

**4-Chinolone als Ausgangspunkt  
für antiparasitäre  
und antivirale Wirkstoffe**

Dissertation zur Erlangung des  
naturwissenschaftlichen Doktorgrades  
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
**Sabine Niedermeier**  
aus Hammelburg

Würzburg 2010

Eingereicht am: \_\_\_\_\_

bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

1. Gutachter: \_\_\_\_\_

2. Gutachter: \_\_\_\_\_

der Dissertation

1. Prüfer: \_\_\_\_\_

2. Prüfer: \_\_\_\_\_

3. Prüfer: \_\_\_\_\_

des Öffentlichen Promotionskolloquiums

Tag des Öffentlichen Promotionskolloquiums: \_\_\_\_\_

Doktorurkunde ausgehändigt am: \_\_\_\_\_

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2003 bis Juli 2008 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg unter der Anleitung von **Frau Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe** mit finanzieller Unterstützung der Sonderforschungsbereiches 630 angefertigt.



Teile der Arbeit wurden bereits in folgender Form veröffentlicht:

### **Abstrakta und Kongressmitteilungen:**

#### **Jahrestagung der DPHG in Erlangen (10-13.10.2007)**

Exploring the potential of 4-quinolone derivatives towards protozoan parasites,

Niedermeier S., Holzgrabe U., Ponte-Sucre A.

#### **Young Pharmaceutical Scientist Meet in Amsterdam (20-21.04.2007)**

Syntheses of 4-quinolone derivatives for evaluation as potential anti-malarial and anti-parasitic agents,

Niedermeier S., Holzgrabe U., Ponte-Sucre A.

#### **2<sup>nd</sup> Joint Students Meeting of SFB 630 & 544 in Heidelberg (25-26.11.2006)**

Structural modifications of 4-quinolone-derivatives by means of random chemistry and QSAR,

Niedermeier S., Holzgrabe U.

#### **Jahrestagung der DPHG in Marburg (04-07.10.2006)**

Random chemistry and QSAR leading to structural modifications of 4-quinolone-derivatives,

Niedermeier S., Holzgrabe U.

### **Vorträge:**

#### **3<sup>rd</sup> Joint Students Meeting of SFB 630 & 544 in Retzbach (28-29.06.2007)**

4-Quinolone derivatives as potential anti-malarial and anti-parasitic agents

Niedermeier S., Holzgrabe U., Ponte-Sucre A.

### **Publikationen:**

S. Niedermeier, K. Singethan, S. G. Rohrer, M. Matz, M. Kossner, S. Diederich, A. Maisner, J. Schmitz, G. Hiltensperger, K. Baumann, U. Holzgrabe, J. Schneider-Schaulies, A small-molecule inhibitor of Nipah virus envelope protein-mediated membrane fusion, *J Med Chem* **2009**, 52, 14, 4257-4265.



## Danksagung

**Frau Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe** danke ich

für die hervorragende Unterstützung, die vielen Anregungen und Gespräche, die exzellenten Arbeitsbedingungen und nicht zuletzt für das in mich gesetzte Vertrauen.

Weiterhin möchte ich mich bedanken bei

- Prof. Bringmann und dessen Arbeitskreis für die sehr gute Zusammenarbeit, die stets freundliche Unterstützung und den wissenschaftlichen Austausch.
- Prof. Bauman und dessen Arbeitskreis, allen voran bei Sebastian Rohrer, Magnus Matz und Markus Kossner, für die Durchführung der Molecular-Modelling-Experimente.
- Dem ganzen Teilprojekt Z1 für die Testungen der synthetisierten Verbindungen.
- Prof. Schneider-Schaulies für die interessante Zusammenarbeit und bei Kathrin Singethan für die Durchführung der Paramyxo-Fusionsinhibitionstestungen.

Nach dieser spannenden Zeit gibt es viele Gründe sich zu bedanken, so besonders bei Eberhard Heller, für die große praktische Unterstützung im alltäglichen Laborwahnsinn und die vielen kulinarischen Exkursionen nach Randersacker, bei Jens Schmitz und Susanne Kopec für die abwechslungsreichen und oftmals recht lustigen Stunden im 6. Semester, bei Tim Göbel für die wichtigen Gespräche zwischendurch und den Beginn meiner „steilen“ Laufkarriere!

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei Christine, Ines, Max, Michi und Christina für die tollen Stunden außerhalb des Labors! Bei meinem SFB-Kollegen Florian Diwischek für die tollen musikalischen Abende und natürlich beim ganzen AK für die schöne Zeit. Sei es Fußballturnier, Wandertag oder Weinprobe - dank Euch nehme ich viele schöne Erinnerungen mit!

Für ihre tatkräftige Unterstützung möchte ich meinen F-Praktikanten Vasco Thiel, Annelie Gabriel, Jörg Weiß und Georg Hiltensperger danken!

Nicht zu vergessen, ein großes Dankeschön geht auch an Bernd Reyer für seine Hilfe bei jeglicher Art von Computerproblemen, an Kurt Schollmayer für diverse NMR-Messungen, an Lina Pogoreleja für ihre große Unterstützung im Labor und an unser Sekretariats-Team Frau Möhler und Frau Ebner für deren Hilfsbereitschaft und die netten Gespräche zwischendurch!

Last but not least möchte ich mich auch bei Johannes und Lilly bedanken, die die letzten Züge dieser Arbeit so tapfer begleitet haben und immer da waren, wenn ich ein paar aufmunternde Worte gebraucht habe!







Gewidmet  
meinen wundervollen Eltern  
und meiner großartigen Schwester



|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>1</b>   | <b>EINLEITUNG</b>  | <b>1</b>  |
| <b>1.1</b> | <b>Fluorchinolone – Wirkung und Wirkspektren</b>   | <b>1</b>  |
| 1.1.1      | Die Entwicklung der Chinolone  | 1         |
| 1.1.2      | Struktur-Wirkungs-Beziehungen  | 2         |
| 1.1.2.1    | Weiterentwicklungen in der Fluorsubstitution   | 5         |
| 1.1.2.2    | Das Nebenwirkungsprofil  | 5         |
| 1.1.3      | Klassifizierung der Chinolone  | 6         |
| 1.1.4      | Die antibakterielle Aktivität der Chinolone  | 7         |
| 1.1.4.1    | DNS-Topologie in der Zelle   | 7         |
| 1.1.4.2    | Struktur und Funktion der Topoisomerasen   | 8         |
| 1.1.4.3    | Reaktionsmechanismus am Beispiel der Topoisomerase II (Gyrase)   | 10        |
| 1.1.5      | Wirkmechanismus der Chinolone  | 12        |
| 1.1.6      | Die Resistenzsituation   | 14        |
| <b>1.2</b> | <b>Vom Naturstoffscreening zum <i>In-silico</i> entwickelten 4-Chinolon-Naphthylisochinolin-Hybrid</b> | <b>17</b> |
| 1.2.1      | Antiparasitäre Aktivitäten der Naphthylisochinolin-Alkaloide und deren Analoga                         | 18        |
| 1.2.1.1    | Evaluierung existierender Struktur-Wirkungs-Beziehungen  | 19        |
| 1.2.2      | Antiparasitäre Aktivitäten der Chinolon-Antibiotika  | 20        |
| <b>1.3</b> | <b>Random Chemistry</b>  | <b>22</b> |
| 1.3.1      | Die Strahlenchemie   | 22        |
| 1.3.1.1    | Die Radiolyse  | 23        |
| 1.3.1.2    | Gammastrahlen-induzierte radikalische Reaktionen   | 24        |
| 1.3.2      | Verfahrensschritte der Random Chemistry  | 25        |
| 1.3.3      | Erfolgreiche Beispiele   | 25        |
| <b>1.4</b> | <b>Masern</b>  | <b>27</b> |
| 1.4.1      | Historische und epidemiologische Übersicht   | 27        |
| 1.4.2      | Klinische Manifestation und Therapieoptionen   | 28        |
| 1.4.3      | Die Familie der Paramyxo-Viren   | 30        |
| 1.4.3.1    | Der Masernvirus: Struktureller Aufbau und Mechanismus der Zellpenetration                              | 30        |
| 1.4.3.1.1  | Zelluläre Rezeptoren des Masernvirus   | 32        |
| 1.4.3.1.2  | Das Fusions-Protein  | 33        |
| 1.4.3.1.3  | Mechanismus der Membranfusion  | 36        |
| 1.4.4      | Virus-Penetrations-Inhibitoren   | 37        |
| 1.4.5      | Erste Ansätze zur Generierung von Masernvirus-Fusions-Inhibitoren                                      | 38        |
| 1.4.6      | Erreger des Testsystems  | 41        |
| 1.4.6.1    | Das Nipah-Virus  | 41        |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| 1.4.6.2    | Das Hundestaupavirus (Canine-Distemper-Virus)   | 41        |
| <b>2</b>   | <b>ZIELSTELLUNG DER ARBEIT</b>  | <b>42</b> |
| <b>3</b>   | <b>SYNTHESE DER ZIELVERBINDUNGEN</b>  | <b>45</b> |
| <b>3.1</b> | <b>Synthese der 4-Chinolon-Grundkörper</b>  | <b>45</b> |
| 3.1.1      | Die Gould-Jacobs-Reaktion   | 45        |
| 3.1.2      | Synthese der Anilinomethylenmalonsäurediethylester <b>A</b>   | 46        |
| 3.1.2.1    | NMR-Spektroskopie   | 48        |
| 3.1.3      | Synthese der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester <b>B</b>                                | 50        |
| 3.1.3.1    | Bildung von Isomeren  | 51        |
| 3.1.4      | Synthese der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren <b>C</b>   | 53        |
| 3.1.5      | Synthese der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester <b>D</b>                        | 54        |
| 3.1.5.1    | Mechanistische Betrachtungen  | 54        |
| 3.1.5.2    | Synthesestrategien zu den 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester-Derivaten <b>D</b> | 56        |
| 3.1.5.3    | Methode A: Direkte Alkylierung  | 56        |
| 3.1.5.3.1  | N-Alkylierung unter Verwendung von Kaliumcarbonat ( $K_2CO_3$ )   | 57        |
| 3.1.5.3.2  | N-Alkylierung unter Verwendung von Butyllithium (BuLi)  | 57        |
| 3.1.5.3.3  | N-Alkylierung unter Verwendung von Natriumhydrid (NaH)  | 57        |
| 3.1.5.3.4  | N-Alkylierung unter Verwendung von Kaliumcarbonat / 18-Krone-6  | 58        |
| 3.1.5.3.5  | N-Alkylierung unter Verwendung von Kalium- <i>tert.</i> -butylat / 18-Krone-6                           | 58        |
| 3.1.5.3.6  | N-Alkylierung unter Verwendung von NaOH / abs. DMSO   | 58        |
| 3.1.5.4    | Methode B: Reduktive Alkylierung  | 60        |
| 3.1.5.4.1  | Synthese der Acetanilid-Derivate <b>F</b> und N-Ethyl-Anilin-Derivate <b>G</b>                          | 60        |
| 3.1.5.4.2  | Synthese der 2-(N-Ethylanilino)methylenmalonsäurediethylester <b>H</b>                                  | 61        |
| 3.1.5.4.3  | Thermische Cyclokondensation  | 61        |
| 3.1.6      | Synthese der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren <b>E</b>                                 | 62        |
| <b>3.2</b> | <b>Derivatisierung der 4-Chinolon-Grundkörper</b>   | <b>63</b> |
| 3.2.1      | Darstellung der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxamide  | 63        |
| 3.2.1.1    | Synthesestrategie: Gemischtes Anhydrid  | 63        |
| 3.2.1.2    | Mikrowellen-unterstützte Synthese der Carbonsäureamide  | 65        |
| 3.2.2      | Darstellung der 4-Alkylamino-chinolin-3-carboxamide <b>J</b>  | 68        |
| 3.2.3      | Darstellung der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxamide <b>L</b>                               | 69        |
| 3.2.3.1    | Synthesestrategie: Amidierung über gemischtes Anhydrid  | 69        |
| 3.2.3.2    | Synthese über das Säurechlorid  | 72        |
| 3.2.4      | Darstellung der 7-Piperidinyl-4-chinolon-3-carbonsäuren <b>M</b>  | 74        |
| 3.2.5      | Darstellung der 7-Piperidinyl-4-chinolon-3-carboxamide <b>N</b>   | 75        |
| <b>3.3</b> | <b>Cycloaracylierungsverfahren</b>  | <b>76</b> |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| 3.3.1      | Synthese des 2,4-Dichlor-5-fluorbenzoylessigsäureethylesters   | 77        |
| 3.3.2      | Synthese des (2,4-Dichlor-5-fluor-benzoyl)-3-ethoxyacrylsäureethylesters                               | 77        |
| 3.3.3      | Synthese der 3-Arylamino-2-(2,4-dichlor-5-fluor-benzoyl)-acrylsäureethyl-<br>ester <b>R</b>            | 78        |
| 3.3.4      | Synthese der 1-Aryl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbon-<br>säureethylester <b>S</b>   | 78        |
| 3.3.5      | Synthese der 1-Aryl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbon-<br>säuren <b>T</b>            | 79        |
| 3.3.6      | Synthese der 1-(2-Fluorphenylamino)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-piperazinyl-<br>chinolin-3-carbonsäure | 80        |
| <b>3.4</b> | <b>Synthese des 4-Chinolon-NIQ-Hybrids</b>   | <b>81</b> |
| 3.4.1      | Synthesstrategie I   | 81        |
| 3.4.1.1    | Einführung der Acetylschutzgruppe  | 82        |
| 3.4.1.2    | Radikalische Bromierung der Methylfunktion   | 82        |
| 3.4.1.3    | N-Alkylierung von Phthalimid   | 84        |
| 3.4.1.3.1  | Alkylierung des Phthalimid-Kaliums nach Standardverfahren  | 85        |
| 3.4.1.3.2  | Mikrowellen-unterstützte Alkylierung des Phthalimid-Kaliums  | 85        |
| 3.4.1.3.3  | Alkylierung mittels katalytischen Halogenaustausches   | 85        |
| 3.4.2      | Synthesstrategie II  | 87        |
| 3.4.2.1    | Einführung der Amid-Funktion   | 88        |
| 3.4.2.2    | Reduktion der Amid-Funktion  | 88        |
| 3.4.2.2.1  | Reduktion mit Natriumborhydrid (NaBH <sub>4</sub> )  | 89        |
| 3.4.2.2.2  | Reduktion mit Diboran  | 89        |
| 3.4.2.2.3  | Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid   | 90        |
| 3.4.2.3    | Maskierung der nukleophilen aromatischen Amin-Funktion   | 91        |
| 3.4.2.4    | Einführung lipophiler Substituenten  | 92        |
| 3.4.2.4.1  | Synthese des Benzylamid-Derivats   | 92        |
| 3.4.2.4.2  | Alkylierung der Phenolfunktion   | 93        |
| 3.4.2.5    | Säurekatalysierte BOC-Abspaltung   | 94        |
| 3.4.2.6    | Reduktion der Amid-Funktion  | 94        |
| 3.4.3      | Synthesstrategie III   | 96        |
| 3.4.3.1    | Aufbau des 4-Chinolon-Grundgerüsts mittels Gould-Jacobs-Reaktion                                       | 97        |
| 3.4.3.2    | Freisetzung der Carbonsäurefunktion  | 97        |
| 3.4.3.2.1  | Wässrige, basenkatalysierte Esterhydrolyse   | 98        |
| 3.4.3.2.2  | Enzymatische Esterhydrolyse  | 98        |
| 3.4.3.3    | Einführung der Acetoxy-Funktion  | 99        |
| 3.4.4      | Synthesstrategie IV  | 100       |
| 3.4.4.1    | Katalytische Reduktion der Nitril-Funktion zum primären Amin   | 101       |
| 3.4.4.1.1  | Reduktionssystem Co <sub>2</sub> B / NaBH <sub>4</sub>   | 102       |
| 3.4.4.1.2  | Reduktionssystem Co <sub>2</sub> B / tert. Butylamin-Boran   | 102       |
| 3.4.4.1.3  | Reduktionssystem B <sub>2</sub> H <sub>6</sub>   | 103       |
| 3.4.4.1.4  | Umsetzung mit Diethylethoxymethylenmalonat   | 104       |

# INHALTSVERZEICHNIS

---

|            |  |            |
|------------|--|------------|
| 3.4.4.1.5  | Einführung einer N-Benzyl-Carbamoyl-Schutzgruppe             | 105        |
| 3.4.4.2    | Aufbau des 4-Chinolon-Grundgerüsts                           | 106        |
| 3.4.4.3    | Basenkatalysierte Esterhydrolyse und Schutzgruppenabspaltung | 107        |
| 3.4.4.3.1  | Halogensubstitution  | 107        |
| <b>3.5</b> | <b>Random Chemistry</b>                                      | <b>109</b> |
| 3.5.1      | Mischen der Ausgangscocktails C                              | 109        |
| 3.5.2      | Bestrahlung  | 110        |
| 3.5.3      | Bioaktivitätsgeleitete Aufarbeitung                          | 110        |
| 3.5.3.1    | Analytisches Screening der bestrahlten Proben                | 110        |
| 3.5.3.2    | Fraktionierung der Produktcocktails C*1-C*8                  | 111        |
| 3.5.3.3    | Erste Aktivitätstestung generierter Produktfraktionen        | 111        |
| <b>4</b>   | <b>TESTUNG UND ERGEBNISSE</b>                                | <b>117</b> |
| <b>4.1</b> | <b>Übersicht antimikrobieller Aktivitäten</b>                | <b>117</b> |
| 4.1.1      | Antitrypanosomale Aktivitäten                                | 119        |
| 4.1.2      | Antileishmaniale Aktivitäten                                 | 121        |
| <b>4.2</b> | <b>Antivirale Wirkstoffe</b>                                 | <b>122</b> |
| 4.2.1      | Der Fusionsassay   | 122        |
| 4.2.2      | Ergebnisse der virologischen Testungen                       | 123        |
| 4.2.3      | Abschließende Betrachtung der virologischen Ergebnisse       | 128        |
| <b>4.3</b> | <b>Molecular Modelling</b>                                   | <b>129</b> |
| 4.3.1      | Identifizierung einer neuen Leistruktur                      | 129        |
| 4.3.2      | Docking Experimente: Masern-Virus-Fusionsinhibitoren         | 130        |
| 4.3.3      | Docking-Experimente: Nipah-Virus-Fusionsinhibitoren          | 130        |
| 4.3.4      | Diskussion der Molecular-Modelling-Experimente               | 132        |
| <b>5</b>   | <b>ZUSAMMENFASSUNG</b>                                       | <b>133</b> |
| <b>6</b>   | <b>SUMMARY</b>   | <b>139</b> |
| <b>7</b>   | <b>EXPERIMENTELLER TEIL</b>                                  | <b>144</b> |
| <b>7.1</b> | <b>Allgemeine Angaben</b>                                    | <b>144</b> |
| 7.1.1      | Verwendete Geräte  | 144        |
| 7.1.2      | Chromatographie  | 145        |
| 7.1.3      | Chemikalien und Lösungsmittel                                | 146        |

|            |   |            |
|------------|---|------------|
| 7.1.4      | Abkürzungen   | 147        |
| <b>7.2</b> | <b>Darstellung der 4-Chinolon-Grundkörper</b>   | <b>148</b> |
| 7.2.1      | Synthese der Anilinomethylenmalonsäurediethylester <b>1-19</b>  | 148        |
| 7.2.2      | Synthese der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester <b>20-32, 35-40</b>   | 153        |
| 7.2.3      | Synthese der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-Derivate <b>44-58</b>   | 158        |
| 7.2.4      | Syntheseweg A - Synthese der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester <b>59-70</b>  | 162        |
| 7.2.4.1    | <i>N</i> -Alkylierung: Methode a (NaH / abs. DMF)   | 162        |
| 7.2.4.2    | <i>N</i> -Alkylierung: Methode b (18-Krone-6 / Kaliumcarbonat)  | 162        |
| 7.2.4.3    | <i>N</i> -Alkylierung: Methode c (18-Krone-6 / Kalium- <i>tert.</i> -butylat)   | 163        |
| 7.2.4.4    | <i>N</i> -Alkylierung: Methode d (NaOH / DMSO)  | 163        |
| 7.2.5      | Syntheseweg B – Reduktive Acetylierung  | 168        |
| 7.2.5.1    | Synthese der Acetanilide <b>71-75</b>   | 168        |
| 7.2.5.2    | Synthese der <i>N</i> -Ethylanilin-Derivate <b>76-80</b>  | 170        |
| 7.2.5.3    | Synthese der 2-(( <i>N</i> -Ethylanilino)methylen)malonsäurediethylester <b>81-83</b>   | 172        |
| 7.2.6      | Synthese der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren <b>85-93</b>   | 174        |
| <b>7.3</b> | <b>Darstellung der 4-Chinolon-Derivate</b>  | <b>178</b> |
| 7.3.1      | Synthese der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxamide <b>94-99</b>  | 178        |
| 7.3.1.1    | Synthese des <i>N</i> -(Benzyl)-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamids <b>94</b>  | 179        |
| 7.3.1.2    | Synthese des <i>N</i> -(Benzyl)-4-oxo-6-trifluormethyl-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamids <b>95</b>   | 180        |
| 7.3.1.3    | Synthese des <i>N</i> -(Benzyl)-4-oxo-7-trifluormethyl-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamids <b>96</b>   | 181        |
| 7.3.1.4    | Synthese des <i>N</i> -(Cyclopropylmethyl)-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamids <b>97</b>   | 182        |
| 7.3.1.5    | Synthese des <i>N</i> -(Cyclopropylmethyl)-4-oxo-7-trifluormethyl-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamids <b>98</b>  | 183        |
| 7.3.1.6    | Synthese des 6-Chlor-5-nitro- <i>N</i> -(2-pyridinylmethyl)-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamids <b>99</b>  | 184        |
| 7.3.2      | Darstellung der 4-Alkylamin-chinolin-3-carboxamide <b>100-102</b> und der 4-Alkylamin-chinolin-3-carbonsäuren <b>103-105</b>  | 185        |
| 7.3.2.1    | Synthese des <i>N</i> -(Propyl)-4-(propylamin)-7-trifluormethyl-chinolin-3-carboxamids <b>100</b> und der 4-(Propylamin)-7-trifluormethyl-chinolin-3-carbonsäure <b>103</b>             | 186        |
| 7.3.2.2    | Synthese des <i>N</i> -(Benzyl)-4-(benzylamin)-7-trifluormethyl-4-oxo-chinolin-3-carboxamids <b>101</b> und der 4-(Benzylamin)-7-trifluormethyl-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure <b>104</b> | 187        |
| 7.3.2.3    | Synthese des <i>N</i> -(4-Hydroxymethylphenyl)-(4-hydroxymethyl-phenylamin)-7-trifluormethyl-4-oxo-chinolin-3-carboxamids <b>102</b>  | 189        |
| 7.3.3      | Synthese der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolonamide <b>105-116</b>   | 190        |
| 7.3.3.1    | Synthese des <i>N</i> -(4-Aminobenzyl)-1-ethyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamids <b>105</b>  | 191        |
| 7.3.3.2    | Synthese des <i>N</i> -(4-Aminobenzyl)-1-ethyl-4-oxo-6-trifluormethyl-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamids <b>106</b>   | 192        |
| 7.3.3.3    | Synthese von <i>N</i> -(Cyclopropylmethyl)-1-ethyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid <b>107</b>   | 193        |

|            |   |            |
|------------|---|------------|
| 7.3.3.4    | Synthese von N-(Cyclopropylmethyl)-1-ethyl-4-oxo-6-trifluormethyl-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid <b>108</b>  | 194        |
| 7.3.3.5    | Synthese von 1-Ethyl-6-fluor-4-oxo-N-(2-pyridinylmethyl)-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid <b>109</b>   | 195        |
| 7.3.3.6    | Synthese von 1-Ethyl-4-oxo-N-(2-pyridinylmethyl)-6-trifluor-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid <b>110</b>  | 196        |
| 7.3.3.7    | Synthese von 1-Ethyl-N-(2-methoxybenzyl)-4-oxo-6-trifluor-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamide <b>111</b>   | 197        |
| 7.3.3.8    | Synthese von 7-Chlor-1-ethyl-6-fluor-N-(2-methoxybenzyl)-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid <b>112</b>   | 198        |
| 7.3.3.9    | Synthese von N-(4-Chlorbenzyl)-1-ethyl-4-oxo-7-trifluormethyl-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid <b>113</b>  | 199        |
| 7.3.3.10   | Synthese von N-(3-Chlor,4-fluorphenyl)-1-ethyl-4-oxo-7-trifluormethyl-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid <b>114</b>  | 200        |
| 7.3.3.11   | Synthese von 1-Ethyl-N-(2-hydroxymethylbenzyl)-4-oxo-7-trifluormethyl-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid <b>115</b>  | 201        |
| 7.3.3.12   | Synthese von 1-Ethyl-N-(4-piperidinylmethyl)-4-oxo-7-trifluormethyl-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid <b>116</b>  | 202        |
| 7.3.4      | Synthese der 1-Alkyl-1,4-dihydro-7-piperidinyl-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren <b>117, 118</b>  | 203        |
| 7.3.4.1    | Synthese von 7-(4-Carbamoyl-piperidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure <b>117</b> und 7-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl)-1-ethyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure <b>118</b>   | 203        |
| 7.3.5      | Synthese der 1-Alkyl-1,4-dihydro-7-piperazinyl-4-oxo-chinolin-3-carboxamide <b>119, 120</b>   | 205        |
| 7.3.5.1    | Synthese von 7-(4-Carbamoyl-piperidin-1-yl)-N-(2,4-dichlorbenzyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid <b>119</b> und N-(2,4-dichlorbenzyl)-7-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl)-1-ethyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid <b>120</b> | 205        |
| 7.3.6      | Darstellung der 4-Chinolon-Derivate mittels Cycloaracylierungsverfahrens  | 208        |
| 7.3.6.1    | Synthese des 2,4-Dichlor-5-fluorbenzoylessigsäureethylesters <b>121</b>   | 208        |
| 7.3.6.2    | Synthese des (2,4-Dichlor-5-fluor-benzoyl)-3-ethoxyacrylsäureethylesters <b>122</b>   | 209        |
| 7.3.6.3    | Synthese der 3-(2-Fluorphenylamino)-2-(2,4-dichlor-5-fluor-benzoyl)-acrylsäureethylesters <b>123</b> und 3-(4-Fluorphenylamino)-2-(2,4-dichlor-5-fluor-benzoyl)-acrylsäureethylesters <b>124</b>  | 209        |
| 7.3.6.4    | Synthese des 1-(4-Fluorphenylamino)-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylesters <b>125</b> und 1-(2-Fluorphenylamino)-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylesters <b>126</b>  | 210        |
| 7.3.6.5    | Synthese der 1-(4-Fluorphenylamino)-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure <b>127</b> und 1-(2-Fluorphenylamino)-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure <b>128</b>  | 211        |
| 7.3.6.6    | Synthese des 1-(2-Fluorphenylamino)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-piperazinyl-chinolin-3-carbonsäure <b>129</b>   | 213        |
| <b>7.4</b> | <b>Darstellung des Naphthylisochinolin-4-Chinolon-Hybrids 136</b>   | <b>214</b> |
| 7.4.1      | Synthesestrategie I   | 214        |
| 7.4.1.1    | Synthese des 2-Methyl-5-nitro-essigsäurephenylesters <b>130</b>   | 214        |
| 7.4.1.2    | Synthese des 2-Brommethyl-5-nitro-essigsäurephenylesters <b>131</b>   | 215        |
| 7.4.1.2.1  | Methode A: Verwendung des Radikalstarters Dibenzoylperoxid in CCl <sub>4</sub>  | 215        |

|            |  |            |
|------------|--|------------|
| 7.4.1.2.2  | Methode B: Radikalstart durch Lichtinduktion in CCl <sub>4</sub>   | 216        |
| 7.4.2      | Synthesestrategie II   | 217        |
| 7.4.2.1    | Synthese des 4-Amino-2-hydroxybenzamids <b>137</b>   | 217        |
| 7.4.2.2    | Synthese des 5-Amino-2-aminomethylphenoldihydrochlorids <b>138</b>   | 218        |
| 7.4.2.3    | Synthese der 4- <i>tert.</i> -Butoxycarbonylamino-2-hydroxybenzoesäure <b>139</b>  | 219        |
| 7.4.2.4    | Synthese des (4-Benzylcarbamoyl-3-hydroxy-phenyl)-carbaminsäure- <i>tert.</i> -butyl-<br>esters <b>140</b>                           | 220        |
| 7.4.2.5    | Synthese des (4-Benzylcarbamoyl-3-benzyloxy-phenyl)-carbaminsäure- <i>tert.</i> -butyl-<br>esters <b>143</b>                         | 221        |
| 7.4.2.6    | Synthese von 4-Amino- <i>N</i> -benzyl-2-hydroxybenzamid <b>141</b> und 4-Amino- <i>N</i> -benzyl-2-<br>benzyloxybenzamid <b>144</b> | 222        |
| 7.4.3      | Synthesestrategie IV   | 224        |
| 7.4.3.1    | Synthese des 4-Aminomethyl-3-chlor-phenylamindihydrochlorids <b>150</b>  | 224        |
| 7.4.3.2    | Synthese des 3-[4-(2,2-Bis-ethoxycarbonyl-vinylamino)-2-hydroxy-benzylamino]-2-<br>ethoxycarbonyl-acrylsäureethylesters <b>153</b>   | 225        |
| 7.4.3.3    | Synthese des (4-Amino-2-chlor-benzyl)-carbaminsäurebenzylesters <b>154</b>   | 226        |
| 7.4.3.4    | Synthese des 2-(4-Carbamoylsäurebenzylester-3-chlor-phenylamino-)methylen-<br>malonsäurediethylesters <b>155</b>                     | 227        |
| 7.4.3.5    | Synthese des 6-Carbamoylsäurebenzylester-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-<br>carbonsäureethylester <b>156</b>                   | 228        |
| 7.4.3.6    | Synthese von 7-Chlor-1,4-dihydro-6-methylamino-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-<br>Hydrochlorid <b>157</b>                              | 229        |
| <b>8</b>   | <b>ANHANG</b>  | <b>230</b> |
| <b>8.1</b> | <b>Überblick synthetisierter Verbindungen</b>  | <b>230</b> |
| <b>8.2</b> | <b>HPLC-Methoden</b>   | <b>233</b> |
| <b>8.3</b> | <b>Literaturverzeichnis</b>  | <b>144</b> |





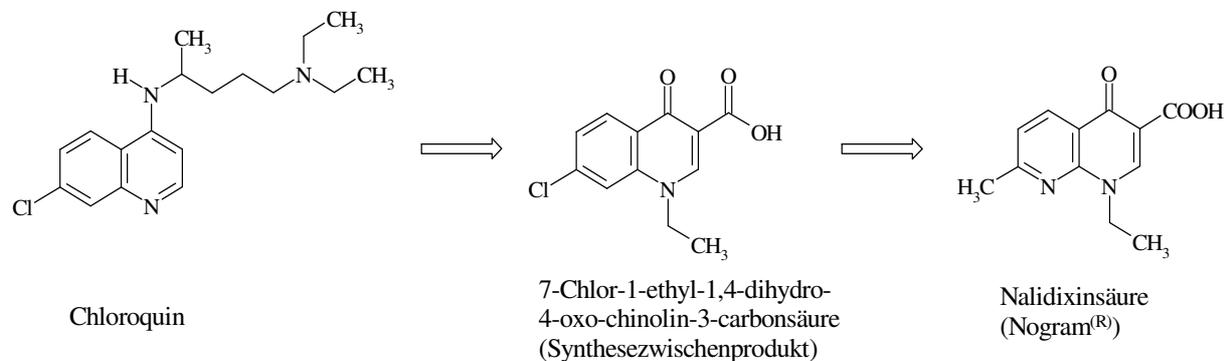


# 1 Einleitung

## 1.1 Fluorchinolone – Wirkung und Wirkspektren

### 1.1.1 Die Entwicklung der Chinolone

Bei den Fluorchinolonen handelt es sich um rein synthetisch hergestellte, niedermolekulare, antibakteriell wirksame Verbindungen. Infolge ihrer Herkunft sind sie daher eher den Chemotherapeutika als den Antibiotika zu zurechnen.



**Abbildung 1:** Nalidixinsäure, erstes zugelassenes Chinolon-Antibiotikum, leitet sich von einem Synthesezwischenprodukt aus der Chloroquin-Synthese ab.

Die Geschichte der Chinolon-Antiinfektiva begann 1962, als Leshner *et al.*<sup>1</sup> von der Synthese der Nalidixinsäure (Abbildung 1) berichteten, jener Verbindung, die kurze Zeit später als erster Vertreter dieser Verbindungsklasse unter dem Namen Nogram<sup>®</sup> auf den Markt gebracht wurde.<sup>2</sup> Abgeleitet von einem antibakteriell-wirksamen Zwischenprodukt aus der Chloroquin-Synthese verfügte dieses 1,8-Naphthyridon-Derivat, verglichen mit den folgenden Fluorchinolonen, nur über eine schwache Wirksamkeit, weshalb es ausschließlich zur Behandlung von unkomplizierten Blasenkrankungen zugelassen war.<sup>2</sup> In den kommenden Jahrzehnten folgten eine Vielzahl weiterer Derivate. Besonders die Einführung neuer Synthesemethoden, wie z. B. dem Cycloaracylierungsverfahren nach Grohe-Heitzer (1975), gab neue Impulse und ermöglichte eine progressive strukturelle Weiterentwicklung. Bis heute hat sich die Gruppe der Chinolone zu einer großen Substanzklasse mit mehr als 10.000 synthetisierten Analoga entwickelt.<sup>3</sup>

Die schrittweise Weiterentwicklung dieser Substanzklasse, ersichtlich in einer zunehmenden Substitutionsmusteroptimierung und eines analog verbesserten Wirkprofils, wird durch die

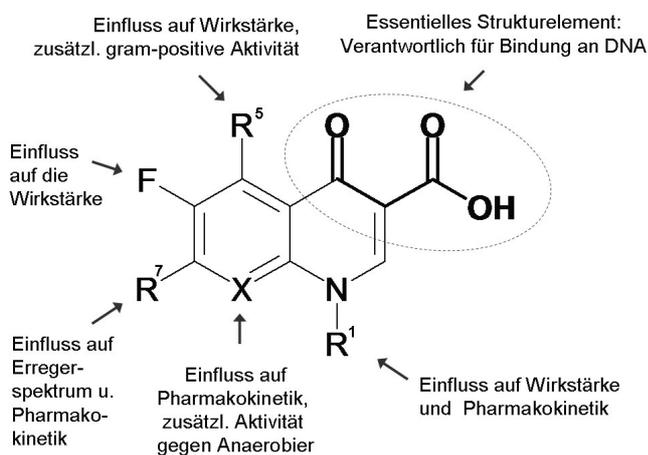
Einteilung in sogenannte Generationen ausgedrückt (Abbildung 3): Vertreter der ersten Generation wie z. B. Nalidixinsäure, Flumequin oder Pipemidsäure zeichneten sich zunächst noch durch ein einfaches Substitutionsmuster, eine relativ schwache Aktivität gegen gram-negative Bakterien, eine geringe orale Absorption und eine rasche Resistenzentwicklung aus. Mit den Vertretern der zweiten Generation, allen voran mit Norfloxacin, der Muttersubstanz der modernen Fluorchinolone, gelang der entscheidende Durchbruch in der Chinolon-Entwicklung. Es folgten Ciprofloxacin, Ofloxacin und Levofloxacin, die ebenfalls alle einen basischen Piperazinring in 7-Position mit einem Fluorsubstituenten in 6-Position kombinierten. Mit diesem Substitutionsmuster ließ sich nicht nur die Pharmakokinetik verbessern, sondern auch das Wirkspektrum entscheidend ausweiten. Erstmals konnten gram-positive Erreger und *Pseudomonas aeruginosa* wirksam bekämpft werden. Vertreter der dritten Generation, wie z. B. Gatifloxacin oder Moxifloxacin, verbinden in der Regel einen Cyclopropylring in 1-Position mit einem Fluorsubstituenten in 6-Position, einem großen cyclischen Amins substituenten mit basischen Eigenschaften in 7-Position und einem Methoxyrest in 8-Position. Dadurch ließ sich das Spektrum der erfassten Erreger nochmals entscheidend u. a. gegen Anaerobier und atypische Erreger ausdehnen (vgl. 1.1.2).

Aktuell finden sich die wichtigsten Vertreter dieser Arzneistoffgruppe unter den mit am häufigsten eingesetzten Antibiotika und bilden in Amerika hinter den Cephalosporinen (27 %) und den Makroliden (20 %) mit 18 % das drittgrößte Segment des Antibiotikamarktes.<sup>4</sup>

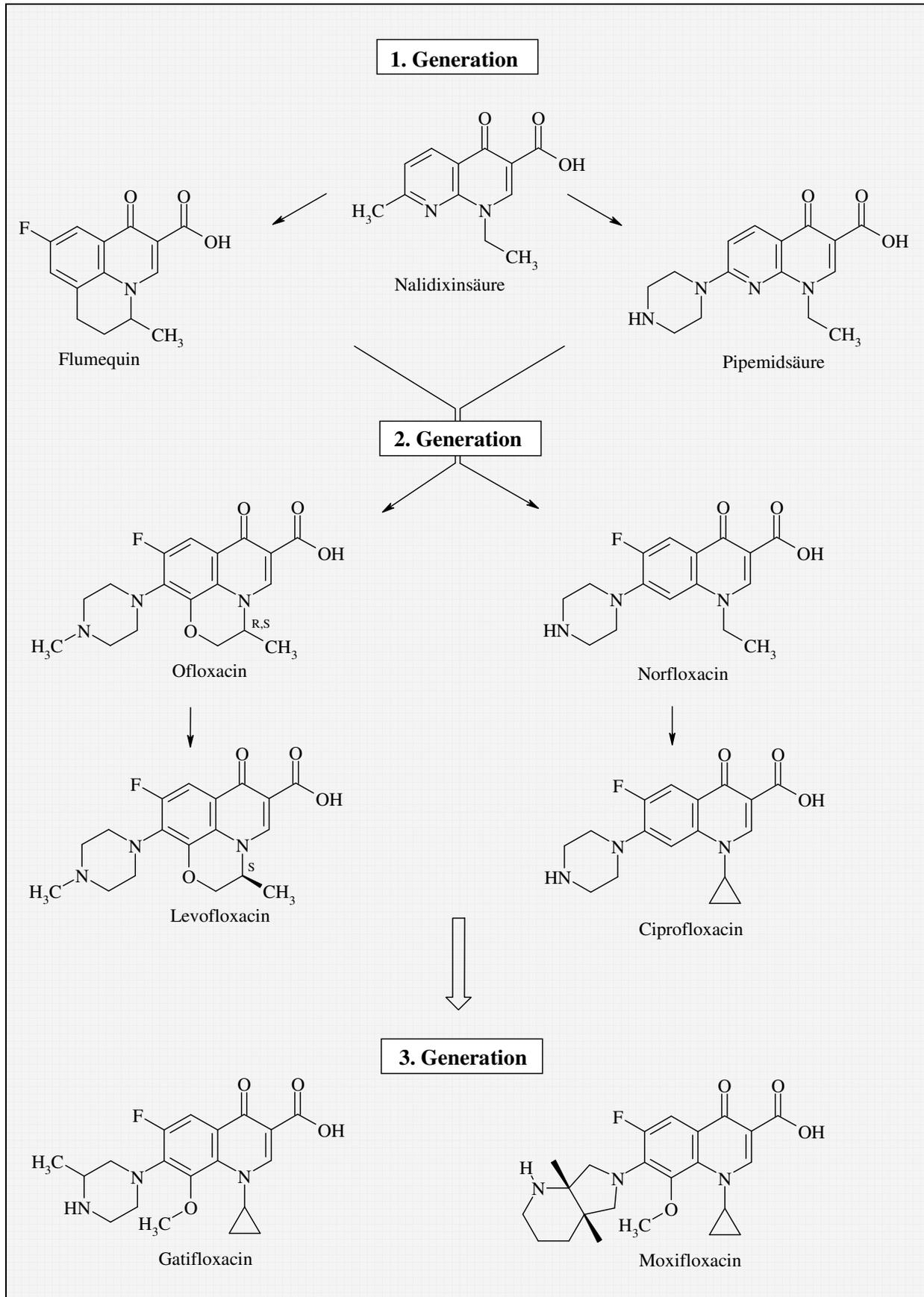
### 1.1.2 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Im Laufe der Chinolon-Evolution haben sich für das antibakterielle Wirkspektrum das Grundgerüst wie auch das Substitutionsmuster als wesentlich erwiesen. Aktuell kennt man zwei eigenständige Wirkstoffklassen (Abbildung 2), die der Chinolone (X=C) und die der

Naphthyridone (X=N), die sich aus der Chloroquin-Grundstruktur entwickelt haben.



**Abbildung 2:**  
Grundgerüst der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren (X=C) mit assoziierten Struktur-Wirkungsbeziehungen (modifiziert nach<sup>6</sup>).



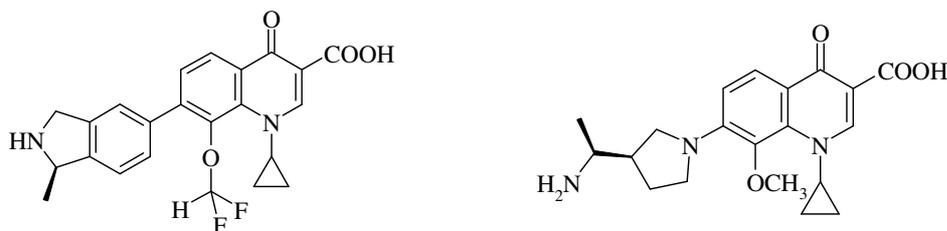
**Abbildung 3:** Wichtige Vertreter aus der Gruppe der Chinolon-Antibiotika und deren Unterteilung in drei Generationen.

Die derzeit eingesetzten Chinolon-Antibiotika basieren alle auf einem gemeinsamen Grundgerüst (Abbildung 2) mit der für die antibakterielle Wirksamkeit essentiellen  $\beta$ -Keto-Carbonsäurefunktion in Position 3 und 4. Variationen im Substitutionsmuster modifizieren bzw. entscheiden über das antibakterielle Spektrum sowie mögliche assoziierte Neben- und Wechselwirkungen: Der Substituent am Stickstoff ( $\mathbf{R}^1$ ) hat direkten Einfluss auf die Wirkstärke. Bevorzugt werden kleine, aliphatische Gruppen wie z. B. ein Cyclopropyl- oder Ethylrest, die zusätzliche Aktivität im gram-negativen Bereich schaffen.<sup>5</sup> Position 5 ( $\mathbf{R}^5$ ) kann mit kleinen, polaren Gruppen substituiert sein, Amino- bzw. Hydroxylgruppen sind möglich, wobei dies zu keinem therapeutischen Vorteil führt. Der entscheidende Durchbruch gelang 1982 mit der Einfuhr eines **Fluor**-Substituenten in Position 6 ( $\mathbf{R}^6$ ). Mit dieser einfachen Substitution konnte die Gyrase-Inhibition um das 10-fache gesteigert, die Plasmaproteinbindung reduziert und die Zellpenetration verbessert werden. Insgesamt ließ sich so eine höhere antibakterielle Wirksamkeit erreichen.<sup>6</sup> Auch gegen gram-positive Erreger konnte eine, wenn auch nur schwache Aktivität erzielt werden, ein Effekt, der aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit jedoch nur von untergeordneter Relevanz war. Die Einführung eines basischen Restes in Position 7 ( $\mathbf{R}^7$ ) verbesserte die orale Bioverfügbarkeit und erhöhte das Verteilungsvolumen und die Membranpermeabilität der Substanzen. In der Vergangenheit haben sich besonders stickstoffhaltige Fünfring- bzw. Sechsring-Heterocyclen bewährt: so vermitteln Piperazin-Derivate (Norfloxacin) gute gram-negative, 3-Aminomethylpyrrolidinylderivate (Gemifloxacin) oder Pyrrolo[3,4-b]pyridinyl-Substituenten (Moxifloxacin) gute gram-positive Wirksamkeit. Insgesamt gilt, dass mit zunehmender Größe des basischen Substituenten Topoisomerase-IV zur bevorzugten Zielstruktur wird und die gram-positive Aktivität an Relevanz gewinnt.<sup>7</sup> Während bei älteren Chinolonen noch deutliche Unterschiede in ihrer relativen Affinität zur Gyrase bzw. zur Topoisomerase-IV zu erkennen sind, zeigen neuere Verbindungen annähernd gleiche Affinitäten zu beiden Zielstrukturen und werden daher auch als *Dual-Target*-Inhibitoren bezeichnet.<sup>7</sup> Daneben sinkt mit der Größe des basischen Substituenten ( $\mathbf{R}^7$ ) auch die Inhibition der mischfunktionellen Oxygenase Cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) bzw. das Ausmaß an pharmakokinetischer Interaktion mit anderen Arzneistoffen wie Theophyllin, Warfarin, Clozapin, die über CYP1A2 verstoffwechselt werden.<sup>8</sup> Die beiden Chinolon-Derivate Moxifloxacin und Gatifloxacin kombinieren einen großen basischen Substituenten in Position 7 mit einem Methoxysubstituenten in Position 8 ( $\mathbf{R}^8$ ). Letzterer bewirkt eine signifikante Steigerung in der Affinität zur GyrA-Untereinheit mit einer letztendlich erhöhten bakteriziden Aktivität - auch gegen einige bereits resistente Keime (u. a. *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*).<sup>9,10</sup>

### 1.1.2.1 Weiterentwicklungen in der Fluorsubstitution:

Die Gruppe der 6-Desfluor-Chinolone: Lange Zeit blieb das Dogma des Fluor-Substituenten in 6-Position unangetastet, bis 1999 erstmals von aktiven Desfluorderivaten die Rede war. Der Fluor-Substituent befindet sich bei diesen Verbindungen erstmalig an 8-Position, womit ein modifiziertes Wirkprofil - exzellente Wirksamkeit gegen *Staphylococcus aureus* und Atemwegskeime<sup>11</sup> - unter Beibehaltung der pharmakokinetischen Eigenschaften erzielt werden konnte. Man vermutet, dass sie auf ähnliche Weise, aber doch mit einer anderen Bindestelle interagieren. Garenoxacin-Mesylat (Abbildung 4), der erste potente Vertreter, musste von Schering allerdings Juli 2007 aus der klinischen Prüfung zurückgezogen werden, weil die Wirksamkeit der Verbindung von der EMEA (European Medicines Agency) nicht für ausreichend erachtet wurde bzw. Bedenken gegenüber einigen Nebenwirkungen (Blutdruckabfall, Auswirkung auf die Blutzuckerregelung) vorlagen.<sup>12</sup>

Die Gruppe der NFQs (*non-fluorinated quinolones*): Von Procter & Gamble Pharmaceuticals (Mason, Ohio) wurde eine Reihe von Chinolon-Derivaten entwickelt, die gänzlich auf einen Fluor-Substituenten verzichteten. Ziel hierbei war es, eine neue Chinolon-Klasse zu generieren, die die Halogen-assoziierten Nebenwirkungen (vgl. 1.1.2.2) entbehrt und zudem bestehende Resistenzen umgeht.<sup>13</sup> Die bisherigen Derivate (z. B. PGE9262932, Abbildung 4) inhibieren sowohl die Gyrase als auch die Topoisomerase-IV.<sup>14</sup>



Garenoxacin (BMS-284756)

PGE9262932

**Abbildung 4:** Weiterentwicklungen in der Fluorsubstitution - Garenoxacin als Vertreter der Desfluor-6-chinolone und PGE9262932 als Vertreter der NFQ's (non-fluorinated quinolones).

### 1.1.2.2 Das Nebenwirkungsprofil

Insgesamt zeigen die Fluorchinolone eine gute Verträglichkeit und nur bei etwa 5% der Behandelten sind die für Antiinfektiva gängigen Begleiterscheinungen wie Durchfall, Schwindel und Kopfschmerzen zu beobachten. Darüber hinaus existieren aber eine Reihe gruppenspezifischer und zum Teil gefährlicher Nebenwirkungen, auf Grund derer einzelne Präparate wenige Jahre nach ihrer Zulassung vollständig vom Markt zurückgezogen werden

mussten. Zu nennen sind u. a. Temafloxacin (Teflox<sup>®</sup>, hämolytisch-urämisches Syndrom), Sparfloxacin (Zagam<sup>®</sup>, Verlängerung der QT-Zeit, schwere Phototoxizität), Tosufloxacin (Tosuxacin<sup>®</sup>, Nierenschäden, kardiale Nebenwirkungen), Trovafloxacin (Trovan<sup>®</sup>, Leberschäden), Gatifloxacin (Bonoq<sup>®</sup>, hyper-/hypoglykämische Krisen) und Grepafloxacin (Raxar<sup>®</sup>, Kardiotoxizität: Verlängerung des QT-Intervalles).<sup>3</sup>

Einige dieser Nebenwirkungen konnten bislang mit einem bestimmten Substitutionsmuster in Verbindung gebracht werden: So scheint eine C5-Substitution kardiotoxische Nebenwirkungen zu begünstigen, aliphatische Seitenketten des basischen Substituenten (Position 7) mit einer GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Inhibition assoziiert zu sein und ein Fluorsubstituent in Position 8 ein phototoxisches Potential mit sich zu bringen.

### 1.1.3 Klassifizierung der Chinolone

Die Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) unterteilte 1998 erstmals alle sich auf dem Markt befindlichen fluorierten Chinolone, um dem behandelnden Arzt eine nach Indikationslage gezielte Wirkstoffauswahl zu ermöglichen. Tabelle 1 spiegelt die aktuelle Unterteilung in vier Gruppen wieder, die im Jahre 2004 letztmals überarbeitet wurde.

| Gruppe | Vertreter                | Wirkspektrum  | Indikation  |
|--------|--------------------------|---|---|
| 0      | Nalidixinsäure           | Enterobakterien   | keine Anwendung mehr  |
| 1      | Norfloxacin              | gram-negative Stäbchen, Pseudomonas   | Harnwegsinfektionen (hohe Urinkonzentration)  |
| 2      | Ciprofloxacin, Ofloxacin | schwache Aktivität gegen: Enterobakterien, Staphylokokken, Pneumokokken, Enterokokken<br>atypische Erreger: Mycoplasmen, Chlamydien | - Atem- und Harnwegsinfektionen<br>- Haut-, Weichteil-, Gelenkinfektionen<br>- gastrointestinale Infektionen<br>- systemische Infektionen |
| 3      | Levofloxacin             | verbesserte Aktivität gegen: Staphylokokken, Pneumokokken, Enterokokken u. atypische Erreger  | Hauptindikationen: Atemwegsinfektionen  |
| 4      | Moxifloxacin             | verbesserte Aktivität gegen: gram-positive, atypische Erreger u. Anaerobier   | - Atemwegsinfektionen<br>- Haut- und Weichteilinfektionen<br>- intraabdominale Infektionen  |

**Tabelle 1:** Einteilung der Fluorchinolone nach Empfehlung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft.<sup>15</sup>

Diese Klassifizierung orientiert sich vornehmlich an den jeweiligen Hauptindikationen, wobei zwischen den einzelnen Gruppen fließende Übergänge bestehen. Die anfänglichen Chinolone wie Nalidixinsäure oder Cinoxacin kommen nicht mehr zur Anwendung. In **Gruppe I** werden die oralen Chinolone zusammengefasst, die bei unproblematischen Harnwegsinfektionen eingesetzt werden. Die Fluorchinolone der zweiten Gruppe haben dagegen ein größeres Wirkspektrum und werden u. a. bei Weichteilinfektionen eingesetzt. Vertreter der **Gruppe III** und **IV** zeichnen sich durch verbesserte Aktivität gegen gram-positive und „atypische“ Erreger aus, wobei die Fluorchinolone der **Gruppe IV** auch Anwendung gegen Anaerobier finden.<sup>15</sup>

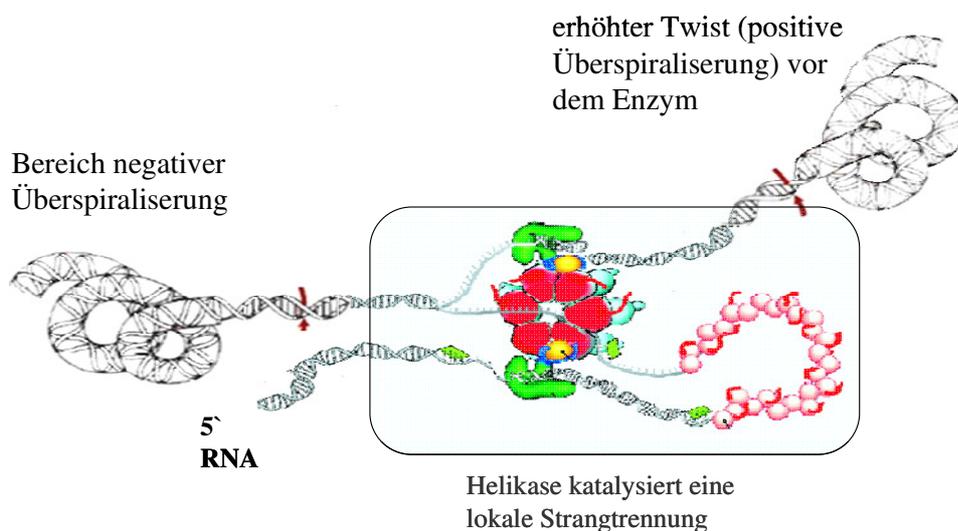
Alle Fluorchinolone verteilen sich extra- und intrazellulär, haben ein dementsprechend hohes Verteilungsvolumen und zeigen in der Regel eine sehr gute Gewebegängigkeit und Bioverfügbarkeit.

## **1.1.4 Die antibakterielle Aktivität der Chinolone**

### 1.1.4.1 DNS-Topologie in der Zelle

Sowohl pro- als auch eukaryotische Zellen enthalten ihr Erbmateriale in Form von doppelsträngiger, überwiegend  $\alpha$ -helikaler Desoxyribonukleinsäure (DNS), ihre Genome sind dabei auf unterschiedliche Weise organisiert: Bei Bakterien findet sich dieses vornehmlich frei im Cytoplasma, während bei Eukaryoten der als Chromatin bezeichnete DNS-Protein-Komplex im Zellkern lokalisiert ist. Unabhängig vom Organismus muss der DNS-Faden, angesichts der Menge an Information und der damit verbundenen Menge an Nukleotiden, letztendlich zu einem hoch komprimierten, hoch strukturierten Knäuel aufgefaltet werden, um in einem Zellvolumen von wenigen Kubikmikrometern verstaut werden zu können. Ein ringförmiges DNS-Molekül wie z. B. das Bakterienchromosom von *Escherichia coli* (*E. coli*) besitzt, verbunden mit seiner rechtsgewundenen Doppelhelix, eine feste Anzahl an Verknüpfungen seiner beiden komplementären, umeinander gewundenen Einzelstränge. Verringert sich der Verdrillungsgrad der Einzelstränge, d. h. die Zahl der Basenpaare pro helikaler Windung steigt an, kommt es durch die generierte Torsionsspannung zu einer negativen Überspiralisierung. Der geschlossene DNS-Ring erfährt eine Krümmung der Helixachse aus der Ebene hinaus und es werden sogenannte überspiralisierte Domänen (Superhelices) induziert, eine räumliche Komprimierung wird erreicht. Der Verdrillungsgrad gewährleistet überdies auch eine gewisse Speicherung von Energie wie sie für alle Vorgänge der temporären Strangtrennung benötigt wird.

In dem oben beschriebenen, hoch kondensierten überspiralisierten Zustand ist die genetische Information der DNS vollkommen unzugänglich, aber auch die Natur der Doppelhelix stellt eine Barriere für alle elementaren Zellprozesse dar, die direkt auf die DNS zugreifen und bei denen die beiden Stränge vorübergehend (Transkription/Rekombination) oder dauerhaft (Replikation) getrennt werden müssen: Nur wenn zuerst ein lokaler Einzelstrang gebildet wird, kann eine Polymerase das genetische Material kopieren. Diese Aufgabe wird von der Helikase erfüllt. Bei der Replikation bzw. Transkription wandert dieses Enzym den DNS-Doppelstrang entlang und katalysiert eine lokale Strangtrennung wodurch hinter ihr relaxierte DNS-Abschnitte entstehen. Gleichzeitig kommt es zu einem erhöhten Twist in den Bereichen noch nicht getrennter DNS, es akkumulieren positive Superhelices, die ein weiteres Fortschreiten der Replikationsgabel verhindern und die Reaktion zum Erliegen bringen würden (Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Änderungen in DNS-Topologie unter Helikasen-Katalyse (modifiziert nach<sup>16,17</sup>).

Die Helikase bewegt sich entlang des zu replizierenden Doppelstrangs. Es kommt zu einer lokalen Entwindung beider DNS-Stränge (Kasten) und durch ein Fortschreiten des Enzymkomplexes zur Ausbildung positiv überspiralisierter Domänen davor, negativ überspiralisierter Domänen dahinter. Die Relaxation dieser Domänen erfolgt durch die Gyrase, welche so das Fortschreiten der Replikationsgabel gewährleistet und ein Abbrechen der Reaktion verhindert.

### 1.1.4.2 Struktur und Funktion der Topoisomerasen

Vor mehr als 35 Jahren (1971) wurde die erste Topoisomerase von J. C. Wang<sup>18</sup> in einem Extrakt aus *E. coli* - Zellen entdeckt. Hierbei handelt es sich um eine Klasse hoch konservierter ubiquitärer Enzyme, die in der Lage sind, durch Interkonversion die Topologie

d. h. das räumliche Gefüge von doppelsträngigen DNS-Molekülen in der Zelle zu regulieren. Diese Enzyme lassen sich in zwei Hauptgruppen unterteilen, die im folgenden näher klassifiziert werden sollen (Tabelle 2): Topoisomerasen vom **Typ-I** schneiden und religieren Adenosintriphosphat-(ATP)-unabhängig einen DNS-Einzelstrangbruch und binden die entstehenden Strangenden affin bzw. kovalent über ein hoch konserviertes reaktives Tyrosin. Topoisomerasen vom **Typ-II** katalysieren in ihrem aktiven Zentrum unter ATP-Verbrauch einen reversiblen Doppelstrangbruch, die entstehenden 5`-Strangenden werden hierbei kovalent an Tyrosin gebunden und ein zweiter DNS-Doppelstrang wird aktiv durch das gebildete DNS-Tor gelenkt.

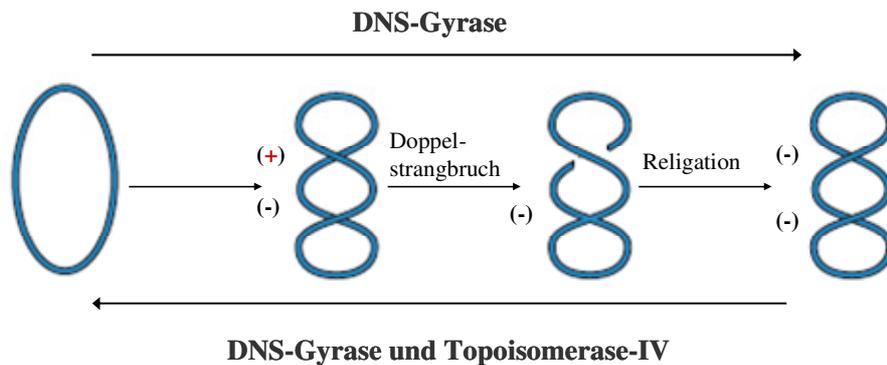
| <b>Typ-I-Topoisomerasen</b> [ATP-unabhängig] |  |   |   |
|--|--|---|---|
| Klassifizierung                              |  | Struktur                                      | Funktion  |
| <i>E. coli</i>                               | Topoisomerase-I (Subtyp IA)                  | Monomer                                       | Relaxation negativ superhelikaler DNS   |
|  | Topoisomerase-III (Subtyp IA)                | Monomer                                       |   |
| Eukaryoten                                   | Topoisomerase-I (Subtyp IB)                  | Monomer                                       | Relaxation negativ u. positiv superhelikaler DNS                              |
|  | Topoisomerase-III $\alpha/\beta$ (Subtyp IA) | Monomer                                       | Relaxation negativ superhelikaler DNS   |
| <b>Typ-II-Topoisomerasen</b> [ATP-abhängig]  |  |   |   |
|  |  |   |   |
| <i>E. coli</i>                               | DNS-Gyrase (Subtyp IIA)                      | A <sub>2</sub> B <sub>2</sub> -Heterotetramer | Generierung u. Relaxation negativ superhelikaler DNS                          |
|  | Topoisomerase-IV (Subtyp IIA)                | C <sub>2</sub> E <sub>2</sub> -Heterotetramer | Dekatenierung verbundener DNS-Moleküle, Relaxation negativ superhelikaler DNS |
| Eukaryoten                                   | Topoisomerase-II $\alpha/\beta$ (Subtyp IIA) | Homodimer                                     | Relaxation negativ u. positiv superhelikaler DNS                              |

**Tabelle 2:** Vergleich Topoisomerasen Eukaryoten - *Escherichia coli*.<sup>19</sup>

Jeder Aspekt des DNS-Metabolismus - Transkription, Replikation, Reparatur, Rekombination und Teilung des Genoms - wird von topologischen-Umstrukturierungsvorgängen begleitet:

Die **Topoisomerase-I** relaxiert die DNS über einen Einzelstrangbruch, reguliert den DNS-Überspiralisierungsgrad in der Zelle und verhindert ein Akkumulieren negativer superhelikaler Windungen im Verlauf der Transkription. Die **Topoisomerase-II**, auch **Gyrase** genannt, besitzt als einzige Topoisomerase die Fähigkeit unter ATP-Verbrauch die relaxierte (B-)DNS negativ zu spiralisieren und damit zu komprimieren (Abbildung 6). Zudem kann sie die Relaxation positiv- sowie negativ-überspiralisierter Domänen und eine Dekatenierung, d. h. die Trennung beider miteinander verbundener, replizierter Plasmide

katalysieren. Die **Topoisomerase-III** ist nicht essenziell für die Zelle. Man vermutet, dass sie eine Rolle bei der Entwindung einzelsträngiger DNS-Knoten spielt, die während der Replikation oder Rekombination auftreten. Die **Topoisomerase-IV** kann analog zur Gyrase über einen Doppelstrangbruch sowohl positive als auch negative Überspiralisierungen entwinden - ihre Hauptfunktion besteht aber in der Dekatenierung.<sup>20</sup>



**Abbildung 6:** Funktion von Gyrase und Topoisomerase-IV<sup>21</sup>. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung von Nature Publishing Group.

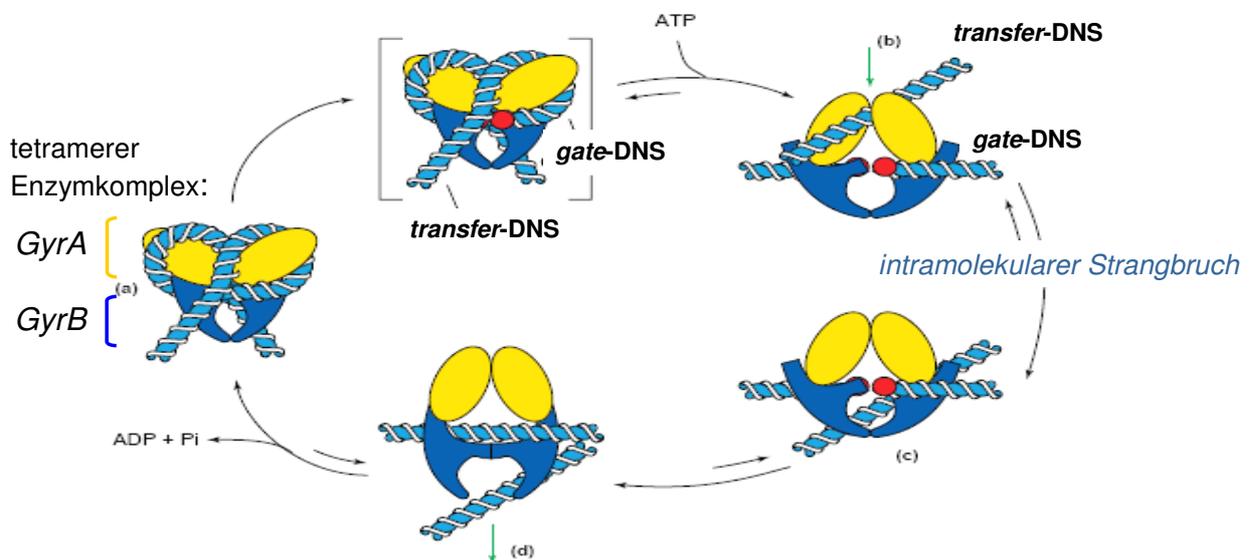
Gyrase besitzt die einzigartige Fähigkeit über einen Doppelstrangbruch und anschließende Religation eine positive Überspiralisierung in eine negative umzuwandeln. Je nach Bedarf kann sie so ein Akkumulieren positiv überspiralisierter Domänen verhindern bzw. einen Zustand negativer Überspiralisierung aufrechterhalten. Topoisomerase-IV ist ebenfalls in der Lage über einen Doppelstrangbruch eine Relaxation der DNS zu katalysieren, ihre Hauptaufgabe liegt jedoch in der Dekatenierung.

#### 1.1.4.3 Reaktionsmechanismus am Beispiel der Topoisomerase II (Gyrase)

Alle Topoisomerasen haben die Fähigkeit kurzfristig das Zucker-Phosphat-Gerüst der DNS aufzubrechen und eine vorübergehende Phosphodiesterbrücke zwischen einem Tyrosinrest des Proteins und einem Ende des DNS-Stranges ausbilden zu können. In den letzten Jahren konnte die Struktur verschiedener Topoisomerase-Fragmente aufgeklärt und zusammen mit einer Vielzahl weiterer Experimente eine allgemeine Vorstellung von der Funktionsweise dieser Enzyme entwickelt werden: Die Gyrase ist ein tetrameres Holoenzym bestehend aus zwei GyrA- (97 kDa) und zwei GyrB- (90 kDa) Untereinheiten. Eine GyrA-Untereinheit gliedert sich in eine N-terminale Domäne (~ 64 kDa), die das katalytische Zentrum für die Schneide- / Verknüpfungsvorgänge des Enzyms beinhaltet, und eine C-terminale Domäne (~ 33 kDa), welche die primäre Binderegion für die doppelsträngige DNS darstellt. Eine GyrB-Untereinheit ist aus einer N-terminalen Domäne (~ 43 kDa), die die ATP-Bindung und

die dadurch vermittelte Konformationsänderung regelt, und einer C-terminalen Domäne (~ 47 kDA) aufgebaut.<sup>22</sup>

Sowohl die Gyrase als auch die Topoisomerase-IV katalysieren Doppelstrangbrüche, jedoch windet nur die Gyrase die DNS dabei einmal um sich selbst und induziert somit bevorzugt einen intramolekularen Strangbruch (Abbildung 7).<sup>23</sup> Die Topoisomerase-IV ist ebenfalls ein tetrameres Holoenzym und besteht aus zwei ParC- und zwei ParE-Untereinheiten. Sie weist im Vergleich zur Gyrase eine etwa 100-fach höhere Neigung zur Dekatenierung auf und katalysiert vornehmlich intermolekulare Strangbrüche.<sup>24</sup>



**Abbildung 7:** Funktionsweise der Gyrase<sup>22</sup>. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

(a) Zunächst wird ein Teil der doppelsträngigen DNS um den tetrameren Enzymkomplex geschlungen, wobei ein ca. 128 Bp großer, als G-(gate)-Segment bezeichneter DNS-Abschnitt an den C-Terminus der GyrA-Untereinheit bindet. Mit dieser Bindung wird zugleich auch ein benachbarter, als T-(transfer)-DNS bezeichneter Abschnitt in Position gebracht.

(b) Im nächsten Schritt bindet ATP an die freie ATPase-Domäne im N-terminalen Bereich der GyrB-Untereinheit. Hierdurch erfährt das Enzym eine Dimerisierung, wodurch das T-Segment in das Innere des Enzymkomplexes gelangt. Gleichzeitig zur Konformationsänderung erfolgt ein um vier Basenpaare versetzter Schnitt im G-Segment der DNS. Frei werdende 5'-Phosphatgruppen werden kovalent über eine Phosphodiesterbrücke an die Tyrosinreste (Tyr-122) der GyrA-Untereinheit gebunden. Eine Fixierung der freien 3'-OH-Gruppen erfolgt vermutlich über eine nicht-kovalente Bindungen an das Enzym

(c) Das T-Segment wird durch den realisierten Strangbruch im G-Segment geführt.

(d) Der Doppelstrangbruch im G-Segment wird anschließend religiert. Die DNS löst sich vom Enzymkomplex und unter ATP-Spaltung kann die Gyrase in ihre Ausgangskonformation zurückkehren.

## 1.1.5 Wirkmechanismus der Chinolone

Der molekulare Wirkmechanismus der Chinolone ist noch nicht vollständig aufgeklärt und steht weiterhin im Mittelpunkt wissenschaftlicher Untersuchungen. Fest steht, dass Chinolone nur schwach und sehr unspezifisch an die Topoisomerase wie auch an reine DNS binden und eine spezifische Bindung nur an den DNS-Enzym-Komplex erfolgt.<sup>25</sup>

Das zuvor angedeutete Modell des ternären Komplexes stellt den allgemein akzeptierten Konsensus dar: Durch ein Zusammenspiel bestimmter, ungewundener DNS-Basen und einiger Teile der GyrA- und GyrB-Untereinheit wird eine Chinolon-spezifische Bindetasche geformt.<sup>26,27</sup> Die Ausbildung des ternären Chinolon-Enzym-DNS-Adduktes bewirkt mehrere diskrete Konformationsänderungen, wodurch die Funktionsweise der Topoisomerasen modifiziert wird.

Dieses ternäre Chinolon-Enzym-DNS-Addukt kann nun durch die Untersuchungen von Laponogov *et al.*<sup>28</sup> weiter konkretisiert werden, denen es gelang die Kristallstruktur des Chinolon-DNS-Enzym-Komplexes - Moxifloxacin mit Topoisomerase IV (*Streptococcus pneumoniae*) - aufzuklären: Im katalytischen Zentrum der Topoisomerase IV werden frei werdende 5'-Phosphatgruppen der G-DNS kovalent über eine Phosphodiesterbrücke an die Tyrosinreste (Tyr-119) der ParC-Untereinheit gebunden. Frei werdende 3'-OH-Gruppen finden sich nahe der hoch konservierten TOPRIM-(Topoisomerase-Primase)-Domäne der ParE-Untereinheit, in welcher die Bindetasche für Metallkationen ( $Mg^{2+}$ ) geformt wird. In diesen Enzym-DNS-Komplex erfolgt die Einlagerung zweier Chinolon-Moleküle im Endbereich des geschnittenen DNS-Stranges: ein Molekül Moxifloxacin findet sich assoziiert mit Guanin, während ein anderes Molekül mit dem Nukleotid Adenin des komplementären Strangs assoziiert ist. Verbunden mit der Ausbildung des Moxifloxacin-Topoisomerase-IV-DNS-Adduktes konnten Laponogov *et al.*<sup>28</sup> diskrete Konformationsänderungen innerhalb des katalytischen Zentrums nachweisen.

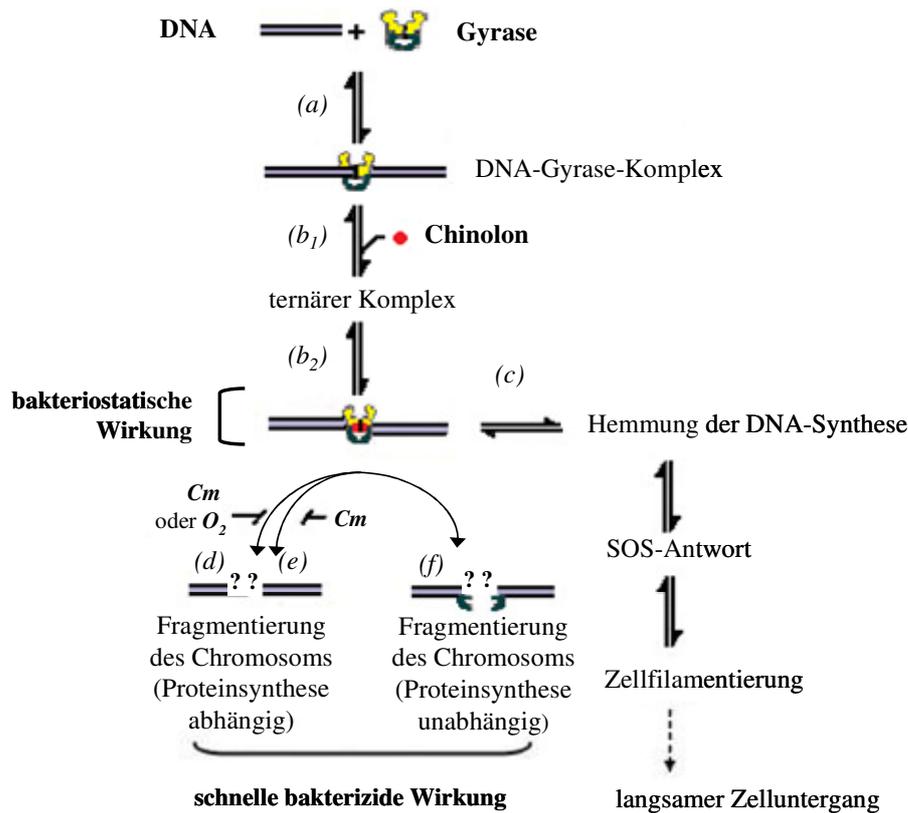
Jene provozierten Änderungen in der Konformation beeinträchtigen die Funktionsfähigkeit der entsprechenden Topoisomerasen auf vielfache Weise - direkt über eine Behinderung enzymatischer Umstrukturierungsvorgänge wie auch indirekt z.B. über eine Modifizierung der enzymatischen ATPase-Aktivität. Die DNS-Strangtrennung wird durch die Anwesenheit von ATP begünstigt, was auf eine allosterische Verknüpfung von ATPase-Domäne und Schneide-Verknüpfungsdomäne der GyrA-Untereinheit hinweist.<sup>29</sup> Eine Chinolonbindung vermag die ATPase-Aktivität durch Konformationsänderung so zu modulieren, dass Schneidereaktionen nun langsamer ablaufen und in zwei konkrete Einzel-(Strang)-Ereignisse differenziert werden können.<sup>27</sup> Eine ATP-vermittelten Dimerisierung der GyrB-Untereinheit

findet weiterhin - wenn auch verlangsamt - statt, die Strangpassage wird jedoch blockiert: Durch die Chinolon-induzierte Konformationsänderung im C-terminalen Bereich der GyrB-Untereinheit kann sich das enzymstabilisierte Tor nicht vollständig öffnen, wodurch weder eine Relaxation noch eine Überspiralisierung der DNS möglich ist.<sup>30</sup> Strangbrüche finden weiterhin statt, aber eine Religation der Enden unterbleibt und die G-DNS wird in einem geschnittenen Zustand konsolidiert.<sup>31</sup>

Die bakteriostatische Wirkung der Chinolone, die bereits bei geringeren Konzentrationen zu beobachten ist, beruht in erster Linie darauf, dass die auf der DNS gespeicherte Information für die Zelle unzugänglich wird. Jegliche intrazelluläre DNS-Synthese kommt zum Erliegen, da weder Polymerase noch Helikase über diesen tenären Komplex hinweg lesen können.<sup>32,33</sup>

Die bakterizide Wirkung, welche bei höheren Wirkstoffkonzentrationen in den Vordergrund tritt, ist bedingt durch das Auftreten irreparabler, weit verteilter DNS-Strangbrüche bzw. eine Fragmentierung des ganzen Chromosoms. Als ursächlicher Mechanismus wird eine Konformationsänderung innerhalb der Topoisomerase gesehen, welche die kovalent gebundene G-DNS zu einem bevorzugten Substrat für die Etablierung von Strangbrüchen ohne terminale Religation konvertiert.<sup>34</sup> In Abhängigkeit vom eingesetzten Wirkstoffderivat konnten bis heute verschiedene Reaktionsabläufe beobachtet werden, die an das Vorhandensein bzw. an die Abwesenheit eines Zellstoffwechsels geknüpft sind oder aber auf einer generellen Destabilisierung des Enzyms beruhen, was letztendlich zu einem Protein-assoziierten Strangbruch führt (Abbildung 8).<sup>34</sup>

Während bei *E. coli* und anderen gram-negativen Bakterien die Gyrase die eigentliche Zielstruktur darstellt, beruht die Aktivität der Chinolone gegenüber gram-positiven Bakterien hauptsächlich auf einer Hemmung der Topoisomerase-IV. Welcher DNS-Enzymkomplex jedoch im konkreten Fall das empfindliche Ziel darstellt, lässt sich nur schwer vorhersagen; vermutlich ist dies sowohl von der chemischen Struktur des Chinolon-Derivates als auch von den strukturellen Eigenschaften des Enzyms der jeweiligen Spezies abhängig und verschieden.



**Abbildung 8:** Schematische Darstellung der Chinolon-vermittelten bakteriostatischen bzw. bakteriziden Wirkung mit Gyrase als Zielenzym<sup>34</sup>. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung von American Society for Microbiology.

(a) Es kommt zur Anlagerung der DNS an die GyrA-Untereinheit des Enzyms, der Zustand der intakten Doppelhelix wird hierbei begünstigt. (b<sub>1</sub>) Chinolone binden in die entstandene Bindetasche und bilden einen stabilen, ternären Komplex. (b<sub>2</sub>) Die resultierenden Konformationsänderungen konsolidieren die DNS in ihrer aufgeschnittenen, an die Gyrase gebundenen Form. (c) Die bakteriostatische Wirkung der Chinolone beruht auf der Inhibition der DNS-Synthese und der induzierten SOS-Reaktionskaskaden bzw. Zellfilamentierung. (d-f) Die Fragmentierung des Chromosoms (bakterizides Ereignis) kann in Abhängigkeit von der Bakterien-Spezies über verschiedene Mechanismen erfolgen.

### 1.1.6 Die Resistenzsituation

Seit der Einführung von Fluorchinolon-Präparaten Mitte der 1980er Jahre (Norfloxacin 1983, Ciprofloxacin 1987) ist die Zahl an Verordnungen stetig ansteigend. Durch ihre hervorragende bakterizide Wirksamkeit stand nun eine neue Antibiotikaklasse zur Verfügung, die auch zur Therapie von z. B. Penicillin-resistenten Erregern geeignet war. Deren breiter und zum Teil unbedachter therapeutischer Einsatz - sowohl im Klinikalltag als auch im Praxisbereich - führte jedoch schnell zur Ausbildung von Chinolon-Resistenzen: Ihre hohe

Zytotoxizität machte sie zu guten Antibiotika, doch bedingt durch ihre mutagene Wirkung induzierten sie gleichzeitig die Entwicklung und Selektion spezifischer Resistenzen.

Im Folgenden werden nun die verschiedenen Mechanismen zur Ausbildung einer Resistenz gegen Fluorchinolon-Antibiotika erklärt. Prinzipiell unterscheidet man zwei Resistenzarten: erstens die natürliche (primäre) Resistenz, die in der Regel eine ganze Bakterienspezies auszeichnet, und zweitens die erworbene (sekundäre) Unempfindlichkeit einzelner Bakterienstämme einer Spezies.

Eine primäre Unempfindlichkeit gegen Norfloxacin besitzen z. B. *Pseudomonas aeruginosa*, die kontinuierlich einen basalen Level an Effluxpumpen exprimieren und somit strukturungerichtet eine Vielzahl von antibakteriell wirksamen Substanzen energieabhängig aus der Zelle schleusen.<sup>35,36</sup>

Im Vergleich dazu liegt der Ursprung einer sekundären Resistenz in der Regel in einer chromosomalen Mutation mit unterschiedlicher Auswirkung auf die Bakterienzelle bzw. den angreifenden Wirkstoff. Prinzipiell sind drei molekulare Mechanismen denkbar: Veränderung der Zielstruktur, Verringerung der Wirkstoffkonzentration in der Bakterienzelle oder Inaktivierung des Wirkstoffes.

Eine Veränderung der Zielstruktur kann schon durch einzelne Punktmutationen besonders innerhalb der GyrA/GyrB-Untereinheit ausgelöst werden, speziell wenn davon ein bestimmter, äußerst sensibler Teil des Genoms betroffen ist, der auch als die Chinolon-Resistenz determinierende Region „*quinolone resistance-determining region*“ (QRDR) bezeichnet wird. Diese Domänen liegen nahe am aktiven Zentrum, in dem die DNS unter Strangspaltung über eine Phosphor-Tyrosin-Bindung an das Enzym fixiert wird. Außerdem kann auch der Austausch einzelner Aminosäuren außerhalb dieses (QRDR-) Bereiches mit einer steigenden Unempfindlichkeit assoziiert sein, sofern sie zur Chinolon-Bindetasche beitragen bzw. diese hinreichend modifizieren.<sup>26</sup>

Efflux-Pumpen, hier speziell vom Typ der „Resistance Nodulation Cell Division“ (RND) - Superfamilie, können die Wirkstoffkonzentration innerhalb einer Zelle aktiv reduzieren; sie unterliegen in der Regel jedoch einer starken genetischen Kontrolle. Mutationen des dafür verantwortlichen Repressor-Gens können zu einer Überexpression und einem Strukturungerichteten Transport von Stoffen aus der Zelle führen (Tabelle 3). Des Weiteren ist auch eine Reduktion der Wirkstoffpermeabilität durch Herabregulation entsprechender Membranporine möglich, wie z. B. von OmpF bei *E. coli* (Tabelle 3). Quantitativ betrachtet haben jedoch Topoisomerase-Mutationen und Effluxpumpen die größere Auswirkung auf die minimale Hemmkonzentration (MHK).

Neben diesen traditionellen, chromosomal bedingten Resistenzen konnte 1998 für die Gruppe der Fluorchinolone bei Versuchen an *Klebsiella-pneumoniae*-Isolaten erstmals auch eine Plasmid-vermittelte Übertragung sog. Resistenzgene (Tabelle 3) nachgewiesen werden.<sup>37</sup> Sogenannte Plasmid-vermittelte Qnr-Gene kodieren hierbei für ein 218 Aminosäuren großes Protein, welches an die Gyrase bindet und dadurch die Affinität der Chinolone herabsetzt.<sup>38</sup> In Enterobakterien wurden inzwischen mehrere Qnr-Homologa identifiziert QnrA, QnrB, QnrS, in gram-positiven Organismen (*Enterococcus faecium*, *Mycobacterium tuberculosis*) bislang nur zwei.<sup>39</sup> Eine Steigerung der MHK kann so bis um das 32-fache erfolgen.<sup>40</sup>

Neben der Übertragung des Qnr-Gens wurde von Robicsek *et al.*<sup>41</sup> (2006) ferner eine Plasmid-vermittelte Aminoglykosyl-Acetyltransferase (aac(6`)-Ib Gen) identifiziert, welche für die Acetylierung verschiedener Fluorchinolone verantwortlich ist (Tabelle 3). Bei Ciprofloxacin erfolgt so die Einführung einer Acetyl-Gruppe am Stickstoff des Piperazinrings, wodurch die Aktivität signifikant vermindert wird.

Inwieweit sich letztendlich einzelne Mutationen in einer konkreten Unempfindlichkeit klinisch manifestieren, hängt u. a. auch von der betroffenen Bakterienspezies ab. Beispielsweise können bei den Chinolon-unempfindlicheren *Pseudomonas aeruginosa* bzw. *Staphylococcus aureus* bereits einzelne Punktmutationen zu klinisch relevanten Resistenzen führen, während bei Bakterien wie *E. coli* oder *Neisseria gonorrhoeae* die MHK schrittweise erhöht wird und dahingehend Mehrfachmutationen nötig sind.

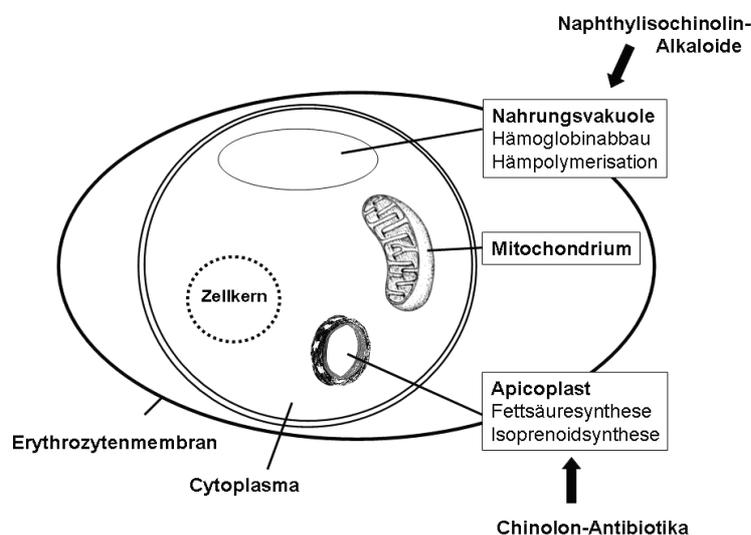
| Genetische Lage                                 | Mechanismus                                    | erworbene Resistenzen                 |
|---|--|---------------------------------------|
| <i>Chromosom</i>                                |  |                                       |
| gyrA/gyrB, parC/parE                            | Zielmodifikation                               | Chinolone                             |
| parEC   | verminderte Topoisomerase IV (ParE) Expression | Chinolone                             |
| Effluxpumpen-codierende Gene                    | aktiver Wirkstofftransport aus der Zelle       | Multiresistenzen (einschl. Chinolone) |
| Porin-codierende Gene                           | verminderter Wirkstoffaufnahme                 | Multiresistenzen (einschl. Chinolone) |
| <i>Plasmid</i>                                  |  |                                       |
| Qnr-Homologa                                    | Schutz der Gyrase                              | Chinolone                             |
| Aminoglykosid-Acetyltransferase-kodierende Gene | enzymatische Inaktivierung                     | Chinolone (Aminoglykoside)            |
| Effluxpumpen-codierende Gene                    | aktiver Wirkstofftransport aus der Zelle       | Multiresistenzen (einschl. Chinolone) |

**Tabelle 3:** Mechanismen bakterieller Resistenzentwicklungen.<sup>38</sup>

## 1.2 Vom Naturstoffscreening zum *In-silico* entwickelten 4-Chinolon-Naphthylisochinolin-Hybrid

Aktuell leben ungefähr drei Milliarden Menschen - fast die Hälfte der Weltbevölkerung - in Malariagebieten und sind so tagtäglich der Gefahr einer Malaria-Infektion ausgesetzt. Jedes Jahr beläuft sich die Zahl der Neuerkrankung auf etwa 350 bis 500 Millionen Menschen und etwa eine Millionen versterben an den Folgen ihrer Erkrankung. Allen voran sind mit über 80 % die in Afrika lebenden Kinder unter fünf Jahren betroffen - für sie stellt diese Infektion die viertgrößte Todesursache dar.<sup>42</sup> Auf Grund der zunehmenden Unempfindlichkeiten der Erreger gegenüber den verfügbaren Arzneistoffen stellt Malaria für Medizin und Wissenschaft weiterhin ein dringend zu lösendes Problem dar. Aktuell konzentriert sich die Forschung auf neue Substanzen mit etablierten Wirkprinzipien, aber auch an neuen Zielstrukturen wie z. B. der Farnesyl-Transferase wird gearbeitet.<sup>43</sup> Eine Möglichkeit, die bekannten Angriffspunkte zu nutzen und doch zu „neuen“ Wirkstoffen zu gelangen, bereits vorhandenen Resistenzen zu umgehen und darüber hinaus einer Resistenzentwicklung recht robust gegenüber zu treten, ist die Entwicklung sogenannter Hybrid-Moleküle.<sup>21</sup> Diese vereinen das Pharmakophor verschiedener Wirkstoffklassen und können hierdurch mit mehreren, voneinander unabhängigen Bindestellen interagieren und so eine komplexe Wirkung erzielen.

Zwei Wirkstoffklassen, die in diesem Zusammenhang näher betrachtet werden sollen, sind die Naphthylisochinolin-Alkaloide (Komplexierung von Ferriprotoporphyrin IX) und die Chinolon-Antibiotika (Gyrase-Inhibition). Mit beiden hat man Substanzen zur Hand, die das Potenzial besitzen, Malaria therapieren zu können (Abbildung 9).

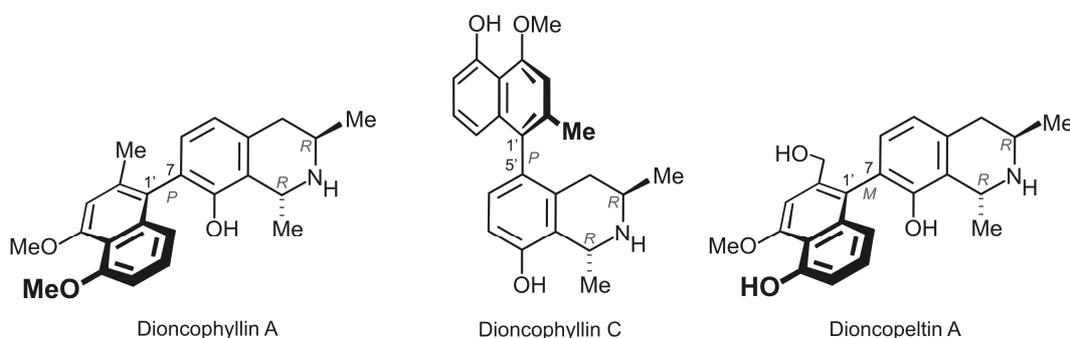


**Abbildung 9:**

Schematische Darstellung möglicher antiinfektiver Zielstrukturen eines mit Plasmodium infizierten Erythrozyten (modifiziert nach<sup>43</sup>).

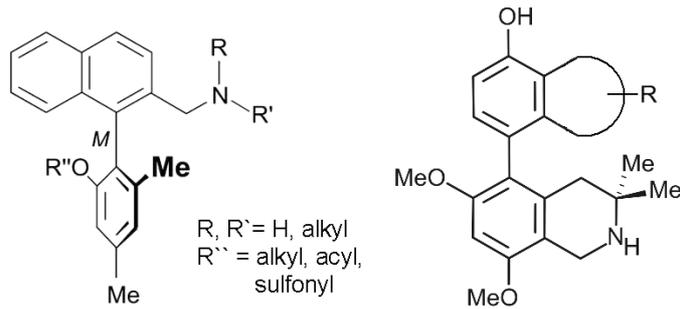
### 1.2.1 Antiparasitäre Aktivitäten der Naphthylisochinolin-Alkaloide und deren Analoga

Auf der Suche nach neuen Leitstrukturen gibt es mehrere, durchaus verschiedene Ansatzpunkte - einer von diesen basiert auf dem Screening, der Isolierung und Charakterisierung von Naturstoffen. So gelang es beispielsweise im Arbeitskreis von Prof. Bringmann (Würzburg) vielversprechende Leitstrukturen / Wirkstoffkandidaten aus der Klasse der Naphthylisochinolin-(NIC)-Alkaloide zu identifizieren.<sup>44</sup> Einige dieser, aus tropischen Lianen (*Dioncophyllaceae* und *Ancistrocladaceae*) isolierten Biaryl-Naturstoffe wie z. B. Dioncophyllin C und Dioncopeltin A (Abbildung 10) zeigten hervorragende *In-vitro*-Aktivitäten gegen *Plasmodium falciparum*, den Erreger der *Malaria tropica*.<sup>45</sup> Des weiteren gelang es in ersten *In-vivo*-Studien mit dem Alkaloid Dioncophyllin C *Plasmodium berghei* infizierte Mäuse zu heilen<sup>46</sup> und es zeigte sich, dass sich das Aktivitätsspektrum nicht nur auf Malaria, sondern auch auf andere parasitäre Erreger erstreckte: Es konnten Aktivitäten gegen *Trypanosoma brucei*,<sup>47</sup> *Leishmania donovani* und *Leishmania major*<sup>48</sup> nachgewiesen werden, was diese Substanzklasse zu einem aussichtsreichen Ausgangspunkt weiterführender Untersuchungen macht.<sup>49,50</sup>



**Abbildung 10:** Strukturen der Naphthylisochinolin-Alkaloide Dioncophyllin A, Dioncophyllin C und Dioncopeltin A, drei Vertreter aus der Gruppe der Naphthylisochinolin-Alkaloide.

Zwar konnten Bringmann *et al.*<sup>51,52</sup> bereits mehrere Synthesewege zur stereoselektiven Totalsynthese der komplexen Naphthylisochinoline entwickeln und damit weitere Strukturanaloga herstellen, aber vor allem aufgrund der hohen Toxizität der Verbindungen müssen die Substanzen weiter optimiert und strukturell verändert werden. In ersten Versuchen wurden bisher zum einen vereinfachte Aminomethyl-substituierter-Phenyl-naphthalen-Derivate<sup>53</sup> und zum anderen achirale Biaryl-Derivate<sup>54</sup> synthetisiert (Abbildung 11).



**Abbildung 11:** Von den Naphthylisochinolin-Alkaloiden abgeleitete Strukturanaloga: Vereinfachte Aminomethyl-substituierte Phenyl-naphthalen-Derivate (links) und achirale Biaryl-Derivate (rechts).<sup>53,54</sup>

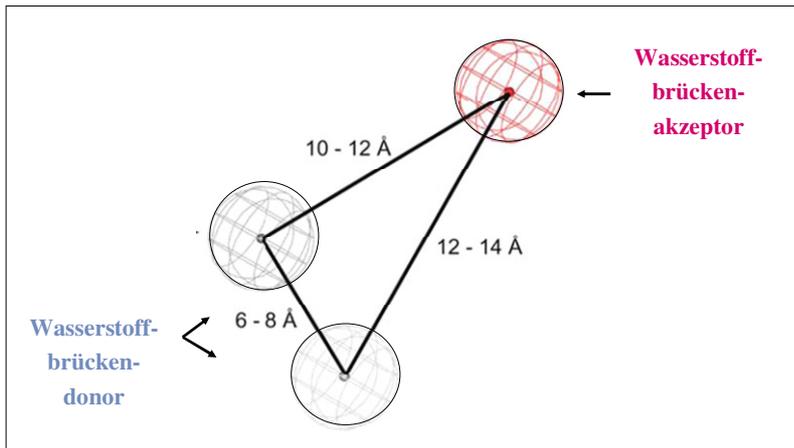
Diese vereinfachten Strukturanaloga zeigten in Screening-Versuchen gute Aktivitäten, doch blieben diese hinter den komplexeren Ausgangs-Naphthylisochinolin-Derivaten zurück und auch die den Substanzen anhaftende Toxizität konnte nicht vollständig eliminiert werden.

Mittlerweile existieren erste Belege für den postulierten Wirkmechanismus dieser noch recht neuen Wirkstoffklasse: Ähnlich dem Chloroquin scheinen sie Ferriprotoporphyrin IX komplexieren zu können. Hierdurch erhöht sich die Zahl der nicht polymerisierten, schädlichen Ferriprotoporphyrin-IX-Moleküle in der Zelle und es kommt zum Absterben des Parasiten.<sup>55</sup>

#### 1.2.1.1 Evaluierung existierender Struktur-Wirkungs-Beziehungen

2003 wurden im Arbeitskreis von Prof. Baumann (Braunschweig) Untersuchungen zu potenziellen Struktur-Wirkungs-Beziehungen basierend auf einem Satz von Naphthylisochinolinen mit bekannter Aktivität gegen Malaria durchgeführt. In diesem Rahmen wurde von Stiefl *et al.*,<sup>56</sup> basierend auf einem MaP-Alignment<sup>1</sup>, ein Pharmakophor-Modell für die strukturell sehr verschiedenen NICs aufgestellt. Es besteht aus einem rigiden triangulären System definierter Größe mit zwei Wasserstoffbrücken-Akzeptoren und einem Wasserstoffbrücken-Donor an den jeweiligen Eckpunkten (Abbildung 12).

<sup>1</sup> MaP: Mapping Property distributions of molecular surfaces; eine 3D-QSAR-Technik.



**Abbildung 12:** Pharmakophormodell der Klasse der antiplasmodialen Naphthylisochinolin-Alkaloide - ein Wasserstoffbrückenakzeptor (pink) und zwei Wasserstoffbrückendonoren (grau) angeordnet in einem rigiden Dreieck<sup>56</sup>. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung von Springer.

### 1.2.2 Antiparasitäre Aktivitäten der Chinolon-Antibiotika

Verschiedene Antibiotika, die in erster Linie in der antibakteriellen Chemotherapie eingesetzt werden, zeigten in der Vergangenheit Aktivitäten gegen Chloroquin-resistente *Plasmodium falciparum*.<sup>57</sup> Die Wirkung der Chinolone beruht auf einer Hemmung der Topoisomerasen (vgl. 1.1.4.2), die DNS-Replikation des Apicoplast wird unterbunden und so dessen Selbstreplikation verhindert.<sup>58</sup> Ein Apicoplast ist ein Plastid-ähnliches Organell, welches über ein rudimentäres Genom verfügt und an essenziellen metabolischen Prozessen innerhalb des Parasiten beteiligt ist.<sup>43</sup> Die Wirkung der Chinolone entfaltet sich allerdings erst im zweiten Replikationszyklus des Parasiten (*delayed effect*), und es dauert folglich einige Tage bis eine erkennbare Besserung der Symptomatik eintritt.<sup>59</sup> Aus diesem Grund können Chinolone nur prophylaktisch oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen angewendet werden.<sup>60</sup> Pharmakologisch relevante Konzentrationen gegen plasmodiale Blutschizonten liegen für Ciprofloxacin im Bereich von 10 bis 30 µg/ml (48 h), für Chloroquin bei 10 bis 30 ng/ml.<sup>61</sup> Eine Zeitlang wurde spekuliert, inwiefern die Malaria-Aktivität der Chinolone mit deren Fähigkeit Metallkationen zu komplexieren zusammenhängt.<sup>62</sup> Wie in allen lebenden Organismen zählt Eisen auch innerhalb des parasitären Enzymsystems zu den essenziellen Wachstumsfaktoren und wird innerhalb des parasitären Enzymsystems für Wachstum und Proliferation benötigt. Intraerythrozytäre Plasmodien müssen Eisen in Form von Transferrin durch Endocytose aus dem Wirtsplasma gewinnen, wobei Entzug von Eisen(III)-Ionen beim Parasiten im erythrozytären Stadium über eine Hemmung der Ribonukleotidreduktase zur Wachstumshemmung führt.<sup>63</sup>

Pradines *et al.*<sup>64</sup> konnten schließlich zeigen, dass die Wirkung von Norfloxacin (aber nicht von Ofloxacin) durch die Gabe von Eisen(III)-Ionen nur geringfügig verringert wird. Folglich dürfte der Komplexfähigkeit - im Vergleich zur Topoisomerase-Inhibition - nicht mehr als eine unterstützende Wirkung zukommen, die darüber hinaus in Abhängigkeit vom Derivat zu variieren scheint.

Zu Beginn dieses Kapitels (1.2) wurde bereits auf Hybrid-Moleküle und deren Vorteile eingegangen. Mit den, in den vorangegangenen Abschnitten beschriebenen Naphthylisochinolin-Alkaloiden (1.2.1) und den Chinolon-Antibiotika (1.2.2) hat man zwei synthetisch zugängliche Wirkstoffklassen zur Hand, die mit verschiedenen Zielstrukturen einer Malaria-Infektion interferieren können. So sollte in dieser Arbeit versucht werden, diese unterschiedlichen Wirkmechanismen in einem Hybrid-Molekül zu vereinen, um so neue Substanzen mit hohem therapeutischem Potenzial (evtl. synergistische Effekte) zu erhalten.

### 1.3 Random Chemistry

Der im Folgenden beschriebene Ansatz der „Random Chemistry“ zur Generierung neuer antiparasitärer Leitstrukturen - ausgehend vom Grundgerüst der 4-Chinolone - folgte, im Gegensatz zu ebenfalls durchgeführten, diskreten Strukturmodifikationen, einem anderen Procedere. Als Variation der kombinatorischen Synthese, welche darauf abzielt, eine große Vielfalt von Syntheseprodukten aus der linearen Kombination bzw. Permutation einfacher Grundstoffe zu erzeugen, wurde hier in der Substanz-Synthese das Zufallsprinzip zum Kernelement erhoben.

Entgegen dem traditionellen Vorgehen, bei dem die parallele Synthese hin zum Endprodukt im Mittelpunkt steht, wurden hier bereits sogenannte „drug-like“-Verbindungen eingesetzt und mittels  $^{60}\text{Co}$ -Bestrahlung in geeigneten Lösungsmitteln modifiziert. Die Grundidee bestand in der Kombination von Zufall und anschließendem biologischen Selektionsverfahren.

#### 1.3.1 Die Strahlenchemie

Der französische Physiker Antoine Henri Becquerel entdeckte 1896 als erster eine unsichtbare, energiereiche Strahlung, die von verschiedenen Uranverbindungen ausging. Der Begriff Radioaktivität (frz.: radioactivité) wurde 1898 von Marie Curie, einer Schülerin Becquerels geprägt, die sich, zusammen mit ihrem Ehemann Pierre Curie, der Erforschung dieses Phänomens verschrieben hatte.<sup>65</sup>

Als radioaktiv bezeichnet man heute Stoffe, deren Atomkerne spontan, unter Änderung ihrer Masse, Kernladung und Energie zerfallen und dabei Energie in Form von Strahlung freisetzen. Diese energiereiche Strahlung vermag die atomare Struktur anderer Stoffe beim Durchdringen zu verändern. Zu den am häufigsten auftretenden Umwandlungsarten zählen:  **$\alpha$ -Strahlung**: Ionenstrahlung bzw. Teilchenstrahlung bei der Helium-4-Atomkerne von radioaktiven Nukliden wie z. B. Uran, Thorium ausgesendet werden;  **$\beta$ -Strahlung**: Elektronen hoher Geschwindigkeit, die von instabilen Kernen infolge einer Kernumwandlung emittiert werden und  **$\gamma$ -Strahlung**: hochenergetische Photonen, die zumeist mit Strahlung anderer Art auftreten und der Abgabe überschüssiger Energie dienen.<sup>66</sup>

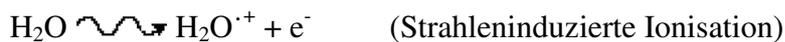
Die Strahlenchemie ist ein Teilgebiet der Chemie und beschäftigt sich mit der Zerlegung und der Erzeugung chemischer Verbindungen unter Einwirkung energiereicher Strahlung. Der

Einsatz ionisierender Strahlung (Strahlensynthese) zur Darstellung chemischer Verbindungen war bislang dann von Interesse, wenn eine Darstellung auf konventionellem Wege nur sehr schwer möglich ist. Industrielle Anwendung finden strahlenchemische Synthesereaktionen heute vor allem in der Polymersynthese (Herstellung von Polymerholz, Polyethylen, Polytetrafluorethylen).<sup>66</sup>

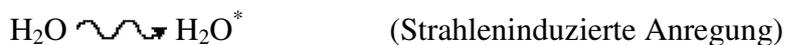
### 1.3.1.1 Die Radiolyse

Die Zerlegung einer chemischen Bindung unter Einwirkung ionisierender Strahlung wird als Radiolyse bezeichnet. Bereits 1901 wurde in wässrigen Lösungen von Radiumsalzen eine Gasentwicklung festgestellt. Dies war eine der ersten Beobachtungen einer strahlenchemischen Reaktion; als Reaktionsprodukte wurden H<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gefunden.<sup>67</sup>

Die direkte Ionisation eines Wassermoleküls führt zu einem radikalischen Wasserion (H<sub>2</sub>O<sup>·+</sup>) und einem Elektron (e<sup>-</sup>):



Eine Übertragung von Energie dagegen erschafft ein angeregtes Wassermolekül (H<sub>2</sub>O<sup>\*</sup>):



Die im ersten Schritt gebildeten Spezies (H<sub>2</sub>O<sup>·+</sup>, e<sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sup>\*</sup>) reagieren wie folgt in wässriger Lösung weiter zu hydratisierten Elektronen (e<sup>-</sup><sub>aq</sub>), OH-Radikalen (OH<sup>·</sup>), H-Radikalen (H<sup>·</sup>):

Das gebildete Elektron e<sup>-</sup> kann mit umgebenden Wassermolekülen oder vorhandenen Protonen (H<sup>+</sup>) weiterreagieren:



Das radikalische Wasserion kann in ein Proton und ein Hydroxylradikal dissoziieren:



Das angeregte Wassermolekül zerfällt in ein Hydroxyl- und ein Hydrogenradikal:



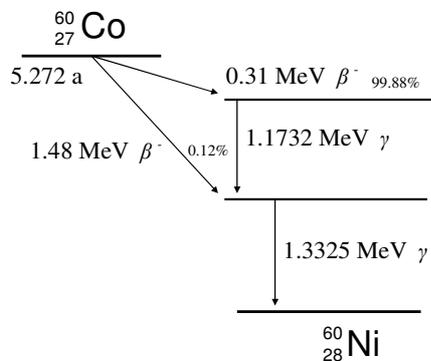
Die so entstandenen, chemisch reaktiven Spezies können in verschiedener Weise weiterreagieren. Wichtige sekundäre (Folge-)Reaktionen sind: Dissoziation, Rekombination, chemische Reaktion oder Umlagerungen. In Flüssigkeiten ist die Rekombination entstandener Ionen begünstigt, weil Ionen und Elektronen nur selten den Bereich ihrer gegenseitigen

Anziehung entkommen. Deshalb spielen die primär erzeugten oder durch Rekombination gebildeten, angeregten Atome bzw. Moleküle in Flüssigkeiten eine besondere Rolle.

Strahlenchemische Reaktionen an Halogen-Verbindungen führen meist zur Spaltung der Kohlenstoff-Halogen-Bindung, weil diese die geringste Bindungsenergie besitzt. Bei Alkoholen, Ketonen und Carbonsäuren werden bevorzugt die, der funktionellen Gruppe benachbarten Bindungen aufgespalten. Aromatische Verbindungen sind strahlenchemisch verhältnismäßig stabil.<sup>68</sup>

### 1.3.1.2 Gammastrahlen-induzierte radikalische Reaktionen

Eine Möglichkeit radikalische Reaktionen gezielt zu initiieren ist der Einsatz von  $^{60}\text{Co}$  als Gammastrahlenquelle.  $^{60}\text{Co}$  zerfällt mit einer Halbwertszeit von 5.27 Jahren unter Aussendung eines  $\beta$ -Teilchens. Diese  $\beta$ -Strahlung tritt nach außen praktisch nicht in Erscheinung, weil die  $\beta$ -Teilchen zum größten Teil in der Kobalt-Quelle selbst absorbiert werden. Die entstandenen angeregten  $^{60}\text{Ni}$ -Kerne senden sofort zwei  $\gamma$ -Quanten diskreter Energieinhalte aus, die die durchdringende, energiereiche Strahlung des aktivierten Kobalts darstellen (Abbildung 13).



**Abbildung 13:** Termschema des  $\gamma$ -Strahlers Kobalt-60.

Für die Absorption dieser ausgesandten  $\gamma$ -Strahlung bzw. den resultierenden Energietransfer sind im Wesentlichen drei Vorgänge verantwortlich:

- photoelektrischer Effekt: Das  $\gamma$ -Quantum überträgt beim Stoß mit einem gebundenen Elektron seine volle Energie und setzt dabei ein Elektron frei. Die ursprüngliche Energie wird auf das Elektron und das entstandene Ion übertragen.
- Compton-Effekt: Das  $\gamma$ -Quantum trifft auf ein Elektron, überträgt einen Teil seiner Energie auf das Elektron, welches daraufhin abgespalten wird, und erfährt selbst eine Ablenkung in seiner Flugbahn („elastische“ Streuung).

c) Paarbildung: Im elektrischen Feld eines Atomkerns kann ein  $\gamma$ -Quantum in ein Elektron und eine Positron umgewandelt werden.

### 1.3.2 Verfahrensschritte der Random Chemistry

Neben strahlenchemischen Synthesereaktionen kommt ionisierende Strahlung z. B. in der pharmazeutischen Industrie auch zur Sterilisation von Arzneistoffzubereitungen zur Anwendung. Bei der Analytik so bestrahlter Präparate konnten anschließend „Verunreinigungen“ nachgewiesen werden, die ausschließlich auf das Einwirken ionisierender Strahlung zurückzuführen waren.<sup>69</sup> Basierend auf diesen Beobachtungen wurde eine neue Methode der Wirkstoffgenerierung, der „Random-Chemistry“-Ansatz abgeleitet. Um das rekombinatorische Potential ionisierender Strahlung zukünftig gezielt einsetzen zu können, wurden in diesem Zusammenhang verschiedene Verfahrensschritte definiert und entwickelt.<sup>70</sup> Diese stellen sich wie folgt dar:

**I. Mischen der Ausgangscocktails C:** Bekannte Ausgangsverbindungen werden einfach oder kombinatorisch zu einem Cocktail C gemischt, wobei dem verwendeten Lösungsmittel(-gemisch) durch dessen Teilnahme an den stattfindenden chemischen Reaktionen die Rolle einer Ausgangssubstanz zukommt.

**II. Induktion von radikalischen Rekombinationen:**  $\gamma$ -Strahlen induzierte Zufallsreaktionen des Ausgangscocktails C zum Reaktionscocktail C\* mit unbekanntem, rekombinanten Verbindungen.

**III. Biologisches Screening:** Ansprechen der unbekanntem Produkte des Cocktails C\* auf spezifische biologische Testsysteme.

**IV. Isolierung und Reindarstellung:** bioaktivitätsgeleitete Isolierung aktiver Komponenten des Reaktionscocktails C\* mittels nicht-destruktiver Methoden (z.B. Chromatographie).

