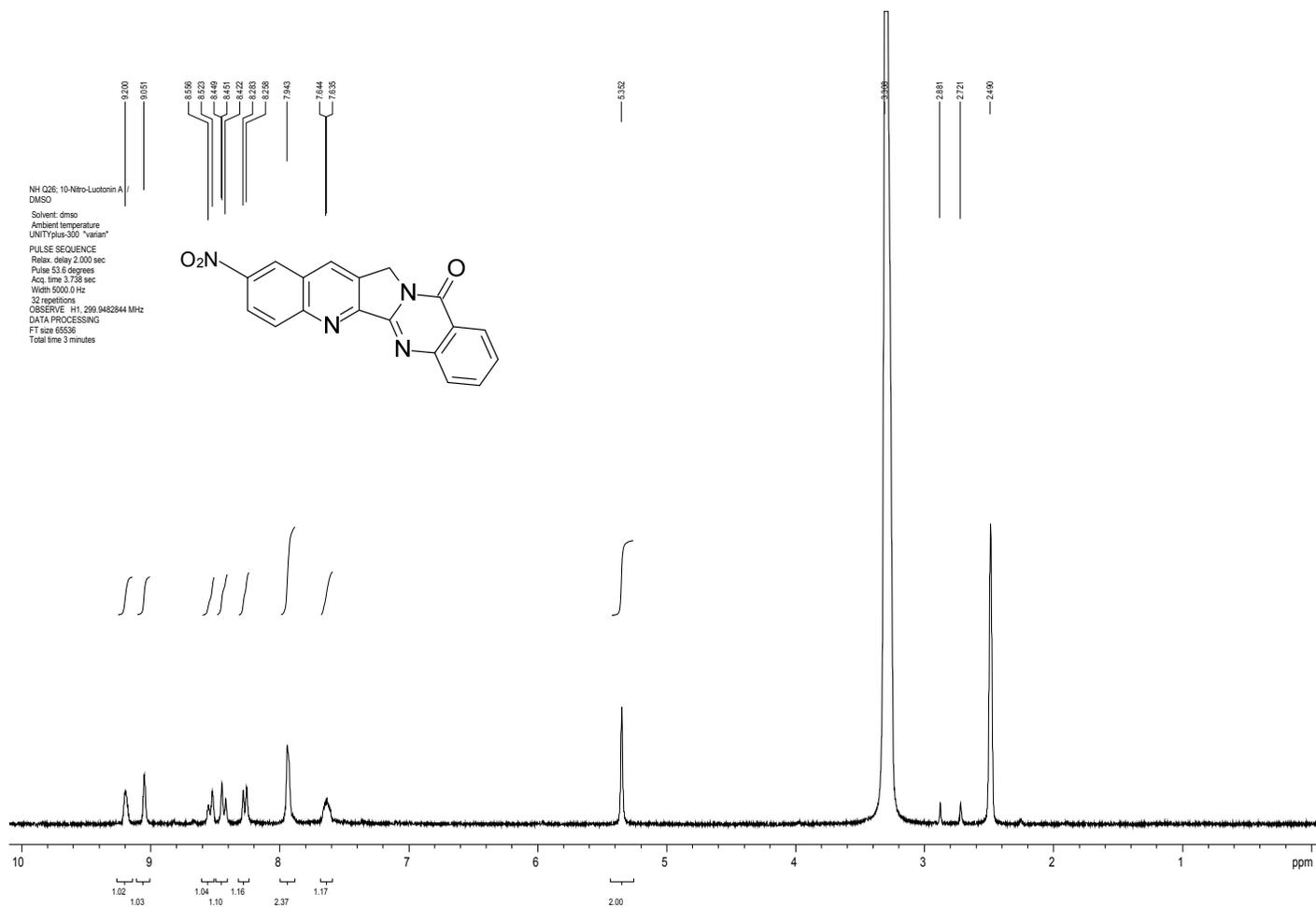
[MS Spectrum]



