

Bisquartäre Bisnaphthalimide

-

Neue Wirkstoffe gegen Infektionskrankheiten

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

vorgelegt von

Maximilian Tischer

aus Meiningen

Würzburg 2013

Eingereicht am:.....

bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

Erster Gutachter:.....

Zweiter Gutachter:.....

der Dissertation

Erster Prüfer:.....

Zweiter Prüfer:.....

Dritter Prüfer:.....

des öffentlichen Promotionskolloquiums

Tag des öffentlichen Promotionskolloquiums:.....

Doktorurkunde ausgehändigt am:.....

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2006 bis Februar 2011 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg unter der Anleitung von **Frau Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe** mit finanzieller Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsberich 630 – Erkennung, Gewinnung und funktionale Analyse von Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten) angefertigt.

Teile der Arbeit wurden bereits in folgender Form veröffentlicht:

Originalarbeiten

Tischer, M.; Sologub, L.; Pradel, G.; Holzgrabe, U.
The bisnaphthalimides as new active lead compounds against Plasmodium falciparum
Bioorg. Med. Chem. **2010**, 18, 2998–3003

Menzel, T. M.; Tischer, M.; François, P.; Nickel, J.; Schrenzel, J.; Bruhn, H.; Albrecht, A.;
Lehmann, L.; Holzgrabe, U.; Ohlsen, K.
Mode-of-Action studies of the novel bisquaternary bisnaphthalimide MT02 against Staphylo-
coccus aureus
Antimicrob. Agents. Chemother., **2011**, 55, 311–320

Tischer, M.; Pradel, G.; Ohlsen, K.; Holzgrabe, U.
Quaternary Ammonium Salts and their antimicrobial Potential: Targets or Nonspecific Inter-
actions?
ChemMedChem, **2012**, 7, 22–31

Abstrakta und Kongressbeiträge

Tischer, M.; Muth, M.; Hörr, V.; Glaser, M.; Ponte-Sucre, A.; Moll, H.; Stich, A.; Holzgrabe,
U.
Antitrypanosomal activity of quaternary naphthalimide derivatives
Pharmaceutical Sciences World Congress, Amsterdam **2007**
DPhG-Jahrestagung, Erlangen **2007**
Chem-SyStm, Würzburg **2007**

Tischer, M.; Muth, M.; Hörr, V.; Glaser, M.; Pradel, G.; Ponte-Sucre, A.; Moll, H.; Stich, A.;
Holzgrabe, U.
Bisquaternary naphthalimide derivatives – Novel active compounds against Plasmodia and
Trypanosoma
International Symposium on Medicinal Chemistry, Wien **2008**

Tischer, M.; Pradel, G.; Ponte-Sucre, A.; Stich, A.; Holzgrabe, U.
Novel active compounds against Plasmodia and Trypanosoma – Naphthalimide derivatives
DPhG-Jahrestagung, Bonn **2008**
Chem-SyStm, Würzburg **2008**
Joint Meeting des SFB630, Kloster Bronnbach **2008**

Tischer, M.; Menzel, T.; Pradel, G.; Ohlsen, K.; Stich, A.; Holzgrabe, U.
Bisquaternary naphthalimide derivatives as new active compounds against Plasmodia, Trypanosoma and Staphylococci
DPhG-Jahrestagung, Jena **2009**
Joint Meeting des SFB630, Heidelberg **2009**

Tischer, M.; Menzel, Sologub, L.; T.; Pradel, G.; Ohlsen, K.; Holzgrabe, U.
Bisquaternary naphthalimide – Novel active compounds against Plasmodia, Trypanosoma and Staphylococci
International Symposium on Medicinal Chemistry, Brüssel **2010**
Jahrestagung, Braunschweig **2010**
Chem-SyStm, Würzburg **2010**

Vorträge

Tischer, M.
Bisnaphthalimides as New Active Compounds against Plasmodia, Trypanosoma and Staphylococci
Joint Meeting des SFB630, Kloster Bronnbach **2008**

Danksagung

Zuallererst danke ich Frau Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe, unter deren Anleitung diese Arbeit entstand. So danke ich auch für die sehr freundliche Aufnahme in ihren Arbeitskreis, die ständige Gesprächsbereitschaft, ihr reges Interesse am Fortgang meiner Arbeit und das Vertrauen in mich selbstständig und eigenverantwortlich arbeiten zu dürfen. Weiterhin danke ich für ihr Verständnis und ihre Aufmunterung, wenn es mal „geklemmt“ hat, für die schönen Stunden außerhalb der Uni, die netten Gespräche bei einem Glas Wein und die Erkenntnis, was „wandern“ tatsächlich bedeutet.

Mein Dank gilt Frau PD Dr. Gabriele Pradel, dass sie von Anfang an auch ein Teil dieser Arbeit war. Für die stets gute Zusammenarbeit, die Testungen an Plasmodien und die Veröffentlichungen, die zusammen entstanden sind, danke ich ihr außerdem. Weiterer Dank geht an ihren Arbeitskreis, insbesondere an Frau Ludmilla Sologub für die Testungen.

Herrn PD Dr. Knut Ohlsen danke ich für die unzähligen Untersuchungen an MT02 und die vielen Dinge, die ich von ihm über Bakterien und rote Staphylococcen lernen durfte. Ferner danke ich für die gemeinsamen Veröffentlichungen und die gute Zusammenarbeit. Mein Dank gilt an dieser Stelle auch ganz besonders Thomas „Tom“ Menzel für die freundlichen wissenschaftlichen und nicht wissenschaftlichen Gespräche bei einem Bierchen am Abend.

Allen Damen und Herren des Teilprojekts Z1, allen voran Herrn PD Dr. Tobias Ölschläger und Frau PD Dr. Heike Bruhn danke ich für die unermüdlichen Testungen meiner Substanzen, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Dr. Eberhard „Ebi“ Heller danke ich für die fast grenzenlose Unterstützung bei allen kleinen und großen Problemen des chemischen Alltags. Auch für die vielen inspirierenden Gespräche bei der Zigarette zwischendurch, die richtige Einschätzung von „gewissen“ Gefahren und die Erkenntnis, dass Isovaleriansäure und eine Mikrowelle eine schlechte Kombination ist, danke ich ihm.

Frau Lina Pogoreleia und Frau Anna Kucharski danke ich für die ständige Hilfsbereitschaft bei allen kleinen und großen Arbeiten des normalen Laboralltags.

Bei Frau Möhler und Frau Ebner möchte ich mich für die Unterstützung bei so vielen bürokratischen Problemen, die angenehme Zeit und die vielen netten Gespräche bedanken.

Dani, Christine, Steffi, Diana, Max, und Klaus danke ich für die vielen schönen Stunden im Praktikum. Ich danke euch für die Einsicht in die Fehlbarkeit des Studenten und die wirklich abenteuerlichen Dinge, die wir gelegentlich in Klausuren und im Praktikum erleben durften.

Ein riesengroßes Dankeschön gilt auch allen namentlich nicht Erwähnbaren des Arbeitskreises Holzgrabe. Für die vielen netten Gespräche und Kaffeepausen, Partys und Kongresse, Tagungen und Weinproben danke ich euch vielmals.

Ein ganz besonderer Dank geht an Jens. Er war es, der mich für die Synthese begeisterte und stets bei allen kleinen und großen Problemen ein offenes Ohr hatte. Danke, für diese schöne Zeit.

Ein „Danke“ ist zu wenig für meine Mädels. Christina, Christine und Michi, ihr wart mir nicht nur Kollegen sondern Freunde; Gefährten auf dem gleichen Weg. Ohne euch wäre diese Zeit nicht die gleiche gewesen und ich danke euch für eure Freundschaft von ganzem Herzen.

Meinen lieben Eltern und meinem Bruder Felix danke ich für die fortwährende Unterstützung, in jeglicher Hinsicht. Euer Vertrauen in mich und eure Begleitung haben diese Arbeit erst möglich gemacht. Danke.

*Forschung heißt heute, die Suche nach immer
kleineren Nadeln in immer größeren Heuhaufen.*

Prof. H.-J. Quadbeck-Seeger,
dt. Chemiker

*für meine Familie
und mich selbst*

1	EINLEITUNG	1
1.1	INFEKTIONSKRANKHEITEN	1
1.2	MALARIA	1
1.2.1	Lebenszyklus der Erreger	2
1.2.2	Symptome der Malaria	3
1.2.3	Fallzahlen und Opfer	4
1.2.4	Therapie der Malaria	5
1.2.4.1	Kationisch-amphiphile Wirkstoffe	6
1.2.4.2	Inhibitoren der Nukleinsäuresynthese bzw. des Folat-Stoffwechsels	8
1.2.4.3	Andere Malaria-Therapeutika	10
1.3	AFRIKANISCHE TRYPANOSOMIASIS	12
1.3.1	Lebenszyklus der Erreger	13
1.3.2	Symptome der Schlafkrankheit	15
1.3.3	Therapie der Schlafkrankheit	15
1.4	<i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> UND DURCH IHN VERURSACHTE ERKRANKUNGEN	17
1.4.1	Der Erreger	17
1.4.2	MRSA	18
1.4.3	Therapie einer Infektion mit <i>S. aureus</i>	20
1.5	QUARTÄRE AMMONIUMSALZE UND IHR ANTIMIKROBIELLES POTENZIAL	21
1.5.1	Dequalinium	21
1.5.1.1	Möglicher Wirkmechanismus von Dequalinium und verwandten Verbindungen	23
1.5.2	Targets von anderen QAVs in Bakterien	25
1.5.3	QAVs in der Behandlung der Malaria	27
1.5.3.1	Phospholipid-Synthese der Malaria-Parasiten	27
1.5.3.2	Wirkung der QAVs auf den Cholin-Transporter der Plasmodien	28
1.5.3.3	Wirkstoffentwicklung von BQAVs gegen Malaria	30
1.5.3.4	Weitere Fortschritte in der Entwicklung von QAVs gegen Plasmodien	34
1.5.3.5	Andere mögliche Wirkmechanismen in Plasmodien	34
1.6	ZIELSTELLUNG DER ARBEIT	36
1.6.1	Synthese von Bisnaphthalimid-Derivaten zur Erstellung von Struktur- Wirkungsbeziehungen	36
1.6.2	Synthese von sekundären bzw. tertiären Bisnaphthalimid-Derivaten	37
1.6.3	Funktionalisierung eines Naphthalimids zur Kopplung mit Biotin oder einem Fluoreszenzfarbstoff	37

2	SYNTHESE DER ZIELVERBINDUNGEN	39
2.1	SYNTHESE VON BISNAPHTHALIMID-DERIVATEN ZUR ERSTELLUNG VON STRUKTUR- WIRKUNGSBEZIEHUNGEN.....	39
2.1.1	Synthese der Naphthalimid-Vorstufen.....	40
2.1.1.1	Synthese von 3-Nitronaphthalin-1,8-dicarbonsäureanhydrid.....	40
2.1.1.2	Synthese von 4-Nitronaphthalin-1,8-dicarbonsäureanhydrid.....	41
2.1.1.3	Synthese von 4-Bromnaphthalin-1,8-dicarbonsäureanhydrid.....	42
2.1.1.4	Synthese von 3-Bromnaphthalin-1,8-dicarbonsäureanhydrid.....	43
2.1.1.5	Versuch der Synthese von hydroxysubstituierten Naphthalin-1,8-dicarbon- säureanhydriden....	43
2.1.1.6	Versuch der Synthese von 4-Thionaphthal-1,8-dicarbonsäureanhydrid.....	45
2.1.2	Synthese der N^1 -[3-(N^3,N^3 -Dimethylamino)propyl]naphthalimid-Derivate	46
2.1.3	Synthese eines 5-Amino-Naphthalimides	47
2.1.4	Synthese der Methonium-Derivate variabler Kettenlänge	48
2.1.5	Synthese der monoquartären Naphthalimide.....	51
2.1.6	Synthese der bisquartären Bisnaphthalimide.....	52
2.1.6.1	Synthese der α,ω -Dibromalkane	52
2.1.6.2	Synthese der Bisnaphthalimide variabler Kettenlänge	53
2.1.6.3	Versuch zur Synthese der Verbindung 12a über ein Mesylat	57
2.1.6.4	Diskussion des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der Verbindung 12a (MT02).....	58
2.1.6.5	Versuch zur Synthese eines kettenverlängerten Derivats der Verbindung 12a	60
2.1.6.6	Synthese der aminosubstituierten Bisnaphthalimide	68
2.1.6.7	Synthese eines Naphthalimid-Chinolon-Hybrids.....	69
2.2	SYNTHESE VON SEKUNDÄREN BZW. TERTIÄREN BISNAPHTHALIMID-DERIVATEN.....	71
2.2.1	Direkte Synthese von tertiären MT02-Derivaten.....	72
2.2.1.1	Synthesestrategie 1.....	73
2.2.1.2	Synthesestrategie 2.....	74
2.2.1.3	Synthesestrategie 3.....	74
2.2.2	Synthese von Spermin-Analoga.....	76
2.2.2.1	Polyaminsynthese mittels Reduktion von cyanoethylierten Diaminen.....	76
2.2.2.2	Polyaminsynthese mittels Hydrazinolyse von Bisphthalimiden.....	79
2.2.2.3	Synthese mittels Aziden bzw. BOC-geschützte Aminene.....	83
2.3	FUNKTIONALISIERUNG EINES NAPHTHALIMIDS ZUR KOPPLUNG MIT BIOTIN ODER EINEM FLUORESZENZFARBSTOFF	86
2.3.1	Biotinylierung von Naphthalimid-Derivaten.....	86
2.3.1.1	Versuch der Synthese eines Amino-Naphthalimid-Biotin-Amids.....	86

2.3.1.2	Versuch der Synthese eines bisquartären biotinylierten Naphthalimids	87
2.3.2	Funktionalisierung der Naphthalimide zur Kopplung mit einem Fluoreszenzfarbstoff	90
2.3.2.1	Reduktion eines Aminopropyl-Naphthalimids (Strategie A)	92
2.3.2.2	Versuch der Synthese mittels 8-Formyl-1-Naphthalsäure 25 (Strategie A)	93
2.3.2.3	Versuch der Synthese mittels nukleophiler Substitution mit 1,6-Diaminohexan	96
2.3.2.4	Versuch der Synthese mittels nukleophiler Substitution mit 6-Aminohexansäure	97
2.3.2.5	Versuch der Synthese mittels nukleophiler Substitution mit Nitroethanol	97
2.3.2.6	Versuch der Synthese mittels Amidierung von 6-Aminohexansäure	98
2.3.2.7	Versuch der Synthese mittels Sonogashira-Reaktion	98
2.3.2.8	Versuch der Synthese mittels Heck-Reaktion	99
3	BIOLOGISCHE TESTUNG	101
3.1	TESTUNG GEGEN <i>TRYPANOSOMA BRUCEI BRUCEI</i>	101
3.2	TESTUNG GEGEN PLASMODIEN	105
3.3	ZYTOTOXIZITÄT	109
3.4	MHK-TESTS	109
4	ZUSAMMENFASSUNG	119
5	SUMMARY	123
6	EXPERIMENTELLER TEIL	127
6.1	ALLGEMEINE ANGABEN	127
6.1.1	Verwendete Geräte	127
6.1.2	Chromatographie	128
6.1.3	Chemikalien und Lösungsmittel	128
6.1.4	Abkürzungen	129
6.2	SYNTHESEVORSCHRIFTEN UND ANALYTISCHE DATEN	130
6.2.1	Synthese der Naphthalimid-Vorstufen	130
6.2.1.1	Synthese von 3-Nitronaphthalin-1,8-dicarbonensäureanhydrid 1	130
6.2.1.2	Synthese von 5-Nitro-Acenaphthen 2	130
6.2.1.3	Synthese von 4-Nitronaphthalin-1,8-dicarbonensäureanhydrid 3	131
6.2.1.4	Synthese von 4-Bromnaphthalin-1,8-dicarbonensäureanhydrid 4	132
6.2.1.5	Synthese von 3-Bromnaphthalin-1,8-dicarbonensäureanhydrid 5	133
6.2.2	Synthese der N^1 -[3-(N^3,N^3 -Dimethylamino)propyl]naphthalimid-Derivate 6a–g	134
6.2.3	Synthese von 1,14-Dibromtetradecan 8	136

6.2.3.1	Synthese von 1,14-Tetradecandiol 7	136
6.2.3.2	Synthese von 1,14-Dibromtetradecan 8.....	137
6.2.4	Synthese der monoquartären Naphthalimide 9a und b	138
6.2.5	Synthese der bisquartären Bisnaphthalimide.....	139
6.2.5.1	Synthese der unsubstituierten Bisnaphthalimide variabler Kettenlänge 10a–l.....	139
6.2.5.2	Synthese der methylsubstituierten Bisnaphthalimide variabler Kettenlänge 11a und b	143
6.2.5.3	Synthese der nitrosubstituierten Bisnaphthalimide variabler Kettenlänge 12a–d.....	144
6.2.5.4	Synthese der aminosubstituierten Bisnaphthalimide 13a und b	146
6.2.6	Synthese des Naphthalimid-Chinolon-Hybrids	148
6.2.6.1	Synthese der Naphthalimid-Hybrid-Vorstufe 14.....	148
6.2.6.2	Synthese des Naphthalimid-Chinolon-Hybrids 15.....	149
6.2.7	Synthese der Methonium-Derivate variabler Kettenlänge 16a–g.....	151
6.2.8	Synthese der 3-Oxopropyl-phthal- bzw. -naphthalimid-Derivate 18a und b.....	154
6.2.8.1	Synthese der 3-Hydroxypropylvorstufen 17a–c.....	154
6.2.8.2	Synthese der 3- Oxopropyl-phthal- bzw. -naphthalimid-Derivate 18a und b.....	156
6.2.9	Synthese der nitrosubstituierten 3-Brompropylnaphthalimide 19a und b.....	157
6.2.10	Synthese von 3-Phthalimid-propansäure 20.....	158
6.2.11	Synthese der aktivierten Biotin-Derivate	159
6.2.11.1	Synthese von Biotinmethylester 21.....	159
6.2.11.2	Synthese des N-Hydroxysuccinimid-Biotinesters 22.....	160
6.2.12	Synthese eines 5-Amino-Naphthalimids 23	161
6.2.13	Synthese von N^1, N^1, N^9, N^9 -Tetramethylnonan-1,9-diamin 24	162
6.2.14	Synthese der 8-Formyl-1-Naphthalsäure 25.....	163
6.2.15	Synthese von 3-Nitronaphthalimid 26	164
6.2.16	Synthese der N^1, N^6 -Hexan-1,6-diamino-dipropionitril-derivate 27a und b	165
6.2.17	Synthese von 1,6-Hexyldimethansulfonat 28.....	166
6.2.18	Synthese von 2,2-Dimethy-1,3-dibrompropan 29	167
7	ANHANG	169
8	LITERATURVERZEICHNIS	173

1 Einleitung

1.1 Infektionskrankheiten

Als Infektionskrankheit bezeichnet man eine Erkrankung, die durch die Ansteckung (Infektion) mit einem Erreger ausgelöst werden kann. Bei den Erregern handelt es sich entweder um Mikroorganismen (Bakterien, Pilze, Parasiten) oder pathogene Partikel (Viren, Prione). Der wichtigste Unterschied zu anderen Krankheiten liegt also im Befall des Organismus mit einem meist sehr viel kleineren Schadorganismus.

1.2 Malaria

Unter Malaria versteht man im Allgemeinen eine Reihe von Infektionskrankheiten des Menschen, die von verschiedenen Unterarten der Gattung *Plasmodium* hervorgerufen werden. Die Bezeichnung Malaria leitet sich von dem italienischen Ausdruck *mala aria* ab, was so viel bedeutet wie *schlechte Luft*. Die Malaria ist die am weitesten verbreitete tropische Infektionskrankheit und, neben HIV/AIDS und Tuberkulose, eine der *Drei großen Krankheiten*.

Die Erreger der Malaria sind eukaryontische einzellige Parasiten der Gattung *Plasmodium* aus der Gruppe der Sporentierchen (Apicomplexa). Es sind gegenwärtig etwa 200 Plasmodien-Arten bekannt, die in einer Vielzahl von landlebenden Säugetieren (vor allem Primaten und Nagetiere), Reptilien und Vögeln parasitieren und allgemein eine hohe Wirtsspezifität aufweisen. Die vier humanpathogenen Arten sind: *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* und die wichtigste *P. falciparum*. Für diese Parasiten stellt der Mensch das einzige epidemiologisch relevante Erregerreservoir dar, obgleich es auch eine weitere simianpathogene Plasmodien-Art gibt, die die Artengrenze zum Menschen gelegentlich überspringt (*P. knowlesi*).^[1]

Die Übertragung der Parasiten auf den Menschen geschieht durch weibliche Stechmücken der Gattung *Anopheles*. Diese Mücken sind zwar weltweit verbreitet, jedoch werden nur ca. 10 % der Arten als potentielle Überträger der humanpathogenen Plasmodien angesehen. Da alle Plasmodien-Arten in ihrem Lebenszyklus einen Wirtswechsel durchlaufen, ist ihre Verbreitung an die des Zwischenwirts gebunden. Die Verbreitung wird hauptsächlich durch die vorherrschenden Temperaturen bedingt und es ist davon auszugehen, dass der Klimawandel und die damit verbundenen steigenden Temperaturen das Malariaproblem verstärken werden. Aktuelle Untersuchungen gehen davon aus, dass sich die Anzahl der Malariafälle nicht zwangs-

läufig erhöhen muss, denn zu hohe Temperaturen sind gleichermaßen schädlich für die Vermehrung wie zu niedrige. Allerdings ist von einer Verbreitung in bisher malariafreie Regionen auszugehen.^[2-4]



Abbildung 1 *Anopheles gambiae* – einer der häufigsten Malaria-Vektoren weltweit (gemeinfrei^[5])

1.2.1 Lebenszyklus der Erreger

Alle Plasmodien durchlaufen einen komplexen Lebenszyklus, der durch einen obligaten Wirtswechsel zwischen Mücken und Menschen gekennzeichnet ist. Der Lebenszyklus lässt sich in eine sexuelle und asexuelle Phase der Vermehrung einteilen. Einen Überblick über den Zyklus bietet Abbildung 2.

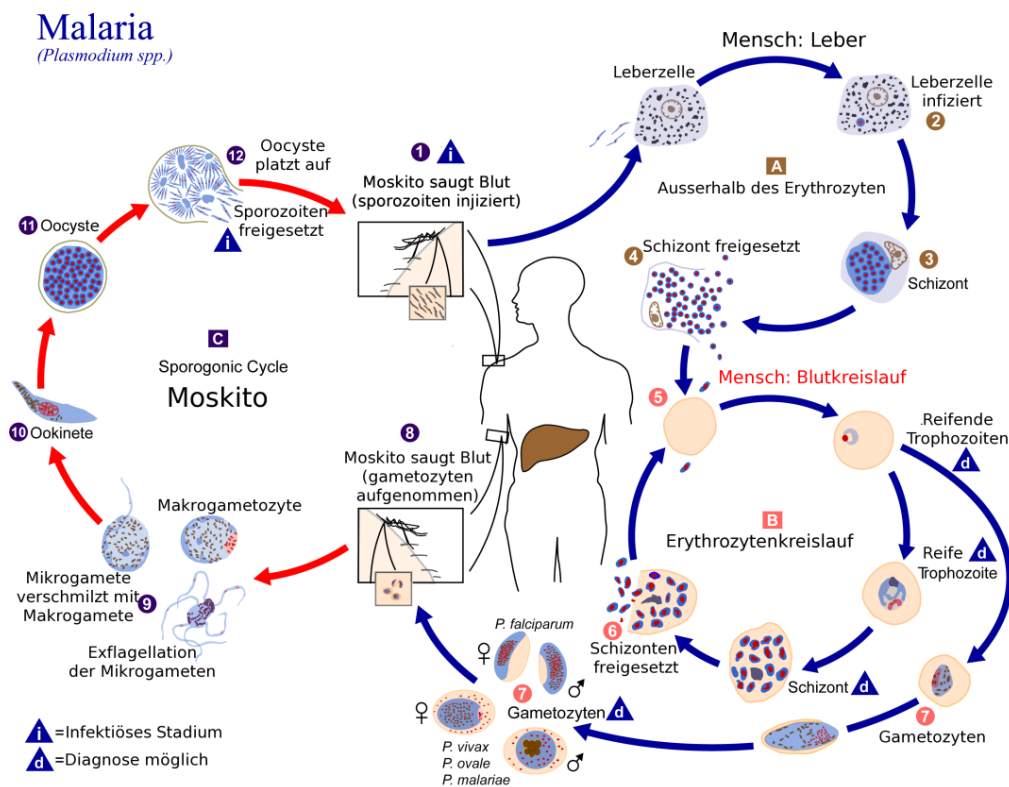


Abbildung 2 Lebenszyklus der Plasmodien (modifiziert nach^[5])

Der Lebenszyklus beginnt mit dem Stich einer infizierten Anophelesmücke und der Übertragung von Sporozoiten im Speichel der Mücke. Mit dem Blutstrom gelangen diese Sporozoiten zur Leber und wandern dort in die Hepatozyten ein, wo sie sich massiv vermehren. Diese exoerythrozytäre Schizogonie verläuft beim Menschen in der Regel symptomlos. Je nach Plasmodien-Art bilden sich so in wenigen Tagen bis zu drei Wochen pro Leberschizont zehntausende Merozoiten. Bei Infektionen mit *P. ovale* oder *P. vivax* bilden sich in der Leber außerdem spezielle inaktive Hypnozoiten. Diese Ruheform der Parasiten persistiert in der Leber und kann selbst noch Jahre nach der Infektion zu einem erneuten Ausbruch von Malaria führen. Nachdem die Merozoiten aus der Leber freigesetzt wurden, zirkulieren diese im Blut und infizieren Erythrozyten. In den Erythrozyten reifen die Parasiten weiter zu Trophozoiten und Blutschizonten. Diese weitere Phase der asexuellen Schizogonie ist für die Vermehrung der Parasiten von großer Bedeutung. Denn durch Ruptur eines Erythrozyten werden die Blutschizonten freigesetzt, die wiederum dutzende Merozoiten ausschütten, welche nun neue Erythrozyten infizieren können. Im Folgenden differenzieren sich die Trophozoiten im Blut weiter zu Gametozyten. Alle klinischen Symptome und pathologischen Veränderungen werden durch die asexuelle erythrozytäre Phase hervorgerufen.^[6]

Sobald nun eine weibliche Anophelesmücke die Gametozyten mit einer Blutmahlzeit aufnimmt, beginnt die sexuelle Phase. Im Mitteldarm der Mücke entwickeln sich aus den Gametozyten Gameten, welche miteinander verschmelzen und so eine diploide Zygote bilden. Die Zygote formt sich in den Ookineten um und dringt in das Darmgewebe der Mücke ein, wo sie sich als Oozyste einnistet. In der Oozyste reifen nun die neuen Sporozoiten heran, die, sobald die Oozyste platzt, in die Hämolymphe der Mücke abgegeben werden. Von hier aus wandern sie zu den Speicheldrüsen der Mücke und können dort etwa einen Monat infektiös bleiben. Sobald die Mücke einen passenden Wirt sticht, beginnt der Lebenszyklus von Neuem.^[6]

1.2.2 Symptome der Malaria

Die frühesten klinischen Symptome treten gewöhnlich nach den ersten erythrozytären Schizogonie-Zyklen der Plasmodien auf. Hierbei kommt es durch die Freisetzung von Merozoiten aus den Erythrozyten auch zur Freisetzung von Glykolipiden, welche wiederum Makrophagen und Monozyten zur Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und dem Tumornekrosefaktor α stimulieren. Die Immunabwehr des Wirts greift erst ab diesem Zeitpunkt. Im Mittel dauert die Inkubationszeit etwa zwölf Tage. Normalerweise können erst jetzt die Parasiten im

Blut nachgewiesen werden. Die allgemeinen Symptome ab diesem Zeitpunkt sind unspezifisch und führen gelegentlich zu Fehldiagnosen. Im Vordergrund stehen Fieber, Abgeschlagenheit, Kopf- und Gliederschmerzen, Übelkeit und Appetitverlust. Je nach Erreger unterscheiden sich die entsprechenden Malariaformen und deren jeweilige Symptome. Einen Überblick bietet Tabelle 1.

Tabelle 1 Übersicht über die humanen Malariaformen

	Malaria tertiana	Malaria quartana	Malaria tropica
Erreger	<i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>
Verbreitung v.a.	Asien, Lateinamerika Westafrika (<i>P. ovale</i>)	weltweit	weltweit
Inkubationszeit	1–2 Wochen	4–5 Wochen	1–2 Wochen
Fieberzyklen	alle 48 Stunden	alle 72 Stunden	unregelmäßig
Rezidive	häufig	selten	keine
Symptome	hohes Fieber, Schüttelfrost, Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen, Anämie, Ikterus, Milzvergrößerung	wie <i>M. tertiana</i>	schwererer Verlauf als bei <i>M. tertiana</i>
Komplikationen	sehr selten	nephrotisches Syndrom	häufig Nierenversagen, Lungenödem, Gerinnungsstörungen, Hypoglykämie, zerebrale Komplikationen (Krämpfe, Koma)

1.2.3 Fallzahlen und Opfer

Aufgrund der oft unzureichenden Infrastruktur in den betroffenen Ländern kann die Prävalenz nur geschätzt werden. Die WHO schätzt die Anzahl der Fälle und die der Toten wie in Tabelle 2 angegeben.^[7]

Tabelle 2 Geschätzte Malariafälle und Todesopfer 2010

geschätzte Erkrankungen (in Millionen)				
Region	Anzahl	5er-Perzentil	95er-Perzentil	% <i>P. falciparum</i>
Afrika	174	113	239	98 %
Amerika	1	1	1	34 %
östl. Mittelmeer	10	8	14	82 %
Europa	0,2	0,2	0,2	0 %
SO-Asien	28	23	35	54 %
Westpazifik	2	2	2	77 %
gesamt	216	149	274	91 %

geschätzte Todesfälle				Kinder < 5 J.
Afrika	569.000	468.000	837.000	91 %
Amerika	1.000	1.000	2.000	29 %
östl. Mittelmeer	15.000	1.000	38.000	60 %
Europa	0	0	0	0 %
SO-Asien	38.000	28000	5.0000	31 %
Westpazifik	5.000	3000	6.000	41 %
gesamt	655.000	537.000	907.000	86 %

Anhand von Tabelle 2 lässt sich leicht erkennen, dass der Großteil der Erkrankungen und der Todesopfer in Afrika zu finden sind. Dabei stellen Kinder unter fünf Jahren mit 86 % den mit großem Abstand am meisten gefährdeten Teil der Bevölkerung dar. Weiterhin gilt die Malaria auch für Schwangere und HIV-Infizierte als ein besonders großes Risiko.

1.2.4 Therapie der Malaria

Gemessen an der Bedeutung der Malaria für die Weltgesundheit stehen nur relativ wenige Therapiemöglichkeiten zu Verfügung. Das Ziel der Therapie ist zunächst die parasitäre Last des Patienten während der erythrozytären Phase der Erkrankung zu senken. Im Anschluss können noch vorhandene Hypnozoiten mit einem entsprechenden Arzneistoff behandelt werden, um so die Gefahr von Rezidiven zu senken. Die Therapie sollte immer so schnell wie möglich erfolgen, da vor allem bei Infektionen mit *P. falciparum* ein rascher körperlicher Verfall einsetzt und dieser häufig zum Tod des Patienten führt. Bei adäquater Therapie ist die

Malaria in nahezu allen Fällen heilbar. Nach der Leitlinie der WHO sollte die Therapie immer nach erfolgtem Erregernachweis ausgewählt werden. So lassen sich einige Nebenwirkungen und unnötiger Selektionsdruck auf den Parasiten bezüglich der Resistenzen vermeiden.^[8] Die zur Therapie der Malaria eingesetzten Wirkstoffe lassen sich weder chemisch-strukturell noch pharmakologisch einheitlich klassifizieren. Grundsätzlich können drei Klassen unterschieden werden: kationisch-amphiphile Wirkstoffe, Inhibitoren des Folat-Stoffwechsels bzw. der Nucleinsäuresynthese und andere.

1.2.4.1 Kationisch-amphiphile Wirkstoffe

Strukturell gehören in diese Klasse die drei Gruppen der 4-Aminochinoline, der 8-Aminochinoline und der Arylaminoalkohole. Wenngleich der Wirkmechanismus für keine der Substanzen genau bekannt ist, deuten jedoch viele Forschungsergebnisse darauf hin, dass ihre Wirkung durch eine Inhibition der Häm-Detoxifikation zustande kommt. In der Nahrungsvakuole bauen die intraerythrozytären Parasiten Hämoglobin als Quelle für essentielle Aminosäuren ab. Durch diesen Abbau fällt durch Oxidation des Häms das toxische Ferriprotoporphyrin IX (FPP IX) an. Inwieweit diese Verbindung für die Parasiten giftig ist, konnte bis jetzt nicht hinreichend geklärt werden. Die toxische Wirkung könnte auf oxidativen Stress und/oder Membranschäden zurückgehen.^[9]

Die Parasiten verfügen allerdings über Mechanismen, diesen toxischen Metaboliten zu entgiften. Dazu polymerisieren sie das FPP IX zu einem kristallinen Pigment, dem Hämozoin. Der genaue Mechanismus dieser Polymerisation ist nicht bekannt, allerdings scheint es keine enzymatische katalysierte Reaktion zu sein.^[9]

1.2.4.1.1 4-Aminochinoline

Die Verbindungen Chloroquin und Amodiaquin (siehe Abbildung 3) bilden Komplexe mit dem FPP IX und verhindern damit die Polymerisation.^[10] Damit gilt strenggenommen der genannte Wirkmechanismus nur für die 4-Aminochinoline.

Resistenzen gegen die 4-Aminochinoline sind weit verbreitet und beschränken deren therapeutischen Nutzen. Durch Mutation eines Genes für ein Transportprotein in der Membran der Nahrungsvakuole (Chloroquin-Resistenz-Transporter PfCTR) verhindern die Plasmodien die Anreicherung von Chloroquin in der Vakuole.^[11] In Abhängigkeit der betrachteten Region sind heute ca. 80 %–100 % der Isolate von *Plasmodium falciparum* resistent gegen Chloro-

quin.^[12] Wohingegen die meisten Stämme von *P. ovale*, *P. vivax* und *P. malariae* noch sensitiv sind, aber auch hier wird eine Zunahme an Resistenzen beobachtet.^[13]

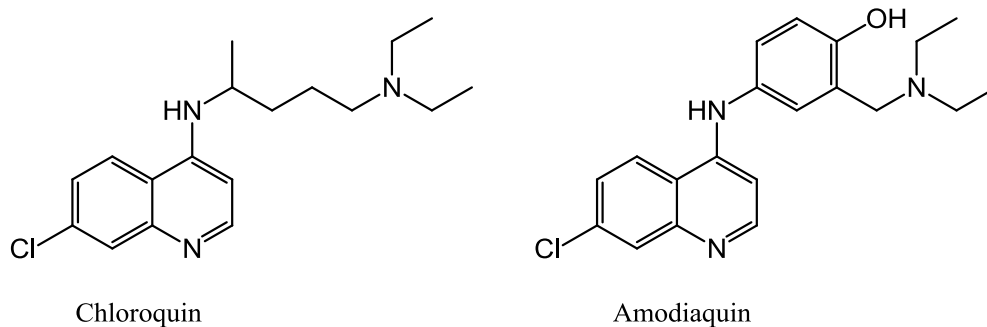


Abbildung 3 Strukturformeln der 4-Aminochinoline

Für Amodiaquin sind Kreuzresistenzen zu Chloroquin berichtet worden. Da es teilweise gegen chloroquinresistente Stämme von *Plasmodium falciparum* noch wirksam und zusätzlich kostengünstig ist, wird es weiterhin eingesetzt.^[14]

1.2.4.1.2 8-Aminochinoline

Die einzige gegenwärtig eingesetzte Verbindung aus der Gruppe der 8-Aminochinoline ist Primaquin (siehe Abbildung 4). Weiterhin ist es die einzige Verbindung, die gegen Leberschizonten und Gametozyten wirksam ist. Sie wird zur Eradikation von *P. vivax* eingesetzt.^[14]

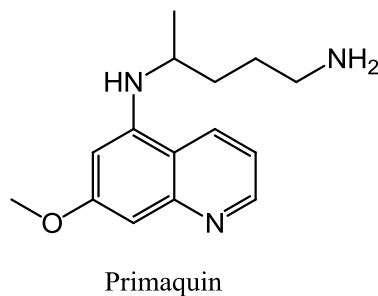


Abbildung 4 Strukturformel von Primquin

1.2.4.1.3 Arylaminoalkohole

Der Mechanismus der Arylaminoalkohole unterscheidet sich von dem der 4-Aminochinoline, inwieweit ist allerdings nicht genau bekannt. Dennoch ist von einer Interaktion mit dem Häm-Abbau auszugehen.^[10, 14] Zu dieser Gruppe gehören die Verbindungen Chinin, Mefloquin, Halofantrin und Lumefantrin (siehe Abbildung 5).

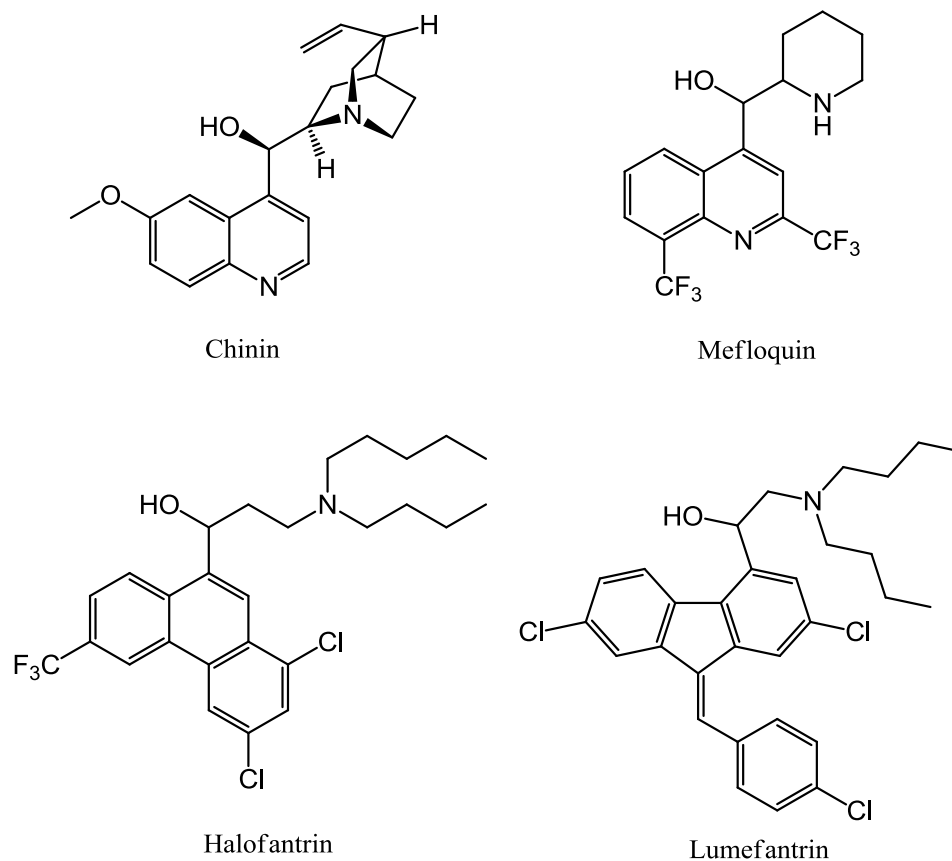


Abbildung 5 Strukturformeln der Arylaminoalkohole

Der hauptsächliche Resistenzfaktor der Plasmodien gegen die Arylaminoalkohole ist ein weiterer Transporter in der Membran der Nahrungsvakuole. Dieser MDR1-Transporter (*multi drug resistance*) verhindert durch verstärkte Aufnahme der Wirkstoffe in die Nahrungsvakuole die Akkumulation derselben im Cytosol.^[13]

1.2.4.2 Inhibitoren der Nukleinsäuresynthese bzw. des Folat-Stoffwechsels

Die Plasmodien sind im Gegensatz zum Menschen in der Lage, die für die Nukleinsäuresynthese wichtige Folsäure selbst zu synthetisieren. Daher stellen die Enzyme dieses Stoffwechselweges ausgezeichnete Targets dar. Dabei handelt es sich einerseits um die Dihydropteroat-Synthase (DHPS) und andererseits um die Dihydrofolat-Reduktase (DHFR). Die eingesetzten Sulfonamide Sulfadoxin und Dapson wirken als kompetitive Antagonisten zu 4-Aminobenzoessäure bzw. als falsche Substrate an der DHPS. Da ihre antiparasitäre Wirkung begrenzt ist, werden sie mit den DHFR-Inhibitoren Proguanil und Pyrimethamin kombiniert

und wirken synergistisch. Hierbei stellt Proguanil ein Prodrug dar und muss erst durch Oxidation mittels CYP2C19 aktiviert werden (siehe Abbildung 6). Fixe Kombinationen bestehen aus Sulfadoxin/Pyrimethamin und Dapson/Chlorproguanil und werden zur Prophylaxe und Therapie der Malaria eingesetzt.

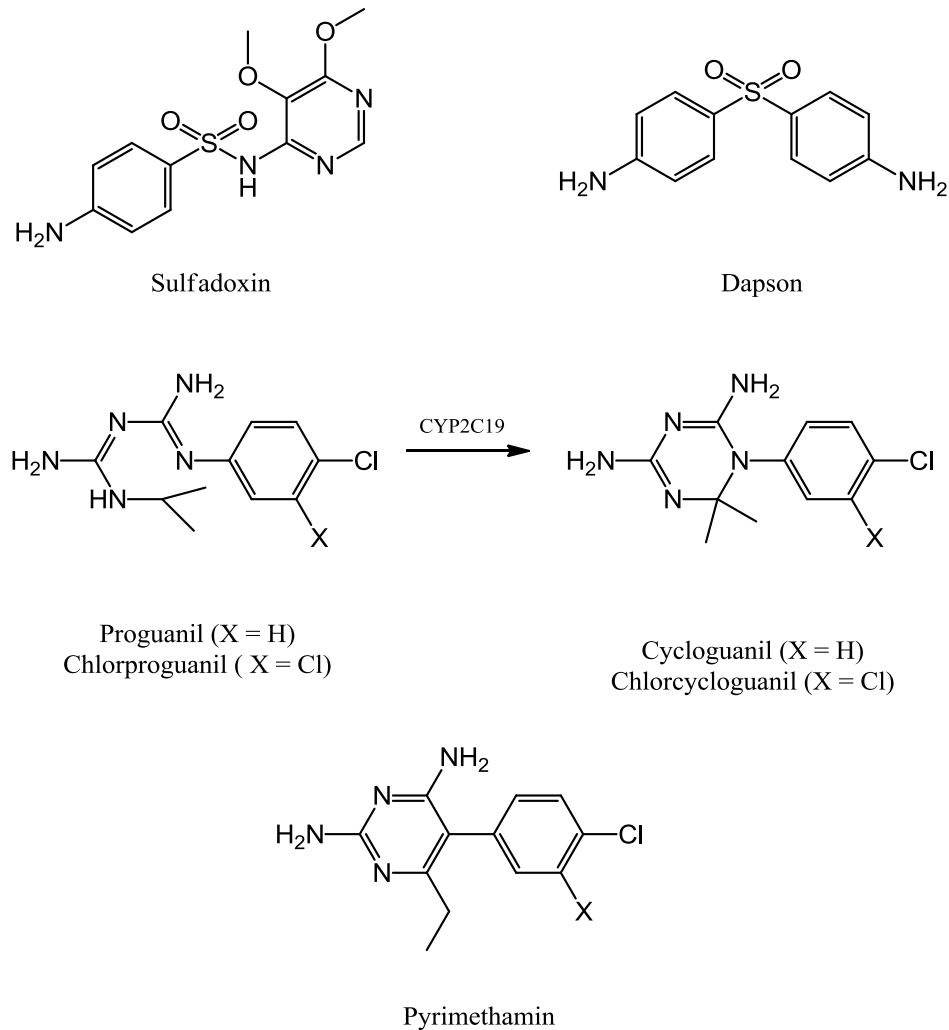


Abbildung 6 Strukturformeln der Antifolate

Die Kombination aus Sulfadoxin/Pyrimethamin wurde in der 1970er Jahren als Antwort auf die sich verbreitenden Resistenzen gegen Chloroquin in die Therapie eingeführt. Doch schon kurz nach der Einführung traten die ersten Mutationen in den Zielenzymen DHPS und DHFR auf.^[13] Die in Afrika verbreitete Tripelmutante im *dhfr*-Gen ist gegen Pyrimethamin und Proguanil gänzlich resistent. Hier zeigt die Kombination aus Chlorproguanil und Dapson noch Wirkung. Allerdings wird diese aufgrund schwerer Nebenwirkungen des Dapsons nicht mehr

empfohlen. Die Kombination von Pyrimethamin und Proguanil sollte es heute nur noch mit Chloroquin, Amodiaquin oder Artesunat eingesetzt werden.^[14]

1.2.4.3 Andere Malaria-Therapeutika

1.2.4.3.1 Artemisinin-Derivate

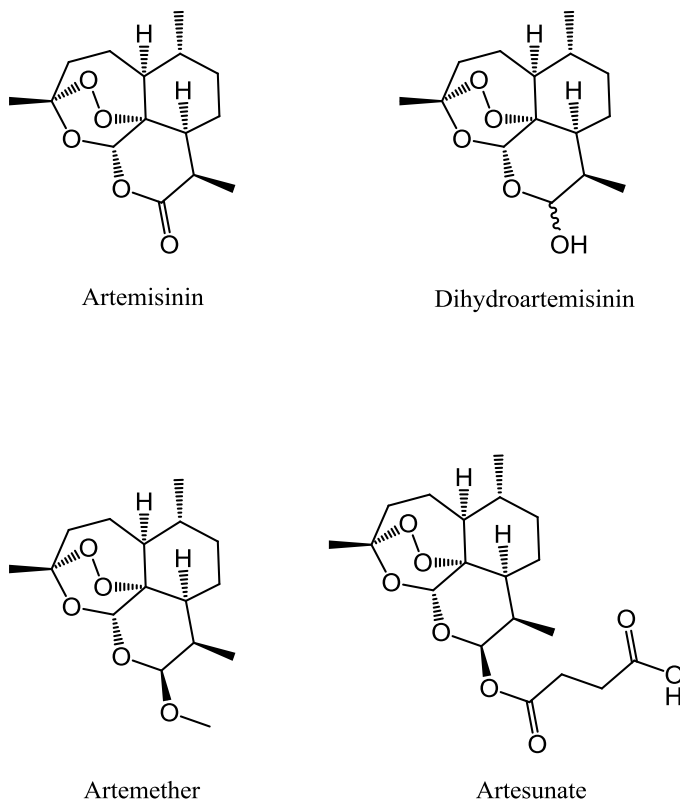


Abbildung 7 Strukturformeln der Artemisinin-Derivate

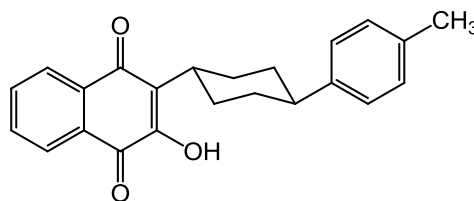
Die Artemisinin-Derivate sind gegenwärtig die wirksamsten Verbindungen gegen Malaria. Die eingesetzten halbsynthetischen Verbindungen Artemether und Artesunat leiten sich vom Artemisinin ab (siehe Abbildung 7), einem Sesquiterpenlacton-Endoperoxid, das aus dem Einjährigen Beifuss (*Artemisia annua*) gewonnen wird. Dihydroartemisinin ist außerdem der aktive Metabolit von Artemether bzw. Artesunat. Heute gilt die Artemisinin-basierte Kombinationstherapie als der Goldstandard in der Malariabehandlung. Um eine Resistenzentwicklung solange wie möglich hinauszuzögern, fordert die WHO die Rücknahme aller Monopräparate vom Markt und die Umstellung auf eine Kombination.^[8] Ferner ist eine Kombination auch aufgrund der kurzen Halbwertszeit der Artemisinine nur zu sinnvoll. Daher wird Arte-

methers zusammen mit Lumefantrin (siehe Abbildung 5) in fixer Kombination eingesetzt. Dihydroartemisinin wird mit Piperaquin kombiniert und Artesunat sollte entweder mit Amodiaquin oder Mefloquin kombiniert werden, allerdings existieren für Dihydroartemisinin und Artesunat gegenwärtig keine Kombinationspräparate, die nach GMP-Regeln hergestellt werden.^[7, 14]

Der Wirkmechanismus der Artemisinin-Derivate ist gegenwärtig noch unklar. Untersuchungen gehen davon aus, dass die Endoperoxid-Brücke von Eisen-Ionen gespalten wird und dadurch freie Radikale entstehen, welche den oxidativen Stress auf die Parasiten erhöhen. Der Ursprung des Eisens ist allerdings umstritten.^[15] Möglicherweise ist es hämgebundenes Eisen in der Nahrungsvakuole der Parasiten oder auch Eisen in den Enzymen der mitochondrialen Atmungskette.^[16-17] Eine weitere Hypothese besagt, dass Artemisinine direkt die plasmodiale Calcium-ATPase (PfATP6) hemmen und dadurch den Calcium-Stoffwechsel stören.^[18-19]

Obwohl sie schon seit mehr als zehn Jahren eingesetzt werden, sind gegen die Artemisinin-Derivate bisher kaum Resistenzen aufgetreten. Es mehren sich allerdings die Berichte über resistente *P. falciparum*-Stämme in Südostasien.^[20] Daher ist es umso wichtiger die Artemisinine nicht als Monopräparate einzusetzen.

1.2.4.3.2 Atovaquon



Atovaquon

Abbildung 8 Strukturformel des Atovaquons

Das Hydroxynaphthochinon-Derivat Atovaquon (siehe Abbildung 8) ist ein Inhibitor der mitochondrialen Elektronentransportkette. Als Struktur-Analogon des Ubichinons bindet es an den Cytochrom BC₁-Komplex der Atmungskette und unterbricht damit den Elektronentransport. Es kommt zum Zusammenbruch des Membranpotentials und schließlich zum Absterben des Parasiten. Da sich schnell Resistenzen gegen diesen Mechanismus gebildet haben, wird es heute nur in fester Kombination mit Proguanil (siehe Abbildung 6) eingesetzt. Diese Kombi-

nation wird zur Prophylaxe und Therapie der unkomplizierten *Malaria tropica* angewendet.^[14]

1.2.4.3.3 Antibiotika

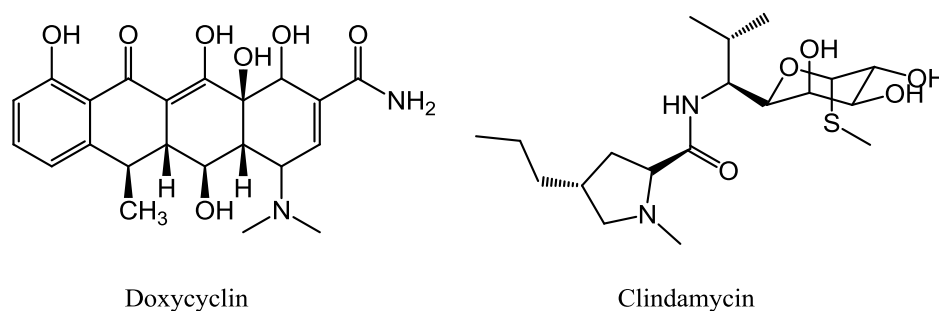


Abbildung 9 Strukturformeln der Antibiotika im Einsatz gegen Malaria

Auch einige Antibiotika zeigen eine Wirksamkeit gegen Plasmodien. Sie wirken über eine Inhibition der Proteinbiosynthese in den prokaryontischen Zellorganellen, wie den Mitochondrien oder dem Apikoplasten. Dabei binden sie an die Ribosomen und verhindern so die Translation der mRNA. Zum Einsatz kommen das Tetracyclin Doxycyclin und das Lincosamid Clindamycin (siehe Abbildung 9). Da ihre Wirkung verzögert eintritt, sollten sie immer mit klassischen Malariatherapeutika kombiniert werden. Sie werden sowohl für die Prophylaxe als auch für die Therapie der Malaria eingesetzt, obwohl sie dafür in Deutschland keine Zulassung besitzen. Vorteilhaft ist, dass bisher keine klinisch relevanten Resistenzen für die Kombinationen beobachtet wurden.^[14]

1.3 Afrikanische Trypanosomiasis

Ähnlich wie die Malaria ist auch die Afrikanische Schlafkrankheit oder Afrikanische Trypanosomiasis eine tropische Infektionskrankheit. Allerdings tritt sie nur endemisch im sog. Tsetse-Gürtel (14° N bis 29° S), einem Gebiet südlich der Sahara, auf. Die Erreger dieser Erkrankung sind eukaryontische einzellige Parasiten aus der Gattung *Trypanosoma* (griech. Bohrkörper). Wenngleich die Trypanosomen weltweite Verbreitung gefunden haben und praktisch alle Klassen der Wirbeltiere befallen können, weisen sie dennoch eine meist hohe Wirtsspezifität auf. So sind für den Menschen in Afrika lediglich zwei Arten *T. brucei gambiense* und *T. brucei rhodesiense* pathogen. Weiterhin existiert in Lateinamerika noch eine humanpathogene Art, *T. cruzi*, die die dort endemische Chagas-Krankheit auslöst. Wie bei den

Plasmodien ist auch für die Fortpflanzung der Trypanosomen ein Wirtswechsel obligat. Die Verbreitung der Erkrankung ist ebenfalls an die des Zwischenwirtes gebunden. Der Vektor für die humanpathogenen Arten in Afrika ist die Tsetse-Fliege (*Glossina* ssp.).

Im Gegensatz zu den Plasmodien ist der Mensch nicht das einzige epidemiologisch relevante Erregerreservoir. Zwar kommt *T. brucei gambiense* fast ausschließlich im Menschen vor, doch können auch Haustiere (v.a. Schafe und Schweine) und Affen infiziert werden. Im Gegensatz dazu persistiert *T. brucei rhodesiense* hauptsächlich in Rindern, gelegentlich auch in Schweinen, Ziegen und verschiedenen Wildtieren. Aufgrund dieser Vielzahl an verschiedenen Wirten für die humanpathogenen Arten ist die Eindämmung dieser Erkrankung durch Vektor-Kontrolle besonders schwierig. Ferner existiert im Tsetse-Gürtel auch eine tierpathogene Unterart, *T. brucei brucei*, die zwar den Menschen nicht infiziert, allerdings die gefährliche Tierseuche Nagana auslöst. Dies stellt im Tsetse-Gürtel neben dem gesundheitlichen zusätzlich auch ein großes wirtschaftliches Problem dar, da Haustierhaltung in einigen Regionen fast unmöglich ist.

Aufgrund schlechter Infrastruktur und politischen Instabilitäten in den betroffenen Staaten können die Fallzahlen von der WHO nur geschätzt werden. Gegenwärtig leben etwa 60 Millionen Menschen in den Risikogebieten südlich der Sahara, verteilt auf 36 Staaten. Dank intensiver Kontrollmaßnahmen und privat-öffentlicher Partnerschaften mit der Pharmaindustrie konnte die geschätzte Gesamtzahl der Infektionen seit 1998 von 300.000 auf 30.000 (2011) gesenkt werden. Dennoch schätzt die WHO, dass 2008 etwa 50.000 Menschen an der Schlafkrankheit gestorben sind.^[21]

1.3.1 Lebenszyklus der Erreger

Ähnlich den Plasmodien durchlaufen die Trypanosomen einen komplexen Lebenszyklus. Dieser ist gekennzeichnet durch einen obligaten Wirtswechsel zwischen Mensch und Zwischenwirt (Tsetse-Fliege). Einen Überblick über die Stadien bietet Abbildung 10.

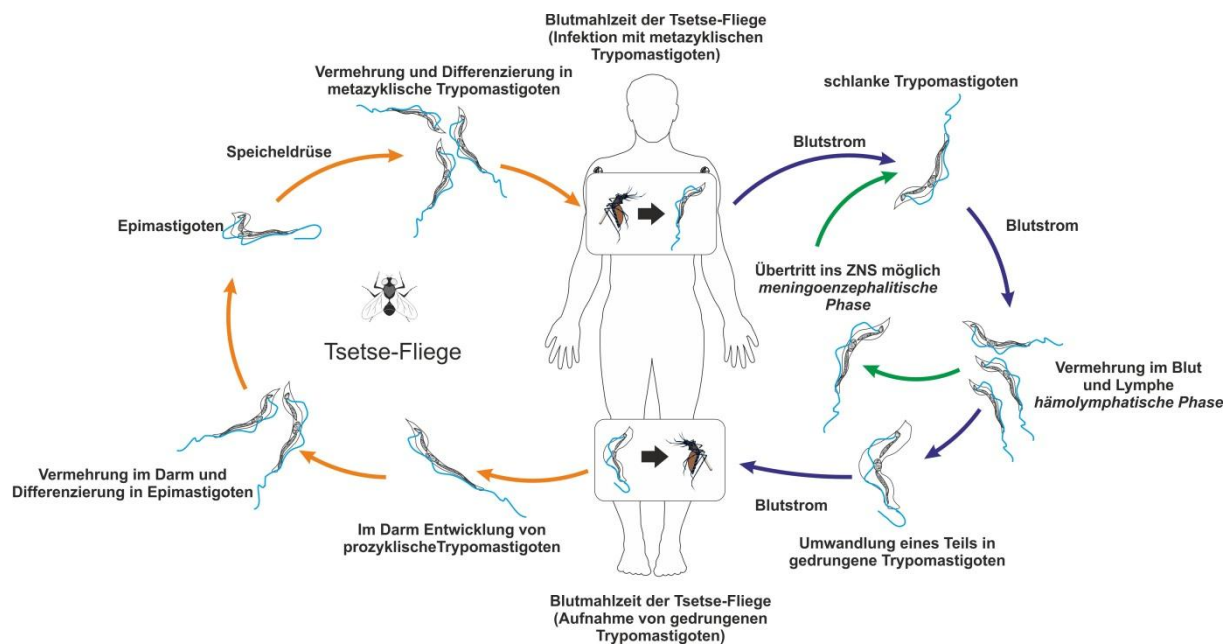


Abbildung 10 Lebenszyklus der Trypanosomen

Die Vermehrung der Trypanosomen findet ausschließlich extrazellulär statt. Der Lebenszyklus beginnt mit dem Stich einer infizierten Tsetse-Fliege und der Übertragung von metacyklischen Trypomastigoten. Diese wandern nach der Infektion in die Zellzwischenräume und wandeln sich in schlanke Trypomastigoten um. Die Vermehrung findet danach hauptsächlich im Blut und der Lymphe statt. In diesem Stadium treten die Symptome der hämolympatischen Phase (I) der Erkrankung auf. Weiterhin können die Trypomastigoten die Bluthirnschranke überwinden und zur meningoenzephalitischen Phase (II) der Erkrankung führen. Ein Teil der Trypomastigoten wandelt sich im Blut des Menschen in eine gedrunge Form um, welche dann infektiös für die Fliegen ist. Nimmt nun eine Tsetse-Fliege mit einer Blutmahlzeit infektiöse, gedrunge Trypomastigoten auf, wandeln sich diese im Mitteldarm des Vektors in prozyklische Trypomastigoten um. Im Darm der Fliege vermehrt sich diese Form weiter und wandelt sich anschließend in Epimastigoten um. Diese Form der Trypanosomen wandert nun in die Speicheldrüsen der Fliege und tauscht durch Rekombination Erbinformationen aus. Aus den Epimastigoten entstehen schließlich neue metazyklische Trypomastigoten und der Lebenszyklus ist somit komplett. In Abhängigkeit der Umgebungstemperatur dauert der Vermehrungszyklus in der Fliege 20–40 Tage.

1.3.2 Symptome der Schlafkrankheit

Das klinische Bild der Schlafkrankheit ist im Wesentlichen für beide Erreger gleich. Jedoch ist die Symptomatik der Erkrankung, die durch den weitaus selteneren Erreger *T. brucei rhodesiense* hervorgerufen wird, ausgeprägter. Die Inkubationszeit beträgt in der Regel eine Woche (teilweise bis zu drei Wochen) und die ersten Symptome treten auf, sobald sich die Parasiten ausreichend vermehrt haben. Diese erste, hämolymphatische Phase ist gekennzeichnet durch unspezifische Krankheitszeichen wie Fieber, Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen sowie Ödemen. Das einzige typische Symptom dieser Phase sind geschwollene Lymphknoten im Hals- und Nackenbereich, das sog. Winterbottom-Zeichen. Weiterhin können klinisch-chemische Symptome wie Anämie und Thrombozytopenie auftreten. Eine effektive Therapie, soweit überhaupt möglich, steht nur für das hämolymphatische Stadium zur Verfügung.

Sobald die Parasiten die Blut-Hirn-Schranke überwunden haben, meist nach vier bis sechs Monaten, beginnt die meningoenzephalitische Phase. Die Symptome umfassen allgemeine Verwirrheitszustände, Koordinations- und Sprachstörungen, Krämpfe, Apathie und gelegentlich extrapyramidal-motorische Störungen, die sich in einem Parkinson-ähnlichen Krankheitsbild manifestieren. Die Therapie dieses Stadiums ist nur noch mit neurotoxischen Wirkstoffen möglich, welche ausgesprochen schwere Nebenwirkungen besitzen. Unbehandelt führt die Krankheit zum namensgebenden kontinuierlichen Dämmerzustand und endet nach ca. einem Jahr in jedem Fall tödlich.

1.3.3 Therapie der Schlafkrankheit

Die therapeutischen Möglichkeiten der Schlafkrankheit sind sehr begrenzt. Zurzeit stehen lediglich vier Wirkstoffe zur Verfügung, die für die Therapie zugelassen sind (siehe Abbildung 11). Mit Ausnahme von Eflornithin sind alle Wirkstoffe vor 1950 in die Therapie eingeführt worden. Weiterhin wird seit Kurzem auch Nifurtimox eingesetzt. Dieser Wirkstoff ist zur Therapie der südamerikanischen Chagas-Krankheit zugelassen, scheint aber in Kombination mit Eflornithin auch gegen afrikanische Trypanosomen wirksam zu sein. Die Therapie richtet sich immer nach dem jeweiligen Erreger bzw. dem Stadium der Erkrankung. Das bedeutet, dass die Behandlung erst begonnen werden sollte, wenn der Erreger im Blut nachgewiesen wurde.

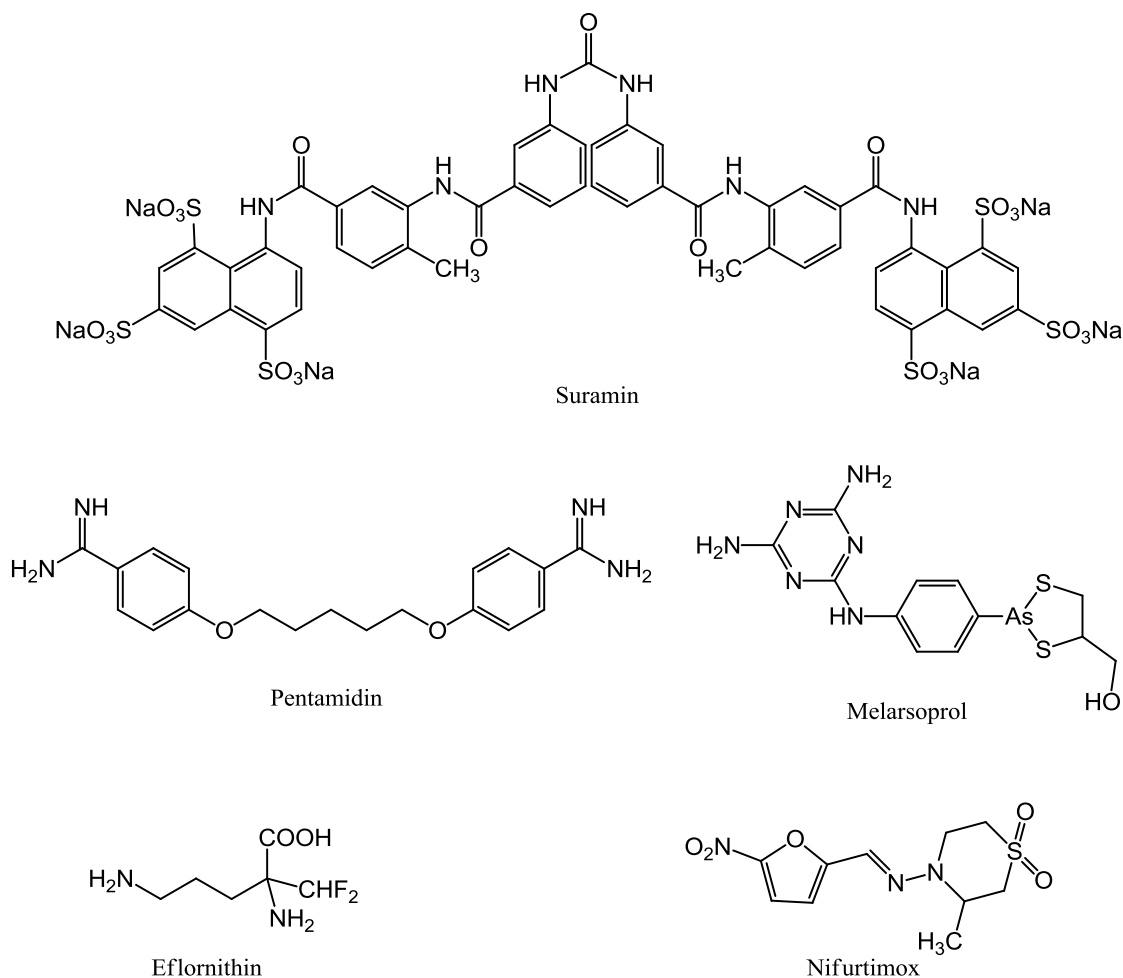


Abbildung 11 Wirkstoffe zur Therapie der Schlafkrankheit

Im Stadium I (hämolymphatische Phase) wird gegen *T. brucei gambiense* das Diamidin Pentamidin eingesetzt. Der genaue Wirkmechanismus dieser Verbindung ist nicht bekannt, allerdings werden verschiedene Wirkungen diskutiert wie: Inhibition der Biosynthese verschiedener Makromoleküle, Wechselwirkungen mit Ubiquitin und Störungen des mitochondrialen Membranpotenzials.^[22-23] Für Stadium II (meningoenzephalitische Phase) wird Eflornithin eingesetzt. Dieses Ornithin-Derivat ist ein Suizid-Inhibitor der Ornithin-Decarboxylase und unterbricht somit die Biosynthese von Polyaminen wie Spermidin und Putrescin. Eflornithin ist im Gegensatz zu Pentamidin ZNS-gängig und wird seit 2009 auch zusammen mit Nifurtimox kombiniert. Es wirkt allerdings ausschließlich gegen *T. brucei gambiense*.

Zur Therapie der weitaus selteneren Infektion mit *T. brucei rhodesiense* wird im ersten Stadium Suramin eingesetzt. Diese farblose, sich vom Trypanblau ableitende Verbindung ist der älteste noch verwendete Wirkstoff (entwickelt 1917). Da es als hexaanionische Verbindung

angewendet wird, muss es parenteral appliziert werden und überwindet folglich auch die Blut-Hirn-Schranke nicht. Aufgrund seiner anionischen Natur inhibiert es eine Vielzahl an Proteinen und Enzymen. Ob allerdings so die trypanozide Wirkung erklärt werden kann, ist nach wie vor unklar.^[24] Für das Stadium II kann Suramin nicht eingesetzt werden, da es nicht ZNS-gängig ist. Stattdessen wird hier der einzig wirksame Arzneistoff Melarsoprol angewendet. Dieses Arsanilsäure-Derivat weist vielfältige Nebenwirkungen auf, von denen das enzephalische Syndrom mit ca. 10 % Häufigkeit die gefährlichste ist. Der Großteil der Patienten mit dieser Nebenwirkung verstirbt an der Arzneimitteltherapie. Wie auch für Suramin ist der Mechanismus von Melarsoprol unbekannt. Vermutlich inhibiert es verschiedenste Proteine durch Bindung an Thiol-Gruppen.

1.4 *Staphylococcus aureus* und durch ihn verursachte Erkrankungen

Staphylococcus aureus stellt einen der wichtigsten humanen Krankheitserreger dar, der eine Vielzahl an Krankheiten im Menschen auszulösen vermag. Darunter fallen relativ harmlose Hauterkrankungen wie Furunkel, Karbunkel und Impetigo, aber auch gefährlichere Infekte wie Pneumonie, Meningitis, Endokarditis, Osteomyelitis und vor allem postoperative Wundinfektionen. Auch ist *S. aureus* der hauptsächliche Erreger des toxischen Schocksyndroms, einer seltenen aber lebensbedrohlichen Vergiftung mit Bakterientoxinen. Weiterhin ist *S. aureus* bei ca. 30 % der Bevölkerung ein Teil der natürlichen Hautflora bzw. ein Kolonisationskeim der Schleimhäute der oberen Atemwege. Somit stellt *S. aureus* für viele Erkrankungen einen opportunistischen Erreger dar.

1.4.1 Der Erreger

Staphylococcus aureus ist ein grampositives, kugelförmiges, unbewegliches Bakterium, das häufig zu traubenförmigen Clustern angeordnet ist. Daher auch der Name, der so viel bedeutet wie *goldfarbene Traubenbeere* (siehe Abbildung 12). *S. aureus* bildet keine Sporen und ist mit ca. 1 µm Durchmesser von durchschnittlicher Größe.

