

SYNTHESE UND EVALUIERUNG NEUARTIGER WIRKSTOFFKLASSEN

GEGEN INFEKTIONSKRANKHEITEN:

Antimalariale Hybrid-Verbindungen bestehend aus etablierten Arzneistoffen
sowie aus Naphthylisochinolin-Alkaloiden und bekannten Arzneistoffen,

Struktur-Wirkungs-Beziehungen der neuartigen, antileishmanial wirksamen
tert-Butyloxycarbonylbenzylamino-Strukturelemente,

Aminochinolinium-Verbindungen gegen binäre Toxine aus
Bacillus anthracis, *Clostridium perfringens* und *Clostridium botulinum*.

DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES
NATURWISSENSCHAFTLICHEN DOKTORGRADES
DER BAYERISCHEN JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
WÜRZBURG

vorgelegt von
Melanie Lödige

Würzburg 2012

Eingereicht am _____
bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

1. Gutachter: _____
2. Gutachter: _____
der Dissertation

1. Prüfer: _____
2. Prüfer: _____
3. Prüfer: _____
des Öffentlichen Promotionskolloquiums

Tag des Öffentlichen Promotionskolloquiums: _____

Doktorurkunde ausgehändigt am: _____

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 2006 bis Juni 2011
am Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. G. Bringmann danke ich für das in mich gesetzte Vertrauen, das mir die freie Gestaltung meiner wissenschaftlichen Arbeit und die eigenständige Koordination neuer Kooperationen ermöglichte. Die wissenschaftlichen Herausforderungen und gewährten Freiräume gaben mir die Möglichkeit, mich persönlich und fachlich in sehr großem Maße weiterzuentwickeln. Ganz herzlichen Dank dafür.

Besonders danken möchte ich auch meinen Kooperationspartnern, die meine synthetischen Arbeiten durch ihre wesentlichen Bioaktivitätsuntersuchungen ergänzt haben:

Dr. Ann-Kristin Müller und Matthew Lewis (Universität Heidelberg), Prof. Dr. Reto Brun und Dr. Marcel Kaiser (Universität Basel), PD Dr. G. Pradel (Universität Würzburg), Prof. Dr. H. Moll und Dr. U. Schurigt (Universität Würzburg), Prof. Dr. L. Lehmann, Dr. H. Esch und A. Albrecht (Universität Würzburg), Prof. Dr. R. Benz, C. Beitzinger und A. Kronhardt (Universität Würzburg), H. Barth (Universität Ulm), dem SFB 630 'Erkennung, Gewinnung und funktionale Analyse von Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten' (Universität Würzburg) sowie PD Dr. Gregor Grass (Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr München).

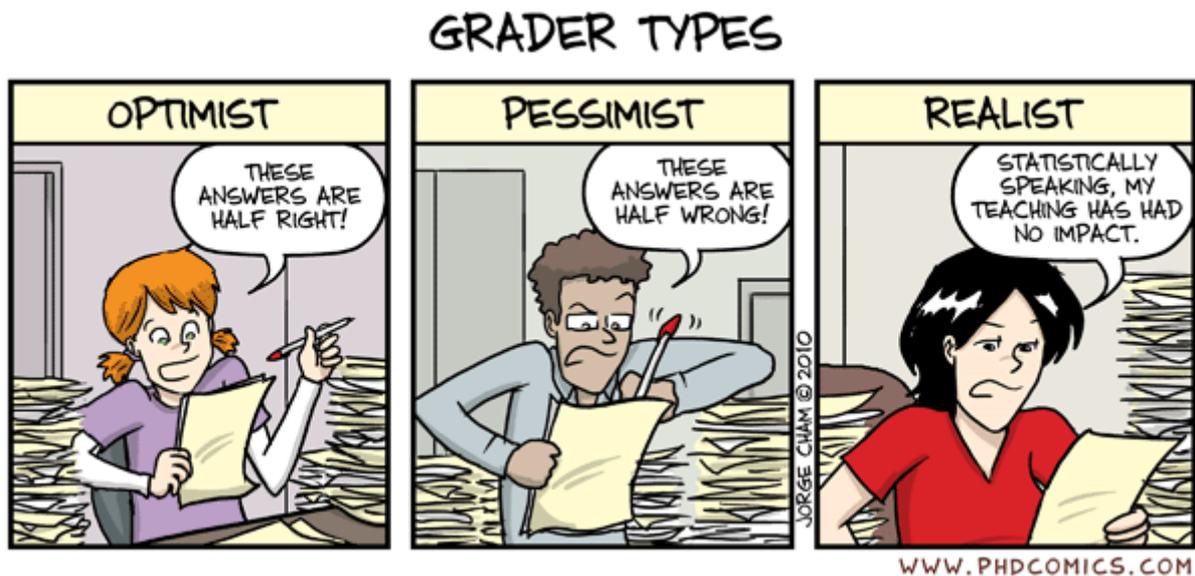
Dr. I. Zwirner-Baier (Universität Würzburg), Dr. J. Vogt und Dr. L. Barth (Bayerische Patentallianz GmbH München) danke ich für ihr großartiges Engagement und ihren freundlichen Beistand im Zusammenhang mit den Patentanmeldungen und dem MMV-Proposal, sowie auch Patentanwältin Dr. S. Grahn (Boehmert & Boehmert München) für die motivierende Zusammenarbeit im Rahmen unserer zweiten, in Rekordzeit erstellten Patentanmeldung.

M. Michel danke ich sehr für ihre halbtägige Unterstützung im letzten Jahr meiner Arbeit, ganz besonders für die aufwendige Isolierung und die Aufreinigung des Naturstoffs – mein herzlichstes Dankeschön an Dich, dass Du mir in dieser Zeit den Rücken freigehalten hast.

Teile der im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse waren bereits Gegenstand von Patenten^[1-3] sowie von Postern^[4-10] und Vorträgen^[11,12].

Der Pass ist der edelste Teil von einem Menschen. Er kommt auch nicht auf so einfache Weise zustande wie ein Mensch. Ein Mensch kann überall zustande kommen, auf die leichtsinnigste Art und ohne gescheiterten Grund, aber ein Pass niemals. Dafür wird er auch anerkannt, wenn er gut ist, während ein Mensch noch so gut sein kann und doch nicht anerkannt wird. Man kann sagen, der Mensch ist nur der mechanische Halter eines Passes. Der Pass wird ihm in die Brusttasche gesteckt wie die Aktienpakete in das Safe gesteckt werden, das an und für sich keinen Wert hat, aber Wertgegenstände enthält.

Bertold Brecht, Flüchtlingsgespräche über Pässe



The reasonable man adapts himself to the world. The unreasonable man persists in trying to adapt the world to himself. All progress, therefore, depends upon the unreasonable man.

George Bernard Shaw

Für Reinhold und Karin

ALLGEMEINER TEIL	1
1 Einleitung	1
2 Hybridverbindungen als innovative Wirkstoffe auf Basis bewährter Arzneistoffe wie Primaquin und Chloroquin	6
2.1 Einführung in die Malaria-Erkrankung	6
2.2 Aspekte eines innovativen Hybridkonzepts	11
2.3 Konkretes Konzept der bearbeiteten Hybridverbindungen	14
2.4 Kenntnisstand zu Hybridverbindungen mit antimalarialer Wirkung	22
2.5 Synthese der Hybridverbindungen aus Chloroquin und Primaquin	23
2.6 Biologische Aktivitäten und Struktur-Wirkungs-Beziehungen	59
2.7 Zusammenfassung	68
2.8 Ausblick und Weiterführung der Arbeiten	69
2.9 Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Bioaktivitäts-Untersuchungen	78
3 Hybridmoleküle aus Naphthylisochinolin-Alkaloiden und Primaquin	82
3.1 Naturstoff-Hybride aus <i>N,C</i> -gekoppelten Ancisheynin-Strukturelementen mit Primaquin	82
3.2 Naturstoff-Hybride aus <i>C,C</i> -gekoppeltem Dioncophyllin-A und Primaquin	85
4 Synthese von Primaquin-Dimeren und Derivaten	98
4.1 Synthese von Primaquin-Dimeren	98
4.2 Synthese von Primaquin-Derivaten	100
4.3 Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Bioaktivitäts-Untersuchungen	102
5 Neuartige antileishmanial aktive Wirkmoleküle	104
5.1 Leishmaniose	104
5.2 Medikamentöse Behandlung	106
5.3 Kenntnisstand zu antileishmanial-wirksamen Strukturen in der Literatur	108
5.4 Synthese der ersten Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse	109
5.5 Biologische Aktivitäten der antileishmanialen Verbindungen	118
5.6 Ausblick und weiterführende Arbeiten	125

5.7	Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Bioaktivitäts-Untersuchungen	127
6	Inhibitoren gegen binäre Toxine des AB-Typs aus <i>Bacillus anthracis</i>, <i>Clostridium botulinum</i> und <i>Clostridium perfringens</i>	136
6.1	Einführung zu bakteriellen binären Toxinen	136
6.2	Übersicht der untersuchten binären Toxine und ihrer Organismen	138
6.3	Konzept und Design der PA-Inhibitoren	148
6.4	Synthese der Inhibitoren	151
6.5	Biologische Aktivität der Inhibitoren und Struktur-Wirkungs-Beziehungen	162
6.6	Zusammenfassung	169
6.7	Ausblick und Weiterführung der Arbeiten	171
6.8	Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Titrationsuntersuchungen	174
7	Zusammenfassung	180
8	Summary	190
	EXPERIMENTELLER TEIL	200
9	Allgemeine Methoden	200
9.1	Verwendete Messgeräte und Apparaturen	200
9.2	Chromatographische Methoden	201
9.3	Vorbereitung der Versuche	202
9.4	Präparative Grundoperationen	202
10	Hybridmoleküle als innovative Arzneimittel auf Basis bewährter Arzneistoffe wie Primaquin und Chloroquin	203
10.1	Synthese der Hybride 25 und 26 mit authentischer Verknüpfung	203
10.2	Synthese der Hybride 27 und 28 ohne Linkereinheit	207
10.3	Synthese der Piperazin-verknüpften Hybridverbindungen	210
10.4	Synthese des Chloroquin-Primaquin-Hybrids mit Benzyl-Verknüpfung	240
10.5	Naturstoff-Hybrid aus einem N,C-gekuppelten Ancisheynin-Strukturelement mit Primaquin	266
10.6	Naturstoff-Hybrid aus dem C,C-gekuppelten Dioncophyllin A und Primaquin	270

11	Synthese von Primaquin-Dimeren und Derivaten	312
11.1	Synthese von Primaquin-Dimeren	312
11.2	Synthese von Primaquin-Derivaten	316
12	Neuartige antileishmanial aktive Wirkmoleküle	323
12.1	Phthalimid-Derivate	323
12.2	<i>tert</i> -Butyloxycarbonylbenzylamino-Derivate	326
12.3	<i>N</i> -Benzyl-3,3-dimethylbutanamid-Derivate	351
13	Synthese der Inhibitoren gegen binäre Toxine	356
13.1	Synthese von vereinfachten Desmethylchloroquin-Derivaten	356
13.2	Synthese der ersten Aminochinolinium-Salze	367
	LITERATUR UND ANMERKUNGEN	428

ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

Infektionskrankheiten, die durch pathogene Mikroorganismen wie Viren, bakterielle Erreger, Parasiten und Pilze verursacht werden, gehören weltweit immer noch zu den häufigsten Todesursachen.^[13,14] Übertragen werden sie entweder auf direktem oder indirektem Wege zwischen Menschen oder von Tieren auf den Menschen (sog. Zoonosen).^[14] Zoonosen gewähren hierbei die Chance, die Tiere als Überträger effektiv zu bekämpfen und so die Ausbreitung der Erkrankungen einzudämmen.^[15] Auch wenn die Gefährdung durch Infektionskrankheiten in den Industriestaaten aufgrund der verbesserten allgemeinen Lebensbedingungen, der konsequenten Hygiene, der medikamentösen Therapien und der wirksamen Impfungen erheblich reduziert werden konnte, nimmt die Bedeutung von übertragbaren Krankheiten wieder zu.^[13] Verursacht wird dies durch die Fähigkeit der Keime gegen die eingesetzten Arzneistoffe verschiedenartige Resistenzmechanismen zu entwickeln und auch dadurch, dass neuartige Infektionskrankheiten wie z.B. die Vogelgrippe entstehen.^[13] Aus diesem Grund bleibt die Entwicklung von neuen Medikamenten ein ständiger Wettlauf mit der Anpassungsfähigkeit der Infektionserreger.^[13] Die Ausbreitung der Infektionskrankheiten wird zudem durch unsere globalisierte Lebensweise gefördert, denn besonders viele Menschen werden gerade dann infiziert und erkranken schwer, wenn die Immunabwehr der befallenen Bevölkerung nicht auf den Erreger vorbereitet ist.^[13]

Eine besonders schwerwiegende Rolle spielen die übertragbaren Krankheiten in bedürftigen Ländern und bedenklich ist hierbei, dass etwa die Hälfte der Weltbevölkerung als arm gilt.^[13] Als vernachlässigte und armutsassoziierte Krankheiten fasst man mehrere Infektionskrankheiten zusammen, die in den Entwicklungsländern große Krankheitslasten und so auch einen hohen volkswirtschaftlichen Schaden verursachen.^[15] Die Lebensbedingungen sind schlecht, es stehen kaum ausreichende Nahrungsmittel und sauberes Trinkwasser zur Verfügung, und der Zugang zu Bildung ist erschwert.^[13] In vielen Ländern ist die medizinische Versorgung ein logistisches und finanzielles Problem,^[13] so dass mehr als eine Milliarde Menschen an armutsbezogenen Erkrankungen leiden und viele Millionen Menschen jährlich an ihren Folgen sterben.^[15] Viele Neuentwicklungen sind für die Betroffenen nur selten erschwinglich und die staatlichen Gesundheitssysteme bzw. Sozialversicherungssysteme können nicht genügend finanzielle Mittel bereitstellen.^[15] Obwohl internationale Organisationen die betroffenen Regionen durch Präventions- und Aufklärungsprogramme unterstützen, fehlt es häufig an den finanziellen Mitteln, um das Wissen dauerhaft in der gefährdeten Bevölkerung

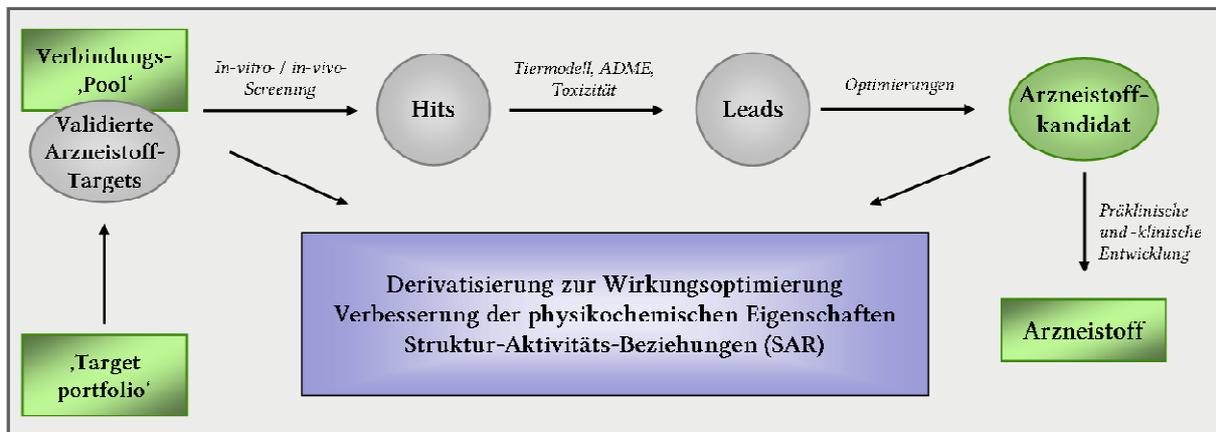
zu etablieren. Der durch Armut verursachte Teufelskreis wird so verschärft.^[13] Traditionell liegen diese 'Neglected Diseases' nicht im Forschungsfokus der Industriestaaten, denn wirtschaftlich sind sie für die Pharmaindustrie wenig rentabel, und die staatliche Gesundheitsforschung legt meist ihr Augenmerk auf Erkrankungen, die die Bewohner des eigenen Landes betreffen.^[15] Hier kommt ganz besonders die 90/10-Regel zum Tragen. Sie besagt, dass nur 10 Prozent der weltweiten Forschungsgelder in die Entwicklung von Medikamenten gegen diejenigen Krankheiten fließen, an denen 90 Prozent der Menschen leiden.^[15] So spiegelt sich dies auch in der Anzahl der zwischen 1974 und 2004 zugelassenen Arzneimittel wider: Von insgesamt 1556 neuen Wirkstoffen heilen nur 21 vernachlässigte und armutsassoziierte Krankheiten.^[15] Im Gegensatz hierzu leistete die pharmazeutische Industrie in den Jahren zwischen 1910 und 1970 einen entscheidenden Beitrag für die Entwicklungen gegen Infektionskrankheiten, und gerade viele der heute verwendeten Arzneistoffe wurden in den 1950er und 1960er Jahren entwickelt, allerdings selten in den Industriestaaten genutzt.^[16]

Für Tuberkulose, Malaria und HIV/AIDS – die 'Großen Drei' – wird die Forschung gewiss nicht mehr vernachlässigt, dennoch ist ihre Verbreitung auch heute noch erheblich armutsassoziiert.^[15] Die 'Neglected Tropical Diseases', darunter versteht man 17 durch Viren, bakterielle Erreger, Protozoen oder Helminthen verursachte Infektionskrankheiten wie z.B. Leishmaniose, Lepra oder diverse Wurmerkrankungen, stehen wegen ihrer geringeren Mortalität im Vergleich zu den 'Großen Drei' weniger im Fokus der Forschung.^[15] Gleichwohl sind die chronischen Beeinträchtigungen der Patienten erheblich und schränken ihre Lebensqualität sowie die wirtschaftliche Entwicklung der Regionen aufgrund der Arbeitsunfähigkeit der Erkrankten stark ein.^[15,17] Die medizinische Versorgung ist oft diffizil, da die verfügbaren Medikamente häufig unzureichend wirken, meist unangenehme oder ernste Nebenwirkungen besitzen, die so zu einer schlechten Compliance der Patienten mit geringen Heilungschancen und der Entstehung von resistenten Organismen führen.^[18] Nur wenige Medikamente würden aufgrund der bedrohlichen Nebenwirkungen heute noch die Zulassungskriterien der FDA erfüllen können.^[19] Viele der etablierten Medikamente sind für die Behandlung von Schwangeren und Kindern ungeeignet. Aber gerade Kinder sind besonders häufig von diesen übertragbaren Erkrankungen betroffen, da ihr Immunsystem noch nicht vollständig ausgeprägt ist.^[15] Häufig sind auch die Qualität, die Klimaresistenz und die Anwendbarkeit der Präventionsmethoden und Diagnostika unzureichend, die medikamentöse Therapie muss fortlaufend überwacht werden und es treten problematische Wechselwirkungen zwischen den Medikamenten auf. Allein die Diagnose ist häufig nur sehr schwer eindeutig festzustellen.^[15] So unterscheidet die World Health Organization (WHO) zwischen 'Tool-ready', d.h. es sind zwar Präventionsmethoden, Diagnostika und Medikamente vorhanden, deren Einsatz ist aber

durch logistische und soziale Hürden erschwert, wohingegen 'Tool-deficient' besagt, dass keine Medikamente zum therapeutischen Einsatz verfügbar sind.^[15] Dies zeigt eindrucksvoll, wie dringend neue Wirkstoffe gegen die Erreger von tropischen Infektionskrankheiten benötigt werden, dass gegen die Vektoren umwelt- und gesundheitsverträgliche Maßnahmen ergriffen werden müssen, und dass die Entwicklung von Impfstoffen ein anspruchsvolles, aber auch sehr lohnendes Ziel ist.^[15] Für die Förderung der Arzneimittelforschung und Medikamenten-Entwicklung im Bereich der 'Neglected Diseases' werden künftig immer mehr sogenannte 'Public-Private-Partnerships' – sie beinhalten die (internationale) Zusammenarbeit von Universitäten, der Pharmaindustrie und von 'Non-Profit-Organisationen' – eine tragende Rolle spielen.^[13,20] Meist basiert die Entwicklung von Antiinfektiva auf Naturstoffen, die z.B. aus Bakterien oder Pilzen gewonnen werden,^[13] und auch das traditionell überlieferte Wissen der Phytotherapie bietet einen reichhaltigen Schatz an neuen Leitstrukturen.^[21] So verwundert es wenig, dass der Anteil biologisch aktiver Verbindungen aus natürlichen Quellen aufgrund ihrer starken strukturellen Diversität relativ hoch ist, und dass viele Wirkstoffe, die in den letzten Jahren in den Handel gekommen sind Naturstoffe oder deren Derivate und Analoga darstellen.^[22] Ihr Anteil wird beispielsweise unter den antitumoral und antiinfektiv wirksamen Verbindungen auf über 60 Prozent geschätzt.^[22] Bis allerdings aus einem potentiellen Wirkstoff ein neues Medikament oder ein neuer Impfstoff entsteht, vergeht sehr viel Zeit.^[13] Mehr als zehn Jahre dauert regelmäßig eine solche Entwicklung durch die verschiedenen Phasen der Zulassung und kostet im Durchschnitt 800 Millionen Euro.^[13] Als Targets für neue Wirkstoffe sind besonders jene geeignet, die ausschließlich beim Infektionserreger vorkommen, da sie sich von den menschlichen Zielstrukturen unterscheiden. Auf diesem Wege können mögliche Nebenwirkungen der Wirkstoffe effizient verringert werden.^[13]

Zur Identifizierung neuer Arzneistoff-Kandidaten stehen verschiedene Strategien zur Verfügung.^[23] Die 'Label-Extension-Strategie' ist der einfachste Weg zu neuen Arzneistoffen. Es werden bereits bekannte Wirkstoffe in den sogenannten 'High-Throughput-Screenings' (HTS) auf ihre Wirksamkeit in neuen Anwendungsgebieten getestet und die Indikationsbereiche anschließend ausgeweitet.^[23] Die Kosten- und Zeitersparnis ist enorm.^[23] Wenn Substanzen aus einem anderen Indikationsbereich am selben molekularen Target angreifen, ist die 'Piggy-Back-Strategie' nützlich.^[23] Sie liefert Ausgangsverbindungen, die chemisch zielgerichtet weiterentwickelt werden können, wobei natürlich zu berücksichtigen ist, dass die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen trotz ähnlicher Targets sehr verschieden sein können.^[23] Die 'De-novo-Arzneistoffentwicklung' dahingegen sucht nach neuen Verbindungen aus dem Pool unbekannter synthetischer Strukturen sowie auch aus dem Bereich der Naturstoffe.^[23] Hierzu werden Methoden des Target-basierten 'High-Throughput-Screenings', z.B. also

Untersuchungen an isolierten Enzymen und Rezeptoren sowie *In-vitro*-Untersuchungen an Ganzzellsystemen, angewendet.^[23] Nicht ganz einfach ist es hierbei, die Ergebnisse der Target-basierten Screenings mit den Resultaten aus den Ganzzellkulturen zu korrelieren.^[23] Als 'Hit' wird eine Substanz bezeichnet, die *in vitro* im Ganzzellsystem eine selektive Aktivität im Konzentrationsbereich von $\leq 1 \mu\text{M}$ zeigt, und die dann in *In-vivo*-Modellen an erkrankten Tieren auf ihre Wirksamkeit untersucht wird.^[23] Zeigen die Hits dort ebenfalls gute Aktivitäten ohne toxische Effekte und verfügen sie über gute physikochemische Eigenschaften, werden diese Verbindungen zu den neuen 'Leads', den Leitstrukturen.^[23] Ihre Wirksamkeit und Eigenschaften werden durch chemische Derivatisierung weiter optimiert und Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (Structure-Activity-Relationship, SAR) aus den erhaltenen Resultaten erstellt.^[23] Fallen die vorklinischen Prüfungen positiv aus, d.h. verfügen die so verbesserten Verbindungen über eine *In-vitro*- und eine *In-vivo*-Aktivität, die bezüglich Wirksamkeit und Toxizitätsprofil mit den Gold-Standards der Therapie vergleichbar oder sogar besser sind, sowie ist eine kosteneffektive Synthese im Großmaßstab möglich, liegt ein 'Drug-candidate' vor, der dann in klinischen Studien eingesetzt wird.^[23]



Schema 1. Darstellung der Arzneistoffentwicklung, modifiziert nach S. Nawaka *et al.*^[23] und nach R. Pink *et al.*^[24]

In Phase I, der 'Proof-of-Principle-Studie', erproben Ärzte den Wirkstoff an gesunden Freiwilligen, um Dosierung, Verträglichkeit und somit die allgemeine Eignung der Substanz zu untersuchen.^[13,25] Die Wirksamkeit und Sicherheit werden in den so genannten Konzept-Prüfungen der Phase II der Klinischen Prüfung an Patientenzielgruppen getestet.^[13] In großen Patientenstudien mit hunderten bis zu tausenden Erkrankten, der Phase III, wird nun die Entwicklung zur Marktreife vorangetrieben.^[13,25] Wenn alle durchlaufenen Studien überzeugend sind, beginnt das einjährige Prüfungsverfahren der Zulassungsbehörde.^[13,25] Die

Phase IV, die Phase des 'Drug-Monitorings', umfaßt therapeutische Erfahrungen und Beobachtungen von seltenen Nebenwirkungen oder Kontraindikationen, die erst in sehr großen Patientenkollektiven erkennbar sind.^[26] Wenn ein Wirkstoff nicht zugelassen wird, so liegt dies in den meisten Fällen nicht an unerwarteten Nebenwirkungen, hieran scheitern nur ca. 10 Prozent der Kandidaten. Meist liegt dies an der mangelnden Wirksamkeit bzw. an einem ungeeigneten pharmakokinetischen Profil im Menschen.^[27] Die in Tierversuchen erhaltenen Informationen korrelieren gut mit den im Menschen beobachteten Effekten, so dass mehr als 90 Prozent der auftretenden Toxizitäten bereits in Tiermodellen erfasst werden können.^[28]

Die vorliegende Arbeit soll zur Entwicklung neuer Behandlungsstrategien gegen armutsassoziierte Infektionskrankheiten beitragen. Es wird ein innovatives Hybridkonzept vorgestellt, das auf bewährten Wirkstoffen und auf neuartigen, von Naturstoffen abstammenden Leitstrukturen basiert (siehe Kapitel 2 und 3), sowie neue Primaquin-Derivate (siehe Kapitel 4) als Antiinfektiva zur Behandlung der Malaria. Der nächste Abschnitt (siehe Kapitel 5) widmet sich der Entdeckung eines bisher unbekanntes Pharmakophors mit antileishmanialer Aktivität und den ersten Untersuchungen zur Optimierung der Wirksamkeit und der Erstellung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen. In Kapitel 6 befasst sich die vorliegende Arbeit mit einer neuartigen Verbindungsklasse, die Hoffnungen weckt, die gefährliche Wirkung binärer Toxine wie z.B. von *Bacillus anthracis* (Anthrax, Milzbrand) zu verhindern. Die Synthese einzelner benötigter Modellbausteine wird in den jeweiligen Kapiteln beschrieben.

2 Hybridverbindungen als innovative Wirkstoffe auf Basis bewährter Arzneistoffe wie Primaquin und Chloroquin

2.1 Einführung in die Malaria-Erkrankung

Mit etwa 225 Millionen Erkrankungen und schätzungsweise 781 000 Todesfällen (in 2010) ist Malaria weltweit^[29] die am weitesten verbreitete Protozoenerkrankung (siehe Abb. 1).^[30] Am stärksten betroffen ist Afrika (85 %), gefolgt von Südost-Asien (10 %) und mediterranen Regionen (4 %),^[31] über 85 % der Todesfälle sind Kinder unter 5 Jahren, und auch schwangere Frauen sind häufig betroffen.^[29] Die hohe Mortalität in den Entwicklungsländern ist mit den hier vorherrschenden schlechten hygienischen Bedingungen und dem Mangel an effizienten prophylaktischen Maßnahmen assoziiert.^[32]



Abb. 1. Eine *Anopheles-stephensi*-Mücke bei ihrer Blutmahlzeit (links),^[33]
Darstellung der von Malaria betroffenen Gebiete der Erde (rechts).^[34]

Verursacht wird Malaria von intrazellulären, einzelligen Parasiten der Gattung *Plasmodium*,^[35] welche einen sehr komplexen Entwicklungszyklus besitzen, der zwischen Mücken als Vektoren und Wirbeltieren als Wirten wechselt (siehe Abb. 2).^[36] Der Stich der infizierten *Anopheles*-Mücke transmittiert Sporozoiten bei ihrer Blutmahlzeit in die Haut des Wirts.^[36,37] Innerhalb etwa einer Stunde werden schätzungsweise 50 % der inokulierten Sporozoiten in die Blut- (35 %) oder in die Lymphgefäße (15 %) aufgenommen, wohingegen der übrige recht große Anteil an der Injektionsstelle verbleibt.^[38,39] Über den Blutkreislauf werden sie sehr schnell^[40] zur Leber transportiert und entwickeln sich dort in den Leberzellen zu den präerythrozytären Gewebeschizonten, den so genannten Leberstadien (EEF, 'exoerythrocytic forms').^[36] EEFs stellen die wichtige intermediäre und obligate Form des Parasiten zwischen Präsenz in der Mücke und dem Befall der roten Blutkörperchen dar.^[36]

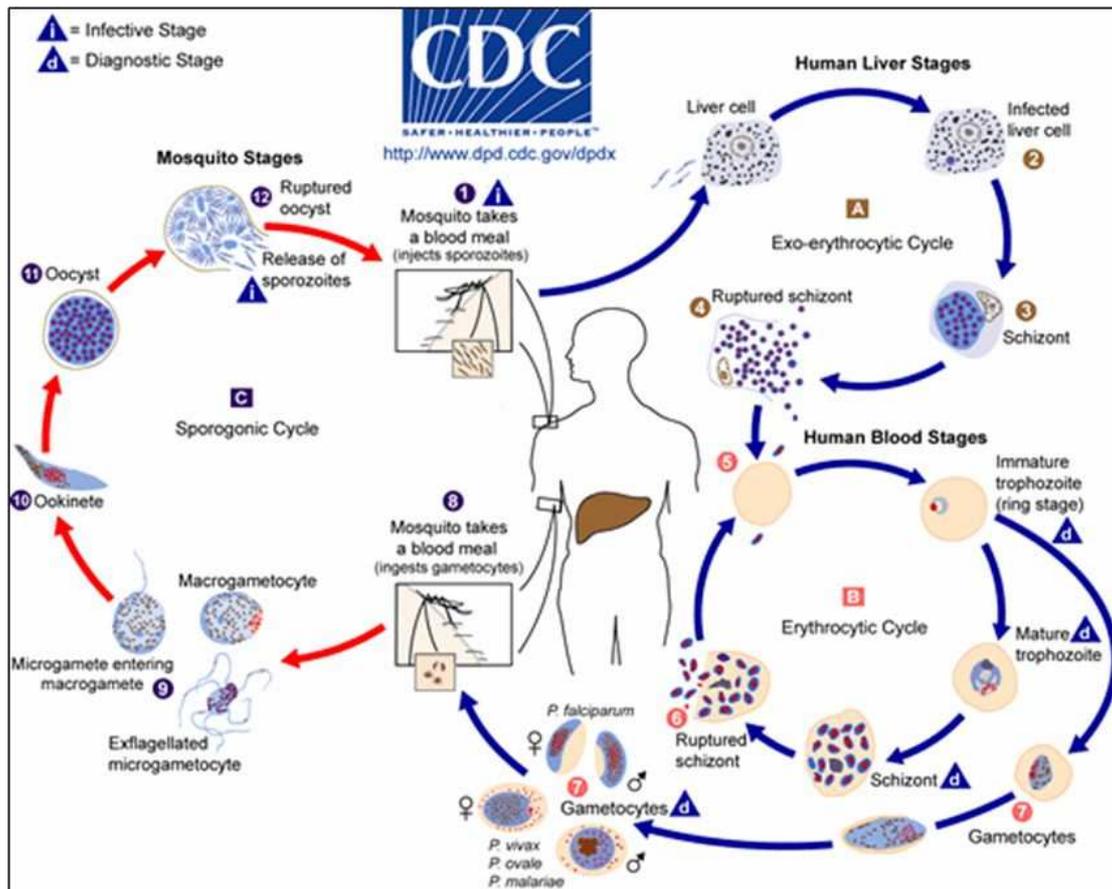


Abb. 2. Lebenszyklus der *Plasmodium*-Parasiten.^[41]

Ein einziger Geweschizont kann sich zu Tausenden von Merozoiten entwickeln,^[42] die dann unter Ruptur der Leberzellen freigesetzt werden und Erythrozyten befallen.^[36,43] Die Reifung der hepatischen Parasiten erfolgt asynchron, d.h. dass Merozoiten einige Tage lang aus der Leber freigesetzt werden können.^[82] In den Erythrozyten replizieren sie sich synchron, was zu den typischerweise zyklischen Fieberanfällen führt (unregelmäßige Intervalle bei *Malaria tropica* und bei Mischinfektionen).^[44] Die Merozoiten entwickeln sich in den Erythrozyten zu Schizonten, die unter Zerstörung der roten Blutkörperchen freigesetzt werden, erneut Erythrozyten befallen und so den Zyklus der asexuellen Reproduktion von Neuem in Gang setzen.^[40] Alle klinischen Symptome wie Fieber, die durch Zerstörung der Erythrozyten resultierende Anämie, die Splenomegalie^[40] und die neurologischen Beeinträchtigungen sind eng mit den Blutstadienformen verbunden,^[43] wobei die Schwere der Erkrankung wesentlich vom Resistenz- und Immunstatus des Menschen abhängt.^[40] Einige Merozoiten entwickeln sich zu männlichen und weiblichen Gametozyten,^[44] welche in *Plasmodium falciparum* in den späteren Stadien der Infektion, in *P. vivax* hingegen zur gleichen Zeit wie die asexuellen Stadien gebildet werden.^[44] Während der Blutmahlzeit werden die Gametozyten, die für die Transmission der Parasiten vom Wirt zum Vektor verantwortlich sind,^[45] in die weibliche

Anopheles-Mücke aufgenommen.^[44,45] Die männlichen Gametozyten exflagellieren und bilden Gameten,^[44] die mit den weiblichen Gameten diploide Ookineten bilden.^[44] Sie wandern in den Mitteldarm der Insekten, passieren die Darmwand und bilden Oozysten.^[44] Durch meiotische Teilung werden anschließend Sporozoiten gebildet, die in die Speicheldrüsen der Mücken wandern und mit dem Speichel der Mücke in die Haut des Wirtes injiziert werden,^[44] und so den Transmissionszyklus vervollständigen und von Neuem in Gang setzen.

Im Allgemeinen beträgt die Inkubationszeit 7-21 Tage für die Infektion eines Menschen^[46] mit einer der (hauptsächlich vier) humanpathogenen *Plasmodien*-Arten.^[44] Plötzlich auftretendes Fieber, Schüttelfrost, muskuloskeletale Schmerzen und Cephalgien sind die Krankheitsanzeichen aller Malaria-Formen.^[46] Der Erreger der Malaria tropica, *Plasmodium falciparum*, löst die gefährlichste Form der Malaria aus^[46] und ist für mehr als 90 % der Todesfälle bei einer *Plasmodien*-Infektion verantwortlich.^[47] Durch die Fähigkeit der mit *P. falciparum* infizierten Erythrozyten über Rezeptoren an das Gefäßendothel zu binden (Zytoadhärenz)^[48,49] und die Kapillarsequestration,^[50] welche eine Minderdurchblutung der betroffenen Kapillargebiete verursacht, ist ein tödliches Multiorganversagen möglich.^[51] Zerebrale Malaria, ein sich hierdurch schnell entwickelndes Koma, endet in der Hälfte aller Fälle tödlich.^[47,50] Sie geht mit hohem, meist unregelmäßigem Fieber einher und ist rasch progredient.^[50] Die Malaria tertiana (Erreger *P. vivax*, *P. ovale*) und die Malaria quartana (*P. malariae*) mit ihren typischen Fieberperioden (48 Stunden bzw. 72 Stunden) stellen keine lebensbedrohliche Form dar.^[50] *P. vivax* und *P. ovale* bilden jedoch Hypnozoiten,^[46] persistierende Leberformen,^[50] aus. Sie entstehen aus einem Teil der invadierten Sporozoiten in den Leberzellen und überdauern dort als 'Ruheformen'.^[52] Erst nach längerer Zeit, ggf. einige Wochen bis mehrere Jahre – abhängig von der *Plasmodien*-Art und dem Wirtsorganismus – beginnen sie sich asexuell zu vermehren und führen so ohne erneute Infektion durch einen Mückenstich zu einem Rezidiv,^[44] und somit auch zur Reaktivierung des parasitären Lebens- und Transmissionszyklus. Erst nach vollständiger Eradikation der Hypnozoiten sind keine Rückfälle mehr zu befürchten^[44] und beachtlich ist, dass zur klinischen Behandlung des *P. vivax*-Rezidiv ausschließlich Primaquin geeignet ist.^[52]

Resistenzen der Erreger gegen etablierte Medikamente schränken die Behandlungsmöglichkeiten der Malaria stark ein und machen so die Entwicklung neuer Strategien gegen die Entstehung und Ausbreitung von Resistenzen notwendig.^[53] Neben der Transmissionskontrolle im Parasiten selbst, kann zudem die Ausbreitung durch die Vektorkontrolle eingedämmt werden, z.B. durch die Nutzung von mit Insektiziden imprägnierten Netzen,^[54,55] oder

durch die genetische Veränderung der übertragenden Stechmücken, wodurch die *Plasmodium*-Übertragung begrenzt oder die Stechmücken-Population verringert wird.^[56] Die effektivste Methode zur Prophylaxe tropischer Infektionskrankheiten wäre eine Vakzinierung der Bevölkerung in den betroffenen Gebieten.^[57] Erschwert wird die Impfstoffentwicklung jedoch durch eine raffinierte Eigenschaft der Parasiten, die ihre Oberflächenantigene je nach Lebensstadium spezifisch ändern; einige entwickeln ergänzend auch einen Protein-Polyorphismus.^[58] Der Lebenszyklus von *Plasmodium falciparum* ist beispielsweise so komplex,^[59] dass man eigentlich vielmehr von vier 'verschiedenen Organismen' als von einem einzigen Parasiten ausgehen müsste, und interessanterweise sind diese vier Stadien alle auf ein und dasselbe Genom zurückzuführen.^[59] Von den bisher 2415 identifizierten Malaria-Proteinen sind beispielsweise nur 152 in jedem Lebensstadium des *Plasmodium falciparum* vorhanden.^[59] Die Impfstoffentwicklung beschränkt sich aus diesem Grund bislang meist auf Antigene eines einzigen Stadiums, ein Ziel ist aber auch, einen Impfstoff zu entwickeln, der jeweils alle Stadien einbezieht.^[60] Das neu gewonnene Wissen über den molekularen Aufbau der einzelnen stadienspezifischen Oberflächenantigene stellt eine wichtige Zugangsmöglichkeit zu einem multipotenten Impfstoff dar.^[59,60]

Besonders interessant als Target sind die präerythrozytären Stadien, denn durch einen Angriff gegen die Sporozoiten und/oder gegen die Leberschizonten kann eine prophylaktische Wirkung erzielt und so deren Entwicklung zu Blutstadien und die Entwicklung von klinischen Symptomen reduziert oder sogar verhindert werden.^[58] Vakzine gegen erythrozytäre Formen senken die klinische Manifestation zum frühestmöglichen Zeitpunkt, Impfstoffe gegen die sexuellen Stadien von *Plasmodium*-Spezies können die Transmission der Erreger unterbinden und bedeuten so einen wichtigen Schritt in der erhofften Eradikation der Parasiten.^[58] GlaxoSmithKline gelang es, seinen Malaria-Impfstoffkandidaten RTS,S/AS01 gegen das Circum-Sporozoit-Protein (CSP), das wichtigste und multifunktionale Oberflächenprotein für die Entwicklung von Sporozoiten,^[61] erfolgreich in zwei Phase-II-Studien in Kenia und Tansania an Säuglingen und Kindern zu testen.^[62,63] Bei Kleinkindern im Alter von 5 bis 17 Monaten verminderte der Impfstoff innerhalb einer achtmonatigen Nachbeobachtungszeit das Risiko von klinischen Malaria-Erscheinungsformen um 53%.^[62,63] Dies ist zwar derzeit der beste Kandidat, bietet allerdings nur einen partiellen Schutz gegen die klinische Erkrankung.^[64] Obwohl bereits jahrzehntelang nach einem Impfschutz gesucht wird und bislang leider noch kein Vakzin im Handel zur Verfügung steht,^[64] ist die klassische Arzneistoff-Forschung anhaltend wichtig und macht so die Suche nach neuen Wirkstoffen und neuen Konzepten unbedingt erforderlich.

Eine in der letzten Dekade sehr häufig angewandte Strategie zur Wirkstofffindung ist die Synthese von Hybridmolekülen, beispielsweise aus bekannten Arzneistoffen oder aus Naturstoffen. Die Zahl der Naturstoffe, die als Leitstrukturen dienen können, ist limitiert, aber durch die Kombination verschiedener Naturstoff-Strukturmerkmale können Millionen von neuartigen Hybridstrukturen als mögliche Wirkstoffe hergestellt werden.^[22] Tatsächlich sind mehr als 40 % der Arzneistoffe Naturstoffe oder von ihnen abgeleitet,^[22] denn Naturstoffe sind durch die Evolution für die Interaktion mit biologischen Systemen optimiert und daher aufgrund ihrer strukturellen Diversität meist den chemischen Substanzbibliotheken als Quelle für die Leitstruktursuche überlegen.^[65-67] Ganz besonders interessant ist ebenfalls, dass dieses Hybridkonzept auch von der Natur selbst verwendet wird.^[22,68] Beispielsweise enthalten die Strukturen der Vitamin-E-Gruppe^[22,69] eine terpenoide Phytyl-Seitenkette zur Wechselwirkung mit Zellmembranen und ein von der Shikimisäure abstammendes phenolisches Strukturelement, welches als Radikalfänger dient (siehe Abb. 3).^[22]

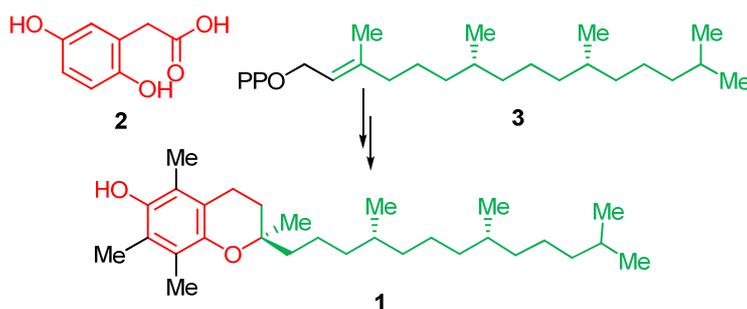


Abb. 3. α -Tocopherol (1) und seine beiden Vorstufen, die aus dem Shikimat-Biosyntheseweg stammende Homogentisinsäure^[70] (2, in rot),^[69] und das aus Isopren-Einheiten bestehende Phytyl-Diphosphat (3, in grün).^[69,71]

Durch Kupplung zweier oder mehrerer Pharmakophore von etablierten Arzneistoffen oder Naturstoffen soll die Bioaktivität eines Hybridwirkstoffs im Vergleich zu den Einzelsubstanzen synergistisch gesteigert^[72] und eine verbesserte Wirksamkeit gegen resistente Organismen bewirkt werden,^[72] letzteres z.B. nicht nur über die neu entstandene Struktur, sondern auch gezielt über die Hybridisierung mit einem 'Resistance-reversal-Agent',^[73] oder aber man generiert neue Strukturelemente mit veränderten biologischen Eigenschaften als neue Leitstrukturen.^[74] Die Arznei- und Naturstoffe können vollständig oder als Teilstrukturen zu Hybriden verknüpft sein^[22] und ihre Herstellung über die klassische organische Synthese,^[22] über chemoenzymatische Umsetzungen^[75] oder über die kombinatorische Biosynthese erfolgen.^[65] Besonders hervorzuheben ist die einheitliche Pharmakokinetik eines

Hybridwirkstoffe, die leichter vorhersehbar und so einer Kombinationstherapie mit mehreren Arzneistoffen überlegen ist.^[76] Zunächst kam die Idee der Kombinationstherapie zur Überwindung von resistenten Keimen in der Behandlung von Tuberkulose auf, später wurde sie in der Krebstherapie und in der Behandlung von AIDS aufgegriffen,^[77,78] dann aber auch zur Heilung der Malaria verwendet. Seit 2001 empfiehlt die WHO die Kombination antimalarialer Wirkstoffe und lehnt die Monotherapie ab.^[79] Nach und nach entwickelte sich das Hybridkonzept, welches Muregi *et al.* als 'die' Antimalaria-Mittel der nächsten Generation beschreiben.^[80]

2.2 Aspekte eines innovativen Hybridkonzepts

Mehr als 90 % der laufenden Forschungsprojekte weltweit zielen auf die Entwicklung von Medikamenten gegen die asexuellen Blutstadien von *P. falciparum* ab,^[44] und derzeit steht leider kein Arzneistoff zur Verfügung, der alle Entwicklungsstadien und alle Spezies gleichermaßen gut beeinflusst.^[81] Bis heute wurde der Suche nach neuen Wirkstoffen gegen die parasitären Leberstadien wenig Aufmerksamkeit geschenkt.^[82] Die Behandlung mit einem Arzneistoff allein kann in vielen Fällen eine Erkrankung nicht adäquat kontrollieren, oder aber die alleinige Anwendung eines Wirkstoffes ist durch seine möglichen Nebenwirkungen limitiert.^[83] Die von der WHO 2001 an Stelle von Monotherapien empfohlene Kombinationstherapie^[79] ermöglicht es zwar, solche pharmakotherapeutischen Nachteile zu überwinden,^[83] problematisch ist sie aber bei der Anwendung von Arzneistoffen mit unterschiedlich- oder mit besonders langen Halbwertszeiten,^[84] denn dann kann bereits einer der beiden Wirkstoffe vollständig eliminiert sein, wohingegen der andere Arzneistoff noch in signifikanten, aber subtherapeutischen Plasmakonzentrationen vorliegt.^[84] Dies gilt auch für Stoffe mit langen Halbwertszeiten, denn subtherapeutische Plasmaspiegel erhöhen die Wahrscheinlichkeit für spontane Mutationen und für die Selektion der somit weniger empfindlichen Parasiten.^[85-87] In diesem Fall wird der Erreger nicht vollständig eradiziert und die zurückbleibenden, gegen einen oder sogar gegen beide Stoffe resistente Keime können weiter transmittiert werden.^[84] Eine gut gewählte Kombinationstherapie soll laut WHO den therapeutischen Effekt erhöhen, mögliche Nebenwirkungen durch geringere Dosen der Monotherapeutika erniedrigen und Resistenzentwicklungen verzögern, indem zwei oder mehr (auch allein wirksame) Arzneistoffe, die an unterschiedlichen Targets und über verschiedene Mechanismen wirken, appliziert werden.^[44,79,85]

Generell leiden Kombinationstherapien mit komplexen Anwendungsschemata

mehrerer Medikamente unter dem Nachteil der geringen Compliance der Patienten.^[88] Als Abhilfe werden Kombinationspräparate hergestellt,^[89,90] wobei jedoch Probleme wie z.B. wechselseitige Einflüsse auf pharmakokinetische Parameter wie die Liberation und die Distribution sowie chemische und/oder physikalische Inkompatibilitäten der einzelnen Komponenten auftreten können.^[91] Neben der Kombinationstherapie stehen noch weitere Strategien zur Verfügung, um mögliche Resistenzentwicklungen weitgehend zu vermeiden.^[84] Ein Wechsel der Therapieschemata soll die langfristige Anwendung eines Arzneistoffes in endemischen Gebieten vermeiden, und so durch die erhoffte Reexpansion des Erreger-Wildtyps das Ausbreiten der womöglich bereits mutierten Formen auf natürliche Weise verringern.^[92] Auch die Weiterentwicklung bereits bekannter Leitstrukturen oder etablierter Wirkstoffe ist nicht ganz zu vernachlässigen, um erneut aktive Vertreter zu generieren,^[93-97] denn ein Parasit besitzt nur eine begrenzte Möglichkeit durch Mutation seine Proteine so zu variieren, dass deren Aktivität oder Stabilität nicht gefährdet werden.^[98] So genannte 'Resistance-reversing-agents', d.h. bereits in anderen Indikationsgebieten etablierte Arzneistoffe ohne selbst über eine Wirkung gegen die Erreger zu verfügen, sollen die Wirksamkeit an resistenten Stämmen verbessern.^[99-101] Dies gelingt allerdings nur, wenn das Target selbst nicht durch die Resistenzausbildung verändert wurde.^[84] 1987 wurde der gegen Hypertonie genutzte Calcium-Kanal-Blocker^[102] Verapamil als erstes 'Resistance-reversing-agent' erkannt.^[103,104] Burgess *et al.* präsentierten ein Hybridmolekül, welches aus dem blut-schizontoziden Wirkstoff Chloroquin verbunden mit Imipramin,^[105,106] einem trizyklischen Antidepressivum als 'Resistance-reversing-agent', besteht.^[73] Dennoch fehlt bei einigen Hybridmolekülen bislang der Nachweis, dass die 'Resistance-reversing-agents'-Anteile in der Tat wirksam sind^[84] und nicht nur die strukturellen Modifikationen der antimalarialen Arzneistoffe, nach dem Vorbild der Derivatisierung bekannter Leitstrukturen, zur Resistenzverzögerung beiträgt.^[107] Hybridwirkstoffe werden als chemische Einheit aus zwei oder mehr strukturellen Domänen mit unterschiedlichen biologischen Funktionen und Wirkmechanismen definiert.^[108] Christiaans *et al.* definieren Verbindungen mit mehr als einer biologischen Wirkung oder aber Substanzen, die aus zwei oder mehr Pharmakophoren bestehen, als Prodrugs, Twindrugs, Pseudohybrid- oder Hybridarzneistoffe.^[83] Durch Prodrugs, häufig selbst inaktiv, werden die physikochemischen, biopharmazeutischen oder pharmakokinetischen Eigenschaften, d.h. die Bioverfügbarkeit und/oder die Konzentration eines Wirkstoffes lokal im Körper,^[83] erhöht.^[109] Nach einer enzymatischen und/oder chemischen Transformation im Körper wird die aktive Muttersubstanz freigesetzt und kann ihre gewünschte pharmakodynamische Wirkung ausüben.^[109] Je nach Target und den physiologischen Eigenschaften der Substanz werden lipophile oder hydrophile Strukturmerkmale gewählt.^[83]

Twindrugs werden als chemische, aber nicht als pharmakologische Hybride betrachtet; die meisten werden im Körper metabolisiert und wieder zu den einzelnen Mutterverbindungen gespalten.^[83,110] Man unterscheidet sie danach, ob ihre Struktur motive identisch sind ('identical twins') oder aber verschiedenartig ('non-identical twins').^[83,111] Letztere werden im Körper zu verschiedenen Strukturen metabolisiert, die gleiche oder nicht-identische pharmakologische Eigenschaften besitzen können.^[83] Als 'siamese twins' werden identische Pharmakophore, also Dimere, bezeichnet, die entweder direkt oder über einen Linker verbunden sind und die im Körper nach Verabreichung intakt bleiben.^[83] Sind Stereomere von Arzneistoffen mit unterschiedlichen pharmakologischen Wirkungen in ihrer racemischen Mischung kombiniert, handelt es sich um Pseudohybride.^[83,110] Hier sind nicht nur die Aktivität, sondern auch die Distributionswege und der Metabolismus sowie deren Raten unterschiedlich, und auch der Transport, die Plasmaproteinbindung können stereoselektiv beeinflusst sein.^[112] Die 'echten' Hybride werden mit einer Geschwindigkeitsrate absorbiert, im Körper verteilt, metabolisiert und ausgeschieden.^[83] Die Pharmakokinetik eines Hybrids ist daher verglichen zu seinen Einzelkomponenten leichter vorherseh- und kontrollierbar.^[108,113] Gleichzeitig verabreichte Wirkstoffe einer Kombinationstherapie können um die Plasmaproteinbindung konkurrieren und sich somit in ihrer Bioverfügbarkeit gegenseitig beeinflussen.^[83] Bei Hybrid-Arzneistoffen bleibt jedoch der plasmaproteingebundene Anteil und die Konzentration des freien Hybrids gleich.^[83] Wie bei den Kombinationspräparaten ist allerdings weniger günstig,^[88] dass die Dosierung nicht flexibel erfolgen kann, da die Verhältnisse der Pharmakophore durch die Struktur der Hybride fest fixiert ist^[110] und nicht durch die Applikation variabel ist wie bei der Kombination von Monopräparaten.^[83] Die pharmakokinetischen Eigenschaften eines Hybridmoleküls können auch über die Wahl des möglichst chemisch und metabolisch stabilen Linkers gesteuert werden.^[114] Vorteilhaft ist wiederum das geringere Risiko für Wirkstoff-Interaktionen wie bei einer Kombinationstherapie oder wie bei den Kombinationspräparaten.^[115] Weiterhin ist wichtig, dass die Bioaktivitäten der beiden Hybrid-Bestandteile im gleichen Konzentrationsbereich wirksam sind, da sonst möglicherweise nur eins der Struktur motive bei gegebener Dosierung wirksam ist.^[83] Zu berücksichtigen ist auch, dass die Kombination mehrerer Pharmakophore nicht automatisch zu aktiven Hybridverbindungen führt, selbst wenn es erfolgreich synthetisiert werden kann, ist oft eine der beiden Komponenten hinsichtlich der erhofften Wirkung inaktiv.^[83,116,118] Dies liegt darin begründet, dass sich die individuellen Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR) der Einzelkomponenten nur begrenzt auf die Hybridstrukturen übertragen lassen, häufig schließen sich die SAR sogar gegenseitig aus.^[83] Für die Aktivitäts-Optimierung eines moderat aktiven Hybrids sind die Möglichkeiten durch eine enge SAR daher stark limitiert,^[83] nicht empfohlen ist die

Hybridisierung von Pharmakophoren, die an stark verschiedenen Zielorten angreifen.^[108,119] Zusammenfassend bietet ein Hybridmolekül die Chancen einer Kombinationstherapie mit einheitlich und möglicherweise verbesserter Pharmakokinetik, und auch eine für den Parasiten neue, veränderte Struktur mit Wirksamkeit gegen resistente Keime.

2.3 Konkretes Konzept der bearbeiteten Hybridverbindungen

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.v. (BPI) beschrieb 2010 in einem Positionspapier die Notwendigkeit und Chancen von innovativen Arzneimitteln auf Basis bewährter Wirkstoffe.^[120] Etablierte Wirkstoffe sind bereits in ihrer Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ausführlich charakterisiert, und stellen einen erheblichen therapeutischen Fortschritt sowie eine wichtige Alternative zur aufwändigen Entwicklung neuartiger Wirkstoffe dar, die das Risiko für die Patienten und das wirtschaftliche Risiko überschaubar und gut kalkulierbar macht^[120,121] – eine gelungene Grundlage für ein Hybridkonzept bestehend aus bewährten Arzneistoffen.

Wie bereits in Kapitel 2.2 dargestellt, zielen die meisten Forschungsprojekte auf neue Wirkstoffe gegen Blutstadien ab.^[44,81] Um den Teufelskreis einer *Plasmodium*-Infektion zu durchbrechen, ist die medikamentöse Bekämpfung der Blutstadien allerdings nicht ausreichend. Sogar nach einer effektiven Abtötung aller asexuellen Parasiten kann die Malaria-Transmission und damit die Ausbreitung der Erkrankung noch einige Wochen anhalten.^[122] Ideal wäre daher ein Medikament gegen alle Stadien, das sowohl die Infektion der Leber durch virulente *Plasmodium*-Sporozoitien (prophylaktisches Agens) verhindert,^[123] deren weitere Entwicklung zu präerythrozytären Leberstadien unterbindet (kausal-prophylaktische Wirkung),^[124,125] einen suppressiv-prophylaktischen (verhindert das Auftreten von klinischen Symptomen) und therapeutischen Einfluss auf die Entwicklung von Blutstadien nimmt, die Bildung von Gametozyten unterdrückt und damit hemmend auf die Transmission der Parasiten wirkt,^[126-129] sowie 'schlafende' Hypnozoiten in der Leber, die zu Rezidiven ohne erneute Infektion führen, abtöten kann^[129,130] – und dazu noch auf bewährten Arzneimitteln basiert, um die Entwicklungskosten und -risiken überschaubar zu halten.^[120]

2.3.1 Therapie-Empfehlung der World Health Organization

Gegenwärtig empfiehlt die World Health Organization (WHO) zur Behandlung der unkomplizierten *P. falciparum*-Malaria eine Artemisinin-basierte Kombinationstherapie

(ACT)^[131] mit zusätzlich einer Einzeldosis von Primaquin als gametoziden Wirkstoff.^[29] Die fünf anzuwendenden ACTs sind Artemether und Lumefantrin, Artesunat und Amodiaquin, Artesunat und Mefloquin, Artesunat und Sulfadoxin-Pyrimethamin sowie Dihydroartemisinin und Piperaquin.^[29] Eine Abnahme der Wirksamkeit von Artemisinin-Derivaten aufgrund von Resistenzen wurde bereits berichtet.^[132,133] Die Derivate verfügen über eine sehr gute Wirksamkeit gegen alle Formen der Blutstadien sowie gegen die Gametozyten von *Plasmodium falciparum*, sind aber nicht gegen präerythrozytäre Stadien und auch nicht gegen Hypnozoiten aktiv.^[145] Das kausal-prophylaktische Primaquin ist hingegen aktiv gegen Leberstadien,^[134,135] und wirksam gegen Blutstadien von *P. vivax*, aber nicht von *P. falciparum*.^[130] Gegen Hypnozoiten ist es die einzig wirksame Substanz,^[134] und es zeigt Wirksamkeit gegen Gametozyten von *P. falciparum*.^[135] Lumefantrin ist effektiv gegen Blutstadien.^[136] Chloroquin bleibt trotz der steigenden Resistenzen aufgrund seiner guter Verträglichkeit, auch bei Kindern und Schwangeren,^[134] seiner einfachen Anwendung^[137] und seinem geringen Preis attraktiv.^[138] Aktiv ist es gegen asexuelle Formen nicht-resistenter intraerythrozytärer Plasmodien und wirkt gegen die Entwicklung von Gametozyten bei *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae* und gegen unreife Formen von *P. falciparum*.^[139] Das 4-Aminochinolin Amodiaquin zeigt eine blutschizontozide^[82] und moderat gametozide Wirkung,^[140] das Bis-(4-aminochinolin) Piperaquin ist hauptsächlich aktiv gegen erythrozytäre Formen,^[141] Mefloquin ist wirksam gegen die intraerythrozytären asexuellen Blutstadien von *P. falciparum*, aber auch gegen andere *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*^[134,142,143] und gegen Gametozyten aktiv.^[82] Das Wirkspektrum von Pyrimethamin aus der Dihydrofolat-Reduktase-Hemmstoff-Kombination Pyrimethamin-Sulfadoxin zeigt eine schizontozide Wirkung im Blut und in geringerem Ausmaß in Geweben,^[144] Sulfadoxin gegen Blutstadien und Gametozyten.^[82] Es blockiert die Ausreifung von Sporozoiten in der *Anopheles*-Mücke, tötet aber keine Gameten im Wirt.^[144]

Die *Plasmodium-vivax*-Infektion soll laut WHO mit Chloroquin und Primaquin, oder beim Auftreten von Chloroquin-Resistenzen mit einer ACT plus Primaquin behandelt werden.^[29] Die schwere *P.-falciparum*-Malaria wird hingegen zunächst parenteral mit einem Artemisinin-Derivat oder mit Chinin behandelt, bis die Therapie mit einer oralen ACT möglich wird.^[29] Chinin besitzt eine rasche schizontozide Wirkung gegen frühe intraerythrozytäre Parasiten-Stadien,^[145] auch wirkt es gegen Gametozyten von *P. vivax* und *P. malariae*, aber nicht gegen die von *P. falciparum*.^[146] Aufgrund der engen therapeutischen Breite und den starken Nebenwirkungen^[146] kommt es nur bei der Therapie der schweren Malaria-Erkrankung zum Einsatz.

Wie man sehr gut erkennt, ist keines der von der WHO empfohlenen Behandlungskonzepte in der Lage, bei Verzicht auf Primaquin alle Stadien der *Plasmodium*-Infektion und alle Stadien gleichermaßen gut zu beeinflussen.

2.3.2 Bewährte Arzneistoffe wie Chloroquin und Primaquin als Hybrid-Innovation

Bereits im Vietnamkrieg wurde Chloroquin und Primaquin als Kombinationspräparat zur wöchentlichen Chemoprophylaxe verabreicht,^[147-149] beides heute bewährte und preiswerte Wirkstoffe.^[150] Die Kombination aus Primaquin, kausal-prophylaktisch, aktiv gegen Gametozysten und gegen die extrem widerstandsfähigen Hypnozoiten, und aus Chloroquin, mit Wirksamkeit gegen Blutstadien, deckt alle Stadien einer Plasmodium-Infektion ab.

2.3.2.1 Primaquin

Baird *et al.* beschrieben 2003 die Primaquin-Base in einer Dosierung von 0.5 mg/kg am Tag als sichere und effektive Prophylaxe gegen Malaria für Nichtschwangere und Reisende mit normalem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Spiegel.^[147] Es zeichnet sich insbesondere im Vergleich zu anderen chemoprophylaktischen Mitteln dadurch aus, dass es nicht vor Einreise in die endemischen Gebiete und nicht länger als drei Tage nach dem Verlassen dieser eingenommen werden muss.^[147] Als ein Vertreter der Substanzklasse der 8-Aminochinoline der 2. Generation wird es seit den 1950er Jahren zur Rezidivprophylaxe bei Infektionen mit *P. vivax* benutzt.^[151] Kontraindiziert ist es bei Patienten, die unter Granulozytopenie, rheumatoider Arthritis oder Lupus erythematodes leiden.^[135] Auch bei gleichzeitiger Verabreichung von hämolytisch oder myelosuppressiv wirkenden Arzneistoffen ist die Anwendung untersagt.^[135] Patienten, die unter einer erythrozytären Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase- oder einer NADH-Methämoglobin-Reduktase-Defizienz leiden, dürfen Primaquin nur unter strenger Überwachung einnehmen,^[135] da sie das Auftreten von hämolytischen Anämien,^[149,152] induziert durch Primaquin-Metabolite, begünstigen können.^[153] In den endemischen Malaria-gebieten besitzen bis zu (durchschnittlich) 20 % der Erkrankten eine solche Defizienz,^[154] bis zu 80 % der Patienten sind folglich mit Primaquin behandelbar. Eine 14-tägige Einnahme^[135] von Primaquin ist aufgrund seines sehr schnellen Metabolismus^[155] vorgesehen – die Halbwertszeit beträgt etwa 6 ± 2 Stunden^[130,156] – und kann so zu einer erhöhten Akkumulation von möglicherweise toxischen Metaboliten führen.^[151,157] Während der Einnahme zur Eliminierung der Ruheformen, d.h. der Hypnozoiten, ist kein direkter Effekt auf die Symptome der

Erkrankung erkennbar, da die Entwicklung von Leberformen klinisch stumm verläuft,^[158,159] so dass die Compliance häufig nicht ausreichend gut ist, der Patient die Behandlung nicht zu Ende führt^[160] und so die Resistenzentwicklung der Erreger unterstützt. Durch die Weiterentwicklung des Primaquins entstand das auf Leberstadien, auf Blustadien, sehr schwach auf Gametozyten, nicht aber auf Sporozoiten^[161] wirkende Tafenoquin, ein 8-Aminochinolin der 3. Generation, welches durch seine längere Halbwertszeit (14 Tage)^[162] und einer kurzen Behandlungsdauer von zwei bis drei Tagen^[163] bezüglich prophylaktischer und suppressiver Wirksamkeit, Compliance und Resistenzentwicklung aussichtsreich erscheint und sich zur Zeit in klinischen Studien befindet.^[164] Die Prophylaxe könnte hiermit kurz vor Reiseantritt erfolgen.^[165] Auch bei diesem 8-Aminochinolin-Derivat wurden hämolytische Antworten in zwei G6PD-defizienten Patienten beobachtet, die Bluttransfusionen nötig machten.^[166] Primaquin wirkt nicht nur gegen die Parasiten, sondern auch bei Chloroquin-resistenten Organismen, indem es die Effluxpumpen, die Chloroquin bei resistenten Erregern wieder aus den Zellen heraus transportieren, beeinflusst.^[167] Aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit mit Chloroquin tritt es in die PfCRT-Kanäle (*P.-falciparum*-Chloroquine-Resistance-Transporter,^[168] ein 'Drug/Metabolite-Transporter' (DMT)^[169,170]) ein, bindet als lipophilere Substanz innerhalb dieser und blockiert so den Auswärtstransport von Chloroquin.^[171] Primaquin blockiert den PfCRT sogar effektiver als das erste als 'Resistance-Reverser' seit 1987^[103,104] bekannte Verapamil.^[150,167] Die nötige Menge an Primaquin, um die Resistenz gegen Chloroquin zu überwinden, liegt im Bereich der Dosierung, die in der klinischen Behandlung verwendet wird.^[150] Beaudoin *et al.* beschrieben bereits 1968 den Effekt von Primaquin auf parasitäre Mitochondrien ohne Einfluss auf die des Wirts,^[172] sie erscheinen in mikroskopischen Aufnahmen wie 'geschwollen' und ganz besonders interessant erscheint, dass mehrkernige Schizonten auch über mehrere dieser zytoplasmatischen Vakuolen, d.h. über diese geschwollenen Mitochondrien, verfügen als uninukleäre Stadien.^[172] Auch heute ist der Wirkmechanismus von Primaquin nicht eindeutig geklärt; möglicherweise interferiert es im Elektronentransport der Atmungskette mit Ubichinon, oder aber seine hochreaktiven Metabolite erzeugen intrazellulär oxidative Prozesse mit toxischen Auswirkungen auf die Zelle.^[130] Es scheint jedenfalls so, dass die Biotransformation sowohl für die Aktivität als auch für die Toxizität verantwortlich sein könnte.^[164] Chyan *et al.* beschrieben 1984 die photo-physikalischen und redoxaktiven Eigenschaften des Primaquins, auch in Hinsicht auf mögliche Wirkmechanismen.^[173] Der schnelle pH-abhängige Protonen-Austausch am aromatischen C-5-Atom,^[174] der von eigenen Erfahrungen in NMR-spektroskopischen Versuchen in MeOD-d₄ und CDCl₃ bestätigt wurde, ist ein Hinweis auf eine besonders reaktive aromatische Position, die gut mit Elektrophilen reagiert.^[174] Die mikrobiologische Umwandlung zu Dimeren durch

Verlinkung der C-5-Position nach initialer *N*-Modifikation zeigte Beispiele für diese sehr wahrscheinliche Reaktivität (siehe Abb. 4).^[175,176] Clark *et al.* vermuteten so, dass metabolische Transformationen am aromatischen Ring erst stattfinden, wenn die primäre Aminogruppe biochemisch verändert wurde^[175,176] – jüngere Publikationen beschreiben Transformationen ohne vorherige *N*-Umwandlung. Mechanismen wie die Bindung an und die Inaktivierung von spezifischen Enzymen oder Nukleinsäuren sowie die funktionelle Modifizierung von spezifischen Membranbestandteilen ist so sehr wahrscheinlich.^[174] Baker *et al.* zeigten die rasche und selektive Anreicherung von Primaquin im stark durchbluteten Lungen- und Lebergewebe von Rhesus-Affen^[177] und Ratten.^[178] Möglicherweise wirkt Primaquin wegen seiner hohen Akkumulation im hepatischen Gewebe und seiner Wirkung auf parasitäre Mitochondrien, die stark vermehrt in den hepatischen Schizonten auftreten, besonders gut gegen die Leberstadien.

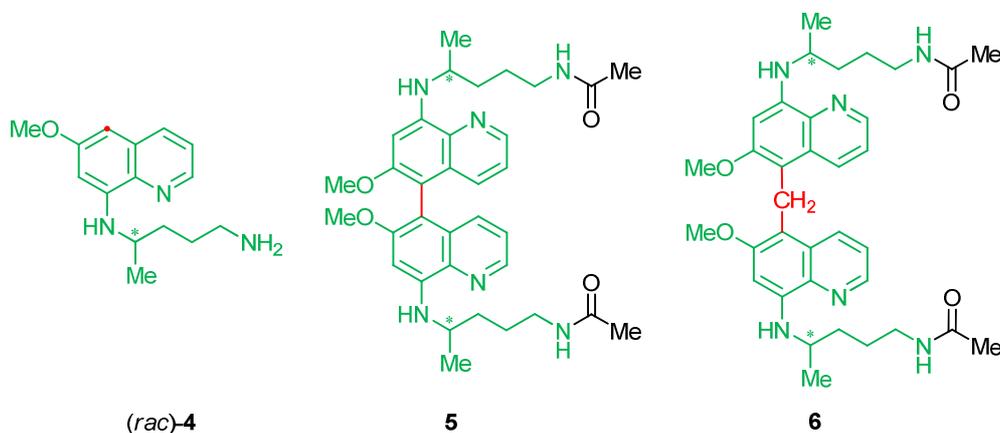


Abb. 4. Mikrobiologische Biotransformationen von Primaquin (4) nach initialer metabolischer *N*-Acetylierung zum direkt verlinkten 5,5''-Biphenyl-ähnlichen Dimer (5) und zum 5,5''-Methylen-verlinkten Dimer (6).^[175,176]

Seit den 1960er Jahren wurde vermutet, dass die hämolytischen Eigenschaften von Primaquin durch dessen Metabolite verursacht werden, z.B. wurde das 5,6-Chinon-Derivat des Primaquins (7) als solches angenommen.^[179,180] Hauptmetabolit von Primaquin ist das inaktive Carboxyprimaquin (8),^[181-183] daneben entstehen andere, bekannte und unbekannte, Metabolite.^[164] Das 5-Hydroxyprimaquin (5-HPQ, 9) ist hiervon der häufigste Vertreter,^[164] die relativen Mengenverhältnisse der anderen Metabolite wurden nicht in der Literatur beschrieben (siehe Abb. 5 und 6).

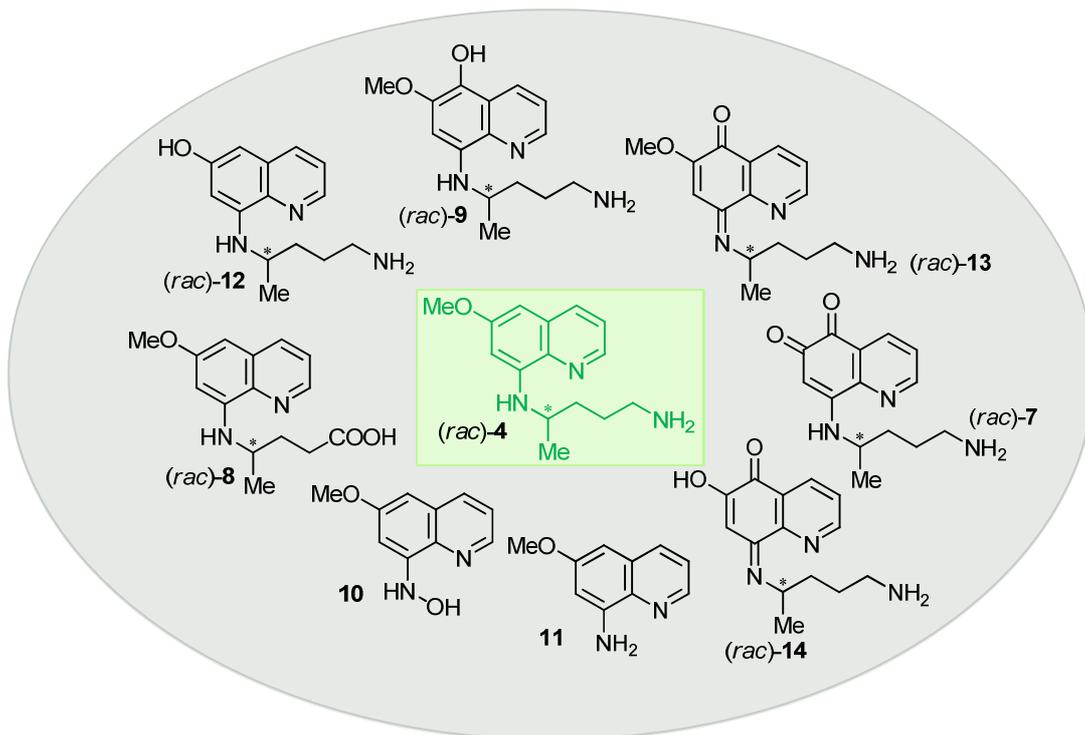


Abb. 5. Eine Auswahl literaturbekannter Primaquin-Metabolite,^[164,184-186] mit den Hauptmetaboliten Carboxyprimaquin (**8**) und 5-Hydroxyprimaquin (5-HPQ, **9**).

Die Oxidation von Primaquin (**4**) über radikalische Zwischenstufen (**16**, **17**) zu den Iminochinolinon-Derivaten (**13**, **14**) soll für die Produktion von reaktiven Radikalen, Wasserstoffperoxid und Methämoglobin verantwortlich sein (siehe Abb. 6).^[125] Der vermutete 6-Methoxy-8-aminochinolin-Metabolit (**11**) wurde 1975 einmalig von Baty *et al.* beschrieben,^[187] in der Literatur zitiert, experimentell aber nicht wiederholt oder erweitert bearbeitet. Aus der Publikations-Kurzbeschreibung geht hervor, dass für diese Untersuchungen von der acetylierten Verbindung (*N*-(6-Methoxy-5,6-dihydrochinolin-8-yl)-acetamid) ausgegangen wurde. Zweifel bestehen wie aussagekräftig die massenspektrometrische Untersuchung für das tatsächliche Vorhandensein eines solchen Metaboliten ist, denn eigene experimentelle Untersuchungen zeigten, dass 6-Methoxy-8-aminochinolin (**11**) stets bei der Aufnahme von EI-Massenspektren verschiedenster Primaquin-Derivate als Fragment entsteht.

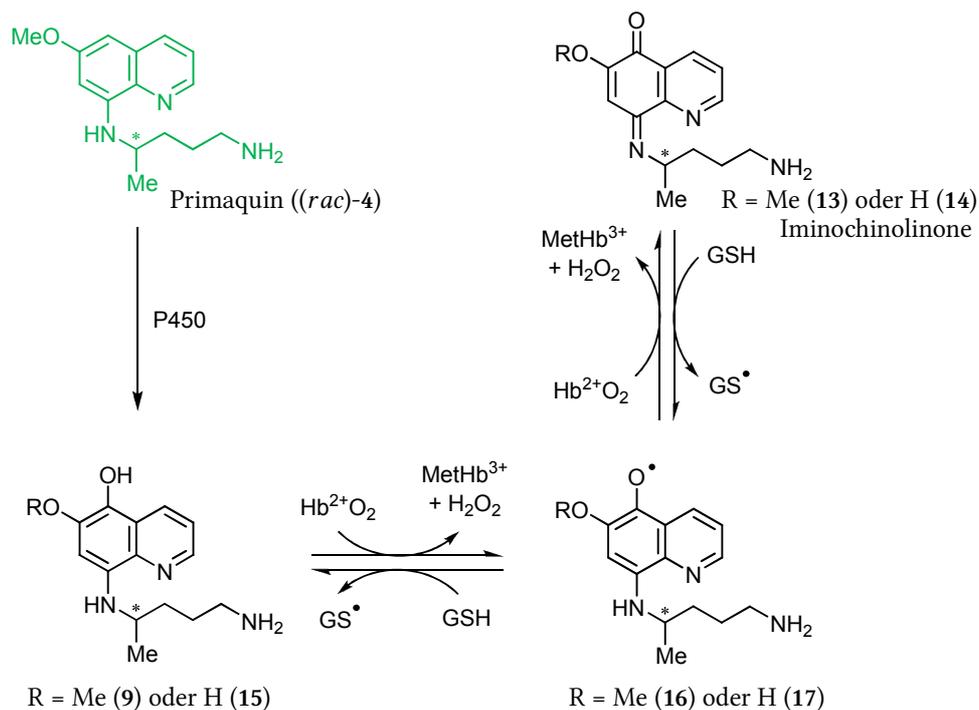


Abb. 6. Vorgeschlagener Mechanismus zur Bildung von freien Radikalen, von Wasserstoffperoxid und der Methämoglobin-Produktion, bewirkt durch die Biotransformation von Primaquin im Erythrozyten.^[125]

2.3.2.2 Chloroquin

Chloroquin (**18**) ist ein sehr preiswertes und in therapeutischen Dosen sehr sicheres Arzneimittel.^[188] Als Wirkmechanismus wird angenommen, dass es die Polymerisierung des beim Hämoglobin-Abbau durch den Parasiten freiwerdenden toxischen Häms zu Hämozoin-Kristallen inhibiert.^[189] Innerhalb der Erythrozyten baut der Parasit in seiner so genannten Nahrungsvakuole Hämoglobin ab,^[190,191] und nutzt die dabei gewonnenen Aminosäuren für sein eigenes Wachstum.^[192] Das Eisen-Ion des dabei freiwerdenden Häms wird rasch von Fe^{2+} zu Fe^{3+} oxidiert, Ferriprotoporphyrin IX entsteht,^[190] welches durch die Hemmung einiger Enzyme sowie durch seine den Ionenaustausch erleichternde Fähigkeit auch Membranen destabilisiert und so toxisch auf den Parasiten wirkt.^[190] Weitere Targets müssen allerdings ebenso existieren, denn Chloroquin (**18**) wird auch bei anderen Erkrankungen wie z.B. bei rheumatoider Arthritis und bei Lupus erythematodes sehr erfolgreich eingesetzt.^[193] Nach oraler Gabe wird es rasch und nahezu vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt aufgenommen, es besitzt ein großes Verteilungsvolumen, 50 % bis 60 % des Chloroquins (**18**) sind im Plasma an Plasmaproteine gebunden und im Verlauf der Behandlung reichert es sich in den Organen an.^[139] Nahezu die Hälfte des aufgenommenen Chloroquins (40 % - 70 %) wird unverändert

renal ausgeschieden, der Rest zum größten Teil in der Leber zum antimalarial wirksamen Hauptmetabolit^[139,194] Desethylchloroquin (**19**) und zum schwächer wirksamen^[195,197] Bisdesethylchloroquin (**20**) umgewandelt.^[139,198,199] Die terminale Halbwertszeit aus einem Multikompartmentensystem wird mit 30 bis 60 Tagen angegeben.^[139,200] Zur Prophylaxe wird es oral einmal wöchentlich mit Beginn der Einnahme ein bis zwei Wochen vor dem Reiseantritt bis vier Wochen nach Verlassen der Malariagebiete gegeben.^[139] Die therapeutische Anwendung sieht zur Kupierung der klinischen Symptomatik die einmalige Gabe der doppelten Dosis, sechs Stunden später die normale Dosierung von 5 mg/kg (entsprechend der freien Base) sowie für die nächsten zwei bis drei Tage die gleiche Menge vor.^[139]

2.3.3 Zusammenfassung des Hybridkonzepts aus Chloroquin und Primaquin

Die ausführlich dargelegten Eigenschaften der bewährten Arzneistoffe Primaquin (**4**) und Chloroquin (**18**) bestärken das Konzept, Hybridmoleküle aus Primaquin und Chloroquin herzustellen. Die Hauptmetabolite beider Substanzen zeigen, dass die metabolische Spaltung der 4-Amino-Kohlenstoff- bzw. der 8-Amino-Kohlenstoff-Bindung nur in geringen Anteilen, wenn überhaupt, zu erwarten ist. Damit ist die Verstoffwechslung des Primaquin-Anteils zum inaktiven Carboxyprimaquin (**8**) unwahrscheinlich. Erhofft wird, dass die problematisch lange terminale Halbwertszeit von Chloroquin (**18**), welche durch subtherapeutische Plasmaspiegel die Resistenzentwicklung stark fördert, und auch die sehr kurze Halbwertszeit von Primaquin (**4**), die durch die tägliche Einnahme und mehrtägige Behandlungsdauer zur Akkumulation von toxischen Metaboliten führen kann, positiv beeinflusst werden. Durch Einführung des Primaquin-Bestandteils und (der nachfolgend metabolisierten Kernstruktur) ins Hybridmolekül soll der Lipophilie des Chloroquin-Anteils entgegen gewirkt, d.h. sie soll gesenkt werden, im Gegenzug dazu soll das Chloroquin-Ringsystem die Lipophilie des Hybrids verglichen mit Primaquin (**4**) erhöhen. Wir erhoffen uns hiermit eine mittlere Lipophilie und eine mittlere Halbwertszeit, da das Hybrid sich im Vergleich zu Chloroquin (**18**) weniger in den Organen anreichern soll, bzw. verglichen zu Primaquin (**4**) nicht so rasch zu inaktiven Metaboliten (wie z.B. Carboxyprimaquin, **8**) verstoffwechselt werden soll, um so die Dosierung und Häufigkeit der Einnahme möglichst niedrig zu halten; so sollten weniger toxische Metabolite im Körper entstehen, und Toxizität und Resistenzentwicklung sollten so durch das beschriebene Konzept positiv beeinflusst werden. Durch Kombination der guten Einzelaktivitäten gegen die Parasitenstadien erwarten wir eine Aktivität der Hybridsubstanz gegen Leberstadien, gegen Blutstadien, gegen Gametozyten und gegen Hypnozoiten. Der biologische Einfluss auf

Sporozoiten wird ebenfalls untersucht, denn bislang gibt es keinen wirklich prophylaktischen Wirkstoff, der sporontozid wirkt. Mit Wirksamkeit gegen alle Stadien liegt eine 'echte' und eine Rezidiv-prophylaktische, therapeutische und transmissionsblockierende Substanz vor, die einen wichtigen Beitrag zur Behandlung der Malaria und zur Eradikation der Parasiten beitragen kann. Aufgrund der gut charakterisierten Mutterverbindungen wäre eine rasche Entwicklung mit geringerem Risiko für Patient und mit geringerem wirtschaftlichem Risiko möglich.

2.4 Kenntnisstand zu Hybridverbindungen mit antimalarialer Wirkung

In der Literatur beschrieben werden gehäuft seit 2008 Hybridmoleküle von Chloroquin (18) mit anderen Strukturmotiven, die hauptsächlich auf die Verbesserung der Blutstadien-Wirksamkeit bei Chloroquin-resistenten Stämmen abzielen. Dies sind z.B. Hybride aus Chloroquin-Fragmenten mit β -Carbolinen,^[201] mit Isatin-Strukturmotiven,^[202] mit Thiolacton-Isatin-Elementen,^[203] mit Trioxan-Motiven,^[78,204-207] mit Ferrocen,^[208,209] mit Trioxan- und Ferrocen-Strukturen als 'Trioxaferroquines',^[210] mit Triazinen,^[211] mit Triazol- und Triazin-Elementen,^[212] mit Clotrimazol,^[213] mit Zink-Metalloaminopeptidase-Inhibitoren,^[214] mit Artemisinin^[215-217] und 1,4-Naphthochinon-Derivaten^[217] mit Chalkon-^[218,219] und Dienon-Motiven,^[219] mit Acridin-Anteilen,^[220] mit 4-Anilinochinolin-Triazin-Motiven,^[221] und mit dem H₁-Antagonisten Astemizol.^[222] Ein Hybrid aus drei Bestandteilen, aus Chloroquin, Ethambutol und Isoxyl, wurde ebenfalls beschrieben.^[223] Ein synthetisches Hybrid aus dem Naturstoff Lupeol und dem Chloroquin- bzw. Mefloquin-Ringsystem wurde hergestellt.^[224] Aber auch Hybride, die aus anderen etablierten Pharmakophoren aufgebaut sind, wie beispielsweise Dualmoleküle aus Artemisinin und Dipeptidylvinylsulfon-Strukturmerkmalen,^[225] Artemisinin-Chinin-Hybride,^[226] Artemisinin-Acridin-Hybride,^[227] Derivate aus 9-Anilinoacridinen mit Triazin-Pharmakophoren,^[228] und aus Mefloquin und Artesunat^[229] wurden beschrieben. Die Substanz 'Mannoxan' besteht aus peroxidischen Struktur-Elementen (einem Trioxan-Grundkörper) und einer phenolischen Seitenkette, entsprechend dem Amodiaquin.^[230] Als eine 'fragmentierende Hybrid-Strategie' wurde ein Molekül beschrieben, bei dem ein Artemisinin-Element eine Partnersubstanz eisenabhängig selektiv in den Parasiten liefert.^[231] Romeo *et al.* beschrieben 2004 ein Primaquin-Statin-Dual-Molekül mit Plasmepsin-II-Hemmung der Statin-Komponente und Wachstumshemmung der Parasiten *in vitro*.^[232,233]

Nach Abschluss der experimentellen Arbeiten wurde ein Primaquin-Artemisinin-Hybrid von Capela *et al.* veröffentlicht,^[234] Primaquin-Chloroquin-Hybride wurden bislang nicht beschrieben, das Konzept, die stadienspezifischen Wirkungen der Einzelsubstanzen in einem Molekül zu vereinen stellt insofern bisher ein völlig neues Konzept dar.

2.5 Synthese der Hybridverbindungen aus Chloroquin und Primaquin

2.5.1 Retrosynthetische Betrachtungen für die Hybridsynthesen

Das 4-Amino- bzw. das 8-Aminochinolin-Motiv kann je über zwei Reaktionstypen mit dem jeweiligen Linker verbunden werden. Bei allen vier Möglichkeiten handelt es sich um C,N-Verknüpfungen, die über eine nukleophile Substitutionsreaktion oder über eine reduktive Aminierung eingeführt werden können (siehe Abb. 7). Als Vorstufen sind das 8-Nitro-6-methoxychinolin (**21**) oder das 8-Amino-6-methoxychinolin-Hydrobromid (**11** · HBr) und das 4,7-Dichlorchinolin (**22**) kommerziell erhältlich, eine zur nukleophilen Substitution geeignete Abgangsgruppe in 8-Position (Syntheseroute A) sowie eine für eine reduktive Aminierung geeignete Aminofunktion in 4-Position sind nicht käuflich erhältlich. Aufgrund des großen Preisunterschieds des 8-Amino-6-methoxychinolin-Hydrobromids (**11** · HBr, 227.50 Euro je 1 g) wurde die 8-Nitro-6-methoxychinolin-Verbindung (**21**, 43.00 Euro je 1 g) als Vorstufe genutzt, und durch Reduktion in die 8-Amino-Verbindung **11** überführt (Syntheseroute B). Das 4-Amino-7-chlorchinolin (**23**) kann durch Einleiten von gasförmigem Ammoniak bei hohen Temperaturen erhalten werden (Syntheseroute D) oder aber das 4,7-Dichlorchinolin (**22**) zur nukleophilen Substitution verwendet werden (Syntheseroute C).

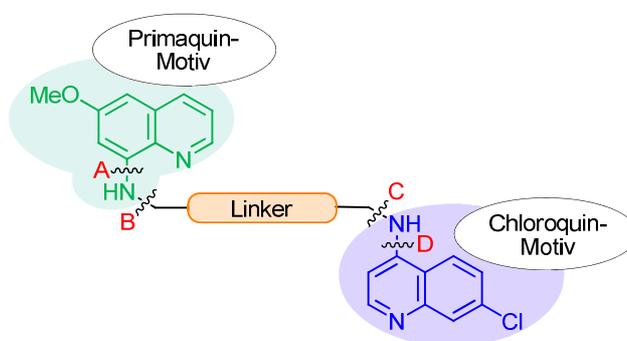


Abb. 7. Retrosynthetische Betrachtungen zur mechanistischen Verknüpfung des Primaquin- und des Chloroquin-Motivs.

2.5.2 Retrosynthetische Betrachtungen und Synthese der 'Proof-of-concept' Hybridverbindungen 25 und 26 mit 'authentischer' Linkereinheit

Als 'Proof-of-concept' sollten zunächst Hybridverbindungen hergestellt werden, in denen auf neuartige, nicht authentische Strukturelemente verzichtet wurde, um einen potentiellen pharmakodynamischen bzw. pharmakokinetischen Einfluss durch die Verknüpfung auszuschließen. Von Primaquin-Derivaten der Literatur ist bekannt, dass die Verknüpfung über die freie terminale Aminofunktion möglich ist, ohne an Wirkung zu verlieren.^[235,236] Beispielsweise war das in dieser Position diethylierte Derivat Pamaquin (24) 1925 der erste synthetisierte Wirkstoff mit Aktivität gegen humane Malaria-Parasiten.^[237-239] Die Hybridstruktur 25 mit den Primaquin- und Chloroquin-Motiven im Verhältnis 1:1 und Verbindung 26 mit der Zusammensetzung 1:2 als 'authentisch' verknüpfte Hybridmoleküle sollten als Erste hergestellt werden.

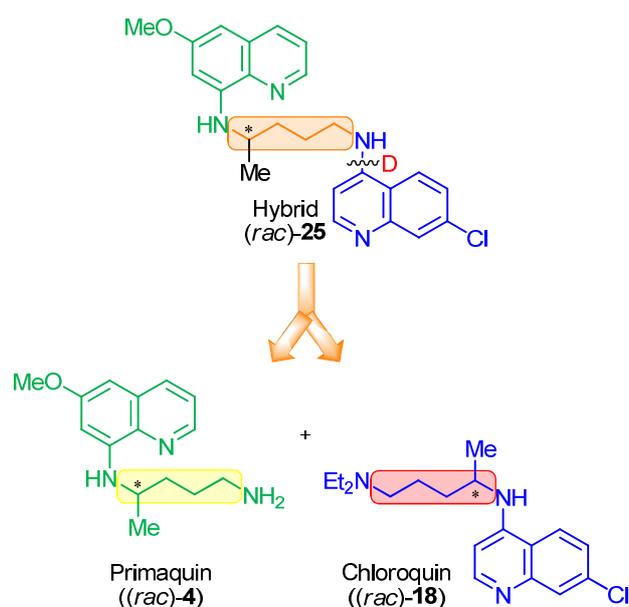
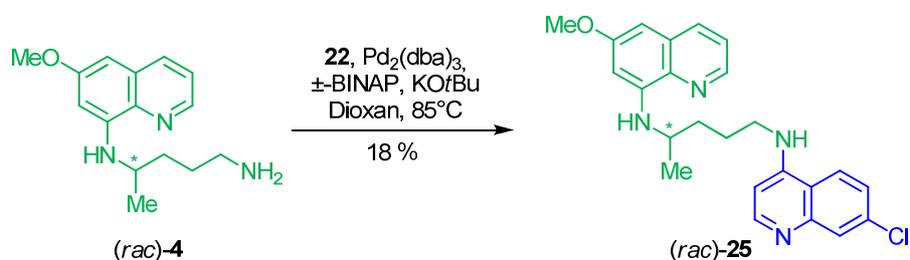


Abb. 8. Retrosynthetische Analyse der Bausteine für das Hybrid 25.

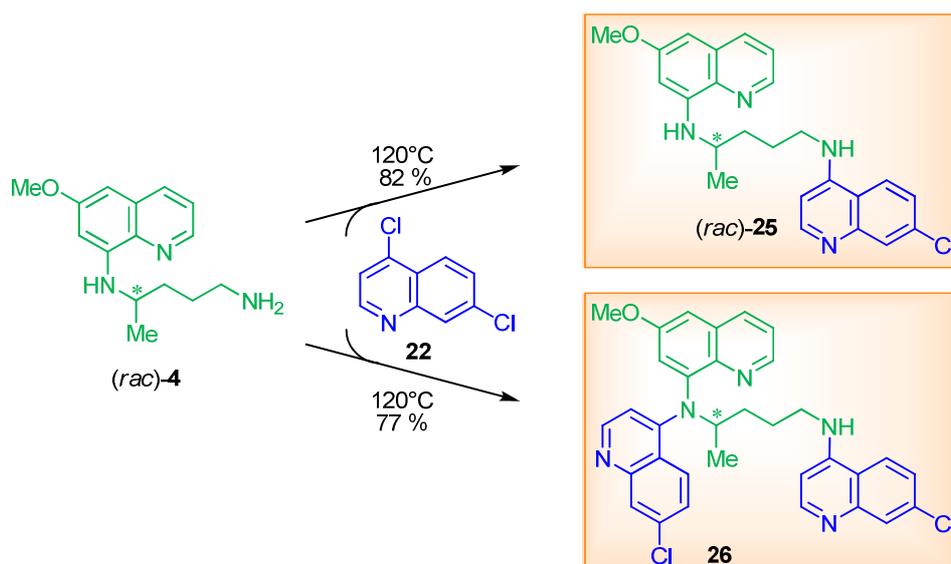
Zur Darstellung der 1:1-Hybridverbindung 25 wurde die Seitenkette des Primaquins mit terminaler primärer Aminofunktion zur Verknüpfung des Originalbausteins Primaquin mit dem Reagenz 4,7-Dichlorchinolin (22) genutzt. Aus dem käuflich erhältlichen Primaquin-Diphosphat ($4 \cdot 2 \text{H}_3\text{PO}_4$) wurde unter basischen Bedingungen die freie Primaquin-Base (4) freigesetzt und mittels einer üblichen Buchwald-Hartwig-Aminierungs-Vorschrift^[240,241] mit 4,7-Dichlorchinolin (22) umgesetzt. Die ersten Versuche führten rasch zu einem präzipitierendem schwarzen Rückstand/Metall, vermutet wurde die Zersetzung des Über-

gangsmetall-Katalysators $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, der wahrscheinlich durch die starken redoxaktiven Eigenschaften^[173-177] der 6-Methoxy-8-aminochinolin-Kernstruktur entstanden ist. Eine weitere Umsetzung der Edukte Primaquin (4) und 4,7-Dichlorchinolin (22) wurde nicht mehr beobachtet, und erklärte so die reproduzierbar geringen Ausbeuten von 18 % (siehe Schema 2).



Schema 2. Umsetzung der freien Base von Primaquin (4) mit 4,7-Dichlorchinolin (22) zu Hybridverbindung 25 durch Buchwald-Hartwig-Aminierung.

Die katalysator- und lösungsmittelfreie nukleophile Substitutionsreaktion wurde bei 120 °C durchgeführt und lieferte Hybrid 25 in guten Ausbeuten von 82 %. Vorteilhaft ist, dass weniger Reagenzien benötigt wurden. Die Synthese war daher preisgünstiger und ermöglichte eine leichtere Aufreinigung, da weniger Reagenzien und Nebenprodukte abgetrennt werden mussten, und diese Methode zudem so für die Synthese im Scale-Up wesentlich besser geeignet war (siehe Schema 3).

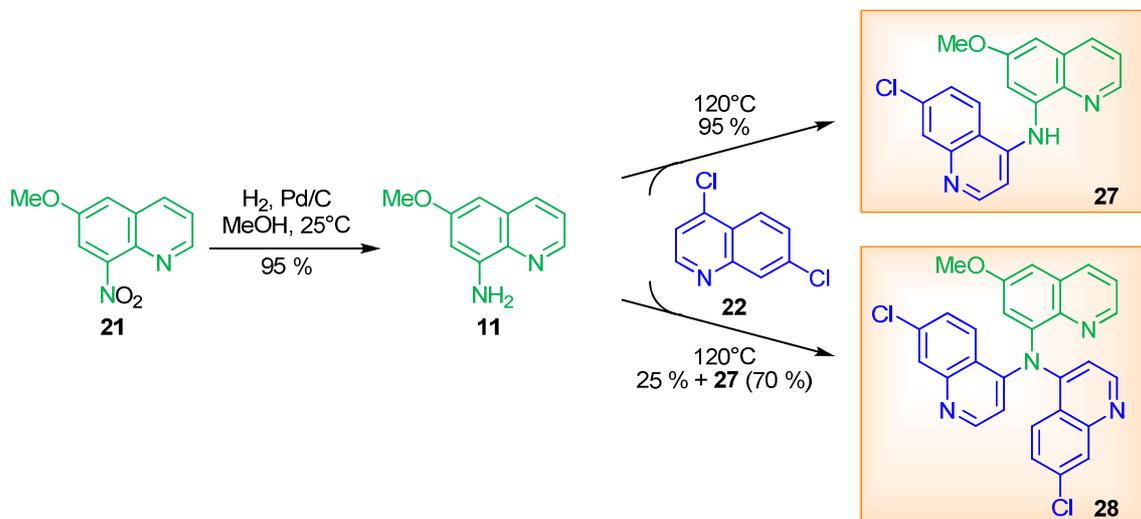


Schema 3. Darstellung der Primaquin-Chloroquin-Hybride 25 (im Verhältnis 1:1) sowie 26 (1:2) durch eine nukleophile Substitutionsreaktion.

Mit dieser Methode gelang auch die Darstellung der disubstituierten Hybridverbindung **26** in guten Ausbeuten (siehe Schema 3). Die Nukleophilie der Aminofunktion des 6-Methoxy-8-aminochinolin-Motivs ist aufgrund der kombinierten +M-Effekte der Methoxygruppe sowie des Ringstickstoffs größer als die des Stickstoffs des 4-Amino-7-chlorchinolin-Motivs, bei welchem durch einen elektronenziehenden Effekt des Chinolin-Stickstoffs (Push-Pull-Effekt) die Elektronendichte der Aminofunktion zusätzlich erniedrigt wird. Hierdurch erfolgte die zweite Substitution mit **22** bevorzugt in Position der 8-Aminofunktion, und reagierte nicht mit der 4-Aminogruppe.

2.5.3 Synthese der Hybridverbindungen **27** und **28** mit linkerfreier Verknüpfung der aromatischen Primaquin- und Chloroquin-Motive

In sehr guten Ausbeuten (95 %) wurde aus dem kommerziell erhältlichen 6-Methoxy-8-nitrochinolin (**21**) durch Hydrierung mit H₂ und Pd/C das 6-Methoxy-8-aminochinolin (**11**) erhalten, welches in den folgenden Umsetzungen als Primaquin-Motiv diente (siehe Schema 4).



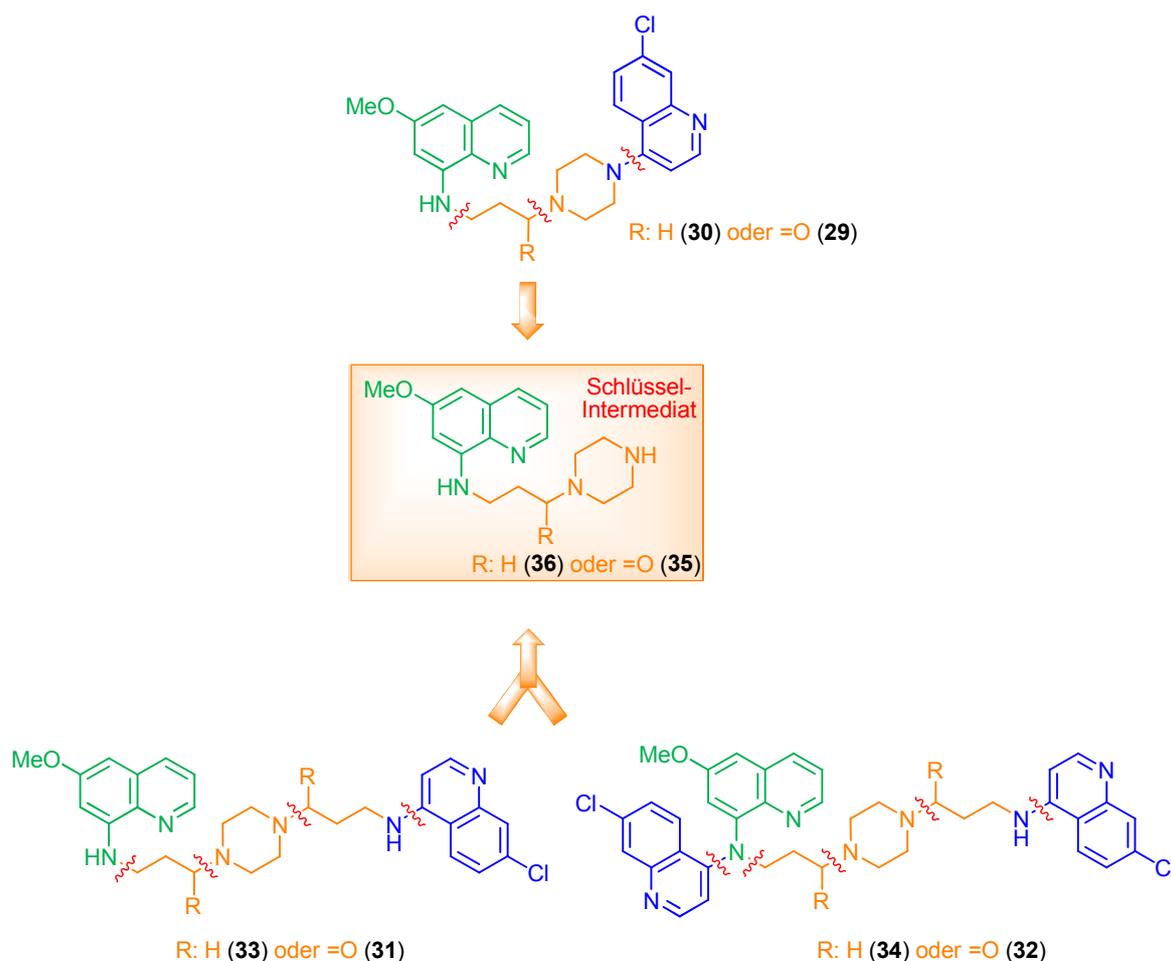
Schema 4. Ergebnisse für die Synthesen der Hybridverbindungen **27** und **28**.

Auch hier wurden wie bei den Hybridmolekülen (**25**, **26**) durch eine nukleophile Substitutionsreaktion die beiden aromatischen Komponenten des Primaquins (**11**) und des Chloroquins (**22**) zusammengeführt. Das monosubstituierte Hybrid **27** wurde in sehr guten Ausbeuten (95 %) erhalten, das disubstituierte **28** bei Verwendung von drei Äquivalenten des 4,7-Dichlorchinolins (**22**) jedoch nur in sehr geringen Ausbeuten von 25 % im Gemisch mit dem monosubstituierten **27** (70 %). Das zunächst eingeführte Chloroquin-Motiv (entspricht **27**)

scheint über seinen Push-Pull-Effekt die Nukleophilie für einen zweiten Angriff zu **28** dramatisch zu verringern, sterische Gründe können durch die planaren Ringsysteme wohl weitgehend ausgeschlossen werden.

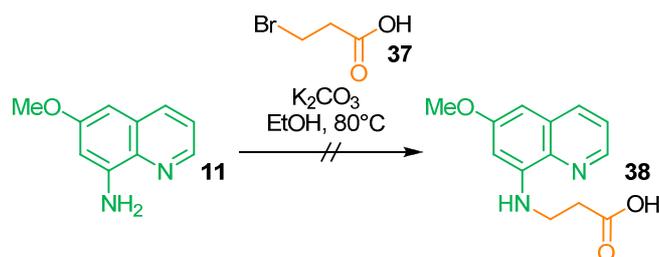
2.5.4 Divergente Syntheseroute zu Piperazin-verknüpften Primaquin- und Chloroquin-Hybriden

Für die Hybridmoleküle mit Piperazin-Verknüpfung wurde eine divergente Syntheseroute entwickelt, die die Darstellung von bis zu sechs Hybrid-Derivaten ermöglichte (**29** bis **34**, siehe Schema 5, mögliche retrosynthetische Schnitte in rot markiert). Die Verbindungen unterscheiden sich in der Zahl ihrer Stickstoffatome und somit in ihrer Basizität. Die Hybridmoleküle **29** bis **34** besitzen je zwei Chinolin-Stickstoffatome, zwei anilinische Stickstoff-Atome, und entweder (mind.) ein basisches tertiäres Piperazin-Amin (**30**, **33**, **34**) oder (mind.) ein nicht-basisches tertiäres Amid (**29**, **31**, **32**). Hierdurch verändert sich die Anreicherung der verschiedenen Derivate **29** bis **34** in sauren Kompartimenten und kann so Einfluss auf die Bioaktivitäten gegen die einzelnen Parasitenstadien nehmen.



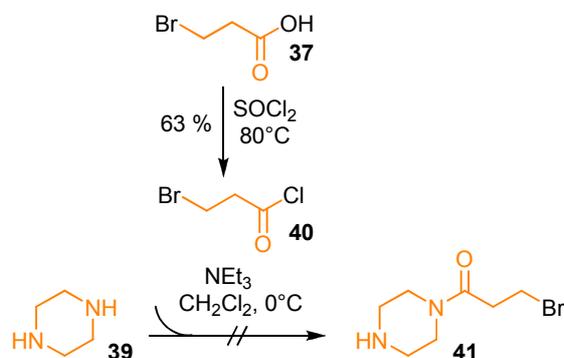
Schema 5. Übersicht der Hybridverbindungen (29-34), die über die divergente Syntheseroute erhältlich sind.

Zur Herstellung des Schlüsselintermediats 35 wurde zunächst die direkte nukleophile Substitution der 3-Brompropionsäure (37) mit 6-Methoxy-8-aminochinolin (11) in abs. Ethanol bei 80 °C und Basenzusatz versucht, die aber dünnschichtchromatographisch und auch im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als Reaktionskontrolle keine Umsetzung des 6-Methoxy-8-aminochinolins (11) zum gewünschten Produkt^[242] 38 zeigte, ein Eliminierungsprodukt des Säurederivates 37 wurde hierbei ebenfalls nicht detektiert, beide Edukte 11 und 37 waren intakt (siehe Schema 6). Elderfield *et al.* synthetisierten das β -Alanin-Produkt 38 in 41 % Ausbeute durch Umsetzung des 6-Methoxy-8-aminochinolins (11) mit Propiolacton oder aber durch Umsetzung mit Methylacrylat und nachfolgender Hydrolyse.^[242] Aufgrund der niedrigen Ausbeute und der in den folgenden Schritten nötigen Aktivierung der Säurefunktion von 38 mit schwieriger selektiver Reaktion zum Schlüsselintermediat (Amid 35) wurde der Syntheseweg von Elderfield *et al.* nicht genutzt.



Schema 6. Versuch zur Einführung des C_3 -Linker-Bausteins mit 3-Brompropionsäure (37).

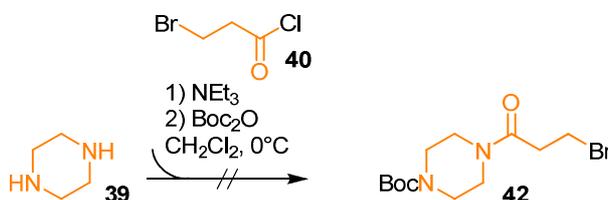
Die Syntheseroute wurde so variiert, dass der Linker nicht mehr in einer nukleophilen Substitutionsreaktion vom Chinolin 11 ausgehend, sondern direkt an das käuflich erhältliche Piperazin (39) über eine Amid-Bindung eingeführt wurde. Das zur Amidbildung benötigte Säurechlorid 40 erhielt man in 63 % Ausbeute durch Refluxieren des Bromsäure-Derivats 37 in Thionylchlorid,^[243] und durch Zutropfen von 40 in eine Lösung des Piperazins (39) in abs. CH_2Cl_2 bei 0°C sollte Produkt 41^[244,245] erhalten werden (siehe Schema 7). Dünnschichtchromatographisch wurde eine Umsetzung zu zwei neuen Verbindungen detektiert, das ^1H -NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches zeigte die Entstehung des Produkts 41 und des Eliminierungsprodukts neben Brompropionsäurechlorid 40. Zur Vermeidung der Eliminierungsreaktion wurde versucht, die Reaktionsmischung auf deaktiviertem Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe V aufzureinigen, die Isolierung gelang aber nicht.



Schema 7. Versuch zur Einführung des C_3 -Linker-Bausteins nach zuvor erfolgter Säurechlorid-Aktivierung von 37.

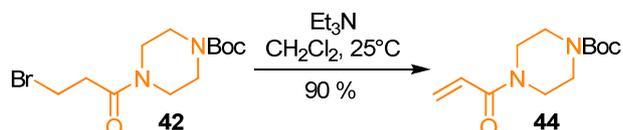
Um die Aufarbeitung zu vereinfachen wurde versucht, in einer Eintopfsynthese nach erfolgter Amidbildung zu 41 den freien Piperazin-Stickstoff durch eine Boc-Schutzgruppe zu schützen und so ein unpolareres Derivat 42 zu erhalten. Im Reaktionsgemisch wurden ^1H -NMR-spektroskopisch das zweifach geschützte Piperazin-Derivat 43, das Produkt 42 und

das Eliminierungs-Produkt **44** nachgewiesen, die Abtrennung des Produktes gelang nur schlecht (siehe Schema 8).

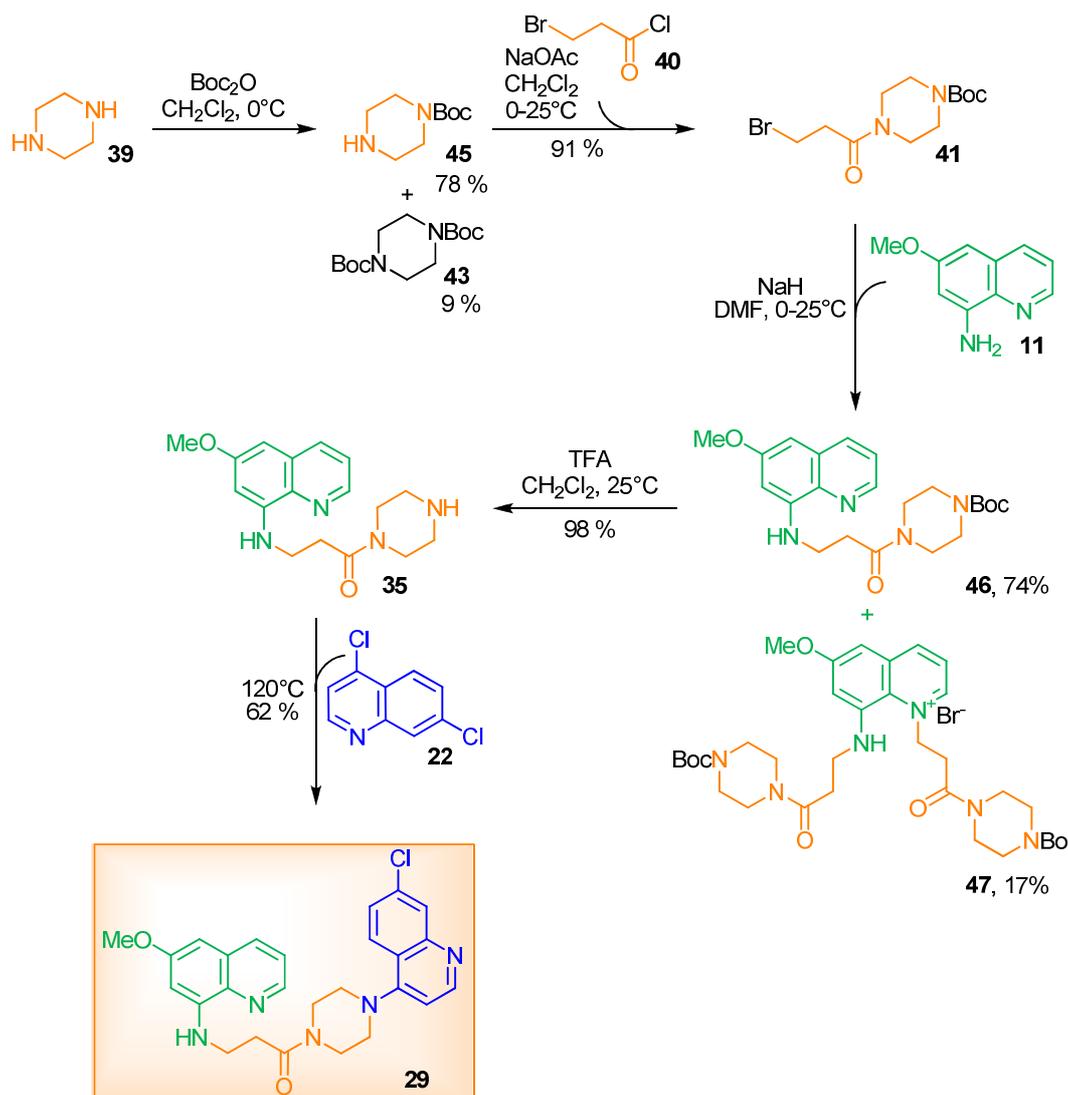


Schema 8. Versuch zur Amidbildung und Einführung der Boc-Schutzgruppe als Eintopfsynthese für die Darstellung von **42**.

Nun wurde erneut die Reihenfolge der Amidbildung und der Boc-Schützung geändert, und erfolgreich zuerst das Boc-geschützte Piperazin^[246] **45** in 78 % Ausbeute und anschließend durch Zutropfen des Brompropionsäurechlorids Verbindung **42** (91 %) hergestellt (siehe Schema 10). Als Nebenprodukt entstand zum einen bei der Schützung das zweifach substituierte Boc-Derivat **43**, und zum anderen bei der Amid-Bildung das Eliminierungsprodukt **44** (siehe Schema 9), welches zu analytischen Zwecken und mechanistischen Untersuchungen für die Synthese von **46** (siehe Schema 11, Tabelle 2) gezielt hergestellt wurde. Jo *et al.* synthetisierten **44** aus dem mono-Boc-geschützten Piperazin **45** und Acryloylchlorid.^[596]



Schema 9. Gezielte Herstellung des Eliminierungsproduktes **44**.



Schema 10. Syntheseroute des Primaquin-Chloroquin-Hybrids **29** über die Boc-Schätzung von Piperazin (**39**).

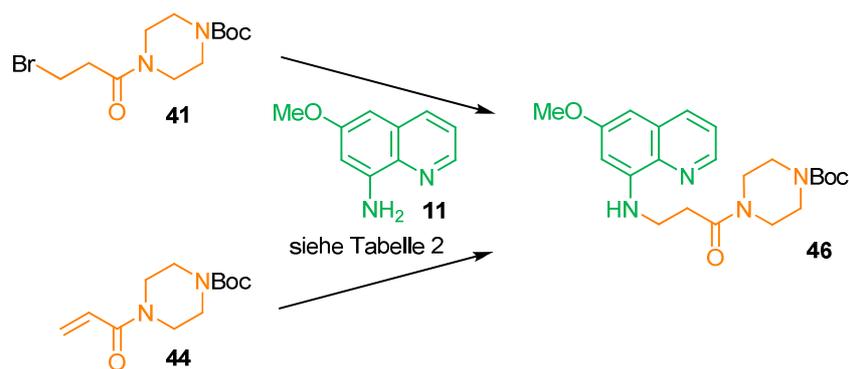
Die ersten Versuche zur Verknüpfung des 6-Methoxy-8-aminochinolins (**11**) mit dem Piperazin-Linker-Baustein (**41**) mit einer puffernden, schwachen Base wie NaOAc in abs. CH_2Cl_2 bei 50°C zeigte keine Umsetzung. Der Wechsel des Lösungsmittels zu abs. DMF führte bei NaOAc und bei Raumtemperatur ebenfalls nicht zur Umsetzung zum Substitutions-Produkt **46**, allerdings wurde im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Reaktionsmischung etwas Eliminierungsprodukt **44** nachgewiesen. Im Folgenden wurde versucht durch Zutropfen des Bromderivats **41** bei 70°C zu einer Suspension aus 6-Methoxy-8-aminochinolin (**11**) und NaOAc eine sofortige Produktbildung ohne Eliminierungsreaktion zu erhalten. Auch Cs_2CO_3 führte unter gleichen Bedingungen nicht zum Produkt **46**, sondern erst die Durchführung bei 70°C mit einer starken Base wie NaH ergab die Bildung von **46** (siehe Tabelle 1). Aufgrund der schlechten Ausbeute von 36 % wurde der Primaquin-Baustein **11** mit dem Bromderivat **41** und NaH in abs. DMF bei

Raumtemperatur umgesetzt, um die Temperatureinwirkung auf die Eliminierungsreaktion zu senken, hierdurch den Basenanteil und auch die Reaktionszeit verlängern zu können. Man erhielt so das Produkt **46** reproduzierbar in guten Ausbeuten von 74 %, das disubstituierte **47** in 17 % Ausbeute.

	Äquiv. 11	Äquiv. 41	Base	Lösungsmittel	T [°C]	46 [%]
1	1.0	1.0	NaOAc	CH ₂ Cl ₂	50 °C	0
2	1.1	1.0	NaOAc	DMF	25 °C	0
3	1.0	1.0	NaOAc	DMF	70 °C	0
4	1.0	1.0	Cs ₂ CO ₃	DMF	70 °C	0
5	1.0	1.0	NaH	DMF	70 °C	36
6	1.0	3.0	NaH	DMF	0-25 °C	74

Tabelle 1. Versuche zur Synthese von **46**.

Bei 50 °C in abs. CH₂Cl₂ wurde bereits das Eliminierungsprodukt **44** ¹H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen, so dass nicht gesichert war, ob das Produkt über eine nukleophile Substitutionsreaktion oder über eine Michael-Addition unter den Bedingungen aus Tabelle 1 erhalten wurde. Parallel wurden so zur Aufklärung ausgehend vom bromierten Derivat **41** und vom Olefin **44** je zwei Reaktionsbedingungen, mit und ohne Basenzusatz, im analytischen Maßstab untersucht (siehe Schema 11, Tabelle 2).



Schema 11. Untersuchung zum Reaktionstyp für die Produktbildung von **46**.

Ohne NaH-Zugabe mit einem Überschuss der bromierten Verbindung **41** wurde kein Produkt **46** erhalten (siehe Tabelle 2, **1**). Im zweiten Versuch wurde sowohl das bromierte Derivat **41** als auch NaH im Vergleich zu **11** substöchiometrisch eingesetzt, denn durch den geringeren Einsatz von NaH sollte zunächst das 6-Methoxy-8-aminochinolin (**11**) deprotoniert

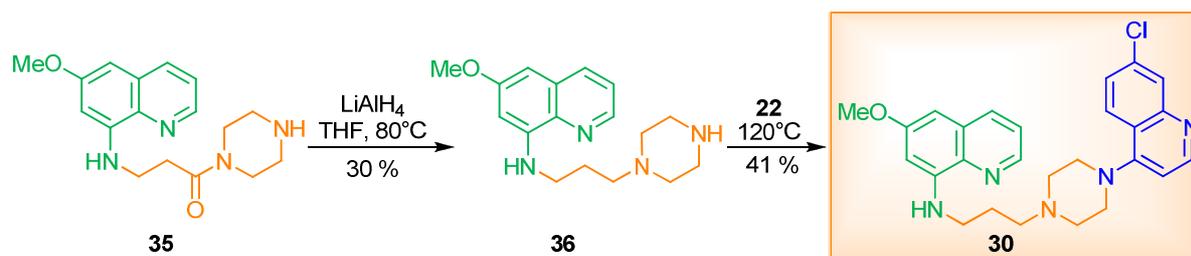
werden, aber nicht das Olefin **44** gebildet werden (siehe Tabelle 2, 2). Die Produktbildung (**46**) war bei diesen Bedingungen (geringe NaH-Menge und verkürzte Reaktionsführung) zwar geringer (als bei Tabelle 1, 6), aber dennoch dünnschichtchromatographisch ausreichend signifikant nachweisbar. Bei Durchführung mit dem Olefin **44** wurde ohne Basenzugabe kein Produkt **46** detektiert (siehe Tabelle 2, 3), auch bei deutlichem Überschuss von NaH (3.5 Äquivalente), was den Primaquin-Baustein **11** vollständig deprotonieren würde, wurde kein **46** dünnschichtchromatographisch nachgewiesen (siehe Tabelle 2, 4). Dies zeigte, dass die Bildung von Produkt **46** über eine nukleophile Substitutionsreaktion abläuft.

	Äquiv. 11	Äquiv.	Base	Lösungsmittel	T [°C]	46
1	1.0	1.30 (41)	-	DMF	25 °C	--
2	1.0	0.95 (41)	0.73 NaH	DMF	25 °C	ja
3	1.0	1.30 (44)	-	DMF	25 °C	--
4	1.0	1.30 (44)	3.5 NaH	DMF	25 °C	--

Tabelle 2. Untersuchung zum Reaktionsmechanismus für die Produktbildung von **46**.

Durch die Entschützung des Boc-Derivats **46** mit TFA erhielt man in sehr guten Ausbeuten (98 %) das freie sekundäre Amin **35**, welches mit 4,7-Dichlorchinolin (**22**) unter lösungsmittelfreien Bedingungen in 62 % Ausbeute zum Hybrid **29** umgesetzt wurde (siehe Schema 10).

Reduktion des Amids **35** mittels LiAlH₄ in THF lieferte das Amin **36** in mäßigen Ausbeuten von 30 % (siehe Schema 12). Wie bereits von Barrett *et al.* beschrieben gibt es hierfür vielfältige Gründe.^[247] Zum einen bilden sich verschiedene, auch unterschiedlich gut lösliche Komplexe mit dem Reduktionsmittel LiAlH₄,^[247] die bei Raumtemperatur – auch für die nachfolgenden Versuche gültig – dünnschichtchromatographisch stabil und sehr gut nachweisbar sind. So entstehen bei Raumtemperatur bereits einige neue Spots, obwohl bei dieser Temperatur mit LiAlH₄ noch keine Reduktion stattfindet. Zum anderen ist die Spaltung der 8-Amino-Kohlenstoff-Bindung zum 6-Methoxy-8-aminochinolin **11** möglich, und auch die Reduktion der pyridinischen Teilstruktur des Primaquin-Bausteins zum Tetrahydrochinolin.^[247] Die Umsetzung mit 4,7-Dichlorchinolin (**22**) führte zum Hybrid **30** in 41 % Ausbeute.



Schema 12. Synthese des Hybrids **30** ausgehend vom Schlüsselintermediat **35**.

Zur Darstellung der Hybride mit C_3 -Piperazin- C_3 -Linker wurde das Schlüsselintermediat **35** mit Säurechlorid **40** bei -20°C in 69 % Ausbeute zum Amid **48** umgesetzt und so der zweite C_3 -Baustein eingeführt (siehe Schema 13). Problematisch war hierbei, dass alle drei möglichen Regioisomere entstehen. Durch Variation der Temperatur und der Verdünnung sollte versucht werden, die Acylierung des Piperazins im Gegensatz zur Acylierung des Primaquin-Bausteins (zweifache Acylierung möglich) zu begünstigen. Hierzu wurde eine verdünnte Lösung des Bromderivates **40** zu einer fünffach-konzentrierteren Lösung des Primaquin-Bausteins **35** in abs. CH_2Cl_2 langsam tropfenweise zugegeben. Bei Zugabe bei 0°C und Erwärmen auf Raumtemperatur wurden alle drei Regioisomere detektiert, auch die Reaktionsdurchführung bei -20°C führte zur Bildung aller Regioisomere, wobei bei beiden Versuchen die Verbindung **35** als Hauptprodukt auftrat. Dünnschichtchromatographisch detektiert, entstanden bei Zugabe bei -78°C die Regioisomere in ausgeglichenem Verhältnis, und bei Erwärmen auf -45°C nach beendeter Zugabe erschien der schnellere Spot wiederum begünstigt. Die Ausbeute von 23 % liegt unter anderem in nicht vollständig verbrauchtem Edukt **35** begründet. Die Reaktion wurde bei -78°C in höherer Verdünnung mit zehnfachem Verdünnungsunterschied der Reaktanden durchgeführt und lieferte dennoch wie beim vorherigen Versuch ein ausgeglichenes Verhältnis der Regioisomere (siehe Tabelle 3).

	Äquiv. 35 (c in mmol/ml)	Äquiv. 40 (c in mmol/ml)	Base	Lösungsmittel	T [°C]	48 [%]
1	1.0 (0.1)	1.0 (0.02)	NaOAc	CH ₂ Cl ₂	0 bis 25	25
2	1.0 (0.1)	1.0 (0.02)	NaOAc	CH ₂ Cl ₂	-20	69
3	1.0 (0.1)	1.0 (0.02)	NaOAc	CH ₂ Cl ₂	-78 bis -45	23
4	1.0 (0.05)	1.0 (0.005)	NaOAc	CH ₂ Cl ₂	-78 bis -45	52

Tabelle 3. Ergebnisse der C₃-Einführung mittels 3-Brompropionsäurechlorid (40) in Abhängigkeit von Temperatur und Verdünnung.

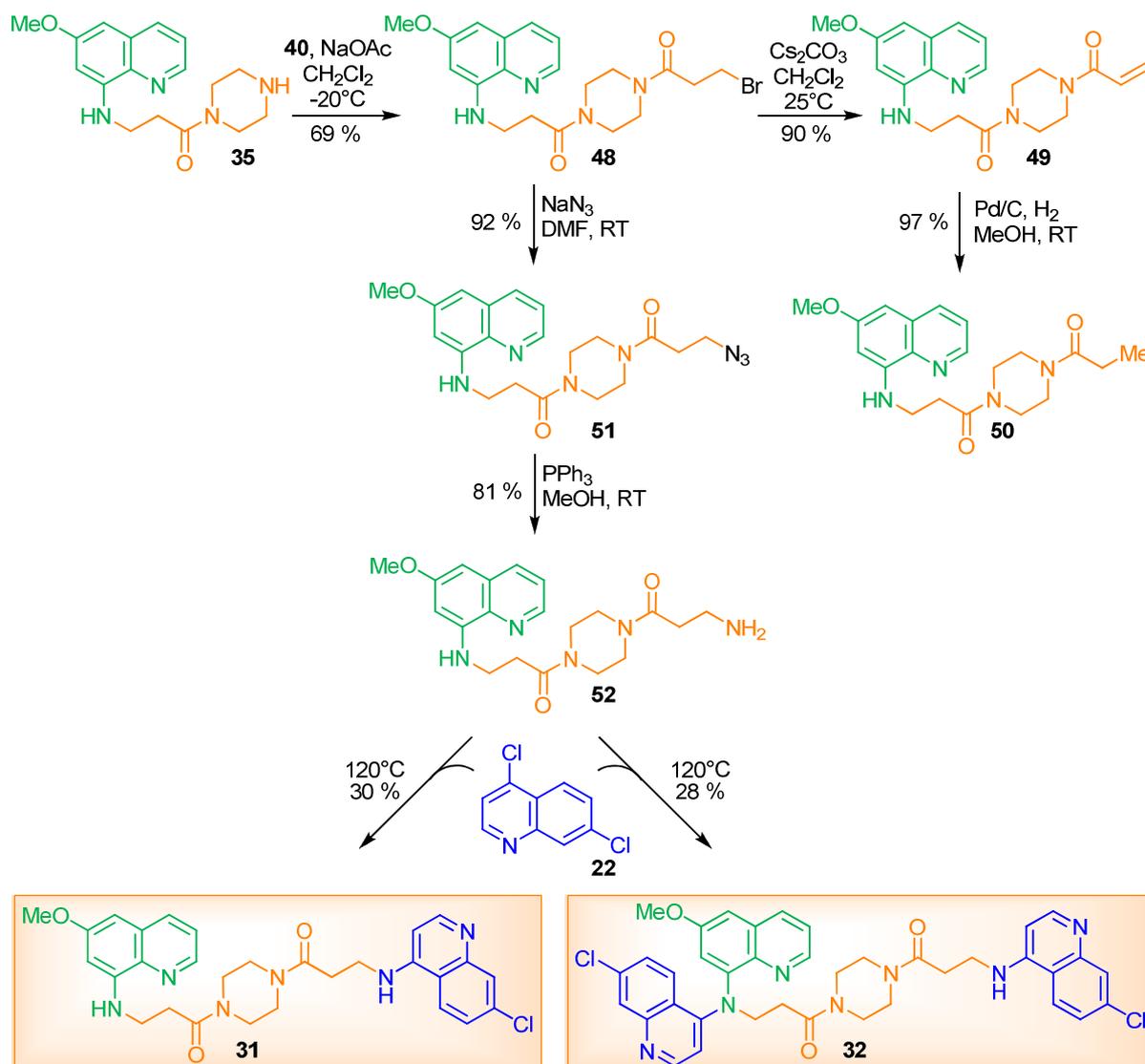
Durch Aktivierung mit DCC/DMAP wurde die *In-situ*-Aktivierung der 3-Brompropionsäure (37) bei verschiedenen Temperaturen im analytischen Maßstab untersucht und dünnschichtchromatographisch beobachtet. Wie bei den Tieftemperatur-Versuchen (Tabelle 3, 3 und 4) wurden bei 25 °C die Regioisomere in ähnlichem Verhältnis, d.h. Produkt 48 wurde nicht bevorzugt, erhalten. Bei -20 °C erschien im Gegensatz hierzu bevorzugt eines der Regioisomere zu entstehen, bei -78 °C fand kaum eine Umsetzung statt. Im letzten Versuch wurde ähnlich wie bei der Durchführung mit dem Säurechlorid 40 bei -20 °C zu einer Lösung aus Primaquin-Baustein 35 und DMAP eine 30 min gerührte Lösung aus Brompropionsäure 37 und DCC getropft. Die Zugabe wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und zeigte, dass nach den ersten Tropfen bevorzugt ein Regioisomer entsteht, ab 50 % Reagenzzugabe ein ausgeglichenes Verhältnis vorliegt und ab diesem Punkt das Verhältnis zugunsten des Produktes 48 steigt. Da die Aktivierung mittels DCC/DMAP der Zugabe des Säurechlorids 40, bezogen auf die Regioisomeren-Verhältnisse, nicht überlegen war und das DCC- sowie seine Reaktionsprodukte aufwendiger abzutrennen waren, wurde weiterhin die Säurechlorid-Methode genutzt.

	Äquiv. 35 (c in mmol/ml)	Äquiv. 37 (c in mmol/ml)	Äquiv. DCC/DMAP	Lösungsmittel	T [°C]
1	1.0	1.1	1.5/0.2	CH ₂ Cl ₂	25 °C
2	1.0	1.1	1.5/0.2	CH ₂ Cl ₂	-20 °C
3	1.0	1.1	1.5/0.2	CH ₂ Cl ₂	-78 °C
4	1.0 (0.1)	1.0 (0.02)	1.5/0.2	CH ₂ Cl ₂	-20 °C

Tabelle 4. Ergebnisse der C₃-Einführung mittels 3-Brompropionsäure (37) und DCC/DMAP Aktivierung in Abhängigkeit von Temperatur und Verdünnung.

Das erhaltene Bromderivat **48** wurde mittels nukleophiler Substitution mit NaN₃ in sehr guten Ausbeuten (92 %) in das Azid **51** überführt, welches anschließend durch Staudinger-Reaktion in 81 % Ausbeute das Amin **52** lieferte (siehe Schema 13). Die nachfolgende Kupplung mit 4,7-Dichlorchinolin (**22**) in Abhängigkeit der eingesetzten Äquivalente lieferte das monosubstituierte Hybrid **31** und das disubstituierte Hybrid **32** in mäßigen Ausbeuten von 30 % bzw. 28 % (siehe Schema 13).

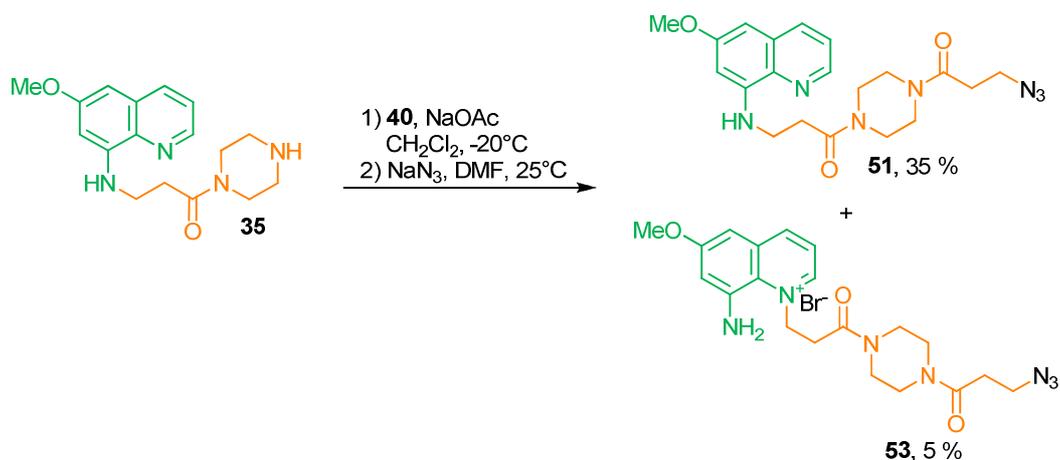
Die Einführung des C₃-Bausteins im größeren Maßstab lieferte neben dem Produkt **48** auch das Eliminierungsprodukt **49** welches zu analytischen Zwecken gezielt in 90 % Ausbeute hergestellt wurde (siehe Schema 13). Nachfolgende Hydrierung mit H₂ und Pd/C lieferte das Methyl-Derivat **50**. Diese Verbindung wurde auch in kleinen Mengen bei den ersten Versuchen zur Synthese desamins **52**, d.h. bei der Hydrierung des Azids **51** mittels H₂ und Pd/C, erhalten. Die Hydrierung war nicht erfolgreich, lieferte sie doch neben diesem Derivat **50** hauptsächlich Zersetzungsprodukte, die nicht näher untersucht wurden.



Schema 13. Synthese der 1:1-Hybridverbindung 31 und der 1:2-Substanz 32 über die divergente Syntheseroute mit Piperazin-Verknüpfung.

In einem weiteren Versuch wurde die Einführung des C₃-Bausteins durch Acylierung des Piperazins und die Überführung der erhaltenen Bromspezies 48 in das Azid 51 als Eintopfmethodemethode versucht. Die Abtrennung der bromierten Regioisomere erfolgte auf nicht desaktiviertem Kieselgel, was zu einem starken Tailing der hydrophilen stickstoffreichen Verbindungen und so zu Ausbeuteverluste führte. Die Aufreinigung der bromierten Verbindungen auf basischem, desaktiviertem Kieselgel ist aber nicht ohne Eliminierungsreaktionen möglich, so dass durch die Eintopfmethodemethode ein auf diesem Säulenmaterial stabile Azid-Verbindung wie 51 erhalten werden sollte. Nach Einführung des C₃-Bausteins zu 48 wurde die während der Reaktion mit NaOAc erzeugte Essigsäure bis zur Säurefreiheit im Vakuum entfernt, der Rückstand in abs. DMF aufgenommen und mit NaN₃ umgesetzt. Das nun alkalistabile Azid 51 ermöglichte eine basische Extraktion zur Aufarbeitung, trotz dieser Vorteile lieferte diese

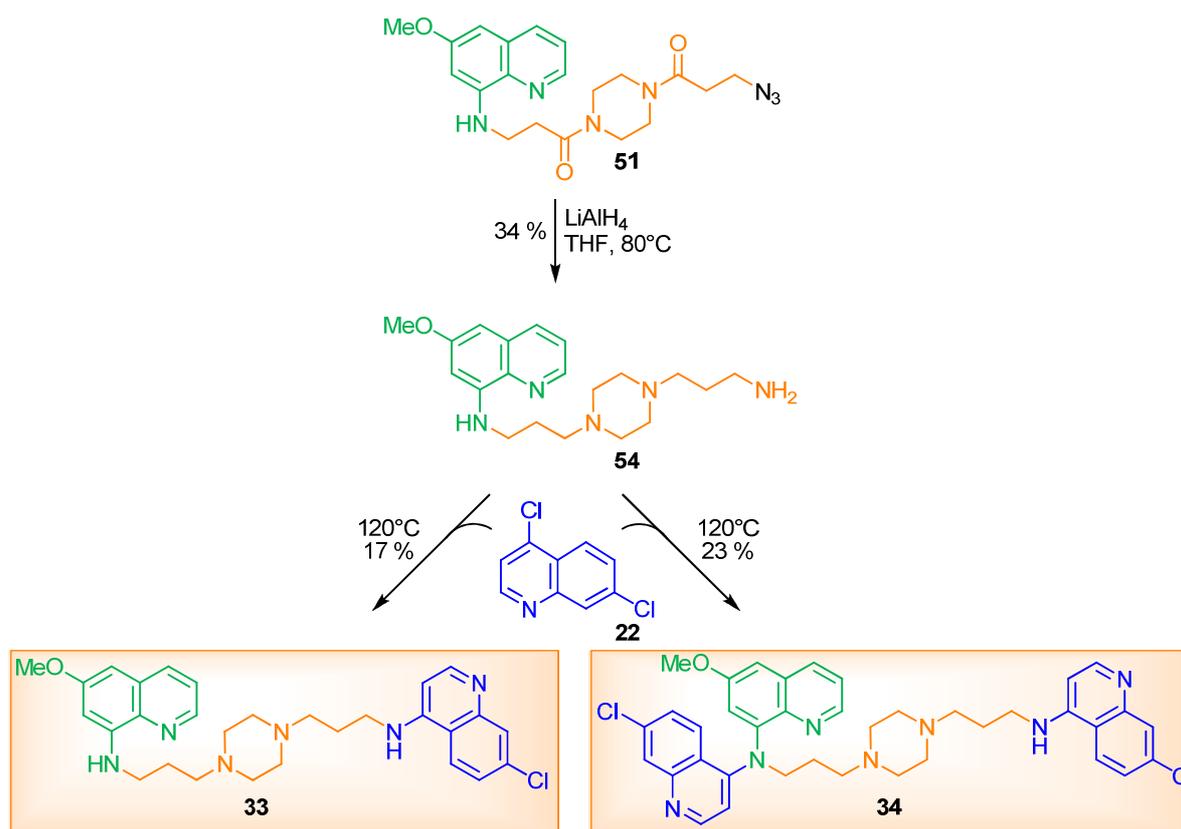
Reaktionsdurchführung das gewünschte Azid **51** nur in 35 % Ausbeute, das Regioisomer **53** wurde in 5 % Ausbeute isoliert (siehe Schema 14).



Schema 14. Versuch zur Eintopfsynthese von Azid **51**.

Ausgehend von Azid **51** waren durch die divergente Syntheseroute zwei weitere Hybridmoleküle (**33**, **34**) herstellbar. Azid **51** wurde mit LiAlH₄ in 34 % Ausbeute zu **54** reduziert, hierdurch erhielt man zwei tertiäre und basische Piperazin-Stickstoffatome, die in den Hybridmolekülen **33** und **34** einen basischen Einfluss auf die Bioaktivitäten ausüben können, und eine freie terminale Aminofunktion, die zur Kupplung mit 4,7-Dichlorchinolin (**22**) geeignet war (siehe Schema 15). Die Gründe für die mäßigen Ausbeuten wurden bereits bei der Synthese von **36** dargelegt. Die äquivalentabhängige nukleophile aromatische Substitution des Amins **54** mit 4,7-Dichlorchinolin (**22**) ergab das monosubstituierte **33** und das disubstituierte Hybrid **34** in 17 % bzw. 23 % Ausbeute (siehe Schema 15).

Die im letzten Schritt aller Hybridmoleküle erfolgte lösungsmittelfreie nukleophile aromatische Substitution mit 4,7-Dichlorchinolin ist in ihren Ausbeuten abhängig von der Größe der Reaktionsmischung, im Allgemeinen sind die erhaltenen Ausbeuten bei größeren Mengen besser, so erhielt man beispielsweise Hybrid **26** in 82 % Ausbeute.



Schema 15. Syntheseroute der basisch-verknüpften Hybridmoleküle 33 und 34.

2.5.5 Retrosynthetische Betrachtungen zur Synthese des benzylich-verknüpften Primaquin-Chloroquin-Hybrids 55

Um den Einfluss der Linkerbeschaffenheit auf die Bioaktivität zu untersuchen, wurde ein Hybridmolekül mit benzylicher Einheit (55) geplant, bei dem der Abstand zwischen den Arzneistoff-Motiven in etwa dem des 'authentischen' Hybridmoleküls 25 entspricht. Die Verknüpfung ergibt eine sterisch etwas anspruchsvollere Struktur, da sein planares Ringsystem stärker rotationsgehindert ist, und lipophiler als die einfache repetitive CH₂-Seitenkette von 25. Auch die Anzahl der Stickstoffatome entspricht dem authentischen Dual-Molekül 25, so dass keine höhere Gesamtbasizität des Moleküls erzielt wird. Durch Verbindung 55 sollte so die Abschätzung der Bioaktivität eines Hybridmoleküls mit stärkerer Lipophilie möglich sein.

Die bereits beschriebenen retrosynthetischen Überlegungen berücksichtigend sollte für dieses Hybridmolekül 55 die Verknüpfungseinheit ausgehend von 1,4-Benzendimethanol (56) aufgebaut werden (siehe Abb. 9).

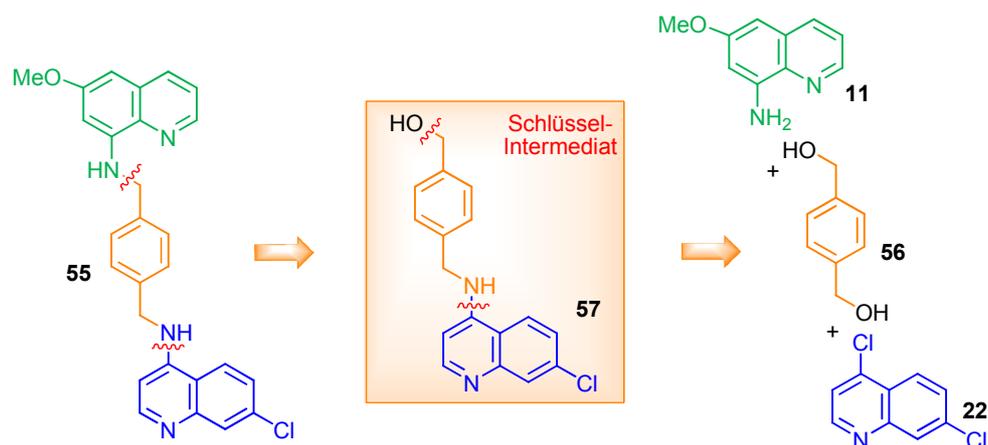


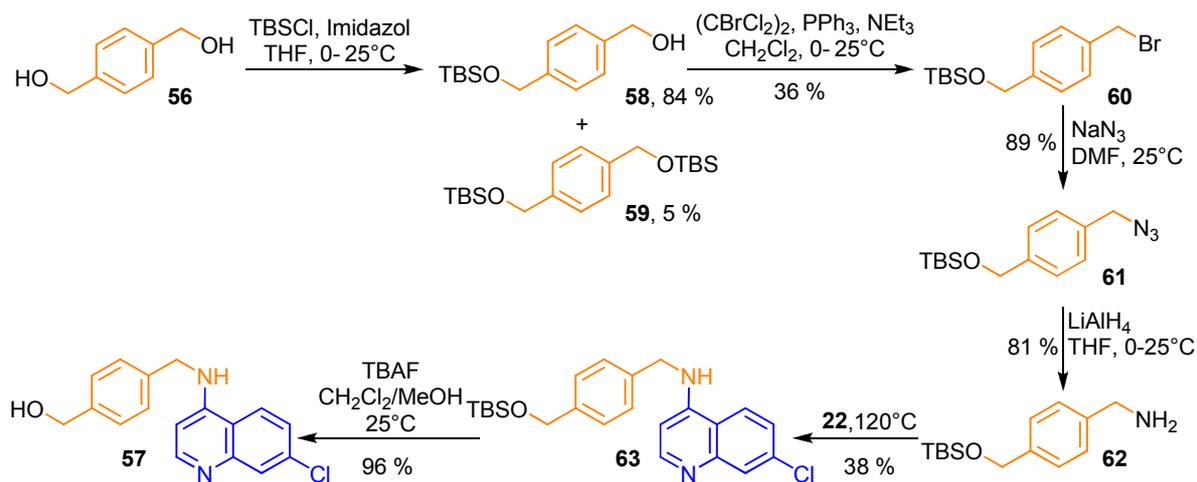
Abb. 9. Retrosynthese des Hybridmoleküls 55.

Für die Darstellung des Hybridmoleküls 55 war es generell möglich, den Linkerbaustein 56 als erstes mit dem Primaquin-Baustein 11 oder zunächst mit der Chloroquin-Einheit 22 zu verknüpfen. Hybridmolekül 55 wurde so geplant, dass als erstes über 4,7-Dichlorchinolin (22) das Chloroquin-Motiv eingeführt werden sollte (Schlüsselintermediat 57, siehe Abb. 9), da dieser Baustein um ein Vielfaches preisgünstiger erhältlich war als der Primaquin-Baustein 11, und so über die weiteren Syntheseschritte hinweg die Kosten für das Gesamtmolekül gering gehalten werden sollten. Der zuletzt benötigte Schritt wäre somit eine nukleophile Substitutionsreaktion des Primaquin-Motivs 11, die mit NaH in DMF bereits mit anderen Substraten in guten Ausbeuten durchgeführt wurde (siehe Schema 10).

2.5.5.1 Synthese von 55 beginnend mit dem Aufbau des Chloroquin-Linker-Bausteins

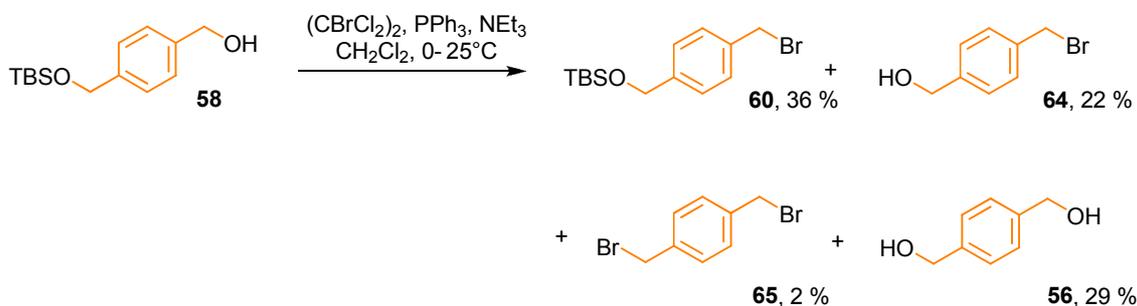
In Zusammenarbeit mit L. Hiersch wurden in ihrer Bachelorarbeit die ersten Versuche zur Darstellung des Schlüsselintermediates 57 mit benzylichem Linker durchgeführt, zum einen mit TBS-Schutzgruppe (siehe Schema 16), zum anderen in einer schutzgruppenfreien Variante (siehe Schema 19).

Die selektive Schutzgruppeneinführung nach Potter *et al.*^[248] sollte es ermöglichen, 56 (resp. 58) einfach zu bromieren, da bei der direkten Bromierungssequenz ausgehend von 56 mit einer Überführung in das dibromierte 65 gerechnet wurde. Desweiteren sollte auch der mögliche Angriff der freien Hydroxyfunktion von 71 bei der nukleophilen aromatischen Substitution mit 4,7-Dichlorchinolin (22) in einem späteren Syntheseschritt vermieden werden.



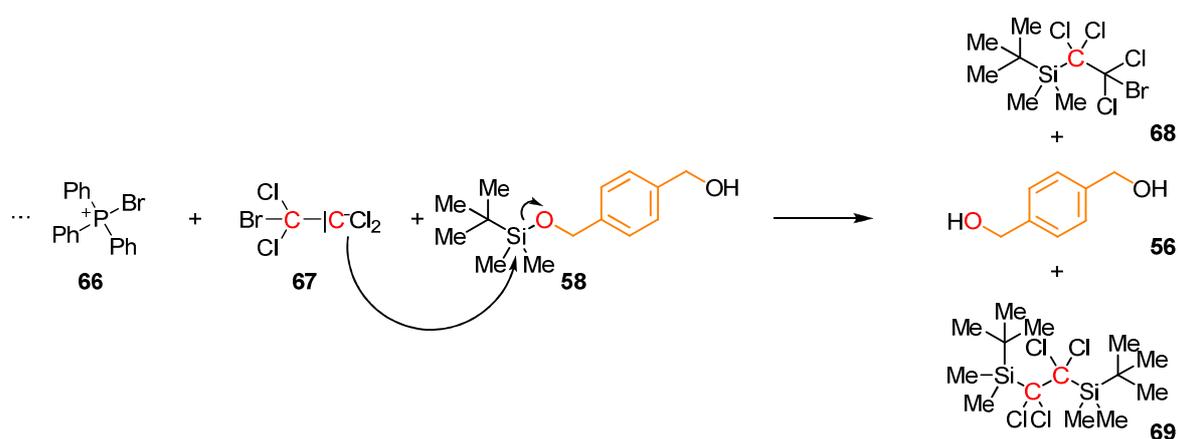
Schema 16. Ergebnisse zur Synthese des Schlüsselintermediates **57** mit benzylischem Linker zur Verknüpfung mit dem Chloroquin-Baustein *via* TBS-Route (in Zusammenarbeit mit L. Hiersch).

Aufgebaut wurde die Verknüpfungskomponente ausgehend von 1,4-Benzendimethanol (**56**) durch Monoeinführung der TBS-Gruppe nach Potter *et al.* durch TBSCl in THF zu **58** in guten Ausbeuten von 84 %, das di-TBS-geschützte Derivat **59** wurde in 5 % erhalten.^[248] Potter *et al.* stellten die bromierte Verbindung **60** durch NBS und Me₂S in CH₂Cl₂ in 61 % Ausbeute dar. Wir erhofften durch die Auswahl eines milden Bromierungsreagenzes wie 1,2-Dibromtetrachlorethan, PPh₃ und NEt₃ in CH₂Cl₂ die TBS-geschützte, bromierte Verbindung **60** in gewohnt hohen Ausbeuten zu erhalten,^[249] jedoch lieferte die Durchführung die TBS-geschützte und bromierte Verbindung **60** nur in geringen Ausbeuten (36 %). Isoliert wurden neben Produkt **60** das entschützte Bromderivat **64** (22 %), die dibromierte Spezies **65** (2 %) und der entschützte und nicht bromierte Dialkohol **56** in 29 %.



Schema 17. Die bei der Bromierung mit 1,2-Dibromtetrachlorethan erhaltenen Verbindungen **56**, **60**, **64** und **65**.

Die von Potter *et al.* postulierte Zersetzung von **60** auf Kieselgel, die sie mit Säulenchromatographie auf Florisil[®] umgangen haben, konnte durch eigene Experimente wie z.B. zweidimensionale Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel und eigens durchgeführte Aufreinigung auf Florisil[®] nicht bestätigt werden. Auch der Verzicht auf Triethylamin wirkte sich nicht förderlich auf die geringe erhaltene Ausbeute aus. Gerade das Auftreten der dibromierten Verbindung **65**, wenn auch nur in sehr geringen Mengen isoliert, und die Aufreinigungsversuche mit Florisil[®] waren ein Hinweis darauf, dass die bereits nach kurzer Zeit während der Reaktion dünn-schichtchromatographisch beobachtete TBS-Entschützung durch die vorliegenden Reaktionsbedingungen und nicht durch die Aufarbeitungsprozesse stattgefunden haben muss. Möglicherweise reagierte das während der Reaktion entstehende Bromtetrachlorcarbanion **67** mit dem Siliciumatom der TBS-Gruppe von **58** und setzt dabei den Dialkohol **56** frei (siehe Schema 18).



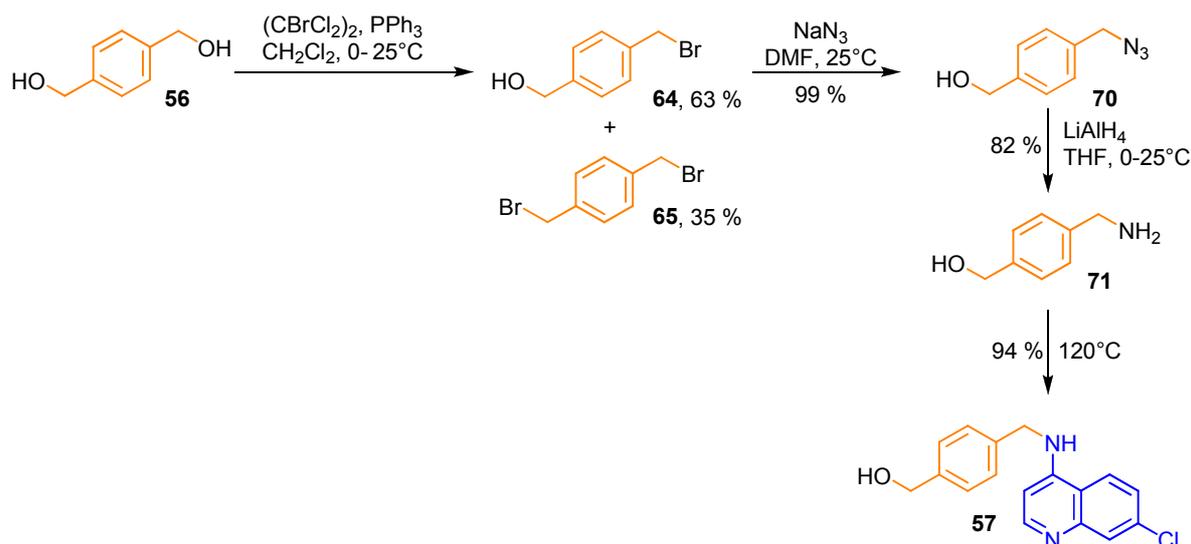
Schema 18. Ausschnitt aus dem Reaktionsmechanismus der Appel-ähnlichen Reaktion mit 1,2-Dibromtetrachlorethan, die möglicherweise zur Entschützung der TBS-Verbindung **58** zu **56** führte während der Bromierungsreaktion.

Das TBS-geschützte Azid **61** wurde in guten Ausbeuten (89 %) aus der bromierten Verbindung **60** und NaN_3 in abs. DMF erhalten und die Reduktion mit LiAlH_4 zum Amin **62** erfolgte in 81 % Ausbeute (siehe Schema 16). Die ersten Versuche, das TBS-geschützte Amin **62** in Lösungsmitteln wie DMF oder NMP^[250,251] (*N*-Methyl-2-pyrrolidon) mit 4,7-Dichlorchinolin (**22**) umzusetzen, die wegen ihres hohen Siedepunktes, ihrer hohen thermischen Stabilität und ihrer polaren Eigenschaften häufig für solche Substitutionsreaktionen verwendet werden, führte auch nach mehreren Tagen Reaktionsdauer nur in Spuren zur Produktbildung **63**. Unter lösungsmittelfreien Bedingungen wurde das Amin **62** zum 4-Amino-7-chlorchinolin-Derivat **63** umgesetzt (38 % Ausbeute). Im Vergleich zur wesentlich kürzeren Reaktionszeit desamins **71**

(siehe Schema 19), wurde für die Substitutionsreaktion mit **62** eine sterische Hinderung durch den anspruchsvollen TBS-Rest vermutet, sowie auch eine nach mehreren Tagen eintretende Zersetzungsreaktion beobachtet, die zusammen zur geringen Ausbeute von **63** beigetragen haben. Die Entschützung der TBS-geschützten Hydroxyfunktion von **63** mit TBAF in einem Lösungsmittelgemisch aus CH_2Cl_2 und Methanol lieferte Produkt **57** in 96 % Ausbeute.

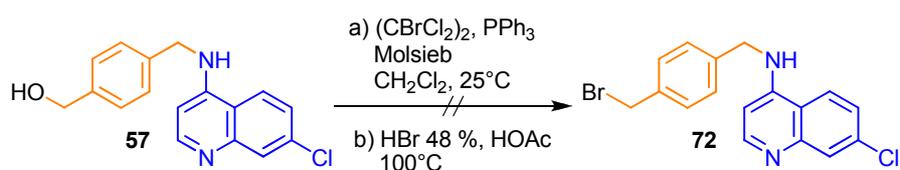
Über diese TBS-geschützte-Variante wurde das Schlüsselintermediat **57** in sechs Syntheseschritten und in einer Gesamtausbeute von 22 % erhalten. Der Versuch, diese Syntheseroute schutzgruppenfrei zu gestalten, lieferte nach vier Syntheseschritten die Schlüsselverbindung **57** in einer verbesserten Gesamtausbeute von 48 %.

Auch für die schutzgruppenfreie Variante ging man von 1,4-Benzendimethanol (**56**) aus und monobromierte direkt im ersten Schritt mittels der bereits verwendeten Appel-ähnlichen Reaktion mit 1,2-Dibromtetrachlorethan (siehe Schema 19). Der Hydroxy-Brom-Austausch lieferte trotz dreifachem Überschuss des Eduktes **56** verglichen zum Bromierungsreagenz, wie bei der Durchführung der schutzgruppenhaltigen Synthese bereits dargestellt, beide bromierte Verbindungen, das Produkt **64** in akzeptablen Ausbeuten (63 %), und die dibromierte Verbindung **65** in 35 % Ausbeute. Die Überführung von **64** mit NaN_3 verlief in sehr guten Ausbeuten (99 %) und auch die Reduktion mit LiAlH_4 in THF brachte **71** (82 %) mit guten Ergebnissen. Der nächste Schritt, die nukleophile aromatische Substitutionsreaktion mit 4,7-Dichlorchinolin (**22**), wurde nun von Beginn an lösungsmittelfrei durchgeführt und erzielte ein sehr gutes Resultat von 94 % für die Schlüsselverbindung **57** vergleicht man das Ergebnis dieses Syntheseschritts mit dem des TBS-geschützten Derivats **63** (38 %). Zusammenfassend lieferte die schutzgruppenfreie Variante bei weniger Syntheseschritten eine mehr als doppelt so hohe Ausbeute.



Schema 19. Schutzgruppenfreie Synthese des Schlüsselintermediates 57 mit benzyli-scher Verknüpfung zum Chloroquin-Baustein, in Zusammenarbeit mit L. Hiersch.

Der nächste Schritt sollte nun die freie Hydroxyfunktion von 57 in eine substituierbare Abgangsgruppe überführen (siehe Schema 20). Hierzu verwend man erneut die Appel-ähnliche Bromierungsreaktion, bei der die dünnschichtchromatographische Reaktionsverfolgung einen schneller eluierenden möglichen Produktpot (gleiche Fluoreszenzfärbung wie das Edukt 57 bei 366 nm) und wenig verbleibendes Edukt 57 sowie einen, auch bei der Verwendung unterschiedlich polarer Elutionsmittel (und auch Elutionsmittelgemische) am Startpunkt verbleibenden Spot zeigte.



Schema 20. Versuche zur Bromierung des Alkohols 57.

Die säulenchromatographische Aufreinigung auf Kieselgel, mit und ohne Desaktivierung durch konz. Ammoniak-Lösung, und Aluminiumoxid ergab trotz guter, dünnschichtchromatographisch verfolgter Trennung stets nur ganz geringe Mengen (die maximal 10 % der berechneten Gesamtausbeute entsprachen), und auch stets schwerlich auswertbare Signale eines scheinbaren Gemischs mit breiter Signal-Aufspaltung im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum. Da die ersten Versuche mit Zusatz von Triethylamin durchgeführt wurden, wurde eine Oligo- oder Polymerisierung zwischen bereits bromierter Verbindung 72 und freier

Hydroxyfunktion des Eduktes 57 vermutet. Aber auch die Durchführung ohne Triethylamin oder aber mit Molekularsieb, um den wasserempfindlichen Reaktionsmechanismus zu unterstützen, zeigte dünn-schichtchromatographisch keine Verbesserung, so dass nun die geringen isolierten Mengen auf die geringe Löslichkeit des Eduktes 57 in CH_2Cl_2 zurückgeführt wurden, und folglich CH_2Cl_2 in weiteren Versuchen gegen Acetonitril und DMF ausgetauscht wurde, in denen das Edukt 57 gut löslich war (siehe Tabelle 5). Auch dies erbrachte keinen wesentlichen Unterschied. Der während des Reaktionsverlaufs dünn-schichtchromatographisch detektierte mögliche Produkt- sowie Bodenspot wurden beide detektiert, Produkt wurde dennoch nicht rein erhalten.

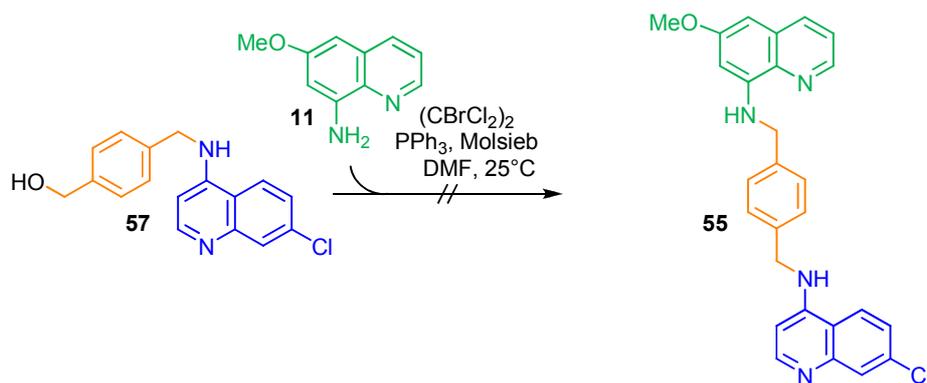
	Reagenz	Base	Lösungsmittel	T [°C]	72 [%]
1	(CBrCl ₂) ₂ , PPh ₃	NEt ₃	CH ₂ Cl ₂	0-25	-
2	(CBrCl ₂) ₂ , PPh ₃	-	CH ₂ Cl ₂	0-25	-
3	(CBrCl ₂) ₂ , PPh ₃	-	MeCN	0-25	-
4	(CBrCl ₂) ₂ , PPh ₃	-	DMF	0-25	-
5	HBr	-	Toluol	100	-
6	HBr	-	HOAc	100	-

Tabelle 5. Versuche zur Einführung einer substituierbaren funktionellen Gruppe in Verbindung 57.

Mergler *et al.* beschrieben den Hydroxy-Chlor-Austausch mit $\text{CCl}_4/\text{PPh}_3$ an ihrem benzyli-schen System als problematisch, da bei ihnen die reaktive chlorierte benzyli-sche Position nukleophil PPh_3 alkylierte und dabei Phosphoniumchloride bildete.^[252] Die säulen-chromatographisch isolierten Fraktionen wurden in EI- und Maldi-Experimenten massenspektrometrisch untersucht, in beiden wurden aber keine PPh_3 -Addukte (*O,P*-Bindung) bzw. Alkylierungsprodukte (*C,P*-Bindung) gefunden. Auch spricht gegen ein stabiles Alkylierungsprodukt, dass der mögliche Produktpot während der Aufarbeitung bzw. beim Lösen für ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen zugunsten eines Bodenspots verloren ging. Um dies nun zu klären wurde versucht, Edukt 57 mit Hilfe von HBr in Toluol zu bromieren.^[253] Die Säure sollte nicht nur den Hydroxy-Brom-Austausch ermöglichen, sondern auch die möglichen Oligomerisierungsreaktionen durch Protonierung, und so Senkung der Nukleophilie der enthaltenen Stickstoffatome von 72, verhindern. Mehrere Spots wurden beobachtet, darunter ganz schwach der gleiche vermutete Produktpot wie unter Appel-ähnlichen Bedingungen erhalten, bei den harschen Bedingungen war eine Zersetzung jedoch

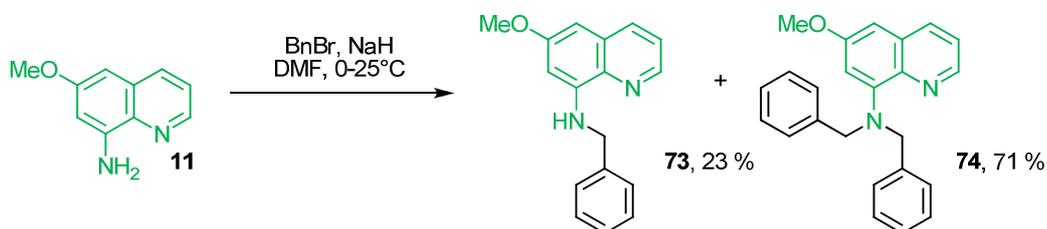
nicht auszuschließen. Der Wechsel zu HBr in HOAc als Lösungsmittel führte zu einem starken möglichen Produktpot, der dünnschichtchromatographisch nach sehr schneller Neutralisierung und Extraktion gegen eine mit NaHCO₃ schwach alkalisierte wässrige Lösung erhalten blieb. Auch die anschließende Säulenchromatographie lieferte das vermeintliche Produkt (die gefundene Menge entspricht ca. einem Fünftel der erwarteten Ausbeute), dünnschichtchromatographisch als rein und ohne 'Bodenspot'. Die Aufnahme des ¹H-NMR-Spektrums der erhaltenen Fraktionen, aus Löslichkeitsgründen in MeOD-d₄ vermessen, lieferte jedoch wie bereits bei der Appel-ähnlichen Reaktion beschrieben verbreiterte Signalsätze, so dass die eindeutige Identifizierung NMR-spektroskopisch erneut nicht möglich war. Die direkt nach dem ¹H-NMR-Experiment durchgeführte Dünnschichtchromatographie zeigte nun keinen Produktpot mehr, sondern ausschließlich den bereits erwähnten 'Bodenspot', so dass von einer Instabilität von 72 in neutraler Lösung ausgegangen werden musste. Die Substitution des Brom-Atoms von 72 durch Methanol oder Wasser-Anteile wurde ausgeschlossen, da dies nicht zu verbreiterten Signalen im ¹H-NMR-Spektrum führen würde, und zudem mit Wasser wieder Edukt 57 entstehen würde. Stattdessen schienen intermolekulare Substitutionsreaktionen, möglicherweise des Chinolin-Stickstoffs und begünstigt durch den elektronenschiebenden Effekt der 4-Aminofunktion, zu größeren Molekülverbänden eine Rolle zu spielen.

Zur Vermeidung dieser Nebenreaktionen wurde untersucht, ob die direkte Umsetzung der *in situ* entstehenden bromierten Verbindung 72 mit dem Primaquin-Pharmakophor 11 in einer Eintopfreaktion gelingen könnte (siehe Schema 21). Zum einen untersuchte man die Zugabe einer über Nacht gerührten Lösung aus Alkohol 57, (CBrCl₂)₂ und PPh₃ in DMF in einer Portion oder aber tropfenweise zu einer 30 min gerührten Suspension aus Primaquin-Motiv 11 und NaH in DMF, zum anderen auch die Umsetzung einer Suspension, bei der alle Reaktanden von Beginn an vorlagen. Bei dieser Reaktionsführung wurden zwar dünnschichtchromatographisch neue Spots beobachtet, hauptsächlich jedoch beide Startmaterialien 57 und 11 detektiert, und das Produkt 55 wurde auch hier nicht isoliert. Die Reaktion wurde auch ohne Basen-Zusatz, mit Cs₂CO₃ statt NaH, in CH₂Cl₂ und mit Molekularsieb untersucht, aber die genannten Bedingungen führten nicht zur Bildung von 55. Als bessere Abgangsgruppe untersuchte man nun auch Iodid und setzte so für den Hydroxy-Iod-Austausch I₂, PPh₃ und Imidazol ein, aber auch mit diesen Reagenzien erhielt man die gleichen Resultate wie die Versuche mit 1,2-Dibromtetrachlorethan, das heißt kein Produkt 55.^[254]



Schema 21. Versuche zur Bromierung des Alkohols 57 und *In-situ*-Verknüpfung mit dem Primaquin-Baustein 11 in einer Eintopfreaktion.

Zur Untersuchung, welche Parameter zum Misslingen der Eintopfreaktion beitragen, wurden nun mehrere Modellreaktionen eingesetzt. Zunächst wurde getestet, ob die nukleophile Substitutionsreaktion an sich mit einem benzylichen Bromid wie 72 durchführbar ist. Der Primaquin-Baustein 11 wurde mit NaH deprotoniert und nach 30 min Benzylbromid (76) hinzugegeben. Gebildet wurden hier sowohl die einfach als auch die doppelt benzylierte Verbindung 73 und 74 in 23 % bzw. 71 % Ausbeute (siehe Schema 22).

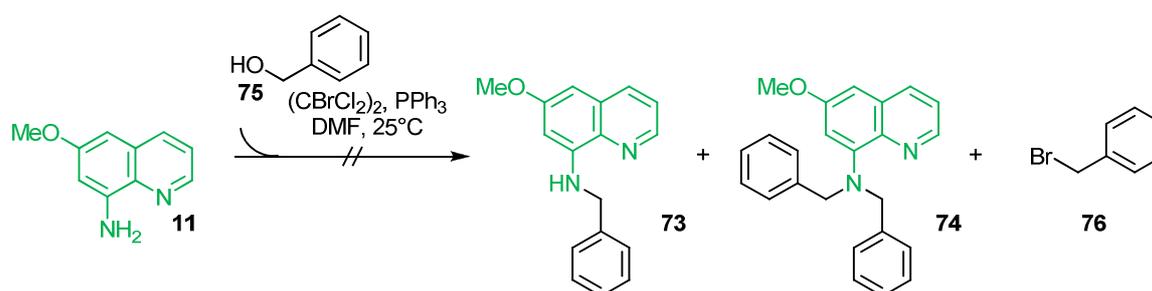


Schema 22. Modellsystem A zur Untersuchung der erforderlichen Reaktionsbedingungen für die Eintopfsynthese von 72.

Da das doppelt benzylierte 74 als Hauptprodukt entstanden ist, wurde versucht, durch Variation der Durchführung möglichst nur die monobenzylierte Verbindung 73 zu erhalten. Aber auch die Reaktion mit einer schwächeren Base wie Cs_2CO_3 und auch die Durchführung ohne Basenzusatz lieferte im analytischen Maßstab beide Verbindungen, und auch hier wieder das dibenzylierte 74 als Hauptprodukt. Die Substitutionsreaktion wurde also nicht durch NaH oder DMF beeinflusst, und auch führte nicht die Reaktivität der benzylichen Bromposition zum Misslingen der Eintopfsynthese. Durch Zusatz von 1,2-Dibromtetrachlorethan und von PPh_3 zu diesen Reaktionsbedingungen untersuchte man im analytischen Maßstab deren Einfluss auf die Reaktion, aber auch hier entstand in den gleichen Mengenverhältnissen das di-

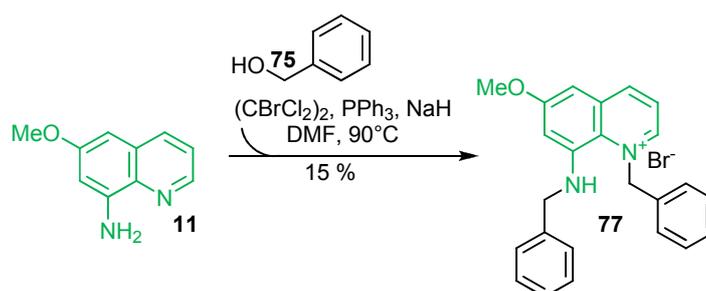
benzylierte **74** als Hauptprodukt und mono-Benzyl-**73** als Minderkomponente, so dass die Hydroxy-Brom-Austausch-Reagenzien als hemmende Reagenzien ausgeschlossen wurden.

Mit den erfolgreichen Reaktionsbedingungen für die Modellsubstanz Benzylbromid (**76**) untersuchte man im Modell den Hydroxy-Brom-Austausch von Benzylalkohol (**75**) plus die anschließende Substitutionsreaktion als Eintopfmethode (siehe Schema 23). Keine der benzylierten Verbindungen **73** und **74** wurde erhalten und auch kein Benzylbromid (**76**) nachgewiesen.



Schema 23. Modellsystem B zur Untersuchung der erforderlichen Reaktionsbedingungen für die Eintopfsynthese von **72** ohne Basenzusatz.

Mit einem starken Überschuss der Reagenzien und unter Erwärmen erhielt man Verbindung **77** in geringen Mengen (siehe Schema 24 und Tabelle 6, 2).



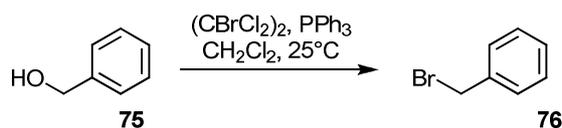
Schema 24. Modellsystem B mit Basenzugabe zur Untersuchung der erforderlichen Reaktionsbedingungen für die Eintopfsynthese von **72**.

Bei Verwendung der gebräuchlichen Äquivalente von Bromierungs- und Substitutionsreagenzien wurden dünn-schichtchromatographisch weder die mono- noch die di-bromierte Verbindung **73** bzw. **74** und auch kein Benzylbromid (**76**) detektiert.

	Reagenz	Base	Lösungsmittel	T [°C]	73/74 [%]	BnBr (76)
1	(CBrCl ₂) ₂ , PPh ₃	NaH	DMF	25	-	-
2	(CBrCl ₂) ₂ , PPh ₃	NaH	DMF	90	- (77: 15)	-
3	(CBrCl ₂) ₂ , PPh ₃	-	DMF	25	-	-
4	(CBrCl ₂) ₂ , PPh ₃	-	DMF	90	-	-

Tabelle 6. Ergebnisse zur Untersuchung der Eintopfreaktion für die Synthese von 73 bzw. 74.

Im Modellsystem C wurde nun untersucht, ob sich unter den Bromierungsbedingungen aus dem Benzylalkohol (75) Benzylbromid (76) bildet (siehe Schema 25). In DMF wurde nur bei erhöhter Temperatur in Spuren Benzylbromid erhalten, der Zusatz von Molekularsieb zur wasserempfindlichen Reaktion erbrachte bei RT kein Produkt 76 (siehe Tabelle 7). Im Vergleich zur Reaktion in DMF wurde in Dichlormethan schnell und fast vollständig und unabhängig von einem Basenzusatz der Benzylalkohol zu 76 umgesetzt. Wie Tabelle 6 Eintrag 2 zeigt, wird zwar bei erhöhter Temperatur in DMF Benzylbromid (76) erhalten, allerdings entsteht hier das Regioisomer 77 der gewünschten Verbindung, so dass die Durchführung bei erhöhter Temperatur für die Eintopfmethode nicht sinnvoll erschien. Vermutlich ist die Reaktionsgeschwindigkeit in DMF stark verlangsamt und man erhält erst bei stark erhöhten Temperaturen den gewünschten Hydroxy-Brom-Austausch.

