

**Synthese, Cyclisierung  
und biologische Wirksamkeit  
von  
4-Amino-5-hydroxy-chinolinen**

**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Universität Hamburg  
Fachbereich Chemie

vorgelegt von

**Thomas Meyer**

aus Buchholz i. d. N.

Hamburg 2000

Gutachter: Prof. Dr. Detlef Geffken

Prof. Dr. Peter Heisig

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Januar 2001

*Érase de un marinero  
que hizo un jardín junto al mar,  
y se metió a jardinero.  
Estaba el jardín en flor,  
y el jardinero se fué  
por esos mares de Dios.*

Antonio Machado Ruiz, 1917



Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Oktober 1997 bis Dezember 2000 am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg unter der Leitung von **Herrn Prof. Dr. Detlef Geffken**, dem ich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, für die Betreuung und für die wissenschaftliche und persönliche Unterstützung in seiner jederzeit offenen, gewissenhaften und zuverlässigen Art von Herzen danke. Sein Optimismus ist eine große Förderung.

**Herrn Prof. Dr. Peter Heisig** möchte ich für spontanes Interesse, Hilfsbereitschaft und für die Übernahme des Korreferats ebenfalls herzlich danken.

Teile dieser Arbeit entstanden am Institut für Medizinische Mikrobiologie im Universitätskrankenhaus Eppendorf (Hamburg) in der Abteilung für Krankenhaushygiene unter der Anleitung von **Herrn Prof. Dr. Paul-Michael Kaulfers**. Ihm gilt mein besonderer Dank für die spontane Bereitschaft zur Hilfe, die Zurverfügungstellung von Arbeitsplatz und –material, die angenehme Zusammenarbeit und für sein Vorbild als verantwortungsbewußter und fürsorglicher Hochschullehrer.

Ich danke Herrn Prof. Dr. R. Walter vom Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (Hamburg) und Herrn Dr. H. Jomaa vom Institut für Biochemie der Justus-Liebig-Universität in Gießen für die Durchführung von biologischen Testungen.

Dr. T. Lemcke danke ich für seinen Beitrag.

Grundlegende Methoden wissenschaftlichen Arbeitens habe ich im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. José Blanco Mendez (Santiago de Compostela, Spanien) erlernt, wofür ich ihm und seinen Mitarbeiterinnen an dieser Stelle herzlich danke, da ich auf diese Weise viele Fehler vermeiden konnte.

Für ihre große persönliche, fröhliche Unterstützung und für viel Verständnis danke ich Frau Waltraut Ahrens und Herrn Dr. Conrad-Arnold Ahrens besonders herzlich.

Für wichtige Ratschläge, Unterstützung, Anregung und hilfreiche Gespräche, die zum Gelingen dieser Arbeit beitrugen, danke ich Frau Annemarie Ahrens, Frau Klaudia Beck, Herrn Frank Christoph, Frau Dr. Christel Drewke, Herrn Abolfasl Golisade, Frau Susanne Hoffmann, Frau Dr. Martina Köthemann, Frau Sabine Krause, Frau Petra Schillomeit, Herrn Dr. V. Sinnwell mit seinen Mitarbeiterinnen, Frau Ina Möbus und Herrn Christian Prühs, sowie allen anderen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Den Studenten der 5. Fachsemester „Pharmazie“ im Jahr 2000 danke ich für ihr Verständnis.

## Abkürzungen und Symbole

Die Abkürzungen in Literaturangaben folgen dem *Chemical Abstracts Service Source Index* und sind hier nicht aufgeführt. Abkürzungen, die ausschließlich im „Kapitel 6: Experimenteller Teil“ zu finden sind, werden überwiegend dort in den Erläuterungen vorgestellt.

äq	ein Gleichgewicht/Äquilibrium betreffend
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
aliphat.	aliphatisch
Ar	in Schemata für: Aryl-Substituent
aromat.	aromatisch
ATCC	American Type Culture Collection
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
CDCl <sub>3</sub>	deutertes Chloroform
COSY	“correlation spectroscopy“ (zweidimensionale Protonenkorrelation)
DEPT	“distortionless enhancement by polarisation transfer”
DNA	“deoxyribonucleic acid” (Desoxyribonucleinsäure)
DMSO-d <sub>6</sub>	deutertes Dimethylsulfoxid
EMME	Ethoxymethylen-malonsäurediethylester
Et	in Schemata für: Ethyl-Substituent
FAB	“fast atom bombardment“-Verfahren (Massenspektrometrie)
HEPES	2-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-ethan-sulfonsäure
HMDS	1,1,1,3,3,3,-Hexamethyldisilazan
HSAB	“Hard and Soft Acids and Bases” (zum Prinzip nach R. G. Pearson)
IC <sub>50</sub>	„inhibitory concentration“, die an 50 % der Individuen die erwartete Wirkung zeigt
INN	International Nonproprietary Name
IR	Infrarot
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>J</i>	Kopplungskonstante
<i>K</i>	Gleichgewichtskonstante
KBE	Koloniebildende Einheiten
Me	in Schemata für : Methyl-Substituent
MBK	minimale bakterizide Konzentration
MHB	Mueller-Hinton-Bouillon
MHK	minimale Hemmkonzentration
MS	Massenspektrum (in “Experimenteller Teil” immer Elektronen-Ionenstoß-Verfahren)
NMR	„nuclear magnetic resonance“

TsOH	in Schemata für: <i>para</i> -Toluensulfonsäure
pH	negativ dekadischer log der Wasserstoffionen-Konzentration
pK	negativ dekadischer log der Dissoziationskonstanten K
R	in Schemata: Rest (allgemein)
RT	Raumtemperatur
Rfl.	Rückfluß
Sdp.	Siedetemperatur
Smp.	Schmelztemperatur
TCDI	1,1'-Thiocarbonyldiimidazol
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett
vgl.	vergleiche!

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>01</b>
<b>2</b>	<b>Zur Synthese von 4-Amino-5-hydroxy-chinolen</b>	<b>03</b>
2.1	Problemstellung.....	03
2.2	Anmerkungen zur Nomenklatur.....	04
2.3	Literaturübersicht.....	04
2.4	Ergebnisse.....	13
2.4.1	Synthese von 4-Amino-5-hydroxy-8-methyl-chinolen	13
2.4.2	Synthese von 4-Amino-6-hydroxy-8-methyl-chinolen – zum Vergleich	20
2.4.3	Synthese von 4-Amino-5-hydroxy-chinolen	24
2.4.4	Synthese von 4-Amino-5-hydroxy-5,6,7,8- tetrahydrochinolen	26
2.5	Diskussion der Synthese.....	31
2.5.1	Zur Synthese des Chinolinrings	31
2.5.2	Zur Synthese der 4-Amino-chinoline	33
2.5.3	Zur Spaltung des Arylalkylethers	37
2.6	Eigenschaften und Analytik der 4-Amino-5-hydroxy-chinoline.	42
2.6.1	Polarität	42
2.6.2	Acidität und Basizität	42
2.6.3	Komplexbildung mit Metallkationen	43
2.6.4	Chromatographie	45
2.6.5	Infrarot-Spektren	46
2.6.6	<sup>1</sup> H-NMR-Spektren	48
2.6.7	<sup>13</sup> C-NMR-Spektren	54
2.6.8	Massenspektren	55
<b>3</b>	<b>Zur Cyclisierung von 4-Amino-5-hydroxy-chinolen</b>	<b>57</b>
3.1	Problemstellung.....	57
3.2	Anmerkungen zur Nomenklatur.....	58



<b>3.3</b>	<b>Literaturübersicht.....</b>	<b>59</b>
<b>3.4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>63</b>
3.4.1	Cyclisierung zu 7-Methyl[1,3]oxazino[4,5,6- <i>de</i> ]chinolin-Derivaten	63
3.4.2	Cyclisierung zu [1,3]Oxazino[4,5,6- <i>de</i> ]chinolin-derivaten	69
<b>3.5</b>	<b>Diskussion der Cyclisierung .....</b>	<b>70</b>
3.5.1	Zur Cyclisierung nach Umwandlung in ein Carbonsäurederivat	70
3.5.2	Zur Darstellung cyclischer Carbamat- und Thiocarbamatstrukturen	71
3.5.3	Zur Cyclisierung mit Thionylchlorid	72
3.5.4	Zum Ringschluß durch Acetalisierung	73
3.5.5	Zur Cyclisierung mit Orthocarbonsäureestern	75
3.5.6	Zur Cyclisierung zum 1,3-Oxaziniumsals	76
<b>3.6</b>	<b>Eigenschaften und Analytik der cyclisierten 4-Amino-5-hydroxy-chinoline.....</b>	<b>78</b>
3.6.1	Polarität	78
3.6.2	Chromatographie	78
3.6.3	Infrarot-Spektren	80
3.6.4	<sup>1</sup> H-NMR-Spektren	82
3.6.5	<sup>13</sup> C-NMR-Spektren	84
3.6.6	Massenspektren	85

<b>4</b>	<b>Zur biologischen Wirksamkeit von 4-Amino-5-hydroxy-chinolinen und deren Cyclisierungsprodukten</b>	<b>86</b>
----------	---	-----------

<b>4.1</b>	<b>Problemstellung.....</b>	<b>86</b>
<b>4.2</b>	<b>Literaturübersicht.....</b>	<b>86</b>
4.2.1	Biologische Wirkungen von Amino- und Hydroxychinolinen	86
4.2.2	Biologische Wirkungen von Oxazinen	88
<b>4.3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>89</b>
4.3.1	Antibakterielle Wirksamkeit von 4-Amino-chinolinen und [1,3]Oxazino[4,5,6- <i>de</i> ]chinolinen	
4.3.2	Untersuchungen zum antibakteriellen Wirkmechanismus	95
4.3.3	Antiplasmodiale Wirksamkeit von 4-Amino-chinolinen und [1,3]Oxazino[4,5,6- <i>de</i> ]chinolinen	99

<b>4.4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>102</b>
4.4.1	Einleitung	102
4.4.2	Antibakterielle 4-Chinolon-3-carbonsäuren (Gyrasehemmstoffe)	102
4.4.3	Etablierte und umforschte Arzneistoffgruppen mit Antimalariawirkung	103
4.4.4	Strukturwirkungsbeziehungen	106

<b>5</b>	<b>Zusammenfassungen</b>	<b>110</b>
----------	--------------------------	------------

<b>5.1</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>110</b>
<b>5.2</b>	<b>Summary.....</b>	<b>113</b>

<b>6</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>117</b>
----------	-----------------------------	------------

<b>6.1</b>	<b>Erläuterungen zu Analyse und Synthese.....</b>	<b>117</b>
6.1.1	Analysemethoden	117
6.1.2	Allgemeine Angaben zur Synthese	119
<b>6.2</b>	<b>Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 2</b>	<b>120</b>
6.2.1	Versuche zu Abschnitt 2.4.1	120
6.2.2	Versuche zu Abschnitt 2.4.2	144
6.2.3	Versuche zu Abschnitt 2.4.3	152
<b>6.3</b>	<b>Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 3</b>	<b>163</b>
6.3.1	Versuche zu Abschnitt 3.4.1	163
6.3.2	Versuche zu Abschnitt 3.4.2	176

<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>178</b>
----------	-----------------------------	------------

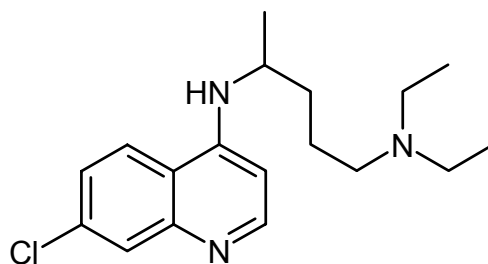
<b>Anhang:</b>	<b>Gefahrenmerkmale und Sicherheitsratschläge</b>	<b>186</b>
----------------	---	------------

## 1 Einleitung

Die Bekämpfung von Infektionskrankheiten stellt für den Menschen, trotz des rasanten Fortschritts in der Entwicklung von Antibiotika und antimikrobiellen Chemotherapeutika, ein nicht zu unterschätzendes Problem dar. Neue Krankheiten mit fremden Erregern werden bekannt. Der Befall mit pathogenen Mikroorganismen begleitet schwere körperliche Leiden oder ist selbst deren Ursache.

Die Behandlung einer Infektion ist nur möglich, wenn Stoffe gefunden werden, die Krankheitskeime an der Ausbreitung im menschlichen Organismus hindern, ohne diesen dabei stark zu schädigen. Nach Jahrzehnten der erfolgreichen Verwendung entsprechender Arzneistoffe zeigt eine zunehmende Anzahl mikrobieller Erreger Resistenzen gegenüber den etablierten Therapiemethoden. Bisher hochwirksame Antiinfektiva verlieren ihre Wirkung.

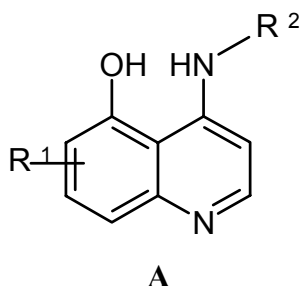
Die Therapie der Protozoeninfektion Malaria spiegelt in ihrer Entwicklung das Problem der Unempfindlichkeit des Erregers gegenüber Standardtherapeutika deutlich wieder. Nachdem 1926 das erste synthetisch gewonnene Antimalariamittel, ein Aminoquinolin, entdeckt und weiterentwickelt worden war, kam bald das hochwirksame 4-Aminoquinolin Chloroquin (INN, 7-Chlor-4-(4-diethylamino-1-methylbutylamino)chinolin) zu intensivem Einsatz. Erste Resistenzen hiergegen traten Anfang der sechziger Jahre auf und sind heute aufgrund unkritischer und massenhafter Verwendung weltweit verbreitet. Viele neuere Arzneistoffe erleiden auf gleiche Weise einen zunehmenden Wirkungsverlust, so daß es eine aktuelle Aufgabe der Forschung ist, neue Wirkstoffe mit anderer chemischer Struktur und einer dadurch veränderten Resistenzentwicklung aufzufinden.



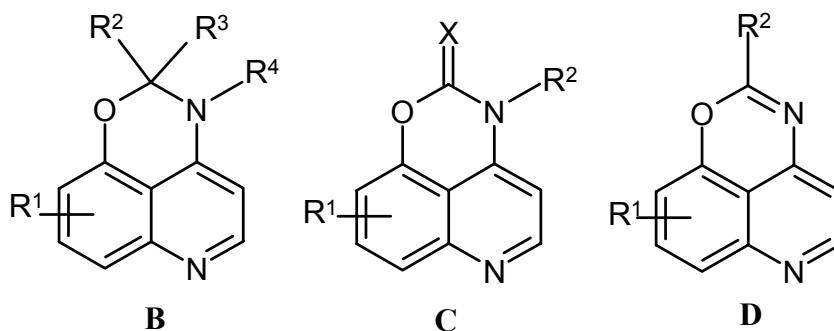
**INN: Chloroquin**

Im Interesse der aufgezeigten Zusammenhänge bildet die Synthese neuer 4-Aminochinolin-Derivate den Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Die bisher unbekanntenen 4-Amino-5-hydroxy-chinoline (**A**) versprechen durch die Nähe der Hydroxygruppe zur Aminofunktion ungewöhnliche Eigenschaften hinsichtlich Reaktivität und biologischer Wirksamkeit.



Die durchgeführte Darstellung nach klassischen Methoden wird ebenso beschrieben (vgl. Kapitel 2), wie auch die Cyclisierung zu den gleichfalls unbekanntenen [1,3]Oxazino[4,5,6-*de*]-anellierten Chinolinen (vgl. Kapitel 3). Untersucht werden die Möglichkeiten zum Ringschluß von NH und OH über Acetalbildung zum 2,3-Dihydro-1,3-oxazin (**B**), über die Einführung einer Carbamin- (bzw. Thiocarbamin-)säureesterstruktur zum 2,3-Dihydro-1,3-oxazin-2-on (bzw. -2-thion) (**C**) und durch Bildung eines in 3-Position unsubstituierten Oxazins (**D**).



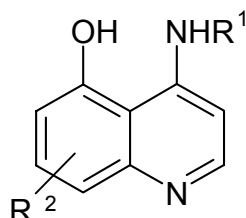
Es werden die Eigenschaften der neuen Verbindungstypen im Hinblick auf Reaktionen und Analytik erläutert.

In der Absicht, neue antimikrobielle Wirkstoffe aufzufinden, werden schließlich die Aktivitäten gegenüber verbreiteten Bakterienstämmen und gegenüber *Plasmodium falciparum* untersucht. Dabei zeigen sich Struktur-Wirkungsbeziehungen, die mit denen bekannter Antiinfektiva verglichen werden (vgl. Kapitel 4).

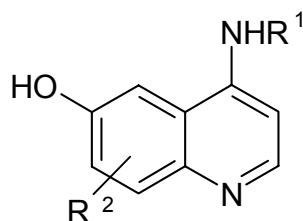
## 2 Zur Synthese von 4-Amino-5-hydroxy-chinolinen

### 2.1 Problemstellung

Beabsichtigt war bei der vorliegenden Arbeit die Darstellung von 4-Amino-chinolinen mit Hydroxysubstitution mit dem vordringlichen Ziel der Gewinnung von bisher unbekanntem 2,3,6,7-unsubstituierten Chinolinen mit gleichzeitiger 4-NH- und 5-OH-Substitution.



Da die Nähe der beiden polaren Gruppen zueinander besondere Polaritäten und Reaktivitäten erwarten ließ, sollte zum Vergleich ein in 6-Position hydroxyliertes und ansonsten identisch substituiertes 4-Aminochinolin soweit möglich auf dem gleichen Syntheseweg gewonnen werden.



Anhand der vorhandenen Schriften zu 4-Aminochinolinen sollte ein Verfahren entwickelt werden, das unter den gegebenen Laborbedingungen die Synthese eines 2,3-unsubstituierten 4-Amino-5-hydroxy-chinolins mit möglichst kleiner Anzahl von Substituenten am Carbocyclus ermöglicht.

## 2.2 Anmerkungen zur Nomenklatur

In dieser Arbeit wird bei der Benennung der Chinolinverbindungen grundsätzlich der Chinolinring als Stammgerüst mit verschiedenartigen Substituenten angesehen. Die sich daraus ergebenden Bezeichnungen „4-Amino-chinolin“ und „5-Hydroxy-chinolin“ werden also den entsprechenden Namen der substitutiven Nomenklatur<sup>1</sup> „Chinolinamin“ bzw. „Chinolinol“ bewußt vorgezogen, um Änderungen des Substitutionsmusters in einer Reaktionsreihe leichter verfolgen zu können. Dieses Vorgehen stimmt mit den Bezeichnungsweisen überein, die überwiegend in der Literatur zu finden sind (chemische und pharmakologische Quellen).

Bei tautomeriefähigen Verbindungen wird jeweils das Tautomer zur Substanzbezeichnung herangezogen, das den analytischen Daten zufolge überwiegend vorliegt (vgl. Abschnitt 2.6.6). Dabei werden Chinoline mit Oxo-Funktion als Oxo-chinoline und nicht als Chinolinone bezeichnet; nur bei der Arzneistoffgruppe der sogenannten Chinolon-3-carbonsäuren wird deren weitverbreiteter Name beibehalten.

Die Positionsbezeichnungen im Chinolinring folgen der derzeit üblichen Numerierung mit Zahlen von 1 bis 8, beginnend mit dem Pyridinkörper, dessen heterocyclisches Stickstoffatom die Position 1 einnimmt. Die Brückenatome werden mit 4a und 8a benannt. Neben diesem Vorgehen gibt es auch die Numerierung von 1 bis 10 unter Einbeziehung aller Ringatome. Die Kenntnis der historischen Nomenklatur ist für eine Literaturrecherche unerlässlich. Danach werden die Ringpositionen durch die Lage zum Ringstickstoffatom beschrieben:  $\alpha$  (=2),  $\beta$  (=3),  $\gamma$  (=4), ana (=5), para (=6), meta (=7), ortho (=8) (aktuelle Bezeichnung in Klammern).

## 2.3 Literaturübersicht

Die Auswahl der Literaturzitate soll einen Überblick über die Synthesen des Heterocyclus Chinolin ermöglichen und einen tieferen Einblick in die synthetischen Aspekte der 4-Aminochinoline gewähren. Die Auswertung der gesichteten Literatur folgt dabei sehr dicht der Problematik der vorliegenden Arbeit.

## Über die Synthese des Chinolinrings

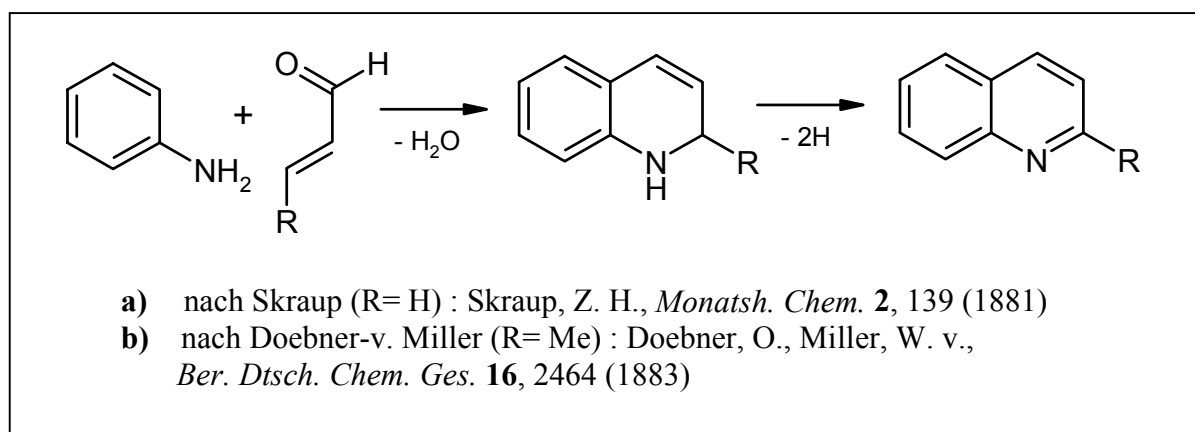
Chinolin wurde 1834 im Steinkohlenteer entdeckt und wird daraus noch heute durch Destillation für industrielle Zwecke gewonnen.<sup>2</sup>

Im neunzehnten Jahrhundert entwickelten unterschiedliche Forscher Verfahren zur Darstellung von substituierten Chinolinen unter Laboratoriumsverhältnissen, die die Grundlagen für die überwiegende Zahl der bekannten Chinolinsynthesen bilden. Diese Reaktionen bauen das Ringsystem jeweils neu auf und ermöglichen es damit, durch geschickte Wahl der Edukte ein bestimmtes Substitutionsmuster zu erzielen.

In der *Skraupschen* Synthese wird Anilin mit Glycerol, konz. Schwefelsäure und Oxidationsmitteln über das 1,2-Dihydrochinolin zum Chinolin umgesetzt.<sup>3</sup> Dabei gilt das durch Dehydrierung entstandene Acrolein als Substrat für den nucleophilen Angriff des aromatischen Amins (vgl. Schema 2-1, Variante **a**). Durch Austausch von Acrolein gegen andere  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen können am heterocyclischen Ring, und durch Einsatz von substituierten Anilinen am carbocyclischen Anteil des Bicyclus unterschiedliche Substitutionen erreicht werden.<sup>4</sup>

In Anlehnung hieran geht das Verfahren nach *Doebner-von Miller* von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden aus, die mit Anilin in 2-Methyl-chinoline, die sogenannten Chinaldine, umgewandelt werden (vgl. Schema 2-1, Variante **b**).<sup>5</sup> Dieses Verfahren ist durch Wegfall der Dehydrierung zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Edukt und durch Katalyse mit Chlorwasserstoff oder Zinkchlorid schonender.

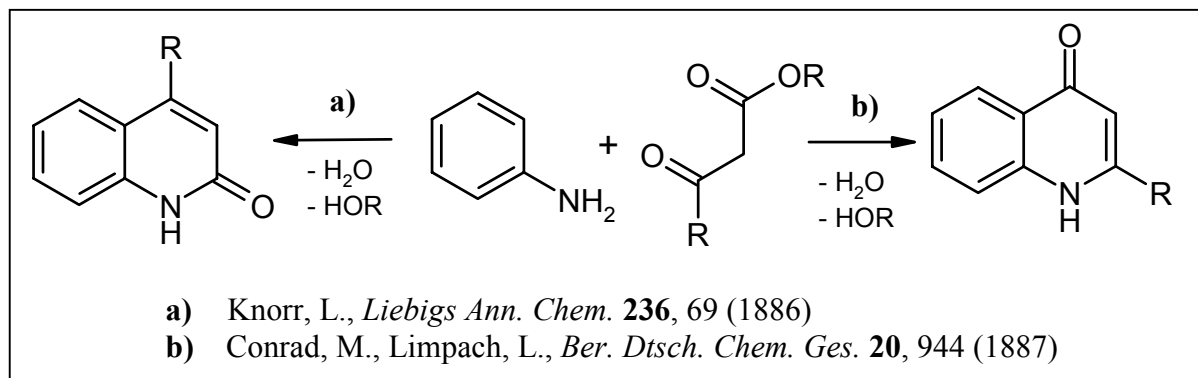
Schema 2-1



Bei der *Combes*-Synthese werden 2,4-disubstituierte Chinolin-Derivate aus 1,3-Diketonen und Anilin unter sauren Bedingungen gewonnen (ohne Abbildung).<sup>6</sup>

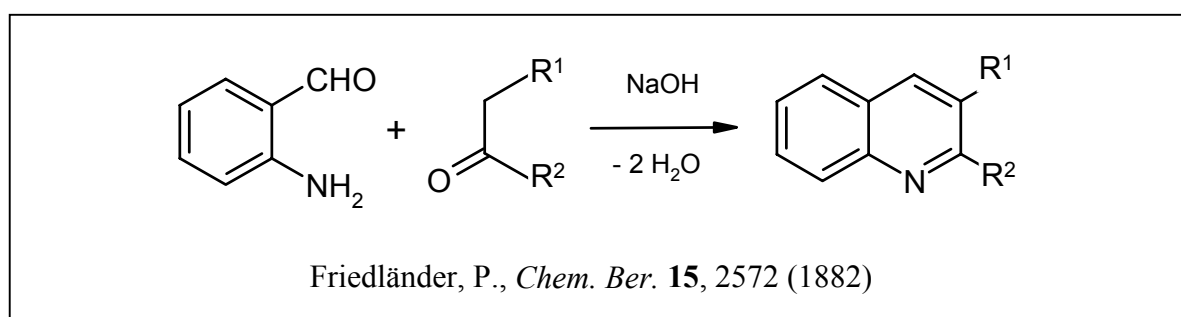
Die Varianten nach **Knorr** und nach **Conrad-Limpach** setzen  $\beta$ -Ketocarbonsäureester ein, die mit aromatischen Aminen Säureamid- bzw. Arylaminoacrylat-Derivate bilden. Der anschließende Ringschluß in Mineralöl,<sup>7</sup> Diphenylether oder Biphenyl/Diphenylether-Gemisch 1:1 (Dowtherm A)<sup>8</sup> führt nach **Knorr** zu 2-Oxo-chinolinen (vgl. Schema 2-2, Variante a),<sup>9</sup> nach **Conrad-Limpach** zu 4-Oxo-chinolinen,<sup>10</sup> den sogenannten Kynurinen (vgl. Schema 2-2, Variante b).<sup>11</sup>

Schema 2-2



Die **Friedländer**-Synthese fällt auf, da hier 2-Aminobenzaldehyd als Startmaterial mit einem  $\alpha$ -Methylenketon in Gegenwart von Base zum erwünschten Ring reagiert (vgl. Schema 2-3).<sup>12</sup> Der Einsatz dieser einfachen Reaktion wird durch die Verfügbarkeit geeigneter 2-Aminobenzaldehyde begrenzt.

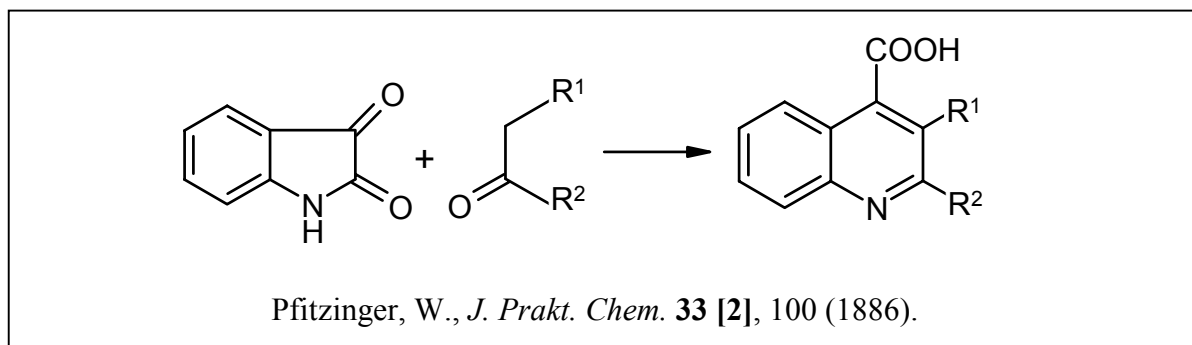
Schema 2-3



Ungewöhnlich ist die **Pfitzinger**-Reaktion, bei der sich der im Isatin (Indolin-2,3-dion) enthaltene Fünfring mit Carbonylverbindungen zum Sechsring einer Chinolin-4-carbonsäure aufweitet (vgl. Schema 2-4).<sup>13</sup>



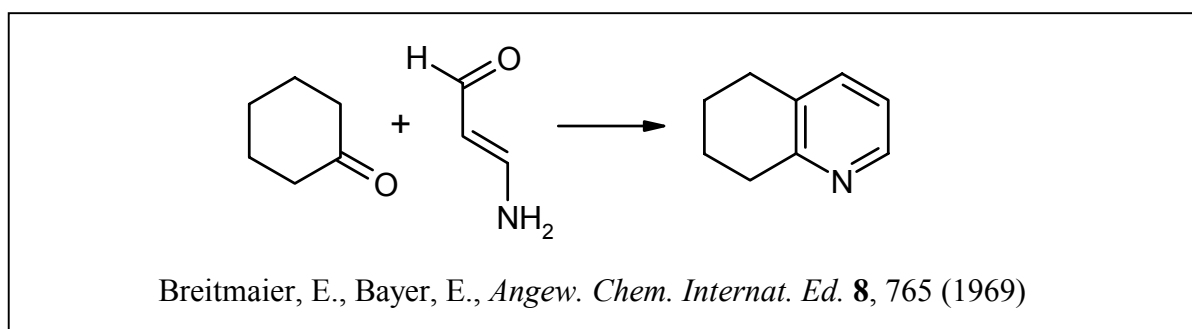
## Schema 2-4



Ergänzend zu diesen klassischen Methoden gibt es auch neue Ideen, wie beispielsweise die Ausnutzung einer intramolekularen *Diels-Alder*-Reaktion, die unter Beteiligung einer Carbodiimidstruktur zu 2-Amino-quinolin-3-carbonsäuren führen kann (ohne Abbildung).<sup>14</sup> Häufig ergeben diese modernen Verfahren direkt 4-Aminoquinoline. Sie sind daher ausführlich unter der nachfolgenden Überschrift (siehe folgende Seite) beschrieben.

Neben dem Einsatz aromatischer Verbindungen kann der carbocyclische Anteil des Chinolins auch durch Verwendung von aliphatischen Ringen mit anschließender Aromatisierung eingeführt werden. So reagiert Cyclohexanon mit 3-Aminoacrolein zum 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin (vgl. Schema 2-5).<sup>15</sup>

## Schema 2-5



Cyclohexan-1,3-dion reagiert mit Ammoniak zum Monoenamin, das dann mit Propargylaldehyd das 5-Oxo-5,6,7,8-tetrahydrochinolin ergibt (ohne Abbildung).<sup>16</sup> Durch den Einfluß der aromatischen Anellierung ist anschließend Dehydrierung leicht möglich mittels der dafür üblichen Oxidationsverfahren mit Metallkatalysatoren<sup>17</sup>, mit elementarem Schwefel<sup>18</sup>, mit Selen<sup>18</sup> oder mit Chinonen<sup>19</sup>. Für solche pyridoanellierten Cycloalkane wird auch die ansonsten weniger gebräuchliche Aromatisierung mit Iod als geeignet beschrieben (vgl. Schema 2-26, Abschnitt 2.4.3).<sup>20</sup>

## Über die Synthese von 4-Amino-chinolinen

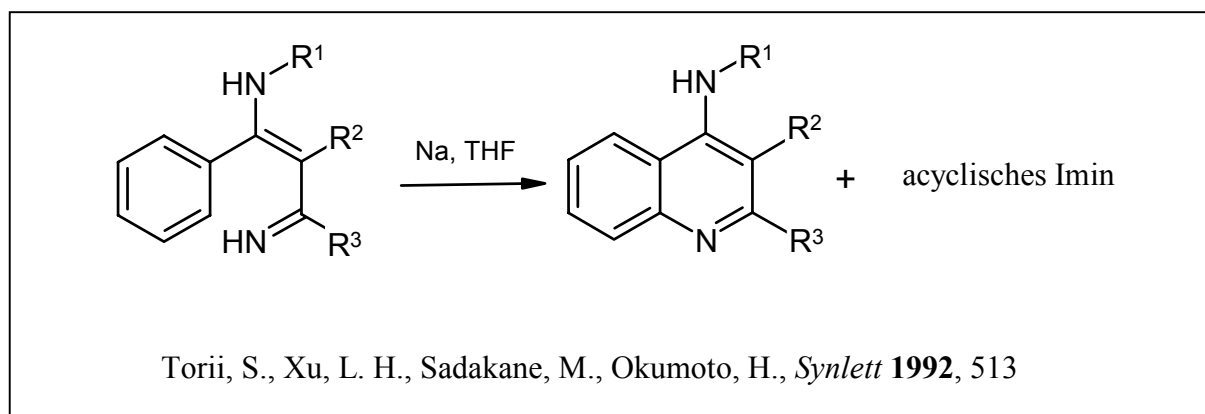
Nachdem in den zwanziger Jahren des 20. Jahrhunderts erstmalig Aminochinolin-Derivate im Laboratorium hergestellt worden waren,<sup>21</sup> führte die Entdeckung der antimikrobiellen Wirksamkeit dieser Verbindungsklasse bald zu intensiver Forschungstätigkeit, die auf die Gewinnung neuer Derivate mit unterschiedlichsten Substitutionen sowohl am aromatischen Kern als auch am Stickstoffatom in 4-Position abzielte.<sup>22</sup>

Es gibt vielfältige Möglichkeiten, dieses Ziel zu erreichen. Sinnvoll ist dabei eine grundsätzliche Unterscheidung in Verfahren, die bei Cyclisierung direkt ein 4-Amino-substituiertes Chinolin ergeben, und solchen, die zuerst den Ring aufbauen und anschließend die Aminofunktion in 4-Position einführen.

In der erstgenannten Gruppe bestehen häufig Probleme hinsichtlich der Ausbeuten, des materiellen Aufwands und der Bereitstellung geeigneter Edukte. Eine Auswahl von Methoden mit chemisch interessanten Mechanismen soll an dieser Stelle kurz vorgestellt werden:

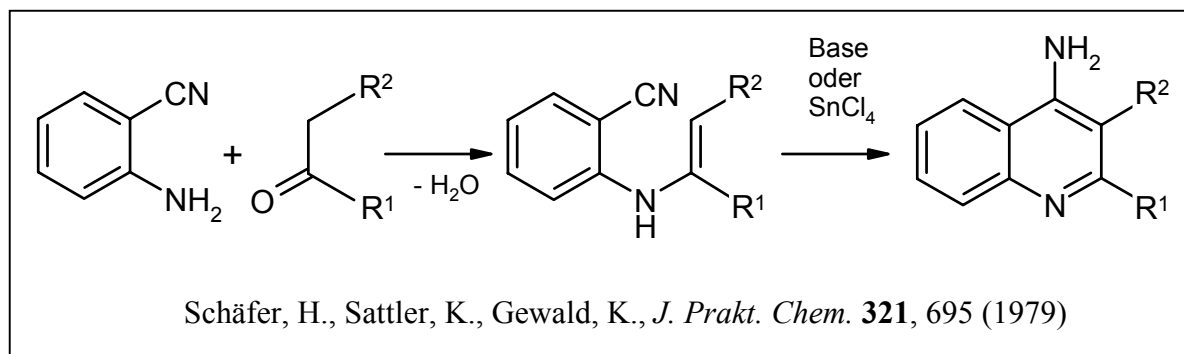
Die reduktive Cyclisierung von 3-Amino-3-phenyl-2-alkenimininen mit Alkalimetallen in aprotischen Lösungsmitteln führt zur Bildung eines 4-Arylaminochinolins. Dabei fällt in gleicher Menge das acyclische Iminderivat an (vgl. Schema 2-6).<sup>23,24</sup>

### Schema 2-6



Kondensation von *o*-Aminobenzonitrilen mit Carbonylverbindungen läßt Enaminderivate entstehen, die durch intramolekularen Ringschluß in Gegenwart von starken Basen oder Zinn(IV)-chlorid 2-Alkyl-4-aminochinoline bilden (vgl. Schema 2-7).<sup>25,26</sup>

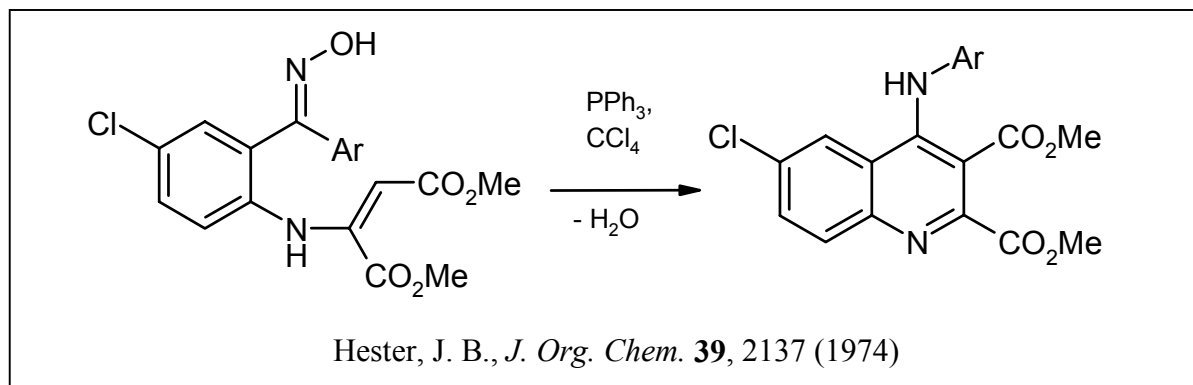
Schema 2-7



Gleichfalls unter Einwirkung von Lewissäuren findet nach *Campbell und Mitarbeitern* bei milden Bedingungen regiospezifischer Ringschluß von 2-Amidinobenzonitrilen zu 2,4-Diaminochinolinen statt (ohne Abbildung).<sup>27</sup>

Das Oxim eines N-substituierten *o*-Aminobenzophenons kann mit Triphenylphosphin in Kohlenstofftetrachlorid zum *N*-Phenyl-Derivat eines 4-Aminochinolins verschlossen werden (vgl. Schema 2-8).<sup>28</sup>

Schema 2-8



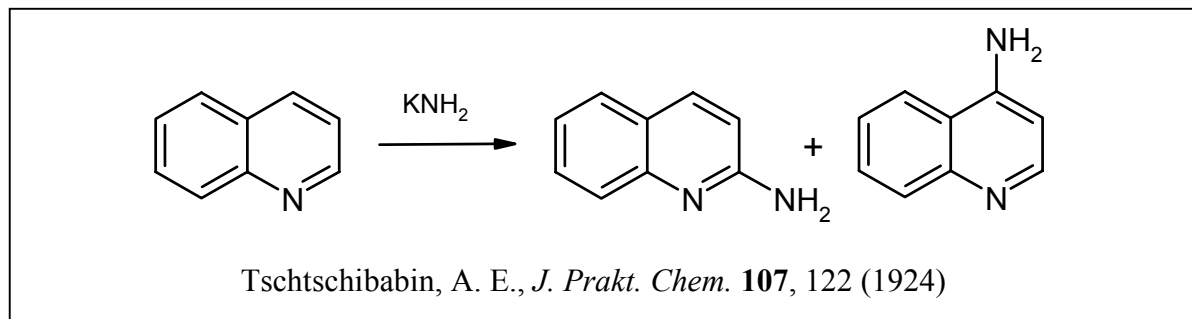
Dem Mechanismus der *Conrad-Limpach*-Methode folgend, bildet nach *Okumura und Mitarbeitern* ein aus der Umsetzung von Anilin erhaltenes  $\beta$ -Arylenamino-nitril durch elektrophilen Angriff am Phenylkern in Anwesenheit von Polyphosphorsäureester den Heterocyclus mit 4-Aminosubstitution (ohne Abbildung).<sup>29</sup>

Die Verfahren, die Aminofunktionen in einen bestehenden Chinolinring einführen, sind überwiegend besser erforscht und von höheren Ausbeuten begleitet.

Auf direktem Wege kann 4-Aminochinolin durch Aminierung von Chinolin mit Kaliumamid in einer *Tschitschibabin*-Reaktion erzeugt werden (vgl. Schema 2-9).<sup>30</sup> Problematisch ist die Entstehung des Konkurrenzproduktes

2-Aminochinolin und der ungünstige Reaktionsverlauf, wenn das Edukt Substituenten aufweist.<sup>31</sup>

#### Schema 2-9



Die Bildung einer Aminofunktion durch Reduktion einer Nitroverbindung nach den gängigen Methoden<sup>32,33</sup> ist für die beabsichtigten Synthesen nicht geeignet, da in 4-Position die ohnehin wenig selektive Nitrierung nicht stattfindet.

Den größten Erfolg verspricht das Ersetzen gut austauschbarer Substituenten an der 4-Position gegen stickstoffhaltige Nucleophile. Neben C-C-gebundenen Substituenten liefern die bekannten Synthesen für Chinoline in dieser Stellung fast ausschließlich die durch Amine schlecht substituierbare Hydroxy- bzw. Oxo-Funktion.

Durch Silylierung der 4-Oxo-Struktur mit 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan bei hohen Temperaturen kann der entsprechende Sauerstoff durch Bildung der guten Abgangsgruppe Trimethylsilanol leicht durch den Stickstoff eines Amins ersetzt werden (vgl. Schema 2-36, Abschnitt 2.5.2).<sup>34</sup>

In Einzelfällen erfolgreich erweist sich auch die Umsetzung der 4-Oxo-Funktion mit Dimethylsulfat mit anschließender Substitution der 4-Methoxygruppe gegen ein Amin (ohne Abbildung).<sup>35</sup>

Überwiegend werden 4-Halogenchinoline als aktivierte Substrate für den nucleophilen Angriff eines Amins eingesetzt.

Ein Beispiel für die äußerst seltene **Fluorierung** ist die Umwandlung von 2-Methyl-4-oxo-chinolin zum 4-Fluor-2-methyl-chinolin mit 2,4,6-Trifluor-1,3,5-triazin unter drastischen Bedingungen.<sup>36</sup>

Die **Chlorierung** stellt das Halogenierungsverfahren mit der einfachsten Durchführbarkeit und den höchsten Ausbeuten dar. Das 4-Oxo-chinolin kann in siedendem Sulfurylchlorid<sup>37</sup> oder Thionylchlorid<sup>38</sup>, vor allem aber durch Phosphorylchlorid<sup>39</sup> mit oder ohne Zusatz von Phosphorpentachlorid<sup>40</sup> oder apolaren Lösungsmitteln, wie Tetrachlorkohlenstoff,<sup>41,42</sup> bei Temperaturen bis zu 180 °C zum 4-Chlorderivat umgesetzt werden.

Verwendet man zum gleichen Zweck Phosphorbromide, so ist zusätzlich eine Halogenierung des aromatischen Kerns zu erwarten.<sup>43</sup> Durch die Bildung vieler Nebenprodukte erweist sich die **Bromierung** meistens als unvorteilhaft.

Eine nutzbare **Iodierung** durch Phosphoriodide ist nicht bekannt.<sup>44</sup>

An dieser Stelle soll nicht verschwiegen werden, daß Halogenchinoline, die Iodderivate eingeschlossen, unter den Bedingungen nach *Sandmeyer* oder nach *Gattermann*<sup>45,46</sup> aus geeigneten Diazoniumsalzen dargestellt werden können. Da die benötigten Edukte bereits 4-Aminochinoline sind, wird von einer weiteren Betrachtung dieser Variante auf der Suche nach Halogen-Derivaten abgesehen.

Abhängig vom Substitutionsmuster des Chinolins und von den Eigenschaften des Amins können 4-Halogenchinoline mit primären und sekundären Aminen in 4-Amino-Derivate überführt werden. Einfach durchzuführen sind Reaktionen, bei denen das Amin sowohl Lösungsmittel als auch Reaktionspartner darstellt.<sup>47,48</sup> Diese Verfahrensweisen, wie auch die Umsetzungen in Lösungsmitteln wie Ethanol<sup>49</sup> oder Dimethylsulfoxid<sup>50</sup> führen jedoch nicht immer zum Ziel.

Als nahezu universell einsetzbare Aminolyse-Methode kann die Umsetzung von 4-Chlorverbindungen mit Aminen in heißem Phenol gelten.<sup>51,52</sup> Aromatische und aliphatische Amine, auch selbst Ammoniak<sup>53</sup>, ergeben auf diese Weise 4-Aminochinoline in guten Ausbeuten.

### Über die Spaltung eines Arylalkylethers

Da das Ziel der Versuche die Darstellung von 4-Aminochinolinen mit freier Hydroxygruppe ist, ergibt sich die Frage nach der Einführung dieser Funktion. Bekannt ist die Einführung von OH am unsubstituierten Chinolin mit Wasserstoffperoxid und Schwefelsäure zum 5-Hydroxychinolin.<sup>54</sup>

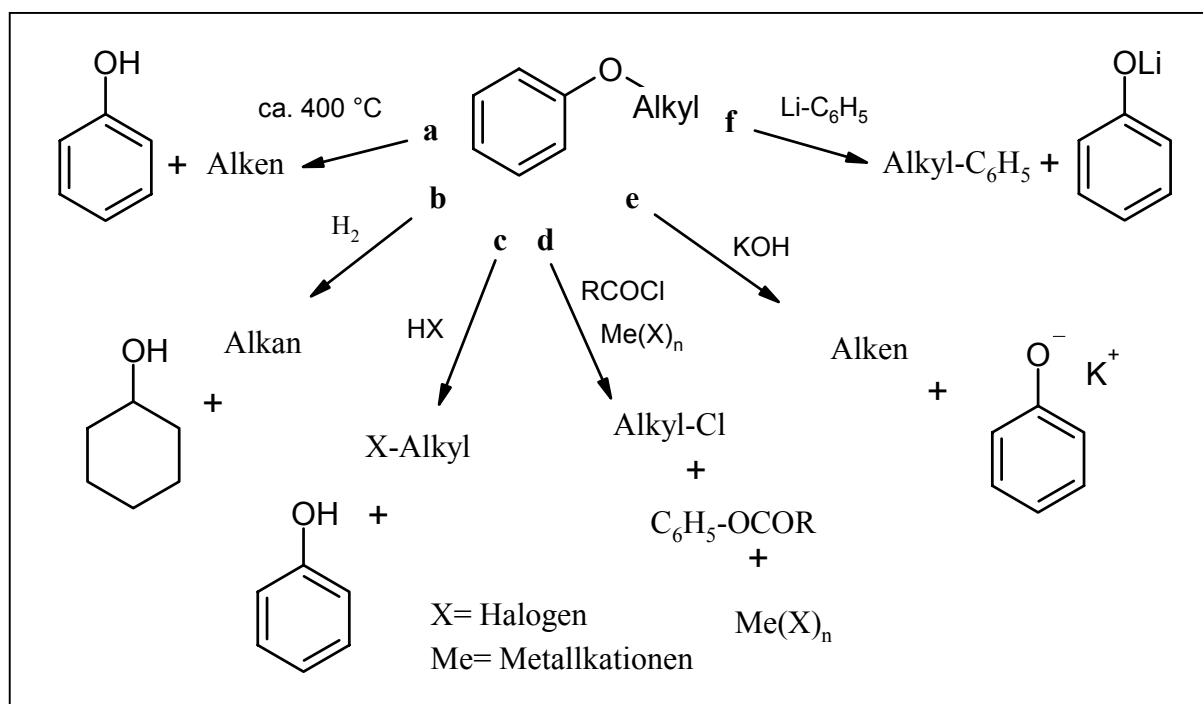
Leichter erscheint es, die gewünschte Funktion durch Wahl geeigneter Anilin-Derivate zu erhalten. Angesichts der zuvor erwähnten Umsetzungen (u.a. Chlorierung, Aminolyse) empfiehlt es sich, zur Vermeidung von Nebenreaktionen eine OH-Gruppe in Form des Methylethers zu verwenden.<sup>55</sup>

Dieser kann nach erfolgter Aminolyse mittels verschiedener Verfahren gespalten werden.<sup>56</sup> Einige häufig angewandte Möglichkeiten zur Spaltung von Phenylalkylethern (vgl. Schema 2-10, Varianten a-f) werden kurz vorgestellt:

- **Thermische Spaltung.** Pyrolyse zu Phenol und Alken erfolgt bei 300 bis 400 °C. Im speziellen Falle der Methylether werden aus zwei Mol Ether, zwei Mol Phenol und ein Mol Ethen freigesetzt (vgl. Schema 2-10, Variante **a**).<sup>57</sup>
- **Reduktive Spaltung.** Starke Wärmeeinwirkung bei hohem Wasserstoffdruck führt zur Etherspaltung. Bei Arylalkylethern kann dabei Kernhydrierung stattfinden (vgl. Schema 2-10, Variante **b**).<sup>58</sup>

- **Azidolyse.** Sieden in gelösten Halogenwasserstoffsäuren ist vor allem bei Ethyl- und Methylethern erfolgreich. Je höher die Säurestärke und je besser Edukt und Säure gelöst sind, desto mehr Produkt liefert die Umsetzung. Geeignete Lösungsmittel sind, neben Essigsäure und Phenol,<sup>59</sup> vor allem schwache lipophile Basen, wie Anilin und Pyridin, deren Hydrochloride auch von vornherein verwendet werden können (vgl. Schema 2-10, Variante c) (zum Pyridinhydrochlorid vgl. Abschnitt 2.5.3).<sup>60</sup>
- **Spaltung über Metallsalzkomplexe.** In Gegenwart von Metallsalzen wie  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$  und  $\text{ZnCl}_2$  sind Säurechloride und –anhydride zur gewünschten Reaktion befähigt.<sup>61,62</sup> Wichtig für das Ergebnis ist dabei die Möglichkeit der Ausbildung eines z. T. isolierbaren Oxoniumkomplexes aus Säurederivat, Metallhalogenid und Ethersauerstoff (vgl. Schema 2-10, Variante d) (zum  $\text{AlCl}_3$  vgl. Abschnitt 2.5.3).<sup>63</sup>
- **Einwirkung von Basen.** Reaktionen von Phenolethern unter Zusatz von Basen bei niedriger und hoher Temperatur können zur Etherspaltung führen. Bekannt ist unter anderem die Verwendung von Alkalihydroxiden,<sup>64</sup> Alkalialkoholaten,<sup>65</sup> Ammoniak und primären und sekundären Aminen<sup>66</sup> (vgl. Schema 2-10, Variante e).
- **Spaltung durch metallorganische Verbindungen.** Lithium-, Magnesium- und Natriumorganyle führen in vielen Fällen schon bei Temperaturen unterhalb von  $100\text{ }^\circ\text{C}$  über die Ausbildung eines instabilen Komplexes zu Etherspaltungen (vgl. Schema 2-10, Variante f).<sup>67,68</sup>

Schema 2-10



## 2.4 Ergebnisse

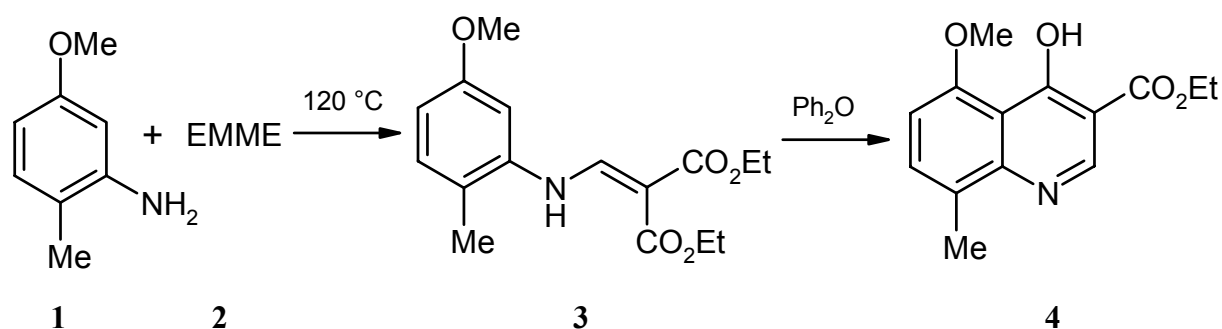
2.4.1 Synthese von 4-Amino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin

Wie im Abschnitt 2.1 „Problemstellung“ dargelegt, werden im vorliegenden Fall 4-Amino-substituierte 2,3,6,7-unsubstituierte Chinolinverbindungen angestrebt. Der Darstellung des Chloroquins folgend,<sup>69</sup> wurde nach der sowohl von *Price und Roberts*<sup>70</sup> als auch von *Gould und Jacobs*<sup>71</sup> beschriebenen Methode die Synthese des Chinolinkörpers in Analogie zum Verfahren nach *Conrad-Limpach* durchgeführt (vgl.: „Synthেসevorschriften und analytische Daten“ ab Seite 120).<sup>7</sup>

**Synthese des 5-Methoxy-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolins (6)**

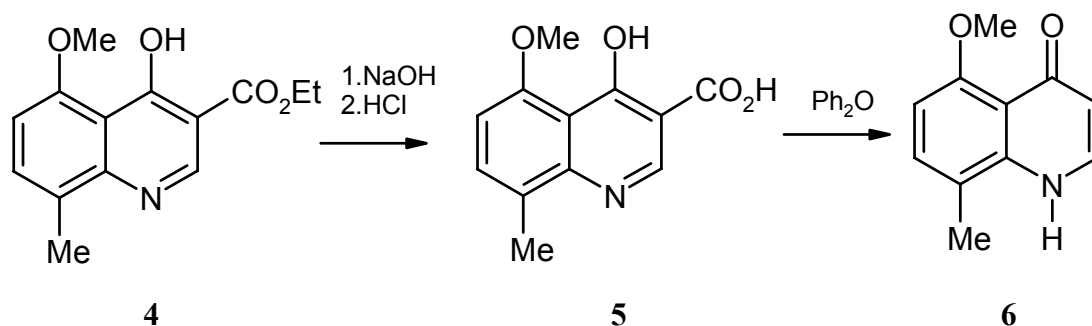
Äquimolare Mengen von 5-Methoxy-2-methyl-anilin (**1**) und Ethoxymethylenmalonsäure-diethylester (EMME) (**2**) wurden zusammen auf 120 °C erhitzt, wodurch unter Austritt von Ethanol niedrigschmelzender (5-Methoxy-2-methyl-anilino)methylenmalonsäure-diethylester (**3**) entstand. Dieser wurde in siedendem Diphenylether zum 4-Hydroxy-5-methoxy-8-methylchinolin-3-carbonsäureethylester (**4**) umgewandelt (vgl. Schema 2-11).

Schema 2-11



Mit siedender Natriumhydroxid-Lösung wurde die vollständige Hydrolyse des Esters erreicht (vgl. Schema 2-12). Die gewonnene Chinolin-3-carbonsäure (**5**) decarboxylierte in siedendem Diphenylether zum 5-Methoxy-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin (**6**) (Erläuterung zu tautomeren Formen: vgl. Abschnitt 2.6.6) .

Schema 2-12



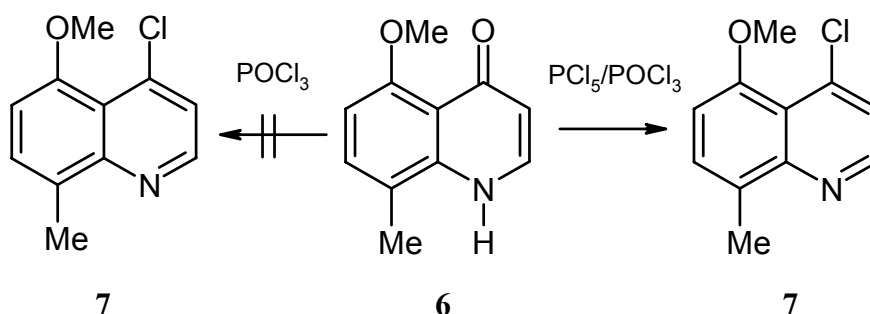
### Synthese der 4-Amino-5-methoxy-8-methyl-chinoline (9)

Zum Austausch des Sauerstoffatoms in 4-Position gegen eine Aminogruppe wurde gemäß Literaturvorschriften verfahren.<sup>72,73,74</sup> Die notwendige Aktivierung der 4-Position sollte durch Chlorierung oder Silylierung erreicht werden.

Nach Erhitzen von Verbindung 6 in Phosphorylchlorid zum Rückfluß für 90 min, wurde das flüssige Reagenz unter reduziertem Druck abdestilliert. Es ließ sich ausschließlich das Ausgangsprodukt isolieren.

Löste man hingegen 1 Mol Phosphorpentachlorid (PCl<sub>5</sub>) in 3 Mol Phosphorylchlorid (POCl<sub>3</sub>), und ließ man dieses Gemisch 30 min bei 130 °C auf das 4-Oxo-1,4-dihydrochinolin (6) einwirken, so konnte das gewünschte 4-Chlorchinolin (7) isoliert werden (vgl. Schema 2-13). Nachdem aus dem schwarzen, öligen Rückstand überschüssiges Reagenz zunächst mit Wasser und verdünnter Lauge entfernt worden war, erwies sich für dieses Produkt die Sublimation als hervorragende Reinigungsmethode.

Schema 2-13

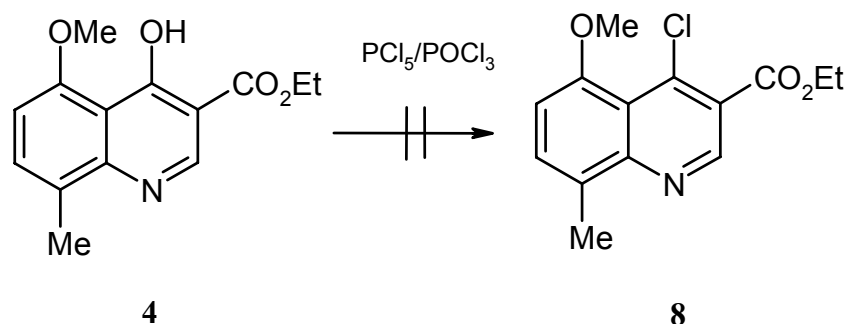


4-Hydroxy-5-methoxy-8-methylchinolin-3-carbonsäureethylester (4) wurde ebenfalls mit dem Gemisch von Phosphorpentachlorid/Phosphorylchlorid (1:3) bei 130 °C 40 min lang umgesetzt. Das Edukt wurde unverändert zurückgewonnen (vgl. Schema 2-14).



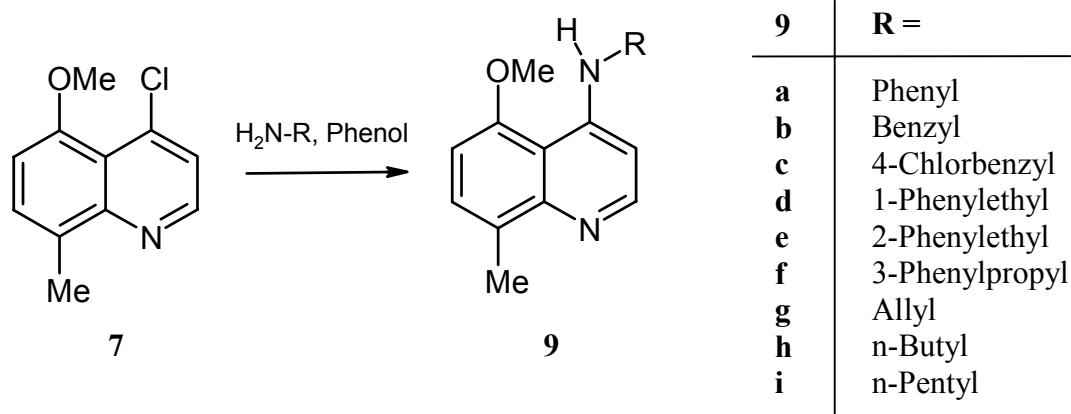
Da selbst diese starken Chlorierungsbedingungen zur Darstellung des 4-Chlor-chinolin-3-carbonsäureesters (**8**) nicht ausreichten, konzentrierte man sich auf die weitere Umsetzung des 3-unsubstituierten 4-Chlor-chinolins (**7**).

Schema 2-14



Das 4-Chlor-5-methoxy-8-methyl-chinolin (**7**) sollte nun der Aminolyse unterworfen werden. Da die Umsetzung mit Benzylamin in siedendem Ethanol nicht zur Substitution des 4-Chloratoms führte, schienen die drastischeren Bedingungen der „Phenolmethode“<sup>74</sup> mehr Erfolg zu versprechen. Es gelang Verbindung **7** durch Reaktion mit aromatischen und aliphatischen Aminen in Gegenwart von Phenol allgemein bei 150 °C in die entsprechenden 4-Amino-5-methoxy-8-methylchinoline (**9a-i**) von niedrigem Schmelzpunkt umzuwandeln (vgl. Schema 2-15).

Schema 2-15



Da die Siedetemperaturen (siehe Tabelle 2-1) von n-Butylamin, n-Pentylamin und Allylamin weit unterhalb der genannten 150 °C liegen, wurden zum Teil niedrigere Reaktionstemperaturen bei längeren Reaktionszeiten gewählt. Die Ausbeuten von bis zu 90 % der Theorie bestätigten die Richtigkeit der Wahl der veränderten Reaktionsbedingungen. Es erwies sich die Isolierung eines 4-Amino-chinolin-Derivates als umso schwieriger, je größer der aliphatische Anteil in der Struktur des einzuführenden Amins war: Während 5-Methoxy-8-

methyl-4-phenylaminochinolin (**9a**) leicht als schwach orange gefärbtes Pulver aus dem Reaktionsgemisch gewonnen werden konnte, bildete 5-Methoxy-8-methyl-4-(3-phenylpropylamino)-chinolin (**9f**) ebenso wie 4-Butylamino-5-methoxy-8-methylchinolin (**9h**) ein braunes, nicht kristallisierendes Öl.

**Tabelle 2-1: Aminolyse von 4-Chlor-5-methoxy-8-methylchinolin (7) in Phenol**

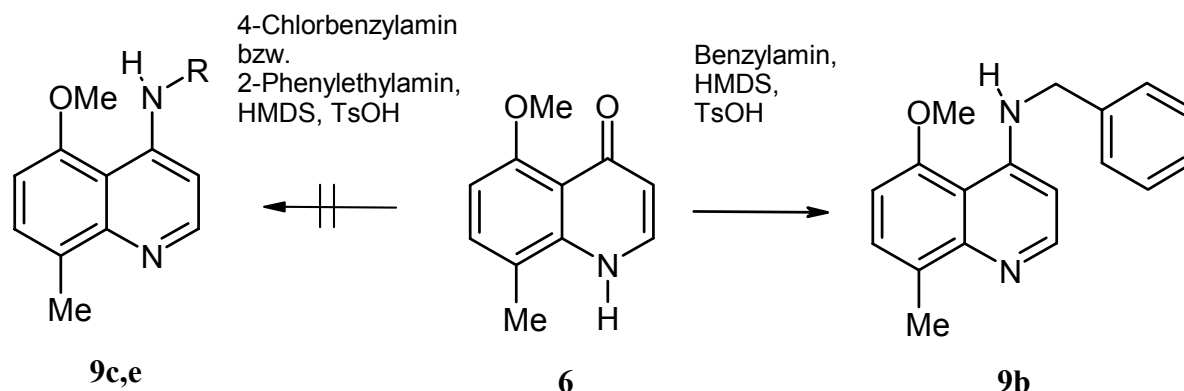
Amin	Sdp.	Temperatur*	Zeit*	Ausbeute	Produkt
Anilin	181-185 °C	150 °C	2 h	60 %	<b>9a</b>
Benzylamin	185 °C	150 °C	100 min	80 %	<b>9b</b>
4-Chlor-benzylamin	215 °C	150 °C	2 h	60 %	<b>9c</b>
R(+)-1-Phenyl-ethylamin	187-189 °C	150 °C	2 h	10 %	<b>9d</b>
2-Phenyl-ethylamin	199-202 °C	150 °C	2 h	75 %	<b>9e</b>
3-Phenyl-propylamin	221 °C	150 °C	2 h	45 %	<b>9f</b>
Allylamin	52-53 °C	55 °C	60 h	90 %	<b>9g</b>
1-Butylamin	76-78 °C	75 °C	15 h	75 %	<b>9h</b>
1-Pentylamin	105 °C	100 °C	8 h	45 %	<b>9i</b>

\* angegeben ist hier die Reaktionstemperatur bzw. -zeit.