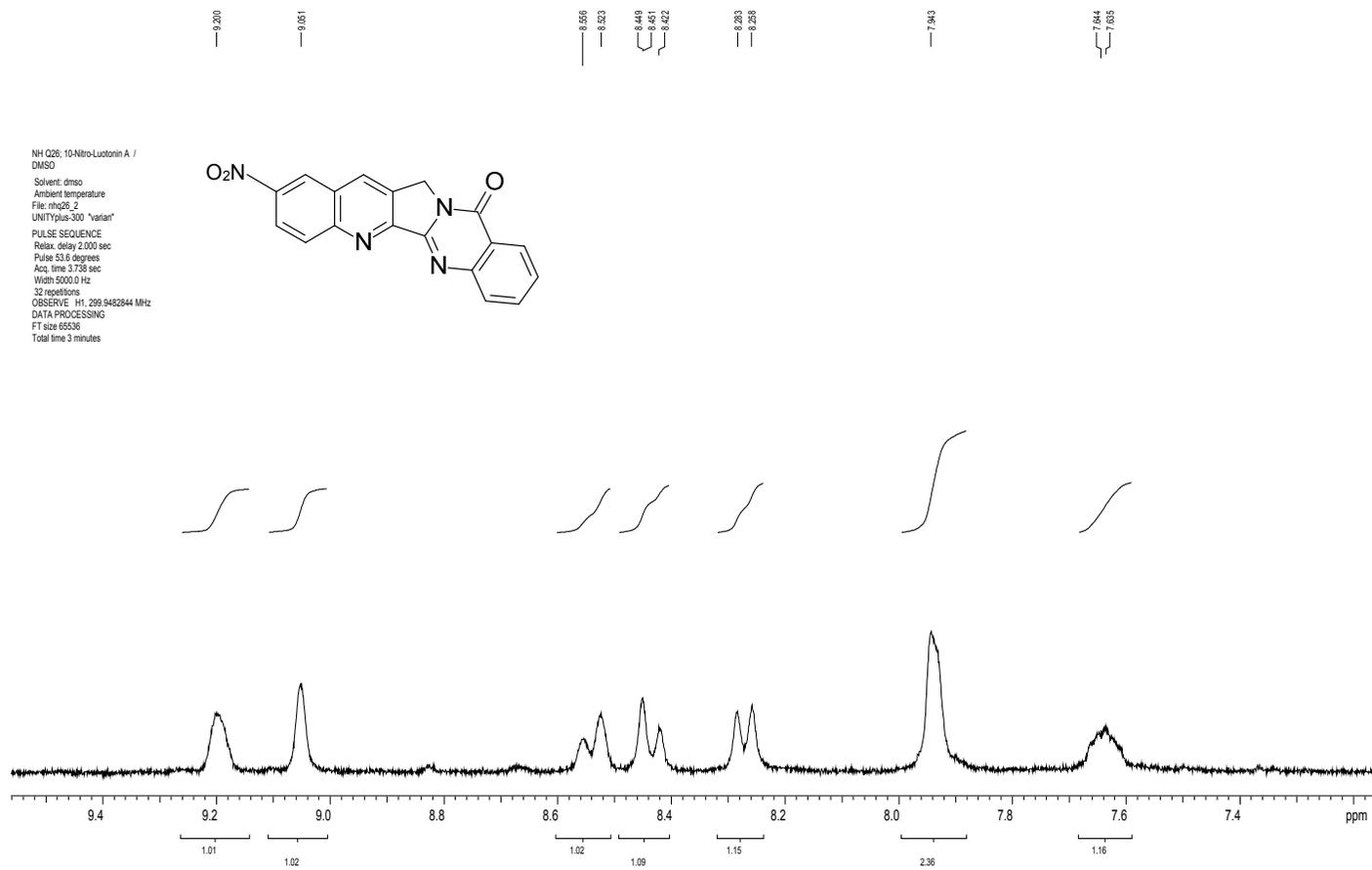
Tafel 100: 10-Nitroluotonin A (3e)