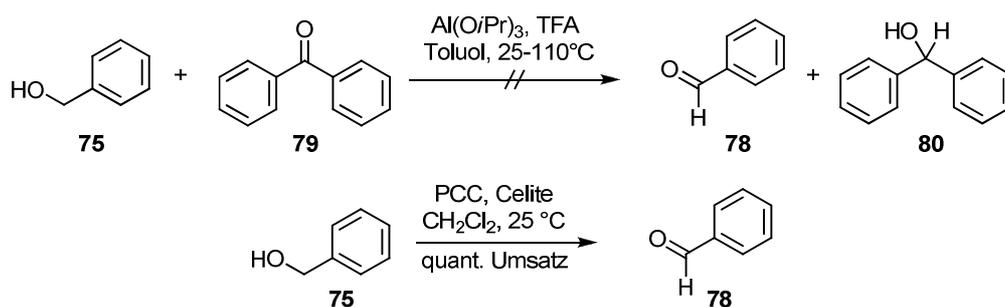


Schema 25. Modellsystem C zur Untersuchung der erforderlichen Bromierungsreaktionsbedingungen für die Eintopfsynthese von 72.

	Reagenz	Base	Lösungsmittel	Additiv	T [°C]	BnBr (76)
1	(CBrCl ₂) ₂ , PPh ₃	-	DMF	-	25	-
2	(CBrCl ₂) ₂ , PPh ₃	-	DMF	-	80	-
3	(CBrCl ₂) ₂ , PPh ₃	-	DMF	Molekularsieb	25	-
4	(CBrCl ₂) ₂ , PPh ₃	-	DMF	-	100	Spuren
5	(CBrCl ₂) ₂ , PPh ₃	NaH	DMF	-	25	-
6	(CBrCl ₂) ₂ , PPh ₃	NaH	DMF	-	80	-
7	(CBrCl ₂) ₂ , PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	DMF	-	25	-
8	(CBrCl ₂) ₂ , PPh ₃	-	CH ₂ Cl ₂	-	25	ja
9	(CBrCl ₂) ₂ , PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	-	25	ja

Tabelle 7. Versuche zum Hydroxy-Brom-Austausch von Benzylalkohol (75).

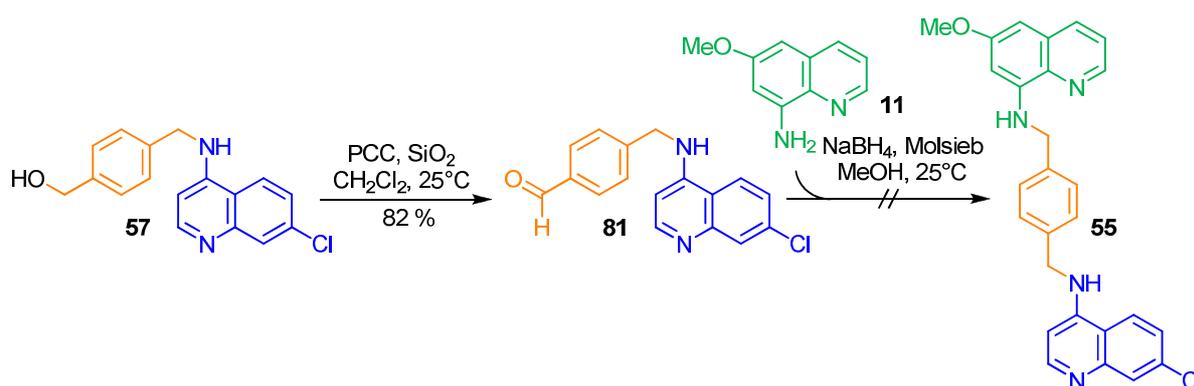
Nach diesen Versuchen wurde statt der nukleophilen Substitutionsreaktion nun eine reduktive Aminierung zur Verknüpfung der Bausteine getestet. Als Testreaktion für die Oxidation eines Alkohols zum Aldehyd wurde Benzylalkohol (75) verwendet. Im Falle der sehr milden Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion^[255] wurde kein Aldehyd 78 erhalten, die Oxidation mittels Pyridiniumchlorochromat^[256,257] lieferte dünnschichtchromatographisch nachgewiesen innerhalb von 10 min die vollständige Umsetzung zum Benzaldehyd (78), auf eine Aufarbeitung zur Bestimmung der Ausbeute wurde hier verzichtet (siehe Schema 26).



Schema 26. Modellsystem für die Oxidation des Benzylalkohols (75) zum Aldehyd 78 via Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion und mittels Pyridiniumchlorochromat.

Nach erfolgreicher Testreaktion wurde der Alkohol 57 mittels PCC zum Aldehyd 81 in 82 % Ausbeute oxidiert, wobei der Zusatz von Kieselgel, desaktiviertem Kieselgel, Molekularsieb oder Celite keinen Einfluss auf die Ausbeute hatte, sondern nur die Art und Weise der

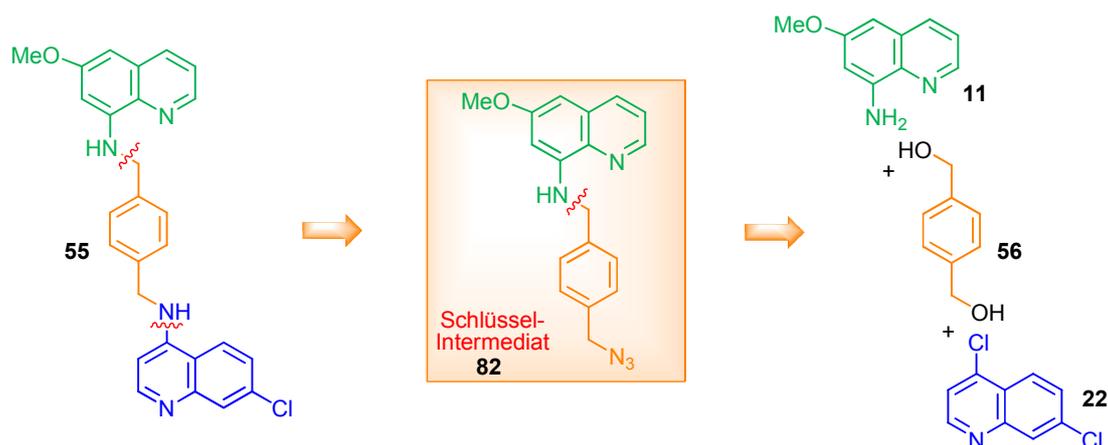
Aufarbeitung beeinflusste. Bei der Verwendung von Molekularsieb und Celite wurde die Reaktionsmischung vor der säulenchromatographischen Aufreinigung abfiltriert und die Lösung im Anschluss eingengt, die Nutzung von Kieselgel bzw. desaktiviertem Kieselgel ermöglichte das direkte Auftragen des an Kieselgel adsorbierten Rückstandes nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum. Die reduktive Aminierung mit NaBH_4 ^[258] unter Zugabe von Molekularsieb führte allerdings auch hier nicht zum Produkt **55**, sondern lieferte nur die Rückreaktion zum Alkohol **57** (siehe Schema 27).



Schema 27. Synthese des Aldehyds **81** und Versuch zur Verknüpfung mit dem Primaquin-Baustein **11** durch eine reduktive Aminierungsreaktion mit NaBH_4 .

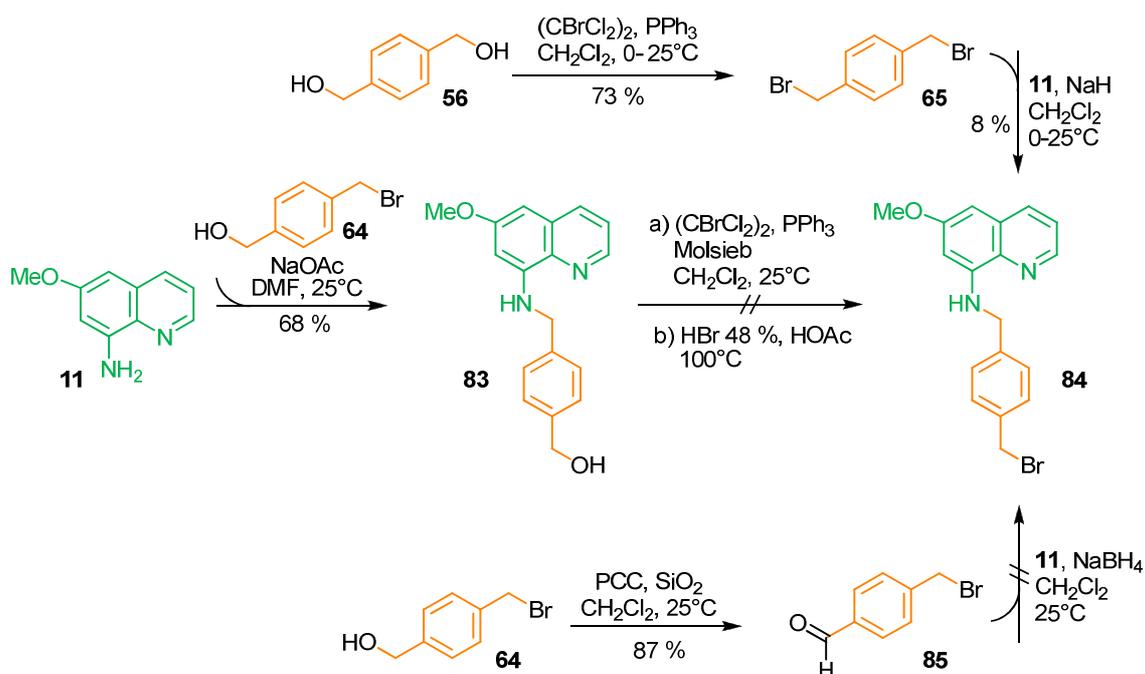
2.5.5.2 Synthese von **55** beginnend mit dem Aufbau des Primaquin-Linker-Bausteins

Die Syntheseroute wurde nach den nicht erfolgreichen Kupplungs- und methodischen Untersuchungen (siehe Schema 20 bis Schema 27) nun vom 6-Methoxy-8-aminochinolin (**11**) aus beschrieben, in der Hoffnung, die bei dem 4-Amino-7-chlorchinolin-Baustein nachteiligen Push-Pull-Effekte der 4-Aminofunktion und dadurch erzeugten Nebenreaktionen (siehe Kapitel 2.6.5.1) reduzieren zu können. Die Verknüpfung der Bausteine würde bei diesem Weg im letzten Schritt durch eine nukleophile aromatische Substitutionsreaktion mit 4,7-Dichlorchinolin (**22**) erfolgen.



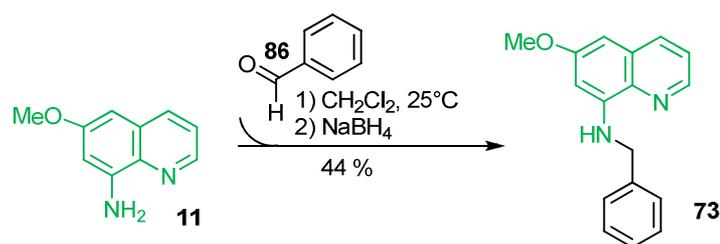
Schema 28. Die geänderte Syntheseroute für 55 ausgehend vom Primaquin-Baustein 6-Methoxy-8-aminochinolin (11) und das neue Schlüsselintermediat 82.

Die Verknüpfung des bromierten Linker-Bausteins 64 mit dem Primaquin-Baustein 6-Methoxy-8-aminochinolin (11) wurde in guten Ausbeuten von 68 % durch nukleophile Substitution erhalten (siehe Schema 29). Nicht charakterisierte Nebenprodukte, vermutlich Regioisomere und disubstituierte Verbindungen, erniedrigten die Ausbeute. Auch hier funktionierte der Hydroxy-Brom-Austausch mittels 1,2-Dibromtetrachlorethan und PPh_3 nicht, ebenso auch nicht die Bromierungsreaktion mit HBr in HOAc , die nun allerdings zur Zersetzung des Eduktes 83 in mehrere dünnschichtchromatographisch detektierte Spots führte (siehe Schema 29).



Schema 29. Versuche zur Synthese des benzylich-verknüpften und bromierten Primaquin-Bausteins 84.

Nun wurde die reduktive Aminierung des Primaquin-Bausteins **11** mit dem Linker-Baustein **85** versucht (siehe Schema 29). Im Gegensatz zur reduktiven Aminierung des Aldehyds **81** sollte die Einführung eines Linker-Aldehyds mit geringerer sterischer Hinderung wie bei **85** gut funktionieren. Die Modellreaktion mit käuflich erhältlichem und nicht absolutiertem Benzaldehyd (**86**) lieferte das Kupplungsprodukt **73** bereits in ersten Versuchen in etwa 44 % Ausbeute und zeigte, dass der Primaquin-Baustein **11** grundsätzlich für diese Art von Reaktion geeignet ist (siehe Schema 30).

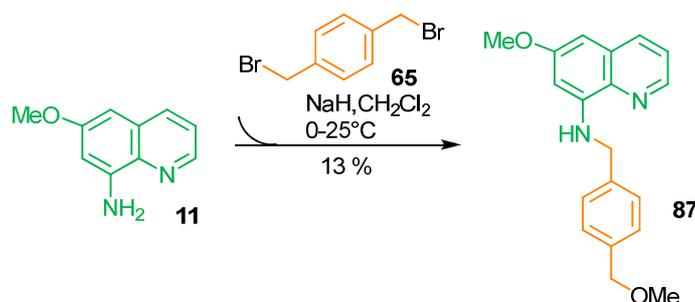


Schema 30. Modellsystem für die Verknüpfung des 6-Methoxy-8-aminochinolin (**11**) durch reduktive Aminierung mit Benzaldehyd (**86**).

Der bromierte Alkohol **64** wurde mittels PCC in 87 % Ausbeute zum Aldehyd **85** oxidiert und im folgenden Kupplungsversuch mit dem Primaquin-Motiv **11** eingesetzt (siehe Schema 29). Das Produkt **84** wurde auch hier nicht erhalten, stattdessen wurden im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes neben Edukt **11**, auch **64** und der Aminoalkohol **83** als Minderkomponente nachgewiesen (22 % wurden isoliert) - dies zeigte, dass die Substitution des Bromatoms von **85** im Vergleich zur intermediären Iminbildung der reduktiven Aminierung bevorzugt ist, bei NaBH₄-Zugabe anschließend die Aldehydfunktion zum Alkohol **83** reduziert wurde.

Da die Einführung einer Abgangsgruppe wie Brom nach erfolgter Verknüpfung des Linker-Bausteins mit einem der beiden Arzneistoffbausteine, dem Chloroquin-Anteil zu **72** oder dem Primaquin-Baustein zu **84**, nicht möglich war und auch die Verknüpfung einer bereits bromierten Linkereinheit wie **85** nicht möglich schien, wurde nun ausgehend vom 1,4-Benzendimethanol (**56**) die dibromierte Verbindung **65** mittels der Appel-ähnlichen Bromierung in 73 % Ausbeute hergestellt, um so die benötigte Abgangsgruppe bereits vor der eigentlichen Verknüpfung in den Linker einzuführen (siehe Schema 29). Wie bei vorherigen Kupplungsversuchen von **11** wurde mit NaH gearbeitet. Um die Substitution beider Brom-Abgangsgruppen zu vermeiden, wurde die Reaktion zuerst in einem unpolaren Lösungsmittel wie CH₂Cl₂, bei dem die Substitutionsreaktion etwas langsamer verlaufen sollte als in DMF,

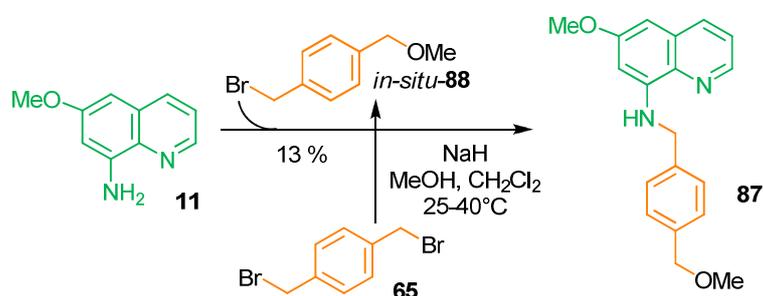
durchgeführt. Wurden alle Komponenten von Beginn an zusammen mit NaH gerührt, wurde dünnschichtchromatographisch kein Produkt **84** detektiert, da die Primaquin-Komponente vermutlich mehrfach substituiert wurde, mit NaOAc wurden Spuren von **84** nachgewiesen, sowohl in CH₂Cl₂ als auch in DMF. Das Zutropfen einer Lösung der dibromierten Verbindung **65** zur Lösung aus dem mit NaH deprotonierten Amin **11** in CH₂Cl₂ ergab 8 % isoliertes Produkt **84**. Allerdings erschien **84** ähnlich instabil wie **72** zu sein, so dass auch bei **84** in der Lösung Substitutionsreaktionen abliefen und größere Molekülverbände gebildet wurden, die auch wie bei **72** im ¹H-NMR zu verbreiterten Signalen und Zersetzungsprodukten führten. In den ersten Versuchen zur Kupplung entstand das Aufarbeitungsartefakt **87** (siehe Schema 31). Sowohl der bromierte Alkohol **64** als auch die dibromierte Verbindung **65** sind während verschiedener Reaktionsbedingungen und auch in Lösung stabil, so dass zunächst nicht mit einer Instabilität von **84** gerechnet wurde. Das Zutropfen einer Lösung des dibromierten **65** wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Während der Zugabe entstand nur ganz wenig Produktpot von **84**, die beiden Edukte **11** und **65** wurden kaum umgesetzt, auch nicht wenn die Reaktionszeit im Anschluss an die beendete Zugabe verlängert wurde (siehe Schema 29). Nach Aufarbeitung, dem vorsichtigen Zerstören des NaH mit wenig Methanol und Einengen der Lösung, wurde säulenchromatographisch ein methoxyliertes Produkt **87** isoliert, welches etwas höhere Ausbeuten (ca. 13 %) als die bromierte Verbindung **84** (8 %) lieferte (siehe Schema 31).



Schema 31. Durch Instabilität der bromierten Verbindung **84** erhaltenes Aufarbeitungsartefakt **87**.

Vermutlich wurde beim leichten Erwärmen am Rotationsverdampfer eine Brom-Abgangsgruppe von **65** *in situ* zum methoxylierten Bromderivat **88** umgesetzt, welches dann relativ schnell in der kurzen Zeit durch den Primaquin-Baustein **11** zu **87** substituiert werden konnte. Möglich war natürlich auch, dass das Produkt **84** nachträglich methoxyliert wurde, dagegen spricht jedoch, dass die Ausbeuten des methoxylierten **87** immer etwas höher waren als die isolierten Mengen des bromierten **84** mit saurer, wasserfreier Hydrolyse des NaH mittels TFA. Scheinbar reduzierten die benzylichen Bromatome in *para*-Stellung gegenseitig

ihre Reaktivität, während eine Hydroxy- bzw. Methoxyfunktion besser geeignet zu sein schien, um die benzyliche Position für die Substitutionsreaktion zu aktivieren.



Schema 32. Möglicher Reaktionsweg für die Entstehung des Artefakts **87**.

Der Versuch, die Bromierungsreaktion unaufgearbeitet, d.h. als Rohprodukt nach Entfernen des CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer und Ersetzen durch abs. DMF, mit NaN_3 umzusetzen führte nicht zum Schlüsselintermediat **82**. Ein weiterer Versuch setzte den bromierten Aldehyd **85** in 95 % Ausbeute zum Azid **89** um, und nutzte diesen erneut in reduktiven Aminierungsreaktionen (siehe Schema 33). Zum einen wurde zweistufig mit späterer Zugabe von NaBH_4 , zum anderen auch einstufig gearbeitet, indem $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ direkt von Beginn an zur Reaktionsmischung zugesetzt wurde. Im Falle von NaBH_4 wurde sowohl in CH_2Cl_2 als auch in DMF die Reduktion zum Alkohol **64** nachgewiesen, die Verwendung von $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ zeigte gar keine Umsetzung. Es wurden nun zwei weitere Routen zum Schlüssel-Azid **82** untersucht. Aufgrund mehrerer Wochen Lieferzeit für das Diphenylphosphorylazid (DPPA), welches mit DBU zum Hydroxy-Azid-Austausch dient,^[259] wurde in der Zwischenzeit nun zur Einführung des Linkers das hydroxylierte Azid **70** in 71 % zu **90** tosyliert und in eine gute Abgangsgruppe überführt (siehe Tabelle 8).

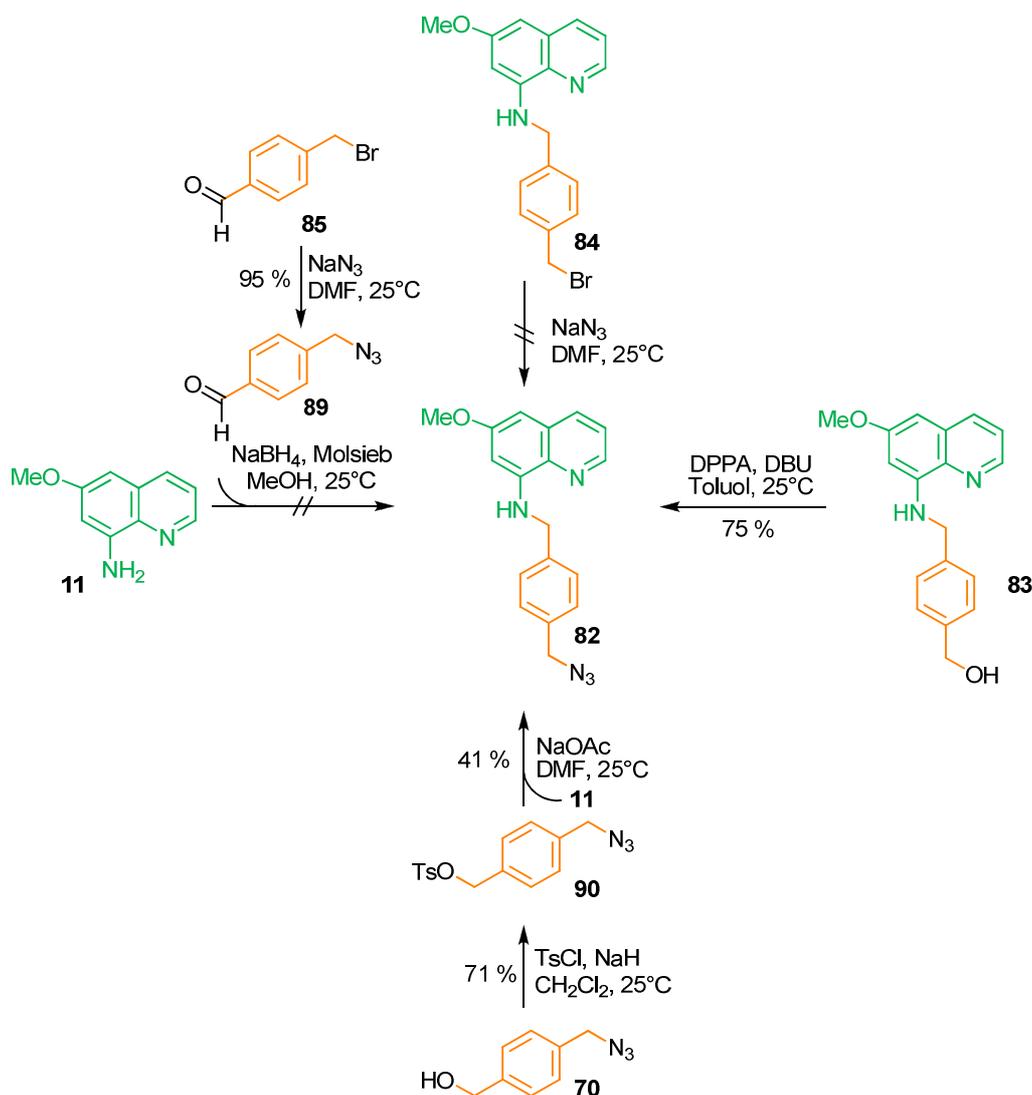
	Base	Lösungsmittel	T [°C]	90 [%]
1	K_2CO_3	CH_2Cl_2	25	0
2	K_2CO_3	CH_2Cl_2	50	0
3	NaH	Toluol	25	Spuren
4	NaH	Toluol	120	37 (Zersetzung)
5	NaH	CH_2Cl_2	25	71
6	NaH	DMF	25	0 (Zersetzung)

Tabelle 8. Ergebnisse der Tosylierungs-Versuche von Edukt **70**.

Die Kupplung von **90** mit dem Primaquin-Baustein **11** ergab in CH_2Cl_2 nur schlechte Umsetzungen, die auch durch weitere Zugabe von NaH, dünnschichtchromatographisch detektiert, sich nicht steigern ließ (siehe Schema 33). 12 % des Produktes **82** wurden isoliert. NaH in DMF lieferte kein **82**, vermutet wurde die Zersetzung des tosylierten Azids **90**. Der Zusatz einer schwachen, puffernden Base wie NaOAc in DMF ermöglichte eine Ausbeute von 41 %, auch bei längerer Reaktionsdauer (bis zu mehreren Tagen) und in größeren Reaktionsansätzen wurde diese reproduzierbar erhalten (siehe Tabelle 9).

	Base	Lösungsmittel	T [°C]	82 [%]
1	NaH	CH_2Cl_2	25	12
2	NaH	DMF	25	0
3	NaOAc	DMF	25	41

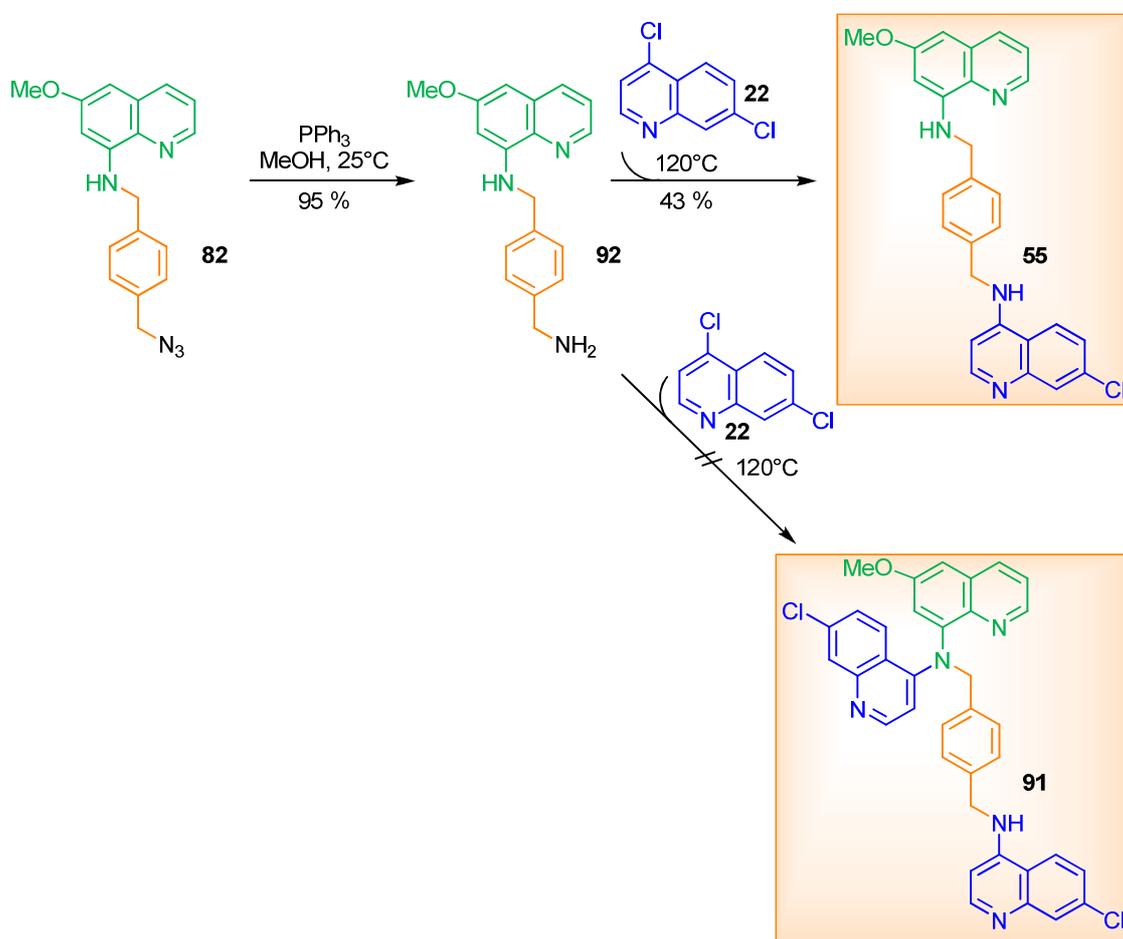
Tabelle 9. Kupplungsversuche des tosylierten Azids **90** mit **11** zum Schlüsselintermediat **82**.



Schema 33. Versuch der Synthese von Azid **82** als Schlüsselintermediat.

DPPU lieferte mit DBU ausgehend vom Alkohol **83** das Schlüsselintermediat **82** in 75 % Ausbeute (siehe Schema 33). Die Überführung der Azidofunktion in das Amin **92** gelang mittels Staudinger-Reaktion^[260] in sehr guten Ausbeuten (95 %), und die anschließende lösungsmittelfreie nukleophile aromatische Substitutionsreaktion mit dem Chloroquin-Motiv 4,7-Dichlorchinolin (**22**) resultierte in 43 % des monosubstituierten Hybrids **55**. Trotz großem Überschuss von 4,7-Dichlorchinolin (**22**) wurde das disubstituierte Produkt **91** nicht erhalten (siehe Schema 34).

Zusammenfassend ist die Route über DPPU mit einer Gesamtausbeute von 13 % und aufgrund seiner einfacher zu handhabenden Intermediate gegenüber der tosylierten Variante (Gesamtausbeute 7 %, vermutlich instabiles Tosylat **90**) zu bevorzugen.



Schema 34. Die von Azid **82** ausgehende Synthese von Hybrid **55** sowie der nicht gelungene Versuch zur Disubstitution zu **91**.

2.5.6 Zusammenfassung der Synthesen der Hybridverbindungen

Die Gesamtausbeute für die Syntheseroute ausgehend vom 6-Methoxy-8-aminochinolin (**11**) zum monosubstituierten Hybrid **25** war 82 %, sein disubstituiertes Analogon **26** wurde in 77 % erhalten. Ähnlich gut waren die Ergebnisse für die direkte Verknüpfung der Arzneistoffmotive in **27** (90 %), das disubstituierte Analogon **28** wurde nur in mäßigen Ausbeuten von 25 % erhalten. Man erhielt das einfach C₃-verknüpfte Amid-Hybrid **29** sowie das entsprechend reduzierte Amin **30** in 62 % bzw. 9 % Gesamtausbeute. Die Derivate mit C₃-Piperazin-C₃-Linker-Motiv wie das monosubstituierte Amid **31** (11 %) und das disubstituierte Amid **32** (10 %) wurden in ähnlichen geringen Ausbeuten erhalten. Die Reduktion der Amidfunktionen mit LiAlH₄ verringerte durch ihre schlechten Ergebnisse von ca. 30 % in diesem Syntheseschritt die Gesamtausbeuten für das monosubstituierte Amin **33** und sein Analogon **34** auf jeweils 3 %. Die benzyliche verknüpfte Substanz **55** wurde in einer Gesamtausbeute von 13 % erhalten.

2.6 Biologische Aktivitäten und Struktur-Wirkungs-Beziehungen

2.6.1 *In-vitro*-Experimente von 25 an *P. falciparum* und *P. berghei*

Die durchgeführten *In-vitro*-Experimente sollten zeigen, ob die erwünschte Wirksamkeit unseres Proof-of-concept-Hybrids gegen alle Stadien erreicht werden konnte. Untersucht wurde der Effekt des Hybrids 25 auf die typischen Bewegungsmuster der Sporozoiten, das Invasionsverhalten in die Leberzellen, die intrahepatische Entwicklung, der Einfluss auf die Blutstadien und auf die Gametozyten.

2.6.1.1 Untersuchungen von 25 an Sporozoiten

Ganz besonders interessant ist die prophylaktische Wirksamkeit gegen Sporozoiten, die die infektiösen Überträgerstadien der Parasiten darstellen und die durch den Mückenstich auf den Menschen bzw. den Wirt transmittiert werden. Durch ihre rasch gleitenden, typischen Bewegungsmuster gelangen sie nach der Injektion in die Haut zu den Leberzellen.^[261] Hemmt man ihre Beweglichkeit, so reduziert man die Infektionswahrscheinlichkeit der Leberzellen und nachfolgend auch die der Blutstadien, die die pathologischen Symptome hervorrufen. Bei der Bewegung der Sporozoiten, dem sogenannten 'Gliding', über eine Proteinbeschichtete Oberfläche hinterlassen sie *in vitro* eine Spur von Oberflächenproteinen, die durch Antikörper spezifisch angefärbt werden können.^[262] Das Circumsporozoit-Protein (CSP) ist ein GPI-verankertes Oberflächenprotein, es bedeckt die Sporozoiten-Oberfläche vollständig und wird bei deren Bewegung abgestreift.^[263] Dieses Abstreifen und das zirkuläre Bewegungsmuster lässt sich durch Immunfluoreszenz nachweisen (siehe Abb. 10).^[263]

Die Arbeitsgruppe von A.-K. Müller in Heidelberg untersuchte die Aktivität unseres Hybrids 25 bei 1 μ M-, 10 nM- und 100 nM-Konzentration und zeigte bei präinkubierten Sporozoiten von *Plasmodium berghei* mit steigender Konzentration *in vitro* einen Adhäsions-Defekt der Sporozoiten, d.h. sie waren nicht mehr fähig, sich wie gewohnt auf der Proteinbeschichteten Oberfläche festzusetzen. Im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle zeigten sie keine ungewöhnlichen Motilitätsverhalten.

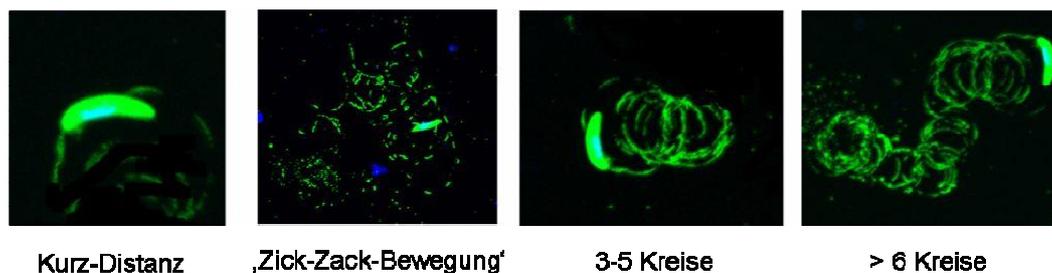


Abb. 10. Darstellung der Bewegungsmuster nach Einwirkung von Hybrid 25.^[263]

2.6.1.2 Untersuchungen von 25 an Leberstadien

In den Leberzellen wachsen die Parasiten rasch und verursachen eine umfangreiche Vergrößerung der Wirtszellen.^[264] Die Leberstadien sind zahlenmäßig zwar weniger als die Blutstadien, aber aufgrund ihrer Größe (größer als die Blutstadien) mikroskopisch gut zu erkennen.^[264] Diese exoerythrozytären Formen (EEF) können *in vitro* in Hepatozyten mit den zu testenden Verbindungen kultiviert und nach Antikörperfärbung, die invadierten intrazellulär und die non-invadierten extrazellulär mit einem 'Inside-/Out-Staining', quantitativ analysiert werden.^[265] In *In-vitro*-Systemen gelingt es etwa 40 % der Speicheldrüsen-Sporozoiten die Hepatozyten erfolgreich zu invadieren, die übrigen 60 % verbleiben extrazellulär und sterben ab.^[263] Zur Untersuchung der Entwicklung der EEF wurden von der Arbeitsgruppe von A.-K. Müller in Heidelberg die Hepatozyten 90 min mit einer Sporozoiten-Suspension von *P. berghei* inkubiert, danach das Medium erneuert, Hybrid 25 in Konzentrationen von 1 mM-10 nM hinzugegeben und weiter inkubiert. Die Leberstadien-Entwicklung wurde nach 24 h und 48 h ausgewertet. Durch Präinkubation der infektiösen Sporozoiten mit Hybrid 25 wurde auch dessen inhibitorischer Effekt auf die Invasion untersucht. Hybrid 25 zeigte keinen Effekt auf das Invasionsverhalten der Sporozoiten im Vergleich zur Kontrolle. Um den Effekt auf die EEF zu untersuchen, wurden mittels Immunfluoreszenz die Morphologie und das Stadium der Leberformen im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle bestimmt (siehe Abb. 11). Während der Entwicklung in den Hepatozyten wandelte sich die ursprünglich längliche Form der Sporozoiten in eine runde^[264] Form des Leberstadien-Parasiten ab. Man untersuchte diese Morphologie und Hybrid 25 zeigte einen deutlichen Effekt auf die Morphologie der EEF nach 24 h und 48 h, sowie verringerte 25 die Gesamtzahl der Leberstadien-Parasiten im Vergleich zur Kontrolle, was ein Zeichen für die (teilweise) Eliminierung oder Schädigung der Parasiten ist, die hierdurch nicht mehr angefärbt werden konnten. Mit einer Konzentration von 1 μ M wurde eine 35 %ige Inhibierung erreicht, die dem inhibitorischen Effekt von Primaquin (4) in einer Konzentration von 10 μ M entspricht. Hybrid 25 zeigte zusammenfassend einen sehr

vielversprechenden inhibitorischen Effekt auf die Entwicklung in den Hepatozyten, dem 'Schlüsselstadium' zur Kupierung klinischer Symptome einer Malaria-Infektion.

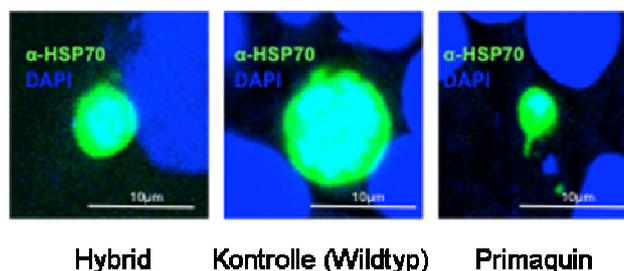


Abb. 11. Darstellung der Leberstadien-Größe in der Immunfluoreszenz; α -HSP70 = Anti-HSP70-Antikörper, DAPI (4',6-Diamidin-2-phenylindol) zur Zellkernfärbung.

2.6.1.3 Untersuchungen von 25 an Blutstadien

Die Aktivität von 25 gegen Blutstadien wurde an (verschiedenartig resistenten) Stämmen von *Plasmodium falciparum* untersucht (siehe Tabelle 10 bis 13). Bioaktivitätstests an Stamm 3D7 (Arbeitsgruppe von G. Pradel in Würzburg), ein Chloroquin- und Pyrimethamin-sensitiver Stamm,^[266,267] zeigten, dass die Aktivität von 25 ($IC_{50} = 0.640 \mu M$) zwar etwas schlechter als Chloroquin ($IC_{50} = 0.020 \mu M$), dennoch aber sehr gut aktiv war. Hybrid 25 war auch wesentlich stärker aktiv als Primaquin (4, $IC_{50} = 3.112 \mu M$) und als das Chloroquin-Motiv 23 ($IC_{50} = 4.040 \mu M$). Der Primaquin-Baustein 11 zeigte keine Aktivität ($IC_{50} = 50-10 \mu M$), die äquimolare Kombination aus Primaquin- (11) und Chloroquin-Motiv (23) zeigte eine Aktivität ($IC_{50} = 4.924 \mu M$), die im Bereich des Chloroquin-Motivs (23) lag und so hatten beide Bausteine keine additiven oder synergistischen Effekte aufeinander. Die äquimolare Kombination aus Primaquin (4) und Chloroquin (18, $IC_{50} = 0.026 \mu M$) zeigte ebenfalls eine Wirkung, die ähnlich des Chloroquins 18 – allein verabreicht – war. Die von der Arbeitsgruppe G. Pradel durchgeführten Bioaktivitätstests am Stamm Dd2, resistent gegen Chloroquin, Mefloquin und Pyrimethamin,^[268] zeigten eine leicht bessere Wirksamkeit des Hybrids 25 im Vergleich zu 3D7 ($IC_{50} = 0.576 \mu M$). Chloroquin (18) ist aufgrund der Chloroquin-Resistenz des Stammes weniger wirksam ($IC_{50} = 0.261 \mu M$), Primaquin (4) zeigte hier eine bessere Wirksamkeit ($IC_{50} = 1.155 \mu M$), aber auch hier war das Primaquin-Motiv 11 allein unwirksam ($IC_{50} = 50-10 \mu M$), wobei erstaunlicherweise das Chloroquin-Motiv 23 eine bessere Wirksamkeit als bei Stamm 3D7 ($IC_{50} = 2.698 \mu M$) zeigte. Dies bestätigte sich auch in der äquimolaren Kombination beider Motive 11 und 23 ($IC_{50} = 2.411 \mu M$). Die Anwendung von Chloroquin (18) und Primaquin (4) lag anders als beim Stamm 3D7 nicht mehr im Bereich von Chloroquin (18), sondern zeigte

nun eine verbesserte Aktivität ($IC_{50} = 0.189 \mu\text{M}$) im Vergleich zu beiden Einzelsubstanzen, ein Hinweis auf den 'Resistance-reversing-Effekt' von Primaquin (4).^[167] Diese Kombination von 4 und 18 zeigte bei Stamm K1, resistent gegen Pyrimethamin^[266,269] sowie einer der am stärksten resistenten Stämme gegen Chloroquin,^[270] ebenfalls eine noch etwas bessere Wirksamkeit ($IC_{50} = 0.169 \mu\text{M}$). Durchgeführt wurden diese Untersuchungen von der Arbeitsgruppe R. Brun aus Basel. Chloroquin (18) zeigte eine ähnlich abgeschwächte Aktivität wie beim Stamm Dd2 ($IC_{50} = 0.209 \mu\text{M}$), die Wirksamkeit von Primaquin (4) stieg ausgehend von 3D7 über Dd2 zu K1 kontinuierlich an ($IC_{50} = 0.627 \mu\text{M}$). Auch das Hybrid 25 zeigte die beste Aktivität bei Untersuchung am K1-Stamm. Seine Wirkung lag bei 3D7 und Dd2 noch in einem ähnlichen Konzentrationsbereich, war nun aber gegen K1 mehr als fünffach so stark aktiv ($IC_{50} = 0.090 \mu\text{M}$). Zwei Gründe sind hierfür denkbar, zum einen wiederum der bereits genannte 'Resistance-reversing-Effekt',^[167] aber auch die verbesserte Wirksamkeit von Primaquin (4) allein am Stamm K1. Das Primaquin-Motiv 11 zeigte wie vorherig Unwirksamkeit ($IC_{50} > 5.0 \mu\text{M}$), aber überraschender- und unerklärlicherweise das Chloroquin-Motiv 23 seine beste Aktivität gegen alle drei Stämme ($IC_{50} = 0.698 \mu\text{M}$), so dass sogar die Kombination beider Strukturbausteine 11 und 23 eine sehr gute Wirksamkeit im selben Konzentrationsbereich ($IC_{50} = 0.681 \mu\text{M}$) erbrachte.

Zusammenfassend zeigte Hybrid 25 an allen drei Stämmen (3D7, Dd2, K1) eine sehr gute Aktivität bei einer Konzentration unter $1 \mu\text{M}$, die für einen 'Hit' in der Arzneistoff-Forschung erwünscht ist.^[23] Beim Stamm K1 zeigte es sogar eine Aktivität, die der äquimolaren Verabreichung der Muttersubstanzen Chloroquin (18) und Primaquin (4) um den Faktor zwei überlegen war.

2.6.1.4 Untersuchungen von 25 an Gametozyten

Die bereits gezeigten sehr guten Wirksamkeiten gegen die Entwicklung von Leberstadien und gegen asexuelle Blutstadien wurden durch Untersuchungen von der Arbeitsgruppe von G. Pradel an Gametozyten zur multistadienwirksamen Verbindung ergänzt.

Die inhibierende Wirkung auf die Entwicklung von Gametozyten aus Blutstadien sowie das Abtöten der Gametozyten ist ein wichtiger Schritt, um den Teufelskreis der Transmission und so Reinfektion sowie die Ausbreitung von resistenten Organismen^[271] zu durchbrechen.^[272] Vorteilhaft ist, wenn antimalariale Therapeutika aus den genannten Gründen

gametozid sind, sie dürfen aber nicht bei Wirksamkeit gegen die anderen Stadien die Gametozystenbildung induzieren.^[273] Diese wird durch Stressfaktoren, z.B. natürlicher Art oder eben medikamenteninduziert durch subkurative Konzentrationen, angeregt, und der Parasit ist so in der Lage, den Anteil der Blutstadien, aus denen sich die Gametozysten bilden, zu variieren und für sein Überleben durch Transmission dieser Gametozysten zu sorgen.^[274,275] Die Entwicklung der Gametozysten von *P. falciparum* unterscheidet fünf morphologisch verschiedene Stadien.^[276] Getestet wurde der Einfluss von Hybrid 25 im Gametozytogenese-Inhibitions-Assay an Gametozysten der frühen Stadien I-II. Primaquin (4) als gametozider Wirkstoff ergab als Positivkontrolle eine Gametozytämie, d.h. die Anzahl der Gametozysten auf 100 Erythrozyten, von 0.3. Als Negativkontrolle ohne Wirkung wurde DMSO genutzt und ergab 2.1 Gametozysten auf 100 Erythrozyten, was auch für Chloroquin (18) erhalten wurde, d.h. Chloroquin (18) hatte in diesem Assay keinen Einfluss auf die Gametozytogenese. Mit einer Gametozytämie von 1.55 hatte das Hybrid 25 einen signifikanten, wenn auch nur moderaten, Einfluss auf die Gametozytogenese (siehe Tabelle 10 bis 13).

Zusammenfassend wurde durch die *In-vitro*-Experimente gezeigt, dass das Konzept einer Wirkung gegen alle Stadien möglich ist. Der Adhäsionsdefekt der Sporozoiten, der ihr Fortkommen im Körper nach dem Mückenstich negativ beeinflusst, die Hemmung der Entwicklung von Leberstadien in den Hepatozyten, die Aktivität gegen Blutstadien an drei verschiedenartig resistenten Stämmen sowie eine moderate Wirksamkeit gegen die Gametozystenreifung sind für die neue Klasse von Hybridmolekülen vielversprechend und wertvoll. In *In-vivo*-Experimenten wurde untersucht, ob das Hybrid 25 auch an Labormäusen Wirksamkeit zeigt.

2.6.2 *In-vivo*-Experimente

In Mausmodellen (C57BL/6) wurde von der Arbeitsgruppe A.-K. Müller in Heidelberg die Wirkung von Hybrid 25 gegen eine Infektion mit *Plasmodium berghei* ANKA untersucht.

25 zeigte bei prophylaktischer Verabreichung von 60 mg/kg Körpergewicht an drei aufeinander folgenden Tagen (am letzten Tag erfolgte die Infektion mit Sporozoiten), sowohl bei subkutaner als auch bei intraperitonealer Applikation, eine Verzögerung der Blutstadienentwicklung bis zu Tag 12 nach der Infektion. Die Kontrollgruppe zeigte bereits am Tag 5 Krankheitszeichen. Bei einer Dosierung von 90 mg/kg Körpergewicht trat bei 66 % der Mäuse

keine Blutstadien-Parasitämie auf, die restlichen Labormäuse entwickelten wie auch bei 60 mg/kg am Tag 12 klinische Zeichen. Dies ist ein sehr guter Hinweis darauf, dass Hybrid 25 eine prophylaktische Wirkung besitzt, d.h. die Leberstadien-Parasiten vollständig eliminiert. Die Dosierung von 120 mg/kg zeigte letale Wirkungen. Die Mäuse, bei denen durch die prophylaktische Wirkung das Auftreten der Blutstadien verzögert war, zeigten erstaunlicherweise keine zerebrale Malaria, bei einer Parasitämie von 55 % entwickelten sie bis 25 Tage nach der Infektion keine zerebralen Symptome. Die zerebrale Malaria manifestiert sich klinisch als Koma,^[277] mit neurologischen Schäden^[277] und sie ist lebensbedrohlich.^[278] Durch Adhäsion verstopfen die infizierten Erythrozyten die Kapillargefäße im Gehirn, und erzeugen eine intrakranielle Hypertonie,^[279] aber auch wirtsspezifische Mechanismen der Immunantwort spielen für die zerebrale Malaria eine Rolle.^[280] Typisch für sie sind relativ niedrige Blutstadien-Parasitämien nach 5-10 Tage post Infektion, während die anämische Form mit einer sehr hohen Parasitendichte im Blut (50-90 %) verbunden ist und nach 20-30 Tagen zum Tod führt.^[263] Dieser Wechsel von experimenteller zerebraler Malaria zu einem Anämie-Phänotyp wurde bisher noch nicht in der Literatur (durch Einwirkung von Medikamenten) beschrieben.

Die Aktivität gegen erythrozytäre Stadien wurde *in vivo* an mit Vollblut infizierten Mäusen getestet. Die Parasitämie nach Infektion betrug 2 % und Hybrid 25 wurde an drei aufeinander folgenden Tagen verabreicht. Sofort sank die Parasitämie ab, ab Tag 5 war der Parasit vollständig beseitigt und bis Tag 12 trat kein Rezidiv auf, was der Behandlung mit Chloroquin (18) als Kontrolle entspricht und zeigt, dass das Hybrid 25 gegen asexuelle Blutstadien wirksam ist.

Zusammenfassend wurde auch *in vivo* die gewünschte prophylaktische und therapeutische Wirkung gegen *Plasmodium falciparum* demonstriert.

2.6.3 *In-vitro*-Untersuchungen zu Wechselwirkung von 25 mit zellulären Strukturen wie DNA

Die Arbeitsgruppe von L. Lehmann in Würzburg untersuchte die Interkalationsfähigkeit des Hybrids 25. Für Chloroquin (18) als auch für 8-Aminochinoline wurde die Interkalation mit DNA neben der Anreicherung in den Lysosomen und der Interaktion mit Ferriprotoporphyrin IX als zusätzlicher Wirkmechanismus beschrieben.^[281,282] Als Grund dafür, dass Chloroquin (18) selektiv toxisch gegen die Parasiten ist, wird die bis zu 600fach stärkere

Anreicherung im Parasiten angegeben.^[281] Für nicht interkalierende DNA-bindende Verbindungen wird die Selektivität zwischen Parasiten und dem Menschen als Wirt durch die Unterschiede in der Basenzusammensetzung der Nukleinsäuren beider DNAs beschrieben, z.B. ist das Genom von *P. falciparum* mit einem Anteil von mehr als 80 % sehr reich an Adenin und Thymin, während das menschliche Genom aus etwa 59 % AT besteht.^[283]

Die Interkalationsfähigkeit des Hybrids **25** wurde in einem Verdrängungsassay mit der zu verdrängenden Substanz Ethidiumbromid und mit Berenil als Positivkontrolle ermittelt. Diese Untersuchungen zeigten, dass **25** bei gleicher Konzentration mehr Ethidiumbromid als Primaquin aus der DNA verdrängte, aber weniger als Chloroquin (**18**) und die Positivkontrolle Berenil, die 5-10fach stärker verdrängte als Chloroquin (**18**).

2.6.4 *In-vitro*-Ergebnisse der ersten linkervariierten Hybridvertreter

Die ersten Optimierungsversuche ausgehend von **25** ergaben sehr gute Resultate in allen getesteten Stadien.

Untersuchungen an den Leberstadien zeigten für alle getesteten Vertreter ein deutliches Wachstumsdefizit im Vergleich zum Wildtyp (Durchmesser $d = 100\%$, Anzahl $a = 742$), aber nur eine gering reduzierte Anzahl der Leberstadien nach 24 h, die nach 48 h nicht mehr vorhanden war (Vergleich der Ergebnisse für die Hybridkonzentration $1\ \mu\text{M}$). Das Amid **29** ($a = 508$; $d = 43\%$) zeigte im Vergleich zur entsprechenden Amin-Variante **30** ($a = 849$; $d = 76\%$) eine Verringerung der Anzahl der Leberstadien, aber ein schwächeres Wachstumsdefizit. Die Anzahl wurde von dem um eine C_3 -Linkereinheit verlängerten Amid **31** ($a = 789$; $d = 61\%$) nicht beeinflusst und **31** zeigte ein ähnlich starkes Wachstumsdefizit wie das entsprechende Amin **33** ($a = 391$; $d = 67\%$). Die Verlängerung des Linkers brachte somit für **31** und **33** wenig Einfluss auf das Wachstum und auch schien die Gesamtbasizität der Verbindungen dieses nicht zu beeinflussen. Die Einführung eines zweiten Chloroquin-Bestandteils senkte im Vergleich zu den monosubstituierten 1:1-Varianten das Wachstumsdefizit. Die Amid-Verbindung **32** ($a = 453$; $d = 80\%$) und das entsprechende Amin **34** ($a = 365$; $d = 89\%$) besaßen einen ähnlich schwachen Effekt auf das Wachstum, nach 24 h wurden für **32** und **34**, wie auch für **33** ($a = 391$) und **55** ($a = 365$; $d = 53\%$), die geringste Anzahl an Leberstadien für die getesteten Hybridverbindungen bestimmt. Auch auf diese schien eine veränderte Gesamtbasizität der Moleküle keinen Einfluss auszuüben. Möglicherweise führte der zusätzliche und direkt mit der Primaquin-Komponente verknüpfte Pharmakophor zu einer veränderten Sterik,

die hierdurch eine Wechselwirkung mit den für Primaquin postulierten Targets, wie z.B. die Interferenz mit Ubichinon (siehe Abb. 16) abgeschwächt haben könnte. Möglich ist auch, dass die vermutete Bildung von Radikalen als Wirkmechanismus von Primaquin bei der Oxidation zu Iminochinolinon-Derivaten (über einen radikalischen Mechanismus, siehe Abb. 6) durch das Entstehen einer positiven Ladung am dreifach substituierten Stickstoffatom erschwert sein könnte, und daher die Derivate **32** und **34** weniger Aktivität zeigen. Interessant wäre es für weitere Hinweise, wenn man zum Vergleich Verbindungen wie **99** und **100** mit veränderten Pharmakophorverhältnissen herstellen und auf ihre Wirksamkeit testen würde.

Nahezu alle der getesteten Hybridmoleküle zeigten an Blutstadien von *P. falciparum* (3D7, Dd2, K1) eine verbesserte Wirksamkeit (IC₅₀-Werte).

Die linkerfrei verknüpften Verbindungen **27** (3D7: 1.69, Dd2: 1.70, K1: 2.36) und **28** (3D7: 1.07, Dd2: 3.86, K1: 1.78) zeigten gute Aktivitäten an allen drei Stämmen, aber waren etwas schlechter als das 'Proof-of-concept-Molekül' **25** (3D7: 0.64, Dd2: 0.58, K1: 0.09). Das Derivat **26**, wie **25** mit authentischem Linker, aber mit einem Pharmakophorverhältnis von Primaquin- zu Chloroquin-Komponente 1:2, zeigte überragend verbesserte Eigenschaften (3D7: 0.02, Dd2: 0.04, K1: 0.014). Dennoch sollte die signifikante Wirkungssteigerung nicht unbedingt nur mit der Anzahl der Pharmakophore korreliert werden, eine durch die erhöhte Lipophilie verbesserte Membrangängigkeit und eine durch die erhöhte Basizität verbesserte Anreicherung in sauren Kompartimenten ist ebenso als Grund für die Aktivitätssteigerung zu berücksichtigen. Genauso ist möglich, dass durch das vergrößerte planare, aromatische System des Hybrids **26** eine stärkere Abschirmung der Oberfläche des Hämozoins dem Kristallwachstum entgegenwirken konnte. Das Piperazin-verknüpfte Amid **29** (3D7: 5.55, Dd2: 3.30, K1: 2.54) und das Amin **30** (3D7: 4.98, Dd2: 3.35, K1: 0.32) zeigten an Blutstadien die schwächsten gemessenen Aktivitäten, **30** war nur gegen den Stamm K1 sehr gut aktiv. Beiden fehlte ein stark basisches Zentrum wie z.B. die tertiär substituierten Stickstoffatome in **33**. Die um eine C₃-Linkereinheit verlängerten Piperazin-Derivate **31** (3D7: 0.09, Dd2: 0.12, K1: 0.14) und **33** (3D7: 0.10, Dd2: 0.06, K1: 0.015) zeigten an 3D7 und Dd2 verbesserte Aktivitäten, wobei die Diamin-Variante **33** mit höherer Basizität am Stamm K1 im Vergleich zu **31** signifikant erhöht wirksam war. Möglicherweise wirkte der verlängerte Linker und die höhere Gesamtflexibilität der Verbindungen etwas wirksamkeitssteigernd, der basische Effekt für den Aktivitätsunterschied für **31** und **33** schien vernachlässigbar zu sein. Die Pharmakophorverhältnisvarianten 1:2 (Primaquin-Komponente : Chloroquin-Komponente) bewirkte nur leichte Aktivitätssteigerungen für **32** (3D7: 0.06, Dd2: 0.04, K1: 0.016) und **34** (3D7: 0.06, Dd2: 0.10, K1: 0.013) im Vergleich zu den ohnehin sehr gut aktiven Derivaten **31** und **33**. Die Kombination aus Linker-

beschaffenheit und Pharmakophorverhältnis (wie z.B. in **26**) schien die Aktivitäten stärker zu beeinflussen als nur das Pharmakophorverhältnis (z.B. **31**, **33** im Vergleich zu **32**, **34**). Auch **55** mit benzylichem Linker, d.h. mit ähnlicher Distanz zwischen den Arzneistoffkomponenten wie bei **25**, aber mit höherer Lipophilie und durch den zusätzlichen Aromaten mit möglicherweise höherer Hämozoinabschirmung (3D7: 0.09, Dd2: 0.07, K1: 0.07) zeigte an allen Stämmen erhöhte Wirksamkeiten im Vergleich zu **25**.

Auch zeigten alle der getesteten Hybridverbindungen eine Gametozytämie, die zwischen der Positivkontrolle Primaquin (**4**, 1.60, 31 % normiert auf DMSO) und dem gering wirksamen Arzneistoff und Hybridbestandteil Chloroquin (**18**, 4.53, 89 %) lagen. Als Negativkontrolle wurde DMSO benutzt (5.17, 100 %). Die Verbindungen zeigten mit Ergebnissen im Bereich von 2.10 (34 %, ähnlich gut wie Primaquin mit 31 %) und 3.10 (61 %) alle deutlich einen Effekt auf die Entwicklung von Gametozysten. Die besten Aktivitäten wurden für die linkerfreien Verbindungen **27** (2.10, 41 %), **28** (2.70, 54 %), für das einfach C₃-verknüpfte Piperazinderivat **30** (2.10, 34 %) und für das 'Proof-of-concept'-Molekül **25** (1.55) gemessen. Auch die disubstituierte Variante **26** (2.77, 56 %), das Amid **29** (2.70, 55 %), das Diamid **31** (2.93, 58 %), das Diamin **33** (2.90, 57 %), das Diamid **32** (3.03, 60 %), das Diamin **34** (2.73, 53 %) und die benzylich verknüpfte Verbindung **55** (3.10, 61 %) waren alle ähnlich gut wirksam. Interessanterweise hatten die Linkerbeschaffenheit, die Basizität und das Pharmakophorverhältnis wenig Einfluss auf die Entwicklung von Gametozysten.

2.7 Zusammenfassung

Die Hybridverbindungen zeigten in allen *In-vitro*-Untersuchungen, dass die Kombination der Wirkungen gegen die verschiedenen Entwicklungsstadien der Malariaparasiten wie beabsichtigt erfolgreich gelungen war, und auch *in vivo* sehr gute Resultate erhalten wurden.

Die mit **25** präinkubierten Sporozoitien von *Plasmodium berghei* zeigten einen Adhäsionsdefekt der Sporozoitien, wodurch sie sich weniger gut auf der proteinbeschichteten Oberfläche festsetzen konnten und sich möglicherweise so weniger effektiv im Körper fortbewegen können. Im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle zeigten sie keine ungewöhnlichen Motilitätsverhalten. **25** und die weiteren Hybridmoleküle inhibierten die Entwicklung in den Hepatozyten, was zu einer veränderten Morphologie und einer geringeren Größe der Leberstadien führte im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle. Der gleiche Effekt wurde mit Primaquin (**4**) erst in zehnfacher Konzentration erreicht. Auch wurden die Hybridmoleküle mit sehr guten Ergebnissen gegen die Blutstadien von drei verschiedenartig resistenten *P. falciparum*-Stämmen (3D7, Dd2, K1) getestet. Untersuchungen am stark resistenten Stamm K1 zeigte eine Aktivität des ersten Vertreters **25** ($IC_{50} = 0.090 \mu M$), die der äquimolaren Verabreichung der Muttersubstanzen Chloroquin (**18**) und Primaquin (**4**) ($IC_{50} = 0.169 \mu M$) um den Faktor zwei überlegen war. Die Hybridverbindungen **26**, **32**, **33** und **34** zeigten am K1-Stamm eine überragende Wirksamkeit im Bereich von $0.01 \mu M$. Eine moderate Aktivität gegen die Entwicklung von Gametozyten machte in allen Fällen transmissionsblockierende Eigenschaften möglich. Die Wirksamkeit im Tierversuch wurde an C57BL/6-Mäusen untersucht, und bei einer prophylaktischen Verabreichung von **25** in einer Dosierung von 90 mg/kg trat bei 66 % der Mäuse keine Blutstadien-Parasitämie auf, die übrigen Versuchstiere entwickelten erst am Tag 12 klinische Zeichen und zeigen deutlich, dass **25** prophylaktisch gegen die Leberstadien wirkt und so den Eintritt der klinischen Symptome durch die Blutstadienentwicklung verhindert bzw. stark verzögert. Besonders hervorzuheben ist die Eigenschaft von **25** bei Verzögerung der klinischen Manifestation einen bisher nicht für Wirkstoffe beschriebenen Phänotypwechsel von der lebensbedrohlichen zerebralen Malaria zum Anämiephänotyp zu bewirken. Interkalationstests zeigten, dass die Fähigkeit zur Einlagerung in die DNA nicht größer als die des Chloroquins (**18**) ist.

Die hier gezeigten hervorragenden Ergebnisse machen diese neue Wirkstoffklasse zu einem sehr aussichtsreichen Arbeitsgebiet.

2.8 Ausblick und Weiterführung der Arbeiten

2.8.1 Konzeptioneller Ausblick

In weiterführenden Arbeiten soll ganz besonders auch die Auswirkung der Linkerbeschaffenheit untersucht werden. Wie bereits in Kapitel 2.2 erläutert ist die Aufstellung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen für Hybridmoleküle nur unter Vorbehalt möglich, d.h. bei verschiedenen strukturellen Verknüpfungselementen ist eine Korrelation der Bioaktivitäten nicht unbedingt sinnvoll. Dennoch ist es in einem engen Rahmen möglich, Wechselbeziehungen zwischen Strukturbausteinen und Wirkung zu charakterisieren, z.B. ob eine erhöhte Lipophilie des Moleküls zu einer verbesserten Wirksamkeit durch pharmakokinetische Aspekte führt, oder ob beispielsweise der Abstand der Arzneistoff-Motive eine wichtige Bedeutung besitzt. Hierzu sind Derivatisierungen der eigentlichen aktiven Hybridverbindungen bezüglich Lipophilie, Linkerstabilität, Linkerlänge, Basizität etc. nützlich.

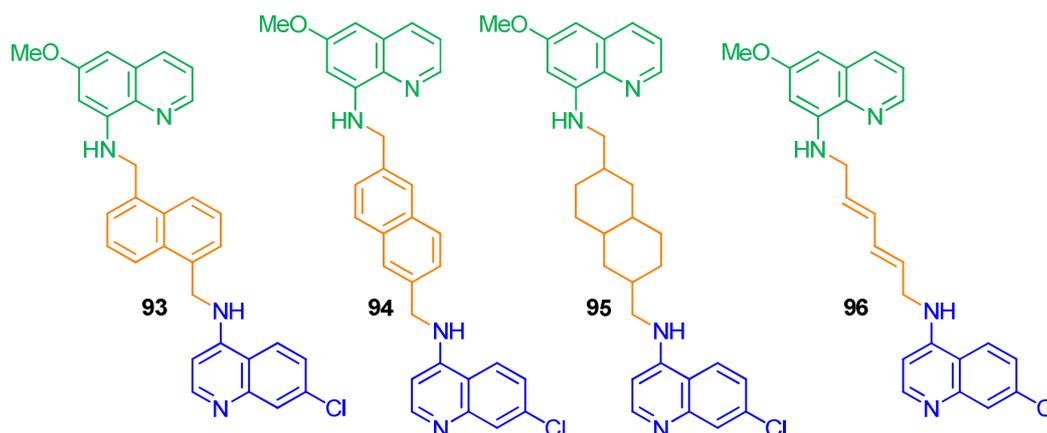


Abb. 12. Variationsmöglichkeiten für die Verknüpfung analog dem benzyl-verbundenem Derivat 55. Erhöhte Lipophilie und planare Verbindung durch Naphthalin-Einheiten, variabel in der Verknüfungsposition (93, 94). Nicht-planare, lipophile Verbindung (95) und eine lipophile, freidrehbare Variante (96). Alle Linker ohne Einfluss auf die Basizität.

Auch die Variation der Motiv-Verhältnisse der einzelnen Komponenten birgt Spielraum, um die Aktivitäten der Hybridverbindungen zu optimieren. Das Primaquin-Chloroquin-Verhältnis 1:2 wurde bereits synthetisiert (26, 28, 32, 34, siehe Schema 3, 4 und 13). Interessant wären auch eine doppelte Primaquin-Variante sowie die Substitution der Motive in verschiedenen Positionen. Die Länge der Linker ist variierbar, es kann

ein basisches Piperazin, ein basisches Piperidin sowie ein pH-neutrales Cyclohexan-Element eingebaut werden (siehe Abb. 13).

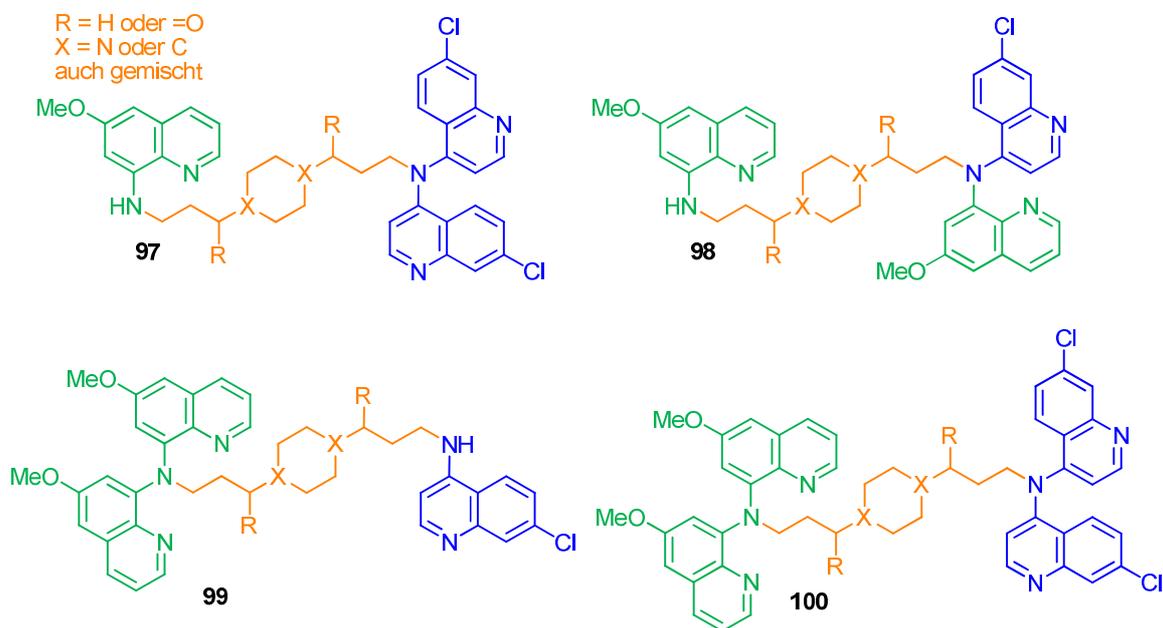
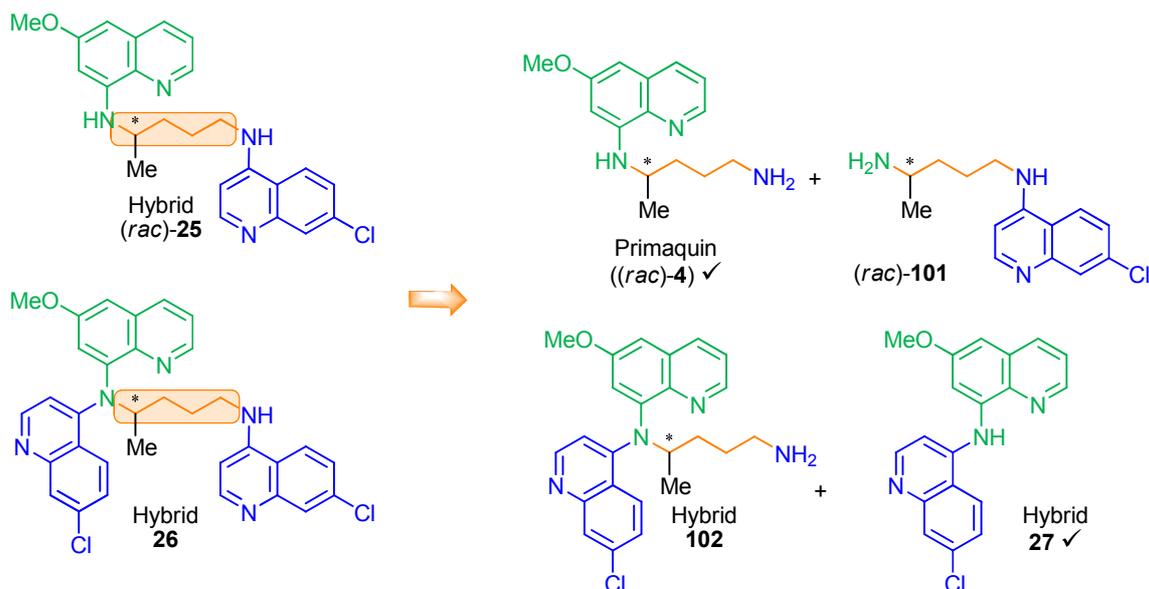


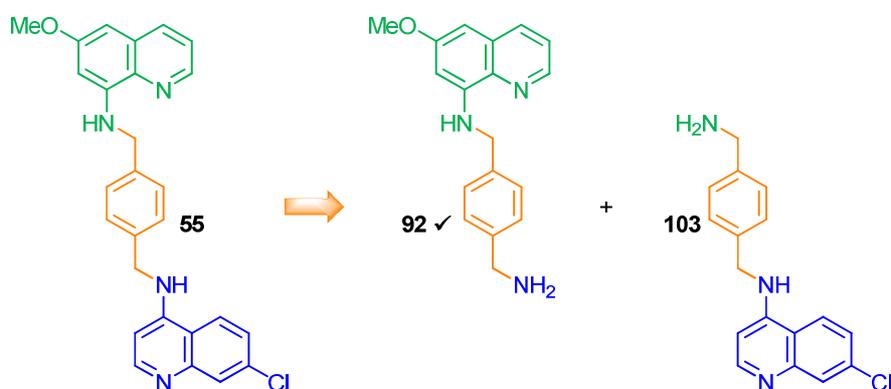
Abb. 13. Variation der Verknüpfungspositionen, der Motiv-Verhältnisse und der Linker-elemente.

Ein ebenso wichtiger Punkt, um die Auswirkungen der Verknüpfungseinheiten zu untersuchen, ist der Aufbau beider Arzneistoff-Motive plus Linkerkomponente. Im Falle des Hybrids **25** entspricht dies durch die authentische Verknüpfung bereits der Ausgangsstruktur des Primaquins (**4**) plus Verbindung **101**. Für das disubstituierte Hybrid-Derivat **26** ergeben sich bereits vier Strukturen (**4**, **101**, **102**, **27**, siehe Schema 35).

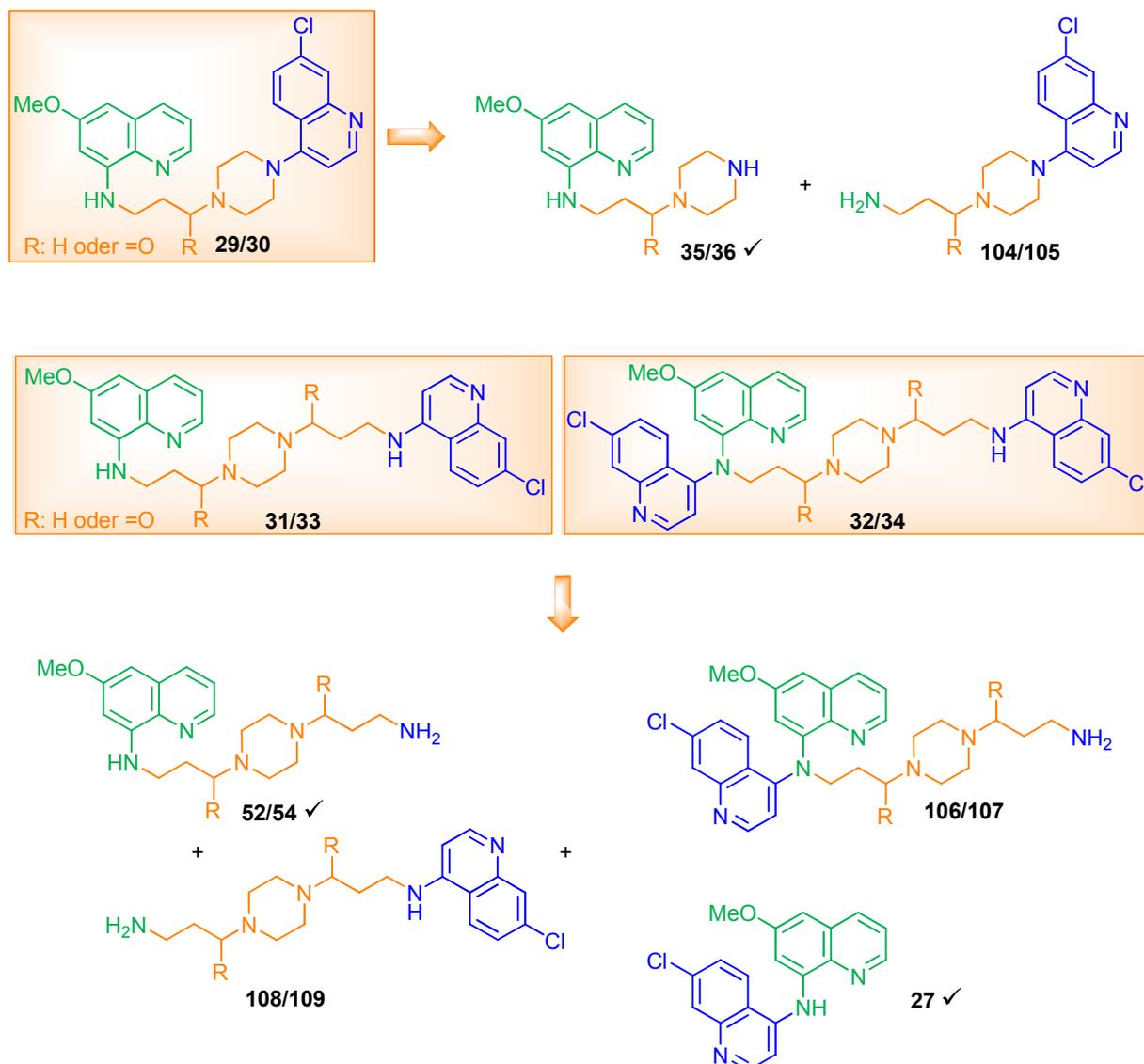


Schema 35. Kombinationen der Arzneistoff-Motive mit den Linker-Bausteinen der Hybride 25 und 26, um den Einfluss der Linkerkomponenten auf die Wirksamkeiten der einzelnen Arzneistoff-Motive zu untersuchen.

Für die weiteren Hybridsubstanzen ist es daher essentiell zu untersuchen, wie sich die Pharmakodynamik und auch die Pharmakokinetik der einzelnen Komponenten und der Zwischenprodukte verhalten (siehe Schema 36 und 37). Hulsman *et al.* zeigten 2007, dass die Wirksamkeit eines antitumoralen Hybrids aus Acetylsalicylsäure und einem organischen NO-Donator nicht von den genutzten Pharmakophoren erzeugt wurde, sondern von einem Chinon-Methid, welches durch metabolische Spaltung des Hybrids aus der Linkerstruktur im Körper entstand.^[74]



Schema 36. Kombinationen beider Arzneistoff-Motive plus Linker-Bausteine des benzylichen Hybrids 55.



Schema 37. Kombinationen beider Arzneistoff-Motive plus C₃-Piperazin-Linker-Bausteine der Hybride 29/30, 31/33 und 32/34.

Auch die Verhältnisse der Arzneistoff-Motive mit Einfluss auf die biologische Wirksamkeit können untersucht werden. Hybride 26, 32 und 34 sind bereits Dualmoleküle in einem Verhältnis von Primaquin- zu Chloroquin-Motiv = 1 : 2. Besonders interessant ist hierbei, ob sich durch die vorliegenden Komponentenverhältnisse auch selektiv ihre Wirkungen verändern lassen. Eine ausgeglichene Aktivität gegen alle Stadien ist ideal, für wirkmechanistische Studien und Optimierung der Derivate wären Hinweise auf eine Stadienspezifität wünschenswert. Nicht nur die Anzahl der Bausteine ist interessant, auch ihre Art der Verknüpfung und die korrelierenden Aktivitäten liefern wertvolle Hinweise, d.h. ob beispielsweise die direkte Verknüpfung wie in Hybrid 27 aktiver ist als eine aliphatische Verbindung wie in 25, und benötigt man z.B. die Methylgruppe, die eine radikalisch stabilisierte *iso*-Einheit am Amin dar-

stellt für einen möglichen Ubichinon-wirkähnlichen Elektronentransport, oder ist bereits eine Kette unverzweigter Aliphaten zur Verknüpfung und Wirksamkeit ausreichend.

Weitere Motive können eingeführt werden, z.B. statt des Primaquins (4) wäre ein Naphthochinon-Baustein denkbar, der von vornherein die chinoide Struktur eines Primaquin-Metaboliten beinhaltet. Ein hierfür nutzbarer etablierter Arzneistoff wäre Atovaquon (112), welches den mitochondrialen Elektronentransport am Cytochrom-bc₁-Komplex hemmt, so zum Zusammenbruch des mitochondrialen Potentials führt^[284] und über eine Wirksamkeit gegen Leber-, Blut- und sexuelle Stadien verfügt.^[82]

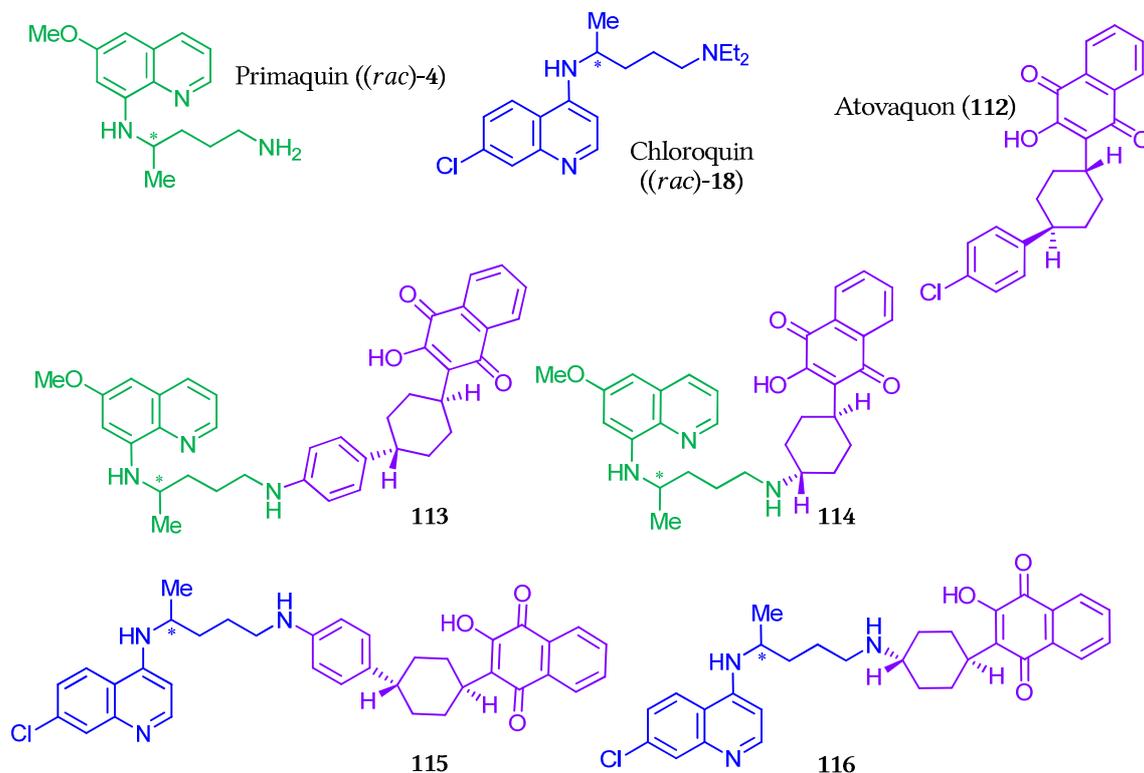


Abb. 14. Atovaquon-Hybridverbindungen (113 bis 116) mit Primaquin (4) sowie Chloroquin (18), mit zwei verschiedenen Möglichkeiten für authentisch verknüpfte Hybridstrukturen.

2.8.2 Weiterführende biologische Untersuchungen

Nach den erfolgreichen Tierversuchen von 25 an C57BL/6-Mäusen soll durch weitere *In-vivo*-Untersuchungen an Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-defizienten Mäusen gezeigt werden, ob das Konzept der geringeren Anreicherung von Hybridmetaboliten von 25, verbunden mit weniger hierdurch verursachten Nebenwirkungen, gelungen ist, und die Substanz auch bei dieser Defizienz angewendet werden kann. Wenn ja wäre diese Verbindung prophy-

laktisch und therapeutisch ohne toxische Effekte für die gesamte Bevölkerungsbreite zugänglich. Metabolische Untersuchungen über die Stabilität der Hybridmoleküle an ihren Verbindungspunkten sind ebenfalls sehr wichtig, allerdings erscheint die Identifizierung der Metaboliten-Spektren noch aufschlussreicher, um zu klären, welche Art von Metaboliten der jeweiligen Hybridmoleküle entstehen, in welchen Mengen und ob sie mit einer möglicherweise stadienselektiven Wirkung korrelieren bzw. ob die potentiellen unerwünschten Wirkungen mit den Verhältnissen der verschiedenartigen Metabolite korrelieren. Wichtig ist auch zu untersuchen, welche Strukturelemente entstehen und wie sie sich auf die Aktivität auswirken (z.B. Säure-Base-Eigenschaften, Redoxeigenschaften u.a.). Auch sollte geklärt werden, ob die Linkereinheit bzw. jeweils eins der Pharmakophore plus Linker eigene pharmakodynamische Effekte besitzt, oder ob sie auch die Pharmakokinetik der einzelnen Pharmakophore bzw. der Gesamtmoleküle z.B. durch bevorzugte Anreicherung in bestimmten Geweben beeinflusst. Wenn letzteres zutreffend ist, empfiehlt es sich die charakteristischen Eigenschaften der Gewebe zu klären, ob sie sich z.B. durch eine hohe Proliferation mit erhöhter DNA- und Proteinsynthese auszeichnen, und diese als Hinweise für wirkmechanistische Betrachtungen zu nutzen. Diese weiteren Untersuchungen können sehr vielversprechend für die Optimierung der aktivsten Vertreter sein.

Erste Untersuchungen zur zellulären Anreicherung von Primaquin-Derivaten wurde von der Arbeitsgruppe A.-K. Müller in Heidelberg durchgeführt und zeigten in fluoreszenzmikroskopischen Aufnahmen die Anreicherung einer mittels Dansylfunktionalisierung fluoreszenzgelabelten Verbindung **110** in Golgivesikeln. Inwieweit dies durch funktionelle Mechanismen oder durch die Lipophilie der Verbindung begründet ist, ist bislang ungeklärt und sollte unbedingt weiterverfolgt werden, auch unter Nutzung anderer Markierungsreagenzien.

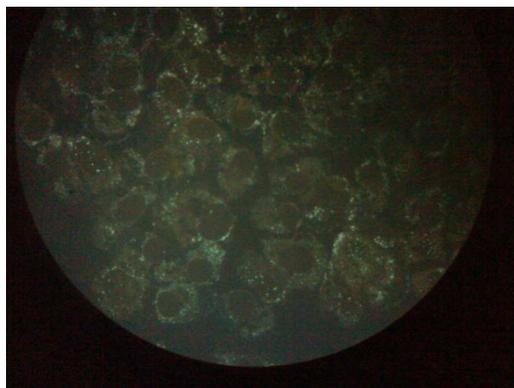


Abb. 15. Anreicherung der dansylierten Verbindung **110** rund um die Golgi-Vesikel.^[263]

Physiologische Unterschiede der Stadien könnten für eine erste gezielte Suche nach einem oder mehreren Wirkmechanismen herangezogen werden. Als ein möglicher Hinweis – der Wirkmechanismus von Primaquin (4) ist noch unbekannt – wird die Interaktion von Primaquin (4) mit Ubichinon als Elektronenträger in der Atmungskette und so in der ATP-Generierung beschrieben.^[130,285]

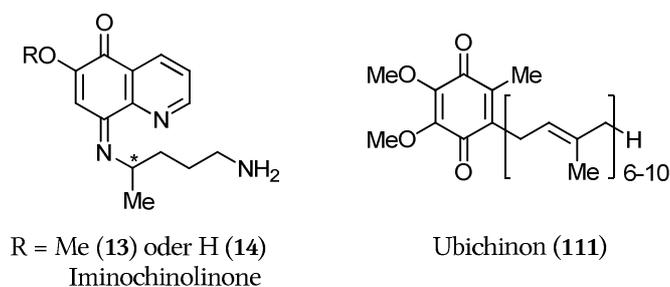
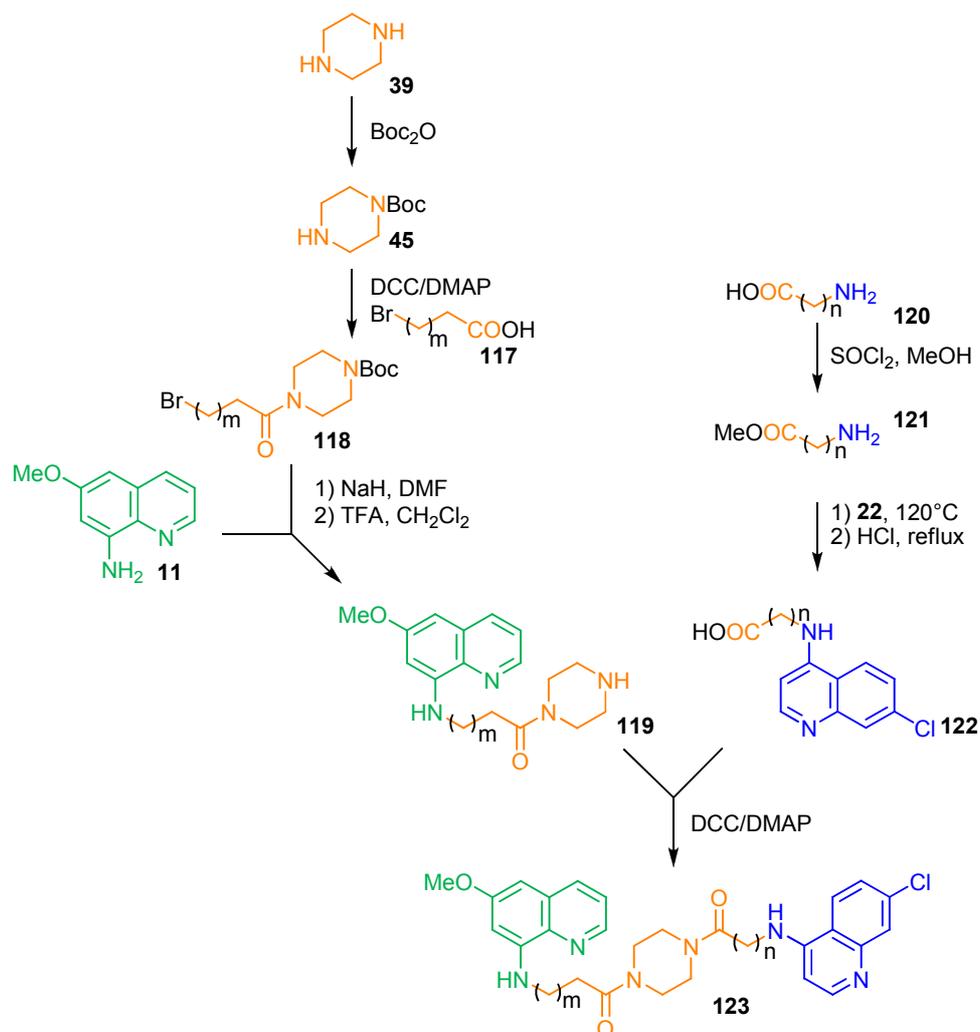


Abb. 16. Möglicherweise mit der Atmungskette interagierende Primaquin-Metabolite (13, 14) und ihr struktureller Vergleich mit Ubichinon.^[286]

2.8.3 Synthetischer Ausblick

Die Syntheseroute der Piperazin-verknüpften Hybridverbindungen (29-34) kann variiert werden. Bislang waren Regioisomere der Zwischenstufen und die lösungsmittelfreien Bedingungen des letzten Syntheseschritts zur Verknüpfung mit 4,7-Dichlorchinolin (22) für die geringen Ausbeuten verantwortlich. Möglich erscheint es sowohl den Primaquin- (11) als auch den Chloroquin-Baustein (22) zunächst mit ihrer jeweiligen (längen-)variablen Seitenkette zu verknüpfen, und erst am Ende der Syntheseroute beide Bausteine über den Piperazin-Linker zu verbinden. Damit wird die aromatische nukleophile Substitutionsreaktion relativ früh im Syntheseweg durchgeführt und durch die preisgünstigen Reagenzien der Vorstufen auch in größeren Mengen möglich, die sich positiv auf die Ausbeuten auswirken können (siehe Schema 38).



Schema 38. Mögliche neue Syntheseroute für die variablen Piperazin-verlinkten Hybridmoleküle (123).

Wie in der bereits beschriebenen Syntheseroute (siehe Schema 10) soll das Piperazin mono-BOC-geschützt (45) und darauf folgend mit einem käuflichen bromierten Säurederivat 117 zu 118 umgesetzt werden. Im nächsten Schritt erfolgt die Einführung des Primaquin-Bausteins 11 wie bisher mit NaH in DMF und die Boc-Entschützung zu 119 direkt als Eintopfsynthese ohne vorherige Aufarbeitung, entweder in DMF, oder nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum, in CH_2Cl_2 (siehe Schema 38). Zum Aufbau des Chloroquin-Bausteins soll ein käufliches Aminosäure-Derivat 120 mit SOCl_2 und Methanol in einen Amino-Methylester 121 überführt werden.^[287] Lösungsmittelfrei soll dieser in einer nukleophilen aromatischen Substitutionsreaktion mit 4,7-Dichlorchinolin (22) bei 120 °C umgesetzt werden, und nach vollständiger Umsetzung mit HCl zu 122 demethyliert^[288] werden. Das so erhaltene Chloroquin-Säurederivat 122 soll im letzten Syntheseschritt mit der sekundären Amino-

funktion des Piperazin-Primaquin-Bausteins **119** mittels *in-situ*-Aktivierung *via* DCC/DMAP zum Hybridmolekül **123** umgesetzt werden.

Interessant erscheint auch die Untersuchung von bioisosteren Derivaten des Primaquins, um den Einfluss auf Wirkung und Toxizität zu untersuchen. Abb. 17 zeigt ein mögliches Schwefel-Bioisoster (rechts), dessen Methoxy-Substitutionsposition der *ortho*-Position (links) am eigentlich Primaquin-Molekül (**4**) entspricht. Sheehan synthetisierte 1952 recht ähnliche inaktive und nicht-toxische Analoga, in denen die oxidationsempfindlichen Positionen 5 und 6 durch ein Schwefelatom ersetzt wurde.^[289] Solche Verbindungen und deren Metabolitenprofil könnten zur Klärung der Primaquin-Wirkung beitragen.

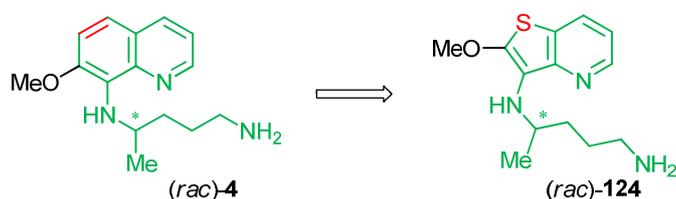


Abb. 17. Bioisosteres Derivat (rechts) von Primaquin (**4**, links) für Bioaktivitätstests, und vielleicht ein möglicher neuer Kupplungspartner für Hybridmoleküle.

2.9 Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Bioaktivitäts-Untersuchungen

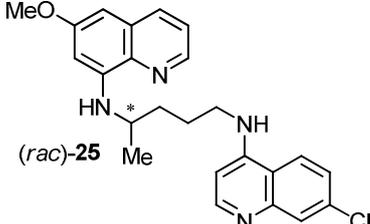
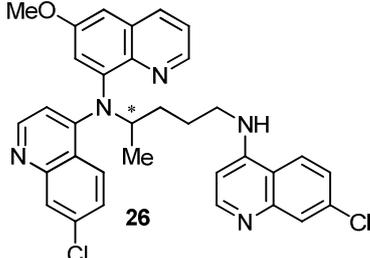
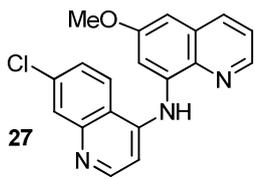
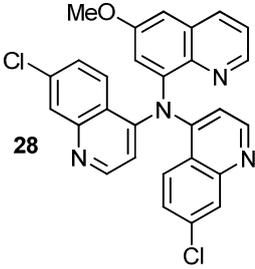
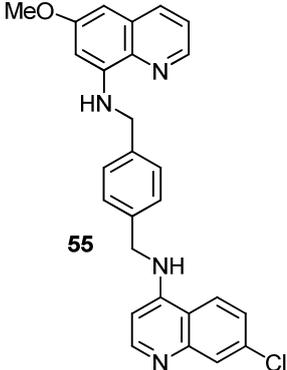
Verbindung	3D7	Dd2	K1	Gametozytämie
 <p>(rac)-25</p>	0.640	0.576	0.090	1.55
 <p>26</p>	0.024	0.039	0.014	2.77 (56 %)
 <p>27</p>	1.689	1.701	2.360	2.10 (41 %)
 <p>28</p>	1.066	3.858	1.780	2.70 (54 %)
 <p>55</p>	0.088	0.074	0.070	3.10 (61 %)

Tabelle 10. *In-vitro*-Aktivitäten gegen Blutstadien der *P. falciparum*-Stämme 3D7, Dd2, K1 sowie die Gametozytämie-Ergebnisse von *P. falciparum*.

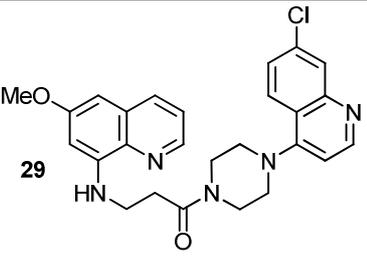
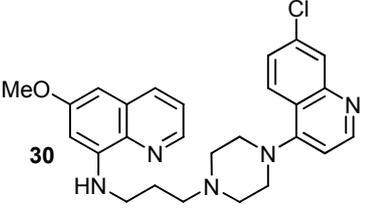
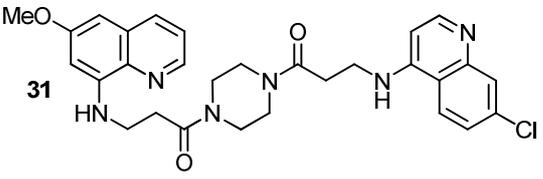
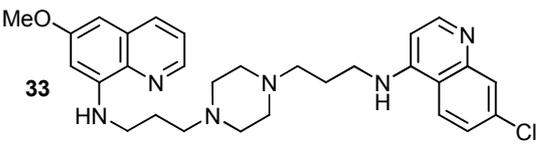
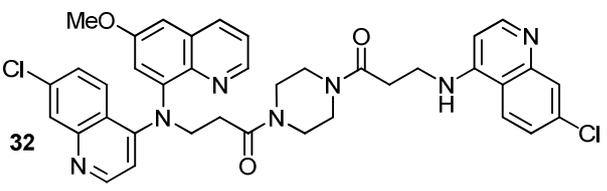
Verbindung	3D7	Dd2	K1	Gametozytämie
 29	5.548	3.297	2.540	2.70 (55 %)
 30	4.984	3.350	0.320	2.10 (34 %)
 31	0.088	0.119	0.140	2.93 (58 %)
 33	0.103	0.056	0.015	2.90 (57 %)
 32	0.064	0.044	0.016	3.03 (60 %)

Tabelle 11. *In-vitro*-Aktivitäten gegen Blutstadien der *P. falciparum*-Stämme 3D7, Dd2, K1 sowie die Gametozytämie-Ergebnisse von *P. falciparum*.

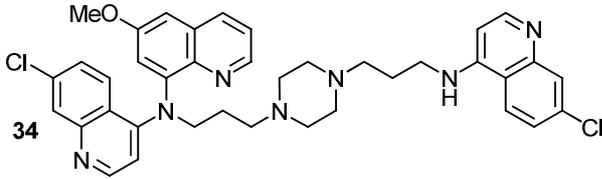
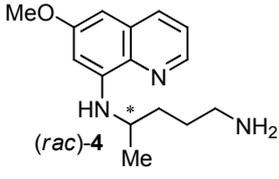
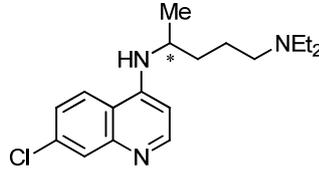
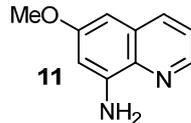
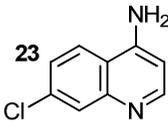
Verbindung	3D7	Dd2	K1	Gametozytämie
 <p>34</p>	0.059	0.101	0.013	2.73 (53 %)
 <p>(rac)-4</p> <p>Primaquin</p>	3.112	1.155	0.627	1.60 (31 %)
 <p>(rac)-18</p> <p>Chloroquin</p>	0.020	0.261	0.209	4.53 (89 %)
 <p>11</p> <p>Primaquin-Komponente</p>	50-10	50-10	> 5	-
 <p>23</p> <p>Chloroquin-Komponente</p>	4.040	2.698	0.698	-

Tabelle 12. *In-vitro*-Aktivitäten gegen Blutstadien der *P. falciparum*-Stämme 3D7, Dd2, K1 sowie die Gametozytämie-Ergebnisse von *P. falciparum*.

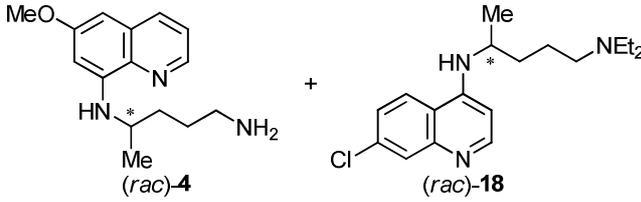
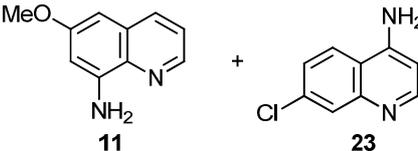
Verbindung	3D7	Dd2	K1	Gametozytämie
 <p>(rac)-4 + (rac)-18</p> <p>Primaquin plus Chloroquin</p>	0.026	0.189	0.169	-
 <p>11 + 23</p>	4.924	2.411	0.681	-
DMSO (Negativ-Kontrolle)	-	-	-	5.17 (100 %)

Tabelle 13. *In-vitro*-Aktivitäten gegen Blutstadien der *P. falciparum*-Stämme 3D7, Dd2, K1 sowie die Gametozytämie-Ergebnisse von *P. falciparum*.

3 Hybridmoleküle aus Naphthylisochinolin-Alkaloiden und Primaquin

3.1 Naturstoff-Hybride aus *N,C*-gekoppelten Ancisheynin-Strukturelementen mit Primaquin

3.1.1 Einführung

Die sehr guten Ergebnisse der konzeptionellen Hybridmoleküle aus Primaquin (**4**) und Chloroquin (**18**) zur Vereinigung der stadienspezifischen Wirksamkeiten ermutigten zur Erweiterung dieses Konzepts auch auf Naturstoffe aus der Arbeitsgruppe G. Bringmann.

Das 2003 von Yang *et al.* erstmalig aus der Liane *Ancistrocladus heyneanus* isolierte axialchirale Ancisheynin war der erste Vertreter der *N*-2,*C*-8 verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloide^[301] und wurde 2006 von G. Bringmann *et al.* zum ersten Mal total-synthetisch dargestellt.^[290] Strukturell vereinfachte Analoga dieses *N,C*-gekoppelten Naphthylisochinolin-Alkaloids besitzen bemerkenswerte biologische Eigenschaften, darunter sehr gute Bioaktivitäten gegen *Leishmanien* der Spezies *L. major*,^[291-293] weitere Vertreter der großen Wirkstoffklasse der Naphthylisochinolin-Alkaloide aber auch exzellente Wirksamkeiten gegen *P. falciparum* und *P. berghei*,^[294-296] gegen *Trypanosoma brucei*^[297] und gegen *L. donovani*.^[298-300]

3.1.2 Retrosynthetische Betrachtung und Synthese von 126

Als erstes Naturstoff-Hybrid-Derivat sollte nun in Kooperation mit C. Albert aus der Arbeitsgruppe G. Bringmann die Verbindung **126** hergestellt werden. Substanz **126** enthält wie in früheren Beispielen die vollständige Struktur des Primaquins (**4**), als Linker einen 4-Ethylbenzen-Baustein und den Isochinolin-Bestandteil der *N,C*-gekoppelten Naphthylisochinolin-Alkaloide (siehe Abb. 18).

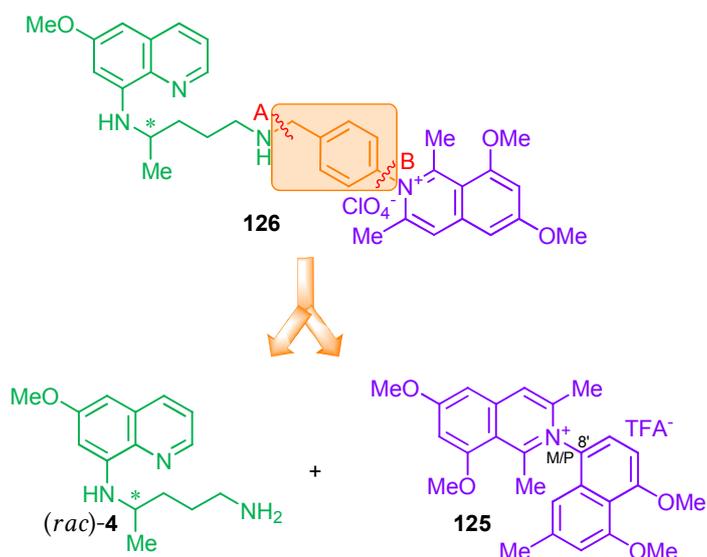
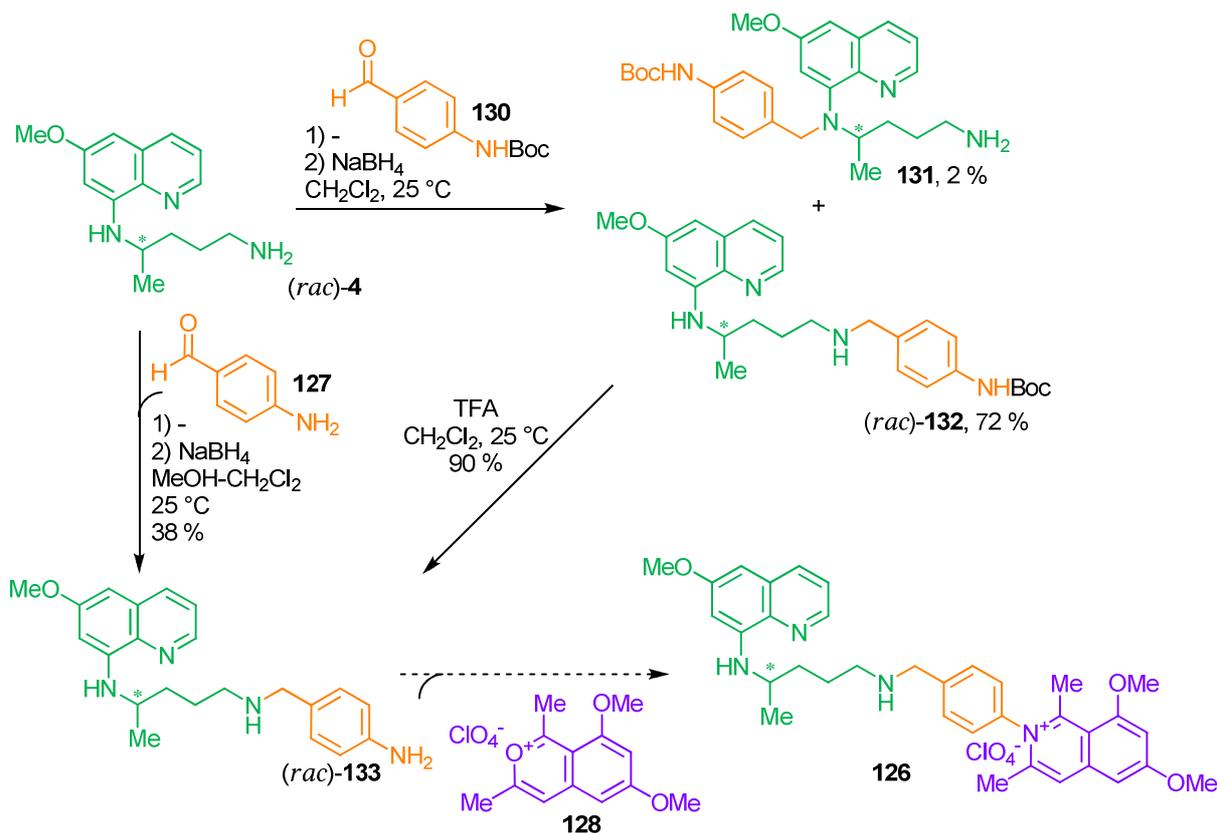


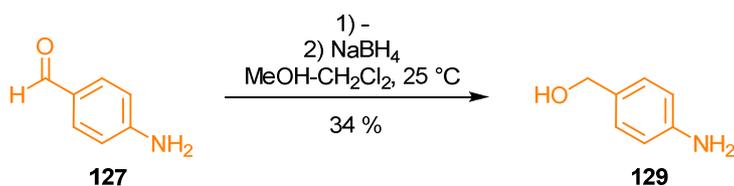
Abb. 18. Retrosynthetische Analyse für die Synthese des ersten Hybrids **126** aus Primaquin (**4**) und Ancisheyenin (**125**),^[301] einem *N,C*-gekoppelten Naphthylisoquinolin-Alkaloid.

Ausgehend von Primaquin (**4**) in seiner vollständigen Struktur sind zwei Schnittstellen notwendig. Die erste Verknüpfung (A) wird über eine reduktive Aminierung des Primaquin (**4**) mit einem 4-Aminobenzaldehyd-Baustein (**127/130**) durchgeführt, die zweite Verbindung (B) über dessen Aminofunktion mit dem entsprechenden Benzopyrylium-Salz (**128**) (siehe Abb. 18, Schema 39).



Schema 39. Synthese des Primaquin-N,C-Naturstoff-Derivates 126.^[618]

Der erste Versuch zur reduktiven Verknüpfung von Primaquin (4) mit dem von C. Albert zur Verfügung gestellten 4-Aminobenzylaldehyd (127) gelang in nur sehr schlechten Ausbeuten (38 %) (siehe Schema 39). Aufgrund der dunklen Farbe und der schlechten Löslichkeit des Aldehyd-Startmaterials 127 wurde dessen Polymerisierung und hierdurch ein nicht in der Aminierung umsetzbares Polymer vermutet, was durch einen einfachen Versuch, den Aldehyd 127 mit einem großen Überschuss an NaBH₄-Reduktionsreagenz vollständig zum Alkohol 129 zu reduzieren, bestätigt wurde, da die Reduktion in sehr ähnlichen Ausbeuten (34 %) wie die Aminierung verlief (siehe Schema 40).



Schema 40. Reduktionstest als Hinweis auf eine mögliche Polymerisationsreaktion.

Um nun diese Polymerisierungsreaktionen zu vermeiden, führte C. Albert eine Boc-Schutzgruppe in das Edukt **130** ein (siehe Schema 39). Dieser Baustein **130** wurde nun mit Primaquin (**4**) in akzeptablen Ausbeuten (72 %) zu **132** reduktiv aminiert, Spuren des Primaquins (**4**) sowie das aufgrund mehrfach notwendiger säulenchromatographischer Aufreinigung in nur 2 % Ausbeute isolierte Regioisomer **131** senkten die höher erwartete Ausbeute. Nach der erfolgreich verlaufenen Aminierungsreaktion wurde mittels TFA die Boc-Schutzgruppe von **132** entfernt und das freie Amin **133** in 90 % Ausbeute erhalten. Dieser Baustein wurde C. Albert zur Verknüpfung mit dem Benzopyrylium-Salz **128** zur Verfügung gestellt.

3.2 Naturstoff-Hybride aus C,C-gekoppeltem Dioncophyllin-A und Primaquin

3.2.1 Einführung

Dioncophyllin A (**134**), ein C,C-gekoppeltes Naphthylisochinolin-Alkaloid, wurde 1976 von Bruneton *et al.* aus *Triphyophyllum peltatum* isoliert^[302] und von G. Bringmann *et al.* 1990 zum ersten Mal totalsynthetisch dargestellt.^[303] Weitere Analoga der C,C-gekoppelten Naphthylisochinolin-Alkaloide besitzen u.a. sehr gute antiplasmodiale Aktivitäten gegen *P. falciparum* und *P. berghei in vitro*,^[294,304] auch gegen Leberstadien,^[305] und *in vivo*.^[296]

3.2.2 Retrosynthetische Betrachtung und Synthese der Naturstoff-Hybride aus C,C-gekoppeltem Dioncophyllin A und Primaquin

Die genannten Eigenschaften machen die Wirkstoffklasse der C,C-gekoppelten Naphthylisochinolin-Alkaloide besonders interessant für die Synthese von Dualmolekülen, und so sollten die biologischen Wirksamkeiten der C,C-gekoppelten Naphthylisochinolin-Alkaloide in Form von Dioncophyllin A (**134**) mit Primaquin (**4**) in einem Hybridmolekül vereint werden. Im Gegensatz zum Beispiel des N,C-gekoppelten Hybrids **126** (siehe Kapitel 3.1) sollte der Naturstoff im Dualmolekül **135** vollständig eingebunden werden. Unabhängig von der Linkerschaffenheit ergaben sich hierfür die zwei Schnittstellen A und B (siehe Abb. 19).

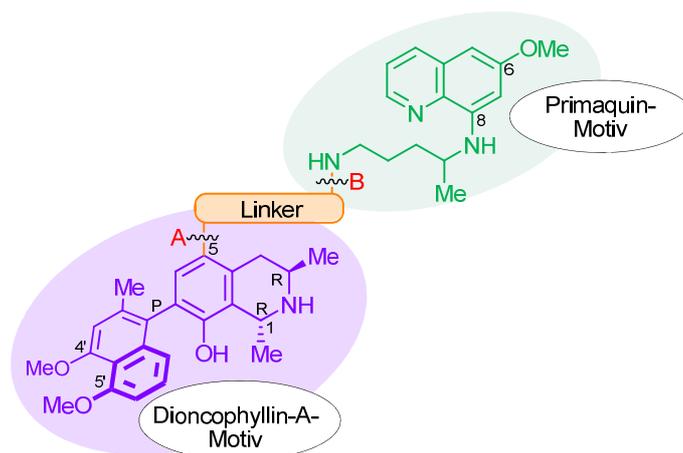
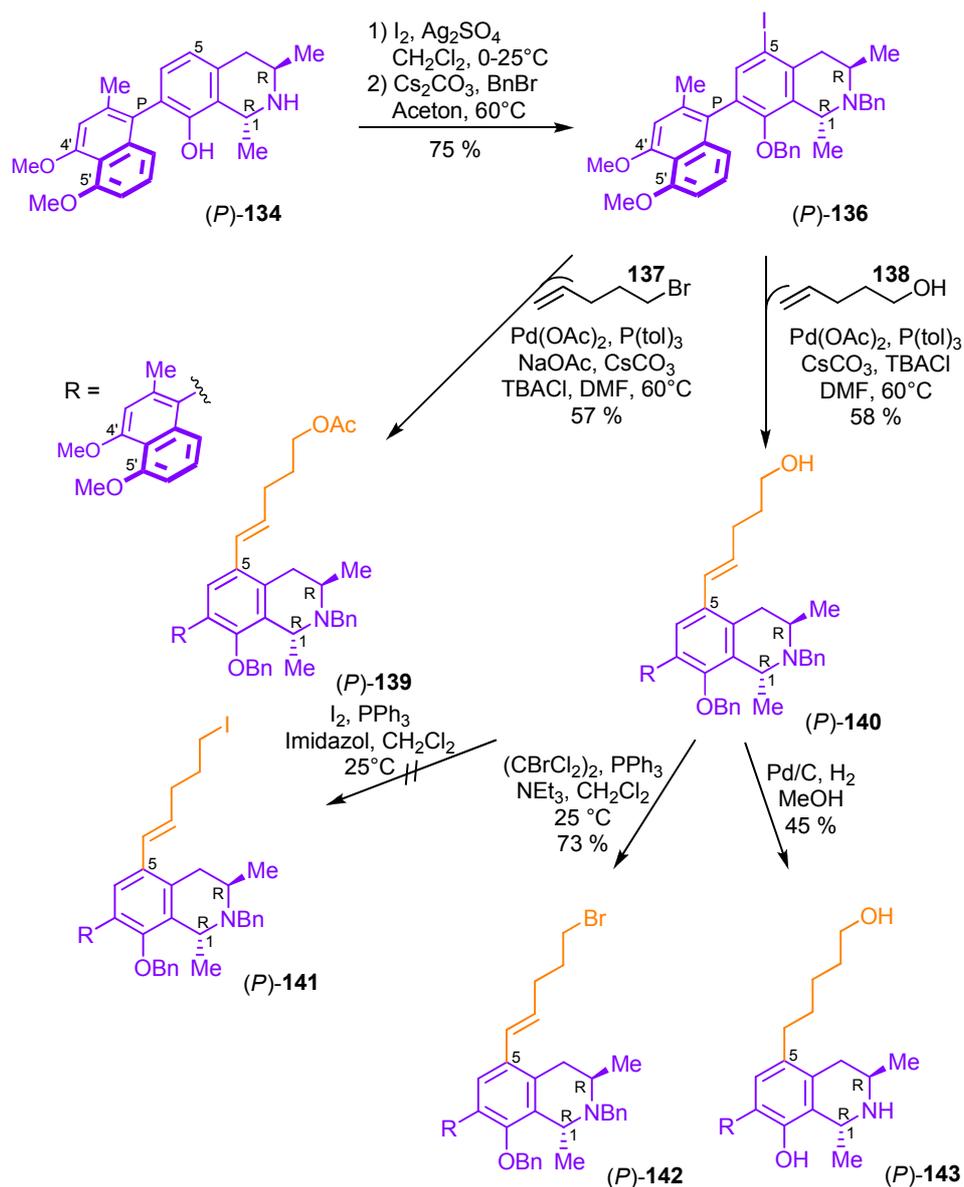


Abb. 19. Retrosynthetischer Aufbau des Dualmoleküls 135, bestehend aus den vollständigen Strukturen von Primaquin (4) und Dioncophyllin A (134).

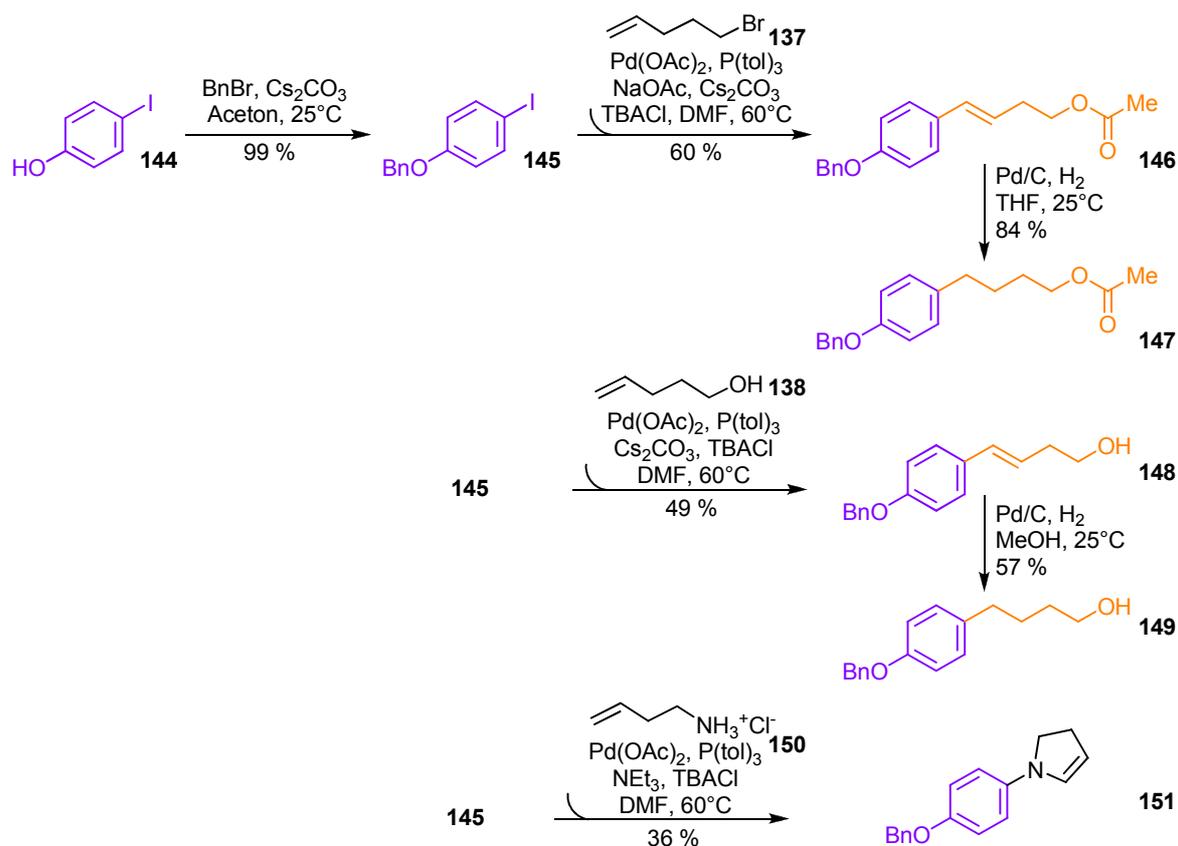
Via Route A sollte zunächst ein terminal-substituierbarer Linker eingeführt werden, der anschließend über Route B die nukleophile Substitutionsreaktion mit der terminalen, primären Aminofunktion von Primaquin (4) ermöglicht (siehe Abb. 19). Zur Funktionalisierung des Naturstoffs wurde der für eine Heck-Reaktion kupplungsfähige Baustein 136 in zwei Schritten dargestellt (siehe Schema 41). Die Iodierung in 5-Position des Dioncophyllin A (134) erfolgte mit elementarem I_2 und Ag_2SO_4 , im Anschluss wurde ohne Aufreinigung des instabilen iodierten Zwischenproduktes die Benzylierung der reaktiven Amino- und Hydroxyfunktion des Naturstoffs mit Benzylbromid und Cs_2CO_3 als Base durchgeführt und lieferte die Ausgangsverbindung 136 für die Heck-Reaktion^[306] in 75 % Ausbeute über zwei Syntheseschritte (siehe Schema 41).



Schema 41. Darstellung des in 5-Position funktionalisierten Dioncophyllin-A-Derivates **136** und Einführung der Linkerbausteine **137** und **138** *via* Heck-Reaktion.

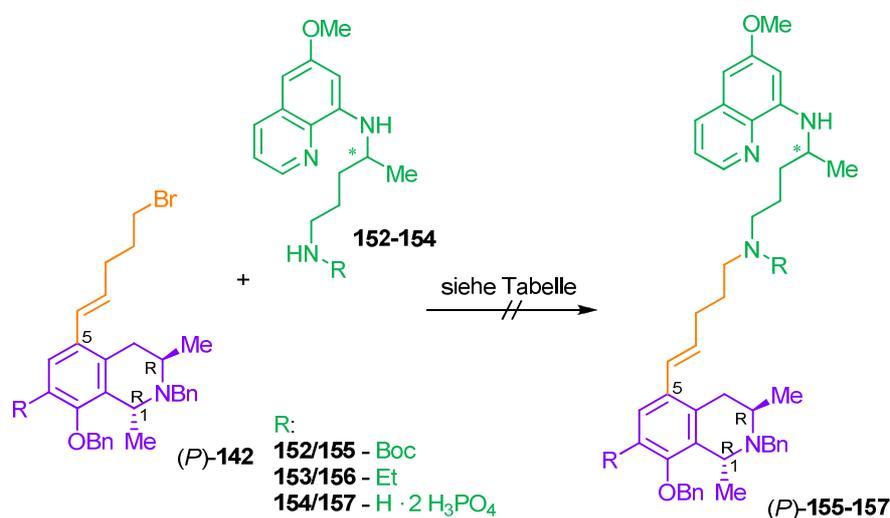
Die ersten Versuche zur Heck-Reaktion mittels Katalysator-System $Pd(OAc)_2/P(tol)_3$, TBACl und Cs_2CO_3 in DMF wurden am Modellsystem **145** durchgeführt, welches durch Benzylierung von 4-Iodphenol (**144**) in 99 % Ausbeute erhalten wurde (siehe Schema 42). 5-Brompent-4-en (**137**) wurde unter Heck-Bedingungen zunächst mit NaOAc als schwache, puffernde Base umgesetzt; dünnschichtchromatographisch wurde keine neue Verbindung detektiert und so Cs_2CO_3 als starke Base hinzugegeben. Die neu entstandene Substanz wurde nach Isolierung (60 %) als acetyliertes Derivat **146** identifiziert, d.h. der Einsatz einer bereits bromierten Verbindung, die die direkt anschließende Umsetzung mit Primaquin (**4**) erlaubt, ist unter diesen Reaktionsbedingungen nicht möglich. Die anschließende Hydrierung mittels H_2

und Pd/C in THF ergab das Regioisomer **147** in guten Ausbeuten (84 %), und zeigte, dass die Heck-Reaktion zuvor in sehr guten Anteilen das unverzweigte Produkt **146** ergeben haben muss. Mit Pent-4-en-1-ol (**138**) wurde die Route ohne NaOAc-Zugabe wiederholt und lieferte den Alkohol **148** in 50 % Ausbeute, dessen Hydrierung in Methanol das Regioisomer **149** in nur 57 % lieferte. Als weitere Verbindung wurde der verunreinigte debenzilylierte, hydrierte Alkohol erhalten, d.h. eine Aussage über den regioselektiven Verlauf der Heck-Reaktion kann nicht getroffen werden, wahrscheinlich ist jedoch, dass die Regioselektivität in ähnlichen Anteilen wie bei **146** verläuft. Der Versuch mit einem Amin-Hydrochlorid wie **150** direkt einen Aminolinker einzuführen lieferte die zyklisierte Verbindung **151** (36 % Ausbeute). Übergangsmetall-katalysierte Hydroaminierungsreaktionen mit Rhodium-Aminophosphin-Komplexen,^[307] Platin-Phosphin-Katalysatoren^[308] und auch Palladium-katalysiert,^[309,310] darunter ähnlich wie am Modellsystem angewendet ein Pd(PPh₃)₄/PPh₃-System,^[311] wurden beispielsweise in der Literatur beschrieben, jedoch ist unklar, in welcher Reihenfolge die Zyklisierung zum 2,3-Dihydro-1H-pyrrol und die Substitutionsreaktion zu **151** abläuft.



Schema 42. Modellreaktionen mit **145** für die zu untersuchende Einführung der Linker-Bausteine **137**, **138** und **150** *via* Heck-Reaktion.

Unter gleichen Bedingungen setzte man auch den Dioncophyllin-A-Baustein (**136**) mit 5-Brompent-4-en (**137**) zur acetylierten Verbindung **139** (57 %) und mit Pent-4-en-1-ol (**138**) zu **140** (58 %) um (siehe Schema 41). Hydrierung des Alkohols (**140**) mit H₂ und Pd/C in Methanol lieferte das reduzierte und debenzylierte **143** in 45 % Ausbeute. Auch Reaktionszeiten > 24 h ergaben (dünnschichtchromatographisch detektiert) keine vollständige Umsetzung des Eduktes **140**, Zersetzung wurde dabei kaum nachgewiesen. Der Hydroxy-Brom-Austausch mittels 1,2-Dibromotetrachlorethan lieferte die bromierte Verbindung **142** in 73 % Ausbeute, die zur Kupplung mit dem Primaquin-Baustein vorgesehen war. Zur Monoalkylierung wurde zunächst das Naturstoff-Derivat **142** mit dem Boc-geschützten Primaquin **152** und NaH in DMF umgesetzt, leider wurden dünnschichtchromatographisch keine neu entstandenen Substanzen nachgewiesen. Der folgende Versuch setzte das weniger stark sterisch gehinderte monoethylierte Primaquin-Derivat **153** mit Cs₂CO₃ in DMF um, aber auch hier fand keine Reaktion statt, so dass das sterisch anspruchslose Primaquin **154** (als Diphosphat-Salz, mit erhöhter Cs₂CO₃-Zugabe zur Deprotonierung) mit seiner freien terminalen Aminofunktion unter gleichen Reaktionsbedingungen, aber bei 25 °C und bei 60 °C, umgesetzt wurde. Bei allen Versuchen wurde kein Produkt erhalten, Erwärmen lieferte Zersetzungsprodukte des oxidationsempfindlichen Primaquin-Ringsystems.

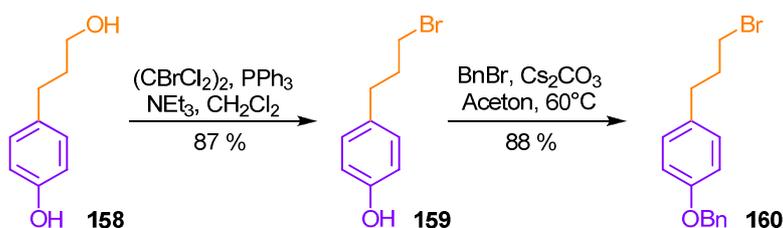


Schema 43. Versuche zur Verknüpfung des Naturstoff-Derivates **142** mit verschiedenen Primaquin-Bausteinen (**152-154**).

	Substrat	Base	Lösungsmittel	T [°C]	[%]
1	152	NaH	DMF	0-25	0 (155)
2	153	Cs ₂ CO ₃	DMF	25	0 (156)
3	154	Cs ₂ CO ₃	DMF	25	0 (157)
4	154	Cs ₂ CO ₃	DMF	60	Zersetzung

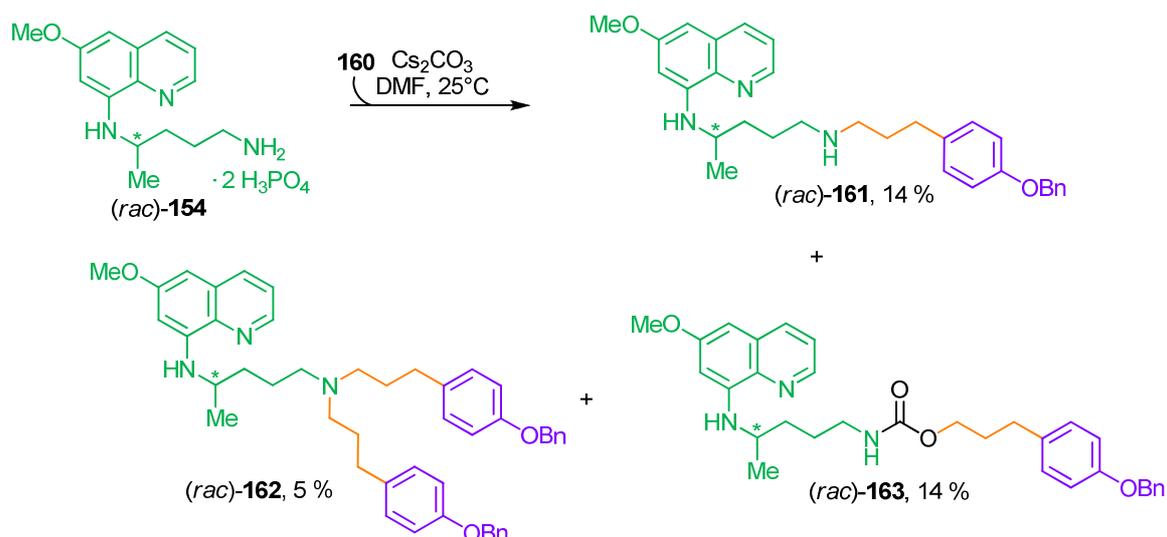
Tabelle 14. Ergebnisse der Versuche zur Verknüpfungsreaktion des Naturstoff-Derivates **142** mit verschiedenen Primaquin-Bausteinen (**152-154**).

Die Reaktionsbedingungen für die nukleophile Substitutionsreaktion wurden an einem Naturstoff-ähnlichen, aber vereinfachten Testsystem mit verkürzter Seitenkette angewendet. Der Alkohol **158** wurde in 87 % zu Verbindung **159** bromiert und anschließend deren phenolische Hydroxyfunktion mit einer Benzylgruppe zu **160** geschützt (88 % Ausbeute).



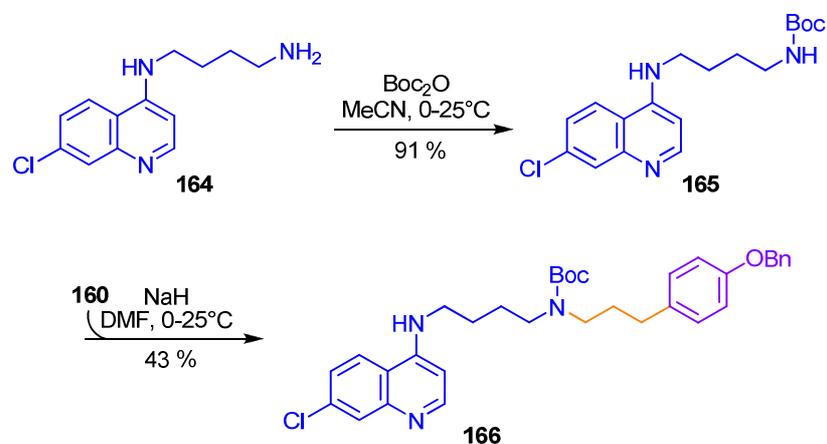
Schema 44. Darstellung des Naturstoff-ähnlichen, aber vereinfachten Testsystems **160**.

Dieses Testsystem **160** wurde mit Primaquin-Diphosphat (**154**) (im Verhältnis 1:1) und Cs₂CO₃ in DMF umgesetzt und lieferte (dünnschichtchromatographisch nachgewiesen) sehr viele Substitutionsprodukte, die durch wiederholte Säulenchromatographie aufgereinigt wurden. Man erhielt die mono- (**161**, 14 %), die disubstituierte Verbindung (**162**, 5 %) und interessanterweise auch das monosubstituierte Carbamat (**163**, 14 %), welches unerwarteterweise durch Reaktion mit dem CO₃²⁻-Anion aus der Reaktionsmischung entstanden ist.



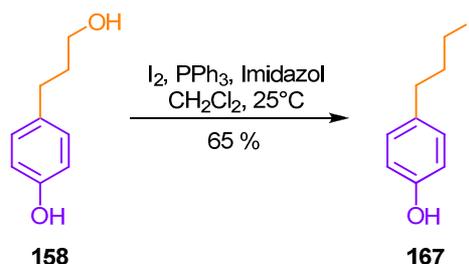
Schema 45. Testreaktion zur nukleophilen Substitutionsreaktion von **160** mit Primaquin-Diphosphat (**154**).

In der Testreaktion zur Monoalkylierung wurde ein Boc-geschütztes Substrat **165** wie im vorhergegangenen Versuch eingesetzt, das bereits früher unter ähnlichen Reaktionsbedingungen erfolgreich umgesetzt wurde. Verbindung **165** wurde aus **164** mit Boc_2O in sehr guten Ausbeuten (91 %) erhalten und lieferte mit dem Testsystem **160** (1:1) 43 % des Hauptprodukts **166**. Neben **166** wurden mittels Dünnschichtchromatographie restliches Edukt und auch weitere Reaktionsprodukte, vermutlich Regioisomere und mehrfach substituierte Verbindungen, nachgewiesen, die die Ausbeute von **166** verringerten. Da auch die entsprechende 6-Methoxy-8-aminochinolin-Substanz **152** in anderen Versuchen erfolgreich umgesetzt wurde, wurde vermutet, dass die Gründe für die nicht stattfindende Umsetzung des Naturstoff-Derivates **142** mit der Primaquin-Komponente **152** in den Eigenschaften des Dioncophyllin-A-Substrats **142** liegen.



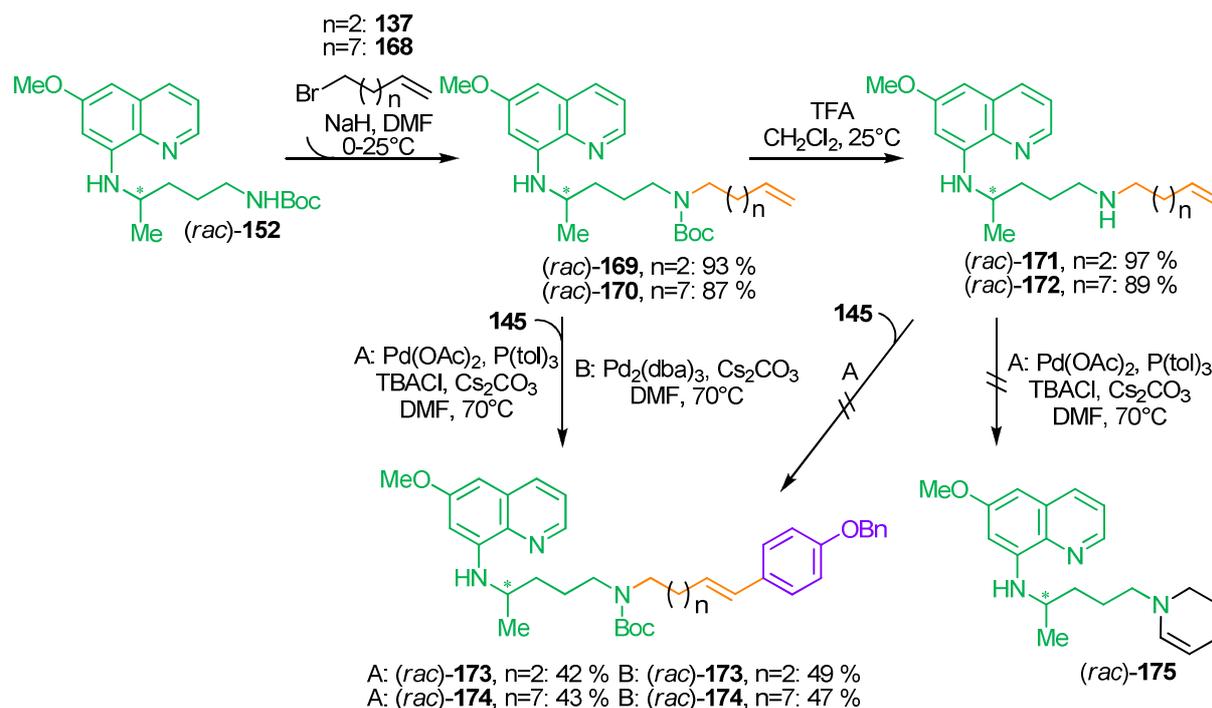
Schema 46. Testreaktion zur Substitution von **160** mit dem Boc-geschützten Derivat **165**.

Statt eines Bromatoms sollte nun Iod als stärkere Abgangsgruppe eingeführt werden, jedoch fand im Falle des Naturstoff-Derivates **140** keine Umsetzung statt (siehe Schema 41), wohingegen die Modellsubstanz **158** im ersten Versuch mit I₂, PPh₃ und Imidazol ohne weitere Optimierungsversuche bereits 65 % des gewünschten Produkts **167** lieferte (siehe Schema 47). Vermutet wird, dass der große Dioncophyllin-A-Baustein die Reaktion mit I₂ aus sterischen Gründen behindert.



Schema 47. Modellreaktion für den Hydroxy-Iod-Austausch zu **167**.

Man veränderte die Syntheseroute nun dahingehend, dass der Linker nicht in das Dioncophyllin-A-Substrat **136**, sondern nun in den Primaquin-Baustein **152** eingeführt werden sollte. Dies würde auch ermöglichen, den kostbaren Naturstoff ressourcenschonend erst zu einem späteren Zeitpunkt ins Dualmolekül einzuführen. Der Boc-geschützte Primaquin-Baustein **152** wurde mit zwei unterschiedlich langen Linkereinheiten (C₅ und C₁₀) versehen. Dadurch sollte untersucht werden, welchen Einfluss die Kettenlänge, die mit höher werdender Kohlenstoffanzahl den sterischen Einfluss des Naturstoffkörpers auf die folgenden Reaktionsschritte verringert, auf die Ausbeute nehmen kann, und auch welchen Einfluss die so erreichte höhere Flexibilität des Gesamtsystems auf die Bioaktivitäten besitzt. Mittels NaH-Deprotonierung in DMF wurde das Boc-geschützte Derivat **152** mit 5-Brompent-1-en (**137**) und 10-Bromdec-1-en (**168**) in 93 % (**169**) bzw. 87 % (**170**) Ausbeute umgesetzt (siehe Schema 48).



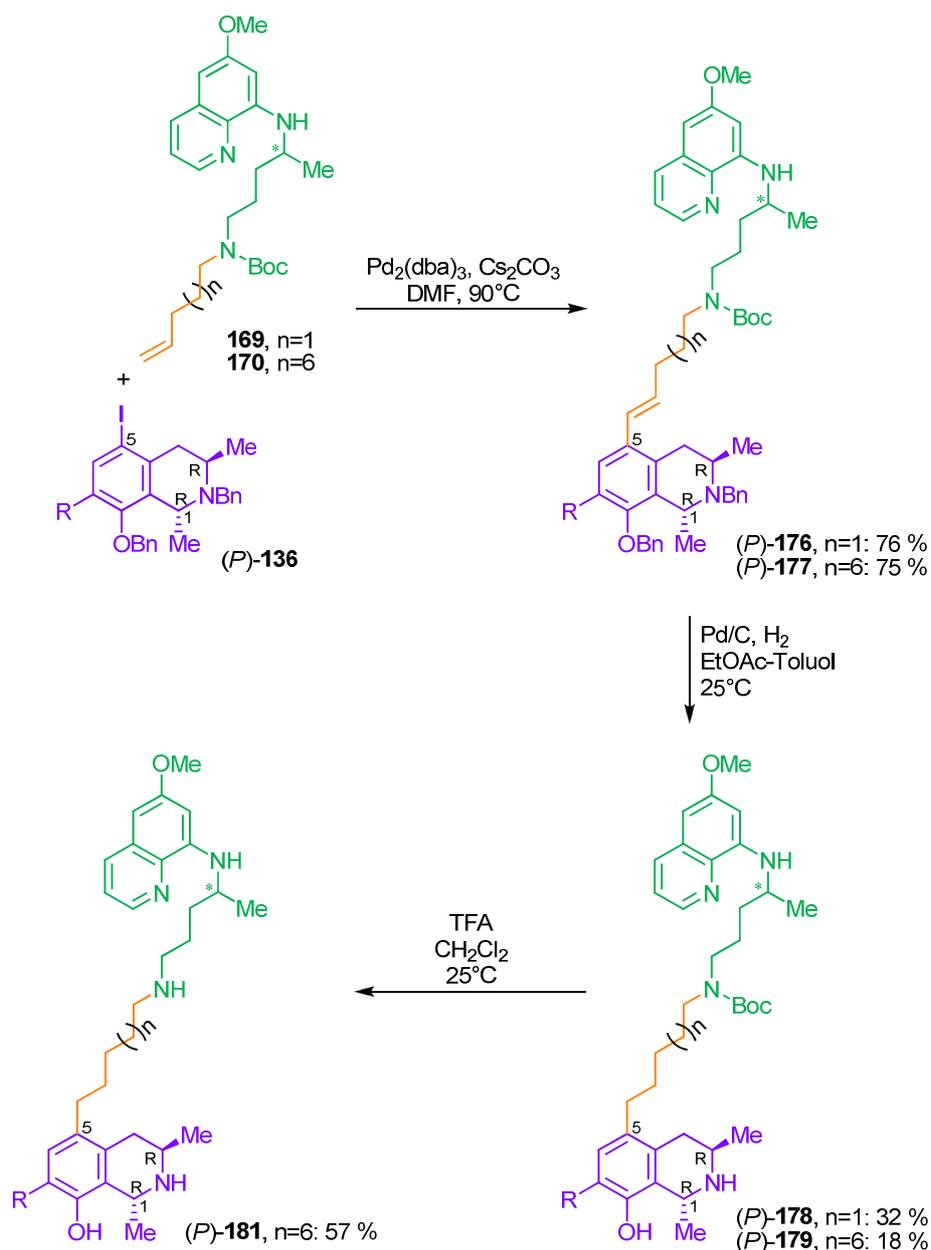
Schema 48. Darstellung der Primaquin-Linker-Substrate **169** und **170** und deren Verknüpfung mit Modellverbindung **145** via zwei Katalysatorsysteme zu den Kupplungsprodukten **173** und **174**.

In einer Testreaktion wurden die beiden Bausteine **169** und **170** mit dem Modell-Baustein **145** und $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{tol})_3$ als Katalysator-System in 42 % (**173**) bzw. 43 % Ausbeute (**174**) umgesetzt (siehe Schema 48). Ein Optimierungsversuch, der auch die Reaktionsdurchführung vereinfachen sollte, wurde mit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ als Katalysator unternommen, und man erzielte ähnliche Ausbeuten für **173** (49 %) und **174** (47 %) wie bereits mit dem vorherigen Katalysatorsystem. Der Einfluss der Boc-Schutzgruppe auf die Heck-Reaktion wurde ebenfalls untersucht, indem man die mit TFA entschützten Amine **171** (97 %) und **172** (89 %) mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{tol})_3$ umsetzte. Jedoch wurde dünnschichtchromatographisch in beiden Fällen keine Umsetzung nachgewiesen. Um eine wie in den ersten Testversuchen (siehe Schema 42) erhaltene Zyklisierungsreaktion durch Hydroaminierung zu untersuchen, setzte man unter gleichen Reaktionsbedingungen den Primaquin-Baustein **171** ohne die Arylhalogenid-Komponente **145** um, detektierte dünnschichtchromatographisch aber ausschließlich Edukt **171**, kein **175**.

Die Umsetzung von **169** und **170** mit dem iodierten Dioncophyllin-A-Körper **136** brachte in den ersten Versuchen mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{tol})_3$ nur geringe Umsetzungen. In parallel durchgeführten analytischen Ansätzen wurden die Äquivalente der Substrate **169** bzw. **170** und **136** und der Katalysatoren ($\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{tol})_3$ vs. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) variiert, und die Reaktion vergleichend mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Wurde die Primaquin-Komponente

169 bzw. **170** mit 1.5 Äquivalenten im Überschuss verwendet, beobachtete man in einigen Fällen ein schwarzes Präzipitat in der Reaktionsmischung, bei welchem es sich vermutlich um Palladium⁰ als Reduktionsprodukt handelt, und kaum Fortgang der Umsetzung zu Produkt **176** bzw. **177**. Die Durchführung mit zwei Äquivalenten des iodierten Dionocophyllin-A-Bausteins **136** mit einem Äquivalent der Boc-geschützten Verbindung **169** und **170** lieferte die Kupplungsprodukte **176** (76 %) und **177** (75 %) in guten Ausbeuten (siehe Schema 49). Die Auswertung der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren wurde durch das Auftreten von verschiedenen Rotameren, verursacht durch die Boc- und die beiden Benzylgruppen, erschwert und ohne Zuordnung der Protonen- und Kohlenstoffatomen im Experimentaltel bildlich dargestellt. Die Entschützung der Kupplungsprodukte sollte die analytische Auswertung vereinfachen, und weitere Derivate für Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zur Verfügung stellen. Es sollte versucht werden, beide Schutzgruppen von **176** in einer Reaktion zu entfernen, so wurde zunächst in einem analytischen Ansatz die Boc-Entschützung mit konz. Salzsäure in Methanol zu **182** durchgeführt, zeigte aber auch bei längerer Reaktionsdauer noch Edukt **176** an, welches bei der Durchführung mit TFA in CH₂Cl₂ bereits innerhalb von 30 min vollständig umgesetzt wurde. In den nächsten analytischen Reaktionsansätzen sollten beide Entschützungsschritte als Eintopfsynthese durchgeführt werden. Mit konz. Salzsäure und Pd/C in Methanol wurde das Edukt **176** zunächst kaum umgesetzt, nach einem großen Überschuss von Pd/C jedoch dann vollständig. Das nach Abfiltrieren des Feststoffs erhaltene Rohprodukt wurde mit MALDI massenspektrometrisch vermessen, zeigte aber, dass kein Produkt **180** und auch keine charakteristischen Nebenprodukte enthalten waren. Die Hydrierung mit HOAc in Methanol zeigte dünnschichtchromatographisch einen schwachen, langsameren Spot, der mit Ninhydrin angefärbt werden konnte, sowie drei weitere neue Substanzen an. Diese Verbindungen wurden vom analytischen Dünnschichtchromatogramm isoliert und mittels MALDI massenspektrometrisch untersucht. In keiner der Fraktionen war das gewünschte Produkt **180** enthalten, man wies stattdessen in allen Fraktionen gemischte Produkte wie z.B. die hydrierte Boc- und einfach Benzyl-entschützte Verbindung, die nur Boc-entschützte oder aber auch die hydrierte und debenzylierte, aber nicht Boc-entschützte Substanz nach. Als nächstes versetzte man eine größere Menge des Eduktes **176** (13 mg) mit Pd/C in EtOAc, beobachtete erst aber bei Zugabe eines großen Überschuss von Pd/C (> 100 %) einen ganz schwachen neuen Spot, entfernte daraufhin das Lösungsmittel, versetzte das Rohprodukt mit TFA in CH₂Cl₂. Die erhaltenen Spots wurden mittels präparativer Dünnschichtchromatographie aufgetrennt und mit MALDI massenspektrometrisch auf das Vorhandensein des gewünschten Produktes **180** untersucht, zeigte aber in keiner Fraktion Produkt an. In den folgenden Versuchen wurde der Fokus auf die Hydrierungsreaktion gelegt. Verschiedene Chargen von Pd/C wurden in Methanol getestet,

ergaben aber auch bei großen Mengen von Pd/C kein Produkt. Die Verwendung der verschiedenen Pd/C-Chargen, die alle nicht das gewünschte Produkt **178** lieferten, zeigten, dass der Katalysator als hemmender Grund zu vernachlässigen ist und stattdessen das Lösungsmittel variiert werden sollte. In einem Gemisch aus EtOAc/MeOH (2:1) wurde so auch bei einer Reaktionsdauer von mehr als 48 h 21 % (2.3 mg) des *N*-methylierten-Kupplungsproduktes **184** erhalten. Solche *N*-Methylierungen in Methanol werden bei sehr langsamer Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet, und veranlasste, die nächste Reaktion in reinem EtOAc durchzuführen, sie zeigte aber auch nur eine schwache Umsetzung. Die Polarität des Lösungsmittels wurde durch Verwendung von EtOAc und Toluol (2:1) weiter gesenkt, um die nun vermutete Adsorption des lipophilen Kupplungsproduktes **176** an den Pd/C-Partikeln durch verbesserte Löslichkeit zu reduzieren. Bei 10 % m/m Pd/C wurde schnell eine Umsetzung zu **178** beobachtet, die aber bei längerer Reaktionszeit nicht weiter fortschritt, allerdings durch Zugabe von weiterem Pd/C (bis 200 % m/m) wieder gesteigert werden konnte. Dies lässt neben der Adsorption an den Kohlenstoff des Hydrierungskatalysators auch seine Desaktivierung vermuten, entweder durch das Edukt **176** selbst oder aber durch das debenzylierte Produkt **178**. In reinem Toluol, in welchem das Edukt **176** sehr gut löslich war, zeigten sich mit 100 % m/m Pd/C nach mehr als 24 h nur Spuren des Produktes **178**, durch die Zugabe von EtOAc bis zu einem Verhältnis von 1:2 schritt die Reaktion jedoch wieder in kurzer Zeit fort. Zusammenfassend ist die Hydrierungsreaktion also sehr stark von den Eigenschaften des Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches abhängig und vermutlich ist auch die Desaktivierung des Pd/C-Katalysators nicht unproblematisch und nur durch eine große Menge von Pd/C kompensierbar. Mit den so eruierten Reaktionsbedingungen, EtOAc/Toluol 2:1 und ca. 100-200 % m/m Pd/C wurden die hydrierten und debenzylierten Produkte **178** (32 %, 2.6 mg) und **179** (18 %, 1.9 mg) erhalten. Die Boc-Gruppe von **179** wurde im letzten Syntheseschritt mit TFA in CH₂Cl₂ entfernt und lieferte das Endprodukt **181** in 57 % Ausbeute (3.4 mg). Die wägetechnischen Schwankungen der kleinen erhaltenen Mengen verfälschen die Aussagekraft einer prozentualen Ausbeute, so dass aus diesem Grund Angaben zu den Produkten in mg und in % aufgeführt wurden.



Schema 49. Verknüpfung der C₅- und C₁₀-verlinkten Primaquin-Bausteine **169** und **170** mit dem iodierten Dioncophyllin-A-Substrat **136** mittels Heck-Reaktion und Entfernung der Schutzgruppen zu **178/179** bzw. **180/181**.

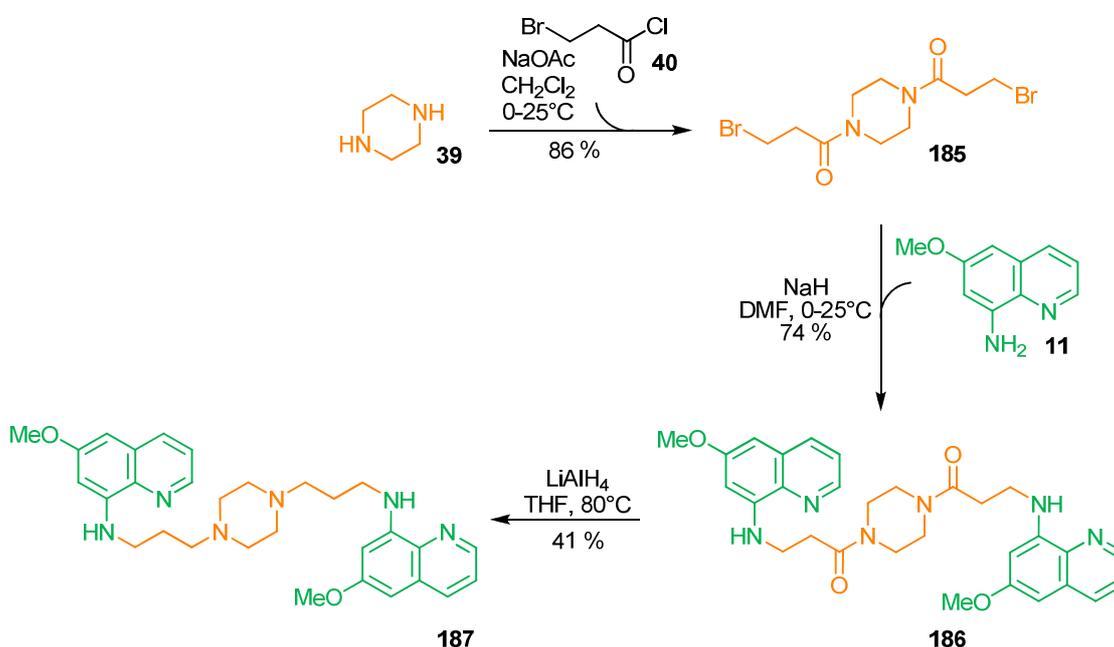
Für die Entschützung des C₅-Eduktes **178** stand nicht mehr ausreichend Material zur Verfügung. Die geringe erhaltene Menge bei dem sehr hohen Molekulargewicht von 775 g/mol und die Komplexität der Struktur (C₄₉H₆₆N₄O₄) von **181** ließ die Aufnahme von ¹H- und ¹³C-Spektren zur Charakterisierung (bisher) nicht zu, so dass im Experimentalteil auf diese Angaben verzichtet wurde. Die Ausbeuten werden sehr wahrscheinlich besser, wenn die Reaktion mit größeren Mengen der Startmaterialien durchgeführt wird. Durch die Auswahl eines anderen Adsorptionsmaterials des Hydrierkatalysators könnten die adsorptiven Effekte

weiter unterdrückt werden, z.B. durch Pd/Aluminiumoxid^[312,313] oder Pd/CaCO₃^[314,315] inwiefern sich die mögliche Vergiftung des Katalysators regulieren lässt, ist unklar, da sämtliche genutzte Übergangsmetalle durch die Strukturen komplexiert werden können.

4 Synthese von Primaquin-Dimeren und Derivaten

4.1 Synthese von Primaquin-Dimeren

Ähnlich den in Kapitel 2 beschriebenen Primaquin-Chloroquin-Hybriden, die über einen Piperazin-Linker verbunden wurden, stellte man über zwei bzw. drei Syntheseschritte Primaquin-Dimere dar, die sich in ihrer Basizität unterscheiden. Aus Piperazin (39) als Startmaterial wurde mittels Brompropionsäurechlorid (40) das Diamid **185** in 86 % Ausbeute gebildet und mit 6-Methoxy-8-aminochinolin (11) zum Dimer **186** umgesetzt (74 %, siehe Schema 50). Die Reduktion mit LiAlH_4 lieferte Dimer **187** in 41 % Ausbeute.



Schema 50. Darstellung der Primaquin-Dimere **186** und **187**.

Die Synthesen von linkerfreien, wiederum authentischen Primaquin-Dimeren orientierten sich strukturell an den *N*-alkylierten Beispielen Ethylprimaquin (**153**) und Pamaquin (Diethylprimaquin, **188**; siehe Abb. 20). Ethylprimaquin (**153**) ist gegen *P. cynomolgi* in Rhesusaffen ähnlich aktiv wie Primaquin (**4**) selbst, zeigte in Untersuchungen an Mäusen aber weniger toxische Effekte.^[316] Bei mit Malaria-infizierten Affen war Pamaquin (**24**) stärker aktiv als gegen die humane Form, dabei weniger aktiv als erhofft gegen die *P.-falciparum*-Malaria, und besaß toxische Effekte.^[317] Primaquin-Dimere wurden bislang nicht dargestellt, und interessant für Untersuchungen erscheint, ob sich die Aktivität mit der Anzahl der pharmakophoren Strukturelemente ändert und ob sich die höhere Lipophilie des Gesamtmoleküls auf die biologischen Eigenschaften auswirkt. Retrosynthetisch betrachtet ist

der Zugang zum Dimer **189** z.B. über eine nukleophile Substitutionsreaktion mit 1,2-Dibromethan möglich, wobei die Wahrscheinlichkeit für schwierig zu trennende Regioisomere und mehrfach alkylierte Reaktionsprodukte so hoch, ist dass diese Variante ausgeschlossen wurde.

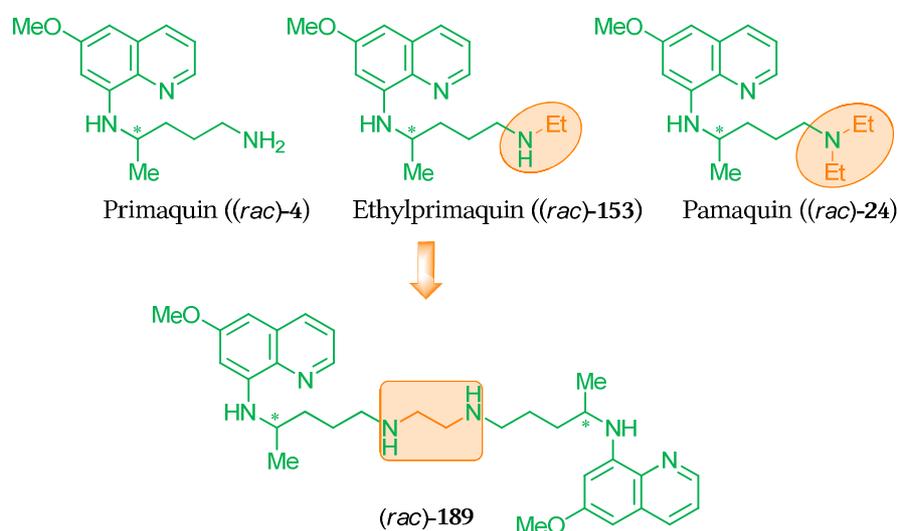
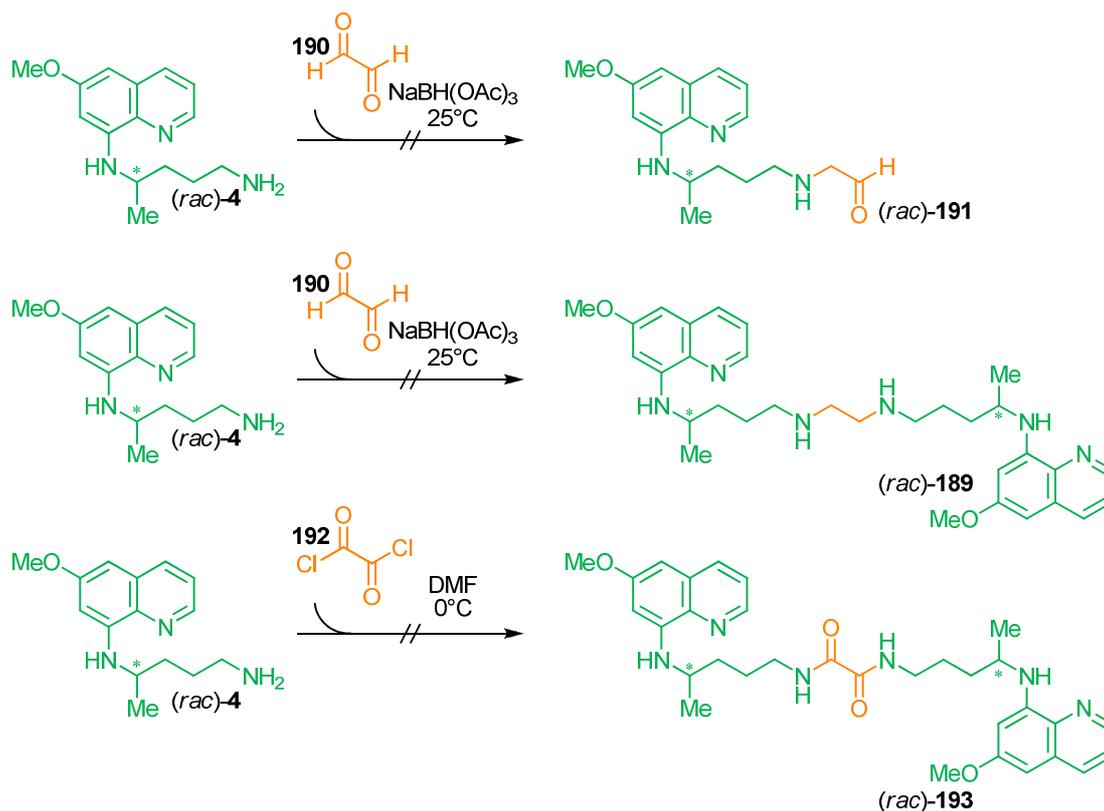


Abb. 20. Geplantes Primaquin-Dimer **189** und dessen aktive Vorläufer (**4**, **153**, **24**).

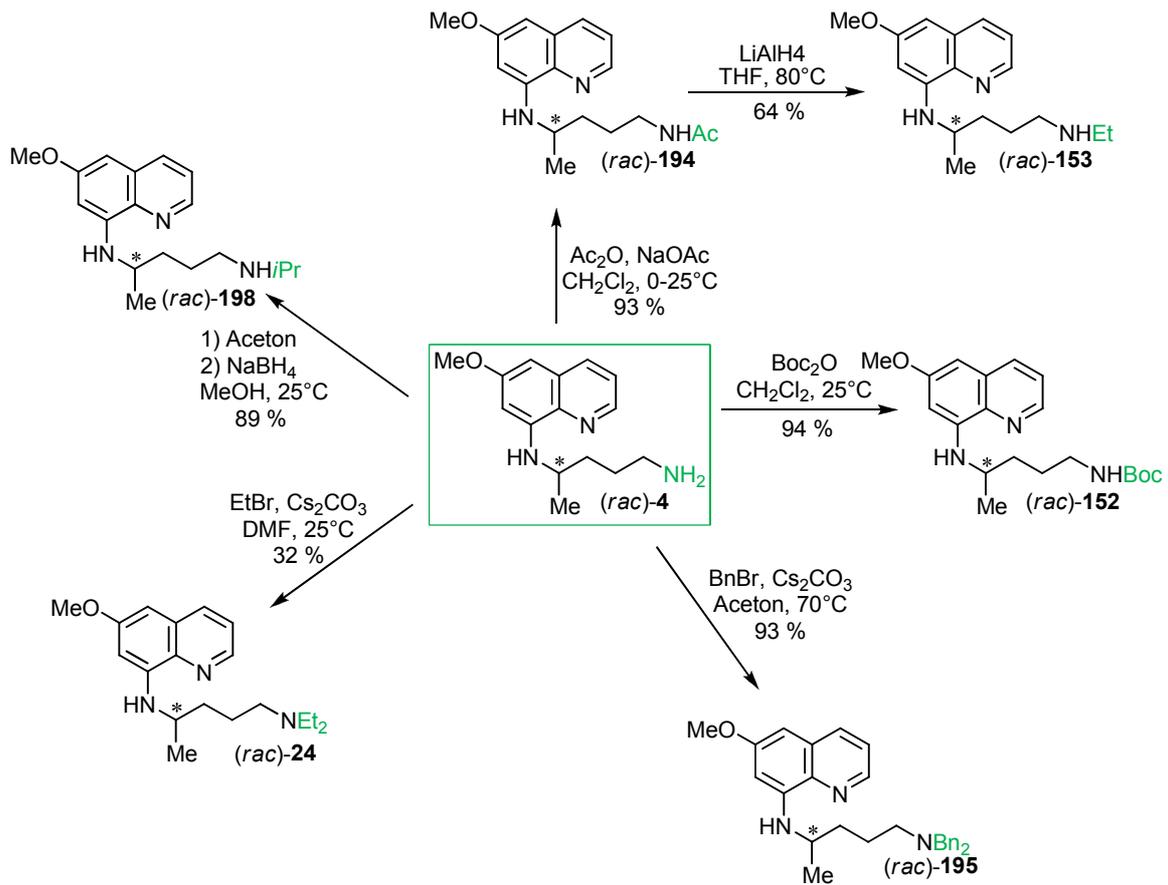
Die reduktive Aminierung eines Dialdehyds bietet die Möglichkeit zur Einfachalkylierung und zur gleichzeitigen Einführung beider Primaquin-Hälften. Mit Glyoxal (**190**, als $C_2H_4 \cdot Na_2O_8S_2 \cdot H_2O$), $NaBH(OAc)_3$ im Überschuss und Molekularsieb wurde zunächst in abs. Acetonitril, in abs. CH_2Cl_2 und in abs. 1,2-Dichlorethan und gesteuert über die Äquivalentverhältnisse versucht, den Aldehyd **191** darzustellen (siehe Schema 51), was jedoch misslang. Auch die Einführung beider Primaquin-Hälften zu Dimer **189** mit $NaBH(OAc)_3$ in Methanol und in 1,2-Dichlorethan, jeweils mit Zusatz von Molekularsieb, lieferte ebenfalls keine Umsetzung. Alvaro *et al.* synthetisierten mit Phenylethylamin und 40 % aq. Glyoxal entsprechende 1,4-Diaza-1,3-dien-Einheiten,^[318] die die Reaktivität des Glyoxals als Grund für das Misslingen der Reaktion ausschließen. Eine weitere Möglichkeit wäre es, ein stärkeres Reduktionsmittel wie $NaBH_4$ in einem zweistufigen Verfahren zu nutzen, und das Verfahren mit einem länger-kettigen Dialdehyd wie z.B. Glutaraldehyd zu testen. Mit Oxalylchlorid (**192**) wurde ein analytischer Versuch zur Synthese von **193** unternommen, der durch langsames Zutropfen von Oxalylchlorid in DMF bei $0^\circ C$ dünnschichtchromatographisch sehr viele Regioisomere und mehrfach alkylierte Produkte zeigte, so dass die Möglichkeit, über diese Amidbildung zu **193** und die anschließende Reduktion zu Dimer **189** zu gelangen, verworfen wurde.



Schema 51. Versuche zur Synthese der Primaquin-Dimere **189** und **193**.

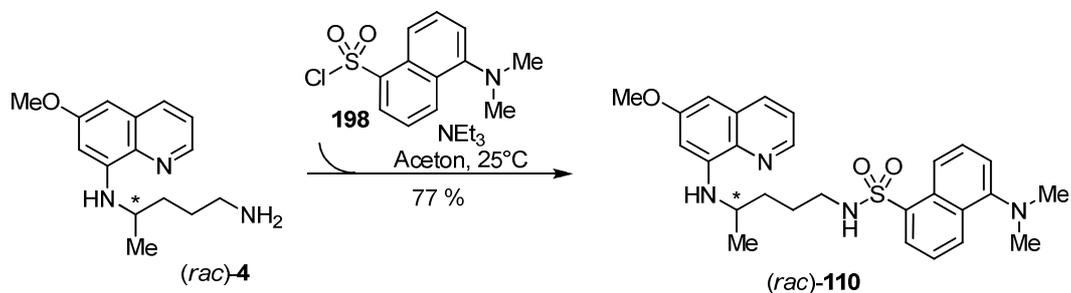
4.2 Synthese von Primaquin-Derivaten

Substituenten mit verschiedenen elektronischen und sterischen Eigenschaften wurden über die primäre Aminofunktion terminal in das Primaquin-Molekül (**4**) eingeführt (siehe Schema 52). Der Boc-geschützte Baustein **152** wurde aus **4** mit Boc₂O in abs. CH₂Cl₂ in sehr guten Ausbeuten (94 %) erhalten. Ähnlich gute Ausbeuten (93 %) erzielte die Dibenzilylierung zu **195** mit Benzylbromid (**76**) und Cs₂CO₃ in Aceton und auch die reduktive Aminierung mit Aceton und NaBH₄ zum isopropylierten Primaquin-Derivat **197** (89 %). Die Acetylierung mit Ac₂O lieferte in 93 % Ausbeute Substanz **194**, deren anschließende Reduktion das Ethylprimaquin (**153**) in mäßigen Ausbeuten von 64 % ergab. Das diethylierte Primaquin (**24**) wurde durch Umsetzung mit Ethylbromid, Cs₂CO₃ in abs. DMF in geringen Ausbeuten (32 %) erhalten.



Schema 52. Synthese von Primaquin-Derivaten mit verschiedenen terminalen Substituenten.

Für fluoreszenzmikroskopische Lokalisierungsuntersuchungen in Leberzellen wurde das fluoreszenzmarkierte Primaquin-Analogon **110** aus **4** mit Dansylchlorid (**198**)^[319] in 77% Ausbeute hergestellt (siehe Schema 53).



Schema 53. Darstellung des dansylierten Primaquin-Derivats **110** für fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen.

4.3 Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Bioaktivitätsuntersuchungen

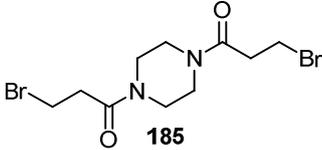
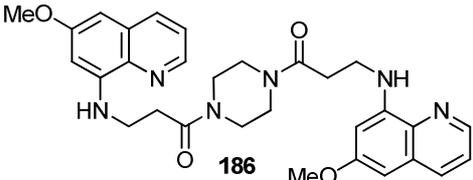
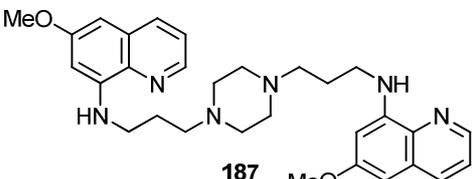
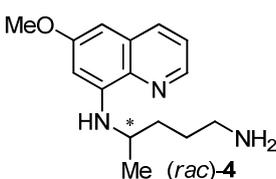
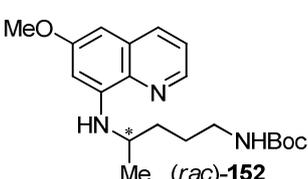
Verbindung	K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6	J774.1
 185	12.95	> 100	34.29	2.84	> 100
 186	2.69	> 100	54.13	74.00	84.3
 187	4.88	9.90	70.34	77.53	> 100
 Me (rac)-4	0.79	-	17.43	15.85	-
 Me (rac)-152	5.68	> 100 (45.8 %)	9.43	24.95	44.3

Tabelle 15. Bioaktivitäten (IC₅₀-Werte) gegen *P. falciparum* K1, *L. major* und *L. donovani* sowie Zytotoxizitätswerte gegen L6-Mauszellen und J774.1 Makrophagen.

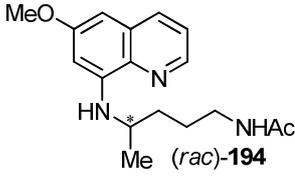
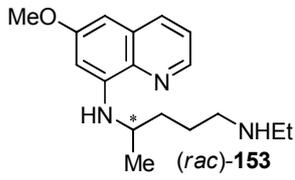
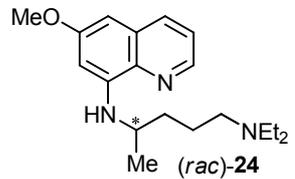
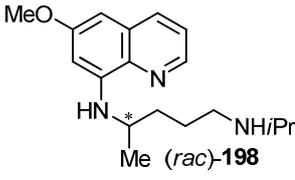
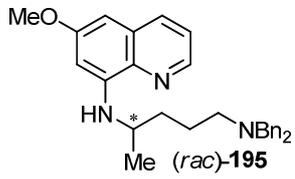
Verbindung	K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6	J774.1
 <chem>CC(CCN(C)C)C1=NC2=CC=C(C=C2C=C1)OC</chem> (rac)-194	3.72	> 100	1.18	37.36	> 100
 <chem>CC(CCN(C)CC)C1=NC2=CC=C(C=C2C=C1)OC</chem> (rac)-153	0.89	> 100	144.82	34.59	> 100
 <chem>CC(CCN(C)CC)C1=NC2=CC=C(C=C2C=C1)OC</chem> (rac)-24	0.78	> 100	9.19	21.08	> 100
 <chem>CC(CCN(C)CC)C1=NC2=CC=C(C=C2C=C1)OC</chem> (rac)-198	1.05	> 85	119.40	30.42	42.20
 <chem>CC(CCN(C)CC)C1=NC2=CC=C(C=C2C=C1)OC</chem> (rac)-195	1.90	> 100 (31.30 %)	11.81	99.46	> 100

Tabelle 16. Bioaktivitäten (IC₅₀-Werte) gegen *P. falciparum* K1, *L. major* und *L. donovani* sowie Zytotoxizitätswerte gegen L6-Mauszellen und J774.1 Makrophagen.