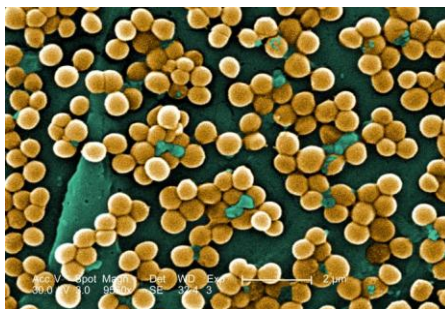


Abbildung 12 rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von *S. aureus* (gemeinfrei^[5])

Als Krankheitserreger zeichnet sich *S. aureus* durch seine hohe Pathogenität aus, die ihn vor allem für immunsupprimierte Patienten gefährlich macht. Die Pathogenitätsmechanismen umfassen eine Polysaccharidkapsel, die vor Phagozytose durch Makrophagen schützt und Protein A, das wirtseigene Antikörper bindet. Ferner exprimiert *S. aureus* Koagulase und Clumping-Faktor A, um sich mit einer Fibrinhülle vor der Immunantwort des Wirtes zu schützen. Neben der Expression von lytischen Enzymen zur Invasion von Bindegewebe produziert *S. aureus* auch verschiedene Bakterientoxine, die für schwerste Hautreaktionen verantwortlich sind. Hierzu gehören Erkrankungen mit großflächiger Blasenbildung wie Impetigo contagiosa. Außerdem werden durch diese Toxine hochletale Krankheiten wie nekrotisierende Pneumonie, das toxische Schock-Syndrom oder die toxische epidermale Nekrolyse hervorgerufen.

1.4.2 MRSA

Mit der Entdeckung des Penicillins 1928 und der industriellen Herstellung ab 1944 wurde erstmals eine wirksame Therapie von Staphylococccen-Infektionen möglich. Allerdings entwickelte *S. aureus* schon kurz darauf eine Resistenz gegen Penicillin durch Expression von β -Lactamasen. Diese Enzyme katalysieren die hydrolytische Ringöffnung des Lactam-Rings unter Bildung des entsprechenden Penicillosäure-Derivats. Bereits 1948 waren 60 % der klinischen Isolate β -Lactamase-positive Stämme von *S. aureus*.^[25] So führte die Suche nach neuen Antibiotika zu den penicillinasefesten Penicillinen. Das Schmalband-Penicillin Methicillin wurde als erster Vertreter dieser Klasse 1959 in die Therapie eingeführt (siehe Abbildung 13).

Doch zwei Jahre später tauchten die ersten methicillinresistenten *S. aureus*-Stämme auf (MRSA). Durch Transformation der Staphylokokken-Chromosom-Kassette *mecA*, vermutlich

vom tierpathogenen Stamm *S. fleurettii*, war *S. aureus* nun in der Lage, ein alternatives penicillinbindendes Protein (PBP2a) zu exprimieren.^[26]

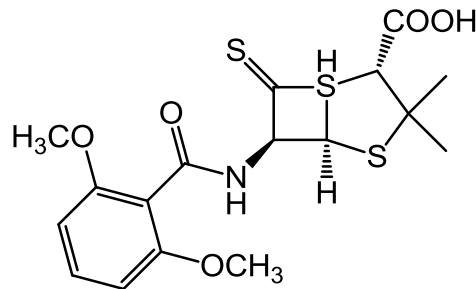


Abbildung 13 Strukturformel von Methicillin

β -Lactam-Antibiotika können an dieses PBP2a nun noch schlecht binden. PBP2a weist außerdem eine Transpeptidase-Aktivität auf und ist am Aufbau der Zellwand beteiligt. Somit erwarb *S. aureus* eine Resistenz gegen die gesamte Klasse der β -Lactame. In den 60er-Jahren verbreiteten sich diese resistenten Stämme in den Krankenhäusern und erwarben neue Resistenzen, teils durch Selektionsdruck, teils durch Gentransfer mit anderen Stämmen bzw. Spezies, die schon zuvor Resistenzen gegen diverse Antibiotika (Tetracycline, Aminoglykoside, Makrolide, Sulfonamide und Chloramphenicol) entwickelt hatten. Gegen Ende der 60er-Jahre stand mit dem Glykopeptid Vancomycin praktisch nur noch ein Antibiotikum zu Verfügung, gegen das bisher noch keine Resistenzen aufgetreten waren.^[25] In den folgenden Jahrzehnten verbreiteten sich diese multiresistenten Staphylokokken weltweit und wurden zu einem allgemeinen Problem der Krankenhaushygiene. In Deutschland stellt MRSA den wichtigsten Erreger nosokomialer Infektionen dar.

1993 traten erstmals MRSA-Stämme bei den Ureinwohnern Australiens auf, die nachweislich niemals Kontakt zum Gesundheitswesen hatten. Damit war bewiesen, dass MRSA auch außerhalb von Krankenhäusern auftritt. Bis Ende der 90er-Jahre hatten sich diese *community-acquired* MRSA-Stämme bereits weltweit verbreitet.^[27] Damit beschränkte sich das Problem der multiresistenten Erreger nicht mehr nur auf Krankenhäuser oder andere medizinische Einrichtungen sondern hatte das öffentliche Leben erreicht. Diese MRSA-Stämme sind nun auch in der Lage, Menschen mit intaktem Immunsystem zu infizieren. Der weit verbreitete Stamm USA300 ist inzwischen der häufigste Erreger von Haut- und Weichteilinfektionen in den USA.^[27] Aufgrund der schnellen Resistenzentwicklung und der raschen Verbreitung von re-

sistenten Erregern spielt die Entwicklung von neuen Antibiotika eine immer größer werdende Rolle.

1.4.3 Therapie einer Infektion mit *S. aureus*

Die Therapie einer durch *S. aureus* hervorgerufenen Erkrankung richtet sich immer nach Schweregrad und Lokalisation der Infektion. Außerdem sollte eine systemische Chemotherapie nicht ohne vorheriges Antibiogramm durchgeführt werden. Für die topische Anwendung ist dies i.d.R. nicht erforderlich. Hier können für leichte Infektionen der Haut auch Antiseptika, wie Polyhexanid, PVP-Iod, Octenidin oder Chlorhexidin angewendet werden. Ferner kommen Lokalantibiotika wie Fusidinsäure, Retapamulin und Thyrotricin zur Anwendung. Mupirocin sollte aufgrund von Resistenzvermeidung nur zur nasalen MRSA-Eradikation eingesetzt werden.

Die systemische Therapie von *S. aureus* richtet sich hauptsächlich nach dem Resistenzstatus des Erregers. Gelegentlich treten auch penicillinasenegative *S. aureus*-Isolate auf, wovon aber keinesfalls ausgegangen werden sollte. Für solche Infektionen stellt Benzylpenicillin das Mittel der Wahl dar. Eine Übersicht für die in Frage kommenden Antibiotika, die zur Therapie einer Infektion mit penicillinasepositivem und methicillinsensitiven *S. aureus* (MSSA) eingesetzt werden, bietet Tabelle 3.

Tabelle 3 Empfehlungen zur Therapie von MSSA-Infektionen

Antibiotika-Klasse	Erste Wahl dieser Klasse
Mittel der Wahl: Isoxazolpenicilline	Flucloxacillin
Aminopenicilline+ β -Lactamase-Inhibitor	Amoxicillin+Clavulansäure
Carbapeneme	Meropenem
Cephalosporine (1. Generation)	Cefadroxil
Aminoglykoside	Gentamicin
Glycopeptide	Vancomycin
Klassen mit unsicherer Wirkung	Makrolide, Tetracycline, Chinolone, Lincosamide und Sulfonamide

Für die Therapie von MRSA-Infektionen sind die Glycopeptide Vancomycin und Teicoplanin Mittel der Wahl. Sie sollten stets zuerst eingesetzt werden, um eine Resistenzentwicklung der Reserveantibiotika solange wie möglich hinauszuzögern. Allerdings ist 1996 der erste van-

comycinintermediate, 2002 der erste vancomycinresistente Stamm von *S. aureus* aufgetreten und seither hat sich die Resistenzlage langsam, aber kontinuierlich verschlechtert.^[27] Eine Übersicht über die „*last line of defense*“ in der Therapie von MRSA zeigt Tabelle 4

Tabelle 4 Empfehlungen zur Therapie von MRSA-Infektionen

Antibiotikaklasse	Erste Wahl dieser Klasse
Lipopeptide	Daptomycin
Glycylcycline	Tigecyclin
Oxazolidinone	Linezolid
Streptogramine	Quinupristin/Dalfopristin

Mittel der Wahl sollte Daptomycin sein. Allerdings sind für alle genannten Antibiotika gegenwärtig resistente Stämme bekannt.^[27] Da die Entwicklung von neuen Antibiotika sehr kostenintensiv und zeitaufwändig ist, scheuen viele Pharmaunternehmen diese Bürde. Jedoch sind neue Substanzen und vor allem neue Therapiekonzepte dringend notwendig, um der immer größer werdenden Zahl an multiresistenten Erregern begegnen zu können.

1.5 Quartäre Ammoniumsalze und ihr antimikrobielles Potenzial

Seit der Entdeckung von Robert Koch im Jahre 1876, dass Infektionskrankheiten durch Mikroorganismen verursacht werden, haben Ärzte, Mikrobiologen und medizinische Chemiker nach Verbindungen gesucht, die diese Krankheiten heilen oder zumindest diesen vorbeugen können. Bereits in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde das antimikrobielle Potenzial der quartären Ammonium-Verbindungen (QAVs) erkannt und daraufhin diese sofort patentiert.^[28] Die QAVs sind seitdem die nützlichsten Antiseptika und Desinfektionsmittel mit einem breiten klinischen Anwendungsspektrum, wie z.B. präoperative Desinfektion, Desinfektion von Schleimhäuten und nicht-kritischen Oberflächen.^[29]

1.5.1 Dequalinium

Stellvertretend für die große Klasse der QAVs, insbesondere die der bisquartären QAVs (BQAVs), soll hier die Verbindung Dequalinium näher beleuchtet werden. Dequalinium war das Ergebnis einer systematischen Variation von Bisisochinolinium- und Bischinolinium-Salzen und stellt somit das erste BQAV seiner Art dar, das klinische Relevanz erlangt hat^[30], denn seit nunmehr 55 Jahren wird es vielseitig als Desinfektionsmittel und Antiseptikum eingesetzt. Eine Übersicht über das antimikrobielle Spektrum von Dequalinium zeigt Tabelle 5.

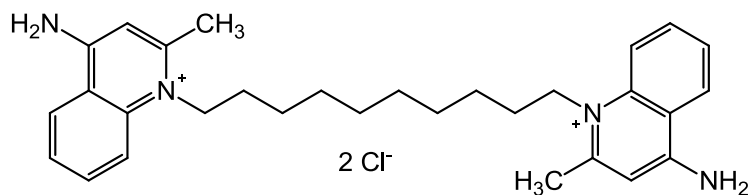


Abbildung 14 Strukturformel von Dequaliniumchlorid

Tabelle 5 Aktivitäten von Dequalinium gegen verschiedene Mikroorganismen

Organismus	Aktivität
Bakterien	MIC µg/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1.28 ^[31]
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3 ^[31]
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 ^[31]
<i>Enterococcus faecalis</i>	24 ^[31]
<i>Listeria monocytogenes</i>	8 ^[31]
<i>Escherichia coli</i>	64 ^[31]
<i>Gardnerella vaginalis</i>	128 ^[31]
<i>Proteus mirabilis</i>	>1024 ^[31]
<i>Proteus vulgaris</i>	63.0 ^[30]
<i>Mycobacterium phlei</i>	1.66 ^[30]
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1.2 (aerob), 0.3 (anaerob) ^[32]
Parasiten	
<i>Trypanosoma brucei</i>	0.043 µM (ED ₅₀) ^[33]
<i>Trichomonas vaginalis</i>	57.6 µg/ml (MIC) ^[31]
<i>Leishmania major</i>	0.8 µM (IC ₅₀) [*]
<i>Plasmodium falciparum</i>	0.055 µM (IC ₅₀) [*]
Pilze	IC₅₀
<i>Candida albicans</i>	5.5 µM ^[34]
<i>Cryptococcus neoformans</i>	11 µM ^[34]

Heutzutage ist Dequalinium nur zur topischen Anwendung zugelassen und somit auf die folgenden Anwendungsbereiche beschränkt: antiseptische Rachensprays, Lutschtabletten und Nasensprays, desinfizierende Hautcremes oder Salben und antiseptische Tabletten bzw. Zäpfchen zur vaginalen Anwendung. Neben diesen antibakteriellen Anwendungsgebieten wurden für Dequalinium auch noch folgende biologische Wirkungen beschrieben: eine potente antitumorale Wirkung durch mitochondriale Toxizität,^[35-39] Inhibition von Proteinkinase C,^[40-41] eine plasmozidale,^[42-44] eine trypanozidale^[31, 33] und fungizide^[34] Wirkung; weiterhin Inhibition der Mycothiolligase in *Mycobacterium tuberculosis*^[32], selektive Blockade von Calcium-aktivierten Kalium-Kanälen geringer Leitfähigkeit^[45-51] und schließlich Desintegration von Amyloid-Fibrillen.^[52] Außerdem wurde auch von toxischen Nebenwirkungen von Dequalini-

* Eigenes Testergebnis; Testung im Teilprojekt Z1 des SFB 630

um berichtet. Diese beschränkten sich aber auf die Anwendung unter okklusiven Bedingungen auf intertriginösen Hautarealen. Hierfür wurde die Bildung von Nekrosen beschrieben.^[53-54] Alle erwähnten Wirkungen von Dequalinium sind allerdings für die gegenwärtigen Indikationen irrelevant.

1.5.1.1 Möglicher Wirkmechanismus von Dequalinium und verwandten Verbindungen

Da im Rahmen dieser Arbeit auch der Wirkmechanismus der bisquartären Naphthalimide untersucht werden sollte, soll an dieser Stelle näher auf den Mechanismus des strukturell verwandten Dequaliniums eingegangen werden.

Im Gegensatz zu einigen anderen QAVs scheint der Wirkmechanismus von Dequalinium spezifisch zu sein. Die niedrigen Dosierungen in Arzneimitteln (10 mg in Vaginaltabletten, 250 µg in Lutschtabletten oder 10 mg/100 ml Gurgel-Lösung) deuten auf einen spezifischen Mechanismus hin. Darüber hinaus weisen die Struktur-Wirkungs-Beziehungen, erstellt von Babbs *et al.*^[30], auf eines oder mehrere spezifische Targets hin. Abbildung 15 veranschaulicht den Einfluss der Kettenlänge auf die Aktivität gegen *Staphylococcus aureus*. Durch Ersetzung des Chinolin-Restes durch eine Isochinolin-Gruppierung steigt die Aktivität um den Faktor zehn (für 10 Methylen-Einheiten). Weitere Modifikationen dieser Struktur bis hin zum Dequalinium steigern die Aktivität nochmal fünfzigfach. Mit anderen Worten: Geringe Veränderungen der chemischen Struktur führen zu signifikanten Änderungen der Aktivität. Verbindungen ohne ein spezifisches Target würden wohl kaum solche Veränderungen der Aktivität aufweisen. Dies konnte von Babbs *et al.* auch für ähnliche Verbindungen gezeigt werden (siehe Abbildung 16 und Abbildung 17).^[30]

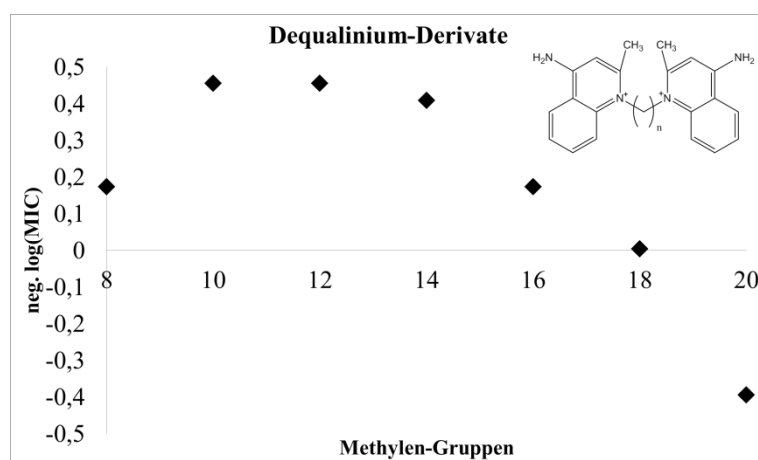
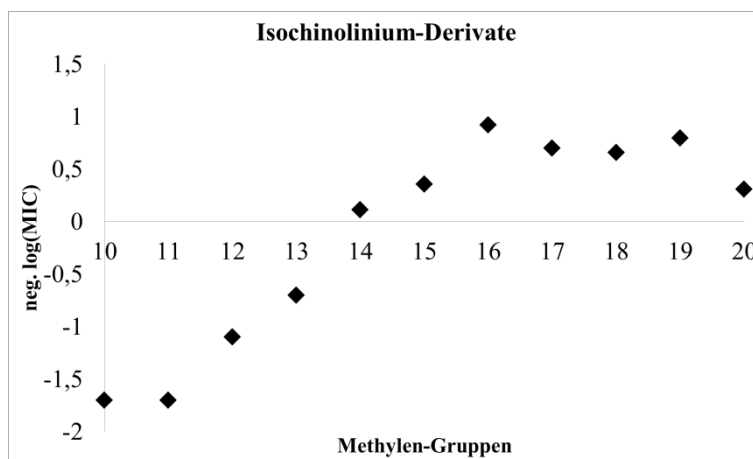
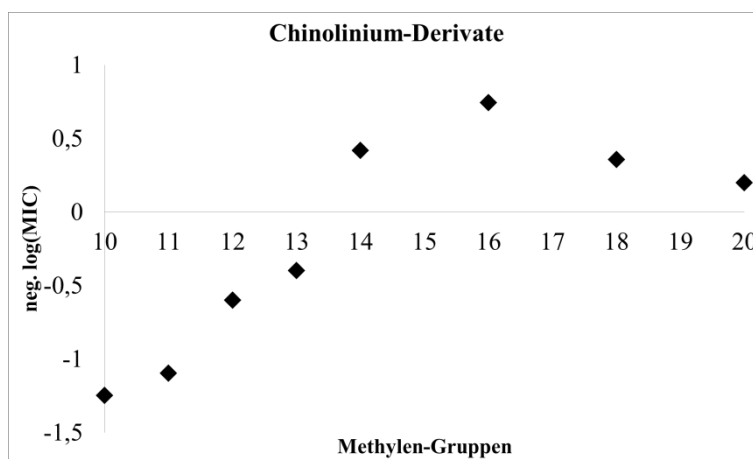


Abbildung 15 Abhängigkeit der Aktivität gegen *S. aureus* von der Kettenlänge (modifiziert nach^[55])

Abbildung 16 (modifiziert nach^[55])Abbildung 17 (modifiziert nach^[55])

Caldwell *et al.* untersuchten 1961 die antibakterielle Aktivität von Dequalinium-Derivaten, die sich in der Länge des Alkyl-Spacers unterschieden. So konnte gezeigt werden, dass der Wirkmechanismus von Dequalinium wohl eng mit der Interaktion mit verschiedenen Proteinen (Pepsin, Kasein, Gelatine und Hühnerei-Albumin) zusammenhängt.^[56] Weitere Untersuchungen zum möglichen Angriffspunkt von Dequalinium offenbarten seine hohe Affinität zu Membranen. Zugleich trat keine Lyse der Zellwand von *S. aureus* auf, ebenso konnte kein cytolytischer Effekt auf Protoplasten von *B. megaterium* beobachtet werden. Weiterhin wird Dequalinium von den Zellen aufgenommen. Die sich daraus ergebenden morphologischen Abnormalitäten gehen auf intrazelluläre Veränderungen zurück.^[57] Einige Jahre später konnten Hugo *et al.*^[58] ebenfalls zeigen, dass Dequalinium von den Zellen aufgenommen wird und dass die Zellwand nicht den primären Wirkort darstellt. Obwohl *E. coli* als gramnegatives

Bakterium wesentlich weniger empfindlich auf Dequalinium reagiert als *S. aureus*, war die Aufnahme in die Zellen unter inhibitorischen Bedingungen gleich. Daraus kann geschlossen werden, dass es eher Unterschiede in der Affinität der Bakterien zu Dequalinium sind als ein anderer Wirkmechanismus. Offenbar stellt die äußere Zellmembran der gramnegativen Bakterien eine Permeabilitätsbarriere für Dequalinium dar. Zusätzliche Experimente mit dem aeroben und anaeroben Glucose-Stoffwechsel ergaben keinen Einfluss auf das Cytochrom-System der Zellen. Zusammen betrachtet ist sehr wahrscheinlich, dass die antibakterielle Wirkung von Dequalinium über die Penetration ins Zellinnere mit anschließender Ausfällung von cytoplasmischen Bestandteilen vermittelt wird. Auch könnten dadurch Nukleinsäuren ausgefällt werden, für die eine gewisse Empfindlichkeit beschrieben wurde.^[58]

Von Weiss *et al.* konnte durch Fluoreszenz-Mikroskopie nachgewiesen werden, dass Dequalinium in den Mitochondrien akkumuliert wird. Durch Untersuchung von einigen humanen und murinen Tumor-Zell-Linien konnte so eine starke antineoplastische Wirkung gezeigt werden.^[36] Außerdem konnte die Bindung an DNA sowie eine Inhibition von Calmodulin und der ATP-Synthese an isolierten Ratten-Leber-Mitochondrien nachgewiesen werden. Durch Delokalisierung der positiven Ladungen über die Chinaldin-Reste stellt Dequalinium ein lipophiles Biskation dar. Dieses kann nun leicht durch die Doppelmembranen der Mitochondrien penetrieren.^[36-39, 59-60] Möglicherweise ist hier die Endosymbiontentheorie das Bindeglied zwischen Mitochondrien und Bakterien.

1.5.2 Targets von anderen QAVs in Bakterien

Da die Bakterizidie von oberflächenaktiven Substanzen bereits sehr früh beobachtet werden konnte, existiert heute eine Vielzahl an Erklärungen dafür. 1951 untersuchten Salton *et al.* die Aufnahme von Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB, eine mono-QAV) an *S. aureus* und einigen anderen Bakterien.^[61] Mittels Elektronen-Mikroskopie konnte die Kontraktion der Zellmembran, weg von der Zellwand, gezeigt werden, was wiederum einen cytolytischen Zellschaden bedeutet, denn die CTAB-behandelten Bakterien geben Zellkomponenten in ihr Kulturmedium ab.^[62] Schon Baker *et al.* schlugen die Hypothese vor, dass eine seifenähnliche Wirkung der QAVs zu einer Auflösung der Zellmembran führt und dass dies den Hauptmechanismus ausmacht.^[63] Ebenso fasste 50 Jahre später Denyer die Mechanismen wie folgt zusammen.^[64-65]

- Strukturelle und funktionale Veränderungen der Zellwand
- Freisetzung von Zellwandbestandteilen und Initiation der Zellaulyse
- Inhibition der membranständigen ATPase
- Elektrostatische Wechselwirkungen mit negativ geladenen Kopfgruppen der Phospholipide

Locher *et al.*^[66] untersuchten in einer anderen Studie die antimikrobiellen Eigenschaften der doppelt positiv geladenen Nostocarboline, welchen nur als Dimere aktiv sind (siehe Abbildung 18).

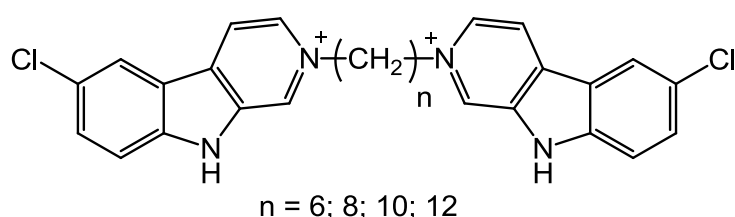


Abbildung 18 Strukturformeln der Nostocarbolin-Dimere

Auch hier wurde eine deutliche positive Korrelation zwischen der Länge des Alkyl-Spacers und der Aktivität gefunden. Die aktivsten Verbindungen besaßen eine Kettenlänge von 10 bzw. 12 Methylen-Einheiten und waren bakterizid gegen methicillinresistenten *S. aureus* (MRSA), vancomycinresistente Enterococcen (VRE) und *E. coli*. Dabei korrelierte die Aktivität mit der Freisetzung von ATP, welche einen Membranschaden anzeigt. Für *E. coli*-Bakterien konnte außerdem eine zelluläre SOS-Antwort auf DNA-Schäden beobachtet werden. Insofern ist es nicht verwunderlich, dass diese Verbindungen mit Membranen interagieren. Durch ihre chemische Struktur besitzen sie positive Ladungen und gleichzeitig hydrophobe Regionen. Allerdings bleibt die Frage nach einem intrazellulären Target offen. Zwar legt die SOS-Antwort der Zellen eine spezifische Interaktion mit der DNA nahe, nur ist dies kein Beweis für eine Zielstruktur im Zellinneren. Möglicherweise besteht der Mechanismus der wirksamsten Verbindungen aus einer Kombination von Membranschäden, der Zerstörung der Zellhülle, Störungen im elektrochemischen Protonengradienten der Mitochondrien und Bindung von cytoplasmischen Bestandteilen.^[66]

Interessanterweise reagieren grampositive Bakterien im Allgemeinen viel empfindlicher auf QAVs als Gramnegative. Dies wurde der äußeren Membran der gramnegativen Bakterien zugeschrieben, welche bei den Grampositiven nicht vorhanden ist. Folglich müssen die QAVs

zuerst die äußere Membran der Gramnegativen durchdringen, um im Weiteren mit der inneren Membran und schließlich auch mit intrazellulären Strukturen interagieren zu können. So sind gramnegative Bakterien wie *Pseudomonas aeruginosa* oder biofilmbildende Bakterien weit weniger empfindlich gegen QAVs und andere Antiseptika.^[67-68] Gleichmaßen sind Mykobakterien, deren Zellwände aus hydrophoben Mykolsäuren und einer Peptidoglykan-Schicht bestehen, gegen QAVs hochresistent.^[69] Auch haben viele antibiotikaresistente Staphylokokken, wie MRSA oder methicillin-resistenter *S. epidermidis*, Plasmide aufgenommen, die Efflux-Pumpen kodieren und sind damit resistent gegen QAVs geworden.^[70-72] Dies unterstreicht die Wichtigkeit der intrazellulären Akkumulation der QAVs für deren Wirkung.

Interessanterweise wurde auch für kationische Peptide mit antimikrobieller Wirkung als Hauptmechanismus die Schädigung von Membranen angenommen.^[73] Solche Peptide weisen die gleichen chemischen Eigenschaften wie die QAVs auf. Dazu gehören hauptsächlich eine kationische Ladung und hydrophobe Regionen. Für diese Verbindungen konnte eine Interaktion mit Lipid II nachgewiesen werden^[74], welches eine wichtige Vorstufe in der Zellwand-Biosynthese darstellt. Ob allerdings auch QAVs auf Lipid II eine Wirkung haben, wurde bis jetzt noch nicht untersucht.

1.5.3 QAVs in der Behandlung der Malaria

Im Rahmen der Suche nach neuen chemotherapeutischen Möglichkeiten wurde auch Dequalinium auf seine Wirksamkeit gegen Malaria-Parasiten getestet (siehe Tabelle 5). Danach ist Dequalinium *in vitro* aktiv gegen Blutstromformen von *P. falciparum* mit einem IC₅₀-Wert von 55 nM (G. Pradel, unveröffentlichter Wert). Als Wirkmechanismus wird in der Literatur ebenfalls die Akkumulation in Mitochondrien und die Inhibition von Calmodulin bzw. der membranständigen ATPase der parasitophoren Vakuole genannt.^[42, 75] Die *In-vitro*-Ergebnisse konnten *in vivo* an Mäusen bestätigt werden. So war Dequalinium in der Lage 40 % der mit *Plasmodium berghei* infizierten Mäuse zu heilen.^[43]

1.5.3.1 Phospholipid-Synthese der Malaria-Parasiten

Einen ganz anderen Ansatz für eine Wirkung von QAVs in Plasmodien bietet der Phospholipid-Stoffwechsel der Parasiten. Daher soll hier kurz darauf eingegangen werden.

Der Phospholipid-Gehalt von Erythrozyten steigt nach einer Infektion mit Plasmodien sechsfach an.^[76] Dabei ist die Zusammensetzung der Biomembranen der Parasiten grundlegend

verschieden zu der der nicht infizierten Erythrozyten. Die Parasitenmembran besteht hauptsächlich aus den Phospholipiden Phosphatidylcholin (40–50 %) und Phosphatidylethanolamin (35–45 %). Die Malaria-Parasiten synthetisieren diese Phospholipide aus kleinen polaren Molekülen wie Cholin, Ethanolamin oder Serin.^[76-77] Phosphatidylethanolamin wird durch Phosphorylierung von Ethanolamin synthetisiert, welches wiederum in begrenztem Umfang dem Plasma entnommen wird. Der wesentliche Anteil entstammt der Decarboxylierung von Serin, das hauptsächlich aus dem Abbau von Hämoglobin gewonnen wird.^[78] Phosphatidylcholin wird von den Parasiten über zwei verschiedene Wege synthetisiert. Der erste, der Cytidin-Diphosphat-Cholin-Weg (CDP-Cholin-Weg), der in Eukaryonten hoch konserviert vorliegt, verläuft über eine dreistufige enzymatische Kaskade, bestehend aus Cholinkinase, CTP-Phosphocholin-Cytidyltransferase und Cholin/Ethanolamin-Phosphotransferase (PfCEPT). Der zweite Syntheseweg, der in Säugetieren nicht vorkommt und eher typisch für Pflanzen und Fadenwürmer ist, konnte allerdings auch in *P. falciparum* nachgewiesen werden.^[79] Dieser Serindecarboxylase-Phosphatidylethanolamin-Methyltransferase-Weg (SDPM) läuft über die Umsetzung von Phosphoethanolamin zu Phosphocholin, wobei das Enzym Phosphoethanolamin-Methyltransferase (PfPMT) den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt.^[79] Beide Wege stellen exzellente Targets für neue Chemotherapeutika dar, allerdings hat sich bisher nur der CDP-Cholin-Weg als empfindlich gegenüber QAVs gezeigt.

1.5.3.2 Wirkung der QAVs auf den Cholin-Transporter der Plasmodien

Der CDP-Cholin-Weg erfordert Cholin als Ausgangssubstanz, welches von den Plasmodien aus dem Plasma des infizierten Erythrozyten aufgenommen wird. Der Erythrozyt wiederum nimmt Cholin aus seiner Umgebung über seinen eigenen Cholin-Transporter auf. Weiterhin scheinen Plasmodien dazu in der Lage zu sein, die Permeabilität der Erythrozytenmembran für Cholin zu erhöhen. Möglicherweise geschieht das durch Modifikation des wirtseigenen Transporters oder durch Erhöhung der Transporteranzahl (neuer Penetrationsweg NPW).^[80] Im Folgenden nimmt der Parasit Cholin aus dem Wirtsplasma auf, wozu die Membran der parasitophoren Vakuole und die Plasmamembran überwunden werden müssen. Bisher konnte allerdings noch kein entsprechender Transporter für solche organischen Kationen identifiziert werden.^[76-77, 81-82] Da der Cholintransport aus dem Plasma den geschwindigkeitsbegrenzenden Schritt in der Membransynthese des Parasiten darstellt, bietet sich folglich der Cholin-Transporter als ausgezeichnetes Target an.

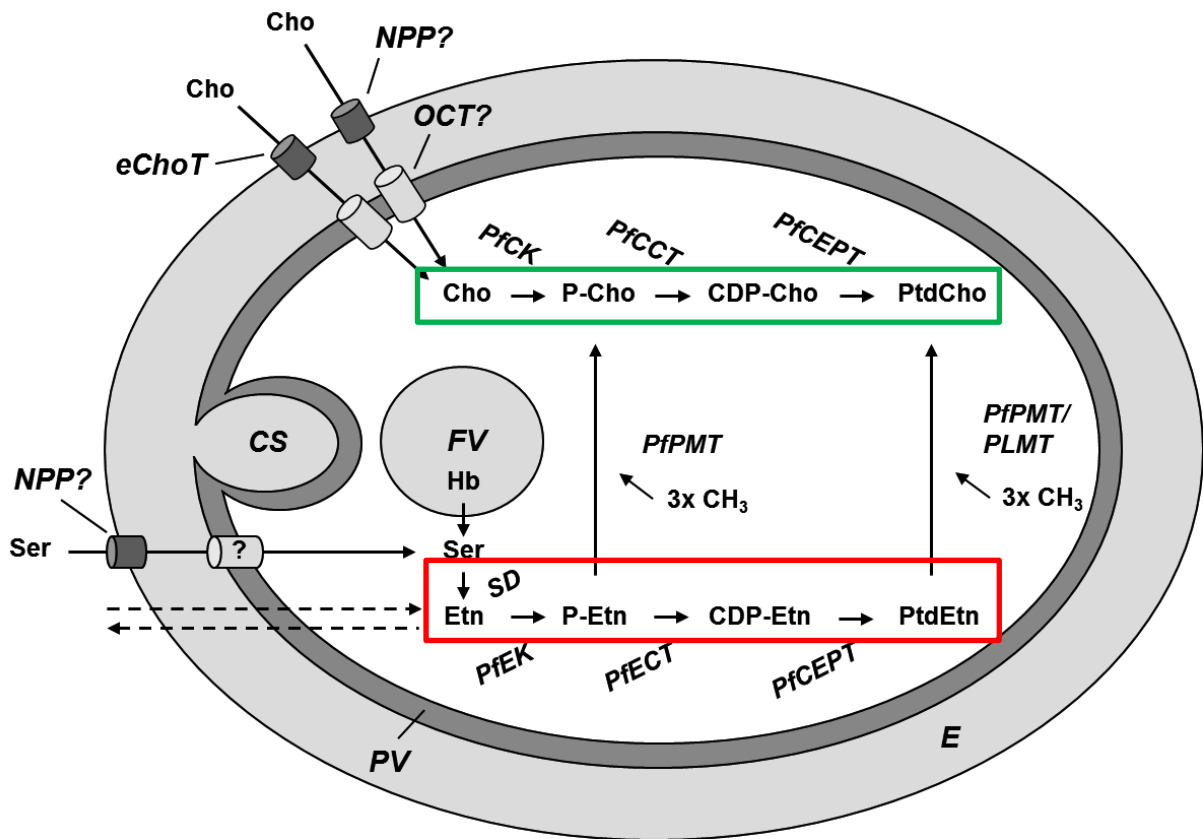


Abbildung 19 SDPM- und CDP-Cholin-Weg für die Phosphatidylcholin-Synthese in *P. falciparum*. Cho Cholin; CS Cytostom; NPP? New Permeation Pathway; E, Erythrozyt; eChoT erythrozytärer Cholin Transporter; EM Erythrozytenmembran; Etn Ethanolamin; FV Nahrungsvakuole; Hb, Hämoglobin; OCT, organischer Kationentransporter; P-Cho Phosphocholin; PfCCT CTP-Phosphocholin-Cytidyltransferase; PfCEPT Cholin/Ethanolamin-Cytidyltransferase; PfCK Cholinkinase; PfEK Ethanolaminkinase; PfPMT Phosphoethanolamin-Methyltransferase; PLMT Phospholipid Methyltransferase; PPM parasitäre Plasmamembran; PtdCho Phosphatidylcholin; PtdEtn Phosphatidylethanolamin; PtdEtnMT Phosphatidylethanolamin-Methyltransferase; PV parasitophore Vakuole; PVM Membran der parasitophoren Vakuole; Ser Serin; SD Serindecarboxylase.

Schon 1985 berichteten Vial *et al.* von Verbindungen, die die strukturellen Eigenschaften der Synthesestufen, wie Ethanolamin, Cholin oder Serin, nachahmen und in der Lage waren, die Parasitenvermehrung im niedrigen mikromolaren Bereich zu hemmen. Die drei ersten getesteten Verbindungen waren die Cholinstruktur-Analoga Dodecyltrimethylammonium, Decamethonium und Hemicholinium 3 (siehe Abbildung 20). Deren halbmaximale inhibitorische Konzentrationen (IC_{50}) gegenüber *P. falciparum* lagen zwischen 0.7-10 μM .^[83] Durch die Behandlung der Parasiten mit diesen Verbindungen konnte die Biosynthese von Phosphatidylcholin signifikant verringert werden. Dies öffnete den Weg hin zu einer rationaleren Entwicklung von Cholin-Analoga.^[84]

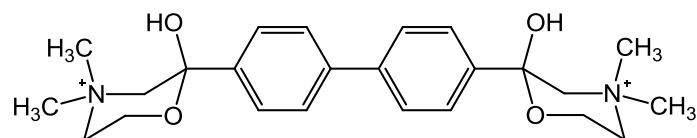


Abbildung 20 Strukturformel von Hemicholinium 3

In den nachfolgenden Arbeiten von Vial *et al.* wurden große Reihen primärer, sekundärer und tertiärer Amine als Cholin-Analoga synthetisiert. Auch MQAVs und BQAVs wurden in diesem Rahmen hergestellt und an verschiedenen *P. falciparum*-Stämmen getestet.^[85-86] Die sich daraus ergebenden Struktur-Wirkungsbeziehungen deuten darauf hin, dass die Form, Elektro-negativität und Lipophilie der Verbindungen direkt mit der Wirkung gegen Plasmodien verbunden ist. Im Falle der MQAVs ist eine Erhöhung der Lipophilie um den Stickstoff von Vorteil für die Aktivität. Ebenso erhöht eine Verlängerung der Alkyl-Kette bis 12 Methylen-Einheiten die Aktivität. Jenseits dieser 12 Einheiten sinkt die Aktivität leicht ab, möglicherweise durch ein Verknäulen der langen Alkyl-Kette. Ganz in Gegensatz dazu führt eine Verlängerung der Alkyl-Kette bei den BQAVs konstant zu einer Erhöhung der Aktivität. (z.B. Verbindung G19 $IC_{50} = 3 \text{ pM}$ für $n = 21$). Weiterhin scheint ebenfalls eine Erhöhung der Lipophilie im Bereich des Stickstoffs sich vorteilig auf die Aktivität der BQAVs auszuwirken. Zum jetzigen Zeitpunkt ist allerdings unbekannt, welcher der o.g. drei Cholin-Transporter das tatsächliche Target darstellt.

1.5.3.3 Wirkstoffentwicklung von BQAVs gegen Malaria

Die Analyse der Struktur-Wirkungsbeziehungen führte zu einer Leitstruktur G25 (siehe Abbildung 21), welche IC_{50} -Werte zwischen 0.6–5.3 nM gegen verschiedene empfindliche und resistente Plasmodien-Stämme aufweist.^[86-87]

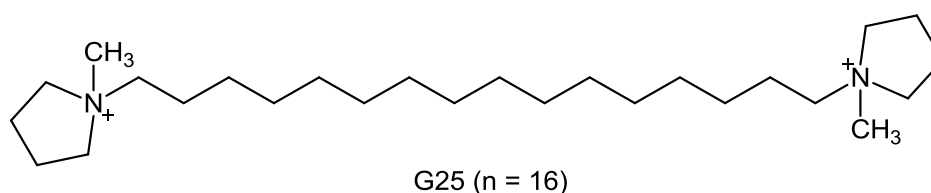


Abbildung 21 Strukturformel der Verbindung G25

Für ein radioaktiv markiertes Derivat von G25 konnte nachgewiesen werden, dass es in infizierten Erythrozyten akkumuliert wird. Es wurde im 180-fachen Überschuss, im Vergleich zu nicht infizierten Erythrozyten, in der Membranfraktion von Infizierten gefunden.^[87] Weiterhin

zeigte G25 keine zytotoxischen Effekte in Zellkulturen mit einem Selektivitätsindex von >1000 . Während eines 4-tägigen Tests an Mäusen, die mit *Plasmodium chabaudi* infiziert waren, konnte G25 die Parasiten aus dem Blut der Mäuse entfernen. Allerdings lag die therapeutische Breite mit einem therapeutischen Quotienten (TQ) von 18 relativ niedrig.^[87-88] Bei höheren Dosen verursachte G25 eine kurzzeitige, aber heftige Hypoxie bei den Mäusen. In weiteren Untersuchungen wurde G25 auch an Aotus-Affen, infiziert mit *P. falciparum*, und Rhesus-Affen, infiziert mit *Plasmodium cynomogli*, getestet. Die infizierten Affen konnten mit einer Dosis von 0.03 mg/kg und einem TQ > 30 geheilt werden. Diese vielversprechenden Ergebnisse erfuhren aber einen Rückschlag dadurch, dass G25 in Mäusen, subkutan verabreicht, nur eine Eliminationshalbwertszeit von 3.3 Stunden hat. Ebenso ist die Bioverfügbarkeit mit 17.3 % relativ niedrig. Die wirksame oral applizierte Dosis ist 100-mal höher als die intraperitoneal oder subkutan applizierte, was den Wert von G25 als neue Leitstruktur maßgeblich einschränkt. Die schlechte orale Bioverfügbarkeit wurde der permanenten positiven Ladung zugeschrieben, die die Verbindung an der Penetration der gastrointestinalen Membranen hindert.

Um dieser Problematik Herr zu werden, wurde in folgenden Studien der Pyrrolidinium-Ring von G25 gegen einen Thiazolium-Ring, wie er auch in Vitamin B1 vorkommt, ausgetauscht.^[89] Dabei wurden zwei hochaktive Verbindungen identifiziert, T3 und T4, die eine *In-vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* von $IC_{50} = 2.6$ bzw. 0.7 nM aufweisen (siehe Abbildung 22).

Auch im Maus-Modell waren diese Verbindungen aktiv gegen *Plasmodium vinckei* mit einer halbmaximalen effektiven Dosis von $ED_{50} = 0.2$ bzw. 0.14 mg/kg.^[89] T3 und sein ungeladenes Pro-Drug TE3 (siehe Abbildung 22) wurden im Folgenden auf ihr pharmakologisches Potential hin untersucht. Die Bioaktivierung des Pro-Drugs TE3 in seine Wirkform T3 geschieht im Plasma auf bisher unbekannte Weise. Da hitzedenaturiertes Plasma keine Bioaktivierung mehr zeigt, deutet dies auf einen enzymatischen Prozess hin.^[90] Intraperitoneal applizierte Dosen dieser Verbindungen schützen gegen Malaria im *P. vinckei*-Mausmodell, mit ED_{50} -Werten von 0.2 mg/kg für T3 und 0.25 mg/kg für TE3, wohingegen bei oraler Applikation die Werte auf 13 mg/kg bzw. 5 mg/kg ansteigen.^[91] Die Bioverfügbarkeit von T3 beträgt in Ratten intraperitoneal 72 % und oral 15 %.

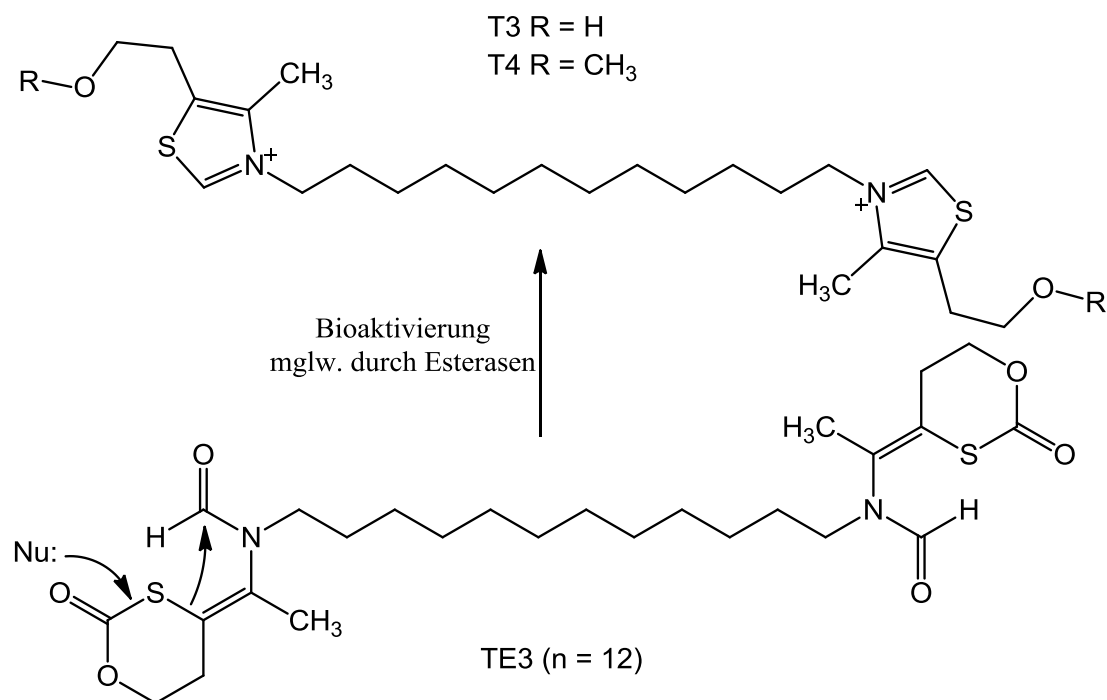


Abbildung 22 Strukturformeln der Verbindungen T3, T4 und TE3

Weiterhin war die Plasmakonzentration von T3, 24 Stunden nach oraler Applikation von TE3, mit 8 nM höher als der IC₅₀-Wert für die meisten chloroquinresistenten Stämme von *P. falciparum*.^[91] Basierend auf diesen vielversprechenden Ergebnissen befindet sich die Verbindung T3 als SAR97276 (auch Albitiazoliumbromid) gegenwärtig in klinischen Studien der Phase II, durchgeführt von Sanofi-Aventis.^[77, 92]

Zwei neuere Studien von Vial *et al.* beschäftigen sich mit der Entwicklung eines noch wirksameren Pro-Drugs von T3, um seine orale Bioverfügbarkeit zu verbessern.^[93-94] Um die schlechte perorale Absorption der bisherigen BQAVs zu verbessern, wurden die quartären Stickstoffe durch hochbasische bioisostere Gruppen ersetzt, die bei physiologischen pH-Werten ebenfalls geladen vorliegen. Diese Verbindungen sind in der Lage, mit dem Target gleichermaßen feste Bindungen einzugehen.^[95] Bedingt durch das Gleichgewicht zwischen protonierter und unprotonierter Form können diese Verbindungen die Zellmembranen leichter durchdringen.

Aus einer Gruppe von 60 neuen Verbindungen zeigten die 2-Aminopyridinium-Salze, Amidine und Guanidine mit einer Aktivität im niedrigen nanomolaren Bereich die beste Wirksamkeit gegen Plasmodien. Auch hier führte wiederum die Einführung einer zweiten kationischen

Gruppe zu einer Steigerung der Wirksamkeit gegen Plasmodien, außerdem wirkten sich ebenfalls lange Alkylketten zwischen den geladenen Gruppen positiv auf die Aktivität aus (Optimum $n = 12$).

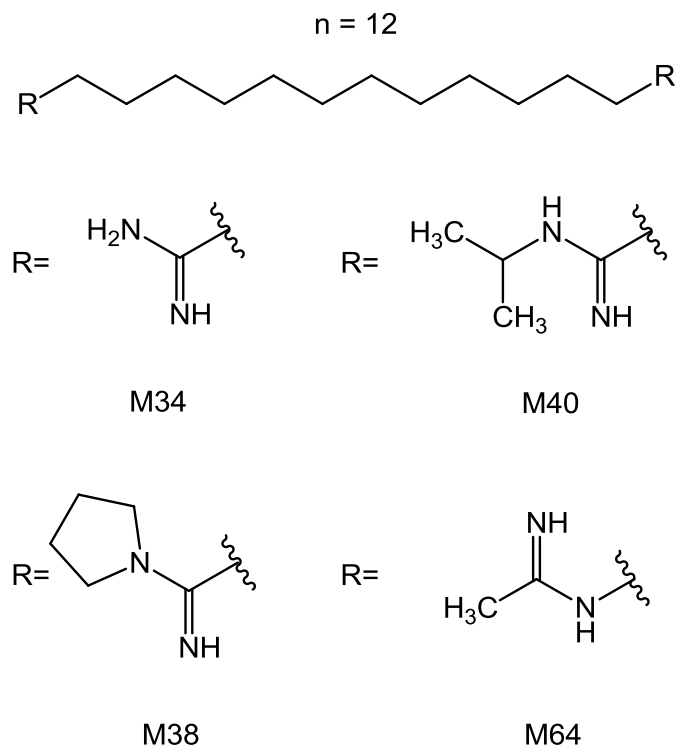


Abbildung 23 Strukturformeln der Verbindungen M34, M38, M40 und M64

Die drei neuen Leitstrukturen, die Amidine M34, M38 und M40, konnten so identifiziert werden (siehe Abbildung 23). Allerdings wurde vermutet, dass die Länge der Alkylkette für die Membranpenetration hinderlich sein könnte.^[95] In einer weiteren Untersuchung wurden hybride biskationische Verbindungen synthetisiert und getestet. Die Grundlage hierfür bildeten die aktiven symmetrischen Verbindungen T3, T4, M34, M38 oder M40. Die erhofften synergistischen Effekte zwischen Amidinen und Thiazolium-Gruppen blieben aber aus. Zudem ist die orale Bioverfügbarkeit gleichermaßen schlecht geblieben.^[96]

In einer Studie von Calas *et al.* konnte als neue Leitstruktur die Verbindung M64 identifiziert werden (siehe Abbildung 23). Hierbei handelt es sich um ein inverses N-Alkylamidin, in welchem die Alkylkette direkt an dem funktionalen Stickstoff der Amidin-Gruppe hängt.^[95, 97] Wie sich aber herausstellte, ist Verbindung M64 *in vivo* nicht stabil. So wurden stattdessen inverse Benzamidin-Derivate hergestellt. So konnten verschiedene vielversprechende Kandi-

daten gefunden werden, darunter Verbindung 3m (siehe Abbildung 24) mit einem IC_{50} -Wert von 6.6 nM gegen *P. falciparum* *in vitro* und einem ED_{50} -Wert von 5 mg/kg im *P. vinckei*-Mausmodell.^[97]

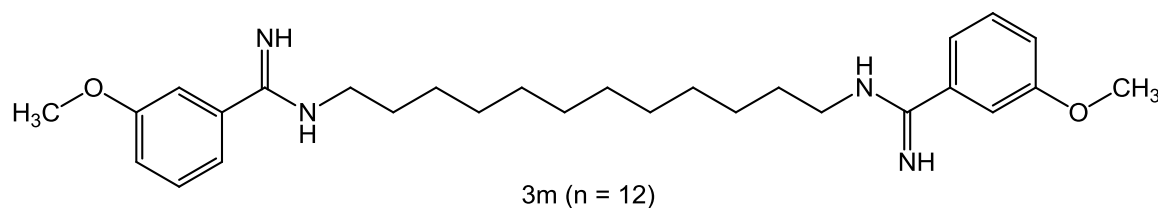


Abbildung 24 Strukturformel von Verbindung 3m

1.5.3.4 Weitere Fortschritte in der Entwicklung von QAVs gegen Plasmodien

Auch andere Forschergruppen haben sich auf die Suche nach neuen BQAVs gegen Malaria gemacht. Sasaki *et al.* synthetisierten eine Reihe von Isonikotinsäure-Derivaten. *In vitro* zeigte die Verbindung PAM-86 (siehe Abbildung 25) eine vielversprechende Aktivität gegen Plasmodien ($IC_{50} = 10$ nM), allerdings nicht *in vivo*.^[98] In der Weiterentwicklung dieser MAP-Serie zeigte sich, dass die plasmozidale Wirksamkeit mit steigender Alkylketten-Länge ebenfalls anstieg. Allerdings stieg die Zytotoxizität ab einer Anzahl von sechs bzw. acht Methylgruppen in der Seitenkette.^[99] So weist die Leitstruktur MAP-412 (siehe Abbildung 25) einen IC_{50} -Wert von 100 nM auf und zeigt gleichzeitig keine Zytotoxizität. Ferner besitzt sie einen ED_{50} -Wert von 5 mg/kg gegen *P. vinckei* in infizierten Mäusen.^[99] Auch für die bereits oben genannten Nostocarboline wurde eine antiparasitäre Wirkung beschrieben.^[100] Die biskationischen Dimere waren aktiv gegen *Leishmania donovani* im submikromolaren Bereich, gegen *Trypanosoma brucei* im niedrigen mikromolaren Bereich und gegen *P. falciparum* im nanomolaren Bereich. Im Test mit *P. vinckei*-infizierten Mäusen zeigten sie allerdings keine signifikante Wirkung, wohingegen Nostocarbolin einen ED_{50} -Wert von 50 mg/kg aufwies.^[101]

1.5.3.5 Andere mögliche Wirkmechanismen in Plasmodien

Da die Plasmodien Phosphatidylcholin auch über den SDMP-Weg, beschrieben unter 1.5.3.1, Seite 27, herstellen können und daher Cholin, welches dem Plasma entnommen wurde, nicht essentiell für das Überleben ist, wurde gemutmaßt, dass die Inhibition der Cholin-Aufnahme nicht allein für die antiparasitäre Wirkung der BQAVs verantwortlich sein kann. In diesem

Zusammenhang untersuchten Biagini *et al.* die Aufnahme der wirksamen Verbindung T16 ($IC_{50} = 25 \text{ nM}$) und deren radioaktives Analogon (siehe Abbildung 26).^[102]

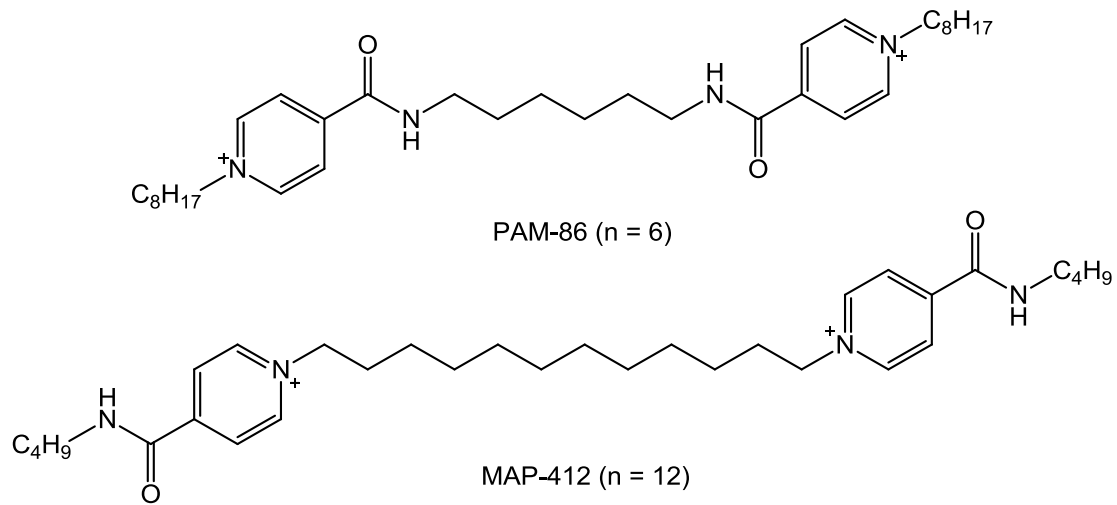


Abbildung 25 Strukturformeln der Verbindungen PAM-86 und MAP-412

So konnte mittels Furosemid, einem Inhibitors des neuen Penetrationswegs (NPW), gezeigt werden, dass die Verbindung in infizierte Erythrozyten über den NPW eindringen kann (vgl. dazu 1.5.3.2., Seite 28). Etwa 40 % der gesamten T16-Menge wurden in der Nahrungsvakuole akkumuliert, wo es an das Hämoglobinabbauprodukt Ferriprotoporphyrin IX wie auch Hemozoin (β -Hematin) gebunden vorlag.^[102-103] Die Autoren schlossen daraus, dass BQAVs auf die Hemozoin-Bildung wirken und dass dies einen wichtigen Beitrag zur letalen Wirkung leistet.

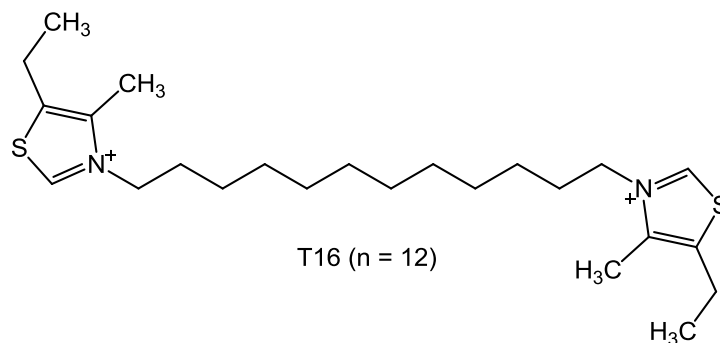


Abbildung 26 Strukturformel der Verbindung T16

Ganz im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse zweier Studien, die einen Effekt auf die Enzyme der Phosphatidylcholin-Biosynthese aufzeigen. Durch Proteom-Analysen an *P. falciparum*, das mit T4 behandelt wurde, konnte eine Abnahme der Expression von PfCEPT nach-

gewiesen werden.^[104] Dieses Enzym katalysiert den letzten Schritt der Phosphatidylcholin-Synthese (siehe 1.5.3.2., Seite 28). Weiterführenden Untersuchungen zeigten auch einen inhibitorischen Einfluss von Hemicholinium-3 (siehe Abbildung 20, Seite 30) und T3 auf rekombinante Cholin kinase und Ethanolaminkinase.^[105] Diese Untersuchungen legen einen multifaktoriellen Einfluss der BQAVs auf die Phospholipid-Biosynthese in Plasmodien nahe, einerseits die Beeinflussung von Cholin-Transportern und andererseits die Beeinträchtigung der entsprechenden Enzyme im SDMP- und CDP-Weg. Somit lässt sich die Wirkung an Plasmodien zumindest plausibel beschreiben.

1.6 Zielstellung der Arbeit

1.6.1 Synthese von Bisnaphthalimid-Derivaten zur Erstellung von Struktur-Wirkungsbeziehungen

Im Rahmen des Sonderforschungsbereiches 630 „Erkennung, Gewinnung und funktionale Analyse von Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten“ konnten die quartären Naphthalimide als neue Wirkstoffe gegen verschiedene Mikroorganismen identifiziert werden. Bei den zuerst getesteten Verbindungen handelte es sich um symmetrische und unsymmetrische mono- wie bisquartäre Phthal- und Naphthalimide. Aufgrund der geringen Anzahl an Verbindungen ließen sich nur bedingt Struktur-Wirkungsbeziehungen ableiten, daher sollte im ersten Teil dieser Arbeit eine größere Substanzbibliothek erstellt werden. Durch systematische Variation der einzelnen Strukturbestandteile (siehe Abbildung 27) sollte außerdem erreicht werden, erste Aussagen über den Wirkmechanismus dieser Verbindungen zu treffen. Anhand der weiteren Testungsergebnisse sollten dann diejenigen Strukturmerkmale, die sich positiv auf die Wirksamkeit auswirken, in neuen Derivaten vereinigt werden. Weiterhin konnte so überprüft werden, ob die vorher aufgestellten Struktur-Wirkungsbeziehungen tatsächlich zutreffen.

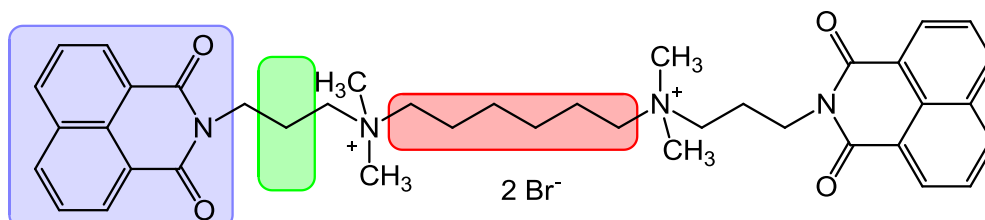


Abbildung 27 Mögliche Stellen der Strukturvariation

1.6.2 Synthese von sekundären bzw. tertiären Bisnaphthalimid-Derivaten

Nachdem die ersten Testungen eine Verbindung mit besonderer Aktivität gegen *Staphylococcus aureus* identifizierten, rückte diese Verbindung in das Interesse der Mikrobiologen des SFB630. Um weitere Aussagen über den Wirkmechanismus dieser Verbindung treffen zu können, sollte sie als sekundäres oder tertiäres Amin dargestellt werden, um anschließend mit tritiiertem Methyljodid zur bisquartären Verbindung alkyliert zu werden. Durch diese radioaktive Form der Markierung ist es möglich den Weg der Verbindung zu ihrer Zielstruktur zu verfolgen, ohne durch zusätzliche Farbstoffe oder Marker die Struktur zu verfälschen. Weiterhin bestünde so auch die Möglichkeit, bisquartäre Verbindungen zu erhalten, die über den klassischen Weg nicht zugänglich sind.

1.6.3 Funktionalisierung eines Naphthalimids zur Kopplung mit Biotin oder einem Fluoreszenzfarbstoff

Schon zu einem frühen Zeitpunkt dieser Arbeit zeigten einige Naphthalimide sehr gute Wirksamkeiten gegen Plasmodien. So wie bei den anderen Mikroorganismen auch, stellte sich hier die Frage nach dem Wirkmechanismus. Daher war es die Aufgabe, die wirksamsten Verbindungen soweit zu funktionalisieren, dass sie mit einem Tracer gekoppelt werden können. Ein Tracer ist eine chemische Verbindung, die mit dem Wirkstoff gekoppelt wird, um anschließend den Weg der Verbindung an oder in die Zielstrukturen nachverfolgen zu können. Hierzu stehen mehrere Wege zur Verfügung.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden in Kooperation mit den Biologen folgende Wege diskutiert:

1. Kopplung der Verbindung mit Biotin und anschließendes Tracing mittels Streptavidin-vermittelter Fluoreszenzmikroskopie
2. Kopplung mit einem Fluoreszenzfarbstoff und anschließender Fluoreszenzmikroskopie.

Sowohl für die Biotinylierung als auch für den Fluoreszenz-Farbstoff war es notwendig, ein primäres Amin in die entsprechende Verbindung einzufügen. Hierzu sollten die gewählten Naphthalimid-Derivate entsprechend funktionalisiert werden.

2 Synthese der Zielverbindungen

2.1 Synthese von Bisnaphthalimid-Derivaten zur Erstellung von Struktur-Wirkungsbeziehungen

Die in der Literatur beschriebenen Synthesen symmetrischer bisquartärer Naphthalimide beginnen mit der Kondensation eines *N,N*-Dimethylaminopropylamin-Derivates und einem Naphthalsäureanhydrid-Derivat in Toluol. Anschließend werden zwei Äquivalente des Dimethylaminopropyl-Naphthalimids mit einem Äquivalent eines α,ω -Dibromalkans in Acetonitril alkyliert. Die bisquartären Reaktionsprodukte fallen aus dem Lösungsmittel aus und können abfiltriert werden. Vor allem der Schritt der Alkylierungsreaktion ist im Allgemeinen sehr zeitaufwändig (mehrere Tage bis Wochen) und erfordert meist höhere Temperaturen. Hierzu ist es zweckmäßig, die Synthese in einem Glasbombenrohr im Ölbad durchzuführen, da so das Lösungsmittel über seinen Siedepunkt hinaus erhitzt werden kann. Eine weitere effiziente Möglichkeit ist die Verwendung eines Synthese-Mikrowellengeräts. Hierzu wurden im Arbeitskreis Holzgrabe bereits Untersuchungen zu Optimierung der Synthese durchgeführt.^[106]

Die ersten Tests an Mikroorganismen zeigten bereits das Potenzial dieser Substanzklasse als mögliche antimikrobielle Wirkstoffe.^[107] Um weitere Aussagen über die Struktur-Wirkungsbeziehungen treffen zu können, sollte systematisch die Grundstruktur variiert werden. Abbildung 28 zeigt die geplanten Variationen am literaturbekannten Beispiel WB64.^[108]

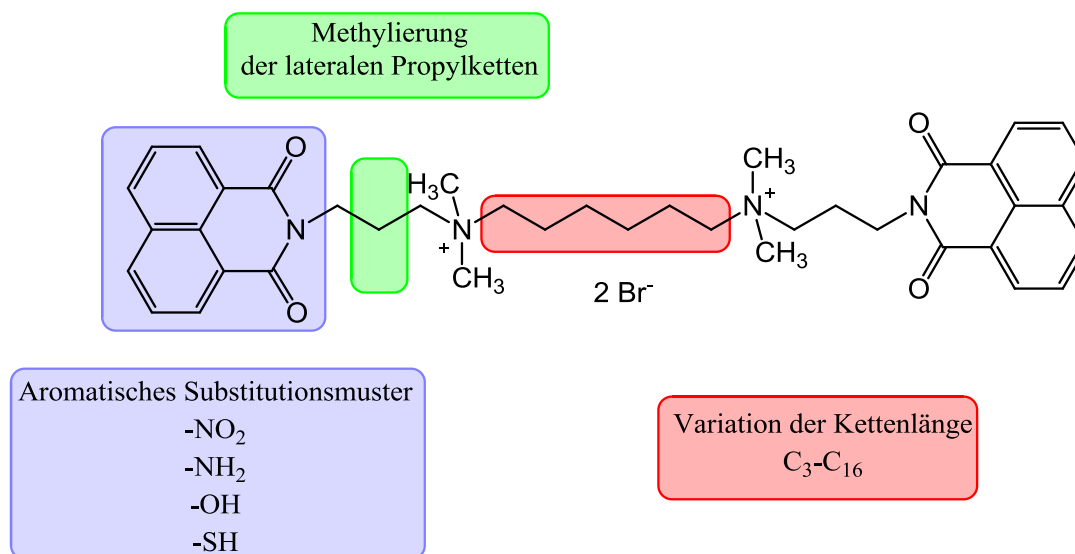


Abbildung 28 Zielverbindungen am Beispiel von WB64

2.1.1 Synthese der Naphthalimid-Vorstufen

Für den ersten Schritt der Synthese sollten unterschiedlich substituierte 1,8-Naphthalindicarbonsäureanhydride synthetisiert werden, die als Edukt für die Synthese der Naphthalimid-Vorstufen dienen (siehe Abbildung 29).

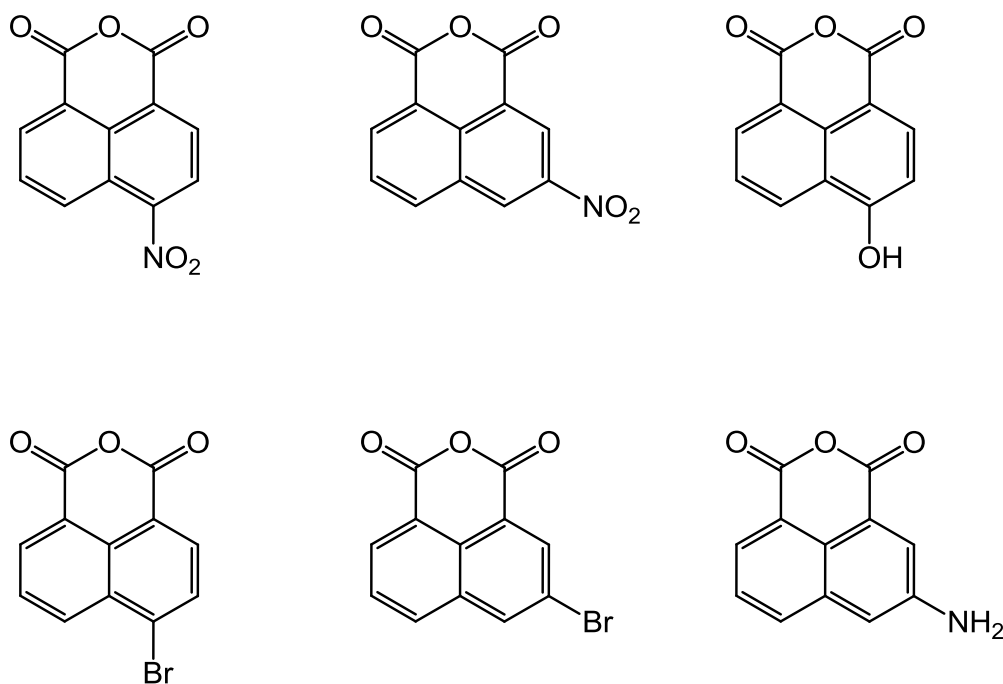


Abbildung 29 Strukturformeln der 1,8-Naphthalindicarbonsäureanhydride

2.1.1.1 Synthese von 3-Nitronaphthalin-1,8-dicarbonsäureanhydrid

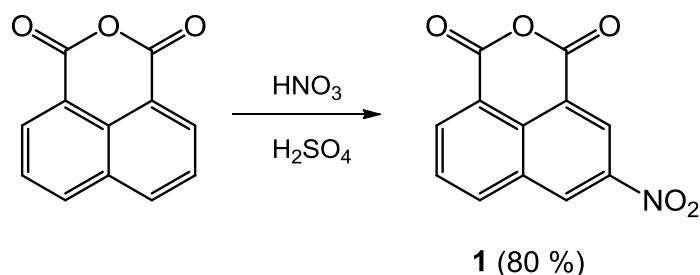


Abbildung 30 Syntheseweg zur Herstellung von 3-Nitronaphthalsäureanhydrid

Die Synthese von 3-Nitronaphthalin-1,8-dicarbonsäureanhydrid erfolgte klassisch durch Umsetzungen des unsubstituierten Anhydrids mit Nitriersäure. Hierbei wird das *in situ* gebildete Nitronium-Ion NO_2^+ elektrophil in meta-Position in das aromatische Grundgerüst eingeführt. Durch den meta-dirigierenden Effekt der Carbonylgruppen ist Verbindung **1** direkt durch Nitrierung des Anhydrids zugänglich. Die Synthese erfolgte nach der Methode von

Ares *et al.*^[109] Ein Äquivalent des Anhydrids wurde bei Raumtemperatur in konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Die grüne Lösung wurde im Eisbad abgekühlt und eine äquimolare Menge an konzentrierter Salpetersäure über eine Stunde so zugetropft, dass die Temperatur nicht über 10 °C anstieg. Dann wurde noch 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wurde die Mischung auf Eis gegossen und das Produkt fiel sofort aus. Die Suspension wurde filtriert und das Rohprodukt mit reichlich Wasser gewaschen. Nach der Umkristallisation aus Eisessig konnte Verbindung **1** als beigefarbener Feststoff in einer Ausbeute von 80 % erhalten werden.

