

Synthese und Charakterisierung abiotischer Foldamere und ihrer Bausteine für die Nutzung in biologischen Systemen

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

Vorgelegt von
Michael Grotz
aus Würzburg

Würzburg, 2013

Eingereicht am:.....

bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

1. Gutachter:.....

2. Gutachter:.....

der Dissertation

1. Prüfer:.....

2. Prüfer:.....

3. Prüfer:.....

des Öffentlichen Promotionskolloquiums

Tag des Öffentlichen Promotionskolloquiums:.....

Doktorurkunde ausgehändigt am:.....

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2009 bis November 2013 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg unter der Anleitung von **Frau Professor Dr. Ulrike Holzgrabe** mit finanzieller Unterstützung des FOLDAPPI-Projektes angefertigt.

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe für die Möglichkeit bedanken, meine Doktorarbeit auf einem so interessanten Themengebiet zu absolvieren. Des Weiteren danke ich ihr für das in mich gesetzte Vertrauen, die freundliche Aufnahme in ihren Arbeitskreis und die stetige Unterstützung während meiner Promotion.

Weiterhin bedanke ich mich bei Ivan Huc und seinem Arbeitskreis des „Institut Européen de Chimie et Biologie (IECB) Bordeaux“, für die Einführung in die Foldamerchemie sowie die hilfreichen Gespräche bei mancherlei problematischen Reaktionen.

Ebenso danke ich den Leitern des FOLDAPPI-Projektes für die finanzielle Unterstützung während meiner Zeit bei UCB-Pharma.

Meinen Vorgesetzten und den Mitarbeitern von UCB-Pharma danke ich für die lehrreiche und schöne Zeit in Belgien. Besonderer Dank gilt hier meinem Kollegen Yves Evrard.

Natürlich danke ich auch dem ganzen Arbeitskreis Holzgrabe für die mit ihnen verbrachte Zeit. Hierbei möchte ich vor allem Liana Pogorelaja für die Hilfe bei der Synthese von Vorstufen und Dr. Eberhard Heller für die Hilfe bei den Mikrowellensynthesen danken.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, für ihre Unterstützung und die schöne Zeit außerhalb der Arbeit, die es mir ermöglichte, auch einmal abzuschalten.

Mein größter Dank geht allerdings an meine Freundin Elisabeth, die immer für mich da war und an mich geglaubt hat. Danke mein Schatz!

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Definition des Begriffs Foldamer	1
1.2 Aufbau und Verwendung verschiedenster Foldamere	3
1.3 Übersicht, Aufbau und Potential des verwendeten Chinolin-Bausteins.....	11
1.4 Interleukin-4 (IL-4).....	17
1.5 Leishmaniose und Schlafkrankheit (HAT, Human African Trypanosomiasis) .	18
2 Zielsetzung	20
3 Allgemeiner Teil	24
3.1 Allgemeine Retrosynthese	24
3.2 Verbesserung der Wasserlöslichkeit	27
3.2.1 Addition des Anilins an die Dicarbonsäure	29
3.2.2 Ringschluss zum Chinolin	30
3.2.3 Einführung der ersten Seitenkette am Chinolin	31
3.2.4 Bromierung des Chinolins	32
3.2.5 Einführung der zweiten Seitenkette am Chinolin	33
3.2.6 Verseifung der Carbonsäure an C ² des Chinolins	34
3.2.7 Reduktion der Nitrogruppe des Chinolins zum Amin	35
3.2.8 Kupplung des wasserlöslichen Bausteins zum Dimer	36
3.2.9 Verseifung des Dimers	37
3.2.10 Reduktion des Dimers	38
3.2.11 Kupplung zum Tetramer	40
3.2.12 Entschützung des Tetramers.....	44
3.2.13 Reduktion der Nitrogruppe des verseiften Chinolins.....	45
3.2.14 Einführung der Fluorenylmethoxycarbonyl-Schutzgruppe (Fmoc-Schutz- gruppe) am Chinolin	46
3.2.15 Herstellung von 1-Methyl-2-(4'-nitrophenyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidinium- per-chlorat (DESC, Amin-Färbereagenz für die Festphase).....	47
3.2.16 Synthese der wasserlöslichen Tetramere in der Mikrowelle	50
3.2.17 Zusammenfassung	54
3.3 Neuartige Kupplung der Foldamere an der Festphase	57
3.3.1 Hydrierung des Chinolingrundkörpers	58
3.3.2 Einführung des Azids am Chinolin und Entschützung des Methylesters ...	58

3.3.3 Bindung von 8-Azido-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure an die Festphase	60
3.3.4 Einführung der Seitenkette in 8-Azido-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (42) an der Festphase	62
3.3.5 Herstellung von 8-(8-Azido-4-hydroxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (43) an der Festphase	63
3.3.6 Diskussion	65
3.4 Erstellung einer Foldamerbibliothek	67
3.4.1 Darstellung des Chinolingrundkörpers 35	67
3.4.2 Seitenkettenfunktionalisierung der Chinoline.....	68
3.4.3 Verseifung der Chinolincarbonsäuremethylester	69
3.4.4 Reduktion der Nitrochinoline	70
3.4.5 Fmoc-Schützen der Chinoline	71
3.4.6 Aufbau der aromatischen Seitenkette.....	72
3.4.7 Erstellung einer Foldamerbibliothek	73
3.4.8 Diskussion der Analysedaten der Foldamerbibliothek	81
3.5 Herstellung und Untersuchung der Monomere im SFB 630.....	85
3.5.1 Darstellung der Monomere zur Untersuchung im SFB 630	85
3.5.2 Ergebnisse der Untersuchung der Chinoline im SFB 630	87
4 Zusammenfassung	88
5 Summary	90
6 Synthesevorschriften	92
6.1 Geräte und allgemeine Vorschriften.....	92
6.2 Allgemeine Versuchsvorschriften	101
6.2.1. (AV 1) Herstellung der Dimethyl-2-((2-nitrophenyl)amino)maleate 4 und 45	102
6.2.2 (AV2) Herstellung der Methyl-4-hydroxy-8-nitrochinolin-2-carboxylate 5 und 35	102
6.2.3 (AV3) Herstellung der Methyl-4-(2-(<i>tert</i> -butoxy)-2-oxoethoxy)-8-nitrochinolin-2-carboxylate 7 und 51	103
6.2.4 (AV4) Herstellung der Methyl-nitrochinolin-2-carboxylate 48 , 50 , 49 und 115	103
6.2.5 (AV5) Herstellung der 8-Nitrochinolin-2-carbonsäuren 11 , 14 , 53 , 55 , 52 , 54 und 116	104

6.2.6 (AV6) Reduktion der Nitrogruppe der Chinoline an Position 8 zur Herstellung der Amine 12, 15, 22, 36, 56, 58, 59, 57 und 117	105
6.2.7 (AV7) Herstellung der Fmoc-geschützten Chinoline 24, 60, 34, 33 und 61	106
6.2.8 (AV8) Herstellung der an den Seitenketten entschützten Chinoline 1, 118, 119, 120 und 121	106
6.3 Synthese eines neuartigen wasserlöslichen Foldamers mit zwei Seitenketten pro Chinolineinheit	107
6.3.1 Herstellung von Dimethyl-2-((4-methyl-2-nitrophenyl)amino)maleat (4) .	107
6.3.2 Herstellung von Methyl-4-hydroxy-6-methyl-8-nitrochinolin-2-carboxylat (5)	108
6.3.3 Herstellung von Methyl-4-(2-(<i>tert</i> -butoxy)-2-oxoethoxy)-6-methyl-8-nitrochinolin-2-carboxylat (7)	109
6.3.4 Herstellung von Methyl-6-(bromomethyl)-4-(2-(<i>tert</i> -butoxy)-2-oxoethoxy)-8-nitrochinolin-2-carboxylat (8)	110
6.3.5 Herstellung von Methyl-4-(2-(<i>tert</i> -butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)-8-nitrochinolin-2-carboxylat (10)	111
6.3.6 Herstellung von 4-(2-(<i>tert</i> -Butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)-8-nitrochinolin-2-carbonsäure (11)	112
6.3.7 Herstellung von Methyl-8-amino-4-(2-(<i>tert</i> -butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)chinolin-2-carboxylat (12)	114
6.3.8 Herstellung von Methyl-4-(2-(<i>tert</i> -butoxy)-2-oxoethoxy)-8-(4-(2-(<i>tert</i> -butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)-8-nitrochinolin-2-carboxamido)-6-((4-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)chinolin-2-carboxylat (13)	115
6.3.9 Herstellung von 4-(2-(<i>tert</i> -Butoxy)-2-oxoethoxy)-8-(4-(2-(<i>tert</i> -butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)-8-nitrochinolin-2-carboxamido)-6-((4-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)chinolin-2-carbonsäure (14)	117
6.3.10 Herstellung von Methyl-8-(8-amino-4-(2-(<i>tert</i> -butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)chinolin-2-carboxamido)-4-(2-(<i>tert</i> -butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)chinolin-2-carboxylat (15)	118

6.3.11 Herstellung von Methyl-4-(2-(<i>tert</i> -butoxy)-2-oxoethoxy)-8-(4-(2-(<i>tert</i> -butoxy)-2-oxoethoxy)-8-(4-(2-(<i>tert</i> -butoxy)-2-oxoethoxy)-8-(4-(2-(<i>tert</i> -butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)-8-nitrochinolin-2-carboxamido)-6-((4-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)chinolin-2-carboxamido)-6-((4-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)chinolin-2-carboxylat (18).....	120
6.3.12 Herstellung von 2-((2-((4-(Carboxymethoxy)-2-((4-(carboxymethoxy)-2-((4-(carboxymethoxy)-2-(methoxycarbonyl)-6-(piperazin-1-ylmethyl)chinolin-8-yl)carbamoyl)-6-(piperazin-1-ylmethyl)chinolin-8-yl)carbamoyl)-6-(piperazin-1-ylmethyl)chinolin-8-yl)carbamoyl)-8-nitro-6-(piperazin-1-ylmethyl)chinolin-4-yl)oxy)essigsäure (1)	122
6.3.13 Testreaktion für die Addition von Ghosez-Reagenz an 2-(Trimethylsilyl)ethyl 8-amino-4-(2-(<i>tert</i> -butoxy)-2-oxoethoxy)-chinolin-2-carboxylat 19	123
6.3.14 Herstellung von 8-Amino-4-(2-(<i>tert</i> -butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)chinolin-2-carbonsäure (22)	124
6.3.15 Herstellung von 8-(((9 <i>H</i> -Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-4-(2-(<i>tert</i> -butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)chinolin-2-carbonsäure (24)	125
6.3.16 Herstellung von <i>N</i> -Methylpyrimidin-2-amin (27).....	126
6.3.17 Herstellung von 2-Hydroxy-1-methyl-2-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -imidazo[1,2 <i>a</i>]pyrimidin-4-iumbromid (29)	127
6.3.18 Herstellung von 1-Methyl-2-(4-nitrophenyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyrimidin-1-ium-perchlorat (30)	128
6.3.19 Herstellung von Foldameren in der Mikrowelle	129
6.4 Herstellung eines Azid-Monomers und dessen Kupplung an der Festphase	134
6.4.1 Herstellung von Methyl-8-amino-4-hydroxychinolin-2-carboxylat (36)	135
6.4.2 Herstellung von 8-Azido-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure (38)	136
6.4.3 Kupplung von 8-Azido-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure an die Festphase (40)	137
6.4.4 Einführung der Seitenkette in 8-Azido-4-isobutoxychinolin-2-carboxylat (42) an der Festphase.....	138

6.4.5 Herstellung von 8-(8-Azido-4-hydroxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (43) an der Festphase.....	139
6.5 Herstellung einer Foldamerbibliothek.....	140
6.5.1 Herstellung von Dimethyl-2-((2-nitrophenyl)amino)maleat (45).....	140
6.5.2 Herstellung von Methyl-4-hydroxy-8-nitrochinolin-2-carboxylat (35).....	141
6.5.3 Herstellung von Methyl-4-isobutoxy-8-nitrochinolin-2-carboxylat (48)	142
6.5.4 Herstellung von 4-Isobutoxy-8-nitrochinolin-2-carbonsäure (52).....	143
6.5.5 Herstellung von 8-Amino-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (56).....	144
6.5.7 Herstellung von Methyl-4-(2-(<i>tert</i> -butoxy)-2-oxoethoxy)-8-nitrochinolin-2-carboxylat (51).....	146
6.5.8 Herstellung von 4-(2-(<i>tert</i> -Butoxy)-2-oxoethoxy)-8-nitrochinolin-2-carbonsäure (55).....	147
6.5.9 Herstellung von 8-Amino-4-(2-(<i>tert</i> -butoxy)-2-oxoethoxy)chinolin-2-carbonsäure (59).....	148
6.5.10 Herstellung von 8-(((9 <i>H</i> -Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-4-(2-(<i>tert</i> -butoxy)-2-oxoethoxy)chinolin-2-carbonsäure (33).....	149
6.5.11 Herstellung von Methyl-4-(3-((<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino)propoxy)-8-nitrochinolin-2-carboxylat (50).....	150
6.5.12 Herstellung von 4-(3-((<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)amino)propoxy)-8-nitrochinolin-2-carbonsäure (54).....	151
6.5.13 Herstellung von 8-Amino-4-(3-((<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino)propoxy)chinolin-2-carbonsäure (58).....	152
6.5.14 Herstellung von 8-(((9 <i>H</i> -Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-4-(3-((<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino)propoxy)chinolin-2-carbonsäure (34).....	153
6.5.15 Herstellung von 1-(<i>tert</i> -Butoxy)-4-methylbenzol (64).....	154
6.5.16 Herstellung von (3-(4-(<i>tert</i> -Butoxy)phenyl)propoxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan (66).....	155
6.5.17 Herstellung von 3-(4-(<i>tert</i> -Butoxy)phenyl)propan-1-ol (46).....	156
6.5.18 Herstellung von Methyl-4-(3-(4-(<i>tert</i> -butoxy)phenyl)propoxy)-8-nitrochinolin-2-carboxylat (49).....	157
6.5.19 Herstellung von 4-(3-(4-(<i>tert</i> -Butoxy)phenyl)propoxy)-8-nitrochinolin-2-carbonsäure (53).....	158
6.5.20 Herstellung von 8-Amino-4-(3-(4-(<i>tert</i> -butoxy)phenyl)propoxy)chinolin-2-carbonsäure (57).....	159

6.5.21 Herstellung von 8-(((9 <i>H</i> -Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-4-(3-(4-(<i>tert</i> -butoxy)phenyl)propoxy)chinolin-2-carbonsäure (61).....	160
6.5.22 Herstellung einer Foldamer-Bibliothek an der Festphase.....	162
6.6 Herstellung von Monomeren für die Untersuchung auf antileishmaniale und antitrypanosomale Wirkung im SFB 630.....	229
6.6.1 Herstellung von Methyl-4-isobutoxy-6-methyl-8-nitrochinolin-2-carboxylat (115).....	229
6.6.2 Herstellung von 4-Isobutoxy-6-methyl-8-nitrochinolin-2-carbonsäure (116).....	230
6.6.3 Herstellung von Methyl-8-amino-4-hydroxy-6-methylchinolin-2-carboxylat (117).....	231
6.6.4 Herstellung von 4-(Carboxymethoxy)-8-nitrochinolin-2-carbonsäure (118).....	232
6.6.5 Herstellung von 4-(3-Aminopropoxy)-8-nitrochinolin-2-carbonsäure (119).....	233
6.6.6 Herstellung von 8-Amino-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carbonsäure (120).....	234
6.6.7 Herstellung von 8-(8-Amino-4-(carboxymethoxy)-6-(piperazin-1-ylmethyl)-chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)-6-(piperazin-1-ylmethyl)chinolin-2-carbonsäure (121).....	235
7 Anhang	237
Literaturverzeichnis	239

1 Einleitung

1.1 Definition des Begriffs Foldamer

„Foldamere: Ein Bindeglied zwischen Chemie und Biologie“ (I. Huc) – so könnte man einen der ersten Sätze, die ich zu Beginn meiner Doktorarbeit zum Thema Foldamere gehört habe, übersetzen.

Während vor einigen Jahrzehnten Biologie, Chemie und Physik noch klar voneinander abgetrennte Wissenschaften waren, verschwimmen ihre Grenzen inzwischen mehr und mehr. Im Zuge der Förderung interdisziplinärer Forschung wurde eine immer engere Zusammenarbeit der verschiedenen Naturwissenschaften geschaffen. Dies führte zu völlig neuen Ansätzen und Gedankenmustern, wodurch die Grenzen des Verstehens der einzelnen Disziplinen in neue Richtungen erweitert werden konnten.

Einer dieser neuen Ansätze ist die Verwendung von „künstlichen, gefalteten molekularen Konstrukten“. Hierbei handelt es sich um eine Definition des Ausdruckes Foldamer. Wichtig ist hierbei allerdings, dass die Faltung aufgrund nicht kovalenter Wechselwirkungen entsteht und stabilisiert wird.^[1]

Die Natur war uns dabei ein guter Lehrmeister. Mit nur 20 (oder 23, inklusive Selenocystein, Pyrrolysin und Formylmethionin je nach Definition)^[2] proteinogenen Aminosäuren schafft sie es, eine fast unendlich große Vielfalt von Proteinen zu erzeugen, welche viele komplexe Aufgaben und Funktionen erfüllen können. Die Peptidketten nehmen aufgrund ihrer Aminosäuresequenz (Primärstruktur) und äußerer Einflüsse komplizierte sekundäre, tertiäre und quartäre Strukturen ein, welche für die biologische Aktivität der Proteine unabdingbar sind. Dabei entstehen Helizes, Faltblätter sowie Schleifen und es kommt zu Dimer- bzw. Oligomerisierungen, verursacht durch kovalente Disulfidbrücken und nicht kovalente Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrücken, ionische und Van-der-Waals-Wechselwirkungen. Mit Hilfe ihrer komplexen Struktur sind die Proteine in der Lage, alle im Körper ablaufenden Reaktionen zu katalysieren und dabei chemische Bindungen zu knüpfen oder zu spalten.

Ein weiteres sehr wichtiges Beispiel für komplex gefaltete Makromoleküle ist die DNS. Sie besteht aus einer Doppelstranghelix aus nur vier verschiedenen Basen, die

allein durch ihre Abfolge im Strang alle Informationen codiert hat, welche für den Aufbau eines Menschen nötig sind. Des Weiteren verfügt die Natur über makromolekulare Konstrukte wie z.B. die Kollagenfaser, welche aus drei ineinander verdrillten Peptidketten besteht, die eine Superhelix ausbilden, die für die enorme Zugfestigkeit und mechanische Belastbarkeit verantwortlich ist.^[3]

Mit den Foldameren wurde ein wichtiger Schritt gemacht, diese und andere Strukturprinzipien aus der Natur zu kopieren und neue Anwendungsmöglichkeiten zu entwickeln. Anders als die Natur ist der Chemiker allerdings nicht auf die beschriebene, sehr begrenzte Anzahl an Bausteinen beschränkt, sondern kann aus einer großen Anzahl an Molekülen wählen. Die Größe, Stabilität und Form kann bei den künstlichen Konstrukten ebenso variiert werden wie die Art der Wechselwirkungen, durch die die Gebilde in Form gehalten werden.^[4]

Der Ausdruck Foldamer umfasst zwei „Unter-Klassen“, welche als „biotisch“ und „abiotisch“ bezeichnet werden.^[1] Zu den biotischen Foldameren gehören zum Beispiel α -, β - und γ -Aminosäuresequenzen sowie deren Hybride. Während die Triebkraft zur Faltung solcher Konstrukte identisch ist mit der von in der Natur vorkommenden α -Aminosäuresequenzen, so können sich Helixdurchmesser und auch die Position der Seitenketten im Foldamer mitunter stark unterscheiden. Bei abiotischen Foldameren unterscheiden sich zudem auch die Wechselwirkungen, welche zur Ausbildung der Konstrukte führen.^[1]

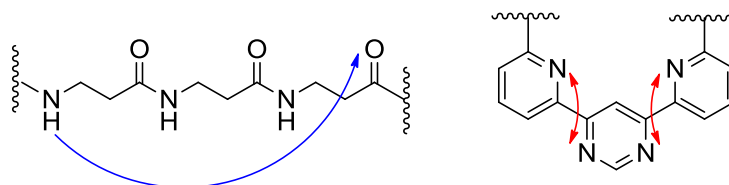


Abb. 1: Beispiel für die attraktiven Wechselwirkungen (blau) in einer „biotischen“ β -Peptidkette (14-Helix) (links) und die repulsiven Wechselwirkungen (rot) einer „abiotischen“ alternierenden Pyridin-Pyrimidin-Kette (rechts), welche für die Ausbildung der Foldamerstruktur verantwortlich sind.^[1]

Für alle Foldamere ist essentiell, dass zwischen ihren einzelnen Untereinheiten Wechselwirkungen existieren, welche zu stabilen sekundären, tertiären sowie quartären Strukturen führen. Dabei kann es sich sowohl um attraktive als auch um repulsive Kräfte handeln. Eine gewisse Rigidität zur Einhaltung der richtigen Konformation kann etwa mit Hilfe starker Wasserstoffbrückenbindungen zwischen

benachbarten Monomeren erreicht werden.^[5] Aber auch die Amphiphilie einzelner Bausteine kann eine große Rolle bei der Bildung der Helizes spielen.^[6]

1.2 Aufbau und Verwendung verschiedenster Foldamere

Es gibt viele verschiedene Arten von Foldameren, welche sich in der Art ihrer Monomere, den formgebenden Wechselwirkungen, der Größe der Konstrukte, ihrer Stabilität und den chemischen, biologischen und physikalischen Eigenschaften stark unterscheiden können.

Verschiedenste intramolekulare sowie intermolekulare Wechselwirkungen tragen zur Ausbildung einer höheren Struktur bei. So beschäftigen sich Hayen *et al.*^[7] unter anderem mit der Herstellung von α - und β -Hybridpeptiden. Diese bilden durch Wasserstoffbrücken zwischen den Peptidbindungen Helizes verschiedener Größe. So konnte gezeigt werden, dass das Foldamer in Abb. 2 schnell zwischen einer 11- und einer 14/15-Helix hin und her wechselt.

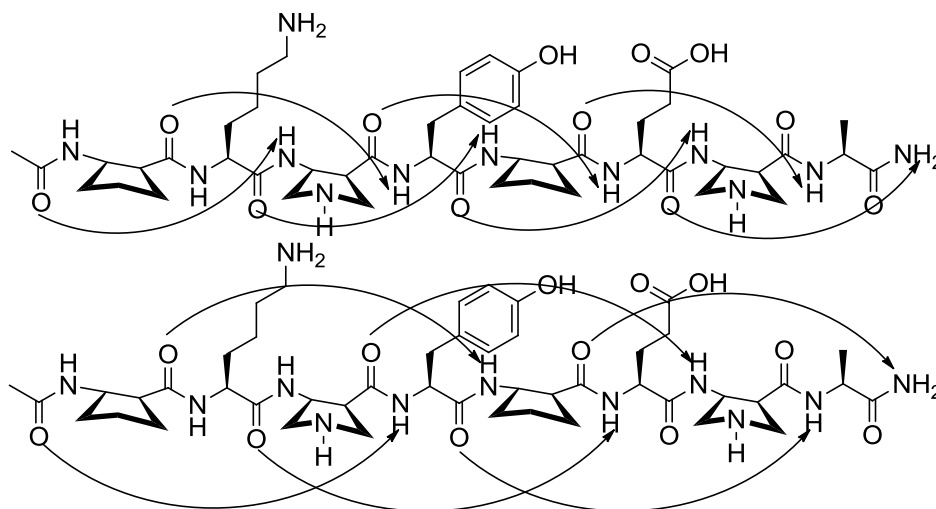


Abb. 2: Mögliche Wasserstoffbrücken in einer alternierenden α -, β -Peptidkette für die 11-Helix (oben) und die 14/15-Helix (unten).^[7]

Eine Verstärkung dieser Selbstorganisation (Faltung) lässt sich zum Beispiel durch Einführen weiterer Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den direkt benachbarten Monomeren wie bei den aromatischen Polyamiden von Huc *et al.*^[5] erreichen. Zusätzliche Stabilität erhalten diese Foldamere durch repulsive Wechselwirkungen der freien Elektronenpaare des Amid-Sauerstoffs mit den freien Elektronenpaaren des Pyridin-Stickstoffs und durch π -Wechselwirkung der Aromaten, welche bei der

Bildung einer Helix miteinander überlappen. Dies führt zu einer sehr stabilen Helixkonformation (Abb. 3).

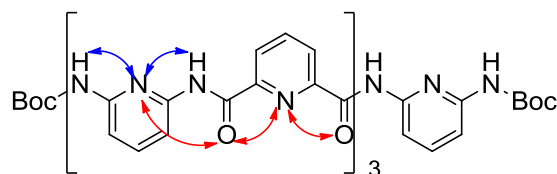


Abb. 3: Beispiel eines aromatischen Foldamers und dessen attraktive (blau) und repulsive (rot) Wechselwirkungen mit dem jeweils nächstgelegenen Baustein.^[5]

Die Triebkraft für die Ausbildung der Helixkonformation der Pyridin-Pyrimidin-Ketten von Bassani *et al.*^[8] beruht zum größten Teil auf repulsiven Wechselwirkungen. Die freien Elektronenpaare der Stickstoffatome stoßen sich ab und sorgen für eine stabile Struktur. Durch den Einbau verschiedener Stickstoff-Aromaten und eine Änderung des Substitutionsmusters an den Ringen lässt sich die Form der Helizes verändern. So wurde gezeigt, dass eine alternierende Kette aus *meta*-verknüpften Pyridinen und *para*-verknüpften Pyridazinen zu einer unregelmäßigen Helix führt, welche für die Untersuchung chiraler Effekte herangezogen wird.^[9]

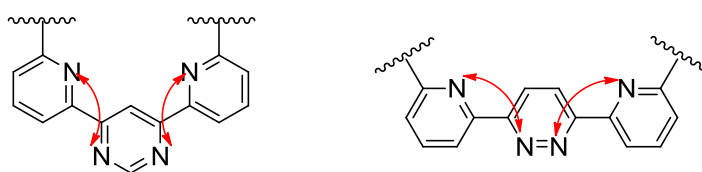


Abb. 4: Strukturegebende Wechselwirkungen in einer alternierenden Pyridin-Pyrimidin-Kette^[11] (links) und einer Pyridin-Pyridazin-Kette^[9] (rechts) mit Darstellung der repulsiven Wechselwirkungen (rot).^[8]

Nelson *et al.*^[6] und Stone *et al.*^[10] beschäftigen sich mit Phenylacetylen-Oligomeren, welche sich hauptsächlich aufgrund von solvophobischen Effekten falten. Die amphiphilen Monomere versuchen in polaren Lösungsmitteln, die repulsiven Wechselwirkungen ihres hydrophoben Rückgrats zu minimieren. So bildet bereits ein Oktadekamer in polaren Lösungsmitteln stabile Helizes aus. Dies geschieht, indem sich die polaren Seitenketten nach außen zum Lösungsmittel drehen. Durch die *meta*-Verknüpfung der einzelnen Bausteine sind die Moleküle zur Helixausbildung prädestiniert, so dass diese spontan auftritt. Dadurch ist das Oktadekamer in vielen verschiedenen Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität löslich, zum Beispiel Chloroform und Acetonitril, sowie Acetonitril/Wasser-Gemischen.^[6]

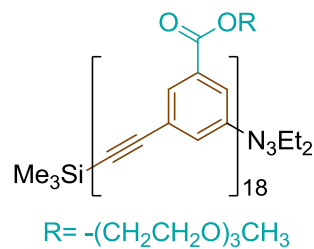


Abb. 5: Verkürzte Darstellung des Oktadekamers mit Hervorhebung der hydrophilen Seitenkette (türkis) und des hydrophoben Rückgrats (braun).^[6]

Ajayaghosh *et al.*^[11] zeigte, dass es möglich ist, ein Foldamer mittels Einlagerung eines Metallions zu falten (Seite 9, Abb. 11). Des Weiteren wurde von Zhao *et al.*^[12] ein Quecksilbersensor vorgestellt, in dem sich ebenfalls ein Oligomer um ein Metallion faltet.

Genauso wie sich Foldamere aufgrund unterschiedlichster inter- und intramolekularer Wechselwirkungen falten können, können die entstandenen Foldamere in diversen möglichen Formen vorliegen. Die mit Abstand am weitesten verbreitete ist die helikale Struktur, wohingegen faltblattartige Strukturen kaum zu finden sind. Dies wird in einem Artikel von Guichard und Huc damit begründet, dass nicht sicher ist, wie häufig Faltblätter tatsächlich vorliegen, da sie zur Aggregation und Präzipitation neigen und ohne spezielle Hilfsmittel schlecht detektierbar sind.^[1]

Des Weiteren zeigt Lokey *et al.*^[13] eine andere mögliche Form der Foldamere. Hierbei wird das Foldamer durch „stapeln“ der Untereinheiten gebildet. Dies geschieht durch die Wechselwirkung elektronenarmer Akzeptorgruppen (A) und elektronenreicher Donorgruppen (B), welche sich abwechselnd übereinander legen.

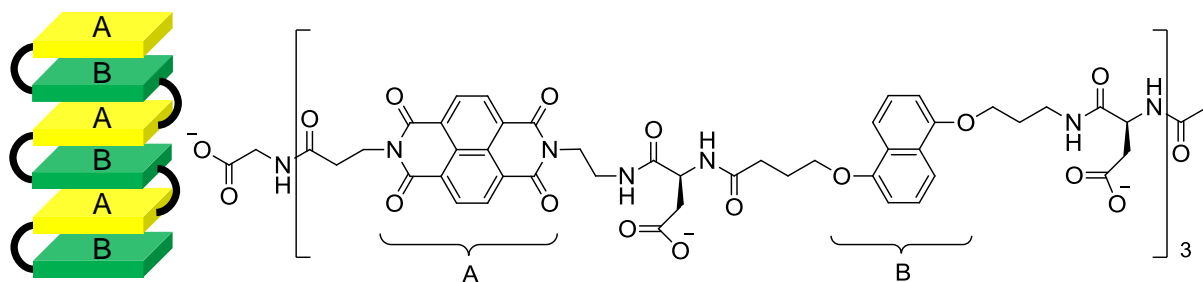


Abb. 6: Aufbau der Sekundärstruktur eines „gestapelten“ Foldamers (links) und seiner molekularen Struktur mit Kennzeichnung der Akzeptor- (A) und Donnor-Gruppe (B) (rechts).^[13]

Dieser Effekt wird in wässrigen Medien verstärkt, da sich die polaren Gruppen, welche an den Verbindungsstücken zwischen Donor (B) und Akzeptor (A)

angebracht sind, nach außen drehen, um die repulsiven Wechselwirkungen der unpolaren Teile des Foldamers mit dem Lösungsmittel zu minimieren.

Jalani *et al.*^[14] zeigte in einer Veröffentlichung von 2013, dass es möglich ist, komplexere Foldamere mittels dieser Art von Verknüpfung aufzubauen. Dazu wurden zwei verschiedene Monomere hergestellt. Das erste ist ein Naphthalendiimid (C), welches als elektronenarmer Akzeptor fungiert und das zweite ein Dipyren (D) als Donor.

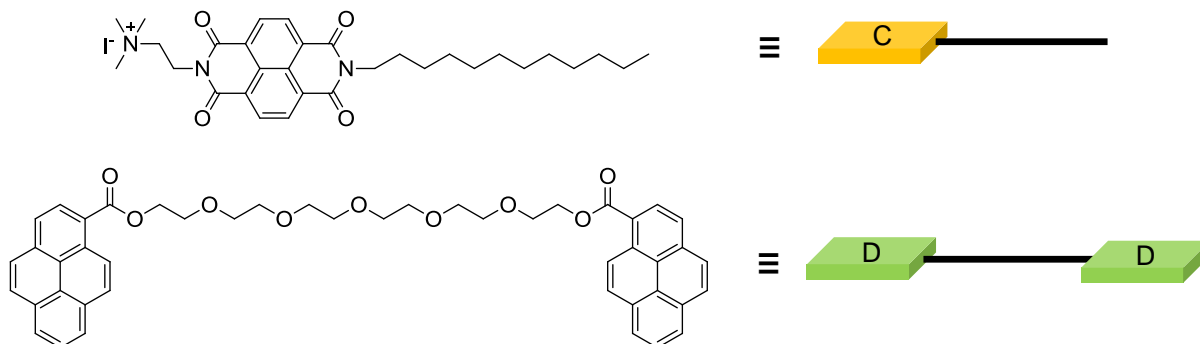


Abb. 7: Darstellung der beiden Monomere Jalani *et al.*, dem Naphthalendiimid (oben) und dem Dipyren (unten).

Durch Vermischen der beiden Monomere können „Stapel“ verschiedener Zusammensetzung entstehen. Dies wird durch Veränderung des Donor-(D) und Akzeptorverhältnisses (C) erreicht.

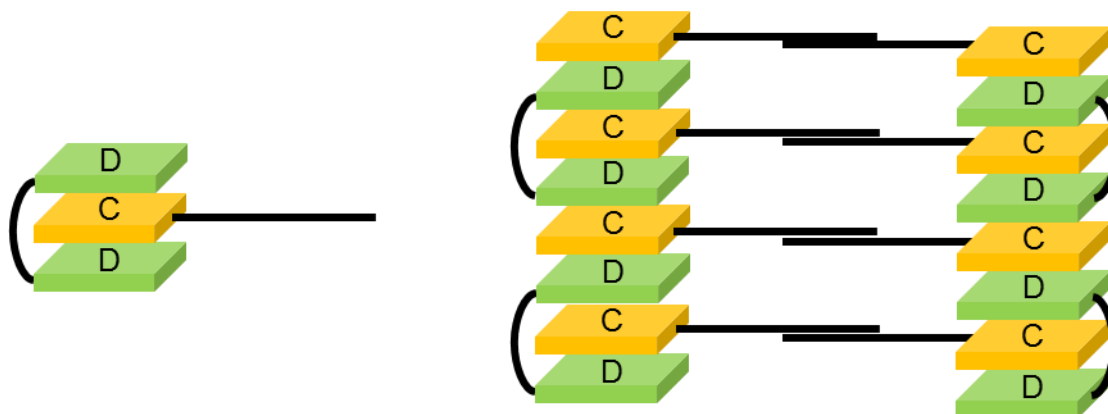


Abb. 8: Schematische Darstellung der Foldamere von Jalani *et al.* in einem 1:1-Verhältnis von Donor und Akzeptor (links) und einem 1:2-Verhältnis (rechts).

Während bei einem Eins-zu-eins-Gemisch aus Donor (D) und Akzeptor (C) überwiegend einfache Foldamere, bestehend aus einem Dipyren (D) und einem Naphthalendiimid (C), vorliegen, bilden sich bei einem Eins-zu-zwei-Verhältnis

größere Strukturen aus. Auch hier führen wässrige Lösungsmittel zur Stabilisierung der Stapelung. Es konnte nachgewiesen werden, dass sich die unpolare Reste am Naphthalendiimid (C) hauptsächlich aufgrund repulsiver Wechselwirkungen mit dem Lösungsmittel in wässrigen Lösungen zusammen lagern und somit diese komplexen Strukturen ausbilden (Abb. 8).

Ein weiteres interessantes Beispiel für ungewöhnliche Formen von Foldameren ist die selbstständige Verknotung eines Moleküls, welches von Bruggemann *et al.*^[15] beschrieben wird. Diese Knoten sind zugänglich durch intermolekulare Kondensation von Diaminen und doppelten Säurechloriden. Da die Reaktion in einer Ein-Topf-Synthese erfolgt, gibt es verschiedene potentielle Mechanismen für die Knotenbildung.

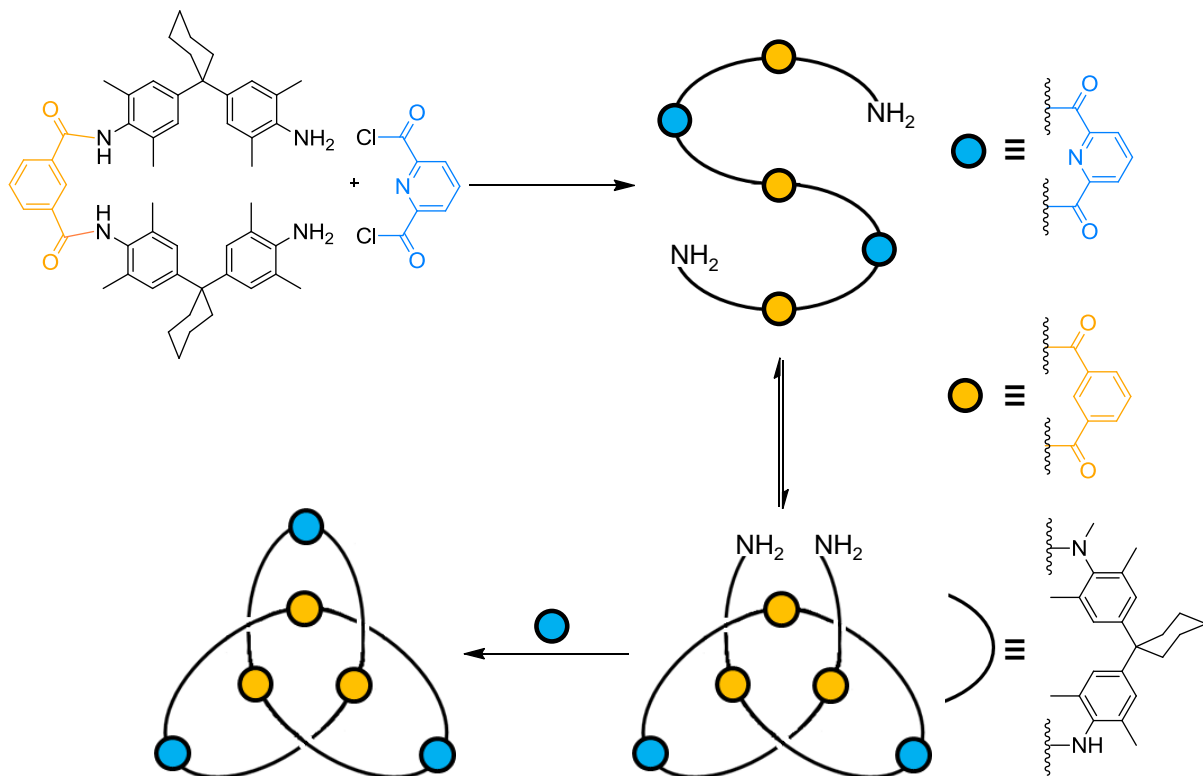


Abb. 9: Möglicher Reaktionsverlauf beim Aufbau von „Knoten“-Foldameren mittels Eintopfsynthese.^[15]

Eine Möglichkeit ist die Bildung einer langen Decaamid-Diamin-Schleife, welche sich aufgrund intramolekularer Wechselwirkungen spontan selbst faltet, und anschließend mittels Kondensation mit einem Säurechlorid geschlossen wird. Durch Veränderung der Monomere sollte es laut Vögtle *et al.*^[15] möglich sein, Knoten miteinander zu verflechten, so dass sie wie an einer Perlenschnur miteinander verknüpft sind. Dies

sollte zu sehr elastischen Foldameren führen, deren Eigenschaften durch Verkleinerung oder Vergrößerung der Knoten variiert werden können.

Des Weiteren gibt es eine Reihe anderer Formen von Foldameren, darunter einen sogenannten „Tailbiter“ welcher von Hunter *et al.* vorgestellt wurde.^[16]

Durch ihre große Vielfalt können Foldamere in vielen Bereichen Verwendung finden. Ihre Größe von 500-5000 g/mol macht Foldamere zu guten Kandidaten, um mit Biopolymeren wie Proteinen zu interagieren. Sie besitzen große Kontaktflächen, welche eine stabile Wechselwirkung mit Proteinen erleichtern. Zudem können die funktionellen Gruppen an ihrer Oberfläche leicht den Erfordernissen angepasst werden, um eine gute Bindung zu erreichen. Weiterhin sind sie durch ihre künstlichen Rückgrate meist sehr protolysebeständig.^[1]

Lee *et al.*^[17] zeigte anhand eines α - β -Aminosäure-Foldamerhybriden, dass es möglich ist, Foldamere an Biopolymere zu binden. So konnte eine hochaufgelöste Struktur des Komplexes zwischen einem Foldamer und dem Bel-x_L-Protein aufgenommen werden. Bel-x_L ist ein Vorläufer der Bel-2-Familie, welche die Signalgebung für die Apoptose inhibiert. Seine Überexpression kann zu Krebsbildung führen.^[17]

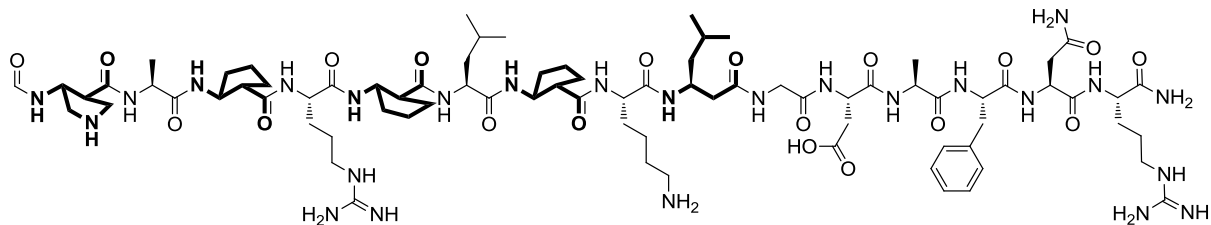


Abb. 10: Struktur des α -, β -Aminosäure-Foldamerhybriden von Lee *et al.*. Die β -Aminosäuren sind dick hervorgehoben.^[17]

Weiterhin wurde gezeigt, dass es möglich ist, eine große Bibliothek mittels Parallel- bzw. Split- and Mix-Methoden darzustellen. Mittels kombinatorischer Chemie kann so ein breiter Strukturraum abgedeckt werden, um Foldamere zur Inhibition des Bel-x_L-Proteins zur Verfügung zu stellen. Aufgrund der einfacheren Trennung und Reinigung der Produkte erwies sich die Parallel-Synthese als die erfolgreichere Strategie. Leider zeigte keines der erstellten Foldamere eine bessere Bindungsaffinität gegenüber dem Bel-x_L-Protein als die zugrunde liegende Verbindung (Abb. 10).^[18]

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass β -Peptide das Potential haben, katalytisch zu wirken, was Muller *et al.* anhand eines aldolaseaktiven Foldamers zeigte.^[19]

Foldamere können aber auch für andere Zwecke verwendet werden. So ist es möglich, hochspezifisch Ionen zu detektieren. Ajayaghosh *et al.*^[11] ist es gelungen, einen Calcium-spezifischen-Detektor zu entwickeln. Dabei werden zwei durchkonjugierte aromatische Reste mit einer kronenethergleichen Brücke verknüpft. Die beiden Reste sind für die leicht blaue (630 nm) Farbe des Moleküls in Lösung verantwortlich. Zugesezte Ca^{2+} -Ionen werden vom kronenetherähnlichen Teil des Moleküls komplexiert und so die beiden Reste direkt übereinander fixiert.

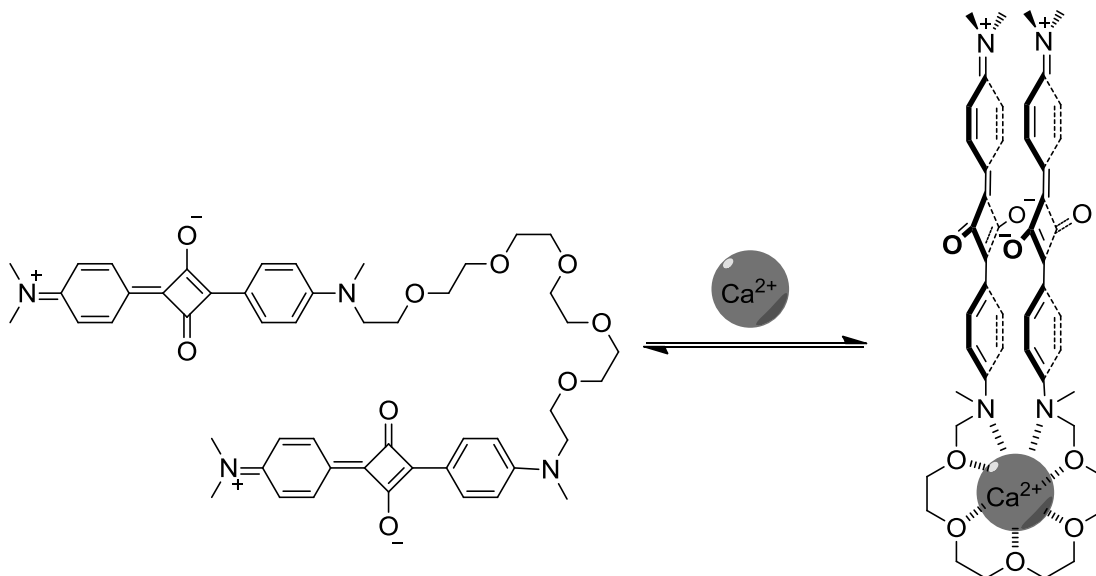


Abb. 11: Darstellung des Foldamers vor und nach der Einlagerung des Metallions.^[11]

Durch die Wechselwirkung beider Chromophore verändert sich die Farbe der Lösung zu einem intensiven Lila (552 nm). Es wurde auch gezeigt, dass Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Sr^{2+} sowie Ba^{2+} nicht diesen intensiven Farbwechsel verursachen.^[11]

Khan *et al.*^[20] beschreibt den Aufbau eines photoschaltbaren Foldamers. Es besteht aus Phenylethylen-Bausteinen, welche in *meta*-Stellung miteinander verknüpft sind. In der Mitte des Oligomers liegen zwei leicht veränderte Phenyleinheiten, welche über eine Azobrücke verbunden sind. Die beiden Oligosegmente an der Azo-Verbindung können dabei *trans* oder *cis* zueinander stehen.

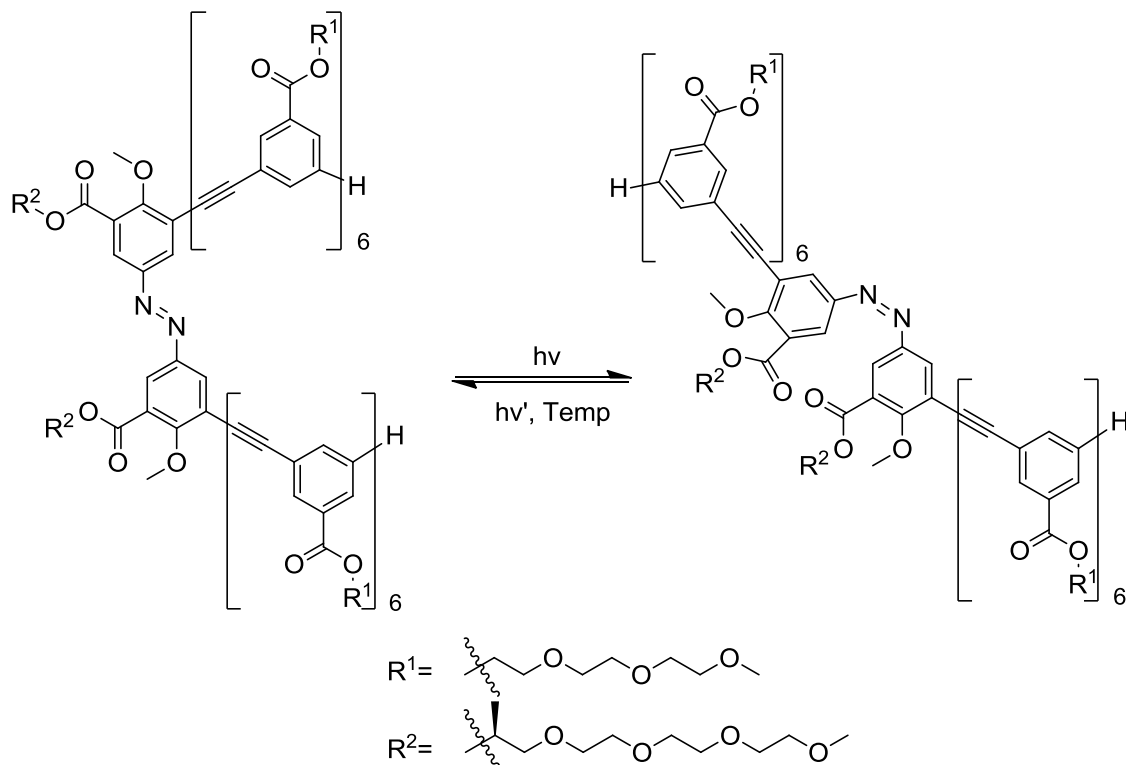


Abb. 12: Umschalten der Azoverbindung von trans (links) nach cis (rechts) und somit Öffnung des Foldamers.^[20]

Dabei bildet sich in der trans-Konfiguration eine Helix aus. Stehen beide Reste jedoch cis zueinander, so sind die intramolekularen Wechselwirkungen der einzelnen Oligosegmente allein nicht stark genug, um eine Helix auszubilden. Die Umwandlung von trans nach cis erfolgt mittels Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 365 nm innerhalb weniger Sekunden. Auch eine Rückreaktion ist möglich, sie benötigt allerdings mehrere Stunden. Die Möglichkeit, Foldamere photochemisch zu entfalten macht sie interessant für die Anwendung in photoresponsiven Materialien sowie schaltbaren Transportern.^[20]

Kwon *et al.*^[21] zeigte, dass manche Foldamere auch größere Konstrukte wie Blüten oder Stäbchen bilden können. Dies geschieht durch Anlagerung der Foldamere untereinander und könnte einen Zugang zu Nanomaterialien liefern.

Zusammengefasst besitzen Foldamere also gegenüber ihren Vorbildern in der Natur einige Vorteile. So können Hybride hergestellt werden, deren Rückgrat aus verschiedenen Monomeren besteht. Es ist möglich, durch verschiedene, nicht kovalente Wechselwirkungen, ihre Form gezielt zu verändern und die Stabilität der Konstrukte zu erhöhen, was sie besser vor Abbau-Reaktionen schützt. Diese und

andere Gründe führen außerdem dazu, dass - anders als bei den Proteinen - kein riesiges Netzwerk an verschiedenen Schleifen, Helizes und Faltblättern nötig ist, um für eine Reaktion wichtige Seitenketten räumlich passend zu positionieren, wodurch in Zukunft der Aufbau bioaktiver Moleküle vereinfacht werden kann.

1.3 Übersicht, Aufbau und Potential des verwendeten Chinolin-Bausteins

Für die Erstellung von Foldameren ist, wie bereits beschrieben, eine große Fülle von Molekülen geeignet. Das in dieser Doktorarbeit verwendete Monomer gehört zur Klasse der Chinoline und wird von der Arbeitsgruppe um Ivan Huc bereits seit einigen Jahren mit großem Erfolg verwendet.^[22]

Exakt handelt es sich um die 8-Amino-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure, welche an Position 4 mittels Etherbrücke mit funktionellen Seitenketten verknüpft wird.^[23] Die Foldamere aus diesem Monomer gehören zu den aromatischen Polyamiden und bilden sehr stabile Helizes aus. Dies liegt vor allem an den attraktiven sowie repulsiven Wechselwirkungen eines Chinolins mit seinen benachbarten Monomeren.^[24]

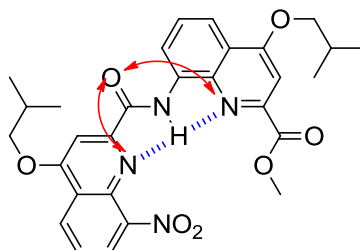


Abb. 13: Darstellung der attraktiven (Wasserstoffbrücken, blau) und repulsiven Wechselwirkungen (Abstoßung der freien Elektronenpaare, rot) eines 8-Amino-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure-Dimers.^[24]

Durch diese intramolekularen Wechselwirkungen ist das Rückgrat so rigide, dass die Kristallstruktur des Dimers eine nahezu planare Anordnung beider Monomere zeigt.^[25]

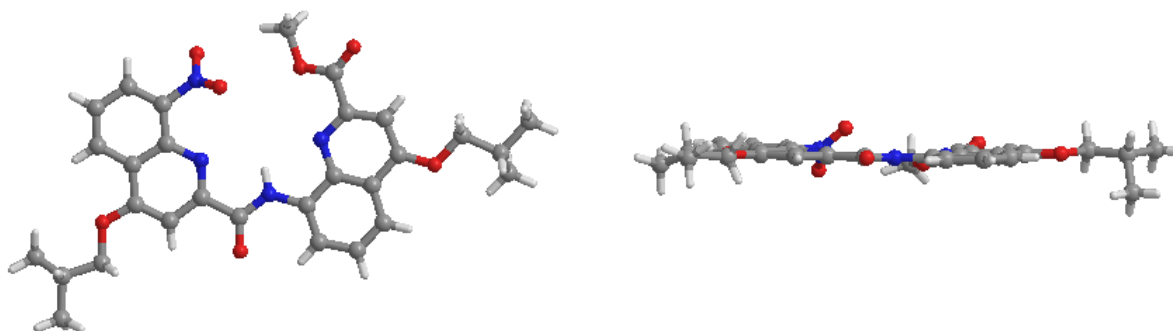


Abb. 14: Kristallstruktur des in Abb. 13 dargestellten Dimers. Die zugrunde liegenden Kristallstrukturdaten stammen von Jiang *et al.*^[25]

Der Torsionswinkel dieses Dimers entspricht nur 4°; durch diese Vororganisation wird die Bildung einer Helix stark erleichtert. Die Steigung dieser Helix ist dabei gleich der Steigung anderer aromatischer Oligoamide und entspricht der Dicke eines aromatischen Rings (3.4 Å). Die gebildeten Helizes sind sehr stabil; thermische Untersuchungen zeigten, dass die Foldamere in deuteriertem Dimethylsulfoxid (DMSO) sogar bei 120 °C ihre helikale Struktur behalten.^[25] Trotz dieser hohen Stabilität gibt es einen dynamischen Wechsel der Chiralität von rechts- (P) nach linksgängigen (M) Helizes und zurück.^[24] Diese Fluktuation ist für alle Oligomere aus fünf oder mehr Monomeren jedoch relativ langsam. Dies zeigt, dass die Stabilität der Foldamere durch eine Verlängerung der Kette steigt.^[24] Des Weiteren hat auch das Lösungsmittel Einfluss auf die Stabilität der Helix.^[26]

Untersuchungen zeigten, dass die Inversion eines Oktamers aus 2-Amino-4-isobutoxy-chinolin-2-carbonsäure-Bausteinen eine Halbwertszeit von 2.5 h bei Raumtemperatur besitzt. Dadurch ist es möglich, rechts- und linksgängige Helizes, welche mit einem chiralen Rest versehen sind, mittels Standardchromatographie als Diastereomere auf Kieselgel zu trennen.^[24]

Durch die kompakte Form des Foldamers und die starken Wechselwirkungen der Monomere untereinander muss viel Energie aufgewandt werden, um eine Drehung der Sigma-Bindungen an allen Peptidknüpfungen gleichzeitig durchzuführen und so die Konformation in einem Schritt umzukehren.

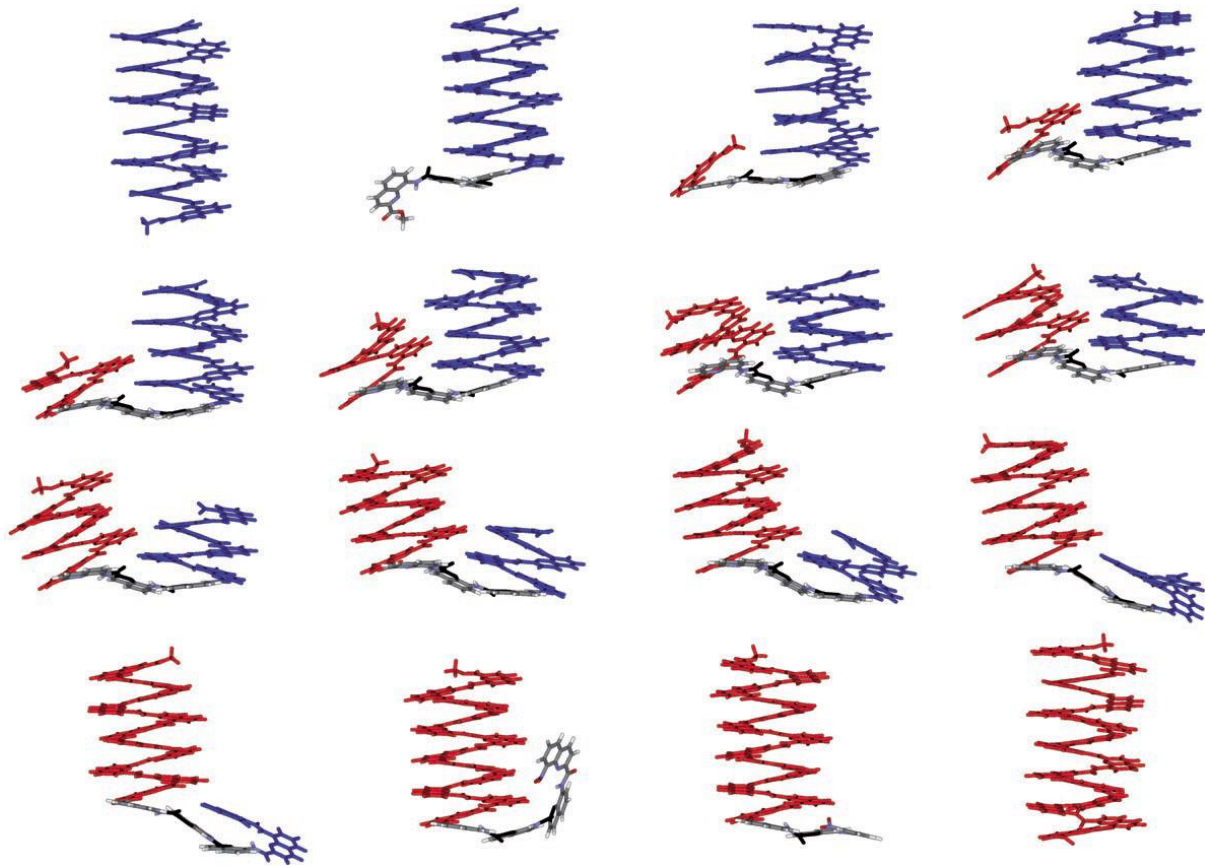


Abb. 15: Energieminimierte Konformationen eines Hexadekamers bei der Umfaltung zwischen rechtsgängiger (blau) und linksgängiger (rot) Helix. (Mit Genehmigung von WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim)^[24]

Dennoch ergeben Modellrechnungen eine Erklärung für die relativ geringe Energiebarriere der Inversion: Vermutlich kommt es zu keinem Zeitpunkt zu einer vollständigen Linearisierung des Foldamers, stattdessen erfolgt die Inversion durch schrittweises Umfalten der Konformation, so dass immer nur ein geringer Teil des Foldamers nicht gefaltet ist (Abb. 15).^[24] Dolain *et al.* zeigte zudem, dass es möglich ist, durch das Verknüpfen von Foldameren mit chiralen Molekülen die Bildung von rechts-(P) oder links-(M) gängigen Helizes zu favorisieren.^[27]

Des Weiteren können sich, durch die Verlängerung der Helizes mittels eines speziellen Bindungsmotivs, die Foldamere an ein Metallion anlagern. Dies führt zur Ausbildung tertiärer Strukturen.^[28]

Aus der 8-Amino-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure können sehr große Helizes gebildet werden. So konnte ein Hybrid-40-mer aus Chinolin- und Pyridin-Bausteinen hergestellt werden. Die Länge dieser Helix beträgt 5.6 nm und ihr Gewicht ca. 9 kDa.

Dieses Beispiel zeigt, dass große Makromoleküle ähnlich denen in der Natur vorkommenden mit einfachen Mitteln dargestellt werden können.

Der Durchmesser des Strangs kann durch Einbau abgewandelter Moleküle lokal verändert werden, um Kapseln zu erzeugen, welche ihr Gastmolekül komplett vom umgebenden Lösungsmittel abschirmen.^[29] Eines der größten bisher vollständig eingeschlossenen Moleküle ist die Weinsäure. Das dazugehörige Foldamer ist in Abb. 16 dargestellt.^[30]

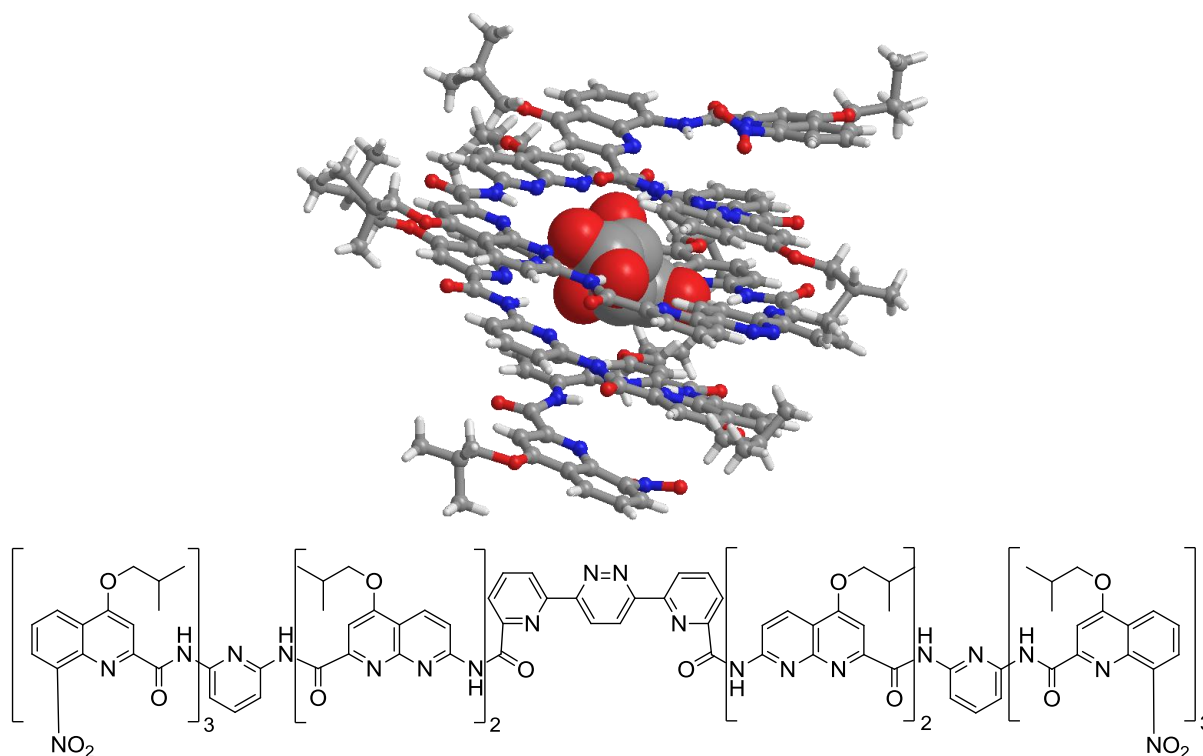


Abb. 16: Struktur des aromatischen Foldamer-Hybriden, welcher in der Lage ist, Weinsäure einzulagern. Die zugrunde liegenden Kristallstrukturdaten stammen von Ferrand *et al.*^[30]

In solchen helikalen Hybridstrukturen erfolgt die Einlagerung mittels temporärer und lokaler Entfaltung der Kapsel.^[31] Es wurde gezeigt, dass L-Weinsäure selektiv von der M-Helix und D-Weinsäure selektiv von der P-Helix gebunden wird.^[30] Wie bereits beschrieben ist es möglich, M- und P-Helizes mittels Säulenchromatographie voneinander zu trennen. Eine Anwendungsmöglichkeit dieser Kapseln ist demnach die enantioselektive Trennung racemischer Gemische.^[30]

Durch ihre hohe Stabilität und ihren Aufbau aus vom Körper schwer abbaubaren Bausteinen sind sie ebenfalls gut als Transporter von Wirkstoffen geeignet.^[25] Durch Verlängerung der Foldamere kann die Abgabegeschwindigkeit der Gastverbindung

beeinflusst werden.^[24] Dieser Umstand ist von Vorteil bei der Entwicklung von Depot-Arzneimitteln, die ihren Wirkstoff über längere Zeit konstant im Körper freigeben. Zuvor sind jedoch weitere Voraussetzungen zu erfüllen. So müssen die Transporter unter anderem gut löslich in wässrigen Medien,^[32] zellgängig und nicht zytotoxisch sein.^[33] Aufgrund ihres aromatischen Grundgerüsts sind die Foldamere im Allgemeinen relativ unpolar. Durch Einführen polarer Seitenketten kann ihre Wasserlöslichkeit gesteigert werden. Dies kann hierbei mit anionischen (säurehaltigen)^[22] und kationischen (aminhaltigen)^[34] Seitenketten erreicht werden.

Für die Untersuchung der Zellpermeabilität wurden kationische Seitenketten gewählt, da für diese bekannt ist, dass sie den Membrandurchgang erleichtern.^[33] Es wurden drei Foldamere aus dem Chinolinbaustein mit einer aminhaltigen Seitenkette hergestellt, ein Tetramer, ein Hexamer und ein Oktamer. Diese wurden am C-terminalen Ende mit Hilfe eines Linkers mit einem Fluorescein verknüpft um die Zellgängigkeit visuell bestimmen zu können.^[33]

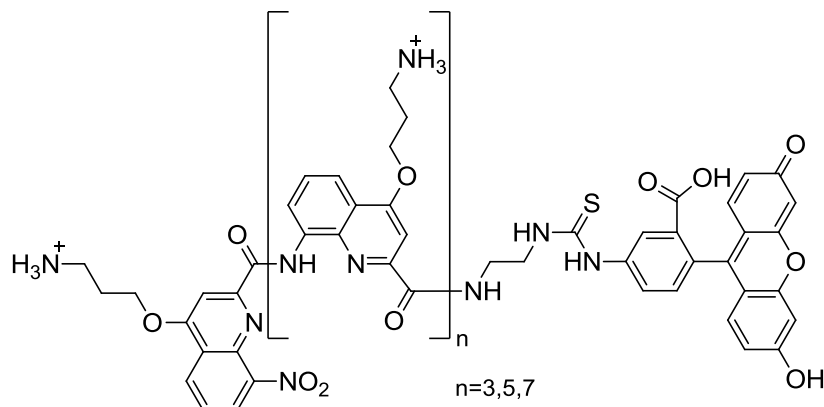


Abb. 17: Schematischer Aufbau der getesteten Fluorescein-funktionalisierten Foldamere.^[33]

Diese wurden anschließend auf ihre Zytotoxizität gegenüber HeLa-Zellen sowie auf ihre Zellgängigkeit in HeLa, Huh-7 und Jurkat-Zellen überprüft. Bei einer Konzentration von 0.2 bis 20 $\mu\text{g/ml}$ zeigte keines der Foldamere eine toxische Wirkung. Ab einer Konzentration von 200 $\mu\text{g/ml}$ steigt die Toxizität des Oktamers extrem an wohingegen sie beim Tetramer und Hexamer weiterhin kaum vorhanden ist.^[33]

Bei allen drei Zelllinien steigt die Zellgängigkeit stark mit der Verlängerung des Foldamers an. So ist sie beim Tetramer bei 30 $\mu\text{g/ml}$ kaum vorhanden, während sie beim Oktamer fast quantitativ verläuft. Eine konzentrationsabhängige Studie zeigt,

dass die Aufnahme des Hexamers und des Oktamers bei 37 °C in Huh-7-Zellen bei 30 µg/ml ca. 50 % und bei 100 µg/ml ca. 95 % beträgt. Es wurde vermutet, dass die verbesserte Aufnahme der größeren Foldamere gegenüber dem Tetramer mit der höheren Anzahl an positiven Ladungen in Verbindung steht. Die Autoren gehen nach weiteren Experimenten davon aus, dass die Aufnahme der Foldamere einem endozytotischen Weg folgt.^[33]

Weiterhin werden Einsatzmöglichkeiten dieser Foldamere an Biomolekülen beschrieben. So wurde von Shirude *et al.*^[35] gezeigt, dass das Trimer des mit der aminhaltigen Seitenkette funktionalisierten Monomers als möglicher Bindungspartner für G-Quadruplex-DNS fungieren kann. So kann es an die Telomer-DNS-Quadruplexe binden und somit das Zellwachstum inhibieren. Dies macht die Foldamere zu einem potentiellen Kandidaten für die Krebstherapie.^[36]

Bei Kumar *et al.*^[37] wird gezeigt, dass ein jeweils an Position 4 mit einem säurehaltigen Liganden versehenes Pentamer die Fähigkeit besitzt, spezifisch die lipidkatalysierte Selbstorganisation von IAPP (islet amyloid polypeptide) zu hemmen. Diese Amyloid-Aggregate werden als mitverantwortlich für die Erkrankung an Alzheimer, Parkinson und Typ-2-Diabetes gesehen. IAPP ist ein 37 Einheiten langes Peptid-Hormon, welches mit Insulin von den pankreatischen β -Zellen co-sekretiert wird. Es besitzt einen 22 Einheiten langen α -helikalen Strukturteil, an den das Foldamer bindet. Es zeigte sich, dass das Pentachinolin das effektivste Grundgerüst für die Inhibierung unter lipidkatalysierten Bedingungen darstellt.

Eine relativ neue Anwendungsmöglichkeit von Foldameren sind die sogenannten „Foldaxane“. Hierbei handelt es sich um Foldamerhelizes, welche sich um ein stabförmiges Molekül legen.^[38] Dabei umschließt die Helix zumeist nur einen Teil des Gastmoleküls. Die Einlagerung wird durch die partielle Entfaltung und Wiederfaltung der Helix ermöglicht. Gan *et al.*^[39] zeigte, dass diese Helizes zwischen zwei auf dem Gastmolekül befindlichen Helixbindezonen (Haltezonen) hin und her laufen können. Dies ist möglich, weil die Dissoziation des Komplexes viel langsamer verläuft als die Bewegung der Helix (Shuttlebewegung). Zudem ist es gelungen, die Shuttlebewegung mittels externer Reize (pH-Wert-Änderung) zu steuern.^[39] Diese

„Biomachines“ bieten einen Ansatzpunkt für die Entwicklung von Nanofunktionseinheiten.^[40]

1.4 Interleukin-4 (IL-4)

Bei Interleukin-4 handelt es sich um ein kleines Zytokin, welches ausschließlich in Säugetieren gefunden wird. Es besteht aus vier α -Helizes und zwei langen „end-to-end-loops“, welche mit einem kurzen β -Faltblatt (dunkel- und hellblau) gegen zwei der Helizes gepackt sind (Abb. 18).^[41]

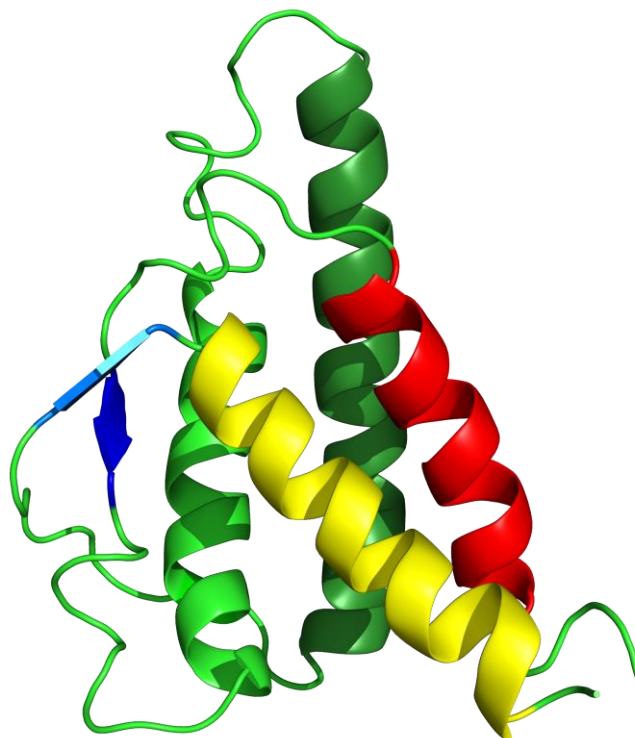


Abb. 18: Band-Diagramm des humanen IL-4. Erstellt aus Kristallstrukturdaten von Smith *et al.*^[42]

IL-4 besitzt zwei Bindungssepitope. Das für die „high-affinity“-Rezeptorkette IL-4R α ist an der roten und dunkelgrünen Helix lokalisiert, während die für die „low-affinity“-Rezeptorkette γ c und IL-13R α 1 auf der roten und gelben Helix liegt.^[41] Seine Aktivität ist in vielen Fällen spezifisch. So kann zum Beispiel Nagetier-IL-4 in physiologischen Konzentrationen nicht mit dem humanen IL-4R α Rezeptor reagieren.^[41] IL-4 spielt unter anderem eine wichtige Rolle bei der T_H2-Zelldifferenzierung und ist verantwortlich für „Downstream Events“, welche zur Differenzierung und Aktivierung

von Effektorzellen führen. Es ist somit ein guter Angriffspunkt um gegen allergische Hypersensitivität oder asthmatische Symptome vorzugehen.^[41] Dieses Zytokin wurde als Target für die Inhibition durch einige der in dieser Arbeit hergestellten Foldamere gewählt.

1.5 Leishmaniose und Schlafkrankheit (HAT, Human African Trypanosomiasis)

Bei diesen beiden Krankheiten handelt es sich um hauptsächlich in den Tropen vorkommende Infektionskrankheiten, welche von parasitären Erregern verursacht werden.

Die Leishmaniose wird durch den Stich einer Sandmücke übertragen. Dabei gelangen kleine geißeltragende Protozoen, welche als Leishmanien bezeichnet werden, in die Blutbahn. Von den verschiedenen Arten befallen nur wenige den Menschen. Trotzdem, so schätzt die WHO, sind zur Zeit zwölf Millionen Menschen von der Leishmaniose betroffen, pro Jahr kommen 1,3 Millionen neue Infektionen dazu.^[43] Man unterscheidet zwischen drei verschiedenen Arten der Leishmaniose. Bei der viszeralen Leishmaniose werden die inneren Organe befallen, ohne adäquate Behandlung führt sie zum Tod. Die kutane Leishmaniose befällt die Haut und führt zur Bildung eines Geschwürs, welches nach einem halben Jahr bis Jahr von selbst abheilt und große Narben hinterlässt. Die dritte Form ist die mukutane Leishmaniose, welche sowohl die Haut als auch die Schleimhäute befällt und sie dabei teilweise oder ganz zerstört.^[44]

Die Schlafkrankheit (HAT) wird durch den Stich der Tsetsefliege hervorgerufen, wobei die Trypanosomen auf den Menschen übertragen werden. Die für den Menschen gefährlichsten Arten sind die *Trypanosoma brucei gambiense* (T.b.g.) und *Trypanosoma brucei rhodesiense* (T.b.r.), welche für die Schlafkrankheit verantwortlich sind. Eine dritte, ebenfalls für den Menschen gefährliche Art der Trypanosomen, ist *Trypanosoma cruzi*, welche die Chagas-Krankheit auslöst.^[45] Man unterscheidet bei der Schlafkrankheit zwischen verschiedenen Stadien, in denen sich der Erkrankte befinden kann. Am Anfang der Infektion, im ersten Stadium kommt es zu einer Schwellung an der Einstichstelle, gefolgt von Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen. Im zweiten Stadium befällt der Erreger das zentrale Nervensystem, was zu Verwirrung, Schlafstörung und Krampfanfällen führen kann.

Die von T.b.g. ausgelöste Schlafkrankheit verläuft dabei langsamer und zumeist auch weniger ausgeprägt als die von T.b.r. ausgelöste, wobei beide ohne angemessene Behandlung zum Tod führen.^[46]

Hiltensperger *et al.* zeigten, dass speziell substituierte Chinoline aussichtsreiche Leitstrukturen für die Bekämpfung von Trypanosomen darstellen.^[47]

2 Zielsetzung

Wie bereits beschrieben, ist es möglich, Foldamere an Biomoleküle zu binden und deren Funktion zu inhibieren. Zudem gibt es Hinweise auf ihre gute Zellgängigkeit, eine passable Wasserlöslichkeit sowie niedrige Zytotoxizität. Dies macht sie interessant für die Inhibition von Proteinen. Im FOLDAPPI-Projekt (Foldamers against Protein-Protein Interaction), in dessen Rahmen diese Doktorarbeit entstand, handelt es sich um eine von der EU unterstützte, interdisziplinäre und internationale Kooperation verschiedener Arbeitskreise und der Industrie, um eben diesen Aspekt der Foldamernutzung genauer zu untersuchen.

Es zeigte sich, dass die untersuchten Foldamere aufgrund ihres aromatischen Rückgrats und ihrer oft verwendeten unpolaren Seitenketten eine zu geringe Wasserlöslichkeit aufwiesen, um unter physiologischen Bedingungen getestet werden zu können. Deshalb war es ein Ziel dieser Doktorarbeit ein verbessertes wasserlösliches Monomer herzustellen. Mit diesem sollte es möglich sein, unter Einsatz nur weniger Bausteine, das gesamte Foldamer, unabhängig von der Art der anderen Seitenketten, unter physiologischen Bedingungen in Lösung zu bringen. Dies bringt den Vorteil, dass durch die hohe Wasserlöslichkeit der vom Protein abgewandten Seitenketten die dem Protein zugewandten Seitenketten für eine Bindung optimiert werden können ohne dabei zusätzlich auf ihre Wasserlöslichkeit zu achten, um so die bestmögliche Bindung zwischen Foldamer und Protein zu erreichen (Abb. 19).