5 Neuartige antileishmanial aktive Wirkmoleküle

5.1 Leishmaniose

Etwa 20 Protozoenarten der Gattung *Leishmania* verursachen die Krankheitsbilder der viszeralen Leishmaniose, verschiedene Formen der kutanen Leishmaniose^[31] und seltener Manifestationen wie die mukokutane Form und die Post-Kala-Azar-Haut-Leishmaniose (PKDL)^[320] im Menschen. Auf den Menschen übertragen werden die Parasiten durch den Stich einer winzigen 2-3 mm langen (weiblichen) Sandmücke (Gattung *Phlebotomus*,^[321] in Südamerika *Lutzomyia*^[325]). Gegenwärtig bedroht die Leishmaniose 350 Millionen Menschen in 88 Ländern,^[322] und jährlich werden rund zwei Millionen Neuerkrankungen gezählt,^[323] darunter etwa 1000 in Europa.^[324] Der Schweregrad der Leishmaniose wird von dem Ausmaß der systemischen Beteiligung bestimmt.^[30] Unterteilt werden die Parasiten in Erreger der Leishmaniose der Alten Welt (Orientbeule; *L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopica*, *L. infantum*, *L. donovani*),^[323] Erreger der Neuen Welt (*Leishmania-mexicana*-Komplex, kutane Form; *L.-brasiliensis*-Komplex, mukokutane Form) und in Erreger der viszeralen Leishmaniose (*L. donovani*, *L. infantum*,^[323] Kala-Azar).^[325] Die Inkubationszeiten können interessanterweise wenige Tage bis mehrere Jahre betragen.^[325] Leishmanien haben einen dimorphen Lebenszyklus, in welchem sich die Promastigoten in den weiblichen Sandmücken zu infektiösen Formen entwickeln,^[326] die sich nach Transmission in den Menschen innerhalb der parasitophoren Vakuolen der Makrophagen zu Amastigoten vervielfachen^[327] und durch Zerstörung der Wirtszelle wieder freigesetzt werden, um weitere Zellen neu zu infizieren (siehe Abb. 21).^[328]

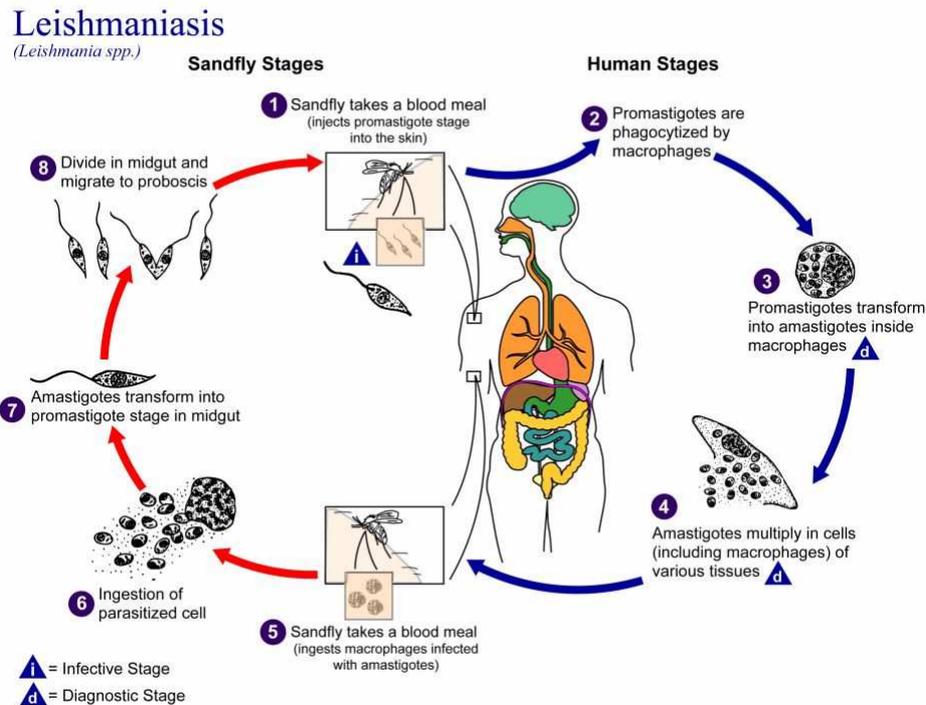


Abb. 21. Der leishmaniale Entwicklungszyklus.^[329]

Die kutane Leishmaniose der Alten Welt, verbreitet in Nord- und Ostafrika, Arabien, sowie Zentralasien, befällt ausschließlich die Haut mit einer Rötung und Schwellung an der Einstichstelle der Sandmücke, die sich zu einem schmerzlosen, flachen Ulkus mit erhabenem Randwall und teils krustig bedeckt entwickelt.^[325] Meist bleiben die Läsionen solitär, jedoch können sich die Ulzera auch diffus ausbreiten, und heilen nach mehreren Monaten unter Narbenbildung ab.^[325] Zur Leishmaniose der Neuen Welt, vorkommend in Mittel- und Südamerika, zählen die kutane und mukokutane Form.^[325] Die kutane Form umfasst Hautläsionen von kleinen trockenen Herden über Ulzera zu hornartigen Vegetationen, die mukokutane Form beginnt ebenfalls mit einem Ulcus, nach dessen Abheilung werden die Schleimhäute des Nasenrachenraums befallen, Perforation des Nasenseptums (Tapirnose) und Sekundärinfektionen sind u.a. möglich.^[325] Im Mittelmeerraum, im Nahen Osten, in China, Indien, Ostafrika, Zentral- und Südamerika ist die gefährlichste Form, die potentiell letal verlaufende viszerale Leishmaniose,^[330] verbreitet, die Lymphknoten, Milz, Leber und Knochenmark mit Symptomen wie Fieber, Anämie, Infektanfälligkeit, Blutungsneigung, Immunkomplex-Nephritiden und Darmulzerationen befällt.^[325] Da die Krankheit uncharakteristisch beginnt und so auch mit anderen Fiebererkrankungen^[331] oder auch mit der kutanen Form verwechselt werden kann, wird meist zu spät oder nicht behandelt.^[325] Die viszerale Leishmaniose tritt meist bei eingeschränkter Immunkompetenz auf,^[330] und z.B. als Ko-Infektion mit HIV verläuft

die Erkrankung fulminant und spricht weniger gut auf die verabreichten Therapeutika an.^[325] Generell werden die Manifestation und der Krankheitsverlauf der Leishmaniose von der *L.*-Spezies sowie von der Immunantwort bestimmt.^[332]

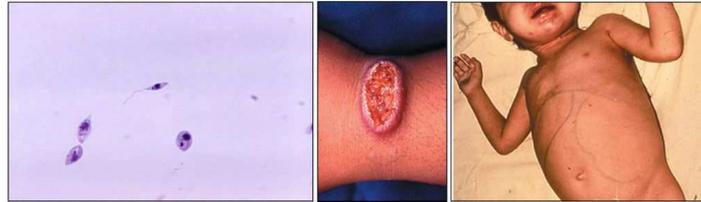


Abb. 22. Leishmanien-Promastigoten (links),^[333] kutane Leishmaniose der Neuen Welt (*L. braziliensis*, Mitte)^[330] und viszerale Leishmaniose (*L. infantum*, rechts).^[330]

5.2 Medikamentöse Behandlung

Die *Leishmanien*-Spezies unterscheiden sich sehr stark in ihrer Empfindlichkeit für die verschiedenen Arzneistoffe, so dass die Behandlung nach Möglichkeit speziesspezifisch erfolgen sollte.^[330] Prophylaktische Maßnahmen wie Vektorenbekämpfung, Schutz vor Mückenstichen durch entsprechende Kleidung, Moskitonetze und Repellentien^[325] sind gerade auch deswegen wichtig, weil bislang kein Impfstoff gegen Leishmaniose erhältlich ist,^[334,335] die verabreichten Medikamente toxisch und preisintensiv sind sowie die Entwicklung von resistenten Stämmen ein schwerwiegendes Problem für die medikamentöse Therapie darstellt.^[336] Auch sind prophylaktische Medikamente bislang nicht verfügbar.^[337] Die Behandlung der unkomplizierten kutanen Leishmaniose ist nicht unbedingt erforderlich, bei Therapie erfolgt die Anwendung der Medikamente lokal, die komplizierte kutane, mukokutane und viszerale Leishmaniose erfordern in jedem Fall eine systemische Therapie.^[325] Hierzu stehen verschiedene Arzneimittel zur Verfügung. Zur Therapie werden im Wesentlichen mehrere Behandlungszyklen^[325] von pentavalenten Antimonpräparaten, z.B. Stibogluconat (PentostamTM)^[338] und Megluminantimonat (Glucantime[®])^[31] angewendet (siehe Abb. 23). Die behandlungsfreien Intervalle zwischen den Zyklen sind aufgrund der häufigen und bedrohlichen Nebenwirkungen (Schock, Leberparenchymschädigung, kardiotoxische^[339] Antimon-Vergiftungserscheinungen wie z.B. Bradykardie und Herzarrhythmie^[340]) mit möglicher Irreversibilität notwendig.^[338] Der Wirkmechanismus ist unbekannt, vermutet wird jedoch die Reduktion der ATP- und GTP-Synthese, die zu einem Abfall der makromolekularen Synthese (parasitäre DNA, RNA-Proteine, Purinnukleosid-Triphosphate) beiträgt.^[31,340] Die möglicherweise verringerte Akkumulation der Arzneistoffe,^[341] die geringere Reduktion von Sb^V zum

aktiven Sb^{III} [342] oder aber die verstärkte Gen-Amplifikation [343] wurden als mögliche Resistenzmechanismen gegen pentavalente Verbindungen beschrieben.

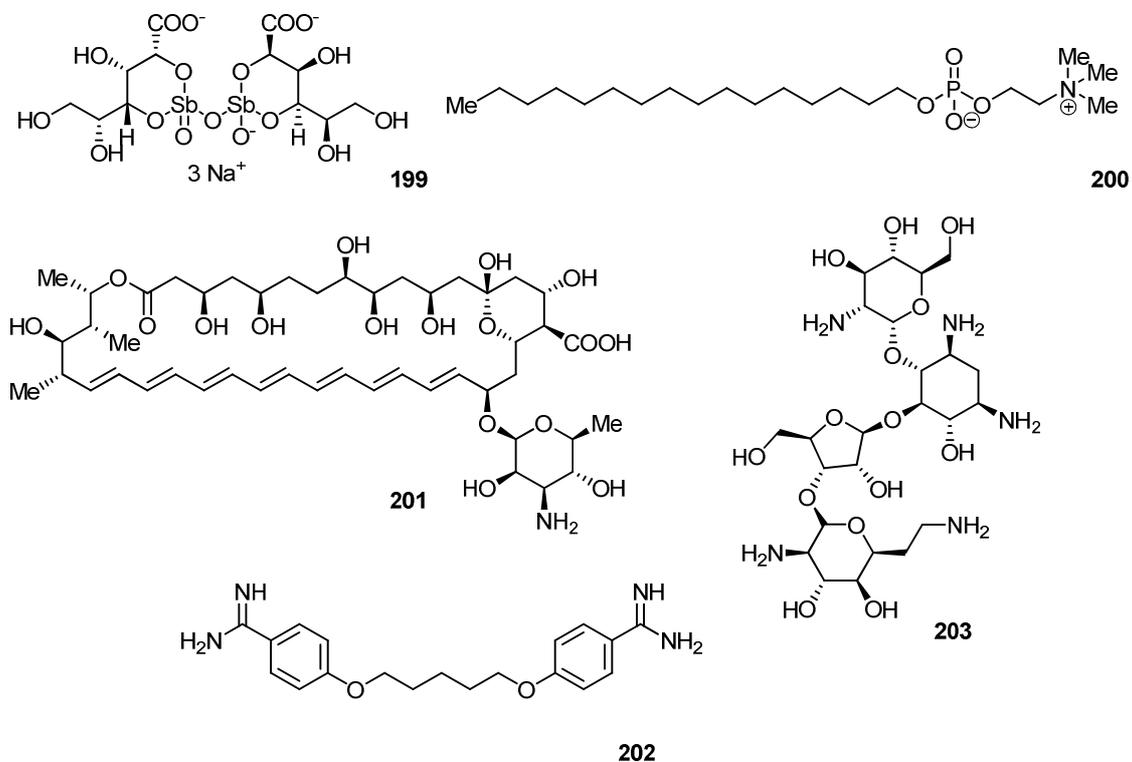


Abb. 23. Die strukturell sehr unterschiedlichen antileishmanialen Wirkstoffe Pentostam (199), Miltefosin (200), Amphotericin B (201), Pentamidin (202) und Paromomycin (203).

Für Pentamidin (202, Pentacarinat[®]) als Second-Line-Drug [344] wurden tödlich verlaufende Nebenwirkungen wie starker Blutdruckabfall, Hypoglykämie und Herzarrhythmien beschrieben, [345] Pentamidin wird bei Antimon-resistenten *Leishmanien*-Stämmen verwendet. [31] Als aromatisches Amidin interagiert es mit DNA, greift in den Folsäuremetabolismus ein und inhibiert die RNA sowie die Proteinsynthese. [345] Für Resistenzen gegen Pentamidin spielen ABC-Transporter eine wichtige Rolle. [346] Amphotericin B (201, AmBisome[®]) wird in Entwicklungsländern als Second-Line- und in den Industriestaaten als First-Line-Drug genutzt. [31] Als makrozyklisches antifungales Polyenantibiotikum, das von *Streptomyces nodosus* gebildet wird, [347] bindet es an Ergosterol der Zellmembranen von Pilzen und Parasiten [348] und führt dort durch Porenbildung [31] zu einer veränderten Zellpermeabilität und so zu einem Verlust von Kaliumionen und anderen Molekülen, [349] es stimuliert die Zytokin-Produktion und verstärkt die phagozytierende Aktivität von Makrophagen, [31] und daher ist Amphotericin B (201) in der Behandlung der schweren Leishmaniose und bei

Antimon-resistenten Stämmen besonders wertvoll.^[31] Schwere Nebenwirkungen wie z.B. Nierenfunktionsstörungen, anaphylaktischer- und kardiogener Schock können auftreten.^[31] Durch liposomale Amphotericin-B-Präparate erhöht sich die Akkumulation des Wirkstoffs in den infizierten Zellen^[31] und ist deswegen effektiver und besser verträglich, auch besitzt es beispielsweise den höchsten therapeutischen Index aller antileishmanialen Präparate.^[350] Der spezifische Wirkmechanismus von Miltefosin (200, Impavido[®]), ein Alkylphosphocholin,^[353] ist für die Anwendung bei Leishmaniose bisher ungeklärt, man nimmt u.a. an, dass es in den Metabolismus von Phospholipiden in den parasitären Zellmembranen eingreift.^[351] In Testsystemen mit Promastigoten und Amastigoten war *Leishmania donovani* mit einer ED₅₀-Konzentration von etwa 1 µM/l die empfindlichste Spezies, die am wenigsten empfindliche *Leishmanien*-Art war *L. major*.^[351] Zur Zeit ist es das einzig oral applizierbare^[352] Therapeutikum,^[351,353] mit einer Heilungsrate von bis zu 94 %, die die höchste Rate aller verfügbarer Medikamente darstellt.^[354] Aber auch bei diesem Wirkstoff treten bereits Resistenzen auf,^[355,356] die die Aufnahme von Miltefosin reduzieren.^[352,356,357] Die Nebenwirkungen von Miltefosin sind mild, reversibel und von moderater Natur,^[351] hauptsächlich gastrointestinale Störungen,^[351,358] aber auch Erhöhung der Leberenzyme und des Serumkreatinins.^[351] Paromomycin (203) ist der neueste gegen Leishmaniose anwendbare Wirkstoff.^[320] Oto- und Nephrotoxizitäten sind typische Nebenwirkungen für diese Arzneistoffklasse,^[359] über die Depolarisation der Mitochondrienmembran, Einfluss auf die Funktion der Atmungskette^[360] und Interaktion mit den zytoplasmatischen sowie mitochondrialen Ribosomen^[361] soll Paromomycin gegen *Leishmanien* wirken. Resistente Stämme nehmen weniger Paromomycin auf.^[362]

5.3 Kenntnisstand zu antileishmanial-wirksamen Strukturen in der Literatur

Sehr viele verschiedene heterozyklische Strukturelemente werden als aussichtsreiche antileishmaniale Verbindungen beschrieben,^[363] u.a. zeigten Nitrofuran- und Nitrothiophen-Derivate,^[364] Benzimidazol-Pentamidin-Hybrid-Wirkstoffe,^[365] Pyrimidine,^[366,367] Verbindungen mit Imidazol-^[368,378] und Imidazolinon-^[369] Strukturelementen, Imidazolylalkylindole,^[370] Oxadiazole,^[371] Thiadiazole,^[372-375] Chinazoline,^[376,377] Triazole,^[378] Pyrazolcarbohydrazide,^[379] Chinoline,^[380] 8-Aminochinoline^[381,382] wie z.B. Primaquin, substituierte Chinone,^[383] Piperazine, Acridine,^[384] Tetraazaacenaphthen-Derivate,^[385] aber auch Chalkone,^[386] 8,9-Dihydrocoscinaamide,^[387] Dithioacetale^[388] und Bisbenzamidine^[389] sehr gute Aktivitäten gegen Leishmaniose. Ähnlich wie bei Malaria wird nun in klinischen Studien die Eignung von Kombinationstherapien in der Leishmaniosebehandlung evaluiert,^[320] um die

Entwicklung von Resistenzen zu verzögern oder sogar zu verhindern, die Behandlungszeit zu verkürzen und den Einsatz von geringeren Dosierungen der Einzelstoffe zu ermöglichen,^[395] verbunden mit geringeren Kosten und einer verbesserten Compliance.^[395] Beispielsweise wurde Pentostam (**199**) mit Paromomycin (**203**) als Kombination untersucht,^[390] eine einzelne Gabe des liposomalen Amphotericin B (**201**) mit folgender Kurzbehandlung mit Miltefosin (**200**) (Heilungsraten > 95 %),^[391,392] oder aber mit folgender Gabe von Paromomycin (**203**) sowie die Kombinationstherapie aus Miltefosin (**200**) und Paromomycin (**203**).^[393-395]

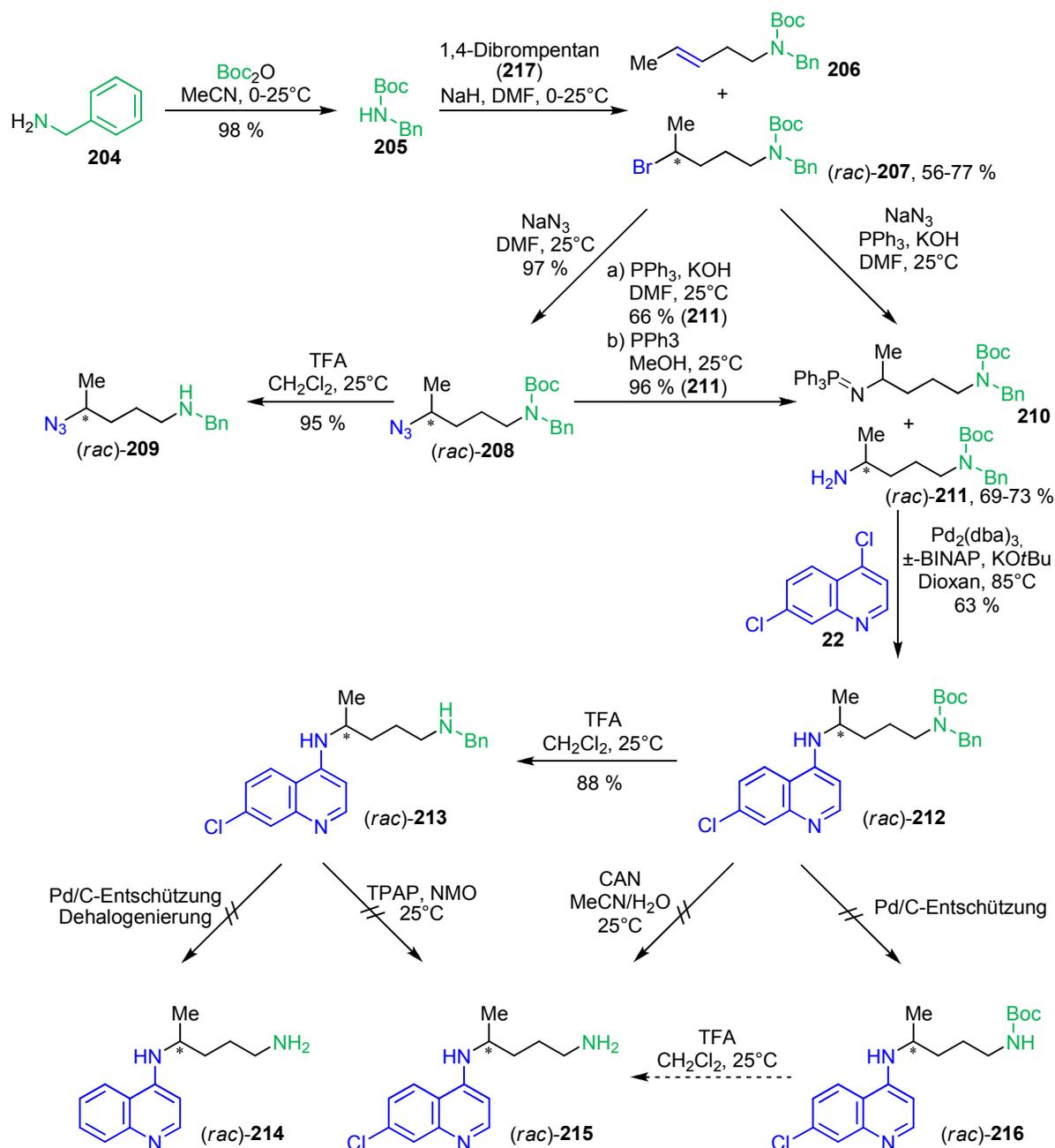
Die wenigen verfügbaren Mittel mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Resistenzentwicklungen sowie dem Nachteil, dass alle Wirkstoffe bis auf Miltefosin (**200**) nur parenteral angewendet werden können, machen die dringende Suche nach neuen kostengünstigen, oral anwendbaren Therapeutika deutlich.

5.4 Synthese der ersten Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse

5.4.1 Butyloxycarbonylbenzylamino-Verbindungen

Inspiziert durch die große Anzahl neuer recht einfach aufgebauter heterozyklischer Wirkstoffe aus der Literatur (siehe Kapitel 5.3) sollten verschiedene Heterozyklen mit Alkylresten derivatisiert und auch über sie verbunden werden sowie auf ihre Wirksamkeit untersucht werden. Interessanterweise zeigte sogar schon der Baustein **207** mit einer Boc- und einer Benzyl-Schutzgruppe eine eigene Aktivität, so dass an ihm orientierte Derivate mit verschiedenen heterozyklischen Strukturelementen hergestellt wurden.

Um Zyklisierungsreaktionen bei Verwendung von Amin- und Halogenfunktionalisierten Seitenketten durch nukleophile Substitutionsreaktionen zu vermeiden, wurde die Aminofunktionalität zweifach mit einer Schutzgruppe versehen, zum einen mit einer UV-aktiven Benzylgruppe, die die Reaktionsverfolgung und die Aufarbeitung vereinfachen sollte, und einer Boc-Schutzgruppe, die die Nukleophilie/Basizität des Amins senken und ebenso die Aufreinigung einfacher gestalten sollte. Ausgehend von Benzylamin (**204**) wurde die Boc-Schätzung zu **205** in Acetonitril in 98 % Ausbeute durchgeführt (siehe Schema 54). Die Einführung der Alkylkette gelang durch Deprotonierung des di-geschützten Amins **205** mit NaH in DMF und nukleophiler Substitutionsreaktion mit 1,4-Dibrompentan (**217**) in wechselnden Ausbeuten von 56-77 %.



Schema 54. Darstellung der verzweigten C₅-Wirkstoffe (206 bis 211) und die Syntheseveruche der 4-Amino-7-chlor-substituierten Derivate (212 bis 216) mit anti-leishmanialer Wirkung.

Das di-geschützte Amin 205 wurde meist unvollständig umgesetzt (dünnschichtchromatographisch detektiert), auch bei Versuchen mit einem Basenüberschuss von bis zu drei Äquivalenten NaH und/oder leichtem Erwärmen, und auch KH unter gleichen

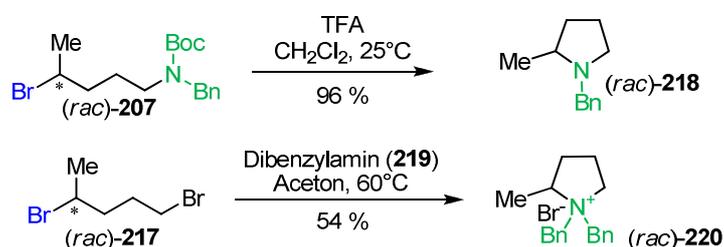
Bedingungen wurde das Amin **205** nicht vollständig umgesetzt. Zudem variierte die Ausbeute von **207** bzw. **206** auch sehr bei gleicher Reaktionsdauer und gleicher Aufarbeitung der Reaktionsmischungen. Bereits **207** zeigte eine gute Aktivität gegen *L. major*. Die zweite Aminofunktion wurde über ein Azid als Intermediat eingeführt. Mit Natriumazid in abs. DMF wurde das Azid **208** in sehr guten Ausbeuten (97 %) erhalten und dieses in den ersten Versuchen mit einer Staudinger-Reaktion mittels PPh₃ und KOH in DMF zum Amin **211** umgesetzt. Diese Reaktionsbedingungen wurden gewählt, um die direkte Umsetzung des bromierten Derivates **207** zum Amin **211** in einer Eintopfreaktion zu ermöglichen. Da auch das Iminophosphoran **210** bei Reaktion in DMF erhalten wurde, setzte man nach vollständiger Umsetzung des Azids **208** zum Iminophosphoran **210** (dünnschichtchromatographisch verfolgt) KOH zur Hydrolyse hinzu.

Das bromierte Derivat **207** wurde über zwei Syntheseschritte in 64 % Ausbeute und als Eintopfreaktion in 69-73 % zum Amin **211** umgesetzt (siehe Schema 54). Verbessert wurde die Ausbeute der Zweistufenreaktion *via* der Durchführung der Staudinger-Reaktion in Methanol, die dünnschichtchromatographisch nur wenig Iminophosphoran **210** zeigte. Das Amin **211** wurde so über zwei Syntheseschritte in 93 % Ausbeute erhalten. Zur Untersuchung der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der di-geschützten Aminofunktion wurde die Boc-Gruppe des Azid-Derivats **208** mit TFA in CH₂Cl₂ zu **209** (95 % Ausbeute) entfernt.

Da Chinoline allgemein,^[396,397] aber auch speziell 4-Amino-7-chlorchinolin-Derivate^[398] und deren Platin-Komplexe^[399] sowie Chloroquin (**18**) selbst,^[400] als antileishmanial aktiv beschrieben wurden, sollte dieser vom Chloroquin (**18**) abstammende Heterozyklus als terminaler Substituent in die Seitenkette mit eigener Wirksamkeit eingeführt werden. Die Buchwald-Hartwig-Aminierung des 4,7-Dichlorchinolins (**22**) mit Amin **211** lieferte in 63 % Ausbeute das gewünschte Kupplungsprodukt **212**, welches für SAR-Untersuchungen des möglichen Alkyl-Boc-Benzyl-Pharmakophors weiter umgesetzt werden sollte. Durch Umsetzung mit TFA wurde die debenzylierte Verbindung **213** in 88 % erhalten. Die vollständige Entschützung zum primären, terminalen Amin **214** bzw. **215** gelang nicht. Mittels Cer-(IV)-ammoniumnitrat in einem Acetonitril-Wasser-Gemisch,^[401,402] bei 25°C und 75°C, gelang zwar die oxidative Boc-Entschützung zu **213**,^[403,404] die Debenzylierung konnte vom so erhaltenen sekundären Amin durch CAN aber nicht mehr erreicht werden,^[401] auch die Umsetzung des sekundären, benzylierten Amins **213** mit Tetrapropylammonium-Perruthenat und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid^[401,405] brachte kaum Umsetzung des Eduktes **213**. Die Hydrogenolyse und Dehalogenierung des aromatischen Ringsystems von **213** zu **214** mit Pd/C in Methanol und in EtOAc bei 25°C lieferte (dünnschichtchromatographisch detektiert) eine Reihe von Zersetzungs-

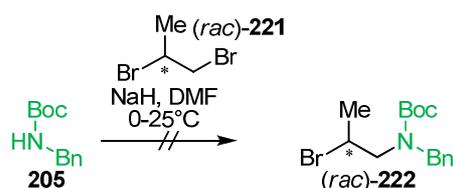
produkten. Der Versuch über eine milde reduktive Hydrogenolyse mittels Pd/C und Triethylsilan^[406] in CH₂Cl₂ bzw. Ammoniumformiat in Methanol bei 50°C^[407] die Benzylschutzgruppe von **212** zu entfernen führte nicht zur Verbindung **216**.

Für SAR-Untersuchungen wurden auch Zyklisierungsprodukte der aktiven Seitenketten-Derivate hergestellt. Mittels TFA wurde das bromierte Derivat **207** in 96 % Ausbeute zu **218** Boc-entschützt mit anschließender Zyklisierung. Dibenzylamin (**219**) und 1,4-Dibrompentan (**217**) lieferten bei Erwärmen in Aceton das zyklisierte Produkt **220** in 54 % Ausbeute (siehe Schema 55).



Schema 55. Gezielte Synthese der Zyklisierungsprodukte **218** und **220** für SAR-Untersuchungen.

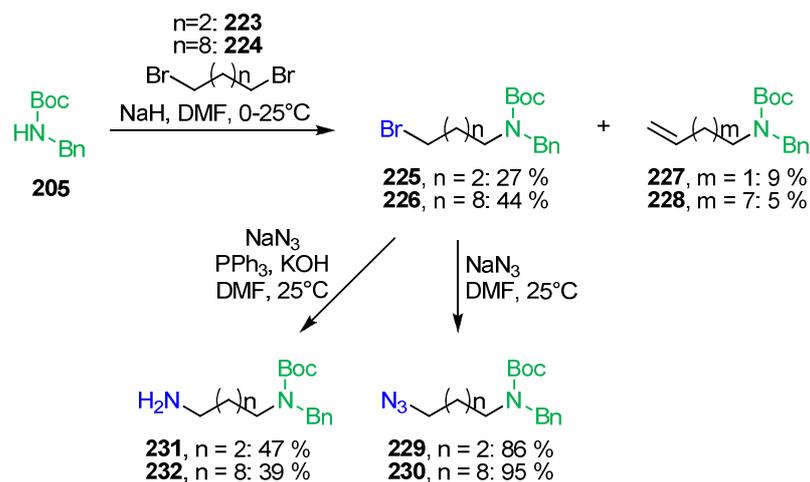
Für Bioaktivitätsstudien wurden Derivate mit unterschiedlicher Alkylkettenlänge hergestellt. Die Reaktionsbedingungen, die erfolgreich zum aktiven bromierten Derivat **207** führten, lieferten mit 1,2-Dibrompropan (**221**) allerdings kein Produkt **222** (siehe Schema 56).



Schema 56. Versuch zur Einführung der verzweigten C₂-Kette (**222**).

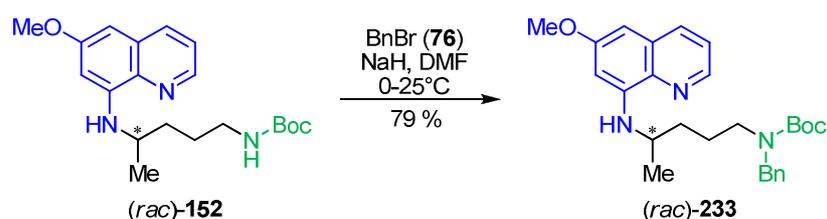
Der Einfluss der Methylgruppe und der Kettenlänge in den aktiven Derivaten **207** bis **213** (siehe Schema 54) wurde durch Synthese von unverzweigten Verbindungen der Kettenlänge C₄ und C₁₀ (**225** bis **232**) untersucht (siehe Schema 57). Mit den erfolgreichen Reaktionsbedingungen der Synthese von **207** lieferten die unverzweigten dibromierten Startmaterialien **223** und **224** schlechtere Ausbeuten. Die bromierte Substanz der C₄-Kettenlänge **225** wurde in 27 % Ausbeute erhalten, das Eliminierungsnebenprodukt **227** in 9 %

isoliert, entsprechend für die C₁₀-Kette **226** 44 % und für **228** 5 %. Mittels Natriumazid wurden die bromierten Substanzen **225** und **226** in sehr guten Ausbeuten in die Azidoverbindungen **229** (86 %) und 95 % für **230** überführt. Die Eintopfreaktion mit der Azido-Einführung und der *In-situ*-Staudingerreaktion zur Aminofunktion lieferte das C₄-Produkt **231** in 47 %, das analoge C₁₀-Derivat **232** in 39 % Ausbeute.



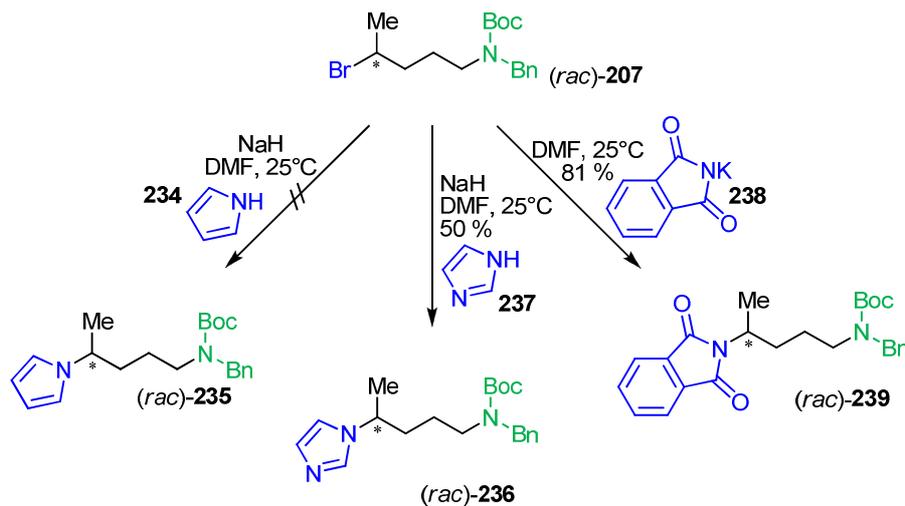
Schema 57. Synthese der unverzweigten Derivate mit C₄- und C₁₀-Kettenlänge (**225** bis **232**).

Neben den verzweigten 4-Amino-7-chlorchinolin-Derivaten **212** und **213** sollten weitere stickstoffhaltige Heterozyklen für Bioaktivitätstests eingeführt werden. Der Baustein **152** ermöglichte durch Benzylierung die Darstellung eines weiteren chinolinhaltigen Derivats (**233**), ein 6-Methoxy-8-aminochinolin-Derivat. Besonders interessant ist dies, da von Primaquin (**4**)^[408] und seinen Derivaten^[409,410] wie z.B. Tafenoquin^[411] und Sitamaquin^[412] bekannt ist, dass sie über eine antileishmaniale Aktivität verfügen. Mittels Deprotonierung des Boc-geschützten Derivates **152** durch NaH und Zugabe von Benzylbromid (**76**) wurde Verbindung **233**, mit bekanntem Chinolin- und bisher unbekanntem Boc-Benzyl-Amino-Motiv in 79 % Ausbeute erhalten (siehe Schema 58).



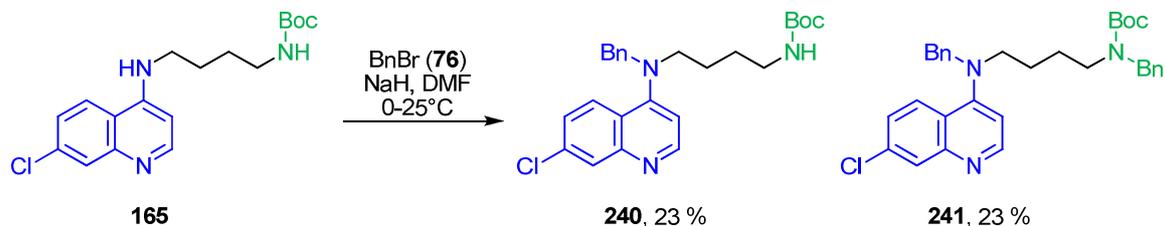
Schema 58. Synthese des 6-Methoxy-8-aminochinolin-haltigen Derivates **233**.

Mit Imidazol (237) wurde ein weiterer Heterozyklus eingeführt und die Substitutionsreaktion lieferte 50 % des sekundären Amins 236, der Versuch, mit Pyrrol (234) ein weiteres Derivat (235) für Struktur-Aktivitäts-Beziehungen herzustellen, gelang nicht, dafür verlief aber die Reaktion von Kaliumphthalimid (238) zum Imid 239 in einer guten Ausbeute von 81 % (siehe Schema 59). Das besondere an diesen Derivaten ist, dass der terminale Stickstoff als Bestandteil eines Ringsystems tertiär ist.



Schema 59. Ergebnisse zur Herstellung weiterer Derivate (235 bis 239) mit verschiedenartigen Heterozyklen für SAR-Untersuchungen.

Weitere Derivate mit tertiärem Stickstoffatom und zwei verschiedenen Substituenten wurden hergestellt (siehe Schema 60). Analog zur Synthese von 233 (siehe Schema 58) setzte man einen Boc-geschützten 4-Amino-7-chlorchinolin-Baustein (165) mit NaH und Benzylbromid (76) um und erhielt Verbindung 241 mit dem neuen Strukturmotiv sowie Substanz 240 jeweils in 23 % Ausbeute.



Schema 60. Zweifach substituierte tertiäre Stickstoff-Funktion mit Boc-Benzyl-Amino-Pharmakophor (241) und mit Boc-geschützter Aminofunktion (240).

5.4.2 N-Benzyl-3,3-dimethylbutanamid-Verbindungen

Zur Charakterisierung des neuartigen Strukturmotivs sind aktivitätsoptimierende Derivatisierungen, die sich eng an der Ursprungsstruktur orientieren, unentbehrlich. Hierzu wurde mit sukzessivem Ersatz der Strukturelemente, ausgehend von den wirksamen Derivaten 207 bis 212 (siehe Schema 54) begonnen.

Die einfachste Derivatisierung des Boc-Benzyl-Amino-Strukturmotivs war der Ersatz des Sauerstoffatoms der Boc-Funktion durch ein Kohlenstoffatom, das im Vergleich zum originären Strukturelement zu einer weniger stark ausgeprägten freien Drehbarkeit des sterisch anspruchsvollen *tert*-Butyl-Substituenten führt sowie zum Verlust eines weiteren Wasserstoffbrücken-Akzeptors im Molekül (siehe Abb. 24).

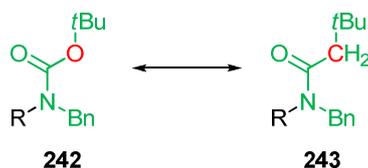
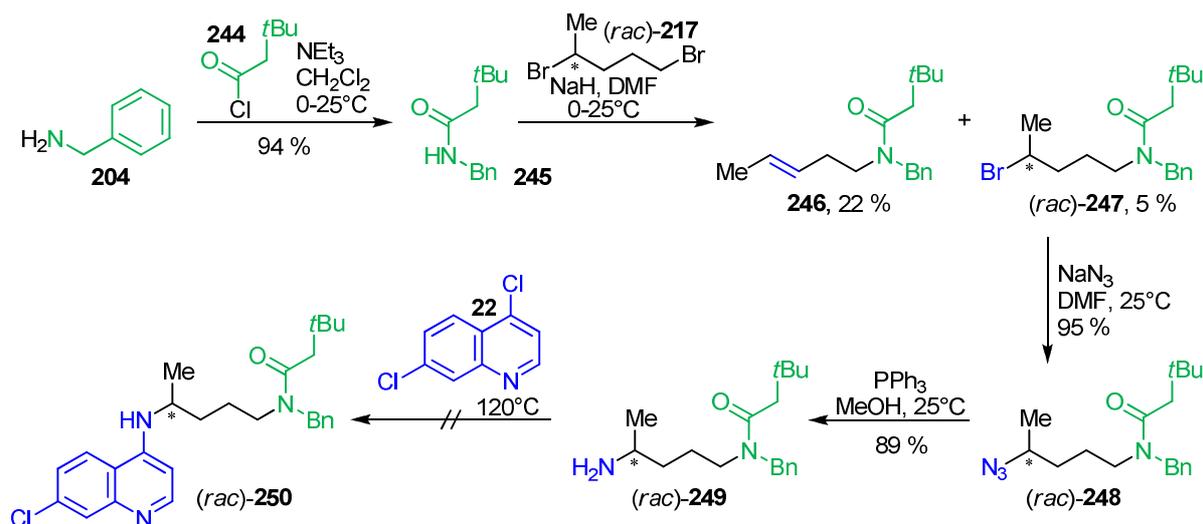


Abb. 24. Bioisosterer Ersatz^[413] der Sauerstoff-Substruktur (in 242) durch eine Methylengruppe (in 243).

Das Schlüsselintermediat 245, das *N*-Benzyl-3,3-dimethylbutanamid, wurde in 94 % Ausbeute ausgehend von Benzylamin (204) und 3,3-Dimethylbutanoylchlorid (244) erhalten (siehe Schema 61). Analog der bereits beschriebenen Beispiele wurde 245 weiter mit 1,4-Dibrompentan (217) umgesetzt, und lieferte die bromierte Verbindung 247 in schlechten Ausbeuten von 5 %, und als Hauptprodukt das Eliminierungsprodukt 246 (22 %). Durch Umsetzung mit Natriumazid gelang die Einführung der Azidofunktion zu 248 (95 %) und auch die nachfolgende Staudinger-Reaktion mit 89 % zu 249 in sehr guten Ausbeuten. Die ersten Versuche zur Kupplung mit 4,7-Dichlorchinolin (22) mittels lösungsmittelfreier Reaktion lieferten bisher nach Säulenchromatographie ungetrennte Gemische, so dass diese Reaktionsbedingungen sowie der parallel durchgeführte Versuch mittels Buchwald-Hartwig-Aminierung wie für das Analogbeispiel 212 zur Synthese von 250 attraktiv bleiben.



Schema 61. Bisher erzielte Ergebnisse zur Synthese der Analog-Derivate (246 bis 250) zu den bereits aktiven Boc-geschützten Verbindungen 207 bis 212.

5.4.3 Phthalimid-Verbindungen

Die Derivate 251 bis 255 beinhalten ein Phthalimid-Motiv statt des bisherig beschriebenen Boc-Benzyl-Amins. Eine Übereinstimmung besteht in den vorliegenden Strukturelementen, allerdings ist der sterische Anspruch und die freie Drehbarkeit der Subelemente durch die fixierende Ringstruktur geringer (siehe Abb. 25).

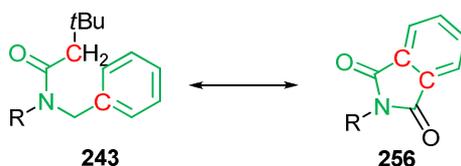
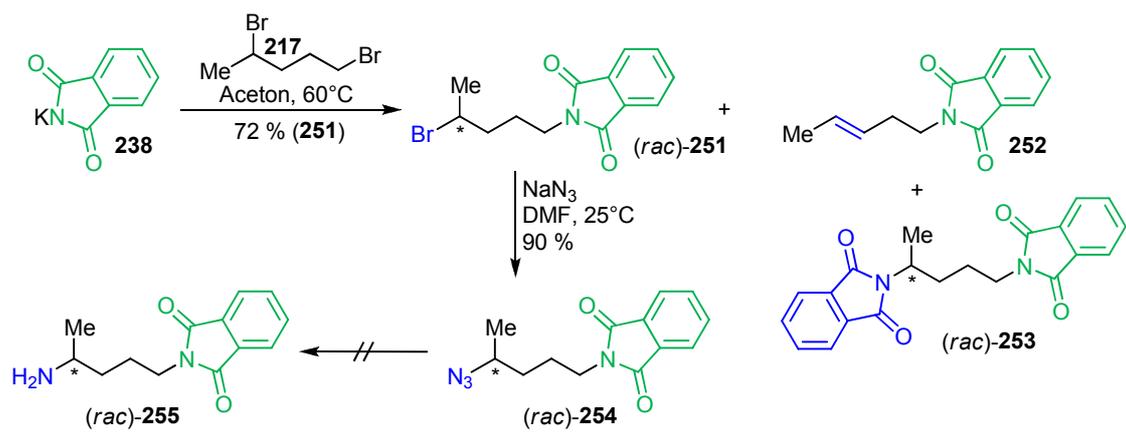


Abb. 25. Gemeinsame Strukturelemente (grün; in rot die Verknüpfungspositionen) des aktiven Motivs 243 mit dem neu verwendeten Phthalimid-Ringsystem (256).

Die Umsetzung von Kaliumphthalimid (238) mit 1,4-Dibrompentan (217)^[569] lieferte das bromierte Derivat 251 in guten Ausbeuten, in wechselnden Mengen entstand auch das Eliminierungsprodukt 252 und die di-substituierte Verbindung 253. Durch Umsetzung mit Natriumazid erhielt man 254 in sehr guten Ausbeuten. Versuche zur Reduktion des Azids zum Amin 255 mittels milder Ammoniumformiat-Pd/C-Hydrogenolyse lieferte eine Reihe von verschiedener (dünnschichtchromatographisch detektierter) Verbindungen. Die Derivate 251 bis 254 zeigten in den Bioaktivitätstest keine Wirksamkeit, so dass die Synthese des Amins 255 durch die Staudingerreaktion nicht mehr weiter verfolgt wurde.



Schema 62. Das Phthalimido-Motiv als Möglichkeit für einen Pharmakophoraustausch.

5.5 Biologische Aktivitäten der antileishmanialen Verbindungen

5.5.1 Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

Das neuartige Strukturelement **205** mit antileishmanialer Wirksamkeit, der *tert*-Butyloxycarbonylbenzylamino-Substituent, wurde in den Verbindungen **205** bis **241** gegen die beiden *Leishmanien*-Spezies *L. donovani* (Arbeitsgruppe R. Brun, Basel) und *L. major* (Arbeitsgruppe H. Moll, Würzburg) getestet. Erste, nahe an der aktiven Ausgangsverbindung **207** orientierte Pharmakophor-Derivate (**244** bis **256**, siehe Schema 61 und 62) wurden zur Charakterisierung der für die Wirksamkeit notwendigen Strukturelemente synthetisiert und auf ihre biologische Aktivität getestet. Zur Untersuchung, welches Strukturmotiv elementar zur Wirksamkeit beiträgt, wurden beide Termini variiert. Interessanterweise bestätigten die Untersuchungen, dass die *Leishmanien*-Spezies sich sehr stark in ihrer Empfindlichkeit gegen die verschiedenen Substanzen unterscheiden.^[330]

Das *tert*-Butylbenzylcarbammat **205** zeigte keinerlei Wirkung gegen Promastigoten von *L. major*, was ein guter Hinweis auf das notwendige Vorhandensein einer terminal-substituierten Alkylseitenkette ist. Ist diese unsubstituiert, d.h. ist die Seitenkette ein But-3-enyl- (**227**), ein Dec-3-enyl- (**228**) oder Pent-3-enylrest (**206**) ist das Gesamtmolekül ebenfalls inaktiv. Interessant erscheint so, dass eine aliphatische Seitenkette als Substituent alleine keine Wirksamkeit hervorruft, sondern dass ein terminaler Substituent dringend von Nöten ist. Der lipophile Bromsubstituent (z.B. in den Verbindungen **207**, **225**, **226**, **247**), Azidosubstituenten (**208**, **229**, **230**, **248**) und auch bei Vertretern mit Aminofunktion wie **211**, **231**, **232**, **249** entsteht eine antileishmaniale Aktivität. Im Falle der Verbindungen **207** (37.3 µM, *L. major*) und **226** (46.8 µM, *L. major*, Bromsubstituent), **208** (46.9 µM, *L. major*, Azidosubstituent) und **211** (46.4 µM, *L. major*, Aminosubstituent) wurden Aktivitäten erreicht, die im selben Testsystem ähnliche Bioaktivitäten wie Miltefosin (**200**, 31.9 µM, *L. major*), dem einzigen oral anwendbaren Therapeutikum,^[351] lieferten. Auch Pentamidin (**202**), intramuskuläre Applikation empfohlen,^[345] wirkt gegen *L. major* in diesem Bereich (35.9 µM). Ausschließlich Amphotericin B (**201**), in den Entwicklungsländern ein Second-Line-Drug,^[31] welches nur nach Therapieversagen der anderen Substanzen eingesetzt werden sollte, zeigte eine deutlich bessere Wirksamkeit (3.1 µM, *L. major*). Die Zyklisierungsprodukte **218** und **220** waren unwirksam. Im Falle von **225**, **227**, **229** und **231** führte das Fehlen der Methylgruppe in 4-Position (vergleiche z.B. Derivate **207**, **206**, **208** und **211**) zum Aktivitätsverlust gegen *L. major*. Die Verbindungen **228** und **230**, ebenfalls ohne die endständige Methylgruppe und mit einer C₁₀-Alkylkette,

verhalten sich ähnlich, **226** und **232** besitzen eine verringerte Aktivität. Um die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen weiter zu untersuchen, variierte man den terminalen Substituenten. Eingeführt wurden 4-Amino-7-chlorchinolin- (**212**, **213**), 4-Amino-7-chlorchinolinium- (**257**, **258**), 4-(Benzylamino)-7-chlorchinolin- (**241**, **240**), 6-Methoxy-8-aminochinolin- (**233**, **152**, **4**), sowie Phthalimido- (**239**) und Imidazol-Substituenten (**236**). Die Variation des terminalen Substituenten konnte bei **212** die Aktivität auf 10.9 μM (*L. major*) erhöhen. Hier liegt mit dem Chinolinringsystem ein großer, lipophiler und H-Brücken-befähigter Substituent vor, der in sauren Kompartimenten durch Protonierung angereichert werden kann. Im Falle von **241** sind der räumliche Anspruch und die Lipophilie durch Benzylierung des 4-Amino-Stickstoffs erhöht; die Aktivität ist hier im Vergleich zu **212** geringer (34.4 μM , *L. major*). Wird im Vergleich zu **212** nur die Position der Seitenkette verändert, sie sitzt nun in Verbindung **257** am Chinolin-Ringstickstoff, tritt ebenfalls eine verringerte Wirksamkeit ein (49.7 μM , *L. major*). Die Bioaktivität gegen *L. major* geht verloren, wenn die Seitenkette terminal mit 6-Methoxy-8-aminochinolin substituiert wird (**233**: > 100 μM , **152**: > 100 μM (45.8 % Hemmung), *L. major*). Verbindung **239**, die terminal einen Phthalimido-Rest trägt, war nur schwach wirksam (84.22 μM , *L. major*), ein Imidazolyl-Substituent wie bei Substanz **236** zeigte keine Aktivität (> 100 μM , *L. major*). Ähnlich wie **212** trägt Struktur **236** mit der Imidazol-Struktureinheit eine protonierbare und damit in sauren Kompartimenten anreicherungs-fähige funktionelle Gruppe, zeigte aber dennoch keine Wirksamkeit im Vergleich zur bicyklischen Variante **212**. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die protonierungsgetriggerte Anreicherung in sauren Kompartimenten nicht für die Aktivitätserhöhung verantwortlich zu sein scheint. Einen etwas höheren sterischen Anspruch als der Substituent in **236** lieferte die nicht protonierbare Phthalimidogruppe der Verbindung **239**, die nicht wirksam war (> 100 μM , 40.3 % Hemmung). Besonders interessant erscheint, dass sich die Bioaktivitäten sehr stark mit der Variation der terminalen Substituenten ändern, und dies könnte ein Hinweis auf sehr spezifische Wechselwirkungen mit zellulären Strukturen der Leishmanien sein. Die Befähigung der Substituenten als Akzeptoren Wasserstoffbrücken auszubilden, könnte für die Bioaktivität der Substanzen von Bedeutung sein. Bei Verbindung **212** ist der Chinolin-Stickstoff räumlich sehr gut für Wechselwirkungen mit Wasserstoff-Donatoren zugänglich (siehe Abb. 26). Gegensätzlich hierzu ist Verbindung **233**, die ebenfalls einen Chinolin-Substituenten mit basischem Stickstoffatom trägt, der allerdings aufgrund seiner gegensätzlichen räumlichen Orientierung im Molekül weniger gut zur Ausbildung von (intermolekularen) Wasserstoffbrücken befähigt ist. Wahrscheinlicher erscheint, dass die freie Drehbarkeit um die C,N-Achse über intramolekulare H-Brücken eingeschränkt ist und so das Molekül in einer bestimmten Konformation fixiert wird.

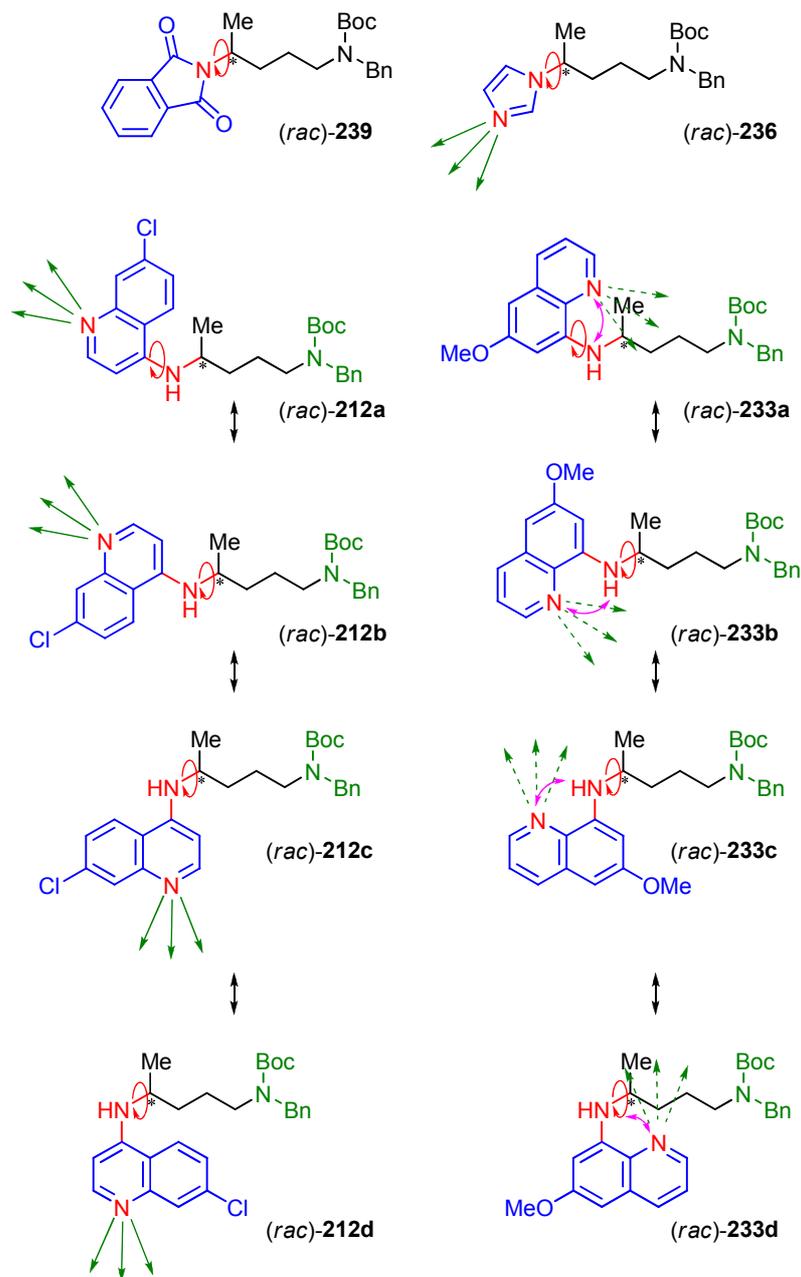


Abb. 26. Vergleich der Drehbarkeiten der Derivate 239, 236, 212 und 233 in Abhängigkeit von ihren verschiedenen terminalen Substituenten. 239 und 236 besitzen im Vergleich zu den zweiachsigen Verbindungen 212 und 233 nur eine C,N-Achse (Drehbarkeit in rot gekennzeichnet); der Chinolin-Stickstoff von Substanz 212 steht zur Ausbildung von intermolekularen Wasserstoff-Brücken (in grün) zur Verfügung, bei Verbindung 233 dominieren intramolekulare Wechselwirkungen (rosafarben gekennzeichnet).

Durch die freie Drehbarkeit um zwei mögliche *C,N*-Achsen ist den Verbindungen **212** und **213** eine höhere Flexibilität für die räumliche Orientierung des Substituenten im Target gegeben als den Substanzen **236** und **239**, deren Ringstickstoffatome zwar ebenso der *C,N*-Achse räumlich entgegengesetzt sind wie in **212** und **213**, aber die Stickstoffatome der Achse im Ring eingebunden sind. Die nicht im Ring eingebundene NH-Funktion kann bei **212**, nicht bei **233**, ebenfalls als H-Brücken-Donator zu Wechselwirkungen mit dem unbekanntem Target beitragen. Diese Überlegungen zeigen, dass die Interaktion mit der unbekanntem leishmanialen Zieleinheit hypothetisch von der Lipophilie sowie von der Größe und damit Entfernung der Substituenten (Vgl. **212** und **236**), deren flexible Orientierung im Raum und Befähigung zur Interaktion über Wasserstoffbrücken abhängen könnte (Vgl. **212** und **233**). Sehr wahrscheinlich ist auch ein additiver und hiervon unabhängiger Einfluss der Chinolin-Substituenten, obgleich für das Primaquin-Ringsystem in **233** nicht beobachtet, da sowohl für Derivate von Chloroquin (**18**) als auch von Primaquin (**4**) antileishmaniale Wirksamkeiten beschrieben wurden.

Um die Bedeutung des ursprünglich vorhandenen *tert*-Butyloxycarbonylbenzylamino-Substituenten als pharmakophore Struktureinheit aufzuklären, wurden die vier ursprünglich als aktiv getesteten terminalen funktionellen Gruppen (Brom-, Azido- und Aminofunktion sowie die terminale Doppelbindung) beibehalten und man variierte den möglichen Pharmakophor. Durch Ersatz der Boc- und Benzylgeschützten Aminofunktion mit einem *N*-Benzyl-3,3-dimethylbutanamid-Rest (**245**) verringerte sich die Wirksamkeit wie beispielsweise bei **247** (80.7 μM) im Vergleich zu **207** (37.7 μM , *L. major*) und bei **248** (89.3 μM) im Vergleich zu **208** (46.90 μM , *L. major*) zu sehen (siehe Schema 54 und 61). Ebenfalls zeigte Verbindung **245** wie **205** keine Wirkung. Diese Beobachtungen unterstreichen die Wasserstoffbrücken- und Drehbarkeits-Hypothese, da das Sauerstoffatom der Boc-Gruppe wichtig zu sein scheint, um zum einen Wechselwirkungen mit dem unbekanntem Target auszuüben, und aber zum anderen das Molekül sich durch die stärkere freie Drehbarkeit, wie z.B. in Substanz **207** verglichen mit **247** (siehe Abb. 27), einfacher an das Ziel anlagern und somit besser wechselwirken kann. Die Einführung einer Phthalimidogruppe führte bei allen vier terminalen Substituenten (**251**, **252**, **254** und **253**) zum Aktivitätsverlust.

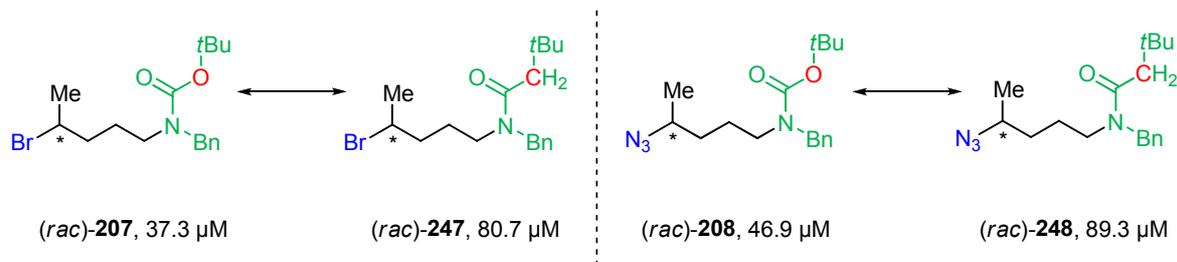


Abb. 27. *In-vitro*-Ergebnisse der Boc- und Benzylgeschützten Derivate (**207**, **208**) und der *N*-Benzyl-3,3-dimethylbutanamid- Verbindungen **247** und **248**.

Weiterhin wurde der *tert*-Butyloxycarbonylbenzylamino-Substituent in den Verbindungspaaren **208/209**, **212/213**, **233/152/4**, **257/258** und **241/240** untersucht. Durch Entfernung der Boc-Gruppe trat in allen Fällen ein signifikanter Wirkverlust ein. Verbindung **208** mit 46.9 μ M verlor ohne Boc-Gruppe jegliche Aktivität (**209**, > 100 μ M, *L. major*) und die 4-Amino-7-chlorchinolin-substituierte Substanz **213** zeigte mit 38.9 μ M im Vergleich zu **212** (10.9 μ M) eine deutlich schwächere Aktivität. Keine Wirkung zeigten die 6-Methoxy-8-aminochinolin-Derivate **233**, **152** und **4** gegen *L. major*, aber ganz besonders hervorzuheben ist, dass **233** mit 5.18 μ M eine gute Aktivität gegen *L. donovani* aufwies, die sich nach Entfernung der Benzylgruppe zu Derivat **152** auf 9.3 μ M verringerte, und die primäre Aminofunktion von Primaquin (**4**) besaß mit 17.43 μ M immer noch eine schwache Wirkung gegen *L. donovani*. Aktivitätsvermindernd scheint sich hier der verringerte sterische Anspruch und/oder die gesunkene Lipophilie der Moleküle auszuwirken. Die genannte Inaktivität der Primaquin-Derivate gegen *L. major* im Vergleich zu ihrer guten Wirksamkeit gegen *L. donovani* zeigt, wie wichtig die bereits erwähnte speziesspezifische Behandlung der *Leishmanien*-Erkrankungen ist.^[330] Ein ähnlicher Wirkverlust wurde bei den 4-Amino-7-chlorchinolinium-Salzen festgestellt, **257** (49.7 μ M) verlor nach Entfernen der Boc-Gruppe seine Aktivität gegen *L. major* (**258**, > 100 μ M), und **241** (34.4 μ M, *L. major*) zeigte nach Verlust der Benzylgruppe zu **240** keine Wirkung mehr (siehe Abb. 28). Dies belegt eindrucksvoll, wie wichtig das gemeinsame Vorkommen beider funktioneller Gruppen, der Boc- und der Benzylgruppe, als Substituenten der Aminofunktion für die Aktivität gegen *L. major* ist.

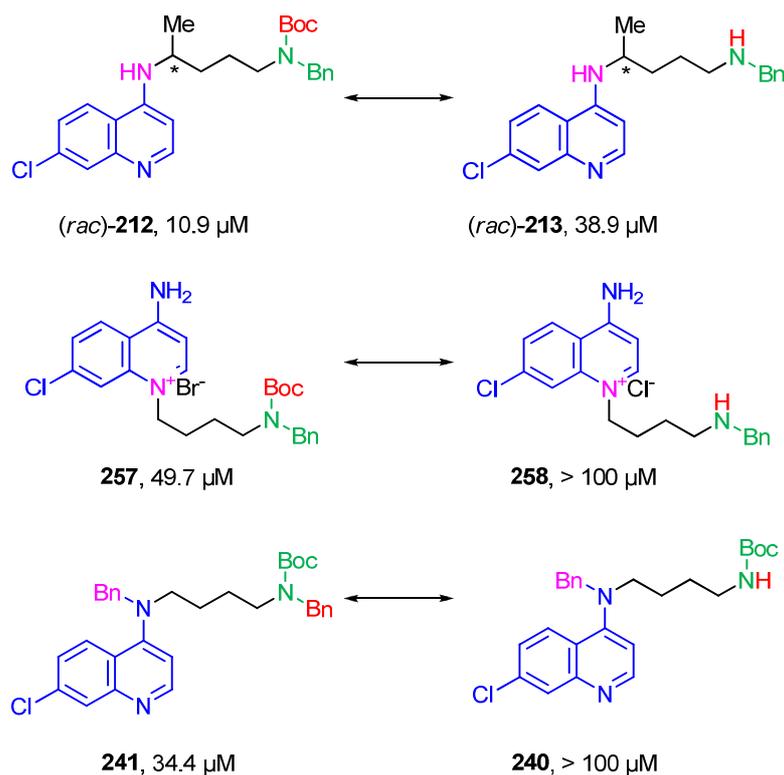


Abb. 28. Aktivitätsverlust durch Entfernung der Boc- oder der Benzylgruppe (dargestellt in rot), Variation der substituierten Stickstoffatome (rosafarben dargestellt).

Die vier aktivsten Derivate der Untersuchungen an Promastigoten wurden auch an Amastigoten von *L. major* getestet, und zeigten hier sogar noch signifikant bessere Wirksamkeiten. Im selben Konzentrationsbereich aktiv blieb der repräsentative Vertreter der neuen Strukturklasse, das bromierte Derivat **207** (35.2 μM an Amastigoten vs. 37.3 μM an Promastigoten), wohingegen das Azid **208** bereits eine 1.5-fache verbesserte Aktivität zeigte (29.7 μM vs. 46.9 μM). Die bisher wirksamsten Vertreter gegen Promastigoten, die 4-Amino-7-chlorchinolin-substituierten Derivate **212** und **213**, zeigten die stärksten Veränderungen ihrer IC_{50} -Werte. Die Bioaktivität von Substanz **212** war mit 3.1 μM 3.5 mal aktiver gegen Amastigoten als gegen Promastigoten (10.9 μM) und Verbindung **213** bereits 20fach wirksam (1.9 μM vs. 38.9 μM). Aktivitäten gegen Promastigoten lassen sich so auch mit Wirksamkeiten gegen Amastigoten von *L. major* korrelieren.

Gegen axenische Amastigoten von *L. donovani* lassen sich gerade auch im Vergleich zur Referenzsubstanz Miltefosin (**200**, $\text{IC}_{50}=0.476 \mu\text{M}$) keine in diesem Konzentrationsbereich wirksamen Vertreter unter den getesteten Verbindungen finden, ebenso sind bei den wenigen sehr schwach wirksamen Substanzen keine wirklichen Struktur-Aktivitäts-Beziehungen festzustellen, so dass hierdurch die Möglichkeit einer selektiven Wirkung der Verbindungen gegen *L. major* unterstützt wird.

Zusammenfassend lieferte die neue Strukturklasse sehr gute spezifische Aktivitäten und interessante Struktur-Aktivitäts-Beziehungen gegen *L. major*, die eine strategische Optimierung der Wirksamkeiten ermöglicht. Als aktivste Substanzen zeigten sich die 4-Amino-7-chlorchinolin-substituierte *tert*-Butyloxycarbonylbenzylamino-Verbindung **212** (10.9 μM Promastigoten vs. 3.1 μM Amastigoten), und dessen *N*-benzyliertes Derivat **241** (34.4 μM), gefolgt von der Boc-entschützten Verbindung **213** (38.9 μM vs. 1.9 μM). Die bromierte Substanz **207** als Prototyp und möglicher Pharmakophor sowie aussichtsreicher Ausgangspunkt für strukturvielfältige Optimierungen zeigte bereits allein sehr gute Aktivitäten (37.3 μM vs. 35.2 μM) im Bereich der Referenzsubstanzen Miltefosin (**200**, 31.9 μM) und Pentamidin (**202**, 35.9 μM).

5.6 Ausblick und weiterführende Arbeiten

Das nächste Ziel der biologischen Untersuchungen sollte sein, in *In-vivo*-Versuchen zu zeigen, ob die *In-vitro*-Aktivitäten auch gemäß der erhaltenen Struktur-Aktivitäts-Beziehungen auf Tiermodelle übertragbar sind.

Für die an den *In-vitro*-Assays orientierten Optimierungsversuche der Substanzen ist es hilfreich, auch äquimolare Ko-Applikationen der potentiell wirkungstragenden Strukturelemente durchzuführen (siehe Abb. 29). Dies gibt erste Hinweise, ob die synchrone Adressierung mehrerer Targets für die Aktivitätssteigerungen verantwortlich sind, oder ob die veränderte Aufnahme, möglicherweise durch eine der Struktureinheiten selektivierte, wirksamkeitsverursachend ist oder aber auch, ob sich durch die intramolekulare Wechselwirkung beider terminaler Substituenten eine günstige Konformation des Gesamtmoleküls zur Interaktion mit den unbekanntem Zielstrukturen ergibt. Aus diesem Wissen ergeben sich unterschiedliche Optimierungsstrategien, die eine zielgerichtete Verbesserung der Bioaktivitäten ermöglicht.

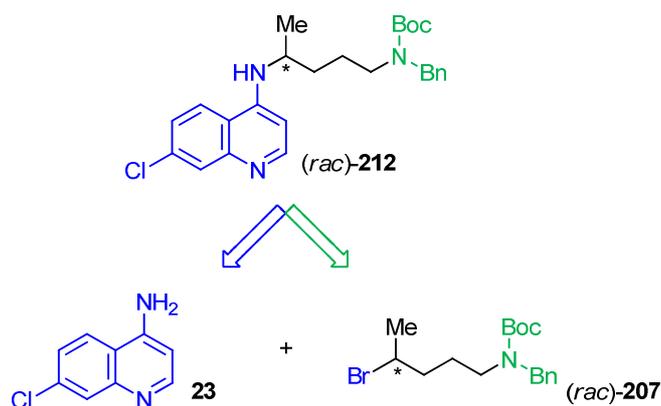


Abb. 29. Beispiel für eine interessante, äquimolare Kombinationsapplikations-Untersuchung der potentiell wirkungstragenden Strukturelemente der *In-vitro*-Assays.

Ebenso ist die enantioselektive Herstellung der wirkungsstärksten Verbindungen eine Option, um Hinweise auf eine potentiell selektive Wechselbeziehung zu den unbekanntem Zielstrukturen zu erhalten.

Der sukzessive Ersatz der in der Ausgangsstruktur enthaltenen Heteroatome sollte zur Charakterisierung des pharmakophoren Elements herangezogen werden (Beispiele in Abb. 30).

Schwefel-, Sauerstoff- und Stickstoffatome ermöglichen die Herstellung einer großen Zahl verschiedenartiger Derivate, die enge Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ermöglichen.

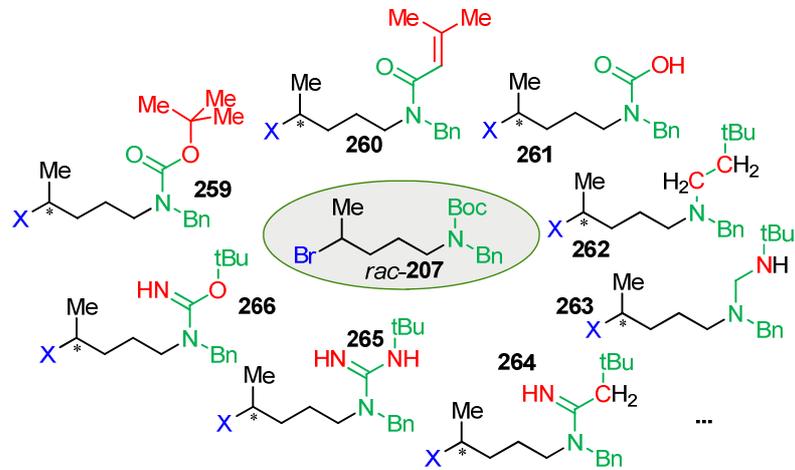


Abb. 30. Beispiele für den sukzessiven Heteroatomersatz für enge Struktur-Aktivitäts-Profile der neuartigen Wirkstoffklasse.

5.7 Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Bioaktivitätsuntersuchungen

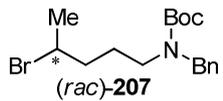
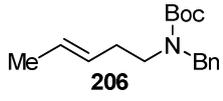
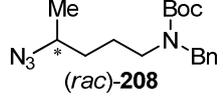
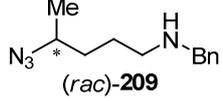
Verbindung	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6	J774.1
 205	> 100	223.00	> 434.2	>100
 <i>(rac)</i> - 207	37.3	24.42	71.20	> 83
 206	> 100 (0)	59.84	114.86	> 100
 <i>(rac)</i> - 208	46.90	21.61	95.16	> 100
 <i>(rac)</i> - 209	> 100 (0)	> 412.28	92.53	> 100

Tabelle 17. Biologische Aktivitäten (IC_{50}) gegen *L. major* (Promastigoten) und *L. donovani* (axenische Amastigoten) sowie Zytotoxizitätsergebnisse gegen J774.1 Makrophagen und L6-Mauszellen; IC_{50} in μM (Hemmung in %).

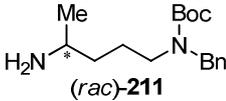
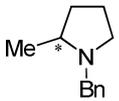
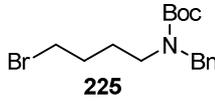
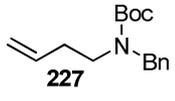
Verbindung	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6	J774.1
 (<i>rac</i>)- 211	> 100 (25)	68.33	162.54	59.7
 (<i>rac</i>)- 208	> 100 (1.45)	> 513.49	> 513.49	> 100
 (<i>rac</i>)- 220	> 100 (0)	44.01	208.00	> 100
 225	> 100	21.12	95.51	> 100
 227	90.2	111.61	130.05	> 100

Tabelle 18. Biologische Aktivitäten (IC_{50}) gegen *L. major* (Promastigoten) und *L. donovani* (axenische Amastigoten) sowie Zytotoxizitätsergebnisse gegen J774.1 Makrophagen und L6-Mauszellen; IC_{50} in μM (Hemmung in %).

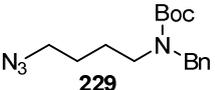
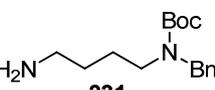
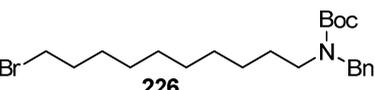
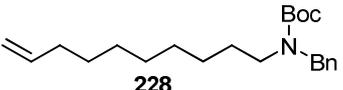
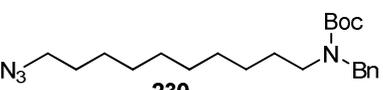
Verbindung	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6	J774.1
 229	> 100 (42.4)	33.18	199.58	51.5
 231	> 100	15.55	36.35	> 100
 226	46.8	155.57	151.72	46.6
 228	> 100	25.99	83.87	46.6
 230	> 100	25.09	156.53	> 100

Tabelle 19. Biologische Aktivitäten (IC_{50}) gegen *L. major* (Promastigoten) und *L. donovani* (axenische Amastigoten) sowie Zytotoxizitätsergebnisse gegen J774.1 Makrophagen und L6-Mauszellen; IC_{50} in μM (Hemmung in %).

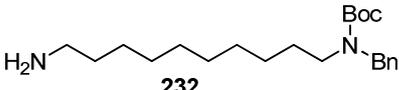
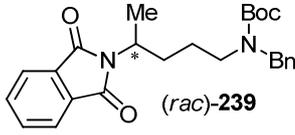
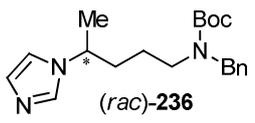
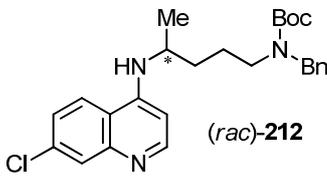
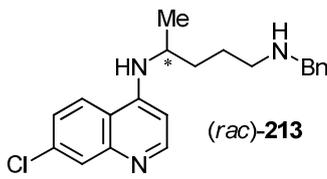
Verbindung	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6	J774.1
 232	46.4	3.12	10.32	44.9
 (rac)-239	> 100 (40.3)	12.19	59.64	44.3
 (rac)-236	> 100 (42)	84.14	91.42	> 100
 (rac)-212	10.9	25.53	6.92	8.77
 (rac)-213	38.9	> 254.3	17.01	8.9

Tabelle 20. Biologische Aktivitäten (IC_{50}) gegen *L. major* (Promastigoten) und *L. donovani* (axenische Amastigoten) sowie Zytotoxizitätsergebnisse gegen J774.1 Makrophagen und L6-Mauszellen; IC_{50} in μM (Hemmung in %).

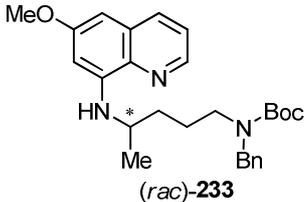
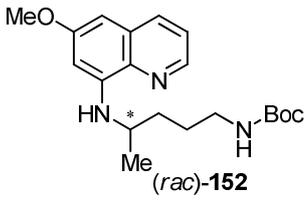
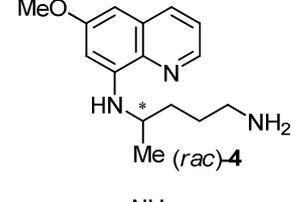
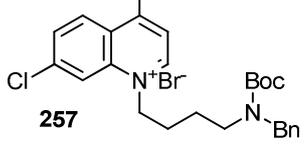
Verbindung	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6	J774.1
 (<i>rac</i>)- 233	> 100	5.18	24.93	66.5
 (<i>rac</i>)- 152	> 100 (45.80)	9.43	24.95	44.3
 Me (<i>rac</i>)- 4	235.75	17.43	15.85	50.08
 257	49.7	9.57	15.20	27.4
 258	> 100	54.73	118.60	> 100

Tabelle 21. Biologische Aktivitäten (IC_{50}) gegen *L. major* (Promastigoten) und *L. donovani* (axenische Amastigoten) sowie Zytotoxizitätsergebnisse gegen J774.1 Makrophagen und L6-Mauszellen; IC_{50} in μM (Hemmung in %).

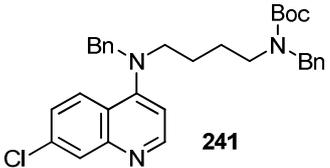
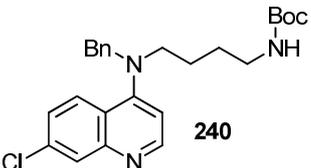
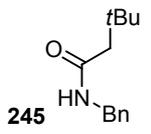
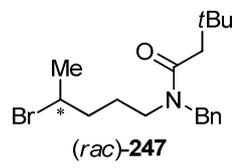
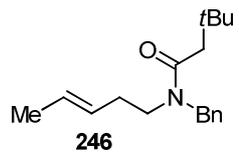
Verbindung	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6	J774.1
 241	34.4	6.30	18.45	34.8
 240	> 100	198.05	> 438.38	> 100
 245	> 100	198.05	> 438.38	> 100
 <i>(rac)</i> - 247	80.7	40.56	149.47	44.4
 246	--	--	--	--

Tabelle 22. Biologische Aktivitäten (IC_{50}) gegen *L. major* (Promastigoten) und *L. donovani* (axenische Amastigoten) sowie Zytotoxizitätsergebnisse gegen J774.1 Makrophagen und L6-Mauszellen; IC_{50} in μM (Hemmung in %).

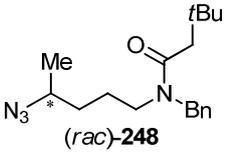
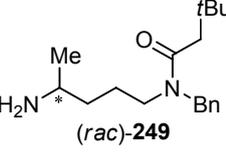
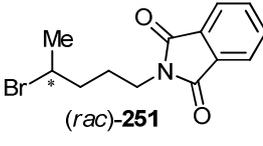
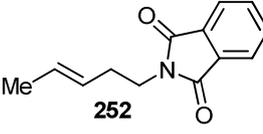
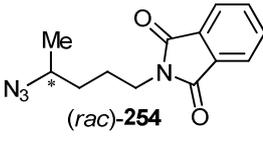
Verbindung	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6	J774.1
 (<i>rac</i>)- 248	89.3	24.71	138.41	43.4
 (<i>rac</i>)- 249	> 100	> 17215	100.54	> 100
 (<i>rac</i>)- 251	> 100	46.56	> 303.89	> 100
 252	> 100	125.9	> 418.1	> 100
 (<i>rac</i>)- 254	> 100	21.06	> 348.46	> 100

Tabelle 23. Biologische Aktivitäten (IC_{50}) gegen *L. major* (Promastigoten) und *L. donovani* (axenische Amastigoten) sowie Zytotoxizitätsergebnisse gegen J774.1 Makrophagen und L6-Mauszellen; IC_{50} in μM (Hemmung in %).

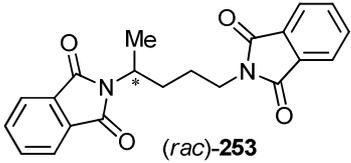
Verbindung	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6	J774.1
 (<i>rac</i>)- 253	> 100	91.84	216.32	> 100
Miltefosin (200)	31.9	0.476	-	-
Amphotericin B (201)	3.1	-	-	-
Pentamidin (202)	35.9	-	-	-

Tabelle 24. Biologische Aktivitäten (IC_{50}) gegen *L. major* (Promastigoten) und *L. donovani* (axenische Amastigoten) sowie Zytotoxizitätsergebnisse gegen J774.1 Makrophagen und L6-Mauszellen; IC_{50} in μM (Hemmung in %).

Verbindung	Amastigoten [<i>L. major</i>]
 (rac)-207	35.2
 (rac)-208	29.7
 (rac)-212	3.1
 (rac)-213	1.9
 (rac)-18	27.5
Chloroquin	

Tabelle 25. Biologische Aktivitäten (IC₅₀) gegen *L. major* (Amastigoten).

6 Inhibitoren gegen binäre Toxine des AB-Typs aus *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* und *Clostridium perfringens*

6.1 Einführung zu bakteriellen binären Toxinen

Bakterielle Toxine, die den Wirtsorganismus schädigen können, werden von vielen verschiedenen Bakterien produziert,^[414] um ihr Überleben in der feindlichen Umgebung, d.h. gegenüber dem Abwehrsystem des Wirts, zu sichern.^[415] Diese Toxine sind zum Teil die entscheidenden Virulenzfaktoren für das Krankheitsbild (z.B. Tetanus und Botulismus) und bestimmen den Krankheitsverlauf maßgeblich.^[414] Eingeteilt werden sie in Endotoxine, das sind Bestandteile der äußeren Zellwand gramnegativer Bakterien, die von abgetöteten und lysierten Bakterien freigesetzt werden, und in Exotoxine.^[414] Diese Exotoxine werden von lebenden Bakterien sezerniert und schädigen den Wirtsorganismus direkt.^[414] Sie sind häufig hoch selektiv wirksam und werden untergliedert in zellmembranschädigende und in intrazellulär wirkende Protein-Toxine.^[414] Letztere besitzen in den meisten Fällen eine enzymatische Aktivität und können bereits bei extrem niedrigen Konzentrationen die Funktion intrazellulärer Regulatorproteine verändern.^[414] Aufgebaut sind die Toxine in der Regel aus einer enzymatisch aktiven Komponente (A, Enzymdomäne, toxigene Komponente) und einer Bindungskomponente (B), die die spezifische Bindung an Zellmembranrezeptoren über die sogenannte Bindungsdomäne vermittelt und die Translokation der toxigenen Komponente entsprechend über die Translokationsdomäne ermöglicht.^[414] Die Komponenten A und B können kovalent oder nicht-kovalent miteinander verbunden sein und im Falle von völlig voneinander getrennten Proteinen bezeichnet man sie als binäre Toxine.^[414] Einige gram-positive, sporenbildende Bakterien wie z.B. *Clostridium botulinum* (C2-Toxin), *Clostridium difficile* (Clostridium-difficile-Toxin, CDT), *Clostridium perfringens* (Iota-Toxin) und *Bacillus anthracis* ('Edema factor' [EF], 'Lethal factor' [LF]) nutzen diesen binären Intoxikations-Mechanismus.^[416] Um ihre Wirkung im Zellinnern entfalten zu können, müssen die hochmolekularen Toxine jedoch zuerst die Barriere der Zellmembran überwinden.^[414] Die genannten Toxine unterscheiden sich von anderen binären Toxinen dadurch, dass sie nicht über einen vorgeformten 'AB-Komplex' an die Zelle binden.^[416] Sie werden über einen mehrstufigen Prozess aufgenommen, in welchem die B-Komponente zuerst proteolytisch aktiviert wird^[416] und dann über ihre Rezeptordomäne an den Zellmembran-Rezeptor bindet.^[414] Sie kann entweder als Monomer binden, um dann auf der Zelloberfläche Homoheptamere zu formen, oder aber es bildet sich das Heptamer zuvor in Lösung und bindet anschließend an die Zielzelle.^[416] An diesen Heptamer-Rezeptor-Komplex, die sogenannte Präpore, bindet die Enzymdomäne^[416]

und der Gesamtkomplex wird über rezeptorvermittelte Endozytose in ein Endosomkompartiment aufgenommen.^[414] Die Ansäuerung der Endosomen durch vakuolare ATPasen,^[416] d.h. der niedrige pH (pH 6 und niedriger),^[414] verursacht eine Konformationsänderung der Heptamere, die die Insertion in die endosomale Membran ermöglicht^[416] – aus der Präpore bildet sich ein membranständiger Kanal, der eine wichtige Rolle beim Transport der A-Komponente ins Zellinnere spielt (siehe Abb. 31).^[416] Durch diese Pore wird die enzymatische Komponente als Ganzes oder zumindest ihre katalytische Domäne ins Zytoplasma transportiert, und kann dort ihre toxische Wirkung auf die Zielzelle entfalten.^[1] Häufig ist der Transport einer enzymatischen Komponente in die Zielzelle für deren Tod ausreichend.^[1]

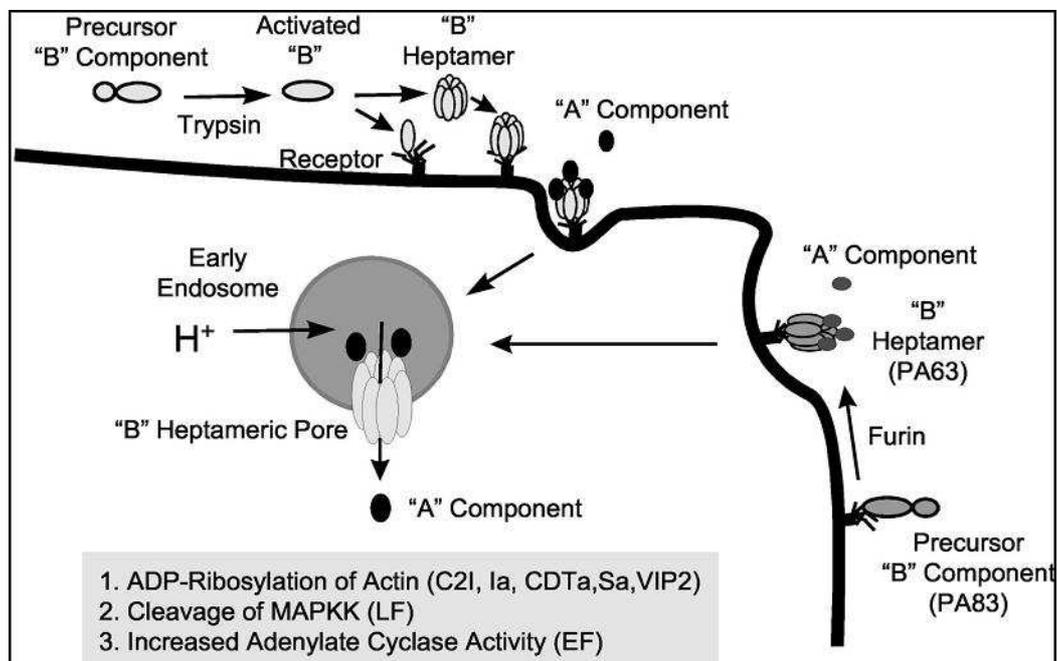


Abb. 31. Mechanismus der Zellintoxikation durch binäre Toxine der *Clostridium*- und *Bacillus*-Spezies.^[416]

Im Falle von *Bacillus anthracis* transportiert das Heptamer zwei verschiedene enzymatische Einheiten (EF, LF) in die Zielzelle, wohingegen die anderen genannten Spezies nur eine Enzymart hineinschleusen.^[416] Die toxischen Komponenten können sich nicht nur qualitativ in ihrer Enzymaktivität unterscheiden, sondern auch in ihren funktionellen Konsequenzen.^[414]

6.2 Übersicht der untersuchten binären Toxine und ihrer Organismen

6.2.1 *Bacillus anthracis*

Milzbrand oder Anthrax ist eine durch *Bacillus anthracis* verursachte Infektionskrankheit.^[417] Bei ihrem Erreger *Bacillus anthracis* handelt es sich um ein ubiquitär vorkommendes, gram-positives, unbewegliches, aerobes bzw. fakultativ anaerobes und sporenbildendes Stäbchenbakterium,^[417] welches in erster Linie Pflanzenfresser wie z.B. Rinder und Hirsche infiziert,^[418] dennoch sind alle Säugetiere, der Mensch eingeschlossen, anfällig für eine Infektion mit *Bacillus anthracis*.^[417] Stirbt der Wirt und die Leiche zerfällt, bilden die Bakterien hochinfektiöse Endosporen, die die Umgebung kontaminieren und jahrzehntelang^[423] im Gegensatz zu den Bakterien selbst^[419] lebensfähig bleiben.^[418] Diese Sporen sind sehr widerstandsfähig gegenüber widrigen Umgebungsbedingungen wie Hitze und UV-Strahlung; auch ionisierender Strahlung, hohem Druck oder chemischen Verbindungen gegenüber sind sie nur wenig empfindlich.^[417] Gelangen nun die Endosporen in den Körper eines nicht immunisierten Säugetiers, so lösen sie erneut Erkrankungen aus und komplettieren den infektiösen Teufelskreis.^[418] Ein Anthrax-Ausbruch mit mehr als 6000 betroffenen Menschen wurde z.B. 1979/1980 in Zimbabwe gemeldet,^[420] weiterhin traten 25 Anthrax-Infektionen 1987 nach der Schlachtung eines einzigen infizierten Rindes in Paraguay auf.^[421] Im Gesetz über die Kontrolle von Kriegswaffen wird der Erreger *Bacillus anthracis* als biologische Waffe eingestuft.^[422] Nicht zu Unrecht, denn biologische Agenzien verfügen gegenüber 'gewöhnlichen' Kriegswaffen über besondere Eigenschaften: Sie können leicht lautlos und unsichtbar verbreitet werden, verfügen meist über eine hohe Letalität und sie werden mit menschlichen Sinnesorganen nicht ohne Weiteres wahrgenommen, so dass deren Gefahr erst sehr viel später als ihre Freisetzung erkannt wird.^[423] Die epidemische Verbreitung von Keimen und der psychologische Effekt der Massenhysterie machen ihre verheerende Wirkung zusätzlich deutlich.^[423] Die Ereignisse des 11. September 2001 und die nachfolgenden bioterroristischen Anthrax-Ausbrüche mit mehreren Todesfällen^[424,425] zeigen deutlich, welches gefährdende Potential durch die leichte Verbreitung und die hohe Letalität^[423] in *Bacillus anthracis* steckt. Die WHO stuft das Risiko wie folgt ein: Würden 50 kg *Bacillus-anthraxis*-Sporen entlang einer 2 km langen Linie entgegen den Wind in einer Stadt mit 500 000 Einwohner freigesetzt werden, würden schätzungsweise 125 000 Erkrankungen mit 95 000 Todesfällen resultieren.^[426] *Bacillus-anthraxis*-Sporen können durch winzige Hautabschürfungen, z.B. auch durch einen Insektenstich (Hautmilzbrand), durch die Aufnahme von kontaminierten Nahrungsmitteln (Darmmilzbrand), oder aber auch über die Inhalation der

Keime in den Körper eindringen (Lungenmilzbrand).^[417,427] Eine direkte Infizierung von Mensch zu Mensch findet jedoch in der Regel nicht statt.^[427] Nach Angabe des Robert-Koch-Instituts beträgt die Inkubationszeit in der Regel ein bis sieben Tage (gelegentlich sind auch bis zu 60 Tagen möglich).^[427] Als Erscheinungsbild des Hautmilzbrands, die am häufigsten vorkommende Form,^[417] entsteht eine rasch-progressive Entzündung mit Papel, Rötung und Schwellung, die sich in einem Zeitraum von zwei bis sechs Tagen zu dem sogenannten Milzbrandkarbunkel entwickelt.^[427] Dies ist ein normalerweise nicht schmerzendes Geschwür mit charakteristischem schwärzlichen Schorf (interessanterweise bedeutet das griechische Wort 'Anthrax' Kohle^[428]).^[427] Freigesetzte Bakteriengiftstoffe können eine schwere Allgemesymptomatik mit hohem Fieber, mit Benommenheit und mit Herz-Kreislauf-Problemen verursachen, eine Sepsis entsteht dann, wenn sich die Entzündung über das Lymphsystem weiter ausbreitet.^[427] Hautmilzbrand ist mit Antibiotika gut behandelbar; wenn nicht therapiert wird, ist er in fünf bis 20 Prozent tödlich.^[427] Demgegenüber entwickelt der Lungenmilzbrand im Initialstadium uncharakteristische Anzeichen, die einem grippalen Infekt mit Fieber, mit Kopf- und Gliederschmerzen und mit unproduktivem Husten ähneln, der aber nach zwei bis vier Tagen zu einem schweren Krankheitsverlauf mit hohem Fieber, evtl. Brustschmerzen, Sepsis, Lungen- und Herz-Kreislauf-Versagen führt.^[427] Ein typisches Anzeichen ist die Verbreiterung des Mediastinums.^[427] Prinzipiell ist auch hier eine antibiotische Therapie möglich, aber aufgrund der starken Pro- und Aggressivität der Erkrankung zusammen mit den uncharakteristischen Initialsymptomen, die eine frühe Diagnose erschweren,^[417] ist das frühzeitige Einleiten der Therapie entscheidend.^[427] Dies gilt auch für den Darmmilzbrand, der ebenfalls sehr rasch und sehr ernst mit starken Bauchschmerzen, blutigen Durchfällen, Bauchfellentzündung bis hin zum Kreislaufversagen verläuft.^[427]



Abb. 32. Bakterielle Kolonien von *Bacillus anthracis* (links), 'Milzbrandkarbunkel' (Mitte), verbreitertes Mediastinum nach *Bacillus-anthraxis*-Infektion (rechts).^[429]

Die antibiotische Therapie des lokalisierten Hautmilzbrands erfolgt oral mit Ciprofloxacin oder später (bei Penicillin-sensiblen Keimen) mit Penicillin; bei systemischer Ausbreitung und für die Therapie des Lungen- und Darmmilzbrands ist eine stationäre Behandlung mit intravenöser Applikation von Ciprofloxacin oder (bei entsprechender Sensibilität des bakteriellen Erregers) mit Penicillin oder mit Doxycyclin notwendig.^[424,427,430-431] In Abhängigkeit des klinischen Verlaufs kann später oral mit Ciprofloxacin, Penicillin oder Doxycyclin, in der Regel eine Therapiedauer von 60 Tagen durchlaufend, behandelt werden.^[427]

Zur Prävention, und auch post-expositionell,^[432] steht in Deutschland nur die Möglichkeit einer Chemoprophylaxe mit oraler Anwendung von Ciprofloxacin, Doxycyclin und Amoxicillin zur Verfügung.^[427] Im Allgemeinen ist die Vakzinierung die kostengünstigste und effektivste Maßnahme, um eine große Anzahl von Menschen zu schützen,^[424] allerdings sind die bisher erhältlichen Impfstoffe gegen Anthrax nicht standardisiert, die Produktionskosten relativ hoch, häufige Impfstoffgaben sind notwendig und die Vakzinierung ist mit (vorübergehenden) Nebenwirkungen verbunden,^[424] weswegen eine routinemäßige Impfung für große Bevölkerungsgruppen nicht in Frage kommt.^[433] Hinzu kommt, dass diese Impfstoffe nicht in Deutschland,^[427] sondern nur in den USA/UK und auch dort nur für das Militär und nicht für die Zivilbevölkerung verfügbar sind.^[424] Zuerst wurde 1972 in den USA ein Impfstoff zugelassen,^[434] gefolgt von einem weiteren in UK 1979, obgleich schon seit 1881 (L. Pasteur) Anstrengungen unternommen wurden, einen Anthrax-Impfstoff zu gewinnen.^[424] AVA (Anthrax Vaccine Adsorbed) ist der momentan einzige für die Anwendung am Menschen zugelassene Impfstoff in den USA und enthält alle drei Toxinkomponenten (PA, LF und EF) von *Bacillus anthracis* an Aluminiumhydroxid als Adjuvans adsorbiert.^[434]

Zusammenfassend steht für die Prävention und die Behandlung einer Infektion mit *Bacillus anthracis* in der Regel nur die Abtötung der Bakterien durch Antibiotika zur Verfügung. Diese Art der Therapie ist gerade in einem späten Stadium der Erkrankung mit fulminantem Verlauf schwierig und nicht sehr aussichtsreich, da bereits bei Einsetzen der Symptomatik ein massives Freisetzen der Toxine erfolgt ist, deren intrazelluläre Wirksamkeit durch Antibiotika nicht mehr aufgehalten werden kann. Antibiotika können somit nur den Schaden begrenzen, in dem sie die Gesamtkeimzahl im Körper durch Bekämpfung der Bakterien eindämmen und so eine im Vergleich zur nicht behandelten Infektion geringere Toxinsekretion gewährleisten. Zurzeit stehen keine Therapeutika im Handel zur Verfügung, die die Toxinwirkung selbst hemmen können. Die gemeinsame Gabe eines Antibiotikums, welches wie beschrieben die Keimzahl reguliert, und die Gabe einer Verbindung, die die Wirkung der

Toxine neutralisieren kann, stellt allerdings ein interessantes und aussichtsreiches Konzept für die Behandlung von Infektionen mit binären Toxinen dar.

6.2.1.1 Funktionsweise des Toxins von *Bacillus anthracis*

Das Exotoxin von *Bacillus anthracis* besteht aus drei getrennt vorliegenden Proteinen, einer Bindungskomponente, dem 'Protective Antigen' (PA), und zwei enzymatischen Komponenten, dem 'Edema factor' (EF) und dem 'Lethal factor' (LF), die auf die Zielzelle wirken (siehe Abb. 33).^[417] Bezeichnet wird das nicht toxische Bindungsprotein als 'Protective Antigen', da es ein starkes Immunogen ist,^[435] welches eine schützende Immunantwort gegen Anthrax hervorrufen kann,^[417] und weil dessen Blockade beide Toxinwirkungen inhibiert.^[414] Das heißt, keines der drei Proteine alleine provoziert eine toxische Wirkung, und PA muss für die Toxizität anwesend sein, da es zur Überwindung der Zellmembranbarriere dient.^[417]

Nur die Kombination aus PA und LF wirkt letal auf den Organismus, wohingegen PA und EF in der Haut Ödeme verursachen.^[414,417] Der 'Edema factor' ist eine hoch aktive calmodulinabhängige Adenylylcyclase, die im Zellinnern zum starken Anstieg des cAMP-Spiegels führt,^[414] und die phagozytierenden Eigenschaften der neutrophilen Granulozyten beeinflusst.^[436,437] Erzeugt werden die klinischen Symptome des Milzbrands aber durch den 'Lethal factor', welcher im Körper in erster Linie auf Makrophagen einwirkt und bereits in sehr geringen Konzentrationen dort zur starken Mediatorfreisetzung (TNF- α , Il-1 β) führt.^[414] Diese sind für die nekrotisierende Entzündung (Milzbrandkarbunkel), die hämorrhagische Pneumonie und die Gefahr des tödlichen Schocks verantwortlich.^[414] Verschiedene Protein-kinasen, die zur MAP-Kinase-Familie gehören, werden durch die Metalloprotease LF gespalten und beeinflussen so die Transkription in der Zielzelle,^[414] die Zytokin-Expression sinkt und der Zelltod der Makrophagen wird verursacht.^[438] Die angeborene Immunantwort wird u.a. durch die genannten Mechanismen gedämpft und ermöglicht so den Erregern das Überleben und das Fortschreiten der Infektion.^[439]

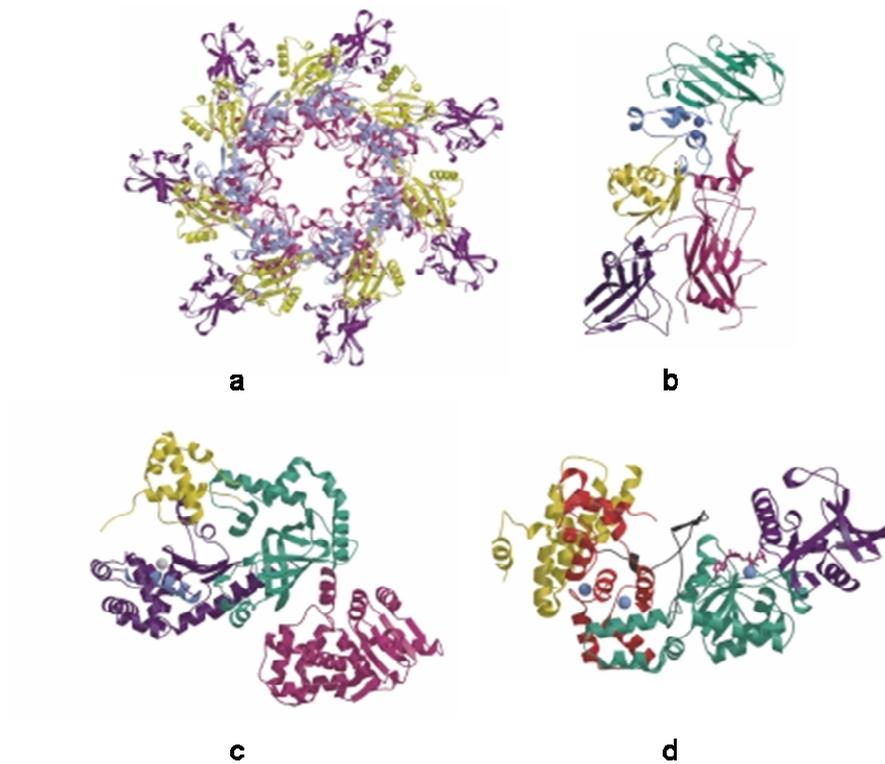


Abb. 33. Strukturen der singulären Anthrax-Toxin-Einheiten.

Abgebildet werden das PA₆₃-Heptamer (a), welches aus den Bindungsproteinen, den PA-Monomeren (b) gebildet wird, und die toxischen Einheiten, die Enzymkomponenten LF (c) und EF (d); letzteres wird als Komplex mit Calmodulin (in rot) und einem Nukleotid-Analogon (32-deoxy ATP) dargestellt, modifiziert nach Mourez *et al.*^[440]

6.2.1.2 Kenntnisstand der Inhibitoren gegen Toxine aus *Bacillus anthracis*

Die bioterroristischen Anschläge nach dem 11. September 2001 haben besonders in den USA das Interesse an neuen Therapeutika gegen Milzbrand geweckt. Neben den einfachsten Anstrengungen, den Keim durch innovative antibiotische Wirkmechanismen zu bekämpfen, gibt es auch Versuche, durch bereits bekannte Wirkstoffe die endosomale Azidifizierung und damit den Toxineintritt in die Zielzelle zu verhindern. Weiterhin untersucht man Möglichkeiten, um die Toxine selbst zu inhibieren. Dies kann zum einen durch Blockade des 'Protective antigen' geschehen, zum anderen durch Hemmung der enzymatischen Aktivität der 'Edema-factor'- und 'Lethal-factor'-Einheiten.

Pterin-basierende Derivate, die ähnlich wie Sulfonamide, wenn auch an einer anderen Teilstruktur angreifend, mit der Dihydropterotat-Synthase wechselwirken^[441] sowie Trimethoprim-ähnliche Verbindungen als Hemmstoffe der Dihydrofolat-Reduktase^[442] werden untersucht, um neue antibiotische Wirkstoffe gegen *Bacillus anthracis* zu finden. Ihre Eigenschaft, in bakterielle Stoffwechselwege einzugreifen haben sie mit den Harnstoff-Sulfonamiden, die gegen die beiden letzten Enzyme in der NAD-Biosynthese, die NAD-Synthase (NADs) und die Nikotinsäure-Mononukleotid-Adenylyl-Transferase (NaMNAT), wirken,^[443] mit den herbiziden Sulfonylharnstoffen und Imidazolinonen, die die Acetohydroxysäure-Synthase (AHAS) hemmen,^[444] und mit Aryl-Alkyl-Disulfiden, die möglicherweise durch Hemmung der FabH die Fettsäuresynthese in den Organismen beeinflussen,^[445] gemeinsam. Phenolische Stilben-Derivate,^[446] Indolo[2,3- α]carbazole^[447] und *N*-thiolierte- β -Lactame^[448] wurden als potentielle Substanzklassen dargestellt sowie die replikative DNA-Helikase,^[449] die *o*-Succinylbenzoyl-Coa-Synthetase (OSB-CoA) als Bestandteil der Menachinon-Biosynthese^[450] und die 1-Deoxy-D-xylulose-5-phosphat-Reduktisomerase (DXR)^[451] als neuartige Targets beschrieben wurden. Auch wurden die Aktivitäten der Lantibiotika Nisin^[452] und Haloduracin^[453] sowie des kationischen Peptids Cathelicidin^[454] gegen die Auskeimung der *Bacillus-anthraxis*-Sporen berichtet.

Nur wenige Publikationen befassen sich bisher mit der Möglichkeit, die Hemmung der Furin-Proteasen zu nutzen, die für die proteolytische Aktivierung des 'Protective antigen' nach Bindung an die Zellmembran-Rezeptoren und für die nachfolgende Bildung der PA-Heptamere notwendig sind.^[455,456] Endogene menschliche Plasmaproteine, die so genannten Inter- α -Inhibitor-Proteine,^[457,458] peptidische Inhibitoren, die sich an der Furin-Spaltsequenz des aviären Influenza-A-Virus Subtyp H5N1 orientieren^[459] und RRD-Eglin und RRDG-Eglin, entwickelt aus dem Protease-Inhibitor Eglin C und dem peptidischen Boronsäureinhibitor Acetyl-Arg-Glu-Lys-boroArg-Pinandiol,^[460] sind Beispiele für hochmolekulare Furin-Protease-Hemmstoffe. Auch niedermolekulare Inhibitoren, Dicoumarol-Derivate, werden auf ihre hemmenden Eigenschaften untersucht.^[461] Sanchez *et al.* beschreiben beispielsweise die Calcium-Kanal-Blocker Amiodaron und Bepridil, die durch ihre basischen tertiären Aminofunktionen den pH-Wert in den Endosomen neutralisieren und somit die Insertion der Präpore in die Membran hemmen können.^[462] Diesen lysosomotropischen Effekt zeigt auch Chloroquin (**18**), für dessen Wirksamkeit gegen eine *Bacillus-anthraxis*-Intoxikation aber noch weitere Effekte zum Tragen kommen.^[460,463-465] Auch Bafilomycin (A-D) und Concanamycin A regulieren als spezifische vakuoläre ATPase-Protonenpumpen-Inhibitoren (V-ATPase-Inhibitoren) den endosomalen pH-Wert.^[466]

Niedermolekulare Wirkstoffe gegen den 'Edema factor' ^[467-469] werden seltener bearbeitet als Inhibitoren gegen den 'Lethal factor', der aber auch wie beschrieben die größere Gefahr darstellt. Aminoglykoside und ihre Derivate besitzen sowohl eine antibiotische Wirkkomponente auf die Erreger als auch einen inhibierenden Effekt auf den 'Lethal factor'.^[470] Besonders interessant ist, dass die inhibitorische Aktivität eine pH-Abhängigkeit mit Optimum im physiologischen pH-Bereich und eine Bindungsaffinität zu LF mit Abhängigkeit von der im Assay vorhandenen Ionenstärke zeigt,^[471] die für die vermutete spezifische und kurzdistante Wechselwirkung zum Target-Protein LF verantwortlich ist.^[472] Strukturell vereinfachte Derivate des Aminoglykosids Neomycin, 2,5-Dideoxystreptamin^[473] und Neamin-Analoga,^[474] die die Kern-Struktur von Neomycin enthalten, wurden guanidiniliert und auf ihre inhibitorischen Eigenschaften untersucht. Auch wurden Rhodanin-Derivate,^[475] polyphenolische Verbindungen und Tetrahydroisochinolin-Strukturen,^[476] Hydroxypyronone und Hydroxypyrothione,^[477,478] *N*-Oleoyldopamin-Derivate,^[479,480] kationische Polyamine, die ähnlich wie kationische Aminoglykoside mit negativ-geladenen Protein-Strukturen wechselwirken^[481] und Sulfonamide^[482,483] als potentiell antitoxische Verbindungen identifiziert. Viele der genannten Substanzklassen sind in der Lage Zn^{2+} -Ionen zu chelatisieren, und weitere durchgeführte (Highthroughput-) Screenings suchen nach solchen Metalloprotease-Inhibitoren.^[484-487] Peptidische bzw. peptidbasierte Wirkstoffe^[488,489] sowie rekombinante toxinneutralisierende Antikörper gegen LF stellen weitere therapeutische Möglichkeiten dar.^[490]

Zusammenfassend gibt es etliche niedermolekulare Substanzklassen, die mit dem katalytischen Zentrum der enzymatischen Domäne des 'Lethal factors' wechselwirken können. Unter den Wirkstoffen gegen das 'Protective Antigen' befinden sich nur wenige niedermolekulare Wirkstoffe,^[491] sondern hauptsächlich peptidische Hemmstoffe^[492] – interessanterweise auch Fusionsproteine bestehend aus den Bindungsdomänen von EF und LF^[493] – die meist mit den Bindungsstellen des heptameren PAs für die Enzymkomponente LF interagieren,^[439,494-498] und beispielsweise β -Cyclodextrine, die über eine ähnliche Symmetrie wie die Pore verfügen und diese so durch ihre Bindung sterisch für den Eintritt der Enzymkomponenten abschirmen.^[499-501]

Peptid- und Proteinwirkstoffe bzw. Antikörper und deren Fragmente sind häufig selektiver wirksam und dadurch sicherer als niedermolekulare Arzneistoffe.^[502] Dennoch ist die Anwendung von Proteinen limitiert: Nachteilig wirkt sich die potentielle Immunogenität aus, d.h. dass menschliche Immunsystem kann grundsätzlich gegen jedes therapeutisch verabreichte Protein eigene Antikörper produzieren und somit eine Immunantwort hervor-

rufen.^[503] Die mangelnde orale Bioverfügbarkeit macht meist eine Injektion der Zubereitung erforderlich.^[502] Für die Formulierung, Applikationsart und Lagerung spielen die komplexe Struktur und Größe, die Hydrophilie, die physikalische und chemische Stabilität der Wirkstoffmoleküle eine Rolle.^[504] Sie beeinflussen auch die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der Zubereitung.^[504] Rekombinante Proteine haben meist eine kurze Halbwertszeit und erfordern so die wiederholte Gabe, d.h. größere Mengen an Proteindosen werden benötigt,^[505] wohingegen Antikörper ein sehr günstiges pharmakokinetisches Profil haben.^[505] Antikörper können nach einer einzigen Anwendung über Wochen ihre Aktivität im Blutkreislauf erhalten,^[505] und durch PEGylierung können Proteine mit verlängerter Plasmahalbwertszeit gewonnen werden, die die Pharmakokinetik günstig beeinflussen.^[506] Viele rekombinante Proteine und Antikörper sind schwierig und bei kurzfristig gesteigerter Nachfrage mengenmäßig nicht flexibel herzustellen, auch die Optimierung der Ausbeute und Aufreinigung kann schwierig sein, und einige Proteine sind nicht in allen mikrobiellen Zellkulturen produzierbar.^[505] Die Kosten für therapeutische Proteine sind für die Gesundheitssysteme sehr hoch,^[503] und die attraktiven günstigeren Biosimilars sind wegen ihrer biotechnologischen Herstellung nie wirklich völlig identisch untereinander (z.B. verschiedene Glykosylierungsmuster), und machen so aufwendigere Patentverfahren, Zulassungsverfahren und Überwachungsmaßnahmen nötig.^[503] Schwierig ist so auch die Konkurrenz mit den niedermolekularen Wirkstoffen,^[506] denn die hohen Kosten machen sie nicht für die Behandlung z.B. von chronischen Erkrankungen attraktiv, weil über lange Zeit hohe Dosen verabreicht werden müssen.^[506] Da Antikörper nicht zu intrazellulären Targets in die Zelle vordringen können,^[507] können sie nur Antigene im Blut und in der Extrazellulärflüssigkeit neutralisieren.

So wird der Arzneistoffmarkt weiterhin von niedermolekularen Wirkstoffen dominiert und der größte Teil der Wirkstoffkandidaten in der klinischen Entwicklung basiert auf niedermolekularen Substanzen.^[108] Die hohen Entwicklungs- und Herstellungskosten von biotechnologischen Stoffen tragen dazu bei, dass für günstig(er) herzustellende niedermolekulare Wirkstoffe stets eine Nachfrage bestehen wird.^[108]

Dies alles bietet den in dieser Arbeit entworfenen niedermolekularen Inhibitoren die Chance, die erwähnten nachteiligen Eigenschaften von proteinbasierten Wirkstoffen effektiv zu begegnen.

6.2.2 Toxine aus *Clostridium perfringens*

Clostridium perfringens ist ein gram-positives, anaerobes und sporenbildendes Stäbchenbakterium, welches ubiquitär im Boden, im Abwasser, in Meeressedimenten, in der Darmflora von Menschen und Tieren sowie in faulenden tierischen und pflanzlichen Produkten gefunden wird.^[508] Auch dieser Erreger wird als biologische Waffe definiert.^[422] Im Menschen kann es Gangrän und Magen-Darm-Erkrankungen (z.B. Lebensmittelvergiftungen und nekrotische Enteritis) verursachen.^[509] Basierend auf den pathogenen Enterotoxinen, die sie bilden,^[510] werden 5 Typen von *C.-perfringens*-Stämmen (A-E) unterschieden.^[509] Hauptsächlich sind dies 4 Toxine, das Alpha- (CPA), das Beta- (CPB), das Epsilon (ETX) und das Iota-Toxin (ITX), jedoch können bis zu 16 Toxine in verschiedenen Kombinationen produziert werden.^[511] Darunter auch tödliche wie Perfringolysin O (PFO), Enterotoxin (CPE), Beta2-Toxin (CPB2).^[511] Das binäre Iota-Toxin, bestehend aus der enzymatischen Komponente Ia und der Bindekomponente Ib, wird vom *C.-perfringens*-Stamm E sezerniert (siehe Abb. 34).^[511] Nach proteolytischer Aktivierung des Binde- und des enzymatischen Proteins, heptamerisiert die B-Einheit und bildet eine Membranpore, durch die die enzymatische Komponente, eine ADP-Ribosyltransferase,^[512] ins Zytosol gelangt.^[511] Diese Einheit ADP-ribosyliert monomeres Aktin und verhindert die Polymerisation zu den Zytoskelett-Filamenten,^[513] das Aktin-Zytoskelett wird abgebaut und der Zelltod herbeigeführt.

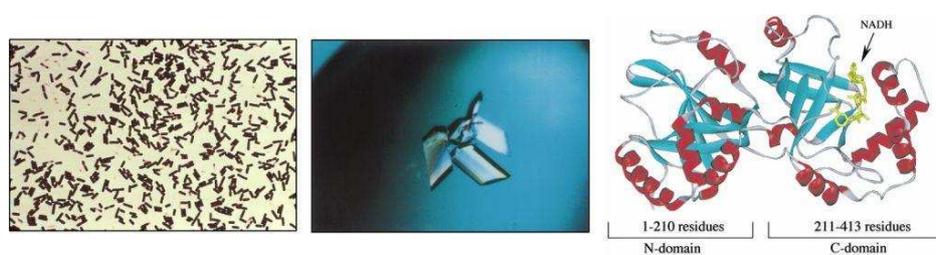


Abb. 34. Mikrophotographie des Gram-gefärbten Erregers *Clostridium perfringens* (links),^[514] mit NADPH kristallisierte Iota-a-Komponente, 2,0-Å-Auflösung (Mitte)^[515] und Tertiärstruktur von Ia mit NADH (α -Helices in rot, β -Faltblattstrukturen in blau, β -Schleife in grau; rechts).^[516]

Über Verletzungen der Haut oder über chirurgische Wunden in den Körper eintretende vegetative Zellen oder Sporen des Erregers lösen die so genannte clostridiale Myonekrose, oder aber auch als Gasgangrän bezeichnet, aus.^[510] Hierbei handelt es sich um eine akute und rasch progrediente Gewebszerstörung mit Gasentwicklung,^[517] intravaskulärer Akkumulation von

Leukozyten und thrombotischen Komplikationen^[518] Das Iota-Toxin selbst entwickelt an den Kontaminationsstellen Hautnekrosen, wobei die Intoxikation mit Iota-Toxin auch tödlich verlaufen kann, wie in Mausmodellen von Sakurai *et al.* gezeigt wurde.^[519]

6.2.3 Toxine aus *Clostridium botulinum*

Auch Toxine des Erregers *Clostridium botulinum* werden im Gesetz über die Kontrolle von Kriegswaffen als biologische Waffe geführt.^[422] *C. botulinum* wird als eine Spezies klassifiziert, besteht aber aus mindestens drei genetisch unterscheidbaren Gruppen von Organismen.^[520] Es handelt sich dabei um sporenbildende, obligat anaerobe, gram-positive und stäbchenförmige Bakterien, welche ubiquitär in Boden- und Gewässersedimenten vorkommen.^[521] Sezerniert werden die Neurotoxine A-G,^[522] Botulismus wird dabei primär durch die Neurotoxin-Typen A, B und E verursacht.^[523] Die Typ-C- und Typ-D-Stämme verursachen nur in Tieren, vor allem in Rindern, Botulismus.^[520] Bestimmte Stämme dieser beiden Typen produzieren aber auch drei antigenetisch verschiedene Giftstoffe, C1, C2 und D.^[524] Das C2-Toxin besteht aus zwei nicht miteinander verknüpften Komponenten, der C2I- und der C2II-Komponente,^[525] das sich mechanistisch von dem des Botulinum-Neurotoxins (BoNT oder BTX), das die präsynaptische Freisetzung von Acetylcholin an den cholinergen Synapsen verhindert, unterscheidet (siehe Abb. 35).^[526] Das C2-Toxin besitzt keine neurotoxischen Effekte,^[527] es verursacht Hypotonie,^[527] erhöhte Darmsekretion^[528] und erhöhte Gefäßpermeabilität^[529] und Blutungen in der Lunge.^[527]

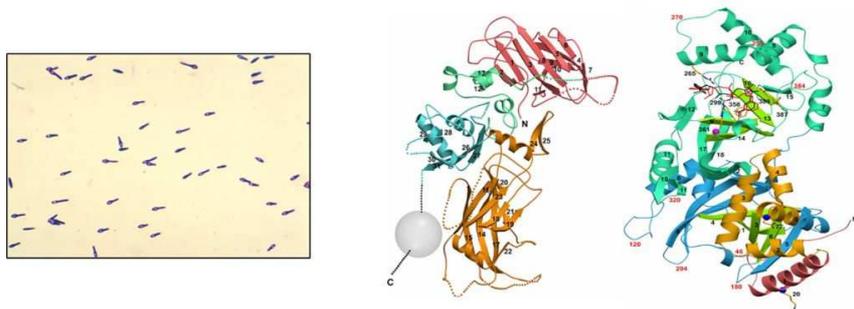


Abb. 35. Mikrophotographie des Gram-gefärbten Erregers *Clostridium botulinum* Typ A (links),^[530] räumliche Ansicht der Transportkomponente (C2II, Mitte) und der enzymatischen Komponente (C2I, rechts) des *Clostridium-botulinum*-C2-Toxins.^[531]

C2I ist die enzymatische Komponente mit ADP-Ribosyltransferase-Aktivität,^[532,533] welche im Zytosol monomeres G-Aktin modifiziert, dadurch das Aktin-Zytoskelett zerstört und so zum Tod der Zielzelle führt,^[533] und C2II die Bindungskomponente, die der Enzymkomponente den Eintritt in die Zielzelle ermöglicht.^[525] Ähnlich wie das 'Protective antigen' von *Bacillus anthracis* wird die C2II-Komponente zunächst (durch Trypsin) proteolytisch aktiviert, und verursacht so die Oligomerisierung der aktivierten C2IIa-Fragmente zu Heptameren.^[533] Diese bilden mit der Enzymkomponente C2IIa/C2I-Komplexe, die an die zellulären Rezeptoren binden^[534] und nach erfolgter Endozytose die Translokation des C2I-Proteins durch die Pore ins Zytosol der Zielzellen vermitteln.^[535-537] Hierzu bilden die Heptamere Poren in der Endosomenmembran,^[535,536] durch die das C2I-Protein vermutlich in (zumindest teilweise) entfalteter Form durch den kleinen Durchmesser von ca. 1-2 nm der Pore transportiert wird.^[538] Unterstützt wird die Membrantranslokation durch das Hitzeschockprotein 90^[539] und Cyclophilin A,^[540] die auch als Angriffspunkte für die Arzneistoffentwicklung dienen könnten.^[541] Besondere Bedeutung gewinnt das C2-Toxin dadurch, dass es den Prototyp der Familie der binären Aktin-ADP-ribosylierenden Toxine darstellt.^[539] Substanzen wie z.B. Chloroquin (**18**) und Primaquin (**4**) wurden bereits als mögliche Inhibitoren der Toxinwirkung durch Blockade der Pore beschrieben.^[542,543] Interessanterweise wurden 4-Amino-7-chlorchinolin-Strukturelemente, speziell deren Kernstruktur und die positiv-ionisierbare Amin-Seitenkettenkomponente auch als Inhibitoren der Botulinum-Neurotoxine (BoNTs) beschrieben.^[544,545] Diese sind die für Menschen stärksten bekannten Toxine,^[546] man unterscheidet sie in 7 Serotypen (A-G), darunter ist Serotyp A das stärkste Toxin.^[547] Die aktive Form der Toxine besteht aus einem über eine Disulfid-Brücke verbundenem Dimer aus einer Schweren Kette (HC) und einer leichten Kette (LC) mit enzymatischer Zn²⁺-Metalloprotease-Aktivität.^[548] Die Serotypen A-G unterscheiden sich in ihrer Toxizität und ihrem molekulare Angriffsort.^[548]

6.3 Konzept und Design der PA-Inhibitoren

Wie im vorherigen Kapitel dargestellt, werden gegen den 'Lethal factor' von *Bacillus anthracis* hauptsächlich niedermolekulare Wirkstoffe erforscht, die das Toxin extra- und intrazellulär hemmen können, wohingegen Antikörper im Blut und in der Extrazellulärflüssigkeit zirkulieren und ihre neutralisierende Wirkung auf das 'Lethal-factor'-Toxin ausschließlich außerhalb der Zelle ausüben können. Bereits in die Endosomen aufgenommene Toxin-Komponenten können somit nicht mehr durch Antikörper neutralisiert werden. Inhibitoren gegen das 'Protective antigen' greifen im Intoxikationsverlauf früher an als LF-Enzym-

Inhibitoren: Vereinfacht dargestellt verhindern sie entweder die Ausbildung der Präpore (z.B. Furin-Inhibitoren) oder sie blockieren den Eintritt des LF und EF durch die Pore in die Zielzelle, meist sind dies peptidische Strukturen, die mit der Bindungsstelle des LF im Kanal wechselwirken. Da Proteinwirkstoffe über die beschriebenen Nachteile verfügen (siehe Kapitel 6.2.1.2), ist ein schnell wirksamer und gut verträglicher niedermolekularer Hemmstoff, einfach und kostengünstig auch in größeren Mengen herzustellen, der selbst in die Endosomen eindringen kann und dort die Translokation der toxischen EF- und LF-Proteine durch die Pore hemmt, wünschenswert.

Das Konzept für niedermolekulare PA-Inhibitoren orientiert sich daher an den folgenden Erkenntnissen. Das 'Protective antigen' besteht aus 4 Domänen.^[492] Domäne 1 enthält eine hydrophobe Region, die nach der Furin-Spaltung erlaubt, EF und LF zu binden, Domäne 2 ist in die Oligomerisierung und Bildung des transmembranären Kanals involviert, Domäne 3 ist ebenfalls für die Oligomerisierung notwendig und Domäne 4 bindet an die Rezeptoren auf der Oberfläche der Zielzellen.^[492] Der innere Durchmesser der gebildeten Präpore unterscheidet sich mit 20 bis 35 Å vom Durchmesser der transmembranären Pore, die durchschnittlich 15 Å,^[550] an ihrer engsten Stelle etwa 11 Å, groß ist,^[500] d.h. dass LF und EF nur in ungefalteter, linearer Form entlang eines pH-Gradienten^[549] aus dem Endosom durch die Pore in die Zielzelle eintreten können (siehe Abb. 36).^[550,551] Karginov *et al.* postulierten, dass Moleküle wie z.B. kationisch geladene β -Cyclodextrine mit ähnlichen Ausmaßen und ähnlicher Symmetrie im Vergleich zur transmembranären Pore sehr effektiv geeignet sind, um die Poren sterisch zu blockieren.^[499,500]

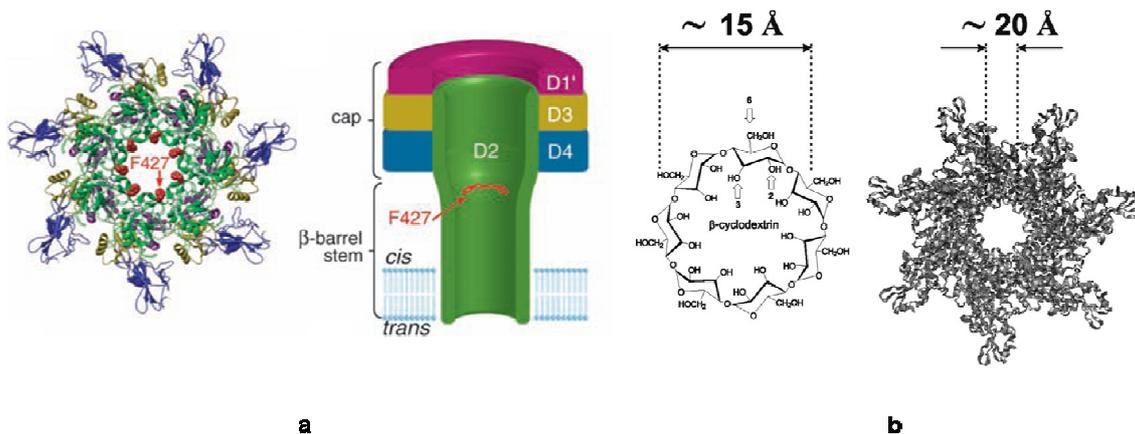


Abb. 36. a) Querschnitts-Darstellung des transmembranären PA₆₃-Kanals (rechts), farbige markiert wie in der Präpore (links).^[550] b) Schematische Abbildung der Durchmesser der heptameren Cyclodextrine (links) im Vergleich zur heptameren Präpore (rechts).^[499]

Aromatische Gruppen stellen möglicherweise ebenso eine wichtige Rolle für die Bindung der Inhibitoren im Lumen der PA-Pore dar.^[499] Krantz *et al.* beschreiben hierzu ein von sieben Phenylalanin-Aminosäuren gebildetes radial-symmetrisches Heptad als 'φ-Clamp', dessen aromatische Ringe zum Lumen hin orientiert sind.^[550] Diese Struktureinheit ist für die Protein-Protein-Wechselwirkung mit den ungefalteten LF- und EF-Formen und somit für deren Translokation sehr wichtig, und stellt so für hydrophobe Wirkstoffe und Modellkationen einen Hauptangriffspunkt für die Blockierung der Leitfähigkeit des Kanals dar.^[550] Maximal drei EF- und/oder LF-Proteine können hierbei an ein PA₆₃-Heptamer binden, d.h. ein toxisches Protein schirmt sterisch zwei Bindungsstellen ab, so dass ein asymmetrisches Heptamer resultiert, bei dem die siebte Bindungsstelle frei liegt.^[552] Für den PA-Kanal wurde in Leitfähigkeitsmessungen an künstlichen Membranen gezeigt, dass das 4-Aminochinolin Chloroquin (**18**) in der Lage ist, die Poren zu blockieren.^[553] Negativ geladene Gruppen, die im Vestibül des transmembranären Kanals lokalisiert sind, können über ionische Wechselwirkungen mit kationischen Verbindungen wie z.B. dem bei saurem endosomalen pH protonierten Chloroquin (**18**) interagieren.^[553] Bisher gibt es keine Anzeichen dafür, dass mehr als ein Ligand pro Kanal gebunden wird.^[553] Nicht bekannt ist, ob die beschriebenen Eigenschaften mit den leider noch unbekanntenen Bindungsstellen für Chloroquin (**18**) übereinstimmen. Dennoch wurden diese Erkenntnisse für das Konzept mitberücksichtigt.

Für einen niedermolekularen Hemmstoff benötigen wir zusammenfassend ein aromatisches und damit hydrophobes Gerüst, welches kationische Seitenketten und damit punktuell ionische Ladungen trägt. Positiv könnten sich auch weitere Heteroatome auswirken, die zusätzlich zu den ionischen Interaktionen Wasserstoffbrücken zu Aminosäuren des Kanalproteins ausbilden können, und eine ausreichend große Sterik, um die Pore effektiv zu blockieren. Dies berücksichtigend haben wir ausgehend von Chloroquin (**18**) als Grundgerüst einige Derivate hergestellt, die sich in dem Substitutionsmuster der Seitenkette unterscheiden, sowie neuartige 4-Aminochinoliniumsalze, die am Stickstoff des 4-Aminochinolin-Grundgerüsts eine permanente positive Ladung tragen, die die Bindungsaffinität der Hemmstoffe zum Target, verglichen zu den in pH-Abhängigkeit protonierbaren Strukturelementen, erhöhen soll. Diese Verbindungen wurden mittels Leitfähigkeitsmessungen in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von R. Benz der Universität Würzburg untersucht.

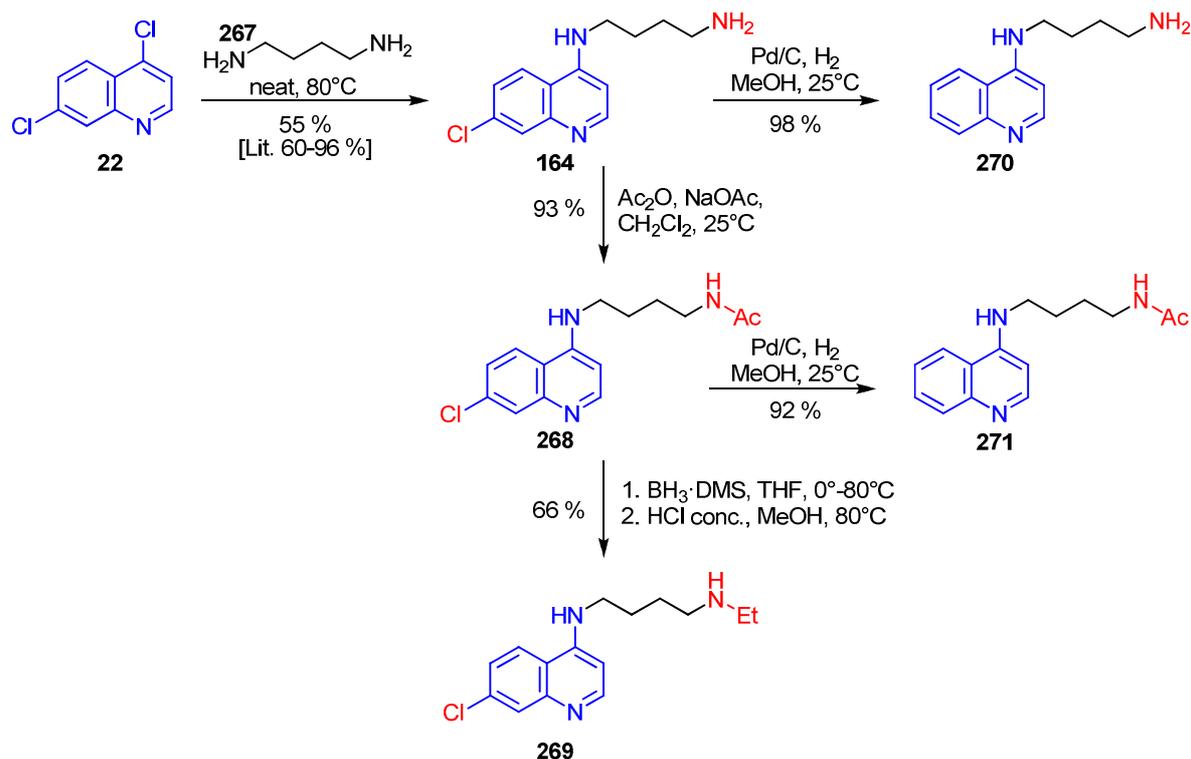
6.4 Synthese der Inhibitoren

6.4.1 Synthese von vereinfachten Desmethylchloroquin-Derivaten

Für die Synthesen der vereinfachten Desmethylchloroquin-Derivate wurde mit einer literaturbekannten nukleophilen Substitutionsreaktion des 4,7-Dichlorchinolins (**22**) mit 1,4-Diaminobutan (**267**) als Lösungsmittel zu **164** begonnen (siehe Schema 63).^[554-561] In den ersten Versuchen, deren Aufarbeitung sich an den Literaturbeispielen orientierte, wurde ein gelber Rückstand in einer Ausbeute von 80-84 % erhalten, der sich bei Lösungsversuchen nicht vollständig in CHCl_3 (in der Literatur verwendetes NMR-Lösungsmittel für **164**), Methanol, DMSO oder Wasser löste und einen hohen Anteil an beigem Sediment in gelber Lösung zurückließ. Der isolierte Feststoff ergab als Suspension in CDCl_3 , in MeOD-d_4 , in DMSO-d_6 und D_2O im $^1\text{H-NMR}$ überraschend schwache und verbreiterte Signale trotz der ausreichend eingesetzten Substanzmenge. Salze des Diaminobutans ($267 \cdot 2 \text{HCl}$) wurden durch die Aufnahme von $^1\text{H-NMR}$ -Spektren und auch durch die Aufarbeitung ausgeschlossen, da Salze durch die Verwendung von wässriger Lösung bereits entfernt wurden. In NaOH -alkalisch wässriger Lösung unlöslich, konnte der Feststoff in großen Mengen von HCl -saurem Wasser (teils) in Lösung gebracht werden. Vermutet wurde ein schwer lösliches gemischtes Substitutionsprodukt entstanden aus dichloriertem Chinolin (**22**) und Amin (**267**) unbekannter Zusammensetzung, welches durch Protonierung im wässrigen Medium löslich ist, und die Ausbeute nominell stark erhöht, da in der Literatur die Ausbeute meist zwischen 83 % und 96 % als gelbe Kristalle angegeben wurde.^[556,561] Die Synthese wurde nun ausschließlich bei $80\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt und man verzichtete auf eine weitere Temperaturerhöhung wie in der Literatur beschrieben. Man variierte auch die Aufarbeitung und verzichtete aufgrund der Löslichkeitsschwierigkeiten auf eine Extraktion, und auch auf eine säulenchromatographische Aufreinigung, da in Vorversuchen das starke Tailing der hydrophilen Substanz die Trennung selbst auf Säulenmaterial wie Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe V) erschwerte. Man suspendierte den Rückstand mehrmals in Chloroform und filtriert vom Unlöslichen ab, das im Filtrat erhaltene Produkt wurde nach Einengen durch Kristallisation aus heißgesättigter Lösung in Wasser von Resten des 1,4-Diaminobutans (**267**) befreit und man erhielt **164** in 55 % Ausbeute als farblose Kristalle, die in Ausbeute und/oder Reinheit nur wenigen Literaturbeispielen (60 %)^[558] entsprechen.^[554-555,558]

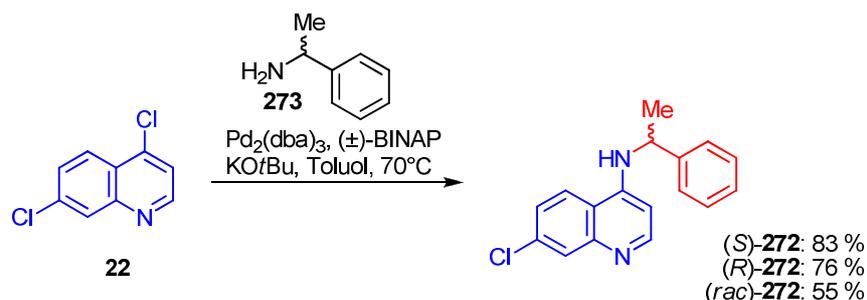
Die Acetylierungs-Versuche von **164** lieferten mit Acetylchlorid in abs. DMF und in abs. CH_2Cl_2 jeweils bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$, $0\text{ }^\circ\text{C}$ und $25\text{ }^\circ\text{C}$ stets schlecht zu trennende Regioisomeren-Gemische, womöglich auch mehrfache substituierte Produkte. Die Reaktionsdurchführung in abs.

DMF bei 0 °C lieferte das Produkt **268** in nur 16 % Ausbeute, durch die Verwendung von Acetanhydrid in abs. CH₂Cl₂ wurde **268** jedoch in sehr guten Ausbeuten (92 %) erhalten. Die reduktive Dehalogenierung lieferte die Derivate **270** und **271** für Struktur-Aktivitäts-Beziehungen in sehr guten Ausbeuten von 98 % (**270**) bzw. 92 % (**271**). In der Literatur erfolgte die Darstellung der Verbindung **269** ausgehend von **164** über eine nukleophile Substitutionsreaktion mit Ethylbromid (**274**) in 26 % Ausbeute.^[560] Die Acetylierungs- und Reduktions-Sequenz beginnend mit **164** über **268** wurde das monoethylierte Amin **269** über zwei Syntheseschritte in mehr als doppelter Ausbeute (61 %) erhalten. Die mäßige Ausbeute (**269**, 66 %) der Reduktion mit BH₃·DMS stimmt mit dem analogen propylierten Beispiel überein (58 %).^[562] Durch die Verwendung von BH₃·DMS ist es möglich, Amid **268** zu reduzieren ohne wie bei Verwendung von LiAlH₄ das Chloratom in 7-Position des Rings zu entfernen. Die ersten Versuche erfolgten analog des Literaturbeispiels, welche nach der wässrigen Hydrolyse des Reagenzes mit konzentrierter Salzsäure in THF erwärmte, um entstandene Boron-Komplexe des Eduktes und/oder des Produktes zu zerstören.^[562] Schon bei Raumtemperatur entstanden verschiedene Boron-Komplexe des Startmaterials **268**, die man dünnschichtchromatographisch nachweisen konnte, und die die vollständige Umsetzung von **268** bereits bei Raumtemperatur vortäuschten. Dies nahm indirekt Einfluss auf die Ausbeute, da so schwerlich das Ende der sauren Hydrolyse beurteilt werden konnte. Im Rohprodukt enthaltene große Mengen des im Sauren gespaltenen THF ließen sich nur schlecht abtrennen, so dass nach beendeter Reaktion die wässrige Hydrolyse durchgeführt, das THF und alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt, und die Zerstörung der Komplexe mit konzentrierter Salzsäure in Methanol durchgeführt wurde.



Schema 63. Synthese der ersten vereinfachten Chloroquin-Analoga (164, 268 bis 271) mit Variation der Seitenkette für Struktur-Wirkungs-Beziehungen.

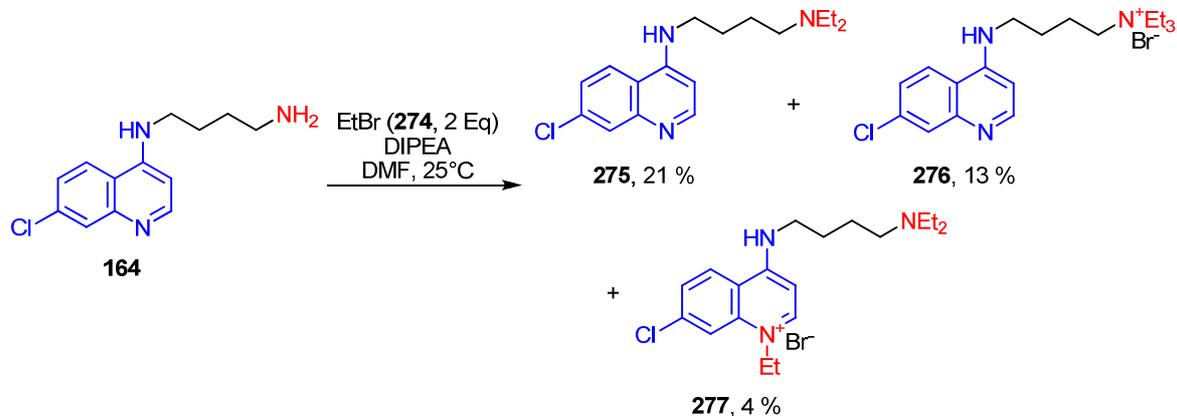
Das (*S*)-Enantiomer der Verbindung 272 wurde in der Literatur über eine nukleophile Substitution des (*S*)-Methylbenzylamins ((*S*)-273) mit 4,7-Dichloroquinolin (22) und polymergebundenem TEA in einem DMF/*n*-Butanol-Gemisch in 41 % Ausbeute hergestellt.^[563] Mit Hilfe einer Buchwald-Hartwig-Aminierung wurde die aromatisch substituierte Seitenkette 273 racemisch in 55 % Ausbeute ((*rac*)-272) eingeführt, und (*R*)-272 und (*S*)-272 in 76 % bzw. 83 % Ausbeute hergestellt. Die Differenz der Ausbeuten zwischen (*S/R*)-272 und (*rac*)-272 kamen vermutlich dadurch zustande, dass die enantiomerenreinen Synthesen mit einer neu erworbenen Charge des Pd₂(dba)₃-Katalysators durchgeführt wurden. Die Ausbeuten wurden durch die Verwendung von KO*t*Bu statt K₃PO₄ verbessert.



Schema 64. Racemische und enantioselektive Synthese von **272**.

6.4.2 Synthese der ersten Aminochinolinium-Vertreter

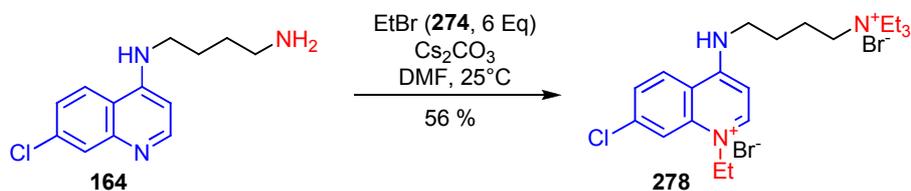
Zur Herstellung der ersten Derivate mit permanenter positiver Ladung an Seitenkette (**276**), am Chinolin-Ring (**277**) bzw. an beiden Strukturbestandteilen (**278**), wurde wie von Solomon *et al.*^[560] Ethylbromid (**274**) verwendet, welches zur Mehrfachalkylierung der primären Aminofunktion und zur Alkylierung des Chinolin-Stickstoffatoms geeignet ist (siehe Schema 65). Die Basen Cs_2CO_3 und DIPEA wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf Umsetzung und Produkt-Zusammensetzung (dünnschichtchromatographisch) untersucht, aber es wurde kein Unterschied festgestellt.



Schema 65. Synthese des ersten Aminochinolinium-Derivats (**277**) mit Diethylierung am Seitenketten- und Ethylierung am Chinolin-Stickstoffatom.

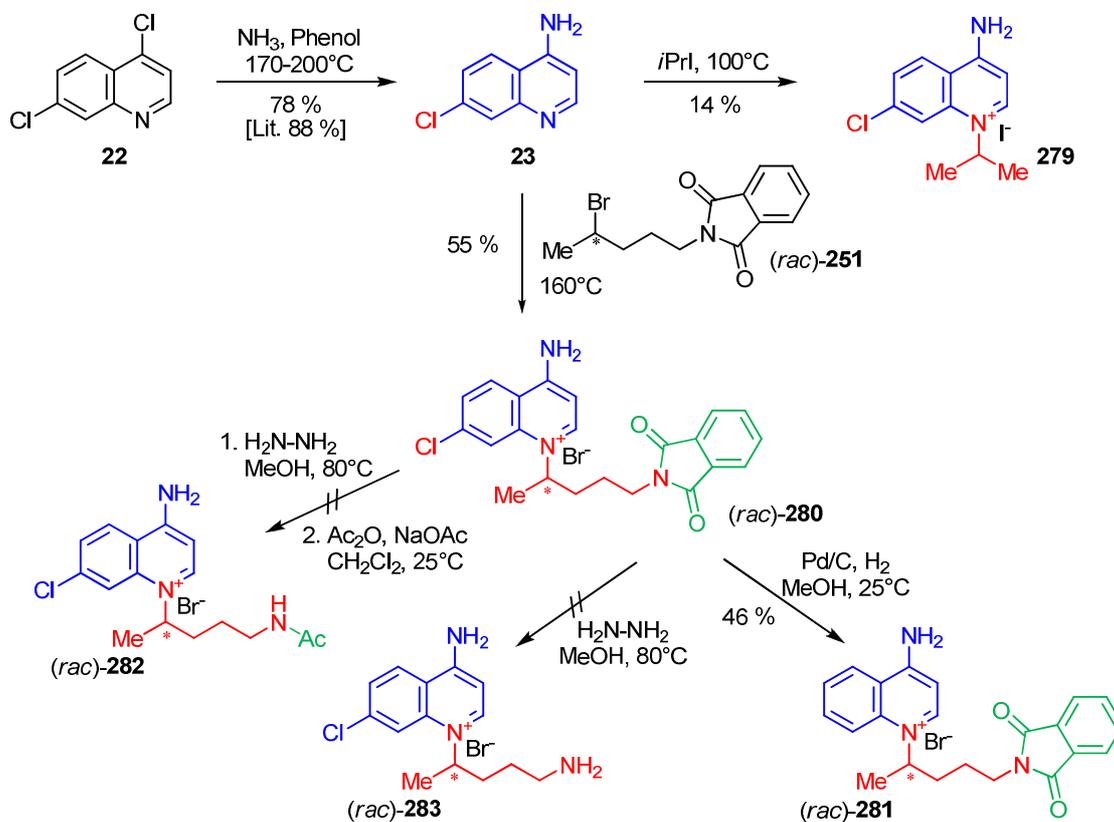
Generell ist dieser Verbindungstyp nur schwer säulenchromatographisch aufzureinigen, die Trennung auf Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe V wurde mehrfach wiederholt, die Substanzen umkristallisiert und so die Produkte in verringerten Ausbeuten von 4 % (**277**), 13 % (**276**) und 21 % (**275**) erhalten. Für die Herstellung des zweifach-positiv geladenen Derivates **278** wurde die heterogene Base Cs_2CO_3 , deren Abtrennung durch Filtration die Auf-

arbeitung vereinfachte, eingesetzt. Aufreinigung auf Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe V lieferte **278** in 56 % Ausbeute.



Schema 66. Synthese des ersten zweifach-positiv geladenen Derivats **278**.

Der Aufbau der am Chinolin-Stickstoffatom positiv geladenen Derivate mit freier Aminogruppe in *para*-Stellung ging von 4-Amino-7-chlorchinolin (**23**) aus. **23** wurde durch Einleiten von gasförmigem Ammoniak in eine phenolische Lösung des 4,7-Dichlorchinolins (**22**) in guten Ausbeuten (78 %) erhalten (siehe Schema 67).^[564,565] Die nukleophile Substitution am Chinolin-Stickstoffatom verlief problematischer als erwartet. Wie die Versuche mit Ethylbromid (**277**, **278**) zeigten, war mit alkyl-substituierter Aminogruppe in *para*-Stellung die Substitution am Chinolin-Stickstoffatom bereits mit Zusatz einer Base in DMF bei Raumtemperatur möglich.



Schema 67. Synthese der ersten hochaktiven Vertreter der Aminochinolinium-Derivate.

Basenfreie Reaktionsbedingungen, die eine erwartete Deprotonierung von **23** und Substitution der Aminofunktion vermeiden sollten, wurden zuerst ausgewählt. Hierzu wurden zwei Äquivalente des 4-Amino-7-chlorchinolins (**23**) in Ethanol sowie Aceton refluxiert (siehe Tabelle 26, **1** und **2**), das zweite Äquivalent diente als schwache Base zum Puffern des frei werdenden HBr. Isoliert wurde beim Versuch in Ethanol das unverbrauchte Aminochinolin-Derivat (**23**) und das Eliminierungsprodukt des Brom-Eduktes **252**, beim Versuch in Aceton entstand **252** nicht. Eine *in situ* durchgeführte Finkelstein-Reaktion, die das Bromatom gegen einen reaktiveren Iod-Substituenten austauschen und folglich die Substitutionsreaktion erleichtern sollte, wurde angewendet (siehe Tabelle 26, **3** bis **5**). Bei allen Versuchen wurde ein Überschuss des Phthalimid-Derivates **251** eingesetzt, um mögliche Zersetzungsprodukte der Phthalimidogruppe bzw. Eliminierungsprodukte wie **252** aufgrund des Basenzusatzes zu kompensieren. Erst bei erhöhter Temperatur (siehe Tabelle 26, **5**) wurde dünnschichtchromatographisch in Spuren ein mögliches Produkt detektiert. M. Jain *et al.* setzten das bromierte Edukt **251** mit 6-Methoxy-8-aminochinolin (**11**) in Triethylamin bei 120 °C in 56-83 % Ausbeute um;^[566] aber auch diese Reaktionsbedingungen lieferten nur das Eliminierungsprodukt **252** (siehe Tabelle 26, **6**). In analytischen Ansätzen wurde als weiteres Lösungsmittel Et₂O in Kombination mit der Base KO^tBu getestet (siehe Tabelle 26, **7**), bei Raumtemperatur fand keine Umsetzung, bei Erwärmung auf 50 °C die basenkatalysierte Eliminierung zu **252** statt. Der Austausch von Et₂O gegen THF lieferte ähnliche Ergebnisse (siehe Tabelle 26, **8**), und auch der Zusatz von NaH in THF (siehe Tabelle 26, **9**) sowie Cs₂CO₃ in abs. DMF (siehe Tabelle 26, **10**) ließ dünnschichtchromatographisch kein Produkt erkennen. Erst die Durchführung der nukleophilen Substitutionsreaktion ohne Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur ergab reproduzierbar das Produkt **280**, wobei der Einfluss von NaOAc als puffernde Base auf die Ausbeute gering war, DIPEA aber hauptsächlich das Eliminierungsprodukt **252** entstehen ließ (siehe Tabelle 26, **11**). Zusammenfassend fand die Reaktion erst bei hohen Temperaturen statt, auf den Zusatz einer starken Base sollte zugunsten der Stabilität des bromierten Eduktes **251** verzichtet werden, und die Ausbeute war stark von der Reaktionsgröße abhängig, da größere Mengen sich besser vermischen und auch die Aufarbeitung erleichterten.

	Äquiv. 23	Äquiv. 251	Base/Zusatz	Lösungsmittel	T [°C]	280 [%]
1	2	1	-	EtOH	80	0
2	2	1	-	Aceton	60	0
3	1	3	Cs ₂ CO ₃ /NaI	Aceton	60	0
4	1	3	Cs ₂ CO ₃ /NaI	MeCN	90	0
5	1	3	Cs ₂ CO ₃ /NaI	Toluol	120	Spuren
6	1	3	TEA	TEA ^[567]	120	0
7	1	2	KOtBu	Et ₂ O	25-50	0
8	1	2	KOtBu/KI	THF	70	0
9	1	1	NaH	THF	25	0
10	1	2	Cs ₂ CO ₃	DMF	25-60	0
11	2	1	-	-	150	55

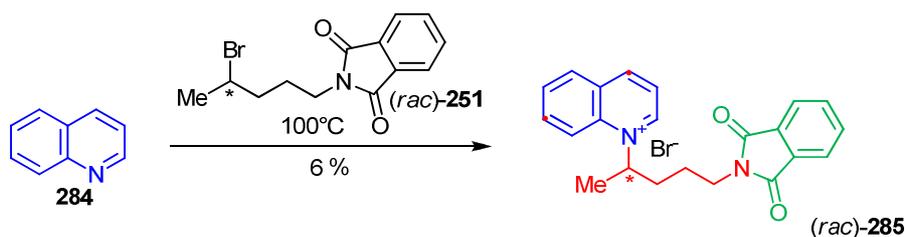
Tabelle 26. Reaktionsbedingungen zur Substitution am Chinolin-Stickstoffatom von Verbindung 23.

Die Entschützung der Phthalimidogruppe von **280** zu **283** sollte mittels einer Hydrazinolyse erfolgen (siehe Schema 67).^[568] Hierzu wurden kleine Mengen von **280** mit Hydrazin in Methanol bzw. auch in Ethanol (schlechtere Löslichkeit von **280** in Ethanol als in Methanol) refluxiert.^[566,569] Ein möglicherweise während der Reaktion entstandenes Produkt konnte aufgrund der starken Polarität auch nicht auf Aluminiumoxid säulenchromatographisch isoliert werden, man erhielt Mischfraktionen, die im ¹H-NMR-Spektrum keine eindeutige Interpretation zuließen und die gewünschte Masse von 264 g/mol wurde auch nicht durch LC-MS-Messungen detektiert. Variiert nach Sen *et al.*^[570] wurde im Anschluss an die vollständige Umsetzung von **280** mit Hydrazin konzentrierte Salzsäure hinzugegeben und refluxiert, um mögliche Zwischen- und Nebenprodukte zu hydrolysieren. Auch hier wurde kein Produkt isoliert. In einem weiteren Versuch sollte das erhaltene Rohprodukt mittels Ac₂O direkt zu **282** acetyliert werden, in der Hoffnung, dass das weniger polare Acetylierungs-Produkt **282** weniger schwierig von den entstandenen Nebenprodukten abzutrennen sei. Auch dies gelang nicht.

Das für Struktur-Aktivitäts-Beziehungen vereinfachte Molekül **279**, welches die Bedeutung der substituierten terminalen Aminofunktion klären sollte, wurde mit *iso*-Propyliodid nur in sehr schlechten Ausbeuten (14 %) erhalten (siehe Schema 67), da die für die Substitutionsreaktion nötige Mindesttemperatur höher als der Siedepunkt des *iso*-Propyliodids

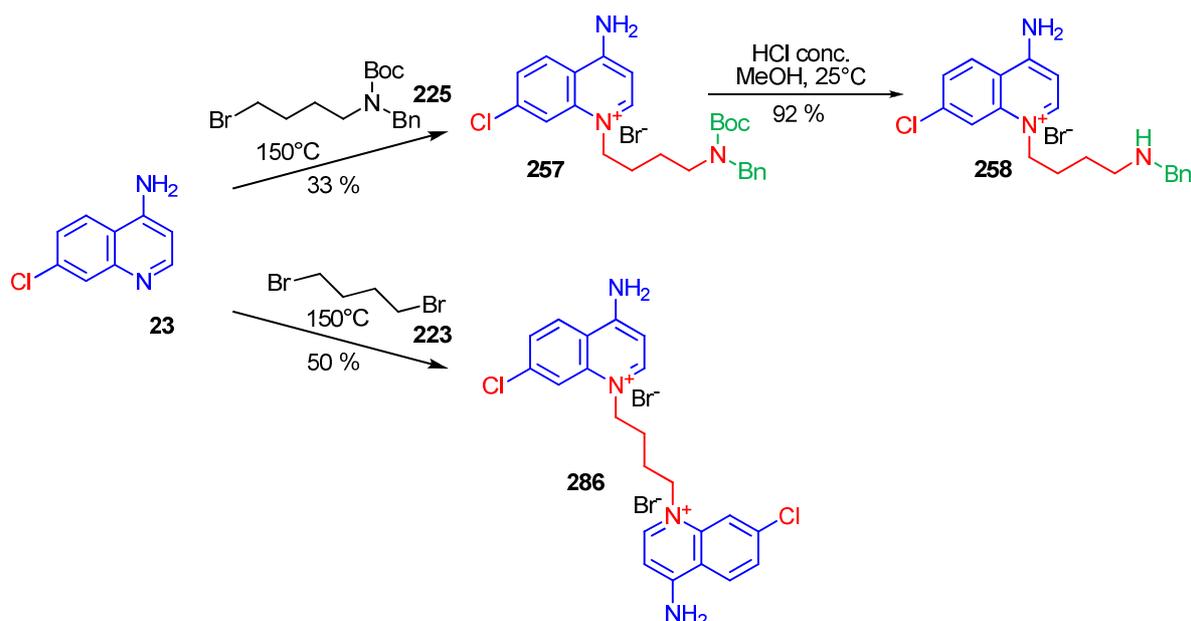
lag. Um dennoch eine Reaktion zu ermöglichen, wurde bei 100 °C langsam tropfenweise das Reagenz in großem Überschuss zutropft. Die Umsetzung von **280** mit H₂ und Pd/C lieferte 46 % des dehalogenierten 4-Aminochinolinium-Derivats **281** für SAR-Untersuchungen.

Die Herstellung der Verbindung **285** ohne Chloratom und ohne Aminofunktion gelang ebenfalls nur in sehr schlechten Ausbeuten, da der elektronenschiebende Effekt der freien 4-Aminogruppe des Chinolins fehlte und so die Nucleophilie des Chinolin-Stickstoffatoms erniedrigte.



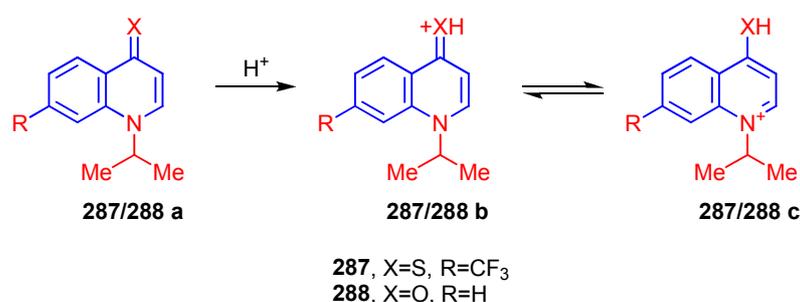
Schema 68. Darstellung von **285** ohne Chloratom und ohne *para*-Aminofunktion für Struktur-Wirkungs-Untersuchungen.

Analog wurden die Verbindungen **257** und **286** hergestellt. Die Reaktion mit dem bromierten Derivat **225** lieferte in 33 % Substanz **257**, deren Boc-Schutzgruppe mittels konzentrierter Salzsäure in Methanol entfernt wurde (**258**, 92 %) wurde. Das Dimer **286** wurde aus 4-Amino-7-chlorchinolin (**23**) und Dibrombutan (**223**) in 50 % erhalten (siehe Schema 69).



Schema 69. Darstellung der Aminochinolinium-Derivate **257** und **258** sowie Synthese des Aminochinolinium-Dimers **286**.

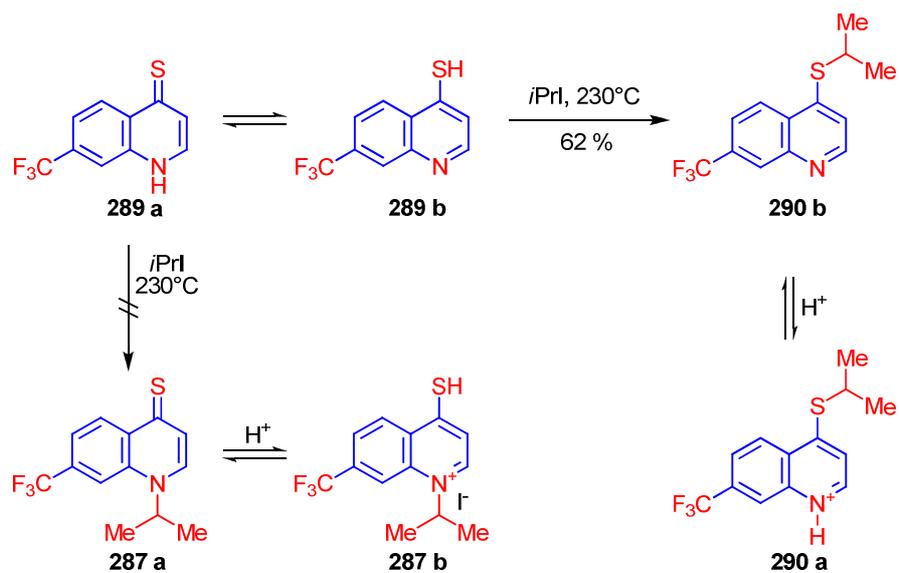
Um auch bei den positiv geladenen *N*-alkylierten-Chinolin-Derivaten die Bioverfügbarkeit, im engeren Sinne die Membrangängigkeit zu gewährleisten, und den Einfluss der Funktionalisierung in 4-Position zu untersuchen, sollten Derivate mit Schwefel- und Sauerstoff-Funktion hergestellt werden (siehe Schema 70).



Schema 70. Konzeptionelle Idee der phenylogenen Thio- und Oxoamide (**287** und **288**).

Phenyloge Oxo- (**288**) und Thioxoamide (**287**), die im neutralen pH-Bereich ungeladen sein sollten, sollen sich im Körper in (leicht) sauren Medien, wie beispielsweise in den Endosomen, durch Protonierung am Sauerstoff- oder Schwefelatom als positiv geladene Struktur anreichern. Mesomere Effekte des freien Elektronenpaars des Chinolin-Stickstoffatoms sollen zur Ladungsverschiebung und so zu dessen positiver Ladung führen, die die Substanz in den sauren Kompartimenten zurückhalten soll. Zusätzlich sind die freien funktionellen Gruppen in

4-Position als Donatoren zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken befähigt.^[571] Verbindung **280** mit *para*-Aminofunktion, die bisher aktivste Verbindung, zeigte im ^1H -NMR-Spektrum bereits in einem neutralen Lösungsmittel wie MeOD-d_4 die Verschiebung eines positiv geladenen *iPr*-H, und in ^{15}N -NMR-Spektren eines positiv geladenen Chinolin-Stickstoffs (N^+ -1: -216.6 ppm, im Vergleich für die ungeladenen N-1 von **22**: -71 ppm und von **23**: -110 ppm, alle in DMSO-d_6). In ^1H -, ^{13}C - und ^{15}N -NMR-Spektren zeigten die 4-Aminochinoline **22** und **23** sowie das 4-Aminochinolinium-Salz **280** jeweils nur einen einzigen Signalsatz, wohingegen das kommerziell erhältliche 7-(Trifluormethyl)-chinolin-4-thiol (**289 b**, und sein Tautomer **289 a**) im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) verbreiterte Signale mit Überlagerungen, die auf eine Tautomerie hinwiesen, zeigte. ^{15}N -NMR-Spektren bestätigen das Vorliegen eines phenylogenen Thioamids mit einer Verschiebung für N-1: -230 ppm (in DMSO-d_6), welches in dem erwarteten Bereich für Thioamide zwischen etwa -210 und -270 ppm liegt. Diese spektroskopischen Beobachtungen verstärkten die Hoffnung auf ein tautomeres, sich anreicherndes Produkt **287**, jedoch ergaben die ersten Versuche zur Substitution des 7-(Trifluoromethyl)chinolin-4-thiols (**289**) leider das *S*-isopropylierte Derivat **290 b** in 62 % (^{15}N -NMR-Spektrum (DMSO-d_6) für N-1: -80 ppm), welches daher nicht zu den beschriebenen tautomeren Anreicherungseffekten befähigt ist (siehe Schema 70). Dünnschichtchromatographisch wurde nur eine neue Verbindung detektiert, während in den ersten Reaktionen mit 4-Hydroxychinolin (**291**) zwei neue Substanzen nachgewiesen wurden. Die Verbindungen wurden nur in geringen Mengen und mit geringen Verunreinigungen erhalten, so dass bisher auf eine Charakterisierung der mit 4-Hydroxychinolin erzielten Derivate verzichtet wurde. Durch die ^1H -NMR-Spektren liegt die Vermutung nahe, dass bei der Reaktion von **291** beide Regioisomere entstanden sein könnten.



Schema 71. Ergebnis der Versuche zur *N*-substituierten Thioamid-Darstellung (**287**) und Konzept der Anreicherung der Substanzen durch Protonierung.

6.5 Biologische Aktivität der Inhibitoren und Struktur-Wirkungs-Beziehungen

6.5.1 *In-vitro*-Experimente

Die Bindungskomponenten der AB-Toxine aus *Bacillus anthracis* (Anthrax-Toxin), aus *Clostridium perfringens* (Iota-Toxin) und aus *Clostridium botulinum* (C2-Toxin) wurden in künstlichen Lipidmembranen rekonstituiert. Durch diese artifiziellen Lipiddoppelschichten ahmt man die Säugetier-Zellmembran nach,^[572,573] wobei dieses Prinzip in vielen Bereichen z.B. für elektrophysiologische, funktionelle Untersuchungen von Membranproteinen,^[574] als Biosensoren^[574,575] und auch in der Pharmazeutischen Arzneistoffforschung^[576-578] angewendet wird. Membranen für elektrophysiologische Messungen sollen über eine hohe mechanische, chemische und elektrische Stabilität verfügen – Eigenschaften, die die Lipide der Phytanoyl-Klasse bieten.^[572] Natürlicherweise kommen diese Lipide in den Zellmembranen von extremophilen Organismen vor^[579] und unterscheiden sich von den eubakteriellen und eukaryotischen Lipiden, die hauptsächlich über Esterbindungen mit Glycerin verbundene Fettsäuren darstellen, dadurch, dass deren isoprenoide Ketten über Etherbindungen mit Polyolen (Glycerin oder Nonitol) verbunden sind.^[579] Sie sind chemisch wenig labil, besitzen eine hohe mechanische Stabilität und auch eine große Beständigkeit gegenüber Temperatur-Einflüssen sowie gegenüber hohen Salzkonzentrationen.^[580,581] Zur Herstellung der künstlichen Membranen für die *In-vitro*-Experimente wurde daher synthetisches Diphytanoylphosphatidylcholin (DPhPC) gewählt. 1962 gelang es erstmals Mueller *et al.* aus extrahierten Lipiden von Zellmembranen eine Lipidmatrix von Membranen zwischen zwei wässrigen Kompartimenten zu rekonstituieren.^[582] Dies bildete die Grundlage für die von der Arbeitsgruppe R. Benz der Universität Würzburg durchgeführten Lipid-Bilayer-Experimenten an künstlichen Membranen.

Der Versuchsaufbau bestand aus einer Teflonkammer mit zwei wässrigen Kompartimenten, die über eine kleine, runde Öffnung von 0.4 mm^2 miteinander verbunden waren.^[583] Die Membranen wurden aus einer 1%igen Lösung von Diphytanoylphosphatidylcholin (DPhPC) in *n*-Decan gebildet, die wässrige Salzlösung wurde mit 10 mM MES, pH = 6, gepuffert, pH-Wert und Temperatur während der Messung konstant gehalten.^[584] Eine konstante Spannung wurde angelegt und der Strom durch die Membran kontinuierlich gemessen.^[584] Man gab die Lipidlösung vorsichtig über die Öffnung der Scheidewand zwischen den beiden Kompartimenten,^[584] zunächst schillerte die Öffnung in den Newton'schen Farben bis nach Abfließen der Lösung sich aus dem vielschichtigen Lipidfilm

eine ('schwarze') Bilayer-Membran bildete,^[585] deren Dicke analog der Matrix biologischer Membranen war.^[584] Das entsprechende Toxin wurde aus den konzentrierten Stammlösungen auf eine Seite der Membran gegeben und den Bindungskomponenten so den Einbau in die künstliche Membran ermöglicht.^[584] Nach etwa 30 bis 60 min erreichte der Einbau eine Sättigung des dynamischen Gleichgewichts von Ein- und Ausbau der Bindekomponenten, und der Strom durch die Kanäle wurde stationär.^[584,585] Während des Experiments wurde der Stromfluss kontinuierlich durch einen Schreiber aufgezeichnet, die Höhe des Schreiber-ausschlags entsprach der Summe der Einzelkanal-Leitfähigkeiten der eingebauten offenen Kanäle.^[585]

Für die Titrationsexperimente gab man stets gleich bleibende Mengen der zu testenden Substanzen in gleichen Zeitabständen in das entsprechende Kompartiment und maß kontinuierlich den Stromfluss.^[584] Band die Verbindung an die Kanäle, so wurden diese unterschiedlich stark blockiert, d.h. der durch die Ionen verursachte Stromfluss und so die Leitfähigkeit der Membran ging stufenartig zurück.^[584,585] Mit Hilfe der Methoden der Enzymkinetik (Michael-Menten-Kinetik) konnte aus den aufgezeichneten Titrationskurven die Stabilitätskonstanten, d.h. die Affinität der Substanzen zur Bindung an die Poren, für die entsprechende Verbindung berechnet werden.^[584] Je größer die Affinität war, desto geringer war die benötigte Konzentration der Effektoren zur Blockierung.

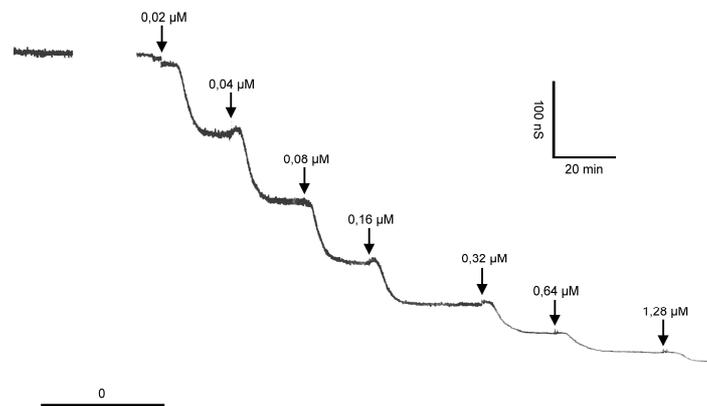


Abb. 37. Beispiel für eine Titrationskurve. Sie zeigt die Blockierung der Leitfähigkeit von PA-Kanälen durch die aktivste Verbindung **280**. Die Auswertung der Ergebnisse mit einem Lineweaver-Burk-Plot ergab eine Stabilitätskonstante von $15 \cdot 10^6$ 1/M (Halbsättigungskonstante $k_{1/2} = 6,7 \cdot 10^7$ M).^[1]

Die Stromfluktuationsanalyse (Rauschmessung) konnte experimentell parallel zur Titration (bei gleicher Vorgehensweise) durchgeführt werden.^[585] Durch sie konnte die Kinetik der Bindung (d.h. die Bestimmung der Hin- und Rückreaktion bzw. die On- und Off-Raten) der

synthetischen Verbindungen an die aus den Bindekomponenten gebildete Poren bestimmt werden.^[584,586] Durchgeführt wurde die Rauschmessung für die Verbindungen, die bei den Titrationsexperimenten bereits hervorragende Ergebnisse erzielt hatten.

6.5.1.1 Ergebnisse der Titrationsexperimente

Die aus den Titrationsexperimenten erhaltenen Stabilitätskonstanten für die Bindung an die PA-Pore von *Bacillus anthracis* zeigten für die vereinfachten Desmethylchloroquin-Derivate **165** (Stabilitätskonstante $K = 2.08 \cdot 10^4$ 1/M), **268** ($K = 1.67 \cdot 10^5$ 1/M), (*rac*)-**272** ($K = 8.79 \cdot 10^4$ 1/M) und **277** ($K = 2.39 \cdot 10^5$ 1/M) sowie **165** ($K = 3.86 \cdot 10^4$ 1/M) Bindungsaffinitäten im Bereich von Chloroquin (**18**) oder etwas schlechter ($K = 8.61 \cdot 10^5$ 1/M). Von diesen Derivaten zeigt das **277** die beste Aktivität, es trägt bereits am Chinolin-Stickstoffatom eine positive Ladung und ist im sauren Milieu am terminalen tertiären Stickstoff protonierbar. Im gleichen Bereich bzw. etwas besser als Chloroquin (**18**) ist die Affinität des Hybrids **25** ($K = 1.08 \cdot 10^6$ 1/M), ebenfalls auch signifikant besser als Primaquin (**4**, $K = 1.08 \cdot 10^6$).

Die geringste Affinität zeigte der 4-Amino-7-chlor-Grundkörper (**23**) mit einer Stabilitätskonstante $K = 2.59 \cdot 10^3$. Die Einführung eines kurz-kettigen *iso*-Propylrestes an den Chinolin-Stickstoff (**279**) und damit die Einführung einer positiven Ladung verbesserte bereits die Affinität um das Zehnfache ($K = 4.88 \cdot 10^4$ 1/M), band aber dennoch schlechter als die Referenzsubstanz Chloroquin (**18**). Kettenverlängerung (um zwei weitere CH₂-Gruppen im Vergleich zu **279**) und Einführen einer terminalen Phthalimido-Funktion zu **280** erhöhte die Affinität zur PA-Pore um vier Zehnerpotenzen ($K = 2.85 \cdot 10^7$ 1/M) und lieferte die beste gemessene Bindungsaffinität. **280** besitzt eine positive Ladung am Chinolin-System und durch die Phthalimidogruppe zusätzliche Heteroatome, die zur Ausbildung von Wasserstoff-Brücken mit Aminosäuren im Vestibül der Kanäle befähigt sind. Diese additive Wechselwirkungen im Vergleich zu **279** kann womöglich die Bindungsaffinität erhöhen. Neben der guten Bindung stimmt die Länge des Moleküls in etwa mit dem Durchmesser der Pore überein und könnte so effektiv den gesamten Durchmesser für den Durchtritt der Ionen durch den Kanal blockieren, und damit womöglich auch für den Durchtritt der enzymatischen Komponenten. Um die für die verbesserte Bindungsaffinität notwendigen Strukturmerkmale von **280** genauer zu bestimmen, wurden zwei weitere Derivate hergestellt, die sich nur durch das Substitutionsmuster am Ring unterschieden. Hergestellt wurde Verbindung **281** ohne Chlorsubstituent, aber mit Aminofunktion in *para*-Stellung zur positiven Ladung. Sie band mit einer Stabilitätskonstante von $K = 6.57 \cdot 10^6$ 1/M und damit nur fünfmal schwächer als unser hochaffiner Vertreter **280**.