Da sich bei Anwendung der Phenolmethode auf 4-Halogenchinoline in einigen Fällen schlecht kristallisierende Produkte ergaben, wurden weitere Wege zur Darstellung von 4-Aminochinolinen untersucht.

4-Oxo-5-methoxy-8-methyl-1,4-dihydrochinolin (**6**) reagierte mit Benzylamin in 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (HMDS) (vgl. Abbildung 2-3, Abschnitt 2.5.2) unter Katalyse von 4-Toluensulfonsäure (TsOH) zum 4-Benzylamino-5-methoxy-8-methylchinolin (**9b**) (vgl. Schema 2-16).

Schema 2-16



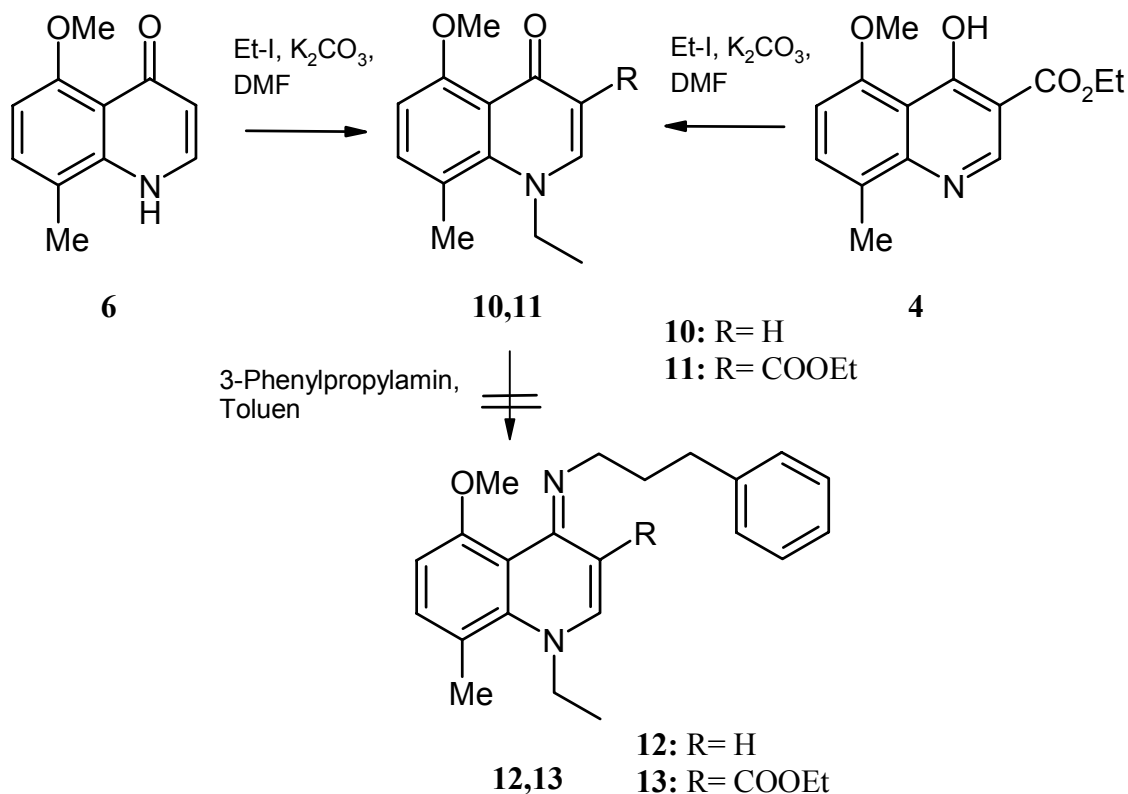
**9c:** R= 4-Chlorbenzyl

**9e:** R= 2-Phenylethyl

Das Reaktionsgemisch wurde mehrere Stunden auf 160 – 180 °C erhitzt, bis schließlich zum Ende der Reaktion die restliche Flüssigkeit abdestilliert wurde. Während bei Verwendung von Benzylaminhydrochlorid keine erfolgreiche Umsetzung erkennbar war (offenbar entstanden verschiedene, nicht weiter identifizierte, silylierte Produkte), konnte mit Benzylamin leicht Verbindung **9b** als heller, kristalliner Feststoff isoliert werden. Die Reaktion von Substanz **6** mit 4-Chlorbenzylamin oder 2-Phenylethylamin führte unter diesen Bedingungen jedoch nicht zu analysierbarem Produkt, weshalb diesem Verfahren keine weitere Aufmerksamkeit geschenkt wurde.

Um eine andere Möglichkeit zum Ersatz von 4-O gegen 4-N zu erschließen, wurden das 4-Oxo-1,4-dihydrochinolin-Derivat (**6**) und dessen Chinolin-3-carbonsäureester-Vorstufe (**4**) nach bekannten Vorschriften<sup>75</sup> durch Erhitzen in Ethyliodid und Dimethylformamid unter Zugabe von Kaliumcarbonat in die entsprechenden 1-Ethyl-4-oxo-chinolin-Derivate (**10,11**) überführt (vgl. Schema 2-17). Diese waren Ausgangsprodukte für mehrstündige Umsetzungen mit äquimolaren Mengen Benzylamin oder 3-Phenylpropylamin in siedendem Toluol am Wasserabscheider sowohl mit als auch ohne Zusatz von 4-Toluolsulfonsäure als Katalysator (vgl. Schema 2-17). Anstelle der 1-Ethyl-4-imino-chinoline (**12,13**) wurden auf diese Weise Verbindungen **10** und **11** zurückgewonnen.

Schema 2-17

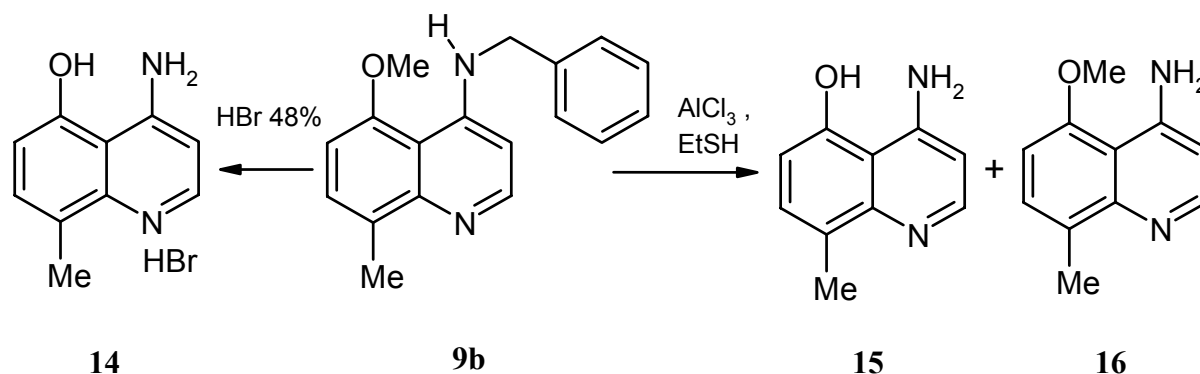


### Spaltung des 5-Methylethers

Aus der Vielzahl der in der Literaturübersicht (Abschnitt 2.3) dargelegten Methoden zur Spaltung des Arylmethylethers zeigten sich die ausgewählten Verfahren unterschiedlich geeignet.

So wurde 4-Benzylamino-5-methoxy-8-methylchinolin (**9b**) in Bromwasserstofflösung 48 % für mehrere Stunden zum Rückfluß erhitzt (vgl. Schema 2-18, linker Pfeil). Nach verschiedenen Reinigungsschritten konnte 4-Amino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin-hydrobromid (**14**) durch Umkristallisation aus Alkohol nachgewiesen werden. Die Isolation dieses Produktes war nur zu verwirklichen, wenn die Ansatzgröße im Bereich von 1 mmol lag. Vergrößerung der eingesetzten Mengen von Edukt und Reagenz führte, trotz Beibehaltung der Mengenverhältnisse, zu nicht trennbarem Substanzgemisch.

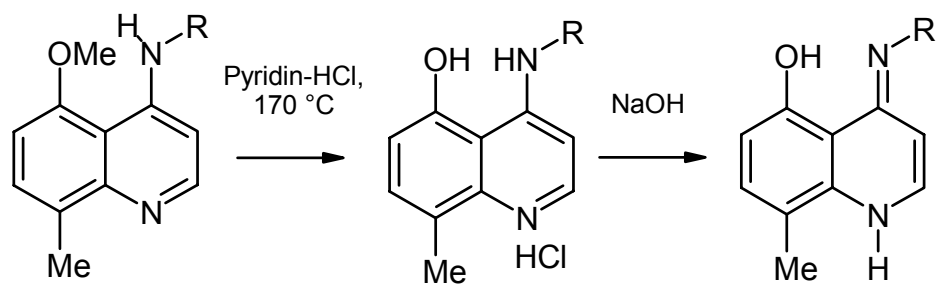
Schema 2-18



Als mildere Etherspaltungsmethode bot sich die Umsetzung mit wasserfreiem Aluminiumtrichlorid in Dichlormethan/Ethanthiol (1:1) an (vgl. Schema 2-18, rechter Pfeil). Auf das 4-Benzylaminochinolin-Derivat (**9b**) angewandt, führte dieses Gemisch bei Raumtemperatur nach 150 min zu einem Produktgemisch, das nach Entfernen des Alkylmercaptans unter vermindertem Druck verschiedenen Reinigungsmethoden unterworfen wurde. Allein das Ausschütteln der wässrigen Lösung mit Dichlormethan bei kontrollierten pH-Werten ermöglichte die getrennte Isolierung von 4-Amino-5-hydroxy-8-methylchinolin (**15**) und 4-Amino-5-methoxy-8-methylchinolin (**16**) in sehr geringen Ausbeuten. Da die spektroskopischen Daten eindeutig sind, die Elementaranalyse jedoch auf große Mengen anorganischer Substanz hinweist, ist die Behinderung der Aufarbeitung wahrscheinlich im Vorliegen eines Al(III)-Komplexes begründet.

Um die beabsichtigte selektive Spaltung der 5-Methoxygruppe zu erreichen, wurde 4-Benzylamino-5-methoxy-8-methylchinolin (**9b**) in Pyridinhydrochlorid bei 180 °C unter Zusatz von Eisessig gerührt (vgl. Schema 2-19). Durch Absenken der Reaktionstemperatur auf 170 °C verbesserten sich die Ausbeuten erheblich (Ausbeuten von 4-Benzylamino-5-hydroxy-8-methylchinolin (**17b**): 55 % bei 180 °C; 85 % bei 170 °C). Diese Methode bewährte sich generell zur Entmethylierung der dargestellten 5-Methoxychinoline (**9a-i**). Die 4-Amino-8-methyl-5-hydroxychinolin-Verbindungen (**17**) wurden als Hydrochloride isoliert und dabei vorsichtig mit Wasser gewaschen. Anteile vom protonierten Produkt, die sich in der wässrigen Mutterlauge gelöst hatten, konnten teilweise durch Anheben des pH-Wertes mit verdünnter Lauge als freie Basen **18** wieder ausgefällt werden (vgl. Schema 2-19).

Schema 2-19



9 a,b,e,i

17 a-d

18 a-c

9	R =	17	R =	18	R =
a	Phenyl	a	Phenyl	a	Benzyl
b	Benzyl	b	Benzyl	b	2-Phenylethyl
e	2-Phenylethyl	c	2-Phenylethyl	c	Pentyl
i	Pentyl	d	Pentyl		

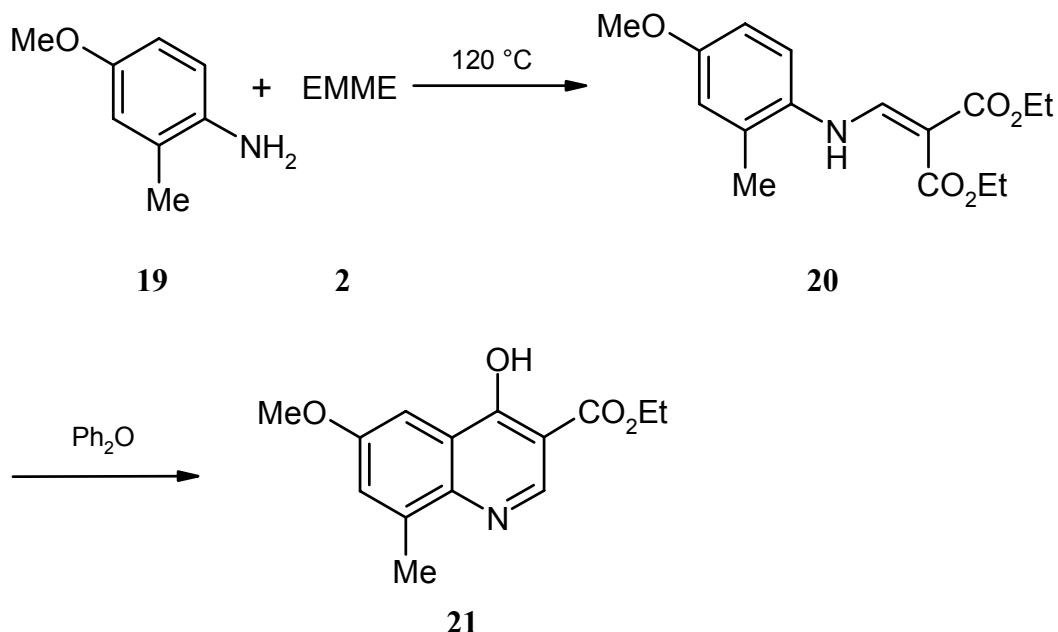
#### 2.4.2 Synthese von 4-Amino-6-hydroxy-8-methyl-chinolinen – zum Vergleich

Wie in Abschnitt 2.1 angekündigt, soll ein 4-Amino-6-hydroxy-8-methylchinolin soweit möglich auf die gleiche Weise hergestellt werden, wie das entsprechende 5-Hydroxy-Derivat (**17**) im vorausgehenden Abschnitt. Dieses geschieht in der Absicht, besondere Eigenschaften (Reaktivität, Tautomerieverhalten) feststellen zu können, die durch die Nähe der 4-NH-Gruppe zur polaren 5-OH-Funktion hervorgerufen werden. Da die Synthese vorwiegend diesem Vergleich dient, der eine weitere Charakterisierung der neuen Substanzklasse der 2,3,6,7-unsubstituierten 4-Amino-5-hydroxy-chinoline ermöglicht, wird von einer breiten Variation der 4-N-Seitenkette des Moleküls abgesehen.

#### Synthese des 5-Hydroxy-6-methoxy-8-methyl-chinolins

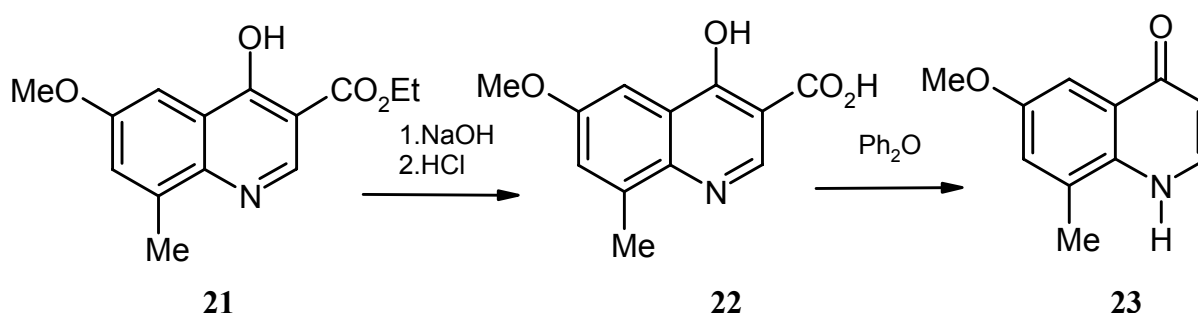
Dem Vorgehen im Abschnitt 2.4.1 folgend, wurde 4-Methoxy-2-methyl-anilin (**19**) mit Ethoxymethylenmalonsäurediethylester (EMME) (**2**) bei 120 °C für eine Stunde gerührt, wodurch der hellgraue Anilino-methylenmalonsäurediethylester (**20**) gewonnen wurde.<sup>70</sup> Durch Sieden in Diphenylether für 40 min entstand daraus der hochschmelzende 4-Hydroxy-6-methoxy-8-methylchinolin-3-carbonsäureethylester (**21**) (vgl. Schema 2-19).

Schema 2-19



Verseifung mit siedender verdünnter Natriumhydroxid-Lösung führte zur Chinolin-3-carbonsäure (**22**), die getrocknet und anschließend in siedendem Diphenylether suspendiert wurde. Vollständige Decarboxylierung zum 6-Methoxy-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin (**23**) war auf diese Weise nach 60 min erreicht, während nach 20 min noch 50 % des Eduktes zurückgewonnen worden war (vgl. Schema 2-20).

Schema 2-20

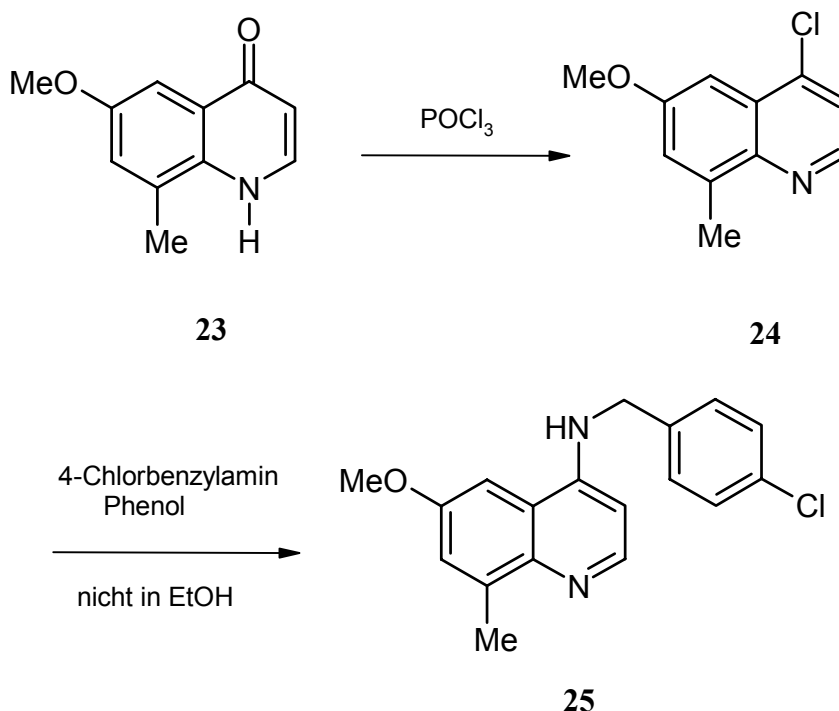


### Synthese des 4-Amino-6-methoxy-8-methyl-chinolins

6-Methoxy-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin (**23**) konnte durch Rückfluß-erhitzen der Lösung in Phosphorylchlorid zum 4-Chlor-Derivat (**24**) umgewandelt werden (vgl. Schema 2-21). Wurde dieses zusammen mit 4-Chlorbenzylamin in Ethanol gelöst und für 15 h zum Sieden gebracht, kam es nicht zu der erhofften Substitution zum 4-(4-Chlorbenzylamino)-6-methoxy-8-

methyl-chinolin (**25**); das Edukt wurde komplett zurückgewonnen. Dagegen wurde das erwünschte Produkt erhalten, wenn man 4-Chlorbenzylamin über die in Abschnitt 2.3.1 verwendete „Phenolmethode“<sup>74</sup> unter vierstündigem Erhitzen auf 150 °C einführte (vgl. Schema 2-21).

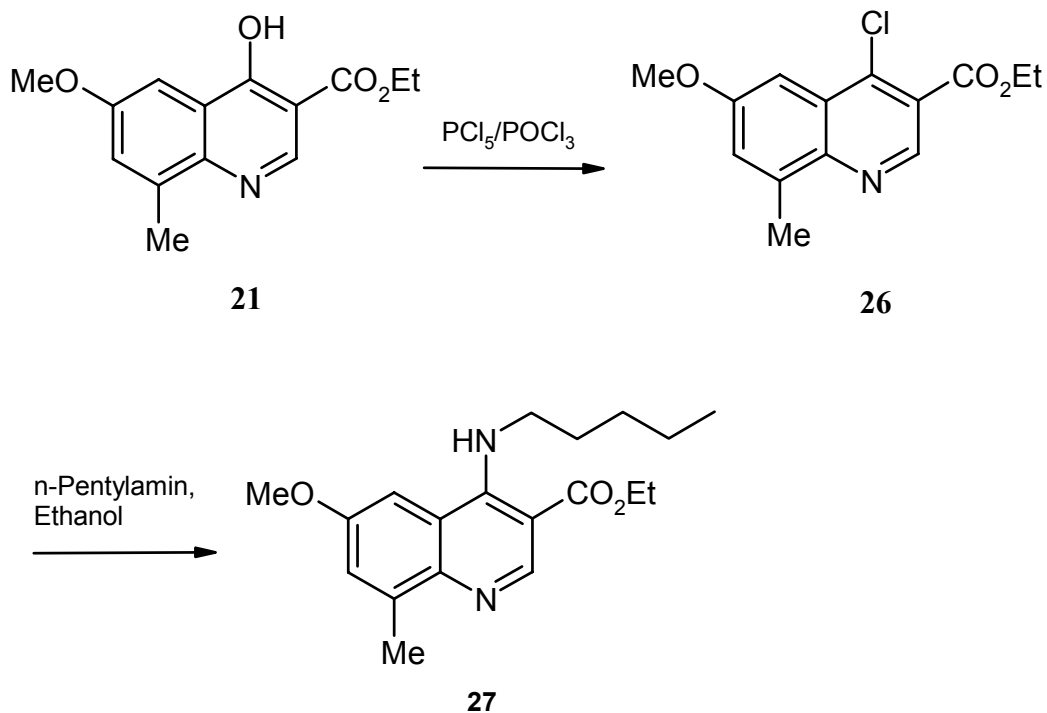
Schema 2-21



4-Hydroxy-6-methoxy-8-methyl-chinolin-3-carbonsäureethylester (**21**) war im deutlichen Gegensatz zu dem entsprechenden 5-Methoxy-Derivat (**4**) (vgl. Abschnitt 2.4.1) mit dem Gemisch PCl<sub>5</sub>/POCl<sub>3</sub> bei 130 °C in 4-Position halogenierbar (vgl. Schema 2-22). Der gebildete 4-Chlor-chinolin-3-carbonsäureester (**26**) reagierte durch Rückflußerhitzen mit n-Pentylamin in Ethanol zum 6-Methoxy-8-methyl-4-pentylaminochinolin-3-carbonsäureethylester (**27**), der sich durch Säulenchromatographie als gelbweißer Feststoff von niedrigem Schmelzpunkt isolieren ließ (vgl. Schema 2-22).



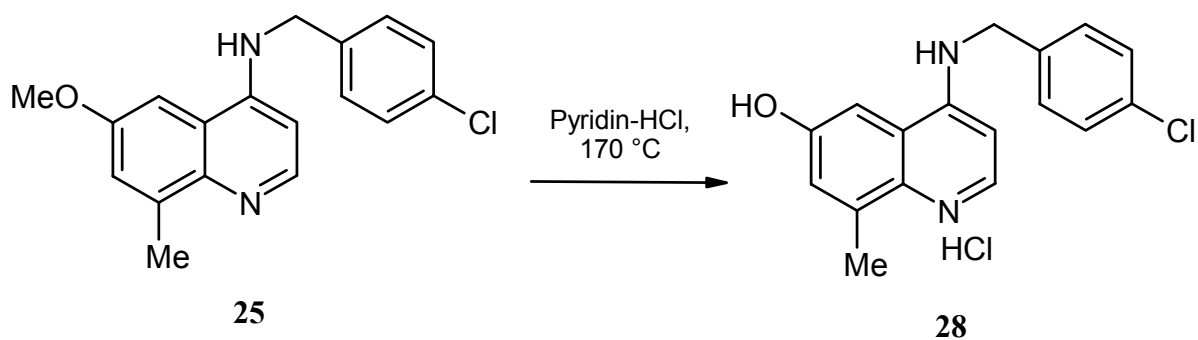
Schema 2-22



### Spaltung des 6-Methylethers

Die bei den 4-Amino-5-methoxy-chinolinen (**9**) (vgl. Abschnitt 2.4.1) erfolgreiche Phenotherspaltung mit Pyridin-hydrochlorid wurde auf das vorliegende 6-Methoxy-Derivat (**25**) angewandt (vgl. Schema 2-23). Es entstand das gut isolierbare, demethylierte Produkt **28** nach einer Reaktionszeit von zwölf Stunden bei 170 °C; nach 5 Stunden waren nur etwa 30 % des Eduktes umgesetzt.

Schema 2-23



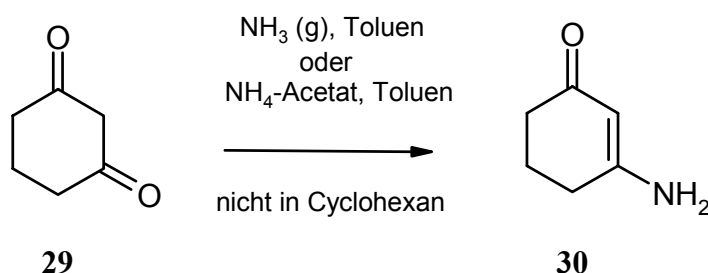
2.4.3 Synthese von 4-Amino-5-hydroxy-chinolinen**Synthese des 5-Hydroxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolins**

Nach *Tamura und Mitarbeitern*<sup>20</sup> wurden, ausgehend von 3-Aminocyclohexa-2-enon (**30**) und Ethoxymethylenmalonsäurediethylester (**2**), 5-Oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydrochinolin-Verbindungen hergestellt.

Vorschriften aus der Literatur folgend, konnte das 3-Aminocyclohexa-2-enon (**30**) durch Einleiten von Ammoniak in eine siedende Lösung von Cyclohexan-1,3-dion (**29**) in Toluol am Wasserabscheider gewonnen werden. Bei Verwendung von Cyclohexan als Reaktionsmedium fand keine Reaktion statt (vgl. Schema 2-24).

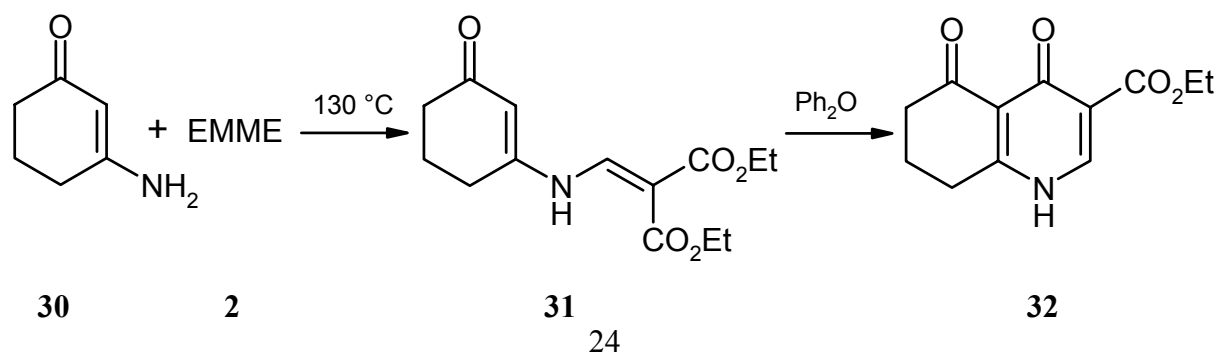
Alternativ ergab die Umsetzung von Ausgangsverbindung **29** mit Ammoniumacetat durch Erhitzen in Toluol am Wasserabscheider das gleiche Produkt **30** (vgl. Schema 2-24).

Schema 2-24



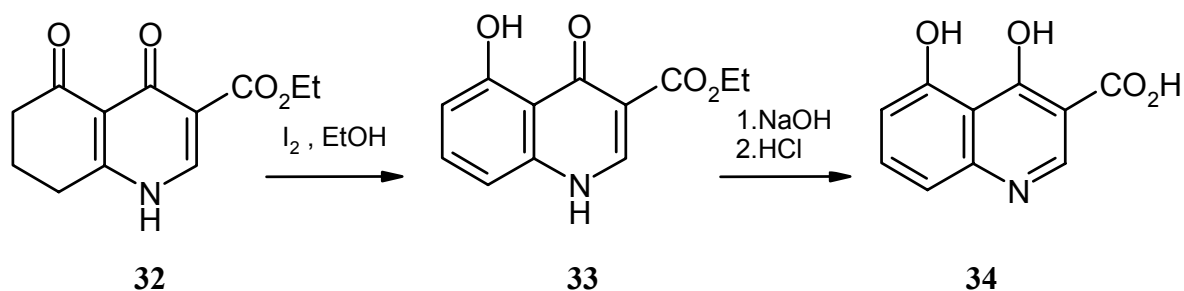
Das entstandene Enamin (**30**) wurde mit EMME (**2**) durch Erhitzen auf 130 °C in den entsprechenden Aminomethylenmalonsäureester (**31**) überführt. Kurzzeitiges Suspendieren des öligen Produkts in siedendem Diphenylether bewirkte die Umsetzung zum 4,5-dioxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäureethylester (**32**).

Schema 2-25



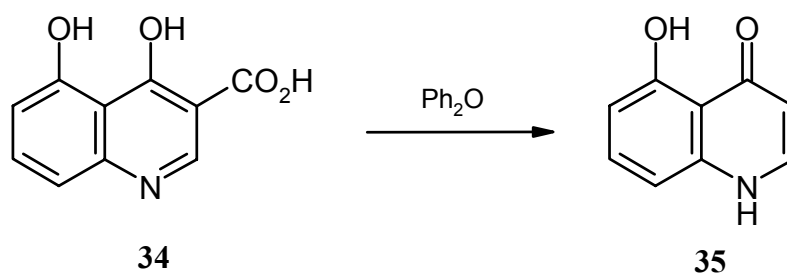
Der aliphatische Carbocyclus ließ sich durch Rückflußerhitzen in ethanolischer Iodlösung zum 5-Hydroxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäureethylester (**33**) oxidieren (vgl. Schema 2-26). Analog dem Vorgehen in den Abschnitten 2.4.1 und 2.4.2 wurde die Estergruppierung durch Sieden in verdünnter Natriumhydroxid-Lösung verseift (vgl. Schema 2-26).<sup>77</sup>

Schema 2-26



Die freie Säure (**34**) konnte in siedendem Diphenylether decarboxyliert werden (vgl. Schema 2-27). Die Ausbeute an 5-Hydroxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin (**35**) wurde unter anderem sehr stark durch das Verhältnis der Menge des Edukts zum Volumen des Reaktionsmediums beeinflusst, was teilweise dazu führte, daß nach Abschluß der Reaktion ausschließlich Zersetzungsprodukte vorlagen.

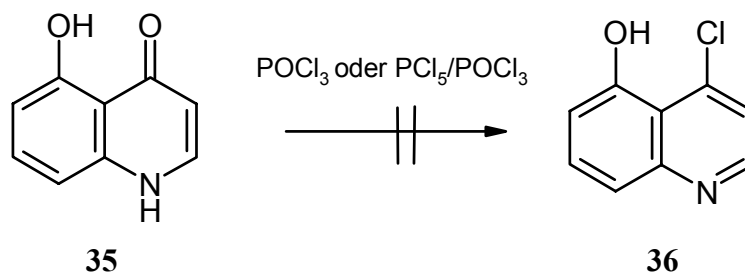
Schema 2-27



### Versuche zur Synthese des 4-Amino-5-hydroxy-chinolins

Um zu 4-Amino-5-hydroxy-chinolinen zu gelangen, sollte die 5-Hydroxy-4-oxo-Verbindung (**35**) zur Aktivierung in das 4-Chlor-Derivat umgewandelt werden. Durch Verwendung von Phosphorylchlorid ( $\text{POCl}_3$ ), auch in Kombination mit Phosphorpentachlorid ( $\text{PCl}_5$ ), bei Temperaturen von 100 °C und höher, ließ sich dieses Ziel nicht erreichen, weil dabei überwiegend die Zersetzung des Edukts eintrat (vgl. Schema 2-28).

Schema 2-28



Da die Chlorierung der 4-Position bei dieser Verbindung nur schwer erreichbar schien, eventuell hervorgerufen durch Nebenreaktionen mit der benachbarten 5-OH-Gruppe, sollte die erstrebte 4-Amino-Substitution auf dem im folgenden Abschnitt 2.4.4 erläuterten Weg erzielt werden.

#### 2.4.4 Synthese von 4-Amino-5-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolinen

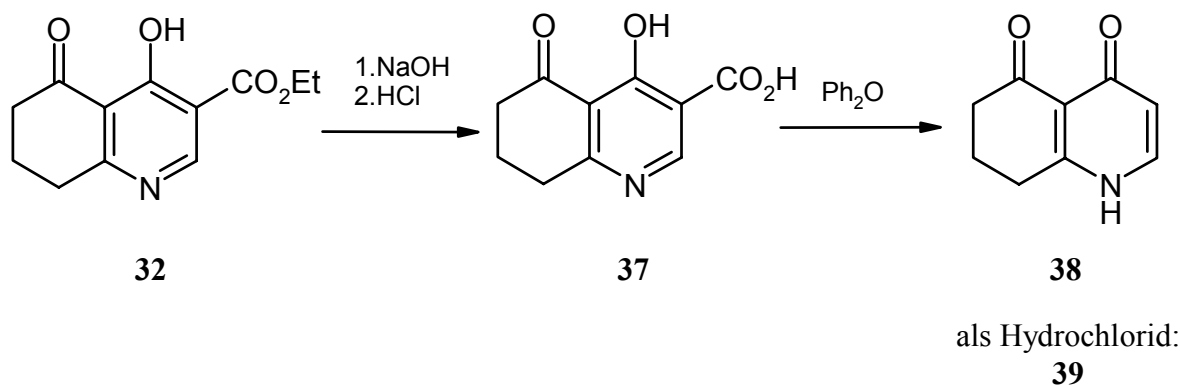
##### Synthese des 4,5-Dihydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolins

Wie unter 2.4.3 beschrieben, wurde 3-Aminocyclohexa-2-enon (**30**) mit dem Malonsäureester-Derivat (**2**) zur Aminomethylenverbindung (**31**) kondensiert und im Anschluß zum 5,6,7,8-Tetrahydrochinolinring (**32**) verschlossen (vgl. Schema 2-25).

Der erhaltene Carbonsäureester (**32**) wurde in siedender Natriumhydroxid-Lösung hydrolysiert (vgl. Schema 2-29). Die freie 4-Hydroxy-5-oxo-chinolin-3-carbonsäure (**37**) war nach exakter pH-Wert-Einstellung im schwach sauren Bereich aus dem wäßrigen Reaktionsmedium isolierbar. Nach intensiver Trocknung konnte durch Eintragen des Feststoffs in siedenden Diphenylether die Decarboxylierung zum 4,5-Dioxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin (**38**) erreicht werden (vgl. Schema 2-29). Nach Waschen mit niedrigsiedendem Petrolether waren durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die Waschlauge gelöste Reste dieser Verbindung als Hydrochlorid (**39**) abtrennbar.

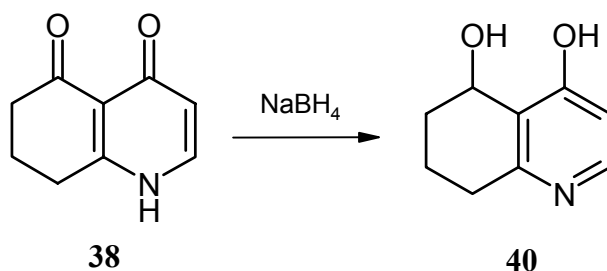
Der Schritt der Decarboxylierung erwies sich als unzuverlässig und unsicher. Häufig konnte nur Zersetzungsprodukt isoliert werden. Der Erfolg der Umsetzung schien abhängig vom Wassergehalt der umzusetzenden Carbonsäure (**37**), von der Qualität des Diphenylethers und von den Mengenverhältnissen zwischen Feststoff und Lösungsmittel.

Schema 2-29



Sofern sich Verbindung **38** ausreichend rein isolieren ließ, war mit Natriumborhydrid bei Raumtemperatur Reduktion zum 4,5-Dihydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**40**) möglich (vgl. Schema 2-30).<sup>76</sup>

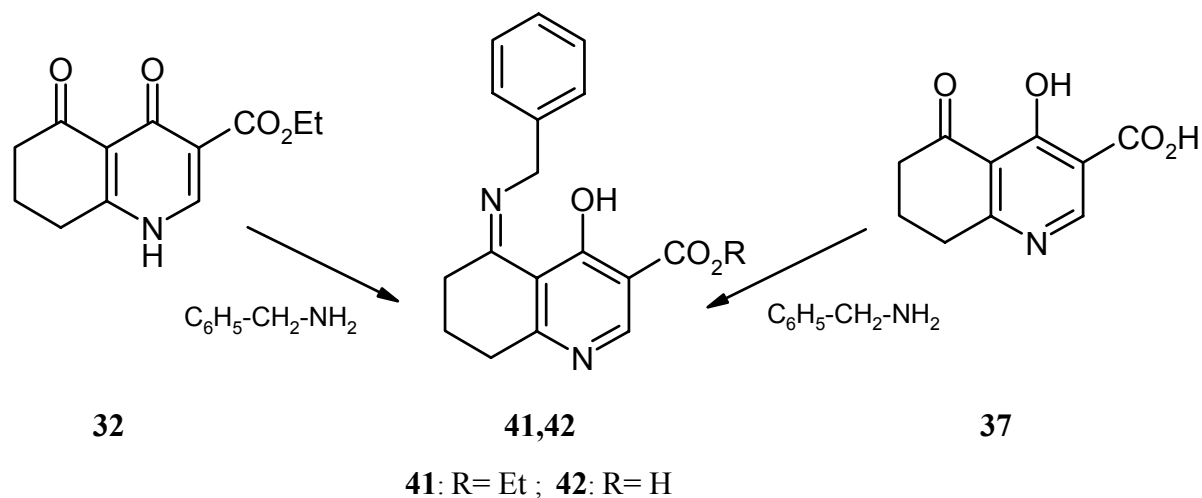
Schema 2-30



### Synthese des 4-Amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydrochinolins

Es wurde untersucht, ob durch Erhitzen von 4-Hydroxy-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-carbonsäureethylester (**32**) mit Benzylamin in Toluol am Wasserabscheider der 4-Hydroxysauerstoff gegen einen 4-Aminostickstoff austauschbar war. Das Produkt war sowohl bei dem Ester (**32**) als auch bei der freien Säure (**37**) das in guten Ausbeuten isolierbare 5-Benzylimino-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-carbonsäurederivat (**41** bzw. **42**).

## Schema 2-31



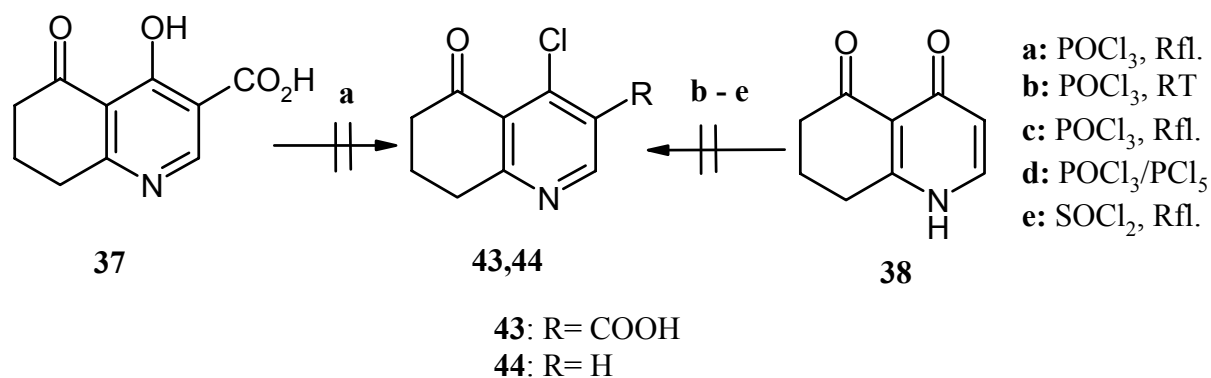
Einführung von Benzylamin in die 4-Stellung von 4,5-Dioxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin (**38**) über die Aktivierung der 4-Oxo-Funktion als Trimethylsilylester, wie in Abschnitt 2.4.1 (vgl. Schema 2-16) mit 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan bei hohen Temperaturen unter Katalyse mit Toluensulfonsäure, wurde nicht erreicht (ohne Abbildung).

Daher wurde versucht, die 4-Position durch Halogenierung für Stickstoffnucleophile angreifbar zu machen.

Erhitzen von Verbindung **38** in Phosphorylchlorid, mit und ohne Zusatz von Phosphorpentachlorid, oder in Thionylchlorid auf Temperaturen von über 100 °C, erbrachte ausschließlich schwarzes Zersetzungsprodukt. Andererseits blieb eine Reaktion aus, wenn bei Raumtemperatur in Phosphorylchlorid gerührt wurde.

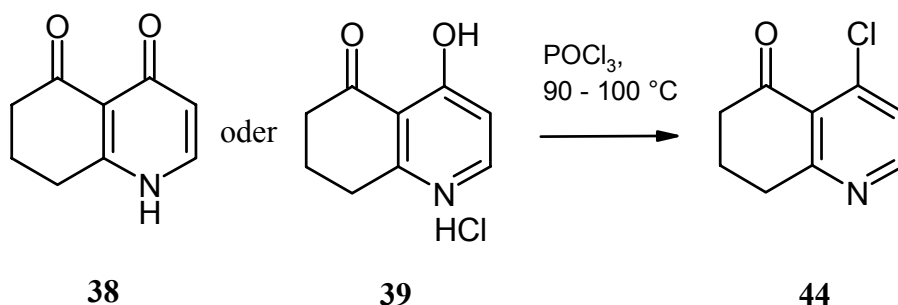
Auch die 4-Hydroxy-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-carbonsäure (**37**) wurde mit siedendem Phosphorylchlorid zu schwarzem Produkt (vgl. Schema 2-32 und Tabelle 2-2).

## Schema 3-32



Auf der Suche nach geeigneten Reaktionsbedingungen führte schließlich die Umsetzung von 4,5-Dioxo-5,6,7,8-tetrahydrochinolin als freie Base (**38**) oder im protonierten Zustand (**39**) in Phosphorylchlorid bei 90 – 100°C zum 4-Chlor-Derivat (**44**) (vgl. Schema 2-33 und Tabelle 2-2).

Schema 2-33



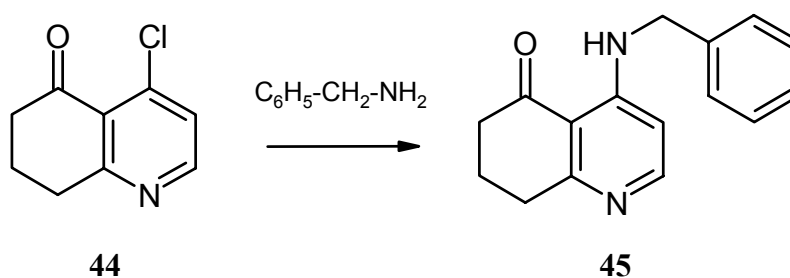
**Tabelle 2-2:** Versuche zur Substitution von 4=O/4-OH gegen 4-Cl an 4-Hydroxy-5-oxo- bzw. 4,5-Dioxo-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-Verbindungen 37, 38, 39

Edukt	Reagenz	Temperatur*	Reaktionszeit	Ergebnis
<b>37</b>	POCl <sub>3</sub>	104-106 °C	2 h	Zersetzung
<b>38</b>	POCl <sub>3</sub>	21 °C	15 h	Edukt
<b>38</b>	POCl <sub>3</sub>	100 °C	2 h	<b>44</b>
<b>38</b>	POCl <sub>3</sub>	104-106 °C	1 h	Zersetzung
<b>38</b>	POCl <sub>3</sub> /PCl <sub>5</sub>	130 °C	0,5 h	Zersetzung
<b>38</b>	SOCl <sub>2</sub>	76 °C	3 h	Zersetzung
<b>39</b>	POCl <sub>3</sub>	90 °C	1 h	<b>44</b>

\* gemeint ist die Reaktionstemperatur

Das 4-Chlor-5-oxo-tetrahydrochinolin (**44**) konnte als Öl durch Aminolyse mit Benzylamin bei milden Bedingungen in das 4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**45**) überführt werden, allerdings in Ausbeuten von höchstens 20 Prozent (vgl. Schema 2-34).

Schema 2-34



Die Reaktion zur Darstellung des Decarboxylierungsproduktes **38** erwies sich ebenso wie die Halogenierung (zu Produkt **44**) und die Aminolyse (zu Produkt **45**) als eine für Störungen sehr anfällige Reaktion, offenbar abhängig von den eingesetzten Mengenverhältnissen, von der Qualität des Diphenylethers und vom Protonierungszustand der umzusetzenden 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin-3-carbonsäure (**37**). Immer wieder zeigten sich unvollständige Decarboxylierungen oder schwarze Zersetzungsprodukte. Dieser Weg zur Darstellung von 4-Amino-5-hydroxy-chinolinen erschien schließlich nicht als ausreichend erfolgreich und wurde nicht weiter bis zum eigentlichen Ziel verfolgt.



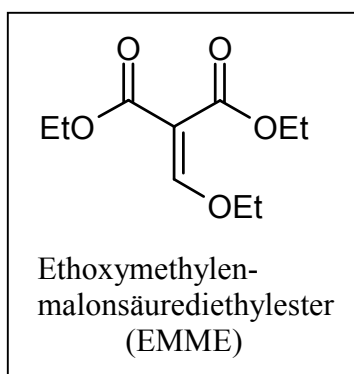
## 2.5 Diskussion der Synthese

### 2.5.1 Zur Synthese des Chinolinringes

#### Zur Verwendung von EMME

In allen Synthesen, die in dieser Arbeit durchgeführt wurden, kamen als Ausgangsverbindungen ein primäres Amin (Verbindungen **1**, **19**, **30**) und Ethoxymethylenmalonsäurediethylester, abgekürzt EMME (**2**), zum Einsatz (vgl. Abbildung 2-1).

Abbildung 2-1



Der Vorteil bei der Verwendung von EMME nach *Gould und Jacobs*<sup>71</sup> ist die Bildung eines 2-unsubstituierten Chinolinkörpers. Bei dem Malonsäureester-Derivat handelt es sich gleichzeitig um einen für die *Conrad-Limpach*-Reaktion geeigneten  $\beta$ -Keto-carbonsäureester und um eine  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung. Das Amin als nucleophiles Agens läßt den Ester unberührt und substituiert bei äquimolaren Verhältnissen ausschließlich die  $\beta$ -Ethoxygruppe, vermutlich über eine *Michael*-analoge Addition, der eine Abspaltung von Ethanol folgt. Es bildet sich das Enamin, eine tautomere Schiffschen Base (vgl. Abschnitte 2.4.1 bis 2.4.3, Verbindungen **3**, **20**, **31**).

#### Zur Ringschlußreaktion

Das Produkt wird kurz in siedendem Diphenylether (Sdp. 259 °C) als Wärmeüberträger umgesetzt. Das entspricht den Verhältnissen, die als besonders günstig für den erstrebten Ringschluß beschrieben werden: möglichst kurze Zeit auf 260 bis 280 °C in hoher Verdünnung erhitzen.<sup>44</sup> Dabei wird die zur Ethoxygruppe  $Z$ -ständige Malonsäureesterfunktion, unter Spaltung der Esterbindung, durch nucleophilen Angriff des C2-Atoms im Anilin in eine

Keton-Struktur überführt. Das entstandene 4-Oxo-1,4-dihydrochinolin-Derivat kann zum 4-Hydroxy-chinolin tautomerisieren.

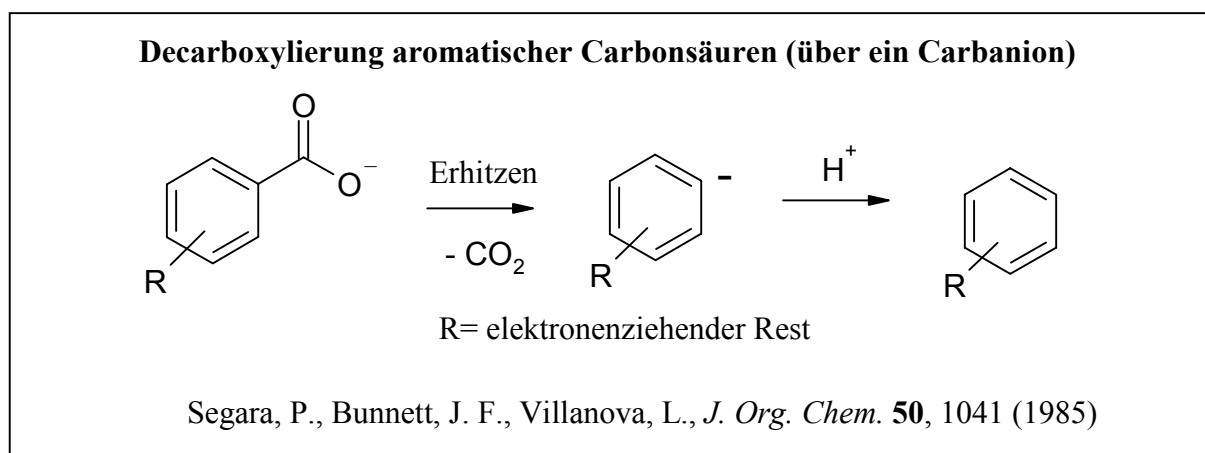
Substitutionen in meta-Stellung der Aniline finden sich nach solchem Ringschluß in 5- und 7-Position des Chinolins wieder. Der Einsatz von 2-Methyl-substituiertem meta-Methoxyanilin hat den Vorteil, daß spezifisch das 5-Methoxy-8-methyl-chinolin (**4**) gebildet wird.

### Zur Decarboxylierungsreaktion

Nur oberflächlich gesehen liegt in 4-Position bei 4-Oxo-1,4-dihydrochinolinen ein einfaches Keton bzw. bei 4-Hydroxy-chinolinen eine phenolische Hydroxygruppe vor. Betrachtet man die 4-Carbonyl-Funktion, so liegt sie in  $\gamma$ -Position zum Enamin-N1-H und hat durch den vinylogenen Effekt der  $\alpha,\beta$ -Doppelbindung Eigenschaften, die dem Wesen eines Carbonsäureamids bzw. dessen tautomerer Iminoform nahekommen. Die Reaktivität der besser untersuchten 4-Oxo-1,4-dihydropyridine bzw. 4-Hydroxypyridine kann hier weitgehend wiedergefunden werden.<sup>77</sup>

Als 4-Oxo-chinolin-3-carbonsäure-Tautomer zeigt Verbindung **4** die Struktur einer  $\beta$ -Oxocarbonsäure und läßt dadurch leicht Decarboxylierung zu.<sup>78</sup> Zusätzlich wird die Bereitschaft zur Abgabe von Kohlendioxid dadurch erhöht, daß Chinolin-3-carbonsäuren ( $pK_a = \sim 5$ ) als Zwitterionen mit protoniertem Ringstickstoff vorliegen können. Wahrscheinlich sind also Carboxylatanionen, die grundsätzlich leichter decarboxylieren als die entsprechenden Säuren,<sup>79</sup> in der erhitzten Lösung vorzufinden (vgl. Schema 2-34). Gefördert wird die Abspaltungsreaktion nach einem  $S_E1$ -Mechanismus weiterhin durch den elektronenziehenden Substituenten in  $\alpha$ -Stellung zur 3-Carboxylat-Funktion, der das intermediär entstehende Carbanion stabilisiert.

Schema 2-34



Die Produkte der Reaktion nehmen im Gegensatz zu den 4-Hydroxy-chinolin-3-carbonsäuren analytisch belegbar die Form des 4-Oxo-Tautomers ein. Der Grund dafür liegt in der höheren Resonanzstabilisierung dieses tautomeren Zustands (zur Tautomerie siehe Abschnitt 2.6.6).<sup>80</sup>

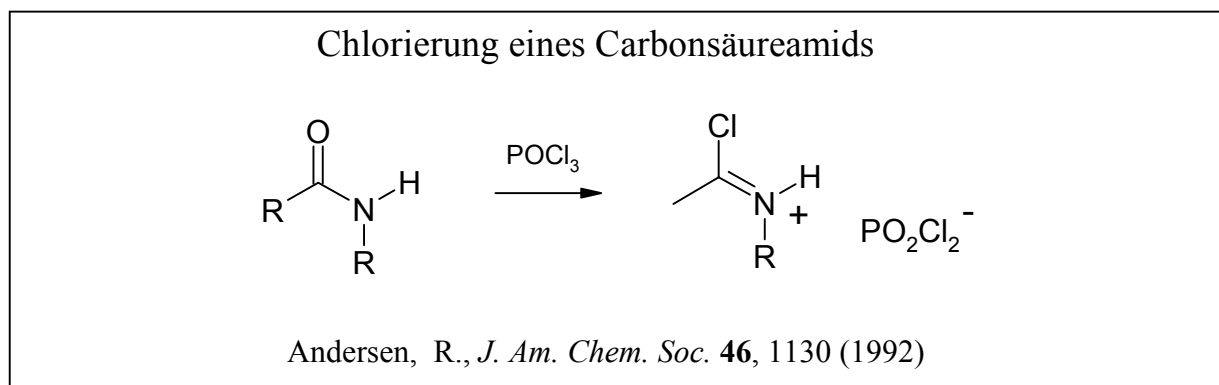
### 2.5.2 Zur Synthese der 4-Amino-chinoline

#### **Zur Aktivierung der 4-Position durch Chlorierung**

Der zuvor beschriebene Charakter einer vinylogenen Carboxamidfunktion bei 4-Oxo- bzw. Hydroxychinolinen wird deutlich bei dem Versuch, die 4-Oxofunktion durch Amin zu ersetzen. Ein echtes cyclisches Keton wie in der 5-Position der 4-Hydroxy-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-Verbindungen (vgl. Abschnitt 2.4.4, Schema 2-31, Verbindungen **32**, **37**) reagiert mit Benzylamin leicht zum Azomethin, das als Imin eines primärenamins nicht in der tautomeren Enaminform vorliegt.<sup>81</sup> Das Sauerstoffatom des Carbonyls in 4-Position dagegen bleibt bei dieser Reaktion unverändert.

Um den Austausch von O gegen N zu ermöglichen, ist also eine Aktivierung vonnöten. Da die Carbonylstruktur eines Carbonsäureamids schon mit dem schwächer wirksamen Phosphorylchlorid zum Chlormethyleniminium-Ion reagiert,<sup>82</sup> ist die Chlorierung eines 4-Oxo-1,4-dihydrochinolin-Tautomers unter Berücksichtigung der Vinylogie leicht verständlich.

#### **Schema 2-35**

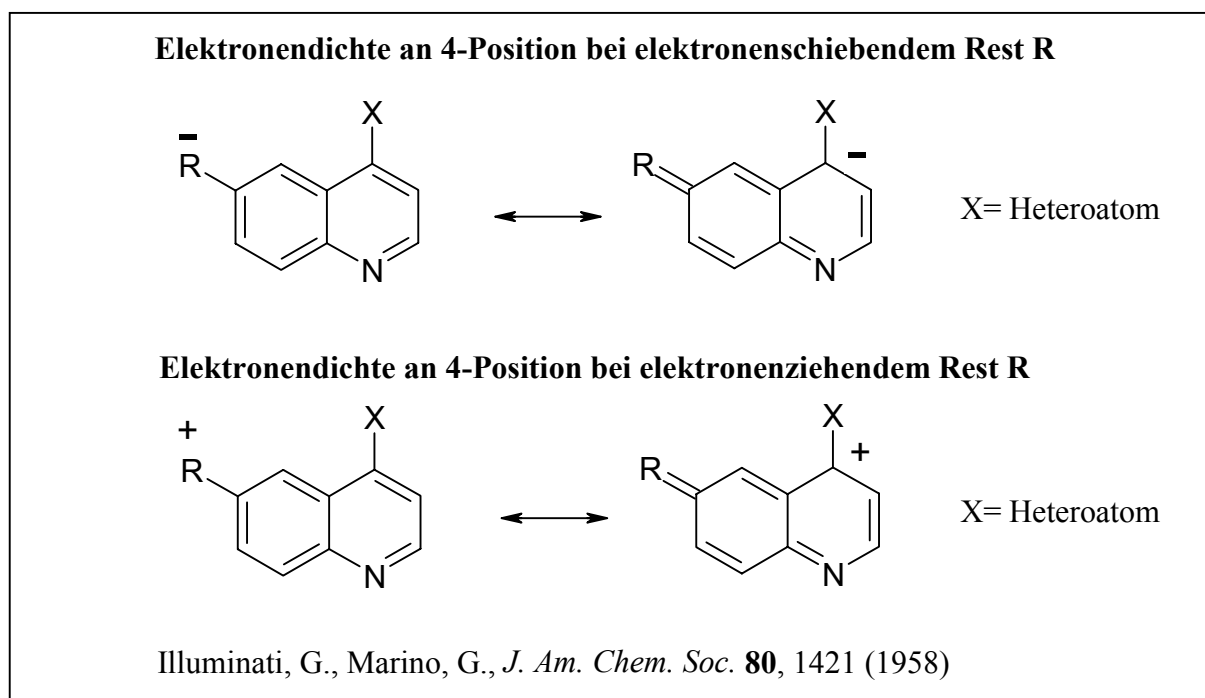


Anders als bei Phenolen läßt sich die 4-Oxo-/4-Hydroxy-Funktion mit den Chloriden der Phosphorsäure gegen Chlor substituieren, ohne daß stark elektronenziehende Substituenten in ortho- oder para-Stellung liegen.<sup>83</sup> Der Chinolinkörper weist im Gegensatz dazu sogar in einigen Verbindungen in 8-Position einen Alkylrest mit +I-Effekt auf, der dazu führt, daß bei den 8-Methyl-chinolinen die Chlorierung häufig durch Verwendung des stärker wirksamen Phosphorpentachlorids erzwungen werden muß (effektivste

Chlorierung bei dem Verhältnis: Edukt / Phosphorpentachlorid / Phosphorylchlorid = 1 : 1 : 2 Mol).<sup>84,85</sup>

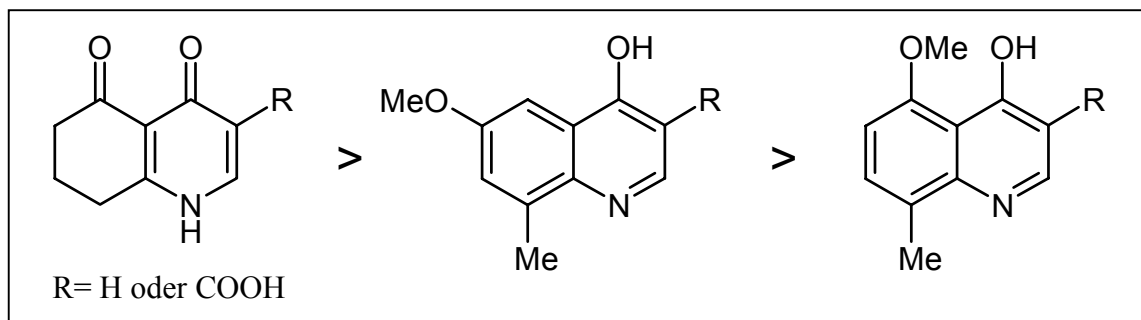
Zusätzlich beeinflussen die Methoxygruppen in 5- bzw. 6-Position die Reaktivität des Chinolinringes. Durch den  $-I$ -Effekt verringern sie die Elektronendichte des Aromaten und erhöhen damit die Angreifbarkeit gegenüber Nucleophilen. Nach *Illuminati und Marino* wirkt sich ein elektronenziehender Substituent in 6-Stellung direkt auf die Elektronendichte am C4 aus (vgl. Abbildung 2-2).<sup>86</sup> Ihre Untersuchungen ergaben außerdem, daß C5-Substituenten im Widerspruch zu den elektronenziehenden Eigenschaften eine nucleophile Substitution an der 4-Position erschweren, weil der Effekt der sterischen Hinderung überwiegt.<sup>87</sup>

Abbildung 2-2



Die in der Literatur beschriebenen Phänomene werden durch die durchgeführten Untersuchungen bestätigt. In Abhängigkeit vom Substitutionsmuster sind die 4-Hydroxy-/4-Oxo-chinoline unterschiedlich leicht in die 4-Chlorverbindungen überführbar (vgl. Abbildung 2-3).

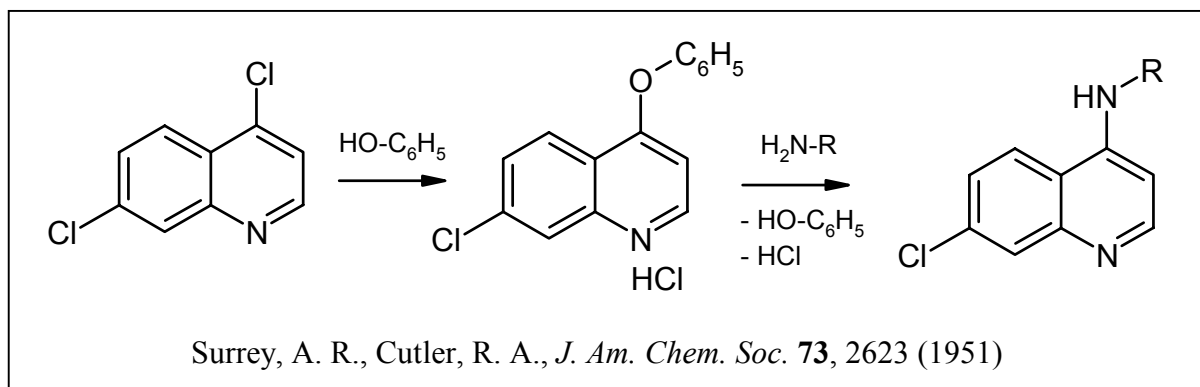
Abbildung 2-3: Labilität der 4-Position gegenüber Chlorierungsmitteln



### Zur Aminolyse der 4-Chlorsubstitution

Das 4-Chloratom wird unter Beteiligung von Phenol gegen ein Amin ausgetauscht. Dabei dient Phenol als Lösungsmittel, Protonenlieferant und Reaktionspartner. Nach Untersuchungen von *Surrey und Cutler* am 4,7-Dichlorchinolin bildet sich ein Phenoxychinolin als aktiviertes Zwischenprodukt, das nur in Gegenwart von Protonen gegen Amin ausgetauscht wird (vgl. Schema 2-35).<sup>74</sup> Im Vergleich zur Umsetzung mit reinem Amin läuft diese Reaktion bei kürzerer Zeit und geringerer Temperatur ab.

### Schema 2-35



Im Gegensatz zu den bei Heteroaromaten üblichen nucleophilen Substitutionen nach dem Elimination-Addition-Mechanismus, findet sich bei 4-Halogenchinolinen viel häufiger eine Reaktion vom  $S_N2$ -Typ mit der Reihenfolge Addition-Elimination. Hervorgerufen wird dieses vor allem durch den Ringstickstoff, der einen resonanzstabilisierten Übergangszustand begünstigt und durch induktiven und konjugativen Effekt die Halogensubstituenten in 2- und 4-Position einem nucleophilen Austausch

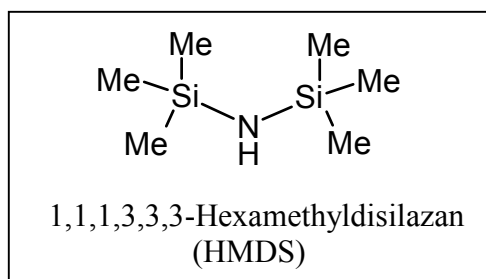
gegenüber aktiviert.<sup>44</sup> Diese Reaktivität wird außerdem durch Protonierung an der N1-Stellung erhöht, weshalb saure Katalyse grundsätzlich günstig ist.

Die Effektivität der Reaktion hängt dabei von der Basizität des Amins ab.<sup>88</sup> Damit stimmt die Beobachtung einer zunehmend schwierigen Umsetzung bei abnehmendem Molekulargewicht der primären Amine (Pentylamin > Butylamin) überein. Andererseits zeigen die durchgeführten Untersuchungen aber auch, daß aromatisch substituierte Alkylamine mit Zunahme der gesättigten Strukturanteile weniger zum Austausch geeignet sind (Benzylamin > 2-Phenylethylamin > 1-Phenylethylamin > 3-Phenylpropylamin). Wahrscheinlich bewirkt der Aromat eine leichtere Isolierung der Produkte durch Vergrößerung des lipophilen Anteils im Molekül.