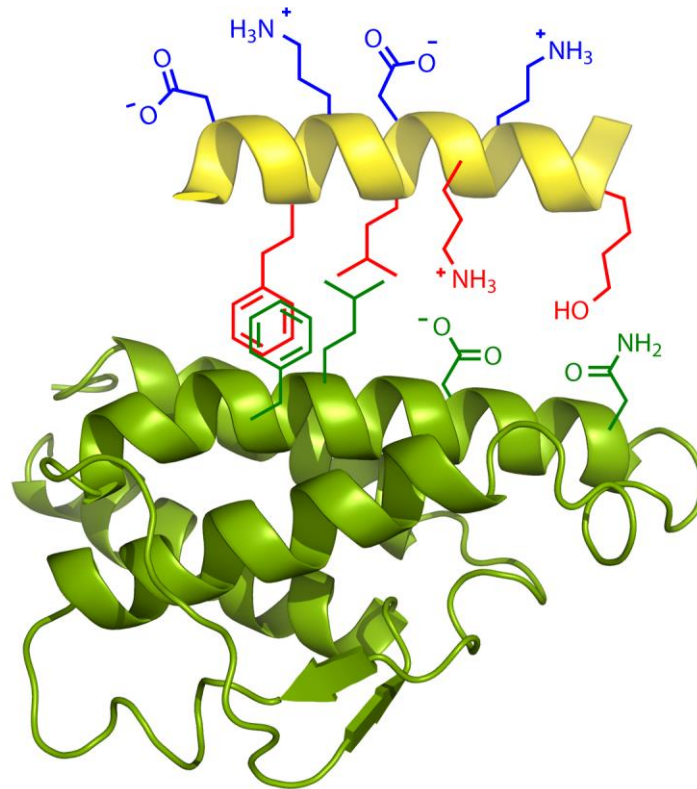


Abb. 19: Schematische Darstellung eines Foldamer-Protein-Komplexes. Die Oberfläche und funktionellen Gruppen des Proteins sind grün, das Foldamerrückgrat gelb, die Seitenketten für die Erhöhung der Wasserlöslichkeit des Foldamers blau und die für die Bindung an das Protein verantwortlichen Seitenketten rot dargestellt. Kristallstrukturdaten von Helix und Protein stammen von Smith *et al.*^[42]

Früher wurden die Foldamere vorwiegend in Lösung hergestellt. Jedoch zeigte sich, dass insbesondere längere Foldamere mit mehreren sowie größeren Seitenketten dazu neigen, nur noch in geringen Ausbeuten zu entstehen. Des Weiteren wird die Reinigung dieser Foldamere mit der Einführung komplexerer Seitenketten als dem *iso*-Butylrest immer schwieriger, was ebenfalls zu Ausbeuteverlusten führt. Hier kann die Kupplung an eine feste Phase helfen. Es besteht jedoch das Problem, dass jeder einzelne Schritt an der Festphase das Harz belastet und es bei Aufbau von größeren Foldameren zu einer Degeneration (brechen) des Harzes kommen kann. Deshalb war eine Aufgabe die Entwicklung einer Methode, die Anzahl an Syntheseschritten pro Kupplung zu minimieren. Durch die Einführung eines Azids sollte es ermöglicht werden, mittels Staudinger-Reaktion die Entschützung des an der Festphase gebundenen Bausteins und die Kupplung in einem Schritt durchzuführen. Ein weiteres Ziel war die Einführung der Seitenkette der Chinoline an der Festphase. Dies fügt der Reaktionssequenz zwar wieder einen Schritt hinzu, allerdings können

gleichzeitig einige Syntheseschritte bei der Präparation der Monomere eingespart werden (Abb. 20).

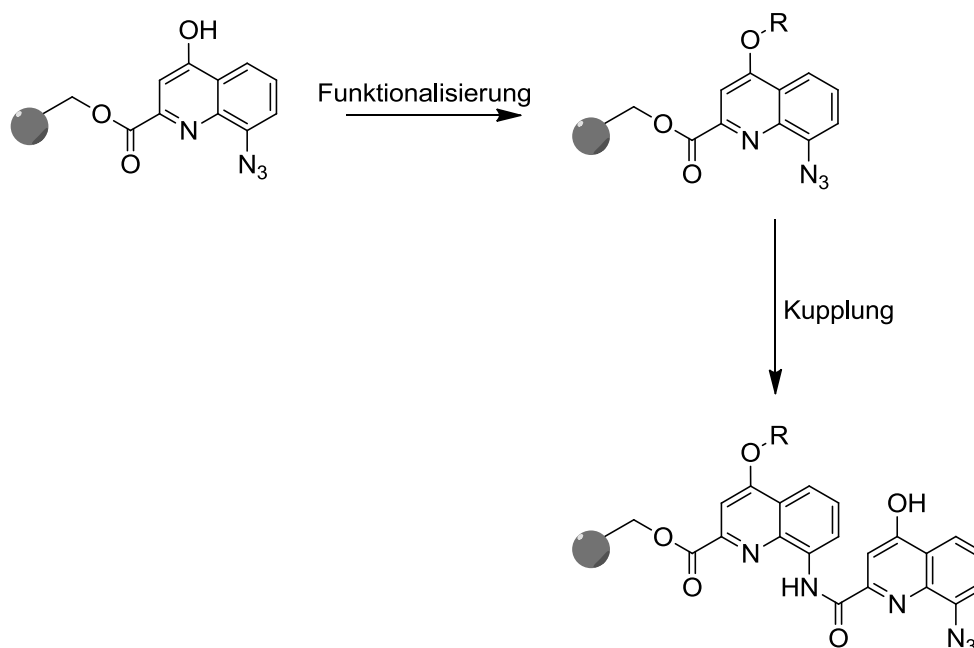


Abb. 20: Zielsetzung: Seitenkettenfunktionalisierung der Foldamere an der festen Phase sowie Kupplung der azidhaltigen Monomere via Staudinger-Reaktion.

Des Weiteren sollte eine Bibliothek aus 48 Hexameren aufgebaut werden. Dabei sollten systematisch verschiedene funktionelle Gruppen (aromatische, unpolare, anionische, kationische) als Seitenkette eingebaut werden, um möglichst das gesamte Spektrum an nichtkovalenten Wechselwirkungen auf der Oberfläche der Foldamere abzudecken. Mit ihnen sollten Inhibitionsversuche an IL-4 durchgeführt werden. Dies sollte zu neuen Erkenntnissen über die Wechselwirkung von Foldameren mit IL-4 führen. Im besten Fall sollte eine Kristallstruktur des Protein-Foldamer-Komplexes aufgenommen werden, um detaillierte Informationen über den Ort der Bindung zu erhalten (Abb. 19).

Zuletzt sollten einige ausgesuchte Mono- und Dimere im Rahmen des SFB 630 auf ihre Aktivität gegenüber Leishmanien und Trypanosomen getestet werden. Die verwendeten Monomere besaßen dabei ein von den üblich verwendeten Chinolinen stark abweichendes Substitutionsmuster. Sie sollten Aufschluss über potentielle neue Ansätze zur Verbesserung der bereits verwendeten Chinoline liefern (Abb. 21).

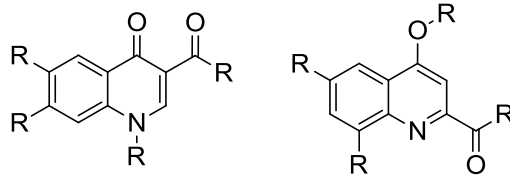


Abb. 21: Struktur der von Hiltensperger *et al.* verwendeten Chinoline mit nachweisbarer Hemmwirkung gegen *Trypanosoma brucei* (links)^[47] sowie Aufbau der hier verwendeten Chinoline (rechts). Mit R sind jeweils die Positionen gekennzeichnet, an denen die Seitenketten variiert wurden.

3 Allgemeiner Teil

3.1 Allgemeine Retrosynthese

Im Allgemeinen werden die hier vorgestellten Foldamere durch die schrittweise Kupplung der verschiedenen Monomere an der Festphase oder in Lösung dargestellt. Es ist auch möglich, größere Stücke, bestehend aus zwei oder mehr Monomeren, an eine vorhandene Kette anzufügen.^[48] Monomere oder Teilstränge werden dabei immer mittels Amidbindung verknüpft. Dazu werden die Carbonsäuren mittels Thionylchlorid,^[25] Triphenylphosphit oder Ghosez-Reagenz^[26] aktiviert. Während es bei der Benutzung von Thionylchlorid zu Entschützungen an den Seitenkettenpositionen und bei der Verwendung von Triphenylphosphin (PPh₃), bedingt durch den hohen sterischen Anspruch, zu Problemen bei der Aktivierung von größeren Oligomeren als dem Dimer kommt, wurden solche Probleme beim Ghosez-Reagenz bisher nicht beobachtet. In den letzten Jahren wurde festgestellt, dass die Aktivierung mittels Ghosez-Reagenz die schonendste, selektivste und damit universell einsetzbare Methode ist.^[22] Retrosynthetisch werden zunächst die Amidbindungen des Foldamers gespalten, um zu den einzelnen Monomeren zu gelangen.

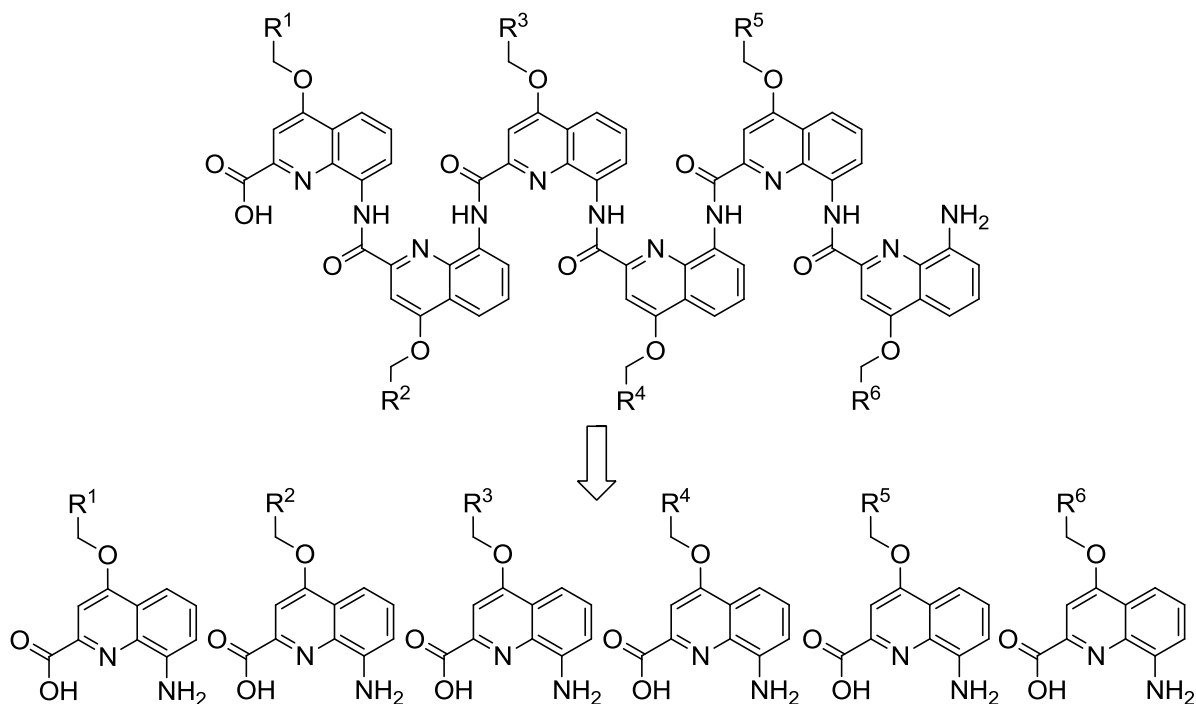


Abb. 22: Erster Retrosyntheseschritt der vorgestellten Foldamere.

Die Eigenschaften der Foldamere werden entscheidend durch die an der Außenseite der Helix positionierten Seitenketten der Monomere bestimmt.^[34] Durch den Einbau verschiedener Reste (R) können damit die Eigenschaften des Foldamers, etwa die Wasserlöslichkeit, je nach Bedarf angepasst werden. Es wurde gezeigt, dass auch die Position der einzelnen Monomere eine Rolle bei deren Einfluss spielt. So können durch die entsprechende Reihenfolge der Monomere ganze Seiten des Foldamers zum Beispiel hydrophob oder hydrophil gestaltet werden (Abb. 23).^[34] Dabei entspricht die Ausrichtung der Seitenketten im Raum um die Helix vereinfacht dem hier dargestellten fünfzackigen Stern. Bei Betrachtung des Foldamers entlang seiner Helix-Achse befindet sich die sechste Seitenkette über der Position der ersten, dabei werden zwei Windungen zurückgelegt.

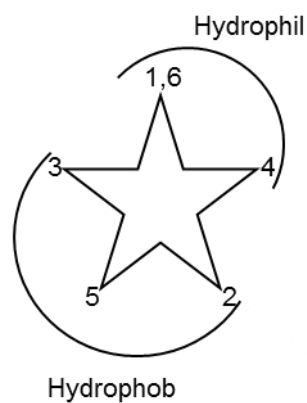


Abb. 23: Schematische Darstellung der Ausrichtung der Seitenketten eines Foldamers im Raum um die Helix. Die Reste der Monomere an Position eins, sechs und vier enthalten hydrophile, die anderen hydrophobe Gruppen.^[34]

Somit ist es möglich, einen Teil des Foldamers für eine gezielte Bindung, zum Beispiel an ein Protein, anzupassen, während der dem Bindungspartner abgewandte Teil zur Gewährleistung der Wasserlöslichkeit zur Verfügung steht.^[25]

Wie bereits erwähnt, werden die Eigenschaften der Foldamere im Wesentlichen durch die Natur der verwendeten Seitenketten bestimmt. Wie im Laufe dieser Arbeit gezeigt werden soll, ist es hierbei möglich, eine breite Auswahl verschiedener funktioneller Gruppen einzuführen, um das gesamte Spektrum potentieller Wechselwirkungen mit der Umgebung des Foldamers abzudecken. So wurden unpolare, aromatische, anionische und kationische funktionelle Gruppen eingeführt.

Der nächste Schritt der Retrosynthese ist demzufolge die Abspaltung der funktionellen Seitenkette am phenolischen Sauerstoff in Position 4 des Chinolins.^[49]

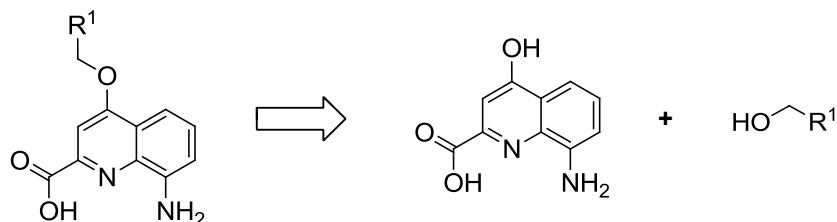


Abb. 24: Allgemeine Retrosynthese zur Funktionalisierung eines Chinolin-Bausteins mit einer Seitenkette. Die als R¹ eingeführten funktionellen Gruppen können von unpolar, aromatisch bis zu anionisch oder kationisch variiert werden.

Die Einführung dieser Gruppe erfolgt meist durch eine Mitsunobu-Reaktion,^[32] kann aber auch mittels Substitution an einem entsprechenden bromierten Rest durchgeführt werden.^[22]

In dieser Arbeit wurden zudem Monomere hergestellt, welche zwei funktionelle Seitenketten in Position 4 und 6 besitzen.

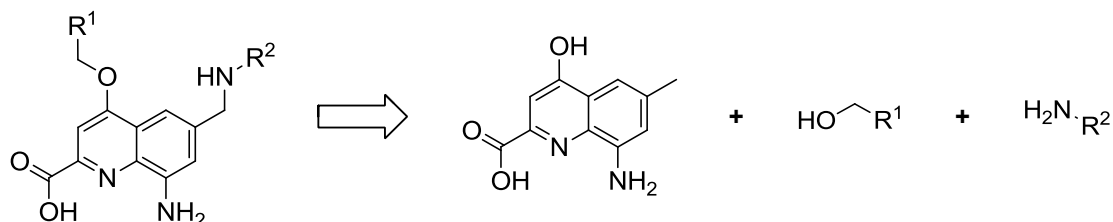


Abb. 25: Allgemeine Retrosynthese eines Chinolin-Bausteins mit zwei Seitenketten. R¹ und R² stehen für verschiedene Seitenketten.

Während die erste Seitenkette am Sauerstoff wie bereits beschrieben eingeführt wird, kann nach Bromierung der benzylicischen Methylgruppe in Position 6 eine Substitution mit verschiedenen Aminen durchgeführt werden.^[50]

Das Grundgerüst bzw. Rückgrat der Foldamere besteht aus einzelnen 8-Amino-2-carboxy-4-hydroxychinolin-Bausteinen.

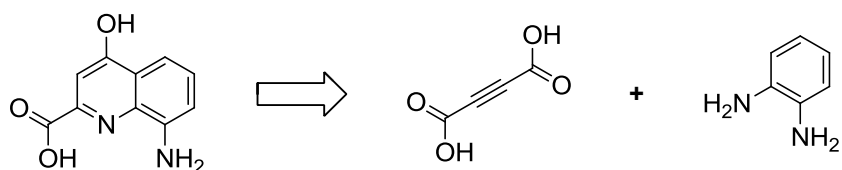


Abb. 26: Retrosynthetischer Zugang zum verwendeten Chinolin-Baustein.

Dieser Baustein wird zunächst als Methyl-4-hydroxy-8-nitrochinolin-2-carboxylat aus Dimethylacetylendicarboxylat und dem aromatischen 4-Methyl-2-nitroanilin mittels einer Döbner-Miller-artigen Reaktion erhalten.^[51] Das Grundgerüst für die Monomere mit zwei Seitenketten wird analog dazu hergestellt. Man benötigt lediglich ein Amin, welches zusätzlich in *para*-Position zum später im Aromaten liegenden Stickstoff eine Methylgruppe besitzt.^[50]

Durch diesen schrittweisen Aufbau ist es möglich, relativ einfach eine große Vielfalt an Foldameren mit unterschiedlichen Eigenschaften aufzubauen, wie im weiteren Verlauf der Doktorarbeit gezeigt werden soll.

3.2 Verbesserung der Wasserlöslichkeit

Zunächst sollten verschiedene Foldamere für Inhibitionsuntersuchungen in wässrigen Medien zugänglich gemacht werden.^[32] Dazu ist es erforderlich, dass sie eine angemessene Wasserlöslichkeit aufweisen. Bisher wurde dies durch den Einbau von Amino-^[34] oder Säurefunktionen^[22] als Seitenketten der Monomere erreicht.

Allerdings ist eine Mindestzahl hydrophiler Seitenketten notwendig, um das Foldamer stabil in Wasser löslich zu machen.^[32] Deshalb wurde die Idee verwirklicht, eine zweite – hochpolare – Seitenkette in jedes verwendete Monomer einzuführen, so dass ein geringerer Anteil der Monomere für die Gewährleistung der Wasserlöslichkeit benötigt wird. Im Gegenzug stehen mehr Monomere für die freie Variation der Seitenketten zur Verfügung, um zum Beispiel die Affinität des Foldamers gegenüber dem Zielprotein zu steigern.

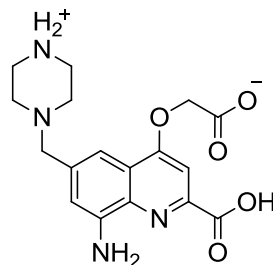


Abb. 27: Strukturvorschlag eines potentiell hoch wasserlöslichen Monomers.

Es sollte ein Monomer hergestellt werden, welches sowohl eine positive als auch eine negative Ladung trägt, so dass die für die Wasserlöslichkeit des Foldamers

unerlässlichen Bausteine die Nettoladung des Moleküls nicht verändern. Um zu untersuchen, ob dieses Monomer die Wasserlöslichkeit der Foldamere verbessern kann, sollte daraus ein Tetramer hergestellt werden.^[24]

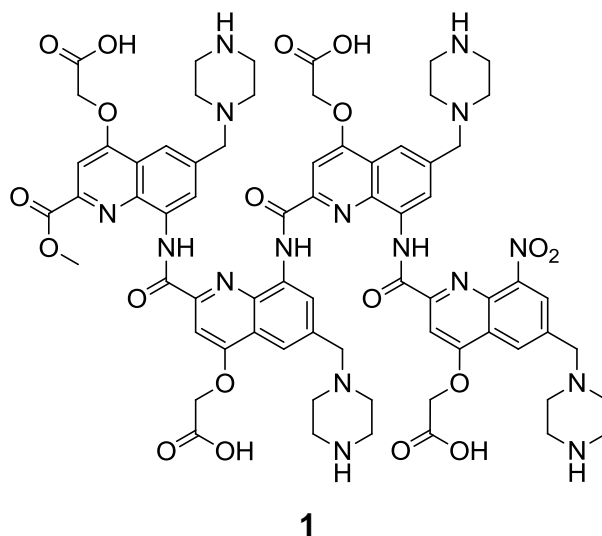


Abb. 28: Struktur des neuen potentiell hoch wasserlöslichen Tetramers 1.

Als Erstes wird die Herstellung dieses Tetramers in Lösung beschrieben. Im Verlauf der Arbeit stellte sich jedoch heraus, dass sich die Ausbeute bei der Dimerisierung und bei der Bildung des Tetramers immer mehr verschlechterte. Gründe dafür waren vor allem die verminderte Reaktivität sowie die schlechtere chromatographische Trennung von Edukt und Produkt der größeren Moleküle. Aus diesem Grund wird im weiteren Verlauf ebenfalls die Synthese des Foldamers an der Festphase beschrieben, welches eine weitaus elegantere Methode für die Synthese solcher Verbindungen darstellt. Die Produkte **4**, **5**, **7** und **8** in den Kapiteln 3.2.1-3.2.4 wurden von K. Laxmi-Reddy (IECB, Bordeaux) zuerst erfolgreich durchgeführt. Sie wurden anschließend in der Doktorarbeit von M. Stumpf veröffentlicht.^[50] In meiner Doktorarbeit wurden die Reaktionen ausgehend von diesen Daten und den Veröffentlichungen eines strukturell ähnlichen Chinolins, welche beim jeweiligen Versuch angegeben sind, modifiziert.

3.2.1 Addition des Anilins an die Dicarbonsäure

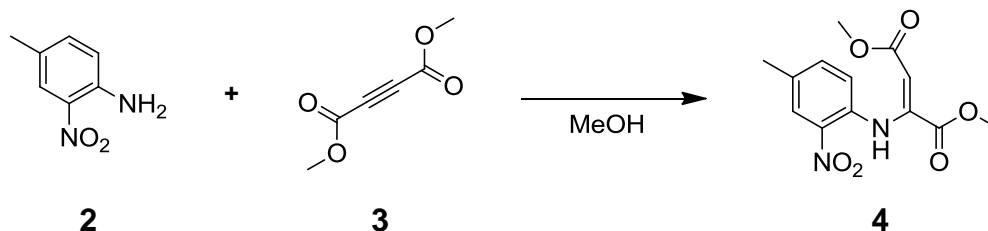


Abb. 29: Addition des Dicarboxylats 3 an das Nitroanilin 2.

Der Aufbau des Chinolinkörpers, welcher in zwei Schritten durchgeführt wird, verläuft ähnlich einer Döbner-Miller-Reaktion.^[51] Im ersten Schritt findet, wie bei Peet *et al.*^[52] beschrieben, die Additionsreaktion des Anilinderivats **2** an die Dreifachbindung der Dicarbonsäure **3** statt. Dies wird möglich durch die elektronenziehenden Eigenschaften der beiden Esterfunktionen. Im Gegensatz zur Döbner-Miller-Synthese findet die Addition an einer Dreifachbindung statt, so dass die Oxidation zur Erweiterung des aromatischen Systems entfällt. Hierzu wird das in *para*-Stellung methylsubstituierte *ortho*-Nitroanilin **2** in Methanol gelöst, die ungesättigte Dicarbonsäure **3** langsam zu getropft und über Nacht gerührt. Bei erfolgreicher Reaktion fällt ein Großteil des Produkts als gelber Feststoff aus. Zur Vervollständigung der Reaktion wird zusätzlich etwas Dicarbonsäure **3** zugegeben und das Gemisch unter Rückfluss erhitzt. Die quantitative Isolierung des Produkts wird durch Einengen des Lösungsmittelvolumens auf etwa ein Drittel und die Kristallisation bei -18 °C ermöglicht. Durch Waschen der Kristalle mit Methanol können Eduktreste entfernt werden.

Bei der Durchführung der Reaktion traten anfänglich Probleme auf, so konnte in den ersten Ansätzen mittels NMR keinerlei Umsatz des Anilins **2** festgestellt werden, auch weitere Zugabe des Dicarboxylats führte nicht zum Erfolg. Schließlich wurde als Ursache der Probleme das Lösungsmittel identifiziert. Nach Trocknung und Destillation des verwendeten Methanols konnte die Reaktion reproduzierbar und erfolgreich durchgeführt werden. Leider wurden die störenden Verunreinigungen nicht eindeutig identifiziert. Vermutlich sind anorganische Bestandteile oder aber sehr geringe – mittels NMR-Spektroskopie nicht nachweisbare – Spuren organischer Verbindungen für die nicht umgesetzten Reaktionen verantwortlich. Ein erhöhter Wassergehalt des Methanols als alleinige Ursache konnte ausgeschlossen werden.

3.2.2 Ringschluss zum Chinolin

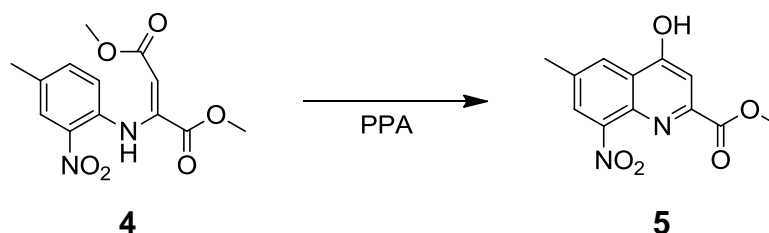


Abb. 30: Ringschluss zum Chinolin mittels Polyphosphorsäure (PPA).

Im zweiten Schritt wird – ebenfalls ähnlich der Döbner-Miller-Reaktion^[53] – der säurekatalysierte Ringschluss in reiner Polyphosphorsäure (PPA) durchgeführt. Bei der Friedel-Crafts-ähnlichen Reaktion kommt es zur Abspaltung von Wasser, welches der Reaktion durch PPA sofort entzogen wird, so dass sich das Gleichgewicht in die gewünschte Richtung verschiebt. Hierfür wird das Additionsprodukt **4** wie bei Peet *et al.*^[52] beschrieben in reinem PPA auf 120 °C erhitzt. Beim Lösen der gelben Nadeln färbt sich die Reaktionsmischung schwarz. Noch heiß wird die zähflüssige Masse in einem möglichst großen Becherglas auf Eis gegossen. Das Überführen kann durch Zugabe von Wasser und gute Durchmischung mittels Einwirkung eines Ultraschallbads erleichtert werden. Die Polyphosphorsäure wird hierbei gelöst und die Viskosität der Mischung vermindert sich deutlich. Bei der Aufarbeitung beobachtet man, dass die schwarze, teerartige Reaktionslösung aufklart und das orange Produkt sichtbar wird. Unter kräftigem Rühren und Eiskühlung wird das Gemisch durch Zugabe von festem Kaliumcarbonat neutralisiert (Natriumcarbonat neigt hier stark zu Verklumpungen und eignet sich deshalb weniger gut). Der entstehende Schaum erweist sich als sehr stabil bzw. langlebig, so dass die Durchmischung mittels manuellen Rührens mit einem großen Spatel beschleunigt werden kann. Das erhaltene Produkt kann anschließend über einen grobporigen Filter abfiltriert und mit Wasser und wenig Methanol gewaschen werden. Es ist darauf zu achten, alle Reaktionsschritte in direkter Abfolge durchzuführen um das gewünschte Produkt zu erhalten. Wird das Gemisch aus Polyphosphorsäure und Produkt nicht sofort nach der Reaktion vollständig aufgearbeitet, entsteht ein sandartiger ebenfalls orangefarbener Feststoff, welcher eine extrem schlechte Löslichkeit in den verwendeten Lösungsmitteln aufwies und auch mittels NMR-Spektroskopie nicht weiter charakterisiert werden konnte.

Da die Reaktionsführung, insbesondere der Neutralisationsschritt zeitlich sehr aufwändig sind, wurde nach einer alternativen Möglichkeit gesucht. Durch die Verwendung einer Mikrowelle (MLS-rotapREP) konnte die Reaktionszeit verkürzt, sowie eine bessere Durchmischung der Polyphosphorsäure gewährleistet werden. Die Neutralisation kann durch Verwendung einer exakt abgemessenen Menge an 1 M Natriumhydroxid-Lösung vereinfacht werden. Die Natronlauge sollte allerdings möglichst langsam und unter Eiskühlung zutitriert werden, da andernfalls erneut die Bildung eines großen Anteils an Nebenprodukten zu beobachten ist.

3.2.3 Einführung der ersten Seitenkette am Chinolin

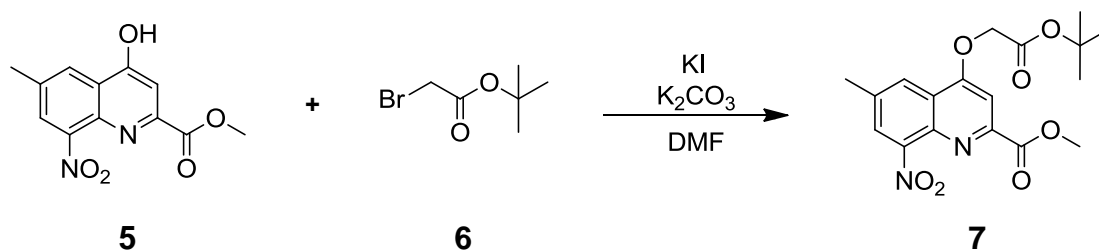


Abb. 31: Einführung der ersten Seitenkette an C⁴ mittels Substitutionsreaktion.

Diese Substitutionsreaktion wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Baptiste *et al.*^[22] durchgeführt. Für die Einführung der säurefunktionalisierten Seitenkette wurde das Chinolin **5** in Dimethylformamid (DMF) gelöst und das Bromid **6** sowie Kaliumcarbonat als Base zugegeben. Beim Lösen der Edukte verfärbte sich die Lösung dunkelbraun. Nach 2 h Rühren bei 60 °C wurde zu der Reaktionslösung erneut etwas Bromid **6** gegeben und weitere 2 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt. Hierbei ist darauf zu achten, so viel Lösungsmittel wie möglich zu entfernen, da verbleibendes DMF die Kristallisation im letzten Schritt verhindert (Zunächst bildet sich ein schwarzer, teerartiger Rückstand, aus dem nur schwer das verbleibende DMF entfernt werden kann. Nach einiger Zeit wird dieser Rückstand allerdings zu einem grauen Feststoff. Es ist auf jeden Fall darauf zu achten, die Trocknung bis zu diesem Punkt fortzuführen.). Der Rückstand wurde in Dichlormethan (DCM) gelöst, die ungelösten Verunreinigungen abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde über Nacht aus Methanol kristallisiert.

3.2.4 Bromierung des Chinolins

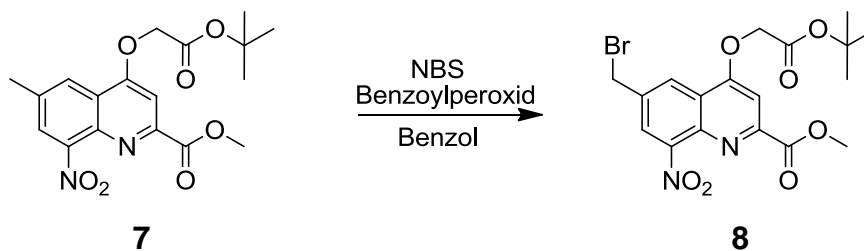


Abb. 32: Radikalische Bromierung der benzylicischen Methylgruppe zur Einführung einer zweiten Seitenkette.

Eine reproduzierbare Durchführung der Monobromierung der Methylgruppe am Chinolin erwies sich als schwieriges Unterfangen. Die bis dato existierende Vorschrift^[50] in Tetrachlorkohlenstoff führte zunächst entweder zu keiner Reaktion oder zur Dibromierung der Methylgruppe. Es wurde deshalb versucht, durch Verlängerung der Reaktionszeit auf 1-3 Tage, Erhöhung der Katalysator-Konzentration (0.1-1.0 eq.) bzw. des Bromierungsreagenzes (1.0-2.0 eq.) die Reaktion zu verbessern. Auch ein Austausch des Radikalstarters gegen AIBN und das Trocknen des Lösungsmittels führten nicht zum gewünschten Ergebnis. Schlussendlich konnte die Reaktion nur durch Austausch des Tetrachlorkohlenstoffs gegen Benzol erreicht werden. Die anfänglich geringe Ausbeute von 25 % konnte so auf 85 % (reines Produkt) gesteigert werden. Dies wurde unter folgenden Bedingungen erreicht: Unter Argon wurde das Edukt in trockenem Benzol gelöst und N-Bromsuccinimid (NBS) sowie Benzoylperoxid auf einmal zugegeben. Die Lösung wurde unter Rückfluss erhitzt, anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Feststoff aus Methanol kristallisiert. Nach Filtration und Trocknung wurde das metastabile Produkt zur Sicherheit bei -18 °C gelagert. Die Reaktion erfolgte in quantitativer Ausbeute. HPLC-Analysen zeigten jedoch, dass es sich bei dem isolierten Feststoff um ein Gemisch aus 75-85 % Produkt **8** und dem Rest aus Startmaterial **7** handelt. Weitere Reinigung durch erneute Kristallisation führte zu keiner Verbesserung des Produkt/Edukt-Verhältnisses. Durch eine säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel konnte zwar das reine Produkt erhalten werden, allerdings kam es dabei zu großen Ausbeuteverlusten, so dass nur noch 20-25 % reines Produkt isoliert werden konnten. Vermutlich kam es bei der chromatographischen Reinigung zu Zersetzungsreaktionen auf der Säule. Da die

Verunreinigung durch **7** die weitere Umsetzung in 3.2.5 nicht negativ beeinflusst, wurde Produkt **8** als Gemisch weiter umgesetzt.

3.2.5 Einführung der zweiten Seitenkette am Chinolin

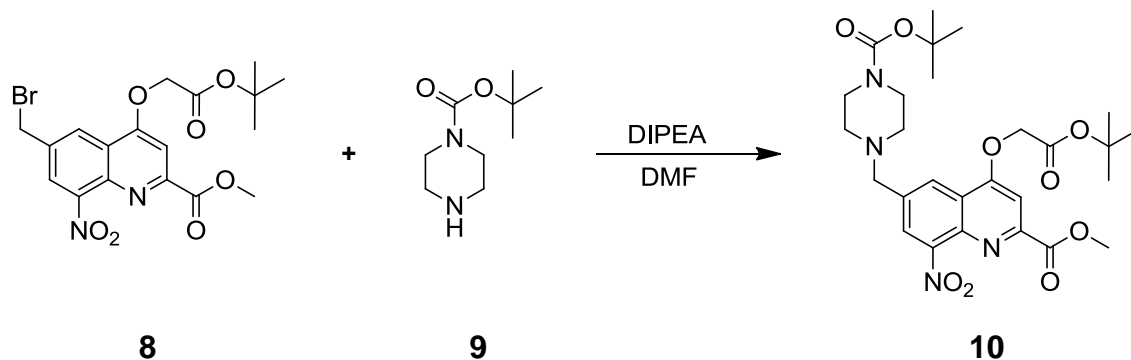


Abb. 33: Einführung der zweiten Seitenkette an C⁶ mittels Substitutionsreaktion.

Die Einführung der zweiten Seitenkette erfolgt mittels nukleophiler Substitution. Hierzu wurde das Benzylbromid **8** in trockenem DMF gelöst und Diisopropylethylamin (DIPEA) sowie das Amin **9** zugegeben (die Reinheit des Produktes **8** wurde bei der Einwaage berücksichtigt). Die Mischung wurde bei 60 °C für 48 h gerührt, das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in DCM gelöst, gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus Methanol kristallisiert und anschließend säulenchromatographisch gereinigt. Bei der Reinigung ist darauf zu achten, dass das Produkt am Ende stark verdünnt von der Säule eluiert. Deshalb kann der Endpunkt der Fraktion mittels Dünnschichtchromatographie nur ungenau bestimmt werden. Es ist empfehlenswert, am Ende der Reinigung die Säule zuletzt mit reinem Ethylacetat nachzuwaschen und diese Fraktion ebenfalls auf die Anwesenheit von Produkt zu überprüfen. Nach der chromatographischen Reinigung kann die Verbindung erneut aus Methanol kristallisiert oder auch lyophilisiert werden, um einen kristallinen Feststoff zu erhalten.

3.2.6 Verseifung der Carbonsäure an C² des Chinolins

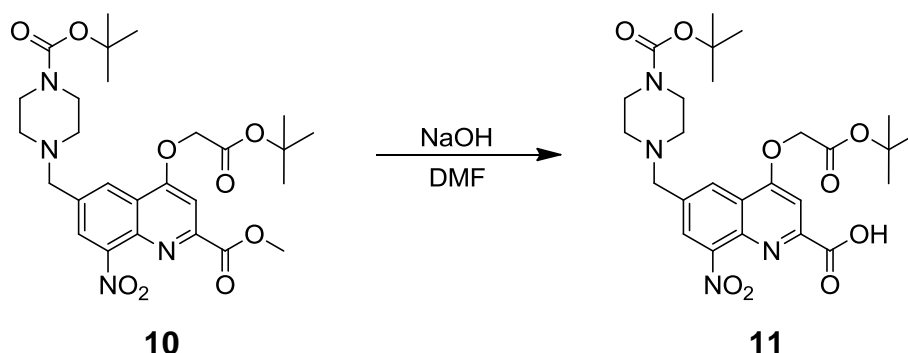


Abb. 34: Verseifung der Esterfunktion an Position 2

Die Verseifung des Monomers **10** wurde zunächst nach der klassischen Methode (AV5a) von Baptiste *et al.*^[22] durchgeführt. Dazu wurde das Chinolin **10** in Tetrahydrofuran (THF) gelöst, gekühlt und Lithiumhydroxid zugegeben. Nach vollständiger Umsetzung wurde die Lösung mit Zitronensäure angesäuert, eingeeengt und extrahiert. Nach der Kristallisation aus Methanol konnte das Produkt als gelblicher Feststoff erhalten werden. Bei dieser Methode kam es allerdings gelegentlich zur ungewollten Abspaltung einer der *tert*-Butylgruppen. Zudem war die Umsetzung des Edukts **10** nicht immer vollständig.

Aus diesem Grund wurde die Reaktionsführung nach einer Synthesevorschrift, welche in UCB verwendet wurde, modifiziert (AV5b). Dazu wurde das Edukt in DMF gelöst, danach wurden in regelmäßigen Abständen kleine Portionen einer Natriumhydroxid-Lösung zugegeben und der Reaktionsfortschritt mittels HPLC überprüft. Nach vollständiger Umsetzung wurde mit Essigsäure angesäuert, extrahiert, gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde bei 5 °C aus Wasser kristallisiert. Dieses Verfahren hatte den Vorteil, dass der Fortschritt der Reaktion genau verfolgt und somit Nebenreaktionen nahezu ausgeschlossen werden konnten. So konnte zudem die zur vollständigen Umsetzung des Eduktes nötige Menge an Base für spätere Ansätze genau bestimmt werden.

Für die Verseifungen von Edukten, deren Herstellung sehr arbeitsintensiv war oder von denen nur wenig Substanz zur Verfügung stand, ist die zweite Methode zu bevorzugen, da diese Reaktion langsamer verläuft und sie aufgrund des besseren

Monitorings bei den kleinsten Anzeichen von Nebenreaktionen beendet werden kann. Da jedoch die technische Ausstattung für permanente HPLC-Kontrollen nur bei UCB-Pharma zur Verfügung stand, wurde auch weiterhin für manche Entschützungen die Methode AV5a verwendet.

3.2.7 Reduktion der Nitrogruppe des Chinolins zum Amin

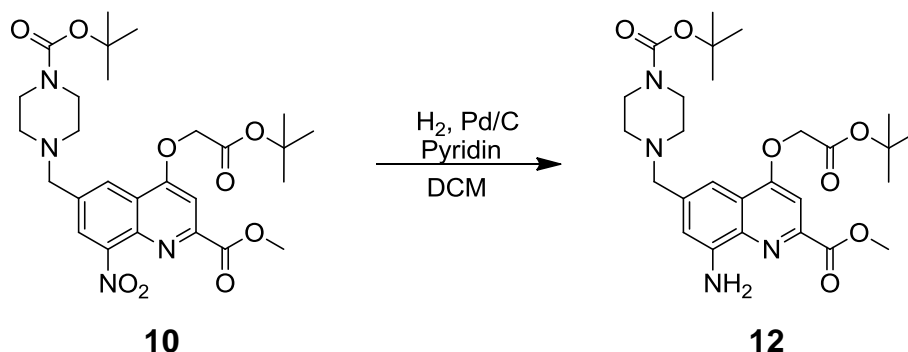


Abb. 35: Reduktion der Nitrogruppe in Chinolin 10.

Die Reduktion des Nitro-Chinolins **10** wurde gemäß AV6a bei 1 bar Wasserstoff (Ballon) in DCM/Pyridin durchgeführt. Es zeigte sich, dass DCM für diese Reaktion besser als das anfänglich verwendete DMF geeignet ist, da damit die Reinigung des Produkts vereinfacht und die Ausbeute gesteigert werden konnte. Die Gabe von Pyridin diente der Vermeidung reaktiver Zwischenstufen, welche zu Nebenprodukten führen können. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels HPLC überprüft und falls nötig ein weiterer Wasserstoffballon aufgesetzt und ein wenig Palladium mit Kohlenstoff (Pd/C) zugegeben. Bei kleinen Reaktionsansätzen wurde das Pd/C anschließend über einen Spritzenfilter abfiltriert. Bei größeren Mengen wurde über Celite filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedunstet, das Reaktionsprodukt bedurfte keiner weiteren Reinigung.

3.2.8 Kupplung des wasserlöslichen Bausteins zum Dimer

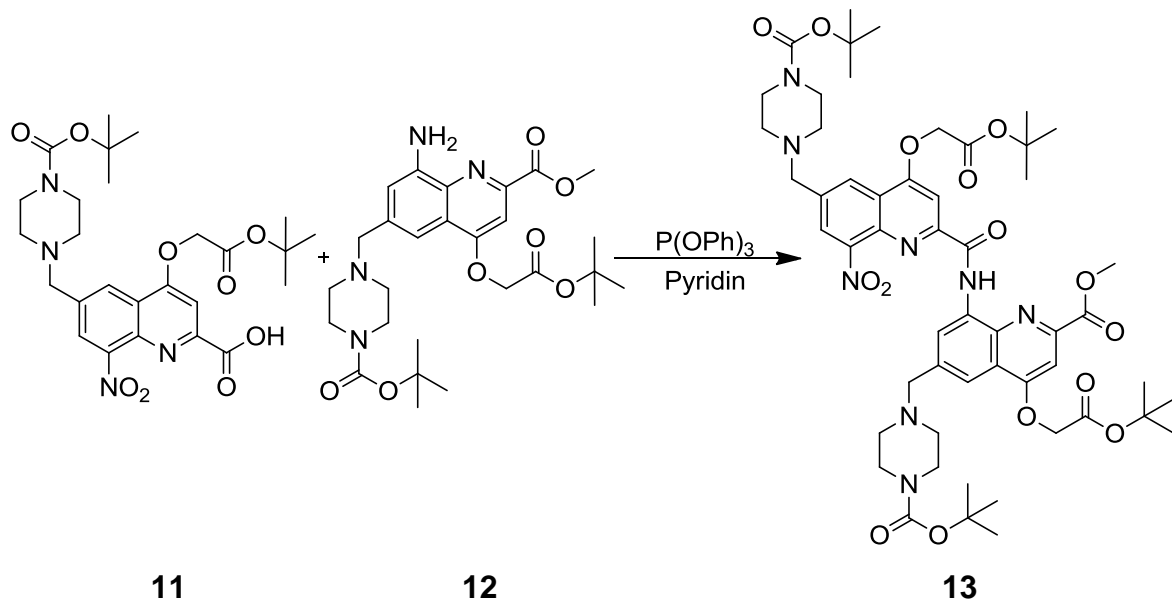


Abb. 36: Dimerkupplung in flüssiger Phase mittels Phosphortriphosphit.

Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine Amidverknüpfung zwischen dem verseiften Monomer **11** und dem hydrierten Monomer **12** mit Hilfe von Triphenylphosphit in Pyridin. Nach beendeter Reaktion wurde ein Großteil des Pyridins durch Ausschütteln mit Wasser entzogen, das Lösungsmittel der organischen Phasen im Vakuum entfernt und das Produkt aus Diethylether kristallisiert. Anschließend wurde das Rohprodukt chromatographisch gereinigt. Beim Waschen ist darauf zu achten, das Pyridin möglichst komplett zu entfernen, da es die Kristallisation verhindern kann. Bei der Zugabe des Diethylethers ist darauf zu achten, möglichst geringe Mengen zu verwenden, da es sonst zu großen Ausbeuteverlusten kommt.

3.2.9 Verseifung des Dimers

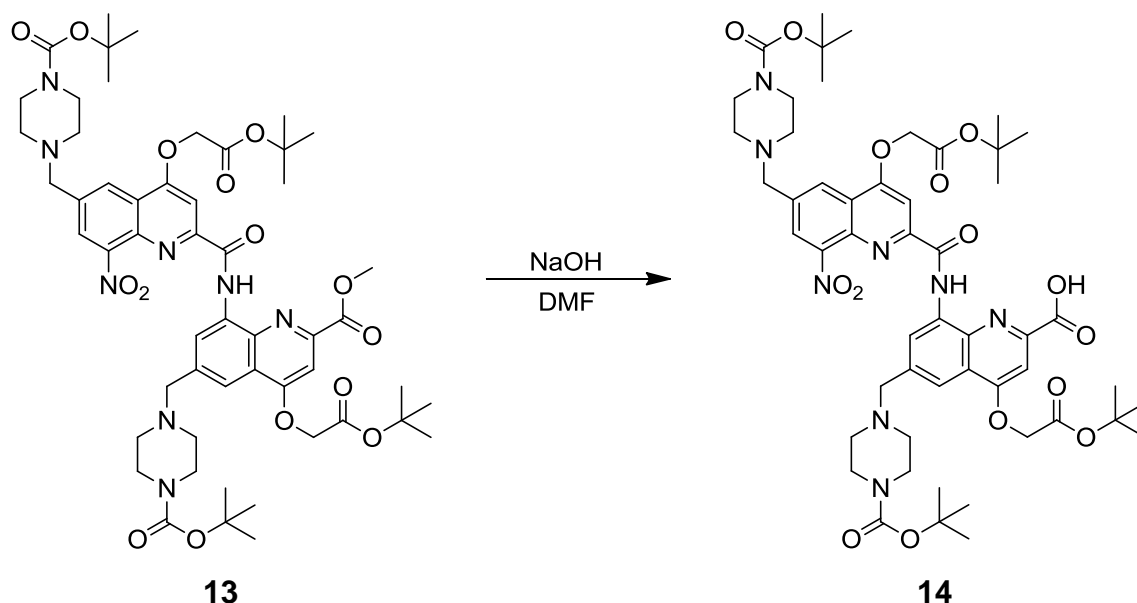


Abb. 37: Verseifung des Dimers mit Natriumhydroxid.

Die Reaktion wurde nach der in 3.2.6 beschriebenen zweiten Methode (AV5b) durchgeführt, um Nebenreaktionen zu vermeiden. Trotz des Einsatzes eines Überschusses an NaOH-Lösung (1.5 eq) konnte anders als bei 3.2.6 keine vollständige Umsetzung des Startmaterials **13** erreicht werden. Das per HPLC aufgenommene Produktspektrum der Reaktionsmischung zeigte nach Zugabe von 1.5 eq NaOH-Lösung keine Veränderung gegenüber dem von 1.1 eq. Ob die Reaktion stoppte oder sich ein Gleichgewicht zwischen der Bildung des Produktes und seiner Hydrolyse einstellte, konnte nicht geklärt werden. Deshalb wurde das Rohprodukt nach der Kristallisation zusätzlich säulenchromatographisch gereinigt. Hier zeigt sich der entscheidende Vorteil der Methode AV5b. So konnte die Zugabe von Natriumhydroxid nach Beendigung der Reaktion sofort gestoppt werden; mittels säulenchromatographischer Reinigung wurden Produkt und Startmaterial fast quantitativ wiedererhalten. Des Weiteren wurde festgestellt, dass die Reaktionen am Dimer um einiges träger verlaufen als am vergleichbaren Monomer. Dieses Phänomen der mit steigender Molekülgröße rapide abnehmenden Reaktivität ist allgemein bei der Herstellung der Oligomere in Lösung zu beobachten.

3.2.10 Reduktion des Dimers

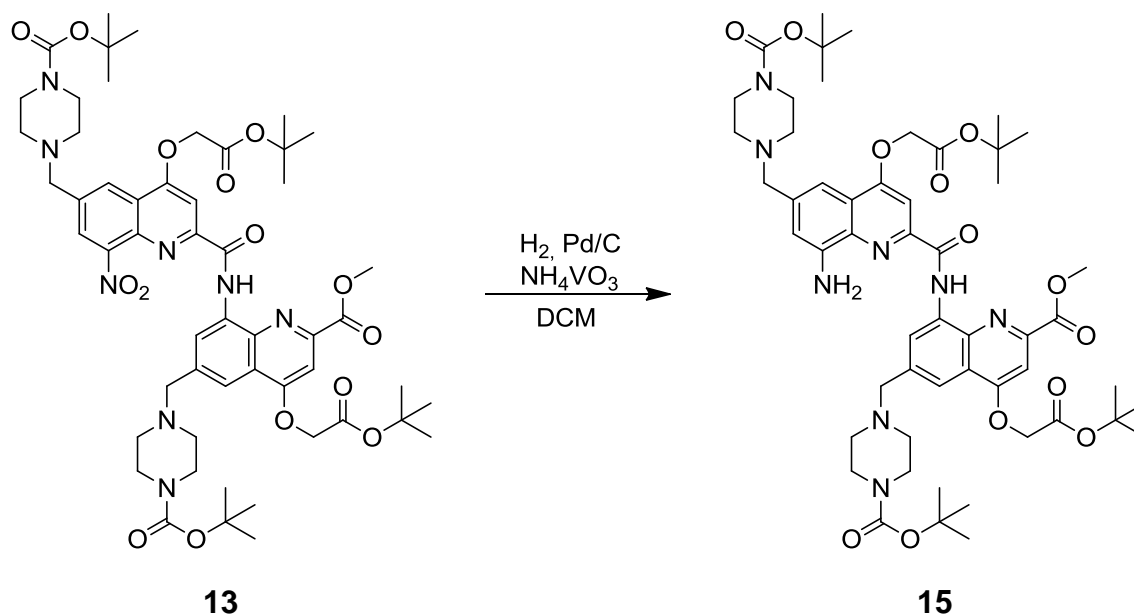


Abb. 38: Reduktion der Nitrogruppe des Dimers.

Erste Versuche zeigten, dass die Ausbeute nach Verwendung von Methode AV6a, die in 3.2.7 beschrieben wurde, sehr gering war. Auch hier ist dies auf die allgemein schlechtere Reaktivität des Dimers **13** im Vergleich zum Monomer **10** zurückzuführen. Aus diesem Grund wurde eine andere Methode (AV6b) für die Umsetzung verwendet. Es zeigte sich, dass die Ausbeute durch Hydrierung in einem Überdruckreaktor bei 5-20 bar Wasserstoff gesteigert werden konnte. Auch bei der Auswahl des Pd/C gibt es große Unterschiede. So ist das von *Sigma Aldrich* (München, Deutschland) verkaufte Pd/C unreaktiver, als das der Firma *Johnson Matthey* (Sulzbach, Deutschland). Eine verminderte Reaktivität reduziert zwar die Gefahr von Nebenreaktionen, allerdings verlängert sie auch die Reaktionszeit. Dies ist für schwer hydrierbare Produkte nicht zu empfehlen, da sie unter Umständen nicht vollständig reduziert werden. Durch die Verwendung von Ammoniummetavanadat wird weiterhin die Einführung des zweiten Wasserstoffs erleichtert und so sicher bis zum Amin hydriert. Somit konnte die Verbindung **15** in guten Ausbeuten erhalten werden.

Der Reaktionsmechanismus für die Reduktion unter Einsatz von Ammoniummetavanadat ist bislang nicht genau bekannt. Sie könnte nach dem von

Esteve-Nunez *et al.*^[54] für Nitroaromaten vorgestellten Mechanismus verlaufen, wobei das Ammoniummetavanadat, ähnlich wie bei Sonar *et al.*^[55] beschrieben, oxidiert wird. Dabei wird durch mehrere Ein-Elektronentransferreaktionen zunächst das Hydroxylamin-Derivat **17** gebildet. Diese Zwischenstufe erweist sich als relativ stabil. Mittels Ammoniummetavanadat wird die anschließende Disproportionierung zum Amin und der dazugehörigen Nitrosoverbindung **16** beschleunigt (Abb. 39).^[56]

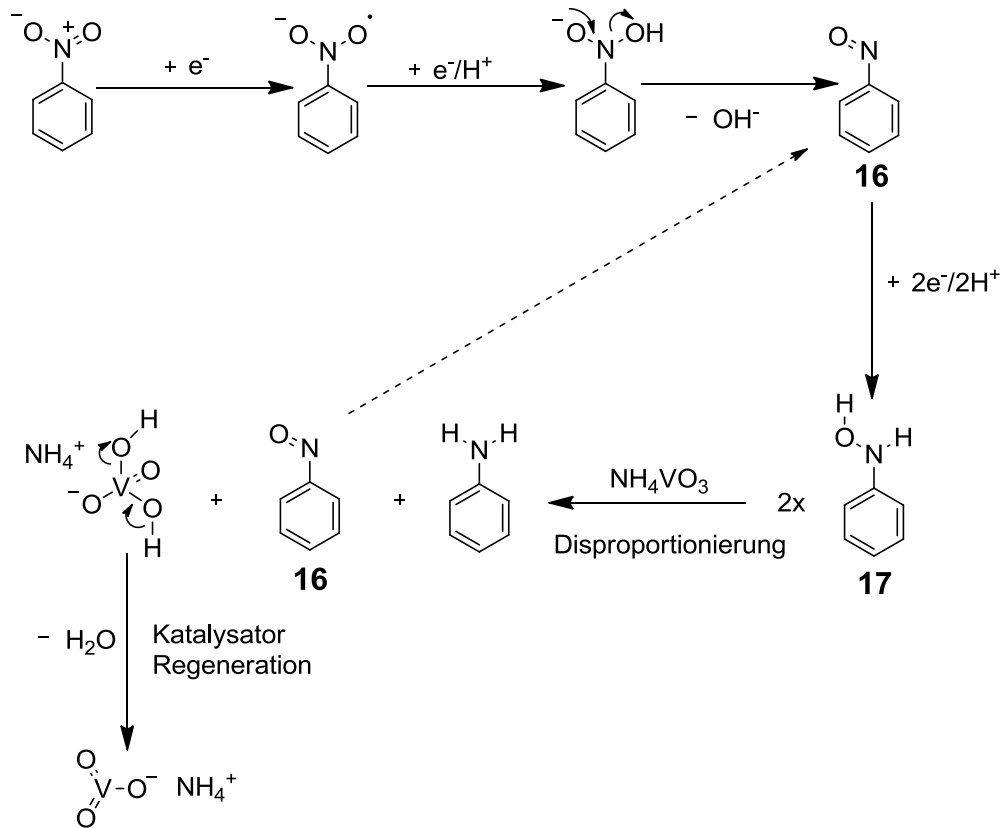


Abb. 39: Schematischer Verlauf des möglichen Reaktionsmechanismus der Reduktion einer aromatischen Nitroverbindung zum Amin mit Hilfe eines Vanadium-Katalysators (Ammoniummetavanadat).^{[54],[55],[56]}

Die katalytische Wirkung des Ammoniummetavanadats beruht also auf der Aktivierung des Hydroxylamins. Dadurch wird die Disproportionierung der stabilen Zwischenstufe **17** erleichtert, was zu einer Beschleunigung der Reaktion führt. Zudem werden nun Produkte, welche normalerweise auf Stufe des Hydroxylamins **17** nicht weiter reagieren, vollständig zum Amin reduziert. Bei der Reaktion wird die Vanadiumverbindung zum Orthovanadat oxidiert und anschließend unter Abspaltung von Wasser der Katalysator regeneriert.^[55]

Die Reduktion der Nitrogruppe von **13** wurde nun mit den oben genannten Verbesserungen durchgeführt (AV6b). Nach Filtration über Celite wurde die Lösung gewaschen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und Verbindung **15** als dunkelgrüner kristalliner Feststoff erhalten.

3.2.11 Kupplung zum Tetramer

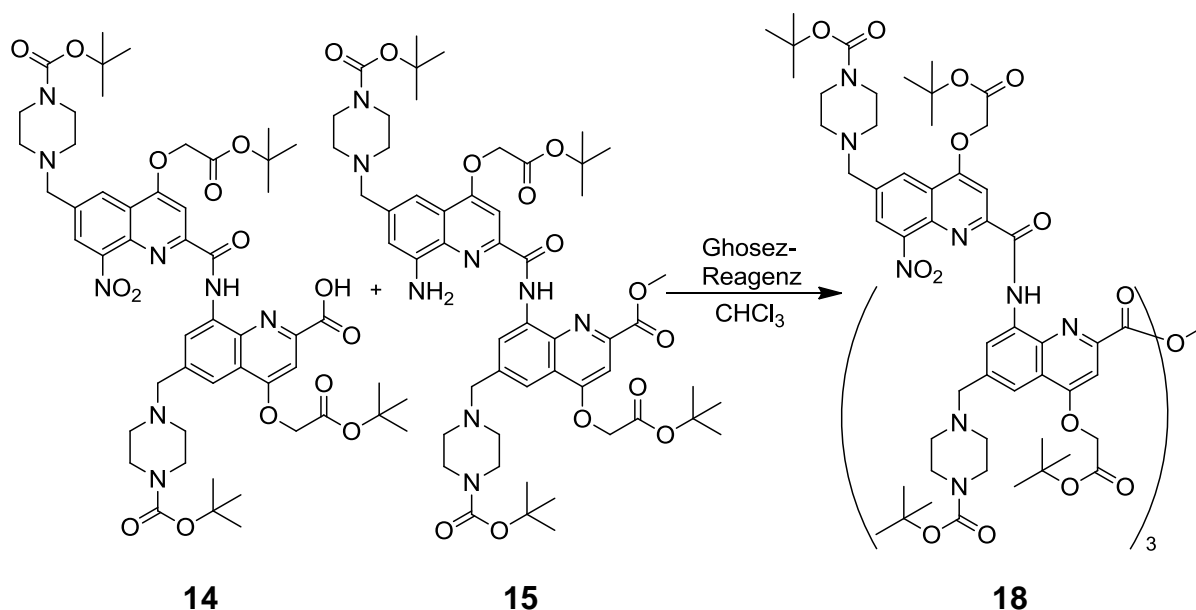


Abb. 40: Kupplung der Dimere **14** und **15** zum Tetramer mittels Ghosez-Reagens.

Die Verknüpfung der beiden Dimere erfolgte nicht wie in 3.2.8 beschrieben mit Triphenylphosphit, da sich das Intermediat aus dem Dimer **14** und dem Reagenz auf Grund starker sterischer Wechselwirkungen nur noch unzureichend bildete.

Stattdessen wurde das sogenannte Ghosez-Reagenz (1-Chlor-*N,N*,2-trimethyl-1-propenylamin) eingesetzt, um die Carbonsäure in das reaktive Säurechlorid zu überführen.

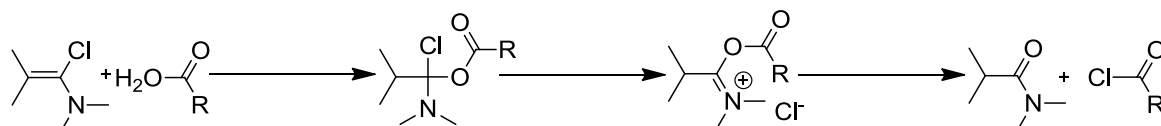


Abb. 41: Aktivierung einer Säurefunktion mittels Ghosez-Reagens.

Die Reaktion wurde in Anlehnung an die Vorschrift von Gillies *et al.*^[32] durchgeführt. Zuerst wurde das Dimer **14** in Chloroform gelöst, mit Trifluoressigsäure (TFA) versetzt und nach kurzer Reaktionszeit das Lösungsmittel im Vakuum entfernt

(dieser Schritt wurde hinzugefügt, um im späteren Reaktionsverlauf die Addition von Ghosez-Reagenz an das Amin-Dimer **15** zu verhindern). Danach wurde - wie in der Vorschrift beschrieben – der Rückstand in Chloroform gelöst, Ghosez-Reagenz zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Zur Entfernung des überschüssigen Reagenzes wurde weitere zwei Mal Chloroform zugegeben und das Lösungsmittel jeweils im Vakuum entfernt. Anschließend wurde der Rückstand in Chloroform gelöst und das Amin-Dimer **15** für die Kupplung zugegeben. Nach der Reaktion wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Methanol kristallisiert. Die weitere Reinigung erfolgte sukzessive mittels Säulenchromatographie (L1, gesammelt nach UV-Aktivität). Das Tetramer **18** wurde als braunes Harz erhalten.

Bei der Optimierung dieser Reaktion traten einige Probleme auf, denn die direkte Umsetzung von **14** und **15** mit Ghosez-Reagenz, ohne vorherige Behandlung mit TFA, führte reproduzierbar nicht zum gewünschten Produkt **18**, sondern zu einer Addition des Reagenzes an das Amin-Dimer **15**. Dies machte eine Weiterreaktion zum Tetramer unmöglich.

Da diese Nebenreaktion zuvor bei keiner anderen Reaktion dieser Art auftrat, wurden verschiedene Versuche unternommen, die Ursache des Problems einzugrenzen und zu beheben. Zunächst zeigte sich, dass dieser Effekt nur bei Amin-Dimer **15** sowie dem dazugehörigen Amin-Monomer **12** auftrat. Daraufhin wurde geprüft, ob es generell unter den verwendeten Reaktionsbedingungen zu einer Addition des Ghosez-Reagenzes an das freie aromatische Amin an einem Chinolin kommt oder ob die Addition durch die Struktur des Amin-Chinolins **12** bzw. **15** erst ermöglicht wird.

Dazu wurde das Amin-Vergleichs-Monomer **19** in *N,N*-Dimethylacetamid gelöst, ein Überschuss Ghosez-Reagenz zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. (Abb. 42).

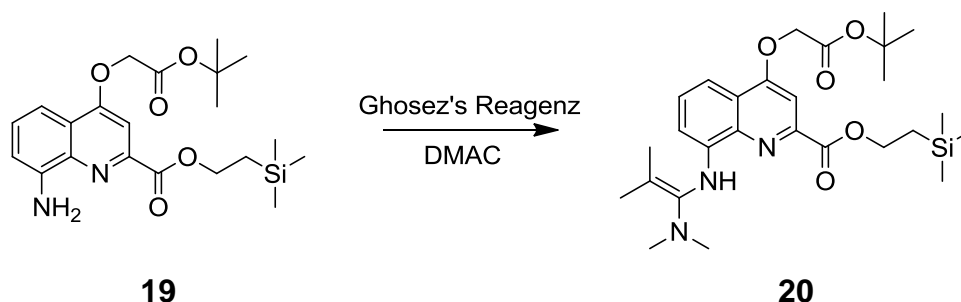


Abb. 42: Testreaktion für die Addition von Ghosez-Reagenz an das aromatische Amin **19**.

Anschließend wurde eine Probe entnommen, getrocknet und mittels HPLC (H1) überprüft; dabei zeigte sich keine Veränderung zum Eduktspektrum. Zur genaueren Analyse wurde die Probe anschließend mittels LC-MS (M1) vermessen. Es zeigte sich, dass es zur Addition des Ghosez-Reagenz gekommen war. Die Struktur der Amin-Chinoline **12** bzw. **15** ist für das Auftreten der Additionsreaktion also nicht entscheidend.

Um festzustellen ob das nach der Aktivierung des Dimers **14** überschüssig vorhandene Reagenz nur ungenügend deaktiviert wurde und deshalb an das Amin-Dimer **15** addierte, wurde zunächst die Menge des Ghosez-Reagenzes auf 1.2 eq reduziert. Die Massenspektrometrie des Reaktionsansatzes wies allerdings weiterhin eine Addition des Ghosez-Reagenzes anstelle einer Produktbildung nach. Aus diesem Grund wurde das Dimer **14** wie oben beschrieben mit TFA behandelt, um überschüssiges Reagenz zu deaktivieren. Durch diese Modifikation der Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Produkt, Tetramer **18**, im Reaktionsgemisch mittels Massenspektrometrie nachgewiesen werden. Zudem wurde eine Reduktion der Bildung des Ghosez-Adduktes belegt. Nach chromatographischer Reinigung konnte die Identität des Produkts mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestätigt werden.

Die durchgeführten Versuche bestätigen, dass überschüssiges aktives Reagenz zur Additionsreaktion an die Chinoline führt.

Um festzustellen, weshalb die Deaktivierung des Ghosez-Reagenzes bei den Chinolinen **11** bzw. **14** unter Standardbedingungen nicht erfolgreich war, wurde der Aufbau des Monomers **11** genauer betrachtet. Dazu wurde es mit einem bei UCB vorhandenen Monomer **21** verglichen (Abb. 43).

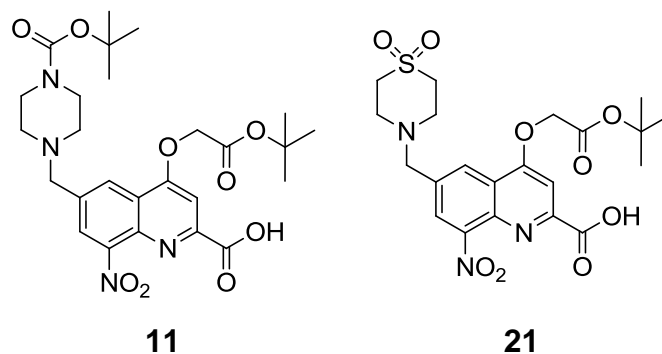


Abb. 43: Strukturvergleich der Monomere 11 und 21 (bei UCB vorhanden) zur Klärung des Grundes der verhinderten Kupplung zwischen 14 und 15 mit Ghosez-Reagenz.

Dieses Monomer unterscheidet sich nur durch die Sulfongruppe in der Seitenkette. Da es bei Monomer **21** nicht zu der unerwünschten Additionsreaktion kam, liegt der Grund für das Auftreten dieser Nebenreaktion vermutlich in der Struktur der Seitenkette in Position 6. Die genaue Ursache konnte nicht ermittelt werden.

Bei der Reinigung mittels Chromatographie trat ein weiteres Problem auf; aufgrund der hohen Molekülmasse über 2000 g/mol konnte das MH^+ -Ion nur unzureichend detektiert werden. Aus diesem Grund sollte die Produktfraktion mittels MH_2^{2+} -Signal bestimmt werden. Dieses Signal ist allerdings deutlich schwächer, weshalb die Produkt-Fractionen beim ersten Versuch der Reinigung nicht detektiert werden konnten. Stattdessen wurde für diese Trennung eine UV-Detektion verwendet. Aufgrund seiner geringen Polarität konnte das Produkt zudem nur unzureichend von den Nebenprodukten abgetrennt werden, so dass nur wenige saubere Produkt-Fractionen erhalten werden konnten. Aufgrund der verschiedenen aufgetretenen Probleme konnte das Tetrammer schließlich nur in relativ geringer Ausbeute erhalten werden.

3.2.12 Entschützung des Tetramers

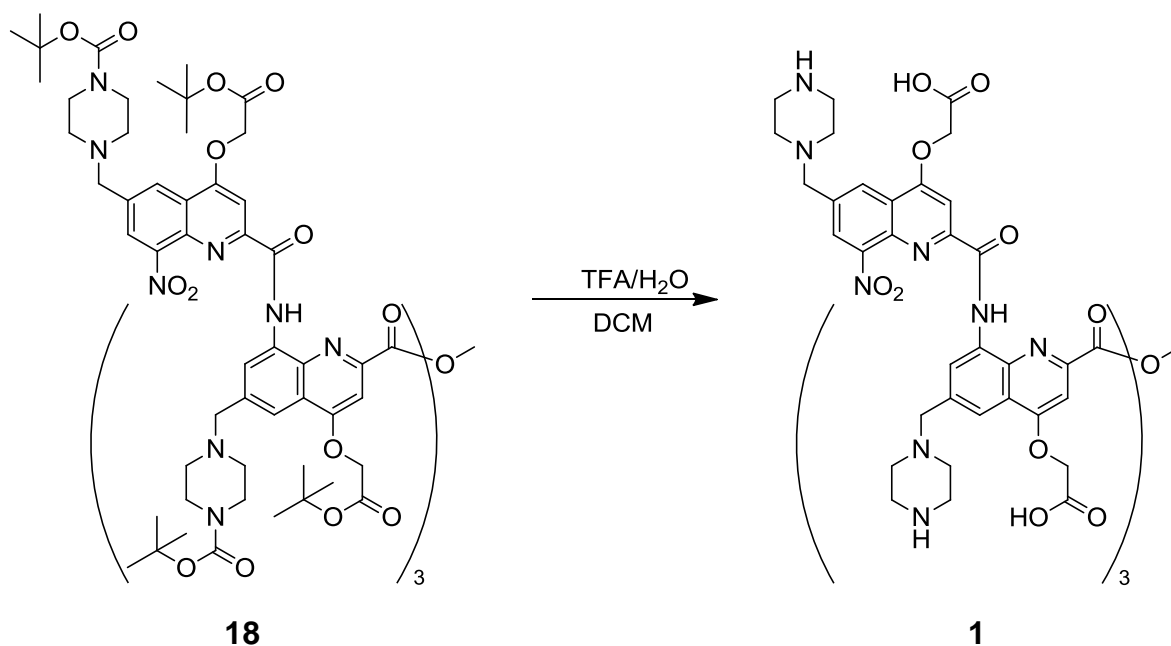
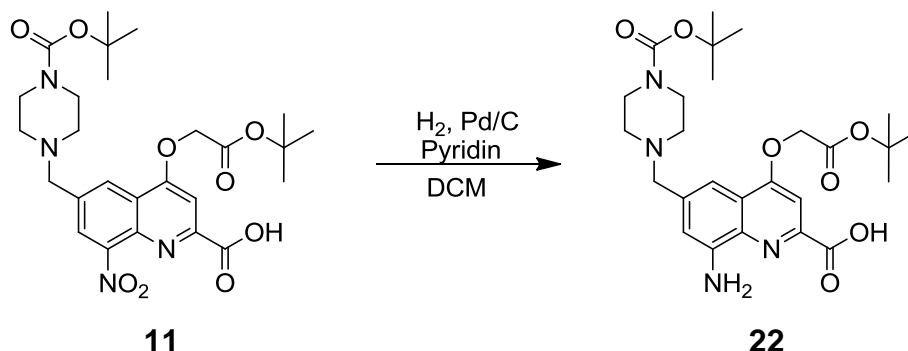


Abb. 44: Entschützung des Tetramers in mit TFA in Lösung

Die Umsetzung wurde in Anlehnung an Entschützungsreaktionen an der Festphase, wo die Abspaltung von *tert*-Butyl-Gruppen mit TFA meist optimal funktioniert, durchgeführt.^[32] Nach AV8 wurde das Tetramer **18** in DCM gelöst und langsam TFA zugetropft. Nach Neutralisation mit 1 M NaOH-Lösung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und **1** als oranger kristalliner Feststoff erhalten. Das Foldamer wurde zweimal mittels Chromatographie gereinigt. Die LC-MS-Spektren zeigten nach der zweiten Chromatographie, dass die Reinheit des Produktes **1** bei etwa 50 % lag. Während die Entschützung nach LC-MS-Analysen ziemlich gut verlief, kam es bei der Reinigung zu großen Ausbeuteverlusten.

Aufgrund der geringen Ausbeuten bei der Tetramerkupplung und den hohen Ausbeuteverlusten bei den folgenden Reinigungsschritten wurde entschieden, dass die Synthese des Produkts in Lösung nicht zielführend ist. Deshalb sollte stattdessen eine Festphasensynthese durchgeführt werden.

3.2.13 Reduktion der Nitrogruppe des verseiften Chinolins**Abb. 45: Reduktion der Nitrogruppe des verseiften Monomers.**

Die Reduktion der Nitrogruppe des Chinolins **11** wurde auf drei unterschiedliche Arten durchgeführt, welche alle zufriedenstellende Ergebnisse lieferten. Da auf die klassische (AV6a) in 3.2.7 und die Methode im Druckreaktor (AV6b) in 3.2.10 genauer eingegangen wurde, soll hier näher auf die Reaktionsbedingungen in der Mikrowelle (AV6c) eingegangen werden. Diese bietet den Vorteil kurzer Reaktionszeiten sowie einfacher Probenahme zur Prüfung des Reaktionsfortschritts. Des Weiteren stellt sie eine Alternative für schwer hydrierbare Substanzen dar, falls Reagenzien, wie das in 3.2.10 erwähnte Ammoniummetavanadat, nicht zur Verfügung stehen. Für die Reaktion in der Mikrowelle wurde in einem Überdruckreaktor die 8-Nitrochinolin-2-carbonsäure **11** in DCM gelöst, Pd/C (10%) zugegeben und 20 bar Wasserstoff angelegt. Die Mischung wurde in der Mikrowelle auf 100 °C erhitzt und 2 h auf dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Harz wurde lyophilisiert und Verbindung **22** als grüner kristalliner Feststoff erhalten.

3.2.14 Einführung der Fluorenylmethoxycarbonyl-Schutzgruppe (Fmoc-Schutzgruppe) am Chinolin

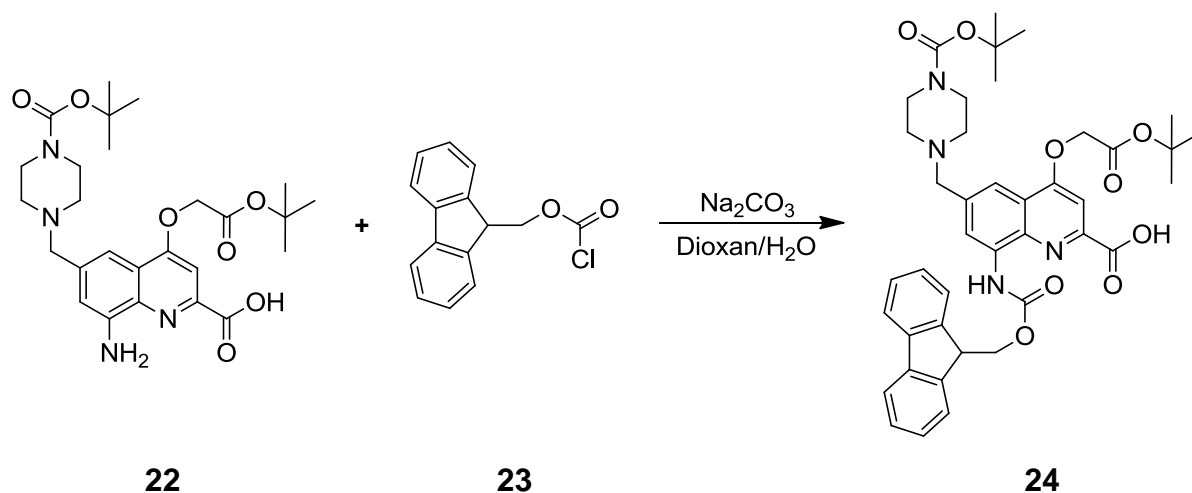


Abb. 46: Fmoc-Schätzung des hydrierten und verseiften Monomers.

Die Reaktion wurde nach AV7 durchgeführt und verlief ohne größere Probleme. Nach der Synthesevorschrift von Baptiste *et al.*^[22] wurde die 8-Aminochinolin-2-carbonsäure **22** in 1,4-Dioxan mit Na_2CO_3 in Wasser versetzt. Anschließend wurde Fmoc-Cl (**23**) in Dioxan zugetropft. Nach beendeter Reaktion wurde Wasser zugegeben, die Lösung mit Zitronensäure angesäuert und extrahiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch getrennt. Bei dieser Reinigung muss darauf geachtet werden, die Fraktionen vor der DC-Kontrolle zu konzentrieren um das Ende der Produktfraktion genau festzulegen. Zur Entfernung verbliebener Verunreinigungen mussten meist mehrere Säulenchromatographien durchgeführt werden. Anschließend wurden die Produktfraktionen lyophilisiert und Verbindung **24** als dunkelgrauer kristalliner Feststoff erhalten. Im Gegensatz zu den Fmoc-Schätzungen in 3.5.5 wurden hier die Konzentrationen an Natriumcarbonat und Fmoc-Cl erhöht, was zu einer besseren Umsetzung führte. Durch die schwierigere Reinigung dieses Produktes konnte die Ausbeute jedoch nicht signifikant erhöht werden.

3.2.15 Herstellung von 1-Methyl-2-(4'-nitrophenyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidinium-perchlorat (DESC, Amin-Färbereagenz für die Festphase)

Bei Reaktionen an der Festphase ist es essentiell, die Vollständigkeit der Kupplung zu überprüfen. So werden schlecht abtrennbare Nebenprodukte, welche durch Kettenabbrüche und falsche Kupplungsmuster entstehen, vermieden. Im Falle der Foldamerbibliothek 3.4.6 wurde die Vollständigkeit der Kupplungen mittels LC-MS-Analyse überprüft. Da diese Methode nicht dauerhaft zur Verfügung stand, wurde ein Färbetest auf freie Amine benutzt. Ist diese Reaktion negativ, sind keine freien Amine mehr vorhanden und damit die Kupplung also vollständig. Es gibt verschiedene Färbereagenzien, welche an der Festphase verwendet werden können. Es ist allerdings darauf zu achten, dass nicht jede Färbereaktion für jedes Kupplungsprodukt geeignet ist, deshalb müssen zunächst Blindproben zur Bestätigung und als Referenz durchgeführt werden. Für die Versuche wurden jeweils ein paar Harzkügelchen nach der Beladung (Negativtest) bzw. der Entschützung (Positivtest) verwendet.

Zuerst wurde der „Chloraniltest“ durchgeführt.^[57]

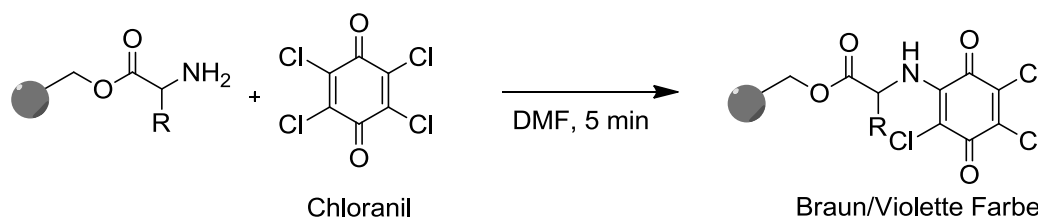


Abb. 47: Schematische Reaktion von Chloranil mit primären festphasengebundenen Aminen.^[57]

Zu dem zu untersuchenden Harz wird eine 2 %ige Lösung von Chloranil in DMF zugegeben. (Für den Nachweis von sekundären Aminen muss zusätzlich eine 2 %ige Acetaldehydlösung zugegeben werden). Nach ca. 5 min zeigt eine Verfärbung der Kügelchen zu braun bis violett eine positive Reaktion an. Durch Erhitzen auf 100 °C kann die Empfindlichkeit erhöht werden. Da eine Färbung in der gelblichen Lösung nicht immer einwandfrei auszumachen ist, wurden die Beads abfiltriert, mit etwas DMF gewaschen und unter einem Vergrößerungsglas analysiert. Da der Positivtest keine Färbung hervorrief, wurde nach einer anderen Möglichkeit gesucht.