Die Off-Rate von **281** mit $k_{\text{off}} = 18.22 \text{ s}^{-1}$ zeigte eine fünfmal kürzere Verweildauer am Kanal als der Vertreter **280** mit $k_{\text{off}} = 3.51 \text{ s}^{-1}$. Im Vergleich zu Chloroquin (**18**, $k_{\text{off}} = 350.00 \text{ s}^{-1}$) verweilte die affinste Verbindung **280** hundertmal länger an der PA-Pore als Chloroquin (**18**) selbst, und sogar die dechlorierte Verbindung **281** sowie auch **277** ($k_{\text{off}} = 250.79 \text{ s}^{-1}$) zeigten hierzu eine signifikant erhöhte Verweildauer, was für den Einfluss der positiven Ladung des Chinolinium-Stickstoffs für die verbesserten Off-Raten der Chinolinium-Salze spricht. Substanz **285** ohne Chloratom und ohne *para*-Aminofunktion mit terminaler Phthalimido-Funktion band mit $K = 7.04 \cdot 10^5 \text{ 1/M}$ eine Zehnerpotenz schlechter als Verbindung **281**, und hundertmal schwächer als Substanz **280**. Ihre Verweildauer, d.h. ihre Off-Rate war mit $k_{\text{off}} = 168.48 \text{ s}^{-1}$ fünfzigfach kürzer als die der hochaffinen Verbindung **280**, dennoch besser als Chloroquin (**18**). Hieraus ergibt sich, dass der Einfluss der Aminofunktion für eine gute Affinität mit langer Verweildauer signifikant größer ist als der des Chloratoms, beide Verbindungen **281** und **285** sind hinsichtlich ihrer Bindungsaffinitäten und Verweildauern aktiver als Chloroquin (**18**). Eine *para*-Aminofunktion mit chloriertem positiv geladenem Ringsystem empfiehlt sich somit für eine gute Aktivität. Neben diesen Verbindungen (**280**, **281**, **285**) wurden weitere Beispiele mit anderen terminalen Strukturelementen synthetisiert, um den zusätzlichen Einfluss von sterisch anspruchsvollen Gruppen zu untersuchen. Die Verbindungen **257** und **258** besitzen einen größeren sterischen Anspruch als **280**. Beide Substanzen liegen im Bereich der Affinität von **18** (**257**: $K = 2.75 \cdot 10^5 \text{ 1/M}$; **258**: $K = 6.74 \cdot 10^5 \text{ 1/M}$), die Verweildauern hingegen unterscheiden sich sehr stark. **257** ($k_{\text{off}} = 32.41 \text{ s}^{-1}$) verweilt zwar kürzer als die effektivste Substanz **281**, aber bindet zehnmals länger als Chloroquin (**18**). Auch scheint der höhere sterische Anspruch der Boc-Funktion keinen weiteren Einfluss auf das Ausmaß der Porenblockade für den Durchtritt der Ionen zu haben, da die Stabilitätskonstante von **257** vergleichbar mit der benzylierten Verbindung **258** ist, und beide auch im Bereich von Chloroquin (**18**) binden. Jedoch verweilt die benzylierte Verbindung **258** ($k_{\text{off}} = 811.66 \text{ s}^{-1}$) kürzer als Chloroquin (**18**, $k_{\text{off}} = 350.66 \text{ s}^{-1}$). **258** agiert im Gegensatz zu den Wasserstoffbrücken-Akzeptoren (**277**, **280**, **281** und **285**) als Wasserstoffdonator. Wie es scheint sind funktionelle Gruppen mit ähnlich sterischem Anspruch wie die Phthalimidogruppe notwendig, d.h. planare, bityklische Substituenten mit eingeschränkter Drehbarkeit, die Wasserstoffbrücken-Wechselwirkungen mit Aminosäuren des Kanal-Vestibüls akzeptieren können (siehe Abb. 38).

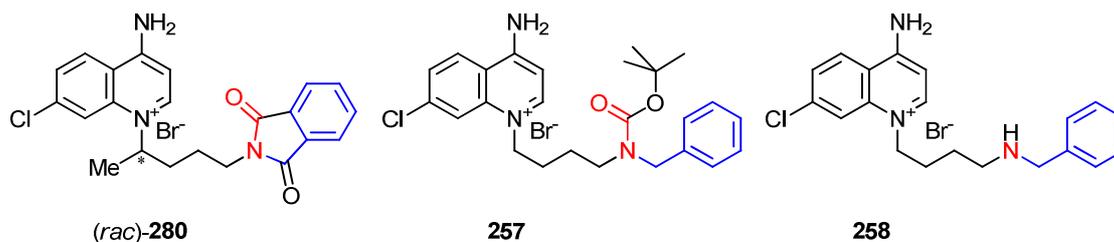


Abb. 38. Vergleich des sterischen Anspruchs der terminalen Substituenten von **280**, **257** und **258** (in blau gekennzeichnet).

Hieraus entstand die Idee zur Verbindung **286**, welches ein C_4 -verbrücktes Dimer mit doppelt positiver Ringladung darstellt – gleiche Kettenlänge, zwei pH-unabhängige positive Ladungen, die ionische Wechselwirkungen mit den möglichen Bindungsstellen im Kanal eingehen können sowie planare aromatische Ringstrukturen. Die Stabilitätskonstante ($K = 2.94 \cdot 10^6 \text{ 1/M}$) zeigt eine zehnfach schwächere Affinität als Verbindung **280**, aber auch eine zehnfach stärkere Bindungsaffinität als Chloroquin (**18**). Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass wie von Blaustein *et al.* für Tetraalkylammonium-Verbindungen vermutet wurde, nur eine Bindungsstelle im Kanal vorhanden ist,^[587] und der bindungsfähige Aminochinolinium-Kern daher keine zweite Bindungsstelle adressieren kann. Hypothetisch wäre natürlich auch möglich, dass die Geometrie der Verbindung zu ungünstig ist, um die Adressierung weiterer Bindungsstellen zu befähigen. Die Verweildauer von **286** ist jedoch gut ($k_{\text{off}} = 82.40 \text{ s}^{-1}$).

Zusammenfassend sind für die hohen Stabilitätskonstanten der Aminochinolinium-Salze (im Bereich von 10^5 - 10^6 M^{-1} und höher, d.h. Halbsättigungskonzentrationen von ca. $1 \mu\text{M}$ oder weniger) insbesondere die kleinen Off-Raten (d.h. die Geschwindigkeitskonstanten der Rückreaktion) verantwortlich, z.B. liegt sie für Chloroquin (**18**) etwa hundertmal höher als für den affinsten Vertreter **280**. Dies bedeutet, dass die Verweildauer der Verbindungen mit geringer Off-Rate an der Bindestelle der PA-Pore länger ist. Die Off-Raten der Bindung sind für die einzelnen Strukturen weitaus variabler als die On-Raten der Aminochinolinium-Salze. Die On-Raten liegen bei allen etwa im gleichen Bereich, d.h. bei 1 M Ionenstärke bei ca. 10^7 - $10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, d.h. sie sind nahe der Diffusionslimitierung von On-Raten bei der Bindung entsprechender Liganden an Bindestellen, und variieren kaum mit den unterschiedlichen Strukturen. Dies bedeutet, dass die Geschwindigkeitskonstante für die Bindung im Kanal von der Diffusionsgeschwindigkeit der Substanz in Lösung (außerhalb des elektrischen Felds) bestimmt wird, denn die Substanz muss erst in die Nähe des Kanaleingangs gelangen, um von dort zur Bindungsstelle zu gelangen.^[588,589] Es scheint so, dass die Ionenstärke bei der Bindung der Aminochinolinium-Salze an die heptameren Poren eine wichtige Rolle spielt. Die trans-

membranäre Domäne von PA enthält neben dem konservierten Muster von hydrophoben und hydrophilen Aminosäuren drei negativ geladene Reste, die zum Kanaleingang hin orientiert sind und ein von der Ionenstärke stark abhängiges Potential erzeugen, welches Kationen anziehen kann.^[584] Dies deutet auf eine ionische Bindung zwischen den positiv geladenen Strukturen und den negativen Ladungen im Vestibül der Heptameren hin, die auch für die hohen Verweildauern verantwortlich zu sein scheint. Die Kanäle scheinen vollständig in der Membran orientiert zu sein und die Seite für die Bindung der Aminochinolinium-Salze weist zur cis-Seite der Proteinzugabe. Auch dies ist ein Hinweis darauf, dass Ladungen, die im Vestibül der Heptamere auf der cis-Seite der Membran lokalisiert sind, großen Anteil an der Bindung haben.

Je größer die Affinität, d.h. die Stabilitätskonstante K ist, desto kleiner ist die nötige Konzentration des Effektormoleküls. Mit einer hochaffinen Bindung kann also auch eine geringere Serumkonzentration gegen die toxische Wirkung hochaktiv sein. Chloroquin jedoch zeigte seine blockierende Wirkung in einem Konzentrationsbereich, der bereits Nebenwirkungen hervorrufen kann. Verbindung **280**, unsere aktivste Substanz hingegen, ist in etwa 30 mal affiner als Chloroquin (**18**), und mit einer Halbsättigungskonstante, d.h. der Konzentration bei der 50 % der Kanäle blockiert sind, von $k_{1/2} = 5.0 \cdot 10^{-5}$ mM im Vergleich zu Chloroquin (**18**, $k_{1/2} = 1.43 \cdot 10^{-3}$ mM), ist auch nur 1/30 der Konzentration nötig. Die hohe Affinität sowie die nahezu vollständige Blockierung der Kanäle mit sehr langer Verweildauer, macht diese neue Substanzklasse zu einer aussichtsreichen neuen Behandlungsmöglichkeit, um die gefährliche Wirkung dieser Toxin-Typen zu verhindern.

Die in diesen Target-Assays erzielten sehr guten Ergebnisse wurden in Verozellen in einem Toxin-Translokations-Assay bestätigt.

6.5.1.2 C2- und Iota-Toxin-Translokations-Assay an intakten Verozellen

Die Arbeitsgruppe von H. Barth (Universität Ulm) führte die pH-abhängigen Translokations-Experimente der Enzymkomponenten des C2-Toxins sowie des Iota-Toxins über die Cytoplasmamembran intakter Verozellen (Nierenepithelzellen der afrikanischen Grünen Meerkatze, einer Affenart)^[533-537] durch. Vereinfacht dargestellt wurden hierzu die Verozellen mit Bafilomycin A1 vorbehandelt, um die Ansäuerung des Endosomenlumens und so die physiologische Aufnahme der binären Toxine über saure Endosomen zu verhindern.^[533] Anschließend wurden die Zellen im serumfreien Medium mit C2IIa und C2I inkubiert, um die

Toxinbindung zu ermöglichen. Nach dem Waschen der Zellen zur Entfernung von unspezifisch gebundenem Toxin wurde durch Zugabe von saurem Medium die Insertion der zellgebundenen Bindekomponente C2IIa in die zytoplasmatische Membran ausgelöst und die anschließende Translokation der Enzymkomponente C2I durch die C2IIa-Pore über die zytoplasmatische Membran ermöglicht. Danach wurden die Zellen unter neutralen Bedingungen und in Anwesenheit von Bafilomycin A1 inkubiert.^[533,535] Für das Iota-Toxin wurde ein leicht verändertes Protokoll verwendet.^[537] Die Anzahl der abgerundeten Zellen (durch Zerstörung des Aktin-Zytoskeletts) wurde als Zeichen für die zytopathische Wirkung der Toxine bestimmt.

Zur Untersuchung ihrer inhibitorischen Effekte wurde Verbindung **280** in diesen Modellen während des Säureimpulses und der nachfolgenden Inkubationsperiode angewendet. Die Toxin-behandelten Zellen runden nach erfolgtem Säureimpuls ab (siehe Abb. 39). Bei mit **280** behandelten Zellen tritt das Abrunden bei beiden Toxinen weniger stark auf und zeigte einen signifikant inhibitorischen Effekt von **280** auf die membranäre Translokation von C2I und Ia durch die Poren.

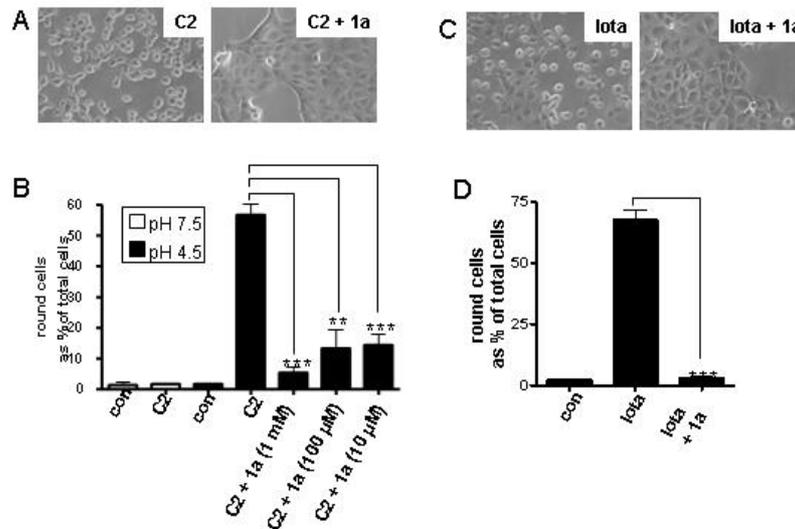


Abb. 39. A) Vergleich der C2-Toxin-Wirkung ohne (links) und mit Inhibitor **280** ($\hat{=}$ 1a, rechts), B) Graphische Darstellung des inhibitorischen Effekts auf die C2-Toxin-Wirkung in Abhängigkeit von der Konzentration der Verbindung **280** [%], C) Vergleich der Iota-Toxin-Wirkung ohne (links) und mit Inhibitor **280** (rechts), D) Graphische Darstellung des inhibitorischen Effekts von **280** auf die Iota-Toxin-Wirkung [%].^[1]

6.6 Zusammenfassung

Vertreter der neuen Klasse der Aminochinolinium-Salze wurden synthetisiert und zeigten in Target-basierten Assays der Arbeitsgruppe R. Benz (Universität Würzburg) sehr gute Effekte gegen die Wirkung von binären Toxinen aus *Clostridium botulinum* (C2-Toxin), aus *Clostridium perfringens* (Iota-Toxin) und aus *Bacillus anthracis* (Anthrax-Toxin). Untersucht wurden hierzu substituierte Aminochinolin- und Aminochinolinium-Salze durch Titrationsexperimente und Stromfluktuationsanalysen (Rauschmessungen) in Lipid-Bilayer-Experimenten, die die Stabilitätskonstanten für die Bindung an die porenbildenden Toxin-Heptamere und die Geschwindigkeitskonstanten, die so genannten On- und Off-Raten als Bindungsparameter für die Bindung an die Toxinporen, bestimmten. Verbindung **280** zeigte an der Pore PA₆₃ von *Bacillus anthracis* eine 30fach bessere Affinität als die Referenzsubstanz Chloroquin (**18**) und eine hervorragende lange Verweildauer, die die Pore für den Durchtritt der Enzymkomponenten nahezu vollständig blockierte.

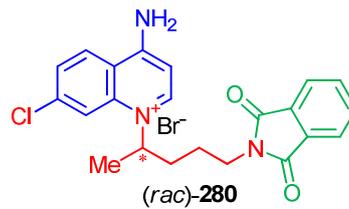


Abb. 40. Die hochwirksame Verbindung **280** (Stabilitätskonstante $K = 2.85 \cdot 10^7$ 1/M, Off-Rate $k_{\text{off}} = 3.51 \text{ s}^{-1}$).

Verbindung **280** bestätigte ihre sehr gute inhibitorische Wirkung gegen das C2-Toxin aus *Clostridium botulinum* und gegen das Iota-Toxin aus *Clostridium perfringens* in von der Arbeitsgruppe H. Barth (Universität Ulm) durchgeführten Toxin-Translokations-Assays an intakten Verozellen.

Der neuartige Strukturtyp lässt viel Raum für Optimierungsversuche, für *In-vitro*-Tests an Verozellen und für *In-vivo*-Untersuchungen an Tiermodellen, sowie molekularbiologische und kristallographische Methoden, um die exakten Wechselwirkungen der Inhibitoren mit den Porenproteinen zu charakterisieren.

6.7 Ausblick und Weiterführung der Arbeiten

Die aktivste Verbindung **280** soll als Leitstruktur dienen und strukturell eng an sie angelehnte Derivate dargestellt werden, um über die so gewonnenen Struktur-Aktivitäts-Beziehungen Vertreter mit optimierter pharmakodynamischer Wirksamkeit und verbessertem pharmakokinetischen Profil zu erhalten. Aus den ersten SAR-Untersuchungen ist bekannt, dass Derivat **280** mit positiv geladenem Chinolin-Stickstoffatom, Chloratom in 7-Position und 4-Aminofunktion die höchste Affinität und die längste Verweildauer zum PA₆₃-Porenprotein zeigte (Stabilitätskonstante $K = 2.85 \cdot 10^7$ 1/M, Off-Rate $k_{\text{off}} = 3.51$ s⁻¹), der Verlust des Chloratoms zwar zu einem Aktivitätsverlust führte (Stabilitätskonstante $K = 6.57 \cdot 10^6$ 1/M, Off-Rate $k_{\text{off}} = 18.22$ s⁻¹), jedoch nicht so stark war wie wenn 7-Chlor- und 4-Aminofunktion fehlen (Stabilitätskonstante $K = 7.04 \cdot 10^5$ 1/M, Off-Rate $k_{\text{off}} = 168.48$ s⁻¹). Interessant wäre zu wissen, wie stark sich die Aktivität unterscheidet, wenn der Chinolin-Stickstoff durch ein Kohlenstoff-Atom ersetzt wird, oder wenn die Methylgruppe der Seitenkette fehlt bzw. sie durch einen Rest mit höherem sterischen Anspruch ersetzt wird. Diese Derivatisierungsreihe ergänzt durch den Ersatz des 4-Substituenten durch eine OH- und eine SH-Funktion wäre für SAR-Beziehungen ebenfalls interessant.

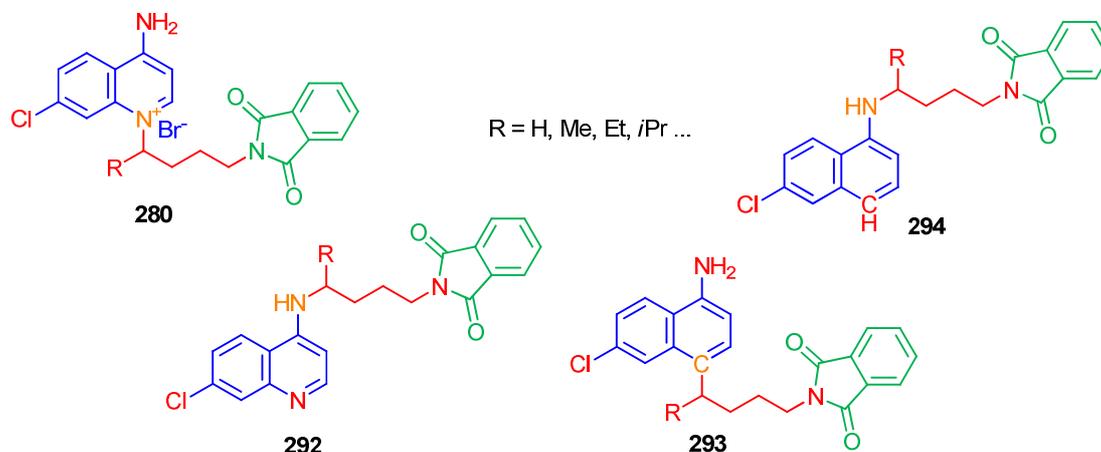


Abb. 41. Derivatisierungs-Paare für SAR-Untersuchungen, die sich in der Substitutionsposition der Seitenkette und im Ringsystem unterscheiden.

Auch die Veränderung der Kettenlänge könnte die Aktivität der Substanzen verbessern, so kann je nach Länge des Spacers der terminale Substituent mit den Aminosäuren der Pore schlechter oder besser interagieren. Interessant erscheinen Kettenlängen zwischen C₂- und C₆-

Atomen, da die erhaltene Molekülgröße in etwa dem Durchmesser der Pore entsprechen sollte. Aromatische Ringe oder olefinische Seitenketten könnten als Spacer eingeführt werden (siehe Abb. 42, **296** und **297**) oder aber auch ein bioisosteres Derivat wie **295** mit sterisch anspruchsvollen und rotationsungehinderten Isopren-Einheiten (Bioisoster zu Benzol) und mit Imidfunktion sind aussichtsreich.

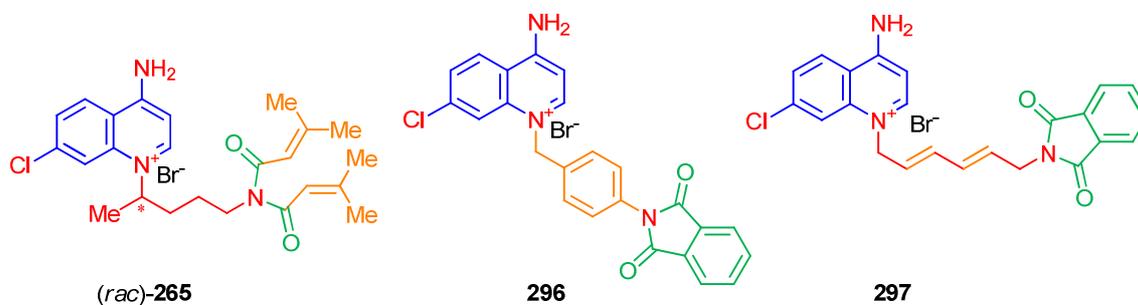


Abb. 42. Varianten der Seitenketten nach Länge und Art.

Weiter stehen zahlreiche Möglichkeiten für die Optimierung des terminalen (bisher Phthalimido-) Substituenten zur Verfügung, um die Interaktion mit den Aminosäuren des Kanals zu charakterisieren, einige werden in Abb. 43 gezeigt.

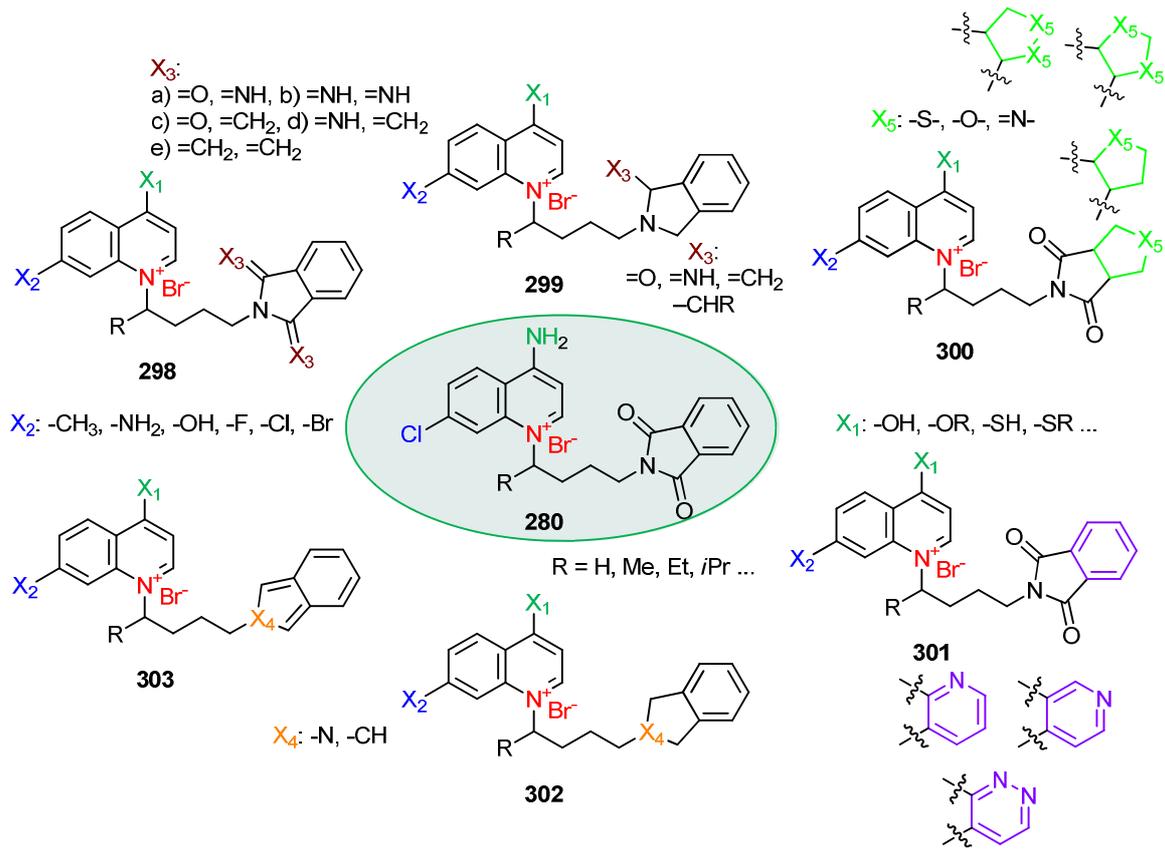


Abb. 43. Beispiele für interessante Vertreter der neuen Wirkstoffklasse, um die spezifischen Wechselwirkungen der Inhibitoren im Kanal zu charakterisieren.

6.8 Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Titrationsuntersuchungen

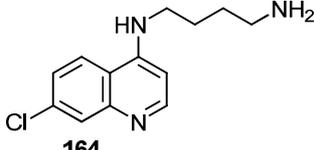
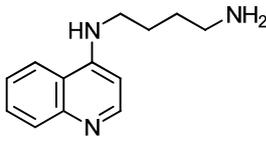
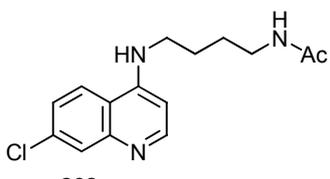
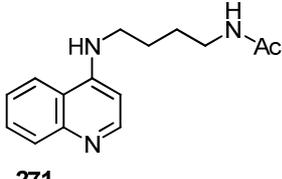
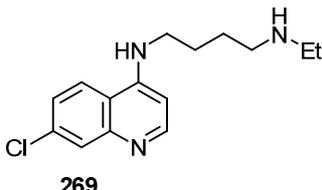
Verbindung	Titration:		Rauschen:			
	K [1/M]	$k_{1/2}$ [mM]	K [1/M]	$k_{1/2}$ [mM]	k_{on} [$10^3 M^{-1} s^{-1}$]	k_{off} [s^{-1}]
 164	$2.08 \cdot 10^4$	$4.98 \cdot 10^{-2}$	-	-	-	-
 270	-	-	-	-	-	-
 268	$1.67 \cdot 10^5$	$6.82 \cdot 10^{-3}$	-	-	-	-
 271	-	-	-	-	-	-
 269	-	-	-	-	-	-

Tabelle 27. Ergebnisse der Titrationsexperimente und der Stromfluktuationsanalyse, durchgeführt an PA₆₃ von *Bacillus anthracis*.

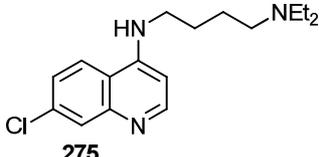
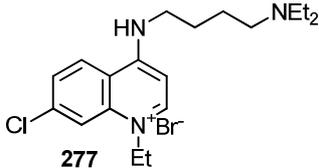
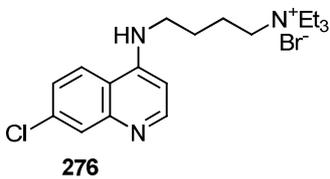
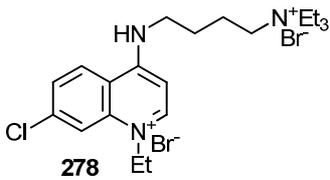
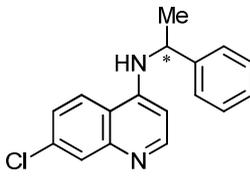
Verbindung	Titration:		Rauschen:			
	K [1/M]	$k_{1/2}$ [mM]	K [1/M]	$k_{1/2}$ [mM]	k_{on} [$10^3 M^{-1} s^{-1}$]	k_{off} [s^{-1}]
 275	-	-	-	-	-	-
 277	$2.39 \cdot 10^5$	$4.29 \cdot 10^{-3}$	$2.20 \cdot 10^5$	$4.58 \cdot 10^{-3}$	$5.16 \cdot 10^4$	250.79
 276	-	-	-	-	-	-
 278	-	-	-	-	-	-
 <i>(rac)</i> - 272	$8.79 \cdot 10^4$	$3.14 \cdot 10^{-2}$				

Tabelle 28. Ergebnisse der Titrationsexperimente und der Stromfluktuationsanalyse, durchgeführt an PA₆₃ von *Bacillus anthracis*.

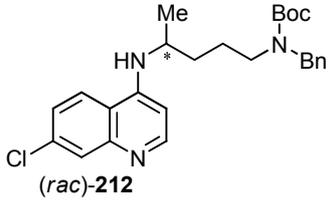
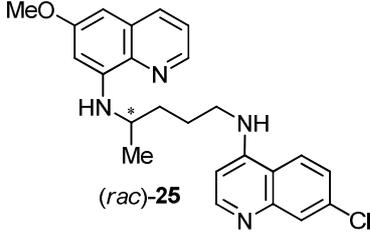
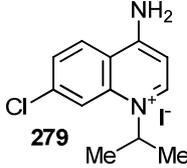
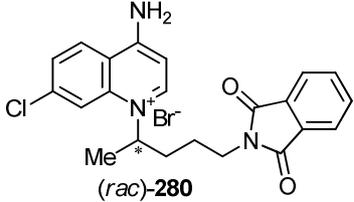
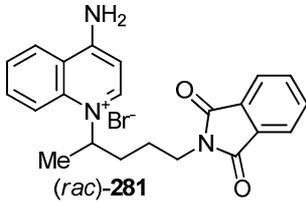
Verbindung	Titration:		Rauschen:			
	K [1/M]	$k_{1/2}$ [mM]	K [1/M]	$k_{1/2}$ [mM]	k_{on} [$10^3 M^{-1} s^{-1}$]	k_{off} [s^{-1}]
 (rac)-212	$3.86 \cdot 10^4$	$2.95 \cdot 10^{-2}$	-	-	-	-
 (rac)-25	$1.08 \cdot 10^6$	$1.31 \cdot 10^{-3}$	-	-	-	-
 23	$2.59 \cdot 10^3$	$3.96 \cdot 10^{-1}$	-	-	-	-
 279	$4.88 \cdot 10^4$	$2.10 \cdot 10^{-2}$	-	-	-	-
 (rac)-280	$2.85 \cdot 10^7$	$5.0 \cdot 10^{-5}$	$1.52 \cdot 10^8$	$5.00 \cdot 10^{-6}$	$1.14 \cdot 10^5$	3.51
 (rac)-281	$6.57 \cdot 10^6$	$1.6 \cdot 10^{-4}$	$6.88 \cdot 10^6$	$1.50 \cdot 10^{-6}$	$1.25 \cdot 10^5$	18.22

Tabelle 29. Ergebnisse der Titrationsexperimente und der Stromfluktuationsanalyse, durchgeführt an PA₆₃ von *Bacillus anthracis*.

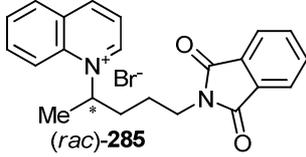
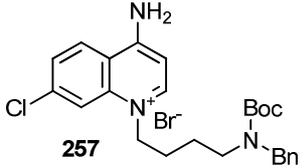
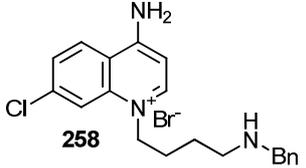
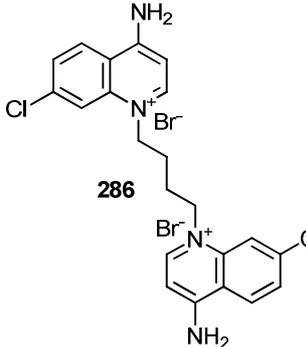
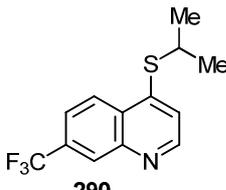
Verbindung	Titration:		Rauschen:			
	K [1/M]	$k_{1/2}$ [mM]	K [1/M]	$k_{1/2}$ [mM]	k_{on} [$10^3 M^{-1} s^{-1}$]	k_{off} [s^{-1}]
 (rac)-285	$7.04 \cdot 10^5$	$1.43 \cdot 10^{-3}$	$7.20 \cdot 10^5$	$1.41 \cdot 10^{-3}$	$1.22 \cdot 10^5$	168.48
 257	$2.75 \cdot 10^5$	$4.50 \cdot 10^{-4}$	$2.53 \cdot 10^5$	$4.00 \cdot 10^{-4}$	$8.09 \cdot 10^4$	32.41
 258	$6.74 \cdot 10^5$	$2.01 \cdot 10^{-3}$	$3.37 \cdot 10^5$	$3.17 \cdot 10^{-3}$	$2.70 \cdot 10^5$	811.66
 286	$2.94 \cdot 10^6$	$4.00 \cdot 10^{-4}$	$2.56 \cdot 10^6$	$4.70 \cdot 10^{-4}$	$1.91 \cdot 10^5$	82.40
 290	-	-	-	-	-	-

Tabelle 30. Ergebnisse der Titrationsexperimente und der Stromfluktuationsanalyse, durchgeführt an PA₆₃ von *Bacillus anthracis*.

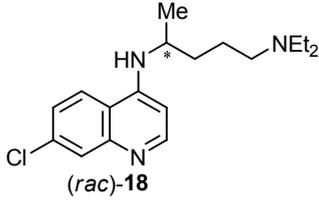
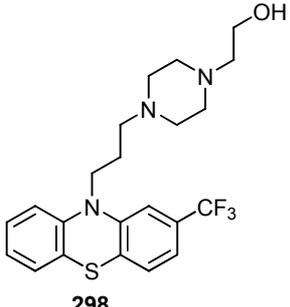
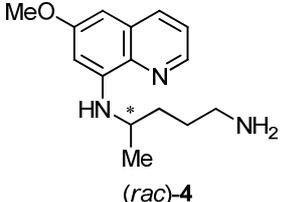
Verbindung	Titration:		Rauschen:			
	K [1/M]	$k_{1/2}$ [mM]	K [1/M]	$k_{1/2}$ [mM]	k_{on} [$10^3 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$]	k_{off} [s^{-1}]
 (rac)-18 Chloroquin	$8.61 \cdot 10^5$	$1.43 \cdot 10^{-3}$	$1.03 \cdot 10^6$	$9.71 \cdot 10^{-4}$	$3.63 \cdot 10^5$	350.00
 298 Fluphenazin	$5.35 \cdot 10^6$	$1.80 \cdot 10^{-4}$	$1.41 \cdot 10^7$	$7.10 \cdot 10^{-5}$	$1.40 \cdot 10^5$	10.10
 (rac)-4 Primaquin	$5.11 \cdot 10^4$	$1.96 \cdot 10^{-2}$	-	-	-	-

Tabelle 31. Ergebnisse der Titrationsexperimente und der Stromfluktuationsanalyse, durchgeführt an PA₆₃ von *Bacillus anthracis*.

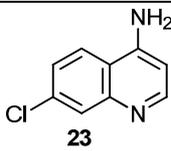
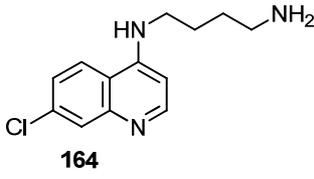
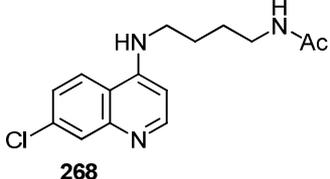
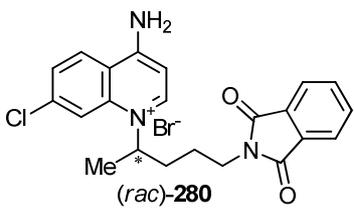
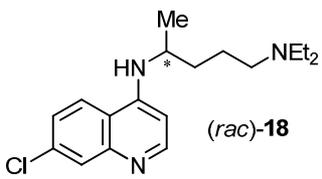
Verbindung	Titration:			
	Iota-Toxin		C2-Toxin	
	K [1/M]	k _{1/2} [mM]	K [1/M]	k _{1/2} [mM]
 23	$8.20 \cdot 10^2$	1.22	$1.46 \cdot 10^3$	$7.22 \cdot 10^{-1}$
 164	$4.79 \cdot 10^2$	2.45	$3.68 \cdot 10^4$	$4.56 \cdot 10^{-2}$
 268	$2.54 \cdot 10^3$	$3.94 \cdot 10^{-1}$	$2.01 \cdot 10^5$	$5.19 \cdot 10^{-3}$
 (rac)-280	-	-	$6.30 \cdot 10^6$	$1.70 \cdot 10^{-4}$
 (rac)-18	$7.81 \cdot 10^3$	$1.38 \cdot 10^{-1}$	-	-
Chloroquin				

Tabelle 32. Ergebnisse der Titrationsexperimente, durchgeführt an Iota-Toxin von *Clostridium perfringens* und an C2-Toxin von *Clostridium botulinum*.

7 Zusammenfassung

Infektionskrankheiten gehören weltweit immer noch zu den häufigsten Todesursachen, und auch wenn die Gefährdung in den Industriestaaten durch die verbesserten allgemeinen Lebensbedingungen, die konsequente Hygiene, die medikamentösen Therapien und durch wirksame Impfungen erheblich reduziert werden konnte, nimmt die Bedeutung von übertragbaren Krankheiten wieder zu. Verursacht wird dies zum einen durch die Fähigkeit der Keime gegen die eingesetzten Arzneistoffe verschiedenartige Resistenzmechanismen zu entwickeln, zum anderen auch dadurch, dass neuartige Infektionskrankheiten wie z.B. die Vogelgrippe entstehen. Aus diesem Grund bleibt die Entwicklung neuer Medikamente ein ständiger Wettlauf mit der Anpassungsfähigkeit der Infektionserreger, und gerade dies spielt eine große Rolle für vernachlässigte und armutsassoziierte Krankheiten wie z.B. Tuberkulose, Malaria und HIV/AIDS, die in den Entwicklungsländern große Krankheitslasten und so auch hohen volkswirtschaftlichen Schaden verursachen.

Protozoische Parasiten wie die Erreger der Malaria und der Leishmaniose sind besonders trickreich, denn sie wechseln zwischen Vektor (z.B. Mücke) und Wirt (z.B. Mensch) und durchleben so verschiedene Stadien eines komplexen Entwicklungszyklus, von denen sich jedes einzelne Stadium wie ein 'anderer' Organismus verhält. Hierdurch ist die therapeutische Behandlung erschwert, und für die dauerhafte Eradikation der Parasiten und für die Hemmung ihrer Transmission, um letztlich eine Resistenzentwicklung der Medikamente zu verhindern, müssen Wirkstoffe möglichst gegen alle Stadien ähnlich gut wirken. Die Konzeptionierung solcher Verbindungen, ihr strukturelles Design und schließlich ihre Synthesen waren Ziel der hier vorliegenden Arbeit, um neue aktive Vertreter gegen protozoische und bakterielle Erreger und Toxine bereitzustellen.

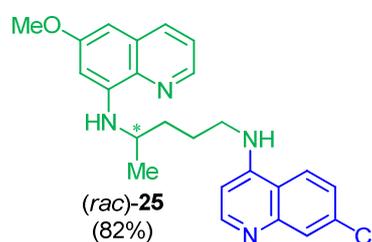
Im Einzelnen wurden folgende Ergebnisse erzielt:

1. Konzeptionierung und Synthese von Hybridmolekülen aus bewährten Arzneistoffen als innovative Ansätze zur Behandlung der Malaria

Etablierte Wirkstoffe sind bereits in ihrer Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ausführlich charakterisiert, und stellen einen erheblichen therapeutischen Fortschritt sowie eine wichtige Alternative zur aufwendigen Entwicklung neuartiger Wirkstoffe dar, die das Risiko für die Patienten und das wirtschaftliche Risiko für die Weiterentwicklung bewährter Wirkstoffe überschaubar und gut kalkulierbar macht. Chloroquin (**18**) und Primaquin (**4**), beides

heute bewährte und preiswerte Wirkstoffe, bieten so eine sehr gute Basis für die Wirkstoffsuche. Primaquin, kausal-prophylaktisch, aktiv gegen Gametozyten und gegen die extrem widerstandsfähigen Hypnozoiten, und Chloroquin, mit Wirksamkeit gegen Blutstadien, decken in Kombination alle Stadien einer *Plasmodium*-Infektion ab. Den Nachteilen der großen Unterschiede ihrer Halbwertszeiten – die problematisch lange terminale Halbwertszeit des Chloroquins (**18**), welche durch subtherapeutische Plasmaspiegel die Resistenzentwicklung stark fördert, und auch die sehr kurze Halbwertszeit von Primaquin (**4**), die durch die tägliche Einnahme und mehrtägige Behandlungsdauer zur Akkumulation von toxischen Metaboliten führen kann – soll durch einen innovativen Lösungsansatz mit dieser Arbeit begegnet werden: Hybridmoleküle, die aus beiden genannten Arzneistoffen bestehen, hierdurch eine einzige Pharmakokinetik mit erhoffter mittlerer Halbwertszeit besitzen und möglichst gegen alle Stadien der *Plasmodien* aktiv sein sollen.

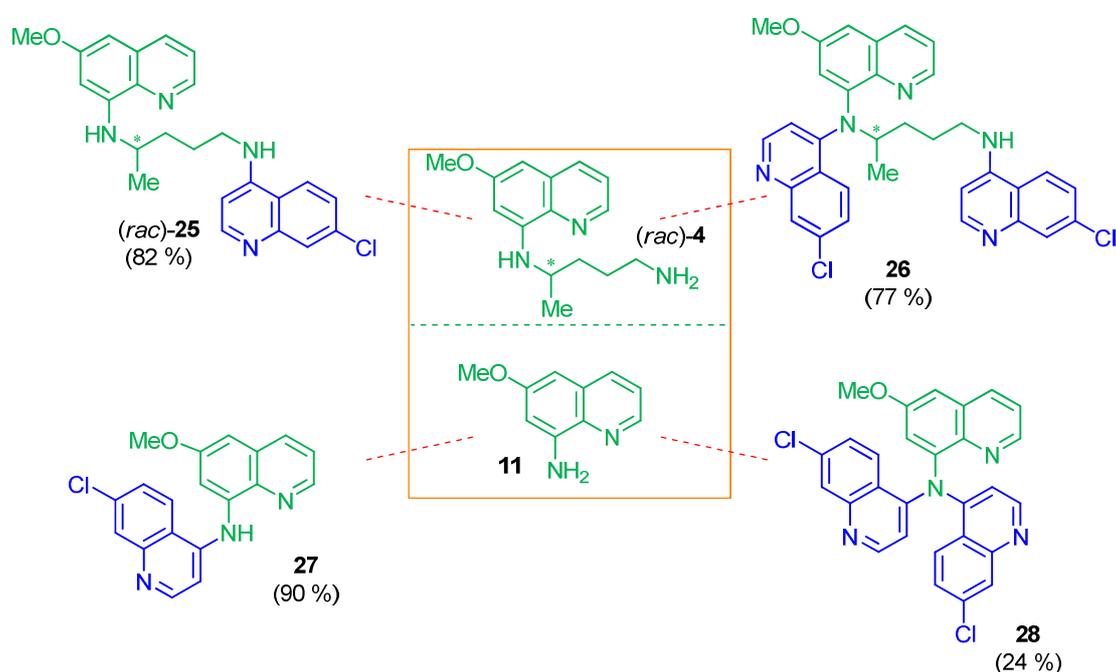
Die Synthese der Hybridverbindung **25** als erstes 'Proof-of-concept'-Molekül sowie der weiteren (linkervariierten) Hybridmoleküle (**26**, **27**, **28**, **29**, **30**, **31**, **32**, **33**, **34** und **55**) ermöglichten den Beweis dieser Theorie.



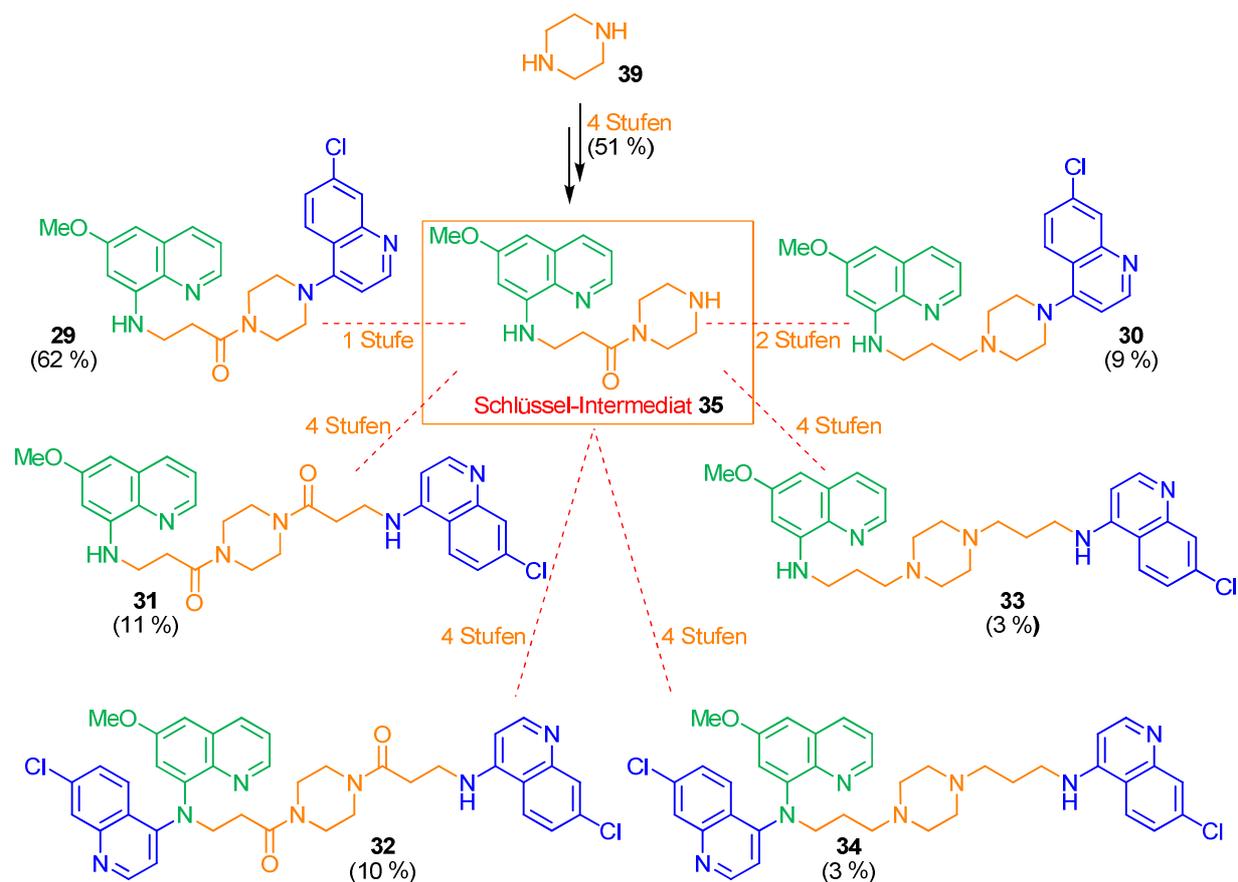
In *In-vitro*-Experimenten wurde gezeigt, dass das Konzept der Wirkung gegen alle Stadien möglich ist. Der Adhäsionsdefekt der Sporozoiten, der ihr Fortkommen im Körper nach dem Mückenstich negativ beeinflusst, die Hemmung der Entwicklung von Leberstadien in den Hepatozyten, die Aktivität gegen Blutstadien an drei verschiedenartig resistenten Stämmen sowie eine moderate transmissionsblockierende Wirksamkeit gegen die Gametozyten-Reifung sind so für die neue Klasse von Hybridmolekülen vielversprechend und wertvoll. Auch in *In-vivo*-Experimenten reüssierte Hybrid **25** an C57BL/6-Mäusen und zeigte sehr deutlich, dass **25** prophylaktisch gegen die Leberstadien wirkt und so den Eintritt der klinischen Symptome durch die Blutstadienentwicklung verhindert bzw. stark verzögert. Neben dieser Verzögerung der klinischen Manifestation und einem exzellenten therapeutischen Effekt bewirkte **25** einen bisher nicht für Wirkstoffe beschriebenen Phänotypwechsel von der lebensbedrohlichen zerebralen Malaria zum Anämie-Phänotyp, d.h.

bei lebensbedrohlichen Erkrankungen besteht die Hoffnung diese in eine schwächere, ungefährlichere Form umzuwandeln und somit Zeit für die therapeutische Behandlung zu gewinnen.

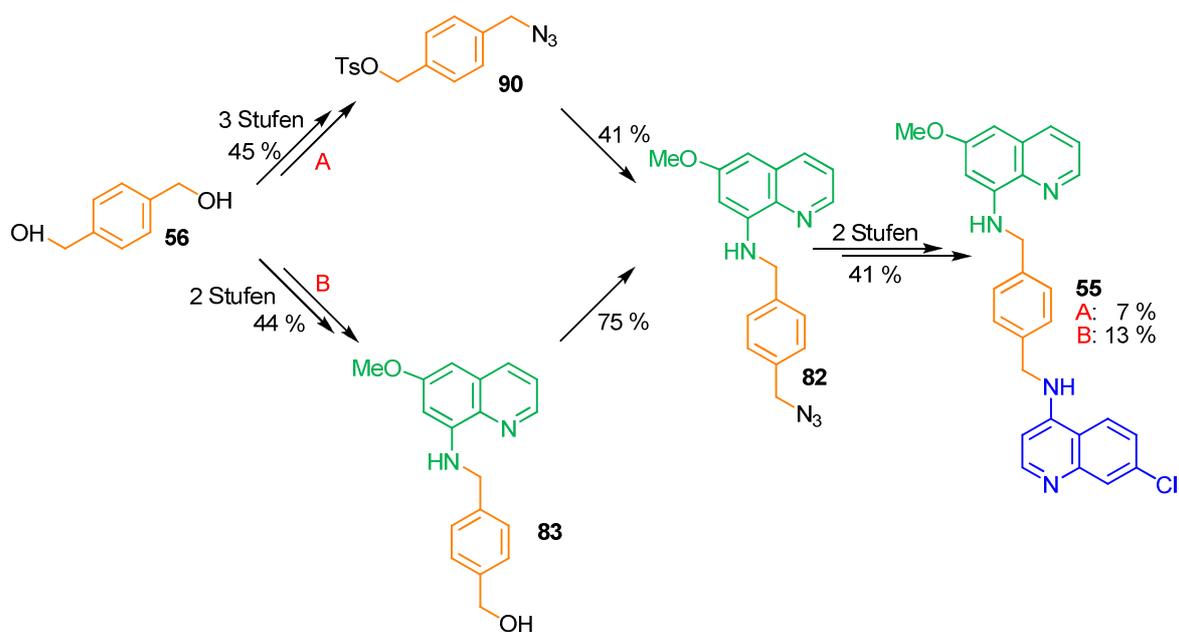
Weitere Hybride aus Chloroquin (**18**)- und Primaquin (**4**) wurden konzipiert und synthetisiert, dabei variierte die Art der Verknüpfung (authentisch wie in **25** und **26**, linkerfrei wie in **27** und **28**, Piperazin- (**29**, **30**, **31**, **32**, **33**, **34**) und benzylich-verknüpfte Strukturen wie **55**) und die Pharmakophor-Verhältnisse (in Klammern die erzielten Gesamtausbeuten der jeweiligen Moleküle).



Es wurden verschiedene Syntheserouten entwickelt, um die verknüpften Hybridsubstanzen aus Primaquin (**4**) und Chloroquin (**18**) zu erhalten, hierunter befand sich auch eine divergente Synthesestrategie die sechs Dualverbindungen mit ähnlicher Verknüpfung und/oder unterschiedlichen Pharmakophor-Verhältnissen lieferte. Die starke Hydrophilie der Moleküle erschwerte die Aufreinigung, die auftretenden Regioisomere waren nicht nur präparativ, sondern auch spektroskopisch eine Herausforderung. Ebenso gestaltete sich die Synthese von **55** schwieriger als erwartet, und etliche Zugänge zum Schlüsselintermediat, die an Modellsystemen positiv verliefen, ergaben aufgrund der reaktiven Besonderheiten von **55** bzw. seinen Vorstufen unerwartete Nebenprodukte oder keine Umsetzung.

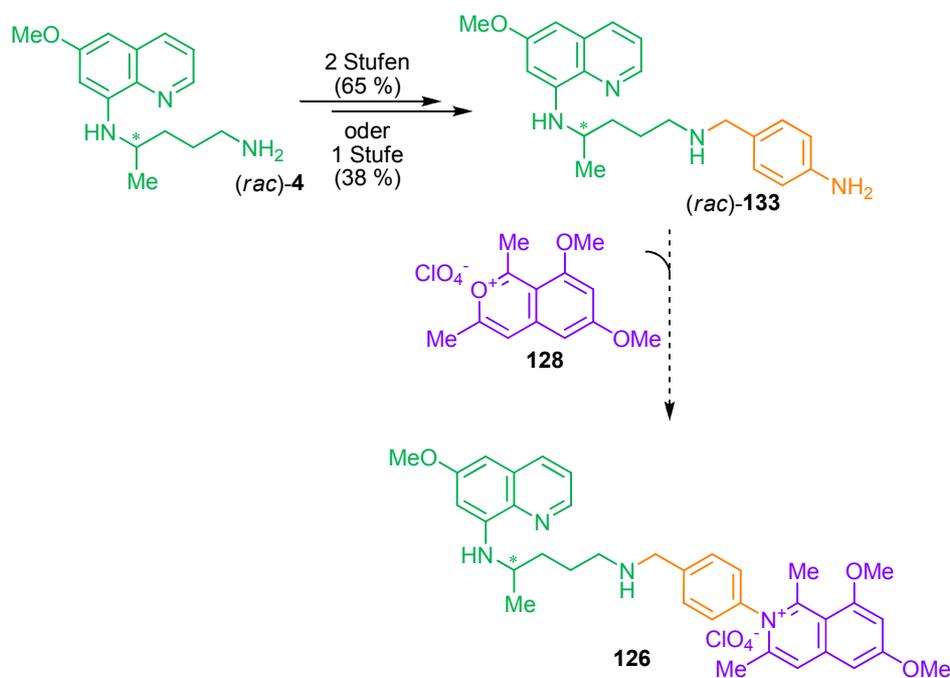


Letztendlich gelang die Synthese über zwei der versuchten Synthesewege in fünf bzw. sechs Stufen in 13 % bzw. 7 % Gesamtausbeute.



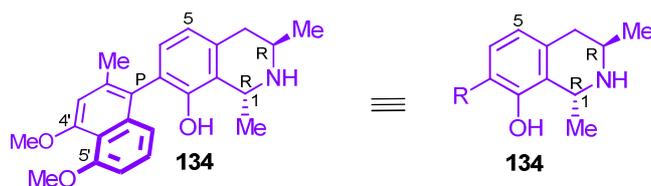
2. Synthese eines Dualmoleküls bestehend aus einem *N,C*-gekoppelten Naphthylisochinolin-Alkaloid-Baustein und Primaquin

Die positiven Ergebnisse der Hybridsubstanzen aus Chloroquin und Primaquin ermutigten dazu, die konzeptionelle Idee von Hybridverbindungen auch auf Naturstoffhybride bestehend aus Naphthylisochinolin-Alkaloid-Bausteinen wie **128**, strukturell orientiert an Ancisheynin **125**, und Primaquin zu erweitern. Die *N,C*-gekoppelten Naphthylisochinolin-Alkaloide besitzen bemerkenswerte biologische Eigenschaften gegen *Leishmanien*, gegen *Plasmodien* und gegen *Trypanosomen*. In Zusammenarbeit mit Dipl. Chem. C. Albert wurde die Syntheseroute zum ersten *N,C*-gekoppelten Hybrid **126** begonnen und der nötige Primaquin-Baustein plus Linker (**133**) über zwei Syntheseschritte in 65 % bereitgestellt.

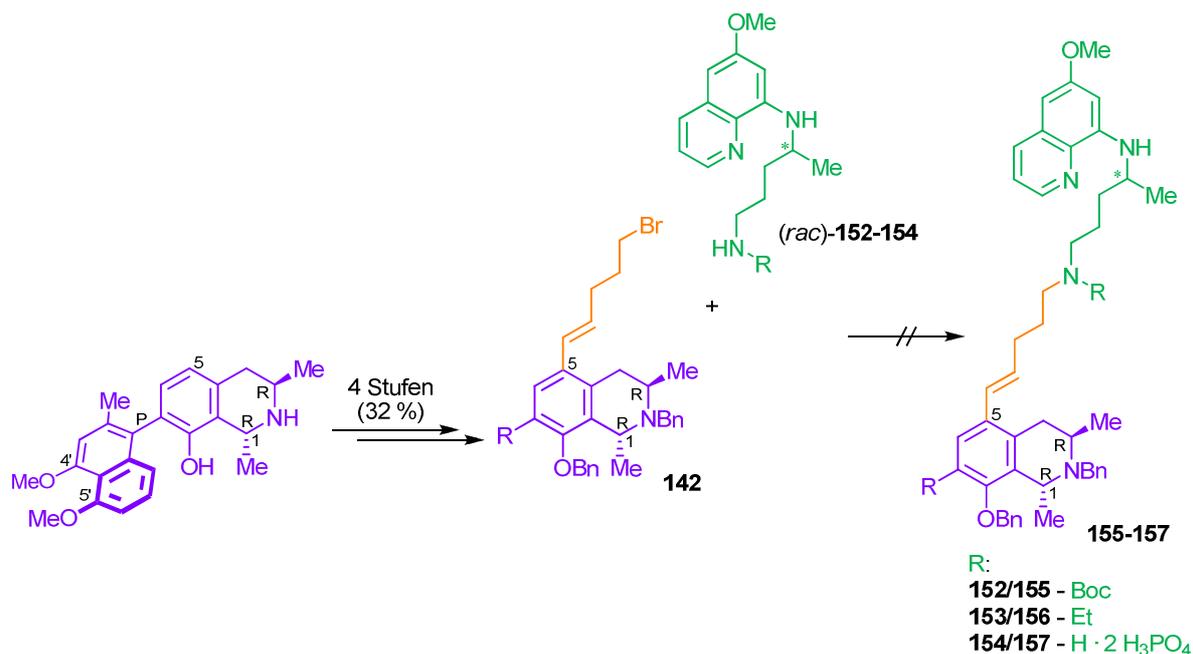


3. Darstellung von Hybridverbindungen aus dem *C,C*-gekoppelten Naphthylisochinolin-Alkaloid und Primaquin

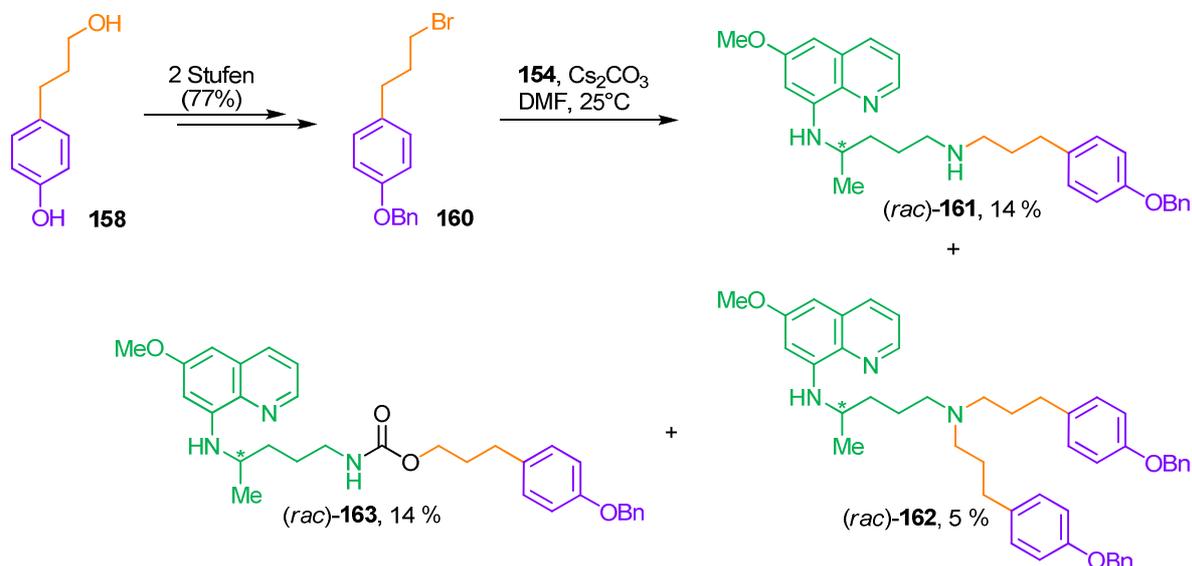
Auch Dioncophyllin A (**134**), ein *C,C*-gekoppeltes Naphthylisochinolin-Alkaloid aus *Triphyophyllum peltatum* und weitere strukturelle Analoga der *C,C*-gekoppelten Naphthylisochinolin-Alkaloide besitzen u.a. sehr gute antiplasmodiale Aktivitäten *in vitro* und auch *in vivo*, und sollten entsprechend dem bereits beschriebenen Hybridkonzept mit Primaquin (**4**) verknüpft werden.



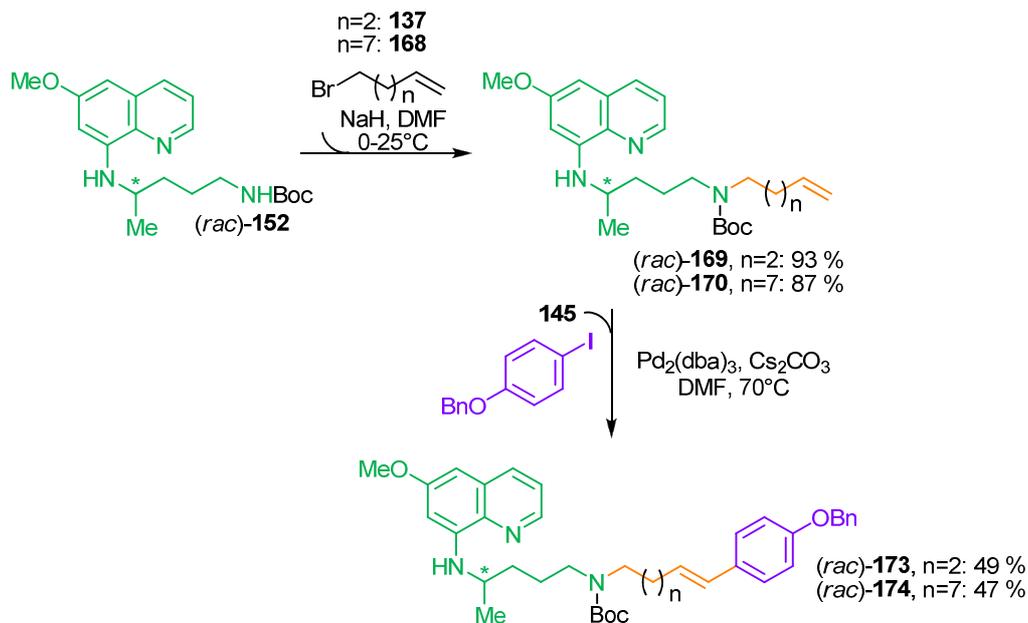
Die durchgeführte Synthesestrategie, die Linkereinheit zunächst über Position C-5 in den Naturstoff **134** einzuführen und anschließend mit einem der Primaquin-Bausteine zu verbinden, gelang nicht.



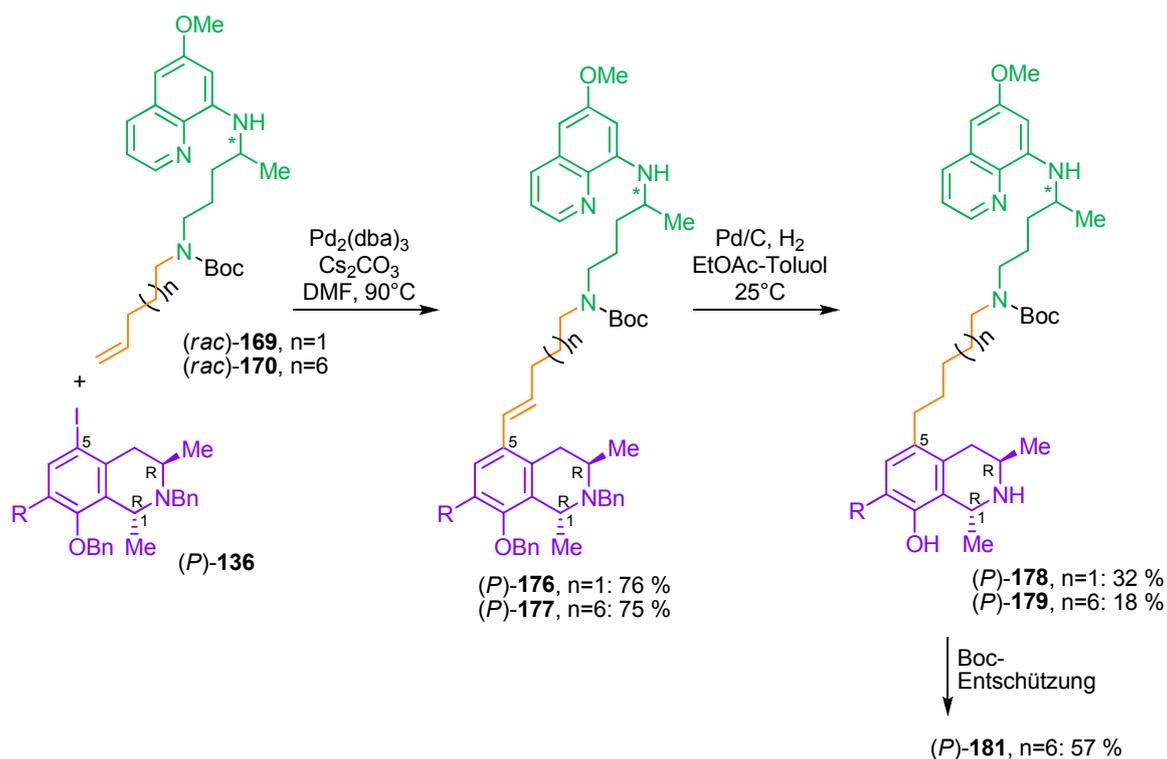
Zahlreiche Versuche an vereinfachten Modellsystemen wie z.B. **160** ergaben im Gegensatz hierzu die gewünschten Kupplungsprodukte beider Startmaterialien.



Die weiterentwickelte Synthesestrategie, den Linkerbaustein zunächst in Primaquin (**4**) einzuführen und anschließend mit der iodierten Naturstoff-Komponente **136** zu verbinden, wurde an einem Testsystem untersucht und lieferte die Kupplungsprodukte **173** in 49 % und **174** in 47 % Ausbeute, wenn die entsprechende Primaquin-Komponente **169** bzw. **170** in einem Verhältnis 1.5 zu 1.0 (für **145**) eingesetzt wurde.



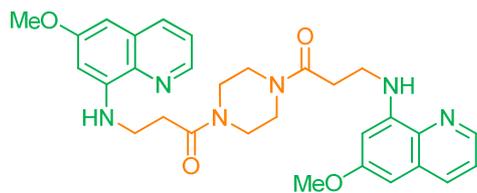
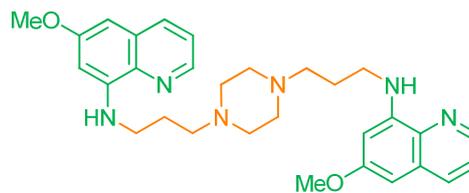
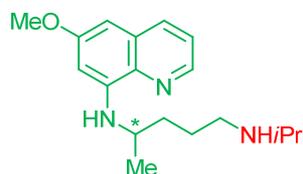
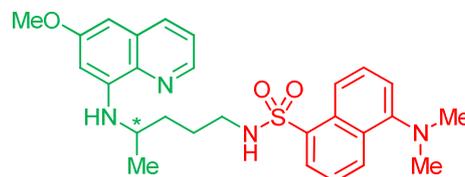
Auch die Kupplungsreaktion zu den Naturstoff-Hybriden **176** und **177** war erfolgreich, setzte man **136** 2:1 zu **169** bzw. **170** ein, erhielt man nach Heck-Reaktion die Kupplungsprodukte **176** und **177** in 76 % bzw. 75 % Ausbeute.



Die Variation der Synthesestrategie ermöglichte auch, den kostbaren Naturstoff ressourcenschonend erst später ins Dualmolekül einzuführen. Weiterhin wird es auch möglich sein, den Einfluss einer höheren Flexibilität des Gesamtsystems, erzeugt durch zwei verwendete Kettenlängen (C_5 und C_{10}), auf die Bioaktivitäten zu untersuchen.

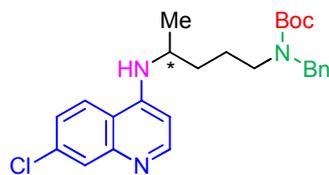
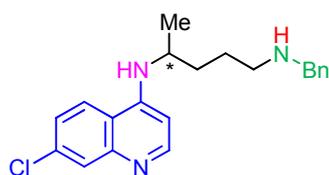
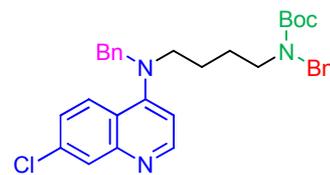
4. Synthese von Primaquin-Dimeren und Primaquin-Derivaten

Durch Piperazin-Verknüpfung des Primaquin-Bausteins **11** wurden zwei Dimere dargestellt, die sich in ihren basischen Eigenschaften unterscheiden. **186** ist weniger basisch aufgrund seiner beiden Amidfunktionen, die zur Verknüpfung mit dem Linker dienen, als **187**, bei dem zusätzlich zu den bereits enthaltenen Stickstoffatomen zwei basische tertiäre Amine enthalten sind (Gesamtausbeute in Klammern angegeben). Weiterhin wurden für Bioaktivitätstests sechs Derivate ausgehend von Primaquin (**4**) dargestellt, die sich hinsichtlich ihrer elektronischen und sterischen Eigenschaften der terminalen Aminofunktion unterscheiden. Unter diesen zeigte das früher im Handel befindliche Derivat **198** wie das Hybrid **25** die interessante immunologische Eigenschaft den Phänotypwechsel von der lebensbedrohlichen zerebralen Malaria zum Anämie-Phänotyp zu bewirken. Ein fluoreszenzmarkiertes Primaquin-Derivat wurde ebenso für biologische Untersuchungen synthetisiert.

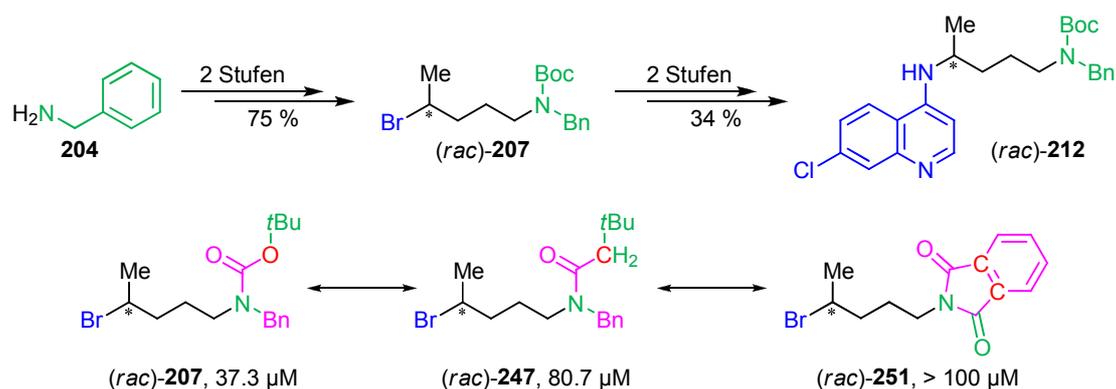
**186**, 64 %**187**, 26 %*(rac)*-**198**, 89 %*(rac)*-**110**, 77 %

5. Neuartige antileishmaniale Verbindungen

Eine strukturell neue Wirkstoffklasse mit sehr guten spezifischen Aktivitäten und interessanten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen gegen Promastigoten und gegen Amastigoten von *L. major* wurde entdeckt. Mehr als 35 Vertreter mit Variation von strukturellen Kettenverzweigungen und -längen, mit verschiedenen heterozyklischen Substituenten und auch erste Vertreter mit derivatisiertem Pharmakophor (**207**, **247**, **251**) wurden bislang synthetisiert. Als aktivste Substanzen zeigten sich die 4-Amino-7-chlorchinolin-substituierte *tert*-Butyloxycarbonylbenzylamino-Verbindung **212** (10.9 μM Promastigoten vs. 3.1 μM Amastigoten), und dessen *N*-benzyliertes Derivat **241** (34.4 μM), gefolgt von der Boc-entschützten Verbindung **213** (38.9 μM vs. 1.9 μM).

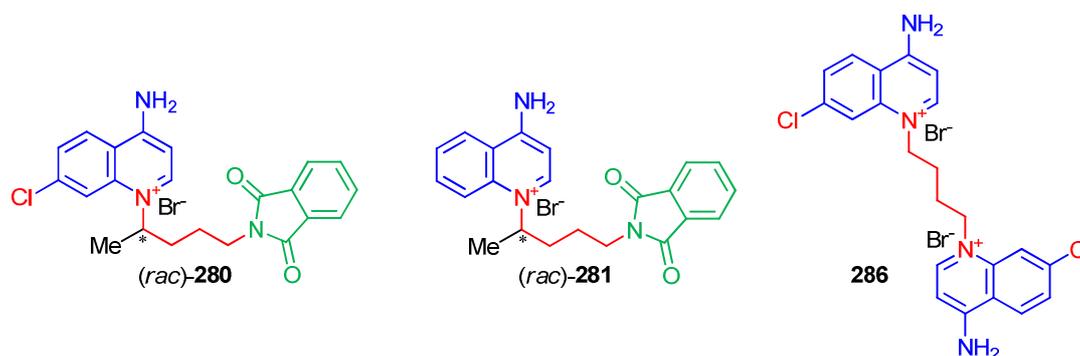
*(rac)*-**212**, 10.9 μM *(rac)*-**213**, 38.9 μM **241**, 34.4 μM

Die bromierte Substanz **207** als Prototyp und möglicher Pharmakophor sowie aussichtsreicher Ausgangspunkt für strukturvielfältige Optimierungen zeigte bereits allein sehr gute Aktivitäten (37.3 μM vs. 35.2 μM) im Bereich der Referenzsubstanzen Miltefosin (**200**, 31.9 μM) und Pentamidin (**202**, 35.9 μM).

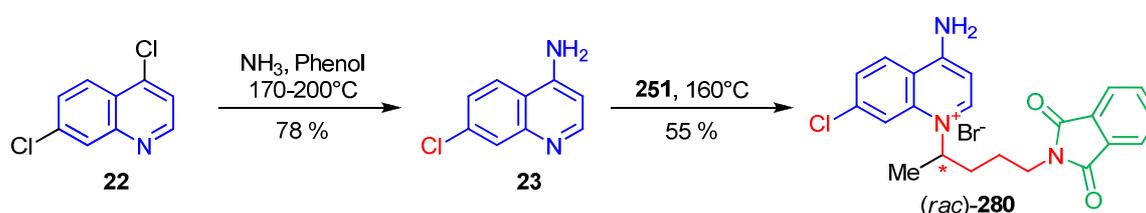


6. Aminochinolinium-Salze als neue Substanz- und Wirkstoffklasse

Auf der Suche nach neuen Verbindungen, die binäre Toxine von *Bacillus anthracis* (Anthrax-Toxin), *Clostridium perfringens* (Iota-Toxin) und *Clostridium botulinum* (C2-Toxin) hemmen können, wurden neben 4-Aminochinolin-Verbindungen neue Aminochinolinium-Salze konzipiert, synthetisiert und in Target-basierten Assays durch Titrationsexperimente und Stromfluktuationsanalysen bzw. in *In-vitro*-Experimenten auf ihre Wirksamkeit getestet. Die Substanzen **280** (Stabilitätskonstante $K = 2.85 \cdot 10^7$ 1/M, Off-Rate $k_{\text{off}} = 3.51 \text{ s}^{-1}$), **281** ($K = 6.57 \cdot 10^6$, $k_{\text{off}} = 1.25 \cdot 10^5$) und **286** ($K = 2.94 \cdot 10^6$, $k_{\text{off}} = 1.91 \cdot 10^5$) zeichneten sich hier als die aktivsten Vertreter aus.



Dargestellt wurden die ersten Vertreter über nukleophile Substitutionsreaktionen von 4-Amino-7-chlorchinolin (**23**) mit z.B. bromierten Bausteinen wie **251**.



8 Summary

Infectious diseases still cause a great number of deaths worldwide. Although the risk in industrialized countries could be reduced significantly due to improved general living conditions, systematic hygiene, drug therapies, and vaccination, the importance of those kinds of diseases demand again more and more attention. This tendency results from the fact that microorganisms are able to develop different mechanisms of resistance, and that new infectious diseases as, for example, avian influenza occur. Thus, it remains difficult for drug discovery to keep up with the adaptability of infectious agents, which is especially problematic in the case of neglected and poverty-related diseases like tuberculosis, malaria and HIV/AIDS all of which appear on a large scale in developing countries and cause ultimately severe economic loss.

Protozoan parasites like the pathogens of malaria and leishmaniasis are very tricky because they are able to change between vector (*e.g.* mosquitoes) and host (*e.g.* humans) and exist in different biological stages of a complex life cycle. Hence, it seems to be the case that the parasite acts like a 'different organism' in each developmental stage of its life cycle. This fact complicates adequate treatment significantly. In order to reach a permanent eradication of parasites, to inhibit their transmission, and to avoid the development of resistance, drugs should act against all stages in a similar good way.

The present thesis aims at the conceptual orientation of such drugs, their structural design as well as their synthesis in order to provide new representatives against protozoan and bacterial agents and toxins.

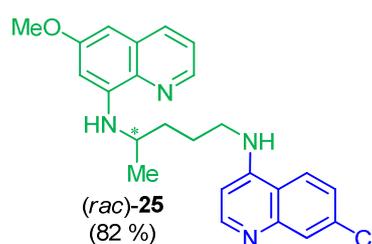
In detail, the following results were obtained:

1. Conceptual design and synthesis of hybrid molecules consisting of established drugs as innovative approaches for the treatment of malaria

Established drugs are characterized by their quality, effectiveness, and their safety. Thus, they provide a substantially therapeutic progress, and an important alternative to the development of new drugs with regard to a manageable economical risk as well as the personal risk of patients. Chloroquine (**18**) and primaquine (**4**), both today approved and economically priced drugs, provide a very good initial position for drug discovery. Primaquin, a causal prophylactic agent, active against gametocytes and against extremely resistant

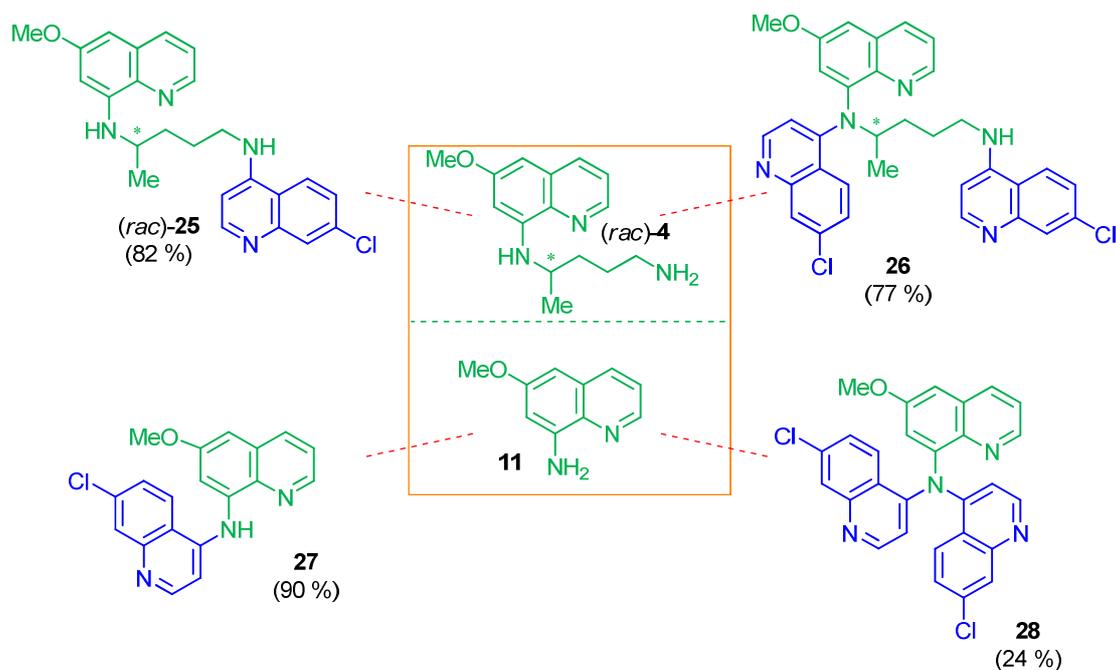
hypnozoites, combined with chloroquine, effective against blood stages, should cover all stages of a *plasmodium* infection. However, unfavorable are the great differences of their half-lives which are to be overcome by the innovative resolution strategy of this thesis. First of all, the problematically long terminal half-life of chloroquine (**18**) causes a sub-therapeutic plasma level which enhances the development of resistance. Additionally, the short half-life of primaquine (**4**), connected with the daily application for several days, leads to an accumulation of potentially harmful metabolites. So what about creating one molecule consisting of both structural components and possessing both pharmacodynamic effects? Such hybrid molecules exhibit one single metabolic rate, they shall possess an expected medium half-life of both of **4** and **18** and are supposed to act against all stages of the *plasmodium* infection.

The synthesis of hybrid compound **25** as a 'proof of concept' molecule as well as the further hybrid molecules (**26**, **27**, **28**, **29**, **30**, **31**, **32**, **33**, **34** und **55**) confirmed this strategy.

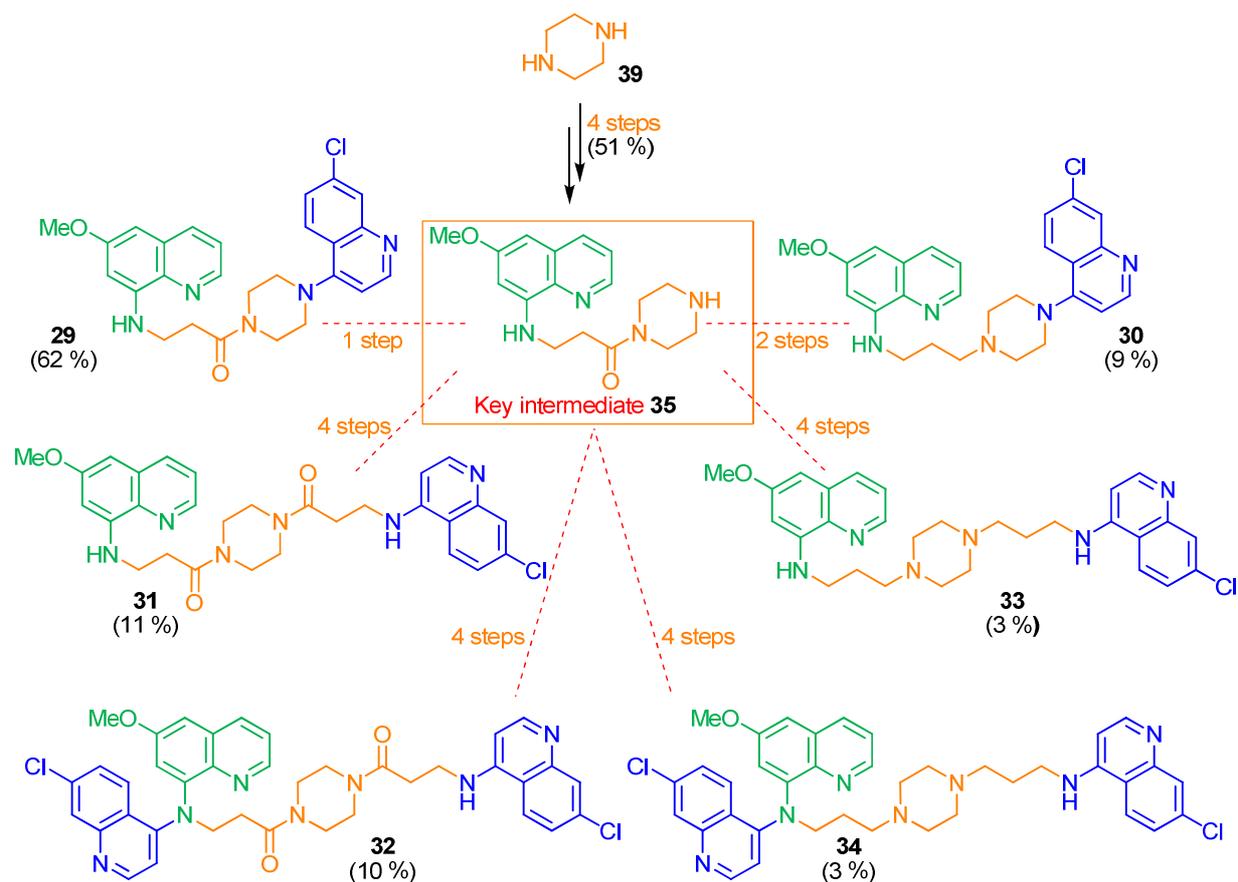


In vitro experiments displayed the multi stage effectiveness of **25**. Sporozoites showed a detachment with negative influence on their motility in the human body after the mosquito bite. Their development in hepatocytes was inhibited, their activity against blood stages was demonstrated, using three different resistant strains, and a moderate transmission-blocking effectiveness against the maturation of gametocytes was observed. All of the aforementioned arguments taken into account, such hybrid molecules create a promising and valuable novel class of drug candidates. Also, *in vivo* experiments with C57BL/6 mice succeeded to show a significantly prophylactic activity against liver stages, thus inhibiting or avoiding the beginning of clinical symptoms caused by the blood stage development. Besides the delay of clinical manifestation, hybrid **25** showed a very promising and so far unprecedented phenotype exchange of chemical agents from the dangerous cerebral malaria to the less harmful anemia phenotype. This exchange could be lifesaving when it comes to gaining more time for the therapeutic treatment.

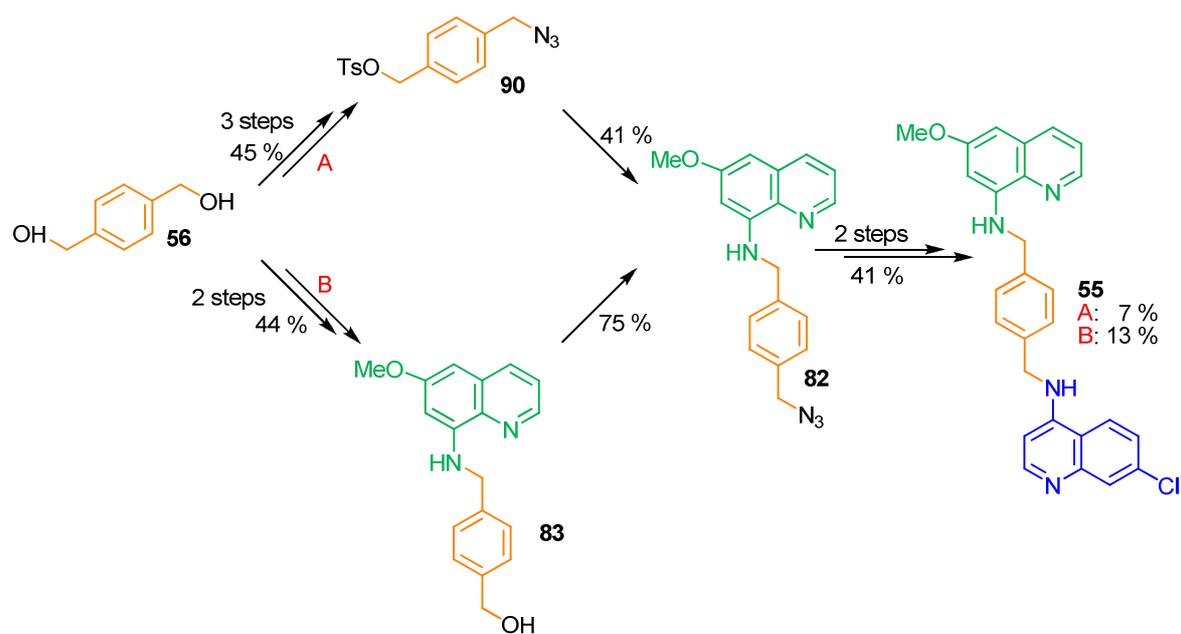
Further hybrid molecules, consisting of chloroquine (**18**) and primaquine (**4**), were designed and synthesized with varying types of linkage (authentic ones as in **25** and **26**, linkerfree as in **27** and **28**, piperazine-bonded (**29**, **30**, **31**, **32**, **33**, **34**), and with a benzylic motive as in **55**) as well as differing in the ratio of their pharmacophores (in brackets the overall yield of the respective molecule).



Various synthetic routes were developed to obtain the differently connected hybrid compounds, consisting of primaquine (**4**) and chloroquine (**18**). Among those, one divergent strategy was generated which delivered six dual molecules with similar linkage and/or different pharmacophore ratios. The great hydrophilicity of the compounds hindered the purification steps. The occurring regioisomers were not only a preparative but also a spectroscopic challenge. The synthetic route to hybrid **55** was also more difficult than expected: several trials to gain the key intermediate **35** were unpromising although all steps worked well using model systems. The distinctive features of the chemical reactivity of **55** and its precursors did not lead to a conversion of the starting material, but rather to several unexpected side products.



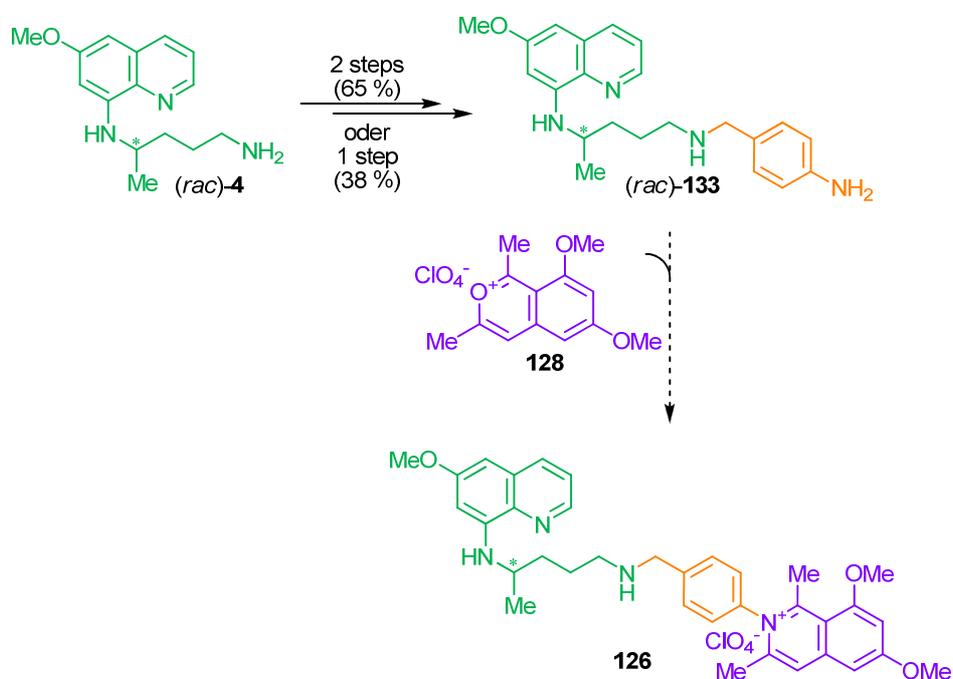
Finally, **55** was obtained by the application of two of the attempted synthetic routes in five respectively six steps with an overall yield of 13 % respectively 7 %.



2. Synthesis of dual molecules consisting of a component of a *N,C*-coupled naphthylisoquinoline alkaloid and primaquine

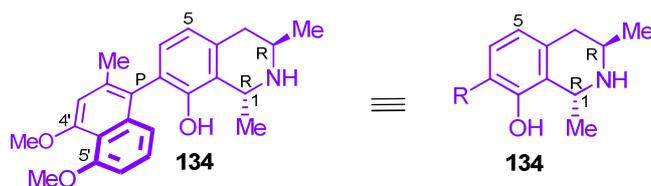
The promising results of the hybrid compounds, consisting of chloroquine (**18**) and primaquine (**4**), encouraged the researcher to carry out the respective strategy on the natural product hybrid molecule of **128**, which is structurally orientated towards ancisheynine **125**, and primaquine (**4**).

N,C-coupled naphthylisoquinoline alkaloids like ancisheynin possess remarkable biological activities against *Leishmania* species, against *Plasmodia* and against *Trypanosoma*. In cooperation with Dipl. Chem. C. Albert a synthetic route to the first *N,C*-coupled natural product hybrid was compassed, starting with the coupling of primaquine (**4**) to the linkage component in two steps and 65 % yield.

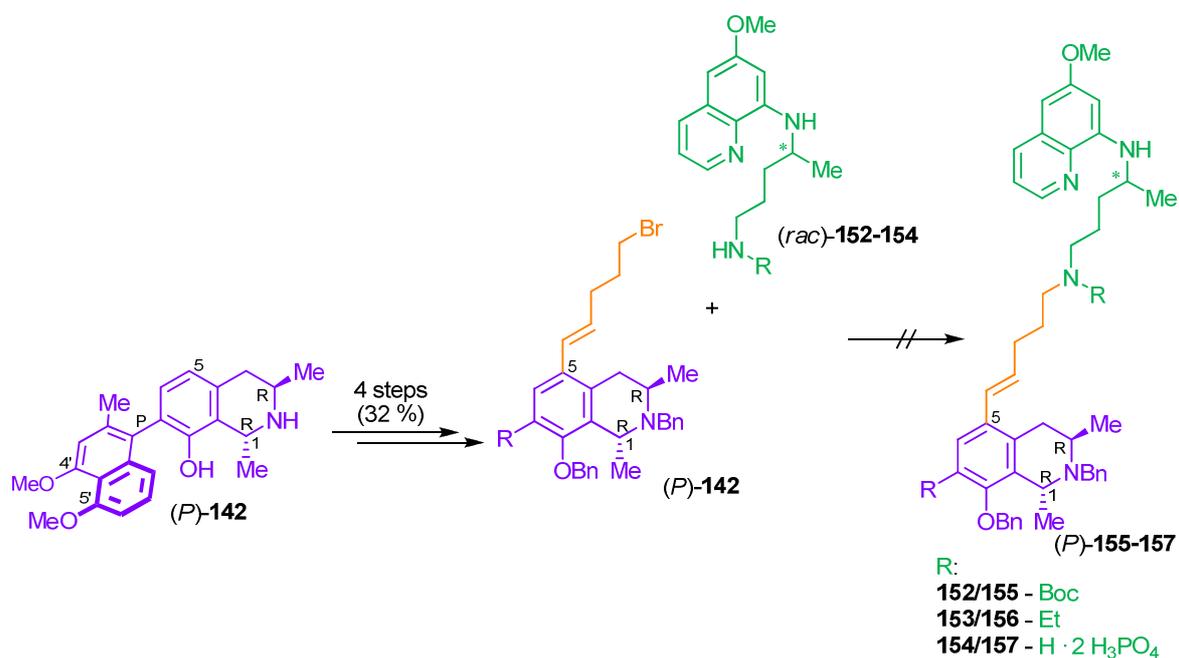


3. Synthesis of hybrid molecules consisting of a *C,C*-coupled naphthylisoquinoline alkaloid and primaquine

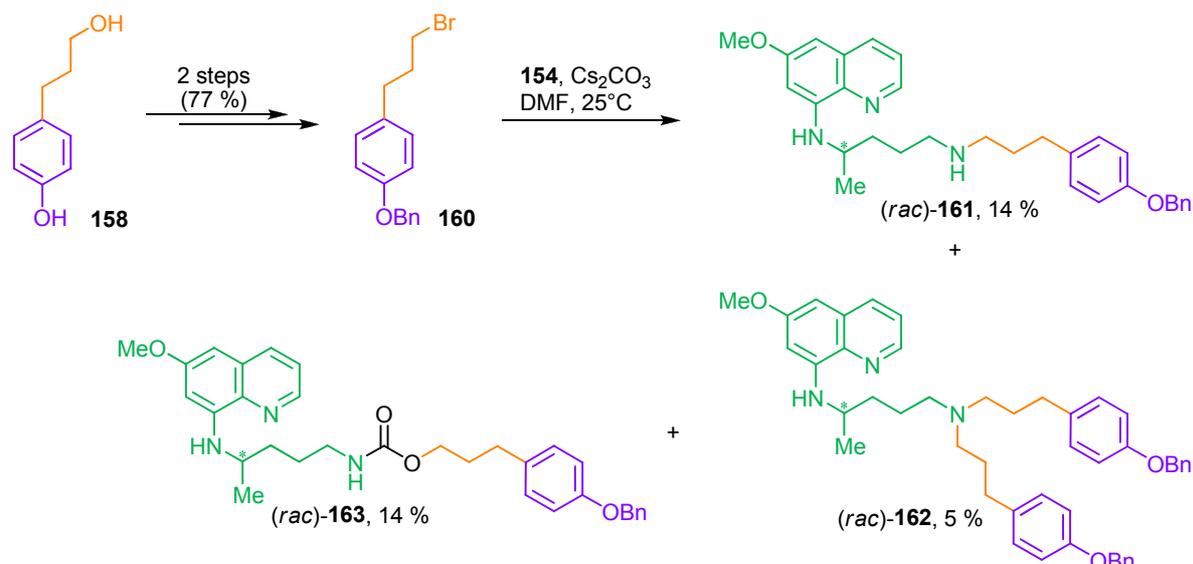
Dioncophyllin A (**134**), a *C,C*-coupled naphthylisoquinoline alkaloid from *Triphyophyllum peltatum* and further structural analogies of *C,C*-coupled naphthylisoquinoline alkaloids have among other biological qualities an excellent antiplasmodial activity *in vitro* as well as *in vivo*, and should be coupled with primaquine (**4**) accordingly.



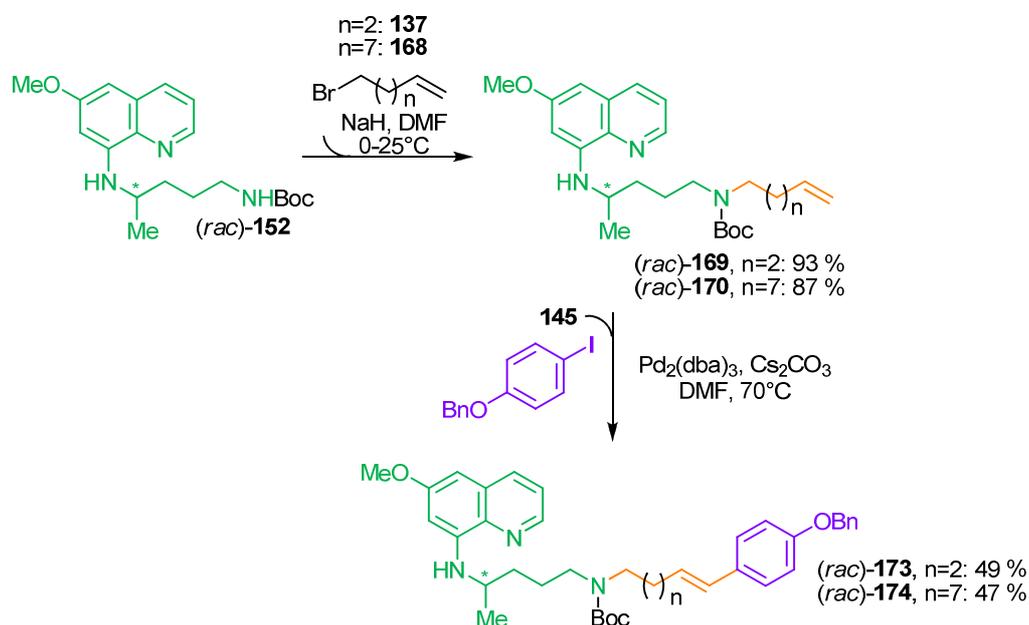
Attempts to couple the natural product **134** to the linkage moiety first, by using its position C-5, and to introduce the primaquine component in a second step did not succeed so far.



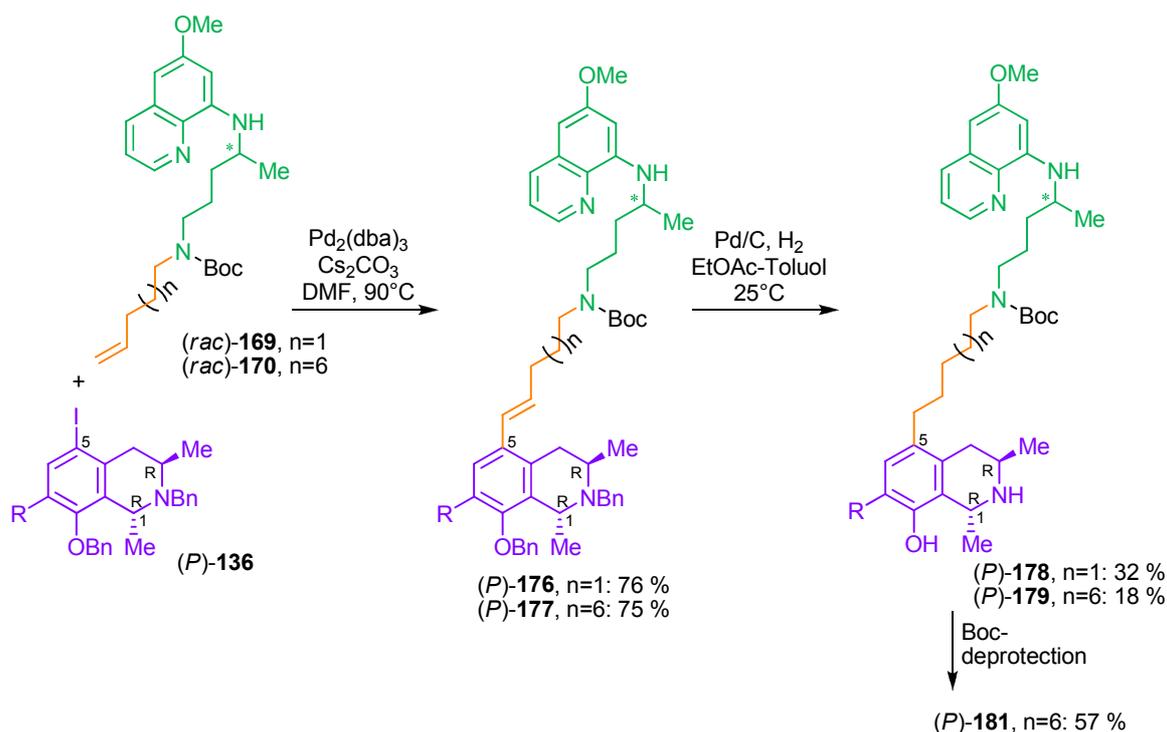
Several trials using simplified model systems *e.g.* **160** led to the desired coupling products in contrast to the natural product.



Using an alternative synthetic strategy for the linkage moiety that should be first introduced to primaquine (4) and then coupled to the iodinated natural product component 136 was tested in a model system. The coupling products 173 and 174 were obtained in 49% respectively 47% yield, if 169 respectively 170 were used in a ratio of 1.5 to 1.0 (for 145).



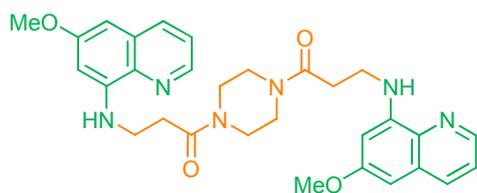
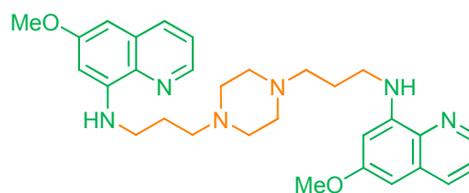
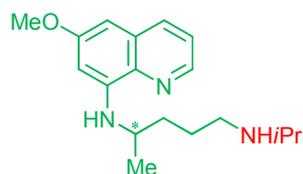
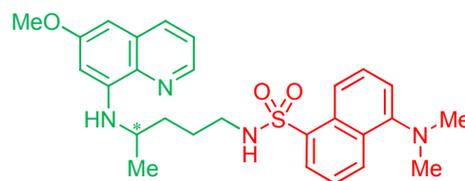
The natural product hybrids 176 and 177 were successfully obtained in 76% respectively 75% yield, if 136 was used in a ratio of 2:1 to 169 respectively 170 according to the Heck-coupling protocol.



The altered strategy also allowed to implement the precious natural product into the dual molecule in a later step. Furthermore, it will be possible to examine the influence of the higher flexibility on the bioactivity caused by two different used side chains (C₅ und C₁₀).

4. Synthesis of primaquine dimers and derivatives

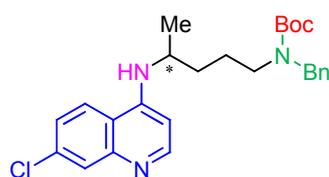
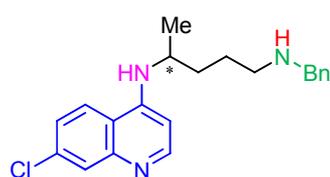
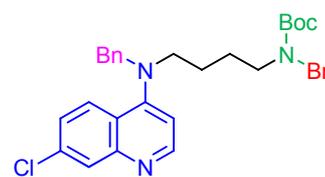
Again, using piperazine as a linkage component two dimers differing in their basic qualities were obtained by coupling piperazine to the primaquine moiety **11**. **186** is linked by two amide functions and therefore less basic, whereas **187** contains two additional tertiary amines with thus higher basicity. For biotesting purposes six derivatives of **4** were synthesized differing in their electronical and sterical qualities at the terminal amine function. Among those, the formerly commercially available derivative **198** displayed as **25** the striking immunological phenotype exchange from dangerous cerebral malaria to the less harmful anemia type. A fluorescence labelled primaquine derivative **110** was synthesized as well.

**186**, 64 %**187**, 26 %*(rac)*-**198**, 89 %*(rac)*-**110**, 77 %

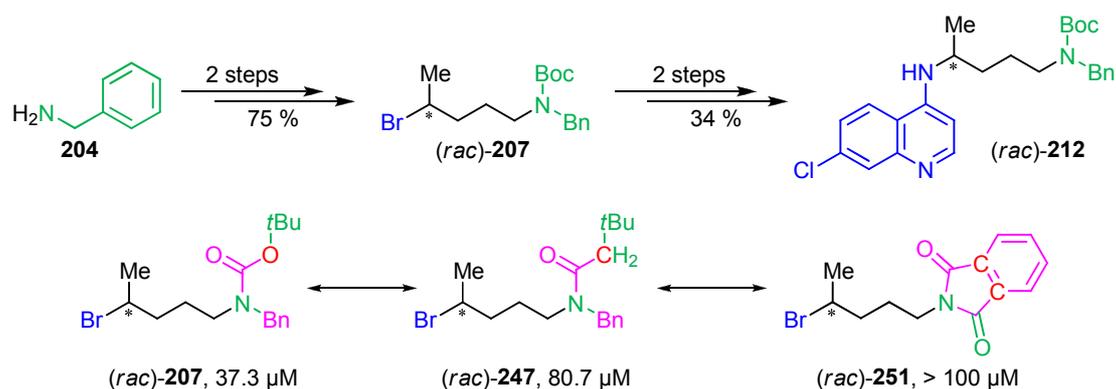
5. Novel antileishmanial compounds

A structural new drug class with highly specific activities and rather interesting structure-activity-relationships against promastigotes and amastigotes of *L. major* was established.

More than 35 representatives varying in their structural side chain branches and length, with different heterocyclic substituents and also first compounds with analogized pharmacophores (**207**, **247** and **251**) were synthesized to date. The most active substances were the 4-amino-7-chloroquinoline substituted *tert*-butyloxycarbonylbenzylamino-compound **212** (10.9 μM promastigotes vs. 3.1 μM amastigotes), and its *N*-benzylated derivative **241** (34.4 μM), followed by the Boc-protected **213** (38.9 μM vs. 1.9 μM).

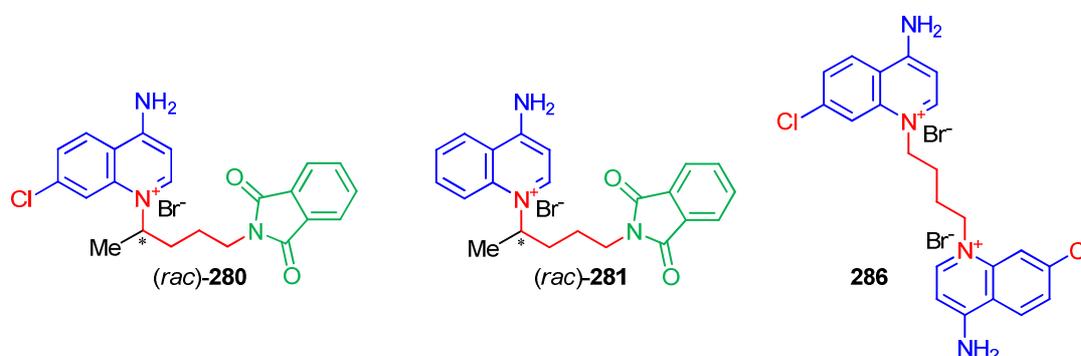
*(rac)*-**212**, 10.9 μM *(rac)*-**213**, 38.9 μM **241**, 34.4 μM

The brominated substance **207** used as the prototype, and consequently a possible pharmacophore as well as a promising initial position for structural versatile optimization efforts showed very good activities as a solely used drug (37.3 μM vs. 35.2 μM) in the range of the reference compounds miltefosine (**200**, 31.9 μM) and pentamidine (**202**, 35.9 μM).

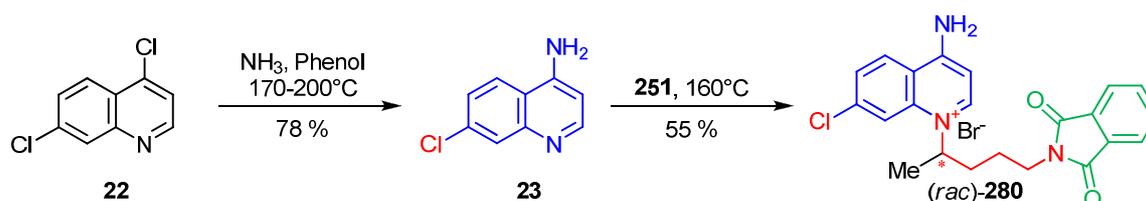


6. Aminoquinolinium salts as a novel substance and drug class

In search of new compounds for inhibiting binary toxins of *Bacillus anthracis* (Anthrax-Toxin), *Clostridium perfringens* (Iota-Toxin) and *Clostridium botulinum* (C2-Toxin), besides new 4-aminoquinoline compounds, novel aminoquinolinium salts were designed, synthesized and tested in target-based assays *via* titration experiments and current fluctuation analysis respectively in *in vitro* experiments. The substances **280** (stability constant $K = 2.85 \cdot 10^7$ 1/M, off-rate $k_{\text{off}} = 3.51 \text{ s}^{-1}$), **281** ($K = 6.57 \cdot 10^6$, $k_{\text{off}} = 1.25 \cdot 10^5$) and **286** ($K = 2.94 \cdot 10^6$, $k_{\text{off}} = 1.91 \cdot 10^5$) were the most active representatives to date.



The first representatives were synthesized by nucleophilic substitution reactions of 4-amino-7-chloroquinoline (**23**) with *e.g.* a brominated building block like **251**.



EXPERIMENTELLER TEIL

9 Allgemeine Methoden

9.1 Verwendete Messgeräte und Apparaturen

Schmelzpunkte (Schmp.): Sämtliche Schmelzpunkte wurden an einem Kofler-Heiztisch-Mikroskop der Fa. *Reichert-Jung* bestimmt. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

Infrarotspektren (IR): Die Aufnahme der Infrarotspektren erfolgte mit einem *Jasco-FT-410*-Spektrometer. Die Wellenzahl ist mit ν bezeichnet. Die Intensitäten der Absorptionsbanden sind gekennzeichnet durch: s = stark, m = mittel, w = schwach und br = breit.

Kernresonanzspektren ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, $^{15}\text{N-NMR}$, $^{31}\text{P-NMR}$): $^1\text{H-NMR}$ -, $^{13}\text{C-NMR}$ -, ^{15}N - und $^{31}\text{P-NMR}$ -Spektren wurden, wenn nicht anders angegeben, bei Umgebungstemperatur an den Spektrometern AC 250, AMX 400 und DMX 600 der Fa. *Bruker* aufgenommen. Die chemische Verschiebung der Signale ist in ppm angegeben. Als interner Standard dienten die Resonanzsignale der Restprotonen der verwendeten deuterierten Lösungsmittel bei $^1\text{H-NMR}$ -Spektren [$\delta(\text{CDCl}_3) = 7.24$ ppm, $\delta(\text{Methanol-d}_4) = 3.31$ ppm, $\delta(\text{DMSO-d}_6) = 2.50$ ppm, $\delta(\text{Aceton-d}_6) = 2.05$ ppm, $\delta(\text{CD}_2\text{Cl}_2) = 5.32$ ppm], bei D_2O wurde als externer Standard ein Tropfen Dioxan hinzugegeben [$\delta(\text{Dioxan}) = 3.81$ ppm], beziehungsweise ihre ^{13}C -Resonanzsignale bei $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren [$\delta(\text{CDCl}_3) = 77.23$ ppm, $\delta(\text{Methanol-d}_4) = 49.15$ ppm, $\delta(\text{DMSO-d}_6) = 39.52$ ppm, $\delta(\text{Aceton-d}_6) = 29.92$ ppm, $\delta(\text{CD}_2\text{Cl}_2) = 54.00$ ppm, bei D_2O als externer Standard $\delta(\text{Dioxan}) = 67.19$ ppm]. Die $^{15}\text{N-NMR}$ -Spektren wurden näherungsweise extern referenziert. Die Multiplizität der Signale wird durch folgende Abkürzungen wiedergegeben: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, sext = Sextett, m = Multipllett. Die Angabe der Kopplungskonstanten J erfolgte in Hertz (Hz). In der Schreibweise nJ gibt n die Anzahl der dazwischen liegenden Bindungen wieder. Sämtliche Verbindungen wurden zur Aufklärung der Rotamere und Regioisomere durch ^1H -, ^{13}C -, Dept-, Cosy-, HSCQ- und HMBC-Spektren ausführlich charakterisiert.

Massenspektren (MS): Elektronenstoß-Massenspektren (EI) und hochauflösende Elektronenstoß-Massenspektren (HREIMS) wurden mit den Spektrometern Finnigan MAT 8200 und Finnigan MAT 90 bei einem Ionisationspotenzial von 70 eV aufgenommen. Die in

Klammern gesetzten Zahlen geben die Intensität bezogen auf den Basispeak ($I = 100\%$) an. Hochauflösende Elektrospray-Massenspektren (HRESIMS) erhielt man durch Messung an einem *Bruker*-microTOF-Spektrometer.

Elementaranalysen: Die Bestimmung der gewichtsprozentualen Anteile an Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Schwefel wurden im Institut für Anorganische Chemie der Universität Würzburg mit Hilfe des Gerätes *LECO CHNS-932* durchgeführt.

Drehwerte: Zur Ermittlung der optischen Aktivitäten diente ein P-1020-Polarimeter der Fa. *Jasco*. Bei einer Spaltbreite von 1 mm wurden die spezifischen Drehwerte $[\alpha]_D$ bei der Natrium-D-Linie ($\lambda = 589\text{ nm}$) gemessen. Die Angabe der ermittelten Drehwerte erfolgt in $^\circ$ und die gemessenen Konzentrationen sind in $\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ angegeben.

9.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC): Es wurden Kieselgel-DC-Aluminiumfolien 60 F₂₅₄ der Fa. *Merck* verwendet. Zur Detektion der Substanzen wurden die Anregung der Eigenfluoreszenz bei 366 nm, die Fluoreszenzlöschung bei 254 nm sowie das Färbeverhalten gegenüber Ioddampf oder verschiedenen Sprühreagenzien ['Molybdato-phosphorsäure-Reagenz': Molybdato-phosphorsäurehydrat (4.0 g) (*Aldrich*, H₃Mo₁₂O₄₀P) in konzentrierter Schwefelsäure (8 ml) und Essigsäure (92 ml) über Nacht an Luft gerührt; 'Anisaldehyd-Reagenz': Anisaldehyd (3.5 ml), konzentrierte Schwefelsäure (3.5 ml) und Eisessig (0.7 ml) bei 0 °C in Ethanol (70 ml) gelöst; 'Kaliumpermanganat-Reagenz': Kaliumpermanganat (4.0 mg) und Natriumcarbonat (5.3 mg) in Wasser (80 ml) gelöst; 'Ninhydrin-Reagenz': 0.3 g Ninhydrin und 3 ml Eisessig bei Raumtemperatur in 100 ml Isopropanol gelöst; 'Eisen(III)-chlorid-Reagenz': 1 %ige wässrige Lösung wurde bei Bedarf frisch hergestellt].

Säulenchromatographie (SC) und Säulenfiltration (SF):

Als Säulenfüllmaterial wurde Kieselgel der Korngrößen 0.063-0.2 mm oder 0.032-0.063 mm der Fa. *Merck* benutzt. Desaktivierung des Kieselgels erfolgte durch Zugabe von 7.5 Gewichtsprozent von konz. Ammoniak-Lösung. Weiterhin fand Aluminiumoxid der Fa. *ICN* Verwendung, wobei die jeweilige Aktivitätsstufe durch Zusatz von Wasser eingestellt wurde. Die Säulen wurden nass befüllt und die Angabe der Fließmittelzusammensetzung erfolgt sämtlich in Volumenanteilen.

Präparative Schichtchromatographie (PSC): Es wurden Fertigplatten (20 x 20 cm) Kieselgel 60 F₂₅₄ der Fa. Merck mit Konzentrierungszone und einer Schichtdicke von 1 oder 2 mm benutzt.

9.3 Vorbereitung der Versuche

Lösungsmittel: Alle verwendeten Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden^[590] gereinigt und getrocknet, absolute Lösungsmittel wurden unter Schutzgas destilliert und gelagert. Aceton, Isopropanol, Hexan, Petrolether (40-60 °C) und Essigsäureethylester destillierte man fraktionierend. Dichlormethan, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF) wurden direkt vor Gebrauch über gepulvertem Calciumhydrid fraktioniert. Diethylether, Toluol und Ethanol wurden von Na-Draht destilliert, Methanol erhitzte man über Mg-Spänen zum Sieden und destillierte ab. Tetrahydrofuran wurde nach Vortrocknen über Calciumhydrid unmittelbar vor Gebrauch über Kalium destilliert. Triethylamin (NEt₃), Acetylchlorid (AcCl) und Acetanhydrid (Ac₂O) wurden vor Gebrauch frisch destilliert. Wasser wurde über eine Milli-Q[®]-Anlage der Fa. Millipore entionisiert.

9.4 Präparative Grundoperationen

Gewinnung der freien Basen aus Salzen: Die entsprechenden Salze (beispielsweise Chloroquin-Diphosphat und Primaquin-Diphosphat) wurden in Wasser gelöst, mit NaHCO₃-Lösung alkalisiert und mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und lieferte die freie Base nach Eindampfen bis zur Trockene.

Allgemeine Anmerkungen: Alle luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden unter Schutzgas (Stickstoff, Argon) in ausgeheizten Glasgeräten unter Verwendung der Schlenk-Technik durchgeführt. Sofern nicht anders erwähnt, sind alle unverzweigten Kohlenwasserstoffe und Alkohole ohne den Deskriptor 'n' angegeben (z.B. Hexan statt n-Hexan). In allen Fällen, bei denen für bekannte Verbindungen nicht die vollständigen Daten zur Charakterisierung veröffentlicht und/oder mit veralteten Techniken bestimmt wurden, wurde der vollständige Datensatz für diese Substanzen angegeben. Beim Vorliegen einer zu geringen Substanzmenge für die Bestimmung einer Elementaranalyse und/oder luftempfindlichen Substanzen wurde stattdessen ein hochauflösendes Massenspektrum aufgenommen, dessen gemessene Masse nicht um mehr als 3 ppm im Vergleich zur theoretischen Masse abweichen durfte.

10 Hybridmoleküle als innovative Arzneimittel auf Basis bewährter Arzneistoffe wie Primaquin und Chloroquin

10.1 Synthese der Hybride 25 und 26 mit authentischer Verknüpfung

10.1.1 N^1 -(7''-Chlorchinolin-4''-yl)- N^4 -(6'-methoxychinolin-8'-yl)-pentan-1,4-diamin (25)

Für die Synthese des Primaquin-Chloroquin-Hybrids 25 wurden zwei verschiedene Methoden verwendet, für die im Folgenden an je einem Beispiel eine allgemeine Arbeitsvorschrift beschrieben ist.

Die Base 4 wurde durch Lösen des kommerziell erhältlichen Primaquin-Diphosphats ($4 \cdot 2 \text{H}_3\text{PO}_4$) in einer wässrigen NaHCO_3 -Lösung freigesetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Trocknen der vereinten organischen Phasen über MgSO_4 , Filtration und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck lieferte 4, welches in den nachfolgenden Synthesen eingesetzt wurde.

Methode A: Synthese von 25 durch Buchwald-Hartwig-Aminierung

Dieses Verfahren ist für die Durchführung im kleineren Labormaßstab sehr gut geeignet.

13.4 mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.5 mol-%) und 18.5 mg \pm -BINAP (5.0 mol-%) wurden unter N_2 in abs. Dioxan (5 ml) suspendiert und bei RT 10 min gerührt. Man löste 68.0 mg (0.34 mmol) 4,7-Dichlorchinolin (22) unter N_2 bei RT in abs. Dioxan (2 ml). Nach 10 min wurde unter N_2 -Fluss die Suspension des Katalysator-Systems zu der Lösung von 22 hinzugegeben, gefolgt von der Lösung der freien Base des Primaquins (4) aus 67.0 mg (0.26 mmol) in abs. Dioxan (1 ml) und der Base $\text{KO}t\text{Bu}$ (57.6 mg, 0.51 mmol). Im vorgeheizten Ölbad wurde die Mischung für die Dauer von 3 h bei 85 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion und vollständigem Umsatz des 4,7-Dichlorchinolins (22) verdünnte man die Reaktionsmischung mit Dichlormethan und filtrierte den enthaltenen Feststoff ab. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und säulenchromatographisch auf desaktiviertem Kieselgel (PE/EE 1:2) aufgereinigt. Man erhielt das Produkt 25 als beigen Feststoff.

Ausbeute: 25.9 mg (0.06 mmol, 18 %).

Methode B: Synthese von 25 durch nukleophile Substitutionsreaktion

Für größere Mengen empfiehlt sich eine lösungsmittelfreie nukleophile Substitutionsreaktion, da hierbei auf den in *Method A* genannten Katalysator verzichtet werden kann und auch die chromatographische Trennung aufgrund weniger Nebenprodukte und Reagenzien erheblich erleichtert wird.

425.2 mg (1.64 mmol) der freien Base von Primaquin (4) und 162.3 mg (0.82 mmol) des 4,7-Dichlorchinolins (22) wurden zusammen im vorgeheizten Ölbad für die Dauer von 6.5 h bei 120 °C gerührt. Man ließ die Reaktionsmischung abkühlen, versetzte mit wässriger NaHCO₃-Lösung und extrahierte erschöpfend mit Dichlormethan. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung auf desaktiviertem SiO₂ (PE/EE 1:1) lieferte einen beigen Feststoff.

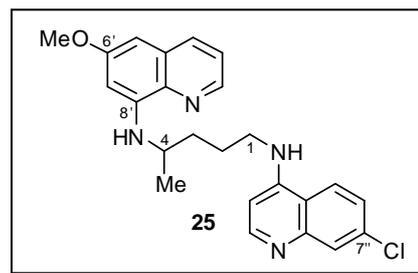
Ausbeute: 283.9 mg (0.67 mmol, 82 %).

Schmp.: 65 °C (PE/EE).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3376 (w, br), 3252 (w, br), 3055 (w, br),

2956 (w, br), 2934 (w, br), 2866 (w, br), 2359 (s), 2341 (s), 1612 (m), 1573 (s), 1516 (s), 1451 (m), 1421 (m), 1385 (m), 1367 (m), 1330 (m), 1278 (w), 1240 (w), 1218 (m), 1196 (m), 1158 (m), 1134 (m), 1078 (w), 1050 (m), 1029 (w), 968 (w), 899 (m), 876 (m), 850 (m), 817 (s), 789 (s), 763 (m), 727 (m), 678 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.31 (d, ³J_{H-H} = 6.36 Hz, 3 H, Me), 1.80-1.83 (m, 2 H, 3-CH₂), 1.89-1.94 (m, 2 H, 2-CH₂), 3.29-3.36 (m, 2 H, 1-CH₂), 3.67-3.72 (m, 1 H, 4-H), 3.84 (s, 3 H, OMe), 5.56 (s, br, 1 H, N¹H), 6.03 (d, ³J_{H-H} = 8.58 Hz, 1 H, N⁴H), 6.28 (d, ⁴J_{H-H} = 2.22 Hz, 1 H, 7'-H), 6.30 (d, ³J_{H-H} = 5.52 Hz, 1 H, 3''-H), 6.33 (d, ⁴J_{H-H} = 2.22 Hz, 1 H, 5'-H), 7.17 (dd, ³J_{H-H} = 8.94 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.98 Hz, 1 H, 6''-H), 7.30 (dd, ³J_{H-H} = 8.22 Hz, ⁴J_{H-H} = 4.20 Hz, 1 H, 3'-H), 7.57 (d, ³J_{H-H} = 9.00 Hz, 1 H, 5'-H), 7.90 (d, ³J_{H-H} = 1.92 Hz, 1 H, 8''-H), 7.92 (dd, ³J_{H-H} = 8.28 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.20 Hz, 4'-H), 8.35 (d, ³J_{H-H} = 5.46 Hz, 1 H, 2''-H), 8.51 (dd, ³J_{H-H} = 4.05 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.35 Hz, 1 H, 2'-H) ppm.



^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 20.97 (Me), 25.34 (C-2), 34.13 (C-3), 43.41 (C-1), 48.00 (C-4), 55.44 (OMe), 92.23 (C-5'), 97.43 (C-7'), 99.04 (C-3''), 117.06 (C-4''a), 121.62 (C-5''), 122.22 (C-3'), 125.55 (C-6''), 127.80 (C-8''), 130.15 (C-4'a), 135.11 (C-4'), 135.45, 135.55, 144.68 (C-2'), 144.98 (C-8'a), 148.01 (C-8''a), 150.50 (C-4''), 150.88 (C-2''), 159.56 (C-8') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 423.2/422.2/420.2 $[\text{M}]^{++}$ (10), 241.2 (100), 178.0 $[\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2]^+$ (9).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_1$: 421.17897 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 421.17897 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Die Verbindung **25** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

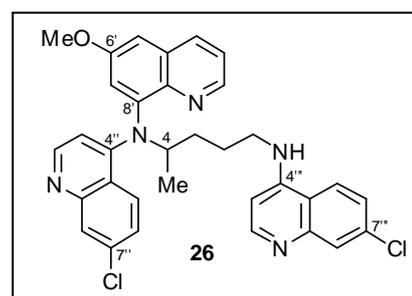
10.1.2 N^1, N^4 -Bis-(7-chlorchinolin-4-yl)- N^4 -(6'-methoxychinolin-8''-yl)-pentan-1,4-diamin (**26**)

197.9 mg (0.76 mmol) der freien Base von Primaquin (**4**) und 477.6 mg (2.41 mmol) des 4,7-Dichlorchinolins (**22**) wurden zusammen im vorgeheizten Ölbad für die Dauer von 7.5 h bei 120 °C gerührt. Man ließ die Reaktionsmischung abkühlen, versetzt mit Dichlormethan, etwas Methanol und alkalisierte mit wenigen Tropfen einer konz. Ammoniak-Lösung. Das Lösungsmittelgemisch wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und über Celite filtriert. Nach Entfernen des Dichlormethans im Vakuum wurde der braune Feststoff säulenchromatographisch auf desaktiviertem SiO_2 (PE/EE 1:1 bis PE/EE 1:2) aufgereinigt und lieferte das Produkt **26** als gelbe Kristalle.

Ausbeute: 340.7 mg (0.58 mmol, 77 %).

Schmp.: 109 °C (PE/EE).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3627-3000 (w, br), 2935 (w), 2854 (w), 2515 (w), 2448 (w), 2360 (s), 2341 (s), 1698 (w), 1637 (w), 1604 (m), 1573 (s), 1503 (m), 1446 (m), 1408 (m), 1372 (m), 1292 (w), 1232 (w), 1211 (w), 1157 (w), 1137 (w), 1107 (w), 1074 (w), 1021 (w), 980 (w), 916 (w), 877 (w), 845 (w), 808 (m), 783 (m), 680 (w), 669 (w), 644 (w), 626 (w), 617 (w) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD- d_4): δ = 1.40 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5.61$ Hz, 6 H, Me), 1.87-2.01 (m, 8 H, 2- CH_2 , 3- CH_2), 3.40-3.44 (m, 4 H, 1- CH_2), 3.65 (s, 3 H, OMe), 3.66 (s, 3 H, OMe), 3.93-3.96 (m, 2 H, 4-H), 6.42 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.70$ Hz, 1 H, 3'''-H), 6.44 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.64$ Hz, 1 H, 3'''-H), 6.63 (s, 1 H, 7'-H), 6.65 (s, 1 H, 7'-H), 7.15-7.19 (m, 2 H, 3'-H), 7.27-7.39 (m, 12 H, 4'-H, 5'-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H, 6'''-H), 7.72 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.10$ Hz, 1 H, 8'''-H), 7.73 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.10$ Hz, 1 H, 8'''-H), 8.00 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.94$ Hz, 1 H, 5'''-H), 8.04 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 9.00$ Hz, 1 H, 5'''-H), 8.07 (t, $^4J_{\text{H-H}} = 1.50$ Hz, 2 H, 8''-H), 8.18 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.70$ Hz, 1 H, 2'''-H), 8.19 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.64$ Hz, 1 H, 2'''-H), 8.46 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.08$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.50$ Hz, 1 H, 2'-H), 8.47 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.08$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.50$ Hz, 1 H, 2'-H), 8.89 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 4.56$ Hz, 1 H, 2''-H), 8.90 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 4.56$ Hz, 1 H, 2''-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOD- d_4): δ = 21.15 (Me), 21.18 (Me), 25.85 (C-2), 26.18 (C-2), 35.09 (C-3), 35.35 (C-3), 44.01 (C-1), 44.08 (C-1), 49.08 (C-4), 49.21 (C-4), 56.64 (OMe), 93.00 (C-7'), 93.05 (C-7'), 99.78 (C-3'''), 99.79 (C-3'''), 105.48 (C-4''a), 105.49 (C-4''a), 118.87 (C-4'''a), 118.89 (C-4'''a), 123.74 (C-3'), 123.76 (C-3'), 124.38 (C-5'''), 124.40 (C-5'''), 126.03 (C-6'''), 126.10 (C-6'''), 126.41 (C-3''), 126.47 (C-3''), 127.69 (C-8'''), 127.72 (C-8'''), 128.41 (C-8''), 128.63 (C-5''), 128.64 (C-5''), 129.17 (C-6''), 129.18 (C-6''), 129.57 (C-5'), 129.66 (C-5'), 130.00 (C-4'a), 130.06 (C-4'a), 133.51 (C-4'), 133.53 (C-4'), 135.11 (C-8'a), 135.16 (C-8'a), 136.39 (C-7'''), 136.45 (C-7'''), 136.75 (C-7''), 136.76 (C-7''), 145.72 (C-2'), 145.75 (C-2'), 146.89 (C-4''), 146.92 (C-4''), 147.96 (C-8'), 148.04 (C-8'), 149.72 (C-8'a), 149.73 (C-8'a), 149.78 (C-8'''a), 152.27 (C-2''), 152.29 (C-2''), 152.37 (C-2'''), 152.43 (C-2'''), 152.75 (C-4'''), 152.81 (C-4'''), 157.71 (C-6'), 157.75 (C-6') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 583.1/582.1/581.1 $[\text{M}]^{++}$ (14/13/7), 406.1/405.1/404.1 $[\text{M-C}_9\text{H}_6\text{ClN}_2]^+$ (18/45/82), 403.1/402.1 $[\text{M-C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}]^{++}$ (95/100), 365.1/364.1/363.1/362.1/361.1/360.1 $[\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}]^{++}$ (17/30/54/67/23/17), 349.1/348.1/347.1 $[\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}]^{++}$ (15/23/33), 337.1/336.1/335.1 $[\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}]^{++}$ (13/18/17), 248.1/247.1/246.1 $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2]^{++}$ (14/20/23), 208.1/207.1/206.1/205.1 $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_2]^+$ (14/25/37/37), 194.1/193.1/192.1/191.1 $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_2]^+$ (13/22/26/20), 182.1/181.1/180.1/179.1/178.1 $[\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2]^{++}$ (20/36/56/52/20).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_1$: 582.18219 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 582.18207 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

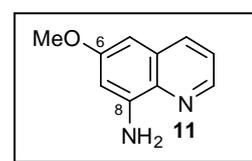
Die Verbindung **26** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.2 Synthese der Hybride 27 und 28 ohne Linkereinheit

10.2.1 6-Methoxychinolin-8-amin (11)

Man rührte eine Suspension aus dem kommerziell erhältlichen 6-Methoxy-8-nitrochinolin (**21**, 1.830 g, 8.96 mmol) und Pd/C (183.0 mg, 10 % m/m) in abs. MeOH (50 ml) unter H₂-Atmosphäre bei RT bis zum vollständigen Umsatz (Dünnschichtchromatographie, SiO₂ PE/EE 5:1) nach etwa 2 h. Nach Filtern über Celite wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch an SiO₂ aufgereinigt (PE/EE 5:1). Die Verbindung **11** fiel als gelbes Öl an.

Ausbeute: 1.530 g (8.78 mmol, 98 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3363 (w, br), 2933 (w, br), 2360 (w), 2341 (w), 1616 (s), 1589 (s), 1577 (m), 1502 (s), 1467 (m), 1451 (m), 1425 (m), 1381 (s), 1336 (m), 1275 (w), 1214 (m), 1196 (m), 1158 (s), 1082 (m), 1051 (m), 1028 (m), 977 (w), 956 (w), 898 (w), 886 (w), 820 (s), 789 (s), 752 (w), 738 (w), 652 (m), 635 (m), 622 (w), 611 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, MeOD-d₄): δ = 3.85 (s, 3 H, OMe), 6.56 (d, ⁴J_{H-H} = 2.64 Hz, 1 H), 6.61 (d, ⁴J_{H-H} = 2.58 Hz, 1 H), 7.35 (dd, ³J_{H-H} = 4.20 Hz, 8.28 Hz, 1 H, 3-H), 8.04 (dd, ³J_{H-H} = 8.28 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.62 Hz, 1 H, 4-H), 8.52 (dd, ³J_{H-H} = 4.20 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.62 Hz, 1 H, 2-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, MeOD-d₄): δ = 55.81 (6-OMe), 95.59 (CH), 103.15 (CH), 122.91 (CH), 131.75 (Cq), 136.57 (CH), 136.64 (Cq), 146.01 (CH), 147.03 (C-8), 160.67 (C-6) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 175.1/174.1 [M]⁺ (3/25).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₀H₁₁N₂O: 175.08659 [M+H]⁺;
gemessen: 175.08658 [M+H]⁺.

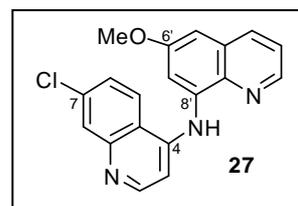
Die Verbindung **11** wurde analog einer Synthesevorschrift für die Reduktion von 2-Methyl-8-nitrochinolin hergestellt,^[591] ¹H- und ¹³C-NMR-Daten sind in der Literatur nicht verfügbar. Literaturbekannt ist die Synthese von **11** durch Reduktion mit SnCl₂ und HCl.^[592,593]

10.2.2 7-Chlor-N-(6'-methoxychinolin-8'-yl)-chinolin-4-amin (27)

49.5 mg (0.28 mmol) von 6-Methoxy-8-aminochinolin (11) wurden mit 38.3 mg (0.19 mmol) des 4,7-Dichlorchinolins (22) im vorgeheizten Ölbad für 9 h bei 120 °C gerührt. Nach Abkühlen versetzte man den Feststoff mit Dichlormethan und Methanol, alkalisierte die Suspension mit konz. Ammoniak-Lösung und entfernte das Lösungsmittelgemisch unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, über Celite filtriert und nach Entfernen des Dichlormethans im Vakuum säulenchromatographisch auf desaktiviertem SiO₂ (PE/EE 5:1) aufgereinigt. Produkt 27 wurde als beige Kristalle erhalten.

Ausbeute: 60.5 mg (0.18 mmol, 95 %).

Schmp.: 209 °C (PE/EE).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3726 (w), 3628 (w), 3347 (w), 3029 (w), 2981 (w), 2947 (w), 2360 (m), 2341 (m), 2164 (w), 1888 (w), 1626 (w), 1565 (s), 1536 (s), 1499 (m), 1459 (m), 1445 (m), 1428 (m), 1395 (m), 1364 (m), 1348 (m), 1326 (m), 1273 (w), 1254 (w), 1213 (m), 1196 (m), 1159 (m), 1146 (m), 1120 (w), 1096 (w), 1072 (m), 1051 (w), 1038 (w), 1028 (w), 993 (w), 959 (w), 909 (w), 893 (w), 867 (m), 848 (m), 825 (m), 802 (m), 785 (m), 772 (w), 758 (w), 690 (w), 669 (w), 650 (w), 633 (w), 617 (w), 609 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CD₂Cl₂): δ = 3.95 (s, 3 H, OMe), 6.78 (d, ⁴J_{H-H} = 2.40 Hz, 1 H, 5'-H), 7.43 (d, ⁴J_{H-H} = 2.40 Hz, 1 H, 7'-H), 7.48 (dd, ³J_{H-H} = 4.20 Hz, 8.22 Hz, 1 H, 3'-H), 7.55 (dd, ³J_{H-H} = 9.00 Hz, ⁴J_{H-H} = 2.10 Hz, 1 H, 6-H), 7.59 (d, ³J_{H-H} = 5.10 Hz, 1 H, 3-H), 8.05 (d, ⁴J_{H-H} = 1.98 Hz, 1 H, 8-H), 8.12 (dd, ³J_{H-H} = 8.28 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.38 Hz, 1 H, 4'-H), 8.20 (d, ³J_{H-H} = 8.88 Hz, 1 H, 5-H), 8.71-8.73 (m, 2 H, 2-H, 2'-H), 9.48 (s, 1 H, NH) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CD₂Cl₂): δ = 56.82 (OMe), 97.99 (C-5'), 105.28 (C-7'), 105.37 (C-3), 120.45 (C-4a), 122.83 (C-5), 123.15 (C-3'), 126.89 (C-6), 129.48 (C-8), 130.34 (C-4'a), 135.65 (C-7), 135.73 (C-4'), 136.55 (C-8'), 138.44 (C-8'a), 145.38 (C-4), 146.28 (C-2'), 150.53 (C-8a), 152.71 (C-2), 158.89 (C-6') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 338.2/337.2/336.2/335.2 [M]⁺ (7/33/37/100).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₉H₁₅Cl₁N₃O₁: 336.08982 [M+H]⁺;
gemessen: 336.08964 [M+H]⁺.

Die Verbindung 27 wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.2.3 7-Chlor-N-(7''-chlorchinolin-4''-yl)-N-(6'-methoxychinolin-8'-yl)-chinolin-4-amin (28)

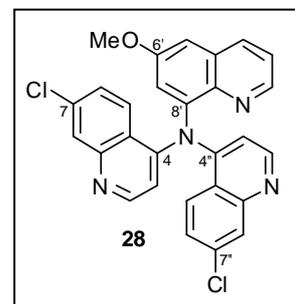
62.1 mg (0.36 mmol) des 6-Methoxy-8-aminochinolins (11) wurden mit 212.8 mg (1.07 mmol) des 4,7-Dichlorchinolins (22) im vorgeheizten Ölbad für die Dauer von 9 h bei 120 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Dichlormethan aufgenommen, mit Methanol versetzt und mit konz. Ammoniak-Lösung alkalisiert. Nach Entfernen des Lösungsmittelgemischs im Vakuum, nahm man den Rückstand in Dichlormethan auf, filtrierte über Celite vom Unlöslichen ab und entfernte das Dichlormethan unter vermindertem Druck. Säulenchromatographische Aufreinigung auf desaktiviertem SiO₂ (PE/EE 6:1, dann PE/EE 5:1) lieferte das monosubstituierte Produkt 27 in 70 % Ausbeute und das disubstituierte Produkt 28 in 25 % Ausbeute als gelben Feststoff.

Ausbeute: 45.4 mg (0.09 mmol, 25 %).

Schmp.: 135-140 °C (PE/EE).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3159 (w, br), 2925 (w), 2853 (w), 2461 (w), 2194

(w, br), 2059 (w), 1609 (m), 1563 (s), 1498 (s), 1473 (m), 1455 (m), 1433 (m), 1386 (m), 1356 (m), 1326 (m), 1294 (w), 1267 (w), 1237 (w), 1218 (m), 1186 (w), 1159 (w), 1139 (w), 1108 (m), 1073 (m), 1037 (w), 982 (w), 959 (w), 916 (m), 877 (m), 838 (m), 826 (m), 815 (m), 794 (m), 781 (m), 755 (w), 732 (w), 698 (w), 682 (w), 657 (w), 635 (w), 613 (w) cm⁻¹.



¹H-NMR (600 MHz, MeOD-d₄/CD₂Cl₂): δ = 3.84 (s, 3 H, OMe), 7.39 (dd, ³J_{H-H} = 4.02 Hz, 8.64 Hz, 1 H, 3'-H), 7.42-7.46 (m, 2 H, 5''-H, 6''-H), 7.50 (d, ³J_{H-H} = 4.44 Hz, 1 H, 3''-H), 7.56 (dd, ³J_{H-H} = 8.64 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.44 Hz, 1 H, 4'-H), 7.66 (dd, ³J_{H-H} = 8.88 Hz, ⁴J_{H-H} = 2.04 Hz, 1 H, 6-H), 7.72 (d, ³J_{H-H} = 5.40 Hz, 1 H, 3-H), 7.84 (s, 1 H, 7'-H), 8.04 (d, ⁴J_{H-H} = 2.04 Hz, 1 H, 8-H), 8.16 (d, ⁴J_{H-H} = 1.68 Hz, 1 H, 8''-H), 8.38 (d, ³J_{H-H} = 8.88 Hz, 1 H, 5-H), 8.71 (d, ³J_{H-H} = 5.34 Hz, 1 H, 2-H), 8.78 (dd, ³J_{H-H} = 4.02 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.50 Hz, 1 H, 2'-H), 9.00 (d, ³J_{H-H} = 4.38 Hz, 1 H, 2''-H) ppm.

Das 5'-Proton war infolge des beschriebenen Proton-Deuteron-Austauschs im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nicht sichtbar.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, $\text{MeOD-d}_4/\text{CD}_2\text{Cl}_2$): $\delta = 57.23$ (OMe), 102.63 (C-7'), 105.92 (C-3), 113.14 (C-5'), 121.07 (C-4a), 124.02 (C-5), 124.23 (C-3'), 125.67 (C-3''), 127.93 (C-6), 128.30 (C-4'a), 128.54 (C-8), 128.58 (C-8''), 128.90 (C-5'', C-6''), 129.91 (C-4'a), 134.16 (C-4'), 136.43 (C-8'a), 136.89 (C-7''), 137.20 (C-7), 140.29 (C-8'), 145.17 (C-8''a), 147.56 (C-8), 147.69 (C-2'), 149.48 (C-4''), 150.34 (C-4), 152.06 (C-2''), 152.87 (C-2), 156.13 (C-6') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 500.9/499.9/498.9/497.9/496.9/495.9 $[\text{M}]^+$ (6/17/34/73/62/100).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_1$: 497.09304 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 497.09284 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Die Verbindung **28** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

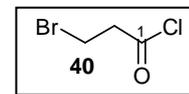
10.3 Synthese der Piperazin-verknüpften Hybridverbindungen

10.3.1 3-Brompropanoylchlorid (**40**)

5.36 g (35.04 mmol) von 3-Brompropionsäure (**37**) wurden in 10 ml Thionylchlorid unter N_2 -Atmosphäre refluxiert. Durch eine $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum-Messung wurde die vollständige Umsetzung von **37** festgestellt. Man entfernte das überschüssige Thionylchlorid destillativ und erhielt Verbindung **40** als gelbes Öl.

Ausbeute: 3.76 g (21.93 mmol, 63 %).

Lit.^[243] 80 %.



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 1787$ (s), 1742 (m), 1430 (w), 1391 (w), 1345 (w), 1327 (w), 1266 (m), 1215 (w), 1159 (w), 1034 (m), 1016 (m), 954 (s), 907 (m), 871 (m), 842 (m), 764 (m), 751 (m), 679 (s), 642 (w), 631 (w), 603 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.44$ (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.26$ Hz, 2 H, CH_2), 3.53 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.44$ Hz, 2 H, CH_2) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.00$ (CH_2), 49.38 (CH_2), 171.45 (COCl) ppm.

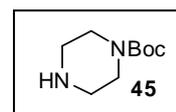
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = $137.0/136.0/135.0$ [$\text{M}-\text{Cl}$] $^+$ (93/4/100), $109.0/108.0/107.0$ [$\text{M}-\text{CClO}$] $^+$ (48/5/49).

Die Verbindung **40** wurde nach der Synthesevorschrift von J. Kumar *et al.* hergestellt.^[243]

10.3.2 *tert*-Butylpiperazin-1-carboxylat (**45**)

Zu einer 0.4 mM-Lösung aus Piperazin (**39**, 4.323 g, 50.14 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (125 ml) wurde bei 0 °C eine 0.5 mM-Lösung aus Boc_2O (5.471 g, 25.07 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (50 ml) über einen Zeitraum von 70 min langsam zugetropft. Nach vollendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 1 h lang bei 0 °C gehalten. Man entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und erhielt einen farblosen Rückstand, der in 75 ml Wasser aufgenommen wurde. Das doppelt-geschützte Nebenprodukt **43** wurde als farbloser Feststoff durch Filtration abgetrennt, und das wässrige Filtrat mit wässriger K_2CO_3 -Lösung alkalisiert und erschöpfend mit Et_2O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Verbindung wurde zu analytischen Zwecken säulenchromatographisch aufgereinigt an desaktiviertem SiO_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1). Die Umkristallisation aus Et_2O ist ebenfalls möglich und lieferte farblose Kristalle.

Ausbeute: 3.653 g (19.61 mmol, 78 %).



Schmp.: 44 °C (Et_2O).

Lit.^[246] 82 %.

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 3003-2733$ (w, br), 1685 (s), 1475 (w), 1455 (w), 1421 (s), 1361 (m), 1339 (w), 1316 (m), 1291 (m), 1268 (m), 1243 (s), 1167 (s), 1139 (m), 1119 (s), 1090 (m), 1052 (m), 1005 (s), 926 (w), 902 (w), 865 (m), 846 (w), 809 (m), 765 (s), 655 (w), 621 (w), 602 (w) cm^{-1} .

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.43$ (s, 9 H, *t*Bu-Me), 1.95 (s, 1 H, NH), 2.78 (m, 4 H, 3- CH_2 , 5- CH_2), 3.36 (m, 4 H, 2- CH_2 , 6- CH_2) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 28.63 (*t*Bu-Me), 44.32 (br, CH_2), 45.40 (br, CH_2), 46.05 (C-3, C-5), 79.80 (*t*Bu-C), 155.03 (Boc-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 187.1/186.1 $[\text{M}]^+$ (2/17), 131.0/130.0 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ (6/46), 114.0/113.0 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}]^+$ (2/37), 86.0/85.0 $[\text{C}_4\text{H}_9\text{N}_2]^+$ (3/24), 58.0/57.0 $[\text{C}_4\text{H}_9]^+$ (7/100).

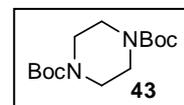
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$: 187.14410 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 187.14410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Die Verbindung **45** wurde analog der Synthesevorschrift von S. Sengmany *et al.* hergestellt.^[246]

10.3.3 Di-*tert*-Butylpiperazin-1,4-dicarboxylat (**43**)

Die Verbindung **43** wurde bei der Synthese von **45** als Nebenprodukt erhalten. Zu analytischen Zwecken wurde der erhaltene Filtrerrückstand säulenchromatographisch an desaktiviertem SiO_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1) aufgereinigt und lieferte einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 612.2 mg (2.14 mmol, 9 %).



Schmp.: 111 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2983 (w, br), 2863 (w, br), 2363 (w), 2336 (w), 1682 (s), 1482 (w), 1455 (m), 1417 (s), 1362 (s), 1289 (m), 1239 (s), 1215 (w), 1159 (s), 1105 (s), 1005 (s), 972 (m), 865 (s), 835 (w), 768 (s), 669 (w) cm^{-1} .

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.44 (s, 18 H, *t*Bu-Me), 3.36 (s, 8 H, Piperazin- CH_2) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 28.60 (*t*Bu-Me), 43.67 (b, Piperazin- CH_2), 80.24 (*t*Bu-C), 154.91 (Boc-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 286.1 $[\text{M}]^+$ (3), 175.0/174.0 $[\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4]^+$ (3/28), 58.0/57.0 $[\text{C}_4\text{H}_9]^+$ (5/100).

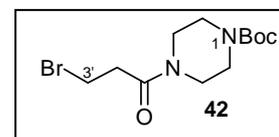
HRMS (ESI) berechnet für $C_{14}H_{26}N_2NaO_4$:	309.17848 $[M+Na]^+$;
gemessen:	309.17847 $[M+Na]^+$.

Die Verbindung **43** wurde in der Literatur über andere Synthesewege erhalten,^[594,595] jedoch sind 1H - und ^{13}C -NMR-Daten in der Literatur nicht verfügbar.

10.3.4 *tert*-Butyl-4-(3'-brompropanoyl)-piperazin-1-carboxylat (**42**)

Zu einer Suspension aus mono-Boc-geschütztem Piperazin **45** (95.7 mg, 0.51 mmol) und Natriumacetat (105.7 mg, 1.29 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (3 ml) wurde bei 0 °C eine Lösung des 3-Brompropanoylchlorids (**40**, 176.0 mg, 1.03 mmol) langsam zugetropft. Nach vollendeter Zugabe ließ man die Reaktionsmischung im Eisbad auftauen und stellte die Vollständigkeit der Umsetzung mittels Dünnschichtchromatographie an desaktiviertem SiO_2 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 10:1) fest. Überschüssiges Natriumacetat wurde über Celite abfiltriert und man entfernte das Lösungsmittel und alle flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer. Säulenchromatographische Aufreinigung an SiO_2 (CH_2Cl_2/Et_2O 5:1) lieferte die Verbindung **42** als farblose Kristalle.

Ausbeute: 149.6 mg (0.47 mmol, 91 %).



Schmp.: 102 °C (CH_2Cl_2/Et_2O).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 2976$ (w), 2920 (w, br), 1679 (s), 1635 (s), 1455 (m), 1426 (s), 1402 (s), 1361 (s), 1277 (m), 1263 (m), 1239 (s), 1176 (s), 1129 (s), 1071 (s), 1057 (m), 1012 (s), 993 (m), 956 (m), 930 (m), 909 (m), 889 (w), 868 (m), 843 (w), 824 (w), 762 (s), 721 (w), 647 (w), 615 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.44$ (s, 9 H, *t*Bu-Me), 2.90 (t, $^3J_{H-H} = 7.08$ Hz, 2 H, 2'- CH_2), 3.38-3.46 (m, br, 6 H, Piperazin- CH_2), 3.57-3.60 (m, br, 2 H, Piperazin- CH_2), 3.63 (t, $^3J_{H-H} = 7.08$ Hz, 2 H, 3'- CH_2) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 27.28$ (C-3'), 28.57 (*t*Bu-Me), 36.49 (C-2'), 41.79 (CH_2), 43.73 (br, CH_2), 45.50 (CH_2), 80.67 (*t*Bu-C), 154.73 (Boc-CO), 168.91 (Amid-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 322.0/320.0 $[M]^{++}$ (1/1), 266.0/265.0/264.0 $[M-C_4H_8]^{++}$ (7/4/8), 86.0/85.0 $[C_4H_9N_2]^+$ (2/17), 58.0/57.0 $[C_4H_9]^+$ (5/100).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{12}H_{21}BrN_2NaO_3$: 343.06278 $[M+Na]^+$;
gemessen: 343.06278 $[M+Na]^+$.

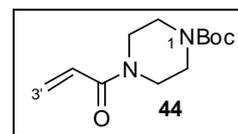
Die Verbindung **42** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.3.5 *tert*-Butyl-4-acryloylpiperazin-1-carboxylat (**44**)

44 wurde als Nebenprodukt bei der Synthese von **42** erhalten und zu analytischen Zwecken sowie für Bioaktivitätsuntersuchungen gezielt hergestellt.

Zu einer Lösung des Bromderivates **42** (141.9 mg, 0.44 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) gab man bei Raumtemperatur Triethylamin (123 μ l, 89 mg, 0.88 mmol). Nach Rühren bei Raumtemperatur über Nacht wurde die vollständige Umsetzung durch 1H -NMR-spektroskopische Messung festgestellt. Man filtrierte vom Unlöslichen ab und entfernte alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an SiO_2 (CH_2Cl_2/Et_2O 5:1) aufgereinigt und man erhielt **44** als farblose Kristalle.

Ausbeute: 95.6 mg (0.40 mmol, 90 %).



Schmp.: 85 °C (CH_2Cl_2/Et_2O).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2970 (w), 2925 (w), 2862 (w), 2361 (m), 2340 (m), 1691 (s), 1640 (s), 1608 (m), 1520 (w), 1455 (m), 1416 (s), 1362 (m), 1282 (m), 1250 (s), 1227 (m), 1162 (s), 1127 (s), 1083 (m), 1054 (m), 1030 (s), 997 (m), 980 (m), 948 (m), 927 (m), 862 (m), 841 (w), 828 (w), 788 (m), 765 (m), 668 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 3.43-3.64 (m, 8 H, 2- CH_2 , 3- CH_2 , 5- CH_2 , 6- CH_2), 5.70 (dd, $^2J_{H-H}$ = 1.62 Hz, $^3J_{H-H}$ = 10.62 Hz, 1 H, 3'-H), 6.29 (dd, $^2J_{H-H}$ = 1.62 Hz, $^3J_{H-H}$ = 16.74 Hz, 1 H, 3'-H), 6.53 (dd, $^3J_{H-H}$ = 10.62 Hz, 16.74 Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 29.58 (*t*Bu-Me), 41.98 (CH_2), 43.85 (br, CH_2), 45.82 (CH_2), 80.58 (*t*Bu-C), 127.45 (C-2'), 128.57 (C-3'), 154.76 (Boc-CO), 165.77 (Amid-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 241.1/240.1 $[\text{M}]^+$ (2/13), 185.0/184.0 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ (3/28), 113.0 $[\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_2\text{O}]^+$ (13), 58.0/57.0 $[\text{C}_4\text{H}_9]^+$ (6/100).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_3$: 263.13661 $[\text{M}+\text{Na}]^+$;
gemessen: 263.13661 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Die Verbindung **44** wurde in der Literatur über einen anderen Synthesewege erhalten,^[596] die ^1H -NMR-Daten stimmen mit den Referenzwerten der Literatur überein.^[596]

10.3.6 *tert*-Butyl-4-(3'-(6''-methoxychinolin-8''-ylamino)-propanoyl)-piperazin-1-carboxylat (**46**)

Zu einer Lösung des 6-Methoxy-8-aminochinolins (**11**, 1.041 g, 5.97 mmol) in abs. DMF (30 ml) gab man bei 0 °C unter N_2 portionsweise NaH (782.6 mg einer 55 %igen Dispersion in Öl, 17.93 mmol) zu. Nach 30 min Rühren der beigen Reaktionsmischung bei 0 °C (beendete Gasentwicklung) wurde unter N_2 portionsweise das Bromderivat **42** hinzugegeben. Man rührte 1 h bei 0 °C und ließ die Mischung im Eisbad auf Raumtemperatur auftauen. Die Reaktionsmischung wurde weitere 18 h bei Raumtemperatur gerührt.

Die erhaltene rotbraune Suspension kann über zwei verschiedene Methoden weiter aufgereinigt werden, für die im Folgenden an je einem Beispiel eine allgemeine Arbeitsvorschrift beschrieben ist. Beide Methoden unterschieden sich nicht hinsichtlich der erzielten Ausbeute.

Methode A:

Der Überschuss von NaH in der rotbraunen Reaktionsmischung wurde vorsichtig mit Wasser gequencht. Nach Zugabe von wässriger NaHCO_3 -Lösung und Et_2O und anschließender Phasentrennung wurde die orangefarbene wässrige Phase erschöpfend mit Et_2O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Trennung an SiO_2 (EE 100 %) lieferte einen hellgelben Schaum, der durch Umkristallisation aus $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ die Titel-

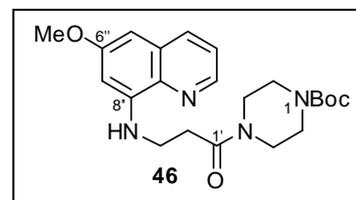
Verbindung **46** als hellgelbe Kristalle ergab. Weitere Elution der Säule mit EE 100 % und Umkristallisation aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$ lieferte das beige kristalline Nebenprodukt **47**.

Methode B:

Der Überschuss von NaH in der rotbraunen Reaktionsmischung wurde vorsichtig mit wenig Wasser gequencht. Das Lösungsmittel DMF wurde destillativ als Azeotrop mit Toluol aus der Reaktionsmischung entfernt, der erhaltene Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und über Celite abfiltriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingengt und säulenchromatographisch an SiO_2 (EE 100 %) aufgereinigt. Der erhaltene hellgelbe Schaum wurde aus $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ umkristallisiert und lieferte **46** als hellgelbe Kristalle. Weitere Elution der Säule mit EE 100 % und Umkristallisation aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$ lieferte das beige kristalline Nebenprodukt **47**.

Ausbeute: 1.838 g (4.43 mmol, 74 %).

Schmp.: 45 °C (PE/EE).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 2975\text{-}2858$ (w, br), 2359 (m), 2341 (w), 1689 (m), 1644 (m), 1616 (m), 1594 (w), 1577 (w), 1518 (m), 1455 (m), 1417 (m), 1388 (m), 1363 (m), 1283 (w), 1255 (m), 1236 (m), 1213 (m), 1197 (m), 1161 (s), 1123 (m), 1078 (w), 1050 (w), 1024 (m), 995 (m), 904 (w), 862 (w), 820 (m), 790 (m), 765 (m), 667 (w), 643 (w), 627 (w), 615 (m), 602 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD-d_4): $\delta = 1.44$ (s, 9 H, *t*Bu-Me), 2.80 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.36$ Hz, 2 H, 2'- CH_2), 3.28-3.29 (m, 2 H, CH_2), 3.32-3.36 (m, 2 H, CH_2), 3.46-3.48 (m, 2 H, CH_2), 3.55-3.56 (m, 2 H, CH_2), 3.63 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.36$ Hz, 2 H, 3'- CH_2), 3.87 (s, 3 H, OMe), 6.38 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.46$ Hz, 1 H, 7''-H), 6.48 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.52$ Hz, 1 H, 5''-H), 7.35 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.26$ Hz, 8.28 Hz, 3''-H), 8.02 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.28$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.50$ Hz, 1 H, 4''-H), 8.49 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.14$, $^4J_{\text{H-H}} = 1.62$ Hz, 1 H, 2''-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOD-d_4): $\delta = 28.73$ (*t*Bu-Me), 33.32 (C-2'), 40.41 (C-3'), 42.76 (CH_2), 43.90 (b, CH_2), 45.09 (b, CH_2), 46.69 (CH_2), 55.83 (OMe), 81.73 (*t*Bu-C), 93.77 (C-5''), 98.34 (C-7''), 123.17 (C-3''), 131.63 (C-4''a), 136.32 (C-4''), 136.73 (C-8''a), 145.74 (C-2''), 146.78 (C-8''), 156.37 (Boc-CO), 161.08 (C-6''), 172.95 (C-1') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 416.2/415.2/414.2 $[M]^{+}$ (3/16/42), 203.1/202.1/201.1 $[C_{12}H_{13}N_2O]^+$ (2/16/59), 188.1/187.1 $[C_{11}H_{11}N_2O]^+$ (14/100), 175.1/174.1 $[C_{10}H_{10}N_2O]^+$ (10/24).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{22}H_{30}N_4O_4$: 414.22616 $[M]^{+}$;
gemessen: 414.22615 $[M]^{+}$.

Die Verbindung **46** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.3.7 1-(3'''-(4''''-(*tert*-Butoxycarbonyl)-piperazin-1''''-yl)-3'''-oxopropyl)-8-butoxycarbonyl)-piperazin-1''-yl)-3'-oxopropylamino)-6-methoxychinolinium bromid (**47**)

Verbindung **47** wurde bei der Synthese von **46** als Nebenprodukt erhalten.

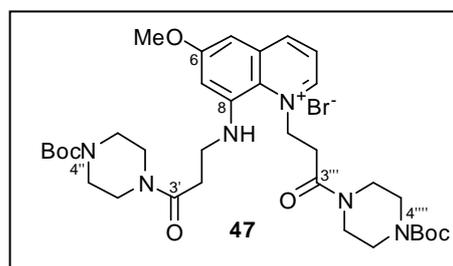
Der nach Säulenchromatographie erhaltene hellgelbe Feststoff wurde aus CH_2Cl_2/PE umkristallisiert und Verbindung **47** wurde als beige Kristalle erhalten.

Ausbeute: 684.1 mg (1.04 mmol, 17 %).

Schmp.: 168 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3734 (w), 3627 (w), 3385 (w), 2978-

2861 (w, br), 2360 (m), 2341 (w), 1704 (m), 1688 (m), 1647 (m), 1626 (s), 1580 (w), 1524 (m), 1455 (m), 1420 (s), 1389 (m), 1364 (m), 1283 (w), 1251 (m), 1221 (m), 1163 (s), 1122 (m), 1075 (w), 1019 (m), 996 (m), 932 (w), 902 (w), 862 (w), 823 (m), 790 (m), 766 (w), 669 (w), 650 (w), 632 (w), 620 (w), 610 (w) cm^{-1} .



1H -NMR (600 MHz, CD_2Cl_2): δ = 1.39 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 1.44 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 1.84-1.90 (m, 1 H, CH_2), 2.00-2.06 (m, 1 H, CH_2), 2.24-2.29 (m, 1 H, CH_2), 2.40-2.45 (m, 1 H, CH_2), 2.96-3.05 (m, 1 H, Piperazin- CH_2), 3.16-3.27 (m, 2 H, Piperazin- CH_2), 3.33-3.64 (m, 17 H, 1'- CH_2 , 1'''- CH_2 , Piperazin- CH_2), 3.87 (s, 3 H, OMe), 6.30 (d, $^3J_{H-H}$ = 2.46 Hz, 1 H, 7-H), 6.38 (d, $^3J_{H-H}$ = 2.46 Hz, 1 H, 5-H), 6.43 (t, $^3J_{H-H}$ = 6.06 Hz, 1 H, NH), 7.31 (dd, $^3J_{H-H}$ = 4.14 Hz, 8.28 Hz, 1 H, 3-H), 7.94 (dd, $^3J_{H-H}$ = 8.28 Hz, $^4J_{H-H}$ = 1.62 Hz, 1 H, 4-H), 8.51 (dd, $^3J_{H-H}$ = 4.14 Hz, $^4J_{H-H}$ = 1.62 Hz, 1 H, 2-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, CD_2Cl_2): δ = 26.37 (CH_2), 28.54 (*t*Bu-Me), 28.59 (*t*Bu-Me), 30.74 (CH_2), 41.80 (NCH_2), 42.23 (NCH_2), 43.57 (br, Piperazin- CH_2), 44.43 (br, Piperazin- CH_2), 45.74 (Piperazin- CH_2), 45.98 (Piperazin- CH_2), 46.06 (Piperazin- CH_2), 55.71 (OMe), 80.21 (*t*Bu-C), 80.31 (*t*Bu-C), 92.71 (C-5), 96.94 (C-7), 122.53 (C-3), 130.35 (C-4a), 135.20 (C-4), 135.68 (C-8a), 145.08 (C-2), 145.91 (C-8), 154.82 (Boc-CO), 154.87 (Boc-CO), 159.90 (C-6), 171.10 (Amid-CO), 173.38 (Amid-CO) ppm.

^{15}N -NMR: (40.5 MHz, DMSO-d_6): 62 (ArNH), 82 (Amid-N), 115 (Boc-N), 119 (Boc-N), 292 (ArN^+) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 654.3 $[\text{M}]^+$ (3), 555.3/554.3 $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2]^+$ (6/17), 455.2/454.2 $[\text{M}-2(\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2)]^+$ (5/15), 188.1/187.1 $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}]^+$ (15/100), 175.1/174.1 $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}]^+$ (7/19).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_7\text{Na}$: 677.36332 $[\text{M}+\text{Na}]^+$;
gemessen: 677.36340 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

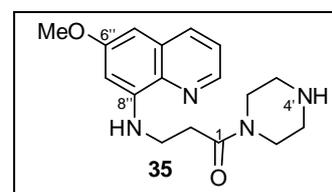
Die Verbindung 47 wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.3.8 3-(6''-Methoxychinolin-8''-ylamino)-1-(piperazin-1'-yl)-propan-1-on (35)

Eine gelbliche Lösung des Boc-geschützten Derivates 45 (352.4 mg, 0.85 mmol) in CH_2Cl_2 (12 ml) wurde mit TFA (3.2 ml, 0.04 mmol) bei RT versetzt, wobei sich die Mischung intensiv orange verfärbte. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von wässriger NaHCO_3 -Lösung entfärbte sich die Lösung und wurde erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen trocknete man über MgSO_4 und entfernte alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck. Nach Aufreinigung des gelblichen Rückstandes mittels Säulenchromatographie an desaktiviertem SiO_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) wurde die Titelverbindung 35 als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 262.0 mg (0.83 mmol, 98 %).

Schmp.: 75 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3376 (w, br), 2916 (w, br), 2856 (w, br), 2361 (m), 2342 (w), 1614 (s), 1576 (m), 1517 (s), 1446 (m), 1422 (m), 1386 (m), 1336 (w), 1320 (w), 1265 (w), 1237 (w), 1212 (m), 1196 (m), 1165 (m), 1153 (m), 1123 (w), 1048 (w), 1024 (m), 906 (w), 820 (s), 790 (s), 668 (m), 652 (m), 634 (m), 615 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD- d_4): δ = 2.73-2.74 (m, 2 H, Piperazin- CH_2), 2.78-2.79 (m, 4 H, 2- CH_2 , Piperazin- CH_2), 3.49-3.51 (m, 2 H, Piperazin- CH_2), 3.58-3.60 (m, 2 H, Piperazin- CH_2), 3.62 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.42$ Hz, 2 H, 3- CH_2), 3.87 (s, 3 H, OMe), 6.38 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.40$ Hz, 1 H, 7''-H), 6.48 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.40$ Hz, 1 H, 5''-H), 7.35 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.26$ Hz, 8.28 Hz, 1 H, 3''-H), 8.01 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.28$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.50$ Hz, 1 H, 4''-H), 8.50 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.26$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.50$ Hz, 1 H, 2''-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOD- d_4): δ = 33.20 (C-2), 40.41 (C-3), 40.45 (C-3), 42.99 (CH_2), 46.01 (CH_2), 46.35 (CH_2), 47.15 (CH_2), 55.82 (OMe), 93.77 (C-5''), 98.31 (C-7''), 123.16 (C-3''), 131.62 (C-4''a), 136.31 (C-4''), 136.73 (C-8''a), 145.75 (C-2''), 146.80 (C-8''), 146.81 (C-8''), 172.71 (Amid-CO), 172.73 (Amid-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 316.2/315.2/314.2 [M] $^{+}$ (5/20/41), 202.1/201.1 [$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$] $^{+}$ (19/48), 188.1/187.1 [$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$] $^{+}$ (19/100), 175.1/174.1 [$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$] $^{+}$ (14/29).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$: 315.18155 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$;
gemessen: 315.18155 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$.

Die Verbindung 35 wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

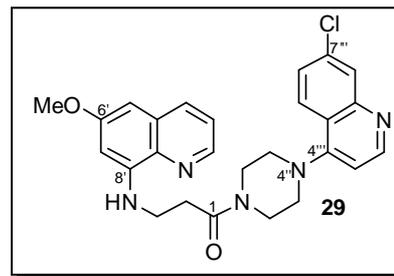
10.3.9 1-(4''-(7'''-Chlorchinolin-4'''-yl)-piperazin-1''-yl)-3-(6'-methoxychinolin-8'-yl amino)-propan-1-on (29)

71.7 mg (0.23 mmol) der Verbindung 35 wurde mit 45.5 mg (0.23 mmol) des 4,7-Dichlorchinolins (22) im vorgeheizten Ölbad für 4.5 h bei 120 °C gerührt. Man nahm den Rückstand in Methanol auf, alkalisierte die rotbraune Lösung mit konz. Ammoniak-Lösung, die sich daraufhin gelb färbte, und entfernte alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an desaktiviertem SiO_2 (EE 100 %) aufgereinigt und Verbindung 29 wurde als hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 67.5 mg (0.14 mmol, 62 %).

Schmp.: 85 °C (EE).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3383 (w), 2920 (w), 2853 (w), 2360 (m), 2341 (m), 1638 (s), 1615 (s), 1574 (s), 1517 (s), 1456 (m), 1421 (s), 1382 (s), 1334 (w), 1276 (w), 1212 (m), 1196 (m), 1154 (m), 1124 (m), 1070 (w), 1049 (w), 1011 (m), 933 (w), 909 (w), 866 (m), 819 (s), 790 (m), 714 (w), 669 (w), 654 (w), 628 (w) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD-d_4): δ = 2.87 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.36$ Hz, 2 H, 2- CH_2), 3.01-3.03 (m, 2 H, Piperazin- CH_2), 3.11-3.12 (m, 2 H, Piperazin- CH_2), 3.70 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.30$ Hz, 1 H, 3- CH_2), 3.78-3.79 (m, 2 H, Piperazin- CH_2), 3.87-3.88 (m, 5 H, Piperazin- CH_2 , OMe), 6.42 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.40$ Hz, 1 H, 7'-H), 6.48 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.40$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.35 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.14$ Hz, 8.28 Hz, 1 H, 3'-H), 7.52 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.94$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 2.10$ Hz, 1 H, 6'''-H), 7.93 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.10$ Hz, 1 H, 8'''-H), 8.01 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.28$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.62$ Hz, 1 H, 4'-H), 8.04 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.94$ Hz, 1 H, 5'''-H), 8.49 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.14$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.62$ Hz, 1 H, 2'-H), 8.61 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.10$ Hz, 1 H, 2'''-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOD-d_4): δ = 33.25 (C-2), 40.50 (C-3), 42.98 (Piperazin- CH_2), 47.01 (Piperazin- CH_2), 53.16 (Piperazin- CH_2), 53.21 (Piperazin- CH_2), 55.85 (OMe), 93.78 (C-5'), 98.36 (C-7'), 110.74 (C-3'''), 123.21 (C-3'), 123.23 (C-4'''a), 127.12 (C-5'''), 127.75 (C-6'''), 128.51 (C-8'''), 131.68 (C-4'a), 136.35 (C-4'), 136.74 (C-8'a), 136.77 (C-7'''), 145.79 (C-2'), 146.77 (C-8'), 150.69 (C-8'''a), 152.99 (C-2'''), 158.92 (C-4'''), 161.13 (C-6'), 173.03 (C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 477.1/476.1/475.1 $[\text{M}]^+$ (28/39/48), 249.1/248.1/247.1 $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_3]^+$ (11/19/27), 207.1/206.1/205.1 $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_2]^+$ (8/9/28), 203.1/202.1/201.1 $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}]^+$ (12/18/30), 193.1/192.1/191.1 $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_2]^+$ (14/11/42), 188.1/187.1 $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}]^+$ (21/100), 175.1/174.1 $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}]^+$ (17/32).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_2$: 476.18478 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 476.18466 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Die Verbindung **29** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.3.10 6-Methoxy-*N*-(3'-(piperazin-1''-yl)-propyl)-chinolin-8-amin (36)

Die Reaktion zu **36** wurde über zwei verschiedene Methoden aufgearbeitet, für die im Folgenden an je einem Beispiel eine allgemeine Arbeitsvorschrift beschrieben ist.

Methode A:

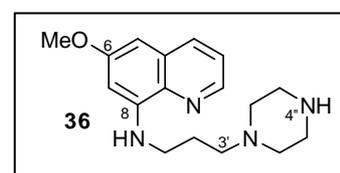
Man löste 439.0 mg (1.40 mmol) des Amids **35** in abs. THF (30 ml) und gab portionsweise bei Eiskühlung 319.4 mg (8.42 mmol) LiAlH₄ hinzu, wobei sich die Lösung sofort rotbraun verfärbte. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei 80 °C gerührt, im Laufe des Erwärms verfärbte sie sich gelb. Nach Abkühlen wurde das überschüssige LiAlH₄ mit Wasser hydrolysiert, die Mischung mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man nahm den Rückstand in Dichlormethan auf, filtrierte vom Unlöslichen ab und engte das Filtrat im Vakuum ein. Mehrfache Säulenchromatographie auf basischem, deaktivierten Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe V lieferte das Produkt **36** als zähflüssiges, gelbes Öl. Die entstandenen Nebenprodukte konnten nicht rein isoliert und deren Strukturen damit nicht aufgeklärt werden.