### Zur Einführung von Aminen mittels HMDS

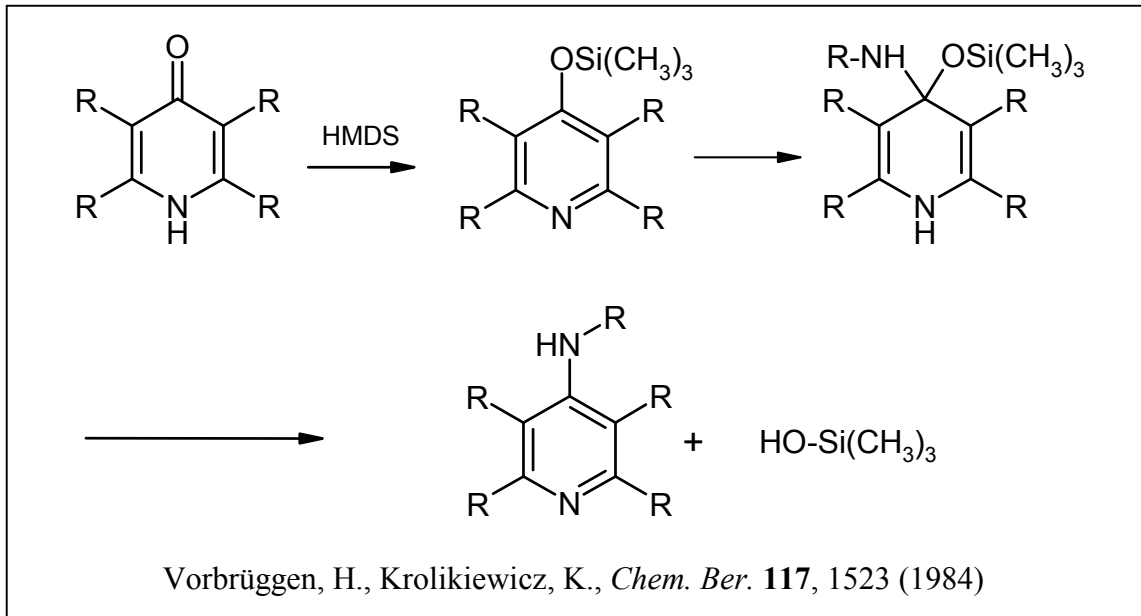
Der Mechanismus zur Einführung von Stickstoff-Nucleophilen durch Umsetzung mit 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (HMDS) (vgl. Abbildung 2-3) wird eingehend in den Untersuchungen von *Vorbrüggen und Krolkiewicz* beschrieben.<sup>88</sup>

Abbildung 2-3



Dabei verläßt der Sauerstoff der 4-Oxo-Funktion nach Umwandlung in einen Trimethylsilylether das Molekül im Trimethylsilanol unter Substitution durch das Amin (vgl. Schema 2-36). In den hier durchgeführten Versuchen war nur Benzylamin erfolgreich als Nucleophil einsetzbar. 4-Chlorbenzylamin und 2-Phenylethylamin reagierten nicht mit dem 4-Chlor-chinolin. Der Grund dafür kann nicht im Bezug zur veränderten Basizität stehen, da diese beim 4-Chlorbenzylamin abnimmt, beim 2-Phenylethylamin hingegen zunimmt. Vielmehr sollte berücksichtigt werden, daß die Siedetemperaturen der beiden letztgenannten Amine oberhalb der Reaktionstemperatur liegen, während der Siedepunkt des Benzylamins mit ca. 185 °C der Temperatur von 180 °C im Reaktionsgemisch sehr nahekommt. Das kann Auswirkungen auf die Reaktionsfreudigkeit des Amins und die Reinigung des Produktes (Abdestillieren des überschüssigen Amins) haben.

Schema 2-36



### 2.5.3 Zur Spaltung des Arylalkylethers

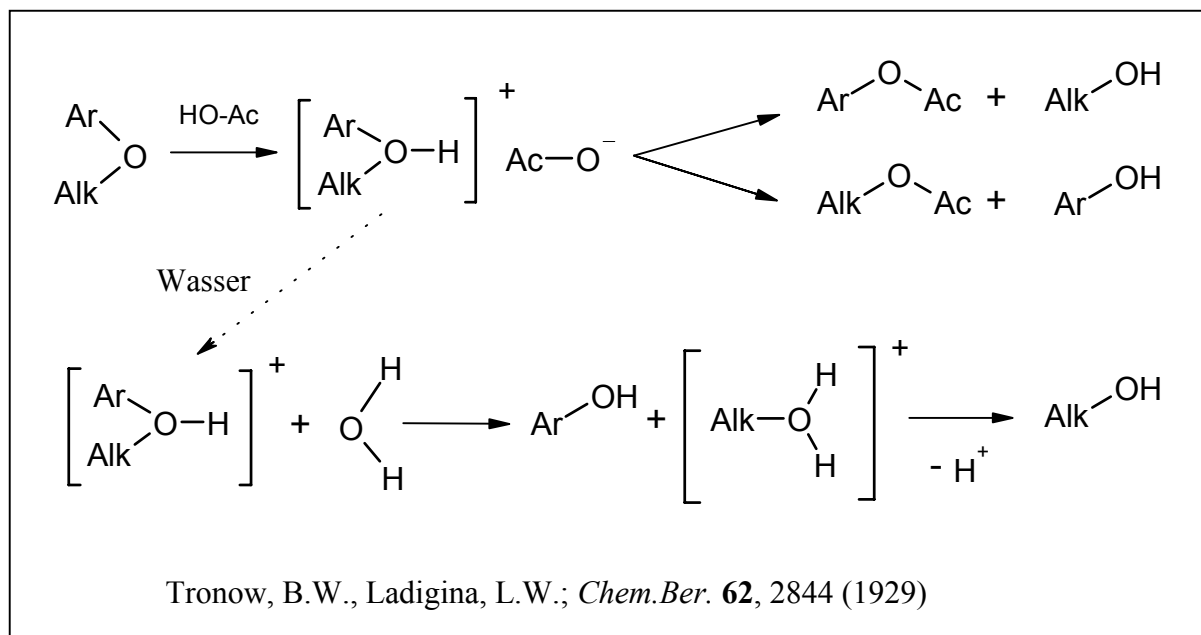
Um bei der Synthese von Hydroxychinolin-Verbindungen zu guten Ausbeuten zu gelangen, werden im allgemeinen entsprechende Ether eingesetzt, die erst im späteren Verlauf der Synthese gespalten werden.<sup>89</sup>

#### **Zur Etherspaltung mit Bromwasserstoffsäure**

Arylalkylether sind schwache Lewisbasen. Sie werden von starken Säuren (günstig nach HSAB-Prinzip) an der Sauerstoffbrücke protoniert und am Alkylrest vom Anion der Säure nucleophil angegriffen.<sup>90</sup>

Setzt man Halogenwasserstoffsäuren zur Spaltung eines Phenylalkylethers ein, so ist ein guter Kontakt und damit eine gute Löslichkeit von Edukt und Säure wichtig. Üblich ist es daher, bei Verwendung von Bromwasserstoffsäure eine Lösung in Essigsäure zu benutzen. *Tronow und Ladigina* stellten fest, daß bei dieser Reaktion unvollständige Umsetzungen auftraten, wenn wasserfrei gearbeitet wurde.<sup>91</sup> Sie sahen die Ursache dafür in der unvollständigen Hydrolyse des Oxoniumions, das nur dann vollständig zu Alkohol und Phenol hydrolysiert werden kann, wenn die notwendige Menge Wasser vorhanden ist (vgl. Schema 2-36).

Schema 2-36



Problematisch ist bei diesem Vorgehen die beschriebene Abhängigkeit des Reaktionsablaufs von den eingesetzten Mengen der Edukte (vgl. Abschnitt 2.4.1, Schema 2-18). Trotz gleicher Molverhältnisse führt eine Vergrößerung des Ansatzvolumen häufig zu schlechten Ausbeuten bzw. macht eine Aufarbeitung schwer möglich. Offenbar liegt die Ursache hierfür in der grundsätzlich sehr unvollständig ablaufenden Abspaltung des 4-N-Substituenten.

Neben der Erwartung, daß die Entfernung des *N*-Benzyl-Substituenten aufgrund zu niedriger Reaktionstemperatur ( etwa 129°C ) und zu schwacher Acidität der Bromwasserstoffsäure nicht stattfindet, könnten auch die im folgenden vorgestellten Mechanismen die Ursache für die problematische Isolierung des 4-Amino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin-hydrobromids (**14**) sein.

Beabsichtigt ist, daß zwei unterschiedliche Reaktionen gleichzeitig ablaufen:

- a) Freisetzung eines primären Amins
- b) Spaltung eines Phenoethers.

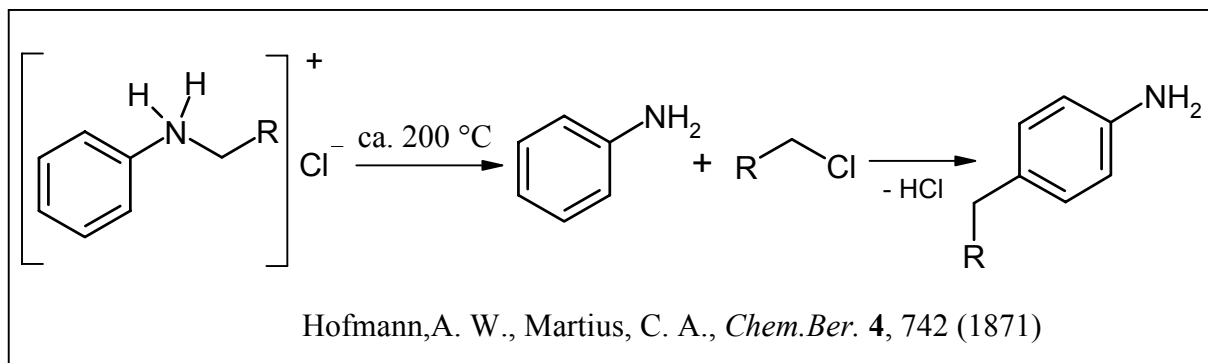
- a) Zum Mechanismus dieser Reaktion sollte die Freisetzung primärer Amine aus sekundären Aminen betrachtet werden, die *Ladenburg* für spezielle Fälle beschrieb<sup>92</sup> und die später verallgemeinert wurde: „Dialkylamine können durch Erhitzen ihrer trockenen Hydrohalogenide unter Abspaltung von Alkylhalogenid entalkyliert und in primäre Basen überführt werden“.<sup>93</sup>



- b) Erwartungsgemäß läuft die klassische Phenotherspaltung mit Bromwasserstoff in Essigsäure ab. In Schema 2-36 ist ersichtlich, daß die Anwesenheit von Wasser im Reaktionsgemisch vonnöten ist. Unterschiedliche Wassergehalte, z. B. durch veränderte Trocknungsmaßnahmen bezüglich des Edukts, können die Ursache für unterschiedliche Ausbeuten sein.

Nicht ausgeschlossen werden kann, daß neben der erstrebten Etherspaltung auch eine Wanderung des Benzylrestes aus der 4-Position in die 3-Position des Aromaten auftritt. Für *N*-Benzyl-substituierte aromatische Amine, die als Hydrohalogenide vorliegen, ist diese *Hofmann-Martius-Umlagerung* beschrieben.<sup>94</sup> Beobachtet wird die Reaktion beim Erhitzen einer entsprechenden Verbindung auf etwa 200 °C. Es folgt eine Wanderung des N-Substituenten in die para-Stellung zur Aminofunktion; ist diese behindert, wird die ortho-Position besetzt (vgl. Schema 2-37).

Schema 2-37

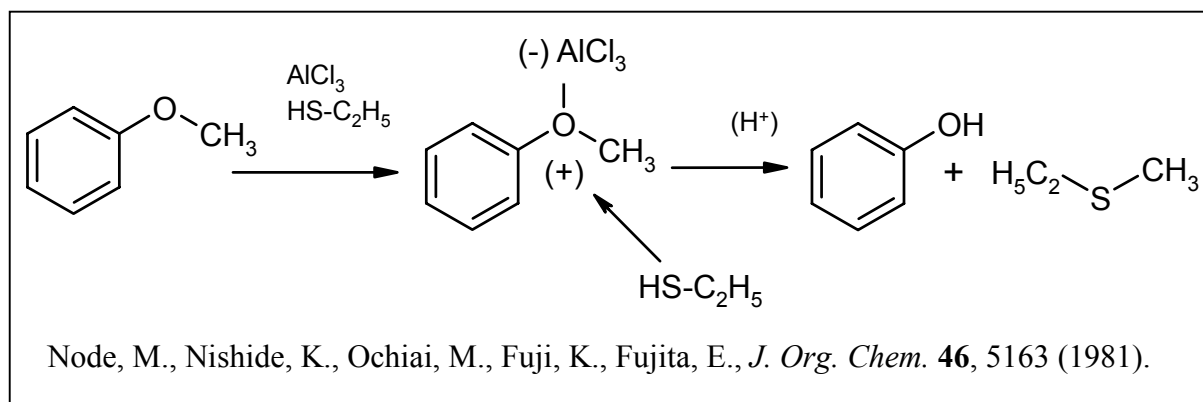


Diese Art der Umlagerung könnte eine Erklärung liefern für die erschwerte Reinigung der Substanz **14**, deren Verunreinigungen in NMR-Spektren häufig Methylenprotonen wie im Benzylrest aufwiesen.

### Zur Etherspaltung mit Aluminiumchlorid und Ethanthiol

Die Spaltung von Arylalkylethern ist weiterhin durch Verwendung von Ethanthiol ( $pK_a = 10-11$ ) in Gegenwart von Aluminiumchlorid möglich (Abschnitt 2.4.1, Schema 2-18). Dabei unterstützt die Lewisäure durch die polarisierende Wirkung auf die O-Alkylbindung den Angriff der stark nucleophilen Mercaptoverbindung am O-gebundenen Kohlenstoff der Alkylgruppe.<sup>95,96</sup> Die Produkte sind die freie phenolische Gruppe und der Ethylmethylthioether (vgl. Schema 2-38).

Schema 2-38



Neben der Etherspaltung hat auch eine Dealkylierung der 4-Aminofunktion stattgefunden (Verbindungen **15** und **16**). Offenbar ist die Nucleophilie des Ethanthiols ausgeprägt genug, um eine der Demethylierung analoge Reaktion am sekundären Arylalkylamin stattfinden zu lassen.

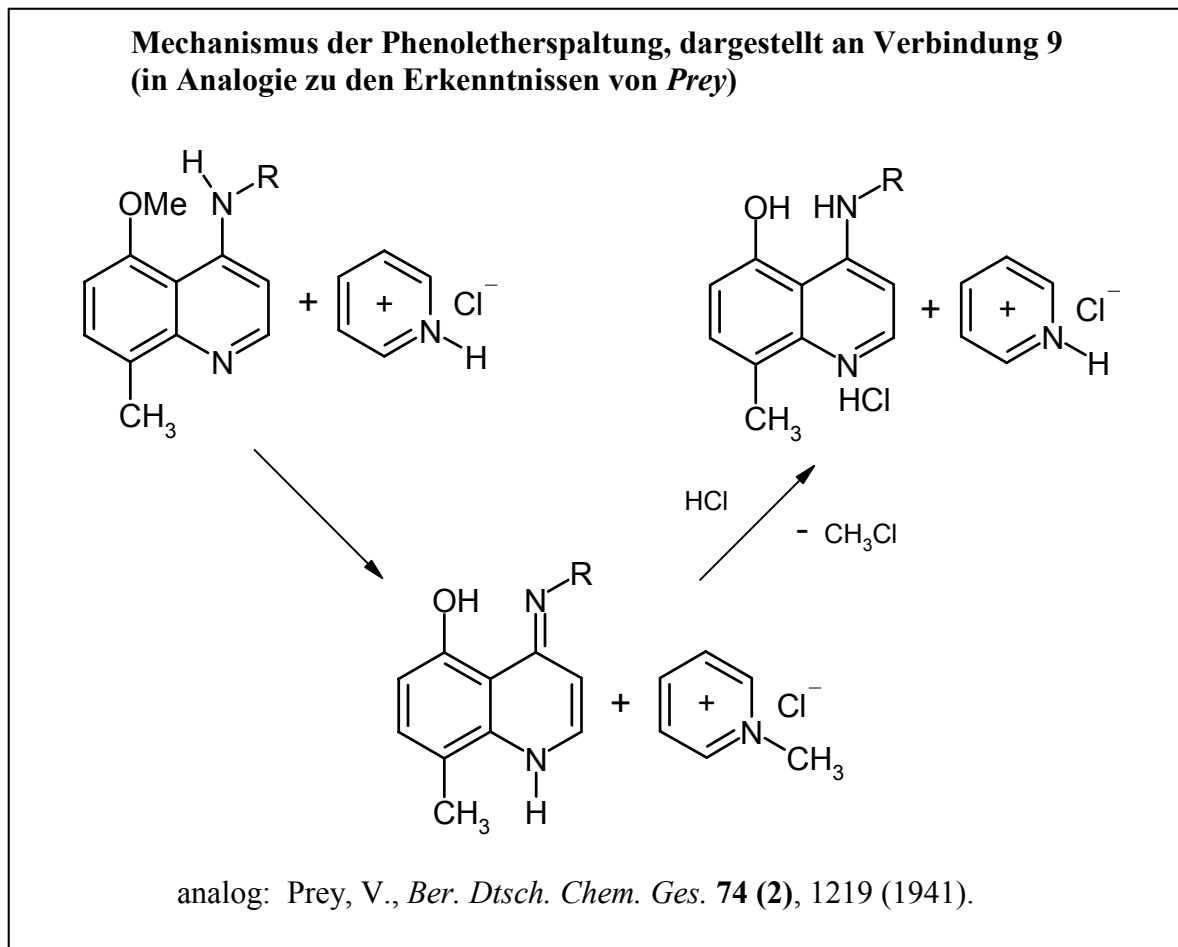
Die Probleme bei der Aufarbeitung und Reinigung der Produkte beruhen wahrscheinlich auf der Ausbildung von Komplexen aus  $Al(III)$ -Ion und dem 4-Amino-5-hydroxy- bzw. 4-Amino-5-methoxy-Strukturelement der Chinolinverbindungen (vgl. Abschnitt 2.6.3, Abbildung 2-4).

### Zur Etherspaltung mit Pyridin-hydrochlorid

Bei der Etherspaltung mit Pyridin-hydrochlorid ist Salzsäure das spaltende Agens. Pyridin stellt als Lösungsmittel den Kontakt zwischen Substrat und Reagenz her.

Bei Spaltung der Methoxygruppe wird nach den Untersuchungen von *Prey* der Methylrest zunächst an den Ringstickstoff des Pyridin gebunden und verläßt danach als leicht flüchtiges Methylchlorid das Reaktionsgemisch (vgl. Schema 2-39).<sup>97</sup>

Schema 2-39



Während Prey die Umsetzung bei 180 – 190 °C empfiehlt, lassen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Reaktionstemperatur von 170 °C als optimal erscheinen.

Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches ist häufig erschwert, was sich bei Betrachtung der Basizitäten (vgl. Abschnitt 2.6.2) teilweise mit gleichzeitigem Vorliegen von Hydrochlorid und freier Chinolinbase begründen läßt. Der Grund für die Schwierigkeiten bei der Gewinnung der 4-*N*-Pentyl- und 4-*N*-Butyl-substituierten Verbindungen ist aber viel mehr in der problematischen Polarität des Moleküls zu suchen, da die lipophileren Verbindungen mit arylsubstituierter Seitenkette sehr viel leichter isolierbar sind.

## 2.6 Eigenschaften und Analytik der 4-Amino-5-hydroxy-chinoline

### 2.6.1 Polarität

Für Umsetzung, Reinigung und Analytik weisen die dargestellten Chinoline mit polaren Substituenten wie Amino-, Hydroxyl- und Carboxylfunktionen häufig problematische Löslichkeiten auf, da neben dem lipophilen Aromaten protonierbare Stickstoffatome und freie OH-Funktionen vorliegen, die für hohe Affinitäten zu polaren Medien sorgen. Alle spektralen Daten weisen darauf hin, daß es sich bei den hydroxysubstituierten 4-Amino-chinolinen um Ampholyte ohne Zwitterionenstruktur handelt, und entsprechen damit den aus den Eigenschaften von Aminophenolen und Aminonaphtholen abgeleiteten Erwartungen (die Strukturen der Chinolin-3-carbonsäuren ausgenommen).<sup>98</sup>

Als Lösungsmittel lassen sich meist kurzkettige Alkohole verwenden, für Verbindungen ohne freie Hydroxygruppe ist auch Dichlormethan oder Chloroform geeignet. Nicht löslich sind die Verbindungen grundsätzlich in Petrolethern und in Diethylether. Auffällig ist eine extreme Verschlechterung der Löslichkeit in lipophilen und polaren Lösungsmitteln bei Verbindungen mit Methoxy-Substitution in 6- statt in 5-Position.

### 2.6.2 Acidität und Basizität

Bei 4-Amino-5-hydroxy-chinolinen und deren synthetischen Vorstufen finden sich saure und basische Funktionen nebeneinander. Von den Hydroxychinolinen sind die 3-, 5-, 6-, 7- und 8-Isomeren durch ihre Phenoleigenschaft schwache Säuren ( $pK_a = 9-11$ ). An der 2- und 4-Hydroxy- bzw. Oxo-Struktur führt der Säureamid-Charakter zum Ausbleiben saurer Eigenschaften. Das cyclische Stickstoffatom ist schwach basisch ( $pK_a = 3-4$ ).<sup>99</sup> Dessen Basizität wird durch eine 4-Aminosubstitution erhöht, weil ein weiteres Elektronenpaar in das delokalisierte  $\pi$ -Elektronensystem des Aromaten eingebracht wird (vinyloge Amidinstruktur). Die protonierte Form ist resonanzstabilisiert und energetisch besonders günstig, da das aromatische System im Carbocyclus erhalten bleibt. Die Protonierung erfolgt an N1-Position (Chinolin:  $pK_a = 4.94$ ; 4-Aminochinolin:  $pK_{a1} = 9.17$ )<sup>100</sup> vor dem C4-N (4-Aminochinolin:  $pK_{a2} = 5.99$ ),<sup>101</sup> wie die analytischen Daten der hier dargestellten 4-Aminochinolinhydrochloride (**17 a-d**) bestätigen. Alkyl- und Arylsubstitutionen der Aminofunktion führen zu einem Abfall des  $pK_a$  (4-Methylamino-chinolin:  $pK_a = 9.06$ ;<sup>99</sup> 7-Chlor-4-(4-methoxyphenylamino)chinolin  $pK_a = 7.59$ ),<sup>102</sup> der durch sterische Effekte zu begründen ist.<sup>103</sup>

Gut übertragbar sind diese theoretischen Erkenntnisse auf die vorliegenden Ergebnisse. Während die 4-Amino-5-hydroxy-chinoline aus salzsaurer Lösung

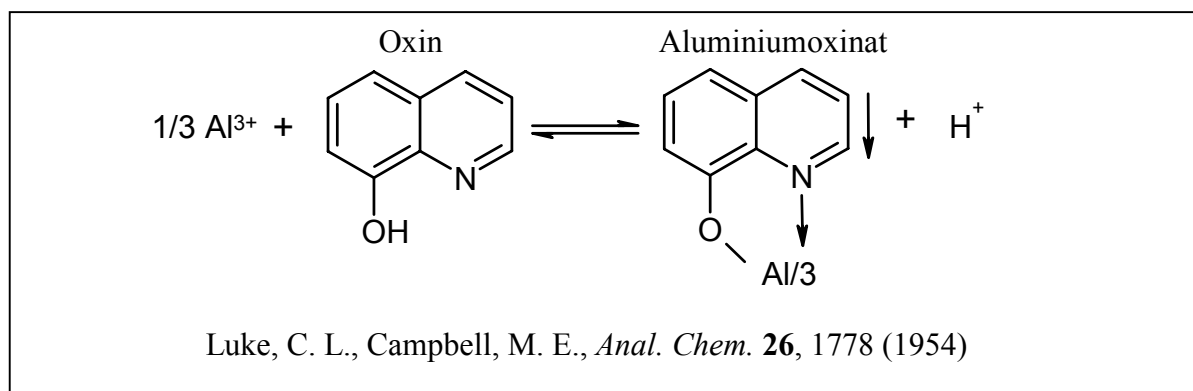
als Hydrochloride isoliert werden, liegen die 4-Hydroxy-chinolin-3-carbonsäuren bei gleichen Bedingungen als freie Basen vor (vgl. Abschnitt 2.4.1, Schemata 2-19 und 2-12) und belegen damit die größere Basizitätskonstante der 4-Amino-Verbindungen.

Wegen der Basizität des Ringstickstoffs wird bei Chinolin-3-carbonsäuren ( $pK_a = \text{ca. } 4.5$ ) im allgemeinen die Bildung eines Zwitterions beobachtet.<sup>98</sup> Bei den vorliegenden 4-Hydroxychinolin-3-carbonsäuren jedoch weisen die analytischen Daten in keinem Fall auf das Zwitterion hin. Das läßt sich mit einer starken Wasserstoffbrückenbindung der Carbonsäurefunktion zur ortho-Hydroxylgruppe und mit der erwähnten Basizitätsabschwächung infolge der 4-Hydroxy-Substitution erklären.

### 2.6.3 Komplexbildung mit Metallkationen

Aus analytischen Anwendungen sind viele Komplexe von Hydroxy-substituierten Chinolinen mit mehrwertigen Metallkationen bekannt. Als Beispiel kann hier das 8-Hydroxy-chinolin (Oxin) herangezogen werden, das mit Metallionen wie  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Bi}^{3+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$  und  $\text{Zn}^{2+}$  schwerlösliche Innerkomplexverbindungen eingeht. Dabei wird der Komplex unter Beteiligung der OH-Funktion und des N1-Stickstoffatoms gebildet (vgl. Abbildung <sup>104</sup>).

Abbildung 2-4



Die synthetisierten 5- und 6-Hydroxychinoline tragen ebenfalls OH-Gruppen von phenolischem Charakter, aber entfernt vom N1-Stickstoff. Ein Komplex mit Aluminium(III)- oder Magnesium(II)-ionen von wahrscheinlich geringerer Farbintensität ist dennoch nicht auszuschließen und kann zu den beobachteten Störungen in der Aufarbeitung von Synthesegemischen führen (vgl. Abschnitte 2.4.1. und 2.5.3). Da phenolische Gruppen analytisch mit Fe(III)-ionen erfaßbar sind, ist es naheliegend die Reaktion auf Eisen(III)-chlorid-Lösung als schnelle

Methode zum Nachweis der freien OH-Gruppe zu nutzen. Dabei ergeben sich interessante Farbunterschiede der Komplexe (vgl. Tabelle 2-3).

**Tabelle 2-3:** Farbreaktion von Hydroxychinolinen mit Eisen(III)-chlorid

Verbindung	OH-Substituent	Farbe mit FeCl <sub>3</sub>	Lösungsmittel
4	4-Hydroxy	blutrot	Ethanol
6	4-Hydroxy (4-Oxo-Tautomer)	grün-blau (schwach)	Ethanol
21	4-Hydroxy	blutrot	Ethanol
23	4-Hydroxy (4-Oxo-Tautomer)	braun-rot	Ethanol
32	4,5-Dihydroxy (4-Oxo-Tautomer)	dunkelblau	Ethanol
33	4,5-Dihydroxy (4-Oxo-Tautomer)	blau	Ethanol
37	4-Hydroxy-3-carboxy	grün (schwach)	Ethanol
22	4-Hydroxy-3-carboxy	rot (schwach)	Ethanol
5	4-Hydroxy-3-carboxy	rot (schwach)	Ethanol
34	4,5-Dihydroxy-3-carboxy	braun-rot	Ethanol
17b	5-Hydroxy	grün-blau	Methanol
17c	5-Hydroxy	grün-blau	Methanol
17a	5-Hydroxy	blau	Methanol
28	6-Hydroxy	keine Färbung (unlöslich)	Methanol
Vergleich 1	8-Hydroxy-chinolin (Oxin)	dunkelblau	Methanol
Vergleich 2	1,3-Cyclohexandion	braun-rot	Ethanol

Unerwartet bilden auch 4-Hydroxy- bzw. 4-Oxo-chinoline farbige Komplexe mit Fe(III)-ionen. 4-Hydroxychinolin-3-carbonsäureethylester fallen durch ihre kräftige rote Farbe auf. Die daraus hervorgehende freie Säure gibt nur eine schwache Färbung. Anscheinend verhindert der starke Zusammenhalt der 4-Hydroxy-3-carbonsäure-Wasserstoffbrückenbindungen eine Anlagerung des Fe<sup>3+</sup>. Die phenolischen 5-Hydroxygruppen geben wie das 8-Hydroxy-chinolin eine Blaufärbung. Das Ausbleiben der Reaktion mit der 6-Hydroxyverbindung ist mit der fehlenden Löslichkeit zu begründen.

2.6.4 Chromatographie**Dünnschichtchromatographie**

Die polaren Strukturen am lipophilen aromatischen Bicyclus lassen chromatographische Trennverfahren mit hydroxysubstituierten 4-Aminochinolinen schwer realisierbar erscheinen. Häufig wird eine Reinigung von 4-Aminochinolinen durch Umkehrphasenchromatographie („reversed phase“) beschrieben.<sup>105</sup> Unter diesem Gesichtspunkt wurden die dargestellten Verbindungen dünn-schichtchromatographisch untersucht, und die Retentionsfaktoren (R<sub>f</sub>-Werte) der 4-Amino-5-methoxy-chinoline (**9 a,b,c,e,g,i**) und der 4-Amino-5-hydroxy-chinoline (**17a-d** und **14**) an Kieselgelplatten (0,25 mm) mit Fluoreszenzindikator (254 nm) und an RP-8 HPTLC-Fertigplatten mit Fluoreszenzindikator (254 nm) bei polaren und lipophilen Laufmitteln bestimmt (vgl. Tabelle 2-4).

**Tabelle 2-4: Retentionsfaktoren der 4-Aminochinoline**

Verbindung	Kieselgel/ MeOH	Kieselgel/ CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RP 8/ MeOH	RP 8/ CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
<b>9a</b>	0,48	0	0,25	0,1
<b>9b</b>	0,15	0	0,25	0,1
<b>9c</b>	0	0	0,24	0
<b>9e</b>	0,20	0	0,25	0
<b>9g</b>	0	0	0,26	0,1
<b>9i</b>	0	0	0,18	0,1
<b>14</b>	0	0	0,18	0
<b>17a</b>	0,85	0	0,44	0,1
<b>17b</b>	0,85	0	0,9	0,1
<b>17c</b>	0,85	0	0,9	0,1
<b>17d</b>	0	0	0,24	0

RP-8 : “reversed phase“-Material, hydrophob durch Alkylierung von Kieselgel mit Octylgruppen.

Eindeutig haben alle untersuchten Substanzen eine höhere Affinität zu polaren Medien als zu weniger polaren. Anscheinend reicht die Elutionskraft des Methanols aus, um eine Abtrennung der 4-Aminochinoline von den Edukten nach Demethylierung zu erreichen. Hierfür eignet sich Kieselgel ebenso gut wie das modifizierte Kieselgel.

## Säulenchromatographie

Die Aussagen der Dünnschichtchromatogramme lassen sich auf die Säulenchromatographie nicht zuverlässig übertragen. Das Sorptionsmittel Kieselgel erweist sich als ungeeignet, da aus diesem selbst bei Verwendung von Methanol als mobiler Phase weder die Aminochinoline mit freier Hydroxygruppe (**17**) noch die mit Methoxyfunktion (**9**) eluiert werden können. Eine Trennung mit modifiziertem Kieselgel läßt ein ähnlich unsicheres Ergebnis erwarten. Säulenchromatographie scheidet als generelles Reinigungsverfahren für 4-Amino-5-hydroxy-chinoline (**17**) aus, auch wenn es für 4-Aminochinoline mit anderen Substitutionen eine weithin gebräuchliche Methode darstellt.<sup>105</sup>

## Fluoreszenz

Zur Auswertung der Dünnschichtchromatogramme erweist sich bei UV-Licht von 366 nm die Eigenfluoreszenz der Chinoline mit dem starren aromatischen System als hilfreich. 4-Aminochinolin-Verbindungen **9** und **17** waren als blaue Flecken zu erkennen, wobei die Methylether (**9**) stärker fluoreszierten als die entsprechenden Demethylierungsprodukte (**17**). Als Ausnahme zeigten die 4-Phenylamino-chinoline (**9a** und **17a**) schwachgelbe Fluoreszenz.

### 2.6.5 Infrarot-Spektren

Anders als die hier nicht weiter erwähnte UV-Spektroskopie, die vor allem zur Unterscheidung der Protonierungszustände des Chinolins geeignet ist,<sup>106,107</sup> kann die Infrarot-Spektroskopie auch schon zur Verfolgung geringer Veränderungen im Substitutionsmuster des Chinolins dienen.

Charakteristische IR-Banden von 4-Aminochinolinolen liegen nach Literaturangaben bei  $3500\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$  (Valenzschwingung N-H),  $1615\text{-}1605\text{ cm}^{-1}$  (Valenzschwingung C-N und C-C im Heterocyclus) und  $1590\text{-}1570\text{ cm}^{-1}$  (Valenzschwingung C-C im Carbocyclus).<sup>108</sup> Den phenolischen OH-Gruppen in 5- und 6-Position werden Signale im weiten Bereich von  $3705$  bis  $3125\text{ cm}^{-1}$  zugeordnet.<sup>109</sup>

Zum Vergleich sind die Spektren eines 4-Amino-5-methoxy-8-methyl-chinolins (**9**) und eines 4-Amino-5-hydroxy-8-methyl-chinolins (**17**) abgebildet (vgl. Abbildungen 2-5 und 2-6, außerdem Abbildungen 2-7 und 2-8).



Abbildung 2-5: IR-Spektrum von 4-Benzylamino-5-methoxy-8-methylchinolin (9b)

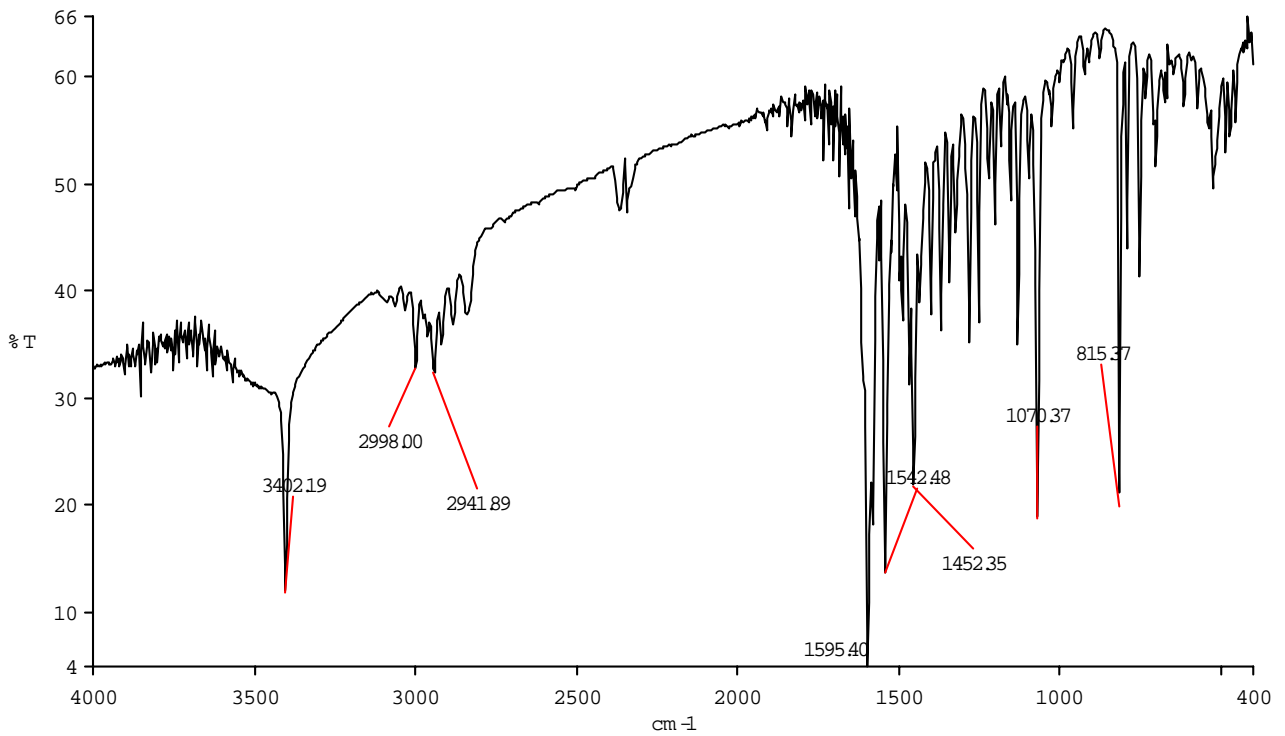
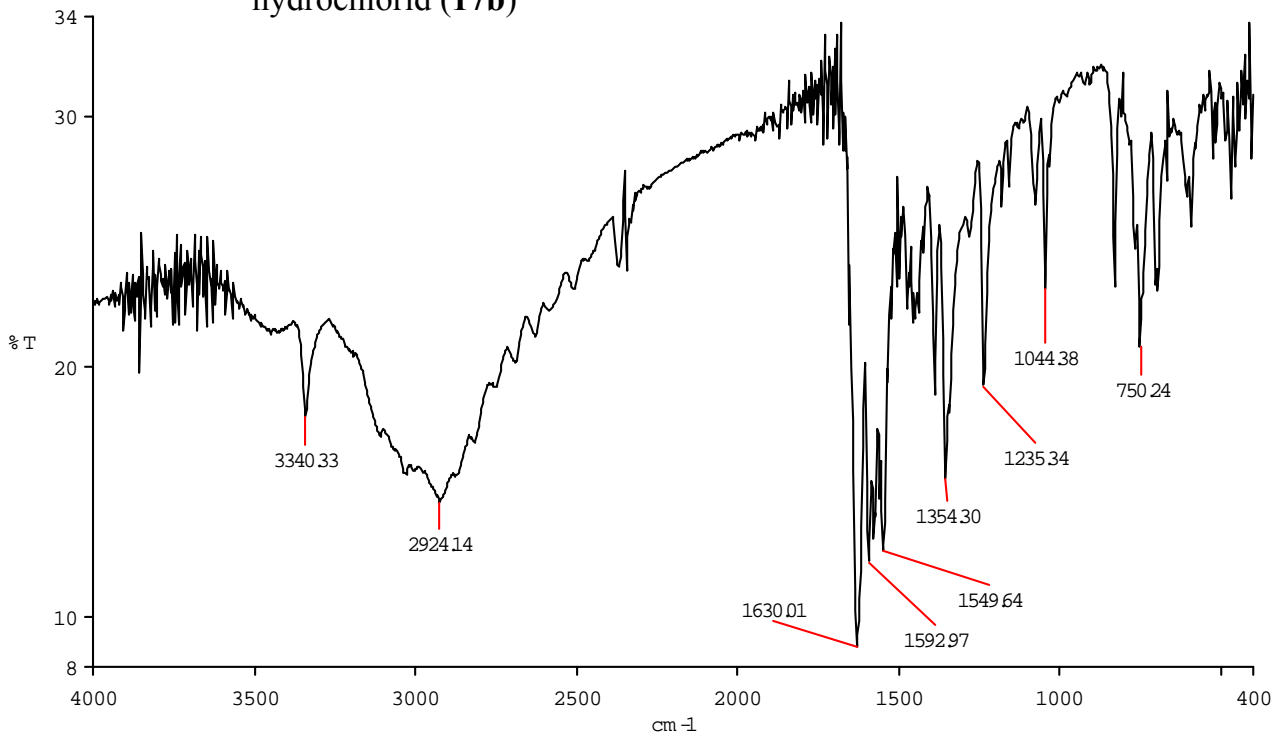


Abbildung 2-6: IR-Spektrum von 4-Benzylamino-5-hydroxy-8-methylchinolin-hydrochlorid (17b)



Die IR-Spektren der synthetisierten 4-Aminochinoline zeigen (mit Ausnahmen) die N-H-Valenzschwingung bei 5-Methoxy-substitution (Verbindungen **9a-i**) im engen Bereich von 3430 bis 3400  $\text{cm}^{-1}$ , nach Demethylierung (Verbindungen **17a-d**) zwischen 3340 und 3300  $\text{cm}^{-1}$ . Die Banden der heterocyclischen C=C- und C=N-Valenzschwingungen liegen bei 1670 bis 1570  $\text{cm}^{-1}$ , die carbocyclischen bei 1606 bis 1528  $\text{cm}^{-1}$ . Durch Demethylierung und N-1-Protonierung sind die Signale der C=C- und C=N-Bindungen im Bereich oberhalb von 1617  $\text{cm}^{-1}$  zu finden.

Die phenolischen OH-Gruppen zeigen Absorptionen zwischen 3430 und 3400  $\text{cm}^{-1}$ , sind aber häufig schlecht sichtbar und insbesondere bei N1-Protonierung verdeckt.

### 2.6.6 $^1\text{H-NMR}$ -Spektren

$^1\text{H-NMR}$ -Spektren von 4-Amino-5-hydroxy-chinolinen (**17**) sind einfach zu interpretieren. Die chemischen Verschiebungen für die C2- und C8-Protonen eines Chinolinderivates sind durch den entschirmenden Einfluß des cyclischen Heteroatoms in 1-Position im Tieffeldbereich des Spektrums zu finden, das C3-H dagegen durch die große Elektronendichte im Hochfeld. Die Reihenfolge  $\delta$  (C3-H) <  $\delta$  (C6-H) <  $\delta$  (C7-H) <  $\delta$  (C2-H) wird bei allen in den Synthesewegen erhaltenen Chinolinverbindungen gefunden, mit Ausnahme der 4-Chlorchinoline (**7**, **24**), bei denen das Signal des C3-H durch das benachbarte Halogenatom um mehr als 1 ppm ins tiefere Feld verschoben ist. Die Signalaufspaltung durch das jeweilige Nachbarproton erleichtert die Identifikation der Protonen in 3,4- und 5,6-Position (vgl. Abbildungen 2-9 und 2-10, außerdem Abbildungen 2-7 und 2-8).

Abbildung 2-7

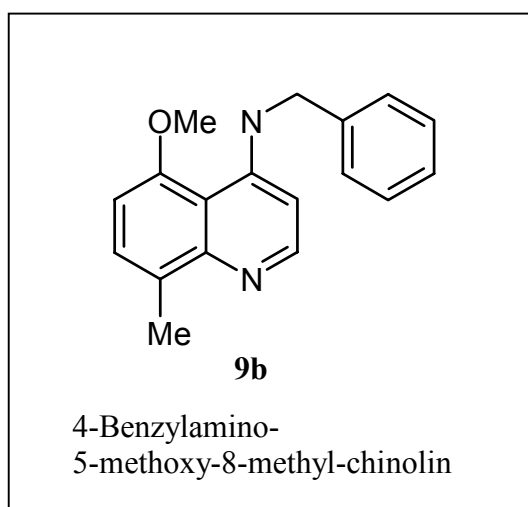
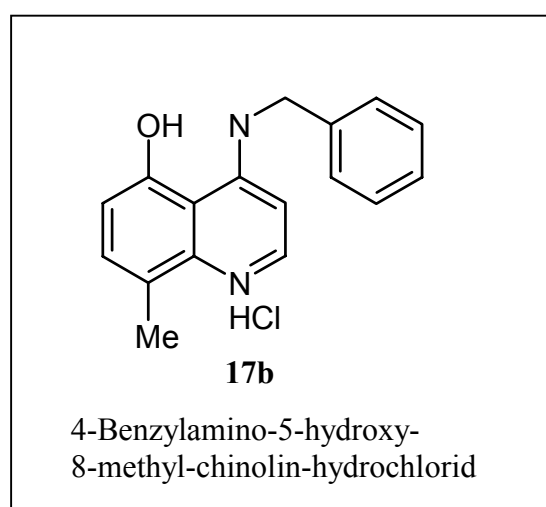
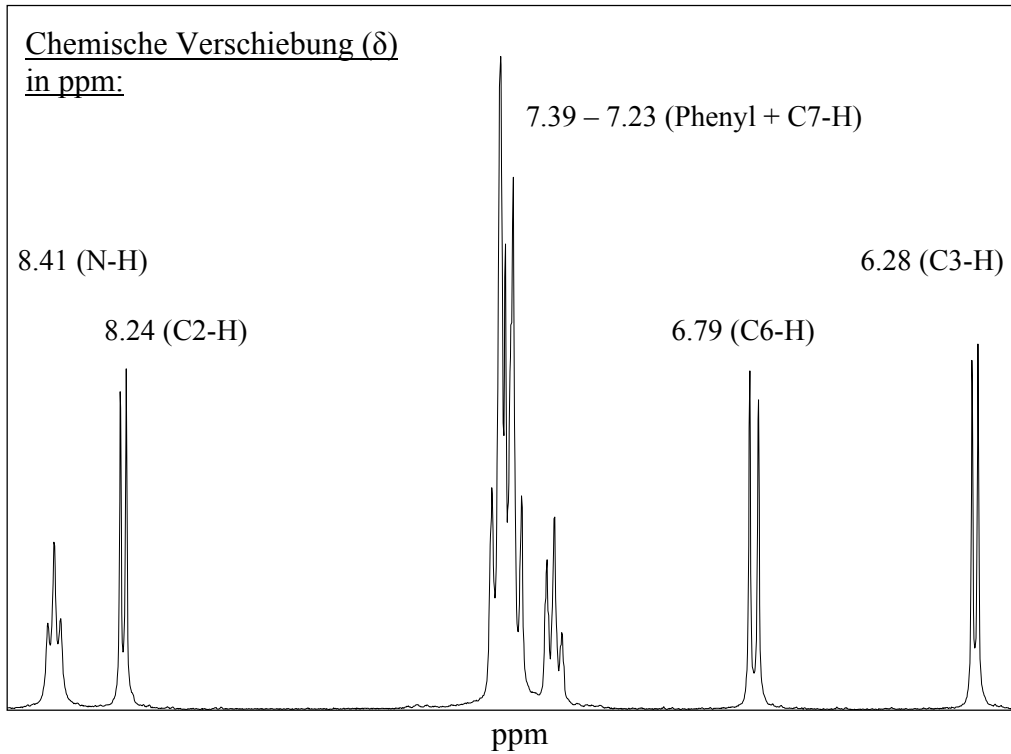


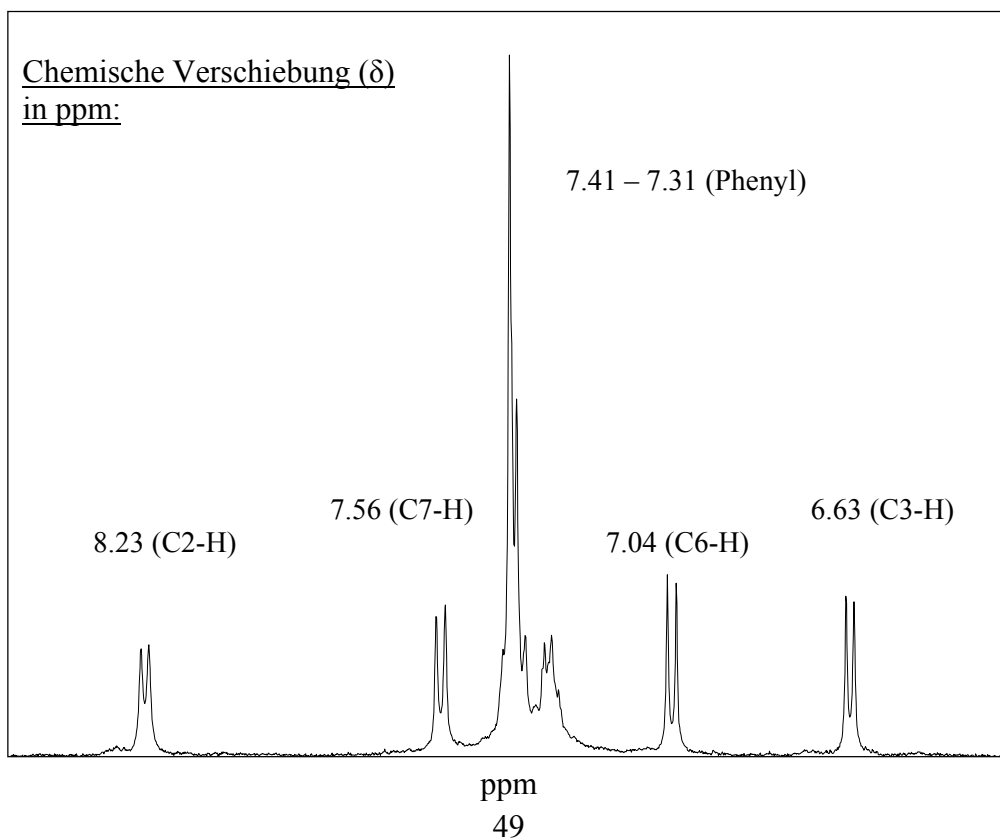
Abbildung 2-8



**Abbildung 2-9:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Ausschnitt) von 4-Benzylamino-5-methoxy-8-methyl-chinolin (**9b**) in  $\text{DMSO-d}_6$



**Abbildung 2-10:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Ausschnitt) von 4-Benzylamino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin-hydrochlorid (**17b**) in  $\text{DMSO-d}_6$



Das Protonenresonanzspektrum der 4-Amino-6-hydroxy-chinoline ist durch die von der Fernkopplung der Protonen in 5- und 7-Position bewirkte Signalmultiplizität undeutlicher. Die Signale lassen sich jedoch eindeutig zuordnen.

### Ermittlung der tautomeren Form durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Die Daten der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sind neben denen der  $^{13}\text{C-NMR}$ -Untersuchungen von besonderem Wert für die Bestimmung von tautomeren Formen.

Literaturbekannt sind verschiedene Auswirkungen, die die Änderungen des Tautomerie- bzw. Protonierungszustandes auf die Resonanzspektren haben können.<sup>110</sup> Diese erleichtern unter Umständen die Strukturaufklärung, sie führen aber häufig auch zu Verwirrungen.

1,4-Dihydrochinolin-Tautomere sind im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum dadurch schwer zu identifizieren, daß das N1-Proton nicht bei jeder Verbindung (bei gleicher Betriebsfrequenz des Spektrometers) in eine erwartete Kopplung zu  $\alpha$ -ständigen Protonen tritt.

Solche Aufspaltungen des C2-H-Signals durch das N1-H und umgekehrt sind bei 4-Aminochinolin-Verbindungen nicht zu finden. Nur bei den Zwischenprodukten 5-Hydroxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäureethylester (**32**) (in DMSO- $d_6$  zeigen N1-H und C2-H jeweils Dubletts mit  $J=7.1$  Hz) und 6-Methoxy-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin (**23**) (in DMSO- $d_6$  zeigt N1-H ein Duplett und C2-H ein doppeltes Duplett mit  $J=7.9$  Hz) findet man entsprechende Signale.

### Protonierung eines 4-Aminochinolins: Einfluß auf das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum

Liegt ein 4-Aminochinolin als Chinolinium-Salz vor, kann das C2-H anders als bei den 1,4-Dihydro-Tautomeren in eine im Spektrum erkennbare Kopplung mit dem Proton am Ringstickstoff eintreten (vgl. Tabelle 2-5).

**Tabelle 2-5:** Aufspaltung des C2-H-Signals durch N1-Protonierung von 4-Aminochinolinen

Verbindung*	Lösungsmittel	$\delta(\text{N1-H})[\text{ppm}]$	$\delta(\text{C2-H})[\text{ppm}]$	$J_{12}$ [Hz]
<b>14</b> (HBr)	DMSO	12.29 , d	08.17 , dd	5.1
<b>17a</b> (HCl)	DMSO	12.72 , d	08.25 , dd	5.1
<b>17d</b> (HCl)	DMSO	12.75 , d	08.23 , dd	6.1

\* Die Verbindungen liegen als Hydrobromid (HBr) bzw. -chlorid (HCl) vor.

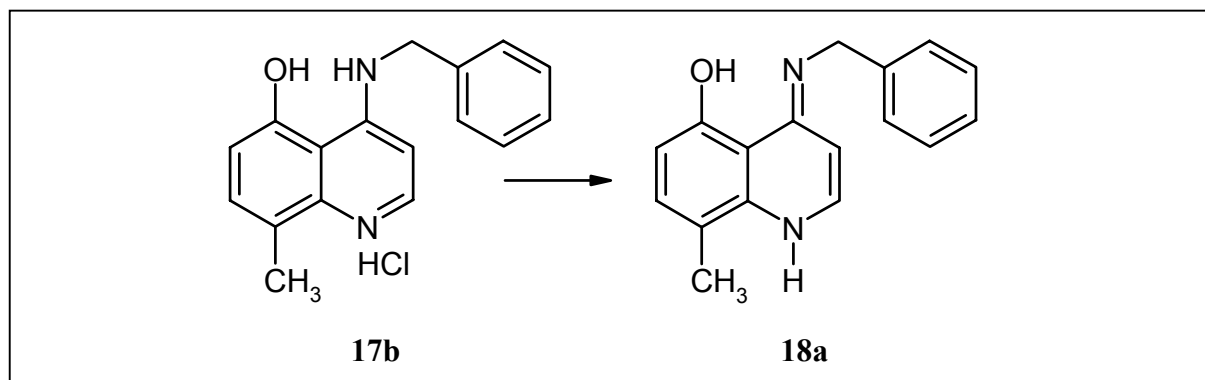
Das Vorliegen der Chinoliniumform ist in solchen Fällen leicht zu erkennen. Gleichzeitig wird die Aussage bestätigt, daß das Stickstoffatom im Ring vor dem an der 4-Position protoniert wird (vgl. Abschnitt 2.6.2). Man kann an dieser Stelle ausschließen, daß die weitere Aufspaltung des C2-H-Signals nur auf einem Wechsel zum 4-Imino-1,4-dihydrochinolin-Tautomer beruht, da die Kopplung des C4-NH zu den benachbarten Methylenprotonen in der Seitenkette (bei **17d**) unverändert bestehen bleibt.

Von Bedeutung sind in diesem Zusammenhang die  $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchungen von *Cox und Bothner-By* an Hydroxy- und Aminopyridinen.<sup>110</sup> Sie beobachteten neben einer unbedeutenden Änderung der chemischen Verschiebung vor allem einen Wechsel der Kopplungskonstanten  $J$  bei Änderung der tautomeren Form. Weiterhin stellten sie fest, daß die Protonierung eines Pyridins zu einer Tieffeldverschiebung aller  $^1\text{H}$ -Signale und ebenfalls zu einer Beeinflussung sämtlicher Kopplungskonstanten führte.

Eine entsprechende Untersuchung an den vorliegenden Substanzen bestätigt die Übertragbarkeit der Literaturergebnisse (vgl. Tabelle 2-7 und 2-8).

Verglichen werden als Beispiel die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des 4-Benzylamino-5-hydroxy-8-methyl-chinolins (**17b**) (vgl. Abbildung 2-11). Gegenübergestellt wird das Spektrum der freien Base (**18a**) dem des Hydrochlorides (**17b**) (unter Wechsel der tautomeren Form).

Abbildung 2-11



**Tabelle 2-7:** Einfluß einer N1-Protonierung auf die chemische Verschiebung im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 4-Benzylamino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin (18a)

Proton	$\delta$ [ppm]: freie Base 18a	$\delta$ [ppm]: Hydrochlorid 17b	$\delta$ [ppm]: Differenz
C2-H	08.11	08.23	+0.12
C3-H	06.49	06.63	+0.14
C4-N-CH <sub>2</sub> -	04.74	04.83	+0.09
C5-OH	11.38	12.41	+1.03
C6-H	06.73	07.04	+0.31
C7-H	im m von Phenyl : 07.30 – 07.40	07.56	> + 0.16
C8-CH <sub>3</sub>	2.38	2.45	+0.07
Phenyl	07.30 – 07.40	07.31 – 07.41	0

**Tabelle 2-8:** Einfluß einer N1-Protonierung auf die <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-Kopplungskonstanten *J* von 4-Benzylamino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin (18a)

Kopplung	<i>J</i> [Hz]: freie Base 18a	<i>J</i> [Hz]: Hydrochlorid 17b	<i>J</i> [Hz]: Differenz
C2-H - C3-H	6.6	7.6	1.0
C6-H - C7-H	8.1	8.6	0.5

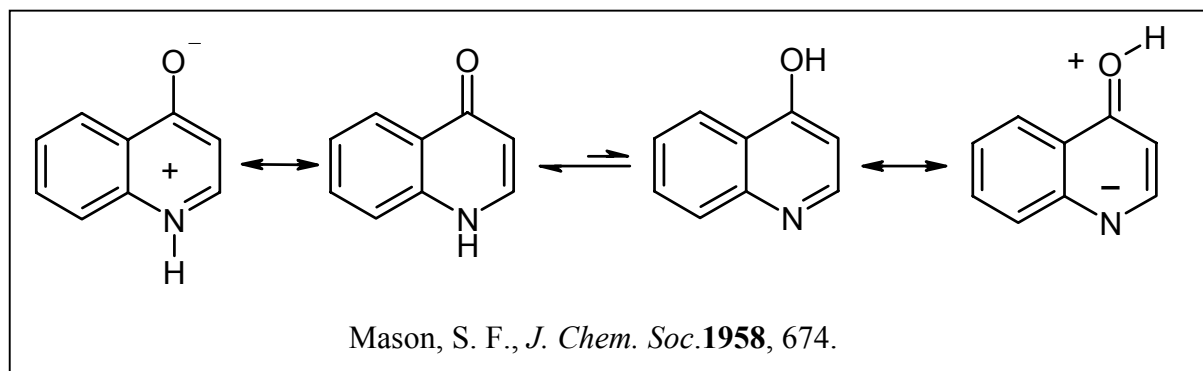
### Tautomere Formen der 4-Hydroxy- und 4-Amino-chinoline

4-Hydroxy- und 4-Amino-Substituenten unterliegen durch ihre Lage im Pyridinkern des Chinolins tautomeren Veränderungen.<sup>111</sup> Entsprechende Aussagen gelten für den Carbocyclus mit entsprechenden Substituenten im allgemeinen nicht.

Wie bei 4-Hydroxy-pyridinen die Pyridonstruktur bevorzugt ist, so sind 4-Oxo-1,4-dihydro-chinoline stabiler als die vollständig aromatischen 4-Hydroxy-chinoline.<sup>110</sup>

Während von den vorliegenden Substanzen die 4-Hydroxy-chinolin-3-carbonsäuren (Verbindungen **5**, **22**, **34**, **37**) als 4-OH-Tautomere vorliegen (vgl. Abschnitt 2.4), überwiegt bei den korrespondierenden Decarboxylierungsprodukten (Verbindungen **6**, **23**, **35**, **38**) die 4-Oxo-Form. Der Grund dafür liegt nach der Darstellung von *Mason* in der höheren Resonanzstabilisierung dieses Tautomers durch die Möglichkeit eine Struktur mit negativer Teilladung am elektronegativeren Sauerstoff ausbilden zu können (vgl. Abbildung 2-12).<sup>80</sup>

Abbildung 2-12



Weitere Substitutionen und äußere Einflüsse, besonders der Charakter des Lösungsmittels, beeinflussen zusätzlich das Tautomeriegleichgewicht. Nach Auswertung der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden die beobachteten Daten in Tabelle 2-9 zusammengestellt und verglichen.

**Tabelle 2-9: Tautomere Formen der synthetisierten 4-Hydroxy-chinoline**

Verbindung	Lösungsmittel	5-Substitution	3-Substitution	4-Position
23	DMSO	H	H	C=O
35	DMSO	OH	H	C=O
40	DMSO	OH	H	C-OH
6	DMSO	OCH <sub>3</sub>	H	C=O
6	CDCl <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	C=O
38	DMSO	C=O	H	C=O
38	CDCl <sub>3</sub>	C=O	H	C-OH
22	DMSO	H	COOH	C-OH
34	DMSO	OH	COOH	C-OH
5	DMSO	OCH <sub>3</sub>	COOH	C-OH
37	DMSO	C=O	COOH	C-OH
42	DMSO	C=N-R	COOH	C-OH
42	CDCl <sub>3</sub>	C=N-R	COOH	C=O
21	CDCl <sub>3</sub>	H	COOEt	C=O
33	DMSO	OH	COOEt	C=O
4	CDCl <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	COOEt	C-OH
32	CDCl <sub>3</sub>	C=O	COOEt	C=O
41	DMSO	C=N-R	COOEt	C-OH

Bei Auswertung der Tabelle wird deutlich, daß die tautomeren Zustände der 4-Hydroxy-chinoline kaum einer allgemeinen Regel folgen. Durch Veränderung des Lösungsmittels kann bei derselben Substanz eine Oxo-Funktion zur

4-Hydroxy-Funktion werden (**38**, **42**). Handelt es sich um eine 3-Carbonsäure, so kann man meist eine 4-Hydroxygruppe erkennen, die durch Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert wird.

Bei 4-Aminochinolinen läßt sich ebenso der tautomere 4-Iminozustand formulieren. Literaturzitate erklären durch Resonanzmechanismen das Überwiegen der 4-Aminoform,<sup>110</sup> die durch die vollständige Aromatizität des Bicyklus von geringerer Energie ist.

Dieses kann durch die gewonnenen Ergebnisse nicht grundlegend bestätigt werden. Sind die zum NH-Strukturelement benachbarten funktionellen Gruppen lipophil, so findet sich tatsächlich das Amino-Tautomer. Besteht dagegen aber die Möglichkeit zu Wechselwirkungen mit polaren Nachbargruppen, wie bei den 4-Amino-5-hydroxy-chinolin (**17**) so liegt das Imino-Tautomer nur dann in Lösung nicht vor, wenn die Verbindung als Hydrochlorid isoliert wurde. Deutlich erkennbar sind diese Verhältnisse im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Substanz **17b** am fehlenden C4-NH-Signal und dem Ausbleiben der Aufspaltung von *N*-Methylen-Protonen.

### 2.6.7 <sup>13</sup>C-NMR-Spektren

<sup>13</sup>C-NMR-Spektren zeigen ebenfalls eine pH-Abhängigkeit der chemischen Verschiebung. *Breitmeier* nutzt diese pH-abhängige Signaländerung zum Aufstellen von Titrationskurven und, über Bestimmung von Wendepunkten und unter Anwendung der *Henderson-Hasselbalch*-Gleichung, zur Ermittlung der Aciditätskonstanten sechsgliedriger Stickstoffheterocyclen (unter anderem Chinolin).<sup>112</sup>

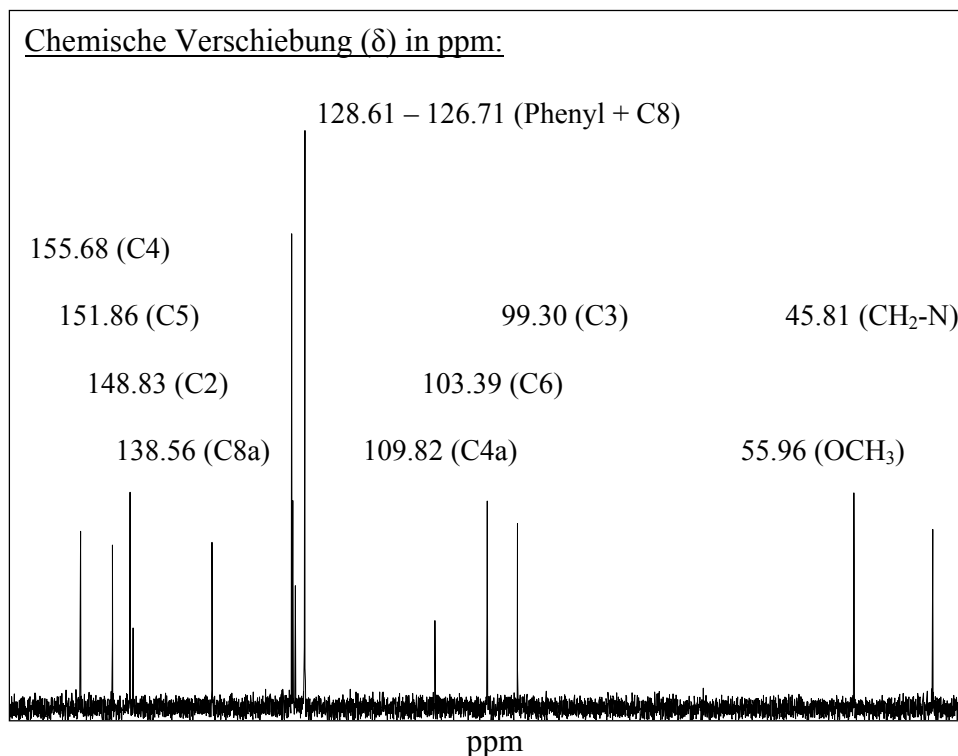
Die von *Breitmeier* festgestellten <sup>13</sup>C-Signalverschiebungen von protonierten und nicht-protonierten Chinolinverbindungen können bei der Zuordnung der hier gewonnenen <sup>13</sup>C-Daten nützlich sein.

Es wird berichtet, daß eine N1-Protonierung eine Tieffeldverschiebung der <sup>13</sup>C-Signale von C4 (um ca. 10 ppm) und C6 bis C8 (um jeweils ca. 7 ppm) erkennen läßt. Die Signale des C5 und der zum N-Atom  $\alpha$ -ständigen Kohlenstoffatome werden stark um 7 – 10 ppm in das hohe Feld verschoben.

Wird das Beispiel des 4-Benzylamino-5-hydroxy-8-methyl-chinolins als freie Base (**18a**) und als Hydrochlorid (**17b**) herangezogen (vgl. Abbildung 2-11), so lassen sich diese Ergebnisse grundsätzlich bestätigen und zur Signaldeutung verwenden. Begrenzt ist dieser Nutzen aber dadurch, daß häufig die <sup>13</sup>C-Signale der quartären Kohlenstoffatome im Spektrum nicht erscheinen (vgl. Abbildung 2-13). Sie sind aufgrund ihrer chemischen Umgebung einer Erfassung durch NMR-Spektroskopie selten gut zugänglich, weshalb falsche Zuordnungen literaturbekannt sind. In der vorliegenden Arbeit wurden <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H-Korrelationsspektren zur Zuordnung der <sup>13</sup>C-NMR-Signale genutzt.