Als nächstes wurde der häufig verwendete „Kaisertest“ (Ninhydrintest)^[58] in Erwägung gezogen. Allerdings wird bei dieser Reaktion der Stickstoff auf das Färbereagenz übertragen.^[59]

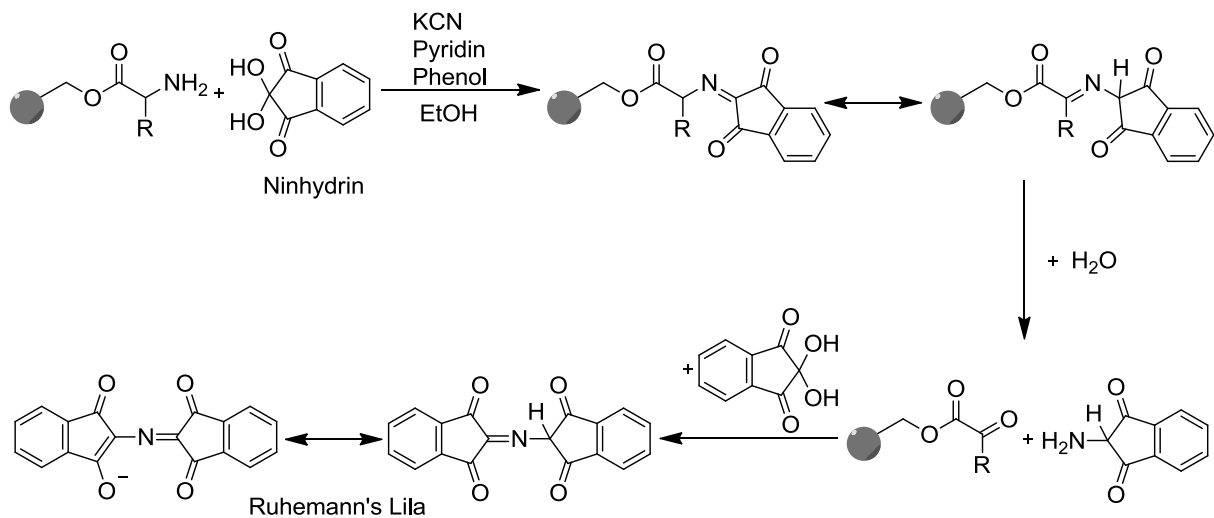


Abb. 48: Schematische Reaktion von Ninhydrin mit primären festphasengebundenen Aminen.^[59]

Da es sich bei den verwendeten Verbindungen um benzylische Amine handelt und die Übertragung des Stickstoffs unter normalen Reaktionsbedingungen unwahrscheinlich ist, wurde dieser Nachweis nicht verwendet.

Schließlich wurde auf Anraten der Gruppe von I.Huc der sogenannte DESC-Test versucht. Bei der Reaktion eines primären oder auch sekundären Amins mit 1-Methyl-2-(4'-nitrophenyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidinium-perchlorat (DESC) kommt es zur Ringöffnung des Reagenzes unter Ausbildung eines konjugierten π -Elektronensystems, welches für die orange Färbung verantwortlich ist (Abb. 49).^[60]

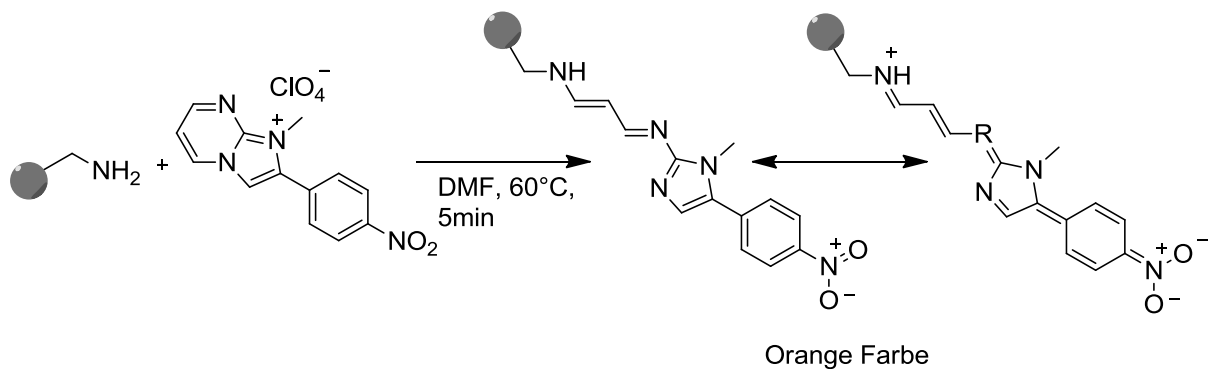


Abb. 49: Schematische Darstellung der Reaktion eines freien Amins mit dem DESC-Reagenz und Bildung des Azadienintermediats, welches für die Färbung verantwortlich ist.^[60]

Die Herstellung des DESC-Reagenzes erfolgt in drei Schritten und konnte mit guten Ausbeuten durchgeführt werden.

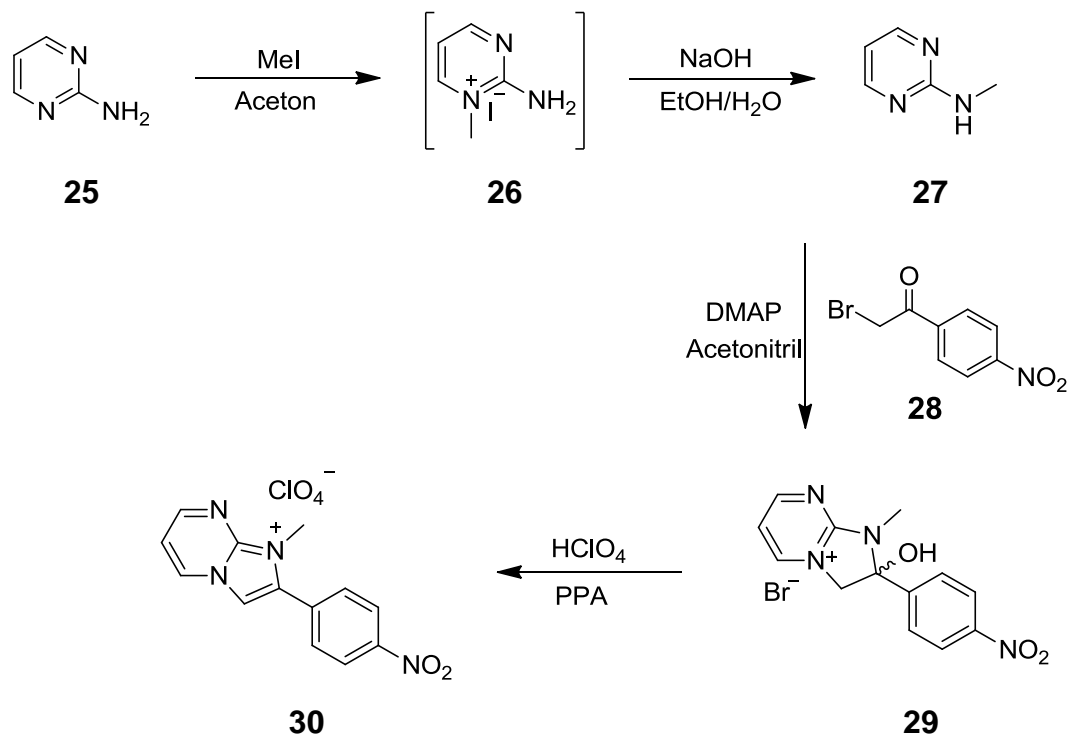


Abb. 50: Herstellung des DESC-Färbereagenzes in drei Reaktionsschritten.

Die Synthese des DESC-Reagenz erfolgte analog der Vorschrift von Ermolat'ev *et al.*^[61] Im ersten Schritt wurde das aromatische Amin methyliert. Dazu wurde 2-Aminopyrimidin (**25**) in Aceton gelöst und Iodmethan zugegeben. Nach beendeter Reaktion konnte ein weißer Niederschlag abfiltriert werden; dabei wurde das stabile Intermediat **26** erhalten. Es wurde in Ethanol gelöst, mit Natriumhydroxid-Lösung versetzt und die Mischung heftig gerührt, um die Reaktion zu vervollständigen. Die Mischung wurde auf Eis gegossen und extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt und das Produkt **27** als glasartiger Feststoff erhalten. Im zweiten Schritt wurden **27** und 2-Bromo-1-(4-nitrophenyl)ethanon (**28**) in Acetonitril gelöst, 4,4-Dimethylaminopyridin zugegeben und die Lösung erhitzt. Nach Zugabe von Aceton wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert, gewaschen, im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet und Verbindung **29** als weißer kristalliner Feststoff erhalten. Im dritten Schritt wurde die Reaktion zum Imidazo[1,2-a]pyrimidin abgeschlossen. Dazu wurde Polyphosphorsäure erhitzt und Produkt **29** zugegeben. Durch intensives Rühren war die Reaktion

innerhalb von 15 min beendet. Die Lösung wurde abgekühlt, Wasser zugegeben und Perchlorsäure langsam zugetropft. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, bis zur neutralen Reaktion mit Wasser und anschließend mit Diethylether gewaschen. Das Produkt wurde im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet und Verbindung **30** als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

Mit dieser Reaktion konnten zufriedenstellende Blindproben erstellt werden, weshalb er für die mikrowellengestützte Synthese in 3.2.16 verwendet wurde. Auf die genauen Reaktionsbedingungen des Färbetests wird in 6.3.18 näher eingegangen.

3.2.16 Synthese der wasserlöslichen Tetramere in der Mikrowelle

In einem zweiten Versuch, die bessere Wasserlöslichkeit des neuen Monomers **10** zu verifizieren, wurden zwei Foldamere mittels Mikrowellenreaktion an der Festphase hergestellt.

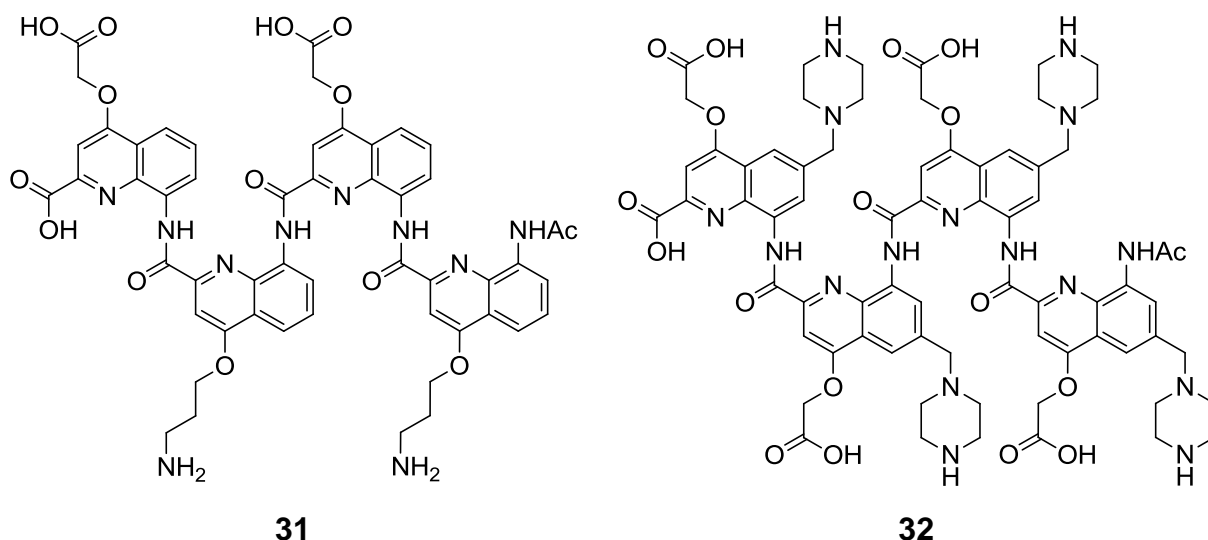


Abb. 51: Tetramer 31 aus bisher benutzten wasserlöslichen Monomeren (links) sowie 32 aus dem neuen wasserlöslichen Monomer (rechts).

Das Tetramer **31** mit den klassischen Seitenketten dient dabei als Referenz für die Wasserlöslichkeit von Verbindung **32**. Für die Reaktion wurde eine Synthesevorschrift von Baptiste *et al.*^[22] verwendet.

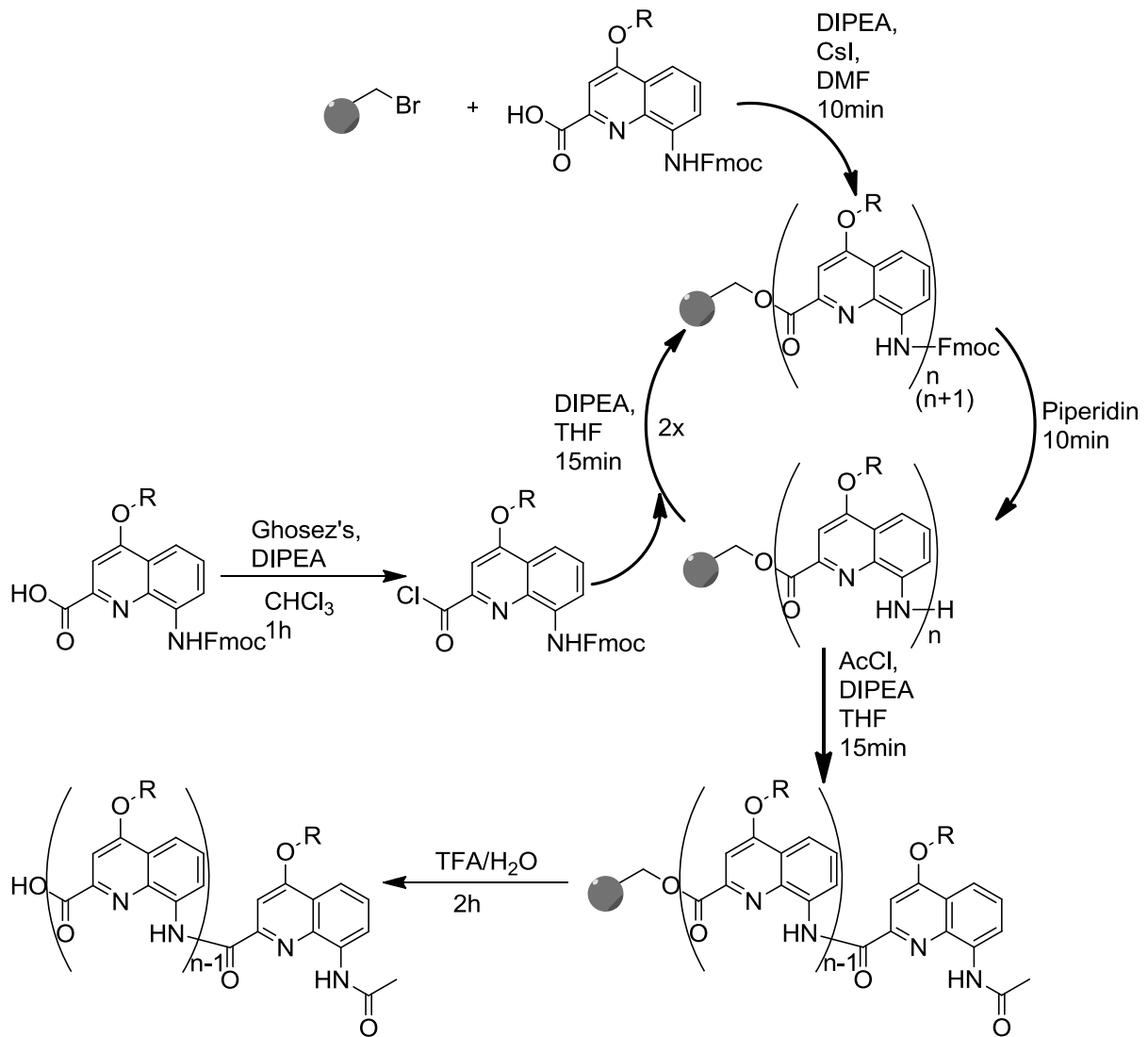


Abb. 52: Schema der Reaktionsschritte an der Festphase mittels Mikrowellenmethode.

Beide Foldamere wurden auf die gleiche Weise hergestellt, weshalb die Vorgehensweise für beide anhand der Synthese des Tetramers **31** erläutert wird. Die Herstellung der Monomere **33** bzw **34** (Abb. 53) für dieses Foldamer wird in Kapitel 3.4 beschrieben.

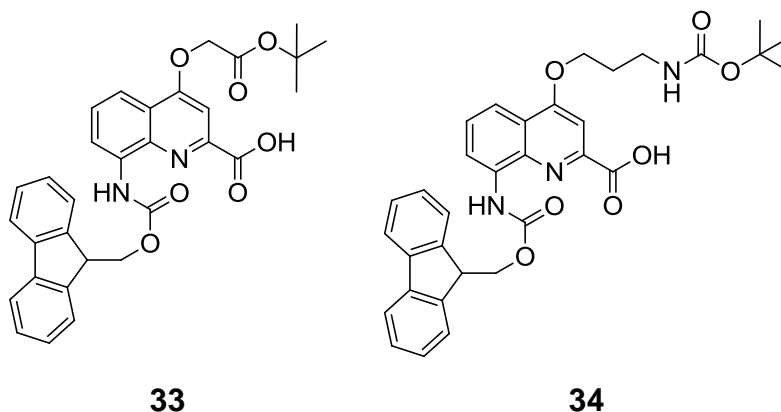


Abb. 53: Struktur der beiden für die Tetramerherstellung verwendeten Monomere 33 und 34.

Für die Beladung wurde das bromierte Wang-Harz zweimal mit trockenem DMF konditioniert und das zu ladende Monomer **33**, Caesiumiodid und DIPEA zugegeben. Das Gemisch wurde in der Mikrowelle bei 50 °C geschüttelt, das Harz anschließend mit DMF gewaschen und die Kupplung wiederholt. Anschließend wurde unter Schütteln nacheinander mit DCM, DMF, DCM, MeOH und Et₂O gewaschen und im Vakuum getrocknet.^[22]

Die Beladung des Harzes wurde mittels UV-Absorption (Abs) bestimmt.

$$\text{Beladung: [mmol/g]} = (\text{Abs}_{\text{final}} - \text{Abs}_{\text{initial}}) / (1.65 \times \text{Masse Harz in mg})$$

Dabei entspricht Abs_{final} der Absorption nach Fmoc-Abspaltung und Abs_{ini} derjenigen vor der Reaktion von ca. 1 mg.

Die Beladung des Harzes betrug 420 μmol/g (95 %), weshalb für die weiteren Reaktionen mit quantitativer Beladung gerechnet wurde.

Als Nächstes wurde die Fmoc-Schutzgruppe mit Piperidin in DMF entfernt und das Harz mit DMF gewaschen. Das Säurechlorid wurde vorbereitet, indem das zu kuppelnde Monomer **34** in Chloroform mit einem Überschuss an Ghosez-Reagenz versetzt wurde. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand mehrfach in Chloroform gelöst und wieder getrocknet, um alle Spuren von reaktivem Ghosez-Reagenz zu beseitigen (dies gilt vor allem für das zweite Tetramer **32**, bei dem es sonst verstärkt zu Nebenreaktionen kommen würde, vgl.

3.2.12). Der Erfolg der Chlorierung wurde mittels Signalshift im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, wie in 3.4.6 genauer beschrieben, überprüft. Das Säurechlorid für alle sechs Kupplungsreaktionen eines Tetramers wurde jeweils in einem Ansatz hergestellt.

Für die Kupplung wurden zu dem in THF konditionierten Harz DIPEA und das in THF gelöste Säurechlorid gegeben. Das Gemisch wurde in der Mikrowelle bei $50\text{ }^\circ\text{C}$ geschüttelt, anschließend unter Schütteln mit DCM, DMF, DCM, MeOH und Et_2O gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Anschließend wurde der modifizierte DESC-Test auf freie Amine durchgeführt. Dazu wurden ein paar Harzkügelchen in wenig DMF konditioniert, das DMF weitestgehend abdekantiert, eine Lösung von DESC (**30**) in DMF, gefolgt von 2 Tropfen 20 % DIPEA in DMF zugegeben und die Mischung erhitzt. Die Beads wurden abfiltriert, mit DMF gewaschen und unter einem Mikroskop betrachtet. Da es zu keiner Orangefärbung der Kügelchen kam, wurde die Kupplung als vollständig angesehen. Die Abspaltung der Schutzgruppe sowie die Kupplung und der DESC-Test wurden zwei weitere Male wiederholt, bis das Tetramer vollständig aufgebaut war. Danach wurde die terminale Aminfunktion des Rückgrates entschützt und das freie Amin acetyliert, um es bei der Abspaltung vom Harz gegen die Reaktion mit TFA zu schützen. Dazu wurde das Harz mit THF konditioniert und das Lösungsmittel abdekantiert. Nach Zugabe von THF sowie DIPEA und Acetylchlorid wurde das Gemisch in der Mikrowelle bei $60\text{ }^\circ\text{C}$ geschüttelt. Das Harz wurde mit THF gewaschen und das Lösungsmittel abdekantiert. Die Reaktion wurde wiederholt. Zuletzt wurde das Harz unter Schütteln nacheinander mit DCM, DMF, DCM, MeOH und Et_2O gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das fertige Tetramer wurde mittels TFA in Wasser abgespalten und gleichzeitig die Schutzgruppen an den Seitenketten entfernt, um zum Zielmolekül zu gelangen. Dazu wurde das Harz mit TFA/ H_2O (95/5) geschüttelt, filtriert, mit TFA/ H_2O gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats im Stickstoffstrom entfernt. Anschließend wurde der Rückstand lyophilisiert. Nach der chromatographischen Reinigung wurde die Identität des Foldamers **31** mittels LC-MS-Analyse sowie exakter Massenbestimmung bestätigt. Zudem wurde die pH-Wert abhängige Löslichkeit in wässrigen Systemen bestimmt.

Tabelle 1: pH-Wert abhängige Löslichkeit des Foldamers 31 in wässrigen Lösungen.

pH-Wert	Max Löslichkeit (mg/ml)
10	0.0008
7.4	>1.5
4	0.001

Wie Tabelle 1 entnommen werden kann, liegt der optimale pH-Wert für die Löslichkeit des Foldamers im angestrebten physiologischen Bereich.

Das Foldamer **32** sollte analog hergestellt werden. Allerdings wurde bei der Aktivierung zum Säurechlorid, wie in 3.2.11 beschrieben, das Monomer zunächst mit TFA behandelt, um eine Nebenreaktion des freien Amins mit verschlepptem Ghosez-Reagenz zu vermeiden.

Das Foldamer **32** konnte auf diese Weise nicht erfolgreich synthetisiert werden. Die LC-MS-Analysen des fertigen Tetramers ergaben, dass sowohl Produkte mit kleinerer als auch größerer Masse, als der eines einzelnen Monomers, vorhanden waren. Jedoch konnte keines der vorhandenen Massensignale einem bei der Reaktion zu erwartenden Zwischen- oder Nebenprodukt eindeutig zugeordnet werden. Da stattdessen die Massenfragmente deutlich zu klein oder zu groß waren, um einem Monomer zu entsprechen, wird davon ausgegangen, dass es beim Aufbau des Foldamers zur Zersetzung gekommen ist. Der Grund dafür konnte jedoch nicht ermittelt werden.

3.2.17 Zusammenfassung

Das Ziel dieses Teilbereichs war die Darstellung eines neuen wasserlöslichen Monomers. In Folge sollte es möglich sein, durch den Einbau weniger Monomere dieser Art jedes Foldamer für die Untersuchung ihrer Wirksamkeit in biologischen Systemen in der gewünschten Konzentration in Lösung zu bringen.

Dazu wurde eine zweite Seitenkette am Chinolingrundgerüst eingeführt mit dem Ziel, die relative Wasserlöslichkeit zu erhöhen. Bei der Umsetzung ergaben sich jedoch einige Probleme. So führte die Aktivierung des Chinolingrundgerüsts durch

Bromierung zur Einführung der zweiten, aminhaltigen Seitenkette nicht zum gewünschten Ergebnis. Durch den Austausch des Lösungsmittels und weiterer Modifikationen gelang es jedoch, wie in Kapitel 3.2.4, das Produkt **8** reproduzierbar und in guten Ausbeuten zu erhalten. So konnte das gewünschte Monomer schließlich erfolgreich synthetisiert werden.

Aus diesem Monomer sollte im Anschluss ein Tetramer **1** hergestellt werden, um an diesem Foldamer die Steigerung der Wasserlöslichkeit zu quantifizieren und mit einem Foldamer **31** mit klassisch verwendeten wasserlöslichen Seitenketten zu vergleichen.

Da die Kupplung in Lösung zu diesem Zeitpunkt noch „Stand der Forschung“ war, wurde zunächst versucht, das Tetramer auf diese Weise darzustellen. Die Kupplung zum Dimer sowie die anschließende Reduktion der Nitrogruppe und Verseifung des Methylesters verliefen ohne Probleme, wobei jedoch allgemein beobachtet wurde, dass das Monomer mit zwei Seitenketten träger reagierte als das mit nur einer Seitenkette. Dieser Effekt verstärkte sich mit der Dimerisierung.

Deshalb wurden für die Tetramerbildung andere Reaktionsbedingungen gewählt. Die Aktivierung der Säure sollte mittels Ghosez-Reagenz durchgeführt werden, da dies bei allen anderen Foldameren ihrer Art erfolgreich war. Das so generierte Dimer erwies sich allerdings als Ausnahme. Als Reaktionsprodukt konnte nur das Ghosez-Addukt des aminfunktionalisierten Dimers erhalten werden. Vergleiche mit ähnlichen Molekülen (z.B. **21**) ergaben, dass der Aufbau des Dimers die Deaktivierung des überschüssigen Ghosez-Reagenzes verhinderte. Dadurch wurde es in die Reaktionslösung mit dem aminfunktionalisierten Dimer verschleppt und ermöglichte hier die unerwünschte Reaktion. Durch die Protonierung des verantwortlichen Seitenkettenamins mit TFA gelang es, die Verschleppung zu verhindern und somit das Tetramer **18** zu erhalten. Jedoch erzielte die Reaktion nur eine geringe Ausbeute. Zusätzlich erwies sich die Reinigung des Tetramers als problematisch, wodurch es zu weiteren Ausbeuteverlusten kam. Nach der Entschützung des Tetramers zum gewünschten Zielmolekül **1** zeigte sich, dass die Reinigung ebenfalls einige Probleme aufwarf. So konnte trotz zweimaliger Reinigung mittels Chromatographie die Reinheit des Produktes nicht über 50 % gesteigert werden.

Da sich gezeigt hatte, dass diese Syntheseroute aufgrund ihres Material- und Zeitaufwands nicht effektiv war und zudem eine gute Strategie zur Reinigung fehlte, wurde ein Wechsel der Syntheseroute angestrebt.

Zu diesem Zeitpunkt hatte der Arbeitskreis von I. Huc gezeigt, dass es möglich ist, Foldamere mit nur einer Seitenkette pro Monomer in guten Ausbeuten mittels Festphasensynthese herzustellen. Deshalb wurde im Folgenden die Herstellung des Foldamers mittels mikrowellengestützter Synthese durchgeführt, da dies die effizienteste Methode für die Herstellung einzelner Foldamere war.^[22] Aus diesem Grund wurde das Fmoc-geschützte Monomer **24** hergestellt. Dabei zeigte sich abermals, dass sowohl die Synthese als auch die Reinigung der mit zwei Seitenketten versehenen Monomere mehr Probleme aufwies, als von den Monomeren mit einer Seitenkette gewohnt ist. Dennoch gelang es, sauberes Produkt in ausreichender Menge herzustellen, um die Kupplungsreaktion durchführen zu können.

Neben diesem Tetramer **32** sollte zum Vergleich ein weiteres mit den klassischen wasserlöslichen Seitenketten erstellt werden, um den Löslichkeitsunterschied direkt zu messen. Die Herstellung dieses zweiten Foldamers **31** verlief ohne Probleme und die Löslichkeit dieses Foldamers konnte bestimmt werden.

Das Tetramer **32** aus dem hier entwickelten Monomer konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. LC-MS-Analysen legen nahe, dass es bei der Kupplung in der Mikrowelle zu einer Zersetzung des Produktes gekommen ist.

Wie erläutert, ergaben sich bei der Synthese der Zielverbindung einige schwerwiegende Probleme, mit denen zu Beginn nicht gerechnet wurde. Es ist gelungen, das gewünschte Zielmolekül **1** herzustellen, allerdings konnte es mangels einer effizienten Reinigungsmethode nicht rein genug isoliert werden, um die abschließenden Löslichkeitsvergleiche durchzuführen. Auch ein Ausweichen auf eine alternative Syntheseroute mit perspektivisch besseren Reinigungsmöglichkeiten führte leider nicht zum gewünschten Erfolg. Die meisten Probleme bei der Synthese sowohl des Monomers als auch des abgeleiteten Foldamers betrafen hierbei die zweite Seitenkette. Eine Veränderung dieser funktionellen Gruppe sollte helfen, die festgestellten Probleme zu lösen. Durch die bereits erfolgte Optimierung der benzylichen Bromierung am Chinolingrundgerüst sollte dies ohne größere Probleme durchführbar sein.

3.3 Neuartige Kupplung der Foldamere an der Festphase

In diesem Projekt sollte eine neue Kupplungsmethode für Foldamere an der Festphase entwickelt werden. Die Verknüpfungen sollten hierbei mittels Staudinger-Reaktion erfolgen.

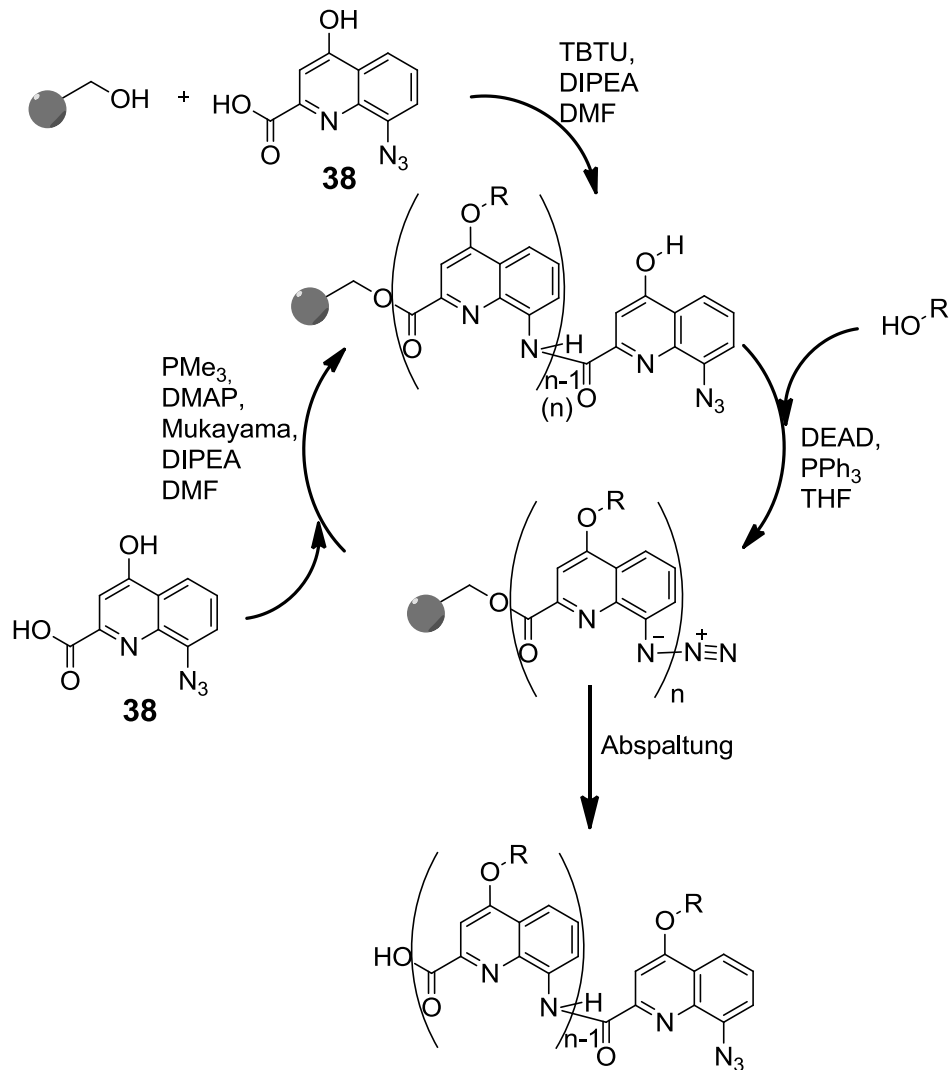


Abb. 54: Reaktionsschema zur Darstellung Azid-funktionalisierter Foldamere mittels Festphasensynthese.

Der in Abb. 54 dargestellte Reaktionsablauf vereint mehrere Vorteile in sich. Durch Einsparung des Entschützungs-schrittes wird das Harz geschont, was beim Aufbau großer Foldamere von Vorteil ist, da das Harz bei anhaltender Beanspruchung brechen kann. Zudem werden hier die Seitenketten erst nach der Kupplung des Chinolingrundkörpers an die Festphase eingeführt, so dass bei der Synthese der

Monomere einige Schritte gespart werden, was den Arbeitsaufwand erheblich verringert.

3.3.1 Hydrierung des Chinolingrundkörpers

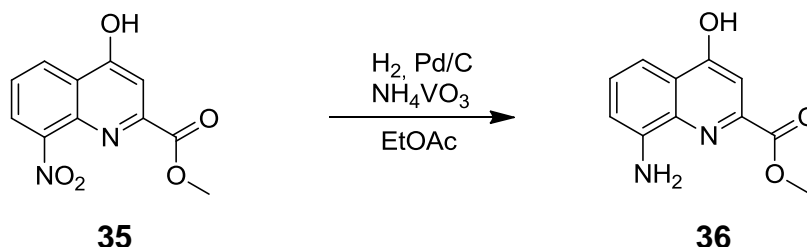


Abb. 55: Reduktion der Nitrogruppe des Chinolingrundkörpers 35.

Die Reaktion wurde nach den in 3.2 beschriebenen Ergebnissen angepasst und konnte so mit nahezu quantitativen Ausbeuten durchgeführt werden. Hierzu wurde gemäß AV6b das Methyl-4-hydroxy-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**35**) in Ethylacetat gelöst, Pd/C sowie Ammoniummetavanadat zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Verbindung **36** wurde als oranger, kristalliner Feststoff erhalten.

3.3.2 Einführung des Azids am Chinolin und Entschützung des Methylesters

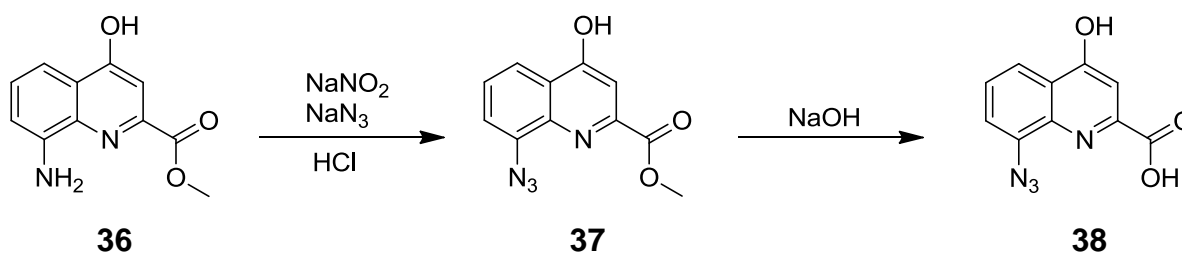


Abb. 56: Azidfunktionalisierung des Chinolins 36.

Die Einführung des Azids wurde in Anlehnung an die Synthesvorschrift von Brase *et al.*^[62] durchgeführt. Dazu wurde das Methyl-8-amino-4-hydroxychinolin-2-carboxylat (**36**) in HCl gelöst, eine wässrige Natriumnitrit-Lösung zugegeben, gekühlt und eine ebenfalls wässrige Natriumazid-Lösung zugetropft. Die Mischung wurde gerührt und das Produkt **37** mit Dichlormethan extrahiert. Eine Probe wurde

neutralisiert und die Vollständigkeit der Reaktion mittels HPLC überprüft. Der Lösung wurde eine 2 M Natriumhydroxid-Lösung zugegeben und abermals gerührt. Nach vollständiger Entschützung wurde die Mischung angesäuert und das ausgefallene Produkt in 5 kleinen Portionen (um das Risiko einer spontanen Zersetzungs-Reaktion zu vermindern) filtriert und im Vakuum getrocknet.

Thermische Untersuchungen zeigten, dass sich das trockene Produkt bei 130 °C explosionsartig zersetzt. Deshalb wurde eine Erwärmung des Feststoffes in der weiteren Verwendung vermieden und, falls möglich, in Lösung gearbeitet. Löslichkeitsuntersuchungen des Produktes ergaben, dass es schlecht löslich in MeOH, EtOH, DCM, Dioxan, EtOAc, Hexan und Toluol ist. Die beste Löslichkeit zeigte sich in THF, Wasser und DMF. Da Wasser für Festphasenreaktionen ungeeignet ist und die Löslichkeit in THF nicht ausreichte, um die gewünschte Konzentration zu erhalten, wurde DMF gewählt und eine Lösung der Konzentration 880 µmol/ml hergestellt. Mittels quantitativer NMR-Spektroskopie konnte gezeigt werden, dass die Konzentration des Azids in Lösung nicht der Einwaage entsprach, da sich in dem im Vakuum getrockneten Produkt noch viel Wasser befand.

Um dieses Problem zu beheben, wurde zunächst ein Lösungsmittel zum Ausschütteln des Produktes aus der wässrigen Phase gesucht. Allerdings fiel das Produkt **38** beim Ansäuern auf pH 2-3 als grauer Feststoff aus (weitere Säurezugabe bis pH 1 brachte keine Änderung), der sich in keiner der verwendeten organischen Phasen löste. Bei einem höheren pH-Wert konnte das Produkt nicht aus der wässrigen Phase extrahiert werden. Deshalb sollte das kristalline Produkt im Vakuum über Orangegel/Phosphorpentoxid, alternativ die fertige DMF-Lösung mittels Molsieb getrocknet werden. Auch hier konnte kein Erfolg erzielt werden, selbst die Lyophilisierung des in Wasser aufgeschwemmten Produkts sowie das Trocknen im Hochvakuum über Orangegel für einige Tage führten nicht zum gewünschten Ergebnis. Schließlich gelang es, das Produkt im Hochvakuum über Phosphorpentoxid über mehrere Tage zu trocknen und die gewünschte Konzentration in trockenem DMF einzustellen. Die Lösung war allerdings nicht stabil und nach einigen Tagen fiel auch hier ein Teil des Produktes wieder aus.

Alle Trocknungsversuche wurden (mit Ausnahme der Lyophilisierung) bei Raumtemperatur durchgeführt, um einer explosionsartigen Zersetzung vorzubeugen. Aufgrund seiner schlechten Löslichkeit ist es leider nicht gelungen, eine Methode zu

entwickeln, mit welcher die Bildung des festen Azides **38** vollständig vermieden werden kann.

Eine Möglichkeit, dieses Problem zu lösen, ist die Aufarbeitung des Produkts auf der Stufe des Azid-funktionalisierten Methylesters **37** sowie die Verwendung einer alternativen Entschützungs-methode. Bei Einhaltung einer konstanten Temperatur von $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ während des gesamten Reaktionsverlaufs und Arbeiten in hohen Verdünnungen kann eine vollständige Umsetzung unter Vermeidung einer teilweisen Entschützung des Methylesters erzielt werden. Zudem kann der Reaktionsverlauf leicht mittels HPLC verfolgt werden. Der Methylester ist sehr gut löslich in DCM und kann sauber erhalten werden. Zur Umgehung der Trocknungsprobleme muss anschließend eine Entschützung auf wasserfreier Basis gefunden werden. Alternativ bietet sich auch die Verwendung einer anderen Schutzgruppe an.

3.3.3 Bindung von 8-Azido-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure an die Festphase

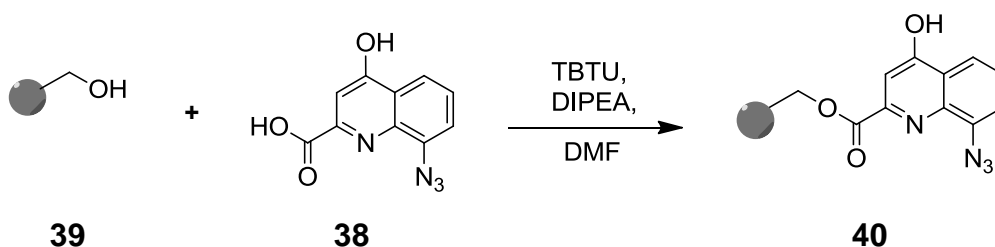


Abb. 57: Beladung des Harzes mit dem azidfunktionalisierten Monomer 38

Das in 3.3.2 hergestellte Azid wurde an das niedrig ladende Wang-Harz **39** gekuppelt. Dazu wurde in Anlehnung an die Synthesevorschrift von Valeur *et al.*^[63] das Harz mit DMF konditioniert, das Azid sowie *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-tetrafluoroborate (TBTU) und DIPEA zugegeben und über Nacht geschüttelt.

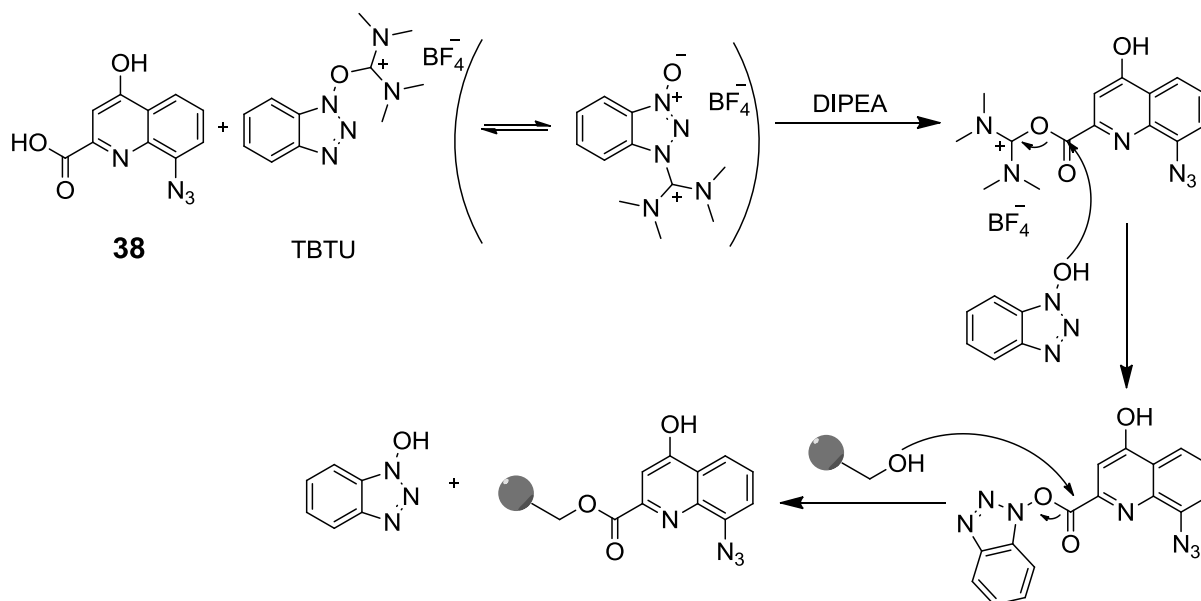


Abb. 58: Kupplung des Säureazids **38** an das Wang-Harz **39** mittels TBTU.^[64]

Anschließend wurde das Harz abfiltriert, gewaschen und die Reaktion wiederholt. Das Harz wurde mit DMF, DCM und MeOH gewaschen und getrocknet. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels LC-MS-Analyse, die Beladung wurde mit quantitativer $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie in CDCl_3 gegen 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol (Butylhydroxyltoluol, BHT) als interner Standard bestimmt; sie betrug $340\ \mu\text{mol/g}$ (77 %). Die Vorgehensweise zur Bestimmung der Beladung wird in Kapitel 3.4.7 anhand eines anderen Monomers detailliert erläutert. Zusätzlich wurde eine weitere Probe mittels LC-MS analysiert. Um sicherzustellen, dass das Monomer **38** kovalent gebunden wurde und nicht nur am Harz adsorbiert war, wurde die methanolische Waschfraktion mittels HPLC überprüft. Da kein Azid nachgewiesen werden konnte, wurde davon ausgegangen, dass die Kupplung erfolgreich war.

3.3.4 Einführung der Seitenkette in 8-Azido-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (**42**) an der Festphase

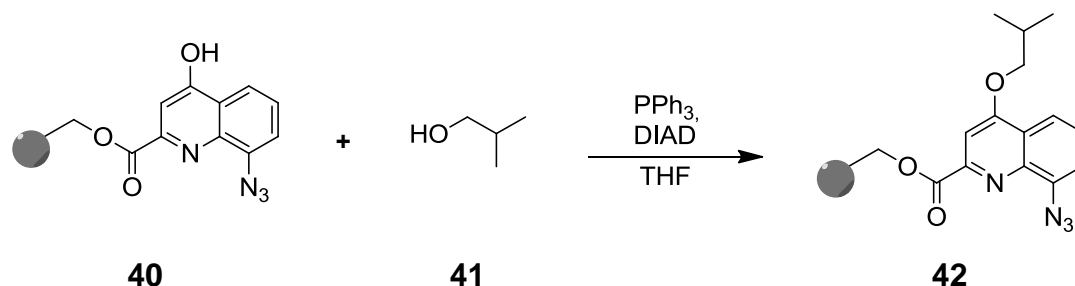


Abb. 59: Funktionalisierung des Chinolins an der Festphase.

Bei dieser Umsetzung handelt es sich um eine Mitsunobureaktion, welche - wie in 6.6.5 beschrieben - durchgeführt wurde. Dazu wurde in Anlehnung an die Synthesevorschrift von Valeur *et al.*^[63] das Harz **40** mit THF konditioniert. Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) und PPh₃ wurden in THF geschüttelt und anschließend zusammen mit *iso*-Butylalkohol (**41**) zum Harz gegeben. Das Harz **42** wurde mit THF, DCM und MeOH gewaschen und im Vakuum getrocknet. Zur Überprüfung des Reaktionserfolgs wurde ein wenig Harz entnommen und das Produkt, wie in 3.3.3 beschrieben, abgespalten. Das Produkt wurde mittels LC-MS-Analyse überprüft. Die Analyse ergab, dass ca. 70 % des Foldamers reagiert hatten. Eine erneute Reaktion führte zu keiner Steigerung der Ausbeute.

Zunächst wurde geprüft, ob etwaige Wasserspuren, die durch die Verwendung nicht getrockneter Lösungsmittel während der Waschschrte eingeschleppt werden können, eine nachträgliche Vervollständigung der Reaktion verhindern. Dazu wurde sowohl das Harz im Hochvakuum getrocknet als auch trockenes Lösungsmittel für alle Waschschrte verwendet. Dennoch zeigte sich keine Steigerung des Umsetzungsgrads. Denkbar ist deshalb, dass die Affinität von Wasser zum ans Harz gebundene Monomer so hoch ist, dass einmal eingeschleppte Feuchtigkeit, etwa aus vorherigen Reaktionsschrten, nicht mehr vollständig entfernt werden kann.

3.3.5 Herstellung von 8-(8-Azido-4-hydroxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (**43**) an der Festphase

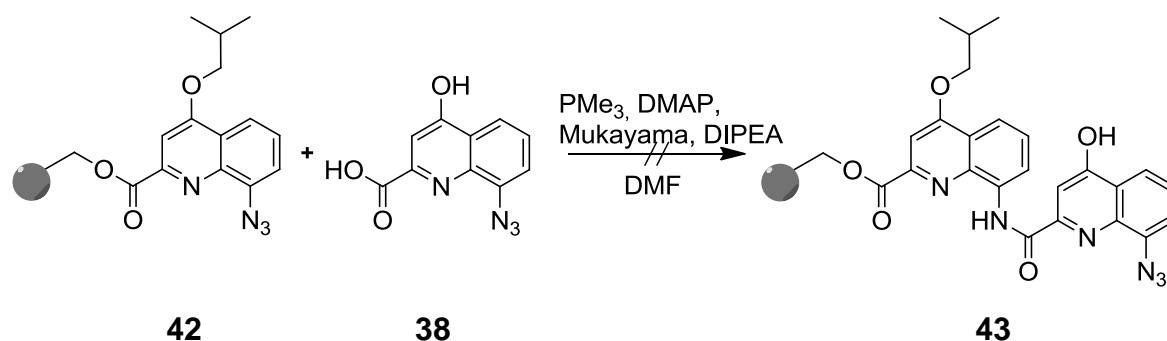


Abb. 60: Kupplung des Dimers mittels Staudinger-Reaktion.

Die Kupplung zum Dimer **43** wurde in Anlehnung an die Synthesevorschrift von Bosch *et al.*^[65] durchgeführt. Das Harz **42** wurde mit THF konditioniert und Trimethylphosphin zugegeben. Es wurde bei Raumtemperatur geschüttelt und 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) zugegeben. 8-Azido-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure (**38**), Mukayama-Reagenz und DIPEA wurden in THF gelöst und geschüttelt. Das Harz wurde zugegeben und bei 60 °C geschüttelt. Das Harz **43** wurde mit THF, DCM und MeOH gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine Staudinger-Reaktion. Vor der eigentlichen Kupplung werden beide Reaktanden separat aktiviert und dann zusammengeführt. Bei der ersten Aktivierung reagiert zunächst das am Harz gebundene Azid mit Trimethylphosphin.

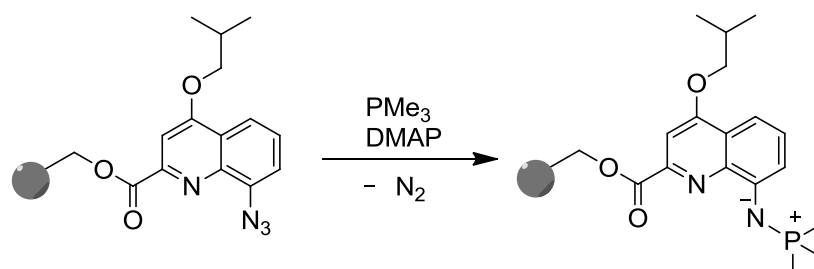
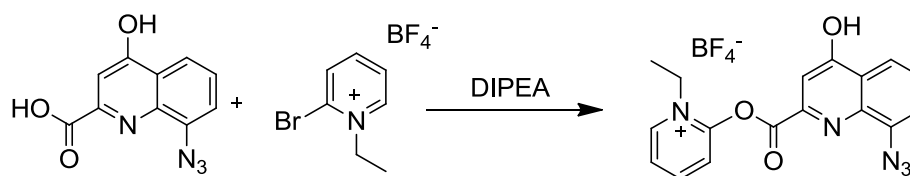


Abb. 61: Aktivierung des Azides **42** mit Trimethylphosphin.^[65]

Dabei bildet sich unter Stickstoff-Abspaltung eine Art Stickstoff-Ylid. Die zu kuppelnde Carbonsäure wird anschließend mittels Mukayama-Reagenz aktiviert.



38 Mukayama Reagenz

Abb. 62: Aktivierung der Säure 38 mittels Mukayama-Reagenz.^[66]

Nach Vereinigung der beiden Gemische wird unter leichter Wärmezufuhr die Amidbindung geknüpft.

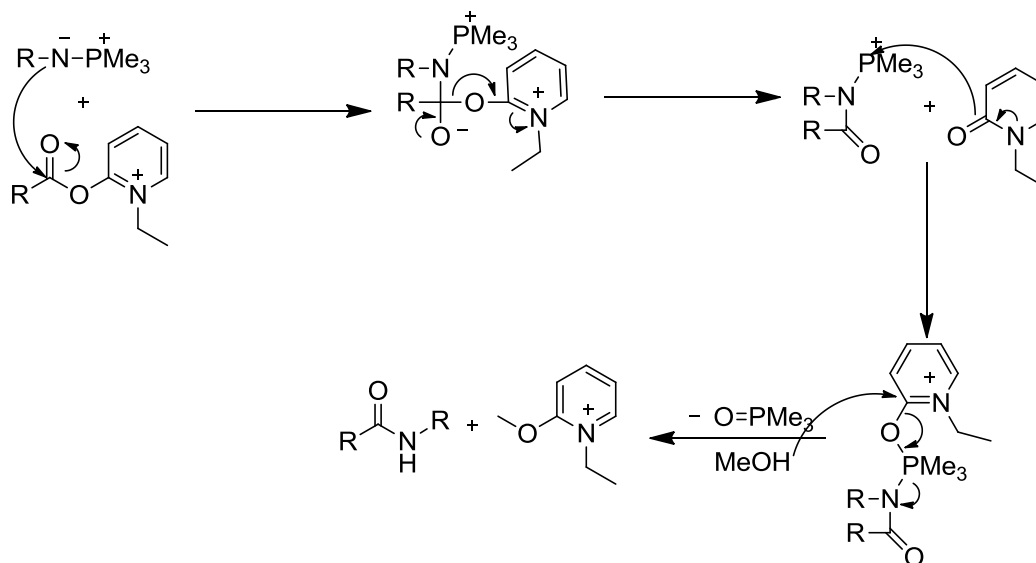


Abb. 63: Schematische Darstellung der Amidreaktion.^[65]

Zur Prüfung auf Vollständigkeit der Reaktion wurde, wie in 3.3.3 beschrieben, ein kleiner Teil des Harzes entnommen, das Produkt abgespalten und mittels LC-MS analysiert. Dabei zeigte sich, dass das gewünschte Produkt nicht entstanden war. Genauere Analysen der Massenfragmente zeigten, dass die Azidfunktion unter anderem unter N_2 -Abspaltung in ein Amin umgewandelt worden war. Dies kann durch die Reaktion des durch Trimethylphosphin aktivierten Azids **42** mit Wasserspuren geschehen sein. Die Feuchtigkeitsspuren wurden vermutlich, wie in 3.3.4 näher erläutert, durch die unvollständige Trocknung des Harzes eingeschleppt. Auch eine Verkürzung der Reaktionszeit des harzgebundenen Eduktes mit PMe_3 , was die Zeitspanne für eine mögliche Hydrolyse verkürzen sollte, brachte keine befriedigenden Ergebnisse.

3.3.6 Diskussion

Wie sich zeigte, kam es bei dieser Syntheseroute zu verschiedenen Problemen. Nachdem festgestellt wurde, dass das Azid sich explosionsartig spontan zersetzt, sollte eine Methode entwickelt werden, die Verbindung herzustellen, zu trocknen und zu lagern, ohne sie dabei zu erwärmen oder als Feststoff zu kristallisieren. Da das Produkt eine sehr hohe Affinität zu Wasser aufweist und zudem in vielen Lösungsmitteln nur schlecht löslich ist, gestaltete sich dieses Vorhaben schwierig.

Nach Ausfällen der protonierten Säure mittels pH-Sturz von 12 auf 2 durch schnelle Zugabe von 6 M HCl konnten die Reaktanden und ein Großteil des Wassers entfernt werden. Eine vollständige Trocknung des Produktes konnte nur im Hochvakuum über Phosphorpentoxid erreicht werden. Der Feststoff wurde anschließend in DMF gelöst, da nur mit diesem Lösungsmittel eine ausreichend hohe Konzentration für die Festphasenreaktionen erhalten werden konnte. Mit dieser Lösung konnten nun weiterführende Reaktionen durchgeführt werden.

Da jedoch nach einiger Zeit ein Teil des Produktes wieder ausfiel, sollte bei zukünftigen Reaktionen das noch methylgeschützte Azid gelagert werden, da es gut in DCM löslich und deutlich einfach zu handhaben ist. Allerdings müsste dann das Azid so für jede Reaktion frisch entschützt werden, was aufgrund der aufwändigen Reinigung schwer praktikabel ist. Es wäre also von Vorteil, eine andere Entschützungsverfahren zu verwenden, um die langwierige Trocknung des Produktes zu umgehen. Dies könnte beispielsweise durch die Verwendung einer Silyl-Schutzgruppe erreicht werden, da die Entschützung mit Fluorid in vielen verschiedenen, auch wasserfreien Lösungsmitteln durchgeführt werden kann.

Der nächste Schritt, die Beladung des Harzes, verlief ohne Probleme. Sie konnte mittels quantitativer $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie (wie in 3.3.3 beschrieben) auf 77 % bestimmt werden.

Anschließend wurde die Seitenkettenfunktionalisierung des harzgebundenen Monomers durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass eine Funktionalisierung der Chinoline an der Festphase möglich ist. Allerdings konnte trotz mehrmaliger Reaktion keine quantitative Umsetzung erzielt werden. Im Anschluss erfolgte die Kupplung zweier Monomere mittels Staudinger-Reaktion. Hierbei konnte das gewünschte Dimer nicht hergestellt werden. LC-MS-Analysen ergaben, dass unter anderem die

Azidfunktion zum Amin abgebaut worden war, was für die Gegenwart von Wasser spricht. Eine Trocknung des Harzes brachte jedoch keine Verbesserung der Reaktion.

Da die Reaktion äußerst wasserempfindlich ist, ist es vorstellbar, dass verschleppte Spuren von Wasser z.B. durch Waschen des Harzes, eine Kupplung verhinderten. Dafür sprechen die Ergebnisse der Monomertrocknung sowie die Beobachtung, dass die Reaktion an der Festphase mit jedem weiteren Schritt immer schlechter verlief. Um dies genauer zu untersuchen, könnte ein an Position drei funktionalisierter Azid-Baustein eingesetzt werden. Durch die vorherige Funktionalisierung sollte die Neigung zur Feuchtigkeitsbindung reduziert und so wahrscheinlich die meisten Probleme umgangen werden können.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es durchaus möglich ist, die Seitenketten des Chinolins erst an der Festphase einzuführen. Weitere Versuche in dieser Richtung könnten den Aufbau von Foldameren mit komplexen Seitenkettenmustern erheblich erleichtern, da bei der Vorbereitung der Monomere einige Schritte eingespart werden können. Allerdings ist das verwendete Monomer sehr hydrophil, was sich durch fest gebundenes Wasser auf die Ausbeute der Folgereaktion auswirken kann. Genauere Untersuchungen waren leider nicht möglich, da eine Dimerisierung und anschließende Funktionalisierung durch das Misslingen der Kupplungsreaktion verhindert wurden.

Ob es sich bei der Staudinger-Reaktion um eine mögliche neue Kupplungsmethode für Foldamere an der Festphase handelt, konnte mittels dieses Versuchsaufbaus nicht vollständig geklärt werden, da das Edukt sowie alle weiteren Zwischenprodukte so hydrophil waren, dass sie durch fest gebundenes Wasser eine erfolgreiche Folgereaktion verhinderten. Auch eine weitere Trocknung sowie die Verkürzung der Reaktionszeit des harzgebundenen Azids mit Trimethylphosphin, um die Zeitspanne einer möglichen Hydrolyse des Azids zu verkürzen, brachte nicht das gewünschte Ergebnis.

Leider waren beide Ziele der Arbeit so gewählt, dass die Einführung der Seitenkette an der Festphase die Validierung der Kupplungsreaktion verhinderte und im Gegenzug die unzureichenden Trocknungsmöglichkeiten des explosiven Azides eine genauere Untersuchung der Funktionalisierung des hydrophilen Bausteins verhinderten. Diese Fragen könnten durch den Aufbau einer neuen Versuchsreihe

beantwortet werden, indem zum Beispiel ein alternatives, bereits an Position drei funktionalisiertes Monomer verwendet wird. Dies sollte die Hydrophilie des Monomers herabsetzen und eine Staudinger-Reaktion unter trockenen Reaktionsbedingungen ermöglichen.

3.4 Erstellung einer Foldamerbibliothek

Die hergestellte Foldamerbibliothek aus 48 verschiedenen Hexameren ist die bisher größte ihrer Art und sollte grundlegende Informationen zum Aufbau der Hexamere liefern. Zudem sollte eine Methode entwickelt werden, mit der es möglich ist, eine solch große Anzahl an Foldameren parallel herzustellen und so relativ einfach eine große Vielfalt an Foldameren zu entwickeln, um sie auf ihre Inhibition gegenüber Interleukin 4 zu untersuchen.

3.4.1 Darstellung des Chinolingrundkörpers **35**

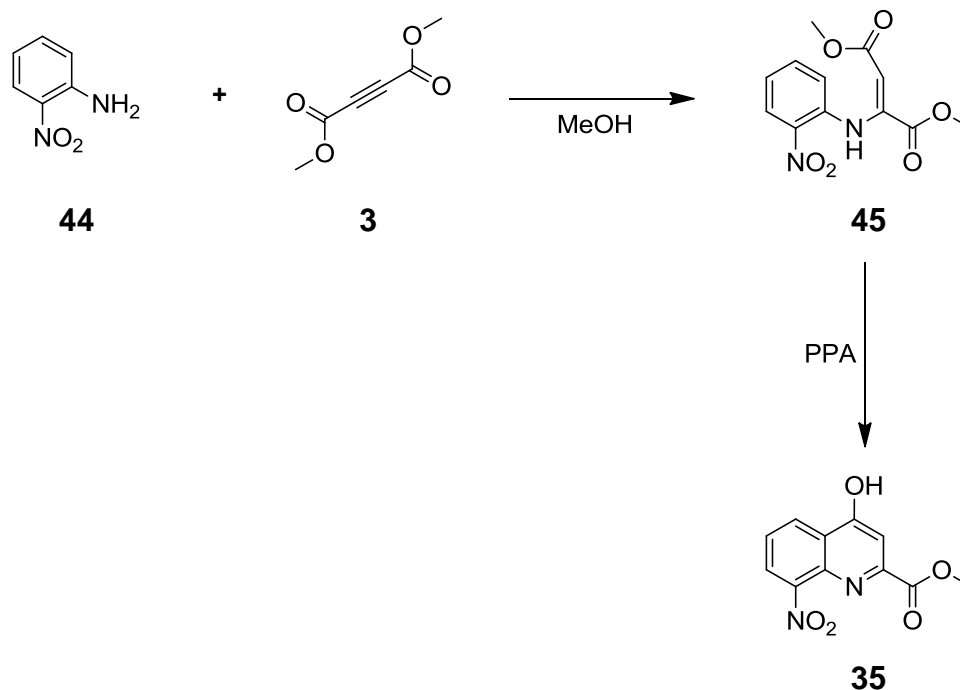


Abb. 64: Herstellung des Chinolingrundgerüsts.

Die Herstellung des Chinolins wurde, wie in 3.2.1 und 3.2.2 beschrieben, durchgeführt. Die Produkte **45** und **35** konnten in guten Ausbeuten erhalten werden. Dank der Erkenntnisse aus 3.2.1 gab es bei diesen Reaktionen keine Probleme mit

dem Lösungsmittel. Der Ringschluss zum Chinolin wurde nur mit der klassischen Methode ohne Mikrowelle durchgeführt.

3.4.2 Seitenkettenfunktionalisierung der Chinoline

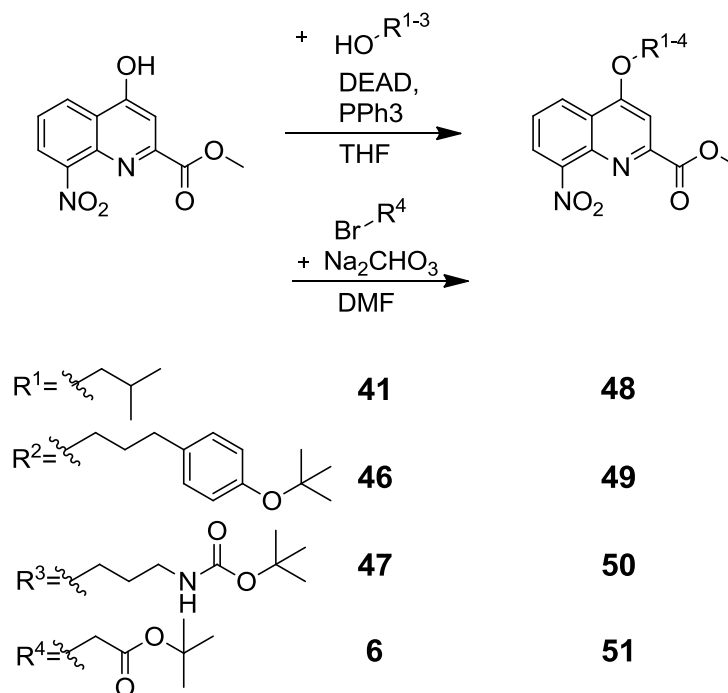


Abb. 65: Einführung der vier verschiedenen Seitenketten am Chinolingrundgerüst.

Die Einführung der Seitenkette R^4 erfolgte nach der in 3.2.3 beschriebenen Methode durch Substitution des Bromids. Die anderen drei Seitenketten (R^1 - R^3) wurden mittels Mitsunobu-Reaktion eingeführt (AV4). Dazu wurde nach den Synthesevorschriften von Gillies *et al.*^[34] und Jiang *et al.*^[25] das Methyl-4-hydroxy-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**35**) in THF gelöst, der entsprechende Alkohol **41**, **46** bzw. **47** sowie Triphenylphosphin zugegeben. Das Gemisch wurde gekühlt und langsam Diethylazodicarboxylat (DEAD) zugetropft. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Wasser gelöst, mit DCM extrahiert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Die Produkte **48**, **49**, **50** und **51** wurden in guten Ausbeuten erhalten.

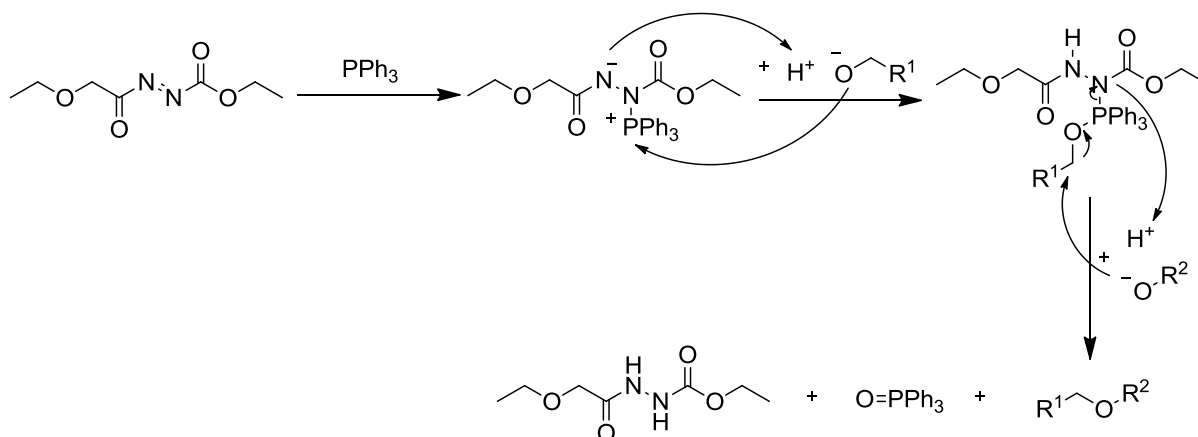


Abb. 66: Schematischer Mechanismus einer Mitsunobu-Reaktion zwischen zwei Alkoholen.^[67]

Bei der Mitsunobu-Reaktion bildet sich im ersten Schritt ein Addukt aus Diethylazodicarboxylat (DEAD) und Triphenylphosphin (PPh_3). Durch diese Aktivierung des Triphenylphosphins kann eine energetisch günstige Phosphor-Sauerstoffbindung mit dem ersten Alkohol ausgebildet werden. Danach wird mittels Substitutionsreaktion die Verknüpfung beider Alkohole über eine Etherbrücke durchgeführt. Die Triebkraft der Reaktion ist die Bildung des Triphenylphosphinoxides.

3.4.3 Verseifung der Chinolincarbonsäuremethylester

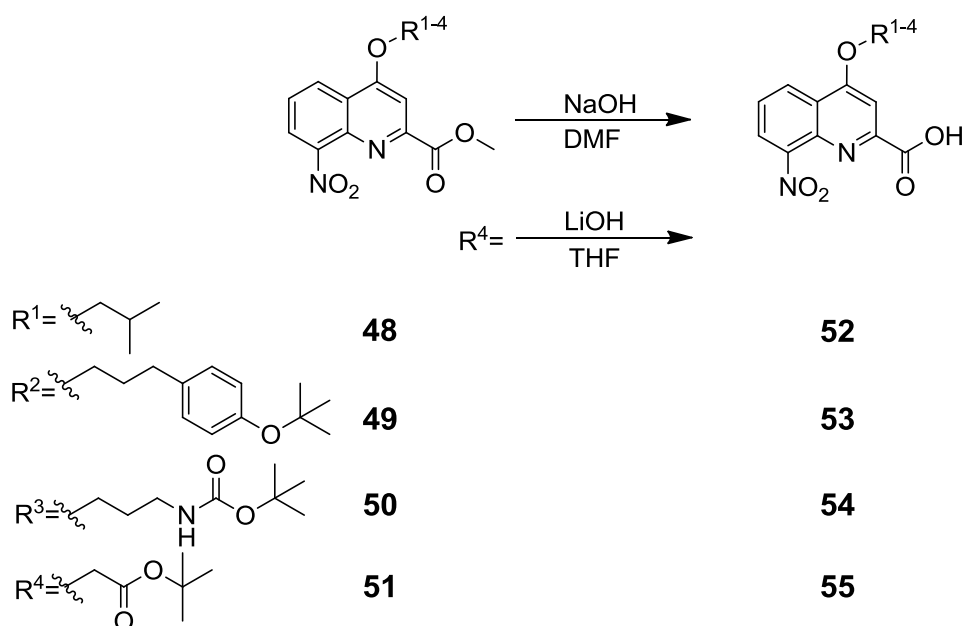


Abb. 67: Verseifung der vier Monomere der Bibliothek.

Diese Reaktion wurde nach AV5b, wie unter 3.2.6 genauer beschrieben, durchgeführt. Die Reaktionen konnten in kleinen Ansätzen sehr erfolgreich durchgeführt werden. Allerdings kam es beim „Upscaling“ auf 10 g oder mehr manchmal zu Komplikationen. So gelierte in manchen Fällen bei Zugabe der NaOH-Lösung die Reaktionsmischung. War dies der Fall, wurde nach Zugabe von 0.8-1.0 eq. die Zugabe der NaOH-Lösung gestoppt. In diesem Fall wurde die Reaktion folgendermaßen aufgearbeitet: Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt (Zugabe von Essigsäure und das Einstellen des pH-Werts auf 2-3 lösten das Problem nicht) und darauf geachtet, im Ölpumpenvakuum die letzten Reste des Lösungsmittels zu entfernen. Der Rückstand konnte zerkleinert in DMF gelöst und mit DCM ausgeschüttelt werden. Daraufhin konnte normal aufgearbeitet werden. Weitere Versuche zeigten, dass der Rückstand direkt für die nächste Reaktion eingesetzt werden konnte, was das Problem seiner schlechten Löslichkeit ebenfalls umging. Eine nachhaltige Lösung des Problems konnte in der Literatur gefunden werden:^[32] Bei analogen Versuchen in THF traten keinerlei Probleme mit der Gelierung auf. Dies wurde für die Verseifung des Chinolins mit der aromatischen Seitenkette **49** getestet und bestätigt. Die Produkte **52**, **53**, **54** und **55** konnten in guten Ausbeuten erhalten werden.

3.4.4 Reduktion der Nitrochinoline

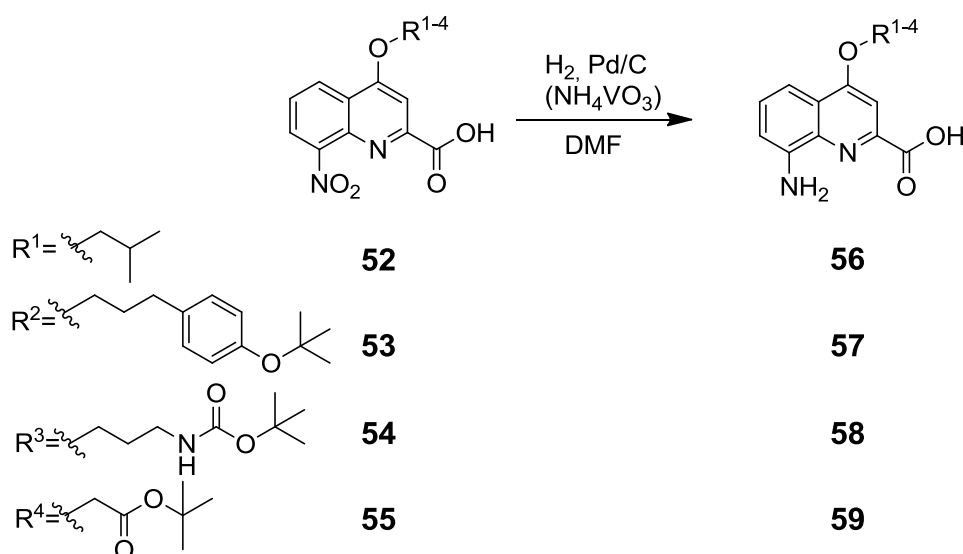


Abb. 68: Reduktion der Nitrogruppe der vier Monomere der Bibliothek.

Da zum Aufbau der Bibliothek 3.4.7 eine große Menge an Ausgangsmaterial benötigt wurde, wurde ein „Upscaling“ der Reaktionsansätze durchgeführt. Methode AV6a, welche in einem Kolben mit aufgesetztem Wasserstoffballon durchgeführt wurde, konnte aufgrund der schlechten Durchmischung des Wasserstoffs mit der Lösung nicht verwendet werden. Deshalb wurde die Reaktion nach AV6b in Anlehnung an die Vorschrift von Baptiste *et al.*^[22] durchgeführt. In einem Überdruckreaktor wurden die 8-Nitrochinolin-2-carbonsäuren **52**, **53**, **54** und **55** in DMF gelöst, Pd/C zugegeben, 5-20 bar Wasserstoff angelegt und die Suspension über Nacht gerührt. Die Vollständigkeit der Reaktion wurde mittels LC-MS-Analyse überprüft. Anschließend wurde die Suspension über Celite filtriert und das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt. Der harzige Rückstand wurde aus Wasser lyophilisiert und Verbindung **56**, **57**, **58**, und **59** erhalten. Falls die Reaktion nicht vollständig verlief, konnte sie durch Zugabe von Ammoniummetavanadat vervollständigt werden. Die Reaktionen lieferten durchweg gute Ausbeuten, jedoch geringere als die in kleineren Maßstäben durchgeführten Versuche.

3.4.5 Fmoc-Schützen der Chinoline

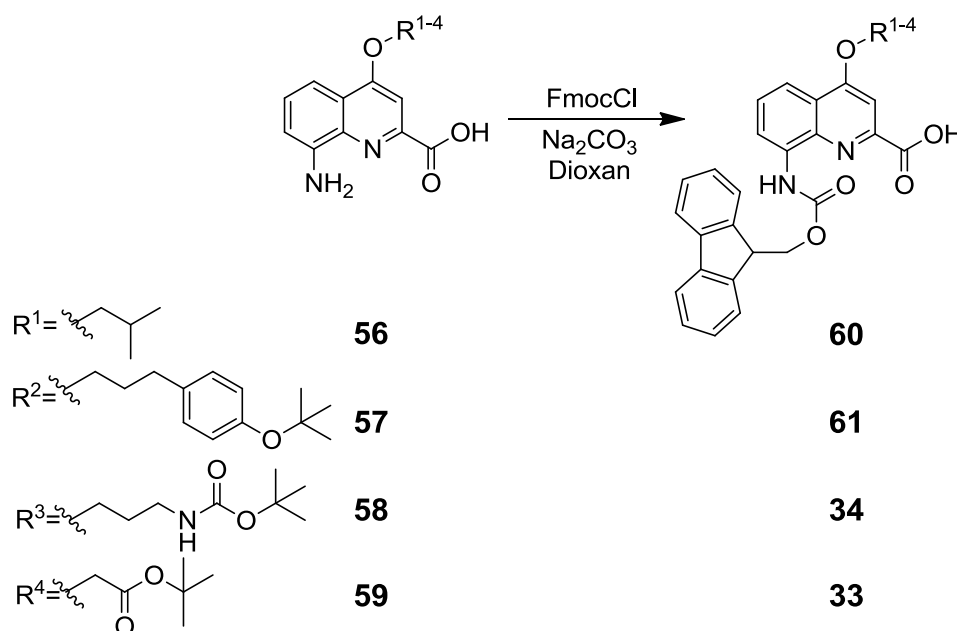


Abb. 69: Fmoc-Funktionalisierung der vier Monomere.

Die Reaktion wurde wie in 3.2.14 beschrieben durchgeführt. Es wurden allerdings nur 2 eq. Na_2CO_3 in Wasser und 1.1 eq. Fmoc-Cl (**23**) in Dioxan verwendet. Das jeweils

verwendete Lösungsmittelgemisch für die säulenchromatographische Reinigung ist im Experimentalteil angegeben. Die Produkte **33**, **34**, **60** und **61** konnten in guten Ausbeuten erhalten werden.

3.4.6 Aufbau der aromatischen Seitenkette

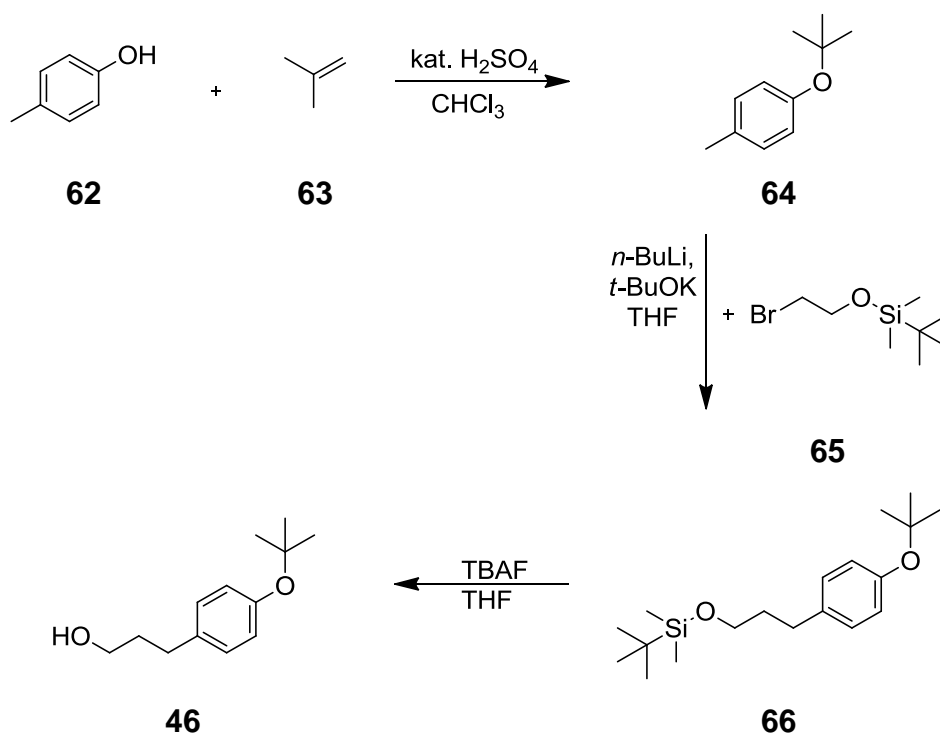


Abb. 70: Syntheseroute für den Aufbau der aromatischen Seitenkette.