2.1.1.2 Synthese von 4-Nitronaphthalin-1,8-dicarbonsäureanhydrid

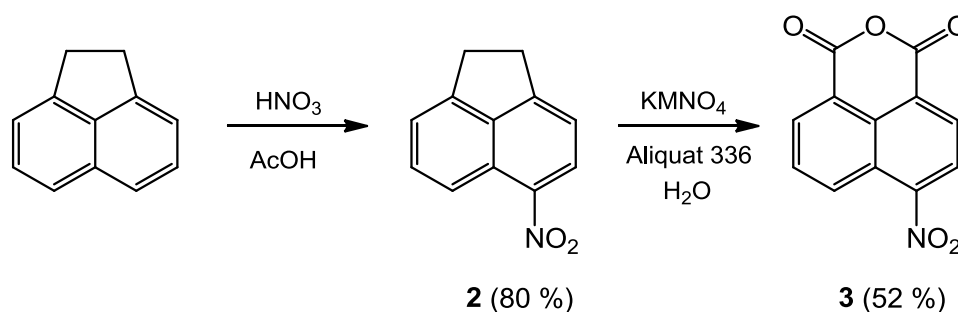


Abbildung 31 Syntheseweg zur Herstellung des 4-Nitronaphthalsäureanhydrids

Die Einführung einer Nitro-Funktion in para-Position ausgehend vom entsprechenden Anhydrid ist nicht möglich, da die para-Position aufgrund des $-M$ -Effekts der Carbonylgruppen für eine elektrophile Substitution deaktiviert ist.^[110] Daher wurde, wie in der Literatur beschrieben, der Umweg über das 5-Nitroacenaphthen **2** mit anschließender Oxidation zum gewünschten Produkt **3** gewählt.^[111] Zur Synthese wurde ein Äquivalent Acenaphthen in Eisessig gelöst und über eine Stunde wurden 4,5 Äquivalente rauchende Salpetersäure so zugetropft, dass die Temperatur nicht über 30 °C ansteigt, um eine Mehrfachnitrierung zu vermeiden. Dreißig Minuten nach Beginn fiel ein voluminöser, gelber Niederschlag aus. Anschließend wurde noch 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und kurz getrocknet. Im Gegensatz zur Literatur wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Petrolether: Ethylacetat 1:1) gereinigt und nicht aus Eisessig umkristallisiert. Dies verbesserte Ausbeute und Reinheit des Produktes. 5-Nitroacenaphthen **2** konnte in einer Ausbeute von 80 % als gelber Feststoff erhalten werden.

Im Anschluss wurde Verbindung **2** durch Kaliumpermanganat als Oxidationsmittel zur Dicarbonsäure oxidiert. Dazu wurde ein Äquivalent des Zwischenprodukts **2** in Wasser suspendiert und durch den Phasentransferkatalysator Aliquat 336 fast vollständig gelöst. Nach Zusatz von vier Äquivalenten Kaliumpermanganat und zwei Äquivalenten Natriumhydrogencarbonat wurde solange am Rückfluss erhitzt, bis sich das Permanganat entfärbt hatte. Der dabei entstandene schwarze Niederschlag aus Braunstein wurde durch Celite 535 abfiltriert, das Filtrat mit konzentrierter Schwefelsäure angesäuert und im Eisbad abgekühlt. Eine aktive Dehydratisierung zur Bildung des Anhydrids ist nicht notwendig, da die Triebkraft für die Zyklisierung die Bildung eines sehr stabilen Sechs-Rings ist. Der entstandene gelbe Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen und anschließend getrocknet. Verbindung **3** konnte als beigefarbener Feststoff in einer Ausbeute von 52 % erhalten werden.

2.1.1.3 Synthese von 4-Bromnaphthalin-1,8-dicarbonsäureanhydrid

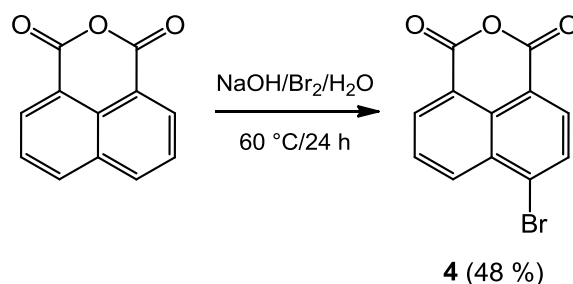


Abbildung 32 Syntheseweg zur Herstellung von 4-Bromnaphthalsäureanhydrid

Zur Synthese von 4-Bromnaphthalin-1,8-dicarbonsäureanhydrid wurden nach einer Vorschrift von Rule *et al.*^[112] äquimolare Mengen Kaliumhydroxid und Naphthalsäureanhydrid unter Erwärmen in Wasser gelöst und über zwei Stunden bei Raumtemperatur 2/3 Äquivalente Brom zugegeben. Anschließend wurde die Mischung 24 Stunden bei 60 °C gerührt. Bei dieser Reaktion wird zuerst basenkatalysiert das Anhydrid geöffnet und das Dicarboxylat freigesetzt. Da Brom als Elektrophil zu schwach ist, um vom Aromaten direkt angegriffen zu werden, muss es zuerst durch Kaliumhydroxid aktiviert werden. Im alkalischen Milieu disproportioniert Brom zu Bromid und Hypobromit. Das Bromatom im Hypobromit ist nun ausreichend elektrophil, um eine elektrophile aromatische Substitution einzugehen. Normalerweise dirigieren Carbonsäure-Gruppen durch ihren -I- und -M-Effekt bei einer elektrophilen aromatischen Substitution das Elektrophil an die meta-Position. Da im Alkalischen bereits die negative Ladung der Carboxylat-Gruppe über die Carbonylgruppe delokalisiert wird, führt dies

vermutlich zu einer starken Abnahme des -M-Effekts und ermöglicht somit einen Angriff aus der para-Position. Nach Abschluss der Reaktion wurde die gelbe Lösung mit konzentrierter Schwefelsäure stark angesäuert, um das Anhydrid zu bilden. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert. Verbindung **4** konnte als beigefarbener Feststoff in einer Ausbeute von 48 % erhalten werden.

2.1.1.4 Synthese von 3-Bromnaphthalin-1,8-dicarbonsäureanhydrid

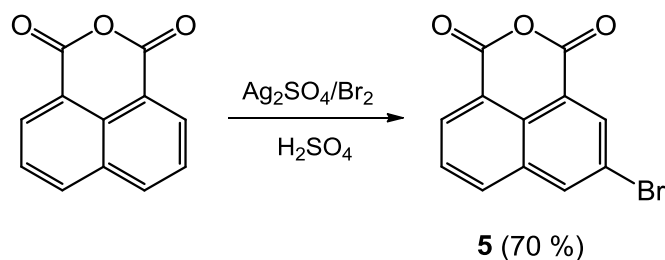


Abbildung 33 Syntheseweg zur Herstellung von 3-Bromnaphthalsäureanhydrid

Die Synthese zur Darstellung von 3-Bromnaphthalin-1,8-dicarbonsäureanhydrid wurde durchgeführt nach der Methode von Mitchell *et al.*^[113] Zwei Äquivalente Naphthalsäureanhydrid wurden in konzentrierter Schwefelsäure gelöst und zu dieser grünen Lösung ein Äquivalent Silbersulfat hinzugegeben. Nach Zugabe von 1.1 Äquivalenten Brom trübte die Lösung ein und es bildete sich ein schwarzer Niederschlag aus Silberbromid. Um Brom als schlechtes Elektrophil zu aktivieren, wird ein Silbersalz zugesetzt. Die Silber-Ionen reagieren mit molekularem Brom zu Silberbromid und intermediären Brom-Kationen. Durch das niedrige Löslichkeitsprodukt von Silberbromid und die hohe Acidität der Lösung liegt das Gleichgewicht dieser Reaktion stark auf der Produktseite. Nach 4 Stunden wurde die Reaktionslösung auf Eis gegossen und der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert. Verbindung **5** konnte als hellbrauner Feststoff in einer Ausbeute von 70 % erhalten werden.

2.1.1.5 Versuch der Synthese von hydroxysubstituierten Naphthalin-1,8-dicarbonsäureanhydriden

Um den Einfluss verschiedener Substituenten des Naphthalimids auf die Wirksamkeit zu untersuchen, sollten auch hydroxy-substituierte Derivate hergestellt werden. Hierzu sind verschiedene Reaktionen denkbar: Nach einer Methode von Zollinger *et al.*^[114] ist 3-Hydroxy-

naphthalsäureanhydrid darstellbar aus dem entsprechenden Sulfonsäure-Derivat durch Aufschmelzen mit Kaliumhydroxid (siehe Abbildung 34).

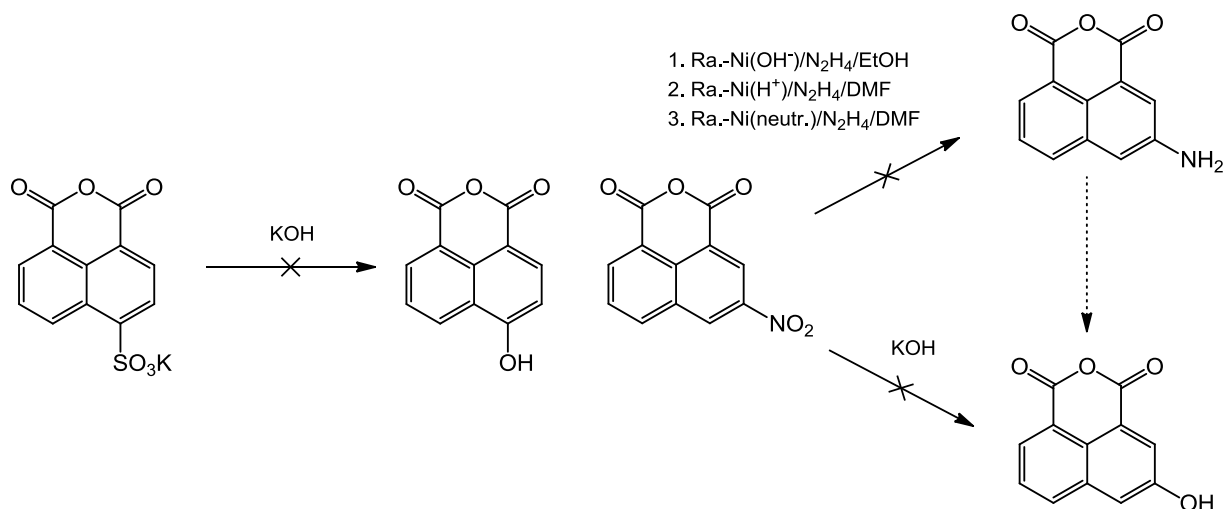


Abbildung 34 Synthesestrategie zu Darstellung von hydroxy-substituierten Derivaten

Diese Methode wurde für das 4-Sulfo-naphthalsäureanhydrid-Derivat angewendet. Ein Äquivalent des Kalium-Salzes des 4-Sulfonaphthalsäureanhydrids wurde mit 17 Äquivalenten Kaliumhydroxid im Mörser verrieben. Diese Mischung wurde über dem Bunsenbrenner aufgeschmolzen. Ab ca. 220 °C verflüssigte sich die Masse und verfärbte sich analog der Literatur grünlich. Anschließend wurde fünf Minuten auf ca. 320 °C erhitzt. Die abgekühlte Schmelze wurde in Wasser gelöst und mit Salzsäure angesäuert. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Die NMR-spektroskopische Kontrolle des Produktes ergab eine nicht zu identifizierende Verbindung, die aber höchstwahrscheinlich die Sulfonsäure-Gruppe noch trug. Demnach hatte kein Austausch der Substituenten stattgefunden.

Eine weitere Möglichkeit ist die direkte Substitution der Nitrofunktion durch Hydroxid-Ionen. Treboni *et al.*^[115] beschreiben den Austausch der Nitrofunktion durch Thiole unter milden Bedingungen. Da Thiole nukleophiler sind als Hydroxid-Ionen, war anzunehmen, dass die beschriebenen Bedingungen (30 °C) zu keiner Umsetzung führen würden. So wurde die beschriebene Methode zum Austausch der Sulfonsäure auch auf die Nitroderivate angewandt. Auch hier konnte kein entsprechendes Produkt isoliert werden.

Weiterhin ist es möglich, Hydroxy-Derivate aus den entsprechenden Nitroaromaten herzustellen. Zuerst wird die Nitro-Funktion zum primären aromatischen Amin reduziert, anschließend

das Amin mit Nitrit im Sauren diazotiert und dann das Diazonium-Salz im Wässrigen zur Hydroxy-Verbindung verkocht. Die Reduktion der Nitro-Funktion erfolgte mittels Raney-Nickel-Katalysator und Hydrazin als Wasserstoffquelle. Im ersten Schritt wurde Raney-Nickel frisch nach der Standardmethode von Mozingo *et al.* hergestellt.^[116] Danach wurde ein Äquivalent von Verbindung **1** in Ethanol suspendiert und 2,5 Äquivalente Hydrazin zugegeben. Die Suspension verfärbte sich tiefrot. Nach Zugabe des Katalysators wurde eine Stunde auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Die Reaktionskontrolle erfolgte dünnschichtchromatographisch (Kieselgel, Petrolether: Ethylacetat 1:1) und ergab ein Produktgemisch von mindestens acht verschiedenen Produkten. Da basischer Raney-Nickel-Katalysator aktiv genug ist, um Carbonylgruppen zu reduzieren und das Edukt in Ethanol zu schlecht löslich ist, wurde der Versuch an dieser Stelle abgebrochen. Eine Übersicht über die gewählten Reaktionsbedingungen bietet Tabelle 6.

Tabelle 6 Reaktionsbedingungen zur Reduktion der Nitro-Verbindung

Raney-Nickel-Aktivität	Waschmittel	Lösungsmittel	Reaktionszeit
hoch	Ethanol	Ethanol	1 h
mittel	Wasser	DMF	1 h
niedrig	0,1 % Essigsäure	DMF	3 h

Auf diesem Wege konnte die gewünschte Verbindung nicht erhalten werden und weitere Versuche zur Synthese hydroxy-substituierter Naphthalimid-Derivate wurden nicht unternommen.

2.1.1.6 Versuch der Synthese von 4-Thionaphthal-1,8-dicarbonsäureanhydrid

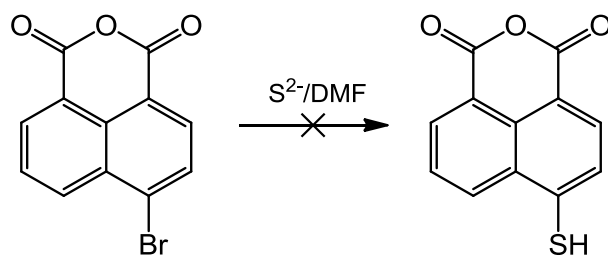


Abbildung 35 Synthesestrategie zur Herstellung 4-Thionaphthalasäurehydrid

Nach einer Vorschrift von Ott *et al.*^[117] wurde ein Äquivalent der Verbindung **4** in DMF gelöst und zwei Äquivalente Natriumsulfid zugegeben. Die Mischung wurde sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt und verfärbte sich dabei tiefrot. Anschließend wurde die Mischung

mit Wasser verdünnt und mit Salzsäure angesäuert. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und NMR-spektroskopisch analysiert. Es entstand ein nicht zu identifizierendes Produktgemisch. Weiteren Versuche zur Synthese dieser Verbindung wurden nicht unternommen.

2.1.2 Synthese der N^1 -[3-(N^3,N^3 -Dimethylamino)propyl]naphthalimid-Derivate

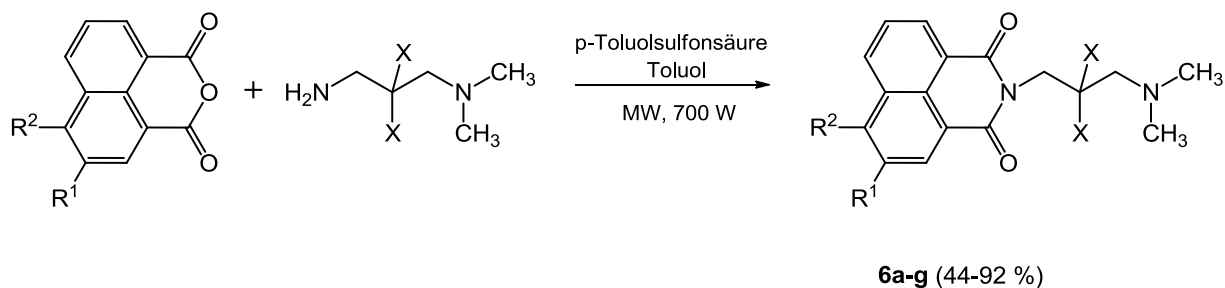
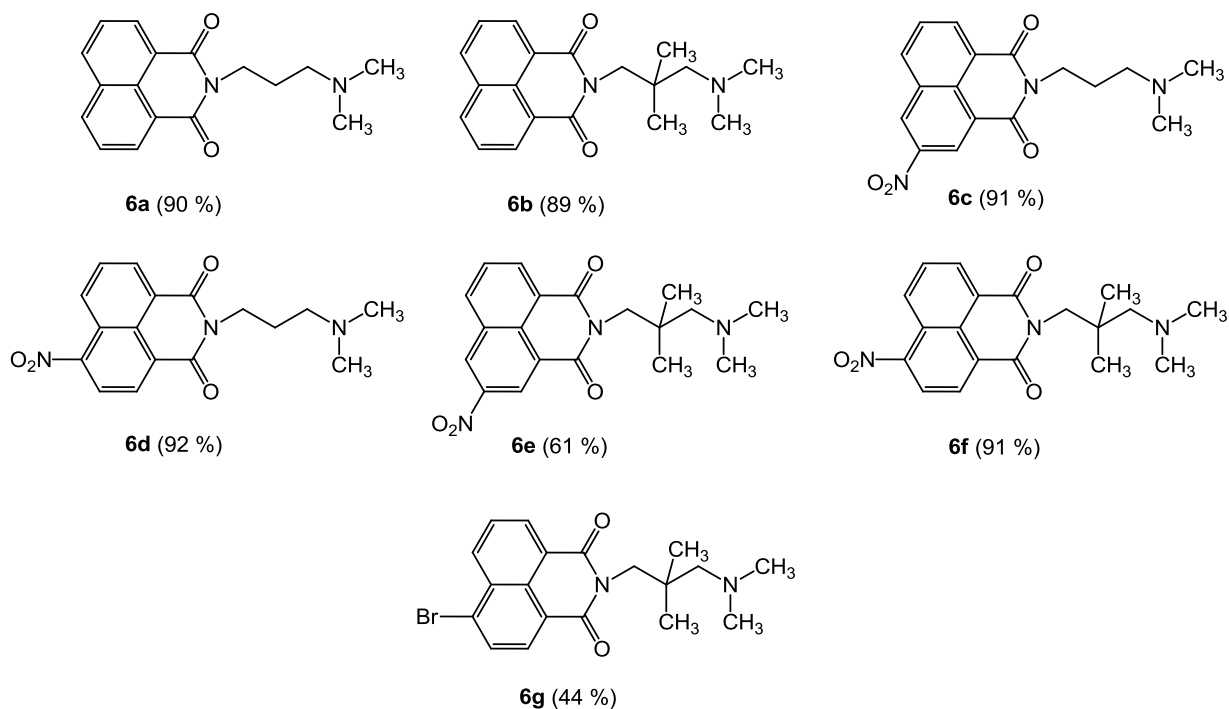


Abbildung 36 Syntheseweg zur Herstellung der Naphthalimide

Zur Synthese der Aminopropyl-Naphthalimide **6a–g** wurde nach einer Vorschrift von Schmitz *et al.*^[106] gearbeitet. So wurden äquimolare Mengen des entsprechenden Naphthalsäureanhydrids und des jeweiligen Propandiamin-Derivates in abs. Toluol gelöst und eine katalytische Menge p-Toluolsulfonsäure zugesetzt. Da Toluol als apolares Lösungsmittel die Mikrowellenstrahlung zu schlecht absorbiert, wurden zwei Weflon-Scheiben zugegeben. Anschließend wurde am Wasserabscheider in der Mikrowelle (Aufheizrate 30 °C/min, 700 W) am Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (Aluminiumoxid, Petrolether:Ethylacetat 1:1). Nach beendeter Reaktion wurde die Mischung mit verdünnter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, um unumgesetztes Amin und den Katalysator zu entfernen. Das Lösungsmittel der organischen Phase wurde im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert. Alle Naphthalimide **6a–g** lagen als bräunliche Feststoffe in Ausbeuten von 44–92 % vor (siehe Abbildung 37).

Abbildung 37 Strukturformeln der Naphthalimide **6a–g**

2.1.3 Synthese eines 5-Amino-Naphthalimides

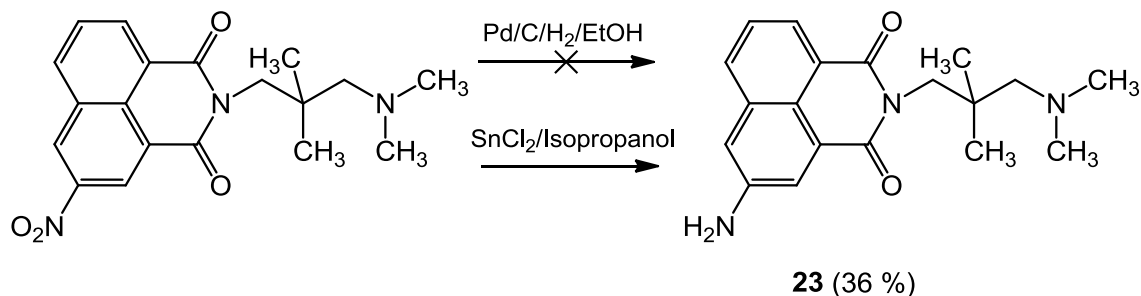


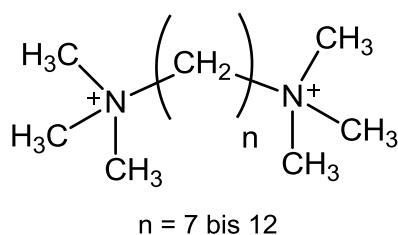
Abbildung 38 Syntheseweg zur Herstellung eines 5-Amino-Naphthalimids

In einer Vorschrift von Braña *et al.*^[118] wurde die Reduktion der Nitrofunktion mittels katalytischer Hydrierung beschrieben. Verbindung **6c** wurde hierzu nach dieser Standardmethode in Ethanol gelöst mit 10 % Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff im Autoklaven bei 50 bar und Raumtemperatur hydriert. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat:Triethylamin 25:25:5). Nach 24 Stunden hatten sich mindestens fünf verschiedene Produkte gebildet. Da die Reduktion über verschiedene Zwischenstufen verläuft (von Nitro über Nitroso über Hydroxylamin zum Amin) und Amine Katalysatorgifte darstellen, war davon auszugehen, dass die Reaktion noch nicht beendet war.

Nach weiteren 24 Stunden bei 60 °C, 50 bar Wasserstoff und zusätzlichem Katalysator ergaben sich allerdings keine wesentlichen Unterschiede. Außerdem hatte der Druck stärker abgenommen, als es die Stöchiometrie hätte erwarten lassen. Das spricht dafür, dass der Autoklav nicht dicht war. Aufgrund des komplexen Stoffgemisches und der schlechten chromatographischen Trennbarkeit wurde auf die Isolierung eines möglichen Produkts verzichtet.

Als eine Alternative zur Reduktion mittels Wasserstoff stehen unedle Metalle in saurer Lösung zur Verfügung. Nach einer Vorschrift von Bellamy *et al.*^[119] gelangen diese Reaktionen auch in neutralem Medium. So wurde eine Äquivalent der Verbindung **6c** mit fünf Äquivalenten Zinn-(II)-chlorid-Dihydrat in Isopropanol suspendiert und am Rückfluss erhitzt. Kurz nach Beginn verfärbte sich die Lösung zitronengelb. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat:Triethylamin 25:25:5). Nach 1.5 Stunden ergab die DC noch keinen vollständigen Umsatz und so wurde noch eine weitere Stunde erhitzt. Nach 2,5 Stunden war die Reaktion beendet und die Lösung wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und aufgrund des schlechten Verteilungskoeffizienten 12 Stunden mit Ethylacetat in einer kontinuierlichen flüssig-flüssig-Extraktionsapparatur (Perforator) extrahiert. Verbindung **23** konnte als rötlicher Feststoff in einer Ausbeute von 36 % erhalten werden.

2.1.4 Synthese der Methonium-Derivate variabler Kettenlänge



16b-g

Abbildung 39 Strukturformeln der Hexamethoniumderivate **16a-g**

Um zu überprüfen inwieweit die lateralen Naphthalimid-Reste essenziell für die antibakterielle Wirksamkeit sind, wurde eine Serie kettenverlängerter Hexamethonium-Derivate synthetisiert.

Methode A:

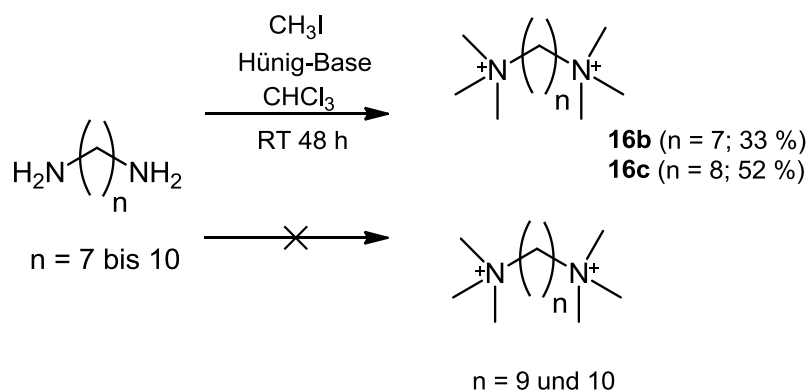


Abbildung 40 Syntheseweg zur Herstellung der Methonium-Derivate

Als erster Syntheseweg wurde die erschöpfende Methylierung mittels Iodmethan in Anlehnung an die Methode von Zaimis *et al.* gewählt (siehe Abbildung 40).^[120] Das entsprechende α,ω -Alkandiamin wurde in Chloroform gelöst und mit einem Überschuss an Iodmethan und Hünig-Base versetzt. Die Mischung wurde zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Durch die Quarternisierung des Stickstoffs fällt das Reaktionsprodukt aus dem Lösungsmittel aus. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mittels Soxhlet-Extraktion 10 Stunden mit Aceton ausgelaugt. Auf diesem Weg konnten nur die Verbindungen **16b** ($n = 7$) und **16c** ($n = 8$) als weiße Feststoffe in Ausbeuten von 33 % bzw. 52 % erhalten werden. Bei den Derivaten mit neun bzw. zehn Methylen-Einheiten hatte sich nach 48 Stunden kein Niederschlag gebildet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde ebenfalls mit Aceton extrahiert. Allerdings gelang es hier nicht, die protonierte Hünig-Base vom Produkt zu trennen. Obwohl Zaimis *et al.*^[120] die Synthese der Methonium-Derivate aus den entsprechenden Diaminen beschrieben, wurden aufgrund von wirtschaftlichen Überlegungen keine weiteren Versuche unternommen, auf diesem Weg die gewünschten Produkte zu erhalten.

Methode B:

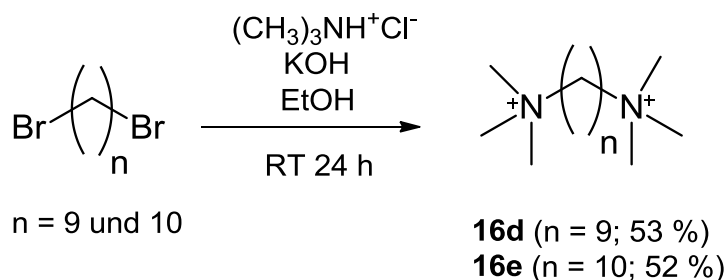


Abbildung 41 Syntheseweg zur Herstellung der Hexamethonium-Derivate **16d** und **16e**

Dieser Syntheseweg folgt der literaturbekannten Methode von Baer *et al.*^[121], modifiziert durch J. Schmitz (Dissertation; siehe Abbildung 41). Hierbei wurden die entsprechenden α,ω -Dibromalkane in Ethanol gelöst und mit einem Überschuss an Trimethylammonium-Hydrochlorid versetzt. Danach wurde eine Lösung aus Kaliumhydroxid in Ethanol zugetropft und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dabei bildete sich ein Niederschlag aus Kaliumchlorid, welcher abfiltriert wurde. Das Lösungsmittel wurde größtenteils entfernt, der ölige Rückstand in eiskalten Diethylether getropft und die Mischung 24 Stunden im Eischrank aufbewahrt. Der entstandene Niederschlag wurde aus Aceton umkristallisiert und ergab Verbindung **16d** und **16e** als weiße Feststoffe in Ausbeuten von 53 % und 52 %.

Methode C:

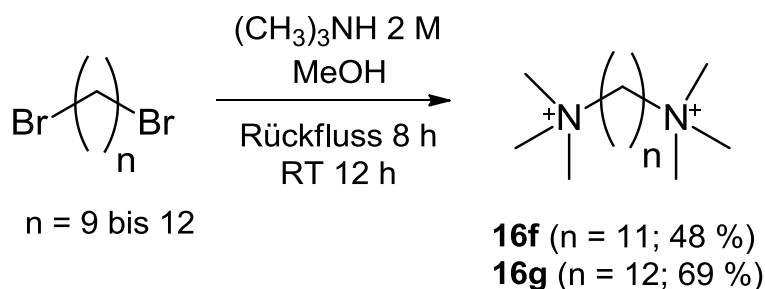


Abbildung 42 Syntheseweg zur Herstellung der Hexamethonium-Derivate **16f** und **16g**

Für die Synthese der Derivate mit den Kettenlängen 11 und 12 wurde die Methode von Barlow *et al.*^[122] verwendet (siehe Abbildung 42). Im Gegensatz zur Literatur wurde allerdings keine wässrige Trimethylamin-Lösung verwendet, sondern eine 2 M Lösung in Methanol, die eigens frisch hergestellt wurde, indem das Hydrochlorid in Methanol gelöst wurde und äquimolare Mengen Kaliumhydroxid zugesetzt wurden. Der dabei entstandene Niederschlag aus

Kaliumchlorid wurde abfiltriert und das Filtrat als das gewünschte Reagenz eingesetzt. Ein Überschuss dieses Reagenzes wurde zu einer Lösung des entsprechenden α,ω -Dibromalkans in Methanol getropft und die Mischung acht Stunden am Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde noch 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel entfernt. Der ölige Rückstand wurde in eiskaltes Aceton getropft und 24 Stunden im Eisschrank aufbewahrt. So konnten die Verbindungen **16f** und **16g** in Ausbeuten von 48 % und 69 % als weiße Feststoffe erhalten werden.

2.1.5 Synthese der monoquartären Naphthalimide

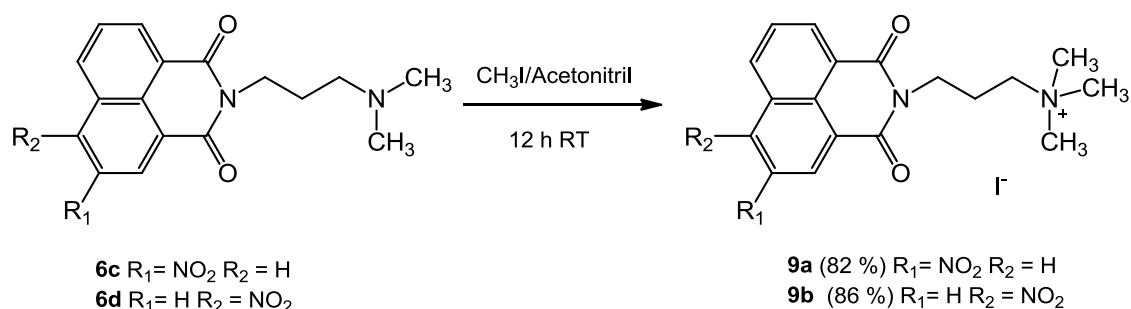


Abbildung 43 Syntheseweg zur Herstellung der monoquartären Naphthalimide

Zur Überprüfung der Frage nach der Notwendigkeit einer bisquartären Struktur sollten auch monoquartäre Naphthalimide synthetisiert werden. Hierzu musste der Stickstoff quartärnisiert werden. So stehen zur erschöpfenden Methylierung von Stickstoff verschiedene Alkylierungsreagenzien zu Verfügung. Ein Äquivalent der Verbindung **6c** bzw. **6d** wurde in Acetonitril gelöst und 1.5 Äquivalente Iodmethan zugegeben. Die Mischung wurde 12 Stunden vor Licht geschützt bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit Acetonitril und Pentan gewaschen. Die Verbindungen **9a** und **b** konnten als bräunliche Feststoffe in Ausbeuten von 82 bzw. 86 % erhalten werden.

2.1.6 Synthese der bisquartären Bisnaphthalimide

2.1.6.1 Synthese der α,ω -Dibromalkane

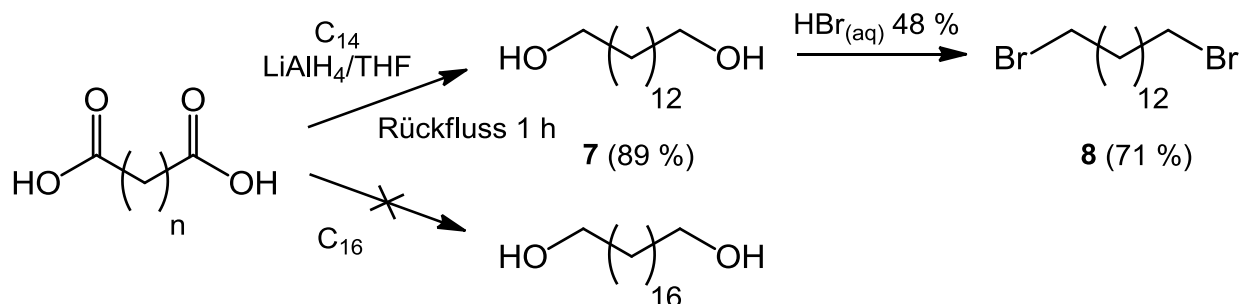


Abbildung 44 Syntheseweg zur Herstellung der α,ω -Dibromalkane

Ein Ziel dieser Arbeit war die Synthese kettenverlängerter Bisnaphthalimide. Die α,ω -Dibromalkane werden hierbei als Alkyl-Spacer eingesetzt, sind aber nur bis zur Kettenlänge 12 kommerziell erhältlich. Der gewählte Syntheseweg zur Herstellung kettenlängerer Derivate läuft über die Reduktion der entsprechenden Carbonsäure und anschließende Substitution der OH-Funktion durch Brom (siehe Abbildung 44). So wurden in Anlehnung an die Vorschrift von Kenji *et al.*^[123] drei Äquivalente LiAlH_4 in THF unter Schutzgasatmosphäre (Argon) suspendiert und im Eisbad abgekühlt. Über 30 Minuten wurde nun eine Lösung von einem Äquivalent 1,14-Tetradecandisäure in THF zugegeben. Nach der Hälfte der Zugabe fiel ein weißer Niederschlag, vermutlich $\text{Al}(\text{OH})_3$, aus. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch eine Stunde auf dem Wasserbad am Rückfluss erhitzt. Die Reaktionskontrolle erfolgte dünn-schichtchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat). Nach beendeter Reaktion wurde die Mischung tropfenweise solange mit Eiswasser versetzt, bis die Wasserstoffentwicklung abgeklungen war. Die Suspension wurde mit Schwefelsäure angesäuert, bis sich der voluminöse Niederschlag aus $\text{Al}(\text{OH})_3$ auflöste. Das THF wurde im Vakuum entfernt und der wässrige Rückstand mit Ethylacetat extrahiert. Das Lösungsmittel der organischen Phase wurde entfernt und ergab Verbindung **7** als weißen Feststoff in einer Ausbeute von 89 %.

Die Synthese von 1,16-Hexadecandiol wurde analog durchgeführt. Allerdings gelang es nicht, das Reaktionsprodukt aus der wässrigen Phase zu extrahieren. Fettalkohole sind grenzflächenaktive Substanzen und finden u.a. als Tenside Verwendung. Bei der Extraktion mit Ethylacetat bildete sich eine nicht zu brechende Emulsion. Auch nach Zusatz von gesättigter

Kochsalz-Lösung und mehrtägigem Ruhen konnte keine befriedigende Phasentrennung erhalten werden. Weitere Versuche zur Reduktion der entsprechenden Dicarbonsäure wurden nicht unternommen.

2.1.6.1.1 Synthese von 1,14-Dibromtetradecan

Zur Substitution der Hydroxygruppen wurde Verbindung **7** in einem großen Überschuss konzentrierter Bromwasserstoffsäure gelöst und am Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (Kieselgel, Petrolether: Ethylacetat 1:1) und nach drei Stunden war kein Edukt mehr nachweisbar. Die Reaktionslösung wurde neutralisiert und das Produkt mittels Wasserdampfdestillation extrahiert. Das Kondensat wurde mit Dichlormethan extrahiert und ergab Verbindung **8** als hellbraunen Feststoff in einer Ausbeute von 71 %.

2.1.6.2 Synthese der Bisnaphthalimide variabler Kettenlänge

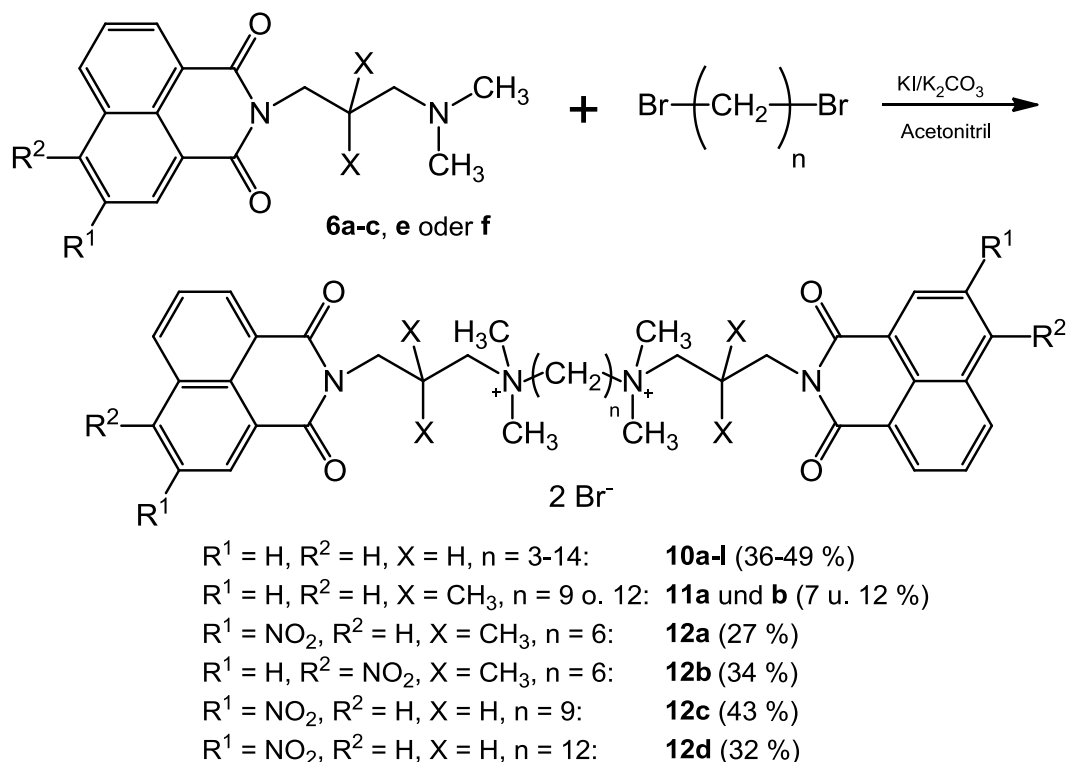


Abbildung 45 Syntheseweg zur Herstellung der Verbindungen **10a-l**, **11a** und **b** und **12a-d**

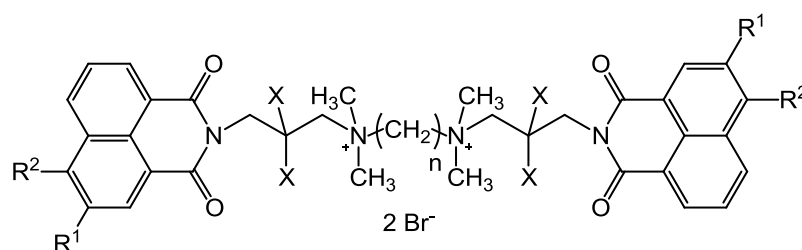
Die Alkylierung der jeweiligen Verbindung **6** mit den entsprechenden Dibromalkanderivaten folgt der Methode von Muth *et al.*^[124] Ein Äquivalent der Verbindung **6a** wurde mit 0.5 Äquivalenten des entsprechenden α,ω -Dibromalkans in Acetonitril im Bombenrohr gelöst

und eine katalytische Menge Kaliumcarbonat und Kaliumiodid (zu gleichen Teilen) zugegeben. Die Mischung wurde im Ölbad bei 90 °C für 2–30 Tage bzw. in der Mikrowelle (30 °C/min, 500W, 90°C) für acht Stunden erhitzt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Acetonitril und Pentan gewaschen. Einen Überblick über die entsprechenden Produkte und Ausbeuten bieten Tabelle 7 und Abbildung 46.

Tabelle 7 Reaktionszeiten und Ausbeuten der Verbindungsgruppen **10a–l**, **11** und **12** (#mikrowellen-gestützte Synthese)

Verb.	10a	10b	10c	10d	10e	10f	10g	10h	10i	10k	10l
<i>n</i>	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	14
Zeit [d]	6	3	2	4	6	6	3	2	0.3 [#]	0.3 [#]	30
Ausbeute [%]	47	40	39	45	45	36	49	42	11	23	44

Verb.	11a	11b
<i>n</i>	9	12
Zeit [d]	30	30
Ausbeute [%]	7	12



Verb.	12a	12b	12c	12d
<i>n</i>	6	6	9	12
Zeit [d]	21	21	30	30
Ausbeute [%]	27	34	43	32

R¹ = H, R² = H, X = H, n = 3–14: **10a–l** (36–49 %)
 R¹ = H, R² = H, X = CH₃, n = 9 o. 12: **11a** und **b** (7 u. 12 %)
 R¹ = NO₂, R² = H, X = CH₃, n = 6: **12a** (27 %)
 R¹ = H, R² = NO₂, X = CH₃, n = 6: **12b** (34 %)
 R¹ = NO₂, R² = H, X = H, n = 9: **12c** (43 %)
 R¹ = NO₂, R² = H, X = H, n = 12: **12d** (32 %)

Im Allgemeinen ist die Synthese der nitrosubstituierten Derivate schlecht reproduzierbar. Die Ausbeuten und Reaktionszeiten verschlechtern sich zusätzlich bei zunehmender Kettenlänge des Alkyl-Spacers und der Methylierung der lateralen Propylkette. Methylgruppen an dieser Position stellen möglicherweise eine sterische Hinderung für das freie Elektronenpaar des Stickstoffs dar und verringern so die Nukleophilie. Diese Vermutung wird gestützt durch die signifikant längeren Reaktionszeiten der Dimethyl-substituierten Derivate (**11a** und **b**) bei gleichzeitig schlechteren Ausbeuten (siehe 6.2.5.1 und 6.2.5.2). Es wurden auch Versuche unternommen, nitrosubstituierte Derivate mit methylierten Propylketten und variabler Kettenlänge zwischen den quartären Stickstoffen zu synthetisieren. Allerdings konnten auf diesem Wege nur die Verbindungen **12a** und **12b** erhalten werden (siehe Abbildung 46). Trotz der

Variation der Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Temperatur, Dauer) konnten keine weiteren Derivate mit diesen Eigenschaften synthetisiert werden. Auch der Einsatz mikrowellengestützter Synthese führte zu keinen Verbesserungen. Nach der Arbeit von Schmitz *et al.* führt der Einsatz einer Mikrowelle bei der Synthese der bisquartären Naphthalimide zu höheren Ausbeuten und teilweise drastisch reduzierten Reaktionszeiten.^[106] Allerdings konnten diese Ergebnisse nicht auf die Nitro-substituierten Naphthalimide übertragen werden.[†] So zeigte sich bei klassischer wie auch mikrowellengestützter Synthese, dass diese Verbindungen bei längerer Reaktionszeit und höherer Temperatur nicht stabil waren, sodass dies die geringere Reaktivität hätte ausgleichen können. Wenige Tage nach Reaktionsbeginn bildete sich meist ein rot-brauner Niederschlag, der sich im Laufe der Zeit immer dunkler verfärbte. Dieser Niederschlag war in DMSO teilweise löslich und eine NMR-spektroskopische Charakterisierung zeigte, dass das Produkt wahrscheinlich entstanden ist. Allerdings waren selbst bei konzentrierten Proben die Signale mehr ein Grundrauschen als ein richtiges Spektrum. Auch gelang eine dünnschichtchromatographische Trennung dieses Stoffgemisches nicht.

[†] Anm: Aus Sicherheitsgründen ist eine Reaktion in der Mikrowelle über Nacht nicht möglich.

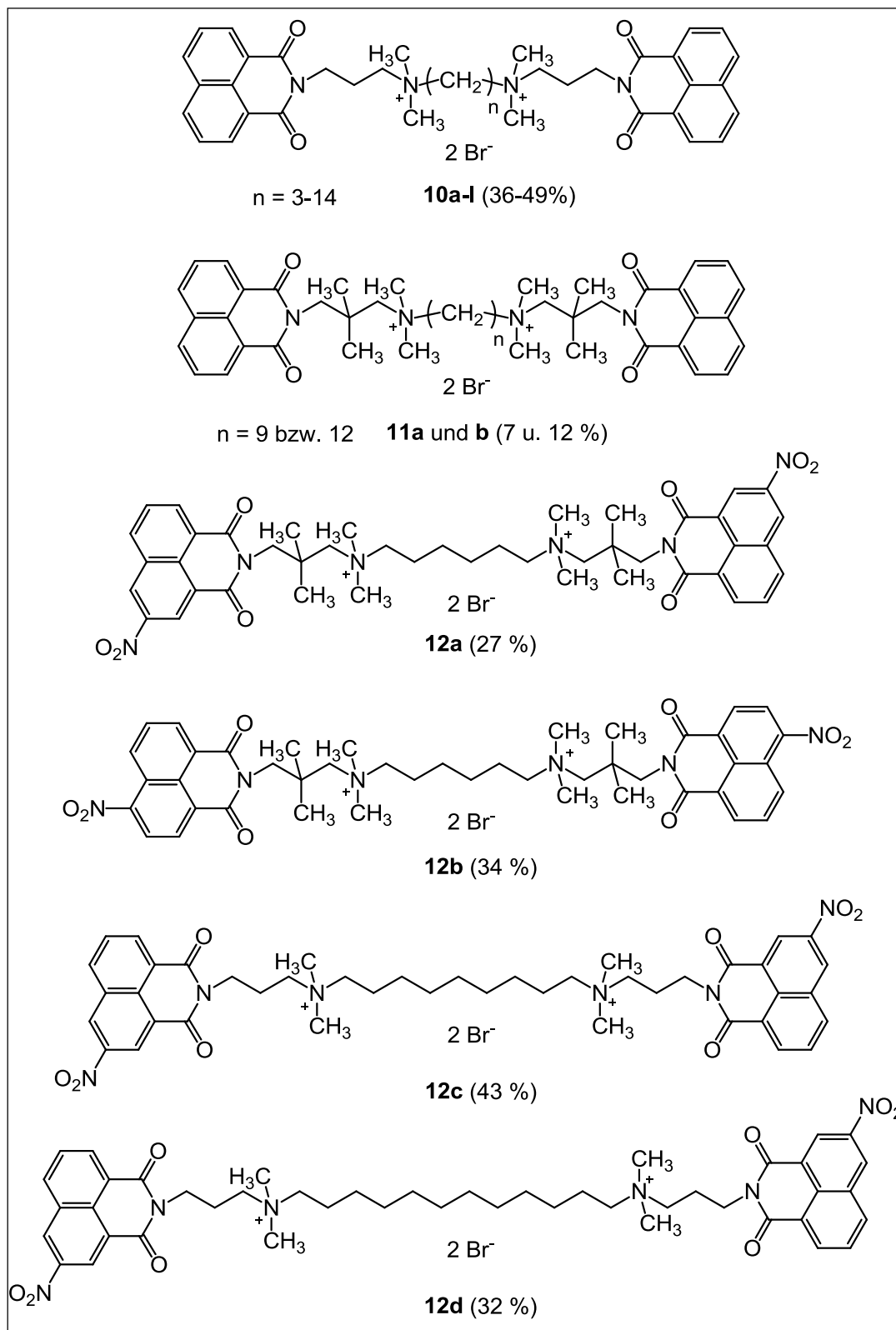
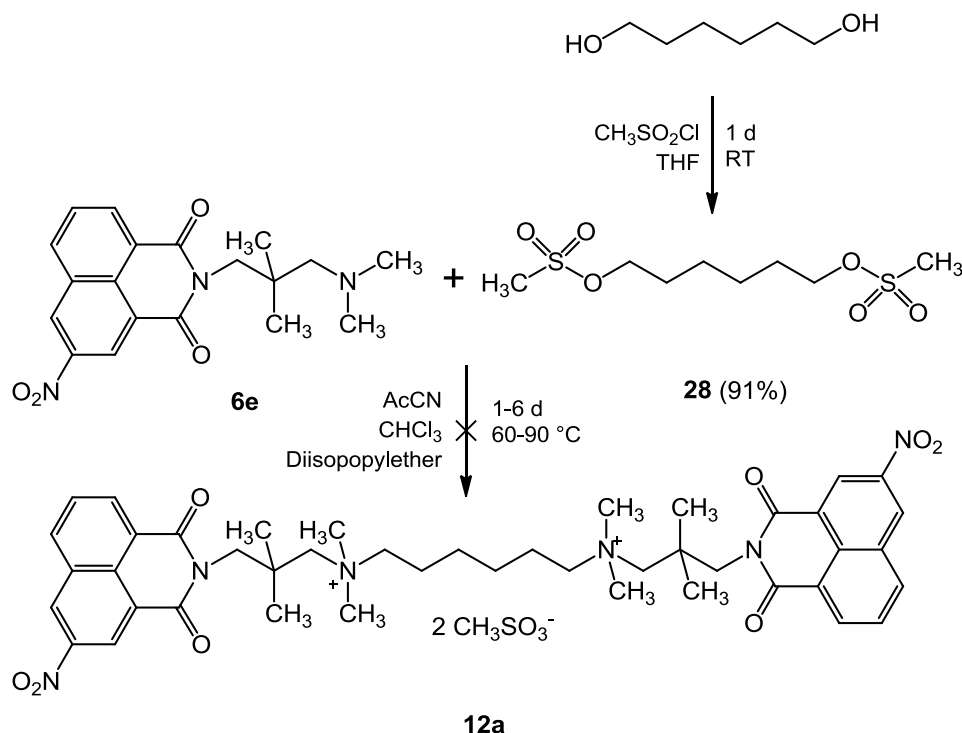


Abbildung 46 Strukturformeln der Verbindungsgruppen **10**, **11** und **12**

2.1.6.3 Versuch zur Synthese der Verbindung **12a** über ein MesylatAbbildung 47 Syntheseweg zur Darstellung des Verbindung **12a** (MT02) als Mesylat

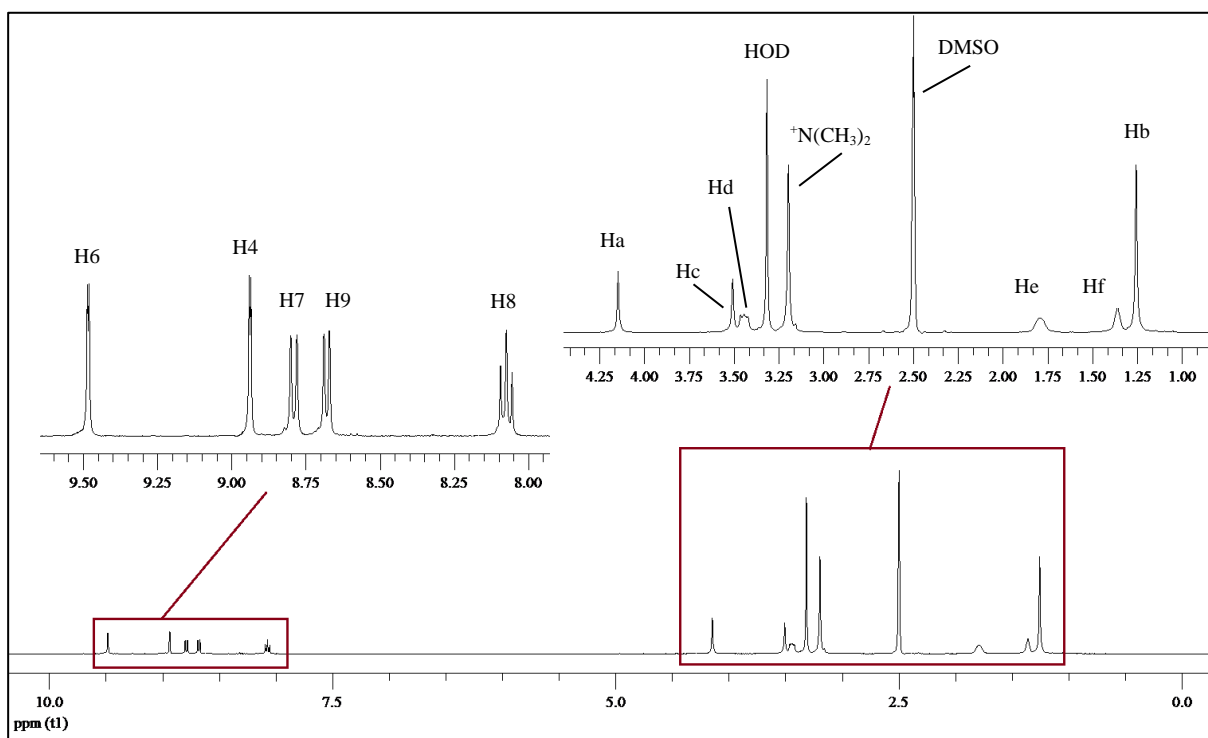
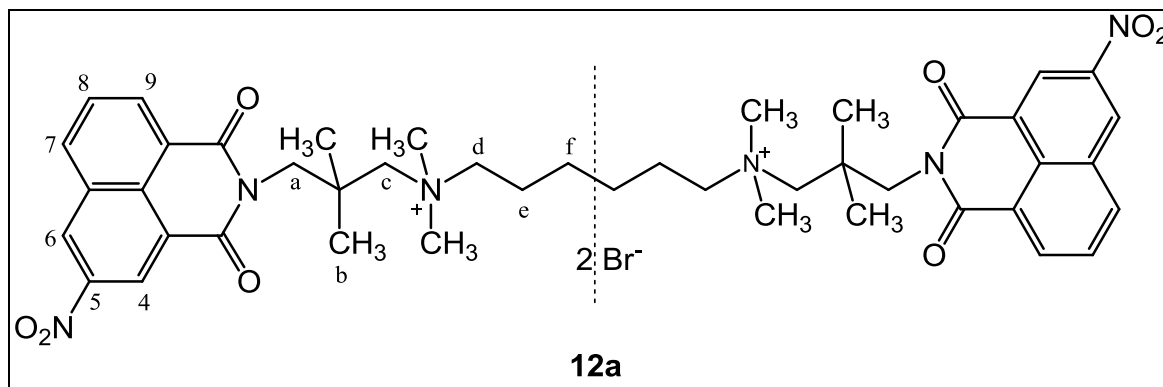
Da wie bereits erwähnt die Synthese der bisquartären Naphthalimide, vor allem der Nitro-substituierten, schlecht reproduzierbar war und gleichzeitig mit unbefriedigenden Ausbeuten bei langer Reaktionsdauer verlief, wurde nach einer alternativen Route gesucht. Eine erste Idee war die Reaktivität des Alkylierungsmittels zu steigern. Hierzu bot sich der Austausch der Abgangsgruppe von Bromid gegen die bessere Abgangsgruppe Mesylat an.

1,6-Hexandimesylat **28** war mit einer Ausbeute von 91 % als weißer Feststoff aus 1,6-Hexandiol, entsprechend der Vorschrift von Li *et al.*^[125], zugänglich. Die Alkylierung des Naphthalimids gelang hingegen nicht. Trotz Variation des Lösungsmittels, der Temperatur und der Dauer (siehe Abbildung 47) konnte kein Produkt isoliert werden. Lediglich bei der Reaktion in Chloroform im Bombenrohr bei 65 °C für sechs Tage ließ sich dünnschichtchromatographisch ein mögliches Produkt nachweisen. Allerdings war es nicht möglich, den entstandenen Niederschlag abzufiltrieren. Selbst geringste Mengen verflüssigten sich bei Luftkontakt, um anschließend zu einer schwarzen glasartigen Masse zu erstarren. Die NMR-spektroskopische Analyse dieser Masse ergab, dass es sich vermutlich um die Edukte mit unbekanntem Verunreinigungen handelte. Die Verbindung **12a** konnte auf diesem Weg nicht erhalten werden. Weitere Versuche zur Darstellung mittels Mesylaten wurden nicht durchgeführt.

2.1.6.4 Diskussion des $^1\text{H-NMR-Spektrums}$ der Verbindung **12a** (MT02)

Stellvertretend für die Gruppe der bisquartären Bisnaphthalimide soll hier das Spektrum der Verbindung **12a** (MT02) besprochen werden. Aufgrund der Asymmetrie des aromatischen Substitutionsmusters erscheinen die aromatischen Protonen als einzelne Signale. Die Protonen (H4 $\delta = 8.49$ ppm; H6 $\delta = 9.48$ ppm) in Nachbarschaft der elektronenziehenden Nitrofunktion sind stark Tieffeld-verschoben. Weiterhin sind diese Signale als Duplett aufgespalten und zeigen die typische meta-Kopplungskonstante von $^4J = 2.2$ Hz. Die Entschirmung durch die Nitrofunktion nimmt bei den Protonen H7 ($\delta = 8.79$ ppm) und H9 ($\delta = 8.68$ ppm) stark ab. Daher sind sie im Vergleich zum unsubstituierten Naphthalimid ($\delta = 8.49$ ppm) nur leicht Tieffeld-verschoben. Diese Signale sind als Duplett erkennbar und weisen unterschiedliche vicinale Kopplungskonstanten (H7 $^3J = 8.3$; H9 $^3J = 7.3$) zum mittleren Proton H8 ($\delta = 8.08$ ppm) auf. Daher sollte dieses nicht als Tripletts sondern als Duplett vom Duplett erkennbar sein. Aufgrund des schlechten Auflösungsvermögens erscheint es dennoch als Tripletts, lässt sich aber durch eine Ausgleichsrechnung (Dekonvolution nach dem Levenberg-Marquardt-Algorithmus) in das entsprechende Duplett vom Duplett zerlegen. Die Kopplungskonstanten entsprechen denen der beiden Nachbarprotonen H7 und H9.

Die aliphatischen Protonen Ha in Nachbarschaft zum Imid-Stickstoff sind aufgrund des elektronenziehenden Effekts der Imid-Gruppe Tieffeld-verschoben und mit einer chemischen Verschiebung von $\delta = 4.15$ ppm als Singulett erkennbar. Bedingt durch den entschirmenden Effekt des positiv geladenen Stickstoffs erscheinen die benachbarten Protonen Hc ($\delta = 3.53$ ppm) und Hd ($\delta = 3.40$ ppm) ebenfalls Tieffeld-verschoben. Das Signal von Hc ist als Singulett erkennbar und jenes von Hd als charakteristisches breites Multipletts. Auch das Signal der Methylgruppen des quartären Stickstoffs ist durch diesen Effekt Tieffeld-verschoben und erscheint als Singulett bei $\delta = 3.17$ ppm. Ebenso weisen auch die mittleren Protonen der Hexamethylen-Kette He und Hf durch die quartären Stickstoffatome eine Tieffeldverschiebung auf, wobei dieser Effekt mit zunehmendem Abstand kleiner wird. Die Signale von He und Hf erscheinen als breite Signale mit einer chemischen Verschiebung von $\delta = 1.78$ ppm bzw. $\delta = 1.36$ ppm. Die Methylgruppen der lateralen Propylkette sind erwartungsgemäß im Hochfeld als Singulett bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 1.25$ ppm sichtbar. Die gesammelten NMR-Daten aller synthetisierten bisquartären Bisnaphthalimide sind im experimentellen Teil dieser Arbeit aufgeführt (Kapitel 6.2.5)



2.1.6.5 Versuch zur Synthese eines kettenverlängerten Derivats der Verbindung 12a

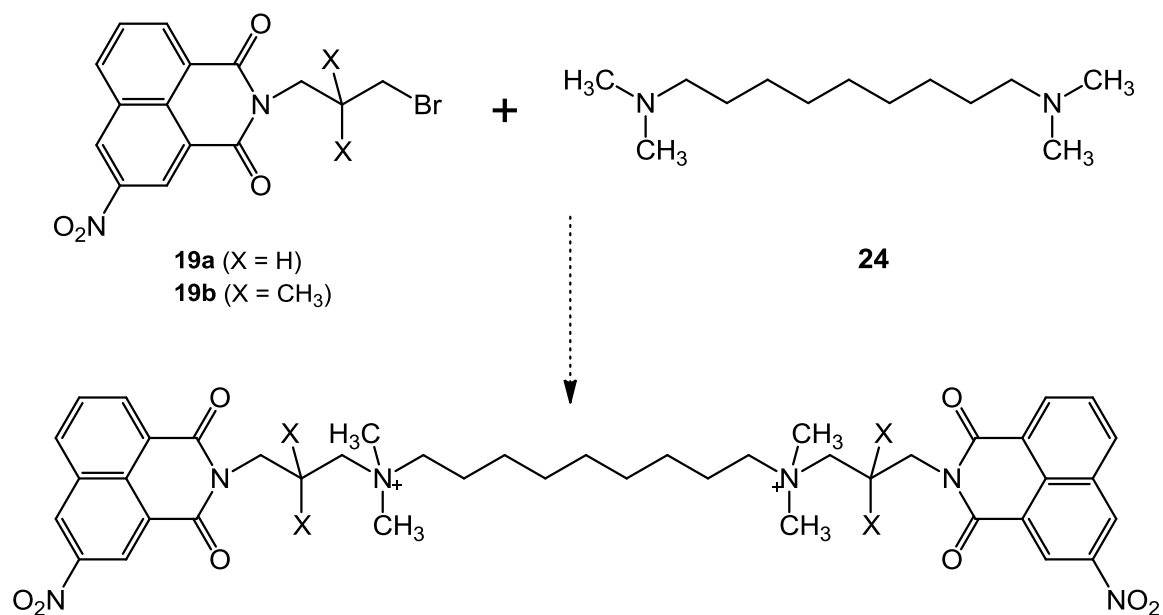


Abbildung 49 Alternativer Syntheseweg für ein MT02-Derivat mit einem C₉-Alkyl-Spacer

Da die Verbindung **12a** in den biologischen Testungen vielversprechende Ergebnisse gezeigt hatte, sollte sie mit variabler Zwischenkette dargestellt werden. Wie die Testungen gezeigt haben, sollte die Kette mehr als sechs Methylenheiten aufweisen. Die klassische Synthese, ausgehend vom Aminopropyl-Naphthalimid als Nukleophil und einem Dibromalkan als Elektrophil, hatte keine Umsetzung ergeben. So wurde nach einer Alternative gesucht. Abbildung 49 zeigt den Syntheseweg eines C₉-Derivats mit einem Tetramethylalkandiamin als Nukleophil und einem Brompropyl-Naphthalimid als Elektrophil. Hierzu waren zuerst die entsprechenden Edukte **19b** und **24** herzustellen (siehe Abbildung 49).

Zur Herstellung der Verbindung **19b** wurden zwei verschiedene Strategien verfolgt. Zum einen die nukleophile Substitution von 1,3-Dibrom-2,2-dimethylpropan **29** mit Nitro-Naphthalimid **26** (Syntheseweg 1), zum anderen die Bromierung des entsprechenden Hydroxynaphthalimids **17c** mittels Appel-Reaktion (Syntheseweg 2). Einen Überblick bietet Abbildung 50.

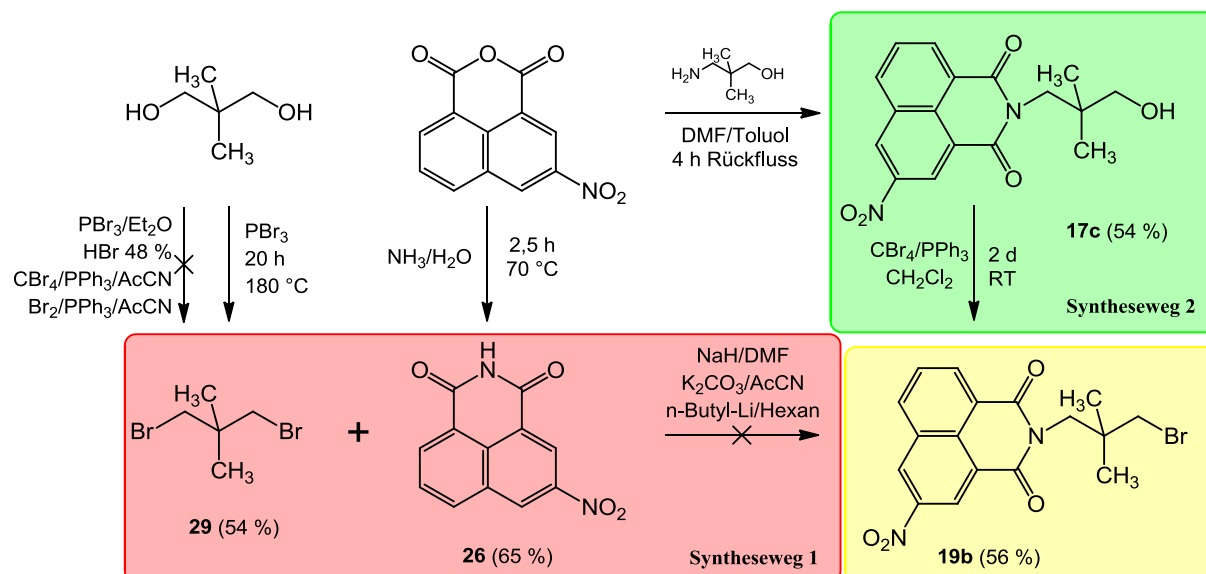


Abbildung 50 Syntheseweg zu Darstellung der Verbindung **19a** und **b**

2.1.6.5.1 Synthese von 3-Nitronaphthalimid

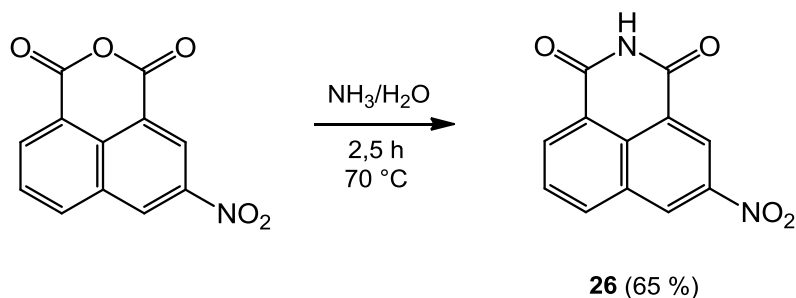
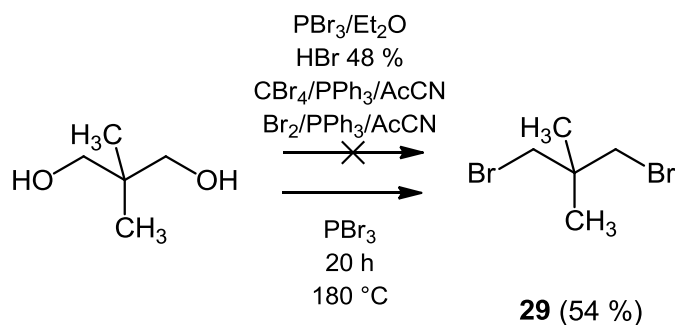


Abbildung 51 Syntheseweg zur Herstellung von Verbindung **26**

In Anlehnung an eine Vorschrift von Braña *et al.*^[118] wurde das entsprechende Nitro-Naphthalsäureanhydrid in Wasser suspendiert und mit einem Überschuss an konzentrierter Ammoniak-Lösung versetzt (siehe Abbildung 51). Dabei öffnet sich basenkatalysiert das Anhydrid und das Edukt wird wasserlöslich. Die Lösung wurde zwei Stunden bei 70 °C erhitzt. Nach 30 Minuten verfärbte sich die Lösung zitronengelb und nach einer weiteren Stunde fiel ein voluminöser Niederschlag. Der Niederschlag wurde abfiltriert und Verbindung **26** konnte als hellbraunes Pulver in einer Ausbeute von 65 % erhalten werden.