**Abbildung 2-13:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (Ausschnitt) von 4-Benzylamino-5-methoxy-8-methyl-chinolin (**17b**) in  $\text{DMSO-d}_6$



### 2.6.8 Massenspektren

Insbesondere für die Charakterisierung schwer zu reinigender Produkte (vgl. Abschnitt 2.6.) waren die durch Elementaranalysen gewonnenen Daten oft nur eingeschränkt aussagekräftig, weshalb die Reaktionsprodukte zusätzlich mit massenspektrometrischen Verfahren untersucht wurden. notwendig. Bei Anwendung der Elektronenionstoß-Massenspektrometrie (EI-MS) gaben neben dem Molpeak ( $\text{M}^+$ ) die Signale von Fragmenten Auskunft über die Molekülstruktur, wobei bekannte typische Fragmentierungsmuster von 4-Aminochinolinen wichtige Anhaltspunkte lieferten.<sup>113</sup> Nach Literaturdaten ist bei der massenspektrometrischen Analyse allen Chinolinen eine Abspaltung von Cyanwasserstoff ( $\text{M}^+ - 27$ ) mit anschließendem Verlust einer  $\text{C}_2\text{H}_2$ -Komponente ( $\text{M}^+ - 53$ ) gemeinsam. 8-Methylchinoline ergeben nach Umwandlung zum Pyrido[2,3-*a*]cycloheptatrienylum-Kation ( $\text{M}^+ - 1$ ) das Cyclobutacycloheptatrienylum-Kation ( $\text{M}^+ - 27$ ).<sup>114</sup> Bei 5-Methoxychinolinen spalten sich sukzessiv das Methylradikal ( $\text{M}^+ - 15$ ), Kohlenmonoxid ( $\text{M}^+ - 43$ ), Cyanwasserstoff ( $\text{M}^+ - 70$ ) und  $\text{C}_2\text{H}_2$  ( $\text{M}^+ - 96$ ) ab.<sup>114</sup>

Allen in der vorliegenden Arbeit synthetisierten 4-Aminochinolinen (**9** und **17**) ist ein Signal bei der Massenzahl 40 gemeinsam.

Die typischen Fragmente der 4-Amino-5- bzw. 6-methoxychinoline zeigen Signale bei  $M^+ - 15$ ,  $M^+ - 33$ ,  $M^+ - 43$  und  $M^+ - 96$ . Sie stimmen dadurch weitgehend mit den theoretischen Werten für 5-Methoxychinoline überein. Die Spektren der 4-Amino-5- bzw. 6-hydroxy-chinoline wiesen überwiegend einen charakteristischen Peak bei  $M^+ - 77$  auf. Das beschriebene Zerfallsmuster der 8-Methylchinoline war nicht zu erkennen.

### 3 Zur Cyclisierung von 4-Amino-5-hydroxy-chinolinen

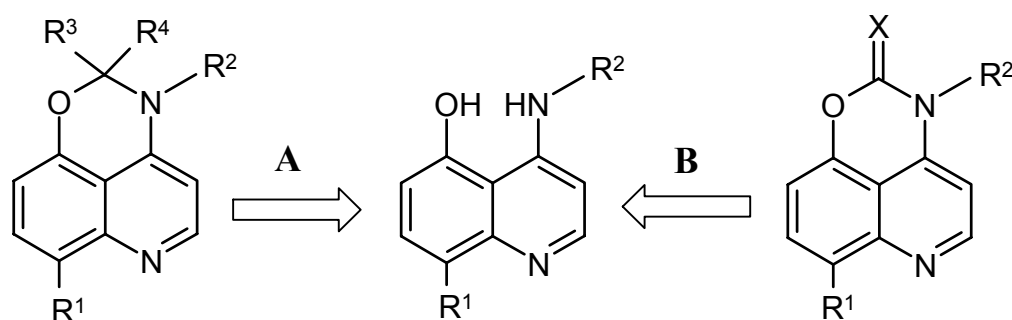
#### 3.1 Problemstellung

Nach Darstellung der 4-Amino-5-hydroxy-chinoline (Kapitel 2) lag die Synthese von [1,3]Oxazino[4,5,6-*de*]chinolinen nahe, in der Absicht, auf diese Weise ein völlig neues tricyclisches Ringsystem zu schaffen.

Angestrebt wurde die Umsetzung mit Aldehyden und Ketonen zu *N,O*-Acetalen (vgl. Schema 3-1: **A**).

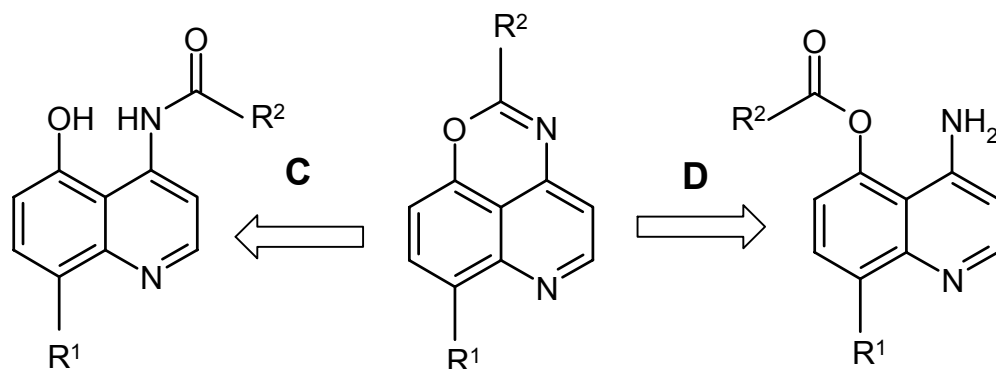
Ein Ringschluß zu 1,3-Oxazin-2-onen schien durch Reaktion mit aktivierten Kohlen säurederivaten möglich, ebenso die vergleichbare Insertion von Thiocarbonyl mittels Thiokohlensäurediamiden (vgl. Schema 3-1: **B**).

Schema 3-1



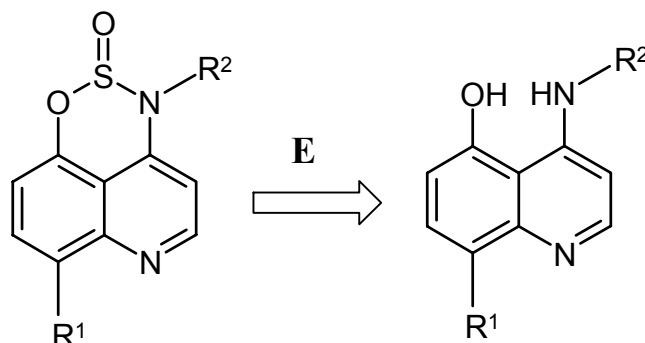
Weiterhin bot es sich an, Carbonsäurederivate der 4-Amino- oder 5-Hydroxyfunktion der Chinoline (vgl. Schema 3-2: **C** und **D**) als Substrate zur Bildung der entsprechenden Oxazinochinoline zu nutzen.

Schema 3-2



Schließlich wurde auch erwogen, die 4-N- und 5-O-Position zu einem 1,2,3-Oxathiazinring zu verbrücken (vgl. Schema 3-3: E).

Schema 3-3



### 3.2 Anmerkungen zur Nomenklatur

Das IUPAC-Regelwerk schreibt zur Benennung der angestrebten Tricyclen eindeutig vor, daß bei der vorliegenden Anellierung der stickstoffhaltige Heterocyclus mit dem größeren Ringsystem, also hier das Chinolin, als Stamm anzusehen ist. Der 1,3-Oxazinring in dem jeweiligen teilhydrierten Zustand ist über seine Positionen 4, 5 und 6 anelliert, so daß sich die systematische Bezeichnung als [1,3]Oxazino[4,5,6-*de*]chinolin ergibt.

Grundsätzlich bestünde auch die Möglichkeit, den entsprechenden Carbocyclus, das Phenalen, als Stammgerüst zu betrachten. Durch Austausch von Kohlenstoff- gegen Heteroatome ergäben sich Bezeichnungen als 1-Oxa-3,6-diaza-phenalen-Derivate, die den Bezug zur synthetischen Vorstufe nur schlecht erkennen ließen und daher hier nicht verwendet werden.

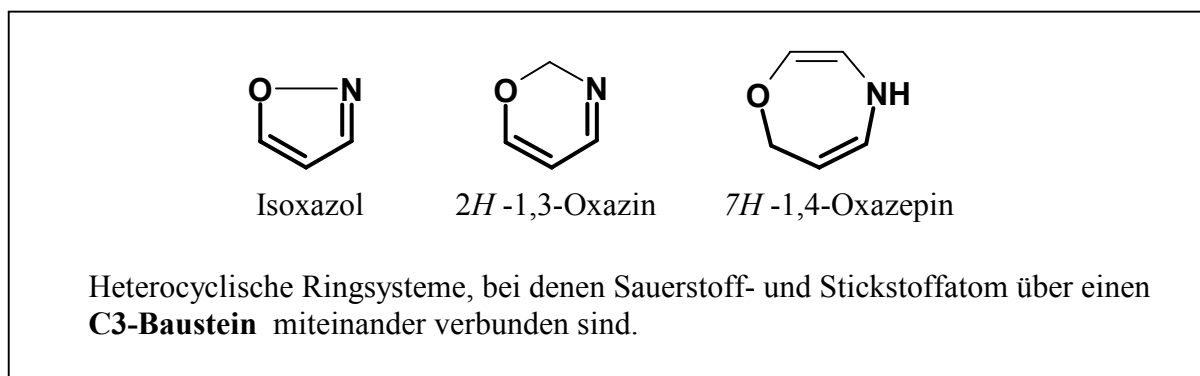
Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß aus der Umwandlung eines Chinolins zum Oxazinochinolin eine veränderte Numerierung der Positionen im Tricyclus folgt. Gezählt wird im Uhrzeigersinn, beginnend mit dem Oxazino-Sauerstoff.

## 3.3 Literaturübersicht

**Überlegungen zur Literaturrecherche**

Cyclisierung von 4-Amino-5-hydroxy-chinolinen ist als Ringschluß eines  $\gamma$ -Amino-hydroxy-Strukturelements im aromatischen Kern des Chinolins zu verstehen. Theoretisch sind verschiedene Cyclisierungsprodukte denkbar:

Durch direkte *N-O*-Verknüpfung ergäbe sich ein Isoxazol, durch Insertion einer C1-Komponente ein 1,3-Oxazin und durch Einführung einer C2-Brücke der Siebenring eines Oxazepins als Chinolinoanellierung.

**Schema 3-4**

Die Darstellung des 1,4-Oxazepins erscheint nicht realisierbar, da die beiden zu verbrückenden Heteroatome direkt an das aromatische Ringsystem gebunden sind, dessen starre räumliche Ausrichtung Anellierungen von Cyclen mit mehr als sechs Ringatomen unterbindet. Werden teilhydrierte Chinoline, wie beispielsweise das 5-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (vgl. Kapitel 2, Verbindung **40**), berücksichtigt, so stellen Benzoxazepinsynthesen mit 1,2-Dibromethan unter Zusatz von Base<sup>115</sup> oder mit Bromacetaldehyddimethylacetal<sup>116</sup> an *o*-Hydroxy-benzylamin-Derivaten gute Vorbilder dar (ohne Abbildung).

Da die Synthese von Isoxazolen grundsätzlich über andere Wege als den über 3-Amino-propanol-Strukturen erfolgt, findet sich kaum ein hilfreiches Literaturzitat für das vorliegende Problem.<sup>117,118</sup> Jedoch ist festzuhalten, daß Isoxazole durch Abbau von 1,3-Oxaziniumkationen zugänglich sind, deren Darstellungsmethoden unter der folgenden Überschrift beschrieben werden.<sup>119</sup>

Letztlich erscheinen für den vorliegenden Fall nur die Darstellungswege zu sechsgliedrigen *N,O*-haltigen Heterocyclen gut anwendbar.

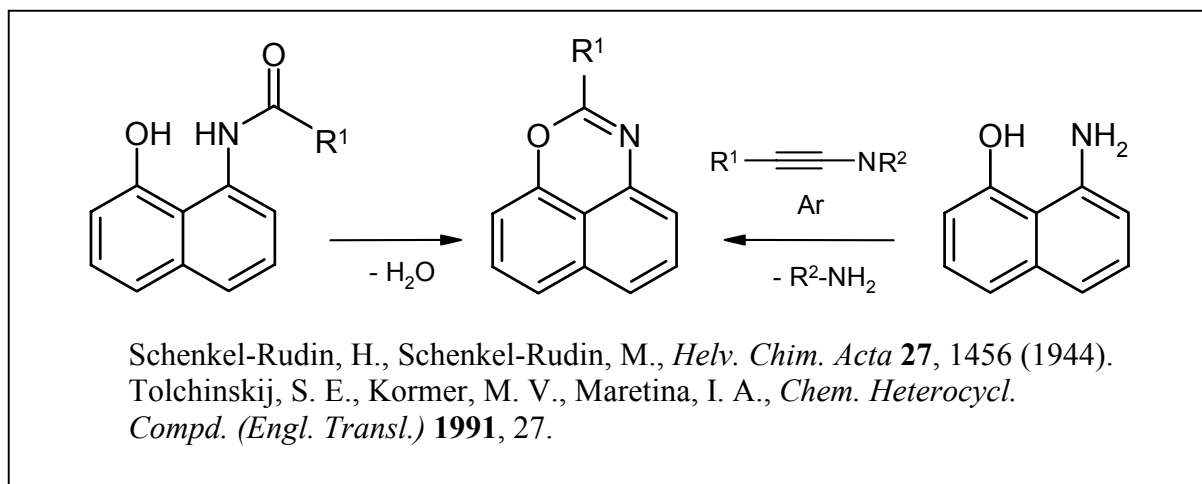
Es existiert eine Vielzahl von Verfahren zur Gewinnung von 1,3-Oxazinen. Im Sinne der Problemstellung werden im Folgenden nur diejenigen erwähnt, die von Edukten mit einem  $\gamma$ -Amino-hydroxy-Strukturelement ausgehen.

Neben den aufgeführten Quellen zur Darstellung von Oxazinen lassen sich weitere Anhaltspunkte für Ringschlußreaktionen der 4-Amino-5-hydroxy-chinolinstruktur in den Synthesen von Oxazolen finden, wie sie in vielen zusammenfassenden Schriften erläutert sind.<sup>120,117</sup>

### Über die Synthese von 1,3-Oxazinderivaten

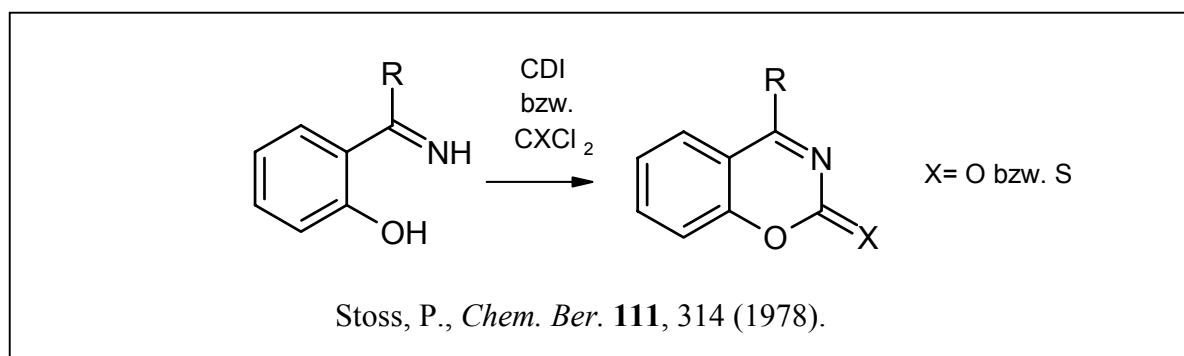
Besonders wertvolle Aussagen für die geplanten Synthesen liefern Untersuchungen zur Darstellung von 1,3-Oxazinen mit Naphtho[1,8-*de*]-Annellierung, wegen der großen strukturellen Ähnlichkeit dieser Verbindungen zu den erstrebten Oxazinochinolinen. Das erste Produkt dieser Gruppe, das 2-Methyl-naphtho[1,8-*de*][1,3]oxazin, wurde 1939 aus Acetylamidonaphthol durch Abspaltung von Wasser unter reduziertem Druck gewonnen (vgl. Schema 3-5, linker Pfeil).<sup>121</sup> Setzt man 8-Amino-1-naphthol mit Acetylenen in Schutzgasatmosphäre um, so erhält man ebenfalls eine Oxazinstruktur (vgl. Schema 3-5, rechter Pfeil).<sup>122</sup>

Schema 3-5



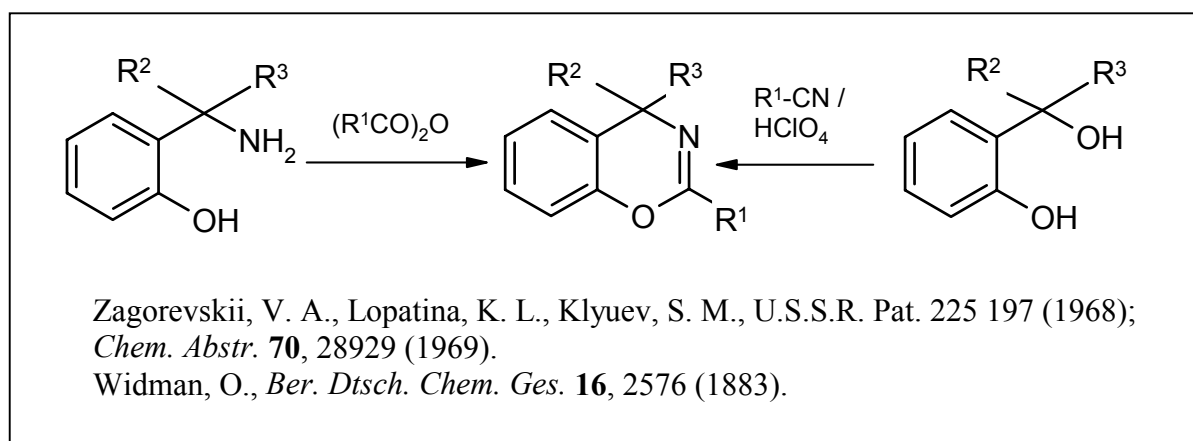
Die *N-O*-Verbrückung über eine 2-Oxo-Funktion ist durch Reaktion mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI)<sup>123</sup> oder mit Phosgen bei Raumtemperatur möglich.<sup>124,125</sup> Entsprechend kann mit Thiophosgen eine cyclische Thiocarbamatstruktur geschaffen werden (vgl. Schema 3-6).<sup>123</sup> Über ein cyclisches Schwefligsäureesteramid ist die Bildung eines arylanellierten 1,2,3-Oxathiazins zu erreichen (vgl. Abschnitt 3.5, Schema 3-21).<sup>126</sup>

Schema 3-6



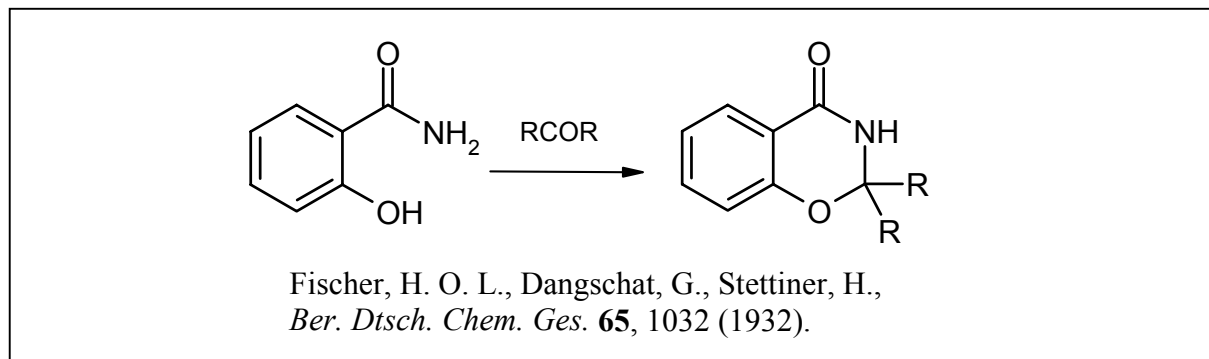
Lange bekannt ist die Cyclisierung von Carbonsäureamiden mit sauren Reagenzien.<sup>127,128</sup> 2-Aminobenzylalkohol reagiert mit Acetanhydrid zu einem Benzoxazin-Derivat (vgl. Schema 3-7, linker Pfeil),<sup>129</sup> ebenso wie *o*-Hydroxybenzylalkohol mit Nitrilen in Gegenwart von Perchlor- oder Schwefelsäure (vgl. Schema 3-7, rechter Pfeil).<sup>130</sup>

Schema 3-7



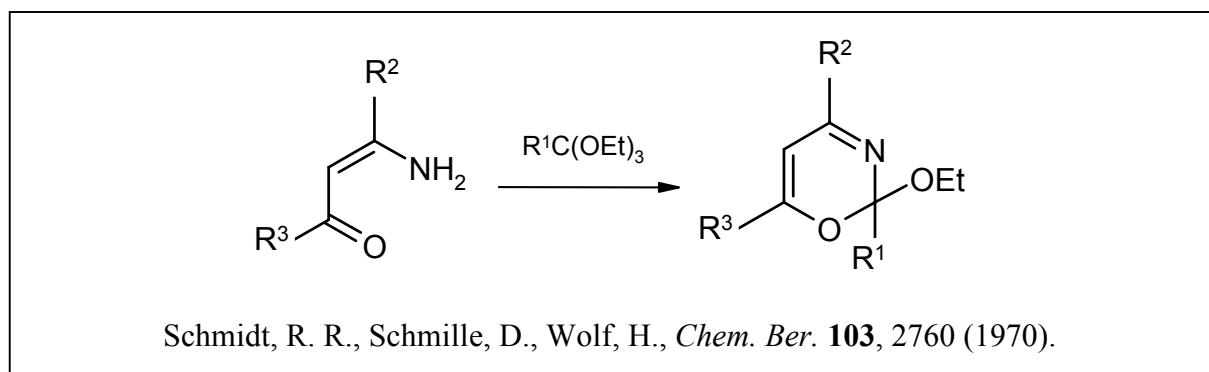
2H-1,3-Benzoxazinone können aus Salicylamid und Dialkylketonen dargestellt werden (vgl. Schema 3-8).<sup>131</sup>

Schema 3-8



In Bezug auf die vorliegende Arbeit erscheint die Umsetzung von Enaminoketonen mit Orthocarbonsäureestern zu 2-Alkoxy-oxazinen interessant (vgl. Schema 3-9).<sup>132</sup>

Schema 3-9



Auch Zwischenprodukte aus Kapitel 2 (wie Verbindung **44**) sind mögliche Edukte, wenn man die Kondensation von  $\beta$ -Chloro-ketonen mit Nitrilen durch Einwirkung von Zinn(IV)-chlorid zu den vollständig aromatischen 1,3-Oxaziniumionen betrachtet (siehe Abschnitt 3.5, Schema 3-21).<sup>133</sup>



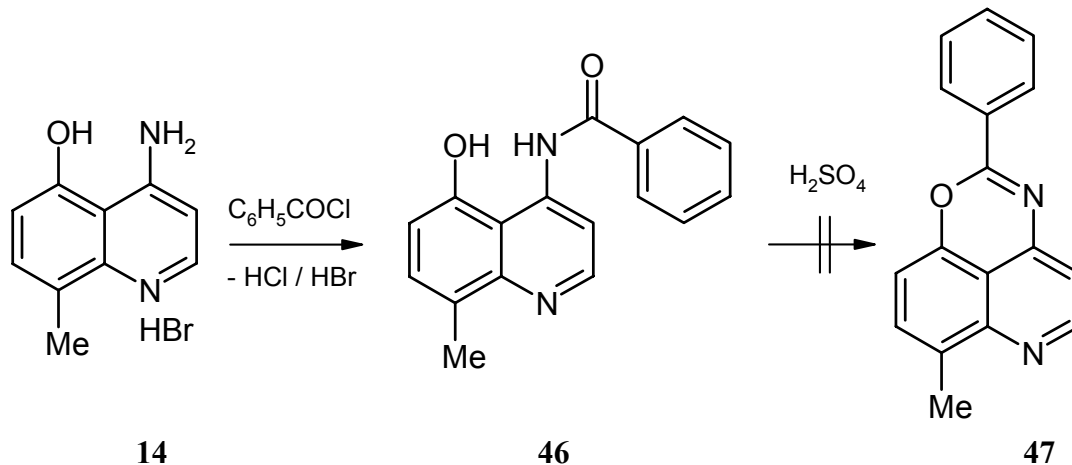
## 3.4 Ergebnisse

3.4.1 Cyclisierung zu 7-Methyl[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]chinolin-Derivaten**Versuch zur Cyclisierung nach Umwandlung in ein Carbonsäurederivat**

4-Amino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin-hydrobromid (**14**) (vgl. Kapitel 2) wurde nach bekannter Methode<sup>134</sup> mit Benzoylchlorid in Toluol unter Rückfluß erhitzt, bis ein Aufstieg von Halogenwasserstoffsäure nicht mehr festzustellen war (vgl. Schema 3-10). Dadurch wurde *N*-(5-Hydroxy-8-methyl-chinolin-4-yl)benzoesäureamid (**46**) erhalten, das zur Cyclisierung nach Literaturangaben<sup>135</sup> unter Eiskühlung mit Schwefelsäure 96 – 98 % versetzt und dann bei 60 °C für sieben Stunden gerührt wurde (vgl. Schema 3-10, Verbindung **47**). Aus dem Produktgemisch war keine Substanz isolierbar.

Da das Edukt **14** nur schwer in größerer Menge gereinigt herstellbar war (siehe Kapitel 2, Abschnitt 2.4.1), wurden andere Wege gesucht, den angestrebten Cyclus zu erhalten.

Schema 3-10

**Darstellung heterocyclischer Carbamat- und Thiocarbamatstrukturen**

Nach dem Vorbild von *Staab*<sup>136</sup> wurden die Hydrochloride der 4-Amino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin-Derivate (**17**) mit äquimolaren Mengen von 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) in wasserfreiem Dichlormethan suspendiert und bei Raumtemperatur gerührt (vgl. Schema 3-11). Im Verlauf der Reaktion wurde eine Probe entnommen und als Film auf Natriumchlorid IR-spektrometrisch vermessen. Das Spektrum zeigte die Absorptionsbanden des Imidazols bei

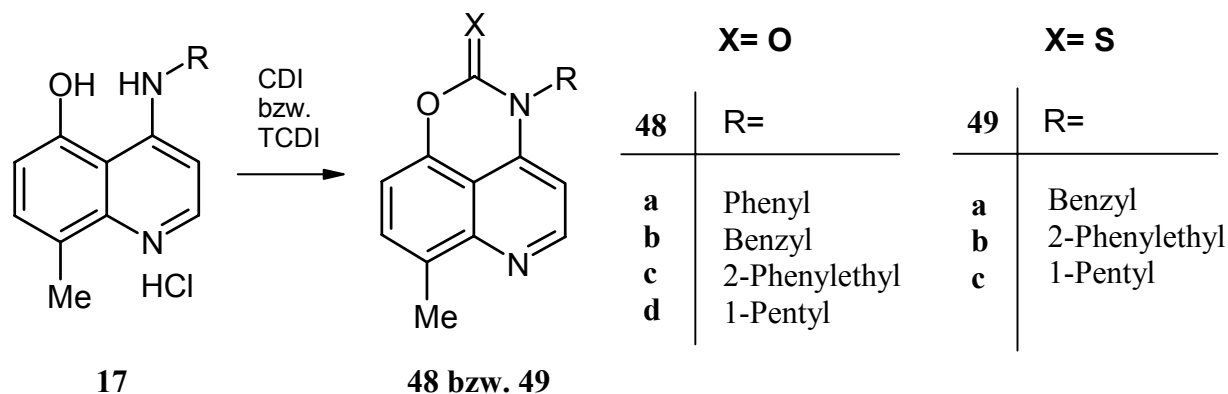
Wellenzahlen von 2833 und 2933  $\text{cm}^{-1}$  und die der Carbonylstruktur bei 1742  $\text{cm}^{-1}$ . Die beim Edukt **17** auffallende, scharfe Bande der NH-Schwingung des sekundärenamins zwischen 3340 und 3300  $\text{cm}^{-1}$  war verschwunden.

Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für vier Stunden auf 60 °C erhitzt und durch Waschen mit Wasser von überschüssigem Reagenz und von neugebildetem Imidazolhydrochlorid befreit. Dem IR-Spektrum der getrockneten Substanz fehlten die Banden des Imidazols, die Carbonylstruktur führte jetzt zu einem Signal bei 1735  $\text{cm}^{-1}$  (weitere Ausführungen unter Abschnitt 3.5.2).

Wie die 3-substituierten 7-Methyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]chinolin-2-one (**48**) ließen sich die 7-Methyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]chinolin-2-thione (**49**) leicht mit guten Ausbeuten durch Verwendung des entsprechenden 1,1'-Thiocarbonyldiimidazols (TCDI) darstellen. Im Unterschied zur vorher beschriebenen Umsetzung wurde nur bei Raumtemperatur ohne zusätzliche Erwärmung gearbeitet. Die charakteristische IR-Bande des Thiocarbonyls zeigte sich bei 1231  $\text{cm}^{-1}$ . Säulenchromatographische Reinigung führte zu analysenreinen Produkten.

Eine Insertion der Carbonylstruktur in das 4-Amin-5-hydroxy-8-methylchinolin-hydrobromid (**14**) wurde unter gleichen Bedingungen nicht erreicht.

Schema 3-11

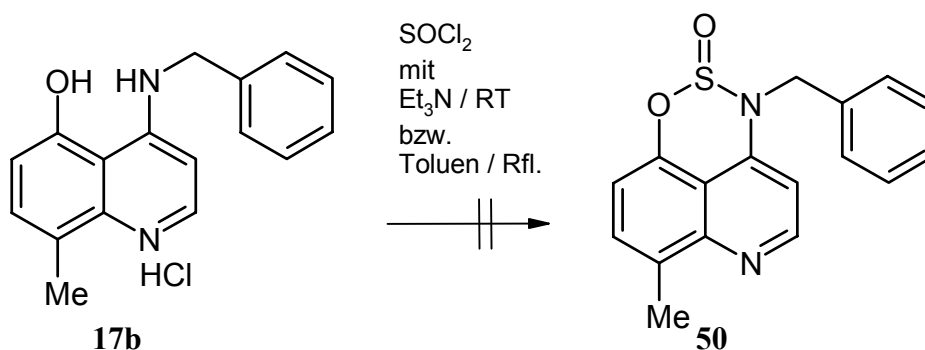


### Versuche zur Cyclisierung mit Thionylchlorid

Eine eisgekühlte Suspension von 4-Benzylamino-5-hydroxy-8-methylchinolinhydrochlorid (**17b**) in Chloroform wurde nach Zusatz von Thionylchlorid ( $\text{SOCl}_2$ ) und Triethylamin für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt (vgl. Schema 3-12). Es konnte nach Aufarbeitung ausschließlich Edukt isoliert werden. Ein annellierter 1,2,3-Oxathiazinring war nicht entstanden.

Auch veränderte Versuchsbedingungen in Anlehnung an Literaturvorschriften<sup>126,137</sup> unter Verzicht auf Basenzusatz und unter Wärmezufuhr durch Sieden in Toluol führte zu keinem Erfolg.

Schema 3-12



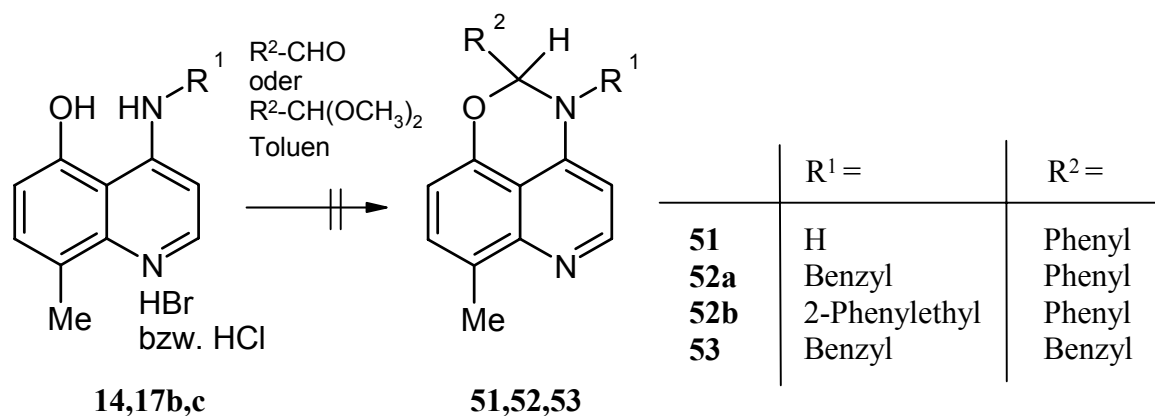
### Ringschluß durch Acetalisierung

Das 4-Amino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin-hydrobromid (**14**) und eine Auswahl der entsprechenden Derivate mit substituierter Aminofunktion (**17**) wurden mit aromatischen und aliphatischen Aldehyden in Toluol am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt, in der Absicht die entsprechenden *N,O*-Acetale zu gewinnen. Es erfolgte dabei jedoch keine Umsetzung. Auch der von verschiedenen Autoren empfohlene Zusatz von *para*-Toluensulfonsäure in katalytischer Menge,<sup>117</sup> von verdünnter Kaliumhydroxid-Lösung<sup>117</sup> oder von Triethylamin<sup>138</sup> führte zu keiner Veränderung. Sogar das Ersetzen des Benzaldehyds gegen das reaktivere Benzaldehyddimethylacetal verbesserte das Ergebnis nicht (vgl. Schema 3-13).<sup>139</sup>

Mit Phenylacetaldehyd als Beispiel für einen aliphatischen Aldehyd blieb die Bildung des erstrebten Acetals ebenfalls aus.

4-Benzylamino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin-hydrochlorid (**17b**) wurde mit Benzaldehyd in Dichlormethan unter Hinzufügen von wasserfreiem Magnesiumsulfat für zwölf Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend vollständig zurückgewonnen.<sup>140</sup>

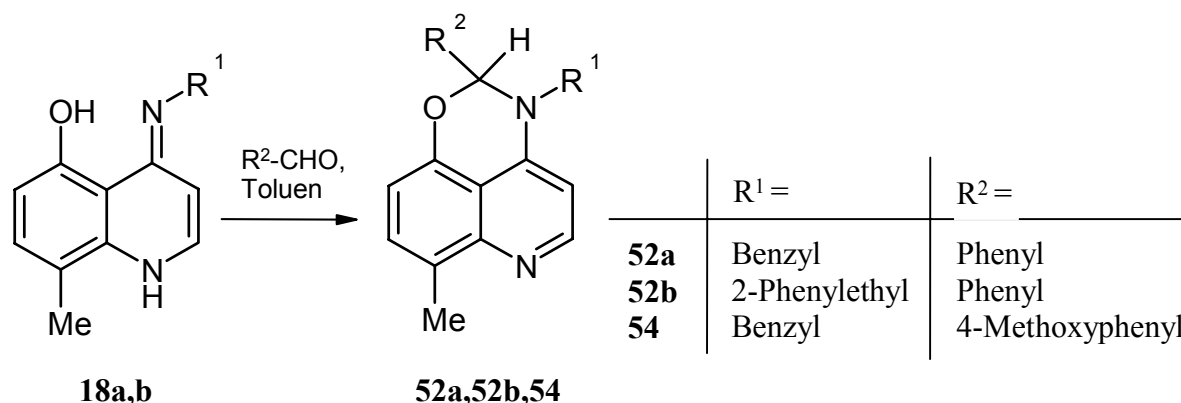
Schema 3-13



Der Versuch, mit Cyclopentanon eine Ketal-Struktur schaffen zu können, war ohne Erfolg, da die Ausgangsverbindung (**17b**) bei der Umsetzung in Toluol am Wasserabscheider unverändert blieb (ohne Abbildung).

Um auszuschließen, daß die N-1-Protonierung störenden Einfluß hatte, wurden anschließend die Chinolinderivate als freie Basen eingesetzt (vgl. Schema 3-14). Wie zuvor ließ man mit Benzaldehyd bzw. 4-Methoxybenzaldehyd in Toluol am Wasserabscheider sieden. Jetzt kam es teilweise zur Bildung der erwünschten *N,O*-Acetale (bei **51** und **52**; nicht bei **53**), die allerdings nur schwer nachweisbar waren.

Schema 3-14



Die IR-Spektren glichen denen der Ausgangsverbindungen **18a** und **18b**, es fehlte allerdings jeweils die Bande der NH-Valenzschwingung bei 3335 cm<sup>-1</sup>. Neu war ein Signal bei 1174 cm<sup>-1</sup>, das auf eine Methin-Komponente hinwies (theoret. bei 1170 cm<sup>-1</sup>). Eine Absorptionbande für das Carbonyl von nicht umgesetzten aromatischen Aldehyd war nicht zu erkennen.

Für eine NMR-Untersuchung im wenig polaren CDCl<sub>3</sub> war die Löslichkeit der Produkte zu gering. Spektren in DMSO-d<sub>6</sub> zeigten mit Benzaldehyd verunreinigte Ausgangssubstanz. Nur im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in Essigsäure fiel der Rest eines Signals bei 4.76 ppm als Hinweis auf ein Methinproton auf.

Belegt wurde das Vorliegen der 3-substituierten 2-Phenyl- bzw. 2-(4-Methoxyphenyl)-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]chinolin-Verbindungen (**52,54**) durch die Massenspektren der Feststoffe und durch akzeptable Elementaranalysen. Dabei erwiesen sich die Moleküle teilweise als zu labil für Messungen durch Elektronenstoß-Ionisation (EI-MS). Denn deutlich traten hier die Molekül- und Fragment-Ionen der freien 4-Amino-5-hydroxy-chinoline (**18**) hervor. Erst bei Anwendung von FAB-MS (Fast Atom Bombardment-Massenspektrometrie) zeigten sich bei allen Verbindungen die Massenzahlen (hier: M+1) der Acetale mit aussagekräftigen relativen Intensitätsverhältnissen. Im Spektrum des 2-Phenyl-3-(2-phenylethylamino)-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]chinolins (**52b**) war ein zusätzliches Signal

übereinstimmend mit der Massenzahl des dimeren *N,N*-Benzaldehydacetals (relative Molekülmasse:  $M_r = 644.315$ ) mit zwei Molen des Edukts zu erkennen.

**Tabelle 3-1:** Massenspektrale Daten von Verbindungen 52 und 54

	2-Substitution	3-Substitution	$M_r$	EI-MS: m/z (%)	FAB-MS: m/z (%)
52a	Phenyl	Benzyl	352.158	352.2 (100) 263.1 (70) 173.1 (38)	353.2 (100) 265.1 (90) 176.0 (65)
52b	Phenyl	2-Phenylethyl	366.173	366.1 (8) 275.1 (100) 187.2 (90) 185.2 (30) 125.3 (26) 97.3 (66)	645.5 (70) 621.7 (15) 531.6 (10) 367.3 (80) 279.2 (100)
54	4-Methoxy-phenyl	Benzyl	382.168	382.1 (10) 264.1 (60) 173.1 (34) 106.1 (20) 91.1 (100)	383.3 (25) 353.3 (10) 265.2 (100)

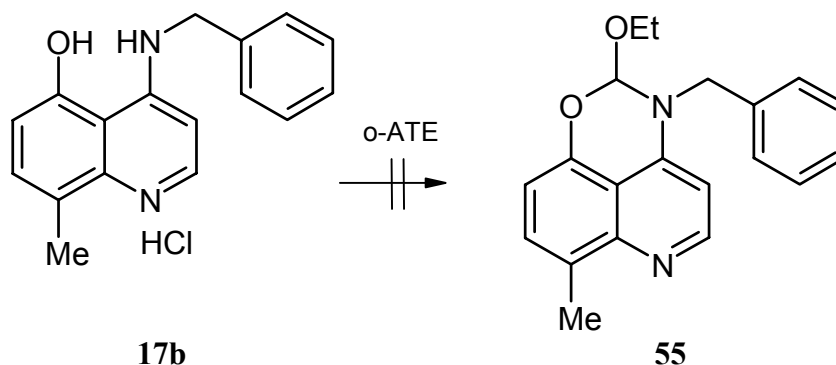
$M_r$  = relative Molekülmasse (dimensionslos)

Zur Überprüfung der Säurelabilität wurde die Substanz in Essigsäure kurz bis zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlung konnte ausschließlich das freie 4-Amino-5-hydroxy-chinolin isoliert werden.

### Versuch zur Cyclisierung mit Orthocarbonsäureestern

4-Benzylamino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin-hydrochlorid (**17b**) wurde nach Literaturvorschriften<sup>141</sup> in Orthoameisensäuretriethylester (*o*-ATE) zum Rückfluß erhitzt (vgl. Schema 3-15). Nach 30 h war die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches wie zu Beginn des Experiments, eine Cyclisierung schien nicht stattgefunden zu haben. Es wurde von einer Fortführung der Umsetzung abgesehen und das Edukt unverändert zurückgewonnen.

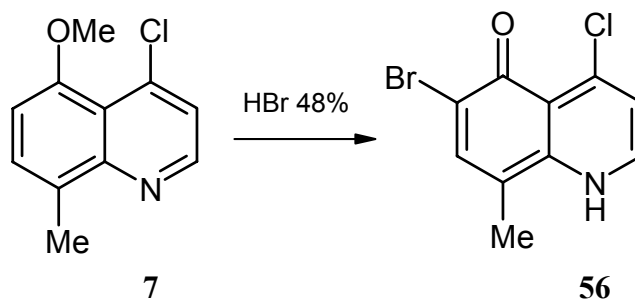
Schema 3-15



### Versuche zur Cyclisierung zum 1,3-Oxaziniumsalz

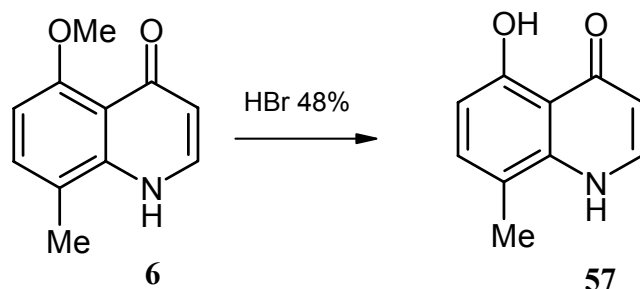
4-Chlor-5-methoxy-8-methyl-chinolin (7) konnte durch Sieden in Bromwasserstoff-Lösung zum 6-Brom-4-chlor-8-methyl-1,5-dihydrochinolin-5-on (56) demethyliert werden (vgl. Schema 3-16). Unerwartet war dabei die Bromierung in 6-Position. Nachgewiesen wurde die 6-Bromsubstitution durch Elementaranalyse, Massenspektren und durch Verlagerung des C6-Signals im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von 107.34 ppm (tertiäres C) beim Edukt nach 99.01 ppm (quartäres C) beim Produkt. Im  $^1\text{H}$ -NMR war in 6-Position kein Proton erkennbar, das C7-H zeigte anders als im Spektrum des Edukts durch Fehlen eines benachbarten Kopplungspartners ein Singulett. Durch Austausch der beweglichen Wasserstoffatome gegen Deuterium mittels Deuteriumoxid und durch Erstellung zweidimensionaler Protonenkorrelationspektren (COSY) war das N1-H-Tautomer klar zu bestimmen.

Schema 3-16



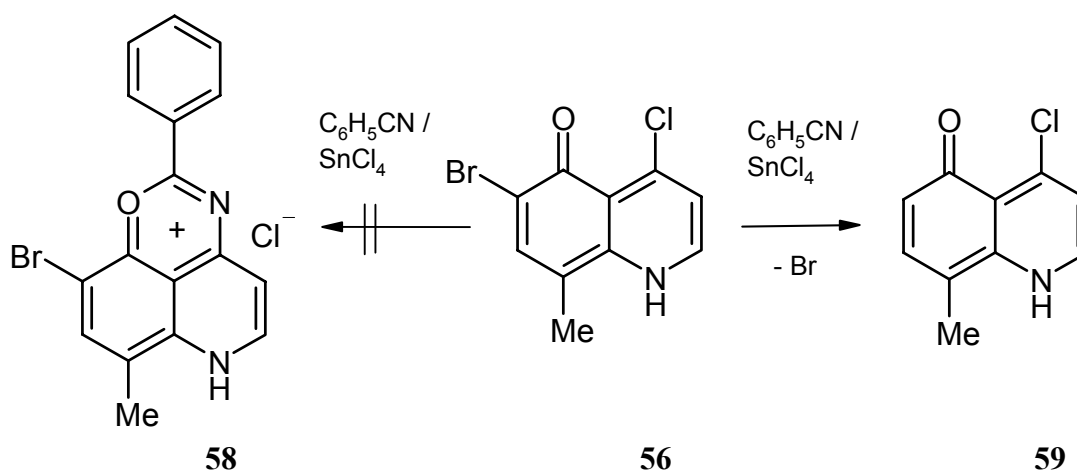
Als Vergleich dazu wurde auf 5-Methoxy-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin (6) das gleiche Verfahren angewandt, mit dem Ergebnis, daß hier zwar eine Demethylierung aber keine Bromierung stattfand (vgl. Schema 3-17).

Schema 3-17



Das zuvor gewonnene Produkt **56** sollte nach Schmidt<sup>142</sup> als  $\beta$ -Chlorcarbonylverbindung mit Benzonitril in Gegenwart von Zinntetrachlorid ( $\text{SnCl}_4$ ) bei Raumtemperatur zum 9-Brom-7-methyl-2-phenyl-6*H*-[1,3]-oxazino[4,5,6-*de*] chinoliniumchlorid (**58**) reagieren (vgl. Schema 3-18). Isolierbar war nach der Umsetzung jedoch allein das 4-Chlor-8-methyl-1,5-dihydrochinolin-5-on (**59**) in sehr geringer Ausbeute.

Schema 3-18



### 3.4.2 Cyclisierung zu [1,3]Oxazino[4,5,6-*de*]chinolin-derivaten

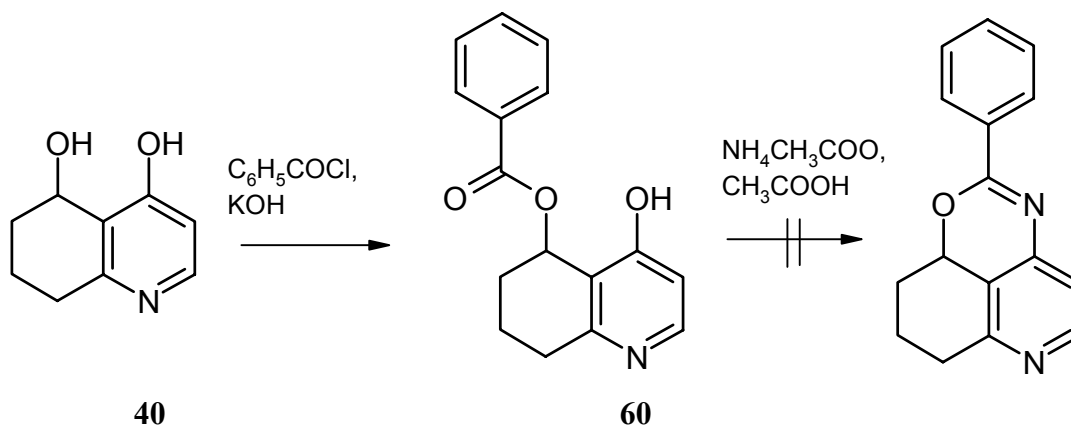
#### Versuch zur Cyclisierung nach Umwandlung in ein Carbonsäurederivat

4,5-Dihydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**40**) (vgl. Kapitel 2) wurde mit Benzoylchlorid in äquimolarer Menge unter Zutropfen von verdünnter Kaliumhydroxid-Lösung bei Raumtemperatur gerührt (vgl. Schema 3-19).

Durch Ausschütteln der wäßrigen Suspension mit Diethylether und Trocknung der organischen Phase konnte der (4-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-chinolin-5-yl)benzoesäureester (**60**) isoliert werden.

Um einen Ringschluß zu erreichen, wurde dieser Ester (**60**), wie in der Literatur beschrieben,<sup>143</sup> mit Ammoniumacetat in Eisessig zum Sieden erhitzt. Das Ergebnis war jedoch das Hydrolyseprodukt **40** (vgl. Schema 3-19).

Schema 3-19



Da, das Edukt **40** nur unzuverlässig in nutzbaren Mengen dargestellt werden konnte (wie in Kapitel 2 beschrieben), wurde von einer weiteren Verfolgung der Cyclisierungsversuche an diesem Chinolingrundkörper abgesehen.

### 3.5 Diskussion der Cyclisierung

#### 3.5.1 Zur Cyclisierung nach Umwandlung in ein Carbonsäurederivat

In Abschnitt 3.4.1 wird aus dem Chlorid der Benzoesäure das Carboxamid mit dem 4-Amino-5-hydroxy-chinolin-Derivat **14** selektiv dargestellt (Abschnitt 3.4.1, Schema 3-10). Die Umsetzung verläuft eindeutig, da die mögliche Konkurrenzreaktion an der 5-OH-Funktion einen weitaus instabileren Phenolester ergäbe. Bei der Reaktion entweicht der entstehende Chlorwasserstoff als Gas, wodurch eine günstige Beeinflussung des Reaktionsgleichgewichts zur Produktseite erreicht wird.

Der Grund für die anschließend erfolglose Cyclisierung mit konzentrierter Schwefelsäure läßt sich natürlich leicht in deren starker Oxidationskraft und



damit in einer Zersetzung des Edukts suchen. Betrachtet werden sollte aber vorrangig die Tatsache, daß einige 1,3-Oxazine von dem hier angestrebten Typ sich wie *N,O*-Acetale verhalten und damit säurelabil sind. Bekannt ist, daß das Erhitzen in Essigsäure zum vollständigen Abbau solcher Heterocyclen durch Hydrolyse führen kann.<sup>144</sup>

In Abschnitt 3.4.2 führt die Umsetzung eines Benzoessäureester-Derivates ebenfalls nicht zur erhofften Oxazinanellierung. Das zuvor genannte Argument könnte ein Grund für das Ausbleiben der Reaktion sein. Gleichfalls möglich wäre eine Hydrolyse des Carbonsäureesters vor Eintreten der Cyclisierung.

### 3.5.2 Zur Darstellung cyclischer Carbamat- und Thiocarbamatstrukturen

Klassische Methoden nutzen Phosgen zur Einführung von Carbonylstrukturen an Heteroatome,<sup>125</sup> darauf wird hier wegen der Toxizität und der schlechten Dosierbarkeit des Reagenzes verzichtet (vgl. Abbildung 3-1). Verwendet wird 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI), ein ungewöhnlich reaktives Harnstoffderivat (vgl. Abbildung 3-2). Durch die doppelte Substitution mit Imidazol ist die Carbonylgruppe einem starken Elektronensog ausgesetzt und die nucleophile Angreifbarkeit besonders ausgeprägt.<sup>145</sup>

Abbildung 3-1

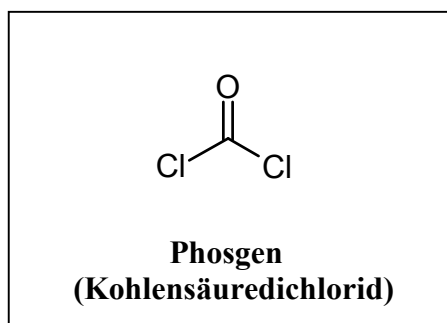
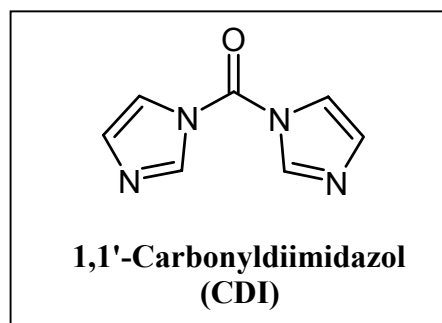


Abbildung 3-2



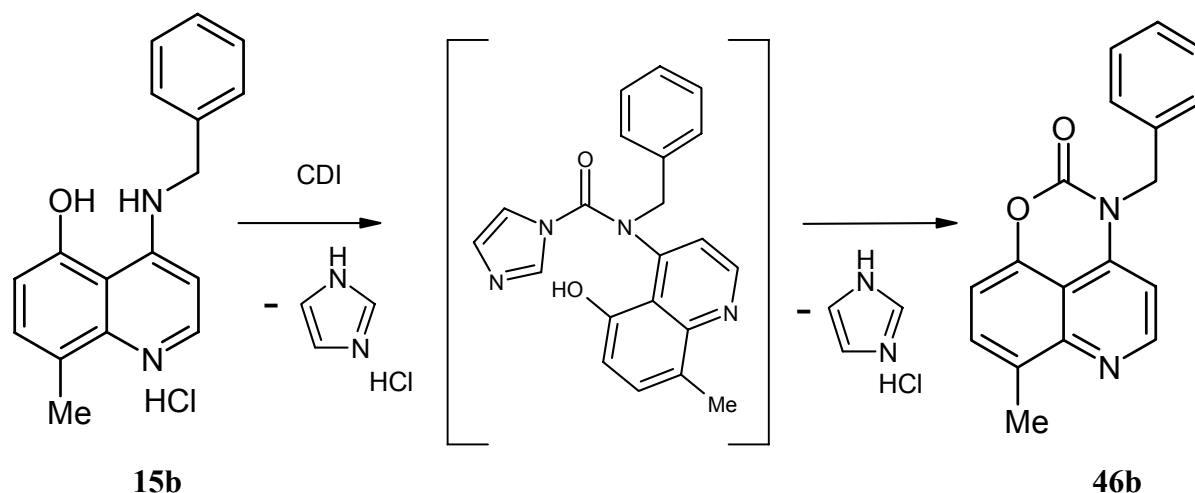
Es wird bei dem durchgeführten Versuch (Abschnitt 3.4.1, Schema 3-11) wasserfrei gearbeitet, damit das CDI nicht durch Hydrolyse zu Kohlensäure (und damit Kohlendioxid) und Imidazol zersetzt wird.

Man läßt zunächst bei Raumtemperatur, anschließend bei 60 °C reagieren, weil nach *Staab*<sup>145</sup> aromatische Amine schon bei Raumtemperatur in kurzer Zeit mit CDI stabile Kohlensäureamide bilden, während Alkohole und Phenole jedoch erst bei Temperaturen von 50 bis 100 °C zu den entsprechenden Estern reagieren.

Nach Betrachten des IR-Spektrums ist anzunehmen, daß sich zunächst das Imidazol-*N*-carbonsäureamid des 4-Aminochinolins (**17**) bildet (vgl. Schema

3-20), erkennbar am Verschwinden der NH-Bande bei  $3340\text{ cm}^{-1}$ , und danach durch Erwärmung das cyclische Carbamat (**48**) entsteht (bathochrome Verschiebung der Carbonylabsorptionsbande im IR von  $1742$  nach  $1735\text{ cm}^{-1}$ ).

Schema 3-20



Der Zusatz von Wasser zum Abschluß zerstört unverbrauchtes CDI, so daß Kohlendioxid entweicht. Das entstandene Imidazolhydrochlorid wird gelöst und herausgewaschen, wodurch im IR-Spektrum die zugehörigen Absorptionsbanden bei  $2833\text{ cm}^{-1}$  und  $2933\text{ cm}^{-1}$  (Film) wegfallen.

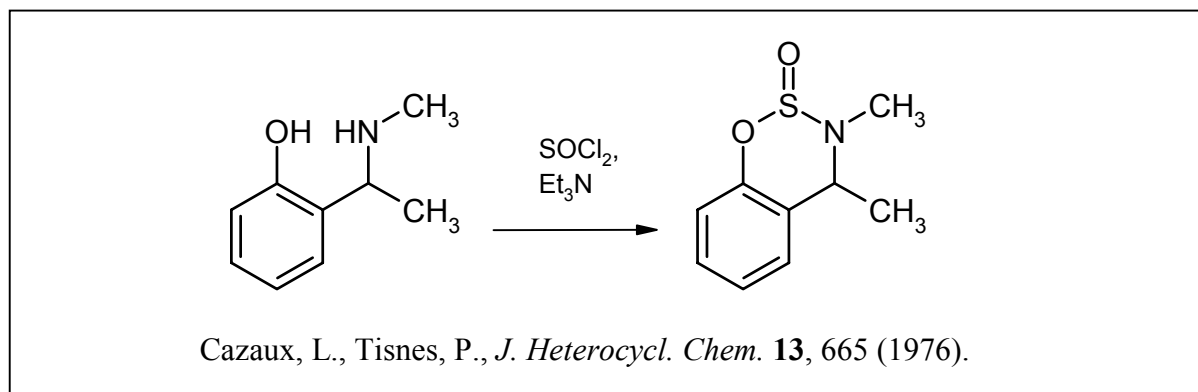
Bei der Darstellung der Thiocarbamatstrukturen (als Thiocarbamidsäure-*O*-ester) wird in gleicher Weise auf Thiophosgen verzichtet und durch 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol (TCDI) ersetzt. Der Reaktionsablauf entspricht dem hier für CDI beschriebenen. Allerdings wird ausschließlich bei Raumtemperatur umgesetzt, da Imidazol-*N*-thiocarbamidsäureester ebenso leicht entstehen wie die Amide. Verglichen mit CDI ist die größere Stabilität gegenüber Wasser vorteilhaft.<sup>146</sup> Leider läßt sich die Reaktion mittels IR-Spektroskopie schlecht verfolgen, da sich die Bande der C=S-Valenzschwingung bei  $1231\text{ cm}^{-1}$  (theoretisch:  $1300\text{--}1100\text{ cm}^{-1}$ ) im „finger-print“-Bereich wenig abhebt (vgl. Abschnitt 3.6.3: IR-Spektren).

### 3.5.3 Zur Cyclisierung mit Thionylchlorid

Die Synthese eines 1,2,3-Oxathiazin-2-oxids, insbesondere eines benzoanelierten Derivates, ist bisher kaum beschrieben worden.<sup>126,137</sup> Die durchgeführte Reaktion mit Thionylchlorid (Abschnitt 3.4.1, Schema 3-12) würde einen elektrophilen Angriff des Sulfoxid-Schwefelatoms an der 4-Amino- und der 5-Hydroxy-Funktion des Chinolins verlangen. Während eine

phenolische Hydroxygruppe die Ausbildung eines Sulfin säureesters ermöglicht (vgl. Schema 3-21),<sup>137</sup> ist die Beteiligung eines aromatischenamins, im Gegensatz zu der aliphatischer Amine, bisher unbekannt. Die verringerte Nucleophilie des Stickstoffs am Arylkern kann die Ursache dafür sein, daß sich das 1,2,3-Oxathiazin-2-oxid, das allerdings selbst bei aliphatischer Substitution leicht mit Basen und Säuren hydrolysiert und sich durch Luftfeuchtigkeit unter Schwefeldioxid-Abgabe zersetzt,<sup>126</sup> nicht darstellen läßt.

Schema 3-21



### 3.5.4 Zum Ringschluß durch Acetalisierung

Bilden Aldehyde und die weniger reaktiven Ketone Acetale, so wird dabei Wasser frei,<sup>147</sup> und macht eine Umsetzung unter azeotroper Destillation mit Toluol sinnvoll.

Acetalisierungsreaktionen laufen unter Katalyse mit Säuren oder Basen ab, das Produkt jedoch ist säurelabil. Offenbar reicht die Azidität der Hydrochloride der jeweiligen Edukte (**17**) aus, um die Isolierung von Acetalen zu verhindern, denn bei Einsatz der freien Basen (**18**) werden sie gewonnen (Abschnitt 3.3.1, Schema 3-13).

*N,O*-Acetalbildungen an dem vorliegenden Chinolinkörper sind bisher nicht bekannt. Von 2-Aminomethylphenolen jedoch weiß man, daß sie mit aliphatischen Carbonylverbindungen teilhydrierte 1,3-Benzoxazine bilden.<sup>148</sup> Diese können einer Ring-Ketten-Tautomerie unterliegen, insbesondere tritt dieses Phänomen bei der Beteiligung aromatischer Aldehyde auf. Benzaldehyd ergibt in solchen Fällen Produkte, die fest als Imine vorliegen und in Lösung zu einem Imin/2,3-Dihydro-1,3-benzoxazin-Tautomeriegleichgewicht äquilibrieren, wobei das Ring-Ketten-Verhältnis vom Solvens und von den Substituenten am Arylkern des Aldehyds abhängt (vgl. Abbildung 3-3).<sup>149</sup>

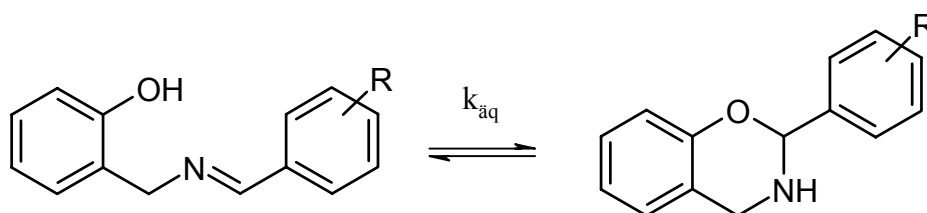
Leichter und auch ohne Katalyse bilden 2-Hydroxymethylaniline 1,3-Oxazinderivate.<sup>148</sup> Selbst mit sekundären Aminen und mit phenolischen

Hydroxylgruppen läuft diese Reaktion auch unter Verwendung von aromatischen Aldehyden ab. Für diese Produkte wird eine Hitzelabilität beschrieben, die bei Temperaturen über 60 °C einen Zerfall in die Ausgangsprodukte bewirken kann.<sup>150</sup>

Abbildung 3-3

**Ring-Ketten-Tautomerie von 2-Aminomethylphenolen mit aromatischen Aldehyden:**

Schiffsche Base und 3,4-Dihydro-2*H*-1,3-benzoxazin



McDonagh, A. F., Smith, H. E., *J. Org. Chem.* **33**, 1 (1968).

Die verwendeten Substrate scheinen also grundsätzlich für eine Acetalbildung geeignet zu sein. Da es sich ausschließlich um sekundäre Amine handelt, kann ein Imin/Oxazin-Äquilibrium nicht auftreten, sondern es liegt entweder das Edukt oder ein cyclisches Produkt vor. Den literaturbeschriebenen Beobachtungen entspricht es also durchaus, wenn ein offenbar 1,3-Oxazin-annelierter Chinolinkörper nach Lösung das ringoffene Edukt zeigt, vor allem, wenn Benzaldehyd als eher ungünstiger Acetalbildner eingesetzt wird.

Interessant ist die beschriebene Hitzelabilität der Acetale sekundärer Amine, die ein weiterer Grund sein dafür kann, daß nach Abschluß einer Reaktion in siedendem Toluol ausschließlich Edukt isolierbar ist.

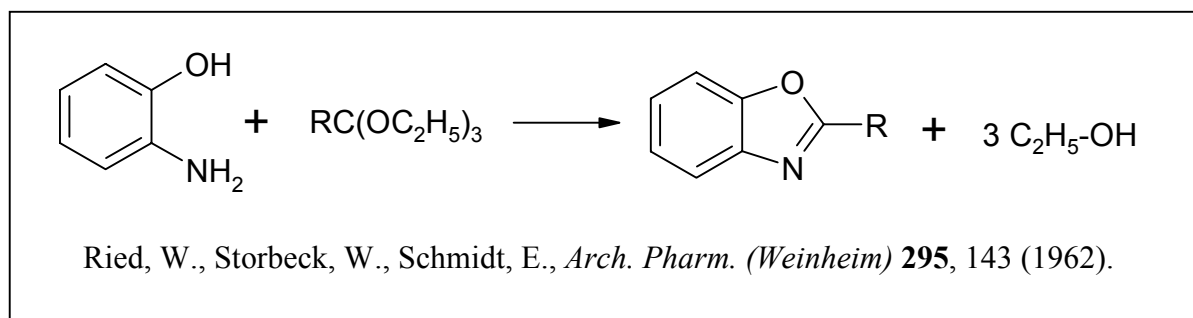
Geht man davon aus, daß in Lösung die Zersetzung des Cyclus eintritt, so ist es nicht verwunderlich, Signale von Benzaldehyd neben denen des Eduktes in den NMR-Spektren zu erkennen. Der Beweis der 2,3-Dihydro-oxazinstruktur beschränkt sich also auf Feststoffuntersuchungen: Ein wichtiger Hinweis ist das Fehlen der Absorptionsbanden der C-O-Valenzschwingung des Benzaldehyds bei 1700 cm<sup>-1</sup> und der des NH-Protons des sekundären Amins. Auch das neue Signal einer Methinkomponente (hier als Methantriyl) belegt, daß Benzaldehyd nicht als Verunreinigung im Feststoff vorliegt. Am schwersten wiegt hier die Aussage des Massenspektrums, das die acetalische Struktur eindeutig belegt. Die Empfindlichkeit gegenüber der Elektronenstoß-Ionisationsmethode unterstützt die Aussagen zur Labilität des cyclischen Zustands.