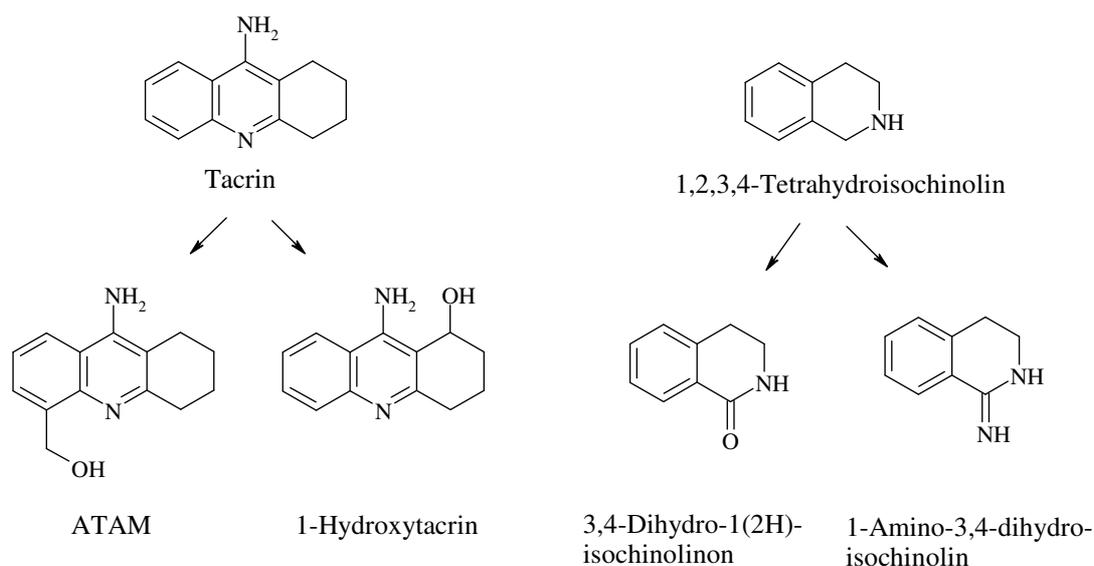
**V. Strukturaufklärung:** Charakterisierung und Strukturbestimmung der aktiven Komponenten mittels instrumenteller Methoden (z.B. NMR, MS, UV-, IR-Spektroskopie).

### 1.3.3 Erfolgreiche Beispiele

Auf der Suche nach neuen Substraten der Herpes Simplex Typ 1 Thymidin Kinase (HSV 1 TK) wurde die von Prof. Folkers patentierte Methode der Random Chemistry zur Generierung einer neuen Substanzbibliothek herangezogen. Hierzu wurden von Dr. Kessler (ETH Zürich)

binäre Mischungen aus sechs Nucleobasen und vier Alkoholen in wässriger Lösung hergestellt, diese bestrahlt und anschließend einem bioaktivitätsgestützten Screening und Aufarbeitung unterzogen.<sup>71</sup> Im Rahmen dieser Arbeit konnten zum einen zwei aktive Derivate generiert bzw. isoliert werden und zum anderen gezeigt werden, dass bei diesen Experimenten sowohl Reproduzierbarkeit als auch ein mögliches *up-scaling* gewährleistet sind. Kapkovà hat diese Methode erfolgreich zur Generierung neuer Acetylcholinesterase-(AChE)-Inhibitoren angewendet.<sup>70</sup> Hierzu wurde Tacrin (Abbildung 14) als Ausgangsverbindungen gewählt und in verschiedenen Lösungsmitteln bzw. Lösungsmittelgemischen gelöst. Nach Bestrahlung mit 500 Gy folgte mittels HPLC eine bioaktivitätsgeleitete Aufarbeitung der bestrahlten Cocktails. Ausgehend von Tacrin konnten hierbei zwei neue Verbindung (ATAM, 1-Hydroxytacrin, Abbildung 14) isoliert und identifiziert werden, die die Hemmung der Acetylcholinesterase der Ausgangsverbindung übertrafen.<sup>72</sup> Eine weitere Methode, neben dem Einsatz einer <sup>60</sup>Co-Quelle zur Initiierung einer radikalischen Rekombination, ist die Verwendung von Fentons Reagenz. Unter Einsatz von Wasserstoffperoxid und Eisen-(II)-Salzen ließen sich ebenfalls reproduzierbare Rekombinationen initiieren, deren Spektren sich weitgehend mit denen <sup>60</sup>Co-bestrahlter Cocktails decken.<sup>73</sup>

Innerhalb des SFB630 wurden bei einem entsprechenden Projekt im Arbeitskreis Bringmann diverse Isochinolin-Derivate als Ausgangsverbindungen verwendet und <sup>60</sup>Co als Gammastrahlenquelle eingesetzt. Bei der Aufarbeitung der bestrahlten Cocktails konnte u. a. das aktive 3,4-Dihydro-1(2H)-isochinolinon und 1-Amino-3,4-dihydro-isochinolin (Abbildung 14) isolierte werden.<sup>74</sup>



**Abbildung 14:** Übersicht bestrahlter Ausgangssubstanzen und isolierter Derivate.

## 1.4 Masern

### 1.4.1 Historische und epidemiologische Übersicht

Masern (lat. *morbilli*) sind eine durch das Masernvirus hervorgerufene, hoch ansteckende Infektionskrankheit, die durch ein grippeähnliches Vorstadium und ein exanthemisches Hauptstadium gekennzeichnet ist. Das einzige Erregerreservoir ist der Mensch. Wegen ihrer hohen Ansteckungsfähigkeit sind vor allem Kinder betroffen. Erste Erwähnung fand die Krankheit im 7. Jahrhundert durch den jüdischen Arzt Al-Yehudi und 300 Jahre später, zu Beginn des 10. Jahrhunderts, wurde sie erstmals durch den persischen Arzt und Gelehrten Al-Razi beschrieben.<sup>75</sup> 1846 veröffentlichte der dänische Arzt Peter Panum seine Beobachtungen zur Inkubationszeit sowie zum Krankheitsverlauf und postulierte in diesem Zusammenhang eine lebenslange Immunisierung nach erfolgter Genesung. Im Jahre 1911 identifizierten Anderson und Goldberg<sup>76</sup> die Erkrankung als virale Infektion, doch erst 43 Jahre später, 1954 gelang Enders und Peebels die erfolgreiche Isolierung und Propagierung des Virus. Hierdurch wurde schließlich die Entwicklung eines Impfstoffes zur Infektionsprophylaxe ermöglicht, der seit 1963 verfügbar ist. Das Masernvirus ist auch heute noch weltweit verbreitet, wobei das Auftreten von Infektionen regional stark variiert (Tabelle 4). 1984 hatte es sich die WHO zum Ziel gesetzt, die Masern bis zum Jahr 2000 vollständig auszurotten, doch in Anbetracht einiger Rückschläge musste dieses Ziel bislang auf das Jahr 2010 korrigiert werden.

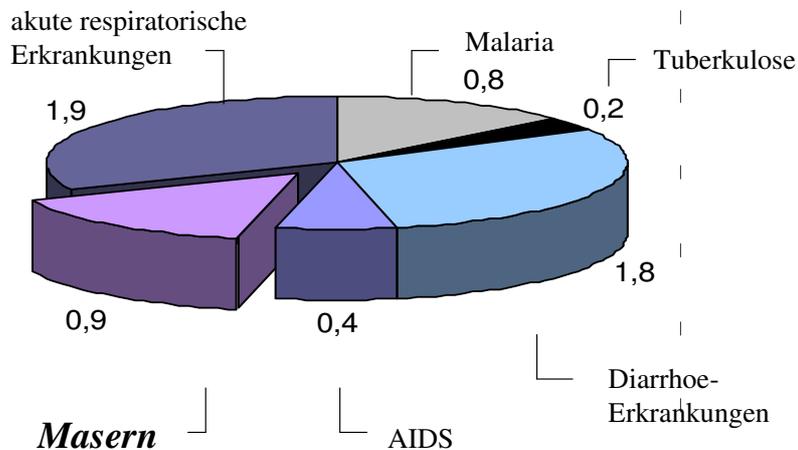
| WHO-Region       | 1980      | 1990      | 2000    | 2005    |
|------------------|-----------|-----------|---------|---------|
| Afrika           | 1.240.993 | 481.204   | 520.102 | 316.224 |
| Amerika          | 257.790   | 218.579   | 1.755   | 19      |
| östl. Mittelmeer | 341.624   | 59.058    | 38.592  | 15.069  |
| Europa           | 851.849   | 234.827   | 37.421  | 37.332  |
| Weltweit         | 4.211.431 | 1.374.083 | 836.338 | 580.287 |

**Tabelle 4:** Regional und weltweit auftretende Masernfälle. Aufgrund der vagen Datenlage sind die angegebenen (Mittel-)Werte als Richtgröße zu verstehen.<sup>77</sup>

Insbesondere in den Entwicklungsländern kommt es immer noch zu lokalen Masernepidemien mit hohen Krankheits- und Sterblichkeitszahlen. So zählte die WHO 2006 für diese Regionen 373.421 gemeldete Infektionen, von denen 242.000 tödlich verliefen. Das hiervon besonders Kleinkinder (unter fünf Jahren) betroffen sind, verdeutlicht Abbildung 15: Nach WHO stehen die Masern an Position drei der durch Infektionskrankheiten-bedingten Todesfälle.

## Durch Infektionskrankheiten verursachte Todesfälle

weltweit, Kinder < 5 Jahre, 1998, Todesfälle in Millionen

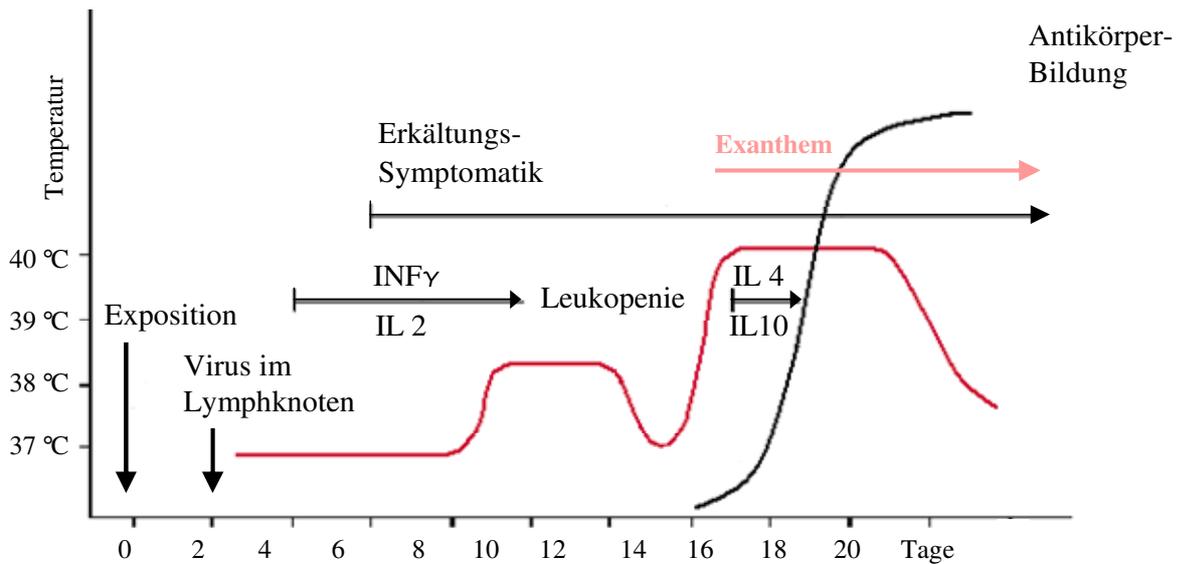


**Abbildung 15:** Von der WHO veröffentlichte Daten zu durch Infektionskrankheiten-bedingte Todesfälle.<sup>78</sup>

Seit 1999 gibt es in Deutschland ein bundesweites Sentinel der Arbeitsgemeinschaft Masern (AGM) und seit 2001 zählen die Masern nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG, 2001) zu den meldepflichtigen Erkrankungen. Die aktuellen epidemiologischen Masern-Daten für Deutschland belegen, dass der Erreger noch nicht vollständig besiegt ist - im Gegenteil: in den letzten Jahren stieg die Anzahl an Infektionen sogar wieder an. 2005 gab es in Deutschland zwei größere Masernausbrüche, bei denen in Hessen ein Mensch starb und in Oberbayern 110 Menschen erkrankten. 2006 wurden insgesamt 2307 Masernfälle gemeldet, 1700 davon allein in Nordrhein-Westfalen.<sup>79</sup> Seit der Einführung der Masern-Meldepflicht war dies die größte Masern-Epidemie.

### 1.4.2 Klinische Manifestation und Therapieoptionen

Typisch für Masern ist der zweiphasige Verlauf der Infektion. Die Inkubationszeit beträgt zehn bis vierzehn Tage, erste Anzeichen sind Fieber, Husten, Schnupfen und eine pathognomische Veränderung der Mundschleimhaut, die sogenannten Koplickschen Flecken. Nach drei bis vier Tage kommt es zum Ausschlag, der sich über den ganzen Körper ausbreitet und nach ein bis zwei Tagen seinen Höhepunkt erreicht. Anschließend folgen rascher Fiebertückgang und ein Ablassen der Effloreszenzen (Abbildung 16). Die durch die Krankheit erworbene Immunität besteht ein Leben lang und wird durch inapparente Reinfektionen immer wieder aufgefrischt.



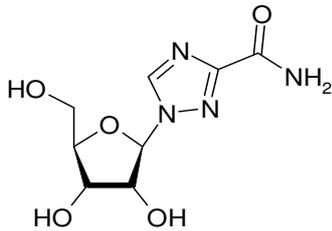
**Abbildung 16:** Verlauf einer Maserninfektion<sup>80</sup>. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung von Springer und Prof. D. Falke.

Nach einer Inkubationszeit von mehreren Tagen ähneln die ersten auftretenden Beschwerden denen einer starken Erkältung, wobei die Infektion nach vier bis fünf Tagen in das sog. Exanthemstadium mit dem charakteristischen rötlichen Ausschlag übergeht.

Masern induzieren eine vorübergehende Immunsuppression von mindestens sechs Wochen Dauer. Dies hat zur Folge, dass in den westlichen Industrieländern 10-20 % der Patienten an bakteriellen Sekundärinfektionen, wie z. B. Bronchitis, Mittelohr- und Lungenentzündung, Meningitis oder Enzephalitis erkranken. Die Therapie einer Maserninfektion erfolgt bislang ausschließlich symptomatisch (Gabe von Antipyretika, Antitussiva bzw. Antihistaminika), kann aber bereits im Vorfeld durch eine entsprechende Schutzimpfung, meist in Kombination mit anderen Erregern (Masern-Mumps-Röteln: Priorix<sup>®</sup>), vermieden werden. Derzeit gibt es weder eine speziell gegen Masern gerichtete antivirale Therapie, noch existieren kontrollierte Studien. In Einzelfällen wurden bei immunsupprimierten Patienten mit schweren Krankheitsverläufen Therapieversuche mit Ribavirin (Abbildung 17), einem Virustatikum zur Therapie von Hepatitis C, und humanen Immunglobulinen unternommen. Eine Zulassung von Ribavirin zur Therapie einer akuten Maserninfektion existiert jedoch nicht (nur *off-label-use*).<sup>81</sup> Eine auftretende bakterielle Sekundärinfektion wird durch die Gabe von Antibiotika behandelt.

In Anbetracht der Tatsache, dass der zur Verfügung stehende Arzneistoff zur Behandlung einer Paramyxovirus-Infektion, Ribavirin, nur eine eingeschränkte Wirksamkeit gegenüber einer Masernvirus-Infektion zeigt, erscheint es erstrebenswert, eine Behandlungsoption zu entwickeln. Vor allem Kleinkinder mit nachlassender Leihimmunität und immunsupprimierte

Patienten bedürfen gegebenenfalls eines zusätzlichen Schutzes; aber auch zur Eindämmung lokaler Infektionsherde, die auf einer mangelhaften Immunisierung der Bevölkerung basieren, mangelt es an einer geeigneten Medikationsoption.



Ribavirin

**Abbildung 17:** Ribavirin, ein Nukleosid-Analogon, wird als Virustatikum zur Behandlung von Hepatitis C und gegen das Lassafieber eingesetzt. Ebenso ist es bei schweren Infektionen durch das Respiratory-Syncytial-Virus indiziert.

### 1.4.3 Die Familie der Paramyxo-Viren

Die Paramyxo-Viren sind mittelgroße Viren mit einem Durchmesser von 120-200 nm und verursachen sowohl Atemwegs- als auch systemische Erkrankungen. Die Familie der *Paramyxoviridae* umfasst die Unterfamilien der *Paramyxovirinae* und *Pneumovirinae*, wobei sich die *Paramyxovirinae* wiederum in fünf Gattungen mit human- wie auch Tier-pathogenen Vertretern untergliedern lassen:<sup>82</sup>

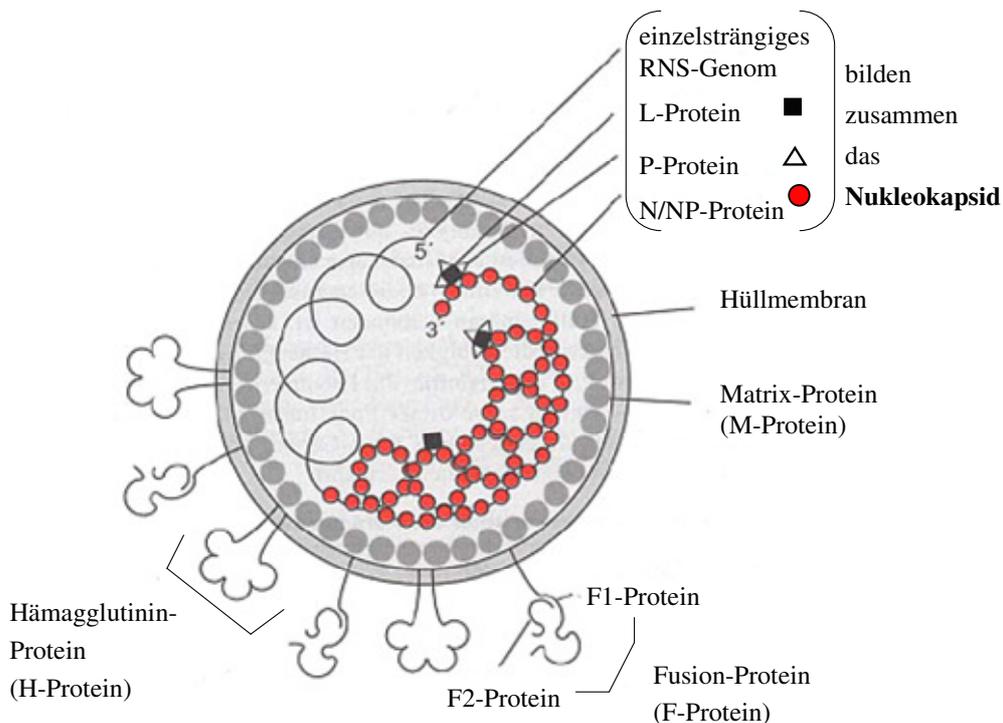
- Rubulaviren (Mumpsvirus; Parainfluenzavirus 2, 4)
- Morbilliviren (Masernvirus)
- Pneumoviren (Humanes Respiratorisches Synzytial-Virus)
- Henipaviren (Nipah-Virus, Hendra-Virus)
- Avulaviren (Parainfluenzavirus 1, 3; *Newcastle-Disease-Virus*)

Einige der oben aufgeführten humanpathogenen Viren, im Besonderen die Avulaviren und Rubulaviren, besitzen eine Neuraminidase, mit der sie in der Lage sind, an Erythrozyten zu binden und eine Quervernetzung herbeizuführen. In der Systematik differenziert man deshalb zwischen Neuraminidase-freien und Neuraminidase-haltigen Vertretern. Morbilliviren, zu denen das Masernvirus zählt, weisen Hämagglutinin ohne Neuraminidase-Aktivität auf, d. h. sie besitzen weder hämagglutinierende noch hämolysierende Eigenschaften.

#### 1.4.3.1 Der Masernvirus: Struktureller Aufbau und Mechanismus der Zellpenetration

Das ausschließlich humanpathogene Masernvirus ist ein pleomorphes, umhülltes Virion, dessen Durchmesser zwischen 120 und 140 nm liegt. Es besteht aus einer nichtsegmentierten,

einzelsträngigen RNS mit negativer Polarität sowie sechs Strukturproteinen (Abbildung 18). Drei dieser Strukturproteine bilden die virale Hülle, drei sind mit der RNS assoziiert und bilden das Nukleokapsid.<sup>83</sup> Bei letzteren assoziierten Proteinen handelt es sich um das Nukleokapsid-(N)-Protein, in welches die virale RNS integriert ist, sowie um die Large-(L)- und Phospho-(P)-Proteine, die beide zusammen die viruseigenen RNS-Polymerase bilden.



**Abbildung 18:** Schematischer Aufbau eines Masernviruspartikels<sup>84</sup>. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung von Springer und Prof. D. Falke.

Das Nukleokapsid wird von einer zelleigenen Membran umgeben, wobei die stark basischen Matrix-(M)-Proteine hier eine beidseitige Verbindung vermitteln, aber auch Einfluss auf die Fusionsaktivität nehmen können. Die Hüllmembran des Masernpartikels besteht aus einer Lipiddoppelschicht, in die die beiden viralen Oberflächenproteinen, das Hämagglutinin-(H)- und das Fusions-(F)-Protein, eingebettet sind. Das Hämagglutininprotein, ein glykosyliertes Transmembranprotein vom Typ-II<sup>1</sup>, ist für die zellulär vermittelte Adsorption des Virus an die Wirtsmembran verantwortlich und unterstützt die Membranfusion, wohingegen das Fusionsprotein, ein glykosyliertes Typ-I-Transmembranprotein<sup>2</sup>, die eigentliche Fusion mit der Wirtszelle vollzieht (Abbildung 18).<sup>85</sup>

<sup>2</sup> Man spricht von Typ-I-Transmembranproteinen, wenn der N-Terminus extrazellulär und von Typ-II-Transmembranprotein, wenn der N-Terminus intrazellulär liegt.

Das Schlüsselereignis, welches letztendlich die Membranfusion initiiert und somit die grundlegende Barrieren in dem Penetrationsprozess, nämlich die doppelte Zellmembran der Wirtszelle, überwindet, variiert innerhalb der Paramoxyfamilie von Virus zu Virus in Abhängigkeit zum spezifischen F-Protein.<sup>86</sup>

Der genaue Mechanismus der Masernvirus-Zell-Interaktion ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Man weiß jedoch, dass das Virus durch direkte Protein-Protein-Wechselwirkungen über das virale H-Protein an spezifische zelluläre Rezeptorproteine bindet,<sup>87</sup> wodurch eine Konformationsänderung der beiden, über eine Disulfidbrücke verbundenen F<sub>1</sub>-F<sub>2</sub>-Untereinheiten induziert und auf diese Weise die Fusion vollendet wird.<sup>88</sup>

### 1.4.3.1.1 Zelluläre Rezeptoren des Masernvirus

In der Vergangenheit wurden zwei spezifische Oberflächenmoleküle als zelluläre Rezeptoren für das Masern-Virus identifiziert: das „*membrane cofactor protein*“ (MCP), auch CD46 genannt, und das „*signaling lymphocytic activation molecule*“ (SLAM) auch als CD150 bezeichnet.<sup>89</sup>

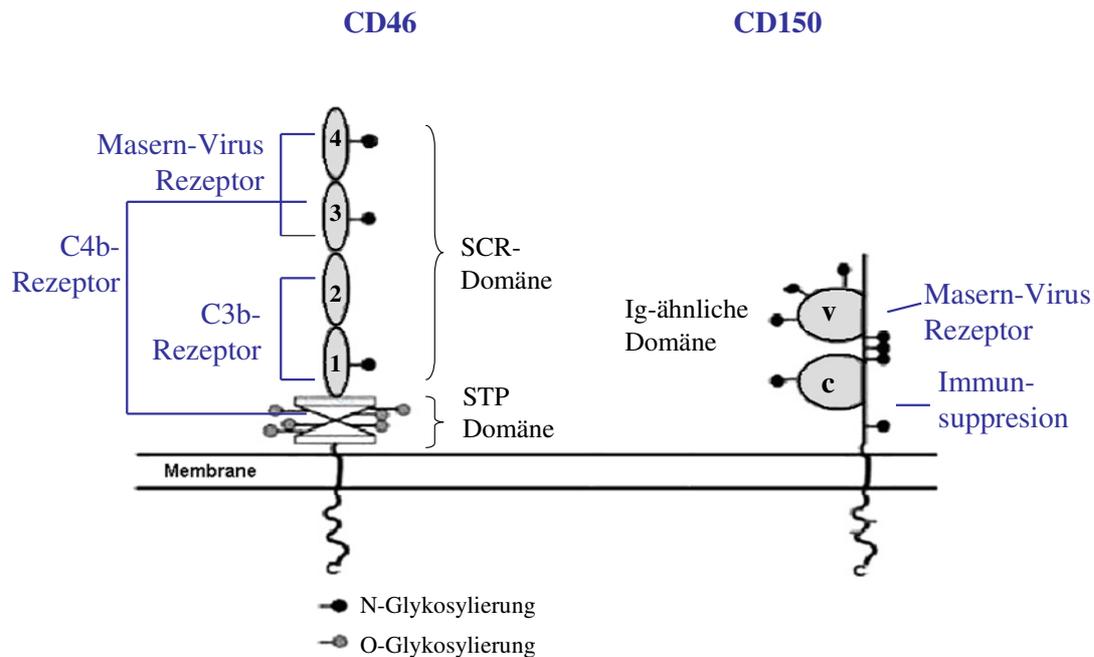
**CD46** ist ein fast ubiquitär exprimiertes Glycoprotein, welches sich auf der Oberfläche menschlicher kernhaltiger Zellen befindet und die autologe Komplementaktivierung reguliert. Es bindet bzw. inaktiviert die Komplementfaktoren C3b und C4b und schützt hierdurch körpereigenes Gewebe vor der Zerstörung durch Immunabwehrmechanismen. Der Mensch besitzt in Folge alternativen Spleißens<sup>3</sup> hauptsächlich vier verschiedene Isoformen dieses Proteins, wobei jede als Rezeptormolekül fungieren kann.<sup>90,91</sup> Die extrazellulären Domänen werden aus vier „*short consensus regions*“ (**SCR**) - ca. 60 Aminosäure-umfassende Cysteinreiche Abschnitte, die an der Komplementregulierung beteiligt sind - sowie aus den bis zu drei Serin-, Threonin- und Prolin-reichen (**STP**) Regionen gebildet (Abbildung 19).<sup>92</sup>

Das zweite Rezeptormolekül **CD150** (SLAM) ist ein Typ-I-Transmembranprotein und wurde erstmals im Jahr 2000 als zellulärer Rezeptor für attenuierte und virulente Masernstämme beschrieben.<sup>89</sup> Es wird auf aktivierten T- und B-Zellen, Gedächtniszellen, aktivierten Monozyten und dendritischen Zellen exprimiert und ist wichtig für die körpereigene, erworbene Immunantwort.

Der Rezeptor selbst besteht aus zwei Immunglobulin-(Ig)-ähnlichen extrazellulären Domänen, einer Transmembrandomäne und einer cytoplasmatischen Region (Abbildung 19).

---

<sup>3</sup> Alternatives Spleißen: Aus ein und derselben DNA-Sequenz können mehrere unterschiedliche Polypeptide gebildet werden.



**Abbildung 19:** Schematische Darstellung der beiden Masern spezifischen Oberflächenproteine CD46 und CD150<sup>93</sup>. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

Die Transmembrandomäne des CD46 gliedert sich in vier „short-consensus-regions“ (SCRs), die Teil der Komplementaktivierung sind, und eine Serin-, Threonin- und Prolin-reichen (STP) Region. Die Transmembrandomäne des CD150 besteht aus zwei Immunglobulin-(Ig)-ähnlichen Domänen.

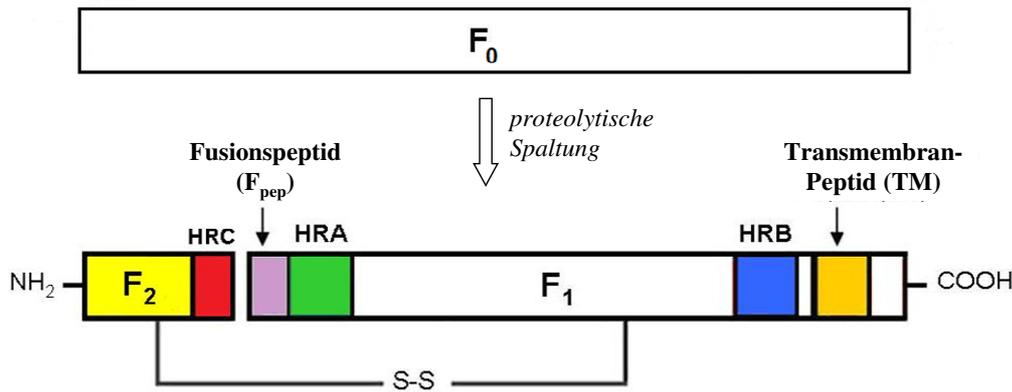
Bei klinischen Masernisolaten fungieren sowohl CD150 als auch CD46 als Eintrittsrezeptoren, wohingegen virulente Masernstämme lediglich auf CD150 ansprechen und zu CD46 nicht oder nur in Ausnahmefällen sehr geringe Affinität aufweisen.<sup>83</sup>

Durch den Kontakt mit dem H-Protein kommt es zu einer gegenseitigen Quervernetzung von Erreger und CD46-Glykoprotein. Dieses Assoziat wird phagozytiert und die Zelloberfläche verarmt an CD46-Rezeptoren, wodurch es zu einer verstärkten Sensitivität gegenüber der Komplement-vermittelten Zellyse kommt.<sup>94</sup> Auch CD150 wird infolge des Kontaktes mit dem Masernvirus von der Zelloberfläche herabreguliert, was über verschiedene Mechanismen direkte Auswirkungen auf die Immunantwort *in vivo* haben kann.<sup>95</sup>

#### 1.4.3.1.2 Das Fusions-Protein

Das Fusionsprotein (F-Protein) ist ein Transmembranprotein vom Typ-I und hat in seiner ungespaltenen, biologisch inaktiven Vorläuferform F<sub>0</sub> eine Größe von 60 kDa.<sup>85</sup>

Im Endoplasmatischen Reticulum kommt es in einem ersten Schritt zu einer Trimerisierung (Ausbildung eines Homotrimers), während im weiteren Verlauf die proteolytische Spaltung in die Untereinheiten F<sub>1</sub> und F<sub>2</sub> erfolgt, die über eine Disulfidbrücke (Peptidlinker) kovalent miteinander verbunden bleiben und jetzt Fusionsaktivität besitzen.<sup>96</sup>

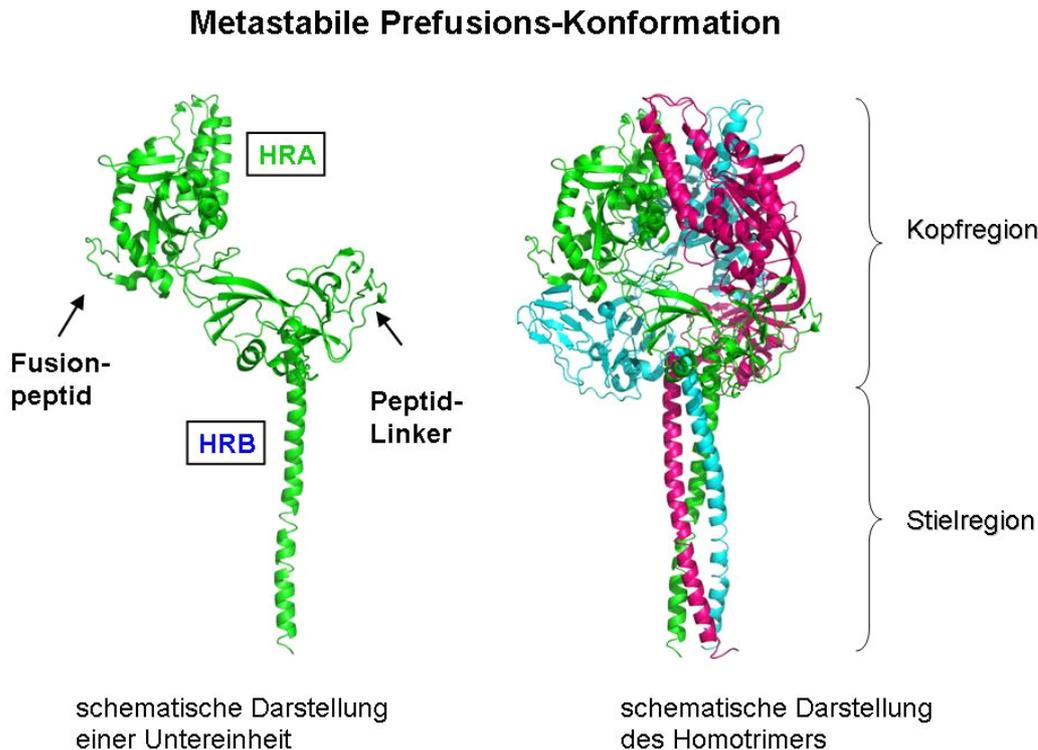


**Abbildung 20:** Schematische Struktur einer Untereinheit des Paramyxovirus-Fusion-Proteins. Nach Trimerisierung und proteolytischer Spaltung des Vorläuferproteins  $F_0$  gelangt man zu den untereinander assoziierten (Trimer) und miteinander verbundenen  $F_1$ - und  $F_2$ -Proteinen, die zusammen das Fusionsprotein bilden (modifiziert nach<sup>96</sup>).

Das Vorläuferprotein ( $F_0$ ) wird in eine größere  $F_1$ - und eine kleinere  $F_2$ -Untereinheit gespalten. Das dabei entstandene N-terminale Ende des  $F_1$ -Peptides enthält das Fusionspeptid ( $F_{\text{pep}}$ ), eine hydrophobe Region, die eine Penetration und Verankerung in der Wirtsmembran ermöglicht (Abbildung 20). Das Fusionsprotein wird durch eine weitere hydrophobe Domäne, dem Transmembranprotein, mit der Virusmembran verankert. Drei „heptad-repeat“ Domänen (HRA/HRB/HRC) sind für die Ausbildung von stabilen, haarnadelförmigen Domänen aus mehreren umeinander gewundenen Doppelhelices (Homotrimere/-tetramere) verantwortlich.

Durch Studien an anderen viralen Fusionsproteinen (Influenza-, Parainfluenza-Viren) gelangte man zu einer grundlegenden Vorstellung der ablaufenden Prozesse, die letztendlich zur Verschmelzung der viralen Membran mit der Membran der Wirtszelle führen: Initiiert durch einen entsprechendem Triggerfaktor - bei Paramyxoviren: Bindung an den entsprechenden Rezeptor<sup>88</sup> - wird eine Reihe von Konformationsänderungen ausgelöst, die u. a. darauf abzielen, das Fusionspeptid in eine geeignete räumliche Position zu bringen. Von dieser aus kann es mit der Zellmembran der Wirtszelle wechselwirken und eine Verschmelzung beider Lipidschichten einleiten.

2006 gelang es der Forschergruppe um H-S. Yin<sup>97</sup> mittels Röntgenstrukturanalyse das Fusionsprotein des Parainfluenzavirus 5 (PIV5), ein dem Masernvirus ähnlicher Paramyxovirus, in seinem Pre-Fusionszustand aufzuklären: Die Pre-Fusions-Konformation erinnert an einen Pilz, bestehend aus einem kugelförmigen Kopfgebilde, an welches sich eine Stiel-ähnliche Struktur anschließt (Abbildung 21). Dieses sogenannte Stiel-Element wird aus einem stabilen, linearen Homotrimer - gebildet aus einer Assoziation von drei Heterodimeren - geformt und durch die C-terminale HRB-Domäne der  $F_1$ -Untereinheit beschrieben.



**Abbildung 21:** Schematische Darstellung des Parainfluenza-Fusionsproteins (F-Protein) in seiner Pre-Fusions-Konformation<sup>97</sup>. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung der Nature Publishing Group.

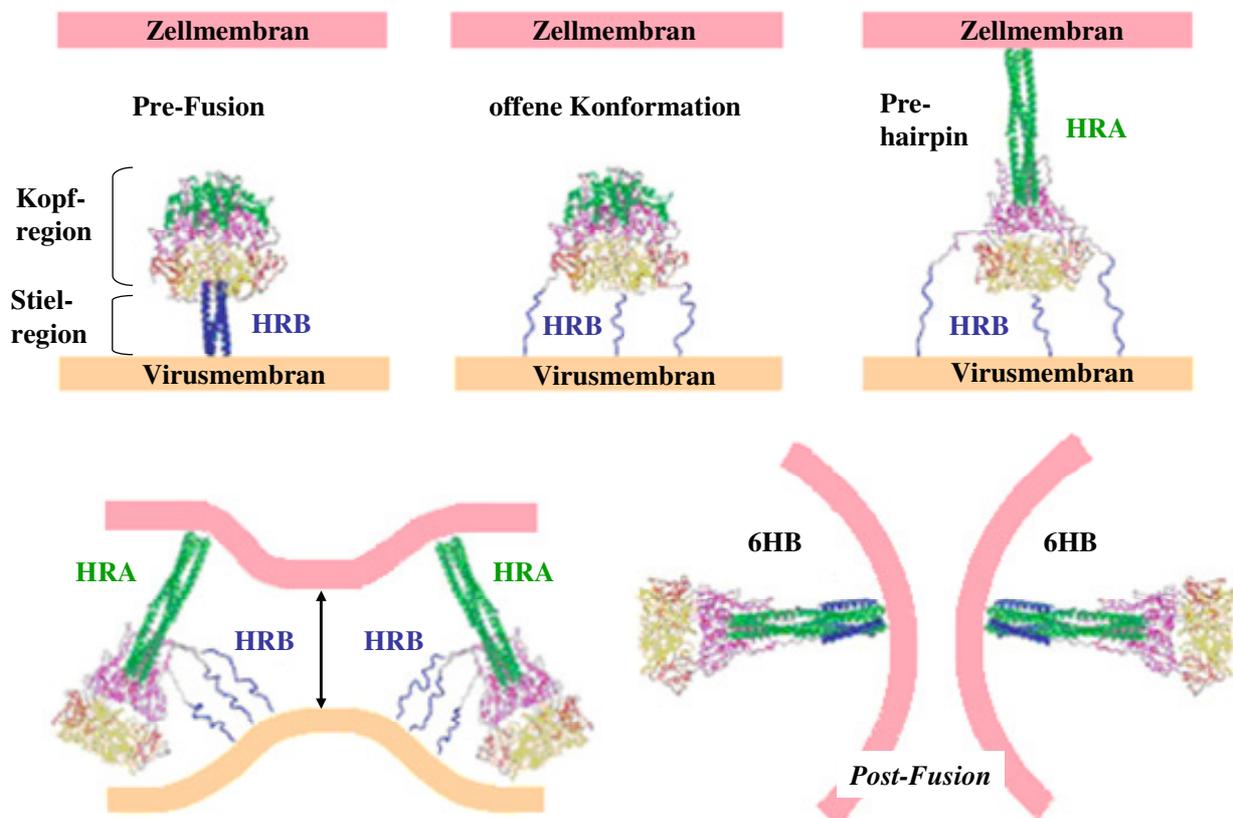
Die „heptad-repeat-region“ B (HRB) ragt als lineare  $\alpha$ -Helix senkrecht aus der Virusmembran heraus und trägt das kugelförmige Kopfgebilde, welches u. a. das Fusionspeptid ( $F_{\text{pep}}$ ) und die zweite „heptad-repeat-region“ A (HRA) in einem Vorstadium beinhaltet.

Das Kopfgebilde kann in mehrere Domänen untergliedert werden, zwischen denen das Fusionspeptid ( $F_{\text{pep}}$ ) eine auf der Oberfläche exponierte Position einnimmt; während der stattfindenden Konformationsänderungen bleibt kein Kontakt zwischen den einzelnen Domänen erhalten. In der Post-Fusions-Konformation liegt das Protein in seinem energieärmsten Zustand vor.<sup>97</sup> Der Hauptunterschied zwischen Pre- und Postfusionskonformation besteht im Umklappen des Stiels und der Transmembrandomäne relativ zum Kopfgebilde (Abbildung 22) unter Ausbildung einer Assoziation aus den beiden „*trimeric coiled-coil heptad repeat*“-Domänen<sup>4</sup>-HRA/HRB.

<sup>4</sup> Unter einer sog. „*coiled-coil heptad repeat*“-Region versteht man einen als  $\alpha$ -Helix vorliegende Abschnitt eines Proteins. Durch gegenseitige Wechselbeziehungen von Aminosäureresten 1 und 8 (heptaden-Motiv) kommt es automatisch zur Ausbildung einer  $\alpha$ -Helix, die bei entsprechend hydrophoben Resten von einem sog. hydrophoben Band umwunden wird. Assoziieren mehrere dieser Helices aufgrund gegenseitiger hydrophober Wechselwirkungen, entsteht eine als coiled-coil bezeichnete Superhelix, die innerhalb eines Proteins als lineare, Domäne vorliegt.

1.4.3.1.3 Mechanismus der Membranfusion

In einem ersten Schritt der Membranfusion werden die Wechselwirkungen zwischen den HRB-Regionen (Stiel-Elemente) und den entsprechenden Domänen des Kopfgebildes aufgehoben und die drei HRB-Helices gehen in eine offene Konformation über. Im Folgenden werden durch weitere Umstrukturierungsvorgänge die Ausbildung der zweiten haarnadel-förmigen Struktur (HRA) und damit auch die Penetration des Fusions-Peptides in die Zellmembran realisiert. Des Weiteren kommt es immer mehr zur Annäherung beider haarnadelförmiger Domänen und damit auch zur Annäherung des Transmembran-Peptides, verankert in der Virusmembran, und des Fusionspeptides, verankert in der Wirtszellmembran. Im Post-Fusionszustand ist die Membranverschmelzung unter Ausbildung eines sechsfachen Homodimer-Gebildes (6HB) vollendet (Abbildung 22).



**Abbildung 22:** Model einer Membranfusion von Virus und Wirtszelle.<sup>97</sup> Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung der Nature Publishing Group.

Zur energetisch günstigen Post-Fusions-Konformation gelangt das Protein durch ein Umklappen des Stiels (HRB) und der Transmembrandomäne relativ zum Kopfgebilde und einem Zusammenlagern der HRA/HRB-Einheiten zu einer größeren Assoziation aus sechs  $\alpha$ -Helices (6HB).

Mit dem Einsatz geeigneter Peptide ist man in der Lage, in Abhängigkeit vom entsprechenden Erreger, den Fusionsvorgang in verschiedenen Stadien und auf verschiedenen Ebenen zu

inhibieren: In einem frühen Fusionsstadium durch Gabe von HRA-abgeleiteten Peptiden, die mit den vorhandenen HRB-Domänen interagieren. In einem späteren Stadium (Pre-hairpin) kann durch die Gabe von HRA- bzw. HRB- abgeleiteten Peptiden<sup>5</sup>, die durch Interferenz mit den entsprechenden Zielstrukturen die Konformationsänderungen und so die Funktionsfähigkeit des Fusionsproteins unterbinden, eingegriffen werden.<sup>98</sup> Ebenso gibt es spezielle peptidische Strukturen (z. B. Z-D-Phe-L-Phe-Gly-OH), die in der Lage sind, sich in die Membran der Zielzelle einzulagern und so die Insertation des Fusionspeptides abzuwenden.<sup>99</sup>

#### 1.4.4 Virus-Penetrations-Inhibitoren

Das Unterbinden der Verschmelzung von Virus und Wirtszelle, einem der Schlüsselschritte im viralen Lebenszyklus, bietet einen attraktiven Ansatzpunkt zur Intervention, der erstmals mit der Entwicklung von Enfuvirtide (T-20) erfolgreich gemeistert wurde. Enfuvirtide (T-20), ein biomimetrisches Peptid und Begründer einer neuen Klasse von anti-retroviralen Wirkstoffen, wurde März 2003 von der FDA (Food and Drug Administration) als erster HIV-Fusionsinhibitor (Fuzeon<sup>®</sup>) zugelassen. Er verhindert das Eindringen bzw. Verschmelzen von Virus und Wirtszelle, indem eine Konformationsänderung des Virus-Hüllenproteins (gp41) gehemmt wird.

Große, peptidartige Wirkstoffe wie T-20 sind jedoch häufig schwer zu lösen bzw. aufzureinigen und dementsprechend in der Produktion relativ kostenintensiv. Darüber hinaus sind sie meist mit einer schlechten Resorption und Bioverfügbarkeit sowie einem immunogenen Potenzial behaftet. Als folgerichtige Entwicklung werden deshalb zur Zeit verstärkte Bemühungen zu nicht-peptidischen, kleinen, leicht zu synthetisierenden Molekülen unternommen, die über eine gute Löslichkeit, Stabilität und Bioverfügbarkeit verfügen sollen. Für die Entwicklung solcher viraler Penetrationsinhibitoren gibt es zwei prinzipielle Ansatzpunkte:

- Stoffe, die mit dem **Virus-Rezeptor** bzw. **Co-Rezeptor** interagieren: Beispiel HIV: BMS-378806 – lagert sich in die Bindetasche des CD4-Rezeptors ein.<sup>100</sup>
- Wirkstoffe, die in unterschiedlichen Stadien mit dem **Fusions-Protein** interagieren:
  - a) Die ablaufenden Konformationsänderungen werden in einem frühen Stadium gestört bzw. unterbunden. Beispiel Masern: OX-1, AS-48<sup>110</sup> (Abbildung 25) - beschrieben für ihre

---

<sup>5</sup> Bislang zeigten bei den Masern-Viren nur die synthetischen HRB-Peptide ausreichende inhibitorische Aktivität

Fähigkeiten die Konformationsänderungen des F-Proteins zu stören und mit der Präsentation des Fusion-Peptids zu interferieren.

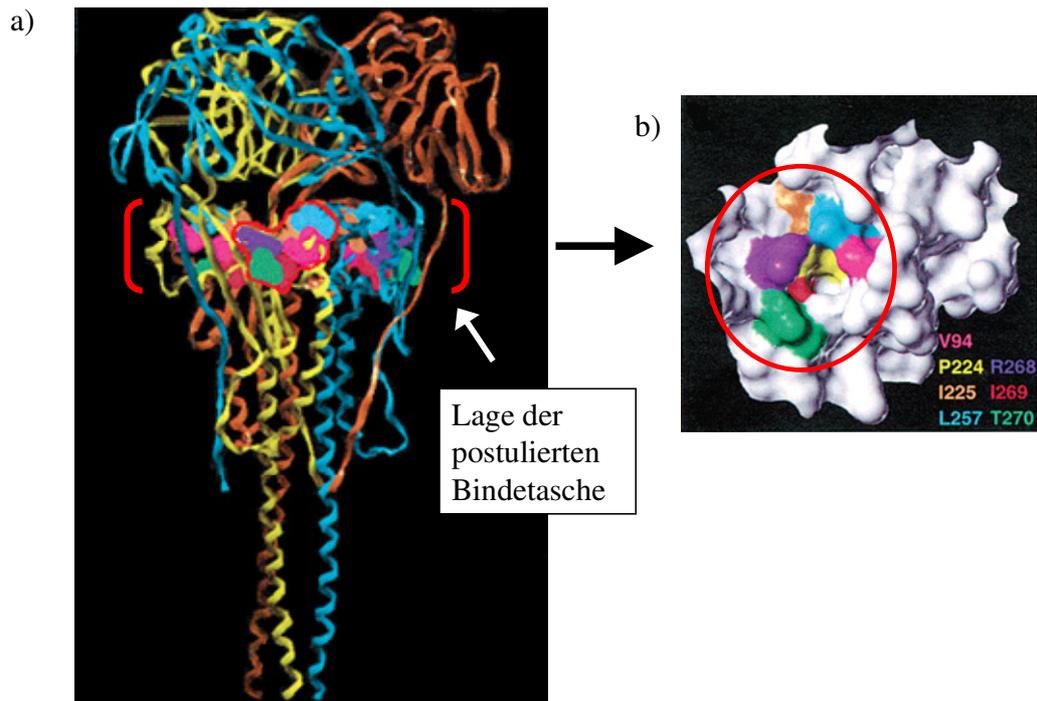
b) Die Ausbildung von 6HB, der sechs- $\alpha$ -Helix-Assoziation im späteren Stadium des Fusionsprozesses, wird verhindert bzw. diese wird destabilisiert. Beispiel Humanes Respiratory Synzytial Virus: BMS-433771 - besetzt eine Bindestelle in HRA und stört so die Anlagerung von HRB.<sup>101,102</sup>

### **1.4.5 Erste Ansätze zur Generierung von Masernvirus-Fusions-Inhibitoren**

Obwohl es bislang gelang, die Röntgenstruktur vom Masern-Hämagglutinin-Protein<sup>103</sup>, Phospho-Protein<sup>104</sup> und von zwei relevanten Bindestellen am CD46-Rezeptor<sup>105</sup> aufzuklären, liegen aktuell zur Struktur des Fusionsproteins selbst noch keine aussagekräftigen Daten vor, um einen direkten Einblick in die Proteinstruktur zu erhalten. In einem von der Kristallstruktur des Newcastle-Disease-Virus<sup>106</sup> (NDV)<sup>6</sup> abgeleiteten Homologiemodell des Masern-Fusionsproteins konnten Plemper *et al.*<sup>107</sup> eine potenzielle Bindetasche im unteren Bereich der Kopfregion identifizieren (Abbildung 23). Für diese erhärteten sich dann in anschließenden Untersuchungen die Hinweise, dass die beteiligten Aminosäuren, besonders Valin (V94), durch gegenseitige Wechselwirkungen entscheidend in die konformerer Umstrukturierungsvorgängen eingebunden und so direkt an der Virus-Penetration in die Wirtszelle beteiligt sind.<sup>108</sup> Aufgrund der Position dieser Bindetasche innerhalb des Proteins - als Angelpunkt zwischen Kopf- und Stielregion - wurde vermutet, dass diese Region funktioneller Bestandteil einer flexiblen Domäne ist, die das Umklappen der Stielregion und die Präsentation des Fusionspeptides gewährleistet. Folgerichtig erwies sich dann auch, dass bereits der Austausch einzelner Aminosäuren und damit die Ladungs- bzw. Elektronendichteverteilung innerhalb dieser Bindetasche einen messbaren Einfluss auf die Fusionsaktivität der entsprechenden Mutanten hatte, was diese Mikrodomäne gleichzeitig zu einem geeigneten potenziellen Target für kleine, nicht-peptidische Wirkstoffe machen sollte.<sup>108</sup>

---

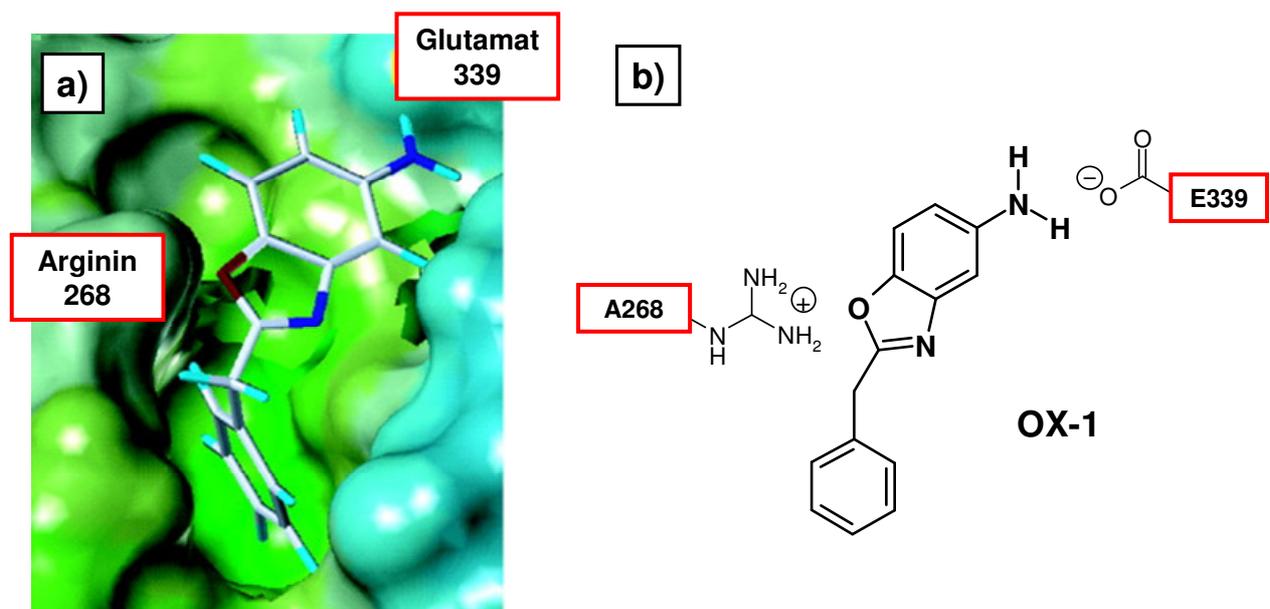
<sup>6</sup> Bei dem Newcastle-Infektion handelt es sich um eine meldepflichtige Viruserkrankung der Vögel (atypische Vogelgrippe); der Virus zählt zur Familie Paramyxoviridae, Gattung Avulavirus



**Abbildung 23:** Schematische Darstellung des Masern-Fusionsproteins. Das vorliegende Homologiemodell basiert auf den Röntgenstrukturdaten des Newcastle-Disease-Virus-Fusionsproteins, einem dem Masernvirus verwandtem Paramyxovirus<sup>108</sup>. Wiedergab mit freundlicher Genehmigung der American Chemical Society.

a) Lage der Bindetasche innerhalb des Fusionsproteins.

b) Connolly-Oberflächenmodell der potenziellen Bindetasche. Die an der Oberfläche lokalisierten Aminosäuren wurden entsprechend eingefärbt.



**Abbildung 24:** *In-silico*-Docking der ersten Leitstruktur OX-1 (modifiziert nach<sup>109</sup>).

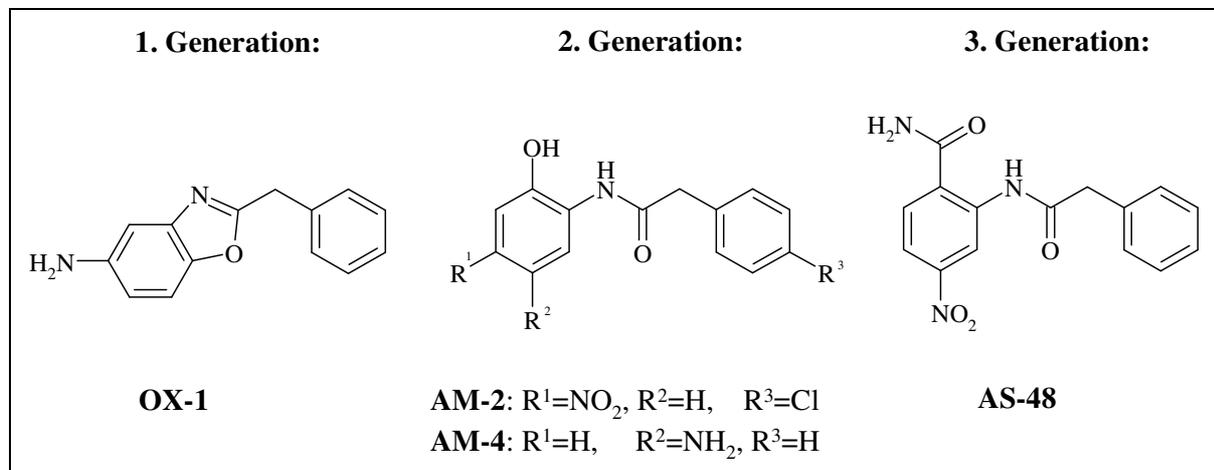
a) Connolly-Modell der Bindungstasche mit postulierter Positionierung der Leitstruktur OX-1.

b) Vermutete Wechselwirkungen von OX-1 zu umgebenden Aminosäuren.

In einem ersten Screening konnte schließlich **OX-1** als antiviral-wirksame Substanz ( $IC_{50} \approx 55 \mu\text{M}$ )<sup>7</sup> identifiziert werden. Man vermutete, dass sie sich in die oben beschriebene, postulierte Bindetasche einlagert und es über Wechselwirkungen mit den beiden Aminosäuren Glutamat 339 und Arginin 268 (Abbildung 24) zu einer nachweislichen Inhibition des viralen Eintrittsprozesses kommt.<sup>109</sup>

Von Verbindung **OX-1** ausgehende Strukturvariationen führten zu den optimierten Verbindungen **AM-2** und **AM-4** (Abbildung 25). AM-4 verfügte zwar über eine verbesserte antivirale Aktivität ( $IC_{50} = 0.26 \mu\text{M}$ )<sup>\*</sup>, war aufgrund ihrer Oxidationsempfindlichkeit jedoch nur bedingt als Kandidat geeignet. **AS-48**, eine Leitstruktur der dritten Generation (Abbildung 25), gewann an Stabilität, verlor aber gleichzeitig auch an Aktivität ( $IC_{50} = 0.6 - 3.0 \mu\text{M}$ ).<sup>110</sup>

Dieser Ansatz beschreibt den ersten Versuch Masernvirus-spezifische Fusionsinhibitoren zu entwickeln. Gezeigt werden konnte hiermit, dass es möglich ist auch mit kleinen, nicht peptidischen Molekülen, wie bereits für das Humane Respiratorische Synzytial-Virus demonstriert, in den Fusionsprozess des Masernvirions einzugreifen und damit die zelluläre Infektion im Anfangsstadium zu unterbinden.



**Abbildung 25:** Von Plemper *et al.*<sup>110</sup> entwickelte Leitstrukturen zur Inhibition einer Masernvirus-Penetration in die Wirtszelle.

<sup>7</sup>  $IC_{50}$ -Wert wurde gegen den MV-Edmonston-Impfstamm ermittelt.

<sup>8</sup>  $IC_{50}$ -Werte wurden gegen verschiedene MV-Stämme bestimmt; für den MV-Edmonston-Impfstamm wurde ein  $IC_{50} = 3.0 \mu\text{M}$  ermittelt.

### 1.4.6 Erreger des Testsystems

Ein im Arbeitskreis von Prof. Schneider-Schaulies (Würzburg) etabliertes Verfahren (siehe 3.3.3) sollte schließlich zum Screening potenzieller antiviraler Wirkstoffkandidaten - Inhibition des Fusionsprozesses - herangezogen werden. Mit Hilfe dieses Testsystems ließen sich neben den Masernviren zwei weitere Vertreter aus der Gruppe der Paramyxoviren, die Nipah- und Canine-Distemper-Viren, miteinbeziehen.

#### 1.4.6.1 Das Nipah-Virus

In den Jahren 1998/99 kam es in Malaysia und Singapur erstmals zum epidemischen Auftreten zoonotischer Infektionen, hervorgerufen durch einen bis dahin unbekanntem Erreger aus der Familie der *Paramyxoviridae*: Dem Nipah-Virus, benannt nach dem malayischen Dorf *Kampung Teluk Nipah*. Die ersten Krankheitsfälle betrafen ausschließlich Arbeiter in Schweineschlachthöfen, die an einer schweren fiebrigen Enzephalitis erkrankten.<sup>111</sup> Die Mortalität dieser Infektion liegt selbst unter Behandlung mit Ribavirin bis heute bei 40%.<sup>112</sup>

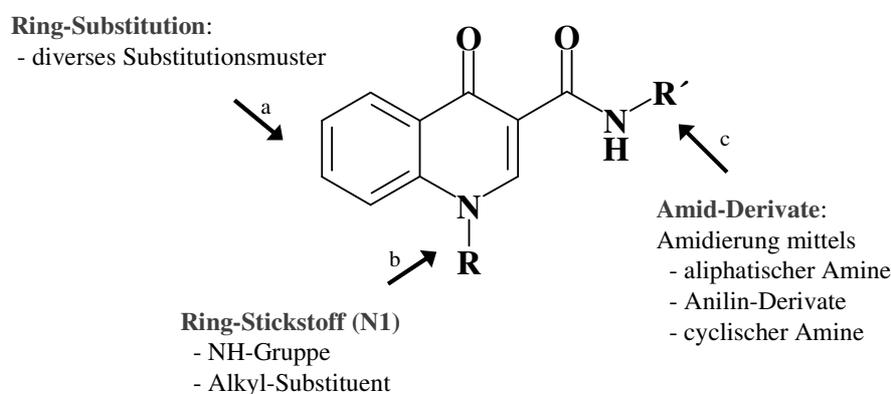
Um eine Ausbreitung dieses neuartigen Virus zu unterbinden, wurden mehr als eine Millionen Schweine gekeult. Seitdem wurden nur noch einige kleinere Ausbrüche in Bangladesch registriert, wobei eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung bislang noch nicht beobachtet wurde.<sup>113,114</sup> Bisher gelang es die Krankheit unter Kontrolle zu halten, jedoch bleibt abzuwarten, inwieweit sich der Virus an eine menschliche Umgebung anzupassen vermag bzw. ob er in der Lage ist, den Schritt von einer zoonotischen zu einer direkten Infektion zu vollziehen.

#### 1.4.6.2 Das Hundestaupevirus (Canine-Distemper-Virus)

Das Hundestaupevirus oder „Canine Staupevirus“, ebenfalls ein Vertreter der Gattung Morbillivirus, ist ein etwa 150-250 nm großes, behülltes Virion ohne Neuraminidase- und Hämagglutinin-Aktivität. Als Erreger der Staupe, einer hoch ansteckenden Infektion, die vor allem Hunde betrifft, verursacht es eine multisystemische Erkrankung variabler Symptomatik, bei der vornehmlich die Leukozyten betroffen sind und häufig eine Beteiligung des Zentralen-Nerven-Systems (ZNS) auftritt. Eine Infektion des Menschen wurde bislang nicht beschrieben.

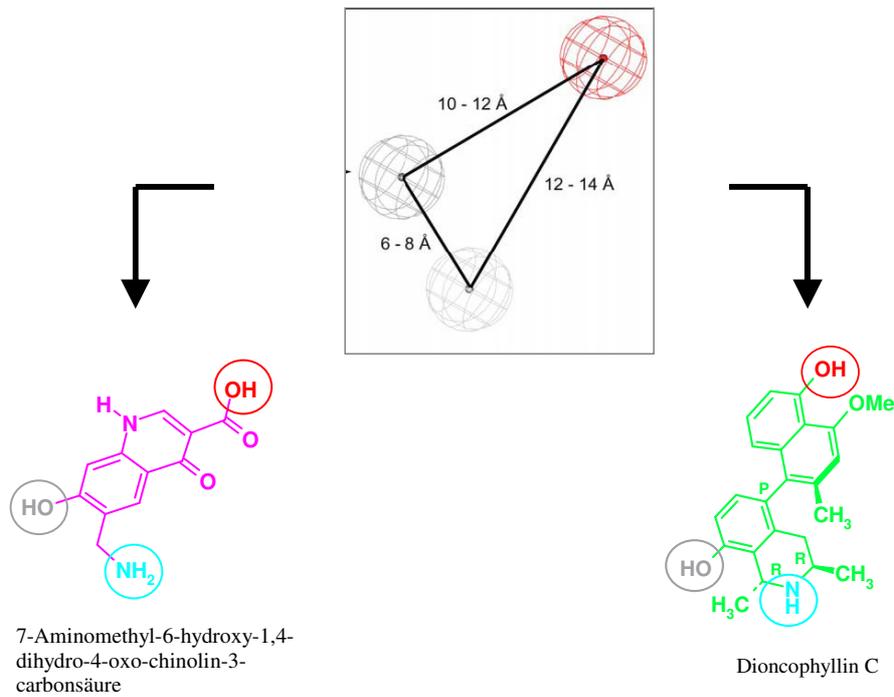
## 2 Zielstellung der Arbeit

Im Mittelpunkt dieser Arbeit stand die Substanzgruppe der 4-Chinolone, die zum einen über ein intrinsisches antiparasitäres Potenzial gegen Erreger wie Plasmodien<sup>115</sup>, Trypanosomen<sup>116</sup>, oder Mykobakterien<sup>117</sup> verfügt und zum anderen über gezielte Substitution auch die Möglichkeit für umfangreiche strukturelle Modifikationen bietet. Vorrangiges Ziel war der Aufbau einer möglichst diversen Substanzbibliothek, basierend auf der Verbindungsklasse der 4-Chinolone, und deren sukzessive Testung innerhalb des SFB630. Auf diese Weise sollten neue antiparasitäre Leitstrukturen als Ausgangspunkt für weitere strukturelle Optimierungen erhalten werden. Der Chinolon-Grundkörper sollte hierzu mittels Gould-Jacobs-Reaktion aufgebaut werden (siehe Kap 3.1) und ein möglichst diverses Substitutionsmuster tragen (**a**). Der Stickstoff in Position 1 sollte sowohl unsubstituiert (R=H) als auch in alkylierter Form vorliegen (**b**). Weiterhin sollten verschiedene Klassen von Carbonsäure-Amiden (**c**) synthetisiert werden (Abbildung 26).



**Abbildung 26:** Übersicht über geplante Strukturvariationen

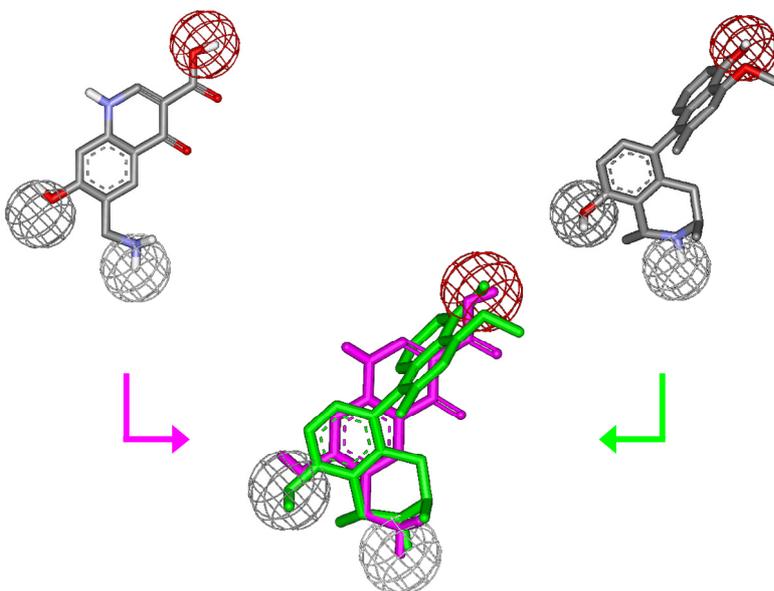
Ziel eines zweiten Projekts war es, die beiden aktiven Wirkprinzipien der Chinolon-Antibiotika und der Naphthylisochinoline in einem so genannten Hybrid-Molekül zu vereinen. Ausgehend von dem von Stiefl *et al.*<sup>56</sup> identifizierten Pharmakophormodell konnte in Kooperation mit Prof. Baumann eine geeignete Pilot-Verbindung (6-Aminomethyl-7-hydroxy-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure) entwickelt werden (Abbildung 27). Diese ist in der Lage, basierend auf dem 4-Chinolon-Grundgerüst, durch ein entsprechendes Substitutionsmuster das aktive Wirkprinzip der Naphthylisochinoline nachzubilden (Abbildung 28).



**Abbildung 27:**

Das von den Naphthylisochinolinen abgeleitete Pharmakophormodell wurde zum Design einer alternativen Pilot-Verbindung (links) herangezogen.

In der modellhaften Überlagerung (Abbildung 28) wird deutlich, dass die entsprechenden pharmakophoren Gruppen in räumlicher Kongruenz zueinander stehen.



**Abbildung 28:**

Schematische Darstellung der 6-Aminomethyl-7-hydroxy-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure (rechts) und Dioncophyllin C (links).

Beide Verbindungen stimmen in der räumlichen Ausrichtung ihrer pharmakophoren Strukturelemente überein

Mit der geplanten Zielverbindung, welche im besten Falle das Wirkprinzip beider Klassen - Hemmung der Topoisomerase durch Chinolone bzw. Komplexierung von Ferriprotoporphyrin IX durch die Naphthylisochinolin-Alkaloide - in sich vereint, sollte zum einem das Potenzial solch einer Hybridverbindung bestimmt und zum anderen das zugrunde liegende Struktur/Wirkungsbeziehungs-Modell überprüft werden.

Weiterhin sollte innerhalb des SFB630 die neukombinatorische Kraft der Random-Chemistry-Methode genutzt werden, um, ausgehend von diversen 4-Chinolon-Derivaten, zu neuartigen Substanzen mit antiparasitären Aktivitäten zu gelangen. Mit diesem Versuchsansatz sollten Verbindungen generiert werden, die über die klassischen kombinatorischen Syntheschemata bzw. die gängigen Reaktionsmechanismen nur schwer zugänglich sind.

In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Schneider-Schaulies sollte des Weiteren an Inhibitoren des Paramyxoviren-Fusionsprozesses geforscht werden. Im Vorfeld dieses Projektes ergab eine Ähnlichkeitssuche, ausgehend von der antiviral-aktiven Verbindung **AM-2** (siehe 1.4.5), u. a. die Strukturmerkmale eines 4-Chinolon-3-carboxamids als mögliche Leitstruktur. Basierend auf diesen Erkenntnissen sollte die generierte 4-Chinolon-Substanzbibliothek zum Screening auf antivirale Wirkstoffkandidaten herangezogen und überprüft werden, inwieweit diese den Penetrationsprozess von Masern- bzw. Nipah-Viren in die Wirtszelle zu inhibieren vermögen.

## 3 Synthese der Zielverbindungen

### 3.1 Synthese der 4-Chinolon-Grundkörper

#### 3.1.1 Die Gould-Jacobs-Reaktion

Claisen<sup>118</sup> beschrieb 1897 als erster die Synthese einiger Aminomethylenmalonsäure-diethylester, die er aus einer Kondensation von Anilin mit Diethylethoxymethylenmalonat erhalten hatte. Vier Jahre später veröffentlichte Camps seine Experimente zur Synthese der Kynurensäure, in denen er u. a. erstmals eine thermische Cyclisierung zur Darstellung von 4-Chinolin-3-carbonsäuren erwähnte.<sup>119</sup> Fast 40 Jahre später, 1939, kombinierten Gould und Jacobs schließlich beide Reaktionen zu der bekannten Gould-Jacobs-Reaktion zur Darstellung von Chinolin- und Benzochinolin-Derivaten.<sup>120</sup> Als im Jahre 1960 von Barton ein Chinolon-Derivat als Zwischenprodukt der Chloroquin-Synthese (1.1.1) isoliert und dessen antibakterielles Potenzial entdeckt wurde, stieg das Interesse an dieser Substanzklasse und deren synthetischer Zugänglichkeit mittels der Gould-Jacobs-Reaktion.<sup>121</sup>

Im Folgenden sei die Synthese am Beispiel der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure näher beschrieben: Die Umsetzung von Anilin ( $R = H$ ) mit Diethylethoxymethylenmalonat (EMME) führt in einer nukleophilen Substitutionsreaktion zum Anilino-methylenmalonsäurediethylester **A**. Im nächsten Schritt wird in einer intramolekularen Cyclokondensation in einem hochsiedenden inerten Lösungsmittel, wie z. B. Diphenylether (PhOPh), unter Ethanolabspaltung der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **B** erhalten. Anschließende Alkylierung mit Ethyliodid ergibt das entsprechende N-Alkyl-Derivat **D**. Im letzten Schritt wird durch basenkatalysierte Esterhydrolyse die 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure **E** bzw. 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure **C** erhalten (Abbildung 29). Ein wesentlicher Vorteil dieser Syntheseroute ist die Tatsache, dass die als Edukt eingesetzten Anilin-Derivate mit einem hochvariablen Substitutionsmuster kommerziell verfügbar sind. Nachteile liegen in der potenziellen Isomerisierung - so entstehen bei entsprechendem Substitutionsmuster oft Gemische aus Stellungsisomeren, die in 5- oder 7-Position substituiert sind.<sup>122</sup> Außerdem können die benötigten hohen Reaktionstemperaturen im Cyclisierungsschritt zu Zersetzungen führen. Ferner ist nachteilig, dass nur wenige Alkylhalogenide mit ausreichender Reaktivität, wie z. B. Ethyliodid (EtI), als Alkylierungsreagenzien zur Verfügung stehen.

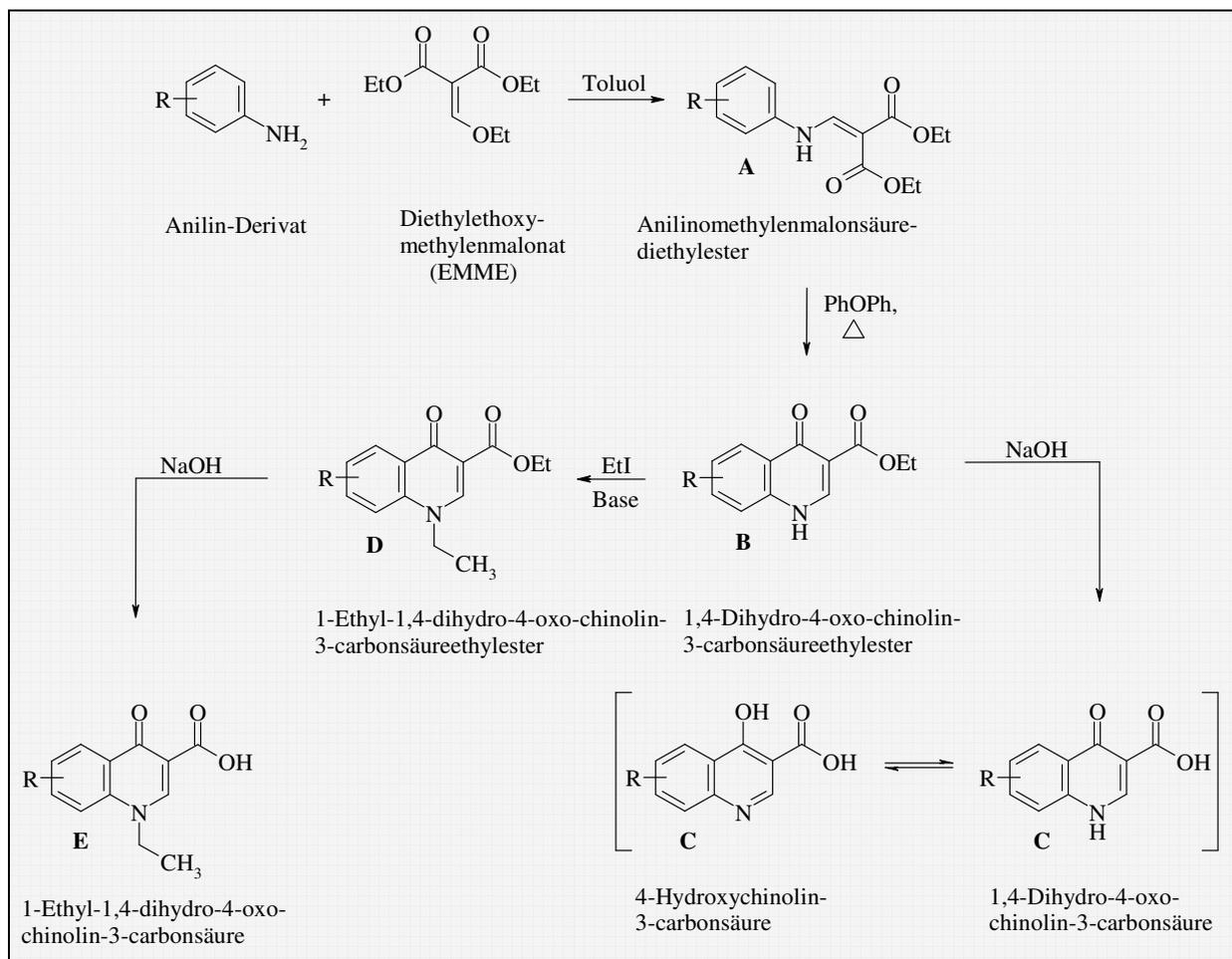
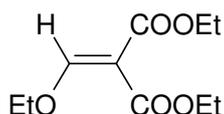
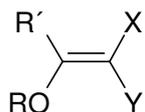


Abbildung 29: Reaktionsfolge der Gould-Jacobs-Reaktion.

### 3.1.2 Synthese der Anilinomethylenmalonsäurediethylester A

In den letzten Jahrzehnten wurden viele Versuche durchgeführt, möglichst einfach divers substituierte Heteroaromaten zu synthetisieren. Eine zentrale Rolle spielen hierbei Alkoxy-methylen-Derivate (Abbildung 30), die Anwendung in der Synthese u. a. von Pyrimidinen, Pyridinen, Pyranen, sechsgliedrigen Heteroaromaten und den Chinolonen finden:<sup>123</sup>



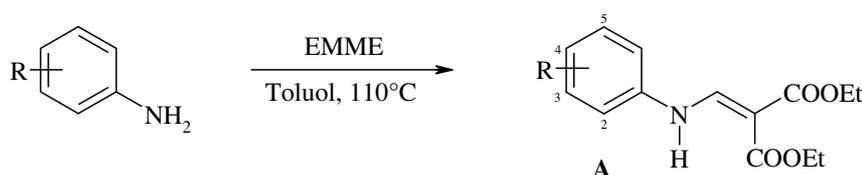
R' = H / R = Alkyl

X / Y = elektronenziehende  
Substituenten (COOEt, CN, ...)

EMME

Abbildung 30: Struktur der Alkoxy-methylen-Verbindungen.

EMME ist eines der meist verwendeten Reagenzien dieser Substanzgruppe. Diese Verbindung, durch zwei Ethoxycarbonylfunktionen ( $-I$ - und  $-M$ -Effekt) und eine Ethoxy-Gruppe (gute Abgangsgruppe) aktiviert, kann mit Nukleophilen, wie z. B. Anilin-Derivaten, *via* nukleophiler Vinylsubstitutionen ( $S_N$ Vin) unter Ethanol-Abspaltung zu den entsprechenden Methylenmalonsäurediethylester-Derivaten **A** umgesetzt werden. Die Reaktionen wurden in Toluol als Lösungsmittel durchgeführt. Der Einsatz einer Synthesemikrowelle<sup>124</sup> brachte keine Vorteile wie Verkürzung von Reaktionszeiten oder Steigerung der Ausbeuten, weshalb in dieser Arbeit ausschließlich die klassische Methode, d. h. Erhitzen in Toluol, angewandt wurde (Abbildung 31).



**Abbildung 31:** Umsetzung der Anilin-Derivate mit EMME zu den korrespondierenden Anilinomethylenmalonsäurediethylester-Derivaten **A**.

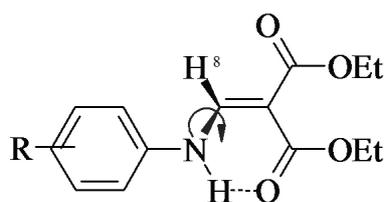
Nach Leyva *et al.*<sup>125</sup> wurde jeweils ein Äquivalent des entsprechenden Anilin-Derivats mit 1.05 Äquivalenten EMME in Toluol gelöst und bei 110 °C für 16-30 Stunden unter Rückfluss erhitzt (DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOAc / Cyclohexan 1:1). Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit kaltem Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Anilinomethylenmalonsäurediethylester **1-19** wurden in Ausbeuten von 74-98 % erhalten (Tabelle 5) und lagen als weißer bis beiger kristalliner Feststoff bzw. als weißes bis gelbes Pulver vor.

|  |  |   |
|--|--|---|
| <b>1</b> <sup>[125]</sup> / R <sup>4</sup> =F (92 %) | <b>8</b> <sup>[126]</sup> / R <sup>3</sup> =CN (95 %)                                    | <b>15</b> <sup>[128]</sup> / R <sup>3</sup> =Cl, R <sup>4</sup> =F (86 %) |
| <b>2</b> <sup>[125]</sup> / R <sup>3</sup> =F (90 %) | <b>9</b> <sup>[127]</sup> / R <sup>3</sup> =Cl, R <sup>4</sup> =CN (97 %)                | <b>16</b> / R <sup>2</sup> =Cl, R <sup>3</sup> =Cl (98 %)                 |
| <b>3</b> <sup>[125]</sup> / R <sup>2</sup> =F (91 %) | <b>10</b> <sup>[126]</sup> / R=H (97 %)  | <b>17</b> / R <sup>4</sup> =(C=O)-Phenyl (93 %)                           |
| <b>4</b> / R <sup>4</sup> =CF <sub>3</sub> (95 %)    | <b>11</b> / R <sup>4</sup> =CONH <sub>2</sub> (94 %)                                     | <b>18</b> / R <sup>2</sup> =CH <sub>2</sub> OH (83 %)                     |
| <b>5</b> / R <sup>3</sup> =CF <sub>3</sub> (87 %)    | <b>12</b> / R <sup>4</sup> =CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> (74 %)                       | <b>19</b> / R <sup>3</sup> =OH, R <sup>4</sup> =COOH (91 %)               |
| <b>6</b> / R <sup>2</sup> =CF <sub>3</sub> (89 %)    | <b>13</b> / R <sup>2</sup> =OCH <sub>3</sub> , R <sup>4</sup> =NO <sub>2</sub> (95 %)    |   |
| <b>7</b> / R <sup>4</sup> =CN (87 %)                 | <b>14</b> <sup>[128]</sup> / R <sup>3</sup> =NO <sub>2</sub> , R <sup>4</sup> =Cl (97 %) |   |

**Tabelle 5:** Übersicht der synthetisierten Anilinomethylenmalonsäurediethylester **1-19**.

3.1.2.1 NMR-Spektroskopie

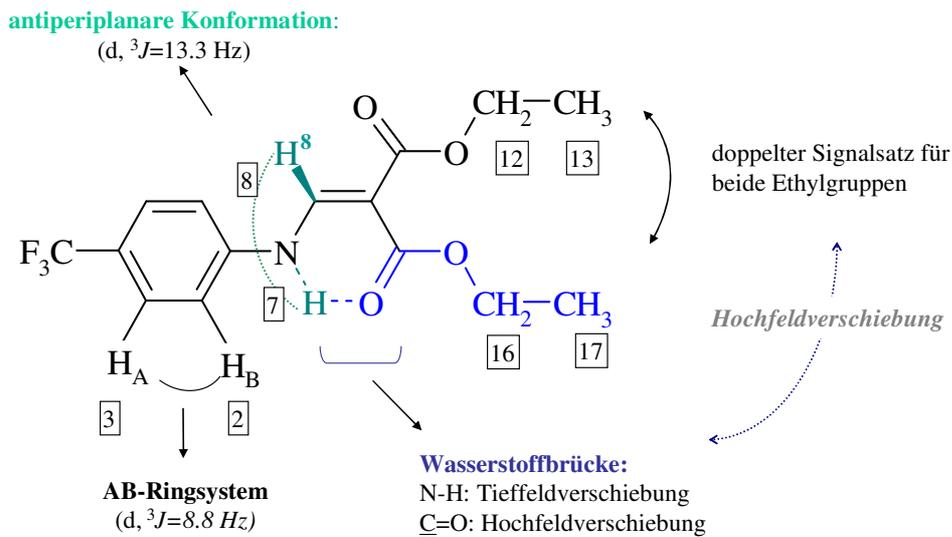
Die Verbindungen **1-19** bilden eine starke intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen dem Amino-Wasserstoff und einem der beiden Carbonyl-Sauerstoffe der Esterfunktionen aus. Diese Wasserstoffbrücke stabilisiert zum einen eine antiperiplanare Konformation der Aminomethylen-Gruppe, in der die freie Rotation der C-N-Bindung aufgehoben und das Stickstoffproton entgegen (*anti*-) H8 orientiert ist (Abbildung 32): Die Kopplungskonstante des N-H-Protonensignals mit H8 beträgt  ${}^3J_{NH-H8}=11.5-14.0$  Hz und bestätigt nach Karplus einen Torsionswinkel von ca.  $150-180^\circ$  und demnach die antiperiplanare Konformation.<sup>129</sup> Zum anderen bewirkt diese Wasserstoffbrücke eine Tieffeldverschiebung des N-H-Protonensignals zu Werten von  $10.6-11.3$  ppm<sup>ix</sup>, während die beteiligte Carbonyl-Funktion bzw. die assoziierte Ethyl-Gruppe, infolge der erhöhten Elektronendichte, eine Hochfeldverschiebung erfahren: Beide Ester-Gruppen (-COOEt) sind chemisch nicht äquivalent, d. h. es werden getrennte Signalsätze beobachtet (Abbildung 34).<sup>130</sup>



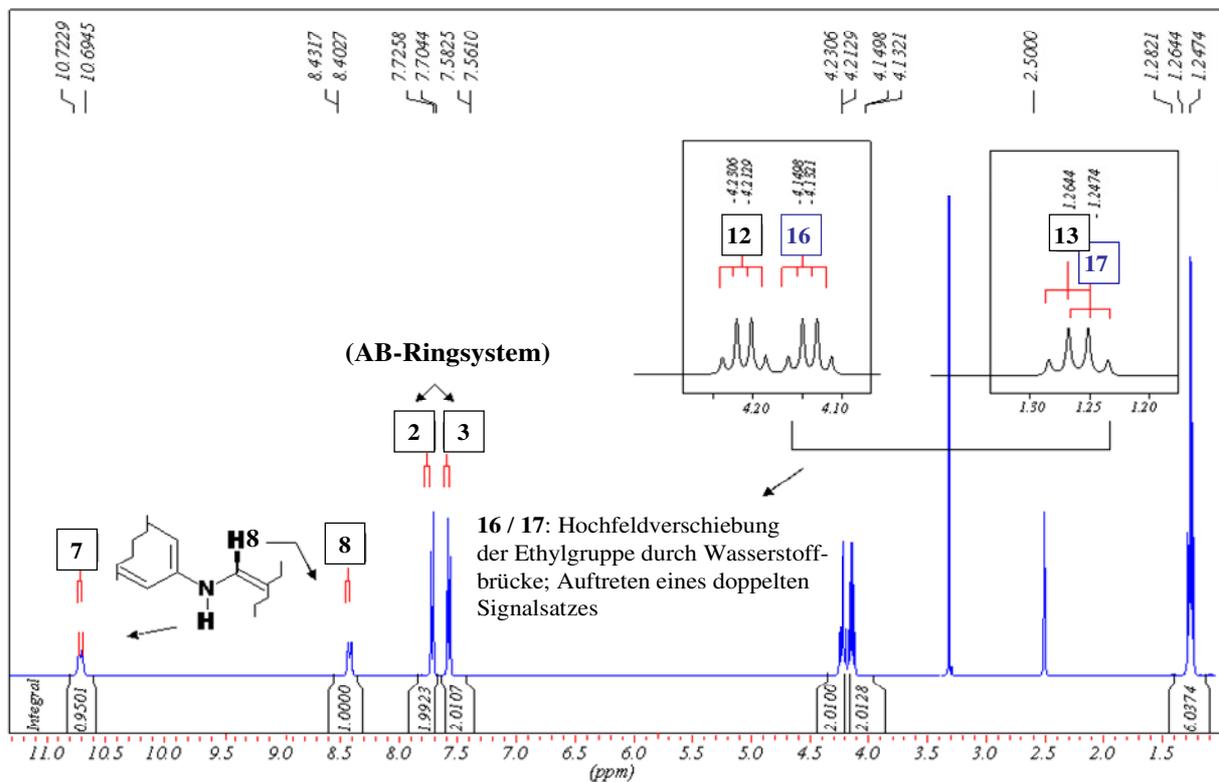
**Abbildung 32:** Die freie Rotation der C8-N-Bindung ist durch Ausbildung einer Wasserstoffbrücke gehindert, wodurch es zur Ausbildung eines doppelten Signalsatzes der Ester-Gruppen kommt.

Die zuvor beschriebenen molekularen Eigenschaften sollen nun am  ${}^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **4**, dem 2-(4-Trifluormethyl-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester aufgezeigt werden (Abbildung 33): Neben der typischen AB-Ringsystemaufspaltung - Duplett [3] und Duplett [4] ( $2\text{H}$ ,  ${}^3J=8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ) - findet sich für das Amino-[7]- und das Methin-[8]-Proton wie erwartet eine Kopplungskonstante von  ${}^3J=13.4$  Hz. Die beiden Estergruppen zeigen das typische Aufspaltungsmuster: Quartett [12] bzw. [16] für die Ethyl-Gruppe, Triplett [13] bzw. [17] für die Methyl-Gruppe. Die assoziierte Ethyl-Gruppe erfährt eine Hochfeldverschiebung um  $0.1$  ppm, die entsprechenden elektronischen Effekte machen sich für die Methyl-Gruppe nur noch schwach bemerkbar, eine Hochfeldverschiebung ist kaum zu beobachten (Abbildung 34).

<sup>ix</sup> Zum Vergleich: Für den 2-Cyano-3-(phenylamino)acrylsäureethylester können zwei Isomere (E/Z) unterschieden werden. Liegt das N-H Proton in einer Wasserstoffbrücke vor - Ethylester-Substituent im Vergleich zum Cyano-Substituenten - kann eine Tieffeldverschiebung von  $8.43$  Hz (E-Isomer) zu  $10.74$  Hz (Z-Isomer) beobachtet werden.<sup>130</sup>



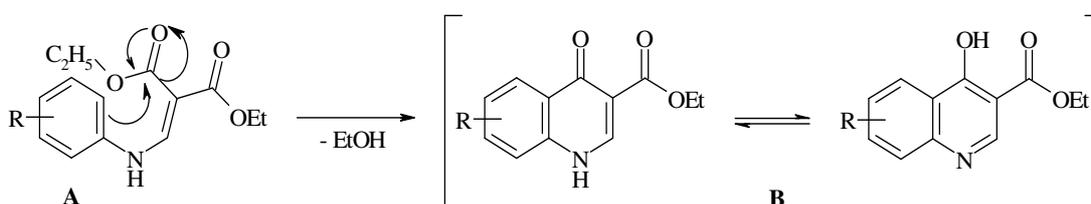
**Abbildung 33:** NMR-spektroskopisch relevante, molekulare Wechselwirkungen, unter Angabe der detektierten Signale (vgl. Abbildung 34).



**Abbildung 34:**  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum (400 MHz.,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  [ppm]) von Verbindung 4.

### 3.1.3 Synthese der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethyl-ester B

In einer intramolekularen Cyclisierungsreaktion greift das C2-Atom des Aromaten die Z-ständige Carbonylgruppe der Esterfunktion nukleophil an, Ethanol wird abgespalten und es kommt zur Ausbildung einer Keton-Struktur (Conrad-Limpach-Reaktion). Das entstandene 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-Derivat kann zum 4-Hydroxychinolin-Derivat tautomerisieren (Abbildung 35).



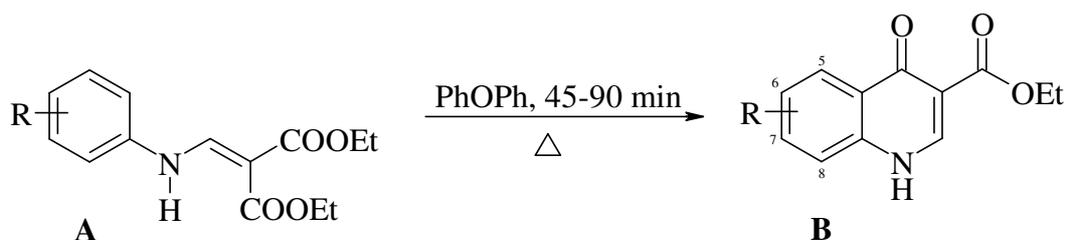
**Abbildung 35:** Mechanismus der intramolekularen Cyclisierung.

Für diese Ringschlussreaktion wurden verschiedene Lösungsmittelsysteme eingesetzt bzw. der Einsatz von Mikrowellenstrahlung und lösungsmittelfreie Reaktionsführungen erprobt (Tabelle 6).

| Reaktionsmedium   | Temperatur / Zeit | Ausbeute | Anilinomethylenmalonsäure-diethylester-Derivate |
|---|-------------------|----------|---|
| PPA <sup>131</sup>  | 110 °C / 2 h      | 14 %     | <i>m</i> -Chloranilino-Derivat                  |
| POCl <sub>3</sub> <sup>131</sup>                                  | 110 °C / 4 h      | 26 %     | <i>m</i> -Chloranilin-Derivat                   |
| Ac <sub>2</sub> O + H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> <sup>131</sup> | 100 °C / 5 min    | 28 %     | <i>m</i> -Chloranilin-Derivat                   |
| Dowtherm A <sup>131</sup>   | 250 °C / k. A.    | 68 %     | <i>m</i> -Chloranilin-Derivat                   |
| PhOPh <sup>110</sup>  | 255 °C / 45 min   | 80 %     | Anilin-Derivat                                  |
| Lösungsmittelfrei <sup>110</sup>                                  |                   |          |   |
| a) Mikrowelle   | a) 250 °C / k. A  | a) 27 %  | Anilin-Derivat                                  |
| b) konventionell  | b) 380 °C / 30 s  | b) 60 %  |   |
| PPA = Polyphosphorsäure, k. A. = keine Angaben                    |                   |          |   |

**Tabelle 6:** Übersicht über in der Literatur verwendete Cyclisierungslösungsmittel, Reaktionsbedingungen und erzielte Ausbeuten.

Bei den nachfolgenden Ringschluss-Reaktionen wurde Diphenylether als Lösungsmittel verwendet, da sich hiermit, im Vergleich zu anderen Reaktionsmedien, die besten Ausbeuten in relativ kurzer Reaktionszeit erzielen ließen.



**Abbildung 36:** Synthese der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **B**.

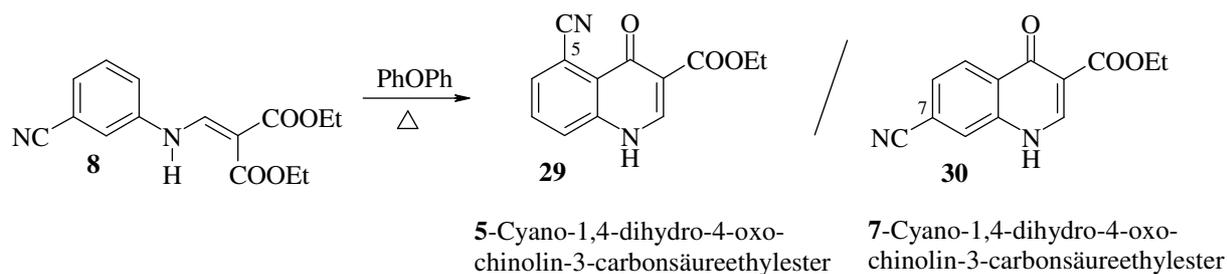
Die Anilinomethylenmalonsäurediethylester **1-19** wurden in PhOPh suspendiert und für 45-90 Minuten unter Rückfluss erhitzt.<sup>111</sup> Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle: DC-Kontrolle, Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1) wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur abgekühlt und mit kaltem Diethylether versetzt. Der entstehende Niederschlag wurde abfiltriert, mehrmals mit kaltem Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeuten der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **20-32** und **35-40** lagen zwischen 50-90% (Tabelle 7). Bei den Derivaten **11**, **12**, **18**, **19** kam es bei den hohen Reaktionstemperaturen zur Zersetzung, während bei **17** keine Cyclisierung stattfand und nur Edukt isoliert werden konnte.

|   |  |   |
|---|--|---|
| <b>20</b> <sup>[125]</sup> / R <sup>6</sup> =F (86%)  | <b>29</b> <sup>[126]</sup> / R <sup>5</sup> =CN;<br><b>30</b> / R <sup>7</sup> =CN (79%)*  | <b>38</b> <sup>[128]</sup> / R <sup>5</sup> =Cl, R <sup>6</sup> =F;<br><b>39</b> / R <sup>7</sup> =Cl, R <sup>6</sup> =F (50%)* |
| <b>21</b> <sup>[128]</sup> / R <sup>5</sup> =F;<br><b>22</b> / R <sup>7</sup> =F (82%)*             | <b>31</b> <sup>[136]</sup> / R <sup>6</sup> =CN, R <sup>7</sup> =Cl, (88%)   | <b>40</b> <sup>[128]</sup> / R <sup>7</sup> =Cl, R <sup>8</sup> =Cl (61%)   |
| <b>23</b> <sup>[125]</sup> / R <sup>8</sup> =F (90%)  | <b>32</b> <sup>[126]</sup> / R=H (63%)   | <b>41</b> / R <sup>6</sup> =Phenyl (0%; Edukt <sup>***</sup> )  |
| <b>24</b> / R <sup>6</sup> =CF <sub>3</sub> (73%)   | <b>33</b> / R <sup>6</sup> =CONH <sub>2</sub> (0%; Z <sup>**</sup> )   | <b>42</b> / R <sup>8</sup> =CH <sub>2</sub> OH (0%; Z <sup>**</sup> )   |
| <b>25</b> / R <sup>5</sup> =CF <sub>3</sub> ;<br><b>26</b> / R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub> (70%)* | <b>34</b> / R <sup>6</sup> =CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> (0%; Z <sup>**</sup> )   | <b>43</b> / R <sup>7</sup> =OH, R <sup>6</sup> =COOH (0%; Z <sup>**</sup> )   |
| <b>27</b> / R <sup>8</sup> =CF <sub>3</sub> (55%)   | <b>35</b> / R <sup>8</sup> =OCH <sub>3</sub> , R <sup>7</sup> =NO <sub>2</sub> (73%)   |   |
| <b>28</b> / R <sup>6</sup> =CN (78%)  | <b>36</b> / R <sup>5</sup> =NO <sub>2</sub> , R <sup>6</sup> =Cl;<br><b>37</b> / R <sup>7</sup> =NO <sub>2</sub> , R <sup>6</sup> =Cl (82%)* |   |
| * Ausbeuten bezogen auf beide Isomere<br>** Z = Zersetzung; *** Edukt = keine Cyclisierung          |  |   |

**Tabelle 7 :** Übersicht der synthetisierten 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **B**.

### 3.1.3.1 Bildung von Isomeren

Wie bereits in Kapitel 3.1.1 beschrieben, können bei diesem Reaktionsschritt der Gould-Jacobs-Reaktion Stellungsisomere entstehen, wenn unsymmetrisch substituierte Anilin-Derivate mit zwei freien *ortho*-Positionen verwendet werden (Abbildung 37). In der Regel erhält man ein Gemisch aus den in Position 5 und Position 7 substituierten Derivaten:



**Abbildung 37:** Bildung von Isomeren im Cyclisierungsschritt bei unsymmetrisch substituierten Derivaten mit freien ortho-Positionen.

Die Isomere fielen in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster in unterschiedlichen Verhältnissen an (Tabelle 8). Aufgrund der generell schlechten Löslichkeit der Ester-Derivate **B**, verbunden mit einer nur geringen dünn-schichtchromatographischen Auftrennung, wurde darauf verzichtet, an dieser Stelle eine Isolierung der einzelnen Isomere vorzunehmen. Dies sollte auf Stufe der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **D** (siehe 3.1.5.3.6) bzw. der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxamide **F** (siehe 3.2.1) erfolgen.

| Derivate  | Verhältnis*  | Substitution         |
|---|--------------|----------------------|
| 21 : 22   | 3:7          | F                    |
| 25 : 26   | 3:7          | CF <sub>3</sub>      |
| 29 : 30   | 1:1          | CN                   |
| 31  | nur 7-Isomer | Cl, CN               |
| 36 : 37   | 9:1          | NO <sub>2</sub> , Cl |
| 38 : 39   | 1:1          | Cl, F                |
| * Verhältnis wurde über NMR, Relation geeigneter Protonen-Signale, bestimmt |              |                      |

**Tabelle 8:** Verhältnis der erhaltenen 5- bzw. 7- Isomere zueinander.

## 3.1.4 Synthese der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren C

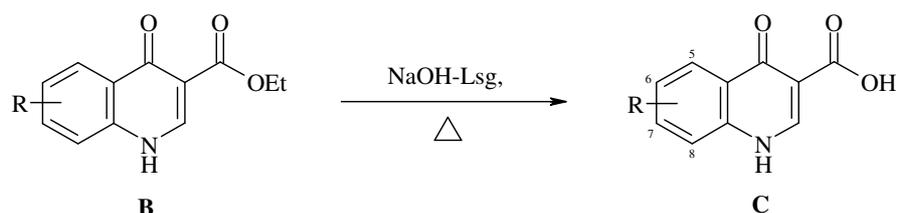


Abbildung 38: Synthese der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren C.

Die 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **20-27**, **32**, **35-40** wurden in Ethanol suspendiert, mit 10 Äquivalenten einer 10 %-igen NaOH-Lösung versetzt (Methode a)<sup>111</sup> und für eine Stunde bei 90 °C gerührt (DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1). Anschließend ließ man den Ansatz auf Raumtemperatur abkühlen und säuerte mit konzentrierter Salzsäure an, wobei sich sofort ein Feststoff bildete. Dieser wurde abfiltriert, mit wenig Eiswasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeuten der Verbindungen **44-50**, **55-58** lagen im Bereich von 78-98 %.

Die Umsetzung der Verbindungen (**28-31**) mit Nitril-Substitution am Aromaten wurde in Anlehnung an Schmidt *et al.*<sup>132</sup> unter milden Reaktionsbedingungen durchgeführt, um eine Hydrolyse zur Carbonsäure zu vermeiden.

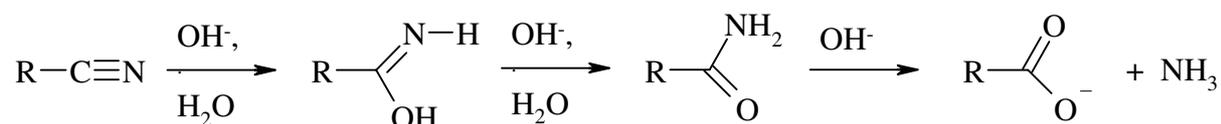


Abbildung 39: Prinzip der basenkatalysierten Nitril-Hydrolyse.

Die 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **28**, **29/30**, **31** wurden in Ethanol suspendiert, mit 1.5 Äquivalenten 0.1M NaOH-Lösung versetzt (Methode b) und bei 80 °C gerührt. Sobald eine vollständige Umsetzung der Edukte stattgefunden hatte (DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1), wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit wenig Eiswasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeuten der Verbindungen **51-54** lagen zwischen 93-97 %. Die NMR-spektroskopischen Daten (<sup>13</sup>C-NMR-Spektren) belegten jedoch, dass neben der gewünschten Esterhydrolyse auch eine Hydrolyse der Nitril-Funktion zur Carbonsäure-Funktion stattgefunden hatte: Das CN-Signal<sup>x</sup> (δ=118.6 ppm) fehlte in allen Produkten und

<sup>x</sup> <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>; δ [ppm]) – Daten der Verbindungen **29** / **52**

ein zweites Signal einer Carboxyl-Funktion konnte bei  $\delta=166.1$  ppm identifiziert werden (siehe auch 5.2.2, Tabelle 36).

|   |   |   |
|---|---|---|
| <b>44</b> <sup>[125]</sup> / R <sup>6</sup> =F (94 %)                                   | <b>49</b> / R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub> (85 %)*   | <b>54</b> / R <sup>7</sup> =Cl, R <sup>4</sup> =COOH (93 %)   |
| <b>45</b> <sup>[128]</sup> / R <sup>5</sup> =F<br><b>46</b> / R <sup>7</sup> =F (92 %)* | <b>50</b> / R <sup>8</sup> =CF <sub>3</sub> (83 %)  | <b>55</b> <sup>[126]</sup> / R=H (79 %)   |
| <b>47</b> <sup>[125]</sup> / R <sup>8</sup> =F (87 %)                                   | <b>51</b> / R <sup>4</sup> =COOH (93 %)   | <b>56</b> / R <sup>5</sup> =NO <sub>2</sub> , R <sup>6</sup> =Cl (78 %)   |
| <b>48</b> / R <sup>6</sup> =CF <sub>3</sub> (98 %)                                      | <b>52</b> <sup>[126]</sup> / R <sup>5</sup> =COOH<br><b>53</b> / R <sup>7</sup> =COOH (97 %)* | <b>57</b> <sup>[128]</sup> / R <sup>5</sup> =Cl, R <sup>6</sup> =F<br><b>58</b> / R <sup>7</sup> =Cl, R <sup>6</sup> =F (91 %)* |
| * Ausbeuten bezogen auf beide Isomere   |   |   |

**Tabelle 9:** Die synthetisierten 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-Derivate C.

### 3.1.5 Synthese der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester D

#### 3.1.5.1 Mechanistische Betrachtungen

Bei den Pyridonen handelt es sich um bifunktionelle Nukleophile: Mit dem Stickstoff und dem Carbonylsauerstoff besitzen diese Verbindungen zwei potenziell reaktive Zentren, die am elektrophilen Alkylierungsreagenz (Ethyljodid) angreifen können.<sup>133</sup>

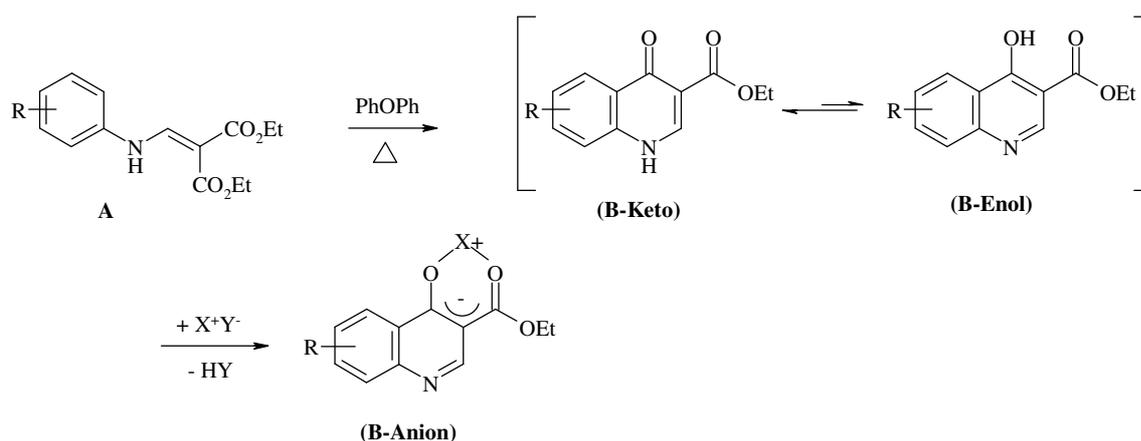
Bei der *N*-Ethylierung handelt es sich nach Klopman<sup>134</sup> um eine Orbital-(*orbital*)-kontrollierte Reaktion, bei der *O*-Ethylierung dagegen um eine Ladungs-(*charge*-)kontrollierte Reaktion. Eine Ladungskontrollierte Reaktion liegt bei der Kombination eines harten Nukleophils mit einem harten Elektrophil vor: es kommt kaum zu einer gegenseitigen Orbitalüberlappung, der Elektronentransfer bleibt gering und der ionische Charakter der Reaktion überwiegt. Dagegen findet eine Orbital-kontrollierte Reaktion statt, wenn ein weiches Nukleophil geringer Elektronegativität mit einem Elektrophil hoher Elektronegativität reagiert: es kommt zu einer hohen gegenseitigen Orbitalüberlappung mit einem starken Elektronentransfer.

Bei dem in dieser Arbeit eingesetzten Alkylierungsreagenz Ethyljodid handelt es sich um ein weiches Elektrophil (Säure) mit leicht zu polarisierenden Valenzelektronen, prädestiniert für den Angriff eines weichen Nukleophils (Base). Der Stickstoff stellt aufgrund seiner geringeren Elektronegativität und dem leichter zu polarisierenden Valenzelektronenpaar somit den bevorzugten Reaktionspartner dar.

Für die unten aufgezeigten Chinolon-Konstitutionen - **B-Keto**, **B-Enol**, **B-Anion** und Verbindung **A** - wurden von Makara *et al.*<sup>135</sup> die HOMO-Energiebeträge, die Größe des Valenzelektronenpaares und auch die absolute Elektronendichteverteilung des Stickstoffs und Sauerstoffs verglichen (Abbildung 40). Sie konnten zeigen, dass sowohl für (**B-Keto**) als auch

für (**B-Enol**) die Energiedifferenz ( $E_{\text{Nuk}} - E_{\text{Elek}}$ )<sup>xi</sup> zu groß und dementsprechend die gegenseitige Orbitalüberlappung nicht ausreichend ist. Die aufgeführten Werte belegen und erklären, weshalb die Elektronendichte des nichtbindende  $p_z$ -Orbitals am Stickstoff für eine energetisch bevorzugte Interaktion mit dem Alkylierungsreagenz zu gering ist: Für den ersten Fall (**B-Keto**) steht es unter dem Einfluss der elektronenziehenden Doppelbindung, für den zweiten Fall (**B-Enol**) ist dieses zu sehr in den aromatischen Ring eingebunden.

Erst mit der Bildung des Anions (**B-Anion**) - unter Einsatz einer starken Base  $[X^+Y^-]$  - nimmt die Energiedifferenz zwischen  $\text{HOMO}_{\text{Nukleophil}}$ <sup>xii</sup> und  $\text{LUMO}_{\text{Elektrophil}}$ <sup>xii</sup> soweit ab, dass es zu einer ausreichenden Orbitalüberlappung und damit zu einer Orbital-kontrollierten Reaktion bzw. N-Ethylierung kommen kann. Die Elektronendichte am Sauerstoff reicht dagegen selbst im deprotonierten Zustand nicht für einen nukleophilen Angriff aus, was sich aus dem hohen Delokalisierungsgrad der negativen Ladung erklärt (Abbildung 40).



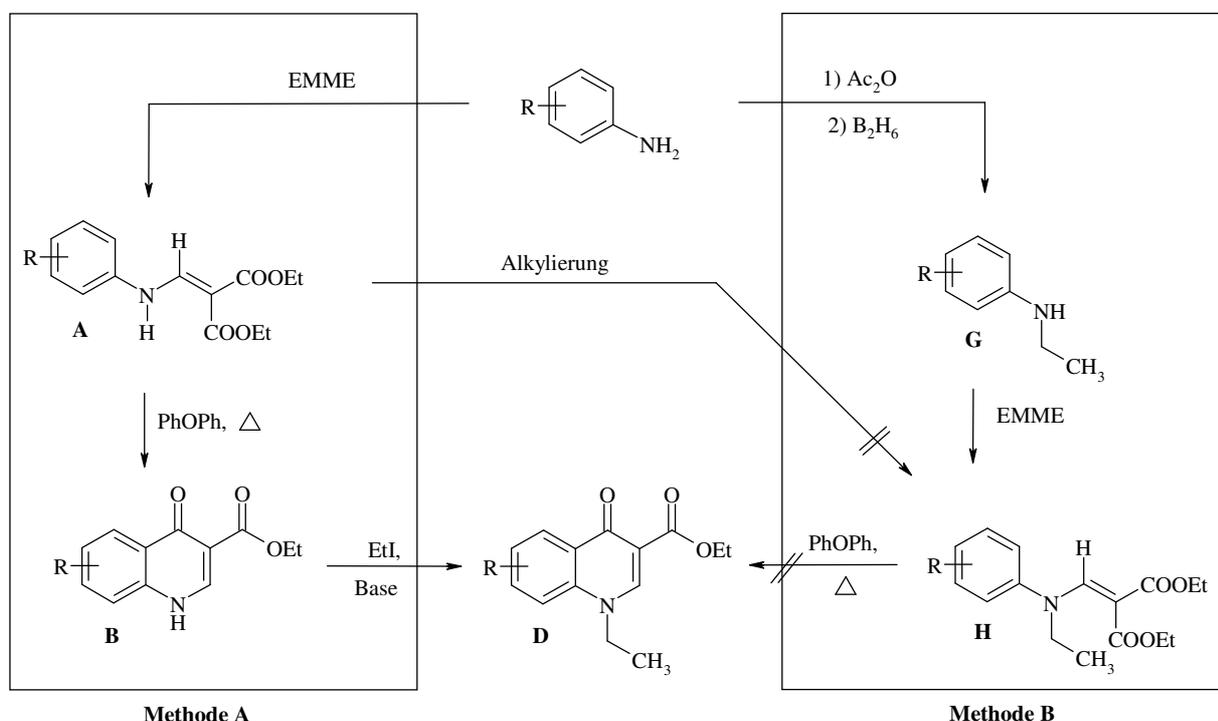
**Abbildung 40:** Makara *et al.*<sup>135</sup> konnten für A und für verschiedene Konstitutionen der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester B – für die Keto-Form (B-Keto) und die Enol-Form (B-Enol) – zeigen, dass eine N-Alkylierung energetisch nicht möglich ist. Für die deprotonierte Form (B-Anion) dagegen ist, gemäß den durchgeführten Untersuchungen, eine Reaktion des Stickstoffs mit dem Alkylierungsreagenz (EtI) möglich.