Ausbeute: 125.8 mg (0.42 mmol, 30 %).

Methode B:

Man löste 417.4 mg (1.33 mmol) des Amids **35** in abs. THF (50 ml) und gab portionsweise bei Eiskühlung 309.7 mg (8.16 mmol) LiAlH₄ hinzu, wobei sich die Lösung sofort rotbraun verfärbte. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei 80 °C gerührt, im Laufe des Erwärms verfärbte sie sich gelb und ein orange-gelber Feststoff setzte sich ab. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wurde diese zunächst mit etwas Wasser, dann mit EE aufgearbeitet. Die organische Phase wurde mit NaHCO₃-Lösung mehrfach gewaschen, bis die (anfangs rotbraune) wässrige Phase farblos erhalten wurde. Die vereinten wässrigen Phasen wurden mit Dichlormethan zurückextrahiert und die Dichlormethan- mit der EE-Phase vereint und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Mehrfache säulenchromatographische Aufreinigung an deaktiviertem Aluminiumoxid B der Aktivitätsstufe V lieferte das Produkt **36** als zähflüssiges gelbes Öl in 2 % Ausbeute, und die ethylierte Verbindung **299** in 20 % Ausbeute. Es wurden 109.8 mg eines nicht weiter aufgetrennten Gemisches erhalten.

Ausbeute: 9.2 mg (0.03 mmol, 2 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3393-3261 (w, br), 2935 (w, br), 2810 (w, br), 2360 (w), 2342 (w), 1725 (w), 1651 (w), 1615 (m), 1592 (m), 1576 (m), 1518 (s), 1455 (m), 1422 (m), 1385 (m), 1320 (w), 1263 (w), 1212 (m), 1196 (w), 1169 (m), 1154 (m), 1133 (m), 1072 (w), 1051 (w), 1027 (w), 997 (w), 970 (w), 918 (w), 899 (w), 819 (m), 790 (m), 704 (w), 667 (w), 624 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4): δ = 1.89-1.96 (m, 2 H, 2'-CH₂), 2.48-2.54 (m, 6 H, 3'-CH₂, Piperazin-CH₂), 2.89 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 4.92$ Hz, 4 H, Piperazin-CH₂), 3.31-3.34 (m, 2 H, 1'-CH₂), 3.86 (s, 3 H, OMe), 6.32 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.48$ Hz, 1 H, 7-H), 6.45 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.48$ Hz, 1 H, 5-H), 7.34 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.24$ Hz, 8.28 Hz, 1 H, 3-H), 8.01 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.24$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.56$ Hz, 1 H, 4-H), 8.51 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.24$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.60$ Hz, 1 H, 2-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD- d_4): δ = 26.61 (C-2'), 43.06 (C-1'), 46.27 (Piperazin-CH₂), 55.19 (Piperazin-CH₂), 55.79 (OMe), 58.51 (C-3'), 93.43 (C-5), 98.22 (C-7), 123.06 (C-3), 131.58 (C-4a), 136.31 (C-4), 136.80 (C-8a), 145.58 (C-2), 147.38 (C-8), 161.17 (C-6) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 302.2/301.2/300.2 [M]⁺ (3/18/60), 202.1/201.1 [C₁₂H₁₃N₂O]⁺ (16/73), 188.1/187.1 [C₁₁H₁₁N₂O]⁺ (19/50), 175.1/174.1 [C₁₀H₁₀N₂O]⁺ (14/22).

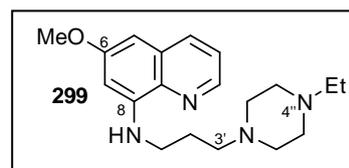
HRMS (ESI) berechnet für C₁₇H₂₅N₄O₁: 301.20229 [M+H]⁺;
gemessen: 301.20235 [M+H]⁺.

Barrett *et al.* synthetisierten die Verbindung **36** als Trihydrochlorid über einen anderen Syntheseweg,^[247] spektroskopische Referenzdaten sind nicht verfügbar.

10.3.11 N-(3'-(4''-Ethylpiperazin-1''-yl)-propyl)-6-methoxychinolin-8-amin (**299**)

Die ethylierte Verbindung **299** wurde bei der Synthese von **36** als dunkelgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 85.7 mg (0.26 mmol, 20 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3394 (w, br), 2936-2807 (m, br), 1615 (m), 1592 (m), 1576 (m), 1518 (s), 1454 (m), 1422 (m), 1385 (m), 1348 (m), 1335 (w), 1306 (w), 1274 (w), 1263 (w), 1212 (s), 1196 (m), 1155 (s), 1100 (w), 1051 (m), 1028 (m), 1014 (m), 993 (m), 970 (w), 940 (w), 919 (w), 899 (w), 819 (s), 790 (s), 765 (m), 750 (m), 668 (w), 625 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4): δ = 1.10 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.24$ Hz, 3 H, Me), 1.88-1.95 (m, 2 H, 2'-CH₂), 2.41-2.55 (m, 12 H, 3'-CH₂, Et-CH₂, Piperazin-CH₂), 3.28-3.34 (m, 2 H, 1'-CH₂), 3.86 (s, 3 H, OMe), 6.31 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.52$ Hz, 1 H, 7-H), 6.45 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.48$ Hz, 1 H, 5-H), 7.34 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.24$ Hz, 8.32 Hz, 1 H, 3-H), 8.00 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.32$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.60$ Hz, 1 H, 4-H), 8.49 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.24$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.52$ Hz, 1 H, 2-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD- d_4): δ = 11.93 (Me), 26.86 (C-2'), 43.02 (C-1'), 53.44 (CH₂), 53.54 (CH₂), 53.94 (CH₂), 53.96 (CH₂), 55.79 (CH₃), 57.76 (CH₂), 57.80 (CH₂), 93.42 (C-5), 98.21 (C-7), 123.06 (C-3), 131.59 (C-4a), 136.31 (C-4), 136.79 (C-8a), 145.56 (C-2), 147.36 (C-8), 161.16 (C-6) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 329.2/328.2 [M^+] (17/52), 315.2/314.2 [M-CH_3^+] (6/23), 245.1/244.1 [$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}^+$] (6/28), 202.1/201.1 [$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}^+$] (18/100), 188.1/187.1 [$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}^+$] (15/43), 175.1/174.1 [$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}^+$] (10/16), 160.1/159.1 [$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}^+$] (8/12).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_1$: 329.23359 [M+H^+];
gemessen: 329.23449 [M+H^+].

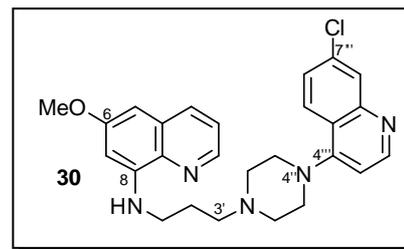
Barrett *et al.* synthetisierten die Verbindung **299** über einen anderen Syntheseweg,^[247] spektroskopische Referenzdaten sind nicht verfügbar.

3.1 N-(3'-(4''-(7'''-Chlorchinolin-4'''-yl)-piperazin-1''-yl)-propyl)-6-methoxychinolin-8-amin (**30**)

28.0 mg (0.09 mmol) des Amins **36** und 19.3 mg (0.10 mmol) des 4,7-Dichlorchinolins (**22**) wurden 8.5 h im vorgeheizten Ölbad bei 120 °C gerührt. Man nahm die abgekühlte Reaktionsmischung in Methanol auf, alkalisierte mit konz. Ammoniak-Lösung und entfernte das Methanol im Vakuum. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an desaktiviertem SiO_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) aufgereinigt und lieferte die Titelverbindung **30** als gelbes Öl.

Ausbeute: 19.5 mg (0.04 mmol, 44 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3393-3260 (w, br), 3046 (w, br), 2938 (w, br), 2818 (w, br), 1731 (w), 1671 (w), 1651 (w), 1608 (m), 1573 (s), 1517 (s), 1455 (m), 1422 (m), 1384 (m), 1334 (w), 1296 (w), 1264 (w), 1251 (w), 1228 (w), 1211 (m), 1194 (m), 1166 (m), 1154 (m), 1137 (m), 1070 (w), 1051 (w), 1021 (w), 993 (w), 970 (w), 949 (w), 927 (w), 898 (w), 870 (m), 819 (s), 790 (m), 770 (w), 732 (m), 700 (w), 652 (w), 629 (m) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4): δ = 2.00 (quin, $^3J_{\text{H-H}} = 6.72$ Hz, 2 H, 2'- CH_2), 2.68 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.02$ Hz, 2 H, 3'- CH_2), 2.78-2.83 (m, 4 H, 2''- CH_2 , 6''- CH_2), 3.33-3.40 (m, 6 H, 1'- CH_2 , 3''- CH_2 , 5''- CH_2), 3.87 (s, 3 H, OMe), 6.34 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.44$ Hz, 1 H, 7-H), 6.46 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.28$ Hz, 1 H, 5-H), 7.01 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.24$ Hz, 1 H, 3'''-H), 7.34 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.20$ Hz, 8.28 Hz, 1 H, 3-H), 7.51 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 9.08$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 2.12$ Hz, 6'''-H), 7.93 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.08$ Hz, 1 H, 8'''-H), 8.01 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.24$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.48$ Hz, 1 H, 4-H), 8.05 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 9.08$ Hz, 1 H, 5'''-H), 8.48 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.20$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.64$ Hz, 1 H, 2-H), 8.64 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.16$ Hz, 1 H, 2'''-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD-d_4): δ = 26.82 (C-2'), 43.21 (C-1'), 53.15 (C-3'', C-5''), 54.35 (C-2'', C-6''), 55.81 (OMe), 57.97 (C-3'), 93.43 (C-5), 98.25 (C-7), 110.37 (C-3'''), 123.09 (C-3), 123.27 (C-4'''a), 127.34 (C-5'''), 127.45 (C-6'''), 128.46 (C-8'''), 131.61 (C-4a), 136.33 (C-4), 136.65 (C-7'''), 136.84 (C-8a), 145.57 (C-2), 147.46 (C-8), 150.77 (C-8'''a), 153.02 (C-2'''), 159.38 (C-4'''), 161.19 (C-6) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 463.2/462.2/461.2 $[\text{M}]^+$ (19/25/30), 289.1/288.1/287.1 $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3]^+$ (18/20/49), 262.1/261.1/260.1 $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_3]^+$ (14/29/29), 203.1/202.1/201.1 $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}]^+$ (12/54/100), 189.1/188.1/187.1 $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}]^+$ (15/37/48), 175.1/174.1 $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}]^+$ (15/21).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_5\text{O}_1$: 462.20551 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 462.20527 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

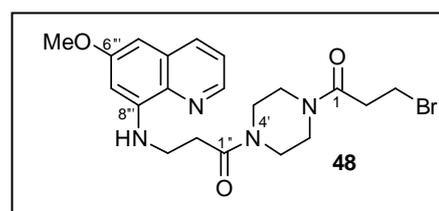
Die Verbindung **30** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.3.12 3-Brom-1-(4'-(3''-(6'''-methoxychinolin-8'''-ylamino)-propanoyl)-piperazin-1'-yl)-propan-1-on (48)

Zu einer gelben 0.1 mM-Lösung aus Aminochinolin **35** (704 mg, 2.24 mmol) und Natriumacetat (368 mg, 4.49 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (22.3 ml) wurde unter N₂ bei -20 °C eine farblose 0.02 mM-Lösung aus dem Bromsäurechlorid **40** (388.0 mg, 2.26 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (111 ml) über einen Zeitraum von 2 h langsam zugetropft. Nach vollendeter Zugabe wurde die orangefarbene Reaktionsmischung 1 h lang bei -20 °C gehalten. Man entfernte das Lösungsmittel im Vakuum und nahm den Rückstand mehrfach erneut in Dichlormethan auf, um alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck zu entfernen. Der Rückstand wurde in Dichlormethan suspendiert und über Celite filtriert. Nach Einengen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde säulenchromatographisch an SiO₂ (EE 100 %) aufgereinigt und man erhielt **48** als hellgelben Feststoff.

Ausbeute: 690.8 mg (1.537, 69 %).

Schmp.: 98 °C (EE).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3399 (w, br), 2922 (w, br), 1737 (w), 1615 (s), 1517 (m), 1426 (s), 1387 (m), 1282 (m), 1213 (s), 1166 (m), 1014 (m), 821 (m), 791 (m), 621 (m), 610 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, MeOD-d₄): δ = 2.80 (t, ³J_{H-H} = 6.22 Hz, 2 H, 2''-CH₂), 2.91 (t, ³J_{H-H} = 6.66 Hz, 1 H, 2-CH₂), 2.97 (t, ³J_{H-H} = 6.66 Hz, 1 H, 2-CH₂), 3.39-3.40 (m, 1 H, Piperazin-CH₂), 3.46-3.54 (m, 5 H, Piperazin-CH₂), 3.57-3.65 (m, 6 H, 3''-CH₂, 3-CH₂, Piperazin-CH₂), 3.87 (s, 3 H, OMe), 6.39 (s, 1 H, 7'''-H), 6.48 (d, ⁴J_{H-H} = 2.04 Hz, 5'''-H), 7.34 (dd, ³J_{H-H} = 3.96 Hz, 8.16 Hz, 1 H, 3'''-H), 8.02 (d, ³J_{H-H} = 8.16 Hz, 1 H, 4'''-H), 8.49 (m, 1 H, 2'''-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, MeOD-d₄): δ = 28.00 (C-3), 33.28 (C-2''), 33.36 (C-2''), 37.02 (C-2), 37.06 (C-2), 40.36 (C-3'''), 40.40 (C-3'''), 42.57 (Piperazin-CH₂), 42.58 (Piperazin-CH₂), 42.89 (Piperazin-CH₂), 42.90 (Piperazin-CH₂), 46.24 (Piperazin-CH₂), 46.48 (Piperazin-CH₂), 46.72 (Piperazin-CH₂), 55.84 (OMe), 55.86 (OMe), 93.81 (C-5'''), 98.39 (C-7'''), 98.40 (C-7'''), 123.19 (C-3'''), 123.21 (C-3'''), 131.57 (C-4'''a), 131.63 (C-4'''a), 136.32 (C-4'''), 136.38 (C-4'''), 136.65 (C-8'''a), 136.66 (C-8'''a), 145.74 (C-2'''), 145.76 (C-2'''), 161.03 (C-6'''), 161.08 (C-6'''), 171.26 (C-1), 171.30 (C-1), 172.99 (C-1''), 173.04 (C-1'') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 371.2/370.2/369.2 [M-Br]⁺ (8/20/33), 203.1/202.1/201.1 [C₁₂H₁₃N₂O]⁺ (25/48/44), 188.1/187.1 [C₁₁H₁₁N₂O]⁺ (71/92), 175.1/174.1 [C₁₀H₁₀N₂O]⁺ (17/19), 81.9/79.9 [HBr]⁺ (99/100), 80.9/78.9 [Br]⁺ (44/37).

HRMS (ESI) berechnet für C₂₀H₂₅BrN₄O₃: 448.11045 [M]⁺;
gemessen: 448.11047 [M]⁺.

Die Verbindung **48** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.3.13 3-Azido-1-(4'-(3''-(6'''-methoxychinolin-8'''-ylamino)-propanoyl)-piperazin-1-yl)-propan-1-on (**51**)

Methode A:

Eine Suspension aus Bromderivat **48** (574.5 mg, 1.28 mmol) und NaN₃ (250.2 mg, 3.85 mmol) in abs. DMF (25 ml) wurde unter N₂ über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die vollständige Umsetzung wurde durch ¹H-NMR-spektroskopische Messung festgestellt. Nach Zugabe von wässriger NaHCO₃-Lösung wurde die wässrige Phase erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographie an desaktiviertem SiO₂ (EE 100 %) lieferte **51** als hellgelben Feststoff.

Bei kleineren Reaktionsansätzen wurde als weitere Möglichkeit zur Aufarbeitung das Lösungsmittel DMF als Azeotrop mit Toluol im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und über Celite filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der erhaltene Feststoff säulenchromatographisch an desaktiviertem SiO₂ (EE 100 %) aufgereinigt. Die Titelverbindung **51** wurde als hellgelber Schaum erhalten.

Ausbeute: 486.8 mg (1.18 mmol, 92 %).

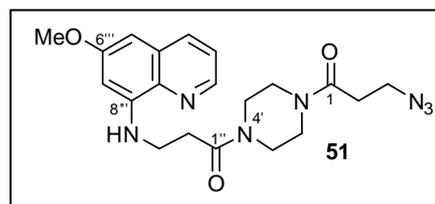
Methode B: Synthese von **51** als Eintopfreaktion ausgehend von **35**.

Zu einer gelben 0.1 mM-Lösung aus Aminochinolin **35** (936 mg, 2.98 mmol) und Natriumacetat (503 mg, 6.13 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (31.0 ml) wurde unter N₂ bei -20 °C eine farblose 0.02 mM-Lösung aus dem Bromsäurechlorid **40** (530 mg, 3.09 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (153 ml) über einen

Zeitraum von 2.5 h langsam zugetropft. Nach vollendeter Zugabe wurde die orangefarbene Reaktionsmischung 1 h lang bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gehalten. Die Mischung wurde mehrfach unter Zugabe von NaOAc in Dichlormethan aufgenommen und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan suspendiert und über Celite filtriert. Nach Einengen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer löste man den erhaltenen Rückstand in abs. DMF (50 ml), gab 580.7 mg (8.93 mmol) NaN_3 hinzu und rührte bei Raumtemperatur 24 h. Mit wässriger NaHCO_3 -Lösung wurde die Reaktionsmischung alkalisiert, mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert und die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Dichlormethans im Vakuum wurde der Rückstand in Toluol aufgenommen und alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung an desaktiviertem Kieselgel (EE 100 %) lieferte die Titelverbindung **51** in 35 % Ausbeute.

Ausbeute: 434.5 mg (1.06 mmol, 35 %).

Schmp.: $86\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EE).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 3385$ (w), 2933-2860 (w, br), 2504 (w), 2101 (m), 1633 (s), 1576 (m), 1518 (m), 1501 (m), 1423 (s), 1386 (s), 1282 (m), 1211 (s), 1154 (m), 1126 (m), 1051 (m), 1016 (m), 901 (w), 821 (m), 790 (m), 665 (w), 625 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD-d_4): $\delta = 2.58$ (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.24$ Hz, 1 H, 2- CH_2), 2.64 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.24$ Hz, 1 H, 2- CH_2), 2.82 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.30$ Hz, 2 H, 2''- CH_2), 3.40-3.43 (m, 1 H, Piperazin- CH_2), 3.48-3.60 (m, 8 H, Piperazin- CH_2 , 3- CH_2), 3.64-3.65 (m, 3 H, Piperazin- CH_2 , 3''- CH_2), 3.87 (s, 3 H, OMe), 6.39 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.28$ Hz, 1 H, 5'''-H), 6.49 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.34$ Hz, 1 H, 7'''-H), 7.35 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.14$ Hz, 8.16 Hz, 1 H, 3'''-H), 8.02 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.28$ Hz, 1 H, 4'''-H), 8.50 (s, br, 1 H, 2'''-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOD-d_4): $\delta = 33.30$ (CH_2), 33.33 (CH_2), 33.37 (CH_2), 40.37 (C-3''), 42.53 (Piperazin- CH_2), 42.58 (Piperazin- CH_2), 42.86 (Piperazin- CH_2), 42.90 (Piperazin- CH_2), 46.22 (Piperazin- CH_2), 46.44 (Piperazin- CH_2), 46.48 (Piperazin- CH_2), 46.74 (Piperazin- CH_2), 48.37 (C-1), 55.83 (OMe), 93.80 (C-5'''), 98.36 (C-7'''), 123.20 (C-3'''), 131.64 (C-4'''a), 136.33 (C-4'''), 136.74 (C-8'''a), 145.78 (C-2'''), 146.78 (C-8'''), 161.10 (C-6'''), 171.51 (C-1), 171.57 (C-1), 173.03 (C-1''), 173.09 (C-1'') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 413.2/412.2/411.1 $[M]^{+}$ (3/8/13), 385.2/384.1/383.1 $[M-N_2]^{+}$ (5/14/17), 370.1/369.1/368.1 $[M-HN_3]^{+}$ (3/4/4), 203.0/202.1/201.1 $[C_{12}H_{13}N_2O]^{+}$ (7/26/43), 188.1/187.0 $[C_{11}H_{11}N_2O]^{+}$ (21/100), 175.0/174.0 $[C_{10}H_{10}N_2O]^{+}$ (13/37).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{20}H_{25}N_7O_3$: 411.20134 $[M]^{+}$;
gemessen: 411.20129 $[M]^{+}$.

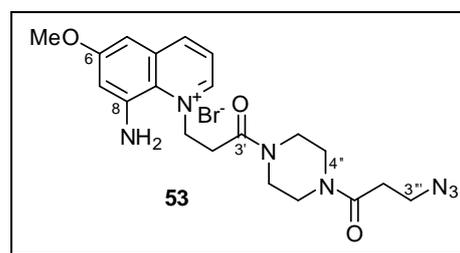
Die Verbindung 51 wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.3.14 8-Amino-1-(3'-(4''-(3'''-azidopropanoyl)-piperazin-1''-yl)-3'-oxopropyl)-6-methoxychinolinium bromid (53)

Nach beendeter Elution des Produktes 51 wurde mit $CH_2Cl_2/MeOH$ 10:1 weiter eluiert und ein Gemisch erhalten, welches erneut säulenchromatographisch auf Kieselgel ($CH_2Cl_2/MeOH$ 50:1) getrennt wurde. Man erhielt Verbindung 53 als zähflüssiges, gelbes Öl. Die weiteren entstandenen Nebenprodukte wurden nicht isoliert.

Ausbeute: 71.4 mg (0.15 mmol, 5 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2931 (w, br), 2860 (w, br), 2360 (m), 2341 (m), 2101 (m), 1638 (s), 1617 (s), 1520 (w), 1493 (w), 1428 (m), 1384 (w), 1330 (w), 1277 (m), 1214 (m), 1163 (m), 1125 (w), 1047 (m), 1020 (m), 959 (w), 905 (w), 850 (w), 802 (w), 792 (w), 751 (w), 733 (w), 668 (w), 635 (w), 619 (w), 608 (w) cm^{-1} .



1H -NMR (600 MHz, $MeOD-d_4$): δ = 2.02-2.07 (m, 1 H, 3'''- CH_2), 2.28-2.33 (m, 1 H, 3'''- CH_2), 2.66-2.69 (m, 2 H, 2'''- CH_2), 2.71-2.76 (m, 1 H, 2'- CH_2), 2.79-2.87 (m, 1 H, 2'- CH_2), 3.36-3.68 (m, 8 H, Piperazin- CH_2), 3.82-3.87 (m, 1 H, 1'- CH_2), 3.98 (s, 3 H, OMe), 4.30-4.36 (m, 1 H, 1'- CH_2), 7.41 (d, $^4J_{H-H}$ = 2.64 Hz, 1 H, 5-H), 7.52-7.54 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 8.31 (dd, $^3J_{H-H}$ = 8.34 Hz, $^4J_{H-H}$ = 1.50 Hz, 1 H, 4-H), 8.76 (dd, $^3J_{H-H}$ = 4.14 Hz, $^4J_{H-H}$ = 1.32 Hz, 1 H, 2-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, $MeOD-d_4$): δ = 32.79 (C-2'), 32.91 (C-2'), 33.37 (C-2'''), 33.43 (C-2'''), 34.77 (C-3'''), 42.42 (Piperazin- CH_2), 42.46 (Piperazin- CH_2), 42.79 (Piperazin- CH_2), 42.91 (Piperazin- CH_2), 46.11 (Piperazin- CH_2), 46.41 (Piperazin- CH_2), 46.52 (Piperazin- CH_2), 46.73 (Piperazin-

CH₂), 47.60 (C-1'), 47.67 (C-1'), 56.61 (OMe), 107.98 (C-5), 123.85 (C-3), 124.30 (C-7), 124.33 (C-7), 132.34 (C-4a), 137.26 (C-4), 141.24 (C-8a), 141.27 (C-8a), 141.52 (C-8), 149.94 (C-2), 159.16 (C-6), 171.57 (C-1'''), 171.62 (C-1'''), 172.05 (C-3'), 172.16 (C-3') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 411.1 [M-HBr]⁺ (3), 385.1/384.1/383.1 [M-HBr-N₂]⁺ (2/1/4), 357.1/356.1 [M-CH₂BrN₃]⁺ (5/20), 343.1/342.1 [M-C₂H₄BrN₃]⁺ (6/24), 203.1/202.1/201.1 [C₁₂H₁₃N₂O]⁺ (1/10/64), 189.1/188.1/187.1 [C₁₁H₁₁N₂O]⁺ (2/14/100), 175.1/174.1 [C₁₀H₁₀N₂O]⁺ (8/30), 160.1/159.1 [C₁₀H₉NO]⁺ (5/13).

HRMS (ESI) berechnet für C₂₀H₂₆N₇O₃: 412.20916 [M]⁺;
gemessen: 412.20905 [M]⁺.

Die Verbindung **53** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

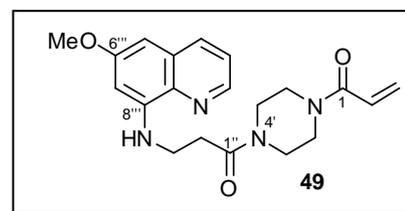
10.3.15 1-(4'-(3''-(6'''-Methoxychinolin-8'''-ylamino)-propanoyl)-piperazin-1'-yl)-prop-2-en-1-on (**49**)

Bei der Synthese von **48** fiel in geringen Mengen Verbindung **49** an, die zu analytischen Zwecken und für Bioaktivitätstests gezielt hergestellt wurde.

Zu einer Lösung aus 118.7 mg (0.26 mmol) Bromderivat **48** in CH₂Cl₂ (15 ml) wurden 128.9 mg (0.40 mmol) Cs₂CO₃ gegeben und die Suspension wurde bei RT 31 h gerührt. Man filtrierte vom Unlöslichen über MgSO₄ ab, entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch an desaktiviertem SiO₂ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) auf. Die Titelverbindung **49** wurde als hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 86.5 mg (0.23 mmol, 90 %).

Schmp.: 153 °C (CH₂Cl₂/MeOH).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3384 (w, br), 2861 (w, br), 2360 (w), 2341 (w), 1638 (s), 1611 (s), 1576 (m), 1517 (m), 1425 (s), 1386 (s), 1276 (w), 1212 (s), 1197 (s), 1165 (m), 1154 (m), 1125 (w), 1050 (w), 1018 (m), 975 (m), 906 (w), 820 (m), 789 (s), 668 (w), 632 (w), 620 (w), 604 (w) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4): δ = 2.82 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.24$ Hz, 2 H, 2''-CH $_2$), 3.55-3.67 (m, 10 H, Piperazin-CH $_2$, 3''-CH $_2$), 3.87 (s, 3 H, OMe), 5.73 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.92$ Hz, 1 H, 3-CH $_2$), 6.18 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 16.96$ Hz, 1 H, 3-CH $_2$), 6.39 (s, 1 H, 7'''-H), 6.48 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.40$ Hz, 1 H, 5'''-H), 6.62-6.75 (m, 1 H, 2-H), 7.35 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.24$ Hz, 8.24 Hz, 1 H, 3'''-H), 8.01 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.28$ Hz, 1 H, 4'''-H), 8.49 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.16$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.60$ Hz, 1 H, 2'''-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD- d_4): δ = 33.32 (C-2''), 40.40 (C-3''), 43.04 (b, Piperazin-CH $_2$), 43.13 (b, Piperazin-CH $_2$), 46.51 (b, Piperazin-CH $_2$), 46.74 (b, Piperazin-CH $_2$), 55.84 (OMe), 93.82 (C-5'''), 98.35 (C-7'''), 123.18 (C-3'''), 128.82 (C-2), 129.01 (C-3), 131.63 (C-4'''a), 136.31 (C-4'''), 136.73 (C-8'''a), 145.77 (C-2'''), 146.79 (C-8'''), 161.09 (C-6'''), 167.80 (C-1), 173.02 (C-1'') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 370.2/369.2/368.2 [$\text{M}]^+$ (8/31/58), 202.1/201.1 [$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$] $^+$ (25/59), 188.1/187.1 [$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$] $^+$ (38/100), 175.1/174.1 [$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$] $^+$ (10/18), 160.1/159.1 [$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$] $^+$ (7/14).

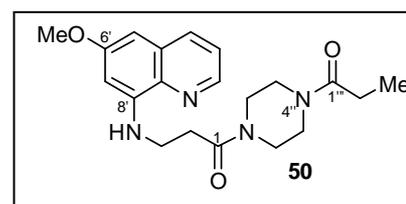
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$: 368.18429 [$\text{M}]^+$;
gemessen: 368.18412 [$\text{M}]^+$.

Die Verbindung **49** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.3.16 3-(6'-Methoxychinolin-8'-ylamino)-1-(4''-propionylpiperazin-1''-yl)-propan-1'''-on (**50**)

Eine Lösung von **49** (41.5 mg, 0.11 mmol) in abs. MeOH (5 ml) wurde bei RT und unter N_2 mit Pd/C (7.1 mg, 17 % m/m) versetzt und 17 h bei RT unter H_2 -Atmosphäre gerührt. Nach Filtern über Na_2SO_4 wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingedunstet und der Rückstand säulenchromatographisch an SiO_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) aufgereinigt. Man erhielt **50** als gelben, semisoliden Schaum.

Ausbeute: 39.5 mg (0.107 mmol, 97 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3388 (w, br), 2921 (w), 2854 (w), 1732 (w), 1616 (s), 1576 (m), 1517 (s), 1458 (s), 1422 (s), 1386 (s), 1282 (w), 1212 (s), 1197 (s), 1165 (s), 1153 (s), 1124 (m), 1072 (w), 1048 (w), 1022 (m), 999 (m), 899 (w), 820 (m), 790 (m), 665 (w), 625 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4): δ = 1.04 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7.56 Hz, 3 H, Me), 1.08 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7.60 Hz, 3 H, Me), 2.30 (q, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7.36 Hz, 2 H, 2'''-CH₂), 2.36 (q, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7.42 Hz, 2 H, 2''-CH₂), 2.77 (t, $^3J_{\text{H-H}}$ = 6.38 Hz, 4 H, 2-CH₂), 3.32-3.62 (m, 20 H, 3-CH₂, Piperazin-CH₂), 3.86 (s, 6 H, OMe), 6.38 (s, 2 H, 7'-H), 6.46 (d, $^4J_{\text{H-H}}$ = 2.28 Hz, 2 H, 5'-H), 7.33 (dd, $^3J_{\text{H-H}}$ = 4.16 Hz, 8.16 Hz, 2 H, 3'-H), 8.00 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 8.16 Hz, 2 H, 4'-H), 8.48 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 4.08 Hz, 2 H, 2'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD- d_4): δ = 9.88 (Me), 27.30 (C-2'''), 33.30 (C-2), 33.36 (C-2), 40.41 (C-3), 42.42 (Piperazin-CH₂), 42.62 (Piperazin-CH₂), 42.76 (Piperazin-CH₂), 42.95 (Piperazin-CH₂), 46.20 (Piperazin-CH₂), 46.42 (Piperazin-CH₂), 46.51 (Piperazin-CH₂), 46.77 (Piperazin-CH₂), 93.81 (C-5'), 98.33 (C-7'), 123.18 (C-3'), 131.63 (C-4'a), 136.30 (C-4'), 136.73 (C-8'a), 145.76 (C-2'), 146.79 (C-8'), 161.09 (C-6'), 173.02 (C-1), 175.19 (C-1''') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 372.2/371.2/370.2 [$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$]⁺ (9/31/43), 202.1/201.1 [$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$]⁺ (27/46), 188.1/187.1 [$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$]⁺ (17/100), 175.1/174.1 [$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$]⁺ (7/22).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$: 370.19994 [M]⁺;
gemessen: 370.19989 [M]⁺.

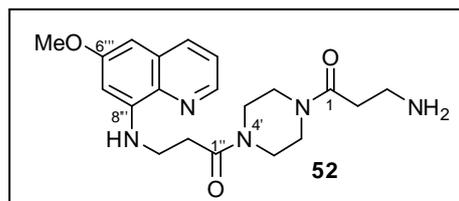
Die Verbindung **50** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.3.17 3-Amino-1-(4'-(3''-(6'''-methoxychinolin-8'''-ylamino)-propanoyl)-piperazin-1-yl)-propan-1-on (**52**)

Eine Lösung aus Azid **51** (57.9 mg, 0.14 mmol) und PPh_3 (47.2 mg, 0.18 mmol) in abs. MeOH (5 ml) wurde unter N_2 bei RT über Nacht gerührt. Die vollständige Umsetzung wurde mittels Dünnschichtchromatographie (an desaktiviertem SiO_2 , EE 100 %) festgestellt. Man entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und reinigte den erhaltenen Rückstand mittels Säulenchromatographie an Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe V (EE 100%, weitere Elution mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:2) auf. Die Titelverbindung **52** wurde als hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 43.9 mg (0.11 mmol, 81 %).

Schmp.: 65 °C (CH₂Cl₂/MeOH).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3378 (w, br), 2922 (w), 2854 (w), 2360 (m), 2341 (w), 1734 (w), 1615 (s), 1576 (m), 1517 (s), 1423 (s), 1385 (s), 1336 (w), 1282 (w), 1213 (m), 1196 (s), 1165 (m), 1154 (m), 1124 (w), 1048 (w), 1019 (m), 985 (w), 899 (w), 821 (m), 790 (m), 722 (w), 668 (w), 624 (w), 613 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, MeOD-d₄): δ = 2.50 (t, ³J_{H-H} = 6.28 Hz, 1 H, CH₂), 2.55 (t, ³J_{H-H} = 6.36 Hz, 1 H, CH₂), 2.81 (t, ³J_{H-H} = 6.36 Hz, 2 H, 2''-CH₂), 2.88-2.92 (m, 2 H, CH₂), 3.40-3.41 (m, 1 H, Piperazin-CH₂), 3.46-3.55 (m, 5 H, Piperazin-CH₂), 3.57-3.59 (m, 1 H, Piperazin-CH₂), 3.62-3.65 (m, 3 H, Piperazin-CH₂), 3.87 (s, 3 H, OMe), 6.39 (d, ⁴J_{H-H} = 2.40 Hz, 1 H, 7'''-H), 6.48 (d, ⁴J_{H-H} = 2.22 Hz, 5'''-H), 7.34-7.36 (m, 1 H, 3'''-H), 8.02 (d, br, ³J_{H-H} = 8.28 Hz, 4'''-H), 8.49 (m, br, 2'''-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, MeOD-d₄): δ = 33.30 (C-2''), 33.37 (C-2''), 35.70 (CH₂), 35.75 (CH₂), 38.35 (CH₂), 40.40 (C-3''), 42.34 (Piperazin-CH₂), 42.59 (Piperazin-CH₂), 42.67 (Piperazin-CH₂), 42.88 (Piperazin-CH₂), 46.12 (Piperazin-CH₂), 46.35 (Piperazin-CH₂), 46.48 (Piperazin-CH₂), 46.70 (Piperazin-CH₂), 55.84 (OMe), 93.78 (C-5'''), 98.34 (C-7'''), 123.18 (C-3'''), 131.63 (C-4'''a), 136.32 (C-4'''), 136.72 (C-8'''a), 145.76 (C-2'''), 146.78 (C-8'''), 161.08 (C-6'''), 172.48 (C-1), 172.52 (C-1), 172.98 (C-1''), 173.05 (C-1'') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 387.2/386.2/385.2 [M]⁺ (3/10/14), 370.2/369.2/368.2 [C₂₀H₂₄N₄O₃]⁺ (4/13/19), 203.1/202.1/201.1 [C₁₂H₁₃N₂O]⁺ (5/24/42), 188.1/187.1 [C₁₁H₁₁N₂O]⁺ (17/100), 175.1/174.1 [C₁₀H₁₀N₂O]⁺ (11/30).

HRMS (ESI) berechnet für C₂₀H₂₈N₅O₃: 386.21867 [M+H]⁺;
gemessen: 386.21859 [M+H]⁺.

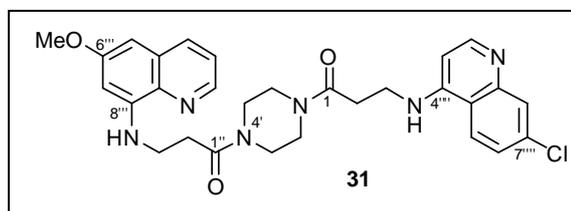
Die Verbindung 52 wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.3.18 3-(7'''-Chlorchinolin-4'''-ylamino)-1-(4'-(3''-(6'''-methoxychinolin-8'''-yl-amino)-propanoyl)-piperazin-1'-yl)-propan-1-on (31)

31.3 mg (0.08 mmol) des Amin 52 und 12.4 mg (0.06 mmol) 4,7-Dichlorchinolin (22) wurden im vorgeheizten Ölbad für die Dauer von 8 h bei 100 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Dichlormethan und Methanol aufgenommen und man alkalisierte die orangefarbene Lösung mit konz. Ammoniak-Lösung, wobei sich die Mischung gelb verfärbte. Nach Entfernen aller flüchtiger Bestandteile unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an desaktiviertem SiO₂ (1 mm Schichtdicke, Mehrfach-Entwicklung mit CH₂Cl₂/MeOH 20:1) aufgereinigt. Man erhielt die Titelverbindung 31 als beigen Feststoff.

Ausbeute: 9.8 mg (0.02 mmol, 30 %).

Schmp.: 131 °C (CH₂Cl₂/MeOH).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3393 (w), 3235 (w), 3059 (w), 2918 (w), 1736 (w), 1644 (m), 1615 (m), 1573 (s), 1519 (m), 1425 (m), 1387 (m), 1366 (m), 1329 (w), 1283 (w), 1219 (m), 1166 (m), 1133 (m), 1078 (w), 1049 (w), 1023 (m), 995 (m), 921 (w), 876 (w), 844 (w), 812 (m), 788 (m), 732 (w), 681 (w), 644 (w), 620 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CD₂Cl₂): δ = 2.68-2.74 (m, 4 H, 2-CH₂), 3.39-3.43 (m, 4 H, Piperazin-CH₂), 3.62-3.67 (m, 8 H, Piperazin-CH₂, 3-CH₂, 3''-CH₂), 3.87 (s, 3 H, OMe), 6.13 (s, 1 H, NH), 6.32 (d, ³J_{H-H} = 2.22 Hz, 1 H, 7'''-H), 6.38 (s, 1 H, 5'''-H), 6.42-6.48 (m, 3'''-H, NH), 7.29-7.39 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.71-7.72 (m, 1 H, 6'''-H), 7.90 (s, 1 H, 8'''-H), 7.94 (d, ³J_{H-H} = 8.16 Hz, 1 H, 4'''-H), 8.48-8.52 (m, 2 H, 2'''-H, 2'''-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CD₂Cl₂): δ = 31.87 (C-2/2''), 31.90 (C-2/2''), 32.63 (C-2/2''), 32.71 (C-2/2''), 39.04 (C-3/3''), 39.08 (C-3/3''), 39.30 (C-3/3''), 39.34 (C-3/3''), 41.55 (Piperazin-CH₂), 41.65 (Piperazin-CH₂), 41.68 (Piperazin-CH₂), 41.77 (Piperazin-CH₂), 45.43 (Piperazin-CH₂), 45.49 (Piperazin-CH₂), 45.56 (Piperazin-CH₂), 55.72 (OMe), 92.59 (C-5'''), 96.94 (C-7'''), 99.22 (C-3'''), 118.00 (C-4''''a), 122.14 (C-6'''), 122.48 (C-3'''), 125.64 (C-5'''), 128.90 (C-8'''), 130.36 (C-4''''a), 135.19 (C-4'''), 135.27 (C-7'''), 135.84 (C-8''''a), 145.03 (C-2'''), 145.92 (C-8'''), 149.62 (C-8''''a), 150.16 (C-4''''), 152.35 (C-2''''), 159.94 (C-6'''), 170.40 (C-1/1''), 170.46 (C-1/1''), 170.56 (C-1/1''), 170.62 (C-1/1'') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 549.1/548.1/547.1/546.1 $[M]^+$ (3/9/9/22), 375.1/374.1/373.1/372.1 $[C_{19}H_{22}ClN_4O_2]^+$ (3/5/8/9), 320.1/319.1/318.1 $[C_{16}H_{19}ClN_4O]^+$ (12/15/28), 316.1/315.1/314.1 $[C_{17}H_{22}N_4O_2]^+$ (2/4/5), 207.0/206.0/205.0 $[C_{11}H_{10}ClN_2]^+$ (33/22/100), 203.0/202.1/201.1 $[C_{12}H_{13}N_2O]^+$ (7/8/41), 193.0/192.0/191.0 $[C_{10}H_8ClN_2]^+$ (10/9/29), 188.1/187.1 $[C_{11}H_{11}N_2O]^+$ (13/79), 180.0/179.0/178.0 $[C_9H_7ClN_2]^+$ (17/20/46), 175.1/174.1 $[C_{10}H_{10}N_2O]^+$ (13/56).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{29}H_{31}ClN_6O_3$: 547.22189 $[M+H]^+$;

gemessen: 547.22165 $[M+H]^+$.

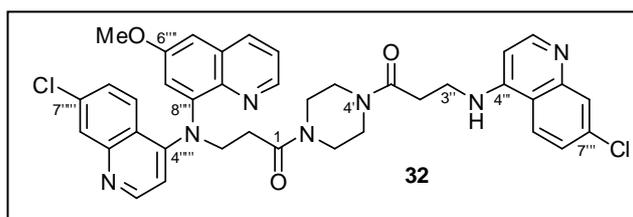
Die Verbindung **31** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.3.19 3-((7''''-Chlorchinolin-4''''-yl)-(6''''-methoxychinolin-8''''-yl)-amino)-1-(4'-(3'''-(7'''-chlorchinolin-4'''-ylamino)-propanoyl)-piperazin-1'-yl)-propan-1-on (**32**)

Amin **52** (26.1 mg, 0.07 mmol) und 4,7-Dichlorchinolin (**22**, 41.8 mg, 0.21 mmol) wurden 8.5 h bei 120 °C gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung versetzte man mit einem Lösungsmittelgemisch aus Dichlormethan und Methanol und alkalisierte die dunkelrote Suspension mit konz. Ammoniak-Lösung, wobei sich die Mischung hellbraun verfärbte. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt, man reinigte den erhaltenen Rückstand mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an desaktiviertem SiO_2 (1 mm Schichtdicke, Mehrfach-Elution mit $CH_2Cl_2/MeOH$ 25:1) auf und erhielt das Produkt **32** als gelben Feststoff.

Ausbeute: 14.0 mg (0.02 mmol, 28 %).

Schmp.: 152-155 °C ($CH_2Cl_2/MeOH$).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3374 (w, br), 2936 (w, br), 2360 (s), 2341 (m), 1607 (s), 1575 (s), 1522 (m), 1421 (m), 1368 (m), 1277 (w), 1211 (m), 1135 (w), 1108 (w), 1074 (w), 1016 (m), 915 (w), 877 (m), 808 (m), 784 (m), 763 (m), 680 (w), 669 (w), 643 (w), 630 (w), 609 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (600 MHz, $MeOD-d_4$): δ = 2.74 (t, $^3J_{H-H}$ = 6.50 Hz, 2 H, 2''- CH_2), 2.82 (t, $^3J_{H-H}$ = 6.66 Hz, 2 H, 2''- CH_2), 2.85-2.91 (m, 4 H, 2- CH_2), 3.40-3.42 (m, 2 H, Piperazin- CH_2), 3.46-3.48 (m, 2 H, Piperazin- CH_2), 3.52-3.54 (m, 4 H, Piperazin- CH_2), 3.56-3.61 (m, 8 H, Piperazin- CH_2), 3.65-3.70 (m, 4 H, 3''- CH_2), 3.78-3.82 (m, 10 H, OMe, 3- CH_2), 6.55 (d, $^3J_{H-H}$ = 5.82 Hz, 1 H, 3'''-H), 6.60 (d,

$^3J_{\text{H-H}} = 5.88$ Hz, 1 H, 3'''-H), 6.75 (s, 2 H, 7''''-H), 7.12 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.08$ Hz, 8.58 Hz, 1 H, 3''''-H), 7.17 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.02$ Hz, 8.58 Hz, 1 H, 3''''-H), 7.27 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.62$ Hz, 1 H, 4''''-H), 7.31 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.32$ Hz, 1 H, 4''''-H), 7.36-7.41 (m, 8 H, 6'''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.77-7.79 (m, 2 H, 8'''-H), 8.01 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 9.00$ Hz, 1 H, 5'''-H), 8.04 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 9.00$ Hz, 1 H, 5'''-H), 8.34 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.88$ Hz, 1 H, 2'''-H), 8.36 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.88$ Hz, 1 H, 2'''-H), 8.49-8.50 (m, 2 H, 2''''-H), 8.92 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 4.44$ Hz, 2 H, 2''''-H) ppm.

Das 5'-Proton war infolge des beschriebenen Proton-Deuteron-Austauschs im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nicht sichtbar.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOD- d_4): $\delta = 32.62$ (C-2''), 32.65 (C-2''), 33.48 (C-2), 33.81 (C-2), 40.06 (C-3''), 40.17 (C-3''), 40.30 (C-3), 40.39 (C-3), 42.45 (Piperazin- CH_2), 42.62 (Piperazin- CH_2), 42.82 (Piperazin- CH_2), 42.89 (Piperazin- CH_2), 46.28 (Piperazin- CH_2), 46.42 (Piperazin- CH_2), 46.52 (Piperazin- CH_2), 46.74 (Piperazin- CH_2), 56.76 (OMe), 92.92 (C-7''''), 99.76 (C-3''''), 99.82 (C-3''''), 105.88 (C-5''''), 105.92 (C-5''''), 118.62 (C-4''''a), 123.79 (C-3''''), 124.46 (C-5''''), 124.49 (C-5''''), 126.42 (C-3'''''), 126.44 (C-3'''''), 126.64 (C-6''''), 126.67 (C-6''''), 126.82 (C-8''''), 126.88 (C-8''''), 128.47 (C-8'''''), 128.70 (C-6'''''), 128.72 (C-6'''''), 129.17 (C-4'''''), 129.56 (C-5'''''), 129.60 (C-5'''''), 129.95 (C-4'''''), 133.37 (C-4'''''), 133.42 (C-4'''''), 135.14 (C-8'''''), 135.21 (C-8'''''), 136.80 (C-7'''''), 137.17 (C-7'''''), 137.20 (C-7'''''), 145.96 (C-2'''''), 146.85 (C-4'''''), 146.88 (C-4'''''), 148.43 (C-8'''''), 148.55 (C-8'''''), 148.60 (C-8'''''), 149.75 (C-8'''''), 151.47 (C-2''''), 151.53 (C-2''''), 152.35 (C-2'''''), 153.07 (C-4'''''), 153.19 (C-4'''''), 157.74 (C-6'''''), 172.15 (C-1''), 172.21 (C-1''), 173.05 (C-1), 173.09 (C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 338.1/337.1/336.1/335.1 [$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$] $^{+}$ (11/37/34/100), 323.1/322.1/321.1 [$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}$] $^{+}$ (14/16/41), 207.1/206.1/205.1 [$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_2$] $^{+}$ (11/9/28), 192.1/191.1 [$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_2$] $^{+}$ (10/11), 180.1/179.1/178.1 [$\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2$] $^{+}$ (10/9/29).

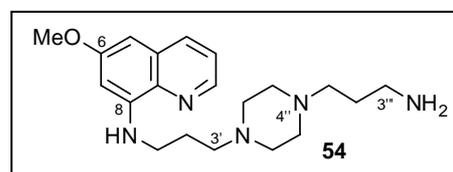
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_3$: 708.22512 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$;
gemessen: 708.22501 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$.

Die Verbindung 32 wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.3.20 N⁸-(3'-(4''-(3'''-Aminopropyl)-piperazin-1''-yl)-propyl)-6-methoxychinolin-8-amin (54)

Das Diamid **51** (149.7 mg, 0.36 mmol) in abs. THF (20 ml) wurde mit LiAlH₄ (82.9 mg, 2.18 mmol) versetzt, wobei sich die Mischung sofort intensiv orange verfärbte. Man rührte die Reaktionsmischung für die Dauer von 3 h bei 80 °C und hydrolysierte anschließend vorsichtig mit Wasser, wobei sich die Suspension entfärbte. Die organische Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedunstet und säulenchromatographisch an Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe V (beginnend mit EE 100 %, weitere Elution mit CH₂Cl₂/MeOH 10:1) aufgereinigt. Man erhielt **54** als gelbes Öl.

Ausbeute: 44.0 mg (0.12 mmol, 34 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3388 (w, br), 2937 (w), 2876 (w), 2813

(w), 1615 (m), 1592 (m), 1576 (m), 1518 (s), 1456 (m), 1422 (m), 1385 (m), 1350 (w), 1334 (w), 1308 (w), 1267 (w), 1237 (w), 1212 (m), 1196 (m), 1154 (s), 1051 (w), 1027 (w), 994 (w), 969 (w), 943 (w), 919 (w), 899 (w), 818 (s), 789 (m), 764 (w), 751 (w), 667 (w), 625 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, MeOD-d₄): δ = 1.65-1.70 (m, 2 H, 2'''-CH₂), 1.89-1.90 (m, 2 H, 2'-CH₂), 2.41-2.71 (m, 14 H, 3'-CH₂, Piperazin-CH₂, 1'''-CH₂, 3'''-CH₂), 3.30-3.32 (m, 2 H, 1'-CH₂), 3.86 (s, 3 H, OMe), 6.31 (d, ⁴J_{H-H} = 2.46 Hz, 1 H, 7-H), 6.45 (d, ⁴J_{H-H} = 2.40 Hz, 1 H, 5-H), 7.34 (dd, ³J_{H-H} = 4.20 Hz, 8.28 Hz, 1 H, 3-H), 8.01 (dd, ³J_{H-H} = 8.28 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.44 Hz, 1 H, 4-H), 8.50 (dd, ³J_{H-H} = 4.70 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.62 Hz, 1 H, 2-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, MeOD-d₄): δ = 26.84 (C-2'), 30.02 (C-2'''), 41.09 (C-3'''), 42.98 (C-1'), 53.98 (Piperazin-CH₂), 54.10 (Piperazin-CH₂), 55.80 (OMe), 57.49 (C-1'''), 57.81 (C-3'), 93.40 (C-5), 98.22 (C-7), 123.08 (C-3), 131.58 (C-4a), 136.33 (C-4), 136.76 (C-8a), 145.58 (C-2), 147.33 (C-8), 161.15 (C-6) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 358.2/357.2 [M]⁺⁺ (12/40), 245.1/244.1 [C₁₄H₁₈N₃O]⁺ (7/38), 202.1/201.1 [C₁₂H₁₃N₂O]⁺ (15/100), 188.1/187.1 [C₁₁H₁₁N₂O]⁺ (13/39), 175.1/174.1 [C₁₀H₁₀N₂O]⁺ (11/23).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{20}H_{32}N_5O$: 358.26014 $[M+H]^+$;
gemessen: 358.26021 $[M+H]^+$.

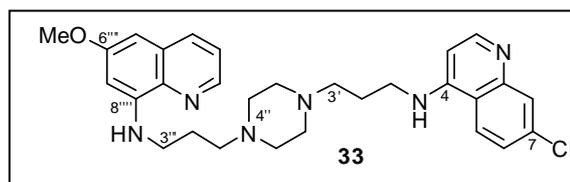
Die Verbindung 54 wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.3.21 7-Chlor-N-(3'-(4''-(3'''-(6''''-methoxychinolin-8''''-ylamino)-propyl)-piperazin-1-yl)-propyl)-chinolin-4-amin (33)

32.1 mg (0.090 mmol) des Amins 54 wurden mit 4,7-Dichlorchinolin (22, 13.7 mg, 0.069 mmol) 6.5 h im vorgeheizten Ölbad bei 120 °C gerührt. Nach Abkühlen wurde die Reaktionsmischung in Methanol suspendiert, mit konz. Ammoniak-Lösung alkalisiert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in $CH_2Cl_2/MeOH$ 10:1 aufgenommen, über Celite filtriert und nach Entfernen des Lösungsmittelgemisches am Rotationsverdampfer mittels präparativer Dünnschichtchromatographie auf desaktiviertem SiO_2 (1 mm Schichtdicke, $CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1) aufgereinigt. Verbindung 33 wurde als beiges Pulver erhalten.

Ausbeute: 6.2 mg (0.01 mmol, 17 %).

Schmp.: 52 °C ($CH_2Cl_2/MeOH$).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 3250$ (w, br), 2922 (m), 2851 (w), 2819 (w), 1738 (w), 1612 (m), 1578 (s), 1519 (m), 1451 (m), 1423 (w), 1385 (m), 1331 (w), 1309 (w), 1280 (w), 1212 (w), 1153 (m), 1138 (m), 1077 (w), 1051 (w), 1029 (w), 989 (w), 900 (w), 872 (w), 852 (w), 817 (m), 789 (m), 764 (m), 646 (w), 624 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (600 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 1.96$ -2.00 (m, 4 H, 2'- CH_2 , 2'''- CH_2), 2.50-2.95 (m, 12 H, 3'- CH_2 , 1'''- CH_2 , Piperazin- CH_2), 3.34-3.44 (m, 4 H, 1'- CH_2 , 3'''- CH_2), 3.88 (s, 3 H, OMe), 6.29 (d, $^4J_{H-H} = 2.22$ Hz, 1 H, 7''''-H), 6.35-6.37 (m, 2 H, 3-H, 5''''-H), 6.81 (s, br, 1 H, NH), 7.32 (dd, $^3J_{H-H} = 4.14$ Hz, 8.22 Hz, 1 H, 3''''-H), 7.38 (dd, $^3J_{H-H} = 8.94$ Hz, $^4J_{H-H} = 2.04$ Hz, 1 H, 5-H), 7.94-8.04 (m, 4 H, 6-H, 8-H, 4''''-H, NH), 8.45 (d, $^3J_{H-H} = 5.46$ Hz, 1 H, 2-H), 8.53 (dd, $^3J_{H-H} = 4.14$ Hz, $^4J_{H-H} = 1.56$ Hz, 1 H, 2''''-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 23.66$ (C-2'), 26.28 (C-2'''), 42.92 (C-3'''), 44.95 (C-1'), 53.64 (Piperazin- CH_2), 53.73 (Piperazin- CH_2), 53.90 (Piperazin- CH_2), 54.10 (Piperazin- CH_2), 55.68

(OMe), 57.63 (C-1'''), 59.16 (C-3'), 92.12 (C-5'''), 96.75 (C-7'''), 98.82 (C-3), 117.88 (C-4a), 122.35 (C-3'''), 123.61 (C-8), 125.28 (C-5), 128.12 (C-6), 130.31 (C-4''''a), 135.11 (C-4'''), 135.38 (C-7), 135.96 (C-8''''a), 144.80 (C-2'''), 146.87 (C-8'''), 148.73 (C-8a), 151.66 (C-2, C-4), 160.12 (C-6''') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 520.1/519.1/518.1 $[M]^+$ (15/17/36), 327.1 $[M-C_{10}H_8ClN_2]^+$ (19), 250.1/249.1/248.1 $[C_{13}H_{15}ClN_3]^+$ (34/19/100), 231.1 $[C_{13}H_{17}N_3O]^+$ (9), 202.1/201.1 $[C_{12}H_{13}N_2O]^+$ (11/57), 194.0/193.0/192.0/191.0 $[C_{10}H_8ClN_2]^+$ (20/18/59/32), 188.1/187.1 $[C_{11}H_{11}N_2O]^+$ (15/49), 179.0/178.0 $[C_9H_7ClN_2]^+$ (11/7), 175.1/174.1 $[C_{10}H_{10}N_2O]^+$ (9/15), 160.1/159.1 $[C_{10}H_9NO]^+$ (7/18).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{29}H_{36}ClN_6O_1$: 519.26336 $[M+H]^+$;
gemessen: 519.26361 $[M+H]^+$.

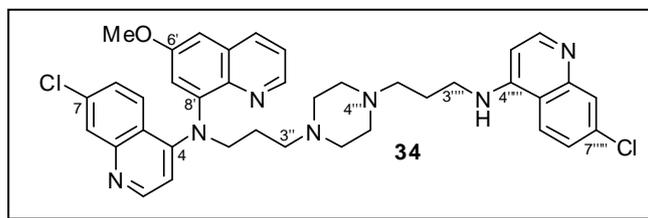
Die Verbindung **33** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.3.22 7-Chlor-*N*-(3''-(4''-(3''''-(7'''''-chlorchinolin-4''''-ylamino)-propyl)-piperazin-1''-yl)-propyl)-*N*-(6'-methoxychinolin-8'-yl)-chinolin-4-amin (**34**)

57.9 mg (0.16 mmol) des Amins **54** wurden mit 161.1 mg (0.81 mmol) 4,7-Dichlorchinolin (**22**) im vorgeheizten Ölbad bei 125 °C gerührt. Man ließ die Reaktionsmischung abkühlen, nahm den Rückstand in Methanol auf und alkalisierte mit konz. Ammoniak-Lösung. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt, der erhaltene Feststoff in $CH_2Cl_2/MeOH$ 10:1 aufgenommen, und über desaktiviertes SiO_2 filtriert. Präparative Dünnschichtchromatographie auf desaktiviertem SiO_2 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1) lieferte die Titelverbindung **34** als gelbes Pulver.

Ausbeute: 25.4 mg (0.037 mmol, 23 %).

Schmp.: 89 °C ($CH_2Cl_2/MeOH$).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3247 (w, br), 2928 (w), 2815 (w), 1737 (w), 1607 (m), 1576 (s), 1523 (m), 1449 (w), 1371 (m), 1331 (w), 1282 (w), 1235 (w), 1137 (m), 1109 (w), 1075 (w), 1030 (w), 988 (w), 916 (w), 875 (m), 849 (w), 808 (m), 783 (w), 734 (w), 680 (w), 637 (w), 620 (w), 611 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 1.97-2.10 (m, 4 H, 2''- CH_2 , 2''''- CH_2), 2.70-2.89 (m, 12 H, 3''- CH_2 , 1''''- CH_2 , Piperazin- CH_2), 3.38-3.47 (m, 2 H, 3''''- CH_2), 3.51-3.56 (m, 2 H, 1''- CH_2), 3.79 (s, 3 H, OMe), 6.36 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.36$ Hz, 1 H, 3''''-H), 6.56 (s, 1 H, 7'-H), 7.17 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.04$ Hz, 8.52 Hz, 1 H, 3'-H), 7.30-7.42 (m, 5 H, 3-H, 5-H, 6-H, 4'-H, 6''''-H), 7.75 (s, br, NH), 7.91 (s, 1 H, 8''''-H), 7.99-8.01 (m, 1 H, 5''''-H), 8.15 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.04$ Hz, 1 H, 8-H), 8.46 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.36$ Hz, 1 H, 2''''-H), 8.56 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.04$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.56$ Hz, 1 H, 2'-H), 8.97 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 4.36$ Hz, 1 H, 2-H) ppm.

Das 5'-Proton war infolge des beschriebenen Proton-Deuteron-Austauschs im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nicht sichtbar.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 24.02 (C-2''''), 26.33 (C-2''), 43.19 (C-1''), 45.19 (C-3''''), 53.94 (Piperazin- CH_2), 54.00 (Piperazin- CH_2), 54.18 (Piperazin- CH_2), 54.47 (Piperazin- CH_2), 56.72 (OMe), 57.92 (C-3'), 59.49 (C-1''''), 91.78 (C-7'), 99.02 (C-3''''), 105.15 (C-5'), 118.14 (C-4''''a), 122.71 (C-3'), 123.48 (C-5''''), 125.05 (C-6''''), 125.34 (C-3), 127.57 (C-6), 128.18 (C-5), 128.65 (C-8''''), 128.90 (C-8), 129.15 (C-4'a), 129.47 (C-4a), 132.87 (C-4), 134.65 (C-8'a), 135.04 (C-7''''), 135.30 (C-7), 144.64 (C-4), 144.97 (C-2'), 148.15 (C-8'), 149.84 (C-8a), 151.35 (C-4''''), 151.90 (C-2), 152.72 (C-2''''), 156.85 (C-6') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 682.1/681.1/680.1/679.1 $[\text{M}]^{++}$ (10/20/15/28), 489.1/488.1 $[\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_2]^+$ (10/20), 364.0/363.0/362.0 $[\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}]^+$ (15/15/42), 350.0/349.0/348.0/347.0 $[\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}]^+$ (13/17/29/11), 337.0/336.0/335.0 $[\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}]^+$ (13/20/27), 250.1/249.1/248.1 $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_3]^+$ (35/18/100), 193.0/192.0/191.0 $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_2]^+$ (17/60/28).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_1$: 680.26659 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 680.26636 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Die Verbindung **34** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

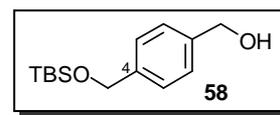
10.4 Synthese des Chloroquin-Primaquin-Hybrids mit Benzyl-Verknüpfung

10.4.1 (4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-methyl)-phenyl)-methanol (**58**)^[248]

Nach Potter *et al.*^[248] gab man zu einer Lösung aus 1,4-Benzendimethanol (**56**, 5.0 g, 36.2 mmol) und Imidazol (**237**, 0.99 g, 14.48 mmol) in abs. THF (110 ml) unter N₂ bei 0 °C TBSCl (2.18 g, 14.48 mmol). Nach 15 min ließ man die Reaktionsmischung auf RT erwärmen und rührte über Nacht. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand in Dichlormethan suspendiert. Nach Filtern vom Unlöslichen wurde das Filtrat im Vakuum eingengt und der Rückstand in einem Lösungsmittelgemisch aus Hexan/Et₂O 4:1 aufgenommen. Die organische Phase wurde dreimal mit Wasser gewaschen. Der Filtrückstand wurde mit Hexan/Et₂O 4:1 gewaschen und mit der organischen Phase der Extraktion vereint und über MgSO₄ getrocknet. Unter vermindertem Druck wurde die organische Phase eingengt und säulenchromatographisch an SiO₂ (PE/EE 20:1) aufgereinigt. Man erhielt die Titelverbindung **58** als farbloses Öl.

Ausbeute: 3.04 g (12.04 mmol, 84 %).

Lit.^[248] 84.5 %.



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2954 (w), 2929 (w), 2856 (w), 2730 (w), 1698 (m), 1608 (m), 1577 (w), 1463 (m), 1415 (m), 1365 (m), 1299 (m), 1255 (s), 1207 (s), 1164 (m), 1087 (s), 1008 (m), 939 (w), 835 (s), 769 (s), 700 (m), 667 (m), 617 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.08 (s, 6 H, Me), 0.93 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 1.61 (s, br, 1 H, OH), 4.66 (s, 2 H, CH₂OH), 4.72 (s, 2 H, CH₂OTBS), 7.31 (s, 4 H, Ph-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.02 (Me), 18.64 (*t*Bu-C), 26.17 (*t*Bu-Me), 64.99 (CH₂), 65.50 (CH₂), 126.52 (Ph-CH), 127.20 (Ph-CH), 139.73 (Ph-CH), 141.22 (Ph-CH) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 197.1/196.1/195.1 [M-C₄H₉]⁺ (5/17/100), 122.1/121.1 [C₈H₉O]⁺ (3/35).

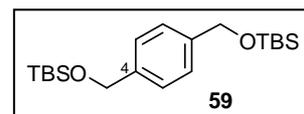
HRMS (EI) berechnet für C₁₄H₂₄O₂Si: 252.15401 [M]⁺;
gemessen: 252.15449 [M]⁺.

Die physikalischen und spektroskopischen Daten waren im Einklang mit den in der Literatur berichteten Werten.^[248]

10.4.2 1,4-Bis-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-methyl)-benzen (59)

Farblose Kristalle der disilylierten Verbindung **59** wurden bei der Synthese von **58** in geringen Mengen als Nebenprodukt erhalten.

Ausbeute: 265.2 mg (0.72 mmol, 5 %).



Schmp.: 74 °C (PE/EE).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2952 (m), 2929 (m), 2881 (m), 2854 (m), 2360 (w), 1513 (w), 1459 (m), 1417 (w), 1367 (m), 1249 (s), 1207 (m), 1079 (s), 1006 (m), 939 (w), 835 (s), 806 (s), 773 (s), 734 (w), 669 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.07 (s, 12 H, Me), 0.92 (s, 18 H, *t*Bu), 4.71 (s, 4 H, CH_2), 7.26 (s, 4 H, Ph-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = -5.00 (Me), 18.65 (*t*Bu-C), 26.20 (*t*Bu-Me), 65.11 (CH_2), 126.21 (C-2, C-3, C-5, C-6), 140.30 (C-1, C-4) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 311.1/310.1/309.1 [$\text{M-C}_4\text{H}_9$]⁺ (9/24/85), 237.1/236.1/235.1 [$\text{M-C}_6\text{H}_{15}\text{OSi}$]⁺ (11/4/20), 105.0/104.0/103.0 [$\text{C}_4\text{H}_{11}\text{OSi}$]⁺ (13/60/100).

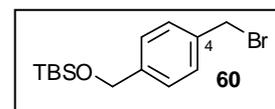
HRMS (EI) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Si}_2$: 309.17006 [M]⁺;
gemessen: 309.16976 [M]⁺.

Die Verbindung **59** wurde in anderen Synthesewegen beschrieben,^[597,598] jedoch sind keine Referenzdaten verfügbar.

10.4.3 (4-(Brommethyl)-benzyloxy)-(tert-butyl)-dimethylsilan (60)

Zu einer Lösung aus dem Alkohol **58** (2.00 g, 7.92 mmol) und $(\text{CBrCl}_2)_2$ (3.10 g, 9.51 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (100 ml) gab man bei 0 °C und unter N_2 PPh_3 (2.91 g, 11.09 mmol), gefolgt von Triethylamin (1.20 g, 11.88 mmol, 1654 μl). Man rührte 15 min bei 0 °C und 1 h bei RT. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch an SiO_2 (PE/ CH_2Cl_2 100:1) aufgereinigt. Die Titelverbindung **60** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 901.4 mg (2.86 mmol, 36 %).



Schmp.: 71 °C (PE/ CH_2Cl_2).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 3315$ (m,br), 2919 (w) 2856 (w) 1604 (w) 1575 (w) 1513 (w) 1419 (m) 1392 (w) 1351 (w) 1303 (w) 1268 (w) 1224 (m) 1195 (m) 1166 (w) 1091 (w) 1004 (s), 873 (w), 829 (s), 767 (m), 727 (m), 669 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.08$ (s, 6 H, Me), 0.93 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 4.48 (s, 2 H, CH_2Br), 4.72 (s, 2 H, CH_2O), 7.28 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.20$ Hz, 2 H, Ph-H), 7.34 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.20$ Hz, 2 H, Ph-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.05$ (Me), 18.63 (*t*Bu-C), 26.16 (*t*Bu-Me), 33.77 (CH_2Br), 64.81 (CH_2O), 126.60 (Ph-CH), 129.17 (Ph-CH), 136.57 (Cq), 142.12 (Cq) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 315.0/313.0 $[\text{M-H}]^+$ (13/13), 274.0/273.0/272.0/271.0 $[\text{M-C}_3\text{H}_7]^+$ (10/62/10/61), 260.0/259.0/258.0/257.0 $[\text{M-C}_4\text{H}_9]^+$ (5/29/5/29), 235.1/234.1 $[\text{M-HBr}]^+$ (8/8), 77.0/76.0/75.0 $[\text{C}_2\text{H}_7\text{OSi}]^+$ (7/8/100).

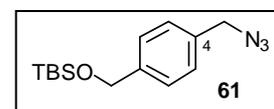
HRMS (EI) berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrOSi}$: 256.99918 $[\text{M}]^+$;
gemessen: 256.99916 $[\text{M}]^+$.

Die physikalischen und spektroskopischen Daten waren im Einklang mit den in der Literatur berichteten Werten.^[248]

10.4.4 (4-(Azidomethyl)-benzyloxy)-(tert-butyl)-dimethylsilan (61)

Eine Lösung des Brom-Derivates **60** (288.6 mg, 0.92 mmol) in abs. DMF (8 ml) wurde unter N₂ bei RT mit NaN₃ (180.8 mg, 3.01 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die vollständige Umsetzung wurde durch ¹H-NMR-spektroskopische Messung festgestellt. Man entfernte das Lösungsmittel DMF als Azeotrop mit Toluol unter vermindertem Druck, nahm den Rückstand in Dichlormethan auf und filtrierte über Celite. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch an SiO₂ (EE 100 %) aufgereinigt. Man erhielt einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 226.4 mg (0.82 mmol, 89 %).



Schmp.: 76 °C (EE).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2952 (m), 2929 (m), 2884 (m), 2856 (m), 2094 (s), 1513 (w), 1465 (m), 1419 (w), 1375 (w), 1342 (w), 1253 (s), 1209 (m), 1087 (s), 1006 (m), 939 (w), 835 (s), 771 (s), 667 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.09 (s, 6 H, Me), 0.93 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 4.30 (s, 2 H, CH₂N₃), 4.73 (s, 2 H, CH₂OTBS), 7.26 (d, ³J_{H-H} = 8.12 Hz, 2 H, Ph-H), 7.33 (d, ³J_{H-H} = 8.28 Hz, 2 H, Ph-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.04 (Me), 18.64 (*t*Bu-C), 26.17 (*t*Bu-Me), 54.87 (CH₂N₃), 64.85 (CH₂OTBS), 126.68 (Ph-CH), 128.41 (Ph-CH), 134.11 (C-4), 141.94 (C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 222.1/221.1/220.1 [M-C₄H₉]⁺ (5/16/94), 193.1/192.1/191.1 [M-C₆H₁₄]⁺ (9/47/15), 105.1/104.1 [C₈H₈]⁺ (5/26), 92.0/91.0 [C₇H₇]⁺ (9/100).

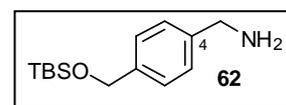
HRMS (EI) berechnet für C₁₀H₁₄ON₃Si: 220.09007 [M]⁺;
gemessen: 220.08983 [M]⁺.

Die Verbindung **61** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.4.5 (4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-methyl)-phenyl)-methanamin (62)

Zu einer Suspension aus LiAlH_4 (61.9 mg, 1.63 mmol) in abs. THF (30 ml) wurde unter N_2 bei 0°C das Azid **61** (226.4 mg, 0.82 mmol) in abs. THF (10 ml) langsam zugetropft. Man ließ die Reaktionsmischung im Eisbad auftauen, hydrolysierte nach 2 h vorsichtig mit wenig Wasser und trocknete die organische Phase mit Na_2SO_4 . Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und über Celite filtriert. Man engte das Filtrat am Rotationsverdampfer ein und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch an desaktiviertem SiO_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1) auf. Die Titelverbindung **62** wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 167.5 mg, (0.67 mmol, 81 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 2952$ (w), 2856 (w), 2360 (w), 2156 (w), 1967 (w), 1471 (w), 1259 (m), 1083 (m), 836 (m), 750 (s), 607 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.07$ (s, 6 H, Me), 0.92 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 2.00 (s, br, NH_2), 3.84 (s, 2 H, CH_2NH_2), 4.70 (s, 2 H, CH_2OTBS), 7.26 (s, br, 4 H, Ph-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.02$ (Me), 18.64 (*t*Bu-C), 26.17 (*t*Bu-Me), 46.28 (CH_2NH_2), 65.00 (CH_2OTBS), 126.58 (Ph-CH), 127.34 (Ph-CH), 127.55 (C-4), 140.43 (C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 196.2/195.2/194.2 [$\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9$] $^+$ (4/13/66), 179.1/178.1/177.1 [$\text{M}-\text{C}_4\text{H}_{12}\text{N}$] $^+$ (7/20/100), 121.1/120.1 [$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$] $^{++}$ (7/71), 105.1/104.1 [C_8H_8] $^{++}$ (10/21), 92.1/91.1 [C_7H_7] $^+$ (4/27), 78.1/77.1 [C_6H_5] $^+$ (5/11).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NOSi}$: 252.17782 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$;
gemessen: 252.17787 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

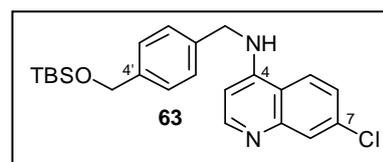
Die Verbindung **62** wurde in einem anderen Syntheseweg beschrieben,^[599] jedoch sind keine Referenzdaten verfügbar.

10.4.6 *N*-(4'-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-methyl)-benzyl)-7-chlorchinolin-4-amin (63)

Das TBS-geschützte Amin **62** (84.3 mg, 0.34 mmol) und 4,7-Dichlorchinolin (**22**, 44.3 mg, 0.22 mmol) wurden bei 120 °C 72 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Methanol aufgenommen, mit konz. Ammoniak-Lösung alkalisiert und das Lösungsmittel im Vakuum eingengt. Man reinigte säulenchromatographisch an desaktiviertem SiO₂ (PE/EE 5:1, weitere Elution mit PE/EE 2:1) auf und erhielt einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 34.6 mg (0.083 mmol, 38 %).

Schmp.: 114 °C (PE/EE).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3234 (w, br), 2929 (m), 2856 (m), 1610 (w), 1573 (s), 1452 (m), 1423 (m), 1371 (m), 1328 (m), 1280 (w), 1249 (m), 1166 (w), 1132 (m), 1081 (s), 1012 (w), 939 (w), 896 (m), 835 (s), 806 (s), 771 (s), 667 (m), 642 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ = 0.07 (s, 6 H, Me), 0.91 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 4.58 (s, 2 H, CH₂NH), 4.70 (s, 2 H, CH₂OTBS), 6.39 (d, ³*J*_{H-H} = 5.64 Hz, 1 H, 3-H), 7.29 (d, ³*J*_{H-H} = 8.08 Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.34 (d, ³*J*_{H-H} = 8.00 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.42 (dd, ³*J*_{H-H} = 9.02 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 2.18 Hz, 1 H, 6-H), 7.78 (d, ⁴*J*_{H-H} = 2.16 Hz, 1 H, 8-H), 8.15 (d, ³*J*_{H-H} = 9.08 Hz, 1 H, 5-H), 8.24 (d, ³*J*_{H-H} = 5.56 Hz, 1 H, 2-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD-d₄): δ = -4.99 (Me), 19.35 (*t*Bu-C), 26.53 (*t*Bu-Me), 47.44 (CH₂NHR), 66.08 (CH₂OTBS), 100.79 (C-3), 119.02 (C-4a), 124.45 (C-5), 126.31 (C-6), 127.84 (C-8), 127.93 (C-3', C-5'), 128.10 (C-2', C-6'), 136.51 (C-7), 138.32 (C-1'), 141.90 (C-4'), 149.79 (C-8a), 152.43 (C-2), 152.79 (C-4) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 414.1/413.1/412.1 [M]⁺ (4/4/10), 357.1/356.1/355.1 [M-C₄H₉]⁺ (38/28/100), 283.1/282.1/281.1 [M-C₆H₁₅OSi]⁺ (7/5/22), 179.1/178.1/177.1 [C₉H₆ClN₂]⁺ (2/5/10), 105.1/104.1 [C₈H₈]⁺ (3/20), 91.1 [C₇H₇]⁺ (6).

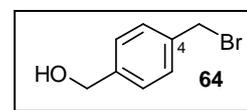
HRMS (ESI) berechnet für C₂₃H₃₀ClN₂OSi: 413.18087 [M+H]⁺;
gemessen: 413.18104 [M+H]⁺.

Die Verbindung **63** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.4.7 (4-(Brommethyl)-phenyl)-methanol (**64**)

Zu einer Suspension aus 1,4-Benzendimethanol (**56**, 9.907 g, 0.072 mol) und (CBrCl₂)₂ (7.770 g, 0.024 mol) in abs. CH₂Cl₂ (120 ml) gab man PPh₃ (7.557 g, 0.029 mol) und rührte bei RT über Nacht. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an SiO₂ (PE/EE 10:1) aufgereinigt. Verbindung **64** wurde als farbloser Feststoff erhalten. Die dibromierte Spezies **65** wurde in 35 % Ausbeute (2.229 g, 0.008 mmol) erhalten.

Ausbeute: 3.020 g (0.015 mol, 63 %).



Schmp.: 79 °C (PE/EE).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3313 (m, br), 2921 (w), 2859 (w), 2360 (w), 2337 (w), 1918 (w), 1683 (w), 1513 (w), 1442 (w), 1417 (m), 1349 (m), 1301 (w), 1222 (m), 1193 (m), 1093 (w), 1000 (s), 871 (w), 829 (s), 757 (m), 727 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.69 (s, 1 H, OH), 4.48 (s, 2 H, CH₂Br), 4.67 (s, 2 H, CH₂OH), 7.32 (d, ³J_{H-H} = 8.24 Hz, 2 H, Ph-H), 7.37 (d, ³J_{H-H} = 8.20 Hz, 2 H, Ph-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 33.43 (CH₂Br), 65.11 (CH₂OH), 127.53 (Ph-CH), 129.47 (Ph-CH), 137.40 (C-4), 141.40 (C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 202.0/200.0 [M]⁺ (3/3), 122.0/121.0 [M-Br]⁺ (10/100), 92.0/91.0 [C₇H₇]⁺ (6/36).

HRMS (EI) berechnet für C ₈ H ₉ BrO:	199.98313 [M] ⁺ ;
gemessen:	199.98343 [M] ⁺ .

Die Verbindung **64** wurde in anderen Synthesewegen beschrieben,^[600,601] die physikalischen und spektroskopischen Daten waren im Einklang mit den in der Literatur berichteten Werten.

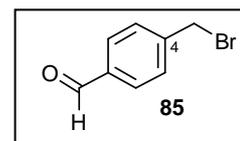
10.4.8 4-(Brommethyl)-benzaldehyd (**85**)

Zu einer Lösung des bromierten Alkohols **64** (208.3 mg, 1.04 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (10 ml) wurden PCC (336.3 mg, 1.56 mmol) und Kieselgel (392.5 mg) gegeben und bei RT 1 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene, an SiO₂ adsorbierte Rückstand säulenchromatographisch auf Kieselgel (PE/EE 20:1) aufgereinigt. Man erhielt den Aldehyd **85** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 179.1 mg (0.90 mmol, 87 %).

Schmp.: 87 °C (PE/EE).

Lit.^[602] 97.2-98.9 °C (*n*-Hexan).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2856 (w, br), 2754 (w), 2361 (w), 1933 (w), 1682 (s), 1604 (m), 1577 (m), 1508 (w), 1427 (w), 1392 (m), 1304 (m), 1275 (m), 1261 (m), 1228 (m), 1210 (m), 1199 (m), 1164 (m), 1125 (w), 1092 (w), 1017 (w), 1002 (w), 979 (w), 956 (w), 883 (w), 852 (w), 832 (m), 768 (s), 750 (s), 735 (m), 727 (m), 703 (w), 670 (m), 639 (w), 611 (w), 602 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.49 (s, 2 H, CH₂Br), 7.52-7.55 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 7.83-7.86 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 10.00 (s, 1 H, CHO) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 32.16 (CH₂Br), 129.89 (C-3, C-5), 130.37 (C-2, C-6), 136.38 (C-1), 144.46 (C-4), 191.68 (CHO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 199.9/198.9/197.9 [M]⁺ (6/1/7), 120.1/119.1 [M-Br]⁺ (9/100), 92.1/91.1 [C₇H₇]⁺ (4/50).

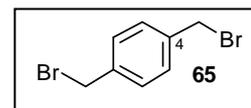
HRMS (EI) berechnet für C₈H₇BrO: 197.96748 [M]⁺;
gemessen: 197.96748 [M]⁺.

Die Verbindung **85** wurde in anderen Synthesewegen beschrieben,^[603-608] die spektroskopischen Daten waren im Einklang mit den in der Literatur berichteten Werten.

10.4.9 1,4-Bis-(brommethyl)-benzen (65)

Zu einer Suspension aus 1,4-Benzendimethanol (56, 1.549 g, 0.011 mol) und $(\text{CBrCl}_2)_2$ (9.125 g, 0.028 mol) in abs. CH_2Cl_2 (70 ml) gab man PPh_3 (8.818 g, 0.033 mol) und rührte bei RT über Nacht. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an SiO_2 (PE/ CH_2Cl_2 20:1) aufgereinigt. Verbindung 65 wurde als farblose Kristalle erhalten.

Ausbeute: 2.112 g (0.008 mol, 73 %).



Schmp.: 144 °C (PE/EE).

Lit.^[609] 144 °C (Hexan/EE).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 2971$ (w), 2360 (w), 1976 (w), 1924 (w), 1806 (w), 1691 (w), 1511 (w), 1434 (w), 1419 (w), 1261 (w), 1224 (w), 1195 (w), 1126 (w), 1083 (w), 1020 (w), 968 (w), 846 (m), 794 (w), 750 (s), 667 (w), 605 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.46$ (s, 4H, CH_2), 7.35 (s, 4 H, Ph-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 32.98$ (CH_2), 129.70 (Ph-CH), 138.24 (C-1, C-4) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 265.9/263.9/261.9 $[\text{M}]^+$ (3/6/3), 186.0/185.0/184.0/183.0 $[\text{M-Br}]^+$ (6/71/8/74), 105.1/104.1 $[\text{C}_8\text{H}_8]^+$ (9/100).

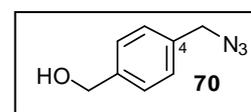
HRMS (EI) berechnet für $\text{C}_8\text{H}_8\text{Br}_2$:	261.89873 $[\text{M}]^+$;
gemessen:	261.89852 $[\text{M}]^+$.

Die Verbindung 65 wurde über einen abweichenden Syntheseweg erhalten,^[610] die physikalischen und spektroskopischen Daten waren im Einklang mit den in der Literatur berichteten Werten.

10.4.10 (4-(Azidomethyl)-phenyl)-methanol (70)

Zu einer Lösung der monobromierten Verbindung **64** (424.7 mg, 2.11 mmol) in abs. DMF (7 ml) gab man NaN_3 (411.1 mg, 6.34 mmol) und rührte über Nacht bei RT. Die vollständige Umsetzung wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie festgestellt. Man entfernte das Lösungsmittel azeotrop mit Hilfe von Toluol unter vermindertem Druck, nahm den erhaltenen Rückstand in Dichlormethan auf und filtrierte die Suspension über Celite. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch an SiO_2 (EE 100 %) aufgereinigt. Man erhielt einen farblosen Feststoff **70**.

Ausbeute: 341.7 mg (2.09 mmol, 99 %).



Schmp.: 76 °C (EE).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3332 (w, br), 3023 (w), 2929 (w), 2873 (w), 2092 (s), 1616 (w), 1513 (w), 1448 (w), 1419 (w), 1344 (w), 1255 (m), 1207 (m), 1110 (w), 1010 (m), 877 (w), 804 (m), 752 (s), 657 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.78 (s, 1 H, OH), 4.31 (s, 2 H, CH_2N_3), 4.68 (s, 2 H, CH_2OH), 7.29 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.12$ Hz, 2 H, Ph-H), 7.36 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.12$ Hz, 2 H, Ph-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 54.73 (CH_2N_3), 65.11 (CH_2OH), 127.58 (Ph-CH), 128.67 (Ph-CH), 134.91 (C-4), 141.25 (C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 163.0 [M] $^{+}$ (7), 122.0/121.0 [M-N_3] $^{+}$ (3/31), 18.0 [H_2O] $^{+}$ (100).

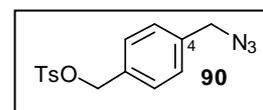
HRMS (EI) berechnet für $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$: 163.07401 [M] $^{+}$;
gemessen: 163.07374 [M] $^{+}$.

Die Verbindung **70** wurde in der Literatur über einen abweichenden Syntheseweg erhalten,^[611] jedoch sind keine Referenzdaten verfügbar.

10.4.11 (4-(Azidomethyl)-benzyl)-4-methylbensulfonat (90)

Zu einer Lösung des Azids **70** (1.014 g, 0.006 mol) und *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (1.421 g, 0.007 mol) in abs. CH₂Cl₂ (20 ml) gab man bei 0 °C portionsweise NaH (0.823 g einer 55%igen Dispersion in Öl, 0.018 mol). Nach beendeter Zugabe ließ man die Reaktionsmischung auf RT erwärmen und rührte für eine Dauer von 2.5 h bei RT. Der Überschuß des NaH wurde durch Zutropfen von Eisessig (bis die Gasentwicklung beendet war) bei 0 °C zerstört und die Reaktionsmischung direkt über Celite abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand säulenchromatographisch auf Kieselgel (PE/EE 10:1) aufgereinigt, und man erhielt die Titelverbindung **90** als farbloses Öl.

Ausbeute: 1.352 g (0.004 mol, 71 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3060-2920 (w, br), 2360 (w), 2341 (w), 2096 (m), 1914 (w), 1798 (w), 1732 (w), 1699 (w), 1644 (w), 1596 (w), 1516 (w), 1492 (w), 1477 (w), 1462 (w), 1449 (w), 1426 (w), 1397 (w), 1350 (s), 1325 (w), 1301 (w), 1290 (w), 1247 (m), 1215 (w), 1184 (m), 1170 (s), 1116 (w), 1094 (m), 1039 (w), 1018 (w), 954 (w), 928 (s), 885 (w), 862 (s), 848 (m), 820 (m), 808 (m), 788 (m), 762 (s), 732 (m), 702 (w), 664 (s), 639 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 2.45 (s, 3 H, Me), 4.34 (s, 2 H, CH₂N₃), 5.05 (s, 2 H, CH₂OTs), 7.26-7.31 (m, 4 H, Ph-H), 7.36 (d, ³J_{H-H} = 7.96 Hz, 2 H, Ph-H), 7.78 (d, ³J_{H-H} = 8.32 Hz, 2 H, Ph-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 21.93 (Me), 54.86 (CH₂N₃), 72.09 (CH₂OTs), 128.42 (Ph-CH), 128.99 (Ph-CH), 129.47 (Ph-CH), 130.48 (Ph-CH), 133.74 (Ph-C), 134.16 (Ph-C), 137.12 (Ph-C), 145.75 (Ph-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 276.2/275.2 [M-N₃]⁺ (6/32), 163.1/162.1 [M-Ts]⁺ (4/33), 146.1 [C₈H₈N₃]⁺ (26), 132.1 [C₇H₆N₃]⁺ (10), 120.1/119.1 [C₈H₇O]⁺ (6/63), 105.0/104.1 [C₈H₈]⁺ (3/13), 92.0/91.1 [C₇H₇]⁺ (7/100), 78.1/77.1 [C₆H₅]⁺ (5/13).

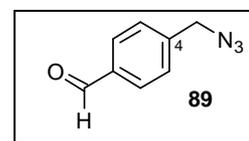
HRMS (EI) berechnet für $C_{15}H_{15}O_3S_1$: 275.07364 $[M]^+$;
gemessen: 275.07334 $[M]^+$.

Die Verbindung **90** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.4.12 4-(Azidomethyl)-benzaldehyd (**89**)

Eine Lösung des bromierten Aldehyds **85** (60.2 mg, 0.302 mmol) in abs. DMF (2 ml) versetzte man mit NaN_3 (65.9 mg, 1.014 mmol) und rührte bei RT 24 h. Das Lösungsmittel wurde azeotrop mit Toluol im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und über Celite filtriert. Man erhielt die Titelverbindung **89** als hellbräunliches Öl.

Ausbeute: 46.2 mg (0.287 mmol, 95 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2923 (w, br), 2851 (w, br), 2738 (w), 2360 (w), 2341 (w), 2096 (s), 1696 (s), 1607 (m), 1578 (w), 1509 (w), 1438 (w), 1423 (w), 1388 (w), 1344 (w), 1303 (m), 1251 (w), 1208 (m), 1167 (m), 1105 (w), 1016 (w), 972 (w), 913 (w), 885 (w), 847 (w), 812 (m), 775 (m), 724 (w), 668 (w), 635 (w), 620 (w), 602 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.44 (s, 2 H, CH_2N_3), 7.47 (d, $^3J_{H-H}$ = 7.96 Hz, 2 H, 3-H, 5-H), 7.89 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.20 Hz, 2 H, 2-H, 6-H), 10.01 (s, 1 H, CHO) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 54.50 (CH_2N_3), 128.69 (C-3, C-5), 130.43 (C-2, C-6), 136.42 (C-1), 142.33 (C-4), 191.82 (CHO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 162.1/161.1 $[M]^+$ (2/16), 134.1/133.1/132.1 $[M-CHO]^+$ (1/13/100), 120.1/119.1 $[M-N_3]^+$ (5/51), 106.1/105.1 $[M-CH_2N_3]^+$ (6/22), 92.1/91.1 $[C_7H_7]^+$ (4/43), 78.1/77.1 $[C_6H_5]^+$ (17/58).

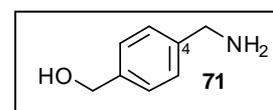
HRMS (EI) berechnet für $C_8H_7N_3O$: 161.05836 $[M]^+$;
gemessen: 161.05828 $[M]^+$.

Die Verbindung **89** wurde in einem ähnlichen Syntheseweg beschrieben,^[612] die physikalischen und spektroskopischen Daten waren im Einklang mit den in der Literatur berichteten Werten.

10.4.13 (4-(Aminomethyl)-phenyl)-methanol (71)

Zu einer Lösung des Azids **70** (280.9 mg, 1.72 mmol) in abs. THF (50 ml) gab man portionsweise bei 0 °C unter N₂ LiAlH₄ (130.0 mg, 3.44 mmol) und ließ im Eisbad auftauen. Nach Rühren über Nacht bei RT wurde der Überschuss des LiAlH₄ vorsichtig mit wenig Wasser hydrolysiert, die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man nahm den Rückstand in Dichlormethan auf, filtrierte die Suspension über Celite und engte im Vakuum ein. Säulenchromatographische Aufreinigung an desaktiviertem SiO₂ (EE 100 %) lieferte die Titelverbindung **71** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 193.7 mg (1.41 mmol, 82 %).



Schmp.: 82 °C (EE).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3343 (w, br), 3021 (w), 2867 (w), 2456 (w), 2360 (m), 2337 (m), 1573 (w), 1513 (w), 1419 (m), 1371 (w), 1214 (w), 1132 (m), 1012 (m), 910 (w), 809 (m), 734 (w), 617 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ = 3.90 (s, 2 H, CH₂NH₂), 4.60 (s, 2 H, CH₂OH), 7.33-7.38 (m, 4 H, Ph-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD-d₄): δ = 45.71 (CH₂NH₂), 64.99 (CH₂OH), 128.53 (Ph-CH), 129.18 (Ph-CH), 139.21 (C-4), 142.58 (C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 137.1/136.1 [M-H]⁺ (9/32), 121.1/120.1 [M-OH]⁺ (3/11), 107.1/106.1 [C₇H₈N]⁺ (17/100), 92.1/91.1 [C₇H₇]⁺ (7/31).

HRMS (ESI) berechnet für C₈H₁₂NO: 138.09134 [M+H]⁺;
gemessen: 138.09128 [M+H]⁺.

Die Verbindung **71** wurde in einem ähnlichen Syntheseweg beschrieben,^[613] die physikalischen und spektroskopischen Daten waren im Einklang mit den in der Literatur berichteten Werten.

10.4.14 (4-((7'-Chlorchinolin-4'-ylamino)-methyl)-phenyl)-methanol (57)

Verbindung 57 wurde über zwei Synthesewege dargestellt, für die im Folgenden an je einem Beispiel eine allgemeine Arbeitsvorschrift beschrieben ist.

Methode A:

Zu einer Lösung der TBS-geschützten Verbindung (63, 10.4 mg, 0.03 mmol) in einem CH₂Cl₂/MeOH-Gemisch (2:1, 9 ml) wurde TBAF (12.0 mg, 0.04 mmol) gegeben und man rührte über Nacht bei RT. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch auf desaktiviertem SiO₂ (PE/EE 5:1, dann EE 100 %) aufgereinigt und man erhielt 57 als beigen Feststoff.

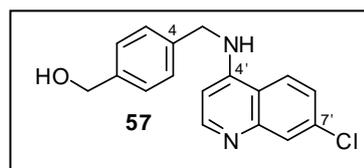
Ausbeute: 7.2 mg (0.024 mmol, 96 %).

Methode B:

Der Aminoalkohol 71 (795.4 mg, 5.80 mmol) und 4,7-Dichlorchinolin (22, 879.8 mg, 4.44 mmol) wurden bei 120 °C 5 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Methanol aufgenommen, mit konz. Ammoniak-Lösung alkalisiert und das Lösungsmittel im Vakuum eingengt. Man reinigte säulenchromatographisch an desaktiviertem SiO₂ (PE/EE 5:1, weitere Elution mit PE/EE 1:1) auf und erhielt 57 als beigen Feststoff.

Ausbeute: 1.248 g (4.18 mmol, 94 %).

Schmp.: 209 °C (PE/EE).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3305 (w), 3066 (w), 2848 (w), 2647 (w), 2451 (w), 2146 (w), 1704 (w), 1581 (s), 1511 (m), 1450 (m), 1417 (m), 1359 (m), 1330 (m), 1288 (m), 1234 (m), 1209 (m), 1160 (m), 1135 (m), 1083 (m), 1051 (m), 1014 (m), 954 (m), 898 (m), 871 (m), 850 (m), 802 (s), 728 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ = 4.57 (s, 2 H, CH₂OH), 4.61 (s, 2 H, CH₂NHR), 6.40 (d, ³J_{H-H} = 5.64 Hz, 1 H, 3'-H), 7.32 (d, ³J_{H-H} = 8.16 Hz, 2 H, 2-H, 6-H), 7.37 (d, ³J_{H-H} = 8.12 Hz, 2 H, 3-H, 5-H), 7.44 (dd, ³J_{H-H} = 9.00 Hz, ⁴J_{H-H} = 2.08 Hz, 1 H, 6'-H), 7.79 (d, ⁴J_{H-H} = 2.00 Hz, 1 H, 8'-H), 8.17 (d, ³J_{H-H} = 9.00 Hz, 1 H, 5'-H), 8.25 (d, ³J_{H-H} = 5.56 Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, MeOD- d_4): δ = 47.39 (CH₂NHR), 65.10 (CH₂OH), 100.82 (C-3'), 119.03 (C-4'a), 124.45 (C-5'), 126.33 (C-6'), 127.84 (C-8'), 128.21 (C-3, C-5), 128.60 (C-2, C-6), 136.53 (C-7'), 138.61 (C-4), 141.98 (C-1), 149.81 (C-8'a), 152.41 (C-2'), 152.79 (C-4') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 300.2/299.2/298.2 [M]⁺⁺ (30/40/48), 122.1/121.1 [C₈H₉O]⁺ (40/100), 92.1/91.1 [C₇H₇]⁺ (6/19).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₇H₁₆ClN₂O: 299.09457 [M+H]⁺;
gemessen: 299.09455 [M+H]⁺.

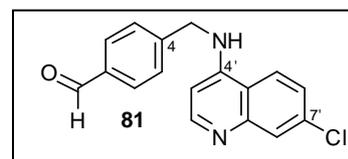
Die Verbindung 57 wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.4.15 4-((7'-Chlorchinolin-4'-ylamino)-methyl)-benzaldehyd (81)

Eine Lösung des Alkohols 57 (190.0 mg, 0.636 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (10 ml) wurde mit PCC (205.4 mg, 0.953 mmol) und Kieselgel (380 mg) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch auf desaktiviertem Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH 40:1) aufgereinigt. Man erhielt das Produkt **81** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 154.9 mg (0.522 mmol, 82 %).

Schmp.: 187 °C (CH₂Cl₂/MeOH).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2922 (w), 2852 (w), 2359 (w), 2321 (w, br), 1698 (m), 1687 (m), 1607 (m), 1570 (s), 1508 (m), 1445 (m), 1421 (w), 1399 (w), 1367 (w), 1331 (w), 1282 (w), 1241 (w), 1210 (m), 1157 (w), 1136 (w), 1097 (w), 1079 (w), 1056 (w), 1017 (w), 954 (w), 933 (w), 896 (w), 873 (m), 845 (m), 815 (m), 798 (m), 768 (m), 733 (w), 658 (w), 643 (w), 623 (w) cm⁻¹.

^1H -NMR (400 MHz, MeOD- d_4): δ = 4.73 (s, 2 H, CH₂NH), 6.38 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 5.64 Hz, 1 H, 3'-H), 7.47 (dd, $^3J_{\text{H-H}}$ = 9.00 Hz, $^4J_{\text{H-H}}$ = 1.96 Hz, 6'-H), 7.59 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7.92 Hz, 2 H, 3-H, 5-H), 7.81 (d, $^4J_{\text{H-H}}$ = 1.84 Hz, 1 H, 8'-H), 7.89 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 8.08 Hz, 2 H, 2-H, 6-H), 8.19 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 9.00 Hz, 1 H, 5'-H), 8.27 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 5.52 Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, MeOD- d_4): δ = 47.35 (CH_2NH), 100.79 (C-3'), 119.02 (C-4'a), 124.42 (C-5'), 126.53 (C-6'), 127.95 (C-8'), 128.73 (C-3, C-5), 131.29 (C-2, C-6), 136.67 (C-7'), 137.40 (C-1), 147.16 (C-4), 149.86 (C-8'a), 152.54 (C-2'), 152.66 (C-4'), 193.85 (CHO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 299.1/298.1/297.1/296.1 $[\text{M}]^{++}$ (12/30/35/70), 178.0 $[\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2]^+$ (5), 120.1/119.1 $[\text{C}_8\text{H}_7\text{O}]^+$ (9/91), 92.1/91.1 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (9/100).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}$: 297.07892 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 297.07880 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Die Verbindung **81** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.4.16 *N*-Benzyl-6-methoxychinolin-8-amin (**73**) und *N,N*-Dibenzyl-6-methoxychinolin-8-amin (**74**)

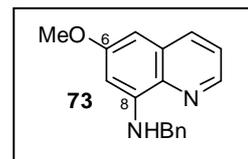
Die monobenzylierte Verbindung **73** und Substanz **74** wurden durch drei Methoden als Modell für die Synthese von **55** im Eintopfverfahren synthetisiert. Methode A beschreibt die nukleophile Substitutionsreaktion mit Benzylbromid (**76**) und NaH in DMF, Methode B untersuchte einen möglichen, hemmenden Einfluss der Hydroxy-Brom-Austausch-Reagenzien (CBrCl_2)₂ und PPh_3 auf die Substitutionsreaktion. Methode C analysierte, ob der Hydroxy-Brom-Austausch in Gegenwart der Substitutionsreaktionsbedingungen stattfindet.

Methode A:

Zu einer Lösung des 6-Methoxy-8-aminochinolins (**11**, 40.2 mg, 0.23 mmol) in abs. DMF (2 ml) gab man bei 0 °C und unter N_2 NaH (21.9 mg einer 55 %igen Dispersion in Öl, 0.50 mmol). Nach 30 min wurde bei 0 °C und unter N_2 Benzylbromid (**76**, 21.6 mg, 0.13 mmol, 15.0 μl) zugegeben. Man ließ die Reaktionsmischung im Eisbad auftauen und rührte über Nacht bei RT. Der Überschuss an NaH wurde mit wenig Wasser hydrolysiert und das Lösungsmittel als Azeotrop mit Hilfe von Toluol unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung an desaktiviertem SiO_2 (PE/EE 20:1) lieferte das monobenzylierte Produkt **73** als gelbes Öl und **74** als zähflüssiges gelbliches Öl.

10.4.16.1 *N*-Benzyl-6-methoxychinolin-8-amin (73)

Ausbeute: 8.5 mg (0.03 mmol, 23 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3394 (w), 3025 (w), 2935 (w, br), 2518 (w), 1949 (w), 1616 (m), 1575 (m), 1517 (s), 1454 (s), 1421 (m), 1384 (s), 1355 (m), 1299 (w), 1261 (w), 1207 (s), 1157 (s), 1124 (m), 1058 (m), 1024 (m), 998 (w), 941 (w), 900 (w), 819 (s), 788 (s), 730 (s), 696 (s), 669 (m), 624 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4): δ = 3.80 (s, 3 H, OMe), 4.48 (s, 2 H, CH_2Ph), 6.24 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.48$ Hz, 1 H, 7-H), 6.44 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.52$ Hz, 1 H, 5-H), 7.22 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.30$ Hz, 1 H, *p*-Ph-H), 7.30 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.48$ Hz, 2 H, *m*-Ph-H), 7.34 Hz (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.24$ Hz, 8.24 Hz, 1 H, 3-H), 7.39 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.52$ Hz, 2 H, *o*-Ph-H), 8.00 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.24$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.64$ Hz, 1 H, 4-H), 8.50 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.24$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.64$ Hz, 1 H, 2-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD-d_4): δ = 48.47 (CH_2Ph), 55.73 (OMe), 93.83 (C-5), 99.02 (C-7), 123.07 (C-3), 128.22 (*p*-Ph-CH), 128.46 (*o*-Ph-CH), 129.72 (*m*-Ph-CH), 131.51 (C-4a), 136.36 (C-4), 136.68 (C-8a), 140.80 (Ph-C), 145.72 (C-2), 146.94 (C-8), 160.95 (C-6) ppm.

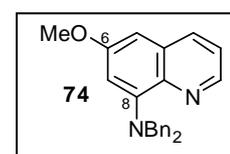
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 266.1/265.1/264.1 $[\text{M}]^{++}$ (2/19/100), 188.1/187.1 $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}]^+$ (3/27), 160.1/159.1 $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}]^+$ (22/64), 92.1/91.1 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (3/28).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$: 265.13354 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 265.13376 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Die Verbindung 73 wurde zwischen 1939-1945 beschrieben,^[614-616] jedoch sind keine Referenzdaten verfügbar.

10.4.16.2 *N,N*-Dibenzyl-6-methoxychinolin-8-amin (74)

Ausbeute: 33.2 mg (0.09 mmol, 71 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3025 (w), 2933 (w), 2830 (w), 1949 (w), 1727 (w), 1600 (m), 1569 (w), 1492 (m), 1452 (m), 1419 (w), 1365 (m), 1334 (w), 1240 (w), 1214 (m), 1195 (m), 1029 (m), 1008 (w), 958 (w), 917 (w), 825 (m), 792 (m), 732 (s), 696 (s), 661 (m), 624 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4): δ = 3.78 (s, 3 H, OMe), 4.58 (s, 4 H, CH_2Ph), 6.52 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.64$ Hz, 1 H, 7-H), 6.80 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.56$ Hz, 1 H, 5-H), 7.14-7.23 (m, 10 H, *o*-Ph-H, *m*-Ph-H, *p*-Ph-H), 7.43 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.24$ Hz, 8.24 Hz, 1 H, 3-H), 8.15 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.24$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.68$ Hz, 1 H, 4-H), 8.74 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.20$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.68$ Hz, 1 H, 2-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD- d_4): δ = 55.89 (OMe), 57.89 (CH_2Ph), 100.26 (C-5), 114.19 (C-7), 122.67 (C-3), 128.12 (Ph-CH), 129.24 (Ph-CH), 129.86 (Ph-CH), 132.53 (C-4a), 137.36 (C-4), 139.63 (Ph-C), 140.84 (C-8a), 146.59 (C-2), 149.11 (C-8), 159.33 (C-6) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 355.1/354.1/353.1 $[\text{M-H}]^+$ (1/8/28), 265.1/264.1/263.1 $[\text{M-Bn}]^+$ (4/28/100), 160.1/159.1 $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}]^+$ (3/13), 92.1/91.1 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (4/24).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$: 355.18049 $[\text{M+H}]^+$;
gemessen: 355.18109 $[\text{M+H}]^+$.

Die Verbindung 74 wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

Methode B:

Zu einer Lösung des 6-Methoxy-8-aminochinolins (**11**, 33.5 mg, 0.19 mmol) in abs. DMF (2 ml) gab man bei 0 °C und unter N_2 NaH (26.9 mg einer 55 %igen Dispersion in Öl, 0.62 mmol), $(\text{CBrCl}_2)_2$ (50.1 mg, 0.15 mmol) und PPh_3 (37.0 mg, 0.14 mmol). Nach 30 min wurde bei 0 °C und unter N_2 Benzylbromid (**76**, 14.4 mg, 0.08 mmol, 10.0 μl) zugegeben. Man ließ die Reaktionsmischung im Eisbad auftauen und rührte über Nacht bei RT. Der Überschuss an NaH wurde mit wenig Wasser hydrolysiert und das Lösungsmittel als Azeotrop mit Hilfe von Toluol unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung an desaktiviertem SiO_2 (PE/EE 20:1) lieferte 12.1 mg des monobenzylierten Produktes **73** (0.046 mmol, 57 %) und 10.7 mg von **74** (0.03 mmol, 37 %).

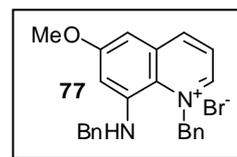
Methode C:

10.4.16.3 N^1 -Benzyl-8-(benzylamino)-6-methoxychinolinium bromid (**77**)

Zu einer Lösung aus 6-Methoxy-8-aminochinolin (**11**, 66.6 mg, 0.38 mmol) und Benzylalkohol (**75**, 40 μl , 41.8 mg, 0.39 mmol) in abs. DMF (3 ml) wurde $(\text{CBrCl}_2)_2$ (149.6 mg, 0.46 mmol), PPh_3 (144.8 mg, 0.55 mmol) und NaH (50.0 mg einer 55 %igen Dispersion in Öl, 1.15 mmol) gegeben.

Die gelbe Suspension verfärbte sich sofort über orange nach braun-schwarz. Man rührte zunächst 24 h bei RT, dann weitere 24 h bei 90 °C. DMF wurde mit Toluol azeotrop im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und über Celite filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch auf SiO₂ (PE/EE 20:1) aufgereinigt. Die Analytik des gelben Öls (77) erfolgte nach Filtration mit Dichlormethan über desaktiviertes SiO₂.

Ausbeute: 24.1 mg (0.05 mmol, 15 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3396 (w, br), 3028 (w), 3001 (w), 2923 (w), 2852 (w), 1752 (w), 1617 (m), 1595 (w), 1576 (m), 1518 (s), 1495 (w), 1453 (m), 1421 (w), 1387 (m), 1356 (w), 1334 (w), 1302 (w), 1262 (w), 1237 (w), 1209 (m), 1164 (m), 1153 (m), 1123 (w), 1059 (w), 1025 (w), 1000 (w), 943 (w), 901 (w), 820 (m), 789 (m), 769 (w), 732 (m), 696 (m), 674 (w), 625 (w), 614 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ = 3.81 (s, 3 H, OMe), 4.50 (s, 2 H, NHCH₂Ph), 4.54 (s, 2 H, N⁺CH₂Ph), 6.25 (d, ⁴J_{H-H} = 2.48 Hz, 1 H, 7-H), 6.47 (d, ⁴J_{H-H} = 2.56 Hz, 1 H, 5-H), 7.22-7.38 (m, 9 H, C-3, *o*-Ph-H, *m*-Ph-H), 7.41 (d, ³J_{H-H} = 7.52 Hz, 2 H, *p*-Ph-H), 8.03 (dd, ³J_{H-H} = 8.28 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.60 Hz, 1 H, 4-H), 8.52 (dd, ³J_{H-H} = 4.20 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.60 Hz, 1 H, 2-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD-d₄): δ = 48.49 (NHCH₂Ph), 55.75 (OMe), 73.32 (N⁺CH₂Ph), 93.85 (C-5), 99.03 (C-7), 123.09 (C-3), 128.23 (Ph-CH), 128.47 (Ph-CH), 128.89 (Ph-CH), 129.12 (Ph-CH), 129.33 (Ph-CH), 129.56 (Ph-CH), 129.58 (Ph-CH), 129.73 (Ph-CH), 131.53 (C-4a), 136.39 (C-4), 136.70 (C-8a), 139.72 (Ph-C), 140.83 (Ph-C), 145.74 (C-2), 146.96 (C-8), 160.97 (C-6) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 355.1/354.1 [M-HBr]⁺ (5/17), 265.1/264.1/263.1 [M-C₇H₈]⁺ (5/23/35), 160.1/159.0 [C₁₀H₉NO]⁺ (6/18), 92.1/91.1 [C₇H₇]⁺ (18/100).

HRMS (ESI) berechnet für C₂₄H₂₃N₂O: 355.18049 [M]⁺;
gemessen: 355.18039 [M]⁺.

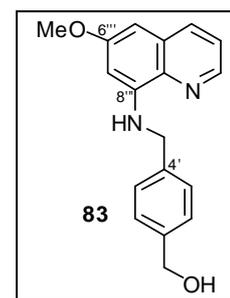
Die Verbindung 77 wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.4.17 (4'-((6'''-Methoxychinolin-8'''-ylamino)-methyl)-phenyl)-methanol (**83**)

Man versetzte eine Lösung des 6-Methoxy-8-aminochinolins (**11**, 200.3 mg, 1.15 mmol) in abs. DMF (5 ml) mit dem bromierten Alkohol **64** (254.8 mg, 1.27 mmol) und NaOAc (282.2 mg, 3.44 mmol), und rührte die Reaktionsmischung bei RT 17 h. DMF wurde mit Toluol azeotrop im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und über Celite filtriert. Man engte die gelbe Lösung am Rotationsverdampfer ein und reinigte säulenchromatographisch auf desaktiviertem SiO₂ (PE/EE 4:1) auf. Man erhielt die Titelverbindung **83** als gelbes Öl.

Ausbeute: 229.3 mg (0.78 mmol, 68 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3394 (w, br), 3050 (w), 3005 (w), 2930 (w, br), 2857 (w, br), 2513 (w, br), 1725 (w), 1612 (s), 1576 (s), 1516 (m), 1500 (s), 1456 (m), 1419 (m), 1405 (m), 1385 (s), 1338 (w), 1298 (w), 1262 (w), 1238 (w), 1207 (s), 1155 (m), 1126 (w), 1056 (m), 1029 (m), 1014 (m), 966 (w), 922 (w), 901 (w), 818 (s), 787 (s), 747 (m), 698 (w), 667 (w), 624 (w) cm⁻¹.



¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ = 3.80 (s, 3 H, OMe), 4.49 (s, 2 H, 1''-CH₂), 4.57 (s, 2 H, 1-CH₂), 6.22 (d, ⁴J_{H-H} = 2.04 Hz, 1 H, 7'''-H), 6.45 (d, ⁴J_{H-H} = 2.46 Hz, 1 H, 5'''-H), 7.31 (d, ³J_{H-H} = 8.04 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.35 (dd, ³J_{H-H} = 4.20 Hz, 8.28 Hz, 1 H, 3'''-H), 7.39 (d, ³J_{H-H} = 8.10 Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 8.01 (dd, ³J_{H-H} = 8.28 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.44 Hz, 1 H, 4'''-H), 8.51 (dd, ³J_{H-H} = 4.14 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.38 Hz, 1 H, 2'''-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD-d₄): δ = 48.20 (C-1''), 55.73 (OMe), 65.21 (C-1), 93.77 (C-5'''), 99.14 (C-7'''), 123.08 (C-3'''), 128.50 (C-3', C-5'), 128.54 (C-2', C-6'), 131.52 (C-4'a), 136.39 (C-4'), 136.66 (C-8'a), 139.92 (C-4'), 141.66 (C-1'), 145.70 (C-2'''), 146.86 (C-8'''), 160.93 (C-6''') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 297.2/296.2/295.2/294.2 [M]⁺ (18/52/100/87), 265.1/264.1/263.1 [M-CH₃O]⁺ (7/11/8), 189.1/188.1/187.1 [C₁₁H₁₁N₂O]⁺ (6/18/22), 175.1/174.1 [C₁₀H₁₀N₂O]⁺ (5/5), 160.1/159.1 [C₉H₇N₂O]⁺ (54/55), 92.1/91.1 [C₇H₇]⁺ (8/20), 87.1/77.1 [C₆H₅]⁺ (9/19).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₈H₁₉N₂O₂: 295.14410 [M+H]⁺;
gemessen: 295.14401 [M+H]⁺.

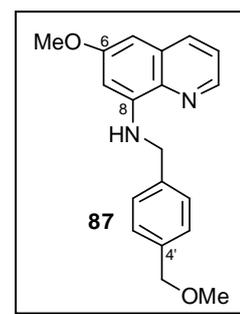
Die Verbindung **83** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.4.18 6-Methoxy-*N*-(4'-(methoxymethyl)-benzyl)-chinolin-8-amin (**87**)

Man gab tropfenweise eine Suspension aus 6-Methoxy-8-aminochinolin (**11**, 300.8 mg, 1.73 mmol, 0.02 mmol/ml) und NaH (195.7 mg einer 55 %igen Dispersion in Öl, 4.48 mmol) in abs. Dichlormethan (85 ml), bei RT 30 min gerührt, ebenfalls bei RT zu einer Lösung aus der dibromierten Verbindung **65** (1140.0 mg, 4.32 mmol, 0.2 mmol/ml) in abs. Dichlormethan (21.6 ml) und rührte 2 h bei RT. Einige Tropfen Methanol wurden hinzugegeben und das Lösungsmittelgemisch am Rotationsverdampfer entfernt. Man nahm den Rückstand in Dichlormethan auf, filtrierte über Celite vom Unlöslichen ab, und engte das Filtrat im Vakuum ein. Säulenchromatographische Aufreinigung auf SiO₂ (PE 100 % bis PE/EE 22:1) lieferte die Verbindung **87** als gelbes Öl.

Ausbeute: 71.2 mg (0.23 mmol, 13 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3394 (w, br), 3000-2820 (w, br), 1615 (m), 1575 (m), 1516 (s), 1455 (m), 1420 (m), 1406 (m), 1385 (m), 1336 (w), 1306 (w), 1263 (w), 1238 (w), 1208 (s), 1163 (m), 1153 (m), 1122 (w), 1094 (m), 1021 (w), 999 (w), 965 (w), 934 (w), 904 (w), 819 (m), 789 (m), 697 (w), 669 (w), 625 (w), 608 (w) cm⁻¹.



¹H-NMR (600 MHz, MeOD-d₄): δ = 3.36 (s, 3 H, OMe), 3.83 (s, 3 H, OMe), 4.42 (s, 2 H, CH₂), 4.52 (d, ³J_{H-H} = 5.88 Hz, 2 H, NCH₂), 6.23 (d, ⁴J_{H-H} = 1.98 Hz, 1 H, 7-H), 6.39 (d, ⁴J_{H-H} = 2.46 Hz, 1 H, 5-H), 6.63 (s, br, 1 H, NH), 7.30 (d, ³J_{H-H} = 8.04 Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.34 (dd, ³J_{H-H} = 4.20 Hz, 8.28 Hz, 1 H, 3-H), 7.39 (d, ³J_{H-H} = 8.04 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.96 (dd, ³J_{H-H} = 8.28 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.38 Hz, 1 H, 4-H), 8.54 (dd, ³J_{H-H} = 4.20 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.62 Hz, 1 H, 2-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, MeOD-d₄): δ = 47.68 (NCH₂), 55.66 (OMe), 55.67 (OMe), 58.42 (OMe), 74.81 (CH₂), 92.77 (C-5), 97.67 (C-7), 122.48 (C-3), 127.78 (C-2', C-6'), 128.48 (C-3', C-5'), 130.18 (C-4a), 130.25 (C-4a), 135.13 (C-4), 135.19 (C-4), 135.79 (C-8a), 135.80 (C-8a), 138.01 (C-4'), 139.05 (C-1'), 145.07 (C-2), 146.05 (C-8), 146.06 (C-8), 159.79 (C-6), 159.84 (C-6) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 310.2/309.1/308.1 [M]⁺ (11/56/100), 279.1/278.1/277.1 [M-CH₃O]⁺ (3/8/12), 188.1/187.1 [C₁₁H₁₁N₂O]⁺ (9/20), 135.1 [C₉H₁₁O]⁺ (14), 91.1 [C₇H₇]⁺ (12).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₉H₂₁N₂O₂: 309.15975 [M+H]⁺;
gemessen: 309.15923 [M+H]⁺.

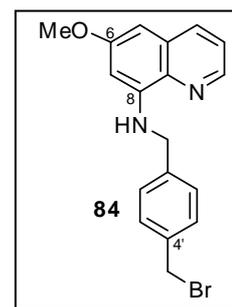
Die Verbindung **87** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.4.19 N-(4'-(Brommethyl)-benzyl)-6-methoxychinolin-8-amin (**84**)

Eine Suspension aus 6-Methoxy-8-aminochinolin (**11**, 26.6 mg, 0.15 mmol, 0.02 mmol/ml) und NaH (21.9 mg einer 55 %igen Dispersion in Öl, 0.50 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (7.65 ml) wurde bei RT 30 min gerührt, und ebenfalls bei RT zu einer Lösung aus der dibromierten Verbindung **64** (100.7 mg, 0.38 mmol, 0.2 mmol/ml) in abs. CH₂Cl₂ (1.91 ml) gegeben und 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit wenigen Tropfen Trifluoressigsäure angesäuert und die organische Phase mehrfach mit Wasser gewaschen. Säulenchromatographische Aufreinigung auf SiO₂ (PE/EE 10/1) lieferte **84** als gelbes Öl.

Ausbeute: 4.4 mg (0.012 mmol, 8 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3382 (w, br), 2923 (m), 2851 (m), 1976 (w, br), 1744 (w), 1692 (w), 1593 (s), 1541 (m), 1518 (m), 1461 (m), 1416 (m), 1388 (m), 1248 (m), 1206 (m), 1163 (m), 1105 (m), 1022 (m), 818 (m), 790 (m), 728 (m), 653 (w), 642 (w), 633 (w), 619 (m) cm⁻¹.



¹H-NMR (600 MHz, CD₂Cl₂): δ = 3.84 (s, 3 H, OMe), 4.46-4.60 (m, 4 H, CH₂), 6.28 (s, br, 1 H, 7-H), 6.46 (s, br, 1 H, 5-H), 6.85 (s, br, 1 H, NH), 7.26-7.29 (m, 1 H, 3-H), 7.36-7.44 (m, 4 H, Ph-H), 8.00-8.01 (m, 1 H, 4-H), 8.55-8.57 (m, 1 H, 2-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CD₂Cl₂): δ = 46.72 (CH₂Br), 47.42 (CH₂NH), 55.88 (OMe), 93.33 (C-5), 122.23 (C-3), 127.74 (CH), 128.12 (Ph-CH), 129.05 (CH), 129.45 (Ph-CH), 137.11 (C-8a), 162.83 (C-6) ppm.

Es konnten nicht alle Kohlenstoffverschiebungen angegeben werden, da aufgrund der nur geringen Menge des in Lösung instabilen Produktes ein unvorteilhaftes Signal-Rausch-Verhältnis resultierte. Teilweise verbreiterte Signale (mit verringerter Gesamtintensität)

erschwerten die Auswertung. Die angegebenen Signale wurden unter Zuhilfenahme der zweidimensionalen Spektren (HSCQ, HMBC) bestimmt.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 358.0/356.0 $[M]^{++}$ (1/1), 278.1/277.1/276.1 $[M-HBr]^{++}$ (2/7/13), 187.1/186.1 $[M-Bn-Br]^{++}$ (4/12).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{18}H_{18}BrN_2O$: 357.05970 $[M+H]^+$;
gemessen: 357.05939 $[M+H]^+$.

Die Verbindung **84** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.4.20 *N*-(4'-(Azidomethyl)-benzyl)-6-methoxychinolin-8-amin (**82**)

Die Verbindung **82** wurde über 2 verschiedene Synthese-Routen hergestellt, für die im Folgenden an je einem Beispiel eine allgemeine Arbeitsvorschrift beschrieben ist.

Methode A:

Zu einer Lösung aus 6-Methoxy-8-aminochinolin (**11**, 454.7 mg, 2.61 mmol) in abs. DMF (10 ml) wurde das tosylierte Azid **90** (905.3 mg, 2.85 mmol) und NaOAc (641.3 mg, 7.82 mmol) gegeben und bei RT 12 h gerührt. Man entfernte das Lösungsmittel azeotrop mit Toluol im Vakuum, nahm den Rückstand in Dichlormethan auf und filtrierte über Celite vom Unlöslichen ab. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeengt und säulenchromatographisch auf SiO_2 (PE/EE 10:1) aufgereinigt. Man erhielt die Titelverbindung **82** als gelbes Öl.

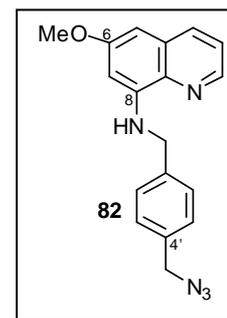
Ausbeute: 343.4 mg (1.08 mmol, 41 %).

Methode B:

Eine Lösung des Alkohols **83** (37.7 mg, 0.13 mmol) in abs. Toluol (5 ml) wurde mit Diphenylphosphorylazid (DPPA, 33.1 μ l, 42.3 mg, 0.15 mmol) und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, 23.0 μ l, 23.4 mg, 0.15 mmol) versetzt und bei RT 3.5 h gerührt. Man entfernte das Lösungsmittel im Vakuum und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch an SiO_2 (PE/EE 10:1) auf. Es wurde **82** als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 32.2 mg (0.10 mmol, 78 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3395 (w, br), 3049-2852 (w, br), 2093 (s), 1616 (m), 1593 (m), 1576 (m), 1517 (s), 1457 (m), 1420 (m), 1386 (m), 1336 (w), 1286 (w), 1254 (w), 1238 (w), 1209 (s), 1163 (m), 1153 (m), 1124 (w), 1060 (w), 1022 (w), 999 (w), 967 (w), 935 (w), 902 (w), 880 (w), 820 (m), 789 (m), 667 (w), 644 (w), 624 (w), 603 (w) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_2Cl_2): δ = 3.83 (s, 3 H, OMe), 4.34 (s, 2 H, CH_2N_3), 4.54 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.94$ Hz, 2 H, CH_2NHR), 6.22 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 2.52$ Hz, 1 H, 7-H), 6.40 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 2.52$ Hz, 1 H, 5-H), 6.65-6.68 (m, 1 H, NH), 7.31 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.10$ Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.34 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 4.20$ Hz, 8.22 Hz, 1 H, 3-H), 7.44 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.04$ Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.97 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.28$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.62$ Hz, 1 H, 4-H), 8.55 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.20$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.62$ Hz, 1 H, 2-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_2Cl_2): δ = 47.57 (CH_2NHR), 55.02 (CH_2N_3), 55.66 (OMe), 92.87 (C-5), 97.70 (C-7), 122.51 (C-3), 128.17 (C-2', C-6'), 129.05 (C-3', C-5'), 130.26 (C-4a), 134.98 (C-4'), 135.21 (C-4), 135.78 (C-8a), 139.98 (C-1'), 145.11 (C-2), 145.98 (C-8), 159.81 (C-6) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 320.1/319.1 $[\text{M}]^+$ (21/100), 278.1/277.1 $[\text{M}-\text{N}_3]^+$ (4/17), 188.1/187.1 $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}]^+$ (3/25), 160.1/159.1 $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}]^+$ (15/65), 91.1 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (24), 78.1/77.1 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (4/5).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$: 320.15059 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 320.15042 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

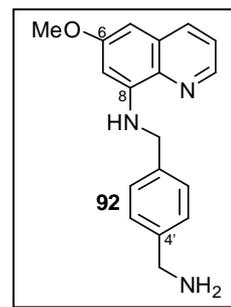
Die Verbindung **82** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.4.21 N-(4'-(Aminomethyl)-benzyl)-6-methoxychinolin-8-amin (**92**)

Zu einer gelben Lösung des Azids **82** (158.9 mg, 0.50 mmol) in abs. MeOH (5 ml) wurde PPh_3 (156.9 mg, 0.60 mmol) gegeben und man rührte 2 h bei RT. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an desaktiviertem SiO_2 (EE 100 %) aufgereinigt. Man erhielt **92** als gelbes Öl.

Ausbeute: 140.1 mg (0.48 mmol, 95 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3383 (w), 3310 (w), 3004-2853 (w, br), 2360 (w), 2342 (w), 1617 (m), 1576 (m), 1518 (s), 1461 (m), 1420 (m), 1387 (m), 1350 (w), 1293 (w), 1276 (w), 1261 (w), 1237 (w), 1210 (s), 1163 (s), 1122 (w), 1059 (w), 1022 (w), 1000 (w), 936 (w), 893 (w), 821 (m), 789 (m), 669 (w), 627 (w), 614 (w), 604 (w) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_2Cl_2): δ = 1.46 (s, br, 2 H, NH_2), 3.82-3.83 (m, 5 H, OMe, CH_2NH_2), 4.50 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.94$ Hz, 2 H, CH_2NH), 6.23 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.46$ Hz, 1 H, 7-H), 6.39 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.52$ Hz, 1 H, 5-H), 6.62 (s, br, 1 H, NH), 7.29 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.98$ Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.33 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.14$ Hz, 8.22 Hz, 1 H, 3-H), 7.37 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.04$ Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.96 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.28$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.56$ Hz, 1 H, 4-H), 8.53 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.20$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.62$ Hz, 1 H, 2-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_2Cl_2): δ = 46.63 (CH_2NH_2), 47.64 (CH_2NH), 55.65 (OMe), 92.72 (C-5), 97.63 (C-7), 122.47 (C-3), 127.82 (C-3', C-5'), 127.90 (C-2', C-6'), 130.25 (C-4a), 135.19 (C-4), 135.80 (C-8a), 138.00 (C-1'), 143.36 (C-4'), 145.06 (C-2), 146.07 (C-8), 159.83 (C-6) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 295.1/294.1/293.1/292.1 $[\text{M}]^+$ (3/25/100/32), 187.0 $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_8\text{N}]^+$ (17), 160.0/159.0 $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}]^+$ (16/43), 120.1 $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}]^+$ (14), 91.1 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (14).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$: 294.16009 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 294.15997 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Die Verbindung **92** wurde 1946 beschrieben,^[617] jedoch sind keine Referenzdaten verfügbar.

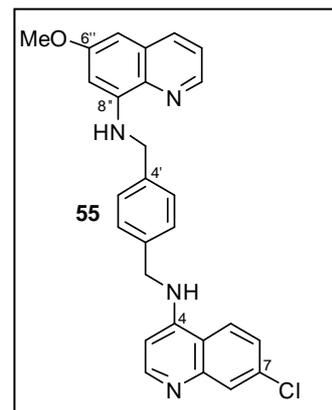
10.4.22 7-Chlor-N-(4''-((6''-methoxychinolin-8''-ylamino)-methyl)-benzyl)-chinolin-4-amin (**55**)

Amin **92** (80.6 mg, 0.27 mmol) und 4,7-Dichlorchinolin (**22**, 41.9 mg, 0.21 mmol) wurden bei 120 °C im vorgeheizten Ölbad für die Dauer von 13.5 h gerührt. Man nahm den Rückstand in einem Dichlormethan/Methanol-Gemisch auf, alkalisierte mit konz. Ammoniak-Lösung und entfernte alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum. Der erhaltene Feststoff wurde erneut in Dichlormethan/Methanol suspendiert, über Celite filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft. Säulenchromatographische Aufreinigung an desaktiviertem SiO_2 (PE/EE 5:1, dann PE/EE 2:1) lieferte beige Kristalle.

Ausbeute: 41.1 mg (0.09 mmol, 43 %).

Schmp.: 273 °C (PE/EE).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2926 (w, br), 2850 (w, br), 2528 (w), 2358 (w, br), 2340 (w, br), 1734 (w), 1608 (m), 1574 (s), 1509 (m), 1467 (m), 1453 (m), 1419 (m), 1388 (m), 1363 (m), 1333 (m), 1283 (m), 1206 (m), 1154 (m), 1128 (w), 1061 (m), 1018 (m), 956 (w), 930 (w), 896 (m), 866 (w), 845 (w), 815 (m), 806 (s), 788 (m), 761 (w), 732 (w), 671 (w), 644 (w), 634 (w), 623 (w) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{MeOD-d}_4 = 10:1$): δ = 3.81 (s, 3 H, OMe), 4.50 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{NH-PQ}$), 4.54 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{NH-CQ}$), 6.22 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.04$ Hz, 1 H, 7''-H), 6.39-6.42 (m, 2 H, 3-H, 5''-H), 7.33-7.36 (m, 3 H, 2'-H, 6'-H, 3''-H), 7.38-7.41 (m, 3 H, 6-H, 3'-H, 5'-H), 7.86 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.04$ Hz, 1 H, 8-H), 7.91 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.94$ Hz, 1 H, 5-H), 7.97 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.28$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.32$ Hz, 1 H, 4''-H), 8.33 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.52$ Hz, 1 H, 2-H), 8.51 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.26$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.56$ Hz, 1 H, 2''-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{MeOD-d}_4 = 10:1$): δ = 47.31 ($\text{CH}_2\text{-NH-CQ}$), 47.51 ($\text{CH}_2\text{-NH-PQ}$), 55.67 (OMe), 93.03 (C-5''), 97.98 (C-7''), 99.94 (C-3), 117.74 (C-4a), 122.54 (C-3''), 122.69 (C-5), 125.97 (C-6), 127.59 (C-8), 128.13 (C-2', C-6'), 128.28 (C-3', C-5'), 130.39 (C-4'a), 135.51 (C-4''), 135.69 (C-8''a), 135.88 (C-7), 136.89 (C-1'), 139.29 (C-4'), 145.16 (C-2''), 145.91 (C-8''), 148.55 (C-8a), 151.25 (C-4), 151.56 (C-2), 159.79 (C-6'') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 455.9/454.9/453.9 [$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}$] $^{+}$ (2/3/5), 279.0/278.0/277.0/276.0 [$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$] $^{+}$ (1/7/36/100), 160.0/159.0 [$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$] $^{+}$ (2/7).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{O}$: 455.16332 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$;
gemessen: 455.16320 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$.

Die Verbindung 55 wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.5 Naturstoff-Hybrid aus einem *N,C*-gekoppelten Ancisheynin-Strukturelement mit Primaquin

10.5.1 Synthese der Linkereinheiten 131 und 132

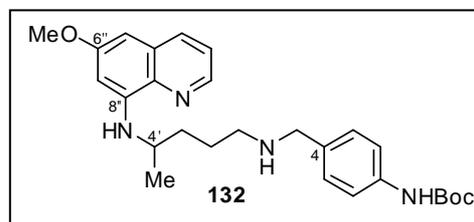
Zu einer gelb-bräunlichen Lösung der freien Base des Primaquins (4, 227.9 mg, 0.88 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (10 ml) wurde bei RT unter N_2 der Boc-geschützte 4-Aminobenzaldehyd **130**^[618] (234.1 mg, 1.06 mmol) gegeben. Nach 16 h Rühren bei RT wurde NaBH_4 (70.3 mg, 1.86 mmol) hinzugegeben und erneut 6 h bei RT gerührt. Nach Filtern der orangefarbenen Reaktionsmischung über Celite wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an desaktiviertem SiO_2 (Gradient von PE/EE 1:1 zu EE 100 %) aufgetrennt. Man erhielt die beiden Verbindungen **131** und **132**.

10.5.1.1 *tert*-Butyl-4-((4'-(6''-methoxychinolin-8''-ylamino)-pentylamino)-methyl)-phenylcarbammat (**132**)

Zu analytischen Zwecken reinigte man die Titelverbindung **132** ein weiteres Mal an desaktiviertem SiO_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1) auf und erhielt einen hellgelben Feststoff.

Ausbeute: 293.8 mg (0.63 mmol, 72 %).

Schmp.: 45 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 3393\text{-}3033$ (w, br), 2969-2830 (w, br), 1715 (m), 1613 (m), 1577 (w), 1517 (s), 1454 (m), 1411 (w), 1386 (s), 1365 (m), 1313 (w), 1237 (m), 1196 (w), 1155 (s), 1051 (m), 1028 (w), 900 (w), 818 (m), 789 (m), 676 (w), 620 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD-d_4): $\delta = 1.27$ (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.30$ Hz, 3 H, Me), 1.51 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 1.61-1.67 (m, 4 H, 2'- CH_2 , 3'- CH_2), 2.54-2.58 (m, 2 H, 1'- CH_2), 3.59-3.64 (m, 3 H, CH_2Ph , 4'-H), 3.86 (s, 3 H, OMe), 6.29 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.16$ Hz, 1 H, 7''-H), 6.43 (s, breit, 1 H, 5''-H), 7.16 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.86$ Hz, 2 H, 3-H, 5-H), 7.31-7.35 (m, 3 H, 2-H, 6-H, 3''-H), 8.01 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.16$ Hz, 1 H, 4-H), 8.47 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 4.02$ Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOD-d_4): $\delta = 20.96$ (Me), 27.01 (C-2'), 28.86 (*t*Bu-Me), 35.47 (C-3'), 49.20 (C-4'), 49.86 (C-1'), 53.92 (CH_2Ph), 55.79 (OMe), 80.91 (*t*Bu-C), 93.18 (C-5''), 98.49 (C-7''), 119.92

(C-2, C-6), 123.06 (C-3''), 130.15 (C-3, C-5), 131.74 (C-4''a), 134.75 (C-4), 136.47 (C-4''), 136.63 (C-8''a), 139.75 (C-1), 145.46 (C-2''), 146.32 (C-8''), 155.44 (Boc-CO), 161.13 (C-6'') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 391.2/390.2 $[M-C_4H_{10}O]^+$ (5/17), 244.1/243.1 $[C_{15}H_{19}N_2O]^+$ (4/14), 216.1/215.1 $[C_{13}H_{15}N_2O]^+$ (6/34), 202.1/201.1 $[C_{12}H_{13}N_2O]^+$ (18/100), 187.1/186.0 $[C_{11}H_{10}N_2O]^+$ (11/15), 175.0/174.0 $[C_{10}H_{10}N_2O]^+$ (39/26).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{27}H_{37}N_4O_3$: 465.28602 $[M+H]^+$;
gemessen: 465.28607 $[M+H]^+$.

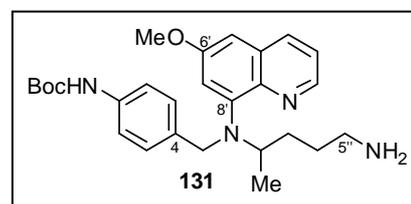
Die Verbindung **132** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.5.1.2 *tert*-Butyl-4-(((5''-aminopentan-2''-yl)-(6'-methoxychinolin-8'-yl)-amino)-methyl)-phenyl-carbamat (**131**)

131 wurde zu analytischen Zwecken an desaktiviertem SiO_2 (PE/EE 2:1) aufgereinigt und lieferte ein gelbbraunliches Öl.

Ausbeute: 7.5 mg (0.016 mmol, 2 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2964 (w, br), 2372 (w, br), 1703 (w), 1614 (w), 1518 (m), 1455 (w), 1414 (w), 1387 (w), 1315 (w), 1237 (w), 1156 (m), 1051 (m), 1027 (w), 819 (w), 790 (w), 620 (w) cm^{-1} .



1H -NMR (600 MHz, MeOD- d_4): δ = 1.23 (t, $^3J_{H-H}$ = 6.96 Hz, 6 H, Me), 1.51 (s, 18 H, *t*Bu-Me), 1.62-1.89 (m, 8 H, 3''-CH₂, 4''-CH₂), 2.43-2.50 (m, 2 H, 5''-CH₂), 2.60-2.64 (m, 2 H, 5''-CH₂), 3.47-3.57 (m, 4 H, 2''-H, CH₂Ph), 3.87 (s, 6 H, OMe), 3.93 (d, $^2J_{H-H}$ = 13.86 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.94 (d, $^2J_{H-H}$ = 13.74 Hz, 1 H, CH₂Ph), 6.23 (d, $^4J_{H-H}$ = 2.40 Hz, 1 H, 7'-H), 6.25 (d, $^4J_{H-H}$ = 2.40 Hz, 1 H, 7'-H), 6.44-6.46 (m, 2 H, 5'-H), 7.15-7.21 (m, 4 H, 3-H, 5-H), 7.30-7.32 (m, 4 H, 2-H, 6-H), 7.34-7.36 (m, 2 H, 3'-H), 8.01-8.04 (m, 2 H, 4'-H), 8.48-8.49 (m, 2 H, 2'-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, MeOD- d_4): δ = 20.87 (Me), 20.89 (Me), 23.39 (CH₂), 23.45 (CH₂), 23.74 (CH₂), 23.80 (CH₂), 28.84 (*t*Bu-Me), 28.86 (*t*Bu-Me), 35.21 (CH₂), 35.25 (CH₂), 48.93 (C-2''), 49.07 (C-2''), 53.54 (C-5''), 53.68 (C-5''), 53.77 (C-5''), 53.91 (C-5''), 55.81 (OMe), 55.83 (OMe), 59.67

(CH₂Ph), 59.73 (CH₂Ph), 59.81 (CH₂Ph), 59.86 (CH₂Ph), 81.06 (*t*Bu-C), 93.32 (C-5'), 93.35 (C-5'), 93.40 (C-5'), 98.56 (C-7'), 95.65 (C-7'), 98.66 (C-7'), 119.82 (C-2, C-6), 119.95 (C-2, C-6), 123.08 (C-3'), 123.10 (C-3'), 130.14 (C-4), 130.18 (C-4), 130.22 (C-4), 131.64 (C-3, C-5), 131.66 (C-3, C-5), 131.67 (C-3, C-5), 131.74 (C-4'a), 131.75 (C-4'a), 131.77 (C-4'a), 140.77 (C-1), 140.79 (C-1), 145.50 (C-2'), 145.51 (C-2'), 145.52 (C-2'), 146.20 (C-8'), 146.23 (C-8'), 146.26 (C-8'), 155.31 (Boc-CO), 155.37 (Boc-CO), 161.11 (C-6'), 161.12 (C-6') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 480.2/479.2 [M+O]⁺ (2/6), 478.2/477.2 [M+O-H₂]⁺ (16/13), 476.1/475.1/474.1 [M+O-2H₂]⁺ (29/14/23), 465.1/464.1 [M]⁺ (4/8), 364.1 [M-Boc]⁺ (2), 274.1/273.2/272.1 [C₁₆H₂₂N₃O]⁺ (2/9/19), 271.1/270.1 [C₁₆H₂₂N₃O-H₂]⁺ (25/16), 269.1/268.1 [C₁₆H₂₂N₃O-2H₂]⁺ (19/28), 245.1/244.1/243.1 [C₁₅H₁₉N₂O]⁺ (2/10/27), 242.1/241.1 [C₁₅H₁₉N₂O-H₂]⁺ (90/100), 240.1/239.1 [C₁₅H₁₉N₂O-2H₂]⁺ (14/10), 230.1/229.1 [C₁₄H₁₇N₂O]⁺ (2/4), 228.1/227.1 [C₁₄H₁₇N₂O-H₂]⁺ (7/12), 216.1/215.1 [C₁₃H₁₅N₂O]⁺ (7/24), 214.1/213.1 [C₁₃H₁₅N₂O-H₂]⁺ (11/13), 203.1/202.1/201.1 [C₁₂H₁₃N₂O]⁺ (5/23/96), 200.1/199.1 [C₁₂H₁₃N₂O-H₂]⁺ (13/14), 188.1/187.1 [C₁₁H₁₁N₂O]⁺ (6/17), 175.1/174.1 [C₁₀H₁₀N₂O]⁺ (37/21).

HRMS (ESI) berechnet für C₂₇H₃₇N₄O₃: 465.28602 [M+H]⁺;
gemessen: 465.28561 [M+H]⁺.

Die oxygenierten Spezies ([M+O]⁺, [M+O-H₂]⁺, [M+O-2H₂]⁺) traten in der ESI-Messung, die zeitlich der EI-Messung folgte, nicht auf.

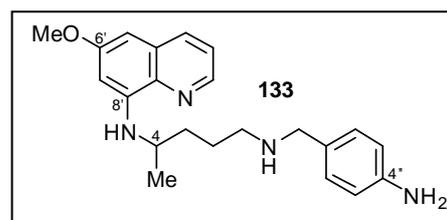
Die Verbindung **131** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.5.2 N¹-(4''-Aminobenzyl)-N⁴-(6'-methoxychinolin-8'-yl)-pentan-1,4-diamin (**133**)

Zu einer gelblichen Lösung der Boc-geschützten Verbindung **132** (240.0 mg, 0.52 mmol) in CH₂Cl₂ (15 ml) gab man bei RT TFA (2.917 g, 25.58 mmol, 1.9 ml), wobei die Lösung sich sofort intensiv orange verfärbte, und rührte 1 h bei RT. Die Reaktionsmischung wurde mit wässriger NaHCO₃-Lösung alkalisiert und die entfärbte Lösung erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert. Man trocknete die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an desaktiviertem SiO₂ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) aufgereinigt und aus CH₂Cl₂/Et₂O/PE umkristallisiert. Man erhielt braune Kristalle.

Ausbeute: 179.6 mg (0.49 mmol, 95 %).

Schmp.: 109 °C (CH₂Cl₂/Et₂O/PE).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3437-3283 (w, br), 2968-2811 (w, br),

1610 (s), 1591 (m), 1573 (m), 1513 (s), 1451 (s), 1420 (m), 1381 (s), 1288 (w), 1268 (m), 1236 (w), 1218 (s), 1198 (m), 1156 (s), 1127 (m), 1051 (m), 1031 (m), 983 (w), 940 (w), 899 (w), 856 (w), 814 (s), 789 (s), 755 (w), 677 (w), 623 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, Aceton-d₆, 20 °C): δ = 1.28 (d, ³J_{H-H} = 6.36 Hz, 3 H, Me), 1.58-1.69 (m, 3 H, 2-CH₂, 3-CH₂), 1.74-1.81 (m, 1 H, 3-CH₂), 2.61 (t, ³J_{H-H} = 6.96 Hz, 2 H, 1-CH₂), 3.58 (s, 2 H, CH₂Ph), 3.64-3.70 (m, 1 H, 4-CH), 3.86 (s, 3 H, OMe), 4.46 (s, br, 1 H, 1-NH), 6.17 (d, ³J_{H-H} = 8.28 Hz, 1 H, 4-NH), 6.30 (d, ⁴J_{H-H} = 2.40 Hz, 1 H, 7'-H), 6.45 (d, ⁴J_{H-H} = 2.52 Hz, 1 H, 5'-H), 6.58 (d, ³J_{H-H} = 8.34 Hz, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.02 (d, ³J_{H-H} = 8.40 Hz, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.37 (dd, ³J_{H-H} = 4.26 Hz, 8.22 Hz, 1 H, 3'-H), 8.03 (dd, ³J_{H-H} = 8.22 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.56 Hz, 1 H, 4'-H), 8.50 (dd, ³J_{H-H} = 4.26 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.26 Hz, 2'-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, Aceton-d₆, 20 °C): δ = 20.87 (Me), 27.47 (C-2), 35.28 (C-3), 48.67 (C-4), 49.83 (C-1), 54.31 (CH₂Ph), 55.49 (OMe), 92.35 (C-5'), 97.26 (C-7'), 115.03 (C-3'', C-5''), 122.83 (C-3'), 129.82 (C-2'', C-6''), 130.16 (C-1''), 130.98 (C-4'a), 135.56 (C-4'), 136.25 (C-8'a), 145.04 (C-2'), 146.13 (C-8'), 147.99 (C-4''), 160.65 (C-6') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 365.2/364.2 [M]⁺ (7/10), 260.2/259.2 [M-C₇H₈N+H]⁺ (5/10), 244.2/243.2 [C₁₅H₁₉N₂O]⁺ (4/14), 203.1/202.1/201.1 [C₁₂H₁₃N₂O]⁺ (4/30/100), 187.1/186.1 [C₁₁H₁₀N₂O]⁺ (11/16), 175.1/174.1 [C₁₀H₁₀N₂O]⁺ (42/17), 122.1/121.0 [C₇H₉N₂]⁺ (7/18), 107.0/106.0 [C₇H₈N]⁺ (20/61).

HRMS (ESI) berechnet für C₂₂H₂₉N₄O₁: 365.23359 [M+H]⁺;
gemessen: 365.23361 [M+H]⁺.

Die Verbindung **133** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.6 Naturstoff-Hybrid aus dem C,C-gekuppelten Dioncophyllin A und Primaquin

10.6.1 Synthese der Bausteine für die nukleophilen Substitutions-Modellreaktionen

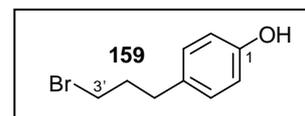
10.6.1.1 4-(3'-Brompropyl)-phenol (159)

Eine Lösung aus 4-(3'-Hydroxypropyl)-phenol (**158**, 2.596 g, 17.0 mmol) und (CBrCl₂)₂ (6.667 g, 20.5 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (50 ml) wurde bei 0 °C und unter N₂ portionsweise mit PPh₃ (6.261 g, 23.8 mmol) und Triethylamin (2.589 g, 25.6 mmol, 3.6 ml) versetzt. Man ließ im Eisbad auf RT auftauen und rührte über Nacht. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an SiO₂ (PE/EE 10:1, weitere Elution mit PE/EE 3:1) aufgereinigt. Verbindung **159** wurde als farblose Kristalle erhalten.

Ausbeute: 3.180 g (14.8 mmol, 87 %).

Schmp.: 36 °C (PE/EE).

Lit.^[619] 38-40 °C (PE).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3409 (m, br), 3371 (m, br), 3040 (w), 3019 (w), 2959 (w), 2936 (w), 2922 (w), 2896 (w), 2852 (w), 2833 (w), 2359 (w), 2342 (w), 1887 (w), 1612 (m), 1600 (m), 1511 (s), 1446 (s), 1432 (m), 1364 (m), 1347 (m), 1314 (m), 1294 (w), 1275 (m), 1244 (s), 1172 (s), 1122 (m), 1096 (s), 1050 (m), 1013 (m), 962 (m), 857 (w), 832 (m), 817 (s), 776 (m), 752 (m), 712 (w), 641 (w), 626 (w), 618 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.08-2.13 (m, 2 H, 2'-CH₂), 2.69 (t, ³J_{H-H} = 7.32 Hz, 2 H, 1'-CH₂), 3.36 (t, ³J_{H-H} = 6.60 Hz, 2 H, 3'-CH₂), 6.73-6.76 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 7.05 (m, 2 H, 2-H, 6-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 33.20 (C-1'), 33.38 (C-3'), 34.54 (C-2'), 115.50 (C-3, C-5), 129.89 (C-2, C-6), 132.93 (C-1), 154.03 (C-4) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 216.1/215.1/214.1 [M]⁺ (12/1/13), 108.1/107.1 [M-C₂H₄Br]⁺ (8/100).

HRMS (EI) berechnet für C ₉ H ₁₁ BrO:	213.99878 [M] ⁺ ;
gemessen:	213.99849 [M] ⁺ .

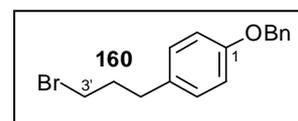
Die Verbindung **159** wurde in anderen Synthesewegen beschrieben,^[619-622] die physikalischen und spektroskopischen Daten waren im Einklang mit den in der Literatur berichteten Werten.^[623]

10.6.1.2 1-(Benzyloxy)-4-(3'-brompropyl)-benzen (**160**)

Eine Suspension aus Verbindung **159** (530.2 mg, 2.47 mmol) und Cs₂CO₃ (1202.3 mg, 3.69 mmol) in Aceton (10 ml) wurde mit Benzylbromid (**76**, 464.5 mg, 2.72 mmol, 0.32 ml) versetzt und bei RT 18 h gerührt. Nach Filtern vom Unlöslichen wurde das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt, der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch an SiO₂ (PE/CH₂Cl₂ 5:1) aufgereinigt und das Produkt **160** als farblose Kristalle erhalten.

Ausbeute: 660.0 mg (2.16 mmol, 88 %).

Schmp.: 35 °C (PE/CH₂Cl₂).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3065 (w), 3046 (w), 2959 (w), 2938 (w), 2923 (w), 2903 (w), 2853 (w), 2360 (w), 2341 (w), 2102 (w), 1608 (w), 1583 (w), 1509 (s), 1469 (m), 1454 (m), 1431 (w), 1421 (w), 1378 (m), 1323 (w), 1295 (m), 1278 (m), 1245 (s), 1173 (s), 1125 (w), 1101 (m), 1082 (w), 1050 (w), 1012 (s), 994 (m), 963 (m), 916 (m), 865 (m), 848 (w), 825 (s), 808 (s), 781 (m), 756 (w), 738 (s), 711 (m), 696 (s), 677 (m), 645 (w), 618 (m), 602 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.12 (m, 2 H, 2'-CH₂), 2.71 (t, ³J_{H-H} = 7.32 Hz, 2 H, 1'-CH₂), 3.37 (t, ³J_{H-H} = 6.54 Hz, 2 H, 3'-CH₂), 5.03 (s, 2 H, CH₂Ph), 6.89-6.91 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 7.10-7.11 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 7.30-7.33 (m, 1 H, *p*-Ph-CH), 7.36-7.39 (m, 2 H, *m*-Ph-CH), 7.42-7.43 (m, 2 H, *o*-Ph-CH) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 33.23 (C-1'), 33.41 (C-3'), 34.53 (C-2'), 70.23 (CH₂Ph), 115.04 (C-2, C-6), 127.68 (*o*-Ph-CH), 128.14 (*p*-Ph-CH), 128.79 (*m*-Ph-CH), 129.71 (C-3, C-5), 133.04 (C-4), 137.30 (Ph-C), 157.43 (C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 306.1/304.1 [M]⁺ (4/4), 92.1/91.1 [C₇H₇]⁺ (8/100).

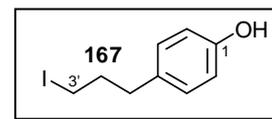
HRMS (EI) berechnet für C₁₆H₁₇BrO: 304.04573 [M]⁺;
 gemessen: 304.04588 [M]⁺.

Die Verbindung **160** wurde synthetisch nicht beschrieben, Referenzdaten sind nicht verfügbar.

10.6.1.3 4-(3'-Iodpropyl)-phenol (**167**)

Zu einer Lösung aus PPh₃ (239.0 mg, 0.91 mmol), Iod (289.0 mg, 1.14 mmol) und Imidazol (**237**, 115.0 mg, 1.69 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (20 ml) wurde bei RT und unter N₂ eine Lösung aus 4-(3'-Hydroxypropyl)-phenol (**158**, 86.8 mg, 0.57 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (5 ml) bei RT zugetropft. Nach 1 h Rühren bei RT wurden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der entstandene Rückstand mittels Säulenchromatographie an SiO₂ (PE/EE 20:1) aufgereinigt. Verbindung **167** wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 96.0 mg (0.37 mmol, 65 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3311 (w, br), 3019 (w), 2923 (w), 2850 (w), 1611 (m), 1597 (m), 1510 (s), 1444 (m), 1347 (w), 1210 (s), 1169 (s), 1117 (w), 1094 (w), 1014 (w), 954 (w), 858 (w), 821 (m), 773 (w), 707 (w), 661 (w), 609 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.04-2.09 (m, 2 H, 2'-H), 2.64 (t, ³J_{H-H} = 7.38 Hz, 2 H), 3.14 (t, ³J_{H-H} = 6.84 Hz, 2 H), 6.73-6.75 (m, 2 H), 7.03-7.05 (m, 2 H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 6.64 (CH₂), 35.27 (CH₂), 35.46 (CH₂), 115.51 (CH), 129.89 (CH), 132.83 (C-4), 154.06 (C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 263.1/262.1 [M]⁺ (5/44), 108.1/107.1 [M-C₂H₄I] (8/100), 78.1/77.1 [C₆H₅]⁺ (5/10).

HRMS (EI) berechnet für C₉H₁₁OI: 261.98491 [M]⁺;
 gemessen: 261.98488 [M]⁺.

Die Verbindung **167** wurde in anderen Synthesewegen beschrieben,^[621,624] die spektroskopischen Daten waren im Einklang mit den in der Literatur berichteten Werten.^[624]

10.6.2 Synthese der Bausteine für die Heck-Modellreaktionen

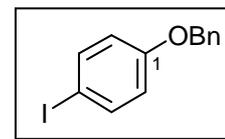
10.6.2.1 1-(Benzyloxy)-4-iodbenzene (145)

Zu einer Lösung aus 4-Iodphenol (144, 1.100 g, 5.00 mmol) in abs. Aceton (15 ml) gab man bei RT Cs_2CO_3 (2.465 g, 7.57 mmol) und Benzylbromid (76, 1.027 g, 6.00 mmol, 0.71 ml), rührte 17 h bei RT und filtrierte vom Unlöslichen ab. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch an SiO_2 (PE/ CH_2Cl_2 10:1) aufgereinigt. Man erhielt die Titelverbindung **145** als farblose Kristalle.

Ausbeute: 1.540 g (4.97 mmol, 99 %).

Schmp.: 62 °C (PE/ CH_2Cl_2).

Lit.^[625] 58 °C (PE/EE).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 3725$ (w), 3701 (w), 3628 (w), 3596 (w), 3088 (w), 3062 (w), 3031 (w), 2906 (w), 2861 (w), 2359 (s), 2341 (s), 1582 (m), 1568 (m), 1483 (s), 1462 (m), 1454 (m), 1399 (w), 1382 (m), 1330 (w), 1301 (w), 1281 (m), 1240 (s), 1174 (m), 1115 (m), 1100 (m), 1080 (m), 1059 (m), 1010 (s), 993 (s), 913 (w), 858 (w), 821 (s), 800 (s), 742 (s), 695 (s), 669 (m), 643 (s), 618 (m), 608 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.02$ (s, 2 H, CH_2Ph), 6.73 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.60$ Hz, 2 H, 2-H, 6-H), 7.31-7.40 (m, 5 H, Ph-H), 7.54 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.63$ Hz, 2 H, 3-H, 5-H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 311.1/310.1 $[\text{M}]^{+\cdot}$ (2/14), 92.1/91.1 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (9/100).

HRMS (EI) berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{IO}$: 309.98491 $[\text{M}]^+$;

gemessen: 309.98508 $[\text{M}]^+$.

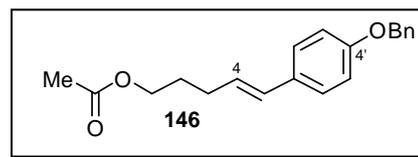
Die physikalischen und spektroskopischen Daten waren im Einklang mit den in der Literatur berichteten Werten,^[625] die Synthesevorschrift wurde modifiziert (Austausch von K_2CO_3 [90 %]^[625] gegen Cs_2CO_3).

10.6.3 Synthese der Kupplungsprodukte

10.6.3.1 (*E*)-5-(4'-(Benzyloxy)-phenyl)-pent-4-enylacetat (**146**)

Unter Lichtausschluss gab man zu einer Lösung aus 1-(Benzyloxy)-4-iodbenzen (**145**, 52.3 mg, 0.17 mmol) in abs. DMF (3 ml) bei RT und unter N₂ Pd(OAc)₂ (4.7 mg, 0.02 mmol), NaOAc (36.5 mg, 0.44 mmol), *n*Bu₄NCl (94.6 mg, 0.34 mmol), P(*ortho*-Tolyl)₃ (6.0 mg, 0.02 mmol) und Cs₂CO₃ (91.8 mg, 0.28 mmol). Die Suspension wurde durch Wechsel von Vakuum und N₂ über dem Lösungsmittel entgast, und nach Zugabe von 5-Brompenten (**137**, 25.2 mg, 0.17 mmol, 20 µl) 8 h bei 60 °C gerührt. Man entfernte das Lösungsmittel im Vakuum, nahm den entstandenen Rückstand in Wasser auf und extrahierte die wässrige Phase erschöpfend mit Dichlormethan. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man reinigte den Rückstand mittels Säulenchromatographie an SiO₂ (PE/EE 10:1) auf und erhielt die beige, semisoliden Verbindung **146**.

Ausbeute: 31.4 mg (0.10 mmol, 60 %).



Schmp.: 35 °C (PE/EE).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3032 (w), 2938 (w, br), 2358 (w), 1731 (s), 1604 (m), 1576 (w), 1509 (m), 1454 (w), 1382 (w), 1365 (m), 1234 (s), 1173 (m), 1024 (s), 968 (m), 915 (w), 862 (w), 834 (m), 800 (m), 739 (s), 697 (m), 630 (w), 605 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.74-1.81 (m, 2 H, 2-H), 2.23-2.26 (m, 2 H, 3-H), 4.10 (t, ³J_{H-H} = 6.66 Hz, 2 H, 1-H), 5.04 (s, 2 H, CH₂Ph), 6.04 (dt, ³J_{H-H} = 15.72 Hz, 6.96 Hz, 1 H, 4-H), 6.33 (d, ³J_{H-H} = 15.84, 1 H, 5-H), 6.89-6.90 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.24-7.26 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.29-7.32 (m, 1 H, *p*-Ph-H), 7.35-7.38 (m, 2 H, *m*-Ph-H), 7.41-7.42 (m, 2 H, *o*-Ph-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 21.24 (Me), 28.60 (C-2), 29.55 (C-3), 64.18 (C-1), 70.20 (CH₂Ph), 115.08 (C-3', C-5'), 127.27 (C-2', C-6'), 127.46 (C-4), 127.66 (*o*-Ph-CH), 128.16 (*p*-Ph-CH), 128.78 (*m*-Ph-CH), 130.19 (C-5), 130.79 (C-1'), 137.17 (Ph-C), 158.16 (C-4'), 171.43 (COOMe) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 311.2/310.2 [M]⁺ (3/14), 92.1/91.1 [C₇H₇]⁺ (7/100).

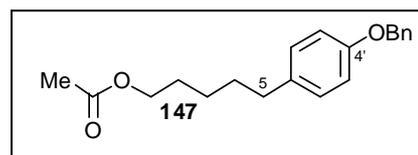
HRMS (EI) berechnet für C₂₀H₂₂O₃: 310.15635 [M]⁺;
gemessen: 310.15581 [M]⁺.

Die Verbindung **146** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.6.3.2 5-(4'-(Benzyloxy)-phenyl)-pentylacetat (**147**)

Eine Lösung von **146** (92.2 mg, 0.30 mmol) in abs. THF wurde bei RT und unter N₂ mit Pd/C (9.7 mg, 11 % m/m) versetzt und 3 h bei RT unter H₂-Atmosphäre gerührt bis zum vollständigen Umsatz (Dünnschichtchromatographie, SiO₂ PE/EE 5:1). Nach Filtern über Celite wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch an SiO₂ (PE/EE 10:1) aufgereinigt. Man erhielt ein farbloses Öl, welches die Titelverbindung **147** und ihr Regioisomer in einem Verhältnis von 81:19 % enthielt.

Ausbeute: 78.4 mg (0.25 mmol, 84 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3031 (w), 2932 (w), 2857 (w), 2360 (w), 2341 (w), 1733 (m), 1609 (w), 1582 (w), 1509 (m), 1454 (w), 1384 (w), 1364 (w), 1295 (w), 1233 (s), 1175 (m), 1113 (w), 1039 (m), 1024 (m), 916 (w), 859 (w), 828 (m), 734 (m), 695 (m), 669 (w), 636 (w), 600 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.35-1.40 (m, 2 H, 3-CH₂), 1.56-1.67 (m, 4 H, 2-CH₂, 4-CH₂), 2.03 (s, 3 H, Me), 2.56 (t, ³J_{H-H} = 7.68 Hz, 2 H, 1-CH₂), 4.05 (t, ³J_{H-H} = 6.75 Hz, 2 H, 5-CH₂), 6.89-6.92 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.07-7.10 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.30-7.32 (m, 1 H, *p*-Ph-H), 7.36-7.39 (m, 2 H, *m*-Ph-H), 7.42-7.44 (m, 2 H, *o*-Ph-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 21.18 (Me), 25.67 (C-3), 28.65 (C-4), 31.44 (C-2), 35.04 (C-1), 64.68 (C-5), 70.22 (CH₂Ph), 114.86 (C-3', C-5'), 127.65 (*o*-Ph-CH), 128.06 (*p*-Ph-CH), 128.73 (*m*-Ph-CH), 129.45 (C-2', C-6'), 134.97 (C-1'), 137.42 (Ph-C), 157.14 (C-4'), 171.35 (COOMe) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 313.2/312.2 [M]⁺ (4/16), 92.0/91.0 [C₇H₇]⁺ (8/100).

HRMS (EI) berechnet für C ₂₀ H ₂₄ O ₃ :	312.17200 [M] ⁺ ;
gemessen:	312.17212 [M] ⁺ .

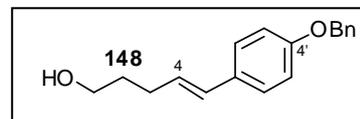
Die Verbindung **147** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.6.3.3 (*E*)-5-(4'-(Benzyloxy)-phenyl)-pent-4-en-1-ol (**148**)

Zu einer Lösung aus 1-(Benzyloxy)-4-iodbenzen (**145**, 40.5 mg, 0.13 mmol) in abs. DMF (4 ml) gab man unter Lichtausschluss bei RT und unter N₂ Pd(OAc)₂ (3.4 mg, 0.01 mmol), *n*Bu₄NCl (73.8 mg, 0.27 mmol), P(*ortho*-Tolyl)₃ (4.0 mg, 0.01 mmol) und Cs₂CO₃ (105.7 mg, 0.32 mmol). Die Suspension wurde durch Wechsel von Vakuum und N₂ über dem Lösungsmittel entgast, und nach Zugabe von 4-Penten-1-ol (**138**, 25.0 mg, 0.29 mmol, 30 µl) 5 h bei 70 °C gerührt. Man entfernte alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum, nahm den entstandenen Rückstand in Dichlormethan auf und filtrierte die Suspension über Celite. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und mittels Säulenchromatographie an SiO₂ (PE/EE 5:2) aufgereinigt. Man erhielt farblose Kristalle von **148**.

Ausbeute: 17.0 mg (0.06 mmol, 49 %).

Schmp.: 80 °C (PE/EE).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3008 (w, br), 2917 (w), 2848 (w), 2360 (m), 2337 (m), 1739 (m), 1606 (w), 1509 (m), 1454 (w), 1373 (m), 1259 (m), 1230 (m), 1172 (w), 1079 (w), 1012 (m), 970 (w), 912 (w), 862 (w), 829 (w), 750 (s), 696 (m), 638 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 1 H, OH), 1.70-1.75 (m, 2 H, 2-CH₂), 2.25-2.29 (m, 2 H, 3-CH₂), 3.69 (t, ³J_{H-H} = 6.45 Hz, 2 H, 1-CH₂), 5.04 (s, 2 H, CH₂Ph), 6.07 (dt, ³J_{H-H} = 6.96 Hz, 15.72 Hz, 1 H, 4-H), 6.34 (d, ³J_{H-H} = 15.78 Hz, 1 H, 5-H), 6.88-6.90 (m, 2 H, 3'-H), 7.24-7.26 (m, 2 H, 2'-H), 7.29-7.31 (m, 1 H, *p*-Ph-H), 7.35-7.37 (m, 2 H, *m*-Ph-H), 7.40-7.41 (m, 2 H, *o*-Ph-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 29.52 (C-3), 32.59 (C-2), 62.69 (C-1), 70.24 (CH₂Ph), 115.13 (C-3', C-5'), 127.26 (C-2', C-6'), 127.66 (*o*-Ph-CH), 128.16 (*p*-Ph-CH), 128.21 (C-4), 128.79 (*m*-Ph-CH), 129.93 (C-5), 130.92 (C-1'), 137.22 (Ph-C), 158.16 (C-4') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 269.2/268.2 $[M]^{+}$ (3/17), 92.1/91.1 $[C_7H_7]^+$ (9/100).

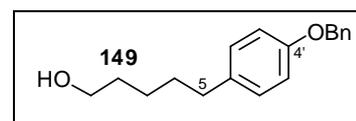
HRMS (EI) berechnet für $C_{18}H_{20}O_2$: 268.14578 $[M]^{+}$;
gemessen: 268.14599 $[M]^{+}$.

Die Verbindung **148** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.6.3.4 5-(4'-Benzyloxy)-phenyl)-pentan-1-ol (**149**)

Eine Lösung von **148** (17.0 mg, 0.06 mmol) in abs. MeOH wurde bei RT und unter N_2 mit Pd/C (2.2 mg, 13 % m/m) versetzt und 16 h bei RT unter H_2 -Atmosphäre gerührt. Nach Filtern über Celite wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch an SiO_2 (PE/EE 5:1) aufgereinigt. Man erhielt einen farblosen Feststoff **149**. Als Nebenprodukt wurde auch das debenzilylierte Analogon erhalten, welches aufgrund der enthaltenen Verunreinigungen nicht charakterisiert wurde.

Ausbeute: 9.8 mg (0.036 mmol, 60 %).



Schmp.: 57 °C (PE/EE).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3315 (w, br), 3036 (w), 2923 (m), 2906 (m), 2854 (m), 1743 (w), 1612 (m), 1582 (w), 1510 (s), 1463 (m), 1455 (m), 1419 (w), 1376 (m), 1298 (w), 1244 (s), 1173 (m), 1136 (w), 1116 (w), 1068 (s), 1044 (m), 1010 (s), 991 (m), 958 (m), 917 (m), 862 (m), 808 (s), 766 (m), 737 (s), 697 (s), 637 (w), 617 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.35-1.40 (m, 2 H, 3- CH_2), 1.43 (s, br, 1 H, OH), 1.55-1.63 (m, 4 H, 2- CH_2 , 4- CH_2), 2.55 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.70 Hz, 2 H, 5- CH_2), 3.62 (t, $^3J_{H-H}$ = 6.60 Hz, 2 H, 1- CH_2), 5.02 (s, 2 H, CH_2Ph), 6.87-6.89 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.06-7.08 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.29-7.31 (m, 1 H, *p*-Ph-H), 7.35-7.38 (m, 2 H, *m*-Ph-H), 7.41-7.42 (m, 2 H, *o*-Ph-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 25.55 (C-3), 31.68 (C-4), 32.87 (C-2), 35.20 (C-5), 63.18 (C-1), 70.27 (CH_2Ph), 114.88 (C-3', C-5'), 127.69 (*o*-Ph-CH), 128.09 (*p*-Ph-CH), 128.77 (*m*-Ph-CH), 129.49 (C-2', C-6'), 135.17 (C-1'), 137.46 (Ph-C), 157.14 (C-4') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 271.2/270.2 $[M]^{++}$ (3/12), 92.1/91.1 $[C_7H_7]^+$ (8/100).

HRMS (EI) berechnet für $C_{18}H_{22}O_2$: 270.16143 $[M]^+$;
gemessen: 270.16143 $[M]^+$.

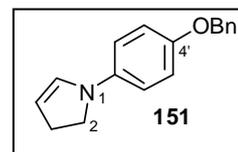
Die Verbindung **149** wurde nicht synthetisch beschrieben, Referenzdaten sind nicht verfügbar.

10.6.3.5 1-(4'-(Benzyloxy)-phenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrol (151)

Zu einer Lösung aus 1-(Benzyloxy)-4-iodbenzen (**145**, 47.1 mg, 0.15 mmol) in abs. DMF (4 ml) gab man unter Lichtausschluss bei RT und unter N_2 3-Butenylamin·HCl (**150**, 50.7 mg, 0.47 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4.2 mg, 0.02 mmol), nBu_4NCl (84.8 mg, 0.31 mmol) und $P(ortho\text{-Tolyl})_3$ (6.5 mg, 0.02 mmol). Die Suspension wurde durch Wechsel von Vakuum und N_2 über dem Lösungsmittel entgast, und nach Zugabe von Triethylamin (92.3 mg, 0.91 mmol, 127.2 μ l) 4 h bei 70 °C gerührt. Man entfernte alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum, nahm den entstandenen Rückstand in Dichlormethan auf und filtrierte die Suspension über Celite. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und mittels Säulenchromatographie an SiO_2 (EE 100 %) aufgereinigt. Man erhielt einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 13.7 mg (0.05 mmol, 36 %).

Schmp.: 99-101 °C (EE).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3297 (m), 3062 (w), 3030 (w), 2906 (w), 2858 (w), 1659 (s), 1646 (s), 1604 (m), 1576 (w), 1533 (m), 1508 (s), 1462 (m), 1452 (m), 1426 (w), 1373 (m), 1329 (w), 1314 (w), 1294 (m), 1268 (m), 1244 (s), 1226 (s), 1173 (m), 1115 (w), 1100 (w), 1079 (w), 1015 (m), 969 (m), 957 (w), 908 (w), 863 (w), 845 (m), 829 (w), 799 (m), 779 (m), 729 (s), 692 (s), 639 (w), 627 (m) cm^{-1} .

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.39-2.43 (m, 2 H, 3- CH_2), 3.42-3.43 (m, 2 H, 2- CH_2), 5.05 (s, 2 H, CH_2Ph), 5.95-6.00 (m, 1 H, 4-H), 6.39 (d, $^3J_{H-H}$ = 15.84 Hz, 1 H, 5-H), 6.90 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.58 Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.26 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.58 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.29-7.32 (m, 2 H, *p*-Ph-H), 7.35-7.38 (m, 2 H, *m*-Ph-H), 7.40-7.41 (m, 2 H, *o*-Ph-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 33.10 (C-3), 37.85 (C-2), 70.25 (CH_2Ph), 115.20 (C-3', C-5'), 124.41 (C-4), 127.48 (C-2', C-6'), 127.65 (*o*-Ph-CH), 128.20 (*p*-Ph-CH), 128.81 (*m*-Ph-CH), 130.22 (C-1'), 132.36 (C-5), 137.10 (Ph-C), 158.50 (C-4') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 237.1/236.1 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (6/28), 92.1/91.1 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (9/100).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}$: 252.13829 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 252.13828 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Die Verbindung **151** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.6.4 Synthese der Dioncophyllin-A-Bausteine

10.6.4.1 *N,O*-Dibenzyl-5-ioddioncophyllin A (**136**)

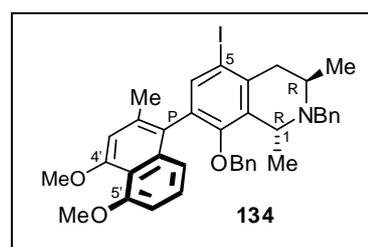
Zu einer Suspension aus Dioncophyllin A (**134**, 195.3 mg, 0.52 mmol) und Ag_2SO_4 (210.2 mg, 0.67 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (15 ml) wurde bei 0 °C unter N_2 -Atmosphäre und Lichtausschluss eine Lösung aus Iod (144.3 mg, 0.57 mmol) in abs. Ethanol (2 ml) langsam zugegeben. Man rührte 2 h bei 0 °C und gab nach vollständiger Umsetzung (festgestellt mittels Dünnschichtchromatographie auf desaktiviertem SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 6:1) gepulvertes $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (184.7 mg, 1.17 mmol) hinzu, ließ auf RT erwärmen und rührte weitere 60 min. Unter Lichtausschluss wurde die Reaktionsmischung über MgSO_4 abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zu einer Suspension des erhaltenen Rückstands und Cs_2CO_3 (508.0 mg, 1.56 mmol) in abs. Aceton (50 ml) wurde Benzylbromid (76, 185 μl , 266.0 mg, 1.56 mmol) gegeben und man rührte unter Lichtausschluss 6 h bei 60 °C. Nach Abkühlen filtrierte man vom Unlöslichen ab, reinigte unter Lichtaufschluss säulenchromatographisch auf SiO_2 (PE/EE 8:1) auf und erhielt die Verbindung **136** als beiges Pulver.

Ausbeute: 266.6 mg (0.39 mmol, 75 % über zwei Syntheseschritte).

(Modifiziert nach Lit.^[626] 69 %).

Schmp.: 164-166 °C (PE/EE).

Lit.^[626] 152 °C (PE/EE).



$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = - 4.7 (c = 0.2, CHCl_3) (Lit.^[626] -5.5, c = 0.11, CHCl_3).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3061 (w), 2963 (w), 2929 (w), 2871 (w), 2835 (w), 1953 (w), 1737 (w), 1612 (w), 1583 (s), 1494 (w), 1453 (s), 1422 (w), 1386 (s), 1341 (s), 1309 (w), 1288 (w), 1260 (s), 1234 (m), 1203 (s), 1186 (m), 1160 (w), 1149 (m), 1130 (m), 1115 (m), 1093 (w), 1072 (s), 1027 (m), 1015 (m), 998 (m), 982 (m), 955 (w), 936 (w), 916 (m), 881 (w), 845 (w), 829 (m), 809 (m), 788 (w), 776 (w), 755 (s), 735 (s), 724 (m), 708 (s), 698 (s), 666 (w), 651 (m), 620 (w), 611 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 20 °C): δ = 1.29 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.24$ Hz, 3 H, 3-Me), 1.40 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.64$ Hz, 3 H, 1-Me), 2.12 (s, 3 H, 2'-Me), 2.51-2.54 (m, 1 H, 4-H), 2.66-2.70 (m, 1 H, 4-H), 3.43 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 13.76$ Hz, 1 H, NCH_2Ph), 3.56-3.58 (m, 1 H, 3-H), 3.86-3.90 (m, 3 H, NCH_2Ph , OCH_2Ph), 3.97 (s, 3 H, 5'-OMe), 3.99 (s, 3 H, 4'-OMe), 4.00-4.06 (m, 1 H, 1-H), 6.30 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.32$ Hz, 2 H, Ph-H), 6.75 (s, 1 H, 3'-H), 6.79 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.32$ Hz, 1 H, 6'-H), 6.94-9.98 (m, 2 H, ar-H), 7.03-7.05 (m, 1 H, ar-H), 7.16-7.39 (m, 7 H, ar-H), 7.57 (s, 1 H, 6-H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 669.9/668.9/667.9 $[\text{M-Me}]^+$ (8/38/100), 92.1/91.1 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (1/13).