2.1.6.5.2 Synthese von 2,2-Dimethyl-1,3-dibrompropan **29****Abbildung 52** Synthesewege zur Herstellung von Verbindung **29**

Zur Synthese von 1,3-Dibrom-2,2-dimethylpropan **29** wurden verschiedene Versuche durchgeführt (siehe Abbildung 52). Die Substitution der Hydroxy-Gruppen mittels Phosphortribromid in Diethylether in Anlehnung an die Vorschrift von Chow *et al.*^[126] gelang nicht. Möglicherweise wurde ein Teil des Phosphortribromids zum HBr hydrolysiert, denn im Sauren neigen Neopentyl-Verbindungen mit guter Abgangsgruppe dazu, diese abzuspalten und Neopentylkationen zu bilden, welche dann eine Wagner-Meerwein-Umlagerung eingehen können.

In einer weiteren Reaktion wurde das Edukt in einem großen Überschuss konzentrierter Bromwasserstoff-Säure gelöst und am Rückfluss erhitzt. Hierbei protoniert die sehr starke Mineralsäure die Hydroxy-Funktion, Wasser wird abgespalten und die Bromid-Ionen reagieren mit dem Kation. Nach vier Stunden war dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar (Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat 1:1). Die Reaktionslösung wurde neutralisiert und das Produkt mittels Wasserdampfdestillation extrahiert. Die Extraktion des Destillats mit Chloroform ergab ein blassgelbes Öl und die NMR-spektroskopische Charakterisierung zeigte ein nicht zu identifizierendes Gemisch. Auch unter diesen Reaktionsbedingungen ist eine Wagner-Meerwein-Umlagerung als mögliche Nebenreaktion wahrscheinlich und so wurde nach einer weiteren Synthesealternative gesucht.

Als nicht saure Alternative zur Substitution von Hydroxy-Funktionen durch Bromid steht die Appel-Reaktion zu Verfügung. Nach einer Vorschrift von Appel *et al.*^[127] wurden äquimolare Mengen an Edukt, Triphenylphosphin und Tetrabrommethan in Acetonitril gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Die Triebkraft für diese Reaktion ist die Oxidation des Triphenylphosphins zum entsprechenden Phosphinoxid. Zuerst bildet sich durch Addition eines Bromatoms an Triphenylphosphin ein entsprechendes Phosphoniumsalz. Aus Tetrabrommethan

entsteht dabei ein Carbanion, welches wiederum den Alkohol deprotoniert und Bromoform entsteht. In einer S_N2 -Substitutionsreaktion greift nun das Alkoholat die Phosphonium-Verbindung an und das Bromatom wird gegen den Sauerstoff substituiert. So entsteht das gewünschte Produkt und Triphenylphosphinoxid. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat 95:5). Nach einem Tag war keinerlei Umsetzungen zu beobachten. Auch sieben Tage Rühren bei Raumtemperatur und anschließendes Erhitzen bis zum Rückfluss für 24 Stunden zeigte keine Umsetzung. Möglicherweise stellt auch hier das Neopentan-Grundgerüst des Edukts eine sterische Hinderung zum nukleophilen Angriff an die Phosphonium-Verbindung dar. Auch ein weiterer Versuch dieser Reaktion mittels molekularen Broms als Halogen-Quelle führte zu keiner Umsetzung des Edukts. Durch Modifizierung einer Vorschrift von Whitmore *et al.*^[128] gelang es dann, das gewünschte Produkt zu erhalten. Das Edukt wurde auf dem Ölbad bei 80 °C geschmolzen und ein Überschuss an Phosphortribromid zugegeben. Anschließend wurde 20 Stunden bei 180 °C erhitzt. Dabei bildete sich ein orange-roter, gummiartiger Niederschlag. Nach Abschluss der Reaktion wurde die Lösung mit Wasser versetzt. Mittels Wasserdampfdestillation konnte Verbindung **29** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 54 % erhalten werden.

2.1.6.5.3 Synthese von N-(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-3-nitro-naphthalimid

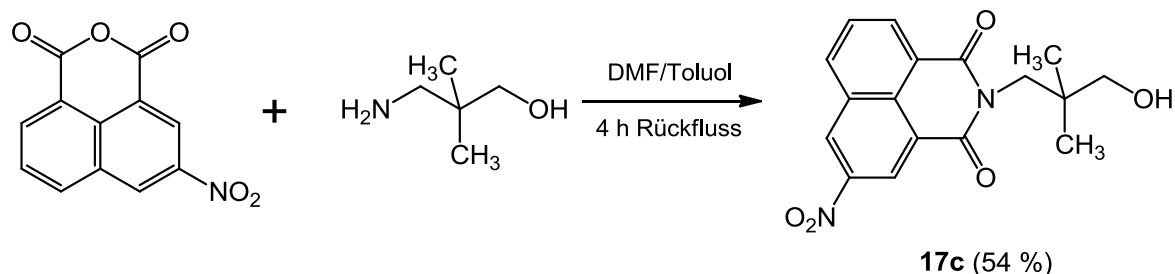


Abbildung 53 Syntheseweg zur Herstellung von Verbindung **c**

Die Synthese der Verbindung **17c** erfolgt nicht wie üblich in Toluol sondern in DMF als Lösungsmittel (siehe Abbildung 53). Grund hierfür ist die schlechte Löslichkeit des Aminoalkohol-Eduktes. Um dennoch das entstehende Wasser azeotrop aus der Reaktionslösung entfernen zu können, wurde etwas Toluol zugesetzt. So wurden äquimolare Mengen von Verbindung **1** und 2,2-Dimethyl-3-amino-1-propanol in einer Mischung aus DMF und Toluol (80:20) gelöst und anschließend vier Stunden am Wasserabscheider am Rückfluss des Toluols

erhitzt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (Kieselgel, Ethylacetat). So konnte Verbindung **17c** als grauer Feststoff in einer Ausbeute von 54 % erhalten werden.

2.1.6.5.4 Synthese der Zielverbindung **19b** über Syntheseweg 1

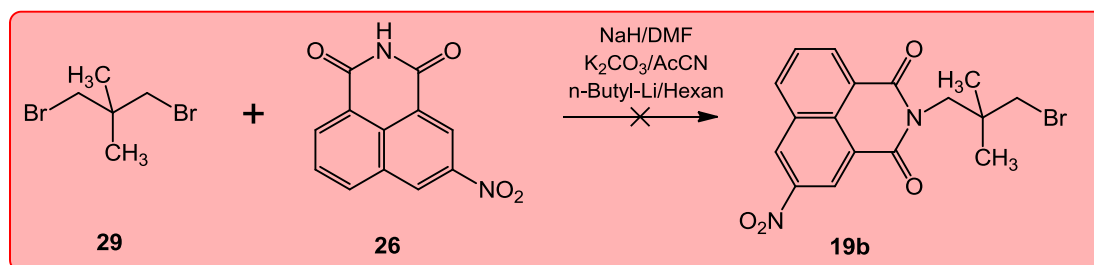


Abbildung 54 Syntheseweg 1 zur Herstellung von Zielverbindung **19b**

Abbildung 54 zeigt die Versuche der basenkatalysierten Synthese der Zielverbindung **19b**. Der erste Versuch erfolgte nach der Vorschrift von R. Pick für unsubstituierte Naphthalimide mit einem großen Überschuss an Dibromalkan.^[129] Hierfür wurde Verbindung **26** mit einem Überschuss an Verbindung **29** in DMF gelöst und frisches Natriumhydrid hinzugegeben. Schon kurz nach Beginn der Reaktion verfärbte sich die Reaktionslösung zitronengelb, was auf eine Reduktion der Nitrofunktion hindeutete. Reagiert Natriumhydrid mit aziden Verbindungen, entsteht Wasserstoff *in statu nascendi*. Dieser stellt ein gutes Reduktionsmittel dar und somit ist das Edukt unter den gewählten Bedingungen nicht stabil.

Als weitere Base, die literaturbekannt Naphthalimide deprotonieren kann, wurde Kaliumcarbonat in Acetonitril eingesetzt. Auch hier wurde, um eine zweiseitige Substitution zu vermeiden, das Dibromalkan-Derivat im Überschuss eingesetzt. Allerdings war hier eine tiefrote Verfärbung zu beobachten, die durch die bereits erwähnte Instabilität der Nitro-substituierten Derivate gegenüber Basen erklärt werden kann. Nach 12 Stunden Erhitzen am Rückfluss bildete sich ein Niederschlag und es konnten zwei Produkte dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden (Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat 1:1). Der Niederschlag wurde abfiltriert, das Filtrat mit Chloroform extrahiert und das Lösungsmittel entfernt. Die NMR-spektroskopische Analyse des Niederschlags ergab, dass es sich um Edukt handelt. Das zweite Produkt wurde aus dem Filtrat mittels Säulenchromatographie gewonnen und ebenfalls NMR-spektroskopisch analysiert. Es ergab ein nicht zu identifizierendes Gemisch, möglicherweise eine polymere Verbindung. Die Zielverbindung konnte über diesen Weg auch nicht erhalten werden. In einem letzten Versuch wurde n-Butyllithium als Base in abs. Petrolether eingesetzt. Nach 48 Stunden Rühren bei Raumtemperatur konnte dünnschichtchromatogra-

phisch (Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat 1:1) keine Umsetzung beobachtet werden. Die Reaktion wurde an dieser Stelle abgebrochen und keine weiteren Versuche unternommen die Zielverbindung über den Syntheseweg 1 zu erhalten.

2.1.6.5.5 Synthese der Zielverbindung **19b** über Syntheseweg 2

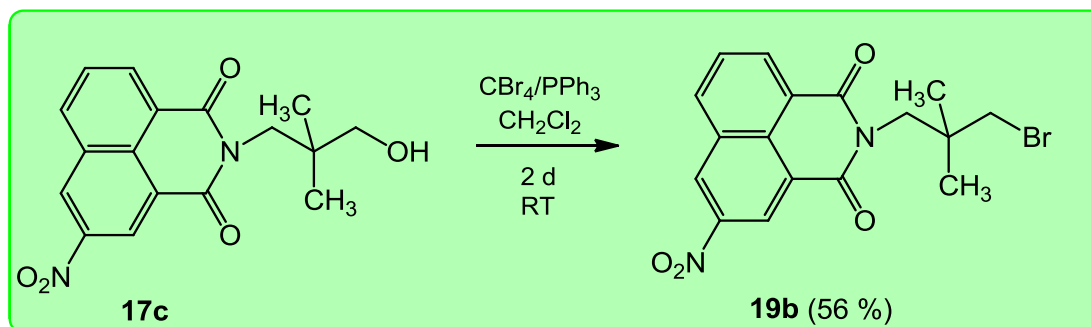


Abbildung 55 Syntheseweg 2 zur Herstellung der Zielverbindung

Ein weiterer möglicher Weg zur Zielverbindung führt über die Bromierung der Verbindung **17c** (siehe Abbildung 55). Hierzu wurde erneut die Appel-Reaktion eingesetzt. Das Edukt wurde, wie unter 2.1.6.5.2 beschrieben, eingesetzt und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Zielverbindung **19b** konnte so als hellbrauner Feststoff in einer Ausbeute von 56 % erhalten werden.

2.1.6.5.6 Synthese von $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^9, \text{N}^9$ -Tetramethylnonan-1,9-diamin

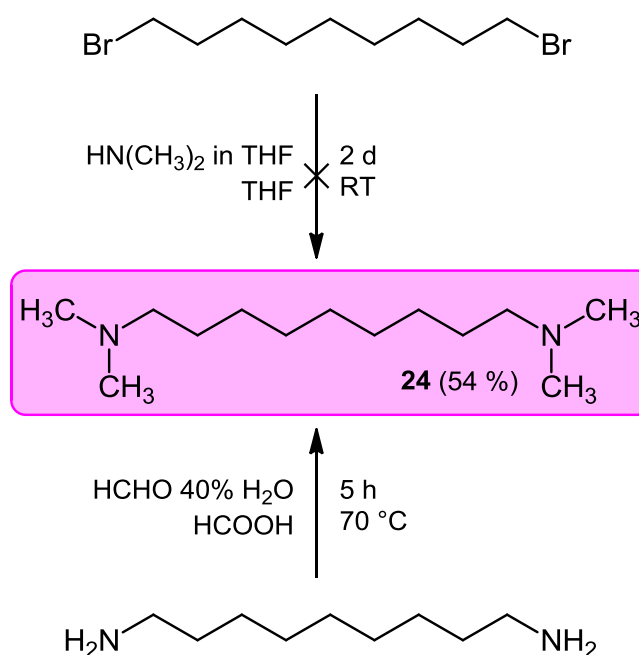


Abbildung 56 Syntheseweg zur Herstellung der Verbindung **24**

Für die Synthese tertiärer Amine stehen mehrere Möglichkeiten zu Verfügung. Der erste Versuch war die nukleophile Substitution von Dibromnonan mit Dimethylamin in Tetrahydrofuran (siehe Abbildung 56). Das Edukt wurde mit einem großen Überschuss Dimethylamin in THF versetzt und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat 90:10) und wies nach zwei Tagen kein Edukt mehr auf. Dimethylamin dient bei dieser Reaktion nicht nur als Nukleophil sondern auch als Hilfsbase, um das entstehende HBr abzufangen und das Gleichgewicht auf die Produktseite zu ziehen. Die Reaktionslösung wurde mit Ethylacetat verdünnt und der entstandene Niederschlag aus Dimethylamin-Hydrobromid abfiltriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde entfernt und der Rückstand in eiskaltem Diethylether aufgenommen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein öliger Rückstand erhalten. Die NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte jedoch, dass das gewünschte Produkt nicht entstanden war, sondern eine Polymerisation stattgefunden hat.

Eine geeignetere Methode zur Darstellung tertiärer Amine ist die reduktive Aminierung mittels Leuckart-Wallach-Reaktion (siehe Abbildung 56). Hierzu wurde Diaminononan in wenig Wasser suspendiert und mit einem Überschuss an Ameisensäure versetzt. Nach Zugabe eines Überschusses wässriger Formaldehyd-Lösung wurde die Mischung fünf Stunden bei 70 °C erhitzt. Hierbei addiert zuerst das Amin an die Carbonylgruppe des Formaldehyds und ein Proton desamins wird auf den Carbonyl-Sauerstoff übertragen. Anschließend wird dieser durch die Ameisensäure protoniert und Wasser eliminiert, sodass ein resonanzstabilisiertes Carbenium-Imminium-Ion entsteht. Dieses reagiert nun mit Ameisensäure über einen cyclischen Übergangszustand und spaltet dabei CO₂ ab. Dadurch verläuft die Reaktion in Richtung Produkt. Das nun entstandene sekundäre Amin reagiert analog weiter zum tertiären Amin. Auf dieser Stufe bleibt die Reaktion stehen, da tertiäre Amine keine Carbenium-Immonium-Zwischenstufe ausbilden können. So konnte Verbindung **24** mit einer Ausbeute von 54 % als schwach gelbes Öl erhalten werden.

2.1.6.5.7 Versuch der Synthese der kettenverlängerten Zielverbindung

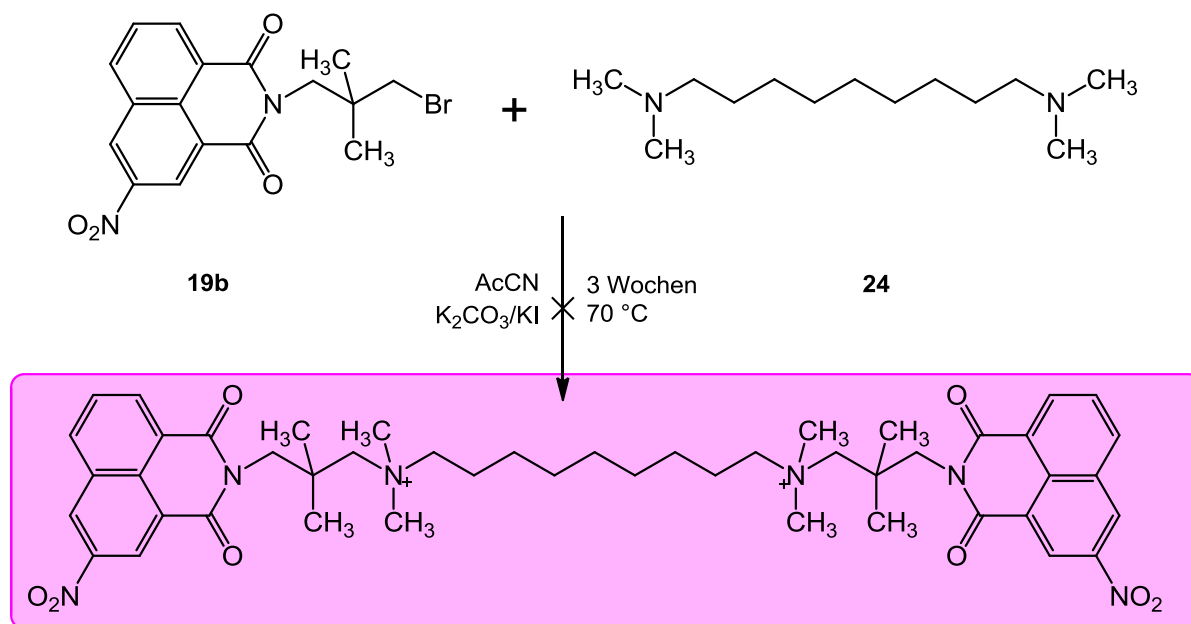


Abbildung 57 Syntheseweg zur Darstellung der Zielverbindung

Die Reaktion wurde unter den klassischen Bedingungen, wie unter 2.1.6.2, Seite 53 beschrieben, durchgeführt (siehe auch Abbildung 57). Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (Kieselgel, Methanol:0,2 M wässr. Ammoniumnitrat-Lösung 6:4) und bereits nach einem Tag war eine mutmaßliche Umsetzung des Edukts zu erkennen. Da nach drei Wochen bei 70 °C im Bombenrohr keine weitere Umsetzung beobachtet werden konnte, wurde die Reaktion abgebrochen. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und NMR-spektroskopisch analysiert. Die Edukte waren eindeutig im Spektrum zu identifizieren; allerdings fehlten sowohl die für das Produkt charakteristischen Signale der Methylgruppen an den quartären Stickstoffen als auch die Signale der jeweils benachbarten Methylengruppen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass das Produkt nicht entstanden war. Auch die Variation des Lösungsmittels (Ethanol, Chloroform und DMF), der Temperatur (50-90 °C) und der Erhitzungsmethode (Ölbad oder Mikrowelle) brachte keinen Erfolg. Weitere Versuche zu Synthese eines kettenverlängerten MT02-Derivates wurden auf diese Weise nicht unternommen. Als mögliche Alternative kommt die Darstellung als sekundäres oder tertiäres Amin mit abschließender Methylierung in Frage. Hierzu siehe auch Kapitel 2.2, Seite 71.

2.1.6.6 Synthese der aminosubstituierten Bisnaphthalimide

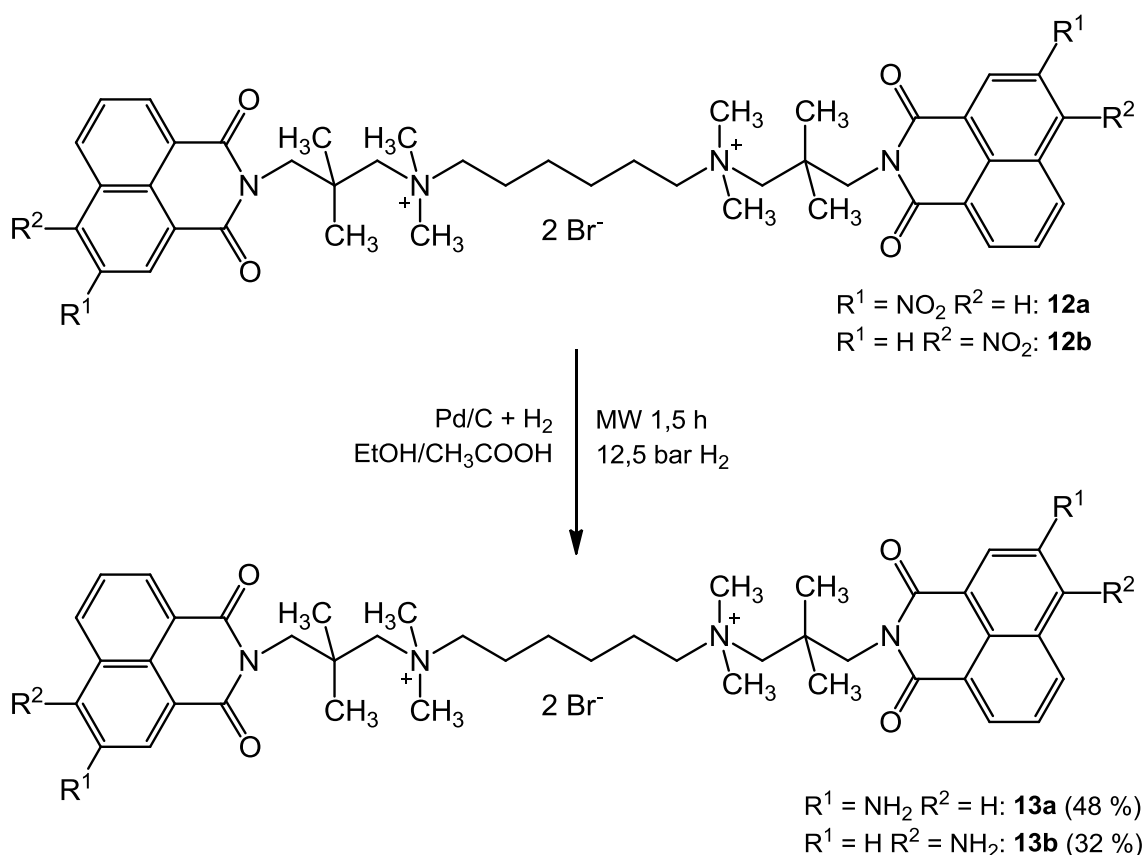


Abbildung 58 Syntheseweg zur Herstellung aminosubstituierter Bisnaphthalimide

Die Reduktion der nitrosubstituierten Naphthalimide erfolgt zweckmäßigerweise zum Schluss, um eine Alkylierung des aromatischen Amins zu vermeiden. Abbildung 58 zeigt den Syntheseweg zur Reduktion der Bisnaphthalimide. Die Verbindung **12a** bzw. **12b** wurde in einer Mischung aus 2T Ethanol und 1T Wasser gelöst. Nach Zusatz von katalytischen Mengen Palladium auf Aktivkohle (10 %) und Eisessig wurde die Mischung im Mikrowellen-Hydrier-Reaktor für 1,5 Stunden erhitzt (800 W, 12,5 bar Wasserstoff, 16 bar Maximaldruck). Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (Kieselgel, Methanol:0,2 M wässr. Ammoniumnitrat-Lösung 6:4). Bereits nach kurzer Zeit hatte sich die Lösung zitronengelb verfärbt, was auf eine stattgefunden Reduktion hindeutet. Nach beendeter Reaktion wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde in Ethanol umkristallisiert und diese Mischung bei -18 °C für eine Woche aufbewahrt. So konnten die Verbindungen **11a** und **b** als gelbliche Feststoffe in Ausbeuten von 48 bzw. 32 % erhalten werden.

2.1.6.7 Synthese eines Naphthalimid-Chinolon-Hybrids

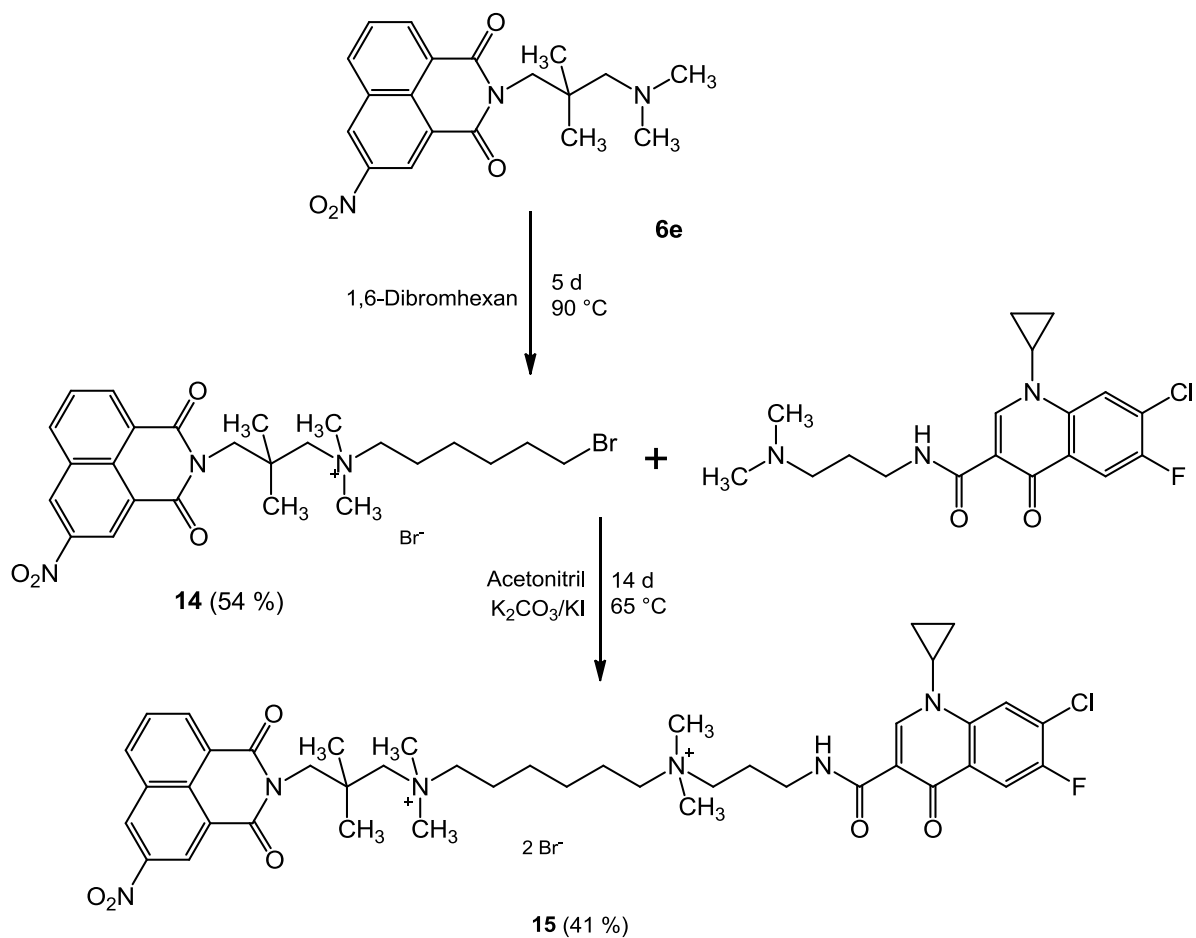
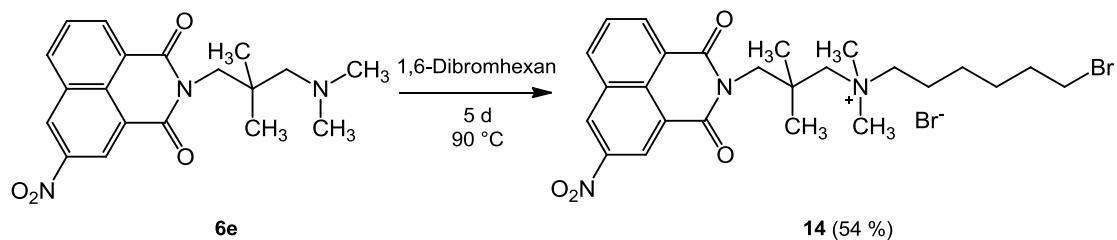


Abbildung 59 Syntheseweg zur Herstellung eines bisquartären Naphthalimid-Chinolon-Hybrids

Viele Vertreter der Chinolone werden seit langer Zeit als Antibiotika eingesetzt. So war es auch ein Ziel dieser Arbeit zu untersuchen, ob eine bisquartäre Hybrid-Verbindung aus Naphthalimid und Chinolon eine antimikrobielle Wirkung aufweist. Der Syntheseweg zur Darstellung dieser Verbindung ist in Abbildung 59 dargestellt. Hierzu musste zuerst die Zwischenstufe **14** synthetisiert werden.

2.1.6.7.1 Synthese der Zwischenstufe **14**Abbildung 60 Syntheseweg zur Herstellung der Zwischenstufe **14**

Die einseitige Alkylierung der Verbindung **6e** erfolgte nach der Methode von Schmitz *et al.*^[106], indem Verbindung **6e** in einem großen Überschuss 1,6-Dibromhexan gelöst wurde und die Mischung fünf Tage im Bombenrohr bei 90 °C gerührt wurde. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Pentan gewaschen. So konnte Verbindung **14** als hellbrauner Feststoff in einer Ausbeute von 54 % erhalten werden.

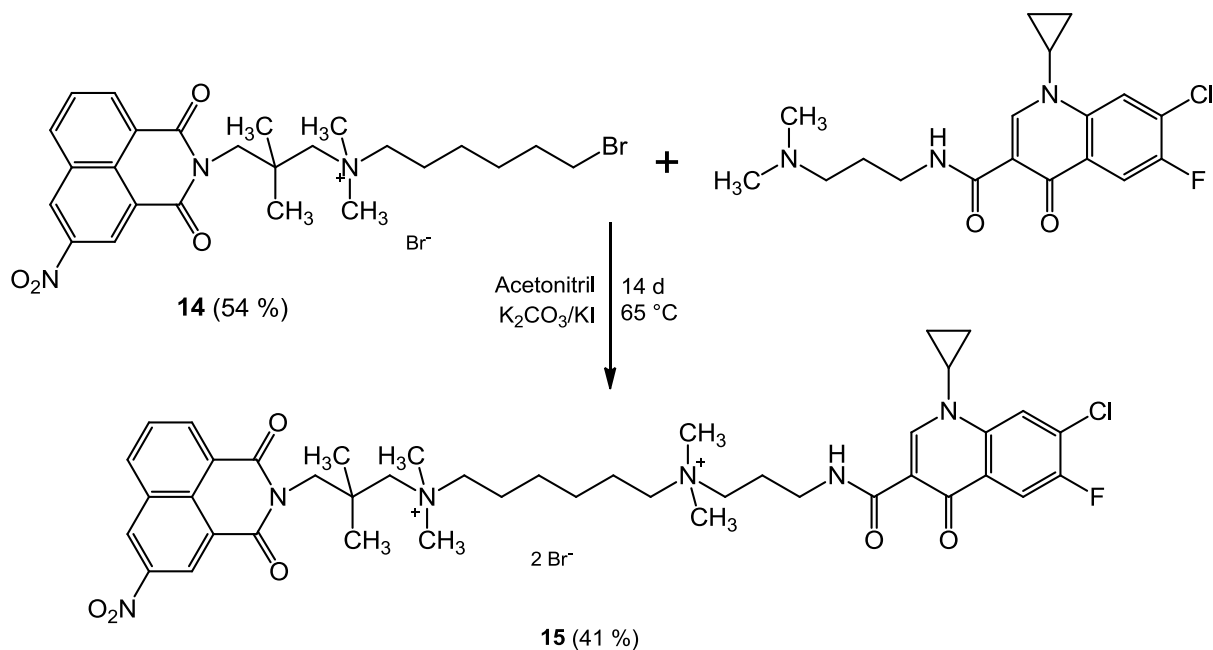
2.1.6.7.2 Synthese der Zielverbindung **15**

Abbildung 61 Syntheseweg zur Herstellung des Naphthalimid-Chinolon-Hybrids

Im abschließenden Schritt der Synthese von Zielverbindung **15** wurde ein entsprechendes Dimethylaminopropylamid-Derivat des Chinolons[‡] (siehe Abbildung 61) mit der Zwischenstufe **14** alkyliert. Hierzu wurden äquimolare Mengen der Edukte in Acetonitril gelöst und die

[‡] hergestellt von G. Hiltensperger, Arbeitskreis Holzgrabe

Reaktion nach der klassischen Methode im Bombenrohr bei 65 °C, wie bereits beschrieben unter 2.1.6.2 Seite 53, durchgeführt. Die Reaktion ergab nach zwei Wochen Verbindung **15** als einen hellbraunen Feststoff in einer Ausbeute von 41 %.

2.2 Synthese von sekundären bzw. tertiären Bisnaphthalimid-Derivaten

Die ersten Testergebnisse wiesen die Verbindung **12a** als besonders wirksam gegen *Staphylococcus aureus* aus. Um nun genauere Untersuchungen bezüglich des Wirkmechanismus⁴ durchführen zu können, war es notwendig, die Verbindung in geeigneter Weise zu markieren. Mittels tritiierten Methyljodids sollte die Verbindung im Abschluss quarternisiert werden. Dazu war es notwendig, die Verbindung **12a** als sekundäres bzw. tertiäres Amin herzustellen. Weiterhin wäre dies eine Möglichkeit, Derivate dieser Verbindung herzustellen, die auf klassischem Wege nicht zugänglich sind. Die Synthese von tertiärem WB64 wurde bereits im AK Holzgrabe von M. Muth durchgeführt. Durch Alkylierung von N¹,N⁶-Dimethyl-1,6-hexandiamin mit 3-Brom-propylnaphthalimid konnte so das gewünschte Produkt erhalten werden. Daher war die erste Idee, die Verbindung **12a** als tertiäres Amin auf einem analogen Weg darzustellen.

Abbildung 62 zeigt die möglichen Synthesestrategien, die im Rahmen dieser Arbeit verfolgt wurden, um das tertiäre Derivat direkt herstellen zu können.

2.2.1 Direkte Synthese von tertiären MT02-Derivaten

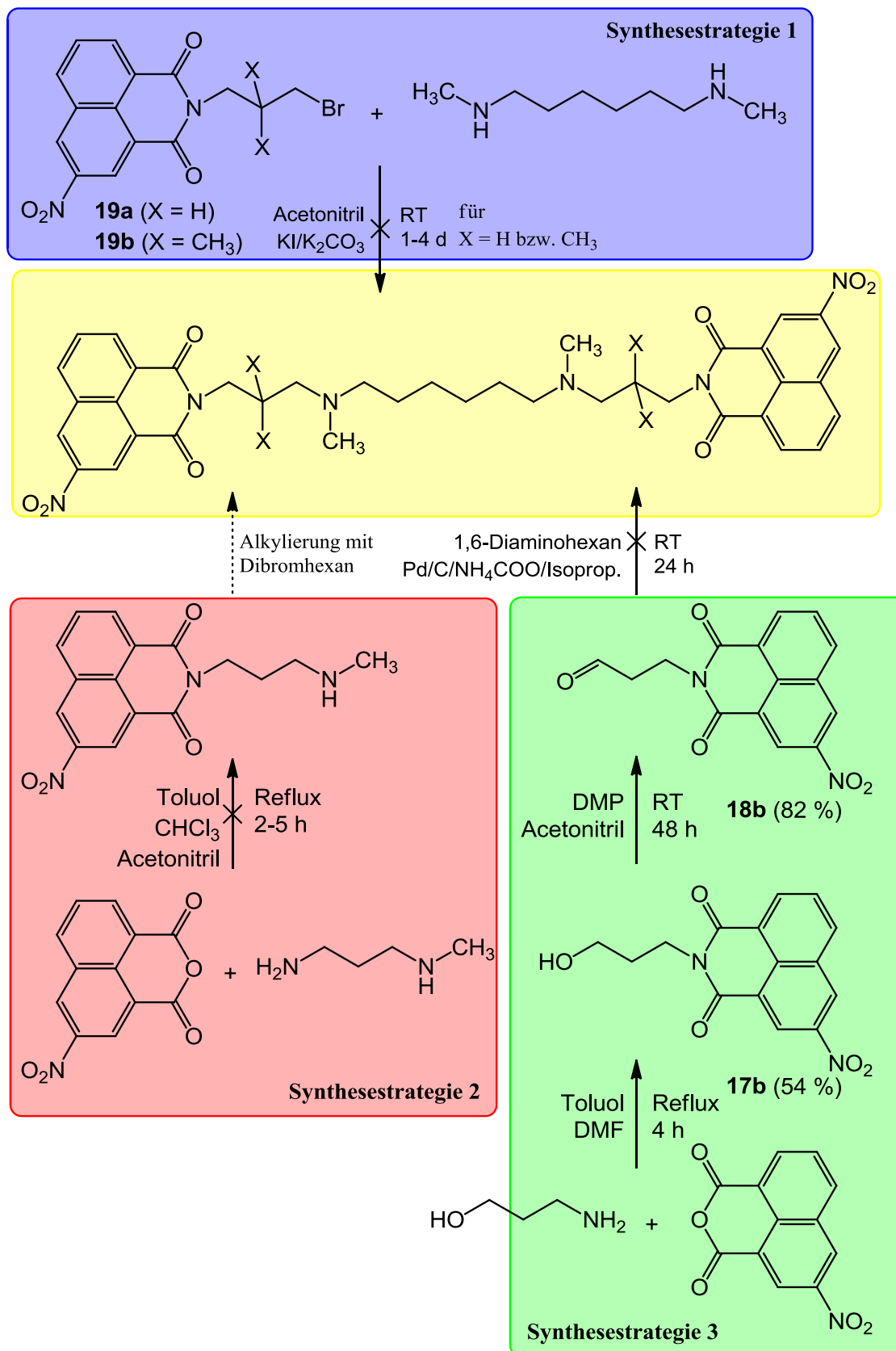


Abbildung 62 Synthesewege zur Darstellung von MT02-Derivaten als tertiäre Amine

2.2.1.1 Synthesestrategie 1

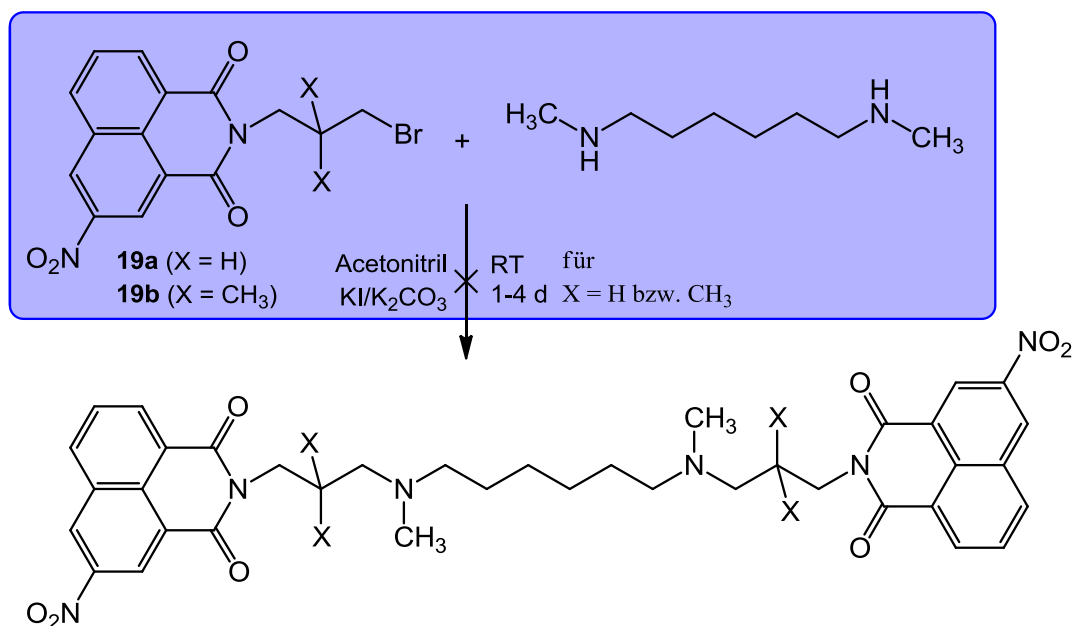


Abbildung 63 Direkter Syntheseweg zur Herstellung des tertiären MT02-Derivats

Dieser Syntheseweg verläuft analog zu der von M. Muth (Dissertation) beschriebenen Vorschrift. Die Darstellung des entsprechenden Edukts **19b** ist unter 2.1.6.5 bereits beschrieben worden.

Ein Äquivalent der Verbindung **19b** wurde in Acetonitril gelöst, mit der doppelten Menge des entsprechenden Diamins versetzt und diese Mischung bei Raumtemperatur gerührt. Nach drei Tagen bildete sich ein feiner Niederschlag und die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle (Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat 90:10) zeigte keinen Umsatz der Edukte. Anschließend wurde sechs Stunden bis auf 50 °C erwärmt und danach eine Woche bei Raumtemperatur gerührt. Jedoch konnte keine Umsetzung der Edukte beobachtet werden (DC-Kontrolle). Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und die NMR-spektroskopische Analyse zeigte, dass es sich um Verbindung **19b** handelte. Auch dünnschichtchromatographisch ließ sich keine Umsetzung beobachten. Um mögliche, wenngleich unwahrscheinliche, sterische Hinderungseffekte der lateralen Methylgruppen auszuschließen, wurde die Reaktion unter den gleichen Bedingungen nochmal mit der unsubstituierten Verbindung **19a** durchgeführt. Jedoch konnte auch hierbei kein Produkt erhalten werden.

2.2.1.2 Synthesestrategie 2

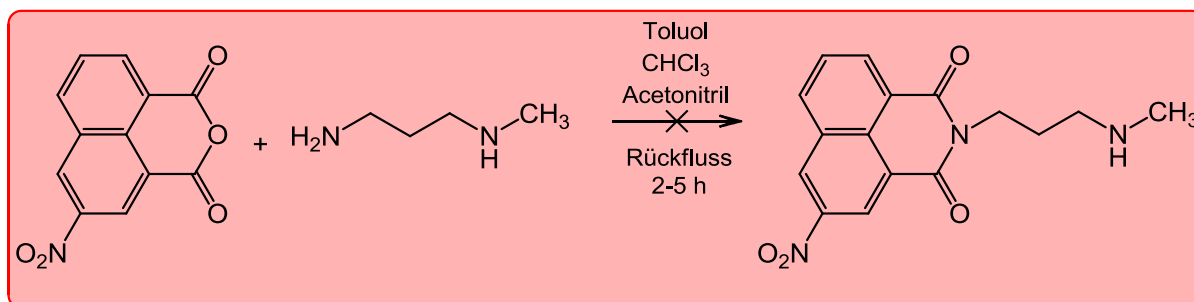


Abbildung 64 Synthese eines sekundären Aminopropyl-Naphthalimids

Im Syntheseweg 2 wurde versucht, die Synthese „umzudrehen“. Dazu sollte ein Naphthalimid mit einem endständigen sekundären Amin synthetisiert werden, um dieses anschließend mit einem Dibromalkan-Derivat zu alkylieren. Abbildung 64 zeigt die Synthese eines Aminopropyl-Naphthalimids als sekundäres Amin. Zuerst wurde die klassische Synthese in Toluol am Wasserabscheider durchgeführt. Äquimolare Mengen der Edukte wurden in Toluol am Rückfluss erhitzt. Aufgrund der schlechten Löslichkeit desamins verbrannte ein Großteil am Boden des Glaskolbens. Die Extraktion aus der Reaktionslösung erfolgte analog der Vorschrift, wie unter 2.1.2 Seite 46 beschrieben. Der erhaltene Feststoff wurde NMR-spektroskopisch untersucht und ergab das gewünschte Produkt, allerdings stark verunreinigt. Die anschließende Umkristallisation aus Ethanol misslang, da das Produkt sich hierbei zersetzte. Auch die Variation des Lösungsmittels hin zu polareren, wie Chloroform und Acetonitril, brachte keine Verbesserung, da hier nicht mal eine Umsetzung der Edukte stattfand. Weiterhin war zu beobachten, dass, sobald das Amin zur Reaktionslösung gegeben wurde, sich die Mischung dunkelrot verfärbte. Dies stellt ein weiteres Indiz dafür dar, dass die Nitro-substituierten Naphthalimide labil gegenüber hinreichend starken Basen sind. Somit kann davon ausgegangen werden, dass das Produkt in sich instabil ist. Daher wurden keine weiteren Versuche unternommen, auf diesem Wege die Zielverbindung zu erhalten.

2.2.1.3 Synthesestrategie 3

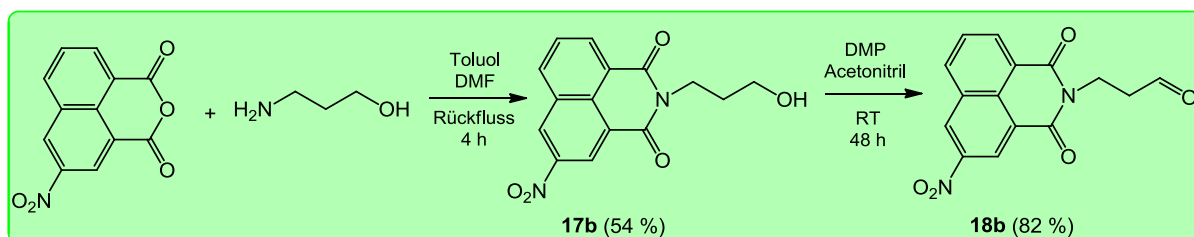


Abbildung 65 Syntheseweg zur Herstellung eines Oxopropyl-Naphthalimids **b**

Eine weitere Möglichkeit, um tertiäre Amine zu erhalten und gleichzeitig eine Mehrfach-Alkylierung zu vermeiden, stellt die reduktive Aminierung dar. Dazu musste zuerst das Aldehyd-Derivat **18b** durch Oxidation des entsprechenden Alkohols **17b** hergestellt werden (siehe Abbildung 65). Zwischenstufe **17b** wurde hergestellt, indem äquimolare Mengen des entsprechenden Nitro-Anhydrids und Aminopropanol in Toluol/DMF (20:100) gelöst wurden und zum Sieden des Toluols am Rückfluss erhitzt wurden. Die Reaktionskontrolle erfolgte dünn-schichtchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat). Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte klassisch, wie bereits unter 2.1.2 Seite 46 beschrieben, und ergab Verbindung **17b** als hell-beigefarbenen Feststoff in einer Ausbeute von 54 %.

Im nächsten Schritt wurde der erhaltene Alkohol nach der Methode von Dess und Martin zum entsprechenden Aldehyd oxidiert. Der Vorteil dieser Methode ist, dass sie mechanistisch auf der Stufe des Aldehyds stehen bleibt. Weiterhin ist das verwendete Reagenz (Dess-Martin-Periodinan, DMP) unempfindlich gegenüber Spuren von Wasser und somit kann auf wasserfreie Lösungsmittel verzichtet werden. Da DMP nicht sonderlich stabil und als fertiges Reagenz auch sehr teuer ist, wurde es aus o-Iodbenzoesäure über eine Zwischenstufe frisch hergestellt. Entsprechend der Literaturvorschrift wurde o-Iodbenzoesäure in verdünnter Schwefelsäure mittels Kaliumbromat zur Iodoxybenzoesäure oxidiert und anschließend mit Acetanhydrid zum DMP acetyliert.^[130]

Verbindung **17b** wurde nach der literaturbekannten Vorschrift^[130] in Acetonitril gelöst, zu einer Suspension von DMP (im Überschuss) in Acetonitril getropft und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte dünn-schichtchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat). Nach vollständiger Umsetzung wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisiert und mit so viel Thiosulfat-Lösung versetzt, bis eine klare Lösung entstand. Die Mischung wurde mit Diethylether extrahiert und ergab Verbindung **18b** als weißen Feststoff in einer Ausbeute von 82 %.

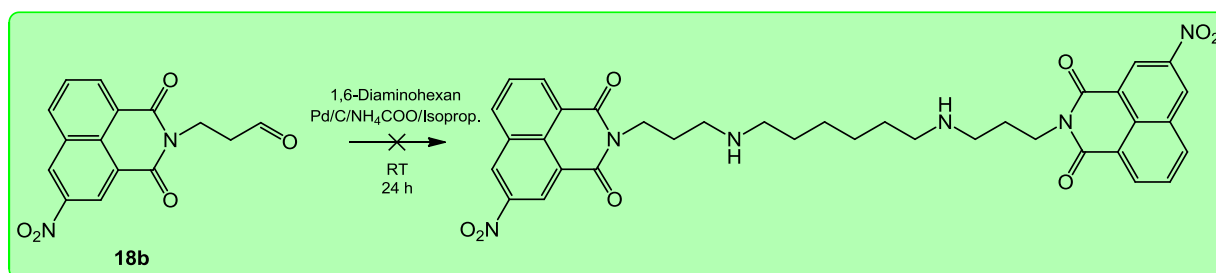


Abbildung 66 Syntheseweg zur Darstellung eines tertiären MT02s mittels reduktiver Aminierung

Im letzten Schritt der Synthesestrategie 3 sollte nun 1,6-Diaminohexan mit dem erhaltenen Aldehyd **18b** reaktiv aminiert werden (siehe Abbildung 66). Entsprechend der Vorschrift von Byun *et al.*^[131] wurde Palladium auf Aktivkohle in Isopropanol suspendiert und Ammoniumformiat als Wasserstoffquelle im Überschuss zugesetzt. Um den Katalysator zu aktivieren, wurde zwei Minuten bei Raumtemperatur gerührt, anschließend äquimolare Mengen an Verbindung **18b** und Amin zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur gerührt. Hierbei bildet sich aus dem Aldehyd und dem Amin unter Wasserabspaltung eine Schiff'sche Base, die anschließend zum gewünschten Produkt reduziert wird. Fünf Minuten nach Reaktionsbeginn verfärbte sich die Suspension zitronengelb. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle (Kieselgel, Ethylacetat) ergab, dass das Edukt fast vollständig umgesetzt wurde, allerdings war ein hellgelb fluoreszierender Fleck erkennbar, der darauf schließen lässt, dass die Nitro-Funktion ebenfalls reduziert wurde. Daher war die gewünschte Zielverbindung über reduktive Aminierung nicht darstellbar.

2.2.2 Synthese von Spermin-Analoga

Eine weitere Möglichkeit der Synthese sekundärer oder tertiärer Derivate stellt der literaturbekannte Weg der Synthese von Bisnafid dar.^[132] Hierbei wird das Naphthalsäure-Anhydridderivat mit einem entsprechenden Polyamin kondensiert.^[133-135] Für diesen Syntheseweg war es daher erforderlich, zuerst die entsprechenden Polyamine zu synthetisieren.

2.2.2.1 Polyaminsynthese mittels Reduktion von cyanoethylierten Diaminen

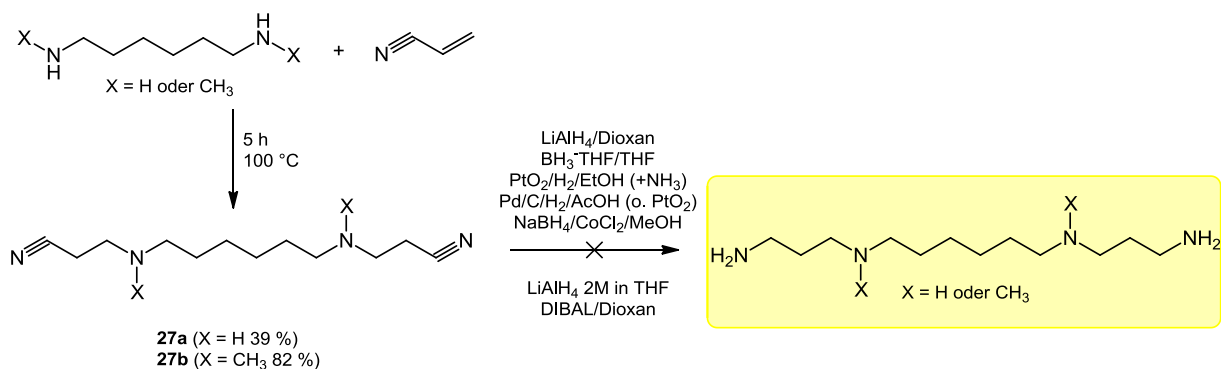


Abbildung 67 Syntheseweg zur Herstellung von Spermin-Analoga

In Analogie zur literaturbekannten Synthese von Spermin nach Bergeron *et al.*^[129, 136] sollte die Zielverbindung durch Cyanoethylierung eines Diamins mit anschließender Reduktion des Nitrils dargestellt werden (siehe Abbildung 66). Hierzu wurde das entsprechende Diamin aufgeschmolzen und zwei Äquivalente Acrylnitril zugetropft. Anschließend wurde für fünf Stun-

den bei 100 °C erhitzt. Acrylnitril stellt als α,β -ungesättigtes Nitril ein Michael-System dar und kann daher nukleophil vom Amin angegriffen werden. Die Reaktionskontrolle erfolgte dünnschichtchromatographisch (Kieselgel, Chloroform:Aceton:Ammoniak 60:40:1). Nach beendeter Reaktion wurde die Mischung in Diethylether aufgenommen und durch Zugabe von isopropanolischer HCl das Hydrochlorid gefällt. Nach Filtration lagen die Verbindungen **27a** und **b** als weiße Feststoffe in einer Ausbeute von 39 bzw. 82 % vor.

Im nächsten Schritt sollten die lateralen Nitril-Funktionen reduziert werden. Hierzu wurde zunächst Lithiumaluminiumhydrid in abs. Dioxan suspendiert und das Edukt **27a** portionsweise zugegeben. Die Mischung wurde fünf Stunden am Rückfluss erhitzt und die Reaktion dünnschichtchromatographisch verfolgt (Aluminiumoxid, Ethylacetat:Methanol 50:1). Anschließend wurde noch 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Mischung mit Eiswasser versetzt. Der Niederschlag an Aluminiumhydroxid wurde abfiltriert und das Filtrat mit Diethylether extrahiert. Das Lösungsmittel des Extrakts wurde eingengt und mit eiskalter isopropanolischer HCl versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, NMR-spektroskopisch analysiert und ergab das Edukt mit nicht zu identifizierenden Verunreinigungen, die dünnschichtchromatographisch nicht erkennbar waren. Auch eine analoge Durchführung mit zusätzlich äquimolaren Mengen an Aluminiumchlorid in Diethylether, mit frischer Lithiumaluminiumhydrid-Lösung in THF oder einer DIBAL-Lösung in Dioxan ergab kein Produkt.

Als weitere Methode wurde die Reduktion mittels Boran-THF-Komplex angewendet.^[129] Das Edukt **27a** wurde in abs. THF gelöst und ein großer Überschuss an 1 M Boran-THF-Komplex-Lösung unter Eiskühlung zugetropft. Die Mischung wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend noch eine Stunde auf 70 °C erhitzt. Nun wurde zur Zerstörung der Borat-Komplexe halbkonzentrierte Salzsäure zugesetzt und 30 Minuten erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit Natriumhydroxid alkalisiert, mit Chloroform extrahiert und das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene schwachgelbe Öl wurde in eiskaltem Diethylether aufgenommen und durch Zugabe von isopropanolischer HCl das Hydrochlorid gefällt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und NMR-spektroskopisch analysiert. Die Analyse ergab ein komplexes, möglicherweise polymeres Produktgemisch, welches nicht näher identifiziert werden konnte. Somit konnte die Vorschrift nicht reproduziert und das gewünschte Produkt nicht erhalten werden.

Als eine dritte Methode wurde die katalytische Hydrierung mittels Wasserstoff als Reduktionsmittel verwendet. Zunächst wurde die Hydrierung mittels Adams-Katalysator (Platindioxid) in Ethanol und einem Überschuss an konzentrierter Ammoniak-Lösung durchgeführt. Die Mischung wurde 20 Stunden im Autoklaven bei 55 bar Wasserstoff und 110 °C hydriert. Hierbei ist der eigentliche Katalysator kolloidales Platin, das *in situ* aus Wasserstoff und Platindioxid unter Wasserabspaltung entsteht. Nach Abschluss der Reaktion wurde versucht, den Katalysator durch Filtration abzutrennen, was jedoch selbst unter Verwendung von Celite als Filtrationshilfe nicht möglich war. Das Lösungsmittel der grülichen Reaktionslösung wurde entfernt und das erhaltene graue Öl NMR-spektroskopisch vermessen. Es zeigte sich, dass ein nicht näher zu identifizierendes Produktgemisch entstanden war. Anschließend wurde versucht, durch Verwendung verschiedener Katalysatoren und Lösungsmittel zum gewünschten Produkt zu gelangen (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8 Reaktionsbedingungen zur Reduktion der Verbindungen **27a** und **b**

Lösungsmittel	Ethanol mit 10 % Essigsäure	halbkonz. Essig- säure	Eisessig*	Ethanol mit 50 % konz. Ammoniak
Katalysator	Pd/C	PtO ₂ bzw. Pd/C	Pd/C	PtO ₂
Bedingungen	55 bar H ₂ , 24 h, 100 °C	55 bar H ₂ , 24 h, 100 °C	55 bar H ₂ , 48 h, 120 °C	55 bar H ₂ , 30 h, 110 °C

Obwohl die mit * gekennzeichnete Methode der von Edward *et al.*^[137] zur Synthese von Spermin entspricht, konnte auch hier kein Produkt isoliert werden. Das Ergebnis war stets das gleiche: ein unidentifizierbares Gemisch möglicherweise polymerer Nebenprodukte. Auch eine Cyclisierung des hochflexiblen Grundgerüsts kann nicht ausgeschlossen werden. In analoger Weise waren auch die Reduktionen der Verbindung **27b** gleichermaßen ergebnislos. Weitere Versuche zur Synthese der Zielverbindung wurden auf diesem Wege nicht unternommen.

2.2.2.2 Polyaminsynthese mittels Hydrazinolyse von Bisphthalimiden

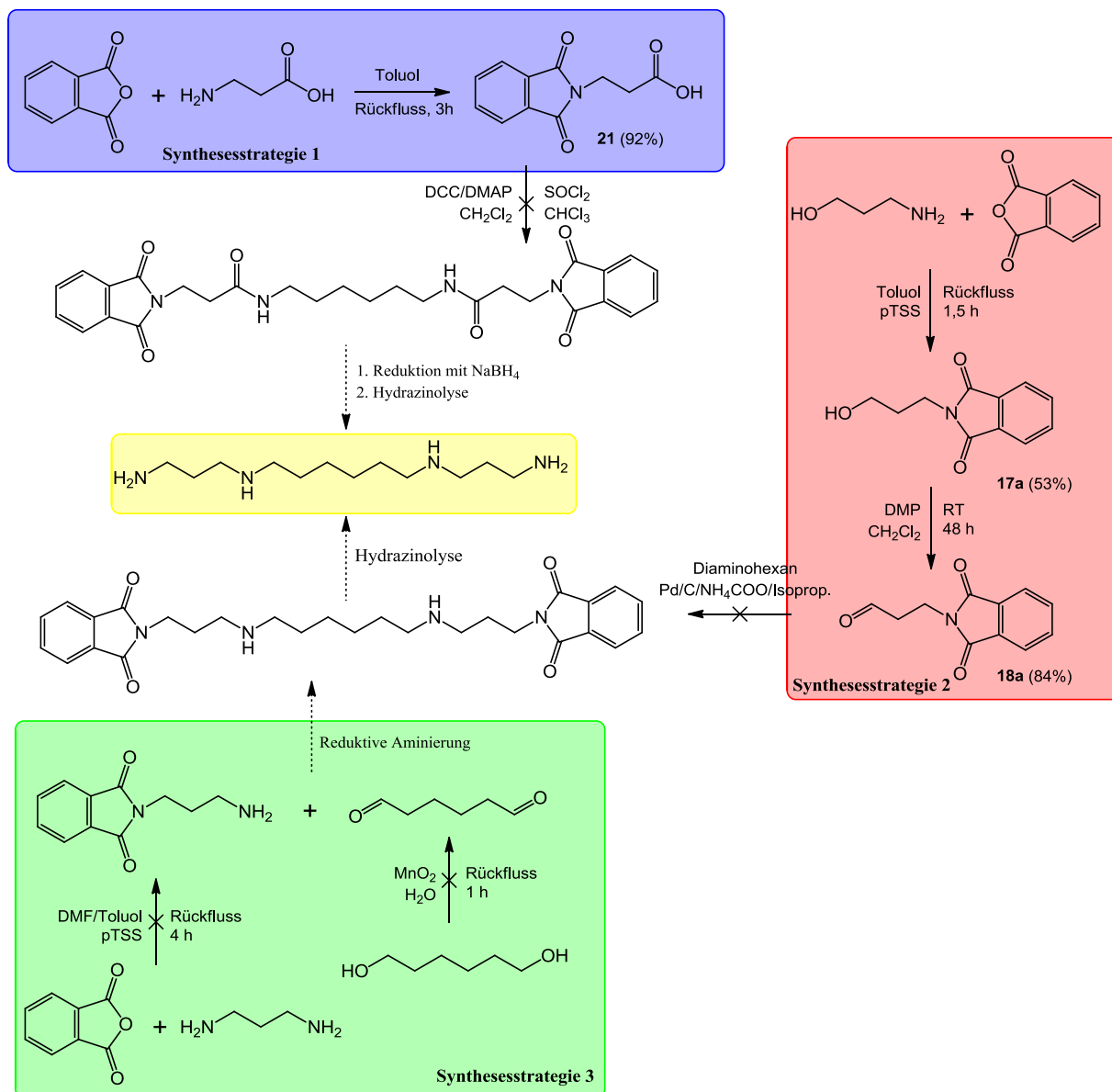


Abbildung 68 Synthesestrategien zur Darstellung von Sperminanaloga über Hydrazinolyse von Bisphthalimiden

Als weitere Möglichkeit der Darstellung von primären Aminen bietet sich die Hydrazinolyse von Phthalimiden an. Abbildung 68 zeigt die verfolgten Strategien zur Synthese der entsprechenden Polyamin-Bisphthalimid-Vorstufen.

2.2.2.2.1 Synthesestrategie 1

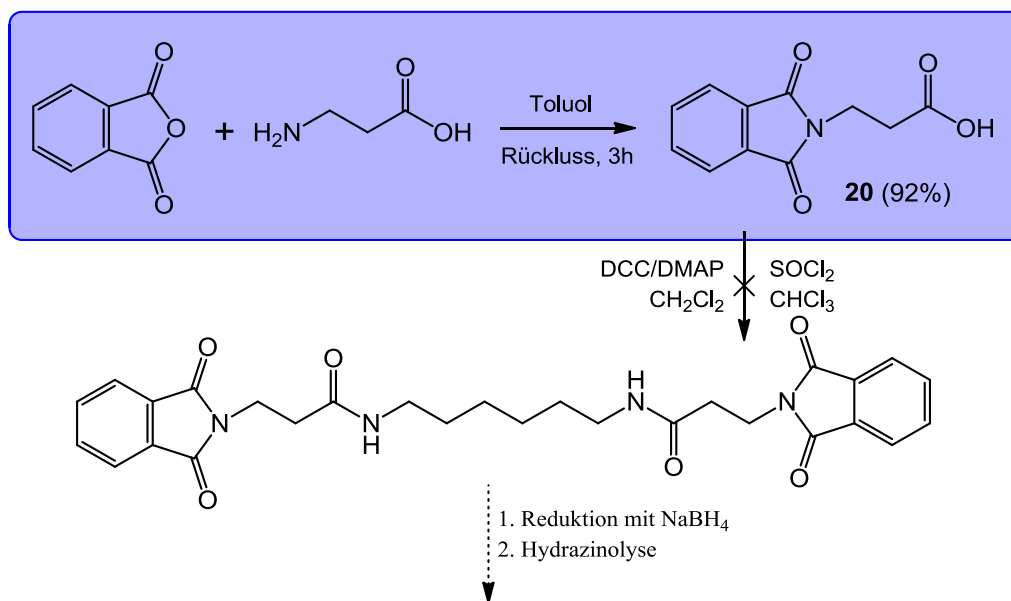


Abbildung 69 Syntheseweg zur Herstellung der Zielverbindung über Säureamide

Der erste Versuch auf diesem Weg war die Synthese eines Phthalimido- β -alanins zur Amidierung von 1,6-Diaminohexan (siehe Abbildung 69). Hierzu wurden äquimolare Mengen an Phthalsäure-Anhydrid und β -Alanin nach der klassischen Vorschrift, wie unter 2.1.2 Seite 46 beschrieben, umgesetzt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat 1:1). Nach drei Stunden war kein Edukt mehr vorhanden und das Lösungsmittel wurde entfernt. Die Verbindung **20** konnte als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 92 % erhalten werden.

Anschließend wurde versucht, die Carbonsäure **20** mittels DCC und DMAP mit 1,6-Diaminohexan entsprechend der allgemeinen Vorschrift nach Neises *et al.*^[138] zu amidieren. Dazu wurden äquimolaren Mengen Edukt, Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Dimethylaminopyridin (DMAP) und ein Überschuss an Triethylamin in Dichlormethan gelöst und 0,5 Äquivalente 1,6-Diaminohexan zugegeben. Die Mischung wurde 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsfortschritt dünnschichtchromatographisch verfolgt (Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat 1:1). Hierbei aktiviert zuerst das DCC die Carbonsäure unter Ausbildung eines O-Acylisoharnstoffs. Um dessen 1,3-Umlagerung zu einem N-Acylharnstoff zu unterdrücken, wird DMAP als Acylierungskatalysator zugesetzt, welcher den Acylrest übernimmt, damit dieser dann vom Amin angegriffen werden kann. Der Mechanismus verläuft somit analog zur Steglich-Veresterung. Nach 48 Stunden war keine weitere

Umsetzung zu beobachten und der Niederschlag an Dicyclohexylharnstoff (DCU) wurde abfiltriert und das Filtrat säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat 1:1). Die entsprechenden Fraktionen wurden gesammelt, das Lösungsmittel entfernt und der erhaltene Feststoff NMR-spektroskopisch analysiert. Die Analyse ergab ein komplexes Stoffgemisch, vermutlich aus Edukt und DCU, das allerdings dünnschichtchromatographisch nicht trennbar war. Die Zielverbindung konnte auf diesem Wege nicht erhalten werden. Weiterhin wurde auch eine klassische Aktivierung der Carbonsäure mit Thionylchlorid durchgeführt. Nach 24 Stunden Rühren in Chloroform bei Raumtemperatur konnte keinerlei Umsetzung mit 1,6-Diaminohexan beobachtet werden. Auch Erhitzen am Rückfluss für eine Woche führte zu keiner Reaktion der Edukte.

2.2.2.2.2 Synthesestrategie 2

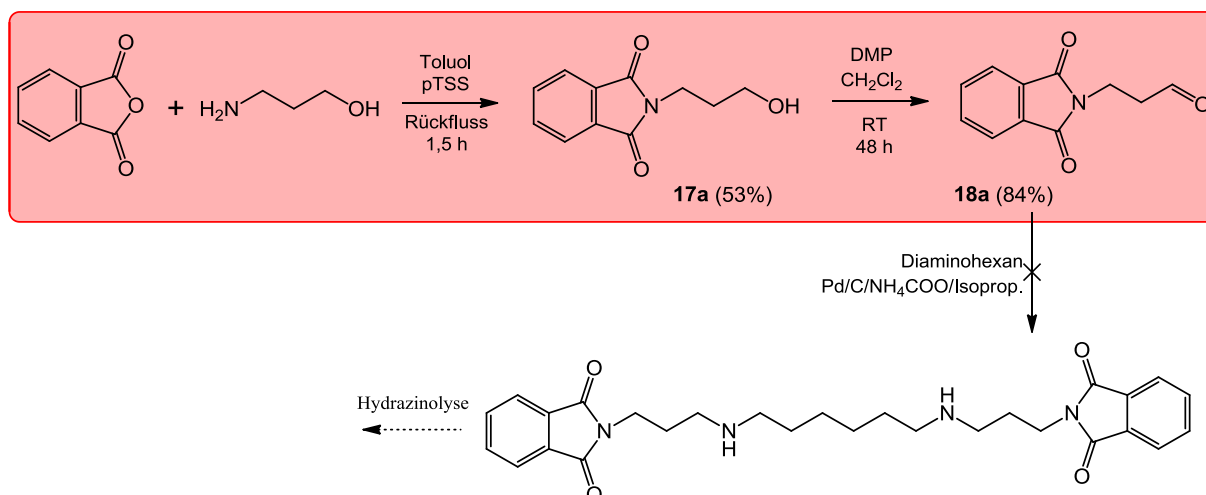


Abbildung 70 Syntheseweg zur Herstellung der Zielverbindung über reduktive Aminierung

Dieser Syntheseweg sah die reduktive Aminierung von 1,6-Diaminohexan mit 3-Phthalimido-propylaldehyd **18a** vor (Abbildung 70). Die Vorstufe (Verbindung **17a**) wurde nach der klassischen Vorschrift, beschrieben unter 2.1.2 Seite 46, hergestellt und konnte als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 53 % erhalten werden. Die anschließende Oxidation mittels Dess-Martin-Periodinan wurde nach der allgemeinen Vorschrift von Dess *et al.*^[130], beschrieben unter 2.2.1.3 Seite 74, durchgeführt und ergab Verbindung **18a** als weißen Feststoff in einer Ausbeute von 84 %. Im nächsten Schritt wurde versucht, 1,6-Diaminohexan mit dem entsprechenden Aldehyd **18a** reduktiv zu aminieren (siehe 2.2.1.3, Seite 74). Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur konnte dünnschichtchromatographisch (Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat 1:1) keinerlei Umsetzung beobachtet werden. Sowohl weiteres Rühren bei

Raumtemperatur für eine Woche als auch Erhitzen auf 60 °C für eine weitere Woche führte zu keiner Umsetzung.