<sup>xi</sup>  $E_{\text{Nuc}} - E_{\text{Elek}} =$  Energiedifferenz zwischen HOMO ( $E_{\text{Nuc}}$ ) des Nukleophils und LUMO ( $E_{\text{Elek}}$ ) des Elektrophils

<sup>xii</sup> HOMO (**H**ighest **O**ccupied **M**olecular **O**rbital) beschreibt das energiereichste besetzte Orbital, LUMO (**L**owest **U**noccupied **M**olecular **O**rbital) das energieärmste unbesetzte Orbital. Von Bedeutung ist der Energieunterschied zwischen beiden Orbitalen, denn von diesem Betrag hängt es ab, wie leicht Elektronen den angeregten Zustand erreichen bzw. wie leicht es zu einer gegenseitigen Wechselwirkung und damit zu einer Reaktion beider Reaktionspartner kommt.

### 3.1.5.2 Synthesestrategien zu den 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester-Derivaten **D**

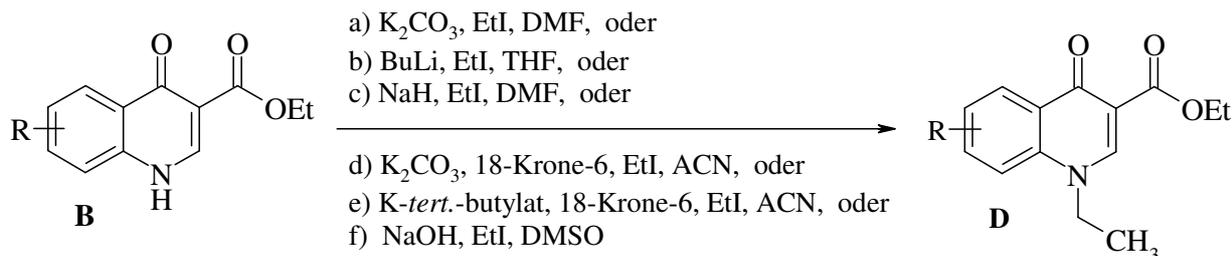
Zur *N*-Ethylierung von Verbindung **B** musste folglich ein Reaktionssystem gefunden werden, mit dem eine Deprotonierung des vinylogen Amids und der nukleophile Angriff auf Ethyliodid zu realisieren ist (Methode A, Abbildung 41). Eine Alkylierung von Verbindung **A**, der ringoffenen Vorstufe, ist nach Makara *et al.*<sup>135</sup> aus energetischen Gründen nicht möglich. Über eine Acetylierung mit anschließender Reduktion (Verbindung **F**), Umsetzung mit EMME (Verbindung **G**) und thermische Cyclocondensation sollte alternativ versucht werden, den gewünschten 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **D** zu erhalten (Methode B, Abbildung 41).



**Abbildung 41:** Reaktionsstrategien zur Darstellung *N*-alkylierter 4-Chinolon-Derivate **D**.

### 3.1.5.3 Methode A: Direkte Alkylierung

Die in der Literatur beschriebenen Reaktionssysteme zur Darstellung der entsprechenden *N*-Ethyl-Derivate **D** umfassen den Einsatz der relativ schwachen Base Kaliumcarbonat bis hin zur Verwendung von Natriumhydrid oder Natriumhydroxid. Ebenso sind Zusätze von Phasentransferkatalysatoren wie 18-Krone-6 möglich. In Abbildung 42 sind die angewandten Synthesestrategien zusammengefasst:



**Abbildung 42:** Übersicht der angewandten Alkylierungssysteme zur Synthese der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **D**.

### 3.1.5.3.1 *N*-Alkylierung unter Verwendung von Kaliumcarbonat ( $K_2CO_3$ )

Die Verbindungen **24**, **25/26**, **28** wurden, wie von Koga *et al.*<sup>136</sup> beschrieben, jeweils unter Argonatmosphäre in abs. DMF suspendiert, mit 2.5 Äquivalenten Kaliumcarbonat und fünf Äquivalenten Ethyliodid (EtI) versetzt und bei 80 °C gerührt. Dünnschichtchromatographisch (Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1) ließ sich erkennen, dass nach 24 Stunden keinerlei Umsetzung der Edukte stattgefunden hatte, woraufhin die Reaktionen abgebrochen wurde (Methode a).

### 3.1.5.3.2 *N*-Alkylierung unter Verwendung von Butyllithium (BuLi)

Verbindung **24**, **25/26**, **28** und **29/30** wurden, ähnlich dem von Cesare *et al.*<sup>137</sup> beschriebenen Reaktionsprotokoll, unter Argonatmosphäre und Kühlung (-50 °C, Trockeneinsbad) in abs. THF suspendiert. Nach Zugabe von drei Äquivalenten einer kommerziellen 2.5M *n*-BuLi-Lösung in Hexan rührte man 15 Minuten und setzte drei Äquivalente Ethyliodid zu. Nach einer Stunde Rühren bei -50 °C ließ man die Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur ansteigen. Nach 24 Stunden zeigt die Reaktionskontrolle (DC: Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1) keinen Umsatz der Edukte an, woraufhin die Reaktion abgebrochen wurde (Methode b).

### 3.1.5.3.3 *N*-Alkylierung unter Verwendung von Natriumhydrid (NaH)

Verbindung **20** bzw. **25/26** wurden, in Anlehnung an Stern *et al.*<sup>138</sup>, unter Argonatmosphäre in abs. DMF suspendiert, mit zwei Äquivalenten  $NaH^{xiii}$  versetzt und eine Stunde bei 80 °C gerührt. Nach Zugabe von drei Äquivalente Ethyliodid wurde für weitere 24 Stunden bei 80 °C gerührt. Nachdem keine weitere Umsetzung der Edukte mehr erkannt werden konnte (DC: Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1), wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand NMR-spektroskopisch untersucht. Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren wiesen lediglich auf

<sup>xiii</sup> Verwendetes Natriumhydrid wurde zuvor durch Waschen mit abs. DMF aktiviert.

einen geringen Umsatz hin, die säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, EtOAc / EtOH 7:3) ergaben Verbindung **59** in einer Ausbeute von 11 % bzw. Verbindung **62** in einer Ausbeute von 7 %. Die erzielten Ausbeuten konnten weder durch längere Reaktionszeiten noch durch Verwendung eines größeren EtI-Überschusses gesteigert werden (Methode c).

#### 3.1.5.3.4 *N-Alkylierung unter Verwendung von Kaliumcarbonat / 18-Krone-6*

Zwei Äquivalente 18-Krone-6 wurden, in Anlehnung an Federel *et al.*<sup>139</sup>, in abs. Acetonitril gelöst und mit zwei Äquivalenten Kaliumcarbonat versetzt. Nach zehnminütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde Verbindung **25/26** und zwei Äquivalente Ethyliodid zugegeben, der Ansatz vier Stunden bei 80 °C und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem keine weitere Umsetzung der Edukte mehr erkannt werden konnte (DC: Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1), wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, EtOAc / EtOH 7:3). Verbindung **62** konnte in einer Ausbeute von 5 % erhalten werden (Methode d).

#### 3.1.5.3.5 *N-Alkylierung unter Verwendung von Kalium-tert.-butylat / 18-Krone-6*

Zwei Äquivalente 18-Krone-6 wurden, wie von Guida *et al.*<sup>140</sup> beschrieben, in abs. Acetonitril gelöst und mit zwei Äquivalenten Kalium-*tert.*-butylat versetzt. Nach zehnminütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde Verbindung **24** bzw. **25/26** und zwei Äquivalente Ethyliodid zugegeben, der Ansatz vier Stunden bei 80 °C und im Anschluss bei Raumtemperatur gerührt. Nach 24 Stunden war keine weitere Umsetzung der Edukte mehr zu erkennen (DC: Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1), woraufhin das Acetonitril im Vakuum abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, EtOAc / EtOH 7:3) gereinigt wurde. Verbindung **61** konnte in einer Ausbeute von 8 %, Verbindung **62** zu 17 % erhalten werden (Methode e).

#### 3.1.5.3.6 *N-Alkylierung unter Verwendung von NaOH / abs. DMSO*

Als weiteres Reaktionssystem sollte das von Boyko *et al.*<sup>141</sup> beschriebene NaOH / DMSO-System angewandt werden: Die 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **20**, **23-31**, **35-40** wurden in abs. DMSO gelöst, mit 1.5 Äquivalenten gepulvertem Natriumhydroxid sowie zwei Äquivalenten Ethyliodid versetzt und für ein bis vier Tage bei Raumtemperatur gerührt (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1). Nach beendeter Reaktion wurde ausgefallenes Produkt abfiltriert bzw. dem Filtrat Wasser oder Ethylacetat zugesetzt und der Niederschlag abfiltriert. Dieser wurde mit wenig Wasser und Ethylacetat gewaschen

und im Vakuum getrocknet. Konnte mit den vorhergehenden Methoden kein Produkt isoliert werden, wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, EtOAc) gereinigt. Die *N*-Alkylester **59-70** konnten in Ausbeuten zwischen 8-96 % gewonnen werden (Tabelle 10). Bei Verbindungen **27** und **40** konnte, vermutlich auf Grund einer sterischen Hinderung - CF<sub>3</sub>-Gruppe (**27**) bzw. Cl-Gruppe (**40**) in 8-Position - keine Umsetzung erzielt werden (Methode f).

|   |  |
|---|--|
| <b>59</b> <sup>[136]</sup> / R <sup>6</sup> =F (69 %) | <b>65</b> / R <sup>7</sup> =CN (19 %)  |
| <b>60</b> / R <sup>8</sup> =F (39 %)                  | <b>66</b> / R <sup>6</sup> =CO <sub>2</sub> Et, R <sup>7</sup> =Cl (88 %)                |
| <b>61</b> / R <sup>6</sup> =CF <sub>3</sub> (96 %)    | <b>67</b> / R <sup>8</sup> =OCH <sub>3</sub> , R <sup>6</sup> =NO <sub>2</sub> (73 %)    |
| <b>62</b> / R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub> (66 %)    | <b>68</b> <sup>[136]</sup> / R <sup>5</sup> =NO <sub>2</sub> , R <sup>6</sup> =Cl (65 %) |
| <b>63</b> / R <sup>6</sup> =CN (64 %)                 | <b>69</b> / R <sup>7</sup> =NO <sub>2</sub> , R <sup>6</sup> =Cl (8 %)                   |
| <b>64</b> / R <sup>5</sup> =CN (22 %)                 | <b>70</b> <sup>[136]</sup> / R <sup>6</sup> =F, R <sup>7</sup> =Cl (25 %)                |

**Tabelle 10:** Übersicht synthetisierter 1,4-Dihydro-1-ethyl-4-oxo-chinolon-3-carbonsäureethylester **D**.

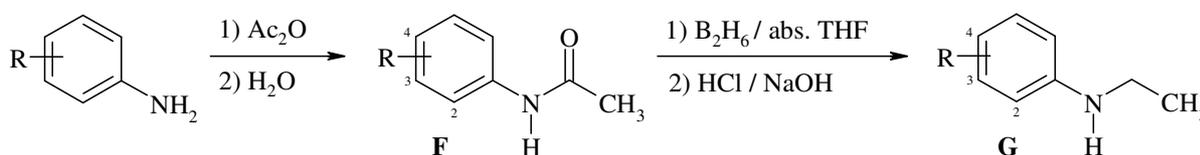
Die schlechte Löslichkeit der 4-Chinolonethylester **B** in abs. DMF bzw. THF hatte vermutlich das Versagen der ersten beiden Methoden (Methode a und b) bzw. die schlechten Ausbeuten von Methode c zur Folge. Durch den Einsatz eines Phasentransferkatalysators 18-Krone-6 (Methode d und e) ließ sich die Löslichkeit verbessern und mit zunehmender Basenstärke - Wechsel von Kaliumcarbonat zu Kalium-*tert.*-butylat - die Ausbeuten der entsprechenden *N*-Alkyl-Derivate noch weiter steigern. Die Kombination von gepulvertem NaOH und abs. DMSO erwies sich als am besten geeignet. Mit diesem Reaktionssystem ließen sich die höchsten Ausbeuten erzielen (Tabelle 11) und auch die Aufarbeitung, Ausfällen durch Wasserzugabe, gestaltete sich in den entsprechenden Fällen einfach.

| Methode | Base  | LM   | Reaktionsbedingungen     | Ausbeute    |
|---------|---|------|--------------------------|-------------|
| a       | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>              | DMF  | 24 h / 80 °C             | kein Umsatz |
| b       | BuLi  | THF  | 1 h / - 50 °C; 14 h / RT | kein Umsatz |
| c       | NaH   | DMF  | 48 h / 80 °C             | 7-11 %      |
| d       | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 18-Krone-6 | ACN  | 4 h / 80 °C, 24 h / RT   | 5 %         |
| e       | K- <i>tert.</i> -butylat, 18-Krone-6        | ACN  | 4 h / 80 °C, 24 h / RT   | 8-17 %      |
| f       | NaOH  | DMSO | 48-72 h / RT             | 19-66 %     |

**Tabelle 11:** Übersicht angewandter Alkylierungssysteme.

3.1.5.4 Methode B: Reduktive Alkylierung

Die zweite Synthesestrategie, um zu den *N*-alkylierten 4-Chinolonethylestern **D** zu gelangen, zielte darauf ab, bereits auf Stufe des Anilin-Derivates die gewünschte Alkylfunktion bzw. eine Vorstufe derer (Acetyl-Gruppe, Verbindungen **F**) in das Molekül einzuführen.<sup>142</sup> Hierzu wurde der Weg einer Acylierung mit anschließender Reduktion gewählt (Abbildung 43), da sich mit der Verwendung von alkylierender Ester (HC(OEt)<sub>3</sub> bzw. (EtO)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>) laut Literatur nur Ausbeuten um die 56% erzielen lassen.<sup>143</sup> Gegen den Einsatz von Alkylierungsreagenzien wie EtI sprach, auf der Stufe des Anilin-Derivates, die Bildung mehrfach-alkylierter Derivate.

3.1.5.4.1 *Synthese der Acetanilid-Derivate F und N-Ethyl-Anilin-Derivate G*

**Abbildung 43:** Synthese der Acetanilid-Derivate **F** und der *N*-Ethylanilin-Derivate **G**.

Zur Darstellung der entsprechenden Acetanilid-Verbindungen **F** wurde ein Moläquivalent eines Anilin-Derivates nach einem Standardverfahren<sup>136</sup> mit zwei Äquivalenten Acetanhydrid versetzt und für eine Stunde bei 150 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC: Kieselgel, EtOAc bzw. EtOAc / Petrolether 7:3) wurde das überschüssige Essigsäureanhydrid durch Zugabe von Wasser vernichtet; das Produkt fiel als weißer Feststoff aus. Dieser wurde abfiltriert, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt die *N*-Phenylacetamid-Derivate **71-75** in Ausbeuten zwischen 62-93% (Tabelle 12).

Die Derivate **71-75** wurden zur Reduktion der Acetyl-Funktion unter Argonatmosphäre in abs. THF gelöst, mit zwei Äquivalenten einer kommerziellen 1.0 M Diboran-Lösung in THF versetzt, der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur und am folgenden Tag für drei Stunden unter Rückfluss gerührt.<sup>136</sup> Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (Kieselgel, EtOAc bzw. EtOAc / Petrolether 7:3). Nach vollständiger Reduktion wurde die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen HCl-Lösung (37%) gestoppt, für eine Stunde refluxiert und über Zugabe einer 10%igen NaOH-Lösung alkalisiert. Das THF wurde im Vakuum abdestilliert, die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand fraktioniert destilliert. Verbindungen **76-80** fielen in einer Ausbeute von 86-

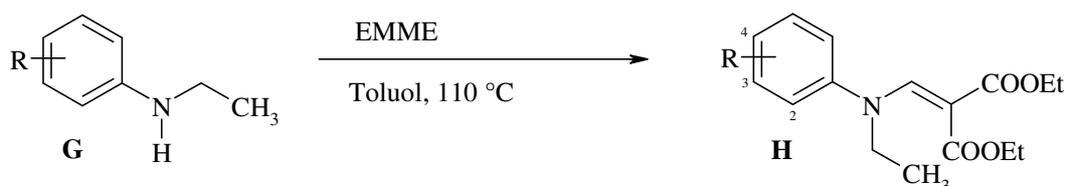
97 % (Tabelle 12) als hellgelbe, hochviskose Öle an, die nach eintägiger Aufbewahrung bei 5 °C in eine kristalline Form übergangen.

|   |  |   |  |
|---|--|---|--|
| <b>71</b> <sup>[142]</sup> / R <sup>4</sup> =F (81 %) | <b>74</b> / R <sup>3</sup> =CF <sub>3</sub> (92 %) | <b>76</b> <sup>[142]</sup> / R <sup>4</sup> =F (89 %) | <b>79</b> / R <sup>3</sup> =CF <sub>3</sub> (86 %) |
| <b>72</b> / R <sup>3</sup> =F (82 %)                  | <b>75</b> / R <sup>2</sup> =CF <sub>3</sub> (93 %) | <b>77</b> / R <sup>3</sup> =F (95 %)                  | <b>80</b> / R <sup>2</sup> =CF <sub>3</sub> (86 %) |
| <b>73</b> / R <sup>2</sup> =F (62 %)                  |  | <b>78</b> / R <sup>2</sup> =F (97 %)                  |  |

**Tabelle 12:** Überblick der synthetisierten Acetanilid- (**F**) und N-Ethylanilin-Derivate **G**.

#### 3.1.5.4.2 Synthese der 2-(N-Ethylanilino)methylenmalonsäurediethylester **H**

Ausgehend von den N-Ethylanilinen **G** sollte der weitere Syntheseweg gemäß der zuvor beschriebenen Gould-Jacobs-Reaktion (3.1.2) verlaufen:



**Abbildung 44:** Synthese der 2-(N-Ethylanilino)methylenmalonsäurediethylester **H**.

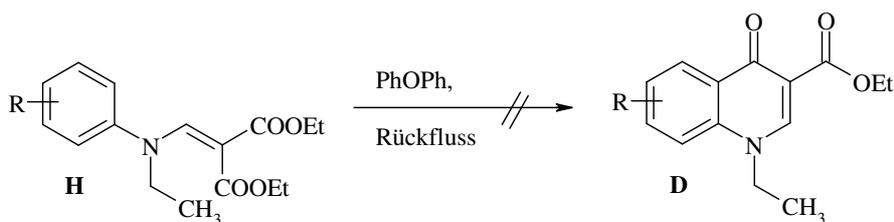
Verbindungen **76**, **78-80** und 1.05 Äquivalente EMME wurden in Toluol gelöst und für 24 Stunden bei 110 °C refluxiert.<sup>111</sup> Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOAc / Petrolether 2:8) wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand fraktioniert destilliert. Die 2-(N-Ethylanilino)methylen-malonsäurediethylester **H** fielen als beige viskose Öle in Ausbeuten von 70-86 % an (Tabelle 13), und nahmen nach 24 Stunden Lagerung bei 5 °C eine kristalline Form an. Im Falle des N-Ethyl-2-(trifluormethyl)anilins **84** konnte keine Substitution erreicht werden.

|                                      |                                      |  |   |
|--------------------------------------|--------------------------------------|--|---|
| <b>81</b> / R <sup>4</sup> =F (70 %) | <b>82</b> / R <sup>2</sup> =F (82 %) | <b>83</b> / R <sup>3</sup> =CF <sub>3</sub> (86 %) | <b>84</b> / R <sup>2</sup> =CF <sub>3</sub> - |
|--------------------------------------|--------------------------------------|--|---|

**Tabelle 13:** Überblick der synthetisierten 2-(N-Ethylanilino)methylenmalonsäurediethylester **H**.

#### 3.1.5.4.3 Thermische Cyclokondensation

Ausgehend von Verbindungen **H** sollte der Ringschluss, wie in 3.1.3 beschrieben, *via* thermischer Cyclokondensation in Diphenylether erfolgen (Abbildung 45).

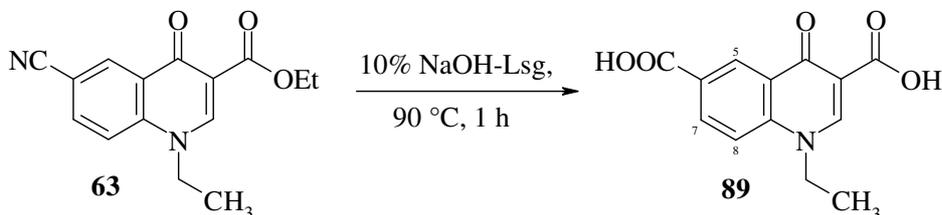


**Abbildung 45:** Synthese der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **D** mittels thermischer Cyclokondensation.

Die Derivate **84**, **85**, **86** wurden in Diphenylether suspendiert und bei 220-230 °C unter Rückfluss gerührt.<sup>111</sup> Für keine Verbindungen konnte eine Cyclisierung realisiert werden, der Reaktionsansatz verfärbte sich in allen Fällen schwarz. In der Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel, EtOAc) konnte kein Produkt (1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **D**), erkennbar über einen am Startpunkt verbleibenden fluoreszierenden Fleck, detektiert werden. Stattdessen war eine Vielzahl an Zersetzungsprodukten zu erkennen und auch die anschließende Aufarbeitung - Ausfällen des Produktes durch Zugabe von Diethylether - scheiterte. Es konnte kein Feststoff isoliert werden.

### 3.1.6 Synthese der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren **E**

Bei den gewählten Reaktionsbedingungen (vgl. auch 3.1.4) wurde nicht zwischen Nitril-Derivaten und den übrigen Chinolon-Derivaten unterschieden: Bei den Derivaten **63**, **64**, **65** kam es zur erwarteten basenkatalysierten Hydrolyse der Nitril-Funktion (Abbildung 46), was im Folgenden die Möglichkeit einer zweifachen Amidierung eröffnen sollte.



**Abbildung 46:** Esterhydrolyse unter gleichzeitiger Nitril-Hydrolyse – Darstellung von 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-3,6-dicarbonsäure **89**.

Die 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **59-66**, **70** wurden in Ethanol suspendiert, mit 10 Äquivalenten einer 10 %igen NaOH-Lösung versetzt und für eine Stunde bei 90 °C gerührt.<sup>111</sup> (DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1). Der Ansatz wurde auf

Raumtemperatur abgekühlt, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und der Feststoff abfiltriert. Dieser wurde mit wenig Eiswasser gewaschen und im Vakuum über  $P_4O_5$  getrocknet. Die Ausbeuten lagen im Bereich von 61-96%.

|  |                              |  |
|--|------------------------------|--|
| <b>85</b> <sup>[136]</sup> / $R^6=F$ (61%) | <b>88</b> / $R^7=CF_3$ (93%) | <b>91</b> / $R^7=COOH$ (89%)                       |
| <b>86</b> / $R^8=F$ (95%)                  | <b>89</b> / $R^6=COOH$ (77%) | <b>92</b> / $R^6=COOH, R^7=Cl$ (96%)               |
| <b>87</b> / $R^6=CF_3$ (83%)               | <b>90</b> / $R^5=COOH$ (80%) | <b>93</b> <sup>[136]</sup> / $R^6=F, R^7=Cl$ (92%) |

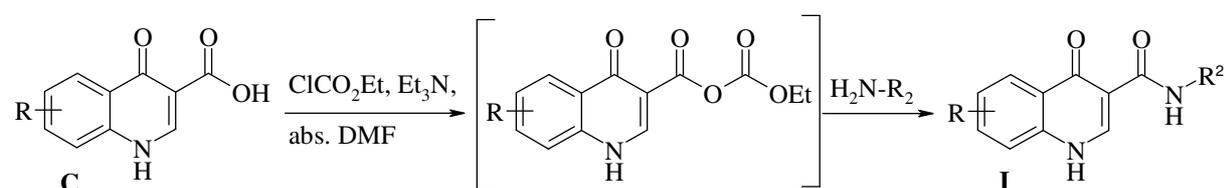
**Tabelle 14:** Übersicht der synthetisierter 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren **E**.

## 3.2 Derivatisierung der 4-Chinolon-Grundkörper

### 3.2.1 Darstellung der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxamide

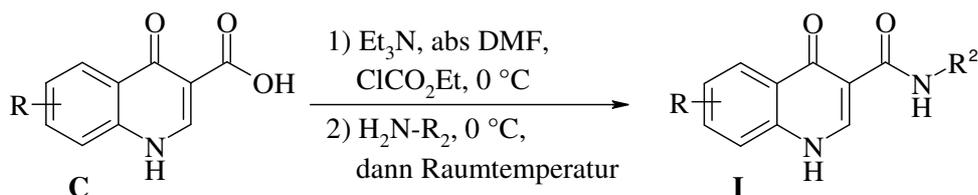
#### 3.2.1.1 Synthesestrategie: Gemischtes Anhydrid

Die Synthese von Carbonsäureamiden aus Carbonsäuren bedarf in der Regel eines Aktivierungsschrittes, d. h. der Überführung der Carbonsäure in eine reaktivere Zwischenstufe mit guter Abgangsgruppe. Eine konventionelle Synthesestrategie hierfür ist die Generierung eines gemischten Anhydrids<sup>144</sup> (Abbildung 47), z. B. unter Verwendung von Chlorameisensäureethylester, und die anschließende Umsetzung mit Aminen zu den 4-Chinolon-3-carboxamiden **I**:



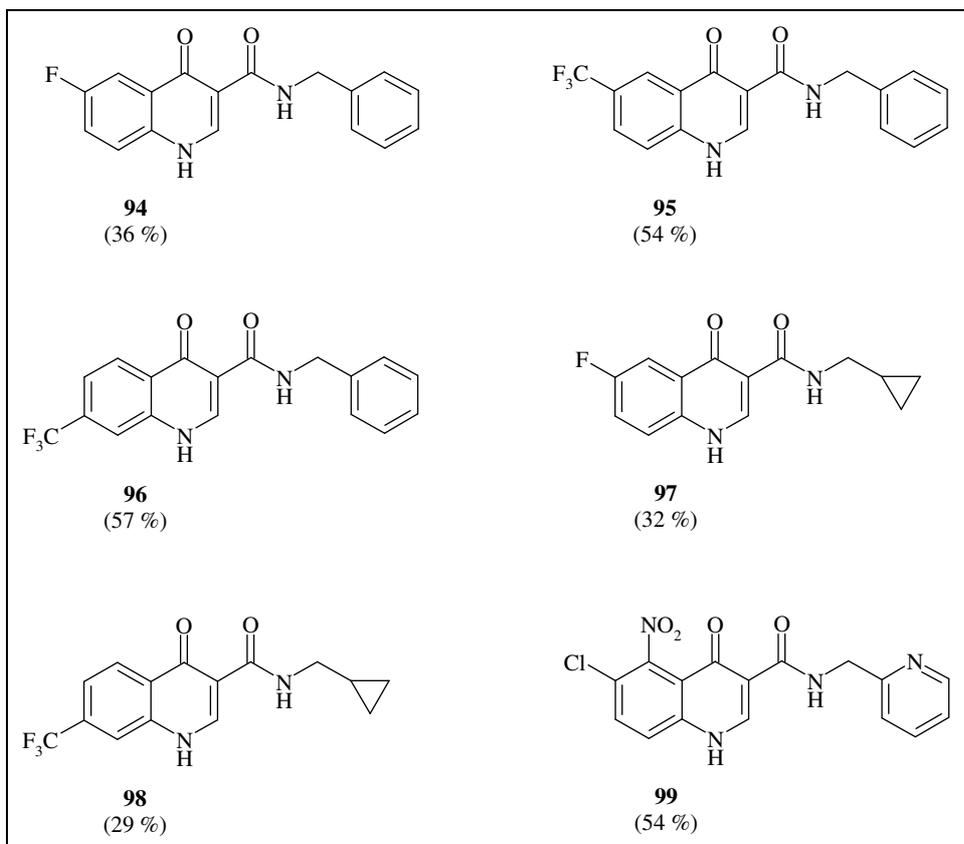
**Abbildung 47:** Reaktionsverlauf zu den 1,4-Dihydro-chinolin-3-carboxamiden **I** über die Stufe eines gemischten Anhydrids.

Die in der Literatur beschriebenen Reaktionsbedingungen wurden im Vorfeld in verschiedenen Experimenten optimiert: Das Lösungsmittelgemisch THF:DMF (4:1) wurde durch abs. DMF ersetzt (bessere Löslichkeit der Edukte **C**) und der Amin-Überschuss wurde von 1.5 auf 1.2 Äquivalente reduziert, was die Reinigung der Produkte erleichterte.<sup>145</sup>



**Abbildung 48:** Reaktionsbedingungen der Amidsynthese.

Die Derivate **C** wurden unter Argonatmosphäre in abs. DMF suspendiert und mit 2.1 Äquivalenten Triethylamin versetzt. Der Ansatz wurde auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt (Eisbad), mit 2.05 Äquivalenten Chlorameisensäureethylester versetzt und für 60-90 Minuten unter Eiskühlung gerührt. Im Anschluss wurden 1.2 Äquivalente eines Amins zugesetzt, für eine weitere Stunde unter Eiskühlung und für zwei bis drei Tage bei Raumtemperatur gerührt (Abbildung 48). Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC (Kieselgel, EtOAc bzw. EtOAc / EtOH 1:1) verfolgt und die Aufarbeitung auf das erhaltene Reaktionsgemisch bzw. auf die Eigenschaften des Produktes abgestimmt.

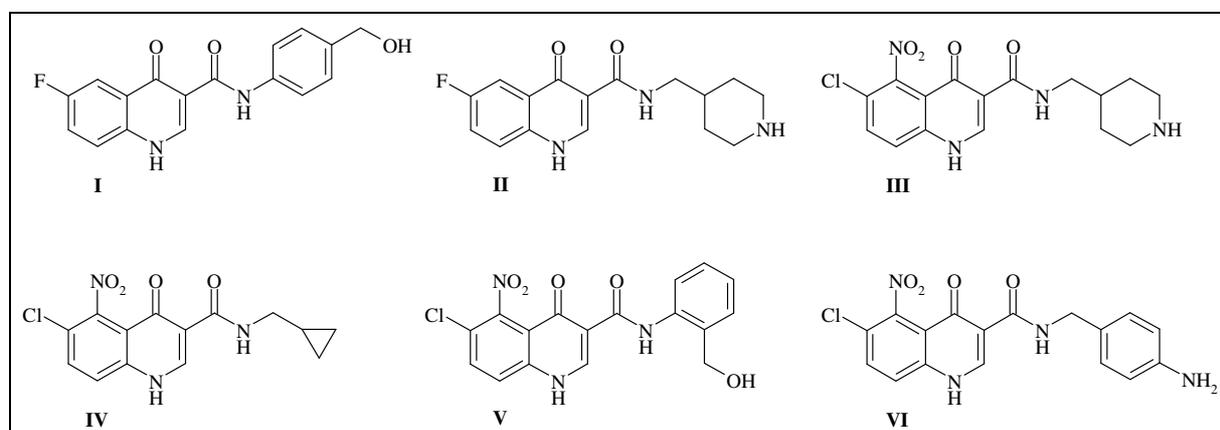


**Abbildung 49:** Synthetisierte 1,4-Dihydro-4-oxo-quinolin-3-carboxamide **94-99**.

Die Edukte **44**, **48**, **49<sup>xiv</sup>**, **56<sup>xiv</sup>** wurden wie oben beschrieben umgesetzt, nach beendeter Reaktion wurde der Reaktionsansatz filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Die Amide **94**, **95**, **96**, **98** konnten säulenchromatographisch isoliert (Kieselgel, EtOAc), Amide **97** und **99** durch Umkristallisation aus EtOH / Wasser (9:1) erhalten werden. Die Ausbeuten lagen zwischen 29-57 % (Abbildung 49).

Nicht in allen Reaktionsansätzen konnte eine Umsetzung realisiert werden. Abbildung 50 zeigt die Beispiele (**I-VI**), bei denen mit diesem Verfahren keine Umsetzung erzielt und nur Edukt isoliert werden konnte.

In Beispiel **I** und **V** liegt die Ursache zum einen in der schlechten Löslichkeit der Edukte und zum anderen in einer, im Vergleich zu aliphatischen Aminen, schwächer ausgeprägten Nucleophilie der eingesetzten Anilin-Derivate. In Beispiel **II** und **III** spielte die schlechte Löslichkeit des eingesetztenamins eine entscheidende Rolle. Bei dessen Zugabe kam es sofort zum Auftreten eines Niederschlages, der auch durch Zugabe von weiterem Lösungsmittel (DMF, THF, bzw. abs. DMSO) kaum wieder in Lösung gebracht werden konnte. Bei Beispiel **IV** und **VI** ließen sich NMR-spektroskopisch eine geringe Umsetzung (~15 %) feststellen. Isolierungsversuche bzw. eine Isolierung einzelner Isomere durch Umkristallisation, Säulenchromatographie bzw. Soxhlet scheiterten an der schlechten Löslichkeit. Das erhaltene Reaktionsgemisch konnte nicht in Lösung gebracht werden.



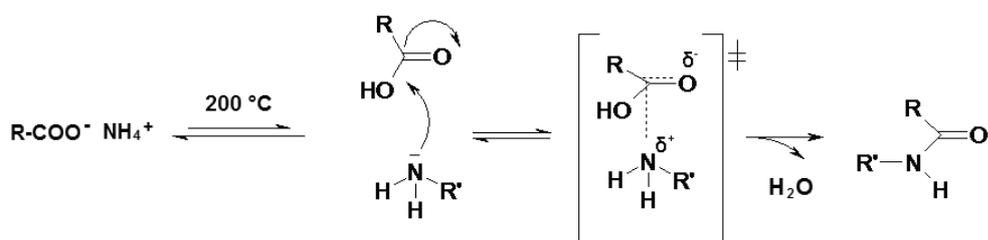
**Abbildung 50:** Beispiele (I-VI) nicht-realisiertbarer 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxamide.

### 3.2.1.2 Mikrowellen-unterstützte Synthese der Carbonsäureamide

Die unmittelbare Darstellung aus Carbonsäure und Amin stellt eine Alternative zu der unter 3.2.1.1 beschriebenen Amidsynthese über das gemischte Anhydrid dar. Diese Art der

<sup>xiv</sup> Verbindungen wurden als Isomerengemisch eingesetzt vgl. Kap. 3.1.3.1

Reaktionsführung erfordert einen hohen Energieeintrag, da Carbonsäuren und Amine zunächst Ammoniumsalze ausbilden, die erst bei hohen Temperaturen wieder zerfallen und schließlich unter Wasserabspaltung das Carbonsäureamid freisetzen (Abbildung 51). Die thermische Zersetzung ist durch die extremen Reaktionsbedingungen in der Regel mit Ausbeuteverlusten verbunden. Diese Einschränkung sollten mit dem von Perreux *et al.*<sup>146</sup> entwickelten Mikrowellen-unterstützten Pyrolyseprotokoll überwunden werden, da dieses mit einer Maximaltemperatur von 150 °C auskommt. Auf den Zusatz von Katalysatoren bzw. Lösungsmittel kann ebenfalls verzichtet werden. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt dieser Reaktion, der nukleophile Angriff des Stickstoff-Atoms auf den Carbonyl-Kohlenstoff, ist mit einer Polarisationszunahme verbunden und erfährt eine starke Anregung durch die elektromagnetische Mikrowellenstrahlung. In Folge dessen wird die Aktivierungsenergie gesenkt, die Reaktionszeiten verkürzt und die Ausbeuten können deutlich gesteigert werden.



**Abbildung 51:** Reaktionsmechanismus der Ammoniumsalz-Pyrolyse zum Carbonsäureamid.

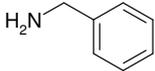
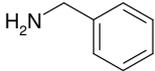
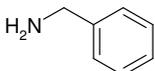
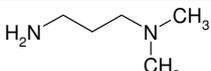
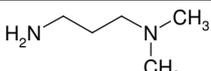
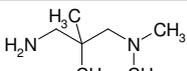
Bei der direkten Reaktion zwischen Carbonsäure und Amin erfolgt im ersten Schritt die Ausbildung des Ammoniumsalzes, welches erst bei höheren Temperaturen wieder zerfällt. Im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt greift das Amin nukleophil am Carbonylsauerstoff an und geht in einen polaren Übergangszustand über. Dieser zerfällt anschließend unter Wassereliminierung und man erhält die Carbonsäureamide.

Die 4-Chinolincarbonsäuren **C** wurden in Anlehnung an das optimierte Verfahren Perreuxs<sup>146</sup> mit 1.5 Äquivalenten desamins verrieben und die homogene Suspension in einem offenen System der Mikrowellenstrahlung ausgesetzt (Aufheizrate: 1000 Watt) bis es zu einer erkennbaren Wasserdampfentwicklung kam. Der Energieeintrag wurde ab diesem Zeitpunkt für 30-120 Sekunden aufrecht gehalten, der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt und das Rohprodukt mehrmals mit Cyclohexan gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum konnte in zwei Fällen das entsprechende Amid (Verbindungen **97**, **99**) in Ausbeuten zu 83 % bzw. 87 % erhalten werden.

Dieses Mikrowellen-unterstützte Verfahren bietet keine Alternative zu dem unter 3.2.1.1 beschriebenen Syntheseweg. In zwei Fällen ließen sich gute Ausbeuten (83-87 %) erzielen,

die meisten der Reaktionsansätze scheiterten: es verblieb nur unumgesetztes Edukt oder es kam zu einer Zersetzung. Grund hierfür mag der unregelmäßige Energieeintrag sein. Dieser wird zum einen durch die Konstruktion der verwendeten Mikrowellenapparatur bedingt bzw. zum anderen durch das Fehlen einer mechanischen Durchmischung während der Mikrowellenbestrahlung begünstigt. Auch der Reaktionsverlauf war nicht reproduzierbar: bei gleicher Reaktionszeit konnte einmal nur Edukt isoliert werden, während ein anderes Mal nur ein verbrannter Rückstand blieb.

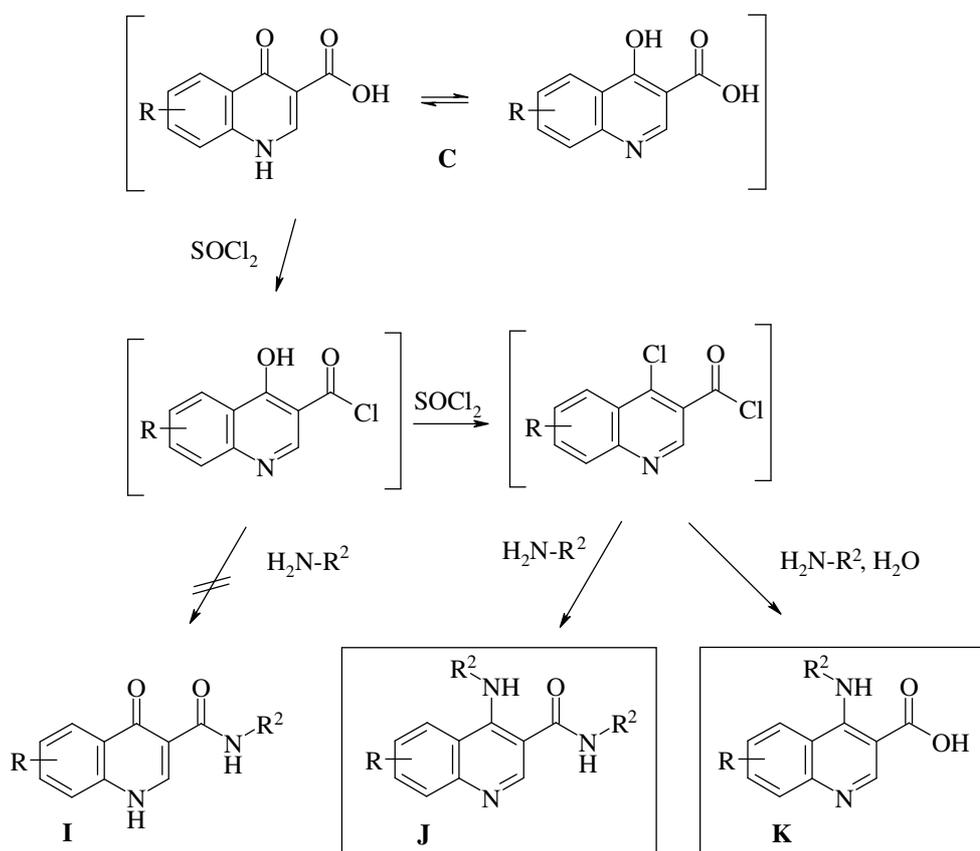
Die nachfolgende Tabelle gibt einen kurzen Überblick über angewandte Reaktionsbedingungen. Auf durchgeführte Optimierungsversuche soll an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden.

| Edukt | Amin  | Reaktionsprotokoll                         | Ausbeute           |
|-------|---|--|--------------------|
| 44    |    | ab Wasserdampfentwicklung:<br>30 Sekunden  | <b>94</b><br>(87%) |
| 48    |   | ab Wasserdampfentwicklung:<br>60 Sekunden  | <b>96</b><br>(83%) |
| 52/53 |  | ab Wasserdampfentwicklung:<br>60 Sekunden  | Edukt              |
| 44    |  | ab Wasserdampfentwicklung:<br>120 Sekunden | Edukt              |
| 52/53 |  | ab Wasserdampfentwicklung:<br>90 Sekunden  | verbrannt          |
| 52/53 |  | ab Wasserdampfentwicklung:<br>60 Sekunden  | verbrannt          |

**Tabelle 15:** Übersicht Mikrowellen-unterstützten Reaktionsansätze.

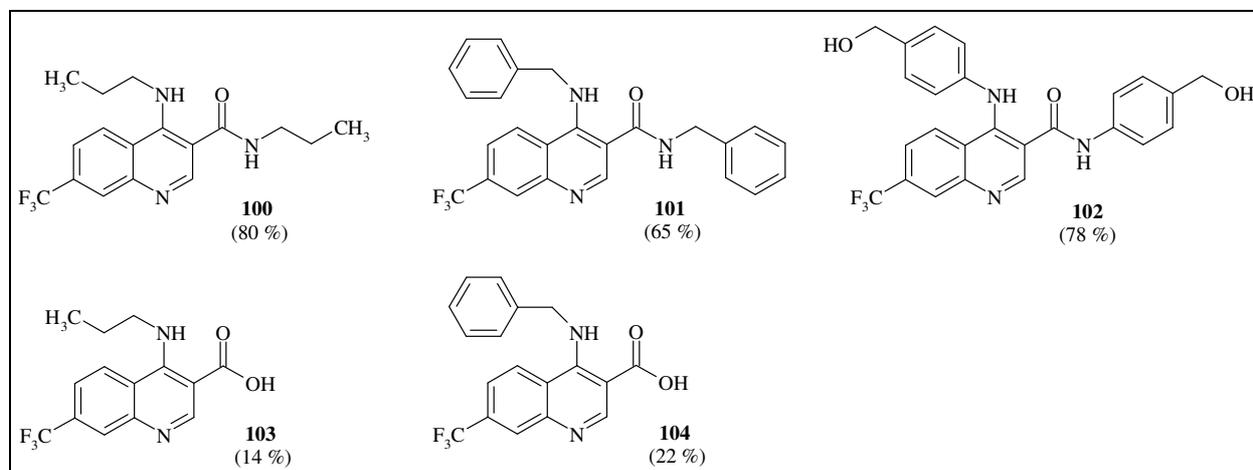
### 3.2.2 Darstellung der 4-Alkylamino-chinolin-3-carboxamide **J**

Als weitere Variation der Amid-Struktur sollten auch einige 4-Alkylamino-chinolin-3-carboxamide **J** hergestellt werden: Die 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren **C** wurden durch Erhitzen in Thionylchlorid in die aktivierten 4-Chlor-chinolin-3-carbonsäurechloride überführt, bevor im Anschluss beide Chlor-Substituenten durch ein entsprechendes Amin nukleophil substituiert werden sollten. Neben den gewünschten 4-Alkylamino-chinolin-3-carboxamiden **J** konnten in einigen Fällen, in denen sich noch Spuren von Wasser in dem Reaktionssystem befanden, auch die 4-Alkylamino-chinolin-3-carbonsäuren **K** erhalten werden.<sup>147</sup> Diese wurden ebenfalls isoliert und charakterisiert. Die 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxamide **I** konnten unter den gewählten Bedingungen nicht erhalten werden (Abbildung 52).



**Abbildung 52:** Durch die vorherrschende Keto-Enol-Tautomerie kommt es zur nukleophilen Substitution der OH-Funktion durch Cl. Neben den 4-Alkylamino-chinolin-3-carboxamide **J** konnten auch die 4-Alkylamino-chinolin-3-carbonsäuren **K** isoliert werden, während die 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxamide **I** unter den gewählten Bedingungen nicht erhalten werden konnten.

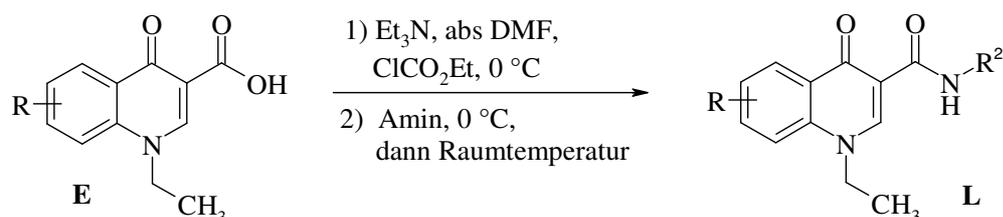
Die Verbindungen **C** wurden für 25-30 Minuten unter Feuchtigkeitsausschluss in 20-30 Millilitern frisch destilliertem Thionylchlorid bei 90 °C gerührt. Überschüssiges Thionylchlorid wurde im Vakuum entfernt und dem grauen bis beigen Rückstand unter Argonatmosphäre abs. THF und vier Äquivalente des Amins zugesetzt. Der Reaktionsansatz wurde ein bis drei Tage bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf mittels DC verfolgt (Kieselgel, EtOAc). Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, das Rohprodukt mit Cyclohexan gewaschen und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, EtOAc). Die 4-Amino-3-carboxamide **103-105** konnten in Ausbeuten zwischen 65-80 % erhalten werden, die 4-Amino-3-carbonsäuren **106** bzw. **107** in Ausbeuten von 14 % bzw. 22 % (Abbildung 53).



**Abbildung 53:** Übersicht der synthetisierten 4-Amino-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxamide **100-102** und der 4-Amino-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren **103** und **104**.

### 3.2.3 Darstellung der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxamide **L**

#### 3.2.3.1 Synthesestrategie: Amidierung über gemischtes Anhydrid

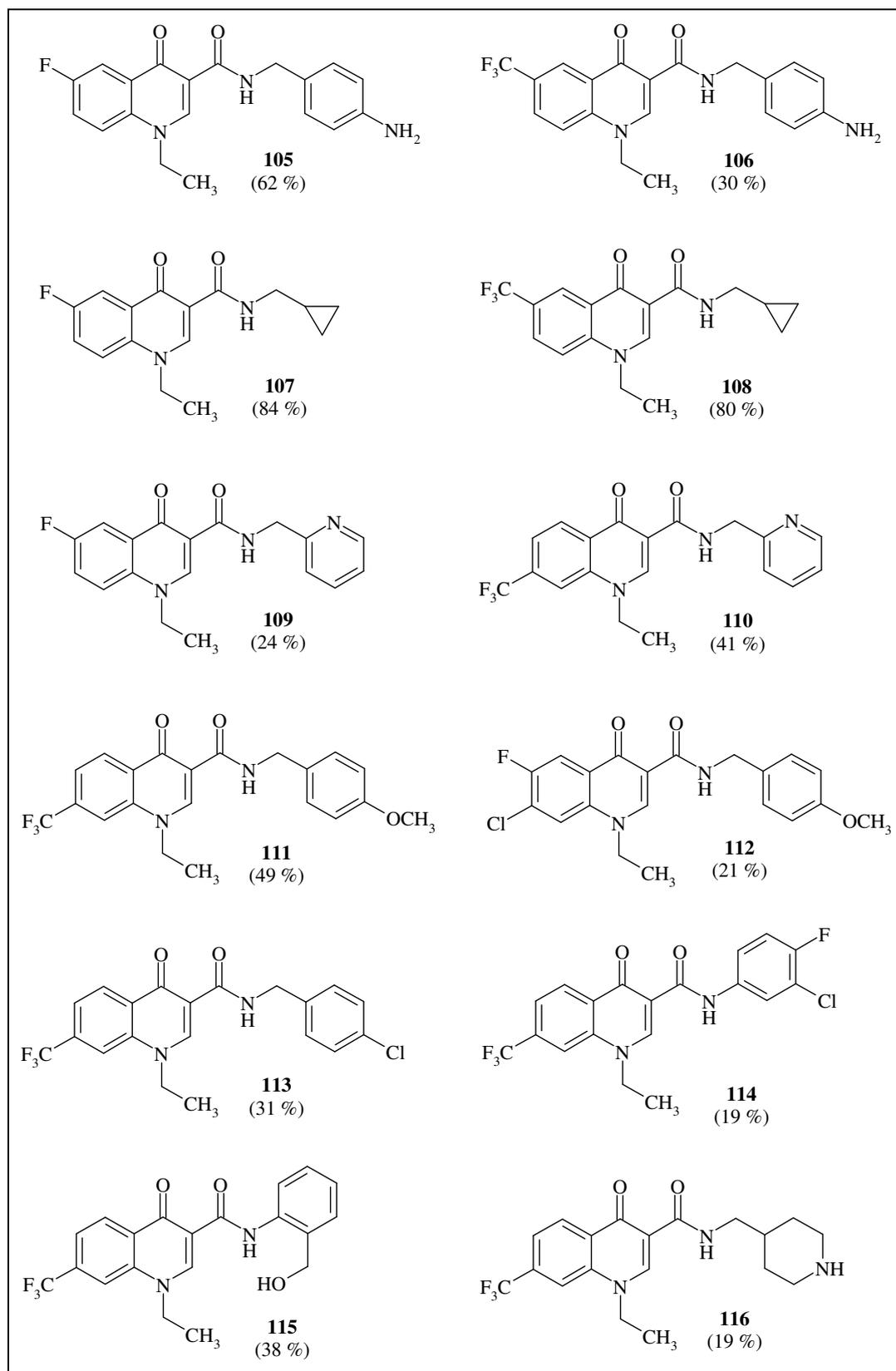


**Abbildung 54:** Reaktionsbedingungen zur Synthese der N-Alkyl-chinolon-3-carboxamide **L**.

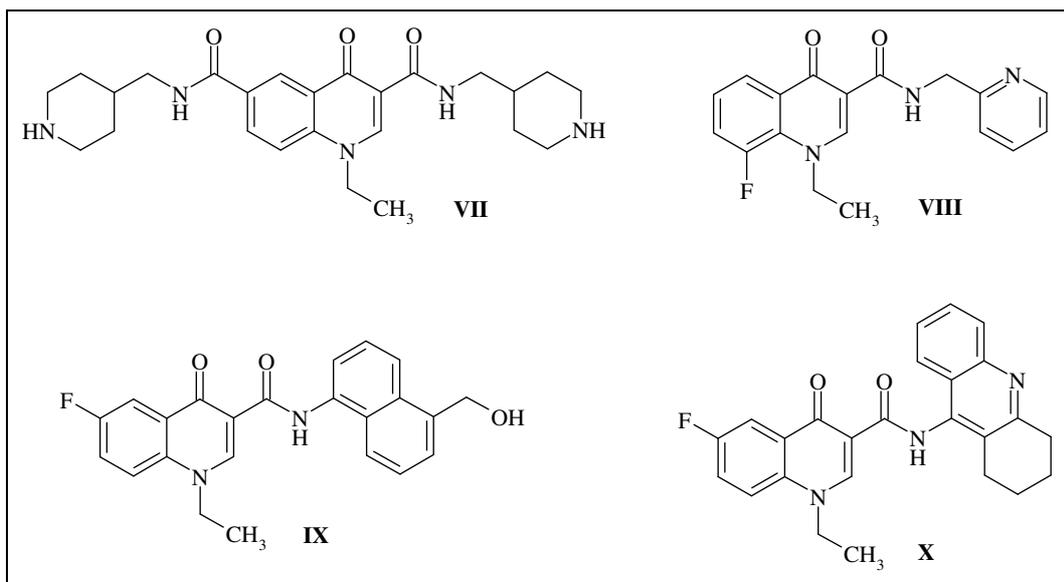
Das zur Darstellung der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxamid-Derivate **I** entwickelte Reaktionsprotokoll wurde auch zur Darstellung der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxamide **105-116** angewandt (Abbildung 54).

Wie bereits unter 3.2.1.1 beschrieben, wurden Verbindungen **85, 87, 88, 89** unter Argonatmosphäre in abs. DMF suspendiert, unter Eiskühlung mit 2.1 Äquivalenten Triethylamin, 2.05 Äquivalenten Chlorameisensäureethylester versetzt und nach 60-90 Minuten mit 1.2 Äquivalente eines geeigneten Aminderivates umgesetzt.<sup>145</sup> Der Ansatz wurde nach anfänglicher Kühlung (eine Stunde) für zwei bis drei Tage bei Raumtemperatur gerührt, wobei der Reaktionsverlauf mittels DC (Kieselgel, EtOAc bzw. EtOAc / EtOH 1:1) verfolgt wurde. Nachdem keine weitere Umsetzung der Edukte mehr zu erkennen war, wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Amide **106, 107, 108, 112, 114** konnten säulenchromatographisch isoliert werden (Kieselgel, EtOAc bzw. EtOAc / EtOH 7:3), während die Amide **105, 109, 110, 111, 113, 115, 116** durch Umkristallisation aus EtOAc bzw. EtOH / Wasser (9:1) erhalten werden konnten. Die Ausbeuten lagen zwischen 19-84 % (Abbildung 55).

Neben den oben aufgeführten Reaktionsansätzen wurden nach dem beschriebenen Verfahren noch weitere Umsetzungen angestrebt, die jedoch nicht zu den gewünschten Chinolonamiden führten (Abbildung 56). In den aufgeführten Beispielen (**VII-X**) konnte keine Umsetzung beobachtet und nur Edukt isoliert werden. Ursachen dürften u.a. in der schlechten Löslichkeit von Edukt und eingesetztem Amin-Derivat (Beispiel **VII**) wie auch der, im Vergleich zu den aliphatischen Aminen, geringeren Nukleophilie/Reaktivität des Anilin-Derivates (Beispiel **IX**) bzw. Amidin-Derivates (Beispiel **X**) liegen.



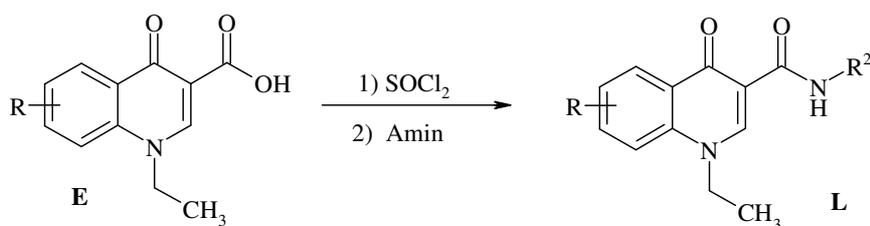
**Abbildung 55:** Übersicht der synthetisierten 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxamide **105-116**.



**Abbildung 56:** Beispiele (VII-X) - erfolglose Syntheseversuche zur Darstellung von N-Alkyl-carbonsäureamiden **L**.

### 3.2.3.2 Synthese über das Säurechlorid

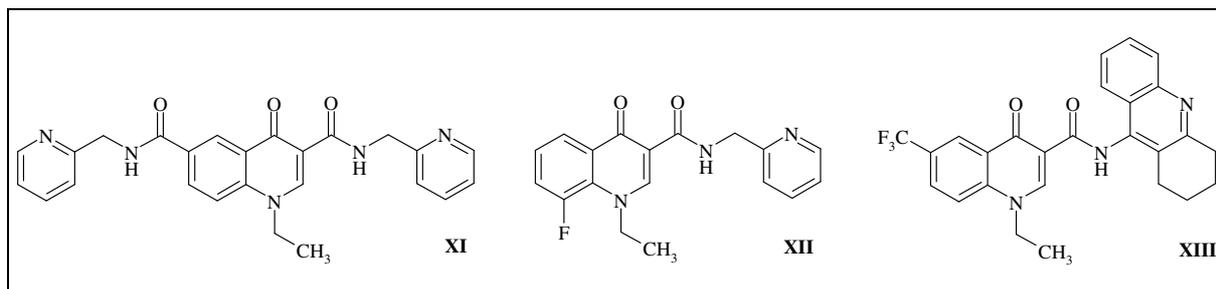
Ähnlich dem unter 3.2.2 beschriebenen Reaktionsprotokoll wurde die Darstellung der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxamide **L** über das entsprechende Säurechlorid versucht.<sup>147</sup>



**Abbildung 57:** Darstellung der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxamide **L** mittels Thionylchlorid (SOCl<sub>2</sub>).

Verbindungen **89** und **92** wurden unter Argonatmosphäre in abs. DMF gelöst, mit fünf Millilitern frisch destilliertem Thionylchlorid versetzt, über Nacht bei Raumtemperatur und anschließend für eine Stunde bei 100 °C gerührt. Der Reaktionsansatz verfärbte sich von farblos nach gelb-orange bzw. braun. Das Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid wurden im Vakuum entfernt und der orange bis braune Rückstand unter Argonatmosphäre in zehn Millilitern abs. DMF aufgenommen.

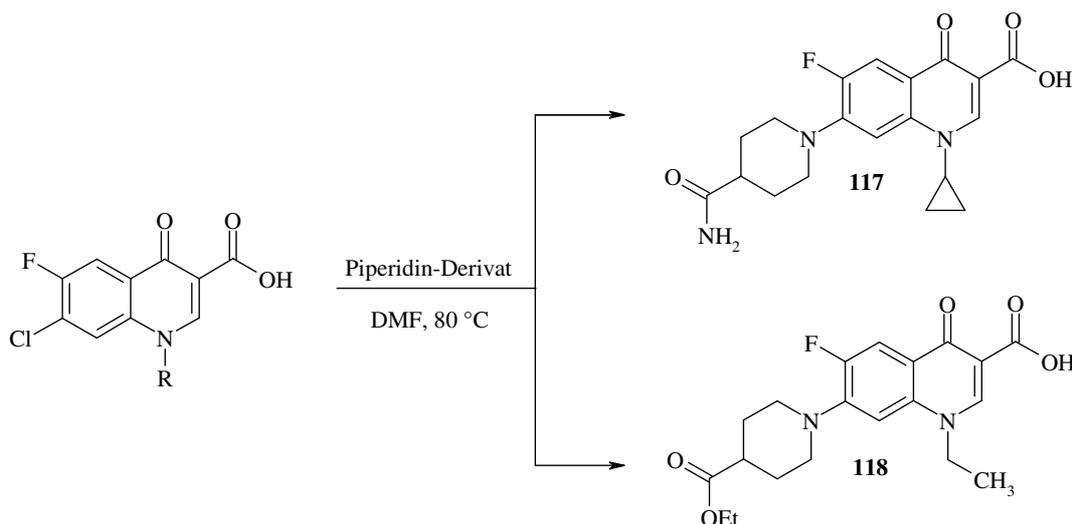
Beispiel **XI**: Nach Zugabe von drei Äquivalenten Triethylamin und drei Äquivalenten 2-Aminomethylpyridin wurde drei Tage bei Raumtemperatur gerührt (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1), 20 ml Petrolether zugesetzt, ausgefallenes Salz abfiltriert, das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingengt. Säulenchromatographische Isolierungsversuche (Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1) schlugen fehl, es konnte nur ein gelber Feststoff (unumgesetztes Edukt) erhalten werden. Beispiel **XII**: Die Reaktionsführung erfolgte analog zu Beispiel XI unter Zugabe von 2-Aminomethylpyridin. Säulenchromatographische Isolierungsversuche schlugen ebenfalls fehl, es konnte nur ein braunes Öl erhalten werden. Beispiel **XIII**: Verbindung **5d** wurde für 30 Minuten in zehn Millilitern frisch destilliertem Thionylchlorid refluxiert, überschüssiges Thionylchlorid im Vakuum entfernt, der Rückstand in zehn Millilitern abs. THF gelöst und unter Argonatmosphäre langsam zu einer Lösung von zwei Äquivalenten Tacrin-Hydrochlorid und zehn Äquivalenten NaH in 20 ml abs. THF getropft. Der Ansatz wurde einen Tag bei Raumtemperatur und zwei Tag unter Rückfluss gerührt. Es konnte jedoch keine Umsetzung beobachtet werden (Reaktionskontrolle: DC, Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1), woraufhin die Reaktion abgebrochen wurde.



**Abbildung 58:** Beispiele (XI-XIII) fehlgeschlagener Umsetzungen.

### 3.2.4 Darstellung der 7-Piperidinyl-4-chinolon-3-carbonsäuren M

Während in den zuvor beschriebenen Experimenten das Hauptaugenmerk auf einer Variation der Amid-Substitution lag, sollte nun anhand von zwei Vertretern der Einfluss größerer Substituenten in 7-Position untersucht werden: das Chlor-Atom sollte *via* nukleophiler Substitution durch verschiedene Piperidin-Derivate ersetzt werden (Abbildung 59).

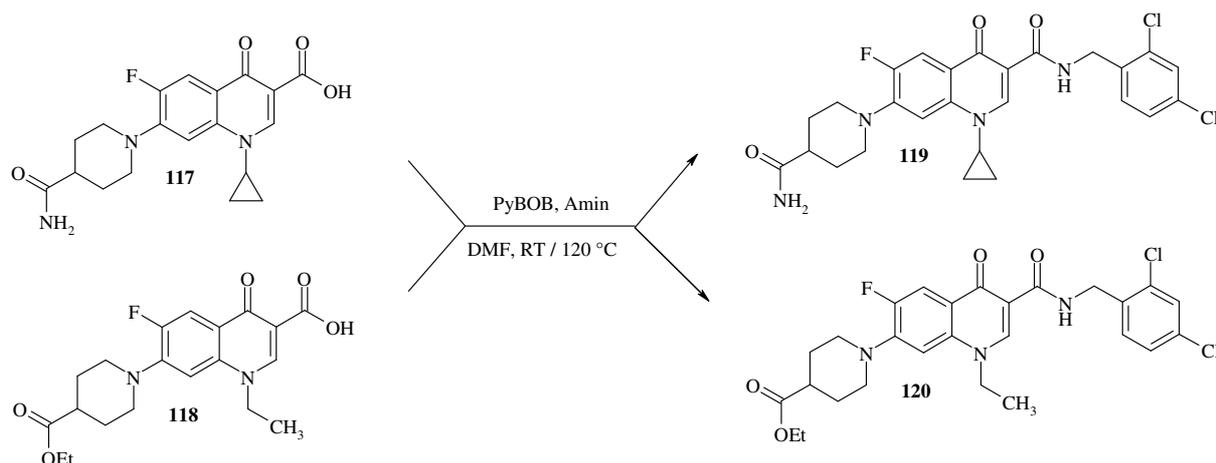


**Abbildung 59:** Darstellung der N-Alkyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-piperidinyl-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren **M**.

Zwei kommerziell erhältliche 4-Chinoloncarbonsäuren wurden unter Argonatmosphäre mit vier Äquivalenten eines 4-Piperidin-Derivates bei 80 °C in abs. DMF gerührt.<sup>148</sup> Nach 24 Stunden konnte keine weitere Umsetzung der Edukte mehr erkannt werden (DC: Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1), das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser suspendiert und für eine Stunde bei 100 °C refluxiert. Durch Zugabe einiger Milliliter konzentrierter HCl konnte ein weißer Feststoff ausgefällt werden, nach Abfiltrieren und Trocknem im Vakuum erhielt man Verbindung **117** und Verbindung **118** in einer Ausbeute von 61 % bzw. 60 %.

### 3.2.5 Darstellung der 7-Piperidiny-4-chinolon-3-carboxamide N

Das Kupplungsreagenz Benzotriazol-1-yloxytri-pyrrolidinophosphonium Hexafluorphosphat (PyBOB) wurde in einem letzten Experiment, in Anlehnung an Fuerstner *et al.*<sup>148</sup> für die Darstellung der 7-Piperidiny-4-chinolon-3-carboxamide N gewählt (Abbildung 60).



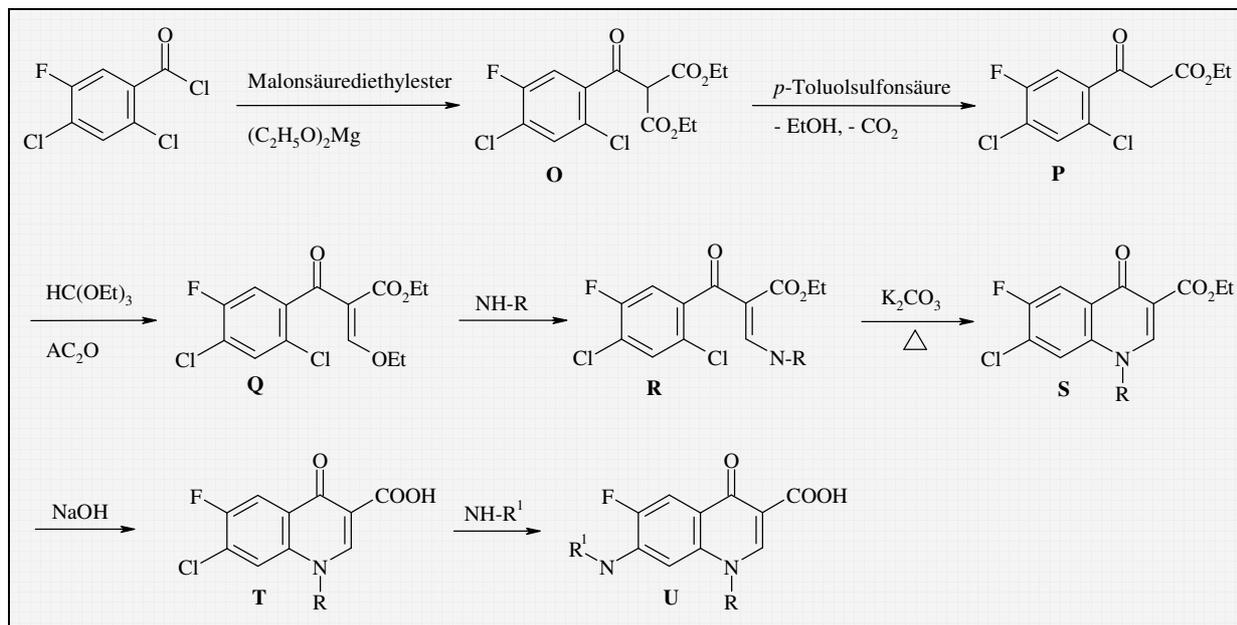
**Abbildung 60:** Synthese der N-Alkyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-piperidiny-4-oxo-chinolin-3-carboxamide N.

Die 1-Alkyl-1,4-dihydro-7-piperidiny-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren (**117** bzw. **118**) wurden mit 1.1 Äquivalenten PyBOB und drei Äquivalenten 2,4-Dichlorbenzylamin unter Argonatmosphäre in abs. DMF gelöst, für 24 Stunden bei Raumtemperatur und für sechs Stunden bei 120 °C gerührt (Reaktionskontrolle: Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1). Nach beendeter Reaktion und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc / EtOH 7:3) konnten Verbindung **119** in einer Ausbeute von 33 % und Verbindung **120** in einer Ausbeute von 38 % erhalten werden.

### 3.3 Cycloaracylierungsverfahren

Neben der zuvor beschriebenen Gould-Jacobs-Reaktion kam in dieser Arbeit auch das von K. Grohe entwickelte Cycloaracylierungsverfahren<sup>149</sup>, genauer die Malonestervariante dieses Verfahrens, zum Einsatz. Hiermit wurden einige wenige 4-Chinolon-Derivate synthetisiert, die mittels „Random Chemistry“ weiter modifiziert werden sollten.

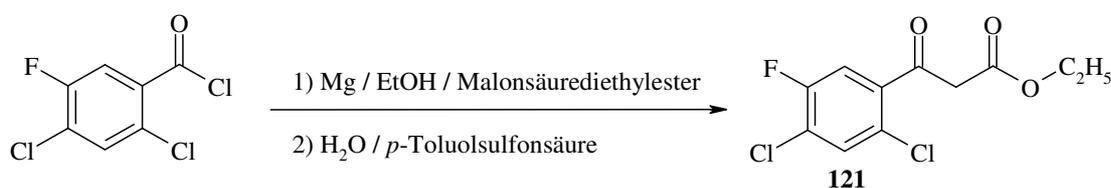
2,4-Dichlor-5-fluor-benzoylchlorid wurde durch die Umsetzung mit Malonsäurediethylester und Magnesiummethanolat in den entsprechenden Acylmalonester **O** überführt. Durch partielle saure Hydrolyse und Decarboxylierung von **O** gelangte man zum Benzoylessigester **P**. Dieser wurde mit Orthoameisensäuretriethylester in den 3-Ethoxyacrylsäureester **Q** überführt, um dann mit einem geeigneten primären Amin, gemäß einer vinylogenen Amidierung, zum Aminoacrylsäureester **R** umgesetzt zu werden. Durch eine baseninduzierte intramolekulare aromatische S<sub>N</sub> Reaktion und folgender Verseifung wurde die entsprechenden 4-Chinolon-3-carbonsäure **T** gewonnen, deren Chloratom in Position 7 durch N-Nukleophile substituierbar ist.



**Abbildung 61:** Schritte des Cycloaracylierungsverfahrens.

Oben beschriebenes Cycloaracylierungsverfahren zur Synthese von N-1 substituierten 6-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolon-Derivaten wurde im Arbeitskreis Holzgrave bereits zuvor erfolgreich angewandt bzw. modifiziert. Die folgenden Synthesevorschriften orientierten sich an der von Dr. J. Jürgens angefertigten Arbeit zur Synthese von N-1 arylsubstituierter Fluorchinolone.<sup>150</sup>

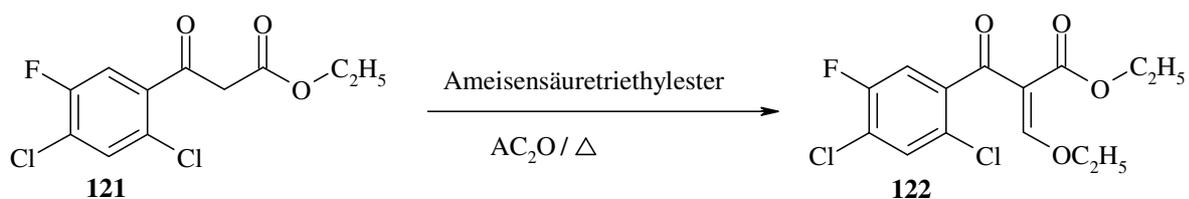
### 3.3.1 Synthese des 2,4-Dichlor-5-fluorbenzoylessigsäureethylesters<sup>150</sup>



**Abbildung 62:** Synthese des 2,4-Dichlor-5-fluorbenzoylessigsäureethylesters **121**.

Magnesiumspäne wurden in wasserfreiem Ethanol suspendiert und unter Argonatmosphäre mit einer katalytischen Menge Tetrachlorkohlenstoff versetzt. Nach Beginn der Reaktion wurde Malonsäurediethylester, gelöst in wasserfreiem Toluol, zutropft und eine Stunde bei 70 °C gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz auf -10 °C abgekühlt und 2,4-Dichlor-5-fluorbenzoylchlorid langsam zutropft. Man ließ den Reaktionsansatz zwölf Stunden rühren und hierbei auf Raumtemperatur erwärmen. Anschließend neutralisierte man unter Eiskühlung mit einer Lösung aus verdünnter H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, trennte beide Phasen und extrahierte die wässrige Phase mit Toluol. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Toluolphase wurde dem Ansatz Wasser und eine katalytische Menge *p*-Toluolsulfonsäure zugesetzt und für drei Stunden unter Rückfluss gerührt (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, Toluol). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan extrahiert, der Extrakt getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Nach 24-stündiger Lagerung bei 5 °C, wurde der 2,4-Dichlor-5-fluorbenzoylessigsäureethylesters **121** als weiße Kristalle in einer Ausbeute von 72 % erhalten.

### 3.3.2 Synthese des (2,4-Dichlor-5-fluor-benzoyl)-3-ethoxyacrylsäureethylesters<sup>150</sup>

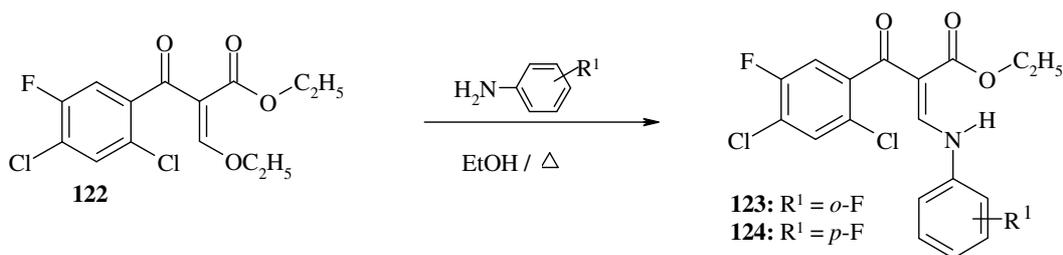


**Abbildung 63:** Synthese des (2,4-Dichlor-5-fluor-benzoyl)-3-ethoxyacrylsäureethylesters **122**.

2,4-Dichlor-5-fluor-benzoylessigsäureethylester **121** wurden mit 1.5 Äquivalenten Ameisensäuretriethylester und 2.5 Äquivalenten Essigsäureanhydrid zwei Stunden bei 120 °C

gerührt. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, Toluol) wurden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum abdestilliert. Das verbleibende Öl wurde ohne weitere Aufarbeitung oder Charakterisierung direkt zu den entsprechenden Aminoacrylsäureestern **R** umgesetzt.

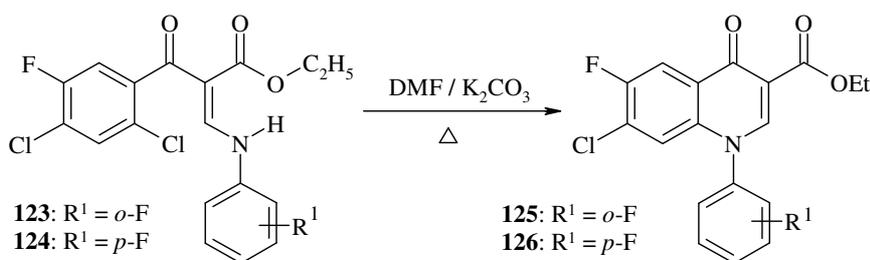
### 3.3.3 Synthese der 3-Arylamino-2-(2,4-dichlor-5-fluor-benzoyl)-acrylsäureethylester **R**<sup>150</sup>



**Abbildung 64:** Synthese der 3-Arylamino-2-(2,4-dichlor-5-fluor-benzoyl)-acrylsäureethylester **123**, **124**.

Der (2,4-Dichlor-5-fluor-benzoyl)-3-ethoxyacrylsäureethylester **122** wurde mit Ethanol und einer äquimolaren Menge des betreffenden Anilin-Derivates versetzt. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht gerührt und anschließend für eine Stunde bei 100 °C refluxiert (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Nach beendeter Reaktion wurde die Hälfte des Lösungsmittels im Vakuum abdestilliert und der eingeeengte Ansatz für 24 Stunden bei -10 °C gelagert. Die gewünschten 3-Arylamino-2-(2,4-dichlor-5-fluor-benzoyl)-acrylsäureethylester **123**, **124** konnten als weiße Kristalle in einer Ausbeute von 78 % bzw. 83 % erhalten werden.

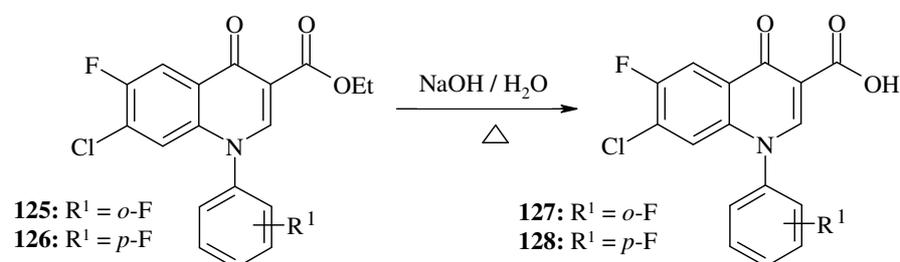
### 3.3.4 Synthese der 1-Aryl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **S**<sup>150</sup>



**Abbildung 65:** Synthese der 1-Aryl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **125**, **126**.

Die entsprechenden 3-Arylamino-2-(2,4-dichlor-5-fluor-benzoyl)-acrylsäureethylester **123** bzw. **124** wurden in DMF gelöst, mit einer äquimolaren Menge  $K_2CO_3$  versetzt und für drei Stunden bei 140 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle: Kieselgel,  $CH_2Cl_2$ ) wurde das DMF im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und eine Stunde bei 90 °C gerührt. Nach 72-stündiger Lagerung bei 5 °C konnten die entsprechende 1-Aryl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester als beiges Pulver in Ausbeuten von 93 % (**125**) bzw. 88 % (**126**) erhalten werden.

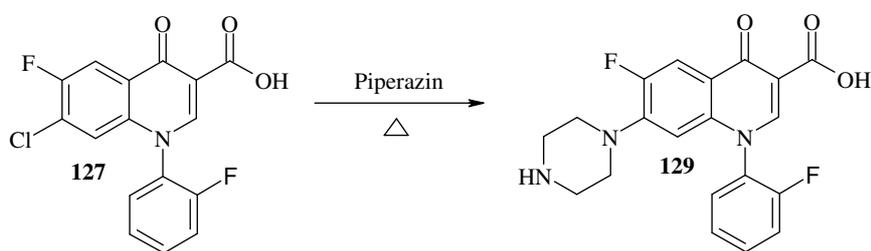
### 3.3.5 Synthese der 1-Aryl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren **T**<sup>150</sup>



**Abbildung 66:** Synthese der 1-Aryl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren **127**, **128**.

Die 1-Aryl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **125** bzw. **126** wurden in THF gelöst, mit einer 0.1 M NaOH-Lösung versetzt und 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, MeOH /  $CH_2Cl_2$  9:1) ließ man den Ansatz auf Raumtemperatur abkühlen und destillierte das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und mit verd. HCl-Lösung ein pH-Wert von 1 eingestellt. Nach Lagerung bei 5 °C wurden die ausgefallenen 1-Aryl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren abfiltriert und mehrmals aus Ethanol umkristallisiert. Verbindung **127** wurde als beiges Pulver in einer Ausbeute von 85 %, Verbindung **128** als rosafarbenes Pulver in einer Ausbeute von 96 % erhalten.

### 3.3.6 Synthese der 1-(2-Fluorphenylamino)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-piperazinyl-chinolin-3-carbonsäure<sup>150</sup>

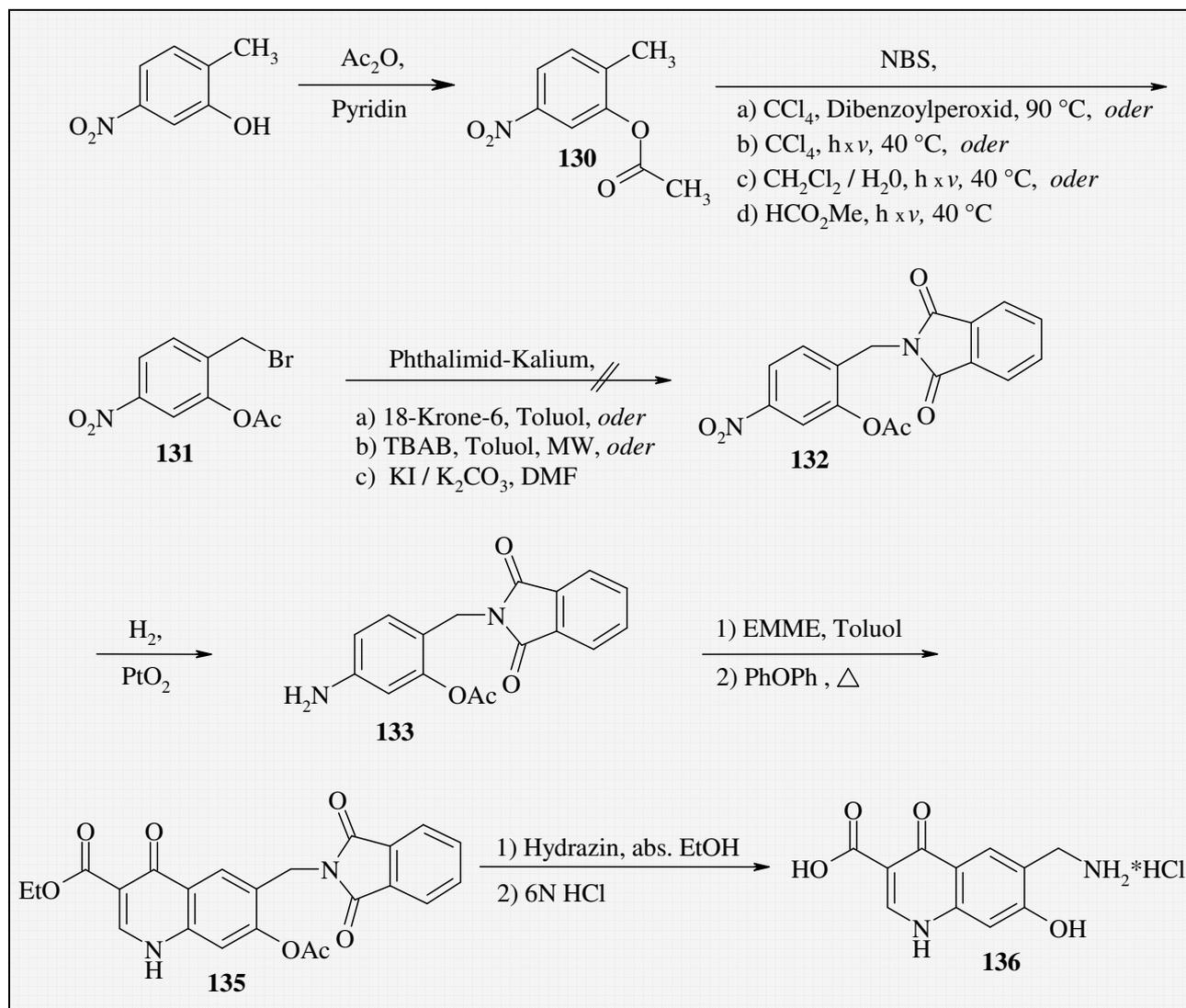


**Abbildung 67:** Synthese der 1-(2-Fluorphenylamino)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-piperazinyl-chinolin-3-carbonsäure **129**.

1-(2-Fluorphenylamino)-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure **127** wurde in DMSO gelöst, mit fünf Äquivalenten Piperazin versetzt und bei 140 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde das DMSO im Vakuum abdestilliert, der gelbe Rückstand mit Wasser versetzt und eine Stunde bei 90 °C gerührt. Der abgekühlte Reaktionsansatz wird für 24 Stunden bei 5 °C gelagert, der beige Niederschlag abfiltriert und mehrmals aus Ethanol umkristallisiert. 1-(2-Fluorphenylamino)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-piperazinyl-chinolin-3-carbonsäure **129** wurde als beiges Pulver in einer Ausbeute von 32 % erhalten.

### 3.4 Synthese des 4-Chinolon-NIQ-Hybrids

#### 3.4.1 Synthesestrategie I

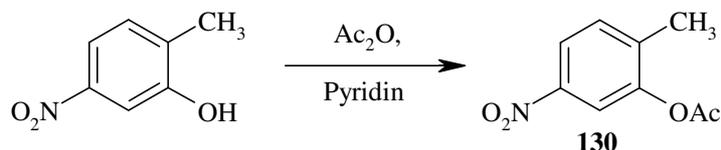


**Abbildung 68:** Synthesestrategie I zum 4-Chinolon-NIQ-Hybrid **136**.

Nach erfolgter O-Acetylierung von 2-Methyl-5-nitrophenol (Verbindung **130**), sollte die Einführung der Alkylamin-Funktion durch Mono-Bromierung der Methylgruppe (Verbindung **131**) und anschließende Substitution durch Phthalimid realisiert werden (Verbindung **132**). In einem nächsten Schritt sollte die Nitrogruppe zur Amin-Funktion hydriert (Verbindung **133**) und so die Umsetzung mit EMME ermöglicht werden. Nach thermischer Cyclisierung (Verbindung **135**) sollten in einem letzten Schritt sowohl die Phthalimid- als auch die Acetylgruppe hydrazinolytisch abgespalten werden (Verbindung **136**, Abbildung 68).

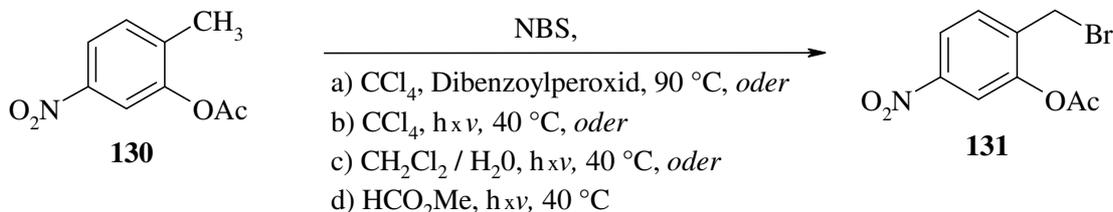
3.4.1.1 Einführung der Acetylschutzgruppe

Im ersten Schritt wurde die Phenolfunktion mit einer Acetylgruppe maskiert (Abbildung 69), um im späteren Verlauf der Synthese mögliche Nebenreaktionen bei der Phthalimidbildung zu umgehen.<sup>151</sup>



**Abbildung 69:** Synthese des 2-Methyl-5-nitro-essigsäurephenylesters **130**.

In Anlehnung an Li *et al.*<sup>152</sup> wurde die Ausbildung eines Essigsäureethylesters gewählt und in einem Standardverfahren 2-Methyl-5-nitro-phenol mit Acetanhydrid (10 Äq) und Pyridin (1.2 Äq) als Hilfsbase acetyliert. Auf den Zusatz katalytischer Mengen an 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) konnte verzichtet werden. Der Reaktionsansatz wurde nach anfänglicher Kühlung bei Raumtemperatur gerührt, und nach zwei Stunden war eine vollständige Umsetzung zu beobachten (DC-Kontrolle: Kieselgel, Cyclohexan / EtOAc 1:1). Überschüssiges Acetanhydrid wurde im Vakuum abdestilliert, der rötliche Destillationsrückstand in Ethylacetat gelöst, mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen und das organische Lösungsmittel erneut im Vakuum entfernt. Der 2-Methyl-5-nitro-essigsäurephenylester **130** konnte nach Umkristallisation als beiges Pulver mit einer Ausbeute von 77 % erhalten werden.

3.4.1.2 Radikalische Bromierung der Methylfunktion

**Abbildung 70:** Synthese des 2-Brommethyl-5-nitro-essigsäurephenylesters **131**.

Eine gängige Methode zur Generierung des gewünschten Benzylbromids ist die freie radikalische Bromierung nach Wohl-Ziegler: die Verbindung wird mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) versetzt und ein Radikalstart induziert.

Prinzipiell bieten sich hierfür zwei Möglichkeiten: nach entsprechendem Standardverfahren kann ein chemischer Radikalstarter wie z. B. Dibenzoylperoxid verwendet oder aber die Reaktion mittels Lichteinstrahlung (Verwendung einer 40 Watt Lampe) initiiert werden (Abbildung 70).<sup>153</sup> Beide Varianten wurden ausgetestet (Methode a / b), wobei jeweils äquimolare Mengen 2-Methyl-5-nitro-essigsäurephenylester **130** und *N*-Bromsuccinimid in abs. Tetrachlorkohlenstoff gelöst wurden. Bei beiden Reaktionen kam die Umsetzung nach etwa zwölf Stunden zum Stillstand (DC-Kontrolle, Kieselgel, Cyclohexan / EtOAc 8:2). Insgesamt ließen sich durch Bestrahlung die besseren Ausbeuten erzielen. Die Dibromverbindung fiel, in Abhängigkeit von der gewählten Methode, zwischen 35-40 % an (Tabelle 18). Generell wird durch eine Mehrfachbromierung nicht nur die Ausbeute reduziert, sondern auch der Aufreinigungsprozess erheblich erschwert. Da der radikalischen Bromierungsreaktion, besonders im Zusammenspiel von *N*-Bromsuccinimid und dem klassisch verwendeten Lösungsmittel Tetrachlorkohlenstoff, eine geringe Selektivität zukommt, wurde nach Wegen gesucht, die Reaktivität des Systems herabzusetzen.<sup>154</sup> Lösungsmittel wie Dichlormethan oder Wasser sowie zweiphasige Lösungsmittelgemische sind als Möglichkeit für eine selektivere Reaktionsführung in der Literatur beschrieben.<sup>155,156</sup> Dementsprechend wurde eine lichtinduzierte Zwei-Phasen-Reaktion in einem Dichlormethan-Wasser-Lösungsmittelgemisch durchgeführt (Methode c, Tabelle 18), die nach Bedel *et al.*<sup>156</sup> zu einer hohen Selektivität der Bromierungsreaktion und guten Ausbeuten führen sollte. Für unser System konnte dies nicht bestätigt werden. Selbst nach 96-stündiger Bestrahlung konnten nur geringe Mengen der Monobromverbindung detektiert werden (DC-Kontrolle). Ein weiterer Versuch zur selektiven Monobromierung bestand in der Verwendung von reinem Methylformiat als Reaktionsmedium (Methode d, Tabelle 18), mit welchem Offermann *et al.*<sup>157</sup> eine 82 %ige Ausbeute für die Monobromierung von *p*-Nitrotoluol erzielen konnten. Auch hier verlief die Reaktion äußerst unbefriedigend; selbst nach 96-stündiger Bestrahlung hatte keinerlei Umsatz der Edukte stattgefunden (DC-Kontrolle).

In einem nächsten Schritt wurde die Reaktionsführung der lichtinduzierten Bromierung optimiert: Mittels Dünnschichtchromatographie ließ sich verfolgen, dass das günstigste Monobrom-Derivat / Dibrom-Derivat / Edukt-Verhältnis etwa drei Stunden nach Reaktionsbeginn erreicht wurde. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion abgebrochen, das ausgefallene Succinimid abfiltriert, der verbleibende Reaktionsansatz im Vakuum eingengt

und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan / EtOAc 9:1). Verbindung **131** konnte gut von den anderen Derivaten abgetrennt werden, jedoch lagen die Ausbeuten nur bei 35 %.

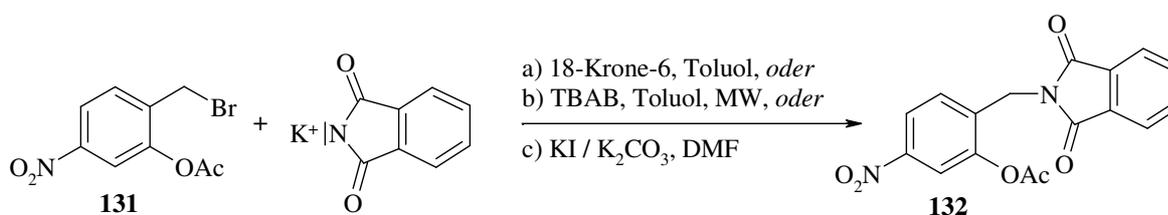
| Methode | Lösungs-<br>mittel                                | Aktivierung           | Reaktions-<br>temp. | Reaktions-<br>zeit | Monobrom-<br>Derivat | Dibrom-<br>Derivat |
|---------|---|-----------------------|---------------------|--------------------|----------------------|--------------------|
| a       | CCl <sub>4</sub>                                  | Dibenzoyl-<br>peroxid | 90 °C               | 12 h               | 30 % <sup>a</sup>    | 40 % <sup>a</sup>  |
| b       | CCl <sub>4</sub>                                  | 40 Watt               | 40 °C               | 12 h               | 45 % <sup>a</sup>    | 35 % <sup>a</sup>  |
| c       | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O | 40 Watt               | 40 °C               | 96 h               | 5 % <sup>a</sup>     | -                  |
| d       | HCO <sub>2</sub> Me                               | 40 Watt               | 40 °C               | 96 h               | -                    | -                  |

a) Verhältnis wurde über DC abgeschätzt

**Tabelle 16:** Eckdaten der radikalische Bromierungsreaktionen.

### 3.4.1.3 N-Alkylierung von Phthalimid

1884 beschrieben Graebe und Pictet erstmals die Umsetzung von Methyl- bzw. Ethyliodid mit Kalium-Phthalimid zu den entsprechenden N-Alkylphthalimiden.<sup>158</sup> Die Tatsache, dass sich diese zu Phthalsäure und den entsprechenden primären Aminen hydrolysieren lassen, war damals schon bekannt.<sup>159</sup> Gabriel erkannte als erster die Möglichkeiten beider Reaktionen und formulierte vor rund 130 Jahren die Reaktionsabfolge, die noch heute seinen Namen trägt.<sup>160</sup> Die Substitution des Brom-Atoms durch eine Phthalimid-Gruppe bietet einen einfachen Weg, die gewünschte Aminomethyl-Funktionalität als Imid-Vorstufe ins Molekül einzuführen und diese gleichzeitig für den weiteren Syntheseweg zu maskieren (Abbildung 71). Die Reaktion verläuft in der Regel unter milden Bedingungen, liefert gute Ausbeuten und toleriert zudem eine Vielzahl von funktionellen Gruppen.



**Abbildung 71:** Überblick angewandter Reaktionsbedingungen zur Darstellung des 2-(1,3-Dioxy-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-5-nitro-essigsäurephenylesters **132**.

#### 3.4.1.3.1 Alkylierung des Phthalimid-Kaliums nach Standardverfahren

Gängige Methode, um zum alkylierten Phthalimid-Derivat zu gelangen, ist die Verwendung des Imid-Salzes und des entsprechenden Alkylierungsreagenzes in Anwesenheit eines Phasentransferkatalysators wie z. B. 18-Krone-6 oder Tetrabutylamoniumbromid (TBAB).

Kalium-Phthalimid wurde in Anwesenheit des Phasentransferkatalysators 18-Krone-6 und dem Bromderivat **131** in Toluol umgesetzt (Abbildung 71). Nach fünftägigem Rühren bei Raumtemperatur hatte keinerlei Umsetzung der Edukte stattgefunden (DC-Kontrolle: Kieselgel, Cyclohexan / EtOAc 8:2), woraufhin der Ansatz für sechs Stunden auf 100 °C erhitzt wurde. Durch die vorgenommene Temperaturerhöhung konnte zwar eine Umsetzung realisiert, doch in der sich anschließenden säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan / EtOAc 6:4) und <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen Untersuchung keinerlei Produkt isoliert bzw. identifiziert werden.

#### 3.4.1.3.2 Mikrowellen-unterstützte Alkylierung des Phthalimid-Kaliums

Alternativ zu der oben angewandten Reaktionsführung beschrieben Chatti *et al.*<sup>161</sup> wie auch Bogdal *et al.*<sup>162</sup> eine Mikrowellen-unterstützte Alkylierung, mit der die Reaktionszeiten wesentlich verkürzt und die Ausbeuten deutlich erhöht werden konnten. Mit einigen Modifizierungen wurde das von Chatti entwickelte Reaktionsprotokoll auf unser Reaktionssystem übertragen. Unter anderem wurde der Phasentransferkatalysator 18-Krone-6 durch TBAB ersetzt, da für letzteren die besseren Ausbeuten beschrieben sind.<sup>161</sup>

Äquimolare Mengen der Monobromverbindung **131** und Kalium-Phthalimid sowie katalytische Mengen TBAB wurden in Toluol suspendiert und in der Mikrowelle 20 Minuten auf 110 °C erhitzt (Aufheizrate: 40 °C / min; 700 Watt). Die DC-Kontrolle (s. o.) zeigte, dass nur eine geringe Umsetzung stattgefunden hatte, woraufhin die Reaktionszeit um eine Stunde verlängert wurde. Hiernach hatte sich zwar der Hauptteil des Eduktes umgesetzt, jedoch konnte eine Vielzahl undefinierter Produkte auf der DC-Platte detektiert werden. Aufgrund des kleinen Reaktionsansatzes erschien eine säulenchromatographische Reinigung nicht sinnvoll.

#### 3.4.1.3.3 Alkylierung mittels katalytischen Halogenaustausches

In einem nächsten Experiment wurden äquimolare Mengen an Verbindung **131** und Kalium-Phthalimid unter Zusatz einer katalytischen Menge einer Kaliumiodid / Kaliumcarbonat-Verreibung (1:1) in DMF suspendiert. Da bei Raumtemperatur in den vorangegangenen Ansätzen bislang keine Umsetzung der Edukte zu beobachten war, wurde hier bei 80 °C im

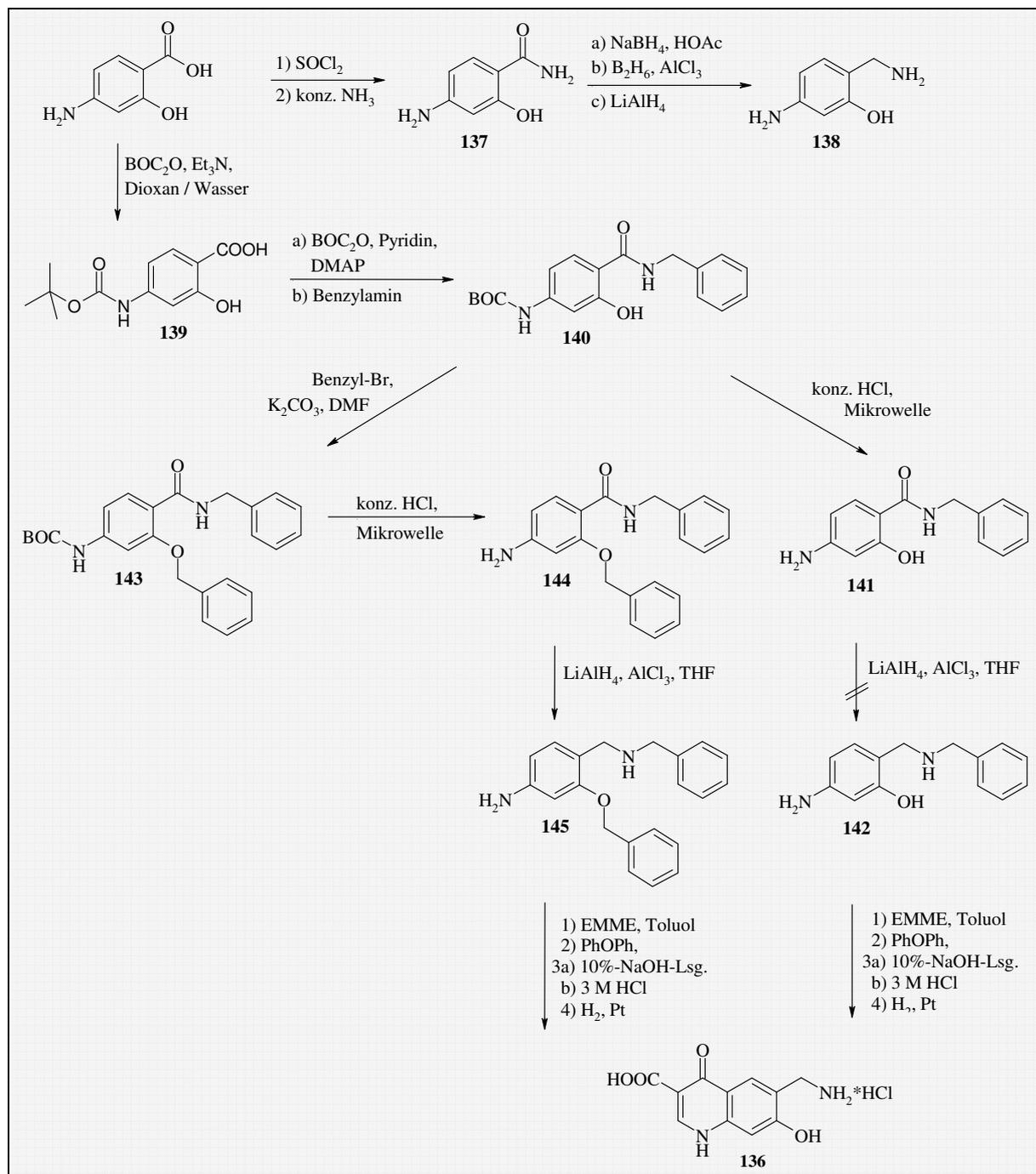
Ölbad gerührt. Schon nach 45 Minuten war kein Edukt mehr zu detektieren (DC-Kontrolle, s. o.), dafür aber eine Vielzahl an Zersetzungsprodukten, woraufhin der Ansatz verworfen wurde.

In einem analogen Experiment wurde selbiger Ansatz über fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt. Eine Umsetzung der Edukte konnte hier weder dünnschichtchromatographisch noch im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum festgestellt werden.

Weitere Versuche zur Synthese von Verbindung **131** wurden nicht unternommen.

Dementsprechend wurde, auch in Anbetracht der schlechten Ausbeuten von Verbindung **131** (35 %) und der sich noch anschließenden Reaktionsschritte, **Syntheseroute I** an dieser Stelle abgebrochen.

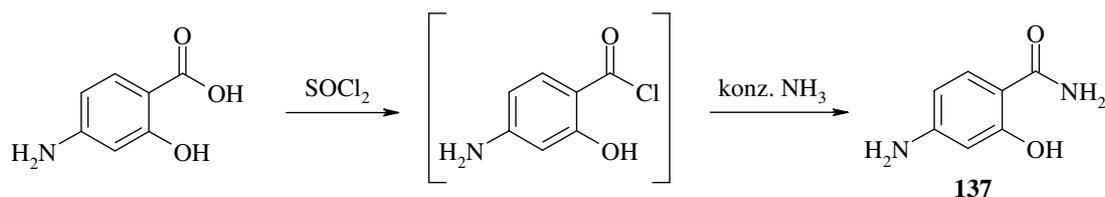
## 3.4.2 Synthesestrategie II

Abbildung 72: Synthesestrategie II zum 4-Chinolon-NIQ-Hybrid **127**.

Die zweite Synthesestrategie (Abbildung 72) zielte darauf ab, ausgehend von der 4-Amino-2-hydroxy-benzoesäure, die Carbonsäurefunktion in ein Amid zu transformieren (Verbindung **137**, **141**, **144**), welches nachfolgend zur Aminomethyl-Gruppe reduziert werden sollte (Verbindung **138**, **142**, **145**). Nach Umsetzung mit EMME und thermischer Cyclokondensation, sollten in einem letzten Schritt die Schutzgruppen abgespalten werden.

3.4.2.1 Einführung der Amid-Funktion

Um Carbonsäure-Derivate einem nukleophilen Angriff durch Ammoniak zugänglich zu machen, müssen sie zuvor in die entsprechenden Säurechloride überführt werden. Um im Anschluss eine Selbstkondensation zu vermeiden, sollte in stark verdünnter Lösung gearbeitet bzw. alternativ das Reagenz im großen Überschuss eingesetzt werden. In der unten beschriebenen Reaktionsführung (Abbildung 73) wurde konzentrierter Ammoniak verwendet.



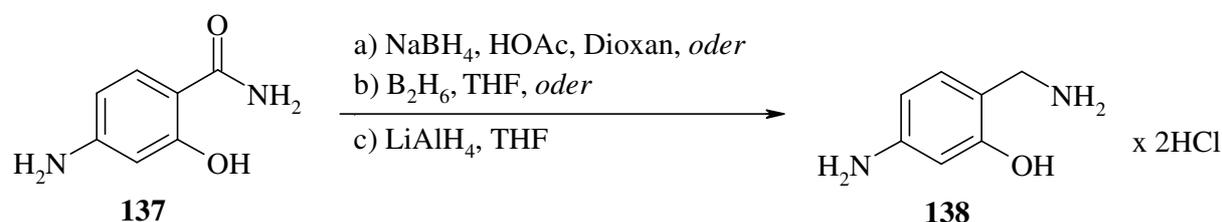
**Abbildung 73:** Synthese des 4-Amino-2-hydroxybenzamids **137**.

4-Amino-2-hydroxy-benzoesäure wurde nach einem Standardverfahren unter Argonatmosphäre in frisch destilliertem Thionylchlorid gelöst und bei 70 °C gerührt.<sup>153</sup> Die Lösung verfärbte sich dabei grünlich. Nach 15 Minuten, längere Reaktionszeiten führten vermehrt zu oxidativen Nebenreaktionen und der Ansatz verfärbte sich schwarz, ließ man die Reaktion abkühlen und destillierte unumgesetztes Thionylchlorid im Vakuum ab. Der dunkelgrüne Destillationsrückstand wurde mit abs. Toluol versetzt und erneut das Lösungsmittel (azeotrop) im Vakuum abdestilliert. Dem erhaltenen Säurechlorid wurde, ohne weitere Aufarbeitung oder Charakterisierung, unter Eiskühlung konzentrierter Ammoniak zugesetzt und der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle; Kieselgel, EtOH / EtOAc 1:1) wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, der weiße Niederschlag abfiltriert und mit etwas Diethylether gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum erhielt man Verbindung **137** als graues Pulver in einer Ausbeute von 98 %.

3.4.2.2 Reduktion der Amid-Funktion

Seit der Entdeckung der Nickel-katalysierten Hydrierung durch Paul Sabatier, für die er 1912 den Nobel-Preis verliehen bekam, sind Übergangsmetalle und deren Verbindungen als Werkzeug für synthetisch essentielle Reduktionen nicht mehr wegzudenken. Besonders Metallhydride wie Lithiumaluminiumhydrid ( $\text{LiAlH}_4$ ) und Natriumborhydrid ( $\text{NaBH}_4$ ) oder die Borane haben vielfache Anwendungen in der Transformation diverser funktioneller Gruppen gefunden.<sup>163</sup> Amide zählen zu den am schwersten zu reduzierenden Gruppen. Dennoch sind in

der Literatur mehrere Reaktionsprotokolle zu finden, die den Anspruch erheben, dieser synthetischen Herausforderung gerecht zu werden.



**Abbildung 74:** Reduktionssysteme zur Darstellung des 5-Amino-2-aminomethylphenoldihydrochlorids **138**.

#### 3.4.2.2.1 Reduktion mit Natriumborhydrid ( $\text{NaBH}_4$ )

Natriumborhydrid ( $\text{NaBH}_4$ ) allein ist nicht imstande Amide zu reduzieren, doch durch geeignete Zusätze ist man in der Lage die Reduktionskraft zu erhöhen, was in der Vergangenheit u. a. von Umino *et al.*<sup>164</sup> (Zusatz von Essigsäure), Rahman *et al.*<sup>165</sup> (Zusatz von Phosphorpentachlorid) oder Brown *et al.*<sup>166</sup> (Zusatz von  $\text{AlCl}_3$ ) demonstriert wurde. Im Folgenden wurde die Synthesestrategie nach Umino *et al.*<sup>164</sup> verfolgt (Abbildung 74), da mit diesem System die besten Ausbeuten erzielt wurden (Benzylamin: 76 %).

Verbindung **137** wurde in abs. Dioxan suspendiert und mit fünf Äquivalenten  $\text{NaBH}_4$  versetzt. Über einen Zeitraum von zehn Minuten wurde bei einer Innentemperatur von 10 °C fünf Äquivalente wasserfreie Essigsäure, gelöst in abs. Dioxan, zugetropft und im Anschluss bei 110 °C refluxiert. Nach zehn Stunden hatte keinerlei Umsetzung des Eduktes stattgefunden (DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOH / EtOAc 1:1). Die Reaktion wurde abschließend durch die Zugabe von Wasser abgestoppt, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit wenig kaltem Wasser und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt ein beiges Pulver, dessen  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren nur auf das Vorhandensein der Ausgangsverbindung **137** hinwiesen (Tabelle 17).

#### 3.4.2.2.2 Reduktion mit Diboran

Brown *et al.*<sup>167</sup> beschrieben das Vermögen von Diboran ( $\text{B}_2\text{H}_6$ ), Amide unter milden Bedingungen (0 °C, THF) schnell und quantitativ in die korrespondierenden Amine zu überführen. Ebenso gelang es Woods und Sherry<sup>168</sup> mittels Diboran 2-Hydroxybenzylamid, einer Verbindung **137** ähnlichen Substanz, quantitativ zu 2-Hydroxybenzylamin-Hydrochlorid zu reduzieren (Abbildung 74).

Verbindung **137** wurde in abs. THF suspendiert und unter Eiskühlung wurden zehn Äquivalente einer kommerziell verfügbaren 1M Diboran-Lösung in THF zugetropft (Abbildung 68). Die Suspension wurde bei 65 °C gerührt, es konnte jedoch keine Umsetzung des Eduktes beobachtet werden (DC-Kontrolle; Kieselgel, EtOH / EtOAc 1:1). Nach vier Tagen wurde die Reaktion durch Methanol-Zugabe abgestoppt, und nach entsprechender Aufarbeitung erhielt man ein braunes Pulver, dessen  $^1\text{H}$ -/ $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren nicht auf das Vorhandensein von Verbindung **138** hinwiesen (Tabelle 17).