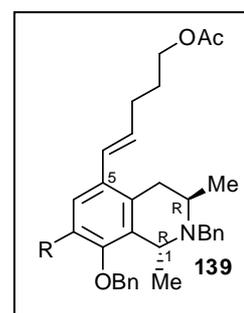
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{INO}_3$: 684.19691 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 684.19691 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10.6.4.2 (*E*)-5'-(2'-Benzyl-8'-(benzyloxy)-7'-((*S*)-4'',5''-dimethoxy-2''-methylnaphthalen-1-yl)-1',3'-dimethyl-1',2',3',4'-tetrahydroisochinolin-5'-yl)-pent-4-enylacetat (139)

Zu einer Lösung des iodierten Dioncophyllin-A-Derivates **136** (47.0 mg, 0.07 mmol) in abs. DMF (4 ml) gab man unter Lichtausschluss bei RT und unter N_2 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7.5 mg, 0.03 mmol), NaOAc (15.0 mg, 0.18 mmol), $n\text{Bu}_4\text{NCl}$ (40.7 mg, 0.15 mmol), $P(\textit{ortho}\text{-Tolyl})_3$ (4.0 mg, 0.01 mmol) und Cs_2CO_3 (60.3 mg, 0.19 mmol). Die Suspension wurde durch Wechsel von Vakuum und N_2 über dem Lösungsmittel entgast, und nach Zugabe von 5-Brompenten (**137**, 11.3 mg, 0.08 mmol, 9 μl) 8 h bei 60 °C gerührt. Man entfernte das Lösungsmittel im Vakuum, nahm den entstandenen Rückstand in Dichlormethan auf und filtrierte die Suspension über Celite. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und mittels Säulenchromatographie an SiO_2 (PE/EE 4:1) aufgereinigt. Man erhielt einen beigen Schaum.

Ausbeute: 26.5 mg (0.04 mmol, 57 %).

Schmp.: 50 °C (PE/EE).



$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.4 \text{ (} c = 0.2, \text{CHCl}_3\text{)}.$$

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 2928$ (w, br), 2850 (w, br), 2359 (s), 2341 (s), 1734 (m), 1683 (m), 1584 (m), 1455 (m), 1389 (m), 1338 (m), 1310 (m), 1261 (s), 1203 (m), 1127 (m), 1073 (s), 1025 (m), 967 (m), 831 (w), 810 (w), 751 (w), 728 (w), 719 (w), 697 (m), 668 (w), 654 (w), 627 (w), 620 (w), 608 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26$ -1.45 (m, br, 6 H, 1-Me, 3-Me), 1.61-1.80 (m, br, 4 H, 4- CH_2 , 2''- CH_2), 2.02 (s, 3 H, COOMe), 2.08-2.15 (m, br, 3 H, 2'-Me), 2.24-2.30 (m, br, 2 H, 3''- CH_2), 3.47-3.69 (m, br, 2 H, NCH_2Ph), 3.86-4.10 (m, 12 H, 1-H, 3-H, OCH_2Ph , 4'-OMe, 5'-OMe, 1''- CH_2), 5.93-6.02 (m, br, 1 H, 4''-H), 6.30-6.34 (m, 1 H, 5''-H), 6.73-6.84 (3 H, ar-H), 6.97-7.51 (m, 12 H, ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.63$ (br, 1-Me, 3-Me), 21.09 (Me), 21.21 (Me), 28.53 (br, C-2''), 28.86 (br, C-4), 29.95 (C-3''), 45.81 (br, NCH_2Ph), 50.67 (br, CH), 51.86 (br, CH), 56.68 (OMe), 56.76 (OMe), 64.13 (br, C-1''), 74.96 (br, OCH_2Ph), 105.35 (ar-CH), 109.22 (ar-CH), 116.43 (Cq), 119.29 (br, ar-CH), 126.65-128.90 (br, ar-CH, ar-Cq), 130.66 (br, C-5''), 136.21 (Cq), 136.70 (Cq), 136.89 (Cq), 137.50 (Cq), 138.00 (Cq), 140.93 (Cq), 156.50 (Cq-OMe), 157.51 (Cq-OMe), 171.40 (Ester-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 670.2/669.2/668.2 $[\text{M-Me}]^+$ (17/51/100), 580.2/579.2/578.2 $[\text{M-Me-Bn}]^+$ (2/8/19), 562.2/561.2/560.2 (7/8/18), 91.0 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (17).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{N}_1\text{O}_5$: 684.36835 $[\text{M+H}]^+$;
gemessen: 684.36835 $[\text{M+H}]^+$.

Die Verbindung **139** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.6.4.3 5'-((1'R,3'R)-2'-Benzyl-8'-(benzyloxy)-7'-(4'',5''-dimethoxy-2''-methylnaphthalen-1-yl)-1',3'-dimethyl-1',2',3',4'-tetrahydroisochinolin-5'-yl)-pentan-1-ol (**140**)

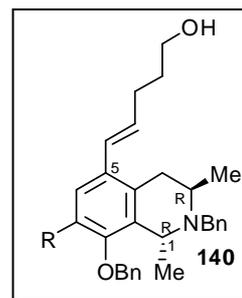
Iodiertes Dioncophyllin-A-Derivat **136** (196.3 mg, 0.29 mmol) in abs. DMF (6 ml) versetzte man unter Lichtausschluss bei RT und unter N_2 mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6.7 mg, 0.03 mmol), $n\text{Bu}_4\text{NCl}$ (160.1 mg, 0.58 mmol), $\text{P}(\text{ortho-Tolyl})_3$ (8.9 mg, 0.03 mmol) und Cs_2CO_3 (231.9 mg, 0.71 mmol).

Die Suspension wurde durch Wechsel von Vakuum und N₂ über dem Lösungsmittel entgast, und nach Zugabe von 4-Penten-1-ol (**138**, 27.5 mg, 0.32 mmol, 33 μ l) 4 h bei 70 °C gerührt. Man entfernte das Lösungsmittel im Vakuum, nahm den entstandenen Rückstand in Wasser auf, extrahierte erschöpfend mit Dichlormethan, trocknete die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ und entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Aufreinigung mittels Säulenchromatographie an SiO₂ (PE/EE 4:1) lieferte einen hellbraunen Feststoff (**140**).

Ausbeute: 108.1 mg (0.17 mmol, 58 %).

Schmp.: 83 °C (PE/EE).

$[\alpha]_D^{20} = +2.4$ ($c = 0.2$, CHCl₃).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 2930$ (w, br), 1584 (m), 1495 (w), 1453 (m), 1389 (m), 1338 (m), 1310 (m), 1260 (s), 1204 (m), 1166 (w), 1156 (w), 1127 (m), 1072 (s), 1015 (m), 967 (m), 916 (w), 833 (w), 808 (m), 787 (w), 751 (s), 720 (m), 696 (s), 661 (m), 648 (w), 628 (w), 613 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.29$ -1.55 (m, br, 6 H, 1-Me, 3-Me), 1.66-1.74 (m, 2 H, 2''-CH₂), 2.12 (s, 3 H, 2'-Me), 2.25-2.32 (m, br, 2 H, 3''-CH₂), 2.58-2.89 (m, br, 2 H, 4-CH₂), 3.51-3.63 (m, br, 2 H, NCH₂Ph), 3.64-4.30 (m, br, 12 H, 1-H, 3-H, OCH₂Ph, 4'-OMe, 5'-OMe, 1''-CH₂), 5.99-6.04 (m, 1 H, 4''-H), 6.29-6.32 (m, 1 H, 5''-H), 6.75-6.80 (m, br, 2 H, ar-H), 6.96-7.49 (m, br, 13 H, ar-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.60$ (br, 1-Me, 3-Me), 21.08 (2'-Me), 29.89 (C-3''), 30.61 (br, C-4), 32.53 (C-2''), 50.27 (br, CH₂), 51.93 (br, CH), 56.66 (OMe), 56.75 (OMe), 62.55 (C-1''), 74.76 (br, OCH₂Ph), 105.33 (ar-CH), 109.22 (ar-CH), 116.43 (C-4'a), 119.17 (br, ar-CH), 125.64 (ar-CH), 125.73 (ar-CH), 126.59 (br, ar-CH), 127.62 (br, ar-CH), 128.06 (C-5''), 128.66 (br, ar-CH), 130.41 (Cq), 130.75 (br, Cq), 131.08 (Cq), 131.66 (br, ar-CH), 132.04 (ar-CH), 132.06 (ar-CH), 132.17 (ar-CH), 132.24 (ar-CH), 133.05 (ar-CH), 133.14 (ar-CH), 133.59 (Cq), 136.18 (Cq), 136.88 (Cq), 137.18 (br, Cq), 154.50 (Cq), 156.54 (Cq), 157.46 (Cq) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 628.2/627.2/626.2 [M-Me]⁺ (17/48/100), 92.1/91.1 [C₇H₇]⁺ (13/95).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{43}H_{48}NO_4$: 642.35779 $[M+H]^+$;
 gemessen: 642.35778 $[M+H]^+$.

Die Verbindung **140** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

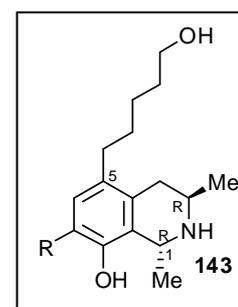
10.6.4.4 5-(5'-Hydroxypent-1'-yl)-Dioncophyllin A (143)

Eine Lösung des Dioncophyllin-A-Derivates **140** (75.0 mg, 0.12 mmol) in abs. MeOH (6 ml) wurde bei Raumtemperatur und unter N_2 mit Pd/C (7.5 mg, 10 % m/m) versetzt und bei RT und H_2 -Atmosphäre über Nacht gerührt. Nach Filtern vom Unlöslichen wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der entstandene Rückstand mittels Säulenchromatographie an desaktiviertem SiO_2 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 10:1) aufgereinigt. Es wurde **143** als bräunlicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 24.9 mg (0.05 mmol, 45 %).

Schmp.: 116 °C ($CH_2Cl_2/MeOH$).

$[\alpha]_D^{20} = -30.5$ ($c = 0.2$, $CHCl_3$)



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 3413$ (w, br), 2924 (w, br), 2851 (w), 2358 (w), 2339 (w), 1673 (w), 1615 (w), 1585 (m), 1456 (m), 1394 (m), 1338 (m), 1318 (m), 1261 (s), 1200 (m), 1126 (m), 1070 (s), 1004 (m), 975 (m), 825 (m), 808 (m), 751 (m), 720 (m), 678 (w), 668 (w), 655 (w), 640 (w), 614 (w), 602 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.35$ -1.41 (m, 5 H, 3-Me, CH_2), 1.51-1.58 (m, 7 H, 1-Me, CH_2), 2.14 (s, 3 H, 2'-Me), 2.45-2.61 (m, 3 H, 1''- CH_2 , 4-H), 2.87 (dd, $^2J_{H-H} = 16.86$ Hz, $^3J_{H-H} = 4.14$ Hz, 4-H), 3.45-3.47 (m, 1 H, 3-H), 3.57 (t, $^3J_{H-H} = 6.57$ Hz, 2 H, 5''- CH_2), 3.92 (s, 3 H, 5'-OMe), 3.96 (s, 3 H, 4'-OMe), 4.57-4.58 (m, 1 H, 1-H), 6.73-6.77 (m, 3 H, 6-H, 3'-H, 8'-H), 6.90-6.93 (m, 1 H, 6'-H), 7.19-7.22 (m, 1 H, 7'-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 19.89$ (1-Me), 20.98 (2'-Me), 21.46 (3-Me), 25.86 (CH_2), 29.98 (CH_2), 32.02 (C-1''), 32.88 (CH_2), 33.51 (C-4), 42.91 (C-3), 48.12 (C-1), 56.56 (4'-OMe), 56.64 (5'-OMe), 63.02 (C-5''), 106.02 (C-8'), 108.83 (C-3'), 116.47 (C-4'a), 118.72 (C-6'), 123.04 (C-7),

123.77 (C), 127.25 (C-7'), 129.95 (C-6), 131.53 (C), 132.08 (C), 136.82 (C), 137.10 (C-8'a), 148.10 (C-8), 157.24 (C-4'), 157.37 (C-5') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 464.2/463.2/462.2 $[M-H]^+$ (7/32/76), 450.2/449.2/448.2 $[M-CH_3]^+$ (7/36/100).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{29}H_{38}NO_4$: 464.27954 $[M+H]^+$;
gemessen: 464.27954 $[M+H]^+$.

Die Verbindung **143** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

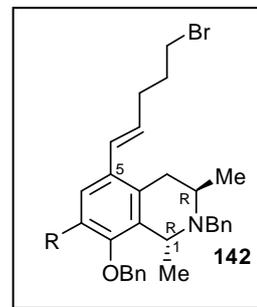
10.6.4.5 (*E*)-5-(5'-Brompent-1'-enyl)-dioncophyllin A (**142**)

Eine Lösung von **140** (125.7 mg, 0.19 mmol) und $(CBrCl_2)_2$ (98.0 mg, 0.30 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (15 ml) wurde bei 0 °C unter N_2 mit PPh_3 (85.0 mg, 0.32 mmol) versetzt. Nach Zugabe von Triethylamin (40 mg, 0.39 mmol, 55 μ l) ließ man die Reaktionsmischung im Eisbad auftauen und rührte 14 h bei RT. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch an SiO_2 (PE/EE 6:1) aufgereinigt. Man erhielt die Titelverbindung **142** als beigen Schaum.

Ausbeute: 97.4 mg (0.14 mmol, 73 %).

Schmp.: 96 °C (PE/EE).

$[\alpha]_D^{20} = +24.1$ ($c = 0.3$, $CHCl_3$).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 2930$ (w, br), 2359 (m), 2341 (m), 1585 (s), 1495 (w), 1454 (m), 1390 (m), 1339 (m), 1310 (w), 1261 (s), 1205 (m), 1127 (m), 1073 (s), 1017 (m), 967 (m), 909 (w), 834 (w), 810 (w), 731 (m), 697 (s), 651 (w), 622 (w), 602 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.25$ -1.44 (m, br, 6 H, 1-Me, 3-Me), 1.71-1.86 (m, br, 1 H, 4- CH_2), 1.86-1.94 (m, br, 1 H, 4- CH_2), 1.95-2.02 (m, 2 H, 4''- CH_2), 2.10 (s, br, 3 H, 2'-Me), 2.33-2.41 (m, br, 2 H, 3''- CH_2), 3.43 (t, $^3J_{H-H} = 6.60$ Hz, 2 H, 5''- CH_2), 3.47-3.62 (m, br, 3 H, OCH_2Ph , 3-H), 3.79-4.10 (m, br, 9 H, 4'-OMe, 5'-OMe, NCH_2Ph , 1-H), 5.88-6.06 (m, br, 1 H, 2''-H), 6.27-

6.32 (m, br, 1 H, 1''-H), 6.54-7.47 (m, br, 14 H, 3'-H, 6'-H, 7'-H, 8'-H, Ph-H), 7.60-7.71 (m, br, 1 H, 6-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 19.60 (1-Me, 3-Me), 21.05 (2'-Me), 31.79 (C-3''), 32.16 (br, C-4''), 33.40 (br, C-5''), 44.55 (br, NCH_2Ph), 45.75 (br, NCH_2Ph), 50.41 (br, CH), 51.74 (br, CH), 52.90 (br, CH), 53.00 (br, CH), 56.68 (OMe), 56.69 (OMe), 74.01 (br, OCH_2Ph), 74.96 (br, OCH_2Ph), 105.40 (br, ar-CH), 109.19 (br, ar-CH), 116.46 (Cq), 118.57 (Cq), 119.36 (Cq), 126.87 (br, ar-CH), 127.71 (br, ar-CH), 128.16 (br, ar-CH), 128.81 (br, ar-CH), 129.22 (br, ar-CH), 129.47 (br, ar-CH), 129.97 (br, ar-CH), 130.64 (br, ar-CH), 131.79 (br, ar-CH), 131.99 (Cq), 133.16 (br, Cq), 134.68 (Cq), 136.20 (Cq), 136.40 (br, Cq), 136.84 (br, Cq), 141.00 (br, Cq), 156.56 (br, Cq), 157.11 (br, Cq), 157.64 (br, Cq) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 690.9/688.9 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (42/44), 581.9 $[\text{M}-\text{CH}_3-\text{C}_2\text{H}_4\text{Br}]^{++}$ (23), 92.1/91.1 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (3/31).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{43}\text{H}_{46}\text{BrNO}_3$: 704.27338 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 704.27337 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

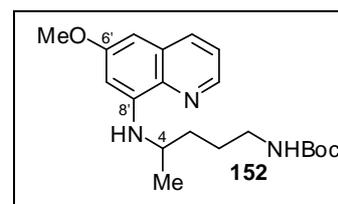
Die Verbindung **142** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.6.4.6 *tert*-Butyl-4-(6'-methoxychinolin-8'-ylamino)-pentylcarbammat (**152**)

Man gab zu einer Lösung der freien Base des kommerziell erhältlichen Primaquin-Diphosphats (**4**, 1.605 g, 6.19 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (40 ml) bei 0 °C Boc_2O (2.755 g, 12.6 mmol, 2.9 ml) und rührte die Reaktionsmischung 1 h bei RT. Die organische Phase wurde mit wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Mittels Säulenchromatographie an desaktiviertem SiO_2 (PE/EE 5:1) wurde die Titelverbindung **152** aufgereinigt und als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 2.081 (5.79 mmol, 94 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3380 (w, br), 2965 (w), 2931 (w), 2867 (w),



2501 (w), 2360 (w), 2339 (w), 1691 (s), 1612 (m), 1577 (m), 1515 (s), 1452 (m), 1405 (s), 1386 (s), 1365 (m), 1338 (m), 1245 (m), 1209 (s), 1160 (s), 1074 (s), 1035 (m), (970), 865 (w), 815 (m), 786 (m), 663 (m), 622 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD-d_4): δ = 1.25 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.36$ Hz, 3 H, Me), 1.40 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 1.54-1.68 (m, 4 H, 2-H, 3-H), 3.02-3.06 (m, 2 H, 1-H), 3.59-3.62 (m, 1 H, 4-H), 3.85 (s, 3 H, OMe), 6.30 (s, 1 H, 7'-H), 6.42 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.40$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.32 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.20$ Hz, 8.22 Hz, 1 H, 3'-H), 7.99 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.28$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.56$ Hz, 1 H, 4'-H), 8.47 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.20$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.56$ Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOD-d_4): δ = 20.86 (Me), 27.74 (C-2), 28.91 (*t*Bu-Me), 35.00 (C-3), 41.47 (C-1), 49.10 (C-4), 55.77 (OMe), 79.95 (*t*Bu-C), 93.18 (C-5'), 98.59 (C-7'), 123.01 (C-3'), 131.65 (C-4'a), 136.43 (C-4'), 136.56 (C-8'a), 145.40 (C-2'), 146.22 (C-8'), 158.66 (Boc-CO), 161.06 (C-6') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 361.2/360.2/359.2 $[\text{M}]^+$ (3/9/9), 260.2/259.2 $[\text{M-C}_5\text{H}_8\text{O}_2]^+$ (5/5), 203.1/202.1/201.1 $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}]^+$ (16/68/100).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{NaO}_3$: 382.21011 $[\text{M+Na}]^+$;
gemessen: 382.21011 $[\text{M+Na}]^+$.

Die Verbindung **152** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

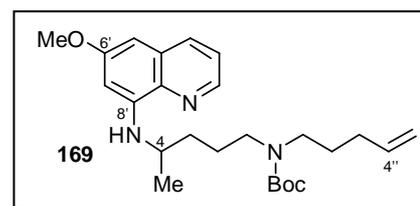
10.6.5 Synthese der Primaquin-Bausteine für die Verknüpfung mittels Heck-Reaktion

10.6.5.1 *tert*-Butyl-4-(6'-methoxychinolin-8'-ylamino)-pentyl-(pent-4''-enyl)-carbamate (169)

Zu einer gelblichen Lösung des Boc-geschützten Primaquins (**152**, 1.022 g, 2.85 mmol) in abs. DMF (25 ml) gab man bei 0 °C unter N₂ portionsweise NaH (246.5 mg einer 55 %igen Dispersion in Öl, 5.65 mmol). Nach 90 min Rühren der Reaktionsmischung bei 0 °C (beendete Gasentwicklung) wurde unter N₂ 5-Brom-1-penten (**137**, 1.273 g, 8.54 mmol, 1.0 ml) hinzugegeben. Man ließ die Mischung im Eisbad auf RT auftauen und rührte 18 h. Durch vorsichtige Zugabe von Wasser wurde der Überschuss von NaH hydrolysiert und mit Hilfe von Toluol das Lösungsmittel als Azeotrop im Vakuum entfernt. Man nahm den entstandenen Rückstand in wässriger NaHCO₃-Lösung auf und extrahierte erschöpfend mit Dichlormethan. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographie des Rückstands an SiO₂ (PE/EE 5:1) lieferte Verbindung **169** als gelbes Öl.

Ausbeute: 1.134 g (2.65 mmol, 93 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2969 (w, br), 2925 (w, br), 2358 (m), 2341 (w), 1686 (s), 1615 (m), 1594 (m), 1576 (m), 1518 (s), 1455 (s), 1415 (s), 1386 (s), 1364 (s), 1283 (w), 1212 (m), 1196 (m), 1155 (s), 1051 (m), 1030 (m), 992 (w), 908 (m), 820 (s), 790 (s), 772 (m), 680 (m), 627 (m), 620 (m), 610 (w) cm⁻¹.



¹H-NMR (600 MHz, MeOD-d₄): δ = 1.29 (d, ³J_{H-H} = 6.24 Hz, 3 H, Me), 1.34-1.42 (d, 9 H, *t*Bu-Me), 1.51-1.56 (m, 2 H, 2''-CH₂), 1.63-1.67 (m, 4 H, 2-CH₂, 3-CH₂), 1.91-1.97 (m, 2 H, 3''-CH₂), 3.08-3.14 (m, 2 H, 1''-CH₂), 3.15-3.26 (m, 2 H, 1-CH₂), 3.66-3.69 (m, 1 H, 4-H), 4.89-4.91 (m, 1 H, 5''-H), 4.96 (d, ³J_{H-H} = 17.10 Hz, 1 H, 5''-H), 5.74 (m, br, 1 H, 4''-H), 6.32 (d, ⁴J_{H-H} = 2.22 Hz, 1 H, 7'-H), 6.45 (d, ⁴J_{H-H} = 2.40 Hz, 1 H, 5'-H), 7.35 (dd, ³J_{H-H} = 8.28 Hz, 4.26 Hz, 1 H, 3'-H), 8.02 (dd, ³J_{H-H} = 8.25 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.59 Hz, 1 H, 4'-H), 8.49 (³J_{H-H} = 4.17 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.65 Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, MeOD-d₄): δ = 21.07 (Me), 25.79 (C-2), 26.28 (C-2), 28.65 (C-2''), 28.83 (*t*Bu-Me), 29.08 (C-2''), 32.19 (C-3''), 34.77 (C-3), 47.95 (C-1''), 55.79 (OMe), 80.91 (*t*Bu-C), 93.22 (C-5'), 98.63 (C-7'), 115.41 (C-5''), 123.08 (C-3'), 131.78 (C-4'a), 136.49 (C-4'), 136.65 (C-8'a), 139.34 (C-4''), 145.49 (C-2'), 146.35 (C-8'), 157.56 (Boc-CO), 161.15 (C-6') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 429.5/428.5/427.5 $[M]^{+}$ (2/11/34), 203.2/202.2/201.2 $[C_{12}H_{13}N_2O]^+$ (2/17/100).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{25}H_{37}N_3NaO_3$: 450.27271 $[M+Na]^+$;
gemessen: 450.27272 $[M+Na]^+$.

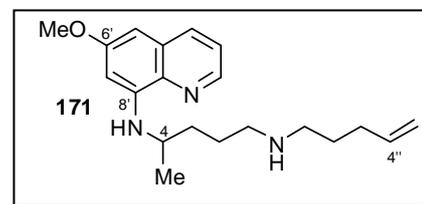
Die Verbindung **169** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.6.5.2 N^4 -(6'-Methoxychinolin-8'-yl)- N^1 -(pent-4''-enyl)-pentan-1,4-diamin (**171**)

Eine gelbliche Lösung von **169** (248.3 mg, 0.58 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) wurde bei RT mit TFA (3.32 g, 29.08 mmol, 2.16 ml) versetzt, wobei sich die Reaktionsmischung sofort sehr intensiv orange verfärbte. Nach 1 h Rühren bei RT wurde die Lösung mit wässriger $NaHCO_3$ -Lösung alkalisiert, die entfärbte wässrige Phase erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet. Man engte die Lösung am Rotationsverdampfer ein und reinigte den erhaltenen Rückstand auf desaktiviertem SiO_2 (EE 100 %) auf. **171** wurde als hellgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 183.6 mg (0.56 mmol, 97 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2929 (w, br), 2857 (w, br), 1741 (w), 1614 (m), 1594 (w), 1575 (m), 1517 (s), 1455 (m), 1422 (m), 1385 (m), 1302 (w), 1261 (w), 1214 (m), 1195 (m), 1158 (m), 1118 (m), 1050 (s), 1029 (s), 991 (s), 971 (m), 909 (s), 818 (s), 789 (s), 765 (m), 678 (m), 627 (m), 617 (m) cm^{-1} .



1H -NMR (600 MHz, $MeOD-d_4$): δ = 1.30 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.36 Hz, 3 H, Me), 1.53-1.58 (m, 2 H, 2''- CH_2), 1.63-1.71 (m, 4 H, 2- CH_2 , 3- CH_2), 2.02-2.06 (m, 2 H, 3''- CH_2), 2.55-2.57 (m, 2 H, 1''- CH_2), 2.61-2.63 (m, 2 H, 1- CH_2), 3.64-3.67 (m, 1 H, 4-H), 3.86 (s, 3 H, OMe), 4.92-4-94 (m, 1 H, 5''-H), 4.98-5.02 (m, 1 H, 5''-H), 5.75-5.82 (m, 1 H, 4''-H), 6.31 (d, $^4J_{H-H}$ = 2.40 Hz, 1 H, 7'-H), 6.45 (d, $^4J_{H-H}$ = 2.40 Hz, 1 H, 5'-H), 7.35 (dd, $^3J_{H-H}$ = 4.26 Hz, 8.28 Hz, 1 H, 3'-H), 8.02 (dd, $^3J_{H-H}$ = 8.28 Hz, $^4J_{H-H}$ = 1.50 Hz, 1 H, 4'-H), 8.48 ($^3J_{H-H}$ = 4.26 Hz, $^4J_{H-H}$ = 1.62 Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, $MeOD-d_4$): δ = 20.99 (Me), 26.89 (C-2), 29.45 (C-2''), 32.65 (C-3''), 35.43 (C-3), 49.21 (C-4), 50.08 (C-1''), 50.62 (C-1), 55.79 (OMe), 93.18 (C-5'), 98.50 (C-7'), 115.45 (C-5''),

123.08 (C-3'), 131.76 (C-4'a), 136.47 (C-4'), 136.64 (C-8'a), 139.45 (C-4''), 145.48 (C-2'), 146.33 (C-8'), 161.15 (C-6') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 327.2 $[M]^{+}$ (11), 243.1/242.1 $[M-C_5H_{11}N]^{+}$ (19/83), 202.1/201.1 $[C_{12}H_{13}N_2O]^{+}$ (16/100).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{20}H_{30}N_3O$: 328.23834 $[M+H]^{+}$;
gemessen: 328.23834 $[M+H]^{+}$.

Die Verbindung **171** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

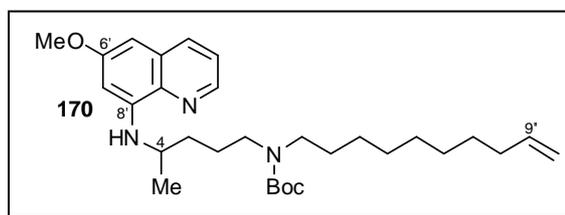
10.6.5.3 *tert*-Butyl-dec-9''-enyl-(4-(6'-methoxychinolin-8'-ylamino)-pentyl)-carbamat (**170**)

Zu einer gelblichen Lösung von **152** (1.035 g, 2.88 mmol) in abs. DMF (25 ml) gab man bei 0 °C unter N_2 portionsweise NaH (261.9 mg einer 55 %igen Dispersion in Öl, 6.00 mmol). Nach 90 min Rühren der Reaktionsmischung bei 0 °C (beendete Gasentwicklung) wurde unter N_2 5-Brom-1-decen (**137**, 946.8 mg, 4.32 mmol, 867 μ l) hinzugegeben. Man ließ die Mischung im Eisbad auf RT auftauen und rührte 18 h. Durch vorsichtige Zugabe von Wasser wurde der Überschuss von NaH hydrolysiert und mit Hilfe von Toluol das Lösungsmittel als Azeotrop im Vakuum entfernt. Man nahm den entstandenden Rückstand in wässriger $NaHCO_3$ -Lösung auf und extrahierte erschöpfend mit Dichlormethan. Die vereinten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographie des Rückstands an SiO_2 (PE/EE 5:1) lieferte Verbindung **170** als gelbes Öl.

Ausbeute: 1.243 g (2.50 mmol, 87 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2973 (w), 2924 (m), 2853

(m), 1688 (s), 1639 (w), 1614 (m), 1593 (m), 1576 (m), 1518 (s), 1455 (m), 1415 (s), 1386 (s), 1364 (m), 1284 (w), 1250 (w), 1211 (m), 1195 (w), 1157 (s), 1051 (m), 1030 (m), 994 (w), 905 (m), 820 (s), 790 (s), 774 (m), 724 (w), 679 (m), 655 (m), 645 (m), 619 (m), 605 (m) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD- d_4): δ = 1.14-1.46 (m, 24 H, Me, *t*Bu-Me, 2''-CH₂, 3''-CH₂, 4''-CH₂, 5''-CH₂, 6''-CH₂, 7''-CH₂), 1.60-1.73 (m, 4 H, 2-CH₂, 3-CH₂), 2.00-2.04 (m, 2 H, 8''-CH₂), 3.04-3.13 (m, 2 H, 1''-CH₂), 3.16-3.27 (m, 2 H, 1-CH₂), 4.90-4.92 (m, 1 H, 10''-H), 4.97 (ddd, $^2J_{\text{H-H}} = 3.78$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 17.04$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.62$ Hz, 10''-H), 3.66-3.69 (m, 1 H, 4-H), 3.87 (s, 3 H, OMe), 5.76-5.83 (m, 1 H, 9''-H), 6.32 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.22$ Hz, 1 H, 7'-H), 6.45 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.52$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.35 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.20$ Hz, 8.28 Hz, 1 H, 3'-H), 8.02 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.28$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.62$ Hz, 1 H, 4'-H), 8.49 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.20$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.62$ Hz, 1 H, 2'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOD- d_4): δ = 21.11 (br, Me), 25.79 (br, C-2), 26.34 (br, C-2), 27.96 (C-2''), 28.85 (*t*Bu-Me), 29.40 (br, CH₂), 29.76 (br, CH₂), 30.23 (CH₂), 30.25 (CH₂), 30.49 (br, CH₂), 30.65 (CH₂), 34.74 (br, C-3), 35.04 (C-8''), 48.36 (C-1, C-1''), 49.01 (C-4), 55.79 (OMe), 80.84 (*t*Bu-C), 93.22 (C-5'), 98.61 (C-7'), 114.87 (C-10''), 123.08 (C-3'), 131.78 (C-4'a), 136.49 (C-4'), 136.66 (C-8'a), 140.29 (C-9''), 145.48 (C-2''), 146.37 (C-8'), 157.63 (Boc-CO), 161.16 (C-6') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 499.2/498.2/497.2 [$\text{M}]^+$ (2/12/35), 202.0/201.0 [$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}]^+$ (14/100).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_3$: 497.36119 [$\text{M}]^+$;
gemessen: 497.36119 [$\text{M}]^+$.

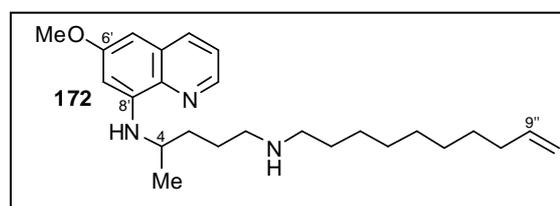
Die Verbindung **170** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.6.5.4 N^1 -(Dec-9''-enyl)- N^4 -(6'-methoxychinolin-8'-yl)-pentan-1,4-diamin (**172**)

Eine gelbliche Lösung von **170** (479.4 mg, 0.96 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) wurde bei RT mit TFA (5.50 g, 48.24 mmol, 3.58 ml) versetzt, wobei sich die Reaktionsmischung sofort sehr intensiv orange verfärbte. Nach 1 h Rühren bei RT wurde die Lösung mit wässriger NaHCO_3 -Lösung alkalisiert, die entfärbte wässrige Phase erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Man engte die Lösung am Rotationsverdampfer ein und reinigte den erhaltenen Rückstand auf desaktiviertem SiO_2 (EE 100 %) auf. **172** wurde als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 336.1 mg (0.85 mmol, 89 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2923 (m), 2852 (w), 1614



(m), 1594 (w), 1576 (m), 1518 (s), 1455 (m), 1422 (w), 1386 (s), 1214 (m), 1196 (m), 1159 (m), 1051 (w), 1030 (w), 993 (w), 970 (w), 906 (w), 820 (m), 790 (m), 749 (w), 723 (w), 678 (w), 624 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD- d_4): δ = 1.28-1.30 (m, 11 H, Me, 3''-CH₂, 4''-CH₂, 5''-CH₂, 6''-CH₂), 1.34-1.38 (m, 2 H, 7''-CH₂), 1.43-1.48 (m, 2 H, 2''-CH₂), 1.63-1.72 (m, 4 H, 2-CH₂, 3-CH₂), 2.01-2.05 (m, 2 H, 8''-CH₂), 2.54 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.62$ Hz, 1''-CH₂), 2.61-2.63 (m, 2 H, 1-CH₂), 3.62-3.68 (m, 1 H, 4-H), 3.86 (s, 3 H, OMe), 4.90-4.92 (m, 1 H, 10''-CH₂), 4.97 (dq, $^2J_{\text{H-H}} = 1.62$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 17.16$ Hz, 1 H, 10''-CH₂), 5.76-5.83 (m, 1 H, 9''-H), 6.31 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.40$ Hz, 1 H, 7'-H), 6.44 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.40$ Hz, 5'-H), 7.35 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.26$ Hz, 8.16 Hz, 1 H, 3'-H), 8.02 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.16$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.62$ Hz, 1 H, 4'-H), 8.48 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.26$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.62$ Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOD- d_4): δ = 21.00 (Me), 26.86 (C-2), 28.47 (CH₂), 30.22 (CH₂), 30.24 (CH₂), 30.29 (CH₂), 30.62 (CH₂), 30.69 (CH₂), 35.03 (C-8''), 35.44 (C-3), 49.20 (C-4), 50.61 (C-1, C-1''), 55.79 (OMe), 93.19 (C-5'), 98.51 (C-7'), 114.86 (C-10''), 123.08 (C-3'), 131.75 (C-4'a), 136.47 (C-4), 136.65 (C-8'a), 140.27 (C-9''), 145.47 (C-2'), 146.32 (C-8'), 161.14 (C-6') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 398.2/397.2 $[\text{M}]^{+}$ (5/10), 243.1/242.1 $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}]^{+}$ (27/100), 202.0/201.0 $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}]^{+}$ (17/81), 187.0/186.0 $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}]^{+}$ (13/17), 175.0/174.0 $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}]^{+}$ (32/20).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}$: 398.31659 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$;
gemessen: 398.31659 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Die Verbindung **172** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.6.6 Modellsysteme für die Kupplung des Naturstoffs mit Primaquin bzw. mit Chloroquin über eine nukleophile Substitutionsreaktion

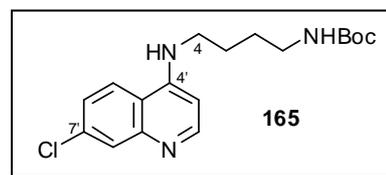
10.6.6.1 *tert*-Butyl-4-(7'-chlorchinolin-4'-ylamino)-pentylcarbammat (165)

Zu einer Lösung des Amins **164** (203.0 mg, 0.81 mmol) in abs. Aceonitril (6 ml) wurde bei 0 °C unter N_2 Boc_2O (199.5 mg, 0.91 mmol, 210 μl) zugegeben. Nach beendeter Zugabe rührte man die Reaktionsmischung 1 h bei RT und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, mit wässriger NaOH-Lösung alkalisiert und erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert. Man trocknete die vereinten organischen Phasen

über MgSO_4 , engte die Lösung im Vakuum ein und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch an desaktiviertem SiO_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40:1) auf. Umkristallisation aus CHCl_3 und PE lieferte **165** als beige Kristalle.

Ausbeute: 258.9 mg (0.74 mmol, 91 %).

Schmp.: 176 °C (CHCl_3/PE).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 3344$ (w), 3181 (w), 3003 (w), 2982 (w), 2961 (w), 2930 (w), 2864 (w), 2360 (w), 2341 (w), 1677 (s), 1610 (w), 1578 (s), 1541 (s), 1487 (w), 1468 (w), 1449 (m), 1427 (m), 1389 (w), 1365 (m), 1354 (m), 1330 (m), 1306 (w), 1286 (s), 1274 (s), 1249 (m), 1234 (m), 1162 (s), 1141 (s), 1124 (s), 1081 (w), 1036 (w), 1021 (w), 994 (m), 951 (m), 895 (w), 884 (m), 852 (m), 828 (w), 818 (s), 770 (m), 751 (m), 715 (w), 668 (w), 643 (m), 624 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD-d_4): $\delta = 1.42$ (s, 9 H, *t*Bu-Me), 1.59-1.64 (m, 2 H, 2- CH_2), 1.73-1.78 (m, 2 H, 3- CH_2), 3.11 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.90$ Hz, 2 H, 1- CH_2), 3.38 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.11$ Hz, 2 H, 4- CH_2), 6.53 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.76$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.39 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.97$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 2.13$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.77 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 1.98$ Hz, 1 H, 8'-H), 8.11 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.94$ Hz, 1 H, 5'-H), 8.34 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.64$ Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOD-d_4): $\delta = 26.66$ (C-3), 28.78 (C-2), 28.92 (*t*Bu-Me), 41.10 (C-1), 43.81 (C-4), 80.06 (*t*Bu-C), 99.79 (C-3'), 118.91 (C-4'a), 124.54 (C-5'), 126.10 (C-6'), 127.60 (C-8'), 136.49 (C-7'), 149.72 (C-8'a), 152.45 (C-2'), 152.95 (C-4'), 158.81 (Boc-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 351.0/350.1/349.1 $[\text{M}]^+$ (12/8/33), 295.0/294.0/293.0 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ (7/6/22), 251.0/250.0/249.0 $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2]^+$ (2/2/6), 193.0/192.0/191.0 $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_2]^+$ (34/21/100), 180.0/179.0/178.0 $[\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2]^+$ (10/32/19).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_2$: 350.16298 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 350.16297 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Die Verbindung **165** wurde in der Literatur über einen anderen Syntheseweg hergestellt.^[627]

10.6.6.2 *tert*-Butyl-3''-(4'''-(benzyloxy)-phenyl)-propyl-(4-(7'-chlorchinolin-4'-ylamino)-butyl)-carbamat (166)

Zu einer farblosen Suspension von **165** (102.4 mg, 0.29 mmol) in abs. DMF (2 ml) gab man bei 0 °C unter N₂ portionsweise NaH (26.6 mg einer 55 %igen Dispersion in Öl, 0.61 mmol), wobei sich die Suspension sofort gelblich verfärbte. Nach beendeter Gasentwicklung (10 min) wurde unter N₂ das Bromderivat **160** (89.9 mg, 0.29 mmol) hinzugegeben. Man ließ die Mischung im Eisbad auf RT erwärmen und rührte 3.5 h. Durch vorsichtige Zugabe von Wasser wurde der Überschuss von NaH hydrolysiert und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Man nahm den entstandenen Rückstand in Wasser auf, alkalisierte mit wässriger NaOH-Lösung und extrahierte erschöpfend mit Dichlormethan. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographie des Rückstands an SiO₂ (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) lieferte Verbindung **166** als farbloses, zähes Öl.

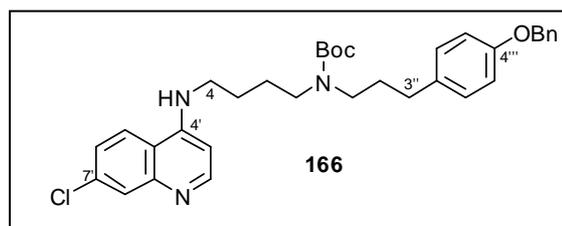
Ausbeute: 72.0 mg (0.13 mmol, 43 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3732 (w), 3702 (w), 3627 (w), 3598 (w), 3255 (w, br), 3030 (w), 2973 (w),

2929 (w), 2861 (w), 2360 (s), 2341 (m), 1702 (m), 1606 (w), 1567 (s), 1509 (s), 1454 (m), 1424 (m), 1389 (w), 1365 (m), 1295 (m), 1270 (m), 1238 (s), 1169 (s), 1107 (m), 1076 (w), 1038 (m), 1024 (m), 876 (m), 822 (m), 777 (w), 734 (m), 695 (m), 669 (w), 658 (w), 631 (m), 616 (w), 606 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 1.39-1.42 (m, 2 H, 3-CH₂), 1.50-1.56 (m, 2 H, 2-CH₂), 1.83-1.88 (m, 2 H, 2''-CH₂), 2.48-2.51 (m, 2 H, 3''-CH₂), 3.03-3.06 (m, 2 H, 4-CH₂), 3.26-3.30 (m, 4 H, 1-CH₂, 1''-CH₂), 4.49 (s, br, 1 H, NH), 5.00 (s, 2 H, CH₂Ph), 6.76 (d, ³J_{H-H} = 5.04 Hz, 1 H, 3'-H), 6.83 (d, ³J_{H-H} = 8.58 Hz, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 6.97 (d, ³J_{H-H} = 8.58 Hz, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.28-7.31 (m, 1 H, *p*-Ph-H), 7.33-7.37 (m, 3 H, *m*-Ph-H, 6'-H), 7.40-7.41 (m, 2 H, *o*-Ph-H), 7.88 (d, ³J_{H-H} = 9.00 Hz, 1 H, 5'-H), 7.99 (d, ⁴J_{H-H} = 2.04 Hz, 1 H, 8'-H), 8.62 (d, ³J_{H-H} = 5.04 Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 24.21 (C-2), 27.96 (C-3), 28.58 (*t*Bu-Me), 28.90 (C-2''), 32.42 (C-3''), 40.36 (C-4), 52.35 (C-1''), 52.53 (C-1), 70.21 (CH₂Ph), 79.40 (*t*Bu-C), 110.90 (C-3'), 114.94 (C-3''', C5'''), 123.11 (C-4'a), 125.70 (C-5'), 125.93 (C-6'), 127.67 (*o*-Ph-CH), 128.11 (*p*-Ph-CH),



128.76 (*m*-Ph-CH), 128.95 (C-8'), 129.40 (C-2''', C-6'''), 133.75 (C-1'''), 134.92 (C-7'), 137.28 (Ph-C), 150.78 (C-8'a), 151.48 (C-2'), 155.95 (C-4'), 156.12 (Boc-CO), 157.28 (C-4''') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 206.1/205.1 [C₁₁H₁₀ClN₂]⁺ (2/13), 92.1/91.1 [C₇H₇]⁺ (8/100).

HRMS (ESI) berechnet für C₃₄H₄₁ClN₃O₃: 574.28310 [M+H]⁺;
gemessen: 574.28309 [M+H]⁺.

Die Verbindung **166** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.6.7 Modellsystem für die nukleophile Substitutionsreaktion mit Primaquin

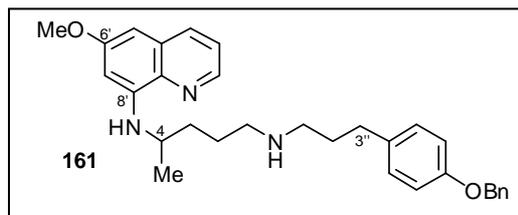
Eine Suspension aus Primaquin-Diphosphat (4 · 2 H₃PO₄, 155.5 mg, 0.34 mmol) und Cs₂CO₃ (389.5 mg, 1.20 mmol) in abs. DMF (10 ml) wurde bei RT unter N₂ mit der Bromverbindung **160** (104.0 mg, 0.34 mmol) versetzt und 72 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Hochvakuum entfernt, der erhaltene Rückstand in wässriger NaHCO₃-Lösung aufgenommen und erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert. Man vereinte die organischen Phasen, trocknete sie über MgSO₄ und engte die Lösung am Rotationsverdampfer ein. Aufreinigung mittels mehrfacher Säulenchromatographie an SiO₂ (Gradient von PE/EE 5:1, PE/EE 1:1, EE 100 % zu CH₂Cl₂/MeOH 10:1 plus 0.1 % NH₃) lieferte unter anderen folgende Verbindungen **161** bis **163**.

10.6.7.1 N¹-(3''-(4'''-(Benzyloxy)-phenyl)-propyl)-N⁴-(6'-methoxychinolin-8'-yl)-pentan-1,4-diamin (**161**)

Zu analytischen Zwecken wurde eine weitere säulenchromatographische Aufreinigung an desaktiviertem SiO₂ (CH₂Cl₂/MeOH 30:1) angeschlossen und lieferte Verbindung **161** als hellbräunliches Öl.

Ausbeute: 23.8 mg (0.050 mmol, 14 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3385 (w), 3029 (w), 2926 (w), 2853 (w), 1612 (m), 1593 (w), 1576 (m), 1509 (s), 1454



(m), 1422 (w), 1385 (m), 1297 (w), 1236 (m), 1216 (m), 1196 (m), 1158 (m), 1128 (w), 1079 (w), 1050 (w), 1025 (m), 900 (w), 861 (w), 818 (m), 790 (m), 733 (m), 696 (m), 676 (w), 668 (w), 658 (w), 648 (w), 639 (w), 630 (w), 620 (m), 612 (m), 602 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD-d_4): δ = 1.28 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.24$ Hz, 3 H, Me), 1.61-1.70 (m, 4 H, 2- CH_2 , 3- CH_2), 1.75 (quin, $^3J_{\text{H-H}} = 7.68$ Hz, 2 H, 2''- CH_2), 2.53 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.56$ Hz, 2 H, 3''- CH_2), 2.60 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.68$ Hz, 2 H, 1''- CH_2), 2.64 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.08$ Hz, 2 H, 1- CH_2), 3.63-3.66 (m, 1 H, 4-H), 3.85 (s, 3 H, OMe), 5.01 (s, 2 H, CH_2Ph), 6.32 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.22$ Hz, 1 H, 7'-H), 6.44 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.22$ Hz, 1 H, 5'-H), 6.87 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.46$ Hz, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.06 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.46$ Hz, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.28 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.26$ Hz, 1 H, *p*-Ph-H), 7.33-7.36 (m, 3 H, 3'-H, *m*-Ph-H), 7.40 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.38$ Hz, 1 H, *o*-Ph-H), 8.01 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.16$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.08$ Hz, 1 H, 4'-H), 8.48 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.14$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.26$ Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOD-d_4): δ = 20.99 (Me), 26.53 (C-2), 31.75 (C-2''), 33.65 (C-3''), 35.29 (C-3), 49.17 (C-4), 49.82 (C-1''), 50.35 (C-1), 55.80 (OMe), 71.14 (CH_2Ph), 93.24 (C-5'), 98.56 (C-7'), 116.07 (C-3''', C-5'''), 123.11 (C-3'), 128.67 (*o*-Ph-CH), 128.94 (*p*-Ph-CH), 129.61 (*m*-Ph-CH), 130.44 (C-2''', C-6'''), 131.76 (C-4'a), 135.35 (C-1'''), 136.49 (C-4'), 136.65 (C-8'a), 139.05 (Ph-C), 145.51 (C-2'), 146.32 (C-8'), 158.68 (C-4'''), 161.14 (C-6') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 484.4/483.4 [M] $^{+}$ (5/9), 244.2/243.2/242.2 [$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$] $^{+}$ (7/34/100), 203.1/202.1/201.1 [$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$] $^{+}$ (4/19/70), 175.1/174.1 [$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$] $^{+}$ (33/22).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_2$: 484.29585 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$;
gemessen: 484.29586 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$.

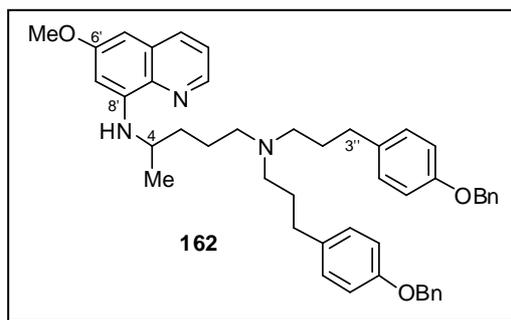
Die Verbindung **161** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.6.7.2 N^1, N^1 -Bis-(3''-(4'''-(benzyloxy)-phenyl)-propyl)- N^4 -(6'-methoxychinolin-8'-yl)- pentan-1,4-diamin (**162**)

Durch eine weitere Säulenchromatographie an SiO_2 (PE/EE 1:5) wurde Verbindung **162** zu analytischen Zwecken aufgereinigt und als gelbbraunes, zähflüssiges Öl erhalten.

Ausbeute: 11.3 mg (0.016 mmol, 5 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3383 (w), 3030 (w), 2934 (w), 2858 (w), 1612 (m), 1577 (w), 1509 (s), 1454 (m), 1422 (w), 1385 (m), 1296 (w), 1235 (s), 1196 (m), 1174 (m), 1159 (m), 1024 (m), 902 (w), 860 (w), 819 (m), 790 (m), 735 (m), 695 (m), 678 (w), 623 (w) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Aceton- d_6 , 20 °C): δ = 1.29 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 6.36 Hz, 3 H, Me), 1.54-1.65 (m, 2 H, 2- CH_2), 1.66-1.70 (m, 5 H, 3- CH_2 , 2''- CH_2), 1.77-1.82 (m, 1 H, 3- CH_2), 2.40 (t, $^3J_{\text{H-H}}$ = 6.96 Hz, 4 H, 1''- CH_2), 2.45 (t, $^3J_{\text{H-H}}$ = 6.76 Hz, 2 H, 1- CH_2), 2.54 (t, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7.68 Hz, 4 H, 3''- CH_2), 3.67-3.71 (m, 1 H, 4-H), 3.82 (s, 3 H, OMe), 5.05 (s, 4 H, CH_2Ph), 6.17 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 8.40 Hz, 1 H, NH), 6.32 (d, $^4J_{\text{H-H}}$ = 2.22 Hz, 1 H, 7'-H), 6.45 (d, $^4J_{\text{H-H}}$ = 2.40 Hz, 1 H, 5'-H), 6.87 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 8.58 Hz, 4 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.07 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 8.58 Hz, 4 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.31 (t, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7.32 Hz, 2 H, *p*-Ph-H), 7.35-7.39 (m, 5 H, 3'-H, *m*-Ph-H), 7.46 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7.14 Hz, 4 H, *o*-Ph-H), 8.03 (dd, $^3J_{\text{H-H}}$ = 8.28 Hz, $^4J_{\text{H-H}}$ = 1.50 Hz, 1 H, 4'-H), 8.51 (dd, $^3J_{\text{H-H}}$ = 4.26 Hz, $^4J_{\text{H-H}}$ = 1.50 Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, Aceton- d_6 , 20 °C): δ = 20.95 (Me), 20.97 (Me), 24.84 (C-2), 30.24 (C-2''), 33.40 (C-3'''), 35.31 (C-3), 35.34 (C-3), 48.61 (C-4), 48.67 (C-4), 54.24 (C-1'''), 54.84 (C-1), 55.50 (OMe), 70.41 (CH_2Ph), 92.38 (C-5'), 92.40 (C-5'), 97.38 (C-7'), 97.40 (C-7'), 115.47 (C-3''', C-5'''), 122.86 (C-3'), 128.44 (*o*-Ph-CH), 128.59 (*p*-Ph-CH), 129.31 (*m*-Ph-CH), 130.21 (C-2''', C-6'''), 131.01 (C-4'a), 135.59 (C-4'), 135.77 (C-1'''), 136.27 (C-8'a), 136.29 (C-8'a), 138.70 (Ph-C), 145.08 (C-2'), 145.10 (C-2'), 146.12 (C-8'), 146.15 (C-8'), 157.93 (C-4'''), 160.66 (C-6') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 708.6/707.6 [M] $^{+}$ (7/12), 497.4/496.4 [$\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_2$] $^{+}$ (11/29), 479.3/478.3 [$\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{NO}_2$] $^{+}$ (9/23), 244.2/243.2/242.2 [$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$] $^{+}$ (12/69/100), 203.1/202.1/201.1 [$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$] $^{+}$ (3/7/23), 175.1/174.1 [$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$] $^{+}$ (9/8), 92.0/91.0 [C_7H_7] $^{+}$ (7/73).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{47}\text{H}_{54}\text{N}_3\text{O}_3$: 708.41597 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$;
gemessen: 708.41597 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$.

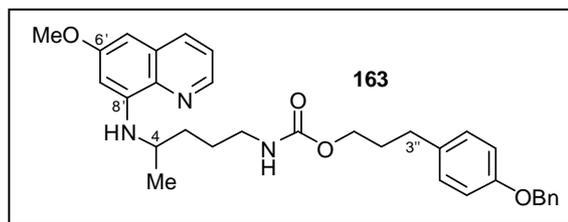
Die Verbindung **162** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.6.7.3 3''-(4'''-(Benzyloxy)-phenyl)-propyl-4-(6'-methoxychinolin-8'-ylamino)-pentyrcarbat (163)

Verbindung **163** wurde zu analytischen Zwecken ein weiteres Mal säulenchromatographisch an SiO₂ (PE/EE 3:1) aufgereinigt und als gelbbraunes, zähflüssiges Öl erhalten.

Ausbeute: 24.5 mg (0.046 mmol, 14 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3376 (w, br), 3031 (w), 2934 (w), 2863 (w), 1703 (m), 1613 (m), 1576 (m), 1509 (s), 1454 (m), 1422 (m), 1385 (m), 1335 (w), 1294 (w), 1234 (s), 1219 (s), 1157 (m), 1112 (w), 1049 (m), 1025 (m), 900 (w), 861 (w), 820 (m), 790 (m), 738 (m), 696 (m), 678 (w), 623 (w) cm⁻¹.



¹H-NMR (600 MHz, Aceton-d₆, 20 °C): δ = 1.29 (d, ³J_{H-H} = 6.36 Hz, 3 H, Me), 1.62-1.80 (m, 4 H, 2-CH₂, 3-CH₂), 1.81-1.86 (m, 2 H, 2''-CH₂), 2.59 (t, ³J_{H-H} = 7.68 Hz, 2 H, 3''-CH₂), 3.16-3.20 (m, 2 H, 1-CH₂), 3.69-3.73 (m 1 H, 4-H), 3.85 (s, 3 H, OMe), 3.97 (t, ³J_{H-H} = 6.48 Hz, 2 H, 1''-CH₂), 5.07 (s, 2 H, CH₂Ph), 6.14 (d, 1 H, ³J_{H-H} = 8.22 Hz, 1 H, ArNH), 6.27 (m, 1 H, Carbamat-NH), 6.30 (d, ⁴J_{H-H} = 2.22 Hz, 1 H, 7'-H), 6.46 (d, ⁴J_{H-H} = 2.52 Hz, 1 H, 5'-H), 6.91 (d, ³J_{H-H} = 8.58 Hz, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.11 (d, ³J_{H-H} = 8.46 Hz, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.32 (t, ³J_{H-H} = 8.46 Hz, 2 H, *p*-Ph-H), 7.36-7.40 (m, 3 H, 3'-H, *m*-Ph-H), 7.46 (d, ³J_{H-H} = 7.56 Hz, 2 H, *o*-Ph-H), 8.03 (dd, ³J_{H-H} = 8.28 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.32 Hz, 1 H, 4'-H), 8.51 (dd, ³J_{H-H} = 4.02 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.32 Hz, 2'-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, Aceton-d₆, 20 °C): δ = 20.88 (Me), 27.65 (C-2), 31.82 (C-3''), 31.99 (C-2''), 34.74 (C-3), 41.51 (C-1), 48.45 (C-4), 55.50 (OMe), 64.04 (C-1''), 70.42 (CH₂Ph), 92.44 (C-5'), 97.32 (C-7'), 115.60 (C-3''', C-5'''), 122.86 (C-3'), 128.45 (*o*-Ph-CH), 128.61 (*p*-Ph-CH), 129.32 (*m*-Ph-CH), 130.23 (C-2'', C-6''), 130.99 (C-4'a), 134.76 (C-1'''), 135.59 (C-4'), 136.23 (C-8'a), 138.66 (Ph-C), 145.07 (C-2'), 146.04 (C-8'), 157.43 (Carbamat-CO), 158.12 (C-4'''), 160.63 (C-6') ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 527.5 [M]⁺ (2), 286.2/285.2 [C₁₆H₁₉N₃O₂]⁺ (4/17), 243.2/242.2 [C₁₅H₁₈N₂O]⁺ (3/13), 202.1/201.1 [C₁₂H₁₃N₂O]⁺ (9/66).

HRMS (ESI) berechnet für C₃₂H₃₇N₃O₄: 527.27786 [M]⁺;
gemessen: 527.27745 [M]⁺.

Die Verbindung **163** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.6.8 Modellreaktion der Heck-Kupplung

10.6.8.1 (*E*)-*tert*-Butyl-5''-(4'''-(benzyloxy)-phenyl)-pent-4''-enyl-(4-(6'-methoxychinolin-8'-ylamino)-pentyl)-carbammat (173)

Katalysator-System A:

Zu einer Lösung der iodierten Verbindung **145** (20.4 mg, 0.066 mmol) in abs. DMF (5 ml) wurde unter N₂-Atmosphäre Pd(OAc)₂ (14.8 mg, 0.066 mmol), P(*ortho*-Tolyl)₃ (23.2 mg, 0.076 mmol), Cs₂CO₃ (55.3 mg, 0.17 mmol), TBACl (41.2 mg, 0.15 mmol) und das Primaquin-Derivat **169** (42.3 mg, 0.10 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum entgast und unter N₂-Atmosphäre im vorgeheizten Ölbad bei 70 °C für eine Dauer von 8 h gerührt. Nach Abkühlung wurde das Lösungsmittel mit Toluol azeotrop im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und über Celite vom Unlöslichen filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch auf SiO₂ (PE/EE 7:1) aufgereinigt und lieferte **173** als gelbes Öl.

Ausbeute: 16.9 mg (0.028 mmol, 42 %).

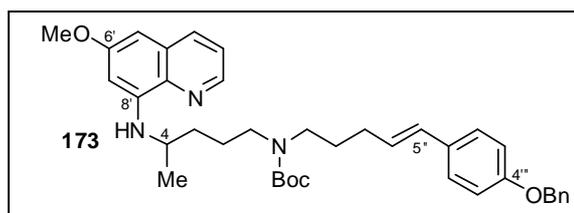
Katalysator-System B:

Eine Suspension aus iodierter Verbindung **145** (83.2 mg, 0.268 mmol), Pd₂(dba)₃ (87.2 mg, 0.095 mmol) und Cs₂CO₃ (200.1 mg, 0.614 mmol) in abs. DMF (6 ml) versetzte man mit dem Primaquin-Derivat **169** (103.1 mg, 0.241 mmol). Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum entgast und unter N₂-Atmosphäre 10 h im vorgeheizten Ölbad bei 70 °C gerührt. Man entfernte das DMF azeotrop mit Toluol, nahm den Rückstand in Dichlormethan auf und filtrierte die Mischung über Celite. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch auf desaktiviertem SiO₂ (15:1) aufgereinigt. Die Titelverbindung **173** wurde als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 71.9 mg (0.118 mmol, 49 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3383 (w), 3031 (w), 2965

(w), 2930 (w), 2864 (w), 2359 (w), 1684 (s), 1613 (m), 1575 (m), 1509 (s), 1454 (m), 1415 (m), 1385



(m), 1364 (m), 1284 (w), 1239 (m), 1217 (m), 1196 (m), 1159 (s), 1136 (m), 1081 (w), 1050 (w), 1026 (w), 966 (w), 921 (w), 888 (w), 862 (w), 820 (m), 790 (m), 772 (w), 736 (m), 696 (m), 678 (w), 623 (w), 603 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Aceton- d_6 , 20 °C): δ = 1.25-1.31 (m, 6 H, Me), 1.35-1.44 (m, 18 H, *t*Bu-Me), 1.55-1.77 (m, 12 H, 2- CH_2 , 3- CH_2 , 2''- CH_2), 2.10-2.13 (m, 4 H, 3''- CH_2), 3.13-3.34 (m, 8 H, 1- CH_2 , 1''- CH_2), 3.66-3.74 (m, 2 H, 4-H), 3.85 (s, 6 H, OMe), 5.10 (s, 4 H, CH_2Ph), 6.08-6.12 (m, 2 H, 4''-H), 6.13 (s, breit, 2 H, NH), 6.31 (s, 2 H, 7'-H), 6.34 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 15.84$ Hz, 2 H, 5''-H), 6.46 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 1.92$ Hz, 2 H, 5'-H), 6.93-6.97 (m, 4 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.29-7.40 (m, 12 H, 3'-H, 2'''-H, 6'''-H, *m*-Ph-H, *p*-Ph-H), 7.46-7.48 (m, 4 H, *o*-Ph-H), 8.02-8.04 (m, 2 H, 4'-H), 8.50-8.52 (m, 2 H, 2'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, Aceton- d_6 , 20 °C): δ = 20.94 (Me), 20.98 (Me), 25.75 (C-2''), 26.32 (C-2), 28.64 (*t*Bu-Me), 28.66 (*t*Bu-Me), 31.09 (C-3''), 34.65 (C-3), 47.40 (C-1), 47.46 (C-1), 48.43 (C-4), 48.46 (C-4), 55.51 (OMe), 70.44 (CH_2Ph), 70.45 (CH_2Ph), 79.09 (*t*Bu-C), 79.10 (*t*Bu-C), 92.46 (C-5'), 92.48 (C-5'), 97.38 (C-7'), 97.39 (C-7'), 115.47/115.73 (C-3''', C-5'''), 122.86 (C-3'), 127.96 (C-2''', C-6'''), 128.44 (*o*-Ph-CH), 128.46 (*o*-Ph-CH), 128.64 (C-4''), 128.66 (*p*-Ph-CH), 128.68 (*p*-Ph-CH), 129.33 (*m*-Ph-CH), 129.34 (*m*-Ph-CH), 130.47 (C-5''), 130.99 (C-4'a), 131.00 (C-4'a), 131.70 (C-1'''), 135.59 (C-4'), 136.23 (C-8'a), 136.24 (C-8'a), 138.42 (Ph-C), 138.47 (Ph-C), 145.09 (C-2'), 145.10 (C-2'), 146.08 (C-8'), 146.10 (C-8'), 155.89 (Boc-CO), 155.91 (Boc-CO), 158.97 (C-4'''), 160.62 (C-6') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 611.3/610.3/609.3 $[\text{M}]^{++}$ (5/14/31), 336.2/335.2/334.2 $[\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}]^+$ (3/7/26), 202.1/201.1 $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}]^+$ (16/100), 175.1/174.1 $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}]^+$ (14/12).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4$: 609.35611 $[\text{M}]^+$;
gemessen: 609.35633 $[\text{M}]^+$.

Die Verbindung 173 wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.6.8.2 (*E*)-*tert*-Butyl-10''-(4'''-(benzyloxy)-phenyl)-dec-9''-enyl-(4-(6'-methoxychinolin-8'-ylamino)-pentyl)-carbammat (174)

Katalysator-System A:

Zu einer Lösung der iodierten Verbindung **145** (17.0 mg, 0.055 mmol) in abs. DMF (5 ml) wurde unter N₂-Atmosphäre Pd(OAc)₂ (13.6 mg, 0.061 mmol), P(*ortho*-Tolyl)₃ (17.8 mg, 0.058 mmol), Cs₂CO₃ (47.3 mg, 0.15 mmol), TBACl (33.3 mg, 0.12 mmol) und das Primaquin-Derivat **170** (43.1 mg, 0.087 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum entgast und unter N₂-Atmosphäre im vorgeheizten Ölbad bei 70 °C für eine Dauer von 8 h gerührt. Nach Abkühlung wurde das Lösungsmittel mit Toluol azeotrop im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und über Celite vom Unlöslichen filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch auf SiO₂ (PE/EE 7:1) aufgereinigt und lieferte **174** als gelbes Öl.

Ausbeute: 16.0 mg (0.024 mmol, 43 %).

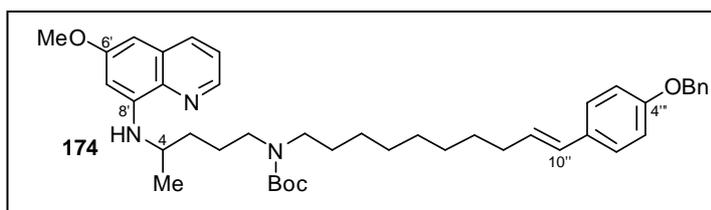
Katalysator-System B:

Eine Suspension aus iodierter Verbindung **145** (72.7 mg, 0.233 mmol), Pd₂(dba)₃ (75.3 mg, 0.082 mmol) und Cs₂CO₃ (172.7 mg, 0.528 mmol) in abs. DMF (6 ml) versetzte man mit dem Primaquin-Derivat **170** (102.0 mg, 0.205 mmol). Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum entgast und unter N₂-Atmosphäre 10 h im vorgeheizten Ölbad bei 70 °C gerührt. Man entfernte das DMF azeotrop mit Toluol, nahm den Rückstand in Dichlormethan auf und filtrierte die Mischung über Celite. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch auf desaktiviertem SiO₂ (15:1) aufgereinigt. **174** wurde als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 65.8 mg (0.097 mmol, 47 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3386 (w), 3030

(w), 2963 (w), 2925 (m), 2853 (m), 2359 (w), 2342 (w), 1686 (s), 1613 (m), 1576 (m), 1509 (s), 1454 (m), 1416 (m), 1386 (m), 1364 (m), 1285 (w), 1239 (m), 1217 (m), 1195 (m), 1158 (s), 1080 (w), 1050



(m), 1026 (m), 965 (w), 900 (w), 886 (w), 862 (w), 820 (m), 790 (m), 772 (w), 735 (m), 696 (m), 679 (w), 622 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Aceton- d_6 , 20 °C): δ = 1.17-1.72 (m, 28 H, Me, *t*Bu-Me, 2- CH_2 , 3- CH_2 , 2''- CH_2 , 3''- CH_2 , 4''- CH_2 , 5''- CH_2 , 6''- CH_2 , 7''- CH_2), 2.15-2.19 (m, 2 H, 8''- CH_2), 3.09-3.32 (m, 4 H, 1- CH_2 , 1''- CH_2), 3.67-3.74 (m, 1 H, 4-H), 3.85 (s, 3 H, OMe), 5.10 (s, 2 H, CH_2Ph), 6.11-6.16 (m, 1 H, 9''- CH_2), 6.31 (s, 1 H, 7'-H), 6.34 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 15.84$ Hz, 1 H, 10''- CH_2), 6.46 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.22$ Hz, 1 H, 5'-H), 6.94-6.99 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.31-7.34 (m, 3 H, 2'''-H, 6'''-H, *p*-Ph-H), 7.36-7.40 (m, 3 H, 3'-H, *m*-Ph-H), 7.46-7.48 (m, 2 H, *o*-Ph-H), 8.03 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.22$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.56$ Hz, 1 H, 4'-H), 8.51 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.02$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.62$ Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, Aceton- d_6 , 20 °C): δ = 20.98 (Me), 21.00 (Me), 25.75 (CH_2), 26.31 (CH_2), 27.54 (CH_2), 27.58 (CH_2), 29.93 (CH_2), 30.05 (CH_2), 30.09 (CH_2), 30.27 (CH_2), 30.32 (CH_2), 33.76 (8''- CH_2), 34.65 (3- CH_2), 47.34 (1- CH_2 , 1''- CH_2), 47.67 (1- CH_2 , 1''- CH_2), 47.91 (1- CH_2 , 1''- CH_2), 48.40 (C-4), 48.61 (C-4), 55.50 (OMe), 70.41 (CH_2Ph), 70.43 (CH_2Ph), 70.45 (CH_2Ph), 79.00 (*t*Bu-C), 92.44 (C-5'), 92.46 (C-5'), 97.36 (C-7'), 97.38 (C-7'), 115.35 (C-3''', C-5'''), 115.44 (C-3''', C-5'''), 115.75 (C-3''', C-5'''), 122.85 (C-3'), 127.92 (C-2''', C-6'''), 128.43 (*o*-Ph-CH), 128.45 (*o*-Ph-CH), 128.48 (*o*-Ph-CH), 128.66 (*p*-Ph-CH), 128.69 (*p*-Ph-CH), 129.31 (*m*-Ph-CH), 129.34 (*m*-Ph-CH), 129.35 (*m*-Ph-CH), 130.16 (C-10''), 130.21 (C-10''), 131.00 (C-4'a), 131.84 (C-1'''), 135.59 (C-4'), 136.23 (C-8'a), 136.25 (C-8'a), 138.46 (Ph-C), 138.49 (Ph-C), 145.07 (C-2'), 145.08 (C-2'), 146.07 (C-8'), 146.10 (C-8'), 155.89 (Boc-CO), 158.94 (C-4'''), 159.33 (C-4'''), 160.62 (C-6') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 681.4/680.4/679.4 $[\text{M}]^+$ (5/16/32), 579.4 $[\text{M-Boc}]^+$ (3), 489.3/488.3 $[\text{M-Boc-Bn}]^+$ (4/10), 202.1/201.1 $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}]^+$ (17/100), 175.1/174.1 $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}]^+$ (15/13), 92.1/91.1 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (6/66).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{43}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_4$: 679.43436 $[\text{M}]^+$;
gemessen: 679.43387 $[\text{M}]^+$.

Die Verbindung 174 wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.6.9 Synthese der Naturstoff-Hybridmoleküle *via* Heck-Kupplung

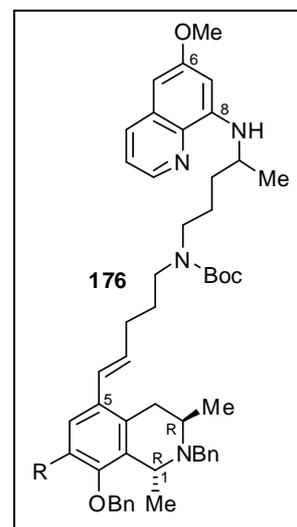
10.6.9.1 Boc-Primaquin-C₅-N,O-dibenzyl-Dioncophyllin-A-Hybrid (176)^[628]

Das iodierte Dioncophyllin-A-Derivat **136** (30.5 mg, 0.045 mmol), Pd₂(dba)₃ (7.7 mg, 0.008 mmol) und Cs₂CO₃ (18 mg, 0.055 mmol), suspendiert in abs. DMF (2 ml), versetzte man mit Verbindung **169** (8.8 mg, 0.021 mmol), gelöst in abs. DMF (1 ml). Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum entgast und unter N₂-Atmosphäre im vorgeheizten Ölbad 7 h bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel als Azeotrop mit Toluol im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und vom Unlöslichen filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt und mittels Säulenchromatographie an SiO₂ (PE/EE 5:1) aufgereinigt. Die Titelverbindung **176** wurde als gelbbraunliches Öl erhalten.

Ausbeute: 15.9 mg (0.016 mmol, 76 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.3$ ($c = 0.23$, CH₂Cl₂).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 3385$ (w, br), 2957 (m), 2924 (m), 2854 (m), 1738 (w), 1688 (m), 1614 (m), 1591 (m), 1519 (m), 1494 (w), 1454 (m), 1419 (m), 1387 (m), 1363 (m), 1307 (w), 1288 (w), 1261 (m), 1214 (m), 1159 (s), 1129 (s), 1073 (s), 1051 (m), 1029 (m), 983 (m), 967 (m), 901 (w), 821 (m), 789 (m), 751 (m), 735 (s), 698 (s), 632 (w), 621 (w), 611 (w) cm⁻¹.



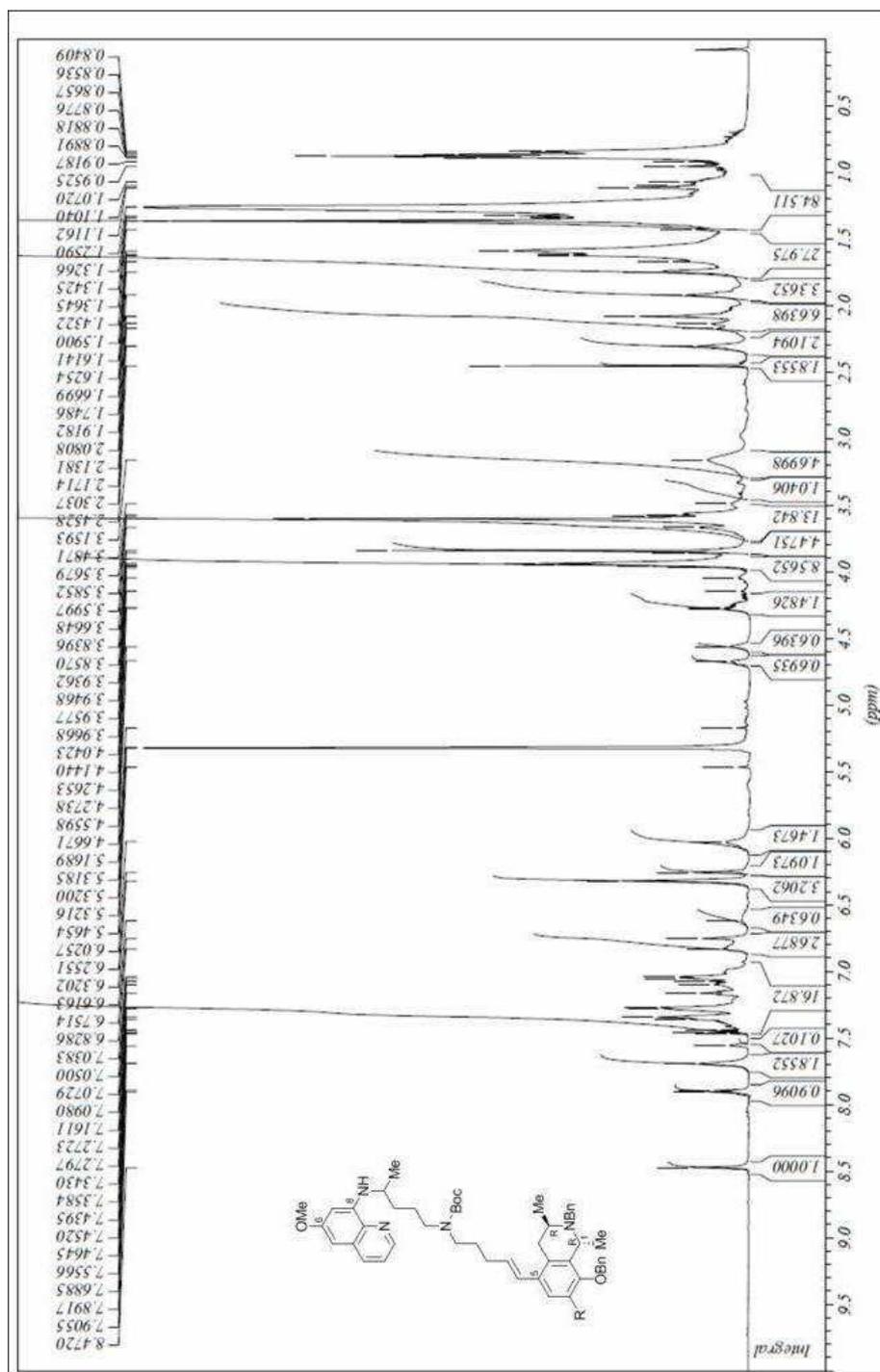


Abb. 44. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CD_2Cl_2) des Boc-Primaquin- C_5 - N,O -Dibenzyl-dioncophyllin-A-Hybrids 176.

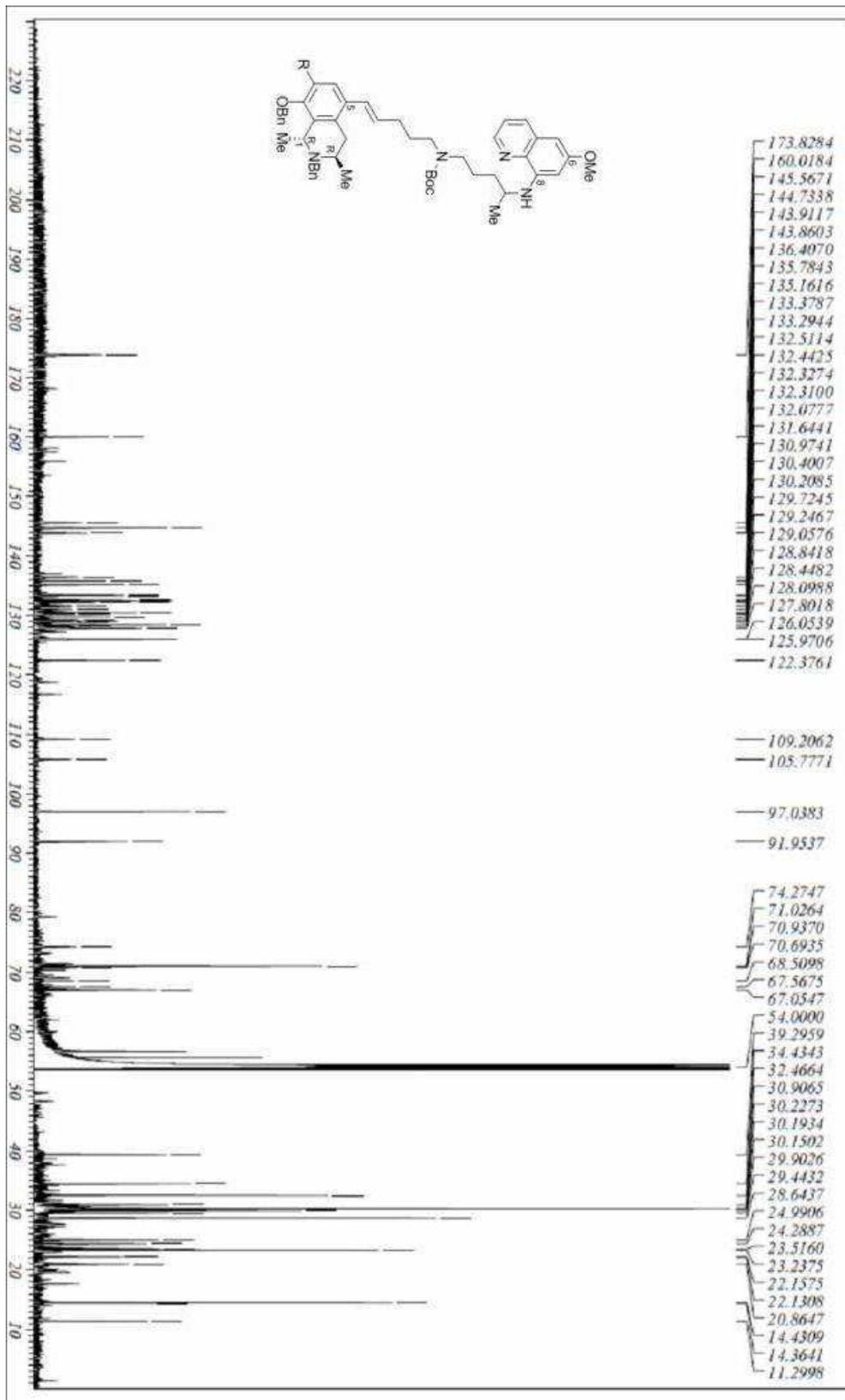


Abb. 45. ¹³C-NMR-Spektrum (CD₂Cl₂) des Boc-Primaquin-C₅-N,O-Dibenzyl-dioncophyllin-A-Hybrids 176.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_2Cl_2 , 20 °C): siehe Abb. 44

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_2Cl_2 , 20 °C): siehe Abb. 45

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 883.2/882.2 $[\text{M-Boc}]^+$ (7/13), 869.2/868.2/867.2 $[\text{M-Boc-Me}]^+$ (22/65/100), 792.2/791.2 $[\text{M-Boc-Bn}]^+$ (13/19), 778.1/777.1 $[\text{M-Boc-Bn-Me}]^+$ (12/22), 202.1/201.1 $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}]^+$ (13/48), 175.1/174.0 $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}]^+$ (18/16), 92.1/91.0 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (14/67).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{63}\text{H}_{75}\text{N}_4\text{O}_6$: 983.56811 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 983.56833 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Die Verbindung 176 wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

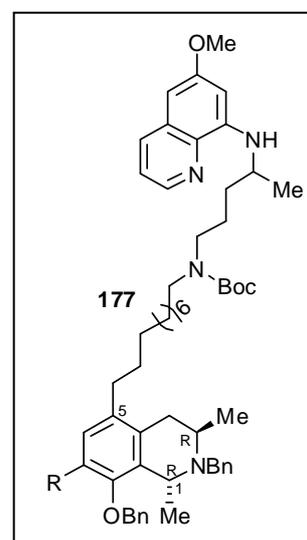
10.6.9.2 Boc-Primaquin- C_{10} - N,O -dibenzyl-Dioncophyllin-A-Hybrid (177)^[628]

Die iodidierte Dioncophyllin-A-Verbindung 136 (38.2 mg, 0.056 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7.8 mg, 0.009 mmol) und Cs_2CO_3 (24 mg, 0.074 mmol), suspendiert in abs. DMF (2 ml), versetzte man mit Verbindung 170 (11.9 mg, 0.024 mmol), gelöst in abs. DMF (1 ml). Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum entgast und unter N_2 -Atmosphäre im vorgeheizten Ölbad 7 h bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel als Azeotrop mit Toluol im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und vom Unlöslichen filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und mittels Säulenchromatographie an SiO_2 (PE/EE 5:1) aufgereinigt. Die Titelverbindung 177 wurde als gelbbraunliches Pulver erhalten.

Ausbeute: 18.6 mg (0.018 mmol, 75 %).

Schmp.: 46 °C (PE/EE).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.1$ ($c = 0.07$, CH_2Cl_2).



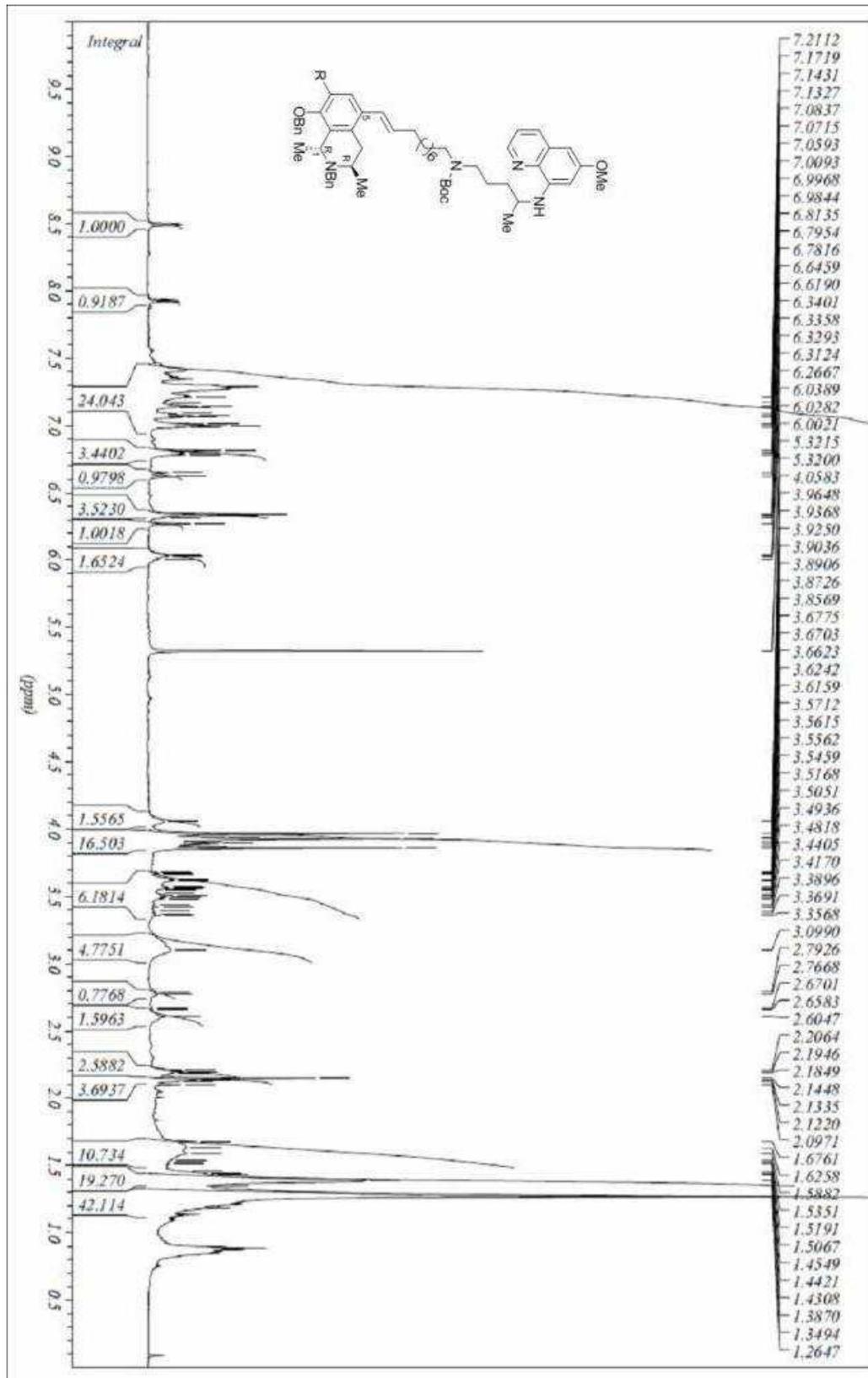


Abb. 46. ¹H-NMR-Spektrum (CD₂Cl₂) des Boc-Primaquin-C₁₀-N,O-Dibenzyl-dioncophyllin-A-Hybrids 177.

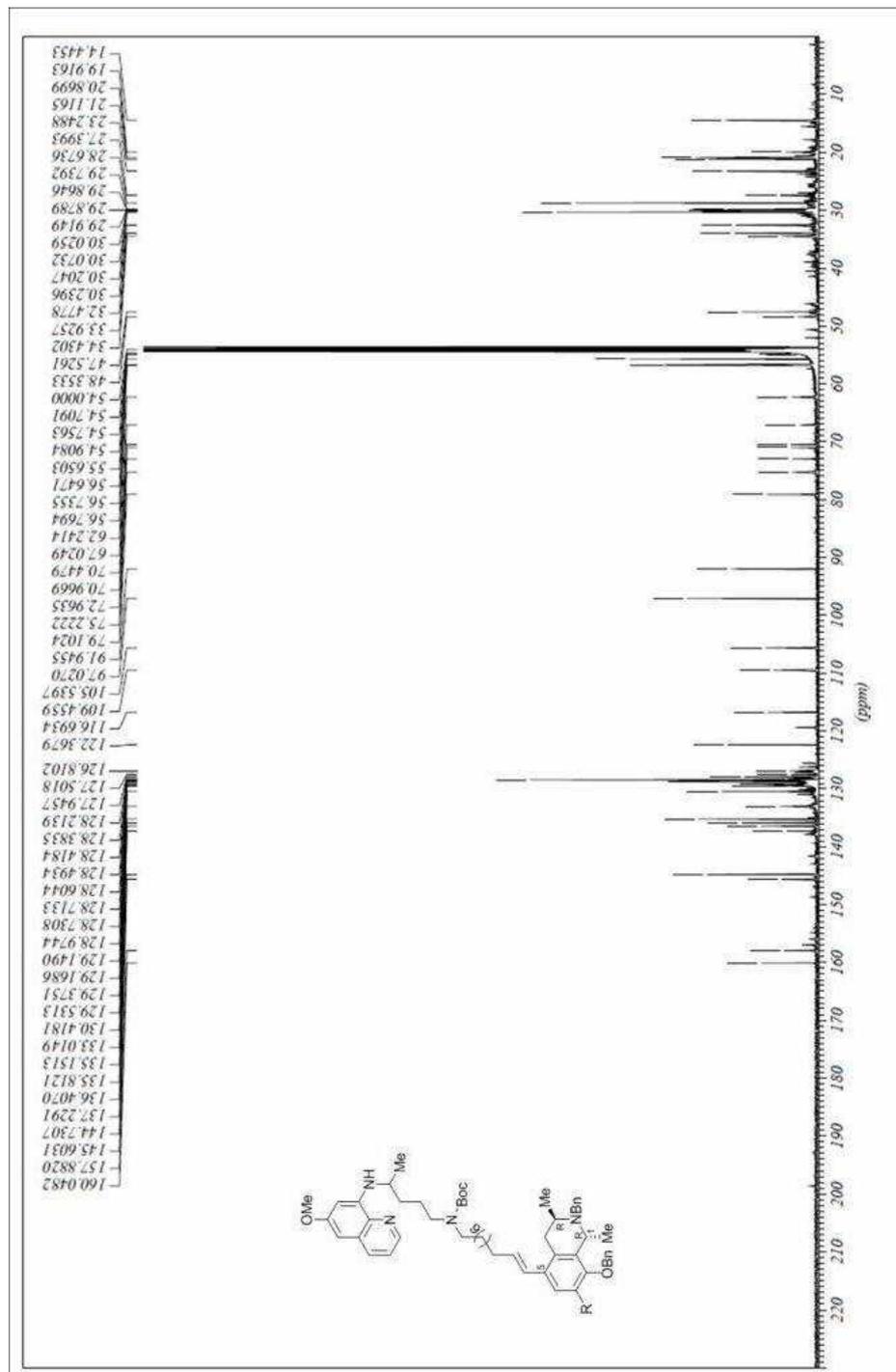


Abb. 47. ^{13}C -NMR-Spektrum (CD_2Cl_2) des Boc-Primaquin-C₁₀-N,O-Dibenzyl-dioncocyphyllin-A-Hybrids 177.

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3385 (w, br), 2923 (s), 2852 (m), 1687 (m), 1614 (w), 1591 (m), 1519 (m), 1494 (w), 1454 (m), 1415 (w), 1388 (m), 1363 (m), 1308 (w), 1261 (m), 1207 (m), 1156 (s), 1128 (s), 1072 (s), 969 (m), 810 (w), 789 (w), 751 (m), 734 (s), 698 (s), 626 (w), 610 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_2Cl_2 , 20 °C): siehe Abb. 46

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_2Cl_2 , 20 °C): siehe Abb. 47.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 954.4/953.4/952.4 $[\text{M-Boc}]^+$ (2/3/4), 939.4/938.4/937.4 $[\text{M-Boc-Me}]^+$ (13/28/38), 863.4/862.4/861.4 $[\text{M-Boc-Bn}]^+$ (9/19/28), 849.4/848.4/847.4 $[\text{M-Boc-Bn-Me}]^+$ (9/17/29), 772.3/771.3 $[\text{M-Boc-Bn-Bn}]^+$ (19/25), 697.3/696.3/695.3 $[\text{M-Boc-PQ}]^+$ (9/17/36), 202.1/201.1 $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}]^+$ (19/59), 175.1/174.1 $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}]^+$ (22/18), 92.1/91.1 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (31/100).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{68}\text{H}_{85}\text{N}_4\text{O}_6$: 1053.64636 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 1053.64674 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Die Verbindung 177 wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

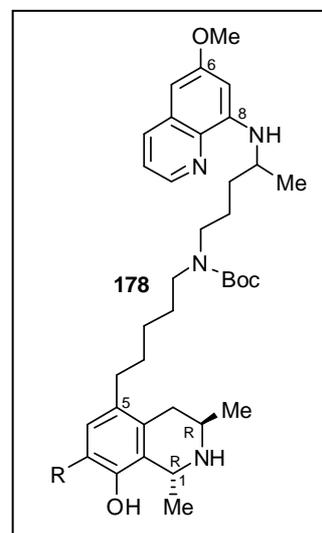
10.6.9.3 Boc-Primaquin- C_5 -Dioncophyllin-A-Hybrid (178)^[628]

Zu einer Lösung des Dioncophyllin-A-Derivats 176 (9.8 mg, 0.010 mmol) in abs. EE/Toluol (1.5 ml, 2:1) wurde Pd/C (10 mg, 100 % m/m) gegeben und 24 h bei RT und H_2 -Atmosphäre gerührt. Man filtrierte vom Unlöslichen ab, wusch den Filtrerrückstand mit EE/Toluol 2:1 und entfernte das Lösungsmittelgemisch am Rotationsverdampfer. Präparative Dünnschichtchromatographie an desaktiviertem SiO_2 (1 mm Schichtdicke, EE 100 %) lieferte Verbindung 178 als hellbeiges Pulver.

Ausbeute: 2.6 mg (0.003 mmol, 32 %).

Schmp.: 43-44 °C (EE).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29.8$ ($c = 0.04$, CH_2Cl_2).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3391 (w, br), 2921 (s), 2851 (m), 1685 (m), 1616 (m), 1591 (s), 1519 (m), 1454 (m), 1419 (m), 1389 (m), 1364 (m), 1338 (m), 1261 (m), 1195 (m), 1158 (s), 1127 (s), 1072 (s), 1002 (w), 977 (m), 878 (w), 821 (m), 790 (m), 765 (m), 752 (m), 724 (w), 698 (m), 622 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren wurden aufgrund der geringen Mengen nicht aufgenommen.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 806.4/805.4/804.4 $[\text{M}]^{++}$ (3/9/18), 791.3/790.3/789.3 $[\text{M-CH}_3]^+$ (2/8/14), 706.3/705.3/704.3 $[\text{M-Boc}]^{++}$ (4/15/34), 691.3/690.3/689.3 $[\text{M-Boc-Me}]^+$ (4/15/30), 531.2/530.2/529.2 $[\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_3]^+$ (9/40/100), 463.2/462.2/461.2 $[\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3]^+$ (2/4/9), 449.2/448.2/447.2 $[\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_3]^+$ (1/7/20), 377.2/376.2 $[\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_3]^+$ (2/7), 245.1/244.2/243.2 $[\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}]^+$ (2/7/41), 203.1/202.1/201.1 $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}]^+$ (3/15/51), 189.1/188.1/187.1 $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}]^+$ (1/3/9), 175.1/174.1 $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}]^{++}$ (52/13), 160.1/159.1 $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}]^{++}$ (4/10).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{49}\text{H}_{65}\text{N}_4\text{O}_6$: 805.48986 $[\text{M+H}]^+$;
gemessen: 805.48959 $[\text{M+H}]^+$.

Die Verbindung 178 wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

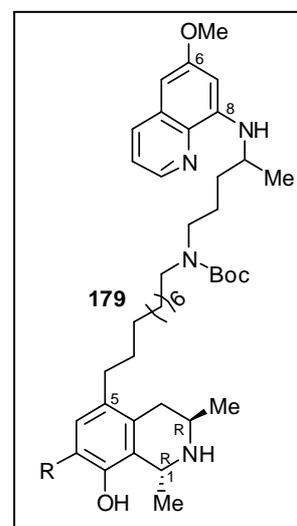
10.6.9.4 Boc-Primaquin- C_5 -Dioncophyllin-A-Hybrid (179)^[628]

Zu einer Lösung aus Dioncophyllin-A-Derivat 177 (12.4 mg, 0.012 mmol) in abs. EE/Toluol (1.5 ml, 2:1) wurde Pd/C (11.6 mg, 94 % m/m) gegeben und 24 h bei RT und H_2 -Atmosphäre gerührt. Man filtrierte vom Unlöslichen ab, wusch den Filtrerrückstand mit EE/Toluol 2:1 und entfernte das Lösungsmittel-Gemisch am Rotationsverdampfer. Präparative Dünnschichtchromatographie an desaktiviertem SiO_2 (1 mm Schichtdicke, EE 100 %) lieferte Verbindung 179 als hellbeiges Pulver.

Ausbeute: 1.9 mg (0.002 mmol, 18 %).

Schmp.: 49 °C (EE).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.4$ ($c = 0.09$, CH_2Cl_2).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3408 (w, br), 2923 (s), 2852 (m), 2363 (w), 2033 (w), 1686 (m), 1615 (w), 1591 (s), 1520 (m), 1455 (m), 1420 (m), 1390 (m), 1364 (m), 1261 (m), 1202 (m), 1159 (s), 1127 (s), 1072 (s), 976 (w), 822 (m), 791 (m), 752 (w), 720 (m), 700 (m), 657 (w), 640 (w), 616 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren wurden aufgrund der geringen Mengen nicht aufgenommen.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 876.4/875.4/874.4 $[\text{M}]^{++}$ (2/5/9), 861.4/860.4/859.4 $[\text{M-CH}_3]^+$ (2/6/9), 776.4/775.4/774.4 $[\text{M-Boc}]^+$ (5/16/32), 761.3/760.3/759.3 $[\text{M-Boc-Me}]^+$ (4/13/24), 601.3/600.3/599.3 $[\text{C}_{39}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_3]^+$ (12/46/100), 533.2/532.2/531.2 $[\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_3]^+$ (3/7/12), 519.2/518.2/517.2 $[\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_3]^+$ (2/9/25), 245.2/244.2/243.2 $[\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}]^+$ (2/6/35), 203.1/202.1/201.1 $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}]^+$ (3/11/31), 189.1/188.1/187.1 $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}]^+$ (2/2/7), 175.1/174.1 $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}]^+$ (34/10), 160.1/159.1 $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}]^+$ (3/8).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{54}\text{H}_{75}\text{N}_4\text{O}_6$: 875.56811 $[\text{M+H}]^+$;
gemessen: 875.56797 $[\text{M+H}]^+$.

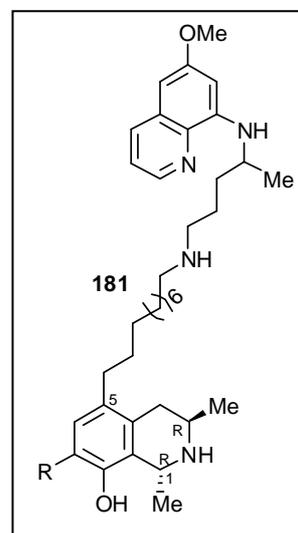
Die Verbindung **179** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.6.9.5 Primaquin- C_{10} -Dioncophyllin-A-Hybrid (**181**)^[628]

Man versetzte eine Lösung aus Dioncophyllin-A-Derivat **179** (6.7 mg, 7.7 μmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) mit TFA (30 μl , 44.4 mg, 0.39 mmol) und rührte 1 h bei RT. MeOH und einige Tropfen konz. Ammoniak-Lösung wurden hinzugegeben und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung auf desaktiviertem SiO_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) lieferte ein hellbräunliches Öl.

Ausbeute: 3.4 mg (4.4 μmol , 57 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.8$ ($c = 1.40$ CH_2Cl_2)



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3416 (w, br), 2923 (m), 2853 (m), 2507 (w), 1671 (s), 1614 (m), 1594 (m), 1520 (w), 1456 (m), 1434 (m), 1390 (m), 1314 (w), 1262 (m), 1198 (s), 1177 (m), 1128 (s), 1081 (m), 1070 (m), 1031 (m), 973 (m), 905 (w), 831 (m), 798 (m), 752 (m), 720 (m), 663 (w), 650 (w), 633 (w), 620 (w), 605 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren wurden aufgrund der geringen Mengen nicht aufgenommen.

MS (Maldi-TOF, DHB): m/z = 775.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{49}\text{H}_{67}\text{N}_4\text{O}_4$: 775.51568 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 775.51453 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Die Verbindung **179** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

10.6.9.6 Boc-Primaquin- C_{10} - N -Methyl-dioncophyllin-A-Hybrid (**184**)^[628]

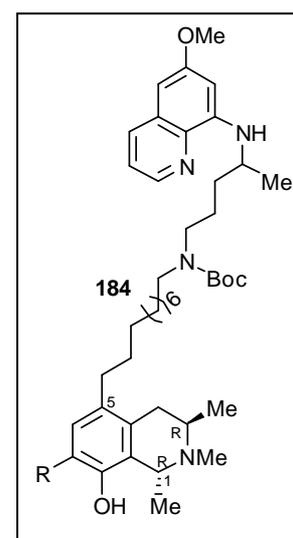
Eine Suspension des Dioncophyllin-A-Derivats **177** (13.2 mg, 12.5 μmol) und Pd/C (10 mg, 77 % m/m) in einem Lösungsmittelgemisch aus abs. EE (2 ml) und abs. MeOH (1 ml) wurde unter H_2 -Atmosphäre bei RT 24 h gerührt. Man filtrierte über Celite vom Unlöslichen ab und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Präparative Dünnschichtchromatographie an desaktiviertem SiO_2 (PE/EE 2:1, dann EE 100 %) lieferte ein beiges Pulver.

Ausbeute: 2.3 mg (2.6 μmol , 21 %).

Schmp.: 47-48 °C (EE).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -11.3 (c = 0.14 CH_2Cl_2).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3429 (w), 2925-2852 (w, br), 1687 (w), 1614 (w), 1591 (m), 1519 (w), 1455 (m), 1418 (w), 1390 (m), 1363 (w), 1275 (w), 1260 (m), 1205 (w), 1158 (m), 1128 (m), 1075 (m), 976 (w), 898 (w), 821 (w), 808 (w), 791 (w), 750 (s), 723 (w), 700 (w), 620 (w) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren wurden aufgrund der geringen Mengen nicht aufgenommen.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 890.3/889.3/888.3 $[M]^+$ (2/8/13), 876.3/875.3/874.3 $[M-CH_3]^+$ (3/14/41), 775.2/774.2/773.2 $[M-Boc-Me]^+$ (8/26/46), 616.2/615.2/614.2/613.4/612.1 $[C_{39}H_{55}N_3O_3]^+$ (1/3/9/27/34), 602.2/601.2/600.2/599.2 $[C_{39}H_{55}N_2O_3]^+$ (1/2/5/11), 533.2/532.2/531.2 $[C_{34}H_{47}N_2O_3]^+$ (2/8/19), 379.1/378.1/377.1/376.1 $[C_{24}H_{26}NO_3]^+$ (1/4/24/88), 245.1/244.1/243.1 $[C_{15}H_{19}N_2O]^+$ (2/3/12), 203.1/202.1/201.1 $[C_{12}H_{13}N_2O]^+$ (3/8/18), 188.1/187.1 $[C_{11}H_{11}N_2O]^+$ (14/5), 175.1/174.1 $[C_{10}H_{10}N_2O]^+$ (14/6).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{55}H_{77}N_4O_6$: 889.58376 $[M+H]^+$;
gemessen: 889.58470 $[M+H]^+$.

Die Verbindung **184** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

11 Synthese von Primaquin-Dimeren und Derivaten

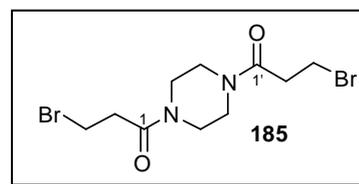
11.1 Synthese von Primaquin-Dimeren

11.1.1 1,1'-(Piperazin-1'',4''-diyl)-bis-(3-brompropan-1-on) (**185**)

Zu einer Suspension aus Piperazin (**39**, 339.4 mg, 3.94 mmol) und Natriumacetat (1298 mg, 15.82 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (14 ml) wurde unter N_2 bei 0 °C eine Lösung aus dem Bromsäurechlorid **40** (2.026 mg, 11.82 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (8 ml) zugetropft, wobei sofort ein farbloser Feststoff präzipitierte. Nach vollendeter Zugabe ließ man die Reaktionsmischung auf RT erwärmen und rührte 4 h bei RT. Nach Filtration über Celite wurden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und reinigte säulenchromatographisch an SiO_2 (CH_2Cl_2/Et_2O 10:1) auf. Durch Umkristallisation aus CH_2Cl_2/PE wurde **185** als farblose Kristalle erhalten.

Ausbeute: 1201.3 mg (3.37 mmol, 86 %).

Schmp.: 101 °C (CH_2Cl_2/PE).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3014 (w), 2975 (w), 2927 (w), 1735 (w), 1629 (s), 1464 (m), 1437 (m), 1416 (m), 1402 (m), 1364 (w), 1275 (m), 1225 (m), 1163 (w), 1141 (w), 1047 (w), 1005 (s), 970 (w), 928 (m), 908 (m), 896 (m), 718 (w), 634 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 2.92 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.80$ Hz, 4 H, 2- CH_2 , 2'- CH_2), 3.46-3.51 (m, 4 H, 3- CH_2 , 3'- CH_2), 3.63-3.68 (m, 8 H, Piperazin- CH_2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 27.11/27.26 (C-3, C-3'), 36.34/36.46 (C-2, C-2'), 41.69 (Piperazin- CH_2), 41.82 (Piperazin- CH_2), 45.34 (Piperazin- CH_2), 45.58 (Piperazin- CH_2), 168.83 (Amid-CO), 169.04 (Amid-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 357.9/355.9/353.9 $[\text{M}]^{++}$ (4/8/4), 277.0/275.0 $[\text{M-Br}]^+$ (19/19), 114.1/113.1 $[\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_2\text{O}]^+$ (3/19), 86.1/85.1 $[\text{C}_4\text{H}_9\text{N}_2]^{++}$ (7/100).

HRMS (EI) berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$: 353.95730 $[\text{M}]^{++}$;
gemessen: 353.95726 $[\text{M}]^{++}$.

Die Verbindung **185** wurde in der Literatur über einen ähnlichen Synthesewege erhalten, jedoch sind spektroskopische Referenzdaten nicht verfügbar.

11.1.2 1,1'-(Piperazin-1''',4'''-diyl)-bis-(3-(6-methoxychinolin-8-ylamino)-propan-1-on (186)

Zu einer gelblichen Lösung aus 6-Methoxy-8-aminochinolin (**11**, 248.8 mg, 1.43 mmol) und Bromderivat **185** (255.0 mg, 0.72 mmol) in abs. DMF (15 ml) gab man bei 0 °C unter N_2 portionsweise NaH (125.6 mg einer 55 %igen Dispersion in Öl, 2.88 mmol) zu. Nach 1 h bei 0 °C ließ man auf RT erwärmen und rührte 18 h bei RT. Die schwarzbraune Reaktionsmischung kann über zwei verschiedene Methoden weiter aufgereinigt werden, für die im Folgenden an je einem Beispiel eine allgemeine Arbeitsvorschrift beschrieben ist. Beide Methoden unterschieden sich nicht hinsichtlich der erzielten Ausbeute.

Methode A:

Der Überschuss an NaH in der schwarzbraunen Reaktionsmischung wurde vorsichtig mit Wasser hydrolysiert. Nach Zugabe von wässriger NaHCO_3 -Lösung und Dichlormethan und anschließender Phasentrennung wurde die wässrige Phase erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und

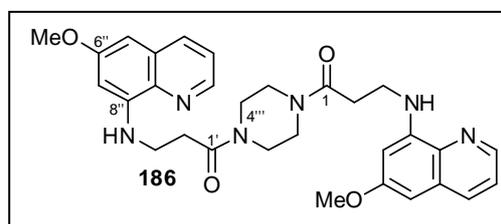
das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Trennung an SiO₂ (EE 100 %) und Umkristallisation aus CH₂Cl₂/EE lieferte einen beigen Feststoff.

Methode B:

Der Überschuss an NaH in der rotbraunen Reaktionsmischung wurde vorsichtig mit wenig Wasser hydrolysiert. Das Lösungsmittel wurde als Azeotrop mit Toluol destillativ aus der Reaktionsmischung entfernt, der erhaltene Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und über Celite abfiltriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingengt und säulenchromatographisch an SiO₂ (EE 100 %) aufgereinigt. Umkristallisation aus CH₂Cl₂/EE lieferte einen beigen Feststoff.

Ausbeute: 285.1 mg (0.53 mmol, 74 %).

Schmp.: 169 °C (CH₂Cl₂/EE).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3394 (w), 2995-2829 (w, br), 1630 (s), 1618 (s), 1592 (m), 1581 (m), 1509 (s), 1461 (s), 1420 (s), 1386 (s), 1282 (w), 1215 (m), 1197 (s), 1162 (s), 1149 (m), 1122 (m), 1074 (w), 1019 (m), 990 (w), 965 (w), 915 (w), 898 (w), 869 (w), 824 (m), 810 (m), 784 (s), 680 (w), 620 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.60-2.65 (m, 2 H, 2'-CH₂), 2.66-2.72 (m, 2 H, 1-CH₂), 3.21-3.24 (m, 2 H, Piperazin-CH₂), 3.32-3.35 (m, 2 H, Piperazin-CH₂), 3.49-3.52 (m, 2 H, Piperazin-CH₂), 3.56-3.58 (m, 2 H, Piperazin-CH₂), 3.65-3.67 (m, 4 H, 3-CH₂, 3'-CH₂), 3.87 (s, 6 H, OMe), 6.30-6.32 (m, 2 H, 7''-H, 7'''-H), 6.34 (d, ⁴J_{H-H} = 2.10 Hz, 2 H, 5''-H, 5'''-H), 6.36-6.41 (m, 2 H, ar-NH), 7.26-7.28 (m, 2 H, 3''-H, 3'''-H), 7.89 (d, ³J_{H-H} = 8.10 Hz, 2 H, 4''-H, 4'''-H), 8.50 (d, ³J_{H-H} = 3.24 Hz, 2 H, 2''-H, 2'''-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 32.05 (C-2), 32.43 (C-2'), 39.20/39.25/39.29 (C-3, C-3'), 41.45 (Piperazin-CH₂), 41.55 (Piperazin-CH₂), 45.35 (Piperazin-CH₂), 45.43 (Piperazin-CH₂), 55.45 (OMe), 92.54 (C-5'', C-5'''), 96.85 (C-7'', C-7'''), 122.17 (C-3'', C-3'''), 130.00 (C-4''a, C-4'''a), 134.95 (C-4'', C-4'''), 135.54/135.57 (C-8''a, C-8'''a), 144.82 (C-2'', C-2'''), 145.48 (C-8'', C-8'''), 159.52 (C-6'', C-6'''), 170.19 (C-1'), 170.36 (C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 544.3/543.3/542.3 $[M]^{++}$ (24/35/24), 370.2/369.2/368.2 $[C_{20}H_{24}N_4O_3]^{+}$ (4/8/7), 316.2/315.2/314.2 $[C_{17}H_{22}N_4O_2]^{+}$ (4/10/11), 203.1/202.1/201.1 $[C_{12}H_{13}N_2O]^{+}$ (6/23/34), 188.1/187.1 $[C_{11}H_{11}N_2O]^{+}$ (21/100), 175.1/174.1 $[C_{10}H_{10}N_2O]^{+}$ (24/33).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{30}H_{33}N_6O_4$: 541.25578 $[M-H]^+$;
Gemessen: 541.25576 $[M-H]^+$.

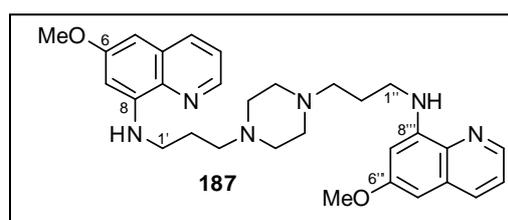
Die Verbindung **186** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

11.1.3 *N,N*-(3,3'-(Piperazin-1,4-diyl)-bis-(propan-3,1-diyl))-bis-(6-methoxychinolin-8-amin) (**187**)

Das Diamid **186** (157.6 mg, 0.29 mmol) in abs. THF (20 ml) wurde unter N_2 mit $LiAlH_4$ (66.0 mg, 1.74 mmol) versetzt, wobei sich die Mischung sofort über intensiv orange zu rot verfärbte. Man rührte die Reaktionsmischung für die Dauer von 3 h bei 80 °C und hydrolysierte anschließend vorsichtig mit Wasser, wobei sich die Suspension gelb färbte. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in wässriger $NaHCO_3$ -Lösung aufgenommen und erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen der vereinten organischen Phasen über $MgSO_4$ und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer reinigte man den Rückstand säulenchromatographisch an desaktiviertem SiO_2 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 40:1) auf und erhielt hellgelbe Kristalle.

Ausbeute: 61.2 mg (0.12 mmol, 41 %).

Schmp.: 149 °C ($CH_2Cl_2/MeOH$).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3274 (w), 2992-2877 (w, br), 2437 (w), 1616 (s), 1572 (s), 1516 (s), 1453 (s), 1423 (m), 1383 (s), 1350 (m), 1306 (m), 1276 (m), 1237 (w), 1211 (s), 1194 (s), 1172 (m), 1153 (s), 1130 (s), 1097 (m), 1055 (m), 1028 (m), 994 (m), 970 (w), 925 (w), 897 (w), 864 (w), 815 (s), 789 (s), 736 (w), 673 (m), 620 (m) cm^{-1} .

1H -NMR (600 MHz, CD_2Cl_2 , 20 °C): δ = 1.90-1.95 (m, 4 H, 2'- CH_2 , 2''- CH_2), 2.37-2.78 (m, 12 H, 3'- CH_2 , 3''- CH_2 , Piperazin- CH_2), 3.32-3.36 (m, 4 H, 1'- CH_2 , 1''- CH_2), 3.87 (s, 6 H, OMe), 6.27 (d, $^4J_{H-H}$ = 2.22 Hz, 2 H, 7-H, 7'''-H), 6.36 (d, $^4J_{H-H}$ = 2.34 Hz, 2 H, 5-H, 5'''-H), 6.76 (s, br, 2 H, ar-

NH), 7.30 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.08$ Hz, 8.22 Hz, 2 H, 3-H, 3'''-H), 7.94 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.22$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.26$ Hz, 2 H, 4-H, 4'''-H), 8.53 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.02$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.44$ Hz, 2 H, 2-H, 2'''-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_2Cl_2 , 20 °C): $\delta = 26.38$ (C-2', C-2''), 42.86 (C-1''), 42.94 (C-1'), 53.87 (Piperazin- CH_2), 55.67 (OMe), 57.44 (C-3''), 57.52 (C-3'), 92.06 (C-5, C-5'''), 96.66 (C-7, C-7'''), 122.33 (C-3, C-3'''), 130.28 (C-4a, C-4'''a), 135.04 (C-4, C-4'''), 135.95 (C-8a, C-8'''a), 144.82 (C-2, C-2'''), 146.90 (C-8, C-8'''), 160.11 (C-6, C-6''') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 516.4/515.4/514.4 $[\text{M}]^{++}$ (21/33/26), 300.2 $[\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}]^{++}$ (11), 246.2/245.2/244.2 $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}]^+$ (9/31/44), 203.1/202.1/201.1 $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}]^+$ (18/58/94), 188.1/187.1 $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}]^+$ (38/100), 175.1/174.1 $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}]^+$ (30/75).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_2$: 515.31290 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 515.31290 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Die Verbindung **187** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

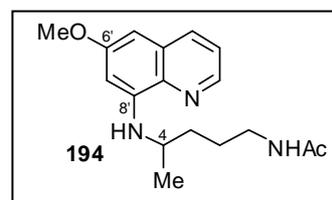
11.2 Synthese von Primaquin-Derivaten

11.2.1 *N*-(4-(6'-Methoxychinolin-8'-ylamino)-pentyl)-acetamid (**194**)

Zu einer Suspension der freien Base Primaquin (**4**, 390.4 mg, 1.51 mmol) und NaOAc (192.1 mg, 2.34 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (5 ml) wurde unter N_2 -Atmosphäre bei 0 °C Ac_2O (157 μl , 169.6 mg, 1.66 mmol) gegeben, und man rührte 1.5 h bei RT. Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch auf Aluminiumoxid N der Aktivitätsstufe V ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1) aufgereinigt. Die Titelverbindung **194** wurde als gelbes, zähflüssiges Öl erhalten.

Ausbeute: 422.4 mg (1.40 mmol, 93 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 3389$ (w), 3315 (w), 2975 (w), 2961 (w), 2930 (w), 2853 (w), 2360 (w), 2339 (w), 1615 (m), 1594 (w), 1577 (m), 1551 (m), 1519 (s), 1457 (m), 1423 (m), 1388 (m), 1371 (w), 1361 (w), 1336 (w), 1287 (m), 1266 (w), 1240 (w), 1223 (w), 1202 (w), 1159 (s), 1138 (m), 1052 (m), 1032 (w) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD- d_4): δ = 1.28 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 6.36 Hz, 3 H, Me), 1.58-1.74 (m, 4 H, 2- CH_2 , 3- CH_2), 1.90 (s, 3 H, Ac-Me), 3.15-3.22 (m, 2 H, 1- CH_2), 3.62-3.67 (m, 1 H, 4-H), 3.86 (s, 3 H, OMe), 6.31 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 2.46 Hz, 1 H, 7'-H), 6.44 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 2.52 Hz, 1 H, 5'-H), 7.35 (dd, $^3J_{\text{H-H}}$ = 4.26 Hz, 8.28 Hz, 1 H, 3'-H), 8.02 (dd, $^3J_{\text{H-H}}$ = 8.28 Hz, $^4J_{\text{H-H}}$ = 1.56 Hz, 1 H, 4'-H), 8.48 (dd, $^3J_{\text{H-H}}$ = 4.23 Hz, $^4J_{\text{H-H}}$ = 1.59 Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOD- d_4): δ = 20.89 (Me), 22.65 (Ac-Me), 27.18 (CH_2), 35.09 (CH_2), 40.58 (C-1), 49.04 (C-4), 55.77 (OMe), 93.14 (C-5'), 98.52 (C-7'), 123.07 (C-3'), 131.75 (C-4'a), 136.49 (C-4'), 136.62 (C-8'a), 145.46 (C-2'), 146.29 (C-8'), 161.14 (C-6'), 173.40 (Amid-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 302.2/301.2 $[\text{M}]^{++}$ (6/27), 215.1 $[\text{M-C}_4\text{H}_8\text{NO}]^+$ (5), 202.1/201.1 $[\text{M-C}_5\text{H}_{10}\text{NO}]^+$ (16/100).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$: 302.18630 $[\text{M+H}]^+$;
gemessen: 302.18630 $[\text{M+H}]^+$.

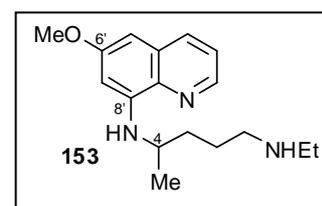
Die Verbindung **194** wurde in einem ähnlichen Syntheseweg beschrieben,^[629] jedoch sind keine Referenzdaten erhältlich.

11.2.2 N^1 -Ethyl- N^4 -(6'-methoxychinolin-8'-yl)-pentan-1,4-diamin (**153**)

Man versetzte eine Lösung des acetylierten **194** (190.3 mg, 0.63 mmol) in abs. THF (10 ml) unter N_2 -Atmosphäre bei 0 °C mit LiAlH_4 (50 mg, 1.32 mmol) und rührte 2 h bei 80 °C. Der Überschuß des NaH wurde mit Wasser hydrolysiert, die wäßrige Phase erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Den Rückstand reinigte man mittels Säulenchromatographie auf Aluminiumoxid N der Aktivitätsstufe V (EE 100 %) und man erhielt die ethylierte Verbindung **153** als gelbes Öl.

Ausbeute: 115.5 mg (0.40 mmol, 64 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3384 (w, br), 2960 (w, br), 2931 (w, br), 2863 (w, br), 2360 (w, br), 1614 (m), 1575 (m), 1517 (s), 1454 (m), 1421 (m), 1384 (s), 1211 (m), 1159 (s), 1051 (m), 1029 (m) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD- d_4): δ = 1.08 (t, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7.23 Hz, 3 H, Et-CH₃), 1.30 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 6.36 Hz, 3 H, Me), 1.62-1.73 (m, 4 H, 2-CH₂, 3-CH₂), 2.59-2.62 (m, 4 H, 1-CH₂, Et-CH₂), 3.63-3.67 (m, 1 H, 4-H), 3.86 (s, 3 H, OMe), 6.31 (d, $^4J_{\text{H-H}}$ = 2.52 Hz, 1 H, 7'-H), 6.45 (d, $^4J_{\text{H-H}}$ = 2.40 Hz, 1 H, 5'-H), 7.35 (dd, $^3J_{\text{H-H}}$ = 8.22 Hz, $^4J_{\text{H-H}}$ = 4.20, 1 H, 3'-H), 8.02 (dd, $^3J_{\text{H-H}}$ = 8.22 Hz, $^4J_{\text{H-H}}$ = 1.56 Hz, 1 H, 4'-H), 8.48 (dd, $^3J_{\text{H-H}}$ = 4.20 Hz, $^4J_{\text{H-H}}$ = 1.62 Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOD- d_4): δ = 14.58 (Et-CH₃), 20.96 (C-5), 27.09 (C-2), 35.53 (C-3), 44.78 (Et-CH₂), 49.21 (C-4), 50.50 (C-1), 55.78 (OMe), 93.12 (C-5'), 98.47 (C-7'), 136.47 (C-4'), 136.63 (C-8'a), 123.08 (C-3'), 131.75 (C-4'a), 145.46 (C-2'), 146.32 (C-8'), 161.14 (C-6') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 288.2/287.2 [M]⁺ (4/14), 203.1/202.1/201.1 [$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$]⁺ (3/19/100), 174.1 [$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$]⁺ (21).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_1$: 288.20704 [$\text{M}+\text{H}$]⁺;
gemessen: 288.20704 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

Die Verbindung wurde bislang nicht synthetisch beschrieben, Literatureinträge von 1946-1952 liegen vor,^[630,631] Referenzdaten sind nicht verfügbar.

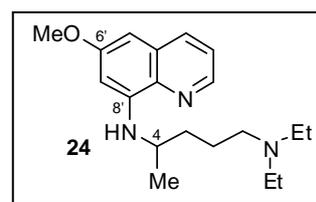
11.2.3 N^1, N^1 -Diethyl- N^4 -(6'-methoxychinolin-8-yl)-pentan-1,4-diamin (Pamaquin, 24)

Eine Lösung der freien Base des Primaquins (4, 151.0 mg, 0.58 mmol) in abs. DMF (2 ml) versetzte man mit Cs_2CO_3 (573.3 mg, 1.76 mmol) und Ethylbromid (90 μl , 131.4 mg, 1.21 mmol) und rührte 24 h bei RT. Man entfernte das Lösungsmittel im Vakuum, nahm den Rückstand in Methanol auf und filtrierte vom Unlöslichen ab. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt, und das erhaltene Öl auf Aluminiumoxid N der Aktivitätsstufe V (PE/EE 1:1, dann EE 100 %) säulenchromatographisch aufgereinigt. Die diethylierte Verbindung 24 wurde als gelbes Öl gewonnen.

Ausbeute: 58.1 mg (0.18 mmol, 32 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3382 (w), 2961 (w), 2924 (m), 2853 (w), 2798 (w),

2360 (w), 2341 (w), 1615 (m), 1594 (w), 1576 (m), 1518 (s), 1455 (m), 1422 (m), 1385 (m), 1336 (w), 1293 (w), 1211 (m), 1196 (m), 1160 (m), 1070 (w), 1051 (m), 1031 (w) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.12 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.23$ Hz, 6 H, Et-Me), 1.29 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.36$ Hz, 3 H, Me), 1.60-1.76 (m, 4 H, 2- CH_2 , 3- CH_2), 2.64-2.69 (m, 2 H, 1- CH_2), 2.72-2.75 (m, 4 H, Et- CH_2), 3.60-3.64 (m, 1 H, 4-H), 3.87 (s, 3 H, OMe), 5.97 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.34$ Hz, 1 H, NH), 6.26 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.40$ Hz, 1 H, 7'-H), 6.32 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.40$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.28 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.14$ Hz, 8.16 Hz, 1 H, 3'-H), 7.90 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.22$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.62$ Hz, 1 H, 4'-H), 8.50 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.14$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.62$ Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 10.36 (Et- CH_3), 20.80 (Me), 22.10 (C-2), 34.38 (C-3), 46.74 (Et- CH_2), 48.05 (C-4), 52.16 (C-1), 55.44 (OMe), 91.97 (C-5'), 97.04 (C-7'), 122.10 (C-3'), 130.08 (C-4'a), 135.01 (C-4), 135.53 (C-8'a), 144.54 (C-2'), 145.11 (C-8'), 159.58 (C-6') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 317.2/316.2/315.2 $[\text{M}]^+$ (3/24/18), 243.1 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}]^+$ (14), 201.1 $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}]^+$ (37), 174.1 $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}]^+$ (11), 86.07 $[\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}]^+$ (100).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}$: 316.23834 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 316.23834 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

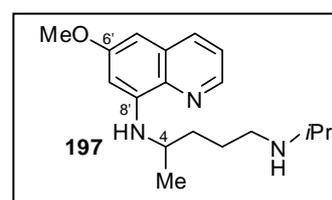
Die Verbindung **24** wurde in anderen Synthesewegen beschrieben,^[632] jedoch sind keine Referenzdaten verfügbar.

11.2.4 N^1 -Isopropyl- N^4 -(6'-methoxychinolin-8'-yl)-pentan-1,4-diamin (**197**)

326 mg (1.26 mmol) der freien Base des Primaquins (**4**) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre in abs. MeOH (10 ml) gelöst und Aceton (280 μl , 3.77 mmol) hinzugegeben. Man ließ die Mischung über Nacht bei RT rühren und gab NaBH_4 (100 mg, 2.51 mmol) hinzu. Die Reaktion wurde für die weitere Dauer von 24 h bei RT gerührt. Zur Aufreinigung wurden alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch auf desaktiviertem Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50/1$) getrennt. Das Produkt **197** fiel als gelbes Öl an.

Ausbeute: 336 mg (1.115 mmol, 89 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3380 (w), 2960 (w), 2932 (w), 2858 (w), 1738



(w), 1614 (m), 1593 (w), 1575 (m), 1517 (s), 1454 (m), 1422 (m), 1385 (s), 1336 (w), 1261 (w), 1216 (m), 1196 (m), 1159 (s), 1090 (w), 1050 (m), 1029 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.02 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 6.30$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 2.70$ Hz, 6 H, *iPr*-Me), 1.29 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.36$ Hz, 3 H, Me), 1.59-1.70 (m, 4 H, 2- CH_2 , 3- CH_2), 2.56-2.58 (m, 2 H, 1- CH_2), 2.71-2.78 (m, 1 H, *iPr*-H), 3.63-3.66 (m, 1 H, 4-H), 3.86 (s, 3 H, OMe), 6.31 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.28$ Hz, 1 H, 7'-H), 6.44 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.40$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.34 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.17$ Hz, 8.19 Hz, 1 H, 3'-H), 8.01 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.22$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.56$ Hz, 1 H, 4'-H), 8.48 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.23$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.59$ Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 20.99 (Me), 22.54 (*iPr*-Me), 27.38 (C-2), 35.61 (C-3), 48.30 (C-1), 49.23 (C-4), 49.88 (*iPr*-CH), 55.77 (OMe), 93.09 (C-5'), 98.45 (C-7'), 123.07 (C-3'), 131.74 (C-4'a), 136.46 (C-4), 136.62 (C-8'a), 145.45 (C-2'), 146.32 (C-8'), 161.14 (C-6') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 302.2/301.2 $[\text{M}]^{+}$ (4/18), 202.1/201.1 $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}]^{+}$ (16/100).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}$: 302.22269 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$;
gemessen: 302.22210 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

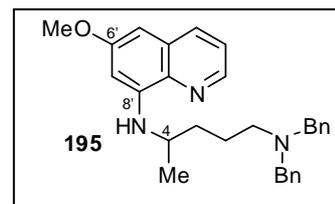
Die Verbindung **197** wurde in der Literatur nicht synthetisch beschrieben, Literatureinträge liegen vor, Referenzdaten sind nicht verfügbar.

11.2.5 N^1, N^1 -Dibenzyl- N^4 -(6-methoxychinolin-8-yl)-pentan-1,4-diamin (**195**)

Eine Lösung aus Primaquin (**4**, 153.0 mg, 0.59 mmol) in abs. Aceton (10 ml) wurde mit Cs_2CO_3 (299.2 mg, 0.92 mmol) und Benzylbromid (**76**, 70 μl , 100.7 mg, 0.59 mmol) 6 h bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung gab man Wasser hinzu und extrahierte erschöpfend mit Dichlormethan, trocknete die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Säulenchromatographie an desaktiviertem SiO_2 (PE/EE 8:1) lieferte **195** als gelbes Öl.

Ausbeute: 120.2 mg (0.27 mmol, 93 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3384 (w), 3058 (w), 3025 (w), 2933 (w, br), 2857



(w), 2794 (w), 1698 (w), 1612 (m), 1575 (m), 1517 (s), 1494 (m), 1452 (s), 1421 (m), 1384 (s), 1336 (w), 1207 (s), 1157 (s), 1130 (m), 1070 (m), 1051 (m), 1027 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD- d_4): δ = 1.20 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.24$ Hz, 3 H, Me), 1.60-1.66 (m, 4 H, 2- CH_2 , 3- CH_2), 2.40-2.50 (m, 2 H, 1- CH_2), 3.47-3.60 (m, 5 H, 4-H, CH_2Ph), 3.87 (s, 3 H, OMe), 6.21 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.22$ Hz, 1 H, 7'-H), 6.45 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.40$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.18-7.21 (m, 2 H, *p*-Ph-H), 7.23-7.25 (m, 4 H, *m*-Ph-H), 7.28-7.30 (m, 4 H, *o*-Ph-H), 7.33-7.36 (m, 1 H, 3'-H), 8.01-8.03 (m, 1 H, 4'-H), 8.46-8.47 (m, 1 H, 2'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOD- d_4): δ = 20.92 (Me), 23.91 (C-2), 35.11 (C-3), 48.75 (C-4), 53.92 (C-1), 55.80 (OMe), 59.43 (CH_2Ph), 93.20 (C-5'), 98.74 (C-7'), 123.04 (C-3'), 128.36 (*p*-Ph-CH), 129.44 (*m*-Ph-CH), 130.46 (*o*-Ph-CH), 131.77 (C-4'a), 136.51 (C-4'), 136.66 (C-8'a), 140.13 (Ph-C), 145.45 (C-2'), 146.32 (C-8'), 161.17 (C-6') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 439.2 $[\text{M}]^{++}$ (2), 350.2/349.2/348.2 $[\text{M-C}_7\text{H}_7]^+$ (3/18/68), 243.1/242.1/241.1 $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}]^+$ (15/11/36), 202.1/201.1 $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}]^+$ (3/20), 175.1/174.1 $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}]^+$ (12/57), 92.0/91.0 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (9/100).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}$: 440.26964 $[\text{M+H}]^+$;
gemessen: 440.26965 $[\text{M+H}]^+$.

Die Verbindung **195** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

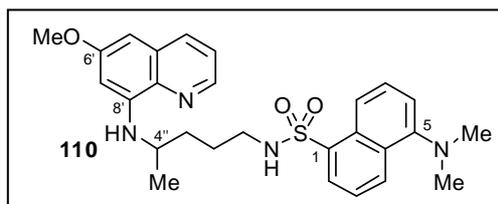
11.2.6 5-(Dimethylamino)-*N*-(4-(6-methoxychinolin-8-ylamino)-pentyl)-naphthalin-1-sulfonamid (**110**)

Eine Suspension aus Primaquin-Diphosphat ($4 \cdot 2 \text{H}_3\text{PO}_4$, 162.8 mg, 0.36 mmol), Dansylchlorid (**198**, 194.9 mg, 0.72 mmol) und Triethylamin (180 μl , 130.7 mg, 1.29 mmol) wurde in abs. Aceton (5 ml) 1 h bei RT gerührt. Man filtrierte vom Unlöslichen ab, engte das Filtrat am Rotationsverdampfer ein, reinigte den Rückstand mittels Säulenchromatographie an SiO_2 (PE/EE 4:1) auf und erhielt die dansylierte Verbindung **110** als hellgelbe Kristalle.

Ausbeute: 137.1 mg (0.28 mmol, 77 %).

Schmp.: 57 °C (PE/EE).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3289 (w, br), 2926 (w), 2854 (w), 2787 (w), 1614 (m), 1574 (m), 1517 (s), 1454 (m), 1421 (m), 1386 (m), 1317 (m), 1219 (w), 1198 (m), 1140 (s), 1073 (m), 1050 (m), 1030 (m) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD-d_4): δ = 0.97 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.36$ Hz, 3 H, Me), 1.34-1.44 (m, 4 H, 2''- CH_2 , 3''- CH_2), 2.83 (s, 6 H, NMe_2), 2.88 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.30$ Hz, 2 H, 1''- CH_2), 3.24-3.27 (m, 1 H, 4''-H), 3.87 (s, 3 H, OMe), 6.11 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.34$ Hz, 1 H, 7'-H), 6.43 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.40$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.20 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.50$ Hz, 1 H, 6-H), 7.34 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.26$ Hz, 8.28 Hz, 1 H, 3'-H), 7.48 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 7.32$ Hz, 8.46 Hz, 1 H, 3-H), 7.53 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 7.56$ Hz, 8.58 Hz, 1 H, 7-H), 8.01 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.28$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.50$ Hz, 1 H, 4'-H), 8.15 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 7.32$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.14$ Hz, 1 H, 4-H), 8.35 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.70$ Hz, 1 H, 8-H), 8.45 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.14$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.62$ Hz, 1 H, 2'-H), 8.50 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.46$ Hz, 1 H, 2-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOD-d_4): δ = 20.75 (Me), 27.25 (C-2''), 34.70 (C-3''), 43.89 (C-1''), 45.39 (NMe), 48.66 (C-4''), 55.79 (OMe), 93.15 (C-5'), 98.38 (C-7'), 116.52 (C-6), 120.74 (C-8), 123.04 (C-3'), 124.45 (C-3), 129.20 (C-7), 130.41 (C-4), 131.11 (C-8a), 131.26 (C-2), 131.35 (C-4a), 131.73 (C-4'a), 136.48 (C-4'), 136.56 (C-8'a), 137.31 (C-1), 145.41 (C-2'), 146.19 (C-8'), 153.32 (C-5), 161.11 (C-6') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 494.2/493.2/492.2 $[\text{M}]^{++}$ (3/10/28), 202.1/201.1 $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}]^+$ (15/100).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 491.21114 $[\text{M-H}]^+$;

gemessen: 491.21114 $[\text{M-H}]^+$.

Die Verbindung **110** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

12 Neuartige antileishmanial aktive Wirkmoleküle

12.1 Phthalimid-Derivate

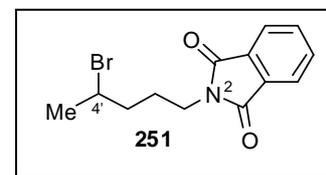
12.1.1 2-(4'-Brompentyl)-isoindolin-1,3-dion (251)

Zu einer Suspension aus Kaliumphthalimid (**238**, 6.050 g, 0.033 mol) in Aceton (35 ml) wurde bei RT 1,4-Dibrompentan (**217**, 10.122 g, 0.044 mol, 6.0 ml) gegeben und 24 h bei 80 °C gerührt. Man filtrierte die gelbe Suspension und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wurde destillativ aufgereinigt und die Titelverbindung **251** als blassgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 6.806 g (0.023 mol, 70 %).

Siedep.: 180 °C ($3.4 \cdot 10^{-1}$ mbar).

Lit.^[569] 165-167 °C ($2.5 \cdot 10^{-1}$ mbar).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2955 (w), 2938 (w), 2864 (w), 1771 (w), 1702 (s), 1615 (w), 1465 (w), 1433 (m), 1394 (s), 1376 (m), 1360 (s), 1322 (m), 1303 (w), 1286 (w), 1264 (m), 1243 (m), 1186 (m), 1169 (w), 1157 (w), 1138 (w), 1127 (m), 1083 (m), 1034 (s), 994 (w), 972 (w), 926 (m), 897 (w), 882 (m), 831 (w), 795 (w), 776 (m), 712 (s), 693 (m), 648 (s), 604 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.68 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.68$ Hz, Me), 1.76-1.95 (m, 4 H, 2'- CH_2 , 3'- CH_2), 3.68-3.72 (m, 2 H, 1'- CH_2), 4.10-4.18 (m, 1 H, 4'-CH), 7.69-7.71 (m, 2 H, ar-H), 7.82-7.84 (m, 2 H, ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 26.66, 27.22, 37.39, 38.31, 50.69 (C-4'), 123.48 (ar-CH), 132.30 (ar-Cq), 134.19 (ar-CH), 168.59 (Imid-CO) ppm.

$^{15}\text{N-NMR}$: (40.5 MHz, DMSO-d_6): -219.0 (N-2) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 295.1 $[\text{M}]^+$ (4), 216.1 $[\text{M-Br}]^+$ (74), 160.0 $[\text{M}-(\text{CH}_2)_2\text{CHBrCH}_3]^+$ (100).

CHN berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$:

C: 52.72 H: 4.76 N: 4.73;

gemessen:

C: 53.64 H: 4.66 N: 4.96.

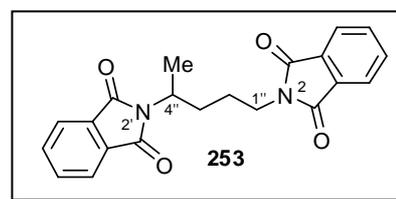
Die Verbindung **251** wurde gemäß der Synthesevorschrift von Elderfield *et al.* hergestellt,^[569] die physikalischen und spektroskopischen Daten waren im Einklang mit den in der Literatur berichteten Werten.^[633]

12.1.2 2,2'-(Pentan-1'',4''-diyl)-diisoindolin-1,3,1',3'-dion (253)

Der Destillationsrückstand wurde anschließend säulenchromatographisch an SiO₂ aufgereinigt (Gradient von PE/EE 5:1 über EE 100 % zu CH₂Cl₂/MeOH 10:1) und der entstandene Feststoff aus CH₂Cl₂/PE umkristallisiert. Man erhielt Verbindung **253** als hellgelbe Kristalle.

Ausbeute: 599.2 mg (1.65 mmol, 5 %).

Schmp.: 147 °C (CH₂Cl₂/PE).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2971 (w), 2933 (w), 2877 (w), 1769 (w), 1757 (w), 1696 (s), 1611 (w), 1463 (m), 1437 (w), 1391 (m), 1378 (m), 1357 (m), 1327 (m), 1284 (w), 1265 (w), 1243 (w), 1186 (w), 1168 (w), 1139 (w), 1113 (w), 1085 (w), 1059 (s), 1015 (m), 982 (m), 970 (m), 935 (w), 886 (m), 846 (w), 827 (w), 797 (m), 755 (w), 718 (s), 709 (s), 614 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (d, ³J_{H-H} = 6.96 Hz, 3 H, Me), 1.53-1.69 (m, 2 H, 2''-CH₂), 1.73-1.79 (m, 1 H, 3''-H), 2.07-2.14 (m, 1 H, 3''-H), 3.62-3.71 (m, 2 H, 1''-CH₂), 4.34-4.40 (m, 1 H, 4''-H), 7.66-7.68 (m, 4 H, 5-H, 6-H, 5'-H, 6'-H), 7.77-7.79 (m, 4 H, 4-H, 7-H, 4'-H, 7'-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 18.86 (Me), 26.17 (C-2''), 31.10 (C-3''), 37.65 (C-1''), 47.13 (C-4''), 123.32 (CH), 123.41 (ar-CH), 132.10 (ar-Cq), 132.27 (ar-Cq), 134.07 (ar-CH), 134.10 (ar-CH), 168.56 (Imid-CO), 168.66 (Imid-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 363.3/362.3 [M]⁺ (6/26), 175.1/174.1 [C₁₀H₈NO₂]⁺ (14/100), 161.1/160.1 [C₉H₆NO₂]⁺ (5/30).

HRMS (ESI) berechnet für C₂₁H₁₉N₂O₄: 363.13393 [M+H]⁺;
gemessen: 363.13394 [M+H]⁺.

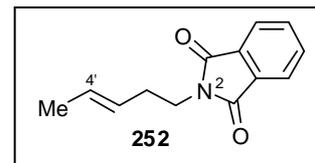
Die Verbindung wurde bislang nicht synthetisch beschrieben, Literatureinträge liegen vor,^[634,635] Referenzdaten sind nicht verfügbar.

12.1.3 (E)-2-(Pent-3'-enyl)-isoindolin-1,3-dion (252)

Farblose Kristalle der Verbindung 252 wurden als Eliminierungsprodukt in wechselnden Ausbeuten in der Synthese von 251 erhalten.

Schmp.: 64-67 °C (PE/EE).

Lit.^[636] 58.5-60 °C (EtOH).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3063 (w), 3022 (w), 2965 (w), 2938 (w), 2914 (w), 2853 (w), 2159 (w, br), 2026 (w), 1976 (w), 1766 (m), 1698 (s), 1614 (m), 1595 (w), 1467 (w), 1445 (m), 1433 (m), 1394 (s), 1359 (m), 1331 (m), 1289 (w), 1265 (w), 1239 (w), 1188 (m), 1172 (m), 1150 (w), 1061 (m), 1028 (w), 990 (m), 961 (m), 903 (w), 865 (m), 790 (m), 750 (w), 717 (s), 621 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.56-1.58 (m, 3 H, Me), 2.31-2.36 (m, 2 H, 2'- CH_2), 3.67-3.71 (m, 2 H, 1'- CH_2), 5.34-5.51 (m, 2 H, 3'-H, 4'-H), 7.67-7.69 (m, 2 H, ar-H), 7.80-7.82 (m, 2 H, ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.11 (Me), 31.91 (2'- CH_2), 38.07 (1'- CH_2), 123.37 (ar-CH), 127.08 (ar-CH), 128.34 (ar-CH), 132.28 (ar-Cq), 134.03 (ar-CH), 168.55 (Imid-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 216.1/215.1 [$\text{M}]^+$ (3/19), 161.1/160.1 [$\text{M-C}_4\text{H}_7]^+$ (15/100).

CHN berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C: 72.54 H: 6.09 N: 6.51;
gemessen: C: 72.22 H: 5.99 N: 6.59.

Die Verbindung 252 wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

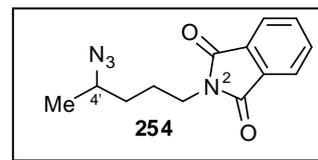
12.1.4 2-(4'-Azidopentyl)-isoindolin-1,3-dion (254)

Das Bromderivat 251 (606.3 mg, 2.047 mmol) in abs. DMF (5 ml) wurde mit NaN_3 (406.5 mg, 6.253 mmol) versetzt und 24 h bei RT unter N_2 gerührt. Man entfernte das Lösungsmittel im

Hochvakuum und filtrierte den Rückstand über eine kurze Säule aus Aluminiumoxid B der Aktivitätsstufe V (CH_2Cl_2 100 %). Die Verbindung fiel als farbloser, semisolider Rückstand an.

Ausbeute: 476.1 mg (1.843 mmol, 90 %).

Schmp.: 64-66 °C (CH_2Cl_2).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2933 (w, br), 2097 (m), 1773 (w), 1704 (s), 1614 (w), 1466 (w), 1436 (w), 1395 (m), 1360 (m), 1333 (m), 1267 (w), 1243 (m), 1187 (w), 1171 (w), 1118 (w), 1087 (w), 1048 (m), 1012 (w), 998 (w), 934 (w), 902 (w), 883 (m), 841 (w), 794 (w), 717 (s), 693 (w), 638 (w), 619 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.24 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 6.52 Hz, 3 H, Me), 1.46-1.53 (m, 2 H, 3'- CH_2), 1.66-1.86 (m, 2 H, 2'- CH_2), 3.43-3.52 (m, 1 H, 4'-H), 3.68 (t, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7.08 Hz, 2 H, 1'- CH_2), 7.68-7.70 (m, 2 H, ar-H), 7.81-7.83 (m, 2 H, ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 19.60 (Me), 25.49 (C-2'), 33.61 (C-3'), 37.73 (C-1'), 57.65 (C-4'), 123.47 (ar-CH), 132.30 (ar-Cq), 134.18 (ar-CH), 168.59 (Imid-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 216.1/215.1 [M-HN_3] $^+$ (4/15), 161.1/160.1 [$\text{M-C}_4\text{H}_8\text{N}_3$] $^+$ (18/100).

CHN	berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$:	C: 60.45 H: 5.46 N: 21.69;
	gemessen:	C: 58.62 H: 4.98 N: 22.28.

Die Verbindung **254** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

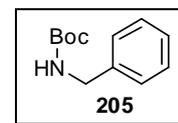
12.2 *tert*-Butyloxycarbonylbenzylamino-Derivate

12.2.1 *tert*-Butylbenzylcarbamate (205)

Eine Lösung aus Benzylamin (**204**, 19.620 g, 0.183 mol, 20.0 ml) in abs. Acetonitril (100 ml) wurde bei 0 °C mit Boc_2O (43.890 g, 0.201 mol, 46.2 ml) versetzt und 3 h bei RT gerührt. Man entfernte alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum, nahm den Rückstand in wässriger NaOH-Lösung auf, extrahierte erschöpfend mit Dichlormethan, trocknete über MgSO_4 und entfernte

das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Die Titelverbindung **205** wurde als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 37.022 g (0.179 mol, 98 %).



Schmp.: 56 °C (CH₂Cl₂).

Lit.^[637] 57 °C (Et₂O).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3338 (w), 3304 (w), 3063 (w), 3035 (w), 2979 (w), 2930 (w), 2361 (w), 2341 (w), 1737 (w), 1701 (w), 1674 (s), 1607 (w), 1587 (w), 1539 (m), 1495 (w), 1452 (m), 1388 (w), 1364 (m), 1328 (w), 1310 (w), 1268 (m), 1252 (m), 1206 (w), 1163 (m), 1136 (m), 1081 (w), 1051 (m), 1027 (m), 1018 (w), 947 (w), 929 (w), 915 (w), 863 (m), 817 (w), 765 (w), 746 (m), 723 (m), 695 (s), 656 (m), 630 (w), 616 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.57 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 4.29 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.79 (s, breit, NH), 7.21-7.32 (m, 5 H, Ph-H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 151.1/150.1 [M-C₄H₉]⁺ (91/100), 107.1/106.1 [M-C₅H₉O₂]⁺ (5/38), 92.1/91.1 [C₇H₇]⁺ (5/63), 58.1/57.1 [C₄H₉]⁺ (4/90).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₂H₁₇NNaO₂: 230.11515 [M+Na]⁺;
gemessen: 230.11507 [M+Na]⁺.

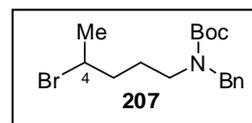
Die physikalischen und spektroskopischen Daten waren im Einklang mit den in der Literatur berichteten Werten.^[637]

12.2.2 *tert*-Butyl-benzyl-(4-bromopentyl)-carbammat (**207**)

Zu einer Lösung des Boc-geschützten Benzylamins **205** (1.479 g, 7.14 mmol) in abs. DMF (30 ml) wurde portionsweise bei 0 °C unter N₂ NaH (955.2 mg einer 55 %igen Dispersion in Öl, 21.89 mmol) gegeben und 30 min bei 0 °C gerührt. Man gab 1,4-Dibrompentan (**217**, 3.610 g, 15.70 mmol, 2140 μ l) hinzu, rührte 90 min bei 0 °C und ließ die Reaktionsmischung im Eisbad erwärmen. Nach 5 h wurde der Überschuss an NaH vorsichtig mit Wasser hydrolysiert, Wasser und Dichlormethan zugegeben und nach anschließender Phasentrennung die wässrige

Phase erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert. Man trocknete die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 und entfernte das Lösungsmittel Dichlormethan unter vermindertem Druck. Durch Azeotropbildung mit Toluol wurde das Lösungsmittel DMF am Rotationsverdampfer entfernt. Man reinigte den Rückstand säulenchromatographisch an SiO_2 (PE/EE 20:1) auf und erhielt die Titelverbindung **207** als farbloses Öl sowie das Eliminierungsprodukt **206**, ebenfalls als farbloses Öl.

Ausbeute: 1.965 g (5.52 mmol, 77 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 2972$ (w, br), 2926 (w, br), 2358 (w, br), 2341 (w, br),

1687 (s), 1495 (w), 1453 (m), 1413 (m), 1391 (w), 1378 (w), 1364 (m), 1282 (w), 1242 (m), 1159 (s), 1134 (s), 1090 (w), 1074 (w), 1049 (w), 1028 (w), 964 (w), 898 (w), 872 (m), 818 (w), 768 (w), 733 (m), 698 (m), 670 (w), 632 (w), 615 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.45$ (d, 9 H, *t*Bu-Me), 1.61 (m, 1 H, 2-H), 1.65 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.66$ Hz, 3 H, 5-Me), 1.70-1.72 (m, 3 H, 2-H, 3- CH_2), 3.12-3.24 (m, 2 H, 1-H), 4.06-4.10 (m, 1 H, 4-H), 4.36-4.42 (m, 2 H, CH_2Ph), 7.21-7.25 (m, 3 H, Ph-H), 7.29-7.31 (m, 2 H, Ph-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.25$ (C-2), 26.55 (C-2), 26.68 (Me), 28.64 (*t*Bu-Me), 38.34 (C-3), 45.73 (C-1), 49.98 (NCH_2Ph), 50.46 (NCH_2Ph), 51.26 (C-4), 51.62 (C-4), 79.98 (*t*Bu-C), 127.38 (*o*-Ph-CH), 127.95 (*p*-Ph-CH), 128.69 (*m*-Ph-CH), 138.52 (Ph-C), 138.68 (Ph-C), 155.88 (Boc-CO), 156.21 (Boc-CO) ppm.

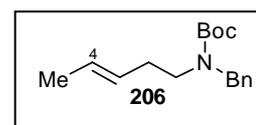
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 301.2/300.2/299.2 [$\text{M-C}_4\text{H}_8$] $^{+}$ (28/7/28), 220 [$\text{M-C}_4\text{H}_8\text{-Br}$] $^{+}$ (15).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{BrNNaO}_2$: 378.10391 [M+Na] $^{+}$;
gemessen: 378.10391 [M+Na] $^{+}$.

Die Verbindung **207** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

12.2.3 (*E*)-*tert*-Butyl-benzyl-(pent-3-enyl)-carbamate (206)

Ausbeute: 375.9 mg (1.36 mmol, 19 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2974 (w), 2930 (w), 2360 (w), 2342 (w), 1691 (s), 1605 (w), 1495 (w), 1454 (m), 1411 (m), 1364 (m), 1290 (w), 1242 (m), 1164 (s), 1134 (m), 1074 (w), 1028 (w), 1000 (w), 965 (m), 876 (m), 771 (w), 731 (m), 698 (m), 668 (w), 639 (w), 629 (w), 620 (w), 608 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.41-1.48 (d, 9 H, *t*Bu-Me), 1.61 (d, 3 H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.00$ Hz, Me), 2.12-2.17 (m, 2 H, 2-H), 3.11-3.21 (m, 2 H, 1-H), 4.38-4.43 (m, 2 H, CH_2Ph), 5.31-5.41 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 7.20-7.23 (m, 3 H, *o*-Ph-H, *p*-Ph-H), 7.28-7.31 (m, 2 H, *m*-Ph-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 18.21 (Me), 28.65 (*t*Bu-Me), 31.43 (C-2), 31.82 (C-2), 46.71 (C-1), 46.83 (C-1), 50.12 (CH_2Ph), 50.82 (CH_2Ph), 79.65 (*t*Bu-C), 79.78 (*t*Bu-C), 127.21 (C-4), 127.27 (*o*-Ph-CH), 127.92 (*p*-Ph-CH), 128.11 (C-3), 128.62 (*m*-Ph-CH), 138.67 (Ph-C), 138.94 (Ph-C), 155.75 (Boc-CO), 156.26 (Boc-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 221.2/220.2 [$\text{M-C}_4\text{H}_7$] $^+$ (4/29), 165.1/164.1 [$\text{M-C}_8\text{H}_{15}$] $^+$ (3/25), 121.1/120.1 [$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}$] $^+$ (6/64), 92.1/91.1 [Bn] $^+$ (9/100).

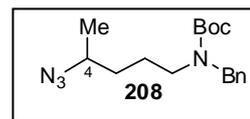
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NNaO}_2$: 298.17775 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$;
gemessen: 298.17775 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Die Verbindung **206** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

12.2.4 *tert*-Butyl-4-azidopentyl-(benzyl)-carbamate (208)

Zu einer Lösung des Bromderivates **207** (2.873 g, 8.06 mmol) in abs. DMF (25 ml) wurde bei RT unter N_2 NaN_3 (1.586 g, 24.40 mmol) gegeben und die Suspension 13 h bei RT gerührt. Man entfernte das Lösungsmittel azeotrop mit Toluol am Rotationsverdampfer, nahm den Rückstand in Dichlormethan auf und filtrierte über Celite. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das erhaltene Öl zu analytischen Zwecken mittels Säulenfiltration an SiO_2 (CH_2Cl_2 100 %) aufgereinigt. Die Verbindung **208** wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 2.498 g (7.85 mmol, 97 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2973 (w), 2930 (w), 2359 (w), 2341 (w), 2097 (m), 1688

(s), 1495 (w), 1454 (m), 1413 (m), 1390 (w), 1380 (w), 1364 (m), 1241 (m), 1165 (s), 1138 (s), 1073 (w), 1028 (w), 966 (w), 875 (m), 802 (w), 768 (w), 733 (m), 699 (m), 669 (w), 647 (w), 630 (w), 620 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.20 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 6.54 Hz, 3 H, Me), 1.42-1.60 (m, 13 H, *t*Bu-Me, 2- CH_2 , 3- CH_2), 3.11-3.20 (m, 2 H, 1- CH_2), 3.37-3.40 (m, 1 H, 4-H), 4.39-4.42 (m, 2 H, CH_2Ph), 7.20-7.25 (m, 3 H, *o*-Ph-H, *p*-Ph-H), 7.29-7.31 (m, 2 H, *m*-Ph-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 19.65 (Me), 24.60 (C-2), 24.89 (C-2), 28.63 (*t*Bu-Me), 33.52 (C-3), 46.20 (C-1), 50.04 (CH_2Ph), 50.57 (CH_2Ph), 57.85 (C-4), 79.96 (*t*Bu-C), 127.37 (*o*-Ph-CH), 127.92 (*p*-Ph-CH), 128.69 (*m*-Ph-CH), 138.54 (Ph-C), 138.72 (Ph-C), 155.85 (Boc-CO), 156.20 (Boc-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 218.2/217.2 [$\text{M-C}_5\text{H}_9\text{O}_2$] $^+$ (1/7), 92.1/91.1 [C_7H_7] $^+$ (7/80), 57.1 (100).

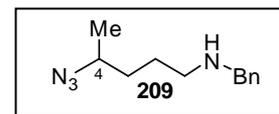
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{NaO}_2$:	341.19480 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$;
gemessen:	341.19478 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Die Verbindung **208** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

12.2.5 4-Azido-*N*-benzylpentan-1-amin (**209**)

Man versetzte eine Lösung des Azids **208** (51.4 mg, 0.16 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 ml) bei RT mit TFA (921.0 mg, 8.08 mmol, 600 μl) und rührte 30 min bei RT. Die Reaktionsmischung wurde vorsichtig mit wässriger NaOH-Lösung alkalisiert, nach Zugabe von Wasser und Dichlormethan und anschließender Phasentrennung wurde die wässrige Phase erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert. Man trocknete die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an desaktiviertem SiO_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) aufgereinigt und man erhielt Verbindung **209** als farbloses Öl.

Ausbeute: 33.6 mg (0.15 mmol, 96 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3085 (w), 3062 (w), 3026 (w), 2972 (w), 2931 (w), 2860 (w), 2813 (w), 2358 (w), 2343 (w), 2094 (s), 1603 (w), 1494 (w), 1453 (m), 1379 (w), 1326 (w), 1244 (m), 1188 (w), 1116 (m), 1074 (w), 1027 (w), 968 (w), 908 (w), 805 (w), 731 (s), 697 (s), 670 (w), 653 (w), 622 (w), 610 (w), 600 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.23 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 6.60 Hz, 3 H, Me), 1.46-1.57 (m, 3 H, 2-H, 3- CH_2), 1.58-1.65 (m, 1 H, 2-H), 1.70 (s, br, 1 H, NH), 2.63 (t, $^3J_{\text{H-H}}$ = 6.90 Hz, 2 H, 1- CH_2), 3.39-3.45 (m, 1 H, 4-H), 3.77 (s, 2 H, CH_2Ph), 7.22-7.25 (m, 1 H, *p*-Ph-H), 7.30-7.31 (m, 4 H, *o*-Ph-H, *m*-Ph-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 19.67 (Me), 26.72 (C-2), 34.11 (C-3), 49.07 (C-1), 54.10 (CH_2Ph), 58.08 (C-4), 127.22 (*p*-Ph-CH), 128.37 (Ph-CH), 128.64 (Ph-CH), 140.26 (Ph-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 218.1/217.1 [M-H] $^+$ (2/16), 92.1/91.1 [C_7H_7] $^+$ (9/100).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_4$: 219.16042 [M+H] $^+$;
gemessen: 219.16042 [M+H] $^+$.

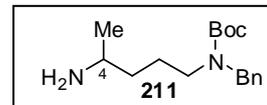
Die Verbindung **209** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

12.2.6 *tert*-Butyl-4-aminopentyl-(benzyl)-carbamate (**211**)

Eine Lösung aus Bromderivat **207** (42.2 mg, 0.12 mmol) in abs. DMF (1 ml) wurde bei RT unter N_2 mit NaN_3 (26.8 mg, 0.41 mmol) und PPh_3 (102.6 mg, 0.39 mmol) versetzt. Man ließ die Reaktionsmischung 2.5 h rühren bis **207** vollständig zum Amin und zum Iminophosphoran umgesetzt war (Dünnschichtchromatographie an SiO_2 PE/EE 5:1 und an desaktiviertem SiO_2 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1). Zur Zersetzung des Iminophosphorans wurde KOH (39.3 mg, 0.70 mmol) hinzugegeben und bei RT erneut 16 h gerührt. Nach Zugabe von Wasser und Dichlormethan und anschließender Phasentrennung wurde die wässrige Phase erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert. Man trocknete die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 und entfernte das Lösungsmittel Dichlormethan am Rotationsverdampfer sowie das Lösungsmittel DMF an-

schließlich im Hochvakuum. Säulenchromatographische Aufreinigung an Aluminiumoxid B der Aktivitätsstufe V (CH₂Cl₂/MeOH 30:1) lieferte die Verbindung **211** als farbloses Öl.

Ausbeute: 25.2 mg (0.09 mmol, 75 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2971 (w), 2926 (w), 1685 (s), 1604 (w), 1495 (w), 1453 (m), 1413 (m), 1390 (m), 1364 (m), 1241 (m), 1164 (s), 1143 (s), 1091 (m), 1074 (w), 1028 (w), 1002 (w), 966 (w), 882 (m), 812 (w), 769 (w), 731 (m), 699 (m), 672 (w), 638 (w), 620 (w), 606 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (d, ³J_{H-H} = 5.76 Hz, 3 H, Me), 1.27 (m, 2H, 3-CH₂), 1.40-1.47 (m, 11 H, *t*Bu-Me, 2-CH₂), 2.04 (m, 2 H, NH₂), 2.84-2.88 (m, 1 H, 4-H), 3.09-3.20 (m, 2 H, 1-CH₂), 4.38-4.42 (d, ²J_{H-H} = 25.80 Hz, 2 H, CH₂Ph), 7.19-7.24 (m, 3 H, *o*-Ph-CH, *p*-Ph-CH), 7.28-7.30 (m, 2 H, *m*-Ph-CH) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 23.69 (Me), 24.85 (C-2), 25.20 (C-2), 28.64 (*t*Bu-Me), 36.77 (C-3), 37.01 (C-3), 46.64 (C-1), 46.76 (C-1), 46.94 (C-4), 47.03 (C-4), 50.05 (CH₂Ph), 50.71 (CH₂Ph), 79.80 (*t*Bu-C), 79.91 (*t*Bu-C), 127.31 (*o*-Ph-CH), 127.91 (*p*-Ph-CH), 128.66 (*m*-Ph-CH), 138.67 (Ph-C), 138.85 (Ph-C), 155.85 (Boc-CO), 156.28 (Boc-CO) ppm.

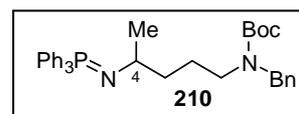
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 293.3/292.3 [M]⁺ (3/12), 237.2/236.2 [M-C₄H₈]⁺ (3/18), 192.2/191.2 [M-C₅H₉O₂]⁺ (6/16), 92.1/91.1 [C₇H₇]⁺ (10/100).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₇H₂₉N₂O₂: 293.22235 [M+H]⁺;
gemessen: 293.22235 [M+H]⁺.

Die Verbindung **211** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

Das Intermediat, das Iminophosphoran **210**, wurde in den Versuchen ohne KOH-Hydrolyse in unterschiedlichen Mengen als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 63 °C (CH₂Cl₂/MeOH).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3054 (w), 2975 (w), 2964 (w), 2817 (w), 2717 (w), 2359 (w), 2342 (w), 1682 (s), 1588 (w), 1454 (w), 1436 (m), 1415 (m), 1364 (w), 1310 (w), 1268 (m), 1245 (m), 1222 (w), 1165

(s), 1135 (s), 1112 (s), 1058 (w), 1027 (w), 997 (w), 968 (w), 876 (w), 813 (w), 723 (s), 692 (s), 617 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.28-1.32 (m, br, 6 H, Me), 1.35-1.41 (m, 22 H, *t*Bu-Me, 2- CH_2), 1.45-1.66 (m, br, 4 H, 3- CH_2), 2.77-2.88 (m, 2 H, 4-H), 2.91-3.06 (m, 4 H, 1- CH_2), 4.24 -4.39 (m, 4 H, CH_2Ph), 7.12-7.13 (m, 4 H, Ph-H), 7.18-7.20 (m, 2 H, *p*-Ph-H), 7.23-7.27 (m, 4 H, Ph-H), 7.56-7.59 (m, 12 H, Ph-H), 7.68-7.70 (m, 6 H, *p*-Ph-H), 7.80-7.83 (m, 12 H, Ph-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 22.91 (Me), 22.93 (Me), 25.03 (C-2), 25.64 (C-2), 28.54 (*t*Bu-Me), 28.63 (*t*Bu-Me), 35.26 (C-3), 35.30 (C-3), 35.43 (C-3), 35.47 (C-3), 46.27 (C-1), 46.46 (C-1), 49.93 (CH_2Ph), 50.68 (C-4), 50.72 (CH_2Ph), 50.95 (C-4), 79.74 (*t*Bu-C), 79.79 (*t*Bu-C), 122.16 (P-Ph-C), 122.85 (P-Ph-C), 127.16 (Ph-CH), 127.25 (Ph-CH), 127.30 (Ph-CH), 127.71 (Ph-CH), 128.55 (Ph-CH), 128.61 (Ph-CH), 129.83 (P-Ph-CH), 129.92 (P-Ph-CH), 133.83 (P-Ph-CH), 133.91 (P-Ph-CH), 134.64 (P-*p*-Ph-CH), 134.68 (P-*p*-Ph-CH), 138.46 (Ph-C), 138.80 (Ph-C), 155.70 (Boc-CO), 156.13 (Boc-CO) ppm.

$^{31}\text{P-NMR}$: (160 MHz, CDCl_3): 35.94 ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 537.2 $[\text{M-Me}]^{++}$ (4), 362.2/361.2 $[\text{M-Bn-Boc}]^{++}$ (1/4), 306.1/305.1/304.1 $[\text{Ph}_3\text{PNC}_2\text{H}_4]^{++}$ (3/24/100), 263.1/262.1 $[\text{PPh}_3]^{++}$ (8/38), 92.1/91.1 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (2/17).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$: 553.29784 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 553.29784 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Die Verbindung **210** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

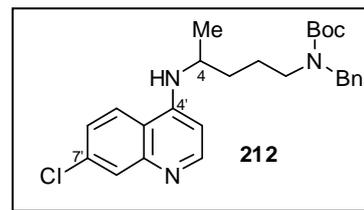
12.2.7 *tert*-Butyl-benzyl-(4'-(7'-chlorchinolin-4'-ylamino)-pentyl)-carbammat (**212**)

Zu einer Suspension aus 4,7-Dichlorchinolin (**22**, 330.4 mg, 1.67 mmol), Amin **211** (730.2 mg, 2.50 mmol) und KO^iBu (373.2 mg, 3.33 mmol) in abs. Dioxan (8 ml) wurde bei RT unter N_2 eine bereits 10 min bei RT gerührte dunkelrote Suspension aus $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (37.5 mg, 0.04 mmol) und (\pm)-BINAP (54.7 mg, 0.09 mmol) in abs. Dioxan (2 ml) zugegeben. Nach 4 h Rühren der Suspension bei 85 °C filtrierte man vom Unlöslichen und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum.

Mittels Säulenchromatographie an SiO₂ (PE/EE 3:1) wurde der Rückstand aufgereinigt und die Titelverbindung **212** nach Umkristallisation aus Et₂O/PE als farblose Kristalle erhalten.

Ausbeute: 477.7 mg (1.05 mmol, 63 %).

Schmp.: 104 °C (Et₂O/PE).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3734 (w), 3628 (w), 3595 (w), 3227 (w), 3064 (w), 3007 (w), 2964 (w), 2920 (w), 2360 (m), 2341 (m), 1679 (s), 1611 (w), 1572 (s), 1549 (m), 1494 (w), 1465 (m), 1451 (m), 1432 (m), 1417 (m), 1395 (w), 1362 (m), 1329 (m), 1315 (m), 1273 (m), 1245 (m), 1214 (m), 1165 (m), 1152 (s), 1133 (s), 1104 (w), 1084 (m), 1067 (w), 1031 (w), 1001 (w), 967 (w), 943 (w), 911 (w), 872 (m), 851 (m), 835 (m), 818 (m), 767 (m), 732 (m), 694 (m), 669 (w), 647 (m), 623 (w), 602 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (d, ³J_{H-H} = 6.36 Hz, 3 H, Me), 1.44 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 1.50-1.64 (m, 4 H, 2-CH₂, 3-CH₂), 3.14 (m, br, 1 H, 1-CH₂), 3.41-3.45 (m, br, 1 H, 1-CH₂), 3.68 (m, br, 1 H, 4-H), 4.30-4.43 (m, 2 H, CH₂Ph), 5.71 (s, br, NH), 6.35 (m, br, 1 H, 3'-H), 7.17-7.28 (m, 5 H, *o*-Ph-H, *m*-Ph-H, *p*-Ph-H), 7.32 (dd, ³J_{H-H} = 8.88 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.92 Hz, 1 H, 6'-H), 7.87 (m, br, 1 H, 5'-H), 7.94 (d, ⁴J_{H-H} = 1.50 Hz, 1 H, 8'-H), 8.45 (m, br, 1 H, 2'-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 20.74 (Me), 25.06 (CH₂), 25.25 (CH₂), 28.63 (*t*Bu-Me), 32.83 (CH₂), 46.48 (C-1), 48.21 (C-4), 49.24 (C-4), 50.79 (CH₂Ph), 80.00 (*t*Bu-C), 80.38 (*t*Bu-C), 99.15 (C-3'), 117.45 (C-4'a), 122.06 (C-5'), 125.43 (C-6'), 127.23 (*o*-Ph-C), 127.46 (*p*-Ph-C), 127.93 (C-8'), 128.25 (C-8'), 128.71 (*m*-Ph-C), 135.29 (C-7'), 138.53 (Ph-C), 148.78 (C-8'a), 148.98 (C-8'a), 149.82 (C-4'), 151.38 (C-2'), 152.01 (C-2'), 156.35 (Boc-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 455.2/454.2/453.2 [M]⁺ (19/17/49), 398.1/397.1/396.1 [M-C₄H₉]⁺ (6/7/13), 221.0/220.0/219.0 [C₁₂H₁₂ClN₂]⁺ (11/7/34), 207.0/206.0/205.0 [C₁₁H₁₀ClN₂]⁺ (35/26/100), 92.0/91.0 [C₇H₇]⁺ (9/91).

HRMS (ESI) berechnet für C₂₆H₃₃ClN₃O₂: 454.22558 [M+H]⁺;
gemessen: 454.22559 [M+H]⁺.

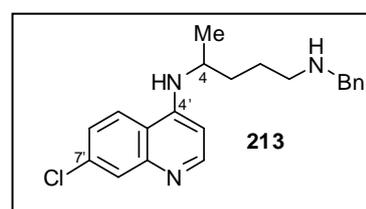
Die Verbindung **212** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

12.2.8 N^1 -Benzyl- N^4 -(7'-chlorchinolin-4'-yl)-pentan-1,4-diamin (213)

Zu einer Lösung des Boc-geschützten Derivates 212 (114.1 mg, 0.25 mmol) in CH_2Cl_2 (15 ml) wurde bei RT TFA (1.432 g, 12.56 mmol, 933 μl) gegeben und 1.5 h bei RT gerührt. Man alkalisierte die Reaktionsmischung vorsichtig mit wässriger NaOH-Lösung, gab Wasser und Dichlormethan hinzu, und nach Phasentrennung extrahierte man die wässrige Phase erschöpfend mit Dichlormethan. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man reinigte den entstandenen Rückstand säulenchromatographisch an desaktiviertem SiO_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1) auf und kristallisierte aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ um. Man erhielt einen hellbeigen Feststoff.

Ausbeute: 77.5 mg (0.22 mmol, 88 %).

Schmp.: 88 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 3247$ (w), 3062 (w), 3027 (w), 2958 (w), 2861 (w), 2815 (w), 2790 (w), 2360 (w), 2337 (w), 1610 (w), 1569 (s), 1542 (m), 1490 (w), 1452 (m), 1425 (m), 1369 (m), 1328 (m), 1280 (w), 1251 (m), 1201 (w), 1137 (m), 1106 (m), 1078 (m), 1041 (w), 1008 (w), 956 (w), 902 (m), 867 (m), 848 (m), 817 (m), 792 (m), 738 (m), 698 (s), 638 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD-d_4): $\delta = 1.30$ (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.42$ Hz, 3 H, Me), 1.60-1.66 (m, 3 H, 2- CH_2 , 3-H), 1.70-1.75 (m, 2 H, 3- CH_2), 2.59 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.08$ Hz, 2 H, 1- CH_2), 3.70 (s, 2 H, CH_2Ph), 3.76-3.78 (m, 1 H, 4-H), 6.50 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.76$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.20-7.23 (m, 1 H, *p*-Ph-H), 7.27-7.28 (m, 4 H, *o*-Ph-H, *m*-Ph-H), 7.37 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 9.03$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 2.19$, 1 H, 6'-H), 7.76 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.10$ Hz, 1 H, 8'-H), 8.16 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 9.00$ Hz, 1 H, 5'-H), 8.31 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.64$ Hz, 2'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOD-d_4): $\delta = 20.50$ (Me), 27.30 (C-2), 35.02 (C-3), 49.58 (C-4), 49.78 (C-1), 54.55 (CH_2Ph), 99.97 (C-3'), 118.98 (C-4'a), 124.62 (C-5'), 125.96 (C-6'), 127.71 (C-8'), 128.30 (*p*-Ph-CH), 129.58 (Ph-CH), 129.66 (Ph-CH), 136.43 (C-7'), 140.71 (Ph-C), 150.04 (C-8'a), 152.28 (C-2'), 152.58 (C-4') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 354.2/353.2 $[\text{M}]^+$ (6/12), 264.1/263.1/262.1 $[\text{M-Bn}]^+$ (10/7/29), 234.0/233.0 $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_2]^+$ (7/9), 221.1/220.1/219.1 $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_2]^+$ (7/5/22), 207.0/206.0/205.0 $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_2]^+$ (13/20/33), 178.0 $[\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2]^+$ (12), 91.1 $[\text{Bn}]^+$ (100).

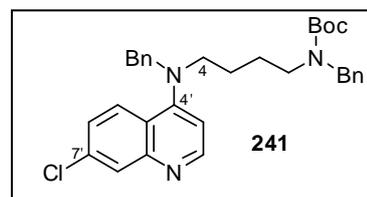
HRMS (ESI) berechnet für C ₂₁ H ₂₅ Cl ₁ N ₃ :	354.17315 [M+H] ⁺ ;
gemessen:	354.17307 [M+H] ⁺ .

Die Verbindung wurde bislang nicht synthetisch beschrieben, Literatureinträge liegen vor,^[638] Referenzdaten sind nicht erhältlich.

12.2.9 *tert*-Butyl-benzyl-(4-(benzyl-(7'-chlorchinolin-4'-yl)-amino)-pentyl)-carbamate (241)

Zu einer Lösung des Boc-geschützten Derivats **165** (134.8 mg, 0.39 mmol) in abs. DMF (2 ml) wurde unter N₂-Atmosphäre und bei 0 °C NaH (51.4 mg, einer 55 %igen Dispersion in Öl, 1.18 mmol) gegeben und 30 min gerührt. Benzylbromid (**76**, 50.4 µl, 72.5 mg, 0.42 mmol) wurde bei 0 °C hinzugegeben, man ließ die Reaktionsmischung auf RT erwärmen und rührte weitere 6 h bei RT. DMF wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulen-chromatographie auf SiO₂ (PE/EE 2:1) aufgereinigt. Man erhielt Verbindung **240** und **241** beide als farblose, hochviskose Öle.