2.2.2.2.3 Synthesestrategie 3

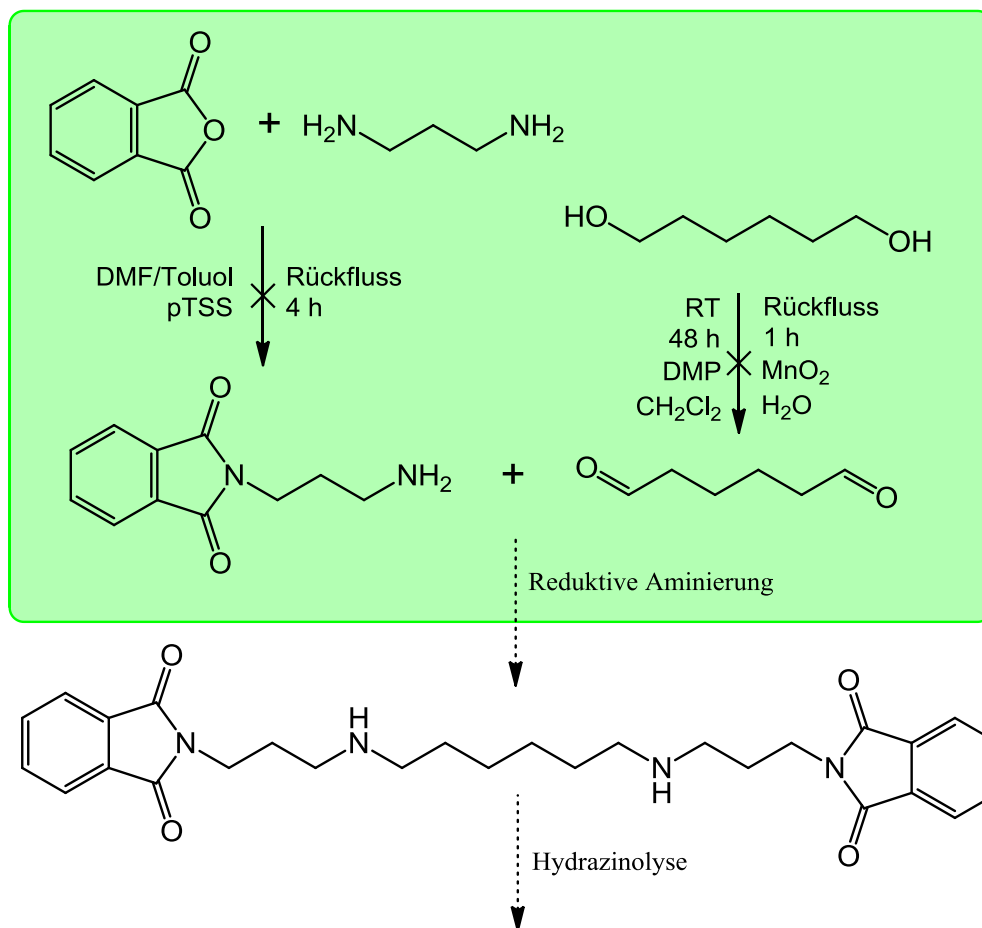


Abbildung 71 Syntheseweg zur Herstellung der Zielverbindung über reduktive Aminierung

In Strategie 3 sollte das gewünschte Produkt über reduktive Aminierung von 3-Aminopropyl-Phthalimid mit Hexan-1,6-dial erhalten werden. Die Oxidation von Hexan-1,6-diol wurde zuerst mittels Dess-Martin-Oxidation durchgeführt. Nach der allgemeinen Methode, beschrieben unter 2.2.1.3, Seite 74, konnte keine Umsetzung beobachtet werden. Als Alternative wurde die Oxidation mit Braunstein nach der Vorschrift von Berlingheri *et al.*^[139] durchgeführt. Hierzu wurde Hexan-1,6-diol in 2 N Schwefelsäure gelöst und ein kleiner Überschuss Braunstein zugegeben. Die Mischung wurde am Rückfluss erhitzt und der Reaktionsverlauf dünn-schichtchromatographisch verfolgt (Kieselgel, Ethylacetat). Nach einer Stunde war das Edukt vollständig umgesetzt und die Mischung wurde mit Natriumcarbonat neutralisiert. Anschließend wurde mit Ethylacetat extrahiert und das Lösungsmittel entfernt. Die NMR-

spektroskopische Untersuchung des erhaltenen weißen Feststoffs ergab, dass nur Hexan-1,6-dicarbonsäure als Reaktionsprodukt entstanden war.

Parallel dazu wurde versucht, das entsprechende Amin nach der klassischen Vorschrift, beschrieben unter 2.1.2 Seite 46, in DMF zu synthetisieren. Trotz des 10-fachen Überschusses an Propan-1,3-diamin wurde nur ein dimeres Produkt erhalten. Möglicherweise war der Siedepunkt der Mischung, trotz zugesetzten Toluols als Schlepptmittel für das Reaktionswasser, so hoch, dass das Amin mit herausdestilliert wurde. Es konnte auf diesem Weg kein Produkt erhalten werden.

2.2.2.3 Synthese mittels Aziden bzw. BOC-geschützte Amin

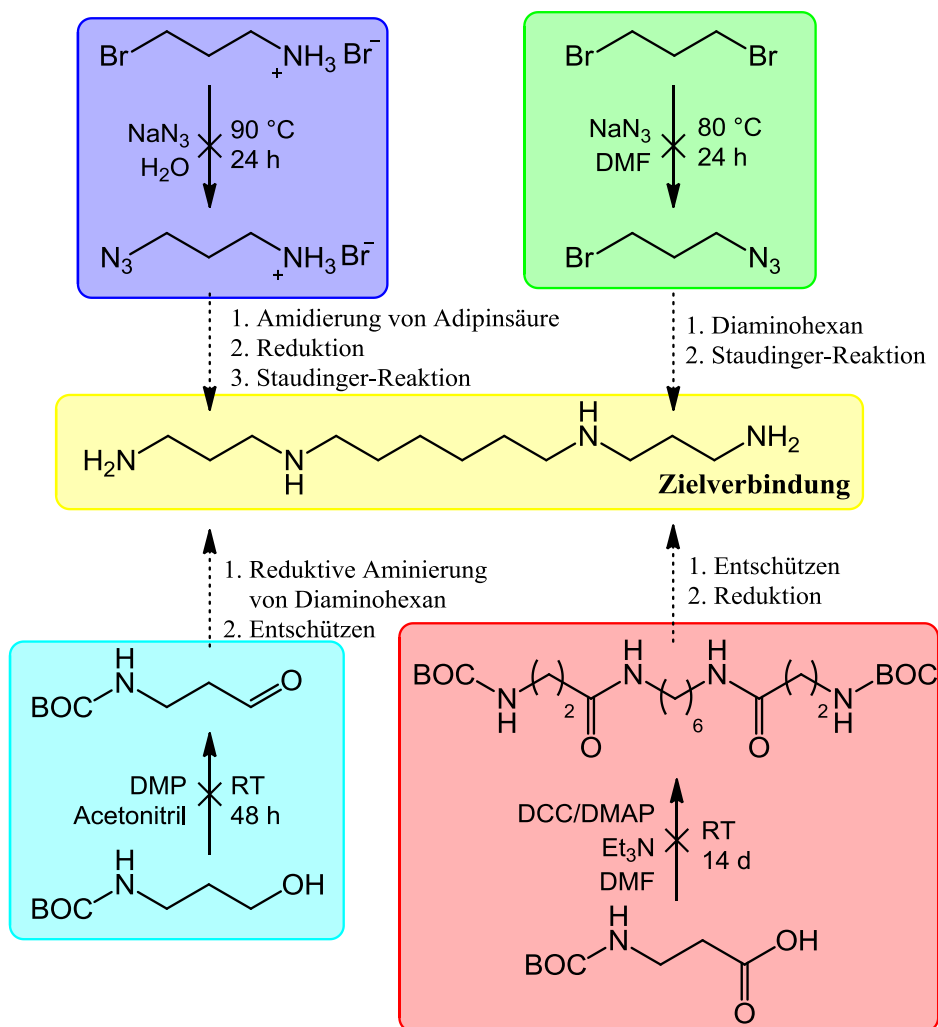


Abbildung 72 Syntheseweg zur Darstellung eines Spermin-Analogons über Azide bzw. BOC-geschützte Amine

Eine weitere Möglichkeit um selektiv primäre Amine synthetisieren zu können, stellt die Staudinger-Reaktion dar. Hierbei handelt es sich um den Abbau von Aziden mittels Triphenylphosphin unter Entstehung von molekularem Stickstoff.

2.2.2.3.1 Versuch der Synthese von 3-Azidopropylammoniumbromid

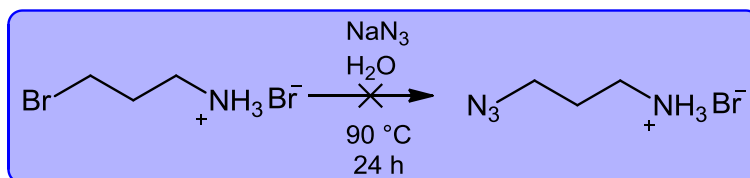


Abbildung 73 Syntheseweg zur Darstellung von 3-Azidopropylammoniumbromid

Nach der Vorschrift von Novakova *et al.*^[140] wurde 3-Brompropylammoniumbromid in Wasser mit einem Überschuss an Natriumazid am Rückfluss erhitzt (siehe Abbildung 73). Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (Kieselgel, Ethylacetat:Triethylamin 100:1). Nach 24 Stunden war das Edukt verschwunden und eine Vielzahl an Produkten entstanden. Die Reaktion wurde an dieser Stelle abgebrochen und die Reaktionslösung mit Natriumcarbonat alkalisiert. Nach Extraktion mit Chloroform wurde das Lösungsmittel der organischen Phase entfernt und der ölige Rückstand NMR-spektroskopisch untersucht. Es ergab ein nicht näher zu identifizierendes Produktgemisch, vermutlich entstanden durch Polymerisation des Edukts.

2.2.2.3.2 Versuch der Synthese von 3-Azido-1-brompropan

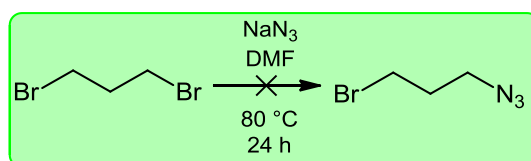


Abbildung 74 Syntheseweg zur Herstellung von 3-Azido-1-brompropan

Um eine Polymerisation zu vermeiden, wurde alternativ versucht, 1,3-Dibrompropan einseitig zum entsprechenden Azid zu substituieren (siehe Abbildung 74). Nach einer Vorschrift von Papin *et al.*^[141] wurde ein Überschuss an 1,3-Dibrompropan mit Natriumazid in DMF bei 80 °C im Bombenrohr gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte dünnschichtchromatographisch (Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat 1:1) und ergab nach 24 Stunden ein kaum trennbares Produktgemisch. An dieser Stelle wurde die Reaktion abgebrochen und das

Lösungsmittel eingeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und die Mischung mit Diethylether extrahiert. Das Lösungsmittel wurde wiederum entfernt und der erhaltene ölige Rückstand NMR-spektroskopisch analysiert. Es zeigt sich ein komplexes Stoffgemisch, welches nicht weiter identifiziert werden konnte. Alternativ wurde noch versucht, die Reaktion in *N,N*-Dimethylacetamid durchzuführen, da dieses eine bessere thermische Stabilität aufweist. Allerdings war auch hierbei nach bis zu einer Woche Reaktionsdauer ein möglicherweise polymeres Produktgemisch entstanden.

2.2.2.3.3 Versuch der Synthese von *N*-(BOC)-3-Aminopropanal

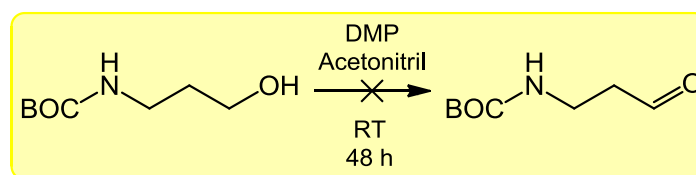


Abbildung 75 Syntheseweg zur Herstellung von BOC-geschütztem 3-Aminopropanal

Als eine weitere Möglichkeit zur Synthese des Spermin-Analogons wurde auch die reduktive Aminierung von 1,6-Diaminohexan mit BOC-geschütztem 3-Aminopropanal verfolgt. Dazu musste zuerst der Aldehyd aus dem entsprechenden Alkohol durch Oxidation synthetisiert werden (Abbildung 75). Dies geschah mittels Dess-Martin-Periodinan in Acetonitril, wie bereits beschrieben unter 2.2.1.3, Seite 74. Allerdings konnte auf diesem Weg der gewünschte Aldehyd nicht erhalten werden, da keine Umsetzung der Edukte zu beobachten war.

2.2.2.3.4 Versuch der Synthese von Di-(β -Alanin)-1,6-hexyldiamid

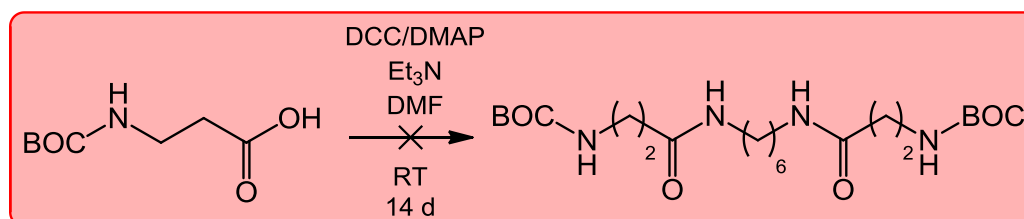


Abbildung 76 Syntheseweg zur Herstellung von Di-(β -Alanin)-1,6-hexyldiamid

Eine weitere Möglichkeit zur Synthese des gewünschten Spermin-Analogons ist die Amidierung von 1,6-Hexandiamin mit *N*-BOC- β -Alanin. Hierzu wurden die Edukte nach einer Standardmethode in DMF gelöst und mit einem Überschuss an DCC, DMAP und Triethylamin versetzt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 48 Stunden gerührt und der Reaktionsfortschritt dünnschichtchromatographisch verfolgt (Petrolether:Ethylacetat 90:10). Nach bis zu 14

Tagen hatte keinerlei Umsetzung der Edukte stattgefunden. Auch durch Variation der Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel: DMAcA, Temperatur: 40 °C) und der Reagenzien (EDC statt DCC, HOBt statt DMAP) konnte kein Produkt erhalten werden.

2.3 Funktionalisierung eines Naphthalimids zur Kopplung mit Biotin oder einem Fluoreszenzfarbstoff

2.3.1 Biotinylierung von Naphthalimid-Derivaten

2.3.1.1 Versuch der Synthese eines Amino-Naphthalimid-Biotin-Amids

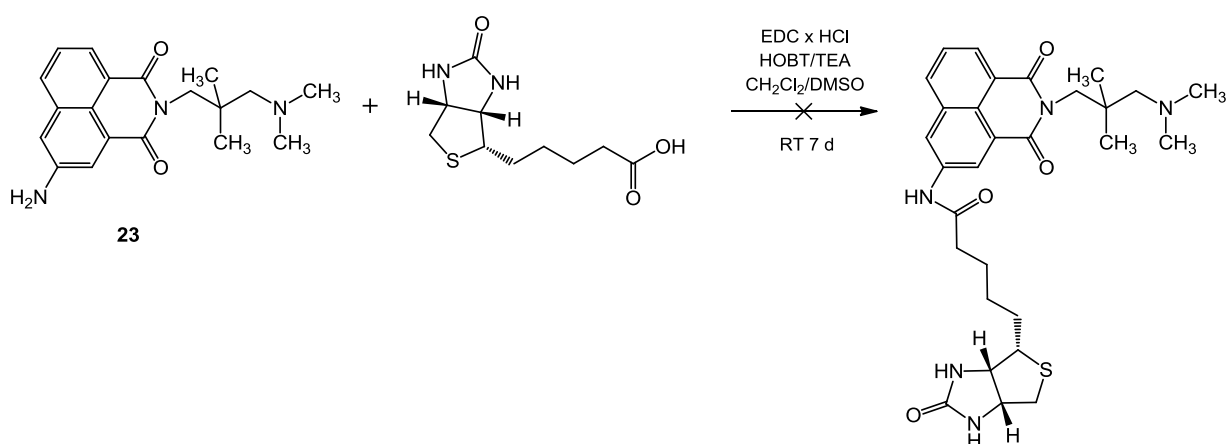


Abbildung 77 Syntheseweg zur Herstellung des biotinylierten Naphthalimids

Biotin, ein Pentansäure-Derivat, wird zur Markierung von Molekülen verwendet, indem es mit einem primären Amin amidiert wird. Die erste Strategie zur Kopplung von Biotin an ein Naphthalimid-Grundgerüst zeigt Abbildung 77. Zunächst wurde die aromatische Nitro-Funktion nach der Methode, beschrieben unter 2.1.3, Seite 47, reduziert. Die Amidierung des primären aromatischen Amins erfolgte in Anlehnung an die Vorschrift von Kojima *et al.*^[142] mittels 1-Ethyl-3-(3-dimethyl-aminopropyl)carbodiimid (EDC) als Aktivierungsreagenz und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) als Acylierung-Katalysator nach dem Mechanismus einer Steglich-Veresterung (siehe 2.2.2.2.1, Seite 80). Das Edukt wurde in einer Mischung aus Dichlormethan und DMSO gelöst und im Überschuss Biotin, EDC, HOBt und Triethylamin zugesetzt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf dünn-schichtchromatographisch verfolgt. (Aluminiumoxid, Ethylacetat:Triethylamin 100:1). Nach 24 Stunden konnte keinerlei Umsetzung beobachtet werden. Auch vorsichtiges Erhitzen auf

60 °C und weiteres Rühren bei Raumtemperatur für sieben Tage führten zu keiner Umsetzung der Edukte. Wahrscheinlich ist die Nukleophilie des Amino-Stickstoffs durch den -I-Effekt des Aromaten für diese Reaktion zu klein. Weitere Versuche zur Amidierung wurden nicht unternommen.

2.3.1.2 Versuch der Synthese eines bisquartären biotinylierten Naphthalimids

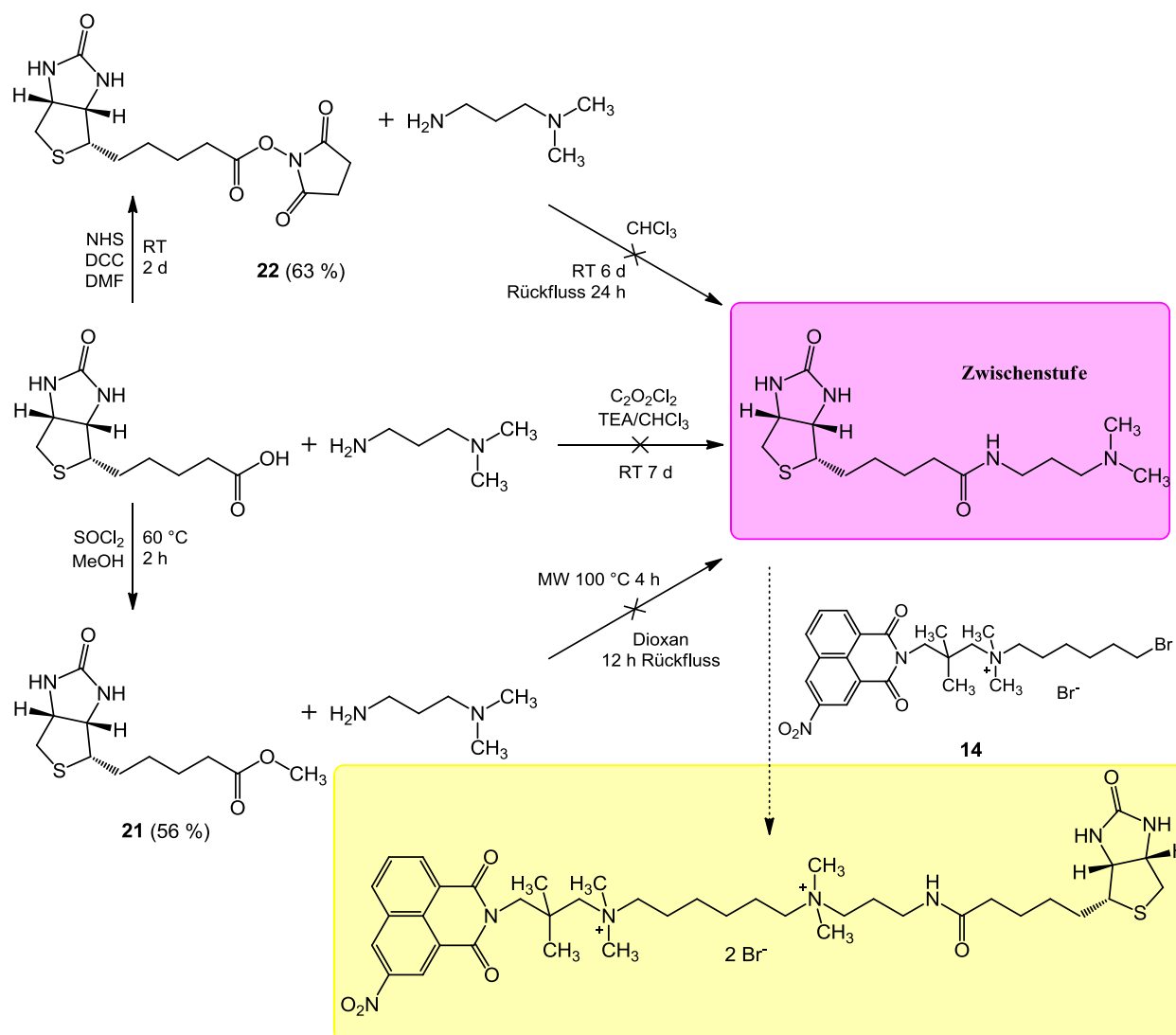


Abbildung 78 Syntheseweg für die Herstellung eines biotinylierten Naphthalimids

Nach dieser Synthesestrategie sollte Biotin mit N^1,N^1 -Dimethylpropan-1,3-diamin amidiert werden, um anschließend mit einem „halben“ monoquartären Naphthalimid (Verbindung 14) zur bisquartären Verbindung alkyliert zu werden. Hierzu wurden verschiedene Synthesewege verfolgt (siehe Abbildung 78).

2.3.1.2.1 Versuch der Synthese mittels Oxalylchlorid

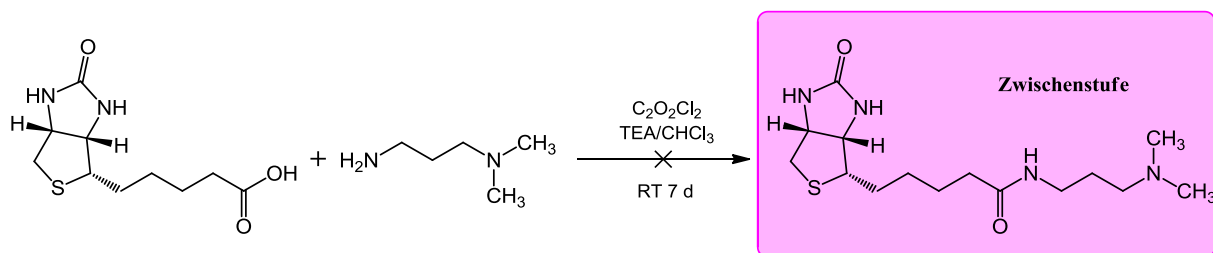


Abbildung 79 Syntheseweg zur Darstellung der Zwischenstufe mittels Oxalylchlorid

Der erste Versuch lief über die Aktivierung des Biotins mittels Oxalylchlorid zum Carbonsäurechlorid und nachfolgender Umsetzung mit dem entsprechenden Amin (siehe Abbildung 79). Hierzu wurde zunächst Biotin unter Argon-Schutzgas-Atmosphäre in einem leichten Überschuss an Oxalylchlorid gelöst und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Überschuss an Oxalylchlorid wurde im Vakuum entfernt und der gelbe ölige Rückstand in abs. Chloroform aufgenommen. Danach wurde eine Lösung des entsprechendenamins in abs. Chloroform mit abs. Triethylamin unter Eiskühlung zugetropft. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion dünnschichtchromatographisch verfolgt (Aluminiumoxid, Ethylacetat:Triethylamin 100:1). Es konnte keine Umsetzung der Edukte beobachtet werden. Nach sieben Tagen war dünnschichtchromatographisch eine Vielzahl an Flecken sichtbar. Die NMR-spektroskopische Analyse ergab ein nicht zu identifizierendes Stoffgemisch, möglicherweise bestehend aus verschiedenen Zersetzungsprodukten oder auch Oxalsäure-Amiden, die aus nicht entferntem Oxalylchlorid entstanden sind. Die Reaktion wurde analog auch mit Thionylchlorid wiederholt und führte zum gleichen negativen Ergebnis. Möglicherweise wäre es vorteilhafter gewesen, das Säurechlorid vor der Amidierung zu isolieren.

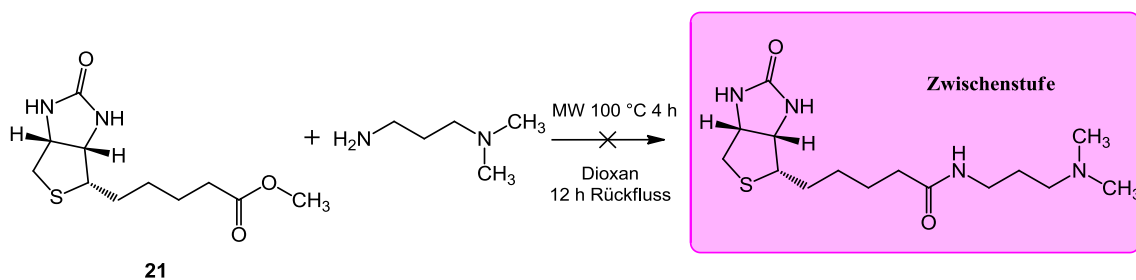
2.3.1.2.2 Versuch der Synthese mittels Aminolyse von Biotinmethylester **21**

Abbildung 80 Syntheseweg zur Herstellung der Zwischenstufe über Aminolyse

Der zweite Versuch zur Synthese der Zwischenstufe war die Aminolyse des Biotinmethylesters **21** mit dem entsprechenden Amin (siehe Abbildung 80). Hierzu wurde zuerst der Methylester des Biotins nach der Vorschrift von Chen *et al.*^[143] aus Thionylchlorid und Methanol mit einer Ausbeute von 56 % hergestellt. Anschließend wurde der Ester im Unterschuss des entsprechendenamins gelöst und in der Mikrowelle auf 100 °C erhitzt. (500 W, 20 °C/min). Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (Aluminiumoxid, Ethylacetat:Triethylamin 100:1), nach einer Stunde hatte keine Umsetzung der Edukte stattgefunden. Zusätzlich hatte sich ein nennenswerter Teil des Esters zur Carbonsäure zersetzt. Alternativ wurde die gleiche Reaktion auch in 1,4-Dioxan und Erhitzen am Rückfluss für 12 Stunden durchgeführt. Hierbei war ebenfalls lediglich eine Zersetzung des Esters zu beobachten. Das gewünschte Produkt konnte auf diesem Wege nicht erhalten werden.

2.3.1.2.3 Versuch der Synthese mittels einen Biotin-Aktivester **22**

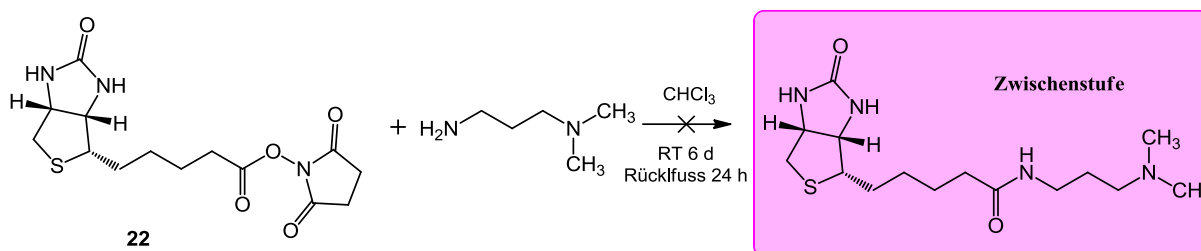


Abbildung 81 Syntheseweg zur Herstellung der Zwischenverbindung mittel Aktivester

Der dritte Versuch war die Amidierung des entsprechendenamins durch Biotin-NHS-Aktivester (siehe Abbildung 81). Der Aktivester wurde mittels N-Hydroxysuccinimid (NHS) und DCC in DMF entsprechend der Methode von Götz *et al.*^[144] hergestellt und ergab Verbindung **22** als weißen Feststoff in einer Ausbeute von 63 %. Der Aktivester wurde in abs. Chloroform gelöst und eine äquimolare Menge des entsprechendenamins zugesetzt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt (Kieselgel, Methanol). Nach sechs Tagen hatte keine Umsetzung der Edukte stattgefunden. So wurde noch 24 Stunden am Reflux erhitzt, allerdings zeigt sich auch hier keine Umsetzung. Die Reaktion wurde an dieser Stelle abgebrochen und keine weiteren Versuche unternommen, die gewünschte Zielverbindung zu erhalten.

2.3.2 Funktionalisierung der Naphthalimide zur Kopplung mit einem Fluoreszenzfarbstoff

Als Alternative zur Markierung der Naphthalimide durch Biotin wurde die Kopplung mit einem Fluoreszenzfarbstoff gewählt. Um diesen Farbstoff an das Naphthalimid koppeln zu können, war es notwendig eine primäre Amino-Funktion, verknüpft über einen Alkyl-Spacer, in das Naphthalimid-Grundgerüst einzuführen.

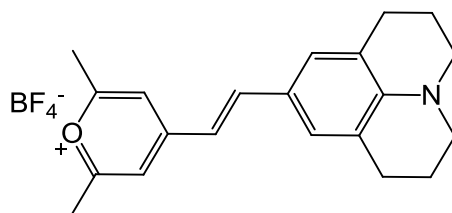


Abbildung 82 Strukturformel des gewählten Pyrilium-Farbstoffes

Abbildung 82 zeigt die Struktur des Farbstoffes, der als Pyrilium-Salz vorliegt und mit Aminen zum entsprechenden Pyridinium-Salz reagieren kann. Abbildung 83 zeigt die möglichen Zielverbindungen, die im Rahmen dieser Arbeit verfolgt wurden. Zuerst sollte ein „halbes“ Naphthalimid soweit funktionalisiert werden, dass es im folgenden Schritt mit dem Farbstoff gekoppelt werden kann. Anschließend sollte es mit Verbindung **14** zum entsprechenden bisquartären Bisnaphthalimid alkyliert werden. Es wurden zwei Strategien zur Einführung eines primären Amins verfolgt.

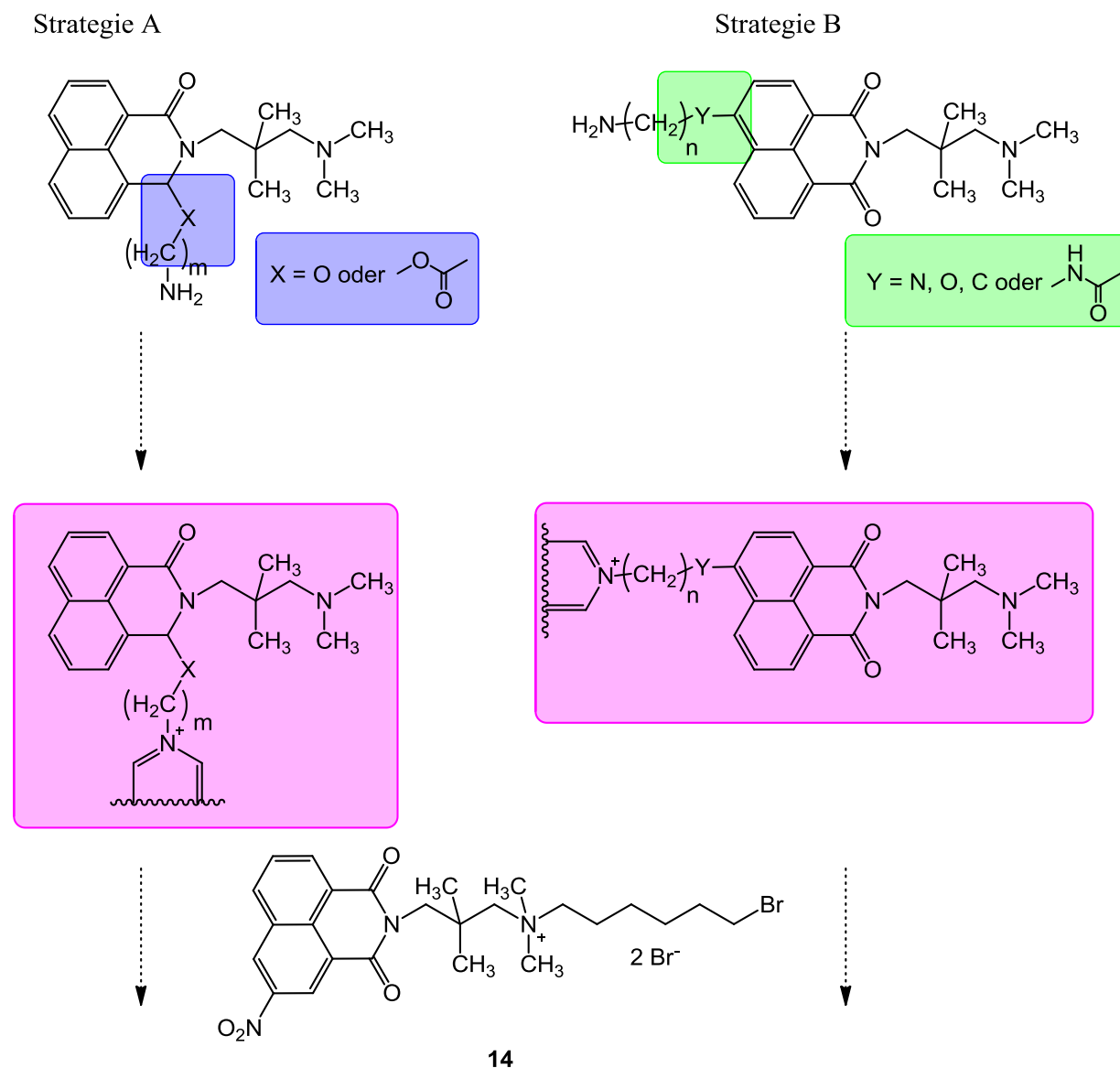


Abbildung 83 Zielverbindungen zur Kopplung mit dem Fluoreszenz-Farbstoff

Strategie A

Diese Strategie verfolgt die halbseitige Reduktion einer der beiden Carbonyl-Funktionen des Imids zur entsprechenden Hydroxyl-Funktion und anschließender Veretherung oder Veresterung (siehe Abbildung 83, linke Seite). Abbildung 84 zeigt die Vorstufe für die Strategie A. Für die Reaktionen zur Herstellung dieser Verbindung siehe Kapitel 2.3.2.1 und 2.3.2.2.

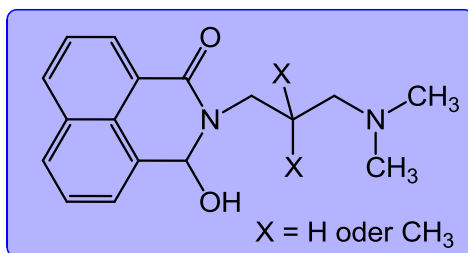


Abbildung 84 Vorstufe für die Strategie A

Strategie B

Alternativ zu Strategie A wird hier die Funktionalisierung des Aromaten verfolgt (siehe Abbildung 83, rechte Seite). Dies geschieht entweder durch nukleophile aromatische Substitutionen eines entsprechenden Brom- oder Nitro-Aromaten mit N- oder O-Nukleophilen oder Palladium-katalysierte Kreuzkupplungs-Reaktionen zur Bildung einer direkten C-C-Bindung. Weiterhin ist auch eine Amidierung der primären aromatischen Amino-Funktion möglich. Abbildung 85 zeigt die Vorstufe für die Strategie B. Für die durchgeführten Reaktionen zur Herstellung dieser Verbindungen siehe Kapitel 2.3.2.3 bis 2.3.2.8.

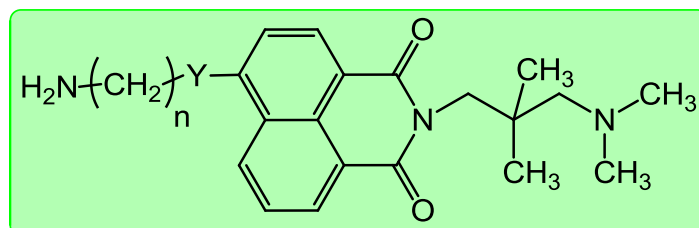


Abbildung 85 Vorstufe für die Strategie B

2.3.2.1 Reduktion eines Aminopropyl-Naphthalimids (Strategie A)

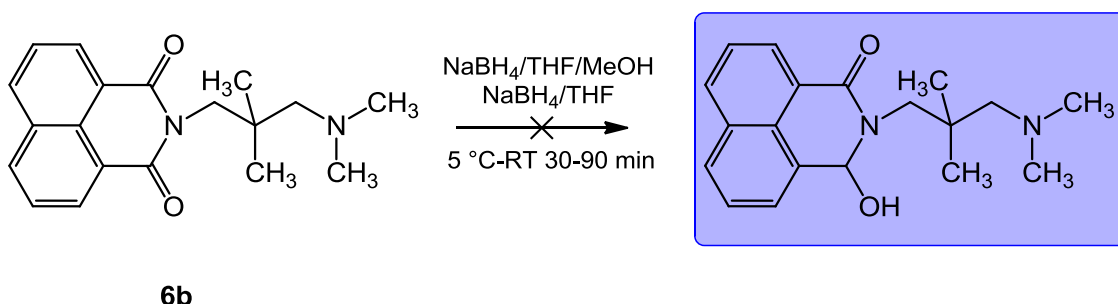


Abbildung 86 Syntheseweg zur Herstellung des gewünschten Halbaminals

Die Reduktion der Carbonyl-Funktion erfolgt zuerst in Anlehnung an die Methode von Chiu-rato *et al.*^[145] mit Natriumborhydrid in einer Mischung aus THF und Methanol. Dazu wurde

Verbindung **6b** in einer Mischung aus THF und Methanol (1:1) gelöst und im Eisbad abgekühlt. Danach wurde portionsweise ein Überschuss an Natriumborhydrid eingebracht und 30 Minuten bei Eiskühlung weitergerührt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (Aluminiumoxid, Ethylacetat). Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde noch weitere 60 Minuten gerührt und es konnte dabei keinerlei Umsetzung beobachtet werden. Daher wurde die Reaktion an dieser Stelle abgebrochen und mit THF als Lösungsmittel unter gleichen Bedingungen wiederholt. Nach 90 Minuten war dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser verdünnt und mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisiert. Dabei hydrolysierten die entstandenen Alkoxy-Boran-Komplexe zum entsprechenden Produkt. Die Reaktionslösung wurde mit Chloroform extrahiert und das erhaltene goldbraune Öl NMR-spektroskopisch analysiert. Die Analyse ergab, dass es sich hauptsächlich um Edukt handelte. Auch waren die zu erwartenden Signale des Produkts im Vergleich mit den Literaturbekannten ähnlicher Verbindungen nicht sichtbar.

2.3.2.2 Versuch der Synthese mittels 8-Formyl-1-Naphthalsäure **25** (Strategie A)

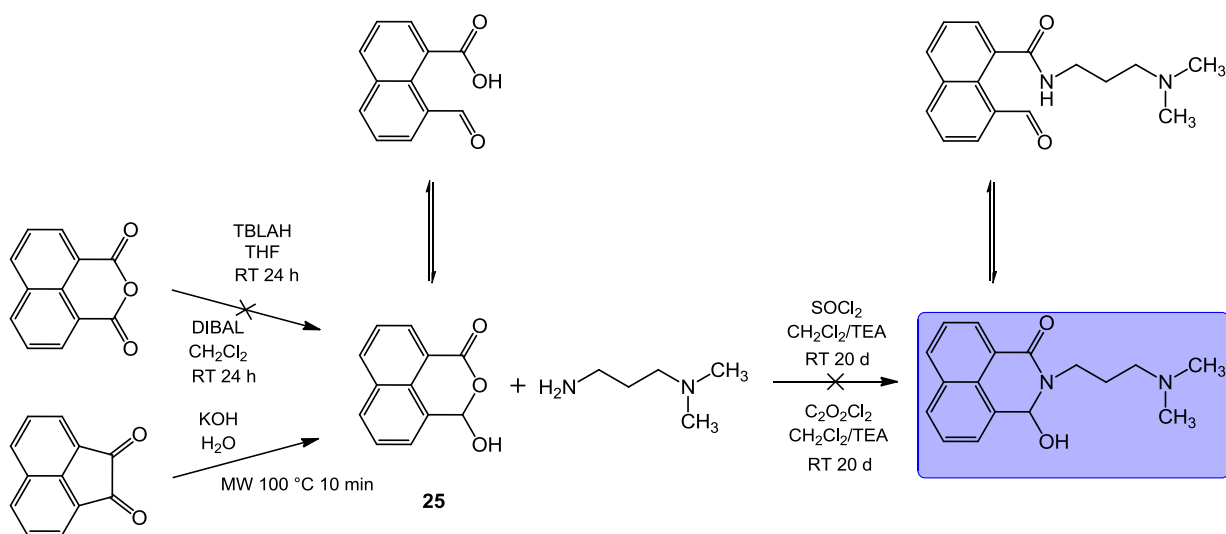


Abbildung 87 Syntheseweg zur Herstellung der Zielverbindung über 8-Formyl-1-Naphthalsäure

Eine Alternative zur Herstellung der Zielverbindung ist die Reaktion von 8-Formyl-1-Naphthalsäure **25** mit dem entsprechenden Amin nach Abbildung 89. Hierzu musste zuerst Verbindung **25** hergestellt werden. Dazu wurden zwei verschiedene Synthesewege verfolgt.

2.3.2.2.1 Reduktion des Naphthalsäure-Anhydrids mittels DIBAL

Nach Ocain *et al.*^[146] gelingt dies durch Reduktion von Naphthalsäure-Anhydrid mit Lithiumtri-*tert*-butoxyaluminumhydrid (TBLAH) in THF (siehe Abbildung 87). Festes TBLAH wurde in abs. THF suspendiert und unter Eiskühlung eine äquimolare Menge Naphthalsäure-Anhydrid in THF unter Schutzgas (Argon) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol 100:5) und es zeigte sich eine Vielzahl an Produkten. Danach wurde noch 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend die Reaktion mit Wasser gequenchet und mit halbkonzentrierter Salzsäure angesäuert. Die DC-Kontrolle ergab keine Veränderung. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan wurde das Lösungsmittel entfernt und der erhaltene Feststoff NMR-spektroskopisch analysiert. Es ergab ein nicht zu identifizierendes Produktgemisch. Alternativ dazu wurde die Methode dahin geändert, dass stattdessen Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (1 M in Dichlormethan) verwendet wurde. Das Ergebnis war allerdings das gleiche.

2.3.2.2.2 Hydrolyse von Acenaphthenchinon mittels Kaliumhydroxid

Verbindung **25** lässt sich auch herstellen mittels Hydrolyse von Acenaphthenchinon mit Kaliumhydroxid in Wasser (siehe Abbildung 69). Nach der Vorschrift von Fuson *et al.*^[147] wurde das Edukt in einer 30 %-igen wässrigen Kaliumhydroxid-Lösung suspendiert und in der Mikrowelle am Rückfluss erhitzt. Nach 10 Minuten verfärbte sich die Lösung von gelb zu schwarz. Die Reaktionslösung wurde abgekühlt und mit Salzsäure angesäuert. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, in gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gelöst und kurz mit Aktivkohle aufgeköcht. Die Kohle wurde abfiltriert und das Filtrat erneut angesäuert. Der Niederschlag wurde erneut abfiltriert und ergab Verbindung **25** als hellbraunen Feststoff in einer Ausbeute von 51 %.

2.3.2.2.3 Umsetzung von 8-Formyl-1-Naphthalsäure mit Thionylchlorid

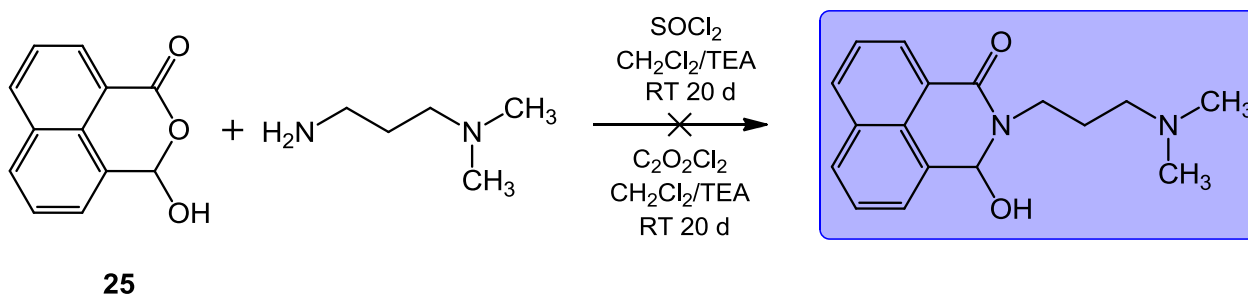


Abbildung 88 Syntheseweg zur Herstellung der Zielverbindung

Bowden *et al.*^[148] beschrieben die Umsetzung von 8-Formyl-1-Naphthalsäure mit Thionylchlorid und einem einfachen Alkylamin in Chloroform in Anlehnung an die Methode von Bhatt *et al.*^[149] Danach liegt die Naphthaldehydsäure in einem tautomeren Gleichgewicht zwischen der ringoffenen und geschlossenen Form vor, wobei das Gleichgewicht stark auf der Seite des ringgeschlossenen Tautomers liegt (siehe Abbildung 87). Dies bestätigte sich auch im NMR-Spektrum der Verbindung **25**, die ausschließlich als geschlossenes Tautomer vorlag. Entsprechend der Literatur waren die charakteristischen Signale eines Aldehyds bzw. einer Carbonsäure nicht erkennbar.^[150] Mit Thionylchlorid bildet sich das Säurechlorid der ringoffenen Form, welches dann zum Säureamid weiterreagieren kann. Anschließend tautomerisiert die Verbindung zum entsprechenden Produkt (siehe Abbildung 87). So wurde Verbindung **25** in einem Überschuss an Thionylchlorid gelöst und 30 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Anschließend wurde das überschüssige Thionylchlorid abdestilliert und der Rückstand in abs. Dichlormethan aufgenommen. Danach wurde ein Überschuss an Amin gelöst in abs. Dichlormethan zugetropft und 20 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle (Aluminiumoxid, Ethylacetat) zeigte keinerlei Umsetzung. Auch durch Erwärmen auf dem Wasserbad konnte keine Umsetzung der Edukte erreicht werden. Alternative wurde die Reaktion mit Oxalylchlorid unter den gleichen Bedingungen erneut durchgeführt. Allerdings war auch hier keine Reaktion der Edukte zu beobachten. Durch Reaktion desamins mit nicht entferntem Thionyl- bzw. Oxalylchlorid entsteht das entsprechende Amin-Hydrochlorid, welches nicht mehr weiter reagieren kann.

2.3.2.3 Versuch der Synthese mittels nukleophiler Substitution mit 1,6-Diaminohexan

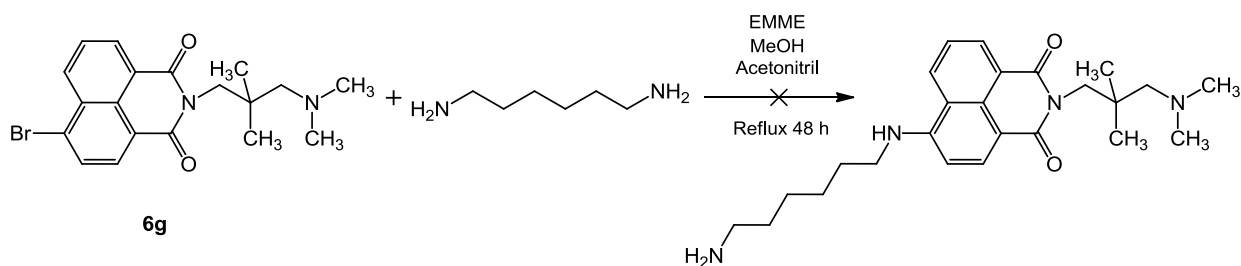


Abbildung 89 Syntheseweg zur Darstellung über Substitution von 1,6-Diaminohexan

Da mittels der Strategie A kein Produkt erhalten werden konnte, wurde nun versucht, durch nukleophile aromatische Substitution von 4-Brom-Naphthalimiden den Aromaten zu funktionalisieren. Dazu wurde nach der Vorschrift von Xie *et al.*^[151] für ein analoges 4-Brom-Naphthalimid Verbindung **6g** in Ethylenglycolmonomethylether (EMME) gelöst und mit einem Überschuss an 1,6-Diaminohexan versetzt. Die Mischung wurde am Rückfluss erhitzt und die Reaktion dünnschichtchromatographisch (Aluminiumoxid, Ethylacetat: Methanol 1:1) verfolgt. Nach acht Stunden hatte sich nur ein verschwindend geringer Teil des Edukts umgesetzt. Nach 48 Stunden war keine Verbesserung der Umsetzung zu beobachten und die Reaktion wurde an dieser Stelle abgebrochen, da bereits eine Zersetzung der Edukte eingetreten war. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Hierbei konnte die beschriebene Methode mit Kieselgel und Dichlormethan:Methanol 50:1 nicht reproduziert werden. Stattdessen wurde Aluminiumoxid und Methanol:Ethylacetat verwendet, allerdings konnte auch hier trotz Gradientenelution keine befriedigende Trennung erreicht werden. Die NMR-spektroskopische Analyse der einzelnen Fraktionen zeigte, dass möglicherweise geringste Mengen des Produkts entstanden sein könnten, es aber nicht möglich war, dieses von 1,6-Diaminohexan zu trennen. Somit war es nicht möglich, die Methode zu reproduzieren. Auch die Variation des Lösungsmittels (Methanol und Acetonitril) brachte keine Vorteile, da hier keinerlei Umsetzung zu beobachten war.

2.3.2.4 Versuch der Synthese mittels nukleophiler Substitution mit 6-Aminohexansäure

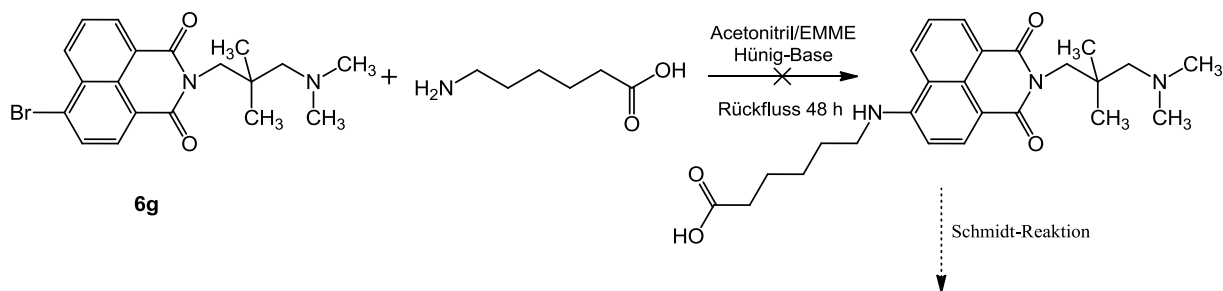


Abbildung 90 Syntheseweg zur Herstellung über Substitution von 6-Aminohexansäure

Um die chromatographische Trennbarkeit zu erleichtern, wurde hier das Nukleophil gegen 6-Aminohexansäure ausgetauscht. Weiterhin wäre es dann möglich gewesen, die Carbonsäure durch Schmidt-Reaktion in das gewünschte Amin umzusetzen. Dazu wurde zuerst Verbindung **6g** in Acetonitril gelöst und eine äquimolare Menge an 6-Aminohexansäure zugesetzt. Nach Zusatz eines Überschusses an Hünig-Base wurde drei Stunden am Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (Kieselgel, Ethylacetat) und zeigte keine Umsetzung der Edukte. Daraufhin wurde das Lösungsmittel entfernt, durch EMME ersetzt und 48 Stunden am Rückfluss erhitzt. Allerdings zeigte sich auch hier keine Umsetzung der Edukte. So wurden keine weiteren Versuche unternommen, durch Substitution mit N-Nukleophilen das gewünschte Produkt zu erhalten.

2.3.2.5 Versuch der Synthese mittels nukleophiler Substitution mit Nitroethanol

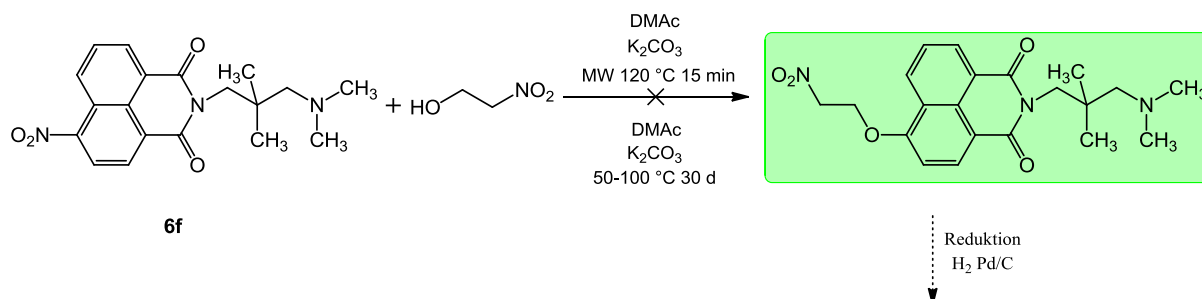


Abbildung 91 Syntheseweg zur Darstellung über Substitution der Nitro-Funktion mit Nitroethanol

Gorvin *et al.*^[152] beschreiben den Austausch hinreichend aktivierter aromatischer Nitro-Funktionen gegen Alkoxy-Nukleophile in aprotisch-polaren Lösungsmitteln. Nach Gorvin *et al.* sollte die Nitrofunktion *para*-substituiert zu einer Carbonylgruppe vorliegen. So wurde versucht, diese Reaktion zu adaptieren, um anschließend den entstandenen Nitroethylether zum entsprechenden Amin zu hydrieren (siehe Abbildung 91). Dazu wurde Verbindung **6f** in

N,N-Dimethylacetamid (DMAc) gelöst und mit einem Überschuss an Nitroethanol versetzt. Nach Zusatz einer katalytischen Menge Kaliumcarbonat wurde die Mischung in der Mikrowelle langsam auf 120 °C erhitzt. Bei etwa 110 °C zersetzte sich die Reaktionsmischung explosionsartig, sodass die Reaktion an dieser Stelle abgebrochen werden musste. Versuche, die Reaktion unter milderen Bedingungen durchzuführen (Lösungsmittel DMAcA, Temperatur 50-100 °C, Bombenrohr, 30 Tage), führten zu keiner Umsetzung der Edukte.

2.3.2.6 Versuch der Synthese mittels Amidierung von 6-Aminohexansäure

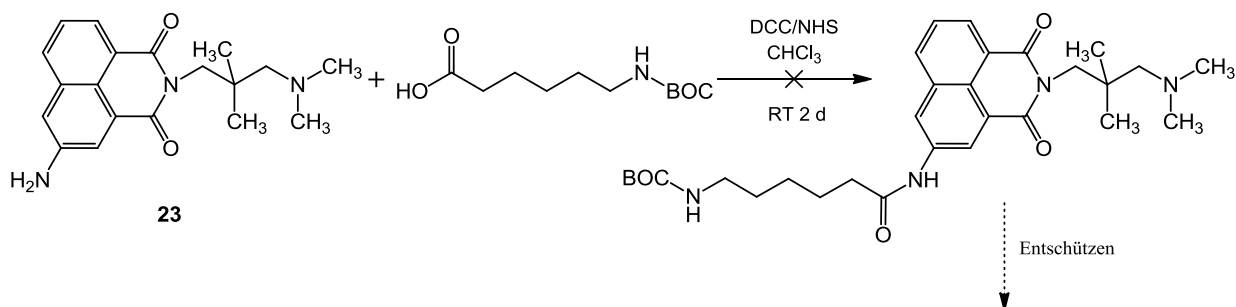


Abbildung 92 Syntheseweg zur Darstellung über Amidierung mittels BOC-geschützter 6-Aminohexansäure

Da die nukleophilen aromatischen Substitutions-Reaktionen zu keinem Produkt führten, bot sich mit der Amidierung des primären aromatischen Amins eine weitere Synthesemöglichkeit an. Dazu wurde Verbindung **23** in Chloroform gelöst und äquimolare Mengen an *N*-BOC-6-Aminohexansäure, DCC und *N*-Hydroxysuccinimid (NHS) zugesetzt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt (Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat:Triethylamin 25:25:5). Zu keinem Zeitpunkt konnte eine Umsetzung der Edukte beobachtet werden. Nach zwei Tagen wurde die Reaktion abgebrochen, da die Reaktivität der Amino-Funktion wohl zu gering ist. Hierzu vgl. auch 2.3.1.1 Seite 86.

2.3.2.7 Versuch der Synthese mittels Sonogashira-Reaktion

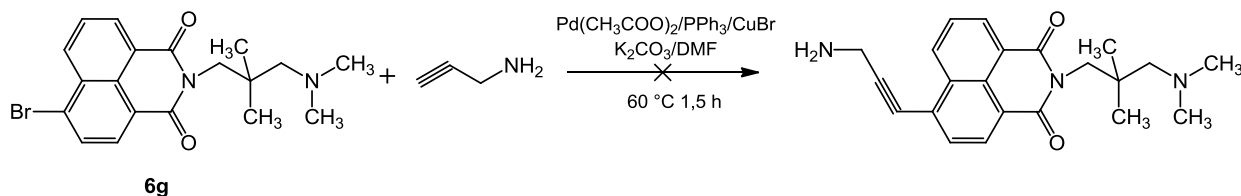


Abbildung 93 Syntheseweg zur Herstellung mittels Sonogashira-Reaktion von Propargylamin

Als eine weitere Alternative zur Funktionalisierung des Naphthalimid-Grundgerüsts wurde auch die Sonogashira-Reaktion eingesetzt. Sie stellt eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zwischen endständigen Alkinen und Arylhalogeniden dar. Lemhadri *et al.*^[153] zeigten das Gelingen der Reaktion von Propargylamin mit 1-Bromnaphthalen. Nach Sonogashira *et al.*^[154] reagieren Arylbromide, die para-substituiert elektronenziehende Gruppen tragen, schon bei Raumtemperatur. So wurde die Vorschrift von Lemhadri *et al.*^[153] entsprechend adaptiert, der Palladiumligand allerdings aus Kostengründen gegen Triphenylphosphin ausgetauscht. Verbindung **6g** wurde unter Schutzgasatmosphäre (Argon) in abs. DMF gelöst und ein Überschuss Propargylamin und Kaliumcarbonat zugesetzt. Nach Zusatz von 10 mol-% Palladiumacetat, Triphenylphosphin und Kupfer-(I)-bromid wurde die Mischung bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (Kieselgel, Ethylacetat:Triethylamin 100:5) und zeigte nach 30 Minuten keine Umsetzung der Edukte. So wurde auf dem Ölbad auf 60 °C erwärmt und die Mischung verfärbte sich nach 45 Minuten von goldbraun zu schwarz. Nach 1.5 Stunden zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle möglicherweise die Zersetzung der Mischung. Am Kolbenboden sammelte sich zudem eine zähflüssige schwarze Masse und die Reaktion wurde an dieser Stelle abgebrochen.

2.3.2.8 Versuch der Synthese mittels Heck-Reaktion

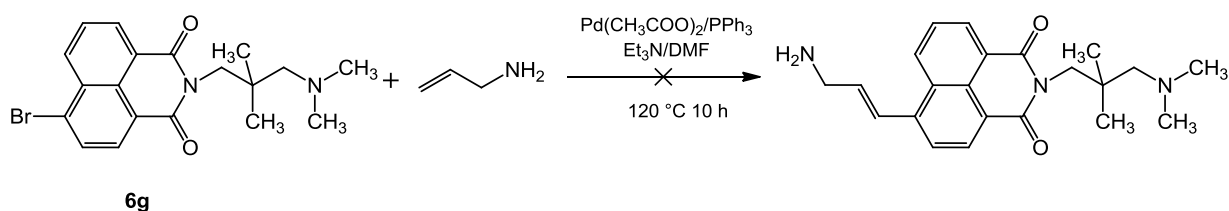


Abbildung 94 Syntheseweg zur Darstellung mittels Heck-Reaktion von Allylamin

Die Heck-Reaktion ist wie die Sonogashira-Reaktion eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung. Sie dient der direkten Olefinierung von Arylhalogeniden. So wurde hierfür Verbindung **6g** in abs. DMF unter Schutzgasatmosphäre (Argon) gelöst und ein Überschuss von Allylamin und Triethylamin zugegeben. Nach Zugabe von Palladiumacetat und Triphenylphosphin wurde die Mischung im Ölbad auf 120 °C erwärmt. Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (Kieselgel, Petrolether:Ethylacetat:Triethylamin 90:10:10). Nach drei Stunden war keinerlei Umsetzung der Edukte zu beobachten. Auch Erhitzen für weitere

sieben Stunden führte zu keiner Reaktion. Weiterhin war auch hier eine Schwarzfärbung, möglicherweise die Zersetzung der Edukte, zu beobachten. So wurde die Reaktion an dieser Stelle abgebrochen.

Trotz der vielfältigen Synthesemöglichkeiten konnte bis dahin die Funktionalisierung des Naphthalimid-Grundgerüsts nicht erreicht werden.

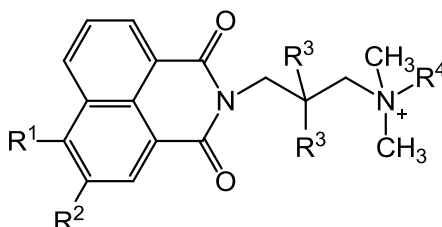
3 Biologische Testung

Die wesentliche Zielstellung dieser Arbeit war die Erstellung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen der bisquartären Bisnaphthalimide. Nach erfolgter Synthese wurden die Verbindung im SFB 630[§] auf ihr antimikrobielles Potential hin untersucht. Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende Parameter bestimmt: MHK-Tests an verschiedenen grampositiven wie gramnegativen Bakterien, Biofilminhibition und Wachstumshemmung, Zytotoxizität gegenüber J774.1-Zellen und Bestimmung der IC₅₀-Werte von Parasiten wie Plasmodien und Trypanosomen. Im Folgenden werden auch diejenigen Verbindungen genannt, auf die diese Arbeit zurückgeht (MMxx Verbindungen von M. Muth; JS08 von J. Schmitz, beide AK Holzgrabe).

3.1 Testung gegen *Trypanosoma brucei brucei*

Die Aktivität der Verbindungen gegen Trypanosomen wurde an der nicht humanpathogenen Unterart *Trypanosoma brucei brucei* bestimmt. Die Art befällt hauptsächlich Haustiere aber auch wildlebende Säugetiere und tritt im gesamten Tsetse-Gürtel auf. Die Testungen wurden nach der literaturbekannten Methode von Rätz *et al.*^[155] durchgeführt und die IC₅₀-Werte durch lineare Interpolation bestimmt.^[156]

Tabelle 9 Tertiäre und monoquartäre Naphthalimide

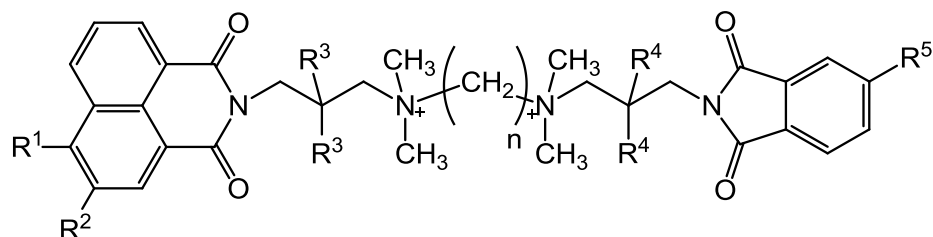


	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	nach 48 h [μM]	nach 72 h [μM]
6b	H	H	CH ₃	-	18,09±3,96	28,07±4,34
6c	H	NO ₂	H	-	1,338±0,841	2,649±0,525
6d	NO ₂	H	H	-	1,839±0,348	3,191±0,117
6e	H	NO ₂	CH ₃	-	3,2±3,19	2,69±0,14
6f	NO ₂	H	CH ₃	-	1,47±0,65	2,34±0,76

[§] Trypanosomen: SFB-Teilprojekt Z1 A. Stich, Missionsärztliches Institut; Plasmodien: SFB-assoziertes Mitglied G. Pradel, Institut für molekulare Infektionsbiologie; Bakterien/Zytotoxizität: SFB Teilprojekt Z1 T. Ölschläger, Institut für molekulare Infektionsbiologie

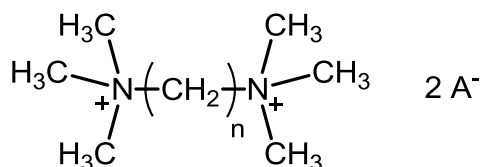
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	nach 48 h [μM]	nach 72 h [μM]
9a	H	NO ₂	H	CH ₃	20,58±2,18	37,74±3,19
9b	NO ₂	H	H	CH ₃	34±8,49	40
MM7a	H	H	CH ₃	C ₃ H ₇	4,121±0312	3,990±0,484
JS08	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₆ Br	0,69±0,32	n.b.

Tabelle 10 Bisquartäre Phthal-Naphthalimid-Hybriderivate



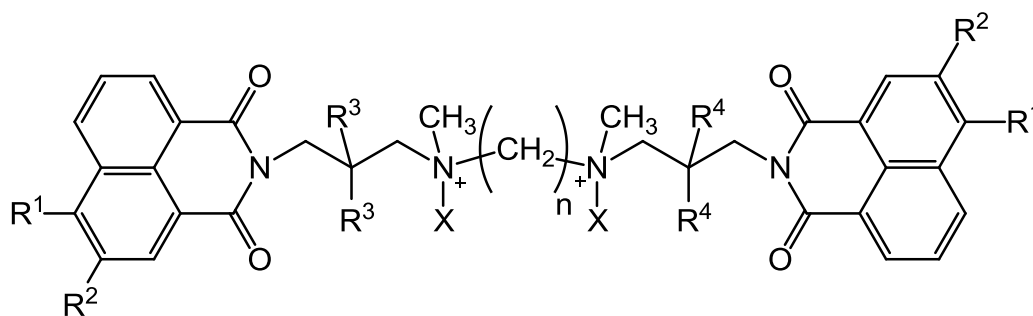
	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	nach 48 h [μM]	nach 72 h [μM]
MM3a	6	H	H	CH ₃	H	H	47,641±10,149	60,894±14,622
MM3c	6	H	H	CH ₃	H	CH ₃	4,62±1,0	n.b.
MM3j	6	H	NH ₂	CH ₃	H	H	27,898±3,786	33,887±3,390
MM3l	6	H	NO ₂	CH ₃	H	H	32,779±7,059	38,097±2,469
MM6	6	H	H	H	H	CH ₃	34,810±5,739	40,343±2,952

Tabelle 11 Methonium-Derivate



	n	A ⁻	nach 48 h [μM]	nach 72 h [μM]
16a	6	Br ⁻	40	40
16b	7	I ⁻	40	40
16c	8	I ⁻	40	40
16d	9	Br ⁻	40	40
16e	10	Br ⁻	15,09±0,5	21,52±2,18
16f	11	Br ⁻	40	40
16g	12	Br ⁻	25,34±3,56	24,62±3,5

Tabelle 12 Symmetrische bisquartäre Bisnaphthalimid-Derivate



X = CH₃

	n	R¹	R²	R³	R⁴	nach 48 h [μM]	nach 72 h [μM]
10a	3	H	H	H	H	n.b.	n.b.
10b	4	H	H	H	H	0,89±0,1	1,34±0,26
10c	5	H	H	H	H	3,11±0,23	3,71±0,01
10d	6	H	H	H	H	4,18±1,5	3,19±0,16
10e	7	H	H	H	H	1,21±0,21	2,87±0,06
10f	8	H	H	H	H	1,33±0,72	1,23±0,15
10g	9	H	H	H	H	0,98±0,89	0,9±0,11
10h	10	H	H	H	H	0,3±0,02	0,5±0,15
10i	11	H	H	H	H	0,24±0,01	0,19±0,01
10k	12	H	H	H	H	0,19±0,05	0,15±0,01
10l	14	H	H	H	H	0,03±0,02	0,04±0
11a	9	H	H	CH ₃	CH ₃	n.b.	n.b.
11b	12	H	H	CH ₃	CH ₃	0,14±0	0,14±0
12a	6	H	NO ₂	CH ₃	CH ₃	2,931±0,661	3,366±0,119
12b	6	NO ₂	H	CH ₃	CH ₃	3,098±0,245	3,445±0,103
12c	9	H	NO ₂	H	H	0,71±0,12	0,7±0,07
12d	12	H	NO ₂	H	H	0,13±0	0,14±0,01
13a	6	H	NH ₂	CH ₃	CH ₃	3,012±0,763	5,125±1,699
13b	6	NH ₂	H	CH ₃	CH ₃	18,25±5,34	4,89±1,57
MM3f	6	H	H	CH ₃	H	3,557±0,949	4,520±0,212
MM4b	6	H	H	CH ₃	CH ₃	2,112±1,123	3,321±0,158

X = H

MM8a	6	H	H	H	H	0,345±0,024	0,367±0,033
-------------	---	---	---	---	---	-------------	-------------

Durch direkten Vergleich der unsubstituierten Bisnaphthalimide **10a–l** mit den Methonium-Derivaten **16a–g** wird deutlich, dass die lateralen Naphthalimid-Reste für die Wirkung wesentlich sind. Weiterhin zeigt sich der Vorteil einer symmetrischen Bisnaphthalimid-Struktur (Verb. **10–13** vs. **MM3x** und **MM6** bzw. Verb. **15**, Struktur nicht tabelliert, $IC_{50} = 7 \mu\text{M}$) und einer doppelt quartären Zwischenkette (**9a** und **b** vs. **12a** und **b**), wenngleich auch das mono-quartäre Naphthalimid **JS08** mit einer Bromhexylkette am quartären Stickstoff eine ausgezeichnete Aktivität besitzt.