#### 3.4.2.2.3 Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid

Lithiumaluminiumhydrid ist ein hochreaktives Reduktionsmittel, dennoch ist bekannt, dass die Reaktion mit Amiden unter Umständen sehr langsam und nur unvollständig verlaufen kann (Abbildung 74).<sup>166</sup> 1.1 Äquivalente an  $\text{LiAlH}_4$  (bezogen auf  $\text{LiAlH}_4$ ) wurden in abs. THF vorgelegt und unter vorsichtigem Rühren Verbindung **137**, suspendiert in abs. THF, zugetropft (Abbildung 68), wobei ein Farbumschlag nach Grün beobachtet werden konnte. Der Ansatz wurde eine Stunde bei Raumtemperatur und 24 Stunde unter Rückfluss gerührt (DC-Kontrolle; Kieselgel, EtOH / EtOAc 1:1). Durch Wasserzugabe wurde die Reduktion abgestoppt, die Suspension mit zwei Millilitern einer 10 %igen NaOH-Lösung versetzt, eine Stunde gerührt, der Niederschlag (Aluminiumhydroxid) über Nacht altern gelassen und anschließend filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene eingengt, mit 2M  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Pufferlösung versetzt, mit Dichlormethan extrahiert und das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen im Vakuum abdestilliert. Verbindung **138** wurde als Dihydrochlorid mit einer kommerziell erhältlichen 5M isopropanolischen-Hydrochlorid-Lösung ausgefällt und man erhielt 200 mg eines beigen Pulvers in einer Ausbeute von 29 % (Tabelle 17).

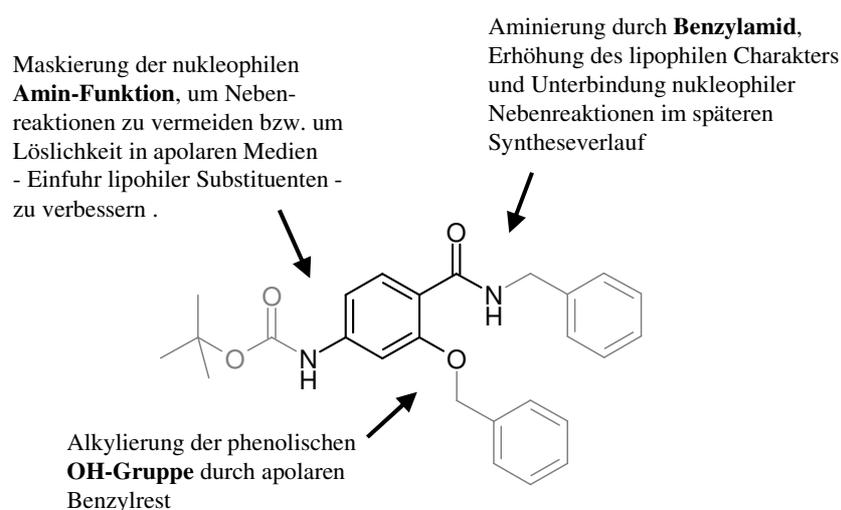
Ein Abscaling dieses Reaktionsansatzes war nicht möglich. Trotz höherer Einwaagen und größerer Lösungsmittelvolumina konnten nur Mengen von 200-240 mg isoliert werden.

|   | Reduktionsmittel / LM        | Zusätze    | Reaktionsbedingungen   | Ausbeute                |
|---|------------------------------|------------|------------------------|-------------------------|
| a | $\text{NaBH}_4$ / Dioxan     | Essigsäure | 10 h (110 °C)          | Produkt n. d.           |
| b | $\text{B}_2\text{H}_6$ / THF | -          | 4 d (65 °C)            | Produkt n. d.           |
| c | $\text{LiAlH}_4$ / THF       | -          | 1 h (RT), 24 h (65 °C) | 200-240 mg <sup>1</sup> |

<sup>1)</sup> nach Aufarbeitung, Abscaling war nicht möglich; LM=Lösungsmittel, n.d.= nicht detektiert, RT=Raumtemp.

**Tabelle 17:** Reagenzien und Reaktionsparameter der durchgeführten Reduktionsansätze von Verbindung **137**.

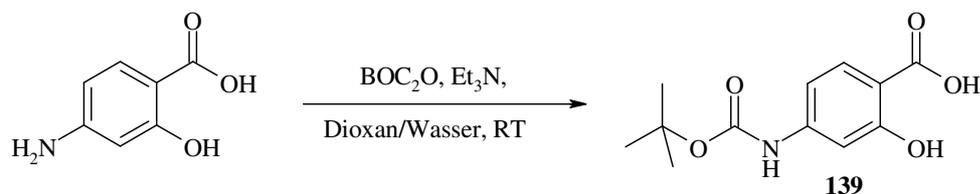
Die Reduktion der Amid-Funktion setzt eine Löslichkeit der Verbindung in den entsprechenden apolaren Lösungsmitteln wie Diethylether oder THF voraus. Da vornehmlich die ungenügende Löslichkeit von Verbindung **137** als Ursache für das Scheitern bisheriger Reduktionsversuche gesehen wurde, sollte im Anschluss versucht werden, über die Einfuhr apolarer Substituenten den lipophilen Charakter dieser Verbindung zu erhöhen (Abbildung 75). Gleichzeitig sollte dies auch die Extraktion des gewünschtenamins in die organische Phase und damit auch die Reinigung bzw. Isolierung erleichtern.



**Abbildung 75:** Geplante Strukturmodifikationen.

### 3.4.2.3 Maskierung der nukleophilen aromatischen Amin-Funktion

Die Stabilität der *tert.*-Butylcarbamate-Gruppe (*BOC*) gegenüber nukleophilen Reagenzien (siehe 3.4.2.4) macht sie für den weiteren Syntheseverlauf zu einer geeigneten Schutzgruppe.<sup>169</sup>



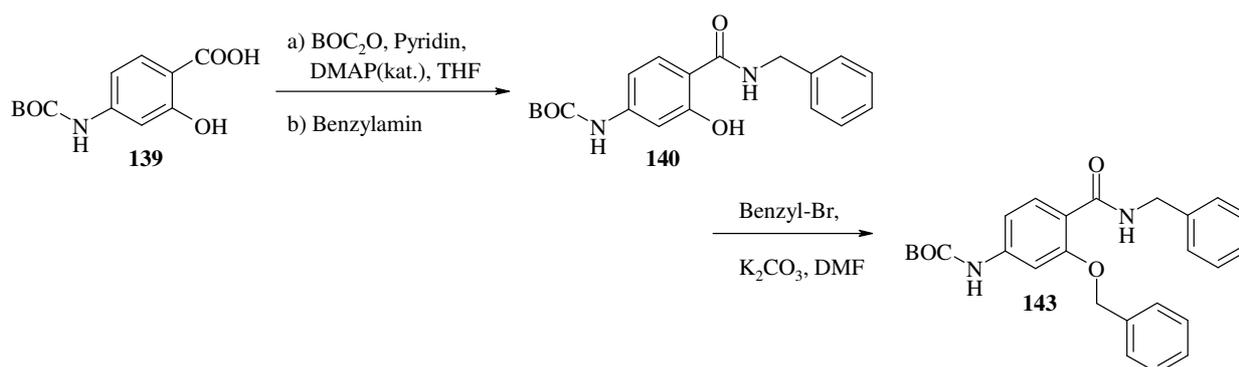
**Abbildung 76:** Synthese der 4-*tert.*-Butoxycarbonylamino-2-hydroxy-benzoesäure **139**.

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure wurde in einem Standardverfahren in einer Dioxan / Wasser-Mischung gelöst und mit 2.5 Äquivalenten Triethylamin und 1.5 Äquivalenten Di-*tert.*-butyl-

dicarbonat ( $\text{BOC}_2\text{O}$ ) versetzt.<sup>170,171</sup> Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOH / EtOAc 1:1) und nach drei Tagen im Vakuum zur Trockene eingengt, die verbliebene wässrige Phase mit verdünnter HCl angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Man erhielt die 4-*tert.*-Butoxycarbonylamino-2-hydroxy-benzoesäure **139** als weißes Pulver in einer Ausbeute von 82 % (Abbildung 76).

#### 3.4.2.4 Einführung lipophiler Substituenten

In der Synthese zu Verbindung **140** wurde die Carbonsäure durch Benzylamid ersetzt und in der Synthese zu Verbindung **143** die polare Hydroxylgruppe mittels Benzylbromid in einen apolaren Benzylether umgewandelt (Abbildung 77):



**Abbildung 77:** Synthese des (4-Benzylcarbamoyl-3-hydroxy-phenyl)-carbaminsäure-*tert.*-butylesters **140** und des (4-Benzylcarbamoyl-3-benzyloxy-phenyl)-carbaminsäure-*tert.*-butylesters **143**.

##### 3.4.2.4.1 Synthese des Benzylamid-Derivats

Eine gängige Synthesestrategie, um eine Carbonsäure in das gewünschte Amid zu überführen, verläuft über die Stufe eines gemischten Anhydrids (3.2.1). In der Regel wird hierfür Chlorameisensäureethylester ( $\text{EtCO}_2\text{Cl}$ ) verwendet, doch würde hier die phenolische Hydroxylgruppe der Verbindung **139** in einer Nebenreaktion zum Kohlensäureethylester reagieren und nicht mehr für die Einführung der säurestabilen Benzyl-Schutzgruppe zugänglich sein.<sup>172</sup> Aus diesem Grund wurde Di-*tert.*-butyl-dicarbonat ( $\text{BOC}_2\text{O}$ ) verwendet. Das im zweiten Schritt zugesetzte Benzylamin (Abbildung 77) reagiert mit dem intermediär gebildeten Anhydrid unter Abspaltung von Kohlensäure und *tert.*-Butanol. Die Reaktion

verlief, womöglich durch eine sterische Abschirmung durch die benachbarte Hydroxylgruppe, nur langsam, mehrtägiges Rühren war erforderlich.

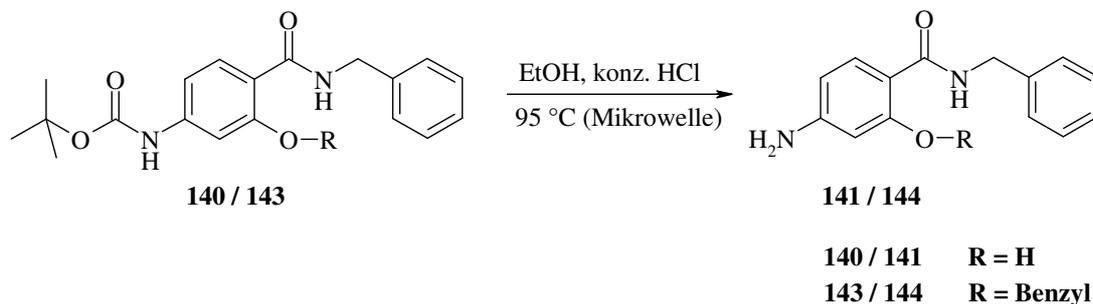
Verbindung **139** wurde, in Anlehnung an Heller *et al.*<sup>170</sup>, in abs. THF gelöst, mit 1.1 Äquivalenten Pyridin, einer katalytischen Mengen DMAP und 1.3 Äquivalenten BOC<sub>2</sub>O versetzt. Der Ansatz wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOAc / Cyclohexan 1:1) die Aminkomponente (Benzylamin) zugetropft. Für drei Tage wurde bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der verbliebene Destillationsrückstand wurde in Diethylether aufgenommen, mit HCl-Lösung, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, gesättigter NaCl-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert, das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingengt und das anfallende Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan / EtOAc 1:1). Hierbei fiel Verbindung **140** als beiges Pulver in einer Ausbeute von 86 % an.

#### 3.4.2.4.2 Alkylierung der Phenolfunktion

Benzylbromid fungiert als elektrophiles Alkylierungsreagenz und reagiert mit Phenolen klassisch unter Williamson-Bedingungen in einer S<sub>N</sub>2-Reaktion zum Phenoether.<sup>173</sup>

Verbindung **140** wurde mit 1.5 Äquivalenten Benzylbromid und vier Äquivalenten Kaliumcarbonat bei 60 °C in abs. DMF gerührt (Abbildung 77); bei geringeren Temperaturen konnte keine Umsetzung beobachtet werden. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOAc / Cyclohexan 1:1) wurde die Suspension filtriert, das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingengt, der verbleibende Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Nach Umkristallisation in Cyclohexan erhielt man Verbindung **143** als weiße Kristalle in 77 %iger Ausbeute.

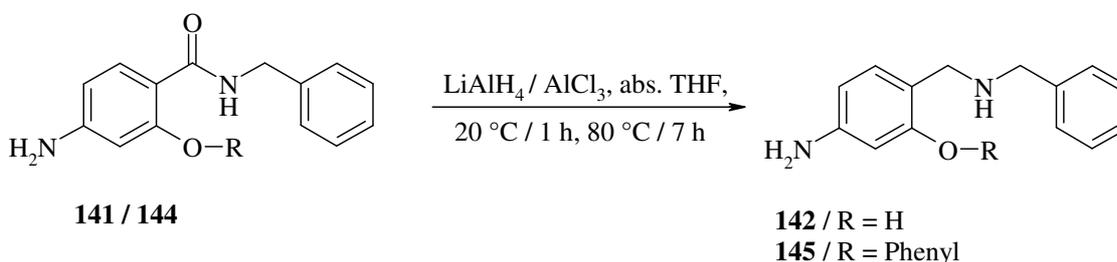
## 3.4.2.5 Säurekatalysierte BOC-Abspaltung



**Abbildung 78:** Säurekatalysierte Abspaltung der BOC-Schutzgruppe - Synthese des 4-Amino-N-benzyl-2-hydroxy-benzamids **141** und des 4-Amino-N-benzyl-2-benzyloxybenzamids **144**.

Die säurekatalysierte Schutzgruppenabspaltung wurde Mikrowellen-unterstützt durchgeführt: Verbindungen **140** und **143** wurden in Ethanol gelöst, es wurde mit konz. HCl angesäuert und in der Mikrowelle eine Stunde bei 95 °C gerührt (Aufheizrat: 40 °C / min, 400 Watt) (Abbildung 78). Nach vollständiger Hydrolyse (DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOAc / Cyclohexan 1:1) wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit  $\text{NaH}_2\text{PO}_3$ -Lösung sowie Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über  $\text{MgSO}_4$ , Filtrieren und dem Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde Verbindung **142** als beiges Pulver (Ausbeute 72 %) und Verbindung **144** als weißes Pulver (Ausbeute 82 %) erhalten.

## 3.4.2.6 Reduktion der Amid-Funktion



**Abbildung 79:** Reduktion der Amidfunktion zu 5-Amino-2-(benzylaminomethyl)-phenol **142** und 4-(Benzylaminomethyl)-3-benzyloxy-phenylamin **145**.

Die vorangegangenen Reaktionsschritte dienten dazu, die Löslichkeit des Grundkörpers durch die Einfuhr apolarer Gruppen zu verbessern. Nun sollte die Reduktionskraft des unter Kap. 3.4.2.2 beschriebenen Reduktionssystems  $\text{LiAlH}_4$  durch die Zugabe von  $\text{AlCl}_3$  gesteigert

werden (Abbildung 79): Unter Argonatmosphäre wurden in abs. THF vier Äquivalenten<sup>xv</sup> an einer kommerziell erhältlichen LiAlH<sub>4</sub>-Lösung in THF vorgelegt, portionsweise mit einem Äquivalent AlCl<sub>3</sub> versetzt und Verbindungen **141** bzw. **144**, suspendiert in abs. THF, bei Raumtemperatur zugetropft. Es wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur und anschließend sieben Stunden bei 80 °C gerührt (DC-Kontrolle; Kieselgel, EtOAc / Cyclohexan 1:1). Die Reduktion wurde durch Wasser-Zusatz gestoppt, der Ansatz mit einer NaOH-Lösung versetzt, eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und der gebildete Niederschlag über Nacht „altern“ gelassen. Nach Filtration wurde das THF im Vakuum entfernt und der wässrige Rückstand mehrmals mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Eine Umsetzung von Verbindung **141** konnte nicht realisiert werden, da sich das Edukt weiterhin nur unvollständig in den möglichen Lösungsmittel (THF, Ether) lösen ließ (Tabelle 18). Nach der Aufarbeitung konnte ausschließlich die eingesetzte Ausgangsverbindung **141** in der NMR-spektroskopischen Untersuchung (<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum) identifiziert werden.

Für Verbindung **144** konnte im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum - neben der Ausgangsverbindung (70%) und mehreren Nebenprodukten - die gewünschte Verbindung **145** zu ca. 15% identifiziert werden (Tabelle 18). In Anbetracht des geringen Substanzeinsatzes wurde an dieser Stelle von einer säulenchromatographischen Isolierung abgesehen. In folgenden Experimenten konnte auch mit höheren Substanzeinsatz, größeren Lösungsmittelvolumina und längeren Reaktionszeiten das Verhältnis von Produkt zu Edukt bzw. Nebenprodukten nicht entscheidend verbessert werden. Ursachen hierfür mögen in der weiterhin schlechten Löslichkeit und einer möglichen sterischen Abschirmung der zu reduzierenden Amid-Funktion durch den benachbarten Benzylether liegen.

**Synthesestrategie II** wurde an dieser Stelle abgebrochen.

|   | Ansatz   | Reduktionsmittel                       | Reaktionsbedingungen  | Ausbeute               |
|---|----------|--|-----------------------|------------------------|
| <b>141</b>  | 2.8 mmol | LiAlH <sub>4</sub> / AlCl <sub>3</sub> | RT / 1 h, 80 °C / 7 h | n. d.                  |
| <b>144</b>  | 1.8 mmol | 4 Äq / 1 Äq                            | RT / 1 h, 80 °C / 7 h | ca. 15 % <sup>a)</sup> |
| RT = Raumtemperatur, n. d. = nicht detektiert, <sup>a)</sup> = Ausbeute bestimmt mittels <sup>1</sup> H-NMR |          |  |                       |                        |

**Tabelle 18:** Reduktionsversuche von Verbindung **141** und **144**.

<sup>xv</sup> Äquivalent-Angabe bezogen auf die Verbindung LiAlH<sub>4</sub>

## 3.4.3 Synthesestrategie III

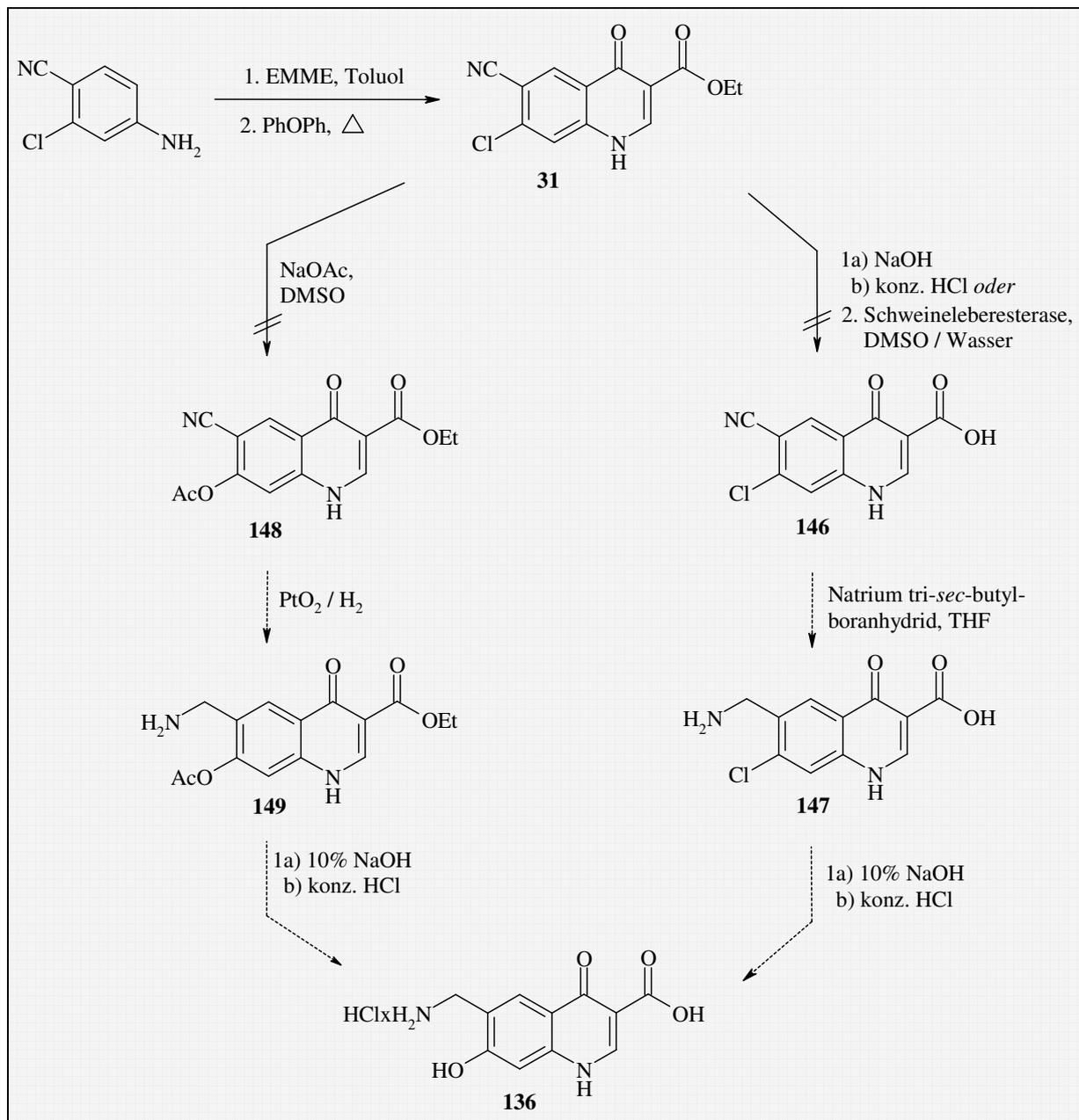
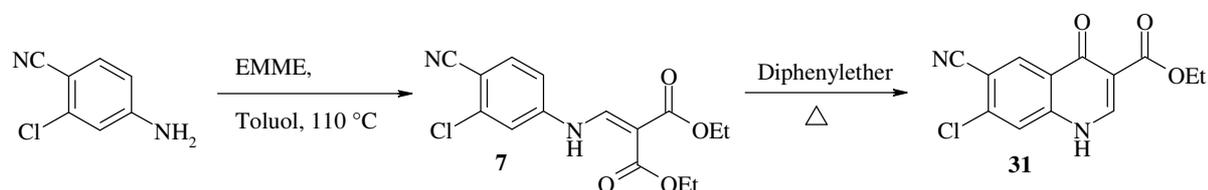


Abbildung 80: Synthesestrategie III zur Synthese des 4-Chinolon-NIC-Hybrids **136**.

Ausgehend vom 4-Amino-2-chlor-benzonitril sollte der 4-Chinolon-Grundkörper gemäß der Gould-Jacobs-Reaktion aufgebaut werden: Umsetzung mit EMME gefolgt von einer thermischen Cyclokondensation. Nach selektiver Esterhydrolyse (Verbindungen **146**), Reduktion der Nitril-Funktion (Verbindungen **147**) und Halogenaustausch sollte Verbindung **136** erhalten werden. Alternativ wurde eine Chloridsubstitution durch eine Acetoxy-Gruppe (Verbindung **148**) und Hydrierung der Nitril-Funktion (Verbindung **149**) angedacht. Als letzter Schritt sollte eine Umsetzung mit NaOH zu Verbindung **136** erfolgen (Abbildung 80).

3.4.3.1 Aufbau des 4-Chinolon-Grundgerüsts mittels Gould-Jacobs-Reaktion

Ausführlicheres zur Reaktionsführung siehe auch Kapitel 3.1.2 und 3.1.3.



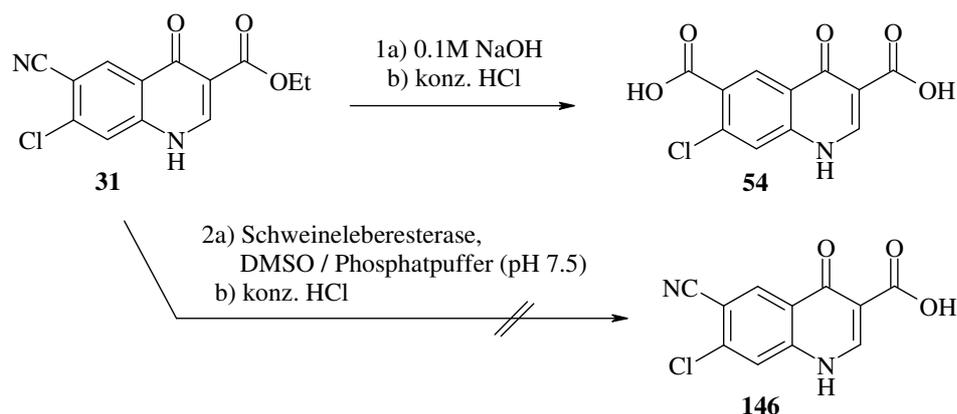
**Abbildung 81:** Aufbau des 4-Chinolon-Grundgerüsts – Synthese des 2-(3-Chlor-4-cyano-phenyl-amino-)methylenmalonsäurediethylesters **7** und 7-Chlor-6-cyano-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylesters **31**.

Annähernd äquimolare Mengen 4-Amino-2-hydroxybenzonitril und EMME (1.05 Äq) wurden in Toluol gelöst und refluxiert. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle, Kieselgel, Cyclohexan / EtOAc 1:1) wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der verbleibende Rückstand mit kaltem Diethylether gewaschen. Verbindung **7** wurde als hellbraunes Pulver in 94 %iger Ausbeute erhalten.

Dieses wurde für eine Stunde in Diphenylether refluxiert, wobei sich im Reaktionsverlauf ein weißer Niederschlag bildete. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle, Kieselgel, EtOH / EtOAc 1:1) wurde der abgekühlte Reaktionsansatz mit Diethylether versetzt, für 10 Minuten gerührt, der Niederschlag abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Verbindung **31** wurde in einer Ausbeute von 84 % erhalten (Abbildung 81).

3.4.3.2 Freisetzung der Carbonsäurefunktion

Mittels basenkatalysierter bzw. wasserfreier enzymatischer Esterhydrolyse wurde versucht die Carbonsäurefunktion unter Erhalt der Nitril-Gruppe zu hydrolysieren (Verbindung **146**, Abbildung 82), um anschließend mittels eines geeigneten Reduktionssystems die Cyano-Gruppe zur Aminomethyl-Funktion zu reduzieren.



**Abbildung 82:** Von Verbindung **31** ausgehende Experimente zur Synthese der 7-Chlor-6-cyano-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure **146**. Die 7-Chlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3,6-dicarbonsäure **54** entstand als unerwünschtes Produkt im Rahmen der basenkatalysierten Esterhydrolyse.

#### 3.4.3.2.1 Wässrige, basenkatalysierte Esterhydrolyse

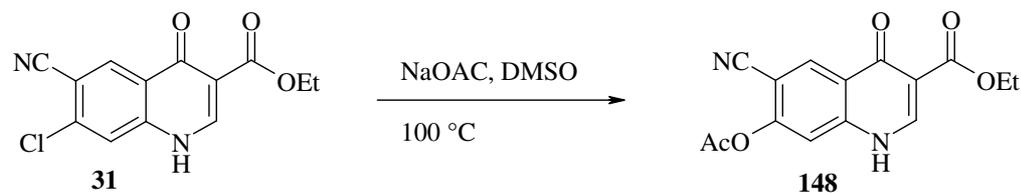
Durch Erhitzen in verdünnter NaOH - Lösung wurde versucht eine selektive Esterhydrolyse zu erzielen (Verbindung **146**, Abbildung 82). Hierzu wurde Verbindung **31** in Ethanol suspendiert, mit 10 Millilitern einer 0.1M NaOH-Lösung versetzt, bei 90 °C gerührt und anschließend erhaltenes Produkt durch Säurezugabe ausgefällt. Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopischen Untersuchungen zeigten allerdings, dass bereits unter diesen relativ milden Reaktionsbedingungen eine Hydrolyse der Nitril-Funktion zur Carbonsäure stattgefunden hatte. Es konnte nur Verbindung **54** erhalten werden (vgl. auch 3.1.4).

#### 3.4.3.2.2 Enzymatische Esterhydrolyse

Um die Hydrolyse der Cyanogruppe zu vermeiden, wurde versucht, eine Esterhydrolyse unter Verwendung von Schweineleberesterasen zu realisieren (Abbildung 82).<sup>174</sup> Hierzu wurde Verbindung **31** in fünf Millilitern DMSO<sup>xvi</sup> angelöst, mit ca. 100 ml Phosphatpuffer (pH 7.5) versetzt und in der pH-stat-Apparatur (Metrohm, Titrand) gerührt. Innerhalb von zwölf Stunden wurde kein Umsatz (Freisetzung der Säurefunktion, Absinken des pH-Wertes) detektiert, woraufhin die Reaktion abgebrochen wurde. Vermutlich scheiterte die Umsetzung an der sehr schlechten Wasserlöslichkeit von Verbindung **31**.

<sup>xvi</sup> Der Zusatz von DMSO sollte die Löslichkeit der Verbindung verbessern, durfte aber 5 % (V/V) nicht übersteigen, um die Funktionsfähigkeit des Enzyms nicht zu beeinträchtigen.

## 3.4.3.3 Einführung der Acetoxy-Funktion



**Abbildung 83:** Synthese des 7-Acetoxy-6-cyano-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethyl-esters **148**.

Um die mit der metallkatalysierten Hydrierung verbundene Deshalogenierung zu umgehen, sollte das Chlor-Atom gezielt durch eine Acetoxy-Gruppe substituiert werden, da diese im späteren Verlauf zur Hydroxyl-Funktion transformiert werden kann und zuvor einem PtO<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>-Hydriersystem inert gegenübersteht (Abbildung 83).

Verbindung **31** wurde unter Zusatz von fünf Äquivalenten Natriumacetat in abs. DMSO gelöst und bei 100 °C gerührt. Die Reaktion wurde nach zwölf Stunden abgebrochen, da zu diesem Zeitpunkt keine weitere Umsetzung mehr beobachtet werden und auf der DC-Platte mehrere Produkte detektiert werden konnten (RP18, MeOH). Der Ansatz wurde im Vakuum auf die Hälfte eingengt, mit konz. HCl angesäuert und zwei Tage bei 5 °C gelagert. Es konnte ein grauer Niederschlag isoliert werden, bei dem die NMR/IR-spektroskopischen Untersuchungen jedoch zeigten, dass es sich ausschließlich um Ausgangsverbindung **31** handelte.

**Synthesestrategie III** wurde an dieser Stelle abgebrochen.

## 3.4.4 Synthesestrategie IV

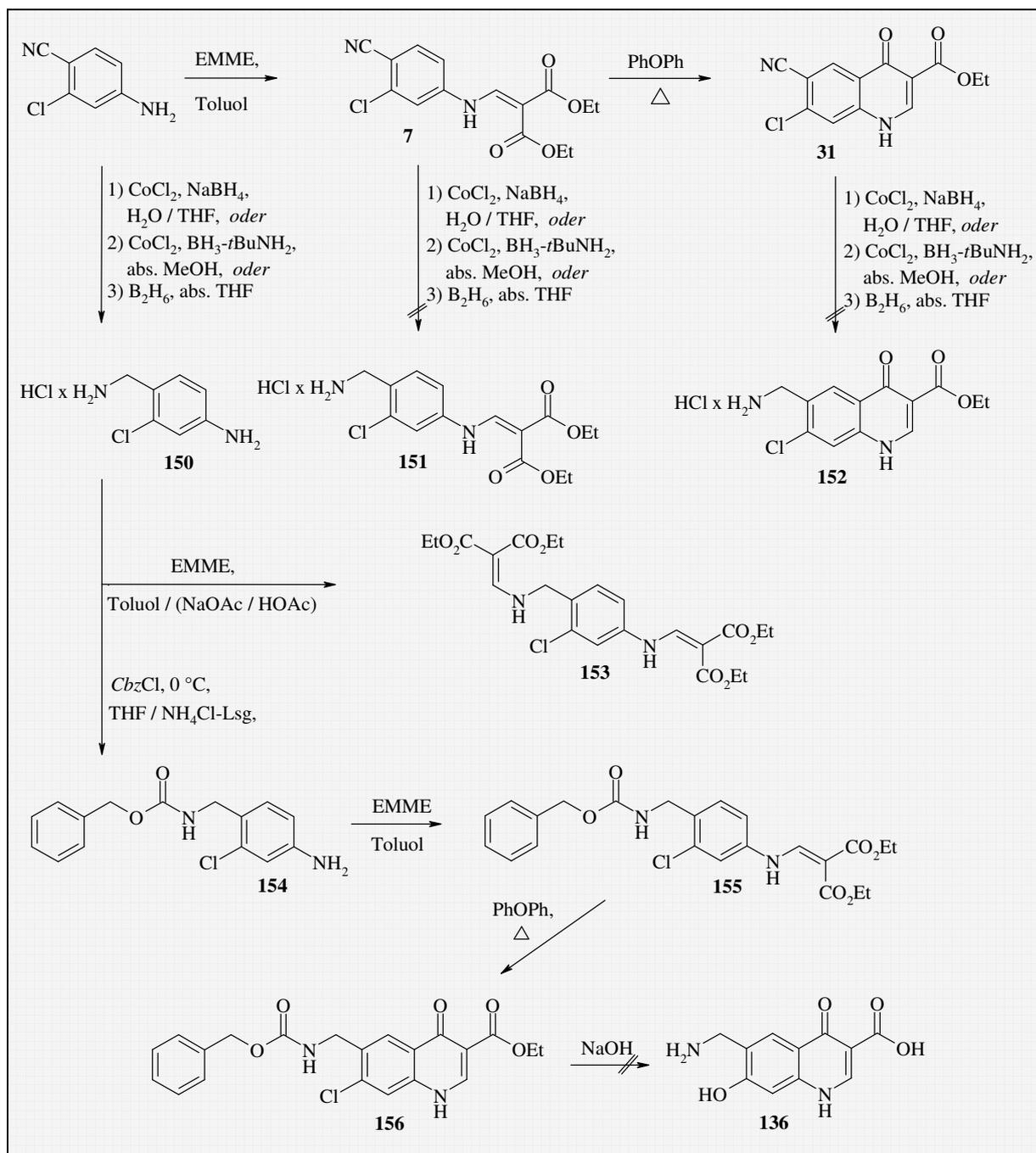
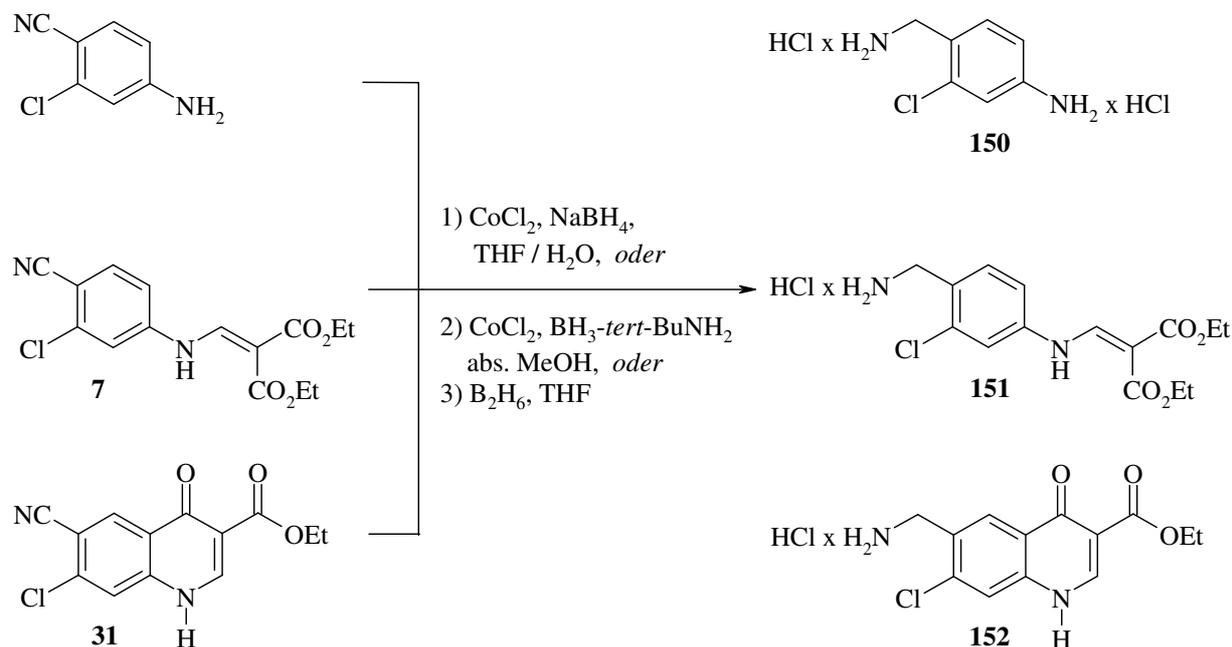


Abbildung 84: Synthesestrategie IV zur Synthese des 4-Chinolon-NIC-Hybrids **136**

Ausgehend vom 4-Amino-2-chlor-benzonitril wurde das 4-Chinolongrundgerüst mittels Gould-Jacobs-Reaktion aufgebaut, wobei versucht wurde, die Nitril-Funktion der jeweiligen Verbindungen (Edukt, **7**, **31**) durch geeignete Reduktionssystem zu reduzieren. Durch Einfuhr einer geeigneten Schutzgruppe (*Cbz*) sollte die Reaktion von Verbindung **150** bzw. **154** mit EMME selektiver gestaltet werden (Abbildung 85).

3.4.4.1 Katalytische Reduktion der Nitril-Funktion zum primären Amin

**Abbildung 85:** Übersicht verwendeter Reduktionssysteme zur Synthese von 4-Aminomethyl-3-chlor-phenylamin-Dihydrochlorid **150**, 2-(4-Aminomethyl,3-chlor-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester-Hydrochlorid **151** und von 7-Chlor-6-aminomethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester-Hydrochlorid **152**.

Zur Reduktion einer Nitril-Funktion sind in der Literatur verschiedene Reaktionsprotokolle beschrieben. Die meisten Verfahren greifen auf starke Reduktionsmittel zurück, womit sich der Einsatz eines starken Hydrid-Donors wie *Lithiumaluminiumhydrid* ( $\text{LiAlH}_4$ ) oder die katalytische Hydrierung als Methode der Wahl etabliert haben. Ein Defizit dieser Systeme liegt jedoch in ihrer geringen Selektivität. So ist eine gezielte Reduktion einzelner funktioneller Gruppe nur schwer möglich bzw.  $\text{LiAlH}_4$  vermag nach  $\text{S}_{\text{N}}2$  leicht austretende Gruppen wie Halogene durch sein weiches Hydrid-Ion zu substituieren und ist somit für das vorliegende Substitutionsmuster nicht geeignet.<sup>175</sup>

*Natriumborhydrid* ( $\text{NaBH}_4$ ) dagegen ist *per se* ein mildes Reduktionsmittel. Es vermag lediglich Aldehyde, Ketone und Säurechloride zu reduzieren, doch durch geeignete Zusätze kann das Spektrum an reduzierbaren, funktionellen Gruppen erweitert werden (siehe auch Kap. 3.4.2.2.1).<sup>176</sup>

Im Vergleich zu den oben erwähnten nukleophilen Reduktionsmitteln initiiert das elektrophile *Diboran* ( $\text{B}_2\text{H}_6$ ) die Reduktion durch den Angriff am Ort der höchsten Elektronendichte, wodurch sich ein abweichendes Reduktionsspektrum ergibt.

Im Folgenden wurde durch Auswahl geeigneter Reaktionssysteme (Abbildung 85) versucht, selektiv die Nitril-Funktion von 4-Amino-2-hydroxybenzonnitril und den Verbindungen **7** und **31** zur gewünschten Aminomethyl-Funktion zu reduzieren.

#### 3.4.4.1.1 Reduktionssystem $\text{Co}_2\text{B} / \text{NaBH}_4$

1969 berichteten Satoh und Suzuki,<sup>177</sup> dass Nitrile mit einer Kombination aus  $\text{NaBH}_4$  (10 Äq) und einem Übergangsmetall wie  $\text{CoCl}_2$  (2 Äq) in Methanol zu primären Aminen reduziert werden können. Heinzman und Ganem<sup>178</sup> postulierten 1982 das *in-situ* gebildete Cobaltborid ( $\text{Co}_2\text{B}$ ) als Katalysator, welches durch seine starke Affinität zur Nitril-Gruppe diese für den Angriff durch Natriumborhydrid aktiviert. Ester bzw. Doppelbindungen sollen hierbei nicht bzw. nur gelegentlich angegriffen werden.

Das im Folgenden angewandte Reaktionsprotokoll wurde von Osby *et al.*<sup>179</sup> entwickelt: 0.1 Äquivalente  $\text{CoCl}_2$  und das entsprechende Nitril-Derivat (4-Amino-2-chlor-benzonnitril, Verbindung **7**, **31**) wurden in einer THF/Wasser-Mischung gelöst und die hellgelbe Lösung unter Eiskühlung mit zwei Äquivalenten  $\text{NaBH}_4$  versetzt. Unter Gasentwicklung war ein Farbumschlag nach türkisschwarz zu beobachten und es bildete sich ein schwarzer Niederschlag. Es wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur und mehrere Stunden (Tabelle 19) bei 70 °C gerührt (DC-Kontrolle; RP-18, MeOH). Für 4-Amino-2-chlor-benzonnitril konnte kein Umsatz festgestellt werden, für Verbindung **7** bzw. **31** wurden mehrere Produktflecken detektiert, woraufhin das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der braune Niederschlag in Ethylacetat gelöst und mit 2M  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lsg gewaschen wurde. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert, das Ethylacetat im Vakuum abdestilliert und der braune Destillationsrückstand säulenchromatographisch fraktioniert (Alox, EtOAc / Cyclohexan 8:2). Die isolierten Fraktionen wurden  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht, doch konnte in keiner das gewünschte Produkt nachgewiesen werden.

#### 3.4.4.1.2 Reduktionssystem $\text{Co}_2\text{B} / \text{tert. Butylamin-Boran}$

Heinzman *et al.*<sup>178</sup> beschrieben *tert.*-Butylamin-Boran in Kombination mit  $\text{Co}_2\text{Cl}$  und Methanol als ein zur Nitril-Reduktion geeignetes System (Reduktion von Benzonnitril: 75 % Ausbeute). Da es hierbei nicht zur Freisetzung von Wasserstoff kommt, sollten zudem Alkenen und andere empfindliche Gruppen kaum angegriffen werden.

Ein Äquivalent  $\text{CoCl}_2$  wurde in abs. MeOH vorgelegt, zwei Äquivalente *tert.*-Butylamin-Boran in abs. MeOH gelöst und dieses unter Argonatmosphäre, Eiskühlung und vorsichtigem

Rühren zugetropft. Zu dieser dunkelvioletten Lösung wurden 4-Amino-2-chlor-benzonitril bzw. Verbindung **7** und **31** gelöst in abs. THF zugetropft, wobei sich die violette Lösung braun verfärbte. Es wurde kurze Zeit bei Raumtemperatur gerührt und mehrere Stunden refluxiert (Tabelle 19). Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC verfolgt (siehe oben), wobei bei keiner der Verbindungen eine Umsetzung festgestellt werden konnte.

#### 3.4.4.1.3 Reduktionssystem $B_2H_6$ <sup>153</sup>

4-Amino-2-chlor-benzonitril bzw. Verbindung **7** und **31** wurden in einem weiteren Experiment unter Argonatmosphäre in abs. THF gelöst bzw. suspendiert, unter Gasentwicklung mit drei Äquivalenten einer kommerziellen 1M  $B_2H_6$ -Lösung in THF versetzt und bei Raumtemperatur gerührt (Tabelle 19). Nach zwei Stunden konnten bei Verbindung **7** und **31** kein Edukt, aber viele Produkte detektiert werden (DC-Kontrolle, siehe oben). Nach zwölf Stunden hatte sich 4-Amino-2-chlor-benzonitril vollständig umgesetzt, woraufhin die Reaktion durch Zugabe von Methanol abgestoppt, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Destillationsrückstand in MeOH aufgenommen und mit 5M propanolischer HCl-Lsg versetzt wurde. Unter Zugabe von Diethylether fiel ein weißer Niederschlag aus, der abfiltriert und getrocknet wurde. Verbindung **150** wurde als Dihydrochlorid in 70 %iger Ausbeute erhalten.

| Reduktionssystem  | Edukt                         | Reaktionsbedingungen        | Ausbeute                     |
|---|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| CoCl <sub>2</sub> (0.1 Äq),<br>NaBH <sub>4</sub> (2 Äq),<br>THF / H <sub>2</sub> O (2:1)      | 4-Amino-2-chlor-benzonitril * | 30 min / 0 °C, 8 h / 70 °C  | kein Umsatz                  |
|   | <b>7</b> *                    | 30 min / 0 °C, 16 h / 70 °C | viele Produkte               |
|   | <b>31</b> **                  | 30 min / 0 °C, 16 h / 70 °C | viele Produkte               |
| CoCl <sub>2</sub> (1 Äq),<br>BH <sub>3</sub> - <i>t</i> BuNH <sub>2</sub> (2Äq),<br>abs. MeOH | 4-Amino-2-chlor-benzonitril * | 24 h / 70 °C                | kein Umsatz                  |
|   | <b>7</b> *                    | 24 h / 70 °C                | kein Umsatz                  |
|   | <b>31</b> **                  | 24 h / 70 °C                | kein Umsatz                  |
| BH <sub>3</sub> *THF (3 Äq),<br>abs. THF  | 4-Amino-2-chlor-benzonitril * | 2 h / 20 °C                 | Verbindung <b>150</b> (70 %) |
|   | <b>7</b> *                    | 2 h / 20 °C                 | viele Produkte               |
|   | <b>31</b> **                  | 12 h / 20 °C                | viele Produkte               |
| * DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOAc / Cyclohexan 1:1, ** DC-Kontrolle: RP18, MeOH                |                               |                             |                              |

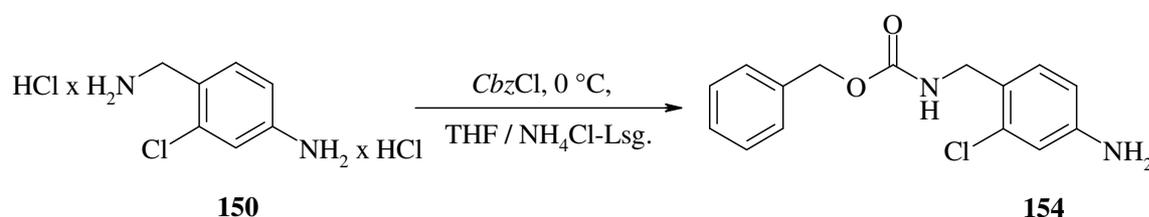
**Tabelle 19:** Übersicht verwendeter Reduktionssysteme.



Stunden konnte keine weitere Umsetzung der Edukte mehr erkannt werden (Reaktionskontrolle: DC, Kieselgel, Cyclohexan / EtOAc 1:1), woraufhin das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Destillationsrückstand mit kaltem Diethylether gewaschen wurde. In der anschließenden säulenchromatographischen Fraktionierung (Kieselgel, Cyclohexan / EtOAc 1:1 auf EtOH) konnte neben unumgesetzter Ausgangsverbindung nur die zweifach substituierte Verbindung **153** in 38 %iger Ausbeute isoliert werden.

#### 3.4.4.1.5 Einführung einer *N*-Benzyl-Carbamoyl-Schutzgruppe

Um eine zweifache Umsetzung von Verbindung **150** mit EMME (3.4.4.1.4) zu vermeiden, sollte die aliphatische Amino-Gruppe, wie von Lee *et al.*<sup>180</sup> mit 92 %iger Ausbeute für 4-Aminomethylanilin beschrieben, durch die Umsetzung mit Benzyloxycarbonylchlorid (*CbzCl*) maskiert werden. Vorteile dieser Schutzgruppe sind: Sie ist stabil im stark Sauren und stark Basischen, ist stabil gegenüber siedendem Diphenylether, verleiht dem Molekül zusätzliche Lipophilie, um den Reinigungsprozess zu erleichtern, und maskiert die basischen Eigenschaften des Alkylamins, wodurch die Ausbildung eines Zwitterions in den folgenden Teilen des Syntheseweges unterbunden wird. Die Abspaltung kann im letzten Schritt mittels katalytischer Hydrierung erfolgen.



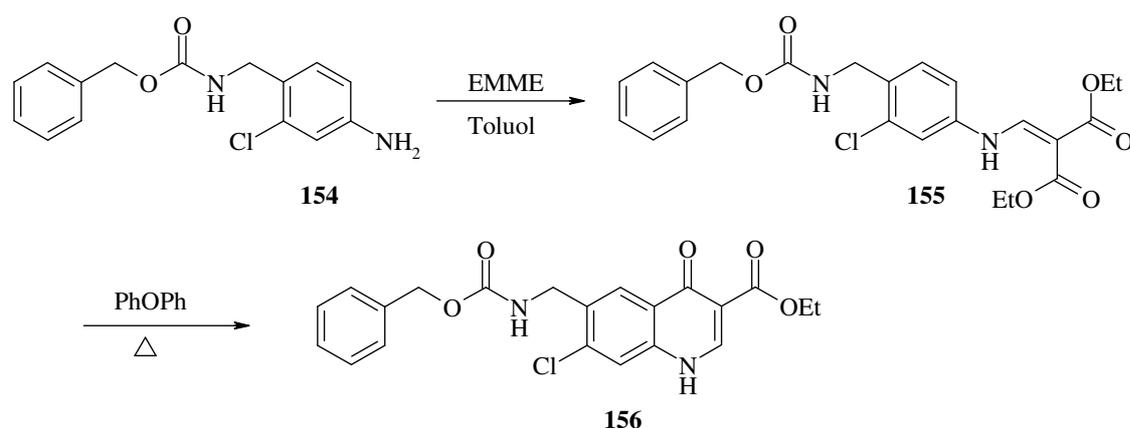
**Abbildung 88:** Darstellung des (4-Amino-2-chlor-benzyl)-carbaminsäurebenzylesters **154**.

Verbindung **150** wurde in einem Gemisch aus THF/gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (3:1)<sup>xvii</sup> gelöst, im Eisbad auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt und 0.9 Äquivalente Benzyloxycarbonylchlorid, gelöst in THF, wurden langsam zugetropft (Abbildung 88).<sup>181</sup> Die Reaktion wurde mittels DC verfolgt (Kieselgel, EtOAc / Cyclohexan 2:8) und abgebrochen, sobald vermehrt eine Zunahme des zweifach-substituierten Derivates beobachtet werden konnte. Das THF wurde aus der klagelbe Lösung abdestilliert, der wässrige Rückstand mit EtOAc extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, im Vakuum zur Trockene eingengt und das zäh-gelbe Öl

<sup>xvii</sup> Unter den gewählten, basischen Bedingungen ( $\text{pH}=11$ ) sollte das aliphatische Amin vollständig deprotoniert vorliegen und so, aufgrund der höheren Nucleophilie, bevorzugt mit dem eingesetzten Benzyloxycarbonylchlorid reagieren.

säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; EtOAc / Cyclohexan 1:1). 0.35 g eines gelben Öls wurden erhalten (Verbindung **154** in 46 %iger Ausbeute), welches nach zweitägiger Lagerung bei Raumtemperatur in eine kristalline Form überging. Die Bildung zweifach substituierter Verbindungen konnte unter den gewählten Bedingungen nicht vermieden und so keine besseren Ausbeuten erzielt werden.

#### 3.4.4.2 Aufbau des 4-Chinolon-Grundgerüsts



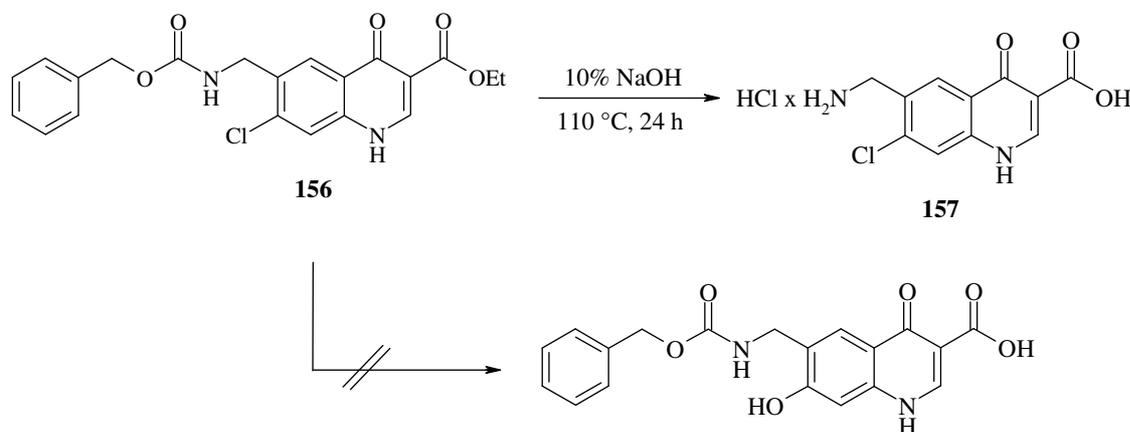
**Abbildung 89:** Synthese des 2-(4-Carbamoylsäurebenzylester-3-chlor-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylesters **155** und des 6-Carbamoylsäurebenzylester-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylesters **156** mittels der Gould-Jacobs-Reaktion.

Ausgehend vom (4-Amino-2-chlorobenzyl)-carbamoylsäurebenzylester **154** sollte das 4-Chinolongrundgerüst mittels Gould-Jacobs-Reaktion (3.1.1) aufgebaut werden (Abbildung 89). Verbindung **154** wurde mit 1.05 Äquivalenten EMME in Toluol gelöst und für 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle: DC, Kieselgel, Cyclohexan / EtOAc 1:1) wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Destillationsrückstand mit kaltem Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Verbindung **155** wurde als beiges Pulver in 82 %iger Ausbeute erhalten.

Dieses wurde für eine Stunde bei 220-230 °C in Diphenylether refluxiert (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, Cyclohexan / EtOAc 1:1) und im Anschluss Produkt **156** durch Zugabe von kaltem Diethylether ausgefällt. Nach dem Waschen mit Diethylether und Trocknen wurde Verbindung **156** in 64 %iger Ausbeute isoliert.

3.4.4.3 Basenkatalysierte Esterhydrolyse und Schutzgruppenabspaltung

In einem nächsten Schritt sollte die Carbonsäurefunktion freigesetzt und der 7-Chlor-Substituent durch eine Hydroxyl-Gruppe ausgetauscht werden:

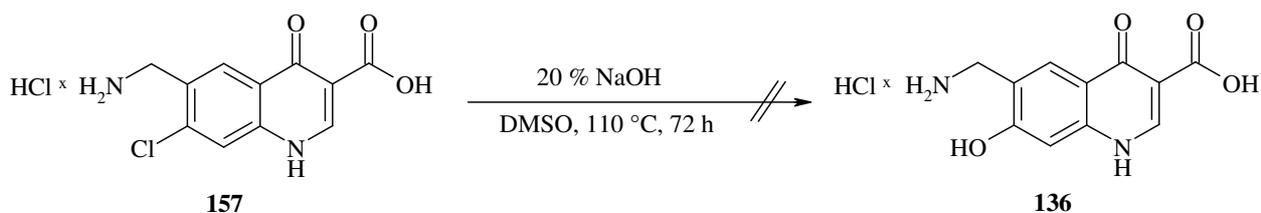


**Abbildung 90:** Synthese des 6-Aminomethyl-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-Hydrochlorids **157**.

Verbindung **156** wurde in einer 10%igen NaOH-Lösung suspendiert und bei 110 °C unter Rückfluss erhitzt. Nach einer Stunde lag das Edukt, als Indiz für eine abgeschlossene Esterhydrolyse, vollständig in Lösung vor. Um eine Substitution des 7-Chlor-Restes durch eine Hydroxyl-Gruppe zu erreichen, wurde die Reaktion weitergeführt (Abbildung 91). Nach und nach konnte das Auftreten eines weißen Niederschlags in der Reaktionslösung beobachtet werden und nach 24 Stunden hatte sich die intermediär gebildete Carbonsäure (6-Carbamoylsäurebenzylester-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure) vollständig weiter umgesetzt. Der Reaktionsansatz wurde durch Zugabe von konz. HCl-Lösung angesäuert, der weiße Niederschlag abfiltriert, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die NMR-spektroskopische ( $^1\text{H}$ -/ $^{13}\text{C}$ -NMR) und massenspektrometrische-Untersuchungen zeigten jedoch, dass es unter den gewählten Bedingungen zu einer Abspaltung der *Cbz*-Schutzgruppe gekommen, die Hydroxy-Substitution jedoch nicht stattgefunden hatte. Verbindung **157** konnte als weißes Pulver in einer Ausbeute von 62 % gewonnen werden.

3.4.4.3.1 *Halogensubstitution*

Da im vorhergehenden Experiment einer *Cbz*-Abspaltung unter Erhalt des 7-Chlor-Substituenten realisiert wurde, sollte der gewünschte Substituenten-Austausch nun durch drastischere Reaktionsbedingungen und längere Reaktionszeiten forciert werden:



**Abbildung 91:** Syntheseversuch zum 6-Aminomethylamino-7-hydroxy-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure Hydrochlorid **136**.

In einem letzten Schritt wurde Verbindung **159** in einer 20 %igen NaOH-Lösung suspendiert und bei 110 °C gerührt. Da nach 12 Stunden immer noch kein Aufklaren der Suspension beobachtet werden konnte, wurde dem Reaktionsansatz wenig DMSO zugesetzt, um die Löslichkeit des Eduktes im Reaktionssystem zu verbessern. Es wurde für weiter 24 Stunden gerührt, wobei es zu einer Zunahme der Lösungsmittelviskosität kam.

Das Experiment wurde abgebrochen und nach dem Abkühlen konnte nur noch ein gelbes komplexes Polymer erhalten werden.

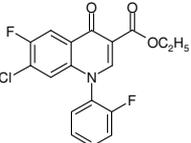
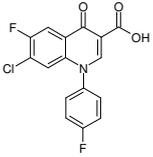
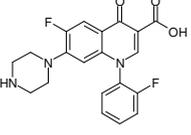
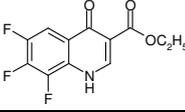
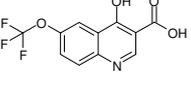
Für einen weiteren Versuch zur Hydroxyl-Substitution lag zum Zeitpunkt dieser Arbeit kein genügendes Material mehr vor, so das die Synthese zum 4-Chinolon-NIQ-Hybrid **136** nicht vollendet werden konnte.

### 3.5 Random Chemistry

Über das hier angewandte Random-Chemistry-Verfahren sollte, ausgehend von einigen definierten Fluorchinolonen, in den Prozess der Wirkstofffindung gezielt das Prinzip des Zufalls integriert werden. Das arbeitstechnische Vorgehen orientierte sich dabei an den im Kapitel 1.3.2 beschriebenen und definierten Arbeitsschritten.

#### 3.5.1 Mischen der Ausgangscocktails C

Für die Herstellung der zu bestrahlenden Cocktails C wurden sowohl synthetisierte Chinolonderivate (**125**, **128**, **129**) wie auch kommerziell erhältliche Verbindungen mit ähnlichem Grundgerüst aber unterschiedlichem Substitutionsmuster ausgewählt und in einem Lösungsmittelgemisch gelöst. Problematisch erwies sich hierbei jedoch die generell schlechte Löslichkeit der Verbindungen, so dass sich die Lösungsmittelvariationen lediglich auf DMSO mit kleinen Zusätzen von Methanol bzw. Chloroform beschränken mussten. Von jedem Ansatz wurden gesättigte Lösungen hergestellt, diese filtriert und jeweils 5 ml des Filtrats als Eduktcocktail C1-C8 zur Bestrahlung bereitgestellt.

| Verbindungen   | Lösungsmittel            | Cocktail C  |
|--|--------------------------|-------------|
| <br>125 | DMSO / MeOH              | Cocktail C1 |
|  | CHCl <sub>3</sub> / MeOH | Cocktail C2 |
| <br>128 | DMSO / MeOH              | Cocktail C3 |
| <br>129 | DMSO / MeOH              | Cocktail C4 |
|         | DMSO / MeOH              | Cocktail C5 |
|  | DMSO / CHCl <sub>3</sub> | Cocktail C6 |
|         | DMSO / MeOH              | Cocktail C7 |
|  | DMSO / CHCl <sub>3</sub> | Cocktail C8 |

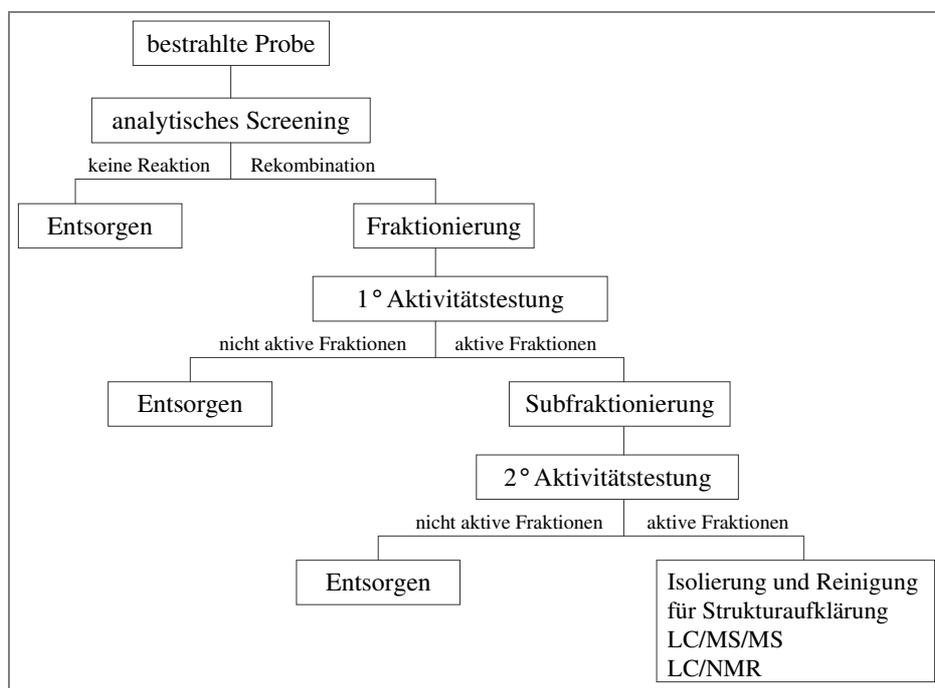
**Tabelle 20:** Übersicht der Eduktcocktails C1-C8.

### 3.5.2 Bestrahlung

Die Bestrahlungsexperimente wurden im PSI-Hotlabor (Paul-Scherrer-Institut, Villingen, CH) an einer Kobaltquelle des Gammacell-Typs (Gammacell 220, Atomic Energy of Canada) realisiert. Über 48 Stunden wurden die Eduktcocktails C1-C8 bei Raumtemperatur einer  $\gamma$ -Strahlung ( $^{60}\text{Co}$ -Quelle, Strahlungsrate 2.22 kGy/h) von insgesamt 500 kGy ausgesetzt. Die sich anschließende Aufarbeitung der erhaltenen Produktcocktails C\* erfolgte in Würzburg, am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie.

### 3.5.3 Bioaktivitätsgeleitete Aufarbeitung

Die im Folgenden beschriebene bioaktivitätsgeleitete Aufarbeitung orientierte sich an dem von Kapková entwickelten Protokoll (Abbildung 93).<sup>70</sup> Ersten Fraktionierungsschritten wurde hier ein analytisches Screening vorgelagert, um herauszufinden, inwieweit es zu Substanz-Neubildungen gekommen war und somit die Auftrennung und biologische Testung der einzelnen Produktcocktails C\* von Interesse wäre.



**Abbildung 92:** Schema der geplanten bioaktivitätsgeleiteten Aufarbeitung.

#### 3.5.3.1 Analytisches Screening der bestrahlten Proben

Um den Grad an Zersetzungsreaktionen bzw. den Grad an Fusionsprodukten abschätzen zu können, wurden die erhaltenen Produktcocktaile C\* 1 – C\* 8 mittels HPLC-MS vermessen. Es

konnte in jedem Produktcocktail C\* neben der jeweiligen Ausgangsverbindung (Edukt) auch Derivate mit abweichendem Molekulargewicht identifiziert werden, was als Hinweis auf stattgefundene Reaktionen / Rekombinationen gewertet wurde.

### 3.5.3.2 Fraktionierung der Produktcocktails C\*1-C\*8

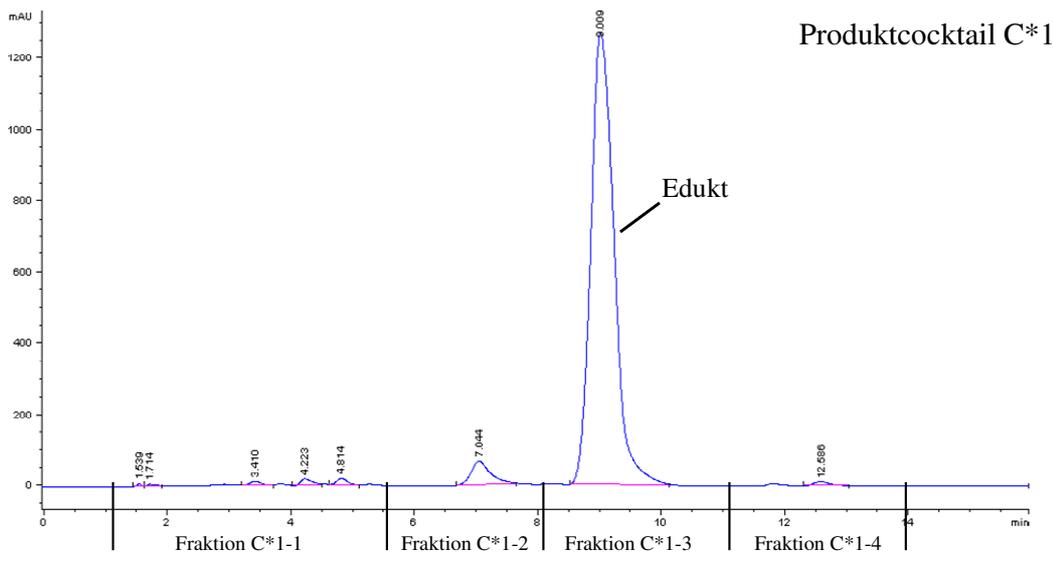
Es wurde eine erste Fraktionierung der Produktcocktails C\*3, C\*7 und C\*8 mittels FCPC (*Fast Centrifugal Partition Chromatography*) durchgeführt. Vorteile dieser Methode sind zum einen die gute Trennleistung und zum anderen auch die Vermeidung möglicher Substanzverluste.

Für die geplante Trennung wurden verschiedene zweiphasige Lösungsmittelgemische getestet. Hierfür wurde jeweils das Ausmaß an Verteilung des Produktgemisches in den entsprechenden polaren bzw. unpolaren Phase bestimmt, um so das System mit der besten Trennleistung auswählen zu können. Für die geplante Fraktionierung erwies sich eine Zusammensetzung von *n*-Heptan/Ethylacetat/Methanol/Wasser im Verhältnis 2:8:8:2 als am Besten geeignet, wobei die unpolare Phase jeweils als stationäre Phase diente. Es wurden Fraktionen zu je 10 ml gesammelt, diese chromatographisch (DC) und spektroskopisch (UV-Vis) auf enthaltene Substanzen untersucht, entsprechende Fraktionen wurden vereint und das Fließmittel im Vakuum abdestilliert.

Für die Fraktionierung der Produktcocktaile C\*1, C\*2, C\*4 – C\*6 wurde auf ein präparatives HPLC-Verfahren zurückgegriffen (siehe 8.2). Die Methodenentwicklung erfolgte an einer analytischen Säule, wobei die Methode in einem zweiten Schritt auf präparativen Maßstab übertragen wurde. Entsprechende Fraktionen wurden gesammelt und das Fließmittel im Vakuum abdestilliert.

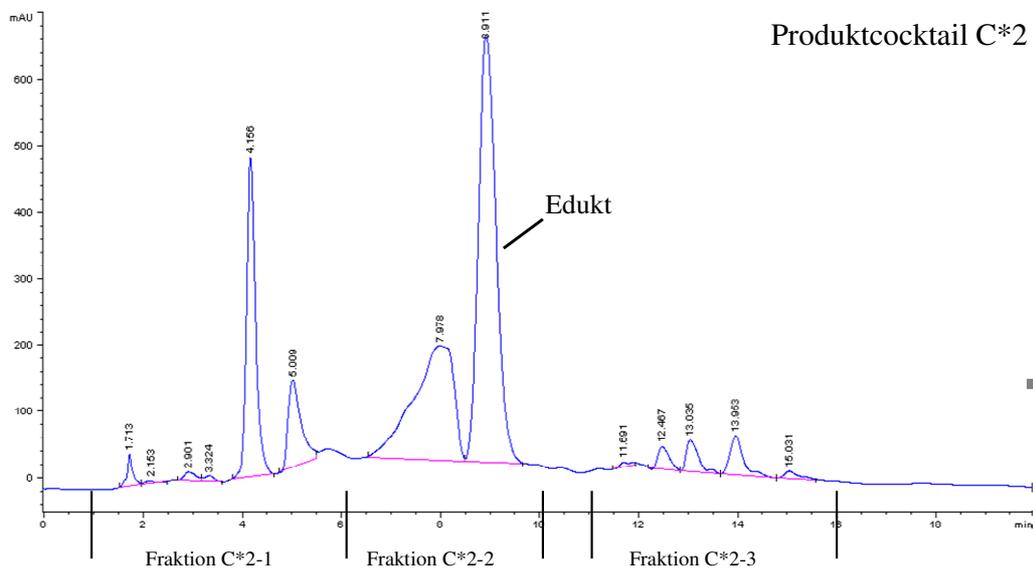
### 3.5.3.3 Erste Aktivitätstestung generierter Produktfraktionen

Aufgrund der sehr schlechten Löslichkeit der Ausgangsverbindungen und dem dadurch bedingten, sehr geringen Substanzgehalt der bestrahlten Eduktcocktails C, bestanden die meisten der gewonnenen Fraktionen nur aus wenigen Milligramm Produktgemisch. Sofern hierbei jedoch eine ausreichende Substanzmenge zur Verfügung stand, konnten die Aktivität der erhaltenen Fraktionen am Institut für Tropenmedizin gegen Trypanosomen bzw. Makrophagen bestimmt werden (Abbildung 93-Abbildung 97).



| IC <sub>50</sub> -Werte von: | Edukt | Fraktion C*1-1 | Fraktion C*1-2 | Fraktion C*1-3 | Fraktion C*1-4 |
|------------------------------|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                              |       | [1-5 min]      | [6-8 min]      | [8-11 min]     | [12-14 min]    |
| isolierte Menge              | -     | 1.2 mg         | 1.1 mg         | 4.8 mg         | 0.8 mg         |
| Trypanosomen (24 h)          | 29.87 | -              | -              | 27.16          | -              |
| Trypanosomen (72 h)          | 30.93 | -              | -              | 28.49          | -              |
| Makrophagen (24 h)           | >100  | -              | -              | >100           | -              |
| Makrophagen (72 h)           | >100  | -              | -              | >100           | -              |

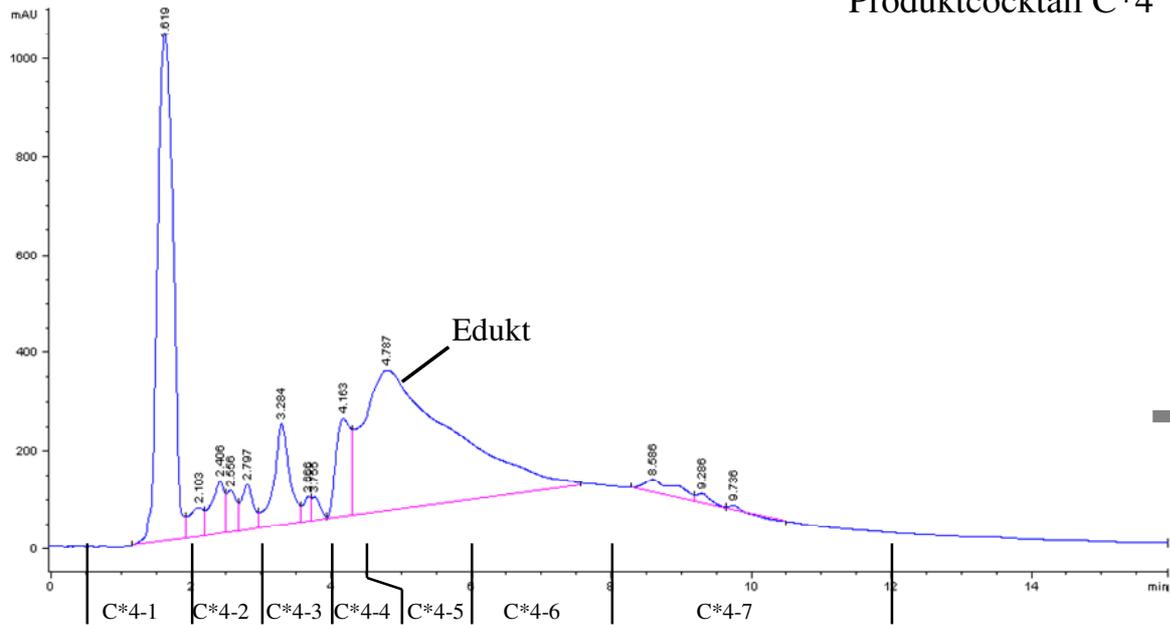
**Abbildung 93:** Fraktionierung des Produktcocktails C\*1 mittels präparativer HPLC u. anschließende Testung geeigneter Fraktionen gegen Trypanosomen und Makrophagen; Bestimmung der IC<sub>50</sub>-Werte.



| IC <sub>50</sub> -Werte von: | Edukt | Fraktion C*2-1 | Fraktion C*2-2 | Fraktion C*2-3 |
|------------------------------|-------|----------------|----------------|----------------|
|                              |       | [1-6 min]      | [6-10 min]     | [11-16 min]    |
| isolierte Menge              | -     | 6.6 mg         | 4.2 mg         | 3.8 mg         |
| Trypanosomen (24 h)          | 29.87 | >100           | 39.68          | 38.76          |
| Trypanosomen (72 h)          | 30.93 | >100           | 53.17          | 37.56          |
| Makrophagen (24 h)           | >100  | >100           | >100           | >100           |
| Makrophagen (72 h)           | >100  | >100           | >100           | >100           |

**Abbildung 94:** Fraktionierung des Produktcocktails C\*2 mittels präparativer HPLC u. anschließende Testung geeigneter Fraktionen gegen Trypanosomen und Makrophagen; Bestimmung der IC<sub>50</sub>-Werte.

## Produktcocktail C\*4

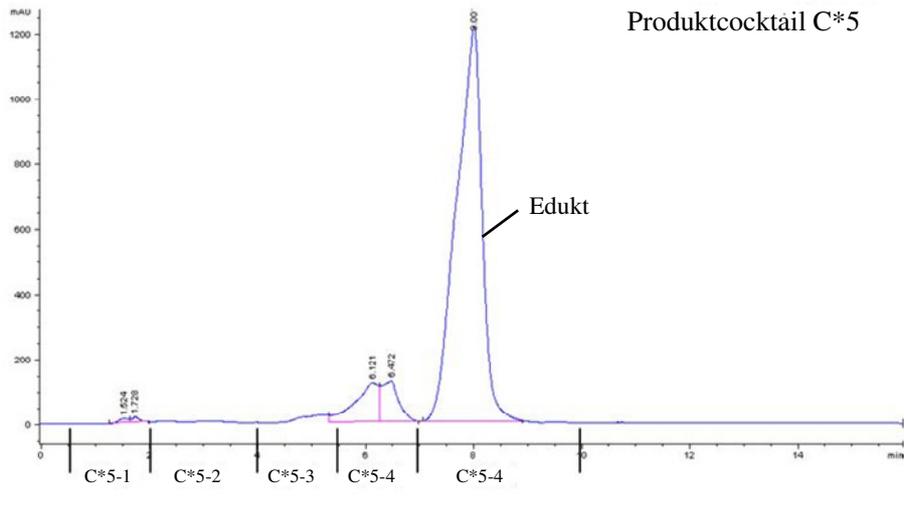


| IC <sub>50</sub> -Werte von: | Edukt | Fraktion C*4-1 | Fraktion C*4-2 | Fraktion C*4-3 | Fraktion C*4-4 |
|------------------------------|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                              |       | [0.5-2 min]    | [2-3 min]      | [3-4 min]      | [4-4.5 min]    |
| isolierte Menge              | -     | 1.2 mg         | 1.3 mg         | 3.4 mg         | 2.7 mg         |
| Trypanosomen (24 h)          | 82.4  | -              | -              | 60.4           | >100           |
| Trypanosomen (72 h)          | 77.6  | -              | -              | 56.9           | 69.9           |
| Makrophagen (24 h)           | >100  | >100           | >100           | >100           | >100           |
| Makrophagen (72 h)           | >100  | >100           | >100           | >100           | >100           |

| IC <sub>50</sub> -Werte von: | Edukt | Fraktion C*4-5 | Fraktion C*4-6 | Fraktion C*4-7 |
|------------------------------|-------|----------------|----------------|----------------|
|                              |       | [4.5-6 min]    | [6-8 min]      | [8-10 min]     |
| isolierte Menge              | -     | 4.1 mg         | 5.2 mg         | 4.9 mg         |
| Trypanosomen (24 h)          | 82.4  | >100           | >100           | >100           |
| Trypanosomen (72 h)          | 77.6  | 41.3           | 41.2           | 76.2           |
| Makrophagen (24 h)           | >100  | >100           | >100           | >100           |
| Makrophagen (72 h)           | >100  | >100           | >100           | >100           |

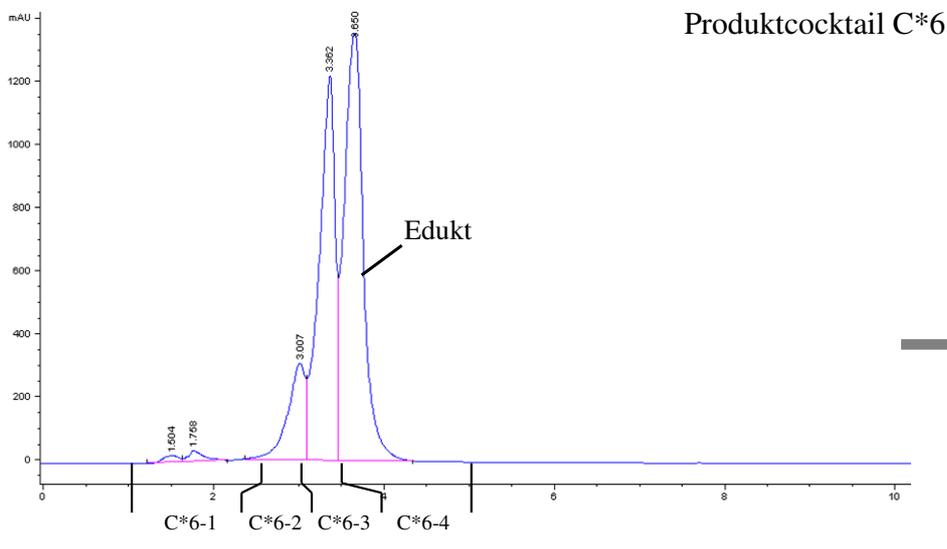
**Abbildung 95:** Fraktionierung des Produktcocktails C\*4 mittels präparativer HPLC u. anschließende Testung geeigneter Fraktionen gegen Trypanosomen und Makrophagen; Bestimmung der IC<sub>50</sub>-Werte.

# EXPERIMENTELLER TEIL



| IC <sub>50</sub> -Werte von: | Edukt | Fraktion C*5-1 | Fraktion C*5-2 | Fraktion C*5-3 | Fraktion C*5-4 | Fraktion C*5-4 |
|------------------------------|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                              |       | [0.5-2 min]    | [2-4 min]      | [4-5.5 min]    | [5.5-7 min]    | [7-9.5 min]    |
| isolierte Menge              |       | 1.2 mg         | 0.5 mg         | 1.7 mg         | 2.2 mg         | 3.6 mg         |
| Trypanosomen (24 h)          | >100  | >100           | -              | >100           | >100           | >100           |
| Trypanosomen (72 h)          | >100  | >100           | -              | >100           | >100           | >100           |
| Makrophagen (24 h)           | >100  | >100           | -              | >100           | >100           | >100           |
| Makrophagen (72 h)           | >100  | >100           | -              | >100           | 46.81          | >100           |

**Abbildung 96:** Fraktionierung des Produktcocktails C\*5 mittels präparativer HPLC u. anschließende Testung geeigneter Fraktionen gegen Trypanosomen und Makrophagen; Bestimmung der IC<sub>50</sub>-Werte.



| IC <sub>50</sub> -Werte von: | Edukt | Fraktion C*6-1 | Fraktion C*6-2 | Fraktion C*6-3 | Fraktion C*6-4 |
|------------------------------|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                              |       | [1-2.5 min]    | [2.5-3 min]    | [3-3.5 min]    | [3.5-4.5 min]  |
| isolierte Menge              | -     | 2.0 mg         | 3.2 mg         | 1.4 mg         | 1.7 mg         |
| Trypanosomen                 | >100  | -              | >100           | -              | -              |
| Trypanosomen                 | >100  | -              | >100           | -              | -              |
| Makrophagen                  | >100  | -              | >100           | -              | -              |
| Makrophagen                  | >100  | -              | >100           | -              | -              |

**Abbildung 97:** Fraktionierung des Produktcocktails C\*6 mittels präparativer HPLC u. anschließende Testung geeigneter Fraktionen gegen Trypanosomen und Makrophagen; Bestimmung der IC<sub>50</sub>-Werte.

Die mittels FCPC-gewonnenen Fraktionen wurden dagegen ausschließlich gegen Trypanosomen getestet. Bei diesen Aktivitätstestungen, zu Beginn der ersten Förderperiode durchgeführt, wurden im Rahmen eines schnellen Screeningprozesse antitrypanosomale Aktivitäten über einen Vergleich erhaltener Absorptionen (A) abgeleitet: Verdünnungen der entsprechenden Fraktionen wurden am ersten Tag mit Trypanosomen und am zweiten Tag mit dem Indikator *Alamar Blue* versetzt. Sowohl nach 48 Stunden als auch nach 72 Stunden wurde die verbleibende Absorption gemessen und jeweils mit der Absorption der Ausgangsverbindung verglichen (Tabelle 21 - Tabelle 23). Je geringer die gemessene Absorption, desto aktiver die Verbindung.

|                     | <b>Referenz 3</b> | <b>C*3-1</b> | <b>C*3-2</b> |
|---------------------|-------------------|--------------|--------------|
| isolierte Menge     | -                 | 14 mg        | 7.2 mg       |
| Absorption A (48 h) | 0.077             | 0.034        | 0.122        |
| Absorption A (72 h) | 0.276             | 0.086        | 0.352        |

**Tabelle 21:** Fraktionierung des Produktcocktails C\*3 mittels FCPC und anschließende Testung gegen Trypanosomen. Bestimmung der Restabsorption gegen Alamar Blue.

|                     | <b>Referenz 7</b> | <b>C*7-1</b> | <b>C*7-2</b> | <b>C*7-3</b> |
|---------------------|-------------------|--------------|--------------|--------------|
| isolierte Menge     | -                 | 12.1 mg      | 6.1 mg       | 4.1 mg       |
| Absorption A (48 h) | 0.127             | 0.103        | 0.105        | 0.081        |
| Absorption A (72 h) | 0.316             | 0.314        | 0.303        | 0.189        |

**Tabelle 22:** Fraktionierung des Produktcocktails C\*7 mittels FCPC und anschließende Testung gegen Trypanosomen. Bestimmung der Restabsorption gegen Alamar Blue.

|                     | <b>Referenz 8</b> | <b>C*8-1</b> | <b>C*8-2</b> | <b>C*8-3</b> | <b>C*8-4</b> | <b>C*8-5</b> |
|---------------------|-------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| isolierte Menge     | -                 | 7.4 mg       | 5.2 mg       | 4.7 mg       | 3.2 mg       | 3.8 mg       |
| Absorption A (48 h) | 0.127             | 0.168        | 0.122        | 0.105        | 0.142        | 0.123        |
| Absorption A (72 h) | 0.317             | 0.388        | 0.275        | 0.208        | 0.385        | 0.383        |

**Tabelle 23:** Fraktionierung des Produktcocktails C\*8 mittels FCPC und anschließende Testung gegen Trypanosomen. Bestimmung der Restabsorption gegen Alamar Blue.

Betrachtet man die erhaltenen HPLC-Chromatogramme in Verbindung mit den antitrypanosomalen Aktivitäten einzelner Fraktionen, so verdienen besonders die beiden Reaktionscocktaile C\*2 und C\*4 Beachtung: Die jeweiligen HPLC-Chromatogramme zeigen eine Vielzahl von Verbindungen auf, was als Indiz für intensive Umstrukturierungs- und Rekombinationsvorgänge gewertet werden kann. Die erzielten Aktivitäten getesteter Produktgemische übertrafen zudem teilweise die, der eingesetzten Ausgangsverbindung. Bei Fraktion C\*4-3 ist sogar eine deutliche Aktivitätszunahme zu verzeichnen. Auch in den mittels FCPC-generierten Fraktionen konnten Produktgemische mit gesteigerten Aktivitäten (Fraktion C\*3-2, C\*7-3) identifiziert werden.

Aufgrund der sehr geringen zur Verfügung stehenden Substanzmenge einzelner Fraktionen musste im weiteren Verlauf von einer weiteren Aufarbeitung der sehr komplexen Produktgemische abgesehen werden, vor allem da auch eine weitere antitrypanosomale Aktivitätsbestimmung nicht möglich gewesen wäre. In Anbetracht der ersten erzielten Ergebnisse - Fraktionen mit erhöhter Aktivität gegenüber der Ausgangssubstanz - sollte dieser Weg der Wirkstofffindung weiter verfolgt werden. In diesem Zusammenhang werden nächste Schritte auf eine Etablierung der Random-Chemistry-Methode unter Fentons Reagenz abzielen.

## 4 Testung und Ergebnisse

### 4.1 Übersicht antimikrobieller Aktivitäten

Der SFB630 hat sich unter anderem die Identifizierung neuer antiinfektiv-wirkender Substanzen, deren strukturelle Charakterisierung wie auch synthetisch-chemische Modifizierung zur Optimierung der antimikrobiellen und pharmakologischen Wirkung zum Ziel gesetzt. Die in dieser Arbeit generierte Substanzbibliothek wurde deshalb innerhalb des SFB630 auf ihre antiinfektiven Aktivitäten getestet; die erzielten Ergebnisse sind im Folgenden aufgeführt.

Verbindungsklasse der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren:

|              | <b>S. aureus</b> | <b>S. epidermidis</b> | <b>E. coli</b> | <b>P. aeruginosa</b> | <b>T. brucei</b>        | <b>L. major</b>         | <b>J774.1</b>           | <b>Biofilminhibition/<br/>Wachstums-<br/>hemmung</b> |
|--------------|------------------|-----------------------|----------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--|
|              | [MIC, µM]        | [MIC, µM]             | [MIC, µM]      | [MIC, µM]            | [IC <sub>50</sub> , µM] | [IC <sub>50</sub> , µM] | [IC <sub>50</sub> , µM] | [%]  |
| <b>Verb.</b> |                  |                       |                |                      |                         |                         |                         |  |
| <b>44</b>    | >160             | >160                  | >160           | >160                 | >100                    | > 100                   | > 100                   | 0/0  |
| <b>47</b>    | >160             | >160                  | >160           | >160                 | >100                    | > 100                   | > 100                   | 0/0  |
| <b>48</b>    | >160             | >160                  | >160           | >160                 | >100                    | > 100                   | > 100                   | 50/50  |
| <b>49</b>    | >160             | >160                  | >160           | >160                 | >100                    | > 100                   | > 100                   | 45/45  |
| <b>51</b>    | >160             | >160                  | >160           | >160                 | >100                    | > 100                   | > 100                   | 0/0  |
| <b>52/53</b> | >160             | >160                  | >160           | >160                 | >100                    | > 100                   | > 100                   | 0/0  |
| <b>54</b>    | >160             | >160                  | >160           | >160                 | >100                    | > 100                   | > 100                   | 0/0  |

**Tabelle 24:** Antimikrobielle Aktivitäten der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren.

Verbindungsklasse der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxamide:

|              | <b>S. aureus</b> | <b>S. epidermidis</b> | <b>E. coli</b> | <b>P. aeruginosa</b> | <b>T. brucei</b>        | <b>L. major</b>         | <b>J774.1</b>           | <b>Biofilminhibition/<br/>Wachstums-<br/>hemmung</b> |
|--------------|------------------|-----------------------|----------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--|
|              | [MIC, µM]        | [MIC, µM]             | [MIC, µM]      | [MIC, µM]            | [IC <sub>50</sub> , µM] | [IC <sub>50</sub> , µM] | [IC <sub>50</sub> , µM] | [%]  |
| <b>Verb.</b> |                  |                       |                |                      |                         |                         |                         |  |
| <b>94</b>    | >160             | >160                  | >160           | >160                 | >100                    | > 100                   | > 100                   | 0/0  |
| <b>96</b>    | >160             | >160                  | >160           | >160                 | 32,0                    | > 100                   | > 100                   | 50/50  |

**Tabelle 25:** Antimikrobielle Aktivitäten der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxamide.

## TESTUNG UND ERGEBNISSE

Verbindungsklasse der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren:

|              | <i>S. aureus</i> | <i>S. epidermidis</i> | <i>E. faekalis</i> | <i>E. faecium</i> | <i>E. coli</i> | <i>E. coli</i> | <i>P. aeruginosa</i> | <i>Y. pseudo-tuberculosis</i> | <i>Y. pseudo-tuberculosis</i> |
|--------------|------------------|-----------------------|--------------------|-------------------|----------------|----------------|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|              | [MIC, µM]        | [MIC, µM]             | [MIC, µM]          | [MIC, µM]         | [MIC, µM]      | [MBC, µM]      | [MIC, µM]            | [MIC, µM]                     | [MBC, µM]                     |
| <b>Verb.</b> |                  |                       |                    |                   |                |                |                      |                               |                               |
| <b>85</b>    | >160             | >160                  | >160               | >160              | 10             | 20             | >160                 | 5                             | 80                            |
| <b>86</b>    | >160             | >160                  | >160               | >160              | 40             |                | >160                 | 10                            | >160                          |
| <b>87</b>    | >160             | >160                  | >160               | >160              | >160           |                | >160                 | >160                          |                               |
| <b>88</b>    | 80               | 40                    | >160               | >160              | 20             | 40             | >160                 | 5                             | >160                          |
| <b>90</b>    | >160             | >160                  | >160               | >160              | >160           |                | >160                 | >160                          |                               |
| <b>92</b>    | >160             | >160                  | >160               | >160              | >160           |                | >160                 | >160                          |                               |

|              | <i>Y. pestis</i> | <i>Y. pestis</i> | 293T       | <i>C. albicans</i> | <i>L. major</i> | J774.1     | <i>T. brucei</i> | Biofilminhibition/<br>Wachstumshemmung |
|--------------|------------------|------------------|------------|--------------------|-----------------|------------|------------------|--|
|              | [MIC, µM]        | [MBC, µM]        | [IC50, µM] | [MIC, µM]          | [IC50, µM]      | [IC50, µM] | [IC50, µM]       | [%]                                    |
| <b>Verb.</b> |                  |                  |            |                    |                 |            |                  |  |
| <b>85</b>    | 10               | 80               | >160       | >80                | >100            | >100       | >100             | 40/0                                   |
| <b>86</b>    | 20               | >160             | >160       | >80                | >100            | >100       | >100             | 80/0                                   |
| <b>87</b>    | >160             |                  |            | >80                | >100            | >100       | >100             | 0                                      |
| <b>88</b>    | 10               | 160              | >160       | >80                | >100            | >100       | >100             | 0                                      |
| <b>90</b>    | >160             |                  |            | >80                | >100            | >100       | >100             | 0                                      |
| <b>92</b>    | >160             |                  |            | >80                | >100            | >100       | >100             | 0                                      |

**Tabelle 26:** Antimikrobielle Aktivitäten der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren.

Verbindungsklasse der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxamide:

|              | <i>S. aureus</i> | <i>S. epidermidis</i> | <i>E. faekalis</i> | <i>E. faecium</i> | <i>E. coli</i> | <i>P. aeruginosa</i> | <i>Y. pseudo-tuberculosis</i> |
|--------------|------------------|-----------------------|--------------------|-------------------|----------------|----------------------|-------------------------------|
|              | [MIC, µM]        | [MIC, µM]             | [MIC, µM]          | [MIC, µM]         | [MIC, µM]      | [MIC, µM]            | [MIC, µM]                     |
| <b>Verb.</b> |                  |                       |                    |                   |                |                      |                               |
| <b>106</b>   | >160             | >160                  | >160               | >160              | >160           | >160                 | >160                          |
| <b>108</b>   | >160             | >160                  | >160               | >160              | >160           | >160                 | >160                          |
| <b>110</b>   | >160             | >160                  | >160               | >160              | >160           | >160                 | >160                          |
| <b>111</b>   | >160             | >160                  | >160               | >160              | >160           | >160                 | >160                          |
| <b>113</b>   | >160             | >160                  | >160               | >160              | >160           | >160                 | >160                          |
| <b>114</b>   | >160             | >160                  | >160               | >160              | >160           | >160                 | >160                          |
| <b>115</b>   | >160             | >160                  | >160               | >160              | >160           | >160                 | >160                          |

|              | <i>Y. pestis</i> | <i>C. albicans</i> | <i>L. major</i> | J774.1     | <i>T. brucei</i> |
|--------------|------------------|--------------------|-----------------|------------|------------------|
|              | [MIC, µM]        | [MIC, µM]          | [IC50, µM]      | [IC50, µM] | [IC50, µM]       |
| <b>Verb.</b> |                  |                    |                 |            |                  |
| <b>106</b>   | >160             | >80                | >100            | >100       | 46.6             |
| <b>108</b>   | >160             | >80                | >100            | >100       | >100             |
| <b>110</b>   | >160             | >80                | >100            | >100       | 24.7             |
| <b>111</b>   | >160             | >80                | >100            | >100       | <b>7.9</b>       |
| <b>113</b>   | >160             | >80                | >100            | >100       | 50.5             |
| <b>114</b>   | >160             | >80                | >100            | >100       | >100             |
| <b>115</b>   | >160             | >80                | >100            | >100       | 16.5             |

**Tabelle 27:** Antimikrobielle Aktivitäten der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxamide.

Verbindungsklasse der 1-Alkyl-1,4-dihydro-7-piperidinyl-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren **117** und der 1-Alkyl-1,4-dihydro-7-piperidinyl-4-oxo-chinolin-3-carboxamide **119, 120**:

|              | S. aureus      | S. aureus      | S. epidermidis | S. epidermidis | E. faekalis    | E. faekalis    | E. faecium     | E. coli        | E. coli        |
|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|              | [MIC, $\mu$ M] | [MBC, $\mu$ M] | [MIC, $\mu$ M] | [MBC, $\mu$ M] | [MIC, $\mu$ M] | [MBC, $\mu$ M] | [MIC, $\mu$ M] | [MIC, $\mu$ M] | [MBC, $\mu$ M] |
| <b>Verb.</b> |                |                |                |                |                |                |                |                |                |
| <b>117</b>   | 0.63           | 2.5            | 0.63           | 1.25           | 10             | 20             | 40             | 2.5            | 40             |
| <b>119</b>   |                |                |                |                |                |                |                |                |                |
| <b>120</b>   | >160           |                | >160           |                | >160           |                | >160           | >160           |                |

|              | P. aeruginosa  | Y. pseudo-tuberculosis | Y. pseudo-tuberculosis | Y. pestis      | Y. pestis      | C. albicans    | L. major                     | J774.1                       | T. brucei                    | Biofilm-inhibition/Wachstumshemmung |
|--------------|----------------|------------------------|------------------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|
|              | [MIC, $\mu$ M] | [MIC, $\mu$ M]         | [MBC, $\mu$ M]         | [MIC, $\mu$ M] | [MBC, $\mu$ M] | [MIC, $\mu$ M] | [IC <sub>50</sub> , $\mu$ M] | [IC <sub>50</sub> , $\mu$ M] | [IC <sub>50</sub> , $\mu$ M] | [%]                                 |
| <b>Verb.</b> |                |                        |                        |                |                |                |                              |                              |                              |                                     |
| <b>117</b>   | >160           | 2.5                    | 2.5                    | 2.5            | 5              | >80            | >100                         | >100                         | >100                         | 100/100                             |
| <b>119</b>   |                |                        |                        |                |                |                | >100                         | >100                         | >100                         |                                     |
| <b>120</b>   | >160           | >160                   |                        | >160           |                |                | 25.8                         | 35                           | <b>1.15</b>                  |                                     |

**Tabelle 28:** Antimikrobielle Aktivitäten der 1-Alkyl-1,4-dihydro-7-piperidinyl-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren (Verbindung **117**) und 1-Alkyl-1,4-dihydro-7-piperidinyl-4-oxo-chinolin-3-carboxamide (Verbindung **119, 120**).

Die Substanzklasse der 4-Chinolone besitzt ein breites antimikrobielles Potenzial. Anhand der hier synthetisierten Substanzbibliothek wird deutlich, dass eine antibakterielle Wirkung an eine Alkylierung in N-1-Position sowie eine freie 3-Carbonsäurefunktion gebunden ist. Die synthetisierten Chinolon-3-carboxamide zeigten diesbezüglich keinerlei Aktivitäten gegen die getesteten bakteriellen Erreger.

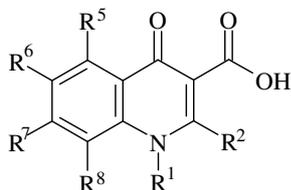
#### 4.1.1 Antitrypanosomale Aktivitäten

Die afrikanische Schlafkrankheit wird durch Trypanosomen verursacht und führt unbehandelt immer zum Tod. Aktuelle Therapieoptionen werden zum einen durch Nebenwirkungen bzw. zunehmende Resistenzentwicklungen (Melarsoprolol) begrenzt, weshalb der Bedarf an geeigneten therapeutischen Alternativen ungebrochen hoch ist. In einigen Arbeiten konnten bereits *In-vitro*-Aktivitäten von Fluorchinolonen gegen Trypanosomen gezeigt werden.<sup>182,183,184</sup> Klassische Topoisomerase-Inhibitoren begünstigen die intrazelluläre Bildung von Protein-DNA-Komplexen und entwickeln so zytotoxische Eigenschaften (siehe auch 1.1.5).

Trypanosomen weisen hohe Topoisomerase-Aktivität im nukleären wie auch im kinetoplastischen Kompartiment auf, setzt sich doch das trypanosomale Genom aus einem nukleären und einem kinetoplastischen Genom zusammen. Letzteres beinhaltet 10-20% der gesamten Trypanosomen-DNA und ist in hoch strukturierten zirkulären DNA-Molekülen

organisiert. Effekte der Fluorchinolone werden vor allem der Inhibierung der mitochondrialen Typ-II-Topoisomerase zugeschrieben.<sup>185</sup>

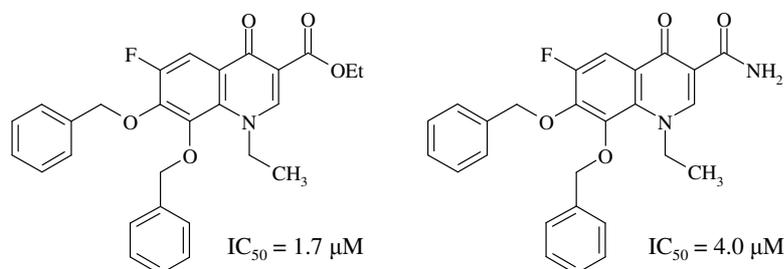
In der Vergangenheit wurde bereits eine Vielzahl von Chinolon-Derivaten *in vitro* auf ihre antitrypanosomale Aktivität hin getestet und ausgehend vom 4-Chinolon-Grundgerüst (Abbildung 98) sukzessive Struktur-Wirkungs-Beziehungen abgeleitet:<sup>182,183</sup>



**Abbildung 98:** Grundgerüst der 4-Chinolon-3-carbonsäuren.

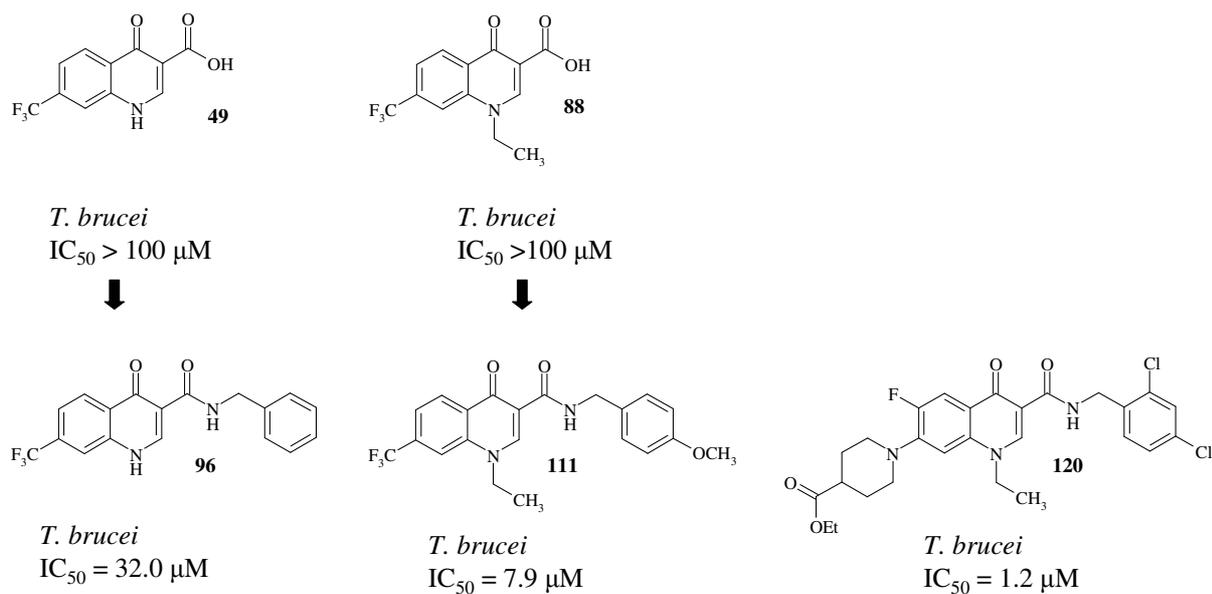
Eine Substitution in Position 1 ( $R^1$ ) ist keine Voraussetzung für antitrypanosomale Aktivitäten und auch eine Derivatisierung in Position 2 ( $R^2$ ) ist nicht unmittelbar mit einer Erhöhung der Wirksamkeit assoziiert, wobei für die Einführung eines Thiazolidinrings (Brücke: N-1 – Position 2) teils positive Effekte beschrieben wurden. Kleine Substituenten wie  $NH_2$  in Position 5 ( $R^5$ ) wie auch ein Fluor-Substituent in Position 6 ( $R^6$ ) können zur Wirksamkeit beitragen, kontrollieren diese aber nicht. In Position 7 ( $R^7$ ) zeigten sich Pyrrolidin-Substituenten Piperazin-Gruppen überlegen. Eine Derivatisierung in Position 8 ( $R^8$ ) ist nicht essenziell für die antitrypanosomale Wirkung, elektronenziehende Gruppen (Cl) führen hier jedoch meist zu Wirksamkeitsverlusten.

Die meisten der bislang untersuchten 4-Chinolon-Derivate ließen eine vorhandene Carbonsäurefunktion in 3-Position ( $R^3$ ) unangetastet, lediglich Xiang *et al.*<sup>184</sup> zeigten bislang, dass antitrypanosomale Aktivitäten auch mit entsprechend substituierten 3-Carbonsäureestern bzw. primären 3-Carbonsäureamiden (hier mit Stickstoff-freien Heterocyclen in Position 7 & 8) zu erzielen sind (Abbildung 99).



**Abbildung 99:** Literaturbekannte 4-Chinolon-3-carbonsäureester und 4-Chinolon-3-carbonsäureamid mit anti-trypanosomaler Wirkung (*Trypanosoma cruzi*).

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den in dieser Arbeit gefundenen Ergebnissen: eine Derivatisierung der 3-Carbonsäurefunktion in ein Amid brachte den entscheidenden Durchbruch in der antimikrobiellen Wirkung gegen *Trypanosoma brucei* (*T. brucei*). Es kristallisierten sich drei aktive Verbindungen heraus (Abbildung 100), die erstmals eine Aktivität derartiger Derivate (sekundäres Carbonsäureamid bzw. „sperriger“ Substituenten in 3-Position) gegen Trypanosomen belegen und so zukünftig als Leitstrukturen für weitere strukturelle Modifizierungen herangezogen werden können.



**Abbildung 100:** Antitrypanosomal aktive Verbindungen aus der Substanzklasse der 4-Chinolon-3-carboxamide.

#### 4.1.2 Antileishmaniale Aktivitäten

Innerhalb der synthetisierten Substanzbibliothek erwies sich spezifisch Verbindung **120** gegen *Leishmania major* (*L. major*), den Erreger der Orientbeule, als aktiv. Die Konzentration, die zu einer 50proz. Hemmung des Parasitenwachstums von *L. major* notwendig ist, liegt im mikromolaren Bereich (25.8 μM) und damit nur um eine Zehnerpotenz höher als die des zur Leishmaniose-Therapie eingesetzten Standards Amphotericin B (IC<sub>50</sub> = 2.51 μM). Der Selektivitätsindex des aktiven Chinolon-Derivates – berechnet als Quotient aus IC<sub>50</sub> J777.1-Makrophagen / IC<sub>50</sub> *L. major* – beträgt 1.4 und deutet damit auf eine erste, immerhin schwach ausgeprägte Selektivität hin. In der Zukunft bleibt spannend abzuwarten wie sich zukünftige Strukturmodifikationen, ausgehend bzw. basierend auf der Gruppe der 1-Alkyl-1,4-dihydro-7-piperidinyl-4-oxo-chinolin-3-carboxamide, sowohl auf die Aktivität gegen *L. major* als auch auf deren Selektivität auswirken werden; scheint doch eine antileishmaniale Aktivität sehr eng an ein spezifisches Substitutionsmuster gekoppelt zu sein.

## 4.2 Antivirale Wirkstoffe

Die in dieser Arbeit synthetisierten Chinolonamid-Derivate wurden in Kooperation mit Prof. Schneider-Schaulies von K. Singethan (Institut für Virologie und Immunbiologie, Würzburg) auf ihr Potenzial hin untersucht, die Viruspenetration in die Wirtszelle zu verhindern, d. h. die Fusionsfähigkeit des Erregers herabzusetzen. Wie bereits in Kapitel 1.3.3 erwähnt, wurden neben den Masernviren auch die engverwandten Nipah- und Canine-Distemper-Viren in das Testsystem integriert. Alle drei Erreger stammen aus der Familie der Paramyxoviren und zeigen innerhalb des Fusionsproteins, der Zielstruktur dieses Ansatzes, eine hohe strukturelle bzw. funktionale Ähnlichkeit. Vor diesem Hintergrund sollte sowohl die Aktivität als auch das Wirkspektrum der synthetisierten Chinolone erfasst werden.

### 4.2.1 Der Fusionsassay

Die virale Fusionsaktivität wurde aus der Fähigkeit der Erreger abgeleitet, zu mehrkernigen Riesenzellen, den sogenannten Syncytien (Abbildung 101), verschmelzen zu können.

#### Zellvorbereitung:

Vero-Zellen wurden mit den entsprechenden Plasmiden transfiziert, die je nach Erregertyp für spezifische, am Fusionsvorgang beteiligte Oberflächenglykoproteine kodieren (Tabelle 29).

| Erreger                | Zellen | Plasmide                            | exprimierte Oberflächenstrukturen |
|------------------------|--------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Masern-Viren           | Vero   | pCG-H5<br>pCG-F1                    | H-Protein, F-Protein              |
| Nipah-Viren            | Vero   | pCz-CFG5-NIV-F<br>pCz-CFG5-NIV-Gtag | G-Protein, F-Protein              |
| Canine-Distemper-Viren | Vero   | pCG-CDV-H<br>pCG-CDV-FL             | H-Protein, F-Protein              |

**Tabelle 29:** Übersicht virologischer Systeme.

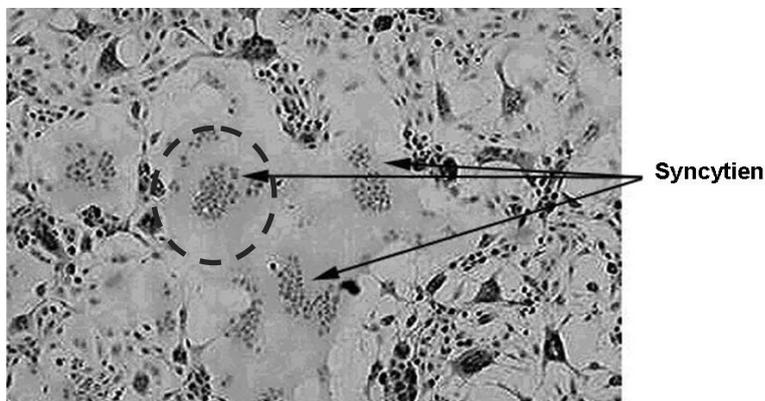
#### Versuchsdurchführung:

Unbehandelte Vero-Zellen wurden mit Plasmiden transfiziert, die für unterschiedliche Oberflächenproteine exprimieren und für die Dauer des Fusionsexperimentes bei 37 °C inkubiert. Der Verlauf der Zell-zu-Zell-Fusion konnte durch Immunfluoreszenzfärbungen und im Fall der Nipah-Plasmide mit Hilfe des im Vektor inserierten GFP-Proteins im Fluoreszenzmikroskop untersucht werden. Dafür wurde der Fusionsprozess nach 20-

22 Stunden durch eine Fixierung mit 3,7 % PFA abgestoppt und die Anzahl an Nuklei pro Syncytium erfasst. Da die synthetisierten Verbindungen (potenzielle Inhibitoren) zu Beginn der Testung zusammen mit den transfizierten Zellen dem System zugesetzt wurden, konnten so Rückschlüsse auf die direkte Inhibition des Fusionsvorganges gezogen werden.