3.5.5 Zur Cyclisierung mit Orthocarbonsäureestern

Durch Erhitzen des 4-Benzylamino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin-hydrochlorids (**17b**) in Orthoameisensäureethylester (1,1,1-Triethoxymethan) sollte ein anellierter Alkoxy-1,3-oxazinring (**55**) entstehen (Abschnitt 3.4.1, Schema 3-15). Vorteilhaft ist dabei der Entzug des bei der Reaktion entstehenden Wassers durch den Triethylester, der dann den Carbonsäureester ergibt.

Während die Reaktionen mit primären und sekundären Alkoholen, 1,2-Diolen (zu 2-Alkoxy-1,3-dioxolanen) und mit Phenolen (zum Monoester) im Sinne einer Umesterung bereits seit langem bekannt sind,<sup>151</sup> findet man kaum hilfreiche Berichte für die hier angestrebte Umsetzung zu 1,3-Oxazinen. Unterstützende Hinweise liefern Beschreibungen zur Aminolyse der Orthocarbonsäureester, die mit aromatischen Aminen, wie Anilin, das entsprechende Trisanilid ergeben.<sup>152</sup> Mit *o*-Aminophenolen findet schon bei Raumtemperatur mit und ohne Katalyse Cyclisierung zu Benzoxazolen statt (vgl. Schema 3-22). Für diese Reaktion postulierten *Ried und Mitarbeiter* als Triebkräfte die Positivierung des zentralen Kohlenstoffatoms im Orthoester durch die umgebenden Alkoxygruppen und die freiwerdenden Bildungsenergien des aromatischen Systems und des Alkohols.<sup>153</sup>

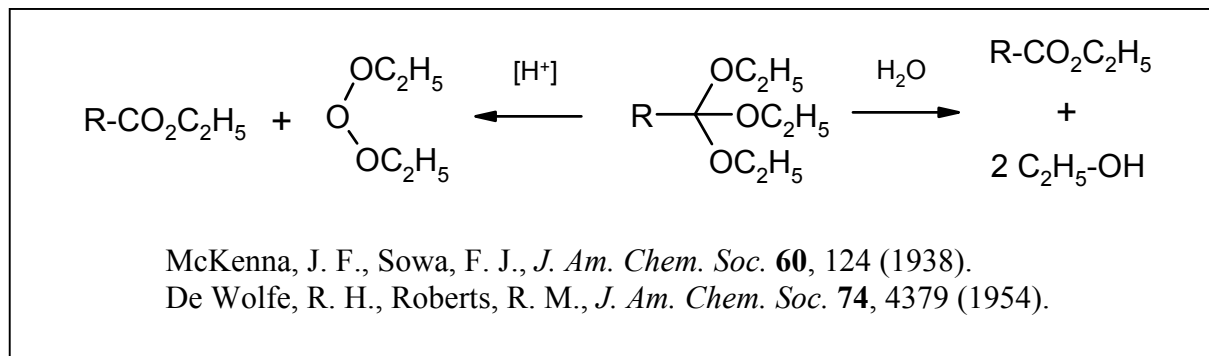
Schema 3-22



Trotz der aufgeführten Tatsachen verläuft der durchgeführte Versuch erfolglos. Störend kann wie schon bei anderen gescheiterten Cyclisierungsvorhaben das Vorliegen der Ausgangsverbindung als Hydrochlorid sein. Orthocarbonsäureester können in Gegenwart katalytischer Mengen von Säuren in den Ether und den einfachen Carbonsäureester zerfallen (vgl. Schema 3-22, linker Pfeil).<sup>154</sup> Ist Wasser vorhanden, so kann dieses die Hydrolyse zu Alkohol und Carbonsäuremonoester bewirken (vgl. Schema 3-23, rechter Pfeil).<sup>155</sup>

Zu vermuten ist außerdem eine Säurelabilität der angestrebten Ringstruktur, da sie auf einem *N,O*-Acetalstrukturelement basiert.

Schema 3-23

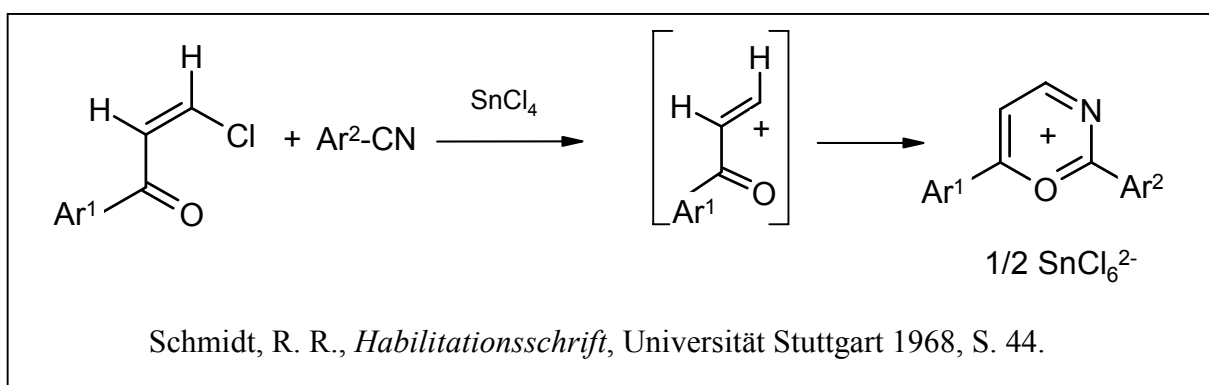


Insgesamt ist der negative Ausfall der Reaktion wahrscheinlich eher in der Struktur der 4-Amino-5-hydroxy-chinoline zu suchen, als in der N-1-Protonierung, da der Vorteil einer sauren Katalyse dem Nachteil des Zerfalls in Säure gegenübersteht. Daher wurden hier keine weiteren Untersuchungen vorgenommen.

### 3.5.6 Zur Cyclisierung zum 1,3-Oxaziniumsalz

Allgemein lassen sich  $\alpha,\beta$ -ungesättigte  $\beta$ -Chlorcarbonylverbindungen und Nitrile in Gegenwart elektrophiler Metallhalogenide in einer 1,4-Cycloaddition zu 1,3-Oxaziniumsalzen verbinden.<sup>142</sup>

Schema 3-24



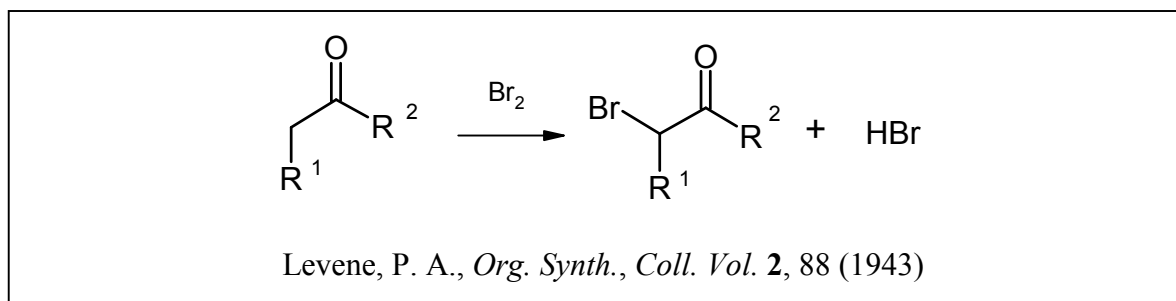
Bei der Reaktion dient die Lewissäure Zinn(IV)-chlorid als Akzeptor für die durch Substitution frei werdenden Halogenidanionen und erleichtert damit den nucleophilen Angriff des Nitril-Stickstoffatoms. Das Ausbleiben der Umsetzung zu den Oxaziniumsalzen mag erstaunlich erscheinen, zumal bei dem Edukt **56**, übereinstimmend mit den Beispielen aus der Literatur, die phenolische

5-Hydroxyfunktion in Form des tautomeren Carbonyls vorliegt (vgl. Abschnitt 3.4.1, Schema 3-18). Berücksichtigt man die guten Komplexbildungseigenschaften des Chinolins mit Metallkationen (häufig schwerlösliche Innerkomplexe unter Beteiligung des Ringstickstoffs; vgl. Kapitel 2, Abschnitt 2.6.3), wird im vorliegenden Fall das Stickstoffatom in 1-Position mit dem Sn(IV)-Salz einen stabilen Komplex eingehen. Offenbar ist dieser Zustand günstiger als ein Hexachlorostannat(IV)-komplex, dessen Ausbildung die Ablösung des 4-Chloratoms aus dem Chinolinring unter Substitution durch Benzonitril ermöglichen würde.

Die bei der Darstellung des Edukts **56** auftretende Bromierung am Chinolinring entspricht einer Oxidation des Moleküls, so daß auf der Suche nach einer Erklärung von nicht erwarteten oxidativen Bedingungen ausgegangen werden muß. Dabei wird vorausgesetzt, daß das Brom in 6-Position kovalent gebunden ist. Die Vermutung, Bromatome könnten einen Komplex mit dem Substrat eingegangen sein,<sup>156</sup> wie es verschiedenen Autoren zufolge häufig auftritt, wird vor allem durch die eindeutigen <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR und massenspektrealen Daten widerlegt.

Eine Ursache für das beschriebene Phänomen kann die Bromierung infolge elektrophiler Substitution durch Restmengen von elementarem Brom im Reagenz sein. Das scheint möglich, wird doch zur Gewinnung der Bromwasserstofflösung Brom verwendet,<sup>157</sup> außerdem kann die Bildung von Brom während der Umsetzung in der Siedehitze nicht völlig ausgeschlossen werden. Geht man von dem tautomeren Zustand der 5-Carbonylverbindung aus, kann eine typische säurekatalysierte Halogenierung eines Ketons am  $\alpha$ -ständigen C-Atom stattfinden (vgl. Schema 3-25).<sup>158</sup> Dabei entsteht das  $\alpha$ -Bromketon und Bromwasserstoff.

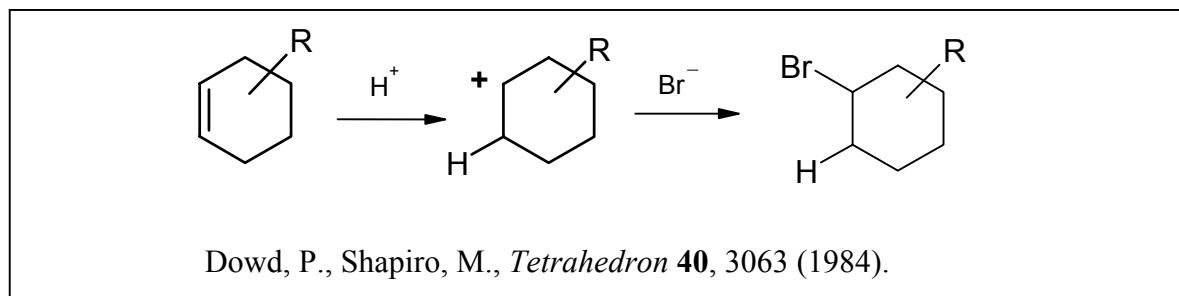
Schema 3-25



Eine andere Erklärung wäre im Mechanismus der Anlagerung von Halogenwasserstoffsäuren an Mehrfachbindungen zu suchen (vgl. Schema 3-26).<sup>159</sup> Das elektrophile Säureproton würde an der betreffenden Doppelbindung über einen  $\pi$ -Komplex-Übergangszustand das C6-Carbeniumion bilden, das anschließend ein Bromidanion aufnimmt. Es entstünde ein 6-Brom-6,7-

dihydrochinolin-Derivat, das wiederum nur durch eine Dehydrierung (z. B. durch elementares Brom in der Siedehitze) in das tatsächliche Produkt **56** überführt werden könnte.

Schema 3-26



### 3.6 Eigenschaften und Analytik der cyclisierten 4-Amino-5-hydroxy-chinoline

#### 3.6.1 Polarität

Die Verbindung der freien OH- und NH-Gruppen (siehe Kapitel 2) zu einem Cyclus bringt eine drastische Änderung der Polarität mit sich. Die entstandenen Oxazino-chinoline sind zwar nach wie vor in Alkoholen löslich und lassen sich daraus hervorragend umkristallisieren, gleichzeitig ist aber auch säulenchromatographische Reinigung mit apolaren Lösungsmitteln möglich.

#### 3.6.2 Chromatographie

##### **Dünnschichtchromatographie**

Es läßt sich vermuten, daß sich die Produkte der Cyclisierungsreaktionen durch den überwiegend lipophilen Charakter deutlich in ihren chromatographischen Eigenschaften von den Edukten unterscheiden. Ob entsprechende Reinigungsverfahren günstig sind, läßt sich anhand der Retentionsfaktoren (Rf-Werte) auf Dünnschichtchromatogrammen abschätzen, die sowohl mit Kieselgel als auch mit chemisch modifiziertem Kieselgel („reversed phase“) als stationärer Phase entwickelt wurden (vgl. Rf-Werte der Amino-hydroxy-chinoline in Kapitel 2, Abschnitt 2.6.4).



**Tabelle 3-2: Retentionsfaktoren der synthetisierten Oxazinochinolin-Derivate**

Verbindung	Kieselgel/ MeOH	Kieselgel/ CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Kieselgel/ Diethylether	RP-8/ MeOH	RP-8/ CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
<b>48a</b>	0,8	0,1	0,7	0,7	0,8
<b>48b</b>	0,7	0,1	0,6	0,6	0,8
<b>48c</b>	0,8	0,1	0,7	0,6	0,7
<b>49a</b>	0,7	0,2	0,7	0,6	0,9
<b>49b</b>	0,7	0,2	0,7	0,6	0,9
<b>49c</b>	0,7	0,3	0,7	0,5	0,9
<b>42a</b>	(-)	0	0	(0,2)	(-)
<b>42b</b>	(-)	0	0	(0,3)	(-)

RP-8 : “reversed phase”-Material, hydrophob durch Alkylierung von Kieselgel mit Octylgruppen.

(-) : Rf-Wert ist kaum bestimmbar, da der Substanzfleck langgezogen ist; teilweise ist die Länge der Substanzbande gleich der Laufstrecke der mobilen Phase, gekennzeichnet mit „(-)“.

### Eigenfluoreszenz

Wie die 4-Amino-5-hydroxy-chinolin-Derivate vor der Cyclisierung, zeigen einige [1,3]Oxazino[4,5,6-*de*]chinolin-Verbindungen durch das starre aromatische System, das sich über den Bicyclus hinaus auf konjugierte Doppelbindungseinheiten des anellierten Heterocyclus erstreckt, deutliche Fluoreszenz bei 366 nm. In Dünnschichtchromatogrammen erkennt man die über Carbamatstrukturen cyclisierten Chinoline (**48**) an der hellblauen Fluoreszenz, die 1,3-Oxazino-2-thion-anellierten Verbindungen (**49**) dagegen fluoreszieren nicht. Auch die zum Acetal verschlossenen 4-Amino-5-hydroxy-chinolin-Derivate (**52 und 54**) sind bei 366 nm nicht detektierbar.

### Säulenchromatographie

Wie die dünn-schichtchromatographische Untersuchung erwarten läßt, sind die 7-Methyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]chinolin-2-one (**48**) und -thione (**49**) durch Säulenchromatographie an Kieselgel leicht zu reinigen. Besonders mit Diethylether ist die Abtrennung von den Edukten eindeutig.

## 3.6.3 Infrarot-Spektren

Die Valenzschwingung der 2-Carbonylfunktion ist als ein kennzeichnender Bestandteil des IR-Spektrums der cyclischen Carbamate (**48**) bei Wellenzahlen zwischen  $1746$  und  $1735\text{ cm}^{-1}$  zu finden (vgl. Abbildung 3-4 und 3-6), liegt also im allgemeinen etwas höher als in entsprechenden offenkettigen Strukturen (bei  $1740$  bis  $1690\text{ cm}^{-1}$ ).<sup>160</sup>

Die Valenzschwingungen der Thiocarbonyle heben sich mit den Absorptionsbanden bei  $1231$  bis  $1227\text{ cm}^{-1}$  weniger deutlich hervor (vgl. Abbildung 3-5 und 3-7).

Der Ringschluß der 4-Amino-5-hydroxy-Verbindungen (**17** und **18**) führt aber in allen Fällen zu einer markanten Verschiebung der Signale für die C=N- bzw. C=C-Valenzschwingungen. Deren Absorptionen sind im Bereich von  $1630$  bis  $1530\text{ cm}^{-1}$  zu finden. Die breite Bande zwischen  $1625$  und  $1628\text{ cm}^{-1}$  bei den ringoffenen 4-Amino-5-hydroxy- und 4-Amino-5-methoxy-chinolinen (vgl. Kapitel 2, Abschnitt 2.6.5) verschiebt sich durch die Ausbildung des cyclischen Carbamates zuverlässig auf den Wert  $1600 \pm 1\text{ cm}^{-1}$  für den Hauptpeak. Unabhängig von der Struktur des 4-Amino-Substituenten und davon, ob es sich um ein Carbamat oder ein Thiocarbamat handelt.

Diese bathochrome Verschiebung läßt sich mit der Vergrößerung des  $\pi$ -Elektronensystems begründen, das sich durch Resonanzeffekte auf Teile des anellierten Heterocyclus ausdehnen kann.

Die IR-Spektren der Acetalisierungsprodukte weisen nur schwache Änderungen gegenüber denen der Edukte auf und sind wenig aussagekräftig. Die deutlichen Banden der NH-Schwingungen der Edukte bei  $3340$  bis  $3300\text{ cm}^{-1}$  sind allerdings nicht mehr zu sehen.

Abbildung 3-4

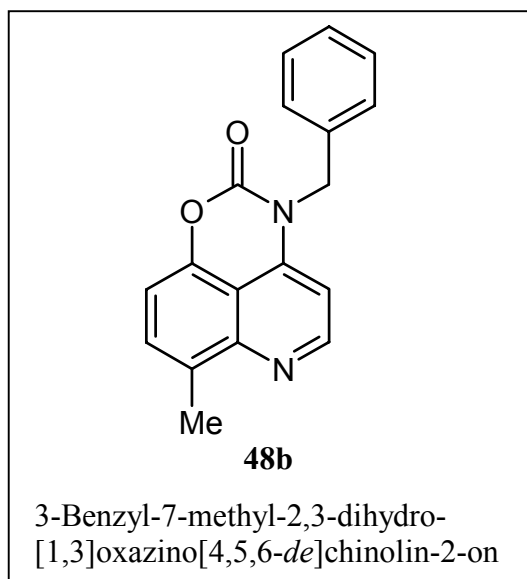
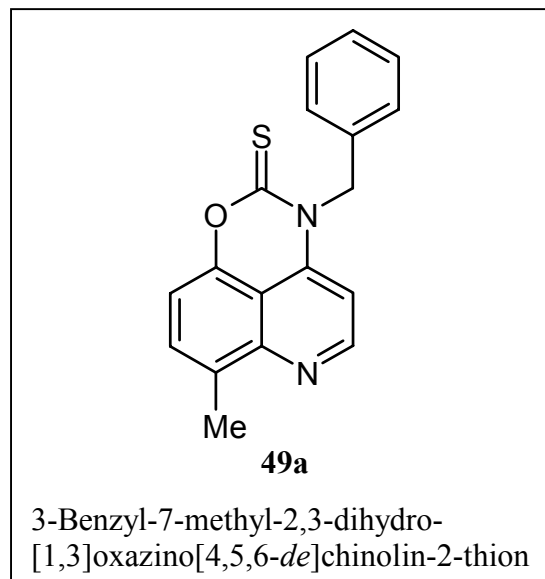
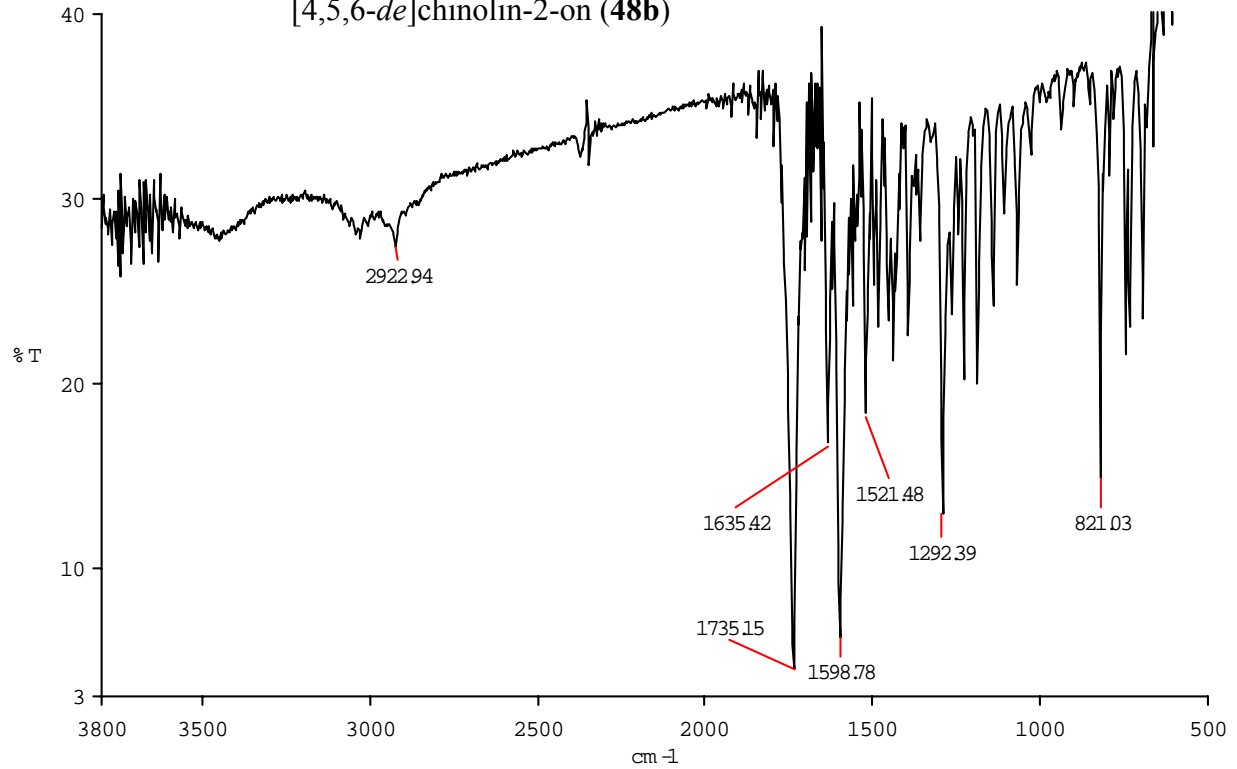


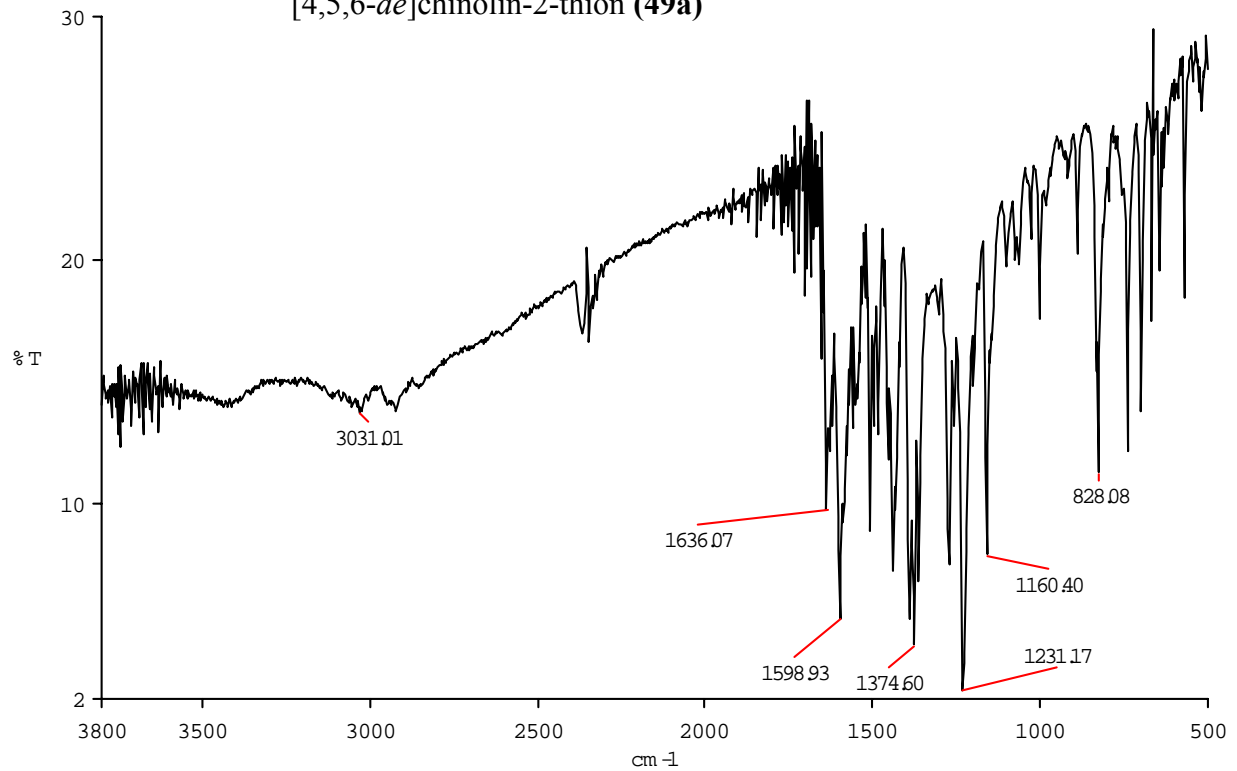
Abbildung 3-5



**Abbildung 2-3:** IR-Spektrum von 3-Benzyl-7-methyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino-[4,5,6-*de*]chinolin-2-on (**48b**)



**Abbildung 3-7:** IR-Spektrum von 3-Benzyl-7-methyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino-[4,5,6-*de*]chinolin-2-thion (**49a**)



3.6.4  $^1\text{H-NMR-Spektren}$ 

Anhand der  $^1\text{H-NMR}$ -Daten läßt sich der Übergang vom ringoffenen 4-Amino-5-hydroxy-chinolin (**17**) zum tricyclischen System verfolgen. Erwartungsgemäß fehlen in den Spektren der Produkte die NH- und OH-Signale. Interessanter jedoch ist das Verhalten der aromatischen Protonen.

Nach Bildung der cyclischen (Thio-)Carbamate ist durch die eingeführte Carbonylfunktion die magnetische Anisotropie am Molekül verstärkt, besonders die Signale von C4-H und C9-H (vgl. Abbildung 3-8) sind im Vergleich zu C3-H und C6-H (Chinolinpositionen) am Edukt durch die verringerte Abschirmung um 0.3 bis 0.6 ppm in das tiefere Feld verschoben. Die Werte der räumlich weiter entfernten Protonen ändern sich weniger, beim Chinolin-C2-H um 0.1 bis 0.4 ppm und beim Chinolin-C7-H nur um 0 bis 0.1 ppm in die gleiche Richtung. Ein systematischer Unterschied durch Austausch von Carbonyl gegen Thiocarbonyl ist nicht festzustellen (vgl. Abbildungen 3-10 und 3-11).

Abbildung 3-8

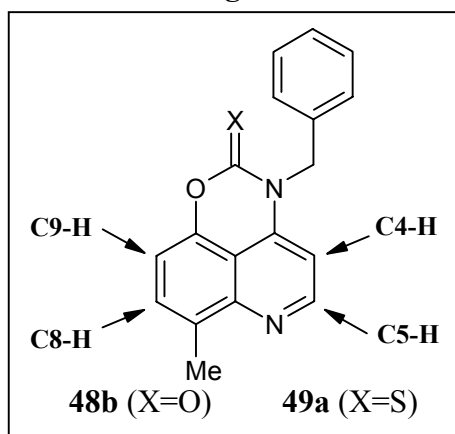
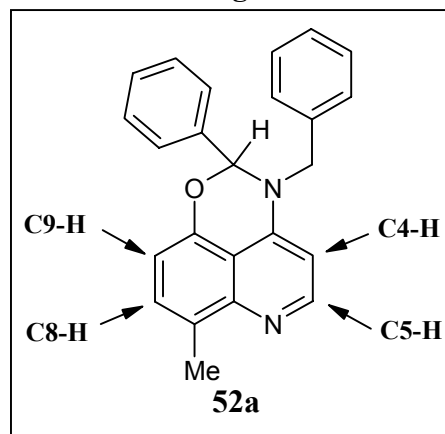
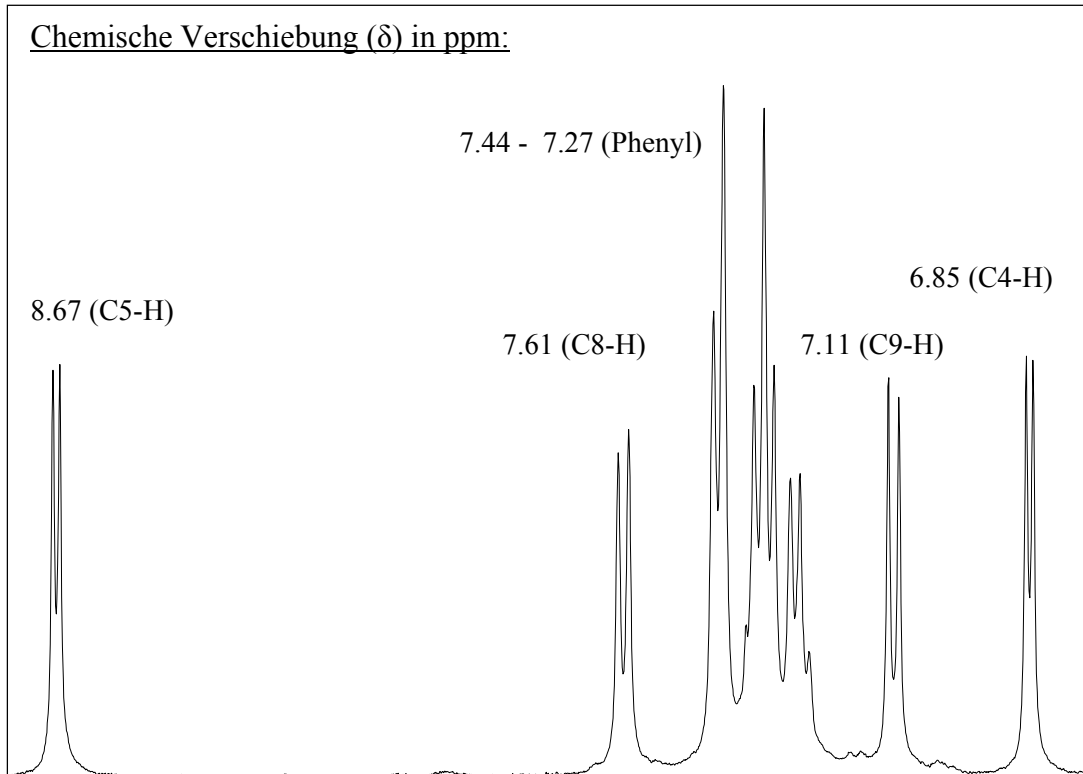


Abbildung 3-9

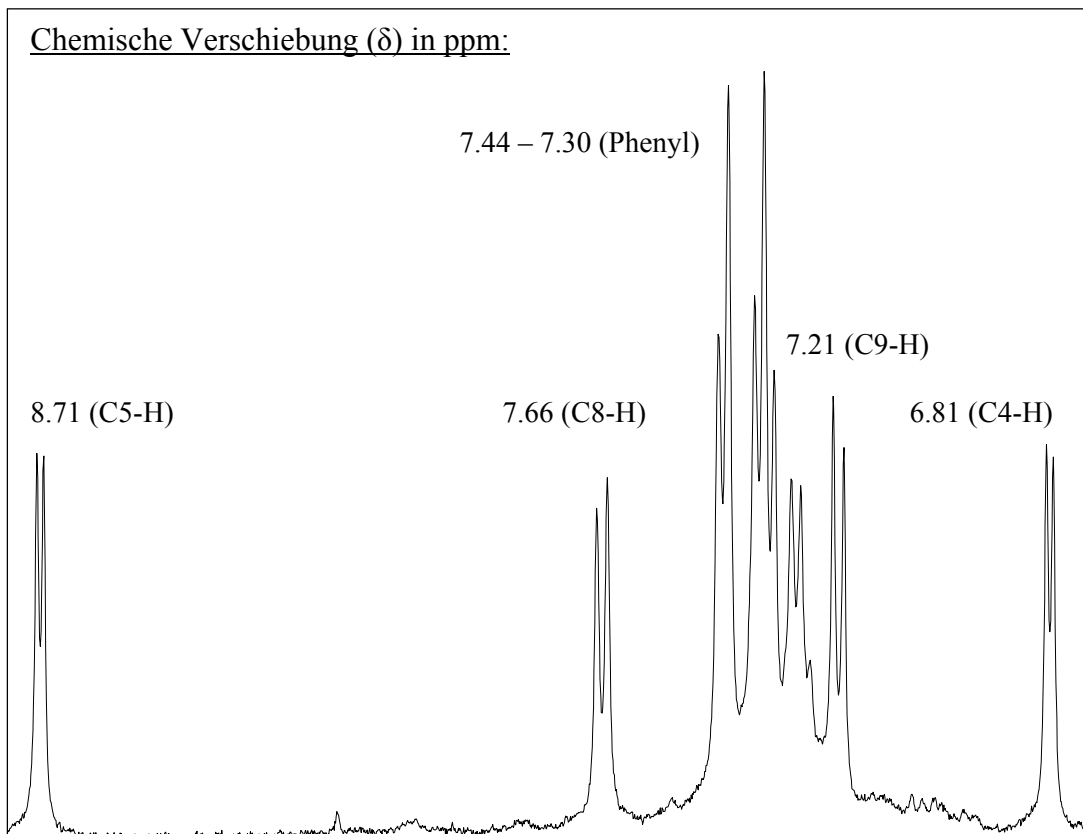


Die Spektren der Verbindungstypen **52** und **54**, also der cyclischen *N,O*-Acetale (vgl. Abbildung 3-9), können ebenfalls mit denen der Ausgangsprodukte (**17**) verglichen werden. Sofern, trotz der im Abschnitt 3.4.1 beschriebenen Probleme bei Lösung der Substanzen, definierte Signale auftreten, zeigen diese ein unterschiedliches Verhalten der aromatischen Protonen. Der Wert der chemischen Verschiebung des C3-H und des C2-H im Chinolinring verringert sich jeweils um etwa 0.2 ppm. Die Signale von C6-H und C7-H werden dagegen um etwa 0.2 ppm in das tiefere Feld verschoben. Das läßt sich leicht damit erklären, daß der Phenylkern am  $\text{sp}^3$ -hybridisierten Kohlenstoffatom des acetalisierten Benzaldehyds nicht in einer Ebene mit dem aromatischen Bicyclus liegen kann. Der substituierte Benzolring nimmt eine Lage zum Chinolingerüst ein, bei der sein durch die magnetische Anisotropie hervorgerufener Abschirmungskegel auf die Protonen in 4- und 5-Position des Oxazinochinolins **52** oder **54** einwirkt. Die C8- und C9-Wasserstoffatome müssen dann zwangsläufig im Entschirmungsbereich des Benzolkerns liegen und damit ins Tieffeld verschoben werden.

**Abbildung 3-10:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Ausschnitt) von 3-Benzyl-7-methyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]chinolin-2-on (**48b**) in  $\text{DMSO-d}_6$



**Abbildung 3-11 :**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Ausschnitt) von 3-Benzyl-7-methyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]chinolin-2-thion (**49a**) in  $\text{DMSO-d}_6$



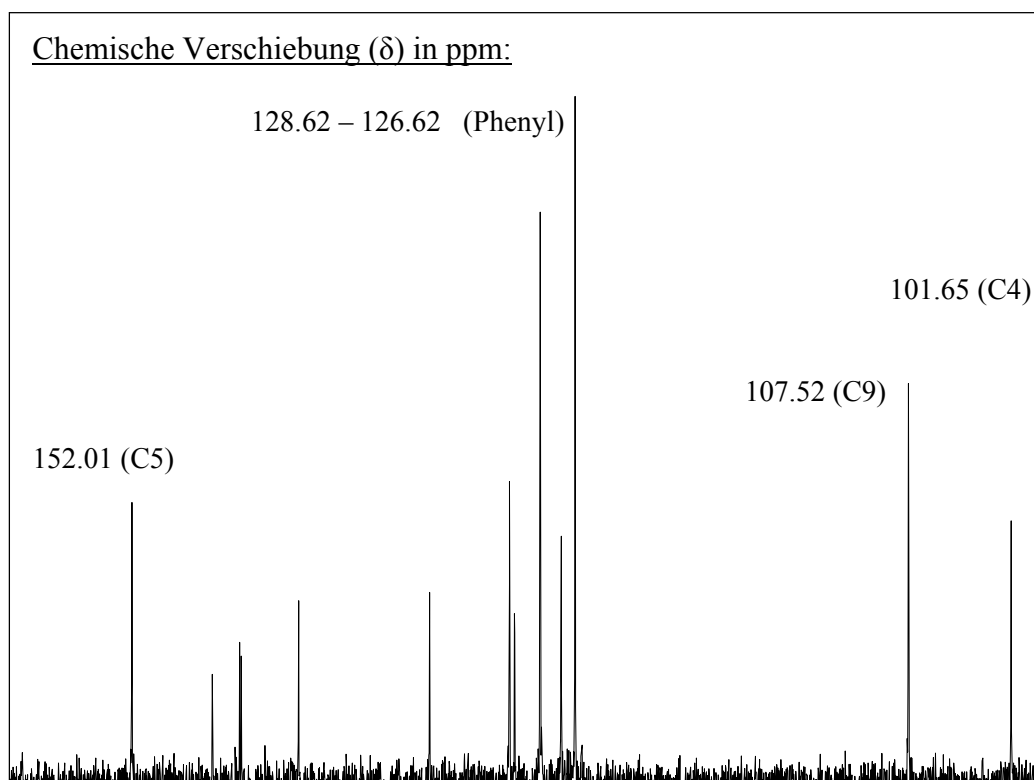
3.6.4  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren

Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren der 3-Benzyl-7-methyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]chinolin-2-one (**48b**) und -thione (**49a**) (vgl. Abbildung 3-8) zeigen einen typischen Aufbau und sind zur Identifizierung gut geeignet (vgl. Abbildung 3-12). Alle Signale des tricyclischen Grundkörpers finden sich im Bereich zwischen der Verschiebung des C4-Atoms bei 101.0 ppm und der des C5-Atoms bei 152.5 ppm. Einzige Ausnahme ist der Wert für die Thiocarbonylfunktion (C2) bei 180.3 ppm, während das C2-Signal der Carbonylgruppe mit 146.0 bis 147.0 ppm im angesprochenen Rahmen liegt. Die Signale der Phenylkerne in der N3-Seitenkette begrenzen sich auf Zahlenwerte zwischen 126.5 und 129.5 ppm, und entsprechen damit den Literaturdaten.<sup>161</sup>

Die Veränderung der chemischen Verschiebung des Chinolin-C3-Atoms um 4 bis 5 ppm (von etwa 97.0 ppm auf 101.0 ppm) und das Verschwinden aller Signale oberhalb von 152.5 (bis auf die genannte Ausnahme) kennzeichnen den Übergang von den 4-Amino-5-hydroxy-chinolin-hydrochlorid-Derivaten (**17**) zu den Oxazinochinolin-2-onen (**48,49**) (vgl. Kapitel 2, Abschnitt 2.6.7).

Die Acetalisierung zu den 2-Aryl-7-methyl-3-phenylalkyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]chinolinen (**52,54**) führt zu keiner auffälligen Veränderung des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums.

**Abbildung 3-12:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (Ausschnitt) von 3-Benzyl-7-methyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]chinolin-2-on (**46**) in  $\text{DMSO-d}_6$



### 3.6.5 Massenspektren

Die Massenspektren der cyclischen Acetale (**52,54**) und (Thio-)Carbamate (**48,49**) sind vor allem durch die Angabe des jeweiligen Molpeaks ( $M^+$ ) hilfreich zur Identifizierung der Produkte. Ein allgemeines Fragmentierungsmuster läßt sich kaum erkennen. Der wichtige Beitrag zur Strukturaufklärung wurde bereits in Abschnitt 3.4.1 anhand von Tabelle 3.1 eingehend erläutert.

## 4 Zur biologischen Wirksamkeit von 4-Amino-5-hydroxy-chinolinen und deren Cyclisierungsprodukten

### 4.1 Problemstellung

Als biologische Wirksamkeit von Aminochinolinen und Hydroxychinolinen sind vor allem deren antimikrobiellen Eigenschaften bekannt. Auch verschiedene Oxazin-Derivate sind antibakteriell wirksam. Folglich lag es nahe, die Syntheseprodukte aus den Kapiteln 2 und 3 hinsichtlich ihrer Wirkung auf Mikroorganismen zu untersuchen. Der Einfluß der Cyclisierung auf die biologische Aktivität sollte verfolgt werden.

### 4.2 Literaturübersicht

#### 4.2.1 Biologische Wirkungen von Amino- und Hydroxy-chinolinen

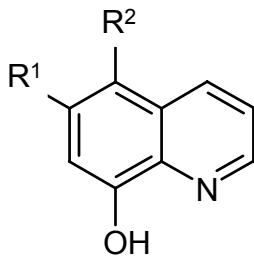
Bei Amino- und Hydroxy-substituierten Chinolinen findet sich ein breites Spektrum an pharmakologischen und antimikrobiellen Wirkungen. Viele Arzneimittel weisen Wirkstoffmoleküle auf, die neben der wirkungsbestimmenden Struktur einen Chinolinbaustein enthalten.<sup>162,163</sup> Die Literaturbearbeitung beschränkt sich jedoch nur auf Substanzen, deren biologische Wirkung überwiegend von einem Amino- oder Hydroxy-funktionalisiertem Chinolingerüst auszugehen scheint. Diese Stoffe finden medizinische Verwendung als  $\beta$ -Adrenozeptorenblocker (Carteololhydrochlorid),<sup>164</sup> Analgetika (Floctafenin),<sup>165</sup> Antiarrhythmika (Quinacainol),<sup>163</sup> Antidepressiva (Quipazinmaleat),<sup>163,166</sup> Antihypertensiva (Amiquinsinhydrochlorid),<sup>163</sup> Antipsychotika (Ivoqualin),<sup>163</sup> schwache und starke Antirheumatika (Aguttan, Hydroxychloroquin),<sup>163,167</sup> Anxiolytika (Pipequaline),<sup>168</sup> Bronchospasmolytika (Quinprenalinsulfat),<sup>163</sup> Laxantien (Normolaxol),<sup>163</sup> Leukotrieninhibitoren,<sup>163</sup> 5-Lipoxygenaseinhibitoren<sup>163</sup> und schwache Muskelrelaxantien.<sup>163</sup>

Neben den physiologischen Wirkungen sind besonders die antimikrobiellen Eigenschaften von Bedeutung (vgl. Abbildung 4-1). So wirken 8-Hydroxychinolin<sup>169</sup> und 6-Methoxin<sup>163</sup> antiseptisch, Cloxyquin,<sup>170</sup> Tiliquinol<sup>163</sup> und 4-Chinolinon-3-carbonsäuren (als Gyrasehemmer)<sup>171</sup> antibakteriell, Gangamycin antimycobakteriell,<sup>163</sup> Mequinolat gegen Kokzidiose bei Geflügel,<sup>163</sup> Clamoxyquin bei Amöbiasis,<sup>163</sup> Quinacetolsulfat fungizid,<sup>172</sup> Imazaquin herbizid,<sup>173</sup> Chloroquin,<sup>174</sup> Pentaquin<sup>175</sup> und Amodiaquin<sup>176</sup> gegen Protozoen.



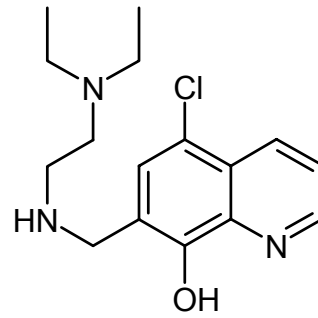
Abbildung 4-1

**Amino- und Hydroxy-chinolin-Verbindungen  
mit antimikrobieller Wirksamkeit**

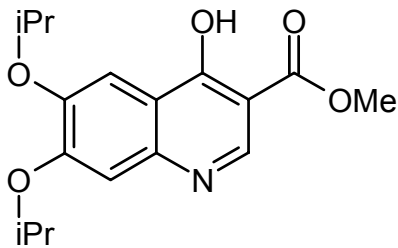


*INN*: 6-Methoxin ( $R^1 = \text{Me}$ ;  $R^2 = \text{H}$ )

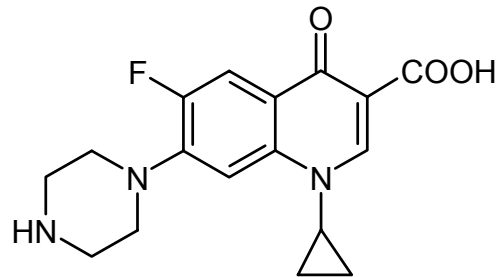
*INN*: Tiliquinol ( $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ )



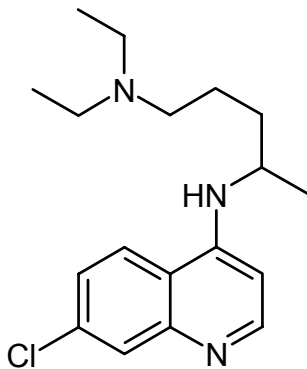
*INN*: Clamoxiquin



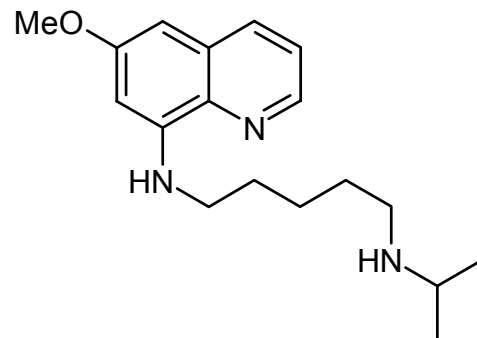
*INN*: Mequinolat



*INN*: Ciprofloxacin



*INN*: Chloroquin

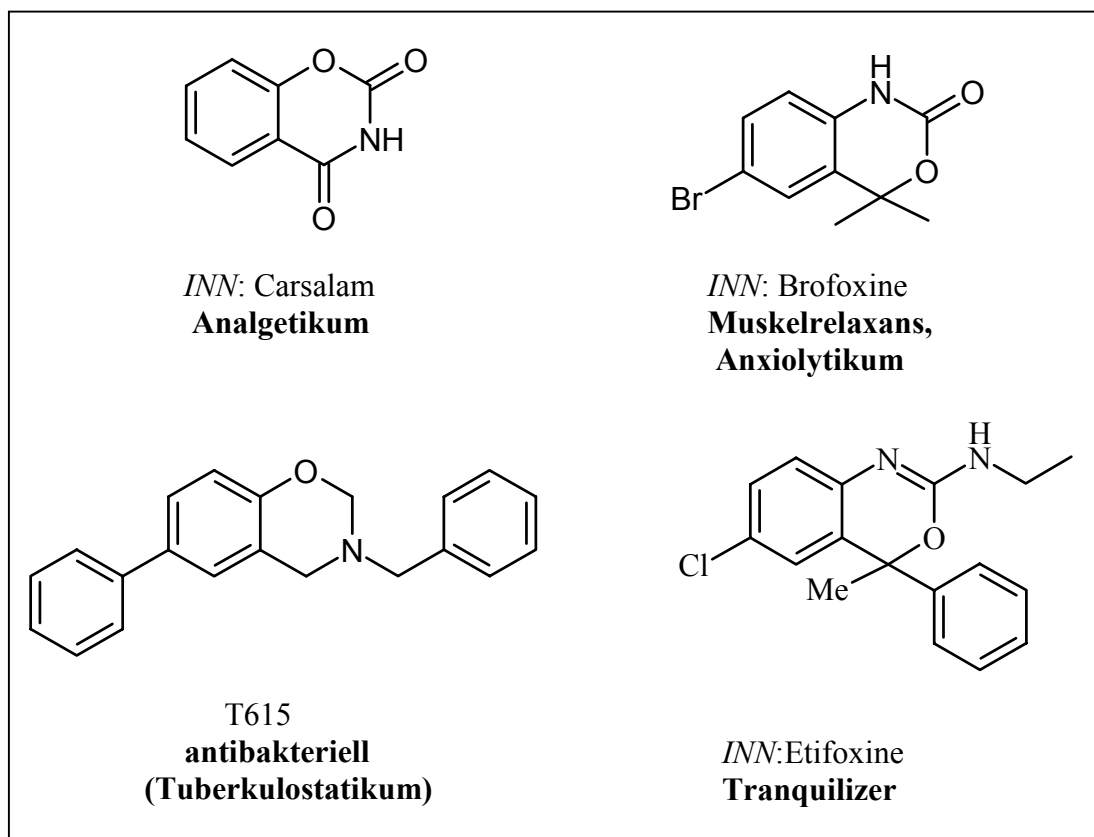


*INN*: Pentaquin

4.2.2 Biologische Wirkungen von Oxazinen

Nachdem die pharmakologischen Eigenschaften von Chinolinen mit freier OH- und NH-Funktion vorgestellt wurden, sollen nun die Oxazine und deren reduzierte Formen als wesentlicher Strukturbestandteil der [1,3]Oxazino[4,5,6-*de*]chinoline im Mittelpunkt des Interesses stehen. Von Oxazinderivaten sind es vor allem die Benzoxazine, die eine Reihe pharmakologischer Wirkungen aufweisen (vgl. Abbildung 4-2). Es finden sich analgetische,<sup>163</sup> antianginöse,<sup>177</sup> antibakterielle,<sup>178</sup> antidepressive,<sup>179</sup> fungizide,<sup>180</sup> antihistaminische,<sup>181</sup> antihypertensive,<sup>179</sup> anxiolytische,<sup>163</sup> tranqulisierende<sup>182</sup> und außerdem herbizide<sup>183</sup> Effekte.

Abbildung 4-2



Da im weiteren Verlauf der Schwerpunkt überwiegend auf die antimikrobiellen Aktivitäten gelegt wird, sollte zusätzlich die bakteriostatische Wirkung von 1,3-Oxazin-2,4-dion<sup>184</sup> auf *Escherichia coli* und das semisynthetische  $\beta$ -Lactamantibiotikum Lamoxactam, ein 1-Oxadethia-Cefalosporin-Derivat<sup>185</sup> genannt werden.

## 4.3 Ergebnisse

### 4.3.1 Antibakterielle Wirksamkeit von 4-Aminochinolinen und [1,3]Oxazino[4,5,6-de]chinolinen

Die theoretischen Kenntnisse über die Wirkung von Amino- und Hydroxychinolinen, sowie von arylannelierten 1,3-Oxazinen gegen gram-positive und gram-negative Bakterien gaben Anlaß zur Untersuchung der neu dargestellten Substanzen auf eine entsprechende Aktivität. Deren Einfluß auf das Wachstum von *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 24913) und *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) wurde ermittelt anhand der Bestimmung ihrer minimalen Hemmkonzentration (MHK) und minimalen bakteriziden Konzentration (MBK) durch Mikrobouillonverdünnungstests.

#### **Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK)**

Die Bestimmung wurde nach den Empfehlungen der WHO-ICS (World Health Organization International Collaborative Study)<sup>186</sup> bei folgenden Versuchsbedingungen durchgeführt:

**Bakterienstämme:** *Escherichia coli* ATCC25922  
*Staphylococcus aureus* ATCC 24913  
*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853

**Nährmedium:** Mueller-Hinton-Bouillon (MHB)

**Inokulum:** 1:100-Verdünnung einer Übernachtskultur (18 +/-2 Stunden) in Mueller-Hinton-Bouillon, entsprechend einer Keimzahl\* von ca.:

<i>E. coli</i>	: ca. 8,62 x 10 <sup>6</sup> KBE/ml
<i>S. aureus</i>	: ca. 5,13 x 10 <sup>6</sup> KBE/ml
<i>Ps. aerug.</i>	: ca. 2,46 x 10 <sup>6</sup> KBE/ml

Durch die Mischung von Bakteriensuspension mit Testsubstanzverdünnung 1:1 ergab sich in den Vertiefungen der Mikrotiterplatte vor Bebrütung eine tatsächliche Keimzahl von ca.:

<i>E. coli</i>	: ca. 4,31 x 10 <sup>6</sup> KBE/ml
<i>S. aureus</i>	: ca. 2,58 x 10 <sup>6</sup> KBE/ml
<i>Ps. aerug.</i>	: ca. 2,46 x 10 <sup>6</sup> KBE/ml.

---

\* Die Bestimmung der Keimzahl erfolgte aus einer Übernachtskultur in einer Natriumchlorid-Verdünnungsreihe auf Tryptophan-Soja-Agarplatten als Dreifachbestimmung.

**Inkubation:** 18 bis 24 h im Brutschrank bei 36 °C

**Testsubstanz-Stammlösung:**

Testsubstanzen waren vorrangig die dargestellten 4-Aminochinoline und [1,3]Oxazino[4,5,6-*de*]chinoline, außerdem wurden auch die MHK einiger Zwischenprodukte aus der Synthese der 4-Amino-hydroxy-chinoline aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu den antibakteriellen 4-Chinolon-3-carbonsäuren (systematisch wäre der Name: 4-Oxo-chinolin-3-carbonsäuren) bestimmt.

Eine abgewogene Menge (etwa 10,2 mg freie Base bzw. etwa 11,6 mg Hydrochlorid oder 13,4 mg Hydrobromid) der unter reduziertem Druck getrockneten Testsubstanz wird in 2 ml Methanol gelöst und mit 3 ml MHB versetzt, so daß eine Stammlösung mit einer Konzentration von 2048 µg/ml (bezogen auf die Base) erhalten wurde.

**Verdünnungsreihe:**

Aus der Testsubstanz-Stammlösung wurden nach literaturbekanntem Vorgehen durch Zugabe von Mueller-Hinton-Bouillon Lösungen von 1024 µg/ml bis 0,5 µg/ml hergestellt.<sup>187</sup> Es wurde nach dem Schema in Tabelle 4-1 verfahren:

**Tabelle 4-1: Herstellen der Verdünnungsreihe**

Verdünnungsstufe	Konzentration [µg/ml]	Herstellen der Verdünnung
1	1024	1 ml Stammlösung + 1 ml MHB
2	512	1 ml Stammlösung + 3 ml MHB
3	256	1 ml Stammlösung + 7 ml MHB
4	128	1 ml Verdünnung 3 + 1 ml MHB
5	64	1 ml Verdünnung 3 + 3 ml MHB
6	32	1 ml Verdünnung 3 + 7 ml MHB
7	16	1 ml Verdünnung 6 + 1 ml MHB
8	8	1 ml Verdünnung 6 + 3 ml MHB
9	4	1 ml Verdünnung 6 + 7 ml MHB
10	2	1 ml Verdünnung 9 + 1 ml MHB
11	1	1 ml Verdünnung 9 + 3 ml MHB
12	0,5	1 ml Verdünnung 9 + 7 ml MHB

**Durchführung:**

Zur Dreifachbestimmung wurden für jede Testsubstanz auf der Mikrotiterplatte jeweils 3x3 Testreihen mit 50 µl Substanzverdünnung in jede der 12 Vertiefungen versehen (mit fallender Konzentration von Vertiefung „1“ bis „12“).

Entsprechend wurden drei Kontrollreihen mit der Lösungsmittelverdünnung beschickt.

Im Anschluß gab man auf je drei Testreihen und eine Lösungsmittelkontrollreihe die Verdünnung eines Bakterienstammes mit 50 µl pro Vertiefung. Dadurch wurde die Konzentration der eingebrachten Testsubstanzlösung nochmals um die Hälfte reduziert, was später beim Ablesen der MHK berücksichtigt wurde.

Nach Beimpfen wurde der Inhalt der Platten durch Anklopfen an die Plattenseiten durchmischt.

#### **Probleme bei der Durchführung:**

Die Bouillionverdünnungsmethode erwies sich teilweise durch die schlechte Löslichkeit der Testsubstanzen im Nährmedium als problematisch. Es wurde ein geeignetes Lösungsmittel zur Bereitung einer ungetrübten Stammlösung gesucht. Verwendung von verdünnter Natronlauge führte zur Lösung, bewirkte aber eine Deprotonierung der Testsubstanz. Bekannt ist, daß die strukturverwandten Gyrasehemmer bei Deprotonierung eine Abschwächung ihrer antibakteriellen Aktivität erleiden. Auf Natronlauge wurde ebenso verzichtet wie auf verdünnte Salzsäure, die selbst eine zu starke bakteriostatische Wirkung zeigte. Dimethylsulfoxid zeigte ebenfalls antibakterielle Wirksamkeit auf, außerdem erwies sich die hohe chemische Aggressivität als störend.

Verwendet wurde Methanol, das bessere Lösungseigenschaften aufwies als Ethanol. Von Vorteil war dabei, daß durch das Lösen in Alkohol auf eine Sterilfiltration verzichtet werden konnte.

In mehreren Fällen führte der Zusatz von Bouillon zur Trübung der methanolischen Lösung. Solche Stammlösungen wurden erst nach intensivem Schütteln als Ausgangslösung für die Verdünnungsreihen verwendet. Ab dem dritten Verdünnungsschritt ergaben sich im allgemeinen klare Lösungen.

Nach Bebrütung und Auswertung wurden zur Absicherung der Ergebnisse Lösungen der Konzentrationen, die eine MHK bis 512 µg/ml aufwiesen und von einer getrübten Stammlösung ausgingen, ein zweites Mal unter Umgehung der Verdünnungsreihe hergestellt. Es wurden direkt ungetrübte Lösungen der Konzentrationen von 1024 µg/ml oder 512 µg/ml in Methanol/MHB 1:1 hergestellt, die dann ohne Trübung weiter verdünnbar waren. Für diese Proben wurden, wie beschrieben, die MHK bestimmt. Dabei traten geringe Abweichungen zu den zuvor ermittelten Werten auf. Die nach der direkten Methode ermittelten Werte wurden als verlässlicher angesehen und daher in der Ergebnistabelle (vgl. Tabelle 4-2) aufgeführt.

#### **Kontrollen:**

Zur Prüfung auf antibakterielle Effekte des Lösungsmittels wurden die ersten fünf Verdünnungen der oben genannten Verdünnungsreihe unter Verwendung

des Lösungsmittels (Methanol) ohne Testsubstanz hergestellt. Diese wurden entsprechend der Testsubstanzverdünnungen mit der Bakteriensuspension 1:1 versetzt.

Um die Wahrscheinlichkeit der Kontamination mit fremden Keimen möglichst klein zu halten, wurden die Arbeiten grundsätzlich an einer Werkbank mit laminarer Verdrängungsströmung ausgeführt. Zur Überprüfung des Erfolgs dieser Maßnahme wurden jeweils sechs Vertiefungen einer Platte mit reiner MHB befüllt und nach Bebrütung auf Wachstum kontrolliert.

Zusätzlich wurde eine Kontrollreihe, die ausschließlich Testsubstanzverdünnung enthielt, und eine Kontrollreihe, die nur mit Lösungsmittelverdünnung versetzt wurde, erstellt.

### **Material:**

Verwendet wurden Mikrotiterplatten mit  $8 \times 12 = 96$  Kavitäten zu je 100  $\mu\text{l}$ .

Zum Befüllen mit Bakteriensuspension wurde eine 50  $\mu\text{l}$  Mehrkanalpipette eingesetzt. Die Testsubstanzverdünnungen wurden mittels einer 50  $\mu\text{l}$  Pipette auf die Platten aufgebracht.

### **Auswertung:**

Nach Bebrütung wurde das Testergebnis von der Mikrotiterplatte mit bloßem Auge im Durchlicht mit Hilfe eines Spiegels in einem Ableserahmen ermittelt. Die Testsubstanzkonzentration, bei der gerade keine Trübung (Sediment) erkennbar war, wurde als minimale Hemmkonzentration (MHK) abgelesen.

Zum direkten Vergleich der Ergebnisse wurde eine Verdünnungsreihe einer wäßrigen Ciprofloxacin-Lösung hergestellt und unter den gleichen Bedingungen wie die Testsubstanzen untersucht.

### **Bestimmung der minimalen bakteriziden Konzentration (MBK)**

Zur Bestimmung der minimalen bakteriziden Konzentration wurden die Proben aus der Untersuchung der MHK verwendet.

Nach Ablesen der MHK aus den Verdünnungsreihen wurde jeweils die gesamte Flüssigkeitsmenge (etwa 100  $\mu\text{l}$ ) den Plattenvertiefungen, in denen keine Trübung erkennbar war, entnommen und auf Blutagarplatten (Hammelblut 7%) ausgestrichen. Nach Inkubation bei 36 °C für 18 bis 24 Stunden wurde die Substanzkonzentration, bei deren Ausstrich kein Wachstum auftrat, als MBK bestimmt.

**Tabelle 4-2 :** antibakterielle Wirksamkeit der synthetisierten Chinolinverbindungen, ausgedrückt als MHK und MBK [ $\mu\text{g/ml}$ ]

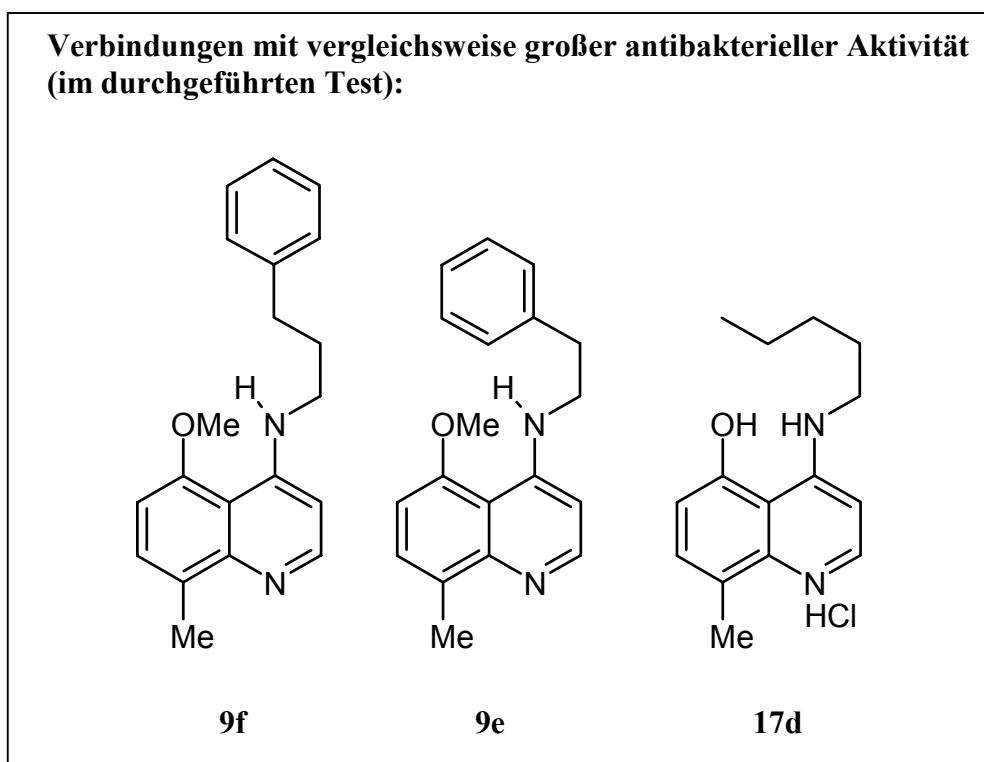
Testsubstanz	MHK : <i>E. coli</i>	MHK : <i>S. aureus</i>	MHK : <i>Ps. aerug.</i>	MBK: <i>E. coli</i>	MBK: <i>S. aureus</i>
5	> 512	> 512	> 512	-	-
7	> 512	> 512	> 512	-	-
9a	128	32	> 512	256	64
9b	256	32	> 512	256	32
9c	64	32	> 512	64	32
9d	256	64	> 512	256	128
9e	512	16	> 512	512	32
9f	128	16	256	512	32
9g	256	512	> 512	512	512
9i	256	64	> 512	256	128
10	> 512	> 512	> 512	-	-
14	256	64	512	256	128
17a	> 512	32	> 512	-	128
17b	> 512	32	> 512	-	32
17c	> 512	32	> 512	-	64
17d	128	32	> 512	> 512	128
18a	> 512	32	> 512	-	32
21	> 512	> 512	> 512	-	-
25	> 512	16	> 512	-	32
27	> 512	> 512	> 512	-	-
28	32	16	> 512	64	32
41	> 512	256	> 512	-	> 512
42	> 512	512	> 512	-	> 512
46	> 512	32	> 512	-	64
48a	> 512	128	> 512	-	256
48b	> 512	512	> 512	-	> 512
48c	> 512	128	> 512	-	256
49b	> 512	512	> 512	-	512
52a	> 512	256	> 512	-	> 512
52b	> 512	128	> 512	-	> 512
57	> 512	> 512	> 512	-	-
<b>Ciprofloxacin</b>	< 0,063	0,5	0,5	-	-

**Ergebnis:**

Tabelle 4-2 legt die allgemein schwache Wirkung der dargestellten Verbindungen auf die drei Testkeime dar. *Ps. aeruginosa* wird in keinem Fall stark am Wachstum gehemmt (größter Effekt bei **9f** : MHK 256 µg/ml). Sensibler erweisen sich *E. coli* und vor allem *S. aureus*. Alle 4-Amino-5-methoxy-chinoline (**9**) zeigen eine Wirkung gegen die gram-negativen und gram-positiven Keime, während sich die Wirkung der 4-Amino-5-hydroxy-chinoline (**17**) ausschließlich auf den gram-positiven Erreger erstreckt. Wirksamste Substanzen sind die 4-Amino-5-methoxy-8-methyl-chinoline mit (aromatisch substituierter) Alkylseitenkette an der Aminofunktion (**9e**, **9f**), die durch die Demethylierung ihren Effekt auf *E. coli* verlieren (Ausnahme **17d**), bei *S. aureus* aber etwa gleich wirksam bleiben (vgl. Abbildung 4-3).