Im Gegensatz zu den Bakterien fallen bei den Trypanosomen die Aktivität und die Zytotoxizität zusammen. Dennoch ist die zytotoxische Verbindung **MM8a** ($IC_{50;J774.1} = 3,2 \mu\text{M}$; $IC_{50;T.b.b.,48h} = 0,3 \mu\text{M}$) zehnfach schwächer wirksam als die wirksamste Verbindung der gesamten Bibliothek **10l** ($IC_{50;T.b.b.,48h} = 30 \text{ nM}$), für die außerdem keine Zytotoxizität gemessen wurde. Daraus kann geschlossen werden, dass Aktivität und Zytotoxizität über verschiedene Mechanismen vermittelt werden.

Die Einführung von Methylgruppen in den lateralen Propylketten verbessert die Aktivität leicht (**MM3f** vs. **MM4b**, **10k** vs. **11b**). Aromatische Substituenten zeigen insgesamt nur einen unwesentlichen Einfluss auf die Aktivität. Zwar verbessert eine Nitrogruppe in Position 4 die Aktivität gegenüber einer Aminogruppe (**12b** vs. **13b**) um den Faktor sechs, dennoch ist der Unterschied von **12b** zur unsubstituierten Verbindung **10d** gering. Auch weisen die nitrosubstituierten kettenverlängerten Verbindungen **12c/d** eine ähnlich hohe Aktivität wie ihre unsubstituierten Pendants **10g/k** auf. Daher kann geschlussfolgert werden, dass die untersuchten Substituenten am Aromaten für eine antitrypanosomale Wirkung nicht erforderlich sind.

Die Abbildung 95 zeigt die Korrelation der Aktivität (pIC_{50} ; nach 48 h) gegen die Anzahl der Methyleinheiten zwischen den quartären Stickstoff-Atomen der homologen Reihe **10a–l**. So ist deutlich erkennbar, dass die Aktivität mit steigender Kettenlänge ansteigt. Überraschend ist, dass die Wirkung ein Minimum bei sechs Methyleinheiten durchschreitet und danach kontinuierlich wächst. Der große Einfluss der Kettenlänge wird besonders deutlich durch Vergleich von Verbindung **10h** mit **10l**. Durch verlängern der Zwischenkette um vier Methyleinheiten von 10 auf 14, steigt die Aktivität um eine Zehnerpotenz. Ob eine weitere Steigerung der Wirksamkeit möglich ist, kann anhand dieser Daten nicht abschließend geklärt werden.

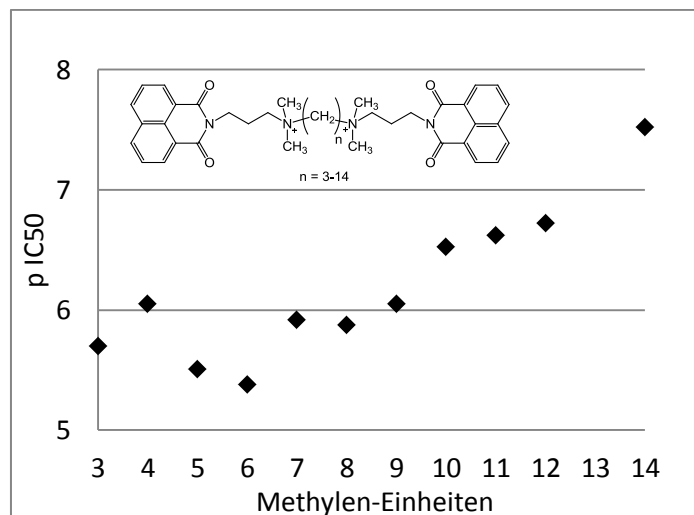
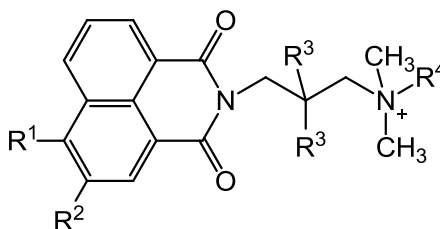


Abbildung 95 Korrelation der Aktivität gegen die Kettenlänge der Verbindungen 10a–l

3.2 Testung gegen Plasmodien

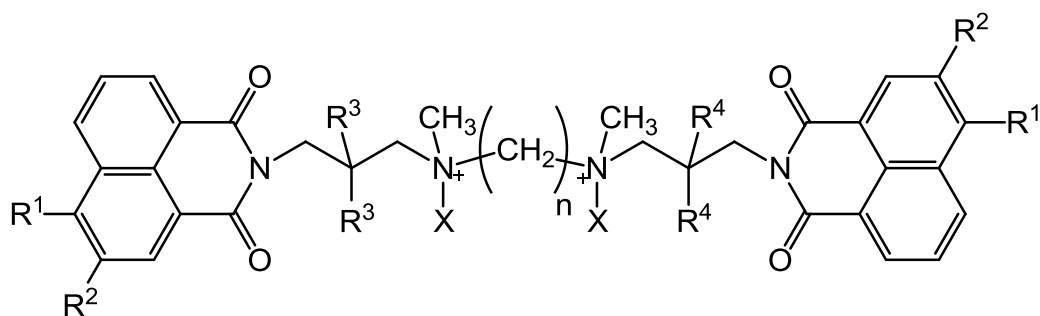
Standardmäßig wurde der chloroquinsensitive Stamm 3D7 eingesetzt, in ausgewählten Fällen auch zusätzlich der chloroquinresistente Stamm Dd2. Die Aktivität der Verbindungen wurde als IC_{50} -Werte mittels des Malstat-Assays, publiziert von Makler *et al.*^[157-158], bestimmt. Eine Übersicht über die Testergebnisse nach 72 Stunden bieten die folgenden Tabellen.

Tabelle 13 Tertiäre und monoquartäre Naphthalimide



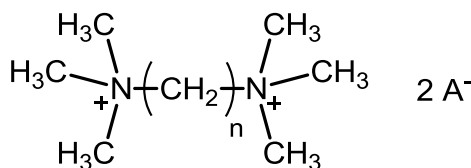
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	3D7 [μM]	Dd2 [μM]
6b	H	H	CH ₃	-	100	n.b.
6c	H	NO ₂	H	-	44,55±10,27	n.b.
6d	NO ₂	H	H	-	100	n.b.
6e	H	NO ₂	CH ₃	-	10,399±2,06	n.b.
6f	NO ₂	H	CH ₃	-	100	n.b.
9a	H	NO ₂	H	CH ₃	n.b.	n.b.
9b	NO ₂	H	H	CH ₃	n.b.	n.b.
MM7a	H	H	CH ₃	C ₃ H ₇	9,81±7,83	8,11±0,08
JS08	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₆ Br	0,43±0,25	0,89±0,54

Tabelle 14 Symmetrische bisquartäre Bisnaphthalimide

X = CH₃

	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	3D7 [μM]	Dd2 [μM]
10a	3	H	H	H	H	100	19,5±1,39
10b	4	H	H	H	H	100	15,8±11,9
10c	5	H	H	H	H	100	29,2±14,5
10d	6	H	H	H	H	7,99±4,55	4,31±0,67
10e	7	H	H	H	H	0,51±0,32	0,44±0,05
10f	8	H	H	H	H	0,064±0,007	0,22±0,13
10g	9	H	H	H	H	0,06±0,009	0,19±0,13
10h	10	H	H	H	H	0,145±0,058	0,1±0,0057
10i	11	H	H	H	H	0,17±0,0917	n.b.
10k	12	H	H	H	H	0,219±0,19	n.b.
10l	14	H	H	H	H	0,076±0,025	0,048±0,079
11a	9	H	H	CH ₃	CH ₃	0,273±0,0325	0,152±0,0325
11b	12	H	H	CH ₃	CH ₃	6,76±2,39	7,39±0,04
12a	6	H	NO ₂	CH ₃	CH ₃	0,66±0,026	n.b.
12b	6	NO ₂	H	CH ₃	CH ₃	3,48±1,22	n.b.
12c	9	H	NO ₂	H	H	0,146±0,0758	0,071±0,0206
12d	12	H	NO ₂	H	H	0,084±0,037	0,04±0,0075
13a	6	H	NH ₂	CH ₃	CH ₃	22,63	n.b.
13b	6	NH ₂	H	CH ₃	CH ₃	6,76±2,39	7,39±0,04
MM3f	6	H	H	CH ₃	H	0,40±0,175	n.b.
MM4b	6	H	H	CH ₃	CH ₃	0,80±0,382	n.b.
X = H							
MM8a	6	H	H	H	H	0,58±0,11	0,69±0,50

Tabelle 15 Methonium-Derivate



	n	A ⁻	3D7 [μM]	Dd2 [μM]
16a	6	Br ⁻	100	n.b.
16b	7	I ⁻	100	n.b.
16c	8	I ⁻	100	n.b.
16d	9	Br ⁻	0,892	n.b.
16e	10	Br ⁻	0,911	n.b.
16f	11	Br ⁻	0,755	n.b.
16g	12	Br ⁻	0,395	n.b.

Die getesteten bisquartären Bisnaphthalimide zeigen allgemein eine gute Wirksamkeit gegen *Plasmodium falciparum*. Bis auf die drei kurzkettingen Bisnaphthalimide **10a–10c** (n = 3–5) und Verbindung **13a** weisen alle eine Aktivität im einstelligen mikromolaren bis zweistelligen nanomolaren Bereich auf. Die tertiären „halben“ Naphthalimid-Vorstufen sind kaum oder gar nicht aktiv. Vergleichbar mit den Ergebnissen für Trypanosomen und Bakterien korreliert auch hier die Aktivität mit der Kettenlänge in der homologen Reihe **10a–l**. Allerdings durchschreitet die Aktivität ein Maximum bei einer Kettenlänge von acht bzw. neun Methyleneinheiten. Danach fällt sie um ca. eine halbe Zehnerpotenz und steigt bei 14 Methyleneinheiten wieder leicht an (siehe Abbildung 96).

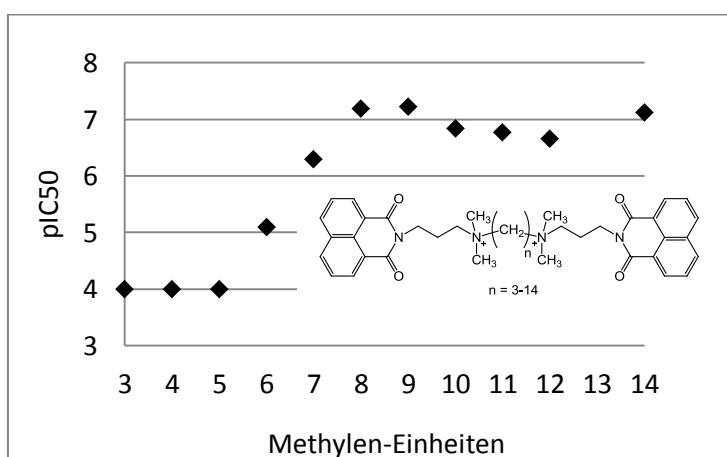


Abbildung 96 Korrelation der Aktivität gegen die Kettenlänge der Verbindungen **10a–l**

Durch den Vergleich mit den Methonium-Derivaten **16a–g** wird auch hier deutlich, dass die lateralen Naphthalimid-Reste die Wirkung verbessern, wenngleich die längeren Methonium-Derivate (**16d–16g**, $n = 9–12$) ebenfalls eine gute Aktivität gegen *P. falciparum* aufweisen. Die Aktivität des wirksamsten Bisnaphthalimids **10g** ($n = 9$, $IC_{50; 3D7} = 0.06 \mu M$) liegt dennoch rund eine Zehnerpotenz über der des wirksamsten Methonium-Derivats **16g** ($n = 12$, $IC_{50; 3D7} = 0.4 \mu M$). Überraschend fällt dabei auf, dass die homologe Reihe der Methonium-Derivate kein Maximum bei 8 bzw. 9 Methyleneinheiten aufweist. Vielmehr steigt die Aktivität mit steigender Kettenlänge kontinuierlich an. Dies könnte als Hinweis gedeutet werden, dass die Bisnaphthalimide und die Methonium-Derivate einen unterschiedlichen Wirkmechanismus besitzen.

Ähnlich zu den Trypanosomen ist der Einfluss des aromatischen Substitutionsmusters auf die Aktivität eher gering. Eine Amino-Gruppe am Aromaten verschlechtert die Aktivität deutlich (**13a** und **b**). Wohingegen eine Nitrogruppe in Position 3 zumindest bei einem kettenlängeren Derivat (**12d**, $n = 12$) einen positiven Einfluss aufweist. So steigt die Aktivität ca. zweieinhalbmal (**10k** vs. **12d**). Eine Nitrofunktion in Position 4 verschlechtert die Wirkung um etwa den Faktor fünf (**12a/b**, $n = 6$). Dennoch bringt eine Nitrofunktion in Position 3 (**12a**) keine signifikanten Vorteile gegenüber der unsubstituierten Verbindung **MM4b**. Weiterhin scheint eine asymmetrische Methylierung der lateralen Propylketten von Vorteil zu sein (**MM3f** vs. **MM4b**). Interessanterweise liegt die Aktivität von **MM3f** und **MM4b** eine Zehnerpotenz über der des unsubstituierten Pendants **10d**. Solche Beobachtungen erlauben die Spekulation, dass diese Verbindungen einen spezifischen Wirkmechanismus aufweisen.

Ähnlich zu den Trypanosomen zeigt sich auch das „halbe“ Naphthalimid **JS08** mit Bromhexyl-Kette am quartären Stickstoff wirksam gegenüber Plasmodien. Allerdings liegt die Aktivität der wirksamsten Verbindungen (**10f** und **g**) immer noch eine Zehnerpotenz über **JS08**. Zusätzlich zu diesen Ergebnissen sind bei allen getesteten Verbindungen keine relevanten Unterschiede in der Aktivität zwischen den verschiedenen Plasmodien-Stämmen erkennbar, was daraufhin deutet, dass der Wirkmechanismus von dem des Chloroquins verschieden ist.

Ferner untersuchte die Arbeitsgruppe von Gabriele Pradel die Verbindungen **12a** und **MM3f** auf mögliche morphologische Veränderungen in den Parasiten. Die Organismen wurden 72 h inkubiert und anschließend elektronenmikroskopisch untersucht. So zeigten sich intrazelluläre Membranwirbel, die auf eine gestörte Membranbiosynthese hindeuten. Vergleichbare Struktu-

ren konnten in den Kontrollgruppen (unbehandelt und DMSO-behandelt) nicht beobachtet werden.^[159]

3.3 Zytotoxizität

Im Rahmen der Suche nach neuen, potenziellen Wirkstoffen wurden die synthetisierten Verbindungen auch auf ihre Zytotoxizität getestet. Hierzu verwendet wurde die murine Makrophagen-Zelllinie J774.1. Die Untersuchungen wurden nach der Methode von Ahmed *et al* durchgeführt.^[160] Die Ergebnisse finden sich im nachfolgenden Abschnitt in den Tabellen 16-20 als IC₅₀-Werte.

3.4 MHK-Tests

Die minimale Hemm-Konzentration beschreibt diejenige Konzentration, bei der eine Vermehrung eines Mikroorganismus nicht mehr beobachtet werden kann. Die MHK ist für folgende Organismen bestimmt worden:

Grampositive Bakterien

- *Staphylococcus aureus*
- *Staphylococcus epidermidis*
- *Enterococcus faekalis*
- *Enterococcus faecium*

Gramnegative Bakterien

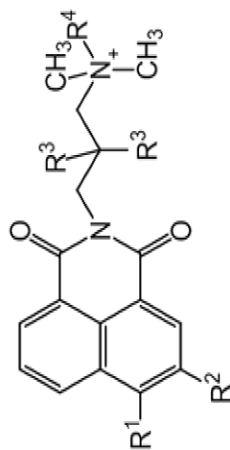
- *Escherichia coli*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Yersinia pseudotuberculosis*
- *Yersinia pestis*

Weiterhin wurde auch auf eine Inhibition der Biofilmbildung getestet. Biofilme sind dünne Schleimschichten, in denen die Bakterien eingebettet sich vermehren können. Die klinische Relevanz dieser Biofilme wird weitestgehend unterschätzt, entziehen sich doch mehr als 60 % der Erreger bakterieller Infektionskrankheiten durch Biofilme dem Immunsystem. Infolgedessen ist eine Hemmung der Biofilmbildung eine wünschenswerte Eigenschaft von antimikrobiellen Substanzen. Eine Übersicht über die Testungsergebnisse bieten die folgenden Tabellen.

Der tabellierte Wert der Biofilminhibition gibt diejenige Konzentration wieder, ab der keine Inhibition mehr beobachtet werden konnte (x – überhaupt keine Biofilminhibition).

Die Maximalkonzentration, bis zu der eine Aktivitätsbestimmung durchgeführt wurde, wurde im Verlauf dieser Arbeit aufgrund von Löslichkeitsproblemen mehrfach herabgesetzt. Daher variieren in den folgenden Tabellen die Maximalwerte für die antibakterielle Wirkung.

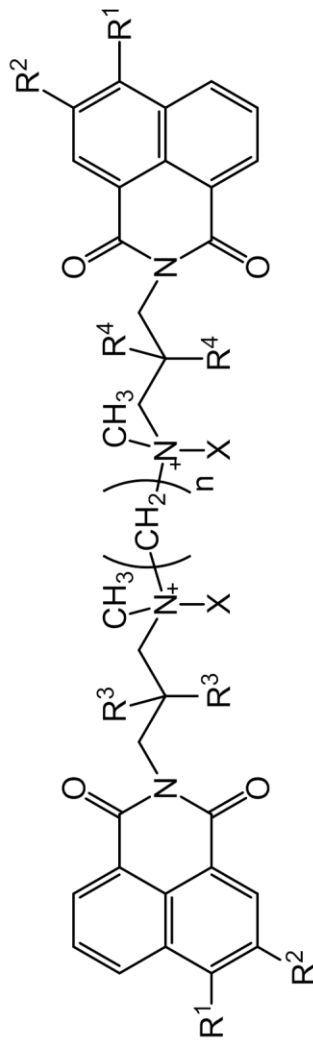
Tabelle 16 Tertiäre und monoquartäre Naphthalimide



MHK [μ M] für grampositive Bakterien MHK [μ M] für gramnegative Bakterien

	R^1	R^2	R^3	R^4	<i>S. aur.</i>	<i>S. epid.</i>	<i>E. faec.</i>	<i>E. faec.</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeru.</i>	<i>Y. pseu.</i>	<i>Y. pest.</i>	<i>Bioflm.</i>	<i>Cytx.</i>
6b	H	H	CH ₃	-	160	160	160	160	160	160	160	160	x	30
6c	H	NO ₂	H	-	160	5	n.b.	160	160	160	n.b.	n.b.	80	32
6d	NO ₂	H	H	-	10	5	n.b.	80	160	160	n.b.	n.b.	20	32
6e	H	NO ₂	CH ₃	-	160	40	160	160	160	160	160	160	40	31
6f	NO ₂	H	CH ₃	-	40	40	160	160	160	160	160	160	40	3.1
9a	H	NO ₂	H	CH ₃	40	40	40	40	40	40	40	40	40	100
9b	NO ₂	H	H	CH ₃	40	40	40	40	40	40	40	40	40	100
MM7a	H	H	CH ₃	C ₃ H ₇	160	160	n.b.	160	160	160	n.b.	n.b.	20	100
JS08	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₆ Br	40	40	n.b.	160	160	160	n.b.	n.b.	5	100

Tabelle 17 Symmetrische bisquartäre Bisnaphthalimid-Derivate

X = CH₃MHK [μ M] für grampositive Bakterien MHK [μ M] für gramnegative Bakterien

	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	<i>S. aur.</i>	<i>S. epid.</i>	<i>E. faec.</i>	<i>E. faec.</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeru.</i>	<i>Y. pseu.</i>	<i>Y. pest.</i>	<i>Bioflm.</i>	<i>Cytx.</i>
10a	3	H	H	H	H	5	1,25	40	40	40	40	40	40	2,5	100
10b	4	H	H	H	H	2,5	1,25	40	40	40	40	40	40	2,5	100
10c	5	H	H	H	H	20	40	40	40	40	40	40	40	x	100
10d	6	H	H	H	H	20	20	160	160	160	160	160	160	80	100
10e	7	H	H	H	H	20	20	40	40	40	40	40	40	x	100
10f	8	H	H	H	H	20	20	40	40	40	40	40	40	20	100
10g	9	H	H	H	H	10	10	40	40	40	40	40	40	10	100
10h	10	H	H	H	H	10	10	40	40	40	40	40	40	10	100
10i	11	H	H	H	H	5	5	20	20	40	40	40	40	5	100
10k	12	H	H	H	H	2,5	2,5	10	10	40	40	40	40	5	100
10l	14	H	H	H	H	1,25	0,63	5	2,5	5	40	10	20	n.b.	100

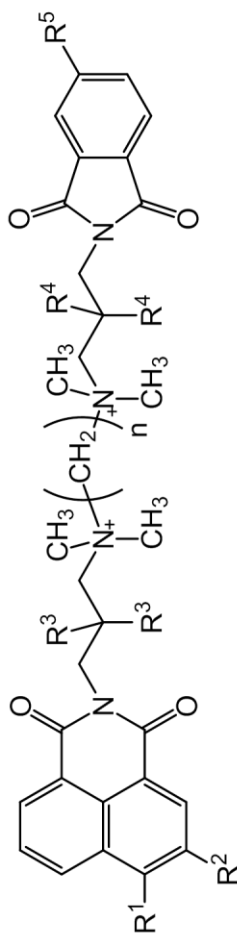
Tabelle 18 Symmetrische bisquartäre Bisnaphthalimid-Derivate (Fortsetzung)

	MHK [μ M] für grampositive Bakterien				MHK [μ M] für gramnegative Bakterien									
n	R¹	R²	R³	R⁴	S. aur.	S. epid.	E. faec.	E. faec.	E. coli	P. aeru.	Y. pseu.	Y. pest.	Bioflm.	Cytx
11a	H	H	CH ₃	CH ₃	5	5	10	10	40	40	40	40	10	100
11b	H	H	CH ₃	CH ₃	1,25	1,25	5	5	20	40	40	40	0,63	100
12a	H	NO ₂	CH ₃	CH ₃	1,25	3,7	n.b.	n.b.	160	160	n.b.	n.b.	0,31	100
12b	NO ₂	H	CH ₃	CH ₃	20	10	n.b.	n.b.	160	160	n.b.	n.b.	10	100
12c	H	NO ₂	H	H	2,5	10	10	20	20	40	40	40	2,5	100
12d	H	NO ₂	H	H	1,25	1,25	5	5	40	40	10	10	5	100
13a	H	NH ₂	CH ₃	CH ₃	80	160	n.b.	n.b.	160	160	n.b.	n.b.	40	100
13b	NH ₂	H	CH ₃	CH ₃	160	40	160	80	160	160	160	160	80	100
MM3f	H	H	CH ₃	H	13	20	n.b.	n.b.	160	160	n.b.	n.b.	20	100
MM4b	H	H	CH ₃	CH ₃	20	10	n.b.	n.b.	160	160	n.b.	n.b.	10	100

X = H

MM8a	H	H	H	H	160	160	n.b.	n.b.	160	160	n.b.	n.b.	40	100
-------------	---	---	---	---	-----	-----	------	------	-----	-----	------	------	----	-----

Tabelle 19 Bisquartäre Phthalimid-Naphthalimid-Hybridderivate



MHK [μM] für grampositive Bakterien MHK [μM] für gramnegative Bakterien

n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	<i>S. aur.</i>	<i>S. epid.</i>	<i>E. faec.</i>	<i>E. faec.</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeru.</i>	<i>Y. pseu.</i>	<i>Y. pest.</i>	<i>Bioflm.</i>	<i>Cytx.</i>
MM3a	6	H	H	CH ₃	H	160	160	n.b.	n.b.	160	160	n.b.	n.b.	x	100
MM3c	6	H	H	CH ₃	CH ₃	80	80	n.b.	n.b.	160	160	n.b.	n.b.	x	100
MM3j	6	H	NH ₂	CH ₃	H	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	100
MM3I	6	H	NO ₂	CH ₃	H	160	160	n.b.	n.b.	160	160	n.b.	n.b.	x	100
MM6	6	H	H	H	CH ₃	160	160	n.b.	n.b.	160	160	n.b.	n.b.	x	100

Zytotoxizität:

Die tertiären Naphthalimid-Vorstufen **6b–f** und das tertiäre Bisnaphthalimid **MM8a** weisen eine mittlere bis deutliche Zytotoxizität bis in den einstelligen mikromolaren Bereich auf (**6f**; 3,1 μM). Anhand der Daten lässt sich leicht erkennen, dass keine der getesteten mono- bzw. bisquartären Verbindungen eine Zytotoxizität niedriger als 100 μM aufweist. Durch den Vergleich mit den nichtquartären Verbindungen wird offensichtlich, dass die Zytotoxizität vom Substitutionsgrad des Stickstoffs abhängt und verschwindet, sobald dieser quartärnisiert wird. Auch scheint die Aktivität über einen anderen Mechanismus vermittelt zu werden als die Zytotoxizität. So weisen die zytotoxischen Vorstufen **6c/d** eine Aktivität gegen *S. epidermidis* von 5 μM auf. Das bis zu zehnfach toxischere Derivat **6f** besitzt hingegen keine Wirkung.

Antibakterielle Aktivität:

Von den hier getesteten Verbindungen besitzen zwölf Substanzen (**6c**, **6d**, **10a** und **b**, **10i–l**, **11a** und **b**, **12a**, **c** und **d**) eine Wirksamkeit im einstelligen mikromolaren Bereich. Die anderen Verbindungen sind hingegen kaum bis gar nicht antibakteriell wirksam. Im direkten Vergleich lässt sich allerdings eine tendenziell höhere Empfindlichkeit von grampositiven gegenüber gramnegativen Bakterien erkennen, ausgenommen die Verbindungen **10l** und **12d**, die als einzige auch eine Aktivität gegen *E. coli* besitzen (5 μM). Innerhalb der Gruppe der grampositiven Bakterien sind die getesteten Staphylococccen-Arten stets empfindlicher als die Enterococccen. Ferner stellt *S. aureus*, bis auf drei Ausnahmen (**10a**, **b** und **l**), gegenüber *S. epidermidis* den empfindlichsten Organismus dar.

Aufgrund der besseren Vergleichbarkeit beschränken sich im Folgenden alle Schlussfolgerungen auf *S. aureus*. Die Beobachtung der erhöhten Empfindlichkeit der grampositiven Bakterien steht im Einklang mit den Erkenntnissen über andere QAVs, die antibakteriell wirksam sind (siehe 1.5.2, Seite 25). Dies wird den Unterschieden im Aufbau der Bakterienzellwand zugeschrieben. Gramnegative Bakterien besitzen eine zusätzliche äußere Membran, die folglich erst überwunden werden muss, um mit der inneren Membran bzw. intrazellulären Strukturen interagieren zu können. Weiterhin ist eine ähnliche, positive Korrelation zwischen der Kettenlänge und der Aktivität gegen *S. aureus* zu beobachten, wie sie schon für Dequaliniumderivate beschrieben worden ist (siehe auch 1.5.1). Abbildung 97 verdeutlicht diese Korrelation für die homologe Reihe der unsubstituierten bisquartären Bisnaphthalimide **10a–l**. Interessanterweise sind auch die beiden kurz-kettigen Verbindungen **10a** und **b** ($n = 3$ bzw. 4) wirk-

sam. Durch Verlängerung der Methylen-Kette um nur eine Einheit (von 4 auf 5) bricht allerdings die Aktivität um fast eine Zehner-Potenz ein. Mit zunehmender Kettenlänge steigt sie dann aber kontinuierlich an (bis 1,25 μM für $n = 14$). Ob mit 14 Methylen-Einheiten ein Maximum erreicht wird oder eine weitere Steigerung der Aktivität möglich ist, kann an dieser Stelle nicht abschließend beantwortet werden.

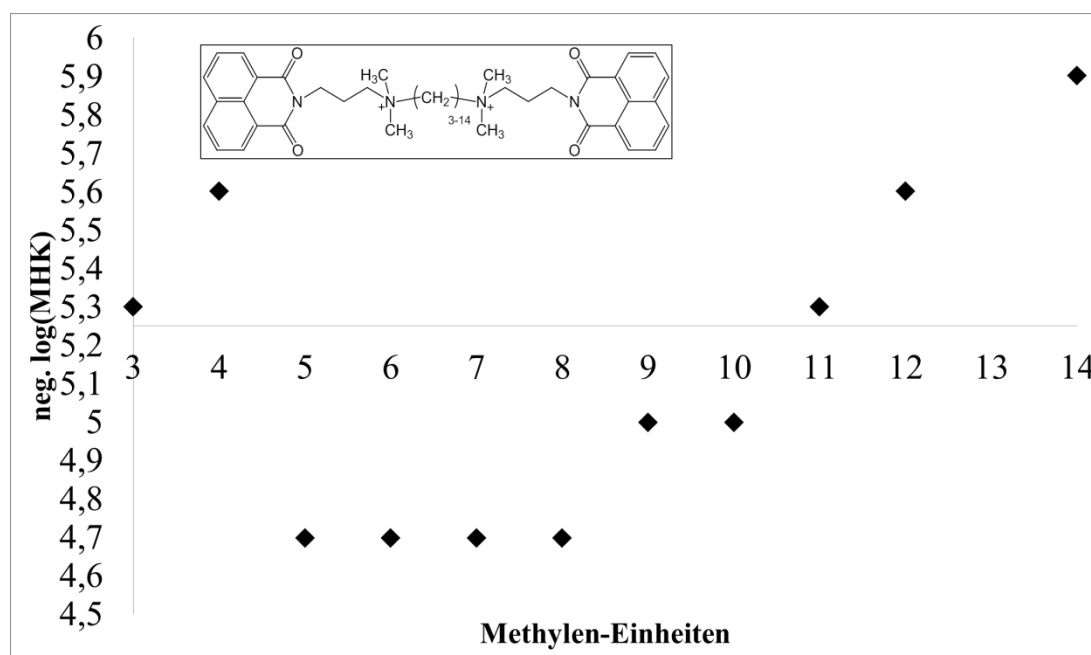


Abbildung 97 Korrelation der Kettenlänge des Alkyl-Spacers mit der Aktivität gegen *S. aureus*

Durch den Vergleich der Methonium-Derivate **16a–g** mit den entsprechenden Bisnaphthalimiden **10a–l** wird erkennbar, dass die lateralen Naphthalimid-Reste für die Wirkung essenziell sind, da die Methonium-Derivate alle inaktiv sind. Ferner ist eine symmetrische Anordnung der beiden Naphthalimid-Reste für die Wirkung notwendig. Dies wird deutlich durch den Vergleich mit unsymmetrischen Naphthal-Phthal-Imid-Derivaten (**MM3x** und **MM6**) bzw. dem Naphthalimid-Chinolon-Hybrid **15** (Struktur nicht tabelliert, MHK für alle Organismen $>40 \mu\text{M}$).

Eine aromatische Nitrofunktion in Position 3 am Naphthalimid-Grundgerüst hat einen deutlich positiven Einfluss auf die Wirksamkeit. Gegenüber der Position 4 erhöht sie die Aktivität sechzehnfach (**12a** vs. **12b**). Interessant ist auch der Vergleich von substituierten und unsubstituierten ketten-gleichlangen Derivaten. So steigt die Aktivität bei neun Methyleinheiten vierfach (**10g** vs. **12c**) und bei zwölf Methyleinheiten nur noch doppelt an (**10k** vs. **12d**).

Somit nimmt der Einfluss der Nitrofunktion auf die Aktivität mit zunehmender Kettenlänge ab. Der Einfluss der Methylierung der lateralen Propylketten ist nur gering. (**10d** vs. **MM4b**).

Verbindung **12a** (MT02) vereint mit mittlerer Kettenlänge die genannten Eigenschaften und zeichnet sich daher durch eine starke Wirkung (MHK 1,25 μM) gegen *S. aureus* aus. Der Kooperationspartner T. Menzel (AK Ohlsen) konnte durch Microarray- und Radiolabeling-Experimente zeigen, dass **12a** an DNA bindet und die Replikation inhibiert. Eine Transkriptom-Analyse zeigte die verstärkte Expression von Genen, welche mit dem DNA-Metabolismus, der DNA-Replikation und der SOS-Antwort der Zellen assoziiert sind. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse stellt die DNA ein molekulares Target für die Verbindung **12a** dar.^[55, 161] Ferne bestimmte T. Menzel die MHK-Werte an verschiedenen *S. aureus*-Stämmen. Der empfindlichste hierbei war USA300, ein methicillinresistenter *Staphylococcus aureus*-Stamm, mit einer MHK von 0,31 $\mu\text{g/ml}$.^[162]

4 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit, die im Rahmen des SFB 630 „Erkennung, Gewinnung und funktionale Analyse von Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten“ erstellt worden ist, beschäftigt sich mit der Entwicklung und Synthese der bisquartären Bisnaphthalimide und deren antimikrobiellen Eigenschaften, speziell gegen Erreger tropischer Infektionskrankheiten, wie Plasmodien und Trypanosomen aber auch Bakterien wie *Staphylococcus aureus*.

Erste Testungen einer kleinen Bibliothek verschiedener mono- und bisquartärer Phthal- und Naphthalimide im SFB 630 offenbarten deren antimikrobielles Potenzial. Daher war es das Hauptziel dieser Arbeit, durch systematische Variation der verschiedenen Strukturbestandteile diese Bibliothek zu erweitern. Dazu mussten zuerst die entsprechenden Naphthalin-1,8-dicarbonsäure-Anhydride hergestellt werden. Im nächsten Schritt wurden diese mit einem *N,N*-Dimethylaminopropylamin-Derivat zum Imid kondensiert und abschließend mit einem Alkyl-Linker zur bisquartären Verbindung alkyliert. So konnte die Bibliothek um 25 Verbindungen erweitert werden. Dabei umfassten die Variationen die Alkylkettenlänge zwischen den quartären Stickstoffen mit 3–14 Methylen-Einheiten, das aromatische Substitutionsmuster mit Amino- bzw. Nitrogruppen und symmetrische, wie asymmetrische Bisnaphthalimide. Durch anschließende antimikrobielle Testung und qualitativen Vergleich der ermittelten IC₅₀-Werte konnten verschiedene strukturelle Merkmale der Bisnaphthalimide identifiziert werden, die einen positiven Einfluss auf die Aktivität gegen den untersuchten Mikroorganismus haben.

Die nach der Methode von Makler *et al.*^[157-158] an *Plasmodium falciparum* ermittelten Aktivitäten zeigten dabei kaum Unterschiede zwischen chloroquin-sensitiven und chloroquin-resistenten Stämmen, was auf Unterschiede im Wirkmechanismus hindeutet. Die zusammengefassten Struktur-Wirkungsbeziehungen gegen *Plasmodium falciparum* zeigt Abbildung 98.

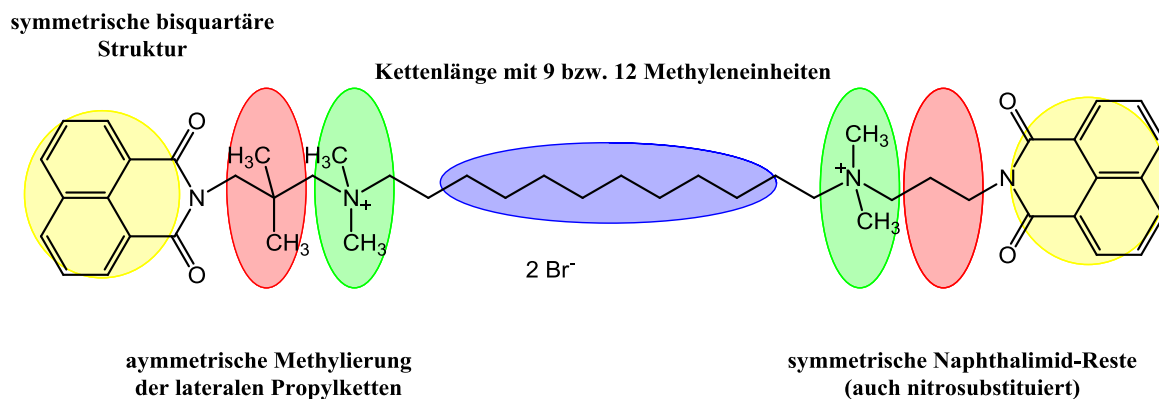


Abbildung 98 Qualitative Struktur-Wirkungsbeziehungen gegen *P. falciparum*

Ferner wurden die Verbindungen dieser Arbeit auch auf ihre Wirksamkeit gegen *Trypanosoma brucei brucei* getestet. Die Testungen an dieser nicht humanpathogenen Art wurden nach dem literaturbekannten AlamarBlue-Assay, beschrieben von Rätz *et al.*^[155] durchgeführt. Hierbei konnten die bisquartären Bisnaphthalimide als potente Wirkstoffe gegen Trypanosomen identifiziert werden. Durch den Vergleich der einzelnen Verbindungen untereinander ergeben sich zusammenfassend die qualitativen Struktur-Wirkungsbeziehungen gegen *T. brucei brucei* wie in Abbildung 99 dargestellt.

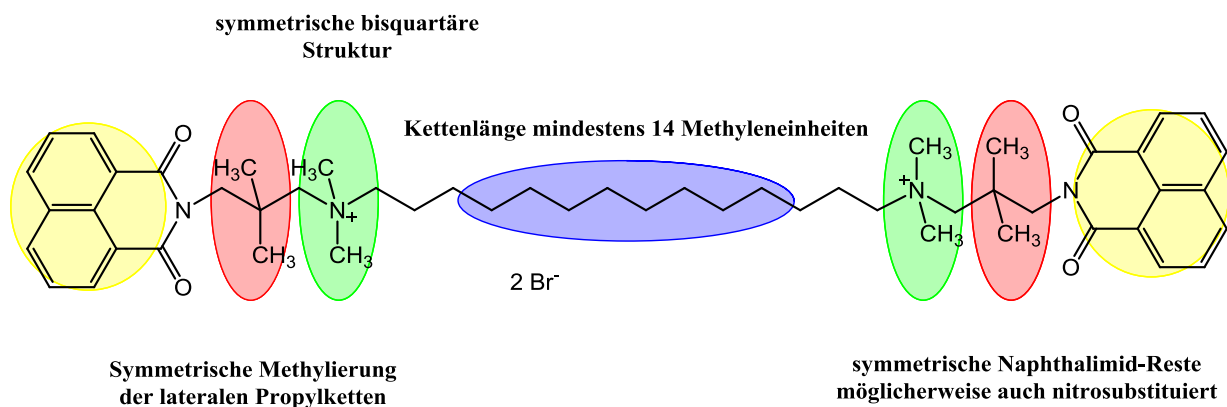


Abbildung 99 Abgeleitete Struktur-Wirkungsbeziehungen gegen *T. brucei brucei*

Neben Trypanosomen und Plasmodien wurden im Rahmen dieser Arbeit sämtliche Verbindungen auch gegen verschiedene grampositive wie gramnegative Bakterien getestet. Dabei konnte vor allem eine Verbindung mit ausgezeichneter Wirksamkeit gegen verschiedene *Staphylococcus aureus*-Stämme identifiziert werden (siehe Abbildung 100). Verbindung **12a** (MT02) weist dabei auch eine hohe Aktivität gegen einen MRSA-Stamm (USA300) auf.

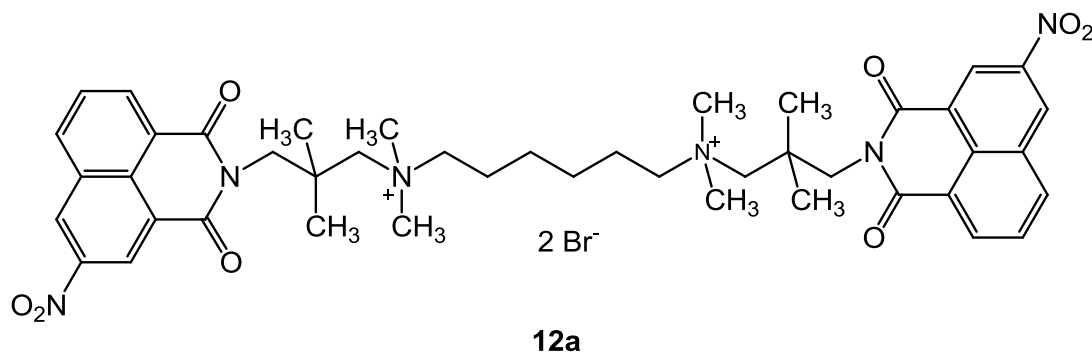


Abbildung 100 Strukturformel von Verbindung 12a (MT02)

Der Kooperationspartner T. Menzel (AK Ohlsen) untersuchte daraufhin die Wirkung gegen *S. aureus* genauer und konnte durch Microarray- und Radiolabeling-Experimente zeigen, dass diese Verbindung an die DNA bindet und deren Replikation inhibiert. Ferner konnte durch eine Transkriptom-Analyse gezeigt werden, dass verstärkt Gene exprimiert werden, die mit dem DNA-Metabolismus, der DNA-Replikation und der SOS-Antwort der Zellen assoziiert sind. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse stellt die DNA ein molekulares Target für die Verbindung **12a** dar.

Die weiteren Ziele dieser Arbeit waren die Synthese von sekundären oder tertiären Bisnaphthalimiden und die Funktionalisierung des Grundgerüsts zu Kopplung mit Biotin oder einem Fluoreszenzfarbstoff. Trotz vielfältiger Synthesen gelang es jedoch nicht, eine der gewünschten Verbindungen zu erhalten.

5 Summary

The present work focuses on the design and synthesis of bisquaternary bisnaphthalimides and their antimicrobial properties, esp. against causative agents of tropical infectious diseases like Plasmodia or Trypanosoma but also bacteria like *Staphylococcus aureus*. The work was supported by the SFB 630 "Recognition, Preparation and functional Analysis of Agents against Infectious Diseases".

First tests of a small compound library, consisting of several mono- and bisquaternary phthal- and naphthalimides, revealed their antimicrobial potential. Hence, it was the primary purpose of this work to broaden this library through systematical structural variations. Therefore the corresponding naphthalic anhydrides had to be synthesized. In the next step the anhydrides were condensed to the corresponding imide by reaction with an *N,N*-dimethylaminopropylamine derivative. The obtained naphthaimides were finally alkylated by means of α,ω -dihaloalkane to give the bisquaternary compound. The so achieved variations included the length of the alkyl-chain linker (C₃–C₁₄), the aromatic substitution pattern (nitro- and amino groups) and, symmetrical as well as unsymmetrical bisnaphthalimides. Subsequently, these compounds were tested against the aforementioned microorganisms. By comparing of the determined IC₅₀-values several structural characteristics could be identified which are important to the antimicrobial activity.

The activities against *Plasmodium falciparum* were determined by the method of Makler *et al.*^[157-158] Both chloroquine-sensitive and chloroquine-resistant strains are equally susceptible indicating a different mechanism of action of chloroquine and the compounds tested here. The qualitative structure-activity relationships for *Plasmodium falciparum* are summarized in Figure 101.

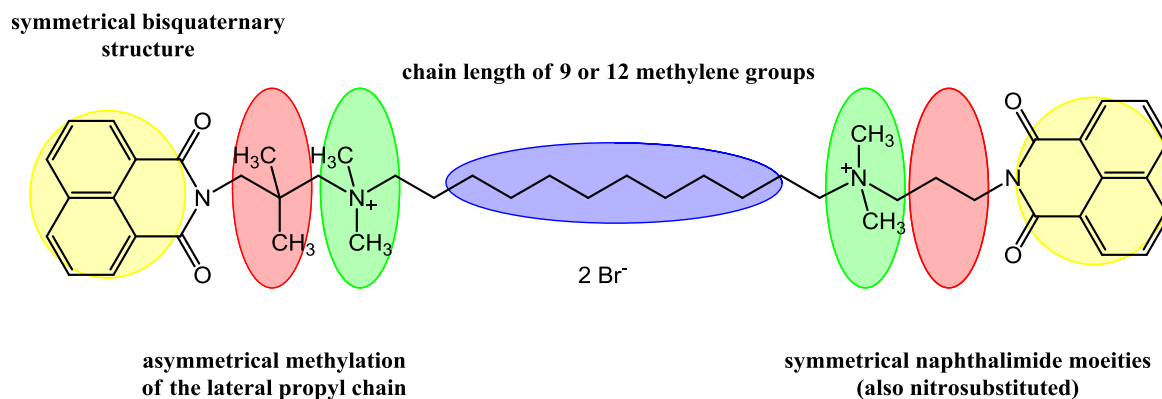


Figure 101 Qualitative structure-activity relationships against *P. falciparum*

The compound library was also tested for activity against *Trypanosoma brucei brucei*. The AlamarBlue-assay was carried out in accordance to R  z *et al.*^[155] The bisquaternary bisnaphthalimides were identified to be potent active compounds against trypanosoma. The qualitative structure-activity relationships against *T. brucei brucei* are given in summary in Figure 102.

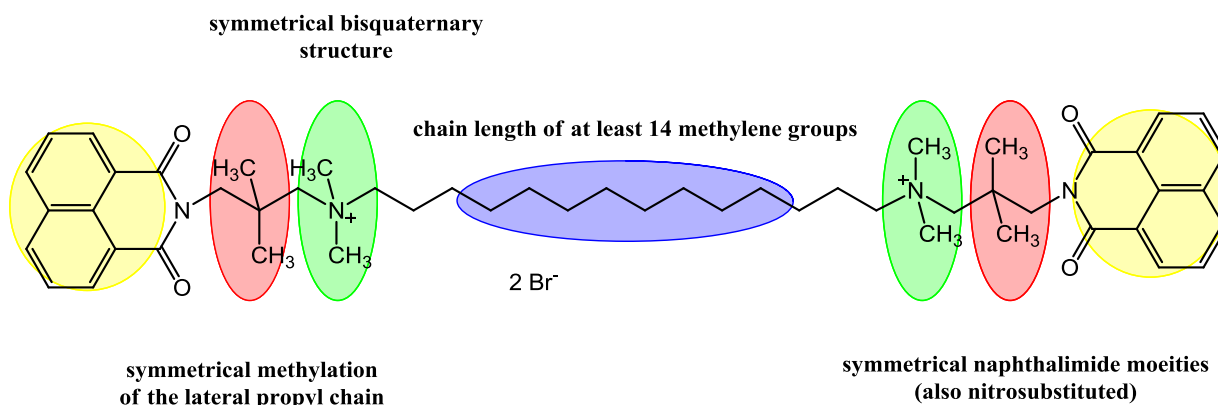


Figure 102 Qualitative structure-activity relationships against *T. brucei brucei*

Besides trypanosoma and plasmodia all compounds of this work have also been tested against a variety of Gram-positive and Gram-negative bacteria. Especially one compound could be identified to have excellent activity against several strains of *Staphylococcus aureus*. (see Figure 103). Additionally, compound **12a** (MT02) also features high activity against a MRSA-strain (USA300).

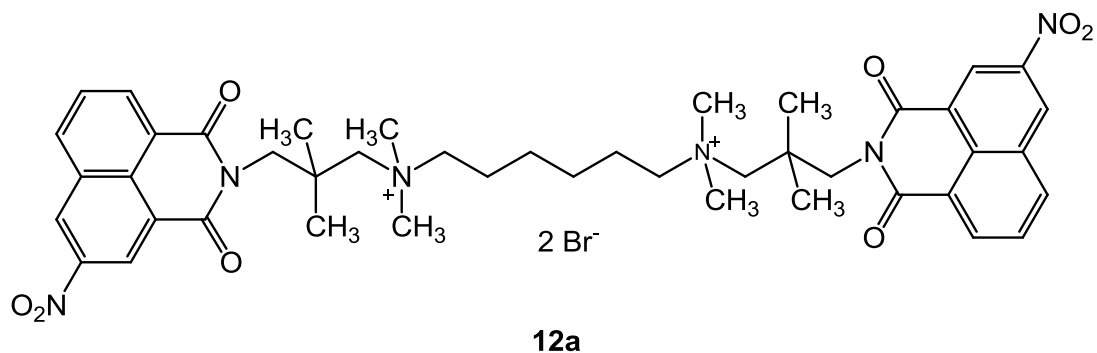


Figure 103 Structural formula of compound **12a** (MT02)

The cooperation partner T. Menzel (working group Ohlsen) investigated the mode of action of *S. aureus* in detail. He was able to show by means of microarray and radiolabeling experiments that **12a** binds to DNA and inhibits the replication. Furthermore, transcriptome analysis revealed an increased expression of genes associated with the DNA metabolism, DNA replication and, SOS response. On the basis of this understanding the DNA represents a molecular target of compound **12a**.

Additional purposes of this work included the synthesis of secondary or tertiary bisnaphthalimides and the functionalization of the naphthalimide scaffold in order to couple it with biotin or a fluorescence dye. Despite of manifold synthesis attempts this has not been achieved yet.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Angaben

6.1.1 Verwendete Geräte

Schmelzpunkte: Schmelzpunktapparatur MPD350:BM
Firma Sanyo Gallenkamp BV, Niederlande
Alle angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

IR-Spektren: FT/IR-6100 Fourier Transformation Infrared Spectrometer
Firma Jasco GmbH, Gross-Umstadt, Deutschland
Alle Spektren wurden mit einer Diamant-ATR-Einheit aufgenommen.

^1H -NMR-Spektren: Bruker Kernresonanzspektrometer AV 400 (400,132 MHz)
Firma Bruker BioSpin GmbH, Rheinstetten, Deutschland
Als interner Standard wurden die Mittelpunkte der Signale des nicht deuterierten Anteils des Lösungsmittels verwendet (CDCl_3 : 7,26 ppm; DMSO-d_6 : 2,50 ppm; CD_2Cl_2 : 5,32 ppm; MeOD: 3,31 ppm)

^{13}C -NMR-Spektren: Bruker Kernresonanzspektrometer AV 400 (100,613 MHz)
Firma Bruker BioSpin GmbH, Rheinstetten, Deutschland
Als interner Standard wurden die Mittelpunkte der Signale des nicht deuterierten Anteils des Lösungsmittels verwendet (CDCl_3 : 77,16 ppm; DMSO-d_6 : 39,52 ppm; CD_2Cl_2 : 53,8 ppm; MeOD: 49,0 ppm)

Zur Beschreibung der ^1H -NMR-Spektren wurden folgende Abkürzungen verwendet:

H_{arom} – aromatisches Proton, s – Singulett, d – Dublett, dd – Dublett vom Dublett, t – Triplett, q – Quartett, quin – Quintett, m – Multiplett, br – breites Signal.

Zur Beschreibung der ^{13}C -NMR-Spektren wurden folgende Abkürzungen verwendet:

CH_{arom} – Aromatenkohlenstoff, C_{arom} – quartärer Aromatenkohlenstoff, $\text{C}=\text{O}$ – Carbonylkohlenstoff.

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

Mikrowelle: MLS Ethos 1600 Mikrowellensystem
START rotaPREP Mikrowellensystem
MLS Mikrowellenlaborsysteme GmbH, Leutkirch, Deutschland

Ethos System: Alle Reaktionen im offenen System wurden im Dreihalskolben durchgeführt. Alle Reaktionen im geschlossenen System wurden in einem Überdruckreaktionsgefäß (im Folgenden nur Bombenrohr genannt) aus PTFE (3 cm Innendurchmesser, 18 cm Länge) ummantelt mit PEEK durchgeführt. Hydrierungen wurden in einem Bombenrohr aus PTFE (4 cm Innendurchmesser, 25,5 cm Länge) ummantelt mit PEEK durchgeführt

rotaPREP System: Alle offenen Reaktionen wurden in einem Reaktionsrohr aus Duran[®]-Glas (5 cm Innendurchmesser, 25 cm Länge) durchgeführt. Alle geschlossenen Reaktionen wurden in den gleichen Bombenrohren wie oben beschrieben durchgeführt.

Zu Steigerung der Absorption von Mikrowellenstrahlung in apolaren Lösungsmitteln wurden Weflon-Scheiben (PTFE mit 10 % Graphit) oder grobkörniges Siliciumcarbid zugegeben.

6.1.2 Chromatographie

Dünnschichtchromatographie

DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 F₂₅₄, Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland
DC-Fertigplatten SIL 625 UV₂₅₄, Fa. Macherey-Nagel, Düren, Deutschland
DC-Fertigplatten ALOX-25 UV₂₅₄, Fa. Macherey-Nagel, Düren, Deutschland

Säulenchromatographie

Kieselgel 60, 0,063-0,2 mm (70-320 mesh), Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland

6.1.3 Chemikalien und Lösungsmittel

Die kommerziell verfügbaren Chemikalien und Lösungsmittel wurden von folgenden Firmen bezogen:

Acros Organics, Thermo Fisher Scientific, Geel, Belgien
VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland
Sigma-Aldrich, Chemie GmbH, München, Deutschland

Wasserfreie Lösungsmittel wurden wie folgt hergestellt:

Acetonitril	Destillation über zuerst NaH, danach P ₄ O ₁₀
THF	Über KOH vorgetrocknet, Destillation über Na/K-Legierung
Diethylether	Analog THF
1,4-Dioxan	Analog THF
Methanol	Destillation über Magnesiumspänen
DMF	Destillation über P ₄ O ₁₀ bei 50 mbar

6.1.4 Abkürzungen

bp	Siedepunkt
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
EE	Essigsäureethylester
Et ₂ O	Diethylether
EtOH	Ethanol
KG	Kieselgel
MeOH	Methanol
mp	Schmelzpunkt
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PE	Petrolether 40–60
THF	Tetrahydrofuran
i. Vak.	im Vakuum
org.	organisch
RT	Raumtemperatur
wässr.	wässrig
konz.	konzentriert
Tr.	Tropfen

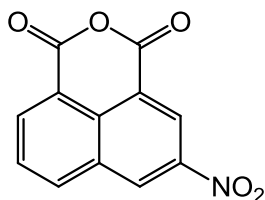
Anmerkung:

Die im folgenden Kapitel beschriebenen Synthesevorschriften sind größtenteils nicht der Literatur entnommen worden. Andernfalls sind sie als literaturbekannt explizit gekennzeichnet!

6.2 Synthesevorschriften und analytische Daten

6.2.1 Synthese der Naphthalimid-Vorstufen

6.2.1.1 Synthese von 3-Nitronaphthalin-1,8-dicarbonsäureanhydrid **1**



1

30 g (151 mmol) Naphthalin-1,8-dicarbonsäureanhydrid werden in 250 ml konzentrierter H_2SO_4 gelöst und im Eisbad auf 4°C abgekühlt. Eine äquimolare Menge an konzentrierter HNO_3 wird über 1 h so zugetropft, dass die Temperatur nicht über 10°C ansteigt. Nach Beendigung der Zugabe wird die Mischung 12 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf 1 kg Eis gegossen und stehen gelassen bis das Eis geschmolzen ist. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit reichlich Wasser neutral gewaschen. Das Rohprodukt wird aus konzentrierter Essigsäure umkristallisiert und i. Vak. über gepulverter KOH getrocknet.

Summenformel: $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{NO}_5$

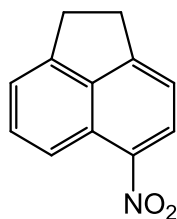
M_r : 243,2 g/mol

Aussehen: beiger Feststoff

Ausbeute: 29,38 g (80 %) [Lit.: 73 %]^[109]

Es handelt sich um eine bereits bekannte Verbindung. Die hier beschriebene Synthese sowie die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen denen in der Literatur publizierten Fakten.^[109, 163]

6.2.1.2 Synthese von 5-Nitro-Acenaphthen **2**



2

5,003 g (32,4 mmol) Acenaphthen werden unter leichtem Erwärmen in 50 ml Eisessig gelöst. Über eine Stunde werden 10 ml (145 mmol) konzentrierte HNO₃ zugetropft und die Mischung 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. Vak. über P₄O₁₀ getrocknet. Der vorgetrocknete Feststoff wird säulenchromatographisch gereinigt (KG, PE:EE 1:1, R_f = 0,67), die entsprechenden Fraktionen vereinigt, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der so erhaltene Feststoff i. Vak. über P₄O₁₀ getrocknet.

Summenformel: C₁₂H₉NO₂

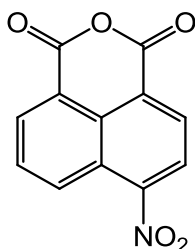
M_r: 199,2 g/mol

Aussehen: gelber Feststoff

Ausbeute: 5,17 g (80 %) [Lit.: 75 %]^[111]

Es handelt sich um eine bereits bekannte Verbindung. Die hier beschriebene Synthese sowie die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen denen in der Literatur publizierten Fakten.^[111]

6.2.1.3 Synthese von 4-Nitronaphthalin-1,8-dicarbonsäureanhydrid **3**



3

0,995 g (5 mmol) von Verbindung **2** werden in 70 ml Wasser suspendiert und 0,5 ml Aliquat 336, 1,68 g (20 mmol) NaHCO₃ und 3,16 g (20 mmol) KMnO₄ hinzugefügt. Die Mischung wird unter Rückfluss, 20 min bis zu Entfärbung des Permanganats erhitzt. Der schwarze Niederschlag wird heiß durch Celite 535 abfiltriert und der Rückstand zweimal mit 50 ml heißem Wasser gewaschen. Das Filtrat wird mit etwas konzentrierter H₂SO₄ angesäuert und 2 h auf Eis gekühlt. Der so erhaltene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen und i. Vak. über P₄O₁₀ getrocknet.

Summenformel: C₁₂H₅NO₅

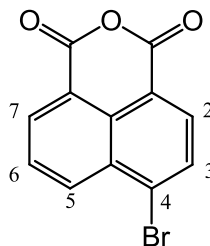
M_r: 243,2 g/mol

Aussehen: beiger Feststoff

Ausbeute: 0,63 g (52 %) [Lit.: 45 %]^[111]

Es handelt sich um eine bereits bekannte Verbindung. Die hier beschriebene Synthese sowie die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen denen in der Literatur publizierten Fakten.^[111]

6.2.1.4 Synthese von 4-Bromnaphthalin-1,8-dicarbonsäureanhydrid **4**



4

28 g (499 mmol) KOH werden in 120 ml Wasser gelöst, 20 g (499 mmol) Naphthalin-1,8-dicarbonsäureanhydrid zugegeben und die Mischung leicht erwärmt, bis alles gelöst ist. Auf Raumtemperatur abgekühlt werden nun über 2 h 16 ml (312 mmol) Brom zugetropft. Die Mischung wird auf 60 °C erwärmt und bei dieser Temperatur gerührt. Nach 24 h wird die Lösung im Eisbad abgekühlt, mit konzentrierter H₂SO₄ stark angesäuert und 30 min stehen gelassen. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert, mit reichlich Wasser neutral gewaschen, aus Essigsäure umkristallisiert und i. Vak. über gepulverter KOH getrocknet.

Summenformel: C₁₂H₅BrO₃

M_r: 277,1 g/mol

mp: 215 °C [Lit. 214-216 °C]^[112]

Aussehen: beigefarbener Feststoff

Ausbeute: 13,288 g (48 %)

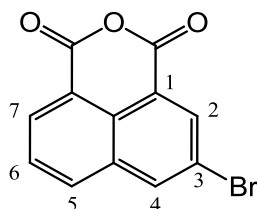
Es handelt sich um eine bereits bekannte Verbindung. Allerdings sind in der Literatur keine spektroskopischen Daten veröffentlicht worden.

IR [cm⁻¹] 772, 1016, 1223, 1298, 1332, 1401, 1569, 1587, 1727, 1769

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm, J [Hz]) 8.03 (1H, dd, J 7.5, J 8.3, **H6**_{arom}); 8.25 (1H, d, J 7.8, **H2**_{arom}); 8.35 (1H, d, J 7.8, **H3**_{arom}); 8.59 (2H, dd, J 7.5, J 8.3, **H5**_{arom}/**H7**_{arom})

^{13}C -NMR (CDCl_3 , δ ppm) 123.3 / 123.7 / 125.0 / 133.3 (C_{arom}); 125.1 (**C6**); 127.1 (**C3**); 128.3 (**C4**); 129.4 (**C2**); 130.0 / 130.7 (**C5/7**); 149.4 ($\text{C}=\text{O}$)

6.2.1.5 Synthese von 3-Bromnaphthalin-1,8-dicarbonsäureanhydrid **5**



5

1,176 g (5,93 mmol) Naphthalin-1,8-dicarbonsäureanhydrid werden in 100 ml konzentrierter H_2SO_4 gelöst und 0,925 g (2,966 mmol) Ag_2SO_4 zugegeben. Über eine Spritze werden 0,38 ml (6,1 mmol) Brom zugetropft und die Mischung auf 65 °C erwärmt. Nach 4 h wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt, der Silberbromid-Niederschlag abfiltriert und das Filtrat auf 500 g Eis gegossen. Der sich bildende Niederschlag wird abfiltriert, reichlich mit Wasser neutral gewaschen, aus Essigsäure umkristallisiert und i. Vak. über gepulverter KOH getrocknet.

Summenformel: $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{BrO}_3$

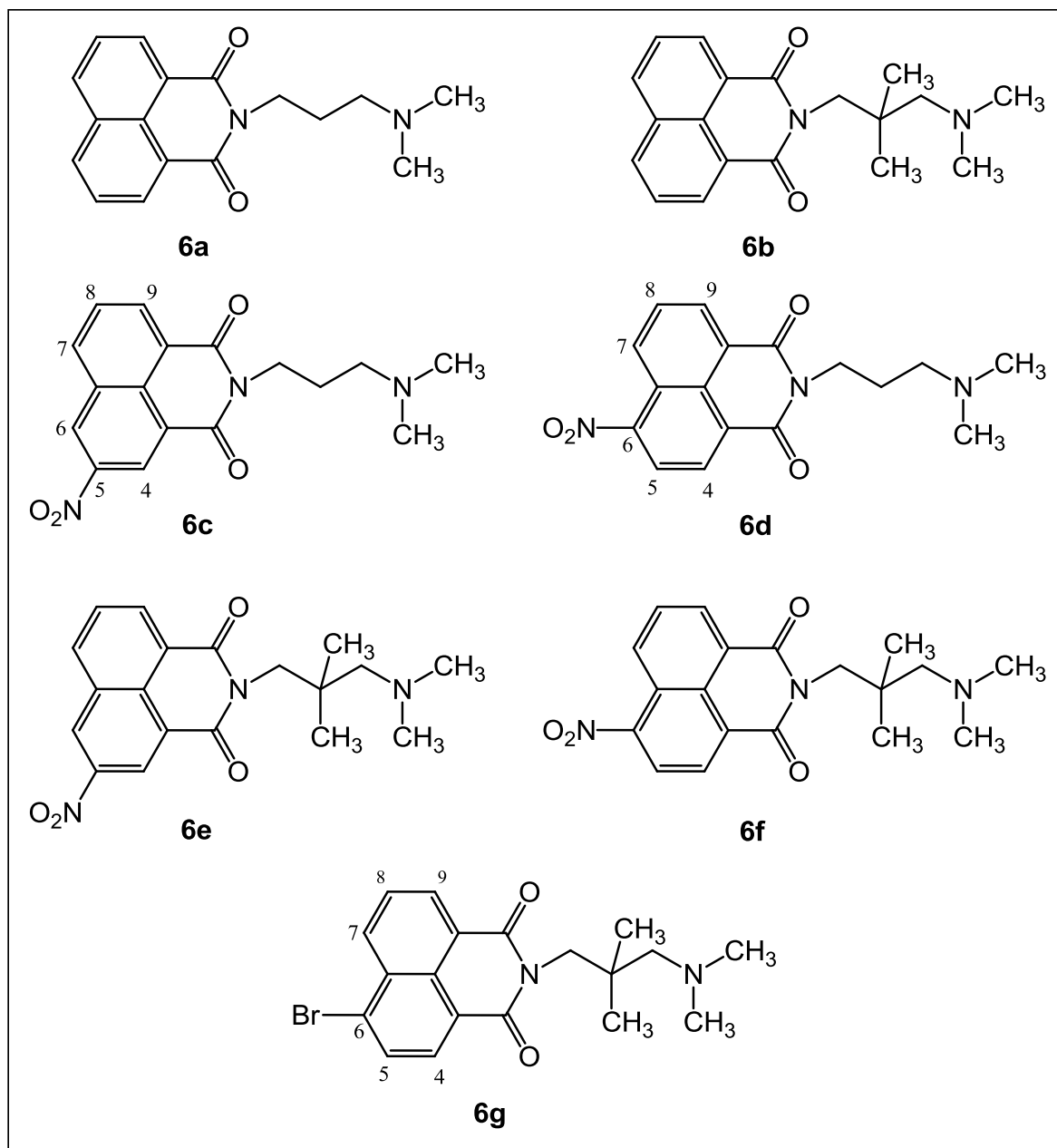
M_r : 277,1 g/mol

mp: 238-241 °C [Lit.: 246-252 °C^[113] bzw. 242-243 °C^[113, 164]]

Aussehen: hellbrauner Feststoff

Ausbeute: 1,15 g (70 %) [Lit.: 72 %]^[164]

Es handelt sich um eine bereits bekannte Verbindung. Die hier beschriebene Synthese^[113] sowie die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen denen in der Literatur publizierten Fakten.^[164]

6.2.2 Synthese der N^1 -[3-(N^3,N^3 -Dimethylamino)propyl]naphthalimid-Derivate 6a–g

20 mmol des entsprechenden 1,8-Naphthalsäureanhydrids und eine äquimolare Menge des jeweiligen N^1,N^1 -Dimethylpropan-1,3-diaminderivates werden in 200 ml abs. Toluol gelöst und mit einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach Zugabe von zwei Weflon-Scheiben wird die Mischung in der Mikrowelle mit Wasserabscheider am Rückfluss erhitzt (Aufheizrate 30°C/min, 700 W). Der Reaktionsfortschritt wird dünnschichtchromatographisch verfolgt (Alox, PE:EE 1:1, $R_f = 0,5-0,7$). Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 5 x 50 ml einer verdünnten, wässri-

gen NaHCO₃-Lösung (pH 10) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der erhaltene Feststoff wird aus Ethanol umkristallisiert und über P₄O₁₀ in Vakuum getrocknet.

Tabelle 21 Analytische Daten der Verbindungen **6a–g**

Verb.	Summenformel	M _r [g/mol]	mp [°C]	Aussehen	Reaktionszeit	Ausbeute
6a	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂	283,3	119	hellbraun	2,5 h	90 %
6b	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂	310,4	113	hellbraun	2,5 h	89 %
6c	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₄	327,3	121	braun	1 h	91 %
6d	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₄	327,3	119	braun	1,5 h	92 %
6e	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄	355,4	126	hellbraun	2 h	61 %
6f	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄	355,4	141	braun	2 h	91 %
6g	C ₁₉ H ₂₁ BrN ₂ O ₂	389,3	123	hellbraun	1 h	44 %

Die hier beschriebene Synthesevorschrift entspricht der Literatur.^[106]

Die Schmelzpunkte, Ausbeuten und spektroskopischen Daten der Verbindungen **6b**, **6e** und **6f** entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Werten.^[159]

Tabelle 22 IR-Daten der Verbindungen **6c**, **6d** und **6g**

Verb.	IR-Daten
6c	754, 787, 1078, 1233, 1328, 1533, 1595, 1661, 1705, 2783, 2944, 3080
6d	756, 787, 1062, 1229, 1341, 1530, 1623, 1654, 1705, 2771, 2953, 3103
6g	781, 1041, 1240, 1336, 1371, 1572, 1587, 1655, 1701, 2767, 2940

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm, J [Hz])

6c: 1.92 (2H, quin, *J* 7.4, N_{Imid}-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺); 2.25 (6H, s, N⁺(CH₃)₂); 2.45 (2H, t, *J* 7.4, N_{Imid}-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺); 4.26 (2H, t, *J* 7.4, N_{Imid}-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺); 7.94 (1H, dd, *J* 7.5, *J* 8.0, **H**_{8arom}); 8.42 (1H, dd, *J* 8.0, *J* 0.8, **H**_{9arom}); 8.77 (1H, dd, *J* 7.5, *J* 0.8, **H**_{7arom}); 9.12 (1H, d, *J* 2.2, **H**_{4arom}); 9.30 (1H, d, *J* 2.2, **H**_{6arom})

6d: 1.92 (2H, quin, *J* 7.4, N_{Imid}-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺); 2.25 (6H, s, N⁺(CH₃)₂); 2.43 (2H, t, *J* 7.4, N_{Imid}-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺); 4.25 (2H, t, *J* 7.4, N_{Imid}-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺); 7.96 (1H, dd, *J* 7.3, *J* 8.7, **H**_{8arom}); 8.39 (1H, d, *J* 7.8, **H**_{4arom}); 8.68 (1H, d, *J* 7.8, **H**_{5arom}); 8.73 (1H, d, *J* 7.3, **H**_{7arom}); 8.83 (1H, d, *J* 8.7, **H**_{9arom})

6g: 0.99 (6H, s, N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 2.37 (8H, br, N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺ und N⁺(CH₃)₂); 4.20 (2H, s, N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 7.84 (1H, dd, *J* 8.46, *J* 7.35, **H**_{8arom}); 8.04 (1 H, d, *J* 7.86, **H**_{4arom}); 8.40 (1H, d, *J* 7.86, **H**_{5arom}); 8.56 (1 H, dd, *J* 8.51, *J* 1.01, **H**_{7arom}); 8.64 (1 H, dd, *J* 7.29, *J* 1.03, **H**_{9arom})

¹³C-NMR (CDCl₃, δ ppm)

6c: 26.1 (N_{Imid}-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺); 39.4 (N_{Imid}-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺); 45.5 (N⁺(CH₃)₂); 57.3 (N_{Imid}-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺); 123.4 / 124.9 / 130.3 / 131.2 / 146.6 (C_{arom}); 124.4 / 129.0 / 129.2 / 134.5 / 135.6 (CH_{arom}); 162.6 / 163.2 (C=O)

6d: 26.1 (N_{Imid}-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺); 39.4 (N_{Imid}-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺); 45.5 (N⁺(CH₃)₂); 57.4 (N_{Imid}-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺); 123.2 / 123.9 / 127.2 / 129.3 / 147.7 (C_{arom}); 124.0 / 129.2 / 129.4 / 130.1 / 132.6 (CH_{arom}); 162.6 / 163.5 (C=O)

6g: 23.9 (N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 37.9 (N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 46.8 (N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 47.7 (N⁺(CH₃)₂); 68.1 (N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 121.3 / 122.4 / 127.9 / 129.2 / 129.6 (C_{arom}); 129.1 / 130.1 / 130.4 / 131.2 / 132.2 (CH_{arom}); 163.4 (C=O)

6.2.3 Synthese von 1,14-Dibromtetradecan 8

6.2.3.1 Synthese von 1,14-Tetradecandiol 7



7

In 60 ml abs. THF werden unter Schutzgas (Argon) und Kühlung 0,967 g (25,5 mmol, dreifacher Überschuss) frisches LiAlH₄ unter Rühren portionsweise eingebracht. 2,196 g (8,5 mmol) 1,14-Tetradecandisäure werden in 60 ml abs. THF gelöst und über eine halbe Stunde vorsichtig zutropft. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wird die Mischung noch eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsfortschritt wird dünnschichtchromatographisch verfolgt (KG, EE, R_f = 0,38). Nach beendeter Reaktion wird die Mischung auf dem Eisbad abgekühlt und tropfenweise mit Eiswasser versetzt, bis die Gasentwicklung abgeklungen ist. Anschließend wird mit 2 N H₂SO₄ angesäuert und der Großteil des THFs aus der Wasserphase i. Vak. entfernt. Die Wasserphase wird mit 4 x 30 ml EE extrahiert und die vereinigten

organischen Phasen über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der erhaltene Feststoff über P_4O_{10} i. Vak. getrocknet.

Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2$

M_r : 230,4 g/mol

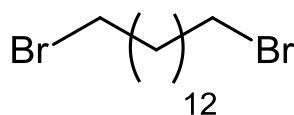
mp: 84–86 °C (Lit.: 85–87 °C)^[165]

Aussehen: weißer Feststoff

Ausbeute: 1,746 g (89%) [Lit.: 89 %]^[123]

Es handelt sich um eine bereits bekannte Verbindung. Die hier beschriebene Synthese^[123] sowie die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen denen in der Literatur publizierten Fakten.^[165]

6.2.3.2 Synthese von 1,14-Dibromtetradecan **8**



1,643 g (7,13 mmol) der Verbindung **7** werden in 20 ml konzentrierter (48 %) Bromwasserstoffsäure gelöst und 3,5 h unter Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsfortschritt wird dünnschichtchromatographisch (KG, PE:EE 1:1, $R_f = 0,7$) verfolgt. Nach beendeter Reaktion wird die Mischung abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit 2 M NaOH neutralisiert. Die wässrige Emulsion wird zum Sieden erhitzt und das Produkt im Wasserdampf herausgeschleppt. Sobald nur noch klarer Dampf übergeht, wird die Destillation beendet und das Kondensat mit 3x 40 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über wasserfreiem CaCl_2 getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der erhaltene Feststoff i. Vak. über P_4O_{10} getrocknet.

Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{Br}_2$

M_r : 356,2 g/mol

mp: 46–48 °C (Lit.: 49–49,5 °C)^[166]

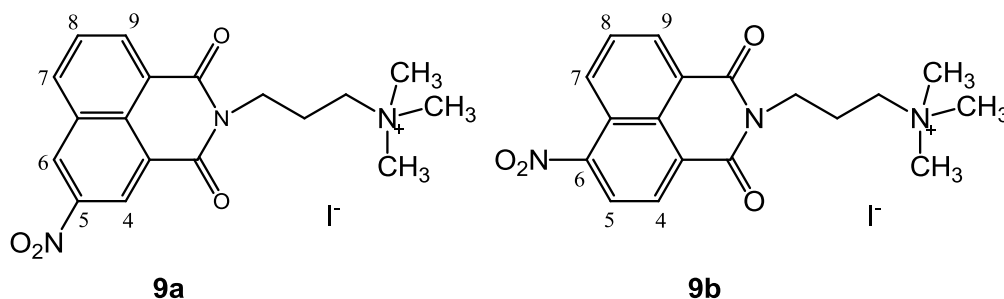
Aussehen: hellbrauner Feststoff

Ausbeute: 1,801 g (71%)

Es handelt sich um eine bereits bekannte Verbindung und die analytischen und spektroskopi-

schen Daten, nicht die Synthesevorschrift, entsprechen denen in der Literatur mitgeteilten Werten.^[167]

6.2.4 Synthese der monoquartären Naphthalimide **9a** und **b**



5 mmol der Verbindung **6c** bzw. **6d** werden in 40 ml Acetonitril gelöst und 7,5 mmol Methyljodid hinzugegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur vor Licht geschützt 12 h gerührt, der entstandene Feststoff abfiltriert, mit Acetonitril und Pentan gewaschen und i. Vak. über P_4O_{10} getrocknet.

Tabelle 23 Analytische Daten der Verbindungen **9a** und **b**

Verb.	Summenformel	M_r [g/mol]	mp [°C]	Aussehen	Ausbeute
9a	$C_{44}H_{58}Br_2N_6O_4$	894,8	241	gelb	48 %
9b	$C_{44}H_{58}Br_2N_6O_4$	894,8	245	gelbbraun	32 %

Tabelle 24 IR-Daten der Verbindungen **9a** und **b**

Verb.	IR-Daten
9a	781, 1246, 1327, 1439, 1531, 1591, 1651, 1697, 3001
9b	756, 780, 1226, 1250, 1346, 1529, 1583, 1666, 1707, 3005

1H -NMR (DMSO, δ ppm, J [Hz])

9a: 2.15 (2H, br, $N_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$); 3.03 (9H, s, $N^+(\text{CH}_3)_3$); 3.44 (2H, m, $N_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$); 4.16 (2H, t, J 6.2, $N_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$); 8.08 (1H, dd, J 7.3, J 8.3, **H8**_{arom}); 8.69 (1H, d, J 7.3, **H9**_{arom}); 8.80 (1H, d, J 8.3, **H7**_{arom}); 8.96 (1H, d, J 2.2, **H4**_{arom}); 9.50 (1H, d, J 2.2, **H6**_{arom})

9b: 2.15 (2H, br, N_{Imid}-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺); 3.03 (9H, s, N⁺(CH₃)₃); 3.44 (2H, m, N_{Imid}-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺); 4.15 (2H, t, *J* 6.1, N_{Imid}-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺); 7.96 (1H, dd, *J* 7.3, *J* 8.7, **H8**_{arom}); 8.39 (1H, d, *J* 7.8, **H4**_{arom}); 8.68 (1H, d, *J* 7.8, **H5**_{arom}); 8.73 (1H, d, *J* 7.3, **H7**_{arom}); 8.83 (1H, d, *J* 8.7, **H9**_{arom})

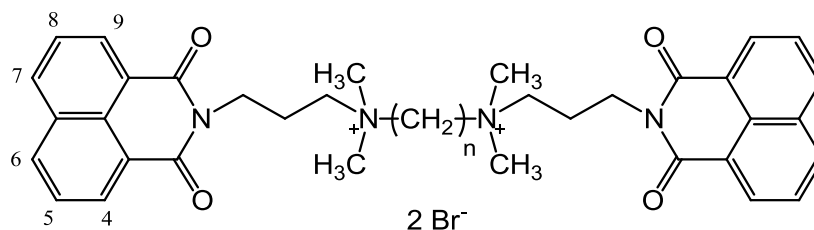
¹³C-NMR (DMSO, δ ppm)

9a: 19.0 (N_{Imid}-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺); 36.8 (N_{Imid}-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺); 50.2 (N⁺(CH₃)₃); 61.2 (N_{Imid}-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺); 123.4 / 124.9 / 130.3 / 131.2 / 146.6 (C_{arom}); 124.4 / 129.0 / 129.2 / 134.5 / 135.6 (CH_{arom}); 162.6 / 163.2 (C=O)

9b: 19.1 (N_{Imid}-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺); 36.5 (N_{Imid}-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺); 49.9 (N⁺(CH₃)₃); 61.1 (N_{Imid}-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺); 123.2 / 123.9 / 127.2 / 129.3 / 147.7 (C_{arom}); 124.0 / 129.2 / 129.4 / 130.1 / 132.6 (CH_{arom}); 162.6 / 163.5 (C=O)

6.2.5 Synthese der bisquartären Bisnaphthalimide

6.2.5.1 Synthese der unsubstituierten Bisnaphthalimide variabler Kettenlänge 10a-1



10a-1

5 mmol der Verbindung **6a** werden in 30 ml Acetonitril gelöst und eine katalytische Menge eines Gemisches aus K₂CO₃ und KI (1T+1T) hinzugegeben. Nach Zugabe von 2,5 mmol des entsprechenden α,ω-Dibromalkans, wird das Gemisch im Glasbombenrohr im Ölbad bei entsprechender Temperatur gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wird die Mischung mehrere Stunden gekühlt und der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit wenig Acetonitril und PE gewaschen und über P₄O₁₀ i. Vak. getrocknet.

Die hier beschriebene Synthesevorschrift entspricht der Literatur.^[124]

Tabelle 25 Analytische Daten der Verbindungen **10a–l**; * Reaktion im Synthese-Mikrowellengerät (30 °C/min, 500W, 90 °C)

Verb.	n	Summenformel	M _r [g/mol]	mp [°C]	Aussehen	Reaktionszeit	Ausbeute
10a	3	C ₃₇ H ₄₂ Br ₂ N ₄ O ₄	766,6	260	weiß	6 d	47 %
10b	4	C ₃₈ H ₄₄ Br ₂ N ₄ O ₄	780,6	260	weiß	3 d	40 %
10c	5	C ₃₉ H ₄₆ Br ₂ N ₄ O ₄	795,6	264	grau	2 d	39 %
10d	6	C ₄₀ H ₄₈ Br ₂ N ₄ O ₄	808,6	257	weiß	4 d	45 %
10e	7	C ₄₁ H ₅₀ Br ₂ N ₄ O ₄	822,6	254	gelblich	6 d	45 %
10f	8	C ₄₂ H ₅₂ Br ₂ N ₄ O ₄	836,7	255	gelblich	6 d	36 %
10g	9	C ₄₃ H ₅₄ Br ₂ N ₄ O ₄	850,7	240	bläulich	3 d	49 %
10h	10	C ₄₄ H ₅₆ Br ₂ N ₄ O ₄	864,7	239	violett	2 d	42 %
10i	11	C ₄₅ H ₅₈ Br ₂ N ₄ O ₄	878,8	223	weiß	8 h *	11 %
10k	12	C ₄₆ H ₆₀ Br ₂ N ₄ O ₄	892,8	234	weiß	8 h *	23 %
10l	14	C ₄₈ H ₆₄ Br ₂ N ₄ O ₄	920,9	238	weiß	30 d	44 %

Bei Verbindung **10d** handelt es sich um eine literaturbekannte Verbindung.^[124] Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Werten und werden hier nur der Vollständigkeit halber angegeben.

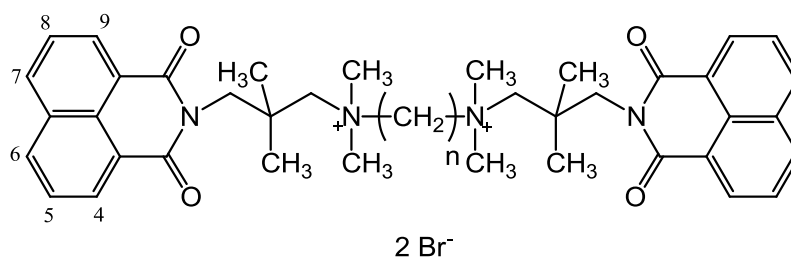
Tabelle 26 IR-Daten der Verbindungen **10a–l**

Verb.	IR-Daten
10a	781, 850, 1235, 1344, 1587, 1624, 1650, 1691, 2967, 3012
10b	850, 878, 1172, 1324, 1344, 1390, 1440, 1587, 1649, 1691, 3005
10c	779, 1236, 1342, 1386, 1438, 1587, 1623, 1653, 1697, 3021
10d	774, 1237 1335, 1382, 1587, 1649, 1693, 2362, 2960
10e	778, 1052, 1231, 1345, 1367, 1435, 1591, 1656, 1698, 2948
10f	784, 1055, 1237, 1341, 1586, 1622, 1651, 1697, 2952
10g	782, 1237, 1346, 1438, 1588, 1623, 1652, 1697, 2929
10h	782, 1238, 1346, 1438, 1588, 1623, 1653, 1697, 2927
10i	780, 1054, 1236, 1439, 1588, 1654, 1698, 2853, 2923
10k	783, 1053, 1236, 1343, 1438, 1586, 1652, 1694, 2846
10l	783, 854, 921, 1235, 1344, 1587, 1655, 1695, 2848, 2921

¹H-NMR (DMSO, δ ppm, J [Hz])

Verb. (n)	10a (3)	10b (4)	10c (5)	10d (6)	10e (7)	10f (8)	10g (9)	10h (10)	10i (11)	10k (12)	10l (14)
<u>H</u> (5/8) _{arom}	7.87 (dd, J 7.8)	7.84 (dd, J 7.8)	7.84 (dd, J 7.6)	7.87 (dd, J 7.6)	7.87 (dd, J 8.0)	7.88 (dd, J 8.1)	7.88 (dd, J 7.8)	7.89 (dd, J 8.1)	7.89 (dd, J 8.0)	7.89 (dd, J 8.1)	7.87 (dd, J 8.2)
<u>H</u> (4/6/7/9) _{arom}	8.75 (br)	8.43 (br)	8.44 (br)	8.47 (br)	8.46 (br)	8.48 (br)	8.48 (br)	8.49 (br)	8.50 (br)	8.49 (br)	8.47 (br)
N _{imid} - <u>CH</u> ₂ -	4.14 (t, J 6.5)	4.09 (t, J 6.5)	4.10 (t, J 5.8)	4.14 (t, J 6.1)	4.11 (t, J 6.3)	4.14 (t, J 6.1)	4.17 (t, J 6.3)	4.13 (t, J 6.1)	4.14 (t, J 6.0)	4.13 (t, J 6.3)	4.12 (t, J 6.3)
N _{imid} -CH ₂ - <u>CH</u> ₂ -	2.15 (br)	2.14 (m)	2.13 (m)	2.11 (m)	2.11 (m)	2.10 (m)	2.10 (m)	2.10 (m)	2.12 (m)	2.11 (m)	2.13 (m)
- <u>CH</u> ₂ -N ⁺	3.49 (m)	3.45 (m)	3.45 (m)	3.27 (m)	3.40 (m)	3.41 (m)	3.41 (m)	3.40 (m)	3.40 (m)	3.40 (m)	3.43 (m)
N ⁺ (<u>CH</u> ₃) ₂	3.06 (m)	3.05 (m)	3.05 (m)	3.03 (m)	3.01 (m)	3.02 (m)	3.00 (m)	2.99 (m)	2.99 (m)	2.99 (m)	3.01 (m)
-N ⁺ - <u>CH</u> ₂	3.31 (m)	3.37 (m)	3.33 (m)	3.25 (m)	3.29 (m)	3.26 (m)	3.25 (m)	3.24 (m)	3.23 (m)	3.24 (m)	3.24 (m)
-N ⁺ -CH ₂ - <u>CH</u> ₂	2.15 (br)	1.72 (br)	1.73 (br)	1.65 (br)	1.61 (br)	1.61 (br)	1.60 (br)	1.60 (br)	1.60 (br)	1.60 (br)	1.60 (br)
-N ⁺ -(CH ₂) ₂ - <u>CH</u> ₂	-	-	1.31 (br)	1.28 (br)	1.25 (br)	1.24 (br)	1.22 (br)	1.22 (br)	1.22 (br)	1.22 (br)	1.21 (br)
N ⁺ -(CH ₂) ₃ - <u>CH</u> ₂	-	-	-	-	1.25 (br)	1.24 (br)	1.22 (br)	1.22 (br)	1.22 (br)	1.21 (br)	1.21 (br)
-N ⁺ -(CH ₂) ₄ - <u>CH</u> ₂	-	-	-	-	-	-	1.22 (br)	1.22 (br)	1.22 (br)	1.21 (br)	1.21 (br)
-N ⁺ -(CH ₂) ₅ - <u>CH</u> ₂	-	-	-	-	-	-	-	-	1.22 (br)	1.21 (br)	1.21 (br)
-N ⁺ -(CH ₂) ₆ - <u>CH</u> ₂	-	-	-	-	-	-	-	-	1.22 (br)	1.21 (br)	1.21 (br)

6.2.5.2 Synthese der methylsubstituierten Bisnaphthalimide variabler Kettenlänge **11a** und **b**



11a und b

5 mmol der Verbindung **6b** und 2,5 mmol des entsprechenden α,ω -Dibromalkans werden analog der Vorschrift, beschrieben unter 6.2.5.1, eingesetzt.

Tabelle 27 Analytische Daten der Verbindungen **11a** und **b**

Verb.	n	Summenformel	M _r [g/mol]	mp [°C]	Aussehen	Reaktionszeit	Ausbeute
11a	9	C ₄₇ H ₆₂ Br ₂ N ₄ O ₄	906,8	239	weiß	30 d	7 %
11b	12	C ₅₀ H ₆₈ Br ₂ N ₄ O ₄	948,9	242	weiß	30 d	12 %

Tabelle 28 IR-Daten der Verbindungen **11a** und **b**

Verb.	IR-Daten
11a	778, 1153, 1234, 1339, 1626, 1661, 1705, 2926
11b	781, 1147, 1202, 1337, 1654, 1699, 2818

¹H-NMR (DMSO, δ ppm)

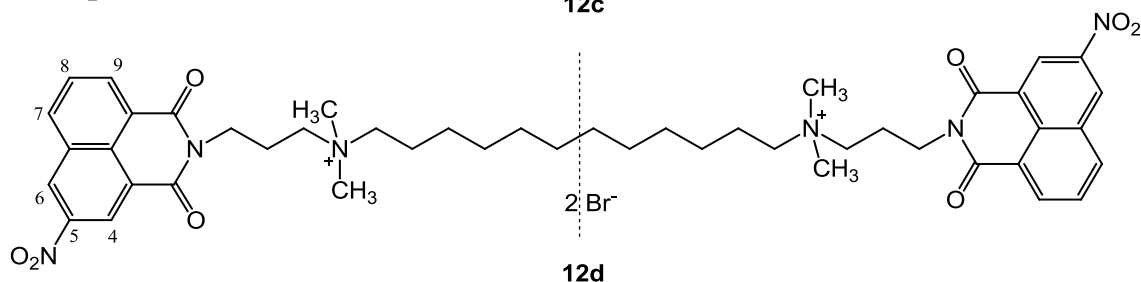
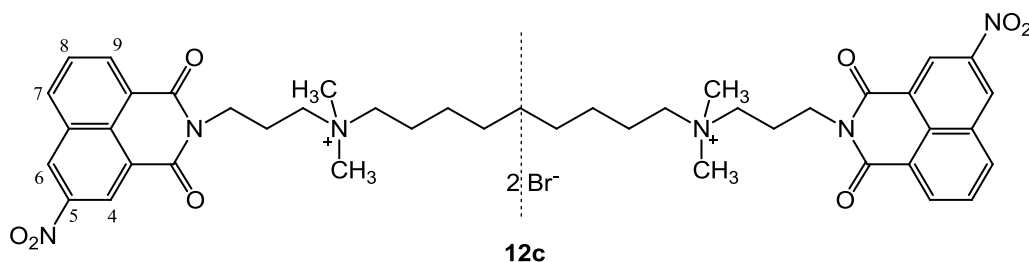
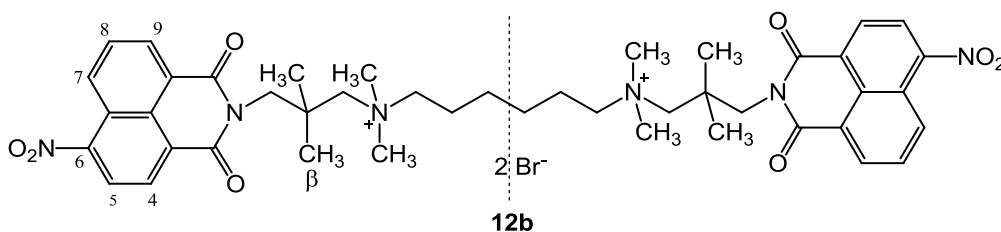
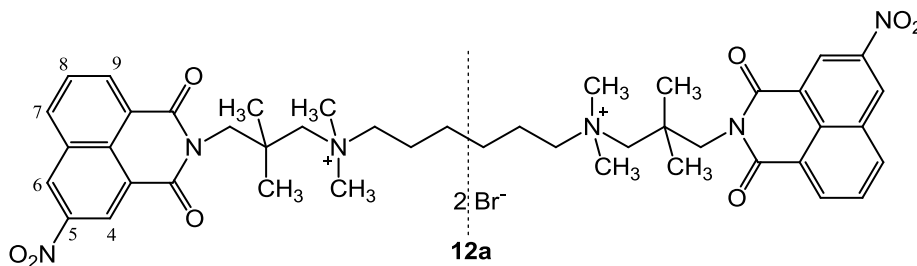
11a: 1.24–1.31 (22H, br, N⁺-(CH₂)₂-(CH₂)₅- und N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 1.73 (4H, br, N⁺-CH₂-CH₂-); 3.16 (12H, s, N⁺(CH₃)₂); 3.29 (4H, m, N⁺-CH₂-CH₂-); 3.46 (4H, s, N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 4.13 (4H, s, N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 7.88 (4H, br, H5/8_{arom}); 8.49 (8H, br, H4/6/7/9_{arom})

11b: 1.19–1.31 (28H, br, N⁺-(CH₂)₂-(CH₂)₈- und N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 1.71 (4H, br, N⁺-CH₂-CH₂-); 3.16 (12H, s, N⁺(CH₃)₂); 3.28 (4H, m, N⁺-CH₂-CH₂-); 3.45 (4H, s, N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 4.13 (4H, s, N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 7.88 (4H, br, H5/8_{arom}); 8.49 (8H, br, H4/6/7/9_{arom})

¹³C-NMR (DMSO, δ ppm)

11a: 22.1 (N⁺-CH₂-CH₂-); 24.1 (N⁺-(CH₂)₂-CH₂-); 25.3 (N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 28.2 (N⁺-(CH₂)₃-CH₂-); 28.4 (N⁺-(CH₂)₄-CH₂-); 49.8 (N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 51.8 (N⁺(CH₃)₂); 66.8 (N⁺-CH₂-CH₂-); 72.3 (N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 122.2 / 127.2 / 130.7 (C_{arom}); 125.4 (C_{5/8}_{arom}); 127.9 / 134.3 (C_{4/6/7/9}_{arom}); 164.5 (C=O)

11b: 21.9 (N⁺-CH₂-CH₂-); 23.9 (N⁺-(CH₂)₂-CH₂-); 25.8 (N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 27.8 / 28.3 / 28.6 / 28.8 (N⁺-(CH₂)₂-(CH₂)₈-); 48.9 (N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 51.7 (N⁺(CH₃)₂); 67.1 (N⁺-CH₂-CH₂-); 71.8 (N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 121.9 / 127.3 / 131.1 (C_{arom}); 125.1 (C_{5/8}_{arom}); 127.8 / 134.2 (C_{4/6/7/9}_{arom}); 164.4 (C=O)

6.2.5.3 Synthese der nitrosubstituierten Bisnaphthalimide variabler Kettenlänge 12a–d

5 mmol der Verbindung **6c**, **e** oder **f** und 2,5 mmol des entsprechenden α,ω -Dibromalkans werden analog der Vorschrift, beschrieben unter 6.2.5.1, eingesetzt.

Tabelle 29 Analytische Daten der Verbindungen **12a–d**

Verb.	Summenformel	M_r [g/mol]	mp [°C]	Aussehen	Reaktionszeit	Ausbeute
12a	$C_{44}H_{54}Br_2N_6O_8$	945,8	251	hellbraun	21 d	27 %
12b	$C_{44}H_{54}Br_2N_6O_8$	945,8	246	braun	21 d	34 %
12c	$C_{43}H_{52}Br_2N_6O_8$	940,7	241	hellbraun	30 d	43 %
12d	$C_{46}H_{58}Br_2N_6O_8$	982,8	239	hellbraun	30 d	32 %

Tabelle 30 IR-Daten der Verbindungen **12a–d**

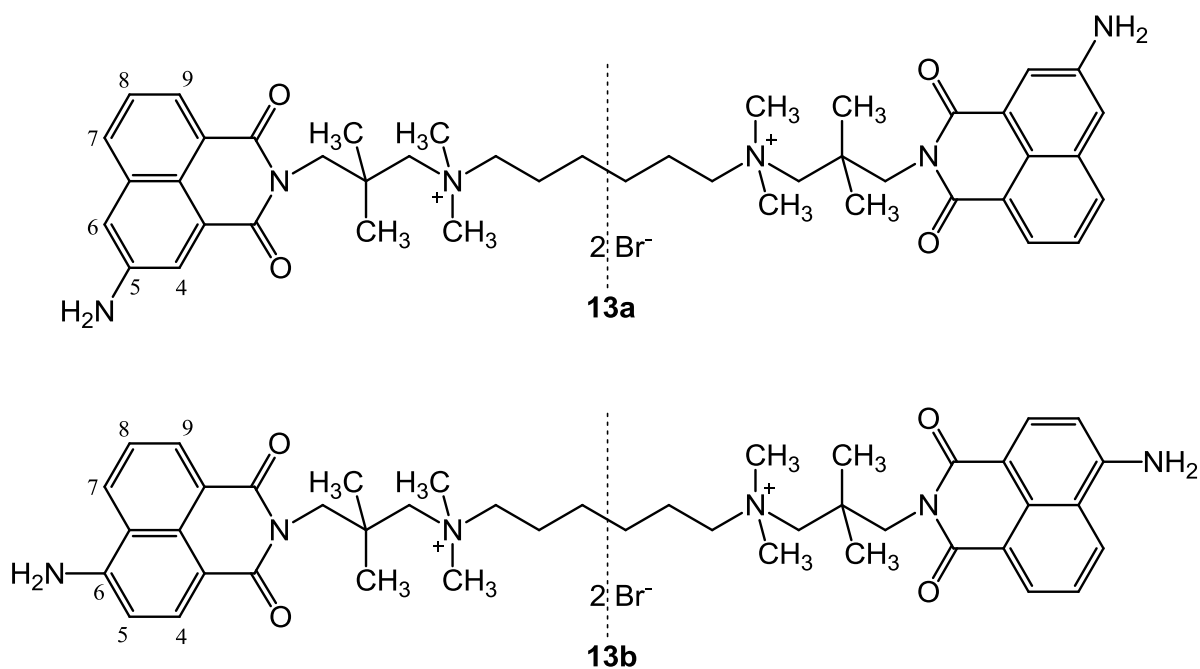
Verb.	IR-Daten
12a	775, 1241, 1355, 1459, 1574, 1634, 1683, 2965
12b	758, 781, 1224, 1261, 1332, 1520, 1665, 1709, 2942
12c	760, 791, 1242, 1331, 1536, 1596, 1659, 1703, 2928
12d	757, 783, 1235, 1330, 1539, 1589, 1660, 1702, 2925

Tabelle 31 1H -NMR-Daten der Verbindungen **12a–d** (DMSO, δ ppm, J [Hz])

Verb. (n)	12a	12b	12c	12d
$\underline{H}4_{\text{arom}}$	8.94 (d, J 2.2)	8.57 (d, J 8.0)	8.87 (d, J 1.9)	8.94 (d, J 2.3)
$\underline{H}5_{\text{arom}}$	-	8.61 (d, J 8.0)	-	-
$\underline{H}6_{\text{arom}}$	9.48 (d, J 2.2)	-	9.45 (d, J 1.9)	9.49 (d, J 2.3)
$\underline{H}7_{\text{arom}}$	8.79 (d, J 8.3)	8.64 (d, J 8.6)	8.77 (d, J 8.2)	8.79 (d, J 8.3)
$\underline{H}8_{\text{arom}}$	8.08 (dd, J 7.3, 8.3)	8.10 (dd, J 7.4, 8.6)	8.05 (dd, J 7.2, 8.2)	8.07 (dd, J 7.3, 8.3)
$\underline{H}9_{\text{arom}}$	8.68 (d, J 7.3)	8.72 (d, J 7.4)	8.64 (d, J 7.2)	8.68 (d, J 7.3)
$N_{\text{Imid}}-\underline{CH}_2-$	4.15 (s)	4.14 (s)	4.13 (t, J 6.3)	4.15 (t, J 6.2)
$N_{\text{Imid}}-\underline{CH}_2-\underline{CH}_2-$	-	-	2.13 (br)	2.13 (br)
$N_{\text{Imid}}-\underline{CH}_2-\underline{C}(\underline{CH}_3)_2-$	1.25 (s)	1.25 (s)	-	-
$-\underline{CH}_2-N^+$	3.53 (s)	3.48 (s)	3.45 (m)	3.40 (m)
$N^+(\underline{CH}_3)_2$	3.17 (s)	3.17 (s)	3.28 (s)	2.99 (s)
$-N^+-\underline{CH}_2$	3.40 (br)	3.41 (br)	3.42 (br)	3.24 (br)
$-N^+-\underline{CH}_2-\underline{CH}_2$	1.78 (br)	1.77 (br)	1.63 (br)	1.61 (br)
$-N^+-\underline{(CH}_2)_2-\underline{CH}_2$	1.36 (br)	1.35 (br)	-	-
$-N^+-\underline{(CH}_2)_2-\underline{(CH}_2)_5$	-	-	1.25 (br)	-
$-N^+-\underline{(CH}_2)_2-\underline{(CH}_2)_8$	-	-	-	1.23 (br)

Tabelle 32 ^{13}C -NMR-Daten der Verbindungen **12a–d** (DMSO, δ ppm)

Verb. (n)	12a	12b	12c	12d
$\underline{\text{C}}_{\text{arom}}$	122,3	122,5	122,4	122,5
	124,3	122,8	123,8	123,9
	129,6	126,7	129,4	129,5
	130,8	128,2	130,7	130,8
$\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{arom}}$	122,8	124,0	122,5	122,6
	129,3	128,6	129,2	129,2
	129,7	129,5	129,6	129,6
	143,0	129,9	133,8	133,8
	136,3	131,6	136,2	136,3
$\underline{\text{C}}=\text{O}$	163,6	163,2	162,5	162,5
	164,0	164,0	162,9	162,9
$\underline{\text{C}}_{\text{arom}}-\text{NO}_2$	145,8	147,9	145,6	145,7
$\text{N}_{\text{Imid}}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$	49,2	48,9	37,2	37,2
$\text{N}_{\text{Imid}}-\text{C}\text{H}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$	-	-	21,1	21,1
$\text{N}_{\text{Imid}}-\text{C}\text{H}_2-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2-$	25,4	25,2	-	-
$\text{N}_{\text{Imid}}-\text{C}\text{H}_2-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2-$	25,9	25,5	-	-
$-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{N}^+$	71,6	71,3	60,8	60,7
$\text{N}^+(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$	52,1	51,8	49,9	49,9
$-\text{N}^+-\underline{\text{C}}\text{H}_2$	66,0	66,7	62,9	62,9
$-\text{N}^+-\text{C}\text{H}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2$	22,0	21,8	21,6	21,6
$-\text{N}^+-\text{C}(\text{H}_2)_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2$	24,4	25,1	25,6	25,7
$\text{N}^+-\text{C}(\text{H}_2)_3-\underline{\text{C}}\text{H}_2$	-	-	28,2	28,4
$-\text{N}^+-\text{C}(\text{H}_2)_4-\underline{\text{C}}\text{H}_2$	-	-	28,4	28,7
$-\text{N}^+-\text{C}(\text{H}_2)_5-\underline{\text{C}}\text{H}_2$	-	-	-	28,8

6.2.5.4 Synthese der aminosubstituierten Bisnaphthalimide **13a** und **b**

0,5 mmol des entsprechenden Bisnaphthalimids **12a** oder **12b** werden unter leichtem Erwärmen in einer Mischung aus 40 ml EtOH und 20 ml Wasser gelöst. Nach Zusatz von 80 mg Pd/C-Katalysator und einer katalytischen Menge an Essigsäure wird die Mischung im Mikrowellen-Hydrier-Reaktor für 1,5 h erhitzt (800 W, 20 °C/min, 12,5 bar H₂, 16 bar max.). Der Reaktionsfortschritt wird dünnenschichtchromatographisch verfolgt (KG, MeOH+0,2 M NH₄NO₃-Lsg. 6+4, R_f = 0,3–0,5). Nach Beendigung der Reaktion wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das erhaltene Rohprodukt aus EtOH umkristallisiert. Die Lösung wird bei -18 °C für eine Woche aufbewahrt. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und über P₄O₁₀ i. Vak. getrocknet.

Tabelle 33 Analytische Daten der Verbindungen **13a** und **b**

Verb.	Summenformel	M _r [g/mol]	mp [°C]	Aussehen	Ausbeute
13a	C ₄₄ H ₅₈ Br ₂ N ₆ O ₄	894,8	241	gelb	48 %
13b	C ₄₄ H ₅₈ Br ₂ N ₆ O ₄	894,8	245	gelbbraun	32 %

Tabelle 34 IR-Daten der Verbindungen **13a** und **b**

Verb.	IR-Daten
13a	776, 1241, 1357, 1462, 1527, 1576, 1635, 1683, 2957, 3198, 3324
13b	776, 1240, 1355, 1461, 1527, 1574, 1634, 1683, 2965, 3189, 3326

¹H-NMR (DMSO, δ ppm, J [Hz])

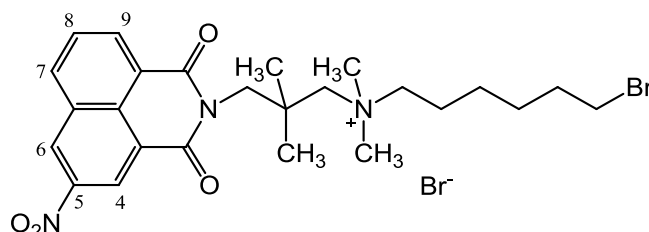
13a: 1.25 (12H, s, N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 1.35 (4H, br, N⁺-(CH₂)₂-CH₂-); 1.77 (4H, br, N⁺-CH₂-CH₂-); 3.17 (12H, s, N⁺(CH₃)₂); 3.41 (4H, br, N⁺-CH₂-CH₂-); 3.48 (4H, s, N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 4.14 (4H, s, N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 6.01 (4H, s, NH₂); 7.30 (2H, d, J 2.2, H6_{arom}); 7.63 (2H, dd, J 7.3, J 8.2, H8_{arom}); 7.97 (2H, d, J 2.2, H4_{arom}); 8.07 (4H, m, H7/9_{arom})

13b: 1.22 (12H, s, N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 1.35 (4H, br, N⁺-(CH₂)₂-CH₂-); 1.77 (4H, br, He); 3.18 (12H, s, N⁺(CH₃)₂); 3.41 (4H, br, N⁺-CH₂-CH₂-); 3.47 (4H, s, N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 4.11 (4H, s, N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 6.25 (4H, s, NH₂); 7.22 (2H, d, J 8.0, H5_{arom}); 7.78 (2H, dd, J 7.3, J 8.6, H8_{arom}); 8.24 (2H, d, J 8.0, H4_{arom}); 8.35 (4H, m, H7/9_{arom})

¹³C-NMR (DMSO, δ ppm)

13a: 25.3 (N⁺-CH₂-CH₂-); 25.5 (N⁺-(CH₂)₂-CH₂-); 25.6 (N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 48.7 (N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 52.0 (N⁺(CH₃)₂); 66.9 (N⁺-CH₂-CH₂-); 71.8 (N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 120.6 / 121.9 / 122.7 / 133.5 (C_{arom}); 111.7 / 125.6 / 121.9 / 126.9 / 133.5 (C_{4/6/7/8/9}_{arom}); 147.9 (C_{arom}-NH₂); 164.7 / 164.9 (C=O)

13b: 22.0 (N⁺-CH₂-CH₂-); 25.4 (N⁺-(CH₂)₂-CH₂-); 25.5 (N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 48.4 (N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 52.0 (N⁺(CH₃)₂); 66.9 (N⁺-CH₂-CH₂-); 71.9 (N_{Imid}-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-N⁺); 119.9 / 121.8 / 122.2 / 129.7 (C_{arom}); 123.9 / 125.5 / 128.4 / 129.6 / 134.3 (C_{4/5/7/8/9}_{arom}); 148.9 (C_{arom}-NH₂); 163.2 / 164.0 (C=O)

6.2.6 Synthese des Naphthalimid-Chinolon-Hybrids**6.2.6.1 Synthese der Naphthalimid-Hybrid-Vorstufe 14**

2,103 g (5,92 mmol) der Verbindung **6e** werden in 21,6 g (88 mmol) 1,6-Dibromhexan gelöst und in einem Glasbombenrohr im Ölbad bei 90 °C über 5 d gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit reichlich Pentan gewaschen und i. Vak. über P₄O₁₀ getrocknet.

Die hier beschriebene Synthesevorschrift entspricht der Literatur.^[106]

Summenformel: C₂₅H₃₃Br₂N₃O₄

M_r: 599,4 g/mol

mp: 175 °C

Aussehen: hellbrauner Feststoff

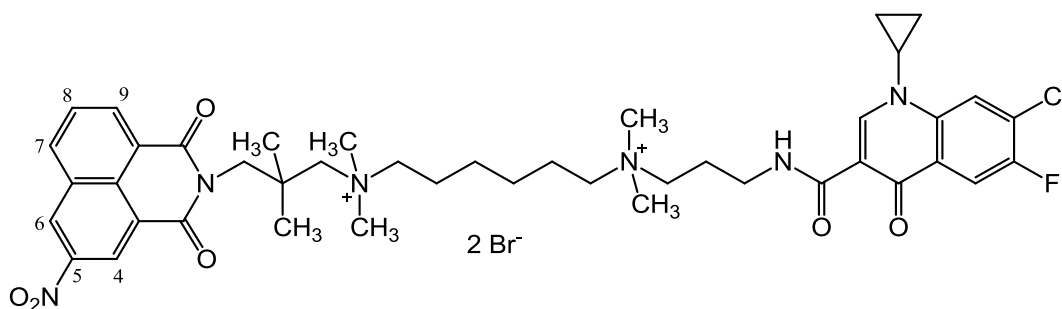
Ausbeute: 1,916 g (54%)

IR [cm⁻¹]: 757, 787, 1090, 1241, 1322, 1339, 1536, 1590, 1626, 1663, 1703, 2938

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, δ ppm, J [Hz]): 1.23–1.34 (8H, br, $\text{N}_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$ und $\text{N}^+\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_2\text{-}$); 1.44 (2H, m, $\text{N}^+\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-}$); 1.73 (2H, br, $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 1.83 (2H, m, $\text{N}^+\text{-(CH}_2)_4\text{-CH}_2\text{-}$); 3.17 (6H, s, $\text{N}^+(\text{CH}_3)_2$); 3.41 (2H, br, $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 3.47 (2H, s, $\text{N}_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$); 3.55 (2H, t, J 6.6, $\text{N}^+\text{-(CH}_2)_5\text{-CH}_2\text{-}$); 4.13 (2H, s, $\text{N}_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$); 8.08 (1H, dd, J 7.4, J 8.2, $\text{H}_{8\text{arom}}$); 8.69 (1H, d, J 7.4, $\text{H}_{9\text{arom}}$); 8.81 (1H, d, J 8.2, $\text{H}_{7\text{arom}}$); 8.96 (1H, d, J 2.2, $\text{H}_{4\text{arom}}$); 9.50 (1H, d, J 2.2, $\text{H}_{6\text{arom}}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO, δ ppm): 21.8 ($\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 24.9 ($\text{N}^+\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_2\text{-}$); 25.3 ($\text{N}_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$); 31.6 (2H, m, $\text{N}^+\text{-(CH}_2)_4\text{-CH}_2\text{-}$); 31.9 ($\text{N}^+\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-}$); 34.9 ($\text{N}^+\text{-(CH}_2)_5\text{-CH}_2\text{-}$); 49.3 ($\text{N}_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$); 51.8 ($\text{N}^+(\text{CH}_3)_2$); 60.3 ($\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 71.2 ($\text{N}_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-N}^+$); 125.2 / 129.2 / 133.9 / 136.1 (C_{arom}); 122.7 ($\text{C}_{4\text{arom}}$); 129.2 ($\text{C}_{8\text{arom}}$); 129.6 ($\text{C}_{6\text{arom}}$); 133.9 ($\text{C}_{9\text{arom}}$); 136.2 ($\text{C}_{7\text{arom}}$); 145.7 ($\text{C}_{5\text{arom}}$); 163.4 ($\text{C}_{3\text{C=O}}$); 163.9 ($\text{C}_{1\text{C=O}}$)

6.2.6.2 Synthese des Naphthalimid-Chinolon-Hybrids 15



0,6 g (1 mmol) der Verbindung **14** werden in 30 ml Acetonitril suspendiert und eine katalytische Menge eines Gemisches aus K_2CO_3 und KI (1T+1T) hinzugegeben. Nach Zugabe von 1 mmol des Dimethylaminopropylamids des entsprechenden Chinolons wird das Gemisch im Glasbombenrohr im Ölbad bei $65\text{ }^\circ\text{C}$ 2 Wochen lang gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wird die Mischung kurz abkühlt und der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit Acetonitril und PE gewaschen und der erhaltene Feststoff über P_4O_{10} i. Vak. getrocknet.

Summenformel: $\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{ClBr}_2\text{FN}_6\text{O}_6$

M_r : 965,2 g/mol

mp: $261\text{ }^\circ\text{C}$

Aussehen: hellbrauner Feststoff

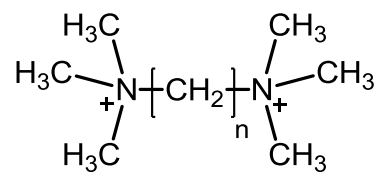
Ausbeute: 391 mg (41%)

IR [cm^{-1}]: 799, 1104, 1259, 1324, 1475, 1541, 1600, 1664, 1706, 2951

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, δ ppm, J [Hz]): 1.09 (2H, br, je 1H ($-\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}_2$)_{cyclopropyl}); 1.23 (6H, s, $\text{N}_{\text{Imid}}-\text{CH}_2-\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$); 1.30–1.37 (6H, br, $\text{N}^+(\text{CH}_2)_2-(\underline{\text{CH}}_2)_2-$ und je 1H ($-\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}_2$)_{cyclopropyl}); 1.75 (4H, br, $\text{N}^+-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-(\text{CH}_2)_2-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$); 1.98 (2H, br, $\text{N}^+-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_2-\text{N}_{\text{Amid}}$); 3.07 (6H, s, $\text{N}^+(\underline{\text{CH}}_3)_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_{\text{Amid}}$); 3.20 (6H, s, $\text{N}_{\text{Imid}}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\underline{\text{CH}}_3)_2$); 3.35–3.48 (8H, br, $\text{N}^+-\underline{\text{CH}}_2-(\text{CH}_2)_4-\underline{\text{CH}}_2-\text{N}^+-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-\text{N}_{\text{Amid}}$); 3.52 (2H, s, $\text{N}_{\text{Imid}}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\underline{\text{CH}}_2-\text{N}^+$); 3.77 (1H, m, $\underline{\text{CH}}_{\text{cyclopropyl}}$); 4.13 (2H, s, $\text{N}_{\text{Imid}}-\underline{\text{CH}}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$); 7.99 (1H, d, J_{HF} 9.1, $\underline{\text{CH}}_{\text{arom}}\text{CF}_{\text{arom}}$); 8.06 (1H, dd, J 7.3, J 8.3, $\underline{\text{H}}_8_{\text{arom}}$); 8.35 (1H, d, J 6.1 $\underline{\text{CH}}_{\text{arom}}\text{CCl}_{\text{arom}}$); 8.62 (1H, s, $\underline{\text{CH}}-\text{N}_{\text{cyclopropyl}}$); 8.66 (1H, d, J 7.3, $\underline{\text{H}}_9_{\text{arom}}$); 8.78 (1H, d, J 8.3, $\underline{\text{H}}_7_{\text{arom}}$); 8.92 (1H, d, J 1.9, $\underline{\text{H}}_4_{\text{arom}}$); 9.47 (1H, d, J 1.9, $\underline{\text{H}}_6_{\text{arom}}$); 9.71 (1H, t, J 5.7, $\underline{\text{NH}}_{\text{Amid}}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO, δ ppm): 7.5 ($\underline{\text{C}}_{\text{cyclopropyl}}$); 21.3 / 21.7 ($\text{N}^+-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-(\text{CH}_2)_2-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$); 22.7 ($\text{N}^+-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_2-\text{N}_{\text{Amid}}$); 25.0 / 25.1 ($\text{N}^+(\text{CH}_2)_2-(\underline{\text{CH}}_2)_2-$); 25.3 ($\text{N}_{\text{Imid}}-\text{CH}_2-\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$); 35.4 ($\underline{\text{CH}}_{\text{cyclopropyl}}$); 35.7 / 60.8 / 62.6 / 66.8 ($\text{N}^+-\underline{\text{CH}}_2-(\text{CH}_2)_4-\underline{\text{CH}}_2-\text{N}^+-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-\text{N}_{\text{Amid}}$); 49.1 ($\text{N}_{\text{Imid}}-\underline{\text{CH}}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$); 50.1 ($\text{N}^+(\underline{\text{CH}}_3)_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_{\text{Amid}}$); 51.9 ($\text{N}_{\text{Imid}}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\underline{\text{CH}}_3)_2$); 65.2 ($\text{N}_{\text{Imid}}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$); 71.4 ($\text{N}_{\text{Imid}}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\underline{\text{CH}}_2-\text{N}^+$); 110.4 (d, J_{CF} 21.9, $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}\text{CF}_{\text{arom}}$); 120.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}\text{CCl}_{\text{arom}}$); 122.7 / 124.2 / 125.6 / / / 129.4 / 130.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{arom}}$); 122.7 ($\underline{\text{C}}_4_{\text{arom}}$); 125.8 (d, J_{CF} 6.4, $\underline{\text{C}}_{\text{arom}}\text{CH}_{\text{arom}}\text{CF}_{\text{arom}}$); 126.7 (d, J_{CF} 20.4, $\underline{\text{C}}\text{Cl}$); 129.1 ($\underline{\text{C}}_8_{\text{arom}}$); 129.5 ($\underline{\text{C}}_6_{\text{arom}}$); 133.9 ($\underline{\text{C}}_9_{\text{arom}}$); 136.1 ($\underline{\text{C}}_7_{\text{arom}}$); 137.5 (d, J_{CF} 2.1, $\underline{\text{C}}_{\text{arom}}\text{CH}_{\text{arom}}\text{CCl}_{\text{arom}}$); 145.6 ($\underline{\text{C}}_5_{\text{arom}}$); 147.5 ($\underline{\text{CH}}-\text{N}_{\text{cyclopropyl}}$); 153.2 (d, J_{CF} 249.5, $\underline{\text{C}}\text{F}$); 163.4 / 163.9 ($\underline{\text{C}}_{\text{Imid}=\text{O}}$) 163.6 ($\text{NHC}=\text{O}$); 173.9 (d, J_{CF} 2.1, $\underline{\text{C}}=\text{O}$)

6.2.7 Synthese der Methonium-Derivate variabler Kettenlänge 16a–g



2 A⁻

16a–g

Methode A:

10 mmol des entsprechenden α,ω -Alkandiamins werden in 50 ml Chloroform gelöst, 64 mmol Methyljodid und 40 mmol *N*-Ethyl-*N,N*-diisopropylamin (Hünig-Base) zugegeben und vor Licht geschützt 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit reichlich PE gewaschen und im Soxhlet-Extraktor 10 h mit Aceton ausgelaugt. Der Extraktionsrückstand wird i. Vak. über P₄O₁₀ getrocknet.

Methode B

5 mmol des entsprechenden α,ω -Dibromalkans und 10 mmol Trimethylammoniumhydrochlorid werden in 25 ml EtOH gelöst. Sodann werden 20 ml (13 mmol) einer 0,65 M ethanolschen KOH-Lösung zugetropft und die Mischung bei Raumtemperatur 24 h gerührt. Der entstandene Niederschlag aus KCl wird abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. größtenteils entfernt. Das resultierende Öl wird mit wenig Et₂O überschichtet und 24 h im Eisschrank gekühlt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, aus Aceton umkristallisiert und i. Vak. über P₄O₁₀ getrocknet.

Methode C:

5 mmol des entsprechenden α,ω -Dibromalkans werden in 40 ml MeOH suspendiert und 10 ml (20 mmol) einer frisch bereiteten 2 M methanolschen Trimethylamin-Lösung zugegeben. Die Mischung wird 8 h unter Rückfluss erhitzt und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, das erhaltene Öl mit Aceton überschichtet, 5 min auf Eis gekühlt und der entstehende Niederschlag abfiltriert. Dieser wird mit Aceton und Pentan gewaschen in i. Vak. über P₄O₁₀ getrocknet.

Alle hier genannten Methonium-Derivate sind literaturbekannte Verbindungen. Da sie im Rahmen dieser Arbeit Endstufen darstellen wird der Vollständigkeit halber hier nicht auf die

analytischen und spektroskopischen Daten verzichtet, wenngleich sie mit den bekannten übereinstimmen.

Tabelle 35 Analytische Daten der Verbindungen **16a–g**

Verb.	N	Anion	Summenformel	M_r [g/mol]	mp [°C]	Aussehen	Methode	Ausbeute
16a	6	Br ⁻	C ₁₂ H ₃₀ Br ₂ N ₂	362,2	280	weiß	im AK vorhanden	
16b	7	I ⁻	C ₁₃ H ₃₂ I ₂ N ₂	470,2	246	weiß	A	33 %
16c	8	I ⁻	C ₁₄ H ₃₄ I ₂ N ₂	486,2	259	weiß	A	52 %
16d	9	Br ⁻	C ₁₅ H ₃₆ Br ₂ N ₂	406,2	261	weiß	B	53 %
16e	10	Br ⁻	C ₁₆ H ₃₈ Br ₂ N ₂	418,3	264	weiß	B	52 %
16f	11	Br ⁻	C ₁₇ H ₄₀ Br ₂ N ₂	432,3	241	weiß	C	48 %
16g	12	Br ⁻	C ₁₈ H ₄₂ Br ₂ N ₂	446,3	234	weiß	C	69 %

Tabelle 36 IR-Daten der Verbindungen **16a–g**

Verb.	IR-Daten
16a	915, 946, 970, 1415, 1482, 1631, 2873, 2945, 3001, 3010
16b	905, 960, 1404, 1414, 1477, 2857, 2940, 3010
16c	919, 953, 1235, 1400, 1442, 1474, 2857, 2927, 3010
16d	913, 972, 1420, 1480, 1637, 2866, 2928, 3010
16e	912, 969, 1419, 1481, 1628, 2862, 2927, 3011
16f	910, 941, 958, 1418, 1486, 2856, 2920, 3003
16g	921, 942, 976, 1419, 1466, 1486, 2855, 2919, 2997

¹H-NMR (DMSO, δ ppm, J [Hz])

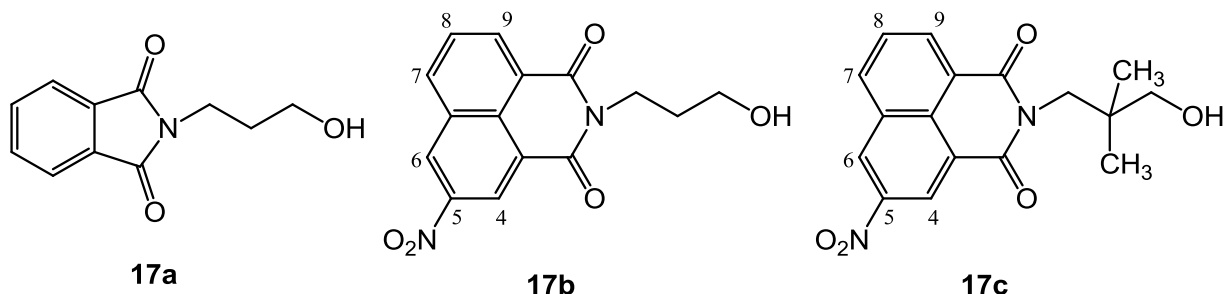
Verb. (n)	16a	b	c	d	e	f	g
N ⁺ (<u>CH</u> ₃) ₃	3.06 (18H, s)	3.06 (18H, s)	3.08 (18H, s)	3.06 (18H, s)	3.05 (18H, s)	3.07 (18H, s)	3.06 (18H, s)
-N ⁺ - <u>CH</u> ₂	3.32 (4H, m)	3.31 (4H, m)	3.31 (4H, m)	3.29 (4H, m)	3.29 (4H, m)	3.30 (4H, m)	3.32 (4H, m)
-N ⁺ -CH ₂ - <u>CH</u> ₂	1.65-1.75 (4H, br)	1.62-1.73 (4H, br)	1.62-1.73 (4H, br)	1.61-1.71 (4H, br)	1.60-1.70 (4H, br)	1.60-1.70 (4H, br)	1.58-1.68 (4H, br)
-N ⁺ -(CH ₂) ₂ - <u>CH</u> ₂	1.28-1.37 (4H, br)	1.25-1.34 (6H, br)	1.25-1.34 (8H, br)	1.25-1.34 (10H, br)	1.25-1.34 (12H, br)	1.25-1.34 (14H, br)	1.25-1.34 (16H, br)
-N ⁺ -(CH ₂) ₃ - <u>CH</u> ₂	-	-	-	-	-	-	-
-N ⁺ -(CH ₂) ₄ - <u>CH</u> ₂	-	-	-	-	-	-	-
-N ⁺ -(CH ₂) ₅ - <u>CH</u> ₂	-	-	-	-	-	-	-

¹³C-NMR (DMSO, δ ppm)

Verb. (n)	16a	b	c	d	e	f	g
N ⁺ (<u>CH</u> ₃) ₃	52.1	52.1	52.1	52.1	52.1	52.0	52.0
-N ⁺ - <u>CH</u> ₂	64.9	65.1	65.1	65.2	65.1	65.1	65.1
-N ⁺ -CH ₂ - <u>CH</u> ₂	21.7	21.8	21.9	22.0	22.0	22.0	22.0
-N ⁺ -(CH ₂) ₂ - <u>CH</u> ₂	25.1	25.4	25.5	25.6	25.7	25.7	25.7
-N ⁺ -(CH ₂) ₃ - <u>CH</u> ₂	-	27.8	28.2	28.3	28.4	28.4	28.5
-N ⁺ -(CH ₂) ₄ - <u>CH</u> ₂	-	-	-	28.5	28.6	28.7	28.7
-N ⁺ -(CH ₂) ₅ - <u>CH</u> ₂	-	-	-	-	-	28.8	28.8

6.2.8 Synthese der 3-Oxopropyl-phthal- bzw. -naphthalimid-Derivate **18a** und **b**

6.2.8.1 Synthese der 3-Hydroxypropylvorstufen **17a–c**



Zur Synthese von **17a**:

32,72 g (220 mmol) des Phthalsäureanhydrids werden in 200 ml Toluol suspendiert und auf 50 °C erhitzt, bis alles gelöst ist. Nach Zugabe von 10,6 g (220 mmol) 3-Amino-1-propanol wird die Mischung unter Verwendung eines Wasserabscheiders am Rückfluss erhitzt. Die Reaktion ist beendet, sobald sich kein Wasser mehr abscheidet. Nach 1,5 h wird die Mischung abgekühlt und mit 6 x 50 ml einer wässrigen NaHCO₃-Lösung (pH 10) extrahiert. Die organische Phase wird über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der erhaltene Feststoff über P₄O₁₀ getrocknet.

Summenformel: C₁₁H₁₁NO₃

M_r: 205,2 g/mol

mp: 76 °C [Lit.: 74–75 bzw. 79–80 °C]^[168-169]

Aussehen: weißer Feststoff

Ausbeute: 24,06 g (53 %,.) [Lit.: 95 %]^[169]

Es handelt sich um eine bereits bekannte Verbindung. Die hier beschriebene Synthese,^[169] die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen denen in der Literatur mitgeteilten Fakten.^[168-169]

Zur Synthese von **17b** und **c**:

15 mmol der Verbindung **1** werden in einer Mischung aus 100 ml DMF und 20 ml Toluol gelöst, 15 mmol des entsprechenden 3-Amino-1-propanol-Derivates und eine katalytische Menge p-Toluolsulfonsäure zugeben. Die Mischung wird mit Wasserabscheider am Rückfluss

erhitzt, bis sich kein Wasser mehr abscheidet. Der Reaktionsfortschritt wird dünnschichtchromatographisch verfolgt (KG, EE, $R_f = 0,46$). Nach 4 h wird die Mischung abgekühlt, mit 100 ml einer wässrigen NaHCO_3 -Lösung pH 10 versetzt und mit 6 x 50 ml CHCl_3 extrahiert. Die organische Phase wird über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der erhaltene Feststoff i. Vak. getrocknet. Verbindung **17c** wird aus Acetonitril umkristallisiert.

Tabelle 37 Analytische Daten der Verbindungen **17b** und **c**

Verb.	Summenformel	M_r [g/mol]	mp [°C]	Aussehen	Ausbeute
17b	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$	300,27	113	hellbeige	54 %
17c	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$	328,32	117	grau	54 %

Tabelle 38 IR-Daten der Verbindungen **17b** und **c**

Verb. IR-Daten

17b 754, 787, 1078, 1233, 1328, 1533, 1595, 1661, 1705, 2783, 2944, 3080, 3480 (br)

17c 787, 1051, 1241, 1324, 1538, 1600, 1655, 1705, 2961, 3502 (br)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, δ ppm, J [Hz])

17b: 1.79 (2H, m, $\text{N}_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$); 3.51 (2H, q, J 6.0, $\text{N}_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$); 4.07 (2H, m, $\text{N}_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$); 4.50 (1H, t, J 5.1, OH); 7.98 (1H, dd, J 7.5, J 8.1, $\text{H}_{8\text{arom}}$); 8.59 (1H, d, J 7.5, $\text{H}_{9\text{arom}}$); 8.67 (1H, d, J 8.1, $\text{H}_{7\text{arom}}$); 8.83 (1H, d, J 2.3, $\text{H}_{4\text{arom}}$); 9.36 (1H, d, J 2.3, $\text{H}_{6\text{arom}}$)

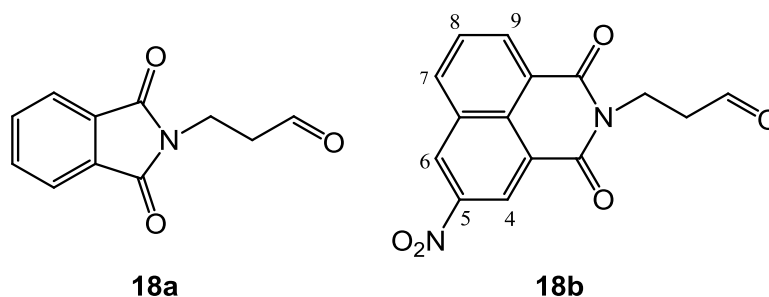
17c: 0.85 (6H, m, $\text{N}_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-OH}$); 3.20 (2H, d, J 5.6, $\text{N}_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-OH}$); 4.03 (2H, m, $\text{N}_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-OH}$); 4.51 (1H, t, J 5.6, OH); 8.00 (1H, dd, J 7.3, J 8.3, $\text{H}_{8\text{arom}}$); 8.61 (1H, d, J 7.6, $\text{H}_{9\text{arom}}$); 8.69 (1H, d, J 8.3, $\text{H}_{7\text{arom}}$); 8.87 (1H, d, J 2.2, $\text{H}_{4\text{arom}}$); 9.37 (1H, d, J 2.3, $\text{H}_{6\text{arom}}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO, δ ppm)

17b: 22.1 ($\text{N}_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$); 36.9 ($\text{N}_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$); 54.4 ($\text{N}_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$); 122.9 / 124.9 / 129.8 / 130.7 (C_{arom}); 121.6 ($\text{C}_{4\text{arom}}$); 128.8 ($\text{C}_{8\text{arom}}$); 129.5 ($\text{C}_{6\text{arom}}$); 133.1 ($\text{C}_{9\text{arom}}$); 135.8 ($\text{C}_{7\text{arom}}$); 146.6 ($\text{C}_{5\text{arom}}$); 162.6 / 163.1 ($\text{C}=\text{O}$)

17b: 23.7 ($N_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{-CH}_2\text{-OH}$); 36.9 ($N_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-OH}$); 47.8 ($N_{\text{Imid}}\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-OH}$); 68.2 ($N_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-OH}$); 121.8 / 123.5 / 129.6 / 131.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{arom}}$); 122.3 ($\underline{\text{C}}_{4\text{arom}}$); 127.5 ($\underline{\text{C}}_{8\text{arom}}$); 129.2 ($\underline{\text{C}}_{6\text{arom}}$); 132.9 ($\underline{\text{C}}_{9\text{arom}}$); 134.8 ($\underline{\text{C}}_{7\text{arom}}$); 147.1 ($\underline{\text{C}}_{5\text{arom}}$); 161.8 / 162.9 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$)

6.2.8.2 Synthese der 3-Oxopropyl-phthal- bzw. -naphthalimid-Derivate **18a** und **b**



5 mmol der entsprechenden Verbindung **17a** oder **b** werden in 50 ml Acetonitril gelöst und zu einer Suspension von 1,15 mmol Dess-Martin-Periodinan in 50 ml Acetonitril getropft. Die Mischung wird 48 h bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsfortschritt dünnschichtchromatographisch verfolgt (KG, EE, $R_{f,18a} = 0,72$; $R_{f,18b} = 0,59$). Nach erfolgter Reaktion werden 15 ml einer gesättigten wässrigen NaHCO_3 -Lösung zugegeben und die Mischung mit so viel 10% wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung versetzt, bis eine klare Lösung entsteht. Die wässrige Phase wird mit 4 x 50 ml Et_2O extrahiert, die organische Phase über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der erhaltene Feststoff wird i. Vak. über P_4O_{10} getrocknet.

Die hier beschriebene Synthesevorschrift entspricht der Literatur.^[130]

Tabelle 39 Analytische Daten der Verbindungen **18a** und **b**

Verb.	Summenformel	M_r [g/mol]	mp [°C]	Aussehen	Ausbeute
18a	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3$	203,2	117	weiß	84 %
18b	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$	298,3	123	weiß	82 %

Es handelt sich um eine bereits bekannte Verbindung und die analytischen und spektroskopischen Daten der Verbindung **18a** entsprechen denen in der Literatur mitgeteilten Werten.^[170]

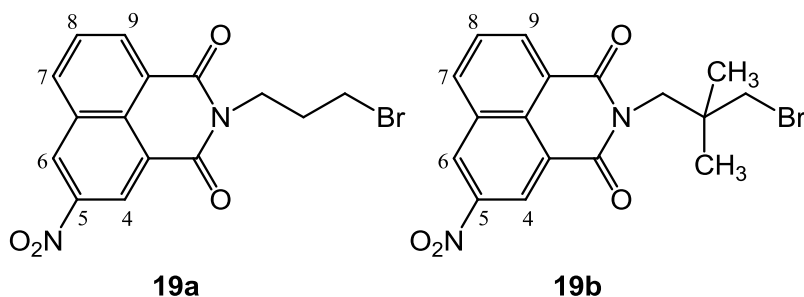
Spektroskopische Daten der Verbindung **18b**:

IR [cm^{-1}]: 790, 1321, 1347, 1539, 1598, 1656, 1699, 2948, 3080

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm, J [Hz]): 2.91 (2H, dt, J 1.5, J 7.0 $\text{N}_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHO}$); 4.57 (2H, t, J 7.0, $\text{N}_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHO}$); 7.95 (1H, m, **H8**_{arom}); 8.44 (1H, d, J 7.8, **H9**_{arom}); 8.78 (1H, d, J 8.1, **H7**_{arom}); 9.14 (1H, d, J 2.2, **H4**_{arom}); 9.31 (1H, d, J 2.2, **H6**_{arom}); 9.98 (1H, s, **-CHO**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 38.7 ($\text{N}_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHO}$); 39.4 ($\text{N}_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHO}$); 123.9 / 127.8 / 130.7 / 132.6 (**C**_{arom}); 128.5 (**C4**_{arom}); 131.7 (**C8**_{arom}); 133.4 (**C6**_{arom}); 135.1 (**C9**_{arom}); 138.8 (**C7**_{arom}); 148.3 (**C5**_{arom}); 164.7 / 165.2 (**C=O**); 198.1 (**CHO**)

6.2.9 Synthese der nitrosubstituierten 3-Brompropylnaphthalimide **19a** und **b**



10 mmol der Verbindung **17b** bzw. **17c**, 12 mmol Tetrabrommethan und 10 mmol Triphenylphosphin werden in 150 ml eiskaltem CH_2Cl_2 gelöst und 30 min im Eisbad gerührt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird die Mischung noch weitere 12 h gerührt. Der Reaktionsfortschritt wird dünnschichtchromatographisch verfolgt (KG, PE:EE 1:1, $R_{f,19a} = 0,72$; $R_{f,19b} = 0,69$). Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der erhaltene Feststoff aus CHCl_3 umkristallisiert (**19a**) bzw. säulenchromatographisch gereinigt (KG, CH_2Cl_2 ; **19b**, $R_f = 0,7$). Der gereinigte Feststoff wird i. Vak. über P_4O_{10} getrocknet.

Tabelle 40 Analytische Daten der Verbindungen **19a** und **b**

Verb.	Summenformel	M_r [g/mol]	mp [°C]	Aussehen	Ausbeute
19a	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_4$	363,2	128	hellbraun	72 %
19b	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_4$	391,2	129	hellbraun	56 %

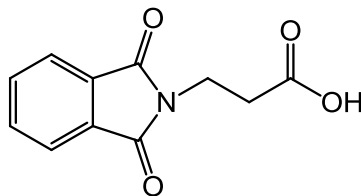
Tabelle 41 IR-Daten der Verbindungen **19a** und **b****Verb. IR-Daten****19a** 756, 792, 1243, 1328, 1328, 1346, 1533, 1595, 1657, 1698, 3068**19b** 763, 786, 1284, 1365, 1508, 1544, 1673, 1702, 3067

19a: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, δ ppm, J [Hz]): 2.21 (2H, quin, J 6.8, $\text{N}_{\text{Imid-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$); 3.62 (2H, t, J 6.8, $\text{N}_{\text{Imid-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$); 4.17 (2H, t, J 6.8, $\text{N}_{\text{Imid-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$); 8.04 (1H, dd, J 7.6, J 8.2, $\text{H}_{8\text{arom}}$); 8.65 (1H, d, J 7.6, $\text{H}_{9\text{arom}}$); 8.75 (1H, d, J 8.2, $\text{H}_{7\text{arom}}$); 8.91 (1H, d, J 2.2, $\text{H}_{4\text{arom}}$); 9.44 (1H, d, J 2.2, $\text{H}_{6\text{arom}}$)

19b: $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2 , δ ppm, J [Hz]): 1.13 (6H, s, $\text{N}_{\text{Imid-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{Br}$); 3.47 (2H, s, $\text{N}_{\text{Imid-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{Br}$); 4.29 (2H, s, $\text{N}_{\text{Imid-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{Br}$); 7.96 (1H, dd, J 7.3, J 8.3, $\text{H}_{8\text{arom}}$); 8.46 (1H, d, J 8.3, $\text{H}_{7\text{arom}}$); 8.75 (1H, d, J 8.3, $\text{H}_{9\text{arom}}$); 9.15 (1H, d, J 2.2, $\text{H}_{6\text{arom}}$); 9.22 (1H, d, J 2.2, $\text{H}_{4\text{arom}}$)

19a: $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO, δ ppm): 30.7 ($\text{N}_{\text{Imid-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$); 31.2 ($\text{N}_{\text{Imid-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$); 58.9 ($\text{N}_{\text{Imid-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$); 122.6 / 123.9 / 129.1 / 130.7 (C_{arom}); 122.7 ($\text{C}_{4\text{arom}}$); 124.1 ($\text{C}_{8\text{arom}}$); 129.5 ($\text{C}_{6\text{arom}}$); 133.7 ($\text{C}_{9\text{arom}}$); 136.1 ($\text{C}_{7\text{arom}}$); 145.7 ($\text{C}_{5\text{arom}}$); 162.3 / 162.8 (C=O)

19b: $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2 , δ ppm): 25.2 ($\text{N}_{\text{Imid-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{Br}$); 38.2 ($\text{N}_{\text{Imid-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{Br}$); 46.1 ($\text{N}_{\text{Imid-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{Br}$); 47.7 ($\text{N}_{\text{Imid-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{Br}$); 123.4 / 124.9 / 130.5 / 131.4 (C_{arom}); 124.5 ($\text{C}_{4\text{arom}}$); 128.4 / 129.5 ($\text{C}_{6/8\text{arom}}$); 134.9 ($\text{C}_{9\text{arom}}$); 136.7 ($\text{C}_{7\text{arom}}$); 146.7 ($\text{C}_{5\text{arom}}$); 163.6 / 164.2 (C=O)

6.2.10 Synthese von 3-Phthalimid-propansäure **20**

10,12 g (68,31 mmol) Phthalsäureanhydrid und 6,09 g (68,31 mmol) β -Alanin werden in 150 ml abs. Toluol gelöst und 3 h mit Wasserabscheider am Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsfortschritt wird dünnschichtchromatographisch verfolgt (KG, PE:EE 1:1, $R_f = 0,27$). Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der erhaltene Feststoff über P_4O_{10} i. Vak. getrocknet.