Auswertung:

Das Ausmaß der Fusionsinhibition wurde über die durchschnittliche Kernzahl pro Syncytium ermittelt und zur Kernzahl wirkstofffreier Systeme (Maß für 100 % Fusionsaktivität innerhalb des Testsystems) in Relation gesetzt: Je geringer die Kernzahl, desto stärker konnte der Fusionsvorgang inhibiert werden.



**Abbildung 101:** Darstellung mehrkerniger Riesenzellen sog. Syncytien (modifiziert nach<sup>186</sup>).

#### 4.2.2 Ergebnisse der virologischen Testungen

In einem ersten Screening wurden die synthetisierten Derivate wie auch einige ausgewählte Zwischenstufen auf ihr Potenzial hin untersucht, den Fusionsvorgang zu unterbinden. Für aktive Verbindungen folgten genauere Konzentrations-Wirksamkeitsbestimmungen (Abbildung 103 – Abbildung 105), **OX-1** (siehe 1.4.5) diente hierbei als Referenzsubstanz.

In den Testreihen kristallisierten sich die aktive Derivate **113, 114, 119, 120** (Abbildung 102) heraus, die sich hinsichtlich ihrer Inhibitionsaktivitäten (Tabelle 30) unterschieden.<sup>187</sup>

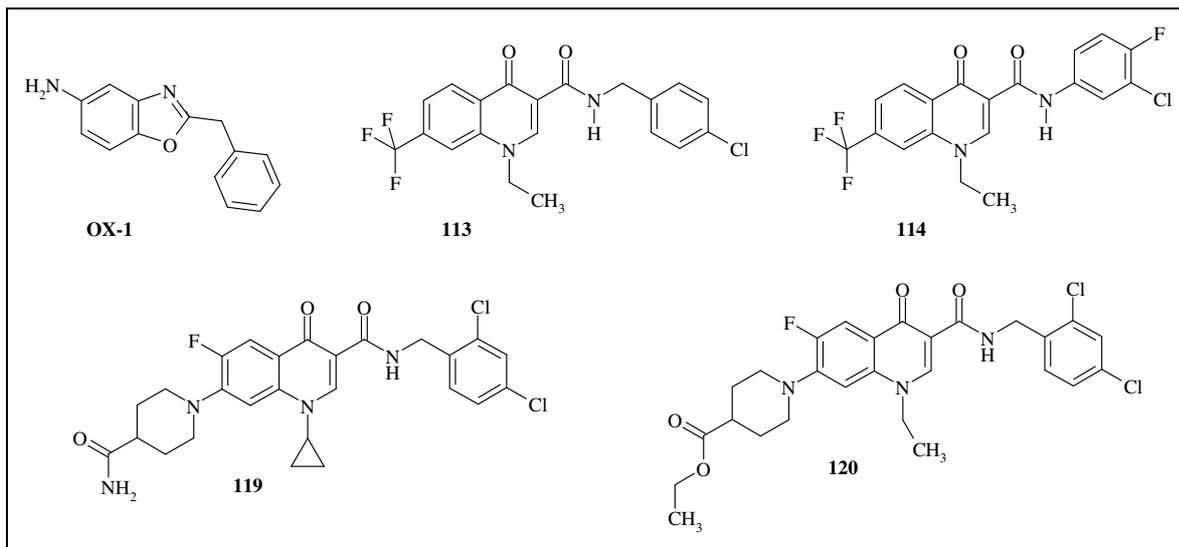


Abbildung 102: Referenzsubstanz **OX-1** und antiviral-wirksame 4-Chinolonamide.

| Verbindung             | <b>OX-1</b> | <b>113</b> | <b>114</b> | <b>119</b> | <b>120</b> |
|------------------------|-------------|------------|------------|------------|------------|
| Konzentration          | 1 $\mu$ M   | 1 $\mu$ M  | 1 $\mu$ M  | 1 $\mu$ M  | 1 $\mu$ M  |
| Masernvirus            | 81 %        | 13 %       | 17%        | 7 %        | 37 %       |
| Nipah-Virus            | -           | 33 %       | 8 %        | 44 %       | 21 %       |
| Canine-Distemper-Virus | 66 %        | 8 %        | 26 %       | 16%        | -          |

Tabelle 30: Inhibition [%] der virale Zellfusions der getesteten Verbindungen.

Mit den beschriebenen Fusionsexperimenten wurde die inhibitorische Aktivität der Verbindungen **113**, **114**, **119**, **120** bestimmt. Im Falle des Masern- und des Canine-Distemper-Virus blieb diese hinter der Aktivität der Referenzsubstanz zurück, während für das Nipah-Virus bessere Ergebnisse erzielt werden konnten. Es gelang hier erstmals, die Fusionsinhibition von Verbindung **OX-1** zu übertreffen (Tabelle 30).

Über die Größe der gebildeten Syncytien (Anzahl der Zellkerne) in Relation zur Kontroll-Bestimmung wurde das Ausmaß der verbleibenden Fusionsfähigkeit abgeleitet.

Übersicht der konzentrationsabhängigen Inhibition der viralen Zellfusion dargestellt als verbleibende Fusionsaktivität:

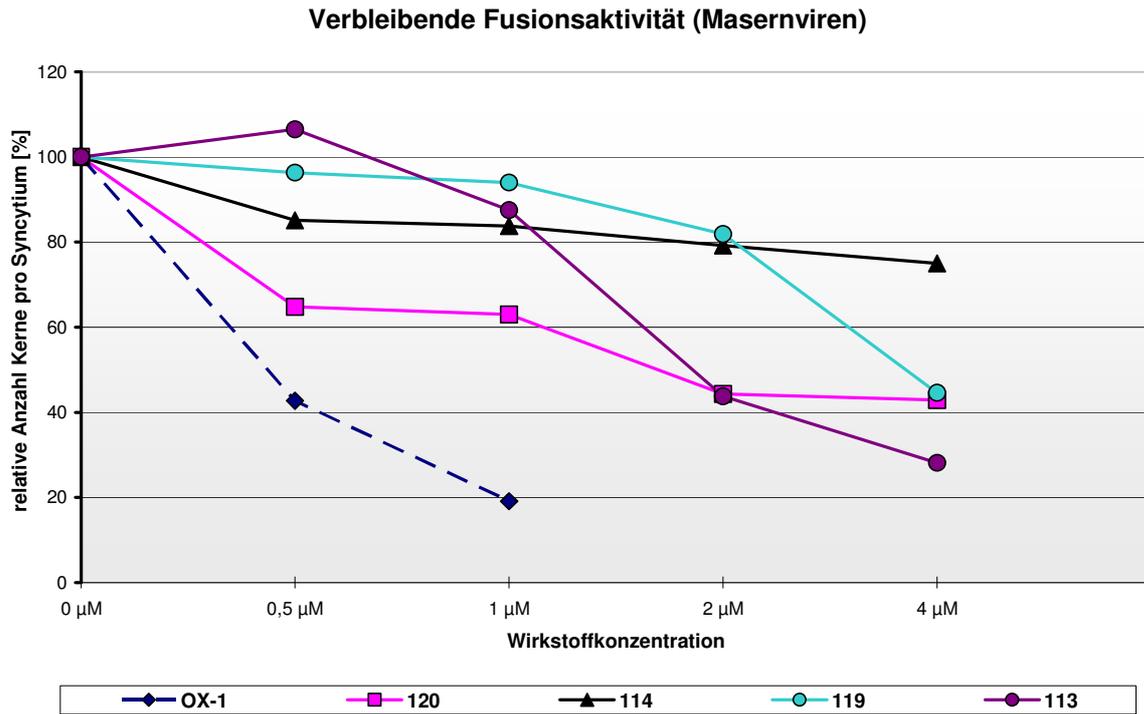


Abbildung 103: Konzentrationsabhängige Bestimmung der Fusionsaktivität (Masernviren).

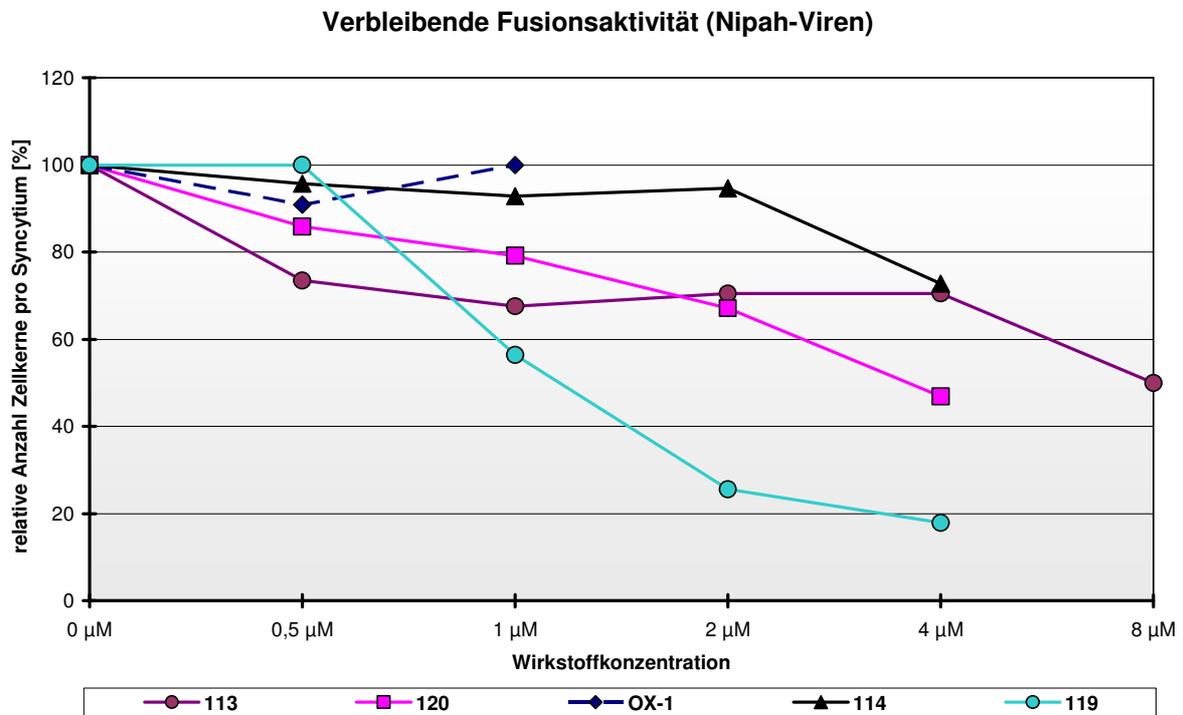
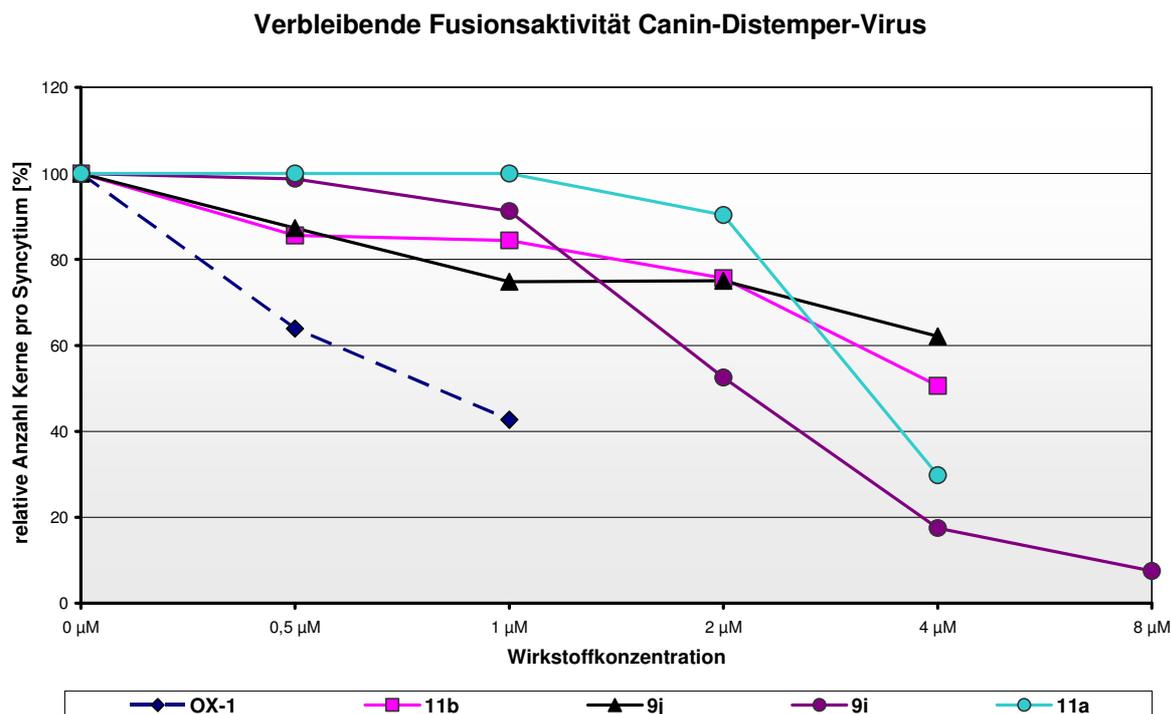


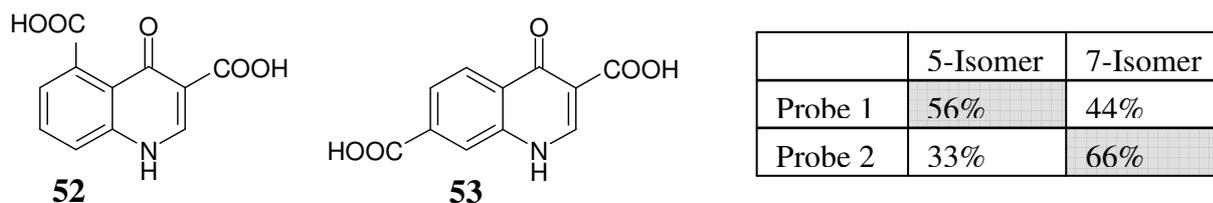
Abbildung 104: Konzentrationsabhängige Bestimmung der Fusionsaktivität (Nipah-Viren).



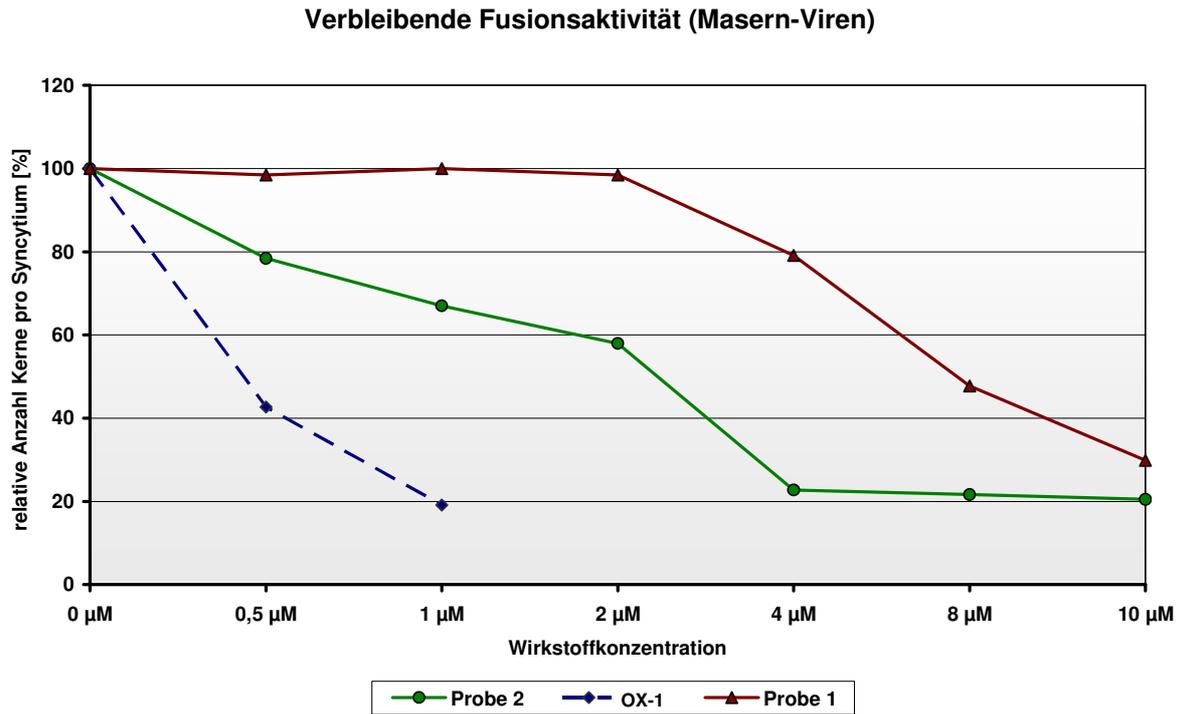
**Abbildung 105:** Konzentrationsabhängige Bestimmung der Fusionsaktivität (Canin-Distemper-Viren).

Nicht nur die beschriebenen Amid-Derivate **113**, **114**, **119**, **120** waren in der Lage, die virale Zellpenetration zu modifizieren, getestet wurden auch einige Zwischenstufen. Hier sollten sich die beiden Stellungsisomere - die 1,4-Dihydro-4-oxo-3,5-dicarbonsäure (Verbindung **52**) und die 1,4-Dihydro-4-oxo-3,7-dicarbonsäure (Verbindung **53**) - als wirksam erwiesen.

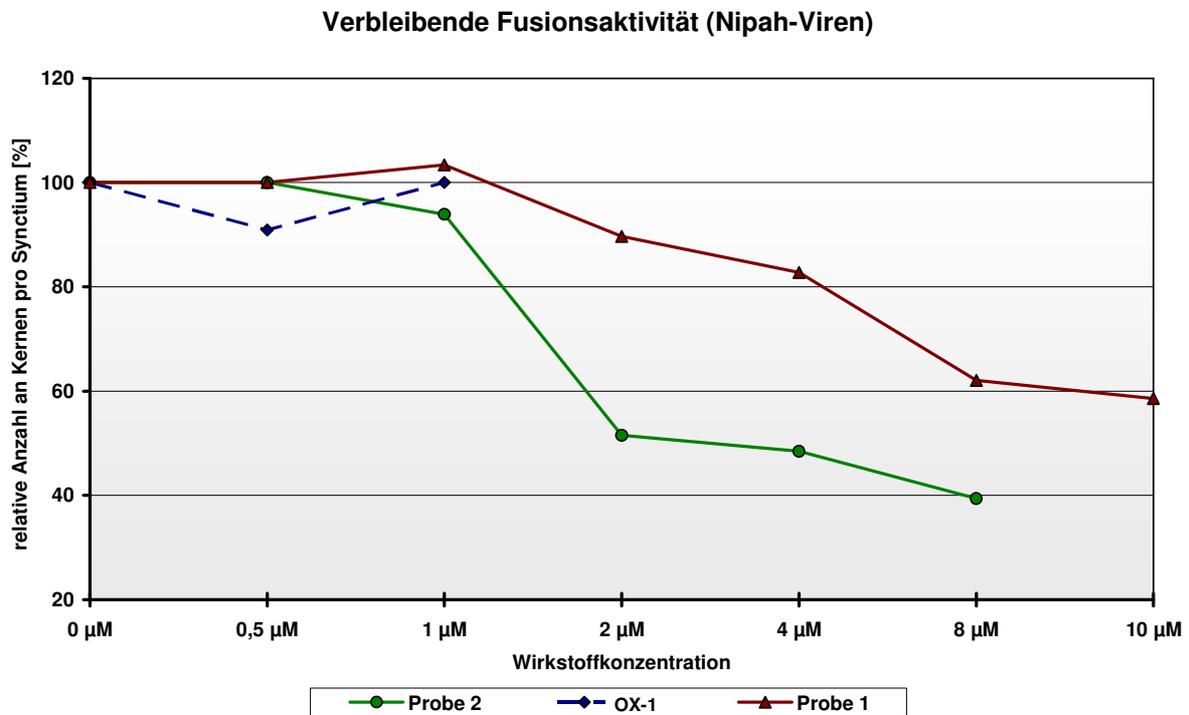
In diesem Zusammenhang wurden zwei Proben (Probe 1, Probe 2; Abbildung 106) mit unterschiedlichen Anteilen an beiden Verbindungen untersucht. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Verteilungen, ließen sich Rückschlüsse auf die jeweiligen Aktivitäten ziehen; das 7-Isomer (**53**) erwies sich insgesamt als die aktivere Verbindung (Abbildung 107-Abbildung 108).



**Abbildung 106:** Getestete Zwischenstufen.



**Abbildung 107:** Konzentrationsabhängige Bestimmung der Fusionsaktivität (Masernviren).



**Abbildung 108:** Konzentrationsabhängige Bestimmung der Fusionsaktivität (Nipah-Viren).

### 4.2.3 Abschließende Betrachtung der virologischen Ergebnisse

In Wirkstoffkonzentrationen zwischen 10 und 200  $\mu\text{M}$  erwiesen sich, mit Ausnahme der zuvor beschriebenen Derivate **113**, **114**, **119** und **120**, die meisten der synthetisierten Verbindungen als inaktiv bzw. zytotoxisch. Gegen die ursprünglich adressierten Masern-Viren konnte in einem Masern-Fusionsassay **OX-1** ( $\text{EC}_{50} \approx 0.4 \mu\text{M}$ ) als wirksamster Kandidat bestätigt werden, gefolgt von Verbindung **120** ( $\text{EC}_{50} \approx 1.5 \mu\text{M}$ ). Verbindung **119** ( $\text{EC}_{50} \approx 4 \mu\text{M}$ ) zeigte nur geringe inhibitorische Aktivität.

Die Auswertung der Daten aus dem Nipah-Fusionsassays dagegen zeichnete ein abweichendes Bild: Unter den wirksamen Substanzen erzielte Verbindung **119** die größte Inhibition des Nipah-Fusionsvorganges, gefolgt von **120** und dem Isomerengemisch **52/53** (**52/53** 1:2, Probe 2) mit  $\text{EC}_{50}$ -Werten um 1.5, 3 bzw. 8  $\mu\text{M}$ . Die Referenzsubstanz **OX-1** zeigte keine Aktivität gegen eine Nipah-Viren induzierte Zellfusion.<sup>187</sup>

Weiterhin wurde die Zytotoxizität ( $\text{CC}_{50}$ -Werte) dieser Verbindungen gegenüber Vero-Zellen in einem Zell-Vitabilitätstest bestimmt; sie sind Tabelle 31 zu entnehmen. Hier wurden Werte von 1  $\mu\text{M}$  bis 10  $\mu\text{M}$  erhalten, wobei zu berücksichtigen ist, dass vorbehandelte (transfizierte) Zellen sensibler reagieren und die erhaltenen Daten nicht zu unbehandelten oder infizierten Zellen in Bezug gesetzt werden können. Der Selektivitätsindex (SI) ergibt sich aus dem Quotienten  $\text{CC}_{50}/\text{EC}_{50}$ .

| Verbindung           | anti-NIV $\text{EC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) | anti-MV $\text{EC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) | $\text{CC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) <sup>a</sup> | SI ( $\text{CC}_{50}/\text{EC}_{50}$ ) |
|----------------------|---|--|---|--|
| <b>OX-1</b>          | > 8   | 0.4  | 8   | 20 (MV)                                |
| <b>113</b>           | > 8   | 2  | > 20  | > 10 (MV)                              |
| <b>114</b>           | (toxisch)                                   | (toxisch)                                  | > 20  |  |
| <b>119</b>           | 1.5   | 4  | > 20  | > 13 (NIV)                             |
| <b>120</b>           | 3   | 1.5  | 10  | 3.3 (NIV)                              |
| Probe 2 <sup>b</sup> | 8   | 2.5  | > 20  |  |

<sup>a)</sup> Die bestimmten Zytotoxizitätswerte transfizierte Zellen sind nicht mit denen unbehandelter oder infizierter Zellen vergleichbar. Sie reagieren aufgrund vorgelagerter Behandlungsschritte sensibler.

<sup>b)</sup> Isomerengemisch (vgl. Abbildung 106)

**Tabelle 31:** Inhibitorische Aktivitäten und Zytotoxizitätswerte ausgewählter Verbindungen.

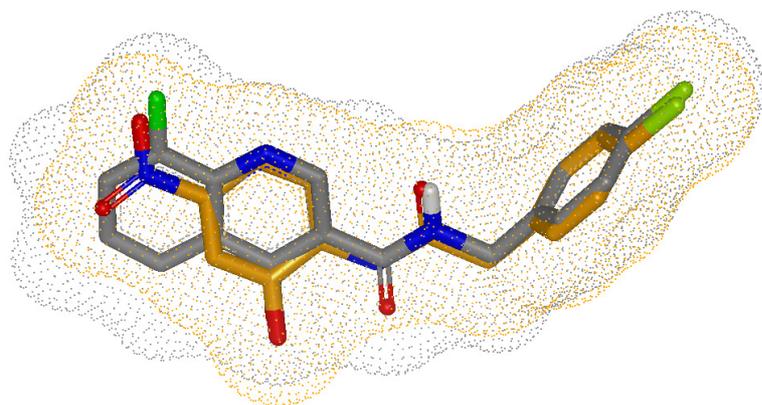
### 4.3 Molecular Modelling

Das virtuelle Screening zur Identifizierung einer geeigneten Ausgangsstruktur zur Synthese von Masern-Fusions-Inhibitoren, die nachfolgende *In-silico*-Interpretation der erhaltenen virologischen Testdaten sowie die Molecular-Modelling-Experimente wurden in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Baumann durchgeführt.

#### 4.3.1 Identifizierung einer neuen Leitstruktur

Aus der von Plemper *et al.*<sup>74</sup> synthetisierten Substanzbibliothek an Masern-Fusionsinhibitoren wurde **AM-2** als Ausgangspunkt für eine ligandbasierte 3D Ähnlichkeitssuche herangezogen und als Referenzsubstanz für die Suche im „MDL Drug Data Report“ (MDDR Version 2005.2) gewählt. Für die Suche wurde das Programm rocs® verwendet, welches jedes einzelne Konformer der Datenbankmoleküle auf die Referenz (**AM-2**) überlagert. Als Grundlage dafür werden die Volumina der Atome als dreidimensionale Gaußfunktionen angenähert. Aus der Summe der Gaußfunktionen aller Atome eines Moleküls ergibt sich somit eine Repräsentation der Molekülhülle, die zur Überlagerung herangezogen wird.<sup>188</sup> Dabei können auch pharmakophore Eigenschaften der Moleküloberfläche mitberücksichtigt werden. Diese so genannte comboscore-Option wurde hier verwendet.

Als einer der ähnlichsten Kandidaten der Datenbanksuche konnte die Struktur eines Chinolinamides identifiziert werden (Abbildung 109), welche aufgrund ihrer guten synthetischen Zugänglichkeit als Leitstruktur gewählt wurde.<sup>187</sup> Ausgehend von diesen Ergebnissen sollte eine Reihe von Chinolonen auf Inhibition getestet werden.



**Abbildung 109:**

**AM-2** (Kohlenstoffatome und Molekülhülle in orange) und ein Chinolin aus der MDDR Datenbank (Kohlenstoffatome und Molekülhülle in grau). Die jeweiligen Amid-Gruppen (C=O-NH-) sind spiegelbildlich zueinander angeordnet<sup>187</sup>. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung der American Chemical Society.

### 4.3.2 Docking Experimente: Masern-Virus-Fusionsinhibitoren

Nach Erhalt der virologischen Testdaten wurde im Anschluss versucht, die erzielten Aktivitäten mit Hilfe von Docking-Experimenten zu erklären. Das von Plemper *et al.*<sup>74,189</sup> beschriebene Homologiemodell basiert auf einer speziellen, besonders virulenten Mutante des Masern-Fusionsproteins, in der die Aminosäure Methionin 94 durch Valin ersetzt ist. Innerhalb dieses Proteins konnte eine Höhlung identifiziert werden, die, wie zuvor erläutert, als mögliche Bindetasche für das Design diverser Inhibitoren herangezogen wurde.

```
FUS_MEASA
MGLKVNVSAL FMAVLLTLQT PTGQIHWGNL SKIGVVGIGS ASYKVMTRSS HQSLVIKLMF
NITLLNCTR VEIAEYRRLR RTVLEPIRDA LNAMTQNI RP VQSVASSRRH KRFAGVVLAG
      v
AALGVATAAQ ITAGIALHQS MLNSQAIDNL RASLETTNQA IEAIRQAGQE MILAVQGVQD
YINNELIPSM NQLSCDLIGQ KLGLKLLRYY TEILSLFGPS LRDPISAEIS IQALSYALGG
DINKVLEKLG YSGGDLGIL ESRGIKARIT HVDTESYLIV LSIAYPTLSE IKGIVVHRLE
GVSYNIGSQE WYTTVPKYVA TQGYLISNFD ESSCTFMPEG TVCSQNALYP MSPLLQECLR
GSTKSCARTL VSGSFGNRFI LSQGNLIANC ASILCKCYTT GTIINQDPDK ILTYIAADHC
PVVEVNGVTI QVGSRRYPDA VYLHRIDLGP PILLERLDVG TNLGNIAAKL EDAKELLESS
DQILRSMKGL SSTCIVYILI AVCLGGLIGI PALICCCRGR CNKKGEQVGM SRPGLKPDLT
GTSKSYVRSL
//
```

**Abbildung 110:** Aminosäuresequenz der Masern-Fusionsprotein-Mutante

Das rote V bezeichnet die Stelle, an der sich die Plemper-Mutante vom Wildtyp unterscheidet und Methionin 94 durch Valin ersetzt ist.

Die Aktivität dieser publizierten Inhibitoren beschränkt sich jedoch nicht nur auf jene Mutante des Masern-Fusionsproteins, sondern erstreckt sich auch auf den weit verbreiteten Masern-Wildtyp. Die in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen wurden ausschließlich an dem Masern-Wildtyp getestet, weshalb das entwickelte Homologiemodell zu Docking-Zwecken entsprechend modifiziert werden musste.

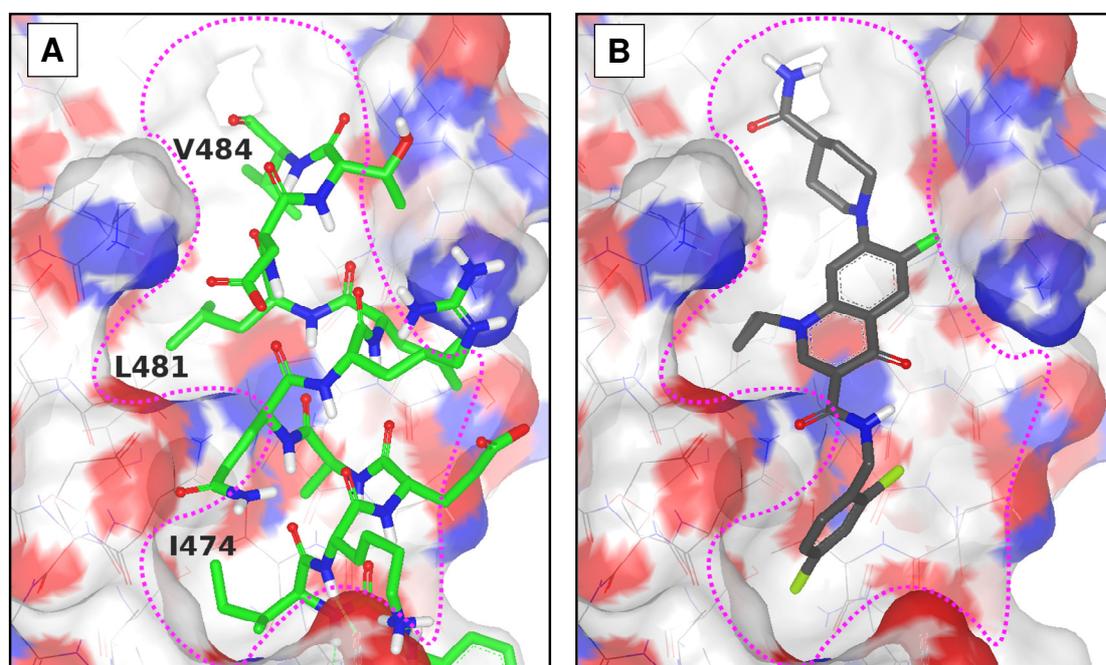
Hierbei zeigte sich, dass die ursprünglich identifizierte Bindetasche nun durch Methionin 94 verschlossen wird und nicht für ein strukturbasiertes virtuelles Screening verwendbar war. Die in diesem Zusammenhang angestrebten Docking Experimente mussten im Bezug auf den Masern-Wildtyp-Virus als gescheitert betrachtet werden.

### 4.3.3 Docking-Experimente: Nipah-Virus-Fusionsinhibitoren

Während bei den vorangegangenen Untersuchungen bzw. Interpretationsversuchen der erzielten (Masernvirus-)Testdaten ein zu modifizierendes Homologiemodell zugrunde gelegt

werden sollte, musste für den Nipah-Virus ein anderer Ansatzpunkt gewählt werden. Allen voran bestand die Herausforderung darin, die entsprechende molekulare Zielstruktur zu identifizieren.

Wie bereits unter 1.4.3.1.2 beschrieben, ist das Fusionsprotein im Rahmen der Zellfusion mehreren Konformationsänderungen unterworfen. Ein essenzieller Schritt innerhalb dieser Umstrukturierungsvorgänge ist die gegenseitige Anlagerung der beiden ursprünglich getrennten HR1/HR2-Proteine. In der Vergangenheit (vgl. 1.4.4) konnte bereits gezeigt werden, dass man durch den Einsatz geeigneter Substanzen in der Lage ist, diese gegenseitige Anlagerung zu unterbinden. Ausgehend von der Kristallstruktur des Nipah-Virus (Postfusions-Konformation<sup>190</sup>) konnte eine essenzielle Schnittstelle der beiden HR-Proteine identifiziert werden: Die hydrophoben Sphären - definiert durch **I474**, **L481** und **V484** (HR2) - lagern sich in eine entsprechende, hydrophobe Domäne innerhalb des HR1-Proteins ein (Abbildung 111A) und ermöglichen so die Ausbildung der Postfusions-6-Helix-Assoziation (vgl. 1.4.3.1.3). In Abbildung 111B ist der aktivste Ligand **119** in seiner optimalen Ausrichtung innerhalb der Bindetasche zu sehen. Verbindung **119** ist in der Lage die komplette Bindetasche auszufüllen und somit entscheidend die Anlagerung der HR2-Domäne zu stören. Die für den Fusionsprozess essenziellen Konformationsänderungen werden unterbunden.



**Abbildung 111A:** Identifizierte Schnittstelle der beiden heptad-repeat-Domänen HR1/HR2 innerhalb des Fusionsproteins. Die hydrophobe Sphäre (grün: V484, L481, I474 von HR2) lagern sich in die korrespondierende Bindetasche innerhalb des HR1-Proteins ein. **Abbildung 111B:** Orientierung des aktivsten Liganden **119** innerhalb der Bindetasche<sup>187</sup>. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung der American Chemical Society.

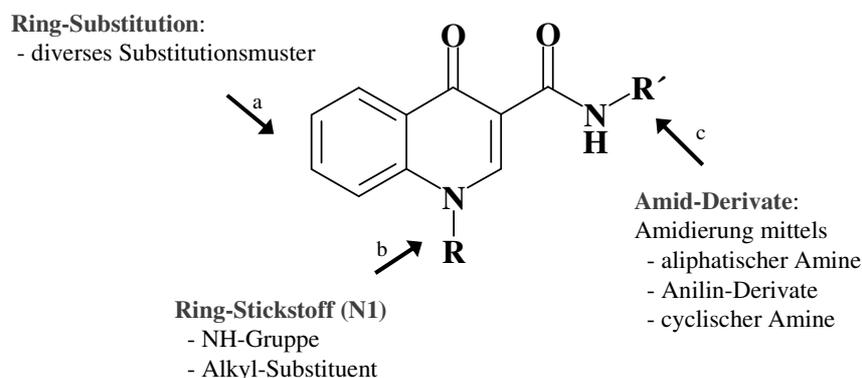
#### 4.3.4 Diskussion der Molecular-Modelling-Experimente

Die in dieser Arbeit synthetisierte Substanzbibliothek von 4-Chinolonamiden hat sich über den ursprünglich adressierten Masernvirus hinaus, zu einem vielversprechenden Pool zur Generierung von Nipah-Virus-Fusionsinhibitoren entwickelt. Im Falle des Nipah-Virus gelang es zudem die relevante Bindetasche zu identifizieren, was die zukünftige Entwicklung strukturoptimierter Liganden ermöglicht. Im Einklang mit den virologischen Testdaten konnte gezeigt werden, dass insbesondere Verbindung **119** in der Lage ist, die neu identifizierte Bindetasche auszufüllen und so die Anlagerung der HR2-Domäne effektiv zu unterbinden. Beide Untersuchungen – *in silico* und *in vitro* - können im Falle des Nipah-Virus gut miteinander in Einklang gebracht werden, was die Qualität der beschriebenen Bindetasche untermauert.

Im Gegensatz hierzu stehen die widersprüchlichen Aussagen aus dem biologischen Screening und den Masern-Dockingexperimenten. Ausgehend von **AM-2** gelang es, ebenfalls aktive Masern-Fusionsinhibitoren zu identifizieren, deren Bindestelle bislang nicht identifiziert werden konnte. Ähnlich dem Nipah-Virus könnte die Zielstruktur im Bereich der HR1-Domäne zu suchen sein. Vergleicht man diesbezüglich die Aminosäuresequenzen des Masernvirus-Fusionsproteins mit der des Nipah-Virus, so lassen sich besonders innerhalb dieser Domäne strukturelle bzw. funktionelle Übereinstimmungen erkennen. Verlässliche Aussagen erfordern jedoch weitere Molecular-Modelling-Experimente, die sich im besten Fall auf die Kristallstruktur des Masern-Virus-Fusionsproteins in seiner Postfusions-Konformation stützen.

## 5 Zusammenfassung

Im Mittelpunkt dieser Arbeit stand die Substanzgruppe der 4-Chinolone, die zum einen über ein intrinsisches antiparasitäres Potenzial gegen Erreger wie Plasmodien, Trypanosomen oder Mykobakterien verfügt und zum anderen über gezielte Substitution auch die Möglichkeit zu strukturellen Modifikationen bietet (Abbildung 112). Vorrangiges Ziel dieser Arbeit war der Aufbau einer strukturell möglichst diversen Substanzbibliothek und deren sukzessive Testung innerhalb des SFB630. Auf diese Weise sollten neue antiparasitäre Leitstrukturen als Ausgangspunkt für weitere strukturelle Optimierungen erhalten werden.

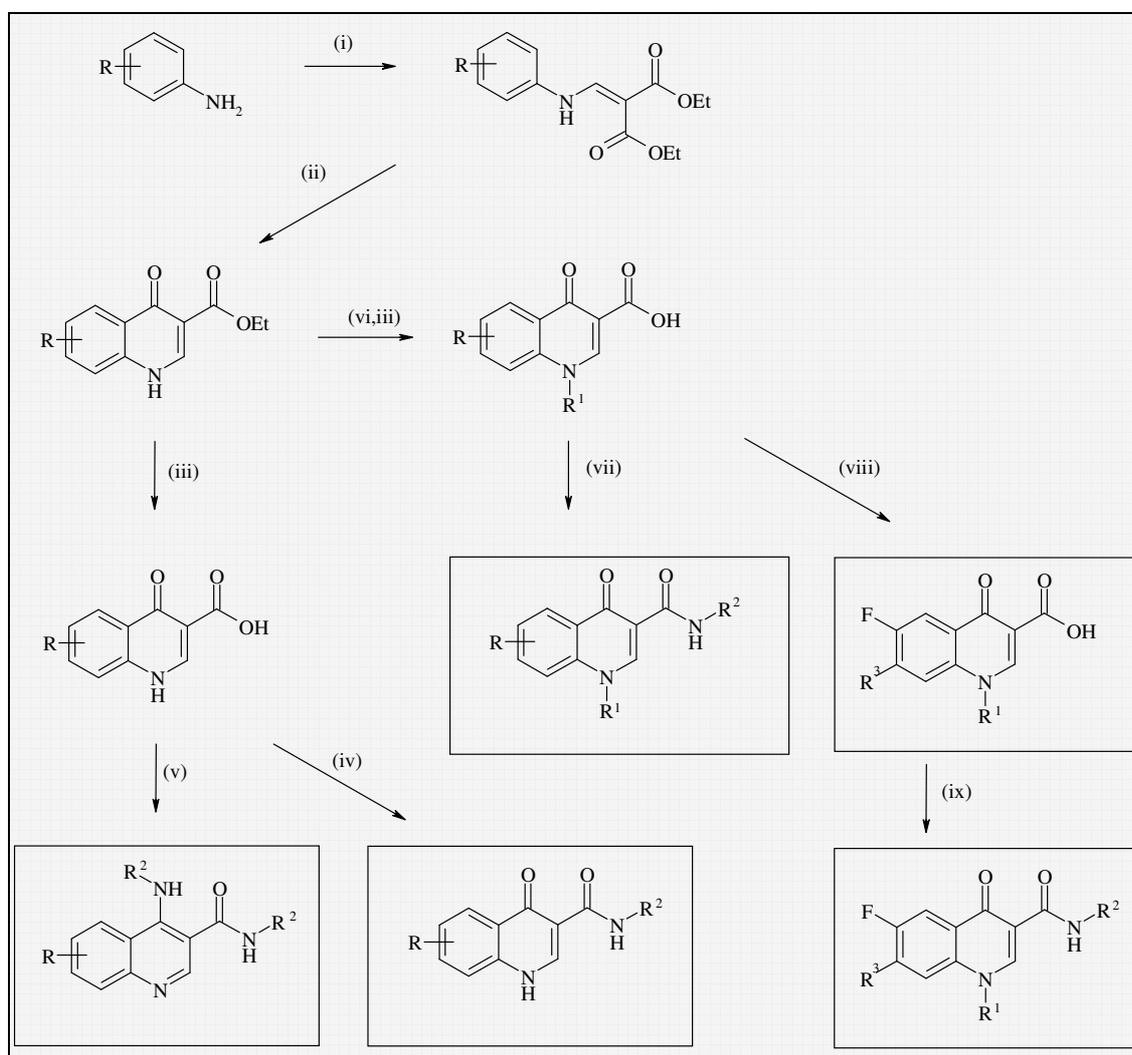


**Abbildung 112:** Übersicht geplanter Strukturvariationen.

Der Chinolon-Grundkörper sollte hierzu gemäß Gould-Jacobs-Reaktion - Umsetzung eines Anilin-Derivates mit EMME, gefolgt von thermischer Cyclokondensation, optionaler Alkylierung in einem wasserfreien NaOH/DMSO-System und basischer Esterhydrolyse - aufgebaut werden. Zur Synthese diverser Amid-Derivate wurden verschiedene Synthesestrategien verfolgt: Die Umsetzung mit Ethylchloroformiat und die anschließende Aminolyse des gemischten Anhydrids führte zu den 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxamiden bzw. den 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxamiden. Die Substanzgruppe der 4-Amino-chinolin-3-carboxamide wurde über Erhitzen mit Thionylchlorid und anschließender nukleophiler Halogen-Substitution durch verschiedene Amin-Derivate zugänglich.

Alternativ wurden, ebenfalls über eine nukleophile Substitution (Piperidin-Derivat), in 7-Position modifizierte Verbindungen generiert, die unter Verwendung des Kupplungsreagenzes PyBOB (Benzotriazol-1-yloxytri-pyrrolidinophosphonium Hexafluorophosphat) in

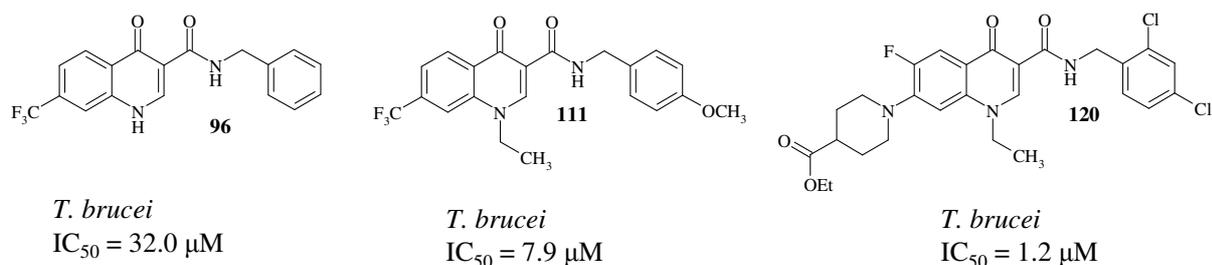
die entsprechenden 1-Alkyl-1,4-dihydro-7-piperidinyl-4-oxo-chinolin-3-carboxamide transformiert wurden.



Reagenzien: (i) EMME, Toluol, Rückfluss; (ii) Diphenylether, Rückfluss (iii) NaOH, EtOH, 90 °C, dann HCl; (iv) ClCO<sub>2</sub>Et, NEt<sub>3</sub>, DMF, 0 °C, dann H<sub>2</sub>N-R<sup>2</sup>, 0 °C / Raumtemperatur; (v) SOCl<sub>2</sub>, Rückfluss, dann abs. DMF, H<sub>2</sub>N-R<sup>2</sup>; (vi) EtI, NaOH, DMSO; (viii) HR<sup>3</sup>, DMF; (ix) PyBOB, H<sub>2</sub>N-R<sup>2</sup>, DMF.

**Abbildung 113:** Übersicht des Syntheseweges.

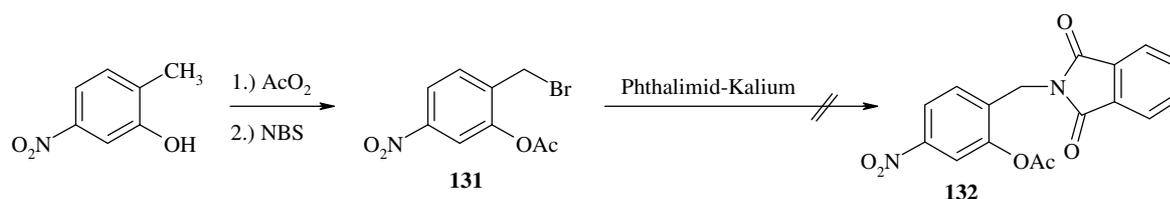
Die in dieser Arbeit generierte Substanzbibliothek wurde anschließend innerhalb des SFB630 getestet. Hierbei zeigte sich, dass die Amidierung der 3-Carbonsäurefunktion eine Steigerung der antimikrobiellen Wirkung gegen *Trypanosoma brucei* mit sich brachte. Es kristallisierten sich drei aktive Verbindungen heraus (Abbildung 114), die erstmals eine Aktivität derartiger Derivate gegen Trypanosomen belegen und so zukünftig als Leitstrukturen für weitere strukturelle Modifizierungen herangezogen werden können.



**Abbildung 114:** 4-Chinolone-3-carboxamide mit antitrypanosomaler Aktivität.

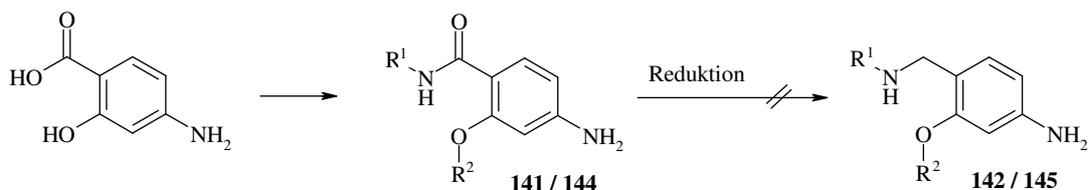
Weiterhin widmete sich diese Arbeit der Synthese einer antiparasitären Hybridverbindung, geplant als strukturelle Kombination von Naphthylisochinolin-Alkaloiden und Chinolon-Antibiotika. Mit dieser Zielverbindung, welche im besten Falle das Wirkprinzip beider Klassen - Hemmung der Topoisomerase durch Chinolone bzw. Komplexierung von Ferriprotoporphyrin IX durch die Naphthylisochinolin-Alkaloide - in sich vereint, sollte u. a. das Potenzial solch eines Hybride-Derivates (6-Aminomethyl-7-hydroxy-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure **136**) untersucht werden. Zu deren Aufbau wurden mehrere Synthesestrategien verfolgt, die alle die Gould-Jacobs-Reaktion zum Aufbau des 4-Chinolongrundkörpers beinhalteten.

In einem ersten Versuch sollte nach erfolgter O-Acetylierung von 2-Methyl-5-nitro-phenol die Einführung einer Alkylamin-Funktion *via* Mono-Bromierung (Verbindung **131**) und anschließender Substitution durch Phthalimid - Synthese des 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-5-nitro-essigsäurephenylesters **132** - erreicht werden (Abbildung 115). Die Umsetzung mit Kalium-Phthalimid scheiterte, so dass diese Synthesestrategie nicht weiter verfolgt werden konnte.



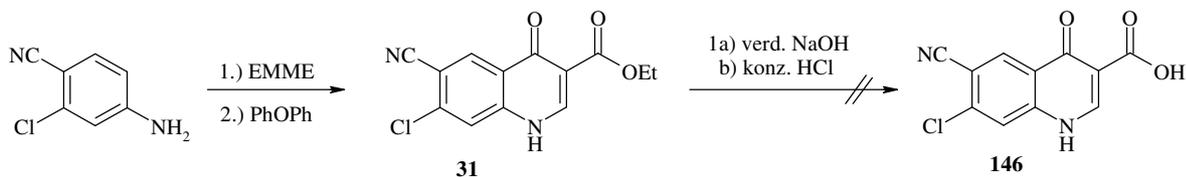
**Abbildung 115:** Schlüsselschritte aus Synthesestrategie I.

Die zweite Synthesestrategie zielte darauf ab aus der Reduktion ausgewählter Carbonsäureamide (Verbindung **141**, **144**) geeignete Ausgangsverbindungen (Verbindung **142**, **145**; Abbildung 116) für den Aufbau des 4-Chinolone-Grundkörpers zu generieren. Da der reduktive Schritt nur mit sehr schlechten Ausbeuten verbunden war, sollte die Syntheseroute an dieser Stelle abgebrochen werden.



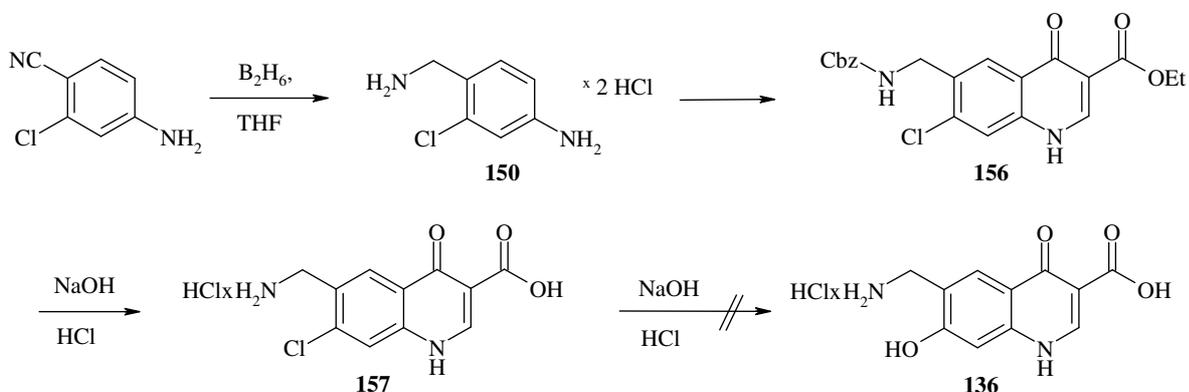
**Abbildung 116:** Schlüsselschritte aus Synthesestrategie II.

Weiterhin wurde ausgehend vom 4-Amino-2-chlor-benzonitril der 4-Chinolon-Grundkörper gemäß Gould-Jacobs-Reaktion aufgebaut (Verbindung **31**). Nach selektiver Esterhydrolyse mittels verdünnter Natriumhydroxid-Lösung (Verbindung **146**, Abbildung 117) sollte die Nitril-Funktion zur Aminomethyl-Funktion reduziert werden. Da es jedoch nicht möglich war die Esterhydrolyse unter Erhalt der Nitril-Funktion zu realisieren, musste auch diese Syntheseroute als gescheitert betrachtet werden.



**Abbildung 117:** Schlüsselschritte aus Synthesestrategie III.

In einem letzten Versuch wurde 4-Aminomethyl-3-chlor-phenylamindihydrochlorid **150** mit Chlorameisensäurebenzylester (*Cbz*-Schutzgruppe) und im weiteren gemäß Gould-Jacobs-Reaktion umgesetzt. Verbindung **136** sollte anschließend über eine Substitution der 7-Chlor-Funktion durch eine Hydroxyl-Funktion und eine Schutzgruppenabspaltung zugänglich werden. Ersteres ließ sich selbst unter extremen Reaktionsbedingungen nicht verwirklichen, weshalb auch diese Synthesestrategie erfolglos abgebrochen werden musste (Abbildung 118).



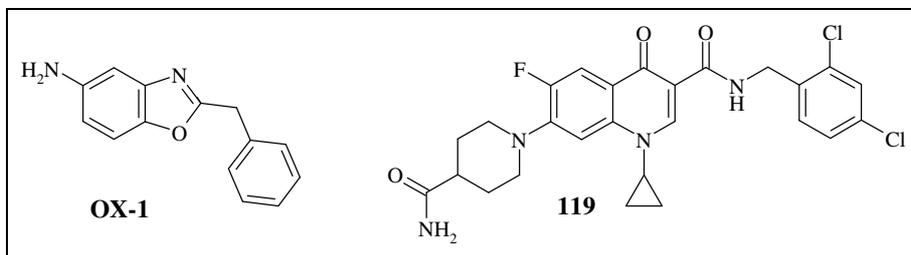
**Abbildung 118:** Schlüsselschritte aus Synthesestrategie IV.

Mit dem in dieser Arbeit angewandten Random-Chemistry-Verfahren sollte in die Suche nach neuen Leitstrukturen gezielt das Zufallsprinzip integriert werden bzw. es sollten neue aktive Verbindungen generiert werden, die über die klassischen kombinatorischen Syntheschemata bzw. die gängigen Reaktionsmechanismen nur schwer zugänglich sind. Eine Reihe von Fluorchinolon-Derivaten wurden in verschiedenen Lösungsmitteln, meist DMSO mit Zusätzen von Methanol oder Chloroform, gelöst bzw. suspendiert und anschließend einer ionisierenden  $\gamma$ -Strahlung von 500 kGy ausgesetzt. Die Testung mittels HPLC / FCPC generierter Fraktionen ergab zum Teil höhere antitrypanosomale Aktivitäten als die der korrespondierenden Ausgangsverbindungen. Dies bestätigte prinzipiell diesen Ansatz der Wirkstofffindung wie auch den Einsatz von Fluorchinolonen als zu bestrahlende Ausgangsverbindungen. Eine Aktivität gegen Makrophagen konnte nicht festgestellt werden. Aufgrund der sehr geringen zur Verfügung stehenden Substanzmenge einzelner Fraktionen musste von einer weiteren Aufarbeitung der sehr komplexen Produktgemische abgesehen werden, da weitere antitrypanosomale Aktivitätsbestimmung nicht möglich gewesen wären. In Anbetracht der ersten erzielten Ergebnisse - Fraktionen mit erhöhter Aktivität gegenüber der Ausgangssubstanz - sollte dieser Weg der Wirkstofffindung jedoch weiter verfolgt werden.

Darüber hinaus wurde im Rahmen dieser Arbeit in Kooperation mit Prof. Schneider-Schaulies an der Identifizierung viraler Fusionsinhibitoren ausgewählter Paramyxoviren (Masern-Virus, Nipah-Virus) gearbeitet. Aus einer Ähnlichkeitssuche, basierend auf dem literaturbekannten Masern-Fusionsinhibitor 2-(4-Chlorphenyl)-N-(2-hydroxy-4-nitrophenyl)acetamid (**AM-2**), konnte die Struktur eines Chinolinamides identifiziert werden, woraufhin die generierte Substanzbibliothek auf antiviral-aktive Verbindungen gescreent werden sollte. Getestet wurde gegen drei Erreger aus der Gruppe der Paramyxoviren, gegen Masernviren, Nipah-Viren und Canine-Distemper-Viren, wobei mit den Verbindungen **113**, **114**, **119** und **120** gute inhibitorische Aktivitäten in  $\mu\text{M}$ -Konzentrationsbereich erzielt werden konnten.

Die Kristallstruktur des Nipah-Virus-Fusionsproteins wurde im Jahre 2006 aufgeklärt. Mit diesen Informationen konnte mittels Molecular-Modelling eine Bindetasche innerhalb der HR1-Domäne des F-Proteins identifiziert werden, mit der die erzielten inhibitorischen Aktivitäten gut in Einklang gebracht werden konnten. Diese Bindetasche befindet sich in einem Bereich weitreichender Umstrukturierungsvorgängen: Durch die Einlagerung des Liganden **119** (7-(4-Carbamoyl-piperidin-1-yl)-N-(2,4-dichlorbenzyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid, Abbildung 119) in diese hydrophobe Tasche werden Wechselwirkungen mit den korrespondierenden Aminosäuren in der HR2-Domäne

und so auch dessen Anlagerung unterbunden.<sup>187</sup> In 1  $\mu$ molarer Konzentration konnte die Fusionsaktivität um 42 % reduziert werden, die verwendeten Referenzsubstanz (**OX-1**) erzielte in selbiger Konzentration keine Wirkung.

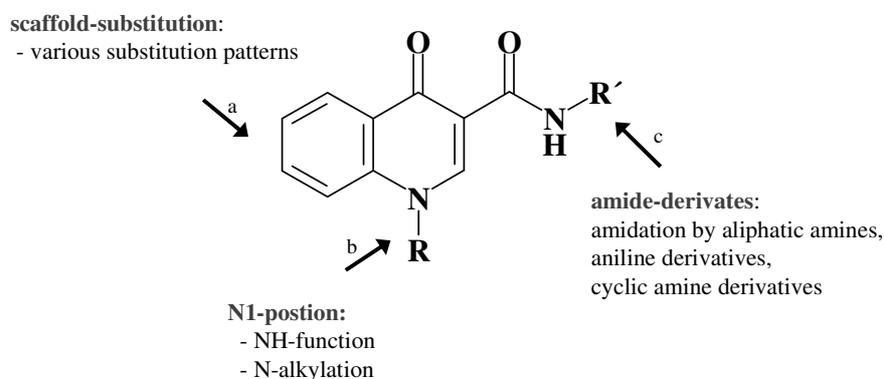


**Abbildung 119:** Referenzsubstanz **OX-1** und das aktive 4-Chinolon-Amid-Derivat **119**.

Gezeigt werden konnte, dass es möglich ist mit der Substanzklasse der 4-Chinolonamide den Fusionsprozess und so auch das Eindringen von Masern- und besonders des Nipah-Virus in die Wirtszelle zu modifizieren. Im Falle des Nipah-Virus konnte zudem die entsprechende Bindetasche identifiziert und beschrieben werden.

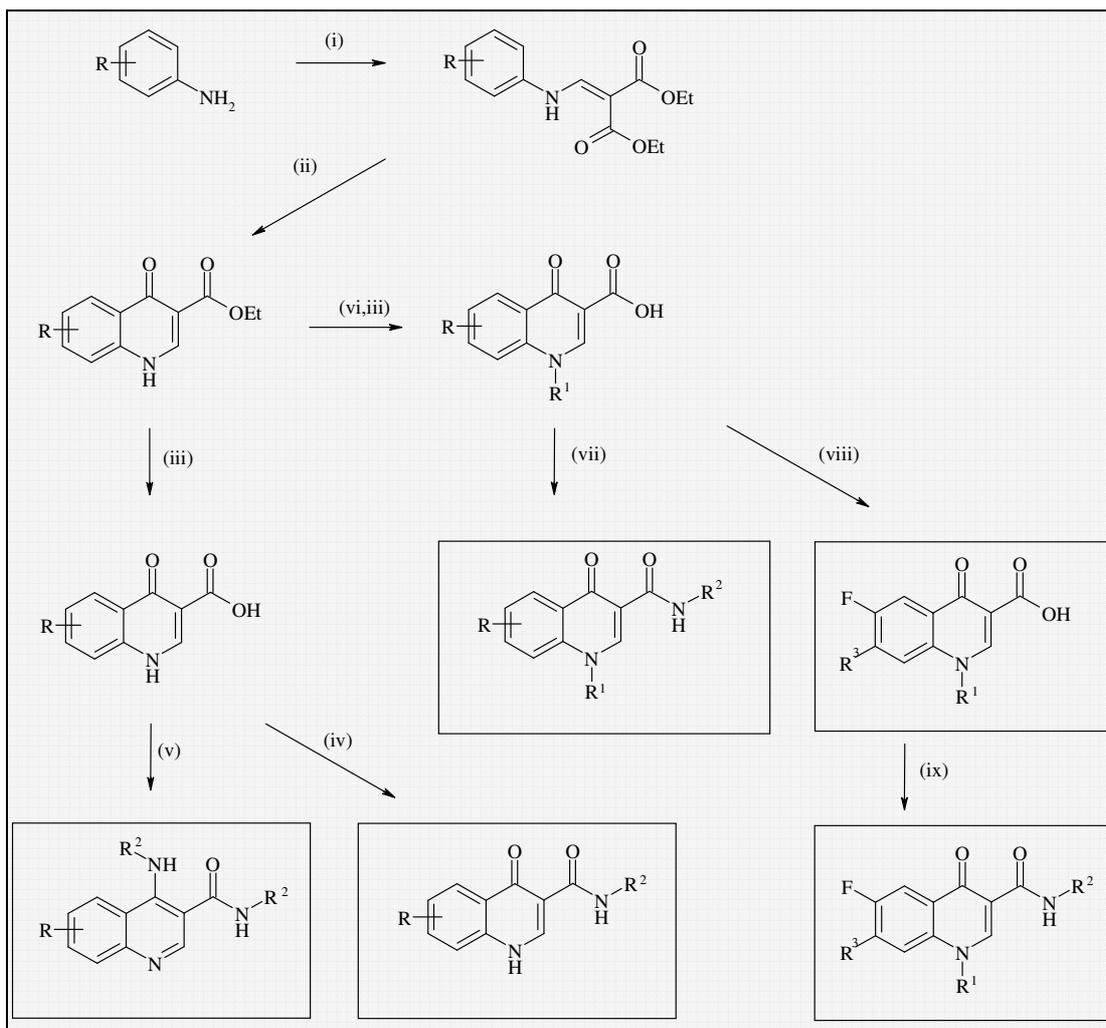
## 6 Summary

The present work focuses on the chemical class of 4-quinolones, which possess intrinsic antiparasitic activity against pathogens such as plasmodia, trypanosomes and mycobacteria and is amenable to chemical modification. The primary objective was to build up a library of structurally diverse compounds and to screen them subsequently within the SFB630 against the aforementioned parasites to obtain leads and subsequent lead optimisation (figure 53).



**Figure 53:** summary of structural modifications.

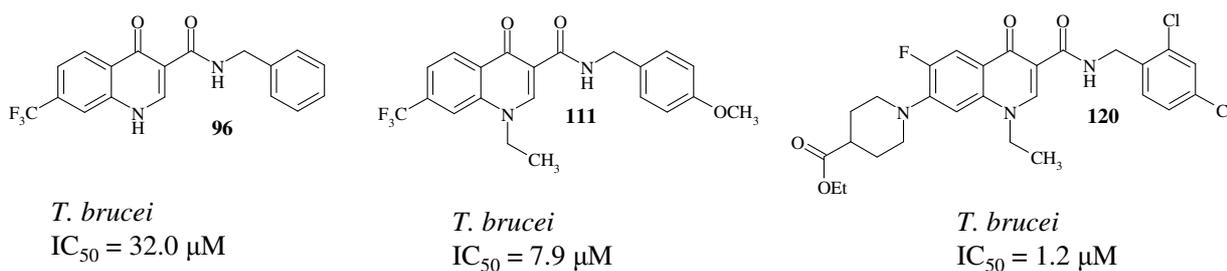
The quinolone skeletons were built up using the Gould-Jacobs' procedure starting with the correspondingly substituted aniline derivatives. Condensation with EMME and subsequent thermal cyclization in diphenyl ether revealed the ethyl 4-quinolone-3-carboxylates; optional *N*-alkylation with ethyl iodide in a NaOH/DMSO solution led to the ethyl 1-ethyl-4-quinolone-3-carboxylates and ester hydrolysis gave the corresponding carboxylic acids. For the synthesis of the desired amide derivatives different strategies were applied: starting off with the 1,4-dihydro-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acids and the *N*-alkylated derivatives, respectively, ethyl chloroformate were used forming a mixed anhydride which can be hydrolyzed by an appropriate amine to the final 4-quinolone-amides (Figure 120). Treatment of the 1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acids with thionyl chloride followed by nucleophilic halogen-substitution led to 4-alkylaminoquinoline-3-carboxylic amides. Piperidinyl-substituents at position 7 were introduced by nucleophilic substitution and the resulting compounds were coupled to the corresponding amides using benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphat (*PyBOP*) as activating agent.



<sup>a</sup>Reagents: (i) EMME, toluene, reflux; (ii) diphenyl ether, reflux (iii) NaOH, EtOH, 90 °C, then HCl; (iv) ClCO<sub>2</sub>Et, NEt<sub>3</sub>, DMF, 0 °C, then H<sub>2</sub>N-R<sup>2</sup>, 0 °C / rt; (v) SOCl<sub>2</sub>, reflux, then abs. DMF, H<sub>2</sub>N-R<sup>2</sup>; (vi) EtI, NaOH, DMSO; (viii) HR<sup>3</sup>, DMF; (ix) PyBOP, H<sub>2</sub>N-R<sup>2</sup>, DMF;

**Figure 120:** the synthetic route.

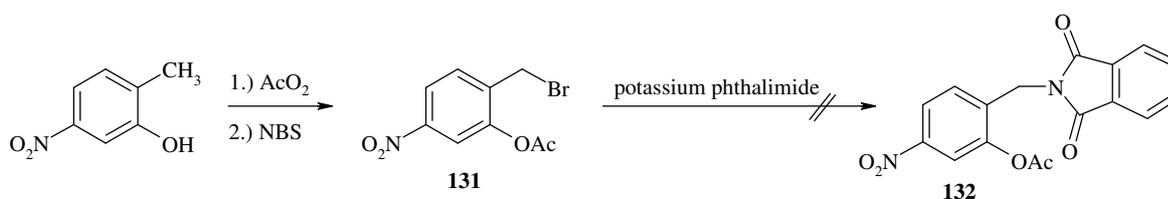
Screening of the library produced revealed that amidation of the 3-carboxylic acid function produced an increase in the antimicrobial activity against *Trypanosoma brucei*. Three compounds exhibited high activity against trypanosomes (figure 54) and can be regarded as lead structure for further modifications.



**Figure 54:** 4-quinolone-3-carboxamides with antitrypanosomal activities.

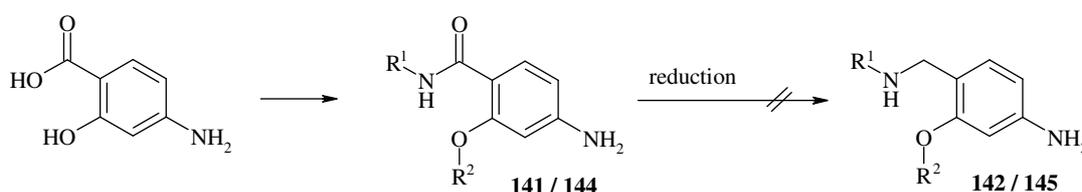
The second part of this work deals with the synthesis of an anti-parasitic hybrid derivative (6-aminomethyl-7-hydroxy-1,4-dihydro-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid **136**) designed as a structural combination of naphthylisoquinoline alkaloids and quinolone antibiotics. This target compound, ideally combining both principles of action, i.e. inhibition of topoisomerases by quinolones and complexation of ferriprotoporphyrin IX by naphthylisoquinolines, was intended to evaluate the potential of such a derivative. Therefore different synthetic approaches - all of them dealing with the Gould-Jacobs' procedure to basically build up the 4-quinolone skeleton - have been applied.

In an initial attempt starting with O-acetylation of 2-methy-5-nitrophenol the subsequent introduction of the essential alkyl amine-function should be realized *via* methyl-monobromination (compound **131**) and subsequent bromide-substitution by phthalimide giving 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-5-nitrophenyl acetate **132** (Figure 121). As the latter reaction failed the following synthetic steps remained invalid.



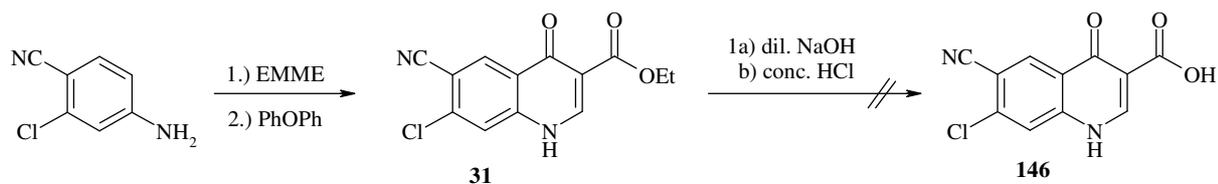
**Figure 121:** key-steps of the synthetic pathway I.

The second reaction pathway starting with the 4-amino-2-hydroxybenzoic acid aimed at converting the carboxylic acid into the corresponding amide and its subsequent reduction (Figure 122). As the desired amines (compound **142**, **145**) could only be obtained in poor amounts the next steps to build up the 4-quinolone skeleton couldn't have been realized.



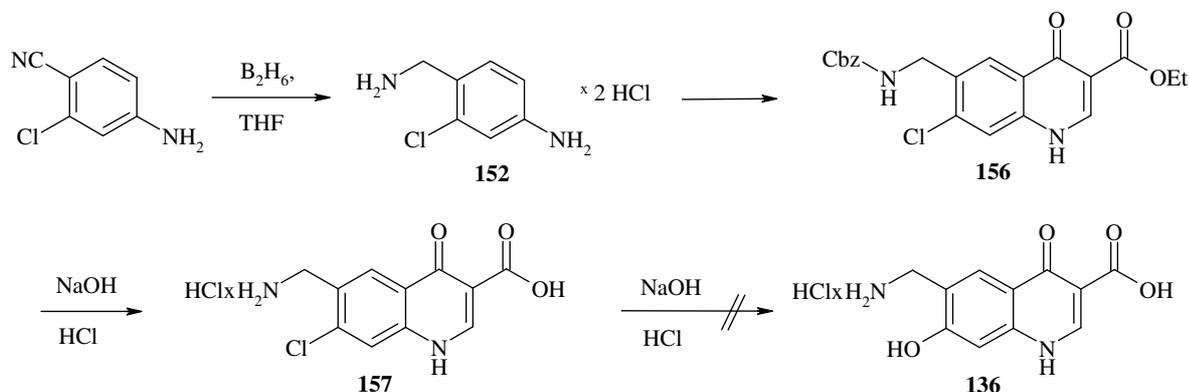
**Figure 122:** key steps of the synthetic pathway II.

Alternatively - after building up the ethyl 7-chloro-6-cyano-1,4-dihydro-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid **31** and selective ester hydrolysis with dilute sodium hydroxide - compound **146** should be subjected to a suitable reducing system converting the nitrile into an aminomethyl function. Since the synthesis of compound **146** failed the synthetic pathway III was stopped too (Figure 123).



**Figure 123:** key steps of the synthetic pathway III.

In a final approach the obtained 4-aminomethyl-3-chloro-phenylamine dihydrochloride **152** has been reacted with carbamoyl benzoate (*Cbz*) and subjected to Gould-Jacobs' procedure (compound **156**). Finally alkaline hydrolysis should be used to realize both remaining processes: cleavage of the *Cbz*-protecting-group and replacement of the chloride atom with a hydroxyl group (compound **136**). The latter - substitution of the chloride in position 7 - could not be realized, thus this approach had to be concluded without final success (Figure 124).



**Figure 124:** key steps of the synthetic pathway IV.

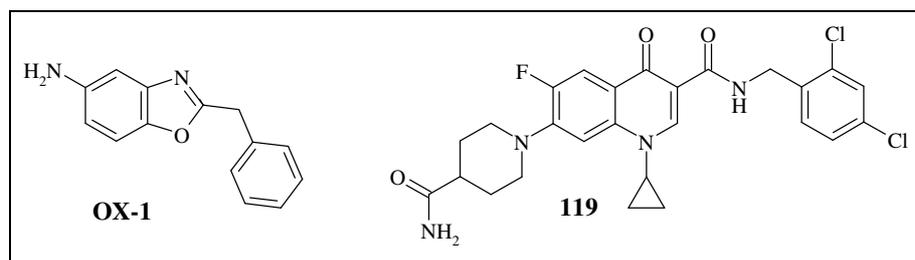
The random chemistry method was used search deliberately in this work to look for new prototypes or produce new active compounds that are difficult to access through classical combinational synthetic pathways and conventional reaction mechanisms.

A series of fluoroquinolone derivatives were dissolved or suspended in various solvents, mainly DMSO with the addition of methanol or chloroform, and were then exposed to ionizing  $\gamma$ -radiation of 500 kGy. The fractions generated were separated by HPLC / FCPC and screened against trypanosomes and macrophages. Some fractions proved to have higher anti-trypanosomal activity than the corresponding precursor compounds. This confirmed the basic validity of this drug discovery approach along with the use of fluoroquinolones as radiated precursor compounds. No activity against macrophages was found. Further processing of the very complex mixtures of products was omitted on account of the very small available quantity of individual fractions, especially as further determination of anti-trypanosomal activity would not have been possible.

Furthermore, in cooperation with Prof. Schneider-Schaulies, another part of this work focused on the identification of viral fusion inhibitors regarding distinct paramyxoviruses like measles and nipah viruses. A similarity search based on a known inhibitor of the fusion process - 2-(4-chlorophenyl)-N-(2-hydroxy-4-nitrophenyl)acetamide (**AM-2**) - led to the identification of the structure of a  $\beta$ -keto-carboxylic amide whereupon the designed library would be screened for compounds with antiviral activity. Testing was performed against three paramyxoviruses, namely measles, nipah viruses and canine distemper viruses, and good inhibitory activity in  $\mu\text{M}$  concentration range was obtained with compounds **113**, **114**, **119** and **120**.

The structure of the nipah fusion protein in its post-fusion state was solved in 2006. By subsequent molecular modelling experiments a corresponding target structure within the HR1 domain of the F-protein was identified and concorded well with the obtained testing results. According to the location, this binding pocket is located where extensive conformational changes take place, mediating membrane fusion: The identified ligand **119** (7-(4-carbamoylpiperidin-1-yl)-N-(2,4-dichlorobenzyl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxamide, Figure 125) can perfectly dock into this cavity and, by means of forces such as hydrogen bonds and hydrophobic effects, it could prevent specific interactions with the corresponding amino acids between the HR1 and HR2 domain and modify conformational rearrangements. A concentration of 1  $\mu\text{mol}$  decreases fusion activity of 42 % while the reference ligand OX-1 at the same concentration shows no effects.

Therefore it could be demonstrated that derivatives of the 4-quinolone-3-carboxamides offer the potential to modify measles and especially nipah virus-induced fusion and cell penetration. In the case of nipah virus a cavity-like microdomain could also be identified



**Figure 125:** reference substance **OX-1** and the active 4-quinolone-amide **119**.

In summary, it could be demonstrated that derivatives of the 4-quinolone-3-carboxamides offer the potential to modify measles but especially nipah-virus induced cell-penetration. In case of nipah-virus even a cavity-like microdomain could be identified.

## 7 Experimenteller Teil

### 7.1 Allgemeine Angaben

#### 7.1.1 Verwendete Geräte

##### NMR-Spektroskopie:

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Bruker Avance 400 Spektrometer (400.132 MHz)

Fa. Bruker BioSpin MRI GmbH, Ettlingen, Deutschland

Varian Mercury VxWorks Kernresonanzspektrometer (300.062 MHz)

Fa. Varian Inc., Palo Alto, CA, USA

Interner Standard zur Kalibrierung: Mittelpunkte der deuterierten Lösungsmittelsingale (CDCl<sub>3</sub>: 7.26 ppm; DMSO-d<sub>6</sub>: 2.50 ppm)

Digitale Auflösung: 0.25 Hz/Punkt

<sup>13</sup>C-NMR-Spektren: Bruker Avance 400 Spektrometer (100.623 MHz)

Fa. Bruker BioSpin MRI GmbH, Ettlingen, Deutschland

Interner Standard zur Kalibrierung: Mittelpunkte der deuterierten Lösungsmittelsingale (CDCl<sub>3</sub>: 77.16 ppm; DMSO-d<sub>6</sub>: 39.50 ppm)

Digitale Auflösung: 0.73 Hz/Punkt

Zur Beschreibung der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren werden folgende Abkürzungen verwendet:

H<sub>arom</sub> = aromatisches Proton, s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett vom Dublett, ddd = Duplett vom Duplett vom Duplett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, br = breites Signal

Zur Beschreibung der <sup>13</sup>C-NMR-Spektren werden folgende Abkürzungen verwendet:

CH<sub>arom</sub> = arom. Kohlenstoff, C<sub>arom</sub> = quartärer Aromatenkohlenstoff, C=O = Carbonylkohlenstoff

Die chemischen Verschiebungen werden in ppm, die Kopplungskonstanten *J* in Hz angegeben.

- IR-Spektroskopie:      Biorad-PharmalyzIR FT-IR-Spektrometer  
                                     Fa. Digilab GmbH, Krefeld, Deutschland  
                                     Alle Substanzen wurden mittels einer ATR-Einheit vermessen.
- Schmelzpunkte:        Schmelzpunktapparatur MPD350.BM 3.5  
                                     Fa. Sanyo Gallenkamp BV, Holland  
                                     Alle angegebenen Werte sind unkorrigiert.
- Mikrowelle:            Milestone MLS-Ethos 1600, Mikrowellen-Laborsysteme, Leutkich,  
                                     Deutschland

Reaktionen im offenen System wurden in Dreihalskolben durchgeführt. Für Reaktionen im geschlossenen System wurde ein Bombenrohr aus Polytetrafluorethylen (PTFE, Innendurchmesser: 3.0 cm, Länge: 18 cm) ummantelt mit einem Polyetheretherketon (PEEK) verwendet.

Für Hydrierungen wurde ein mit einem PEEK-Rohr ummanteltes Bombenrohr aus PTFE (Innendurchmesser: 4.0 cm, Länge: 25.5 cm) verwendet.

Um bei apolaren Lösungsmitteln die Absorptionsfähigkeit der Mikrowellenstrahlung zu erhöhen, wurde diesen gegebenenfalls eine Weflon-Scheibe (PTTE mit 10% Graphit) zugegeben.

### 7.1.2 Chromatographie

- Dünnschichtchromatographie:      DC-Alufolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, Fa. Merk, Darmstadt,  
   Deutschland  
   DC-Fertigplatten SIL 625 UV<sub>254</sub>, Fa. Macherey-Nagel,  
   Düren, Deutschland  
   DC-Fertigplatten ALOX-25 UV<sub>254</sub>, pH 9, Fa. Macherey-  
   Nagel, Düren, Deutschland
- Säulenchromatographie:            Kieselgel 60, 0.063-0.2 mm (70-320 mesh), Fa.  
   Merk, Darmstadt, Deutschland  
   Basisches Aluminiumoxid 90, 0.05-0.2 mm, Macherey-  
   Nagel, Düren, Deutschland

### Analytische-HPLC

Gerät: Agilent 1100 HPLC Agilent (Waldbronn, D)  
Säule: Zorbax SB-C18; 150 × 4.6 mm; 5 µm  
Agilent (Böblingen, Deutschland)

### präparative HPLC

Varian PrepStar mit Autosampler 410 ProStar, UV-Detektor ProStar, Fraktionssammler 701 ProStar; Agilent HPLC-System 1100 Series mit Gradientenmischer, Autosampler (1200 Series), Fraktionssammler  
Säule: Zorbax SB-C18; 150 × 21.2 mm; 5 µm  
Agilent (Böblingen, Deutschland)

### LC-MS

Gerät: Agilent 1100 LC/MSD Trap, Agilent (Waldbronn, Deutschland)  
Säule: Symmetry-C18 (Waters; 4.6 x 250 mm, 5 µm),  
Spritzenpumpe: kdScientific; Flussrate: 0.8 mL/h

### **7.1.3 Chemikalien und Lösungsmittel**

Alle Chemikalien und Lösungsmittel wurden von folgenden Firmen bezogen:

Acros Organics, Geel, Belgien  
Lancaster, Frankfurt / Main, Deutschland  
Sigma-Aldrich, Deisenhofen, Deutschland  
VWR International, Darmstadt, Deutschland

#### Trocknungsprotokoll:

Aceton wurde über  $\text{CaSO}_4 \times 0.5 \text{H}_2\text{O}$  abdestilliert. Ethanol und Methanol wurden chemisch mit Magnesiumspänen getrocknet und nachfolgend abdestilliert. DMF wurde über Phosphorpentoxid refluxiert und bei 40 mbar destilliert. THF wurde zwei Stunden über einer Na/K-Legierung refluxiert und anschließend im Vakuum abdestilliert.

Alle oben aufgeführten Lösungsmittel wurden im Anschluss über Molekularsieb unter Argonatmosphäre aufbewahrt.

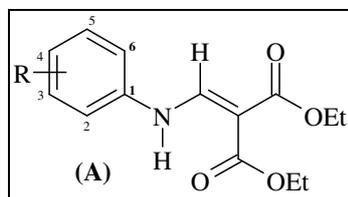
Für die Reaktionen wurde ausschließlich demineralisiertes Wasser verwendet.

#### 7.1.4 Abkürzungen

|                    |                              |
|--------------------|------------------------------|
| Ac <sub>2</sub> O: | Acetanhydrid                 |
| Äq.:               | Äquivalente                  |
| ATP:               | Adenosintriphosphat.         |
| ber.:              | berechnet                    |
| dem.:              | demineralisiert              |
| DMF:               | Dimethylformamid             |
| DMSO:              | Dimethylsulfoxid             |
| DNA:               | Desoxyribonukleinsäure       |
| Ed.:               | Edukt                        |
| EMME:              | Diethylethoxymethylenmalonat |
| EtI:               | Ethyljodid                   |
| EtOAc:             | Ethylacetat                  |
| EtOH:              | Ethanol                      |
| FM:                | Fließmittel                  |
| gef.:              | gefunden                     |
| konz.:             | konzentriert                 |
| MeOH:              | Methanol                     |
| MHK:               | minimale Hemmkonzentration   |
| NBS:               | <i>N</i> -Bromsuccinimid     |
| NIQ:               | Naphthylisochinolin          |
| PhOPh:             | Diphenylether                |
| Pr.:               | Produkt                      |
| Rf:                | Retentionsfaktor             |
| RNS:               | Ribonukleinsäure             |
| TBAB:              | Tetrabutylamoniumbromid      |
| TFA:               | Trifluoressigsäure           |
| THF:               | Tetrahydrofuran              |

## 7.2 Darstellung der 4-Chinolon-Grundkörper

### 7.2.1 Synthese der Anilinomethylenmalonsäurediethylester **1-19**<sup>111</sup>



#### Allgemeine Vorschrift:

Das entsprechende Anilin-Derivat (siehe Tabelle 33) wird mit 1.05 Äquivalenten EMME sowie 50 ml Toluol versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels DC (Kieselgel, Cyclohexan / EtOAc 8:2). Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das Rohprodukt mit kaltem Diethylether gewaschen und das Produkt im Vakuum getrocknet. Man erhält die Anilinomethylenmalonsäurediethylester **1-19** (Tabelle 32) in Ausbeuten zwischen 74-98 %. Die analytische Daten sind Tabelle 34, die spektroskopischen Daten Tabelle 35 und Tabelle 36 zu entnehmen.

**Tabelle 32** Übersicht der synthetisierten Anilinomethylenmalonsäurediethylester **1-19**:

| Verbindung                          |   |
|-------------------------------------|---|
| <b>1</b> ( $R^4=F$ )                | 2-(4-Fluor-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester              |
| <b>2</b> ( $R^3=F$ )                | 2-(3-Fluor-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester              |
| <b>3</b> ( $R^2=F$ )                | 2-(2-Fluor-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester              |
| <b>4</b> ( $R^4=CF_3$ )             | 2-(4-Trifluormethyl-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester     |
| <b>5</b> ( $R^3=CF_3$ )             | 2-(3-Trifluormethyl-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester     |
| <b>6</b> ( $R^2=CF_3$ )             | 2-(2-Trifluormethyl-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester     |
| <b>7</b> ( $R^4=CN$ )               | 2-(4-Cyano-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester              |
| <b>8</b> ( $R^3=CN$ )               | 2-(3-Cyano-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester              |
| <b>9</b> ( $R^4=CN, R^3=Cl$ )       | 2-(3-Chlor,4-cyano-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester      |
| <b>10</b> ( $R=H$ )                 | Anilinomethylenmalonsäurediethylester                               |
| <b>11</b> ( $R^4=CONH_2$ )          | 2-(4-Carbamoyl-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester          |
| <b>12</b> ( $R^4=CH_2NH_2$ )        | 2-(4-Aminomethyl-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester        |
| <b>13</b> ( $R^2=OCH_3, R^4=NO_2$ ) | 2-(2-Methoxy-4-nitro-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester    |
| <b>14</b> ( $R^3=NO_2, R^4=Cl$ )    | 2-(4-Chlor-3-nitro-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester      |
| <b>15</b> ( $R^3=Cl, R^4=F$ )       | 2-(3-Chlor,4-fluor-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester      |
| <b>16</b> ( $R^2=Cl, R^3=Cl$ )      | 2-(2,3-Dichlor-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester          |
| <b>17</b> ( $R^4=Oxo-phenyl$ )      | 2-[(Phenyl-oxo-)phenylamino-]methylenmalonsäurediethylester         |
| <b>18</b> ( $R^2=CH_2OH$ )          | 2-(2-Hydroxymethyl-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester      |
| <b>19</b> ( $R^3=OH, R^4=COOH$ )    | 2-(4-Carboxyl,3-hydroxy-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester |

**Tabelle 33** Reaktionsdaten der Anilinomethylenmalonsäurediethylester-Derivate A:

| Verbindung<br>(Substitutionsmuster)   | Ansatzgröße            | Ausbeute [Lit.]                        | Reaktionszeit<br>/ Rf-Wert* |
|---|------------------------|--|-----------------------------|
| <b>1</b><br>R <sup>4</sup> =F   | 22.20 g<br>(0.200 mol) | 51.70 g,<br>92 % [75 %] <sup>125</sup> | 26 h / 0.23                 |
| <b>2</b><br>R <sup>3</sup> =F   | 5.00 g<br>(0.045 mol)  | 10.76 g,<br>90 % [65 %] <sup>125</sup> | 30 h / 0.32                 |
| <b>3</b><br>R <sup>2</sup> =F   | 25.00 g<br>(0.225 mol) | 57.59 g,<br>91 % [92 %] <sup>125</sup> | 30 h / 0.28                 |
| <b>4</b><br>R <sup>4</sup> =CF <sub>3</sub>                                     | 13.00 g<br>(0.080 mol) | 25.40 g,<br>95 %                       | 24 h / 0.29                 |
| <b>5</b><br>R <sup>3</sup> =CF <sub>3</sub>                                     | 30.00 g<br>(0.186 mol) | 53.68 g,<br>87 %                       | 16 h / 0.27                 |
| <b>6</b><br>R <sup>2</sup> =CF <sub>3</sub>                                     | 6.40 g<br>(0.040 mol)  | 11.70 g,<br>89 %                       | 16 h / 0.27                 |
| <b>7</b><br>R <sup>4</sup> =CN  | 8.00 g<br>(0.067 mol)  | 17.00 g,<br>87 % [86 %] <sup>126</sup> | 30 h / 0.14                 |
| <b>8</b><br>R <sup>3</sup> =CN  | 20.00 g<br>(0.170 mol) | 46.39 g,<br>95 %                       | 30 h / 0.14                 |
| <b>9</b><br>R <sup>4</sup> =CN, R <sup>3</sup> =Cl                              | 9.50 g<br>(0.062 mol)  | 19.52 g,<br>97 %                       | 24 h / 0.30                 |
| <b>10</b><br>R=H  | 5.00 g<br>(0.050 mol)  | 13.19 g,<br>97 % [92 %] <sup>126</sup> | 24 h / 0.36                 |
| <b>11</b><br>R <sup>4</sup> =CONH <sub>2</sub>                                  | 5.00 g<br>(0.037 mol)  | 10.59 g,<br>94 %                       | 24 h / 0.06                 |
| <b>12</b><br>R <sup>4</sup> =CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                    | 5.00 g<br>(0.041 mol)  | 8.86 g,<br>74 %                        | 24 h / 0.10                 |
| <b>13</b><br>R <sup>2</sup> =OCH <sub>3</sub> , R <sup>4</sup> =NO <sub>2</sub> | 12.00 g<br>(0.072 mol) | 23.03 g,<br>95 %                       | 24 h / 0.18                 |
| <b>14</b><br>R <sup>3</sup> =NO <sub>2</sub> , R <sup>4</sup> =Cl               | 8.50 g<br>(0.052 mol)  | 16.41 g,<br>97 %                       | 24 h / 0.20                 |
| <b>15</b><br>R <sup>3</sup> =Cl, R <sup>4</sup> =F                              | 25.00 g<br>(0.171 mol) | 46.65 g,<br>86 % [80 %] <sup>127</sup> | 24 h / 0.31                 |
| <b>16</b><br>R <sup>2</sup> =Cl, R <sup>3</sup> =Cl                             | 25.00 g<br>(0.154 mol) | 50.25 g,<br>98 %                       | 24 h / 0.29                 |
| <b>17</b><br>R <sup>4</sup> =Oxo-phenyl   | 5.00 g<br>(0.026 mol)  | 8.71 g,<br>93 %                        | 24 h / 0.20                 |
| <b>18</b><br>R <sup>2</sup> =CH <sub>2</sub> OH                                 | 5.00 g<br>(0.041 mol)  | 9.91 g,<br>83 %                        | 16 h / 0.12                 |
| <b>19</b><br>R <sup>3</sup> =OH, R <sup>4</sup> =COOH                           | 7.30 g<br>(0.048 mol)  | 14.07 g,<br>91 %                       | 24 h / 0.05                 |

Rf-Wert (Kieselgel, Cyclohexan / EtOAc 8:2)

**Tabelle 34** Analytische Daten der Anilinomethylenmalonsäurediethylester-Derivate A:

| Verb. | IR-Daten: $\nu$ [cm <sup>-1</sup> ]                                     | Schmelzpunkt [Lit.],<br>Aussehen der Substanz           | MW [g/mol],<br>(Summenformel)   |
|-------|---|---|---|
| 1     | 3143, 2979, 1680, 1636, 1591, 1442,<br>1344, 1246, 1214, 1101, 828, 793 | 72 °C [70 °C] <sup>125</sup> ,<br>weiße Kristalle       | 281.3<br>(C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> FNO <sub>4</sub> )                |
| 2     | 3079, 2983, 1678, 1644, 1581, 1426,<br>1321, 1217, 1097, 1018, 796, 774 | 48 °C [47 °C] <sup>126</sup><br>beige Kristalle         | 281.3<br>(C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> FNO <sub>4</sub> )                |
| 3     | 3156, 2982, 1680, 1608, 1579, 1425,<br>1245, 1092, 1018, 800, 747       | 84 °C [82 °C] <sup>128</sup> ,<br>weiße Kristalle       | 281.3<br>(C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> FNO <sub>4</sub> )                |
| 4     | 3065, 2982, 1707, 1648, 1582, 1375,<br>1307, 1113, 1062, 794            | 95 °C,<br>hellgelbes Pulver                             | 331.3<br>(C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> )  |
| 5     | 3239, 3067, 2981, 1676, 1644, 1462,<br>1322, 1228, 1093, 1018, 790      | 46 °C,<br>gelbes Pulver                                 | 331.3<br>(C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> )  |
| 6     | 3179, 2990, 1708, 1653, 1623, 1599,<br>1417, 1313, 1213, 1079, 751      | 100 °C,<br>weiße Kristalle                              | 331.3<br>(C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> )  |
| 7     | 3174, 2985, 2224, 1681, 1643, 1593,<br>1440, 1414, 1342, 1093, 834, 795 | 115 °C,<br>hellgelbes Pulver                            | 288.3<br>(C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> )   |
| 8     | 3145, 2985, 2240, 1685, 1638, 1465,<br>1404, 1344, 1092, 995, 898, 783  | 119 °C [114 °C] <sup>126</sup> ,<br>beiges Pulver       | 288.3<br>(C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> )   |
| 9     | 3231, 3085, 2988, 2911, 2229, 1724,<br>1591, 1410, 1307, 1228, 933, 795 | 123 °C,<br>beiges Pulver                                | 322.7<br>(C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ) |
| 10    | 3207, 3019, 2988, 1684, 1596, 1423,<br>1306, 1240, 1099, 990, 796       | 50 °C [49 °C] <sup>126</sup> ,<br>beige Kristalle       | 263.3<br>(C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> )                 |
| 11    | 3399, 3204, 2983, 1668, 1625, 1569,<br>1389, 1242, 1100, 981, 844       | 214-216 °C,<br>beiges Pulver                            | 306.3<br>(C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> )   |
| 12    | 3391, 3067, 2962, 1695, 1563, 1380,<br>1211, 1112, 974, 821             | > 350 °C,<br>beiges Pulver                              | 292.3<br>(C <sub>15</sub> H <sub>2</sub> ON <sub>2</sub> O <sub>4</sub> )   |
| 13    | 3077, 2983, 2903, 1692, 1643, 1593,<br>1535, 1406, 1246, 1096, 798      | 150-151 °C,<br>gelbes Pulver                            | 338.3<br>(C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> )   |
| 14    | 3083, 2982, 2902, 1689, 1589, 1520,<br>1336, 1234, 1020, 798            | 134 °C,<br>beiges Pulver                                | 342.7<br>(C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ) |
| 15    | 3262, 3076, 2977, 1718, 1656, 1582,<br>1505, 836, 794                   | 59 °C [60 °C] <sup>127</sup> ,<br>weiße Kristalle       | 315.7<br>(C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> ClFNO <sub>4</sub> )              |
| 16    | 3158, 3086, 2983, 2909, 2871, 1687,<br>1649, 1582, 1480, 797, 762       | 100-101 °C [100 °C] <sup>128</sup> ,<br>beige Kristalle | 332.2<br>(C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>4</sub> ) |
| 17    | 3053, 2980, 1719, 1650, 1590, 1443,<br>1235, 1073, 1022, 793, 698       | 28-30 °C,<br>rotbraune Kristalle                        | 353.4<br>(C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> )                 |
| 18    | 3339, 3180, 2977, 1679, 1577, 1419,<br>1258, 1093, 1012, 801, 753       | 87-89 °C,<br>weißes Pulver                              | 293.3<br>(C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> )                 |
| 19    | 3071, 2963, 1671, 1581, 1310, 1267,<br>1073, 798                        | 210 °C,<br>weißes Pulver                                | 323.3<br>(C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>7</sub> )                 |

**Tabelle 35**  $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Anilinomethylenmalonsäurediethylester-Derivate **A** –  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] /  $J$  [Hz]:

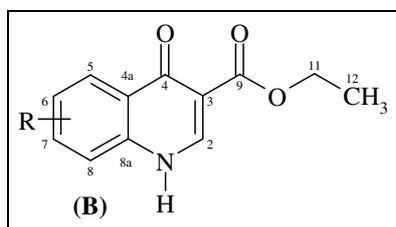
| Verb.  | $\underline{\text{NH}}$   | $\text{N-CH-C-}$<br>( $\text{CO}_2\text{Et}$ ) $_2$ | $\underline{\text{H}}_{\text{arom}} / \underline{\text{H}}_{\text{Substituent}}$   | $-(\text{CO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3)_2$ | $-(\text{CO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3)_2$ |
|--|---------------------------|---|--|--|--|
| <b>1</b><br>$\text{R}^4=\text{F}$                                    | 10.68 (d,<br>$^3J=14.0$ ) | 8.32 (d,<br>$^3J=14.0$ )                            | 7.52-7.49 (m, 2H),<br>7.33-7.28 (m, 2H)  | 4.20, 4.11 (q,<br>$^3J=7.0$ , 2H)          | 1.26, 1.25 (t,<br>$^3J=7.0$ , 3H)          |
| <b>2</b><br>$\text{R}^3=\text{F}$                                    | 10.65 (d,<br>$^3J=12.6$ ) | 8.36 (d,<br>$^3J=12.6$ )                            | 7.39 (dd, $^3J=8.1$ , $^3J_{\text{F,H}}=8.1$ , 1H),<br>7.32 (d, $^3J_{\text{F,H}}=11.1$ , 1H), 7.10 (d,<br>$^3J=8.1$ , 1H), 6.94 (t, $^3J=8.1$ , 1H) | 4.20, 4.12 (q,<br>$^3J=7.0$ , 2H)          | 1.26, 1.24 (t,<br>$^3J=7.0$ , 3H)          |
| <b>3</b><br>$\text{R}^2=\text{F}$                                    | 10.91 (d,<br>$^3J=13.5$ ) | 8.48 (d,<br>$^3J=13.5$ )                            | 7.66-7.62 (m, 1H), 7.35 (ddd,<br>$^3J_{\text{F,H}}=11.4$ , $^3J=8.1$ , $^4J=1.5$ , 1H),<br>7.27-7.24 (m, 1H), 7.21-7.17 (m,<br>1H)                   | 4.22, 4.14 (q,<br>$^3J=7.0$ , 2H)          | 1.26, 1.25 (t,<br>$^3J=7.0$ , 3H)          |
| <b>4</b><br>$\text{R}^4=\text{CF}_3$                                 | 10.71 (d,<br>$^3J=11.5$ ) | 8.42 (d,<br>$^3J=11.5$ )                            | 7.72 (d, $^3J=8.5$ , 2H),<br>7.57 (d, $^3J=8.5$ , 2H)  | 4.22, 4.14 (q,<br>$^3J=7.0$ , 2H)          | 1.26, 1.25 (t,<br>$^3J=7.0$ , 3H)          |
| <b>5</b><br>$\text{R}^3=\text{CF}_3$                                 | 10.71 (d,<br>$^3J=13.6$ ) | 8.41 (d,<br>$^3J=13.6$ )                            | 7.81 (s, 1H), 7.68 (b, 1H), 7.60 (t,<br>$^3J=8.0$ , 1H), 7.47 (d, $^3J=8.0$ , 1H)  | 4.22, 4.14 (q,<br>$^3J=7.0$ , 2H)          | 1.26, 1.24 (t,<br>$^3J=7.0$ , 3H)          |
| <b>6</b><br>$\text{R}^2=\text{CF}_3$                                 | 11.26 (d,<br>$^3J=12.6$ ) | 8.48 (d,<br>$^3J=12.6$ )                            | 7.77-7.73 (m, 3H),<br>7.40-7.36 (m, 1H)  | 4.23, 4.15 (q,<br>$^3J=7.0$ , 2H)          | 1.26, 1.25 (t,<br>$^3J=7.0$ , 3H)          |
| <b>7</b><br>$\text{R}^4=\text{CN}$                                   | 10.68 (d,<br>$^3J=13.4$ ) | 8.40 (d,<br>$^3J=13.4$ )                            | 7.82 (d, $^3J=7.0$ , 2H),<br>7.56 (d, $^3J=7.0$ , 2H)  | 4.22, 4.14 (q,<br>$^3J=7.0$ , 2H)          | 1.27, 1.25 (t,<br>$^3J=7.0$ , 3H)          |
| <b>8</b><br>$\text{R}^3=\text{CN}$                                   | 10.68 (d,<br>$^3J=13.6$ ) | 8.40 (d,<br>$^3J=13.6$ )                            | 7.92 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H),<br>7.56-7.54 (m, 2H)  | 4.22, 4.14 (q,<br>$^3J=6.8$ , 2H)          | 1.27, 1.26 (t,<br>$^3J=6.8$ , 3H)          |
| <b>9</b><br>$\text{R}^4=\text{CN}$ , $\text{R}^3=\text{Cl}$          | 10.62 (s)                 | 8.35 (s)  | 7.91 (d, $^3J=8.6$ , 1H), 7.87 (d,<br>$^4J=1.9$ , 1H), 7.53 (dd, $^3J=8.6$ ,<br>$^4J=1.9$ , 1H)  | 4.22, 4.14 (q,<br>$^3J=7.0$ , 2H)          | 1.26, 1.25 (t,<br>$^3J=7.0$ , 3H)          |
| <b>10</b><br>$\text{R}=\text{H}$                                     | 10.69 (d,<br>$^3J=13.9$ ) | 8.41 (d,<br>$^3J=13.9$ )                            | 7.45-7.15 (m, 5H)  | 4.21, 4.12 (q,<br>$^3J=7.1$ , 2H)          | 1.26, 1.24 (t,<br>$^3J=7.1$ , 3H)          |
| <b>11</b><br>$\text{R}^4=\text{CONH}_2$                              | 10.72 (d,<br>$^3J=13.6$ ) | 8.44 (d,<br>$^3J=13.6$ )                            | 7.92 (s, 1H, R-CO-NH $_2$ ), 7.90 (d,<br>$^3J=8.8$ , 2H), 7.43 (d, $^3J=8.8$ , 2H),<br>7.29 (s, 1H, R-CO-NH $_2$ .)                                  | 4.22, 4.14 (q,<br>$^3J=6.8$ , 2H)          | 1.25, 1.27 (t,<br>$^3J=6.8$ , 3H)          |
| <b>12</b><br>$\text{R}^4=\text{CH}_2\text{NH}_2$                     | 10.81 (d,<br>$^3J=13.6$ ) | 8.43 (d,<br>$^3J=13.6$ )                            | 7.77 (b, R-CH $_2$ -NH $_2$ ), 6.83-6.78<br>(m, 2H), 6.35-6.31 (m, 2H), 3.91<br>(s, 2H, R-CH $_2$ -NH $_2$ )   | 4.21, 4.13 (q,<br>$^3J=6.9$ , 2H)          | 1.26, 1.24 (t,<br>$^3J=6.9$ , 3H)          |
| <b>13</b><br>$\text{R}^2=\text{OCH}_3$ ,<br>$\text{R}^4=\text{NO}_2$ | 11.08 (d,<br>$^3J=13.4$ ) | 8.54 (d,<br>$^3J=13.4$ )                            | 7.92 (dd, $^3J=9.0$ , $^4J=2.3$ , 1H),<br>7.86 (d, $^4J=2.3$ , 1H), 7.72 (d,<br>$^3J=9.0$ , 1H), 4.05 (s, 3H, OCH $_3$ )                             | 4.23, 4.16 (q,<br>$^3J=7.1$ , 2H)          | 1.27, 1.26 (t,<br>$^3J=7.1$ , 3H)          |
| <b>14</b><br>$\text{R}^3=\text{NO}_2$ , $\text{R}^4=\text{Cl}$       | 10.70 (s)                 | 8.33<br>(s)   | 8.20 (s, 1H), 7.73 (s, 2H)   | 4.22, 4.14 (q,<br>$^3J=7.1$ , 2H)          | 1.26, 1.24 (t,<br>$^3J=7.1$ , 3H)          |
| <b>15</b><br>$\text{R}^3=\text{Cl}$ , $\text{R}^4=\text{F}$          | 10.61 (d,<br>$^3J=13.6$ ) | 8.29 (d,<br>$^3J=13.6$ )                            | 7.74-7.72 (m, H-5), 7.42-7.40 (m,<br>2H, H-2/H-6)  | 4.20, 4.12 (q,<br>$^3J=7.1$ , 2H)          | 1.26, 1.24 (t,<br>$^3J=7.1$ , 3H)          |
| <b>16</b><br>$\text{R}^2=\text{Cl}$ , $\text{R}^3=\text{Cl}$         | 11.20 (d,<br>$^3J=13.1$ ) | 8.46 (d,<br>$^3J=13.1$ )                            | 7.60 (dd, $^3J=7.3$ , $^4J=2.0$ , H-3),<br>7.40-7.34 (m, 2H, H-4/H-5)  | 4.22, 4.14 (q,<br>$^3J=7.1$ , 2H)          | 1.26, 1.25 (t,<br>$^3J=7.1$ , 3H)          |
| <b>17</b><br>$\text{R}^4=\text{CO-phenyl}$                           | 10.75 (d,<br>$^3J=13.6$ ) | 8.43 (d,<br>$^3J=13.6$ )                            | 7.77-7.64 (m, 5H, H $_{\text{phenyl}}$ ), 7.56-<br>7.49 (m, 4H)  | 4.22, 4.14 (q,<br>$^3J=7.1$ , 2H)          | 1.26, 1.25 (t,<br>$^3J=7.1$ , 3H)          |
| <b>18</b><br>$\text{R}^2=\text{CH}_2\text{OH}$                       | 11.40 (d,<br>$^3J=13.6$ ) | 8.43 (d,<br>$^3J=13.6$ )                            | 7.31 (dd, $^3J=7.7$ , $^4J=1.0$ , 1H),<br>7.22-7.19 (m, 3H), 5.39 (s, 1H,<br>OH), 4.72 (s, 2H, -CH $_2$ -OH)   | 4.24, 4.17 (q,<br>$^3J=7.3$ , 2H)          | 1.29, 1.26 (t,<br>$^3J=7.3$ , 3H)          |
| <b>19</b><br>$\text{R}^3=\text{OH}$ ,<br>$\text{R}^4=\text{COOH}$    | 10.57 (d,<br>$^3J=13.6$ ) | 8.37 (d,<br>$^3J=13.6$ )                            | 11.51 (b, 1H, COOH), 7.77 (d,<br>$^3J=8.6$ , H-5), 6.95 (d, $^4J=2.2$ , H-<br>2), 6.91 (dd, $^3J=8.6$ , $^4J=2.2$ , H-6)                             | 4.22, 4.14 (q,<br>$^3J=7.1$ , 2H)          | 1.26, 1.25 (t,<br>$^3J=7.1$ , 3H)          |

## EXPERIMENTELLER TEIL

**Tabelle 36**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten der Anilinomethylenmalonsäurediethylester-Derivate **A** -  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] / J [Hz]:

| Verb. | ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ) <sub>2</sub> | NH-<br>$\text{CH}=\text{C}$ - | $\underline{\text{C}}_{\text{arom}} / \underline{\text{C}}_{\text{Substituent}}$   | $\underline{\text{C}}$ -<br>( $\text{CO}_2\text{Et}$ ) <sub>2</sub> | $\text{OCH}_2$ -<br>$\text{CH}_3$ ) <sub>2</sub> | $\text{OCH}_2$ -<br>$\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) <sub>2</sub> |
|-------|---|-------------------------------|--|---|--|---|
| 1     | 167.2,<br>164.9                         | 151.7                         | 159.2 (d, $^1J_{\text{C,F}}=241.5$ , 1C), 136.1 (d, $^4J_{\text{C,F}}=2.0$ , 1C), 119.7 (d, $^2J_{\text{C,F}}=22.0$ , 2C), 116.2 (d, $^3J_{\text{C,F}}=8.0$ , 2C)  | 93.1  | 59.6,<br>59.4                                    | 14.2<br>(2C)  |
| 2     | 167.2,<br>164.9                         | 150.7                         | 162.9 (d, $^1J_{\text{C,F}}=243.7$ , 1C), 141.4 (d, $^3J_{\text{C,F}}=11.0$ , 1C), 131.3 (d, $^3J_{\text{C,F}}=9.5$ , 1C), 113.5 (1C), 111.0 (d, $^2J_{\text{C,F}}=21.2$ , 1C), 104.9 (d, $^2J_{\text{C,F}}=26.3$ , 1C)      | 94.3  | 59.8,<br>59.6                                    | 14.2<br>(2C)  |
| 3     | 167.7,<br>164.5                         | 151.0                         | 152.2 (d, $^1J_{\text{C,F}}=243.7$ , 1C), 127.3 (d, $^2J_{\text{C,F}}=10.0$ , 1C), 125.5 (d, $^4J_{\text{C,F}}=3.5$ , 1C), 125.3 (d, $^3J_{\text{C,F}}=7.5$ , 1C), 117.6 (1C), 116.0 (d, $^2J_{\text{C,F}}=19.0$ , 1C)       | 94.5  | 59.9,<br>59.6                                    | 14.2,<br>14.1   |
| 4     | 166.9,<br>164.8                         | 149.9                         | 143.0 (1C), 126.7 (q, $^3J_{\text{C,F}}=3.5$ , 2C), 124.3 (q, $^2J_{\text{C,F}}=32.2$ , 1C), 124.2 (q, $^1J_{\text{C,F}}=271.5$ , $\text{CF}_3$ ), 117.7 (2C)  | 95.4  | 59.9,<br>59.7                                    | 14.2,<br>14.1   |
| 5     | 166.9,<br>164.9                         | 150.5                         | 140.4 (1C), 130.6 (1C), 130.2 (q, $^2J_{\text{C,F}}=32.0$ , 1C), 123.8 (q, $^1J_{\text{C,F}}=272.5$ , $\text{CF}_3$ ), 121.1 (1C), 120.5 (1C), 114.6 (1C)  | 94.7  | 59.7,<br>59.6                                    | 14.2,<br>14.1   |
| 6     | 167.8,<br>164.4                         | 151.9                         | 137.0 (1C), 134.5 (1C), 126.7 (q, $^3J_{\text{C,F}}=5.5$ , 1C), 124.9 (1C), 123.8 (q, $^1J_{\text{C,F}}=275.2$ , $\text{CF}_3$ ), 118.9 (1C), 117.8 (q, $^2J_{\text{C,F}}=29.6$ , 1C)  | 95.6  | 60.1,<br>59.7                                    | 14.2,<br>14.1   |
| 7     | 166.7,<br>164.7                         | 149.3                         | 143.4 (1C), 133.8 (2C), 118.8 (CN), 117.8 (2C), 105.9 (1C)   | 96.2  | 59.9,<br>59.7                                    | 14.2,<br>14.1   |
| 8     | 166.9,<br>164.8                         | 150.4                         | 140.4 (1C), 130.7 (1C), 127.7 (1C), 122.4 (1C), 120.9 (1C), 118.3 (CN), 112.4 (1C)   | 95.0  | 59.8,<br>59.6                                    | 14.2,<br>14.1   |
| 9     | 166.4,<br>164.6                         | 148.6                         | 144.8 (1C), 136.6 (1C), 135.5 (1C), 118.2 (1C), 116.3 (1C), 116.2 (CN), 106.0 (1C)   | 97.5  | 60.1,<br>59.9                                    | 14.2,<br>14.1   |
| 10    | 167.3,<br>164.9                         | 151.1                         | 139.4 (1C), 129.7 (2C), 124.6 (2C), 117.6 (1C)   | 93.2  | 59.6,<br>59.4                                    | 14.2,<br>14.1   |
| 11    | 167.0,<br>164.8                         | 150.3                         | 167.1 (CO-NH <sub>2</sub> ), 141.7 (1C), 130.0 (1C), 129.1 (2C), 116.7 (2C)  | 94.5  | 59.8,<br>59.6                                    | 14.2,<br>14.1   |
| 12    | 168.9,<br>165.5                         | 152.8                         | 142.4 (1C), 131.6 (1C), 127.7 (2C), 116.1 (2C), 52.4 (R-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> )   | 93.9  | 61.8,<br>61.6                                    | 14.2,<br>14.1   |
| 13    | 167.1,<br>164.5                         | 148.5                         | 147.6 (1C), 143.0 (1C), 134.2 (1C), 117.6 (1C), 113.7 (1C), 106.7 (1C), 56.9 (OCH <sub>3</sub> )   | 97.0  | 60.2,<br>59.9                                    | 14.2,<br>14.1   |
| 14    | 166.6,<br>164.8                         | 149.8                         | 148.1 (1C), 139.8 (1C), 132.3 (1C), 122.5 (1C), 119.0 (1C), 114.4 (1C)   | 96.0  | 59.9,<br>59.7                                    | 14.2,<br>14.1   |
| 15    | 166.9,<br>164.9                         | 151.2                         | 154.2 (d, $^1J_{\text{C,F}}=273.7$ , C-4), 137.1 (d, $^3J_{\text{C,F}}=2.9$ , C-1), 120.2 (d, $^2J_{\text{C,F}}=18.3$ , C-3), 119.9 (C-2), 118.3 (d, $^3J_{\text{C,F}}=7.3$ , C-6), 117.5 (d, $^2J_{\text{C,F}}=22.0$ , C-5) | 94.2  | 59.7,<br>59.5                                    | 14.2,<br>14.1   |
| 16    | 167.6,<br>164.3                         | 150.0                         | 137.6 (C-1), 132.4 (C-5), 129.0 (C-3), 125.2 (C-4), 120.4 (C-6), 114.9 (C-2)   | 95.8  | 60.1,<br>59.8                                    | 14.2,<br>14.1   |
| 17    | 166.9,<br>164.7                         | 149.6                         | 149.6 (1C), 143.1 (1C), 137.4 (1C), 132.3 (1C), 131.7 (2C), 129.3 (2C), 128.5 (2C), 116.8 (2C)   | 95.5  | 59.9,<br>59.7                                    | 14.2,<br>14.1   |
| 18    | 167.1,<br>165.8                         | 150.9                         | 141.5 (1C), 136.2 (1C), 128.8 (1C), 128.4 (1C), 118.7 (1C), 116.5 (1C), 63.3 (CH <sub>2</sub> -OH)   | 92.0  | 60.7,<br>59.9                                    | 14.3,<br>14.2   |
| 19    | 166.7,<br>164.7                         | 149.1                         | 171.5 (COOH), 160.7 (C-3), 145.4 (C-1), 131.9 (C-5), 108.7 (C-4), 108.3 (C-6), 104.4 (C-2)   | 95.7  | 59.9,<br>59.7                                    | 14.2,<br>14.1   |

### 7.2.2 Synthese der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **20-32, 35-40**<sup>111</sup>



#### Allgemeine Vorschrift:

Die Anilinomethylenmalonsäurediethylester **1-19** (siehe Tabelle 38) werden mit der gleichen Gewichtsmenge PhOPh versetzt und bei 220-230 °C gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels DC (Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1). Nach beendeter Reaktion lässt man auf Raumtemperatur abkühlen, versetzt mit kaltem PhOPh und lässt drei Stunden bei 5 °C stehen. Der Niederschlag wird mit kaltem Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet, man erhält die 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **20-32, 35-40** (Tabelle 37) in Ausbeuten zwischen 55-90 %. Die analytischen Daten sind Tabelle 39, die spektroskopischen Daten Tabelle 40 und Tabelle 41 zu entnehmen.