Eindeutig führt die Cyclisierung der 4-Amino-5-hydroxy-chinoline zu einer reduzierten antibakteriellen Aktivität gegenüber allen Teststämmen. Die Wirksamkeit vermindert sich um etwa vier Verdünnungsstufen (von MHK: 32 µg/ml zu MHK: 256 µg/ml).

Fast alle untersuchten Substanzen mit einer MHK  $\leq$  512 µg/ml zeigten einen bakteriziden Effekt auf *E. coli* und *S. aureus*.

**Abbildung 4-3**



## 4.3.2 Untersuchungen zum antibakteriellen Wirkmechanismus: \_\_\_\_\_

Abhängigkeit der antibakteriellen Aktivität von der Eisen(III)-Ionen-Konzentration des Nährmediums**Bakterielle Eisenaufnahme**

Bakterien benötigen für gutes Wachstum ca.  $10^{-5}$  mol/l freie Eisen(III)-Ionen.<sup>192</sup> Da in den Wirtsorganismen jedoch im allgemeinen der überwiegende Anteil der Eisenionen nicht frei, sondern in Form von Proteinkomplexen, wie dem humanen Transferrin, vorliegt, ist es für die Erreger von essentieller Bedeutung eine Möglichkeit zu haben, mit der sie dieses gebundene Eisen für sich nutzbar machen können. Siderophore (z. B. Enterobactin) sind bakterielle Eisencarrier, die als starke Komplexbildner den Transportproteinen des Wirts Eisen(III)-Ionen entreißen und diese aktiv über ein komplexes Transportsystem in der Zytoplasmamembran ins Zellinnere transportieren.<sup>193,194</sup> Auf diese Weise wird der Eisenbedarf des Bakteriums gedeckt.

**Einfluß der Eisen(III)-Ionen-Konzentration auf die MHK der 4-Amino-5-hydroxy-chinoline**

4-Amino-5-hydroxy-chinolin-Verbindungen (**17**) bilden vermutlich unter Beteiligung der phenolischen 5-Hydroxygruppe Chelatkomplexe mit Eisen(III)-Ionen (vgl. Abschnitt 2.6.3). Daher kann die hemmende Wirkung auf das Wachstum von Bakterien die Folge einer Konkurrenz zu den bakteriellen Komplexbildnern um das vorhandene Eisen sein.

Um festzustellen, ob die antibakterielle Aktivität der synthetisierten Substanzen auf der Erzeugung eines Eisenmangels in den Erregern beruht, wurden MHK-Werte in Mueller-Hinton-Bouillon mit und ohne Zusatz definierter Mengen von Eisen(III)-Salzlösungen bestimmt.

Die 4-Amino-5-hydroxy-chinoline **17 a, b** und **c** zeigen antibakterielle Effekt auf *S. aureus* bei MHK= 32 µg/ml, bei *E. coli* ist keine Wirkung sichtbar. Das 4-Benzylamino-5-methoxy-8-methylchinolin (**9b**) wirkt gegen *S. aureus* (MHK= 32 µg/ml) und *E. coli* (MHK= 256 µg/ml) (vgl. Tabelle 4-3).

**Tabelle 4-3**

Verbindung	MHK: <i>E. coli</i>		MHK: <i>S. aureus</i>	
	µg/ml	µmol/ml	µg/ml	µmol/ml
<b>9b</b>	256	0,920	32	0,115
<b>17a</b>	> 512	1,785	32	0,112
<b>17b</b>	> 512	1,702	32	0,106
<b>17c</b>	> 512	1,626	32	0,102

Bei der Interaktion der Testsubstanzen mit den Eisen(III)-Ionen des Nährmediums wird davon ausgegangen, daß sich Chelatkomplexe im üblichen Verhältnis: Chelatbildner /  $\text{Fe}^{3+} = 3:1$  bilden (vgl. Abschnitt 2.6.3 und 4.4.3). So binden als Beispiel 0,106  $\mu\text{mol}$  der Substanz **17b** 0,035  $\mu\text{mol}$  Eisen(III)-Ionen. Um beurteilen zu können, ob diese Substanzmenge ausreichend ist, um alle Eisenionen im Nährmedium zu komplexieren, wird der Eisen(III)-Ionen Gehalt berechnet:

**Standardzusammensetzung der Mueller-Hinton-Bouillon (g/l deionisiertes Wasser):**<sup>187</sup>

Rindfleischextrakt	( $\text{Fe}^{3+} < 0,001 \%$ )	3,0 g/l
säurehydrolysiertes Casein	( $\text{Fe}^{3+} < 0,001 \%$ )	17,5 g/l
Stärke		1,5 g/l

$\text{Fe}^{3+}$ -Gehalt in 1000 ml:  $< 3,67 \mu\text{mol/l}$ ; entsprechend  $0,00367 \mu\text{mol/ml}$   
(Stärke wird als praktisch eisenfrei angesehen)

Das bedeutet, bei der MHK (**17a**) von 32  $\mu\text{g/ml}$  stehen pro Mililiter Testmedium 0,035  $\mu\text{mol}$  potentiell eisenbindende Substanz 0,0037  $\mu\text{mol}$  theoretisch komplexierbaren Eisenionen gegenüber; das heißt es ist möglich, daß alles vorliegende Eisen mit dem 4-Amino-5-hydroxy-chinolin einen Chelatkomplex eingeht.

In der durchgeführten Untersuchung sollte festgestellt werden, ob sich die MHK zu größeren Konzentrationen verschieben, wenn mit Eisenionen angereicherte Nährbouillon verwendet wird. Zu diesem Zweck wurde Eisen(III)-sulfat- und Eisen(III)-chlorid-haltige Mueller-Hinton-Bouillon hergestellt.

**Eisenmedien:**

Folgende Eisenlösungen wurden durch Lösen von Eisen(III)-sulfat bzw. Eisen(III)-chlorid in Mueller-Hinton-Bouillon hergestellt:

$\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \times 20\% \text{H}_2\text{O}$ [399,88 g/mol, wasserfrei]	<b>A1:</b> 0,0167 g/l = 33,4 $\mu\text{mol/l}$	<b>A2:</b> 0,1813 g/l = 362,7 $\mu\text{mol/l}$
$\text{FeCl}_3 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ [270,32 g/mol]	<b>B1:</b> 0,0098 g/l = 36,2 $\mu\text{mol/l}$	<b>B2:</b> 0,0972 g/l = 359,5 $\mu\text{mol/l}$

**Durchführung:**

Die Durchführung folgte dem im Abschnitt 4.3.1 beschriebenen Vorgehen. Es wurden 10,2 mg (berechnet als freie Base) der Testsubstanz in 2 ml Methanol gelöst und anschließend mit 8 ml MHB versetzt, so daß sich eine Stammlösung

von 1024 µg/ml ergab. Solche Lösungen wurden von Verbindungen **9b**, **17a**, **17b** und **17c** hergestellt.

Die Stammlösung wurde nun, analog der Tabelle 4-1 mit den Eisenmedien A1, A2, B1 und B2 sowie Standard-Mueller-Hinton-Bouillon bis zur Testsubstanzkonzentration von 32 µg/ml verdünnt, wodurch sich die in Tabelle 4-4 dargestellten Konzentrationsverhältnisse ergaben.

**Tabelle 4-4**

Verdünnung	Testsubstanz [µg/ml]	A1: Fe <sup>3+</sup> [µmol/ml]	A2: Fe <sup>3+</sup> [µmol/ml]	B1: Fe <sup>3+</sup> [µmol/ml]	B2: Fe <sup>3+</sup> [µmol/ml]
Stammlösung	1024	0,0037	0,0037	0,0037	0,0037
1	512	0,0121	0,0944	0,0218	0,1835
2	256	0,0162	0,1397	0,0309	0,2733
3	128	0,0183	0,1624	0,0354	0,3183
4	64	0,0194	0,1737	0,0377	0,3408
5	32	0,0199	0,1794	0,0388	0,3520

Die Mikrotiterplatten wurden als Dreifachbestimmung, wie in Abschnitt 4.3.1 beschrieben, beschickt.

#### **Kontrollen:**

Zur Überprüfung der bakteriostatischen Eigenschaften der Eisenmedien wurden diese unverdünnt mit Bakteriensuspension versetzt.

#### **Vergleich:**

Als Vergleich wurden entsprechende Verdünnungsreihen des Chemotherapeutikums Ciprofloxacin mit höheren Testsubstanzverdünnungen in Standard- und Eisenmedium erstellt.

#### **Ergebnis:**

Tabelle 4-5 zeigt die durch Eisenzugabe veränderten MHK-Werte der 4-Amino-5-hydroxy-chinoline. Bei dem 4-Amino-5-methoxy-chinolin (**9b**), wie auch bei Ciprofloxacin (vgl. Tabelle 4-6), ist in eisenreichen Nährmedien keine schwächere antibakterielle Wirkung festzustellen; gleichzeitig läßt sich erkennen, daß das Wachstum aber offensichtlich auch nicht gefördert wird.

Das Eisen(III)-sulfat erwies sich unter Testbedingungen im Gegensatz zum Eisen(III)-chlorid als schlecht löslich. Insofern entsprechen die nicht völlig regelmäßigen Ergebnisse den Erwartungen.

Hervorzuheben ist, daß bei etwa äquimolaren Mengen von Eisen(III)-Ionen und Testsubstanz (bei Verdünnungsstufe 4:  $c(\text{Testsubstanz}) = 0,035 \mu\text{mol/ml}$  und  $c(\text{Fe}^{3+}) = 0,038 \mu\text{mol/ml}$ ), der antibakterielle Effekt aufgehoben wird und erst bei höherer Substanzkonzentration wieder auftritt. In einigen Fällen zeigt sich,

daß bei überschüssiger Eisenmenge eine zusätzliche Wirkungsabschwächung erfolgt.

Die durchgeführten Kontrollen wiesen nicht auf eine bakteriostatische Wirkung der Eisenmedien hin.

**Tabelle 4-5: antibakterielle Wirksamkeit synthetisierter Chinolinverbindungen in eisenreichen Nährmedien, ausgedrückt als MHK [ $\mu\text{g/ml}$ ]**

Medium	<i>E. coli</i>				<i>S. aureus</i>			
	9b	17a	17b	17c	9b	17a	17b	17c
<b>MHB</b>	256	> 512	> 512	> 512	32	32	32	32
<b>A1</b>	256	> 512	> 512	> 512	32	128	32	128
<b>A2</b>	256	> 512	> 512	> 512	32	256	32	128
<b>B1</b>	256	> 512	> 512	> 512	32	128	64	128
<b>B2</b>	256	> 512	> 512	> 512	32	32	256	128

**Tabelle 4-6: antibakterielle Wirksamkeit von Ciprofloxacin in eisenreichen Nährmedien, ausgedrückt als MHK [ $\mu\text{g/ml}$ ]**

Medium	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
<b>MHB</b>	< 0,0625	0,25
<b>A1</b>	< 0,0625	0,25
<b>A2</b>	< 0,0625	0,25
<b>B1</b>	< 0,0625	0,25
<b>B2</b>	< 0,0625	0,25

### 4.3.3 Antiplasmodiale Wirksamkeit von 4-Amino-chinolinen und [1,3]Oxazino[4,5,6-de]chinolinen

#### **Protozoen als Auslöser der Malariaerkrankung**

4-Aminochinolone sind die klassischen Wirkstoffe zur Behandlung und Prophylaxe der Malaria, eine Sammelbezeichnung für Infektionen mit Protozoen der Gattung *Plasmodium* aus der Klasse der *Sporozoa* (wie auch die humanpathogenen *Toxoplasma gondii* und *Babesia*). Auslöser der Erkrankung sind die Arten *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* und *Plasmodium vivax*, wobei *Pl. falciparum* als Ursache für die lebensbedrohliche Malaria tropica die größte Aufmerksamkeit in der Forschung zukommt.<sup>188</sup>

Die Übertragung des Parasiten auf den menschlichen Organismus erfolgt durch den Stich einer infizierten weiblichen Stechmücke (*Anopheles*-Arten). Sporozoiten gelangen über den Blutkreislauf in die Leberzellen und bilden dort über den Zustand von Gewebeschizonten jeder annähernd 30 000 Merozoiten, die nach etwa fünf Tagen in den Blutstrom gelangen. In dieser Form dringen sie in Erythrocyten ein und entwickeln, geschützt vor dem Immunsystem des Wirtsorganismus, Blutschizonten, die durch schnelles Wachstum bald die Ruptur der Zellmembran unter erneutem Freisetzen von Merozoiten bewirken (Fieberanfall).

Der eukaryotische Erreger kann als Gewebeschizont oder Blutschizont durch Arzneimittel angegriffen werden. Die Chinolinverbindungen Chloroquin, Mefloquin und Chinin sind, wie auch das Phenanthrenderivat Halofantrin, Blutschizontozide, während den Folsäurestoffwechsel beeinflussende Pharmaka (zum Beispiel Proguanil, Pyrimethamin und Sulfadoxin) vor allem gegen Gewebeschizonten wirksam sind.

#### **Bestimmung der Wachstumshemmung ausgewählter Chinolinverbindungen auf *Plasmodium falciparum***

Am Bernhardt-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg, Abteilung Biochemie, wurden von der Arbeitsgruppe *Walter* die Verbindungen **9b**, **17b**, **17c**, **42** und **48b** *in vitro* bezüglich ihrer wachstumshemmenden Wirkung auf den chloroquinsensitiven Stamm *Plasmodium falciparum* 3D7 untersucht. Nach der Methode von *Trager und Jensen* wurden die Plasmodien in Human-Erythrocyten (Typ A) mit 25 mmol HEPES-Puffer und 10 %-Serum (TypA) bei einem Hämatokrit-Wert von 5 % gezüchtet.<sup>189</sup> Das Wachstum der Kulturen wurde gegenüber Verdünnungsreihen der Wirkstoffe über einen Zeitraum von 48 h verfolgt. Die Parasiten wurden auf Giemsa-gefärbten Abstrichen gezählt.<sup>190</sup> Die Ergebnisse sind Mittelwerte von Doppelbestimmungen. Die zu

untersuchenden Substanzen wurden zunächst in Ethanol gelöst und anschließend in das Kulturmedium eingebracht. Da es dabei zu Substanzausfällungen kam, mußten sich die Testungen auf die wenigen aufgeführten Beispiele beschränken.

### Ergebnis:

An dem untersuchten Stamm ( $IC_{50}$  für Chloroquin: 0,01  $\mu\text{g/ml}$ ) zeigten die Hydrochloride der 4-Amino-5-hydroxy-chinolin-Verbindungen eine interessante Wachstumshemmung bei 0,1  $\mu\text{g/ml}$ , das 5-Methoxy-Derivat und das Cyclisierungsprodukt waren wirkungslos (vgl. Tabelle 4-7).

**Tabelle 4-7 : Wachstumshemmung bei *Plasmodium falciparum***

Verbindung	Wachstum bei 1 $\mu\text{g/ml}$	Wachstum bei 0,1 $\mu\text{g/ml}$
<b>9b</b>	keine Hemmung	-
<b>17b</b>	Hemmung	Hemmung
<b>17c</b>	Hemmung	Hemmung
<b>42</b>	keine Hemmung	-
<b>48b</b>	keine Hemmung	-

### **Einfluß ausgewählter Chinolinverbindungen auf die Vitalität von *Plasmodium falciparum***

Von *Jomaa und Mitarbeitern* am Institut für Biochemie der Justus-Liebig-Universität Gießen wurde die Vitalität von *Plasmodium falciparum* über die [ $^3\text{H}$ ]-Hypoxanthinaufnahme in Gegenwart unterschiedlicher Konzentrationen (100, 10 und 1  $\mu\text{mol/ml}$ ) einer Reihe von 4-Amino-5-hydroxy-chinolin- und deren Cyclisierungsprodukten bestimmt.

Nach der zuvor beschriebenen Methode<sup>189</sup> (vorige Seite) wurden mit dem *Plasmodium falciparum*-Stamm HB3-Honduras infizierte Erythrocyten (200  $\mu\text{l}$  pro Kavität mit 2 % Hämatokrit und 0,4 % Parasitämie) nach Versetzen mit der Verdünnungsreihe der Testsubstanz für 48 h bebrütet. Nach Zugabe von  $3,0 \times 10^4$  Bq [ $^3\text{H}$ ]-Hypoxanthin in 30  $\mu\text{l}$  Medium pro Kavität wurde die Inkubation der Platten für 24 h fortgesetzt. Die aufgenommene Radioaktivität wurde nach Filtration auf Glasfaserfiltern bestimmt.<sup>191</sup>

Sechzehn Stoffe hemmten den Stoffwechsel und damit das Wachstum des Erregers im Konzentrationsbereich von 10  $\mu\text{mol/ml}$  (vgl. Tabelle 4-8) .

**Table 4-8: Hemmung der Vitalität (<sup>3</sup>H-Hypoxanthinaufnahme) als Hinweis auf die antiplasmodiale Wirkung**

<b>Verbindung</b>	<b>Vitalität [% ] bei 100 µmol/ml</b>	<b>Vitalität [%] bei 10 µmol/ml</b>	<b>Vitalität [%] bei 1 µmol/ml</b>
<b>9a</b>	3	100	100
<b>9b</b>	12	30	nicht getestet
<b>9c</b>	18	13	92
<b>9e</b>	2	2	100
<b>9g</b>	18	90	100
<b>9h</b>	22	68	100
<b>9i</b>	18	15	82
<b>17a</b>	19	20	94
<b>17b</b>	11	10	nicht getestet
<b>17c</b>	2	2	6
<b>41</b>	10	100	nicht getestet
<b>42</b>	14	100	nicht getestet
<b>48a</b>	15	12	100
<b>48b</b>	2	2	100
<b>48c</b>	14	14	33
<b>48d</b>	13	15	91
<b>49a</b>	2	2	100
<b>49b</b>	11	11	77
<b>49c</b>	13	17	10
<b>52a</b>	8	14	nicht getestet

## 4.4. Diskussion

### 4.4.1 Einleitung

Die 4-Aminochinoline bewirkten in den biologischen Testungen sowohl bei Bakterien als auch bei Protozoen Wachstumshemmungen. Zu Substanzen mit gleichzeitiger antibakterieller und antiplasmodialer Aktivität mit den entsprechenden Untersuchungen gibt es Vorbilder. Seit 1988 belegen *in vitro* und *in vivo*-Studien die hemmenden Effekte der bakteriziden Chinolinon-3-carbonsäuren, wie Norfloxacin und Ciprofloxacin, auf *Plasmodium*-Arten.<sup>195</sup> Aufgrund struktureller Gemeinsamkeiten mit den hier dargestellten 4-Aminochinolinen lassen sich ähnliche Wirkmechanismen vermuten. Um nähere Aussagen über die Ursachen für die Erregerhemmung zu ermöglichen, werden die Chinolon-3-carbonsäuren und die zur Zeit bekannten Stoffklassen mit Antimalariawirkung kurz vorgestellt. Auf deren jeweiligen molekularen Wirkmechanismus wird eingegangen, soweit sich strukturelle Parallelen zu den hier dargestellten Verbindungen ergeben. Abschließend werden die beobachteten Struktur-Wirkungsbeziehungen den bei den Arzneistoffgruppen bekannten gegenübergestellt.

### 4.4.2 Antibakterielle 4-Chinolon-3-carbonsäuren (Gyrasehemmstoffe)

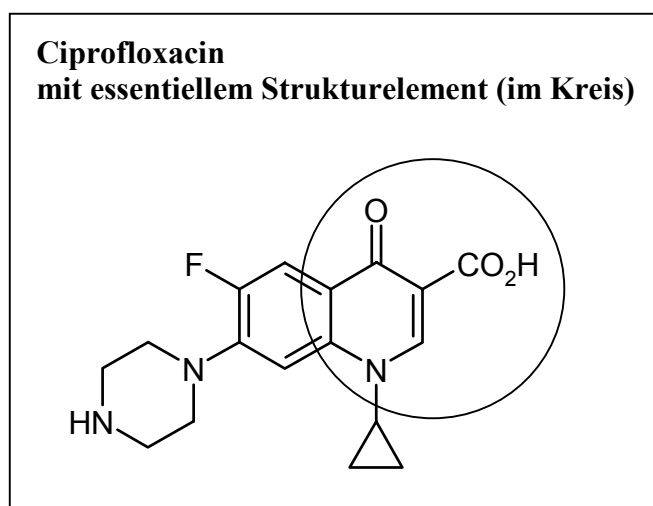
Die 4-Chinolon-3-carbonsäuren (z. B. Ciprofloxacin) wurden ursprünglich nur als Zwischenprodukte der Chloroquin-Synthese angesehen, bis man ihre starke und spezifische Aktivität gegen Mikroorganismen erkannte. Verbindungen dieses Typs stören die DNA-Topologie der Bakterienzelle durch Hemmung der DNA-Gyrase. Die Spiralisierung der Bakterien-DNA in der Ruhephase zwischen den Zellteilungen findet nicht statt, wodurch der Mikroorganismus abstirbt.<sup>196</sup>

Grundsätzlich haben die 4-Chinolon-3-carbonsäuren von allen antibakteriellen Arzneistoffen die größte Strukturähnlichkeit mit den in dieser Arbeit synthetisierten Substanzen, tatsächlich jedoch kann die beobachtete antimikrobielle Aktivität dieser Stoffe nicht auf dem Wirkmechanismus der Gyrasehemmer beruhen. Der für einen bakteriziden Effekt essentielle Bestandteil im Molekülgerüst der Gyrasehemmer ist das 1-Alkyl-4-oxo-pyridin-3-carbonsäure-Strukturelement (vgl. Abbildung 4-4). Die dargestellten 4-Amino-chinoline weisen eine solche Struktur nicht auf, ihre Wirkung muß daher auf anderen Mechanismen beruhen.

Wichtiger zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang das Vermögen der Gyrasehemmer, wie auch anderer Antiinfektiva (z. B. Tetracycline), mit mehrwertigen Metallkationen Komplexe ausbilden zu können (vgl. Abbildung 4-5). Hier findet sich eine Ähnlichkeit zu den 4-Amino-5-hydroxy-chinolinen.



Abbildung 4-4



#### 4.4.3 Etablierte und umforschte Arzneistoffgruppen mit Antimalariawirkung

- a) Sesquiterpenlactone und Qinghaosu-Derivate<sup>197</sup>
- b) Synthetische Endoperoxide und andere oxidierende Verbindungen, die auf die Endoperoxidbrücke im Artemisin<sup>198</sup> bzw. auf Strukturen im Methylenblau als Vorgänger der 8-Aminoquinoline<sup>199</sup> zurückgehen
- c) Phytochemische Leitstrukturen, die von traditionellen Heilmethoden übernommen wurden und überwiegend auf Alkaloiden beruhen, wie dem Isochinolinalkaloid Tetrandin<sup>200</sup>
- d) 4-Aminoquinoline<sup>201</sup>, Bischinoline und Mannich Basen<sup>202</sup>
- e) Antifolate und Naphthochinone, als Hemmer der Thymidilatsynthetase, und Verbindungen, die in die für den erythrocytären Parasiten essentielle Pyrimidin-*de novo*-Biosynthese eingreifen<sup>203</sup>
- f) Antibiotika, insbesondere Gyrasehemmstoffe und Tetracycline<sup>204</sup>
- g) Chelatbildner für Eisen(III)-ionen, wie das von Hydroxamsäurestrukturen geprägte Deferoxamin<sup>205</sup>
- h) Protease Inhibitoren (z. B. auf Cystein-Proteasen)<sup>206</sup>

Die Wirkmechanismen der 4-Aminoquinoline (d), der Antibiotika (f) und der Chelatbildner (g) scheinen den Eigenschaften der hier dargestellten 4-Amino-5-hydroxy-quinoline am nächsten zu kommen und sollen daher näher betrachtet werden:

## Mechanismen der Antimalariawirkung von 4-Aminochinolinen

4-Aminochinolone sind die ältesten synthetischen Malariamittel, trotzdem ist bis heute der molekulare Ablauf bei der Wirkung auf die Mikroorganismen nicht im Detail aufgeklärt. Erklärungsansätze beruhen auf den Beobachtungen bei Therapien mit dem 4-Aminochinolin Chloroquin (vgl. Abbildung 4-1, Seite 86).

4-Aminochinolone gehen Wechselwirkungen mit DNA-Strängen ein und können dadurch die Replikation von DNA und die Synthese von RNA unterbinden. Da diese Fähigkeit jedoch erst bei höheren Konzentrationen, als sie für eine antiplasmodiale Wirkung benötigt werden, von Bedeutung ist, kann hier nicht die gesuchte Erklärung gefunden werden (vgl.: DNA-Interkalation der Gyrasehemmer).<sup>207</sup>

Die intraerythrocytären Formen von *Plasmodium* bauen zur Energiegewinnung Hämoglobin ab. Behandlung mit Chloroquin führt zur Ansammlung von nicht abgebautem Hämoglobin in den endocytotischen Vesikeln und der Nahrungsvakuole des Erregers, hemmt also offenbar die Hämoglobin-abbauenden Proteasen und führt damit zum Verhungern des Parasiten.<sup>208</sup>

Diese Wirkung kann nur eintreten, wenn ausreichende Mengen Chloroquin am Wirkort vorliegen. Erstaunlicherweise ist die Konzentration des Wirkstoffs in infizierten Erythrocyten mehr als tausendfach erhöht gegenüber der in den nicht befallenen Zellen, was sich unterschiedlich begründen läßt.

Das unprotonierte Chloroquin kann die Erythrocytenmembran passieren und wird, dem pH-Gradienten folgend, in die saure Nahrungsvakuole des Parasiten aufgenommen, dort protoniert und am Zurückwandern gehindert.<sup>209</sup> Als Ursache für die enorme Ansammlung scheint die Eigenschaft als schwache Base allein nicht ausreichend, daher wird eine zusätzliche Affinität der Wirksubstanz zu einem intravakuolären Rezeptor<sup>209</sup> oder zu Hämolekülen<sup>210</sup> angenommen. Andere Modelle gehen von einem aktivem Transport über eine Permease<sup>211</sup> oder über eine plasmodiale  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Pumpe aus.<sup>212</sup>

Da die Hemmung der energieliefernden Proteaseaktivität ein reversibler Schritt ist, die Chloroquinwirkung sich aber als irreversibel erweist, muß zusätzlich die Behinderung der Hämpolymerisation betrachtet werden.<sup>213</sup>

Der Abbau von Hämoglobin führt unter anderem zur Bildung von freiem Häm, das für *Plasmodien* toxische Wirkung hat. Der Mikroorganismus polymerisiert das Häm zu ungiftigen Hämozoinkristallen.<sup>214</sup> Dieser Vorgang kann entgegen früherer Annahmen nicht durch ein „Hämpolymerase-Enzym“ hervorgerufen werden, vermutlich sind nicht näher identifizierte lipidhaltige Komponenten und histidinreiche Proteine als Katalysatoren beteiligt. Chloroquin verhindert die Hämpolymerisation wahrscheinlich überwiegend durch Bildung eines stabilen Chloroquin-Häm-Komplexes, dessen Toxizität die des freien Häm anscheinend noch übersteigt.<sup>215</sup>

Durch Bindung von Häm als Komplex geht außerdem seine katalytische Wirkung zum Abfangen reaktiver Sauerstoffspezies verloren, die beim Abbau des Hämoglobins entstehen. So wird durch Chloroquin die Halbwertszeit des intraerythrocytären Wasserstoffperoxids erheblich verlängert, der oxidative Stress erhöht und damit ein irreversibler Schaden an Membranen und Enzymen des Parasiten hervorgerufen.<sup>216</sup>

Die Affinität der 4-Aminochinolin-Strukturen zum Häm-Molekül ist für beide dieser Wirkungen entscheidend.<sup>217</sup>

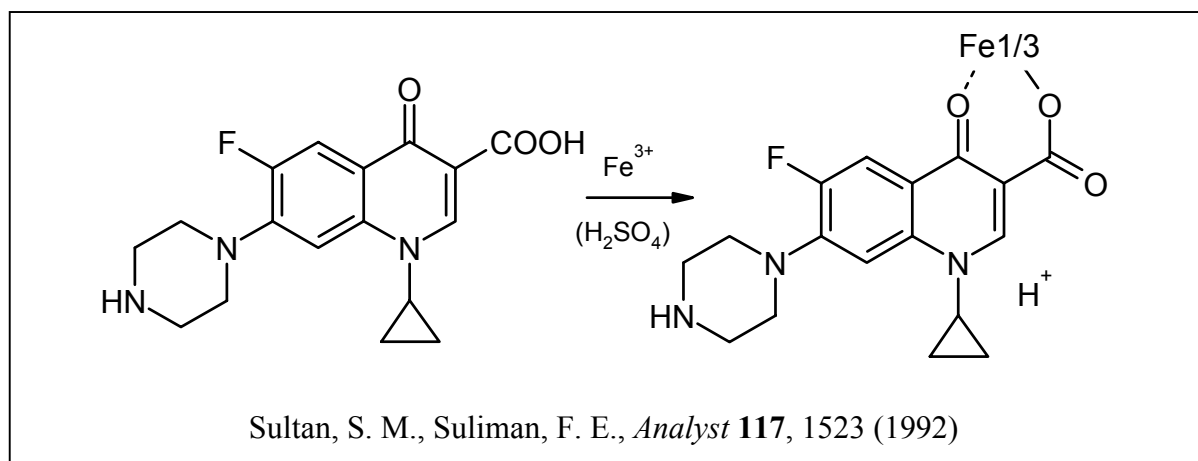
### Mechanismen der Antimalariawirkung von Antibiotika

Von den erwähnten Antibiotikaklassen werden hier nur die Gyrasehemmer wegen ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu den dargestellten 4-Aminochinolinolen berücksichtigt.

Die antibakterielle Wirkung der 4-Chinolinon-3-carbonsäuren beruht auf der Hemmung von bakteriellen DNA-Topoisomerasen (Gyrasen). Für die Aktivität des Ciprofloxacins gegen plasmodiale Blutschizonten wird ein gleicher Mechanismus vermutet, zumal die pharmakologisch relevanten Konzentrationen im Bereich von 10 bis 30 µg/ml (bei 48 h) höher liegen als die der 4-Aminochinoline (Chloroquin: 10 bis 30 ng/ml).<sup>195</sup>

In Betracht ziehen sollte man aber auch die Komplexbildungseigenschaften der 4-Chinolinon-3-carbonsäuren (vgl. Abbildung 4-5). Ciprofloxacin bildet säurestabile Farbkomplexe mit Eisen(III)-Ionen<sup>218</sup> und könnte daher auch wie die antiplasmodialen Chelatbildner wirken (vgl.: folgender Absatz).

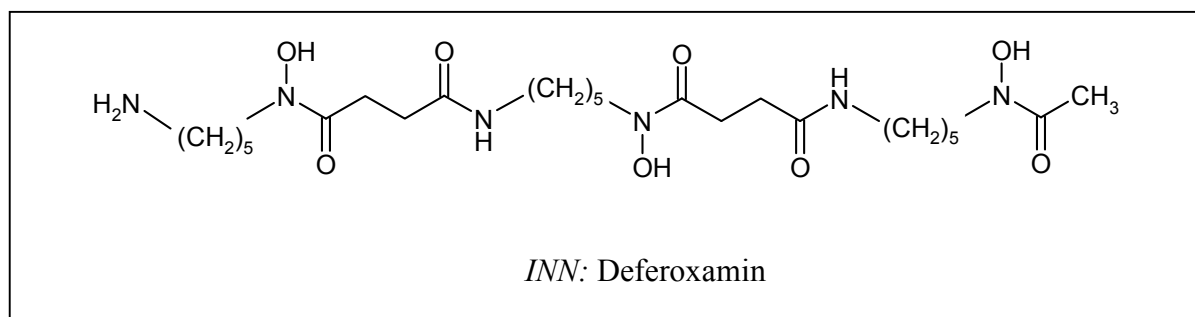
Abbildung 4-5



## Mechanismen der Antimalariawirkung von Chelatbildnern

Intraerythrocytäre Plasmodien benötigen Eisen für einige lebensnotwendige Prozesse und erhalten es in Form von Transferrin durch Endocytose aus dem Wirtsplasma.<sup>229</sup> Entzug von Eisen(III)-Ionen durch Deferoxamin (Arzneimittel zur Behandlung von Krankheitszuständen mit erhöhter Eisenresorption) als Folge der Chelatisierung des Metallions durch die Hydroxamsäurestruktur führt zur Wachstumshemmung bei Parasiten im erythrocytären Stadium durch Verhindern der Kernteilung (vgl. Abbildung 4-6).<sup>205</sup>

Abbildung 4-6



Hydroxypyridone sind ebenfalls wirksam durch Bildung von Chelaten.<sup>221</sup>

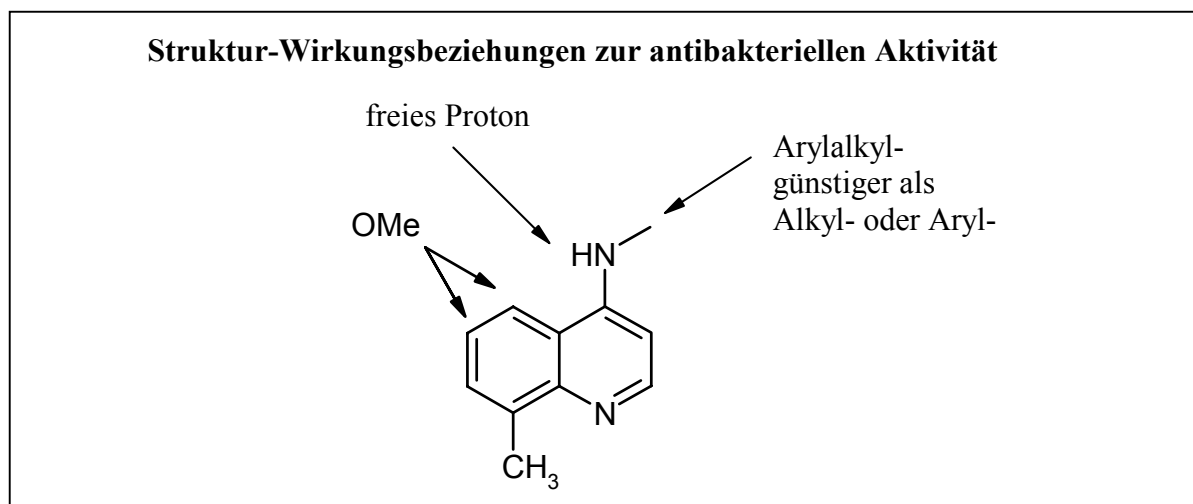
### 4.4.4 Struktur-Wirkungsbeziehungen

#### Zur antibakteriellen Wirksamkeit von 4-Amino-5-hydroxy-chinolinen und [1,3]Oxazino[4,5,6-*de*]chinolinen (Versuche aus Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2)

Die getesteten 4-Aminochinoline zeigen alle eine antibakterielle Wirksamkeit auf *S. aureus* mit MHK von 16 bis 64 µg/ml und auf *E. coli* mit MHK von 32 bis 256 µg/ml, sind aber gegen *Ps. aeruginosa* praktisch unwirksam. Deutlich ist die stärkere Wirkung gegenüber dem *gram*-positiven Keim. Der *gram*-negative *E. coli* wird von Substanzen mit 5-Methoxyfunktion angegriffen, die Demethylierung führt zu einer verminderten Wirksamkeit auch auf *S. aureus* (um eine Verdünnungsstufe). Eine Methoxysubstitution scheint in 6-Position vorteilhafter zu sein als in 5-Position. Der Substituent am Stickstoffatom in 4-Position sollte eine Alkylgruppe mit aromatischem Rest sein, wobei auch eine direkte aromatische Substitution zu keinen nennenswerten Wirkungsverlust führt.

Die Cyclisierungsprodukte sind deutlich schwächer wirksam. Die cyclischen Carbamate (**48a-d,49b**) und Acetale (**52a-b**) zeigen keinen Effekt auf *E. coli*. Ringschluß führt insgesamt zu einer klaren Wirkungsabschwächung um mehrere Verdünnungsstufen (vgl. Abbildung 4-7).

Abbildung 4-7



Die aufgeführten Struktur-Wirkungsbeziehungen haben nichts mit denen bekannter antibakterieller Arzneistoffe gemein.

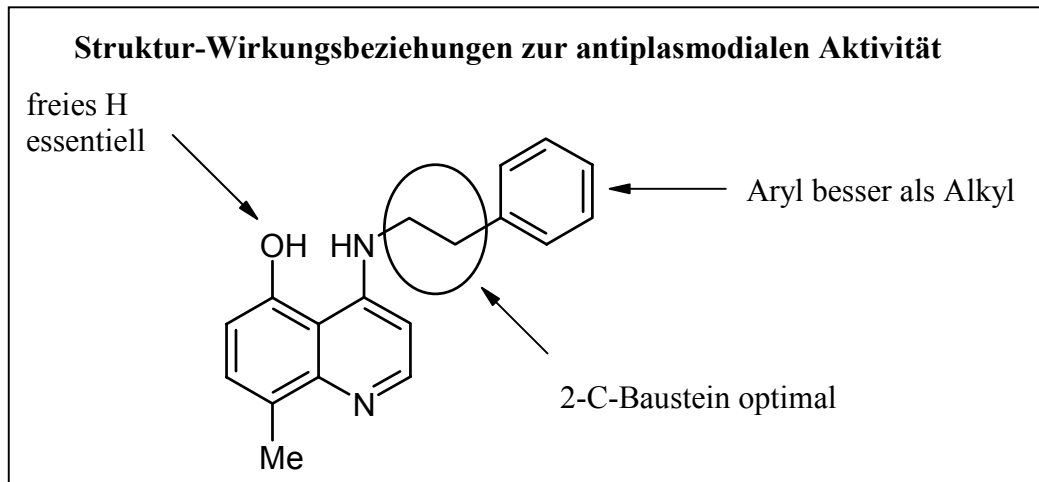
Zu vermuten ist, daß wie vielleicht bei der Antimalariawirkung die gute Chelatisierungseigenschaft der 4-Amino-5-hydroxy-chinoline auf Metallkationen zur Wirkung beiträgt. Das kann bedeuten, daß die Chinolinverbindungen als Konkurrenten zu bakteriellen Siderophoren lebenswichtige Eisen(III)-Ionen komplexieren, die dann für den Mikroorganismus nicht mehr zugänglich wären. Die Ergebnisse aus der Bestimmung von MHK-Werten in eisenreichen Nährmedien unterstützen diese Theorie und geben Hinweise darauf, daß eine Beziehung zwischen Eisen(III)-Ionen und den chelatisierenden 4-Amino-5-hydroxy-chinolinen besteht, die sich auf das bakterielle Wachstum auswirkt. Beachtenswert ist dabei die Tatsache, daß sich die beobachteten Verhältnisse nicht auf die Wirkung des Ciprofloxacin übertragen lassen. Es läßt sich ein bisher ungeklärter Wirkmechanismus vermuten, der weiterer Untersuchungen bedarf.

### **Zur Antimalariawirksamkeit von 4-Amino-5-hydroxy-chinolinen und [1,3]Oxazino[4,5,6-*de*]chinolinen (Versuche aus Abschnitt 4.3.3)**

Alle getesteten Verbindungen bewirkten eine Hemmung der Vitalität der Plasmodien bei Konzentrationen von 100 µmol/ml, auch für 10 µmol/ml galt dieses fast ausnahmslos (Ausnahme: **9a** = 100 % Wachstum). Unterschiede zeigten sich bei 1 µmol/ml. Während die 4-Amino-5-methoxy-chinoline sich überwiegend wirkungslos zeigten, erwiesen sich die entsprechenden demethylierten Verbindungen als stark wirksam. Die 4-*N*-Substituenten beeinflussten die antimikrobiellen Eigenschaften deutlich. Direkte aromatische Substitution am C4-N führte zu Wirkverlust, befand sich eine Methyleneinheit zwischen Aromat und Stickstoffatom wurde die Wirkung verstärkt und mit einer

Ethylengruppe schließlich ein Optimum in dieser Versuchsreihe (6 % Wachstum bei 1  $\mu\text{mol/ml}$ ) erreicht. Das wirkte sich selbst auf die bei solcher Substitution wirksamen cyclischen (Thio-)Carbamate (**48,49**) aus, die ansonsten bei 1  $\mu\text{mol/ml}$  meist unwirksam waren. Reine Alkylsubstituenten führten zu einer abgeschwächten Aktivität (vgl. Abbildung 4-8).

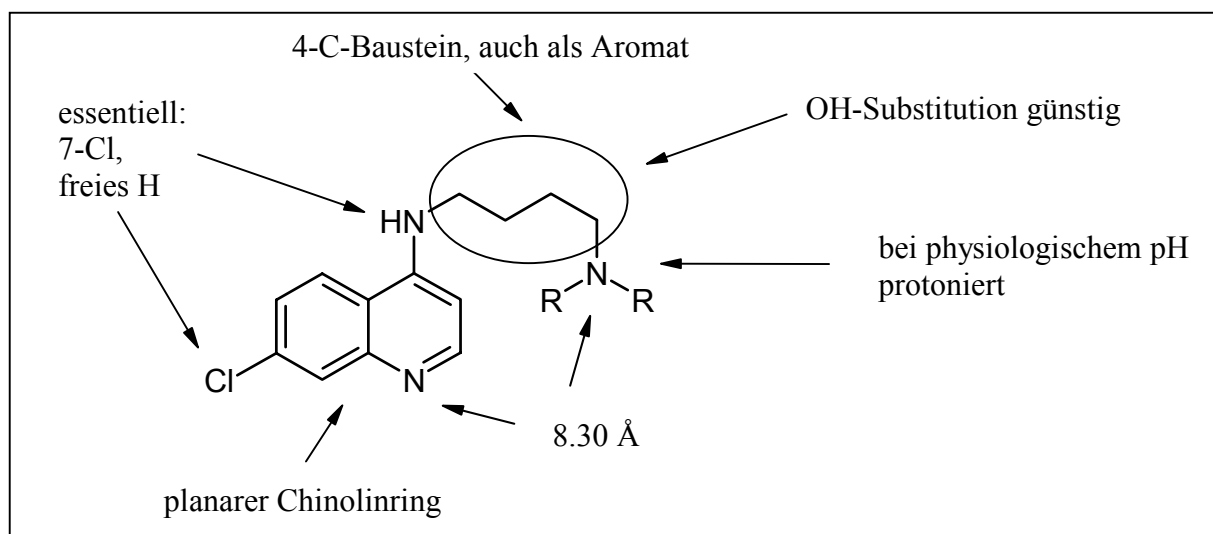
Abbildung 4-8



Diesen Ergebnissen stehen die Struktur-Wirkungsbeziehungen von bekannten 4-Amino-chinolinen gegenüber. Untersuchungen von Chloroquinanalogen zeigen für die Wirkung wesentliche Strukturelemente (vgl. Abbildung 4-9).<sup>221,222,223,224</sup>

- Planares Chinolinringsystem
- Tertiäres, endständiges Amin (Mannich-Produkt) in einer Seitenkette, das bei physiologischem pH-Wert protoniert werden kann (Abstand zum Ringstickstoff = 8.30 Å). Am Wirkort in dem sauren Milieu der Nahrungsvakuole des Parasiten sollten sowohl der Chinolinstickstoff als auch der tertiäre Stickstoff protoniert vorliegen.
- 7-Chlor-Substitution am Heterocyclus
- Eine Hydroxygruppe in der Chloroquin-Seitenkette verstärkt die Wirkung, eine Etherfunktion ist möglich.
- Ein Seitenkettenfragment von vier C-Atomen ist optimal. Die Wirkstärke ist reduziert wenn die Atomzahl zunimmt. Verkürzung der Seitenkette führt zu Aktivität gegen resistente Plasmodien.
- Arylsubstitution in der Seitenkette führt zu ebenfalls *in vivo* wirksamen Substanzen, ein Chlorphenyl-Baustein ist günstig. Das freie Wasserstoffatom am 4-Aminosubstituenten ist für die Wirkung wichtig.

Abbildung 4-9



Viele der literaturbekannten essentiellen Strukturelemente sind in den hier dargestellten wirksamen Verbindungen nicht aufzufinden. Ginge man von einem gleichartigen Wirkmechanismus aus, widerspräche das Ergebnis der Untersuchungen den etablierten Regeln. Offensichtlich haben die 4-Amino-5-hydroxychinoline nur dann eine Wirkung, wenn die freie Hydroxygruppe vorliegt.

Insgesamt läßt sich vermuten, daß die in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen zunächst einmal wie alle 4-Aminochinoline auf verschiedenen Wegen in den Stoffwechsel von *Plasmodium falciparum* eingreifen. Dabei überwiegt eine Chloroquin-analoge Wirkung vermutlich nicht, viel wahrscheinlicher ist die Ursache für den Einfluß auf die Erreger in der guten Chelatisierungseigenschaft für Eisen(III)-Ionen zu sehen.

Mit der Synthese der 4-Amino-5-hydroxy-chinoline und der [1,3]Oxazino[4,5,6-*de*]chinoline wurde entsprechend dem Ziel der vorliegenden Arbeit der Weg zu neuen Substanzgruppen mit antimikrobiellen Eigenschaften eröffnet.

Die beobachtete antibakterielle Wirksamkeit erweist sich im Vergleich mit modernen Chemotherapeutika als schwach, so daß die dargestellten Verbindungen in dieser Form kaum für Therapiemaßnahmen am Menschen Einsatz finden werden. Vielmehr weisen die angestellten Untersuchungen jedoch auf einen interessanten, bisher nicht erforschten Angriffspunkt im Bakterium hin.

Die angesichts der etablierten Struktur-Wirkungsbeziehungen überraschenden antiplasmodialen Aktivitäten zeigen, daß mit den neu gewonnenen Stoffgruppen ein realistischer Weg zur Auffindung neuer Antimalariatherapeutika bereitet wurde.

## 5 Zusammenfassungen

### 5.1 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese von bisher unbekanntem 4-Amino-5-hydroxychinolin-Derivaten (vgl. Abbildung 5-1: Struktur **I**), deren Cyclisierung zu 2,3-Dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]chinolin-Verbindungen (vgl. Abbildung 5-1: Struktur **II**) und der antimikrobiellen Wirksamkeit der Produkte.

#### Abbildung 5-1:

Nach eingehender Literaturrecherche wird ein Weg zur Darstellung von 4-Amino-5-hydroxy-chinolin entworfen, der in weiten Teilen dem Verfahren nach *Price und Roberts* zur Darstellung von 7-Chlor-4-(4-diethylamino-1-methylbutylamino)chinolin (vgl. Abbildung 5-1: Struktur **III**), dem Chloroquin (*INN*) folgt.

In einer *Conrad-Limpach*-Reaktion wird Ethoxymethylen-malonsäure-diethylester (**2**) mit einem 5-Methoxy-2-methylanilin (**1**) zum 4-Hydroxy-5-methoxy-8-methylchinolin-3-carbonsäureester (**3**), der durch Hydrolyse und Decarboxylierung das 4-Oxo-5-methoxy-8-methyl-chinolin (**4**) ergibt. Die Substitution der 4-Oxo-Funktion gegen unterschiedliche 4-Amino-Substituenten zur Bildung der 4-Amino-5-methoxy-8-methylchinolin-Verbindungen (**5**) wird nach Chlorierung oder Silylierung erreicht. Anschließende Demethylierung mit Halogenwasserstoffsäuren in unterschiedlichem Milieu liefert die gewünschten 4-Amino-5-hydroxy-8-methylchinolin-Derivate (**6**) (vgl. Schema 5-1).

Der gleiche Syntheseweg wird unter Ersatz des 5-Methoxy-2-methylanilin (**1**) gegen 4-Methoxy-2-methylanilin als Ausgangsprodukt durchgeführt. Erwartungsgemäß kann das 4-Amino-6-hydroxy-8-methyl-chinolin (**7**) gewonnen werden (vgl. Schema 5-1). Dabei zeigen sich deutliche Reaktivitätsunterschiede zu den 5-Methoxy- bzw. 5-Hydroxy-Derivaten.

#### Schema 5-1

Weiterhin wird Aminocyclohexen-3-on (**8**) mit Ethoxymethylen-malonsäurediethylester (**2**) analog *Conrad-Limpach* zum 4-Hydroxy-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-carbonsäureester (**9**) umgesetzt (vgl. Schema 5-2). Dieser Carbonsäureester kann sowohl direkt, als auch nach Aromatisierung durch Oxidation mit Iod, verseift und durch Decarboxylierung in die jeweilige 3-unsubstituierte Verbindung (**10** bzw. **11**) überführt werden. Das 4,5-Dioxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin (**10**) wird nach Chlorierung zum 4-Amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**12**) umgesetzt, während die Versuche durch gleiche



Bedingungen eine 4-Aminofunktion in das 4,5-Dihydroxy-chinolin (**11**) einzuführen scheitern. Die entsprechenden 4-Amino-5-hydroxy-chinoline (**13**) können hier nicht dargestellt werden (vgl. Schema 5-2).

### Schema 5-2

Typische Eigenschaften und analytische Daten der neuen Substanzgruppe der 4-Amino-5-hydroxy-chinoline werden herausgestellt und kurz erläutert.

Die 4-Amino-5-hydroxy-Struktur in den neu gewonnenen Produkten soll unter Berücksichtigung literaturbekannter Oxazinsynthesen in einen 1,3-Oxazinring überführt werden (vgl. Schema 5-3):

4-Amino-5-hydroxy-8-methylchinolin-Derivate (**6**) werden mit 1,1'-Carbonyldiimidazol bzw. 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol in die 7-Methyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]chinolin-2-one (**14**) bzw. -thione (**15**) überführt. Mit aromatischen Aldehyden bilden sich schwer identifizierbare und leicht zerstörbare 2-Aryl-7-methyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]chinolin-Derivate (**16**). Überführung in ein 1,2,3-Oxathiazin-Derivat (**17**) mit Thionylchlorid, in ein 2-Alkoxy-1,3-oxazin (**18**) mit Orthocarbonsäureester oder zum 1,3-Oxazin (**19**) aus dem Chinolin-4-yl-benzoesäureamid ist mit der 4-Amino-5-hydroxy-Struktur unter den erprobten Bedingungen nicht möglich.

### Schema 5-3

Von allen Cyclisierungsprodukten mit dem bisher unbekanntem tricyclischen Ringsystem werden gemeinsame Eigenschaften vorgestellt. Dabei wird dem Einfluß der Cyclisierung auf die analytischen Daten besondere Beachtung geschenkt.

Da Amino- und Hydroxy-chinoline, wie auch 1,3-Oxazin-Derivate weite pharmakologische Verwendung finden, mit einem Schwerpunkt im Bereich der antimikrobiellen Wirkstoffe, werden die gewonnenen Verbindungen auf Aktivität gegen *Escherichia coli* ATCC25922, *Staphylococcus aureus* ATCC24913 und *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853, außerdem gegen *Plasmodium falciparum*-Stämme untersucht. Es werden mittels Mikrobouillonverdünnungsmethode für *E. coli* und *S. aureus* minimale Hemmkonzentrationen (MHK-Werte) von bis zu 16 µg/ml für die wirksamsten Verbindungen ermittelt, während bei *Ps. aeruginosa* kaum Effekte erkennbar sind.

Der Einfluß der Substanzen auf *Plasmodium falciparum*, dem Erreger der Malaria tropica, wird vom *Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg* über die Hemmung des Wachstums bestimmt, in einer anderen Versuchsreihe am *Institut für Biochemie der Universität Gießen* wird die

Wirkung über die Hypoxanthinaufnahme als Zeichen für die Vitalität des Mikroorganismus ermittelt.

Vor allem die 4-Amino-5-hydroxychinolin-Verbindungen zeigen starke Wirksamkeit gegen *Plasmodium* bei Konzentrationen von 1 µmol/ml.

Es lassen sich Struktur-Wirkungsbeziehungen für antibakterielle und antiplasmodiale Aktivitäten aufstellen und mit bestehenden Erkenntnissen vergleichen. Die Wirkweisen etablierter Antiinfektiva werden zusammengefaßt vorgestellt und mögliche Mechanismen der antimikrobiellen Aktivität der neu dargestellten Verbindungen diskutiert.

## 5.2 Summary

The investigation of the synthesis of so far unknown 4-amino-5-hydroxyquinoline-derivatives (see figure 1: structure **I**), their cyclisation to 2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-de]quinolines (see figure 1: structure **II**) and the determination of their antimicrobial activity is the aim of this work.

### **Figure 1:**

Based on methods reported in literature, especially those regarding the synthesis of the antimalarial 7-chloro-4-(4-diethylamino-1-methylbutylamino)quinoline (see figure 1: structure **III**), the chloroquine (*INN*), by *Price and Roberts*, a procedure leading to 4-amino-5-hydroxy-quinolines is developed.

According to *Conrad-Limpach* ethoxymethylenemalonic ester and 5-methoxy-2-methylaniline are converted to 4-hydroxy-5-methoxy-8-methylquinoline-3-carboxylate, yielding after hydrolysis and decarboxylation the 4-oxo-5-methoxy-8-methylquinoline. In order to activate the 4-position for substitution of the 4-oxo group with various amines chlorination or silylation is suitable. The resulting 4-amino-5-methoxy-8-methyl-quinolines are demethylated by treatment with hydrohalogenic acids in different solvents to give 4-amino-5-hydroxy-8-methyl-quinoline derivatives (**6**) (see scheme 1)

### **scheme 1**

Instead of 5-methoxy-2-methylaniline the 4-methoxy-2-methylaniline is subjected to the same procedure yielding the expected 4-amino-6-hydroxy-8-methylquinoline derivative (**7**). The reactivities the 6-substituted molecules differ from those of the 5-methoxy/5-hydroxy compounds.

Aminocyclohexene-3-one (**8**) is converted with ethoxymethylenemalonic ester (**2**) in a *Conrad-Limpach reaction* to the 4-hydroxy-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-3-carboxylate (**9**) (see scheme 2). Directly as well as after aromatization, the carboxylate can be hydrolysed and decarboxylated to the

corresponding 3-unsubstituted compound 10, 11). The 4,5-dioxo-1,4-dihydroquinoline (**11**) is chlorinated in 4-position. Aminolysis yields the 4-amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline (**12**). The reaction with 4,5-dihydroxyquinoline (**11**) to 4-amino-5-hydroxy-quinolines is not possible (see scheme 2).

#### **scheme 2**

Typical properties of the new group of substances are discussed.

The new products with 4-amino-5-hydroxy structure seem to be suitable substrates for a cyclisation to oxazine-anellated quinolines. Considering methods for oxazine synthesis reported previously some ways to produce [1,3]oxazino[4,5,6-*de*]quinolines are explored (see scheme 3):

Some 7-methyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]quinoline-2-ones (14) and – thiones (15) are prepared by reaction of 4-amino-5-hydroxy-8-methylquinoline derivatives (6) with 1,1'-carbonylediimidazole or 1,1'-thiocarbonylediimidazole. Treatment of the 4-amino-5-hydroxy compounds with aromatic aldehydes produces some instabile 2-aryl-7-methyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]quinolines (16). Conversion of the 4-amino-5-hydroxy-structure to a 1,2,3-Oxathiazine (17) with thionychloride, to an 2-alkoxy-1,3-oxazine (18) with orthocarboxylate or to 1,3-oxazine using quinoline-4-yl-benzoic amide is not possible under investigated conditions.

#### **scheme 3**

The influence of cyclisation on the analytical properties of the quinoline compounds is presented.

Amino- and hydroxyquinolines as well as 1,3-oxazines represent groups of substances with a wide variety of pharmacological properties. Some of them are essential antimicrobial agents.

The antibacterial activity of the new substances against *Escherichia coli* ATCC25922, *Staphylococcus aureus* ATCC24913 and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853 and the antiprotozoal activity against *Plasmodium falciparum*-tribes are determined. The minimum inhibitory concentrations are investigated by standard serial microdilution method, showing concentrations of 16 mg/ml against *E. coli* and *S. aureus* for the most active compounds. The growth of *Ps. aeruginosa* is nearly not influenced in the test.

At the *Bernhard-Nocht-Institut for tropical medicine in Hamburg* the inhibiting effect of the synthesised products on the growth of *Pl. falciparum* is tested. At the *Institute of Biochemistry at the Univeristy of Gießen* the antiprotozoal activity is determined by observation of plasmodial hypoxanthine uptake in presence of the quinolines. The strongest antiplasmodial effects at concentrations of 1 µmol/ml are shown by the 4-amino-5-hydroxy-quinolines.

Structure-activity-relationship is evaluated for both antimicrobial effects. The mechanism of action of known antiinfective drugs is outlined and the ability to transfer it to the products of this work is discussed.

## 6 Experimenteller Teil

### 6.1 Erläuterungen zu Analyse und Synthese

#### 6.1.1 Analysemethoden

##### **Schmelztemperatur (Smp.):**

Schmelzpunktapparatur (unkorrigiert): Electrothermal IA9000 SERIES, Digital Melting Point Apparatus

##### **Infrarotspektrum (IR):**

Perkin Elmer 1600 Series FTIR

- vermessen als Kaliumbromid-Preßling (KBr)

##### **<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (<sup>1</sup>H-NMR):**

Bruker AMX 400 (400 MHz)

- als Lösungsmittel wurden Dimethylsulfoxid-d<sub>6</sub> (DMSO) und Chloroform-d<sub>1</sub> (CDCl<sub>3</sub>) verwendet
- Angabe der chemischen Verschiebung  $\delta$  in Bezug zum inneren Standard Tetramethylsilan in ppm
- Ermittlung der Protonenverhältnisse aus der Integrationskurve des Spektrums
- durch Spin-Spin-Kopplung hervorgerufene Signalaufspaltungen werden als Singulett (s), Duplett (d), doppeltes Duplett (dd), Triplett (t), doppeltes Triplett (dt), Quartett (qua) und Multiplett (m) beschrieben
- Kopplungskonstante  $J$  in Hz als Maß für Spin-Spin-Wechselwirkungen
- zur Unterstützung bei der Zuordnung des Signalsatzes wurde in einigen Fällen ein zweidimensionales Protonenkorrelationsspektrum (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY) aufgenommen
- Nachweis der NH- und OH- Protonen durch Austausch mit Deuteriumoxid

### **$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren ( $^{13}\text{C}$ -NMR)**

Bruker AMX 400 (100.6 MHz)

- als Lösungsmittel wurden Dimethylsulfoxid- $d_6$  (DMSO) und Chloroform- $D_1$  ( $\text{CDCl}_3$ ) verwendet
- Angabe der chemischen Verschiebung  $\delta$  in Bezug zum inneren Standard Tetramethylsilan in ppm
- breitbandenkoppeltes Spektrum
- zur Unterstützung bei der Zuordnung des Signalsatzes wurde routinemäßig ein DEPT-Spektrum und in Einzelfällen ein zweidimensionales Heterokernkorrelationspektrum ( $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ -HETCOR) aufgenommen

### **Massenspektrum (MS)**

Finnigan MAT 311A; Quelle: 250 °C, Elektronenbeschleunigung: 70 eV

- Signalintensität in Prozent
- Kennzeichnung des Molpeak mit  $[\text{M}^+]$

### **Elementaranalyse**

C, H, N: Heraeus CHN-O-Rapid

Br, Cl: Verbrennung in der „Mikroverbrennungsapparatur nach Schöniger“ und anschließende Titration der Halogenide mit  $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ -Lösung 0,005 mol/l gegen Diphenylcarbazon.

S: Verbrennung in der „Mikroverbrennungsapparatur nach Schöniger“, Oxidation mit Wasserstoffperoxid und anschließende Titration mit  $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ -Lösung 0,005 mol/l gegen Sulfonazo-III.

- Den berechneten Werten (Ber.) werden die gefundenen Werte (Gef.) in Prozent gegenübergestellt.

### **Dünnschichtchromatographie**

DC-Mikrokarten Polygram SIL G/UV254, Macherey-Nagel, Düren

Detektion durch UV-Licht  $\lambda = 254 \text{ nm}$  und  $366 \text{ nm}$

### 6.1.2 Allgemeine Angaben zur Synthese

#### **Reinigung von Lösungsmitteln**

Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln erfolgte nach üblichen Methoden.

#### **Trockenmittel für organische Phasen**

Wasserfreies Natriumsulfat

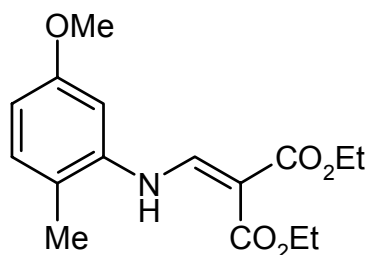
#### **Säulenchromatographie**

Kieselgel ICN Silica 100-200, aktiv 60 Å

## 6.2 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 2: Synthese von 4-Amino-5-hydroxy-chinolinen

### 6.2.1 Versuche zu Abschnitt 2.4.1

#### (5-Methoxy-2-methyl-anilino)methylenmalonsäure-diethylester (3)



2,07 g (15 mmol) 5-Methoxy-2-methyl-anilin (**1**) wird in 3,24 g (15 mmol) Ethoxymethylenmalonsäure-diethylester (**2**) gelöst. Nach einstündigem Erhitzen ohne Rückfluß bei 120 °C und anschließender Abkühlung wird weißer kristalliner Feststoff gewonnen.

Ausbeute: 4,52 g (98%, bezogen auf 5-Methoxy-2-methyl-anilin)

Smp.: 79,2 °C

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3448 (NH), 2986 und 2932 und 2904 (CH, aliph.), 1681 (C=O, Ester), 1637 und 1591 (C=C)

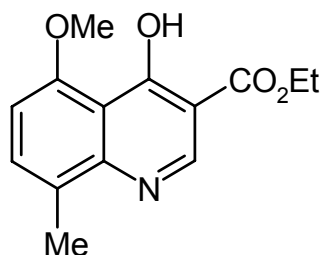
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.33 (3H, t,  $J$  = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.38 (3H, t,  $J$  = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.30 (3H, s, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 3.82 (3H, s, Phenyl-OCH<sub>3</sub>), 4.25 (2H, qua,  $J$  = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.32 (2H, qua,  $J$  = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6.62 (0,5H, ABX-d,  $J$  = 2.0 Hz, C6-H), 6.64 (0,5H, ABX-d,  $J$  = 2.6 Hz, C6-H), 6.76 (1H, ABX-d,  $J$  = 2.6 Hz, C4-H), 7.11 (1H, d,  $J$  = 8.1 Hz, C3-H), 8.50 (1H, d,  $J$  = 13.7 Hz, NH-CH=C), 11.08 (1H, d,  $J$  = 14.2 Hz, NH)

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 14.35 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.45 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 16.65 (Aryl-CH<sub>3</sub>), 55.54 (Aryl-OCH<sub>3</sub>), 60.10 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 60.41 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 93.83 (O=C-C-C=O), 101.97 (C6), 119.32 (C2), 131.86 (C3), 138.67 (C1), 152.02 (NH-CH=C), 159.13 (C5), 165.83 (C=O, Ester), 169.20 (C=O, Ester)

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> Ber.[%]: C: 62,53 H: 06,89 N: 04,56

[307,35 g/mol] Gef.[%]: C: 62,52 H: 06,91 N: 04,59



4-Hydroxy-5-methoxy-8-methyl-chinolin-3-carbonsäureethylester (4)

3,07g (10 mmol) (5-Methoxy-2-methyl-anilino)methylenmalonsäure-diethylester (**3**) wird unter Erwärmen in 4 ml Diphenylether gelöst, hierzu werden 6 ml siedender Diphenylether gegeben. Es wird unter Rühren über 40 min zum Rückfluß erhitzt. Nach vollständiger Abkühlung wird durch Waschen mit 200 ml Petrolether hellbeiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2,27 g (87%)

Smp.: 181,0 °C (Zers.)