Die Herstellung der aromatischen Seitenkette erfolgte analog zur Synthesevorschrift von Chi *et al.*^[68] Für die *tert*-Butyl-Schützung wurde *p*-Cresol (**62**) in Chloroform gelöst, gekühlt und 2-Methylprop-1-en (**63**) durch die Lösung geleitet. Nach Zugabe von NaHCO_3 wurde unter Ultraschallbehandlung so lange gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet wurde. Die Lösung wurde gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Verbindung **64** wurde als braune Flüssigkeit erhalten.

Im zweiten Schritt wurde das geschützte 1-(*tert*-Butoxy)-4-methylbenzol (**64**) in THF gelöst und gekühlt. Anschließend wurden *t*-BuOK und danach *n*-BuLi langsam zugetropft. Hierbei bilden *t*-BuOK sowie *n*-BuLi eine Superbase (Schlosserbasis),^[69] welche es erlaubt, die benzyliche Methylgruppe zu metallieren. Oft wird auch die Abkürzung „LICKOR“^[70] verwendet, wobei „LIC“ das Alkylolithium und „KOR“ das

Kalium-Alkoxid bezeichnet. In der Mischung von *t*-BuOK und *n*-BuLi kommt es zu einer Ummetallierung und es entstehen *t*-BuOLi und *n*-BuK.

Mechanistisch wird davon ausgegangen, dass nun das fast „nackte“ und somit wesentlich basischere Butyl-Anion aufgrund seiner sehr hohen pK_s-Werts ein benzylisches Proton abstrahiert und die Methylgruppe lithiiert wird.^[71] Anschließend wurde 2-Bromethoxy-*tert*-butyldimethylsilan (**65**) zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wurde Wasser zugegeben und das Produkt extrahiert. Das Rohprodukt wurde mit Ethylacetat über Kieselgel filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und Verbindung **66** als braune Flüssigkeit erhalten.

Im letzten Schritt wurde die Silanschutzgruppe selektiv mit Fluorid entfernt. Dazu wurde (3-(4-(*tert*-Butoxy)phenyl)propoxy)-(tert-butyl)dimethylsilan (**66**) in THF gelöst, Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde die Lösung mit Ethylacetat extrahiert, das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt und Verbindung **46** als klare Flüssigkeit erhalten. Das Produkt konnte, wie in der Literatur^[68] beschrieben, in guten Ausbeuten erhalten werden.

3.4.7 Erstellung einer Foldamerbibliothek

Ein Ziel der Arbeit war die Herstellung einer Bibliothek bestehend aus 48 Hexameren mit verschiedenen Seitenkettenabfolgen (Abb. 71). Als Grundlage für die Auswahl wurde eine Bibliothek verwendet, welche den gleichen Chinolin-Grundkörper sowie eine ähnliche Seitenkettenauswahl besitzt und bereits bei UCB synthetisiert wurde. Sie bestand aus 16 Foldameren und besaß als zweites Monomer (gesehen vom C-terminalen Ende) die aminhaltige Seitenkette (R³). Für diese Bibliothek wurde eine alternative aromatische Seitenkette (R²) verwendet, nach deren Einführung sich allerdings das entsprechende Monomer nur in sehr schlechten Ausbeuten, in manchen Fällen überhaupt nicht, kuppeln ließ. Das in meiner Arbeit verwendete Monomer mit aromatischer Seitenkette (R²) wurde bei UCB-Pharma entwickelt.

Für den Aufbau der hier geplanten Bibliothek wurden große Mengen der Monomere benötigt. So wurden sowohl die hier synthetisierten als auch von UCB bereitgestellten und von der Firma SAI (Hyderabad, Indien) im Auftrag von UCB hergestellten Monomere verwendet.

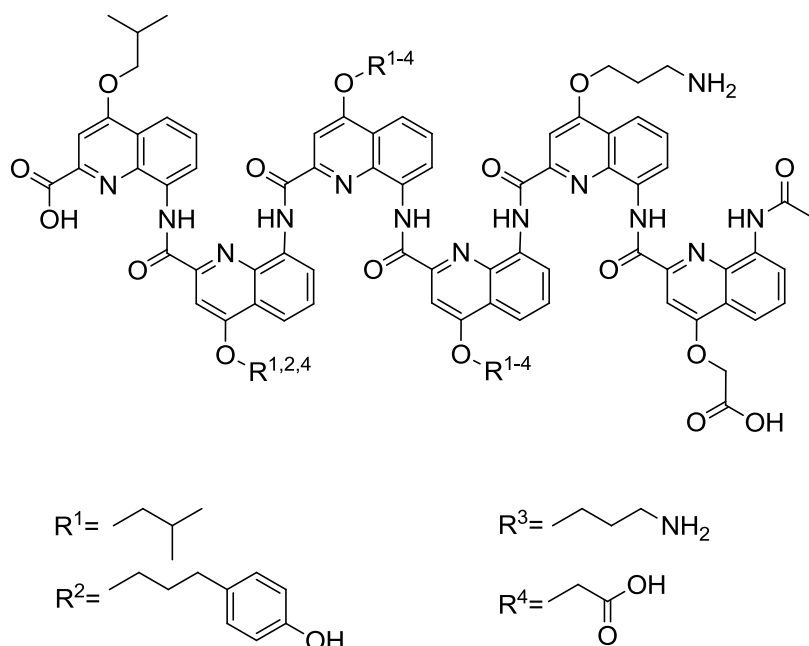


Abb. 71: Schematische Darstellung der Foldamerbibliothek.

Der Aufbau der Foldamere wurde dabei wie folgt gewählt (gesehen vom C-terminalen Ende): Als erstes Monomer für die Beladung des Harzes wurde das *iso*-Butyl-funktionalisierte Monomer gewählt, da dies die kleinste Seitenkette besitzt und so die höchste Beladung liefern sollte. An Position 2-4 wurden systematisch variierte Seitenketten mit verschiedenen Eigenschaften verwendet (unpolar, aromatisch, sauer, basisch). An Position 5 und 6 wurden polare Seitenketten gewählt, um die Wasserlöslichkeit zu verbessern.

Alle 48 Foldamere wurden parallel hergestellt; hierzu wurde eine Kassette mit 48 Reaktoren in einem Synthesizer verwendet, der aus einem heizbaren Schüttler bestand, mit dem es zudem möglich war, 8 Reaktoren auf einmal zu waschen. Alle Reagenzien wurden manuell in die einzelnen Reaktoren gegeben.

Für die Reaktionen wurde frisch getrocknetes Chloroform verwendet. Der Wassergehalt des Chloroforms wurde täglich mittels Karl-Fischer-Titration bestimmt.^[72]

Das Reaktionsschema für die Kupplung der Bibliothek sieht wie folgt aus (Abb. 72).

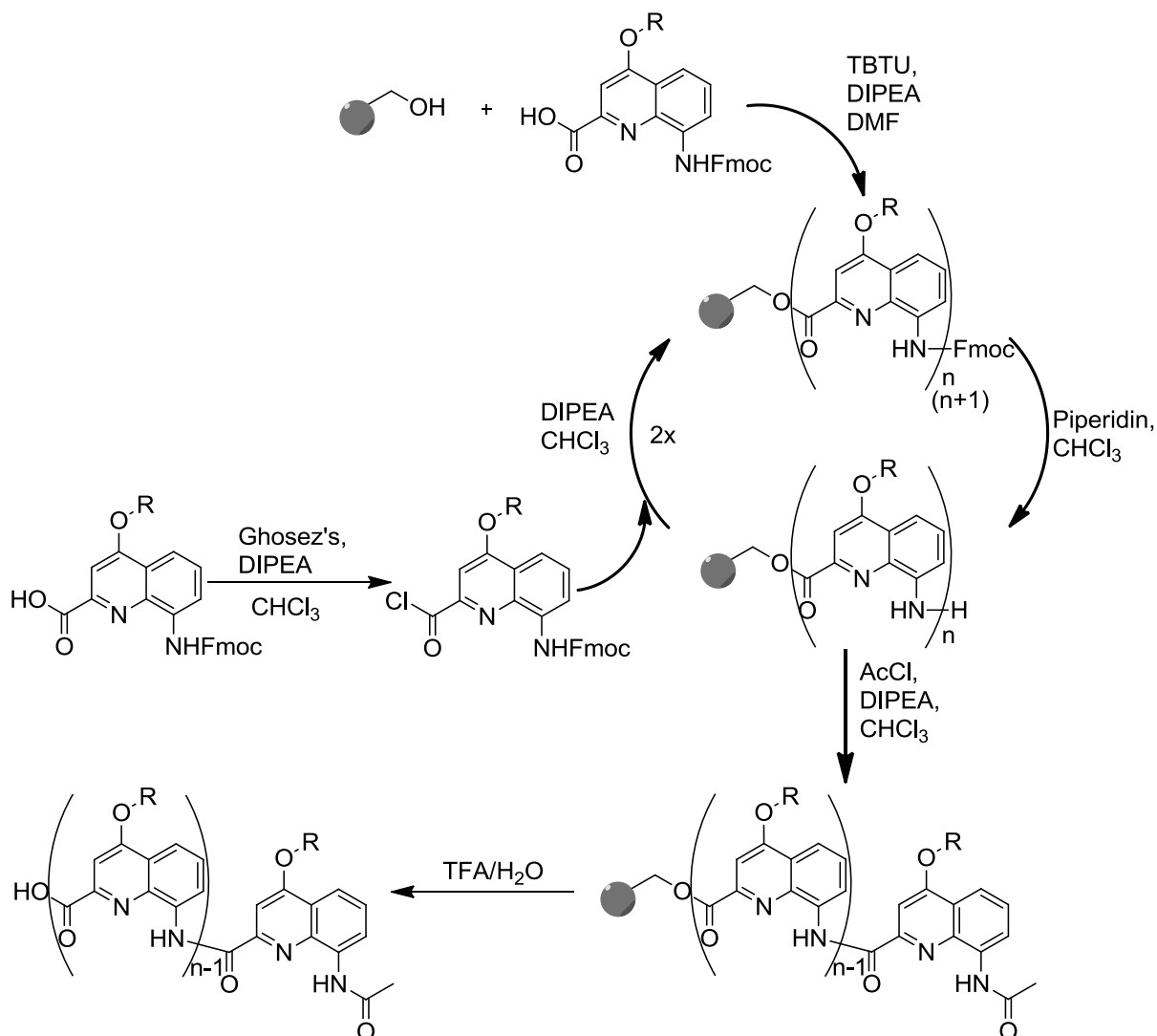


Abb. 72: Reaktionsschema für die Kupplung der Bibliothek.

Das Harz wurde mit der ersten Einheit beladen, das Amin entschützt und mit dem funktionalisierten zweiten Monomer gekuppelt. Dieser Ablauf von Entschützung und Kupplung wurde bis zum Erreichen der gewünschten Länge wiederholt. Anschließend wurde wieder entschützt, am Stickstoff acetyliert und das Foldamer vom Harz abgespalten. Diese Reaktionsfolge beruht auf der klassischen Festphasensynthese für α -Aminosäuresequenzen.

Die erste Beladung des Harzes wurde von UCB in einem großen Reaktionsansatz für alle 48 Foldamere durchgeführt. Dazu wurden das niedrig ladende Wang-Harz **39** ($440 \mu\text{mol/g}$) mit DMF konditioniert, 8-(((9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (**43**) und TBTU in DMF gelöst und zum Harz gegeben. Der Reaktionsmechanismus wird in 3.3.2 genauer erörtert. Anschließend wurde DIPEA in DMF zugegeben und bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz

wurde abfiltriert, gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ein kleiner Teil des Harzes wurde entnommen und mit Butylhydroxytoluol (BHT) als interner Standard die Ladung des Harzes mittels quantitativem $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie in CDCl_3 bestimmt. Dazu wurde eine exakt abgewogene Menge Harz entnommen, mit TFA/ H_2O (95/5) geschüttelt, filtriert, mit TFA/ H_2O gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats im N_2 -Strom entfernt. Der Rückstand wurde in deuteriertem Chloroform gelöst und eine exakt abgewogene Menge BHT zugegeben. Anschließend wurde ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Gemischs aus BHT und dem abgespaltenen Chinolin aufgenommen. Für die Quantifizierung wurden einige im Spektrum sauber getrennte Signale ausgewählt und deren Integrale miteinander verglichen. Dafür wurden die Signale 1b-3b des Chinolins die Signale 1a und 2a des BHT ausgewählt (Abb. 73). Nach der Bestimmung des Verhältnisses von BHT und Chinolin **60** konnte die Molmenge an abgespaltenem Chinolin berechnet werden. Bezogen auf die eingewogene Masse des Harzes konnte so die genaue Beladung des Harzes erhalten werden.

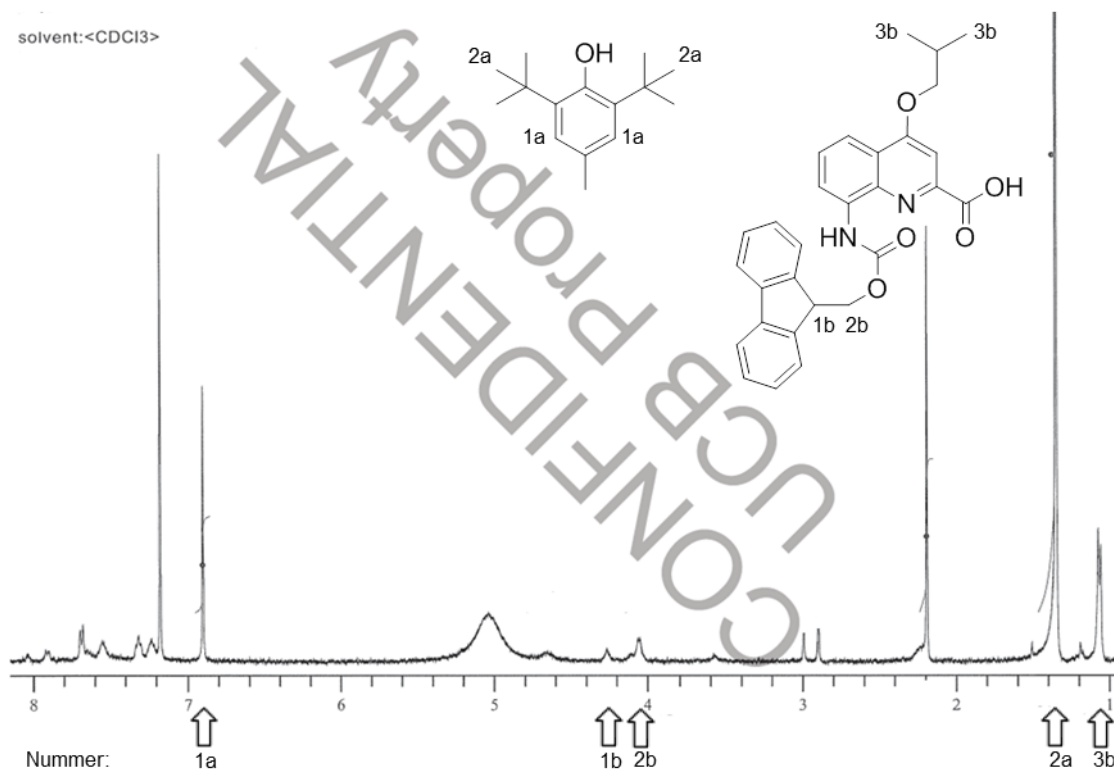


Abb. 73: Darstellung eines $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums zur Bestimmung der Beladung des Harzes mit Kennzeichnung der verglichenen Protonen-Signale im Chinolin **60** (1b-3b) und BHT (1a+2a).

Die Bestimmung der Beladung wurde ein weiteres Mal durchgeführt; sie ergab einmal 10 μmol und einmal 11 μmol pro 100 mg Harz. Für weitere Reaktionen wurde

von einer Beladung von 11 μmol pro 100 mg Harz ausgegangen, um sicherzustellen, dass genügend Kupplungsreagenzien zugegeben wurden. Von dem beladenen Harz wurden jeweils 100 mg in jeden der 48 Reaktoren gegeben. Zum einfacheren Verständnis wurde der weitere Text so verfasst, als ob jeweils nur ein Foldamer auf einmal hergestellt wurde.

Zur Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe wurde das Harz mit Chloroform konditioniert und Chloroform/Piperidin (8/2) zugegeben. Es wurde geschüttelt und abgesaugt, die Entschützung wurde einmal wiederholt. Das Harz wurde gewaschen, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Die Herstellung des Säurechlorides zur Kupplung wurde wie folgt durchgeführt: Das zu kuppelnde Monomer wurde in Chloroform gelöst und Ghosez-Reagenz zugegeben. Dabei ist darauf zu achten, dass das Ghosez-Reagenz noch aktiv ist. Dies kann durch Eintropfen des Reagenzes in Wasser oder rein visuell (eine starke Trübung in der Flasche weist auf ein unreaktives Reagenz hin) überprüft werden. Zum Entfernen des überschüssigen Ghosez-Reagenz wurde dreimal etwas Chloroform zugegeben, kurz gerührt, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie in CDCl_3 die Vollständigkeit der Reaktion überprüft.^[26]

Wie in Abb. 74 dargestellt, kommt es bei der Umsetzung zum Säurechlorid zu einer Hochfeldverschiebung des Signals des Protons an Position 3 des Chinolins. Für die weitere Verwendung wurde das Säurechlorid unter Argonatmosphäre in trockenem Chloroform gelöst. Das Säurechlorid an sich ist relativ stabil und kann unter diesen Bedingungen über Nacht gelagert werden.

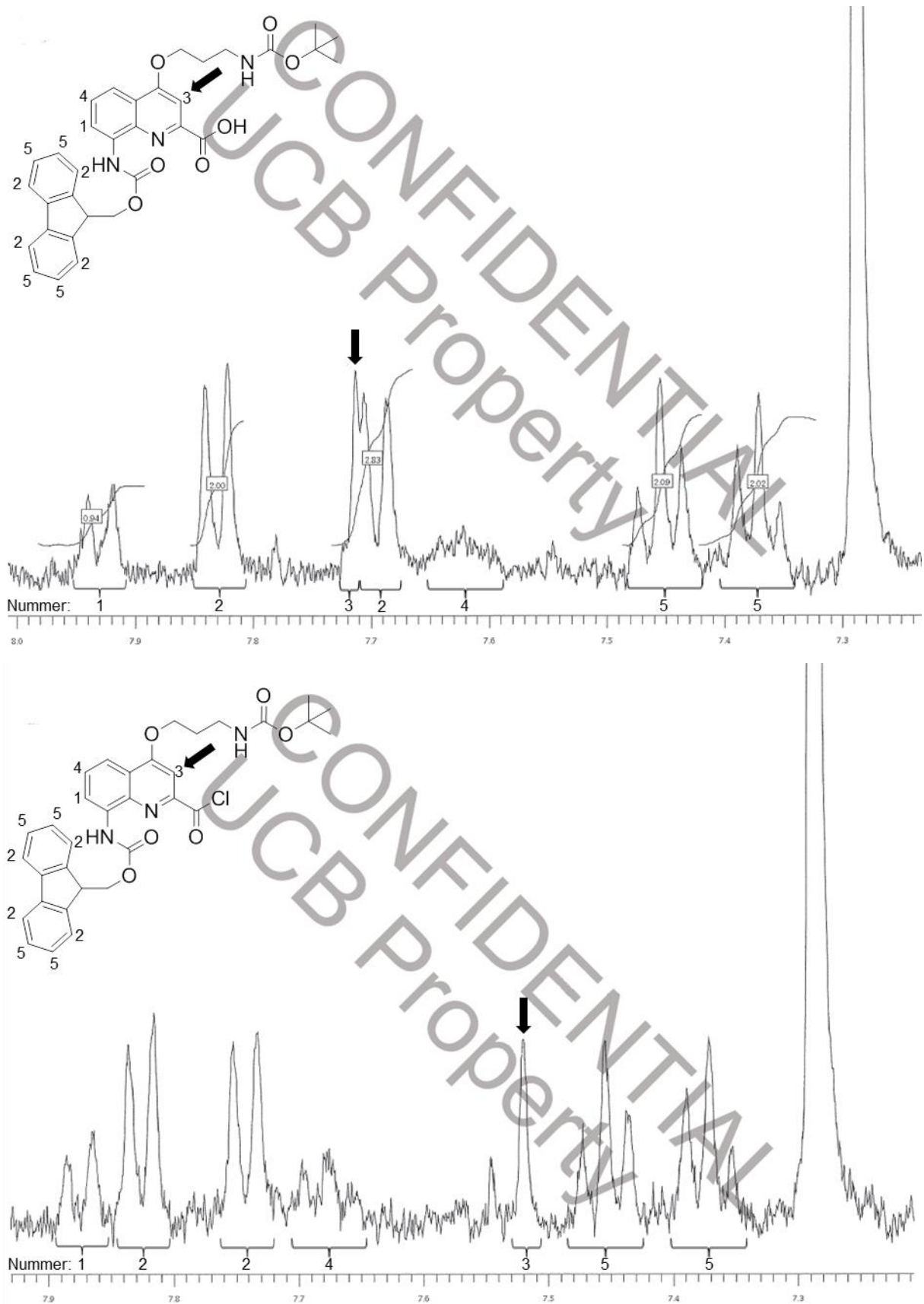


Abb. 74: Charakteristische Ausschnitte aus zwei ¹H-NMR-Spektren des Fmoc-geschützten Chinolins mit aminhaltiger Seitenkette 34 (oben) und dessen Säurechlorid (unten).

Zur Kupplung des Säurechlorids wurde das Harz zunächst mit Chloroform konditioniert. $\text{CHCl}_3/\text{DIPEA}$ (9/1) und das gelöste Säurechlorid wurden zugegeben, nach der Reaktion wurde das Harz mit Chloroform gewaschen und anschließend die Kupplung für die möglichst quantitative Umsetzung wiederholt. Zur Bestimmung des Kupplungserfolgs wurden einige Harzkügelchen entnommen und das Produkt mit einem TFA/ H_2O -Gemisch abgespalten. Der Rückstand wurde in Acetonitril gelöst und mittels LC-MS analysiert. Nach jeder Kupplung wurden aus jeweils 8 der 48 Reaktoren Proben entnommen. Diese wurden so ausgewählt, dass mindestens eine Probe repräsentativ von jeder der bis zu vier verschiedenen neu angefügten Monomere überprüft wurde (Tabelle 1). So wurde sichergestellt, dass ein Problem im Kupplungserfolg aufgrund einer bestimmten Abfolge von Seitenketten rechtzeitig erkannt wurde. So konnte das Problem behoben werden, bevor die Folge-Kupplung durchgeführt wurde.

Tabelle 2: Ergebnis der LC-MS-Analysen nach den einzelnen Kupplungsschritten (+ Quantitative Kupplung; 0 leicht mit Edukt verunreinigt, Proben wurden acetyliert; – nur ca. die Hälfte des Edukts hatte reagiert: Kupplung wurde wiederholt und anschließend das Produkt acetyliert).

Größe des Foldamers	Nummern der überprüften Foldamere und Erfolg der Kupplung							
Dimer	67	75	83	91	99	107	81	82
	+	+	+	+	+	+	0	0
Trimer	67	68	69	70	71	72	73	74
	+	+	+	+	+	+	+	+
Tetramer	67	68	77	78	87	88	97	98
	0	0	-	0	0	0	-	0
Pentamer	67	68	77	78	87	88	97	98
	+	+	+	+	+	0	+	+
Hexamer	67	68	77	78	87	88	97	98
	+	+	+	+	+	+	+	+

Die Kupplungsschritte verliefen immer nahezu quantitativ, einzig bei der Einführung des vierten Monomers konnte bei allen getesteten Foldameren ein unvollständiger

Kupplungserfolg beobachtet werden. Die massenspektrometrischen Analysen zeigten, dass nur ca. 50 % der Foldamere **77** und **97** reagiert hatten. Bei beiden Foldameren wurde in diesem Schritt das Monomer mit der aromatischen Seitenkette **61** angefügt. Aufgrund ihrer unzureichenden Umsetzung wurde für alle 16 Foldamere, welche auf dieser Stufe mit dem Säurechlorid des Monomers **61** reagieren sollten, die Kupplung wiederholt. Auch die Reaktionen der anderen Monomere waren nicht vollständig, weshalb alle 48 Foldamere im Anschluss am Stickstoff acetyliert wurden, um unerwünschten Nebenprodukten vorzubeugen. Dazu wurde das Harz mit DCM konditioniert und eine Mischung von DCM/Ac₂O/Pyridin (8/1/1) zugegeben. Das Harz wurde gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Die unvollständige Dimerkupplung der beiden Foldamere **81** und **82** bei der Bildung des Dimers begründet sich dadurch, dass für die zweite Kupplung nicht genügend Säurechlorid zur Verfügung stand. Nach dem Lösen des Säurechlorids in Chloroform wurde Argon übergeleitet und so ein Teil des Lösungsmittels im Gasstrom verdampft. Für jede Kupplung wurde immer das gleiche Volumen an Säurechloridlösung entnommen. Da vorher schon ein kleiner Teil der Lösung verdampft war, stand für die letzten beiden Reaktoren nicht mehr genug Säurechloridlösung zu Verfügung, weshalb für diese beiden nur eine geringere Menge Säurechlorid reagieren konnte.

Aus diesem Grund kam es bei diesen beiden Reaktoren in diesem Schritt zu einer unvollständigen Umsetzung, auch hier wurden beide Foldamere acetyliert, um weitere Nebenreaktionen zu vermeiden. Alle anderen Kupplungsschritte bis hin zum Hexamer verliefen ohne Probleme und laut LC-MS-Untersuchungen nahezu quantitativ.

Anschließend wurde bei den Hexameren die Fmoc-Schutzgruppe wie bereits beschrieben entfernt und die Foldamere acetyliert. Der Austausch der Aminschutzgruppe wurde deshalb durchgeführt, um Nebenreaktionen mit TFA bei der Abspaltungsreaktion zu vermeiden.

Zuletzt wurden die Hexamere mit TFA/H₂O vom Harz abgespalten, die Seitenketten entschützt und das Lösungsmittel sowie TFA-Reste entfernt.

Die Reinigung der dargestellten Foldamere wurde mittels Säulenchromatographie nach Methode (L1) durchgeführt. Anschließend wurde mittels LC-MS-Spektren inklusive Halbwertsbreitenanalyse der Signale aller detektierten Fraktionen ihre Reinheit bestimmt. Die Ergebnisse werden im folgenden Abschnitt diskutiert.

3.4.8 Diskussion der Analysedaten der Foldamerbibliothek

Mit der beschriebenen kombinatorischen Synthesemethode konnten 46 der 48 gewünschten Foldamere in zufriedenstellenden Ausbeuten hergestellt werden. Die verbliebenen zwei Foldamere konnten hergestellt werden, allerdings kam es bei der Reinigung mittels Chromatographie zu einer Verwechslung der Proben **109** und **110**, so dass sie nicht isoliert werden konnten. Aus diesem Grund konnte die erfolgreiche Herstellung nur mittels LC-MS-Analyse des Rohproduktes belegt werden. Die Analysedaten der Foldamere werden in Tabelle 2 und 3 zusammengefasst. Die Abweichung der Massen der Foldamere in ppm-Bereich kommt durch die leichten Verunreinigungen mancher Foldamere zustande. Ihre genaue Struktur und die ^1H -NMR-Spektren sind in 6.5.22 zu finden. Trotz des Verlusts von zwei Produkten war die Herstellung der Bibliothek erfolgreich, denn es konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, 100 % der gewünschten Foldamere mit relativ einfachen Methoden zu synthetisieren. Dies ist die erste bekannte Methode, Foldamere dieser Art parallel und in großer Vielfalt darzustellen. Dies eröffnet neue Möglichkeiten, relativ schnell eine breite Palette an Foldameren für die Untersuchung ihrer Wirksamkeit in biologischen Systemen zu synthetisieren.

Durch Vergleiche der ^1H -NMR-Spektren der gesamten Bibliothek ist es möglich, die Identität vieler Signale genau zu bestimmen, was sich normalerweise bei Oligomeren als sehr schwierig gestaltet. Dies trifft vor allem auf die Identifizierung der Seitenketten zu, welche oft auch bei mehrmaligem Auftreten in ein und demselben Foldamer genau bestimmt werden konnten.

Dazu wurden zuerst Gruppen gesucht, welche in allen 48 Spektren vorhanden waren. Dabei handelt es sich bei den Seitenketten (gesehen vom C-terminalen Ende des Foldamers) um die CH_2 -Gruppe des *iso*-Butylrestes des ersten, die CH_2 -Gruppe des Aminopropylrestes des fünften und die CH_2 -Gruppe der Methylcarbonsäure des sechsten Monomers. Es wurde festgestellt, dass in allen 46 Foldameren diese Gruppen jeweils die gleiche Verschiebung aufweisen. Damit konnten durch Vergleich der verbleibenden Signale weitere Gruppen des Foldamers genau zugeordnet werden. Ein Beispiel ist in Abb. 75 zu sehen.

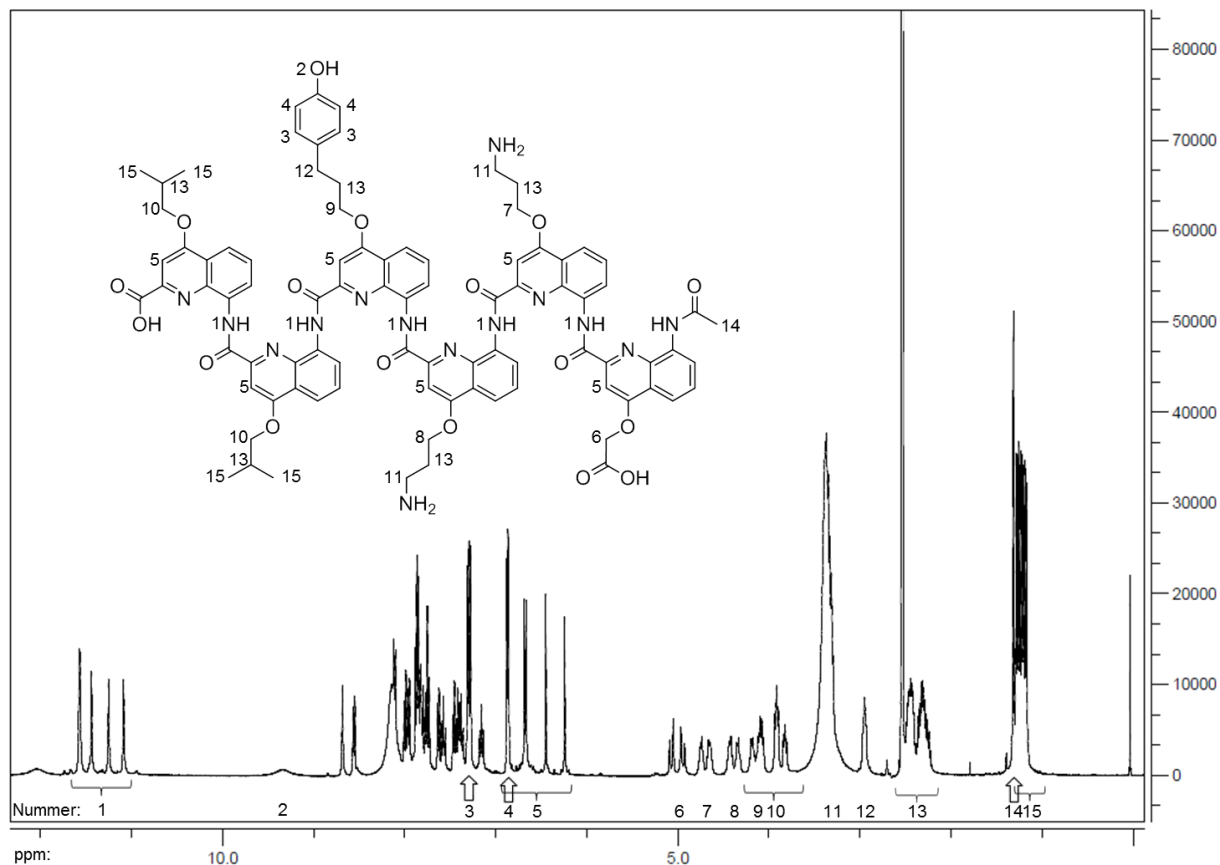


Abb. 75: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-D_6) des Foldamers 67. Hervorgehoben sind die Gruppen, die eindeutig identifiziert werden konnten. (Die Gruppen 11 befinden sich unter dem Wassersignal bei 3.3 ppm).

Obwohl es gelang, viele der Signale eindeutig zuzuordnen, konnte dies aufgrund von Überlappungen der Signale nicht für alle Protonen des Foldamers durchgeführt werden.

Tabelle 3: Zusammenfassung der LC-MS-Analytik der Foldamerbibliothek (Teil 1). In den prozentualen Ausbeuten wurde die Reinheit berücksichtigt (*: Ausbeuten über 100%, vermutlich Kristallwasser).

Nummer Foldamer	Berechnete Masse	Gefundene Masse	Abweichung in ppm	Reinheit in %	Ausbeute in %
67	1595.6061	1595.6047	-0.84	89	88
68	1594.6108	1594.6069	-2.45	83	36
69	1518.5907	1518.5968	4.00	30	37
70	1517.5955	1517.5946	-0.56	97	quant.*
71	1519.5383	1519.5406	1.53	80	56
72	1518.5431	1518.543	-0.08	94	quant.*
73	1517.5955	1517.5936	-1.21	95	quant.*
74	1516.6002	1516.5986	-1.05	91	83
75	1672.6213	1672.6194	-1.17	88	46
76	1596.5537	1596.5482	-3.40	48	14
77	1595.6061	1595.6069	0.54	95	quant.*
78	1519.5383	1519.5371	-0.80	98	92
79	1596.5537	1596.5516	-1.30	92	58
80	1520.4860	1520.4780	-5.22	76	68
81	1594.6108	1594.6039	-4.30	80	20
82	1518.5431	1518.5457	1.69	92	40
83	1597.5490	1597.5466	-1.45	85	61
84	1596.5537	1596.5503	-2.14	88	52
85	1520.5336	1520.5316	-1.28	95	quant.*
86	1519.5383	1519.537	-0.88	84	81
87	1521.4812	1521.4814	0.16	84	50
88	1520.486	1520.4900	2.65	95	69
89	1519.5383	1519.5332	-3.37	91	quant.
90	1518.5431	1518.5465	2.25	85	90

Tabelle 4: Zusammenfassung der LC-MS-Analytik der Foldamerbibliothek (Teil 2). In den prozentualen Ausbeuten wurde die Reinheit berücksichtigt (*: Ausbeuten über 100%, vermutlich Kristallwasser).

Nummer Foldamer	Berechnete Masse	Gefundene Masse	Abweichung in ppm	Reinheit in %	Ausbeute in mg
91	1674.5642	1674.5667	1.46	85	59
92	1598.4966	1598.4946	-1.22	64	44
93	1597.5490	1597.5464	-1.60	90	74
94	1521.4812	1521.4800	-0.80	77	15
95	1598.4966	1598.4945	-1.30	90	22
96	1522.4288	1522.4227	-4.01	51	23
97	1596.5537	1596.5546	0.54	94	quant.
98	1520.4860	1520.4877	1.12	66	32
99	1673.6166	1673.6163	-0.15	92	73
100	1672.6213	1672.6234	1.24	91	37
101	1596.6013	1596.5918	-6.00	75	49
102	1595.6061	1595.6100	2.45	85	87
103	1597.549	1597.5464	-1.60	89	60
104	1596.5537	1596.5521	-0.99	91	76
105	1595.6061	1595.6105	2.75	97	quant.*
106	1594.6108	1594.6006	-6.43	90	81
107	1750.6320	1750.6260	-3.42	83	41
108	1674.5642	1674.5693	3.06	96	54
109	1673.7	1674.6	Berechnet als MH ⁺ Keine weiteren Daten vorhanden		
110	1597.6	1598.2			
111	1674.5642	1674.5671	1.75	92	54
112	1598.4966	1598.4912	-3.36	72	24
113	1672.6213	1672.6249	2.12	97	88
114	1596.5537	1596.5518	-1.22	87	27

Zu diesem Zeitpunkt liegen leider noch keine Informationen über die Bindungsaffinität der Foldamere zu Interleukin 4 vor. Die Untersuchungen der Foldamere der von UCB hergestellten Bibliothek zeigen jedoch gewisse IL-4-Affinität, was auf positive Ergebnisse für die hier hergestellte Bibliothek hoffen lässt.

Bei der Ausbeute in Tabelle 2 und 3 wurden die Reinheit bereits berücksichtigt. Bei 6 der 46 isolierten Foldamere war die Ausbeute über 100 %; dies kommt wahrscheinlich durch die Anlagerung von Kristallwasser zustande. Diese Ausbeuten wurden mit einem „*“ gekennzeichnet. Die schlechten Ausbeuten mancher Foldamere sind vor allem auf Verluste bei der Reinigung mittels Chromatographie zurückzuführen. Sie musste für schwierig zu trennende Foldamere mehrmals durchgeführt werden.

3.5 Herstellung und Untersuchung der Monomere im SFB 630

Bei der Herstellung der Proben zur Untersuchung im SFB 630 wurde darauf geachtet, eine möglichst repräsentative Auswahl an möglichen Gruppen und Effekten mit nur wenigen Substanzen abzudecken, um einen guten Überblick über das Potential der Chinolinderivate zu bekommen.

Es wurde der Substituent in Position 4 so variiert, dass verschiedene polare und unpolare Effekte getestet wurden; sie wurden sowohl im geschützten wie auch ungeschützten Zustand untersucht. Des weiteren wurde ein weiterer Substituent in Position 6 eingeführt, die Nitrogruppe in Position 8 reduziert, die Säurefunktion in Position 2 geschützt und entschützt verwendet, sowie auch ein geschütztes und entschütztes Dimer getestet.

3.5.1 Darstellung der Monomere zur Untersuchung im SFB 630

Wo es möglich war, wurden für die Untersuchung bereits vorhandene Substanzen verwendet oder neue durch einfache Reaktionen hergestellt.

So wurde das schon in 3.2.2 hergestellte Chinolin **5** zuerst wie das strukturell ähnliche Molekül **48** in 3.4.5 *iso*-Butyl-funktionalisiert und anschließend wie in 3.4.6 beschrieben entschützt, dabei entstanden die Produkte **115** und **116**. Für die Produkte **36** und **117** wurden die bereits synthetisierten Chinoline **35** und **5**

verwendet und nach der Methode AV6b, die in 3.2.10 genauer beschrieben wird, umgesetzt. Die Produkte **118**, **119**, **120** und **121** wurden durch die Entschützung mit TFA (AV8), wie in 3.2.12 beschrieben, hergestellt. Bei diesen Produkten wurde zur Reinigung allerdings eine Extraktion mit DCM der Säulenchromatographie vorgezogen. Mit Ausnahme von Produkt **121** konnten so alle Produkte in hoher Reinheit erhalten werden. Da sich zu diesem Zeitpunkt bereits die ersten Ergebnisse der Inhibitionsversuche abzeichneten, wurde Produkt **121**, noch leicht durch Edukt verunreinigt, getestet, um zunächst zu überprüfen, ob die Entschützung des dimerisierten Produkts, anders als bei den übrigen Chinolinen, überhaupt zu einer messbaren Aktivitätssteigerung führt. Die Produkte **5**, **35**, **59**, **58** und **15** stammen direkt aus zuvor durchgeführten Synthesen und konnten ohne weitere Reaktion verwendet werden. So konnte mit überschaubarem Aufwand ein breites Spektrum an verschiedenen Molekülen zur Verfügung gestellt werden.

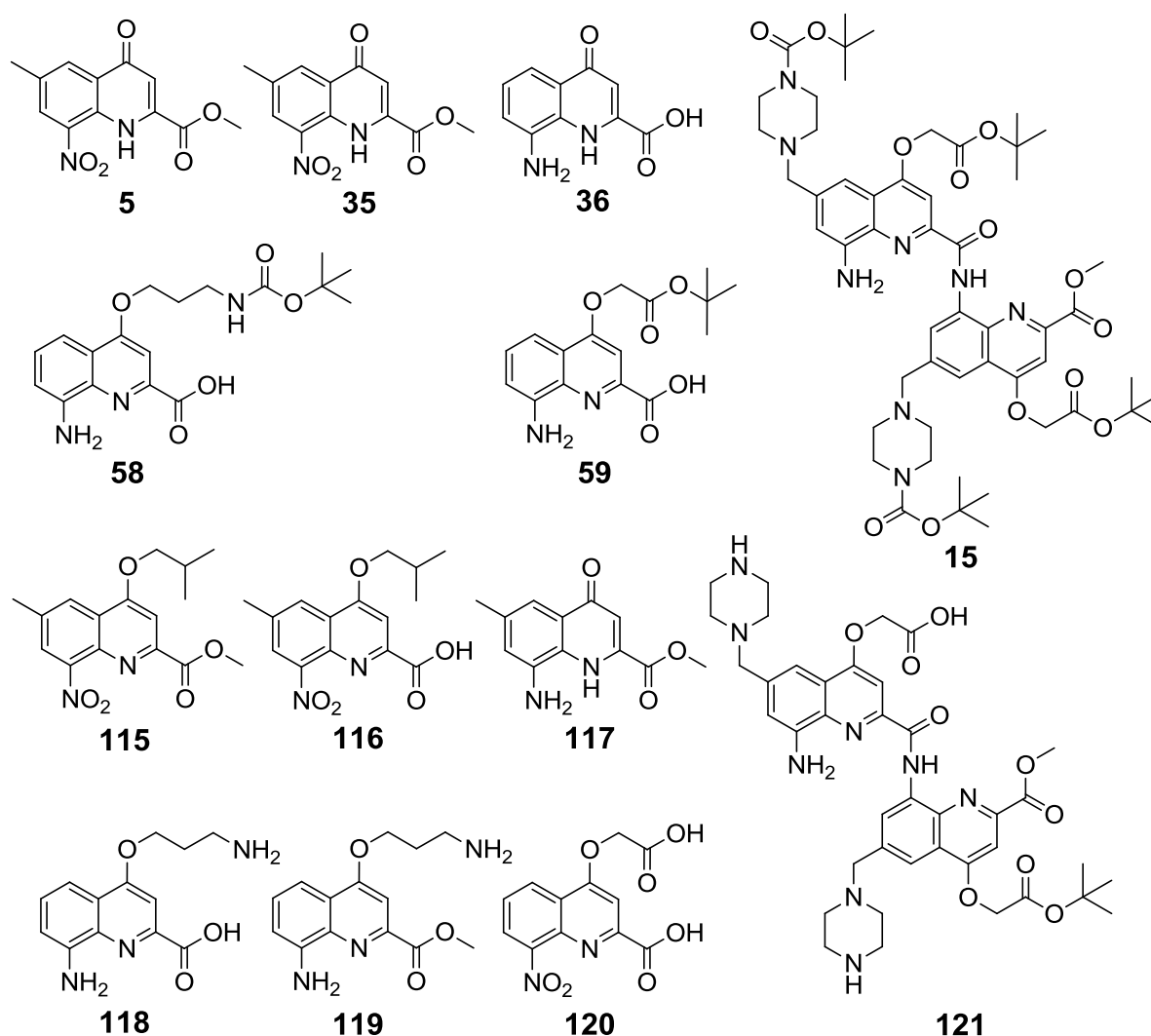


Abb. 76: Überblick der im Rahmen des SFB 630 getesteten Chinolinderivate.

3.5.2 Ergebnisse der Untersuchung der Chinoline im SFB 630

Die Ergebnisse der Untersuchung der Moleküle gegenüber Trypanosomen und Leishmanien sowie auf Cytotoxizität sind in Tabelle 4 zusammengefasst. M

Tabelle 5: IC₅₀-Werte der Chinoline gegenüber Trypanosomen, Leishmanien und murine zelllinien für Zytotoxizitätstests (J774.1-Zellen). Die Proben wurden in DMSO gelöst verwendet. (Inhibitionsversuche für Plasmodien durchgeführt bei A. Stich, Missionsärztliches Institut, Würzburg; Für Leishmanien/Zytotoxizität durchgeführt bei T. Ölschläger, Institut für molekulare Infektionsbiologie, Würzburg)

Nummer	Trypanosomen IC ₅₀ , µM, 48h	Leishmanien IC ₅₀ , µM	Zytotoxizität IC ₅₀ , µM
5	>40	>100	>100
115	>40	>100	>100
116	>40	>100	>100
35	>40	>100	>100
36	>40	>100	>100
117	>40	>100	>100
118	>40	>100	>100
119	>40	>100	>100
120	>40	>100	>100
59	>40	>100	>100
58	16.56	>100	>100
15	n.D.	>100	>100
121	>40	>100	>100

Es zeigte sich, dass keine der Substanzen eine hemmende Aktivität gegen Trypanosomen sowie Leishmanien aufwies. Die Abweichung bei Molekül **58** ist nicht signifikant genug, um auf eine vielversprechende Inhibition zu schließen. Chinolin **15** konnte aufgrund seiner schlechten Löslichkeit in DMSO nicht an Trypanosomen getestet werden. Somit wurde gezeigt, dass Chinoline mit diesem Substitutionsmuster nicht als Leitstruktur für die Inhibition von Leishmanien und Trypanosomen geeignet sind.

4 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Synthese, Charakterisierung und Untersuchung von Foldameren und ihren Untereinheiten im Rahmen des FOLDAPPI-Projekts (Foldamers against Protein-Protein Interaction). Des Weiteren wurden neuartig substituierte Chinoline dargestellt, um sie im Rahmen des SFB 630 auf ihre Hemmwirkung gegen Leishmanien und Trypanosomen zu untersuchen.

Im ersten Projekt wurde ein neuartiges Monomer entwickelt, welches die Wasserlöslichkeit der Foldamere verbessern sollte. Zu diesem Zweck wurde eine zusätzliche, hoch polare Seitenkette in den Chinolingrundkörper eingeführt. Dieses modifizierte Monomer konnte erfolgreich synthetisiert werden. Um die Verbesserung der Wasserlöslichkeit gegenüber dem zuvor verwendeten Monomer zu testen, wurde erfolgreich ein Tetramer daraus aufgebaut. Das entschützte Tetramer konnte jedoch aufgrund seiner hohen Polarität nicht ausreichend gereinigt werden, um die abschließenden Löslichkeitsuntersuchungen durchzuführen. Um dieses Problem zu umgehen, wurde von der Umsetzung in Lösung auf Reaktionen an der Festphase gewechselt, was die Reinigung der Produkte wesentlich erleichtern sollte. Dabei wurde eine vom Arbeitskreis von I. Huc neu entwickelte mikrowellengestützte Methode verwendet. Das Referenzmolekül mit den bisher verwendeten Seitenketten konnte so ohne Probleme synthetisiert und seine Löslichkeit in Wasser bestimmt werden. Beim neu entwickelten Monomer kam es allerdings beim Aufbau des Tetrameres zu einer Zersetzungsreaktion, weshalb das abschließende Ziel nicht erreicht werden konnte.

Im zweiten Projekt wurden zwei Ziele angestrebt: Zunächst sollte ein Weg gefunden werden, die Einführung der Seitenketten an den Chinolinen erst an der festen Phase vorzunehmen, wodurch viele Syntheseschritte bei der Vorbereitung der Monomere gespart werden könnten. Zusätzlich sollte eine neue Kupplungsreaktion entwickelt werden, wodurch der Entschützungsschritt des zu kuppelnden Amins an der Festphase eingespart werden kann. Dadurch würde vor allem bei großen Foldameren das Harz geschont und die Gefahr einer Degenerierung wesentlich verringert. Für die Kupplungsreaktion vorgesehen war ein azidfunktionalisiertes Monomer, das mittels Staudinger-Reaktion verknüpft werden sollte. Das entsprechende Monomer konnte erfolgreich synthetisiert werden. Auch das erste

Ziel, die Einführung der Seitenkette an der Festphase, konnte erfolgreich durchgeführt werden. Leider war die Verwirklichung beider Ziele über die gleiche Syntheseroute nicht ohne weiteres möglich. Da das Monomer ohne die Seitenkette deutlich hydrophiler wurde, wäre eine Trocknungsmethode bei erhöhter Temperatur von Vorteil gewesen, um gebundenes Wasser vollständig zu entfernen. Da das Monomer allerdings auch eine Azidfunktion trägt und sich bei 130 °C explosionsartig zersetzt, war dies nicht möglich. Allerdings genügen bereits geringe Spuren von Feuchtigkeit, um die Staudinger-Reaktion zu beeinträchtigen. Deshalb konnte das zweite Projektziel nicht verwirklicht werden.

Im dritten Projekt wurde die Herstellung einer großen Foldamer-Bibliothek für die Untersuchung der Bindungsaffinität gegenüber IL-4 angestrebt. Sie sollte aus 48 Hexameren bestehen, wobei an drei Monomeren die Seitenketten variiert werden sollten, um ein breites Spektrum an verschiedenen Kombinationen von Wechselwirkungen abzudecken. Dazu wurden zunächst vier verschiedene Monomere synthetisiert, welche eine aromatische, eine unpolare, eine anionische bzw. eine kationische Seitenkette enthielten. Für die Kupplung der Foldamere wurde eine an die Synthese von Aminosäuresequenzen angelehnte Methode entwickelt und erfolgreich angewandt. So konnten alle 48 Foldamere erfolgreich synthetisiert und 46 von ihnen in ausreichenden Mengen für die Untersuchung an IL-4 gereinigt werden. Leider liegen für diese Bibliothek bisher keine abschließenden Ergebnisse über die Inhibitionseigenschaften gegenüber IL-4 vor. Strukturell sehr ähnliche Foldamere zeigten jedoch in ersten Experimenten eine Inhibition von IL-4 was eine Wirksamkeit der neu erstellten Bibliothek vermuten lässt.

Das vierte Projekt wurde im Rahmen des SFB 630 durchgeführt. Hierzu wurden einige der ursprünglich für andere Projekte hergestellten Foldamere ausgewählt, teilweise entschützt bzw. an der Nitrogruppe reduziert und anschließend auf Ihre Aktivität gegen Leishmanien und Trypanosomen getestet. Es zeigte sich, dass das verwendete Substitutionsmuster, in den getesteten Konzentrationen nicht gegen Leishmanien und Trypanosomen wirksam ist. Es eignet sich also nicht für die Erstellung einer neuen Leitstruktur gegen diese beiden Erreger. Allerdings trat im untersuchten Konzentrationsbereich auch keine Zytotoxizität auf, was eine interessante Information für die Verwendung der Foldamere und ihrer Bausteine in biologischen Systemen darstellt.

5 Summary

The present work deals with the synthesis, characterization and testing of foldamers and their sub-units within the FOLDAPPI-project (foldamer against protein-protein interaction). Furthermore, novel substituted quinolines were constructed to be tested in the SFB 630 for their inhibitory activity against *Leishmania* and *Trypanosoma*.

Within the first project, a novel monomer was developed, in order to improve the water-solubility of the foldamers. For this purpose, an additional, highly polar side chain was introduced into the quinoline core-structure. This modified monomer was successfully synthesized. To test the improvement in water solubility compared to the previously used monomers, a tetramer was successfully constructed. However, the deprotected tetramer could not be sufficiently purified due to its high polarity; thus the final solubility studies could not be performed. In order to avoid this problem, the reaction-path was changed from reactions in solution to the solid phase, which should facilitate the purification of the products significantly. Here, a newly developed (group of I. Huc) microwave-assisted method was used. The reference molecule having the previously used side chains was synthesized without any problems and its solubility in water could be determined. The newly developed monomer, however, shows a decomposition reaction when forming the tetramere. Hence the final goal could not be achieved.

In the second project, two objectives were pursued: first, it was aimed to find a method to introduce the side chains of the quinolines on solid phase, which could save many synthetic steps in the preparation of the monomers. Additionally, a new coupling reaction should be developed in order to save the deprotection-step of the amine at the coupling on solid phase. As a result, especially for large foldamers, this would substantially reduce the risk of degeneration of the resin. For this coupling-reaction the azid-functionalized monomer should be linked via a Staudingerreaction. The corresponding monomer was successfully synthesized. Also the first goal, the introduction of the side chain on the solid phase was successfully performed. Unfortunately, the achievement of both goals on the same synthetic route was not readily available. The monomer having no side chain is much more hydrophilic, a method of drying at an elevated temperature would be beneficial, in order to remove bound water. However, since the monomer also carries an azide, it would explosively

decomposes at 130 °C, so this was not possible. However, even small traces of moisture would affect the Staudinger-Reaction. Therefore, the second objective of the project could not be realized.

In the third project, the preparation of a large foldamer library, for analysis of the binding affinity for IL-4 was performed. It should consist of 48 hexamers, wherein three monomers on the side chains should be varied to accommodate a wide variety of interactions. For this purpose, four different monomers were synthesized, which contained an aromatic, a polar, an anionic or a cationic sidechain. Similar to the synthesis of amino acid sequences a method has been developed and successfully applied for the coupling of the foldamers. Thus all 48 foldamers were successfully synthesized and 46 of them could be purified in sufficient quantities for the study on IL-4. However, no results on the inhibitory properties compared to IL -4 were known currently. Since structurally very similar foldamers have shown inhibition of IL -4, the newly created library is likely to be active.

The fourth project was carried out within the framework of the SFB 630. Therefore some of the foldamers originally produced for other projects were selected, partially deprotected or reduced at the nitro group and then tested for their activity against Leishmania and Trypanosoma. These compounds were not effective against Leishmania and Trypanosoma which might be due to the substitution pattern of the quinolines. However, in the investigated concentration range, no cytotoxicity occurred, which is an interesting piece of information for the use of foldamers and their components in biological systems.

6 Synthesevorschriften

6.1 Geräte und allgemeine Vorschriften

Die Geräte bzw. Methoden in UCB Pharma sind mit einem (B) gekennzeichnet, während die Geräte und Methoden, die an der Universität Würzburg verwendet sind, mit einem (D) gekennzeichnet wurden. Falls es keine Unterschiede gab, bzw. keine Unterscheidung nötig war, wurde auf die Kennzeichnung verzichtet.

Chemikalien

Sämtliche verwendeten Chemikalien wurden kommerziell erworben und, soweit nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Es wurden vorwiegend Chemikalien der Firmen *Sigma Aldrich* (München, Deutschland), *VWR* (Darmstadt, Deutschland), *Fluka* (Buchs, Schweiz), *Merck* (Darmstadt, Deutschland) sowie *Alfa Aesar* (Karlsruhe, Deutschland) verwendet. Für die Synthese der Bibliothek wurden auch Monomere der Firma *SAI* (Hyderabad, Indien) benutzt.

Schutzgas

Als Schutzgas wurde Stickstoff 99.996 % oder Argon 99.996 % der Firma *Linde* (Pullach, Deutschland) verwendet.

Vakuumpumpen

Es wurden mehrheitlich Membranpumpen der Firma *Vacuubrand* (Wertheim, Deutschland) und Ölpumpen der Firma *Leybold* (Köln, Deutschland) benutzt. Dabei wurden verschiedene Typen von Pumpen desselben Herstellers eingesetzt.

Dünnschichtchromatographie (DC)

Die Reaktionskontrolle wurde mittels Kieselgel-Fertigplatten SILG-25 UV₂₅₄ der Firma *Merck* (Darmstadt, Deutschland) durchgeführt. Die Visualisierung erfolgte durch Fluoreszenzlöschung bei 254 nm unter Anregung der Eigenfluoreszenz bei 366 nm mittels einer UV-Lampe.

Reaktionskontrolle mittels HPLC (B) (H1)

Für die Reaktionskontrolle wurde eine HPLC von *Agilent Technologies* (Böblingen, Deutschland) der Serie 1100 verwendet.

Die genaue Bezeichnung der einzelnen Komponenten ist wie folgt:

Autosampler *G1313A*

Pumpe *G1311A*

Entgaser *G1322A*

temperiertes Säulenfach *G1316A*

Diode Array Detektor *G1315A*

Die Trennung auf Normalphase wurde bei 45 °C mit einer *Waters XBridge G* (8.5 µm 4.6 x 150 mm) Säule durchgeführt.

Als Flussmittel wurde verwendet:

A: Wasser/ Acetonitril 95/5 (63 mg/l Ammoniumformiat + 50 µl/l NH₄OH 30 %)

B: Acetonitril

HPLC Flussrate 0.4 ml/min

Gradient (A/B):

0.00-5.50 min	(99/1) auf (5/95)	Flussrate 0.4
5.50-7.50 min	(5/95) auf (99/1)	Flussrate 0.4
7.50-8.00 min	(99/1)	Flussrate 0.4

Mikrowellen-System (D)

Es wurden die Mikrowellen-Systeme *MLS-rotapREP* und *MLS-synthWAVE* der Firma *Milestone* (Leutkirch, Deutschland) verwendet. Reduktionen wurden in einem Dreihalskolben mit dem *MLS-synthWAVE* durchgeführt, während Reaktionen mit PPA und die Herstellung der Tetramere unter 6.3.19 in der *MLS-rotapREP* stattfanden.

Säulenchromatographie

Für die säulenchromatographische Reinigung wurde Kieselgel 60 (0.04 – 0.063 mm) der Firmen *Merck* (Darmstadt, Deutschland) sowie *Macherey & Nagel* (Düren,

Deutschland) benutzt. Die Reinigung erfolgte mittels den in den Reaktionen angegebenen Lösungsmittelgemischen (Angabe in Volumenanteilen (v:v)) und wurden an Säulen verschiedener Durchmesser und Längen durchgeführt. Sämtliche Säulen wurden feucht befüllt.

Für die säulenchromatographische Reinigung an inverser Phase wurde RP-18-Material verwendet. Die genaue Bezeichnung der Säulen ist im jeweiligen Versuch angegeben.

Synthesizer (B)

Zur Erstellung einer Substanzbibliothek wurde ein Synthesizer von *Argonaut Technologies* (Reedwood City, USA) verwendet bestehend aus einer Trident Workstation, einer Trident External Agitation Thermal Unit und einem Automatic Solvent Wash Module.

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit Hilfe einer Melting Point B-540 von *Büchi* (Essen, Deutschland) bestimmt. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Kernresonanzspektroskopie

Die NMR-Daten stammen von einem *Bruker* (Ettlingen, Deutschland) AVANCE 400 MHz NMR-Spektrometer (^1H : 400.132 MHz, ^{13}C : 100.623 MHz). Die Spektren wurden bei 300 K aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm, Kupplungskonstanten J in Hz angegeben. Als interner Standard dienten bei ^1H -Spektren die Resonanzsignale der Restprotonen der verwendeten deuterierten Lösungsmittel [δ (CDCl_3) = 7.26 ppm, δ (DMSO-D_6) = 2.50 ppm], bei ^{13}C -Spektren die der Kohlenstoffe [δ (CDCl_3) = 77.16 ppm, δ (DMSO-D_6) = 39.52 ppm]. Für die Signalmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, br. = breites Signal, dd = Dublett vom Dublett, ddd = Dublett vom Dublett vom Dublett, td = Triplett vom Dublett, tt = Triplett vom Triplett, m = Multipllett. Die Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -Signale erfolgte, soweit vorhanden, mittels Literatur.^{[73],[74]}

Die Benennung der Positionen innerhalb der Chinoline und Foldamere erfolgte anhand des in gezeigten Schemas Abb. 77.

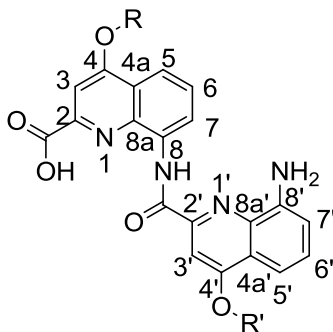


Abb. 77: Allgemeines Schema für die Benennung der Positionen innerhalb der Chinoline und Foldamere.

Die Benennung des Restes lautet C^4OR bzw. $C^4'OR'$. Hierbei geben die Zahl 4 die Position im Chinolin und die Anzahl der Striche die Position des Chinolins im Foldamer an. Die Anzahl der Striche erhöht sich vom C-terminalen zum N-terminalen Ende. Sofern ein Rest nicht eindeutig einem bestimmten Chinolinkörper zugeordnet werden kann, wird er als C^{4x} abgekürzt. Des Weiteren steht C^a für ein Brücken-Kohlenstoffatom, CH^{Chin} für ein Wasserstoffatom im Chinolin, CH^{Fmoc} für ein Wasserstoffatom in der Fmoc-Schutzgruppe und die Bezeichnung CH^{Ar} für ein aromatisches Wasserstoffatom.

Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie (FT-IR)

Die IR-Daten wurden mit einem FT/IR-6100 der Firma *Jasco* (Gross-Umstadt, Deutschland) und einem MiracleTM Single reflection ATR-Aufsatz von *Pike Technologies* (Illerkirchberg, Deutschland) gemessen. Die Bandenlage ist in Wellenzahlen [cm^{-1}] angegeben. Die Intensität der Banden wurde wie folgt gekennzeichnet: vs = very strong, s = strong, m = medium, w = weak sowie br = broad.^{[73],[75]}

Massenspektrometrie

Zur Bestimmung der Massen wurden die folgenden drei Geräte verwendet. Es handelt sich bei ihnen ausschließlich um LC-MS-Systeme.

SQD Waters: Single Quadrupole Mass Spektrometer für LC-MS (B) (M1)

Das Spektrometer ist ausgestattet mit einer ESI-Quelle und einem UPLC *Waters* Dioden-Array-Detektor (210 bis 400 nm).

ESI-Quellen-Parameter

ESI-Kapillarspannung 3.0 kV

Kegel- und Extraktor-Spannung 25 und 2 V bzw.

Quellen-Block-Temperatur 130 °C

Desolvation-Temperatur 370 °C

Kegel-Gasfluss 120 l/h (Stickstoff)

Desolvation Gasfluss 800 l/h

Detektor-Parameter

Spannungsmultiplikator 470 V

Die Daten wurden in einem Voll MS-Scan von m/z 50 zu 750 in positiv und negativ Modus mit basischem Flussmittel erhalten.

Die Trennung an Reversed Phase-Material wurde bei 55 °C mit einer UPLC BEH C18 (1.7 µm, 100 x 2.1 mm) Säule durchgeführt.

Als Flussmittel wurde verwendet:

A Wasser/ Acetonitril 95/5 (63 mg/l Ammoniumformiat + 50 µl/l Ammoniumhydroxid 30 %)

B Acetonitril

HPLC Flussrate 0.4 ml/min bis 0.5 ml/min

Injektionsvolumen 0.2 µl einer 10⁻³ mM Lösung

Gradient (A/B):

0.00-0.83 min	(99/1)	Flussrate 0.4
0.83-5.30 min	(99/1) auf (5/95)	Flussrate 0.4
5.30-5.35 min	(5/95)	Flussrate 0.4 auf 0.5
5.35-7.30 min	(5/95)	Flussrate 0.5
7.30-7.35 min	(5/95) auf (99/1)	Flussrate 0.5 auf 0.4
7.35-9.00 min	(99/1)	Flussrate 0.4

LCT Waters: Time-Of-Flight-Massen-Spektrometer benutzt für LC-MS (B) (M2)

Das Spektrometer ist ausgestattet mit einer ESI-Quelle und einer Waters Acquity UPLC mit Dioden-Array-Detektor (210 bis 400 nm).

ESI-Quellen-Parameter

ESI-Kapillarspannung 2.5 kV

Kegel-Spannung 115 V bzw.

Quellen-Block-Temperatur 135 °C

Desolvation-Temperatur 350 °C

Kegel-Gasfluss 20 l/h (Stickstoff)

Desolvation Gasfluss 800 l/h

Detektor-Parameter

TOF Flight Tube 7.2 kV

MCP Detector 2000 V

Die Daten wurden in einem Voll MS-Scan von m/z 50 zu 750 in positiv und negativ Modus mit basischem Flussmittel erhalten.

Die Trennung auf Reversed Phase-Material wurde bei 55 °C mit einer UPLC BEH C18 (1.7 µm, 100 x 2.1 mm) Säule durchgeführt.

Als Flussmittel wurde verwendet:

A 63 mg/l Ammoniumformiat in Wasser + 50 µl/l Ammoniumhydroxid 30 % (pH ~8.5)

B Acetonitril

HPLC-Flussrate 0.4 ml/min bis 0.5 ml/min

Injektionsvolumen 0.3 µl

Gradient (A/B):

0.00-0.83 min	(99/1)	Flussrate 0.4
0.83-5.30 min	(99/1) auf (5/95)	Flussrate 0.4
5.30-5.35 min	(5/95)	Flussrate 0.4 auf 0.5
5.35-7.30 min	(5/95)	Flussrate 0.5

7.30-7.35 min	(5/95) auf (99/1)	Flussrate 0.5 auf 0.4
7.35-9.00 min	(99/1)	Flussrate 0.4

QM Waters: Tripel-Quadrupole-Massen-Spektrometer für LC-MS (B) (M3)

Das Spektrometer ist ausgestattet mit einer ESI-Quelle und einer HPLC Waters 2795 Pumpe mit Dioden-Array-Detektor (210 bis 400 nm).

ESI-Quellen-Parameter

ESI-Kapillarspannung 2.8 kV

Kegel- und Extraktor Spannung 30 und 2 V bzw.

Quellen-Block-Temperatur 120 °C

Desolvation-Temperatur 320 °C

Kegel-Gasfluss 120 l/h (Stickstoff)

Desolvation Gasfluss 550 l/h

Detektor-Parameter

Spannungsmultiplikator 600 V

Die Daten wurden in einem Voll MS-Scan von m/z 50 zu 750 in positiv und negativ Modus mit basischem Flussmittel erhalten.

Die Trennung auf Reversed Phase-Material wurde bei 45 °C mit einer XBridge MS C18 (5 µm, 150 x 4.6 mm) Säule durchgeführt.

Als Flussmittel wurde verwendet:

A Wasser

B Acetonitril

C 630 mg/l Ammoniumformiat in Wasser + 500 µl/l Ammoniumhydroxid 30 % (pH ~8.5)

HPLC Flussrate 1.8 ml/min bis 2.3 ml/min

Injektionsvolumen 5 µl

Teilungsverhältnis auf +/- 150 µl pro MS gesetzt

Gradient (A/B/C):

0.00-0.83 min	(85/1/10)	Flussrate 1.8
0.83-5.30 min	(85/5/10) auf (5/85/10)	Flussrate 1.8
5.30-5.35 min	(5/85/10)	Flussrate 1.8 auf 2.3
5.35-7.30 min	(5/85/10)	Flussrate 2.3
7.30-7.35 min	(5/85/10) auf (85/5/10)	Flussrate 2.3 auf 1.8
7.35-9.00 min	(85/5/10)	Flussrate 1.8

Die Zuordnung der Fragmente erfolgte, soweit vorhanden, mittels Literatur.^[76]

Exakte Massen wurden jeweils im Positiv-Modus aus der protonierten Form ($[MH]^+$) bestimmt. Im Fall der Hexamere wird die Protonenmasse (1.0073 u) bereits berücksichtigt und die Differenz (= M) angegeben.

Säulenchromatographie mit MS-Analyse (B) (L1)

Für die präparative Säulenchromatographie mit MS-Detektion der Fraktionen wurde das gleiche System wie bei M3 verwendet. Es wurden allerdings die Säule und einige Parameter verändert.

ESI-Quellen-Parameter

ESI-Kapillarspannung 3.0 kV

Kegel- und Extraktor-Spannung 10 und 3 V bzw.

Quellen-Block-Temperatur 120 °C

Desolvation-Temperatur 300 °C

Kegel-Gasfluss 30 l/h (Stickstoff)

Desolvation Gasfluss 650 l/h

Die Trennung auf Reversed Phase-Material wurde bei 45 °C mit einer Sunfire Prep MS C18 ODB (5 µm, 30 x 50 mm) Säule durchgeführt

Als Flussmittel wurde verwendet:

A Wasser

B Acetonitril

C Wasser/Acetonitril/TFA 49.5/49.5/1 v/v/v

HPLC Flussrate 35 ml/min bis 60 ml/min

Gradient (A/B/C):

0.00-0.50 min	(90/0/10)	Flussrate 35
0.50-6.50 min	(90/0/10) auf (0/90/10)	Flussrate 35
6.50-7.50 min	(0/90/10)	Flussrate 35
7.50-7.60 min	(0/90/10) auf (0/100/0)	Flussrate 35 auf 60
7.60-9.00 min	(0/100/0)	Flussrate 60
9.00-9.10 min	(0/100/0) auf (90/0/10)	Flussrate 60 auf 35
9.10-14.00 min	(90/0/10)	Flussrate 35

ITQ 900 Ionenfalle Finnigan für GC-MS (B) (G1)

Das Spektrometer ist ausgestattet mit einem Gaschromatographen Trace GC ultra (Finnigan) mit einem split/splittless Injektor.

Quellen-Block-Temperatur 150 °C

Trärgas Helium (Reinheit 99.999 %)

Die Trennung wurde mit einer FactorFOUR fused-silica Säule (VF-5MS 15 m x 0.25 33I.D., 1 µm) von Varian durchgeführt.

Probeninjektion 1 µl (splittlessmode)

50 °C für 5 min; Ansteigen auf 280 °C (Anstieg 23 °C/min) für 10 min

Die Ionisation erfolgt mittels EI (electron impact) oder chemischer Ionisation.

Lösungsmittel

Für die meisten Reaktionen wurden Lösungsmittel der Firma VWR (Darmstadt, Deutschland) ohne weitere Reinigung verwendet. Für manche Reaktionen wurden trockene Lösungsmittel eingesetzt. Sie wurden wie folgt beschrieben, getrocknet und über Molekularsieb und unter Argon bzw. Stickstoff aufbewahrt.

Benzol

Das Benzol wurde 24 h über 20 g/l Calciumchlorid vorgetrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und 5 g/l Natriumhydrid zugegeben. Das

Lösungsmittel wurde 3 h unter Argon zum Rückfluss erhitzt und anschließend auf Molekularsieb 4 Å destilliert. (D)

Ebenfalls wurde trockenes Benzol von *Sigma Aldrich* (München/Deutschland) verwendet. (B)

Chloroform (CHCl₃)

Das Chloroform wurde 24 h über 20 g/l Calciumchlorid vorgetrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und 5 g/l Phosphorpentoxid zugegeben. Das Lösungsmittel wurde 3 h unter Argon zum Rückfluss erhitzt und anschließend in eine Braunglasflasche auf Molekularsieb 4 Å destilliert. Es wurde mit Hilfe der Karl-Fischer-Titration der Wassergehalt bestimmt. Er schwankte je nach Ansatz zwischen 1-3 ppm.

Tetrahydrofuran (THF)

Das Tetrahydrofuran wurde mit Natrium unter Argon 6 h zum Rückfluss erhitzt und Benzophenon zugegeben. Sobald das Lösungsmittel eine stabile Blaufärbung zeigte, wurde es auf Molekularsieb 3 Å destilliert.

Dimethylformamid (DMF)

DMF wurde 24 h über Phosphorpentoxid gerührt und anschließend unter Argon in eine Braunglasflasche mit Molekularsieb 3 Å destilliert (der Vorlauf mit Aminverunreinigungen wurde verworfen).

Methanol (MeOH)

Methanol wurde mit Magnesiumspänen gerührt bis die Wasserstoffentwicklung beendet war (falls die Reaktion nicht von alleine ansprang, wurde ein Kristall Jod zugegeben). Anschließend wurde unter Argon 3 h zum Rückfluss erhitzt und das Methanol auf Molekularsieb 3 Å destilliert.

6.2 Allgemeine Versuchsvorschriften

In diesem Teil werden Reaktionsbedingungen beschrieben, unter denen mehr als ein Produkt hergestellt wurde. Da sich im Verlauf meiner Promotion die vorhandenen

Gerätschaften und Voraussetzungen änderten, wurde zusätzlich für manche Reaktionen mehr als eine äquivalente Methode entwickelt, das gewünschte Produkt herzustellen.

6.2.1. (AV 1) Herstellung der Dimethyl-2-((2-nitrophenyl)amino)maleate **4** und **45**

Analog der Synthesevorschrift von Peet *et al.*^[52] wurden 1 eq. des 2-Nitroanilins **2** oder **44** in Methanol gelöst, 1 eq. Dimethylacetylendicarboxylat (**3**) zugegeben und die Lösung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Zugabe von weiteren 0.2 eq. Dimethylacetylendicarboxylat (**3**) wurde die Mischung für 6 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde im Vakuum auf ein Drittel des Volumens eingeeengt und das Produkt über Nacht bei -18 °C auskristallisiert. Es wurde abfiltriert, der Feststoff mit wenig Methanol gewaschen und Verbindung **4** bzw. **45** erhalten.

6.2.2 (AV2) Herstellung der Methyl-4-hydroxy-8-nitrochinolin-2-carboxylate **5** und **35**

(AV2a) klassische Methode

Analog der Synthesevorschrift von Peet *et al.*^[52] wurde PPA auf 120-130 °C erhitzt und 1 eq. Dimethyl-2-((2-nitrophenyl)amino)maleat **4** oder **45** zugegeben. Nach 2 h wurde die Lösung heiß in ein Becherglas überführt. Das Becherglas wurde mit Wasser auf etwa das doppelte Volumen aufgefüllt. Im Eisbad wurde unter Rühren so lange Kaliumcarbonat zugegeben, bis das Gemisch eine neutrale Reaktion zeigte. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert, der Feststoff mit Wasser und wenig Methanol gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Zur Reinigung wurde aus Methanol umkristallisiert und Verbindung **5** bzw. **35** erhalten.

(AV2b) mikrowellengestützte Methode

Die Lösung von Dimethyl-2-((2-nitrophenyl)amino)maleat (**4**) in PPA wurde zur besseren Durchmischung zunächst bei Raumtemperatur 1h in der MLS-rotapREP gerührt. Danach wurde sie innerhalb von 3 min auf 70 °C erhitzt, die Temperatur 20 min gehalten und anschließend innerhalb von 10 min auf Raumtemperatur

abgekühlt und das Reaktionsgefäß mit Eis auf etwa das doppelte Volumen aufgefüllt. Im Eisbad wurde unter Rühren eine 1 M NaOH-Lösung langsam zugegeben, bis das Gemisch eine neutrale Reaktion zeigte. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser und wenig Methanol gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Zur Reinigung wurde aus Methanol umkristallisiert und Verbindung **5** erhalten.

6.2.3 (AV3) Herstellung der Methyl-4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)-8-nitrochinolin-2-carboxylate **7** und **51**

Modifiziert nach der Synthesevorschrift von Baptiste *et al.*^[22] wurden 1 eq. Methyl-4-hydroxy-8-nitrochinolin-2-carboxylat **5** oder **35** in DMF gelöst und 1 eq. Kaliumcarbonat sowie langsam 1.1 eq. *tert*-Butylbromacetat (**6**) zugegeben. Das Gemisch wurde 2 h bei 70 °C gerührt, anschließend zusätzlich 1 ml *tert*-Butylbromacetat (**6**) zugegeben und abermals 2 h bei 70 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in DCM gelöst, filtriert und das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in Methanol gelöst, über Nacht bei -18 °C kristallisiert, abfiltriert, der Feststoff mit wenig Methanol gewaschen und Verbindung **7** bzw. **51** erhalten.

6.2.4 (AV4) Herstellung der Methyl-nitrochinolin-2-carboxylate **48**, **50**, **49** und **115**

Modifiziert nach den Synthesevorschriften von Gillies *et al.*^[34] und Jiang *et al.*^[25] wurden unter Argonatmosphäre 1 eq. Methyl-4-hydroxy-8-nitrochinolin-2-carboxylat **5** oder **35** in trockenem THF gelöst und 1.2 eq. des Alkohols **41**, **46** oder **47** sowie 1.1 eq. Triphenylphosphin zugegeben. Das Gemisch wurde auf 0 °C gekühlt und langsam 1.1 eq. DEAD zugetropft. Die Lösung wurde 30 min bei 0 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser gelöst und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert, mit wenig DCM gewaschen, das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt, das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt

(Kieselgel, Gradient DCM/Heptan (8/2) bis (9/1)) und das Produkt **48**, **50**, **49** bzw. **115** erhalten.

6.2.5 (AV5) Herstellung der 8-Nitrochinolin-2-carbonsäuren **11**, **14**, **53**, **55**, **52**, **54** und **116**

(AV5a) klassische Methode

In Anlehnung an die Synthesevorschriften von Baptiste *et al.*^[22] und Jiang *et al.*^[25] wurden 1 eq. Methyl-8-nitrochinolin-2-carboxylat **10**, **49** oder **115** in THF gelöst und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung von 3 eq. LiOH in Wasser wurde auf 0 °C gekühlt und zugegeben. Nach 30 min wurde die Mischung mit 10 % wässriger Zitronensäure auf einen pH-Wert von 2-3 eingestellt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurde wenig Wasser zugegeben und dreimal mit DCM extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde aus Methanol über Nacht bei -18 °C kristallisiert und Produkt **11**, **53** bzw. **116** erhalten.

(AV5b) schonende Methode

Modifiziert nach der Synthesevorschrift von Baptiste *et al.*^[22] wurden 1 eq. Methyl-8-nitrochinolin-2-carboxylat **10**, **14**, **48**, **50** oder **51** in DMF gelöst. Danach wurden in Abständen von 20 min je 0.1 eq. einer 1 M Natriumhydroxid-Lösung tropfenweise zugegeben und der Reaktionsfortschritt per HPLC überprüft. Nach Zugabe von ca. 1.2 eq. Natriumhydroxid-Lösung war keine weitere Umsetzung zu beobachten. Die Lösung wurde mit 1 M Essigsäure auf einen pH-Wert von 2-3 gebracht, dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde in Wasser gelöst und bei 5 °C kristallisiert. Das Produkt wurde abfiltriert, im Vakuum getrocknet und Verbindung **11**, **14**, **52**, **54** bzw. **55** erhalten.

6.2.6 (AV6) Reduktion der Nitrogruppe der Chinoline an Position 8 zur Herstellung der Amine **12, 15, 22, 36, 56, 58, 59, 57** und **117**

(AV6a) klassische Methode

In Anlehnung an die Vorschrift von Baptiste *et al.*^[22] wurden 1 eq. 8-Nitrochinolin-2-carbonsäure **10, 11, 13, 55, 52** oder **54** in DMF bzw. DCM gelöst und 1.7 eq. Pyridin zugegeben. Anschließend wurde 1 eq. Pd/C (10%) zugegeben. Ein Ballon mit Wasserstoff wurde auf den Kolben gesetzt und die Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Abhängig vom Fortschritt der Reaktion wurden etwas Pd/C nachgegeben und ein neuer Ballon aufgesetzt. Bei vollständigem Umsatz wurde das Pd/C durch einen 45 µm Spritzen-Filter (PTFE) abfiltriert. Die Filter wurden mit DMF bzw. DCM gewaschen, das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt und Verbindung **12, 15, 22, 56, 58** bzw. **59** erhalten.