**Tabelle 37** Übersicht der synthetisierten 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **B**:

| Verbindung   |  |
|--|--|
| <b>20</b> ( $R^6=F$ )  | 6-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester   |
| * <b>21</b> ( $R^5=F$ ) /<br><b>22</b> ( $R^7=F$ )                       | 5-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester /<br>7-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester                   |
| <b>23</b> ( $R^8=F$ )  | 8-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester   |
| <b>24</b> ( $R^6=CF_3$ )   | 1,4-Dihydro-4-oxo-6-trifluormethyl-chinolin-3-carbonsäureethylester  |
| * <b>25</b> ( $R^5=CF_3$ ) /<br><b>26</b> ( $R^7=CF_3$ )                 | 1,4-Dihydro-4-oxo-5-trifluormethyl-chinolin-3-carbonsäureethylester /<br>1,4-Dihydro-4-oxo-7-trifluormethyl-chinolin-3-carbonsäureethylester |
| <b>27</b> ( $R^8=CF_3$ )   | 8-Trifluormethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester  |
| <b>28</b> ( $R^6=CN$ )   | 6-Cyano-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester   |
| * <b>29</b> ( $R^5=CN$ ) /<br><b>30</b> ( $R^7=CN$ )                     | 5-Cyano-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester /<br>7-Cyano-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester                   |
| <b>31</b> ( $R^6=CN, R^7=Cl$ )   | 7-Chlor-6-cyano-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester   |
| <b>32</b> ( $R=H$ )  | 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester   |
| <b>35</b> ( $R^8=OCH_3, R^6=NO_2$ )                                      | 1,4-Dihydro-8-methoxy-6-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester   |
| * <b>36</b> ( $R^5=NO_2, R^6=Cl$ ) /<br><b>37</b> ( $R^7=NO_2, R^6=Cl$ ) | 6-Chlor-1,4-dihydro-5-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester /<br>6-Chlor-1,4-dihydro-7-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester   |
| * <b>38</b> ( $R^5=Cl, R^6=F$ ) /<br><b>39</b> ( $R^7=Cl, R^6=F$ )       | 5-Chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester /<br>7-Chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester   |
| <b>40</b> ( $R^7=Cl, R^8=Cl$ )   | 7,8-Dichlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester   |
| * Verbindungen wurden als Gemisch aus Stellungsisomeren erhalten         |  |

**Tabelle 38** Reaktionsdaten der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **B**:

| Verbindung   | Ansatz                            | Ausbeute [Lit.]                       | Reaktionszeit / Rf-Wert** |
|--|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| <b>20</b><br>(R <sup>6</sup> =F)   | <b>1</b> (10.10 g;<br>35.9 mmol)  | 7.28 g,<br>86 % [60 %] <sup>125</sup> | 80 min<br>/ 0.75          |
| <b>21 / 22</b><br>(R <sup>5/7</sup> =F)*   | <b>2</b> (5.20 g;<br>18.5 mmol)   | 3.53 g,<br>82 % [60 %] <sup>125</sup> | 55 min<br>/ 0.76          |
| <b>23</b><br>(R <sup>8</sup> =F)   | <b>3</b> (10.50 g;<br>37.3 mmol)  | 7.03 g,<br>90 % [65 %] <sup>125</sup> | 65 min<br>/ 0.76          |
| <b>24</b><br>(R <sup>6</sup> =CF <sub>3</sub> )                                    | <b>4</b> (4.00 g;<br>12.1 mmol)   | 2.52 g,<br>73 %                       | 45 min<br>/ 0.75          |
| <b>25 / 26</b><br>(R <sup>5/7</sup> =CF <sub>3</sub> )*                            | <b>5</b> (7.14 g;<br>21.6 mmol)   | 4.32 g,<br>70 %                       | 40 min<br>/ 0.75          |
| <b>27</b><br>(R <sup>8</sup> =CF <sub>3</sub> )                                    | <b>6</b> (4.09 g;<br>12.3 mmol)   | 1.94 g,<br>55 % [83 %] <sup>191</sup> | 40 min<br>/ 0.82          |
| <b>28</b><br>(R <sup>6</sup> =CN)  | <b>7</b> (7.06 g;<br>24.4 mmol)   | 4.63 g,<br>78 % [95 %] <sup>126</sup> | 40 min<br>/ 0.68          |
| <b>29 / 30</b><br>(R <sup>5/7</sup> =CN)*  | <b>8</b> (7.22 g;<br>25.0 mmol)   | 4.78 g,<br>79 %                       | 65 min<br>/ 0.67; 0.64    |
| <b>31</b><br>(R <sup>6</sup> =CN, R <sup>7</sup> =Cl)                              | <b>9</b> (3.55 g;<br>11.1 mmol)   | 2.66 g,<br>88 % [70 %] <sup>136</sup> | 70 min<br>/ 0.75          |
| <b>32</b><br>(R=H)   | <b>10</b> (10.04 g;<br>37.5 mmol) | 5.26 g,<br>63 % [55 %] <sup>126</sup> | 45 min<br>/ 0.70          |
| <b>33</b><br>(R <sup>6</sup> =CONH <sub>2</sub> )                                  | <b>11</b> ( g; mmol)              | Zersetzung                            |                           |
| <b>34</b><br>(R <sup>6</sup> =CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )                    | <b>12</b> ( g; mmol)              | Zersetzung                            |                           |
| <b>35</b><br>(R <sup>8</sup> =OCH <sub>3</sub> , R <sup>6</sup> =NO <sub>2</sub> ) | <b>13</b> (5.08 g;<br>15.5 mmol)  | 3.20 g,<br>73 %                       | 45 min<br>/ 0.88          |
| <b>36 / 37</b><br>(R <sup>5/7</sup> =NO <sub>2</sub> , R <sup>6</sup> =Cl)*        | <b>14</b> (5.14 g;<br>15.0 mmol)  | 3.65 g,<br>82 % [79 %] <sup>136</sup> | 45 min<br>/ 0.73; 0.69    |
| <b>38 / 39</b><br>(R <sup>5/7</sup> =Cl, R <sup>6</sup> =F)*                       | <b>15</b> (5.07 g;<br>16.1 mmol)  | 2.17 g,<br>50 % [59%] <sup>127</sup>  | 90 min<br>/ 0.82; 0.78    |
| <b>40</b><br>(R <sup>8</sup> =Cl, R <sup>7</sup> =Cl)                              | <b>16</b> (7.28 g;<br>21.9 mmol)  | 3.80 g,<br>61 %                       | 65 min<br>/ 0.78          |
| <b>41</b><br>(R <sup>6</sup> =Oxo-phenyl)  | <b>17</b> ( g; mmol)              | keine Cyclisierung                    |                           |
| <b>42</b><br>(R <sup>8</sup> =CH <sub>2</sub> OH)                                  | <b>18</b> ( g; mmol)              | Zersetzung                            |                           |
| <b>43</b><br>(R <sup>5/7</sup> =OH, R <sup>6</sup> =COOH)                          | <b>19</b> ( g; mmol)              | Zersetzung                            |                           |

\* Verbindungen wurden als Gemisch aus Stellungsisomeren erhalten und ohne Auftrennung für den nächsten Syntheseschritt verwendet.  
\*\* Rf-Werte (Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1)

**Tabelle 39** Analytische Daten der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **B**:

| Verbindung   | IR-Daten: $\nu$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]                               | Schmelzpunkt [Lit.],<br>Aussehen d. Substanz               | MW [g/mol],<br>(Summenformel)                                  |
|--|--|--|--|
| <b>20</b><br>$\text{R}^6=\text{F}$   | 3103, 3087, 2978, 1690, 1615,<br>1589, 1377, 1241, 1190, 1088, 856 | 275-278 °C [275°C] <sup>125</sup> ,<br>beiges Pulver       | 235.2<br>( $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNO}_3$ )          |
| <b>21 / 22</b><br>$\text{R}^{5/7}=\text{F}$                                | Isomerengemisch  | 282-283 °C,<br>weißes Pulver                               | 235.2<br>( $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNO}_3$ )          |
| <b>23</b><br>$\text{R}^8=\text{F}$   | 3170, 3073, 2981, 1681, 1641,<br>1579, 1389, 1247, 1185, 1091, 853 | 206 °C [203 °C] <sup>125</sup> ,<br>weißes Pulver          | 235.2<br>( $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNO}_3$ )          |
| <b>24</b><br>$\text{R}^6=\text{CF}_3$                                      | 3144, 3080, 2990, 1692, 1612,<br>1561, 1378, 1251, 1192, 1099, 860 | 334-335 °C,<br>weißes Pulver                               | 285.2<br>( $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_3$ ) |
| <b>25 / 26</b><br>$\text{R}^{5/7}=\text{CF}_3$                             | Isomerengemisch  | 329-333 °C,<br>weißes Pulver                               | 285.2<br>( $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_3$ ) |
| <b>27</b><br>$\text{R}^8=\text{CF}_3$                                      | 3178, 3099, 2973, 1714, 1613,<br>1572, 1379, 1240, 1186, 1093, 833 | 215-217 °C,<br>weißes Pulver                               | 285.2<br>( $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_3$ ) |
| <b>28</b><br>$\text{R}^6=\text{CN}$  | 3126, 3076, 2992, 2222, 1689,<br>1630, 1557, 1376, 1194, 1087, 835 | 311-312 °C,<br>beiges Pulver                               | 242.2<br>( $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ )  |
| <b>29 / 30</b><br>$\text{R}^{5/7}=\text{CN}$                               | Isomerengemisch  | 294-297 °C, beiges<br>Pulver                               | 242.2<br>( $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ )  |
| <b>31</b><br>$\text{R}^6=\text{CN}, \text{R}^7=\text{Cl}$                  | 3083, 2992, 2231, 1688, 1627,<br>1508, 1378, 1294, 1192, 1024, 867 | 338-339 °C [ $> 300$<br>°C] <sup>136</sup> , beiges Pulver | 276.7<br>( $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_3$ )   |
| <b>32</b><br>$\text{R}=\text{H}$   | 3100, 2974, 1693, 1614, 1583,<br>1375, 1263, 1195, 1091, 863       | 270-272 °C [271<br>°C] <sup>126</sup> , beiges Pulver      | 217.2<br>( $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ )           |
| <b>35</b><br>$\text{R}^8=\text{OCH}_3$ ,<br>$\text{R}^6=\text{NO}_2$       | 3248, 3030, 2921, 1706, 1633,<br>1508, 1454, 1287, 1123, 1026, 870 | $> 350$ °C,<br>gelbes Pulver                               | 292.3<br>( $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6$ )  |
| <b>36 / 37</b><br>$\text{R}^{5/7}=\text{NO}_2$ ,<br>$\text{R}^6=\text{Cl}$ | Isomerengemisch  | $> 350$ °C,<br>braunes Pulver                              | 296.7<br>( $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_5$ )   |
| <b>38 / 39</b><br>$\text{R}^{5/7}=\text{Cl}, \text{R}^6=\text{F}$          | Isomerengemisch  | 310-311 °C [313<br>°C] <sup>128</sup> , weiße Kristalle    | 269.7<br>( $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClFNO}_3$ )           |
| <b>40</b><br>$\text{R}^7=\text{Cl}, \text{R}^8=\text{Cl}$                  | 3146, 3078, 2981, 1707, 1602,<br>1561, 1376, 1277, 1195, 1049, 849 | 281-283 °C [290<br>°C] <sup>128</sup> , beiges Pulver      | 286.1<br>( $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_3$ )   |

**Tabelle 40**  $^1\text{H-NMR}$ -Daten der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **B** -  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] /  $J$  [Hz]:

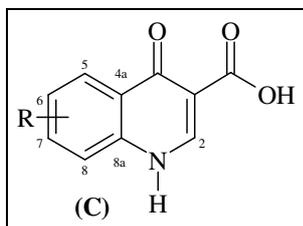
| Verbindung  | NH                               | H <sub>Ringgerüst</sub>  | CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -<br>CH <sub>3</sub> | CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -<br>CH <sub>3</sub> |
|---|----------------------------------|--|---|---|
| <b>20</b><br>R <sup>6</sup> =F  | 12.44<br>(s)                     | 8.57 (s, H-2), 7.80 (dd, <sup>3</sup> J <sub>F,H</sub> =8.8, <sup>4</sup> J=2.9, H-5), 7.71 (dd, <sup>3</sup> J=8.8, <sup>4</sup> J <sub>F,H</sub> =4.6, H-8), 7.62 (dt, <sup>3</sup> J=8.8, <sup>4</sup> J=2.9, H-7)  | 4.21 (q, <sup>3</sup> J=7.0, 2H)                      | 1.28 (t, <sup>3</sup> J=7.0, 3H)                      |
| <b>21</b><br>R <sup>5</sup> =F  | 12.31<br>(s)                     | 8.45 (s, H-2), 7.80 (dd, <sup>3</sup> J <sub>F,H</sub> =8.8, <sup>4</sup> J=2.9, H-5), 7.71 (dd, <sup>3</sup> J=8.8, <sup>4</sup> J <sub>F,H</sub> =4.6, H-8), 7.62 (dt, <sup>3</sup> J=8.8, <sup>4</sup> J=2.9, H-7)  | 4.20 (q, <sup>3</sup> J=7.0, 2H)                      | 1.27 (t, <sup>3</sup> J=7.0, 3H)                      |
| <b>22</b><br>R <sup>7</sup> =F  | 12.31<br>(s)                     | 8.57 (s, H-2), 8.20 (dd, <sup>3</sup> J=8.8, <sup>4</sup> J <sub>F,H</sub> =6.3, H-5), 7.38 (dd, <sup>3</sup> J <sub>F,H</sub> =9.6, <sup>4</sup> J=2.5, H-8), 7.27 (dt, <sup>3</sup> J=8.8, <sup>4</sup> J=2.5, H-6)  | 4.21 (q, <sup>3</sup> J=7.0, 2H)                      | 1.27 (t, <sup>3</sup> J=7.0, 3H)                      |
| <b>23</b><br>R <sup>8</sup> =F  | 11.67<br>(s)                     | 8.49 (b, H-5), 8.47 (b, H-2), 8.13 (d, <sup>3</sup> J=7.5, H-7), 7.58 (t, <sup>3</sup> J=7.5, H-6)   | 4.24 (q, <sup>3</sup> J=7.0, 2H)                      | 1.28 (t, <sup>3</sup> J=7.0, 3H)                      |
| <b>24</b><br>R <sup>6</sup> =CF <sub>3</sub>                                    | 12.49<br>(s)                     | 8.70 (s, H-2), 8.35 (d, <sup>3</sup> J=8.2, H-7), 8.00 (s, H-5), 7.71 (d, <sup>3</sup> J=8.2, H-8)   | 4.24 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                      | 1.29 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)                      |
| <b>25</b><br>R <sup>5</sup> =CF <sub>3</sub>                                    | 12.46<br>(b)                     | 8.52 (s, H-2), 7.90 (t, <sup>3</sup> J=5.3, H-7), 7.82-7.81 (m, H-6 / H-8)   | 4.23 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                      | 1.28 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)                      |
| <b>26</b><br>R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub>                                    | 12.46<br>(b)                     | 8.69 (s, H-2), 8.41 (d, <sup>3</sup> J=8.1, H-5), 8.34 (d, <sup>3</sup> J=8.1, H-6), 7.99 (s, H-8)   | 4.24 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                      | 1.28 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)                      |
| <b>27</b><br>R <sup>8</sup> =CF <sub>3</sub>                                    | 11.62<br>(s)                     | 8.47 (b, 2H, H-2/H-5), 8.12 (d, <sup>3</sup> J=7.6, H-7), 7.58 (t, <sup>3</sup> J=7.6, H-6)  | 4.24 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                      | 1.28 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)                      |
| <b>28</b><br>R <sup>6</sup> =CN   | 12.62<br>(s)                     | 8.64 (b, H-2), 8.49 (d, <sup>4</sup> J=1.8, H-5), 8.07 (dd, <sup>3</sup> J=8.6, <sup>4</sup> J=1.8, H-7), 7.78 (d, <sup>3</sup> J=8.6, H-8)  | 4.24 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                      | 1.29 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)                      |
| <b>29</b><br>R <sup>5</sup> =CN   | 12.63<br>(s)                     | 8.62 (s, H-2), 7.91 (dd, <sup>3</sup> J=7.9, <sup>4</sup> J=1.5, H-8), 7.89 (dd, <sup>3</sup> J=7.9, <sup>4</sup> J=1.5, H-6), 7.83 (t, <sup>3</sup> J=7.9, H-7)   | 4.24 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                      | 1.30 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)                      |
| <b>30</b><br>R <sup>7</sup> =CN   | 12.55<br>(s)                     | 8.66 (s, H-2), 8.27 (d, <sup>3</sup> J=8.3, H-5), 8.10 (d, <sup>4</sup> J=1.3, H-8), 7.77 (dd, <sup>3</sup> J=8.3, <sup>4</sup> J=1.3, H-6)  | 4.23 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                      | 1.28 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)                      |
| <b>31</b><br>R <sup>6</sup> =CN, R <sup>7</sup> =Cl                             | 12.60<br>(s)                     | 8.66 (s, H-2), 8.56 (s, H-5), 7.88 (s, H-8)  | 4.23 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                      | 1.28 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)                      |
| <b>32</b><br>R=H  | 12.30<br>(s)                     | 8.54 (s, H-2), 8.16 (dd, <sup>3</sup> J=8.0, <sup>4</sup> J=1.30, H-5), 7.70 (ddd, <sup>3</sup> J=8.1, <sup>3</sup> J=7.1, <sup>4</sup> J=1.3, H-7), 7.61 (dd, <sup>3</sup> J=8.1, H-8), 7.41 (ddd, <sup>3</sup> J=8.0, <sup>3</sup> J=7.1, <sup>4</sup> J=1.0, H-6) | 4.21 (q, <sup>3</sup> J=7.0, 2H)                      | 1.28 (t, <sup>3</sup> J=7.0, 3H)                      |
| <b>35</b><br>R <sup>8</sup> =OCH <sub>3</sub> , R <sup>6</sup> =NO <sub>2</sub> | 12.38<br>(d, <sup>3</sup> J=6.4) | 8.50 (d, <sup>4</sup> J=2.3, H-5), 8.38 (d, <sup>3</sup> J=6.4, H-2), 7.97 (d, <sup>4</sup> J=2.3, H-7)  | 4.24 (q, <sup>3</sup> J=7.2, 2H)                      | 1.28 (t, <sup>3</sup> J=7.2, 3H)                      |
| <b>36</b><br>R <sup>5</sup> =NO <sub>2</sub> , R <sup>6</sup> =Cl               | 12.85<br>(s)                     | 8.66 (s, H-2), 8.02 (d, <sup>3</sup> J=8.9, H-7), 7.86 (d, <sup>3</sup> J=8.9, H-8)  | 4.22 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                      | 1.27 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)                      |
| <b>37</b><br>R <sup>7</sup> =NO <sub>2</sub> , R <sup>6</sup> =Cl               | 12.38<br>(s)                     | 8.71 (s, H-2), 8.33 (s, H-5), 8.30 (s, H-8)  | 4.22 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                      | 1.27 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)                      |
| <b>38</b><br>R <sup>5</sup> =Cl, R <sup>6</sup> =F                              | 12.36<br>(s)                     | 8.48 (s, H-2), 7.75 (dd, <sup>3</sup> J=8.8, <sup>3</sup> J <sub>F,H</sub> =8.8, H-7), 7.62 (dd, <sup>3</sup> J=8.8, <sup>4</sup> J <sub>F,H</sub> =4.8, H-8)  | 4.22 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                      | 1.28 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)                      |
| <b>39</b><br>R <sup>7</sup> =Cl, R <sup>6</sup> =F                              | 11.84<br>(s)                     | 8.61 (s, H-2), 7.96 (d, <sup>3</sup> J <sub>F,H</sub> =9.6, H-5), 7.86 (d, <sup>4</sup> J <sub>F,H</sub> =6.1, H-8)  | 4.22 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                      | 1.28 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)                      |
| <b>40</b><br>R <sup>7</sup> =Cl, R <sup>8</sup> =Cl                             | 12.00<br>(s)                     | 8.41 (s, H-2), 8.10 (d, <sup>3</sup> J=8.6, H-5), 7.63 (d, <sup>3</sup> J=8.6, H-6)  | 4.23 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                      | 1.28 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)                      |

**Tabelle 41**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **B** -  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] / J [Hz]:

| Verb   | $\text{-CO-}$<br>$\text{CR=}$<br>$\text{CH}$  | $\text{-CO-}$<br>$\text{OEt}$ | $\text{NH-}$<br>$\text{CH=}$<br>$\text{CR}_2$ | $\underline{\text{C}}$ Ringgerüst / $\underline{\text{C}}$ Substituent  | $\text{-CO-}$<br>$\text{CR=}$<br>$\text{CH}$ | $\text{-CO}_2\text{-}$<br>$\text{CH}_2\text{-}$<br>$\text{CH}_3$ | $\text{-CO}_2\text{-}$<br>$\text{CH}_2\text{-}$<br>$\text{CH}_3$ |
|--|---|-------------------------------|---|---|--|--|--|
| <b>20</b><br>$\text{R}^6=\text{F}$                                     | 172.7   | 164.8                         | 145.0   | 159.2 (d, $^1J_{\text{C,F}}=243.0$ , C-6), 135.7 (C-8a), 128.8 (d, $^3J_{\text{C,F}}=6.6$ , C-4a), 121.7 (d, $^3J_{\text{C,F}}=8.1$ , C-8), 121.1 (d, $^2J_{\text{C,F}}=25.6$ , C-7), 110.0 (d, $^2J_{\text{C,F}}=22.7$ , C-5)                        | 109.1  | 59.7   | 14.3   |
| <b>21 / 22</b><br>$\text{R}^{5/7}=\text{F}$                            | sehr schlechte Löslichkeit*   |                               |   |   |  |  |  |
| <b>23</b><br>$\text{R}^8=\text{F}$                                     | 172.5   | 164.4                         | 144.6   | 150.1 (d, $^1J_{\text{C,F}}=249.0$ , C-8), 129.2 (C-4a), 128.1 (d, $^2J_{\text{C,F}}=14.0$ , C-8a), 124.5 (d, $^3J_{\text{C,F}}=7.5$ , C-6), 121.3 (d, $^3J_{\text{C,F}}=3.0$ , C-5), 117.3 (d, $^2J_{\text{C,F}}=16.0$ , C-7)                        | 110.5  | 59.7   | 14.3   |
| <b>24</b><br>$\text{R}^6=\text{CF}_3$                                  | 173.4   | 164.8                         | 144.8   | 138.9 (C-8a), 132.3 (C-5), 127.7 (q, $^2J_{\text{C,F}}=31.7$ , C-6), 128.4 (q, $^4J_{\text{C,F}}=3.2$ , C-4a), 124.6 (C-7), 123.5 (q, $^1J_{\text{C,F}}=272.9$ , $\text{CF}_3$ ), 118.9 (q, $^3J_{\text{C,F}}=1.7$ , C-8)                             | 109.9  | 59.5   | 14.3   |
| <b>25 / 26</b><br>$\text{R}^{5/7}=\text{CF}_3$                         | sehr schlechte Löslichkeit*   |                               |   |   |  |  |  |
| <b>27</b><br>$\text{R}^8=\text{CF}_3$                                  | 172.4   | 164.1                         | 145.8   | 134.9 (q, $^3J_{\text{C,F}}=9.5$ , C-8a), 131.1 (C-5), 130.5 (q, $^3J_{\text{C,F}}=5.2$ , C-7), 128.4 (q, $^4J_{\text{C,F}}=3.2$ , C-4a), 124.1 (C-6), 123.5 (q, $^1J_{\text{C,F}}=272.9$ , $\text{CF}_3$ ), 116.9 (q, $^2J_{\text{C,F}}=33.9$ , C-8) | 111.0  | 60.0   | 14.2   |
| <b>28</b><br>$\text{R}^6=\text{CN}$                                    | sehr schlechte Löslichkeit*   |                               |   |   |  |  |  |
| <b>29</b><br>$\text{R}^5=\text{CN}$                                    | 172.5   | 164.4                         | 145.3   | 139.8 (C-8a), 132.0 (C-7), 129.6 (C-4a), 126.9 (C-6), 123.7 (C-8), 118.6 (CN), 114.4 (C-5)  | 110.9  | 59.9   | 14.2   |
| <b>30</b><br>$\text{R}^7=\text{CN}$                                    | 171.6   | 164.4                         | 146.0   | 138.7 (C-8a), 133.0 (C-5), 126.4 (C-6), 123.6 (C-8), 118.6 (CN) 117.9 (C-7)   | 109.4  | 59.8   | 14.2   |
| <b>31</b><br>$\text{R}^6=\text{CN}$ ,<br>$\text{R}^7=\text{Cl}$        | sehr schlechte Löslichkeit*   |                               |   |   |  |  |  |
| <b>32</b><br>$\text{R}=\text{H}$                                       | 173.4   | 164.8                         | 144.8   | 138.9 (C-8a), 132.3 (C-5), 127.3 (C-4a), 125.6 (C-7), 124.6 (C-6), 118.8 (C-8)  | 109.8  | 59.5   | 14.3   |
| <b>35</b><br>$\text{R}^8=\text{OMe}$ ,<br>$\text{R}^6=\text{NO}_2$     | sehr schlechte Löslichkeit*   |                               |   |   |  |  |  |
| <b>36</b> ,<br>$\text{R}^5=\text{NO}_2$ ,<br>$\text{R}^6=\text{Cl}$    | 169.6   | 164.0                         | 145.7   | 145.5 (C-5), 139.0 (C-8a), 133.5 (C-7), 122.7 (C-8), 120.6 (C-6), 118.9 (C-4a)  | 111.2  | 60.0   | 14.2   |
| <b>37</b><br>$\text{R}^7=\text{NO}_2$ ,<br>$\text{R}^6=\text{Cl}$      | <i>Konzentration für Datensatz zu gering (&lt; 10 % im Gemisch), Signalüberlagerung</i> |                               |   |   |  |  |  |
| <b>38, 39</b><br>$\text{R}^{5/7}=\text{Cl}$ ,<br>$\text{R}^6=\text{F}$ | sehr schlechte Löslichkeit*   |                               |   |   |  |  |  |
| <b>40</b><br>$\text{R}^7=\text{Cl}$ ,<br>$\text{R}^8=\text{Cl}$        | 172.3   | 164.1                         | 145.7   | 137.0 (C-8a), 135.7 (C-7), 127.0 (C-4a), 125.8 (C-5), 125.6 (C-6), 120.5 (C-8)  | 110.9  | 59.9   | 14.2   |

\* Aufgrund der sehr schlechten Löslichkeit konnte kein aussagekräftiges Spektrum erhalten werden. Die Charakterisierung erfolgt in diesen Fällen mittels  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie

### 7.2.3 Synthese der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-Derivate **44-58**<sup>111, 114</sup>



#### Allgemeine Vorschrift:

Der entsprechende 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **B** (Tabelle 43) wird in 25 ml Ethanol suspendiert, mit einer NaOH-Lösung (Methode a: Zugabe von 10 Äq. einer 10%igen NaOH-Lösung bzw. Methode b: Zugabe von 1.5 Äq. einer 1M-NaOH-Lösung) versetzt und bei 90 °C gerührt. Reaktionskontrolle erfolgt mittels DC (Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1), wobei die Reaktion als beendet gilt, sobald kein Edukt (Rf-Werte Tabelle 38) mehr zu erkennen ist. Nach beendeter Reaktion lässt man den Ansatz auf Raumtemperatur abkühlen, gibt unter Eiskühlung tropfenweise konz. HCl zu bis der pH-Wert bei 1-3 liegt, filtriert den Feststoff ab und wäscht diesen mit etwas Eiswasser. Nach dem Umkristallisieren aus EtOH und Trocknen im Vakuum, erhält man die 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-Derivate **44-58** (Tabelle 42) in Ausbeuten zwischen 78-98 %. Analytische Daten sind Tabelle 44, die spektroskopischen Daten Tabelle 45 und Tabelle 46 zu entnehmen.

**Tabelle 42** Überblick der synthetisierten 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren **C**:

| Verbindung   |  |
|--|--|
| <b>44</b> (R <sup>6</sup> =F)  | 6-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure   |
| <b>45</b> (R <sup>5</sup> =F) /<br><b>46</b> (R <sup>7</sup> =F)   | 5-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure /<br>7-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure                 |
| <b>47</b> (R <sup>8</sup> =F)  | 8-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure   |
| <b>48</b> (R <sup>6</sup> =CF <sub>3</sub> )   | 1,4-Dihydro-4-oxo-6-trifluormethyl-chinolin-3-carbonsäure  |
| <b>49</b> (R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub> )   | 1,4-Dihydro-4-oxo-7-trifluormethyl-chinolin-3-carbonsäure  |
| <b>50</b> (R <sup>8</sup> =CF <sub>3</sub> )   | 1,4-Dihydro-4-oxo-8-trifluormethyl-chinolin-3-carbonsäure  |
| <b>51</b> (R <sup>6</sup> =COOH)   | 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3,6-dicarbonsäure   |
| <b>52</b> (R <sup>5</sup> =COOH) /<br><b>53</b> (R <sup>7</sup> =COOH)                                   | 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3,5-dicarbonsäure /<br>1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3,7-dicarbonsäure                         |
| <b>54</b> (R <sup>6</sup> =COOH, R <sup>7</sup> =Cl)   | 7-Chlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3,6-dicarbonsäure   |
| <b>55</b> (R=H)  | 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure   |
| <b>56</b> (R <sup>5</sup> =NO <sub>2</sub> , R <sup>6</sup> =Cl)   | 6-Chlor-1,4-dihydro-5-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure   |
| <b>57</b> (R <sup>5</sup> =Cl, R <sup>6</sup> =F) /<br><b>58</b> (R <sup>7</sup> =Cl, R <sup>6</sup> =F) | 5-Chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure /<br>7-Chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure |

**Tabelle 43** Reaktionsdaten der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-Derivate C:

| Verbindung   | Ansatz (Edukt)     | Methode | Ausbeute [Lit.]                         | Reaktionszeit |
|--|--------------------|---------|---|---------------|
| <b>44</b> (R <sup>6</sup> =F)                                    | 2.51 g (10.6 mmol) | a       | 2.07 g (94 %) [70 %] <sup>125</sup>     | 45 min        |
| <b>45 / 46</b> (R <sup>5/7</sup> =F)                             | 2.73 g (11.5 mmol) | a       | 2.19 g (92 %) [90 %] <sup>125</sup>     | 45 min        |
| <b>47</b> (R <sup>8</sup> =F)                                    | 3.19 g (13.6 mmol) | a       | 2.45 g (87 %) [96 %] <sup>125</sup>     | 50 min        |
| <b>48</b> (R <sup>6</sup> =CF <sub>3</sub> )                     | 2.63 g (9.2 mmol)  | a       | 2.32 g (98 %)                           | 70 min        |
| <b>49</b> (R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub> )                     | 2.74 g (9.6 mmol)  | a       | 2.10 g (85 %)                           | 60 min        |
| <b>50</b> (R <sup>8</sup> =CF <sub>3</sub> )                     | 2.58 g (9.0 mmol)  | a       | 1.93 g (83 %)                           | 50 min        |
| <b>51</b> (R <sup>6</sup> =COOH)                                 | 2.59 g (10.7 mmol) | b       | 2.12 g (93 %)                           | 45 min        |
| <b>52 / 53</b> (R <sup>5/7</sup> =COOH)                          | 3.05 g (12.6 mmol) | b       | 2.63 g (97 %)<br>[100 %] <sup>126</sup> | 45 min        |
| <b>54</b> (R <sup>6</sup> =COOH, <sup>7</sup> =Cl)               | 2.01 g (7.3 mmol)  | b       | 1.68 g (93 %)                           | 50 min        |
| <b>55</b> (R=H)  | 2.56 g (11.4 mmol) | a       | 1.77 g (79 %) [94 %] <sup>128</sup>     | 60 min        |
| <b>56</b> (R <sup>5</sup> =NO <sub>2</sub> , R <sup>6</sup> =Cl) | 3.21 g (10.8 mmol) | a       | 2.27 g (78 %)                           | 50 min        |
| <b>57 / 58</b> (R <sup>5/7</sup> =Cl, R <sup>6</sup> =F)         | 2.75 g (10.2 mmol) | a       | 2.24 g (82 %) [58 %] <sup>128</sup>     | 70 min        |

**Tabelle 44** Analytische Daten der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-Derivate C:

| Verb.   | IR-Daten: $\nu$ [cm <sup>-1</sup> ]                                       | Schmelzpunkt,<br>Aussehen der Substanz                     | MW [g/mol],<br>(Summenformel)  |
|---|---|--|--|
| <b>44</b><br>R <sup>6</sup> =F                                    | 3230, 3088, 3025, 2960, 1662,<br>1615, 1369, 1178, 1010, 916              | 293-294 °C [287 °C] <sup>125</sup> ,<br>beiges Pulver      | 207.2<br>(C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> FNO <sub>3</sub> )                |
| <b>45 / 46</b><br>R <sup>5/7</sup> =F                             | Isomergemisch   | weißes Pulver  | 207.2<br>(C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> FNO <sub>3</sub> )                |
| <b>47</b><br>R <sup>8</sup> =F                                    | 3169, 3086, 2987, 1697, 1616,<br>1576, 1357, 1176, 985, 776               | 262-263 °C [263 °C] <sup>125</sup> ,<br>beiges Pulver      | 207.2<br>(C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> FNO <sub>3</sub> )                |
| <b>48</b><br>R <sup>6</sup> =CF <sub>3</sub>                      | 3194, 3097, 2982, 1715, 1768,<br>1617, 1474, 1315, 1130, 913,<br>800      | 334-335 °C,<br>weißes Pulver                               | 257.2<br>(C <sub>11</sub> H <sub>6</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> )  |
| <b>49</b><br>R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub>                      | 3182, 3075, 2987, 1697, 1616,<br>1588, 1364, 1226, 971, 799               | 253-254 °C [250 °C] <sup>192</sup> ,<br>weißes Pulver      | 257.2<br>(C <sub>11</sub> H <sub>6</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> )  |
| <b>50</b><br>R <sup>8</sup> =CF <sub>3</sub>                      | 3179, 3054, 2965, 1714, 1617,<br>1537, 1438, 1126, 1070, 923              | 236-238 °C [235 °C],<br>beiges Pulver                      | 257.2<br>(C <sub>11</sub> H <sub>6</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> )  |
| <b>51</b><br>R <sup>6</sup> =COOH                                 | 3226, 3088, 3031, 2982, 1673,<br>1616, 1588, 1369, 1179, 985,<br>916, 822 | 296-297 °C [><br>300 °C] <sup>192</sup> , weißes<br>Pulver | 214.2<br>(C <sub>11</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )   |
| <b>52 / 53</b><br>R <sup>5/7</sup> =COOH                          | Isomergemisch   | beiges Pulver  | 214.2<br>(C <sub>11</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )   |
| <b>54</b><br>R <sup>6</sup> =COOH, R <sup>7</sup> =Cl             | 3073, 2979, 1678, 1611, 1470,<br>1260, 1231, 1004, 778                    | > 350 °C,<br>beiges Pulver                                 | 248.6<br>(C <sub>11</sub> H <sub>5</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) |
| <b>55</b><br>R=H  | 3221, 3094, 2998, 1666, 1614,<br>1580, 1360, 1180, 986, 760               | 261-263 °C [265 °C] <sup>126</sup> ,<br>weißes Pulver      | 195.7<br>(C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub> )                 |
| <b>56</b><br>R <sup>5</sup> =NO <sub>2</sub> , R <sup>6</sup> =Cl | 3081, 2981, 1698, 1616, 1548,<br>1445, 1177, 1075, 891                    | > 350 °C,<br>hellgelbes Pulver                             | 168.6<br>(C <sub>10</sub> H <sub>5</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ) |
| <b>57 / 58</b><br>R <sup>5/7</sup> =Cl, R <sup>6</sup> =F         | Isomergemisch   | 337-340 °C,<br>weißes Pulver                               | 241.6<br>(C <sub>10</sub> H <sub>5</sub> ClFNO <sub>3</sub> )              |

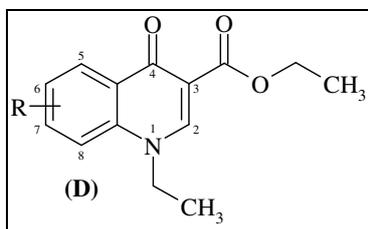
**Tabelle 45**  $^1\text{H-NMR}$ -Daten der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-Derivate **C** -  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] /  $J$  [Hz]:

| Verbindung  | R-CO <sub>2</sub> H | R-NH         | <i>H</i> <sub>Ringgerüst</sub>   |
|---|---------------------|--------------|--|
| <b>44</b><br>R <sup>6</sup> =F                                    | 15.12<br>(s)        | 13.54<br>(s) | 8.93 (s, H-2), 7.96 (dd, <sup>3</sup> J <sub>F,H</sub> =9.1, <sup>4</sup> J=2.8, H-5), 7.92 (dd, <sup>3</sup> J=9.1, <sup>4</sup> J <sub>F,H</sub> =4.7, H-8), 7.84-7.79 (m, H-7)  |
| <b>45</b><br>R <sup>5</sup> =F                                    | 15.59<br>(b)        | 12.20<br>(b) | 8.77 (s, H-2), 7.78 (dt, <sup>3</sup> J=8.0, <sup>4</sup> J <sub>F,H</sub> =5.2, H-7), 7.66 (m, H-8), 7.24 (dd, <sup>3</sup> J <sub>F,H</sub> =12.0, <sup>3</sup> J=8.0, H-6)  |
| <b>46</b><br>R <sup>7</sup> =F                                    | 15.59<br>(b)        | 12.20<br>(b) | 8.83 (s, H-2), 8.32 (dd, <sup>3</sup> J <sub>F,H</sub> =8.9, <sup>3</sup> J=6.3, H-5), 7.64-7.62 (m, H-8), 7.42 (ddd, <sup>3</sup> J <sub>F,H</sub> =8.9, <sup>3</sup> J=8.9, <sup>4</sup> J=2.5, H-7)   |
| <b>47</b><br>R <sup>8</sup> =F                                    | 14.97<br>(b)        | 13.87<br>(b) | 8.68 (s, H-2), 8.12 (b, H-5), 7.84 (ddd, <sup>3</sup> J <sub>F,H</sub> =10.9, <sup>3</sup> J=8.1, <sup>4</sup> J=1.2, H-7), 7.60 (dt, <sup>3</sup> J=8.7, <sup>4</sup> J <sub>F,H</sub> =5.0, H-6)   |
| <b>48</b><br>R <sup>6</sup> =CF <sub>3</sub>                      | 14.07<br>(b)        | 13.41<br>(s) | 8.91 (s, H-2), 8.46 (b, H-5), 8.16 (dd, <sup>3</sup> J=8.8, <sup>4</sup> J=2.0, H-7), 8.06 (d, <sup>3</sup> J=8.8, H-8)  |
| <b>49</b><br>R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub>                      | 14.87<br>(b)        | 13.62<br>(s) | 9.05 (H-2), 8.48 (d, <sup>3</sup> J=8.7, H-5), 8.18 (s, H-8), 7.88 (d, <sup>3</sup> J=8.7, H-6)  |
| <b>50</b><br>R <sup>8</sup> =CF <sub>3</sub>                      | 14.60<br>(b)        | 12.61<br>(b) | 8.66 (s, H-2), 8.61 (d, <sup>3</sup> J=7.9, H-5), 8.31 (d, <sup>3</sup> J=7.9, H-7), 7.75 (t, <sup>3</sup> J=7.9, H-6)   |
| <b>51</b><br>R <sup>6</sup> =COOH                                 | 15.05<br>(b)        | 14.06<br>(b) | 14.89 (b, COOH), 8.89 (s, H-2), 8.83 (d, <sup>4</sup> J=1.8, H-5), 8.33 (dd, <sup>3</sup> J=8.6, <sup>4</sup> J=1.8, H-7), 7.97 (d, <sup>3</sup> J=8.6, H-8)   |
| <b>52</b><br>R <sup>5</sup> =COOH                                 | 15.10<br>(b)        | 14.16<br>(b) | 14.67 (b, COOH), 8.88 (s, H-2), 8.21-8.18 (m, H-8), 8.08 (d, <sup>3</sup> J=7.6, H-6), 8.00 (t, <sup>3</sup> J=7.6, H-7)   |
| <b>53</b><br>R <sup>7</sup> =COOH                                 | 15.10<br>(b)        | 14.16<br>(b) | 14.67 (b, COOH), 8.89 (s, H-2), 8.45 (d, <sup>4</sup> J=1.7, H-8), 8.35 (d, <sup>3</sup> J=8.6, H-5), 8.01 (dd, <sup>3</sup> J=8.6, <sup>4</sup> J=1.7, H-6)   |
| <b>54</b><br>R <sup>6</sup> =COOH, R <sup>7</sup> =Cl             | 15.20<br>(b)        | 14.28<br>(b) | 14.48 (b, COOH), 8.87 (s, H-2), 8.67 (s, H-5), 8.10 (s, H-8)   |
| <b>55</b><br>R=H  | 15.29<br>(b)        | 13.42<br>(b) | 8.27 (dd, <sup>3</sup> J=8.1, <sup>4</sup> J=1.2, H-5), 7.87 (ddd, <sup>3</sup> J=8.1, <sup>3</sup> J=7.1, <sup>4</sup> J=1.2, H-7), 7.80 (dd, <sup>3</sup> J=8.1, <sup>4</sup> J=0.8, H-8), 7.59 (ddd, <sup>3</sup> J=8.1, <sup>3</sup> J=7.1, <sup>4</sup> J=0.8, H-6) |
| <b>56</b><br>R <sup>5</sup> =NO <sub>2</sub> , R <sup>6</sup> =Cl | 14.17<br>(b)        | 13.15<br>(b) | 9.00 (s, H-2), 8.18 (d, <sup>3</sup> J=8.9, H-7), 8.07 (d, <sup>3</sup> J=8.9, H-8)  |
| <b>57</b><br>R <sup>5</sup> =Cl, R <sup>6</sup> =F                | 14.85<br>(b)        | 13.99<br>(b) | 8.77 (s, H-2), 7.91-7.89 (m, 2H, H-7 / H-8)  |
| <b>58</b><br>R <sup>7</sup> =Cl, R <sup>6</sup> =F                | 14.85<br>(b)        | 13.99<br>(b) | 8.84 (s, H-2), 8.04 (d, <sup>4</sup> J <sub>F,H</sub> =6.6, H-8), 8.04 (d, <sup>3</sup> J <sub>F,H</sub> =9.1, H-5)  |

**Tabelle 46**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-Derivate **C** -  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] / J [Hz]:

| Verbindung  | $-\underline{\text{C}}\text{O}-$<br>$\text{CR}=\text{CH}-$                              | $-\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{H}$ | $-\text{NH}-$<br>$\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CR}_2-$ | $\underline{\text{C}}_{\text{Ringgerüst}} / \underline{\text{C}}_{\text{Substituent}}$  | $-\text{CO}-$<br>$\underline{\text{C}}\text{R}=\text{CH}$ |
|---|---|---|--|---|---|
| <b>44</b><br>$\text{R}^6=\text{F}$                                | 177.5 (d,<br>$^4J_{\text{C,F}}=2.9$ )   | 166.1                                     | 145.2  | 159.6 (d, $^1J_{\text{C,F}}=245.9$ , C-6), 136.4 (C-8a), 125.8 (d, $^3J_{\text{C,F}}=8.1$ , C-4a), 122.9 (d, $^2J_{\text{C,F}}=20.0$ , C-7), 122.7 (d, $^3J_{\text{C,F}}=2.9$ , C-8), 109.4 (d, $^2J_{\text{C,F}}=22.7$ , C-5)  | 107.2   |
| <b>45</b><br>$\text{R}^5=\text{F}$                                | 177.9 (d,<br>$^3J_{\text{C,F}}=5.1$ )   | 165.9                                     | 145.8  | 158.1 (d, $^1J_{\text{C,F}}=256.1$ , C-5), 138.6 (C-8a), 136.4 (d, $^3J_{\text{C,F}}=11.8$ , C-7), 117.2 (d, $^4J_{\text{C,F}}=3.3$ , C-8), 114.5 (d, $^2J_{\text{C,F}}=18.4$ , C-4a), 110.2 (d, $^2J_{\text{C,F}}=23.4$ , C-6)   | 108.4   |
| <b>46</b><br>$\text{R}^7=\text{F}$                                | 177.6   | 165.8                                     | 145.6  | 161.2 (d, $^1J_{\text{C,F}}=252.7$ , C-7), 141.7 (d, $^3J_{\text{C,F}}=10.1$ , C-8a), 126.3 (d, $^3J_{\text{C,F}}=8.5$ , C-5), 123.2 (d, $^4J_{\text{C,F}}=2.3$ , C-4a), 112.6 (d, $^2J_{\text{C,F}}=25.4$ , C-8), 111.6 (d, $^2J_{\text{C,F}}=21.2$ , C-6), 141.2 (C-5a) | 108.5   |
| <b>47</b><br>$\text{R}^8=\text{F}$                                | 177.8   | 165.9                                     | 145.1  | 152.0 (d, $^1J_{\text{C,F}}=251.0$ , C-8), 128.8 (C-4a), 126.4 (C-8a), 126.2 (d, $^3J_{\text{C,F}}=7.3$ , C-6), 120.9 (d, $^4J_{\text{C,F}}=4.4$ , C-5), 118.6 (d, $^2J_{\text{C,F}}=16.1$ , C-7)   | 108.3   |
| <b>48</b><br>$\text{R}^6=\text{CF}_3$                             | 177.9   | 165.8                                     | 146.4  | 141.6 (C-8a), 129.7 (q, $^3J_{\text{C,F}}=2.9$ , C-5), 126.1 (q, $^2J_{\text{C,F}}=32.7$ , C-6), 124.1 (C-4a), 123.7 (q, $^1J_{\text{C,F}}=272.2$ , $\text{CF}_3$ ), 122.5 (q, $^3J=4.4$ , C-5), 121.5 (C-8)  | 108.7   |
| <b>49</b><br>$\text{R}^7=\text{CF}_3$                             | 177.8   | 165.8                                     | 146.6  | 139.2 (C-8a), 133.0 (q, $^2J_{\text{C,F}}=32.7$ , C-7), 127.1 (C-5), 126.8 (C-4a), 123.2 (q, $^1J_{\text{C,F}}=273.2$ , $\text{CF}_3$ ), 121.7 (q, $^3J_{\text{C,F}}=3.2$ , C-6), 117.3 (q, $^3J_{\text{C,F}}=4.1$ , C-8)   | 108.7   |
| <b>50</b><br>$\text{R}^8=\text{CF}_3$                             | 177.9   | 165.7                                     | 146.5  | 135.5 (C-8a), 132.2 (q, $^3J_{\text{C,F}}=5.4$ , C-7), 130.7 (C-5), 125.9 (C-4a), 125.6 (C-6), 123.3 (q, $^1J_{\text{C,F}}=273.2$ , $\text{CF}_3$ ), 118.2 (q, $^2J_{\text{C,F}}=31.7$ , C-8)   | 108.9   |
| <b>51</b><br>$\text{R}^6=\text{COOH}$                             | 178.4   | 165.9                                     | 146.0  | 166.2 (C6- $\underline{\text{C}}\text{OOH}$ ), 141.9 (C-8a), 133.5 (C-7), 128.0 (C-4a), 127.0 (C-5), 124.0 (C-6), 120.2 (C-8)   | 108.4   |
| <b>52</b><br>$\text{R}^5=\text{COOH}$                             | 176.6   | 165.7                                     | 145.6  | 166.1 (C5- $\underline{\text{C}}\text{OOH}$ ), 140.3 (C-8a), 134.6 (C-6), 133.4 (C-7), 124.9 (C-8)  | 108.7   |
| <b>53</b><br>$\text{R}^7=\text{COOH}$                             | 178.0   | 165.7                                     | 145.8  | 166.0 (C7- $\underline{\text{C}}\text{OOH}$ ), 139.3 (C-8a), 125.7 (C-5), 125.6 (C-6), 121.2 (C-8)  | 108.4   |
| <b>54</b><br>$\text{R}^6=\text{COOH}$ ,<br>$\text{R}^7=\text{Cl}$ | 177.8   | 165.7                                     | 146.5  | 165.4 (COOH), 146.5 (C-2), 141.2 (C-8a), 136.7 (C-7), 128.9 (C-5), 128.2 (C-4a), 122.8 (C-6), 121.4 (C-8)   | 108.7   |
| <b>55</b><br>$\text{R}=\text{H}$                                  | 178.4   | 166.5                                     | 145.2  | 139.5 (C-8a), 134.0 (C-7), 125.7 (C-5), 125.6 (C-6), 124.5 (C-4a), 119.7 (C-8), 107.6 (C-3)   | 107.6   |
| <b>56</b><br>$\text{R}^5=\text{NO}_2$ , $\text{R}^6=\text{Cl}$    | 174.5   | 165.1                                     | 146.5  | 144.7 (C-5), 139.3 (C-8a), 134.2 (C-7), 123.6 (C-6), 122.0 (C-4a), 116.7 (C-8)  | 109.3   |
| <b>57</b><br>$\text{R}^5=\text{Cl}$ , $\text{R}^6=\text{F}$       | <i>Konzentration für Datensatz zu gering (&lt; 10 % im Gemisch), Signalüberlagerung</i> |   |  |   |   |
| <b>58</b><br>$\text{R}^6=\text{F}$ , $\text{R}^7=\text{Cl}$       | 177.1   | 165.8                                     | 145.5  | 154.8 (d, $^1J_{\text{C,F}}=248.8$ , C-6), 136.5 (C-8a), 126.7 (d, $^2J_{\text{C,F}}=20.5$ , C-7), 124.6 (d, $^3J_{\text{C,F}}=6.6$ , C-4a), 121.9 (C-8), 111.1 (d, $^3J_{\text{C,F}}=22.7$ , C-5)  | 107.6   |

## 7.2.4 Syntheseweg A - Synthese der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester 59-70



### 7.2.4.1 N-Alkylierung: Methode a (NaH / abs. DMF)

Synthese des 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylesters **59**, 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-7-trifluormethyl-chinolin-3-carbonsäureethylesters **62**

Verbindung **20** (1.00 g, 4.25 mmol) bzw. Verbindung **25/26** (1.00 g, 3.5 mmol) werden unter Argonatmosphäre in 30 ml abs. DMF suspendiert und mit zwei Äquivalenten NaH (0.20 g, 8.5 mmol bzw. 0.17 g, 7.0 mmol), welches zuvor unter Argonatmosphäre mit abs. DMF gewaschen wird, versetzt und eine Stunde bei 80 °C gerührt. Im Anschluss werden drei Äquivalente Ethyliodid (2.00 g, 12.75 mmol bzw. 1.64 g, 10.5 mmol) zugegeben und für weitere 24 Stunden bei 80 °C gerührt. Nachdem keine weitere Umsetzung der Edukte mehr erkannt werden kann (DC; Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1), wird der Ansatz im Vakuum eingedampft und der Rückstand in wenig EtOAc gelöst. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc / EtOH 7:3), konnten 120 mg (11 %) an Verbindung **59** als weißes Pulver und 80 mg (7 %) an Verbindung **62** als weißes Pulver erhalten werden. Analytische Daten: Tabelle 49, spektroskopische Daten: Tabelle 50 und Tabelle 51.

### 7.2.4.2 N-Alkylierung: Methode b (18-Krone-6 / Kaliumcarbonat)<sup>139</sup>

Synthese des 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-7-trifluormethyl-chinolin-3-carbonsäureethylesters **62**

18-Krone-6 (2.43 g, 9.2 mmol) wird in 40 ml abs. Acetonitril gelöst und unter Argonatmosphäre mit Kaliumcarbonat (1.21 g, 9.2 mmol) versetzt. Nach zehnminütigem Rühren bei Raumtemperatur werden Verbindung **25/26** (1.31 g, 4.6 mmol) und Ethyliodid (1.43 g, 9.2 mmol) zugegeben, der Ansatz acht Stunden bei 80 °C und 24 Stunden bei Raumtemperatur

gerührt. Nachdem keine weitere Umsetzung der Edukte mehr erkannt werden kann (DC; Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1), wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 2 ml EtOAc aufgenommen und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, EtOAc / EtOH 7:3). Verbindung **62** wird als weißes Pulver in einer Ausbeute von 73 mg (5 %) erhalten. Analytische Daten: Tabelle 49, spektroskopische Daten: Tabelle 50 und Tabelle 51.

#### 7.2.4.3 N-Alkylierung: Methode c (18-Krone-6 / Kalium-*tert.*-butylat)

Synthese des 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-6-trifluormethyl-chinolin-3-carbonsäureethyl-esters **61**, 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-7-trifluormethyl-chinolin-3-carbonsäureethyl-esters **62**

18-Krone-6 (2.43 g, 9.2 mmol) wird in abs. Acetonitril gelöst und unter Argonatmosphäre mit Kalium-*tert.*-butylat (1.08 g, 9.2 mmol) versetzt. Nach zehnmütigem Rühren bei Raumtemperatur werden Verbindung **24** (1.31 g, 4.6 mmol) und zwei Äquivalente Ethyliodid (1.43 g, 9.2 mmol) zugegeben, der Ansatz wird acht Stunden bei 80 °C und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem keine weitere Umsetzung der Edukte mehr erkannt werden kann (DC; Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1), wird der Reaktionsansatz im Vakuum eingengt, der Rückstand in 2 ml EtOAc aufgenommen und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, EtOAc / EtOH 7:3). Verbindung **61** wird als weißes Pulver in einer Ausbeute von 115 mg (8 %) erhalten. Mit Verbindung **25/26** (1.00 g, 4.6 mmol) konnten nach Methode c Verbindung **62** nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1) als weißes Pulver in einer Ausbeute von 250 mg (17 %) erhalten werden. Analytische Daten: Tabelle 49, spektroskopische Daten: Tabelle 50 und Tabelle 51.

#### 7.2.4.4 N-Alkylierung: Methode d (NaOH / DMSO)

Synthese der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **59-70**

##### Allgemeine Vorschrift:

Der entsprechende 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **B** wird unter Argonatmosphäre in 10 ml abs. DMSO gelöst, mit zwei Äquivalenten gepulvertem Natriumhydroxid sowie zwei Äquivalenten Ethyliodid versetzt und bei Raumtemperatur gerührt (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, EtOAc/ EtOH 1:1).

*Aufarbeitung a:* Nach beendeter Reaktion wird der Ansatz filtriert, das während der Reaktion ausgefallene Produkt abgetrennt, dieses mit Wasser und Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Verbindungen **64** konnten auf diese Weise gewonnen werden.

*Aufarbeitung b:* Der Ansatz wird filtriert, das Filtrat mit EtOAc versetzt, der Niederschlag abfiltriert (Glasfritte P4), mit Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Verbindungen **59, 61, 63-68, 70** konnten in Ausbeuten zwischen 19-96 % gewonnen werden.

*Aufarbeitung c:* Konnte durch Zugabe von EtOAc zum Filtrat kein Produkt ausgefällt werden, wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand in 2 ml EtOAc gelöst und säulenchromatographisch (Kieselgel, EtOAc / EtOH 7:3) gereinigt. Man erhielt die Verbindungen **60, 62, 69** in Ausbeuten zwischen 8-66 %. Die analytischen Daten sind Tabelle 49, die spektroskopischen Daten Tabelle 50 und Tabelle 51 zu entnehmen.

**Tabelle 47** Übersicht der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **D**:

| Verbindung                            |  |
|---------------------------------------|--|
| <b>59</b> ( $R^6=F$ )                 | 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester           |
| <b>60</b> ( $R^8=F$ )                 | 1-Ethyl-8-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester           |
| <b>61</b> ( $R^6=CF_3$ )              | 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-6-trifluormethyl-chinolin-3-carbonsäureethylester  |
| <b>62</b> ( $R^7=CF_3$ )              | 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-7-trifluormethyl-chinolin-3-carbonsäureethylester  |
| <b>63</b> ( $R^6=CN$ )                | 6-Cyano-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester           |
| <b>64</b> ( $R^5=CN$ )                | 5-Cyano-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester           |
| <b>65</b> ( $R^7=CN$ )                | 7-Cyano-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester           |
| <b>66</b> ( $R^6=CO_2Et$ , $R^7=Cl$ ) | 7-Chlor-6-(ethylcarboxyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester |
| <b>67</b> ( $R^8=OMe$ , $R^6=O_2$ )   | 1-Ethyl-1,4-dihydro-8-methoxy-6-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester |
| <b>68</b> ( $R^5=NO_2$ , $R^6=Cl$ )   | 6-Chlor-1-ethyl-1,4-dihydro-5-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester   |
| <b>69</b> ( $R^7=NO_2$ , $R^6=Cl$ )   | 6-Chlor-1-ethyl-1,4-dihydro-7-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester   |
| <b>70</b> ( $R^7=Cl$ , $R^6=F$ )      | 7-Chlor-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester   |

**Tabelle 48** Reaktionsdaten der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **D**:

| Verbindung  | Ansatz (Edukt)      | Ausbeute [Lit.]                       | Aufarbeitung | Reaktionszeit / R <sub>F</sub> -Wert |
|---|---------------------|---------------------------------------|--------------|--------------------------------------|
| <b>59</b> (R <sup>6</sup> =F)   | 4.00 g (17.0 mmol)  | 3.51 g, 69 %                          | b            | 72 h / 0.47                          |
| <b>60</b> (R <sup>8</sup> =F)   | 4.00 g (17.0 mmol)  | 1.73 g, 39 %                          | c            | 72 h / 0.58                          |
| <b>61</b> (R <sup>6</sup> =CF <sub>3</sub> )                                    | 4.00 g (14.1 mmol)  | 4.22 g, 96 %                          | b            | 72 h / 0.52                          |
| - (R <sup>5</sup> =CF <sub>3</sub> )  | *3.5 g (12.3 mmol)  | 5-Isomer n.i.**                       | c            | 40 h / 0.65                          |
| <b>62</b> (R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub> )                                    |                     | 2.54 g, 66 %                          |              |                                      |
| - (R <sup>8</sup> =CF <sub>3</sub> )  | 3.00 g (10.5 mmol)  | Edukt                                 | -            | 72 h                                 |
| <b>63</b> (R <sup>6</sup> =CN)  | 3.50 g (14.5 mmol)  | 2.50 g, 64 %                          | b            | 24 h / 0.50                          |
| <b>64</b> (R <sup>5</sup> =CN)  | *3.54 g (14.6 mmol) | 0.88 g, 22 %                          | a            | 48 h / 0.49<br>/ 0.52                |
| <b>65</b> (R <sup>7</sup> =CN)  |                     | 0.77 g, 19 %                          | b            |                                      |
| <b>66</b> (R <sup>6</sup> =CO <sub>2</sub> Et, R <sup>7</sup> =Cl)              | 3.55 g (11.1 mmol)  | 2.66 g, 88 %                          | b            | 48 h / 0.61                          |
| <b>67</b> (R <sup>8</sup> =OCH <sub>3</sub> , R <sup>6</sup> =NO <sub>2</sub> ) | 5.08 g (15.5 mmol)  | 3.20 g, 73 %                          | b            | 24 h / 0.65                          |
| <b>68</b> (R <sup>5</sup> =NO <sub>2</sub> , R <sup>6</sup> =Cl)                | *2.74 g (9.2 mmol)  | 1.95 g 65 %                           | b            | 48 h / 0.67<br>/ 0.78                |
| <b>69</b> (R <sup>7</sup> =NO <sub>2</sub> , R <sup>6</sup> =Cl)                |                     | 0.24 g, 8 %                           | c            |                                      |
| - (R <sup>5</sup> =Cl, R <sup>6</sup> =F)                                       | *3.07 g (14.6 mmol) | 5-Isomer n.i.**                       | b            | 120 h / 0.63                         |
| <b>70</b> (R <sup>6</sup> =F, R <sup>7</sup> =Cl)                               |                     | 0.84 g, 25 %<br>[90 %] <sup>128</sup> |              |                                      |
| - (R <sup>7</sup> =Cl, R <sup>8</sup> =Cl)                                      | 3.04 g (10.6 mmol)  | Edukt                                 | -            | 96 h                                 |

\* eingesetzt wurde das erhaltene Gemisch aus 5-/7-Isomer  
 \*\* n.i. = nicht isoliert, entsprechendes Isomer im eingesetztem Edukt-Gemisch < 10 %

**Tabelle 49** Analytische Daten der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **D**:

| Verbindung  | IR-Daten: $\nu$ [cm <sup>-1</sup> ]                                | Schmelzpunkt [Lit.],<br>Aussehen d. Substanz            | MW [g/mol]<br>(Summenformel)  |
|---|--|---|---|
| <b>59</b><br>R <sup>6</sup> =F  | 3010, 2980, 1716, 1618, 1561,<br>1379, 1313, 1124, 1024, 939, 796  | 186-187 °C [184 °C] <sup>128</sup> ,<br>beiges Pulver   | 263.3<br>(C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> FNO <sub>3</sub> )                |
| <b>60</b><br>R <sup>8</sup> =F  | 3058, 2981, 1671, 1605, 1557,<br>1436, 1311, 1180, 1016, 777       | 116-117 °C [120 °C] <sup>128</sup> ,<br>weiße Kristalle | 263.3<br>(C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> FNO <sub>3</sub> )                |
| <b>61</b><br>R <sup>6</sup> =CF <sub>3</sub>                                    | 3082, 2989, 1727, 1689, 1600,<br>1501, 1399, 1226, 1091, 844, 804  | 155-157 °C,<br>gelbes Pulver                            | 313.3<br>(C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> )  |
| <b>62</b><br>R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub>                                    | 3059, 2988, 1720, 1634, 1555,<br>1307, 1162, 1073, 931, 797        | 160-162 °C,<br>beiges Pulver                            | 313.3<br>(C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> )  |
| <b>63</b><br>R <sup>6</sup> =CN   | 3094, 2980, 2213, 1718, 1640,<br>1610, 1432, 1210, 1027, 813       | 196-198 °C,<br>beiges Pulver                            | 270.3<br>(C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )   |
| <b>64</b><br>R <sup>5</sup> =CN   | 3507, 3040, 2987, 2233, 1681,<br>1626, 1604, 1465, 1317, 1016, 801 | 149-151 °C,<br>weißes Pulver                            | 270.3<br>(C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )   |
| <b>65</b><br>R <sup>7</sup> =CN   | 3095, 2981, 2214, 1685, 1639,<br>1611, 1557, 1348, 1210, 1027, 813 | 202-203 °C,<br>beiges Pulver                            | 270.3<br>(C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )   |
| <b>66</b><br>R <sup>6</sup> =CO <sub>2</sub> Et, R <sup>7</sup> =Cl             | 3071, 2990, 2939, 1727, 1632,<br>1482, 1372, 1132, 1019, 935, 778  | 146-148 °C,<br>weißes Pulver                            | 351.8<br>(C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>5</sub> )               |
| <b>67</b><br>R <sup>8</sup> =OCH <sub>3</sub> , R <sup>6</sup> =NO <sub>2</sub> | 3099, 2987, 1723, 1685, 1637,<br>1561, 1383, 1271, 1158, 1026, 849 | 170-171 °C<br>gelbes Pulver                             | 320.3<br>(C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> )   |
| <b>68</b><br>R <sup>5</sup> =Cl, R <sup>6</sup> =NO <sub>2</sub>                | 3079, 2972, 1719, 1598, 1481,<br>1304, 1030, 815, 776              | 204-206 °C,<br>gelbbraunes Pulver                       | 324.7<br>(C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ) |
| <b>69</b><br>R <sup>6</sup> =NO <sub>2</sub> , R <sup>7</sup> =Cl               | 3251, 3099, 2983, 1682, 1605,<br>1476, 1413, 1232, 1017, 985, 774  | 200-201 °C,<br>orangebraunes Pulver                     | 324.7<br>(C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ) |
| <b>70</b><br>R <sup>6</sup> =F, R <sup>7</sup> =Cl                              | 3073, 2987, 1717, 1611, 1482,<br>1373, 1170, 1032, 898, 802        | 159-160 °C [165 °C] <sup>136</sup><br>weißes Pulver     | 297.7<br>(C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> ClFNO <sub>3</sub> )              |

**Tabelle 50**  $^1\text{H-NMR}$ -Daten der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **D** -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  [ppm] / J [Hz]:

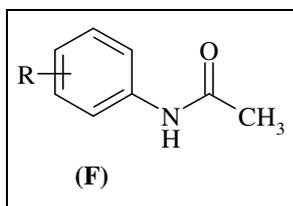
| Verbindung   | $\underline{H}_{\text{Ringgerüst.}} / \underline{H}_{\text{Substituenten}}$   | N- $\underline{CH_2}$ -<br>CH <sub>3</sub>               | CO <sub>2</sub> -<br>$\underline{CH_2}$ -<br>CH <sub>3</sub> | N-<br>CH <sub>2</sub> -<br>$\underline{CH_3}$ | CO <sub>2</sub> -<br>CH <sub>2</sub> -<br>$\underline{CH_3}$ |
|--|---|--|--|---|--|
| <b>59</b><br>R <sup>6</sup> =F   | 8.72 (s, H-2), 7.94-7.87 (m, 2H, H-5/H-8), 7.71-7.66 (m, H-7)   | 4.42 (q, <sup>3</sup> J=7.2, 2H)                         | 4.23 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                             | 1.37 (t, <sup>3</sup> J=7.2, 3H)              | 1.29 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)                             |
| <b>60</b><br>R <sup>8</sup> =F   | 8.61 (s, H-2), 8.10 (d, <sup>3</sup> J=7.9, H-5), 7.67 (dd, <sup>3</sup> J <sub>F,H</sub> =14.9, <sup>3</sup> J=7.9, H-7), 7.58 (dt, <sup>3</sup> J=7.9, <sup>4</sup> J <sub>F,H</sub> =4.4, H-6)                           | 4.44 (dq, <sup>3</sup> J=7.0, J <sub>F,H</sub> =3.3, 2H) | 4.23 (q, <sup>3</sup> J=7.2, 2H)                             | 1.38 (t, <sup>3</sup> J=7.0, 3H)              | 1.29 (t, <sup>3</sup> J=7.2, 3H)                             |
| <b>61</b><br>R <sup>6</sup> =CF <sub>3</sub>                                       | 8.78 (s, H-2), 8.49 (s, H-5), 8.08-8.06 (m, H-7/H-8)  | 4.46 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                         | 4.25 (q, <sup>3</sup> J=7.0, 2H)                             | 1.38 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)              | 1.29 (t, <sup>3</sup> J=7.0, 3H)                             |
| <b>62</b><br>R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub>                                       | 8.77 (s, H-2), 8.42 (d, <sup>3</sup> J=8.3, H-5), 8.08 (s, H-8), 7.76 (d, <sup>3</sup> J=8.3, H-6)  | 4.51 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                         | 4.24 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                             | 1.37 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)              | 1.29 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)                             |
| <b>63</b><br>R <sup>6</sup> =CN  | 8.74 (s, H-2), 8.53 (d, <sup>4</sup> J=2.0, H-5), 8.15 (dd, <sup>3</sup> J=8.8, <sup>4</sup> J=2.0, H-7), 8.00 (d, <sup>3</sup> J=8.8, H-8)   | 4.43 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                         | 4.24 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                             | 1.36 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)              | 1.29 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)                             |
| <b>64</b><br>R <sup>5</sup> =CN  | 8.77 (s, H-2), 8.16 (dd, <sup>3</sup> J=8.1, <sup>4</sup> J=1.5, H-8), 7.95-7.89 (m, 2H, H-6/H-7)   | 4.45 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                         | 4.25 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                             | 1.36 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)              | 1.30 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)                             |
| <b>65</b><br>R <sup>7</sup> =CN  | 8.76 (s, H-2), 8.45 (s, H-8), 8.34 (d, <sup>3</sup> J=8.3, H-5), 7.83 (d, <sup>3</sup> J=8.3, H-6)  | 4.45 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                         | 4.23 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                             | 1.37 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)              | 1.29 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)                             |
| <b>66</b><br>R <sup>6</sup> =CO <sub>2</sub> Et, R <sup>7</sup> =Cl                | 8.70 (s, H-2), 8.61 (s, H-5), 8.00 (s, H-8), 4.37 (q, <sup>3</sup> J=7.1, C6-CO <sub>2</sub> - $\underline{CH_2}$ CH <sub>3</sub> ), 1.35 (t, <sup>3</sup> J=7.1, C6-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - $\underline{CH_3}$ ) | 4.42 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                         | 4.23 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                             | 1.35 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)              | 1.29 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)                             |
| <b>67</b><br>R <sup>8</sup> =OCH <sub>3</sub> ,<br>R <sup>6</sup> =NO <sub>2</sub> | 8.62 (s, H-2), 8.61 (d, <sup>4</sup> J=2.6, H-5), 7.97 (d, <sup>4</sup> J=2.6, H-7), 4.10 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> )  | 4.62 (q, <sup>3</sup> J=7.0, 2H)                         | 4.25 (q, <sup>3</sup> J=7.0, 2H)                             | 1.36 (t, <sup>3</sup> J=7.0, 3H)              | 1.30 (t, <sup>3</sup> J=7.0, 3H)                             |
| <b>68</b><br>R <sup>5</sup> =NO <sub>2</sub> , R <sup>6</sup> =Cl                  | 8.79 (s, H-2), 8.11 (b, 2H, H-7/H-8)  | 4.47 (q, <sup>3</sup> J=7.0, 2H)                         | 4.23 (q, <sup>3</sup> J=7.0, 2H)                             | 1.36 (t, <sup>3</sup> J=7.0, 3H)              | 1.28 (t, <sup>3</sup> J=7.0, 3H)                             |
| <b>69</b><br>R <sup>6</sup> =Cl, R <sup>7</sup> =NO <sub>2</sub>                   | 8.80 (s, H-2), 8.61 (s, H-5), 8.37 (s, H-8)   | 4.43 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                         | 4.24 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                             | 1.36 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)              | 1.29 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)                             |
| <b>70</b><br>R <sup>6</sup> =F, R <sup>7</sup> =Cl                                 | 8.70 (s, H-2), 8.18 (d, <sup>4</sup> J <sub>F,H</sub> =6.0, H-8), 8.03 (d, <sup>3</sup> J <sub>F,H</sub> =9.3, H-5)   | 4.42 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                         | 4.23 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                             | 1.35 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)              | 1.28 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)                             |

**Tabelle 51**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **D** -  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] / J [Hz]:

| Verb.   | $\text{-}\underline{\text{C}}\text{O-}$<br>$\text{CR}=\text{CH},$<br>$\text{-}\underline{\text{C}}\text{O-OEt}$ | $\text{NH-}$<br>$\underline{\text{C}}\text{H}=\text{}$<br>$\text{CR}_2$ | $\underline{\text{C}}_{\text{Ringgerüst.}} / \underline{\text{C}}_{\text{Substituenten}}$  | $\text{-CO-}$<br>$\underline{\text{C}}\text{R}=\text{}$<br>$\text{CH}$ | $\text{-CO}_2\text{-}$<br>$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}$<br>$\text{CH}_3$ | $\text{N-}$<br>$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}$<br>$\text{CH}_3$ | $\text{-CO}_2\text{-}$<br>$\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3,$<br>$\text{N-CH}_2\text{-}$<br>$\underline{\text{C}}\text{H}_3$ |
|---|---|---|--|--|---|--|---|
| <b>59</b><br>$\text{R}^6=\text{F}$  | 171.8 (d,<br>$^4J_{\text{C,F}}=2.2$ ),<br>165.5   | 148.9   | 159.2 (d, $^1J_{\text{C,F}}=249.0$ , C-6),<br>135.3 (C-8a), 130.1 (d, $^3J_{\text{C,F}}=6.6$ ,<br>C-4a), 120.9 (d, $^2J_{\text{C,F}}=24.9$ , C-7),<br>120.3 (d, $^3J_{\text{C,F}}=8.1$ , C-8), 110.9<br>(d, $^2J_{\text{C,F}}=22.7$ , C-5)   | 109.4  | 59.7  | 48.2   | 14.3<br>(2C)  |
| <b>60</b><br>$\text{R}^8=\text{F}$  | 171.5 (d,<br>$^4J_{\text{C,F}}=2.2$ ),<br>164.3   | 150.9   | 151.5 (d, $^1J_{\text{C,F}}=249.5$ , C-8),<br>131.1 (C-8a), 127.9 (d, $^3J_{\text{C,F}}=7.3$ ,<br>C-4a), 125.3 (d, $^2J_{\text{C,F}}=8.9$ , C-6),<br>122.7 (d, $^4J_{\text{C,F}}=3.7$ , C-5), 119.9<br>(d, $^2J_{\text{C,F}}=23.4$ , C-7)  | 110.4  | 59.9  | 52.5<br>(d,<br>$J_{\text{C,F}}=$<br>15.3)                                | 15.8<br>(d, $J_{\text{C,F}}=$<br>5.1),<br>14.3  |
| <b>61</b><br>$\text{R}^6=\text{CF}_3$   | 172.1,<br>164.2   | 150.1   | 141.0 (C-8a), 128.7 (q, $^3J_{\text{C,F}}=2.4$ ,<br>C-7), 128.0 (q, C-4a), 124.9 (q,<br>$^2J_{\text{C,F}}=32.9$ , C-6), 123.9 (q,<br>$^1J_{\text{C,F}}=271.5$ , $\text{CF}_3$ ), 123.7 q,<br>$^3J_{\text{C,F}}=4.4$ , C-5), 119.0 (C-8)  | 111.3  | 59.9  | 48.2   | 14.2<br>(2C)  |
| <b>62</b><br>$\text{R}^7=\text{CF}_3$   | 172.0,<br>164.3   | 150.0   | 138.6 (C-8a), 132.4 (q, $^2J_{\text{C,F}}=$<br>32.4, C-7), 130.6 (C-4a), 128.3<br>(C-5), 123.6 (q, $^1J_{\text{C,F}}=273.2$ ,<br>$\text{CF}_3$ ), 120.6 (q, $^3J_{\text{C,F}}=2.4$ , C-6),<br>114.8 (q, $^3J_{\text{C,F}}=3.9$ , C-8)  | 111.1  | 59.9  | 48.0   | 14.3<br>(2C)  |
| <b>63</b><br>$\text{R}^6=\text{CN}$   | 171.6,<br>164.0   | 150.1   | 141.3 (C-8a), 134.8 (C-7), 131.7<br>(C-5), 128.1 (C-5), 118.9 (C-8),<br>118.2 (CN), 111.7 (C-6)  | 107.2  | 60.0  | 48.2   | 14.2,<br>(2C)   |
| <b>64</b><br>$\text{R}^5=\text{CN}$   | 170.9,<br>164.2   | 149.5   | 139.5 (C-8a), 133.2 (C-7), 132.5<br>(C-6), 128.4 (C-4a), 122.3 (C-8),<br>118.7 (CN), 111.7 (C-6)   | 110.3  | 60.0  | 48.5   | 14.2,<br>(2C)   |
| <b>65</b><br>$\text{R}^7=\text{CN}$   | 171.9,<br>164.2   | 150.0   | 138.6 (C-8a), 130.6 (C-5a),<br>127.7 (C-5), 126.9 (C-6), 122.5<br>(C-8), 118.0 (CN), 115.0 (C-7)   | 111.2  | 59.9  | 48.1   | 14.3,<br>(2C)   |
| <b>66</b><br>$\text{R}^6=$<br>$\text{CO}_2\text{Et},$<br>$\text{R}^7=\text{Cl}$ | 171.8,<br>163.9   | 150.2   | 164.0 (C6- $\underline{\text{C}}\text{O-OEt}$ ), 141.0 (C-<br>8a), 136.3 (C-7), 130.3 (C-5),<br>126.3 (C-4a), 125.5 (C-6), 119.4<br>(C-8), 61.6 (C6- $\text{CO-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$ ),<br>14.0 (C6- $\text{COCH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) | 111.6  | 60.0  | 48.1   | 14.2<br>(2C)  |
| <b>67</b><br>$\text{R}^6=\text{NO}_2$<br>$\text{R}^8=$<br>$\text{OMe}$          | 171.4,<br>163.9   | 152.4   | 151.2 (C-8), 143.8 (C-6), 134.3<br>(C-8a), 130.1 (C-4a), 113.9 (C-<br>5), 108.3 (C-7), 57.5 ( $\text{OCH}_3$ )   | 111.6  | 60.2  | 53.9   | 16.4,<br>14.2   |
| <b>68</b><br>$\text{R}^5=\text{NO}_2$<br>$\text{R}^6=\text{Cl}$                 | 169.0,<br>163.8   | 149.8   | 146.2 (C-5), 138.6 (C-8a), 133.6<br>(C-7), 121.3 (C-8), 121.2 (C-4a),<br>120.3 (C-6)   | 111.5  | 60.2  | 48.9   | 14.2<br>(2C)  |
| <b>69</b><br>$\text{R}^6=\text{Cl},$<br>$\text{R}^7=\text{NO}_2$                | 170.7,<br>163.9   | 150.5   | 150.0 (C-7), 137.7 (C-8a), 130.5<br>(C-4a), 129.0 (C-5), 119.7 (C-6),<br>115.4 (C-8)   | 111.7  | 60.1  | 48.5   | 14.2<br>(2C)  |
| <b>70</b><br>$\text{R}^6=\text{F},$<br>$\text{R}^7=\text{Cl}$                   | 171.3,<br>164.3   | 149.4   | 154.4 (d, $^1J_{\text{C,F}}=256.9$ , C-6),<br>135.7 (C-8a), 128.7 (C-4a),<br>125.5 (d, $^2J_{\text{C,F}}=20.5$ , C-5), 120.0<br>(C-8), 112.5 (d, $^2J_{\text{C,F}}=22.7$ , C-7)  | 110.0  | 59.9  | 48.3   | 14.3<br>(2C)  |

## 7.2.5 Syntheseweg B – Reduktive Acetylierung

### 7.2.5.1 Synthese der Acetanilide 71-75



#### Allgemeine Vorschrift:

Die entsprechenden Anilin-Derivate (Tabelle 53) werden mit zwei Äquivalenten Acetanhydrid versetzt, für eine Stunde bei 150 °C refluxiert und die Reaktion wird mittels DC verfolgt (Kieselgel, EtOAc bzw. EtOAc / Petrolether 7:3). Nach beendeter Umsetzung werden vorsichtig 50 ml Wasser zugegeben, für weitere 15 Minuten gerührt, der Feststoff abfiltriert, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und anschließend im Vakuum über P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> getrocknet. Man erhält die *N*-Phenylacetamid-Derivate **71-75** (Tabelle 52) in Ausbeuten zwischen 62-93 %. Die spektroskopischen Daten sind Tabelle 55 und Tabelle 56 zu entnehmen.

**Tabelle 52** Übersicht der synthetisierten Acetanilid-Derivate **F**:

| Verbindung                                   |                              |
|--|------------------------------|
| <b>71</b> (R <sup>4</sup> =F)                | N-(4-Fluorphenyl)acetamid    |
| <b>72</b> (R <sup>3</sup> =F)                | N-(3-Fluorphenyl)acetamid    |
| <b>73</b> (R <sup>2</sup> =F)                | N-(2-Fluorphenyl)acetamid    |
| <b>74</b> (R <sup>4</sup> =CF <sub>3</sub> ) | N-(4-Trifluorphenyl)acetamid |
| <b>75</b> (R <sup>3</sup> =CF <sub>3</sub> ) | N-(3-Trifluorphenyl)acetamid |

**Tabelle 53** Reaktionsdaten der Acetanilid-Derivate **F**:

| Verbindung                                   | Ansatz (Edukt)     | Ausbeute                           | Reaktionszeit / R <sub>f</sub> |
|--|--------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| <b>71</b> (R <sup>4</sup> =F)                | 3.00 g (27.0 mmol) | 3.36 g, 81 % (97 %) <sup>142</sup> | 1 h / 0.63 <sup>a</sup>        |
| <b>72</b> (R <sup>3</sup> =F)                | 5.01 g (45.1 mmol) | 5.64 g, 82 %                       | 1 h / 0.43 <sup>b</sup>        |
| <b>73</b> (R <sup>2</sup> =CF <sub>3</sub> ) | 5.01 g (45.1 mmol) | 4.28 g, 62 %                       | 1 h / 0.62 <sup>b</sup>        |
| <b>74</b> (R <sup>3</sup> =CF <sub>3</sub> ) | 5.03 g (31.2 mmol) | 5.84 g, 92 %                       | 1 h / 0.53 <sup>b</sup>        |
| <b>75</b> (R <sup>2</sup> =CF <sub>3</sub> ) | 3.04 g (18.9 mmol) | 2.83 g, 93 %                       | 1 h / 0.68 <sup>b</sup>        |

<sup>a</sup> FM: EtOAc, <sup>b</sup> FM: EtOAc / Petrolether (7:3)

**Tabelle 54** Analytische Daten der Acetanilid-Derivate **F**:

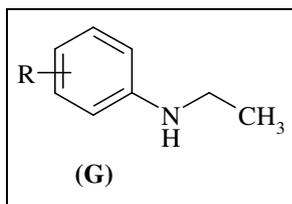
| Verbindung                             | IR-Daten: $\nu$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]                              | Schmelzpunkt,<br>Aussehen d. Substanz | MW [g/mol],<br>(Summenformel)                          |
|--|---|---------------------------------------|--|
| <b>71</b> ( $\text{R}^4=\text{F}$ )    | 3270, 3102, 2881, 1663, 1556,<br>1503, 1402, 1203, 1013, 830      | 96-97 °C,<br>weißes Pulver            | 153.2<br>( $\text{C}_8\text{H}_8\text{FNO}$ )          |
| <b>72</b> ( $\text{R}^3=\text{F}$ )    | 3253, 3083, 2868, 1663, 1609,<br>1550, 1363, 1135, 1018, 860, 759 | 95-96 °C,<br>weißes Pulver            | 153.2<br>( $\text{C}_8\text{H}_8\text{FNO}$ )          |
| <b>73</b> ( $\text{R}^2=\text{F}$ )    | 3021, 2976, 2932, 1673, 1611,<br>1516, 1410, 1306, 1194, 889      | 88-89 °C,<br>weißes Pulver            | 153.2<br>( $\text{C}_8\text{H}_8\text{FNO}$ )          |
| <b>74</b> ( $\text{R}^3=\text{CF}_3$ ) | 3303, 3162, 1668, 1599, 1442,<br>1336, 1289, 1159, 962, 889, 794  | 105-106 °C,<br>weißes Pulver,         | 203.2<br>( $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}$ ) |
| <b>75</b> ( $\text{R}^2=\text{CF}_3$ ) | 3263, 3000, 1660, 1525, 1453,<br>1371, 1282, 1056, 951, 767       | 108-109 °C,<br>weißes Pulver          | 203.2<br>( $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}$ ) |

**Tabelle 55**  $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Acetanilid-Derivate **F** -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$  /  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] /  $J$  [Hz]:

| Verbindung<br>[Lösungsmittel]                              | $\text{NH}$ | $\text{H}_{\text{arom.}}$   | $\text{CO-CH}_3$ |
|--|-------------|---|------------------|
| <b>71</b> ( $\text{R}^4=\text{F}$ )<br>[DMSO]              | 9.96 (s)    | 7.60-7.56 (m, H-2/H-6), 7.13-7.09 (m, H-3/H-5)  | 2.03 (s)         |
| <b>72</b> ( $\text{R}^3=\text{F}$ )<br>[DMSO]              | 10.12 (s)   | 7.60-7.57 (m, H-2), 7.33-7.24 (m, H-5/H-6), 6.85-6.80 (m, H-4)  | 2.05 (s)         |
| <b>73</b> ( $\text{R}^2=\text{F}$ )<br>[ $\text{CDCl}_3$ ] | 8.27 (s)    | 7.48 (b, H-6), 7.26-7.02 (m, H-3/H-4/H-5)   | 2.20 (s)         |
| <b>74</b> ( $\text{R}^3=\text{CF}_3$ )<br>[DMSO]           | 10.26 (s)   | 8.07 (s, H-2), 7.76 (d, $^3J=8.0$ , H-6), 7.53 (t, $^3J=8.0$ H-5), 7.37 (d, $^3J=8.0$ , H-4)              | 2.08 (s)         |
| <b>75</b> ( $\text{R}^2=\text{CF}_3$ )<br>[DMSO]           | 9.55 (s)    | 7.73 (d, $^3J=7.8$ , H-3) 7.69 (t, $^3J=7.8$ , H-4), 7.49 (d, $^3J=7.8$ , H-5), 7.45 (t, $^3J=7.8$ , H-6) | 2.05 (s)         |

**Tabelle 56**  $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten der Acetanilid-Derivate **F** -  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$  /  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] /  $J$  [Hz]:

| Verb.                                     | $-\text{CO}$ | $\text{C}_{\text{arom.}}$   | $\text{CO-CH}_3$ |
|---|--------------|---|------------------|
| <b>71</b><br>( $\text{R}^4=\text{F}$ )    | 168.1        | 157.8 (d, $^1J_{\text{C,F}}=239.0$ , C-4), 135.7 (d, $^4J_{\text{C,F}}=2.9$ , C-1), 120.7 (d, $^3J_{\text{C,F}}=7.3$ , C-6/C-2), 115.2 (d, $^2J_{\text{C,F}}=22.0$ , C-5/C-3)   | 23.8             |
| <b>72</b><br>( $\text{R}^3=\text{F}$ )    | 168.7        | 162.2 (d, $^1J_{\text{C,F}}=240.0$ , C-3), 141.0 (d, $^3J_{\text{C,F}}=10.9$ , C-1), 130.2 (d, $^3J_{\text{C,F}}=9.5$ , C-5), 114.0 (d, $^4J_{\text{C,F}}=2.2$ , C-6), 109.4 (d, $^2J_{\text{C,F}}=21.2$ , C-2), 105.7 (d, $^2J_{\text{C,F}}=26.4$ , C-4) | 24.0             |
| <b>73</b><br>( $\text{R}^2=\text{F}$ )    | 168.5        | 152.5 (d, $^1J_{\text{C,F}}=241.5$ , C-2), 126.5 (d, $^2J_{\text{C,F}}=10.2$ , C-1), 124.6 (d, $^3J_{\text{C,F}}=3.6$ , C-6), 124.4 (d, $^3J_{\text{C,F}}=7.3$ , C-4), 122.0 (C-5), 114.8 (d, $^2J_{\text{C,F}}=19.0$ , C-3)                              | 24.7             |
| <b>74</b><br>( $\text{R}^3=\text{CF}_3$ ) | 168.9        | 140.0 (C-1), 129.9 (C-5), 129.4 (q, $^2J_{\text{C,F}}=31.7$ , C-3), 124.1 (q, $^1J_{\text{C,F}}=272.2$ , $\text{CF}_3$ ), 122.4 (C-6), 119.3 (q, $^3J_{\text{C,F}}=3.9$ , C-2), 114.9 (q, $^3J_{\text{C,F}}=3.9$ , C-4)                                   | 24.0             |
| <b>75</b><br>( $\text{R}^2=\text{CF}_3$ ) | 169.2        | 135.6 (C-1), 132.2 (C-5), 130.0 (C-4), 126.3 (C-6), 125.9 (q, $^3J_{\text{C,F}}=5.1$ , C-3), 124.8 (q, $^2J_{\text{C,F}}=28.1$ , C-2), 123.6 (q, $^1J=273.2$ , $\text{CF}_3$ )  | 22.9             |

7.2.5.2 Synthese der N-Ethylanilin-Derivate 76-80<sup>142</sup>Allgemeine Vorschrift:

Die Acetanilide **71-75** (Tabelle 58) werden unter Argonatmosphäre in 60 ml abs. THF gelöst und mit zwei Äquivalenten einer kommerziellen 2M Diboran-Lösung in THF versetzt. Anschließend wird 24 h bei Raumtemperatur und für drei Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle; Kieselgel, EtOAc bzw. EtOAc / Petrolether 1:1) wird der Ansatz mit konz. HCl versetzt und für eine Stunde refluxiert, bevor im Anschluss durch Zugabe von 10%iger NaOH-Lösung alkalisiert wird. Das THF wird abdestilliert und die verbleibende Wasserphase dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Nach Abdestillation des Ethers wird das verbleibende Rohprodukt im Vakuum fraktioniert destilliert, und man erhält die gewünschten N-Ethylaniline **76-80** als hellgelbe, viskose Öle, die nach 24 h Aufbewahrung bei 5 °C kristallisieren. Die Ausbeuten liegen zwischen 86-97 %. Die analytischen Daten sind Tabelle 59, die spektroskopischen Daten Tabelle 60 und Tabelle 61 zu entnehmen.

**Tabelle 57** Übersicht der synthetisierten N-Ethylaniline **G**:

| Verbindung                                   |                          |
|--|--------------------------|
| <b>76</b> (R <sup>4</sup> =F)                | N-Ethyl-4-fluoranilin    |
| <b>77</b> (R <sup>3</sup> =F)                | N-Ethyl-3-fluoranilin    |
| <b>78</b> (R <sup>2</sup> =F)                | N-Ethyl-2-fluoranilin    |
| <b>79</b> (R <sup>3</sup> =CF <sub>3</sub> ) | N-Ethyl-3-trifluoranilin |
| <b>80</b> (R <sup>2</sup> =CF <sub>3</sub> ) | N-Ethyl-2-trifluoranilin |

**Tabelle 58** Reaktionsdaten der N-Ethylaniline **G**:

| Verbindung                                   | Ansatz (Edukt)     | Ausbeute                           | Rf                |
|--|--------------------|------------------------------------|-------------------|
| <b>76</b> (R <sup>4</sup> =F)                | 1.00 g (6.4 mmol)  | 0.80 g, 89 % [81 %] <sup>142</sup> | 0.80 <sup>a</sup> |
| <b>77</b> (R <sup>3</sup> =F)                | 4.25 g (27.8 mmol) | 3.67 g, 95 %                       | 0.89 <sup>b</sup> |
| <b>78</b> (R <sup>2</sup> =CF <sub>3</sub> ) | 5.00 g (32.6 mmol) | 4.40 g, 97 %                       | 0.89 <sup>b</sup> |
| <b>79</b> (R <sup>3</sup> =CF <sub>3</sub> ) | 5.00 g (24.6 mmol) | 4.30 g, 86 %                       | 0.90 <sup>b</sup> |
| <b>80</b> (R <sup>2</sup> =CF <sub>3</sub> ) | 2.40 g (11.8 mmol) | 2.14 g, 96 %                       | 0.85 <sup>b</sup> |

<sup>a</sup> FM: EtOAc / Petrolether (1:1), <sup>b</sup> FM: EtOAc

**Tabelle 59** Analytische Daten der *N*-Ethylanilin-Derivate **G**:

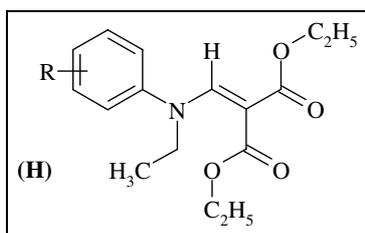
| Verbindung                             | IR-Daten: $\nu$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]                             | Siedepunkt,<br>Aussehen d. Substanz   | MW [g/mol]<br>(Summenformel)                             |
|--|--|---------------------------------------|--|
| <b>76</b> ( $\text{R}^4=\text{F}$ )    | 3058, 2969, 1592, 1467, 1264,<br>1194, 1137, 1008, 913, 810      | 33 °C (0.01 mbar),<br>gelbe Kristalle | 139.2<br>( $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{FN}$ )          |
| <b>77</b> ( $\text{R}^3=\text{F}$ )    | 3416, 3039, 2932, 1588, 1509,<br>1332, 1256, 1176, 997, 831      | 80 °C (6.5 mbar),<br>gelbe Kristalle  | 139.2<br>( $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{FN}$ )          |
| <b>78</b> ( $\text{R}^2=\text{F}$ )    | 3460, 3032, 2943, 1589, 1498,<br>1263, 1182, 996, 814            | 43 °C (1.3 mbar),<br>gelbe Kristalle  | 139.2<br>( $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{FN}$ )          |
| <b>79</b> ( $\text{R}^3=\text{CF}_3$ ) | 3461, 3046, 2974, 1614, 1516,<br>1438, 1247, 1159, 992, 856, 780 | 38 °C (0.01 mbar),<br>beige Kristalle | 189.2<br>( $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}$ ) |
| <b>80</b> ( $\text{R}^2=\text{CF}_3$ ) | 3466, 2975, 1615, 1585, 1471,<br>1330, 1254, 1063, 941, 747      | 85 °C (6.5 mbar),<br>beige Kristalle  | 189.2<br>( $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}$ ) |

**Tabelle 60**  $^1\text{H}$ -NMR-Daten der *N*-Ethylaniline **G** -  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] /  $J$  [Hz]:

| Verb.                                     | $\underline{H}_{\text{arom}}$   | $\underline{NH}$ | $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_3$ | $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$ |
|---|---|------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>76</b><br>( $\text{R}^4=\text{F}$ )    | 6.93 (dt, $^3J=8.7$ , $^4J=1.3$ , H-3/H-5), 6.56-6.53<br>(m, H-2/ H-6)  | 3.35<br>(b)      | 3.12 (q,<br>$^3J=7.2$ , 2H)          | 1.26 (t,<br>$^3J=7.2$ , 3H)          |
| <b>77</b><br>( $\text{R}^3=\text{F}$ )    | 7.16-7.10 (m, H-2), 6.45-6.38 (m, 2H, H-<br>5/H-6), 6.34-6.31 (m, H-4)  | 3.69<br>(b)      | 3.16 (q,<br>$^3J=7.2$ , 2H)          | 1.28 (t,<br>$^3J=7.2$ , 3H)          |
| <b>78</b><br>( $\text{R}^2=\text{F}$ )    | 7.06-6.98 (m, 2H, H-6), 6.75-6.71 (m, H-4),<br>6.72-6.65 (m, H-3/H-5)   | 3.78<br>(b)      | 3.22 (q,<br>$^3J=7.2$ , 2H)          | 1.32 (t,<br>$^3J=7.2$ , 3H)          |
| <b>79</b><br>( $\text{R}^3=\text{CF}_3$ ) | 7.28 (t, $^3J=7.7$ , H-5), 6.97 (d, $^3J=7.7$ , H-4),<br>6.80 (b, H-2), 6.76 (d, $^3J=7.7$ , H-6)             | 3.66<br>(b)      | 3.18 (q,<br>$^3J=7.2$ , 2H)          | 1.28 (t,<br>$^3J=7.2$ , 3H)          |
| <b>80</b><br>( $\text{R}^2=\text{CF}_3$ ) | 7.46 (d, $^3J=7.7$ , H-3), 7.38 (t, $^3J=7.7$ , H-4),<br>6.75 (d, $^3J=7.7$ , H-6), 6.72 (t, $^3J=7.7$ , H-5) | 4.27<br>(b)      | 3.23 (q,<br>$^3J=7.2$ , 2H)          | 1.32 (t,<br>$^3J=7.2$ , 3H)          |

**Tabelle 61**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten der *N*-Ethylaniline **G** -  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] /  $J$  [Hz]:

| Verb.                                     | $\underline{\text{C}}_{\text{arom.}} / \underline{\text{C}}_{\text{Substituenten}}$   | $\underline{\text{CH}_2}$ | $\underline{\text{CH}_3}$ |
|---|---|---------------------------|---------------------------|
| <b>76</b><br>( $\text{R}^4=\text{F}$ )    | 144.9 (C-1), 155.5 (d, $^1J_{\text{C,F}}=234.2$ , C-4), 115.6 (d, $^2J_{\text{C,F}}=21.9$ , C-3/C-<br>5), 113.6 (d, $^3J_{\text{C,F}}=7.3$ , C-2/C-6)   | 39.2                      | 14.9                      |
| <b>77</b><br>( $\text{R}^3=\text{F}$ )    | 164.3 (d, $^1J_{\text{C,F}}=242.3$ , C-3), 150.4 (d, $^3J_{\text{C,F}}=10.9$ , C-1), 130.3 (d,<br>$^3J_{\text{C,F}}=10.2$ , C-5), 108.7 (d, $^4J_{\text{C,F}}=2.2$ , C-6), 103.5 (d, $^2J_{\text{C,F}}=21.3$ , C-2),<br>99.2 (d, $^2J_{\text{C,F}}=25.6$ , C-4) | 38.4                      | 14.7                      |
| <b>78</b><br>( $\text{R}^2=\text{F}$ )    | 151.6 (d, $^1J_{\text{C,F}}=237.8$ , C-2), 137.0 (d, $^2J_{\text{C,F}}=11.7$ , C-1), 124.7 (d,<br>$^4J_{\text{C,F}}=3.6$ , C-5), 116.4 (d, $^3J_{\text{C,F}}=6.6$ , C-4), 114.4 (d, $^2J_{\text{C,F}}=18.3$ , C-3),<br>112.1 (d, $^3J_{\text{C,F}}=3.7$ , C-6)  | 38.2                      | 14.9                      |
| <b>79</b><br>( $\text{R}^3=\text{CF}_3$ ) | 148.7 (C-1), 131.6 (q, $^2J_{\text{C,F}}=31.5$ , C-3), 129.8 (C-5), 124.6 (q, $^1J_{\text{C,F}}=$<br>272.2, $\text{CF}_3$ ), 115.8 (C-6), 113.5 (q, $^3J_{\text{C,F}}=3.7$ , C-2), 108.8 (q, $^3J_{\text{C,F}}=3.7$ ,<br>C-4)                                   | 38.4                      | 14.7                      |
| <b>80</b><br>( $\text{R}^2=\text{CF}_3$ ) | 146.0 (C-1), 133.2 (C-5), 126.7 (q, $^3J_{\text{C,F}}=5.1$ , C-3), 124.1 (q, $^1J_{\text{C,F}}=$<br>270.4, $\text{CF}_3$ ), 115.8 (C-4), 113.3 (q, $^2J_{\text{C,F}}=29.3$ , C-2), 111.9 (C-6)  | 38.3                      | 14.6                      |

7.2.5.3 Synthese der 2-((*N*-Ethylanilino)methylen)malonsäurediethylester **81-83**<sup>111</sup>


Allgemeine Vorschrift (siehe auch 7.2.1)

Die *N*-Ethylanilin-Derivate **76**, **78-80** (Tabelle 63) werden in 30 ml Toluol gelöst, mit 1.05 Äq. EMME versetzt und der Ansatz für 24 h bei 110 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle; Kieselgel, EtOAc / Petrolether 2:8) wird das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt im Vakuum fraktioniert destilliert. Man erhält die (*N*-Ethylanilinomethylen)malonsäurediethylester **81-83** als hellgelbe Öle, die nach 24 Stunden Lagerung bei 5 °C kristallisieren. Die analytischen Daten sind Tabelle 64, die spektroskopischen Daten Tabelle 65 und Tabelle 66 zu entnehmen.

**Tabelle 62** Übersicht synthetisierter (*N*-Ethylanilinomethylen)malonsäurediethylester **H**:

| Verbindung                                   |  |
|--|--|
| <b>81</b> (R <sup>4</sup> =F)                | 2-((Ethyl(4-fluorphenyl)amino)methylen)malonsäurediethylester    |
| <b>82</b> (R <sup>2</sup> =F)                | 2-((Ethyl(2-fluorphenyl)amino)methylen)malonsäurediethylester    |
| <b>83</b> (R <sup>3</sup> =CF <sub>3</sub> ) | 2-((Ethyl(3-trifluorphenyl)amino)methylen)malonsäurediethylester |

**Tabelle 63** Reaktionsdaten (N-Ethylanilinomethylen)malonsäurediethylester **H**:

| Verbindung                                   | Ansatz (Edukt)     | Ausbeute        | Rf*  |
|--|--------------------|-----------------|------|
| <b>81</b> (R <sup>4</sup> =F)                | 6.65 g (47.8 mmol) | 10.35 g, 70 %   | 0.48 |
| <b>82</b> (R <sup>2</sup> =CF <sub>3</sub> ) | 1.50 g (10.8 mmol) | 2.46 g, 86 %    | 0.25 |
| <b>83</b> (R <sup>3</sup> =CF <sub>3</sub> ) | 6.00 g (31.8 mmol) | 9.35 g, 82 %    | 0.20 |
| <b>84</b> (R <sup>2</sup> =CF <sub>3</sub> ) | 1.50 g (7.9 mmol)  | keine Umsetzung | -    |

\* EtOAc / Petrolether (2:8),

**Tabelle 64** Analytische Daten der (*N*-Ethylanilinomethylen)malonsäurediethylester **H**:

| Verbindung                                   | IR-Daten: $\nu$ [cm <sup>-1</sup> ]                               | Siedepunkt,<br>Aussehen d. Substanz    | MW [g/mol]<br>(Summenformel)   |
|--|---|--|--|
| <b>81</b> (R <sup>4</sup> =F)                | 3073, 2982, 1719, 1680, 1585,<br>1508, 1364, 1267, 1049, 966, 847 | 150 °C (0.01 mbar),<br>gelbe Kristalle | 309.3<br>(C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>4</sub> )               |
| <b>82</b> (R <sup>2</sup> =F)                | 3010, 2979, 1721, 1692, 1503,<br>1366, 1285, 1093, 837, 761       | 120 °C (0.01 mbar),<br>gelbe Kristalle | 309.3<br>(C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>4</sub> )               |
| <b>83</b> (R <sup>3</sup> =CF <sub>3</sub> ) | 3008, 2982, 1692, 1618, 1493,<br>1364, 1259, 1049, 794, 700       | 137 °C (0.01 mbar),<br>gelbe Kristalle | 359.4<br>(C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> ) |

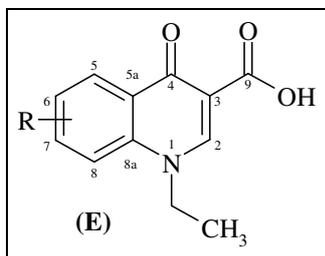
**Tabelle 65**  $^1\text{H-NMR}$ -Daten der (N-Ethylanilinomethylen)malonsäurediethylester **H** -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] /  $J$  [Hz]:

| Verb.                                     | $\underline{\text{CH}}=\text{C}$ | $\underline{\text{H}}_{\text{arom.}} / \text{H-2}$    | $\text{NCH}_2\text{CH}_3$      | $\text{OCH}_2\text{CH}_3$            | $\text{NCH}_2\text{CH}_3$      | $\text{OCH}_2\text{CH}_3$             |
|---|----------------------------------|---|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|
| <b>81</b><br>( $\text{R}^4=\text{F}$ )    | 7.62<br>(s)                      | 7.16-7.11 (m, H-2/H-6),<br>7.06-7.02 (m, H-3/H-5)     | 4.16 (q,<br>$^3J=7.1$ ,<br>2H) | 3.73, 3.66<br>(q, $^3J=7.1$ ,<br>2H) | 1.23<br>(t, $^3J=7.1$ ,<br>3H) | 1.18, 1.13<br>(t, $^3J=7.1$ ,<br>3H), |
| <b>82</b><br>( $\text{R}^2=\text{F}$ )    | 7.52<br>(s)                      | 7.23-7.22 (m, H-5),<br>7.18-7.04 (m, H-3/H-<br>4/H-6) | 3.60-3.54<br>(m, 2H)           | 4.12-4.06<br>(m, 4H)                 | 1.04-1.00<br>(m, 3H)           | 1.19-1.10<br>(m, 6H)                  |
| <b>83</b><br>( $\text{R}^3=\text{CF}_3$ ) | 7.65<br>(s)                      | 7.65-7.58 (m, H-5/H-4),<br>7.49-7.34 (m, H-2/H-6)     | 4.18 (q,<br>$^3J=7.2$ , 2H)    | 3.76-3.70<br>(m, 4H)                 | 1.12<br>(t, $^3J=7.2$ ,<br>3H) | 1.27-1.21<br>(m, 6H)                  |

**Tabelle 66**  $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten der (N-Ethylanilinomethylen)malonsäurediethylester **H** -  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] /  $J$  [Hz]:

| Verb      | $\text{C}=\text{O}$ | $\underline{\text{CH}}=\text{C}$ | $\underline{\text{C}}_{\text{arom}}$  | $\text{CH}=\underline{\text{C}}$ | $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$ | $\text{N-CH}_2\text{-CH}_3$ | $\text{N-CH}_2\text{-CH}_3$ | $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$ |
|-----------|---------------------|----------------------------------|---|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>81</b> | 167.2,<br>166.7     | 148.9                            | 161.1 (d, $^1J_{\text{C,F}}=246.6$ , C-4),<br>139.4 (C-1), 127.1 (d, $^3J_{\text{C,F}}=8.0$ ,<br>C-2/C-6), 116.2 (d, $^2J_{\text{C,F}}=22.7$ ,<br>C-3/C-5)  | 97.3                             | 60.7,<br>60.3               | 52.0                        | 14.5                        | 14.1,<br>14.0               |
| <b>82</b> | 166.2,<br>163.6     | 149.4                            | 157.9 (d, $^1J_{\text{C,F}}=251.7$ , C-2),<br>129.4 (C-1), 129.3 (d, $^3J_{\text{C,F}}=8.1$ ,<br>C-4), 129.1 (C-6), 124.6 (d,<br>$^4J_{\text{C,F}}=3.7$ , C-5), 116.8 (d,<br>$^2J_{\text{C,F}}=19.7$ , C-3)                         | 97.6                             | 60.5,<br>60.6               | 60.2                        | 15.3                        | 14.1,<br>14.2               |
| <b>83</b> | 166.6,<br>166.1     | 147.6                            | 144.2 (C-1), 131.7 (q, $^2J_{\text{C,F}}=32.9$ , C-2),<br>129.9 (C-5), 127.5 (C-6),<br>124.7 (q, $^1J_{\text{C,F}}=272.6$ , $\text{CF}_3$ ),<br>122.8 (q, $^3J_{\text{C,F}}=3.6$ , C-2),<br>120.8 (q, $^3J_{\text{C,F}}=3.6$ , C-4) | 98.7                             | 60.6,<br>60.2               | 50.8                        | 14.2                        | 13.8,<br>13.6               |

### 7.2.6 Synthese der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren **85-93**<sup>111</sup>



#### Allgemeine Vorschrift:

Die 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **59-66, 70** (Tabelle 68) werden in 25 ml EtOH suspendiert, mit 10 Äq. einer 10%-igen NaOH-Lösung versetzt und bei 90 °C gerührt. Die Reaktion gilt als beendet, wenn in der DC-Kontrolle kein Edukt mehr zu erkennen ist (Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1). Anschließend lässt man den Ansatz auf Raumtemperatur abkühlen, gibt unter Eiskühlung und starkem Rühren tropfenweise konz. HCl zu, bis der pH-Wert der Lösung bei 1-3 liegt, filtriert den Feststoff ab und wäscht diesen mit etwas Eiswasser. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man die entsprechenden 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren **85-93** (Tabelle 67) in Ausbeuten zwischen 55-90 % (Tabelle 68). Die analytischen Daten sind Tabelle 69, die spektroskopischen Daten Tabelle 70 und Tabelle 71 zu entnehmen.