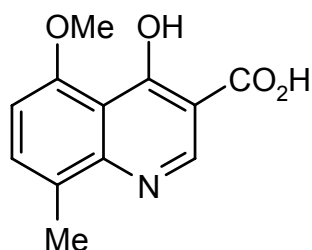
IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3444, breit (OH), 3084 und 3037 (CH, arom.), 2993 (CH, aliph.), 1716 (C=O, Ester)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.45 (3H, t,  $J$  = 6.6 Hz und 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.65 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 4.01 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.48 (2H, qua,  $J$  = 6.6 Hz und 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6.82 (1H, d,  $J$  = 7.6 Hz, C6-H), 7.53 (1H, d,  $J$  = 8.7 Hz, C7-H), 9.14 (1H, s, C2-H), 12.69 (1H, s, OH)

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 14.21 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 18.07 (C8-CH<sub>3</sub>), 56.40 (OCH<sub>3</sub>), 61.81 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 103.92 (C4a), 106.03 (C6), 132.71 (C7), 137.72 (C3), 140.03 (C8), 149.49 (C2), 156.77 (C8a), 164.01 (C5), 168.41 (C4), 169.69 (C=O, Ester)

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> Ber.[%]: C: 64,36 H: 05,79 N: 05,36

[261,28 g/mol] Gef.[%]: C: 64,19 H: 05,78 N: 05,31

4-Hydroxy-5-methoxy-8-methyl-chinolin-3-carbonsäure (5)

2,09 g (8 mmol) 4-Hydroxy-5-methoxy-8-methyl-chinolin-3-carbonsäureethyl-ester (4) wird in 50 ml zehnpromzentiger Natriumhydroxid-Lösung suspendiert und 40 min unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird aus der klaren Lösung durch Zugabe von 15 ml Salzsäure 37% weiß-grauer Feststoff ausgefällt. Es wird mit 400 ml Wasser gewaschen. Zur weiteren Reinigung wird der Rückstand als Suspension in 100 ml Toluol zwei Stunden am Wasserabscheider erhitzt, im Anschluß wird das Lösungsmittel abgesogen.

Ausbeute: 1,14 g (61%)

Smp.: 278,0 °C (Zers.)

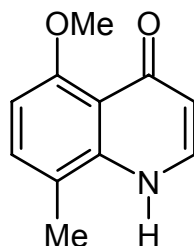
IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3588 und 3512 (OH), 3074 (CH, arom.), 2946 (CH, aliph.), 1700 (C=O, Carbonsäure), 1629 (C=C, arom.)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.44 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 3.86 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.95 (1H, d,  $J$  = 8.1 Hz, C7-H), 7.60 (1H, d,  $J$  = 8.1 Hz, C6-H), 8.51 (1H, s, C2-H), 12.16 (1H, s, COOH), 15.97 (1H, s, C4-OH)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 16.60 (C8-CH<sub>3</sub>), 55.91 (OCH<sub>3</sub>), 106.82 (C6), 108.40 (C4a), 114.84 (C3), 118.21 (C8), 135.27 (C7), 139.76 (C8a), 143.44 (C2), 158.20 (C5), 166.50 (C4), 179.29 (C=O, Carbonsäure)

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> Ber. [%]: C: 61,80 H: 04,75 N: 06,01

[233,23 g/mol] Gef. [%]: C: 61,27 H: 04,81 N: 05,97

5-Methoxy-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin (6)

1,87 g (8 mmol) 4-Hydroxy-5-methoxy-8-methyl-chinolin-3-carbonsäure (**5**) werden in 10 ml Diphenylether suspendiert, hierzu werden 10 ml siedender Diphenylether gegeben. Es wird 20 min unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird aus der braunen Lösung hellbeiger Feststoff durch Zusatz von 200 ml Petrolether erhalten. Beste Reinheit wird durch Sublimation unter vermindertem Druck (20 mbar/150°C) erreicht.

Ausbeute: 1,36 g (90%)  
 Smp.: 221,5 – 222,5°C  
 IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3388 (OH oder NH), 1684 (CN), 1629 und 1595 und 1569 (C=C, arom.)

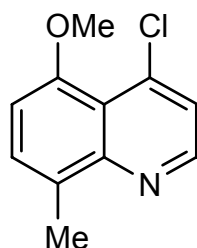
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.35 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 3.46 (breites s im H<sub>2</sub>O-Signal, NH), 3.76 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.00 (1H, d,  $J$  = 7.1 Hz, C3-H), 6.68 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz, C6-H), 7.36 (1H, d,  $J$  = 8.6 Hz, C7-H), 7.70 (1H, d,  $J$  = 7.1 Hz, C2-H)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 16.96 (C8-CH<sub>3</sub>), 55.58 (OCH<sub>3</sub>), 103.92 (C6), 110.92 (C3), 115.93 (C4a), 118.82 (C8), 132.28 (C7), 138.82 (C2), 141.12 (C8a), 157.61 (C5), 171.12 (C4)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.62 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 3.78 (1H, breites s, NH), 4.04 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.69 (1H, d,  $J$  = 6.1 Hz, C3-H), 6.74 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz, C6-H), 7.41 (1H, d,  $J$  = 8.1 Hz, C7-H), 8.42 (1H, d,  $J$  = 5.6 Hz, C2-H)

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 17.92 (C8-CH<sub>3</sub>), 56.31 (OCH<sub>3</sub>), 103.98 (C6), 108.15 (C3), 112.20 (C4a), 113.09 (C8), 125.82 (C7), 130.36 (C2), 155.56 (C5)

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> Ber. [%]: C: 69,83 H: 05,86 N: 07,40  
 [189,22 g/mol] Gef. [%]: C: 69,38 H: 05,84 N: 07,53

4-Chlor-5-methoxy-8-methyl-chinolin (7)

1,25 g (6 mmol) Phosphorpentachlorid wird in 2,76 g (18 mmol) Phosphorylchlorid durch Erhitzen auf 90 °C unter Rühren gelöst. 1,25 g (6 mmol) 5-Methoxy-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin (6) wird hinzugefügt. Das Gemisch wird auf dem Ölbad bei 130 °C für 30 min zum Rückfluß erhitzt. Nach kurzer Abkühlung wird überschüssiges Phosphorylchlorid unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit 40 ml Eiswasser gelöscht und mit 100 ml Wasser in einen Jodzahlkolben überführt. Die Zugabe von 15 ml Natriumhydroxid-Lösung 2 M führt zu einem weißen Niederschlag, der durch Absaugen unter Waschen mit 800 ml Wasser gereinigt wird. Nach Trocknung unter vermindertem Druck bei 40 °C liegt weißer Feststoff vor. Größte Reinheit wird durch Sublimation bei reduziertem Druck (20 mbar/80 °C) erreicht.

Ausbeute: 1,10 g (88 %)

Smp.: 84,5 °C

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3004 (CH, arom.), 2960 (CH, aliph.), 1582 (C=C, arom.)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.68 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 3.94 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.86 (1H, d,  $J$  = 8.1 Hz, C3-H), 7.41 (1H, d,  $J$  = 5.1 Hz, C6-H), 7.48 (1H, d,  $J$  = 8.1 Hz, C7-H), 8.70 (1H, d,  $J$  = 5.1 Hz, C2-H)

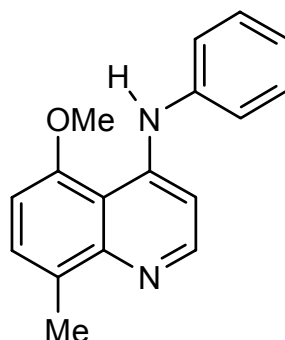
<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 18.52 (C8-CH<sub>3</sub>), 56.10 (OCH<sub>3</sub>), 107.03 (C6), 118.88 (C4a), 123.11 (C3), 129.53 (C8), 129.85 (C7), 141.05 (C8a), 148.04 (C2), 149.89 (C5), 154.45 (C4)

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClNO Ber. [%]: C: 63,62 H: 04,85 N: 06,74 Cl: 17,07

[207,66 g/mol] Gef. [%]: C: 63,27 H: 04,85 N: 06,73 Cl: 17,03

**AAV 1:**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 4-Amino-5-methoxy-8-methyl-chinolin-Verbindungen (9 a - i)

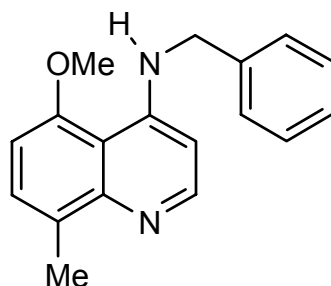
1,04 g (5 mmol) 4-Chlor-5-methoxy-8-methyl-chinolin (7) werden mit 5,1 mmol farblosem Amin in 3,76 g (40 mmol) Phenol unter Erwärmen gelöst. Es wird auf dem Ölbad bei konstanter Temperatur erhitzt. Nach Abkühlung löst man das Gemisch in 10 ml Dichlormethan und fügt 80 ml Natriumhydroxid-Lösung 2 M hinzu. Die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und vollständig eingengt. Der erhaltene Rückstand läßt sich in Ethanol bzw. Methanol lösen und durch Zugabe von Diethylether als Feststoff ausfällen. Umkristallisation aus Methanol ergibt ein schwach gefärbtes Pulver.

5-Methoxy-8-methyl-4-phenylamino-chinolin (9a)

Nach **AAV 1** aus der Umsetzung von 0,90 g (4 mmol) 4-Chlor-5-methoxy-8-methyl-chinolin (7) mit 0,80 g (8 mmol) Anilin in 3,00 g (32 mmol) Phenol für 120 min bei 150 °C. Hellgraues Pulver wird nach Ausfällen mit Petrolether aus einer Lösung in Toluol erhalten.

Ausbeute: 0,49 g (50 %)  
 Smp.: 82,3 °C [Toluol-Petrolether]  
 IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3378 (NH), 3055 (CH, arom.), 2919 und 2844 (CH, aliph.), 1585 und 1536 (C=C, C=N, arom.)  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.52 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 3.99 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.77 (1H, d,  $J$  = 5.1 Hz, C3-H), 6.86 (1H, d,  $J$  = 7.6 Hz, C6-H), 7.19 – 7.47 (5H, m, Phenyl), 7.38 (1H, d,  $J$  = 7.6 Hz, C7-H), 8.35 (1H, d,  $J$  = 5.1 Hz, C2-H), 9.39 (1H, s, NH)  
<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 18.29 (C8-CH<sub>3</sub>), 56.08 (OCH<sub>3</sub>), 100.63 (C3), 103.78 (C6), 110.15 (C4a), 123.86, 124.60, 128.63, (C2', C3', C4', C5', C6'), 128.21 (C1'), 129.42 (C7), 139.64 (C8a), 149.33 (C2), 149.52 (C5), 155.27 (C4)

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O Ber. [%]: C: 77,25 H: 06,10 N: 10,60  
 [264,33 g/mol] Gef. [%]: C: 76,65 H: 06,12 N: 10,39

4-Benzylamino-5-methoxy-8-methyl-chinolin (9b)

Nach **AAV 1** aus der Umsetzung von 1,04g (5 mmol) 4-Chlor-5-methoxy-8-methyl-chinolin (**7**) mit 0,55 g (5,1 mmol) Benzylamin in 3,76 g (40 mmol) Phenol für 100 min bei 150 °C. Ein hellgraues Pulver wird nach Umkristallisation aus Methanol erhalten.

Ausbeute: 0,76 g (80 %)

Smp.: 113,8 – 114,5 °C [Methanol]

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3402 (NH), 2998 (CH, arom.), 2942 und 2841 (CH, aliph.), 1595 und 1542 (C=C, C=N, arom.)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.47 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 3.95 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.56 (2H, d,  $J$  = 6.1 Hz, -CH<sub>2</sub>-N), 6.28 (1H, d,  $J$  = 5.6 Hz, C3-H), 6.79 (1H, d,  $J$  = 8.1 Hz, C6-H), 7.32 – 7.39 (5H, m, Phenyl), 7.34 – 7.39 (1H, d im m des Phenylkerns,  $J$  = 7.6 Hz, C7-H), 8.24 (1H, d,  $J$  = 5.6 Hz, C2-H), 8.41 (1H, t,  $J$  = 5.6 und 6.1 Hz, NH)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 18.26 (C8-CH<sub>3</sub>), 45.81 (-CH<sub>2</sub>-N), 55.96 (OCH<sub>3</sub>), 99.30 (C3), 103.39 (C6), 109.82 (C4a), 126.71 (C2', C3', C5', C6'), 126.80 (C4'), 127.46 (C8), 128.43 (C1'), 128.61 (C7), 138.56 (C8a), 148.83 (C2), 151.86 (C5), 155.68 (C4)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.67 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 3.94 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.52 (2H, d,  $J$  = 5.1 Hz, -CH<sub>2</sub>-N), 6.35 (1H, d,  $J$  = 5.7 Hz, C3-H), 6.71 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz, C6-H), 7.26 – 7.38 (5H, m, Phenyl), 7.37 – 7.38 (1H, d im m des Phenylkerns, C7-H), 8.36 (1H, breites s, NH), 8.49 (1H, d,  $J$  = 5.7 Hz, C2-H)

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 18.81 (C8-CH<sub>3</sub>), 47.24 (-CH<sub>2</sub>-N), 55.99 (OCH<sub>3</sub>), 99.30 (C6), 103.51 (C3), 110.66 (C4a), 127.07 (C4'), 127.45 (C3'), 128.65 (C2'), 128.83 (C1'), 129.08 (C8), 137.98 (C8a), 149.63 (C2), 155.62 (C5), 155.97 (C4)

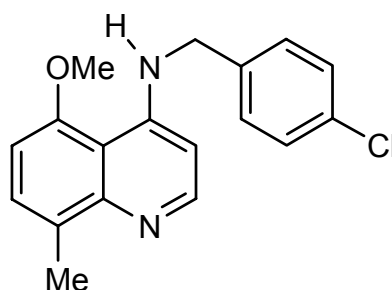
C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O Ber. [%]: C: 77,67 H: 06,52 N: 10,07

[278,34 g/mol] Gef. [%]: C: 77,83 H: 06,48 N: 10,00

**Alternative Synthese:**

1,51 g (8,2 mmol) 5-Methoxy-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin (**6**) werden mit 2,68 g (24,6 mmol) Benzylamin, 0,164 g (0,9 mmol) *p*-Toluensulfonsäure und 1,96 g (13 mmol) 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan auf dem Ölbad von 140 °C über zwei Stunden unter Rückfluß gerührt, anschließend wird über vier Stunden auf 160 °C erhitzt und zum Abschluß die Flüssigkeit unter vermindertem Druck innerhalb von 15 min abdestilliert. Der Rückstand wird durch Abkühlung kristallin. Er wird aus Aceton umkristallisiert und mit Diethylether gewaschen bevor er getrocknet wird.

Ausbeute : 1,55 g (68 %)

**4-(4-Chlorbenzylamino)-5-methoxy-8-methyl-chinolin (9c)**

Nach **AAV 1** aus der Umsetzung von 0,60 g (3 mmol) 4-Chlor-5-methoxy-8-methyl-chinolin (**7**) mit 0,45 g (3,1 mmol) 4-Chlorbenzylamin in 2,50 g (24 mmol) Phenol für 120 min bei 150 °C. Hellgraue Kristalle werden durch Umkristallisation aus Aceton erhalten.

Ausbeute: 0,50 g (57 %)

Smp.: 102,3 °C [Aceton]

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3422 (NH), 3023 (CH, arom.), 2919 (CH, aliph.), 1586 und 1539 (C=C, C=N, arom.)

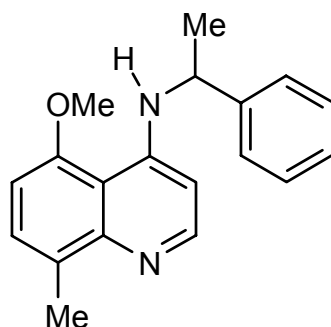
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.47 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 3.96 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.55 (2H, d, *J* = 6.1 Hz, -CH<sub>2</sub>-N), 6.24 (1H, d, *J* = 5.1 Hz, C3-H), 6.80 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, C6-H), 7.36 – 7.45 (5H, m, Phenyl und C7-H), 8.24 (1H, d, *J* = 5.6 Hz, C2-H), 8.49 (1H, t, *J* = 5.6 Hz, NH)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 18.27 (C8-CH<sub>3</sub>), 45.08 (-CH<sub>2</sub>-N), 55.93 (C5-OCH<sub>3</sub>), 99.33 (C3), 103.34 (C6), 109.89 (C4a), 127.65 (C8), 128.35 – 128.50 (C2', C3', C4', C5', C6'), 128.59 (C7), 131.21 (C1'), 137.79 (C8a), 149.00 (C2), 151.57 (C5), 155.64 (C4)

MS (70 eV): *m/z* (%) = 312.0 (50) [M<sup>+</sup>], 297.0 (100), 261.1 (10), 125.2 (22), 40.2 (5)

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O Ber. [%]: C: 69,12 H: 05,48 N: 08,96 Cl: 11,33

[312,80 g/mol] Gef. [%]: C: 68,60 H: 05,36 N: 08,40 Cl: 11,78

5-Methoxy-8-methyl-(1-phenylethylamino)-chinolin (9d)

Nach **AAV 1** aus der Umsetzung von 0,42 g (2 mmol) 4-Chlor-5-methoxy-8-methyl-chinolin (**7**) mit 0,29 g (2,1 mmol) L(-)-2-Phenylethylamin in 1,72 g (16 mmol) Phenol für 150 min bei 150 °C. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wird gelbweißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,08 g (20 %)

Smp.: 41,2 °C

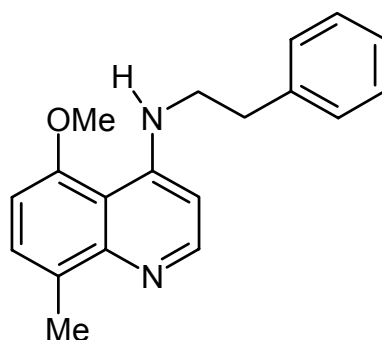
IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3406 (NH), 2968 (CH, aromat.), 2923 (CH, aliphat.), 1592 und 1545 (C=C, C=N, aromat.)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 1.56 (3H, d,  $J$ = 6.6 Hz, C1'-CH<sub>3</sub>), 2.46 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 4.01 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.72 (1H, m,  $J$ = 6.6 und 6.1 Hz, C1'-H), 6.17 (1H, d,  $J$ = 5.1 Hz, C3-H), 6.83 (1H, d,  $J$ = 8.1 Hz, C6-H), 7.21 – 7.38 (5H, m, Phenyl), 7.41 (1H, d,  $J$ = 8.1 Hz, C7-H), 8.20 (1H, d,  $J$ = 5.6 Hz, C2-H), 8.15 (1H, d,  $J$ = 6.1 Hz, NH)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 18.72 (C8-CH<sub>3</sub>), 24.70 (C1'-CH<sub>3</sub>), 52.12 (C1'-H), 56.62 (OCH<sub>3</sub>), 100.54 (C3), 104.16 (C6), 110.24 (C4a), 124.72 – 129.03 (C8, C7 und Phenyl-C2,-C3,-C4,-C5,-C6), 144.47 (Phenyl-C1), 149,47 (C8a), 149.50 (C2), 151.20 (C5), 156.04 (C4)

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O Ber. [%]: C: 78,05 H: 06,89 N: 09,58

[292,38 g/mol] Gef. [%]: C: 77,84 H: 06,86 N: 09,52

5-Methoxy-8-methyl-4-(2-phenylethylamino)-chinolin (9e)



Nach **AAV 1** aus der Umsetzung von 1,04 g (5 mmol) 4-Chlor-5-methoxy-8-methyl-chinolin (**7**) mit 0,62 g (5,1 mmol) 2-Phenylethylamin in 3,80 g (40 mmol) Phenol für 120 min bei 150 °C. Hellgraues Pulver wird durch Umkristallisation aus Methanol erhalten.

Ausbeute: 1,05 g (72 %)

Smp.: 72,7 °C [Methanol]

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3412 (NH), 3010 (CH, arom.), 2925 (CH, aliph.), 1629 und 1586 und 1577 (C=C, arom.)

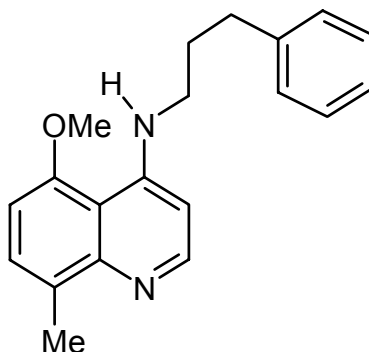
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.47 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 2.99 (2H, t,  $J$ = 6.6 Hz, -CH<sub>2</sub>-Phenyl), 3.50 (2H, dt,  $J$ = 5.6 Hz und 6.6 Hz, -CH<sub>2</sub>-N), 3.80 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.45 (1H, d,  $J$ = 5.6 Hz, C3-H), 6.72 (1H, d,  $J$ = 8.2 Hz, C6-H), 7.24 – 7.37 (6H, m, Phenyl und C7-H), 7.72 (1H, unscharfes t, NH), 8.34 (1H, d,  $J$ = 5.1 Hz, C2-H)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 18.32 (C8-CH<sub>3</sub>), 33.81 (-CH<sub>2</sub>-Phenyl), 43.58 (-CH<sub>2</sub>-N), 55.71 (OCH<sub>3</sub>), 98.58 (C6), 103.26 (C3), 109.66 (C4a), 126.32 (C7), 127.77 (C8a), 128.40 und 128.43 und 128.72 und 129.27 (C2', C3', C4', C5' und C6'), 139.06 (Phenyl-C1), 148.56 (C8), 149.38 (C2), 151.61 (C5), 155.47 (C4)

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O Ber. [%]: C: 78,05 H: 06,89 N: 09,58

[292,38 g/mol] Gef. [%]: C: 77,92 H: 06,89 N: 09,56

### 5-Methoxy-8-methyl-4-(3-phenylpropylamino)-chinolin (**9f**)

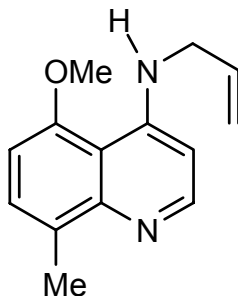


Nach **AAV 1** aus der Umsetzung von 0,39 g (2 mmol) 4-Chlor-5-methoxy-8-methyl-chinolin (**7**) mit 0,46 g (2,1 mmol) 3-Phenylpropylamin in 1,65 g (16 mmol) Phenol für 120 min bei 150 °C. Hellgraues Pulver wird durch Umkristallisation aus Methanol erhalten.

Ausbeute: 0,18 g (25 %)  
 Smp.: 68,4 °C  
 IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3410 (NH), 3002 (CH, arom.), 2939 (CH, aliph.), 1598, 1567 (C=C, C=N, arom.)  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 1.18 (2H, m, C2'-H<sub>2</sub>), 1.99 (2H, t, *J* = 7.1 Hz, -CH<sub>2</sub>-Phenyl), 2.48 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 2.72 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-N), 4.02 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.74 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, C3-H), 7.07 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, C6-H), 7.18 – 7.31 (6H, m, Phenyl und C7-H), 7.65 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, C2-H), 9.37 (1H, unscharfes t, NH)  
<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 17.16 (C8-CH<sub>3</sub>), 29.01 (C2'), 32.33 (-CH<sub>2</sub>-Phenyl), 42.77 (-CH<sub>2</sub>-N), 56.73 (OCH<sub>3</sub>), 93.28 (C6), 98.48 (C3), 106.11 (C4a), 125.84 (C7), 128.19 - 128.29 (C2', C3', C4', C5', C6'), 134.12 (Phenyl-C1), 138.54 (C8), 141.04 (C2), 146.71 (C5), 156.57 (C4)

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O Ber. [%]: C: 78,40 H: 07,24 N: 09,14  
 [306,41 g/mol] Gef. [%]: C: 78,01 H: 07,09 N: 08,87

#### 4-Allylamino-5-methoxy-8-methyl-chinolin (9g)



Nach **AAV 1** aus der Umsetzung von 0,60 g (3 mmol) 4-Chlor-5-methoxy-8-methyl-chinolin (**7**) mit 0,22 g (4 mmol) Allylamin in 2,2 g (24 mmol) Phenol für 72 h bei 50 °C. Hellbraune Kristalle werden durch Ausfällen mit Petrolether aus einer Lösung in Dichlormethan gewonnen.

Ausbeute: 0,42 g (70 %)  
 Smp.: 86,2 °C [Dichlormethan / Petrolether]  
 IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3406 (NH), 3067 (CH, arom.), 2978 und 2911 und 2833 (CH, aliph.), 1635 (C=C, aliph.) 1595 und 1537 (C=C, C=N, arom.)  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.48 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 3.93 (5H, unscharfes s, OCH<sub>3</sub> und C1'-H<sub>2</sub>), 5.19 (1H, d, *J* = 10.2 Hz, C3'-H), 5.25 (1H, d, *J* = 15.8 Hz, C3'-H), 5.94 (1H, m, C2'-H), 6.34 (1H,

d,  $J= 5.6$  Hz, C3-H), 6.77 (1H, d,  $J= 7.6$  Hz, C6-H), 7.34 (1H, d,  $J= 7.6$  Hz, C7-H), 7.98 (1H, t,  $J= 5.6$  Hz, NH), 8.31 (1H, d,  $J= 5.6$  Hz, C2-H)

$^{13}\text{C-NMR(DMSO)}$ :  $\delta$  [ppm] = 18.36 (C8- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 44.55 (C1'), 55.86 (C5-O $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 99.08 (C3), 103.12 (C6), 109.86 (C4a), 115.60 (C3'), 127.97 (C8), 128.19 (C7), 134.47 (C2'), 148.92 (C8a), 149.31 (C2), 151.56 (C5), 155.58 (C4)

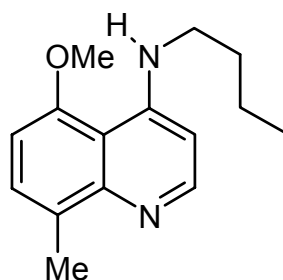
$^1\text{H-NMR(CDCl}_3)$ :  $\delta$  [ppm] = 2.62 (3H, s, C8- $\text{CH}_3$ ), 3.91 (2H, t,  $J= 5.1$  Hz, C1'-H), 3.96 (3H, s, O $\text{CH}_3$ ), 5.24 (1H, d,  $J= 9.2$  Hz, C3'-H), 5.33 (1H, d,  $J= 16.3$  Hz, C3'-H), 5.99 (1H, m, C2'-H), 6.31 (1H, d,  $J= 5.6$  Hz, C3-H), 6.65 (1H, d,  $J= 7.6$  Hz, C6-H), 7.33 (1H, d,  $J= 7.6$  Hz, C7-H), 7.80 (1H, unscharfes t, NH), 8.48 (1H, d,  $J= 5.6$  Hz, C2-H)

$^{13}\text{C-NMR(CDCl}_3)$ :  $\delta$  [ppm] = 18.84 (C8- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 45.35 (C1'), 55.91 (O $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 99.13 (C3), 103.26 (C6), 110.68 (C4a), 116.43 (C3'), 128.41 (C8), 128.19 (C7), 133.72 (C2'), 149.40 (C8a), 149.77 (C2), 152.43 (C5), 155.93 (C4)

MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 228.2 (76) [ $\text{M}^+$ ], 213.2 (100), 196.2 (8), 158.2 (70), 137.3 (8), 97.3 (10), 40.2 (58)

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$  Ber. [%]: C: 73,66 H: 07,06 N: 12,27  
[228,30 g/mol] Gef. [%]: C: 73,23 H: 06,88 N: 12,01

### 5-Methoxy-8-methyl-4-butylamino-chinolin (9h)



Nach **AAV 1** aus der Umsetzung von 0,40 g (2 mmol) 4-Chlor-5-methoxy-8-methyl-chinolin (**7**) mit 0,24 g (3 mmol) n-Butylamin in 1,50 g (16 mmol) Phenol für 15 h bei 75 °C. Schwachbrauner Feststoff wird durch Säulenchromatographie mit Ethylacetat an Kieselgel erhalten.

Ausbeute: 0,23 g (55 %)

Smp.: 41,7 °C

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3420 (NH), 3015 (CH, arom.), 2956 und 2930 2844 (CH, aliph.), 1599 und 1578 und 1543 (C=C, C=N, arom.)

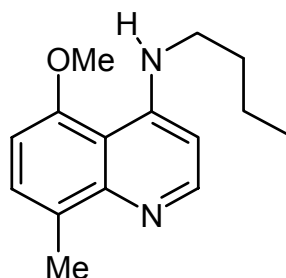
$^1\text{H-NMR(DMSO)}$ :  $\delta$  [ppm] = 0.95 (3H, t,  $J= 7.6$  Hz, C4'-H<sub>3</sub>), 1.42 (2H, m,  $J= 7.1$  Hz und 7.6 Hz, C3'-H<sub>2</sub>), 1.65 (2H, m,  $J= 7.1$  Hz und 7.6 Hz, C2'-H<sub>2</sub>), 2.47 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 3.21 (2H, m,  $J= 6.1$  Hz und 6.6 Hz, -CH<sub>2</sub>-N), 3.92 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.38 (1H, d,  $J= 5.6$  Hz, C3-H), 6.75 (1H, d,  $J= 8.1$  Hz, C6-H), 7.33 (1H, d,  $J= 7.6$  Hz, C7-H), 7.73 (1H, t,  $J= 5.1$  Hz, NH), 8.32 (1H, d,  $J= 5.1$  Hz, C2-H)

$^{13}\text{C-NMR(DMSO)}$ :  $\delta$  [ppm] = 13.63 (C8-CH<sub>3</sub>), 18.35 (C4'), 19.71 (C3'), 29.90 (C2'), 41.84 (C1'), 55.91 (OCH<sub>3</sub>), 98.41 (C3), 103.15 (C6), 109.78 (C4a), 128.02 (C8a), 128.17 (C7), 148.92 (C8), 149.45 (C2), 151.69 (C5), 155.61 (C4)

MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 244.1 (40) [ $\text{M}^+$ ], 229.1 (100), 201.2 (10), 186.2 (10), 149.1 (6), 40.2 (6)

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$  Ber. [%]: C: 73,74 H: 08,25 N: 11,46  
[244,345 g/mol] Gef. [%]: C: 73,49 H: 08,07 N: 11,10

### 5-Methoxy-8-methyl-4-pentylamino-chinolin (9i)



Nach **AAV 1** aus der Umsetzung von 0,43 g (2 mmol) 4-Chlor-5-methoxy-8-methyl-chinolin (**7**) mit 0,28 g (3 mmol) n-Pentylamin in 1,52 g (16 mmol) Phenol für 8 h bei 100 °C. Rötliche Kristalle aus einer Lösung in Methanol durch Zugabe von Diethylether erhalten werden.

Ausbeute: 0,15 g (30 %)

Smp.: 47,2 °C

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3426 (NH), 3065 (CH, arom.), 2956 und 2857 (CH, aliph.), 1589 und 1542 (C=C, C=N, arom.)

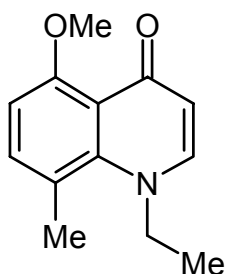
$^1\text{H-NMR(DMSO)}$ :  $\delta$  [ppm] = 0.91 (3H, t,  $J= 7.1$  Hz, C5'-H<sub>3</sub>), 1.36 – 1.39 (4H, m, C3'-H<sub>2</sub> und C4'-H<sub>2</sub>), 1.66 (2H, m, C2'-H<sub>2</sub>), 2.47 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 3.21 (2H, dt,  $J= 6.6$  Hz und 7.1 Hz, -CH<sub>2</sub>-N), 3.93 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.38 (1H, d,  $J= 5.6$  Hz, C3-H), 6.76 (1H, d,  $J= 8.1$  Hz, C6-H), 7.34 (1H, d,  $J= 8.1$  Hz, C7-H), 7.77 (1H, t,  $J= 5.1$  Hz, NH), 8.32 (1H, d,  $J= 5.6$  Hz, C2-H)

$^{13}\text{C-NMR(DMSO)}$ :  $\delta$  [ppm] = 13.86 (C8-CH<sub>3</sub>), 21.79 (C4'), 27.46 (C2'), 28.71 (C5'), 42.13 (C1'), 55.92 (OCH<sub>3</sub>), 98.40 (C3), 103.21 (C6),

109.73 (C4a), 127.83 (C8a), 128.30 (C7), 148.69 (C8),  
149.29 (C2), 151.79 (C5), 155.62 (C4)

$C_{16}H_{22}N_2O$  Ber. [%]: C: 74,38 H: 08,58 N: 10,84  
[258,37 g/mol] Gef. [%]: C: 74,19 H: 08,87 N: 10,22

1-Ethyl-5-methoxy-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin (10)



1,00 g (5 mmol) 5-Methoxy-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin (**6**) wird zusammen mit 1,7 g Kaliumcarbonat und 4,3 g (28 mmol) Ethyliodid in 12 ml Dimethylformamid gelöst. Nach Rühren über 15 h bei 90 °C auf dem Ölbad wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Aus dem Rückstand wird das Produkt mit Dichlormethan extrahiert. Es wird mit Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingengt. Das erhaltene Feststoffgemisch wird nochmals einer Extraktion mit Diethylether unterzogen. Aus der organischen Phase fällt beim Einengen der Lösung weißes Produkt aus.

Ausbeute: 0,45 g (42 %)

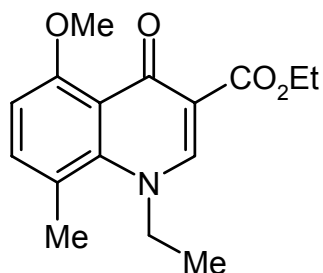
Smp.: 78,3 °C

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2978 (CH, arom.), 2922 und 2856 (CH, aliph.), 1612 und 1582 (C=C, C=N, arom.)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 1.44 (3H, t,  $J$  = 7.1 Hz, Ethyl-CH<sub>3</sub>), 2.56 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 3.88 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.19 (2H, q,  $J$  = 7.1 Hz, Ethyl-CH<sub>2</sub>), 6.86 (1H, d,  $J$  = 8.1 Hz, C6-H), 6.94 (1H, d,  $J$  = 5.1 Hz, C3-H), 7.45 (1H, d,  $J$  = 8.1 Hz, C7-H), 8.65 (1H, d,  $J$  = 5.1 Hz, C2-H)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 14.20 (Ethyl-CH<sub>3</sub>), 18.13 (C8-CH<sub>3</sub>), 56.14 (OCH<sub>3</sub>), 63.92 (Ethyl-CH<sub>2</sub>), 102.04 (C6), 105.94 (C3), 112.75 (C4a), 127.58 (C8), 129.20 (C7), 149.49 (C8a), 150.20 (C2), 155.05 (C5), 162.85 (C4)

$C_{13}H_{15}NO_2$  Ber. [%]: C: 71,87 H: 06,96 N: 06,45  
[217,27 g/mol] Gef. [%]: C: 72,23 H: 07,24 N: 06,22

1-Ethyl-5-methoxy-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure-ethylester (11)

1,40 g (5 mmol) 4-Hydroxy-5-methoxy-8-methyl-chinolin-3-carbonsäure-ethylester (**4**) wird zusammen mit 1,6 g Kaliumcarbonat und 4,3 g (28 mmol) Ethyliodid in 10 ml Dimethylformamid gelöst. Nach Rühren über 20 h bei 90 °C auf dem Ölbad wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Aus dem Rückstand wird das Produkt mit Dichlormethan extrahiert. Es wird mit Natriumsulfat getrocknet und vollständig eingeeignet. Das erhaltene Feststoffgemisch wird aus Ethanol umkristallisiert, wodurch lange farblose Nadeln erhalten werden.

Ausbeute: 1,28 g (88 %)

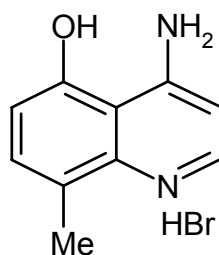
Smp.: 47,6 °C

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2974 (CH, arom.), 2917 und 2831 (CH, aliph.), 1724 (C=O, Ester), 1611 und 1592 und 1571 (C=C, C=N, arom.)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 1.36 (3H, t,  $J$ = 7.1 Hz, N1-Ethyl-CH<sub>3</sub>), 1.39 (3H, s,  $J$ = 6.6 Hz, Ethylester-CH<sub>3</sub>), 2.59 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 3.94 (3H, s, C5-OCH<sub>3</sub>), 4.08 (2H, qua,  $J$ = 6.6 Hz, Ethylester-CH<sub>2</sub>), 4.37 (2H, qua,  $J$ = 7.1 Hz, N1-CH<sub>2</sub>), 7.05 (1H, d,  $J$ = 8.1 Hz, C6-H), 7.64 (1H, d,  $J$ = 8.1 Hz, C7-H), 9.02 (1H, s, C2-H)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 13.98 (N1-Ethyl-CH<sub>3</sub>), 15.11 (Ethylester-CH<sub>3</sub>), 17.73 (C8-CH<sub>3</sub>), 56.16 (C5-OCH<sub>3</sub>), 61.00 (N1-CH<sub>2</sub>), 72.03 (Ethylester-CH<sub>2</sub>), 106.88 (C6), 115.19 (C4a), 117.34 (C3), 128.08 (C8), 131.59 (C7), 150.04 (C2), 150.85 (C8a), 154.79 (C5), 163.86 (C4), 168.89 (C=O, Ester)

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> Ber.[%]: C: 66,42 H: 06,62 N: 04,84  
[289,33 g/mol] Gef.[%]: C: 66,10 H: 06,66 N: 05,16

4-Amino-5-hydroxy-chinolin-hydrobromid (14)

0,28 g (1 mmol) 4-Benzylamino-5-methoxy-8-methyl-chinolin (**9b**) werden in 5 ml Bromwasserstoffsäure 48 % unter Rühren für vier Stunden zum Rückfluß erhitzt. Im Anschluß wird die überschüssige Bromwasserstoffsäure unter vermindertem Druck entfernt. Aus dem schwarzen öligen Rückstand kann durch Umkristallisation aus Ethanol und nach Waschen mit Petrolether hellgrauer Feststoff erhalten werden.

Ausbeute: 0,19 g (76 %)

Smp.: 249,4 – 250,6 °C (Zers.) [Ethanol]

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3410 (O-H), 2164 (N-H), (CH, arom.), 1636 (C=C, arom.), 1566 (C-N)

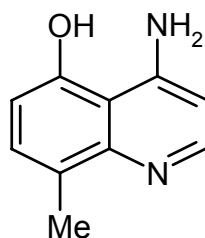
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.43 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 6.71 (1H, d,  $J$ = 7.1 Hz, C3-H), 6.89 (1H, d,  $J$ = 8.1 Hz, C7-H), 7.54 (1H, d,  $J$ = 8.2 Hz, C6-H), 8.17 (1H, dd,  $J$ = 6.6 Hz, C2-H), 8.97 (1H, s, NH<sub>2</sub>), 9.06 (1H, s, NH<sub>2</sub>), 11.89 (1H, s, C5-OH), 12.29 (1H, d,  $J$ = 5.1 Hz, N1-H)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 16.81 (C8-CH<sub>3</sub>), 101.92 (C3), 106.73 (C4a), 109.59 (C6), 116.79 (C8), 135.17 (C7), 138.29 (C8a), 140.70 (C2), 155.40 (C5), 159.77 (C4)

MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 175.2 (100) [M<sup>+</sup>], 157.0 (25), 145.1 (22), 129.0 (10), 80.0 (20), 40.1 (24)

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O Ber. [%]: C: 47,08 H: 04,35 N: 10,98 Br: 31,32

[255,11 g/mol] Gef. [%]: C: 46,71 H: 04,61 N: 10,62 Br: 30,82

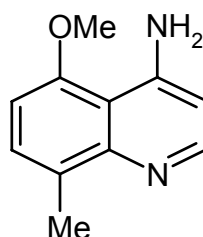
4-Amino-5-hydroxy-chinolin (15)

2 ml wasserfreies Dichlormethan und 2 ml Ethanthiol unter Rühren im Eisbad gemischt. Hierzu wird bei 0°C im Eisbad 0,6 g (4,5 mmol) wasserfreies Aluminium(III)-chlorid, gelöst in 2 ml wasserfreiem Dichlormethan, gegeben. Das Eisbad wird entfernt. Hat die Reaktionslösung 20°C erreicht, werden 0,25 g (0,9 mmol) 4-Benzylamino-5-methoxy-8-methylchinolin (**9b**) zugefügt. Nach 150 min wird durch Zugabe von Eiswasser die Reaktion beendet, ein pH-Wert von ca. 9 wird mit Natriumhydroxid-Lösung 1M eingestellt und die Wasserphase mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt zur Isolierung von Verbindung **16** (siehe unten). Nachdem durch Zugabe von Salzsäure 1M ein pH-Wert von ca. 6 erreicht ist, wird die Wasserphase bis zur Trockne eingedunstet. Aus dem Rückstand wird durch Erhitzen mit Ethanol das Produkt extrahiert, Nach Einengen der Ethanolphase kann die grau-grüne Substanz durch Zugabe von Aceton daraus ausgefällt und abfiltriert werden. Eine vollständige Trennung vom Aluminiumchlorid wurde nicht erreicht.

Ausbeute: 0,02 g (ca. 10 %)  
 Smp.: 197,0- 199,0 °C  
 IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3427 bis 3277, breit (N-H und O-H), 3133 (C-H, arom.), 1636 und 1617 und 1592 (C=C, C=N, arom.)  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.44 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 6.72 (1H, d,  $J$  = 7.1 Hz, C3-H), 7.00 (1H, d,  $J$  = 8.1 Hz, C6-H), 7.51 (1H, d,  $J$  = 8.1 Hz, C6-H), 8.14 (1H, d,  $J$  = 7.1 Hz, C2-H), 9.05 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 12.42 (1H, s, C5-OH)  
<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 17.02 (C8-CH<sub>3</sub>), 101.80 (C6), 109.72 (C3), 120.71 (C8), 135.04 (C7), 140.69 (C2), 155.97 (C5), 159.82 (C4)  
 MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 174.1 (100) [M<sup>+</sup>], 157.1 (25), 145.2 (18), 129.0 (10), 46.1 (10), 38.2 (100)

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O      Elementaranalyse: vgl. Bemerkung im Abschnitt 2.4.1  
 [174,20 g/mol]

#### 4-Amino-5-methoxy-chinolin (**16**)



Aus der bei Verbindung **15** beschriebenen Umsetzung von 4-Benzylamino-5-methoxy-8-methylchinolin (**9b**) mit Ethanthiol und Aluminium(III)-chlorid wird



durch Ausschütteln der wäßrigen Phase von pH 9 eine Dichlormethanfraktion erhalten. Diese wird mit Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in wenig Chloroform gelöst. Aus der Lösung wird das Produkt durch Zusetzen von Petrolether als hellgrauer Feststoff ausgefällt.

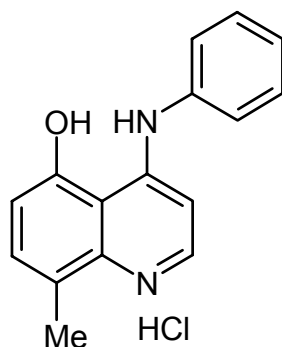
Ausbeute:	0,02 g (10 %)
Smp.:	146,2 – 149,2 °C
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3421 (N-H), 3103 (C-H, arom.), 2986 (C-H, aliph.), 1598 und 1565 (C=C, C=N, arom.)
<sup>1</sup> H-NMR(DMSO):	$\delta$ [ppm] = 2.45 (3H, s, C8-CH <sub>3</sub> ), 3.91 (3H, s, OCH <sub>3</sub> ), 6.50 (1H, d, $J$ = 5.6 Hz, C3-H), 6.72 (1H, d, $J$ = 8.1 Hz, C6-H), 7.18 (2H, s, NH <sub>2</sub> ), 7.35 (1H, d, $J$ = 8.1 Hz, C7-H), 8.21 (1H, d, $J$ = 5.6 Hz, C2-H)
<sup>13</sup> C-NMR(DMSO):	$\delta$ [ppm] = 18.13 (C8-CH <sub>3</sub> ), 55.63 (OCH <sub>3</sub> ), 102.64 (C6), 103.18 (C3), 109.35 (C4a), 128.93 (C7), 120.71 (C8), 148.71 (C2), 155.93 (C5), 179.15 (C4)
<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ):	$\delta$ [ppm] = 2.61 (3H, s, C8-CH <sub>3</sub> ), 3.95 (3H, s, OCH <sub>3</sub> ), 6.50 (1H, d, $J$ = 5.6 Hz, C3-H), 6.63 (1H, d, $J$ = 8.1 Hz, C6-H), 6.67 (2H, s, NH <sub>2</sub> ), 7.35 (1H, d, $J$ = 8.1 Hz, C7-H), 8.36 (1H, d, $J$ = 5.6 Hz, C2-H)
<sup>13</sup> C-NMR(CDCl <sub>3</sub> ):	$\delta$ [ppm] = 18.51 (C8-CH <sub>3</sub> ), 55.91 (OCH <sub>3</sub> ), 103.48 (C6), 103.86 (C3), 109.79 (C4a), 126.70 (C8), 130.23 (C7), 147.03 (C2), 154.39 (C8a), 156.09 (C5), 189.94 (C4)
MS (70 eV):	$m/z$ (%) = 188.1 (100) [M <sup>+</sup> ], 163.1 (52), 132.1 (28), 120.1 (10), 107.1 (20), 79.1 (12), 39.2 (8)

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O      Elementaranalyse: vgl. Bemerkung im Abschnitt 2.4.1  
[188,23 g/mol]

## AAV 2:

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 4-Amino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin-hydrochloride (17 a-d)

3 mmol 4-Amino-substituierte 5-Methoxy-8-methyl-chinolin-Verbindung (**9a,b,e,i**) werden in 1,2 g (10 mmol) Pyridin-hydrochlorid und 0,21 g (3 mmol) Eisessig auf dem Ölbad von 170 °C über 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird das schwarze Feststoffgemisch in 30 ml Wasser aufgenommen, woraus durch Einstellung von pH= 3 mit verdünnter Salzsäure 2 M ein grauer Niederschlag erhalten wird. Der gewonnene Feststoff wird mit Wasser gewaschen, nach Trocknung in Methanol gelöst und hieraus durch Zugabe von Diethylether wieder ausgefällt

5-Hydroxy-8-methyl-4-phenylamino-chinolin-hydrochlorid (17a)

Nach **AAV 2** aus der Umsetzung von 0,35 g (1 mmol) 5-Methoxy-8-methyl-4-phenylamino-chinolin (**9a**) mit 0,52 g (4 mmol) Pyridin-hydrochlorid und 0,10 g (2 mmol) Eisessig. Durch Umkristallisation aus Methanol wird graugrüner Feststoff gewonnen.

Ausbeute: 0,33 g (90 %)

Smp.: 87,2 – 90,2 °C [Methanol]

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3400 (OH), 3311 (NH), 3023 (CH, arom.), 2933 (CH, aliph.), 1624 und 1587 (C=C, arom.), 1534 (CN)

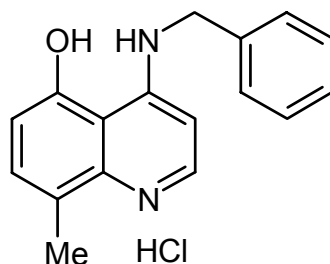
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.51 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 6.60 (1H, d,  $J$  = 7.1 Hz, C3-H), 7.13 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz, C6-H), 7.39 – 7.63 (6H, m, C7-H und Phenyl), 8.25 (1H, d,  $J$  = 5.1 Hz, C2-H), 11.13 (1H, s, NH, sek. Amin), 12.73 (1H, unscharfes und breites s, N1-H), 13.09 (1H, s, OH).

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 17.11 (C8-CH<sub>3</sub>), 98.95 (C3), 110.54 (C6), 117.45 (C4a), 125.86 - 129.97 (C2', C3', C4', C5', C6'), 135.20 (C7), 136.69 (C1'), 138.00 (C8), 142.21 (C2), 152.30 (C8a), 154.96 (C5), 157.27 (C4)

MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 250.2 (100) [M<sup>+</sup>], 231.2 (42), 219.1 (69), 173.2 (10), 97.3 (13), 40.2 (20)

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O Ber. [%]: C: 67,01 H: 05,27 N: 09,77 Cl: 12,36

[286,77 g/mol] Gef. [%]: C: 66,74 H: 05,32 N: 09,16 Cl: 12,36

4-Benzylamino-5-hydroxy-8-methylchinolin-hydrochlorid (17b)

Nach **AAV 2** aus der Umsetzung von 0,80 g (3 mmol) 4-Benzylamino-5-methoxy-8-methyl-chinolin (**9b**) mit 1,2 g (10 mmol) Pyridin-hydrochlorid und 0,21 g (3 mmol) Eisessig. Grau-grünes Pulver wird nach Ausfällen mit Diethylether aus methanolischer Lösung erhalten.

Ausbeute: 0,63 g (70 %)

Smp.: 238,6 – 246,2 °C [Methanol-Diethylether]

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3335, breit (OH und NH), 3012 (CH, arom.), 2951 (CH, aliph.), 1628 und 1593 (C=C, arom.), 1552 (CN)

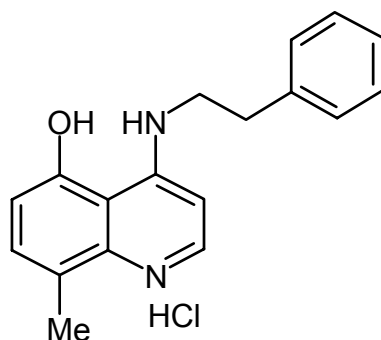
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.45 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 4.83 (2H, d,  $J$  = 5.6 Hz, -CH<sub>2</sub>-N), 6.64 (1H, d,  $J$  = 7.6 Hz, C3-H), 7.04 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz, C6-H), 7.30 – 7.42 (5H, m, Phenyl), 7.58 (1H, d,  $J$  = 8.6 Hz, C7-H), 8.25 (1H, dd,  $J$  = 5.6 Hz und 6.1 Hz, C2-H), 10.16 (1H, unscharfes t, NH, sek. Amin), 12.41 (1H, breites s, OH), 12.69 (1H, unscharfes und breites d, N1-H)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 16.92 (C8-CH<sub>3</sub>), 46.28 (-CH<sub>2</sub>-N), 98.16 (C3), 110.37 (C6), 118.10 (C4a), 127.00 - 128.71 (C2', C3', C4', C5', C6'), 136.80 (C7), 136.94 (C1'), 137.54 (C8), 141.73 (C2), 156.83 (C5), 157.83 (C4)

MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 264.1 (100) [M<sup>+</sup>], 247.1 (14), 219.1 (6), 173.1 (50), 130.1 (8), 91.1 (94), 40.1 (6)

C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O  
[300,79 g/mol]

Ber. [%]: C: 67,88 H: 05,70 N: 09,32 Cl: 11,79  
Gef. [%]: C: 67,53 H: 05,64 N: 09,08 Cl: 11,50

5-Hydroxy-8-methyl-4-(2-phenylethylamino)-chinolin-hydrochlorid (17c)

Nach **AAV 2** aus der Umsetzung von 0,70 g (3 mmol) 5-Methoxy-8-methyl-4-(2-phenylethylamino)-chinolin (**9e**) mit 2,08 g (23 mmol) Pyridin-hydrochlorid und 0,22 g (4 mmol) Eisessig. Ein graues Pulver wird nach Waschen mit Wasser gewonnen.

Ausbeute: 0,80 g (85 %)

Smp.: 198,2-203,1 °C (Zers.)

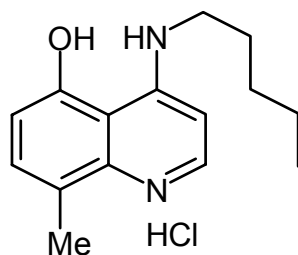
IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3422 (OH), 3300 (NH), 3024 (CH, arom.), 2939 (CH, aliph.), 1627 und 1592 (C=C, C=N, arom.)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm]: 2.43 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 3.02 (2H, t,  $J$ = 7.1 Hz, -CH<sub>2</sub>-Phenyl), 3.76 (2H, dt,  $J$ = 6.6 Hz, -CH<sub>2</sub>-N), 6.75 (1H, d,  $J$ = 7.1 Hz, C3-H), 7.03 (1H, d,  $J$ = 8.2 Hz, C6-H), 7.24 – 7.36 (5H, m, Phenyl), 7.51 (1H, d,  $J$ = 8.2 Hz, C7-H), 8.23 (1H, d,  $J$ = 7.1 Hz, C2-H), 9.68 (1H, t,  $J$ = 5.1, NH, sek. Amin), 12.40 (1H, breites s, N1-H), 12.79 (1H, s, OH)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm]: 17.08 (C8-CH<sub>3</sub>), 33.51 (-CH<sub>2</sub>-Phenyl), 44.29 (-CH<sub>2</sub>-N), 97.60 (C3), 107.15 (C4a), 110.31 (C6), 117.21 (C8a), 126.49 und 128.47 und 128.76 (C2',C3',C4', C5' und C6'), 134.60 (C7), 137.47 (C1'), 138.14 (C8), 141.61 (C2), 154.89 (C5), 157.56 (C4)

MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 278.0 (40) [M<sup>+</sup>], 253.8 (4), 187.1 (100), 173.1 (8), 173.1 (8), 91.1 (8), 40.1 (30)

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O      Ber. [%]: C: 68,67 H: 06,08 N: 08,90 Cl: 11,26  
[314,82 g/mol]      Gef. [%]: C: 69,23 H: 05,86 N: 08,52 Cl: 10,70

5-Hydroxy-8-methyl-4-pentylamino-chinolin-hydrochlorid (17d)

Nach **AAV 2** aus der Umsetzung von 1,03 g (4 mmol) 5-Methoxy-8-methyl-4-pentylamino-chinolin (**9i**) mit 1,92 g (16 mmol) Pyridin-hydrochlorid und 0,21 g (4 mmol) Eisessig. Nach Lösen in Toluol wird durch Zugabe von Diethylether das Produkt als graues Pulver ausgefällt.

Ausbeute: 0,66 g (65 %)

Smp.: 130,8-132,5 °C [Toluol-Diethylether]

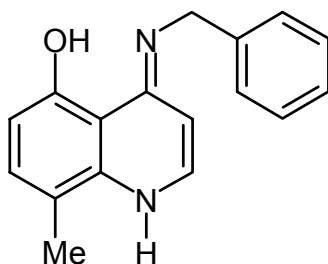
IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3338, breit (OH und NH), 3044 (CH, arom.), 2954 und 2856 (CH, aliph.), 1630 und 1595 und 1560 (C=C, arom.)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 0.90 (3H, t,  $J$ = 6.6 Hz, C5'-H<sub>3</sub>), 1.36 – 1.37 (4H, m, C3'-H<sub>2</sub> und C4'-H<sub>2</sub>), 1.69 (2H, m,  $J$ = 6.6 Hz und 7.1 Hz, C2'-H<sub>2</sub>), 2.46 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 3.50 (2H, m,  $J$ = 6.1 Hz und 6.6 Hz, -CH<sub>2</sub>-N), 6.70 (1H, d,  $J$ = 7.1 Hz, C3-H), 7.07 (1H, d,  $J$ = 8.1 Hz, C6-H), 7.52 (1H, d,  $J$ = 8.1 Hz, C7-H), 8.23 (1H, t,  $J$ = 6.1 Hz, C2-H), 9.70 (1H, t, NH, sek. Amin), 12.47 (1H, breites s, OH), 12.75 (1H, unscharfes d, N1-H)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 13.79 (C8-CH<sub>3</sub>), 17.10 (C5'), 21.68 (C4'), 27.24 (C2'), 28.38 (C3'), 42.82 (C1'), 97.46 (C3), 107.19 (C4a), 110.35 (C6), 117.23 (C8a), 134.57 (C7), 137.51 (C8), 141.57 (C2), 154.94 (C5), 157.62 (C4)

C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O  
[280,80 g/mol]

Ber. [%]: C: 64,16 H: 07,54 N: 09,98 Cl: 12,62  
Gef. [%]: C: 64,23 H: 07,47 N: 09,70 Cl: 12,35

4-N-Benzylimino-5-hydroxy-8-methyl-1,4-dihydrochinolin (18a)

Die aus der Reinigung von **17b** erhaltene wässrige Lösung von pH 3 wird mit Natronlauge 2 M auf pH 5 gebracht. Es kommt zu einem weißen Niederschlag, der nach Waschen mit Wasser und nach Trocknung weiß-grünen Feststoff ergibt.

Ausbeute: 0,08 g (10 %)

Smp.: 138,5 °C [Ethylacetat-Methanol]

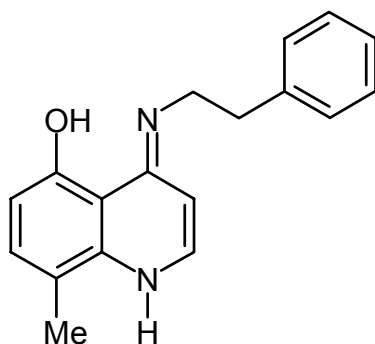
IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3401 (OH), 3029 breit (NH und CH, arom. und aliph.), 1629 und 1580 (C=C, arom.), 1553 (CN)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.38 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 3.71 (breites s im H<sub>2</sub>O-Signal, N1-H), 4.74 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-N), 6.49 (1H, d, *J* = 6.6 Hz, C3-H), 6.73 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, C6-H), 7.31 – 7.40 (6H, m, Phenyl und C7-H), 8.11 (1H, d, *J* = 6.6 Hz, C2-H), 11.38 (1H, unscharfes s, OH)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 16.88 (C8-CH<sub>3</sub>), 46.07 (-CH<sub>2</sub>-N), 97.03 (C3), 110.64 (C6), 127.08 und 127.33 und 128.67 (C2', C3', C4', C5' und C6'), 134.31 (C7), 137.05 (C1'), 138.56 (C8), 141.89 (C2), 158.09 (C5), 186.69 (C4)

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O Ber. [%]: C: 77,25 H: 06,10 N: 10,60

[263,79 g/mol] Gef. [%]: C: 72,44 H: 05,79 N: 09,79

4-N-(2-Phenylethylimino)-5-hydroxy-8-methyl-1,4-dihydrochinolin (18b)

Die aus der Reinigung von **17c** erhaltene wäßrige Lösung von pH 3 wird mit Natronlauge 2 M auf pH 5 gebracht. Es kommt zu einem grauen Niederschlag, der nach Waschen mit Wasser und nach Trocknung weiß-grauen Feststoff ergibt.

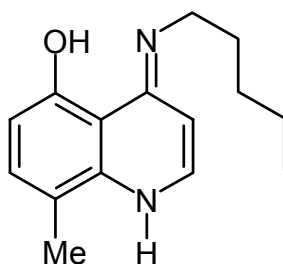
Ausbeute: 0,01 g (10 %)  
 Smp.: 102,8 °C [Methanol]  
 IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3408 (OH), 3034 und 3028, breit (NH und CH, arom. und aliph.), 1632 und 1576 (C=C, C=N, arom.)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.39 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 2.98 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, -CH<sub>2</sub>-Phenyl), 3.70 (breites s im H<sub>2</sub>O-Signal, N1-H), 3.78 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, -CH<sub>2</sub>-N), 6.53 (1H, d, *J* = 7.1 Hz, C3-H), 6.76 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, C6-H), 7.21 – 7.32 (5H, m, Phenyl), 7.36 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, C7-H), 8.08 (1H, d, *J* = 7.1 Hz, C2-H), 12.42 (1H, unscharfes s, OH)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 16.97 (-CH<sub>3</sub>), 32.71 (-CH<sub>2</sub>-Phenyl), 43.93 (-CH<sub>2</sub>-N), 97.08 (C3), 109.67 (C6), 126.92 - 128.52 (C2', C3', C4', C5', C6'), 132.41 (C7), 137.25 (C1'), 139.58 (C8), 140.58 (C2), 156.12 (C5), 174,43 (C4)

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O Ber. [%]: C: 77,67 H: 06,52 N: 10,06  
 [278,36 g/mol] Gef. [%]: C: 78,02 H: 06,82 N: 09,62

#### 4-N-Pentylimino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin (**18c**)



Die aus der Reinigung von **17d** erhaltene wäßrige Lösung von pH 3 wird mit Natronlauge 2 M auf pH 5 gebracht. Es kommt zu einem grauen Niederschlag, der nach Waschen mit Wasser und nach Trocknung grauen Feststoff ergibt.

Ausbeute: 0,05 (5 %)  
 Smp.: 73,8 °C [Toluen]  
 IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3402 (OH), 3098 (NH), 3024 (CH, arom.), 2982 und 2856 (CH, aliph.), 1621 und 1560 (C=C, C=N, arom.)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 0.85 (3H, t, *J* = 6.6 Hz, C5'-H<sub>3</sub>), 1.32 – 1.36 (4H, m, C3'-H<sub>2</sub> und C4'-H<sub>2</sub>), 1.64 (2H, m, *J* = 6.6 Hz und 7.1 Hz,

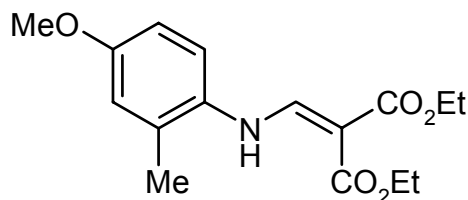
C2'-H<sub>2</sub>), 2.42 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 3.48 (2H, t,  $J= 6.6$  Hz, -CH<sub>2</sub>-N), 3.62 (breites s im H<sub>2</sub>O-Signal, N1-H), 6.64(1H, d,  $J= 6.6$  Hz, C3-H), 7.01 (1H, d,  $J= 7.1$  Hz, C6-H), 7.42 (1H, d,  $J= 7.1$  Hz, C7-H), 8.09 (1H, d,  $J= 6.6$  Hz, C2-H), 11.07 (1H, breites s, OH)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 12.89 (C8-CH<sub>3</sub>), 16.92 (C5'), 21.58 (C4'), 26.34 (C2'), 28.36 (C3'), 40.52 (C1'), 97.06 (C3), 102.32 (C4a), 108.14 (C6), 116.27 (C8a), 132.62 (C7), 136.42 (C8), 143.65 (C2), 156.87 (C5), 174.62 (C4)

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O      Ber. [%]: C: 73,74 H: 08,25 N: 11,46  
[244,34 g/mol]    Gef. [%]: C: 73,33 H: 07,97 N: 10,87

### 6.2.2 Versuche zu Abschnitt 2.4.2

#### (4-Methoxy-2-methyl-anilino)-methylenmalonsäure-diethylester (20)



2,75 g (20 mmol) 4-Methoxy-2-methylanilin (**19**) wird in 4,32 g (20 mmol) Ethoxymethylen-malonsäure-diethylester (**2**) gelöst. Nach einstündigem Erhitzen ohne Rückfluß bei 120°C und anschließender Abkühlung wird weißer kristalliner Feststoff gewonnen.

Ausbeute: 6,02 g (98%, bezogen auf 4-Methoxy-2-methyl-anilin)

Smp.: 70,5°C

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3266 (NH), 2983 und 2960 und 2904 (CH, aliph.), 1681 (C=O, Ester), 1636 und 1603 und 1582 (C=C)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (3H, t,  $J= 7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.26 (3H, t,  $J= 7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.27 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 3.74 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.11 (2H, qua,  $J= 7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.20 (2H, qua,  $J= 7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6.85 (1H, d,  $J= 8.6$  Hz, aromat. Fernkopplung 3.0 Hz, C5-H), 6.89 (1H, s, aromat. Fernkopplung  $J= 3.1$  Hz, C3-H), 7.31 (1H, d,  $J= 8.6$  Hz, C6-H), 8.33 (1H, d,  $J= 13.8$  Hz, NH-CH=C), 10.83 (1H, d,  $J= 13.7$  Hz, NH)

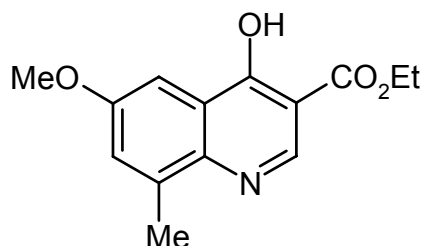
<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 14.16 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.21 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 17.12 (C8-CH<sub>3</sub>), 55.22 (OCH<sub>3</sub>), 59.17 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 59.49(O-CH<sub>2</sub>-



CH<sub>3</sub>), 91.72 (O=C-C-C=O), 112.39 (C6), 116.14 (C5),  
118.26 (C3), 129.17 (C2), 131.26 (C1), 152.81 (NH-CH=C),  
156.61(C4), 164.78 (C=O, Ester), 168.09 (C=O, Ester)

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> Ber.[%]: C: 62,53 H: 06,89 N: 04,56  
[307,35 g/mol] Gef.[%]: C: 62,48 H: 06,70 N: 04,61

#### 4-Hydroxy-6-methoxy-8-methyl-chinolin-3-carbonsäureethylester (21)



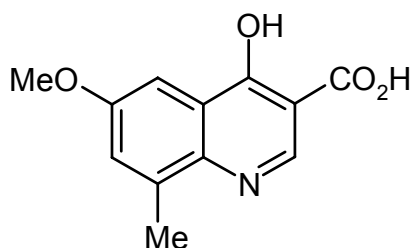
4,17 g (14 mmol) (4-Methoxy-2-methyl-anilino)-methylenmalonsäure-diethyl-  
ester (**21**) wird unter Erwärmen in 10 ml Diphenylether gelöst, hierzu werden  
10 ml siedender Diphenylether gegeben. Es wird unter Rühren über 40 min zum  
Rückfluß erhitzt. Nach vollständiger Abkühlung wird durch Waschen mit  
Petrolether ein hellbeiges Pulver erhalten.