(AV6b) im Überdruckreaktor

In Anlehnung an die Vorschrift von Baptiste *et al.*^[22] wurden in einem Überdruckreaktor 1 eq. 8-Nitrochinolin-2-carbonsäure **5, 11, 13, 53, 55, 35, 52** oder **54** in DMF bzw. DCM gelöst. Nach Zugabe von 1 eq. Pd/C (10%) wurden 5 bar Wasserstoff angelegt und die Suspension über Nacht gerührt (bei schwer hydrierbaren Produkten wurde zusätzlich eine Spatelspitze Ammoniummetavanadat zugegeben, um die Reaktion zu vervollständigen). Sie wurde anschließend über Celite filtriert, der Rückstand mit wenig DMF bzw. DCM gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt. Es wurde Wasser zugegeben, das erhaltene Harz im Ultraschallbad suspendiert, in flüssigem Stickstoff eingefroren, über Nacht lyophilisiert und Verbindung **15, 22, 36, 56, 58, 59, 57** bzw. **117** erhalten.

(AV6c) in der Mikrowelle

In einem Überdruckreaktor wurde 1 eq. der 8-Nitrochinolin-2-carbonsäure (**11**) in DCM gelöst, 1 eq. Pd/C (10%) zugegeben und 20 bar Wasserstoff angelegt. Die Mischung wurde in der MLS-synthWAVE innerhalb von 4 min auf 100 °C erhitzt und

2 h auf dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde über Celite filtriert, der Rückstand mit wenig DCM gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt. Es wurde Wasser zugegeben, das erhaltene Harz im Ultraschallbad suspendiert, in flüssigem Stickstoff eingefroren, über Nacht lyophilisiert und Verbindung **22** erhalten.

6.2.7 (AV7) Herstellung der Fmoc-geschützten Chinoline **24, 60, 34, 33** und **61**

Modifiziert nach der Synthesevorschrift von Baptiste *et al.*^[22] wurde die 8-Aminochinolin-2-carbonsäure **22, 56, 58, 59** oder **57** in 1,4-Dioxan gelöst und eine Lösung von 2 eq. bzw. 3 eq. Na₂CO₃ in Wasser zugegeben. Anschließend wurde eine Lösung von 1.1 eq. bzw. 1.5 eq. Fmoc-Cl (**23**) in Dioxan langsam bei 0 °C zugetropft. Die Lösung wurde für eine Stunde auf 0 °C gehalten und anschließend über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde abermals eine Lösung von 1.1 eq. Fmoc-Cl (**23**) in Dioxan langsam bei 0 °C zugetropft. Nach Zugabe von Wasser wurde die Lösung mit 10 % wässriger Zitronensäure auf einen pH-Wert von 2-3 eingestellt und die Lösung dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde im Ultraschallbad in Wasser suspendiert, in flüssigem Stickstoff eingefroren, lyophilisiert und Verbindung **24, 60, 34, 33** bzw. **61** erhalten (die meisten Produkte wurden anschließend Säulenchromatographisch gereinigt, genaue Angaben sind bei den jeweiligen Versuchen zu finden).

6.2.8 (AV8) Herstellung der an den Seitenketten entschützten Chinoline **1, 118, 119, 120** und **121**

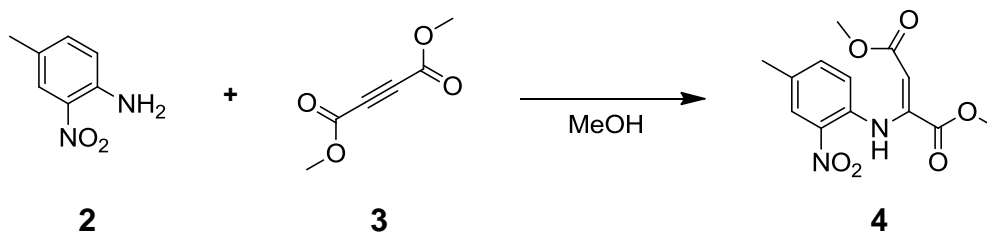
In Anlehnung an die Vorschrift von Gillies *et al.*^[32] wurden 1 eq. des 8-Nitrochinolins **15, 18, 55, 54** oder **58** in DCM gelöst und mit einem TFA/H₂O-Gemisch (95/5) 30 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser und DCM ausgeschüttelt und das Lösungsmittel der organischen Phase entfernt. Das Produkt wurde in Wasser suspendiert, in flüssigem Stickstoff

eingefroren und über Nacht lyophilisiert. und Verbindung **1**, **118**, **119**, **120** bzw. **121** erhalten.

6.3 Synthese eines neuartigen wasserlöslichen Foldamers mit zwei Seitenketten pro Chinolineinheit

In diesem Teil wird die Herstellung der Chinoline beschrieben, welche eine zweite Seitenkette am C⁶ tragen.

6.3.1 Herstellung von Dimethyl-2-((4-methyl-2-nitrophenyl)amino)maleat (**4**)

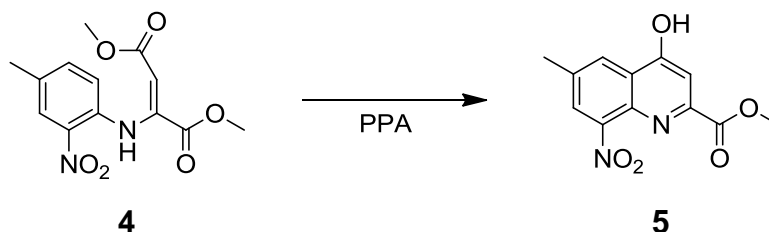


Gemäß AV1 wurden 22.4 g (147 mmol, 1 eq.) 4-Methyl-2-nitroanilin (**2**) in 200 ml Methanol gelöst, 18.0 ml (20.8 g, 147 mmol, 1 eq.) Dimethylacetylen-dicarboxylat (**3**) zugegeben und die Lösung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wurden weitere 3.60 ml (4.20 g, 29.6 mmol, 0.2 eq.) Dimethylacetylen-dicarboxylat (**3**) zugegeben und die Mischung für 6 h zum Rückfluss erhitzt, danach die Lösung eingeengt, kristallisiert, der ausgefallene Feststoff filtriert und gewaschen. Verbindung **4** wurde in Form von gelben schimmernden Nadeln erhalten.

Ausbeute	40.7 g (94 %) (80 % Lit. ^[50])
Summenformel	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₆
Molmasse	294.3 g/mol
Schmelzpunkt	118 °C (111 °C Lit. ^[50])
IR (ATR)	3290 (w), 2999 (w), 2954 (w), 1734 (m), 1680 (m), 1604 (m), 1513 (s), 1429 (m), 1335 (m), 1206 (s), 1136 (s), 1024 (m), 820 (s), 774 (s) cm ⁻¹

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[50]

6.3.2 Herstellung von Methyl-4-hydroxy-6-methyl-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**5**)

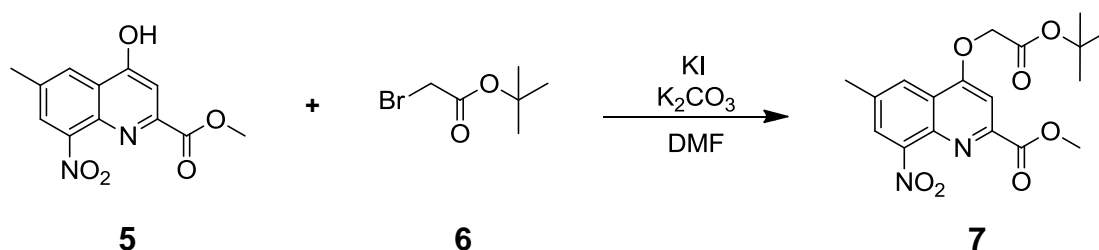


Dieses Produkt konnte sowohl gemäß AV2a als auch AV2b in guten Ausbeuten erhalten werden. Aufgrund der einfacheren Durchführung wird hier die Mikrowellenreaktion AV2b beschrieben. 200 g PPA wurden mit 20.0 g (68.0 mmol, 1 eq.) Dimethyl-2-((4-methyl-2-nitrophenyl)-amino)maleat (**4**) gemischt und erhitzt. Die Lösung wurde mit ca. 400 ml Wasser aufgefüllt und mit 1 M NaOH neutralisiert. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser und wenig Methanol gewaschen, im Vakuum getrocknet und zur Reinigung aus Methanol umkristallisiert. Verbindung **5** wurde als orangebrauner, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	12.5 g (70 %) (52 % Lit. ^[50])
Summenformel	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₅
Molmasse	262.2 g/mol
Schmelzpunkt	>250 °C (265 °C Lit. ^[50])
IR	3330 (m), 3097 (w), 3000 (w), 2954 (w), 1731 (m), 1640 (m), 1598 (s), 1578 (m), 1504 (s), 1295 (s), 1270 (s), 1243 (s), 1182 (s), 865 (m), 744 (s), 712 (s) cm ⁻¹

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[50]

6.3.3 Herstellung von Methyl-4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)-6-methyl-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**7**)

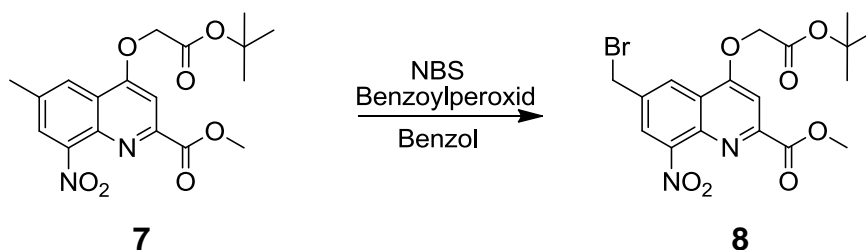


Gemäß AV3 wurden 12.0 g (40.7 mmol, 1 eq.) Methyl-4-hydroxy-6-methyl-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**5**) in 350 ml DMF gelöst, 8.44 g (61.1 mmol, 1.5 eq.) Kaliumcarbonat sowie 6.61 ml (8.73 g, 44.8 mmol, 1.1 eq.) *tert*-Butylbromacetat (**6**) zugegeben und 2 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wurde 1 ml *tert*-Butylbromacetat (**6**) zugegeben und abermals 2 h bei 70 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in DMF gelöst, filtriert und das Lösungsmittel erneut entfernt. Das Rohprodukt wurde in Methanol gelöst, kristallisiert, filtriert, gewaschen und Verbindung **7** als hellgrauer, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	11.2 g (73 %) (89 % Lit. ^[50])
Summenformel	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₇
Molmasse	376.4 g/mol
Schmelzpunkt	178 °C (175 °C Lit. ^[50])
ESI-MS (pos)	377.2 g/mol (M1) als MH ⁺
HPLC (RT)	4.8 min (M1)
IR	3073 (w), 2977 (w), 2955 (w), 1752 (m), 1712 (s), 1571 (m), 1536 (m), 1443 (m), 1359 (s), 1235 (s), 1124 (s), 1055 (m), 871 (m), 848 (m), 763 (s) cm ⁻¹

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[50]

6.3.4 Herstellung von Methyl-6-(bromomethyl)-4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**8**)

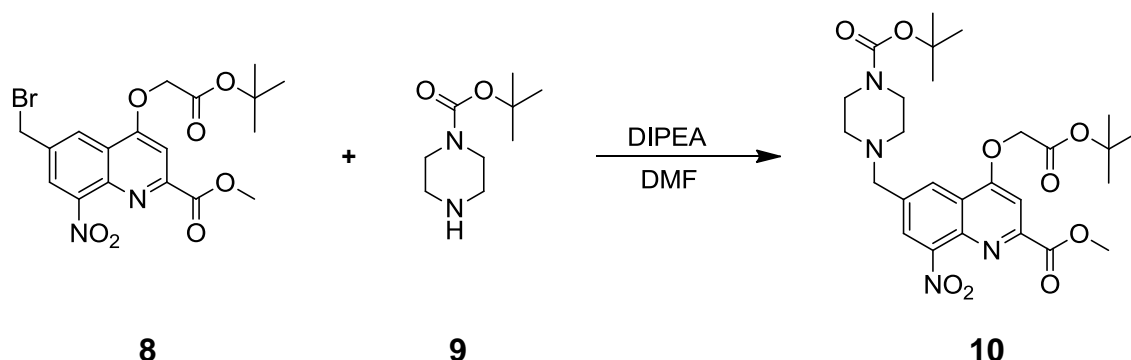


Modifiziert nach der Vorschrift von Stumpfel^[50] wurde unter Argonatmosphäre 10.0 g (26.6 mmol, 1 eq.) Methyl-4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)-6-methyl-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**7**) in 350 ml Benzol gelöst, 7.09 g (39.9 mmol, 1.5 eq.) NBS sowie 5.15 g (21.3 mmol, 0.8 eq.) Benzoylperoxid zugegeben und die Lösung für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, das Rohprodukt im Ultraschallbad in wenig Methanol gelöst und über Nacht bei -18 °C kristallisiert. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit wenig Methanol gewaschen und Verbindung **8** als gelber kristalliner Feststoff erhalten. Eine HPLC-Analyse zeigte, dass es sich um ein Gemisch aus 85 % Produkt **8** und 15 % Edukt **7** handelt. Da das Produkt sich bei einer weiteren Aufreinigung zersetzt wurde das Gemisch weiter umgesetzt.

Ausbeute	10.3 g (85 %, reines Produkt) (60 % Lit. ^[50])
Summenformel	C ₁₈ H ₁₉ BrN ₂ O ₇
Molmasse	455.3 g/mol
ESI-MS (pos)	455.0 sowie 457.2 g/mol (M1) als M ⁺
HPLC (RT)	4.8 min (M1)
IR	3070 (w), 2986 (w), 2955 (w), 1752 (m), 1713 (s), 1587 (m), 1568 (m), 1537 (m), 1360 (s), 1230 (s), 1124 (s), 1058 (m), 986 (m), 847 (m), 787 (m), 767 (m) cm ⁻¹

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[50]

6.3.5 Herstellung von Methyl-4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(*tert*-butoxy-carbonyl)piperazin-1-yl)methyl)-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**10**)

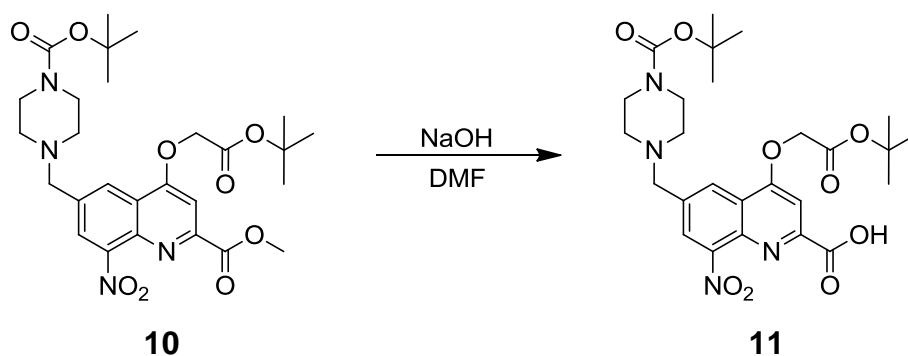


Diese Reaktion wurde in Anlehnung an eine bei UCB verwendete noch nicht publizierte Vorschrift durchgeführt. Unter Argonatmosphäre wurden 11.5 g (25.3 mmol, 1 eq.) Methyl-6-(bromomethyl)-4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**8**) in 150 ml DMF gelöst. Anschließend wurden 13.5 ml (10.0 g, 77.5 mmol, 3 eq.) DIPEA sowie 5.65 g (30.3 mmol, 1.2 eq.) *tert*-Butylpiperazin-1-carboxylat (**9**) zugegeben und das Gemisch für 48 h auf 60 °C erhitzt. (Bei der Einwaage wurde die Reinheit des Produktes **8** berücksichtigt.) Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in DCM gelöst, dreimal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde in Methanol gelöst und bei -18 °C kristallisiert. Das Rohprodukt wurde abfiltriert, mit wenig Methanol gewaschen, säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Gradient *n*-Hexan/Ethylacetat (2/1) bis (1/1)) und Verbindung **10** als leicht gelber kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	7.33 g (52 %)
Summenformel	C ₂₇ H ₃₆ N ₄ O ₉
Molmasse	560.6 g/mol
Schmelzpunkt	120-124 °C
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₂₇ H ₃₇ N ₄ O ₉] ⁺ : 561.2561 g/mol gefunden: 561.2562 g/mol (M2)
HPLC (RT)	5.1 min (M2)

¹H-NMR	(CDCl ₃ , δ [ppm]): 8.54 (s, 1H, C ⁵ H), 8.15 (s, 1H, C ⁷ H), 7.51 (s, 1H, C ³ H), 4.80 (s, 2H, C ⁴ OCH ₂), 3.96 (s, 3H, OCH ₃), 3.67 (s, 4H, C ⁶ CH ₂), 3.41 (s, 4H, (CH ₂) ₂ NCOO), 2.39 (s, 4H, CH ₂ N(CH ₂) ₂), 1.45 (s, 9H, OC(CH ₃) ₃), 1.39 (s, 9H, OC(CH ₃) ₃)
¹³C-NMR	(CDCl ₃ , δ [ppm]): 165.45 (2C, COOC(CH ₃) ₃), 165.35 (1C, COOCH ₃), 161.67 (1C, C ⁴), 151.25 (1C, C ⁸), 139.88 (1C, C ^a), 137.037 (1C, C ^a), 133.51 (1C, C ⁶), 129.85 (1C, C ⁷), 128.58 (1C, C ⁵), 125.25 (1C, C ²), 102.70 (1C, C ³), 83.75 (2C, C(CH ₃) ₃), 66.02 (1C, C ⁴ OCH ₂), 65.23 (1C, C ⁶ CH ₂), 53.44 (2C, CH ₂ N(CH ₂) ₂), 53.01 (1C, OCH ₃), 42.57 (2C, (CH ₂) ₂ NCOO), 28.41 (3C, OC(CH ₃) ₃), 28.04 (3C, OC(CH ₃) ₃)
IR	3076 (w), 2980 (w), 2931 (w), 1733 (m), 1711 (s), 1589 (m), 1567 (m), 1536 (s), 1364 (m), 1310 (m), 1277 (s), 1245 (s), 1161 (m), 1122 (s), 842 (m), 789 (s), 714 (s) cm ⁻¹

6.3.6 Herstellung von 4-(2-(*tert*-Butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(*tert*-butoxycarbonyl)-piperazin-1-yl)methyl)-8-nitrochinolin-2-carbonsäure (**11**)

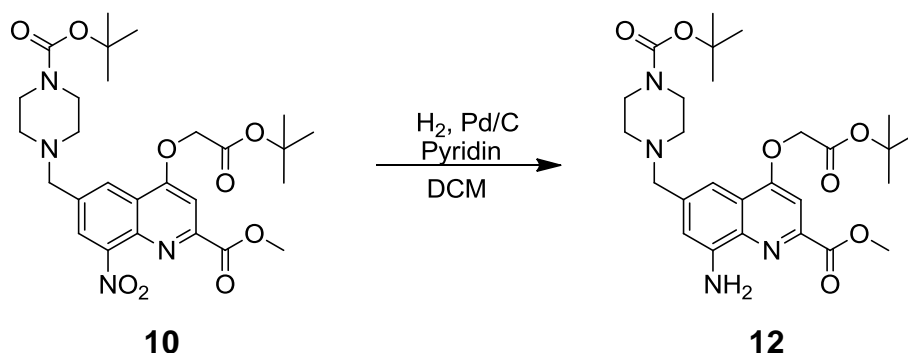


Das Produkt konnte sowohl nach AV5a als auch nach AV5b in guten Ausbeuten erhalten werden. AV5b lieferte eine leicht bessere Ausbeute, weshalb diese Methode hier genauer erläutert wird. 1.00 g (1.78 mmol, 1 eq.) Methyl-4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**10**) wurden in 5 ml DMF gelöst, im Abstand von 20 min wurden je 178 µl (0.1 eq.) einer 1 M Natriumhydroxid-Lösung zugegeben. Nach ca. 2.14 ml (1.2 eq.) wurde die Lösung mit 1 M Essigsäure auf einen pH-Wert von 2-3 gebracht, mit DCM

extrahiert, das Lösungsmittel entfernt und aus Wasser kristallisiert. Verbindung **11** wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute	750 mg (77 %)
Summenformel	$C_{26}H_{34}N_4O_9$
Molmasse	546.6 g/mol
Schmelzpunkt	134 °C
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{26}H_{35}N_4O_9]^+$: 547.2404 g/mol gefunden: 547.2375 g/mol (M2)
HPLC (RT)	3.6 min (M2)
1H-NMR	($CDCl_3$, δ [ppm]): 8.40 (s, 1H, C^5H), 8.27 (s, 1H, C^7H), 7.55 (s, 1H, C^3H), 4.84 (s, 2H, C^4OCH_2), 3.68 (s, 2H, C^6CH_2), 3.40 (s, 4H, $(CH_2)_2NCOO$), 2.39 (s, 4H, $CH_2N(CH_2)_2$), 1.46 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.39 (s, 9H, $C(CH_3)_3$)
^{13}C-NMR	($CDCl_3$, δ [ppm]): 165.61 (2C, $COOC(CH_3)_3$), 154.72 (1C, $COOH$), 147.29 (1C, C^4), 138.76 (1C, C^a), 138.08 (1C, C^a), 136.51 (1C, C^6), 127.32 (1C, C^7), 125.99 (1C, C^5), 123.17 (1C, C^8), 111.88 (1C, C^2), 100.55 (1C, C^3), 84.06 (1C, $C(CH_3)_3$), 79.83 (1C, $C(CH_3)_3$), 66.06 (1C, C^4OCH_2), 62.01 (1C, C^6CH_2), 53.01 (2C, $CH_2N(CH_2)_2$), 42.57 (2C, $(CH_2)_2NCOO$), 28.42 (3C, $OC(CH_3)_3$), 28.07 (3C, $OC(CH_3)_3$)
IR	3082 (w), 2978 (w), 2933 (w), 1749 (m), 1692 (m), 1593 (m), 1534 (m), 1393 (m), 1365 (s), 1245 (s), 1159 (s), 1127 (s), 1056 (m), 1006 (m), 844 (m), 770 (m) cm^{-1}

6.3.7 Herstellung von Methyl-8-amino-4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)chinolin-2-carboxylat (**12**)



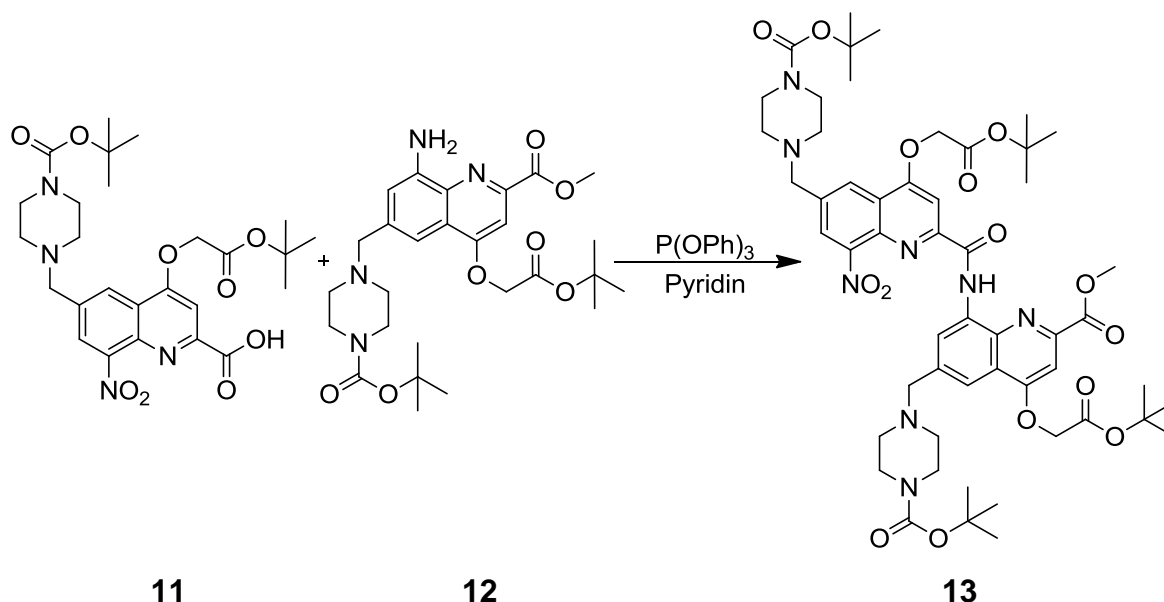
Gemäß AV6a wurden 1.50 g (2.67 mmol, 1 eq.) Methyl-4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**10**) in 4 ml DCM gelöst und 389 μ l Pyridin (380 mg, 4.81 mmol, 1.7 eq.) sowie 2 Spatelspitzen Pd/C zugefügt. Ein mit Wasserstoff gefüllter Ballon wurde aufgesetzt und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Pd/C wurde abfiltriert, gewaschen, das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt und Verbindung **12** als dunkelgrüner kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	1.39 g (98 %)
Summenformel	C ₂₇ H ₃₈ N ₄ O ₇
Molmasse	530.6 g/mol
Schmelzpunkt	150 °C
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₂₇ H ₃₉ N ₄ O ₇] ⁺ : 531.2819 g/mol gefunden: 531.2800 g/mol (M2)
HPLC (RT)	4.9 min (M2)
¹H-NMR	(CDCl ₃ , δ [ppm]): 7.40 (s, 1H, C ⁵ H), 7.32 (s, 1H, C ³ H), 6.98 (s, 1H, C ⁷ H), 5.03 (s, 2H, C ⁸ NH ₂), 4.72 (s, 1H, C ⁴ OCH ₂), 3.94 (s, 3H, OCH ₃), 3.53 (s, 2H, C ⁶ CH ₂), 3.39 (s, 4H, (CH ₂) ₂ NCOO), 2.38 (s, 4H, CH ₂ N(CH ₂) ₂), 1.45 (s, 9H, OC(CH ₃) ₃), 1.38 (s, 9H, OC(CH ₃) ₃)
¹³C-NMR	(CDCl ₃ , δ [ppm]): 166.62 (2C, COOC(CH ₃) ₃), 166.06 (1C, COOCH ₃), 161.18 (1C, C ⁴), 154.77 (1C, C ⁸), 145.31 (1C, C ^a), 144.87 (1C, C ^a), 138.28 (1C, C ⁶), 122.39 (1C, C ²), 111.85 (1C, C ⁷), 109.83 (1C, C ⁵), 101.16 (1C, C ³), 83.12 (1C, C(CH ₃) ₃),

79.62 (1C, C(CH₃)₃), 65.72 (1C, C⁴OCH₂), 63.41 (1C, C⁶CH₂),
53.00 (2C, CH₂N(CH₂)₂), 52.80 (1C, OCH₃), 44.52 (2C,
(CH₂)₂NCOO), 28.43 (3C, OC(CH₃)₃), 28.06 (3C, OC(CH₃)₃)

IR 3455 (w), 3357 (w), 2978 (w), 2945 (w), 2805 (w), 1693 (s),
1622 (m), 1584 (m), 1507 (m), 1433 (s), 1365 (m), 1222 (s),
1158 (s), 1120 (s), 1005 (s), 845 (m), 781 (m) cm⁻¹

6.3.8 Herstellung von Methyl-4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)-8-(4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)-8-nitrochinolin-2-carboxamido)-6-((4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)chinolin-2-carboxylat (**13**)

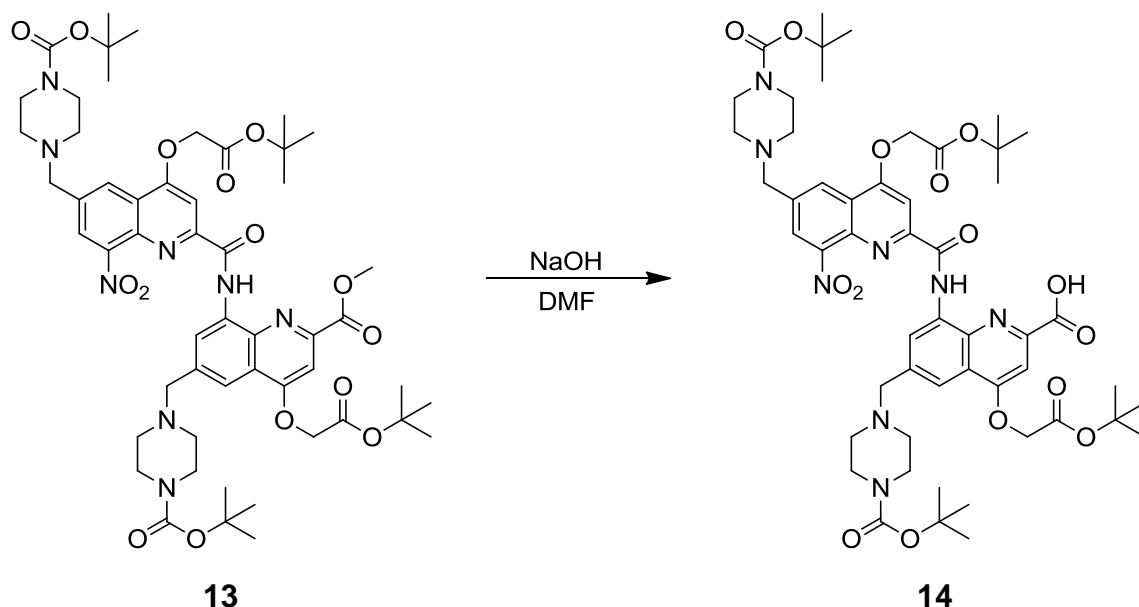


Diese Reaktion wurde in Anlehnung an eine bei UCB verwendete noch nicht publizierte Vorschrift durchgeführt. Dazu wurde unter Argonatmosphäre 200 mg (366 µmol, 1 eq.) des verseiften Monomers **11** und 194 mg (366 µmol, 1 eq.) des an Position 8 reduzierten Monomers **12** in 10 ml Pyridin gelöst. Anschließend wurden 170 mg (549 µmol, 1.5 eq.) Triphenylphosphit zugegeben und die Lösung bei 60 °C drei Tage gerührt. Es wurde DCM zugegeben und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Diethylether gelöst und über Nacht bei 5 °C kristallisiert.

Dimer **13** wurde abfiltriert, mit wenig Diethylether gewaschen, säulenchromatographisch gereinigt (Kromasil C18, Acetonitril/Wasser (90/10) bis 100/0)) und als gelblicher kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	178 mg (46 %)
Summenformel	$C_{53}H_{70}N_8O_{15}$
Molmasse	1059.2 g/mol
Schmelzpunkt	198 °C
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{53}H_{71}N_8O_{15}]^+$: 1059.5039 g/mol gefunden: 1059.5002 g/mol (M2)
HPLC (RT)	6.0 min (M2)
1H-NMR	($CDCl_3$, δ [ppm]): 11.74 (s, 1H, NH), 9.05 (d, $^4J = 1.65$ Hz, 1H, CH^{Ar}), 8.41 (d, $^4J = 1.65$ Hz, 1H, CH^{Ar}), 8.24 (d, $^4J = 1.65$ Hz, 1H, CH^{Ar}), 7.95 (s, 1H, CH^{Ar}), 7.80 (s, 1H, CH^{Ar}), 7.47 (s, 1H, CH^{Ar}), 4.86 (s, 2H, $C^{3x}OCH_2$), 4.78 (s, 2H, $C^{3x}OCH_2$), 4.15 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (s, 4H, C^6CH_2), 3.41 (s, 8H, $(CH_2)_2NCOO$), 2.41 (s, 8H, $CH_2N(CH_2)_2$), 1.48 (s, 9H, $OC(CH_3)_3$), 1.46 (s, 9H, $OC(CH_3)_3$), 1.40 (s, 9H, $OC(CH_3)_3$), 1.38 (s, 9H, $OC(CH_3)_3$)
IR	3311 (w), 2976 (w), 2931 (w), 2808 (w), 1753 (m), 1684 (m), 1523 (m), 1415 (m), 1363 (m), 1236 (m), 1158 (s), 1117 (s), 1002 (m), 865 (m), 777 (m) cm^{-1}

6.3.9 Herstellung von 4-(2-(*tert*-Butoxy)-2-oxoethoxy)-8-(4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)-8-nitrochinolin-2-carboxamido)-6-((4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)chinolin-2-carbonsäure (**14**)

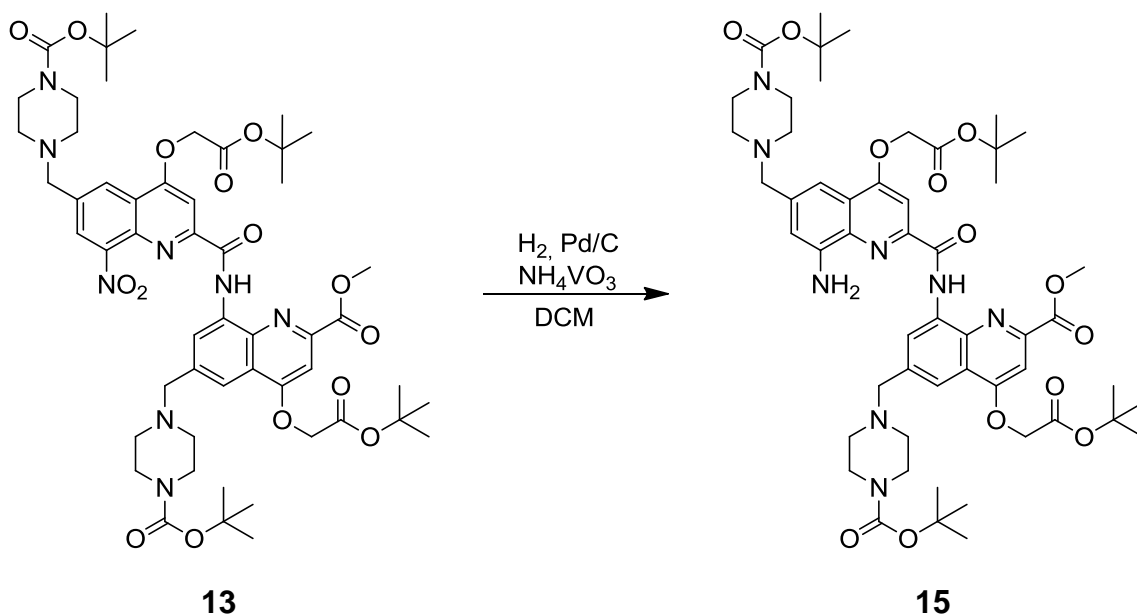


Gemäß AV5b wurden 300 mg (288 μmol , 1 eq.) des Dimers **13** in 20 ml DMF gelöst und in Abständen von 20 min je 28 μl (0.1 eq.) einer 1 M Natriumhydroxid-Lösung zugegeben. Nach ca. 336 μl (1.2 eq.) wurde die Lösung mit 1 M Essigsäure auf einen pH-Wert von 2-3 gebracht, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und aus Wasser bei 5 °C kristallisiert. Die Kristallisation lieferte kein ausreichend reines Produkt, weshalb zusätzlich eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, DCM/MeOH (98/2)) durchgeführt wurde. So wurde Produkt **14** als gelb/orangener kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	273 mg (91 %)
Summenformel	$\text{C}_{52}\text{H}_{68}\text{N}_8\text{O}_{15}$
Molmasse	1045.1 g/mol
Schmelzpunkt	>250 °C
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[\text{C}_{52}\text{H}_{69}\text{N}_8\text{O}_{15}]^+$: 1045.4882 g/mol gefunden: 1045.4949 g/mol (M2)
HPLC (RT)	4.9 min (M2)

- ¹H-NMR** (CDCl₃, δ [ppm]): 11.72 (s, 1H, NH), 8.52 (s, 2H, CH^{Ar}), 8.12 (s, 2H, CH^{Ar}), 7.62 (s, 1H, CH^{Ar}), 7.51 (s, 1H, CH^{Ar}), 4.86 (s, 2H, C^{3x}OCH₂), 4.78 (s, 2H, C^{3x}OCH₂), 3.67 (s, 4H, C⁶CH₂), 3.43 (s, 8H, (CH₂)₂NCOO), 2.43 (s, 8H, CH₂N(CH₂)₂), 1.47 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.45 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.41 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.37 (s, 9H, OC(CH₃)₃)
- IR** 3397 (br), 2977 (w), 2932 (w), 2871 (w), 2815 (w), 1751 (m), 1691 (m), 1533 (m), 1392 (m), 1365 (m), 1159 (s), 1121 (s), 1057 (m), 1008 (m), 789 (m), 772 (m) cm⁻¹

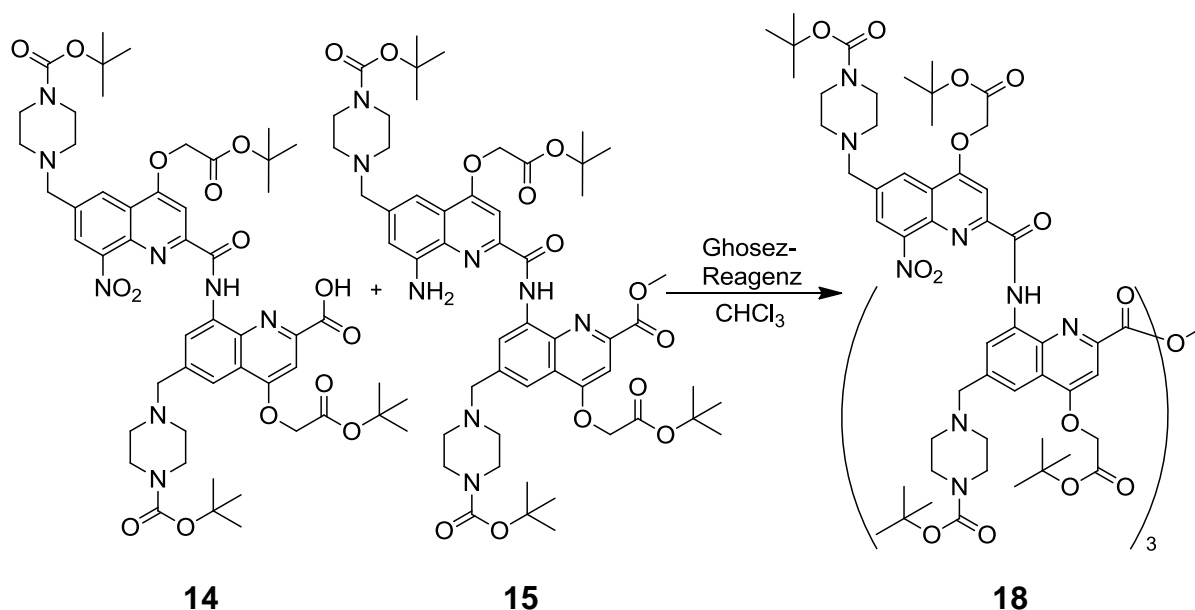
6.3.10 Herstellung von Methyl-8-(8-amino-4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)chinolin-2-carboxamido)-4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)chinolin-2-carboxylat (**15**)



Die Reaktion wurde sowohl nach AV6a als auch nach AV6b durchgeführt. AV6b lieferte die bessere Ausbeute, weshalb sie hier beschrieben wird. In einem Überdruckreaktor wurden 50.0 mg (47.2 μmol, 1 eq.) Dimer **13** in 4 ml DCM gelöst, eine Spatelspitze Pd/C (10 %) und Ammoniummetavanadat zugegeben, 20 bar Wasserstoff angelegt und die Suspension über Nacht gerührt. Sie wurde filtriert, gewaschen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und Verbindung **15** als dunkelgrüner kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	39.9 mg (82 %)
Summenformel	$C_{53}H_{72}N_8O_{13}$
Molmasse	1029.2 g/mol
Schmelzpunkt	>250 °C
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{53}H_{73}N_8O_{13}]^+$: 1029.5297 g/mol gefunden: 1029.5237 g/mol (M2)
HPLC (RT)	6.1 min (M2)
1H-NMR	($CDCl_3$, δ [ppm]): 12.54 (s, 1H, NH), 8.88 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, CH^{Ar}), 7.87 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, CH^{Ar}), 7.60 (s, 1H, CH^{Ar}), 7.43 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, CH^{Ar}), 7.38 (s, 1H, CH^{Ar}), 7.11 (s, 1H, CH^{Ar}), 4.79 (s, 2H, $C^{3x}OCH_2$), 4.77 (s, 2H, $C^{3x}OCH_2$), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (s, 4H, C^6CH_2), 3.62 (s, 8H, $(CH_2)_2NCOO$), 2.44 (s, 8H, $CH_2N(CH_2)_2$), 1.47 (s, 9H, $OC(CH_3)_3$), 1.46 (s, 9H, $OC(CH_3)_3$), 1.39 (s, 18H, $OC(CH_3)_3$)
IR	3311 (w), 2976 (w), 2931 (w), 2807 (w), 1752 (m), 1684 (m), 1523 (m), 1415 (m), 1363 (m), 1236 (m), 1158 (s), 1117 (s), 1002 (m), 865 (m), 777 (m) cm^{-1}

6.3.11 Herstellung von Methyl-4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)-8-(4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)-8-(4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)-8-nitrochinolin-2-carboxamido)-6-((4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)chinolin-2-carboxamido)-6-((4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)chinolin-2-carboxylat (**18**)

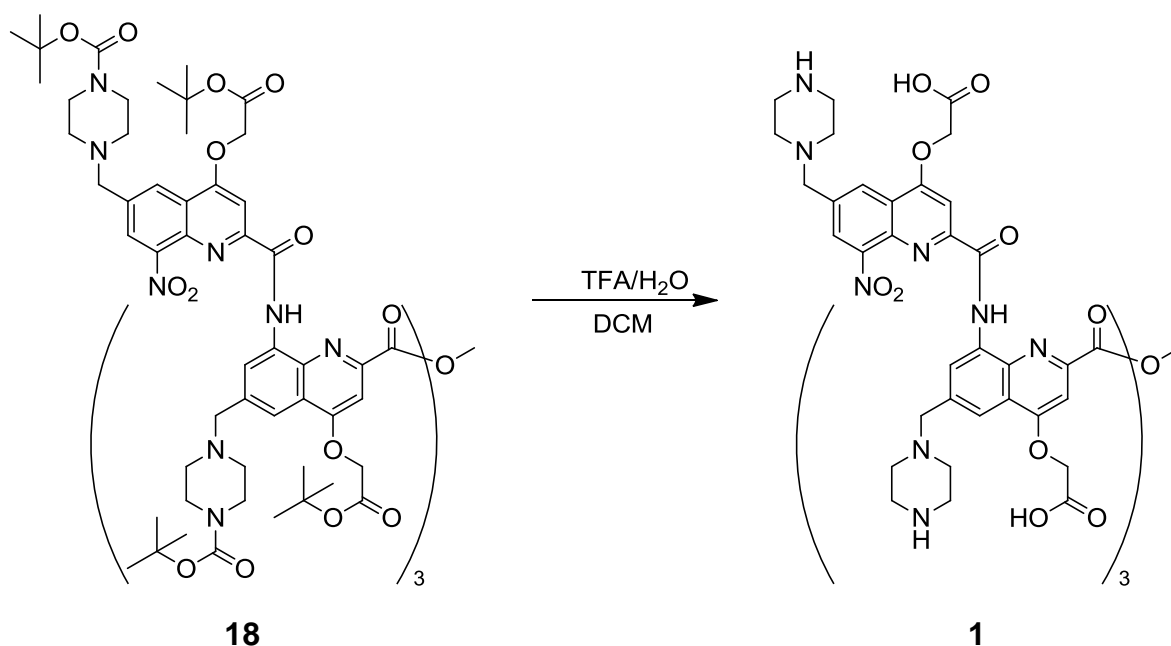


In Anlehnung an die Vorschrift von Gillies *et al.*^[32] wurden unter Argonatmosphäre 70.0 mg (67.0 μmol , 1 eq.) verseiftes Dimer **14** in 500 μl trockenem Chloroform gelöst und 10 μl (15.7 mg, 137 μmol , 2.05 eq.) TFA zugegeben. Nach sieben Minuten wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 1.5 ml trockenes Chloroform und 40.0 μl (40.7 mg, 305 μmol , 4.55 eq.) Ghosez-Reagenz zugegeben und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und erneut 2 ml trockenes Chloroform sowie 69.0 mg (67.0 μmol , 1 eq.) hydriertes Dimer **15** zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei 50 $^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Methanol gelöst, bei -18 $^{\circ}\text{C}$ kristallisiert und das Rohprodukt abfiltriert. Die weitere Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie (L1, gesammelt nach UV-Aktivität) in mehreren Portionen. Tetramer **18** wurde als braunes Harz erhalten.

Ausbeute 33.0 mg (24 %)

Summenformel	$C_{105}H_{138}N_{16}O_{27}$
Molmasse	2056.3 g/mol
Schmelzpunkt	>250 °C
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{105}H_{139}N_{16}O_{27}]^+$: 2055.9996 g/mol gefunden: 2056.0171 g/mol (M2)
HPLC (RT)	7.0 min (M2)
1H-NMR	($CDCl_3$, δ [ppm]): 12.38 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, $C^{8x}NH$), 11.86 (d, $J = 1.7$ Hz, $C^{8x}NH$), 11.69 (d, $J = 1.4$ Hz, $C^{8x}NH$), 9.08 (s, 1H, CH^{Ar}), 8.54 (s, 1H, CH^{Ar}), 8.49 (s, 1H, CH^{Ar}), 8.11-7.82 (m, 4H, CH^{Ar}), 7.70 (s, 1H, CH^{Ar}), 7.51 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, CH^{Ar}), 7.27 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, CH^{Ar}), 6.72 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, CH^{Ar}), 6.66 (d, $J = 3.65$ Hz, 1H, CH^{Ar}), 5.16 (s, 2H, $C^{3x}OCH_2$), 4.97-4.80 (m, 3H, $C^{3x}OCH_2$), 4.69-4.53 (m, 3H, $C^{3x}OCH_2$), 4.09-3.31 (m, 27H, $C^{6x}CH_2$, $(CH_2)_2NCOO$, OCH_3), 2.95 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H, $CH_2N(CH_2)_2$), 2.88 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H, $CH_2N(CH_2)_2$), 2.78-2.26 (m, 12H, $CH_2N(CH_2)_2$), 1.62-1.46 (m, 72H, $OC(CH_3)_3$)

6.3.12 Herstellung von 2-((2-((4-(Carboxymethoxy)-2-((4-(carboxymethoxy)-2-((4-(carboxymethoxy)-2-(methoxycarbonyl)-6-(piperazin-1-ylmethyl)chinolin-8-yl)carbamoyl)-6-(piperazin-1-ylmethyl)chinolin-8-yl)carbamoyl)-6-(piperazin-1-ylmethyl)chinolin-8-yl)carbamoyl)-8-nitro-6-(piperazin-1-ylmethyl)chinolin-4-yl)oxy)essigsäure (1)

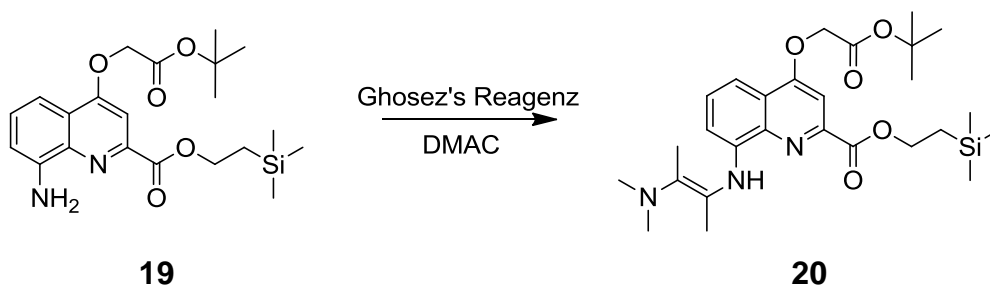


Gemäß AV8 wurden 17.5 mg (8.54 μmol , 1 eq.) des Tetramers **18** in 750 μl DCM gelöst und langsam 150 μl (222 mg, 25.0 μmol , 3 eq.) TFA zugetropft. Die Mischung wurde 4.5 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit einer 1 M NaOH-Lösung neutralisiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die weitere Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie (L1) in mehreren Portionen. Das Produkt **1** wurde als oranger kristalliner Feststoff erhalten. Gegenüber AV8 wurden zur Verbesserung der Reaktion folgende Änderungen vorgenommen: die verwendete Menge der TFA wurde verringert und im Gegenzug die Reaktionsdauer erhöht. Trotz zweimaliger Reinigung konnte das Produkt nur mit 50 % Reinheit erhalten werden.

Ausbeute	2.20 mg (Gemisch)
Summenformel	$\text{C}_{69}\text{H}_{74}\text{N}_{16}\text{O}_{19}$
Molmasse	1431.4 g/mol

ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{69}H_{75}N_{16}O_{19}]$: 1431.5394 g/mol gefunden: 1431.5391 g/mol (M2)
HPLC (RT)	3.0 min (M2)

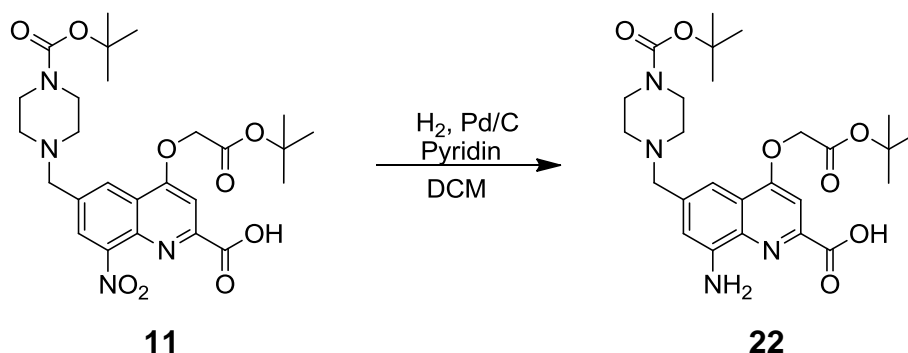
6.3.13 Testreaktion für die Addition von Ghosez-Reagenz an 2-(Trimethylsilyl)ethyl 8-amino-4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)-chinolin-2-carboxylat **19**



Unter Argonatmosphäre wurden 30.0 mg (72.0 μ mol, 1 eq.) des Monomers **19** in 1 ml trockenem Dimethylacetamid (DMAC) gelöst, 40.0 μ l (96.0 mg, 718 μ mol, 10 eq.) Ghosez-Reagenz zugegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Eine Probe (ca. 200 μ l) wurde entnommen, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand mittels LC-MS analysiert. Auf die weitere Aufarbeitung wurde verzichtet, da es sich hierbei um eine Testreaktion handelte.

Summenformel	$C_{27}H_{41}N_3O_5Si$
Molmasse	515.7 g/mol
ESI-MS (pos)	516.3 als MH^+ (M1)
HPLC (RT)	5.5-6.5 min (M1)

6.3.14 Herstellung von 8-Amino-4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)chinolin-2-carbonsäure (**22**)



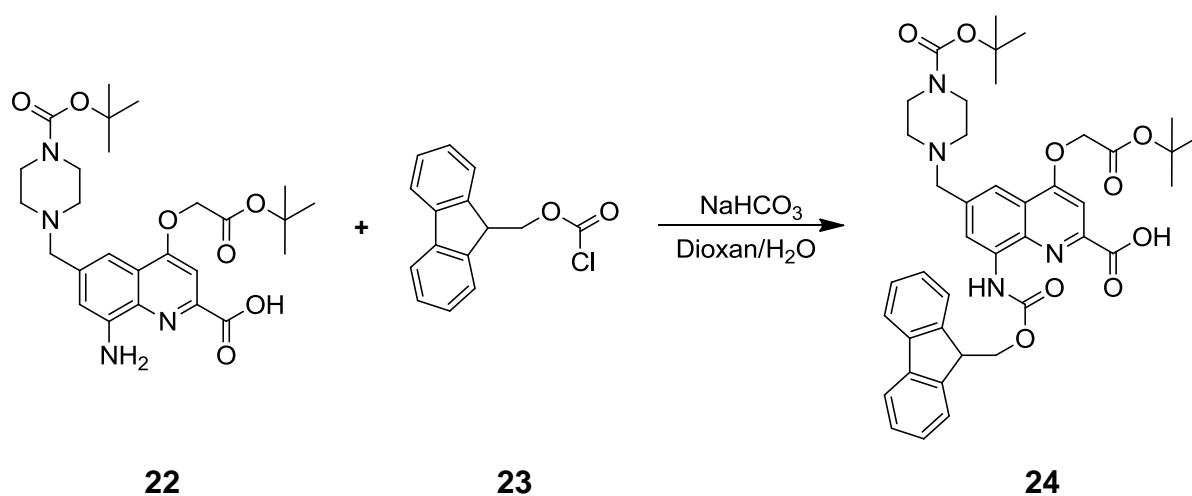
Die Reaktion lieferte nach allen unter AV6 vorgestellten Methoden das gewünschte Produkt in zufriedenstellender Ausbeute. Gemäß AV6c wurden 1.50 g (2.74 mmol, 1 eq.) 4-(2-(*tert*-Butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)-8-nitrochinolin-2-carbonsäure (**11**) in 20 ml DCM gelöst, 1 eq. Pd/C (10%) zugegeben, Wasserstoff angelegt und das Gemisch erhitzt. Es wurde über Celite filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt lyophilisiert. Verbindung **22** wurde als dunkelgrüner kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	1.22 g (86 %)
Summenformel	C ₂₆ H ₃₆ N ₄ O ₇
Molmasse	516.6 g/mol
Schmelzpunkt	135 °C
ESI-MS (pos)	517.2 g/mol (M1) als MH ⁺
HPLC (RT)	3.5 min (M1), 4.3 min (H1)
¹H-NMR	(CDCl ₃ , δ [ppm]): 7.38 (s, 1H, C ⁵ H), 7.32 (s, 1H, C ³ H), 6.87 (s, 1H, C ⁷ H), 5.21 (s, 2H, NH ₂), 4.74 (s, 2H, C ⁴ OCH ₂), 3.55 (s, 2H, C ⁶ CH ₂), 3.40 (s, 4H, (CH ₂) ₂ NCOO), 2.38 (s, 4H, CH ₂ N(CH ₂) ₂), 1.45 (s, 9H, OC(CH ₃) ₃), 1.38 (s, 9H, OC(CH ₃) ₃)
¹³C-NMR	(CDCl ₃ , δ [ppm]): 166.64 (2C, COOC(CH ₃) ₃), 166.01 (1C, COOH), 161.16 (1C, C ⁴), 154.75 (1C, C ⁸), 145.32 (1C, C ^a), 144.82 (1C, C ^a), 138.26 (1C, C ⁶), 122.38 (1C, C ²), 111.85 (1C, C ⁷), 109.85 (1C, C ⁵), 101.16 (1C, C ³), 83.11 (1C, C(CH ₃) ₃), 79.60 (1C, C(CH ₃) ₃), 66.93 (1C, C ⁶ CH ₂), 65.72 (1C, C ⁴ OCH ₂),

53.01 (2C, CH₂N(CH₂)₂), 44.53 (2C, (CH₂)₂NCOO), 28.45 (3C, OC(CH₃)₃), 28.07 (3C, OC(CH₃)₃)

IR 3450 (w), 3323 (w), 2975 (w), 2733 (w), 2469 (w), 1746 (m), 1696 (m), 1512 (m), 1395 (m), 1366 (s), 1250 (s), 1152 (s), 1098 (s), 841 (m), 767 (m) cm⁻¹

6.3.15 Herstellung von 8-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)chinolin-2-carbonsäure (**24**)

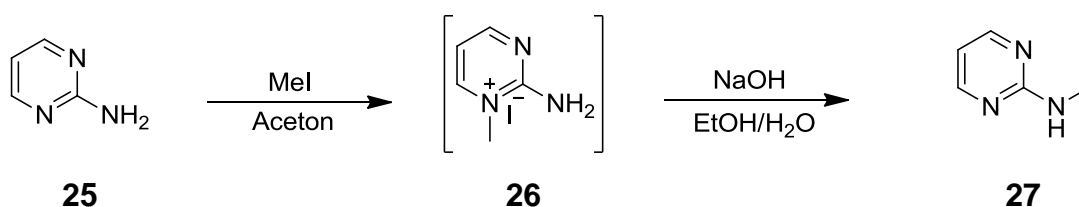


Gemäß AV7 wurden 1.00 g (1.93 mmol, 1 eq.) 8-Amino-4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)chinolin-2-carbonsäure (**22**) in 15 ml 1,4-Dioxan gelöst, 3 eq. NaHCO₃ als 10 % wässrige Lösung zugegeben, langsam 749 mg (2.95 mmol, 1.5 eq.) Fmoc-Cl (**23**) in 2 ml Dioxan innerhalb einer Stunde bei 0 °C zugetropft, für eine Stunde bei 0 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Extrahieren wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel, Gradient DCM/Methanol (13/1) bis (5/4)), anschließend lyophilisiert und Verbindung **24** als dunkelgrauer kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute 684 mg (48 %)
Summenformel C₄₁H₄₆N₄O₉
Molmasse 738.8 g/mol

Schmelzpunkt	140 °C
ESI-MS (pos)	739.0 g/mol (M2)
HPLC (RT)	6.6 min (M2)
¹H-NMR	(CDCl ₃ , δ [ppm]): 8.36 (s, 1H, C ⁵ H), 7.87 (s, 1H, C ³ H), 7.58-7.39 (m, 4H, CH ^{Fmoc}), 7.31 (s, 2H, CH ^{Fmoc}), 7.22 (s, 2H, CH ^{Fmoc}), 6.85 (s, 1H, C ⁷ H), 4.76 (s, 2H, C ⁴ OCH ₂), 4.59 (s, 2H, CHCH ₂ OCONH), 4.31 (s, 1H, CHCH ₂ OCONH), 3.57 (s, 2H, C ⁶ CH ₂), 3.42 (s, 4H, (CH ₂) ₂ NCOO), 2.33 (s, 4H, CH ₂ N(CH ₂) ₂), 1.42 (s, 9H, OC(CH ₃) ₃), 1.35 (s, 9H, OC(CH ₃) ₃)
¹³C-NMR	(CDCl ₃ , δ [ppm]): 166.86 (1C, COO), 153.72 (1C, COO), 153.25 (1C, C ^{Ar}), 144.60 (1C, C ^{Ar}), 143.57 (1C, C ^{Ar}), 142.46 (1C, C ^{Ar}), 137.39 (1C, C ^{Ar}), 137.32 (1C, C ^{Ar}), 137.10 (2C, C ^{Ar}), 128.81 (1C, C ^{Ar}), 127.68 (1C, C ^{Ar}), 127.18 (1C, C ^{Ar}), 127.12 (1C, C ^{Ar}), 125.03 (1C, C ^{Ar}), 121.27 (1C, C ^{Ar}), 120.16 (1C, C ^{Ar}), 119.92 (1C, C ^{Ar}), 114.02 (1C, C ^{Ar}), 109.63 (1C, C ⁵), 101.26 (1C, C ³), 82.03 (1C, C(CH ₃) ₃), 78.65 (1C, C(CH ₃) ₃), 71.89 (1C, CH ₂ Fmoc), 69.86 (1C, C ⁶ CH ₂), 65.63 (1C, C ⁴ OCH ₂), 52.32 (2C, CH ₂ N(CH ₂) ₂), 46.48 (2C, (CH ₂) ₂ NCOO), 27.94 (3C, OC(CH ₃) ₃), 27.57 (3C, OC(CH ₃) ₃) (gemessen von P. Atanasov)
IR	3067 (w), 2924 (w), 2855 (w), 1694 (m), 1595 (m), 1528 (s), 1421 (m), 1366 (m), 1316 (m), 1221 (s), 1146 (s), 1044 (s), 843 (m), 759 (m), 740 (s) cm ⁻¹

6.3.16 Herstellung von *N*-Methylpyrimidin-2-amin (**27**)



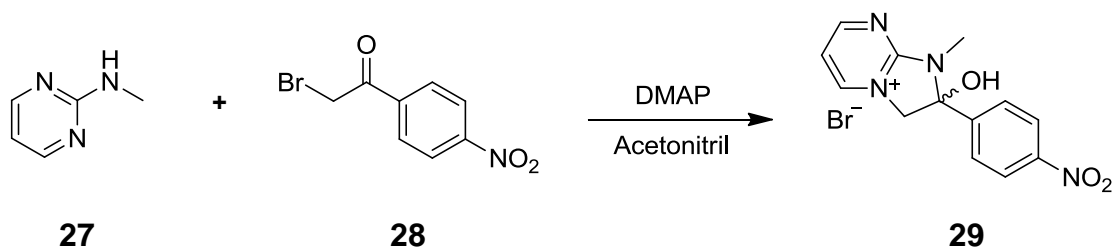
Analog zur Synthesevorschrift von Ermolat'ev *et al.*^[61] wurden 9.50 g (100 mmol, 1 eq.) 2-Aminopyrimidin (**25**) in 150 ml Aceton gelöst und 22.0 ml (49.7 g, 350 mmol, 3.5 eq.) Iodmethan zugegeben. Die Mischung wurde für 2 d bei 75 °C gerührt, auf

Raumtemperatur abgekühlt, der weiße Niederschlag abfiltriert und zweimal mit Aceton sowie einmal mit Diethylether gewaschen. Feststoff **26** wurde in 180 ml Ethanol gelöst, 100 ml Natriumhydroxid-Lösung (10 %) zugegeben und die Mischung für 15 min bei 80 °C heftig gerührt. Die Mischung wurde auf Eis gegossen und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (DCM/MeOH 97.5/2.5) gereinigt und das Produkt **27** als glasartiger Feststoff erhalten.

Ausbeute	8.40 g (77 %) (79 % Lit. ^[61])
Summenformel	C ₅ H ₇ N ₃
Molmasse	109.1 g/mol
Schmelzpunkt	61 °C (60-62 °C Lit. ^[61])
IR	3121 (w), 3080 (w), 1637 (m), 1608 (w), 1541 (m), 1522 (m), 1418 (m), 1354 (m), 1306 (m), 1079 (s), 857 (m), 813 (m), 769 (m), 701 (m) cm ⁻¹

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[61]

6.3.17 Herstellung von 2-Hydroxy-1-methyl-2-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2a]pyrimidin-4-iumbromid (**29**)



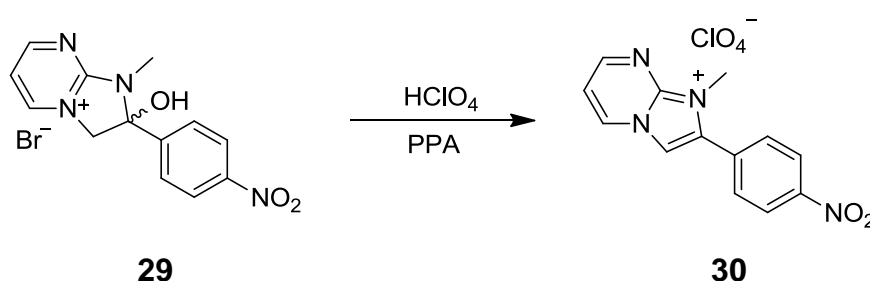
Analog zur Synthesevorschrift von Ermolat'ev *et al.*^[61] wurden 830 mg (7.61 mmol, 1 eq.) *N*-Methylpyrimidin-2-amin (**27**) und 2.23 g (9.13 mmol, 1.2 eq.) 2-Bromo-1-(4-nitrophenyl)ethanon (**28**) in Acetonitril gelöst, 6.00 mg (50.0 µmol) 4,4-Dimethylaminopyridin zugegeben und die Lösung für 5 h auf 85 °C erhitzt. Nach

Zugabe von 20 ml Aceton wurde der Feststoff abfiltriert, zweimal mit Aceton und zweimal mit Diethylether gewaschen, im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet und Verbindung **29** als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	1.51 g (56 %) (63 % Lit. ^[61])
Summenformel	C ₁₃ H ₁₃ BrN ₄ O ₃
Molmasse	353.2 g/mol
Schmelzpunkt	204 °C (203-204 °C Lit. ^[61])
IR	3258 (m), 3114 (m), 3044 (m), 2951 (m), 2902 (m), 1577 (s) 1537 (s), 1462 (s), 1389 (s), 1362 (s), 1271 (m), 1220 (m), 1104 (m), 987 (m), 798 (s) cm ⁻¹

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[61]

6.3.18 Herstellung von 1-Methyl-2-(4-nitrophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-1-ium-perchlorat (**30**)



Analog zur Synthesevorschrift von Ermolat'ev *et al.*^[61] wurden 3.00 g Polyphosphorsäure auf 150 °C erhitzt, 1.24 g (3.51 mmol, 1 eq.) 2-Hydroxy-1-methyl-2-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2a]pyrimidin-4-iumbromid (**29**) zugegeben und 15 min intensiv gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, 30 ml Wasser gegeben und 1.00 ml (10.0 mmol, 2.9 eq.) Perchlorsäure (70 %) langsam zutropft. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, bis zur neutralen Reaktion mit je 10 ml Wasser und anschließend mit 10 ml Diethylether gewaschen. Das Produkt wurde im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet und Verbindung **30** als weißer

kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	1.00 g (80 %) (94 % Lit. ^[61])
Summenformel	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₄ O ₆
Molmasse	354.7 g/mol
Schmelzpunkt	159 °C (158-159 °C Lit. ^[61])
IR	3086 (m), 3004 (w), 2950 (w), 2869 (m), 1636 (s), 1570 (s), 1511 (s), 1405 (m), 1347 (s), 1253 (m), 1226 (m), 1090 (m), 979 (m), 850 (m), 763 (m) cm ⁻¹

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[61]

6.3.19 Herstellung von Foldameren in der Mikrowelle

Für die Bestimmung der Wasserlöslichkeit sollten zwei Foldamere in der Mikrowelle dargestellt werden.

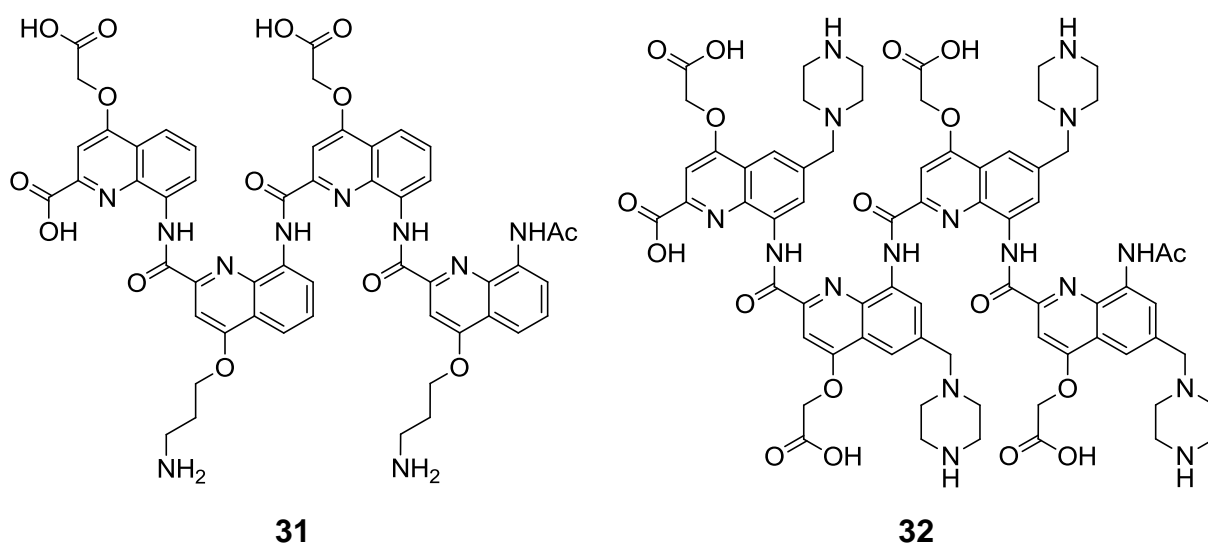


Abb. 78: Tetramer 31 aus bisher benutzten wasserlöslichen Monomeren sowie Tetramer 32 aus dem neuen wasserlöslichen Monomer.

Das erste Tetramer **31** mit den klassischen Seitenketten wurde an 100 mg bromiertem Wang-Harz hergestellt, das zweite **32** an 55.0 mg. Die exakte

Vorgehensweise wird am Beispiel der klassischen Verbindung **31** erläutert. Für die Reaktion wurde eine Synthesevorschrift von Baptiste *et al.*^[22] herangezogen.

Laden des ersten Monomers

Unter Argonatmosphäre wurden 100 mg des bromierten Wang Harzes (440 µmol/g) zweimal je 10 min mit 1.5 ml trockenem DMF konditioniert. 714 mg (1.32 mmol, 3 eq.) 8-((((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)chinolin-2-carbonsäure (**33**), 343 mg (1.32 mmol, 3 eq.) Caesiumiodid, gefolgt von 224 µl (171 mg, 1.32 mmol, 3 eq.) DIPEA wurden zum Harz gegeben und das Gemisch in der Mikrowelle (300 W, in 5 min auf 50 °C erhitzt und 10 min auf 50 °C gehalten) geschüttelt. Das Harz wurde dreimal mit trockenem DMF gewaschen und die Kupplung wiederholt. Das Harz wurde unter Schütteln nacheinander dreimal mit je 1 ml DCM, DMF, DCM, MeOH und zweimal mit 1 ml Et₂O gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet.

Die Beladung des Harzes wurde wie folgt bestimmt: 1 ml 20 % Piperidin in DMF wurden mit 1-2 mg Harz in eine Küvette gegeben und 5 min geschüttelt. Die Absorption bei 290 nm wurde gegen das Lösungsmittel bestimmt.

$$\text{Beladung [mmol/g]} = (\text{Abs}_{\text{final}} - \text{Abs}_{\text{initial}}) / (1.65 \times \text{Masse Harz in mg})$$

Die Beladung betrug 420 µmol/g (95 %).

Für das Monomer **24** mit zwei Seitenketten wurde sie auf 340 µmol/g (77 %) bestimmt.

Entfernung der Fmoc-Schutzgruppe mit Piperidin

Das Harz wurde zweimal je 5 min mit 1 ml DMF konditioniert und das Lösungsmittel abdekantiert. Nach Zugabe von 1 ml DMF/Piperidin (8/2) wurde 10 min geschüttelt, anschließend abdekantiert und dreimal mit trockenem DMF gewaschen. Die Reaktion wurde ein weiteres Mal wiederholt. Anschließend wurde das Harz sechsmal mit je 1.5 ml trockenem DMF gewaschen und das Lösungsmittel abdekantiert.

Herstellung des Säurechlorids

Unter Argonatmosphäre wurden 252 μmol (6 eq.) des Monomers (**33** bzw. **34**) in 3 ml trockenem Chloroform gelöst. Anschließend wurden 74 μl (67.0 mg, 504 μmol , 12 eq.) 1-Chlor-*N,N*,2-trimethyl-1-propenylamin (Ghosez-Reagenz) zugegeben. Die Lösung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, 500 μl Chloroform zugegeben, die Lösung 1 min gerührt und das Lösungsmittel erneut im Vakuum entfernt. Es wurde ein weiteres mal Chloroform zugegeben, geschüttelt und das Lösungsmittel entfernt. Anschließend wurde mittels NMR in CDCl_3 der Reaktionserfolg überprüft. Die Menge des hergestellten Säurechlorids reicht für eine Kettenverlängerung (beide Kupplungen). Für die weitere Verarbeitung wurde das Säurechlorid in 2 ml (für 6 eq.) trockenem THF gelöst.

Kupplung des Säurechlorids

Das Harz wurde unter Argonatmosphäre zweimal mit je 1 ml trockenem THF für 5 min konditioniert und das Lösungsmittel abdekantiert. Nach Zugabe von 448 μl (342 mg, 2.64 mmol, 6 eq.) DIPEA und (126 μmol , 3 eq.) Säurechlorid (1 ml der zuvor hergestellten Lösung) wurde das Gemisch in der Mikrowelle (300 W, in 5 min auf 50 °C erhitzt und 15 min auf 50 °C gehalten) geschüttelt. Zuletzt wurde das Harz unter Schütteln nacheinander dreimal mit je 1 ml DCM, DMF, DCM, MeOH und zweimal mit 1 ml Et_2O gewaschen und im Vakuum getrocknet. Anschließend wurde der modifizierte DESC-Test auf freie Amine durchgeführt.

Modifizierter DESC Test

Ein paar Harzkügelchen wurden in wenig DMF konditioniert, das DMF weitestgehend abdekantiert und eine 0.1 M Lösung von DESC (**30**) in DMF, gefolgt von 2 Tropfen 20 % DIPEA in DMF zugegeben. Die Mischung wurde für 5 min auf 60 °C erhitzt. Die Beads wurden mit DMF gewaschen und unter einem Mikroskop betrachtet. Eine Orangefärbung weist auf freie Amine hin, eine klare oder leicht gelbe Färbung gilt als negativ.

Acetylierung der harzgebundenen Kupplungsprodukte

Das Harz wurde unter Argonatmosphäre zweimal mit je 1.5 ml trockenem THF für 5 min konditioniert und das Lösungsmittel abdekantiert. Nach Zugabe von 1 ml

trockenem THF sowie 43 μl (32.0 mg, 252 μmol , 6 eq.) DIPEA und 9 μl (10.0 mg, 126 μmol , 3 eq.) Acetylchlorid wurde das Gemisch in der Mikrowelle (300 W, in 5 min auf 60 °C erhitzt, gehalten 15 min auf 60 °C) geschüttelt. Das Harz wurde dreimal mit je 1 ml trockenem THF gewaschen und das Lösungsmittel abdekantiert. Die Reaktion wurde wiederholt. Zuletzt wurde das Harz unter Schütteln nacheinander dreimal mit je 1 ml DCM, DMF, DCM, MeOH und zweimal mit 1 ml Et₂O gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Abspalten der Kupplungsprodukte von der Festphase sowie Entschützung

Das Harz wurde mit 200 μl TFA/H₂O (95/5) für 30 min geschüttelt, abfiltriert, mit TFA/H₂O gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats im Stickstoffstrom entfernt. Anschließend wurde der Rückstand im Ultraschallbad in Wasser suspendiert, eingefroren und das Lösungsmittel durch Gefriertrocknung entfernt.

Reinigung der Foldamere

Die Reinigung der dargestellten Foldamere wurde mittels Chromatographie durchgeführt (L1).

Ergebnisse

Das Foldamer **31** konnte auf diese Weise erfolgreich synthetisiert und seine Löslichkeit in wässrigen Medien bei verschiedenen pH-Werten über 24 h bestimmt werden.

Zur Herstellung der verwendeten Puffer wurde jeweils eine 50 mM-Lösung der in Tabelle 6 genannten Verbindungen hergestellt und der pH-Wert mit NaOH bzw. HCl-Lösung eingestellt. Zur Bestimmung seiner Löslichkeit wurde 1.0 mg des Foldamers **31** in 500 μl Puffer gelöst und 30 sec mit einem Ultraschall-Prozessor (*Sonics & Materials* (Newtown, USA)) sonifiziert. Die Lösung wurde für 24 h in einem Überkoprotator bewegt und anschließend durch einen 45 μm -Filter filtriert. Als Vergleichsprobe (Standard) wurde 1.0 mg in 1 ml Methanol komplett gelöst. Beide Lösungen wurden mittels HPLC analysiert.

Die Konzentration des gelösten Anteils des Foldamers in der zu testenden Lösung wurde mit Hilfe der folgenden Formel ermittelt:

$$[C_{\text{Fold}}] = \frac{S_{\text{Fold}} / V_{\text{Fold}}}{S_{\text{Std}} / V_{\text{Std}}} \times [C_{\text{Std}}]$$

$[C_{\text{Fold}}]$: Konzentration Foldamer

$[C_{\text{Std}}]$: Konzentration Standard

S_{Fold} : HPLC Peakfläche Foldamer

S_{Std} : HPLC Peakfläche Standard

V_{Fold} : Injektionsvolumen Foldamer

V_{Std} : Injektionsvolumen Standard

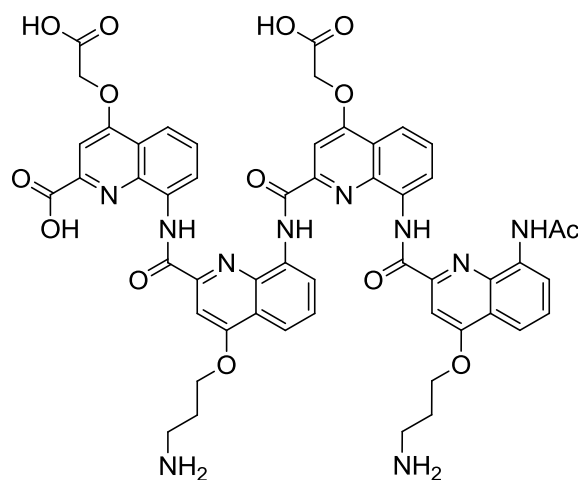
Die Ergebnisse der Löslichkeitsuntersuchungen sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: pH-Wert abhängige Löslichkeit des Foldamers 31 in wässrigen Medien und die für den jeweiligen pH-Wert verwendeten Puffer.

pH-Wert	max Löslichkeit (mg/ml)	Verwendete Puffer (50 mM)
10	0.0008	Boratpuffer ($\text{B}(\text{OH})_3$)
7.4	>1.5	Phosphatpuffer ($\text{K}_2\text{HPO}_4 + \text{KH}_2\text{PO}_4$)
4	0.001	Citrat-Puffer (Citronensäure)

Der optimale pH-Wert für die Löslichkeit des Foldamers liegt mit 7.4 im angestrebten physiologischen Bereich.

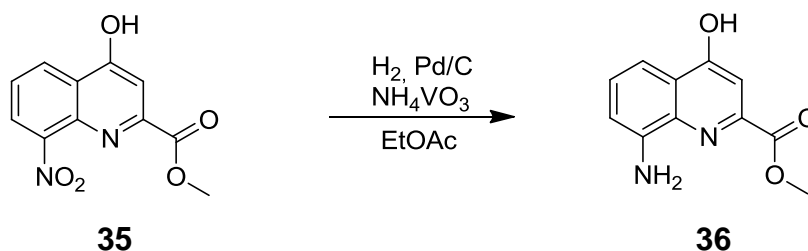
Die Synthese des Foldamers **32** war nicht erfolgreich, weshalb die Löslichkeit beider Foldamere nicht verglichen werden konnte. Laut LC-MS-Analysen zersetzte sich das Molekül bereits bei der Herstellung.

Charakterisierung des Foldamers**8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carbonsäure****31**

Ausbeute	3 mg (7 %, reines Produkt)
Summenformel	$C_{52}H_{46}N_{10}O_{14}$
Molmasse	1034.98 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{78}H_{69}N_{14}O_{20}]^+$: 1035.3266 g/mol gefunden: 1035.2184 g/mol (M2)
HPLC (RT)	2.56 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	98 %

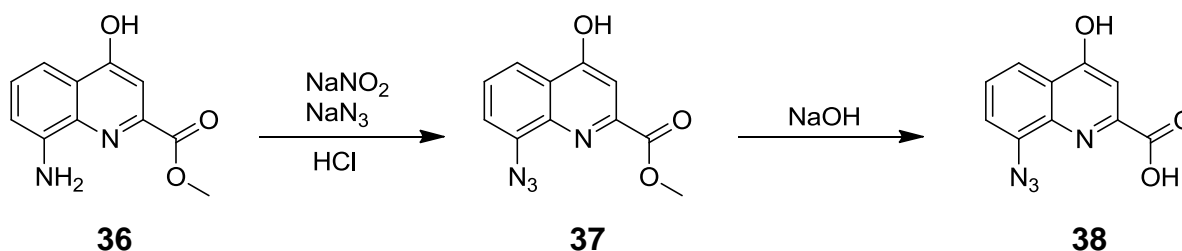
6.4 Herstellung eines Azid-Monomers und dessen Kupplung an der Festphase

In diesem Teil wird die Herstellung eines Monomers mit einer Azidgruppe an C⁸ beschrieben und anschließend für eine neuartige Kupplungsmethode der Monomere an der Festphase verwendet.