**Tabelle 67** Übersicht synthetisierter 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-Derivate **E**:

| Verbindung   |   |
|--|---|
| <b>85</b> (R <sup>6</sup> =F)                        | 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure          |
| <b>86</b> (R <sup>8</sup> =F)                        | 1-Ethyl-8-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure          |
| <b>87</b> (R <sup>6</sup> =CF <sub>3</sub> )         | 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-6-trifluormethyl-chinolin-3-carbonsäure |
| <b>88</b> (R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub> )         | 1-Ethyl-1,4-dihydro-7-trifluormethyl-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure |
| <b>89</b> (R <sup>6</sup> =COOH)                     | 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3,6-dicarbonsäure              |
| <b>90</b> (R <sup>5</sup> =COOH)                     | 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3,5-dicarbonsäure              |
| <b>91</b> (R <sup>7</sup> =COOH)                     | 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3,7-dicarbonsäure              |
| <b>92</b> (R <sup>6</sup> =COOH, R <sup>7</sup> =Cl) | 7-Chlor-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3,6-dicarbonsäure      |
| <b>93</b> (R <sup>6</sup> =F, R <sup>7</sup> =Cl)    | 7-Chlor-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure  |

**Tabelle 68** Reaktionsdaten der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren **E**:

| Verbindung   | Ansatz (Edukt)     | Ausbeute                           | Reaktionszeit |
|--|--------------------|------------------------------------|---------------|
| <b>85</b> (R <sup>6</sup> =F)                        | 3.00 g (11.4 mmol) | 1.62 g, 61 %                       | 1 h           |
| <b>86</b> (R <sup>8</sup> =F)                        | 1.60 g (6.1 mmol)  | 1.36 g, 95 %                       | 1 h           |
| <b>87</b> (R <sup>6</sup> =CF <sub>3</sub> )         | 2.50 g (7.9 mmol)  | 1.86 g, 83 %                       | 1 h           |
| <b>88</b> (R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub> )         | 2.42 g (7.7 mmol)  | 2.05 g, 93 %                       | 1 h           |
| <b>89</b> (R <sup>6</sup> =COOH)                     | 2.47 g (10.2 mmol) | 2.04 g, 77 %                       | 1 h           |
| <b>90</b> (R <sup>5</sup> =COOH)                     | 0.50 g (1.9 mmol)  | 0.40 g, 80 %                       | 45 min        |
| <b>91</b> (R <sup>7</sup> =COOH)                     | 0.76 g (2.8 mmol)  | 0.65 g, 89 %                       | 45 min        |
| <b>92</b> (R <sup>6</sup> =COOH, R <sup>7</sup> =Cl) | 0.51 g (1.4 mmol)  | 0.40 g, 96 %                       | 45 min        |
| <b>93</b> (R <sup>6</sup> =F, R <sup>7</sup> =Cl)    | 0.77 g (3.3 mmol)  | 0.62 g, 92 % [88 %] <sup>136</sup> | 45 min        |

**Tabelle 69** Analytische Daten der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren **E**:

| Verbindung   | IR-Daten: $\nu$ [cm <sup>-1</sup> ]   | Schmelzpunkt,<br>Aussehen d. Substanz                        | MW [g/mol],<br>(Summenformel)  |
|--|---|--|--|
| <b>85</b><br>R <sup>6</sup> =F                           | 3054, 2978, 1716, 1616, 1556,<br>1381, 1160, 1086, 946, 821                       | 265-266 °C,<br>weißes Pulver                                 | 235.2<br>(C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> FNO <sub>3</sub> )               |
| <b>86</b><br>R <sup>8</sup> =F                           | 3062, 2991, 1716, 1611, 1557,<br>1475, 1436, 1379, 1252, 1091, 880                | 222 °C,<br>weißes Pulver                                     | 235.2<br>(C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> FNO <sub>3</sub> )               |
| <b>87</b><br>R <sup>6</sup> =CF <sub>3</sub>             | 3058, 2987, 1635, 1610, 1557,<br>1477, 1316, 1122, 1064, 809                      | 224 °C,<br>weißes Pulver                                     | 285.2<br>(C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> ) |
| <b>88</b><br>R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub>             | 3056, 2979, 1715, 1614, 1547,<br>1472, 1316, 1216, 1074, 807                      | 218-219 °C,<br>weißes Pulver                                 | 285.2<br>(C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> ) |
| <b>89</b><br>R <sup>6</sup> =COOH                        | 3047, 2981, 2827, 1720, 1687,<br>1630, 1548, 1417, 1168, 1086, 835                | > 300 °C,<br>beiges Pulver                                   | 261.2<br>(C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>5</sub> )                |
| <b>90</b><br>R <sup>5</sup> =COOH                        | 3410, 3321, 3058, 2991, 1729,<br>1680, 1617, 1548, 1441, 1375,<br>1228, 1096, 825 | > 300 °C,<br>weißes Pulver                                   | 261.2<br>(C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>5</sub> )                |
| <b>91</b><br>R <sup>7</sup> =COOH                        | 3164, 3082, 2980, 1723, 1614,<br>1519, 1392, 1271, 1194, 1089, 809                | > 300 °C,<br>beiges Pulver                                   | 261.2<br>(C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>5</sub> )                |
| <b>92</b><br>R <sup>6</sup> =COOH,<br>R <sup>7</sup> =Cl | 3399, 3043, 2978, 1717, 1694,<br>1622, 1599, 1442, 1225, 1121,<br>1003, 810       | > 300 °C,<br>beiges Pulver                                   | 295.7<br>(C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> ClNO <sub>5</sub> )              |
| <b>93</b><br>R <sup>6</sup> =F, R <sup>7</sup> =Cl       | 3118, 3058, 2980, 1716, 1609,<br>1509, 1444, 1267, 1031, 898, 808                 | 280-282 °C<br>[> 300 °C] <sup>136</sup> ,<br>weiße Kristalle | 269.7<br>(C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> ClFNO <sub>3</sub> )              |

**Tabelle 70**  $^1\text{H-NMR}$ -Daten der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren **E** -  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] /  $J$  [Hz]:

| Verbindung   | $\underline{\text{C}}\text{OOH}$ | $\underline{\text{H}}_{\text{Ringgerüst}} / \underline{\text{H}}_{\text{Substituenten}}$   | N- $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ -<br>CH <sub>3</sub> | N-CH <sub>2</sub> -<br>$\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$ |
|--|----------------------------------|--|--|---|
| <b>85</b><br>R <sup>6</sup> =F                           | 14.98<br>(b)                     | 9.06 (s, H-2), 8.17 (dd, <sup>3</sup> J=9.3, <sup>4</sup> J <sub>F,H</sub> =4.3, H-8), 8.02 (dd, <sup>3</sup> J <sub>F,H</sub> =8.8, <sup>4</sup> J=3.0, H-5), 7.89 (ddd, <sup>3</sup> J=9.3, <sup>3</sup> J <sub>F,H</sub> =8.1, <sup>4</sup> J=3.0, H-7) | 4.62 (q, <sup>3</sup> J=7.0, 2H)                                     | 1.41 (t, <sup>3</sup> J=7.0, 3H)                                    |
| <b>86</b><br>R <sup>8</sup> =F                           | 14.88<br>(b)                     | 9.01 (s, H-2), 8.24 (dd, <sup>3</sup> J=8.1, <sup>4</sup> J=1.3, H-5), 7.87 (ddd, <sup>3</sup> J <sub>F,H</sub> =15.1, <sup>3</sup> J=8.1, <sup>4</sup> J=1.3 H-7), 7.65 (dt, <sup>3</sup> J=8.1, <sup>4</sup> J <sub>F,H</sub> =4.3, H-6)                 | 4.64 (dq, <sup>3</sup> J=7.0, J <sub>F,H</sub> =3.5, 2H)             | 1.44 (dt, <sup>3</sup> J=7.0, J <sub>F,H</sub> =0.7, 3H)            |
| <b>87</b><br>R <sup>6</sup> =CF <sub>3</sub>             | 14.68<br>(b)                     | 9.16 (s, H-2), 8.59 (s, H-5), 8.26 (b, H-7/H-8)  | 4.65 (q, <sup>3</sup> J=7.2, 2H)                                     | 1.43 (t, <sup>3</sup> J=7.2, 3H)                                    |
| <b>88</b><br>R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub>             | 14.78<br>(b)                     | 9.15 (s, H-2), 8.57 (d, <sup>3</sup> J=8.6, H-5), 8.35 (s, H-8), 7.95 (d, <sup>3</sup> J=8.6, H-6)   | 4.71 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                                     | 1.42 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)                                    |
| <b>89</b><br>R <sup>6</sup> =COOH                        | 14.88<br>(b)                     | 13.49 (b, C6-COOH), 9.11 (s, H-2), 8.88 (d, <sup>4</sup> J=1.6, H-5), 8.37 (dd, <sup>3</sup> J=9.8, <sup>4</sup> J=1.6, H-7), 8.13 (d, <sup>3</sup> J=9.8, H-8)  | 4.62 (q, <sup>3</sup> J=7.0, 2H)                                     | 1.43 (t, <sup>3</sup> J=7.0, 3H)                                    |
| <b>90*</b><br>R <sup>5</sup> =COOH                       | 15.1,<br>14.8 (b)                | 13.08 (b, C5-COOH), 9.10, 9.08 (s, H-2), 8.11, 8.05 (d, <sup>3</sup> J=8.6, H-8), 7.97, 7.95 (t, <sup>3</sup> J=8.6, H-7), 7.54, 7.44 (d, <sup>3</sup> J=8.6, H-6)   | 4.64,<br>4.62 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                            | 1.42,<br>1.41 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)                           |
| <b>91</b><br>R <sup>7</sup> =COOH                        | 14.93<br>(b)                     | 13.33 (b, C7-COOH), 9.13 (s, H-2), 8.47 (d, <sup>3</sup> J=8.0, H-5), 8.41 (s, H-8), 8.10 (d, <sup>3</sup> J=8.0, H-6)   | 4.67 (q, <sup>3</sup> J=7.2, 2H)                                     | 1.45 (t, <sup>3</sup> J=7.2, 3H)                                    |
| <b>92</b><br>R <sup>6</sup> =COOH,<br>R <sup>7</sup> =Cl | 14.85<br>(b)                     | 9.00 (s, H-2), 8.61 (s, H-5), 8.14 (s, H-8)  | 4.56 (q, <sup>3</sup> J=7.1, 2H)                                     | 1.39 (t, <sup>3</sup> J=7.1, 3H)                                    |
| <b>93</b><br>R <sup>6</sup> =F, R <sup>7</sup> =Cl       | 14.76<br>(b)                     | 9.06 (s, H-2), 8.44 (d, <sup>4</sup> J <sub>F,H</sub> =5.9, H-8), 8.19 (d, <sup>3</sup> J <sub>F,H</sub> =9.1, H-5)  | 4.62 (q, <sup>3</sup> J=7.0, 2H)                                     | 1.39 (t, <sup>3</sup> J=7.0, 3H)                                    |

\* Aufgrund von Rotationsisomeren wird ein doppelter Signalsatz erhalten

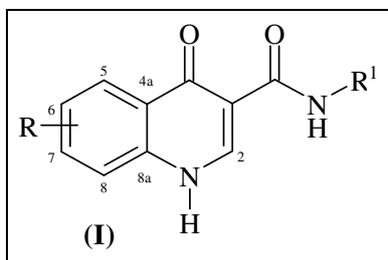
**Tabelle 71**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren **E** -  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] /  $J$  [Hz]:

| Verb.   | $\text{-}\underline{\text{C}}\text{O-}$<br>$\text{CR}=\text{CH}$ | $\text{-}\underline{\text{C}}\text{O-}$<br>$\text{OEt}$ | $\text{NH-}$<br>$\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CR}_2$ | $\underline{\text{C}}_{\text{Ringgerüst}} / \underline{\text{C}}_{\text{Substituenten}}$   | $\text{-}\underline{\text{C}}\text{O-}$<br>$\underline{\text{C}}\text{R}=\text{CH}$ | $\text{N-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}$<br>$\text{CH}_3$ | $\text{N-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}$<br>$\underline{\text{C}}\text{H}_3$ |
|---|--|---|--|--|---|--|---|
| <b>85</b><br>$\text{R}^6=\text{F}$  | 176.9 (d,<br>$^4J_{\text{C,F}}=2.9$ )                            | 165.8   | 149.1  | 159.7 (d, $^1J_{\text{C,F}}=245.2$ , C-6),<br>135.9 (C-8a), 127.3 (d,<br>$^3J_{\text{C,F}}=8.1$ , C-4a), 122.8 (d,<br>$^2J_{\text{C,F}}=24.2$ , C-7), 121.4 (d,<br>$^3J_{\text{C,F}}=8.1$ , C-8), 110.3 (d,<br>$^2J_{\text{C,F}}=22.7$ , C-5), | 107.4   | 49.3   | 14.6  |
| <b>86</b><br>$\text{R}^8=\text{F}$  | 176.8 (d,<br>$^4J_{\text{C,F}}=2.9$ )                            | 165.5   | 151.3  | 151.7 (d, $^1J_{\text{C,F}}=250.3$ , C-8),<br>128.6 (d, $^3J_{\text{C,F}}=7.3$ , C-4a),<br>128.3 (C-8a), 126.9 (d,<br>$^3J_{\text{C,F}}=8.8$ , C-6), 122.4 (d,<br>$^4J_{\text{C,F}}=3.7$ , C-5), 121.4 (d,<br>$^2J_{\text{C,F}}=23.4$ , C-7)   | 107.9   | 53.7<br>(d,<br>$J_{\text{F,C}}=$<br>14.5)                          | 14.3<br>(d,<br>$J_{\text{F,C}}=$<br>5.1)  |
| <b>87</b><br>$\text{R}^6=\text{CF}_3$   | 172.2  | 165.4   | 150.7  | 141.3 (C-8a), 130.0 (q,<br>$^3J_{\text{C,F}}=3.2$ , C-7), 126.2 (q,<br>$^2J_{\text{C,F}}=32.9$ , C-6), 125.5 (C-<br>4a), 123.6 (q, $^1J_{\text{C,F}}=272.0$ ,<br>$\text{CF}_3$ ), 123.3 (q, $^3J_{\text{C,F}}=4.1$ ,<br>C-5), 120.1 (C-8)      | 108.8   | 49.3   | 14.4  |
| <b>88</b><br>$\text{R}^7=\text{CF}_3$   | 177.1  | 165.5   | 150.5  | 139.0 (C-8a), 133.5 (q,<br>$^2J_{\text{C,F}}=32.4$ , C-7), 128.2 (C-<br>4a), 127.9 (C-5) 123.4 (q,<br>$^1J_{\text{C,F}}=272.0$ , $\text{CF}_3$ ), 121.9 (q,<br>$^3J_{\text{C,F}}=2.9$ , C-6), 115.8 (q,<br>$^3J_{\text{C,F}}=3.7$ , C-8)       | 109.1   | 49.1   | 14.5  |
| <b>89</b><br>$\text{R}^6=$<br>$\text{COOH}$                                     | 177.8  | 165.6   | 150.3  | 166.0 (C6- $\underline{\text{C}}\text{OOH}$ ), 141.5<br>(C-8a), 133.8 (C-7), 128.1<br>(C-4a), 127.6 (C-5), 125.3<br>(C-6), 118.7 (C-8)   | 108.6   | 49.2   | 14.4  |
| <b>90*</b><br>$\text{R}^5=$<br>$\text{COOH}$                                    | 176.8,<br>176.7  | 166.0,<br>165.7   | 149.5,<br>149.0  | 170.7, 170.0 (C6- $\underline{\text{C}}\text{OOH}$ ),<br>139.4, 139.3 (C-8a), 135.7<br>(C-4a), 133.9, 133.7 (C-7),<br>125.2, 124.3 (C-5), 121.9,<br>121.6 (C-6), 118.7, 118.1<br>(C-8),  | 107.9   | 49.3   | 14.4,   |
| <b>91</b><br>$\text{R}^7=$<br>$\text{COOH}$                                     | 177.4  | 165.7   | 150.1  | 166.1 (C6- $\underline{\text{C}}\text{OOH}$ ), 138.8<br>(C-8a), 135.7 (C-7), 128.2<br>(C-4a), 126.8 (C-5), 125.8<br>(C-6), 119.1 (C-8)   | 108.4   | 49.1   | 14.5  |
| <b>92</b><br>$\text{R}^6=$<br>$\text{CO}_2\text{H}$ ,<br>$\text{R}^7=\text{Cl}$ | 177.2  | 165.5   | 150.2  | 165.3 (C6- $\underline{\text{C}}\text{OOH}$ ), 140.9<br>(C-8a), 137.8 (C-7), 129.4<br>(C-5), 128.3 (C-4a), 123.9<br>(C-6), 120.2 (C-8)   | 109.0   | 49.3   | 14.6  |
| <b>93</b><br>$\text{R}^6=\text{F}$ ,<br>$\text{R}^7=\text{Cl}$                  | 176.5  | 165.5   | 149.8  | 154.9 (d, $^1J_{\text{C,F}}=239.3$ , C-6),<br>136.2 (C-8a), 127.4 (d, $^2J_{\text{C,F}}$<br>$=20.5$ , C-5), 126.0 (d, $^3J_{\text{C,F}}$<br>$=6.6$ , C-4a), 121.1 (C-8),<br>112.0 (d, $^2J_{\text{C,F}}=22.7$ , C-7)                           | 107.9   | 49.4   | 14.6  |

\* Aufgrund von Rotationsisomeren wird ein doppelter Signalsatz erhalten

## 7.3 Darstellung der 4-Chinolon-Derivate

### 7.3.1 Synthese der 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxamide **94-99**

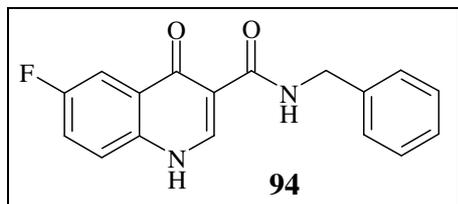


#### Allgemeine Vorschrift:

0.50 g der entsprechenden 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure **C** wird mit 2.1 Äquivalenten Triethylamin unter Argonatmosphäre in 20-30 ml abs. DMF suspendiert, der Ansatz wird auf 0 °C abgekühlt, mit 2.05 Äquivalenten Chlorameisensäureethylester versetzt und für 60-90 Minuten unter Eiskühlung gerührt. Nach Zugabe von 1.2 Äquivalenten eines entsprechenden Amin-Derivates wird eine weitere Stunde bei 0 °C und im Anschluss für 48-72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mittels DC verfolgt (Kieselgel, EtOAc bzw. EtOAc / EtOH 1:1) und nachdem keine weitere Umsetzung der Edukte festgestellt werden kann, wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch bzw. durch Umkristallisation gereinigt. Die entsprechenden 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxamide **94-99** (Tabelle 72) können in Ausbeuten zwischen 29-57% erhalten werden.

**Tabelle 72** Übersicht der synthetisierten 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxamide **I**:

| Verbindung | R                               | R <sup>1</sup> | Verbindung | R   | R <sup>1</sup> |
|------------|---------------------------------|----------------|------------|---|----------------|
| <b>94</b>  | R <sup>6</sup> =F               |                | <b>97</b>  | R <sup>6</sup> =F                                       |                |
| <b>95</b>  | R <sup>6</sup> =CF <sub>3</sub> |                | <b>98</b>  | R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub>                         |                |
| <b>96</b>  | R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub> |                | <b>99</b>  | R <sup>5</sup> =NO <sub>2</sub> ,<br>R <sup>6</sup> =Cl |                |

7.3.1.1 Synthese des *N*-(Benzyl)-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamids **94**

Verbindung **44** (0.50 g, 2.42 mmol) und Triethylamin (0.51 g, 5.07 mmol) werden gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Chlorameisensäureethylester (0.55 g, 4.96 mmol) versetzt. Nach Zugabe von Benzylamin (0.27 g, 2.90 mmol) rührt man für eine Stunde unter Eiskühlung und für 72 Stunden bei Raumtemperatur (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, EtOAc,  $R_{f94}=0.41$ ). Nach beendeter Reaktion wird der Reaktionsansatz filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, EtOAc). Nach dem Trocknen erhält man Amid **94** (0.26 g, 36 %) als weißes Pulver.

Aussehen: weißes Pulver;

Schmelzpunkt: 293 °C;

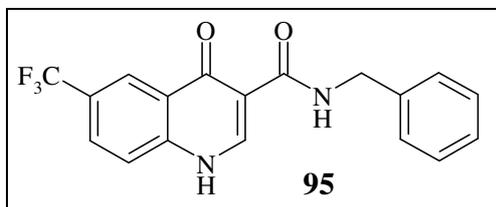
Molekulargewicht: 296.3 g/mol;

Summenformel:  $C_{17}H_{13}FN_2O_2$ ;

**IR** ( $\nu$ ): 3252, 3055, 2923, 1717, 1637, 1539, 1455, 1271, 1123, 926, 826  $cm^{-1}$ ;

**$^1H$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.27 (t,  $^3J=5.3$  Hz, 1H, NH), 8.93 (s, 1H, H-2), 8.39 (dd,  $^3J=9.0$ ,  $^4J_{F,H}=5.8$  Hz, 1H, H-8), 7.94 (dd,  $^3J_{F,H}=9.8$ ,  $^4J=2.5$  Hz, 1H, H-5), 7.78 (d,  $^3J_{F,H}=9.0$ ,  $^4J=2.5$  Hz, 1H, H-7), 7.42-7.30 (m, 5H, Benzyl-H/NH), 7.30-7.27 (m, 1H, Benzyl-H), 4.55 (d,  $^3J=5.3$  Hz, 2H,  $CH_2$ -Benzyl);

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  173.5 (d,  $^4J_{C,F}=3.7$  Hz, C-4), 169.9 (CONH), 158.8 (d,  $^1J_{C,F}=241.5$  Hz, C-6), 150.9 (C-2), 146.6 (Benzyl-C), 134.5 (C-8a), 130.0 (d,  $^3J_{C,F}=8.7$  Hz, C-7), 128.8 (2C, Benzyl-C), 128.6 (2C, Benzyl-C), 128.3 (Benzyl-C), 125.6 (d,  $^3J_{C,F}=8.1$  Hz, C-4a), 119.3 (d,  $^2J_{C,F}=24.9$  Hz, C-7), 107.4 (d,  $^2J_{C,F}=21.2$  Hz, C-5), 106.8 (C-3), 42.4 ( $CH_2$ -Benzyl).

7.3.1.2 Synthese des N-(Benzyl)-4-oxo-6-trifluormethyl-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamids **95**

Verbindung **48** (0.51 g, 1.98 mmol) und Triethylamin (0.42 g, 4.20 mmol) werden gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Chlorameisensäureethylester (0.45 g, 4.06 mmol) versetzt. Nach Zugabe von Benzylamin (0.22 g, 2.38 mmol) rührt man für eine Stunde unter Eiskühlung und für 72 Stunden bei Raumtemperatur (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, EtOAc,  $R_{f95}=0.50$ ). Nach beendeter Reaktion wird der Reaktionsansatz filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, EtOAc). Nach dem Trocknen erhält man Amid **95** (0.37 g, 54 %) als beiges Pulver.

Aussehen: beiges Pulver;

Schmelzpunkt: 290 °C;

Molekulargewicht: 346.3 g/mol;

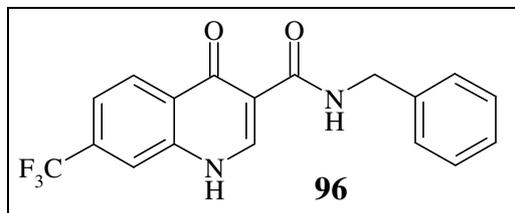
Summenformel:  $C_{18}H_{13}F_3N_2O_2$ ;

**IR** (v): 3112, 3037, 2956, 1639, 1619, 1573, 1327, 1117, 1063, 861, 796  $cm^{-1}$ ;

**$^1H$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.21 (t,  $^3J=5.8$  Hz, 1H, NH), 8.84 (s, 1H, H-2), 8.49 (d,  $^4J=1.4$  Hz, 1H, H-5), 8.07 (dd,  $^3J=8.6$ ,  $^4J=1.4$  Hz, 1H, H-7), 7.96 (d,  $^3J=8.6$  Hz, 1H, H-8), 7.35-7.25 (m, 5H, Benzyl-H), 4.57 (t,  $^3J=5.8$  Hz, 2H,  $CH_2$ -Benzyl);

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 175.6 (C-4), 163.9 (CONH), 144.9 (C-2), 141.4 (Benzyl-C), 139.3 (C-8a), 128.6 (q,  $^3J_{C,F}=3.2$  Hz, C-7), 128.4 (2C, Benzyl-C), 127.3 (2C, Benzyl-C), 125.6 (Benzyl-C), 125.1 (C-4a), 125.1 (q,  $^1J_{C,F}=271.8$  Hz,  $CF_3$ ), 125.0 (q,  $^2J_{C,F}=32.7$  Hz, C-6), 122.9 (q,  $^3J_{C,F}=3.9$  Hz, C-5), 120.9 (C-8), 111.8 (C-3), 42.3 (1C,  $CH_2$ -Benzyl).

### 7.3.1.3 Synthese des N-(Benzyl)-4-oxo-7-trifluormethyl-1,4-dihydro-chinolin-3-carbox-amids **96**



Verbindung **49** (0.51 g, 1.98 mmol) und Triethylamin (0.42 g, 4.20 mmol) werden gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Chlorameisensäureethylester (0.45 g, 4.06 mmol) versetzt. Nach Zusatz von Benzylamin (0.22 g, 2.38 mmol) rührt man für eine Stunde unter Eiskühlung und für 72 Stunden bei Raumtemperatur (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, EtOAc,  $R_{f96}=0.35$ ). Nach beendeter Reaktion wird der Reaktionsansatz filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, EtOAc). Nach dem Trocknen erhält man Amid **96** (0.39 g, 57 %) als weißes Pulver.

Aussehen: weißes Pulver;

Schmelzpunkt: 272 °C;

Molekulargewicht: 346.3 g/mol;

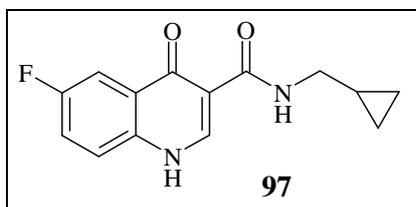
Summenformel:  $C_{18}H_{13}F_3N_2O_2$ ;

**IR** ( $\nu$ ): 3022, 2957, 1635, 1611, 1584, 1477, 1316, 1122, 1064, 889, 809  $cm^{-1}$ ;

**$^1H$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.56 (b, 1H, NH), 8.87 (s, 1H, H-2), 8.38 (d,  $^3J=8.3$  Hz, 1H, H-5), 8.00 (s, 1H, H-8), 7.58 (d,  $^3J=8.6$  Hz, 1H, H-6), 7.47-7.35 (m, 5H, Benzyl-H), 4.05 (b, 2H,  $CH_2$ -Benzyl);

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 173.9 (C-4), 169.7 (CONH), 153.2 (C-2), 149.6 (Benzyl-C), 134.2 (C-8a), 130.3 (q,  $^2J_{C,F}=31.8$  Hz, C-7), 128.8 (2C, Benzyl-C), 128.6 (2C, Benzyl-C), 128.4 (Benzyl-C), 127.4 (C-4a), 125.8 (C-5), 125.2 (q,  $^3J_{C,F}=4.4$  Hz, C-6), 124.3 (q,  $^1J_{C,F}=272.5$  Hz,  $CF_3$ ), 118.5 (q,  $^3J_{C,F}=3.2$  Hz, C-8), 108.0 (C3), 42.4 (1C,  $CH_2$ -Benzyl).

### 7.3.1.4 Synthese des *N*-(Cyclopropylmethyl)-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamids **97**



Verbindung **44** (0.50 g, 2.42 mmol) und Triethylamin (0.51 g, 5.07 mmol) werden gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Chlorameisensäureethylester (0.55 g, 4.96 mmol) versetzt. Nach Zusatz von Cyclopropylmethylamin (0.21 g, 2.90 mmol) rührt man für eine Stunde unter Eiskühlung und für 48 Stunden bei Raumtemperatur (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, EtOAc,  $R_{f97}=0.36$ ). Nach beendeter Reaktion wird der Reaktionsansatz filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Niederschlag mit einer EtOH / Wasser-Mischung (9:1) umkristallisiert. Nach dem Trocknen erhält man Amid **97** (0.20 g, 32 %) als weißes Pulver.

Aussehen: weißes Pulver;

Schmelzpunkt: 277 °C;

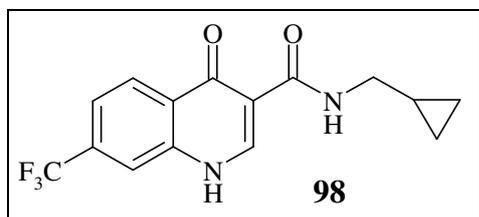
Molekulargewicht: 260.3 g/mol;

Summenformel:  $C_{14}H_{13}FN_2O_2$ ;

**IR** (v): 3218, 3008, 2920, 1635, 1521, 1325, 1290, 1124, 825  $cm^{-1}$ ;

**$^1H$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.81 (s, 1H, NH), 10.00 (t,  $^3J=5.6$  Hz, 1H, NH-CH<sub>2</sub>), 8.76 (s, 1H, H-2), 8.39 (dd,  $^3J_{F,H}=9.3$ ,  $^4J=3.0$  Hz, 1H, H-5), 7.79 (dd,  $^3J=8.8$ ,  $^4J_{F,H}=4.5$  Hz, 1H, H-8), 7.68 (d,  $^3J_{F,H}=8.8$ ,  $^4J=3.0$  Hz, 1H, H-7), 3.22 (t,  $^3J=5.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-Cyclopropyl), 1.05-1.00 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 0.48-0.46 (m, 2H, Cyclopropyl-H<sub>eq</sub>), 0.24-0.22 (m, 2H, Cyclopropyl-H<sub>ax</sub>);

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  175.2 (d,  $^4J_{C,F}=2.9$  Hz, C-4), 164.0 (CONH), 159.1 (d,  $^1J_{C,F}=243.7$  Hz, C-6), 143.6 (C-2), 135.9 (C-8a), 127.5 (d,  $^3J_{C,F}=7.3$  Hz, C-4a), 121.9 (d,  $^3J_{C,F}=8.1$  Hz, C-8), 121.4 (d,  $^2J_{C,F}=25.6$  Hz, C-7), 109.6 (d,  $^2J_{C,F}=21.2$  Hz, C-5), 106.2 (C-3), 42.7 (CH<sub>2</sub>-Cyclopropyl), 10.9 (Cyclopropyl-C), 3.2 (2C, Cyclopropyl-C).

7.3.1.5 Synthese des *N*-(Cyclopropylmethyl)-4-oxo-7-trifluormethyl-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamids **98**


Verbindung **49** (0.51 g, 1.98 mmol) und Triethylamin (0.42 g, 4.20 mmol) werden gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Chlorameisensäureethylester (0.45 g, 4.06 mmol) versetzt. Nach Zusatz von Benzylamin (0.22 g, 2.38 mmol) rührt man für eine Stunde unter Eiskühlung und für 72 Stunden bei Raumtemperatur (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, EtOAc,  $R_{f98}=0.32$ ). Nach beendeter Reaktion wird der Reaktionsansatz filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Niederschlag säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Ethylacetat). Nach dem Trocknen erhält man Amid **98** (0.18 g, 29 %) als weißes Pulver.

Aussehen: weißes Pulver;

Schmelzpunkt: 287 °C;

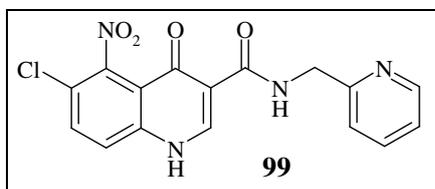
Molekulargewicht: 311.3 g/mol;

Summenformel:  $C_{15}H_{14}F_3N_2O_2$ ;

**IR** (v): 3219, 3016, 2955, 1642, 1634, 1562, 1363, 1320, 1127, 900, 847  $cm^{-1}$ ;

**$^1H$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.95 (t,  $^3J=5.7$  Hz 1H, NH), 8.91 (s, 1H, H-2), 8.48 (d,  $^3J=8.4$  Hz, 1H, H-5), 8.10 (s, 1H, H-8), 7.79 (d,  $^3J=8.4$  Hz, 1H, H-6), 3.25 (t,  $^3J=5.7$  Hz, 2H,  $CH_2$ -Cyclopropyl), 1.08-1.05 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 0.53-0.48 (m, 2H, Cyclopropyl- $H_{eq}$ ), 0.29-0.26 (m, 2H, Cyclopropyl- $H_{ax}$ );

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 175.4 (C-4), 163.8 (CONH), 144.9 (C-2), 138.8 (C-8a), 131.9 (q,  $^2J_{C,F}=32.6$  Hz, C-7), 128.4 (C-4a), 127.4 (C-5), 120.5 (q,  $^3J_{C,F}=3.2$  Hz, C-6), 126.3 (q,  $^1J_{C,F}=272.5$  Hz,  $CF_3$ ), 116.7 (q,  $^3J_{C,F}=4.6$  Hz, C-8), 112.0 (C-3), 42.8 ( $CH_2$ -Cyclopropyl), 10.9 (Cyclopropyl-C), 3.2 (2C, Cyclopropyl-C).

7.3.1.6 Synthese des 6-Chlor-5-nitro-N-(2-pyridinylmethyl)-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamids **99**

Verbindung **56** (0.50 g, 1.86 mmol) und Triethylamin (0.39 g, 4.20 mmol) werden gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Chlorameisensäureethylester (0.42 g, 3.81 mmol) versetzt. Nach Zusatz von 2-Methylaminopyridin (0.24 g, 2.23 mmol) rührt man für eine Stunde unter Eiskühlung und für 72 Stunden bei Raumtemperatur (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1,  $R_{f99}=0.51$ ). Nach beendeter Reaktion wird der Reaktionsansatz filtriert, das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert und der Niederschlag säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1). Nach dem Umkristallisieren mit EtOH / Wasser (9:1) und dem Trocknen erhält man Amid **99** (0.36 g, 54 %) als beiges Pulver.

Aussehen: beiges Pulver;

Schmelzpunkt: > 350 °C;

Molekulargewicht: 358.7 g/mol;

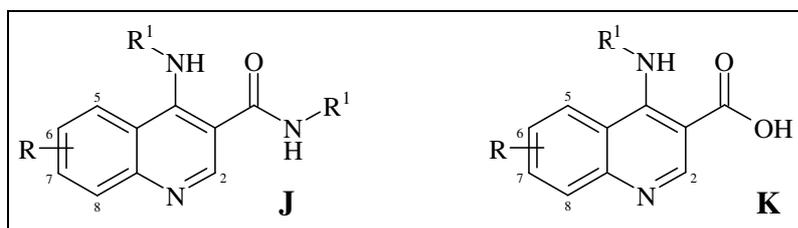
Summenformel:  $C_{16}H_{11}ClN_4O_4$ ;

**IR** (v): 3245, 3071, 2923, 1569, 1523, 1289, 1007, 932, 808  $cm^{-1}$ ;

**$^1H$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10.0 (t,  $^3J=5.7$  Hz, 1H, CONH), 8.84 (s, 1H, H-2), 8.53 (d,  $^3J=7.8$  Hz, 1H, Pyridinyl-H), 8.07 (d,  $^3J=8.9$  Hz, 1H, H-8), 7.96 (d,  $^3J=8.9$  Hz, 1H, H-7), 7.75 (dd,  $^3J=7.8$ ,  $^4J=1.1$  Hz, 1H, Pyridinyl-H), 7.73 (d,  $^3J=7.8$  Hz, 1H, Pyridinyl-H), 7.29-7.26 (m, 1H, Pyridinyl-H), 4.63 (d,  $^3J=5.7$  Hz, 2H,  $CH_2$ -Pyridinyl);

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 172.6 (C-4), 163.7 (CONH), 158.0 (Pyridinyl-C), 149.1 (Pyridinyl-C), 145.7 (C-2), 145.5 (C-5), 139.2 (C-8a), 137.0 (Pyridinyl-C), 133.8 (C-7), 123.2 (C-8), 122.1 (Pyridinyl-C), 121.5 (Pyridinyl-C), 121.1 (C-6), 118.1 (C-4a), 112.4 (C-3), 44.3 ( $CH_2$ -Pyridinyl).

### 7.3.2 Darstellung der 4-Alkylamin-chinolin-3-carboxamide **100-102** und der 4-Alkylamin-chinolin-3-carbonsäuren **103-105**<sup>147</sup>



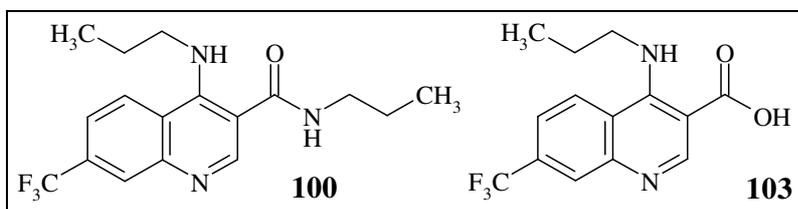
#### Allgemeine Vorschrift:

0.50 g der entsprechenden 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure **C** werden in 20-30 ml frisch destilliertem Thionylchlorid für 25-30 min refluxiert und im Anschluss wird überschüssiges Thionylchlorid im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird unter Argonatmosphäre in 30 ml abs. THF suspendiert, mit drei Äquivalenten eines entsprechendenamins versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem keine weitere Umsetzung der Edukte festgestellt werden kann, wird das Lösungsmittel unter Vakuum abgezogen, der Rückstand in etwas EtOAc aufgenommen und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel). Die entsprechenden 4-Alkylamin-chinolin-3-carboxamide **100-102** und die beiden hydrolysebedingten Nebenprodukte **103** und **104** können in Ausbeuten zwischen 65-80 % bzw. 14-22 % (Tabelle 73) erhalten werden.

**Tabelle 73** Übersicht der synthetisierten 4-Alkylamin-chinolin-3-carboxamide **J** und der 4-Alkylamin-chinolin-3-carbonsäuren **K**:

| Verbindung J | R                               | R <sup>1</sup> | Verbindung K | R                               | R <sup>1</sup> |
|--------------|---------------------------------|----------------|--------------|---------------------------------|----------------|
| <b>100</b>   | R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub> |                | <b>103</b>   | R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub> |                |
| <b>101</b>   | R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub> |                | <b>104</b>   | R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub> |                |
| <b>102</b>   | R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub> |                |              |                                 |                |

7.3.2.1 Synthese des *N*-(Propyl)-4-(propylamin)-7-trifluormethyl-chinolin-3-carboxamids **100** und der 4-(Propylamin)-7-trifluormethyl-chinolin-3-carbonsäure **103**



Verbindung **49** (1.00 g, 3.90 mmol) wird gemäß der allgemeinen Vorschrift in Thionylchlorid refluxiert und mit Propylamin (1.25 g, 11.72 mmol) versetzt (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, EtOAc / Cyclohexan 1:1;  $R_{f100}=0.53$ ,  $R_{f103}=0.64$ ). Nach 24 Stunden wird der Reaktionsansatz filtriert und das Filtrat zur Trockne eingedunstet, der Rückstand in wenig Ethylacetat gelöst und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan / EtOAc (1:1) auf EtOAc).

Nach dem Trocknen erhält man Verbindung **100** (1.04 g, 80 %) als hellgelbes Pulver und Verbindung **103** (0.16 g, 14 %) als weißes Pulver.

Verbindung **100**:

Aussehen: gelbes Pulver;

Schmelzpunkt: 169 °C;

Molekulargewicht: 339.4 g/mol;

Summenformel:  $C_{17}H_{20}F_3N_3O$ ;

**IR** ( $\nu$ ): 3236, 3073, 2973, 1632, 1592, 1519, 1300, 1232, 1121, 1071, 892  $cm^{-1}$ ;

**$^1H$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.61 (t,  $^3J=7.2$  Hz, 1H, NH), 8.60-8.56 (m, 2H, H-2/H-5), 8.16 (t,  $^3J=7.2$  Hz, 1H, NH), 8.09 (b, 1H, H-8), 7.69 (dd,  $^3J=8.8$ ,  $^4J=1.8$  Hz, 1H, H-6), 3.43 (q,  $^3J=7.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.23 (q,  $^3J=7.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.64 (q,  $^3J=7.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.56 (q,  $^3J=7.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.94-0.88 (m, 6H, CH<sub>3</sub>);

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  168.2 (CONH), 151.1 (C-2), 149.9 (C-4), 147.9 (C-8a), 129.9 (q,  $^2J_{C,F}=31.9$  Hz, C-7), 126.2 (q,  $^3J_{C,F}=4.1$  Hz, C-8), 125.8 (C-5), 124.0 (q,  $^1J_{C,F}=272.5$  Hz, CF<sub>3</sub>), 121.8 (C-4a), 119.2 (q,  $^3J_{C,F}=4.1$  Hz, C-6), 110.7 (C-3), 47.6 (CH<sub>2</sub>), 41.0 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 11.5 (CH<sub>3</sub>), 11.3 (CH<sub>3</sub>).

**Verbindung 103:**

Aussehen: beiges Pulver;

Schmelzpunkt: 190 °C;

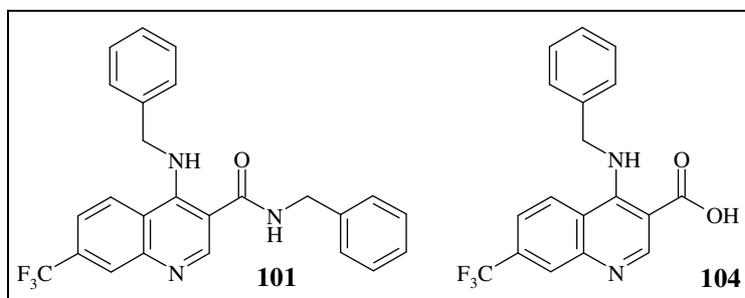
Molekulargewicht: 298.3 g/mol;

 Summenformel: C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>;

**IR** (v): 3271, 3014, 2961, 1637, 1585, 1536, 1324, 1179, 1065, 943, 830 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.01 (s, 1H, H-2), 8.81 (t, <sup>3</sup>*J*=7.1 Hz, 1H, NH), 8.52 (b, 2H, H-5/H-8), 8.11 (dd, <sup>3</sup>*J*=8.8, <sup>4</sup>*J*=1.5 Hz, 1H, H-6), 3.30 (q, <sup>3</sup>*J*=7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.59 (q, <sup>3</sup>*J*=7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.96 (t, <sup>3</sup>*J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 163.7 (COOH), 150.4 (C-2), 146.9 (C-4), 138.0 (C-8a), 132.0 (C-4a), 131.0 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub>=32.2 Hz, C-7), 127.1 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C,F</sub>=4.1 Hz, C-8), 126.5 (C-5), 124.0 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C,F</sub>=3.2 Hz, C-6), 123.6 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C,F</sub>=272.5 Hz, CF<sub>3</sub>), 112.7 (C-3), 47.6 (CH<sub>2</sub>), 41.0 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 11.5 (CH<sub>3</sub>).

**7.3.2.2 Synthese des *N*-(Benzyl)-4-(benzylamin)-7-trifluormethyl-4-oxo-chinolin-3-carboxamids 101 und der 4-(Benzylamin)-7-trifluormethyl-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure 104**


Verbindung **49** (1.00 g, 3.90 mmol) wird gemäß der allgemeinen Vorschrift in Thionylchlorid refluxiert und mit Benzylamin (1.29 g, 11.71 mmol) versetzt (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, EtOAc; R<sub>f101</sub>=0.50, R<sub>f104</sub>=0.60). Nach 24 Stunden wird der Reaktionsansatz filtriert, das Filtrat zur Trockne eingedunstet, der Rückstand in wenig Ethylacetat gelöst und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan / EtOAc 1:1 auf EtOAc).

Nach dem Trocknen erhält man Verbindung **101** (1.10 g, 65 %) als hellgelbes Pulver und Verbindung **104** (0.30 g, 22%) als weißes Pulver.

**Verbindung 101:**

Aussehen: hellgelbes Pulver;

Schmelzpunkt: 166 °C;

Molekulargewicht: 435.5 g/mol;

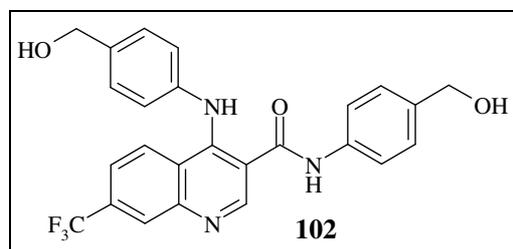
Summenformel: C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O;**IR** (ν): 3212, 3031, 2921, 1631, 1588, 1453, 1339, 1298, 1123, 890 cm<sup>-1</sup>;**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.37 (t, <sup>3</sup>*J*=5.0 Hz, 1H, NH), 8.74 (s, 1H, H-2), 8.22 (d, <sup>3</sup>*J*=9.0 Hz, 1H, H-5), 9.19 (d, <sup>4</sup>*J*=1.5 Hz, 1H, H-8), 7.48 (dd, <sup>3</sup>*J*=9.0, <sup>4</sup>*J*=1.5 Hz, 1H, H-6), 7.41-7.34 (m, 10H, Benzyl-H), 6.56 (b, 1H, NH), 4.90 (d, <sup>3</sup>*J*=6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.63 (d, <sup>3</sup>*J*=5.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>);**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 167.9 (CONH), 151.2 (C-2), 149.7 (C-4), 148.7 (C-8a), 139.2 (Benzyl-C), 138.9 (Benzyl-C), 129.8 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub>=32.2 Hz, C-7), 128.4 (2C, Benzyl-C), 128.2 (2C, Benzyl-C), 127.4 (2C, Benzyl-C), 127.2 (2C, Benzyl-C), 127.1 (1C, Benzyl-C), 126.8 (1C, Benzyl-C), 126.3 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C,F</sub>=4.4 Hz, C-8), 126.0 (C-5), 123.9 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C,F</sub>=272.5 Hz, CF<sub>3</sub>), 121.9 (C-4a), 119.6 (q, <sup>3</sup>*J*=3.2 Hz, C-6), 108.6 (C-3), 52.1 (CH<sub>2</sub>), 43.9 (CH<sub>2</sub>).**Verbindung 104:**

Aussehen: weißes Pulver;

Schmelzpunkt: 192 °C;

Molekulargewicht: 346.3 g/mol;

Summenformel: C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>;**IR** (ν): 3252, 3066, 2920, 1644, 1590, 1454, 1324, 1281, 1116, 1070, 825 cm<sup>-1</sup>;**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.74 (b, 1H, COOH), 9.10 (s, 1H, H-2), 8.41-8.38 (m, 2H, H-5/H-8), 7.85 (d, <sup>3</sup>*J*=8.8 Hz, 1H, H-6), 7.42-7.31 (m, 5H, Benzyl-H), 6.64 (b, 1H, NH), 4.73 (d, <sup>3</sup>*J*=5.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>);**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 164.2 (CONH), 150.9 (C-2), 148.3 (Benzyl-C), 137.2 (C-8a), 133.0 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub>=33.3 Hz, C-7), 129.4 (C-4a), 129.0 (2C, Benzyl-C), 128.1 (3C, Benzyl-C, C-5), 127.9 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C,F</sub>=4.4 Hz, C-6), 126.4 (Benzyl-C), 124.3 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C,F</sub>=3.2 Hz, C-8), 123.6 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C,F</sub>=273.0 Hz, CF<sub>3</sub>), 108.6 (C-3), 44.7 (CH<sub>2</sub>).

7.3.2.3 Synthese des *N*-(4-Hydroxymethylphenyl)-(4-hydroxymethyl-phenylamin)-7-trifluormethyl-4-oxo-chinolin-3-carboxamids **102**


Verbindung **49** (1.00 g, 3.90 mmol) wird gemäß der allgemeinen Vorschrift in Thionylchlorid refluxiert und mit 4-Aminobenzylalkohol (1.44 g, 11.70 mmol) versetzt (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, EtOAc;  $R_{f102}=0.66$ ). Nach 24 Stunden wird der Reaktionsansatz filtriert, das Filtrat zur Trockne eingedunstet, in wenig EtOAc gelöst und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, EtOAc). Nach dem Trocknen erhält man Verbindung **102** (1.42 g, 78 %) als hellgelbes Pulver.

Aussehen: hellgelbes Pulver;

Schmelzpunkt: 292 °C;

Molekulargewicht: 467.5 g/mol;

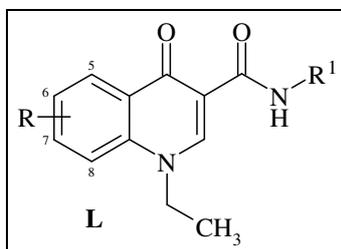
Summenformel:  $C_{25}H_{20}F_3N_3O_3$ ;

**IR** ( $\nu$ ): 3265, 3073, 2931, 1647, 1576, 1451, 1124, 1007, 897  $cm^{-1}$ ;

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  10.86 (s, 1H, NH), 10.30 (s, 1H, NH), 9.12 (s, 1H, H-2), 8.15-8.13 (m, 2H, H-5/H-8), 7.67 (d,  $^3J=8.8$  Hz, 1H, H-6), 7.43-7.42 (m, 1H, Phenyl-H), 7.30-7.28 (m, 2H, Phenyl-H), 7.20-7.18 (m, 1H, Phenyl-H), 7.15-7.13 (m, 2H, Phenyl-H), 7.10-7.07 (m, 1H, Phenyl-H), 6.81-6.79 (m, 1H, Phenyl-H), 4.90 (s, 2H,  $CH_2$ ), 4.86 (s, 2H,  $CH_2$ );

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  165.7 (CONH), 151.2 (C-4), 149.1 (C-2), 148.8 (C-8a), 141.5 (Phenyl-C), 137.4 (Phenyl-C), 132.9 (q,  $^2J_{C,F}=33.0$  Hz, C-7), 132.8 (Phenyl-C), 132.6 (Phenyl-C), 129.7 (C-4a), 129.6 (Phenyl-C), 128.9 (Phenyl-C), 128.8 (Phenyl-C), 128.5 (Phenyl-C), 127.4 (C-5), 126.7 (q,  $^3J_{C,F}=3.2$  Hz, C-8), 125.0 (Phenyl-C), 124.7 (Phenyl-C), 122.2 (Phenyl-C), 122.1 (Phenyl-C), 120.6 (q,  $^3J_{C,F}=2.6$  Hz, C-6), 113.2 (C-3), 64.6 ( $CH_2$ ), 63.1 ( $CH_2$ ).

### 7.3.3 Synthese der 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolonamide 105-116<sup>130</sup>

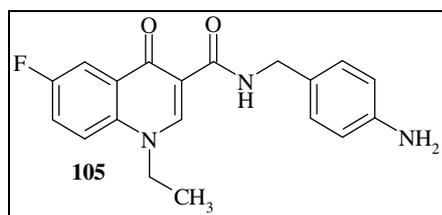


#### Allgemeine Vorschrift:

Verbindung **E** (0.50 g) und 2.1 Äquivalente Triethylamin werden in 20-30 ml abs. DMF suspendiert, mit 2.05 Äquivalenten Chlorameisensäureethylester versetzt und für 60 Minuten unter Eiskühlung gerührt. Nach Zugabe von 1.2 Äquivalenten des entsprechenden Amin-Derivates wird eine weitere Stunde bei 0 °C und im Anschluss bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mittels DC verfolgt (Kieselgel) und nachdem keine weitere Umsetzung der Edukte festgestellt werden kann, wird der Reaktionsansatz entsprechend aufgearbeitet.

**Tabelle 74** Übersicht der synthetisierten 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolonamide **L**:

| Verbindung | R                               | R <sup>1</sup> | Verbindung | R  | R <sup>1</sup> |
|------------|---------------------------------|----------------|------------|--|----------------|
| <b>105</b> | R <sup>6</sup> =F               |                | <b>111</b> | R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub>          |                |
| <b>106</b> | R <sup>6</sup> =CF <sub>3</sub> |                | <b>112</b> | R <sup>6</sup> =F,<br>R <sup>7</sup> =Cl |                |
| <b>107</b> | R <sup>6</sup> =F               |                | <b>113</b> | R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub>          |                |
| <b>108</b> | R <sup>6</sup> =CF <sub>3</sub> |                | <b>114</b> | R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub>          |                |
| <b>109</b> | R <sup>6</sup> =F               |                | <b>115</b> | R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub>          |                |
| <b>110</b> | R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub> |                | <b>117</b> | R <sup>7</sup> =CF <sub>3</sub>          |                |

7.3.3.1 Synthese des *N*-(4-Aminobenzyl)-1-ethyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamids **105**


Gemäß der allgemeinen Vorschrift werden Verbindung **85** (0.50 g, 2.13 mmol) und Triethylamin (0.45 g, 4.47 mmol) mit Chlorameisensäureethylester (0.47 g, 4.37 mmol) und mit 4-Aminobenzylamin (0.31 g, 2.56 mmol) versetzt (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1,  $R_{f105}=0.65$ ). Nach zwei Tagen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der braune Rückstand mit EtOH versetzt, der gelbe Feststoff aus der roten Lösung abfiltriert und aus einer heißen Ethanol-Wasser-Mischung (9:1) umkristallisiert.

Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man Verbindung **105** als hellgelbes Pulver in einer Ausbeute von 0.44 g (62 %).

Aussehen: hellgelbes Pulver;

Molekulargewicht: 339.4 g/mol;

Summenformel:  $C_{19}H_{18}FN_3O_2$ ;

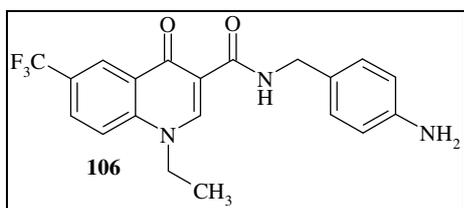
Schmelzpunkt: 256-257 °C;

**IR:** 3400, 3340, 3219 (b), 3044, 2988, 1638, 1599, 1568, 1486, 1380, 1187, 1083, 814  $cm^{-1}$ ;

**$^1H$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.06 (t,  $^3J=5.6$  Hz, 1H, CONH), 8.90 (s, 1H, H-2), 8.01 (dd,  $^3J=9.3$ ,  $^4J_{F,H}=4.5$  Hz, H-8), 7.95 (dd,  $^3J_{F,H}=9.1$ ,  $^4J=3.0$  Hz, 1H, H-5), 7.75 (ddd,  $^3J=9.3$ ,  $^3J_{F,H}=7.9$ ,  $^4J=3.0$  Hz, 1H, H-7), 7.00 (d,  $^3J=8.3$  Hz, 2H, Benzyl-H), 6.53 (d,  $^3J=8.3$  Hz, 2H, Benzyl-H), 4.98 (s, 2H,  $NH_2$ ), 4.53 (q,  $^3J=7.2$  Hz, 2H, N- $CH_2$ ), 4.35 (q,  $^3J=5.6$  Hz, 2H,  $CH_2$ -Benzyl), 1.38 (t,  $^3J=7.2$  Hz, 3H,  $CH_3$ );

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  174.5 (d,  $^4J_{C,F}=2.9$  Hz, C-4), 163.6 (CONH), 159.1 (d,  $^1J_{C,F}=244.4$  Hz, C-6), 147.7 (C-2), 135.4 (C-8a), 128.9 (d,  $^3J_{C,F}=6.6$  Hz, C-4a), 128.4 (2C, Benzyl-C), 126.0 (Benzyl-C), 121.4 (d,  $^2J_{C,F}=24.9$  Hz, C-7), 120.5 (d,  $^3J_{C,F}=8.1$  Hz, C-8), 113.8 (2C, Benzyl-C), 110.6 (C-3), 110.4 (d,  $^2J_{C,F}=22.5$  Hz, C-5), 48.6 (N- $CH_2$ -), 42.0 (1C,  $CH_2$ -Benzyl), 14.5 ( $CH_3$ );

Elementaranalyse: (ber.) C: 67.25 %, H: 5.35 %, N: 12.38 %; (gef.) C: 66.25 %, H: 5.16 %, N: 12.26 %.

7.3.3.2 Synthese des *N*-(4-Aminobenzyl)-1-ethyl-4-oxo-6-trifluormethyl-1,4-dihydrochinolin-3-carboxamids **106**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift werden Verbindung **87** (0.50 g, 1.75 mmol) und Triethylamin (0.37 g, 3.68 mmol) mit Chlorameisensäureethylester (0.39 g, 3.59 mmol) und 4-Aminobenzylamin (0.26 g, 2.10 mmol) versetzt (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1,  $R_{f106}=0.68$ ). Nach drei Tagen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der braune Rückstand in wenig EtOAc gelöst und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, EtOAc / EtOH 7:3,  $R_{f106}=0.52$ ). Das erhaltene hellgelbe Pulver wird aus einer heißen Ethanol-Wasser-Mischung (9:1) umkristallisiert, getrocknet und man erhält Verbindung **106** als weißes Pulver in einer Ausbeute von 0.24 g (30 %).

Aussehen: weißes Pulver;

Molekulargewicht: 389.4 g/mol;

Summenformel:  $C_{20}H_{18}F_3N_3O_2$ ;

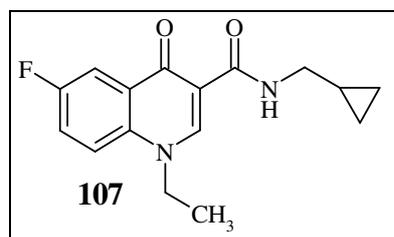
Schmelzpunkt: 165-166 °C;

**IR** (v): 3419, 3344, 3235, 3042, 2997, 1644, 1615, 1602, 1518, 1358, 1306, 1165, 1123, 991, 820  $cm^{-1}$ ;

**$^1H$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.95 (t,  $^3J=5.6$  Hz, 1H, NH), 8.98 (s, 1H, H-2), 8.54 (s, 1H, H-8), 8.11 (b, 2H, H-5/H-6), 7.01 (d,  $^3J=8.2$  Hz, 2H, Benzyl-H), 6.54 (d,  $^3J=8.3$  Hz, 2H Benzyl-H), 4.99 (s, 2H,  $NH_2$ ), 4.55 (q,  $^3J=7.2$  Hz, 2H, N- $CH_2$ ), 4.37 (q,  $^3J=5.6$  Hz,  $CH_2$ -Benzyl), 1.40 (t,  $^3J=7.2$  Hz,  $CH_3$ );

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  174.8 (C-4), 163.2 (C-9), 149.0 (Benzyl-C), 147.7 (C-2), 140.9 (C-8a), 128.8 (q,  $^3J_{C,F}=2.4$  Hz, C-7), 128.4 (2C, Benzyl-C), 126.9 (C-4a), 125.8 (Benzyl-C), 125.0 (q,  $^2J_{C,F}=32.7$  Hz, C-6), 123.9 (q,  $^1J_{C,F}=271.8$  Hz,  $CF_3$ ), 119.2 (C-8), 113.8 (2C, Benzyl-C), 112.2 (C-3), 48.6 (N- $CH_2$ ), 42.0 ( $CH_2$ -Benzyl), 14.5 ( $CH_3$ );

Elementaranalyse: (ber.) C: 61.69 %, H: 4.66 %, N: 10.79 %; (gef.) C: 61.44 %, H: 4.50 %, N:10.74 %.

7.3.3.3 Synthese von N-(Cyclopropylmethyl)-1-ethyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid **107**


Gemäß der allgemeinen Vorschrift werden Verbindung **85** (0.50 g, 2.13 mmol) und Triethylamin (0.45 g, 4.47 mmol) mit Chlorameisensäureethylester (0.47 g, 4.37 mmol) und Cyclopropylmethylamin (0.20 g, 2.56 mmol) versetzt (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, EtOAc,  $R_{f107}=0.25$ ). Nach drei Tagen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der braune Rückstand in EtOAc gelöst und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, EtOAc). Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man Verbindung **107** als weißen Feststoff in einer Ausbeute von 0.50 g (84 %).

Aussehen: weißes Pulver;

Schmelzpunkt: 168-169 °C;

Molekulargewicht: 288.3 g/mol;

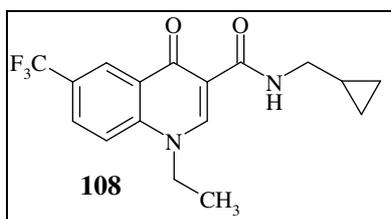
Summenformel:  $C_{16}H_{17}FN_2O_2$ ;

**IR** (v): 3194, 3084, 3035, 2981, 1653 (b), 1603, 1556, 1375, 1186, 1063, 815  $cm^{-1}$ ;

**$^1H$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.96 (t,  $^3J=5.6$  Hz, 1H, CONH), 8.88 (s, 1H, H-2), 8.04-8.00 (m, 2H, H-5/H-8), 7.76 (ddd,  $^3J=9.3$ ,  $^3J_{F,H}=8.1$ ,  $^4J=3.0$  Hz, 1H, H-7), 4.53 (q,  $^3J=7.2$  Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3.23-3.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Cyclopropyl), 1.38 (t,  $^3J=7.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.06-0.99 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 0.49-0.44 (m, 2H, Cyclopropyl-H<sub>eq</sub>), 0.25-0.22 (m, 2H, Cyclopropyl-H<sub>ax</sub>);

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  174.5 (d,  $^4J_{C,F}=2.9$  Hz, C-4), 163.7 (CONH), 159.1 (d,  $^1J_{C,F}=244.4$  Hz, C-6), 147.7 (C-2), 135.4 (d,  $^4J_{C,F}=1.4$  Hz, C-8a), 129.0 (d,  $^3J_{C,F}=6.6$  Hz, C-4a), 121.4 (d,  $^2J_{C,F}=24.9$  Hz, C-7), 120.5 (d,  $^3J_{C,F}=8.8$  Hz, C-8), 110.7 (C-3), 110.5 (d,  $^2J_{C,F}=22.5$  Hz, C-5), 48.6 (N-CH<sub>2</sub>), 42.7 (CH<sub>2</sub>-Cyclopropyl), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 10.9 (Cyclopropyl-C), 3.2 (2C, Cyclopropyl-C);

Elementaranalyse: (ber.) C: 66.65 %, H: 5.94 %, F: 6.59 %, N: 9.72 %; (gef.) C: 66.54 %, H: 5.72 %, N: 9.65 %.

7.3.3.4 Synthese von N-(Cyclopropylmethyl)-1-ethyl-4-oxo-6-trifluormethyl-1,4-dihydrochinolin-3-carboxamid **108**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift werden Verbindung **87** (0.50 g, 1.75 mmol) und Triethylamin (0.37 g, 3.68 mmol) mit Chlorameisensäureethylester (0.39 g, 3.59 mmol) und Cyclopropylmethylamin (0.16 g, 2.10 mmol) versetzt (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, EtOAc,  $R_{f108}=0.35$ ). Nach drei Tagen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Ethanol gewaschen, in wenig EtOAc gelöst und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, EtOAc). Nach dem Trocknen erhält man Verbindung **108** als weißes Pulver in einer Ausbeute von 0.48 g (80 %).

Aussehen: weißes Pulver;

Schmelzpunkt: 173 °C;

Molekulargewicht: 338.3 g/mol;

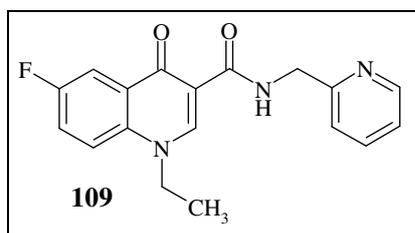
Summenformel:  $C_{17}H_{17}F_3N_2O_2$ ;

**IR** (v): 3209, 3165, 3066, 3007, 2965, 1639 (b), 1615, 1520, 1482, 1360, 1180, 1018, 828  $cm^{-1}$ ;

**$^1H$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.84 (b,  $^3J=5.7$  Hz, 1H, CONH), 8.96 (s, 1H, H-2), 8.60 (s, 1H, H-5), 8.14 (b, 2H, H-7/H-8), 4.55 (q,  $^3J=7.1$  Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3.23 (t,  $^3J=5.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-Cyclopropyl), 1.40 (t,  $^3J=7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.07-1.00 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 0.50-0.45 (m, 2H, Cyclopropyl-H<sub>eq</sub>), 0.26-0.22 (m, 2H, Cyclopropyl-H<sub>ax</sub>);

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  174.9 (C-4), 163.4 (CONH), 149.0 (C-2), 140.9 (C-8a), 128.8 (q,  $^3J_{C,F}=2.4$  Hz, C-7), 126.9 (C-4a), 125.2 (q,  $^1J_{C,F}=271.5$  Hz, CF<sub>3</sub>), 125.2 (q,  $^2J_{C,F}=32.9$  Hz, C-6), 123.6 (q,  $^3J_{C,F}=4.4$  Hz, C-5), 112.3 (C-3), 110.5 (C-8), 48.6 (1C, N-CH<sub>2</sub>), 42.9 (CH<sub>2</sub>-Cyclopropyl), 14.4 (CH<sub>3</sub>), 10.9 (Cyclopropyl-C), 3.0 (Cyclopropyl-C);

Elementaranalyse: (ber.) C: 60.35 %, H: 5.06 %, N: 8.28 %; (gef.) C: 60.29 %, H: 5.01 %, N: 8.16 %.

7.3.3.5 Synthese von 1-Ethyl-6-fluor-4-oxo-N-(2-pyridinylmethyl)-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid **109**


Gemäß der allgemeinen Vorschrift werden Verbindung **85** (0.50 g, 2.13 mmol) und Triethylamin (0.45 g, 4.47 mmol) mit Chlorameisensäureethylester (0.47 g, 4.37 mmol) und 2-Methylaminopyridin (0.28 g, 2.56 mmol) versetzt (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1,  $R_{f109}=0.54$ ). Nach zwei Tagen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der beige Rückstand mit EtOAc gewaschen und aus EtOH umkristallisiert. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man Verbindung **109** 0.16 g (24 %) als weißen Kristalle.

Aussehen: weiße Kristalle;

Schmelzpunkt: 184-185 °C;

Molekulargewicht: 325.4 g/mol;

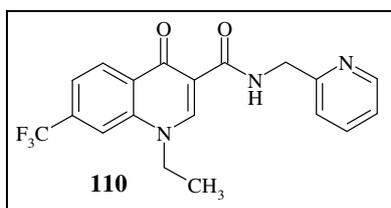
Summenformel:  $C_{18}H_{16}FN_3O_2$ ;

**IR** ( $\nu$ ): 3300 (b), 3236, 3065, 2977, 1648, 1604, 1579, 1540, 1490, 1222, 1082, 891, 754  $cm^{-1}$ ;

**$^1H$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.47 (t,  $^3J=5.6$  Hz, 1H, CONH), 8.91 (s, 1H, H-2), 8.55 (d,  $^3J_{F,H}=4.3$  Hz, 1H, H-5), 8.02-7.98 (m, 2H, Pyridinyl-H), 7.79-7.72 (m, 2H, Pyridinyl-H), 7.36 (d,  $^3J=7.6$  Hz, 1H, H-8), 7.28 (dd,  $^3J=7.6$ ,  $^3J_{F,H}=5.2$  Hz, 1H, H-7), 4.67 (d,  $^3J=5.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-Pyridinyl), 4.53 (q,  $^3J=7.1$  Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 1.39 (t,  $^3J=7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  174.5 (d,  $^4J_{C,F}=2.9$  Hz, C-4), 164.1 (CONH), 159.2 (d,  $^1J_{C,F}=243.9$  Hz, C-6), 157.9 (Pyridinyl-C), 149.0 (Pyridinyl-C), 147.8 (C-2), 136.7 (Pyridinyl-C), 135.4 (C-8a), 128.9 (d,  $^3J_{C,F}=7.3$  Hz, C-4a), 122.1 (Pyridinyl-C), 121.4 (d,  $^2J_{C,F}=24.9$  Hz, C-7), 121.0 (Pyridinyl-C), 120.5 (d,  $^3J_{C,F}=8.8$  Hz, C-8), 110.6 (d,  $^2J_{C,F}=19.8$  Hz, C-5), 110.4 (C-3), 48.6 (N-CH<sub>2</sub>), 44.2 (1C, CH<sub>2</sub>-Pyridinyl), 14.5 (CH<sub>3</sub>);

Elementaranalyse: (ber.) C: 66.45 %, H: 4.96 %, N: 12.92 %; (gef.) C: 66.37 %, H: 5.05 %, N: 12.71 %.

7.3.3.6 Synthese von 1-Ethyl-4-oxo-N-(2-pyridinylmethyl)-6-trifluor-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid **110**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift werden Verbindung **88** (0.50 g, 1.75 mmol) und Triethylamin (0.37 g, 3.68 mmol) mit Chlorameisensäureethylester (0.39 g, 3.59 mmol) und 2-Methylaminopyridin (0.16 g, 2.10 mmol) versetzt (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1,  $R_{f110}=0.68$ ). Nach zwei Tagen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit EtOAc suspendiert und der Niederschlag aus EtOH umkristallisiert. Nach dem Trocknen erhält man 0.27 g (41 %) an Verbindung **110** als weißes Pulver.

Aussehen: weißes Pulver;

Schmelzpunkt: 185-186 °C;

Molekulargewicht: 375.4 g/mol;

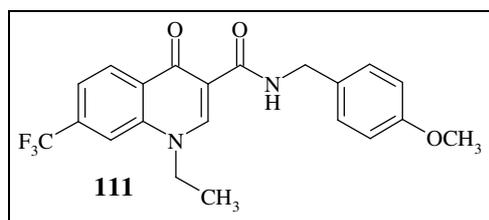
Summenformel:  $C_{19}H_{16}F_3N_3O_2$ ;

**IR** (v): 3224 (b), 3031, 2986, 1646, 1590, 1496, 1435, 1348, 1213, 1166, 1074, 913, 799  $cm^{-1}$ ;

**$^1H$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.41 (t,  $^3J=5.6$  Hz, 1H, CONH), 9.00 (s, 1H, H-2), 8.57-8.55 (m, 2H, H-5/Pyridinyl-H), 8.24 (s, 1H, H-8), 7.85 (d,  $^3J=8.6$  Hz, 1H, H-6), 7.77 (dt,  $^3J=7.8$ ,  $^4J=1.7$  Hz, 1H, Pyridinyl-H), 7.37 (d,  $^3J=7.8$  Hz, 1H, Pyridinyl-H), 7.30-7.27 (m, 1H, Pyridinyl-H), 4.68 (t,  $^3J=5.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-Pyridinyl), 4.62 (q,  $^3J=7.1$  Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 1.39 (t,  $^3J=7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  174.7 (C-4), 163.8 (CONH), 157.9 (Pyridinyl-C), 149.1 (C-2), 149.0 (Pyridinyl-C), 138.7 (C-8a), 136.8 (Pyridinyl-C), 132.6 (q,  $^2J_{C,F}=32.9$  Hz, C-7), 129.7 (C-4a), 128.2 (C-5), 123.6 (q,  $^1J=273.5$  Hz, CF<sub>3</sub>), 122.2 (Pyridinyl-C), 121.3 (Pyridinyl-C), 120.8 (q,  $^3J_{C,F}=3.7$  Hz, C-6), 115.4 (q,  $^3J_{C,F}=4.4$  Hz, C-8), 112.0 (C-3), 48.8 (N-CH<sub>2</sub>), 44.2 (CH<sub>2</sub>-Pyridinyl), 14.5 (CH<sub>3</sub>);

Elementaranalyse: (ber.) C: 60.80 %, H: 4.30 %, N: 11.19 %; (gef.) C: 60.63 %, H: 4.16 %, N: 11.36 %.

7.3.3.7 Synthese von 1-Ethyl-N-(2-methoxybenzyl)-4-oxo-6-trifluor-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamide **111**


Gemäß der allgemeinen Vorschrift werden Verbindung **88** (0.50 g, 1.75 mmol) und Triethylamin (0.37 g, 3.68 mmol) mit Chlorameisensäureethylester (0.39 g, 3.59 mmol) und 4-Methoxybenzylamin (0.29 g, 2.10 mmol) versetzt (Reaktionskontrolle; DC, Kieselgel, EtOAc,  $R_{f111}=0.48$ ). Nach zwei Tagen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in EtOAc suspendiert, der Niederschlag abfiltriert und aus EtOH umkristallisiert. Nach dem Trocknen erhält man Verbindung **111** als weiße Kristalle in einer Ausbeute von 0.35 g (49 %).

Aussehen: weiße Kristalle;

Schmelzpunkt: 174-175 °C;

Molekulargewicht: 404.4 g/mol;

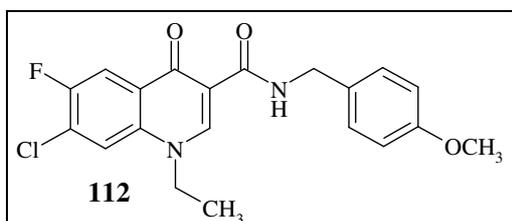
Summenformel:  $C_{21}H_{19}F_3N_2O_3$ ;

**IR** (v): 3210 (b), 3002, 2968, 1697, 1641, 1603, 1544, 1467, 1373, 1309, 1179, 1075, 876, 802  $cm^{-1}$ ;

**$^1H$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.12 (t,  $^3J=5.8$  Hz, 1H, CONH), 9.00 (s, 1H, H-2), 8.52 (d,  $^3J=8.4$  Hz, 1H, H-5), 8.23 (s, 1H, H-8), 7.84 (d,  $^3J=8.4$  Hz, H-6), 7.28 (d,  $^3J=8.4$  Hz, 2H, Benzyl-H), 6.90 (d,  $^3J=8.4$  Hz, 2H, Benzyl-H), 4.62 (q,  $^3J=7.1$  Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 4.49 (t,  $^3J=5.8$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-Benzyl), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.39 (t,  $^3J=7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  174.7 (C-4), 163.5 (CONH), 158.3 (Benzyl-C), 149.1 (C-2), 138.6 (C-8a), 132.6 (q,  $^2J_{C,F}=32.7$  Hz, C-7), 131.2 (Benzyl-C), 129.6 (C-4a), 128.8 (2C, Benzyl-C), 128.1 (C-5), 123.6 (q,  $^1J_{C,F}=273.5$  Hz, CF<sub>3</sub>), 120.8 (q,  $^3J_{C,F}=3.3$  Hz, C-6), 115.2 (q,  $^3J_{C,F}=4.1$  Hz, C-8), 113.8 (2C, Benzyl-C), 112.0 (C-3), 55.0 (OCH<sub>3</sub>), 48.8 (N-CH<sub>2</sub>), 41.6 (CH<sub>2</sub>-Benzyl), 14.5 (1C, CH<sub>3</sub>);

Elementaranalyse: (ber.) C: 62.37 %, H: 4.74 %, N: 6.93 %; (gef.) C: 62.15 %, H: 4.67 %, N: 6.83 %.

7.3.3.8 Synthese von 7-Chlor-1-ethyl-6-fluor-N-(2-methoxybenzyl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carboxamid **112**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift werden Verbindung **93** (0.50 g, 1.85 mmol) und Triethylamin (0.39 g, 3.89 mmol) mit Chlorameisensäureethylester (0.42 g, 3.79 mmol) und 4-Methoxybenzylamin (0.30 g, 2.22 mmol) versetzt (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, EtOAc,  $R_{f112}=0.32$ ). Nach zwei Tagen wird der Ansatz mit Diethylether versetzt, das Filtrat im Vakuum einrotiert, der Rückstand in EtOAc gelöst und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, EtOAc). Der erhaltene Feststoff wird aus EtOH umkristallisiert und nach dem Trocknen erhält man Verbindung **112** 0.15 g (21 %) als weiße Kristalle.

Aussehen: weiße Kristalle;

Schmelzpunkt: 220-221 °C;

Molekulargewicht: 388.8 g/mol;

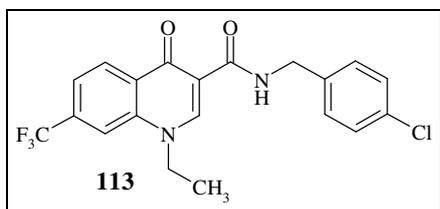
Summenformel:  $C_{20}H_{18}ClFN_2O_3$ ;

**IR** (v): 3218 (b), 3061, 2980, 1656, 1606, 1541, 1486, 1395, 1223, 1024, 804  $cm^{-1}$ ;

**$^1H$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.10 (b, 1H, CONH), 8.91 (s, 1H, H-2), 8.29 (d,  $^4J_{F,H}=5.6$  Hz, 1H, H-8), 8.13 (d  $^3J_{F,H}=9.6$  Hz, 1H, H-5), 7.26 (d,  $^3J=7.7$  Hz, 2H, Benzyl-H), 6.90 (d,  $^3J=7.7$  Hz, 2H, Benzyl-H), 4.54-4.47 (m, 4H, N-CH<sub>2</sub>/NH-CH<sub>2</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.37 (b, 3H, CH<sub>3</sub>);

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  174.1 (C-4), 163.5 (CONH), 158.3 (Benzyl-C), 154.4 (d,  $^1J_{C,F}=247.4$  Hz, C-6), 148.4 (C-2), 135.8 (C-8a), 131.2 (Benzyl-C), 128.7 (2C, Benzyl-C), 127.6 (d,  $^3J_{C,F}=6.7$  Hz, C-4a), 126.0 (d,  $^2J_{C,F}=20.5$  Hz, C-5), 120.2 (C-8), 113.9 (2C, Benzyl-C), 112.2 (d,  $^2J_{C,F}=22.0$  Hz, C-7), 111.0 (C-3), 55.1 (OCH<sub>3</sub>), 48.7 (N-CH<sub>2</sub>), 41.6 (CH<sub>2</sub>-Benzyl), 14.8 (CH<sub>3</sub>);

Elementaranalyse: (ber.) C: 61.78 %, H: 4.67 %, N: 7.20 %; (gef.) C: 61.65 %, H: 4.59 %, N: 7.15 %.

7.3.3.9 Synthese von *N*-(4-Chlorbenzyl)-1-ethyl-4-oxo-7-trifluormethyl-1,4-dihydrochinolin-3-carboxamid **113**


Gemäß der allgemeinen Vorschrift werden Verbindung **88** (0.50 g, 1.75 mmol) und Triethylamin (0.37 g, 3.68 mmol) mit Chlorameisensäureethylester (0.39 g, 3.59 mmol) und 4-Chlorbenzylamin (0.30 g, 2.10 mmol) versetzt (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, EtOAc,  $R_{f113}=0.60$ ). Nach drei Tagen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in EtOAc suspendiert, filtriert und der Feststoff aus EtOH umkristallisiert. Nach dem Trocknen erhält man 0.22 g (31 %) an Verbindung **113** als weiße Kristalle.

Aussehen: weiße Kristalle;

Schmelzpunkt: 195-197 °C;

Molekulargewicht: 408.8 g/mol;

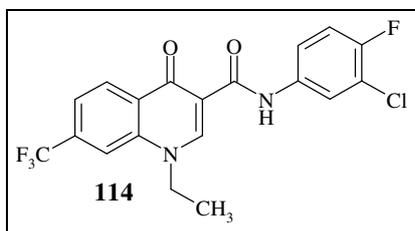
Summenformel:  $C_{20}H_{16}ClF_3N_2O_2$ ;

**IR** (v): 3222 (b), 3049, 2979, 1655, 1602, 1534, 1464, 1304, 1160, 1076, 955, 878  $cm^{-1}$ ;

**$^1H$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.27 (t,  $^3J=5.9$  Hz, 1H, CONH), 9.00 (s, 1H, H-2), 8.55 (d,  $^3J=8.4$  Hz, 1H, H-5), 8.24 (s, 1H, H-8), 7.85 (d,  $^3J=8.4$  Hz, 1H, H-6), 7.49-7.40 (m, 2H, Benzyl-H), 7.35-7.31 (m, 2H, Benzyl-H), 4.64-4.61 (m, 4H, NH-CH<sub>2</sub>/NH-CH<sub>2</sub>), 1.39 (t,  $^3J=7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  174.7 (C-4), 163.8 (CONH), 149.2 (C-2), 138.6 (C-8a), 136.3 (Benzyl-C), 132.6 (q,  $^2J_{C,F}=32.7$  Hz, C-7), 132.3 (Benzyl-C), 129.6 (C-4a), 129.3 (Benzyl-C), 129.2 (Benzyl-C), 128.8 (Benzyl-C), 128.2 (C-5), 127.3 (Benzyl-C), 123.6 (q,  $^1J=273.5$  Hz, CF<sub>3</sub>), 120.8 (q,  $^3J_{C,F}=3.3$  Hz, C-6), 115.2 (q,  $^4J_{C,F}=4.1$  Hz, C-8), 111.8 (C-3), 55.0 (OCH<sub>3</sub>), 48.5 (N-CH<sub>2</sub>), 40.3 (CH<sub>2</sub>-Benzyl), 14.4 (CH<sub>3</sub>);

Elementaranalyse: (ber.) C: 58.76 %, H: 3.94 %, N: 6.85 %; (gef.) C: 58.55 %, H: 4.01 %, N: 6.89 %.

7.3.3.10 Synthese von *N*-(3-Chlor,4-fluorphenyl)-1-ethyl-4-oxo-7-trifluormethyl-1,4-dihydrochinolin-3-carboxamid **114**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift werden Verbindung **88** (0.50 g, 1.75 mmol) und Triethylamin (0.37 g, 3.68 mmol) mit Chlorameisensäureethylester (0.39 g, 3.59 mmol) und 3-Chlor-4-fluoranilin (0.31 g, 2.10 mmol) versetzt (Reaktionskontrolle: Kieselgel, EtOAc,  $R_{f114}=0.73$ ). Nach drei Tagen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Diethylether suspendiert, filtriert und der Feststoff aus EtOAc umkristallisiert. Nach dem Trocknen erhält man 0.16 g (19 %) an Verbindung **114** als weiße Kristalle.

Aussehen: weiße Kristalle;

Schmelzpunkt: 229-230 °C;

Molekulargewicht: 412.8 g/mol;

Summenformel:  $C_{19}H_{13}ClF_4N_2O_2$ ;

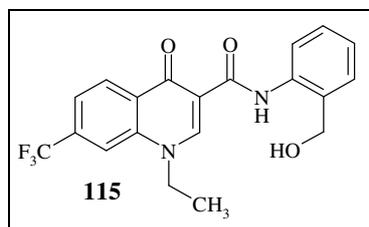
**IR** (v): 3471 (b), 3058, 2985, 1730, 1671, 1604, 1543, 1498, 1311, 1214, 1130, 1075, 794  $cm^{-1}$ ;

**$^1H$  NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.29 (s, 1H, CONH), 9.10 (s, 1H, H-2), 8.59 (d,  $^3J=8.5$  Hz, 1H, H-5), 8.28 (s, 1H, H-8), 8.12 (dd,  $^4J_{F,H}=6.8$ ,  $^4J=2.5$  Hz, 1H, Benzyl-H), 7.90 (d,  $^3J=8.5$  Hz, H-6), 7.58 (m, 1H, Benzyl-H), 7.41 (b, 1H, Benzyl-H), 4.68 (q,  $^3J=7.0$  Hz, 2H, N- $CH_2$ ), 1.42 (t,  $^3J=7.0$  Hz, 3H,  $CH_3$ );

**$^{13}C$  NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  174.9 (C-4), 162.3 (CONH), 153.3 (d,  $^1J_{C,F}=242.9$  Hz, Benzyl-C), 149.6 (C-2), 138.7 (C-8a), 133.1 (Benzyl-C), 131.3 (q,  $^2J_{C,F}=31.5$  Hz, C-7), 129.4 (C-4a), 128.2 (C-5), 123.5 (q,  $^1J=273.5$  Hz,  $CF_3$ ), 121.3 (q,  $^3J_{C,F}=3.7$  Hz, C-6), 121.2 (Benzyl-C), 120.1 (d,  $^3J_{C,F}=6.6$  Hz, Benzyl-C) 119.3 (d,  $^2J_{C,F}=18.3$  Hz, Benzyl-C), 117.1 (d,  $^2J_{C,F}=21.9$  Hz, Benzyl-C), 115.4 (q,  $^3J_{C,F}=3.7$  Hz, C-8), 111.3 (C-3), 48.8 (N- $CH_2$ ), 14.5 ( $CH_3$ );

Elementaranalyse: (ber.) C: 55.29 %, H: 3.17 %, N: 6.79 %; (gef.) C: 55.03 %, H: 3.24 %, N: 6.62 %.

7.3.3.11 Synthese von 1-Ethyl-N-(2-hydroxymethylbenzyl)-4-oxo-7-trifluormethyl-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid **115**



Gemäß der allgemeinen Vorschrift werden Verbindung **88** (0.50 g, 1.75 mmol) und Triethylamin (0.37 g, 3.68 mmol) mit Chlorameisensäureethylester (0.39 g, 3.59 mmol) und 2-Aminobenzylalkohol (0.65 g, 2.10 mmol) versetzt (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, EtOAc,  $R_{f115}=0.62$ ). Nach drei Tagen wird der Ansatz mit Diethylether versetzt, filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in EtOAc gelöst und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; EtOAc). Nach dem Trocknen erhält man Verbindung **115** als weißes Pulver in einer Ausbeute 0.27 g (38 %).

Aussehen: weißes Pulver;

Schmelzpunkt: 204-205 °C;

Molekulargewicht: 390.4 g/mol;

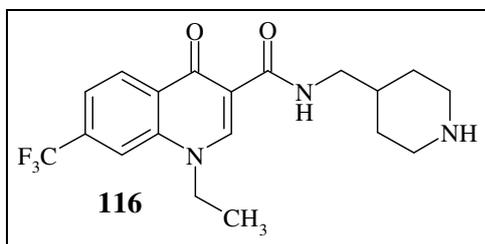
Summenformel:  $C_{20}H_{17}F_3N_2O_3$ ;

**IR** ( $\nu$ ): 3387 (b), 3033, 2983, 1650, 1601, 1580, 1496, 1309, 1214, 1165, 1013, 941, 797  $cm^{-1}$ ;

**$^1H$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.97 (s, 1H, CONH), 9.10 (s, 1H, H-2), 8.61 (d,  $^3J=8.0$  Hz, 1H, H-5), 8.26-8.22 (m, 2H, H-8/H-6), 7.87 (d,  $^3J=7.7$  Hz, 1H, Phenyl-H), 7.45 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H, Phenyl-H), 7.27 (t,  $^3J=7.7$  Hz, 1H, Phenyl-H), 7.12 (t,  $^3J=7.7$  Hz, 1H, Phenyl-H), 5.28 (b, 1H, OH), 4.67 (b, 4H, N-CH<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>-OH), 1.42 (t,  $^3J=7.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  175.0 (C-4), 162.1 (CONH), 149.6 (C-2), 138.6 (C-8a), 135.8 (Phenyl-C), 132.8 (q,  $^2J_{C,F}=32.7$  Hz, C-7), 131.9 (Phenyl-C), 129.5 (C-4a), 128.3 (C-5), 127.5 (Phenyl-C), 127.2 (Phenyl-C), 123.7 (q,  $^1J_{C,F}=273.5$  Hz, CF<sub>3</sub>), 123.6 (Phenyl-C), 121.4 (Phenyl-C), 121.0 (q,  $^3J_{C,F}=3.3$  Hz, C-6), 115.2 (q,  $^3J_{C,F}=4.1$  Hz, C-8), 112.1 (C-3), 59.9 (CH<sub>2</sub>-OH), 48.6 (N-CH<sub>2</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>);

Elementaranalyse: (ber.) C: 61.54 %, H: 4.39 %, N: 7.18 %; (gef.) C: 61.33 %, H: 4.29 %, N: 7.23 %.

7.3.3.12 Synthese von 1-Ethyl-N-(4-piperidinylmethyl)-4-oxo-7-trifluormethyl-1,4-dihydrochinolin-3-carboxamid **116**

Gemäß der allgemeinen Vorschrift werden Verbindung **88** (0.50 g, 1.75 mmol) und Triethylamin (0.37 g, 3.68 mmol) mit Chlorameisensäureethylester (0.39 g, 3.59 mmol) und 4-(Aminomethyl)piperidin (0.24 g, 2.10 mmol) versetzt (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, EtOAc / EtOH,  $R_{f116}=0.24$ ). Nach drei Tagen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Diethylether suspendiert, filtriert und der Feststoff aus EtOAc umkristallisiert. Nach dem Trocknen erhält man Verbindung **116** als beiges Pulver in einer Ausbeute von 0.16 g (19 %).

Aussehen: beiges Pulver;

Schmelzpunkt: 278-279 °C;

Molekulargewicht: 381.4 g/mol;

Summenformel:  $C_{19}H_{22}F_3N_3O_2$ ;

IR (v): 3387, 2983, 1650, 1580, 1496, 1309, 1214, 1165, 1013, 941, 797  $cm^{-1}$ ;

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.92 (t,  $^3J=5.8$  Hz, 1H, CONH), 9.87 (s, 1H, H-2), 8.54 (d,  $^3J=8.3$  Hz, 1H, H-5), 8.43 (d,  $^3J=8.3$  Hz, 1H, H-6), 8.42 (s, 1H, H-8), 4.61 (q,  $^3J=7.1$  Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3.55 (s, 1H, CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>), 3.04-2.98 (m, 1H, Piperidinyl-H), 2.76-2.70 (m, 1H, Piperidinyl-H), 1.81-1.78 (m, 1H, Piperidinyl-H), 1.70-1.64 (m, 1H, Piperidinyl-H), 1.38 (t,  $^3J=7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);

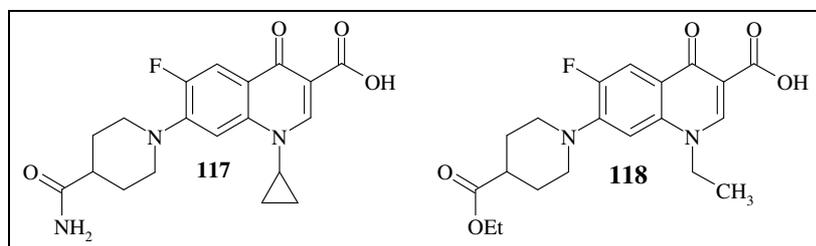
$^{13}C$ -NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  174.2 (C-4), 163.7 (CONH), 149.0 (C-2), 138.7 (C-8a), 132.8 (q,  $^2J_{C,F}=32.7$  Hz, C-7), 129.6 (C-4a), 128.2 (C-5), 123.7 (q,  $^1J_{C,F}=273.5$  Hz, C-7), 120.7 (q,  $^3J_{C,F}=3.2$  Hz, C-6), 114.1 (q,  $^3J_{C,F}=4.1$  Hz, C-8), 112.1 (C-3), 48.4 (N-CH<sub>2</sub>), 47.5 (Piperidinyl-C), 46.6 (Piperidinyl-C), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 36.0 (Piperidinyl-C), 30.2 (Piperidinyl-C), 29.4 (Piperidinyl-C), 14.5 (CH<sub>3</sub>).

### 7.3.4 Synthese der 1-Alkyl-1,4-dihydro-7-piperidinyl-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren **117**, **118**

#### Allgemeine Vorschrift:

5.00 g der beiden verwendeten, kommerziell erhältlichen 4-Chinoloncarbonsäuren werden mit 4 Äquivalenten eines 4-Piperidin-Derivates unter Argonatmosphäre in 30 ml abs. DMF suspendiert und bei 80 °C für 24 h gerührt. Nachdem keine weitere Umsetzung der Edukte mehr erkannt werden kann (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1), wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 50 ml Wasser suspendiert und für eine Stunde bei 100 °C refluxiert. Durch Zugabe einiger Milliliter konz. HCl wird ein weißer Feststoff ausgefällt, dieser wird abfiltriert, mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet.

#### 7.3.4.1 Synthese von 7-(4-Carbamoylpiperidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure **117** und 7-(4-Ethoxycarbonylpiperidin-1-yl)-1-ethyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure **118**



Gemäß der allgemeinen Vorschrift wird 7-Chlor-6-fluor-1,4-dihydro-1-propyl-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure (5.00 g, 17.8 mmol) mit 4-Piperidincarboxamid (9.21 g, 71.2 mmol) umgesetzt; man erhält 4.07 g (61 %) an Verbindung **117** ( $R_{f117}=0.41$ ) als weißes Pulver.

7-Chlor-6-fluor-1,4-dihydro-1-ethyl-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure (5.00 g, 18.5 mmol) wird mit 4-Piperidincarbonsäureethylester (11.6 g, 74.0 mmol) versetzt; man erhält 4.28 g (60 %) an Verbindung **118** ( $R_{f118}=0.47$ ) als weißes Pulver .

#### **Verbindung 117:**

Aussehen: weißes Pulver;

Schmelzpunkt: 298-299 °C;

Molekulargewicht: 373.4 g/mol;

Summenformel:  $C_{19}H_{20}FN_3O_4$ ;

**IR** ( $\nu$ ): 3501, 3360 (b), 3181, 3047, 2954, 1698, 1672, 1625, 1452, 1335, 1279, 1217, 1105, 973, 827  $\text{cm}^{-1}$ ;

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  14.12 (b, 1H, COOH), 8.64 (s, 1H, H-2), 7.87 (d,  $^3J_{\text{F,H}}=13.4$  Hz, 1H, H-5), 7.55 (d,  $^4J_{\text{F,H}}=7.6$  Hz, 1H, H-8), 7.33, 6.83 (s, 1H, CONH<sub>2</sub>), 3.82 (b, 1H, Cyclopropyl-H), 3.75-3.72 (m, 2H, Piperidiny-H), 3.00-2.94 (m, 2H, Piperidiny-H), 2.40-2.33 (m, 1H, Piperidiny-H), 1.90-1.87 (m, 2H, Piperidiny-H), 1.80-1.71 (m, 2H, Piperidiny-H), 1.31-1.30 (m, 2H, Cyclopropyl-H), 1.18 (b, 2H, Cyclopropyl-H);

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  176.3 (d,  $^4J_{\text{C,F}}=2.9$  Hz, C-4), 175.9 (CONH<sub>2</sub>), 166.0 (1C, COOH), 153.0 (d,  $^1J_{\text{C,F}}=248.8$  Hz, C-6), 147.9 (C-2), 145.5 (d,  $^2J_{\text{C,F}}=9.5$  Hz, C-7), 139.2 (C-8a), 118.2 (d,  $^3J_{\text{C,F}}=7.3$  Hz, C-5a), 110.9 (d,  $^2J_{\text{C,F}}=23.4$  Hz, C-5), 106.7 (C-3), 106.3 (C-8), 49.3 (2C, Piperidiny-C), 41.0 (Piperidiny-C), 35.8 (2C, Cyclopropyl-C), 28.1 (2C, Piperidiny-C), 7.5 (2C, Cyclopropyl-C).

Elementaranalyse: (ber.) C: 61.12 %, H: 5.40 %, N: 11.25 %; (gef.) C: 60.95 %, H: 5.50 %, N: 11.14 %.

### Verbindung 118:

Aussehen: weißes Pulver;

Schmelzpunkt: 204-205 °C;

Molekulargewicht: 390.4 g/mol;

Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>;

**IR** ( $\nu$ ): 3047, 2953, 2805, 1724 (b), 1606, 1514, 1461, 1305, 1189, 1045, 808  $\text{cm}^{-1}$ ;

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  15.3 (b, 1H, COOH), 8.92 (s, 1H, H-2), 7.87 (d,  $^3J_{\text{F,H}}=13.4$  Hz, 1H, H-5), 7.16 (d,  $^4J_{\text{F,H}}=7.3$  Hz, 1H, H-8), 4.58 (q,  $^3J=7.1$  Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>), 4.10 (q,  $^3J=7.2$  Hz, 1H, N-CH<sub>2</sub>), 3.66-3.63 (m, 2H, Piperidiny-H), 3.05-3.00 (m, 2H, Piperidiny-H), 2.62-2.58 (m, 1H, Piperidiny-H), 2.01-1.98 (m, 2H, Piperidiny-H), 1.81-1.71 (m, 2H, Piperidiny-H), 1.41 (t,  $^3J=7.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.21 (t,  $^3J=7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  176.1 (d,  $^4J_{\text{C,F}}=2.2$  Hz, C-4), 173.9 (CO<sub>2</sub>Et), 166.1 (COOH), 152.8 (d,  $^1J_{\text{C,F}}=249.6$  Hz, C-7), 148.4 (C-2), 145.7 (d,  $^2J_{\text{C,F}}=10.2$  Hz, C-7), 137.2 (C-8a), 119.9 (C-5a), 111.1 (d,  $^3J_{\text{C,F}}=23.4$  Hz, C-5), 107.0 (C-3), 105.8 (C-8), 59.9 (N-CH<sub>2</sub>), 49.0 (CH<sub>2</sub>), 48.9 (2C, Piperidiny-C), 40.3 (Piperidiny-C), 27.6 (2C, Piperidiny-C), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>).

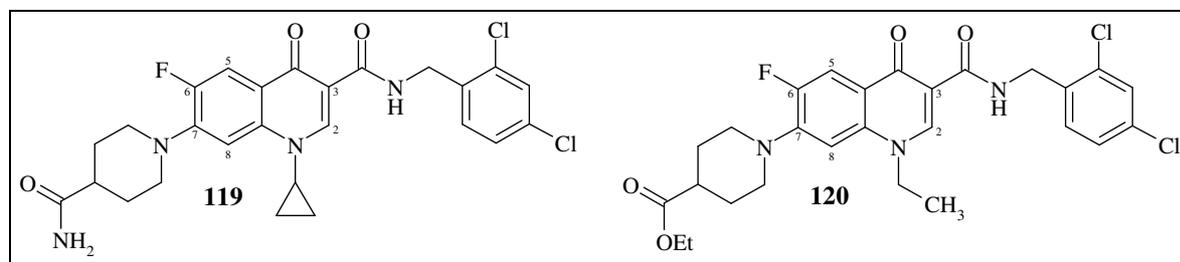
Elementaranalyse: (ber.) C: 61.53%, H: 5.94%, N: 7.18%; (gef.) C: 61.37%, H: 5.76%, N: 7.10%.

### 7.3.5 Synthese der 1-Alkyl-1,4-dihydro-7-piperazinyl-4-oxo-chinolin-3-carboxamide **119**, **120**

#### Allgemeine Vorschrift:

Die 1-Alkyl-1,4-dihydro-7-piperidinyl-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren (**119** bzw. **120**), 1.1 Äquivalenten (*Pybob*) und drei Äquivalenten 2,4-Dichlorbenzylamin werden unter Argonatmosphäre in 20 ml abs. DMF gelöst, für 24 Stunden bei Raumtemperatur und für sechs Stunden bei 120 °C gerührt. Reaktionskontrolle erfolgt mittels DC (Kieselgel, EtOAc / EtOH 1:1). Nachdem keine weitere Umsetzung der Edukte mehr beobachtet werden kann, wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in wenig EtOAc aufgenommen und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, EtOAc / EtOH 7:3).

#### 7.3.5.1 Synthese von 7-(4-Carbamoyl-piperidin-1-yl)-N-(2,4-dichlorbenzyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid **119** und N-(2,4-dichlorbenzyl)-7-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl)-1-ethyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid **120**



Gemäß der allgemeinen Vorschrift werden Verbindung **117** (0.40 g, 1.07 mmol), PyBOB (0.63 g, 1.18 mmol) und 2,4-Dichlorbenzylamin (0.59 g, 3.22 mmol) miteinander umgesetzt (DC:  $R_{f119}=0.52$ ; Säule:  $R_{f119}=0.44$ ); man erhält Verbindung **117** als weißes Pulver in einer Ausbeute von 0.19 g (33 %).

Verbindung **118** (0.43 g, 1.10 mmol) wird mit PyBOB (0.63 g, 1.21 mmol) und 2,4-Dichlorbenzylamin (0.59 g, 3.32 mmol) umgesetzt (DC:  $R_{f118}=0.59$ ; Säule:  $R_{f118}=0.49$ ); man erhält Verbindung **120** als weißes Pulver in einer Ausbeute von 0.23 g (38 %).

**Verbindung 119**

Aussehen: weißes Pulver;

Schmelzpunkt: 180 °C;

Molekulargewicht: 513.4 g/mol;

Summenformel:  $C_{26}H_{26}Cl_2N_4O_3$ ;

**IR** (v): 3501, 3243, 3089, 2958, 1674, 1666, 1623, 1531, 1476 (b), 1251, 1148, 1031, 829  $cm^{-1}$ ;

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3-d_6$ ):  $\delta$  10.49 (t,  $^3J=6.0$  Hz, 1H, NH), 8.80 (s, 1H, H-2), 8.01 (d,  $^3J_{F,H}=13.2$  Hz, 1H, H-5), 7.37 (d,  $^4J=2.1$  Hz, 1H, Benzyl-H), 7.31 (d,  $^4J_{F,H}=7.3$  Hz, 1H, H-8), 7.24 (d,  $^3J=8.2$ , 1H, Benzyl-H), 7.19 (dd,  $^3J=8.2$ ,  $^4J=2.1$  Hz, 1H, Benzyl-H), 5.57, 5.46 (s, 1H,  $CONH_2$ ), 4.68 (d,  $^3J=6.0$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 3.76-3.73 (m, 2H, Pipidinyll-H), 3.45 (b, 1H, Cyclopropyl-H), 2.98-2.90 (m, 2H, Pipidinyll-H), 2.44-2.39 (m, 1H, Pipidinyll-H), 2.08-2.00 (m, 4H, Pipidinyll-H), 1.32-1.29 (m, 2H, Cyclopropyl-H), 1.16 (b, 2H, Cyclopropyl-H);

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3-d_6$ ):  $\delta$  175.3 (d,  $^4J_{C,F}=2.2$  Hz, 1C, C-4), 175.3 (1C,  $CONH_2$ ), 165.1 (1C, CONH), 153.3 (d,  $^1J_{C,F}=249.5$  Hz, 1C, C-6), 146.6 (1C, C-2), 145.0 (d,  $^2J_{C,F}=10.2$  Hz, 1C, C-7), 138.3 (1C, C-8a), 134.8 (1C, Benzyl-C), 134.0 (1C, Benzyl-C), 133.3 (1C, Benzyl-C), 130.2 (1C, Benzyl-C), 129.0 (1C, Benzyl-C), 126.9 (1C, Benzyl-C), 121.5 (d,  $^3J_{C,F}=6.7$  Hz, 1C, C-5a), 112.5 (d,  $^2J_{C,F}=23.4$  Hz, 1C, C-5), 110.8 (1C, C-3), 104.7 (d,  $^4J_{F,C}=2.9$  Hz, 1C, C-8), 49.6 (2C, Pipidinyll-C), 41.8 (1C, Pipidinyll-C), 40.4 (1C,  $CH_2$ ), 34.6 (2C, Pipidinyll-C), 28.5 (2C, Pipidinyll-C), 8.0 (2C, Cyclopropyl-C);

Elementaranalyse: (ber.) C: 58.77%, H: 4.74%, N: 10.54%; (gef.) C: 58.51%, H: 4.84%, N: 10.38%.

**Verbindung 120:**

Aussehen: weißes Pulver;

Schmelzpunkt: 217-218 °C;

Molekulargewicht: 530.5 g/mol;

Summenformel:  $C_{27}H_{29}Cl_2N_3O_4$ ;

**IR** (v): 3258 (b), 3015, 2985, 1737, 1664, 1626, 1530, 1489, 1309, 1171, 1039, 915, 826  $cm^{-1}$ ;

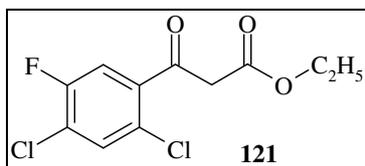
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>): δ 10.54 (t, <sup>3</sup>J=6.0 Hz, 1H, NH), 8.70 (1H, H-2), 8.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>F,H</sub>=13.1 Hz, 1H, H-5), 7.40 (d, <sup>4</sup>J<sub>F,H</sub>=8.6 Hz, 1H, H-8), 7.38 (d, J=2.0 Hz, 1H, Benzyl-H), 7.19 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1H, Benzyl-H), 6.80 (d, J=8.3 Hz, 1H, Benzyl-H), 4.70 (d, <sup>3</sup>J=6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.23 (q, <sup>3</sup>J=7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.18 (d, <sup>3</sup>J=7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.64-3.61 (m, 2H, Piperidinyl-H), 2.99-2.92 (m, 2H, Piperidinyl-H), 2.59-2.50 (m, 1H, Piperidinyl-H), 2.11-2.07 (m, 2H, Piperidinyl-H), 2.03-1.94 (m, 2H, Piperidinyl-H), 1.54 (t, <sup>3</sup>J=7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28 (t, <sup>3</sup>J=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>): δ 175.5 (d, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub>=2.2 Hz, C-4), 174.5 (CO<sub>2</sub>Et), 165.5 (C-4), 153.5 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub>=249.6 Hz, C-6), 146.8 (C-2), 145.6 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub>=11.0 Hz, C-7), 136.7 (C-8a), 135.2 (Benzyl-C), 134.3 (Benzyl-C), 133.5 (Benzyl-C), 130.5 (Benzyl-C), 129.3 (Benzyl-C), 127.3 (Benzyl-C), 122.6 (d, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub>=6.7 Hz, C-5a), 113.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub>=22.7 Hz, C-5), 111.4 (C-3), 104.0 (d, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub>=2.2 Hz, C-8), 60.8 (CH<sub>2</sub>), 49.9 (2C, Piperidinyl-C), 49.3 (CH<sub>2</sub>), 40.7 (Piperidinyl-C), 28.1 (2C, Piperidinyl-C), 14.6 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>);

Elementaranalyse: (ber.) C: 59.13%, H: 5.15%, N: 7.66%; (gef.) C: 58.89%, H: 5.10%, N: 7.66%.

### 7.3.6 Darstellung der 4-Chinolon-Derivate mittels Cycloaracylierungsverfahrens

#### 7.3.6.1 Synthese des 2,4-Dichlor-5-fluorbenzoylessigsäureethylesters **121**<sup>150</sup>



2,68 g (0.11 mol) Magnesiumspäne werden in 20 ml wasserfreiem Ethanol suspendiert und unter Argonatmosphäre mit 0,25 ml Tetrachlorkohlenstoff versetzt. Nach Beginn der Reaktion rührt man für 2 Stunden bei 60 °C, tropft Malonsäurediethylester (17.62 g, 0.11 mol) gelöst in 50 ml wasserfreiem Toluol zu und rührt eine Stunde bei 70 °C. Anschließend wird der Reaktionsansatz auf -10 °C abgekühlt und 22,75 g (0.11 mol) 2,4-Dichlor-5-fluorbenzoylchlorid über einen Zeitraum von einer Stunde langsam zugetropft. Man lässt den Reaktionsansatz für 12 Stunden rühren und hierbei auf Raumtemperatur erwärmen. Anschließend neutralisiert man unter Eiskühlung mit einer Lösung aus 50 ml H<sub>2</sub>O / 44 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, trennt beide Phasen und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml Toluol. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Toluol im Vakuum abdestilliert. Ohne weitere Aufarbeitung werden dem Ansatz 60 ml Wasser und 0.2 g *p*-Toluolsulfonsäure zugesetzt und der Ansatz wird für drei Stunden unter Rückfluss gerührt. Nachdem keine weitere Umsetzung der Edukte mehr erkannt werden kann (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, Toluol, R<sub>f121</sub>=0.51), lässt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen und extrahiert dreimal mit je 20 ml Dichlormethan, trocknet die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat, filtriert und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Nach 24-stündiger Lagerung bei 5 °C, werden 22.10 g des 2,4-Dichlor-5-fluorbenzoylessigsäureethylesters **121** als farblose Kristalle in einer Ausbeute von 72.0 % [Lit.<sup>193</sup>: 82%] erhalten.

Aussehen: weiße Kristalle;

Schmelzpunkt: 50 °C, [Lit.<sup>150</sup>: 47 °C];

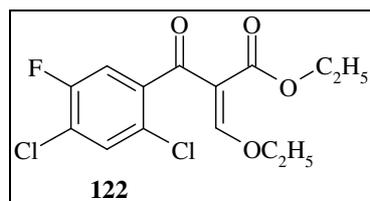
Molekulargewicht: 279,1 g/mol;

Summenformel: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>FO<sub>3</sub>;

IR ( $\nu$ ): 3133, 3095, 3074, 3049, 2985, 2941, 1634, 1564, 1474, 1388, 1218, 1081, 1032, 902, 806  $\text{cm}^{-1}$ ;

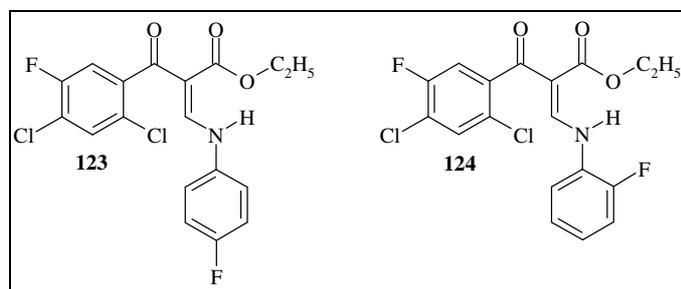
Die spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur<sup>194</sup> mitgeteilten Daten.

### 7.3.6.2 Synthese des (2,4-Dichlor-5-fluor-benzoyl)-3-ethoxyacrylsäureethylesters **122**<sup>150</sup>



13.96 g (0.05 mol) 2,4-Dichlor-5-fluorbenzoylessigsäureethylesters werden mit 11.10 g (0.075 mol) Ameisensäuretriethylester und 12.80 g (0.125 mol) Essigsäureanhydrid zwei Stunden bei 120 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, Toluol,  $R_{f121}=0.51$ ) werden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum abdestilliert. Es werden 15.10 g des (2,4-Dichlor-5-fluor-benzoyl)-3-ethoxyacrylsäureethylesters **122** als hellgelbes hochviskoses Öl in einer Ausbeute von 90.0 % [Lit.<sup>193</sup>: 100 %] erhalten und ohne weitere Charakterisierung direkt zu den Aminoacrylsäureethylestern **R** weiter umgesetzt.