Ausbeute: 47.2 mg (0.089 mmol, 23 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3062 (w), 3027 (w), 2971 (w), 2931 (w), 2861 (w), 2360 (w), 1687 (s), 1604 (w), 1565 (s), 1494 (m), 1454 (m), 1417 (s), 1363 (s), 1295 (m), 1240 (m), 1162 (s), 1139 (s), 1074 (m), 1051 (w), 1029 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, MeOD-d₄): δ = 1.36 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 1.41-1.43 (m, 2 H, 2-CH₂), 1.51-1.55 (m, 2 H, 3-CH₂), 3.08-3.15 (m, 2 H, 1-CH₂), 3.25 (m, 2 H, 4-CH₂), 4.28-4.31 (m, 2 H, CH₂Ph), 4.51 (s, br, 2 H, CH₂Ph), 6.90 (d, ³J_{H-H} = 5.28 Hz, 1 H, 3'-H), 7.11-7.12 (m, 2 H, Ph-CH), 7.16 -7.19 (m, 1 H, Ph-CH), 7.21-7.29 (m, 7 H, Ph-CH), 7.44 (d, ³J_{H-H} = 8.58 Hz, 1 H, 6'-H), 7.92 (s, 1 H, 8'-H), 8.11 (d, ³J_{H-H} = 8.94 Hz, 1 H, 5'-H), 8.51 (s, br, 1 H, 2'-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, MeOD-d₄): δ = 25.13 (C-3), 25.25 (C-3), 26.62 (C-2), 27.15 (C-2), 28.80 (*t*Bu-Me), 47.92 (C-1), 51.30 (CH₂Ph), 51.89 (CH₂Ph), 53.00 (C-4), 53.26 (C-4), 58.35 (CH₂Ph), 58.73 (CH₂Ph), 123.91 (C-4'a), 127.17 (C-6'), 127.41 (C-5'), 128.29 (Ph-CH), 128.39 (Ph-CH), 128.52 (C-8'), 129.10 (Ph-CH), 129.64 (Ph-CH), 129.79 (Ph-CH), 136.58 (C-7'), 138.75 (Ph-C), 139.76

(Ph-C), 140.02 (Ph-C), 151.14 (C-8'a), 152.22 (C-2'), 157.53 (Boc-CO), 157.80 (Boc-CO), 158.06 (C-4') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 531.0/530.0/529.0 $[M]^{+}$ (8/8/18), 474.0/473.0/472.0 $[M-C_4H_9]^{+}$ (3/2/6), 440.0/439.0/438.0 $[M-Bn]^{+}$ (6/5/16), 91 $[Bn]^{+}$ (100).

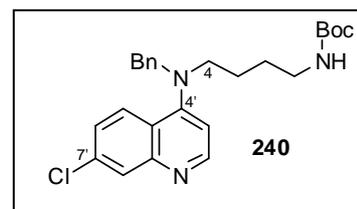
HRMS (ESI) berechnet für $C_{32}H_{37}ClN_3O_2$: 530.25688 $[M+H]^{+}$;
gemessen: 530.25689 $[M+H]^{+}$.

Die Verbindung **241** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

12.2.10 *tert*-Butyl-4-(benzyl-(7'-chlorchinolin-4'-yl)-amino)-butylcarbammat (**240**)

Verbindung **240** wurde als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 39.1 mg (0.089 mmol, 23 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3241 (w, br), 3031 (w), 2973 (w), 2931 (w), 2863 (w), 1693 (s), 1604 (m), 1565 (s), 1496 (s), 1452 (m), 1425 (s), 1388 (m), 1363 (s), 1292 (s), 1272 (s), 1247 (s), 1164 (s), 1076 (m), 1045 (m), 997 (m) cm^{-1} .

1H -NMR (600 MHz, MeOD- d_4): δ = 1.38 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 1.40-1.45 (m, 2 H, 2-CH₂), 1.65-1.70 (m, 2 H, 3-CH₂), 2.98 (t, $^3J_{H-H}$ = 6.75 Hz, 2 H, 1-CH₂), 3.31-3.34 (m, 2 H, 4-CH₂), 4.58 (s, 2 H, CH₂Ph), 6.95 (d, $^3J_{H-H}$ = 5.34 Hz, 1 H, 3'-H), 7.22-7.24 (m, 1 H, *p*-Ph-H), 7.27-7.30 (m, 4 H, *o*-Ph-H, *m*-Ph-H), 7.46 (dd, $^3J_{H-H}$ = 9.06 Hz, $^4J_{H-H}$ = 1.98 Hz, 1 H, 6'-H), 7.91 (d, $^4J_{H-H}$ = 1.92 Hz, 1 H, 8'-H), 8.16 (d, $^3J_{H-H}$ = 9.06 Hz, 1 H, 5'-H), 8.51 (d, $^3J_{H-H}$ = 5.22 Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, MeOD- d_4): δ = 25.18 (C-3), 28.60 (C-2), 28.92 (*t*Bu-Me), 41.05 (C-1), 53.43 (C-4), 58.34 (CH₂Ph), 79.98 (*t*Bu-C), 112.19 (C-3'), 123.87 (C-4'a), 127.09 (C-6'), 127.48 (C-5'), 128.44 (C-8'), 128.66 (*p*-Ph-CH), 129.07 (*o*-Ph-CH), 129.77 (*m*-Ph-CH), 136.55 (C-7'), 138.80 (Ph-C), 151.13 (C-8'a), 152.19 (C-2'), 158.15 (C-4'), 158.67 (Boc-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 441.0/440.0/439.0 $[M]^{+}$ (3/3/7), 91 $[Bn]^{+}$ (100).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{25}H_{31}ClN_3O_2$: 440.20993 $[M+H]^+$;
 gemessen: 440.20993 $[M+H]^+$.

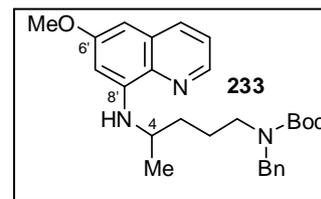
Die Verbindung **240** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

12.2.11 *tert*-Butyl-benzyl-(4-(6'-methoxychinolin-8'-ylamino)-pentyl)-carbammat (**233**)

Man versetzte bei 0 °C und unter N_2 -Atmosphäre eine Lösung des Boc-geschützten **152** (69.5 mg, 0.19 mmol) in abs. DMF (2 ml) mit NaH (23.6 mg einer 55 %igen Dispersion in Öl, 0.25 mmol) und rührte bei 0 °C 30 min. Bei RT wurde Benzylbromid (**76**, 25.3 μ l, 36.4 mg, 0.22 mmol) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde 1.5 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel DMF wurde im Vakuum entfernt und man reinigte den Rückstand säulenchromatographisch auf SiO_2 (PE/EE 8:1) auf. Die Titelverbindung **233** wurde als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 67.5 mg (0.15 mmol, 79 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3384 (w, br), 2965 (w), 2929 (w), 2360 (w), 2337 (w), 2086 (w, br), 1862 (w, br), 1687 (s), 1614 (m), 1575 (m), 1517 (s), 1454 (s), 1415 (s), 1386 (s), 1365 (m), 1241 (m), 1213 (m), 1159 (s), 1087 (w), 1051 (m), 1029 (w) cm^{-1} .



1H -NMR (600 MHz, $MeOD-d_4$): δ = 1.23-1.24 (m, 6 H, Me), 1.39 (d, $^4J_{H-H}$ = 16.26 Hz, 18 H, *t*Bu-Me), 1.56-1.58 (m, 4 H, CH_2), 1.59-1.62 (m, 4 H, CH_2), 3.14-3.15 (m, 2 H, 1-H), 3.19-3.28 (m, 2 H, 1-H), 3.58-3.60 (m, 2 H, 4-H), 3.86 (s, 6 H, OMe), 4.29-4.40 (m, 4 H, CH_2Ph), 6.28 (d, $^3J_{H-H}$ = 12.78 Hz, 2 H, 7'-H), 6.46 (d, $^3J_{H-H}$ = 2.40 Hz, 2 H, 5'-H), 7.13-7.20 (m, 6 H, Ph-H), 7.24-7.26 (m, 4 H, Ph-H), 7.37 (dd, $^3J_{H-H}$ = 4.23 Hz, 8.19 Hz, 2 H, 3'-H), 8.04 (dd, $^3J_{H-H}$ = 8.28 Hz, $^4J_{H-H}$ = 1.44 Hz, 2 H, 4'-H), 8.49 (dd, $^3J_{H-H}$ = 4.20 Hz, $^4J_{H-H}$ = 1.56 Hz, 2 H, 2'-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, $MeOD-d_4$): δ = 20.90 (Me), 20.99 (Me), 25.45 (CH_2), 25.78 (CH_2), 28.74 (*t*Bu-Me), 34.56 (CH_2), 34.65 (CH_2), 47.85 (C-1), 48.07 (C-1), 48.70 (C-4), 51.06 (CH_2Ph), 51.55 (CH_2Ph), 55.75 (OMe), 81.30 (*t*Bu-C), 81.38 (*t*Bu-C), 93.01 (C-5'), 98.61 (C-7'), 123.12 (C-3'), 128.34 (Ph-CH), 128.39 (Ph-CH), 128.44 (Ph-CH), 128.77 (Ph-CH), 129.64 (Ph-CH), 129.70 (Ph-CH), 131.79 (C-4'a), 136.53 (C-4'), 136.57 (C-8'a), 139.68 (Ph-C), 139.98 (Ph-C), 145.45 (C-2'), 146.22 (C-8'), 157.78 (Boc-CO), 157.94 (Boc-CO), 161.11 (C-6') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 451.3/450.3/449.3 $[M]^{+}$ (2/11/35), 203.1/202.1/201.1 $[C_{12}H_{13}N_2O]^+$ (1/15/100), 174.1 $[C_{10}H_{10}N_2O]^+$ (29), 160.1 $[C_9H_8N_2O]^+$ (10), 92.1/91.1 $[C_7H_7]^+$ (2/17).

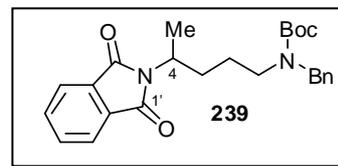
HRMS (ESI) berechnet für $C_{27}H_{36}N_3O_3$: 450.27512 $[M+H]^+$;
gemessen: 450.27512 $[M+H]^+$.

Die Verbindung **233** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

12.2.12 *tert*-Butylbenzyl-(4-(1',3'-dioxoisindolin-2'-yl)-pentyl)-carbamat (**239**)

Zu einer Lösung des Bromderivates **207** (168.5 mg, 0.47 mmol) in abs. DMF (5 ml) gab man Kaliumphthalimid (**238**, 180.0 mg, 1.03 mmol) und rührte die Reaktionsmischung bei RT für 72 h. DMF wurde mit Hilfe von Toluol azeotrop im Vakuum entfernt, der Rückstand in wäßriger $NaHCO_3$ -Lösung aufgenommen und erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert. Säulenchromatographische Aufreinigung auf SiO_2 (PE/EE 10:1) ergab Verbindung **239** als farbloses, zähflüssiges Öl.

Ausbeute: 161.5 mg (0.38 mmol, 81 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2973 (w), 2931 (w), 1773 (w), 1703 (s), 1687 (s), 1612 (w), 1495 (w), 1466 (w), 1453 (m), 1413 (m), 1391 (m), 1363 (s), 1332 (m), 1288 (w), 1243 (m), 1168 (m), 1145 (s), 1088 (w), 1046 (m), 967 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.39-1.42 (m, 24 H, *t*Bu-Me, Me), 1.60-1.68 (m, 6 H, 2- CH_2 , 3- CH_2), 1.94-1.99 (m, 2 H, 2- CH_2 , 3- CH_2), 3.02-3.12 (m, 2 H, 1- CH_2), 3.18 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.26 Hz, 2 H, 1- CH_2), 4.27-4.31 (m, 4 H, CH_2Ph), 4.35 (d, $^2J_{H-H}$ = 15.72 Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.44 (d, $^2J_{H-H}$ = 15.24 Hz, 1 H, CH_2Ph), 7.12-7.18 (m, 6 H, *o*-Ph-H, *p*-Ph-H), 7.21-7.23 (m, 4 H, *m*-Ph-H), 7.68-7.71 (m, 4 H, 5'-H, 6'-H), 7.78-7.81 (m, 4 H, 4'-H, 7'-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.90 (Me), 18.94 (Me), 25.37 (CH_2), 25.56 (CH_2), 28.57 (*t*Bu-Me), 30.98 (CH_2), 31.06 (CH_2), 46.10 (1- CH_2), 46.33 (1- CH_2), 47.13 (C-4), 47.32 (C-4), 49.96 (CH_2Ph), 50.65 (CH_2Ph), 79.84 (*t*Bu-C), 79.91 (*t*Bu-C), 123.29 (C-4'), 127.21 (*o*-Ph-CH), 127.28 (*o*-Ph-CH), 127.86 (*p*-Ph-CH), 128.55 (*m*-Ph-CH), 128.60 (*m*-Ph-CH), 131.96 (C-3'a, C-7'a), 132.03

(C-3'a, C-7'a), 134.05 (C-5', C-6'), 134.14 (C-5', C-6'), 138.45 (Ph-C), 138.72 (Ph-C), 168.71 (C-1', C-3') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 323.2/322.2/321.2 $[M-C_5H_9O_2]^+$ (6/22/39), 232.1/231.1 $[M-C_7H_7-C_5H_9O_2+H]^+$ (2/14), 175.0/174.0 $[C_{10}H_8NO_2]^+$ (6/28), 121.0/120.0 $[C_8H_{10}N]^+$ (7/74), 107.0/106.0 $[C_7H_8N]^+$ (10/65), 92.0/91.0 $[C_7H_7]^+$ (9/100).

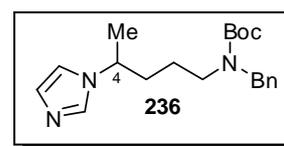
HRMS (ESI) berechnet für $C_{20}H_{23}N_2O_2$: 323.17540 $[M+H]^+$;
gemessen: 323.17540 $[M+H]^+$.

Die Verbindung **239** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

12.2.13 *tert*-Butyl-4-(1*H*-imidazol-1-yl)-pentyl-(benzyl)-carbamate (**236**)

Eine Lösung von Imidazol (**237**, 47.3 mg, 0.69 mmol) in abs. DMF (4 ml) versetzte man bei 0 °C und unter N_2 -Atmosphäre mit NaH (60.7 mg einer 55 %igen Dispersion in Öl, 1.39 mmol) und rührte 30 min. Das Bromderivat **207** (312.2 mg, 0.88 mmol) wurde bei 0 °C hinzugegeben, man ließ die Reaktionsmischung im Eisbad auf RT auftauen und rührte weitere 7 h. Der Überschuss des NaH wurde mit wenigen Tropfen Wasser hydrolysiert und das Lösungsmittel mit Toluol als Azeotrop im Vakuum entfernt. Aufgereinigt wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie an SiO_2 (EE 100 %) und lieferte ein farbloses, zähflüssiges Öl.

Ausbeute: 118.9 mg (0.35 mmol, 50 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2972 (w), 2931 (w), 1682 (s), 1495 (w), 1453 (m),

1413 (m), 1391 (w), 1364 (m), 1278 (w), 1241 (m), 1225 (m), 1163 (s), 1138 (s), 1111 (w), 1076 (w), 1027 (w), 1001 (w), 966 (w), 905 (w), 872 (w), 812 (w), 767 (w), 733 (m), 700 (m), 665 (m), 642 (w), 627 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$, +3 °C): δ = 1.21-1.44 (m, 28 H, Me, *t*Bu-Me, 3- CH_2 , **A**, **B**), 1.61-1.66 (m, 4 H, 2- CH_2 , **A**, **B**), 3.02-3.22 (m, 4 H, 1- CH_2 , **A**, **B**), 4.03-4.09 (m, 1 H, 4-H, **B**), 4.17-4.21 (m, 1 H, 4-H, **A**), 4.30 (s, 2 H, CH_2Ph , **B**), 4.32 (d, $^2J_{H-H}$ = 15.20 Hz, 1 H, CH_2Ph , **A**), 4.41 (d, $^2J_{H-H}$ = 15.24 Hz, 1 H, CH_2Ph , **A**), 6.87 (s, 1 H, 2'-H, **B**), 6.91 (s, 1 H, 2'-H, **A**), 7.06-7.09 (m, 2 H, 3'-H, **A**,

B), 7.13-7.18 (m, 4 H, Ph-H, **A**, **B**), 7.23-7.25 (m, 3 H, Ph-H, **A**, **B**), 7.29 (m, 3 H, Ph-H, **A**, **B**), 7.57 (s, 1 H, 5'-H, **B**), 7.66 (s, 1 H, 5'-H, **A**) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, +3 °C): δ = 22.23 (Me, **A**), 22.35 (Me, **B**), 24.39 (C-3, **A**), 24.87 (C-3, **B**), 28.55 (*t*Bu-Me, **A**), 28.62 (*t*Bu-Me, **B**), 34.81 (C-2, **A**), 35.07 (C-2, **B**), 45.45 (C-1, **A**), 45.88 (C-1, **B**), 49.95 (CH₂Ph, **B**), 50.36 (CH₂Ph, **A**), 53.87 (C-4, **A**, **B**), 80.05 (*t*Bu-C, **B**), 80.19 (*t*Bu-C, **A**), 116.58 (C-2', **B**), 116.89 (C-2', **A**), 127.28 (Ph-CH, **A**, **B**), 127.43 (Ph-CH, **A**, **B**), 127.47 (Ph-CH, **A**, **B**), 127.86 (Ph-CH, **A**, **B**), 128.20 (C-3', **A**), 128.70 (Ph-CH, **A**, **B**), 128.92 (C-3', **B**), 135.64 (C-5', **A**), 135.77 (C-5', **B**), 138.30 (Ph-C, **B**), 138.41 (Ph-C, **A**), 155.92 (Boc-CO, **A**), 156.11 (Boc-CO, **B**) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 344.3/343.3 [M]⁺ (11/37), 287.2/286.2 [M-C₄H₉]⁺ (6/5), 271.2/270.2 [M-C₄H₉O]⁺ (4/19), 243.2/242.2 [M-C₅H₉O₂]⁺ (3/9), 92.0/91.0 [C₇H₇]⁺ (9/100).

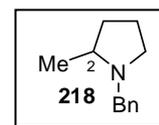
HRMS (ESI) berechnet für C₂₀H₃₀N₃O₂: 344.23325 [M+H]⁺;
gemessen: 344.23325 [M+H]⁺.

Die Verbindung **236** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

12.2.14 1-Benzyl-2-methylpyrrolidin (**218**)

Eine Lösung des bromierten Derivats **207** (94.4 mg, 0.26 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml) wurde mit TFA (985 µl, 1.512 g, 13.26 mmol) versetzt und bei RT 1 h gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan wurde die organische Phase erschöpfend mit wässriger NaOH-Lösung extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden beige Kristalle erhalten.

Ausbeute: 43.6 mg (0.25 mmol, 96 %).



Schmp.: 145 °C (CH₂Cl₂).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2965 (w), 2919 (w), 2846 (w), 2739 (w), 2654 (m), 2592 (m), 2508 (w), 2480 (w), 2360 (s), 2341 (m), 1683 (w), 1496 (w), 1458 (w), 1440 (w), 1416 (w), 1390 (w), 1353 (w), 1330 (w), 1291 (w), 1148 (w), 1072 (m), 1029 (m), 1000 (w) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.56 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.42$ Hz, 6 H, Me), 1.85-1.92 (m, 2 H, 4-H), 2.01-2.08 (m, 2 H, 3-H), 2.14-2.23 (m, 4 H, 3-H, 4-H), 2.84-2.90 (m, 2 H, 5-H), 3.31-3.38 (m, 2 H, 2-H), 3.61-3.66 (m, 2 H, 5-H), 4.11 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 13.32$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.13 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 13.32$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.29 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 13.32$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.32 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 13.32$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 7.38-7.42 (m, 6 H, Ph-CH), 7.58-7.60 (m, 4 H, Ph-CH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 16.07 (Me), 21.09 (C-4), 31.58 (C-3), 52.85 (C-5), 55.89 (CH_2Ph), 63.17 (C-2), 128.83 (Ph-C), 129.51 (Ph-CH), 130.26 (Ph-CH), 131.44 (Ph-CH) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 176.2/175.2 $[\text{M}]^+$ (1/10), 161.1/160.1 $[\text{M-CH}_3]^+$ (12/100), 92.1/91.1 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (6/66).

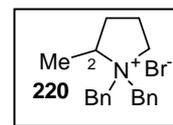
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}$: 176.14338 $[\text{M+H}]^+$;
gemessen: 176.14338 $[\text{M+H}]^+$.

Die Verbindung **218** wurde in anderen Synthesewegen beschrieben.^[639,640]

12.2.15 1,1-Dibenzyl-2-methylpyrrolidinium bromid (220)

Zu einer Lösung aus 1,4-Dibrompentan (**217**, 500 μl , 843.5 mg, 3.67 mmol) und Dibenzylamin (**219**, 300 μl , 307.8 mg, 1.56 mmol) in Aceton (10 ml) gab man Cs_2CO_3 (859.6 mg, 2.64 mmol) und rührte 7 h bei 70 °C. Man entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, nahm den Rückstand in wässriger NaHCO_3 -Lösung auf und extrahierte die wässrige Phase erschöpfend mit Dichlormethan. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch auf SiO_2 (PE/EE 50:1) aufgereinigt. Man erhielt einen farblosen Schaum.

Ausbeute: 289.2 mg (0.84 mmol, 54 %).



Schmp.: 198 °C (PE/EE).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3726 (w), 3700 (w), 3626 (w), 3595 (w), 3034 (w), 2977 (w), 2921 (w), 2890 (w), 2360 (s), 2341 (s), 1497 (w), 1451 (w), 1406 (w), 1375 (w), 1348 (w), 1311 (w), 1259 (w), 1212 (w), 1186 (w), 1153 (w), 1069 (w), 1036 (w), 1008 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.83 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.48$ Hz, 3 H, Me), 1.94-1.98 (m, 1 H, 4-H), 2.18-2.26 (m, 2 H, 3- CH_2), 2.28-2.31 (m, 1 H, 4-H), 3.03-3.08 (m, 1 H, 5-H), 3.38-3.41 (m, 1 H, 5-H), 3.52-3.59 (m, 1 H, 2-H), 4.22 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 13.56$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.46 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 12.84$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 5.14 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 12.78$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 5.68 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 13.50$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 7.33-7.37 (m, 4 H, Ph-H), 7.40-7.44 (m, 4 H, Ph-H), 7.82 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.36$ Hz, 2 H, *p*-Ph-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 14.36 (Me), 19.12 (C-4), 28.41 (C-3), 54.91 (C-5), 57.52 (CH_2Ph), 60.22 (CH_2Ph), 67.35 (C-2), 127.09 (Ph-C), 127.75 (Ph-C), 129.50 (Ph-CH), 129.52 (Ph-CH), 130.74 (Ph-CH), 130.76 (Ph-CH), 133.41 (Ph-CH), 133.82 (Ph-CH) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 175.1 [$\text{M-C}_7\text{H}_7$] $^{+}$ (5), 161.1/160.1 [$\text{M-C}_8\text{H}_{10}$] $^{+}$ (5/43), 92.1/91.1 [C_7H_7] $^{+}$ (6/100).

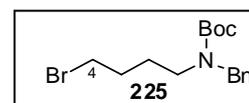
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}$: 266.19033 [M] $^{+}$;
gemessen: 266.19018 [M] $^{+}$.

Die Verbindung **220** (als Bromid) wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

12.2.16 *tert*-Butyl-benzyl-(4-brombutyl)-carbammat (**225**)

Eine Lösung aus Boc-geschütztem Benzylamin (**205**, 4.789 g, 21.6 mmol) in abs. DMF (50 ml) wurde bei 0 °C und unter N_2 -Atmosphäre mit NaH (3.048 g einer 55 %igen Dispersion in Öl, 69.8 mmol) versetzt und 30 min bei 0 °C gerührt. 1,4-Dibrombutan (**223**, 8.3 ml, 15.006 g, 69.5 mmol) wurde bei 0 °C hinzugegeben und die Reaktionsmischung 3 h gerührt. Man hydrolysierte den NaH-Überschuss mittels vorsichtiger Zugabe von Wasser und extrahierte erschöpfend mit Dichlormethan. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittelgemisch mit Toluol azeotrop am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographie des Rückstands auf SiO_2 (PE/EE 10:1) lieferte das Produkt **225** als farbloses Öl und auch das Eliminierungsprodukt **227** als farbloses Öl.

Ausbeute: 2.019 g (5.898 mmol, 27 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2971 (w), 2931 (w), 1687 (s), 1454 (m), 1413 (m), 1363 (m), 1299 (w), 1241 (m), 1151 (s), 1108 (w), 1074 (w), 1029 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , +2 °C): δ = 1.41 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 1.48 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 1.56-1.66 (m, 4 H, 2- CH_2), 1.75-1.82 (m, 4 H, 3- CH_2), 3.12 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.08$ Hz, 2 H, 1- CH_2), 3.22 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.20$ Hz, 2 H, 1- CH_2), 3.34-3.39 (m, 4 H, 4- CH_2), 4.38 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.43 (s, 2 H, CH_2Ph), 7.18-7.25 (m, 6 H, *o*-Ph-H, *p*-Ph-H), 7.29-7.32 (m, 4 H, *m*-Ph-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3 , +2 °C): δ = 26.54 (C-2), 26.77 (C-2), 28.56 (*t*Bu-Me), 28.63 (*t*Bu-Me), 30.05 (C-3), 33.67 (C-4), 33.92 (C-4), 45.41 (C-1), 45.50 (C-1), 49.74 (CH_2Ph), 50.39 (CH_2Ph), 80.03 (*t*Bu-C), 80.05 (*t*Bu-C), 127.29 (Ph-CH), 127.35 (Ph-CH), 127.41 (Ph-CH), 127.85 (Ph-CH), 128.68 (*m*-Ph-CH), 128.71 (*m*-Ph-CH), 138.34 (Ph-C), 138.57 (Ph-C), 155.84 (Boc-CO), 156.19 (Boc-CO) ppm.

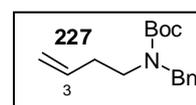
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 287.1/286.1/285.1 [$\text{M-C}_4\text{H}_8$] $^+$ (30/8/29), 91.1 [C_7H_7] $^+$ (100).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{BrNO}_2$: 342.10632 [M+H] $^+$;
gemessen: 342.10631 [M+H] $^+$.

Die Verbindung **225** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

12.2.17 *tert*-Butyl-benzyl-(but-3-enyl)-carbammat (**227**)

Ausbeute: 501.4 mg (1.918 mmol, 9 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3068 (w), 2975 (w), 2927 (w), 1689 (s), 1643 (w), 1455 (m), 1411 (m), 1365 (m), 1294 (w), 1241 (m), 1166 (s), 1141 (s), 1027 (w), 997 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , +2 °C): δ = 1.41 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 1.48 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 2.18-2.21 (m, 2 H, 2- CH_2), 2.23-2.27 (m, 2 H, 2- CH_2), 3.13-3.16 (m, 2 H, 1- CH_2), 3.24-3.27 (m, 2 H, 1- CH_2), 4.39 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.43 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.97 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 9.78$ Hz, 2 H, 4-H), 5.02 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 17.70$ Hz, 2 H, 4-H), 5.66-5.77 (m, 2 H, 3-H), 7.18-7.24 (m, 6 H, *o*-Ph-H, *p*-Ph-H), 7.29-7.31 (*m*-Ph-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3 , +2 °C): δ = 28.56 (*t*Bu-Me), 28.62 (*t*Bu-Me), 32.59 (C-2), 33.02 (C-2), 46.13 (C-1), 46.24 (C-1), 50.04 (CH_2Ph), 50.74 (CH_2Ph), 79.85 (*t*Bu-C), 79.94 (*t*Bu-C), 116.74 (C-4), 116.82 (C-4), 127.26 (Ph-CH), 127.34 (Ph-CH), 127.84 (Ph-CH), 128.63 (*m*-Ph-CH), 128.68 (*m*-Ph-CH), 135.65 (C-3), 138.47 (Ph-C), 138.74 (Ph-C), 155.76 (Boc-CO), 156.21 (Boc-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 207.2/206.2 $[M-C_4H_7]^+$ (3/25), 91.1 $[C_7H_7]^+$ (100).

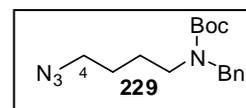
HRMS (ESI) berechnet für $C_{16}H_{23}NNaO_2$: 284.16210 $[M+Na]^+$;
gemessen: 284.16208 $[M+Na]^+$.

Die Verbindung **227** wurde bislang nicht synthetisch beschrieben, Literatureinträge liegen vor, Referenzdaten sind nicht erhältlich.

12.2.18 *tert*-Butyl-4-azidobutyl-(benzyl)-carbamate (**229**)

Man rührte eine Suspension aus der bromierten Verbindung **225** (214.3 mg, 0.63 mmol) und NaN_3 (122.6 mg, 1.89 mmol) in abs. DMF (2 ml) 24 h bei RT. Die vollständige Umsetzung wurde mittels 1H -NMR-Spektroskopie festgestellt. DMF wurde mit Toluol azeotrop am Rotationsverdampfer entfernt, der erhaltene Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und über Celite abfiltriert. Nach Einengen des Filtrats im Vakuum wurde säulenchromatographisch auf SiO_2 (PE/EE 20:1) aufgereinigt und das Azid **229** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 165.0 mg (0.54 mmol, 86 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2973 (w), 2931 (w), 2869 (w), 2092 (s), 1689 (s), 1454 (m), 1413 (s), 1363 (m), 1243 (s), 1160 (s), 1126 (s), 1074 (w), 1027 (w), 1000 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$, +2 °C): δ = 1.41 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 1.48 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 1.51-1.54 (m, 8 H, 2- CH_2 , 3- CH_2), 3.10-3.14 (m, 2 H, 1- CH_2), 3.20-3.25 (m, 6 H, 1- CH_2 , 4- CH_2), 4.38 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.43 (s, 2 H, CH_2Ph), 7.18-7.26 (m, 6 H, *o*-Ph-CH, *p*-Ph-CH), 7.29-7.32 (m, 4 H, *m*-Ph-CH) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$, +2 °C): δ = 25.16 (CH_2), 25.44 (CH_2), 26.26 (CH_2), 26.32 (CH_2), 28.56 (*t*Bu-Me), 28.62 (*t*Bu-Me), 45.84 (1- CH_2), 45.94 (1- CH_2), 49.81 (CH_2Ph), 50.47 (CH_2Ph), 51.17 (C-4), 51.29 (C-4), 80.00 (*t*Bu-C), 80.06 (*t*Bu-C), 127.26 (Ph-CH), 127.35 (Ph-CH), 127.41 (Ph-CH), 127.83 (Ph-CH), 128.68 (Ph-CH), 128.71 (Ph-CH), 138.36 (Ph-C), 138.59 (Ph-C), 155.85 (Boc-CO), 156.19 (Boc-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 203.1 $[M-C_5H_9O_2]^+$ (7), 91.0 $[C_7H_7]^+$ (100).

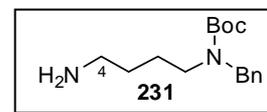
HRMS (ESI) berechnet für $C_{16}H_{24}N_4NaO_2$:	327.17915 $[M+Na]^+$;
gemessen:	327.17915 $[M+Na]^+$.

Die Verbindung **229** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

12.2.19 *tert*-Butyl-4-aminobutyl-(benzyl)-carbammat (**231**)

Die Aminoverbindung **231** wurde direkt als Eintopfmethode aus der bromierten Verbindung **225** hergestellt. Zu einer Lösung der bromierten Verbindung **225** (311.9 mg, 0.91 mmol) in abs. DMF (5 ml) gab man NaN_3 (177.7 mg, 2.73 mmol) und PPh_3 (482.4 mg, 1.84 mmol) und rührte 24 h bei RT. Gepulvertes KOH (165.4 mg, 2.95 mmol) wurde hinzugegeben und weitere 24 h bei RT gerührt. Man entfernte das DMF im Vakuum, nahm den Rückstand in Wasser auf und extrahierte erschöpfend mit Dichlormethan. Die vereinten wässrigen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch auf desaktiviertem SiO_2 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1) aufgereinigt. Man erhielt die Titelverbindung **231** als farbloses Öl.

Ausbeute: 119.9 mg (0.43 mmol, 47 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 2972$ (w), 2925 (w), 2855 (w), 1685 (s), 1574 (w), 1494 (w), 1465 (m), 1454 (m), 1414 (s), 1390 (w), 1364 (m), 1305 (w), 1242 (m), 1163 (s), 1073 (w), 1028 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$, +2 °C): $\delta = 1.33$ -1.54 (m, 26 H, 2- CH_2 , 3- CH_2 , *t*Bu-Me), 2.62-2.65 (m, 4 H, 4- CH_2), 3.08-3.10 (m, 2 H, 1- CH_2), 3.17-3.20 (m, 2 H, 1- CH_2), 4.38 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.42 (s, 2 H, CH_2Ph), 7.17-7.22 (m, 6 H, *o*-Ph-H, *p*-Ph-H), 7.28-7.31 (m, 4 H, *m*-Ph-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$, +2 °C): $\delta = 25.31$ (CH_2), 25.60 (CH_2), 28.57 (*t*Bu-Me), 28.64 (*t*Bu-Me), 30.95 (CH_2), 31.01 (CH_2), 42.00 (C-4), 42.30 (C-4), 46.31 (C-1), 46.55 (C-1), 49.82 (CH_2Ph), 50.54 (CH_2Ph), 79.76 (*t*Bu-C), 79.90 (*t*Bu-C), 127.23 (Ph-CH), 127.26 (Ph-CH), 127.32 (Ph-CH), 127.81 (Ph-CH), 128.62 (*m*-Ph-CH), 128.66 (*m*-Ph-CH), 138.54 (Ph-C), 138.78 (Ph-C), 155.82 (Boc-CO), 156.26 (Boc-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 279.2/278.2 $[M]^{++}$ (1/3), 223.1/222.1 $[M-C_4H_8]^{++}$ (3/16), 178.1/177.1 $[M-C_5H_9O_2]^+$ (2/13), 91.1 $[C_7H_7]^+$ (100).

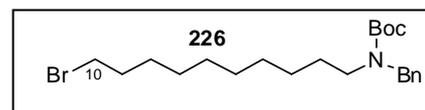
HRMS (ESI) berechnet für $C_{16}H_{27}N_2O_2$: 279.20670 $[M+H]^+$;
gemessen: 279.20671 $[M+H]^+$.

Die Verbindung **231** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

12.2.20 *tert*-Butyl-benzyl-(10-bromodecyl)-carbammat (**226**)

Eine Lösung aus Boc-geschütztem Benzylamin (**205**, 4.011 g, 19.4 mmol) in abs. DMF (50 ml) wurde bei 0 °C und unter N_2 -Atmosphäre mit NaH (2.498 g einer 55 %igen Dispersion in Öl, 57.2 mmol) versetzt und 30 min bei 0 °C gerührt. 1,10-Dibromdecan (**224**, 13.0 ml, 17.355 g, 57.8 mmol) wurde bei 0 °C hinzugegeben und die Reaktionsmischung 3.5 h gerührt. Man hydrolysierte den NaH-Überschuß mittels vorsichtiger Zugabe von Wasser und extrahierte erschöpfend mit Dichlormethan. Die vereinten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittelgemisch mit Toluol azeotrop am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographie des Rückstands auf SiO_2 (PE/EE 40:1) lieferte das Produkt **226** als farbloses Öl und auch das Eliminierungsprodukt **228** als farbloses Öl.

Ausbeute: 3.604 g (8.5 mmol, 44 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2971 (w), 2925 (m), 2854 (w), 1689 (s), 1455 (m), 1413 (m), 1363 (m), 1303 (w), 1240 (m), 1164 (s), 1027 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$, +2 °C): δ = 1.16-1.28 (m, 20 H, 3- CH_2 , 4- CH_2 , 5- CH_2 , 6- CH_2 , 7- CH_2), 1.37-1.47 (m, 26 H, *t*Bu-Me, 2- CH_2 , 8- CH_2), 1.79-1.83 (m, 4 H, 9- CH_2), 3.06 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.26 Hz, 1- CH_2), 3.16 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.56 Hz, 1- CH_2), 3.39 (t, $^3J_{H-H}$ = 6.84 Hz, 4 H, 10- CH_2), 4.37 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.42 (s, 2 H, CH_2Ph), 7.18-7.24 (m, 6 H, *o*-Ph-H, *p*-Ph-H), 7.29-7.31 (m, 4 H, *m*-Ph-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$, +2 °C): δ = 26.94 (C-3), 27.02 (C-3), 28.00 (C-2), 28.15 (C-2), 28.32 (C-8), 28.58 (*t*Bu-Me), 28.65 (*t*Bu-Me), 28.92 (CH_2), 29.44 (CH_2), 29.53 (CH_2), 29.55 (CH_2), 29.65 (CH_2), 32.95 (C-9), 32.96 (C-9), 34.49 (C-10), 34.52 (C-10), 46.42 (C-1), 46.75 (C-1), 49.73 (CH_2Ph),

50.43 (CH₂Ph), 79.63 (*t*Bu-C), 79.77 (*t*Bu-C), 127.19 (Ph-CH), 127.21 (Ph-CH), 127.25 (Ph-CH), 127.79 (Ph-CH), 128.59 (*m*-Ph-CH), 128.63 (*m*-Ph-CH), 138.63 (Ph-C), 138.92 (Ph-C), 155.81 (Boc-CO), 156.35 (Boc-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 371.2/370.2/369.2 [M-C₄H₈]⁺ (21/8/20), 91.1 [C₇H₇]⁺ (100).

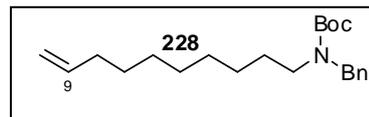
HRMS (ESI) berechnet für C₂₂H₃₆BrNNaO₂: 448.18216 [M+Na]⁺;
gemessen: 448.18218 [M+Na]⁺.

Die Verbindung **226** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

12.2.21 *tert*-Butyl-benzyl-(dec-9-enyl)-carbammat (**228**)

Das Eliminierungsprodukt **228** wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 304.6 mg (0.88 mmol, 5 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2973 (w), 2925 (m), 2854 (w), 1691 (s), 1641 (w), 1455 (m), 1413 (m), 1363 (m), 1303 (w), 1241 (m), 1164 (s), 1029 (w), 993 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, +2 °C): δ = 1.16-1.25 (m, 16 H, 3-CH₂, 4-CH₂, 5-CH₂, 6-CH₂), 1.30-1.35 (m, 4 H, 7-CH₂), 1.40-1.47 (m, 22 H, *t*Bu-Me, 2-CH₂), 1.97-2.03 (m, 4 H, 8-CH₂), 3.06 (t, ³J_{H-H} = 7.26 Hz, 1-CH₂), 3.16 (t, ³J_{H-H} = 7.56 Hz, 1-CH₂), 4.37 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.42 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.90 (d, ³J_{H-H} = 9.96 Hz, 2 H, 10-H), 4.97 (d, ³J_{H-H} = 17.16 Hz, 2 H, 10-H), 5.75-5.82 (m, 2 H, 9-H), 7.18-7.24 (m, 6 H, *o*-Ph-H, *p*-Ph-H), 7.28-7.31 (m, 4 H, *m*-Ph-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, +2 °C): δ = 26.93 (CH₂), 27.03 (CH₂), 28.00 (C-2), 28.14 (C-2), 28.58 (*t*Bu-Me), 28.64 (*t*Bu-Me), 29.04 (C-7), 29.23 (CH₂), 29.43 (CH₂), 29.53 (CH₂), 29.61 (CH₂), 34.01 (C-8), 46.42 (C-1), 46.76 (C-1), 49.72 (CH₂Ph), 50.43 (CH₂Ph), 79.62 (*t*Bu-C), 79.76 (*t*Bu-C), 114.32 (C-8), 114.37 (C-10), 127.18 (Ph-CH), 127.22 (Ph-CH), 127.25 (Ph-CH), 127.79 (Ph-CH), 128.58 (*m*-Ph-CH), 128.63 (*m*-Ph-CH), 138.63 (Ph-C), 138.92 (Ph-C), 139.41 (C-9), 139.47 (C-9), 155.80 (Boc-CO), 156.36 (Boc-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 292.4/291.4/ 290.4 $[M-C_4H_8+H]^+$ (1/8/40), 247.3/246.3/245.3 $[M-Boc]^+$ (4/21/1), 91.1 $[Bn]^+$ (100).

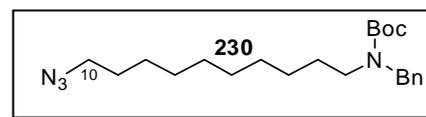
HRMS (ESI) berechnet für $C_{22}H_{35}NNaO_2$: 368.25600 $[M+Na]^+$;
gemessen: 368.25601 $[M+Na]^+$.

Die Verbindung **228** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

12.2.22 *tert*-Butyl-5-azidopentyl-(benzyl)-carbamate (**230**)

Man rührte eine Suspension aus der bromierten Verbindung **226** (249.0 mg, 0.58 mmol) und NaN_3 (115.2 mg, 1.77 mmol) in abs. DMF (2 ml) 24 h bei RT. Die vollständige Umsetzung wurde mittels 1H -NMR-Spektroskopie festgestellt. DMF wurde mit Toluol azeotrop am Rotationsverdampfer entfernt, der erhaltene Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und über Celite abfiltriert. Nach Einengen des Filtrats im Vakuum wurde säulenchromatographisch auf SiO_2 (PE/EE 20:1) aufgereinigt und das Azid **230** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 214.9 mg (0.55 mmol, 95 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2973 (w), 2925 (w), 2854 (w), 2092 (m), 1691 (s), 1455 (m), 1413 (m), 1363 (m), 1241 (m), 1164 (s), 1093 (w), 1029 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$, +2 °C): δ = 1.16-1.26 (m, 24 H, 2- CH_2 , 3- CH_2 , 4- CH_2 , 5- CH_2 , 6- CH_2 , 7- CH_2), 1.29-1.35 (m, 4 H, 8- CH_2), 1.40 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 1.47 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 1.55-1.57 (m, 4 H, 9- CH_2), 3.06 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.20 Hz, 2 H, 1- CH_2), 3.16 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.56 Hz, 2 H, 1- CH_2), 3.23 (t, $^3J_{H-H}$ = 6.84 Hz, 4 H, 10- CH_2), 4.37 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.42 (s, 2 H, CH_2Ph), 7.18-7.24 (m, 6 H, *o*-Ph-H, *p*-Ph-H), 7.29-7.31 (m, 4 H, *m*-Ph-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$, +2 °C): δ = 26.87 (C-8), 26.95 (CH_2), 27.03 (CH_2), 28.00 (C-2), 28.15 (C-2), 28.59 (*t*Bu-Me), 28.65 (*t*Bu-Me), 28.99 (C-9), 29.31 (CH_2), 29.33 (CH_2), 29.46 (CH_2), 29.53 (CH_2), 29.58 (CH_2), 29.61 (CH_2), 29.67 (CH_2), 46.41 (C-1), 46.75 (C-1), 49.72 (CH_2Ph), 50.43 (CH_2Ph), 51.61 (C-10), 79.62 (*t*Bu-C), 79.77 (*t*Bu-C), 127.19 (Ph-CH), 127.22 (Ph-CH), 127.26 (Ph-CH), 127.79 (Ph-CH), 128.59 (*m*-Ph-CH), 128.63 (*m*-Ph-CH), 138.64 (Ph-C), 138.93 (Ph-C), 155.81 (Boc-CO), 156.35 (Boc-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 288.2/287.1 $[M-C_5H_9O_2]^+$ (2/11), 91.0 $[C_7H_7]^+$ (100).

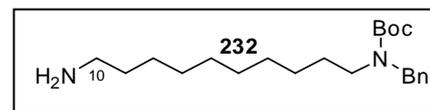
HRMS (ESI) berechnet für $C_{22}H_{37}N_4O_2$: 389.29110 $[M+H]^+$;
gemessen: 389.29110 $[M+H]^+$.

Die Verbindung **230** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

12.2.23 *tert*-Butyl-10-aminodecyl-(benzyl)-carbamate (**232**)

Die Aminoverbindung **232** wurde direkt als Eintopfmethode aus der bromierten Verbindung **226** hergestellt. Zu einer Lösung der bromierten Verbindung **226** (321.5 mg, 0.75 mmol) in abs. DMF (5 ml) gab man NaN_3 (149.2 mg, 2.30 mmol) und PPh_3 (402.6 mg, 1.53 mmol) und rührte 24 h bei RT. Gepulvertes KOH (127.1 mg, 2.27 mmol) wurde hinzugegeben und weitere 24 h bei RT gerührt. Man entfernte das DMF im Vakuum, nahm den Rückstand in Wasser auf und extrahierte erschöpfend mit Dichlormethan. Die vereinten wässrigen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch auf desaktiviertem SiO_2 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1) aufgereinigt. Man erhielt die Titelverbindung **232** als farbloses Öl.

Ausbeute: 105.9 mg (0.29 mmol, 39 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2970 (w), 2923 (m), 2852 (m), 1690 (s), 1570 (w), 1494 (w), 1454 (m), 1414 (m), 1390 (w), 1364 (m), 1305 (w), 1240 (m), 1164 (s), 1028 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$, +2 °C): δ = 1.16-1.27 (m, 24 H, 2- CH_2 , 3- CH_2 , 4- CH_2 , 5- CH_2 , 6- CH_2 , 7- CH_2), 1.39-1.46 (m, 26 H, *t*Bu-Me, 8- CH_2 , 9- CH_2), 1.72 (s, br, 4 H, NH_2), 2.63-2.65 (m, 4 H, 10- CH_2), 3.05-3.07 (m, 2 H, 1- CH_2), 3.14-3.17 (m, 2 H, 1- CH_2), 4.37 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.42 (s, 2 H, CH_2Ph), 7.17-7.23 (m, 6 H, *o*-Ph-H, *p*-Ph-H), 7.28-7.30 (m, 4 H, *m*-Ph-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$, +2 °C): δ = 26.95 (CH_2), 27.04 (CH_2), 28.00 (CH_2), 28.14 (CH_2), 28.57 (*t*Bu-Me), 28.64 (*t*Bu-Me), 29.48 (CH_2), 29.56 (CH_2), 29.64 (CH_2), 29.66 (CH_2), 29.73 (CH_2), 33.84 (9- CH_2), 42.32 (10- CH_2), 46.41 (1- CH_2), 46.76 (1- CH_2), 49.71 (CH_2Ph), 50.42 (CH_2Ph), 79.60 (*t*Bu-C), 79.75 (*t*Bu-C), 127.17 (Ph-CH), 127.21 (Ph-CH), 127.24 (Ph-CH), 127.78 (Ph-CH), 128.58

(*m*-Ph-CH), 128.62 (*m*-Ph-CH), 138.63 (Ph-C), 138.92 (Ph-C), 155.79 (Boc-CO), 156.35 (Boc-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 363.3/362.3 $[M]^{++}$ (2/5), 306.2 $[M-C_4H_8]^{++}$ (2), 263.2/262.2/261.2 $[M-C_5H_9O_2]^+$ (2/13/46), 91.1 $[C_7H_7]^+$ (100).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{22}H_{39}N_2O_2$: 363.30060 $[M+H]^+$;
gemessen: 363.30060 $[M+H]^+$.

Die Verbindung **232** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

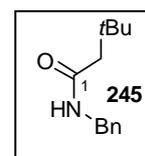
12.3 N-Benzyl-3,3-dimethylbutanamid-Derivate

12.3.1 N-Benzyl-3,3-dimethylbutanamid (245)

Zu einer Lösung aus Benzylamin (**204**, 5.073 g, 47.3 mmol) und Triethylamin (9.9 ml, 7.187 g, 71.0 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (60 ml) gab man bei 0 °C *tert*-Butylacetylchlorid (**244**, 7.9 ml, 7.655 g, 56.9 mmol). Man rührte 15 min bei 0 °C und gab wäßrige NaOH-Lösung hinzu. Die wäßrige Phase wurde erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man reinigte den Rückstand säulenchromatographisch auf SiO_2 (PE/EE 5:1) auf und erhielt das Produkt **245** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 9.162 (44.6 mmol, 94 %).

Schmp.: 72 °C (PE/EE).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3278 (w, br), 3060 (w), 3028 (w), 2954 (w), 2865 (w), 2357 (w), 2335 (w), 1633 (s), 1542 (s), 1497 (m), 1461 (m), 1391 (w), 1364 (m), 1338 (m), 1266 (m), 1234 (m), 1202 (w), 1148 (w), 1072 (w), 1030 (w), 1009 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.03 (s, 9 H, *t*Bu-Me), 2.07 (s, 2 H, 2- CH_2), 4.41 (d, $^3J_{H-H}$ = 5.64 Hz, 2 H, CH_2Ph), 5.68 (s, br, 1 H, NH), 7.25-7.27 (m, 3 H, *o*-Ph-H, *p*-Ph-H), 7.30-7.32 (m, 2 H, *m*-Ph-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 30.07 (*t*Bu-Me), 31.17 (*t*Bu-C), 43.82 (CH_2Ph), 50.82 (C-2), 127.69 (*p*-Ph-C), 128.12 (*o*-Ph-C), 128.90 (*m*-Ph-C), 138.66 (Ph-C), 171.74 (Amid-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 206.4/205.4 $[\text{M}]^+$ (8/48), 149.2/148.2 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ (80/48), 92.1/91.1 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (14/100).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}$: 206.15394 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 206.15394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Die Verbindung **245** wurde bislang nicht synthetisch in der Literatur beschrieben, Referenzdaten sind nicht verfügbar.

12.3.2 *N*-Benzyl-*N*-(4'-brompentyl)-3,3-dimethylbutanamid (**247**)

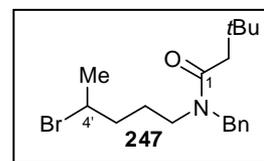
Eine Lösung aus **245** (1.486 g, 7.24 mmol) in abs. DMF (20 ml) versetzte man bei 0 °C unter N_2 -Atmosphäre mit NaH (943.2 mg, einer 55 %igen Dispersion in Öl, 21.6 mmol) und rührte 30 min bei 0 °C. 1,4-Dibrompentan (**217**, 2.2 ml, 3.711 g, 16.1 mmol) wurde bei 0 °C hinzugegeben, man ließ die Reaktionsmischung auf RT erwärmen und rührte weitere 6 h. Nach Zugabe von wässriger NaCl-Lösung wurde erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittelgemisch mit Hilfe von Toluol als Azeotrop im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch auf SiO_2 (PE/EE 10:1) aufgereinigt und lieferte das Produkt als farbloses Öl. Als Nebenprodukt wurde **247** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 564.4 mg (1.59 mmol, 22 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2951 (m), 2865 (w), 1635 (s), 1495 (w), 1451 (m), 1416

(m), 1361 (m), 1324 (w), 1229 (m), 1186 (m), 1152 (m), 1121 (m), 1078 (w), 1028 (m), 957 (m) cm^{-1} .

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.04 (s, 9 H, *t*Bu-Me, **A**), 1.07 (s, 9 H, *t*Bu-Me, **B**), 1.66 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.66$ Hz, 6 H, Me, **A**, **B**), 1.69-1.77 (m, 8 H, 2'- CH_2 , 3'- CH_2 , **A**, **B**), 2.24 (dd, $^2J_{\text{H-H}} = 14.40$ Hz, 2 H, 2- CH_2 , **A**), 2.29 (dd, $^2J_{\text{H-H}} = 14.22$ Hz, 2 H, 2- CH_2 , **B**), 3.16-3.27 (m, 2 H, 1'- CH_2 , **B**), 3.28-3.33 (m, 1 H, 1'- CH_2 , **A**), 3.37-3.41 (m, 1 H, 1'- CH_2 , **A**), 4.02-4.05 (m, 1 H, 4'-H, **B**), 4.10-4.13 (m, 1 H, 4'-H, **A**), 4.55 (dd, $^2J_{\text{H-H}} = 17.04$ Hz, 2 H, CH_2Ph , **A**), 4.60 (s, 2 H, CH_2Ph , **B**), 7.14 (d, $^3J_{\text{H-H}} =$



7.50 Hz, 2 H, *o*-Ph-H, **A**), 7.23-7.25 (m, 3 H, *o*-Ph-H, *p*-Ph-H, **B**), 7.26-7.30 (m, 3 H, *m*-Ph-H, *p*-Ph-H, **A**), 7.33-7.35 (m, 2 H, *m*-Ph-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 26.09 (CH_2 , **A**), 26.73 (Me, **A**, **B**), 26.94 (CH_2 , **B**), 30.26 (*t*Bu-Me, **A**), 30.35 (*t*Bu-Me, **B**), 31.73 (*t*Bu-C, **A**), 31.84 (*t*Bu-C, **B**), 38.15 (CH_2 , **B**), 38.54 (CH_2 , **A**), 44.82 (C-2, **B**), 45.06 (C-2, **A**), 47.00 (C-1', **B**), 48.20 (CH_2Ph , **B**), 50.74 (C-4', **B**), 51.57 (C-4', **A**), 51.84 (CH_2Ph , **A**), 126.54 (*o*-Ph-CH, **A**), 127.46 (*p*-Ph-CH, **B**), 127.80 (*p*-Ph-CH, **A**), 128.32 (*o*-Ph-CH, **B**), 128.75 (*m*-Ph-CH), 129.10 (*m*-Ph-CH), 137.24 (Ph-C, **A**), 138.31 (Ph-C, **B**), 172.13 (C-1, **B**), 172.58 (C-1, **A**) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 355.1/354.1/353.1 $[\text{M}]^+$ (10/2/10), 275.2/274.2 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ (12/55), 219.2/218.2 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8\text{Br}]^+$ (8/50), 121.1/120.1 $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}]^+$ (6/61), 92.0/91.0 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (9/100).

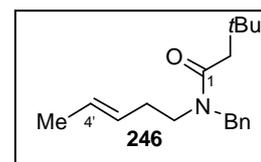
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{BrNO}$:	354.14270 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen:	354.14272 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Die Verbindung **247** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

12.3.3 (*E*)-*N*-Benzyl-3,3-dimethyl-*N*-(pent-3'-enyl)-butanamid (**246**)

Das Eliminierungsprodukt **246** wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 93.8 mg (0.34 mmol, 5 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2954 (m), 2868 (w), 1735 (w), 1642 (s), 1495 (w), 1452 (m), 1414 (m), 1388 (w), 1360 (m), 1226 (m), 1183 (m), 1129 (w), 1078 (w), 1027 (w), 969 (m) cm^{-1} .

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.93-0.98 (m, 6 H, Me, **A**, **B**), 1.04 (s, 9 H, *t*Bu-Me, **B**), 1.07 (s, 9 H, *t*Bu-Me, **A**), 1.99-2.05 (m, 4 H, 2'- CH_2 , **A**, **B**), 2.26 (s, 2 H, 2- CH_2 , **B**), 2.29 (s, 2 H, 2- CH_2 , **A**), 3.77 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 4.44$ Hz, 2 H, 1'- CH_2 , **A**), 3.92 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.58$ Hz, 1'- CH_2 , **B**), 4.50 (s, 2 H, CH_2Ph , **B**), 4.56 (s, 2 H, CH_2Ph , **A**), 5.28-5.30 (m, 1 H, 3'-H, **A**), 5.36-5.38 (m, 1 H, 3'-H, **B**), 5.52-5.58 (m, 2 H, 4'-H, **A**, **B**), 7.13-7.14 (m, 2 H, Ph-H), 7.22-7.33 (m, 8 H, Ph-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 13.68 (Me, **A**, **B**), 25.45 (C-2'), 30.25 (*t*Bu-Me, **B**), 30.33 (*t*Bu-Me, **A**), 31.71 (*t*Bu-C, **A**, **B**), 44.81 (C-2, **A**), 45.00 (C-2, **B**), 47.23 (C-1', **B**), 47.85 (CH_2Ph , **A**), 49.38 (C-1', **A**), 50.63 (CH_2Ph , **B**), 123.49 (C-3', **A**), 124.04 (C-3', **B**), 126.62 (Ph-CH), 127.41 (Ph-CH), 127.64 (Ph-CH), 128.46 (Ph-CH), 128.67 (Ph-CH), 129.00 (Ph-CH), 135.63 (C-4', **A**), 136.21 (C-4', **B**), 137.38 (Ph-C, **B**), 138.36 (Ph-C, **A**), 172.32 (Amid-CO, **B**), 172.38 (Amid-CO, **A**) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 274.2/273.2 $[\text{M}]^+$ (7/24), 259.2/258.2 $[\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}]^+$ (3/16), 205.1/204.1 $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}]^+$ (8/56), 183.1/182.1 $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (5/43), 107.0/106.0 $[\text{C}_7\text{H}_8\text{N}]^+$ (17/97), 92.0/91.0 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (10/100), 85.0/84.0 $[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}]^+$ (6/85).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}$: 274.21654 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 274.21655 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Die Verbindung **246** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

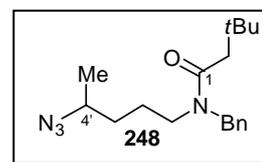
12.3.4 *N*-(4'-Azidopentyl)-*N*-benzyl-3,3-dimethylbutanamid (**248**)

Eine Suspension aus bromierter Verbindung **247** (199.2 mg, 0.56 mmol) und NaN_3 (108.4 mg, 1.67 mmol) in abs. DMF (5 ml) wurde 24 h bei RT gerührt. Man entfernte das DMF als Azeotrop mit Toluol, nahm den Rückstand in Dichlormethan auf und filtrierte über Celite vom Unlöslichen ab. Nach Einengen des Filtrats am Rotationsverdampfer wurde säulen-chromatographisch auf SiO_2 (PE/EE 10:1) aufgereinigt und man erhielt die Titelverbindung **248** als farbloses Öl.

Ausbeute: 169.1 mg (0.53 mmol, 95 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2950 (m), 2866 (w), 2097 (s), 1636 (s), 1495 (w), 1452

(m), 1416 (m), 1378 (m), 1361 (m), 1327 (m), 1233 (m), 1186 (m), 1120 (m), 1078 (w), 1028 (w), 954 (w) cm^{-1} .



^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.04 (s, 9 H, *t*Bu, **A**), 1.07 (s, 9 H, *t*Bu, **B**), 1.22 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.68$ Hz, 6 H, Me), 1.36-1.39 (m, 2 H, 3'- CH_2 , **B**), 1.41-1.44 (m, 2 H, 3'- CH_2 , **A**), 1.52-1.67 (m, 4 H, 2'- CH_2), 2.24 (s, 2 H, 2- CH_2 , **A**), 2.28 (s, 2 H, 2- CH_2 , **B**), 3.21 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.68$ Hz, 2 H, 1- CH_2 , **B**), 3.29-3.44 (m, 4 H, 1- CH_2 , **A**; 4'-H, **A**, **B**), 4.54 (s, 2 H, CH_2Ph , **A**), 4.59 (s, 2 H, CH_2Ph , **B**), 7.13-

7.14 (m, 2 H, Ph-H), 7.22-7.24 (m, 3 H, Ph-H), 7.26-7.30 (m, 3 H, Ph-H), 7.33-7.35 (m, 2 H, Ph-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 19.68 (Me), 24.43 (C-2', A), 25.32 (C-2', B), 30.24 (*t*Bu-Me, A), 30.35 (*t*Bu-Me, B), 31.73 (*t*Bu-C, A), 31.83 (*t*Bu-C, B), 33.51 (C-3', B), 33.77 (C-3', A), 44.83 (C-2, B), 45.05 (C-2, A), 45.61 (C-1', A), 47.44 (C-1', B), 48.25 (CH_2Ph , B), 51.95 (CH_2Ph , A), 57.69 (C-4', B), 57.89 (C-4', A), 126.52 (Ph-CH), 127.46 (Ph-CH), 127.81 (Ph-CH), 128.29 (Ph-CH), 128.76 (Ph-CH), 129.10 (Ph-CH), 137.24 (Ph-C, A), 138.31 (Ph-C, B), 172.12 (Amid-CO, B), 172.58 (Amid-CO, A) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 219.2/218.2/217.2 [$\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}$] $^+$ (3/17/59), 121.1/120.1 [$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}$] $^+$ (5/52), 107.1/106.1 [$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}$] $^+$ (4/17), 92.1/91.0 [C_7H_7] $^+$ (9/100).

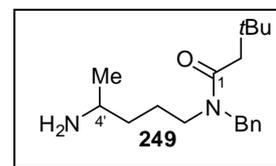
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}$: 317.23359 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$;
gemessen: 317.23360 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Die Verbindung **248** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

12.3.5 *N*-(4-Aminopentyl)-*N*-benzyl-3,3-dimethylbutanamid (**249**)

Eine Lösung des Azids (**248**, 175.0 mg, 0.55 mmol) in abs. MeOH (10 ml) wurde mit PPh_3 (175.2 mg, 0.67 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand mittels Säulenchromatographie auf desaktiviertem SiO_2 (20:1) aufgereinigt. Man erhielt die Titelverbindung **249** als farbloses Öl.

Ausbeute: 143.2 mg (0.49 mmol, 89 %).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 2950 (m), 2865 (m), 2360 (w), 2341 (w), 1633 (s), 1584 (m), 1494 (w), 1463 (m), 1451 (m), 1388 (m), 1361 (m), 1325 (w), 1277 (w), 1230 (m), 1186 (m), 1153 (w), 1120 (m), 1078 (w), 1028 (w), 955 (w), 892 (w), 815 (w), 730 (m), 699 (m), 633 (w), 619 (w) cm^{-1} .

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.03-1.06 (m, 24 H, *t*Bu-Me, Me), 1.23-1.27 (m, 2 H, 3'- CH_2 , A), 1.29-1.34 (m, 2 H, 3'- CH_2 , B), 1.47-1.61 (m, 4 H, 2'- CH_2), 2.23 (s, 2 H, 2- CH_2 , B), 2.28 (s, 2 H,

2-CH₂, **A**), 2.83-2.87 (m, 1 H, 4'-H, **A**), 2.88-2.94 (m, 1 H, 4'-H, **B**), 3.20 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.74$ Hz, 2 H, 1'-CH₂, **A**), 3.25-3.30 (m, 1 H, 1'-CH₂, **B**), 3.32-3.37 (m, 1 H, 1'-CH₂, **B**), 4.54 (s, 2 H, CH₂Ph, **B**), 4.59 (s, 2 H, CH₂Ph, **A**), 7.16 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.38$ Hz, 2 H, Ph-H), 7.22-7.24 (m, 3 H, Ph-H), 7.25-7.29 (m, 3 H, Ph-H), 7.32-7.34 (m, 2 H, Ph-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.65$ (Me, **B**), 24.02 (Me, **A**), 24.62 (C-2', **B**), 25.69 (C-2', **A**), 30.25 (*t*Bu-Me, **B**), 30.35 (*t*Bu-Me, **A**), 31.71 (*t*Bu-C, **B**), 31.80 (*t*Bu-C, **A**), 36.87 (C-3', **B**), 36.94 (C-3', **A**), 44.83 (C-2, **A**), 45.06 (C-2, **B**), 46.25 (C-1', **B**), 46.96 (C-4', **A**), 47.04 (C-4', **B**), 47.91 (C-1', **A**), 48.26 (CH₂Ph, **A**), 52.11 (CH₂Ph, **B**), 126.51 (Ph-CH), 127.38 (Ph-CH), 127.75 (Ph-CH), 128.26 (Ph-CH), 128.70 (Ph-CH), 129.06 (Ph-CH), 137.34 (Ph-C, **B**), 138.43 (Ph-C, **A**), 172.15 (Amid-CO, **A**), 172.54 (Amid-CO, **B**) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 290.2 [M]⁺ (4), 275.2 [M-CH₃]⁺ (8), 248.2/247.2 [M-C₃H₇]⁺ (9/46), 192.2/191.2 [M-C₆H₁₁O]⁺ (10/68), 121.1/120.1 [C₈H₁₀N]⁺ (3/36), 92.1/91.1 [C₇H₇]⁺ (10/100).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₈H₃₁N₂O: 291.24309 [M+H]⁺;
gemessen: 291.24319 [M+H]⁺.

Die Verbindung **249** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

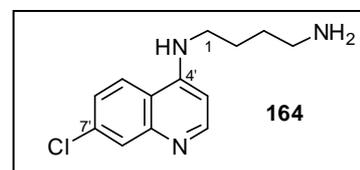
13 Synthese der Inhibitoren gegen binäre Toxine

13.1 Synthese von vereinfachten Desmethylchloroquin-Derivaten

13.1.1 N¹-(7'-Chlorchinolin-4'-yl)-butan-1,4-diamin (**164**)^[555]

4,7-Dichlorchinolin (**22**, 7.599 g, 0.384 mol) und 1,4-Diaminobutan (**267**, 23.669 g, 0.268 mol) wurden bei 80 °C 15 h gerührt. Nach Suspendieren der beigen Reaktionsmischung in Chloroform filtrierte man vom Unlöslichen ab, wusch den farblosen Filtrerrückstand mit Chloroform nach und engte das Filtrat am Rotationsverdampfer ein. Umkristallisation aus Wasser liefert die Titelverbindung **164** als beige Kristalle.

Ausbeute: 5.200 g (0.021 mol, 55 %).



Schmp.: 122 °C (H₂O).

Lit.^[555] 122-124 °C (CHCl₃/MeOH/NEt₃).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3253 (w, br), 3009 (w, br), 2930 (w), 2857 (w), 2360 (w), 1609 (w), 1576 (s), 1541 (m), 1489 (w), 1471 (m), 1450 (m), 1432 (m), 1369 (m), 1332 (m), 1285 (w), 1254 (w), 1199 (w), 1160 (w), 1132 (m), 1085 (w), 1072 (w), 1016 (w), 975 (m), 899 (s), 875 (m), 851 (s), 818 (w), 795 (m), 767 (m), 647 (w), 621 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ = 1.57-1.64 (m, 2 H, CH₂), 1.74-1.81 (m, 2 H, CH₂), 2.70 (t, ³J_{H-H} = 7.20 Hz, 2 H, 4-CH₂), 3.37 (t, ³J_{H-H} = 7.08 Hz, 2 H, 4-CH₂), 6.50 (d, ³J_{H-H} = 5.68 Hz, 1 H, 3'-H), 7.38 (dd, ³J_{H-H} = 8.96 Hz, ⁴J_{H-H} = 2.16 Hz, 1 H, 6'-H), 7.76 (d, ⁴J_{H-H} = 2.12 Hz, 1 H, 8'-H), 8.09 (d, ³J_{H-H} = 9.08 Hz, 1 H, 5'-H), 8.34 (d, ³J_{H-H} = 5.68 Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD-d₄): δ = 27.00, 31.53, 42.45, 44.00, 99.77, 118.94, 124.45, 126.05, 127.75, 136.42, 149.88, 152.59, 152.88 ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 250.1/249.1 [M]⁺ (14/75), 206.1/205.1 [M-C₂H₆N]⁺ (37/100), 192.1/191.1 [M-C₃H₈N]⁺ (22/99), 179.1/178.1 [M-C₄H₉N]⁺ (99/30).

CHN	berechnet für C ₁₃ H ₁₆ ClN ₃ :	C: 62.52 H: 6.46 N: 16.83;
	gemessen:	C: 61.77 H: 6.35 N: 16.54.

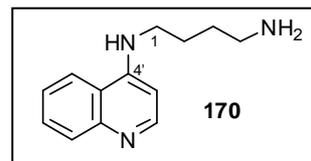
Die physikalischen und spektroskopischen Daten waren im Einklang mit den in der Literatur berichteten Werten.^[555]

13.1.2 N¹-(Chinolin-4'-yl)-butane-1,4-diamin (270)

Eine Lösung der chlorierten Verbindung **164** (35.4 mg, 0.142 mmol) in abs. MeOH (5 ml) wurde bei RT mit Pd/C (4.5 mg, 13 % m/m) versetzt und unter H₂-Atmosphäre 16 h bei RT gerührt. Nach Filtern vom Unlöslichen entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum und reinigte zu analytischen Zwecken an Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe V (MeOH 100 %) auf. Die Titelverbindung **270** wurde als beige Kristalle erhalten.

Ausbeute: 31.0 mg (0.139 mmol, 98 %).

Schmp.: 221 °C (MeOH).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3253 (w, br), 3058 (w), 2926 (w), 2855 (w), 2359 (w), 2341 (w), 1697 (w), 1580 (s), 1540 (m), 1509 (w), 1456 (w), 1437 (w), 1393 (w), 1375 (w), 1338 (w), 1299 (w), 1249 (w), 1172 (w), 1127 (w), 1038 (w), 869 (w), 809 (w), 763 (w), 735 (w), 698 (w), 668 (w), 654 (w), 610 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD- d_4): δ = 1.62-1.67 (m, 2 H, 3-H), 1.76-1.81 (m, 2 H, 2-H), 2.75 (t, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7.32 Hz, 2 H, 4-H), 3.39 (t, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7.05 Hz, 2 H, 1-H), 6.50 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 5.52 Hz, 1 H, 3'-H), 7.42-7.44 (m, 1 H, 6'-H), 7.61-7.64 (m, 1 H, 7'-H), 7.80 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 8.16 Hz, 8'-H), 8.10 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 8.46 Hz, 5'-H), 8.34 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 5.52 Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOD- d_4): δ = 26.94 (C-2), 30.58 (C-3), 42.13 (C-4), 43.82 (C-1), 99.27 (C-3'), 120.41 (C-4'a), 122.37 (C-5'), 125.72 (C-6'), 128.87 (C-8'), 130.63 (C-7'), 148.98 (C-8'a), 151.30 (C-2'), 152.81 (C-4') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 216.1/215.1 $[\text{M}]^+$ (7/42), 172.1/171.1 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6\text{N}]^+$ (13/48), 158.1/157.1 $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2]^+$ (17/100), 145.1/144.0 $[\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2]^+$ (46/30).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_3$: 216.14952 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 216.14952 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

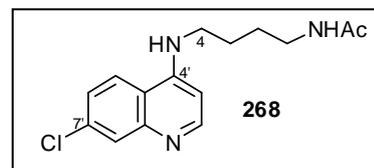
Die Verbindung **270** wurde bislang nicht synthetisch beschrieben, Literatureinträge liegen vor.^[641,642]

13.1.3 *N*-(4-(7'-Chlorchinolin-4'-ylamino)-butyl)-acetamid (**268**)

Zu einer Suspension aus Amin **164** (506.7 mg, 2.03 mmol) und NaOAc (249.3 mg, 3.04 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (30 ml) wurde unter N_2 bei 0 °C eine Lösung des Acetanhydrids (216.0 mg, 2.12 mmol, 200.0 μl Ac_2O , entsprechend 2.2 ml einer Lösung aus 1.0 ml Ac_2O in 10.0 ml abs. CH_2Cl_2) getropft. Nach vollendeter Zugabe rührte man 30 min bei RT, filtrierte anschließend über Celite und entfernte alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Aluminiumoxid N der Aktivitätsstufe V

(CH₂Cl₂/MeOH 10:1) aufgereinigt. Umkristallisation des Rückstandes aus MeOH/H₂O lieferte farblose Kristalle.

Ausbeute: 547.2 mg (1.88 mmol, 93 %).



Schmp.: 195 °C (MeOH/H₂O).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3360 (w), 3329 (w), 3185 (w, br), 3035 (w, br), 2926 (w, br), 2870 (w), 1658 (s), 1612 (w), 1577 (s), 1555 (s), 1537 (s), 1488 (m), 1472 (m), 1448 (m), 1429 (m), 1382 (w), 1362 (s), 1324 (m), 1305 (m), 1279 (m), 1251 (m), 1199 (m), 1168 (w), 1137 (m), 1103 (m), 1077 (m), 1038 (w), 1020 (w), 999 (w), 902 (m), 868 (m), 851 (s), 821 (w), 811 (m), 795 (m), 767 (m), 740 (m), 647 (w), 630 (w), 621 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ = 1.61-1.68 (m, 2 H, 2-CH₂), 1.74-1.81 (m, 2 H, 3-CH₂), 1.92 (s, 3 H, Me), 3.24 (t, ³J_{H-H} = 6.94 Hz, 2 H, 1-CH₂), 3.40 (t, ³J_{H-H} = 7.00 Hz, 2 H, 4-CH₂), 6.53 (d, ³J_{H-H} = 5.68 Hz, 1 H, 3'-H), 7.39 (dd, ³J_{H-H} = 8.96 Hz, ⁴J_{H-H} = 2.12 Hz, 1 H, 6'-H), 7.77 (d, ⁴J_{H-H} = 2.04 Hz, 1 H, 8'-H), 8.10 (d, ³J_{H-H} = 8.96 Hz, 1 H, 5'-H), 8.35 (d, ³J_{H-H} = 5.68 Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD-d₄): δ = 22.68 (Me), 26.80 (C-3), 28.21 (C-2), 40.27 (C-1), 43.75 (C-4), 99.80 (C-3'), 118.95 (C-4'a), 124.47 (C-5'), 126.11 (C-6'), 127.73 (C-8'), 136.48 (C-7'), 149.85 (C-8'a), 152.57 (C-2'), 152.92 (C-4'), 173.48 (Amid-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 293.1/292.2/291.2 [M]⁺ (9/7/30), 207.1/206.1/205.1 [M-C₄H₈NO]⁺ (33/18/100), 193.1/192.1/191.1 [M-C₅H₁₀NO]⁺ (17/10/54).

CHN berechnet für C ₁₅ H ₁₈ ClN ₃ O:	C: 61.75 H: 6.22 N: 14.40;
gemessen:	C: 61.62 H: 6.05 N: 14.31.

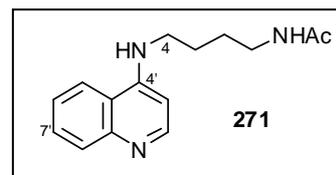
Die Verbindung **268** wurde bislang nicht synthetisch beschrieben, ein Literatureintrag liegt vor.^[643]

13.1.4 *N*-(4-(Chinolin-4'-ylamino)-butyl)-acetamid (271)

Die chlorierte Verbindung **268** (28.3 mg, 0.097 mmol) in abs. MeOH (5 ml) wurde bei RT mit Pd/C (3.5 mg, 12 % m/m) versetzt. Man rührte die Reaktionsmischung 17 h bei RT unter H₂-Atmosphäre. Nach Filtern über Celite entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum und reinigte zu analytischen Zwecken an Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe V (MeOH 100 %) auf. Die Verbindung **271** wurde als farblose Kristalle erhalten.

Ausbeute: 23.1 mg (0.089 mmol, 92 %).

Schmp.: 168 °C (MeOH).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3194 (w, br), 3057 (w, br), 2922 (w), 2859 (w), 2359 (s), 2341 (s), 1616 (s), 1592 (s), 1549 (s), 1497 (w), 1452 (s), 1372 (m), 1354 (m), 1308 (m), 1286 (m), 1261 (w), 1222 (m), 1198 (w), 1169 (w), 1150 (w), 1122 (w), 1040 (w), 1010 (w), 965 (w), 890 (w), 872 (w), 796 (w), 761 (s), 668 (m), 649 (m), 629 (m), 602 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, MeOD-d₄): δ = 1.64-1.69 (m, 2 H, 2-H), 1.80-1.85 (m, 2 H, 3-H), 1.94 (s, 3 H, Me), 3.25 (t, ³J_{H-H} = 6.96 Hz, 2 H, 1-H), 3.60 (t, ³J_{H-H} = 7.29 Hz, 2 H, 4-H), 6.85 (d, ³J_{H-H} = 6.96 Hz, 1 H, 3'-H), 7.66-7.69 (m, 1 H, 6'-H), 7.84 (d, ³J_{H-H} = 8.28 Hz, 1 H, 8'-H), 7.89-7.92 (m, 1 H, 7'-H), 8.37-8.39 (m, 2 H, 2'-H, 5'-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, MeOD-d₄): δ = 22.72 (Me), 26.53 (C-3), 28.07 (C-2), 40.02 (C-1), 44.44 (C-4), 99.36 (C-3'), 118.69 (C-4'a), 122.02 (C-8'), 123.83 (C-5'), 128.02 (C-6'), 134.55 (C-7'), 140.44 (C-8'a), 144.08 (C-2'), 157.32 (C-4'), 173.55 (Amid-CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 258.2/257.2 [M]⁺ (7/34), 172.1/171.1 [M-C₄H₈NO]⁺ (16/92), 158.1/157.1 [C₁₀H₉N₂]⁺ (14/100), 145.1/144.1 [C₉H₈N₂]⁺ (27/20).

HRMS (ESI) berechnet für C ₁₅ H ₂₀ N ₃ O ₁ :	258.16009 [M+H] ⁺ ;
gemessen:	258.16009 [M+H] ⁺ .

Die Verbindung **271** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

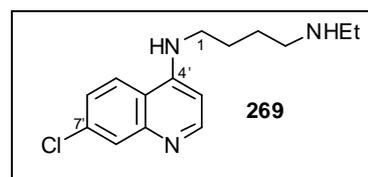
13.1.5 N^1 -(7'-Chlorchinolin-4'-yl)- N^4 -ethylbutan-1,4-diamin (269)

Die Synthese erfolgte gemäß einer Literaturvorschrift zu einem homologen Derivat.^[562]

Zu einer Lösung des Amids **268** (110.4 mg, 0.38 mmol) in abs. THF (30 ml) wurde bei 0 °C unter N_2 die kommerziell erhältliche $BH_3 \cdot DMS$ -Lösung (1.90 mmol, 950 μ l, 2 mmol/ml THF) zutropft. Nach vollendeter Zugabe rührte man die Reaktionsmischung 5 h bei 80 °C unter N_2 . Der Überschuss des Reduktionsmittels wurde mit wenig Wasser hydrolysiert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Den erhaltenen Rückstand nahm man in Methanol (30 ml) auf, gab konz. Salzsäure-Lösung (1.5 ml) hinzu und rührte erneut 2 h bei 80 °C. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der entstandene Rückstand in wässriger Na_2CO_3 -Lösung aufgenommen, erschöpfend mit Chloroform extrahiert und die vereinten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet. Säulenchromatographische Aufreinigung an Aluminiumoxid B der Aktivitätsstufe V ($CH_2Cl_2/MeOH$ 40:1) und Umkristallisation aus Aceton/ H_2O lieferte **269** als cremeweiße Kristalle.

Ausbeute: 69.1 mg (0.25 mmol, 66 %).

Schmp.: 88-90 °C (Aceton/ H_2O).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 3064$ (w, br), 2928 (w, br), 2863 (w, br), 2362 (w), 2342 (w), 1612 (w), 1578 (s), 1539 (m), 1477 (m), 1450 (m), 1430 (m), 1413 (m), 1368 (m), 1331 (m), 1310 (m), 1283 (m), 1246 (w), 1203 (w), 1136 (m), 1079 (w), 904 (w), 869 (w), 854 (m), 803 (m), 787 (m), 765 (m), 745 (m), 643 (m), 621 (m) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, $MeOD-d_4$): $\delta = 1.11$ (t, $^3J_{H-H} = 7.16$ Hz, 3 H, Me), 1.61-1.69 (m, 2 H, 3- CH_2), 1.74-1.81 (m, 2 H, 3- CH_2), 2.60-2.65 (m, 4 H, 4- CH_2 , Et- CH_2), 3.38 (t, $^3J_{H-H} = 6.98$ Hz, 2 H, 1- CH_2), 6.51 (d, $^3J_{H-H} = 5.64$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.38 (dd, $^3J_{H-H} = 9.08$ Hz, $^4J_{H-H} = 2.24$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.77 (d, $^4J_{H-H} = 2.08$ Hz, 1 H, 8'-H), 8.09 (d, $^3J_{H-H} = 9.08$ Hz, 1 H, 5'-H), 8.34 (d, $^3J_{H-H} = 5.60$ Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $MeOD-d_4$): $\delta = 14.82$ (Me), 27.39 (C-2), 28.23 (C-3), 43.98 (C-1), 44.89 (CH_2), 50.26 (CH_2), 99.79 (C-3'), 118.95 (C-4'a), 124.45 (C-5'), 126.06 (C-6'), 127.77 (C-8'), 136.43 (C-7'), 149.89 (C), 152.60 (C-2'), 152.88 (C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 279.1/278.2/277.2 $[M]^+$ (6/8/17), 250.1/249.1/248.1 $[M-C_2H_5]^+$ (6/3/18), 221.1/220.1/219.1 $[M-C_3H_8N]^+$ (4/4/12), 207.1/206.1/205.1 $[M-C_4H_{10}N]^+$ (15/12/45), 193.0/192.0/191.0 $[M-C_5H_{12}N]^+$ (23/47/50), 180.0/179.0/178.0 $[C_9H_7ClN_2]^+$ (13/69/14).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{15}H_{21}ClN_3$: 278.14185 $[M+H]^+$;
gemessen: 278.14186 $[M+H]^+$.

Die Verbindung **269** wurde in anderen Synthesewegen beschrieben,^[560] jedoch sind keine Referenzdaten verfügbar.

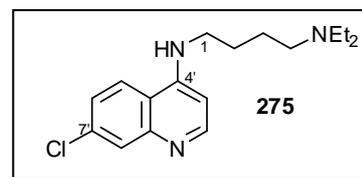
13.1.6 Synthese der ethylierten Derivate **275**, **276** und **277**

Zu einer Lösung des Amins **164** (337.4 mg, 1.35 mmol) in abs. DMF (2 ml) wurde DIPEA (526.0 mg, 4.07 mmol, 709 μ l) und Ethylbromid (323.6 mg, 2.97 mmol, 222 μ l) gegeben und 18 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel entfernte man im Hochvakuum, nahm den Rückstand in Dichlormethan auf und filtrierte vom Unlöslichen ab. Nach dem Einengen des Filtrats unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Aluminiumoxid N der Aktivitätsstufe V ($CH_2Cl_2/MeOH$ 50:1, weitere Elution mit $CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1) aufgereinigt und lieferte Verbindung **275** als beige Kristalle, **276** als farbloses Öl und **277** als hellgelbliches Öl.

13.1.6.1 N^1 -(7-Chlorchinolin-4-yl)- N^4, N^4 -diethylbutan-1,4-diamin (**275**)

Ausbeute: 85.9 mg (0.28 mmol, 21 %).

Schmp.: 85 °C ($CH_2Cl_2/MeOH$).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3725 (w), 3702 (w), 3649 (w), 3628 (w), 3208 (w, br), 3060 (w), 2952 (m), 2926 (m), 2864 (m), 2794 (m), 2724 (w), 2360 (s), 2341 (s), 1612 (w), 1578 (s), 1542 (m), 1489 (w), 1452 (m), 1428 (m), 1379 (m), 1369 (m), 1355 (m), 1329 (m), 1300 (m), 1276 (m), 1254 (m), 1231 (m), 1197 (m), 1164 (m), 1138 (s), 1105 (w), 1089 (m), 1080 (m), 1041 (w), 991 (w), 946 (w), 920 (w), 898 (m), 867 (m), 852 (m), 826 (m), 803 (s), 763 (m), 750 (m), 720 (w), 680 (m), 669 (m), 653 (m), 639 (m), 620 (m), 608 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4): δ = 1.04 (t, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7.18 Hz, 6 H, Me), 1.58-1.66 (m, 2 H, 3- CH_2), 1.70-1.78 (m, 2 H, 2- CH_2), 2.49-2.59 (m, 6 H, 4- CH_2 , Et- CH_2), 3.38 (t, $^3J_{\text{H-H}}$ = 6.92 Hz, 2 H, 1- CH_2), 6.51 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 5.60 Hz, 1 H, 3'-H), 7.38 (dd, $^3J_{\text{H-H}}$ = 9.00 Hz, $^4J_{\text{H-H}}$ = 1.96 Hz, 1 H, 6'-H), 7.77 (d, $^4J_{\text{H-H}}$ = 2.08 Hz, 1 H, 8'-H), 8.09 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 9.08 Hz, 1 H, 5'-H), 8.34 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 5.64 Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD- d_4): δ = 11.35 (Me), 25.12 (CH_2), 27.66 (CH_2), 43.99 (C-4), 47.85 (Et- CH_2), 53.66 (C-1), 99.81 (C-3'), 118.95 (C-4'a), 124.45 (C-5'), 126.06 (C-6'), 127.77 (C-8'), 136.44 (C-7'), 149.89 (C-8'a), 152.60 (C-2'), 152.88 (C-4') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 307.1/306.1/305.1 $[\text{M}]^+$ (3/5/8), 234.0/233.0 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}]^+$ (4/7), 191.0 $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_2]^+$ (3), 87.1/86.1 $[\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}]^+$ (10/100).

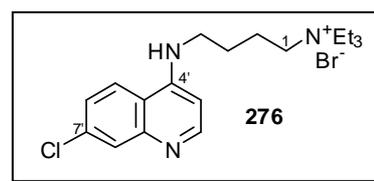
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{Cl}_1\text{N}_3$: 306.17315 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 306.17314 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Die Verbindung 275 wurde in anderen Synthesewegen beschrieben, jedoch sind keine Referenzdaten verfügbar.

13.1.6.2 4-(7'-Chlorchinolin-4'-ylamino)-*N,N,N*-triethylbutan-1-ammonium bromid (276)

Ausbeute: 72.9 mg (0.18 mmol, 13 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3265 (w, br), 2985 (w, br), 2950 (w, br), 1610 (m), 1577 (s), 1539 (m), 1484 (w), 1451 (m), 1426 (w), 1394 (w), 1367 (m), 1330 (m), 1279 (w), 1249 (w), 1217 (w), 1199 (w), 1188 (w), 1160 (w), 1138 (w), 1078 (w), 1006 (w), 956 (w), 901 (w), 880 (w), 851 (m), 807 (m), 772 (w), 729 (w), 700 (w), 646 (w), 633 (w), 622 (w), 612 (w), 601 (w) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 1.26 (t, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7.18 Hz, 9 H, Et- CH_3), 1.85-1.90 (m, 4 H, 2- CH_2 , 3- CH_2), 3.26 (q, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7.28 Hz, 6 H, Et- CH_2), 3.43-3.47 (m, 4 H, 4- CH_2), 6.30 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 5.44, 1 H, 3'-H), 7.32 (dd, $^3J_{\text{H-H}}$ = 9.00 Hz, $^4J_{\text{H-H}}$ = 2.20 Hz, 1 H, 6'-H), 7.81 (d, $^4J_{\text{H-H}}$ = 2.20 Hz, 1 H, 8'-H), 7.90 (t, $^3J_{\text{H-H}}$ = 5.00 Hz, 1 H, NH), 8.39 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 5.36 Hz, 1 H, 2'-H), 8.87 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 9.04 Hz, 1 H, 5'-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 8.32 (Et- CH_3), 20.11 (CH_2), 24.73 (CH_2), 41.67 (C-4), 53.93 (Et- CH_2), 58.17 (C-1), 98.87 (C-3'), 118.66 (C-4'a), 125.04 (C-6'), 125.91 (C-5'), 128.32 (C-8'), 134.93 (C-7'), 150.13 (C-4'), 151.23 (C-8'a), 152.37 (C-2') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 306.1/305.1/304.1 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6-\text{Br}]^+$ (10/11/23), 235.1/234.1/233.1 $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_2]^+$ (8/9/28), 221.1/220.1/219.0 $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_2]^+$ (4/4/11), 207.1/206.0/205.0 $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_2]^+$ (9/9/4), 193.0/192.0/191.0 $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_2]^+$ (4/4/10), 87.1/86.1 $[\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}_2]^+$ (6/100).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{ClN}_3$: 334.20445 $[\text{M}]^+$;
gemessen: 334.20433 $[\text{M}]^+$.

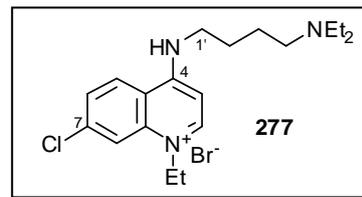
Die Verbindung 276 wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

13.1.6.3 7-Chlor-4-(4'-(diethylamino)-butylamino)-1-ethylchinolinium bromid (277)

Ausbeute: 22.5 mg (0.05 mmol, 4 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3404 (w, br), 3153 (w, br), 3046 (w, br), 2965 (m), 2934 (m), 2868 (m), 2799 (m), 2360 (s), 2341 (m), 1610 (s),

1578 (s), 1468 (m), 1441 (m), 1379 (m), 1287 (w), 1261 (m), 1226 (s), 1197 (w), 1165 (m), 1116 (m), 1083 (m), 1039 (m), 996 (w), 948 (m), 898 (w), 866 (m), 847 (m), 805 (m), 774 (m), 730 (m), 679 (m), 668 (m), 651 (m), 616 (m) cm^{-1} .



^1H -NMR (600 MHz, MeOD-d_4): δ = 1.05 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.20$ Hz, 6 H, Et- CH_3), 1.52 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.20$ Hz, 3 H, N^1 -Et- CH_3), 1.61-1.66 (m, 2 H, 3'- CH_2), 1.76-1.81 (m, 2 H, 2'- CH_2), 2.51-2.54 (m, 2 H, 4'- CH_2), 2.58 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7.20$ Hz, 4 H, Et- CH_2), 3.59 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.20$ Hz, 2 H, 1'- CH_2), 4.54 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7.20$ Hz, 2 H, N^1 - CH_2), 6.84 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.56$ Hz, 1 H, 3-H), 7.71 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.94$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.62$ Hz, 1 H, 6-H), 8.14 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 1.44$ Hz, 1 H, 8-H), 8.39 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.56$ Hz, 1 H, 2-H), 8.43 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 9.0$ Hz, 1 H, 5-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, MeOD-d_4): δ = 11.37 (Et- CH_3), 14.99 (N^1 -Et- CH_3), 25.06 (C-3'), 27.62 (C-2'), 45.52 (C-1'), 47.82 (Et- CH_2), 50.87 (N^1 - CH_2), 53.51 (C-4'), 100.48 (C-3), 118.76 (C-8), 118.98 (C-4a), 127.05 (C-5), 128.34 (C-6), 140.18 (C-8a), 141.57 (C-7), 147.28 (C-2), 157.28 (C-4) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 335.3/334.3/333.3 $[M-HBr]^+$ (16/11/42), 306.2/305.2/304.2 $[M-HBr-Et]^+$ (33/22/100), 235.1/234.1/233.1 $[M-HBr-Et-NEt_2]^+$ (22/15/60), 221.1/220.1/219.1 (11/12/29), 208.1/207.1/206.1 (11/22/21).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{19}H_{29}ClN_3$: 334.20445 $[M-Br]^+$;
gemessen: 334.20445 $[M-Br]^+$.

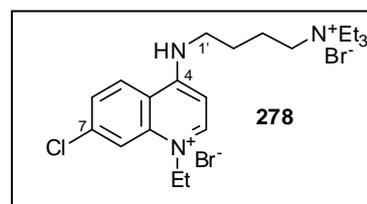
Die Verbindung 277 wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

13.1.7 7-Chlor- N^1 -ethyl-4-(4'-(triethylammonio)-butylamino)-chinolinium dibromid (278)

Eine Lösung des Amins **164** (205.0 mg, 0.82 mmol) in abs. DMF (2 ml) wurde mit Cs_2CO_3 (804.4 mg, 2.47 mmol) und Ethylbromid (554.8 mg, 5.09 mmol, 380 μ l) versetzt und 24 h bei RT gerührt. Man entfernte das Lösungsmittel im Hochvakuum, nahm den Rückstand in Dichlormethan auf und filtrierte vom Unlöslichen ab. Unter vermindertem Druck wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Aluminiumoxid N der Aktivitätsstufe V ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1) aufgereinigt und lieferte nach Umkristallisation aus CH_2Cl_2/PE Verbindung **278** als beigen Feststoff.

Ausbeute: 241.2 mg (0.46 mmol, 56 %).

Schmp.: 127 °C (CH_2Cl_2/PE).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3725 (w), 3708 (w), 3312 (w, br), 3214 (w, br), 3088 (w, br), 2977 (w, br), 2360 (s), 2341 (s), 1608 (s), 1578 (m), 1465 (m), 1439 (m), 1399 (m), 1377 (m), 1342 (w), 1281 (w), 1256 (w), 1224 (m), 1164 (w), 1116 (w), 1022 (w), 957 (w), 934 (w), 866 (m), 817 (m), 767 (w), 749 (w), 720 (w), 669 (m), 651 (m), 615 (m), 602 (m) cm^{-1} .

1H -NMR (600 MHz, $MeOD-d_4$): δ = 1.32 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.26 Hz, 9 H, Et- CH_3), 1.54 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.26 Hz, 3 H, N^1Et-CH_3), 1.88 (m, 4 H, 2'- CH_2 , 3'- CH_2), 3.31 (m, 2 H, 4'- CH_2), 3.36 (q, $^3J_{H-H}$ = 7.26 Hz, 6 H, Et- CH_2), 3.69-3.71 (m, 2 H, 1'- CH_2), 4.61 (q, $^3J_{H-H}$ = 7.26 Hz, 2 H, N^1CH_2), 7.00 (d, $^3J_{H-H}$ = 7.56 Hz, 1 H, 3-H), 7.77 (dd, $^3J_{H-H}$ = 9.00 Hz, $^4J_{H-H}$ = 1.80 Hz, 1 H, 6-H), 8.22 (d, $^4J_{H-H}$ = 1.80 Hz, 1 H, 8-H), 8.55 (d, $^3J_{H-H}$ = 7.56 Hz, 1 H, 2-H), 8.57 (d, $^3J_{H-H}$ = 9.00 Hz, 1 H, 5-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, MeOD- d_4): δ = 7.94 (Et-CH₃), 15.10 (N¹Et-CH₃), 20.64 (C-2'), 26.20 (C-3'), 44.48 (C-1'), 51.23 (N¹CH₂), 54.16 (Et-CH₂), 57.75 (C-4'), 100.74 (C-3), 118.44 (C-4a), 119.02 (C-8), 127.27 (C-5), 128.78 (C-6), 140.11 (C-8a), 141.98 (C-7), 148.10 (C-2), 157.27 (C-4) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 335.2/334.2/333.2 [M-2HBr-Et]⁺⁺ (6/4/15), 306.1/305.1/304.1 [M-2HBr-Et₂]⁺ (16/10/46), 235.1/234.1/233.1 [M-2HBr-Et-NEt₃]⁺ (10/7/27), 221.1/220.1/219.1 (4/5/14), 86.1 [NCH₂(CH₃)₂]⁺ (100).

HRMS (ESI) berechnet für C₂₁H₃₃ClN₃: 362.23575 [M-H]⁺;
gemessen: 362.23579 [M-H]⁺.

Die Verbindung **278** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

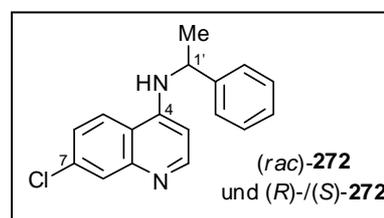
13.1.8 7-Chlor-N-(1-phenylethyl)-chinolin-4-amin [(*rac*)-**272**, (*S*)-**272** und (*R*)-**272**]

Die Titelverbindung wurde sowohl racemisch als auch enantiomerenrein als (*S*)- und (*R*)-Enantiomer hergestellt. Exemplarisch wird hier die Herstellung der (*rac*)-Verbindung beschrieben.

Zu einer beigen Lösung aus 4,7-Dichlorchinolin (**22**, 712.5 mg, 3.60 mmol) in abs. Dioxan (10 ml) wurde bei RT unter N₂ eine bereits 10 min bei RT gerührte lilafarbene Suspension aus Pd₂(dba)₃ (81.0 mg, 0.09 mmol) und (±)-BINAP (113.6 mg, 0.18 mmol) in abs. Dioxan (2 ml) zugegeben. Man versetzte die Reaktionsmischung mit (*rac*)-1-Phenylethanamin ((*rac*)-**273**, 654 mg, 5.40 mmol, 687 μ l), wobei sich die Lösung gelblich verfärbte, und gab KO^{*t*}Bu (807.6 mg, 7.20 mmol) hinzu. Nach 8 h Rühren der Suspension bei 70 °C filtrierte man vom Unlöslichen und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, die organische Phase mehrfach mit Wasser gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Man engte die Lösung am Rotationsverdampfer ein und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch an SiO₂ (PE/EE 2:1) auf. Die Titelverbindung (*rac*)-**272** wurde nach Umkristallisation aus Aceton/MeOH als farblose Kristalle erhalten.

Ausbeute: 840 mg (2.97 mmol, 83 %).

Schmp.: 148-149 °C (Aceton/MeOH).



(S)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +350.8$ ($c = 0.5$, MeOH).

(R)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -342.5$ ($c = 0.5$, MeOH).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 3205$ (w, br), 3085 (w, br), 3056 (w, br), 2980 (w, br), 2928 (w, br), 1608 (w), 1567 (s), 1535 (m), 1489 (m), 1446 (m), 1423 (m), 1375 (m), 1348 (m), 1324 (m), 1276 (m), 1247 (m), 1213 (m), 1177 (w), 1165 (w), 1155 (w), 1138 (m), 1121 (w), 1078 (m), 1028 (w), 1009 (w), 965 (w), 940 (w), 897 (w), 872 (m), 850 (m), 808 (m), 770 (m), 755 (m), 697 (s), 659 (w), 645 (w), 632 (w), 620 (w), 604 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.68$ (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.66$ Hz, 3 H, Me), 4.68-4.72 (m, 1 H, 1'-H), 5.53 (s, br, 1 H, NH), 6.21 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.52$ Hz, 1 H, 3-H), 7.25-7.27 (m, 1 H, *p*-Ph-H), 7.31-7.38 (m, 5 H, *o*-Ph-H, *m*-Ph-H, 6-H), 7.83 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 9.00$ Hz, 1 H, 5-H), 7.94 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.04$ Hz, 1 H, 8-H), 8.33 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.46$ Hz, 1 H, 2-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.68$ (Me), 53.48 (C-1'), 100.93 (C-3), 117.16 (C-4a), 121.29 (C-5), 125.85 (C-6), 127.83 (*p*-Ph-CH), 128.46 (C-8), 129.22 (*o*-Ph-CH, *m*-Ph-CH), 135.40 (C-7), 143.06 (Ph-C), 148.48 (C-8a), 149.13 (C-4), 151.37 (C-2) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 284.2/283.2/282.2 $[\text{M}]^{+}$ (10/6/29), 180.1/179.1/178.1 $[\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2]^{+}$ (6/2/17), 106.1/105.1 $[\text{C}_8\text{H}_9]^{+}$ (8/100).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_1\text{N}_2$: 283.09965 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$;
gemessen: 283.09965 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Die Verbindung wurde 272 bislang nicht synthetisch beschrieben, Literatureinträge liegen vor,^[563] jedoch keine Referenzdaten.

13.2 Synthese der ersten Aminochinolinium-Salze

13.2.1 4-Amino-7-chlorchinolin (23)

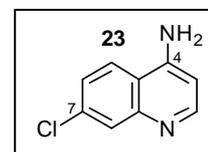
In eine Lösung aus 4,7-Dichlorchinolin (22, 11.907 g, 0.060 mmol) in Phenol (58.000 g, 0.616 mol) wurde bei 170 °C Ammoniak-Gas eingeleitet und die Reaktionsmischung bei 200 °C 2.5 h gerührt. Nach Zugabe von Eisessig (15 ml), Wasser (30 ml) und Et_2O (100 ml) erhielt man einen farblosen Feststoff, der nach Filtration in Wasser aufgenommen wurde, mit wässriger

NaOH-Lösung alkalisiert und mit Diethylether erschöpfend extrahiert wurde. Man trocknete über MgSO_4 und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Umkristallisation aus Wasser lieferte farblose Kristalle.

Ausbeute: 8.359 g (0.047 mol, 78 %).

Schmp.: 152 °C (H_2O).

Lit.^[644] 150-152 °C (Benzen).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 3447$ (w), 3355 (w), 3060 (w, br), 1637 (m), 1612 (m), 1574 (s), 1507 (m), 1442 (m), 1369 (w), 1326 (m), 1284 (m), 1200 (m), 1129 (w), 1077 (w), 1019 (w), 909 (m), 877 (m), 855 (m), 837 (m), 812 (s), 760 (m), 732 (m), 643 (m), 626 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.56$ (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.16$ Hz, 1 H, 3-H), 7.37 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.96$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 2.16$ Hz, 1 H, 6-H), 7.67 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.96$ Hz, 1 H, 5-H), 7.96 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.04$ Hz, 1 H, 8-H), 8.49 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.20$ Hz, 1 H, 2-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 104.18$ (C-3), 117.34, 121.89, 125.91, 128.99, 135.49 (C-7), 149.71, 149.84 (C-4), 151.96 (C-2) ppm.

$^{15}\text{N-NMR}$: (40.5 MHz, DMSO-d_6): -310.0 (4- NH_2), -110.0 (N-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 180.1/179.1/178.1 [M]⁺ (34/14/100).

Die Verbindung **23** wurde analog einer Synthesevorschrift von Price *et al.* hergestellt,^[564] die physikalischen und spektroskopischen Daten waren im Einklang mit den in der Literatur berichteten Werten.^[565,644]

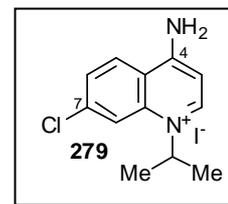
13.2.2 4-Amino-7-chlor- N^1 -isopropylchinolinium iodid (279)

Zu 4-Amino-7-chlorchinolin (**23**, 103.2 mg, 0.58 mmol) wurde bei 100 °C 2-Iodopropan (1.768 g, 10.40 mmol, 1038 μl) zugetropft. Man rührte die Reaktionsmischung nach vollendeter Zugabe 1 h bei 100 °C, nahm den Rückstand in Methanol auf und alkalisierte mit konz. Ammoniaklösung. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer ent-

fernt und der entstandene Feststoff an Aluminiumoxid N der Aktivitätsstufe V (CH₂Cl₂/MeOH 25:1) aufgereinigt. Umkristallisation aus MeOH/H₂O lieferte **279** als beige Kristalle.

Ausbeute: 26.2 mg (0.08 mmol, 14 %).

Schmp.: 342 °C unter Zersetzung (MeOH/H₂O).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 3245\text{-}3037$ (w, br), 2921 (w), 2852 (w), 2472 (w), 2416 (w), 2368 (w), 2312 (m), 1648 (w), 1606 (s), 1562 (m), 1527 (w), 1502 (w), 1459 (m), 1394 (w), 1363 (m), 1334 (w), 1290 (m), 1214 (m), 1178 (m), 1133 (w), 1083 (m), 1025 (m), 1006 (m), 954 (w), 885 (w), 858 (m), 823 (s), 765 (w), 727 (w), 674 (m), 651 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, MeOD-d₄): $\delta = 1.62$ (d, ³J_{H-H} = 6.60 Hz, 6 H, *i*Pr-Me), 5.30-5.37 (m, 1 H, *i*Pr-H), 6.90 (d, ³J_{H-H} = 7.44 Hz, 1 H, 3-H), 7.75 (dd, ³J_{H-H} = 8.97 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.83 Hz, 1 H, 6-H), 8.35 (d, ⁴J_{H-H} = 1.74 Hz, 1 H, 8-H), 8.39 (d, ³J_{H-H} = 8.94 Hz, 1 H, 5-H), 8.56 (d, ³J_{H-H} = 7.44 Hz, 1 H, 2-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, MeOD-d₄): $\delta = 22.35$ (*i*Pr-Me), 54.79 (*i*Pr-CH), 104.54 (C-3), 117.55 (C-4a), 118.59 (C-8), 127.61 (C-5), 128.50 (C-6), 141.11 (C-8a), 142.65 (C-7), 143.29 (C-2), 159.77 (C-4) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 222.1/221.1/220.1 [M-HI] (13/25/24), 179.0 [M-I-*i*Pr] (100).

HRMS (ESI) berechnet für C ₁₂ H ₁₄ ClN ₂ :	221.08400 [M] ⁺ ;
gemessen:	221.08400 [M] ⁺ .

HRMS (EI) berechnet für C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ :	220.07618 [M-H] ⁺ ;
gemessen:	220.07622 [M-H] ⁺ .

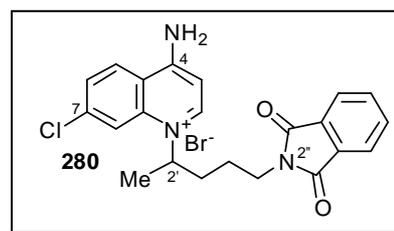
Die Verbindung **279** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

13.2.3 4-Amino-7-chlor-1-(5'-(1'',3''-dioxoisindolin-2''-yl)-pentan-2'-yl)-chinolinium bromid (280)

4-Amino-7-chlorchinolin (**23**, 103.0 mg, 0.58 mmol) und das Bromderivat **251** (80.4 mg, 0.27 mmol) wurden bei 160 °C 30 min gerührt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an desaktiviertem SiO₂ (Gradient von PE/EE 5:1 über EE 100 % zu CHCl₃/Aceton/MeOH 6:3:1) aufgereinigt und die anschließende Umkristallisation aus MeOH/EE lieferte **280** als hellbeigen Feststoff.

Ausbeute: 59.1 mg (0.15 mmol, 55 %).

Schmp.: 303 °C unter Zersetzung (MeOH/EE).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3248 (w), 3073 (w), 2357 (w), 1767 (w), 1707 (s), 1650 (m), 1611 (s), 1558 (w), 1538 (w), 1509 (w), 1477 (w), 1465 (w), 1438 (w), 1402 (m), 1380 (m), 1358 (m), 1331 (m), 1216 (s), 1186 (w), 1170 (m), 1156 (w), 1110 (m), 1050 (s), 988 (w), 886 (w), 859 (m), 840 (w), 820 (m), 720 (m), 712 (m), 661 (w), 641 (m), 614 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, MeOD-d₄): δ = 1.59 (d, ³J_{H-H} = 6.36 Hz, 3 H, 1'-Me), 1.63-1.71 (m, 2 H, 4'-CH₂), 1.98-2.10 (m, 2H, 3'-CH₂), 3.63-3.71 (m, 2 H, 5'-CH₂), 5.28 (s, br, 1 H, 2'-H), 6.88 (d, ³J_{H-H} = 7.44 Hz, 1 H, 3-H), 7.70 (dd, ³J_{H-H} = 8.88 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.22 Hz, 1 H, 6-H), 7.78-7.82 (m, 4 H, 4''-H, 5''-H, 6''-H, 7''-H), 8.35-8.37 (m, 2 H, 5-H, 8-H), 8.51 (d, ³J_{H-H} = 7.44 Hz, 1 H, 2-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, MeOD-d₄): δ = 20.75 (C-1'), 25.84 (C-4'), 34.08 (C-3'), 38.27 (C-5'), 57.84 (C-2'), 104.73 (C-3), 117.41 (C-4a), 118.44 (C-5), 124.27 (C-4''), 127.67 (C-8), 128.50 (C-6), 133.41 (C-3''a, C-7''), 135.57 (C-5'', C-6''), 141.50 (C-4), 142.78 (C-7), 143.51 (C-2), 159.78 (C-8a), 169.99 (C-1'', C-3'') ppm.

¹⁵N-NMR: (40.5 MHz, DMSO-d₆): -269.0 (4-NH₂), 218.3 (N-2''), 216.6 (N⁺-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 395.3/394.3/393.3 [M-HBr]⁺ (17/13/48), 180.1/179.1/178.1 [C₉H₇ClN₂]⁺ (12/7/35), 160.1 [C₉H₆NO₂]⁺ (100).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{22}H_{21}ClN_3O_2^+$:	394.13168 $[M-Br]^+$;
gemessen:	394.13167 $[M-Br]^+$.

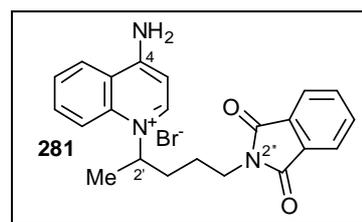
Die Verbindung **280** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

13.2.4 4-Amino-1-(5'-(1'',3''-dioxoisindolin-2''-yl)-pentan-2'-yl)-chinolinium bromid (**281**)

Man rührte eine Suspension aus der chlorierten Verbindung **281** (70.0 mg, 0.15 mmol) und Pd/C (7.7 mg, 11 % m/m) in abs. MeOH (6 ml) 23 h bei RT unter H_2 -Atmosphäre. Nach Filtern über Celite wurde die Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand säulenchromatographisch an Aluminiumoxid N der Aktivitätsstufe V aufgereinigt ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1) und der erhaltene Feststoff aus MeOH/EE umkristallisiert. Man erhielt die Titelverbindung **281** als hellbeige Kristalle.

Ausbeute: 30.5 mg (0.07 mmol, 46 %).

Schmp.: 137 °C (MeOH/EE).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 3330$ (w, br), 3093 (w, br), 2938 (w), 2360 (w), 1770 (w), 1700 (s), 1660 (m), 1612 (s), 1563 (w), 1546 (w), 1498 (w), 1465 (w), 1436 (w), 1398 (m), 1361 (w), 1332 (w), 1268 (w), 1245 (w), 1218 (w), 1172 (m), 1049 (m), 1000 (w), 881 (w), 838 (w), 779 (w), 717 (s), 651 (m), 626 (m) cm^{-1} .

1H -NMR (600 MHz, MeOD- d_4): $\delta = 1.60$ -1.61 (m, 4 H, Me, 4'-H), 1.65-1.72 (m, 1 H, 4'-H), 2.00-2.06 (m, 2 H, 3'-H), 3.66 (t, $^3J_{H-H} = 6.90$ Hz, 2 H, 5'-H), 5.35 (m, 1 H, 2'-H), 6.90 (d, $^3J_{H-H} = 7.32$ Hz, 1 H, 3-H), 7.69-7.72 (m, 1 H, 6-H), 7.77-7.80 (m, 4 H, 4''-H, 5''-H, 6''-H, 7''-H), 8.00-8.03 (m, 1 H, 7-H), 8.27 (d, $^3J_{H-H} = 9.12$ Hz, 1 H, 8-H), 8.37 (dd, $^3J_{H-H} = 8.40$ Hz, $^4J_{H-H} = 1.14$ Hz, 1 H, 5-H), 8.52 (d, $^3J_{H-H} = 7.44$ Hz, 1 H, 2-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, MeOD- d_4): $\delta = 20.82$ (Me), 25.97 (C-4'), 34.23 (C-3'), 38.29 (C-5'), 57.46 (C-2'), 104.15 (C-3), 118.57 (C-8), 118.86 (C-4a), 124.24 (CH), 125.79 (C-5), 127.88 (C-6), 133.38 (C-3''a, C-7''a), 135.55 (C-4'', C-7''), 136.10 (C-7), 140.66 (C-8a), 142.89 (C-2), 159.86 (C-4), 169.93 (C-1'', C-3'') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 361.2/360.2/359.2 $[M-H]^+$ (4/24/97), 161.0/160.0 $[C_9H_6NO_2]^+$ (12/100).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{22}H_{22}N_3O_2$: 360.17065 $[M]^+$;
gemessen: 360.17062 $[M]^+$.

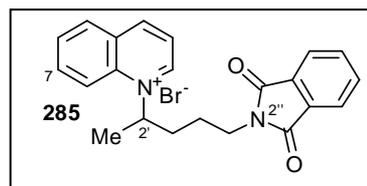
Die Verbindung **281** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

13.2.5 N^1 -(5'-(1'',3''-Dioxoisindolin-2''-yl)-pentan-2'-yl)-chinolinium bromid (**285**)

Chinolin (**284**, 21.2 mg, 0.16 mmol) und das Bromderivat **251** (106.2 mg, 0.36 mmol) wurden 2.5 h bei 100 °C gerührt. Man reinigte den Rückstand säulenchromatographisch an Aluminiumoxid N der Aktivitätsstufe V ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1) auf und erhielt einen rotbraunen Feststoff.

Ausbeute: 3.8 mg (0.009 mmol, 6 %).

Schmp.: 215 °C ($CH_2Cl_2/MeOH$).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3729 (w, br), 3592 (w, br), 3311 (w, br), 2921 (m), 2852 (m), 2360 (s), 2337 (s), 2107 (w), 1760 (w), 1708 (s), 1594 (w), 1523 (w), 1459 (m), 1402 (m), 1371 (s), 1220 (m), 1051 (s), 983 (s), 881 (s), 804 (m), 775 (m), 717 (m), 619 (s) cm^{-1} .

1H -NMR (600 MHz, $MeOD-d_4$): δ = 1.69 (m, 2 H, 4'-H), 1.81 (d, $^3J_{H-H}$ = 5.22 Hz, 3 H, Me), 2.24 (m, 2 H, 5'-H), 3.70-3.72 (m, 2 H, 3'-H), 5.90 (m, br, 1 H, 2'-H), 7.78-7.82 (m, 4 H, 4''-H, 5''-H, 6''-H, 7''-H), 8.03-8.06 (m, 1 H, 7-H), 8.12-8.14 (m, 1 H, 3-H), 8.27-8.32 (m, 1 H, 6-H), 8.44 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.16 Hz, 1 H, 8-H), 8.72 (d, $^3J_{H-H}$ = 9.18 Hz, 1 H, 5-H), 9.20 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.28 Hz, 1 H, 4-H), 9.50 (d, $^3J_{H-H}$ = 5.94 Hz, 1 H, 2-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, $MeOD-d_4$): δ = 21.31 (Me), 25.96 (C-4'), 34.90 (C-5'), 38.16 (C-3'), 62.21 (C-2'), 119.23 (C-5), 123.45 (C-3), 124.30 (CH), 131.44 (C-7), 132.08 (C-4a), 132.61 (C-8), 133.43 (C-3''a, C-7''a), 135.59 (CH), 137.62 (C-6), 140.16 (C-8a), 147.15 (C-2), 149.10 (C-4), 169.99 (C-1'', C-3'') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 161.0/160.0 $[C_9H_6NO_2]^+$ (15/100), 130.0/129.0 $[C_9H_7N]^+$ (14/41).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{22}H_{21}N_2O_2$: 345.15975 [M]⁺;
gemessen: 345.16016 [M]⁺.

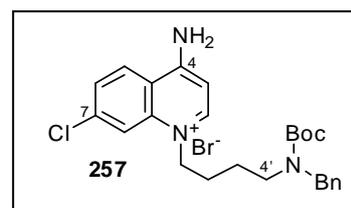
Die Verbindung **285** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

13.2.6 4-Amino-1-(4'-(benzyl-(tert-butoxycarbonyl)-amino)-butyl)-7-chlor-quinolinium bromid (**257**)

Zu einer Schmelze des 4-Amino-7-chlorchinolins (**23**, 88.3 mg, 0.49 mmol) wurde bei 150 °C eine Lösung des Bromderivates **207** (256.6 mg, 0.75 mmol in 0.5 ml CH_2Cl_2) tropfenweise zugegeben und 1 h bei 150 °C gerührt. Man nahm den Rückstand in Methanol auf, alkalisierte mit konz. Ammoniak-Lösung und entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Säulenchromatographie an Aluminiumoxid N der Aktivitätsstufe V (Gradient von EE 100 % über $CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1 zu $CH_2Cl_2/MeOH$ 10:1) und Umkristallisation aus $CH_2Cl_2/MeOH/PE$ lieferte **257** als farblose Kristalle.

Ausbeute: 81.3 mg (0.16 mmol, 33 %).

Schmp.: 207 °C ($CH_2Cl_2/MeOH/PE$).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 3531$ (w, br), 3466 (w, br), 3272 (w, br), 3090 (m, br), 3033 (m), 2975 (w), 2944 (w), 2359 (w, br), 2342 (w, br), 1669 (s), 1647 (s), 1613 (s), 1558 (m), 1536 (m), 1508 (m), 1496 (w), 1479 (m), 1465 (m), 1421 (m), 1382 (m), 1364 (m), 1310 (w), 1289 (w), 1272 (w), 1224 (s), 1158 (s), 1129 (m), 1103 (m), 1076 (w), 1051 (m), 1010 (w), 978 (w), 922 (w), 897 (w), 868 (s), 842 (w), 819 (s), 777 (w), 765 (w), 752 (w), 727 (w), 695 (m), 668 (w), 647 (w), 616 (m) cm^{-1} .

¹H-NMR (600 MHz, MeOD- d_4 , +2 °C): $\delta = 1.42$ -1.49 (m, 20 H, *t*Bu-Me, 3'-CH₂), 1.53-1.56 (m, 2 H, 3'-CH₂), 1.77-1.82 (m, 4 H, 2'-CH₂), 3.20-3.22 (m, 2 H, 4'-CH₂), 3.29-3.31 (m, 2 H, 4'-CH₂), 4.40 (s, br, 2 H, CH₂Ph), 4.42 (s, br, 2 H, CH₂Ph), 4.49-4.54 (m, 4 H, 1'-CH₂), 6.78 (d, ³J_{H-H} = 7.26 Hz, 2 H, 3-H), 7.19-7.28 (m, 10 H, Ph-H), 7.75-7.77 (m, 2 H, 6-H), 8.17 (s, br, 1 H, 8-H), 8.21 (s, br, 1 H, 8-H), 8.33-8.40 (m, 4 H, 2-H, 5-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, MeOD- d_4 , +2 °C): $\delta = 26.13$ (C-3'), 26.74 (C-3'), 27.48 (C-2'), 27.74 (C-2'), 28.75 (*t*Bu-Me), 47.46 (C-4'), 48.05 (C-4'), 51.53 (CH₂Ph), 51.98 (CH₂Ph), 55.47 (C-1'), 55.56 (C-1'),

81.49 (*t*Bu-C), 81.59 (*t*Bu-C), 103.96 (C-3), 117.53 (C-4a), 119.06 (C-8), 127.63 (C-5), 127.69 (C-5), 128.40 (Ph-CH), 128.45 (Ph-CH), 128.63 (C-6), 128.68 (C-6), 129.66 (Ph-CH), 139.82 (Ph-C), 140.05 (Ph-C), 140.70 (C-8a), 140.79 (C-8a), 142.44 (C-7), 147.88 (C-2), 157.68 (Boc-CO), 157.78 (Boc-CO), 160.11 (C-4) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 180.3/179.3/178.2 [$C_9H_7ClN_2$]⁺ (42/63/57), 162.3/161.3 [$C_{11}H_{15}N$]⁺ (6/42), 92.2/91.2 [C_7H_7]⁺ (16/100).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{25}H_{31}ClN_3O_2$: 440.20993 [M]⁺;
gemessen: 440.20993 [M]⁺.

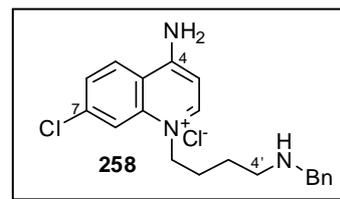
Die Verbindung 257 wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

13.2.7 4-Amino-1-(4'-benzylamino)-butyl)-7-chlorchinolinium bromid (258)

Man versetzte eine Lösung des Boc-geschützten Derivates 257 (38.0 mg, 0.073 mmol) in MeOH (5 ml) bei RT mit konz. Salzsäure-Lösung (0.5 ml) und rührte 15 h bei RT. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe V ($CH_2Cl_2/MeOH$ 10:1) aufgereinigt. Die Titelverbindung 258 wurde nach Umkristallisation aus $CH_2Cl_2/MeOH/PE$ als hellbeige Kristalle erhalten.

Ausbeute: 25.1 mg (0.067 mmol, 92 %).

Schmp.: 222 °C ($CH_2Cl_2/MeOH/PE$).



IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3017 (w, br), 2358 (w), 2256 (w), 1660 (m), 1610 (s), 1558 (m), 1535 (m), 1512 (m), 1463 (m), 1383 (m), 1339 (w), 1230 (m), 1173 (w), 1100 (m), 1050 (m), 1027 (w), 909 (w), 869 (m), 822 (s), 733 (m), 719 (m), 695 (s), 651 (m), 626 (m), 616 (m) cm^{-1} .

¹H-NMR (600 MHz, MeOD-*d*₄): δ = 1.57-1.62 (m, 2 H, 3'-CH₂), 1.90-1.95 (m, 2 H, 2'-CH₂), 2.63 (t, ³ J_{H-H} = 7.32 Hz, 4'-CH₂), 3.74 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.54 (t, ³ J_{H-H} = 7.41 Hz, 2 H, 1'-CH₂), 6.82 (d, ³ J_{H-H} = 7.26 Hz, 1 H, 3-H), 7.22-7.26 (m, 1 H, *p*-Ph-H), 7.30-7.31 (m, 4 H, *o*-Ph-H, *m*-Ph-H), 7.74 (dd, ³ J_{H-H} = 8.96 Hz, ⁴ J_{H-H} = 1.82 Hz, 1 H, 6-H), 8.20 (d, ⁴ J_{H-H} = 1.68 Hz, 1 H, 8-H), 8.38-8.40 (m, 2 H, 2-H, 5-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, MeOD- d_4): δ = 27.27 (C-3'), 28.16 (C-2'), 49.25 (C-4'), 54.54 (CH₂Ph), 55.75 (C-1'), 104.06 (C-3), 117.55 (C-4a), 119.06 (C-8), 127.62 (C-5), 128.40 (*p*-Ph-CH), 128.64 (C-6), 129.63 (Ph-CH), 129.71 (Ph-CH), 140.56 (Ph-C), 140.87 (C-8a), 142.51 (C-7), 147.86 (C-2), 160.16 (C-4) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 180.0/179.0/178.0 [$\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2$]⁺ (16/15/46), 162.1/161.1 [$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$]⁺ (7/15), 92.1/91.1 [C_7H_7]⁺ (11/100).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_3$: 340.15750 [M]⁺;
gemessen: 340.15748 [M]⁺.

Die Verbindung **258** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

13.2.8 1,1'-(Butan-1'',4''-diyl)-bis-(4-amino-7-chlor-chinolinium) dibromid (**286**)

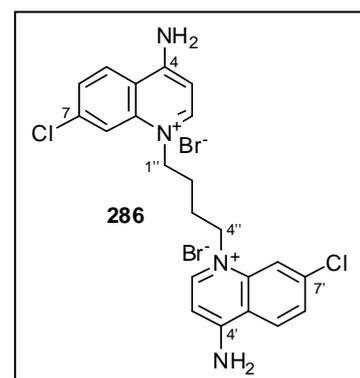
Zu einer Schmelze von 4-Amino-7-chlorchinolin (**23**, 125.3 mg, 0.70 mmol) wurde bei 150 °C 1,4-Dibrombutan (**223**, 38.0 mg, 0.18 mmol, 21 μl) gegeben und die Reaktionsmischung 1 h bei 150 °C gerührt. Man suspendierte den Rückstand in Methanol, alkalisierte mit konz. Ammoniak-Lösung und entfernte alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum. Durch Umkristallisation aus Aceton/H₂O/PE wurde die Titelverbindung **286** als gelbe Kristalle erhalten.

Ausbeute: 51.8 mg (0.09 mmol, 50 %).

Schmp.: > 350 °C unter Zersetzung (Aceton/H₂O/PE).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu}$ = 3241 (w, br), 3065 (m, br), 2452 (w), 2358 (w), 2321 (w), 2270 (w), 1793 (w), 1650 (m), 1610 (s), 1560 (m), 1531 (m), 1509 (m), 1460 (m), 1381 (m), 1310 (w), 1251 (w), 1227 (s), 1159 (w), 1097 (m), 1049 (m), 1018 (w), 929 (w), 868 (m), 850 (m), 823 (s), 760 (w), 717 (w), 691 (w), 668 (w), 641 (m), 628 (m), 611 (m) cm^{-1} .

^1H -NMR (600 MHz, D₂O): δ = 1.84-1.89 (m, 4 H, 2''-CH₂, 3''-CH₂), 4.41-4.46 (m, 4 H, 1''-CH₂, 4''-CH₂), 6.68 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.24$ Hz, 2 H, 3-H, 3'-H), 7.60 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 9.00$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.68$ Hz, 2 H,



6-H, 6'-H), 7.68 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 1.52$ Hz, 8-H, 8'-H), 7.92 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 9.00$ Hz, 2 H, 5-H, 5'-H), 8.12 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.24$ Hz, 2 H, 2-H, 2'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, D_2O): $\delta = 22.47$ (C-2'', C-3''), 54.73 (C-1'', C-4''), 102.53 (C-3, C-3'), 115.36 (C-4a, C-4'a), 117.91 (C-8, C-8'), 126.58 (C-5, C-5'), 127.75 (C-6, C-6'), 137.96 (C-8a, C-8'a), 141.05 (C-7, C-7'), 147.46 (C-2, C-2'), 157.79 (C-4, C-4') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 412.1/411.1/410.1 $[\text{M}-2\text{HBr}]^{+}$ (29/21/40), 180.0/179.0/178.0 $[\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2]^+$.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_4$: 411.11378 $[\text{M}-\text{H}]^+$;
gemessen: 411.11378 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

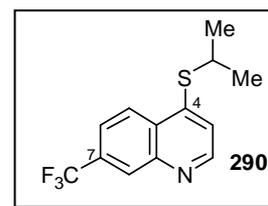
Die Verbindung **286** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

13.2.9 4-(Isopropylthio)-7-(trifluormethyl)-chinolin (290)

Eine Schmelze des 7-(Trifluormethyl)-4-chinolinthiols (**289**, 144.6 mg, 0.63 mmol) wurde bei 230 °C tropfenweise mit 2-Iodpropan (2.146 g, 12.62 mmol, 1260 μl) versetzt und 15 min bei 230 °C gerührt. Man reinigte den Rückstand säulenchromatographisch an SiO_2 (PE/EE 5:1) auf und erhielt die Verbindung **290** als gelbes Öl.

Ausbeute: 106.6 mg (0.39 mmol, 62 %).

IR (ATR-FTIR): $\tilde{\nu} = 2968$ (w), 2928 (w), 2871 (w), 1566 (m), 1500 (m), 1455 (m), 1370 (w), 1345 (w), 1325 (s), 1284 (s), 1248 (w), 1192 (m), 1150 (m), 1122 (s), 1064 (s), 1051 (m), 983 (m), 894 (m), 830 (m), 813 (m), 778 (w), 739 (m), 680 (m), 659 (w), 648 (w), 638 (w), 621 (w), 613 (w), 602 (m) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.49$ (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.54$ Hz, 6 H, *i*Pr-Me), 3.72-3.76 (m, 1 H, *i*Pr-H), 7.37 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 3.66$ Hz, 1 H, 3-H), 7.72 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.76$ Hz, 1 H, 6-H), 8.28 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.82$ Hz, 1 H, 5-H), 8.44 (s, 1 H, 8-H), 8.79 (s, br, 1 H, 2-H) ppm.

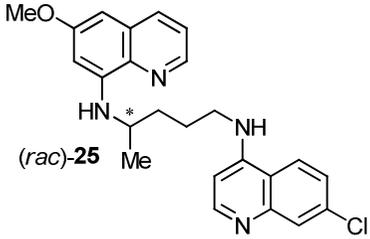
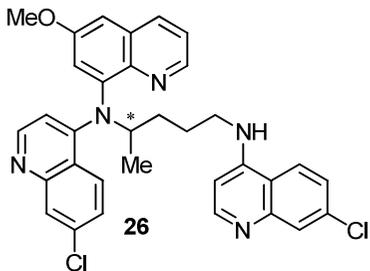
^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 22.85 (*i*Pr-Me), 36.48 (*i*Pr-CH), 118.77 (C-3), 122.62 (C-6), 123.84 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 271.14 Hz, CF_3), 125.52 (C-5), 126.86 (C-8), 128.63 (C-4a), 132.42 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 32.00 Hz, C-7), 145.31 (C-8a), 149.40 (C-2), 150.21 (C-4) ppm.

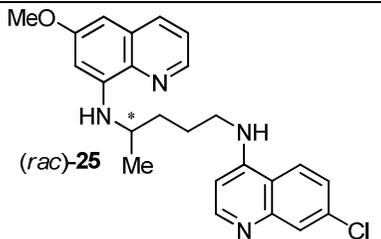
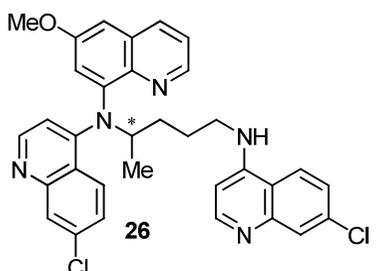
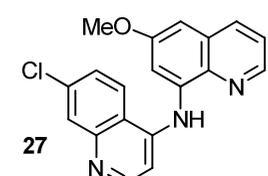
^{15}N -NMR: (40.5 MHz, DMSO-d_6): δ = -80 (N-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 273.1/272.1/271.1 $[\text{M}]^{+}$ (3/9/57), 231.0/230.0/229.0 $[\text{M-iPr}]^{+}$ (5/12/100).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NS}$: 272.07153 $[\text{M+H}]^{+}$;
gemessen: 272.07177 $[\text{M+H}]^{+}$.

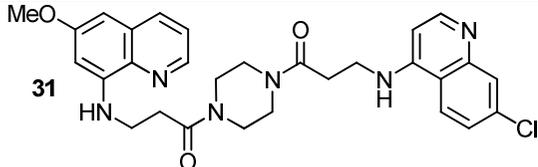
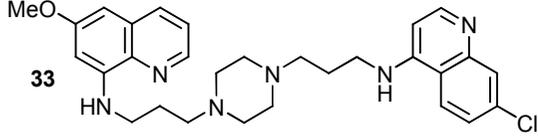
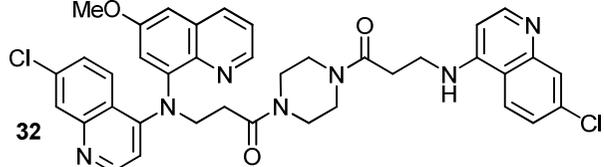
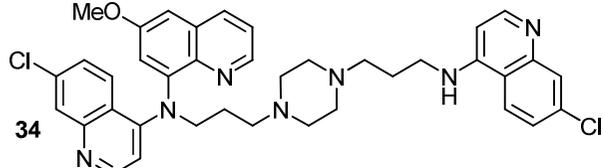
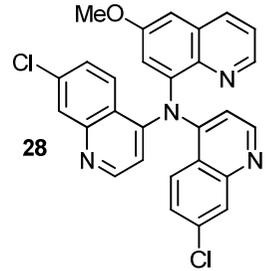
Die Verbindung **290** wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben.

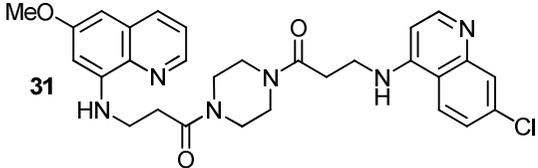
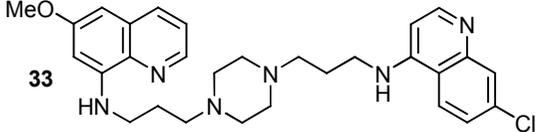
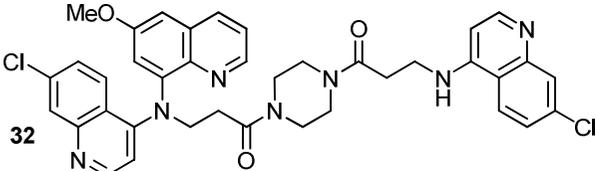
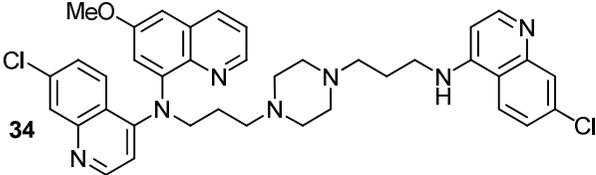
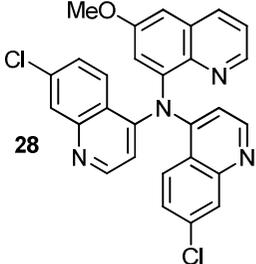
Verbindung	<i>P. falciparum</i> K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6-Mauszellen	J774.1 Makrophagen
 (rac)- 25	0.09	13.06	68.25	3.56	8.70
 26	0.014	6.20	7.85	3.36	a
 27	2.36	a	92.62	143.54	a

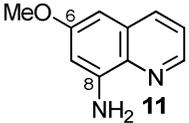
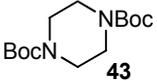
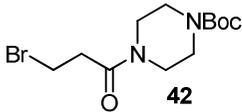
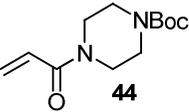
Verbindung	<i>T. b. rhod.</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i> (24)	<i>T. brucei</i> (48)
 (rac)- 25	1.28	8.12	2.82	3.64
 26	2.42	3.42	a	a
 27	97.98	128.65	a	a

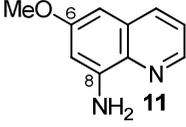
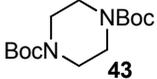
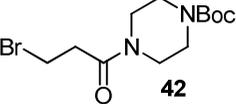
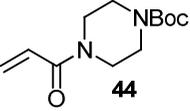
Verbindung	<i>P. falciparum</i> K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6-Mauszellen	J774.1 Makrophagen
 55	0.07	2.20	10.22	7.96	a
 29	2.54	a	45.59	54.84	a
 30	0.32	73.00	30.09	25.54	a

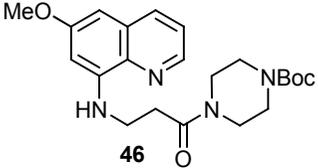
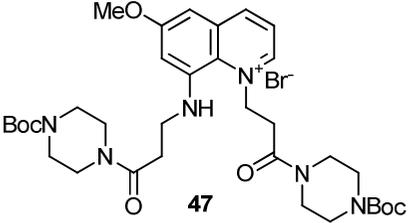
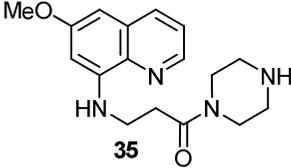
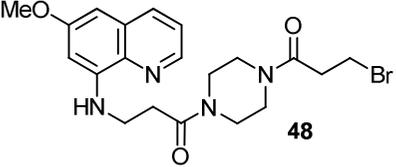
Verbindung	<i>T. b. rhod.</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i> (24)	<i>T. brucei</i> (48)
 55	13.96	2.84	a	a
 29	0.74	12.69	a	a
 30	8.16	3.18	a	a

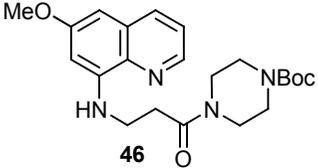
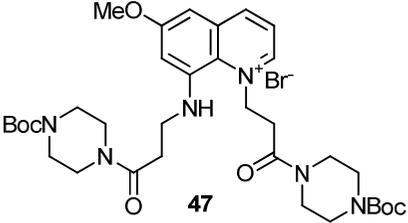
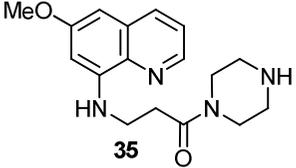
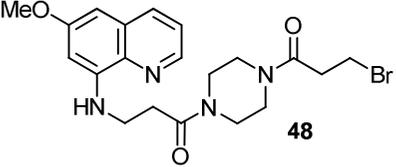
Verbindung	<i>P. falciparum</i> K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6-Mauszellen	J774.1
 <p>31</p>	0.14	66.70	36.93	23.95	a
 <p>33</p>	0.015	11.80	40.26	5.82	a
 <p>32</p>	0.016	99.00	17.36	7.17	a
 <p>34</p>	0.013	2.50	19.98	5.96	a
 <p>28</p>	1.78	a	20.11	37.60	a

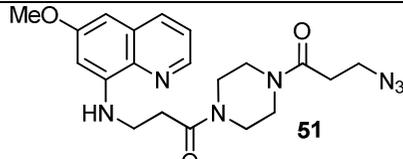
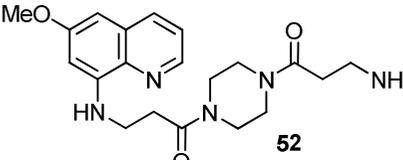
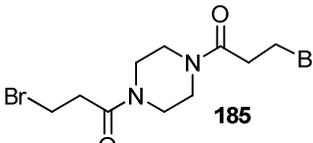
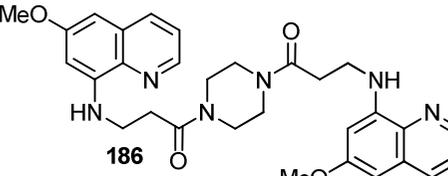
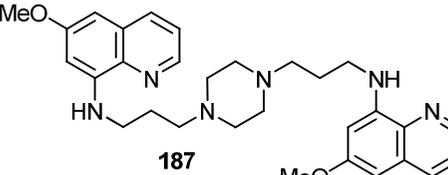
Verbindung	<i>T. b. rhod.</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i> (24)	<i>T. brucei</i> (48)
 31	8.87	14.24	a	a
 33	1.31	4.99	a	a
 32	8.78	10.15	a	a
 34	1.84	5.70	a	a
 28	26.34	30.16	a	a

Verbindung	<i>P. falciparum</i> K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6-Mauszellen	J774.1 Makrophagen
 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)N=CN=C2N</chem> 11	> 28.70	> 100	87.54	250.29	> 100
 <chem>COC(=O)N1CCCCN1</chem> 45	15.68	> 100	> 483.22	> 483.22	> 100
 <chem>COC(=O)N1CCN(C1)C(=O)OC(C)(C)C</chem> 43	> 17.46	> 100	195.80	> 314.29	> 100
 <chem>BrCCCN(C1CCN(C1)C(=O)OC(C)(C)C)C(=O)OC(C)(C)C</chem> 42	> 15.57	> 100	107.13	265.40	> 100
 <chem>C=CC(=O)N1CCN(C1)C(=O)OC(C)(C)C</chem> 44	17.85	> 100	112.65	285.89	> 100

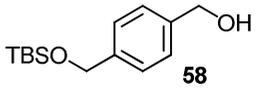
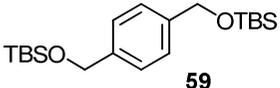
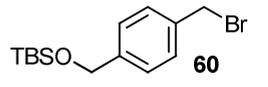
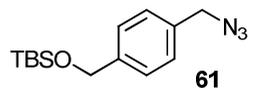
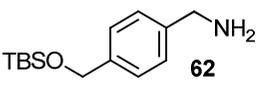
Verbindung	<i>T. b. rhod.</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i> (24)	<i>T. brucei</i> (48)
 11	226.98	447.99	> 40	> 40
 45	321.56	> 483.22	> 40	> 40
 43	153.51	> 314.28	n.b.	n.b.
 42	153.23	> 280.19	> 40	> 40
 44	130.09	> 374.53	> 40	> 40

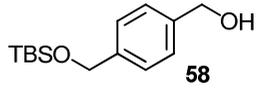
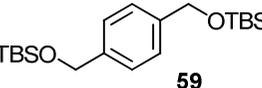
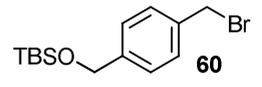
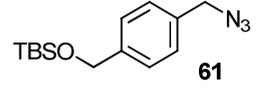
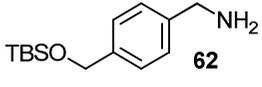
Verbindung	<i>P. falciparum</i> K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6-Mauszellen	J774.1 Makrophagen
 46	9.77	> 100	25.14	62.51	> 100
 47	1.96	60.90	21.75	38.33	42.80
 35	2.89	> 100	286.28	131.69	> 100
 48	1.96	> 100	46.96	94.58	> 100

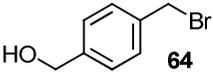
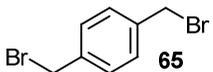
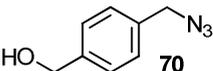
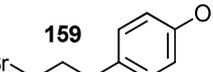
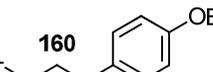
Verbindung	<i>T. b. rhod.</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i> (24)	<i>T. brucei</i> (48)
 46	50.18	49.79	> 40	> 40
 47	30.58	8.90	15.02	15.95
 35	20.52	211.18	> 40	> 40
 48	18.85	78.56	17.21	19.63

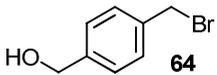
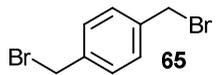
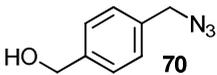
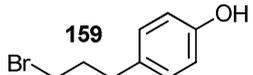
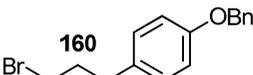
Verbindung	<i>P. falciparum</i> K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6-Mauszellen	774.1 Makrophagen
 51	14.70	> 100	90.17	83.36	> 100
 52	4.70	> 100	108.70	79.90	> 89
 185	12.95	> 100	34.29	2.84	> 100 (34 %)
 186	2.69	> 100	54.13	74.00	84.30
 187	4.88	9.90	70.34	77.53	> 100 (39 %)

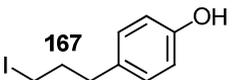
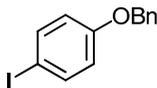
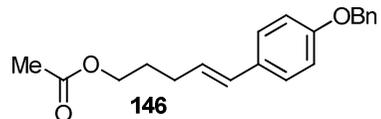
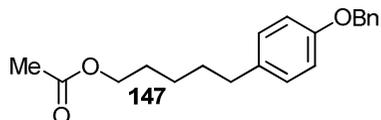
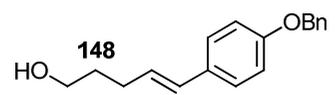
Verbindung	<i>T. b. rhod.</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i> (24)	<i>T. brucei</i> (48)
 51	45.45	53.95	> 40	> 40
 52	23.37	30.35	> 40	> 40
 185	76.67	150.29	> 40	> 40
 186	18.13	16.84	n.b.	n.b.
 187	53.63	43.14	3.72	3.62

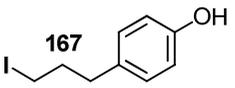
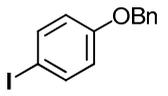
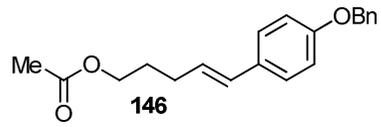
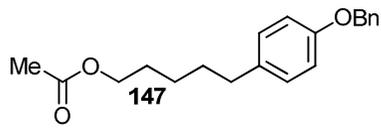
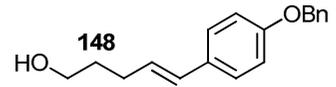
Verbindung	<i>P. falciparum</i> K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6-Mauszellen	J774.1 Makrophagen
 58	97.06	> 100	146.18	> 198.08	> 100
 59	59.45	> 100	95.18	> 163.35	> 100
 60	64.06	> 100 (22.5 %)	14.87	158.57	42.00
 61	> 90.11	> 100	25.01	161.12	51.60
 62	23.15	56.60	104.20	136.81	45.30

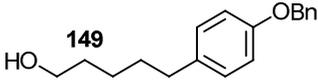
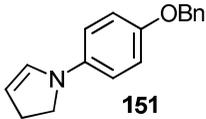
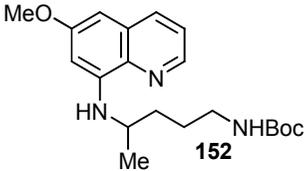
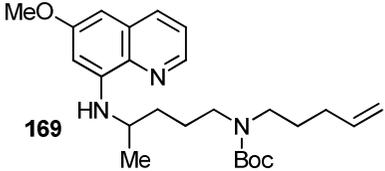
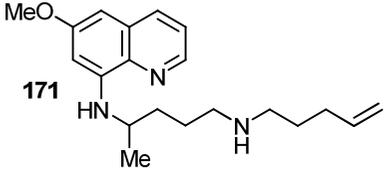
Verbindung	<i>T. b. rhod.</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i> (24)	<i>T. brucei</i> (48)
 58	> 198.08	150.54	> 40	> 40
 59	> 136.35	115.90	> 40	> 40
 60	> 158.57	124.00	> 40	> 40
 61	> 180.22	154.63	> 40	> 40
 62	90.28	87.10	15.66	17.47

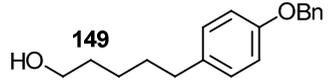
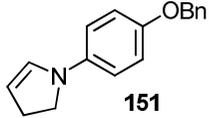
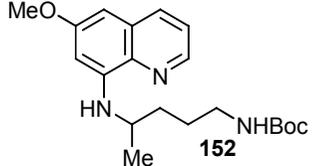
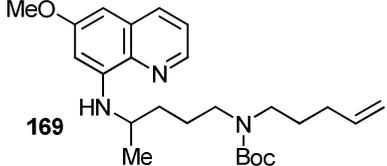
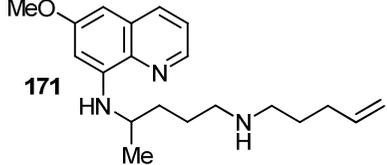
Verbindung	<i>P. falciparum</i> K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6-Mauszellen	J774.1 Makrophagen
 64	101.46	> 100	243.21	248.68	> 100
 65	18.75	> 100	15.72	42.81	> 100
 70	> 153.21	> 100	302.12	> 306.41	> 100
 159	12.37	> 100	2.24	21.90	> 94.2
 160	13.79	> 100	48.33	216.90	> 100

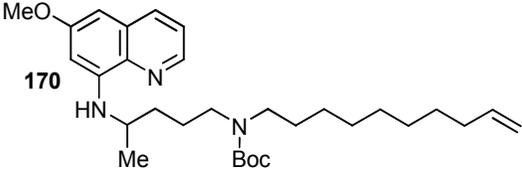
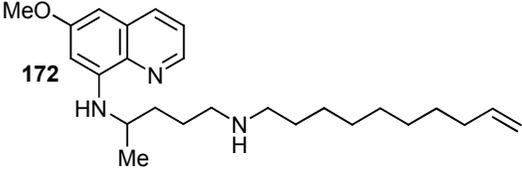
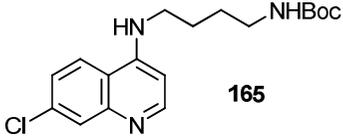
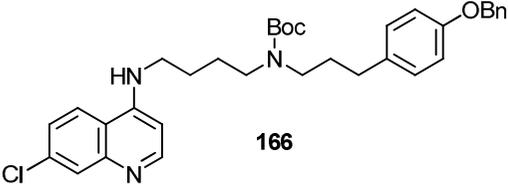
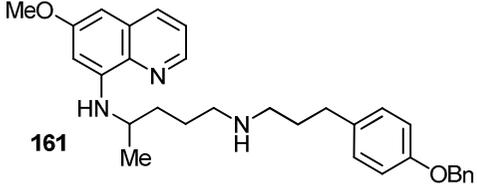
Verbindung	<i>T. b. rhod.</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i> (24)	<i>T. brucei</i> (48)
 64	> 248.68	233.76	> 40	> 40
 65	154.95	106.46	> 40	> 40
 70	> 306.41	207.75	> 40	> 40
 159	6.60	18.23	30.63	65.65
 160	0.18	129.94	> 40	> 40

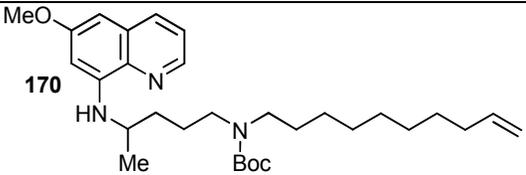
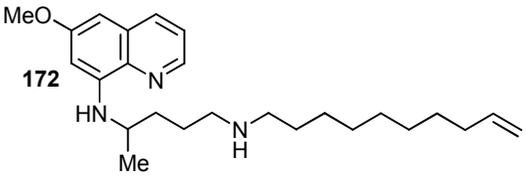
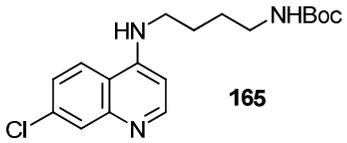
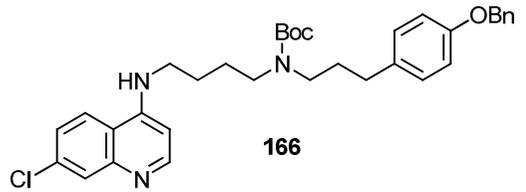
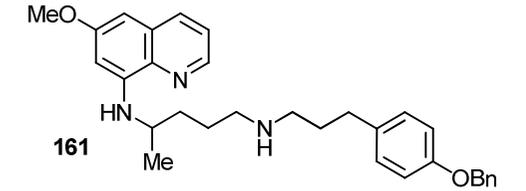
Verbindung	<i>P. falciparum</i> K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6-Mauszellen	J774.1 Makrophagen
	16.10	> 100	18.31	31.36	52.60
	16.12	> 100	143.68	169.25	> 100 (40 %)
	3.74	> 100	37.76	148.23	> 100
	> 16.01	> 100	49.84	180.41	> 100
	10.62	> 100	25.64	258.17	> 100

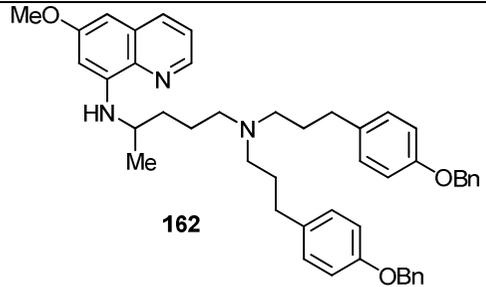
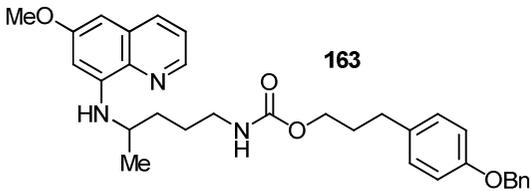
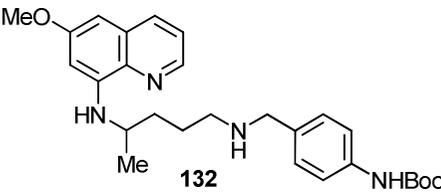
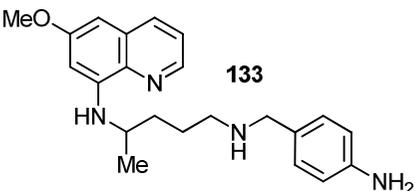
Verbindung	<i>T. b. rhod.</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i> (24)	<i>T. brucei</i> (48)
 167	35.52	59.56	11.16	21.05
	159.55	139.43	> 40	> 40
 146	38.76	50.26	32.06	> 40
 147	107.59	77.94	> 40	> 40
 148	47.18	30.15	7.33	15.40

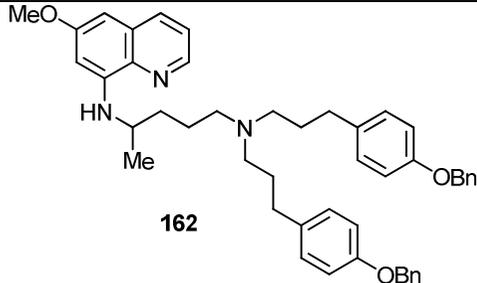
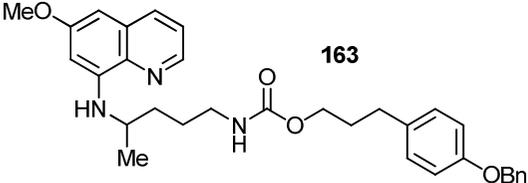
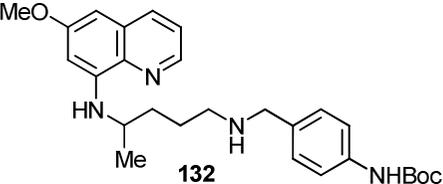
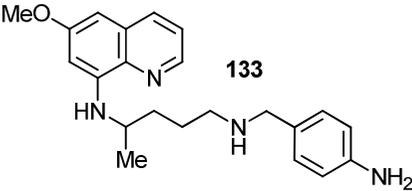
Verbindung	<i>P. falciparum</i> K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6-Mauszellen	J774.1 Makrophagen
 149	18.42	> 100	41.61	152.09	> 100
 151	> 19.89	> 100	50.65	200.54	> 100
 152	5.68	> 100 (45.80)	9.43	24.95	44.30
 169	3.02	66.30	5.17	67.08	44.80
 171	0.56	55.80	109.42	52.98	43.50

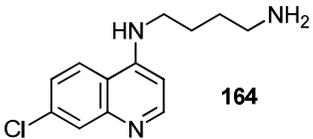
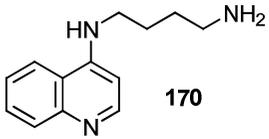
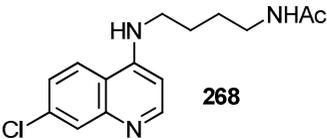
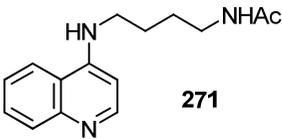
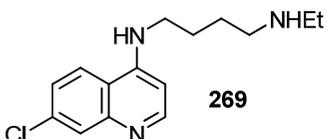
Verbindung	<i>T. b. rhod.</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i> (24)	<i>T. brucei</i> (48)
 149	49.34	129.82	> 40	> 40
 151	41.98	60.92	10.83	19.33
 152	32.35	15.36	17.40	18.22
 169	14.94	10.38	8.08	7.68
 171	3.60	65.08	2.80	3.49

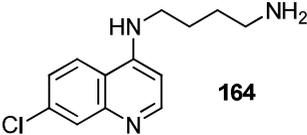
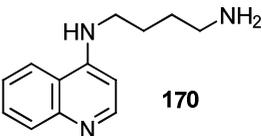
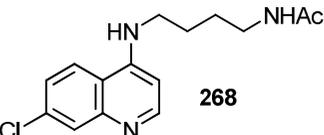
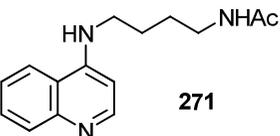
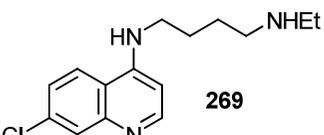
Verbindung	<i>P. falciparum</i> K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6-Mauszellen	J774.1 Makrophagen
 <p>170</p>	2.55	> 100	100.26	> 180.83	> 100
 <p>172</p>	0.26	8.90	45.90	5.84	8.50
 <p>165</p>	0.37	41.70	257.25	22.98	30.7
 <p>166</p>	0.39	> 100	12.91	46.28	> 100
 <p>161</p>	0.19	9.40	31.90	3.91	8.90

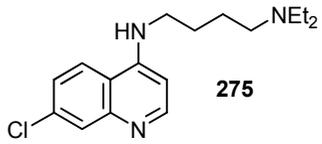
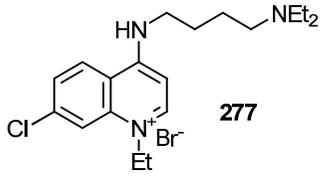
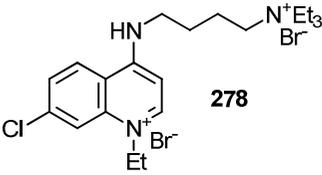
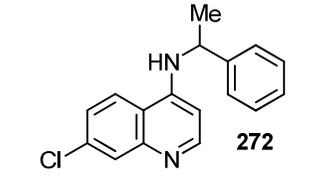
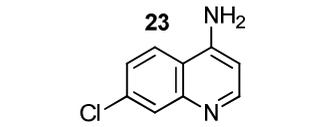
Verbindung	<i>T. b. rhod.</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i> (24)	<i>T. brucei</i> (48)
 170	42.47	120.45	26.77	21.18
 172	1.88	15.52	3.49	3.34
 165	11.23	5.95	7.41	15.29
 166	20.81	9.00	7.60	12.01
 161	0.77	11.35	0.71	0.76

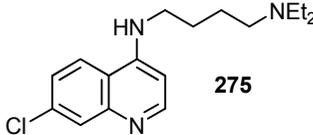
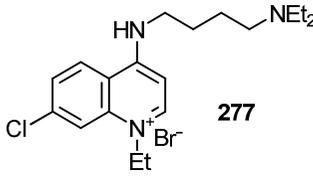
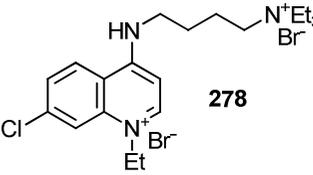
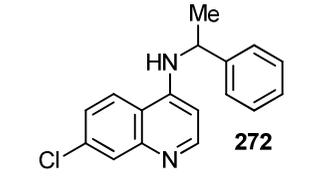
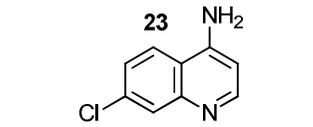
Verbindung	<i>P. falciparum</i> K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6-Mauszellen	J774.1 Makrophagen
 <p>162</p>	0.64	63.00	6.71	12.28	34.30
 <p>163</p>	3.71	> 100	7.77	8.87	> 100
 <p>132</p>	0.20	6.95	93.63	10.46	7.80
 <p>133</p>	3.81	56.50	> 137.18	37.04	43.80

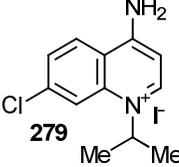
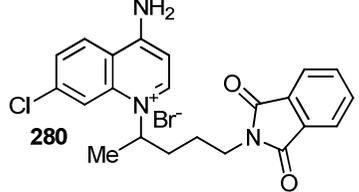
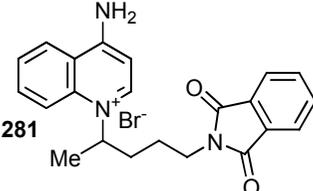
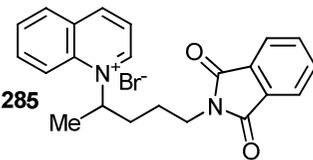
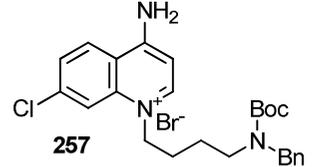
Verbindung	<i>T. b. rhod.</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i> (24)	<i>T. brucei</i> (48)
 162	2.54	46.18	3.71	3.57
 163	0.11	12.60	0.39	0.36
 132	1.53	5.08	0.81	0.78
 133	10.32	20.52	3.91	3.95

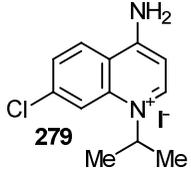
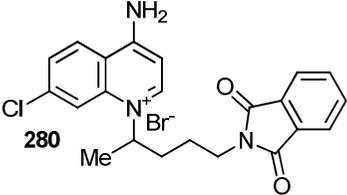
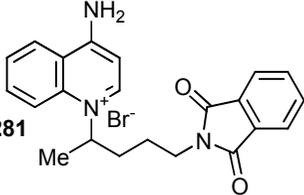
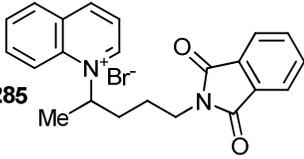
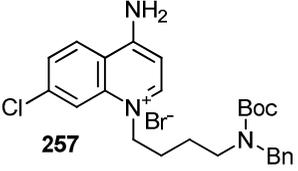
Verbindung	<i>P. falciparum</i> K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6-Mauszellen	J774.1 Makrophagen
 164	3.30	> 100	36.56	52.89	33.09
 170	17.84	> 100	> 418.04	207.07	> 100
 268	2.94	> 100	23.41	> 308.45	> 100
 271	15.89	> 100	> 349.75	> 349.75	> 100
 269	0.95	> 100	58.07	167.25	31.60

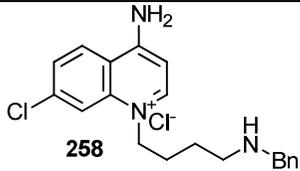
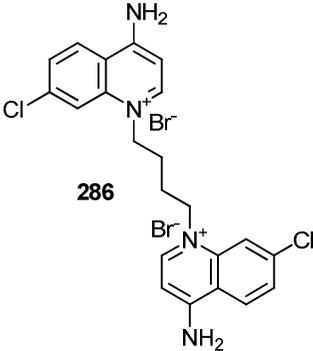
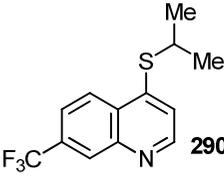
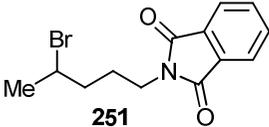
Verbindung	<i>T. b. rhod.</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i> (24)	<i>T. brucei</i> (48)
 164	4.65	57.66	8.08	10.14
 170	5.85	191.88	24.97	27.30
 268	40.99	220.37	30.70	40.59
 271	122.41	> 349.75	> 100	> 100
 269	9.61	142.12	16.88	22.75

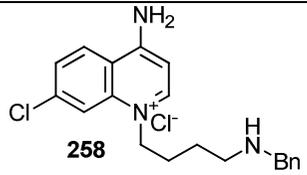
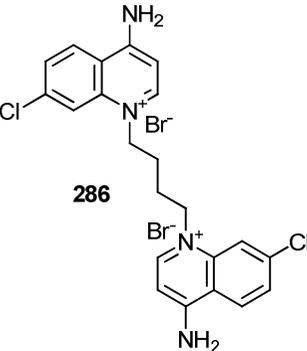
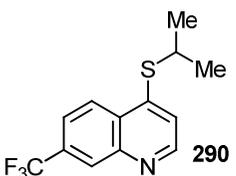
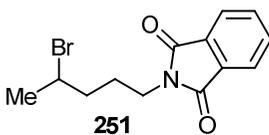
Verbindung	<i>P. falciparum</i> K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6-Mauszellen	J774.1 Makrophagen
 275	0.10	> 100	58.89	49.21	31.77
 277	1.41	> 100	> 217.0	171.19	> 100
 278	1.78	> 100	> 171.83	> 171.83	> 100
 272	(S): 0.27 (R): 0.15	(S): > 88 (R): 42	(S): 215.36 (R): 137.81	(S): 16.61 (R): 27.86	(S): > 100 (R): 38.3
 23	1.27	> 100	43.78	294.5	> 100

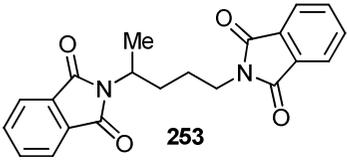
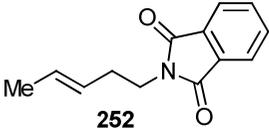
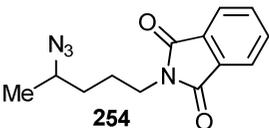
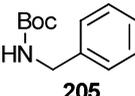
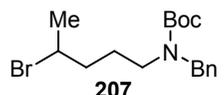
Verbindung	<i>T. b. rhod.</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i> (24)	<i>T. brucei</i> (48)
 <chem>CCN(CC)c1ccc(Cl)cn1</chem> 275	2.20	21.65	15.87	13.43
 <chem>CCN(CC)[n+]1ccc(Cl)cn1.[Br-]</chem> 277	23.72	132.16	54.13	55.31
 <chem>CCN(CC)CC[N+](CC)(CC)[Br-].c1ccc(Cl)cn1</chem> 278	56.02	109.05	> 100	> 100
 <chem>CC(Nc1ccc(Cl)cn1)c2ccccc2</chem> 272	(<i>S</i>): 6.21 (<i>R</i>): 12.63	(<i>S</i>): 6.92 (<i>R</i>): 18.95	(<i>S</i>): 2.69 (<i>R</i>): 3.37	(<i>S</i>): 3.37 (<i>R</i>): 11.22
 <chem>Nc1ccc(Cl)cn1</chem> 23	23.57	77.82	34.74	31.44

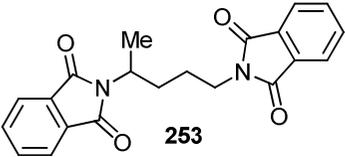
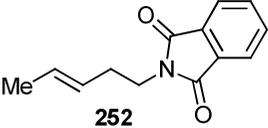
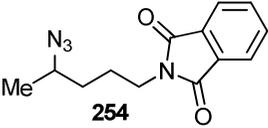
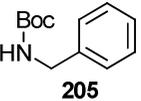
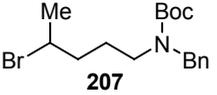
Verbindung	<i>P. falciparum</i> K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6-Mauszellen	J774.1 Makrophagen
 279	1.72	> 100	> 258.17	174.03	> 100
 280	4.36	> 100	30.33	189.56	> 100
 281	4.22	> 100	88.89	> 204.39	> 100
 285	8.77	> 100	85.07	139.00	> 100
 257	0.79	49.70	6.91	10.98	27.40

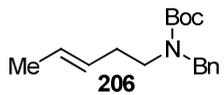
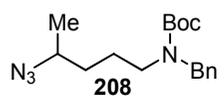
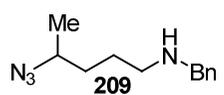
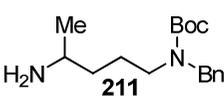
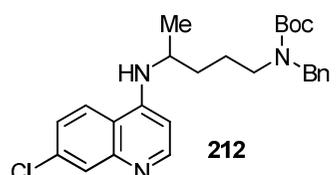
Verbindung	<i>T. b. rhod.</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i> (24)	<i>T. brucei</i> (48)
 279	158.31	70.05	37.33	> 40
 280	4.72	141.22	23.06	29.68
 281	9.56	103.33	13.02	17.37
 285	21.44	84.83	5.56	13.36
 257	0.62	2.86	0.14	0.16

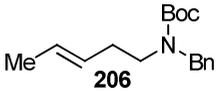
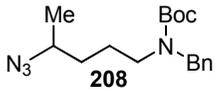
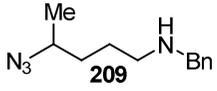
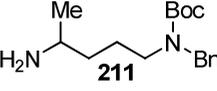
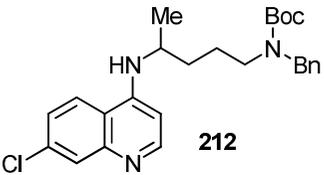
Verbindung	<i>P. falciparum</i> K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6-Mauszellen	J774.1 Makrophagen
 <p>258</p>	0.14	> 100	75.76	164.17	> 100
 <p>286</p>	0.14	n.b.	87.95	88.62	n.b.
 <p>290</p>	16.66	> 100	66.83	196.09	> 100
 <p>251</p>	> 16.88	> 100	46.56	> 303.89	> 100

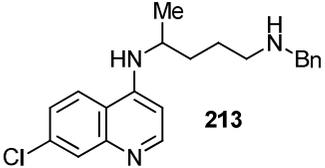
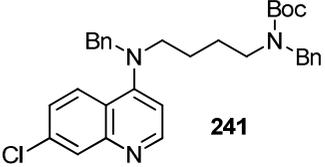
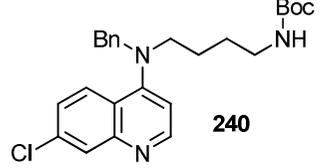
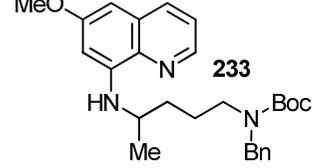
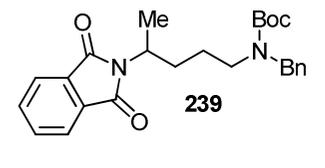
Verbindung	<i>T. b. rhod.</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i> (24)	<i>T. brucei</i> (48)
 258	1.61	113.99	1.25	2.84
 286	0.045	129.36	n.b.	n.b.
 290	84.41	83.30	> 40	> 40
 251	164.00	144.52	> 100	> 100

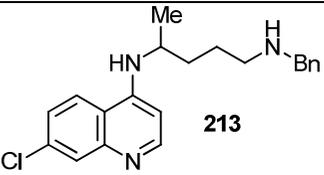
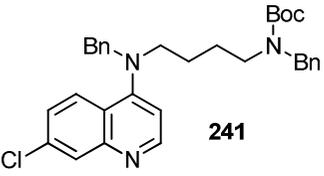
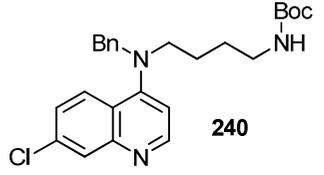
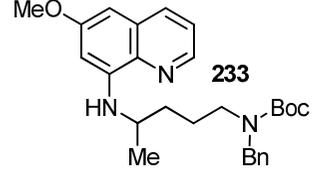
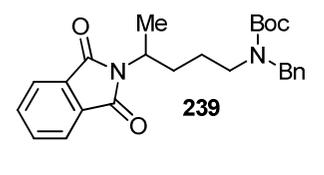
Verbindung	<i>P. falciparum</i> K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6-Mauszellen	J774.1 Makrophagen
 253	13.08	> 100	91.84	216.32	> 100
 252	> 23.23	> 100	125.90	> 418.12	> 100
 254	15.06	> 100	21.06	> 348.46	> 100
 205	> 24.12	> 100	222.99	> 434.22	> 100
 207	7.30	37.30	24.42	71.20	> 83.0

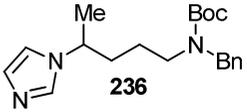
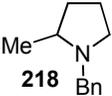
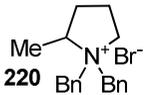
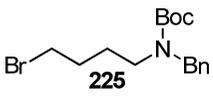
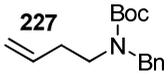
Verbindung	<i>T. b. rhod.</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i> (24)	<i>T. brucei</i> (48)
 253	81.68	> 248.36	> 100	> 100
 252	255.84	> 418.12	> 100	> 100
 254	97.96	105.08	> 100	> 100
 205	83.61	295.22	> 40	> 40
 207	89.05	33.79	20.83	25.40

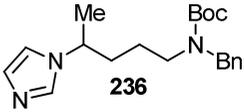
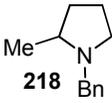
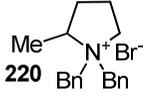
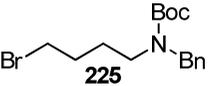
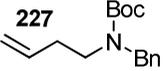
Verbindung	<i>P. falciparum</i> K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6-Mauszellen	J774.1 Makrophagen
 206	14.60	> 100	59.84	114.86	> 100
 208	6.94	46.9	21.61	95.16	> 100
 209	2.16	> 100	> 412.28	92.53	> 100
 211	1.39	> 100 (25 %)	68.33	162.54	59.7
 212	0.08	10.9	25.53	6.92	8.77

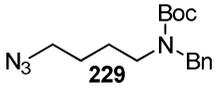
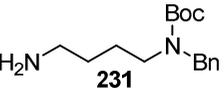
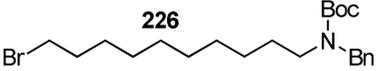
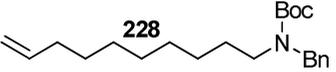
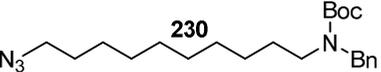
Verbindung	<i>T. b. rhod.</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i> (24)	<i>T. brucei</i> (48)
 206	61.62	50.73	26.31	31.36
 208	85.90	39.16	22.84	28.16
 209	91.34	210.31	> 100	> 100
 211	2.48	17.99	4.14	4.33
 212	2.75	3.74	2.61	3.55

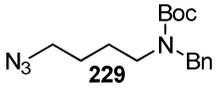
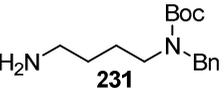
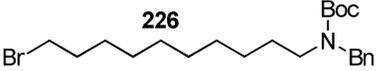
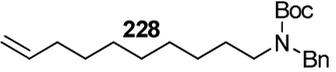
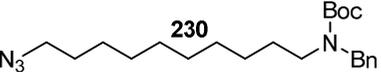
Verbindung	<i>P. falciparum</i> K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6-Mauszellen	J774.1 Makrophagen
 213	0.05	38.90	> 254.32	17.01	8.90
 241	0.46	46.8	6.30	18.45	46.60
 240	1.04	34.40	15.48	10.75	34.80
 233	1.69	> 100	5.18	24.93	66.50
 239	22.98	> 100 (40.3 %)	12.19	59.64	44.30

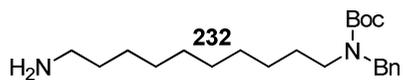
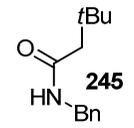
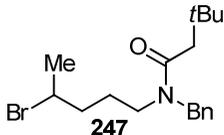
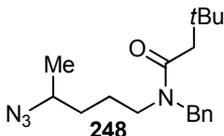
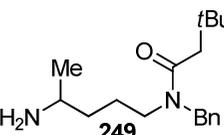
Verbindung	<i>T. b. rhod.</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i> (24)	<i>T. brucei</i> (48)
 213	4.30	18.54	1.78	9.69
 241	17.36	2.40	3.08	3.78
 240	16.16	4.05	1.82	3.00
 233	27.60	1.71	n.b.	n.b.
 239	67.45	22.98	16.23	17.22

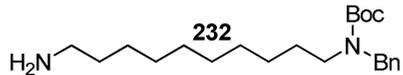
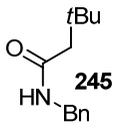
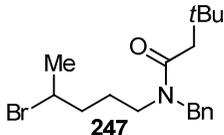
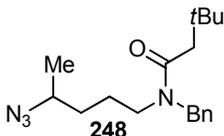
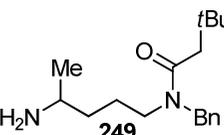
Verbindung	<i>P. falciparum</i> K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6-Mauszellen	J774.1 Makrophagen
 <chem>CN1C=CN=C1C(C)CCN(Cc1ccccc1)C(=O)OC(C)(C)C</chem> 236	1.17	> 100 (42 %)	84.14	91.42	> 100
 <chem>CN1CCCC1N(C)c2ccccc2</chem> 218	13.75	> 100	> 513.49	> 513.49	> 100
 <chem>CN1CCCC1[N+](C)(C)[Br-]</chem> 220	4.45	> 100	44.01	208.00	> 100
 <chem>BrCCCCN(Cc1ccccc1)C(=O)OC(C)(C)C</chem> 225	6.37	> 100 (34.6 %)	21.12	95.51	> 100
 <chem>C=CCCN(Cc1ccccc1)C(=O)OC(C)(C)C</chem> 227	15.80	> 100	111.61	130.05	> 100

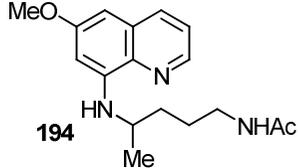
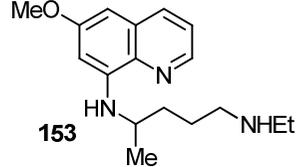
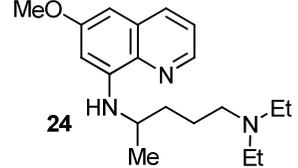
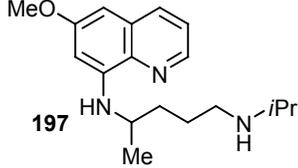
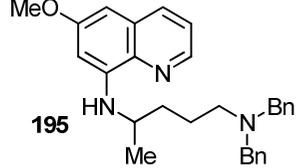
Verbindung	<i>T. b. rhod.</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i> (24)	<i>T. brucei</i> (48)
 236	28.68	2.01	14.80	17.99
 218	224.97	> 513.49	> 100	> 100
 220	23.85	58.30	4.77	7.73
 225	105.59	50.34	13.98	15.22
 227	187.98	113.83	> 40	> 40

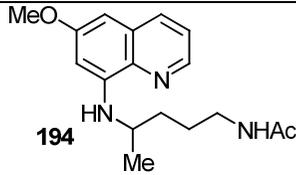
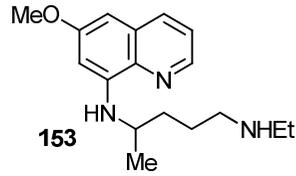
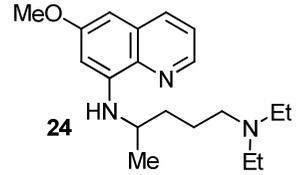
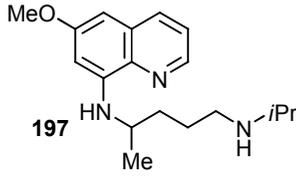
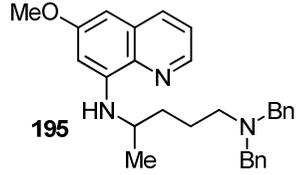
Verbindung	<i>P. falciparum</i> K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6-Mauszellen	J774.1 Makrophagen
 229	11.47	> 100	33.18	199.58	> 100
 231	1.59	46.40	15.55	36.35	44.90
 226	> 11.73	> 100	155.57	151.72	46.6
 228	4.34	90.2	25.99	83.87	> 100
 230	5.79	> 100	25.09	156.53	> 100

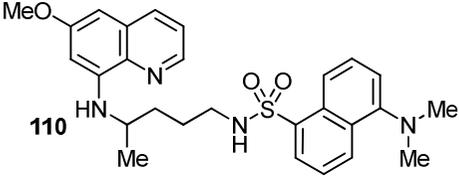
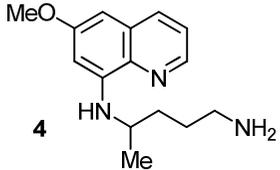
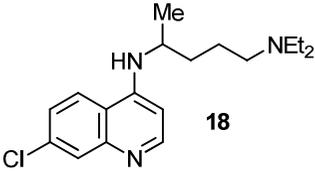
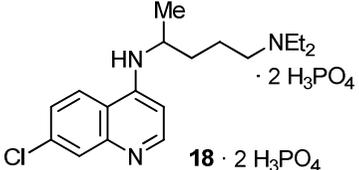
Verbindung	<i>T. b. rhod.</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i> (24)	<i>T. brucei</i> (48)
 229	80.92	53.22	12.11	17.61
 231	5.21	13.58	2.43	3.51
 226	204.96	> 211.05	7.75	4.91
 228	137.56	36.00	32.57	20.39
 230	129.46	39.07	22.73	21.07

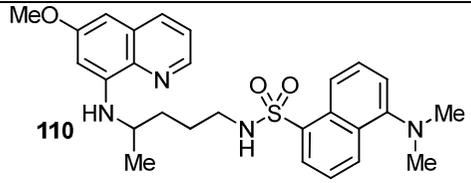
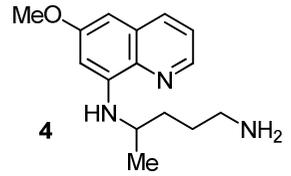
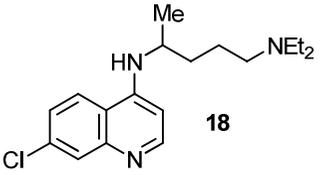
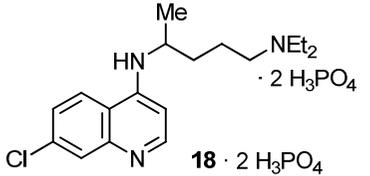
Verbindung	<i>P. falciparum</i> K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6-Mauszellen	J774.1 Makrophagen
 232	7.61	9.30	3.12	10.32	9.30
 245	> 24.35	> 100	198.05	> 438.38	> 100
 247	5.39	80.7	40.56	149.47	44.4
 248	43.29	89.30	24.71	138.41	43.40
 249	3.34	> 100	172.15	100.54	> 100

Verbindung	<i>T. b. rhod.</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i> (24)	<i>T. brucei</i> (48)
 232	2.45	8.47	3.01	11.09
 245	179.88	> 438.38	> 40	> 40
 247	226.85	60.48	13.27	17.96
 248	108.39	68.58	12.31	16.73
 249	11.47	63.70	17.25	17.88

Verbindung	<i>P. falciparum</i> K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6-Mauszellen	J774.1 Makrophagen
 <p>194</p>	3.72	> 100	1.19	37.36	> 100
 <p>153</p>	0.89	> 100	144.82	34.59	> 100
 <p>24</p>	0.78	> 100	9.19	21.08	> 100
 <p>197</p>	1.06	> 85	119.40	30.42	42.20
 <p>195</p>	1.90	> 100 (31.3 %)	11.81	99.46	> 100

Verbindung	<i>T. b. rhod.</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i> (24)	<i>T. brucei</i> (48)
 194	9.66	11.02	> 100	> 100
 153	8.14	54.18	2.16	3.43
 24	1.08	0.86	18.93	27.19
 197	5.04	43.26	3.65	3.40
 195	26.87	21.54	13.81	18.02

Verbindung	<i>P. falciparum</i> K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	L6-Mauszellen	J774.1 Makrophagen
 110	8.95	> 100	4.87	9.60	> 100
 4	0.79	n.b.	17.43	15.85	n.b.
 18	0.19	> 100	> 281.36	56.65	45.6
 18 · 2 H ₃ PO ₄	n.b.	> 100	n.b.	n.b.	> 62

Verbindung	<i>T. b. rhod.</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i> (24)	<i>T. brucei</i> (48)
 <p>110</p>	29.39	14.68	8.93	13.82
 <p>4</p>	1.55	22.21	n.b.	n.b.
 <p>18</p>	16.10	78.81	10.39	22.65
 <p>18 · 2 H₃PO₄</p>	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

Referenzwerte der Arzneistoffe	<i>P. falciparum</i> K1	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>
Chloroquin	0.084	-	-
Miltefosin	-	31.9	0.124
Amphotericin B	-	3.1	-
Pentamidin	-	35.9	-

Referenzwerte der Arzneistoffe	<i>T. b. rhod.</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>L6-Mauszellen</i>
Benznidazol	-	0.515	-
Melarsoprol	0.003	-	-
Podophyllotoxin	-	-	0.008

a: Untersuchungen werden gerade durchgeführt, IC₅₀-Werte ausstehend.

n.a.: nicht aktiv (≠ der Angabe mit Zusatz '>').

n.b.: nicht bestimmt

LITERATUR UND ANMERKUNGEN

- [1] G. Bringmann, M. Lödige, R. Benz, A. Kronhardt, C. Beitzinger, H. Barth; Aminoquinolinium salts, methods of their production and their use as active agents for biotechnological and medical applications against binary toxins; Deutsche Patentanmeldung, eingereicht 28.09.2010, Europäische Patentanmeldung, eingereicht am 28.09.2011.
- [2] G. Bringmann, M. Lödige, A. K. Müller, M. Lewis, G. Pradel, H. Moll, U. Schurig, L. Lehmann, R. Brun; Hybridverbindungen aus 4- und 8-Aminochinolinen zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von Malaria und anderen parasitären Erkrankungen; Deutsche Patentanmeldung, eingereicht 14.10.2010.
- [3] G. Bringmann, M. Lödige, H. Moll, U. Schurig; Neuartiger Pharmakophor zur therapeutischen Behandlung der Leishmaniose; Deutsche Patentanmeldung in Vorbereitung.
- [4] M. Lödige, C. R. Albert, S. K. Bischof, M. Mikyna, S. Müller, G. Bringmann; Structural Improvement and Mode of Action of Antiplasmodial Naphthylisoquinoline Alkaloids; 3. Joint PhD students meeting of the collaborative research centers SFB 630 & 544, June 2007, Zellingen/Retzbach.
- [5] M. Mikyna, C. R. Albert, S. K. Bischof, M. Lödige, S. Müller, G. Bringmann; Naphthylisoquinoline Alkaloids: Synthesis of Hybrids, Simplified Analogs, and Photoactivatable Derivatives for Target Screening; ChemSyStM 2007, December 2007, Würzburg.
- [6] C. Beitzinger, A. Kronhardt, M. Lödige, G. Bringmann, R. Benz; Mechanism and pharmacology of binary toxins; 14th European Workshop on Bacterial Proteins Toxins, June-July 2009, ValVVF Obernai, France.
- [7] M. Lödige, C. Beitzinger, A. Kronhardt, H. Barth, R. Benz, G. Bringmann; Mechanism and Pharmacology of AB Type Binary Toxins of *Bacillus anthracis*; 2nd International Symposium, Novel Agents against Infectious Diseases – an interdisciplinary approach, October 2009, Würzburg.
- [8] M. Lödige, C. Beitzinger, A. Kronhardt, H. Barth, R. Benz, G. Bringmann; Mechanism and Pharmacology of binary toxins of *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* and

- Clostridium perfringens*; 5. Joint PhD Students Meeting of the Collaborative Research Centers SFB 630 & 544 & 766, November 2009, Heidelberg.
- [9] M. Lödige, M. Lewis, N. Hertrich, G. Bringmann, A. K. Müller; You're under arrest! Newly designed drug compounds that stop *P. berghei* parasites from escaping the liver; 5. Joint PhD Students Meeting of the Collaborative Research Centers SFB 630 & 544 & 766, November 2009, Heidelberg.
- [10] M. Lödige, M. Lewis, G. Pradel, R. Brun, G. Bringmann, A. K. Müller; Innovative Advancement of Approved Drugs – Antiplasmodial Hybrid Agents with a Dual Mode of Action, ChemSyStM 2010, December 2010, Würzburg.
- [11] M. Lödige, M. Lewis; Dual Mode of Action? Antiplasmodial Hybrid Drugs; Naturstoffe: Chemie, Biologie und Ökologie, 40. Doktorandenworkshop der Universitäten Bayreuth, Leipzig, Wien, Bonn und Würzburg, des Leibniz-Institutes für Pflanzenbiochemie in Halle und des Hans-Knöll-Institutes in Jena und des Max-Planck-Institutes für Chemische Ökologie in Jena, Oktober 2010, Würzburg.
- [12] M. Lödige, M. Lewis; Innovative Advancement Of Approved Drugs – Hybrid Molecules; 6th Joint PhD Students Meeting 'New trends in infectious disease research' of the Collaborative Research Centers SFB 766 Tübingen, SFB 630 Würzburg, SFB 544 Heidelberg, FOR 854 Bonn, November 2010, Ellwangen. *Best Lecture Award*.
- [13] H. Schlender, J. Schilling, A. Schweizer, A. Bolz; Infektionsforschung; *Bundesministerium für Bildung und Forschung 2009*.
- [14] Zu finden unter: www.who.int/topics/infectious_diseases/en/
- [15] Vernachlässigte und armutsassoziierte Krankheiten; *Bundesministerium für Bildung und Forschung 2011*.
- [16] B. Pécoul, P. Chirac, P. Trouiller, J. Pinel; Access to Essential Drugs in Poor Countries – A lost Battle?; *JAMA 1999*, 281, 361-367.
- [17] World Health Organization; Integrated control of the neglected tropical diseases – A neglected opportunity ripe for action; Georgia, 8-9 May 2008. Zu finden unter: www.who.int/neglected_diseases/WHO_HTM_NTD_2008.1_OK.pdf

- [18] Zu finden unter:
www.who.int/features/factfiles/neglected_tropical_diseases/ntd_facts/en/index1.html
- [19] V. Hörr; Methoden zur Evaluation von Zytotoxizität und Struktur-Wirkungs-Beziehungen an *Trypanosoma brucei brucei*; *Dissertation, Universität Würzburg*, 2008.
- [20] S. L. Croft; Public-private partnership: from there to here; *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2005, 99 (Supplement 1), 9-14.
- [21] D. Biermann; Suche nach neuen Leitstrukturen; *Pharmazeutische Zeitung* 2007, 152, 36-39.
- [22] L. F. Tietze, H. P. Bell, S. Chandrasekhar; Naturstoffhybride als neue Leitstrukturen bei der Wirkstoffsuche; *Angew. Chem.* 2003, 115, 4128-4160, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 3996-4028.
- [23] S. Nwaka, A. Hudson; Innovative lead discovery strategies for tropical diseases; *Nature Rev. Drug Discov.* 2006, 5, 941-955.
- [24] R. Pink, A. Hudson, M.-A. Mouriès, M. Bending; Opportunities and Challenges in Antiparasitic Drug Discovery; *Nature Rev. Drug Discov.* 2005, 4, 727-740.
- [25] Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen; BfArM 2006. Zu finden unter: www2.bfarm.de/bekanntmachungen/3bk_kp.pdf.
- [26] A. Burger, H. Wachter; *Hunnius – Pharmazeutisches Wörterbuch*, Walter de Gruyter Verlag Berlin, 8. Auflage 1998.
- [27] H. Kubinyi; Drug research: myths, hype and reality; *Nature Rev. Drug Discov.* 2003, 2, 665-668.
- [28] P. Greaves, A. Williams, M. Eve; First Dose Of Potential New Medicines To Humans: How Animals Help; *Nature Rev. Drug Discov.* 2004, 3, 226-236.
- [29] World Health Organization; World malaria report 2010; Geneva, Switzerland, 2010. Zu finden unter: www.who.int/malaria/world_malaria_report_2010/worldmalariareport2010.pdf
- [30] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, M. Schäfer-Korting; *Arzneimittelwirkungen*; 8. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2001, 857.