6.4.1 Herstellung von Methyl-8-amino-4-hydroxychinolin-2-carboxylat (**36**)

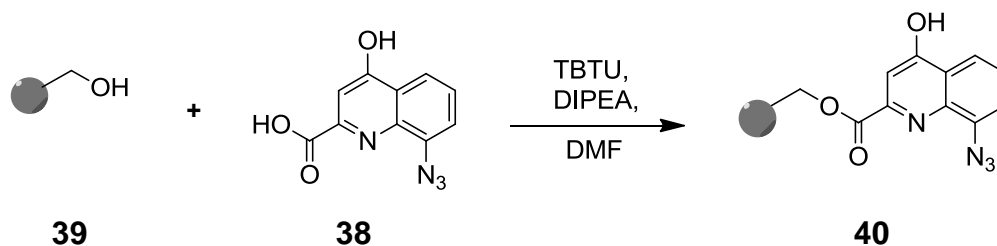
Gemäß AV6b wurden 1.50 g (6.04 mmol, 1 eq.) Methyl-4-hydroxy-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**35**) in 40 ml Ethylacetat gelöst, 420 mg Pd/C (10%) sowie eine Spatelspitze Ammoniummetavanadat zugegeben, 5 bar Wasserstoff angelegt und die Suspension über Nacht gerührt. Sie wurde filtriert, mit Ethylacetat gewaschen, das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt, Säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, DCM/MeOH (99/1)) und Verbindung **36** als oranger kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	1.31 g (99 %)
Summenformel	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$
Molmasse	218.2 g/mol
Schmelzpunkt	172 °C
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3]^+$: 219.0770 g/mol gefunden: 219.0771 g/mol (M2)
HPLC (RT)	2.3 min (M2)
¹H-NMR	(DMSO- D_6 , δ [ppm]): 11.51 (s, 1H, C^4OH), 7.44 (s, 1H, CH^{Ar}), 7.35-7.22 (m, 2H, CH^{Ar}), 6.89 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, CH^{Ar}), 5.94 (s, 2H, NH_2), 3.92 (s, 3H, OCH_3)
IR	3413 (w), 3340 (w), 3295 (w), 3247 (w), 1727 (s), 1612 (m), 1555 (m), 1522 (s), 1470 (s), 1381 (s), 1254 (s), 1224 (s), 1112 (m), 1057 (m), 858 (m), 781 (s), 739 (s) cm^{-1}

6.4.2 Herstellung von 8-Azido-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure (**38**)

In Anlehnung an die Synthesevorschriften von Brase *et al.*^[62] wurden 500 mg (2.29 mmol, 1 eq.) Methyl-8-amino-4-hydroxychinolin-2-carboxylat (**36**) in 40 ml 5 M HCl gelöst und in einem Eisbad auf 0-5 °C gekühlt. 174 mg (2.52 mmol, 1.1 eq.) Natriumnitrit wurde in 2.5 ml Wasser gelöst und zugetropft. Die Lösung wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt, anschließend im Salz/Eisbad auf ca -10 bis -15 °C gekühlt und 164 mg (2.52 mmol, 1.1 eq.) Natriumazid gelöst in 2.5 ml Wasser zugetropft. Nach ca. 10 min wurde das Gemisch auf 0 °C erwärmt und 90 min gerührt. Das Azid **37** wurde mit insgesamt 50 ml DCM extrahiert. Eine Probe wurde entnommen und die Vollständigkeit der Reaktion mittels HPLC überprüft. Das Amin **36** war komplett umgesetzt. Es wurde 20 ml Natriumhydroxidlösung (2 mol) zugegeben und für 72 h gerührt. Die Mischung wurde mit 6 mol HCl auf einen pH-Wert von 2-3 gebracht und das ausgefallene Produkt in 5 kleinen Portionen filtriert und im Vakuum mit Phosphorpentoxid getrocknet. Verbindung **38** wurde als grauschwarzer Feststoff erhalten. Das Produkt wurde in trockenem DMF (880 µmol/ml) gelöst gelagert, da es sich in festem Zustand bei 130 °C explosionsartig zersetzt.

Ausbeute	460 mg (87 %)
Summenformel	$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3$
Molmasse	230.2 g/mol
ESI-MS (pos)	231.2 g/mol (M3) als MH^+
HPLC (RT)	2.3 min (M3)
$^1\text{H-NMR}$	(CDCl_3 , δ [ppm]): 7.81 (s, 1H, CH^{Ar}), 7.41 (s, 1H CH^{Ar}), 7.28 (s, 2H, CH^{Ar}), 5.76 (s, 1H, OH)

6.4.3 Kupplung von 8-Azido-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure an die Festphase (**40**)

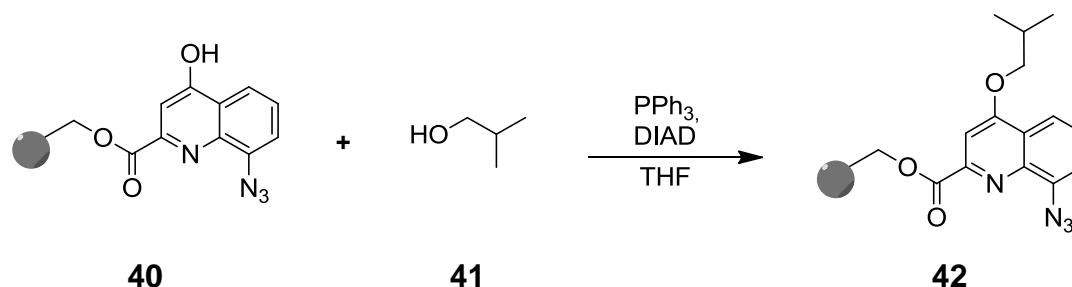
In Anlehnung an die Synthesevorschriften von Valeur *et al.*^[63] wurden unter Argonatmosphäre 100 mg des Wang-Harzes (440 $\mu\text{mol/g}$) **39** zweimal 5 min mit je 2 ml trockenem DMF konditioniert und das DMF abdekantiert. Zu 1 ml der in trockenem DMF gelösten 8-Azido-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure (**38**, 880 $\mu\text{mol/ml}$, 2 eq.) wurden 28.0 mg (88.1 μmol , 2 eq.) TBTU gegeben. Das Gemisch sowie 50.0 μl (260 μmol , 6 eq.) DIPEA wurden zum Harz gegeben und über Nacht geschüttelt. Das Harz wurde abfiltriert, dreimal mit je 1 ml trockenem DMF gewaschen und die Reaktion wiederholt. Das Harz wurde anschließend dreimal mit je 1 ml DMF, DCM und MeOH gewaschen und das Harz über Nacht getrocknet. Es wurden 104 mg grauschwarzes Harz **40** erhalten. Die Reaktionskontrolle wurde mittels LC-MS-Analyse durchgeführt. Dazu wurden einige Harzkügelchen mit 200 μl TFA/ H_2O (95/5) für 15 min geschüttelt, abfiltriert, mit TFA gewaschen und das Lösungsmittel im Stickstoffstrom entfernt. Der Rückstand wurde in Acetonitril gelöst und per LC-MS analysiert. Die Beladung wurde mit einem quantitativen $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 gegen BHT bestimmt. Dazu wurde eine exakt abgewogene Menge Harz entnommen, mit TFA/ H_2O (95/5) geschüttelt, filtriert, mit TFA/ H_2O gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats im N_2 -Strom entfernt. Der Rückstand wurde in deuteriertem Chloroform gelöst und eine genau abgewogene Menge BHT als interner Standard zugegeben. Durch den Vergleich der Integrale der beiden Substanzen konnte die Menge der abgespaltenen Substanz auf 340 $\mu\text{mol/g}$ (77 % der Maximalbeladung) bestimmt werden. Zusätzlich wurde eine weitere Probe mittels LC-MS analysiert.

Ausbeute 104 mg (Harz, Beladung 340 $\mu\text{mol/g}$, 77 %)

Summenformel $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3$

Molmasse	230.2 g/mol (vom Harz abgespalten)
ESI-MS (pos)	231.2 g/mol (M3) als MH ⁺
HPLC (RT)	2.3 min (M3)

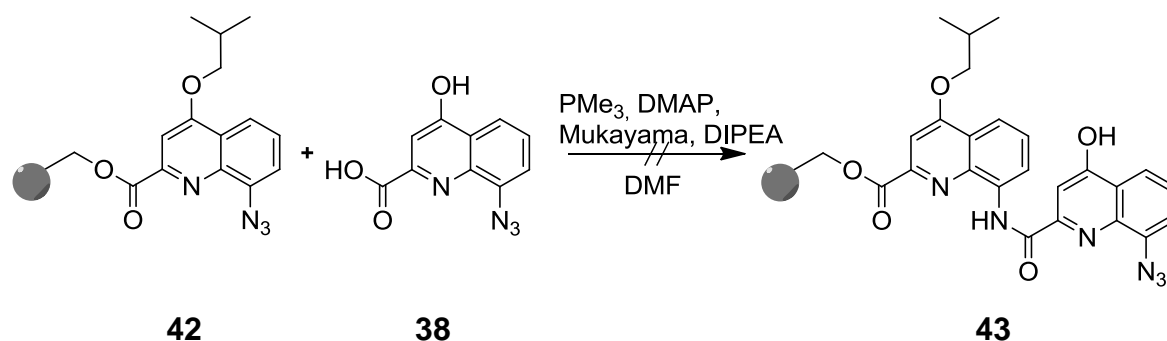
6.4.4 Einführung der Seitenkette in 8-Azido-4-isobutoxychinolin-2-carboxylat (**42**) an der Festphase



In Anlehnung an die Synthesevorschriften von Valeur *et al.*^[63] wurde das Harz **40** unter Argonathmosphäre dreimal für je 5 min mit 2 ml trockenem THF konditioniert und das Lösungsmittel abdekantiert. 25.0 mg (120 μ mol 3.5 eq.) DIAD und 28.0 mg (110 μ mol, 3 eq.) PPh₃ wurden in 500 μ l trockenem DMF gelöst und 10 min geschüttelt. Anschließend wurden 8.00 mg (110 μ mol 3.1 eq.) *iso*-Butylalkohol (**41**) in 500 μ l trockenem THF und das Gemisch aus DIAD und PPh₃ zum Harz gegeben und 2 h geschüttelt. Das Harz **42** wurde dreimal mit je 2 ml THF, DCM und MeOH gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Reaktionskontrolle wurde mittels LC-MS-Analyse durchgeführt dazu wurden einige Harzkügelchen mit 200 μ l TFA/H₂O (95/5) für 15 min geschüttelt, abfiltriert, mit TFA gewaschen und das Lösungsmittel im Stickstoffstrom entfernt. Der Rückstand wurde in Acetonitril gelöst und die Umsetzung per LC-MS analysiert.

Ausbeute	104 mg (Harz, ca. 70 % umgesetzt)
Summenformel	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₃
Molmasse	286.3 g/mol (vom Harz abgespalten)
ESI-MS (pos)	287.2 g/mol (M1) als MH ⁺
HPLC (RT)	3.1 min (M1)

6.4.5 Herstellung von 8-(8-Azido-4-hydroxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (**43**) an der Festphase



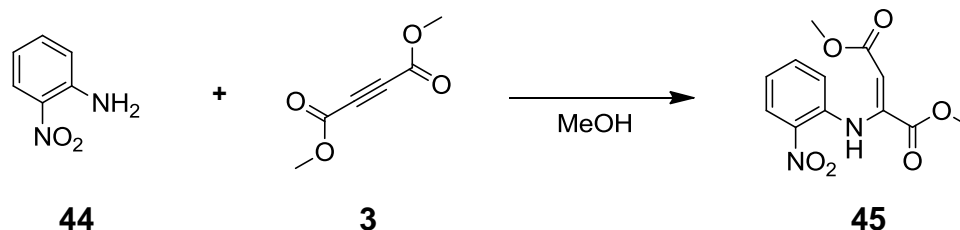
In Anlehnung an die Synthesevorschriften von Bosch *et al.*^[65] wurden unter Argonatmosphäre 55.0 mg Harz **42** dreimal mit je 2 ml trockenem und entgastem THF konditioniert und das Lösungsmittel abdekantiert. 37.0 mg (480 μ mol, 20 eq.) Trimethylphosphin und 500 μ l trockenes THF wurden zugegeben. Die Suspension wurde 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt und 3.00 mg (23.9 μ mol, 1 eq.) DMAP zugegeben. 6.11 mg (26.1 μ mol, 1.1 eq.) 8-Azido-4-hydroxychinolin-2-carbonsäure (**38**), 18.9 mg (72.9 μ mol, 3 eq.) Mukayama-Reagenz und 13.1 mg (97.0 μ mol, 4 eq.) DIPEA wurden in 500 μ l trockenem THF gemischt, 10 min geschüttelt, anschließend zum Harz gegeben und bei 60 °C über Nacht geschüttelt. Das Harz **43** wurde dreimal mit je 2 ml THF, DCM und MeOH gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Reaktionskontrolle wurde mittels LC-MS-Analyse durchgeführt dazu wurde das gesammte Harz mit 400 μ l TFA/H₂O (95/5) für 15 min geschüttelt, abfiltriert, mit TFA gewaschen und das Lösungsmittel im Stickstoffstrom entfernt. Es wurden 12 mg bräunliches Harz erhalten. Eine LC-MS-Analyse zeigte, dass kein Produkt enthalten war.

Ausbeute	--
Summenformel	C ₂₄ H ₂₀ N ₆ O ₅
Molmasse	472.5 g/mol (vom Harz abgespalten)

6.5 Herstellung einer Foldamerbibliothek

In diesem Teil werden die Herstellung einer Bibliothek von 48 Foldameren an der Festphase sowie die Synthese der dazu benötigten Monomere beschrieben.

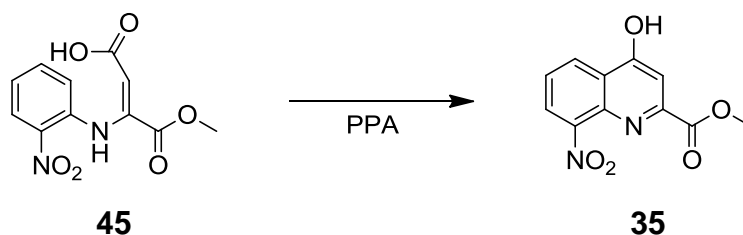
6.5.1 Herstellung von Dimethyl-2-((2-nitrophenyl)amino)maleat (**45**)



Gemäß AV1 wurden 15.0 g (108 mmol, 1 eq.) 2-Nitroanilin (**44**) in 300 ml Methanol gelöst, 16 ml (18.5 g, 130 mmol, 1.2 eq.) Dimethylacetylen-dicarboxylat (**3**) zugegeben und die Lösung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Danach wurden weitere 3.60 ml (3.07 g, 21.6 mmol, 0.2 eq.) Dimethylacetylendicarboxylat (**3**) zugegeben und die Mischung für 6 h unter Rückfluss erhitzt, eingeeengt, kristallisiert, filtriert und gewaschen. Produkt **45** wurde als gelber kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	29.1 g (96 %) (76 % Lit. ^[52])
Summenformel	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₆
Molmasse	280.2 g/mol
Schmelzpunkt	131 °C (131-132.5 °C Lit. ^[52])
ESI-MS (pos)	281.0 g/mol (M1) als MH ⁺
HPLC (RT)	4.2 min (M1)
IR	3264 (w), 3123 (w), 3043 (w), 3009 (w), 2951 (w), 1731 (m), 1676 (m), 1597 (s), 1578 (m), 1515 (m), 1498 (s), 1211 (s), 1211 (s), 1028 (m), 824 (m), 774 (m), 734 (s) cm ⁻¹

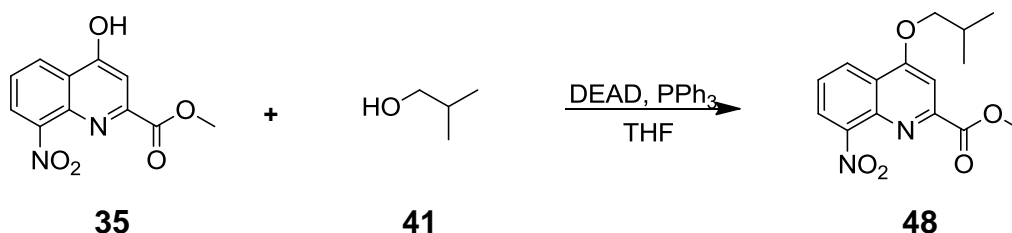
Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[52]

6.5.2 Herstellung von Methyl-4-hydroxy-8-nitrochinolin-2-carboxylat (35)

Gemäß AV2a wurden 50.0 g PPA auf 120-130 °C erhitzt, 4.50 g (16.9 mmol, 1 eq.) Dimethyl-2-((2-nitrophenyl)amino)maleat (**45**) zugegeben, 2 h gerührt, das Gemisch in ein Becherglas überführt, mit ca. 50 ml Wasser aufgefüllt und mit Kaliumcarbonat neutralisiert. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser und Methanol gewaschen, im Vakuum getrocknet, aus Methanol umkristallisiert und Verbindung **35** als oranger/brauner kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	3.03 g (72 %) (66 % Lit. ^[52])
Summenformel	C ₁₁ H ₈ N ₂ O ₅
Molmasse	248.2 g/mol
Schmelzpunkt	198 °C (198-199 °C Lit. ^[52])
ESI-MS (pos)	249.1 g/mol (M1) als MH ⁺
HPLC (RT)	3.1 min (M1)
IR	3329 (m), 3096 (w), 2999 (w), 2953 (w), 1731 (m), 1641 (m), 1597 (s), 1504 (m), 1295 (s), 1270 (s), 1242 (s), 1183 (s), 745 (s), 714 (s) cm ⁻¹

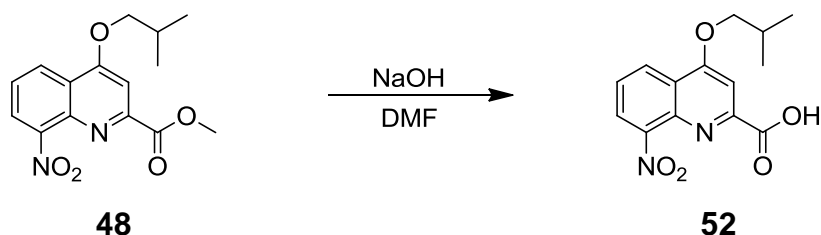
Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[52]

6.5.3 Herstellung von Methyl-4-isobutoxy-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**48**)

Gemäß AV4 wurden unter Argonatmosphäre 40.0 g (131 mmol, 1 eq.) Methyl-4-hydroxy-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**35**) in 600 ml trockenem THF gelöst, 14.6 ml (11.7 g, 158 mmol, 1.2 eq.) 2-Methylpropan-1-ol (**41**) sowie 37.9 g (145 mmol, 1.1 eq.) Triphenylphosphin zugegeben, auf 0 °C gekühlt und 28.5 ml (29.2 g, 145 mmol, 1.1 eq.) DEAD zugetropft. Die Lösung wurde 30 min bei 0 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser gelöst, mit DCM extrahiert, säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Gradient DCM/Heptan (8/2) bis (9/1)) und Verbindung **48** als gelber kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	18.00 g (45 %) (99 % Lit. ^[25])
Summenformel	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₅
Molmasse	304.3 g/mol
Schmelzpunkt	176 °C (174-175 °C Lit. ^[25])
ESI-MS (pos)	305.2 g/mol (M1) als MH ⁺
HPLC (RT)	4.8 min (M1)
IR	3066 (w), 2968 (w), 2878 (w), 1718 (s), 1588 (m), 1567 (m), 1529 (s), 1361 (s), 1327 (m), 1268 (m), 1244 (m), 1121 (m), 1012 (m), 868 (m), 786 (s), 759 (s) cm ⁻¹

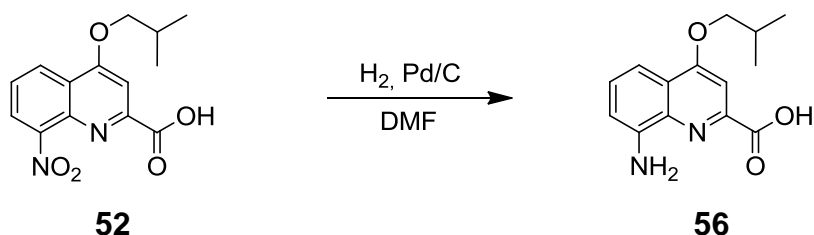
Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[25]

6.5.4 Herstellung von 4-Isobutoxy-8-nitrochinolin-2-carbonsäure (**52**)

Gemäß AV5b wurden 9.00 g (29.6 mmol, 1 eq.) Methyl-4-isobutoxy-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**48**) in 5 ml DMF gelöst und in Abständen von 20 min je 2.9 ml einer 1 M Natriumhydroxid-Lösung (0.1 eq.) zugegeben. Nach ca. 34.8 ml (1.2 eq.) wurde die Lösung mit 1 M Essigsäure auf einen pH-Wert von 2-3 gebracht, mit DCM extrahiert, das Lösungsmittel entfernt und aus Wasser kristallisiert. Verbindung **52** wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute	8.00 g (93 %) (99 % Lit. ^[25])
Summenformel	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₅
Molmasse	290.3 g/mol
Schmelzpunkt	225 °C
ESI-MS (pos)	291.0 g/mol (M1) als MH ⁺
HPLC (RT)	3.0 min (M1)
IR	3295 (w), 3075 (w), 2966 (w), 2876 (w), 1764 (m), 1719 (m), 1582 (m), 1526 (s), 1356 (s), 1296 (m), 1118 (m), 1013 (s), 869 (m), 761 (s) cm ⁻¹

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[25]

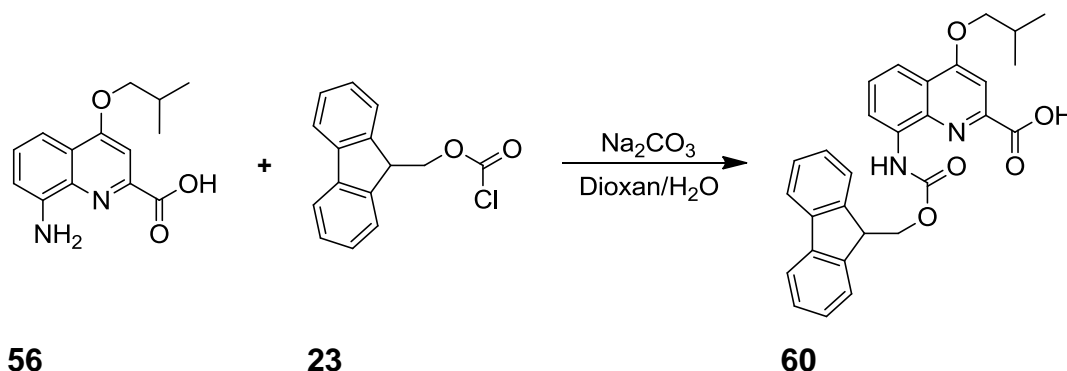
6.5.5 Herstellung von 8-Amino-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (**56**)

Die Reaktion wurde sowohl nach AV6a als auch AV6b erfolgreich durchgeführt. AV6b lieferte eine leicht bessere Ausbeute, weshalb sie hier beschrieben wird. In einem Überdruckreaktor wurden 4.70 g (16.4 mmol, 1 eq.) 4-Isobutoxy-8-nitrochinolin-2-carbonsäure (**52**) in 170 ml DMF gelöst, 900 mg Pd/C (10 %) zugegeben, 20 bar Wasserstoff angelegt und die Suspension über Nacht gerührt. Sie wurde filtriert, gewaschen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und Verbindung **56** als dunkelgrüner kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	3.80 g (89 %) (95 % Lit. ^[22])
Summenformel	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃
Molmasse	260.3 g/mol
Schmelzpunkt	146 °C
ESI-MS (pos)	261.1 g/mol (M1 als MH ⁺)
HPLC (RT)	2.9 min (M1)
IR	3472 (w), 3367 (w), 3324 (w), 3135 (br), 2872 (w), 1730 (m), 1678 (m), 1578 (m), 1536 (m), 1516 (m), 1485 (m), 1430 (m), 1352 (s), 1275 (m), 1065 (m), 1034 (m), 795 (s), 745 (s) cm ⁻¹

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[22]

6.5.6 Herstellung von 8-(((9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-4-isobutoxy-chinolin-2-carbonsäure (**60**)

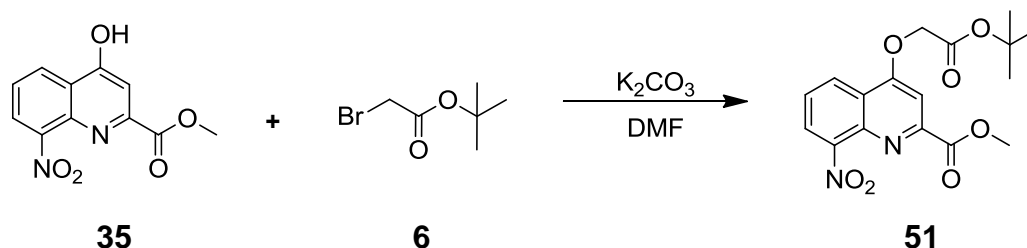


Gemäß AV7 wurden 500 mg (1.93 mmol, 1 eq.) 8-Amino-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (**56**) in 50 ml 1,4-Dioxan gelöst, eine Lösung von 408 mg (2.86 mmol, 2 eq.) Na_2CO_3 in 50 ml Wasser zugegeben, 549 mg (2.12 mmol, 1.1 eq.) Fmoc-Cl (**23**) in 5 ml Dioxan innerhalb von vier Stunden bei 0 °C zugetropft, für eine Stunde auf 0 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Extrahieren wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch getrennt (Kromasil C18, Gradient Acetonitril/Wasser/TFA (40/70/1)), anschließend lyophilisiert und Verbindung **60** als gelblicher kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	503 mg (54 %) (89 % Lit. ^[22])
Summenformel	$\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$
Molmasse	482.5 g/mol
Schmelzpunkt	129 °C
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5]^+$: 483.1920 g/mol gefunden: 483.1900 g/mol (M2)
HPLC (RT)	4.7 min (M2)
IR	3304 (br), 2968 (w), 2931 (w), 2871 (w), 1722 (s), 1528 (s), 1502 (m), 1419 (m), 1362 (m), 1324 (s), 1209 (s), 1017 (s), 865 (m), 726 (s) cm^{-1}

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[22]

6.5.7 Herstellung von Methyl-4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**51**)

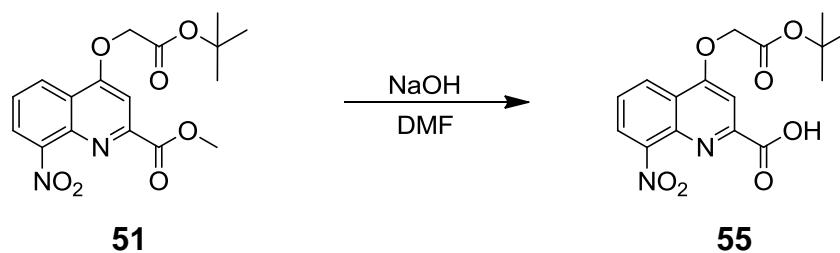


Gemäß AV3 wurden 31.0 g (125 mmol, 1 eq.) Methyl-4-hydroxy-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**35**) in 800 ml DMF gelöst, 17.3 g (125 mmol, 1 eq.) Kaliumcarbonat, sowie 20.3 ml (137 mmol, 1.1 eq.) *tert*-Butylbromacetat (**6**) zugegeben, und das Gemisch 2 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wurde 1 ml *tert*-Butylbromacetat (**6**) zusätzlich zugegeben, abermals 2 h bei 70 °C gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in DCM gelöst, filtriert und das Lösungsmittel erneut im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in MeOH gelöst, kristallisiert, abfiltriert, gewaschen und Verbindung **51** als leicht gelber kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	42.4 g (94 %) (77 % Lit. ^[22])
Summenformel	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₇
Molmasse	362.3 g/mol
Schmelzpunkt	152 °C
ESI-MS (pos)	363.1 g/mol (M1) als MH ⁺
HPLC (RT)	4.5 min (M1)
IR	3226 (br), 2981 (w), 2935 (w), 1748 (m), 1712 (m), 1536 (m), 1367 (m), 1262 (m), 1236 (m), 1122 (s), 1064 (s), 994 (m), 867 (m), 787 (m), 763 (m) cm ⁻¹

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[22]

6.5.8 Herstellung von 4-(2-(*tert*-Butoxy)-2-oxoethoxy)-8-nitrochinolin-2-carbonsäure (**55**)

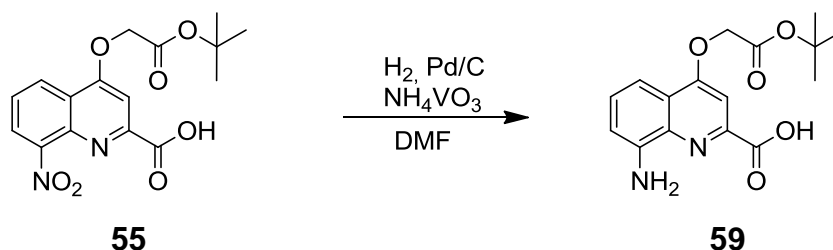


Gemäß AV5b wurden 15.0 g (41.4 mmol, 1 eq.) Methyl-4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**51**) in 250 ml DMF gelöst und im Abstand von 20 min 4.14 ml einer 1 M Natriumhydroxid-Lösung (0.1 eq.) zugegeben. Nach ca. 49.7 ml (1.2 eq.) wurde die Lösung mit 1 M Essigsäure auf einen pH-Wert von 2-3 gebracht, mit DCM extrahiert, das Lösungsmittel entfernt und aus Wasser kristallisiert. Produkt **55** wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute	10.9 g (76 %) (85 % Lit. ^[22])
Summenformel	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₇
Molmasse	348.3 g/mol
Schmelzpunkt	>250 °C
ESI-MS (pos)	349.1 g/mol (M1) als MH ⁺
HPLC (RT)	2.9 min (M1), 3.4 min (H1)
IR	3079 (w), 2975 (w), 2935 (w), 2871 (w), 1753 (m), 1656 (m), 1622 (m), 1591 (m), 1559 (m), 1526 (s), 1499 (m), 1365 (m), 1332 (m), 1149 (s), 1127 (s), 1054 (m), 871 (m), 784 (s), 759 (s) cm ⁻¹

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[22]

6.5.9 Herstellung von 8-Amino-4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)chinolin-2-carbonsäure (**59**)

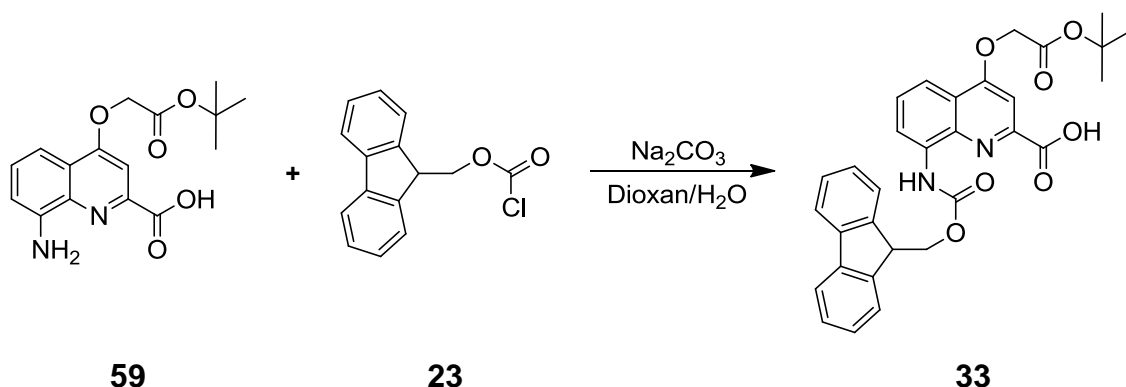


Die Reaktion wurde sowohl nach AV6a als auch nach AV6b durchgeführt. AV6b lieferte für große Ansätze eine bessere Ausbeute, weshalb sie hier beschrieben wird. In einem Überdruckreaktor wurden 10.9 g (31.3 mmol, 1 eq.) 4-(2-(*tert*-Butoxy)-2-oxoethoxy)-8-nitrochinolin-2-carbonsäure (**55**) in 170 ml DMF gelöst, 503 mg Pd/C (10 %), sowie eine Spatelspitze Ammoniummetavanadat zugegeben, 5 bar Wasserstoff angelegt und die Suspension über Nacht gerührt. Sie wurde filtriert, gewaschen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und Verbindung **59** als dunkelgrüner kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	6.38 g (64 %) (87 % Lit. ^[22])
Summenformel	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₅
Molmasse	318.3 g/mol
Schmelzpunkt	152 °C
ESI-MS (pos)	319.1 g/mol (M3) als MH ⁺
HPLC (RT)	3.9 min (M3)
IR	3340 (br), 2978 (w), 2931 (w), 1754 (m), 1565 (s), 1518 (s), 1405 (s), 1369 (m), 1325 (m), 1234 (m), 1155 (s), 1124 (m), 808 (m), 753 (s) cm ⁻¹

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[22]

6.5.10 Herstellung von 8-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)chinolin-2-carbonsäure (**33**)

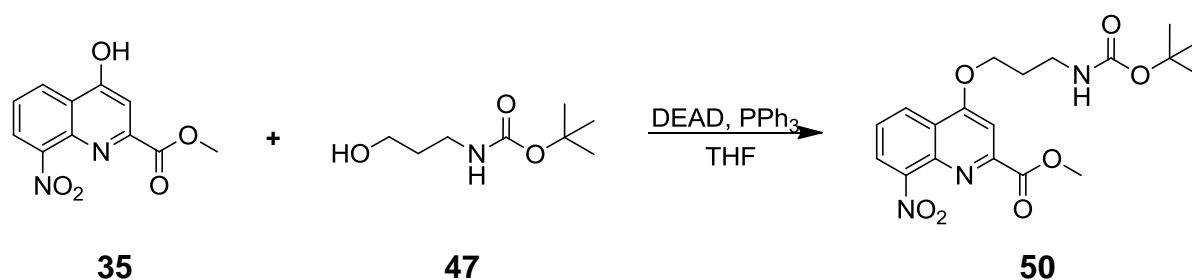


Gemäß AV7 wurden 200 mg (628 μmol , 1 eq.) 8-Amino-4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)chinolin-2-carbonsäure (**59**) in 8 ml 1,4-Dioxan gelöst, eine Lösung von 133 mg (1.26 mmol, 2 eq.) Na_2CO_3 in 8 ml Wasser zugegeben, anschließend eine Lösung von 179 mg (691 μmol , 1.1 eq.) Fmoc-Cl (**23**) in 2 ml Dioxan innerhalb einer Stunde bei 0 °C zugetropft, für eine Stunde auf 0 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Extrahieren wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel, DCM/EtOAc/AcOH (94/4/2)), anschließend lyophilisiert und Verbindung **33** als orangeroter kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	190 mg (56 %) (76 % Lit. ^[22])
Summenformel	$\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$
Molmasse	540.6 g/mol
Schmelzpunkt	115 °C
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_7]^+$: 541.1975 g/mol gefunden: 541.1945 g/mol (M2)
HPLC (RT)	4.1 min (M2)
IR	3319 (br), 2978 (w), 2931 (w), 1729 (m), 1529 (s), 1396 (m), 1367 (m), 1327 (m), 1210 (s), 1150 (s), 1041 (m), 945 (m), 756 (s), 739 (s) cm^{-1}

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[22]

6.5.11 Herstellung von Methyl-4-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propoxy)-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**50**)



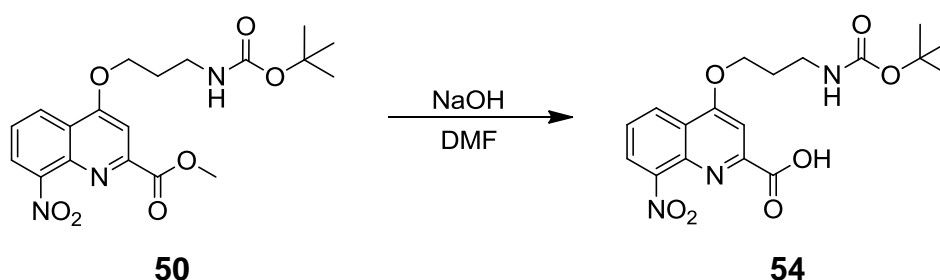
Gemäß AV4 wurden unter Argonatmosphäre 5.00 g (20.1 mmol, 1 eq.) Methyl-4-hydroxy-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**35**) in 70 ml trockenem THF gelöst, 5.28 ml (4.24 mg, 24.2 mmol, 1.2 eq.) *tert*-Butyl-(3-hydroxypropyl)carbamat (**47**) sowie 5.81 g (22.2 mmol, 1.1 eq.) Triphenylphosphin zugegeben, auf 0 °C gekühlt und 4.36 ml (4.48 g, 22.2 mmol, 1.1 eq.) DEAD zugetropft. Die Lösung wurde 30 min bei 0 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser gelöst, mit DCM extrahiert, säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Gradient DCM/Heptan (8/2) bis (9/1)) und Verbindung **50** als oranger kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	2.98 g (37 %) (71 % Lit. ^[34])
Summenformel	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₇
Molmasse	405.4 g/mol
Schmelzpunkt	188 °C (189-190 °C Lit. ^[34])
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₁₉ H ₂₄ N ₃ O ₇] ⁺ : 406.1614 g/mol gefunden: 406.1594 g/mol (M2)
HPLC (RT)	4.4 min (M2)
IR	3428 (s), 3355 (w), 3065 (w), 2953 (w), 2928 (w), 2868 (w), 1694 (s), 1591 (m), 1567 (m), 1528 (s), 1505 (m), 1441 (m),

1359 (s), 1266 (s), 1240 (s), 1173 (s), 1120 (s), 975 (m),
866 (m), 761 (s) cm^{-1}

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[34]

6.5.12 Herstellung von 4-(3-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)propoxy)-8-nitrochinolin-2-carbonsäure (**54**)

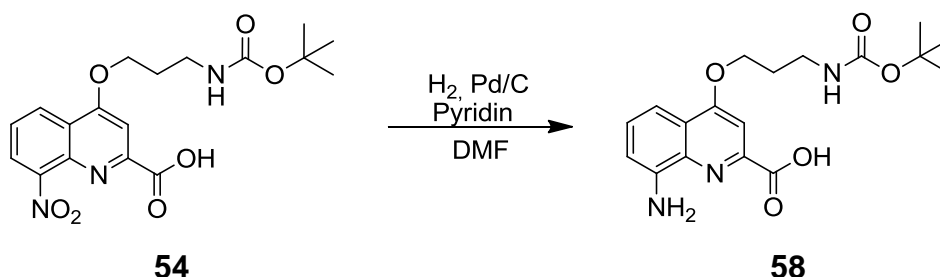


Gemäß AV5b wurden 500 mg (1.23 mmol, 1 eq.) Methyl-4-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propoxy)-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**50**) in 25 ml DMF gelöst und in Abständen von 20 min je 148 μl einer 1 M Natriumhydroxid-Lösung (0.1 eq.) zugegeben. Nach ca. 1.48 ml (1.0 eq.) wurde die Lösung mit 1 M Essigsäure auf einen pH-Wert von 2-3 gebracht, mit DCM extrahiert, das Lösungsmittel entfernt und aus Wasser kristallisiert. Produkt **54** wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute	269 mg (56 %) (96 % Lit. ^[32])
Summenformel	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7$
Molmasse	391.4 g/mol
Schmelzpunkt	>250 °C
ESI-MS (pos)	392.3 g/mol (M1) als MH^+
HPLC (RT)	3.1 min (M2), 3.4 min (H1)
IR	3342 (br), 2976 (w), 2931 (w), 1703 (m), 1668 (m), 1590 (m), 1527 (s), 1503 (m), 1361 (s), 1269 (m), 1247 (m), 1167 (s), 1123 (s), 866 (m), 760 (s) cm^{-1}

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[34]

6.5.13 Herstellung von 8-Amino-4-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propoxy)chinolin-2-carbonsäure (**58**)

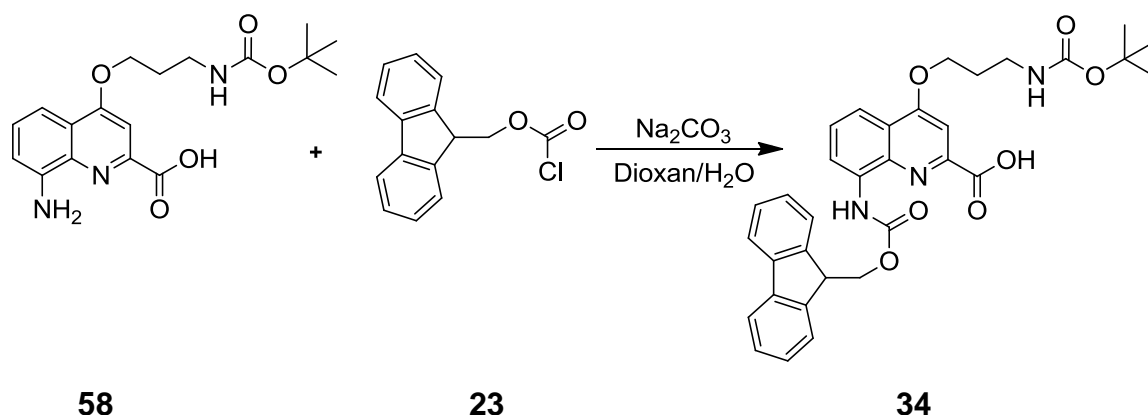


Die Reaktion wurde sowohl nach AV6a als auch nach AV6b durchgeführt. AV6b lieferte eine bessere Ausbeute, weshalb sie hier beschrieben wird. In einem Überdruckreaktor wurden 500 mg (1.28 mmol, 1 eq.) 4-(3-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)propoxy)-8-nitrochinolin-2-carbonsäure (**54**) in 20 ml DMF gelöst, 68 mg Pd/C (10 %) zugegeben, 5 bar Wasserstoff angelegt und die Suspension über Nacht gerührt. Sie wurde filtriert, gewaschen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und Verbindung **58** als dunkelgrüner kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	217 mg (47 %) (75 % Lit. ^[22])
Summenformel	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₅
Molmasse	361.4 g/mol
Schmelzpunkt	154 °C
ESI-MS (pos)	362.3 g/mol (M1) als MH ⁺
HPLC (RT)	3.0 min (M1)
IR	3339 (br), 2976 (w), 2931 (w), 2878 (w), 1684 (m), 1622 (m), 1590 (m), 1525 (s), 1383 (s), 1363 (s), 1336 (s), 1164 (s), 1130 (s), 871 (m), 782 (m), 759 (s) cm ⁻¹

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[22]

6.5.14 Herstellung von 8-(((9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-4-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propoxy)chinolin-2-carbonsäure (**34**)

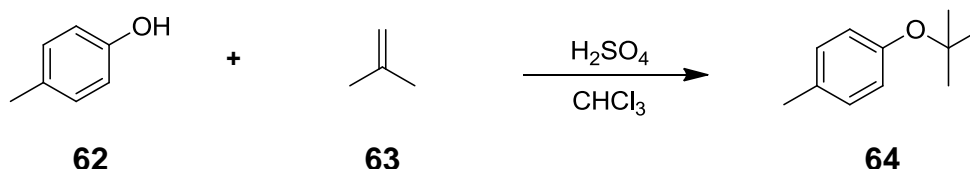


Gemäß AV7 wurden 500 mg (1.38 mmol, 1 eq.) 8-Amino-4-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propoxy)chinolin-2-carbonsäure (**58**) in 12 ml 1,4-Dioxan gelöst, eine Lösung von 292 mg (2.77 mmol, 2 eq.) Na₂CO₃ in 12 ml Wasser zugegeben, anschließend eine Lösung von 393 mg (1.52 mmol, 1.1 eq.) Fmoc-Cl (**23**) in 5 ml Dioxan innerhalb einer Stunde bei 0 °C zugetropft, für eine Stunde auf 0 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Extrahieren wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel, Gradient (Kieselgel, DCM/EtOAc/AcOH (94/4/2))), anschließend lyophilisiert und Verbindung **34** als brauner kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	379 mg (47 %) (79 % Lit. ^[22])
Summenformel	C ₃₃ H ₃₃ N ₃ O ₇
Molmasse	583.6 g/mol
Schmelzpunkt	120 °C
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₃₃ H ₃₄ N ₃ O ₇] ⁺ : 584.2397 g/mol gefunden: 584.2380 g/mol (M2)
HPLC (RT)	4.2 min (M2)
IR	3410 (w), 3287 (w), 3246 (br), 2977 (w), 1750 (m), 1714 (m), 1674 (m), 1539 (s), 1518 (s), 1370 (m), 1328 (m), 1233 (s), 1164 (m), 1024 (s), 981 (m), 860 (m), 755 (s), 739 (s) cm ⁻¹

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[22]

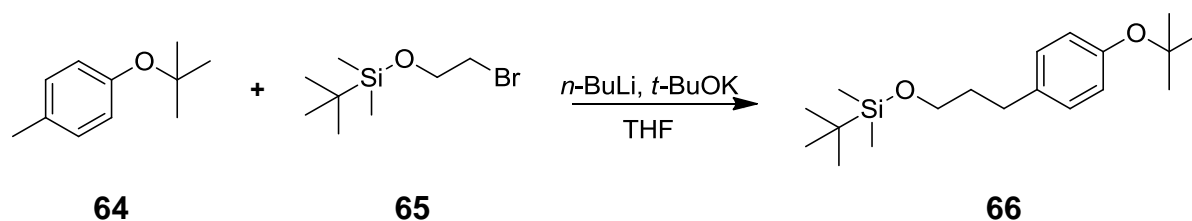
6.5.15 Herstellung von 1-(*tert*-Butoxy)-4-methylbenzol (**64**)



Analog zur Synthesevorschrift von Chi *et al.*^[68] wurden 4.85 ml (5.00 g, 46.2 mmol, 1 eq.) *p*-Cresol (**62**) in 100 ml Chloroform gelöst, auf -8 °C gekühlt und 45 min lang 2-Methylprop-1-en (**63**) durch die Lösung geleitet. Danach wurde die Mischung eine weitere Stunde bei -8 °C gerührt. Langsam wurde wenig NaHCO₃ zugegeben und die Lösung so lange gerührt und im Ultraschallbad behandelt, bis kein Gas mehr aus der aufstieg. Sie wurde mit einer gesättigten NaHCO₃- und 1 M NaOH-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Verbindung **64** wurde als braune Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute	6.00 g (79 %) (44 % Lit. ^[68])
Summenformel	C ₁₁ H ₁₆ O
Molmasse	164.2 g/mol
Brechungsindex	1.4881 Temp: 20 °C (1.4882 Temp: 20 °C Lit. ^[77])
GC-MS	164.0 g/mol
HPLC (RT)	9.7 min
IR	3027 (w), 2977 (m), 2928 (w), 2871 (w), 1609 (w), 1505 (s), 1389 (m), 1364 (m), 1233 (s), 1159 (s), 894 (s), 841 (m) cm ⁻¹

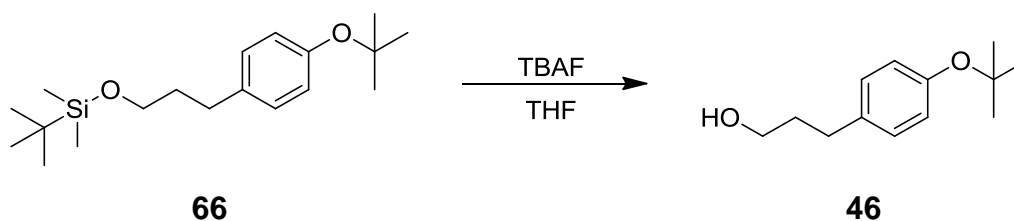
Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[68]

6.5.16 Herstellung von (3-(4-(*tert*-Butoxy)phenyl)propoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**66**)

Analog zur Synthesevorschrift von Chi *et al.*^[68] wurden unter Argonatmosphäre 2.70 g (16.4 mmol, 1 eq.) 1-(*tert*-Butoxy)-4-methylbenzol (**64**) in 50 ml trockenem THF gelöst und auf -15 °C gekühlt. Anschließend wurden 24.7 ml (2.77 g, 24.7 mmol, 1.5 eq.) *t*-BuOK (1 M in THF) langsam zugetropft. Danach wurden 10.3 ml (1.58 g, 24.71 mmol, 1.5 eq.) *n*-BuLi innerhalb von 30 min zugetropft und die Lösung 1 h bei -15 °C gerührt. Nach Zugabe von 5.29 ml (5.90 g, 24.7 mmol, 1.5 eq.) (2-Bromoethoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**65**) wurde die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Wenig Wasser wurde zugegeben und das Produkt dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde anschließend mit Ethylacetat über Kieselgel filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und Verbindung **66** als braune Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute	5.03 g (95 %) Keine Lit. Ausbeute angegeben (siehe 6.4.17)
Summenformel	C ₁₉ H ₃₄ O ₂ Si
Molmasse	322.6 g/mol
Brechungsindex	1.47124 Temp.: 20 °C
GC-MS	323.3 g/mol
HPLC (RT)	13.8 min
IR	3081 (w), 2954 (m), 2929 (m), 2858 (m), 1534 (w), 1471 (m), 1362 (m), 1254 (m), 1093 (m), 888 (m), 835 (s), 776 (s) cm ⁻¹

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[68]

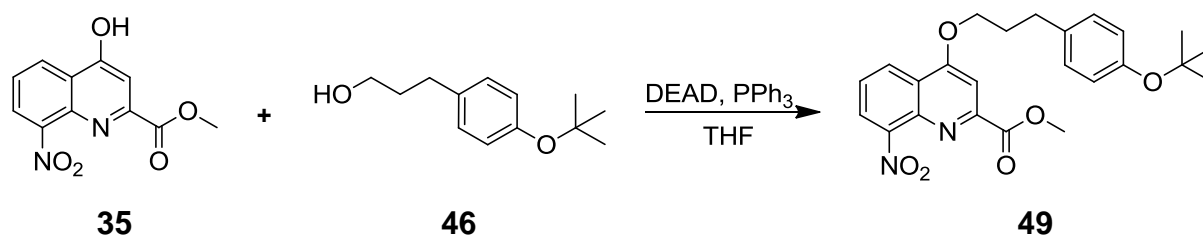
6.5.17 Herstellung von 3-(4-(*tert*-Butoxy)phenyl)propan-1-ol (**46**)

Analog zur Synthesevorschrift von Chi *et al.*^[68] wurden unter Argonatmosphäre 5.53 g (17.1 mmol, 1 eq.) (3-(4-(*tert*-Butoxy)phenyl)propoxy)-(*tert*-butyl)dimethylsilan (**66**) in 30 ml trockenem THF gelöst, 6.72 g (25.7 mmol, 1.5 eq.) TBAF zugegeben und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde die Lösung dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, DCM/MeOH (99.5/0.5)). Verbindung **46** wurde als klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute	2.50 g (70 %) (59 % Lit. ^[68] für 6.4.16 und 6.4.17 zusammen)
Summenformel	C ₁₃ H ₂₀ O ₂
Molmasse	208.3 g/mol
Brechungsindex	1.47345 Temp.: 20 °C
GC	208.2 g/mol
HPLC (RT)	12.8 min
IR	2952 (m), 2929 (m), 2857 (m), 1506 (m), 1472 (m), 4664 (m), 1254 (m), 1162 (m), 1096 (s), 898 (m), 833 (s), 774 (s) cm ⁻¹

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[68]

6.5.18 Herstellung von Methyl-4-(3-(4-(*tert*-butoxy)phenyl)propoxy)-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**49**)

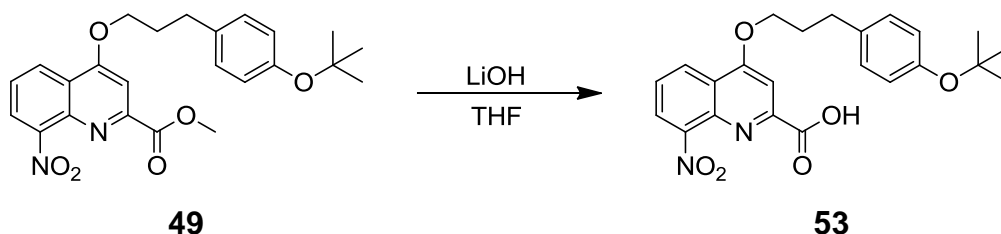


Gemäß AV4 wurden unter Argonatmosphäre 100 mg (403 µmol, 1 eq.) Methyl-4-hydroxy-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**35**) in 2 ml trockenem THF gelöst, 484 µl (101 mg, 484 µmol, 1.2 eq.) 3-(4-(*tert*-Butoxy)phenyl)propan-1-ol (**46**) sowie 116 mg (442 µmol, 1.1 eq.) Triphenylphosphin zugegeben, auf 0 °C gekühlt und 87.3 µl (90.0 mg, 443 µmol, 1.1 eq.) DEAD zugetropft. Die Lösung wurde 30 min bei 0 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser gelöst, mit DCM extrahiert, säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Gradient DCM/Heptan (8/2) bis (9/1)) und Verbindung **49** als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	42.0 mg (24 %)
Summenformel	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₆
Molmasse	438.5 g/mol
Schmelzpunkt	136 °C
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₂₄ H ₂₇ N ₂ O ₆] ⁺ : 439.1869 g/mol gefunden: 439.1859 g/mol (M2)
HPLC (RT)	5.4 min (M2)
¹H-NMR	(CDCl ₃ , δ [ppm]): 8.36 (dd, ³ J = 8.5 Hz, ⁴ J = 1.4 Hz, 1H, C ⁵ H), 8.03 (dd, ³ J = 7.5 Hz, ³ J = 1.4 Hz, 1H, C ⁷ H), 7.58 (dd, ³ J = 8.5, 7.5 Hz, 1H, C ⁶ H), 7.55 (s, 1H, C ³ H), 7.06-7.01 (m, 2H, CH ₂ C(CH ^{Ar}) ₂), 6.87-6.83 (m, 2H, (CH ^{Ar}) ₂ CO), 4.25 (t, ³ J = 6.2 Hz, 2H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂), 3.96 (s, 3H, OCH ₃), 2.80 (t, ³ J = 7.5 Hz, 2H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂), 2.29-2.18 (m, 2H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂), 1.26 (s, 9H, C(CH ₃) ₃)

$^{13}\text{C-NMR}$	(CDCl_3 , δ [ppm]): 165.68 (1C, COO), 162.62 (1C, C^4), 153.76 (1C, C^{Ar}), 151.35 (1C, C^{Ar}), 148.45 (1C, C^8), 140.06 (1C, C^{a}), 135.35 (1C, C^2), 131.13 (1C, C^{a}), 128.72 (2C, C^{Ar}), 127.13 (1C, C^{Chin}), 126.59 (2C, C^{Chin}), 126.25 (1C, C^{Chin}), 124.37 (1C, C^{Ar}), 102.20 (1C, C^3), 78.29 (1C, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 68.66 (1C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 53.36 (1C, OCH_3), 31.43 (1C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.27 (1C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.85 (3C, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$)
IR	3330 (w), 2977 (w), 2950 (w), 1719 (s), 1587 (m), 1538 (s), 1505 (s), 1355 (s), 1271 (m), 1242 (s), 1164 (m), 1120 (s), 894 (m), 872 (m), 790 (m), 763 (s) cm^{-1}

6.5.19 Herstellung von 4-(3-(4-(*tert*-Butoxy)phenyl)propoxy)-8-nitrochinolin-2-carbonsäure (**53**)



Gemäß AV5a wurden 500 mg (1.14 mmol, 1 eq.) Methyl-4-(3-(4-(*tert*-butoxy)phenyl)propoxy)-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**49**) in 25 ml THF gelöst, auf 0 °C gekühlt; eine Lösung von 81.9 mg (3.42 mmol, 3 eq.) LiOH in 15 ml Wasser wurde auf 0 °C gekühlt und zugegeben. Nach 30 min wurde die Mischung mit 10 % Zitronensäure auf einen pH-Wert von 2-3 gebracht, mit DCM extrahiert und getrocknet. Der Rückstand wurde aus Methanol bei -18 °C kristallisiert und Produkt **53** als gelber kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute 383 mg (79 %)

Summenformel $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$

Molmasse 424.4 g/mol

Schmelzpunkt >250 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]): 8.41 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, C^5H), 8.16 (dd, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, C^7H), 7.68-7.63 (m, 2H,

C^3H , C^6H), 7.08-7.00 (m, 2H, $CH_2C(CH)_2$), 6.88-6.83 (m, 2H, $(CH)_2CO$), 4.30 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_2$), 2.80 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_2$), 2.32-2.21 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_2$), 1.26 (s, 9H, $OC(CH_3)_3$)

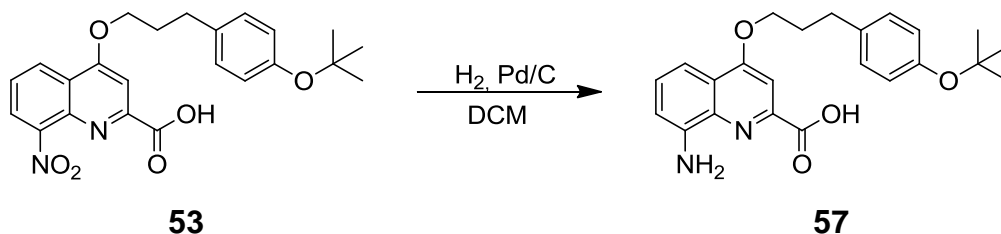
 ^{13}C -NMR

($CDCl_3$, δ [ppm]): 164.14 (1C, COO), 163.54 (1C, C^4), 153.84 (1C, C^{Ar}), 149.33 (1C, C^{Ar}), 147.14 (1C, C^8), 138.35 (1C, C^a), 135.15 (1C, C^2), 132.18 (1C, C^a), 128.72 (2C, C^{Ar}), 127.13 (1C, C^{Ar}), 126.59 (1C, C^{Chin}), 126.25 (1C, C^{Chin}), 124.37 (2C, C^{Chin}), 100.24 (1C, C^3), 78.33 (1C, $OC(CH_3)_3$), 69.35 (1C, $OCH_2CH_2CH_2$), 31.41 (1C, $OCH_2CH_2CH_2$), 30.15 (1C, $OCH_2CH_2CH_2$), 28.85 (3C, $OC(CH_3)_3$)

IR

3251 (w), 2979 (w), 2965 (w), 2865 (w), 1746 (s), 1718 (m), 1584 (m), 1535 (s), 1504 (s), 1362 (s), 1340 (s), 1235 (s), 1156 (s), 1118 (s), 1008 (m), 891 (s), 760 (s), 720 (m) cm^{-1}

6.5.20 Herstellung von 8-Amino-4-(3-(4-(*tert*-butoxy)phenyl)propoxy)chinolin-2-carbonsäure (**57**)



Gemäß AV6b wurden in einem Überdruckreaktor 4.00 g (9.42 mmol, 1 eq.) 4-(3-(4-(*tert*-Butoxy)phenyl)propoxy)-8-nitrochinolin-2-carbonsäure (**53**) in 20 ml DCM gelöst, 503 mg Pd/C (10 %) zugegeben, 5 bar Wasserstoff angelegt und die Suspension über Nacht gerührt. Sie wurde filtriert, gewaschen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und Verbindung **57** als gelber kristalliner Feststoff erhalten.

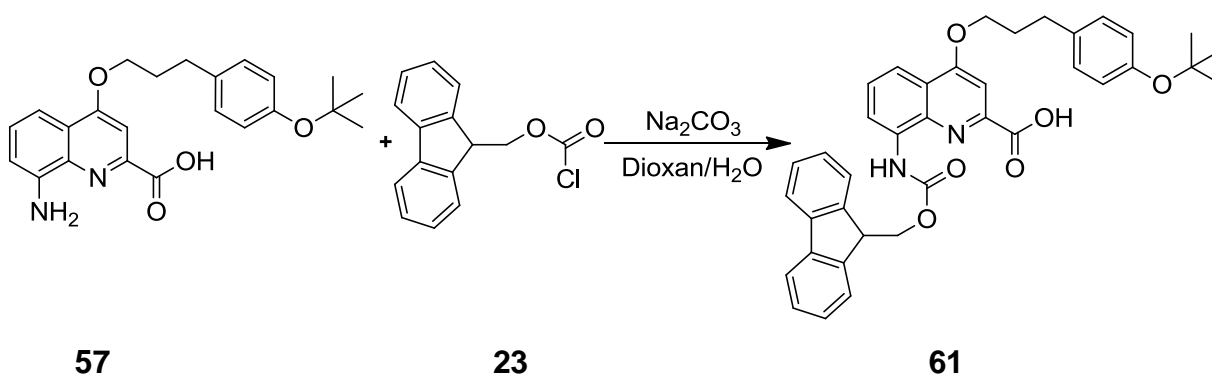
Ausbeute	3.10 g (83 %)
Summenformel	$C_{23}H_{26}N_2O_4$
Molmasse	394.5 g/mol
Schmelzpunkt	<150 °C

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 8.38-8.43 (m, 1H, C⁵H), 7.68-7.63 (m, 2H, C⁶H, C³H), 8.13-8.19 (m, 1H, C⁷H), 7.06-6.98 (m, 2H, CH₂C(CH^{Ar})₂), 6.85-6.80 (m, 2H, (CH^{Ar})₂CO), 4.32 (t, ³J = 6.3 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂), 2.79 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂), 2.33-2.21 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂), 1.26 (s, 9H, OC(CH₃)₃)

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 163.96 (1C, COO), 162.65 (1C, C⁴), 153.63 (2C, C^{Ar}), 145.00 (1C, C⁸), 138.35 (2C, C^a), 135.15 (1C, C²), 128.76 (2C, C^{Ar}), 124.29 (2C, C^{Ar}), 123.52 (1C, C^{Ar}) 118.88 (1C, C^{Ar}), 112.87 (1C, C^{Ar}), 110.56 (1C, C^{Ar}), 99.16 (1C, C³), 78.25 (1C, OC(CH₃)₃), 68.37 (1C, OCH₂CH₂CH₂), 31.38 (1C, OCH₂CH₂CH₂), 30.39 (1C, OCH₂CH₂CH₂), 28.85 (3C, OC(CH₃)₃)

IR 3330 (w), 3189 (w), 2974 (m), 2817 (w), 1721 (m), 1652 (m), 1613 (m), 1582 (m), 1506 (s), 1475 (m), 1363 (s), 1233 (m), 1159 (s), 1064 (m), 1030 (m), 895 (m), 752 (s) cm⁻¹

6.5.21 Herstellung von 8-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-4-(3-(4-(tert-butoxy)phenyl)propoxy)chinolin-2-carbonsäure (**61**)



Gemäß AV7 wurden 500 mg (1.27 mmol, 1 eq.) 8-Amino-4-(3-(4-(tert-butoxy)phenyl)propoxy)chinolin-2-carbonsäure (**57**) in 12 ml 1,4-Dioxan gelöst. Eine Lösung von 268 mg (2.54 mmol, 2 eq.) Na₂CO₃ in 12 ml Wasser wurde zugegeben, anschließend wurde eine Lösung von 363 mg (1.40 μmol, 1.1 eq.) Fmoc-Cl (**23**) in 2 ml Dioxan innerhalb von drei Stunden bei 0 °C zugetropft. Die Lösung wurde für eine Stunde

auf 0 °C und anschließend über Nacht auf Raumtemperatur gerührt. Nach dem Extrahieren wurde der Rückstand im Ultraschallbad in Wasser suspendiert, in flüssigem Stickstoff eingefroren und anschließend lyophilisiert. Verbindung **61** wurde als grauer kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	517 mg (66 %)
Summenformel	$C_{38}H_{36}N_2O_6$
Molmasse	616.7 g/mol
Schmelzpunkt	160 °C
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{38}H_{37}N_2O_6]^+$: 617.2652 g/mol gefunden: 617.2625 g/mol (M2)
HPLC (RT)	4.7 min (M2)
1H-NMR	($CDCl_3$, δ [ppm]): 8.72 (s, 1H, CH^{Chin}), 8.32 (s, 1H, COOH), 7.83 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, CH^{Chin}), 7.71 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, CH^{Chin}), 7.60-7.42 (m, 5H, CH^{Ar}), 7.33 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CH^{Fmoc}), 7.24 (dd, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 2H, CH^{Fmoc}), 7.08-7.00 (m, 2H, $CH_2C(CH^{Ar})_2$), 6.89-6.82 (m, 2H, $(CH^{Ar})_2CO$), 4.59 (s, 2H, $CHCH_2OCONH$), 4.31 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 1H, $CHCH_2OCONH$), 4.22 (t, $^3J = 5.8$ Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_2$), 2.79 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_2$), 2.28-2.14 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_2$), 1.26 (s, 9H, $C(CH_3)_3$)
^{13}C-NMR	($CDCl_3$, δ [ppm]): 164.75 (1C, COO), 163.92 (1C, COO), 153.71 (1C, C^4), 143.67 (1C, C^{Ar}), 141.40 (1C, C^{Ar}), 137.46 (1C, C^{Ar}), 135.48 (1C, C^{Ar}), 134.31 (1C, C^{Ar}), 128.76 (2C, C^{Ar}), 127.88 (1C, C^{Ar}), 127.23 (1C, C^{Ar}), 124.98 (1C, C^{Ar}), 124.32 (1C, C^{Ar}), 122.70 (1C, C^{Ar}), 120.09 (1C, C^{Ar}), 115.56 (1C, C^{Ar}), 99.93 (1C, C^3), 78.27 (1C, $OC(CH_3)_3$), 68.57 (1C, $OCH_2CH_2CH_2$), 67.60 (1C, $CHCH_2CON$), 47.10 (1C, $CHCH_2CON$), 31.39 (1C, $OCH_2CH_2CH_2$), 30.33 (1C, $OCH_2CH_2CH_2$), 28.85 (3C, $OC(CH_3)_3$)
IR	3312 (w), 2975 (w), 2946 (w), 2897 (w), 1725 (m), 1532 (s), 1505 (m), 1419 (m), 1373 (m), 1326 (m), 1212 (s), 1016 (m), 894 (m), 759 (s), 739 (s) cm^{-1}

6.5.22 Herstellung einer Foldamer-Bibliothek an der Festphase

Die Foldamerbibliothek besteht aus 48 Hexameren. Die Positionen eins, fünf und sechs sind in allen Foldameren gleich. Die Positionen zwei, drei und vier wurden variiert.

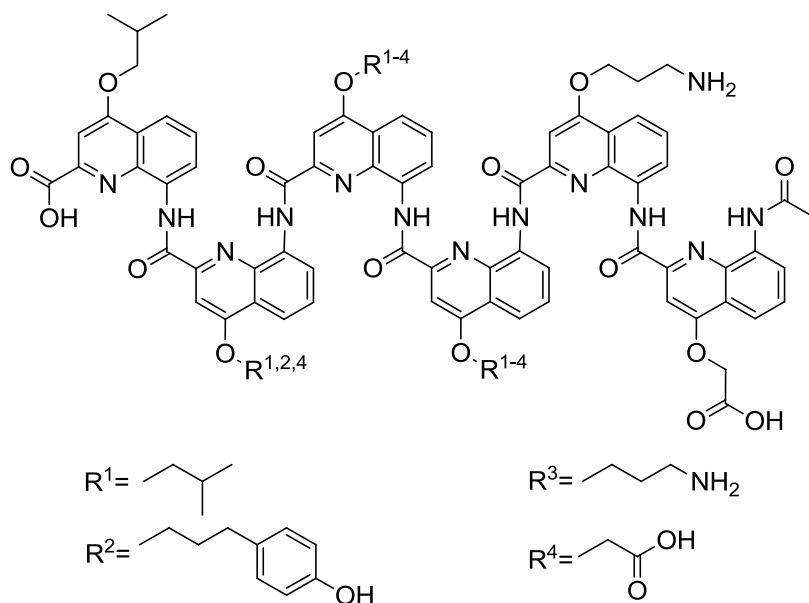


Abb. 79: Schematischer Aufbau der Bibliothek.

Die im Folgenden beschriebenen Reaktionen gelten für je ein Foldamer. Für die Bibliothek wurden die Ansätze je nach Bedarf vergrößert. Die Herstellung des Säurechlorids und die Kupplung wurden bei allen Monomeren gleich ausgeführt und sind am Beispiel von 8-(((9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-4-isobutoxy-quinolin-2-carbonsäure (**43**) beschrieben. Die Reaktionsbedingungen wurden in Anlehnung an unveröffentlichte Vorschriften von UCB gewählt. Das für die Reaktionen verwendete Chloroform wurde wie in 6.1 beschrieben getrocknet und der Wassergehalt vor jeder Verwendung mittels Karl-Fischer-Titration bestimmt. Dazu wurde ein TitroLine KF trace der Firma *Mettler Toledo* (Gießen, Deutschland) verwendet. Der Wassergehalt schwankte zwischen 1-3 ppm.

Beladung des Harzes

100 mg (44 μ mol, 1 eq.) des niedrig ladenden Wang-Harzes **39** (440 μ mol/g) wurden unter Argonatmosphäre dreimal mit je 2 ml trockenem DMF konditioniert, das Lösungsmittel abdekantiert und anschließend in 0.4 ml trockenem DMF suspendiert. 53 mg (110 μ mol 2.5 eq.) 8-(((9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-4-

isobutoxychinolin-2-carbonsäure (**43**) wurden mit 42.0 mg (130 μmol , 3 eq.) TBTU in 400 μl trockenem DMF gelöst und zum Harz gegeben. Anschließend wurden 34.0 mg (260 μmol , 6 eq.) DIPEA in 1 ml trockenem DMF zugegeben und 12 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz wurde abfiltriert, dreimal mit je 2 ml DMF, DCM und MeOH gewaschen und im Vakuum getrocknet. Eine kleine Menge Harz wurden entnommen und in 200 μl TFA/H₂O (95/5) unter Schütteln für 15 min abgespalten. Das Lösungsmittel wurde im N₂-Strom entfernt und mit BHT als interner Standard die Ladung des Harzes mittels ¹H-NMR in CDCl₃ bestimmt. Die Beladung konnte auf 11 μmol pro 100 mg Harz bestimmt werden.

Entfernung der Fmoc-Schutzgruppe mit Piperidin

100 mg des Harzes wurden unter Schütteln zweimal mit je 1 ml Chloroform für je 5 min konditioniert. Das Lösungsmittel wurde abgesaugt und 1 ml Chloroform/Piperidin (8/2) zugegeben. Es wurde 5 min geschüttelt und anschließend abgesaugt. Nach erneuter Zugabe von 1 ml der Chloroform/Piperidin-Lösung wurde 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt und abgesaugt. Das Harz wurde sechsmal mit je 1.5 ml DMF, dreimal mit DCM und dreimal mit MeOH gewaschen, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Herstellung des Säurechlorids

Unter Argonatmosphäre wurden 66.1 μmol (6 eq.) des Monomers **33**, **34**, **60** bzw. **61** in 0.5 ml trockenem Chloroform gelöst und 16.0 μl (16.2 mg, 122 μmol , 12 eq.) 1-Chlor-*N,N*,2-trimethyl-1-propenylamin (Ghosez-Reagenz) zugegeben. Die Lösung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, nach Zugabe von 500 μl Chloroform wurde 1 min gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Waschen mit Chloroform wurde zwei weitere Male wiederholt, um das restliche Ghosez-Reagenz zu entfernen. Anschließend wurde mittels ¹H-NMR in CDCl₃ die Vollständigkeit der Reaktion überprüft. Das so hergestellte Säurechlorid reicht für eine Kettenverlängerung aus (beide Kupplungen). Für die weitere Verarbeitung wurde das Säurechlorid in 1 ml (für 6 eq.) trockenem Chloroform gelöst.

Kupplung des Säurechlorids

Das Harz wurde unter Argonatmosphäre zweimal mit je 1 ml trockenem Chloroform für 5 min konditioniert und das Lösungsmittel abgesaugt. Es wurde 1 ml $\text{CHCl}_3/\text{DIPEA}$ (9/1) zugegeben. 500 μl des gelösten Säurechlorids (3 eq.) wurden zugegeben und die Mischung 3 h bei 50 °C geschüttelt. Das Lösungsmittel wurde abgesaugt, das Harz dreimal mit trockenem Chloroform gewaschen und anschließend der zweite Teil des Säurechlorids (3 eq.) zusammen mit 1 ml $\text{CHCl}_3/\text{DIPEA}$ (9/1) zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Zur Reaktionskontrolle wurde wie unten beschrieben von einigen Harz-Kügelchen das Produkt abgespalten und per LC-MS-Analyse kontrolliert.

Acetylierung der geladenen Kupplungsprodukte

Das Harz wurde zweimal mit je 1 ml DCM für 5 min konditioniert und das Lösungsmittel abgesaugt. 1 ml $\text{DCM}/\text{Ac}_2\text{O}/\text{Pyridin}$ (8/1/1) wurde zugegeben, das Harz 2 h geschüttelt und das Lösungsmittel abgesaugt. Das Harz wurde unter Schütteln dreimal mit je 1 ml DCM, DMF, DCM, MeOH und zweimal mit 1 ml Et_2O gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Abspalten des Monomers von der Festphase sowie Entschützung

Das Harz wurde mit 200 μl $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$ (95/5) für 30 min geschüttelt, abfiltriert, mit $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$ gewaschen und das Lösungsmittel im Rotations-Vakuumkonzentrator verdampft. Zur Entfernung überschüssiger TFA wurde der Rückstand in 2 ml Acetonitril/Wasser gelöst und das Lösungsmittel ebenfalls entfernt.

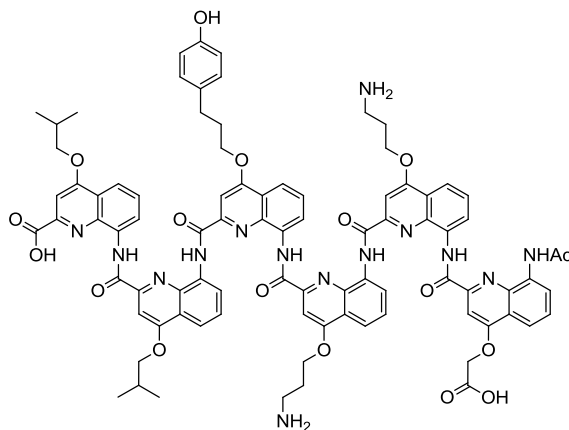
Reinigung der Kupplungsprodukte

Die Reinigung der dargestellten Foldamere wurde mittels Chromatographie durchgeführt. (L1)

Charakterisierung der Foldamere:

Bei den prozentualen Angaben der Ausbeute wurde die Reinheit nach LC-MS-Analysen schon berücksichtigt. (*: Ausbeuten über 100%, vermutlich Kristallwasser).