### 7.3.6.3 Synthese der 3-(2-Fluorphenylamino)-2-(2,4-dichlor-5-fluor-benzoyl)-acrylsäureethylesters **123** und 3-(4-Fluorphenylamino)-2-(2,4-dichlor-5-fluor-benzoyl)-acrylsäureethylesters **124**<sup>150</sup>



Je 5.03 g (15.0 mmol) des (2,4-Dichlor-5-fluor-benzoyl)-3-ethoxyacrylsäureethylester **122** werden in 80 ml Ethanol gelöst und mit 6.0 g (15.0 mmol) des betreffenden Anilin-Derivates (4-Fluoranilin bzw. 2-Fluoranilin) versetzt. Der Reaktionsansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt (16-20 Stunden) und anschließend eine Stunde bei 100 °C refluxiert. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $R_{f123}=0.46$ ,  $R_{f124}=0.45$ )

wurde die Hälfte des Lösungsmittels im Vakuum abdestilliert und der eingeeengte Ansatz für 24 Stunden bei  $-10\text{ °C}$  gelagert. Die gewünschten 3-Arylamino-2-(2,4-dichlor-5-fluorbenzoyl)-acrylsäureethylester **123**, **124** konnten als weiße Kristalle in einer Ausbeute von 4,69 g (78.0 %, [Lit.<sup>150</sup>: 79 %]; Verbindung **123**) bzw. 5.02 g (83.2 %, [Lit.<sup>150</sup>: 66 %]; Verbindung **124**) erhalten werden.

#### Verbindung **123**:

Aussehen: weiße Kristalle;

Schmelzpunkt:  $114\text{ °C}$ , [Lit.<sup>195</sup>:  $111\text{-}112\text{ °C}$ ];

Molekulargewicht:  $400,2\text{ g/mol}$ ;

Summenformel:  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NO}_3$ ;

IR (v):  $3182, 3082, 2990, 1691, 1669, 1621, 1561, 1437, 1297, 1196, 1094, 1003, 887, 824\text{ cm}^{-1}$ ;

#### Verbindung **124**:

Aussehen: weiße Kristalle;

Schmelzpunkt:  $96\text{ °C}$ , [Lit.<sup>195</sup>:  $90\text{-}92\text{ °C}$ ];

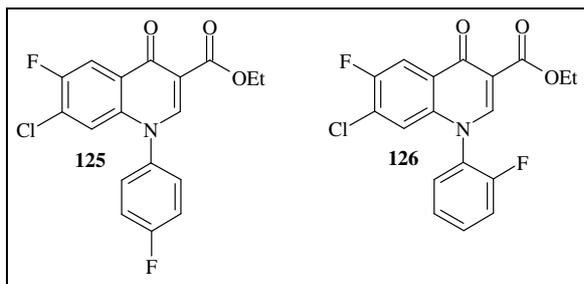
Molekulargewicht:  $400,2\text{ g/mol}$ ;

Summenformel:  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NO}_3$ ;

IR (v):  $3185, 3096, 3036, 2982, 1698, 1621, 1567, 1469, 1312, 1238, 1091, 1005, 805, 754\text{ cm}^{-1}$ ;

Die spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur<sup>150</sup> mitgeteilten Daten.

#### 7.3.6.4 Synthese des 1-(4-Fluorphenylamino)-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylesters **125** und 1-(2-Fluorphenylamino)-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylesters **126**<sup>150</sup>



3,75 g (9.4 mmol) des entsprechenden 3-Arylamino-2-(2,4-dichlor-5-fluorbenzoyl)-acrylsäureethylesters **123** bzw. **124** werden in 70 ml DMF gelöst, mit 1.30 g (9.4 mmol)

$K_2CO_3$  versetzt und für drei Stunden bei 140 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel,  $CH_2Cl_2$ , fluoreszierender Fleck am Startpunkt:  $R_{f125}=0.0$   $R_{f126}=0.0$ ) wird das DMF im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit 75 ml Wasser versetzt und eine Stunde bei 90 °C gerührt. Nach 72-stündiger Lagerung bei 5 °C wird der gebildete Niederschlag abfiltriert, mit EtOH gewaschen und getrocknet. Der 1-(4-Fluorphenylamino)-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **125** kann als beiges Pulver in einer Ausbeute von 3.2 g (93.1 %, Lit.<sup>150</sup>: 57 %) und der 1-(2-Fluorphenylamino)-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **126** als beiges Pulver in einer Ausbeute von 3.0 g (87.9 %, Lit.<sup>150</sup>: 49 %) erhalten werden.

#### Verbindung **125**:

Aussehen: beiges Pulver;

Schmelzpunkt: 282 °C, [Lit.<sup>150</sup>: 279-280 °C];

Molekulargewicht: 363,7 g/mol;

Summenformel:  $C_{18}H_{12}ClF_2NO_3$ ;

IR (ν): 3056, 2981, 1724, 1702, 1632, 1611, 1505, 1473, 1330, 1220, 1165, 1030, 850, 800  $cm^{-1}$ ;

#### Verbindung **126**:

Aussehen: beiges Pulver;

Schmelzpunkt: 245 °C, [Lit.<sup>150</sup>: 248-250 °C];

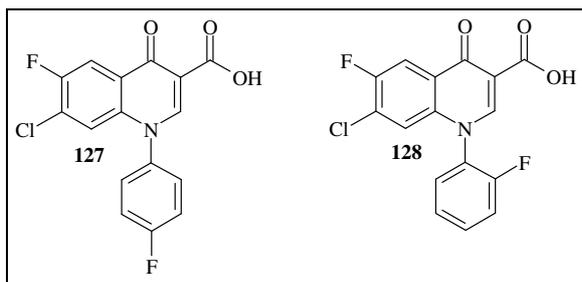
Molekulargewicht: 363,7 g/mol;

Summenformel:  $C_{18}H_{12}ClF_2NO_3$ ;

IR (ν): 3034, 2976, 2925, 1716, 1629, 1609, 1497, 1469, 1321, 1213, 1157, 1035, 857, 805  $cm^{-1}$ ;

Die spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur<sup>150</sup> mitgeteilten Daten.

7.3.6.5 Synthese der 1-(4-Fluorphenylamino)-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure **127** und 1-(2-Fluorphenylamino)-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure **128**<sup>150</sup>



Je 2.50 g (6.8 mmol) des entsprechenden 1-Aryl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylesters **125** bzw. **126** werden in 60 ml THF gelöst, mit 60 ml einer 0.1 M NaOH-Lösung versetzt und 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle: DC; Kieselgel, MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 9:1, R<sub>f127</sub>=0.10, R<sub>f128</sub>=0.11) lässt man den Reaktionsansatz auf Raumtemperatur abkühlen und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der gelbe Rückstand wird mit 50 ml Wasser versetzt und mit verd. HCl-Lösung ein pH-Wert von 1 eingestellt. Nach dreitägiger Lagerung bei 5 °C wurden die ausgefallenen 1-Aryl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäuren **125** bzw. **126** abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Die 1-(4-Fluorphenylamino)-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure **127** kann als beiges Pulver in einer Ausbeute von 2.20 g (94.8 %, [Lit.<sup>150</sup>: 67 %]), die 1-(2-Fluorphenylamino)-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure **128** als rosafarbenes Pulver in einer Ausbeute von 2.27 g (96.3 %, [Lit.<sup>150</sup>: 61 %]) erhalten werden.

#### Verbindung **127**:

Aussehen: beiges Pulver;  
Schmelzpunkt: 259 °C, [Lit.<sup>195</sup>: 260-263 °C];  
Molekulargewicht: 335,7 g/mol;  
Summenformel: C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>;  
IR (ν): 3081, 3059, 1731, 1609, 1546, 1490, 1451, 1334, 1264, 1151, 1028, 926. 854, 806 cm<sup>-1</sup>;

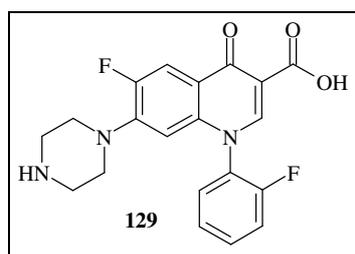
#### Verbindung **128**:

Aussehen: rosafarbenes Pulver;  
Schmelzpunkt: 246 °C, [Lit.<sup>195</sup>: 248-249 °C];  
Molekulargewicht: 335,7 g/mol;  
Summenformel: C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>;

IR (v): 3074, 3053, 1721, 1612, 1546, 1488, 1455, 1332, 1249, 1152, 1028, 930. 862, 806 cm<sup>-1</sup>;

Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur<sup>150</sup> mitgeteilten Daten.

### 7.3.6.6 Synthese des 1-(2-Fluorphenylamino)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-piperazinyl-chinolin-3-carbonsäure **129**<sup>150</sup>



1.00 g (3.0 mmol) 1-(2-Fluorphenylamino)-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure **127** werden in 50 ml DMSO gelöst, mit 1.32 g (15 mmol) Piperazin versetzt und für zwei Stunden auf 140 °C erhitzt (Reaktionskontrolle: DC; RP-18, MeOH / H<sub>2</sub>O / NH<sub>3</sub> 60 + 20 + 1, R<sub>f129</sub>=0.37). Anschließend wird das DMSO im Vakuum abdestilliert, der gelbe Rückstand mit 60 ml Wasser versetzt und eine Stunde bei 90 °C gerührt. Der abgekühlte Reaktionsansatz wird für 24 Stunden bei 5 °C gelagert, der gelbe Niederschlag abfiltriert und mehrmals aus Ethanol umkristallisiert. Die 1-(2-Fluorphenylamino)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-piperazinyl-chinolin-3-carbonsäure **129** kann als hellgelbes Pulver in einer Ausbeute von 0.38 g (32.9 %; Lit: 61 %<sup>150</sup>) erhalten werden.

#### Verbindung **129**:

Aussehen: hellgelbes Pulver;

Schmelzpunkt: 197 °C, [Lit.<sup>150</sup>: > 200 °C (Zers.)];

Molekulargewicht: 385,4 g/mol;

Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>;

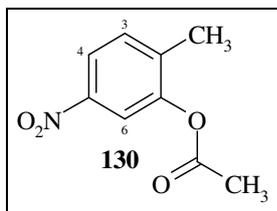
IR (v): 3396, 2829, 1621, 1497, 1377, 1302, 1255, 1139, 1011, 924, 816 cm<sup>-1</sup>;

Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur<sup>150</sup> mitgeteilten Daten.

## 7.4 Darstellung des Naphthylisochinolin-4-Chinolon-Hybrids 136

### 7.4.1 Synthesestrategie I

#### 7.4.1.1 Synthese des 2-Methyl-5-nitro-essigsäurephenylesters **130**<sup>175</sup>



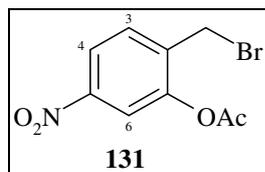
2-Methyl-5-nitrophenol (5.0 g, 33 mmol) wird in Acetanhydrid (31.0 ml, 330 mmol) gelöst und der Ansatz im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Unter vorsichtigem Rühren wird Pyridin (3.2 ml, 40 mmol) zugesetzt und die hellbraune Lösung bei Raumtemperatur gerührt, Reaktionskontrolle erfolgt mittels DC (Kieselgel, Cyclohexan / EtOAc 1:1;  $R_{f121}=0.75$ ). Innerhalb von zwei Stunden erfolgt eine vollständige Acetylierung. Überschüssiges Acetanhydrid wird im Vakuum abdestilliert, der rötliche Destillationsrückstand in 30 ml EtOAc aufgenommen, mit 20 ml gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und 20 ml Wasser gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingengt. Der hellbraune Feststoff wird anschließend in etwas EtOAc gelöst und aus Cyclohexan umkristallisiert. Man erhält 4.90 g (77 %, Lit.<sup>152</sup>: 91 %) des 2-Methyl-5-nitro-essigsäurephenylesters **130** als beigen Feststoff.

Aussehen: beiges Pulver;  
 Schmelzpunkt: 74 °C, [Lit.<sup>152</sup>: 68-72 °C];  
 Molekulargewicht: 195.2 g/mol;  
 Summenformel:  $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4$ ;

**IR** (v): 3112, 2933, 1752 (b), 1518 (b), 1372, 1344, 1212, 1179, 1016, 901, 736  $\text{cm}^{-1}$ ;

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  [ppm],  $J$  [Hz]): 8.05-8.03 (m, 2H, H-4/H-6), 7.58 (d,  $^3J=$  8.1, 1H, H-3), 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  [ppm]): 168.7 (C=O), 149.0 (C-1), 146.2 (C-5), 138.8 (C-2), 131.8 (C-3), 120.7 (C-4), 117.7 (C-6), 20.5 (CO-C $\text{H}_3$ ), 15.9 ( $\text{CH}_3$ ).

7.4.1.2 Synthese des 2-Brommethyl-5-nitro-essigsäurephenylesters **131**7.4.1.2.1 *Methode A: Verwendung des Radikalstarters Dibenzoylperoxid in CCl<sub>4</sub>*

Der 2-Methyl-5-nitro-essigsäurephenylester **130** (1.50 g, 7.7 mmol) wird unter Argonatmosphäre in 50 ml abs. Tetrachlorkohlenstoff gelöst, mit *N*-Bromsuccinimid (1.35 g, 7.7 mmol) und einer katalytischen Mengen an Dibenzoylperoxid (0.20 g) versetzt und bei 80 °C gerührt. Reaktionskontrolle erfolgt mittels DC (Kieselgel, Cyclohexan / EtOAc 8:2,  $R_{f122}=0.63$ ). Nach 24 Stunden wird das unlösliche Succinimid aus der dunkelorange Suspension abfiltriert (Glasfritte P3), das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingeeengt, der Rückstand in wenig EtOAc gelöst und die gewünschte Monobromverbindung säulenchromatographisch isoliert (Kieselgel, Cyclohexan / EtOAc 9:1,  $R_{f122}=0.57$ ). 450 mg (21 %, Lit.<sup>196</sup>: 83 %) des 2-Brommethyl-5-nitro-essigsäurephenylesters **131** können als gelbes, hochviskoses Öl isoliert werden, welches sich nach zweitägiger Lagerung bei Raumtemperatur in einen kristallinen, gelben Feststoff umwandelt.

Aussehen: gelbe Kristalle;

Schmelzpunkt: 80-81 °C, [Lit.<sup>196</sup>: 76.5-78 °C];

Molekulargewicht: 274.1 g/mol;

Summenformel: C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>BrNO<sub>4</sub>;

**IR** (ν): 3113, 3085, 2963, 1747 (b), 1515 (b), 1343, 1210, 1127, 1073, 1019, 901 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> δ [ppm], *J* [Hz]): 8.01 (dd, <sup>3</sup>*J*=8.4, <sup>4</sup>*J*=2.2, 1H, H-4), 7.98 (d, <sup>4</sup>*J*=2.2, 1H, H-6), 7.53 (d, <sup>3</sup>*J*=8.4, 1H, H-3), 4.36 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-Br), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ [ppm]): 168.2 (C=O), 149.1 (C-1), 148.4 (C-5), 136.9 (C-2), 131.4 (C-3), 121.1 (C-4), 118.9 (C-6), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>).

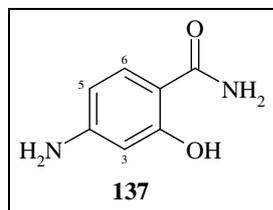
*7.4.1.2.2 Methode B: Radikalstart durch Lichtinduktion in CCl<sub>4</sub>*

Der 2-Methyl-5-nitro-essigsäurephenylester **130** (1.50 g, 7.7 mmol) wird unter Argonatmosphäre in 50 ml abs. Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mit *N*-Bromsuccinimid (1.35 g, 7.7 mmol) versetzt. Anschließend wird die hellgelbe Suspension mit einer 40 Watt-Lampe bestrahlt, wobei sich der Reaktionsansatz - Kolben wird mit Alufolie umwickelt - auf 40 °C erwärmt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels DC (siehe oben). Nach 24 Stunden wird das unlösliche Succinimid aus der dunkelorange Suspension abfiltriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, der Rückstand in EtOAc gelöst und die gewünschte Monobromverbindung säulenchromatographisch isoliert (siehe oben). Es können 550 mg (26 %) des 2-Brommethyl-5-nitro-essigsäurephenylesters **131** erhalten werden.

In einer optimierten Reaktionsführung wird die oben beschriebene Umsetzung (ein analoger Ansatz) nach ca. drei Stunden abgebrochen, da zu diesem Zeitpunkt das günstigste Monobrom-Derivat / Dibrom-Derivat - Edukt-Verhältnis in der DC-Kontrolle (siehe oben) festgestellt werden kann. Die Aufarbeitung erfolgte wie oben beschrieben, und nach der säulenchromatographischen Reinigung können 760 mg (36 %) 2-Brommethyl-5-nitro-essigsäurephenylester **131** erhalten werden.

## 7.4.2 Synthesestrategie II

### 7.4.2.1 Synthese des 4-Amino-2-hydroxybenzamids 137<sup>176</sup>



4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (5.0 g, 32.7 mmol) wird unter Argonatmosphäre zu ca. 90 ml frisch destilliertem Thionylchlorid gegeben und der Ansatz für 15 Minuten bei 70 °C gerührt. Im Anschluss wird unumgesetztes Thionylchlorid abdestilliert und nach Zugabe von 10 ml abs. Toluol der Reaktionsansatz azeotrop am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Ohne weitere Aufarbeitung oder Charakterisierung werden dem dunkelgrünen Destillationsrückstand unter Argonatmosphäre, anfänglicher Eiskühlung und vorsichtigem Rühren 10 ml konz. Ammoniak zugesetzt, der Reaktionsansatz bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und der Reaktionsverlauf mittels DC verfolgt (Kieselgel, EtOH / EtOAc 1:1,  $R_{f128}=0.70$ ). Nach abgeschlossener Umsetzung säuert man unter Eiskühlung und vorsichtigem Rühren mit konz. HCl an, filtriert den Niederschlag ab, wäscht diesen mit etwas kaltem Wasser und trocknet im Vakuum über Phosphorpentoxid. Man erhält 4.87 g vom 4-Amino-2-hydroxybenzamid **137** als beiges Pulver in einer Ausbeute von 98 % [Lit.<sup>197</sup>: 78-80 %].

Aussehen: beiges Pulver;

SMP: 169-170 °C, [Lit.<sup>197</sup>: 162 °C];

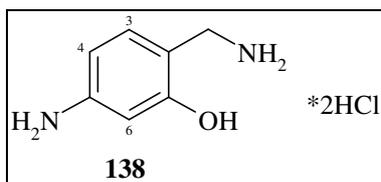
Molekulargewicht: 152.2 g/mol;

Summenformel: C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>;

IR (ν): 3031, 2987, 2933, 1677, 1608, 1572, 1493, 1411, 1233, 1159, 1107, 963 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz., DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ [ppm] / J [Hz]): 7.48 (d, <sup>3</sup>J=8.8, 1H, H-6), 7.48 (s, 1H, OH), 7.29, 7.17 (s, 2H, C=O-NH<sub>2</sub>), 6.21 (dd, <sup>3</sup>J=8.8, <sup>4</sup>J=1.8, 1H, H-5), 6.12 (d, <sup>4</sup>J=1.8, 1H, H-3), 5.51 (b, 2H, NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ [ppm]): 171.7 (C=O), 162.8 (C-2), 150.7 (C-4), 131.5 (C-6), 108.5 (C-1), 103.7 (C-5), 103.3 (C-3).

7.4.2.2 Synthese des 5-Amino-2-aminomethylphenoldihydrochlorids **138**

LiAlH<sub>4</sub> (0.14 g, 3.6 mmol) wird unter Argonatmosphäre in 50 ml abs. THF suspendiert und langsam, unter Rühren das Amid **137** (0.50 g, 3.3 mmol) suspendiert in 30 ml abs. THF zugetropft. Man lässt eine Stunde bei Raumtemperatur rühren und im Anschluss daran 24 Stunde unter Rückfluss. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels DC (Kieselgel, EtOH / Ethylacetat 1:1, R<sub>f27</sub>=0.70, R<sub>f28</sub>=0.01). Nachdem keine weitere Umsetzung des Eduktes mehr festgestellt werden kann, hydrolysiert man vorsichtig mit einigen Millilitern Eis-Wasser, versetzt mit 1 ml einer 10%igen NaOH-Lösung, rührt eine Stunde bei Raumtemperatur und lässt den Niederschlag (Aluminiumhydroxid) über Nacht altern. Der organische Anteil des Filtrats (Glasfritte P3) wird im Vakuum abdestilliert, die zurückbleibende wässrige Phase dreimal mit 20 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 10 ml einer gesättigten NaCl-Lsg. gewaschen und erneut das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in wenig Methanol aufgenommen und mit einer kommerziellen 5M isopropanolischer Hydrochlorid-Lösung versetzt, worauf ein beiges Pulver ausfällt. Man erhält Verbindung **138** als Dihydrochlorid in einer Ausbeute von 200 mg (29 %, [Lit.<sup>198</sup>: 90 %]).

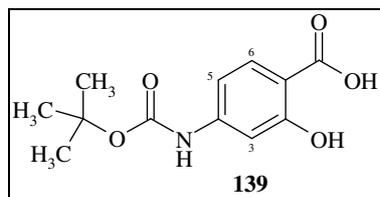
Aussehen: beiges Pulver;

SMP: 230-231°C;

Molekulargewicht: 211.17 g/mol;

Summenformel: C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O;

Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur<sup>198</sup> mitgeteilten Daten.

7.4.2.3 Synthese der 4-*tert.*-Butoxycarbonylamino-2-hydroxybenzoesäure **139**


*p*-Aminosalicylsäure (5.00 g, 32.7 mmol) wird in 70 ml Dioxan und 35 ml Wasser gelöst, es werden Triethylamin (11.2 ml, 81.8 mmol), Di-*tert.*-butyl-dicarbonat (10.7 g, 49 mmol) und eine katalytische Mengen 4-Dimethylaminopyridin (0.2 g) zugegeben und der Ansatz wird bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels DC (Kieselgel, EtOH / EtOAc 1:1,  $R_{f130}=0.59$ ). Nach drei Tage wird das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der wässrige Rückstand mit 30 ml EtOAc versetzt und die organische Phase mit einer 5 %igen HCl-Lösung, Wasser und einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen und über  $MgSO_4$  getrocknet. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und man erhält 6.79 g an Verbindung **139** als weißes Pulver in einer Ausbeute von 82 % [Lit.<sup>199</sup>: 76 %].

Aussehen: weißes Pulver;

Molekulargewicht: 253.3 g/mol;

Summenformel:  $C_{12}H_{15}NO_5$ ;

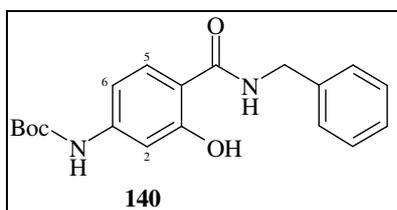
Schmelzpunkt: 123-124 °C, [Lit.:125 °C]<sup>199</sup>;

**IR** (v): 3361 (s), 3054 (b) 2985, 2880, 1706, 1636 (b), 1507, 1352, 1152, 889  $cm^{-1}$ ;

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  [ppm] / J [Hz]): 13.46 (b, 1H, COOH), 11.31 (s, 1H, OH), 9.69 (s, 1H, NH), 7.65 (d,  $^3J=8.8$ , 1H, H-6), 7.13 (d,  $^4J=2.0$ , 1H, H-3), 7.00 (dd,  $^3J=8.8$ ,  $^4J=2.0$ , 1H, H-5), 1.47 (s, 9H,  $(CH_3)_3$ );

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  [ppm]): 171.7 (COOH), 162.2 (C-2), 152.4 ( $\underline{C=O-NH}$ ), 146.2 (C-4), 130.9 (C-6), 109.2 (C-5), 106.5 (C-1), 104.5 (C-3), 79.8 (1C,  $(CH_3)_3-\underline{C}$ ), 28.0 (3C,  $(CH_3)_3-C$ ).

#### 7.4.2.4 Synthese des (4-Benzylcarbamoyl-3-hydroxy-phenyl)-carbaminsäure-*tert.*-butylesters **140**



4-*tert.*-Butoxycarbonylamino-2-hydroxybenzoesäure **139** (5.00 g, 19.7 mmol) wird in 150 ml abs. THF gelöst, mit Pyridin (1.70 ml, 21.5 mmol), einer katalytischen Menge Dimethylaminopyridin (0.2 g) und Di-*tert.*-butyl-dicarbonat (5.60 g, 25.6 mmol) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle: Kieselgel, EtOAc / Cyclohexan 1:1). Nach vier Stunden ist ein vollständiger Umsatz zum gemischten Anhydrid ( $R_f=0.82$ ) zu beobachten und der Lösung wird Benzylamin (2.8 ml, 25.6 mmol) zugegeben. Man rührt erneut bei Raumtemperatur für drei Tage (DC-Kontrolle;  $R_{f131}=0.90$ ). Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert, der braune Rückstand in 50 ml Diethylether gelöst und mit 20 ml 1M HCl-Lösung, 20 ml einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, 20 ml einer gesättigten NaCl-Lösung und Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingengt. Der hellbraune Rückstand wird über eine kurze Säule filtriert (Kieselgel, Cyclohexan / EtOAc 1:1) und nach Abdestillation des Fließmittels erhält man 6.53 g des 4-Benzylcarbamoyl-3-hydroxy-phenyl)-carbaminsäure-*tert.*-butylesters **140** als beiges Pulver in 86 %iger Ausbeute.

Ausbeute: 6.53 g;

Aussehen: beiges Pulver;

Molekulargewicht: 342.4 g/mol;

Summenformel:  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ ;

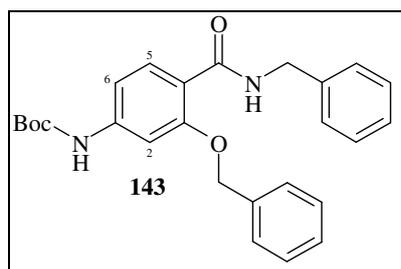
SMP: 184-185 °C;

**IR** (v): 3328 (b), 3012, 2979, 2930, 1703, 1642, 1592, 1525 (b), 1366, 1231, 1148, 1053, 856  $\text{cm}^{-1}$ ;

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz.,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  [ppm] / J [Hz]): 12.70 (s, 1H, OH), 9.58 (s, 1H, NH), 9.13 (t,  $^3J=6.0$ , 1H, C=O-NH-CH<sub>2</sub>), 7.77 (d,  $^3J=8.8$ , 1H, H-5), 7.35-7.30 (m, 4H, Benzyl-H), 7.26-7.23 (m, 1H, Benzyl-H), 7.09 (d,  $^4J=2.0$ , 1H, H-2), 6.97 (dd,  $^3J=8.8$ ,  $^4J=2.0$ , 1H, H-6), 4.48 (d,  $^3J=6.0$ , 2H, C=O-NH-CH<sub>2</sub>), 1.48 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz., DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  [ppm]): 168.9 ( $\underline{\text{C}}=\text{O-NH-CH}_2$ ), 161.2 (C-3), 152.4 (O- $\underline{\text{C}}=\text{O-NH-}$ ), 144.5 (C-1), 139.1 (Benzyl-C), 128.3 (2C, Benzyl-C), 128.2 (C-5), 127.2 (2C, Benzyl-C), 126.9 (Benzyl-C), 108.9 (C-4), 108.6 (C-6), 105.2 (C-2), 79.6 ( $(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3\text{-C}$ ), 42.2 (C=O-NH- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 28.0 (3C, ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) $_3$ ).

#### 7.4.2.5 Synthese des (4-Benzylcarbamoyl-3-benzyloxy-phenyl)-carbaminsäure-tert.-butylesters **143**



Amid **140** (5.48 g, 16.1 mmol) wird in 70 ml abs. DMF gelöst, mit Benzylbromid (2.85 ml, 24.2 mmol) sowie  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8.84 g, 64.0 mmol) versetzt und der Reaktionsansatz wird bei 60 °C über Nacht gerührt. Reaktionskontrolle erfolgt mittels DC (Kieselgel, EtOAc / Cyclohexan 1:1;  $R_{f134}=0.70$ ). Nach beendeter Reaktion wird der Ansatz filtriert, das DMF im Vakuum abdestilliert, der hellbraune Rückstand in 40 ml EtOAc aufgenommen und zweimal mit je 10 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Nach dem Umkristallisieren aus Cyclohexan und Trocknen im Vakuum erhält man Verbindung **143** als weiße Kristalle in 77%iger Ausbeute (5.33 g).

Aussehen: weiße Kristalle;

Schmelzpunkt: 168-169 °C;

Molekulargewicht: 432.5 g/mol;

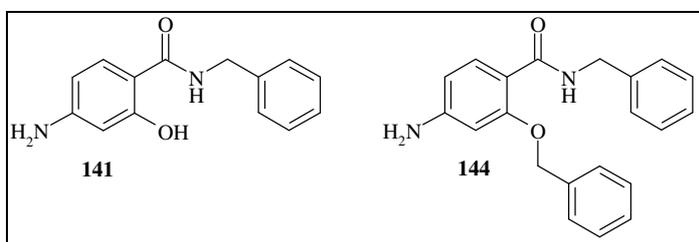
Summenformel:  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ ;

**IR** (v): 3211, 3022, 2979, 2943, 1664, 1611, 1546, 1476, 1133, 1085, 805  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz., DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  [ppm] / J [Hz]): 9.61 (1H, s, -O-C=O-N $\underline{\text{H}}$ -), 8.42 (t,  $^3J=6.0$ , 1H, C=O-N $\underline{\text{H}}$ - $\text{CH}_2$ -), 7.74 (d,  $^3J=8.6$ , 1H, H-5), 7.46-7.42 (m, 3H, H-6/Benzyl-H), 7.33-7.32 (m, 3H, Benzyl-H), 7.23-7.12 (m, 5H, Benzyl-H), 7.11 (dd,  $^3J=8.6$ ,  $^4J=1.8$ , 1H, H-2), 5.17 (s, 2H, -O-C $\underline{\text{H}}_2$ -Ph), 4.43 (d,  $^3J=6.0$ , 2H, C=O-NH-C $\underline{\text{H}}_2$ -), 1.48 (s, 9H, ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) $_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz., DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  [ppm]): 164.5 ( $\underline{\text{C}}=\text{O-NH-CH}_2-$ ), 156.6 (C-3), 152.5 (NH- $\underline{\text{C}}=\text{O-O-}$ ), 143.4 (C-1), 139.3 (Benzyl-C), 136.2 (Benzyl-C), 131.4 (Benzyl-C), 128.4 (2C, Benzyl-C), 128.3 (2C, Benzyl-C), 128.1 (C-5), 127.9 (2C, Benzyl-C), 127.2 (2C, Benzyl-C), 126.7 (Benzyl-C), 116.3 (C-4), 110.1 (C-6), 102.3 (C-2), 79.6 ( $(\text{CH}_3)_3\underline{\text{C}}\text{-O-}$ ), 70.0 (O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2-$ ), 42.6 (C=O-NH- $\underline{\text{C}}\text{H}_2-$ ), 28.0 (3C, ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) $_3$ ).

#### 7.4.2.6 Synthese von 4-Amino-N-benzyl-2-hydroxybenzamid **141** und 4-Amino-N-benzyl-2-benzyloxybenzamid **144**



##### Allgemeine Vorschrift:

2.00 g der Verbindung **140** bzw. **143** werden in 20 ml EtOH gelöst, in ein Bombenrohr überführt und nach Zugabe von 1.2 ml konz. HCl (37 %) wird der Reaktionsansatz eine Stunde in der Mikrowelle bei 95 °C gerührt (Aufheizrate 40 °C / min, 400 Watt). Reaktionskontrolle erfolgt mittels DC (Kieselgel; Ethylacetat / Cyclohexan 1:1,  $R_{f31}=0.54$ ,  $R_{f34}=0.28$ ).

Aufarbeitung (**141**): Nach abgeschlossener Hydrolyse wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der braune Rückstand in 30 ml Dichlormethan aufgenommen, mit 15 ml 1M Natriumdihydrogenphosphat-Lsg. und 10 ml Wasser gewaschen, die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Dichlormethan im Vakuum abdestilliert. Nach dem Trocknen erhält man 1.00 g (72 %, Lit.<sup>197</sup>: 70-80 %) an Verbindung **141** als beiges Pulver.

Aufarbeitung (**144**): Nach abgeschlossener Hydrolyse wird der Ansatz durch Zugabe von 5 ml einer 10%igen NaOH-Lösung neutralisiert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 30 ml Ethylacetat aufgenommen, mit 15 ml einer gesättigten NaCl-Lösung und 15 ml Wasser gewaschen. Man trocknet über  $\text{MgSO}_4$ , filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach dem Trocknen erhält man 1.25 g (82 %) an Verbindung **144** als weißes Pulver.

**Verbindung 141:**

Aussehen: beiges Pulver;

Schmelzpunkt: 131-132 °C, [Lit.<sup>197</sup>: 129 °C];

Molekulargewicht: 242.3 g/mol;

Summenformel: C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>;**IR** (v): 3476 (s), 3267 (s), 3027, 2932, 2719, 1626 (b), 1589, 1494, 1377, 1286, 1160, 1080, 849 cm<sup>-1</sup>;**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz., DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ [ppm] / J [Hz]): 12.84 (s, 1H, OH), 8.81 (t, <sup>3</sup>J=5.9, 1H, C=O-NH-CH<sub>2</sub>-), 7.55 (d, <sup>3</sup>J=8.8, 1H, H-6), 7.56-7.21 (m, 5H, Benzyl-H), 6.06 (dd, <sup>3</sup>J=8.8, <sup>4</sup>J=1.8, 1H, H-5), 5.96 (d, <sup>4</sup>J=1.8, 1H, H-3), 5.73 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.44 (d, <sup>3</sup>J=5.9, 2H, C=O-NH-CH<sub>2</sub>-);**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz., DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ [ppm]): 169.9 (C=O-NH), 162.7 (C-2), 154.1 (C-4), 139.6 (Benzyl-C), 128.4 (C-6), 128.3 (2C, Benzyl-C), 127.2 (2C, Benzyl-C), 126.7 (Benzyl-C), 105.4 (C-1), 102.6 (C-5), 99.4 (C-3), 41.9 (NH-CH<sub>2</sub>-).**Verbindung 144**

Ausbeute: 1.25 g;

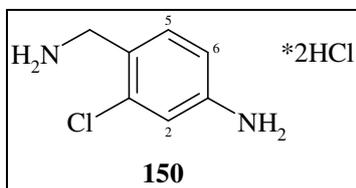
Aussehen: weißes Pulver;

Schmelzpunkt: 169 °C;

Molekulargewicht: 332.4 g/mol;

Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>;**IR** (v): 3031 (b), 2983, 2932, 1677, 1608, 1572, 1493, 1411, 1233, 1159, 963 cm<sup>-1</sup>;**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz., DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ [ppm] / J [Hz]): 8.43 (t, <sup>3</sup>J=6.0, 1H, C=O-NH), 7.70 (d, <sup>3</sup>J=8.4, 1H, H-6), 7.43-7.41 (m, 2H, Benzyl-H), 7.34-7.31 (m, 3H, Benzyl-H), 7.24-7.17 (m, 5H, Benzyl-H), 6.77 (d, <sup>4</sup>J=3.0, 1H, H-3), 6.60 (dd, <sup>3</sup>J=8.4, <sup>4</sup>J=3.0, 1H, H-5), 6.33 (b, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.17 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-), 4.43 (d, <sup>3</sup>J=6.0, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-);**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz., DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ [ppm]): 164.7 (C=O-NH), 160.9 (C-4), 157.2 (C-2), 139.3 (Benzyl-C), 136.1 (Benzyl-C), 132.0 (C-6), 128.5 (2C, Benzyl-C), 128.2 (2C, Benzyl-C), 128.1 (Benzyl-C), 127.8 (2C, Benzyl-C), 127.1 (2C, Benzyl-C), 126.6 (Benzyl-C), 103.2 (C-1), 101.3 (C-5), 90.7 (C-3), 70.0 (O-CH<sub>2</sub>-), 42.6 (NH-CH<sub>2</sub>-).

## 7.4.3 Synthesestrategie IV

7.4.3.1 Synthese des 4-Aminomethyl-3-chlor-phenylamindihydrochlorids **150**

4-Amino-2-chlorobenzonitril (1.52 g, 9.8 mmol) wird in 50 ml abs. THF gelöst und vorsichtig, unter Eiskühlung mit einer kommerziellen 1M B<sub>2</sub>H<sub>6</sub>-Lösung in THF (20 ml, 20 mmol) versetzt. Nachdem die erste starke Gasentwicklung abgeklungen ist, lässt man den Ansatz bei Raumtemperatur weiterrühren und verfolgt die Umsetzung mittels DC (Kieselgel; Cyclohexan / EtOAc 1:1; R<sub>f</sub>ED=0.51). Nach 24 h ist kein Edukt mehr zu erkennen, woraufhin man den Ansatz vorsichtig mit Methanol versetzt, bis keine Gasentwicklung mehr zu erkennen ist. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in wenig Methanol aufgenommen und mit einigen Millilitern einer kommerziellen 5 M propanolischer Hydrochlorid-Lsg. versetzt. Unter Zugabe von Diethylether fällt ein weißer Niederschlag aus, der abfiltriert und getrocknet wird. Man erhält 1.23 g (64 %) des Dihydrochlorids **150**.

Aussehen: weißes Pulver;

Schmelzpunkt: 157 °C;

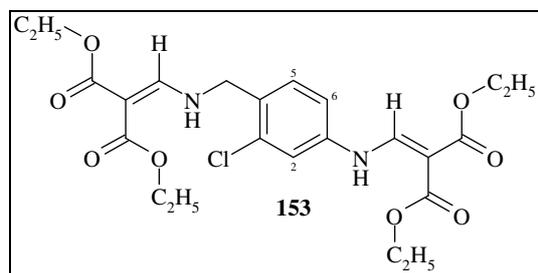
Molekulargewicht: 229.4 g/mol;

Summenformel: C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>;

**IR** (v): 3288 (b), 3114, 2974, 1748, 1515, 1344, 1214, 1127, 902 cm<sup>-1</sup>;

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz., DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ [ppm] / J [Hz]): 7.12 (d, <sup>3</sup>J=8.4, 1H, H-5), 6.60 (d, <sup>4</sup>J=1.5, 1H, H-2), 6.50 (dd, <sup>3</sup>J=8.4, <sup>4</sup>J=1.5, 1H, H-6), 5.29 (s, 2H, NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.30 (b, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.67 (s, 2H, CH<sub>2</sub>);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz., DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ [ppm]): 150.8 (C-1), 133.7 (C-4), 132.0 (C-5), 117.4 (C-3), 113.4 (C-2), 112.7 (C-6), 39.3 (CH<sub>2</sub>).

7.4.3.2 Synthese des 3-[4-(2,2-Bis-ethoxycarbonyl-vinylamino)-2-hydroxy-benzylamino]-2-ethoxycarbonyl-acrylsäureethylesters **153**


Verbindung **150** (0.60 g, 2.60 mmol) und EMME (0.60 g, 2.73 mmol) werden in einem Gemisch aus Toluol und Natriumacetat / Essigsäure-Puffer\* (3:1) gelöst und bei 90 °C gerührt. Nach sechs Stunden kann keine weitere Umsetzung der Edukte mehr erkannt werden (Reaktionskontrolle: DC, Kieselgel, Cyclohexan / EtOAc 1:1;  $R_{f146}=0.55$ ), woraufhin das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Destillationsrückstand mit kaltem Diethylether gewaschen wird. Das hellgelbe Pulver wird in wenig EtOAc gelöst und anschließenden säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan / EtOAc 1:1 auf EtOH). Verbindung **153** (0.44 g, 38 %) kann als beiges Pulver isoliert werden.

Aussehen: beiges Pulver;

Schmelzpunkt: > 300 °C;

Molekulargewicht: 440.8 g/mol;

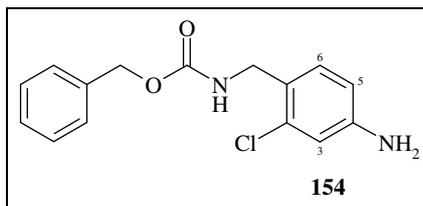
Summenformel:  $C_{19}H_{21}ClN_2O_8$ ;

**IR** ( $\nu$ ): 3242 (b), 3112, 2979, 1747, 1637, 1600, 1517, 1343, 1262, 1073, 902  $cm^{-1}$ ;

**$^1H$ -NMR** (400 MHz., DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  [ppm] / J [Hz]): 10.60 (b, 1H, CH-NH-CH=C), 9.42-9.38 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-NH-CH=C), 8.35 (s, 1H, C<sub>arom</sub>-NH-CH=C), 8.11 (d,  $^3J=14.4$ , 1H, CH<sub>2</sub>-NH-CH=C), 7.61 (d,  $^4J=1.5$ , H-2), 7.40 (b, 2H, H-5/H-6), 4.63 (d,  $^3J=5.8$ , 2H, CH<sub>2</sub>-NH-CH=C), 4.21 (q,  $^3J=7.1$ , 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.13 (q,  $^3J=7.2$ , 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.10 (q,  $^3J=7.2$ , 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.04 (q,  $^3J=7.1$ , 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.27-1.16 (m, 12H, 4x O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>);

**$^{13}C$ -NMR** (400 MHz., DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  [ppm]): 167.7 (C=O), 167.0 (C=O), 165.2 (C=O), 164.9 (C=O), 159.6 (NH-CH=C), 150.7 (NH-CH=C), 140.5 (C-1), 133.3 (C-3), 131.2 (C-4), 130.8 (C-5), 118.6 (C-2), 116.5 (C-6), 94.2 (NH-CH=C), 89.1 (NH-CH=C), 59.8 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 59.6 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 59.0 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 58.8 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 59.5 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 49.6 (CH<sub>2</sub>-NH-), 14.3 (2C, 2x O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.2 (2C, 2x O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

\* (pH 5.2) = 2,75 Mol Natriumacetat auf ein Mol Essigsäure

7.4.3.3 Synthese des (4-Amino-2-chlor-benzyl)-carbaminsäurebenzylesters **154**

4-Aminomethyl-3-chloranilin-Dihydrochlorid **150** (0.60 g, 2.60 mmol) wird in 30 ml eines Gemisches aus THF und gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (3:1) gelöst. Anschließend wird die Reaktionsmischung im Eisbad auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt, bevor man Chlorameisensäurebenzylester (0.40 g, 2.34 mmol) gelöst in 20 ml THF langsam zutropfen lässt. Man verfolgt die Umsetzung mittels DC (Kieselgel; Cyclohexan / EtOAc 1:1;  $R_{f147}=0.51$ ) und bricht die Reaktion ab, sobald vermehrt eine Zunahme des zweifach substituierten Derivates ( $R_f=0.59$ ) beobachtet werden kann. Das THF wird unter Vakuum aus der klargelben Lösung abdestilliert, der wässrige Rückstand mit 30 ml Ethylacetat versetzt, die organische Phase mit 20 ml 1M Natriumdihydrogenphosphat-Lsg. und 20 ml Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das zäh-gelbe Öl wird in wenig EtOAc gelöst und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; EtOAc / Cyclohexan 1:1). Nach Entfernung des Fließmittels erhält man 0.35 g (46 %) eines gelben Öls, welches nach zweitägiger Aufbewahrung bei Raumtemperatur in einen kristallinen Zustand (Verbindung **154**) übergeht.

Aussehen: gelbe Kristalle;

Schmelzpunkt:  $30\text{ }^\circ\text{C}$ ;

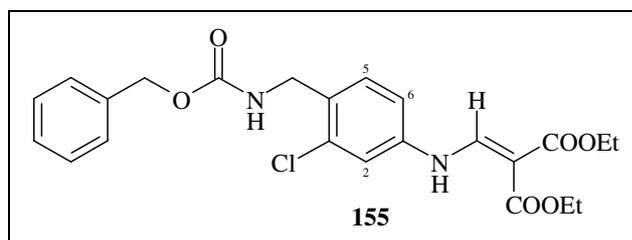
Molekulargewicht: 290.8 g/mol;

Summenformel:  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$ ;

**IR** (v): 3275(b), 3030, 2938, 1698 (b), 1594, 1454, 1397, 1217, 1046, 904  $\text{cm}^{-1}$ ;

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz., DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  [ppm] / J [Hz]): 7.60 (t,  $^3J=5.1$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{-NH-C=O}$ ), 7.35 (b, 5H, Benzyl-H), 6.98 (d,  $^3J=8.3$ , 1H, H-6), 6.60 (s, 1H, H-3), 6.48 (d,  $^3J=8.3$ , 1H, H-5), 5.28 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.04 (s, 2H, O- $\text{CH}_2$ -), 4.13 (2H, d,  $^3J=5.1$ ,  $\text{CH}_2\text{-NH-}$ );

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (400 MHz., DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  [ppm]) 156.2 (C=O), 149.1 (C-4), 137.2 (Benzyl-C), 132.4 (C-1), 129.7 (C-6), 128.3 (3C, C-2/Benzyl-C), 127.7 (2C, Benzyl-C), 122.6 (Benzyl-C), 113.6 (C-3), 112.6 (C-5), 65.3 (O- $\text{CH}_2$ ), 41.2 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ).

7.4.3.4 Synthese des 2-(4-Carbamoylsäurebenzylester-3-chlor-phenylamino-)methylmalonsäurediethylesters **155**


Die Umsetzung erfolgt analog den unter [7.2.1] beschriebenen Reaktionsbedingungen: (4-Amino-2-chlorobenzyl)-carbaminsäurebenzylester **154** (0.81 g, 2.75 mmol) wird mit EMME (0.63 g, 2.89 mmol) sowie 50 ml Toluol versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels DC (Kieselgel, Cyclohexan / EtOAc 1:1;  $R_{f148}=0.70$ ). Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das Rohprodukt mit kaltem Diethylether gewaschen und das Produkt im Vakuum getrocknet. Man erhält 1.03 g (82 %) an Verbindung **155** als weißes Pulver.

Aussehen: weißes Pulver;

Schmelzpunkt: > 300 °C;

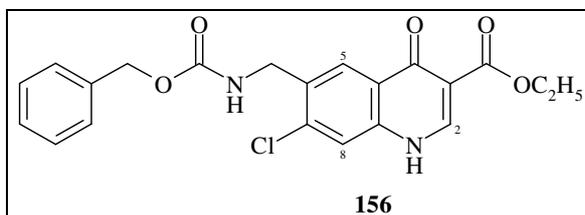
Molekulargewicht: 460.9 g/mol;

Summenformel:  $C_{23}H_{25}ClN_2O_6$ ;

**IR** (v): 3292 (s), 3063, 2978, 1681, 1639, 1597, 1521, 1344, 1093, 1025, 906  $cm^{-1}$ ;

**$^1H$ -NMR** (400 MHz., DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  [ppm] / J [Hz]): 10.62 (d,  $^3J=13.9$ , 1H, NH-CH=C), 8.35 (d,  $^3J=13.9$ , 1H, NH-CH=C), 7.85 (t,  $^3J=5.8$ , 1H, CH<sub>2</sub>-NH-C=O), 7.55 (s, 1H, H-2), 7.36-7.33 (m, 7H, H-5/H-6/Benzyl-H), 5.05 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-C<sub>benzyl</sub>), 4.26 (2H, d,  $^3J=5.8$ , CH<sub>2</sub>-NH-C=O), 4.21 (q,  $^3J=6.8$ , 2H, CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) 4.13 (q,  $^3J=6.8$ , 2H, CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) 1.26 (t,  $^3J=6.8$ , 3H, CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) 1.24 (t,  $^3J=6.8$ , 3H, CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>);

**$^{13}C$ -NMR** (400 MHz., DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  [ppm]): 167.7 (C=O), 164.9 (C=O), 156.3 (NH-C=O-O), 150.7 (NH-CH=C), 139.7 (C-1), 137.1 (Benzyl-C), 132.7 (C-3), 132.3 (C-4), 129.6 (C-5), 128.3 (2C, Benzyl-C), 127.8 (2C, Benzyl-C), 127.7 (Benzyl-C) 118.3 (C-2), 116.2 (C-6), 94.2 (NH-CH=C), 65.5 (O-CH<sub>2</sub>-C<sub>benzyl</sub>), 59.7 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 59.5 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 41.3 (CH<sub>2</sub>-NH-C=O), 14.2 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.1 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

7.4.3.5 Synthese des 6-Carbamoylsäurebenzylester-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester **156**

Verbindung **155** (0.80 g, 1.74 mmol) wird in 10 ml PhOPh gelöst und bei 220-230 °C für eine Stunde refluxiert bis kein Edukt mehr in der dünn-schichtchromatographischen Kontrolle zu erkennen ist (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat 1:1,  $R_{f_{148}}=0.70$ ). Nach Abkühlen des Reaktionsansatzes wird dieser mit Diethylether versetzt, der Niederschlag abfiltriert, mehrmals mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 0.46 g (64 %) an Verbindung **156** als weißes Pulver.

Aussehen: weißes Pulver;

Schmelzpunkt: > 300 °C;

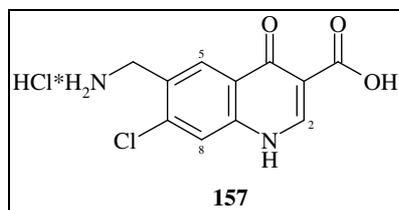
Molekulargewicht: 414.9 g/mol;

Summenformel:  $C_{21}H_{19}ClN_2O_5$ ;

**IR:** 3308, 3031, 2935, 1691, 1614, 1519, 1375, 1262, 1105, 1036, 803  $cm^{-1}$ ;

**$^1H$ -NMR** (400 MHz., DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  [ppm] / J [Hz]): 12.23 (s, 1H, NH), 8.57 (s, 1H, H-2), 8.15 (s, 1H, H-5), 8.02 (t,  $^3J=5.8$ , 1H,  $CH_2-NH-C=O$ ), 7.69 (s, 1H, H-8), 7.39-7.37 (b, 5H, Benzyl-H), 5.08 (s, 2H, O- $CH_2$ -C<sub>benzyl</sub>), 4.36 (d,  $^3J=5.8$ , 2H,  $CH_2-NH-C=O$ ), 4.22 (2H, q,  $^3J=6.8$ ,  $CO_2-CH_2-CH_3$ ), 1.28 (t,  $^3J=6.8$ , 3H,  $CO_2-CH_2-CH_3$ );

**$^{13}C$ -NMR** (400 MHz., DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  [ppm]): 172.8 (C-4), 164.4 ( $C=O-OEt$ ), 156.3 (NH- $C=O-O$ ), 145.3 (C-2), 138.5 (C-8a), 137.0 (Benzyl-C), 136.0 (C-5), 133.1 (C-5a), 128.4 (2C, Benzyl-C), 127.7 (2C, Benzyl-C), 127.5 (Benzyl-C), 125.9 (C-6), 124.4 (C-7), 118.8 (C-8), 110.3 (C-3), 65.6 (O- $CH_2$ -C<sub>benzyl</sub>), 59.7 (O- $CH_2$ -CH<sub>3</sub>), 41.6 ( $CH_2-NH-C=O$ ), 14.3 (O- $CH_2-CH_3$ )

7.4.3.6 Synthese von 7-Chlor-1,4-dihydro-6-methylamino-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-Hydrochlorid **157**


Verbindung **156** (0.35 g, 0.84 mmol) wird in 20 ml einer 10%igen NaOH-Lösung suspendiert und bei 110 °C unter Rückfluss erhitzt. Nach einer Stunde hat sich die anfängliche Suspension in eine klare Reaktionslösung verwandelt und in der Reaktionskontrolle ist zu erkennen, dass sich die Ausgangsverbindung vollständig umgesetzt hat (Kieselgel, Ethylacetat;  $R_{f48}=0.30$ ). Im weiteren Reaktionsverlauf trübt sich der Ansatz durch das Ausfallen eines Niederschlages wieder ein. Nach 36 Stunden wird der Reaktionsansatz durch Zugabe von konz. HCl-Lösung angesäuert, der weiße Niederschlag abfiltriert, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 0.15 g (62 %) an Verbindung **157** als weißes Pulver.

Ausbeute: 0.15 g;

Aussehen: weißes Pulver;

Schmelzpunkt: > 300 °C;

Molekulargewicht: 289.2 g/mol;

Summenformel:  $C_{11}H_{11}Cl_2N_2O_3$ ;

IR: 3446 (b), 3221, 3046, 2973, 1698, 1670, 1576, 1472, 1338, 1105, 942  $cm^{-1}$ ;

$^1H$ - NMR (400 MHz.,  $D_2O$  / NaOD,  $\delta$  [ppm] / J [Hz]): 8.56 (s, 1H, H-2), 8.13 (s, 1H, H-5), 7.71 (s, 1H, H-8), 3.91 (s, 2H,  $\underline{C}H_2$ -NH<sub>2</sub>);

$^{13}C$ - NMR (400 MHz.,  $D_2O$  / NaOD,  $\delta$  [ppm]): 179.1 (COO<sup>-</sup>), 174.7 (C-4), 155.5 (C-2), 151.0 (C-7), 137.3 (C-8a), 136.8 (C-6), 128.4 (C-8), 126.8 (C-5), 120.0 (C-5a), 110.8 (C-3), 56.7 ( $\underline{C}H_2$ -NH<sub>2</sub>).

## 8 Anhang

### 8.1 Überblick synthetisierter Verbindungen

- 1 2-(4-Fluor-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester
- 2 2-(3-Fluor-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester
- 3 2-(2-Fluor-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester
- 4 2-(4-Trifluormethyl-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester
- 5 2-(3-Trifluormethyl-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester
- 6 2-(2-Trifluormethyl-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester
- 7 2-(4-Cyano-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester
- 8 2-(3-Cyano-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester
- 9 2-(3-Chlor,4-cyano-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester
- 10 Anilinomethylenmalonsäurediethylester
- 11 2-(4-Carbamoyl-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester
- 12 2-(4-Aminomethyl-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester
- 13 2-(2-Methoxy-4-nitro-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester
- 14 2-(4-Chlor-3-nitro-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester
- 15 2-(3-Chlor,4-fluor-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester
- 16 2-(2,3-Dichlor-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester
- 17 2-[(Phenyl-oxo-)phenylamino-]methylenmalonsäurediethylester
- 18 2-(2-Hydroxymethyl-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester
- 19 2-(4-Carboxyl,3-hydroxy-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester
- 20 6-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester
- 21 5-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester
- 22 7-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester
- 23 8-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester
- 24 1,4-Dihydro-4-oxo-6-trifluormethyl-chinolin-3-carbonsäureethylester
- 25 1,4-Dihydro-4-oxo-5-trifluormethyl-chinolin-3-carbonsäureethylester
- 26 1,4-Dihydro-4-oxo-7-trifluormethyl-chinolin-3-carbonsäureethylester
- 27 8-Trifluormethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester
- 28 6-Cyano-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester
- 29 5-Cyano-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester
- 30 7-Cyano-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester
- 31 7-Chlor-6-cyano-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester
- 32 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester
- 35 1,4-Dihydro-8-methoxy-6-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester
- 36 6-Chlor-1,4-dihydro-5-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester
- 37 6-Chlor-1,4-dihydro-7-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester
- 38 5-Chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester
- 39 7-Chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester
- 40 7,8-Dichlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester
- 44 6-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure
- 45 5-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure
- 46 7-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure
- 47 8-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure

- 48 1,4-Dihydro-4-oxo-6-trifluormethyl-chinolin-3-carbonsäure  
49 1,4-Dihydro-4-oxo-7-trifluormethyl-chinolin-3-carbonsäure  
50 1,4-Dihydro-4-oxo-8-trifluormethyl-chinolin-3-carbonsäure  
51 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3,6-dicarbonensäure  
52 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3,5-dicarbonensäure  
53 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3,7-dicarbonensäure  
54 7-Chlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3,6-dicarbonensäure  
55 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure  
56 6-Chlor-1,4-dihydro-5-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure  
57 5-Chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure  
58 7-Chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure  
59 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester  
60 1-Ethyl-8-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester  
61 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-6-trifluormethyl-chinolin-3-carbonsäureethylester  
62 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-7-trifluormethyl-chinolin-3-carbonsäureethylester  
63 6-Cyano-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester  
64 5-Cyano-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester  
65 7-Cyano-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester  
66 7-Chlor-6-(ethylcarboxyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester  
67 1-Ethyl-1,4-dihydro-8-methoxy-6-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester  
68 6-Chlor-1-ethyl-1,4-dihydro-5-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester  
69 6-Chlor-1-ethyl-1,4-dihydro-7-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester  
70 7-Chlor-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester  
71 N-(4-Fluorphenyl)acetamid  
72 N-(3-Fluorphenyl)acetamid  
73 N-(2-Fluorphenyl)acetamid  
74 N-(4-Trifluorphenyl)acetamid  
75 N-(3-Trifluorphenyl)acetamid  
76 N-Ethyl-4-fluoranilin  
77 N-Ethyl-3-fluoranilin  
78 N-Ethyl-2-fluoranilin  
79 N-Ethyl-3-trifluoranilin  
80 N-Ethyl-2-trifluoranilin  
81 2-((Ethyl(4-fluorphenyl)amino)methylen)malonsäurediethylester  
82 2-((Ethyl(2-fluorphenyl)amino)methylen)malonsäurediethylester  
83 2-((Ethyl(3-trifluorphenyl)amino)methylen)malonsäurediethylester  
85 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure  
86 1-Ethyl-8-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure  
87 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-6-trifluormethyl-chinolin-3-carbonsäure  
88 1-Ethyl-1,4-dihydro-7-trifluormethyl-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure  
89 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3,6-dicarbonensäure  
90 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3,5-dicarbonensäure  
91 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3,7-dicarbonensäure  
92 7-Chlor-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3,6-dicarbonensäure  
93 7-Chlor-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure  
94 N-(Benzyl)-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid  
95 N-(Benzyl)-4-oxo-6-trifluomethyl-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid  
96 N-(Benzyl)-4-oxo-7-trifluormethyl-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid  
97 N-(Cyclopropylmethyl)-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid  
98 N-(Cyclopropylmethyl)-4-oxo-7-trifluormethyl-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid

- 99 6-Chlor-5-nitro-*N*-(2-pyridinylmethyl)-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid  
100 *N*-(Propyl)-4-(propylamin)-7-trifluormethyl-chinolin-3-carboxamid  
101 *N*-(Benzyl)-4-(benzylamin)-7-trifluormethyl-4-oxo-chinolin-3-carboxamid  
102 *N*-(4-Hydroxymethylphenyl)-(4-hydroxymethyl-phenylamin)-7-trifluormethyl-4-oxo-chinolin-3-carboxamid  
103 4-(Propylamin)-7-trifluormethyl-chinolin-3-carbonsäure  
104 4-(Benzylamin)-7-trifluormethyl-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure  
105 *N*-(4-Aminobenzyl)-1-ethyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid  
106 *N*-(4-Aminobenzyl)-1-ethyl-4-oxo-6-trifluormethyl-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid  
107 *N*-(Cyclopropylmethyl)-1-ethyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid  
108 *N*-(Cyclopropylmethyl)-1-ethyl-4-oxo-6-trifluormethyl-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid  
109 1-Ethyl-6-fluor-4-oxo-*N*-(2-pyridinylmethyl)-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid  
110 1-Ethyl-4-oxo-*N*-(2-pyridinylmethyl)-6-trifluor-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid  
111 1-Ethyl-*N*-(2-methoxybenzyl)-4-oxo-6-trifluor-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamide  
112 7-Chlor-1-ethyl-6-fluor-*N*-(2-methoxybenzyl)-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid  
113 *N*-(4-Chlorbenzyl)-1-ethyl-4-oxo-7-trifluormethyl-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid  
114 *N*-(3-Chlor,4-fluorphenyl)-1-ethyl-4-oxo-7-trifluormethyl-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid  
115 1-Ethyl-*N*-(2-hydroxymethylbenzyl)-4-oxo-7-trifluormethyl-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid  
116 1-Ethyl-*N*-(4-piperidinylmethyl)-4-oxo-7-trifluormethyl-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid  
117 7-(4-Carbamoyl-piperidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure  
118 7-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl)-1-ethyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure  
119 7-(4-Carbamoyl-piperidin-1-yl)-*N*-(2,4-dichlorbenzyl)-1-cyclopropyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid  
120 *N*-(2,4-dichlorbenzyl)-7-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl)-1-ethyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxamid  
121 2,4-Dichlor-5-fluorbenzoylessigsäureethylester  
122 2,4-Dichlor-5-fluor-benzoyl)-3-ethoxyacrylsäureethylester  
123 3-(2-Fluorphenylamino)-2-(2,4-dichlor-5-fluor-benzoyl)-acrylsäure-ethylester  
124 3-(4-Fluorphenylamino)-2-(2,4-dichlor-5-fluor-benzoyl)-acrylsäure-ethylester  
125 1-(4-Fluorphenylamino)-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester  
126 1-(2-Fluorphenylamino)-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester  
127 1-(4-Fluorphenylamino)-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure  
128 1-(2-Fluorphenylamino)-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure  
129 1-(2-Fluorphenylamino)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-piperazinyl-chinolin-3-carbonsäure  
130 2-Methyl-5-nitro-essigsäurephenylester  
131 2-Brommethyl-5-nitro-essigsäurephenylester  
137 4-Amino-2-hydroxybenzamid  
138 5-Amino-2-aminomethylphenoldihydrochlorid  
139 4-*tert.*-Butoxycarbonylamino-2-hydroxybenzoesäure  
140 (4-Benzylcarbamoyl-3-hydroxy-phenyl)-carbaminsäure-*tert.*-butylester  
141 4-Amino-*N*-benzyl-2-hydroxybenzamid  
143 (4-Benzylcarbamoyl-3-benzyloxy-phenyl)-carbaminsäure-*tert.*-butylester  
144 4-Amino-*N*-benzyl-2-benzyloxybenzamid  
150 4-Aminomethyl-3-chlor-phenylamindihydrochlorid  
153 3-[4-(2,2-Bis-ethoxycarbonyl-vinylamino)-2-hydroxy-benzylamino]-2-ethoxycarbonyl-acrylsäureethylester  
154 (4-Amino-2-chlor-benzyl)-carbaminsäurebenzylester  
155 2-(4-Carbamoylsäurebenzylester-3-chlor-phenylamino-)methylenmalonsäurediethylester  
156 6-Carbamoylsäurebenzylester-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester  
157 7-Chlor-1,4-dihydro-6-methylamino-4-oxo-chinolin-3-carbonsäurehydrochlorid

## 8.2 HPLC-Methoden

Angewandte HPLC-Methoden zur präparativen Auftrennung der bestrahlten Produktcocktails:

### Produktcocktail C\*1

Mobile Phase: H<sub>2</sub>O (A) / MeOH (B)

Methode: A/B (33:67) für 10 min, A/B (20/80) für 4 min, A/B (33/67) für 2 min. Flussrate: 20 ml/min.

### Produktcocktail C\*2

Mobile Phase: H<sub>2</sub>O (A) / MeOH (B)

Methode: A/B (35:65) für 8 min, A/B (20/80) für 10 min, A/B (35/65) für 2 min. Flussrate: 20 ml/min.

### Produktcocktail C\*4

Mobile Phase: H<sub>2</sub>O (A) / MeOH (B)

Methode: A/B (30:70) für 5 min, Flussrate 18 ml/min, A/B (20/80) für 2 min, Flussrate 21 ml/min, A/B (20/80) für 7 min, Flussrate 21 ml/min, A/B (30/70) für 2 min. Flussrate: 18 ml/min.

### Produktcocktail C\*5

Mobile Phase: H<sub>2</sub>O (A) / MeOH (B)

Methode: A/B (35:65) für 5 min, A/B (20/80) für 7 min, A/B (35/65) für 4 min, Flussrate: 20 ml/min.

### Produktcocktail C\*6

Mobile Phase: H<sub>2</sub>O (A) / MeOH (B)

Methode: A/B (20:80) für 15 min, Flussrate: 20 ml/min.

### 8.3 Literaturverzeichnis

- [1] G. Y. Leshner, E. J. Froelich, M. D. Gruett, J. H. Bailey, R. P. Brundage, 1,8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents, *J Med Chem* **1962**, 5, 1063-1065.
- [2] U. Holzgrabe, A. Bechthold, Paradigmenwechsel in der Entwicklung antiinfektiver Chemotherapeutika, *Chemotherapie Journal* **1999**, 2, 69-78.
- [3] H. Burgmann, Chinolone 2007 - Ein Update, *Antibiotika Monitor* **2006**, 6; [http://www.antibiotikamonitor.at/06\\_6/06\\_6\\_02.htm](http://www.antibiotikamonitor.at/06_6/06_6_02.htm).
- [4] H. Kresse, M. J. Belsey, H. Rovini, The antibacterial drugs market, *Nat Rev Drug Discov* **2007**, 6, 19-20.
- [5] L. A. Mitscher, Bacterial topoisomerase inhibitors: quinolone and pyridone antibacterial agents, *Chem Rev* **2005**, 105, 559-592.
- [6] M. I. Andersson, A. P. MacGowan, Development of the quinolones, *J Antimicrob Chemother* **2003**, 51, Suppl. S1, 1-11.
- [7] F. Van Bambeke, J.-M. Michot, J. Van Eldere, P. M. Tulkens, Quinolones in 2005: an update, *Clin Microbiol Infect* **2005**, 11, 256-280.
- [8] F. Sörgel, J. Bullita, M. Kinzig-Schippers, Pharmakokinetik der Chinolone, *Pharm Unserer Zeit* **2001**, 5, 418-428.
- [9] T. Lu, X. Zhao, K. Drlica, Gatifloxacin activity against quinolone-resistant gyrase: allele-specific enhancement of bacteriostatic and bactericidal activities by the C-8-methoxy group, *Antimicrob Agents Chemother* **1999**, 43, 2969-2974.
- [10] R. Kishii, M. Takei, H. Fukuda, K. Hayashi, M. Hosaka, Contribution of the 8-methoxy group to the activity of gatifloxacin against type II topoisomerases of *Streptococcus pneumoniae*, *Antimicrob Agents Chemother* **2003**, 47, 77-81.
- [11] S. Noviello, F. Ianniello, S. Leone, S. Esposito, Comparative activity of garenoxacin and other agents by susceptibility and time-kill testing against *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* and respiratory pathogens, *J Antimicrob Chemother* **2003**, 52, 869-872.

- [12] <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/garenoxacinmesylate/H-747-WQ&A-de.pdf>
- [13] M. E. Jones, I. A. Critchley, J. A. Karlowsky, R. S. Blosser-Middleton, F.-J. Schmitz, C. Thornsberry, D. F. Sahn, In vitro activities of novel nonfluorinated quinolones PGE 9262932 and PGE 9509924 against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* with defined mutations in DNA gyrase and topoisomerase IV, *Antimicrob Agents Chemother* **2002**, 46, 1651-1657.
- [14] S. Roychoudhury, C. E. Catrenich, E. J. McIntosh, H. D. McKeever, K. M. Makin, P. M. Koenigs, B. Ledoussal, Quinolone resistance in Staphylococci: activities of new nonfluorinated quinolones against molecular targets in whole cells and clinical isolates, *Antimicrob Agents Chemother* **2001**, 45, 1115–1120.
- [15] K. G. Naber, D. Adam, A. Bauernfeind, T. Bergan, I. Braveny, W. Christ, B. Drewelow, W. Graninger, H. Grimm, H. Grobecker, E. Halle, D. Höffler, H. Lode, G. Maschmeyer, F. Sörgel, R. Stahlmann, U. Ullmann, H. Wacha, B. Wiedemann, Einteilung der Fluorchinolone, *Chemotherapie Journal* **1998**, 2, 66-68; zuletzt überarbeitet Mai 2004, <http://www.zct-berlin.de/chinolone.html>.
- [16] O. A. Mascaretti, Inhibitors of DNA gyrase and topoisomerase IV – quinolones. In: Bacteria versus antibacterial agents, American Society for Microbiology, Washington **2003**, 295-309.
- [17] S. M. Hamdan, B. Marintcheva, T. Cook, S.-J. Lee, S. Tabor, C. C. Richardson, A unique loop in T7 DNA polymerase mediates the binding of helicase-primase, DNA binding protein, and processivity factor, *Proc Natl Acad Sci U S A* **2005**, 102, 5096-5101.
- [18] J. C. Wang, Interaction between DNA and an Escherichia coli protein  $\omega$ , *J Mol Biol* **1971**, 55, 523-533.
- [19] J. J. Champoux, DNA topoisomerases: structure, function and mechanism, *Annu Rev Biochem* **2001**, 70, 369-413.
- [20] C. Ullsperger, N. R. Cozzarelli, Contrasting enzymatic activities of topoisomerase IV and DNA gyrase from *Escherichia coli*, *J Biol Chem* **1996**, 271, 31549-31555.
- [21] L. L. Silver, Multi-targeting by monotherapeutic antibacterials, *Nat Rev Drug Discov* **2007**, 6, 41-55.

- [22] M. Couturier, E. M. Bahassi, L. Van Melderen, Bacterial death by DNA gyrase poisoning, *Trends Microbiol* **1998**, 6, 269-275.
- [23] F. M. Barnard, A. Maxwell, Interaction between DNA gyrase and quinolones: effects of alanine mutations at GyrA subunit residues Ser(83) and Asp(87), *Antimicrob Agents Chemother* **2001**, 45, 1994-2000.
- [24] H. Peng, K. J. Marians, The interaction of *Escherichia coli* topoisomerase IV with DNA, *J Biol Chem* **1995**, 270, 25286-25290.
- [25] C. J. R. Willmott, A. Maxwell, A single point mutation in the DNA gyrase A protein greatly reduces binding of fluoroquinolones to the gyrase-DNA complex, *Antimicrob Agents Chemother* **1993**, 37, 126-127.
- [26] J. Heddle, A. Maxwell, Quinolone-binding pocket of DNA gyrase: role of GyrB, *Antimicrob Agents Chemother* **2002**, 46, 1805-1815.
- [27] S. C. Kampranis, A. Maxwell, The DNA gyrase-quinolone complex, *J Biol Chem* **1998**, 273, 22615-22626.
- [28] I. Laponogov, M. K. Sohi, D. A. Veselkov, K-S. Pan, R. Sawhney, A. W. Thompson, K. E. McAuley, L. M. Fisher, M. R. Sanderson, Structural insight into the quinolone-DNS cleavage complex of type IIA topoisomerases, *Nat Struc Mol Biol* 2009, 16, 6, 667-669.
- [29] F. Mueller-Planitz, D. Herschlag, Interdomain communication in DNA topoisomerase II. DNA binding and enzyme activation, *J Biol Chem* **2006**, 281, 23395-23404.
- [30] S. C. Kampranis, A. Maxwell, Conformational changes in DNA gyrase revealed by limited proteolysis, *J Biol Chem* **1998**, 273, 22606-22614.
- [31] V. E. Anderson, R. P. Zaniewski, F. S. Kaczmarek, T. D. Gootz, N. Osheroff, Quinolones inhibit DNA religation mediated by *Staphylococcus aureus* topoisomerase IV, *J Biol Chem* **1999**, 274, 35927-35932.
- [32] K. Drlica, Mechanism of fluoroquinolone action, *Curr Opin Microbiol* **1999**, 2, 504-508.
- [33] B. Wiedemann, P. Heisig, Bakterielle Resistenz gegenüber Chinolonen (Ciprofloxacin), *Chemotherapie Journal* **1999**, 3, 99-107.

- [34] K. Drlica, M. Malik, R. J. Kerns, X. Zhao, Quinolone-mediated bacterial death, *Antimicrob Agents Chemother* **2008**, 52, 385-392.
- [35] K. Poole, Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in gram-negative bacteria, *Antimicrob Agents Chemother* **2000**, 44, 2233–2241.
- [36] X-Z. Li, D. M. Livermore, H. Nikaido, Role of efflux pump(s) in intrinsic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: resistance to tetracycline, chloramphenicol, and norfloxacin, *Antimicrob Agents Chemother* **1994**, 38, 1732-1741.
- [37] L. Martínez-Martínez, A. Pascual, G. A. Jacoby, Quinolone resistance from a transferable plasmid, *Lancet* **1998**, 351, 797–799.
- [38] X-Z. Li, Quinolone resistance in bacteria: emphasis on plasmid-mediated mechanism, *Int J Antimicrob Agents* **2005**, 25, 453-463.
- [39] J. M. Rodríguez-Martínez, C. Velasco, A. Briales, I. García, M. C. Conejo, A. Pascual, Qnr-like pentapeptide repeat proteins in gram-positive bacteria, *J Antimicrob Chemother* **2008**, 61, 1240-1243.
- [40] A. Robicsek, G. A. Jacoby, D. C. Hooper, The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance, *Lancet Infect Dis* **2006**, 6, 629-640.
- [41] A. Robicsek, J. Strahilevitz, G. A. Jacoby, M. Macielag, D. Abbanat, C. H. Park, K. Bush, D. C. Hooper, Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase, *Nat Med* **2006**, 12, 83-88.
- [42] Malaria & children - Progress in intervention coverage, Unicef **2007**;  
[http://www.unicef.de/fileadmin/content\\_media/presse/fotomaterial/Malaria/Malaria\\_0831.pdf](http://www.unicef.de/fileadmin/content_media/presse/fotomaterial/Malaria/Malaria_0831.pdf)
- [43] J. Wiesner, R. Ortmann, H. Jomaa, M. Schlitzer, Neue Antimalaria-Wirkstoffe, *Angew Chem* **2003**, 115, 5432-5451.
- [44] T. Gulder, Neuartige Wirkstoffe gegen Infektionskrankheiten: N,C-gekuppelte Naphthylisochinolin-Alkaloide, Dissertation **2008**, URN: urn:nbn:de:bvb:20-opus-26771.
- [45] G. Bringmann, F. Pokorny, The naphthylisoquinoline alkaloids, In: G. A. Cordell (ed.), *The alkaloids*, Academic Press, New York **1995**, vol. 46, 127–271.

- [46] G. François, G. Timperman, W. Eling, L. A. Assi, J. Holenz, G. Bringmann, Naphthylisoquinoline alkaloids against malaria: evaluation of the curative potentials of dioncophylline C and dioncopeltine A against *Plasmodium berghei* in vivo, *Antimicrob Agents Chemother* **1997**, 41, 2533-2539.
- [47] G. Bringmann, V. Hoerr, U. Holzgrabe, A. Stich, Antitrypanosomal naphthylisoquinoline alkaloids and related compounds, *Pharmazie* **2003**, 58, 343-346.
- [48] A. Ponte-Sucre, J. H. Faber, T. Gulder, I. Kajahn, S. E. H. Pedersen, M. Schultheis, G. Bringmann, H. Moll, Activities of naphthylisoquinoline alkaloids and synthetic analogs against *Leishmania major*, *Antimicrob Agent Chemother* **2007**, 51, 188-194.
- [49] G. Bringmann, A. Hamm, C. Günther, M. Michel, R. Brun, V. Mudogo, Ancistroalaines A and B, two new bioactive naphthylisoquinolines, and related naphthoic acids from *Ancistrocladus ealaensis*, *J Nat Prod* **2000**, 63, 1465-1470.
- [50] G. Bringmann, K. Messer, R. Brun, V. Mudogo, Ancistrocongolines A-D, new naphthylisoquinoline alkaloids from *Ancistrocladus congolensis*, *J Nat Prod* **2002**, 65, 1096-1101.
- [51] G. Bringmann, T. Gulder, T. A. M. Gulder, Asymmetric Synthesis of Biaryls by the 'Lactone Method', In: M. Christmann, S. Bräse (eds.), *Asymmetric Synthesis - The Essentials*, Wiley VCH, Weinheim **2007**, 246-250.
- [52] G. Bringmann, J. Hinrichs, K. Peters, E-M. Peters, Synthesis of a chiral arylferrocenyl ligand, by intramolecular coupling to a biaryl-related lactone, *J Org Chem* **2001**, 66, 629-632.
- [53] G. Bringmann, R-M. Pfeifer, P. Schreiber, K. Hartner, N. Kocher, R. Brun, K. Peters, E-M. Peters, M. Breuning, Synthesis and antitrypanosomal activity of 2-aminomethyl-1-(2-oxyphenyl)naphthalenes, *Tetrahedron* **2004**, 60, 6335-6344.
- [54] G. Bringmann, R. Brun, M. Kaiser, S. Neumann, Synthesis and antiprotozoal activities of simplified analogs of naphthylisoquinoline alkaloids, *Eur J Med Chem* **2008**, 43, 32-42.

- [55] K. F. Schwedhelm, M. Horstmann, J. H. Faber, Y. Reichert, G. Bringmann, C. Faber, The novel antimalarial compound dioncophylline C forms a complex with heme in solution, *ChemMedChem* **2007**, 2, 541-548.
- [56] N. Stiefl, G. Bringmann, C. Rummey, K. Baumann, Evaluation of extended parameter sets for the 3D-QSAR technique MaP: implications for interpretability and model quality exemplified by antimalarially active naphthylisoquinoline alkaloids, *J Comput Aided Mol Des* **2003**, 17, 347-365.
- [57] N. Mahmoudi, L. Ciceron, J-F. Franetich, K. Farhati, O. Silvie, W. Eling, R. Sauerwein, M. Danis, D. Mazier, F. Derouin, In vitro activities of 25 quinolones and fluoroquinolones against liver and blood stage *Plasmodium* spp., *Antimicrob Agents Chemother* **2003**, 47, 2636-2639.
- [58] C. D. Goodman, V. Su, G. I. McFadden, The effects of anti-bacterials on the malaria parasite *Plasmodium falciparum*, *Mol Biochem Parasitol* **2007**, 152, 181-191.
- [59] S. Pukrittayakamee, R. Clemens, A. Chantira, A. Nontprasert, T. Luknam, S. Looareesuwan, N. J. White, Therapeutic responses to antibacterial drugs in vivax malaria, *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2001**, 95, 524-528.
- [60] G. Watt, G. D. Shanks, M. D. Edstein, K. Pavanand, H. K. Webster, S. Wechgritaya, Ciprofloxacin treatment of drug-resistant falciparum malaria, *J Infect Dis* **1991**, 164, 602-604.
- [61] S. Krishna, T. M. E. Davis, P. C. Y. Chan, R. A. Wells, K. J. H. Robson, Ciprofloxacin and malaria, *Lancet* **1988**, 331, 1231-1232.
- [62] S. M. Sultan, F-E. O. Suliman, Flow injection spectrophotometric determination of the antibiotic ciprofloxacin in drug formulations, *Analyst* **1992**, 117, 1523-1526.
- [63] Z. I. Cabantchik, S. Moody-Haupt, V. R. Gordeuk, Iron chelators as anti-infectives; malaria as a paradigm, *FEMS Immunol Med Microbiol* **1999**, 26, 289-298.
- [64] B. Pradines, C. Rogier, T. Fusai, J. Mosnier, W. Daries, E. Barret, D. Parzy, In vitro activities of antibiotics against *Plasmodium falciparum* are inhibited by iron, *Antimicrob Agents Chemother* **2001**, 45, 1746-1750.
- [65] „Marie Curie“. In: Wikipedia, Die freie Enzyklopädie. Bearbeitungsstand: 18. Januar 2010, 18:04 UTC. URL: [http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Marie\\_Curie&oldid=69492695](http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Marie_Curie&oldid=69492695).

- [66] W. Stolz (es.), *Radioaktivität: Grundlagen- Messung- Anwendungen*, Teubner Verlag, Wiesbaden **2005**.
- [67] P. Curie, A. Debierne. Sur la radio-activité induite et les gaz activés par le radium, *Compt. Rend* **1901**, 132,768–770.
- [68] K. H. Lieser (ed.), *Einführung in die Kernchemie*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1991**.
- [69] P. Horsch, Einfluss der Sterilisation mit Elektronen- und  $\gamma$ -Strahlen auf die Stabilität der Arzneistoffe Trifluorothymidin, Fluorometholon und Chloramphenicol, Diss ETH Nr. 14320 Zürich **2001**.
- [70] P. Kapcová, Biologische Untersuchungen zu Inhibitoren der Acetylcholinesterase und Erzeugung von neuen Leitstrukturen mittels "Random Chemistry", Dissertation, Würzburg **2004**.
- [71] U. Kessler, Random synthesis and biological characterisation of nucleosid analogues - New perspectives for drug discovery, Dissertation *ETHZ* No.13592, Zürich **2000**.
- [72] P. Kapková, E. Heller, M. Unger, G. Folkers, U. Holzgrabe, Random Chemistry as a New Tool for the Generation of Small Compound Libraries: Development of a New Acetylcholinesterase Inhibitor, *J Med Chem* **2005**, 48, 7496–7499.
- [73] E. Kugelman, U. Holzgrabe, Generation of small-compound libraries via random chemistry by Fentons´ s reagent, *ARKIVOC* **2008**, XI, 247-255.
- [74] P. Kapková, E. Heller, E. Kugelman, J. Faber, G. Bringmann, U. Kessler, G. Folkers, U. Holzgrabe, Random Chemistry as a New Tool for the Generation of Small-Compound Libraries, *Arch Pharm Chem Life Sci* **2005**, 339, 489-497.
- [75] D. E. Griffin, Measles virus. In: D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin, R. A. Lamb, M. A. Martin, S. E. Straus (eds.), *Fields Virology*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia **2001**, 1401-1442.
- [76] J. Goldberger, J. F. Anderson, An experimental demonstration of the presence of the virus of measles in the mixed buccal and nasal secretions, *JAMA* **1911**, 57, 476-478.
- [77] [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/diseases/GS\\_Measles.pdf](http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/GS_Measles.pdf)

- [78] <http://www.who.int/infectious-disease-report/pages/graph5.htmlx>
- [79] Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Masern im Jahr 2005 und Ausbrüche in Baden-Württemberg und Nordrhein-Westfalen in der ersten Hälfte des Jahres 2006, *Epidem. Bulletin* **2006**, 27; 205-214 ([http://www.gpk.de/downloadp/STIKO\\_Bulletin27\\_060707\\_Masern2005.pdf](http://www.gpk.de/downloadp/STIKO_Bulletin27_060707_Masern2005.pdf)).
- [80] D. Falke, Paramyxo-Viren, In: H. Hahn, D. Falke, S. H. E. Kaufmann, U. Ullmann (eds.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, Springer Berlin Heidelberg **2005**, S. 544-555.
- [81] A. L. Forni, N. W. Schluger, R. B. Roberts, Severe measles pneumonitis in adults: evaluation of clinical characteristics and therapy with intravenous ribavirin, *Clin Infect Dis* **1994**, 19, 454-462.
- [82] G. Löffler, P. E. Petrides, P. C. Heinrich (eds.), *Biochemie und Pathobiochemie*, Springer Berlin Heidelberg **2007**.
- [83] T. Duke, C. S. Mgone, Measles: not just another viral exanthem, *Lancet* **2003**, 361, 763-773.
- [84] D. Falke, Paramyxo-Viren In: S. Modrow, D. Falke, U. Truyen, Molekulare Virologie, *Spektrum Akademischer Verlag* **1998**, S. 265-299.
- [85] D. Gerlier, G. Varior-Krishnan, P. Devaux, CD46-mediated measles virus entry: a first key to host-range specificity, *Trends Microbiol* **1995**, 3, 338-345.
- [86] R. A. Lamb, R. G. Paterson, T. S. Jardetzky, Paramyxovirus membrane fusion: lessons from the F and HN atomic structures, *Virology* **2006**, 344, 30-37.
- [87] L. A. Colf, Z. S. Juo, K. C. Garcia, Structure of the measles virus hemagglutinin, *Nat Struct Mol Biol* **2007**, 14, 1227-1228.
- [88] R. A. Lamb, Paramyxovirus fusion: a hypothesis for changes, *Virology* **1993**, 197, 1-11.
- [89] H. Tatsuo, N. Ono, K. Tanaka, Y. Yanagi, SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus, *Nature* **2000**, 406, 893-897.
- [90] T. Seya, Human regulator of complement activation (RCA) gene family proteins and their relationship to microbial infection, *Microbiol Immunol* **1995**, 39, 295-305.

- [91] M. Manchester, D. Naniche, T. Stehle, CD46 as a measles receptor: form follows function, *Virology* **2000**, 274, 5-10.
- [92] T. Seya, A. Hirano, M. Matsumoto, M. Nomura, S. Ueda, Human membrane cofactor protein (MCP, CD46): multiple isoforms and functions, *Int J Biochem Cell Biol* **1999**, 31, 1255-1260.
- [93] M. Manchester, G. F. Rall, Model systems: transgenic mouse models for measles pathogenesis, *Trends Microbiol* **2001**, 9, 19-23.
- [94] B. Crimeen-Irwin, S. Ellis, D. Christiansen, M. J. Ludford-Menting, J. Milland, M. Lanteri, B. E. Loveland, D. Gerlier, S. M. Russell, Ligand binding determines whether CD46 is internalized by clathrin-coated pits or macropinocytosis, *J Biol Chem* **2003**, 278, 46927-46937.
- [95] S. P. Sidorenko, E. A. Clark, The dual-function CD150 receptor subfamily: the viral attraction, *Nature* **2004**, 4, 19-24.
- [96] R. E. Dutch, T. S. Jardetzky, R. A. Lamb, Virus membrane fusion proteins: biological machines that undergo a metamorphosis, *Biosci Rep* **2000**, 20, 597-612.
- [97] H-S. Yin, X. Wen, R. G. Paterson, R. A. Lamb, T. S. Jardetzky, Structure of the parainfluenza virus 5 F protein in its metastable, prefusion conformation, *Nature* **2006**, 439, 38-44.
- [98] D. M. Lambert, S. Barney, A. L. Lambert, K. Guthrie, R. Medinas, D. E. Davis, T. Bucy, J. Erickson, G. Merutka, S. R. Petteway, Peptides from conserved regions of paramyxovirus fusion (F) proteins are potent inhibitors of viral fusion, *Proc Natl Acad Sci USA* **1996**, 93, 2186-2191.
- [99] C. D. Richardson, P. W. Choppin, Oligopeptides that specifically inhibit membrane fusion by paramyxoviruses: studies on the site of action, *Virology* **1983**, 131, 518-532.
- [100] R. K. Plemper, A. L. Hammond, Inhibition of membrane fusion as a target for antiviral therapy, *Antiinfective Agents Med Chem* **2007**, 6, 248-262.
- [101] C. Cianci, D. R. Langley, D. D. Dischino, Y. Sun, K-L. Yu, A. Stanley, J. Roach, Z. Li, R. Dalterio, R. Colonno, N. A. Meanwell, M. Krystal, Targeting a binding

- pocket within the trimer-of-hairpins: small-molecule inhibition of viral fusion, *Proc Natl Acad Sci USA* **2004**, 101, 15046-15051.
- [102] N. A. Meanwell, M. Krystal, Respiratory syncytial virus: recent progress towards the discovery of effective prophylactic and therapeutic agents, *Drug Discov Today* **2000**, 5, 241-252.
- [103] T. Hashiguchi, M. Kajikawa, N. Maita, M. Takeda, K. Kuroki, K. Sasaki, D. Kohda, Y. Yanagi, K. Maenaka, Crystal structure of measles virus hemagglutinin provides insight into effective vaccines, *Proc Natl Acad Sci USA* **2007**, 104, 19535-19540.
- [104] K. Johansson, J-M. Bourhis, V. Campanacci, C. Cambillau, B. Canard, S. Longhi, Crystal structure of the measles virus phosphoprotein domain responsible for the induced folding of the C-terminal domain of the nucleoprotein, *J Biol Chem* **2003**, 278, 44567-44573.
- [105] J. M. Casasnovas, M. Larvie, T. Stehle, Crystal structure of two CD46 domains reveals an extended measles virus-binding surface, *EMBO J* **1999**, 18, 2911-2922.
- [106] L. Chen, J. J. Gorman, J. McKimm-Breschkin, L. J. Lawrence, P. A. Tulloch, B. J. Smith, P. M. Colman, M. C. Lawrence, The structure of the fusion glycoprotein of Newcastle disease virus suggests a novel paradigm for the molecular mechanism of membrane fusion, *Structure* **2001**, 9, 255-266.
- [107] R. K. Plemper, R. W. Compans, Mutations in the putative HR-C region of the measles virus F<sub>2</sub> glycoprotein modulate syncytium formation, *J Virol* **2003**, 77, 4181-4190.
- [108] R. K. Plemper, A. S. Lakdawala, K. M. Gernert, J. P. Snyder, R. W. Compans, Structural features of paramyxovirus F protein required for fusion initiation, *Biochem* **2003**, 42, 6645-6655.
- [109] R. K. Plemper, K. J. Erlandson, A. S. Lakdawala, A. Sun, A. Prussia, J. Boonsombat, E. Aki-Sener, I. Yalcin, I. Yildiz, O. Temiz-Arpaci, B. Tekiner, D. C. Liotta, J. P. Snyder, R. W. Compans, A target site for template-based design of measles virus entry inhibitors, *Proc Natl Acad Sci USA* **2004**, 101, 5628-5633.
- [110] R. K. Plemper, J. Doyle, A. Sun, A. Prussia, L-T. Cheng, P. A. Rota, D. C. Liotta, J. P. Snyder, R. W. Compans, Design of a small-molecule entry inhibitor with

- activity against primary measles virus strains, *Antimicrob Agents Chemother* **2005**, 49, 3755-3761.
- [111] K. B. Chua, K. J. Goh, K. T. Wong, A. Kamarulzaman, P. S Tan, T. G. Ksiazek, S. Zaki, G. Paul, S. Lam, C. Tan, Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia, *Lancet* **1999**, 354, 1257-1259.
- [112] C. T. Tan, K. T. Wong, Nipah encephalitis outbreak in Malaysia, *Ann Acad Med Singapore* **2003**, 32, 112-117.
- [113] V. P. Hsu, M. J. Hossain, U. D. Parashar, M. M. Ali, T. G. Ksiazek, I. Kuzmin, M. Niezgodna, C. Rupprecht, J. Bresee, R. F. Breiman, Nipah virus encephalitis reemergence, Bangladesh, *Emerg Infect Dis* **2004**, 10, 2082-2087.
- [114] A. W. Mounts, H. Kaur, U. D. Parashar, T. G. Ksiazek, D. Cannon, J. T. Arokiasamy, L. J. Anderson, M. S. Lye, A cohort study of health care workers to assess nosocomial transmissibility of Nipah virus, Malaysia 1999, *J Infect Dis* **2001**, 183, 810-813.
- [115] G. Anquetin, J. Greiner, P. Vierling, Quinolone-based drugs against *Toxoplasma gondii* and *Plasmodium spp*, *Curr Drug Targets Infect Disord* **2005**, 5, 3, 227-245.
- [116] J. Keisner, C. Burri, Evaluation of quinolone derivatives for antitrypanosomal activity, *Trop Med Int Health* **2001**, 6, 5, 369-389.
- [117] G. Anquetin, J. Greiner, N. Mahmoudi, M. Santillana-Hayat, R. Gozalbes, K. Farhati, F. Derouin, A. Aubry, E. Cambau, P. Vierling, Design, synthesis and activity against *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium spp.*, and *Mycobacterium tuberculosis* of new 6-fluoroquinolones, *Eur J Med Chem* **2006**, 41, 12, 1478-1493.
- [118] L. Claisen, Untersuchungen über die Oxymethylenverbindungen, *Liebigs Ann Chem* **1894**, 281, 306-313.
- [119] R. Camps, Von der Amidophenylpropionsäure zur Kynurensäure und deren Verwandten, *Arch Pharm Ber Dtsch Pharm Ges* **1901**, 34, 2703-2718.
- [120] R. G. Gould, W. A. Jacobs, The synthesis of certain substituted quinolines and 5,6-benzoquinolines, *J Am Chem Soc* **1938**, 61, 2890-2895.

- [121] V. Milata, Alkoxymethylenemalonates in organic synthesis, *Aldrichimica Acta* **2001**, 34, 20-27.
- [122] H. Brederick, F. Effenberger, H. Botsch, H. Rehn, Synthesen in der heterocyclischen Reihe, V: Umsetzungen von vinylogenen Carbonsäureamiden zu Heterocyclen, *Chem Ber* **1965**, 98, 1081-1086.
- [123] V. D. Dyachenko, R. P. Tkachev, Functionally-substituted alkoxyethylenes in reactions with nucleophiles. Part I. Synthesis of six-membered heterocycles, *Russ J Org Chem* **2003**, 39, 757-793.
- [124] P. Černuchová, G. Vo-Thanh, V. Milata, A. Loupy, Solvent-free synthesis of quinolone derivatives, *Heterocycles* **2004**, 64, 177-191.
- [125] E. Leyva, E. Monreal, A. Hernández, Synthesis of fluoro-4-hydroxyquinoline-3-carboxylic acids by the Gould-Jacobs reaction, *J Fluor Chem* **1999**, 94, 7-10.
- [126] K. J. Shah, E. A. Coats, Design, synthesis, and correlation analysis of 7-substituted 4-hydroxyquinoline-3-carboxylic acids as inhibitors of cellular respiration, *J Med Chem* **1977**, 20, 1001-1006.
- [127] A. d. Cruz, J. Eiguero, P. Goya, A. Martínez, Tautomerism and Acidity in 4-Quinolone-3-Carboxylic Acid Derivatives, *Tetrahedron* **1992**, 48, 6135-6150.
- [128] B. Podányi, G. Keresztúri, L. Vasvári-Debreczy, I. H. Chinoin, G. Tóth, An NMR study of halogenated 1,4-dihydro-1-ethyl-4-oxoquinoline-3-carboxylates, *Mag Res Chem* **1996**, 11, 972-978.
- [129] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Thieme Georg **2002**.
- [130] V. Milata, D. Ilavský, Structure and synthetic utility of  $\beta,\beta$ -disubstituted aminoethylenes, *Chem Heterocycl Comp* **1995**, 31, 1213-1216.
- [131] H. Agui, T. Mitani, A. Izawa, T. Komatsu, T. Nakagome, Studies on quinoline derivatives and related compounds. 5. Synthesis and antimicrobial activity of novel 1-alkoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acids, *J Med Chem* **1977**, 20, 791-796.
- [132] H-W. Schmidt, H. Junek, Neue einfache Synthese von 4-Aminosalicylsäure- und Isophthalsäurederivaten, *Liebigs Ann Chem* **1979**, 12, 2005-2010.

- [133] J. Frank, Z. Mészáros, T. Kömives, A. F. Márton, F. Dutka, Alkylation of quinolines with trialkyl phosphates. Part 2. Mechanistic studies, *J Chem Perkin Trans 2* **1980**, 401-406.
- [134] G. Klopman, Chemical reactivity and the concept of charge- and frontier-controlled reactions, *J Am Chem Soc* **1968**, 90, 223-234.
- [135] G. Makara, G. M. Keserü, A. Kovács, On the mechanism of the alkylation of quinoline and naphthyridine derivatives, *J Chem Soc Perkin Trans 2* **1994**, 591-594
- [136] H. Koga, A. Itoh, S. Murayama, S. Suzue, T. Irikura, Structure-activity relationships of antibacterial 6,7- and 7,8-disubstituted 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids, *J Med Chem* **1980**, 23, 1358-1363.
- [137] D. Cesare, M. Assunta, M. Patrizia, T. Giorgio, S. Gilberto, 5-Halo-tryptamine derivatives used as ligands on the 5-HT<sub>6</sub> and/or 5-HT<sub>7</sub> serotonin receptors, United States Patent 7098233, <http://www.freepatentsonline.com/7098233.html>.
- [138] E. Stern, G. G. Muccioli, R. Millet, J-F. Goossens, A. Farce, P. Chavatte, J. H. Poupaert, D. M. Lambert, P. Depreux, J-P. Hénichart, Novel 4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide derivatives as new CB<sub>2</sub> cannabinoid receptors agonists: synthesis, pharmacological properties and molecular modeling, *J Med Chem* **2006**, 49, 70-79.
- [139] H-J. Federsel, T. Ho, S. I. Ramsby, P. H. E. Strom, Intermediates for the stereoconservative synthesis of 1-substituted (S)-and (R)-2-aminomethylpyrrolidines, US Patent 5468876 **1995**.
- [140] W. C. Guida, D. J. Mathre, Phase-transfer alkylation of heterocycles in the presence of 18-crown-6 and potassium *tert*-butoxide, *J Org Chem* **1980**, 45, 3172-3176.
- [141] V. I. Boyko, A. A. Podoprigrorina, A. V. Yakovenko, V. V. Pirozhenko, V. I. Kalchenko, Alkylation of narrow rim calix[4]arenes in a DMSO-NaOH medium, *J Inclusion Phenom Macro* **2004**, 50, 193-197.
- [142] A. Zakrzewska, E. Kolehmainen, B. Osmialowski, R. Gawinecki, 4-Fluoroanilines: synthesis and decomposition, *J Fluor Chem* **2001**, 111, 1-10.

- [143] U. Jordis, F. Sauter, M. Burkart, H-G. Henning, A. Gelbin, Methodische Untersuchungen zur Synthese von Chinoloncarbonsäuren, *J prakt Chem* **1991**, 333, 267-279.
- [144] T. Miki, O. Ibaraki-Shi, H. Ushio, O. Takatsuki-shi, I. Kurimoto, O. Suita-shi, Production of mixed acid anhydride and amine compound, European Patent EP 1,160,236 A2 (**2001**).
- [145] P. A. Albaugh, K. S. Currie, D. Rosewater, G. Cai, Substituted 4-oxo-quinoline-3-carboxamides, United States Patent US 6,413,956 B1 (**2002**).
- [146] L. Perreux, A. Loupy, F. Volatron, Solvent-free preparation of amides from acids and primary amines under microwave irradiation, *Tetrahedron* **2002**, 58, 2155-2162.
- [147] T. van Es, B. Staskun, N,1-Dialkyl-7-(alkylamino)-4-(alkylimino)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamides and their 4-oxo derivatives: synthesis and properties, *S Afr J Chem* **2001**, 54, 102-117.
- [148] C. Fuerstner, K. Thede, H. Zimmermann, D. Brueckner, K. Henniger, D. Lang, R. Schohe-Loop, Substituted quinolones III, WO 2007/090578 A2.
- [149] K. Grohe, H. Heitzer, Cycloaracylierung von Enaminen, I, Synthese von 4-Chinolon-3-carbonsäuren, *Liebings Ann Chem* **1987**, 1, 29-37.
- [150] J. Jürgen, Dissertation, Synthese, mikrobiologische Testung und Ableitung quantitativer Struktur-Wirkungsbeziehungen N-1 Arylsubstituierter Fluorochinolone, Bonn 1994.
- [151] F. Tutin, F. W. Caton, A. C. O. Hann, Syntheses in the epinephrine series, *J Chem Soc Trans* **1909**, 95, 2113-2126.
- [152] Z. Li, J. Han, Y. Jiang, P. Browne, R. J. Knox, L. Hu, Nitrobenzocyclophosphamides as potential prodrugs for bioreductive activation: synthesis, stability, enzymatic reduction, and antiproliferative activity in cell culture, *Bioorg Med Chem* **2003**, 11, 4171-4178.
- [153] H. G. O. Becker, G. Domschke, E. Fanghänel, M. Fischer, K. Gewalt, R. Mayer, D. Pavel, H. Schmidt, K. Schwetlick, W. Berger, J. Faust, F. Gentz, R. Gluch, K. Müller, K. Schollberg, E. Seiler, G. Zeppenfeld. Autorenkollektiv, Organikum, Deutscher Verlag der Wissenschaft, Berlin **1990**.

- [154] W. Offermann, F. Vögtle, Bromination with *N*-bromosuccinimide: solvent and selectivity, *Angew Chem Int Ed Engl* **1980**, 6, 464-465.
- [155] A. Podgoršek, S. Stavber, M. Zupan, J. Iskra, Visible light induced 'on water' benzylic bromination with *N*-bromosuccinimide, *Tetrahedron Lett* **2006**, 47, 1097-1099.
- [156] S. Bedel, G. Ulrich, C. Picard, Alternative approach to the free radical bromination of oligopyridine benzylic-methyl group, *Tetrahedron Lett* **2002**, 43, 1697-1700.
- [157] W. Offermann, F. Vögtle, Side chain brominations by *N*-bromosuccinimide; IV. Novel and improved preparations by selective choice of solvents, *Synthesis* **1977**, 4, 272-273.
- [158] C. Graebe, A. Pictet, Über Methylphthalimid, *Ber dtsh chem Ges* **1884**, 17, 1173-1175.
- [159] M. S. Gibson, R. W. Bradshaw, The Gabriel Synthesis of primary amines, *Angew Chem internat Edit* **1968**, 7, 919-930.
- [160] S. Gabriel, Über eine Darstellungsweise primärer Amine aus den entsprechenden Halogenverbindungen, *Ber dtsh chem Ges* **1887**, 20, 2224-2236.
- [161] S. Chatti, M. Bortolussi, A. Loupy, Synthesis of diethers derived from dianhydrohexitols by phase transfer catalysis under microwave, *Tetrahedron Lett* **2000**, 41, 3367-3370.
- [162] D. Bogdal, J. Pielichowski, A. Borón, Remarkable fast microwave-assisted *N*-alkylation of phthalimide in dry media, *Synlett* **1996**, 45, 873-874.
- [163] B. Ganem, J. O. Osby, Synthetically useful reactions with metal boride and aluminide catalysts, *Chem Rev* **1986**, 86, 763-780.
- [164] N. Umino, T. Iwakuma, N. Itoh, Sodium acyloxyborohydride as new reducing agents I., *Tetrahedron Lett* **1976**, 10, 763-766.
- [165] A.-ur-Rahman, A. Baaha, N. Waheed, S. Ahmed, A new method for the reduction of amides to amines with sodium borohydride, *Tetrahedron Lett* **1976**, 17, 219-222.

- [166] H. C. Brown, B. C. Subba Rao, A new powerful reducing agent-sodium borohydride in the presence of aluminum chloride and other polyvalent metal halides, *J Am Chem Soc* **1956**, 78, 2582-2588.
- [167] H. C. Brown, P. Heim, Selective reductions. XVIII. The fast reaction of primary, secondary, and tertiary amides with diborane. A simple, convenient procedure for the conversion of amides to the corresponding amines, *J Org Chem* **1979**, 38, 912-915.
- [168] M. Woods, A. D. Sherry, Synthesis and luminescence studies of aryl substituted tetraamide complexes of europium(III): a new approach to pH responsive luminescent europium probes, *Inorg Chem* **2003**, 42, 4401-4408.
- [169] P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **2000**.
- [170] F. Mu, S. L. Coffing, D. J. Riese II, R. L. Geahlen, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, J. Johnson, M. Cushman, Design, synthesis, and biological evaluation of a series of lavendustin A analogues that inhibit EGFR and syk tyrosine kinases, as well as tubulin polymerization, *J Med Chem* **2001**, 44, 441-452.
- [171] B. Heller, B. Sundermann, H. Buschmann, H-J. Drexler, J. You, U. Holzgrabe, E. Heller, G. Oehme, Photocatalyzed [2 + 2 + 2]-cycloaddition of nitriles with acetylene: an effective method for the synthesis of 2-pyridines under mild conditions, *J Org Chem* **2002**, 67, 4414-4422.
- [172] N. H. Greig, H. Holloway, A. Brossi, X. Zhu, T. Giordano, Q-S. Yu, W. D. Figg, Preparation of thalidomide analogs as modulators of TNF- $\alpha$  activity and angiogenesis, PCT Int Appl WO **2005/028436 A2**.
- [173] S. Hanessian, R. Léger, Total synthesis of the lignan antibiotic burseran and a novel approach to the podophyllotoxin skeleton, *Synlett* **1992**, 5, 402-404.
- [174] www.ioc-praktikum.de, Reaktionen der Carbonylfunktion in Aldehyden, Ketonen, Carbonsäuren und Carbonsäurederivaten, Versuch 4.2.2.9 Enzymatische Hydrolyse von meso-cis-4-Cyclohexen-1,2-dicarbonensäuredimethylester zu (1S,2R)-cis-4-Cyclohexen-1,2-dicarbonensäure-1-methylester mit Schweineesterase
- [175] V. Gevorgyan, E. Lukevics, Phase-transfer catalysis in reduction by lithium aluminium hydride, *J Chem Soc Chem Commun* **1985**, 1234-1235.

- [176] E. R. H. Walker, The functional group selectivity of complex hydride reducing agents, *Chem Soc Rev* **1976**, 5, 23-50.
- [177] T. Satoh, S. Suzuki, Y. Suzuki, Y. Miyaji, Z. Imai, Reduction of organic compounds with sodium borohydride-transition metal salt systems: reduction of organic nitrile, nitro and amide compounds to primary amines, *Tetrahedron Lett* **1969**, 52, 4555-4558.
- [178] S. W. Heinzman, B. Ganem, The mechanism of sodium borohydride-cobaltous chloride reductions, *J Am Chem Soc* **1982**, 104, 6801-6804.
- [179] J. O. Osby, S. W. Heinzman, B. Ganem, Studies on the mechanism of transition-metal-assisted sodium borohydride and lithium aluminum hydride reductions, *J Am Chem Soc* **1986**, 108, 67-72.
- [180] J. Lee, M-K. Jina, S-U. Kang, S. Y. Kim, J. Lee, M. Shin, J. Hwang, S. Choa, Y-S. Choi, H-K. Choi, S-E. Kim, Y-G. Suh, Y-S. Lee, Y-H. Kim, H-J. Ha, A. Toth, L. V. Pearce, R. Tran, T. Szabo, J. D. Welter, D. J. Lundberg, Y. Wang, J. Lazar, V. A. Pavlyukovets, M. A. Morgan, P. M. Blumberg, Analysis of structure-activity relationships for the 'B-region' of *N*-(4-*t*-butylbenzyl)-*N'*-[4-(methylsulfonylamino)benzyl]-thiourea analogues as TRPV1 antagonists, *Bioorg Med Chem Lett* **2005**, 15, 4143-5150.
- [181] F. Cardona, I. Robina, P. Vogel, Synthesis of (*Z*)-3-Deoxy-3-(1,2,3,6-tetra-deoxy-3,6-imino-L-arabino-hexitol-1-C-ylidene)-D-xylo-hexose derivatives. First examples of homo-(1→3)-C-linked iminodisaccharides, *J Carbo Chem* **2000**, 19, 555-571.
- [182] J. Keiser, C. Burri, Evaluation of quinolone derivatives for antitrypanosomal activity, *Trop Med Int Health* **2001**, 6, 5, 369-389.
- [183] E. Nenorts, T. Kulikowicz, C. Burri, T. A. Shapiro, Antitrypanosomal activities of fluoroquinolones with pyrrolidinyl substitutions, *Antimicrob Agents Chemother* **2003**, 47, 9, 3015-3017.
- [184] M. Xiang, Z. Weicheng, B. Brun, Synthesis, in vitro antitrypanosomal and antibacterial activity of phenoxy, phenylthio or benzyloxy substituted quinolones, *Bioorg Med Chem Lett* **2009**, 19, 3, 986-989.

- [185] C. Sonya, T. A. Shapiro, T. A. Shapiro, Newly identified antibacterial leads are topoisomerase poisons in African trypanosomes, *Antimicrob. Agents Chemother* **2010**, 54, 2, 620-626.
- [186] MicrobeLibrary@asmusa.org, *Maria-Lucia Rácz*, Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, Brasilien.
- [187] S. Niedermeier, K. Singethan, S. G. Rohrer, M. Matz, M. Kossner, S. Diederich, A. Maisner, J. Schmitz, G. Hiltensperger, K. Baumann, U. Holzgrabe, J. Schneider-Schaulies, A small-molecule inhibitor of Nipah virus envelope protein-mediated membrane fusion, *J Med Chem* **2009**, 52, 14, 4257-4265.
- [188] J. G. Grant, M. A. Gallardo, B. Pickup, A fast method of molecular shape comparison. A simple application of a Gaussian description of molecular shape, *J Comp Chem* **1996**, 17, 1653-1666.
- [189] A. Sun, A. Prussia, W. Zhan, E. E. Murray, J. Doyle, L-T. Cheng, J-J. Yoon, E. V. Radchenko, V. A. Palyulin, R. W. Compans, D. C. Liotta, R. K. Plemper, J. P. Snyder, Nonpeptide Inhibitors of Measles Virus Entry, *J Med Chem* **2006**, 49, 5080-5092.
- [190] Z. Lou, Y. Xu, K. Xiang, N. Su, L. Qin, X. Li, G. F. Gao, M. Bartlam, Z. Rao, Crystal structures of Nipah and Hendra virus fusion core proteins *FEBS J* **2006**, 273, 4538-4547.
- [191] R. E. Lutz, C. J. Ohnmacht, F. Davis, Antimalarials. 5. alpha-dibutylaminomethyl- and alpha-(2-piperidyl)-3-quinolinemethanols, *J Med Chem* **1971**, 14, 17-24.
- [192] A. G. Golub, O. Y. Yakovenko, V. G. Bdzhola, V. M. Sapelkin, P. Zien, S. M. Yarmoluk, Evaluation of 3-carboxy-4(1H)-quinolones as inhibitors of human protein kinase CK2, *J Med Chem* **2006**, 49, 6443-6450.
- [193] K. Grohe, H. Heitzer, Cycloaracylierung von Enaminen, II. Synthese von 1-Amino-4-chinolon-3-carbonsäuren, *Liebigs Ann Chem* **1987**, 10, 871-879.
- [194] J. C. Wang, DNA Topoisomerases, *Ann Rev Biochem* **1985**, 54, 665-697.
- [195] D. T. W. Chu, P. B. Fernandes, A. K. Claiborne, E. Pihuleac, C. W. Nordeen, R. E. Maleczka, A. G. Pernet, Synthesis and structure-activity relationships of novel arylfluoroquinolone antibacterial agents, *J Med Chem* **1985**, 28, 11, 1558-1564.

- [196] Z. Li, J. Han, Y. Jiang, P. Browne, R. J. Knox, L. Hu, Nitrobenzocyclophosphamides as potential prodrugs for bioreductive activation: synthesis, stability, enzymatic reduction, and antiproliferative activity in cell culture, *Bioorg Med Chem* **2003**, 11, 19, 4171-4178.
- [197] K. A. Jensen, K-G. Rosdahl, H. Ingvorsen, Tuberculostatic derivatives of *p*-aminobenzoic acid. I. Esters and amides of 4-aminosalicylic acid, *Acta Chem Scand* **1948**, 2, 220-224.
- [198] Y-G. Pan, A. Chan, L. Hochmann, Dye couplers, European Patent Application 0398702/A2, **1990**.
- [199] S. S. Dhaneshwar, M. Chail, M. Patil, S. Naqvi, G. Vadnerkar, Colon-specific mutual amide prodrugs of 4-aminosalicylic acid for their mitigating effect on experimental colitis in rats, *Eur J Med Chem* **2009**, 44, 10, 3922-3929.