- [31] F. Astelbauer, J. Walochnik; Antiprotozoal compounds: state of the art and new developments; *Int. J. Antimicrob. Agents* **2011**, 38, 118-124.
- [32] M. Zucca, D. Savoia; Current Developments in the Therapy of Protozoan Infections; *Open Med. Chem. J.* **2011**, 5, 4-10.
- [33] Public Health Image Library (PHIL) of 'Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'; <http://phil.cdc.gov/phil/home.asp> ID#: 5814.
- [34] Darstellung der betroffenen Malariagebiete.
www.smeds.org/7th%20Malaria/Peterson/places%20affected%20by%20malaria.gif
- [35] F. Wissing, C. P. Sanchez, P. Rohrbach, S. Ricken, M. Lanzer; Illumination of the Malaria Parasite *Plasmodium falciparum* Alters Intracellular pH; *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 37747-37755.
- [36] K. Kaiser, N. Camargo, S. H. I. Kappe; Transformation of Sporozoites into Early Exoerythrocytic Malaria Parasites Does Not Require Host Cells; *J. Exp. Med.* **2003**, 197, 1045-1050.
- [37] A. U. Krettli, L. H. Miller; Malaria: A sporozoite runs through it; *Curr. Biol.* **2001**, 11, 409-412.
- [38] R. Amino, S. Thiberge, B. Martin, S. Celli, S. Shorte, F. Frischknecht, R. Menard; Quantitative imaging of *Plasmodium* transmission from mosquito to mammal; *Nat. Med.* **2006**, 12, 220-224.
- [39] R. Amino, S. Thiberge, S. Blazquez, P. Baldacci, O. Renaud, S. Shorte, R. Menard; Imaging malaria sporozoites in the dermis of the mammalian host; *Nat. Protoc.* **2007**, 2, 1705-1712.
- [40] U. Schulte; Kampf gegen Malaria; *Deutsche Apotheker Zeitung* **2008**, 148, 2414-2415.
- [41] Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern; 'Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'.
Zu finden unter: www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/malaria.htm
- [42] R. Ménard, V. Heussler, M. Yuda, V. Nussenzweig; *Plasmodium* pre-erythrocytic stages: what's new?; *Trends Parasitol.* **2008**, 24, 564-569.

- [43] N. Gerald, B. Mahajan, S. Kumar; Mitosis in the Human Malaria Parasite *Plasmodium falciparum*; *Eukaryot. Cell* **2011**, *10*, 474–482.
- [44] T. N. C. Wells, P. L. Alonso, W. E. Gutteridge; New medicines to improve control and contribute to the eradication of malaria; *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 879-91.
- [45] H. A. Babiker, P. Schneider, S. E. Reece; Gametocytes: insights gained during a decade of molecular monitoring; *Trends Parasitol.* **2008**, *24*, 525-530.
- [46] G. Burchard; Malaria; *Internist* **2006**, *47*, 818-824.
- [47] M. S. Oakley, T. F. McCutchan, V. Anantharaman, J. M. Ward, L. Faucette, C. Erexson, B. Mahajan, H. Zheng, V. Majam, L. Aravind, S. Kumar; Host biomarkers and biological pathways that are associated with the expression of experimental cerebral malaria in mice; *Infect. Immun.* **2008**, *76*, 4518-4529.
- [48] D. Paton, B. Faragher, K. M. F. Mustafa, T. Szeszak, S. D. Barrett, A. G. Craig; Automated counting for *Plasmodium falciparum* cytoadherence experiments; *Malar. J.* **2011**, *10*, 91-96.
- [49] L. B. Ochola, B. R. Siddondo, H. Ocholla, S. Nkya, E. N. Kimani, T. N. Williams, J. O. Makale, A. Liljander, B. C. Urban, P. C. Bull, T. Szeszak, K. Marsh, A. G. Craig; Specific Receptor Usage in *Plasmodium falciparum* Cytoadherence Is Associated with Disease Outcome; *PLoS ONE* **2011**, *6*, e14741.
- [50] A. Stich; Malaria. Die wichtigste tropische Infektionskrankheit; *Pharm. Unserer Zeit* **2009**, *38*, 508-511.
- [51] Z. Taoufiq, P. Pino, N. N'dilimabaka, I. Arrouss, S. Assi, F. Soubrier, A. Rebollo, D. Mazier; Atorvastatin prevents *Plasmodium falciparum* cytoadherence and endothelial damage; *Malar. J.* **2011**, *10*, 52-60.
- [52] T. N.C. Wells, J. N. Burrows, J. K. Baird; Targeting the hypnozoite reservoir of *Plasmodium vivax*: the hidden obstacle to malaria elimination; *Trends Parasitol.* **2010**, *26*, 145-51.
- [53] I. Petersen, R. Eastman, M. Lanzer; Drug-resistant malaria: Molecular mechanisms and implications for public health; *FEBS Lett.* **2011**, *585*, 1551-1562.

- [54] C. Curtis; Insecticide-treated nets against malaria vectors and polystyrene beads against *Culex* larvae; *Trends Parasitol.* **2005**, *21*, 504-507.
- [55] B. Pluess, F. C. Tanser, C. Lengeler, B. L. Sharp; Indoor residual spraying for preventing malaria; *Cochrane Database of Syst. Rev.* **2010**, Issue 4. Art. No.: CD006657.
- [56] Y. Michalakis, F. Renaud; Evolution in vector control; *Nature* **2009**, *462*, 298-300.
- [57] M. F. Bachmann, M. R. Dyer; Therapeutic vaccination for chronic diseases: a new class of drugs in sight; *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 1-8.
- [58] T. L. Richie, A. Saul; Progress and challenges for malaria vaccines; *Nature* **2002**, *415*, 694-701.
- [59] L. Florens, M. P. Washburn, J. D. Raine, R. M. Anthony, M. Graingerk, J. D. Haynes, J. K. Moch, N. Muster, J. B. Sacci, D. L. Tabb, A. A. Witney, D. Wolters, Y. Wu, M. J. Gardner, A. A. Holderk, R. E. Sinden, J. R. Yates, D. J. Carucci; A proteomic view of the *Plasmodium falciparum* life cycle; *Nature* **2002**, *419*, 520-526.
- [60] E. Lasonder, Y. Ishihama, J. S. Andersen, A. M. W. Vermunt, A. Pain, R. W. Sauerwein, W. M. C. Eling, N. Hall, A. P. Watersk, H. G. Stunnenberg, M. Mann; Analysis of the *Plasmodium falciparum* proteome by high-accuracy mass spectrometry; *Nature* **2002**, *419*, 537-542.
- [61] A. Coppi, R. Natarajan, G. Pradel, B. L. Bennett, E. R. James, M. A. Roggero, G. Corradin, C. Persson, R. Tewari, P. Sinnis; The malaria circumsporozoite protein has two functional domains, each with distinct roles as sporozoites journey from mosquito to mammalian host; *J. Exp. Med.* **2011**, *208*, 341-356.
- [62] P. Bejon, J. Lusingu, A. Olotu, A. Leach, M. Lievens, J. Vekemans, S. Mshamu, T. Lang, J. Gould, M.-C. Dubois, M.-A. Demoitié, J.-F. Stallaert, P. Vansadia, T. Carter, P. Njuguna, K. O. Awuondo, A. Malabeja, O. Abdul, S. Gesase, N. Mturi, C. J. Drakeley, B. Savarese, T. Villafana, W. R. Ballou, J. Cohen, E. M. Riley, M. M. Lemnge, K. Marsh, L. von Seidlein; Efficacy of RTS,S/AS01E Vaccine against Malaria in Children 5 to 17 Months of Age, *N. Engl. J. Med.* **2008**, *359*, 2521-2532.

- [63] S. Abdulla, R. Oberholzer, O. Juma, S. Kubhoja, F. Machera, C. Membi, S. Omari, A. Urassa, H. Mshinda, A. Jumanne, N. Salim, M. Shomari, T. Aebi, D. M. Schellenberg, T. Carter, T. Villafana, M.-A. Demoitié, M.-C. Dubois, A. Leach, M. Lievens, J. Vekemans, J. Cohen, W. R. Ballou, M. Tanner; Safety and Immunogenicity of RTS,S/AS02D Malaria Vaccine in Infants, *N. Engl. J. Med.* **2008**, *359*, 2533-2544.
- [64] R. J. Schwenk, T. L. Richie; Protective immunity to pre-erythrocytic stage malaria; *Trends Parasitol.* **2011**, *27*, 306-314.
- [65] H. G. Floss; Combinatorial biosynthesis – Potential and problems; *J. Biotechnol.* **2006**, *124*, 242-257.
- [66] L. Müller-Kuhrt; Putting nature back into drug discovery; *Nat. Biotechnol.* **2003**, *21*, 602.
- [67] T. N. C. Wells; Natural products as starting points for future anti-malarial therapies: going back to our roots? *Malaria J.* **2011**, *10*, Suppl 1, S3.
- [68] Y. F. Hallock, J. H. Cardellina II, M. Schäffer, G. Bringmann, G. François, M. R. Boyd; Korundamine A, a novel HIV-inhibitory and antimalarial 'hybrid' naphthylisoquinoline alkaloid heterodimer from *ancistrocladus korupensis*; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1729-1734.
- [69] C. Albermann, S. Ghanegaonkar, K. Lemuth, T. Vallon, M. Reuss, W. Armbruster, G. A. Sprenger; Biosynthesis of the Vitamin E Compound δ -Tocotrienol in Recombinant *Escherichia coli* Cells; *ChemBioChem* **2008**, *9*, 2524-2533.
- [70] G. R. Moran; 4-Hydroxyphenylpyruvate dioxygenase; *Arch. Biochem. Biophys.* **2005**, *433*, 117-128.
- [71] W. Yang, R. E. Cahoon, S. C. Hunter, C. Zhang, J. Han, T. Borgschulte, E. B. Cahoon; Vitamin E biosynthesis: functional characterization of the monocot homogentisate geranylgeranyl transferase; *Plant J.* **2011**, *65*, 206-217.
- [72] C. H. Arnaud; Drug Hybrids Enter The Fray; *C&En* **2007**, *85*, 46-48.
- [73] S. J. Burgess, A. Selzer, J. X. Kelly, M. J. Smilkstein, M. K. Riscoe, D. H. Peyton; A Chloroquine-like Molecule Designed to Reverse Resistance in *Plasmodium falciparum*; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5623-5625.

- [74] N. Hulsman, J. P. Medema, C. Bos, A. Jongejan, R. Leurs, M. J. Smit, I. J. P. de Esch, D. Richel, M. Wijtmans; Chemical Insights in the Concept of Hybrid Drugs: The Antitumor Effect of Nitric Oxide-Donating Aspirin Involves A Quinone Methide but Not Nitric Oxide nor Aspirin; *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2424-2431
- [75] R. M. Kohli, M. D. Burke, J. Tao, C. T. Walsh; Chemoenzymatic Route to Macrocyclic Hybrid Peptide/Polyketide-like Molecules; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7160-7161.
- [76] R. Morphy, C. Kay, Z. Rankovic; From magic bullets to designed multiple ligands; *Drug Discov. Today* **2004**, *9*, 641-651.
- [77] N. J. White, F. Nosten, S. Looareesuwan, W. M. Watkins, K. Marsh, R. W. Snow, G. Kokwaro, J. Ouma, T. T. Hien, M. E. Molyneux, T. E. Taylor, C. I. Newbold, T. K. 2nd Ruebush, M. Danis, B. M. Greenwood, R. M. Anderson, P. Olliaro; Averting a malaria disaster; *Lancet* **1999**, *353*, 1965-1967.
- [78] O. Dechy-Cabaret, F. Benoit-Vical, A. Robert, B. Meunier; Preparation and Antimalarial Activities of "Trioxaquinines", New Modular Molecules with a Trioxane Skeleton Linked to a 4-Aminoquinoline; *ChemBioChem* **2000**, *4*, 281-283.
- [79] World Health Organization; Antimalarial drug combination therapy. Report of a technical consultation; **2001**.
Zu finden unter: http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_RBM_2001.35.pdf
- [80] F. W. Muregi, A. Ishih; Next-Generation Antimalarial Drugs: Hybrid Molecules as a New Strategy in Drug Design; *Drug Develop. Res.* **2010**, *71*, 20-32.
- [81] The malERA Consultative Group on Drugs; A Research Agenda for Malaria Eradication: Drugs; *PLoS Med.* **2011**, *8*, e1000402.
- [82] D. Mazier, L. Rénia, G. Snounou; A pre-emptive strike against malaria's stealthy hepatic forms; *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 854-864.
- [83] J. A. M. Christiaans, H. Timmermann; Cardiovascular hybrid drugs: combination of more than one pharmacological property in one single molecule; *Eur. J. Pharm. Sci.* **1996**, *4*, 1-22.

- [84] T. J. Egan, C. H. Kaschula; Strategies to reverse drug resistance in malaria; *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2007**, *20*, 598-604.
- [85] N. White; Antimalarial drug resistance and combination chemotherapy; *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **1999**, *354*, 739-749.
- [86] G. D. Shanks, A. J. Oloo, G. M. Aleman, C. Ohrt, F. W. Klotz, D. Braitman, J. Horton, R. Brueckner; A New Primaquine Analogue, Tafenoquine (WR 238605), for Prophylaxis against *Plasmodium falciparum* Malaria; *Clin. Infect. Dis.* **2001**, *33*, 1968-1974.
- [87] K. Stepniewska, N. J. White; Pharmacokinetic determinants of the window of selection for antimalarial drug resistance; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52*, 1589-1596.
- [88] R. Morphy, Z. Rankovic; Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm; *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6523-6543.
- [89] G. Glass; Cardiovascular combinations; *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 731-732.
- [90] C. T. Keith, A. A. Borisy, B. R. Stockwell; Multicomponent therapeutics for networked systems; *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 71-78.
- [91] S. Frantz; The trouble with making combination drugs; *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 881-882.
- [92] T. Mita, A. Kaneko, J. K. Lumc, I. L. Zungud, T. Tsukahara, H. Eto, T. Kobayakawa, A. Björkman, K. Tanabe; Expansion of wild type allele rather than back mutation in *pfcr* explains the recent recovery of chloroquine sensitivity of *Plasmodium falciparum* in Malawi; *Mol. Biochem. Parasitol.* **2004**, *135*, 159-163.
- [93] J. K. Natarajan, J. N. Alumasa, K. Yearick, K. A. Ekoue-Kovi, L. B. Casabianca, A. C. de Dios, C. Wolf, P. D. Roepe; 4-*N*-, 4-*S*-, and 4-*O*-Chloroquine Analogues: Influence of Side Chain Length and Quinolyl Nitrogen pKa on Activity vs Chloroquine Resistant Malaria; *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3466-3479.
- [94] J. L. Vennerstrom, W. Y. Ellis, A. L. Ager, S. L. Anderaen, L. Gerena, W. K. Milhous; Bis-quinolines. 1. *N,N*-Bis(7-chloroquinolin-4-yl)alkanediamine with Potential against Chloroquine-Resistant Malaria; *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2129-2134.

- [95] R. Gujjar, F. El Mazouni, K. L. White, J. White, S. Creason, D. M. Shackleford, X. Deng, W. N. Charman, I. Bathurst, J. Burrows, D. M. Floyd, D. Matthews, F. S. Buckner, S. A. Charman, M. A. Phillips, P. K. Rathod; Lead Optimization of Aryl and Aralkyl Amine-Based Triazolopyrimidine Inhibitors of *Plasmodium falciparum* Dihydroorotate Dehydrogenase with Antimalarial Activity in Mice; *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3935-3949.
- [96] S. Andrews, S. J. Burgess, D. Skaalrud, J. X. Kelly, D. H. Peyton; Reversal Agent and Linker Variants of Reversed Chloroquines: Activities against *Plasmodium falciparum*; *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 916-919.
- [97] B. A. S. Šolaja, D. Opsenica, K. S. Smith, W. K. Milhous, N. Terzić, I. Opsenica, J. C. Burnett, J. Nuss, R. Gussio, S. Bavari; Novel 4-Aminoquinolines Active against Chloroquine-Resistant and Sensitive *P. falciparum* Strains that also Inhibit Botulinum Serotype A; *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4388-4391.
- [98] Y. Yuthavong; Basis for antifolate action and resistance in malaria; *Microb. Infect.* **2002**, *4*, 175-182.
- [99] B. Pradines, J.-M. Pages, J. Barbe; Chemosensitizers in Drug Transport Mechanisms Involved in Protozoan Resistance; *Curr. Drug Targets – Infect. Dis.* **2005**, *5*, 411-431.
- [100] S. C. M. Menezes, E. I. Ferreira; Modulating Agents in Resistant Malaria; *Drug Design Rev. Online*, **2005**, *2*, 409-418.
- [101] D. A. van Schalkwyka, T. J. Egan; Quinoline-resistance reversing agents for the malaria parasite *Plasmodium falciparum*; *Drug Resist. Update.* **2006**, *9*, 211-226.
- [102] M. J. M. C. Thoolen, C. R. Miller, A. T. Chiu, P. B. M. W. M. Timmermans; Effect of calcium entry blockers on blood pressure and vasoconstrictor responses to alpha-1 adrenoceptors stimulation in conscious spontaneously hypertensive rats; *Cardiovasc. Drugs Ther.* **1987**, *1*, 377-383.
- [103] D. J. Krogstad, I. Y. Gluzman, D. E. Kyle, A. M. J. Oduola, S. K. Martin, W. K. Milhous, P. H. Schlesinger; Efflux of Chloroquine from *Plasmodium falciparum*: Mechanism of Chloroquine Resistance; *Science* **1987**, *238*, 1283-1285.
- [104] S. K. Martin, A. M. J. Oduola, W. K. Milhous; Reversal of Chloroquine Resistance in *Plasmodium falciparum* by Verapamil; *Science* **1987**, *235*, 899-901.

- [105] A. K. Bhattacharjee, D. E. Kyle, J. L. Vennerstrom; Structural Analysis of Chloroquine Resistance Reversal by Imipramine Analogs; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 2655-2657.
- [106] A. K. Bhattacharjee, D. E. Kyle, J. L. Vennerstrom, W. K. Milhous; A 3D QSAR Pharmacophore Model and Quantum Chemical Structure-Activity Analysis of Chloroquine(CQ)-Resistance Reversal; *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2002**, *42*, 1212-1220.
- [107] V. Lakshmanan, P. G. Bray, D. Verdier-Pinard, D. J. Johnson, P. Horrocks, R. A. Muhle, G. E. Alakpa, R. H. Hughes, S. A. Ward, D. J. Krogstad, A. B. S. Sidhu, D. A. Fidock; A critical role for PfCRT K76T in *Plasmodium falciparum* verapamil-reversible chloroquine resistance; *EMBO J.* **2005**, *24*, 2294-2305.
- [108] B. Meunier; Hybrid Molecules with a Dual Mode of Action: Dream or Reality?; *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 69-77.
- [109] J. Rautio, H. Kumpulainen, T. Heimbach, R. Oliyai, D. Oh, T. Järvinen, J. Savolainen; Prodrugs: design and clinical applications; *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, *7*, 255-270.
- [110] E. J. Ariens; Stereochemical Implications of Hybrid and Pseudo-Hybrid Drugs. Part III; *Med. Res. Rev.* **1988**, *8*, 309-320.
- [111] F. Hideaki; Twin and triplet drugs in opioid research; *Top. Curr. Chem.* **2011**, *299*, 239-275.
- [112] E. J. Ariens; Stereochemistry: a source of problems in medicinal chemistry; *Med. Res. Rev.* **1986**, *6*, 451-466.
- [113] C. A. M. Fraga; Drug hybridization strategies: before or after lead identification?; *Expert Opin. Drug Discov.* **2009**, *4*, 605-609.
- [114] L. K. Gediya, V. C. O. Njar; Promise and challenges in drug discovery and development of hybrid anticancer drugs; *Expert Opin. Drug Discov.* **2009**, *4*, 1099-1111.
- [115] I. R. Edwards, J. K. Aronson; Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management; *Lancet* **2000**, *356*, 1255-1259.

- [116] J. J. Baldwin, R. Hirschmann, E. L. Engelhardt, G. S. Ponticello, C. S. Sweet, A. Scriabine; Approaches to vasodilating/beta-adrenergic blocking agents: examples of the dihydrolutidine type; *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 628-631.
- [117] K. Goerlitzer, W. Duewel; 1,4-Dihydropyridines with etacrynic acid partial structure; *Arch. Pharm.* **1992**, *325*, 361-364.
- [118] A. K. Willard, R. L. Smith, E. J. Jr. Cragoe; Potential diuretic- β -adrenergic blocking agents: synthesis of 3-[2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-1,4-dioxino[2,3-g]quinolines; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3846-3852.
- [119] A. Bryskier; Dual beta-lactam-fluoroquinolone compounds: a novel approach to antibacterial treatment; *Exp. Opin. Invest. Drugs* **1997**, *6*, 1479-1499.
- [120] Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.; Positionspapier zur Bedeutung innovativer Arzneimittel auf Basis bewährter Wirkstoffe; **2010**, 1-7.
Zu finden unter: www.bpi.de/nachrichten/2010-09-gutes-noch-besser-machen-positionspapier-zur-bedeutung-innovativer-arzneimittel-auf-basis-bewaehrter-wirkstoffe/.
- [121] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction; EMCDDA – Europol 2010 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA; **2010**, 1-24.
Zu finden unter: www.emcdda.europa.eu/publications/implementation-reports/2010
- [122] C. K. Williamson; New antimalarials targeting both the asexual and gametocyte stages; *Drugs Fut.* **2008**, *33*, 1033-1039.
- [123] P. Liehl, A. R. França, M. Prudêncio, E. Latz, A. Zaidman-Rémy, M. M. Mota; Phosphothioate oligodeoxynucleotides inhibit *Plasmodium* sporozoite gliding motility; *Cell. Microbiol.* **2010**, *12*, 506-515.
- [124] X. Liu, X. Wang, Q. Li, M. P. Kozar, V. Melendez, M. T. O'Neil, A. J. Lin; Synthesis and Antimalarial Activity of 2-Guanidino-4-oxoimidazoline Derivatives; *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4523-4535.
- [125] H. Shiraki, M. P. Kozar, V. Melendez, T. H. Hudson, C. Ohrt, A. J. Magill, A. J. Lin; Antimalarial Activity of Novel 5-Aryl-8-Aminoquinoline Derivatives; *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 131-142.

- [126] A. E. Kiszewski; Blocking *Plasmodium falciparum* Malaria Transmission with Drugs: The Gametocytocidal and Sporontocidal Properties of Current and Prospective Antimalarials; *Pharmaceuticals* **2011**, *4*, 44-68.
- [127] Q. L. Fivelman, L. McRobert, S. Sharp, C. J. Taylor, M. Saeed, C. A. Swales, C. J. Sutherland, D. A. Baker; Improved synchronous production of *Plasmodium falciparum* gametocytes *in vitro*; *Mol. Biochem. Parasitol.* **2007**, *154*, 119-123.
- [128] T. Bousema, C. Drakeley; Epidemiology and Infectivity of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* Gametocytes in Relation to Malaria Control and Elimination; *Clin. Microbiol. Rev.* **2011**, *24*, 377-410.
- [129] B. M. Greenwood; Control to elimination: implications for malaria research; *Trends Parasitol.* **2008**, *24*, 449-454.
- [130] D. R. Hill, J. K. Baird, M. E. Parise, L. S. Lewis, E. T. Ryan, A. J. Magill; Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I; *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2006**, *75*, 402-415.
- [131] I. Hastings; How artemisinin-containing combination therapies slow the spread of anti-malarial drug resistance; *Trends Parasitol.* **2011**, *27*, 67-72.
- [132] R. Jambou, J. Le Bras, M. Randrianariveolosia; Pitfalls in new artemisinin-containing antimalarial drug development; *Trends Parasitol.* **2011**, *27*, 82-90.
- [133] F. W. Muregi, P. G. Kirira, A. Ishih; Novel rational drug design strategies with potential to revolutionize malaria chemotherapy; *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 113-143.
- [134] F. Castelli, S. Odolini, B. Autino, E. Foca, R. Russo; Malaria Prophylaxis: A Comprehensive Review; *Pharmaceuticals* **2010**, *3*, 3212-3239.
- [135] FDA, Sanofi-Synthelabo Inc.; Primaquine Phosphate Tablets, USP; **2007**.
Zu finden unter: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/008316s017lbl.pdf
- [136] M. Verbeken, S. Suleman, B. Baert, E. Vangheluwe, S. Van Dorpe, C. Burvenich, L. Duchateau, F. H. Jansen, B. De Spiegeleer; Stability-indicating HPLC-DAD/UV-ESI/MS impurity profiling of the anti-malarial drug lumefantrine; *Malaria J.* **2011**, *10*, 51.

- [137] T. E. Wellems; *Plasmodium* chloroquine resistance and the search for a replacement antimalarial drug; *Science* **2002**, *298*, 124-126.
- [138] W. R. J. Taylor, N. J. White; Antimalarial drug toxicity: a review; *Drug Saf.* **2004**, *27*, 25-61.
- [139] Bayer Vital GmbH; Fachinformation Resochin[®] Tabletten 250 mg, Resochin[®] junior Tabletten 81 mg; **2008**.
Zu finden unter: www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/viewPDF?praep&1329146932
- [140] G. O. Adjei, W. Kudzi, A. Doodoo, J. A. L. Kurtzhals; Artesunate plus amodiaquine combination therapy: reviewing the evidence; *Drug Develop. Res.* **2010**, *71*, 33-43.
- [141] P. T. Giao, P. J. de Vries, L. Q. Hung, T. Q. Binh, N. V. Nam, P. A. Kager; CV8, a new combination of dihydroartemisinin, piperazine, trimethoprim and primaquine, compared with atovaquone-proguanil against falciparum malaria in Vietnam; *Trop. Med. Int. Health* **2004**, *9*, 209-216.
- [142] P. Schlagenhauf, M. Adamcova, L. Regep, M. T. Schaerer, H.-G. Rhein; The position of mefloquine as a 21st century malaria chemoprophylaxis; *Malaria J.* **2010**, *9*, 357.
- [143] Roche Pharma AG; Fachinformation Lariam[®]; **2008**.
Zu finden unter: www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/viewPDF?praep&1329146451
- [144] GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG; Fachinformation Daraprim; **2010**.
Zu finden unter: www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/viewPDF?praep&397834352
- [145] N. J. White; Qinghaosu (Artemisinin): The Price of Success; *Science* **2008**, *320*, 330-334.
- [146] J. Achan, A. O. Talisuna, A. Erhart, A. Yeka, J. K. Tibenderana, F. N. Baliraine, P. J. Rosenthal, U. D'Alessandro; Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria; *Malaria J.* **2011**, *10*, 144.
- [147] J. K. Baird, D. J. Fryauff, S. L. Hoffman; Primaquine for Prevention of Malaria in Travelers; *Clin. Infect. Dis.* **2003**, *37*, 1659-1667.
- [148] G. U. Fisher, M. P. Gordon, H. O. Lobel, R. Runcik; Malaria in soldiers returning from Vietnam. Epidemiologic, therapeutic, and clinical studies; *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1970**, *19*, 27-39.

- [149] G. D. Shanks, K. C. Kain, J. S. Keystone; Malaria chemoprophylaxis in the age of drug resistance. II. Drugs that may be available in the future; *Clin. Infect. Dis.* **2001**, *33*, 381-385.
- [150] T. J. Egan; Chloroquine and primaquine: combining old drugs as a new weapon against *falciparum* malaria?; *Trends Parasitol.* **2006**, *22*, 235-237.
- [151] B. L. Tekwani, L. A. Walker; 8-Aminoquinolines: future role as antiprotozoal drugs; *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2006**, *19*, 623-631.
- [152] E. Beutler; G6PD deficiency; *Blood* **1994**, *84*, 3613-3636.
- [153] Z. S. Bowman, J. D. Morrow, D. J. Jollow, D. C. McMillan; Primaquine-Induced Hemolytic Anemia: Role of Membrane Lipid Peroxidation and Cytoskeletal Protein Alterations in the Hemotoxicity of 5-Hydroxyprimaquine; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *314*, 838-845.
- [154] E. Beutler, S. Duparc; Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Antimalarial Drug Development; *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2007**, *77*, 779-789.
- [155] N. J. White; Clinical pharmacokinetics of antimalarial drugs; *Clin. Pharmacokinet.* **1985**, *10*, 187-215.
- [156] G. W. Mihaly, S. A. Ward, G. Edwards, M. L. Orme, A. M. Breckenridge; Pharmacokinetics of primaquine in man: identification of the carboxylic acid derivative as a major plasma metabolite; *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1984**, *17*, 441-446.
- [157] M. D. Coleman, N. A. Coleman; Drug-Induced Methaemoglobinaemia Treatment Issues; *Drug Saf.* **1996**, *14*, 394-405.
- [158] J. C. Hafalla, O. Silvie, K. Matuschewski; Cell biology and immunology of malaria; *Immunol. Rev.* **2011**, *240*, 297-316.
- [159] M. B. Markus; The hypnozoite concept, with particular reference to malaria; *Parasitol. Res.* **2011**, *108*, 247-252.

- [160] T. Leslie, M. A. Rab, H. Ahmadzai, N. Durrani, M. Fayaz, J. Kolaczinski, M. Rowland; Compliance with 14-day primaquine therapy for radical cure of *vivax* malaria – a randomized placebo-controlled trial comparing unsupervised with supervised treatment; *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2004**, *98*, 168-173.
- [161] W. Peters, B. L. Robinson, W. K. Milhous; The chemotherapy of rodent malaria. LI. Studies on a new 8-aminoquinoline, WR 238,605; *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1993**, *87*, 547-552.
- [162] R. P. Brueckner, K. C. Lasseter, E. T. Lin, B. G. Schuster; First-Time-in-Humans Safety and Pharmacokinetics of WR 238605, a new antimalarial; *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1998**, *58*, 645-649.
- [163] B. Lell, J.-F. Faucher, M. A. Missinou, S. Borrmann, O. Dangelmaier, J. Horton, P. G. Kremsner; Malaria chemoprophylaxis with tafenoquine: a randomised study; *Lancet* **2000**, *355*, 2041-2045.
- [164] N. Vale, R. Moreira, P. Gomes; Primaquine revisited six decades after its discovery; *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 937-953.
- [165] M. Crockett, K. C. Kain; Tafenoquine: a promising new antimalarial agent; *Exp. Opin. Investig. Drugs* **2007**, *16*, 705-715.
- [166] J. Wiesner, R. Ortmann, H. Jomaa, M. Schlitzer; Neue Antimalaria-Wirkstoffe; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5432-5451, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5274-5293.
- [167] P. G. Bray, S. Deed, E. Fox, M. Kalkanidis, M. Mungthin, L. W. Deady, L. Tilley; Primaquine synergises the activity of chloroquine against chloroquine-resistant *P. falciparum*; *Biochem. Pharmacol.* **2005**, *70*, 1158-1166.
- [168] D. A. Fidock, T. Nomura, A. K. Talley, R. A. Cooper, S. M. Dzekunov, M. T. Ferdig, L. M. B. Ursos, A. B. Sidhu, B. Naudé, K. W. Deitsch, X.-Z. Su, J. C. Wootton, P. D. Roepe, T. E. Wellems; Mutations in the *P. falciparum* Digestive Vacuole Transmembrane Protein PfCRT and Evidence for Their Role in Chloroquine Resistance; *Mol. Cell* **2000**, *6*, 861-871.
- [169] C. V. Tran, M. H. Saier Jr.; The principal chloroquine resistance protein of *Plasmodium falciparum* is a member of the drug/metabolite transporter superfamily; *Microbiol.* **2004**, *150*, 1-3.

- [170] D. L. Jack, N. M. Yang, M. H. Saier Jr.; The drug/metabolite transporter superfamily. *Eur. J. Biochem.* **2001**, *268*, 3620-3639.
- [171] D. C. Warhurst, J. C. Craig, I. S. Adagu; Lysosomes and drug resistance in malaria; *Lancet* **2002**, *360*, 1527-1529.
- [172] R. L. Beaudoin, M. Aikawa; Primaquine-induced changes in morphology of exoerythrocytic stages of malaria; *Science* **1968**, *160*, 1233-1234.
- [173] Y. G. Chyan, M. W. Hsiao, C. M. Catuara, C. T. Lin; Photophysical and Redox Properties of Dibucaine and Primaquine: A Comparison Study; *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 10352-10357.
- [174] J. D. McChesney, S. Sarangan; Rapid aromatic hydrogen exchange in the antimalarial primaquine; *Pharm. Res.* **1984**, *1*, 184-186.
- [175] A. M. Clark, C. D. Hufford, R. K. Puri, J. D. McChesney; Production of a novel dimeric metabolite of primaquine by *Streptomyces rimosus*; *Appl. Environ. Microbiol.* **1984**, *47*, 540-543.
- [176] A. M. Clark, C. D. Hufford, R. C. Gupta, R. K. Puri, J. D. McChesney; Microbial transformation of primaquine by *Candida tropicalis*; *Appl. Environ. Microbiol.* **1984**, *47*, 537-539.
- [177] J. K. Baker, J. A. Bedford, A. M. Clark, J. D. McChesney; Metabolism and distribution of primaquine in monkeys; *Pharm. Res.* **1984**, *1*, 98-100.
- [178] A. M. Clark, J. K. Baker, J. D. McChesney; Excretion, distribution, and metabolism of primaquine in rats; *J. Pharm. Sci.* **1984**, *73*, 502-506.
- [179] J. Vásquez-Vivar, O. Augusto; Hydroxylated Metabolites of the Antimalarial Drug Primaquine; *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 6848-6854.
- [180] A. R. Tarlov, P. E. Brewer, P. E. Carson, A. S. Alving; Primaquine sensitivity. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an inborn error of metabolism of medical and biological significance; *Arch. Intern. Med.* **1962**, *109*, 209-234.
- [181] J. D. McChesney, S. Sarangan; Synthesis of 8-(3-Carboxy-1-methyl-propylamino)-6-methoxyquinoline: A Newly Characterized Primaquine Metabolite; *Pharm. Res.* **1984**, *1*, 96-98.

- [182] M. J. Portela, R. Moreira, E. Valente, L. Constantino, J. Iley, J. Pinto, R. Rosa, P. Cravo, V. E. Do Rosário; Dipeptide derivatives of primaquine as transmission-blocking antimalarials: effect of aliphatic side-chain acylation on the gametocytocidal activity and on the formation of carboxyprimaquine in rat liver homogenates; *Pharm. Res.* **1999**, *16*, 949-955.
- [183] H. Frischer, R. L. Mellovitz, T. Ahmad, M. V. Nora; The conversion of primaquine into primaquine-aldehyde, primaquine-alcohol, and carboxyprimaquine, a major plasma metabolite; *J. Lab. Clin. Med.* **1991**, *117*, 468-476.
- [184] J. Vásquez-Vivar, O. Augusto; Oxidative activity of primaquine metabolites on rat erythrocytes *in vitro* and *in vivo*; *Biochem. Pharmacol.* **1994**, *47*, 309-316.
- [185] L. J. C. Bolchoz, R. A. Budinsky, D. C. McMillan, D. J. Jollow; Primaquine-Induced Hemolytic Anemia: Formation and Hemotoxicity of the Arylhydroxylamine Metabolite 6-Methoxy-8-hydroxylaminoquinoline; *J. Pharm. Exp. Ther.* **2001**, *297*, 509-515.
- [186] K. A. Fletcher, P. F. Barton, J. A. Kelly; Studies on the Mechanisms of Oxidation in the Erythrocyte by Metabolites of Primaquine; *Biochem. Pharmacol.* **1988**, *37*, 2683-2690.
- [187] J. D. Baty, D. A. Price Evans, P. A. Robinson; The identification of 6-methoxy-8-aminoquinoline as a metabolite of primaquine in man; *Biomed. Mass Spectrom.* **1975**, *2*, 304-306.
- [188] V. V. Kouznetsov, A. Gómez-Barrio; Recent developments in the design and synthesis of hybrid molecules based on aminoquinoline ring and their antiplasmodial evaluation; *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3091-3113.
- [189] A. V. Pandey, H. Bisht, V. K. Babbarwal, J. Srivastava, K. C. Pandey, V. S. Chauhan; Mechanism of malarial haem detoxification inhibition by chloroquine; *Biochem. J.* **2001**, *355*, 333-338.
- [190] C. P. Sanchez, M. Lanzer; Changing ideas on chloroquine in *Plasmodium falciparum*; *Curr. Opin. Inf. Dis.* **2000**, *13*, 653-658.
- [191] H. Ginsburg, O. Famin, J. Zhang, M. Krugliak; Inhibition of Glutathione-dependent Degradation of Heme By Chloroquine and Amodiaquine as a Possible Basis for Their Antimalarial Mode of Action; *Biochem. Pharmacol.* **1998**, *56*, 1305-1313.

- [192] J. H. McKerrow, E. Sun, P. J. Rosenthal, J. Bouvier; The proteases and pathogenicity of parasitic protozoa; *Annu. Rev. Microbiol.* **1993**, *47*, 821-853.
- [193] W. A. Petri Jr.; Can a proteomics strategy be used to identify the anti-malarial activity of chloroquine?; *Trends Pharmacol. Sci.* **2003**, *24*, 210-212.
- [194] H. A. Karunajeewa, S. Salman, I. Mueller, F. Baiwog, S. Gomorrai, I. Law, M. Page-Sharp, S. Rogerson, P. Siba, K. F. Ilett, T. M. E. Davis; Pharmacokinetics of Chloroquine and Monodesethylchloroquine in Pregnancy; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 1186-1192.
- [195] H.-S. Lim, J.-S. Im, J.-Y. Cho, K.-S. Bae, T. A. Klein, J.-S. Yeom, T.-S. Kim, J.-S. Choi, I.-J. Jang, J.-W. Park; Pharmacokinetics of Hydroxychloroquine and Its Clinical Implications in Chemoprophylaxis against Malaria Caused by *Plasmodium vivax*; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 1468-1475.
- [196] A. F. Aderounmu; *In vitro* assessment of the antimalarial activity of chloroquine and its major metabolites; *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1984**, *78*, 581-585.
- [197] F. O. Ajayi, L. A. Salako, J. O. Kuye; Antimalarial activity of bisdesethylchloroquine against *P. falciparum* and *P. berghei berghei*; *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1987**, *81*, 445-447.
- [198] E. W. McChesney, W. D. Conway, W. F. Banks Jr., J. E. Rogers, J. M. Shekosky, A. J. Grace, A. F. Jensen, D. J. Sullivan; The metabolism of some compounds of the 4-amino-7-chloroquinoline series; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1966**, *151*, 482-493.
- [199] E. W. McChesney, M. J. Fasco, W. F. Banks Jr.; The metabolism of chloroquine in man during and after repeated oral dosage; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1967**, *158*, 323-331.
- [200] M. Frisk-Holmberg, Y. Bergqvist, E. Termond, B. Domeij-Nyberg; The single dose kinetics of chloroquine and its major metabolite desethylchloroquine in healthy subjects; *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1984**, *26*, 521-530.
- [201] L. Gupta, K. Srivastava, S. Singh, S. K. Puri, P. M. S. Chauhan; Synthesis of 2-[3-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-alkyl]-1-(substituted-phenyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H- β -carbolines as a new class of antimalarial agents; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3306-3309.

- [202] I. Chiyanzu, C. Clarkson, P. J. Smith, J. Lehmann, J. Gut, P. J. Rosenthal, K. Chibale; Design, synthesis and anti-plasmodial evaluation *in vitro* of new 4-aminoquinoline isatin derivatives; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3249-3261.
- [203] R. H. Hans, I. J. F. Wiid, P. D. van Helden, B. Wanc, S. G. Franzblau, J. Gut, P. J. Rosenthal, K. Chibale; Novel thiolactone–isatin hybrids as potential antimalarial and antitubercular agents; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2055-2058.
- [204] F. Benoit-Vical, J. Lelièvre, A. Berry, C. Deymier, O. Dechy-Cabaret, J. Cazelles, C. Loup, A. Robert, J.-F. Magnaval, B. Meunier; Trioxaquinones Are New Antimalarial Agents Active on All Erythrocytic Forms, Including Gametocytes; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 1463-1472.
- [205] F. Coslédan, L. Fraisse, A. Pellet, F. Guillou, B. Mordmüller, P. G. Kremsner, A. Moreno, D. Mazier, J.-P. Maffrand, B. Meunier; Selection of a trioxaquinone as an antimalarial drug candidate; *PNAS* **2008**, *105*, 17579-17584.
- [206] C. Singh, H. Malik, S. K. Puri; Synthesis and antimalarial activity of a new series of trioxaquinones; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1177-1182.
- [207] S. S. Chauhan, M. Sharma, P. M. S. Chauhan; Trioxaquinones: hybrid molecules for the treatment of malaria; *Drug News Perspect.* **2010**, *23*, 632-646.
- [208] P. Beagley, M. A. L. Blackie, K. Chibale, C. Clarkson, R. Meijboom, J. R. Moss, P. J. Smith, H. Su; Synthesis and antiplasmodial activity *in vitro* of new ferrocene-chloroquine analogues; *Dalton Trans.* **2003**, *15*, 3046-3051.
- [209] J. Quirante, F. Dubar, A. González, C. Lopez, M. Cascante, R. Cortés, I. Forfar, B. Pradines, C. Biot; Ferrocene-indole hybrids for cancer and malaria therapy; *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1011-1017.
- [210] F. Bellot, F. Coslédan, L. Vendier, J. Brocard, B. Meunier, A. Robert; Trioxaferroquinones as New Hybrid Antimalarial Drugs; *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4103-4109.
- [211] A. Kumar, K. Srivastava, S. R. Kumar, S. K. Puri, P. M. S. Chauhan; Synthesis and bio-evaluation of hybrid 4-aminoquinoline triazines as a new class of antimalarial agents; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6530-6533.

- [212] S. Manohar, S. I. Khan, D. S. Rawat; Synthesis of 4-aminoquinoline-1,2,3-triazole and 4-aminoquinoline-1,2,3-triazole-1,3,5-triazine. Hybrids as Potential Antimalarial Agents; *Chem. Biol. Drug Des.* **2011**, *78*, 124-136.
- [213] S. Gemma, G. Campiani, S. Butini, B. P. Joshi, G. Kukreja, S. S. Coccone, M. Bernetti, M. Persico, V. Nacci, I. Fiorini, E. Novellino, D. Taramelli, N. Basilico, S. Parapini, V. Yardley, S. Croft, S. Keller-Maerki, M. Rottmann, R. Brun, M. Coletta, S. Marini, G. Guiso, S. Caccia, C. Fattorusso; Combining 4-Aminoquinoline- and Clotrimazole-Based Pharmacophores toward Innovative and Potent Hybrid Antimalarials; *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 502-513.
- [214] M. Flipo, I. Florent, P. Grellier, C. Sergheraert, R. Deprez-Poulain; Design, Synthesis and Antimalarial Activity of Novel, Quinoline-Based, Zinc Metallo-Aminopeptidase Inhibitors; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2659-2662.
- [215] M. C. Lombard, D. D. N'Da, J. C. Breytenbach, P. J. Smith, C. A. Lategan; Artemisinin-quinoline hybrid-dimers: Synthesis and *in vitro* antiplasmodial activity; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6975-6977.
- [216] M. C. Lombard, D. D. N'Da, J. C. Breytenbach, P. J. Smith, C. A. Lategan; Synthesis, *in vitro* antimalarial and cytotoxicity of artemisinin-aminoquinoline hybrids; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1683-1686.
- [217] T.-S. Feng, E. M. Guantai, M. Nell, C. E. J. van Rensburg, K. Ncokazi, T. J. Egan, H. C. Hoppe, K. Chibale; Effects of highly active novel artemisinin-chloroquinoline hybrid compounds on β -hematin formation, parasite morphology and endocytosis in *Plasmodium falciparum*; *Biochem. Pharmacol.* **2011**, *82*, 236-247.
- [218] E. M. Guantai, K. Ncokazi, T. J. Egan, J. Gut, P. J. Rosenthal, R. Bhampidipati, A. Kopinathan, P. J. Smith, K. Chibale; Enone- and Chalcone-Chloroquinoline Hybrid Analogues: In Silico Guided Design, Synthesis, Antiplasmodial Activity, *in Vitro* Metabolism, and Mechanistic Studies; *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3637-3649.
- [219] E. M. Guantai, K. Ncokazi, T. J. Egan, J. Gut, P. J. Rosenthal, P. J. Smith, K. Chibale; Design, synthesis and *in vitro* antimalarial evaluation of triazole-linked chalcone and dienone hybrid compounds; *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 8243-8256.

- [220] A. Kumar, K. Srivastava, S. R. Kumar, S. K. Puri, P. M. S. Chauhan; Synthesis of new 4-aminoquinolines and quinoline-acridine hybrids as antimalarial agents; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7059-7063.
- [221] A. Kumar, K. Srivastava, S. R. Kumar, M. I. Siddiqi, S. K. Puri, J. K. Sexana, P. M. S. Chauhan; 4-Anilinoquinoline triazines: A novel class of hybrid antimalarial agents; *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 676-690.
- [222] C. C. Musonda, G. A. Whitlock, M. J. Witty, R. Brun, M. Kaiser; Chloroquine-astemizole hybrids with potent *in vitro* and *in vivo* antiplasmodial activity; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 481-484.
- [223] C. Nava-Zuazo, S. Estrada-Soto, J. Guerrero-Álvarez, I. León-Rivera, G. M. Molina-Salinas, S. Said-Fernández, M. J. Chan-Bacab, R. Cedillo-Rivera, R. Moo-Puc, G. Mirón-López, G. Navarrete-Vazquez; Design, synthesis, and *in vitro* antiprotozoal, antimycobacterial activities of N-{2-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]ethyl}ureas; *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6398-6403.
- [224] S. Kumar, N. Misra, K. Raj, K. Srivastava, S. K. Puri; Novel class of hybrid natural products derived from lupeol as antimalarial agents; *Nat. Prod. Res.* **2008**, *22*, 305-319.
- [225] R. Capela, R. Oliveira, L. M. Gonçalves, A. Domingos, J. Gut, P. J. Rosenthal, F. Lopes, R. Moreira; Artemisinin-dipeptidyl vinyl sulfone hybrid molecules: Design, Synthesis and pre-liminary SAR for antiplasmodial activity and falcipain-2 inhibition; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3229-3232.
- [226] J. J. Walsh, D. Coughlan, N. Heneghan, C. Gaynor, A. Bell; A novel artemisinin-quinine hybrid with potent antimalarial activity; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3599-3602.
- [227] M. Jones, A. E. Mercer, P. A. Stocks, L. J. I. La Pensée, R. Cosstick, B. K. Park, M. E. Kennedy, I. Piantanida, S. A. Ward, J. Davies, P. G. Bray, S. L. Rawe, J. Baird, T. Charidza, O. Janneh, P. M. O'Neill; Antitumour and antimalarial activity of artemisinin-acridine hybrids; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2033-2037.
- [228] A. Kumar, K. Srivastava, S. R. Kumar, S. K. Puri, P. M. S. Chauhan; Synthesis of 9-anilinoacridine triazines as new class of hybrid antimalarial agents; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6996-6999.

- [229] F. de Pilla Varotti, A. C. C. Botelho, A. A. Andrade, R. C. de Paula, E. M. S. Fagundes, A. Valverde, L. M. U. Mayer, J. S. Mendonça, M. V. N. de Souza, N. Boechat, A. U. Krettli; Synthesis, Antimalarial Activity, and Intracellular Targets of MEFAS, a New Hybrid Compound Derived from Mefloquine and Artesunate; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52*, 3868-3874.
- [230] J. Chadwick, R. K. Amewu, F. Marti, F. Bousejra-El Garah, R. Sharma, N. G. Berry, P. A. Stocks, H. Burrell-Saward, S. Wittlin, M. Rottmann, R. Brun, D. Taramelli, S. Parapini, S. A. Ward, P. M. O'Neill; Antimalarial Mannoxanes: Hybrid Antimalarial Drugs with Outstanding Oral Activity Profiles and A Potential Dual Mechanism of Action; *ChemMedChem* **2011**, *6*, 1357-1361.
- [231] S. S. Mahajan, E. Deu, E. M. W. Lauterwasser, M. J. Leyva, J. A. Ellman, M. Bogyo, A. R. Renslo; A fragmenting hybrid approach for targeted delivery of multiple therapeutic agents to the malaria parasite; *ChemMedChem* **2011**, *6*, 415-419.
- [232] S. Romeo, M. Dell'Agli, S. Parapini, L. Rizzi, G. Gali, M. Mondani, A. Sparatore, D. Taramelli, E. Bosisio; Plasmepsin II inhibition and antiplasmodial activity of Primaquine-Statine 'double-drugs'; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2931-2934.
- [233] M. Dell'Agli, S. Parapini, G. Galli, N. Vaiana, D. Taramelli, A. Sparatore, P. Liu, B. M. Dunn, E. Bosisio, S. Romeo; High Antiplasmodial Activity of Novel Plasmepsins I and II Inhibitors; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7440-7449.
- [234] R. Capela, G. G. Cabal, P. J. Rosenthal, J. Gut, M. M. Mota, R. Moreira, F. Lopes, M. Prudêncio; Design and Evaluation of Primaquine-Artemisinin Hybrids as a Multistage Antimalarial Strategy; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 4698-4706.
- [235] K. Kaur, M. Jain, S. I. Khan, M. R. Jacob, B. L. Tekwani, S. Singh, P. P. Singh, R. Jain; Extended side chain analogues of 8-aminoquinolines: Synthesis and evaluation of anti-protozoal, antimicrobial, beta-hematin inhibition and cytotoxic activities; *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 300-307.
- [236] I. Fernandes, N. Vale, V. de Freitas, R. Moreira, N. Mateus, P. Gomes; Anti-tumoral activity of imidazoquinones, a new class of antimalarials derived from primaquine; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6914-6917.

- [237] A. W. Sweeney, C. R. B. Blackburn, K. H. Rieckmann; Short report: the activity of pamaquine, an 8-aminoquinoline drug, against sporozoite-induced infections of *Plasmodium vivax* (New Guinea strains); *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2004**, *71*, 187-189.
- [238] H. Horlein; The chemical basis and development of plasmochine; *Naturwissenschaften* **1926**, *14*, 1154-1156.
- [239] I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft, Frankfurt a. M. (Deutschland); Verfahren zur Darstellung von 6-Methoxy-8-(α -diäthylamino- δ -methyl-butyl)-amino-chinolin; Patentanmeldung eingereicht 08.08.1925; veröffentlicht 16.08.1928.
- [240] B. Schlummer, U. Scholz; Palladium-catalyzed C-N and C-O coupling – A practical guide from an industrial vantage point; *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1599-1626.
- [241] C. Fischer, B. Koenig; Palladium- and copper-mediated N-aryl bond formation reactions for the synthesis of biological active compounds; *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 59-74.
- [242] R. C. Elderfield, E. LeVon; Potential anticancer agents. III. Nitrogen mustards derived from 8-aminoquinolines; *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1576-1583.
- [243] J. Kumar, C. S. Purohit, S. Verma; Directing spatial disposition of ferrocene around homoadenine tetrads; *Chem. Commun.* **2008**, *44*, 2526-2528.
- [244] S. Groszkowski, J. Sienkiewicz, L. Korzycka; 1-Haloacylpiperazines; *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **1975**, *27*, 183-186.
- [245] S. Groszkowski, L. Najman; Synthesis of symmetric and unsymmetric piperazides; *Acta Pol. Pharm.* **1986**, *43*, 327-330.
- [246] S. Sengmany, E. Le Gall, C. Le Jean, M. Troupel, J.-Y. Nédélec; Straightforward three-component synthesis of diarylmethylpiperazines and 1,2-diarylethylpiperazines; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3672-3681.
- [247] P. A. Barrett, A. G. Caldwell, L. P. Walls; 6-Methoxy-8-(omega-piperazin-1'-ylalkyl-amino)quinolines; *J. Chem. Soc.* **1961**, 2404-2418.
- [248] R. G. Potter, T. S. Hughes; Synthesis of Heterosubstituted Hexaarylbenzenes via Asymmetric Carbonylative Couplings of Benzyl Halides; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1187-1190.

- [249] G. Bringmann, S. Schneider; Improved Methods for Dehydration and Hydroxy/Halogen Exchange using Novel Combinations of Triphenylphosphine and Halogenated Ethanes; *Synthesis* **1983**, *15*, 139-141.
- [250] M. A. L. Blackie, V. Yardley, K. Chibale; Synthesis and evaluation of phenylequine for antimalarial activity *in vitro* and *in vivo*; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1078-1080.
- [251] O. Domarle, G. Blampain, H. Agnani, T. Nzadiyabi, J. Lebibi, J. Brocard, L. Maciejewski, C. Biot, A. J. Georges, P. Millet; *In vitro* antimalarial activity of a new organometallic analog, ferrocene-chloroquine; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 540-544.
- [252] M. Mergler, R. Nyfeler, J. Gosteli; Peptide Synthesis By A Combination Of Solid-Phase And Solution Methods III – Resin Derivatives Allowing Minimum-Racemization Coupling Of *N*- α -protected Amino Acids; *Tett. Lett.* **1989**, *30*, 6741-6744.
- [253] Alan T. Costello and David J. Milner; A Convenient Synthesis of Certain Hydroxymethyl Tetrahalogenobenzyl Bromides; *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 219-221.
- [254] G. L. Lange, C. Gottardo; Facile Conversion of Primary and Secondary Alcohols to Alkyl Iodides; *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1473-1479.
- [255] R. Kow, R. Nygren, M. W. Rathke; Rate Enhancement of the Meerwein-Ponndorf-Verley-Oppenauer – Reaction in the Presence of Proton Acids; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 826-827.
- [256] S. Agarwal, H. P. Tiwari, J. P. Sharma; Pyridinium Chlorochromate: An Improved Method For Its synthesis And Use Of Anhydrous Acetic Acid As Catalyst For Oxidation Reactions; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4417-4420.
- [257] E. J. Corey, J. W. Suggs; Pyridinium Chlorochromate. An Efficient Reagent For Oxidation Of Primary And Secondary Alcohols To Carbonyl Compounds; *Tetrahedron Lett.* **1975**, *31*, 2647-2650.
- [258] A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah; Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849-3862.

- [259] Q. Liu, W. Qian, A. Li, K. Biswas, J. J. Chen, C. Fotsch, N. Han, C. Yuan, L. Arik, G. Biddlecome, E. Johnson, G. Kumar, D. Lester-Zeiner, G. Y. Ng, R. W. Hungate, B. C. Askew; Aryl sulfonamides containing tetralin allylic amines as potent and selective bradykinin B1 receptor antagonists; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4593-4597.
- [260] M. Vaultier, N. Knouzi, R. Carrié; Reduction D'Azides En Amines Primaires Par Une Méthode Générale Utilisant La Reaction De Staudinger; *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 763-764.
- [261] A. Combe, C. Moreira, S. Ackerman, S. Thiberge, T. J. Templeton, R. Ménard; TREP, a novel protein necessary for gliding motility of the malaria sporozoite; *Int. J. Parasitol.* **2009**, *39*, 489-496.
- [262] C. Pinzon-Ortiz, J. Friedman, J. Esko, P. Sinnis; The binding of the circumsporozoite protein to cell surface heparan sulfate proteoglycans is required for *Plasmodium* sporozoite attachment to target cells; *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 26784-26791.
- [263] Persönliche Mitteilung Dr. Ann-Kristin Mueller.
- [264] K. E. Rankin, S. Graewe, V. T. Heussler, R. R. Stanway; Imaging liver-stage malaria parasites; *Cell. Microbiol.* **2010**, *12*, 569-579.
- [265] U. Frevert, P. Sinnis, J. D. Esko, V. Nussenzweig; Cell surface glycosaminoglycans are not obligatory for *Plasmodium berghei* sporozoite invasion *in vitro*; *Mol. Biochem. Parasitol.* **1996**, *76*, 257-266.
- [266] N. B. Quashie, H. P. de Koning, L. C. Ranford-Cartwright; An improved and highly sensitive microfluorimetric method for assessing susceptibility of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drugs *in vitro*; *Malar. J.* **2006**, *5*.
- [267] D. Walliker, I. A. Quakyi, T. E. Wellems, T. F. McCutchan, A. Szarfman, W. T. London, L. M. Corcoran, T. R. Burkot, R. Carter; Genetic analysis of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*; *Science* **1987**, *236*, 1661-1666.
- [268] Zu finden unter:
http://www.broadinstitute.org/annotation/genome/plasmodium_falciparum_spp/Info.html

- [269] S. Thaithong, T. Sueblinwong, G. H. Beale; Enzyme typing of some isolates of *Plasmodium falciparum* from Thailand; *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1981**, *75*, 268-270.
- [270] M. L. Ancelin, M. Calas, V. Vidal-Sailhan, S. Herbuté, P. Ringwald, H. J. Vial; Potent Inhibitors of *Plasmodium* Phospholipid Metabolism with a Broad Spectrum of *In Vitro* Antimalarial Activities; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 2590-2597.
- [271] C. L. Peatey, K. T. Andrews, N. Eickel, T. MacDonald, A. S. Butterworth, K. R. Trenholme, D. L. Gardine, J. S. McCarthy, T. S. Skinner-Adams; Antimalarial Asexual Stage-Specific and Gametocytocidal Activities of HIV Protease Inhibitors; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 1334-1337.
- [272] L. von Seidlein, M. Jawara, R. Coleman, T. Doherty, G. Walraven, G. Targett; Parasitaemia and gametocytaemia after treatment with chloroquine, pyrimethamine/sulfadoxine, and pyrimethamine/sulfadoxine combined with artesunate in young Gambians with uncomplicated malaria; *Trop. Med. Int. Health* **2001**, *6*, 92-98.
- [273] A. Berry, C. Deymier, M. Sertorio, B. Witkowski, F. Benoit-Vical; *Pfs* 16 pivotal role in *Plasmodium falciparum* gametocytogenesis: A potential antiplasmodial drug target; *Exp. Parasitol.* **2009**, *121*, 189-192.
- [274] A. Buckling, L. C. Ranford-Cartwright, A. Miles, A. F. Read; Chloroquine increases *Plasmodium falciparum* gametocytogenesis *in vitro*; *Parasitol.* **1999**, *118*, 339-346.
- [275] A. Buckling, L. Crooks, A. Read; *Plasmodium chabaudi*: Effect of Antimalarial Drugs on Gametocytogenesis; *Exp. Parasitol.* **1999**, *93*, 45-54.
- [276] D. A. Baker; Malaria gametocytogenesis; *Mol. Biochem. Parasitol.* **2010**, *172*, 57-65.
- [277] P. N. Mimche, D. Taramelli, L. Vivas; The plant-based immunomodulator curcumin as a potential candidate for the development of an adjunctive therapy for cerebral malaria; *Malaria J.* **2001**, *10* (Suppl 1), S10.
- [278] M. S. Oakley, T. F. McCutchan, V. Anantharaman, J. M. Ward, L. Faucette, C. Erexson, B. Mahajan, H. Zheng, V. Majam, L. Aravind, S. Kumar; Host Biomarkers and Biological Pathways That Are Associated with the Expression of Experimental Cerebral Malaria in Mice; *Infect. Immun.* **2008**, *76*, 4518-4529.

- [279] R. D. Pearson; Cerebral malaria and developmental biology: making parasites grow-up; *Med. Hypotheses* **2001**, *57*, 112-114.
- [280] F. E. Lovegrove, S. A. Gharib, S. N. Patel, C. A. Hawkes, K. C. Kain, W. C. Liles; Expression Microarray Analysis Implicates Apoptosis and Interferon-Responsive Mechanisms in Susceptibility to Experimental Cerebral Malaria; *Am. J. Pathol.* **2007**, *171*, 1894-1903.
- [281] S. R. Meshnick; Chloroquine as Intercalator: a Hypothesis Revived; *Parasitol. Today* **1990**, *6*, 77-79.
- [282] G.-D. Li; Nucleus may be the key site of chloroquine antimalarial action and resistance development; *Med. Hypotheses* **2006**, *67*, 323-326.
- [283] H. Ginsburg, E. Nissania, M. Krugliaka, D. H. Williamson; Selective toxicity to malaria parasites by non-intercalating DNA-binding ligands; *Mol. Biochem. Parasitol.* **1993**, *58*, 7-15.
- [284] GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG; *Fachinformation Malarone*[®] Filmtabletten; **2009**.
- [285] S. Takeo, A. Kokaze, C. S. Ng, D. Mizuchi, J.-I. Watanabe, K. Tanabe, S. Kojima, K. Kita; Succinate dehydrogenase in *Plasmodium falciparum* mitochondria: molecular characterization of the SDHA and SDHB genes for the catalytic subunits, the flavoprotein (Fp) and iron-sulfur (Ip) subunits; *Mol. Biochem. Parasitol.* **2000**, *107*, 191-205.
- [286] C.-A. Yu, L. Gu, Y. Lin, L. Yu; Effect of Alkyl Side Chain Variation on the Electron-Transfer Activity of Ubiquinone Derivatives; *Biochemistry* **1985**, *24*, 3897-902.
- [287] Y. Zhou, M. Zhao, Y. Wub, C. Li, J. Wub, M. Zheng, L. Peng, S. Peng; A class of novel Schiff's bases: Synthesis, therapeutic action for chronic pain, anti-inflammation and 3D QSAR analysis; *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2165-2172.
- [288] F. Ishikawa, T. Tsumuraya, I. Fujii; A Single Antibody Catalyzes Multiple Chemical Transformations upon Replacement of the Functionalized Small Nonprotein Components; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 456-457.
- [289] J. T. Sheehan; Thieno[3,2-b]pyridine. II. The preparation of some dialkylaminoalkyl derivatives of an S-isosteric 8-aminoquinoline; *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5504-5505.

- [290] G. Bringmann, T. Gulder, M. Reichert, F. Meyer; Ancisheynine, the First *N,C*-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloid: Total Synthesis and Stereochemical Analysis; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1037-1040.
- [291] A. Ponte-Sucre, T. Gulder, T. A. M. Gulder, G. Vollmers, G. Bringmann, H. Moll; Alterations to the structure of *Leishmania major* induced by *N*-arylisoquinolines correlate with compound accumulation and disposition; *J. Med. Microbiol.* **2010**, *59*, 69-75.
- [292] A. Ponte-Sucre, T. Gulder, A. Wegehaupt, C. Albert, C. Rikanović, L. Schaefflein, A. Frank, M. Schultheis, M. Unger, U. Holzgrabe, G. Bringmann, H. Moll; Structure-Activity Relationship and Studies on the Molecular Mechanism of Leishmanicidal *N,C*-Coupled Arylisoquinolinium Salts; *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 626-636.
- [293] A. Ponte-Sucre, J. H. Faber, T. Gulder, I. Kajahn, S. E. H. Pedersen, M. Schultheis, G. Bringmann, H. Moll; Activities of Naphthylisoquinoline Alkaloids and Synthetic Analogs against *Leishmania major*; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 188-194.
- [294] G. François, G. Bringmann, C. Dochez, C. Schneider, G. Timperman, L. A. Assi; Activities of extracts and naphthylisoquinoline alkaloids from *Triphyophyllum peltatum*, *Ancistrocladus abbreviatus*, and *Ancistrocladus barteri* against *Plasmodium berghei* (Anka strain) *in vitro*; *J. Ethnopharmacol.* **1995**, *46*, 115-120.
- [295] G. François, G. Timperman, J. Holenz, L. Aké Assi, T. Geuder, L. Maes, J. Dubois, M. Hanocq, G. Bringmann; Naphthylisoquinoline alkaloids exhibit strong growth-inhibiting activities against *Plasmodium falciparum* and *P. berghei in vitro* structure-activity relationships of dioncophylline C; *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1996**, *90*, 115-123.
- [296] G. François, G. Timperman, W. Eling, L. Aké Assi, J. Holenz, G. Bringmann; Naphthylisoquinoline alkaloids against malaria: evaluation of the curative potentials of dioncophylline C and dioncopeltine A against *Plasmodium berghei in vivo*; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 2533-2539.
- [297] G. Bringmann, V. Hörr, U. Holzgrabe, A. Stich; Antitrypanosomal naphthylisoquinoline alkaloids and related compounds; *Pharmazie* **2003**, *58*, 343-346.

- [298] G. Bringmann, A. Hamm, C. Günther, M. Michel, R. Brun, V. Mudogo; Ancistroealaines A and B, two new bioactive naphthylisoquinolines, and related naphthoic acids from *Ancistrocladus ealaensis*; *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1465-1470.
- [299] G. Bringmann, K. Messer, R. Brun, V. Mudogo; Ancistrocongolines A-D, new naphthylisoquinoline alkaloids from *Ancistrocladus congolensis*; *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1096-1101.
- [300] G. Bringmann, M. Dreyer, J. H. Faber, P. W. Dalsgaard, D. Stærk, J. Jaroszewski, H. Ndangalasi, F. Mbago, R. Brun, M. Reichert, K. Maksimenka, S. B. Christensen; Ancistrotanzanine A, the first 5,3'-coupled naphthylisoquinoline alkaloid, and two further, 5,8'-linked related compounds from the newly described species *Ancistrocladus tanzaniensis*; *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1159-1165.
- [301] L.-K. Yang, R. P. Glover, K. Yonganathan, J. P. Sarnaik, A. J. Godbole, D. D. Soejarto, A. D. Buss, M. S. Butler; Ancisheyne, a Novel Naphthylisoquinolinium Alkaloid from *Ancistrocladus heyneanus*; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5827-5829.
- [302] J. Bruneton, A. Bouquet, A. Fournet, A. Cavé; La triphyophylline, nouvel alcaloïde isolé du *Triphyophyllum peltatum*; *Phytochem.* **1976**, *15*, 817-818.
- [303] G. Bringmann, J. R. Jansen, H. Reuscher, M. Rübenacker; First Total Synthesis of (-)-Dioncophylline A ("Triphyophylline") and of Selected Stereoisomers: Complete (Revised) Stereostructure; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 643-646.
- [304] G. François, G. Bringmann, J. D. Phillipson, L. A. Assi, C. Dochez, M. Rübenacker, C. Schneider, M. Wéry, D. C. Warhurst, G. C. Kirby; Activity of Extracts and Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Triphyophyllum peltatum*, *Ancistrocladus abbreviatus* and *A. Barteri* Against *Plasmodium falciparum* *in vitro*; *Phytochem.* **1994**, *35*, 1461-1464.
- [305] G. François, G. Timperman, T. Steenackers, L. A. Assi, J. Holenz, G. Bringmann; *In vitro* inhibition of liver forms of the rodent malaria parasite *Plasmodium berghei* by naphthylisoquinoline alkaloids – structure-activity relationships of dioncophyllines A and C and ancistrocladine; *Parasitol. Res.* **1997**, *83*, 673-679.

- [306] R. C. Larock, W.-Y. Leung, S. Stolz-Dunn; Synthesis of Aryl-substituted Aldehydes And Ketones Via Palladium-Catalyzed Coupling Of Aryl Halides And Non-Allylic Unsaturated Alcohols; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6629-6632.
- [307] L. D. Julian, J. F. Hartwig; Intramolecular Hydroamination of Unbiased and Functionalized Primary Aminoalkenes Catalyzed by a Rhodium Aminophosphine Complex; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13813-13822.
- [308] C. F. Bender, W. B. Hudson, R. A. Widenhoefer; Sterically Hindered Mono(phosphines) as Supporting Ligands for the Platinum-Catalyzed Hydroamination of Amino Alkenes; *Organometallics* **2008**, *27*, 2356-2358.
- [309] A. Hu, M. Ogasawara, T. Sakamoto, A. Okada, K. Nakajima, T. Takahashi, W. Lina; Palladium-Catalyzed Intermolecular Asymmetric Hydroamination with 4,4'-Disubstituted BINAP and SEGPHOS; *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2051-2056.
- [310] T. Xu, S. Qiu, G. Liu; Palladium-catalyzed inter- and intramolecular hydroamination of styrenes coupled with alcohol oxidation using *N*-fluorobenzenesulfonimide as the oxidant; *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 46-49.
- [311] G. B. Bajracharya, Z. Huo, Y. Yamamoto; Intramolecular Hydroamination of Alkynes Catalyzed by Pd(PPh₃)₄/Triphenylphosphine under neutral Conditions; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4883-4886.
- [312] S. Scirè, S. Giuffrida, C. Crisafulli, P. M. Riccobene, A. Pistone; Direct and sensitized liquid phase photodeposition for the preparation of alumina supported Pd nanoparticles for applications to heterogeneous catalysis; *J. Nanopart. Res.* **2011**, *13*, 3217-3228.
- [313] R. Kosydar, A. Drelinkiewicz, E. Lalik, J. Gurgul; The role of alkali modifiers (Li, Na, K, Cs) in activity of 2%Pd/Al₂O₃ catalysts for 2-ethyl-9,10-anthraquinone hydrogenation; *Appl. Catal. A* **2011**, *402*, 121-131.
- [314] M. M. Telkar, C. V. Rode, V. H. Rane, R. Jaganathan, R. V. Chaudhari; Selective hydrogenation of 2-butyne-1,4-diol to 2-butene-1,4-diol: roles of ammonia, catalyst pretreatment and kinetic studies; *Appl. Catal. A* **2001**, *216*, 13-22.
- [315] Zu finden unter:

http://www.sigmaaldrich.com/catalog/Lookup.do?D7=0&N17=2&N16=AND%28CONTEXT:1,OR%28LOCATION:DE,LOCATION:0%29%29&N3=mode+matchpartialmax&N5=All&N4=Palladium&N25=0&N1=S_ID&ST=RS&F=PR&N24=30

- [316] F. I. Carroll, B. Berrang, C. P. Linn, C. E. Twine Jr.; Synthesis of Some 4-Substituted 8-Amino-6-methoxyquinolines as Potential Antimalarials; *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 694-699.
- [317] D. Greenwood; Conflicts of interest: the genesis of synthetic antimalarial agents in peace and war; *J. Antimicrob. Chemother.* **1995**, *36*, 857-872.
- [318] G. Alvaro, F. Grepioni, D. Savoia; Synthesis and X-ray Crystal Structure of *N,N*-Bis[(*S*)-1-phenylethyl]-(*R,R*)-4,5-diamino-1,7-octadiene; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4180-4182.
- [319] A. Kaukinen, J. Halmekoski, H. Auterhoff; Dansyl chloride as a reagent for sympathomimetic amines; *Arch. Pharm.* **1978**, *311*, 469-475.
- [320] Karin Seifert; Structures, Targets and Recent Approaches in Anti-Leishmanial Drug Discovery and Development; *Open Med. Chem. J.* **2011**, *5*, 31-39.
- [321] Zu finden unter: <http://www.who.int/leishmaniasis/en/>
- [322] Zu finden unter: http://www.who.int/leishmaniasis/disease_epidemiology/en/index.html
- [323] World Health Organization; WHO Technical Report Series No. 949: Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22-26 March **2010**.
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_949_eng.pdf.
- [324] Viszerale Leishmaniose: Miltefosin erhält Orphan Drug Status; *Deutsche Apotheker Zeitung* **2002**, *21*.
- [325] M. Niedrig, B. Reinhardt, G.-D. Burchard, H. Schmitz, E. Tannich, K. Tintelnot, G. Laude, K. Alpers, K. Stark, J. Mehlhose; Steckbriefe seltener und importierter parasitärer Erkrankungen; Robert-Koch-Institut **2006**, 120-122.
http://www.rki.de/cln_169/nn_468416/DE/Content/InfAZ/Steckbriefe/Steckbriefe__120606,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Steckbriefe_120606.pdf

- [326] P. A. Bates; Transmission of *Leishmania* metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies; *Int. J. Parasitol.* **2007**, *37*, 1097-1106.
- [327] R. J. S. Burchmore, M. P. Barrett; Life in vacuoles – nutrient acquisition by *Leishmania* amastigotes; *Int. J. Parasitol.* **2001**, *31*, 1311-1320.
- [328] G. De Muylder, K. K. H. Ang, S. Chen, M. R. Arkin, J. C. Engel, J. H. McKerrow; A Screen against *Leishmania* Intracellular Amastigotes: Comparison to a Promastigote Screen and Identification of a Host Cell-Specific Hit; *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2011**, *5*, e1253.
- [329] Public Health Image Library (PHIL) of 'Centers for Disease Control and Prevention (CDC)', <http://phil.cdc.gov/phil/home.asp>. ID#: 3400.
- [330] G. Harms-Zwingenberger, U. Bienzle; Nach Deutschland importierte Leishmaniosen; *Dtsch. Arztebl.* **2007**, *104*, A3108-A3113.
- [331] S. Samiran, G. Ramaprasad, P. Netai, K. G. Subhasis, S. Bibhuti, R. Mehebubar, M. Sude-shna, M. Dolanchampa, O. S. Fernando, M. L. Ivete, C. L. Dorcas, H. N. C. Carlos; Easy Test for Visceral Leishmaniasis and Post-Kala-azar Dermal Leishmaniasis; *Emerg. Infect. Dis.* **2011**, *17*, 1304-1306.
- [332] H. W. Murray, J. D. Berman, C. R. Davies, N. G. Saravia; Advances in leishmaniasis; *Lancet* **2005**, *366*, 1561-1577.
- [333] Public Health Image Library (PHIL) of 'Centers for Disease Control and Prevention (CDC)', <http://phil.cdc.gov/phil/home.asp>. ID#: 11068.
- [334] J. M. Bethony, R. N. Cole, X. Guo, S. Kamhawi, M. W. Lightowers, A. Loukas, W. Petri, S. Reed, J. G. Valenzuela, P. J. Hotez; Vaccines to combat the neglected tropical diseases; *Immunolog. Rev.* **2011**, *239*, 237-270.
- [335] J. G. Valenzuela, Y. Belkaid, M. K. Garfield, S. Mendez, S. Kamhawi, E. D. Rowton, D. L. Sacks, J. M. C. Ribeiro; Toward a Defined Anti-*Leishmania* Vaccine Targeting Vector Antigens: Characterization of a Protective Salivary Protein; *J. Exp. Med.* **2001**, *194*, 331-342.
- [336] L. Monzote; Antileishmanial Patents Antileishmanial Current Drugs and Relevant Patents; *Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov.* **2011**, *6*, 1-26.

- [337] Zu finden unter: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/leishmaniasis-cutaneous.htm>.
- [338] K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke; *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*; 10. Auflage, Urban & Fischer, München, **2009**, 914.
- [339] A. C. Saldanha, G. A. Romero, C. Guerra, E. Merchan-Hamann, O. Macedo Vde; Comparative study between sodium stibogluconate BP 88 and meglumine antimoniate in cutaneous leishmaniasis treatment II. Biochemical and cardiac toxicity; *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **2000**, *33*, 383-388.
- [340] GlaxoSmithKline; Pentostam – Sodium Stibogluconate; **2006**.
Zu finden unter: www.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/alonim/2136.pdf
- [341] S. Dey, B. Papadopoulou, A. Haimeur, G. Roy, K. Grondin, D. Dou, B. P. Rosen, M. Ouellette; High level arsenite resistance in *Leishmania tarentolae* is mediated by an active extrusion system; *Mol. Biochem. Parasitol.* **1994**, *67*, 49-57.
- [342] P. Shaked-Mishan, N. Ulrich, M. Ephros, D. Zilberstein; Novel Intracellular SbV Reducing Activity Correlates with Antimony Susceptibility in *Leishmania donovani*; *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 3971-3976.
- [343] A. Haimeur, M. Ouellette; Gene amplification in *Leishmania tarentolae* selected for resistance to sodium stibogluconate; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 1689-1694.
- [344] L. F. Oliveiraa, A. O. Schubach, M. M. Martins, S. L. Passos, R. V. Oliveira, M. C. Marzochi, C. A. Andrade; Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World; *Acta Trop.* **2011**, *118*, 87-96.
- [345] Pentacarinat[®] 300 mg; Fachinformation von Sanofi Aventis, **2010**.
Zu finden unter: www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/viewPDF?praep&1689023800
- [346] A. C. Coelho, N. Messier, M. Ouellette, P. C. Cotrim; Role of the ABC Transporter PRP1 (ABCC7) in Pentamidine Resistance in *Leishmania Amastigotes*; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 3030-3032.
- [347] AmBisome[®] 50 mg; Fachinformation von Gilead, **2010**.
Zu finden unter: www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/viewPDF?praep&1276383239

- [348] J. Brajtburg, J. Bolard; Carrier Effects on Biological Activity of Amphotericin B; *Clin. Microb. Rev.* **1996**, *9*, 512-531.
- [349] Amphotericin B; Fachinformation von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, **2009**.
Zu finden unter: www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/viewPDF?praep&1276382533
- [350] C. Bern, J. Adler-Moore, J. Berenguer, M. Boelaert, M. den Boer, R. N. Davidson, C. Figueras, L. Gradoni, D. A. Kafetzis, K. Ritmeijer, E. Rosenthal, C. Royce, R. Russo, S. Sundar, J. Alvar; Liposomal Amphotericin B for the Treatment of Visceral Leishmaniasis; *Clin. Infect. Dis.* **2006**, *43*, 917-924.
- [351] Impavido® 10 mg/50 mg; Fachinformation von Paladin Labs (Ireland) Limited, **2009**.
Zu finden unter: www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/viewPDF?praep&447667081
- [352] J. M. Pérez-Victoria, B. I. Bavchvarov, I. R. Torrecillas, M. Martínez-García, C. López-Martín, M. Campillo, S. Castanys, F. Gamarro; Sitamaquine Overcomes ABC-Mediated Resistance to Miltefosine and Antimony in *Leishmania*; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 3838-3844.
- [353] S. Sundar, T. K. Jha, C. P. Thakur, J. Engel, H. Sindermann, C. Fischer, K. Junge, A. Bryceson, J. Berman; Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis; *N. Engl. J. Med.* **2002**, *347*, 1739-1746.
- [354] P. L. Olliaro, P. J. Guerin, S. Gerstl, A. A. Haaskjold, J.-A. Rottingen, S. Sundar; Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004; *Lancet Infect. Dis.* **2005**, *5*, 763-774.
- [355] K. Seifert, S. Matu, F. J. Pérez-Victoria, S. Castanys, F. Gamarro, S. L. Croft; Characterisation of *Leishmania donovani* promastigotes resistant to hexadecylphosphocholine (miltefosine); *Int. J. Antimicrob. Agents* **2003**, *22*, 380-387.
- [356] M. P. Sánchez-Cañete, L. Carvalho, F. J. Pérez-Victoria, F. Gamarro, S. Castanys; Low Plasma Membrane Expression of the Miltefosine Transport Complex Renders *Leishmania braziliensis* Refractory to the Drug; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 1305-1313.
- [357] F. J. Pérez-Victoria, S. Castanys, F. Gamarro; *Leishmania donovani* Resistance to Miltefosine Involves a Defective Inward Translocation of the Drug; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 2397-2403.

- [358] S. Sundar, P. K. Sinha, D. K. Verma, N. Kumar, S. Alam, K. Pandey, P. Kumari, V. Ravidas, J. Chakravarty, N. Verma, J. Berman, H. Ghalib, B. Arana; Ambisome plus miltefosine for Indian patients with kala-azar; *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2011**, *105*, 115-117.
- [359] R. N. Davidson, M. den Boer, K. Ritmeijer; Paromomycin; *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2009**, *103*, 653-660.
- [360] M. Maarouf, Y. De Kouchkovsky, S. Brown, P. X. Petit, M. Robert-Gero; *In vivo* interference of paromomycin with mitochondrial activity of *Leishmania*; *Exp. Cell Res.* **1997**, *232*, 339-348.
- [361] M. Maarouf, F. Lawrence, S. L. Croft, M. Robert-Gero; Ribosomes of *Leishmania* are a target for the aminoglycosides; *Parasitol. Res.* **1995**, *81*, 421-425.
- [362] M. Maarouf, M. T. Adeline, M. Solignac, D. Vautrin, M. Robert-Gero; Development and characterization of paromomycin-resistant *Leishmania donovani* promastigotes; *Parasite* **1998**, *5*, 167-173.
- [363] D. Pathak, M. Yadav, N. Siddiqui, S. Kushawah; Antileishmanial agents: an updated review; *Pharma Chemica* **2011**, *3*, 239-249.
- [364] D. G. Rando, M. A. Avery, B. L. Tekwani, S. I. Khan, E. I. Ferreira; Antileishmanial activity screening of 5-nitro-2-heterocyclic benzylidene hydrazides; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6724-6731.
- [365] H. Torres-Gómez, E. Hernández-Núñez, I. León-Rivera, J. Guerrero-Alvarez, R. Cedillo-Rivera, R. Moo-Puc, R. Argotte-Ramos, M. del Carmen Rodríguez-Gutiérrez, M. J. Chan-Bacab, G. Navarrete-Vázquez; Design, synthesis and *in vitro* antiprotozoal activity of benzimidazol-pentamidine hybrids; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3147-3151.
- [366] S. Pandey, S. N. Suryawanshi, S. Gupta, V. M. L. Srivastava; Synthesis and antileishmanial profile of some novel terpenyl pyrimidines; *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 969-973.
- [367] N. Chandra, Ramesh, Ashutosh, N. Goyal, S. N. Suryawanshi, S. Gupta; Antileishmanial agents part-IV: synthesis and antileishmanial activity of novel terpenyl pyrimidines; *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 552-556.

- [368] N. Srinivas, S. Palne, Nishi, S. Gupta, K. Bhandari; Aryloxy cyclohexyl imidazoles: A novel class of antileishmanial agents; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 324-327.
- [369] J.-M. H. Robert, C. Sabourin, N. Alvarez, S. Robert-Piessard, G. Le Baut, P. Le Pape; Synthesis and antileishmanial activity of new imidazolidin-2-one derivatives; *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 711-718.
- [370] Y. M. Na, N. Lebouvier, M. Le Borgne, F. Pagniez, N. Alvarez, P. Le Pape, G. Le Baut; Synthesis and antileishmanial activity of 3-imidazolylalkylindoles. Part I; *J. Enz. Inh. Med. Chem.* **2004**, *19*, 451-457.
- [371] D. M. Cottrell, J. Capers, M. M. Salem, K. DeLuca-Fradley, S. L. Croft, K. A. Werbovets; Antikinetoplastid activity of 3-aryl-5-thiocyanatomethyl-1,2,4-oxadiazoles; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2815-2824.
- [372] E. F. da Silva, M. M. Canto-Cavalheiro, V. R. Braz, L. Cysne-Finkelstein, L. L. Leon, A. Echevarria; Synthesis, and biological evaluation of new 1,3,4-thiadiazolium-2-phenylamine derivatives against *Leishmania amazonensis* promastigotes and amastigotes; *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 979-984.
- [373] R. F. Rodrigues, E. F. da Silva, A. Echevarria, R. Fajardo-Bonin, V. F. Amaral, L. L. Leon, M. M. Canto-Cavalheiro; A comparative study of mesoionic compounds in *Leishmania* sp. and toxicity evaluation; *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1039-1043.
- [374] F. Poorrajab, S. K. Ardestani, S. Emami, M. Behrouzi-Fardmoghdam, A. Shafiee, A. Foroumadi; Nitroimidazolyl-1,3,4-thiadiazole-based anti-leishmanial agents: Synthesis and *in vitro* biological evaluation; *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1758-1762.
- [375] A. Foroumadi, S. Pournourmohammadi, F. Soltani, M. Asgharian-Rezaee, S. Dabiri, A. Kharazmib, A. Shafiee; Synthesis and *in vitro* leishmanicidal activity of 2-(5-nitro-2-furyl) and 2-(5-nitro-2-thienyl)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1983-1985.
- [376] S. Kumar, N. Shakya, S. Gupta, J. Sarkar, D. P. Sahu; Synthesis and biological evaluation of novel 4-(hetero) aryl-2-piperazinoquinazolines as anti-leishmanial and anti-proliferative agents; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2542-2545.

- [377] A. K. Bhattacharjee, D. J. Skanchy, B. Jennings, T. H. Hudson, J. J. Brendle, K. A. Werbovetz; Analysis of Stereoelectronic Properties, Mechanism of Action and Pharmacophore of Synthetic Indolo[2,1-b]quinazoline-6,12-dione Derivatives in Relation to Antileishmanial Activity Using Quantum Chemical, Cyclic Voltammetry and 3-D-QSAR CATALYST Procedures; *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1979-1989.
- [378] S. B. Ferreira, M. S. Costa, N. Boechat, R. J. S. Bezerra, M. S. Genestra, M. M. Canto-Cavaleiro, W. B. Kover, V. F. Ferreira; Synthesis and evaluation of new difluoromethylazoles as antileishmanial agents; *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1388-1395.
- [379] A. M. R. Bernardino, A. O. Gomes, K. S. Charret, A. C. C. Freitas, G. M. C. Machado, M. M. Canto-Cavaleiro, L. L. Leon, V. F. Amaral; Synthesis and leishmanicidal activities of 1-(4-X-phenyl)-N'-[(4-Y-phenyl)methylene]-1H-pyrazole-4-carbohydrazides; *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 80-87.
- [380] P. Palit, P. Paira, A. Hazra, S. Banerjee, A. Das Gupta, S. G. Dastidar, N. B. Mondal; Phase transfer catalyzed synthesis of bis-quinolines: Antileishmanial activity in experimental visceral leishmaniasis and *in vitro* antibacterial evaluation; *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 845-853.
- [381] M. Jain, S. I. Khan, B. L. Tekwani, M. R. Jacob, S. Singh, P. P. Singh, R. Jain; Synthesis, antimalarial, antileishmanial, and antimicrobial activities of some 8-quinolinamine analogues; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4458-4466.
- [382] K. Kaur, M. Jain, S. I. Khan, M. R. Jacob, B. L. Tekwani, S. Singh, P. P. Singh, R. Jain; Synthesis, antiprotozoal, antimicrobial, b-hematin inhibition, cytotoxicity and methemoglobin (MetHb) formation activities of bis(8-aminoquinolines); *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 197-210.
- [383] R. A. Tapia, L. Alegria, C. D. Pessoa, C. Salas, M. J. Cortés, J. A. Valderrama, M.-E. Sarciron, F. Pautet, N. Walchshofer, H. Fillion; Synthesis and Antiprotozoal Activity of Naphthofuranquinones and Naphthothiophenequinones Containing a Fused Thiazole Ring; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2175-2182.
- [384] C. Di Giorgio, M. De Méo, J. Chiron, F. Delmas, A. Nikoyan, S. Jean, G. Dumenil, P. Timon-David, J.-P. Galy; Synthesis and antileishmanial activities of 4,5-di-substituted

- acridines as compared to their 4-mono-substituted homologues; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5560-5568.
- [385] V. J. Ram, A. Goel, M. Kandpal, N. Mittal, N. Goyal, B. L. Tekwani, P. Y. Guru, A. K. Rastogi; Tetraazaacenaphthene, Tetraazaphenalen and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives As Potential Leishmanicides; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 651-656.
- [386] S. N. Suryawanshi, N. Chandra, P. Kumar, J. Porwal, S. Gupta; Chemotherapy of leishmaniasis part-VIII: Synthesis and bioevaluation of novel chalcones; *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2473-2478.
- [387] L. Gupta, A. Talwar, Nishi, S. Palne, S. Gupta, P. M. S. Chauhan; Synthesis of marine alkaloid: 8,9-Dihydrococcinamide B and its analogues as Novel class of antileishmanial agents; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4075-4079.
- [388] S. Pandey, S. N. Suryawanshi, S. Gupta, V. M. L. Srivastava; Chemotherapy of leishmaniasis part II: synthesis and bioevaluation of substituted arylketene dithioacetals as antileishmanial agents; *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 751-756.
- [389] A. Mayence, J. J. V. Eynde, L. LeCour Jr, L. A. Walker, B. L. Tekwani, T. L. Huang; Piperazine-linked bisbenzamidines: a novel class of antileishmanial agents; *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 547-553.
- [390] Y. Melaku, S. M. Collin, K. Keus, F. Gatluak, K. Ritmeijer, R. N. Davidson; Treatment of kala-azar in southern Sudan using a 17-day regimen of sodium stibogluconate combined with paromomycin: a retrospective comparison with 30-day sodium stibogluconate monotherapy; *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2007**, *77*, 89-94.
- [391] S. Sundar, M. Rai, J. Chakravarty, D. Agarwal, N. Agrawal, M. Vaillant, P. Olliaro, H. W. Murray; New Treatment Approach in Indian Visceral Leishmaniasis: Single-Dose Liposomal Amphotericin B Followed by Short-Course Oral Miltefosine; *Clin. Infect. Dis.* **2008**, *47*, 1000-1006.
- [392] K. Seifert, S. L. Croft; *In Vitro* and *In Vivo* Interactions between Miltefosine and Other Antileishmanial Drugs; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 73-79.
- [393] M. G. Aguiar, D. L. Silva, F. A. Nunan, E. A. Nunan, A. P. Fernandes, L. A. M. Ferreira; Combined topical paromomycin and oral miltefosine treatment of mice experimentally

- infected with *Leishmania (Leishmania) major* leads to reduction in both lesion size and systemic parasite burdens; *J. Antimicrob. Chemother.* **2009**, *64*, 1234-1240.
- [394] ClinicalTrials.gov – A Service of the U.S. National Institutes of Health; Combination Therapy in Indian Visceral Leishmaniasis; zu finden unter:
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00523965?term=paromomycin+AND+amphotericin&rank=2>
- [395] J. van Griensven, M. Balasegaram, F. Meheus, J. Alvar, L. Lynen, M. Boelaert; Combination therapy for visceral leishmaniasis; *Lancet Infect. Dis.* **2010**, *10*, 184-194.
- [396] A. Fournet, M. E. Ferreira, A. Rojas De Arias, S. Torres De Ortiz, S. Fuentes, H. Nakayama, A. Schinini, R. Hocouemiller; *In Vivo* Efficacy of Oral and Intralesional Administration of 2-Substituted Quinolines in Experimental Treatment of New World Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania amazonensis*; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 2447-2451.
- [397] N. P. Sahu, C. Pal, N. B. Mandal, S. Banerjee, M. Raha, A. P. Kundu, A. Basu, M. Ghosh, K. Roy, S. Bandyopadhyay; Synthesis of a Novel Quinoline Derivative, 2-(2-Methylquinolin-4-ylamino)-N-phenylacetamide – A Potential Antileishmanial Agent; *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1687-1693.
- [398] M. O. F. Khan, M. S. Levi, B. L. Tekwani, N. H. Wilson, R. F. Borne; Synthesis of isoquinuclidine analogs of chloroquine: Antimalarial and antileishmanial activity; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3919-3925.
- [399] A. M. L. Carmo, F. M. C. Silva, P. A. Machado, A. P. S. Fontes, F. R. Pavan, C. Q. F. Leite, S. R. de A. Leite, E. S. Coimbra, A. D. Da Silva; Synthesis of 4-aminoquinoline analogues and their platinum(II) complexes as new antileishmanial and antitubercular agents; *Bio-med. Pharmacother.* **2011**, *65*, 204-209.
- [400] I. Khan, R. Yasmin, I. Siddiqui; Chloroquine in cutaneous leishmaniasis; *J. Pak. Assoc. Derma.* **2007**, *17*, 95-100.
- [401] P. G. M. Wuts, T. W. Greene; *Greene's Protective Groups In Organic Synthesis*; 4th Edition, Wiley-Interscience **2007**.

- [402] S. D. Bull, S. G. Davies, G. Fenton, A. W. Mulvaney, R. S. Prasad, A. D. Smith; Chemoselective debenzoylation of *N*-benzyl tertiary amines with ceric ammonium nitrate; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, 3765-3774.
- [403] J. R. Hwu, M. L. Jain, F.-Y. Tsai, A. Balakumar, G. H. Hakimelahi, S.-C. Tsay; Ceric ammonium nitrate impregnated on silica gel in the removal of the *tert*-butoxycarbonyl group; *ARKIVOC* **2002**, 9, 28-36.
- [404] J. R. Hwu, K.-Y. King; Versatile reagent ceric ammonium nitrate in modern chemical synthesis; *Curr. Sci.* **2001**, 81, 1043-1053.
- [405] A. Goti, M. Romani; Catalytic Oxidation of Secondary Amines with Tetra-*n*-propylammonium Perruthenate; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6567-6570.
- [406] P. K. Mandal, J. S. McMur; Pd-C-Induced Catalytic Transfer Hydrogenation with Triethylsilane; *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6599-6601.
- [407] S. Ram, L. D. Spicer; Debonylation of *N*-Benzylamino Derivatives by Catalytic Transfer Hydrogenation With Ammonium Formate; *Synth. Commun.* **1987**, 17, 415-418.
- [408] D. Sereno, J.-L. Lemesre; Axenically Cultured Amastigote Forms as an *In Vitro* Model for Investigation of Antileishmanial Agents; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, 41, 972-976.
- [409] K. Kaur, S. R. Patel, P. Patil, M. Jain, S. I. Khan, M. R. Jacob, S. Ganesan, B. L. Tekwani, R. Jain; Synthesis, antimalarial, antileishmanial, antimicrobial, cytotoxicity, and methemoglobin (MetHB) formation activities of new 8-quinolinamines; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 915-930.
- [410] J. V. Richard, K. A. Werbovetz; New antileishmanial candidates and lead compounds; *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, 14, 447-455.
- [411] V. Yardley, F. Gamarro, S. L. Croft; Antileishmanial and Antitrypanosomal Activities of the 8-Aminoquinoline Tafenoquine; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, 54, 5356-5358.
- [412] C. López-Martín, J. M. Pérez-Victoria, L. Carvalho, S. Castanys, F. Gamarro; Sitamaquine Sensitivity in *Leishmania* Species Is Not Mediated by Drug Accumulation in Acidocalcisomes; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, 52, 4030-4036.

- [413] C. D. Siebert; Arzneistoffentwicklung – Das Bioisosterie-Konzept; *Chem. Unserer Zeit* **2004**, *38*, 320-324.
- [414] K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke; *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*; 10. Auflage, Urban & Fischer, München, **2009**.
- [415] K. Aktories, J. T. Barbieri; Bacterial cytotoxins: Targeting eukaryotic switches; *Nat. Rev. Microbiol.* **2005**, *3*, 397-410.
- [416] H. Barth, K. Aktories, M. R. Popoff, B. G. Stiles; Binary Bacterial Toxins: Biochemistry, Biology, and Applications of Common *Clostridium* and *Bacillus* Proteins; *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2004**, *68*, 373-402.
- [417] M. Mock, A. Fouet; Anthrax; *Annu. Rev. Microbiol.* **2001**, *55*, 647-671.
- [418] R. J. Collier, J. A. Young; Anthrax Toxin; *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **2003**, *19*, 45-70.
- [419] P. M. Lindeque, P. C. Turnbull; Ecology and epidemiology of anthrax in the Etosha National Park, Namibia; *Onderstepoort J. Vet. Res.* **1994**, *61*, 71-83.
- [420] M. Turner; Anthrax in humans in Zimbabwe; *Cent. Afr. J. Med.* **1980**, *26*, 160-161.
- [421] L. H. Harrison, J. W. Ezzel, T. G. Abshire, S. Kidd, A. F. Kaufmann; Evaluation of serologic tests for diagnosis of anthrax after an outbreak of cutaneous anthrax in Paraguay; *J. Infect. Dis.* **1989**, *160*, 706-710.
- [422] Ausführungsgesetz zu Artikel 26 Abs. 2 des Grundgesetzes (Gesetz über die Kontrolle von Kriegswaffen), letzte Änderung von **2009**. Zu finden unter:
<http://bundesrecht.juris.de/krwaffkontrg/index.html>;
<http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/krwaffkontrg/gesamt.pdf>
- [423] K. Kerwat, S. Becker, H. Wulf, D. Densow; Biologische Waffen/Biological weapons; *Dtsch. Med. Wochenschr.* **2010**, *135*, 1612-1616.
- [424] R. C. Spencer; Bacillus anthracis; *J. Clin. Pathol.* **2003**, *56*, 182-187.
- [425] Y. Li, K. Sherer, X. Cui, P. Q. Eichacker; New insights into the pathogenesis and treatment of anthrax toxin-induced shock; *Expert Opin. Biol. Ther.* **2007**, *7*, 843-854.
- [426] Report of a WHO group of consultants, Geneva; Health aspects of chemical and biological weapons; **1970**, 97-99.

- Zu finden unter: www.who.int/csr/delibepidemics/biochem1stenglish/en/index.html
- [427] Milzbrand (Anthrax): RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte 2003.
Zu finden unter:
www.rki.de/cln_160/nn_460940/DE/Content/Infekt/Biosicherheit/Erreger/dl__anthrax.html
www.rki.de/cln_160/nn_460940/DE/Content/Infekt/Biosicherheit/Erreger/dl__anthrax,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/dl_anthrax.pdf
- [428] Pschyrembel – Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, Nikol Verlagsgesellschaft mbH Hamburg, 1994.
- [429] Public Health Image Library (PHIL) of 'Centers for Disease Control and Prevention (CDC)', <http://phil.cdc.gov/phil/home.asp>. ID#: 11748, ID#: 1934, ID#: 1795.
- [430] N. F. Lightfoot, R. J. D. Scott, P.C. B. Turnbull; Antimicrobial susceptibility of *Bacillus anthracis*; *Salisbury Med. Bull. Suppl.* 1990, 68, 95-98.
- [431] D. J. Kelly, J. D. Chulay, P. Mikesell, A. M. Friedlander; Serum concentrations of penicillin, doxycycline, ciprofloxacin during prolonged therapy in rhesus monkeys; *J. Infect. Dis.* 1992, 166, 1184-1187.
- [432] A. M. Friedlander, S. L. Welkos, M. L. M. Pitt, J. W. Ezzell, P. L. Worsham, K. J. Rose; Post exposure prophylaxis against experimental inhalation anthrax; *J. Infect. Dis.* 1993, 167, 129-1242.
- [433] Zu finden unter:
www.dgk.de/gesundheit/impfen-infektionskrankheiten/krankheiten-von-a-bis-z/anthrax-milzbrand.html.
- [434] Centers for Disease Control and Prevention; Use of Anthrax Vaccine in the United States; *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2010, 59, 1-30.
- [435] T. Chitlaru, Z. Altboum, S. Reuveny, A. Shafferman; Progress and novel strategies in vaccine development and treatment of anthrax; *Immunol. Rev.* 2011, 239, 221-236.

- [436] C. L. Drum, S. Z. Yan, J. Bard, Y. Q. Shen, D. Lu, S. Soelaiman, Z. Grabarek, A. Bohm, W. J. Tang; Structural basis for the activation of anthrax adenylyl cyclase exotoxin by calmodulin; *Nature* **2002**, *415*, 396-402.
- [437] J. O'Brien, A. Friedlander, T. Dreier, J. Ezzell, S. Leppla; Effects of anthrax toxin components on human neutrophils; *Infect. Immun.* **1985**, *47*, 306-310.
- [438] J. L. Erwin, L. M. DaSilva, S. Bavari, S. F. Little, A. M. Friedlander, T. C. Chanh; Macrophage-derived cell lines do not express proinflammatory cytokines after exposure to *Bacillus anthracis* lethal toxin; *Infect. Immun.* **2001**, *69*, 1175-1177.
- [439] K. Gujraty, S. Sadacharan, M. Frost, V. Poon, R. S. Kane, J. Mogridge; Functional Characterization of Peptide-Based Anthrax Toxin Inhibitors; *Mol. Pharmacol.* **2005**, *2*, 367-372.
- [440] M. Mourez, D. B. Lacy, K. Cunningham, R. Legmann, B. R. Sellman, J. Mogridge, R. J. Collier; 2001: a year of major advances in anthrax toxin research; *Trends Microbiol.* **2002**, 287-293.
- [441] K. E. Hevener, M.-K. Yun, J. Qi, I. D. Kerr, K. Babaoglu, J. G. Hurdle, K. Balakrishna, S. W. White, R. E. Lee; Structural Studies of Pterin-Based Inhibitors of Dihydropteroate Synthase; *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 166-177.
- [442] J. M. Beierlein, K. M. Frey, D. B. Bolstad, P. M. Pelphey, T. M. Joska, A. E. Smith, N. D. Priestley, D. L. Wright, A. C. Anderson; Synthetic and Crystallographic Studies of a New Inhibitor Series Targeting *Bacillus anthracis* Dihydrofolate Reductase; *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7532-7540.
- [443] W. B. Moro, Z. Yang, T. A. Kane, Q. Zhou, S. Harville, C. G. Brouillette, W. J. Brouillette; SAR Studies for a New Class of Antibacterial NAD Biosynthesis Inhibitors; *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 617-625.
- [444] S. Kalme, C. N. Pham, V. Gedi, D. T. Le, J.-D. Choi, S.-K. Kim, M.-Y. Yoon; Inhibitors of *Bacillus anthracis* acetohydroxyacid synthase; *Enzyme Microb. Tech.* **2008**, *43*, 270-275.
- [445] E. Turos, K. D. Revell, P. Ramaraju, D. A. Gergeres, K. Greenhalgh, A. Young, N. Sathyanarayan, S. Dickey, D. Lim, M. M. Alhamadsheh, K. Reynolds; Unsymmetric aryl-alkyl disulfide growth inhibitors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Bacillus anthracis*; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6501-6508.

- [446] M. S. Kabir, K. Engelbrecht, R. Polanoswki, S. M. Krueger, R. Ignasiak, M. Rott, W. R. Schwan, M. E. Stemper, K. D. Reed, D. Sherman, J. M. Cook, A. Monte; New classes of Gram-positive selective antibacterials: Inhibitors of MRSA and surrogates of the causative agents of anthrax and tuberculosis; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *18*, 5745-5749.
- [447] S. Guo, S. K. Tipparaju, S. D. Pegan, B. Wan, S. Mo, J. Orjala, A. D. Mesecar, S. G. Franzblau, A. P. Kozikowski; Natural product leads for drug discovery: Isolation, synthesis and biological evaluation of 6-cyano-5-methoxyindolo[2,3- α]carbazole based ligands as antibacterial agents; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7126-7130.
- [448] E. Turos, T. E. Long, B. Heldreth, J. M. Leslie, G. S. K. Reddy, Y. Wang, C. Coates, M. Konaklieva, S. Dickey, D. V. Lim, E. Alonso, J. Gonzalez; *N*-thiolated β -lactams: A new family of anti-*Bacillus* agents; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2084-2090.
- [449] D. Aiello, M. H. Barnes, E. E. Biswas, S. B. Biswas, S. Gu, J. D. Williams, T. L. Bowlin, D. T. Moir; Discovery, characterization and comparison of inhibitors of *Bacillus anthracis* and *Staphylococcus aureus* replicative DNA helicases; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4466-4476.
- [450] Y. Tian, D.-H. Suk, F. Cai, D. Crich, A. D. Mesecar; *Bacillus anthracis* *o*-Succinylbenzoyl-CoA Synthetase: Reaction Kinetics and a Novel Inhibitor Mimicking Its Reaction Intermediate; *Biochemistry* **2008**, *47*, 12434-12447.
- [451] L. Deng, S. Sundriyal, V. Rubio, Z.-Z. Shi, Y. Song; Coordination Chemistry Based Approach to Lipophilic Inhibitors of 1-Deoxy-D-xylulose-5-phosphate Reductoisomerase; *J. Med. Chem. Lett.* **2009**, *52*, 6539-6542.
- [452] I. M. Gut, A. M. Prouty, J. D. Ballard, W. A. van der Donk, S. R. Blanke; Inhibition of *Bacillus anthracis* Spore Outgrowth by Nisin; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52*, 4281-4288.
- [453] T. J. Oman, W. A. van der Donk; Insights into the Mode of Action of the Two-Peptide Lantibiotic Haloduracin; *ACS Chem. Biol.* **2009**, *4*, 865-874.
- [454] M. W. Lisanby, M. K. Swiecki, B. L. P. Dizon, K. J. Pflughoeft, T. M. Koehler, J. F. Kearney; Cathelicidin Administration Protects Mice from *Bacillus anthracis* Spore Challenge; *J. Immunol.* **2008**, *181*, 4989-5000.

- [455] N. C. Rockwell, D. J. Krysan, T. Komiyama, R. S. Fuller; Precursor Processing by Kex2/Furin Proteases; *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4525-4548.
- [456] A. Worachartcheewan, C. Nantasenamat, T. Naenna, C. Isarankura-Na-Ayudhya, V. Prachayasittikul; Modeling the activity of furin inhibitors using artificial neural network; *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *44*, 1664-1673.
- [457] S. M. Opal, Y.-P. Lim, P. Cristofaro, A. W. Artenstein, N. Kessimian, D. DelSesto, N. Parejo, J. E. Palardy, E. Siryaporn; Inter- α -Inhibitor Proteins: A Novel Therapeutic Strategy for Experimental Anthrax Infection; *Shock* **2011**, *35*, 42-44.
- [458] S. M. Opal, A. W. Artenstein, P. A. Cristofaro, J. W. Jhung, J. E. Palardy, N. A. Parejo, Y.-P. Lim; Inter-alpha-inhibitor proteins are endogenous furin inhibitors and provide protection against experimental anthrax intoxication; *Infect. Immun.* **2005**, *73*, 5101-5105.
- [459] A. G. Remacle, K. Gawlik, V. S. Golubkov, G. W. Cadwell, R. C. Liddington, P. Cieplak, S. Z. Millis, R. Desjardins, S. Routhier, X. W. Yuan, W. A. Neugebauer, R. Day, A. Y. Strongin; Selective and potent furin inhibitors protect cells from anthrax without significant toxicity; *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2010**, *42*, 987-995.
- [460] T. Komiyama, J. A. Swanson, R. S. Fuller; Protection from anthrax toxin-mediated killing of macrophages by the combined effects of furin inhibitors and chloroquine; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 3875-3882.
- [461] T. Komiyama, J. M. Coppola, M. J. Larsen, M. E. van Dort, B. D. Ross, R. Day, A. Rehemtulla, R. S. Fuller; Inhibition of Furin/Proprotein Convertase-catalyzed Surface and Intracellular Processing by Small Molecules; *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 15729-15738.
- [462] A. M. Sanchez, D. Thomas, E. J. Gillespie, R. Damoiseaux, J. Rogers, J. P. Saxe, J. Huang, M. Manchester, K. A. Bradley; Amiodarone and Bepridil Inhibit Anthrax Toxin Entry into Host Cells; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 2403-2411.
- [463] M. I. Hirsh, V. Cohen; Chloroquine Prevents T Lymphocyte Suppression Induced By Anthrax Lethal Toxin; *J. Infect. Dis.* **2006**, *194*, 1003-1007.
- [464] A. W. Artenstein, S. M. Opal, P. Cristofaro, J. E. Palardy, N. A. Parejo, M. D. Green, J. W. Jhung; Chloroquine enhances survival in *B. anthracis* intoxication; *J. Infect. Dis.* **2004**, *190*, 1655-1660.

- [465] P. M. O'Neill, P. G. Bray, S. R. Hawley, S. A. Ward, B. K. Park; 4-Aminoquinolines – Past, present, and future: a chemical perspective; *Pharmacol. Ther.* **1998**, *77*, 29-58.
- [466] A. Ménard, K. Altendorf, D. Breves, M. Mock, C. Montecucco; The vacuolar ATPase proton pump is required for the cytotoxicity of *Bacillus anthracis* lethal toxin; *FEBS Lett.* **1996**, *386*, 161-164.
- [467] M. E. Jimenez, K. Bush, J. Pawlik, L. Sower, J. W. Peterson, S. R. Gilbertson; Synthesis and screening of small molecule inhibitors of anthrax edema factor; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4215-4218.
- [468] D. Chen, M. Misra, L. Sower, J. W. Peterson, G. E. Kellogg, C. H. Schein; Novel inhibitors of anthrax edema factor; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7225-7233.
- [469] Y.-S. Lee, P. Bergson, W. S. He, M. Mrksich, W.-J. Tang; Discovery of a Small Molecule that Inhibits the Interaction of Anthrax Edema Factor with Its Cellular Activator, Calmodulin; *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1139-1146.
- [470] M. Fridman, V. Belakhov, L. V. Lee, F.-S. Liang, C.-H. Wong, T. Baasov; Dual Effects of Synthetic Aminoglycosides: Antibacterial Activity against *Bacillus anthracis* and Inhibition of Anthrax Lethal Factor; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 447-452.
- [471] L. V. Lee, K. E. Bower, F.-S. Liang, J. Shi, D. Wu, S. J. Sucheck, P. K. Vogt, C.-H. Wong; Inhibition of the Proteolytic Activity of Anthrax Lethal Factor by Aminoglycosides; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4774-4775.
- [472] P. Kuzmic, L. Cregar, S. Z. Millis, M. Goldman; Mixed-type noncompetitive inhibition of anthrax lethal factor protease by aminoglycosides; *FEBS J.* **2006**, *273*, 3054-3062.
- [473] G.-S. Jiao, L. Cregar, M. E. Goldman, S. Z. Millis, C. Tang; Guanidinylated 2,5-dideoxystreptamine derivatives as anthrax lethal factor inhibitors; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1527-1531.
- [474] G.-S. Jiao, O. Simo, M. Nagata, S. O'Malley, T. Hemscheidt, L. Cregar, S. Z. Millis, M. E. Goldman, C. Tang; Selectively guanidinylated derivatives of neamine. Synthesis and inhibition of anthrax lethal factor protease; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5183-5189.

- [475] S. L. Johnson, D. Jung, M. Forino, Y. Chen, A. Satterthwait, D. V. Rozanow, A. Y. Strongin, M. Pellecchia; Anthrax Lethal Factor Protease Inhibitors: Synthesis, SAR, and Structure-Based 3D QSAR Studies; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 27-30.
- [476] M. M. D. Numa, L. V. Lee, C.-C. Hsu, K. E. Bower, C.-H. Wong; Identification of Novel Anthrax Lethal Factor Inhibitors Generated by Combinatorial Pictet-Spengler Reaction Followed by Screening in situ; *ChemBioChem* **2005**, *6*, 1002-1006.
- [477] A. Agrawal, C. A. F. de Oliveira, Y. Cheng, J. A. Jacobsen, J. A. McCammon, S. M. Cohen; Thioamide Hydroxypyrothiones Supersede Amide Hydroxypyrothiones in Potency against Anthrax Lethal Factor; *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1063-1074.
- [478] J. A. Lewis, J. Mongan, J. A. McCammon, S. M. Cohen; Evaluation and Binding-Mode Prediction of Thiopyrone-Based Inhibitors of Anthrax Lethal Factor; *ChemMedChem* **2006**, *1*, 694-697.
- [479] B. D. Gaddis, C. M. R. Pérez, J. Chmielewski; Inhibitors of anthrax lethal factor based upon *N*-oleoyldopamine; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2467-2470.
- [480] B. D. Gaddis, L. V. Avramova, J. Chmielewski; Inhibitors of anthrax lethal factor; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4575-4578.
- [481] M. E. Goldman, L. Cregar, D. Nguyen, O. Simo, S. O'Malley, T. Humphreys; Cationic polyamines inhibit anthrax lethal factor protease; *BMC Pharmacol.* **2006**, *6*.
- [482] Y. Xiong, J. Wiltsie, A. Woods, J. Guo, J. V. Pivnichny, W. Tang, A. Bansal, R. T. Cummings, B. R. Cunningham, A. M. Friedlander, C. M. Douglas, S. P. Salowe, D. M. Zaller, E. M. Scolnick, D. M. Schmatz, K. Bartizal, J. D. Hermes, M. MacCoss, K. T. Chapman; The discovery of a potent and selective lethal factor inhibitor for adjunct therapy of anthrax infection; *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2006**, *16*, 964-968.
- [483] S. L. Johnson, L.-H. Chen, E. Barile, A. Emdadi, M. Sabet, H. Yuan, J. Wei, D. Guiney, M. Pellecchia; Structure-activity relationship studies of a novel series of anthrax lethal factor inhibitors; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3352-3368.
- [484] S. L. Johnson, L.-H. Chen, M. Pellecchia; A high-throughput screening approach to anthrax lethal factor inhibition; *Bioorg. Chem.* **2007**, *35*, 306-312.

- [485] R. G. Panchal, A. R. Hermone, T. L. Nguyen, T. Y. Wong, R. Schwarzenbacher, J. Schmidt, D. Lane, C. McGrath, B. E. Turk, J. Burnett, M. J. Aman, S. Little, E. A. Sausville, D. W. Zaharevitz, L. C. Cantley, R. C. Liddington, R. Gussio, S. Bavari; Identification of small molecule inhibitors of anthrax lethal factor; *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2004**, *11*, 67-72.
- [486] I. A. Schepetkin, A. I. Khlebnikov, L. N. Kirovina, M. T. Quinn; Novel Small-Molecule Inhibitors of Anthrax Lethal Factor Identified by High-Throughput Screening; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5232-5244.
- [487] T.-L. Chiu, J. Solberg, S. Patil, T. W. Geders, X. Zhang, S. Rangarajan, R. Francis, B. C. Finzel, M. A. Walters, D. J. Hook, E. A. Amin; Identification of Novel Non-Hydroxamate Anthrax Toxin Lethal Factor Inhibitors by Topomeric Searching, Docking and Scoring, and *in Vitro* Screening; *J. Chem. Inf. Model.* **2009**, *49*, 2726-2734.
- [488] F. Tonello, P. Ascenzi, C. Montecucco; The Metalloproteolytic Activity of the Anthrax Lethal Factor is Substrate-inhibited; *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 40075-40078.
- [489] B. E. Turk, T. Y. Wong, R. Schwarzenbacher, E. T. Jarrell, S. H. Leppla, R. J. Collier, R. C. Liddington, L. C. Cantley; The structural basis for substrate and inhibitor selectivity of the anthrax lethal factor; *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2004**, *11*, 60-66.
- [490] T. Pelat, M. Hust, E. Laffly, F. Condemine, C. Bottex, D. Vidal, M.-P. Lefranc, S. Dübel, P. Thullier; High-Affinity, Human Antibody-Like Antibody Fragment (Single-Chain Variable Fragment) Neutralizing the Lethal Factor (LF) of *Bacillus anthracis* by Inhibiting Protective Antigen-LF Complex Formation; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 2758-2764.
- [491] P. J. Zhu, J. P. Hobson, N. Southall, C. Qiu, C. J. Thomas, J. Lu, J. Inglese, W. Zheng, S. H. Leppla, T. H. Bugge, C. P. Austin, S. Liu; Quantitative high-throughput screening identifies inhibitors of anthrax-induced cell death; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5139-5145.
- [492] R. Doliana, V. Veljkovic, J. Prljic, N. Veljkovic, E. De Lorenzo, M. Mongiat, G. Ligresti, S. Marastoni, A. Colombatti; EMILINs interact with anthrax protective antigen and inhibit toxin action *in vitro*; *Matrix Biol.* **2008**, *27*, 96-106.

- [493] Y. Kong, Q. Guo, C. Yu, D. Dong, J. Zhao, C. Cai, L. Hou, X. Song, L. Fu, J. Xu, W. Chen; Fusion protein of $\Delta 27\text{LFn}$ and EFn has the potential as a novel anthrax toxin inhibitor; *FEBS Lett.* **2009**, *583*, 1257-1260.
- [494] S. J. Juris, R. A. Melnyk, R. E. Bolcome III, J. Chan, R. J. Collier; Cross-linked Forms of the Isolated *N*-Terminal Domain of the Lethal Factor Are Potent Inhibitors of Anthrax Toxin; *Infect. Immun.* **2007**, *75*, 5052-5058.
- [495] M. Mourez, R. S. Kane, J. Mogridge, S. Metallo, P. Deschatelets, B. R. Sellman, G. M. Whitesides, R. J. Collier; Designing a polyvalent inhibitor of anthrax toxin; *Nat. Biotechnol.* **2001**, *19*, 958-961.
- [496] R. P. Hicks, A. K. Bhattacharjee, B. W. Koser, D. D. Traficante; The Anthrax Protective Antigen (PA_{63}) Bound Conformation of a Peptide Inhibitor of the Binding of Lethal Factor to PA_{63} : As Determined by trNOESY NMR and Molecular Modeling; *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5347-5355.
- [497] M. Glick, G. H. Grant, W. G. Richards; Pinpointing anthrax-toxin inhibitors; *Nat. Biotechnol.* **2002**, *20*, 118-119.
- [498] A. Pini, Y. Runci, C. Falciani, B. Lelli, J. Brunetti, S. Pileri, M. Fabbrini, L. Lozzi, C. Ricci, A. Bernini, F. Tonello, F. Dal Molin, P. Neri, N. Niccolai, L. Bracci; Stable peptide inhibitors prevent binding of lethal and oedema factors to protective antigen and neutralize anthrax toxin *in vivo*; *Biochem. J.* **2006**, *395*, 157-163.
- [499] V. A. Karginov, E. M. Nestorovich, A. Yohannes, T. M. Robinson, N. E. Fahmi, F. Schmidtman, S. M. Hecht, S. M. Bezrukov; Search for Cyclodextrin-Based Inhibitors of Anthrax Toxins: Synthesis, Structural Features, and Relative Activities; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 3740-3753.
- [500] V. A. Karginov, E. M. Nestorovich, F. Schmidtman, T. M. Robinson, A. Yohannes, N. E. Fahmi, S. M. Bezrukov, S. M. Hecht; Inhibition of *S. aureus* and *B. anthracis* Lethal Toxin by β -Cyclodextrin Derivatives; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5424-5431.
- [501] M. V. Backer, V. Patel, B. T. Jehning, K. P. Claffey, V. A. Karginov, J. M. Backer; Inhibition of Anthrax Protective Antigen Outside and Inside the Cell; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 245-251.

- [502] D. E. Szymkowski; Rational optimization of proteins as drugs: a new era of 'medicinal biology'; *Drug Discov. Today* **2004**, *9*, 381-383.
- [503] J. M. Reichert, C. J. Rosensweig, L. B. Faden, M. C. Dewitz; Monoclonal antibody successes in the clinic; *Nat. Biotechnol.* **2005**, *23*, 1073-1078.
- [504] S.-A. Cryan; Carrier-based Strategies for Targeting Protein and Peptide Drugs to the Lungs; *AAPS J.* **2005**, *7*, Article 4.
- [505] I. M. Tomlinson; Next-generation protein drugs; *Nat. Biotechnol.* **2004**, *22*, 521-522.
- [506] A. P. Chapman; PEGylated antibodies and antibody fragments for improved therapy: a review; *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2002**, *54*, 531-545.
- [507] Y. Zhao, M. Russ, C. Morgan, S. Muller, Heinz Kohler; Therapeutic applications of super-antibodies; *Drug Discov. Today* **2005**, *10*, 1231-1236.
- [508] C. L. Hatheway; Toxigenic clostridia; *Clin. Microbiol. Rev.* **1990**, *3*, 66-98.
- [509] L. Petit, M. Gibert, M. R. Popoff; *Clostridium perfringens*: toxinotype and genotype; *Trends Microbiol.* **1999**, *7*, 104-110.
- [510] J. I. Rood; Virulence genes of *Clostridium perfringens*; *Annu. Rev. Microbiol.* **1998**, *52*, 333-360.
- [511] F. A. Uzal, J. E. Vidal, B. A. McClane, A. A. Gurjar; *Clostridium Perfringens* Toxins Involved in Mammalian Veterinary Diseases; *TTOTNj* **2010**, *3*, 24-42.
- [512] B. G. Stiles, M. L. Hale, J.-C. Marvaud, M. R. Popoff; *Clostridium perfringens* iota toxin: characterization of the cell-associated iota b complex; *Biochem. J.* **2002**, *367*, 801-808.
- [513] B. Schering, M. Baermann, G. S. Chhatwal, U. Geipel, K. Aktories; ADP-ribosylation of skeletal muscle and non-muscle actin by *Clostridium perfringens* iota toxin; *Eur. J. Biochem.* **1988**, *171*, 225-229.
- [514] Public Health Image Library (PHIL) of 'Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'. Zu finden unter: <http://phil.cdc.gov/phil/home.asp>. ID: #11196.
- [515] H. Tsuge, M. Nagahama, T. Nishimura, Y. Sakaguchi, N. Katunuma, J. Sakurai; Crystallization and Preliminary X-Ray Studies of the Ia Component of *Clostridium perfringens* Iota Toxin Complexed with NADPH; *J. Struct. Biol.* **1999**, *126*, 175-177.

- [516] J. Sakurai, M. Nagahama, J. Hisatsune, N. Katunuma, H. Tsuge; *Clostridium perfringens* i-toxin, ADP-ribosyltransferase: structure and mechanism of action; *Advan. Enzyme Regul.* **2003**, *43*, 361-377.
- [517] D. L. Stevens, R. K. Tweten, M. M. Awad, J. I. Rood, A. E. Bryant; Clostridial Gas Gangrene: Evidence That α and Θ Toxins Differentially Modulate the Immune Response and Induce Acute Tissue Necrosis; *J. Infect. Dis.* **1997**, *176*, 189-195.
- [518] M. Flores-Díaza, A. Alape-Giróna; Role of *Clostridium perfringens* phospholipase C in the pathogenesis of gas gangrene; *Toxicon* **2003**, *42*, 979-986.
- [519] J. Sakurai, K. Kobayashi; Lethal and dermonecrotic activities of *Clostridium perfringens* iota toxin: biological activities induced by cooperation of two nonlinked components; *Microbiol. Immunol.* **1995**, *39*, 249-253.
- [520] R. L. Shapiro, C. Hatheway, D. L. Swerdlow; Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review; *Ann. Intern. Med.* **1998**, *129*, 221-228.
- [521] C. Chalk, T. J. Benstead, M. Keezer; Medical treatment for botulism (Review); *The Cochrane Library* **2011**, Issue 3.
- [522] G. Rádis-Baptista, A. Kerkis, Á. R. Prieto-Silva, M. A. F. Hayashi, I. Kerkisf, T. Yamane; Membrane-translocating Peptides and Toxins: from Nature to Bedside; *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 211-225.
- [523] A. J. Nantel; *Clostridium botulinum* – International Programme on Chemical Safety. Poisons Information Monograph 858. Bacteria; *World Health Organization*, **1999**.
Zu finden unter: www.who.int/csr/delibepidemics/clostridiumbotulism.pdf
- [524] I. Ohishi, M. Iwasaki, G. Sakaguchi; Purification and Characterization of Two Components of Botulinum C2 Toxin; *Infect. Immun.* **1980**, *30*, 668-673.
- [525] G. Fritz, P. Schroeder, K. Aktories; Isolation and Characterization of a *Clostridium botulinum* C2 Toxin-Resistant Cell Line: Evidence for Possible Involvement of the Cellular C2II Receptor in Growth Regulation; *Infect. Immun.* **1995**, *63*, 2334-2340.

- [526] I. Ohishi, M. Iwasaki, G. Sakaguchi; Vascular Permeability Activity of Botulinum C2 Toxin Elicited by Cooperation of Two Dissimilar Protein Components; *Infect. Immun.* **1980**, *31*, 890-895.
- [527] L. L. Simpson; A comparison of the pharmacological properties of *Clostridium botulinum* type C1 and C2 toxins; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1982**, *223*, 695-701.
- [528] I. Ohishi; Response of mouse intestinal loop to botulinum C2 toxin: enterotoxic activity induced by cooperation of nonlinked protein components; *Infect. Immun.* **1983**, *40*, 691-695.
- [529] I. Ohishi; Lethal and Vascular Permeability Activities of Botulinum C2 Toxin Induced by Separate Injections of the Two Toxin Components; *Infect. Immun.* **1983**, *40*, 336-339.
- [530] Public Health Image Library (PHIL) of 'Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'. Zu finden unter: <http://phil.cdc.gov/phil/home.asp>. ID#: 2131.
- [531] C. Schleberger, H. Hochmann, H. Barth, K. Aktories, G. E. Schulz; Structure and Action of the Binary C2 Toxin from *Clostridium botulinum*; *J. Mol. Biol.* **2006**, *364*, 705-715.
- [532] K. Aktories, M. Bärmann, I. Ohishi, S. Tsuyama, K. H. Jakobs, E. Habermann; Botulinum C2 toxin ADP-ribosylates actin; *Nature* **1986**, *322*, 390-392.
- [533] H. Barth, D. Blöcker, J. Behlke, W. Bergsma-Schutter, A. Brisson, R. Benz, K. Aktories; Cellular Uptake of *Clostridium botulinum* C2 Toxin Requires Oligomerization and Acidification; *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 18704-18711.
- [534] M. Eckhardt, H. Barth, D. Blöcker, K. Aktories; Binding of *Clostridium botulinum* C2 Toxin to Asparagine-linked Complex and Hybrid Carbohydrates; *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 2328-2334.
- [535] D. Blöcker, H. Barth, E. Maier, R. Benz, J. T. Barbieri, K. Aktories; The C terminus of component C2II of *Clostridium botulinum* C2 toxin is essential for receptor binding; *Infect. Immun.* **2000**, *68*, 4566-4573.
- [536] D. Blöcker, C. Bachmeyer, R. Benz, K. Aktories, H. Barth; Channel Formation by the Binding Component of *Clostridium botulinum* C2 Toxin: Glutamate 307 of C2II Affects

- Channel Properties *in Vitro* and pH-Dependent C2I Translocation *in Vivo*; *Biochemistry* **2003**, *42*, 5368-5377.
- [537] D. Blöcker, K. Pohlmann, G. Haug, C. Bachmeyer, R. Benz, K. Aktories, H. Barth; *Clostridium botulinum* C2 Toxin: Low pH-induced pore formation is required for translocation of the enzyme component C2I into the cytosol of host cells; *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 37360-37367.
- [538] G. Haug, C. Wilde, J. Leemhuis, D. K. Meyer, K. Aktories, H. Barth; Cellular Uptake of *Clostridium botulinum* C2 Toxin: Membrane Translocation of a Fusion Toxin Requires Unfolding of Its Dihydrofolate Reductase Domain; *Biochemistry* **2003**, *42*, 15284-15291.
- [539] G. Haug, J. Leemhuis, D. Tiemann, D. K. Meyer, K. Aktories, H. Barth; The Host Cell Chaperone Hsp90 Is Essential for Translocation of the Binary *Clostridium botulinum* C2 Toxin into the Cytosol; *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 32266-32274.
- [540] E. Kaiser, S. Pust, C. Kroll, H. Barth; Cyclophilin A facilitates translocation of the *Clostridium botulinum* C2 toxin across membranes of acidified endosomes into the cytosol of mammalian cells; *Cell. Microbiol.* **2009**, *1*, 780-795.
- [541] H. Barth; Exploring the role of host cell chaperones/PPIases during cellular up-take of bacterial ADP-ribosylating toxins as basis for novel pharmacological strategies to protect mammalian cells against these virulence factors; *Naunyn Schmied Arch. Pharmacol.* **2011**, *383*, 237-245.
- [542] C. Bachmeyer, F. Orlik, H. Barth, K. Aktories, R. Benz; Mechanism of C2-toxin Inhibition by Fluphenazine and Related Compounds: Investigation of their Binding Kinetics to the C2II-channel using the Current Noise Analysis; *J. Mol. Biol.* **2003**, *333*, 527-540.
- [543] L. L. Simpson; The Interaction between Aminoquinolines and Presynaptically Acting Neurotoxins; *J. Pharm. Exp. Ther.* **1982**, *222*, 43-48.
- [544] J. C. Burnett, D. Opsenica, K. Sriraghavan, R. G. Panchal, G. Ruthel, A. R. Hermone, T. L. Nguyen, T. A. Kenny, D. J. Lane, C. F. McGrath, J. J. Schmidt, J. L. Vennerstrom, R. Gussio, B. A. Šolaja, S. Bavari; A Refined Pharmacophore Identifies Potent 4-Amino-7-chloroquinoline-Based Inhibitors of the Botulinum Neurotoxin Serotype A Metalloprotease; *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2127-2136.

- [545] I. Opsenica, J. C. Burnett, R. Gussio, D. Opsenica, N. Todorovic, C. A. Lanteri, R. J. Sciotti, M. Gettayacamin, N. Basilico, D. Taramelli, J. E. Nuss, L. Wanner, R. G. Panchal, B. A. Solaja, S. Bavari; A Chemotype That Inhibits Three Unrelated Pathogenic Targets: The Botulinum Neurotoxin Serotype A Light Chain, *P. falciparum* Malaria, and the Ebola Filovirus; *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1157-1169.
- [546] E. J. Schantz, E. A. Johnson; Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine; *Microbiol. Rev.* **1992**, *56*, 80-99.
- [547] B. R. Singh; Intimate details of the most poisonous poison; *Nat. Struct. Biol.* **2000**, *7*, 617-619.
- [548] B. Willis, L. M. Eubanks, T. J. Dickerson, K. D. Janda; The strange case of the botulinum neurotoxin: using chemistry and biology to modulate the most deadly poison; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8360-8379.
- [549] S. Zhang, A. Finkelstein, R. J. Collier; Evidence that translocation of anthrax toxin's lethal factor is initiated by entry of its N terminus into the protective antigen channel; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 16756-16761.
- [550] B. A. Krantz, R. A. Melnyk, S. Zhang, S. J. Juris, D. B. Lacy, Z. Wu, A. Finkelstein, R. J. Collier; A Phenylalanine Clamp Catalyzes Protein Translocation Through the Anthrax Toxin Pore; *Science* **2005**, *309*, 777-781.
- [551] J. Wesche, J. L. Elliott, P. O. Falnes, S. Olsnes, R. J. Collier; Characterization of membrane translocation by anthrax protective antigen; *Biochemistry* **1998**, *37*, 15737-15746.
- [552] J. Mogridge, K. Cunningham, R. J. Collier; Stoichiometry of Anthrax Toxin Complexes; *Biochemistry* **2002**, *41*, 1079-1082.
- [553] F. Orlik, B. Schiffler, R. Benz; Anthrax Toxin Protective Antigen: Inhibition of Channel Function by Chloroquine and Related Compounds and Study of Binding Kinetics Using the Current Noise Analysis; *Biophys. J.* **2005**, *88*, 1715-1724.
- [554] V. R. Solomon, S. K. Puri, K. Srivastavab, S. B. Katti; Design and synthesis of new anti-malarial agents from 4-aminoquinoline; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2157-2165.

- [555] M. V. N. de Souza, K. C. Pais, C. R. Kaiser, M. A. Peralta, M. de L. Ferreira, M. C. S. Lourenço; Synthesis and *in vitro* antitubercular activity of a series of quinoline derivatives; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1474-1480.
- [556] C. C. Musonda, S. Little, V. Yardley, K. Chibale; Application of multicomponent reactions to antimalarial drug discovery. Part 3: Discovery of aminoxazole 4-aminoquinolines with potent antiplasmodial activity *in vitro*; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4733-4736.
- [557] C. C. Musonda, J. Gut, P. J. Rosenthal, V. Yardley, R. C. Carvalho de Souza, K. Chibale; Application of multicomponent reactions to antimalarial drug discovery. Part 2: New antiplasmodial and antitrypanosomal 4-aminoquinoline c- and d-lactams via a 'catch and release' protocol; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5605-5615.
- [558] O. Dechy-Cabaret, F. Benoit-Vical, C. Loup, A. Robert, H. Gornitzka, A. Bonhoure, H. Vial, J.-F. Magnaval, J.-P. Söguyla, B. Meunier; Synthesis and Antimalarial Activity of Trioxaquine Derivatives; *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1625-1636.
- [559] K. Yearick, K. Ekoue-Kovi, D. P. Iwaniuk, J. K. Natarajan, J. Alumasa, A. C. de Dios, P. D. Roepe, C. Wolf; Overcoming Drug Resistance to Heme-Targeted Antimalarials by Systematic Side Chain Variation of 7-Chloro-4-aminoquinolines; *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1995-1998.
- [560] J. K. Natarajan, J. N. Alumasa, K. Yearick, K. A. Ekoue-Kovi, L. B. Casabianca, A. C. de Dios, C. Wolf, P. D. Roepe; 4-*N*-, 4-*S*-, and 4-*O*-Chloroquine Analogues: Influence of Side Chain Length and Quinolyl Nitrogen pKa on Activity vs. Chloroquine Resistant Malaria; *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3466-3479.
- [561] C. C. Musonda, V. Yardley, R. C. Carvalho de Souza, K. Ncokazi, T. J. Egan, K. Chibale; Antiplasmodial, β -haematin inhibition, antitrypanosomal and cytotoxic activity *in vitro* of novel 4-aminoquinoline 2-imidazolines; *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4446-4451.
- [562] P. B. Madrid, A. P. Liou, J. L. DeRisi, R. K. Guy; Incorporation of an Intramolecular Hydrogen-Bonding Motif in the Side Chain of 4-Aminoquinolines Enhances Activity against Drug-Resistant *P. falciparum*; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4535-4543.

- [563] M. Berger, B. Albrecht, A. Berces, P. Ettmayer, W. Neruda, M. Woissetschlager; S(+)-4-(1-Phenyl-ethylamino)quinazolines as Inhibitors of Human Immunoglobuline E Synthesis: Potency Is Dictated by Stereochemistry and Atomic Point Charges at N-1; *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3031-3038.
- [564] C. C. Price, N. J. Leonard, E. W. Peel, R. H. Reitsema; Some 4-Amino-7-chloroquinoline Derivatives; *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1807-1808.
- [565] S. R. Vippagunta, A. Dorn, H. Matile, A. K. Bhattacharjee, J. M. Karle, W. Y. Ellis, R. G. Ridley, J. L. Vennerstrom; Structural Specificity of Chloroquine-Hematin Binding Related to Inhibition of Hematin Polymerization and Parasite Growth; *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4630-4639.
- [566] M. Jain, S. Vangapandu, S. Sachdeva, S. Singh, P. P. Singh, G. B. Jena, K. Tikoo, P. Ramarao, C. L. Kaul, R. Jain; Discovery of a Bulky 2-*tert*-Butyl Group Containing Primaquine Analogue That Exhibits Potent Blood-Schizontocidal Antimalarial Activities and Complete Elimination of Methemoglobin Toxicity; *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 285-287.
- [567] F. I. Carroll, B. Berrang, C. P. Linn, C. E. Twine Jr.; Synthesis of Some 4-Substituted 8-Amino-6-methoxyquinolines as Potential Antimalarials; *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 694-699.
- [568] M. P. LaMontagne, P. Blumbergs, D. C. Smith; Antimalarials. 16. Synthesis of 2-Substituted Analogues of 8-[(4-Amino-1-methylbutyl)amino]-6-methoxy-4-methyl-5-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]quinoline as Candidate Antimalarials; *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1728-1732.
- [569] R. C. Elderfield, H. E. Mertel, R. T. Mitch, I. M. Wempen, E. Werble; Synthesis of Primaquine and Certain of its Analogs; *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4816-4819.
- [570] S. E. Sen, S. L. Roach; A Convenient Two-Step Procedure for the Synthesis of Substituted Allylic Amines from Allylic Alcohols; *Synthesis* **1995**, *7*, 756-758.
- [571] N. Tokay, C. ogretir; Quantum chemical studies on tautomerism of 2-, 3- or 4-hydroxyquinoline derivatives along with their thio and azo analogs; *J. Mol. Struct.* **2002**, *594*, 185-197.

- [572] M. Andersson, J. Jackman, D. Wilson, P. Jarvoll, V. Alfredsson, G. Okeyo, R. Duran; Vesicle and bilayer formation of diphytanoylphosphatidylcholine (DPhPC) and diphytanoyl phosphatidylethanolamine (DPhPE) mixtures and their bilayers' electrical stability; *Colloid Surface B* **2011**, *82*, 550-561.
- [573] H. Suzuki, K. V. Tabata, H. Noji, S. Takeuchi; Highly Reproducible Method of Planar Lipid Bilayer Reconstitution in Polymethyl Methacrylate Microfluidic Chip; *Langmuir* **2006**, *22*, 1937-1942.
- [574] E. Sackmann; Supported membranes: scientific and practical applications; *Science* **1996**, *271*, 43-48.
- [575] B. A. Cornell, V. L. B. Braach-Maksvytis, L. G. King, P. D. J. Osman, B. Raguse, L. Wiczorek, R. J. Pace; A biosensor that uses ion-channel switches; *Nature* **1997**, *387*, 580-583.
- [576] A. Berquand, M.-P. Mingeot-Leclercq, Y. F. Dufrêne; Real-time imaging of drug-membrane interactions by atomic force microscopy; *BBA-Biomembranes* **2004**, *1664*, 198-205.
- [577] J. T Groves; Membrane array technology for drug discovery; *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* **2002**, *5*, 606-612
- [578] T. Lian, R. J. Y. Ho; Trends and Developments in Liposome Drug Delivery Systems; *J. Pharm. Sci.* **2001**, *90*, 667-680.
- [579] K. Yamauchi, K. Doi, Y. Yoshida, M. Kinoshita; Archaeobacterial lipids: highly proton-impermeable membranes from 1,2-diphytanoyl-sn-glycero-3-phosphocholine; *BBAMEM* **1993**, *1146*, 178-182.
- [580] J. L. C. M. van de Vossenberg, A. J. M. Driessen, W. N. Konings; The essence of being extremophilic: the role of the unique archaeal membrane lipids; *Extremophiles* **1998**, *2*, 163-170.
- [581] J. L. C. M. van de Vossenberg, A. J. M. Driessen, W. Zillig, W. N. Konings; Bioenergetics and cytoplasmic membrane stability of the extremely acidophilic, thermophilic archaeon *Picrophilus oshimae*; *Extremophiles* **1998**, *2*, 27-74.

- [582] P. Mueller, D. O. Rudin, H. T. Tien, W. C. Wescott; Reconstitution of cell membrane structure *in vitro* and its transformation into an excitable system; *Nature* **1962**, *194*, 979-980.
- [583] A. D. Pickar, R. Benz; Transport of Oppositely Charged Lipophilic Probe Ions in Lipid Bilayer Membranes having Various Structures; *J. Membr. Biol.* **1978**, *44*, 353-376.
- [584] F. Orlik, B. Schiffler, R. Benz; Anthrax Toxin Protective Antigen: Inhibition of Channel Function by Chloroquine and Related Compounds and Study of Binding Kinetics Using the Current Noise Analysis; *Biophys. J.* **2005**, *88*, 1715-1724.
- [585] C. Kläckta; Biochemische und -physikalische Charakterisierung von rekombinanten Porinen aus den beiden pathogenen Bakterien *Nocardia farcinica* und *Vibrio cholerae* sowie von nativen Porinen aus drei *Streptomyces*-Arten; *Dissertation* Universität Würzburg, **2009**.
- [586] C. Bachmeyer, F. Orlik, H. Barth, K. Aktories, R. Benz; Mechanism of C2-toxin Inhibition by Fluphenazine and Related Compounds: Investigation of their Binding Kinetics to the C2II-channel using the Current Noise Analysis; *J. Mol. Biol.* **2003**, *333*, 527-540.
- [587] R. O. Blaustein, A. Finkelstein; Voltage-dependent block of anthrax toxin channels in planar phospholipid bilayer membranes by symmetric tetraalkylammonium ions. Effects on macroscopic conductance; *J. Gen. Physiol.* **1990**, *96*, 905-919.
- [588] R. O. Blaustein, A. Finkelstein; Diffusion limitation in the block by symmetric tetraalkylammonium ions of anthrax toxin channels in planar phospholipid bilayer membranes; *J. Gen. Physiol.* **1990**, *96*, 943-957.
- [589] R. O. Blaustein, E. J. A. Lea, A. Finkelstein; Voltage-dependent block of anthrax toxin channels in planar phospholipid bilayer membranes by symmetric tetraalkylammonium ions. Single-channel analysis; *J. Gen. Physiol.* **1990**, *96*, 921-942.
- [590] J. Leonard, B. Lygo, G. Procter; *Praxis der Organischen Chemie*; VCH Verlag, Weinheim, **1996**.
- [591] G. Xue, J. S. Bradshaw, N. K. Dalley, P. B. Savage, R. M. Izatt, L. Prodi, M. Montalti, N. Zaccheroni; The synthesis of azacrown ethers with quinoline-based sidearms as potential zinc(II) fluorophores; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4809-4815.

- [592] J. Matos, N. Vale, M. S. Collins, J. Gut, P. J. Rosenthal, M. T. Cushion, R. Moreiraf, P. Gomes; PRIMACENES: novel non-cytotoxic primaquine-ferrocene conjugates with anti-Pneumocystis carinii activity; *Med. Chem. Commun.* **2010**, *1*, 199-201.
- [593] M. M. Padilla, A. C. Morera, J. Sanchez-Quesada, E. Garcia Palomero; Preparation of triple substituted phenanthroline derivatives for the treatment of neurodegenerative or hematological diseases and cancer or as reagents for bioassays; WO 2010066832 (17.06.2010), EP 2196466 (16.06.2010).
- [594] K. S. Kumar, J. Iqbal, M. Pal; Amberlyst-15: a mild, efficient and reusable heterogeneous catalyst for *N*-tert-butoxycarbonylation of amines; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6244-6246.
- [595] D. J. Upadhyaya, A. Barge, R. Stefania, G. Cravottoa; Efficient, solventless *N*-Boc protection of amines carried out at room temperature using sulfamic acid as recyclable catalyst; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8318-8322.
- [596] Y. S. Jo, A. J. van der Vlies, J. Gantz, T. N. Thacher, S. Antonijevic, S. Cavadini, D. Demurtas, N. Stergiopoulos, J. A. Hubbell; Micelles for delivery of nitric oxide; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14413-14418.
- [597] E. A. Schmittling, J. S. Sawyer; Selective desilylation of *tert*-butyldimethylsilyl ethers of phenols using potassium fluoride-alumina and ultrasound; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7207-7210.
- [598] S. Iimura, K. Manabe, S. Kobayashi; Catalytic Deprotection of Protected Alcohols in Water Using Low-Loading and Alkylated Polystyrene-Supported Sulfonic Acid; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8723-8725.
- [599] T. Kodo, S. Masumoto, K. Koyama, N. Kinomura; Piperidine derivatives as serotonin reuptake inhibitor and their preparation; US 2003-346062 (17.01.2003), WO 2001-JP6195 (17.07.2001).
- [600] G. J. Bridger, R. T. Skerlj, P. E. Hernandez-Abad, D. E. Bogucki, Z. Wang, Y. Zhou, S. Nan, E. M. Boehringer, T. Wilson, J. Crawford, M. Metz, S. Hatse, K. Princen, E. De Clercq, D. Schols; Synthesis and Structure-Activity Relationships of Azamacrocyclic C-X-C Chemokine Receptor 4 Antagonists: Analogues Containing a Single Azamacrocyclic

- Ring are Potent Inhibitors of T-Cell Tropic (X4) HIV-1 Replication; *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1250-1260.
- [601] S. Vassiliou, M. Xeilari, A. Yiotakis, J. Grembecka, M. Pawelczak, P. Kafarski, A. Mucha; A synthetic method for diversification of the P1' substituent in phosphinic dipeptides as a tool for exploration of the specificity of the S1' binding pockets of leucine aminopeptidases; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3187-3200.
- [602] C. B. Minkenberg, L. Florusse, R. Eelkema, G. J. M. Koper, J. H. van Esch; Triggered Self Assembly of Simple Dynamic Covalent Surfactants; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11274-11275.
- [603] R. E. Gawley, H. Mao, M. M. Haque, J. B. Thorne, J. S. Pharr; Visible Fluorescence Chemosensor for Saxitoxin; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2187-2191.
- [604] W. Lin, D. Peng, B. Wang, L. Long, C. Guo, Y. Jinbin; A model for light-triggered porphyrin anticancer prodrugs based on an *o*-nitrobenzyl photolabile group; *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *5*, 793-796.
- [605] M. G. Simpson, M. Pittelkow, S. P. Watson, J. K. M. Sanders; Dynamic combinatorial chemistry with hydrazones: libraries incorporating heterocyclic and steroidal motifs; *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1181-1187.
- [606] C. Wessler, A. Homann, U. Fricke, J. Lehmann; NO donors, part 8: synthesis and vasodilating activities of substituted benzyl nitrates compared to cyclohexylmethyl nitrate and GTN; *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 581-586.
- [607] M. Firstenberg, K. N. Shivananda, I. Cohen, O. Solomeshch, V. Medvedev, N. Tessler, Y. Eichen; Harnessing "Click"-Type Chemistry for the Preparation of Novel Electronic Materials; *Adv. Funct. Mater.* **2011**, *21*, 634-643.
- [608] E. Kawabata, K. Kikuchi, Y. Urano, H. Kojima, A. Odani, T. Nagano; Design and Synthesis of Zinc-Selective Chelators for Extracellular Applications; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 818-819.
- [609] S. Shrestha, B. R. Bhattarai, B. Kafle, K.-H. Lee, H. Cho; Derivatives of 1,4-bis(3-hydroxycarbonyl-4-hydroxyl)styrylbenzene as PTP1B inhibitors with hypoglycemic activity; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8643-8652.

- [610] Y.-Q. Long, X.-H. Jiang, R. Dayam, T. Sanchez, R. Shoemaker, S. Sei, N. Neamati; Rational Design and Synthesis of Novel Dimeric Diketoacid-Containing Inhibitors of HIV-1 Integrase: Implication for Binding to Two Metal Ions on the Active Site of Integrase; *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2561-2573.
- [611] M. Smet, K. Metten, W. Dehaen; Synthesis of new AB₂ monomers for polymerization to hyperbranched polymers by 1,3-dipolar cycloaddition; *Collect. Czech. Chem. C.* **2004**, *69*, 1097-1108.
- [612] J.-M. Barbe, G. Canard, S. Brandes, R. Guilard; Synthesis and physicochemical characterization of meso-functionalized corroles: Precursors of organic-inorganic hybrid materials; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *21*, 4601-4611.
- [613] A. Hirabayashi, H. Mukaiyama, H. Kobayashi, H. Shiohara, S. Nakayama, M. Ozawa, K. Miyazawa, K. Misawa, H. Ohnota, M. Isaji; Structure-activity relationship studies of 5-benzylaminoimidazo[1,2-c]pyrimidine-8-carboxamide derivatives as potent, highly selective ZAP-70 kinase inhibitors; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 284-294.
- [614] S. Tatsuoka, Y. Inui; Antimalarials. V. Alkylation of amines with quaternary ammonium salts; *Yakugaku Zasshi* **1949**, *69*, 535-538.
- [615] C. Dumazert, M. Levy, I. Marszak; Action of some substances which form metallic complexes on various phosphomonoesterases and pyrophosphatases; *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.* **1945**, *139*, 99-101.
- [616] A. Chichibabin, C. Hoffmann; Identification of 6-methoxy-8-aminoquinoline and its derivatives; *Compt. Rend.* **1939**, *208*, 525-527.
- [617] A. Funke, D. Bovet, G. Montezin; Arylaliphatic side-chain quinolines possessing anti-malarial properties; *Ann. Inst. Pasteur (Paris)* **1946**, *72*, 264-274.
- [618] Ich danke Herrn Dipl.-Chemiker Christian Albert für die freundliche Bereitstellung der Verbindungen **129** und **130**.
- [619] O. I. Dyubchenko, V. V. Nikulina, A. F. Markov, N. V. Kandalintseva, A. E. Prosenko, O. M. Khoshchenko, Y. S. Shwarts, M. I. Dushkin; Synthesis And Hepatoprotector Activity of Water-Soluble Derivatives Of Aminoalkylphenols; *Pharm. Chem. J.* **2006**, *40*, 10-13.

- [620] A. S. Oleynik, T. S. Kuprina, N. Y. Pevneva, A. F. Markov, N. V. Kandalintseva, A. E. Prosenko, I. A. Grigorev; Synthesis and antioxidant properties of sodium S-[3-(hydroxyaryl)propyl] thiosulfates and [3-(hydroxyaryl)propane]-1-sulfonates; *Russ. Chem. Bull.* **2007**, *56*, 1135-1143.
- [621] A. E. Prosenko, A. A. Skorobogatov, O. I. Dyubchenko, P. I. Pinko, N. V. Kandalintseva, M. M. Shakirov, L. M. Pokrovsky; Interaction of functionally-substituted 4-alkyl-2,6-di-*tert*-butylphenols with hydrohalic acids; *Russ. Chem. Bull.* **2007**, *56*, 1119-1124.
- [622] C. Dai, J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson; Visible-light-mediated conversion of alcohols to halides; *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 140-145.
- [623] A. S. Oleynik, T. S. Kuprina, N. Y. Pevneva, A. E. Markov, N. V. Kandalintseva, A. E. Prosenko, I. A. Grigor'ev; Synthesis and antioxidant properties of sodium S-[3-(hydroxyaryl)propyl] thiosulfates and [3-(hydroxyaryl)propane]-1-sulfonates; *Russ. Chem. Bull.* **2007**, *56*, 1135-1143.
- [624] O. Itsenko, B. Långström; Radical-Mediated Carboxylation of Alkyl Iodides with ^[11C]Carbon Monoxide in Solvent Mixtures; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2244-2249.
- [625] M. F. Oldfield, L. Chen, N. P. Botting; Synthesis of [3,4,8-¹³C₃]daidzein; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1887-1893.
- [626] C. Gampe; Darstellung anti-plasmodialer Naphthylisochinolin-Alkaloide für Studien zur Ligand-Rezeptor-Wechselwirkung; *Diplomarbeit*, Universität Würzburg, **2006**.
- [627] V. R. Solomon, S. K. Puri, K. Srivastava, S. B. Katti; Design and synthesis of new anti-malarial agents from 4-aminoquinoline; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2157-2165.
- [628] Die Benennung der Moleküle erfolgte aus Gründen der Übersichtlichkeit entgegen der IUPAC-Nomenklatur.
- [629] I. Fernandes, N. Vale, V. de Freitas, R. Moreira, N. Mateus, P. Gomes; Anti-tumoral activity of imidazoquinones, a new class of antimalarials derived from primaquine; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6914-6917.
- [630] F. C. Goble; Activity of certain 6-methoxy-8-aminoquinolines against *Trypanosoma cruzi*; *Antibiot. Chemother.* **1952**, *2*, 265-270.

- [631] R. C. Elderfield, W. J. Gensler, J. D. Head, H. A. Hageman, C. B. Kremer, J. B. Wright, A. D. Holley, B. Williamson, J. Galbreath, L. Wiederhold III, R. Frohardt, S. Morris Kupchan, T. A. Williamson, O. Birstein; Alkylaminoalkyl derivatives of 8-aminoquinoline; *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1524-1529.
- [632] A. Wingler; Malaria and synthetic antimalarials. A review of the present-day state of malaria research; *Angew. Chem.* **1949**, *61*, 49-56.
- [633] D. A. Powell, G. C. Fu; Nickel-Catalyzed Cross-Couplings of Organosilicon Reagents with Unactivated Secondary Alkyl Bromides; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7788-7789.
- [634] C. Danzin, P. Bey, D. Schirlin, N. Claverie; α -Monofluoromethyl and α -difluoromethyl putrescine as ornithine decarboxylase inhibitors: *in vitro* and *in vivo* biochemical properties; *Biochem. Pharmacol.* **1982**, *31*, 3871-3888.
- [635] M. Kirihata; Asymmetric syntheses of biologically active amino acids; *Bull. Univ. Osaka Prefect. Ser. B* **1981**, *33*, 135-171.
- [636] M. Machida, K. Oda, Y. Kanaoka; Photochemistry of the phthalimide system. XXXIV. Effect of 3- and 4-methyl substituents on the photocyclization of *N*-(3-alkenyl)-phthalimides: synthesis of pyrroloisindoles and pyridoisindoles; *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 75-84.
- [637] L. Keller, S. Beaumont, J.-M. Liu, S. Thoret, J. S. Bignon, J. Wdzieczak-Bakala, P. Dauban, R. H. Dodd; New C5-Alkylated Indolobenzazepinones Acting as Inhibitors of Tubulin Polymerization: Cytotoxic and Antitumor Activities; *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3414-3421.
- [638] T. Singh, R. G. Stein, J. F. Hoops, J. H. Biel, W. K. Hoya, D. R. Cruz; Antimalarials. 7-Chloro-4-(substituted amino)quinolines; *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 283-286.
- [639] L. D. Julian, J. F. Hartwig; Intramolecular Hydroamination of Unbiased and Functionalized Primary Aminoalkenes Catalyzed by a Rhodium Aminophosphine Complex; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13813-13822.
- [640] H. Moerhle, J. Berlitz; Oxidation of 2-substituted pyrrolidines and piperidines as nicotine analogues; *Z. Naturforsch. B.* **2008**, *63*, 985-992.

- [641] E. Veignie, S. Moreau; The mode of action of chloroquine. Non-weak base properties of 4-aminoquinolines and antimalarial effects on strains of Plasmodium; *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1991**, *85*, 229-237.
- [642] S. Moreau, E. Veignie; Use of long-range proton, carbon-13 correlation experiments (COLOC) for the assignment of the carbon-13 NMR spectrum of chloroquine and related 4-aminoquinoline compounds; *Magn. Res. Chem.* **1990**, *28*, 377-379.
- [643] S. Moreau, P. Charet, G. Prensier; Affinity of antimalarial drugs for stacked hematin linked on sepharose; *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1986**, *80*, 169-176.
- [644] R. C. Elderfield, W. J. Gensler, O. Birstein, F. J. Kreysa, J. T. Maynard, J. Galbreath; Synthesis of certain simple 4-aminoquinoline derivatives; *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1250-1251.

DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich mich ganz herzlich bei jenen aus dem Organischen Institut bedanken, die zu dieser Arbeit beigetragen und mich unterstützt haben.

Dr. Michael Büchner aus der Massenspektrometrie danke ich für seine stets unermüdliche Hilfs- und Diskussionsbereitschaft doch noch schöne Ergebnisse aus meinen Proben zu zaubern, und natürlich auch für sein Vertrauen, mich in der Kunst, MALDI-Proben selbständig zu vermessen, zu unterrichten. Ebenso danke ich Fritz Dadrich und Antje Hautzinger für die vielen Extrawünsche bei den Messungen meiner Proben.

Die NMR-Abteilung mit Elfriede Ruckdeschel und Dr. Matthias Grüne erfüllte mir einige besondere Wünsche wie z.B. ^{15}N -Spektren und Tieftemperaturmessungen zur Rotamer-Unterscheidung und stand mir jederzeit für Fragen und für die Auswertung zur Verfügung – ganz herzlichen Dank.

Bei Dr. Christian Stadler, Anette Krug und Petra Leckert der Verwaltung möchte ich mich ganz besonders mit einem herzlichen Dankeschön für ihre schnelle, unkomplizierte und diskrete Unterstützung in allen organisatorischen und verwaltungsspezifischen Fragen bedanken.

Ohne Markus Braun und Bernd Brunner, Manfred Ludwig und Jonathan Landeck (Glasbläserei) sowie Michael Ramold und Frank Förtsch (Zentralwerkstatt), die technische Probleme gelöst und sämtliche Geräte in kürzester Zeit wieder in Stand gesetzt haben, wäre diese Arbeit mit Sicherheit nicht möglich gewesen.

PD Dr. Matthias Breuning danke ich für die in seiner Arbeitsgruppe verbrachte Zeit nach dem Abschluss dieser Arbeit. Mit Dir und mit Deiner Gruppe zu arbeiten gibt mir sehr viel, ich genieße die Diskussionen über synthetische und präparative Fragestellungen sowie die ausgezeichnete Betreuung und Hilfestellung in einem metallorganischen und für mich neuen chemischen Gebiet. Ich wünsche Dir von ganzem Herzen alles Gute und viel Erfolg für Deine Professur in Bayreuth. Weiterhin möchte ich mich auch ganz herzlich für die Zusammenarbeit mit Regina W., Benjamin A., Martin E., Dagmar S., Florian S. und Johannes T. bedanken. Es macht mit Euch einfach sehr viel Spaß.

L. Hirsch, Dir danke ich für die schöne und witzige Zeit unserer Zusammenarbeit während Deiner Bachelorarbeit, die Du sehr kompetent und fleißig bewältigt hast. Dies gilt insbesondere, weil ich Dir eine viel zu schwierige und zu umfangreiche synthetische Aufgabenstellung für diese kurze Zeit gegeben hatte, an der ich selbst noch einiges versuchen musste bis das Zielmolekül endlich in meinen Händen war. Um so mehr kann ich nur betonen, dass Du in Deiner Bachelorarbeit wirklich exzellent gearbeitet hast. Bleib bitte so wie Du bist.

Dr. Stefan R., Dr. Carine B., sowie Thomas H., Tobias H., Christian M. und David H. von der Arbeitsgruppe M. Breuning danke ich für die freundschaftliche Aufnahme als ich mit dieser Arbeit begonnen habe. Der Arbeitsgruppe B. Engels danke ich ebenso für ihre freundliche Aufnahme zur Nutzung der Kaffeemaschine und für schöne Momente bei den gelegentlichen gemeinsamen Mittagessen.

Vielen Menschen im privaten Umfeld, die diesen, meinen Weg in den letzten Jahren begleitet haben, möchte ich danken, aus freundschaftlichen wie auch aus lehrreichen Gründen. Alle Begegnungen hinterlassen ihre Spuren und tragen dazu bei sich stets weiterzuentwickeln.

Ganz besonders hervorheben möchte ich im Folgenden einige wenige, sehr liebe Menschen, die meine Doktorandenzeit aktiv mitgestaltet haben.

Ein herzliches Dankeschön an die Mitglieder von EP5 und Andreas M. (EP4) der Universität Würzburg, die im Rahmen des Tschinemas zusammen mit mir eifrig Filme geschaut und versucht haben, mir das Kochen in einer Küche schmackhaft zu machen sowie für die herzliche Aufnahme in ihre Reihen. Ganz besonders dankbar bin ich der Truppe aus F069a mit Kai S., Olga T., Volker B. und Mirjam F. für ihre freundschaftliche Unterstützung, als Ansprechpartner für sämtliche technischen und auch sonst auftretenden Schwierigkeiten sowie die gemeinsam verbrachte Zeit beim Tschinema, beim Schwimmen und auch beim Mittagessen. Olga T., Dir möchte ich besonders danken, dass ich regelmäßig als Probandin Teil Deiner interessanten wissenschaftlichen Arbeit und in Deinem Dental-Film sein durfte – es hat mir sehr viel Spaß gemacht – sowie Danke für Deine wundervolle Art zu Motivieren und den tief sinnigen Austausch über unkonventionelle Themen. Euch allen meinen lieben Dank.

Ich möchte mich auch bei allen bedanken, die ich in den letzten Jahren zum Sport genötigt habe und die mit mir ihre Bahnen im Schwimmbad gezogen oder mich beim Laufen am Main begleitet haben. Einige möchte ich ganz besonders hervorheben. Bei David H. und Ludwig W. bedanke ich mich für ihre Freundschaft und ihre Unterstützung immer dann, wenn Not am Mann war, bei Bettina L., Andreas M. und Arne S. für die schönen und

weiterführenden Gespräche, bei Volker M., Sabrina B. und Stefan L. für die witzige gemeinsame Zeit mit Ausflügen, Koch- und Spieleabenden, die mir viel Spaß gemacht haben, bei Fabian M. und Georg B. für besonders wichtige Impulse und Perspektiven, die mich und mein Leben bereichert haben, bei Vanessa S. für sehr viele Konzertbesuche und diskussions- bzw. analyseintensive Frauenabende, bei Thomas S. (Wü), Alexander P. und Johannes H. für ihr offenes Ohr, ihre Hilfe und ihre witzige Art zu motivieren, ganz besonders in nicht ganz einfachen Zeiten. Julian B. danke ich für die ehrlichen und tiefsinnigen Diskussionen über – in der Tat – Gott und die Welt, Jens N. und Thomas S. (beide aus BN) für ihre konstruktiven Diskussionen, herzlichen Dank, ihr seid eine sehr wertvolle und wichtige Stütze in meinem Leben! Bianca T. danke ich nicht nur für das Korrekturlesen meiner englischen Zusammenfassung, sondern auch für die witzigen Stunden zusammen mit Thomas S. (BN) – niemand bringt mich so zum Lachen wie die Kombination aus Euch beiden.

I am deeply grateful to Yannis E., who has been offering me an intense support lately. Yannis, I would like to thank you for simply knowing that you are there, for all profound and critical conversations and feeling close to you as a soulmate – thanks for everything.