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (67)

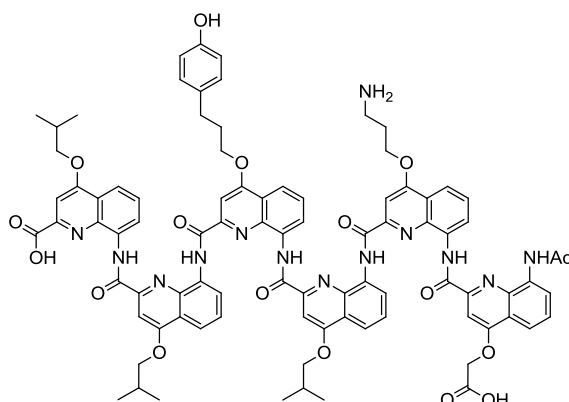


67

Ausbeute	17.4 mg (88 % reines Produkt)
Summenformel	$C_{87}H_{82}N_{14}O_{17}$
Molmasse	1595.7 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{87}H_{82}N_{14}O_{17}]$: 1595.6061 g/mol gefunden: 1595.6047 g/mol (M2)
HPLC (RT)	3.4 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	89 %
1H-NMR	(DMSO- D_6 , δ [ppm]): 12.04 (s, 1H, C^2COOH), 11.57 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.56 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.44 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.25 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.09 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 9.33 (s, 1H, $(CH^{Ar})_2COH$), 8.68 (s, 1H), 8.55 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1H), 8.22-7.11 (m, 22H), 6.88 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.86 (d, $^3J = 3.4$ Hz, 2H, $(CH^{Ar})_2COH$), 6.69 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.67 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.45 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.24 (s, 1H, $C^{3x}H$), 5.07 (d, $^2J = 15.7$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2COO$), 4.94 (d, $^2J = 15.7$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2COO$), 4.75 (dd, $^2J = 15.0$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.65 (dd, $^2J = 15.0$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.43 (dd, $^2J = 14.6$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, $C^{4x}OCH_2$), 4.34 (dd, $^2J = 14.6$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz,

1H, C^{4x}OCH₂), 4.18 (dd, ²J = 15.6 Hz, ³J = 6.7 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂), 4.14-4.04 (m, 2H, C^{4x}OCH₂), 3.97-3.88 (m, 2H, C^{4x}OCH₂, C⁴OCH₂CH), 3.85-3.78 (m, 1H, C⁴OCH₂CH), 2.95 (dd, ³J = 8.9, 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂(CH^{Ar})₂), 2.50-2.19 (m, 8H, OCH₂CH₂CH₂, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.31 (s, 3H, C⁸NHCOCH₃), 1.28 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.25 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.21 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.18 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (68)

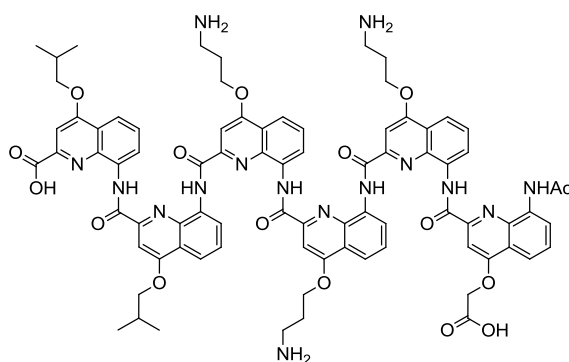


68

Ausbeute	7.7 mg (36 % reines Produkt)
Summenformel	C ₈₈ H ₈₃ N ₁₃ O ₁₇
Molmasse	1594.7 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₈₈ H ₈₃ N ₁₃ O ₁₇]: 1594.6108 g/mol gefunden: 1594.6069 g/mol (M2)
HPLC (RT)	4.1 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	83 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 12.00 (s, 1H, C ² COOH), 11.59 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.57 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.43 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.25 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.10 (s, 1H, C ^{8x} NH), 9.28 (s, 1H, (CH ^{Ar}) ₂ COH),

8.65 (s, 1H), 8.56 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H), 8.14-7.12 (m, 22H), 6.87 (d, $^3J = 3.4$ Hz, 2H, (CH^{Ar})₂COH), 6.86 (s, 1H, C^{3x}H), 6.70 (s, 2H, C^{3x}H), 6.45 (s, 1H, C^{3x}H), 6.20 (s, 1H, C^{3x}H), 5.13 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂COO), 4.99 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂COO), 4.75 (dd, $^2J = 15.2$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.66 (dd, $^2J = 15.2$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.35 (dd, $^2J = 14.9$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, C^{4''}OCH₂CH₂CH₂C(CH^{Ar})₂), 4.18-4.04 (m, 3H, C^{4''}OCH₂CH₂CH₂C(CH^{Ar})₂, C^{4x}OCH₂CH), 3.99-3.79 (m, 4H, C^{4x}OCH₂CH), 2.96 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂(CH^{Ar})₂), 2.51-2.19 (m, 7H, OCH₂CH₂CH₂, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.34 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.32 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.30 (s, 1H, C^{8''''}NHCOCH₃), 1.28 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.25 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 1H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.21 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 1H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.18 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 1H, OCH₂CH(CH₃)₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (69)

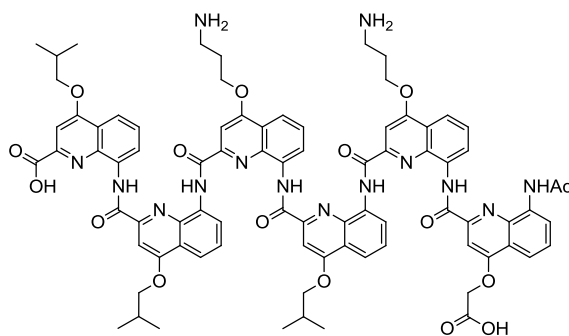


69

Ausbeute	20.6 mg (37 % reines Produkt)
Summenformel	C ₈₁ H ₇₀ N ₁₅ O ₁₆
Molmasse	1518.6 g/mol

ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₈₁ H ₇₉ N ₁₅ O ₁₆]: 1518.5907 g/mol gefunden: 1518.5968 g/mol (M2)
HPLC (RT)	4.3 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	30 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 12.10 (s, 1H, C ² COOH), 11.58 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.57 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.41 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.28 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.10 (s, 1H, C ^{8x} NH), 8.68 (s, 1H), 8.56 (d, ³ J = 7.3 Hz, 1H), 8.15-7.24 (m, 24H), 6.85 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.75 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.67 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.44 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.23 (s, 1H, C ^{3x} H), 5.21-5.04 (d, ² J = 15.8 Hz, m, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 4.97 (d, ² J = 15.8 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 4.76 (dd, ² J = 14.6 Hz, ³ J = 5.6 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.67 (dd, ² J = 14.6 Hz, ³ J = 6.3 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.44 (dd, ² J = 12.3 Hz, ³ J = 6.4 Hz, 2H, C ^{4x} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.26 (dd, ² J = 14.8 Hz, ³ J = 5.7 Hz, 1H, C ^{4x} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.18 (dd, ² J = 15.3 Hz, ³ J = 6.5 Hz, 1H, C ^{4x} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.11-4.04 (m, 1H, C ^{4'} OCH ₂ CH), 3.96-3.87 (m, 2H, C ^{4'} OCH ₂ CH, C ⁴ OCH ₂ CH), 3.84-3.77 (m, 1H, C ⁴ OCH ₂ CH), 2.51-2.20 (m, 8H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ , OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.32 (s, 3H C ^{8''''} NHCOCH ₃), 1.28 (d, ³ J = 6.7 Hz, 3H, CH(CH ₃) ₂), 1.25 (d, ³ J = 6.7 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.21 (d, ³ J = 6.7 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.18 (d, ³ J = 6.7 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (70)

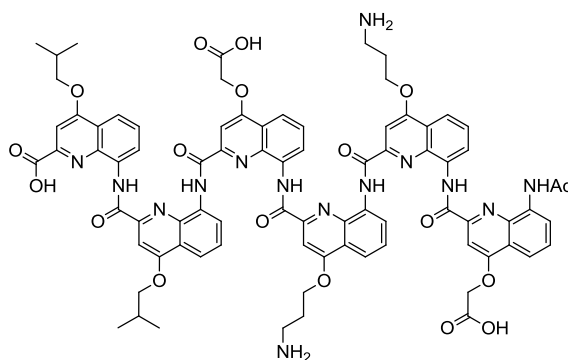


70

Ausbeute	33.1 mg (quant.*)
Summenformel	C ₈₂ H ₈₀ N ₁₄ O ₁₆
Molmasse	1517.6 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₈₂ H ₈₀ N ₁₄ O ₁₆]: 1517.5955 g/mol gefunden: 1517.5946 g/mol (M2)
HPLC (RT)	4.3 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	97 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 12.05 (s, 1H, C ² COOH), 11.60 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.57 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.40 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.26 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.11 (s, 1H, C ^{8x} NH), 8.66 (s, 1H), 8.57 (d, ³ J = 7.7 Hz, 1H), 8.04-7.22 (m, 22H), 6.85 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.77 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.70 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.43 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.19 (s, 1H, C ^{3x} H), 5.12 (d, ² J = 15.9 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 4.98 (d, ² J = 15.9 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 4.82-4.70 (m, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.67 (dd, ² J = 15.3 Hz, ³ J = 6.5 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.45 (dd, ² J = 15.0 Hz, ³ J = 6.0 Hz, 1H, C ^{4''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.26 (dd, ² J = 14.6 Hz, ³ J = 5.5 Hz, 1H, C ^{4''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.15 (dd, ³ J = 8.9, 6.5 Hz, 1H, C ⁴ OCH ₂ CH), 4.08 (dd, ³ J = 8.5, 6.4 Hz, 1H, C ⁴ OCH ₂ CH), 3.98-3.77 (m, 4H, C ^{4x} OCH ₂ CH, C ⁴ OCH ₂ CH), 3.40-3.17 (m, 6H,

NH₂), 2.52-2.11 (m, 8H, OCH₂CH₂CH₂, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.34 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.33 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.31 (s, 3H, C^{8''''}NHCOCH₃), 1.28 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.25 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.21 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.18 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (71)

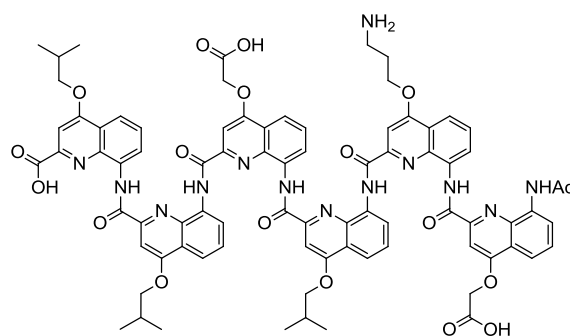


71

Ausbeute	11.8 mg (56 % reines Produkt)
Summenformel	C ₈₀ H ₇₄ N ₁₄ O ₁₈
Molmasse	1519.5 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₈₀ H ₇₄ N ₁₄ O ₁₈]: 1519.5383 g/mol gefunden: 1519.5406 g/mol (M2)
HPLC (RT)	2.8 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	80 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 11.59 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.53 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.43 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.34 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.05 (s, 1H, C ^{8x} NH), 8.72 (s, 1H), 8.51 (d, ³ J = 7.5 Hz, 1H), 8.15-7.18 (m, 22H), 6.87 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.70 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.65 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.45 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.27 (s, 1H, C ^{3x} H), 5.11 (d, ² J = 15.9 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 5.05-4.93 (m, 2H,

$C^{4''''}OCH_2COO$, $C^{4''}OCH_2COO$), 4.85 (d, $^2J = 15.4$ Hz, 1H, $C^{4''}OCH_2COO$), 4.76 (dd, $^2J = 14.8$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.66 (dd, $^2J = 15.4$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.43 (dd, $^2J = 15.4$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, 1H, $C^{4''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.18 (dd, $^2J = 15.9$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1H, $C^{4''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.10-4.02 (m, 1H, $C^{4'}OCH_2CH$), 3.95-3.86 (m, 2H, $C^{4'}OCH_2CH$, C^4OCH_2CH), 3.86-3.79 (m, 1H, C^4OCH_2CH), 2.51-2.17 (m, 6H, $OCH_2CH_2CH_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.33 (s, 3H, $C^{8''''}NHCOCH_3$), 1.28 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.25 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.21 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.17 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (72)



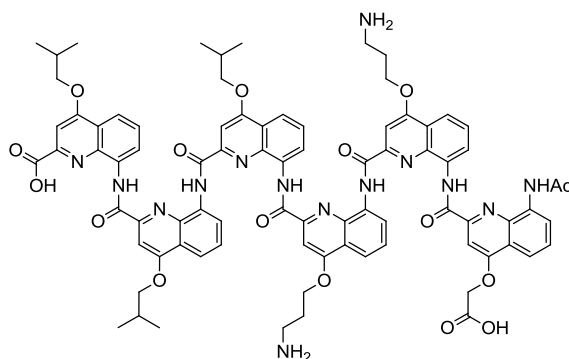
72

Ausbeute	21.6 mg (quant.*)
Summenformel	$C_{81}H_{75}N_{13}O_{18}$
Molmasse	1518.5 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{81}H_{75}N_{13}O_{18}]$: 1518.5431 g/mol gefunden: 1518.5430 g/mol (M2)
HPLC (RT)	3.7 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	94 %

¹H-NMR

(DMSO-D₆, δ [ppm]): 12.05 (s, 1H, C²COOH), 11.59 (s, 1H, C^{8x}NH), 11.53 (s, 1H, C^{8x}NH), 11.43 (s, 1H, C^{8x}NH), 11.30 (s, 1H, C^{8x}NH), 11.03 (s, 1H, C^{8x}NH), 8.67 (s, 1H), 8.50 (d, ³J = 7.4 Hz, 1H), 8.11-7.22 (m, 21H), 6.85 (s, 1H, C^{3x}H), 6.73 (s, 1H, C^{3x}H), 6.68 (s, 1H, C^{3x}H), 6.43 (s, 1H, C^{3x}H), 6.22 (s, 1H, C^{3x}H), 5.12 (d, ²J = 15.9 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂COO), 5.02 (d, ²J = 15.4 Hz, 1H, C^{4''}OCH₂COO), 4.99 (d, ²J = 15.9 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂COO), 4.85 (d, ²J = 15.4 Hz, 1H, C^{4''}OCH₂COO), 4.75 (dd, ²J = 15.1 Hz, ³J = 5.6 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.65 (dd, ²J = 15.1 Hz, ³J = 6.7 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.15 (dd, ³J = 8.8, 6.5 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂CH), 4.08 (dd, ³J = 8.6, 6.4 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂CH), 3.97-3.78 (m, 4H, C^{4x}OCH₂CH, C⁴OCH₂CH), 3.37-3.27 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂NH₂), 2.51-2.19 (m, 5H, OCH₂CH₂CH₂, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.35-1.31 (m, 6H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.31 (s, 3H, C^{8''''}NHCOCH₃), 1.28 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.25 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.21 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.18 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂)

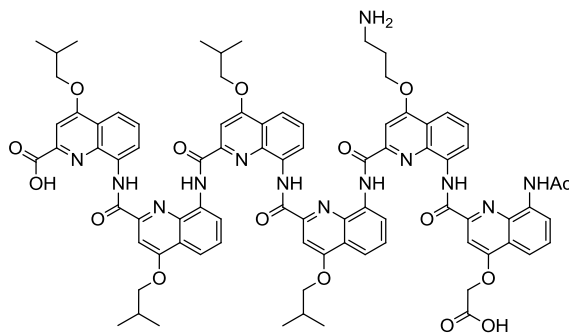
8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (73)

**73****Ausbeute**

26.2 mg (quant.*)

Summenformel	$C_{82}H_{80}N_{14}O_{16}$
Molmasse	1517.6 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{82}H_{80}N_{14}O_{16}]$: 1517.5955 g/mol gefunden: 1517.5936 g/mol (M2)
HPLC (RT)	3.4 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	95 %
1H-NMR	(DMSO- D_6 , δ [ppm]): 12.04 (s, 1H, C^2COOH), 11.58 (s, 2H, $C^{8x}NH$), 11.44 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.25 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.10 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 8.69 (s, 1H), 8.58 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 1H), 8.23-7.25 (m, 22H), 6.85 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.72 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.67 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.44 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.24 (s, 1H, $C^{3x}H$), 5.11 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2COO$), 4.99 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2COO$), 4.76 (dd, $^2J = 14.7$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.66 (dd, $^2J = 15.3$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.43 (dd, $^3J = 15.3$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.23-4.04 (m, 3H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$, $C^{4x}OCH_2CH$), 3.92 (td, $^3J = 9.8$, 6.3 Hz, 3H, $C^{4x}OCH_2CH$, C^4OCH_2CH), 3.81 (dd, $^3J = 8.6$, 6.8 Hz, 1H, C^4OCH_2CH), 3.40-3.28 (m, 4H, $OCH_2CH_2CH_2NH_2$), 2.51-2.20 (m, 7H, $OCH_2CH_2CH_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.32 (s, 3H, $C^{8''''}NHCOCH_3$), 1.31 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.28 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.27 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.25 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.21 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.18 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (74)

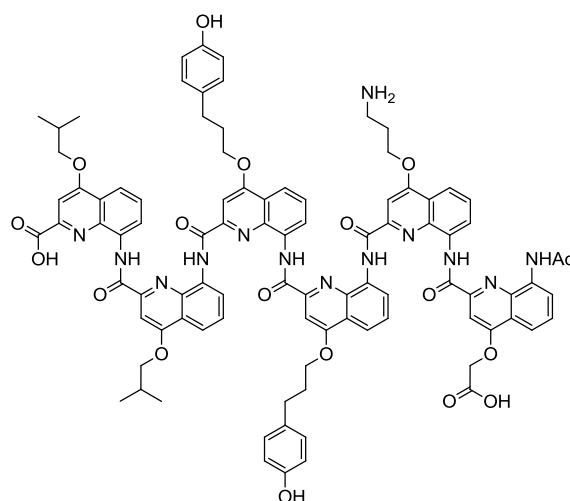


74

Ausbeute	15.3 mg (83 % reines Produkt)
Summenformel	$C_{83}H_{81}N_{13}O_{16}$
Molmasse	1516.6 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{83}H_{81}N_{13}O_{16}]$: 1516.6002 g/mol gefunden: 1516.5986 g/mol (M2)
HPLC (RT)	4.2 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	91 %
1H-NMR	(DMSO- D_6 , δ [ppm]): 12.00 (s, 1H, C^2COOH), 11.59 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.57 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.42 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.24 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.11 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 8.65 (s, 1H), 8.57 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H), 8.13-7.21 (m, 20H), 6.85 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.72 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.70 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.44 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.19 (s, 1H, $C^{3x}H$), 5.12 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2COO$), 4.98 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2COO$), 4.76 (dd, $^2J = 15.1$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.65 (dd, $^2J = 15.1$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.12 (ddd, $^2J = 15.1$ Hz, $^3J = 8.6$, 4.1 Hz, 3H, $C^{4x}OCH_2CH$), 3.97-3.85 (m, 4H, $C^{4x}OCH_2CH$, C^4OCH_2CH), 3.80 (dd, $^3J = 8.7$, 6.8 Hz, 1H, C^4OCH_2CH), 3.32 (td, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_2NH_2$), 2.51-2.19 (m, 6H, $OCH_2CH_2CH_2$,

OCH₂CH(CH₃)₂), 1.33 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.33 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.33 (s, 3H, C⁸ NHCOCH₃), 1.30 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.28 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.27 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.25 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.21 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.18 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (75)

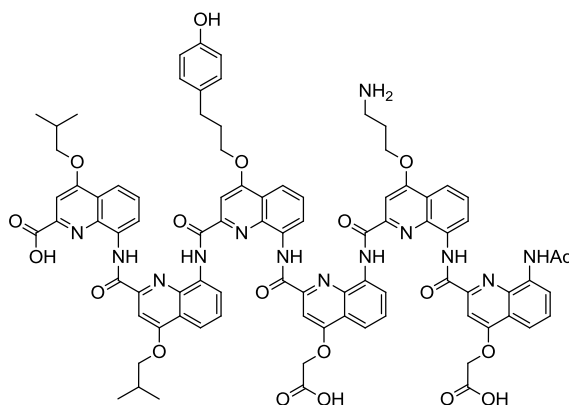


75

Ausbeute	9.6 mg (46 % reines Produkt)
Summenformel	C ₉₃ H ₈₅ N ₁₃ O ₁₈
Molmasse	1672.7 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₉₃ H ₈₅ N ₁₃ O ₁₈]: 1672.6213 g/mol gefunden: 1672.6194 g/mol (M2)
HPLC (RT)	3.9 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	88 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 12.01 (s, 1H, C ² COOH), 11.58 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.57 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.42 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.24 (s,

1H, C^{8x}NH), 11.09 (s, 1H, C^{8x}NH), 9.29 (s, 1H, (CH^{Ar})₂COH), 9.24 (s, 1H, (CH^{Ar})₂COH), 8.66 (s, 1H), 8.55 (d, ³J = 7.4 Hz, 1H), 8.13-6.96 (m, 24H), 6.87 (d, ³J = 5.0 Hz, 2H, (CH^{Ar})₂COH), 6.85 (d, ³J = 5.0 Hz, 2H, (CH^{Ar})₂COH), 6.70 (s, 2H, C^{3x}H), 6.69 (s, 1H, C^{3x}H), 6.45 (s, 1H, C^{3x}H), 6.17 (s, 1H, C^{3x}H), 5.13 (d, ²J = 15.9 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂COO), 4.98 (d, ²J = 15.9 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂COO), 4.75 (dd, ²J = 14.7 Hz, ³J = 5.6 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.66 (dd, ³J = 15.4 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.39-4.26 (m, 2H, C^{4x}OCH₂CH₂CH₂(CH^{Ar})₂), 4.16-4.03 (m, 3H, C^{4x}OCH₂CH₂CH₂(CH^{Ar})₂, C⁴ⁱOCH₂CH), 3.99-3.88 (m, 2H, C⁴ⁱOCH₂CH, C^{4o}OCH₂CH), 3.81 (dd, ³J = 8.5, 7.0 Hz, 1H, C^{4o}OCH₂CH), 3.03-2.88 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂NH₂), 2.51-2.19 (m, 8H, OCH₂CH₂CH₂, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.30 (s, 3H, C^{8''''}NHCOCH₃), 1.28 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.25 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.21 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.18 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (76)



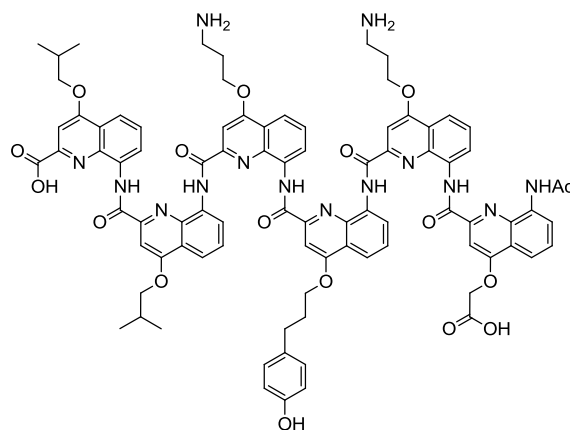
76

Ausbeute

5.1 mg (14 % reines Produkt)

Summenformel	C ₈₆ H ₇₇ N ₁₃ O ₁₉
Molmasse	1596.6 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₈₆ H ₇₇ N ₁₃ O ₁₉]: 1596.5537 g/mol gefunden: 1596.5482 g/mol (M2)
HPLC (RT)	2.9 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	48 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 12.02 (s, 1H, C ² COOH), 11.62 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.50 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.43 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.24 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.05 (s, 1H, C ^{8x} NH), 9.28 (s, 1H, (CH ^{Ar}) ₂ COH), 8.67 (s, 1H), 8.50 (d, ³ J = 7.6 Hz, 1H), 8.21-6.99 (m, 21H), 6.87 (d, ³ J = 8.4 Hz, 2H, (CH ^{Ar}) ₂ COH), 6.82 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.70 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.69 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.44 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.16 (s, 1H, C ^{3x} H), 5.14 (d, ² J = 16.0 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 4.97 (d, ² J = 16.0 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 4.96 (d, ² J = 15.8 Hz, 1H, C ^{4'''} OCH ₂ COO), 4.85 (d, ² J = 15.8 Hz, 1H, C ^{4'''} OCH ₂ COO), 4.75 (dd, ³ J = 14.7 Hz, ³ J = 5.6 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.66 (dd, ² J = 14.7 Hz, ³ J = 7.1 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.35 (dd, ² J = 15.3 Hz, ³ J = 6.3 Hz, 1H, C ^{4''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ (CH ^{Ar}) ₂), 4.15-4.04 (m, 2H, C ^{4''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ (CH ^{Ar}) ₂ , C ^{4'} OCH ₂ CH), 3.98-3.86 (m, 2H, C ^{4'} OCH ₂ CH, C ^{4'} OCH ₂ CH), 3.81 (dd, ³ J = 8.5, 6.9 Hz, 1H, C ^{4'} OCH ₂ CH), 3.35-3.25 (m, 2H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂), 3.00-2.90 (m, 2H, (CH) ₂ CH ₂), 2.50-2.20 (m, 6H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ , OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.29 (s, 3H, C ^{8''''} NHCOCH ₃), 1.28 (d, ³ J = 6.7 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.25 (d, ³ J = 6.7 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.22 (d, ³ J = 6.7 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.18 (d, ³ J = 6.7 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (77)

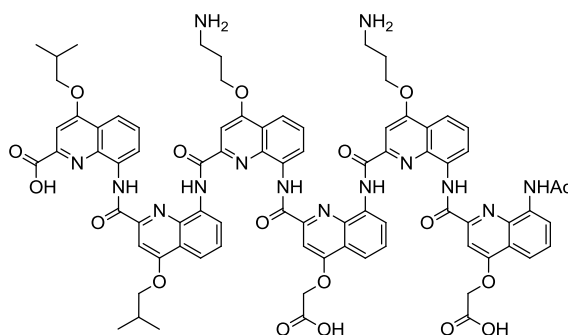


77

Ausbeute	25.5 mg (quant.*)
Summenformel	C ₈₇ H ₈₂ N ₁₄ O ₁₇
Molmasse	1595.7 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₈₇ H ₈₂ N ₁₄ O ₁₇]: 1595.6061 g/mol gefunden: 1595.6069 g/mol (M2)
HPLC (RT)	3.8 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	95 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 12.07 (s, 1H, C ² COOH), 11.57 (s, 2H, C ^{8x} NH), 11.39 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.24 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.08 (s, 1H, C ^{8x} NH), 9.28 (s, 1H, (CH ^{Ar}) ₂ COH), 8.63 (s, 1H), 8.54 (d, ³ J = 7.4 Hz, 1H), 8.23-6.99 (m, 24H), 6.86 (d, ³ J = 8.5 Hz, 2H, (CH ^{Ar}) ₂ COH), 6.82 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.74 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.70 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.42 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.16 (s, 1H, C ^{3x} H), 5.10 (d, ² J = 15.9 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 4.94 (d, ² J = 15.9 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 4.74 (dd, ² J = 14.6 Hz, ³ J = 7.4 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.65 (dd, ² J = 14.6 Hz, ³ J = 6.1 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.44 (dd, ² J = 14.6 Hz, ³ J = 5.6 Hz, 1H, C ^{4x} OCH ₂ CH ₂ CH ₂), 4.35-4.21 (m, 2H, C ^{4x} OCH ₂ CH ₂ CH ₂), 4.11-

4.04 (m, 2H, C^{4x}OCH₂CH₂CH₂, C^{4'}OCH₂CH), 3.97-3.75 (m, 3H, C^{4'}OCH₂CH, C⁴OCH₂CH), 3.34-3.24 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂NH₂), 2.99 (t, ³J = 7.1 Hz, 2H, (CH)₂CH₂), 2.52-2.14 (m, 8H, OCH₂CH₂CH₂, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.29 (s, 3H, C^{8''''}NHCOCH₃), 1.28 (d, ³J = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.25 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.21 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.17 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (78)

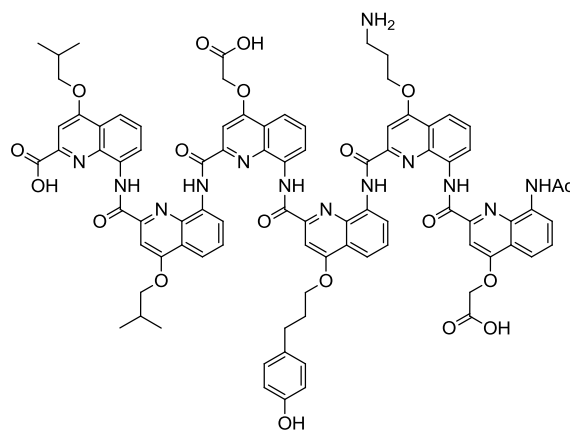


78

Ausbeute	15.7 mg (92 % reines Produkt)
Summenformel	C ₈₀ H ₇₄ N ₁₄ O ₁₈
Molmasse	1519.5 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₈₀ H ₇₄ N ₁₄ O ₁₈]: 1519.5383 g/mol gefunden: 1519.5371 g/mol (M2)
HPLC (RT)	2.6 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	98 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 12.11 (s, 1H, C ² COOH), 11.60 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.48 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.38 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.22 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.03 (s, 1H, C ^{8x} NH), 8.62 (s, 1H), 8.49 (d, ³ J = 7.50 Hz, 1H), 8.23-7.26 (m, 23H), 6.78 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.74 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.69 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.41 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.14 (s,

1H, C^{3x}H), 5.11 (d, ²J = 15.8 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂COO), 4.94 (d, ²J = 15.8 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂COO), 4.92 (d, ²J = 15.6 Hz, 1H, C^{4''}OCH₂COO), 4.83 (d, ²J = 15.6 Hz, 1H, C^{4''}OCH₂COO), 4.73 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.64 (d, ³J = 6.4 Hz, 1H, C^{4''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.43 (dd, ²J = 14.9 Hz, ³J = 6.0 Hz, 1H, OCH₂ C^{4''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.25 (dd, ³J = 14.9 Hz, ³J = 5.9 Hz, 1H, C^{4''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.12-4.02 (m, 1H, C^{4'}OCH₂CH), 3.98-3.85 (m, 2H, C^{4'}OCH₂CH, C⁴OCH₂CH), 3.82-3.75 (m, 1H, C⁴OCH₂CH), 3.33-3.23 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂NH₂), 2.51-2.19 (m, 6H, OCH₂CH₂CH₂, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.27 (d, ³J = 6.5 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.27 (s, 3H, C^{8''''}NHCOCH₃), 1.24 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.21 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.18 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (79)

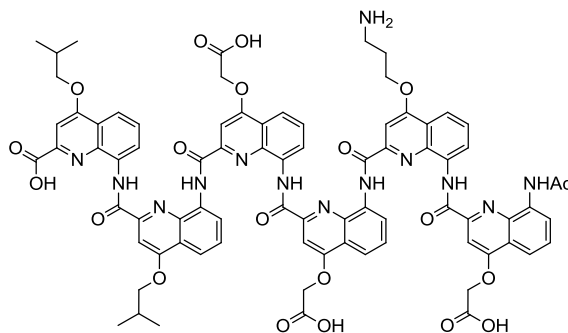


79

Ausbeute	11 mg (58 % reines Produkt)
Summenformel	C ₈₆ H ₇₇ N ₁₃ O ₁₉
Molmasse	1596.6 g/mol

ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₈₆ H ₇₇ N ₁₃ O ₁₉]: 1596.5537 g/mol gefunden: 1596.5516 g/mol (M2)
HPLC (RT)	3.5 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	92 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 11.58 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.52 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.40 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.31 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.06 (s, 1H, C ^{8x} NH), 9.25 (s, 1H, (CH ^{Ar}) ₂ COH), 8.68 (s, 1H), 8.48 (d, ³ J = 7.4 Hz, 1H), 8.09-7.00 (m, 23H), 6.85 (d, ³ J = 8.4 Hz, 2H, (CH ^{Ar}) ₂ COH), 6.85 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.67 (s, 2H, C ^{3x} H), 6.44 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.20 (s, 1H, C ^{3x} H), 5.12 (d, ² J = 16.0 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 4.98 (d, ² J = 16.0 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 4.92 (d, ² J = 15.5 Hz, 1H, C ^{4''} OCH ₂ COO), 4.84 (d, ² J = 15.5 Hz, 1H, C ^{4''} OCH ₂ COO), 4.75 (dd, ² J = 14.9 Hz, ³ J = 5.5 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.66 (dd, ² J = 14.9 Hz, ³ J = 6.5 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.30 (dd, ² J = 14.8 Hz, ³ J = 5.9 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ (CH ^{Ar}) ₂), 4.13-4.02 (m, 2H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ (CH ^{Ar}) ₂ , C ^{4'} OCH ₂ CH), 3.97-3.86 (m, 2H, C ^{4'} OCH ₂ CH, C ⁴ OCH ₂ CH), 3.85-3.78 (m, 1H, C ⁴ OCH ₂ CH), 2.99 (t, ³ J = 7.2 Hz, 2H, (CH) ₂ CH ₂), 2.51-2.17 (m, 6H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ , OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.32 (s, 3H, C ^{8''''} NHCOCH ₃), 1.28 (d, ³ J = 6.7 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.24 (d, ³ J = 6.7 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.20 (d, ³ J = 6.7 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.17 (d, ³ J = 6.7 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂)

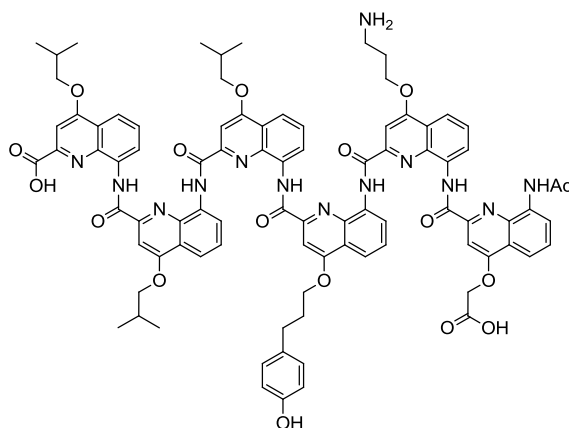
8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (80)

**80**

Ausbeute	15 mg (68 % reines Produkt)
Summenformel	$C_{79}H_{69}N_{13}O_{20}$
Molmasse	1520.5 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{79}H_{69}N_{13}O_{20}]$: 1520.4860 g/mol gefunden: 1520.4780 g/mol (M2)
HPLC (RT)	2.5 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	76 %
1H-NMR	(DMSO- D_6 , δ [ppm]): 13.38 (s, 1H, C^2COOH), 11.69 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.50 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.38 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.30 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.01 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 8.69 (s, 1H), 8.42 (d, $^3J = 7.46$ Hz, 1H), 8.18-7.02 (m, 22H), 6.81 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.65 (s, 2H, $C^{3x}H$), 6.43 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.18 (s, 1H, $C^{3x}H$), 5.23 (d, $^2J = 16.0$ Hz, 1H, $C^{4x}OCH_2COO$), 5.12 (d, $^2J = 16.0$ Hz, 1H, $C^{4x}OCH_2COO$), 5.00-4.92 (m, 2H, $C^{4x}OCH_2COO$), 4.88-4.80 (m, 2H, $C^{4x}OCH_2COO$), 4.75 (dd, $^2J = 15.0$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.68-4.59 (m, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.06 (dd, $^2J = 15.4$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, 1H, $C^{4'}OCH_2CH$), 3.96-3.78 (m, 3H, $C^{4'}OCH_2CH$, C^4OCH_2CH), 3.37-3.29 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_2NH_2$), 2.50-2.15 (m, 4H, $OCH_2CH_2CH_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.31 (s, 3H, $C^{8''''}NHCOCH_3$), 1.27 (d,

$^3J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 1.23 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.21 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.17 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

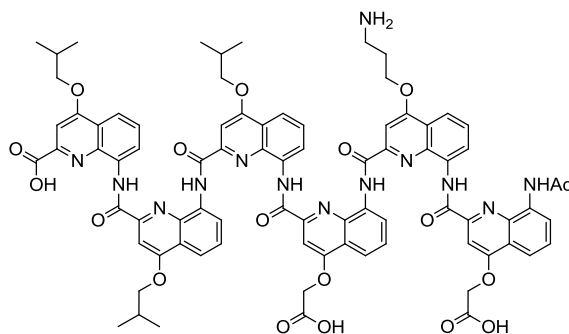
8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (81)

**81**

Ausbeute	4.3 mg (20 % reines Produkt)
Summenformel	$\text{C}_{88}\text{H}_{83}\text{N}_{13}\text{O}_{17}$
Molmasse	1594.7 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[\text{C}_{88}\text{H}_{83}\text{N}_{13}\text{O}_{17}]$: 1594.6108 g/mol gefunden: 1594.6039 g/mol (M2)
HPLC (RT)	34.0 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	80 %
$^1\text{H-NMR}$	(DMSO- D_6 , δ [ppm]): 12.00 (s, 1H, C^2COOH), 11.59 (s, 1H, C^{8x}NH), 11.58 (s, 1H, C^{8x}NH), 11.42 (s, 1H, C^{8x}NH), 11.24 (s, 1H, C^{8x}NH), 11.10 (s, 1H, C^{8x}NH), 9.24 (s, 1H, $(\text{CH}^{\text{Ar}})_2\text{COH}$), 8.66 (s, 1H), 8.56 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 1H), 8.10-7.00 (m, 22H), 6.85 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, $(\text{CH}^{\text{Ar}})_2\text{COH}$), 6.84 (s, 1H, C^{3x}H), 6.71 (s, 2H, C^{3x}H), 6.44 (s, 1H, C^{3x}H), 6.17 (s, 1H, C^{3x}H), 5.13 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1H, $\text{C}^{4''''}\text{OCH}_2\text{COO}$), 4.97 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1H,

$C^{4''''}OCH_2COO$), 4.76 (dd, $^2J = 15.0$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 1H,
 $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.66 (dd, $^2J = 15.1$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1H,
 $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.30 (dd, $^3J = 15.7$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H,
 $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2(CH^{Ar})_2$), 4.21-4.03 (m, 3H,
 $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2(CH^{Ar})_2$, $C^{4x}OCH_2CH$), 3.98-3.85 (m, 3H,
 $C^{4x}OCH_2CH$, C^4OCH_2CH), 3.80 (dd, $^3J = 8.7$, 6.6 Hz, 1H,
 C^4OCH_2CH), 2.99 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, $(CH)_2CH_2$), 2.51-2.19 (m,
7H, $OCH_2CH_2CH_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.30 (s, 3H,
 $C^{8''''}NHCOCH_3$), 1.28 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$),
1.27 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.25 (d, $^3J = 6.7$ Hz,
3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.20 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H,
 $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.17 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$),
1.12 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (82)



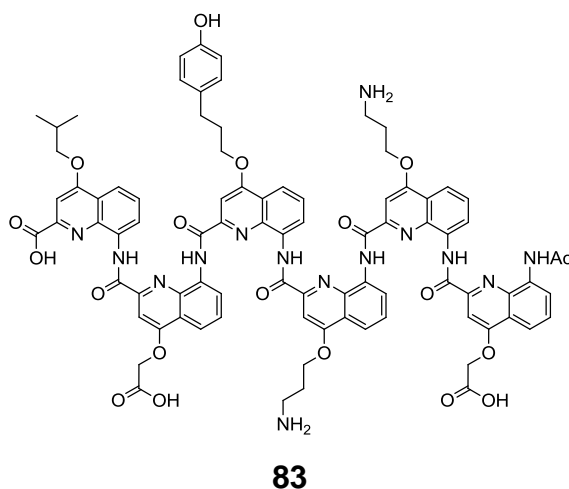
82

Ausbeute	7.3 mg (40 % reines Produkt)
Summenformel	$C_{81}H_{75}N_{13}O_{18}$
Molmasse	1518.5 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{81}H_{75}N_{13}O_{18}]$: 1518.5431 g/mol gefunden: 1518.5457 g/mol (M2)
HPLC (RT)	3.0 min (M2)

Reinheit (LC-MS) 92 %

¹H-NMR (DMSO-D₆, δ [ppm]): 12.01 (s, 1H, C²COOH), 11.61 (s, 1H, C^{8x}NH), 11.50 (s, 1H, C^{8x}NH), 11.42 (s, 1H, C^{8x}NH), 11.22 (s, 1H, C^{8x}NH), 11.05 (s, 1H, C^{8x}NH), 8.66 (s, 1H), 8.51 (d, ³J = 7.5 Hz, 1H), 8.22-7.23 (m, 21H), 6.80 (s, 1H, C^{3x}H), 6.70 (s, 2H, C^{3x}H), 6.42 (s, 1H, C^{3x}H), 6.15 (s, 1H, C^{3x}H), 5.10 (d, ²J = 15.8 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂COO), 4.95 (d, ²J = 15.8 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂COO), 4.94 (d, ²J = 15.8 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂COO), 4.84 (d, ²J = 15.8 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂COO), 4.75 (dd, ²J = 15.1 Hz, ³J = 5.4 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.65 (dd, ²J = 15.1 Hz, ³J = 6.9 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.13 (dd, ³J = 8.4, 6.5 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂CH), 4.08 (dd, ³J = 8.8, 6.5 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂CH), 3.98-3.85 (m, 3H, C^{4x}OCH₂CH, C⁴OCH₂CH), 3.83-3.75 (m, 1H, C⁴OCH₂CH), 3.32-3.26 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂NH₂), 2.51-2.18 (m, 5H, OCH₂CH₂CH₂, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.30 (s, 3H, C^{8''''}NHCOCH₃), 1.30 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.28 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.26 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.25 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.21 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.18 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂)

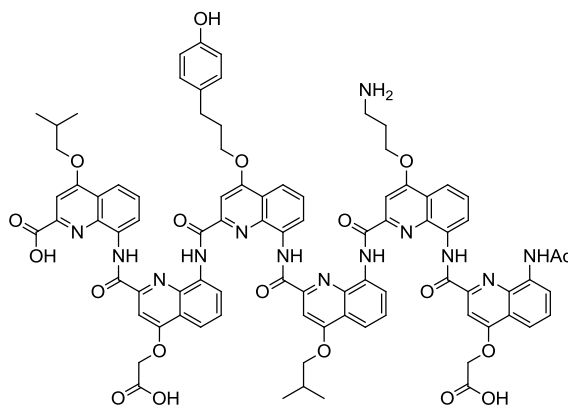
8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (83)



Ausbeute	12.7 mg (61 % reines Produkt)
Summenformel	C ₈₅ H ₇₆ N ₁₄ O ₁₉
Molmasse	1597.6 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₈₅ H ₇₆ N ₁₄ O ₁₉]: 1597.5490 g/mol gefunden: 1597.5466 g/mol (M2)
HPLC (RT)	2.7 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	85 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 12.01 (s, 1H, C ² COOH), 11.61 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.53 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.41 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.27 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.11 (s, 1H, C ^{8x} NH), 9.32 (s, 1H, (CH ^{Ar}) ₂ COH), 8.70 (s, 1H), 8.61 (d, ³ J = 7.5 Hz, 1H), 8.17-7.09 (m, 25H), 6.88 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.87 (d, ³ J = 8.5 Hz, 2H, (CH ^{Ar}) ₂ COH), 6.70 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.61 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.44 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.21 (s, 1H, C ^{3x} H), 5.10 (d, ² J = 15.8 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 4.99 (d, ² J = 15.8 Hz, 1H, C ^{4x} OCH ₂ COO), 4.98 (d, ² J = 15.8 Hz, 1H, C ^{4x} OCH ₂ COO), 4.87 (d, ² J = 15.8 Hz, 1H, C ^{4'} OCH ₂ COO), 4.75 (dd, ² J = 15.1 Hz, ³ J = 5.3 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.66 (dd, ² J = 15.1 Hz, ³ J = 6.5 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.42

(dd, $^2J = 15.6$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1H, C^{4x}OCH₂CH₂CH₂), 4.34 (dd, $^2J = 15.4$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, C^{4x}OCH₂CH₂CH₂), 4.18 (dd, $^2J = 15.4$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, C^{4x}OCH₂CH₂CH₂), 4.11 (dd, $^2J = 15.1$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, C^{4x}OCH₂CH₂CH₂), 3.91 (dd, $^3J = 8.8$, 6.6 Hz, 1H, C⁴OCH₂CH), 3.85-3.78 (m, 1H, C⁴OCH₂CH), 3.35-3.27 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂NH₂), 3.00-2.90 (m, 2H, (CH)₂CH₂), 2.51-2.16 (m, 7H, OCH₂CH₂CH₂, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.32 (s, 3H, C⁸NHCOCH₃), 1.21 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.17 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (84)

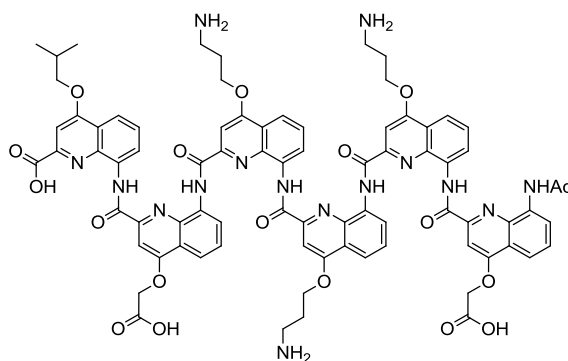
**84**

Ausbeute	10.4 mg (52 % reines Produkt)
Summenformel	C ₈₆ H ₇₇ N ₁₃ O ₁₉
Molmasse	1596.6 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₈₆ H ₇₇ N ₁₃ O ₁₉]: 1596.5537 g/mol gefunden: 1596.5503 g/mol (M2)
HPLC (RT)	2.8 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	88 %

¹H-NMR

(DMSO-D₆, δ [ppm]): 11.98 (s, 1H, C²COOH), 11.63 (s, 1H, C^{8x}NH), 11.53 (s, 1H, C^{8x}NH), 11.39 (s, 1H, C^{8x}NH), 11.26 (s, 1H, C^{8x}NH), 11.12 (s, 1H, C^{8x}NH), 9.29 (s, 1H, (CH^{Ar})₂COH), 8.67 (s, 1H), 8.62 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H), 8.10-7.07 (m, 23H), 6.88 (s, 1H, C^{3x}H), 6.87 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H, (CH^{Ar})₂COH), 6.71 (s, 1H, C^{3x}H), 6.66 (s, 1H, C^{3x}H), 6.45 (s, 1H, C^{3x}H), 6.17 (s, 1H, C^{3x}H), 5.13 (d, ²J = 16.0 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂COO), 5.02 (d, ²J = 16.0 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂COO), 5.00 (d, ²J = 16.0 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂COO), 4.93 (d, ²J = 16.0 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂COO), 4.76 (dd, ²J = 14.9 Hz, ³J = 5.7 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.67 (dd, ²J = 15.4 Hz, ³J = 6.7 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.34 (dd, ²J = 14.9 Hz, ³J = 5.9 Hz, 1H, C^{4''}OCH₂CH₂CH₂(CH^{Ar})₂), 4.18-4.06 (m, 2H, C^{4''}OCH₂CH₂CH₂(CH^{Ar})₂, C^{4''}OCH₂CH), 3.98-3.77 (m, 3H, C^{4''}OCH₂CH, C⁴OCH₂CH), 3.36-3.26 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂NH₂), 2.96 (dd, ³J = 8.4, 6.9 Hz, 2H, (CH)₂CH₂), 2.51-2.15 (m, 6H, OCH₂CH₂CH₂, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.34 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.33 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.30 (s, 3H, C^{8''''}NHCOCH₃), 1.21 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.18 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (85)

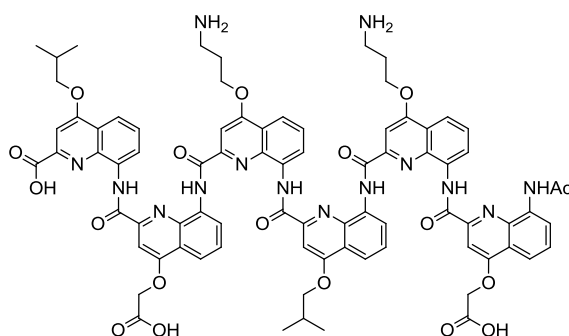


85

Ausbeute	28.1 mg (quant.*)
Summenformel	C ₇₉ H ₇₃ N ₁₅ O ₁₈
Molmasse	1520.5 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₇₉ H ₇₃ N ₁₅ O ₁₈]: 1520.5336 g/mol gefunden: 1520.5316 g/mol (M2)
HPLC (RT)	2.5 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	95 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 12.09 (s, 1H, C ² COOH), 11.61 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.51 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.37 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.29 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.12 (s, 1H, C ^{8x} NH), 8.69 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.27-7.21 (m, 25H), 6.87 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.75 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.61 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.44 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.20 (s, 1H, C ^{3x} H), 5.11 (d, ² J = 15.8 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 4.98 (d, ² J = 15.8 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 4.90 (s, 1H, C ^{4'} OCH ₂ COO), 4.81-4.63 (m, 3H, C ^{4'} OCH ₂ COO, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.51-4.35 (m, 1H, C ^{4x} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.27 (d, ³ J = 4.5 Hz, 1H, C ^{4x} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.18 (dd, ² J = 14.7 Hz, ³ J = 6.0 Hz, 1H, C ^{4x} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 3.99-3.73 (m, 3H, C ^{4x} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N, C ⁴ OCH ₂ CH), 3.42-3.23 (m, 6H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂), 2.50-2.19 (m, 7H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ , OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.31 (s, 3H,

$C^{8''''}NHCOCH_3$), 1.22 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$),
1.19 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (86)

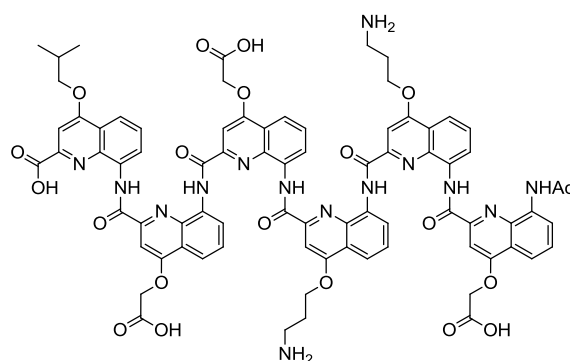


86

Ausbeute	16.1 mg (81 % reines Produkt)
Summenformel	$C_{80}H_{74}N_{14}O_{18}$
Molmasse	1519.5 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{80}H_{74}N_{14}O_{18}]$: 1519.5383 g/mol gefunden: 1519.5370 g/mol (M2)
HPLC (RT)	2.7 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	84 %
1H-NMR	(DMSO- D_6 , δ [ppm]): 12.01 (s, 1H, C^2COOH), 11.65 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.53 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.37 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.29 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.13 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 8.68 (s, 1H), 8.62 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1H), 8.14-7.22 (m, 23H), 6.87 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.77 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.67 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.43 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.16 (s, 1H, $C^{3x}H$), 5.13 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2COO$), 5.03 (d, $^2J = 16.5$ Hz, 1H, $C^{4x}OCH_2COO$), 4.99 (d, $^2J = 16.4$ Hz, 1H, $C^{4x}OCH_2COO$), 4.93 (d, $^2J = 16.0$ Hz, 1H, $C^{4x}OCH_2COO$), 4.76 (dd, $^2J = 14.6$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.68 (dd, $^2J = 15.4$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.44

(dd, $^2J = 15.0$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 1H, C^{4''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.26 (dd, $^2J = 14.8$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, 1H, C^{4''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.14 (dd, $^3J = 8.8$, 6.6 Hz, 1H, C^{4'''}OCH₂CH), 3.95-3.84 (m, 2H, C^{4''''}OCH₂CH, C⁴OCH₂CH), 3.80 (dd, $^3J = 8.5$, 6.9 Hz, 1H, C⁴OCH₂CH), 3.33-3.21 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂NH₂), 2.50-2.19 (m, 6H, OCH₂CH₂CH₂, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.34 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.33 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.31 (s, 3H, C^{8''''''}NHCOCH₃), 1.21 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.18 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂)

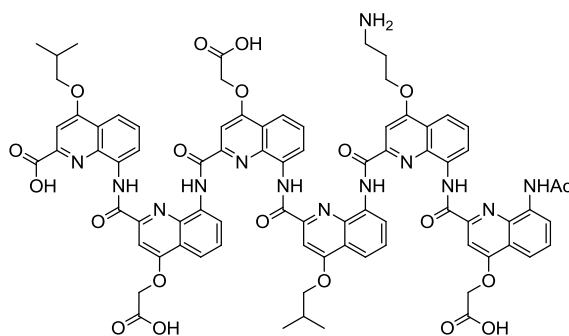
8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (87)

**87**

Ausbeute	10 mg (50 % reines Produkt)
Summenformel	C ₇₈ H ₆₈ N ₁₄ O ₂₀
Molmasse	1521.5 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₇₈ H ₆₈ N ₁₄ O ₂₀]: 1521.4812 g/mol gefunden: 1521.4814 g/mol (M2)
HPLC (RT)	2.2 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	84 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 11.75 (s, 1H, C ² COOH), 11.63 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.48 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.39 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.35 (s,

1H, C^{8x}NH), 11.08 (s, 1H, C^{8x}NH), 8.74 (s, 1H), 8.56 (d, ³J = 7.3 Hz, 1H), 8.10-7.25 (m, 24H), 6.89 (s, 1H, C^{3x}H), 6.69 (s, 1H, C^{3x}H), 6.59 (s, 1H, C^{3x}H), 6.45 (s, 1H, C^{3x}H), 6.24 (s, 1H, C^{3x}H), 5.11 (d, ²J = 15.9 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂COO), 5.00 (d, ²J = 15.9 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂COO), 5.00 (d, ²J = 16.5 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂COO), 4.91 (d, ²J = 15.1 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂COO), 4.88 (d, ²J = 16.5 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂COO), 4.84 (d, ²J = 15.6 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂COO), 4.77 (dd, ²J = 14.4 Hz, ³J = 5.5 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.67 (dd, ²J = 14.4 Hz, ³J = 6.0 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.42 (dd, ²J = 15.2 Hz, ³J = 6.3 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.18 (dd, ²J = 15.2 Hz, ³J = 6.2 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 3.89 (dd, ³J = 8.8, 6.5 Hz, 1H, C⁴OCH₂CH), 3.82 (dd, ³J = 8.5, 6.8 Hz, 1H, C⁴OCH₂CH), 2.51-2.18 (m, 5H, OCH₂CH₂CH₂, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.34 (s, 3H, C^{8''''}NHCOCH₃), 1.20 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.17 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (88)

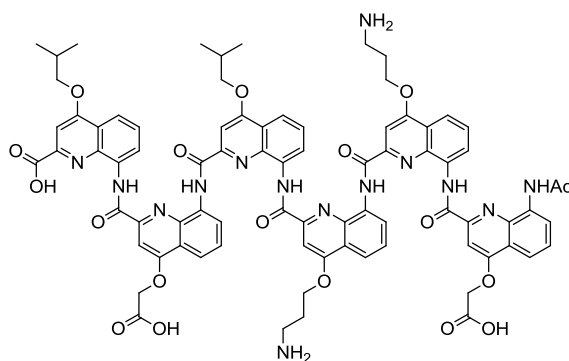


88

Ausbeute	12.1 mg (69 % reines Produkt)
Summenformel	C ₇₉ H ₆₉ N ₁₃ O ₂₀
Molmasse	1520.5 g/mol

ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₇₉ H ₆₉ N ₁₃ O ₂₀]: 1520.4860 g/mol gefunden: 1520.4900 g/mol (M2)
HPLC (RT)	2.5 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	95 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 11.64 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.47 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.37 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.33 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.09 (s, 1H, C ^{8x} NH), 8.69 (s, 1H), 8.55 (d, ³ J = 7.3 Hz, 1H), 8.12-7.15 (m, 22H), 6.88 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.68 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.63 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.44 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.19 (s, 1H, C ^{3x} H), 5.11 (d, ² J = 15.9 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 4.99 (d, ² J = 15.6 Hz, 2H, C ^{4''''} OCH ₂ COO, C ^{4x} OCH ₂ COO), 4.90 (d, ² J = 16.9 Hz, 1H, C ^{4x} OCH ₂ COO), 4.89 (d, ² J = 16.3 Hz, 1H, C ^{4x} OCH ₂ COO), 4.83 (d, ² J = 15.6 Hz, 1H, C ^{4x} OCH ₂ COO), 4.76 (dd, ² J = 14.9 Hz, ³ J = 5.9 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.66 (dd, ² J = 15.0 Hz, ³ J = 6.7 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.14 (dd, ³ J = 8.6, 6.6 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH), 3.93-3.78 (m, 3H, C ^{4''''} OCH ₂ CH, C ⁴ OCH ₂ CH), 2.51-2.17 (m, 4H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ , OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.33 (d, ³ J = 6.7 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.32 (s, 1H, C ^{8''''} NHCOCH ₃), 1.32 (d, ³ J = 6.6 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.20 (d, ³ J = 6.7 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.17 (d, ³ J = 6.7 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (89)

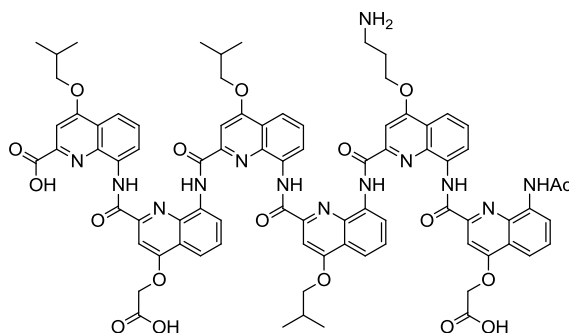


89

Ausbeute	19 mg (quant.)
Summenformel	C ₈₀ H ₇₄ N ₁₄ O ₁₈
Molmasse	1519.5 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₈₀ H ₇₄ N ₁₄ O ₁₈]: 1519.5383 g/mol gefunden: 1519.5332 g/mol (M2)
HPLC (RT)	2.7 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	91 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 12.01 (s, 1H, C ² COOH), 11.62 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.54 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.41 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.28 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.12 (s, 1H, C ^{8x} NH), 8.71 (s, 1H), 8.63 (d, ³ J = 7.6 Hz, 1H), 8.17-7.26 (m, 23H), 6.88 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.73 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.63 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.44 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.20 (s, 1H, C ^{3x} H), 5.12 (d, ² J = 16.0 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 5.02 (d, ² J = 16.0 Hz, 1H, C ^{4x} OCH ₂ COO), 5.00 (d, ² J = 15.9 Hz, 1H, C ^{4x} OCH ₂ COO), 4.91 (d, ² J = 16.0 Hz, 1H, C ^{4'} OCH ₂ COO), 4.77 (dd, ² J = 14.3 Hz, ³ J = 5.2 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.67 (dd, ² J = 15.1 Hz, ³ J = 7.1 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.42 (dd, ² J = 15.3 Hz, ³ J = 6.1 Hz, 1H, C ^{4'''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.26-4.09 (m, 2H, C ^{4''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N, C ^{4''} OCH ₂ CH), 3.92 (dd, ² J = 15.4 Hz, ³ J = 8.3 Hz, 2H, C ^{4''} OCH ₂ CH, C ^{4''} OCH ₂ CH), 3.81

(dd, $^3J = 8.6, 6.8$ Hz, 1H, C⁴OCH₂CH), 2.52-2.19 (m, 6H, OCH₂CH₂CH₂, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.32 (s, 3H, C⁸NHCOCH₃), 1.31 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.27 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.21 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.17 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (90)

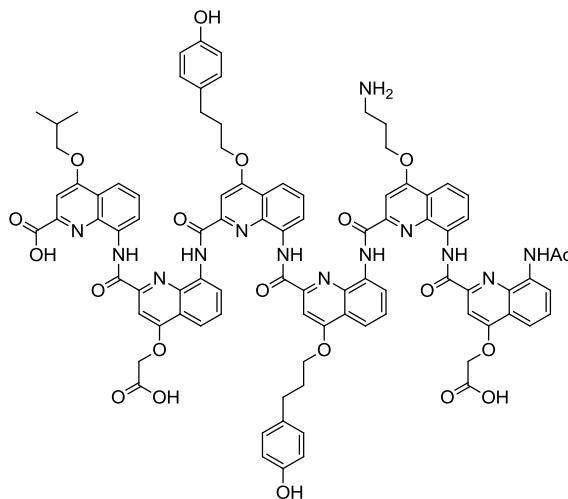


90

Ausbeute	17.7 mg (90 % reines Produkt)
Summenformel	C ₈₁ H ₇₅ N ₁₃ O ₁₈
Molmasse	1518.5 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₈₁ H ₇₅ N ₁₃ O ₁₈]: 1518.5431 g/mol gefunden: 1518.5465 g/mol (M2)
HPLC (RT)	2.8 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	85 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 11.98 (s, 1H, C ² COOH), 11.63 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.53 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.39 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.24 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.12 (s, 1H, C ^{8x} NH), 8.66 (s, 1H), 8.63 (d, $^3J = 7.59$ Hz, 1H), 8.13-7.21 (m, 21H), 6.87 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.72 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.66 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.44 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.16 (s, 1H, C ^{3x} H), 5.12 (d, $^2J = 16.0$ Hz, 1H, C ⁴ OCH ₂ COO), 5.06-4.99 (m, 1H, C ^{4x} OCH ₂ COO), 4.99 (d, $^2J = 15.6$ Hz, 1H,

$C^{4x}OCH_2COO$), 4.93 (d, $^2J = 16.0$ Hz, 1H, $C^{4x}OCH_2COO$), 4.76 (dd, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.66 (dd, $^2J = 15.2$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.19-4.08 (m, 2H, $C^{4x}OCH_2CH$), 3.96-3.84 (m, 3H, $C^{4x}OCH_2CH$, C^4OCH_2CH), 3.83-3.77 (m, 1H, C^4OCH_2CH), 3.35-3.26 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_2NH_2$), 2.51-2.20 (m, $OCH_2CH_2CH_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.34 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.33 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.30 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.31 (s, 3H, $C^{8''''}NHCOCH_3$), 1.27 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.21 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.17 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (91)

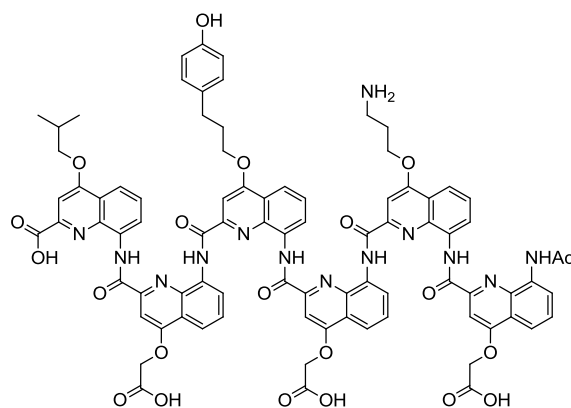


91

Ausbeute	12.7 mg (59 % reines Produkt)
Summenformel	$C_{91}H_{79}N_{13}O_{20}$
Molmasse	1674.7 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{91}H_{79}N_{13}O_{20}]$: 1674.5642 g/mol gefunden: 1674.5667 g/mol (M2)

HPLC (RT)	2.8 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	85 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 11.99 (s, 1H, C ² COOH), 11.60 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.54 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.39 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.24 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.11 (s, 1H, C ^{8x} NH), 9.29 (s, 2H, (CH ^{Ar}) ₂ COH), 8.67 (s, 1H), 8.60 (d, ³ J = 7.6 Hz, 1H), 8.07-6.97 (m, 25H), 6.90-6.82 (m, 5H, (CH ^{Ar}) ₂ COH, C ^{3x} H), 6.69 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.66 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.44 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.14 (s, 1H, C ^{3x} H), 5.12 (d, ² J = 16.0 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 5.02 (d, ² J = 16.4 Hz, 1H, C ^{4x} OCH ₂ COO), 4.97 (d, ² J = 16.2 Hz, 1H, C ^{4x} OCH ₂ COO), 4.92 (d, ³ J = 16.2 Hz, 1H, C ^{4'} OCH ₂ COO), 4.75 (dd, ³ J = 14.8 Hz, ³ J = 5.9 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.66 (dd, ² J = 14.8 Hz, ³ J = 6.8 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.38-4.25 (m, 2H, C ^{4x} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ (CH ^{Ar}) ₂), 4.16-4.02 (m, 2H, C ^{4x} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ (CH ^{Ar}) ₂), 3.90 (dd, ³ J = 8.8, 6.4 Hz, 1H, C ⁴ OCH ₂ CH), 3.81 (dd, ³ J = 8.7, 6.7 Hz, 1H, C ⁴ OCH ₂ CH), 2.99-2.87 (m, 4H, (CH) ₂ CH ₂), 2.50-2.18 (m, 7H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ , OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.30 (s, 3H, C ^{8''''} NHCOCH ₃), 1.21 (d, ³ J = 6.7 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.17 (d, ³ J = 6.7 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (92)

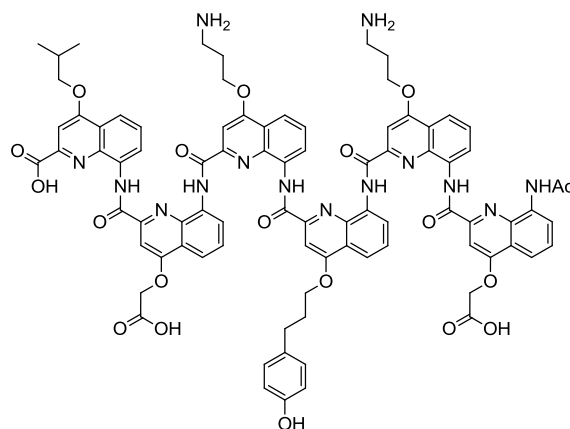


92

Ausbeute	12 mg (44 % reines Produkt)
Summenformel	$C_{84}H_{71}N_{13}O_{21}$
Molmasse	1598.5 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{88}H_{71}N_{13}O_{21}]$: 1598.4966 g/mol gefunden: 1598.4946 g/mol (M2)
HPLC (RT)	2.4 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	64 %
1H-NMR	(DMSO- D_6 , δ [ppm]): 12.00 (s, 1H, C^2COOH), 11.56 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.53 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.39 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.23 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.05 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 8.67 (s, 1H), 8.55 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 1H), 8.17-7.08 (m, 24H), 6.86 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, $(CH^{Ar})_2COH$), 6.82 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.69 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.65 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.42 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.13 (s, 1H, $C^{3x}H$), 5.11 (d, $^2J = 16.0$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2COO$), 5.00 (d, $^2J = 16.0$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2COO$), 4.95 (d, $^2J = 18.0$ Hz, 2H, $C^{4x}OCH_2COO$), 4.90 (d, $^2J = 18.0$ Hz, 1H, $C^{4x}OCH_2COO$), 4.84 (d, $^2J = 16.8$ Hz, 1H, $C^{4x}OCH_2COO$), 4.74 (dd, $^2J = 14.7$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.65 (dd, $^2J = 15.2$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.33 (dd, $^2J = 14.8$ Hz,

$^3J = 5.8$ Hz, 1H, $C^{4''}OCH_2CH_2CH_2(CH^{Ar})_2$, 4.10 (dd, $^2J = 14.8$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1H, $C^{4''}OCH_2CH_2CH_2(CH^{Ar})_2$, 3.90 (dd, $^3J = 8.5$, 6.4 Hz, 1H, C^4OCH_2CH), 3.80 (dd, $^3J = 8.5$, 6.8 Hz, 1H, C^4OCH_2CH), 3.34-3.26 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_2NH_2$), 2.95 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 2H, $(CH)_2CH_2$), 2.50-2.19 (m, 5H, $OCH_2CH_2CH_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.29 (s, 3H, $C^{8''''}NHCOCH_3$), 1.21 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.18 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (93)

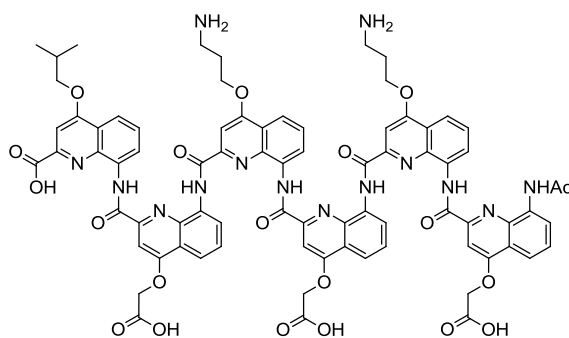


93

Ausbeute	14.4 mg (74 % reines Produkt)
Summenformel	$C_{85}H_{76}N_{14}O_{19}$
Molmasse	1597.6 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{85}H_{76}N_{14}O_{19}]$: 1597.5490 g/mol gefunden: 1597.5464 g/mol (M2)
HPLC (RT)	2.6 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	90 %
1H-NMR	(DMSO- D_6 , δ [ppm]): 12.00 (s, 1H, C^2COOH), 11.62 (s, 1H, $C^{8^x}NH$), 11.54 (s, 1H, $C^{8^x}NH$), 11.36 (s, 1H, $C^{8^x}NH$), 11.28 (s,

1H, C^{8x}NH), 11.12 (s, 1H, C^{8x}NH), 9.25 (s, 1H, (CH^{Ar})₂COH), 8.68 (s, 1H), 8.61 (d, ³J = 7.3 Hz, 1H), 8.12-6.95 (m, 25H), 6.86 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H, (CH^{Ar})₂COH), 6.85 (s, 1H, C^{3x}H), 6.76 (s, 1H, C^{3x}H), 6.67 (s, 1H, C^{3x}H), 6.42 (s, 1H, C^{3x}H), 6.13 (s, 1H, C^{3x}H), 5.13 (d, ²J = 16.0 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂COO), 5.03 (d, ²J = 16.4 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂COO), 4.97 (d, ²J = 15.7 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂COO), 4.93 (d, ²J = 15.5 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂COO), 4.76 (dd, ²J = 13.3 Hz, ³J = 5.8 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.68 (dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 7.0 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.43 (dd, ²J = 14.3 Hz, ³J = 5.2 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂CH₂CH₂), 4.28 (dd, ²J = 15.4 Hz, ³J = 5.8 Hz, 2H, C^{4x}OCH₂CH₂CH₂), 4.07 (dd, ²J = 15.2 Hz, ³J = 6.3 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂CH₂CH₂), 3.90 (dd, ³J = 8.4, 6.6 Hz, 1H, C⁴OCH₂CH), 3.79 (dd, ³J = 8.4, 6.7 Hz, 1H, C⁴OCH₂CH), 2.99 (t, ³J = 7.1 Hz, 2H, (CH)₂CH₂), 2.50-2.16 (m, 7H, OCH₂CH₂CH₂, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.31 (s, 3H, C^{8''''}NHCOCH₃), 1.21 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.18 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (94)

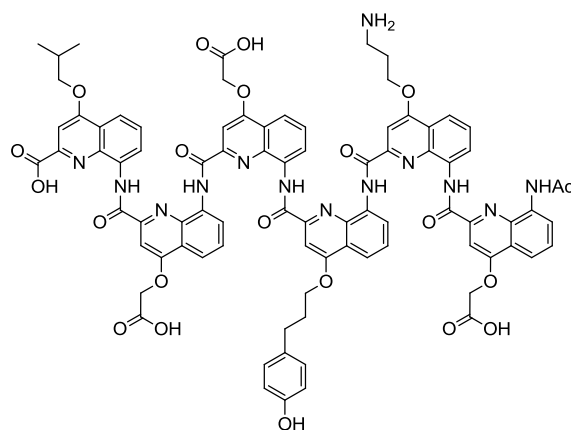


94

Ausbeute 3.2 mg (15 % reines Produkt)
Summenformel C₇₈H₆₈N₁₄O₂₀

Molmasse	1521.5 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₇₈ H ₆₈ N ₁₄ O ₂₀]: 1521.4812 g/mol gefunden: 1521.4800 g/mol (M2)
HPLC (RT)	2.1 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	77 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 11.76 (s, 1H, C ² COOH), 11.64 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.53 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.35 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.26 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.07 (s, 1H, C ^{8x} NH), 8.88 (s, 1H), 8.51 (d, ³ J = 7.3 Hz, 1H), 8.19-7.17 (m, 24H), 6.81 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.73 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.65 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.57 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.41 (s, 1H, C ^{3x} H), 5.28 (s, 1H, C ^{4x} OCH ₂ COO), 5.12 (d, ² J = 15.6 Hz, 1H, C ^{4x} OCH ₂ COO), 4.99 (d, ² J = 16.5 Hz, 1H, C ^{4x} OCH ₂ COO), 4.95 (d, ² J = 15.7 Hz, 2H, C ^{4x} OCH ₂ COO), 4.83 (d, ² J = 15.6 Hz, 1H, C ^{4x} OCH ₂ COO), 4.74 (s, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.66 (s, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.41 (s, 1H, C ^{4''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.24 (s, 1H, C ^{4''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 3.93 (s, 1H, C ⁴ OCH ₂ CH), 3.80 (s, 1H, C ⁴ OCH ₂ CH), 2.50-2.19 (m, 5H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ , OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.39 (s, 3H, C ^{8''''} NHCOCH ₃), 1.28 (d, ³ J = 6.7 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.22 (d, ³ J = 6.7 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (95)

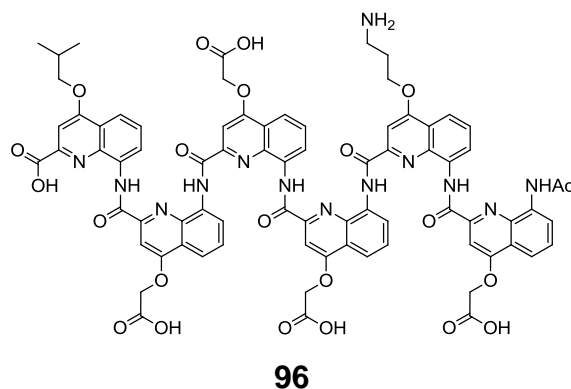


95

Ausbeute	4.3 mg (22 % reines Produkt)
Summenformel	C ₈₄ H ₇₁ N ₁₃ O ₂₁
Molmasse	1598.5 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₈₄ H ₇₁ N ₁₃ O ₂₁]: 1598.4966 g/mol gefunden: 1598.4945 g/mol (M2)
HPLC (RT)	2.5 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	90 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 11.63 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.49 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.38 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.32 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.07 (s, 1H, C ^{8x} NH), 9.25 (s, 1H, (CH ^{Ar}) ₂ COH), 8.70 (s, 1H), 8.55 (d, ³ J = 7.5 Hz, 1H), 8.06-7.00 (m, 24H), 6.86 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.85 (d, ³ J = 8.6 Hz, 2H, (CH ^{Ar}) ₂ COH), 6.70 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.64 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.43 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.17 (s, 1H, C ^{3x} H), 5.13 (d, ² J = 15.9 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 5.02 (d, ² J = 15.9 Hz, 1H, C ^{4x} OCH ₂ COO), 4.99 (d, ² J = 15.9 Hz, 1H, C ^{4x} OCH ₂ COO), 4.95 (d, ² J = 15.9 Hz, 1H, C ^{4x} OCH ₂ COO), 4.93 (d, ² J = 15.8 Hz, 1H, C ^{4x} OCH ₂ COO), 4.83 (d, ² J = 15.8 Hz, 1H, C ^{4x} OCH ₂ COO), 4.76 (dd, ² J = 15.0 Hz, ³ J = 5.9 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.66

(dd, $^2J = 15.0$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.30 (dd, $^2J = 15.0$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂(CH^{Ar})₂), 4.07 (dd, $^2J = 15.0$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂(CH^{Ar})₂), 3.89 (dd, $^3J = 8.6$, 6.7 Hz, 1H, C⁴OCH₂CH), 3.81 (dd, $^3J = 8.6$, 6.6 Hz, 1H, C⁴OCH₂CH), 2.99 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, (CH)₂CH₂), 2.51-2.14 (m, 5H, OCH₂CH₂CH₂, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.32 (s, 3H, C^{8''''}NHCOCH₃), 1.20 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.17 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂)

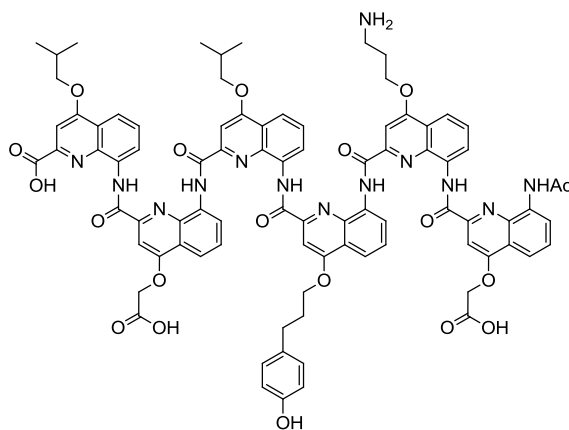
8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (96)



Ausbeute	7.4 mg (23 % reines Produkt)
Summenformel	C ₇₇ H ₆₃ N ₁₃ O ₂₂
Molmasse	1522.4 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₇₇ H ₆₃ N ₁₃ O ₂₂]: 1522.4288 g/mol gefunden: 1522.4227 g/mol (M2)
HPLC (RT)	2.0 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	51 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 11.56 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.52 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.39 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.32 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.02 (s, 1H, C ^{8x} NH), 8.71 (s, 1H), 8.50 (d, $^3J = 7.20$ Hz, 1H), 8.14-7.11

(m, 23H), 6.83 (s, 1H, C^{3x}H), 6.69 (s, 1H, C^{3x}H), 6.63 (s, 1H, C^{3x}H), 6.42 (s, 1H, C^{3x}H), 6.15 (s, 1H, C^{3x}H), 5.13 (d, ²J = 16.0 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂COO), 5.01 (d, ²J = 15.5 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂COO), 4.98 (d, ²J = 15.5 Hz, 2H, C^{4x}OCH₂COO), 4.96 (d, ²J = 16.0 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂COO), 4.91 (d, ²J = 15.5 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂COO), 4.84 (d, ²J = 15.5 Hz, 2H, C^{4x}OCH₂COO), 4.76 (dd, ²J = 15.3 Hz, ³J = 5.3 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.66 (dd, ²J = 15.1 Hz, ³J = 7.0 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.00-3.74 (m, 2H, C⁴OCH₂CH), 2.50-2.19 (m, 3H, OCH₂CH₂CH₂, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.32 (s, 3H, C^{8''''}NHCOCH₃), 1.21 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.17 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (97)

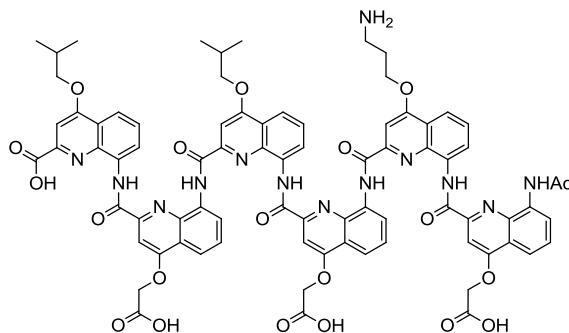


97

Ausbeute	18.8 mg (quant.)
Summenformel	C ₈₆ H ₇₇ N ₁₃ O ₁₉
Molmasse	1596.6 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₈₆ H ₇₇ N ₁₃ O ₁₉]: 1596.5537 g/mol gefunden: 1596.5546 g/mol (M2)

HPLC (RT)	2.8 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	94 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 11.98 (s, 1H, C ² COOH), 11.61 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.54 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.39 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.24 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.12 (s, 1H, C ^{8x} NH), 9.25 (s, 1H, (CH ^{Ar}) ₂ COH), 8.67 (s, 1H), 8.62 (d, ³ J = 7.5 Hz, 1H), 8.10-6.97 (m, 23H), 6.85 (d, ³ J = 7.9 Hz, 2H, (CH ^{Ar}) ₂ COH), 6.85 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.72 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.67 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.43 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.13 (s, 1H, C ^{3x} H), 5.13 (d, ² J = 16.0 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 5.03 (d, ² J = 16.0 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 4.98 (d, ² J = 15.6 Hz, 1H, C ^{4'} OCH ₂ COO), 4.94 (d, ² J = 15.6 Hz, 1H, C ^{4'} OCH ₂ COO), 4.76 (dd, ² J = 15.4 Hz, ³ J = 5.4 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.66 (dd, ² J = 15.1 Hz, ³ J = 6.7 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.30 (dd, ² J = 15.2 Hz, ³ J = 6.1 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ (CH ^{Ar}) ₂), 4.13 (dd, ³ J = 8.4, 6.6 Hz, 1H, C ^{4''} OCH ₂ CH), 4.07 (dd, ² J = 15.2 Hz, ³ J = 6.4 Hz, 1H, C ^{4''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ (CH ^{Ar}) ₂), 3.97-3.86 (m, 2H, C ^{4''} OCH ₂ CH, C ⁴ OCH ₂ CH), 3.80 (dd, ³ J = 8.7, 6.6 Hz, 1H, C ⁴ OCH ₂ CH), 3.39-3.33 (m, 2H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂), 2.99 (t, ³ J = 7.1 Hz, 2H, (CH) ₂ CH ₂), 2.51-2.16 (m, 6H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ , OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.31 (s, 3H, C ^{8''''} NHCOCH ₃), 1.30 (d, ³ J = 5.7 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.27 (d, ³ J = 6.7 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.20 (d, ³ J = 6.7 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.17 (d, ³ J = 6.7 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (98)

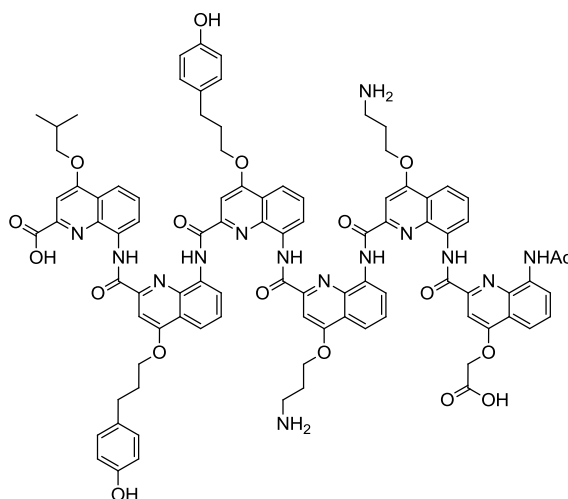


98

Ausbeute	8.1 mg (32 % reines Produkt)
Summenformel	$C_{79}H_{69}N_{13}O_{20}$
Molmasse	1520.5 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{79}H_{69}N_{13}O_{20}]$: 1520.4860 g/mol gefunden: 1520.4877 g/mol (M2)
HPLC (RT)	2.4 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	66 %
1H-NMR	(DMSO- D_6 , δ [ppm]): 11.99 (s, 1H, C^2COOH), 11.57 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.54 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.39 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.22 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.06 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 8.67 (s, 1H), 8.56 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 1H), 8.17-7.24 (m, 22H), 6.81 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.70 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.65 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.41 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.12 (s, 1H, $C^{3x}H$), 5.10 (d, $^2J = 16.0$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2COO$), 5.00 (d, $^2J = 16.0$ Hz, 1H, $C^{4x}OCH_2COO$), 4.94 (d, $^2J = 16.0$ Hz, 2H, $C^{4x}OCH_2COO$), 4.90 (d, $^2J = 16.0$ Hz, 1H, $C^{4x}OCH_2COO$), 4.84 (d, $^2J = 15.8$ Hz, 1H, $C^{4x}OCH_2COO$), 4.75 (dd, $^2J = 15.1$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.65 (dd, $^2J = 15.1$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.12 (dd, $^3J = 8.1$, 6.7 Hz, 1H, $C^{4''}OCH_2CH$), 3.98-3.85 (m, 2H, $C^{4''}OCH_2CH$, C^4OCH_2CH), 3.78 (dd, $^3J = 8.6$, 6.6 Hz, 1H, C^4OCH_2CH), 3.33-