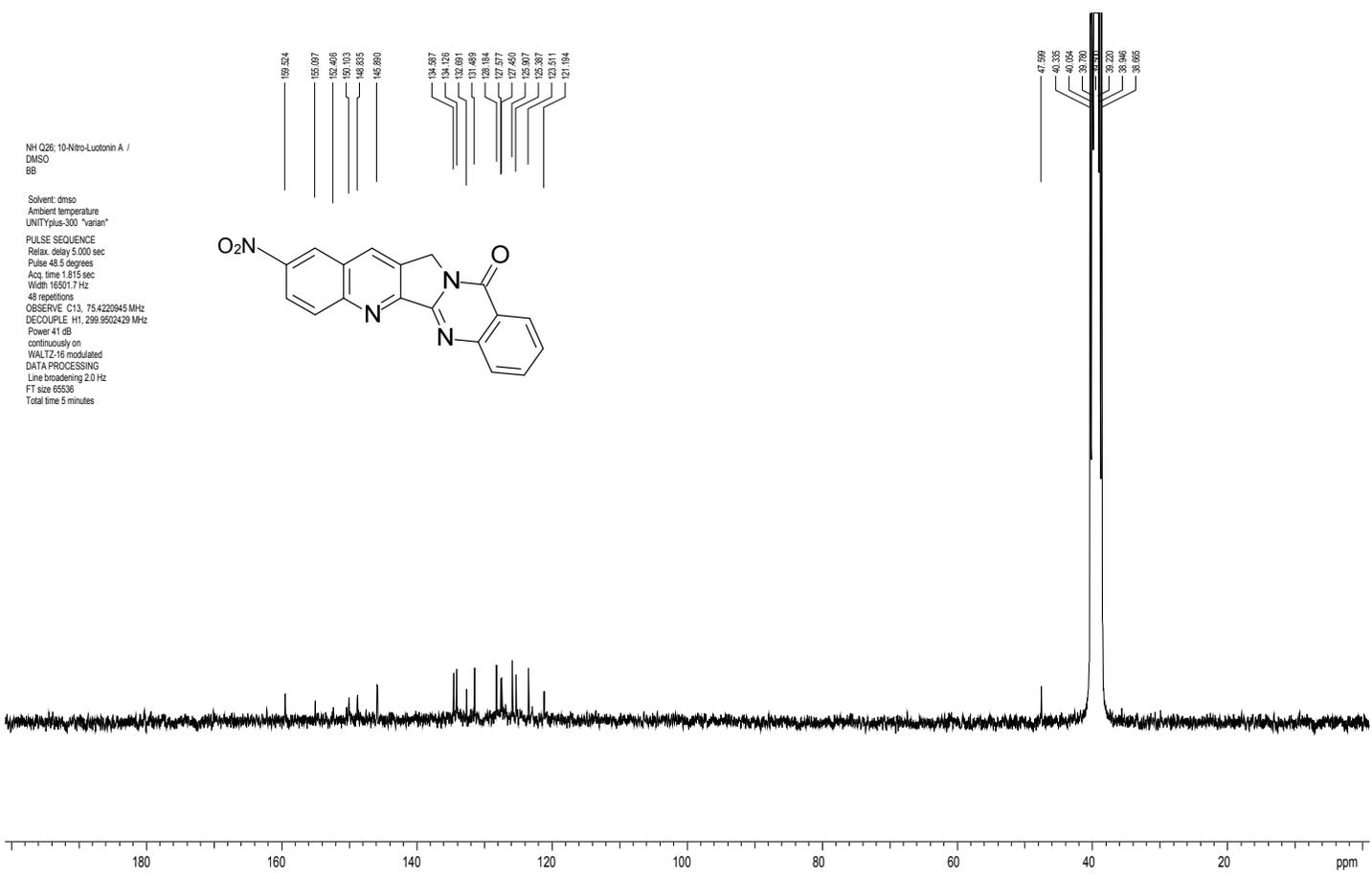
Tafel 101: 10-Nitrofluorenin A (3e)