Summenformel: $C_{11}H_9NO_4$

M_r : 219,2 g/mol

mp: 150 °C [Lit.: 152 °C]^[171]

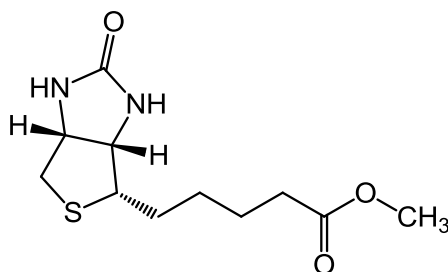
Aussehen: weißer Feststoff

Ausbeute: 13,893 g (92 %,)

Es handelt sich um eine bereits bekannte Verbindung und die analytischen und spektroskopischen Daten, nicht aber die Synthesevorschrift, entsprechen denen in der Literatur mitgeteilten Werten.^[171]

6.2.11 Synthese der aktivierten Biotin-Derivate

6.2.11.1 Synthese von Biotinmethylester 21



21

0,457 g (1,87 mmol) Biotin werden in 50 ml abs. MeOH suspendiert und 0,41 ml (5,611 mmol) Thionylchlorid zugetropft. Anschließend wird die Mischung 2 h auf dem Wasserbad erwärmt (40 °C). Der Reaktionsfortschritt wird dünnschichtchromatographisch verfolgt (KG, PE:EE 1:1, $R_f = 0,62$, Detektion mit I_2). Nach Abschluss der Reaktion wird die Mischung mit 10 ml Wasser versetzt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der entstandene Feststoff wird in einer Mischung aus CH_2Cl_2 mit 5 % MeOH gelöst und diese Lösung mit 3 x 30 ml einer wässrigen, gesättigten $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 1 x 30 ml CH_2Cl_2 mit 5 % MeOH extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem

Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der erhaltene Feststoff über P₄O₁₀ i. Vak. getrocknet.

Summenformel: C₁₁H₁₈N₂O₃S

M_r: 258,3 g/mol

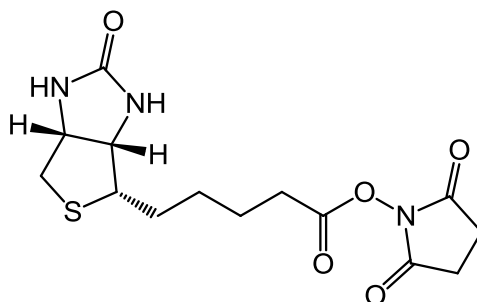
mp: 163 °C [Lit.: 166 °C]^[172]

Aussehen: weißer Feststoff

Ausbeute: 0,271 g (56 %,)

Es handelt sich um eine bereits bekannte Verbindung. Die Synthesevorschrift^[143] sowie die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen denen in der Literatur mitgeteilten Werten.^[173]

6.2.11.2 Synthese des *N*-Hydroxysuccinimid-Biotinesters 22



22

0,729 g (2,98 mmol) Biotin und 0,343 g (2,98 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid werden in 30 ml DMF suspendiert und erhitzt, bis alles gelöst ist. Nach Zugabe von 0,799 g (3,87 mmol) *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid wird die Mischung 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsfortschritt wird dünnschichtchromatographisch verfolgt (KG, PE:EE 1:1, R_f = 0,39, Detektion mit I₂). Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrats i. Vak. entfernt. Der so erhaltene Feststoff wird aus Isopropanol umkristallisiert und i. Vak. über P₄O₁₀ getrocknet.

Summenformel: C₁₄H₁₉N₃O₅S

M_r: 341,4 g/mol

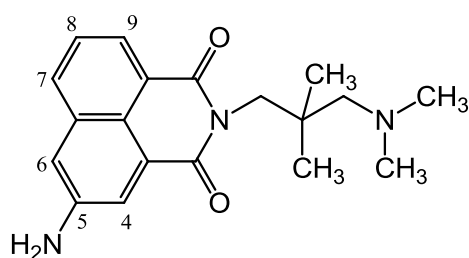
mp: 200 °C [Lit.: 202 °C]^[174]

Aussehen: weißer Feststoff

Ausbeute: 0,64 g (63 %) [Lit.: 72 %]^[144]

Es handelt sich um eine bereits bekannte Verbindung. Die Synthesevorschrift^[144] sowie die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen denen in der Literatur mitgeteilten Werten.^[174-175]

6.2.12 Synthese eines 5-Amino-Naphthalimids 23



23

7,2 g (20,3 mmol) der Verbindung **6c** werden in 200 ml Isopropanol suspendiert, 22,8 g (100 mmol) Zinn-(II)-chlorid Dihydrat hinzugegeben und die Mischung 2,5 h am Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsfortschritt wird dünnschichtchromatographisch verfolgt (KG, PE+EE+TEA 25+25+5, $R_f = 0,3$). Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel in Vakuum entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird 12 h im Perforator mit EE extrahiert. Die organische Phase wird über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der erhaltene Feststoff über P_4O_{10} i. Vak. getrocknet.

Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$

M_r : 325,4 g/mol

mp: 144 °C

Aussehen: rötlicher Feststoff

Ausbeute: 2,31 g (35 %)

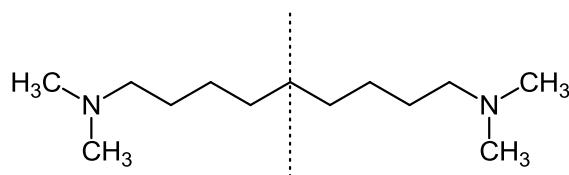
IR [cm^{-1}]: 767, 789, 1091, 1231, 1321, 1536, 1556, 1599, 1684, 1751, 2938, 3085, 3421

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, δ ppm, J [Hz]): 1.11 (6H, s, $\text{N}_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-C}(\underline{\text{CH}}_3)_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$); 2.88 (6H, s, $\text{N}(\underline{\text{CH}}_3)_2$); 3.09 (2H, s, $\text{N}_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$); 4.10 (2H, s, $\text{N}_{\text{Imid}}\text{-CH}_2\text{-}$

$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$; 6.01 (2H, br, NH_2); 7.31 (1H, d, J 2.0, $\text{H}_{6\text{arom}}$); 7.63 (1H, dd, J 7.4, J 8.0, $\text{H}_{8\text{arom}}$); 7.97 (1H, d, J 2.0, $\text{H}_{4\text{arom}}$); 8.07 (2H, m, $\text{H}_{7/9\text{arom}}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO, δ ppm): 24.1 ($\text{N}_{\text{imid}}\text{-CH}_2\text{-C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$); 36.9 ($\text{N}_{\text{imid}}\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$); 46.2 ($\text{N}_{\text{imid}}\text{-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$); 46.5 ($\text{N}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 66.3 ($\text{N}_{\text{imid}}\text{-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$); 111.6 / 121.7 / 122.5 / 126.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{arom}}$); 120.7 ($\underline{\text{C}}_{4\text{arom}}$); 121.8 ($\underline{\text{C}}_{6\text{arom}}$); 125.6 ($\underline{\text{C}}_{8\text{arom}}$); 131.4 / 133.9 ($\underline{\text{C}}_{7/9\text{arom}}$); 147.7 ($\underline{\text{C}}_{5\text{arom}}$); 164.7 / 164.9 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$)

6.2.13 Synthese von N^1, N^1, N^9, N^9 -Tetramethylnonan-1,9-diamin **24**



24

6,18 g (39 mmol) 1,9-Nonandiamin werden in 3 ml Wasser suspendiert und 9 g (195 mmol) Ameisensäure hinzugegeben. Nach Zugabe von 13,7 ml (187 mmol) einer 40 %-igen wässrigen Formaldehyd-Lösung wird die Mischung 6 h auf 70 °C im Ölbad erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion wird die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 100 ml Wasser verdünnt. Die wässrige Reaktionslösung wird 4 h am Perforator mit Cyclohexan extrahiert, die organische Phase wird über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{N}_2$

M_r : 214,4 g/mol

Aussehen: schwach gelbliches Öl

Ausbeute: 4,52 g (54 %)

IR [cm^{-1}]

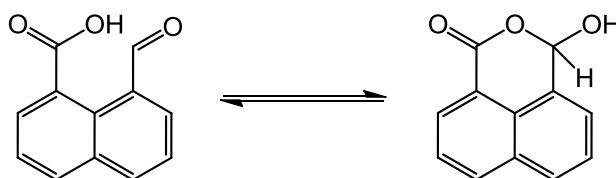
922, 952, 986, 1409, 1467, 1496, 2845, 2928, 2987

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm, J [Hz])

24: 1.23 (10H, br, 2x $(\text{CH}_3)_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2)_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$); 1.38 (4H, br, $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$); 2.15 (16H, br, 2x $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$ und 2x $\text{N}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2$)

 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm)

24: 25.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$); 25.6 / 28.3 / 29.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2)_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$); 47.1 / 62.0 ($(\text{CH}_3)_2\text{N}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$ und $\text{N}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2$)

6.2.14 Synthese der 8-Formyl-1-Naphthalsäure 25**25**

5 g (27,4 mmol) Acenaphthenchinon werden in 120 ml einer 30 %-igen wässrigen KOH-Lösung suspendiert und 10 min im Synthese-Mikrowellengerät (800W, 120 °C, 20 °C/min) am Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Mischung auf Eis abgekühlt und mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der sodann entstehende Niederschlag wird abfiltriert und in gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung gelöst. Nach Zusatz von zwei Spatelspitzen Aktivkohle wird die Mischung 1 min zum Sieden erhitzt. Die Kohle wird abfiltriert, das Filtrat mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und der entstehende Niederschlag abfiltriert. Der erhaltene Feststoff wird i. Vak. über P_4O_{10} getrocknet.

Summenformel: $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_3$

M_r : 200,2 g/mol

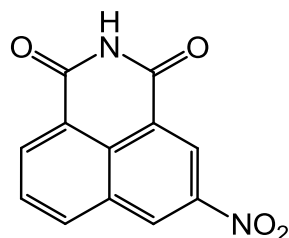
mp: 168 °C [Lit.: 169-172 °C]^[150]

Aussehen: hellbrauner Feststoff

Ausbeute: 2,78 g (51 %) [Lit.: 68 %]^[147]

Es handelt sich um eine bereits bekannte Verbindung und die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen denen in der Literatur mitgeteilten Werten.^[150]

6.2.15 Synthese von 3-Nitronaphthalimid 26



26

4,898 g (20,14 mmol) der Verbindung **1** werden in 150 ml Wasser suspendiert und 2,6 ml (35,25 mmol) einer 25 %-igen wässrigen NH₃-Lösung zugegeben. Die Mischung wird bei 70 °C im Ölbad 2 h erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit reichlich Wasser neutral gewaschen und die Restfeuchte mit Acetonitril i. Vak. azeotrop herausgeschleppt. Der erhaltene Feststoff wird i. Vak. über P₄O₁₀ getrocknet.

Summenformel: C₁₂H₆N₂O₄

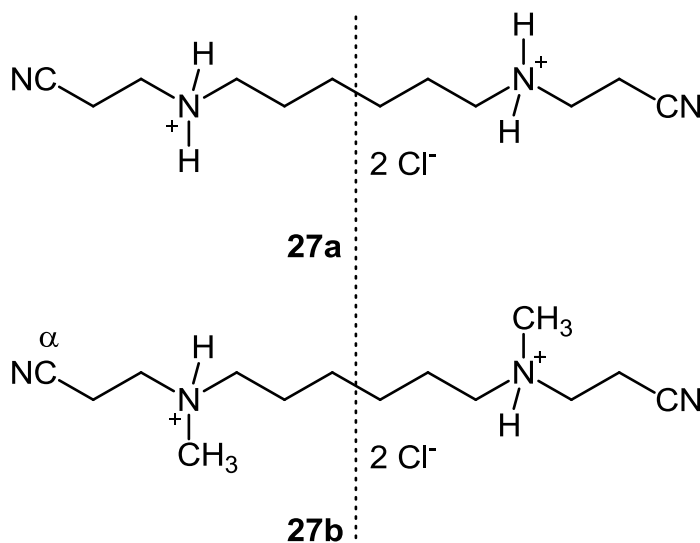
M_r: 242,2 g/mol

mp: 260-265 °C [Lit.: >250 °C]^[176]

Aussehen: hellbrauner Feststoff

Ausbeute: 3,175 g (65 %) [Lit.: 70 %]^[177]

Es handelt sich um eine bereits bekannte Verbindung. Die Synthesevorschrift sowie die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen denen in der Literatur mitgeteilten Werten.^[177]

6.2.16 Synthese der N^1, N^6 -Hexan-1,6-diamino-dipropionitril-derivate **27a** und **b**

25 mmol des entsprechenden Hexan-1,6-diamins werden bei 70 °C im Ölbad geschmolzen. Anschließend werden 50 mmol Acrylnitril zugetropft, die Temperatur auf 100 °C erhöht und für 5 h gehalten. Der Reaktionsfortschritt wird dünnschichtchromatographisch verfolgt (KG, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{Aceton} + \text{NH}_3(\text{aq})$ 60+40+1, $R_{f,27a} = 0,29$; $R_{f,27b} = 0,31$, Detektion mit I_2). Nach beendeter Reaktion wird die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt und in Et_2O gelöst, mit 6 M HCl in Isopropanol das Hydrochlorid gefällt und dieses abfiltriert. Der erhaltene Feststoff wird aus EtOH umkristallisiert und über P_4O_{10} i. Vak. getrocknet.

Tabelle 42 Analytische Daten der Verbindungen **27a** und **b**

Verb.	Summenformel	M_r [g/mol]	mp [°C]	Aussehen	Ausbeute
27a	$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{ClN}_4$	295,3	222	weiß	39 %
27b	$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{ClN}_4$	323,3	218	weiß	82 %

Tabelle 43 IR-Daten der Verbindungen **27a** und **b**

Verb. IR-Daten

27a 781, 1112, 1360, 1420, 1499, 2250, 2871, 2905, 3301**27b** 751, 799, 1250, 1468, 1734, 2254, 2925, 2924, 3006, 3289 $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, δ ppm, J [Hz])

27a: 1.47 (4H, br, $^+\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\underline{\text{CH}}_2-$); 1.76 (4H, br, $^+\text{N}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-$); 3.04 (4H, t, J 6.7, $\text{NC}-\underline{\text{CH}}_2-$); 3.15 (4H, t, J 7.8, $^+\text{N}-\underline{\text{CH}}_2-$); 3.46 (4H, t, J 6.7, $\text{NC}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-$)

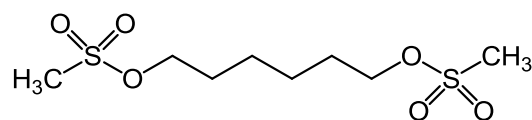
27b: 1.45 (4H, br, $^+N-(CH_2)_2-\underline{CH_2-}$); 1.78 (4H, br, $^+N-CH_2-\underline{CH_2-}$); 2.96 (6H, s, $^+N-\underline{CH_3}$); 3.11 (4H, m, $NC-\underline{CH_2-}$); 3.25 (4H, m, $^+N-\underline{CH_2-}$); 3.58 (4H, m, $NC-CH_2-\underline{CH_2-}$)

^{13}C -NMR (MeOD, δ ppm)

27a: 15.1 ($NC-\underline{CH_2-}$); 25.0 (2 C, $^+N-CH_2-\underline{CH_2-CH_2-}$); 42.6 ($NC-CH_2-\underline{CH_2-}$); 47.6 ($^+N-\underline{CH_2-}$); 117.8 ($NC-\underline{CH_2-}$)

27b: 13.4 ($NC-\underline{CH_2-}$); 23.2 ($^+N-CH_2-\underline{CH_2-}$); 25.1 ($^+N-CH_2-CH_2-\underline{CH_2-}$); 39.9 ($^+N-\underline{CH_3}$); 50.6 ($NC-CH_2-\underline{CH_2-}$); 56.2 ($^+N-\underline{CH_2-}$); 117.6 ($NC-\underline{CH_2-}$)

6.2.17 Synthese von 1,6-Hexyldimethansulfonat **28**



28

5,84 g (49,42 mmol) 1,6-Hexandiol werden in 60 ml abs. THF gelöst, 20,6 ml (148,2 mmol) TEA hinzugegeben und die Mischung im Eisbad abgekühlt. Nach Hinzutropfen von 11,4 ml frisch destilliertem Mesylchlorid wird die Mischung 1 d bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsfortschritt wird dünnschichtchromatographisch verfolgt (KG, EE, $R_f = 0,52$, Detektion mit I_2). Nach beendeter Reaktion wird die Mischung mit wenigen Tropfen Wasser versetzt, mit 1 M Salzsäure auf pH 2 eingestellt und anschließend mit 4 x 60 ml $CHCl_3$ extrahiert. Die organische Phase wird über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das erhaltene Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (KG, EE), das Lösungsmittel der gesammelten Fraktionen i. Vak. entfernt und der ölige Rückstand mit wenig Et_2O überschichtet. Der sodann entstandene Feststoff wird abfiltriert und i. Vak. über P_4O_{10} getrocknet.

Die hier beschriebene Synthesevorschrift entspricht der Literatur.^[125]

Summenformel: $C_8H_{18}O_6S_2$

M_r : 274,4 g/mol

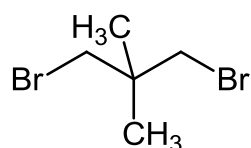
mp: 57 °C [Lit.: 58-59 °C]^[125]

Aussehen: weißer Feststoff

Ausbeute: 9,01 g (66 %) [Lit.: 92 %]^[125]

Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen denen in der Literatur mitgeteilten Werten.^[125]

6.2.18 Synthese von 2,2-Dimethyl-1,3-dibrompropan **29**



29

20,928 g (200,9 mmol) 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol werden im Ölbad bei 80 °C unter Argon-Atmosphäre aufgeschmolzen und 29 ml (300 mmol) frisches Phosphortribromid zugetropft. Die Mischung wird bei 180 °C für 20 h erhitzt. Nach Abkühlen auf RT werden ca. 1,5 l Eiswasser zugesetzt und die Mischung bis zum Sieden erhitzt. Im Wasserdampf tritt das Produkt über und es wird solange destilliert, bis kein milchig-trübes Destillat mehr übergeht. Das Destillat wird mit 3 x 150 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten org. Phasen über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Die hier beschriebene Synthesevorschrift entspricht der Literatur.^[128]

Summenformel: C₅H₁₀Br₂

M_r: 229,9 g/mol

Aussehen: farbloses Öl

Ausbeute: 24,8 g (54 %) [Lit.: 35 %]^[128]

Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen denen in der Literatur mitgeteilten Werten.^[178]

7 Anhang

Auflistung der systematischen Namen der synthetisierten Verbindungen

- 1** 5-Nitrobenzo[*de*]isochromen-1,3-dion
- 2** 5-Nitro-1,2-dihydroacenaphthylen
- 3** 6-Nitrobenzo[*de*]isochromen-1,3-dion
- 4** 6-Brombenzo[*de*]isochromen-1,3-dion
- 5** 5-Brombenzo[*de*]isochromen-1,3-dion
- 6a** 2-(3-(Dimethylamino)propyl)-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-1,3(2*H*)-dion
- 6b** 2-(3-(Dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl)-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-1,3(2*H*)-dion
- 6c** 2-(3-(Dimethylamino)propyl)-5-nitro-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-1,3(2*H*)-dion
- 6d** 2-(3-(Dimethylamino)propyl)-6-nitro-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-1,3(2*H*)-dion
- 6e** 2-(3-(Dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl)-5-nitro-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-1,3(2*H*)-dion
- 6f** 2-(3-(Dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl)-6-nitro-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-1,3(2*H*)-dion
- 6g** 6-Brom-2-(3-(Dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl)-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-1,3(2*H*)-dion
- 7** Tetradecan-1,14-diol
- 8** 1,14-Dibromtetradecan
- 9a** *N,N,N*-Trimethyl-3-(5-nitro-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)propan-1-ammoniumiodid
- 9b** *N,N,N*-Trimethyl-3-(6-nitro-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)propan-1-ammoniumiodid
- 10a** *N*¹,*N*⁶-Bis(3-(1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)propyl)-*N*¹,*N*¹,*N*⁶,*N*⁶-tetramethylpropan-1,6-diammoniumdibromid
- 10b** *N*¹,*N*⁶-Bis(3-(1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)propyl)-*N*¹,*N*¹,*N*⁶,*N*⁶-tetramethylbutan-1,6-diammoniumdibromid
- 10c** *N*¹,*N*⁶-Bis(3-(1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)propyl)-*N*¹,*N*¹,*N*⁶,*N*⁶-tetramethylpentan-1,6-diammoniumdibromid
- 10d** *N*¹,*N*⁶-Bis(3-(1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)propyl)-

- N^1, N^1, N^6, N^6 -tetramethylhexan-1,6-diammoniumdibromid
- 10e** N^1, N^6 -Bis(3-(1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)propyl)- N^1, N^1, N^6, N^6 -tetramethylheptan-1,6-diammoniumdibromid
- 10f** N^1, N^6 -Bis(3-(1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)propyl)- N^1, N^1, N^6, N^6 -tetramethyloctan-1,6-diammoniumdibromid
- 10g** N^1, N^6 -Bis(3-(1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)propyl)- N^1, N^1, N^6, N^6 -tetramethylnonan-1,6-diammoniumdibromid
- 10h** N^1, N^6 -Bis(3-(1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)propyl)- N^1, N^1, N^6, N^6 -tetramethyldecan-1,6-diammoniumdibromid
- 10i** N^1, N^6 -Bis(3-(1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)propyl)- N^1, N^1, N^6, N^6 -tetramethylundecan-1,6-diammoniumdibromid
- 10k** N^1, N^6 -Bis(3-(1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)propyl)- N^1, N^1, N^6, N^6 -tetramethyldodecan-1,6-diammoniumdibromid
- 10l** N^1, N^6 -Bis(3-(1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)propyl)- N^1, N^1, N^6, N^6 -tetramethyltetradecan-1,6-diammoniumdibromid
- 11a** N^1, N^6 -Bis(2,2-dimethyl-3-(1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)propyl)- N^1, N^1, N^6, N^6 -tetramethylnonan-1,6-diammoniumdibromid
- 11b** N^1, N^6 -Bis(2,2-dimethyl-3-(1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)propyl)- N^1, N^1, N^6, N^6 -tetramethyldodecan-1,6-diammoniumdibromid
- 12a** N^1, N^6 -Bis(2,2-dimethyl-3-(5-nitro-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)propyl)- N^1, N^1, N^6, N^6 -tetramethylhexan-1,6-diammoniumdibromid
- 12b** N^1, N^6 -Bis(2,2-dimethyl-3-(6-nitro-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)propyl)- N^1, N^1, N^6, N^6 -tetramethylhexan-1,6-diammoniumdibromid
- 12c** N^1, N^6 -Bis(3-(5-nitro-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)propyl)- N^1, N^1, N^6, N^6 -tetramethylnonan-1,6-diammoniumdibromid
- 12d** N^1, N^6 -Bis(3-(5-nitro-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)propyl)- N^1, N^1, N^6, N^6 -tetramethyldodecan-1,6-diammoniumdibromid
- 13a** N^1, N^6 -Bis(2,2-dimethyl-3-(5-amino-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)propyl)- N^1, N^1, N^6, N^6 -tetramethylhexan-1,6-diammoniumdibromid
- 13b** N^1, N^6 -Bis(2,2-dimethyl-3-(6-amino-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)propyl)- N^1, N^1, N^6, N^6 -tetramethylhexan-1,6-diammoniumdibromid

- 14** 6-Brom-*N*-(2,2-dimethyl-3-(5-nitro-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)propyl)-*N,N*-dimethylhexan-1-ammoniumbromid
- 15** *N*¹-(3-(7-chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carboxamido)propyl)-*N*⁶-(2,2-dimethyl-3-(5-nitro-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)propyl)-*N*¹,*N*¹,*N*⁶,*N*⁶-tetramethylhexan-1,6-diamoniumdibromid
- 16a** *N*¹,*N*¹,*N*¹,*N*⁶,*N*⁶,*N*⁶-Hexamethylhexan-1,6-diamoniumdibromid
- 16b** *N*¹,*N*¹,*N*¹,*N*⁷,*N*⁷,*N*⁷-Hexamethylheptan-1,7-diamoniumdiiodid
- 16c** *N*¹,*N*¹,*N*¹,*N*⁸,*N*⁸,*N*⁸-Hexamethyloctan-1,8-diamoniumdiiodid
- 16d** *N*¹,*N*¹,*N*¹,*N*⁹,*N*⁹,*N*⁹-Hexamethylnonan-1,9-diamoniumdibromid
- 16e** *N*¹,*N*¹,*N*¹,*N*¹⁰,*N*¹⁰,*N*¹⁰-Hexamethyldecan-1,10-diamoniumdibromid
- 16f** *N*¹,*N*¹,*N*¹,*N*¹¹,*N*¹¹,*N*¹¹-Hexamethylundecan-1,11-diamoniumdibromid
- 16g** *N*¹,*N*¹,*N*¹,*N*¹²,*N*¹²,*N*¹²-Hexamethyldodecan-1,12-diamoniumdibromid
- 17a** 2-(3-hydroxypropyl)isoindol-1,3-dion
- 17b** 2-(3-hydroxypropyl)-5-nitro-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-1,3(2*H*)-dion
- 17c** 2-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-5-nitro-1*H*-benzo[*de*]isochinoline-1,3(2*H*)-dion
- 18a** 3-(1,3-dioxoisoindol-2-yl)propanal
- 18b** 3-(5-nitro-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)propanal
- 19a** 2-(3-brompropyl)-5-nitro-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-1,3(2*H*)-dion
- 19b** 2-(3-brom-2,2-dimethylpropyl)-5-nitro-1*H*-benzo[*de*]isochinoline-1,3(2*H*)-dion
- 20** 3-(1,3-dioxoisoindol-2-yl)propansäure
- 21** 5-[(3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-Oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl]pentansäuremethylester
- 22** 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl-5-[(3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl]pentanoat
- 23** 2-(3-(Dimethylamino)propyl)-5-amino-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-1,3(2*H*)-dion
- 24** *N*¹,*N*¹,*N*⁹,*N*⁹-Tetramethylnonan-1,9-diamin
- 25** 3-Hydroxybenzo[*de*]isochromen-1(3*H*)-on
- 26** 5-Nitro-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-1,3(2*H*)-dion

-
- 27a** N^1, N^6 -Bis(2-cyanoethyl)hexan-1,6-diammoniumdichlorid
- 27b** N^1, N^6 -Bis(2-cyanoethyl)- N^1, N^6 -dimethylhexan-1,6-diammoniumdichlorid
- 28** 1,6-Hexyldimethansulfonat
- 29** 2,2-Dimethyl-1,3-dibrompropan

8 Literaturverzeichnis

- 1 W. E. Collins, Plasmodium knowlesi: A Malaria Parasite of Monkeys and Humans, *Ann. Rev. Entomol.* **2012**, 57(1), 107-121.
- 2 T. Ikemoto, Tropical Malaria Does Not Mean Hot Environments, *J. Med. Entomol.* **2008**, 45(6), 963-969.
- 3 K. P. Paaijmans, A. F. Read, M. B. Thomas, Understanding the link between malaria risk and climate, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, 106(33), 13844-13849.
- 4 R. Dhiman, S. Pahwa, G. Dhillon, A. Dash, Climate change and threat of vector-borne diseases in India: are we prepared?, *Parasitol. Res.* **2010**, 106(4), 763-773.
- 5 Public Health Image Library, <http://phil.cdc.gov/phil/home.asp>
- 6 R. Tuteja, Malaria – an overview, *FEBS Journal* **2007**, 274(18), 4670-4679.
- 7 WHO world malaria report, **2011**.
- 8 WHO Guidelines for the treatment of malaria, **2010**.
- 9 R. Stiebler, J. Soares, B. Timm, J. Silva, F. Mury, M. Dansa-Petretski, M. Oliveira, On the mechanisms involved in biological heme crystallization, *J. Bioenerg. Biomembr.* **2011**, 43(1), 93-99.
- 10 I. B. Muller, J. E. Hyde, Antimalarial drugs: modes of action and mechanisms of parasite resistance, *Future Microbiol.* **2010**, 5(12), 1857-1873.
- 11 P. G. Bray, R. E. Martin, L. Tilley, S. A. Ward, K. Kirk, D. A. Fidock, Defining the role of PfCRT in Plasmodium falciparum chloroquine resistance, *Mol. Microbiol.* **2005**, 56(2), 323-333.
- 12 H. Ginsburg, Should chloroquine be laid to rest?, *Acta Trop.* **2005**, 96(1), 16-23.
- 13 I. Petersen, R. Eastman, M. Lanzer, Drug-resistant malaria: Molecular mechanisms and implications for public health, *FEBS Lett.* **2011**, 585(11), 1551-1562.
- 14 M. Schlitzer, Antimalarial Drugs – What is in Use and What is in the Pipeline, *Arch. Pharm.* **2008**, 341(3), 149-163.
- 15 N. Klonis, M. P. Crespo-Ortiz, I. Bottova, N. Abu-Bakar, S. Kenny, P. J. Rosenthal, L. Tilley, Artemisinin activity against Plasmodium falciparum requires hemoglobin uptake and digestion, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, 108(28), 11405-11410.
- 16 P. M. O'Neill, G. H. Posner, A Medicinal Chemistry Perspective on Artemisinin and Related Endoperoxides, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2945-2964.

- 17 R. K. Haynes, W.-C. Chan, H.-N. Wong, K.-Y. Li, W.-K. Wu, K.-M. Fan, H. H. Y. Sung, I. D. Williams, D. Prosperi, S. Melato, P. Coghi, D. Monti, Facile Oxidation of Leucomethylene Blue and Dihydroflavins by Artemisinin: Relationship with Flavoenzyme Function and Antimalarial Mechanism of Action, *ChemMedChem* **2010**, *5*, 1282-1299.
- 18 S. Krishna, S. Pulcini, F. Fatih, H. Staines, Artemisinins and the biological basis for the PfATP6/SERCA hypothesis, *Trends Parasitol.* **2010**, *26*, 517-523.
- 19 U. Eckstein-Ludwig, R. J. Webb, G. I. D. A. van, J. M. East, A. G. Lee, M. Kimura, P. M. O'Neill, P. G. Bray, S. A. Ward, S. Krishna, Artemisinins target the SERCA of *Plasmodium falciparum*, *Nature* **2003**, *424*, 957-961.
- 20 C. O'Brien, P. P. Henrich, N. Passi, D. A. Fidock, Recent clinical and molecular insights into emerging artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum*, *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2011**, *24*(6), 570-577.
- 21 WHO, Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases, **2012**.
- 22 P. A. Nguewa, M. A. Fuertes, V. Cepeda, S. Iborra, J. Carrion, B. Valladares, C. Alonso, J. M. Perez, Pentamidine is an antiparasitic and apoptotic drug that selectively modifies ubiquitin, *Chem. Biodivers.* **2005**, *2*(10), 1387-1400.
- 23 L. M. Fidalgo, L. Gille, Mitochondria and trypanosomatids: targets and drugs, *Pharm. Res.* **2011**, *28*(11), 2758-2770.
- 24 R. Docampo, S. Moreno, Current chemotherapy of human African trypanosomiasis, *Parasitol. Res.* **2003**, *90*(0), S10-S13.
- 25 D. C. Shanson, Antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*, *J. Hosp. Infect.* **1981**, *2*(0), 11-36.
- 26 R. C. Moellering, MRSA: the first half century, *J. Antimicrob. Chemother.* **2012**, *67*(1), 4-11.
- 27 M. Z. David, R. S. Daum, Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Epidemiology and Clinical Consequences of an Emerging Epidemic, *Clin. Microbiol. Rev.* **2010**, *23*(3), 616-687.
- 28 Domagk, Preserving and disinfecting media, **1938**
- 29 G. McDonnell, A. D. Russell, Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance, *Clin. Microbiol. Rev.* **1999**, *12*(1), 147-179.

- 30 M. Babbs, H. O. J. Collier, W. C. Austin, M. D. Potter, E. P. Taylor, Salts of decamethylenebis(4-aminoquinaldinium) (Dequadin), *J. Pharm. Pharmacol.* **1956**, *8*, 110-119.
- 31 V. Della Casa, H. Noll, S. Gonser, P. Grob, F. Graf, G. Pohlig, Antimicrobial activity of dequalinium chloride against leading germs of vaginal infections, *Arzneim. Forsch.* **2002**, *52(9)*, 699-705.
- 32 M. T. Gutierrez-Lugo, H. Baker, J. Shiloach, H. Boshoff, C. A. Bewley, Dequalinium, a new inhibitor of Mycobacterium tuberculosis mycothiol ligase identified by high-throughput screening, *J. Biomol. Screen* **2009**, *14(6)*, 643-652.
- 33 D. C. Jones, I. Hallyburton, L. Stojanovski, K. D. Read, J. A. Frearson, A. H. Fairlamb, Identification of a kappa-opioid agonist as a potent and selective lead for drug development against human African trypanosomiasis, *Biochem. Pharmacol.* **2010**, *80(10)*, 1478-1486.
- 34 C. K. Ng, V. Singhal, F. Widmer, L. C. Wright, T. C. Sorrell, K. A. Jolliffe, Synthesis, antifungal and haemolytic activity of a series of bis(pyridinium)alkanes, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15(10)*, 3422-3429.
- 35 G. Gamboa-Vujcic, D. A. Emma, S. Y. Liao, C. Fuchtner, A. Manetta, Toxicity of the mitochondrial poison dequalinium chloride in a murine model system, *J. Pharm. Sci.* **1993**, *82(3)*, 231-235.
- 36 M. J. Weiss, J. R. Wong, C. S. Ha, R. Bleday, R. R. Salem, G. D. Steele, Jr., L. B. Chen, Dequalinium, a topical antimicrobial agent, displays anticarcinoma activity based on selective mitochondrial accumulation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, *84(15)*, 5444-5448.
- 37 E. Galeano, E. Nieto, A. I. Garcia-Perez, M. D. Delgado, M. Pinilla, P. Sancho, Effects of the antitumoural dequalinium on NB4 and K562 human leukemia cell lines. Mitochondrial implication in cell death, *Leuk. Res.* **2005**, *29(10)*, 1201-1211.
- 38 A. I. Garcia-Perez, E. Galeano, E. Nieto, P. Sancho, Dequalinium induces human leukemia cell death by affecting the redox balance, *Leuk. Res.* **2011**, *35(10)*, 1395-1401.
- 39 P. Sancho, E. Galeano, E. Nieto, M. D. Delgado, A. I. Garcia-Perez, Dequalinium induces cell death in human leukemia cells by early mitochondrial alterations which enhance ROS production, *Leuk. Res.* **2007**, *31(7)*, 969-978.

- 40 C. Abeywickrama, S. A. Rotenberg, A. D. Baker, Inhibition of protein kinase C by dequalinium analogues: structure-activity studies on head group variations, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*(23), 7796-7803.
- 41 D. Qin, R. Sullivan, W. F. Berkowitz, R. Bittman, S. A. Rotenberg, Inhibition of protein kinase C(alpha) by dequalinium analogues: dependence on linker length and geometry, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*(7), 1413-1417.
- 42 M. T. Makler, Dequalinum salts for the treatment of malaria, US4946849, **1990**
- 43 J. R. Rodrigues, N. Gamboa de Dominguez, Plasmodium berghei: in vitro and in vivo activity of dequalinium, *Exp. Parasitol.* **2007**, *115*(1), 19-24.
- 44 J. R. Rodrigues, N. D. Gamboa, Effect of dequalinium on the oxidative stress in Plasmodium berghei-infected erythrocytes, *Parasitol. Res.* **2009**, *104*(6), 1491-1496.
- 45 D. Galanakis, J. A. D. Calder, C. R. Ganellin, C. S. Owen, P. M. Dunn, Synthesis and Quantitative Structure-Activity Relationship of Dequalinium Analogs as K⁺ Channel Blockers: Investigations on the Role of the Substituent at Position 4 of the Quinoline Ring, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*(18), 3536-3546.
- 46 D. Galanakis, C. A. Davis, B. Del Rey Herrero, C. R. Ganellin, P. M. Dunn, D. H. Jenkinson, Synthesis and QSAR of dequalinium analogs as K⁺ channel blockers. Investigations on the role of the 4-amino group, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*(6), 559-562.
- 47 D. Galanakis, C. A. Davis, C. R. Ganellin, P. M. Dunn, Synthesis and Quantitative Structure-Activity Relationship of a Novel Series of Small Conductance Ca²⁺-Activated K⁺ Channel Blockers Related to Dequalinium, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*(2), 359-370.
- 48 D. Galanakis, C. A. Davis, B. D. R. Herrero, C. R. Ganellin, P. M. Dunn, D. H. Jenkinson, Synthesis and Structure-Activity Relationships of Dequalinium Analogs as K⁺ Channel Blockers. Investigations on the Role of the Charged Heterocycle, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*(4), 595-606.
- 49 D. Galanakis, C. R. Ganellin, S. Malik, P. M. Dunn, Synthesis and Pharmacological Testing of Dequalinium Analogs as Blockers of the Apamin-Sensitive Ca²⁺-Activated K⁺ Channel: Variation of the Length of the Alkylene Chain, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*(18), 3592-3595.

- 50 C. R. Ganellin, D. Galanakis, J. C. Rosa, S. Malik, P. M. Dunn, D. H. Jenkinson, Structure-activity relationships for dequalinium analogs as SKCa channel blockers. Role of the linking group, *Book of Abstracts, 211th ACS National Meeting, New Orleans, LA, March 24-28 1996*, MEDI-002.
- 51 J. C. Rosa, D. Galanakis, C. R. Ganellin, P. M. Dunn, Synthesis, Molecular Modeling and K⁺ Channel-Blocking Activity of Dequalinium Analogs Having Semirigid Linkers, *J. Med. Chem.* **1996**, 39(21), 4247-4254.
- 52 J. W. Park, I. H. Lee, J. S. Hahn, J. Kim, K. C. Chung, S. R. Paik, Disintegration of amyloid fibrils of alpha-synuclein by dequalinium, *Biochim. Biophys. Acta* **2008**, 1780(10), 1156-1161.
- 53 L. Spangberg, K. E. Safavi, A. Kaufman, E. A. Pascon, Antimicrobial and toxic effect in vitro of a bisdequalinium acetate solution for endodontic use, *J. Endod.* **1988**, 14(4), 175-178.
- 54 D. S. Wilkinson, Skin necroses caused by dequalinium. Report of an iatrogenic epidemic, *Hautarzt* **1970**, 21(3), 114-116.
- 55 M. Tischer, G. Pradel, K. Ohlsen, U. Holzgrabe, Quaternary Ammonium Salts and Their Antimicrobial Potential: Targets or Nonspecific Interactions?, *ChemMedChem* **2012**, 7(1), 22-31.
- 56 D. Caldwell, W. A. Cox, P. F. D'Arcy, L. R. Rowe, The antibacterial activity of new derivatives of 4-aminoquinoline and 4-aminoquinoline, *J. Pharm. Pharmacol.* **1961**, 13, 554-564.
- 57 W. A. Cox, Site of action of certain antibacterial heterocyclic quaternary ammonium compounds, *Appl. Microbiol.* **1965**, 13(6), 956-966.
- 58 W. B. Hugo, M. Frier, Mode of action of the antibacterial compound dequalinium acetate, *Appl. Microbiol.* **1969**, 17(1), 118-127.
- 59 W. L. Bodden, S. T. Palayoor, W. N. Hait, Selective antimitochondrial agents inhibit calmodulin, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1986**, 135(2), 574-582.
- 60 T. C. Rowe, V. Weissig, J. W. Lawrence, Mitochondrial DNA metabolism targeting drugs, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2001**, 49(1-2), 175-187.
- 61 M. R. Salton, The adsorption of cetyltrimethylammonium bromide by bacteria, its action in releasing cellular constituents and its bactericidal effects, *J. Gen. Microbiol.* **1951**, 5(2), 391-404.

- 62 M. R. Salton, R. W. Horne, V. E. Cosslett, Electron microscopy of bacteria treated with cetyltrimethylammonium bromide, *J. Gen. Microbiol.* **1951**, 5(2), 405-407.
- 63 Z. Baker, R. W. Harrison, B. F. Miller, The Bactericidal Action of Synthetic Detergents, *J. Exp. Med.* **1941**, 74(6), 611-620.
- 64 S. P. Denyer, Mechanisms of action of antibacterial biocides, *Int. Biodeterior. Biodegrad.* **1995**, 36(3/4), 227-245.
- 65 M. R. Brown, E. Tomlinson, Sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* envelope mutants to alkylbenzyltrimethylammonium chlorides, *J. Pharm. Sci.* **1979**, 68(2), 146-149.
- 66 H. H. Locher, D. Ritz, P. Pfaff, M. Gaertner, A. Knezevic, D. Sabato, S. Schroeder, D. Barbaras, K. Gademann, Dimers of nostocarboline with potent antibacterial activity, *Chemotherapy* **2010**, 56(4), 318-324.
- 67 A. D. Russell, M. T. Suller, J. Y. Maillard, Do antiseptics and disinfectants select for antibiotic resistance?, *J. Med. Microbiol.* **1999**, 48(7), 613-615.
- 68 D. O. Kolawole, Resistance mechanisms of mucoid-grown *Staphylococcus aureus* to the antibacterial action of some disinfectants and antiseptics, *FEMS Microbiology Letters* **1984**, 25(2-3), 205-209.
- 69 S. J. Broadley, P. A. Jenkins, J. R. Furr, A. D. Russell, Anti-mycobacterial activity of biocides, *Lett. Appl. Microbiol.* **1991**, 13(3), 118-122.
- 70 A. Leelaporn, I. T. Paulsen, J. M. Tennent, T. G. Littlejohn, R. A. Skurray, Multidrug resistance to antiseptics and disinfectants in coagulase-negative staphylococci, *J. Med. Microbiol.* **1994**, 40(3), 214-220.
- 71 T. G. Littlejohn, D. DiBerardino, L. J. Messerotti, S. J. Spiers, R. A. Skurray, Structure and evolution of a family of genes encoding antiseptic and disinfectant resistance in *Staphylococcus aureus*, *Gene* **1991**, 101(1), 59-66.
- 72 I. T. Paulsen, M. H. Brown, T. G. Littlejohn, B. A. Mitchell, R. A. Skurray, Multidrug resistance proteins QacA and QacB from *Staphylococcus aureus*: membrane topology and identification of residues involved in substrate specificity, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93(8), 3630-3635.
- 73 H. Jenssen, P. Hamill, R. E. Hancock, Peptide antimicrobial agents, *Clin. Microbiol. Rev.* **2006**, 19(3), 491-511.
- 74 T. Schneider, T. Kruse, R. Wimmer, I. Wiedemann, V. Sass, U. Pag, A. Jansen, A. K. Nielsen, P. H. Mygind, D. S. Raventos, S. Neve, B. Ravn, A. M. Bonvin, L. De Maria,

- A. S. Andersen, L. K. Gammelgaard, H. G. Sahl, H. H. Kristensen, Plectasin, a fungal defensin, targets the bacterial cell wall precursor Lipid II, *Science* **2010**, 328(5982), 1168-1172.
- 75 D. A. Bullough, E. A. Ceccarelli, J. G. Verburg, W. S. Allison, Localization of sites modified during inactivation of the bovine heart mitochondrial F1-ATPase by quinacrine mustard using [3H]aniline as a probe, *J. Biol. Chem.* **1989**, 264(16), 9155-9163.
- 76 S. Dechamps, S. Shastri, K. Wengelnik, H. J. Vial, Glycerophospholipid acquisition in Plasmodium - a puzzling assembly of biosynthetic pathways, *Int. J. Parasitol.* **2010**, 40(12), 1347-1365.
- 77 C. Ben Mamoun, S. T. Prigge, H. Vial, Targeting the Lipid Metabolic Pathways for the Treatment of Malaria, *Drug. Dev. Res.* **2010**, 71(1), 44-55.
- 78 N. Elabbadi, M. L. Ancelin, H. J. Vial, Phospholipid metabolism of serine in Plasmodium-infected erythrocytes involves phosphatidylserine and direct serine decarboxylation, *Biochem. J.* **1997**, 324 (Pt 2), 435-445.
- 79 G. Pessi, G. Kociubinski, C. B. Mamoun, A pathway for phosphatidylcholine biosynthesis in Plasmodium falciparum involving phosphoethanolamine methylation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101(16), 6206-6211.
- 80 M. L. Ancelin, M. Parant, M. J. Thuet, J. R. Philippot, H. J. Vial, Increased permeability to choline in simian erythrocytes after Plasmodium knowlesi infection, *Biochem. J.* **1991**, 273 (Pt 3), 701-709.
- 81 G. A. Biagini, E. M. Pasini, R. Hughes, H. P. De Koning, H. J. Vial, P. M. O'Neill, S. A. Ward, P. G. Bray, Characterization of the choline carrier of Plasmodium falciparum: a route for the selective delivery of novel antimalarial drugs, *Blood* **2004**, 104(10), 3372-3377.
- 82 A. M. Lehane, K. J. Saliba, R. J. Allen, K. Kirk, Choline uptake into the malaria parasite is energized by the membrane potential, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, 320(2), 311-317.
- 83 M. L. Ancelin, H. J. Vial, J. R. Philippot, Inhibitors of choline transport into Plasmodium-infected erythrocytes are effective antiplasmodial compounds in vitro, *Biochem. Pharmacol.* **1985**, 34(22), 4068-4071.

- 84 M. L. Ancelin, H. J. Vial, Quaternary ammonium compounds efficiently inhibit *Plasmodium falciparum* growth in vitro by impairment of choline transport, *Antimicrob. Agents. Chemother.* **1986**, 29(5), 814-820.
- 85 M. Calas, G. Cordina, J. Bompart, M. Ben Bari, T. Jei, M. L. Ancelin, H. Vial, Antimalarial activity of molecules interfering with *Plasmodium falciparum* phospholipid metabolism. Structure-activity relationship analysis, *J. Med. Chem.* **1997**, 40(22), 3557-3566.
- 86 M. Calas, M. L. Ancelin, G. Cordina, P. Portefaix, G. Piquet, V. Vidal-Sailhan, H. Vial, Antimalarial activity of compounds interfering with *Plasmodium falciparum* phospholipid metabolism: comparison between mono- and bisquaternary ammonium salts, *J. Med. Chem.* **2000**, 43(3), 505-516.
- 87 K. Wengelnik, V. Vidal, M. L. Ancelin, A. M. Cathiard, J. L. Morgat, C. H. Kocken, M. Calas, S. Herrera, A. W. Thomas, H. J. Vial, A class of potent antimalarials and their specific accumulation in infected erythrocytes, *Science* **2002**, 295(5558), 1311-1314.
- 88 M. L. Ancelin, M. Calas, A. Bonhoure, S. Herbute, H. J. Vial, In vivo antimalarial activities of mono- and bis quaternary ammonium salts interfering with *Plasmodium* phospholipid metabolism, *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2003**, 47(8), 2598-2605.
- 89 A. Hamze, E. Rubi, P. Arnal, M. Boisbrun, C. Carcel, X. Salom-Roig, M. Maynadier, S. Wein, H. Vial, M. Calas, Mono- and bis-thiazolium salts have potent antimalarial activity, *J. Med. Chem.* **2005**, 48(10), 3639-3643.
- 90 H. J. Vial, S. Wein, C. Farenc, C. Kocken, O. Nicolas, M. L. Ancelin, F. Bressolle, A. Thomas, M. Calas, Prodrugs of bithiazolium salts are orally potent antimalarials, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101(43), 15458-15463.
- 91 O. Nicolas, D. Margout, N. Taudon, S. Wein, M. Calas, H. J. Vial, F. M. Bressolle, Pharmacological properties of a new antimalarial bithiazolium salt, T3, and a corresponding prodrug, TE3, *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2005**, 49(9), 3631-3639.
- 92 S. A. Caldarelli, M. Hamel, J. F. Duckert, M. Ouattara, M. Calas, M. Maynadier, S. Wein, C. Perigaud, A. Pellet, H. J. Vial, S. Peyrottes, Disulfide prodrugs of albitiazolium (T3/SAR97276): synthesis and biological activities, *J. Med. Chem.* **2012**, 55(10), 4619-4628.

- 93 S. A. Caldarelli, M. Boisbrun, K. Alarcon, A. Hamze, M. Ouattara, X. Salom-Roig, M. Maynadier, S. Wein, S. Peyrottes, A. Pellet, M. Calas, H. Vial, Exploration of potential prodrug approach of the bis-thiazolium salts T3 and T4 for orally delivered antimalarials, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20(13), 3953-3956.
- 94 S. A. Caldarelli, J. F. Duckert, S. Wein, M. Calas, C. Perigaud, H. Vial, S. Peyrottes, Synthesis and evaluation of bis-thiazolium salts as potential antimalarial drugs, *ChemMedChem* **2010**, 5(7), 1102-1109.
- 95 M. Calas, M. Ouattara, G. Piquet, Z. Ziora, Y. Bordat, M. L. Ancelin, R. Escale, H. Vial, Potent antimalarial activity of 2-aminopyridinium salts, amidines, and guanidines, *J. Med. Chem.* **2007**, 50(25), 6307-6315.
- 96 S. Ortial, S. Denoyelle, S. Wein, O. Berger, T. Durand, R. Escale, A. Pellet, H. Vial, Y. Vo-Hoang, Synthesis and evaluation of hybrid bis-cationic salts as antimalarial drugs, *ChemMedChem* **2010**, 5(1), 52-55.
- 97 O. Berger, S. Wein, J. F. Duckert, M. Maynadier, S. El Fangour, R. Escale, T. Durand, H. Vial, Y. Vo-Hoang, Reverse-benzamidine antimalarial agents: design, synthesis, and biological evaluation, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20(19), 5815-5817.
- 98 K. Fujimoto, D. Morisaki, M. Yoshida, T. Namba, K. Hye-Sook, Y. Wataya, H. Kourai, H. Kakuta, K. Sasaki, Antimalarial effect of bis-pyridinium salts, N,N'-hexamethylenebis(4-carbamoyl-1-alkylpyridinium bromide), *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16(10), 2758-2760.
- 99 K. Motoshima, Y. Hiwasa, M. Yoshikawa, K. Fujimoto, A. Tai, H. Kakuta, K. Sasaki, Antimalarial cation-dimers synthesized in two steps from an inexpensive starting material, isonicotinic acid, *ChemMedChem* **2007**, 2(10), 1527-1532.
- 100 D. Barbaras, M. Kaiser, R. Brun, K. Gademann, Potent and selective antiplasmodial activity of the cyanobacterial alkaloid nostocarboline and its dimers, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18(15), 4413-4415.
- 101 S. Bonazzi, D. Barbaras, L. Patiny, R. Scopelliti, P. Schneider, S. T. Cole, M. Kaiser, R. Brun, K. Gademann, Antimalarial and antitubercular nostocarboline and eudistomin derivatives: synthesis, in vitro and in vivo biological evaluation, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18(4), 1464-1476.

- 102 G. A. Biagini, E. Richier, P. G. Bray, M. Calas, H. Vial, S. A. Ward, Heme binding contributes to antimalarial activity of bis-quaternary ammoniums, *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2003**, 47(8), 2584-2589.
- 103 E. Richier, G. A. Biagini, S. Wein, F. Boudou, P. G. Bray, S. A. Ward, E. Precigout, M. Calas, J. F. Dubremetz, H. J. Vial, Potent antihematozoan activity of novel bithiazolium drug T16: evidence for inhibition of phosphatidylcholine metabolism in erythrocytes infected with *Babesia* and *Plasmodium* spp, *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2006**, 50(10), 3381-3388.
- 104 K. G. Le Roch, J. R. Johnson, H. Ahiboh, D. W. Chung, J. Prudhomme, D. Plouffe, K. Henson, Y. Zhou, W. Witola, J. R. Yates, C. B. Mamoun, E. A. Winzeler, H. Vial, A systematic approach to understand the mechanism of action of the bithiazolium compound T4 on the human malaria parasite, *Plasmodium falciparum*, *BMC Genomics* **2008**, 9, 513.
- 105 B. Alberge, L. Gannoun-Zaki, C. Bascunana, C. Tran van Ba, H. Vial, R. Cerdan, Comparison of the cellular and biochemical properties of *Plasmodium falciparum* choline and ethanolamine kinases, *Biochem. J.* **2010**, 425(1), 149-158.
- 106 J. Schmitz, E. Heller, U. Holzgrabe, A Fast and Efficient Track to Allosteric Modulators of Muscarinic Receptors: Microwave-Assisted Syntheses, *Monatshefte Chemie* **2007**, 138(2), 171-174.
- 107 M. Muth, V. Hoerr, M. Glaser, A. Ponte-Sucre, H. Moll, A. Stich, U. Holzgrabe, Antitrypanosomal activity of quaternary naphthalimide derivatives, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17(6), 1590-1593.
- 108 U. Holzgrabe, W. Bender, H. M. Botero Cid, M. Staudt, R. Pick, C. Pfletschinger, E. Balatková, C. Tränkle, K. Mohr, in *Pharmacochemistry Library, Vol. 31*, **2000**, pp. 149-155.
- 109 J. J. Ares, P. F. Kador, D. D. Miller, Synthesis and biological evaluation of irreversible inhibitors of aldose reductase, *J. Med. Chem.* **1986**, 29(11), 2384-2389.
- 110 F. Anselm, F. Zuckmayer, Ueber einige Derivate der Naphtalsäure, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32(3), 3283-3296.
- 111 A. Khosravi, S. Moradian, K. Gharanjig, F. Afshar Taromi, Synthesis and spectroscopic studies of some naphthalimide based disperse azo dyestuffs for the dyeing of polyester fibers, *Dyes Pigm.* **2005**, 69(1-2), 79-92.

- 112 H. G. Rule, S. B. Thompson, Bromo and nitro derivatives of naphthalic acid, *J. Chem. Soc.* **1937**, 1764-1767.
- 113 W. J. Mitchell, R. D. Topsom, J. Vaughan, 1,8-Dimethylnaphthoic acids, *J. Chem. Soc.* **1962**, 2526-2528.
- 114 H. Zollinger, Coupling reactions. I. Coupling ability of some derivatives of naphthalic acid, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 530-538.
- 115 E. R. Triboni, J. C. Artur, F. P. Berci, I. M. Cuccovia, M. J. Politi, Aromatic nitro substitution reaction between 4-nitro-N-n-butyl-1,8-naphthalimide and n-heptanethiol in water-methanol binary mixtures, *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, *22*, 703-708.
- 116 R. Mozingo, Catalyst, Raney Nickel, W-2, *Org. Synth.* **1941**, *21*, No pp. given.
- 117 I. Ott, X. Qian, Y. Xu, D. H. W. Vlecken, I. J. Marques, D. Kubutat, J. Will, W. S. Sheldrick, P. Jesse, A. Prokop, C. P. Bagowski, A Gold(I) Phosphine Complex Containing a Naphthalimide Ligand Functions as a TrxR Inhibiting Antiproliferative Agent and Angiogenesis Inhibitor, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*(3), 763-770.
- 118 M. F. Brana, A. M. Sanz, J. M. Castellano, C. M. Roldan, C. Roldan, Synthesis and cytostatic activity of benz[de]isoquinoline-1,3-diones. Structure-activity relationships, *Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther.* **1981**, *16*, 207-212.
- 119 F. D. Bellamy, K. Ou, Selective reduction of aromatic nitro compounds with stannous chloride in nonacidic and nonaqueous medium, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 839-842.
- 120 E. J. Zaimis, The synthesis of methonium compounds, their isolation from urine, and their photometric determination, *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1950**, *5*, 424-430.
- 121 A. J. Baer, D. H. Macartney, Orientational isomers of α -cyclodextrin [2]semi-rotaxanes with asymmetric dicationic threads, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1448-1452.
- 122 R. B. Barlow, H. R. Ing, Curare-like action of polymethylene bis-quaternary ammonium salts, *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1948**, *3*, 298-304.
- 123 M. Kenji, Synthesis of all the six components of the female-produced contact sex pheromone of the German cockroach, *Blattella germanica* (L.), *Tetrahedron* **2008**, *64*(18), 4060-4071.
- 124 M. Muth, W. Bender, O. Scharfenstein, U. Holzgrabe, E. Balatkova, C. Traenkle, K. Mohr, Systematic Development of High Affinity Bis(ammonio)alkane-type Allosteric Enhancers of Muscarinic Ligand Binding, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1031-1040.

- 125 Y. Li, M. Hesse, The Syntheses of Cyclic Spermine Alkaloids: Analogues of Buchnerine and Budmunchiamine C, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*(2), 310-323.
- 126 S. Y. Chow, H. J. Williams, J. D. Pennington, S. Nanda, J. H. Reibenspies, A. I. Scott, Studies on taxadiene synthase: interception of the cyclization cascade at the verticillene stage and rearrangement to phomactatriene, *Tetrahedron* **2007**, *63*(27), 6204-6209.
- 127 R. Appel, Tertiary Phosphane/Tetrachloromethane, a Versatile Reagent for Chlorination, Dehydration, and P-N Linkage, *Angew. Chem. Int. Edit.* **1975**, *14*(12), 801-811.
- 128 F. C. Whitmore, A. H. Popkin, H. I. Bernstein, J. P. Wilkins, The Common Basis of Intramolecular Rearrangements. VII.1 Inapplicability of a Free Radical Mechanism. Formation of 1,1-Dimethylcyclopropane and Neopentane by the Action of Sodium on Neopentyl Chloride. Relation to the Mechanism of the Wurtz Reaction, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*(1), 124-127.
- 129 R. Pick, Dissertation, **2000**.
- 130 D. B. Dess, J. C. Martin, A useful 12-I-5 triacetoxyperiodinane (the Dess-Martin periodinane) for the selective oxidation of primary or secondary alcohols and a variety of related 12-I-5 species, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*(19), 7277-7287.
- 131 E. Byun, B. Hong, C. K. A. De, M. Lim, H. Rhee, One-Pot Reductive Mono-N-alkylation of Aniline and Nitroarene Derivatives Using Aldehydes, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*(.), 9815-9817.
- 132 J.-H. Sun, W. E. Meier, C.-H. Park, J. R. Matos, Improved methods for preparing bis-imide compounds, WO9508539A1, **1995**
- 133 M. F. Brana, A. Ramos, Naphthalimides as anti-cancer agents: synthesis and biological activity, *Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents* **2001**, *1*, 237-255.
- 134 M. F. Brana, A. Gradillas, A. Gomez, N. Acero, F. Llinares, D. Munoz-Mingarro, C. Abradelo, F. Rey-Stolle, M. Yuste, J. Campos, M. A. Gallo, A. Espinosa, Synthesis, Biological Activity, and Quantitative Structure-Activity Relationship Study of Azanaphthalimide and Arylnaphthalimide Derivatives, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2236-2242.
- 135 M. F. Brana, M. Cacho, M. A. Garcia, P.-T. B. de, A. Ramos, N. Acero, F. Llinares, D. Munoz-Mingarro, C. Abradelo, M. F. Rey-Stolle, M. Yuste, Synthesis, Antitumor

- Activity, Molecular Modeling, and DNA Binding Properties of a New Series of Imidazonaphthalimides, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5813-5816.
- 136 R. J. Bergeron, J. R. Garlich, Amines and polyamines from nitriles, *Synthesis* **1984**, 782-784.
- 137 M. L. Edwards, D. M. Stemerick, A. J. Bitonti, J. A. Dumont, P. P. McCann, P. Bey, A. Sjoerdsma, Antimalarial polyamine analogs, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 569-574.
- 138 B. Neises, W. Steglich, 4-Dialkylaminopyridines as acylation catalysts. 5. Simple method for the esterification of carboxylic acids, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556-557.
- 139 L. Belingheri, G. Pauly, M. Gleizes, Separation of limonene and selinene cyclases by ions exchange chromatography, *Analisis* **1991**, *19*, 111-113.
- 140 V. Novakova, P. Zimcik, M. Miletin, K. Kopecky, J. Ivincová, A phthalocyanine–mestranol conjugate for photodynamic therapy prepared via click chemistry, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*(7), 1016-1018.
- 141 C. Papin, G. Doisneau, J.-M. Beau, Fast Access to Robust C-Sialoside Multimers, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*(1), 53-57.
- 142 N. Kojima, T. Takebayashi, A. Mikami, E. Ohtsuka, Y. Komatsu, Construction of highly reactive probes for abasic site detection by introduction of an aromatic and a guanidine residue into an aminoxy group, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13208-13209.
- 143 S. Chen, X. Zhao, J. Chen, J. Chen, L. Kuznetsova, S. S. Wong, I. Ojima, Mechanism-Based Tumor-Targeting Drug Delivery System. Validation of Efficient Vitamin Receptor-Mediated Endocytosis and Drug Release, *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 979-987.
- 144 M. G. Götz, K. E. James, E. Hansell, J. Dvořák, A. Seshadri, D. Sojka, P. Kopáček, J. H. McKerrow, C. R. Caffrey, J. C. Powers, Aza-peptidyl Michael Acceptors. A New Class of Potent and Selective Inhibitors of Asparaginyl Endopeptidases (Legumains) from Evolutionarily Diverse Pathogens, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*(9), 2816-2832.
- 145 M. Chiurato, S. Routier, Y. Troin, G. Guillaumet, New Efficient Route to Fused Aryltetrahydroindolizinones via N-Acyliiminium Intermediates, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**(18), 3011-3021.
- 146 T. D. Ocain, D. D. Deininger, R. Russo, N. A. Senko, A. Katz, J. M. Kitzen, R. Mitchell, G. Oshiro, A. Russo, New modified heterocyclic phenylalanine derivatives.

- Incorporation into potent inhibitors of human renin, *J. Med. Chem.* **1992**, 35(5), 823-832.
- 147 R. C. Fuson, G. Munn, 1,8-Naphthalide, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71(5), 1870-1870.
- 148 K. Bowden, S. P. Hiscocks, A. Perjessy, Ring-chain tautomerism. Part 9. 2-Acylbenzamides, 8-acyl-1-naphthamides and 5-acyl-4-phenanthramides, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 291-296.
- 149 M. V. Bhatt, M. Ravindranathan, Tautomerism. V. Solvent, substituent, and steric effects on the ring-chain tautomerism of o-benzoylbenzamides, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1973**, 1160-1166.
- 150 H. Bader, Y. H. Chiang, An improved synthesis of 1,8-naphthaldehydic acid, *Synthesis* **1976**, 249-251.
- 151 L. Xie, Y. Xu, F. Wang, J. Liu, X. Qian, J. Cui, Synthesis of new amonafide analogues via coupling reaction and their cytotoxic evaluation and DNA-binding studies, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17(2), 804-810.
- 152 J. H. Gorvin, D. P. Whalley, Aromatic nitro-group displacement reactions. Part 1. A novel route to substituted 10-phenylacridones, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1364-1370.
- 153 M. Lemhadri, H. Doucet, M. Santelli, Alkynylation of aryl bromides with propargylamines catalyzed by a palladium-tetraphosphine complex, *Synthesis* **2005**, 1359-1367.
- 154 K. Sonogashira, Development of Pd-Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp²-carbon halides, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653(1-2), 46-49.
- 155 B. Rüz, M. Iten, Y. Grether-Bühler, R. Kaminsky, R. Brun, The Alamar Blue® assay to determine drug sensitivity of African trypanosomes (*T.b. rhodesiense* and *T.b. gambiense*) in vitro, *Acta Tropica* **1997**, 68(2), 139-147.
- 156 R. Vicik, V. Hoerr, M. Glaser, M. Schultheis, E. Hansell, J. H. McKerrow, U. Holzgrabe, C. R. Caffrey, A. Ponte-Sucré, H. Moll, A. Stich, T. Schirmeister, Aziridine-2,3-dicarboxylate inhibitors targeting the major cysteine protease of *Trypanosoma brucei* as lead trypanocidal agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16(10), 2753-2757.

- 157 M. T. Makler, D. J. Hinrichs, Measurement of the lactate dehydrogenase activity of *Plasmodium falciparum* as an assessment of parasitemia, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1993**, 48(2), 205-210.
- 158 M. T. Makler, J. M. Ries, J. A. Williams, J. E. Bancroft, R. C. Piper, B. L. Gibbins, D. J. Hinrichs, Parasite lactate dehydrogenase as an assay for *Plasmodium falciparum* drug sensitivity, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1993**, 48(6), 739-741.
- 159 M. Tischer, L. Sologub, G. Pradel, U. Holzgrabe, The bisnaphthalimides as new active lead compounds against *Plasmodium falciparum*, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18(9), 2998-3003.
- 160 S. Ansar Ahmed, R. M. Gogal Jr, J. E. Walsh, A new rapid and simple non-radioactive assay to monitor and determine the proliferation of lymphocytes: an alternative to [3H]thymidine incorporation assay, *J. Immunol. Methods* **1994**, 170(2), 211-224.
- 161 T. M. Menzel, M. Tischer, P. Francois, J. Nickel, J. Schrenzel, H. Bruhn, A. Albrecht, L. Lehmann, U. Holzgrabe, K. Ohlsen, Mode-of-action studies of the novel bisquaternary bisnaphthalimide MT02 against *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2011**, 55(1), 311-320.
- 162 T. M. Menzel, Dissertation, **2011**.
- 163 J.-J. Lee, B. C. Noll, B. D. Smith, Fluorescent chemosensor for chloroalkanes, *Org. Lett.* **2008**, 10(9), 1735-1738.
- 164 J. D. Moseley, W. O. Moss, M. J. Welham, C. L. Ancell, J. Banister, S. A. Bowden, G. Norton, M. J. Young, A New Approach to Rapid Parallel Development of Four Neurokinin Antagonists. Part 2. Synthesis of ZD6021 Cyano Acid, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, 7(1), 58-66.
- 165 T. B. Nguyen, A.-S. Castanet, T.-H. Nguyen, K. P. P. Nguyen, J.-F. Bardeau, A. Gibaud, J. Mortier, Synthesis of model long-chain ω -alkenyltrichlorosilanes and -triethoxysilanes for the formation of self-assembled monolayers, *Tetrahedron* **2006**, 62(4), 647-651.
- 166 A. Muller, A. F. Schutz, Action of magnesium on ω, ω' -dihaloparaffins: 1,12-dibromododecane from 1,6-dibromohexane, 1,14-dibromotetradecane from 1,7-dibromoheptane, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1938**, 71B, 689-691.
- 167 H. Matsubara, M. Tsukida, D. Ishihara, K. Kuniyoshi, I. Ryu, A photoirradiative phase-vanishing method: efficient generation of HBr from alkanes and molecular

- bromine and its use for subsequent radical addition to terminal alkenes, *Synlett* **2010**(13), 2014-2018.
- 168 A. W. Pierwocha, K. Walczak, The use of tri-O-acetyl-D-glucal and -D-galactal in the synthesis of ω -aminoalkyl 2-deoxy- and 2,3-dideoxy-D-hexopyranosides, *Carbohydr. Res.* **2008**, 343(15), 2680-2686.
- 169 R. Pascale, A. Carocci, A. Catalano, G. Lentini, A. Spagnoletta, M. M. Cavalluzzi, F. De Santis, A. De Palma, V. Scalera, C. Franchini, New N-(phenoxydecyl)phthalimide derivatives displaying potent inhibition activity towards α -glucosidase, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18(16), 5903-5914.
- 170 S.-J. Hong, S.-D. Jeong, C.-H. Lee, Synthesis of porphyrins bearing multiple meso-aminoalkyl groups, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, 29(3), 693-696.
- 171 Y. M. Ma, R. C. Hider, The selective quantification of iron by hexadentate fluorescent probes, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17(23), 8093-8101.
- 172 V. du Vigneaud, K. Hofmann, D. B. Melville, P. Gyorgy, Isolation of biotin (vitamin H) from liver, *J. Biol. Chem.* **1941**, 140, 643-651.
- 173 L. Tao, J. Geng, G. Chen, Y. Xu, V. Ladmiral, G. Mantovani, D. M. Haddleton, Bioconjugation of biotinylated PAMAM dendrons to avidin, *Chem. Commun.* **2007**(33), 3441-3443.
- 174 A. M. Piggott, P. Karuso, Rapid identification of a protein binding partner for the marine natural product kahalalide F by using reverse chemical proteomics, *ChemBioChem* **2008**, 9(4), 524-530.
- 175 Y. Wei, P. J. Wesson, I. Kourkine, B. A. Grzybowski, Measurement of Protein-Ligand Binding Constants from Reaction-Diffusion Concentration Profiles, *Anal. Chem.* **2010**, 82(21), 8780-8784.
- 176 M.-H. David-Cordonnier, M.-P. Hildebrand, B. Baldeyrou, A. Lansiaux, C. Keuser, K. Benzschawel, T. Lemster, U. Pindur, Design, synthesis and biological evaluation of new oligopyrrole carboxamides linked with tricyclic DNA-intercalators as potential DNA ligands or topoisomerase inhibitors, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 752-771.
- 177 D. D. Young, C. M. Connelly, C. Grohmann, A. Deiters, Small Molecule Modifiers of MicroRNA miR-122 Function for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection and Hepatocellular Carcinoma, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132(Copyright (C) 2011 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.), 7976-7981.

- 178 Y. Wu, C. Shi, X. Sun, X. Wu, H. Sun, Synthesis, biological evaluation and docking studies of octane-carboxamide based renin inhibitors with extended segments toward S3' site of renin, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*(14), 4238-4249.