3.26 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂NH₂), 2.50-2.15 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.30 (s, 3H, C⁸NHCOCH₃), 1.29 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.26 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.21 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.17 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (99)

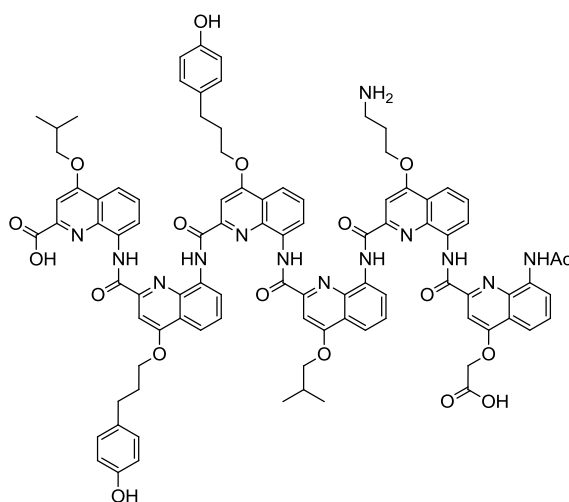


99

Ausbeute	14.6 mg (73 % reines Produkt)
Summenformel	C ₉₂ H ₈₄ N ₁₄ O ₁₈
Molmasse	1673.7 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₉₂ H ₈₄ N ₁₄ O ₁₈]: 1673.6166 g/mol gefunden: 1673.6163 g/mol (M2)
HPLC (RT)	3.3 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	92 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 12.04 (s, 1H, C ² COOH), 11.58 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.57 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.44 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.27 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.09 (s, 1H, C ^{8x} NH), 8.69 (s, 1H), 8.57 (d,

$^3J = 7.6$ Hz, 1H), 8.14-7.12 (m, 26H), 6.87 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.87 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, $(CH^{Ar})_2COH$), 6.84 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, $(CH^{Ar})_2COH$), 6.70 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.65 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.45 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.23 (s, 1H, $C^{3x}H$), 5.11 (d, $^2J = 15.8$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2COO$), 4.99 (d, $^2J = 15.8$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2COO$), 4.76 (dd, $^2J = 14.8$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.67 (dd, $^2J = 14.8$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.42 (dd, $^2J = 15.0$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, $C^{4x}OCH_2CH_2CH_2$), 4.35 (dd, $^2J = 15.0$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, $C^{4x}OCH_2CH_2CH_2$), 4.26 (dd, $^2J = 14.7$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 1H, $C^{4x}OCH_2CH_2CH_2$), 4.18 (dd, $^2J = 16.0$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1H, $C^{4x}OCH_2CH_2CH_2$), 4.15-4.07 (m, 2H, $C^{4x}OCH_2CH_2CH_2$), 3.92 (dd, $^3J = 8.6$, 6.6 Hz, 1H, C^4OCH_2CH), 3.82 (dd, $^3J = 8.8$, 6.5 Hz, 1H, C^4OCH_2CH), 3.00-2.84 (m, 4H, $(CH)_2CH_2$), 2.51-2.15 (m, 9H, $OCH_2CH_2CH_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.32 (s, 3H, $C^{8''''}NHCOCH_3$), 1.21 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.18 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$)

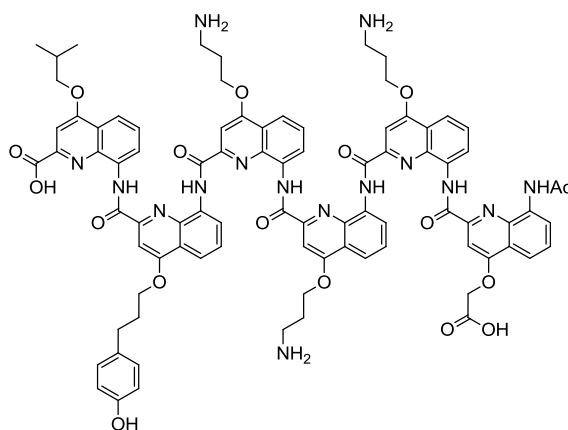
8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (100)

**100**

Ausbeute	7.5 mg (37 % reines Produkt)
Summenformel	$C_{93}H_{85}N_{13}O_{18}$
Molmasse	1672.7 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{93}H_{85}N_{13}O_{18}]$: 1672.6213 g/mol gefunden: 1672.6234 g/mol (M2)
HPLC (RT)	3.9 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	91 %
1H-NMR	(DMSO- D_6 , δ [ppm]): 12.00 (s, 1H, C^2COOH), 11.59 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.57 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.42 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.25 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.10 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 9.28 (s, 2H, $(CH^{Ar})_2COH$), 8.65 (s, 1H), 8.56 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H), 8.13-7.14 (m, 24H), 6.87 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.87 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, $(CH)_2COH$), 6.83 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, $(CH^{Ar})_2COH$), 6.70 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.68 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.45 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.19 (s, 1H, $C^{3x}H$), 5.13 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2COO$), 4.99 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2COO$), 4.75 (td, $^3J = 9.0, 5.7$ Hz, 1H,

$C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$, 4.67 (dd, $^2J = 15.2$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1H,
 $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$, 4.35 (dd, $^2J = 14.7$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, 1H,
 $C^{4x}OCH_2CH_2CH_2(CH^{Ar})_2$, 4.26 (dd, $^2J = 15.1$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz,
 1H, $C^{4x}OCH_2CH_2CH_2(CH^{Ar})_2$, 4.18-4.06 (m, 3H,
 $C^{4x}OCH_2CH_2CH_2(CH^{Ar})_2$, $C^{4''''}OCH_2CH$, 3.95-3.84 (m, 2H,
 $C^{4''''}OCH_2CH$, C^4OCH_2CH , 3.82 (dd, $^3J = 8.8$, 6.6 Hz, 1H,
 C^4OCH_2CH , 3.33-3.27 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_2NH_2$), 3.00-2.83
 (m, 4H, $(CH)_2CH_2$), 2.50-2.18 (m, 8H, $OCH_2CH_2CH_2$,
 $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.33 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$),
 1.33 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.30 (s, 3H,
 $C^{8''''}NHCOCH_3$), 1.21 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$),
 1.18 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (101)

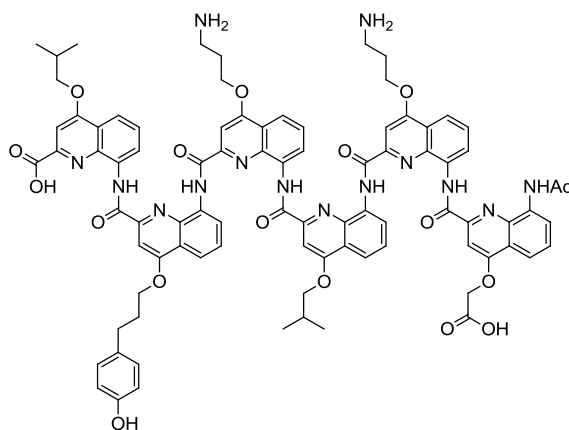


101

Ausbeute	11.4 mg (49 % reines Produkt)
Summenformel	$C_{86}H_{81}N_{15}O_{17}$
Molmasse	1596.7 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{86}H_{81}N_{15}O_{17}]$: 1596.6013 g/mol gefunden: 1596.5918 g/mol (M2)

HPLC (RT)	4.4 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	75 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 12.06 (s, 1H, C ² COOH), 11.59 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.56 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.40 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.29 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.09 (s, 1H, C ^{8x} NH), 9.31 (s, 1H, (CH ^{Ar}) ₂ COH), 8.68 (s, 1H), 8.57 (d, ³ J = 7.5 Hz, 1H), 8.14-7.13 (m, 26H), 6.85 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.83 (d, ³ J = 8.4 Hz, 2H, (CH ^{Ar}) ₂ COH), 6.75 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.65 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.43 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.22 (s, 1H, C ^{3x} H), 5.10 (d, ² J = 15.9 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 4.96 (d, ² J = 15.9 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 4.76 (dd, ² J = 13.6 Hz, ³ J = 5.1 Hz, 1H, OCH ₂), 4.67 (dd, ² J = 14.8 Hz, ³ J = 7.2 Hz, 1H, OCH ₂), 4.48-4.35 (m, 2H, OCH ₂), 4.26 (dd, ² J = 15.1 Hz, ³ J = 6.1 Hz, 1H, OCH ₂), 4.17 (dd, ² J = 15.4 Hz, ³ J = 6.6 Hz, 1H, OCH ₂), 4.10 (dd, ² J = 14.3 Hz, ³ J = 6.3 Hz, 1H, OCH ₂), 3.91 (dd, ³ J = 8.5, 6.6 Hz, 1H, C ⁴ OCH ₂ CH), 3.80 (dd, ³ J = 8.6, 6.6 Hz, 1H, C ⁴ OCH ₂ CH), 3.31-3.25 (m, 6H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂), 2.99-2.82 (m, 2H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ (CH ^{Ar}) ₂), 2.50-2.19 (m, 9H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ , OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.32 (s, 3H, C ^{8''''} NHCOCH ₃), 1.21 (d, ³ J = 6.7 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.17 (d, ³ J = 6.7 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (102)

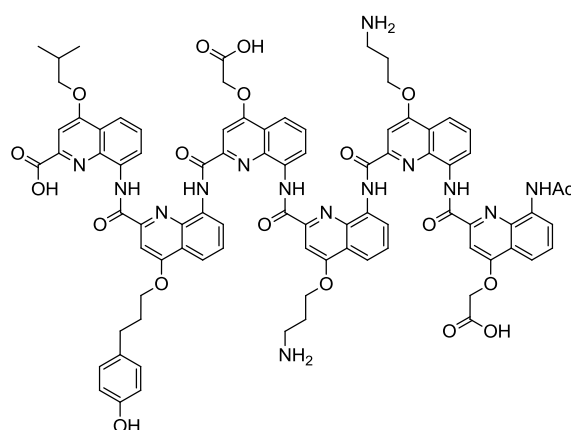


102

Ausbeute	17.9 mg (87 % reines Produkt)
Summenformel	$C_{87}H_{82}N_{14}O_{17}$
Molmasse	1595.7 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{87}H_{82}N_{14}O_{11}]$: 1595.6061 g/mol gefunden: 1595.6100 g/mol (M2)
HPLC (RT)	3.8 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	85 %
1H-NMR	(DMSO- D_6 , δ [ppm]): 12.04 (s, 1H, C^2COOH), 11.61 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.57 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.39 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.28 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.10 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 9.30 (s, 1H, $(CH^{Ar})_2COH$), 8.66 (s, 1H), 8.57 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H), 8.18-7.13 (m, 24H), 6.85 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.84 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H, $(CH^{Ar})_2COH$), 6.77 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.68 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.43 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.19 (s, 1H, $C^{3x}H$), 5.13 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2COO$), 4.98 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2COO$), 4.76 (dd, $^2J = 14.8$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.71-4.63 (m, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.44 (dd, $^2J = 15.3$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, $C^{4x}OCH_2CH_2CH_2$), 4.26 (dd, $^2J = 14.9$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 2H,

$C^{4x}OCH_2CH_2CH_2$), 4.12 (dd, $^2J = 14.3$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, 2H, $C^{4x}OCH_2CH_2CH_2$, C^4OCH_2CH), 3.94-3.84 (m, 2H, $C^{4''}OCH_2CH$, C^4OCH_2CH), 3.80 (dd, $^3J = 8.9$, 6.5 Hz, 1H, C^4OCH_2CH), 3.36-3.22 (m, 4H, $OCH_2CH_2CH_2NH_2$), 3.02-2.82 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_2(CH^{Ar})_2$), 2.51-2.17 (m, 8H, $OCH_2CH_2CH_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.33 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.33 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.31 (s, 3H, $C^{8''''}NHCOCH_3$), 1.21 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.18 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (103)



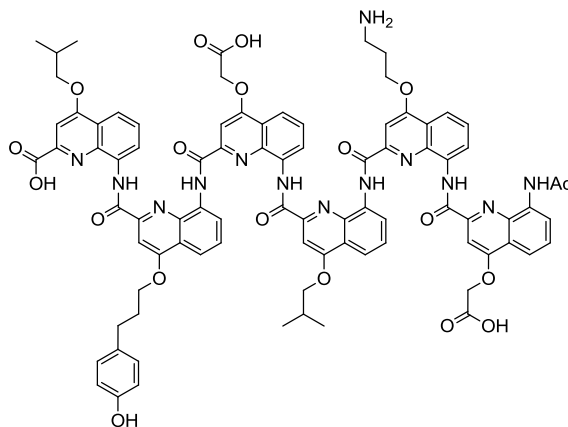
103

Ausbeute	11.9 mg (60 % reines Produkt)
Summenformel	$C_{85}H_{76}N_{14}O_{19}$
Molmasse	1597.6 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{85}H_{76}N_{14}O_{19}]$: 1597.5490 g/mol gefunden: 1597.5464 g/mol (M2)
HPLC (RT)	2.8 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	89 %

¹H-NMR

(DMSO-D₆, δ [ppm]): 12.07 (s, 1H, C²COOH), 11.60 (s, 1H, C^{8x}NH), 11.53 (s, 1H, C^{8x}NH), 11.44 (s, 1H, C^{8x}NH), 11.33 (s, 1H, C^{8x}NH), 11.03 (s, 1H, C^{8x}NH), 9.31 (s, 1H, (CH^{Ar})₂COH), 8.72 (s, 1H), 8.52 (d, ³J = 7.4 Hz, 1H), 8.16-7.13 (m, 25H), 6.87 (s, 1H, C^{3x}H), 6.84 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H, (CH^{Ar})₂COH), 6.73 (s, 1H, C^{3x}H), 6.64 (s, 1H, C^{3x}H), 6.44 (s, 1H, C^{3x}H), 6.26 (s, 1H, C^{3x}H), 5.12 (d, ²J = 15.9 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂COO), 5.02 (d, ²J = 15.4 Hz, 1H, C^{4''}OCH₂COO), 5.01 (d, ²J = 15.9 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂COO), 4.85 (d, ²J = 15.4 Hz, 1H, C^{4''}OCH₂COO), 4.76 (dd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 5.8 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.66 (dd, ²J = 15.5 Hz, ³J = 6.9 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.42 (dd, ²J = 15.5 Hz, ³J = 6.5 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂CH₂CH₂N), 4.26 (dd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 6.0 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂CH₂CH₂N), 4.18 (dd, ²J = 15.9 Hz, ³J = 6.7 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂CH₂CH₂N), 4.10 (dd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 6.3 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂CH₂CH₂N), 3.90 (dd, ³J = 8.7, 6.6 Hz, 1H, C⁴OCH₂CH), 3.82 (dd, ³J = 8.9, 6.5 Hz, 1H, C⁴OCH₂CH), 3.38-3.27 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂NH₂), 3.03-2.84 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂(CH^{Ar})₂), 2.52-2.16 (m, 7H, OCH₂CH₂CH₂, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.34 (s, 3H, C^{8''''}NHCOCH₃), 1.21 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.17 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (104)

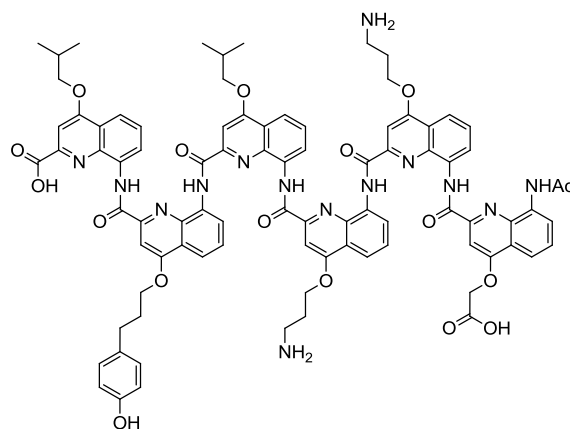


104

Ausbeute	14.7 mg (76 % reines Produkt)
Summenformel	$C_{86}H_{77}N_{13}O_{19}$
Molmasse	1596.6 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{86}H_{77}N_{13}O_{19}]$: 1596.5537 g/mol gefunden: 1596.5521 g/mol (M2)
HPLC (RT)	3.5 min
Reinheit (LC-MS)	91 %
1H-NMR	(DMSO- D_6 , δ [ppm]): 12.23 (s, 1H, C^2COOH), 11.60 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.51 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.41 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.31 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.04 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 9.29 (s, 1H, $(CH^{Ar})_2COH$), 8.67 (s, 1H), 8.50 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H), 8.12-7.15 (m, 23H), 6.86 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.84 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, $(CH^{Ar})_2COH$), 6.71 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.65 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.44 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.21 (s, 1H, $C^{3x}H$), 5.12 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2COO$), 4.99 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2COO$), 4.97 (d, $^2J = 15.4$ Hz, 1H, $C^{4''}OCH_2COO$), 4.85 (d, $^3J = 15.4$ Hz, 1H, $C^{4''}OCH_2COO$), 4.75 (dd, $^2J = 15.3$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.66 (dd, $^2J = 15.3$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.25

(dd, $^3J = 13.9$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, C^{4'}OCH₂CH₂CH₂(CH^{Ar})₂), 4.19-4.03 (m, 2H, C^{4'}OCH₂CH₂CH₂(CH^{Ar})₂, C^{4''''}OCH₂CH), 3.89 (dd, $^2J = 14.5$, $^3J = 6.5$ Hz, 2H, C^{4''''}OCH₂CH, C^{4'}OCH₂CH), 3.82 (dd, $^3J = 8.9$, 6.6 Hz, 1H, C^{4'}OCH₂CH), 3.01-2.80 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂(CH^{Ar})₂), 2.51-2.19 (m, 6H, OCH₂CH₂CH₂, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.33 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.32 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.32 (s, 3H, C^{8''''}NHCOCH₃), 1.21 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.17 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (105)



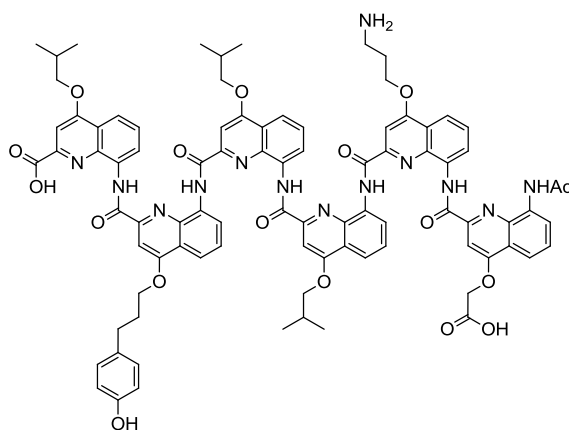
105

Ausbeute	21.2 mg (quant)
Summenformel	C ₈₇ H ₈₂ N ₁₄ O ₁₇
Molmasse	1595.7 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₈₇ H ₈₂ N ₁₄ O ₁₇]: 1595.6061 g/mol gefunden: 1595.6105 g/mol (M2)
HPLC (RT)	3.3 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	97 %

¹H-NMR

(DMSO-D₆, δ [ppm]): 12.04 (s, 1H, C²COOH), 11.58 (s, 1H, C^{8x}NH), 11.57 (s, 1H, C^{8x}NH), 11.43 (s, 1H, C^{8x}NH), 11.25 (s, 1H, C^{8x}NH), 11.09 (s, 1H, C^{8x}NH), 9.33 (s, 1H, (CH^{Ar})₂COH), 8.68 (s, 1H), 8.58 (d, ³J = 7.5 Hz, 1H), 8.19-7.12 (m, 24H), 6.85 (s, 1H, C^{3x}H), 6.84 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H, (CH^{Ar})₂COH), 6.71 (s, 1H, C^{3x}H), 6.65 (s, 1H, C^{3x}H), 6.44 (s, 1H, C^{3x}H), 6.23 (s, 1H, C^{3x}H), 5.08 (d, ²J = 15.8 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂COO), 4.96 (d, ²J = 15.8 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂COO), 4.76 (dd, ²J = 14.6 Hz, ³J = 4.9 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.66 (dd, ²J = 14.6 Hz, ³J = 6.6 Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.42 (dd, ²J = 15.4 Hz, ³J = 6.4 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂CH₂CH₂), 4.25 (dd, ²J = 14.8 Hz, ³J = 6.0 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂CH₂CH₂), 4.21-4.06 (m, 3H, C^{4x}OCH₂CH₂CH₂, C^{4''}OCH₂CH), 3.97-3.86 (m, 2H, C^{4''}OCH₂CH, C⁴OCH₂CH), 3.81 (dd, ³J = 8.7, 6.7 Hz, 1H, C⁴OCH₂CH), 3.37-3.29 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂NH₂), 3.01-2.83 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂(CH^{Ar})₂), 2.51-2.15 (m, 8H, OCH₂CH₂CH₂, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.32 (s, 3H, C^{8''''}NHCOCH₃), 1.30 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.27 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.21 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.17 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (106)

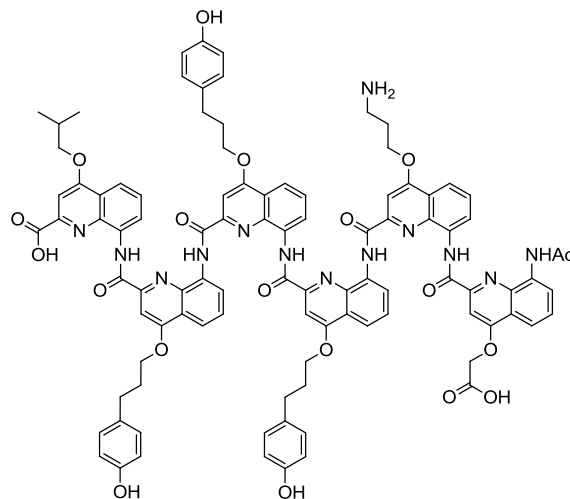


106

Ausbeute	15.7 mg (81 % reines Produkt)
Summenformel	$C_{88}H_{83}N_{13}O_{17}$
Molmasse	1594.7 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{88}H_{83}N_{13}O_{17}]$: 1594.6108 g/mol gefunden: 1594.6006 g/mol (M2)
HPLC (RT)	3.9 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	90 %
1H-NMR	(DMSO- D_6 , δ [ppm]): 11.99 (s, 1H, C^2COOH), 11.59 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.57 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.42 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.24 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.10 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 9.29 (s, 1H, $(CH^{Ar})_2COH$), 8.64 (s, 1H), 8.57 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H), 8.12-7.12 (m, 22H), 6.85 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.84 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H, $(CH^{Ar})_2COH$), 6.72 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.68 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.44 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.18 (s, 1H, $C^{3x}H$), 5.12 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2COO$), 4.98 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2COO$), 4.76 (dd, $^2J = 15.3$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.66 (dd, $^2J = 15.3$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.26 (dd, $^2J = 15.0$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, $C^{4'}OCH_2CH_2CH_2(CH^{Ar})_2$), 4.20-4.06 (m, 3H,

$C^{4^i}OCH_2CH_2CH_2(CH^{Ar})_2$, $C^{4^x}OCH_2CH$, 3.96-3.84 (m, 3H,
 $C^{4^x}OCH_2CH$, C^4OCH_2CH), 3.80 (dd, $^3J = 8.8, 6.6$ Hz, 1H,
 C^4OCH_2CH), 3.35-3.27 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_2NH_2$), 3.01-2.83
(m, 2H, $OCH_2CH_2CH_2(CH^{Ar})_2$), 2.51-2.17 (m, 7H,
 $OCH_2CH_2CH_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.33 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H,
 $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.33 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$),
1.31 (s, 3H, $C^{8''''}NHCOCH_3$), 1.30 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H,
 $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.27 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$),
1.21 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.17 (d, $^3J = 6.7$ Hz,
3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (107)

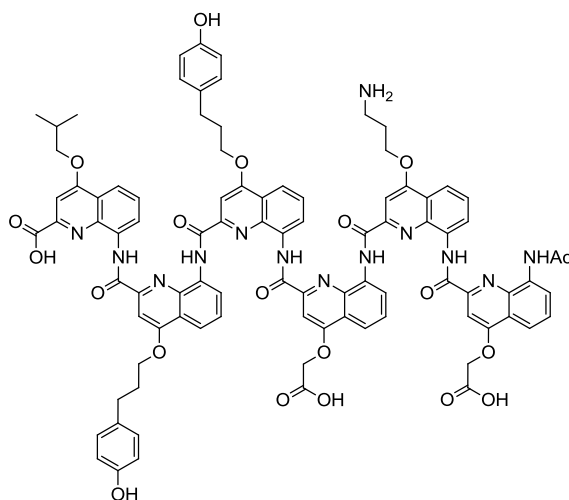


107

Ausbeute	9.4 mg (41 % reines Produkt)
Summenformel	$C_{98}H_{87}N_{13}O_{19}$
Molmasse	1750.8 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{98}H_{87}N_{13}O_{19}]$: 1750.6320 g/mol gefunden: 1750.6260 g/mol (M2)

HPLC (RT)	3.7 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	83 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 12.00 (s, 1H, C ² COOH), 11.58 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.57 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.41 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.24 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.09 (s, 1H, C ^{8x} NH), 9.28 (s, 2H, (CH ^{Ar}) ₂ COH), 9.24 (s, 1H, (CH ^{Ar}) ₂ COH), 8.65 (s, 1H), 8.56 (d, ³ J = 7.6 Hz, 1H), 8.11-6.96 (m, 26H), 6.91-6.80 (m, 7H, (CH ^{Ar}) ₂ COH, C ^{3x} H), 6.69 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.68 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.44 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.16 (s, 1H, C ^{3x} H), 5.13 (d, ² J = 15.9 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 4.98 (d, ² J = 15.9 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 4.76 (dd, ² J = 14.8 Hz, ³ J = 5.3 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.67 (dd, ² J = 14.8 Hz, ³ J = 7.0 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.39-4.22 (m, 3H, C ^{4x} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ (CH ^{Ar}) ₂), 4.18-4.02 (m, 3H, C ^{4x} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ (CH ^{Ar}) ₂), 3.91 (dd, ³ J = 8.7, 6.4 Hz, 1H, C ⁴ OCH ₂ CH), 3.81 (dd, ³ J = 8.6, 6.7 Hz, 1H, C ⁴ OCH ₂ CH), 3.35-3.26 (m, 2H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂), 3.09-2.82 (m, 6H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ (CH ^{Ar}) ₂), 2.50-2.16 (m, 9H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ , OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.30 (s, 3H, C ^{8''''} NHCOCH ₃), 1.21 (d, ³ J = 6.6 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.18 (d, ³ J = 6.66 Hz, 3H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (108)

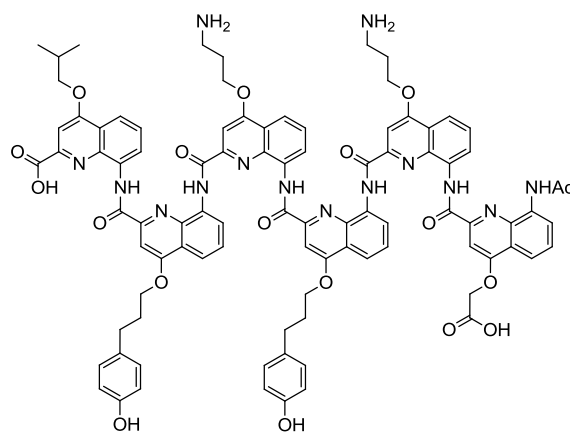


108

Ausbeute	6.5 mg (37 % reines Produkt)
Summenformel	C ₉₁ H ₇₉ N ₁₃ O ₂₀
Molmasse	1674.7 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₉₁ H ₇₉ N ₁₃ O ₂₀]: 1674.5642 g/mol gefunden: 1674.5693 g/mol (M2)
HPLC (RT)	2.9 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	96 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 12.01 (s, 1H, C ² COOH), 11.60 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.49 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.42 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.22 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.03 (s, 1H, C ^{8x} NH), 9.30 (s, 2H, (CH ^{Ar}) ₂ COH), 8.66 (s, 1H), 8.50 (d, ³ J = 7.5 Hz, 1H), 8.19-7.12 (m, 25H), 6.86 (d, ³ J = 8.4 Hz, 2H, (CH ^{Ar}) ₂ COH), 6.84 (d, ³ J = 8.4 Hz, 2H, (CH ^{Ar}) ₂ COH), 6.81 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.69 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.68 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.43 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.15 (s, 1H, C ^{3x} H), 5.11 (d, ² J = 15.9 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 4.95 (d, ² J = 15.7 Hz, 2H, C ^{4''''} OCH ₂ COO, C ^{4'''} OCH ₂ COO), 4.84 (d, ² J = 15.8 Hz, 1H,

$C^{4''''}OCH_2COO$), 4.74 (dd, $^2J = 15.0$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1H,
 $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.65 (dd, $^2J = 15.0$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 1H,
 $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.34 (dd, $^2J = 15.0$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, 1H,
 $C^{4x}OCH_2CH_2CH_2(CH^{Ar})_2$), 4.26 (dd, $^2J = 15.0$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz,
 1H, $C^{4x}OCH_2CH_2CH_2(CH^{Ar})_2$), 4.17-4.05 (m, 2H,
 $C^{4x}OCH_2CH_2CH_2(CH^{Ar})_2$), 3.90 (dd, $^3J = 8.7$, 6.3 Hz, 1H,
 C^4OCH_2CH), 3.80 (dd, $^3J = 8.7$, 6.7 Hz, 1H, C^4OCH_2CH), 3.00-
 2.82 (m, 4H, $OCH_2CH_2CH_2(CH^{Ar})_2$), 2.50-2.14 (m, 7H,
 $OCH_2CH_2CH_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.30 (s, 3H, $C^{8''''}NHCOCH_3$),
 1.21 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.18 (d, $^3J = 6.7$ Hz,
 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$)

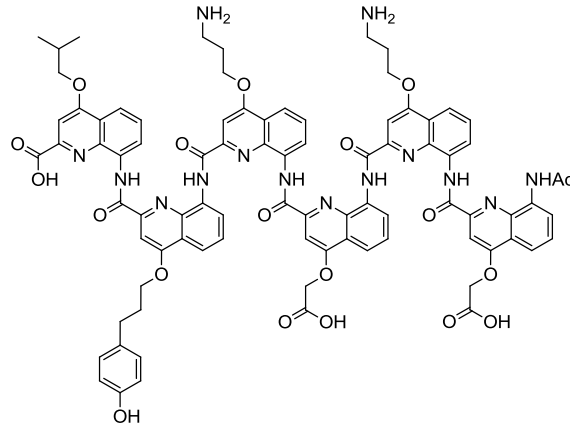
8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (109)



109

Summenformel	$C_{92}H_{84}N_{14}O_{18}$
Molmasse	1673.7 g/mol
ESI-MS (pos)	1674.6 g/mol (M2)
HPLC (RT)	5.3 min (M2)

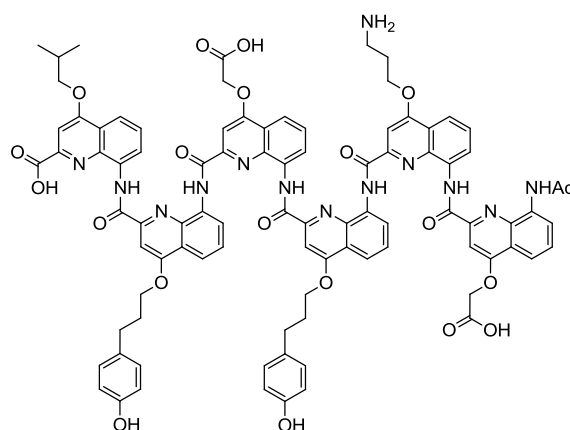
8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (110)



110

Summenformel	$C_{85}H_{76}N_{14}O_{19}$
Molmasse	1597.6 g/mol
ESI-MS (pos)	1598.2 g/mol (M2)
HPLC (RT)	3.7 min (M2)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (111)

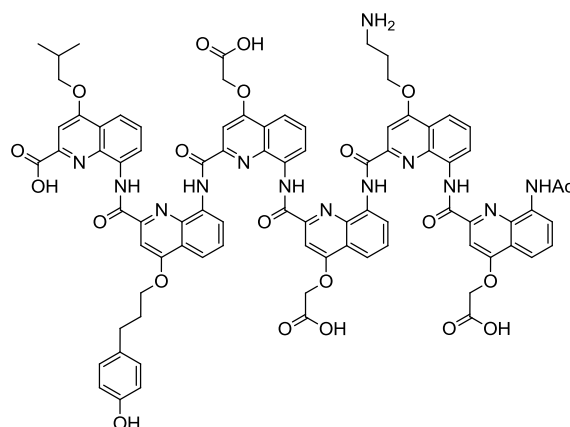


111

Ausbeute	10.3 mg (54 % reines Produkt)
Summenformel	$C_{91}H_{79}N_{13}O_{20}$
Molmasse	1674.7 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{91}H_{79}N_{13}O_{20}]$: 1674.5642 g/mol gefunden: 1674.5671 g/mol (M2)
HPLC (RT)	3.3 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	92 %
1H-NMR	(DMSO- D_6 , δ [ppm]): 11.58 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.52 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.40 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.31 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.04 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 9.29 (s, 1H, $(CH^{Ar})_2COH$), 9.24 (s, 1H, $(CH^{Ar})_2COH$), 8.68 (s, 1H), 8.49 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H), 8.08-6.98 (m, 25H), 6.91-6.78 (m, 5H, $(CH^{Ar})_2COH$, $C^{3x}H$), 6.69 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.66 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.44 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.19 (s, 1H, $C^{3x}H$), 5.12 (d, $^2J = 16.0$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2COO$), 4.98 (d, $^2J = 16.0$ Hz, 1H, $C^{4x}OCH_2COO$), 4.94 (d, $^2J = 16.0$ Hz, 1H, $C^{4x}OCH_2COO$), 4.84 (d, $^2J = 15.5$ Hz, 1H, $C^{4''}OCH_2COO$), 4.76 (dd, $^2J = 14.7$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.66

(dd, $^2J = 15.7$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.37-4.21 (m, 2H, C^{4x}OCH₂CH₂CH₂(CH^{Ar})₂), 4.19-4.00 (m, 2H, C^{4x}OCH₂CH₂CH₂(CH^{Ar})₂), 3.89 (dd, $^3J = 8.8$, 6.5 Hz, 1H, C⁴OCH₂CH), 3.81 (dd, $^3J = 8.8$, 6.6 Hz, 1H, C⁴OCH₂CH), 3.08-2.80 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂(CH^{Ar})₂), 2.51-2.17 (m, 7H, OCH₂CH₂CH₂, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.32 (s, 3H, C^{8''''}NHCOCH₃), 1.20 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.17 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (112)

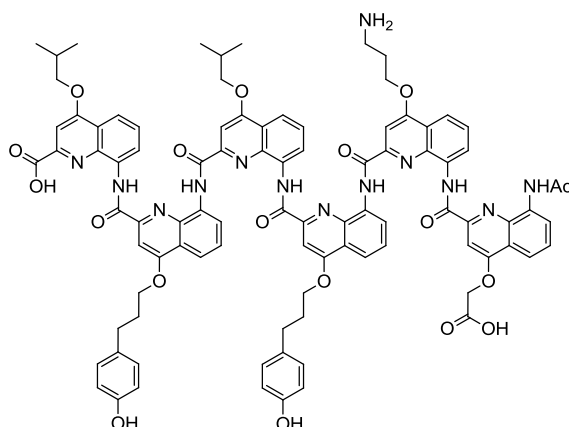


112

Ausbeute	5.8 mg (24 % reines Produkt)
Summenformel	C ₈₄ H ₇₁ N ₁₃ O ₂₁
Molmasse	1598.5 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₈₄ H ₇₁ N ₁₃ O ₂₁]: 1598.4966 g/mol gefunden: 1598.4912 g/mol (M2)
HPLC (RT)	2.5 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	72 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 11.67 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.52 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.38 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.32 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.02 (s,

1H, C^{8x}NH), 9.28 (s, 1H, (CH^{Ar})₂COH), 8.70 (s, 1H), 8.46 (d, ³J = 7.92 Hz, 1H), 8.23-7.15 (m, 24H), 6.92-6.79 (m, 3H, (CH^{Ar})₂COH, C^{3x}H), 6.64 (s, 2H, C^{3x}H), 6.45 (s, 1H, C^{3x}H), 6.18 (s, 1H, C^{3x}H), 5.31 (d, ²J = 16.1 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂COO), 5.25 (d, ²J = 16.1 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂COO), 5.12 (d, ²J = 15.9 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂COO), 4.96 (d, ²J = 15.9 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂COO), 4.85 (d, ²J = 15.9 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂COO), 4.79-4.70 (m, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.69-4.61 (m, 1H, C^{4''''}OCH₂CH₂CH₂N), 4.30-4.17 (m, 1H, C^{4x}OCH₂CH₂CH₂(CH^{Ar})₂), 4.09 (dd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 7.9 Hz, 1H, C^{4x}OCH₂CH₂CH₂(CH^{Ar})₂), 3.87 (dd, ²J = 15.7 Hz, ³J = 9.2, 2H, C⁴OCH₂CH), 3.01-2.78 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂(CH^{Ar})₂), 2.50-2.17 (m, 5H, OCH₂CH₂CH₂, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.32 (s, 3H, C^{8''''}NHCOCH₃), 1.21 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.17 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, OCH₂CH(CH₃)₂)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (113)



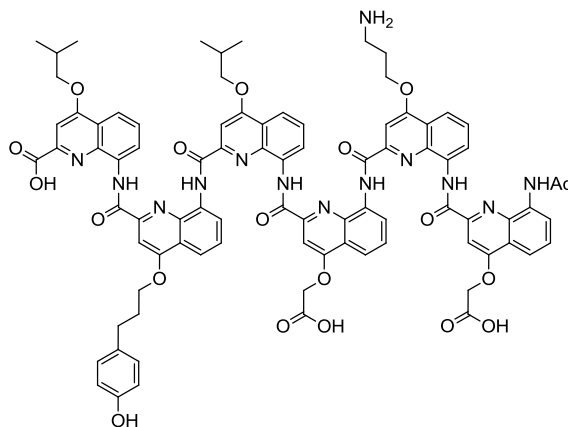
113

Ausbeute

16.6 mg (88 % reines Produkt)

Summenformel	$C_{93}H_{85}N_{13}O_{18}$
Molmasse	1672.7 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für $[C_{93}H_{85}N_{13}O_{18}]$: 1672.6213 g/mol gefunden: 1672.6249 g/mol (M2)
HPLC (RT)	3.8 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	97 %
1H-NMR	(DMSO- D_6 , δ [ppm]): 12.00 (s, 1H, C^2COOH), 11.58 (s, 2H, $C^{8x}NH$), 11.41 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.23 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 11.10 (s, 1H, $C^{8x}NH$), 9.29 (s, 1H, $(CH^{Ar})_2COH$), 9.25 (s, 1H, $(CH^{Ar})_2COH$), 8.65 (s, 1H), 8.57 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 1H), 8.10-6.97 (m, 24H), 6.84 (dd, $^2J = 10.4$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 5H, $(CH^{Ar})_2COH$, $C^{3x}H$), 6.71 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.69 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.43 (s, 1H, $C^{3x}H$), 6.16 (s, 1H, $C^{3x}H$), 5.12 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2COO$), 4.97 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2COO$), 4.76 (dd, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.66 (dd, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, $C^{4''''}OCH_2CH_2CH_2N$), 4.35-4.23 (m, 2H, $C^{4x}OCH_2CH_2CH_2(CH^{Ar})_2$), 4.18-4.03 (m, 3H, $C^{4x}OCH_2CH_2CH_2(CH^{Ar})_2$, $C^{4''}OCH_2CH$), 3.98-3.87 (m, 2H, $C^{4''}OCH_2CH$, C^4OCH_2CH), 3.80 (dd, $^3J = 8.7$, 6.6 Hz, 1H, C^4OCH_2CH), 3.34-3.28 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_2NH_2$), 3.04-2.83 (m, 4H, $OCH_2CH_2CH_2(CH^{Ar})_2$), 2.51-2.17 (m, 8H, $OCH_2CH_2CH_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.31 (s, 3H, $C^{8''''}NHCOCH_3$), 1.30 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.27 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.20 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 1.17 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $OCH_2CH(CH_3)_2$)

8-(8-(8-(8-(8-(8-Acetamido-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carboxamido)-4-(3-(4-hydroxyphenyl)propoxy)chinolin-2-carboxamido)-4-isobutoxychinolin-2-carbonsäure (114)



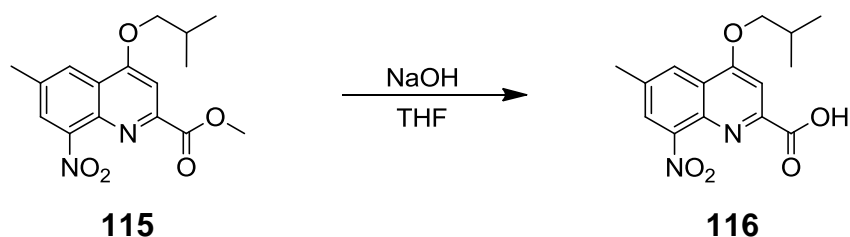
114

Ausbeute	5.5 mg (27 % reines Produkt)
Summenformel	C ₈₆ H ₇₇ N ₁₃ O ₁₉
Molmasse	1596.6 g/mol
ESI-MS (pos)	m/z berechnet für [C ₈₆ H ₇₇ N ₁₃ O ₁₉]: 1596.5537 g/mol gefunden: 1596.5518 g/mol (M2)
HPLC (RT)	2.9 min (M2)
Reinheit (LC-MS)	87 %
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 12.01 (s, 1H, C ² COOH), 11.59 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.49 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.41 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.20 (s, 1H, C ^{8x} NH), 11.03 (s, 1H, C ^{8x} NH), 9.30 (s, 1H, (CH ^{Ar}) ₂ COH), 8.65 (s, 1H), 8.50 (d, ³ J = 7.5 Hz, 1H), 8.23-7.15 (m, 23H), 6.84 (d, ³ J = 8.4 Hz, 2H, (CH ^{Ar}) ₂ COH), 6.79 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.69 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.68 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.41 (s, 1H, C ^{3x} H), 6.14 (s, 1H, C ^{3x} H), 5.07 (d, ² J = 15.6 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ COO), 4.94 (d, ² J = 15.6 Hz, 1H, C ^{4x} OCH ₂ COO), 4.90 (d, ² J = 14.3 Hz, 1H, C ^{4x} OCH ₂ COO), 4.83 (d, ² J = 15.8 Hz, 1H, C ^{4'''} OCH ₂ COO), 4.73 (dd, ² J = 14.7 Hz, ³ J = 5.7 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.63 (dd, ² J = 14.7 Hz, ³ J = 7.6 Hz, 1H, C ^{4''''} OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 4.25

CHCl₃/MeOH/NH₄OH (99/1/0.1)) und Verbindung **115** als oranger kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	660 mg (54 %)
Summenformel	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₅
Molmasse	318.3 g/mol
Schmelzpunkt	210 °C
ESI-MS (pos)	319.1 g/mol (M1) als MH ⁺
HPLC (RT)	5.1 min (M1)
¹H-NMR	(CDCl ₃ , δ [ppm]): 8.15 (d, ⁴ J = 1.9 Hz, 1H, C ⁵ H), 7.89 (d, ⁴ J = 1.9 Hz, 1H, C ⁷ H), 7.55 (s, 1H, C ³ H), 4.00 (d, ³ J = 6.5 Hz, 2H, C ⁴ OCH ₂), 3.96 (s, 3H, OCH ₃), 2.56 (s, 3H, C ⁶ CH ₃), 2.31-2.16 (m, 1H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.08 (d, ³ J = 6.7 Hz, 6H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂)
¹³C-NMR	(CDCl ₃ , δ [ppm]): 165.84 (2C, COO), 162.20 (1C, C ⁴), 150.45 (1C, C ⁸), 138.61 (1C, C ⁶), 136.80 (2C, C ^a), 127.07 (1C, C ⁷), 125.15 (1C, C ⁵), 123.30 (1C, C ²), 102.16 (1C, C ³), 75.58 (1C, C ⁴ OCH ₂), 53.31 (1C, OCH ₃), 28.14 (1C, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 21.74 (1C, C ⁶ CH ₃), 19.24 (2C, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂)
IR	3048 (w), 2965 (w), 2878 (w), 1714 (s), 1585 (m), 1566 (m), 1530 (s), 1439 (s), 1358 (s), 1268 (s), 1242 (s), 1118 (s), 1014 (s), 987 (m), 882 (m), 786 (s), 761 (s) cm ⁻¹

6.6.2 Herstellung von 4-Isobutoxy-6-methyl-8-nitrochinolin-2-carbonsäure (**116**)

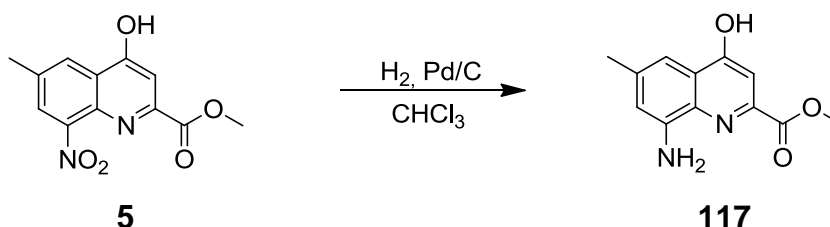


Gemäß AV5a wurden 200 mg (630 μmol, 1 eq.) Methyl-4-isobutoxy-6-methyl-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**115**) in 3 ml THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und eine ebenfalls auf 0 °C gekühlte Lösung von 45.1 mg (1.88 mmol, 3 eq.) LiOH in 3 ml

Wasser zugegeben. Nach 30 min wurde die Mischung mit 10 % wässriger Zitronensäure auf einen pH-Wert von 2-3 gebracht, mit DCM extrahiert und getrocknet. Der Rückstand wurde aus Methanol bei -18 °C kristallisiert und Produkt **116** als gelber kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	138 mg (72 %)
Summenformel	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₅
Molmasse	304.3 g/mol
Schmelzpunkt	>250 °C
ESI-MS (pos)	305.2 g/mol (M2) als MH ⁺
HPLC (RT)	3.3 min (M2)
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 8.53 (s, 1H, COOH), 7.43 (s, 1H, C ⁵ H), 7.02 (s, 1H, C ⁷ H), 6.66 (s, 1H, C ³ H), 3.96 (d, ³ J = 6.5 Hz, 1H, C ⁴ OCH ₂), 2.34 (s, 3H, C ⁶ CH ₃), 2.24-2.12 (m, 1H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.07 (d, ³ J = 6.7 Hz, 6H, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂)
¹³C-NMR	(CDCl ₃ , δ [ppm]): 165.67 (1C, COO), 162.20 (1C, C ⁴), 150.45 (1C, C ⁸), 138.60 (1C, C ⁶), 136.81 (2C, C ^a), 127.08 (1C, C ⁷), 125.17 (1C, C ⁵), 123.32 (1C, C ²), 102.18 (1C, C ³), 75.62 (1C, C ⁴ OCH ₂), 28.04 (1C, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 21.64 (1C, C ⁶ CH ₃), 19.27 (2C, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂)
IR	3337 (br), 2958 (m), 2871 (w), 1682 (m), 1587 (s), 1507 (s), 1426 (m), 1366 (s), 1314 (m), 1059 (m), 807 (m), 758 (m) cm ⁻¹

6.6.3 Herstellung von Methyl-8-amino-4-hydroxy-6-methylchinolin-2-carboxylat (**117**)

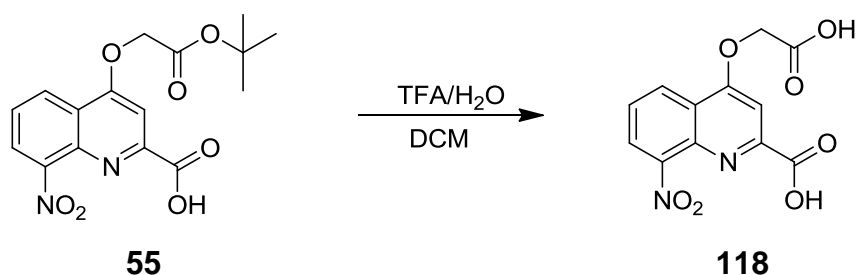


Gemäß AV6b wurden in einem Überdruckreaktor 100 mg (38 μmol, 1 eq.) Methyl-4-hydroxy-6-methyl-8-nitrochinolin-2-carboxylat (**5**) in 10 ml DCM gelöst, eine Spatelspitze Pd/C (10 %) zugegeben, 5 bar Wasserstoff angelegt und die

Suspension über Nacht gerührt. Sie wurde filtriert, gewaschen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und Verbindung **117** als dunkelgrüner kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute	76.0 mg (86 %)
Summenformel	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃
Molmasse	232.2 g/mol
Schmelzpunkt	190 °C
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 8.24 (d, ⁴ J = 1.8 Hz, 1H, C ⁵ H), 7.84 (d, ⁴ J = 1.8 Hz, 1H, C ⁷ H), 7.06 (s, 1H, C ³ H), 5.88 (s, 2H, NH ₂), 3.91 (s, 3H, OCH ₃), 2.54 (s, 3H, C ⁶ CH ₃),
¹³C-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 166.61 (1C, COO), 161.28 (1C, C ⁴), 145.82 (1C, C ⁸), 144.94 (1C, C ⁶), 137.94 (2C, C ^a), 128.19 (1C, C ⁷), 122.02 (1C, C ²), 109.57 (1C, C ⁵), 103.96 (1C, C ³), 52.35 (1C, OCH ₃), 21.71 (1C, C ⁶ CH ₃)
IR	3407 (w), 3379 (w), 2959 (w), 1728 (m), 1608 (m), 1514 (m), 1469 (m), 1372 (m), 1265 (m), 1216 (m), 1111 (m), 1006 (m), 779 (s), 742 (s) cm ⁻¹

6.6.4 Herstellung von 4-(Carboxymethoxy)-8-nitrochinolin-2-carbonsäure (**118**)

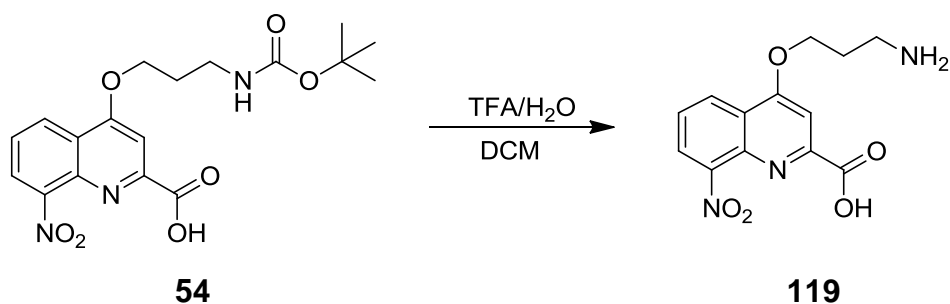


Gemäß AV8 wurden 100 mg (29.0 μmol, 1 eq.) 4-(2-(*tert*-Butoxy)-2-oxoethoxy)-8-nitrochinolin-2-carbonsäure (**55**) in 500 μl DCM gelöst und mit 200 μl TFA/H₂O (95/5) 30 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit DCM aus Wasser extrahiert, das Produkt lyophilisiert und Verbindung **118** als orangener Feststoff erhalten.

Ausbeute	70.1 mg (83 %)
-----------------	----------------

Summenformel	C ₁₂ H ₈ N ₂ O ₇
Molmasse	292.2 g/mol
Schmelzpunkt	>250 °C
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 8.44 (d, ³ J = 8.4 Hz, 2H, C ⁷ H, C ⁵ H), 7.82 (d, ³ J = 8.4 Hz, 1H, C ⁶ H), 7.63 (s, 1H, C ³ H), 4.15 (s, 2H, C ⁴ OCH ₂),
IR	3215 (w), 3080 (w), 1741 (m), 1668 (s), 1634 (m), 1593 (m), 1532 (m), 1407 (m), 1335 (s), 1201 (s), 1119 (s), 888 (m), 796 (m), 722 (s) cm ⁻¹

6.6.5 Herstellung von 4-(3-Aminopropoxy)-8-nitrochinolin-2-carbonsäure (**119**)



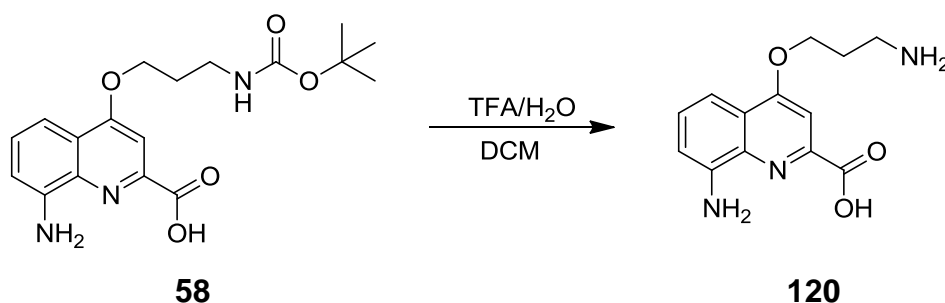
Gemäß AV8 wurden 100 mg (25.9 μmol, 1 eq.) 4-(3-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)propoxy)-8-nitrochinolin-2-carbonsäure (**54**) in 500 μl DCM gelöst und mit 200 μl TFA/H₂O (95/5) 30 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit DCM aus Wasser extrahiert, das Produkt lyophilisiert und Verbindung **119** als oranger Feststoff erhalten.

Ausbeute	48.0 mg (64 %)
Summenformel	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₅
Molmasse	291.3 g/mol
Schmelzpunkt	>250 °C
¹H-NMR	(DMSO-D ₆ , δ [ppm]): 11.93 (s, 1H, COOH), 8.67 (dd, ³ J = 8.0 Hz, ⁴ J = 1.5 Hz, 1H, C ⁵ H), 8.54 (dd, ³ J = 8.0 Hz, ⁴ J = 1.5 Hz, 1H, C ⁷ H), 7.49 (dd, ³ J = 8.0 Hz, 1H, C ⁶ H), 6.61 (s, 1H, C ³ H), 4.73 (s, 2H, NH ₂), 3.49 (t, ³ J = 6.0 Hz, 2H,

OCH₂CH₂CH₂), 2.87 (t, ³J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂), 1.70 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂)

IR 3337 (w), 3297 (w), 2951 (w), 2903 (w), 1673 (m), 1645 (s), 1577 (s), 1503 (s), 1432 (m), 1370 (m), 1294 (s), 1182 (s), 1127 (s), 1067 (m), 744 (s), 722 (s) cm⁻¹

6.6.6 Herstellung von 8-Amino-4-(3-aminopropoxy)chinolin-2-carbonsäure (**120**)



Gemäß AV8 wurden 100 mg (28.0 μmol, 1 eq.) 8-Amino-4-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)-amino)propoxy)chinolin-2-carbonsäure (**58**) in 500 μl DCM gelöst und mit 200 μl TFA/H₂O (95/5) 30 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit DCM aus Wasser extrahiert, das Produkt lyophilisiert und Verbindung **120** als oranger Feststoff erhalten.

Ausbeute 52.0 mg (67 %)

Summenformel C₁₄H₁₆N₂O₃

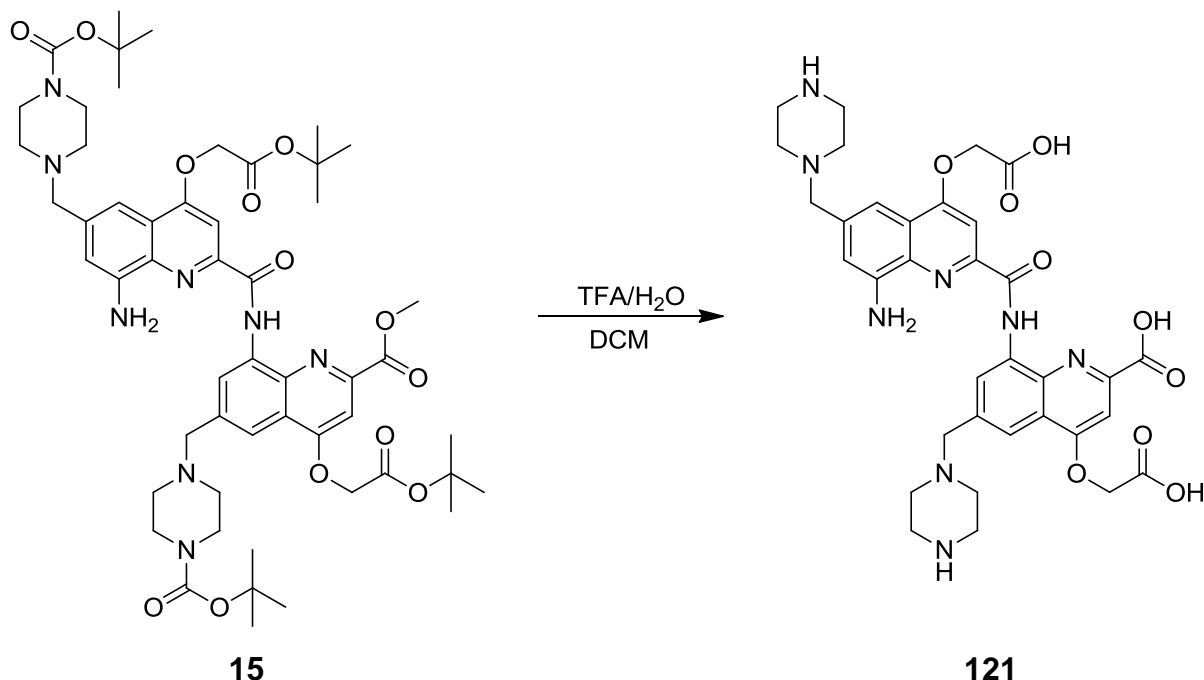
Molmasse 275.3 g/mol

Schmelzpunkt >250 °C

¹H-NMR (DMSO-D₆, δ [ppm]): 8.62 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, C⁵H), 8.52 (dd, ³J = 8.0, 7.9 Hz, 1H, C⁶H) 7.47 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, C⁷H), 6.61 (s, 1H, C³H), 4.73 (s, 2H, OCH₂CH₂CH₂NH₂), 3.52 (t, ³J = 6.0 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂), 2.85 (t, ³J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂), 1.73 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂)

IR 3068 (w), 3297 (w), 3076 (w), 2959 (w), 2903 (w), 1672 (s), 1645 (m), 1577 (m), 1505 (m), 1178 (s), 1126 (s), 1032 (m), 890 (m), 839 (m), 800 (m), 722 (s) cm⁻¹

6.6.7 Herstellung von 8-(8-Amino-4-(carboxymethoxy)-6-(piperazin-1-ylmethyl)-chinolin-2-carboxamido)-4-(carboxymethoxy)-6-(piperazin-1-ylmethyl)chinolin-2-carbonsäure (121)



Gemäß AV8 wurden 50.0 mg (49.1 μmol , 1 eq.) Methyl-8-(8-amino-4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)-chinolin-2-carboxamido)-4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)-6-((4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)-chinolin-2-carboxylat (**15**) in 500 μl DCM gelöst und mit 200 μl TFA/ H_2O (95/5) 30 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit DCM aus Wasser extrahiert, das Produkt lyophilisiert und Verbindung (**121**) als oranges Harz erhalten. Das NMR zeigte, dass das Produkt **121** leicht mit Edukt **15** verunreinigt war.

Ausbeute	29.1 mg (Gemisch)
Summenformel	$\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_9$
Molmasse	702.7 g/mol
Schmelzpunkt	>250 °C
$^1\text{H-NMR}$	(DMSO- D_6 , δ [ppm]): 12.48 (s, 1H, NH), 8.81 (s, 1H, CH^{Ar}), 7.85 (s, 1H, CH^{Ar}), 7.64 (s, 1H, CH^{Ar}), 7.41 (s, CH^{Ar}), 7.35 (s, 1H, CH^{Ar}), 7.16 (s, 1H, CH^{Ar}), 4.82 (s, 2H, C^4xOCH_2), 4.78 (s,

2H, C^{4x}OCH₂), 3.72 (s, 4H, C^{6x}H₂CH₂), 3.64 (s, 8H, HN(CH₂)₂),
2.49 (s, 8H, CH₂N(CH₂)₂)

(dem vollständig entschützten Produkt zuzuordnende
Hauptpeaks)

7 Anhang

Abkürzungsverzeichnis

Abs	Absorption
Ac	Acetyl
BHT	Butylhydroxytoluol
Bu	Butyl
DCM	Dichlormethan
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DESC	1-Methyl-2-(4'-nitrophenyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidinium-perchlorat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIPEA	Diisopropylethylamin (Hünig-Base)
DMF	Dimethylformamid
DMAC	Dimethylacetamid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
eq.	Equivalent
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	et alii (und andere)
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
FOLDAPPI	Foldamers against protein-protein interactions
FT	Fourier Transform
HAT	Human African Trypanosomiasis
IAPP	Islet amyloid polypeptide
IL-4	Interleukin4
LC	Liquid chromatography
LICKOR	LIC „Lithiumalkyl“ und KOR „Kaliumalkoxid“ (Schlosser-Base)
Me	Methyl
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
Pd/C	Palladium auf Kohlenstoff
PPA	Polyphosphorsäure
quant.	quantitativ

RT	1. Raumtemperatur (im Zusammenhang mit chemischen Reaktionen) 2. Retention time (im Zusammenhang mit analytischen Methoden)
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
T.b.g./T.b.r.	Trypanosoma brucei gambiense/Trypanosoma brucei rhodesiense
TBTU	O-(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium tetrafluoroborat
<i>tert</i>	tertiär
Temp.	Temperatur
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

Literaturverzeichnis

- [1] G. Guichard, I. Huc. Synthetic foldamers. *Chem Commun* **2011**, 47, 5933-5941.
- [2] K. Munk, *Biochemie-Zellbiologie*, 1. Auflage, Thieme Verlag KG, **2008**.
- [3] E. Buddecke. Biochemie des Bindegewebes. *Angew Chem* **1960**, 72, 663-677.
- [4] A. Roy, P. Prabhakaran, P. K. Baruah, G. J. Sanjayan. Diversifying the structural architecture of synthetic oligomers: the hetero foldamer approach. *Chem Commun* **2011**, 47, 11593-11611.
- [5] I. Huc. Aromatic Oligoamide Foldamers. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 17-29.
- [6] J. C. Nelson, J. G. Saven, J. S. Moore, P. G. Wolynes. Solvophobicity driven folding of nonbiological oligomers. *Science* **1997**, 277, 1793-1796.
- [7] A. Hayen, M. A. Schmitt, F. N. Ngassa, K. A. Thomasson, S. H. Gellman. Two helical conformations from a single foldamer backbone: "split personality" in short alpha/beta-peptides. *Angew Chem Int Ed Engl* **2004**, 43, 505-510.
- [8] D. M. Bassani, J. M. Lehn, G. Baum, D. Fenske. Designed self-generation of an extended helical structure from an achiral polyheterocyclic strand. *Angew Chem Int Ed Engl* **1997**, 36, 1845-1847.
- [9] S. Azeroual, J. Surprenant, T. D. Lazzara, M. Kocun, Y. Tao, L. A. Cuccia, J. M. Lehn. Mirror symmetry breaking and chiral amplification in foldamer-based supramolecular helical aggregates. *Chem Commun* **2012**, 48, 2292-2294.
- [10] M. T. Stone, J. S. Moore. A water-soluble m-phenylene ethynylene foldamer. *Org Lett* **2004**, 6, 469-472.
- [11] A. Ajayaghosh, E. Arunkumar, J. Daub. A highly specific Ca²⁺-ion sensor: signaling by exciton interaction in a rigid-flexible-rigid bichromophoric "H" foldamer. *Angew Chem Int Ed Engl* **2002**, 41, 1766-1769.
- [12] Y. Zhao, Z. Zhong. Tuning the sensitivity of a foldamer-based mercury sensor by its folding energy. *J Am Chem Soc* **2006**, 128, 9988-9989.
- [13] R. S. Lokey, B. L. Ibersen. Synthetic molecules that fold into a pleated secondary structure in Solution. *Nature* **1995**, 375, 303-305.

- [14] K. Jalani, M. Kumar, S. J. George. Mixed donor-acceptor charge-transfer stacks formed via hierarchical self-assembly of a non-covalent amphiphilic foldamer. *Chem Commun* **2013**, *49*, 5174-5176.
- [15] J. Bruggemann, S. Bitter, S. Muller, W. M. Muller, U. Muller, N. M. Maier, W. Lindner, F. Vogtle. Spontaneous knotting-from oligoamide threads to trefoil knots. *Angew Chem Int Ed Engl* **2007**, *46*, 254-259.
- [16] C. A. Hunter, A. Spitaleri, S. Tomas. Tailbiter: a new amide foldamer. *Chem Commun* **2005**, 3691-3693.
- [17] E. F. Lee, J. D. Sadowsky, B. J. Smith, P. E. Czabotar, K. J. Peterson-Kaufman, P. M. Colman, S. H. Gellman, W. D. Fairlie. High-resolution structural characterization of a helical alpha/beta-peptide foldamer bound to the anti-apoptotic protein Bcl-xL. *Angew Chem Int Ed Engl* **2009**, *48*, 4318-4322.
- [18] J. K. Murray, J. D. Sadowsky, M. Scalf, L. M. Smith, Y. Tomita, S. H. Gellman. Exploration of structure-activity relationships among foldamer ligands for a specific protein binding site via parallel and split-and-mix library synthesis. *J Comb Chem* **2008**, *10*, 204-215.
- [19] M. M. Muller, M. A. Windsor, W. C. Pomerantz, S. H. Gellman, D. Hilvert. A rationally designed aldolase foldamer. *Angew Chem Int Ed Engl* **2009**, *48*, 922-925.
- [20] A. Khan, C. Kaiser, S. Hecht. Prototype of a photoswitchable foldamer. *Angew Chem Int Ed Engl* **2006**, *45*, 1878-1881.
- [21] S. Kwon, A. Jeon, S. H. Yoo, I. S. Chung, H. S. Lee. Unprecedented molecular architectures by the controlled self-assembly of a beta-peptide foldamer. *Angew Chem Int Ed Engl* **2010**, *49*, 8232-8236.
- [22] B. Baptiste, C. Douat-Casassus, K. Laxmi-Reddy, F. Godde, I. Huc. Solid phase synthesis of aromatic oligoamides: application to helical water-soluble foldamers. *J Org Chem* **2010**, *75*, 7175-7185.
- [23] T. Qi, T. Deschrijver, I. Huc. Large-scale and chromatography-free synthesis of an octameric quinoline-based aromatic amide helical foldamer. *Nature Protocols* **2013**, *8*, 693-708.

- [24] N. Delsuc, T. Kawanami, J. Lefeuvre, A. Shundo, H. Ihara, M. Takafuji, I. Huc. Kinetics of helix-handedness inversion: folding and unfolding in aromatic amide oligomers. *ChemPhysChem* **2008**, *9*, 1882-1890.
- [25] H. Jiang, J.-M. Léger, C. Dolain, P. Guionneau, I. Huc. Aromatic d-peptides: design, synthesis and structural studies of helical, quinoline-derived oligoamide foldamers. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8365-8374.
- [26] T. Qi, V. Maurizot, H. Noguchi, T. Charoenraks, B. Kauffmann, M. Takafuji, H. Ihara, I. Huc. Solvent dependence of helix stability in aromatic oligoamide foldamers. *Chem Commun* **2012**.
- [27] C. Dolain, H. Jiang, J. M. Leger, P. Guionneau, I. Huc. Chiral induction in quinoline-derived oligoamide foldamers: assignment of helical handedness and role of steric effects. *J Am Chem Soc* **2005**, *127*, 12943-12951.
- [28] N. Delsuc, M. Hutin, V. E. Campbell, B. Kauffmann, J. R. Nitschke, I. Huc. Metal-directed dynamic formation of tertiary structure in foldamer assemblies: orienting helices at an angle. *Chemistry* **2008**, *14*, 7140-7143.
- [29] J. Garric, J. M. Leger, I. Huc. Molecular apple peels. *Angew Chem Int Ed Engl* **2005**, *44*, 1954-1958.
- [30] Y. Ferrand, A. M. Kendhale, B. Kauffmann, A. Grelard, C. Marie, V. Blot, M. Pipelier, D. Dubreuil, I. Huc. Diastereoselective encapsulation of tartaric acid by a helical aromatic oligoamide. *J Am Chem Soc* **2010**, *132*, 7858-7859.
- [31] J. Garric, J. M. Leger, I. Huc. Encapsulation of small polar guests in molecular apple peels. *Chemistry* **2007**, *13*, 8454-8462.
- [32] E. R. Gillies, F. Deiss, C. Staedel, J. M. Schmitter, I. Huc. Development and biological assessment of fully water-soluble helical aromatic amide foldamers. *Angew Chem Int Ed Engl* **2007**, *46*, 4081-4084.
- [33] J. Iriondo-Alberdi, K. Laxmi-Reddy, B. Bouguerne, C. Staedel, I. Huc. Cellular internalization of water-soluble helical aromatic amide foldamers. *ChemBioChem* **2010**, *11*, 1679-1685.
- [34] E. R. Gillies, C. Dolain, J. M. Leger, I. Huc. Amphipathic helices from aromatic amino acid oligomers. *J Org Chem* **2006**, *71*, 7931-7939.
- [35] P. S. Shirude, E. R. Gillies, S. Ladame, F. Godde, K. Shin-Ya, I. Huc, S. Balasubramanian. Macrocyclic and helical oligoamides as a new class of G-quadruplex ligands. *J Am Chem Soc* **2007**, *129*, 11890-11891.

- [36] P. V. Jena, P. S. Shirude, B. Okumus, K. Laxmi-Reddy, F. Godde, I. Huc, S. Balasubramanian, T. Ha. G-quadruplex DNA bound by a synthetic ligand is highly dynamic. *J Am Chem Soc* **2009**, *131*, 12522-12523.
- [37] S. Kumar, A. D. Miranker. A foldamer approach to targeting membrane bound helical states of islet amyloid polypeptide. *Chem Commun* **2013**, *49*, 4749-4751.
- [38] Y. Ferrand, Q. Gan, B. Kauffmann, H. Jiang, I. Huc. Template-induced screw motions within an aromatic amide foldamer double helix. *Angew Chem Int Ed Engl* **2011**, *50*, 7572-7575.
- [39] Q. Gan, Y. Ferrand, C. Bao, B. Kauffmann, A. Grelard, H. Jiang, I. Huc. Helix-rod host-guest complexes with shuttling rates much faster than disassembly. *Science* **2011**, *331*, 1172-1175.
- [40] P. Prabhakaran, G. Priya, G. J. Sanjayan. Foldamers: they're not just for biomedical applications anymore. *Angew Chem Int Ed Engl* **2012**, *51*, 4006-4008.
- [41] T. D. Mueller, J. L. Zhang, W. Sebald, A. Duschl. Structure, binding, and antagonists in the IL-4/IL-13 receptor system. *Biochim Biophys Acta* **2002**, *1592*, 237-250.
- [42] L. J. Smith, C. Redfield, J. Boyd, G. M. Lawrence, R. G. Edwards, R. A. Smith, C. M. Dobson. Human interleukin 4. The solution structure of a four-helix bundle protein. *J Mol Biol* **1992**, *224*, 899-904.
- [43] <http://www.who.int/leishmaniasis/en/> (Stand: 01.09.2013).
- [44] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en> (Stand: 01.09.2013).
- [45] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs259/en/index.html> (Stand: 01.09.2013).
- [46] <http://www.aerzte-ohne-grenzen.de/informieren/krankheiten/schlafkrankheit/index.html> (Stand: 01.09.2013).
- [47] G. Hiltensperger, N. G. Jones, S. Niedermeier, A. Stich, M. Kaiser, J. Jung, S. Puhl, A. Damme, H. Braunschweig, L. Meinel, M. Engstler, U. Holzgrabe. Synthesis and structure-activity relationships of new quinolone-type molecules against *Trypanosoma brucei*. *J Med Chem* **2012**, *55*, 2538-2548.

- [48] L. Delauriere, Z. Dong, K. Laxmi-Reddy, F. Godde, J. J. Toulme, I. Huc. Deciphering aromatic oligoamide foldamer-DNA interactions. *Angew Chem Int Ed Engl* **2012**, *51*, 473-477.
- [49] H. Jiang, J. M. Leger, I. Huc. Aromatic delta-peptides. *J Am Chem Soc* **2003**, *125*, 3448-3449.
- [50] M. Stupfel, Reconnaissance de Surfaces de Proteines par des Foldameres Aromatiques. Dissertation thesis, Université Bordeaux **2010**.
- [51] S. E. Denmark, S. Venkatraman. On the mechanism of the Skraup-Doebner-Von Miller quinoline synthesis. *J Org Chem* **2006**, *71*, 1668-1676.
- [52] N. P. Peet, L. E. Baugh, S. Sunder, J. E. Lewis. Synthesis and antiallergic activity of some quinolinones and imidazoquinolinones. *J Med Chem* **1985**, *28*, 298-302.
- [53] Y. C. Wu, L. Liu, H. J. Li, D. Wang, Y. J. Chen. Skraup-Doebner-Von Miller quinoline synthesis revisited: reversal of the regiochemistry for gamma-aryl-beta,gamma-unsaturated alpha-ketoesters. *J Org Chem* **2006**, *71*, 6592-6595.
- [54] A. Esteve-Nunez, A. Caballero, J. L. Ramos. Biological degradation of 2,4,6-trinitrotoluene. *MMBR* **2001**, *65*, 335-352, table of contents.
- [55] S. S. Sonar, A. H. Kategaonkar, M. N. Ware, C. H. Gill, B. B. Shingate, M. S. Shingare. Ammonium metavanadate: an effective catalyst for synthesis of α -hydroxyphosphonates. *ARKIVOC* **2009**, 138-148.
- [56] M. Studer, S. Neto, H. U. Blaser. Modulating the hydroxylamine accumulation in the hydrogenation of substituted nitroarenes using vanadium-promoted R_{Ni} catalysts. *Catalysis* **2000**, *13*, 205-212.
- [57] J. Marik, A. Song, K. S. Lam. Detection of primary aromatic amines on solid phase. *Tetrahedron* **2003**, *44*, 4319-4320.
- [58] E. Kaiser, R. L. Colescott, C. D. Bossinger, P. I. Cook. Color test for detection of free terminal amino groups in the solid-phase synthesis of peptides. *Anal Biochem* **1970**, *34*, 595-598.
- [59] V. K. Sarin, S. B. Kent, J. P. Tam, R. B. Merrifield. Quantitative monitoring of solid-phase peptide synthesis by the ninhydrin reaction. *Anal Biochem* **1981**, *117*, 147-157.
- [60] S. Claerhout, D. S. Ermolat'ev, E. V. Van der Eycken. A new colorimetric test for solid-phase amines and thiols. *J Comb Chem* **2008**, *10*, 580-585.

- [61] D. S. Ermolat'ev, E. V. Van der Eycken. A divergent synthesis of substituted 2-aminoimidazoles from 2-aminopyrimidines. *J Org Chem* **2008**, *73*, 6691-6697.
- [62] S. Brase, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann. Organic azides: an exploding diversity of a unique class of compounds. *Angew Chem Int Ed Engl* **2005**, *44*, 5188-5240.
- [63] E. Valeur, M. Bradley. Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. *Chem Soc Rev* **2009**, *38*, 606-631.
- [64] B. Movassagh, S. Balalaie, P. Shaygan. A new and efficient protocol for preparation of thiol esters from carboxylic acids and thiols in the presence of 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU). *ARKIVOC* **2007**, *8*, 47-52.
- [65] I. Bosch, A. Gonzalez, F. Urpi, J. Vilarrasa. On the Reaction of Acyl Chlorides and Carboxylic Anhydrides with Phosphazenes. *J Org Chem* **1996**, *61*, 5638-5643.
- [66] S. Crosignani, J. Gonzalez, D. Swinnen. Polymer-supported Mukaiyama reagent: a useful coupling reagent for the synthesis of esters and amides. *Org Lett* **2004**, *6*, 4579-4582.
- [67] P. S. Humphries, Q. Q. Do, D. M. Wilhite. ADDP and PS-PPh₃: an efficient Mitsunobu protocol for the preparation of pyridine ether PPAR agonists. *Beilstein J Org Chem* **2006**, *2*, 21.
- [68] Y. Chi, E. P. English, W. C. Pomerantz, W. S. Horne, L. A. Joyce, L. R. Alexander, W. S. Fleming, E. A. Hopkins, S. H. Gellman. Practical synthesis of enantiomerically pure β^2 -amino acids via proline-catalyzed diastereoselective aminomethylation of aldehydes. *J Am Chem Soc* **2007**, *129*, 6050-6055.
- [69] M. Schlosser. Superbases for organic Synthesis. *Pure Appl Chem* **1988**, *60*, 1627-1634.
- [70] J. D. Revell, A. Ganesan. Synthesis of functionalized 1,5-cyclooctadienes by LICKOR metalation. *J Org Chem* **2002**, *67*, 6250-6252.
- [71] S. L. MacNeil, O. B. FAMILONI, V. Snieckus. Selective ortho and benzylic functionalization of secondary and tertiary p-tolylsulfonamides. Ipso-bromo desilylation and Suzuki cross-coupling reactions. *J Org Chem* **2001**, *66*, 3662-3670.

- [72] K. Fischer. Neues Verfahren zur maßanalytischen Bestimmung des Wassergehaltes von Flüssigkeiten und festen Körpern. *Angew Chem* **1935**, *48*, 394–396.
- [73] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 6. Auflage, Thieme, Stuttgart, **2002**.
- [74] H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie - Eine Einführung*, 4. Auflage, VCH, Weinheim, **2006**.
- [75] H. Günzler, H.-M. Heise, *IR-Spektroskopie - Eine Einführung*, 3. Auflage, VCH, Weinheim, **1996**.
- [76] F. W. McLafferty, F. Turecek, *Interpretation von Massenspektren*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1995**.
- [77] S. O. Lawesson, N. C. Yang. Reactions of Grignard reagents with peroxy compounds. *J Am Chem Soc* **1959**, *81*, 4230-4233.