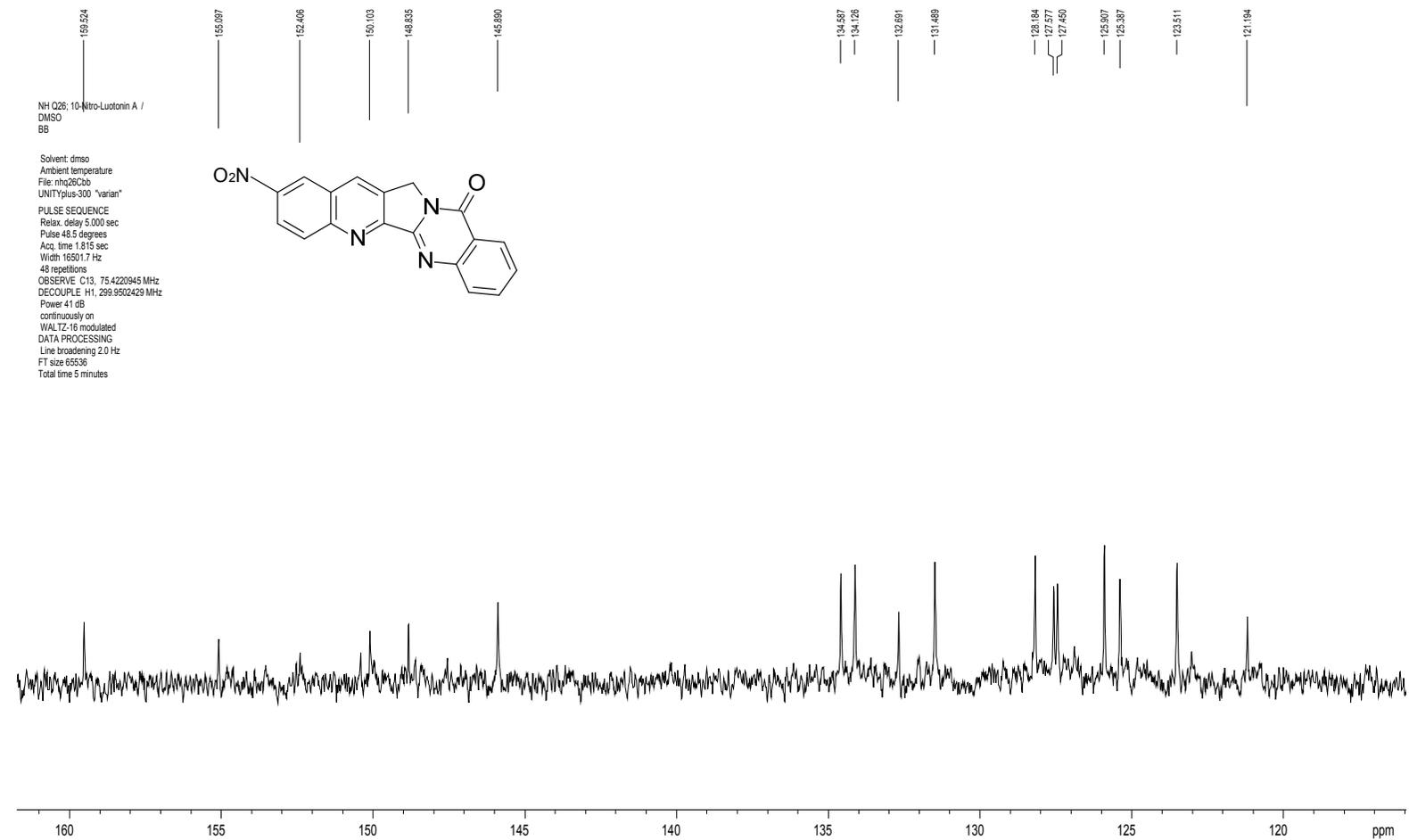
Tafel 102: 10-NitroLuotonin A (3e)



Tafel 103: 10-NitroLuotonin A (3e)



Tafel 104: 10-NitroLuotonin A (3e)



Tafel 105: 10-NitroLuotonin A (3e)

5.2 Zusammenfassung

In der vorliegenden Diplomarbeit konnten mit den Verbindungen **3b**, **3d** und **3e** drei neue Ring-A-modifizierte Derivate des Alkaloids Luotonin A synthetisiert werden. Die Leitstruktur ist aufgrund ihrer ausgeprägten Topoisomerase-I-Hemmwirkung von pharmazeutischem Interesse, ihre Totalsynthese auf verschiedenen Routen war bereits Gegenstand etlicher Publikationen. Einer der interessantesten Synthesewege konnte nun deutlich verbessert und zur Herstellung bisher unbekannter Analoga genutzt werden. Mittels Weinreb-Amidierung wurden unterschiedlich substituierte Anilinderivate mit Chinazolinon-2-carbonsäureethylester als Ausgangsmaterialien zu den korrespondierenden *N*-Aryl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-carboxamiden umgesetzt. Nach Alkylierung dieser Verbindungen in Position N-3 mit Propargylbromid folgt im letzten Schritt unter Einwirkung des Hendrickson-Reagens eine intramolekulare Cycloaddition zum pentazyklischen System. Sämtliche Zwischenprodukte und Zielverbindungen wurden mittels $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR- und Massenspektren sowie Elementaranalysen bzw. HRMS vollständig charakterisiert.

5.3 Lebenslauf

Name: Simon Michael Nuß

Geburtsdatum und –ort: 07.01.1980 in Dieburg

Wohnort: 1160 Wien, Römergasse 15/15

Eltern: Ingrid Nuß
Paul Nuß

Geschwister: Britta Nuß, geb. 1977

Ausbildung: 1999 Abitur am Gymnasium Michelstadt

Studium: 2001 Pharmazie, J. W. Goethe Universität
Frankfurt und Universität Wien
(voraussichtlicher Studienabschluss 2012)