Ausbeute: 3,20 g (90 %)  
Smp.: 256,5 °C (Zers.)  
IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3438 (OH), 3223 und 3105 (CH, arom), 2987  
und 2840 (CH, aliph.), 1698 (C=O,Ester), 1627 und 1586  
und 1580 (C=C)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 1.28 (3H, t,  $J$ = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.49 (3H, s,  
C8-CH<sub>3</sub>), 3.83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.22 (2H, qua,  $J$ = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>-  
CH<sub>3</sub>), 7.23 (1H, d,  $J$ = 2.0 Hz, C5-H), 7.46 (1H, d,  $J$ = 2.6 Hz,  
C7-H), 8.33 (1H, d,  $J$ = 6.6 Hz, C2-H), 11.65 (1H, d,  $J$ =  
6.1 Hz, NH)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 14.21 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 16.82 (C8-CH<sub>3</sub>), 55.22  
(OCH<sub>3</sub>), 59.44 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 103.44 (C5), 122.60 (C7),  
128.69 (C4a), 129.06 (C3), 132.00 (C4), 143.14 (C2), 156.03  
(C6), 164.91 (C8), 172.94 (C=O, Ester)

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> Ber.[%]: C: 64,36 H: 05,79 N: 05,36  
[261,28 g/mol] Gef.[%]: C: 64,27 H: 05,52 N: 05,41

4-Hydroxy-6-methoxy-8-methyl-chinolin-3-carbonsäure (22)

1,3 g (5 mmol) 4-Hydroxy-6-methoxy-8-methyl-chinolin-3-carbonsäureethyl-ester (**21**) wird in 30 ml zehnpromzentiger Natriumhydroxid-Lösung suspendiert und 60 min unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird aus der klaren Lösung durch Zugabe von 8 ml Salzsäure 37% weiß-grauer Feststoff ausgefällt. Es wird mit 400 ml Wasser gewaschen und anschließend getrocknet.

Ausbeute: 1,10 g (95 %)

Smp.: 303,0 °C

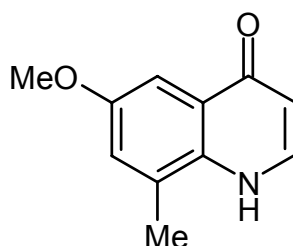
IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3447 und 3206 (OH und COOH), 3062 und 3022 (CH, aromatisch), 2967 (CH, aliphatisch), 1700 (C=O, Ester), 1628 und 1576 (C=C, C=N)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.58 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 3.89 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 7.43 (1H, s, C5-H), 7.53 (1H, s, C7-H), 8.57 (1H, s, C2-H), 12.73 (1H, s, C4-OH), 15.56 (1H, s, COOH)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 16.85 (C8-CH<sub>3</sub>), 55.21 (OCH<sub>3</sub>), 105.54 (C5), 122.65 (C7), 128.86 (C3), 138.70 (C4), 143.15 (C2), 159.13 (C6), 162.81 (C8), 169.43 (COOH)

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> Ber.[%]: C: 61,80 H: 04,75 N: 06,01

[233,23 g/mol] Gef.[%]: C: 61,25 H: 04,85 N: 05,82

6-Methoxy-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin (23)

0,70 g (3 mmol) 4-Hydroxy-6-methoxy-8-methyl-chinolin-3-carbonsäure (**22**) werden in 10 ml Diphenylether suspendiert, hierzu werden 10 ml siedender Diphenylether gegeben. Es wird 60 min unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird aus der dunklen Lösung hellgrauer Feststoff durch Zusatz von 200 ml Petrolether erhalten.

Ausbeute: 0,51 g (90 %)

Smp.: 173,8 °C

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3378 (NH), 3245 und 3167 und 3081 (CH, aromatisch), 2989 (CH, aliphatisch), 1595 und 1560 und 1522 (C=C, C=N)

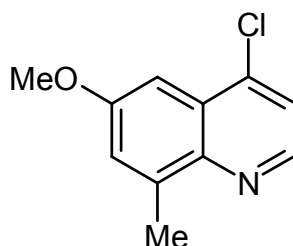
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.46 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 3.80 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 7.17 (1H, s, C5-H), 7.37 (1H, s, C7-H), 7.77 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, C2-H), 11.11 (1H, unscharfes d, N1-H)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 17.03 (C8-CH<sub>3</sub>), 55.08 (OCH<sub>3</sub>), 102.84 (C5), 107.52 (C3), 122.35 (C7), 126.89 (4a), 128.41 (C8), 133.41 (C8a), 138.20 (C2), 154.84 (C6), 176.39 (C4)

MS (70 eV): *m/z* (%) = 189.2 (100) [M<sup>+</sup>], 174.1 (14), 159.2 (20), 146.2 (16), 118.2 (10), 40.2 (14)

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> Ber.[%]: C: 69,83 H: 05,86 N: 07,40  
 [189,22 g/mol] Gef.[%]: C: 69,95 H: 06,05 N: 07,12

#### 4-Chlor-6-methoxy-8-methyl-chinolin (24)



0,40 g (2 mmol) 6-Methoxy-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin (**23**) werden in 2,4 g (14 mmol) Phosphorylchlorid auf dem Ölbad bei 130 °C für 20 min zum Rückfluß erhitzt. Im heißen Zustand wird überschüssiges Reagenz unter vermindertem Druck entfernt. Man löscht den Rückstand mit 10 ml Eiswasser und fällt durch Zugabe von Natriumhydroxid-Lösung 3 M hellen Feststoff aus, der anschließend getrocknet wird.

Ausbeute: 0,33 g (80 %)

Smp.: 114,4 °C

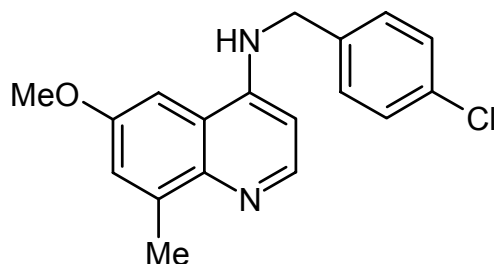
IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3027 (CH, aromatisch), 2958 und 2925 und 2829 (CH, aliphatisch), 1628 und 1584 (C=C, C=N)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.70 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 3.93 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 7.30 (1H, unscharfes s, C5-H), 7.41 (1H, unscharfes s, C7-H), 7.73 (1H, d, *J* = 4.6 Hz, C3-H), 8.69 (1H, t, *J* = 4.6 Hz, C2-H)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 17.54 (C8-CH<sub>3</sub>), 55.10 (OCH<sub>3</sub>), 103.8 (C5), 108.02 (C3), 123.42 (C7), 124.12 (4a), 128.40 (C8), 133.41 (C8a), 144.20 (C2), 151.95 (C6), 161.32 (C4)

$C_{11}H_{10}ClNO$  Ber.[%]: C: 63,62 H: 04,85 N: 06,74 Cl: 17,07  
 [207,66 g/mol] Gef.[%]: C: 63,29 H: 04,81 N: 06,69 Cl: 17,35

4-(4-Chlorbenzylamino)-6-methoxy-8-methyl-chinolin (25)



0,20 g (1 mmol) 4-Chlor-6-methoxy-8-methyl-chinolin (**24**) werden mit 0,18 g (1,2 mmol) 4-Chlorbenzylamin in 0,8 g (8 mmol) Phenol für 120 min bei 150 °C erhitzt. Nach Abkühlung nimmt man das Gemisch in 10 ml Dichlormethan auf und befreit von Phenol durch Ausschütteln mit Natriumhydroxid-Lösung 2 M. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und vollständig eingeeengt. Durch Umkristallisation aus Methanol werden farblose Kristalle gewonnen.

Ausbeute: 0,26 g (90 %)

Smp.: 164,5 °C [Methanol]

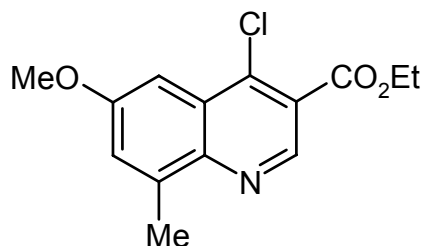
IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3245 (NH), 3078 (CH, arom.), 2959 und 2833 (CH, aliph.), 1617 und 1589 und 1528 (C=C, C=N, arom.)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.57 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 3.88 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.55 (2H, d,  $J$ = 5.6 Hz, -CH<sub>2</sub>-N), 6.28 (1H, d,  $J$ = 7.1 Hz, C3-H), 7.16 (1H, unscharfes s, C5-H), 7.37 – 7.39 (4H, m, Phenyl), 7.47 (1H, unscharfes s, C7-H), 7.67 (1H, t,  $J$ = 5.6 Hz, NH), 8.20 (1H, d,  $J$ = 7.1 Hz, C2-H)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 18.32 (C8-CH<sub>3</sub>), 44.83 (-CH<sub>2</sub>-N), 55.34 (C5-OCH<sub>3</sub>), 98.30 (C3), 99.17 (C5), 119.07 (C4a), 120.35 (C7), 128.26 – 128.61 (C2', C3', C5', C6'), 131.17 (C4'), 138.12 (C1'), 142.79 (C8), 146.97 (C2), 148.85 (C6), 155.35 (C4)

MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 312.0 (100) [M<sup>+</sup>], 187.0 (40), 157.2 (10), 125.1 (34)

$C_{18}H_{17}ClN_2O$  Ber. [%]: C: 69,12 H: 05,48 N: 08,96 Cl: 11,33  
 [312,80 g/mol] Gef. [%]: C: 68,82 H: 05,46 N: 08,64 Cl: 11,63

4-Chlor-6-methoxy-8-methyl-chinolin-3-carbonsäureethylester (26)

1,25 g (6 mmol) Phosphorpentachlorid wird in 2,76 g (18 mmol) Phosphoroxychlorid durch Erhitzen auf 90°C unter Rühren gelöst. 1,25 g (6 mmol) 4-Hydroxy-6-methoxy-8-methyl-chinolin (**21**) wird hinzugefügt. Das Gemisch wird auf dem Ölbad bei 130°C für 30 min. unter Rückfluß erhitzt. Nach kurzer Abkühlung wird überschüssiges Phosphoroxychlorid unter Vakuum entfernt, der Rückstand mit 40 ml Eiswasser gelöscht und mit 100 ml Wasser in einen Iodzahlkolben überführt. Die Zugabe von 15 ml Natriumhydroxid-Lösung 2 M führt zu einem weißen Niederschlag, der durch Absaugen unter Waschen mit Wasser gereinigt wird. Nach Trocknung liegt ein weißer Feststoff vor.

Ausbeute: 1,54 g (55 %)

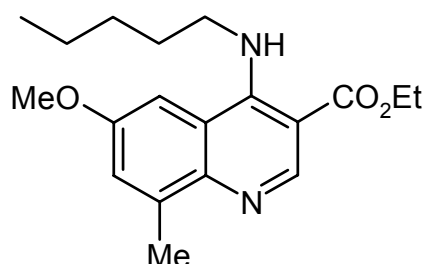
Smp.: 77,2 °C (Zers.)

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3015 (CH, arom), 2959 und 2934 (CH, aliph.), 1731 (C=O, Ester), 1654 und 1624 und 1578 (C=C)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 1.39 (3H, t,  $J$ = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.68 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 3.95 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.43 (2H, qua,  $J$ = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 7.40 (1H, s, C5-H), 7.47 (1H, s, C7-H), 8.96 (1H, s, C2-H)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 14.21 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 17.12 (C8-CH<sub>3</sub>), 55.26 (OCH<sub>3</sub>), 59.56 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 103.25 (C5), 108.22 (C8a), 122.83 (C7), 128.29 (C4a), 129.40 (C3), 132.21 (C4), 143.23 (C2), 156.15 (C6), 164.76 (C8), 172.71 (C=O, Ester)

C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> Cl NO <sub>3</sub>	Ber.[%]:	C: 60,11	H: 05,04	N: 05,01	Cl: 12,67
[279,73 g/mol]	Gef.[%]:	C: 59,85	H: 04,96	N: 05,18	Cl: 13,27

6-Methoxy-8-methyl-4-pentylamino-chinolin-3-carbonsäureethylester (27)

0,84 g (3 mmol) 4-Chlor-6-methoxy-8-methyl-chinolin-3-carbonsäureethylester (27) werden unter Zusetzen von 3,44 g (4 mmol) 1-Pentylamin in 15 ml Ethanol suspendiert. Es wird 200 min zum Rückfluß erhitzt. Im Anschluß wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der gewonnene Rückstand durch Säulenchromatographie mit Ethylacetat getrennt. Ein heller Feststoff wird isoliert.

Ausbeute: 0,58 g (60 %)

Smp.: 186,7 °C

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3156 (NH), 3015 (CH, arom), 2936 und 2856 (CH, aliph.), 1740 (C=O, Ester), 1670 und 1606 und 1570 (C=C)

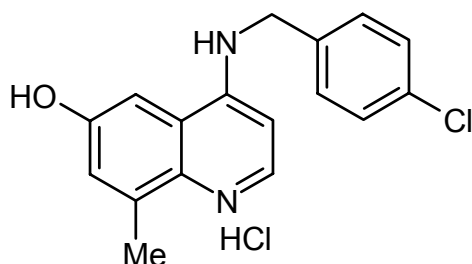
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 0.86 (3H, t,  $J$ = 7.1 Hz, C5'-H<sub>3</sub>), 1.27 – 1.33 (4H, m, C3'-H<sub>2</sub> and C4'-H<sub>2</sub>), 1.34 (3H, t,  $J$ = 7.1 Hz, Ethyl-CH<sub>3</sub>), 1.65 (2H, m, C2'-H<sub>2</sub>), 2.59 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 3.61 (2H, dt,  $J$ = 6.6 Hz, -CH<sub>2</sub>-N), 3.87 (3H, s, C5-OCH<sub>3</sub>), 4.32 (2H, qua,  $J$ = 7.1 Hz, Ethyl-CH<sub>2</sub>), 7.29 (1H, d,  $J$ = 2.0 Hz, C5-H), 7.45 (1H, d,  $J$ = 6.1 Hz, C7-H), 8.30 (1H, t,  $J$ = 5.1 Hz, NH), 8.75 (1H, s, C2-H)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 13.76 (C8-CH<sub>3</sub>), 14.05 (Ethyl-CH<sub>3</sub>), 18.27 (C5'), 21.68 (C4'), 28.33 (C2'), 29.68 (C3'), 47.65 (C1'), 55.26 (C5-OCH<sub>3</sub>), 60.38 (Ethyl-CH<sub>2</sub>), 102.30 (C5), 103.48 (C8a), 119.72 (C4a), 122.00 (C7), 138.29 (C3), 144.25 (C4), 147.51 (C2), 154.24 (C6), 155.19 (C8), 167.92 (C=O, Ester).

MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 330.1 (100) [M<sup>+</sup>], 279.0 (50), 251.1 (26), 227.1 (70), 207.1 (10), 40.2 (24)

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 69,06 H: 07,93 N: 08,48

[330,43 g/mol] Gef.[%]: C: 68,97 H: 08,12 N: 08,32

4-(4-Chlorbenzylamino)-6-methoxy-8-methyl-chinolin-hydrochlorid (28)

0,31 g (1 mmol) 4-(4-Chlorbenzylamino)-6-methoxy-8-methyl-chinolin (**25**) werden in 1,0 g Pyridin-hydrochlorid mit 0,18 g Eisessig 10 h auf dem Ölbad von 170 °C am Rückflußkühler erhitzt. Zum abgekühlten Gemisch wird Wasser hinzugefügt, wodurch ein grauer Niederschlag entsteht, der durch Absaugen und Trocknen hellgraues Produkt liefert.

Ausbeute: 0,25 g (75 %)

Smp.: 266,5 – 268,5 °C

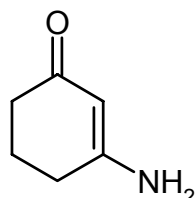
IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3367 (OH), 3222 (NH), 3100 (CH, arom.), 2978 (CH, aliph.), 1617 und 1593 und 1560 (C=C, C=N, arom.)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.60 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 4.77 (2H, d,  $J$  = 6.1 Hz, -CH<sub>2</sub>-N), 6.66 (1H, d,  $J$  = 7.1 Hz, C3-H), 7.42 – 7.48 (5H, m, Phenyl und C5-H), 7.69 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz, C7-H), 9.61 (1H, t,  $J$  = 6.1 Hz, NH), 8.25 (1H, d,  $J$  = 7.1 Hz, C2-H), 10.55 (1H, s, OH), 13.28 (1H, s, N1-H)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 17.58 (C8-CH<sub>3</sub>), 44.97 (-CH<sub>2</sub>-N), 56.33 (C5-OCH<sub>3</sub>), 98.28 (C3), 100.74 (C5), 118.19 (C4a), 125.06 (C7), 128.51 – 128.95 (C2', C3', C5', C6'), 130.83 (C4'), 131.69 (C1'), 131.89 (C8a), 136.00 (C8), 140.30 (C2), 154.95 (C6), 157.28 (C4)

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O Ber. [%]: C: 60,91 H: 04,81 N: 08,36 Cl: 21,16

[335,24 g/mol] Gef. [%]: C: 60,71 H: 04,96 N: 08,52 Cl: 20,93

6.2.3 Versuche zu Abschnitt 2.4.33-Amino-cyclohexa-2-en-1-on (30)

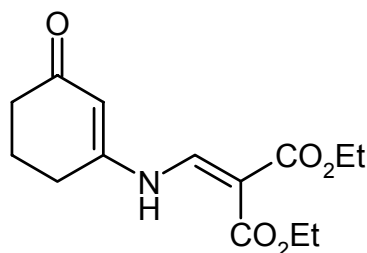
10,09 g (90 mmol) 1,3-Cyclohexandion (**29**) wird in 120 ml Toluol gelöst und für 90 min am Wasserabscheider zum Sieden gebracht. Während des Siedens wird in die gerührte Lösung in schwachem Strom Ammoniak eingeleitet. Nachdem 1,6 ml Wasser abgeschieden wurden, wird nach Abkühlung überstehende Flüssigkeit durch Dekantieren vom öligen Reaktionsprodukt abgetrennt. Umkristallisation aus Dichlormethan liefert hellgelbe Kristalle.

Ausbeute: 8,30 g (83 %)  
 Smp.: 112,5 – 116,0 °C [Dichlormethan], Literaturwert<sup>16</sup>: 111,8 °C  
 IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3337 und 3142 (NH), 2978 (CH, aliph.), 1670 (C=O), 1560 (C=C)

**Alternative Synthese:**

4,2 g (54 mmol) Ammoniumacetat werden mit 6,1 g (54 mmol) 1,3-Cyclohexandion in 110 ml Toluol unter Rühren am Wasserabscheider über zwei Stunden zum Sieden gebracht. Anschließend wird Toluol reduziertem Druck entfernt und das Produkt nach Abkühlung durch Umkristallisation aus 150 ml Ethylacetat als hellgelbe Kristalle erhalten. Die flüssige Phase wird abgesogen und der Rückstand unter vermindertem Druck getrocknet.

Ausbeute: 8,25 g (82 %)

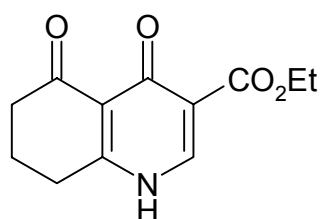
N-(Cyclohexa-1-en-3-on-1-yl)aminomethylen-malonsäurediethylester (31)



6,55 g (60 mmol) 3-Amino-cyclohexa-2-en-1-on (**30**) werden mit 12,97 g (60 mmol) Ethoxymethylen-malonsäurediethylester (**2**) über vier Stunden auf dem Ölbad von 130 °C unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlung liegt eine rot-schwarze sirupartige Masse vor.

Aufarbeitung und Analytik ist literaturbekannt,<sup>20</sup> daher wird das Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt zu Verbindung **32**.

#### 4,5-Dioxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäureethylester (**32**)



14,06 g (50 mmol) ungereinigte sirupöse Masse *N*-(Cyclohexa-1-en-3-on-1-yl)-aminomethylen-malonsäurediethylester (**31**) wird in 40 ml Diphenylether unter Erwärmen gelöst. Nach Hinzufügen von 50 ml siedenden Diphenylether wird 15 min unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird mit 300 ml Petrolether gewaschen. Nach Lösen in Dichlormethan wird durch Zusetzen von Petrolether hell-oranger Feststoff ausgefällt.

Ausbeute: 10,23 g (87%)

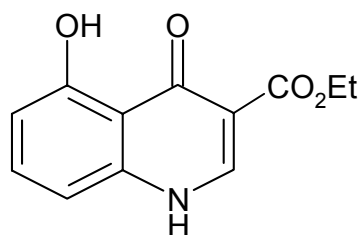
Smp.: 195,3 – 196,5 °C (Zers.); Literaturwert<sup>20</sup>: 170,0 °C

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3448 (OH), 3017 (CH, arom.), 2938 (CH, aliph.), 1728 (C=O, Ester), 1676 (C=O,  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton), 1553 (C=C, arom.)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.40 (3H, t,  $J$  = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.5 bis 2.2 (breites, flaches s, N1-H), 2.17 (0.25H, s, C2-H in der 4-Oxo-Form), 2.20 (2H, qui,  $J$  = 6.6 Hz, C7-H), 2,76 (2H, t,  $J$  = 6.6 Hz, C8-H), 3.13 (2H, t,  $J$  = 6.1 Hz, C6-H), 4.41 (2H, qua,  $J$  = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 8.97 (0.75H, s, C2-H im aromatischen Zustand)

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 14.27 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 21.35 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 32.94 (C7), 38.32 (C8), 61.41 (C6), 114.23 (C5), 157.14 (C2), 168.48 (C4), 169.45 (C=O, Ester)

C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub>	Ber.[%]:	C: 61,27	H: 05,57	N: 05,96
[235,24 g/mol]	Gef.[%]:	C: 59,07	H: 05,57	N: 05,66

5-Hydroxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäureethylester (33)

4,70 g (20 mmol) 4,5-Dioxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäureethylester (**32**) werden unter Hinzufügen von 14,0 g Iod durch Erwärmen in 200 ml Ethanol gelöst. Man läßt 17 h unter Rückfluß sieden. Im Anschluß wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand mit eiskaltem (-15 °C) Ethylacetat gewaschen. Durch Umkristallisation aus Dimethylformamid und anschließendem Waschen mit Petrolether wird ein hellgraues Pulver erhalten.

Ausbeute: 1,31 g (28 %)

Smp.: 288,0 – 291,0 °C (Zers.) [Dimethylformamid];

Literaturwert<sup>20</sup>: 294 – 296 °C

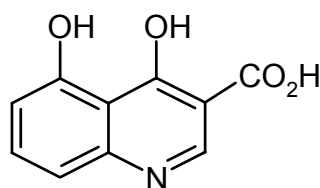
IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3454 (OH), 3133 und 3072 (CH, arom.), 1691 (C=O, Ester), 1629 (C=C, arom.)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 1.40 (3H, t,  $J$ = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.47 (breites s, N1-H), 4.55 (2H, qua,  $J$ = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6.94 (1H, d,  $J$ = 8.1 Hz, C6-H), 7.49 (1H, d,  $J$ = 8.1, C8-H), 7.80 (1H, t,  $J$ = 8.1 Hz, C7-H), 9.05 (1H, s, C2-H), 13.12 (1H, s, OH)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 14.12 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 49.58 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 106.71 (C4a), 107.21 (C6), 111.66 (C8), 112.02 (C3), 135.03 (C7), 139.83 (C8a), 150.05 (C2), 161.12 (C5), 164.72 (C4), 180.46 (C3-COOH)

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> Ber.[%]: C: 61,80 H: 04,75 N: 06,01

[233,23 g/mol] Gef.[%]: C: 61,35 H: 04,41 N: 06,43

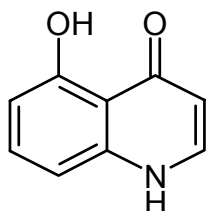
4,5-Dihydroxy-chinolin-3-carbonsäure (34)

11,76 g (45 mmol) 4,5-Dihydroxy-chinolin-3-carbonsäureethylester (**33**) werden in 220 ml Natriumhydroxid-Lösung 3 M gelöst und über 45 min auf dem Ölbad von 130 °C unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach Abkühlen werden 40 ml Salzsäure 37 % zugesetzt. Der braune Niederschlag wird durch Waschen mit Wasser und mit Petrolether gereinigt.

Ausbeute: 9,23 g (65%)  
 Smp.: 287,3 °C (Zers.)  
 IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3446, breit (OH), 3067 (CH, arom), 1707 (C=O, Carbonsäure), 1646 (C=C)  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 6.86 (1H, d, J= 8.16 Hz, C8-H), 7.21 (1H, d, J= 8.16 Hz, C6-H), 7.71 (1H, t, J= 8.12 Hz und 7.64 Hz, C7-H), 8.85 (1H, s, C2-H), 12.59 (1H, s, C5-OH), 13.45 (1H, breites s, COOH), 13.55 (1H, s, C4-OH)  
<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 106.51 (C4a), 108.81 (C6), 110.96 (C8), 112.20 (C3), 135.73 (C7), 140.50 (C8a), 146.16 (C2), 159.98 (C5), 165.03 (C4), 181.07 (C3-COOH)

C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>4</sub>	Ber.[%]:	C: 58,54	H: 03,44	N: 06,83
[205,17 g/mol]	Gef.[%]:	C: 58,75	H: 03,41	N: 06,43

### 5-Hydroxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin (**35**)



1,23g (6 mmol) **34** wird in 5 ml Diphenylether gelöst, unter Rühren werden 10 ml siedender Diphenylether hinzugegeben und 20 min zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird mit 200 ml Petrolether gewaschen. Gereinigt wird durch Umkristallisation aus Toluol, wobei schwarze Zersetzungsprodukte durch Filtration der heißen Lösung entfernt werden. Es wird unter vermindertem Druck 4 h bei 20 mbar getrocknet.

Ausbeute: 0,39 g (40%)  
 Smp.: 195,0 °C (Zers.)  
 IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3446, breit (OH), 3047 und 2956 (CH, arom), 1652 und 1646 und 1616 (C=C, arom.)  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 6.10 (1H, d, J= 6.9 Hz, C3-H), 6.56 (1H, d, J= 8.2 Hz, C8-H), 6.93 (1H, d, J= 8.2 Hz, C6-H), 7.48 (1H,

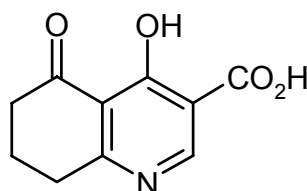
t,  $J= 6.9$  Hz, C7-H), 8.00 (1H, t,  $J= 6.9$  Hz, C2-H), 12.21 (1H,s, C5-OH), 14.53 (1H, unscharfes d, N1-H)

$^{13}\text{C-NMR(DMSO)}$ :  $\delta$  [ppm] = 106.65 (C3), 106.97 (C6), 107.55 (C7), 113.18 (C4a), 133.58 (C8), 140.69 (C8a), 140.90 (C2), 160.97 (C5), 182.07 (C4)

$\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2$  Ber.[%]: C: 67,08 H: 04,38 N: 08,69  
[161,16 g/mol] Gef.[%]: C: 66,96 H: 04,25 N: 08,24

#### 6.2.4 Versuche zu Abschnitt 2.4.4

#### 4-Hydroxy-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-carbonsäure (37)



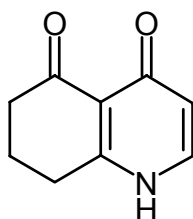
2,82 g (12 mmol) 4,5-Dioxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäure-ethylester (**32**) werden in 70 ml Natriumhydroxid-Lösung 2 M suspendiert, es wird unter Rühren und Rückfluß auf dem Ölbad von 120 °C über 40 min zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlung wird 9,5 ml Salzsäure 37 % (bis pH= 2) hinzugefügt. Nach Reinigen der Niederschlags mit 200 ml Wasser unter Absaugen, wird mit Petrolether gespült, im Trockenschrank bei 50 °C über zwei Stunden getrocknet und schließlich bei ca. 20 mbar über 24 h aufbewahrt.

Ausbeute: 1,86 g (75 %)  
Smp.: 275,6 °C (Zers.)  
IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3524 und 3423 (OH), 3067 (CH, arom), 2790 (CH, aliph.), 1723 (C=O, Carbonsäure), 1685 (C=O, Keton), 1638 und 1580 (C=C, C=N, arom.)

$^1\text{H-NMR(DMSO)}$ :  $\delta$  [ppm] = 2.02 (2H, qui,  $J= 6.1$  Hz und 6.6 Hz, C7-H ), 2.48 (2H, t,  $J= 7.1$  Hz, C8-H ), 2.98 (2H, t,  $J= 6.1$  Hz, C6-H), 8.56 (1H, s, C2-H), 13.21 (1H, s, COOH ), 16.34 (1H, s, C4-OH )

$^{13}\text{C-NMR(DMSO)}$ :  $\delta$  [ppm] = 20.07 (C7), 27.86 (C8), 38.71 (C6), 116.28 (C4a), 119.46 (C3), 143.18 (C2), 161.49 (C8a), 165.66 (C4), 177.37 (COOH), 193.27 (C5)

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_4$  Ber.[%]: C: 57,97 H: 04,38 N: 06,76  
[207,19 g/mol] Gef.[%]: C: 57,38 H: 04,33 N: 06,57

4,5-Dioxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin (38)

80 ml Diphenylether werden unter Rühren und Rückfluß zum Sieden erhitzt. In die siedende Flüssigkeit wird portionsweise innerhalb von 10 min 1,41 g (6,8 mmol) 4-Hydroxy-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-carbonsäure (37) gegeben. Von dem Zeitpunkt der ersten Zugabe an läßt man 25 min sieden. Nach Abkühlung wird mit 200 ml Petrolether gewaschen. Aus dem erhaltenen braunen Feststoff wird mit einem Gemisch Ethanol / Diethylether = 2:1 hellorange Substanz extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird mit Diethylether gewaschen aus Isopropanol umkristallisiert und unter vermindertem Druck getrocknet.

Ausbeute: 0,67 g (60 %)

Smp.: 186,4 – 190,6 °C [Isopropanol]

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3190 (OH), 3047 (CH, arom.), 2937 und 2862 (CH, aliph.), 1664 (C=O), 1637 und 1486 (C=C, C=N, arom.)

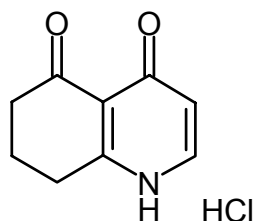
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.02 (2H, dt,  $J$ = 6.6 Hz, C7-H), 2.56 (2H, t,  $J$ = 6.1 Hz und 7.1 Hz, C8-H), 2.91 (2H, t,  $J$ = 6.1 Hz und 6.6 Hz, C6-H), 3.77 (unscharfes s, N1-H), 6.53 (1H, d,  $J$ = 6.6 Hz, C3-H), 8.00 (1H, d,  $J$ = 6.6 Hz, C2-H)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 20.70 (C7), 29.71 (C8), 38.12 (C6), 115.09 (C3), 116.14 (C4a), 145.81 (C2), 162.69 (C4), 170.83 (C8a), 172,07 (C5)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.19 (2H, qui,  $J$ = 6.6 Hz, C7-H), 2.73 (2H, t,  $J$ = 6.6 Hz, C8-H), 3.09 (2H, t,  $J$ = 6.6 Hz, C6-H), 6.76 (1H, d,  $J$ = 6.1 Hz, C3-H), 8.38 (1H, d,  $J$ = 6.1 Hz, C2-H), 12.69 (1H, s, OH).

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 21.62 (C7), 32.38 (C8), 38.25 (C6), 111.65 (C4a), 114.27 (C3), 154.49 (C2), 165.74 (C8a), 168.55 (C4), 195.80 (C5)

C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>	Ber.[%]:	C: 66,25	H: 05,56	N: 08,58
[163,18 g/mol]	Gef.[%]:	C: 66,42	H: 05,43	N: 08,58

4,5-Dioxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-hydrochlorid (39)

[Mit Bezug zur Vorschrift „Verbindung **38**“] Die beim ersten Reinigungsschritt der Aufarbeitung von Verbindung **38** gewonnene Petroletherphase enthält Substanz **38**, dieser Rest läßt sich durch kurzes Einleiten von HCl-Gas ausfällen. Der Feststoff **39** wird mit Petrolether gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet.

Ausbeute: 0,27 g (20 %)

Smp.: 169,1 °C

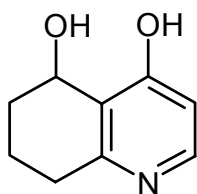
IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3456 (OH), 3140 (CH, arom.), 2604 (N1-H), 1663 und 1631 (C=O), 1471 (C=C, C=N, arom.)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.14 (2H, qui,  $J$ = 6.6 Hz, C7-H), 2.73 (2H, t,  $J$ = 6.1 Hz und 7.1 Hz, C8-H), 3.22 (2H, t,  $J$ = 6.1 Hz und 6.6 Hz, C6-H), 4.26 (breites s, H<sub>2</sub>O und N1-H), 7.31 (1H, d,  $J$ = 7.1 Hz, C3-H), 8.53 (1H, d,  $J$ = 7.1 Hz, C2-H)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 19.48 (C7), 27.22 (C8), 37.56 (C6), 114.35 (C4a), 115.55 (C3), 144.14 (C2), 161.69 (C8a), 171.57 (C4), 199.97 (C5)

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub> Ber.[%]: C: 54,14 H: 05,05 N: 07,02 Cl: 17,75

[199,64 g/mol] Gef.[%]: C: 54,02 H: 05,20 N: 06,73 Cl: 17,14

4,5 Dihydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (40)

Eine Lösung von 0,33 g (2 mmol) 4,5-Dioxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin (**38**) in 8 ml Methanol wird mit 0,076 g (2 mmol) Natriumborhydrid, das zuvor in 2 ml Wasser gelöst wurde, versetzt. Bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch gerührt. Abbruch der Reaktion erfolgt nach einer Stunde durch Zugabe von 2 ml Salzsäure 2 M. Ein pH-Wert von 8 wird mit 2 ml gesättigter Natriumcarbonatlösung eingestellt. Es wird unter reduziertem Druck

bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand mehrmals mit einem siedendem Gemisch von Ethanol / niedrigsiedender Petrolether = 1:2 extrahiert. Einengen bis zur Trockne ergibt das gelbe Produkt. Zur Reinigung wird aus Ethanol umkristallisiert .

Ausbeute: 0,21 g (65 %)

Smp.: 200,5 – 201,5 °C [Ethanol]

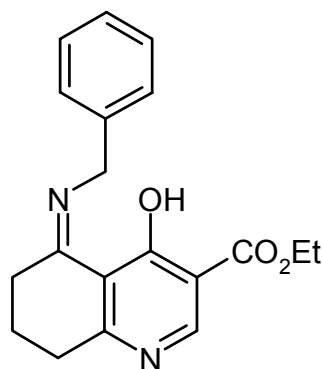
IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3329 (OH), 3070 (CH, arom.), 2944 (CH, aliph.), 1624 und 1508 (C=C, C=N)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 1.60 (2H, m, C7-H), 1.81 (2H, m, C6-H), 2.56 (2H, unscharfes t,  $J$ = 4.0 Hz und 7.1 Hz, C8-H), 4.69 (1H, t,  $J$ = 5.60 Hz, C5-H), 5.59 (1H, s, C5-OH), 6.03 (1H, d,  $J$ = 7.1 Hz, C3-H), 7.56 (1H, d,  $J$ = 7.1 Hz, C2-H), 11,44 (1H, breites s, C4-OH)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 17.62 (C7), 26.28 (C8), 30.09 (C6), 63.22 (C5), 114.35 (C3), 125.32 (C4a), 136.59 (C2), 145.64 (C8a), 178.74 (C4)

C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	Ber.[%]:	C: 65,44	H: 06,72	N: 08,48
[165,19 g/mol]	Gef.[%]:	C: 64,97	H: 06,77	N: 08,39

5-Benzylimino-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-carbonsäureethylester  
**(41)**

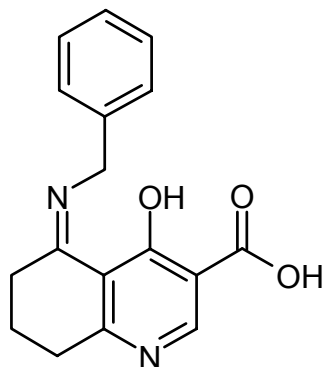


1,42 g (6,0 mmol) 4,5-Dioxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäureethylester (**32**) werden mit 1,00 g (9,3 mmol) Benzylamin in 50 ml Toluol nach Zusatz von 0,043 g (0,2 mmol) *p*-Toluensulfonsäure unter Rühren für 5 h zum Sieden am Wasserabscheider erhitzt. Nach Abkühlung wird die Lösung eingedampft und mit Petrolether versetzt. Es bildet sich allmählich ein helloranger Niederschlag, der abfiltriert und mit Petrolether gewaschen wird.

Ausbeute: 0,88 g (45 %)  
 Smp.: 108, – 109,5 °C [Toluen-Petrolether]  
 IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3422 (OH), 2952 (CH, aliph.), 1675 (C=O, Ester), 1654 (C=N), 1608 und 1508 (C=C, C=N, aromat.)  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 1.38 (3H, t,  $J$  = 7.12 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.98 (2H, dt,  $J$  = 6.6 Hz, C7-H), 2.88 (2H, t,  $J$  = 6.1 Hz und 6.6 Hz, C8-H), 3.08 (2H, t,  $J$  = 6.6 Hz und 6.1 Hz, C6-H), 4.15 (2H, qua,  $J$  = 7.12 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.89 (2H, s, Phenyl-CH<sub>2</sub>-N), 7.48 – 7.52 (5H, m, Phenyl), 8.31 (1H, s, C2-H), 16.55 (1H, breites s, C4-OH)  
<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 14.18 (Ethyl-CH<sub>3</sub>), 20.37 (C7), 26.57 (C8), 32.15 (C6), 48.19 (Phenyl-CH<sub>2</sub>-N), 59.48 (Ethyl-CH<sub>2</sub>), 111.59 (C4a), 117.66 (C3), 127.92 – 128.88 (C2', C3', C4', C5', C6'), 135.51 (C1'), 154.32 (C2), 165.32 (C8a), 168.02 (C4), 175.40 (C=N), 177.17 (C=O, Ester)

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 70,35 H: 06,21 N: 08,64  
 [324,38 g/mol] Gef.[%]: C: 69,97 H: 06,24 N: 08,20

### 5-Benzylimino-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-carbonsäure (42)



0,49 g (2,4 mmol) 4-Hydroxy-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-carbonsäure (37) werden mit 1,00 g (9,3 mmol) Benzylamin in 20 ml Toluol unter Rühren für 14 h zum Sieden am Wasserabscheider erhitzt. Nach Abkühlung wird der Feststoff unter Waschen mit 150 ml Toluol abgesogen. Zur Reinigung wird mehrmals in Toluol aufgeköcht und der Feststoff heiß abfiltriert; es wird mit jeweils 100 ml Diethylether und Petrolether gewaschen.

Ausbeute: 0,43 g (60 %)  
 Smp.: 184,0 – 185,2 °C [Toluol]



IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3422, breit (OH), 2957 (CH, aliph.), 1718 (C=O, Carbonsäure), 1696 (C=N), 1611 und 1586 und 1522 (C=C, C=N, arom.)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.02 (2H, dt, J= 6.6 Hz, C7-H), 2.91 (2H, t, J= 6.1 Hz und 6.6 Hz, C8-H), 3.10 (2H, t, J= 6.60 Hz und 6.1 Hz, C6-H), 5.03 (2H, s, Phenyl-CH<sub>2</sub>-N), 7.37 – 7.47 (5H, m, Phenyl), 8.21 (1H, s, C2-H), 14.29 (1H, breites s, C4-OH), 14.87 (1H, s, breit, C3-COOH)

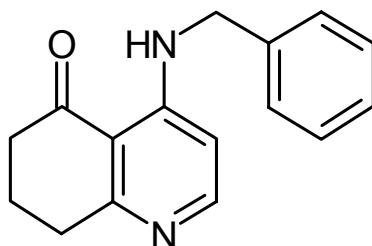
<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 20.27 (C7), 27.38 (C8), 32.39 (C6), 48.71 (Phenyl-CH<sub>2</sub>-N), 111.20 (C4a), 113.82 (C3), 127.91 – 128.96 (C2', C3', C4', C5', C6'), 133.91 (C1'), 155.54 (C2), 166.68 (C8a), 169.59 (C4), 177.10 (C=N), 178.83 (COOH)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.14 (2H, dt, J= 6.1 Hz und 6.6 Hz, C7-H), 2.95 (2H, t, J= 6.1 Hz, C8-H), 2.99 (2H, t, J= 6.1 Hz, C6-H), 4.87 (2H, s, Phenyl-CH<sub>2</sub>-N), 7.35 – 7.48 (5H, m, Phenyl), 8.87 (1H, s, C2-H), 15.06 (1H, breites s, COOH).

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 20.85 (C7), 27.62 (C8), 32.71 (C6), 49.34 (Phenyl-CH<sub>2</sub>-N), 111.16 (C4a), 114.51 (C3), 127.47 – 129.61 (C2', C3', C4', C5', C6'), 133.19 (C1'), 157.01 (C2), 167.66 (C8a), 169.45 (C4), 178.17 (C=N), 178.50 (COOH)

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 68,90 H: 05,44 N: 09,45  
[296,34 g/mol] Gef.[%]: C: 68,76 H: 05,55 N: 09,29

#### 4-Benzylamino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (45)



0,280 g (1,4 mmol) 4,5-Dioxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin (**38**) werden in 3,74 g (24,4 mmol) Phosphorylchlorid im Ölbad von 90 °C über eine Stunde gerührt. Anschließend wird die schwarze Trübe bis zur Trockne abrotiert. Nach Abkühlung wird der Rückstand in Aceton aufgenommen und ungelöstes wird abfiltriert. Eindampfen der Acetonphase am Rotationsverdampfer ergibt einen Feststoff, der sich zum größten Teil in Ethanol löst. Nach Abtrennung des unlöslichen Rückstands wird die Ethanol-Fraktion wiederum bis zur Trockne eingedampft. Man erhält ein Öl, das mit 4 ml Natronlauge 2 M versetzt wird. Die wässrige Phase wird mit insgesamt 60 ml Ethylacetat ausgeschüttelt und

diese ergeben nach Trocknung mit Natriumsulfat und Eindampfen 50 mg schwach gelbliches Öl.

Das Öl wird mit 1,5 ml einer zehnpromzentigen (m/V) ethanolischen Lösung von Benzylamin (1,4 mmol) auf dem Ölbad von 60 °C über drei Stunden gerührt. Im Anschluß wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck verdampft und der Rückstand mit Ethylacetat versetzt. Ungelöstes wird abfiltriert und verworfen, die Mutterlauge wird bis zur Trockne eingeeengt. Der erhaltene Rückstand ergibt nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Laufmittel: Ethylacetat/Methanol = 9:1) weiße Kristalle.

Ausbeute:	0,04 g (10 %)
Smp.:	47,5 °C
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3290 (NH), 2946 (CH, aliph.), 1637 (C=O), 1579 (C=C, arom.)
<sup>1</sup> H-NMR(DMSO):	$\delta$ [ppm] = 1.98 (2H, dt, $J$ = 6.1 Hz und 6.6 Hz, C7-H), 2.60 (2H, t, $J$ = 6.6 Hz, C6-H), 2.88 (2H, t, $J$ =6.1 Hz und 6.6 Hz, C8-H), 4.52 (2H, d, $J$ = 6.1 Hz, Phenyl-CH <sub>2</sub> -N), 6.55 (1H, d, $J$ = 6.1 Hz, C3-H), 7.25 – 7.37 (5H, m, Phenyl), 8.01 (1H, d, $J$ = 6.1 Hz, C2-H), 9.77 (1H, t, $J$ = 5.6 Hz, N-H)
<sup>13</sup> C-NMR(DMSO):	$\delta$ [ppm] = 21.22 (C7), 33.10 (C8), 39.09 (C6), 45.12 (N-CH <sub>2</sub> -Phenyl), 105.18 (C3), 110.94 (C4a), 126.97 und 127.07 und 127.81 und 128.53 (C2'3'4'5'6'), 138.14 (C1'), 151.02 (C2), 154.36 (C4), 165.76 (C8a), 201.61 (C5)
C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	Ber.[%]: C: 76,16 H: 06,39 N: 11,10
[252,32 g/mol]	Gef.[%]: C: 75,86 H: 06,25 N: 11,29

Das 4-Benzylamino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**45**) ist in der Literatur bisher ausschließlich als Maleat beschrieben worden, zum Vergleich wurde auch die vorliegende Substanz in das entsprechende Salz überführt.

Das Öl wird nach säulenchromatographischer Reinigung unter Zusetzen von Maleinsäure im Überschuß aus Isopropanol umkristallisiert.

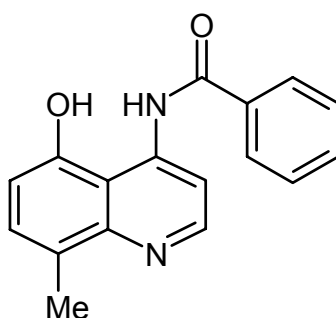
Smp.:	152,1 °C [Isopropanol]; Literaturwert <sup>141</sup> : 165 - 167 °C
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3287 (N-H), 2949 (C-H, aliph.), 1639 (C=O), 1590 (C=C, arom.), 1220 (C-N).
<sup>1</sup> H-NMR(DMSO):	$\delta$ [ppm] = 2.08 (2H; dt, $J$ = 6.1 Hz, C7-H), 2.69 (2H, t, $J$ = 6.1 Hz, C6-H), 3.03 (2H, t, $J$ = 6.1 Hz, C8-H), 3.34 (breites s, N1-H), 4.74 (2H, d, $J$ = 5.6 Hz, Aryl-CH <sub>2</sub> -N), 6.06 (2H, s, RHC=CHR aus Maleat), 6.95 (1H, d, $J$ = 7.1 Hz, C3-H), 7.30 – 7.40 (5H, m, Phenyl), 8.16 (1H, d, $J$ = 7.12 Hz, C2-H), 10.58 (1H, unscharfes t, N-H, sek. Amin).

$^{13}\text{C}$ -NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 20.49 (C7), 28.90 (C8), 38.68 (C6), 46.05 (N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -Phenyl), 107.33 (C3), 117.56 (C4a), 127.52 und 127.89 und 129.12 ( C2',C3',C4',C5',C6'), 135.46 (RHC= $\underline{\text{C}}\text{HR}$  aus Maleat), 137.28 (C1'), 156.73 (C4), 167.42 (C8a)

### 6.3 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 3: Cyclisierung von 4-Amino-5-hydroxy-chinolinen

#### 6.3.1 Versuche zu Abschnitt 3.4.1

##### N-(5-Hydroxy-8-methyl-chinolin-4-yl)benzoesäureamid (46)



0,100 g (0,4 mmol) 4-Amino-5-hydroxy-chinolin-hydrobromid (**14**) und 0,059 g (0,4 mmol) Benzoylchlorid werden in 1,2 ml Toluol über fünf Stunden (bis der HCl-Aufstieg beendet ist) zum Rückfluß unter Rühren erhitzt. Der flüssige Überstand wird anschließend abrotiert, der gewonnene Feststoff mit Toluol gewaschen und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,55 g (49 %)  
 Smp.: 218,5 – 224,5 °C (Zers.) [Methanol]  
 IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3412 (NH), 3108 (CH, arom.), 2902 (CH, aliph.), 1712 und 1701 (C=O, Carboxamid), 1624 und 1577 und 1522 (C=C, C=N, arom.)  
 $^1\text{H}$ -NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.57 (3H, s, C8- $\text{CH}_3$ ), 3.45 (in  $\text{H}_2\text{O}$ -peak, s, CO-NH), 7.00 (1H, d,  $J$ = 7.6 Hz, C5-H), 7.59 (1H, d,  $J$ = 7.5 Hz, C6-H), 7.63 – 8.03 (5H, m, Phenyl), 8.76 (1H, d,  $J$ = 6.1 Hz,

C3-H), 8.83 (1H, d,  $J= 6.1$  Hz, C2-H), 13.21 (1H, breites s, C5-OH)

$^{13}\text{C-NMR(DMSO)}:\delta$  [ppm] = 17.31 (C8- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 106.63 (C3), 110.23 (C4a), 111.16 (C6), 127.14 und 129.11 (C2',C3',C4', C5'und C6'), 132.90 (C7), 133.87 (C1'), 136.44 (C8), 140.52 (C2), 157.03 (C5), 158.02 (C4), 165.77 (C=O).

MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 278.3 (40) [ $\text{M}^+$ ], 260.0 (80), 157.1 (45), 129.0 (10), 105.1 (100), 77.1 (40)

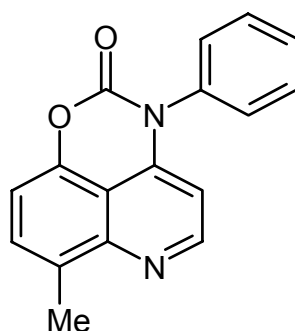
$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  Ber. [%]: C: 73,37 H: 05,07 N: 10,07  
[278,31 g/mol] Gef. [%]: C: 72,95 H: 05,14 N: 09,98

### AAV 3

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 7-Methyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-de]chinolin-2-one (**48 a-d**)

Eine Suspension von 2 mmol 4-Amino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin (**17 a-d**) in 10 ml wasserfreiem Dichlormethan wird mit 2 mmol 1,1'-Carbonyldiimidazol, das in 3 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst wurde, versetzt. Man läßt zunächst 16 h bei Raumtemperatur rühren und erhitzt danach 4 h auf dem Ölbad von 80 °C unter Rückfluß. Nach Abkühlung werden 5 ml Wasser hinzugegeben. Aus dem Flüssigkeitsgemisch wird das organische Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der ausfallende Feststoff wird abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Durch Umkristallisation aus Ethylacetat werden schwach gefärbte nadelförmige Kristalle erhalten.

7-Methyl-3-phenyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-de]chinolin-2-on (**48a**)

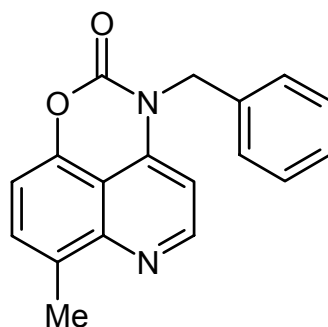


Nach **AAV 3** aus 0,40 g (1 mmol) 5-Hydroxy-8-methyl-4-phenyl-amino-chinolin-hydrochlorid (**17a**) und 0,17 g (1 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol. Gelbgraue Nadeln werden durch Umkristallisation aus Ethylacetat erhalten.

Ausbeute: 0,08 g (70%)  
 Smp.: 199,8°C [Ethylacetat]  
 IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3033 (CH, arom.), 2933 (CH, aliph.), 1746 (C=O), 1636 und 1601 (C=C)  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.60 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 5.96 (1H, d, *J* = 5.1 Hz, C4-H), 7.13 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, C9-H), 7.55 – 7.67 (6H, m, Phenyl und C8-H), 8.57 (1H, d, *J* = 5.1, C5-H)  
<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 16.84 (CH<sub>3</sub>), 101.60 (C4), 107.51 (C9), 128.50 und 129.38 und 130.01 und 130.45 (C1', C2', C3', C4', C5', C6'), 130.23 (C8), 1345.89 (C7), 144.71 (C10), 145.78 (C9a), 146.20 (C2), 151.89 (C5)  
 MS (70 eV): *m/z* (%) = 276.1 (100) [M<sup>+</sup>], 248.2 (38), 231.2 (10), 40.2 (8)

C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Ber.[%]: C: 73,90 H: 04,38 N: 10,14  
 [276,30 g/mol] Gef.[%]: C: 73,27 H: 04,63 N: 10,04

### 3-Benzyl- -7-methyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]chinolin-2-on (48b)

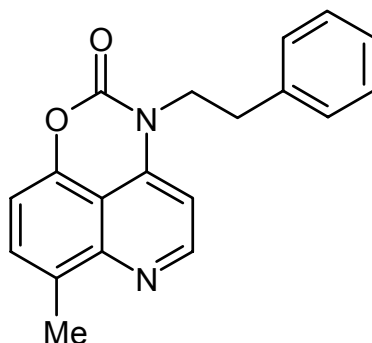


Nach **AAV 3** aus 0,60 g (2 mmol) 4-Benzylamino-5-hydroxy-8-methylchinolin-hydrochlorid (**17b**) und 0,33 g (2 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol. Blaßgelbe Nadeln werden durch Umkristallisation aus Ethylacetat erhalten.

Ausbeute: 0,46 g (80%)  
 Smp.: 180,8°C [Ethylacetat]  
 IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3044 (CH, arom.), 2923 (CH, aliph.), 1735 (C=O), 1635 und 1598 (C=C)  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.58 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 5.22 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-N), 6.85 (1H, d, *J* = 5.12 Hz, C4-H), 7.11 (1H, d, *J* = 7.60 Hz, C9-H), 7.27 – 7.44 (5H, m, Phenyl), 7.61 (1H, d, *J* = 7.64 Hz, C8-H), 8.67 (1H, d, *J* = 5.08, C5-H)  
<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm]: 16.83 (CH<sub>3</sub>), 47.29 (-CH<sub>2</sub>-N), 101.65 (C4), 107.52 (C9), 126.62 und 127.42 und 128.62 (C2', C3', C4', C5', C6'), 130.09 (C1'), 130.39 (C8), 134.96 (C7), 142.46 (C10), 145.73 (C9a), 147.40 (C2), 152.01 (C5)

$C_{18}H_{14}N_2O_2$  Ber.[%]: C: 74,47 H: 05,20 N: 09,65  
 [290,32 g/mol] Gef.[%]: C: 74,16 H: 05,18 N: 09,61

7-Methyl-3-(2-phenylethylamino)-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]chinolin-2-on (48c)



Nach **AAV 3** aus 0,35 g (1 mmol) 5-Hydroxy-8-methyl-4-(2-phenylethylamino)-chinolin-hydrochlorid **17e** und 0,17 g (1 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol. Blaßgelbe Nadeln werden durch Umkristallisation aus Ethylacetat erhalten.

Ausbeute: 0,28 g (80%)

Smp.: 180,8°C [Ethylacetat]

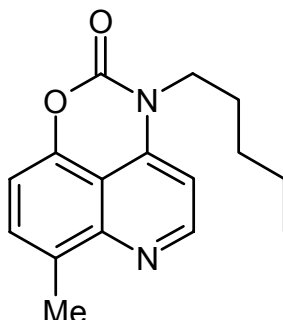
IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3029 (CH, arom.), 2923 und 2854 (CH, aliph.), 1732 (C=O), 1633 und 1597 (C=C)

$^1H$ -NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm]: 2.58 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.99 (2H, t,  $J$  = 7.6 Hz, -CH<sub>2</sub>-Phenyl), 4.15 (2H, t,  $J$  = 7.6 Hz, -CH<sub>2</sub>-N), 7.02 – 7.34 (6H, m, Phenyl und C9-H), 7.05 (1H, d,  $J$  = 5.1 Hz, C4-H), 7.57 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz, C8-H), 8.73 (1H, d,  $J$  = 5.1, C5-H)

$^{13}C$ -NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm]: 16.85 (CH<sub>3</sub>), 31.54 (-CH<sub>2</sub>-Phenyl), 45.27 (-CH<sub>2</sub>-N), 101.18 (C4), 107.29 (C9), 126.45 und 128.37 und 128.84 und 129.98 (C2', C3', C4', C5', C6'), 130.31 (C1'), 130.39 (C8), 137.80 (C7), 142.25 (C10), 145.79 (C9a), 146.59 (C2), 152.17 (C5)

MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 304.1 (100) [M<sup>+</sup>], 200.1 (80), 199.2 (12), 169.1 (24), 142.2 (22), 105.2 (28), 95.3 (16), 55.3 (14), 40.2 (60)

$C_{19}H_{16}N_2O_2$  Ber.[%]: C: 74,98 H: 05,30 N: 09,20  
 [304,35 g/mol] Gef.[%]: C: 74,16 H: 05,18 N: 09,61

7-Methyl-3-pentyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-de]chinolin -2-on (48d)

Nach **AAV 3** aus 0,10 g (0,4 mmol) 5-Hydroxy-8-methyl-4-pentylaminochinolin-hydrochlorid **17d** und 0,08 g (0,5 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol. Graue Nadeln werden durch Umkristallisation aus Ethylacetat erhalten.

Ausbeute: 0,08 g (75 %)  
 Smp.: 134,5°C [Ethylacetat]  
 IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2956 und 2927 und 2854 (CH, aliph.), 1734 (C=O), 1635 und 1597 (C=C, C=N)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm]: 0.88 (3H, t,  $J$  = 7.1 Hz, C5'-H<sub>3</sub>), 1.35 – 1.38 (4H, m, C3'-H<sub>2</sub> und C4'-H<sub>2</sub>), 1.67 (2H, m, C2'-H<sub>2</sub>), 2.58 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.94 (2H, dt,  $J$  = 6.6 Hz, -CH<sub>2</sub>-N), 7.01 (1H, d,  $J$  = 5.1 Hz, C4-H), 7.05 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz, C9-H), 7.58 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz, C8-H), 8.74 (1H, d,  $J$  = 5.1 Hz, C5-H)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 13.76 (C5'), 16.65 (C8-CH<sub>3</sub>), 21.79 (C4'), 25.23 (C3'), 28.04 (C2'), 44.01 (C1'), 101.08 (C4), 107.23 (C9), 129.92 (C8), 130.31 (C7), 142.46 (C10), 144.82 (C9a), 147.60 (C2), 152.20 (C5)

MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 270.1 (100) [M<sup>+</sup>], 218.2 (10), 200.1 (40), 172.1 (34), 142.2 (8), 115.2 (8), 43.3 (10)

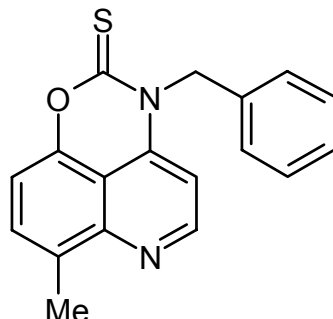
C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Ber.[%]: C: 71,09 H: 06,71 N: 10,36  
 [270,33 g/mol] Gef.[%]: C: 70,92 H: 06,58 N: 10,61

**AAV 4**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 7-Methyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-de]chinolin-2-thione (49 a-c)

Eine Suspension von 2 mmol 4-Amino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin-hydrochlorid (**17 b-d**) in 10 ml wasserfreiem Dichlormethan wird mit 2 mmol 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol versetzt. Nach 18 h Rühren bei Raumtemperatur werden 5 ml Wasser hinzugegeben. Aus dem Flüssigkeitsgemisch wird das

organische Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt, der ausfallende Feststoff wird abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Durch Umkristallisation aus Ethylacetat werden schwach gefärbte nadelförmige Kristalle erhalten.

3-Benzyl-7-methyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-de]chinolin-2-thion (49a)



Nach **AAV 4** aus 0,60 g (2 mmol) 4-Benzylamino-5-hydroxy-8-methylchinolin-hydrochlorid (**17b**) und 0,36 g (2 mmol) 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol. Es werden grau-gelbe Nadeln aus Ethylacetat gewonnen.

Ausbeute: 0,33 g (54%)

Smp.: 158,3 – 161,3°C [Ethylacetat]

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3031 (CH, arom.), 2911 (CH, aliph.), 1636 und 1599 (C=C), 1231 (C=S)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.59 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 5.81 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-N), 6.81 (1H, d, *J* = 5.6 Hz, C4-H), 7.21 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, C9-H), 7.27 – 7.44 (5H, m, Phenyl), 7.66 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, C8-H), 8.72 (1H, d, *J* = 5.6, C5-H)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 16.83 (CH<sub>3</sub>), 53.20 (-CH<sub>2</sub>-N), 102.51 (C4), 107.31 (C9), 108.44 (C9b), 126.18 und 127.37 und 128.65 (C2', C3', C4', C5', C6'), 130.55 (C8), 130.74 (C1'), 133.56 (C7), 138.95 (C6a), 144.76 (C9a), 144.76 (C9a), 145.53 (C3a), 152.42 (C5), 181.69 (C2)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.67 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 5.81 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-N), 6.53 (1H, d, *J* = 4.6 Hz, C4-H), 7.09 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, C9-H), 7.26 – 7.37 (5H, m, Phenyl), 7.55 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, C8-H), 8.72 (1H, d, *J* = 5.1, C5-H)

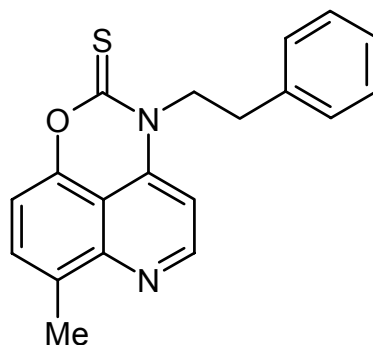
<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 17.44 (CH<sub>3</sub>), 54.22 (-CH<sub>2</sub>-N), 101.92 (C4), 108.06 (C9), 108.41 (C10), 126.23 und 128.07 und 129.16 (C2', C3', C4', C5', C6'), 130.89 (C8), 131.83 (C1'), 133.10 (C7), 139.41 (C6a), 145.00 (C9a), 146.30 (C3a), 152.06 (C5), 182.27 (C2)

MS (70 eV): *m/z* (%) = 306.0 (50) [M<sup>+</sup>], 290.2 (18), 91.2 (100), 68.2 (10), 40.2 (12)



$C_{18}H_{14}N_2OS$  Ber.[%]: C: 70,56 H: 04,61 N: 09,15 S: 10,46  
 [306,33 g/mol] Gef.[%]: C: 70,50 H: 04,91 N: 09,47 S: 10,60

7-Methyl-3-(2-phenylethyl)-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-de]chinolin-2-thion (49b)



Nach **AAV 4** aus 0,08 g (0,3 mmol) 5-Hydroxy-8-methyl-4-(2-phenylethylamino)-chinolin-hydrochlorid (**17c**) und 0,05 g (0,3 mmol) 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol. Gelbbraune Nadeln werden durch Umkristallisation aus Ethylacetat gewonnen.

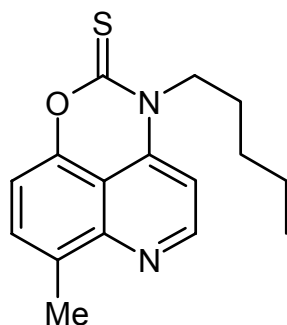
Ausbeute: 0,08 g (85%)  
 Smp.: 117,6 °C [Ethylacetat]  
 IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3011 (CH, arom.), 2922 (CH, aliph.), 1631 und 1601 (C=C), 1227 (C=S)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.59 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.09 (2H, t, *J* = 8.2 Hz, -CH<sub>2</sub>-Phenyl), 4.63 (2H, unscharfes t, -CH<sub>2</sub>-N), 7.13 – 7.43 (7H, m, Phenyl und C4-H und C9-H), 7.62 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, C8-H), 8.82 (1H, d, *J* = 4.6 Hz, C5-H)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 16.86 (CH<sub>3</sub>), 30.08 (-CH<sub>2</sub>-Phenyl), 50.93 (-CH<sub>2</sub>-N), 102.02 (C4), 107.09 (C9), 126.59 und 128.45 und 128.84 (C2', C3', C4', C5', C6'), 130.49 (C1'), 130.61 (C8), 137.48 (C7), 138.70 (C10), 144.68 (C9a), 152.68 (C5), 180.31 (C2)

MS (70 eV): *m/z* (%) = 320.0 (20) [M<sup>+</sup>], 253.9 (18), 216.1 (100), 196.2 (12), 170.2 (28), 142.2 (12), 105.2 (16), 68.2 (42), 40.2 (20)

$C_{19}H_{16}N_2OS$  Ber.[%]: C: 71,22 H: 05,03 N: 08,74 S: 10,01  
 [320,42 g/mol] Gef.[%]: C: 68,04 H: 05,08 N: 08,56 S: 07,58

7-Methyl-3-pentyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-de]chinolino -2-thion (49c)

Nach **AAV 4** aus 0,100 g (0,4 mmol) 5-Hydroxy-8-methyl-4-pentylamino-chinolin-hydrochlorid (**17d**) und 0,07 g (0,5 mmol) 1,1'-Thiocarbonyl-diimidazol. Hellgraue Nadeln werden durch Umkristallisation aus Ethylacetat erhalten.

Ausbeute: 0,08 g (80%)

Smp.: 89,2 °C

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3011 (CH, arom.), 2954 und 2928 und 2870 (CH, aliph.), 1638 und 1600 (C=C), 1227 (C=S)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 0.91 (3H, t,  $J=7.1$  Hz, C5'-H<sub>3</sub>), 1.35 – 1.40 (4H, m, C3'-H<sub>2</sub> und C4'-H<sub>2</sub>), 1.77 (2H, m,  $J=7.1$  Hz und 8.1 Hz, C2'-H<sub>2</sub>), 2.77 (3H, s, C7-CH<sub>3</sub>), 4.42 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-Phenyl), 7.07 (1H, d, C4-H), 7.11 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, C8-H), 7.60 (1H, d,  $J=7.6$  Hz, C9-H), 8.81 (1H, d,  $J=5.1$  Hz, C5-H)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 13.79 (C5'), 16.86 (C7-CH<sub>3</sub>), 21.75 (C4'), 23.73 (C3'), 28.02 (C2'), 49.80 (C1'), 101.91 (C4), 107.02 (C9), 108.51 (6a), 130.47 (3a), 130.56 (C8), 138.75 (C7), 144.71 (C10), 145.68 (C9a), 152.66 (C5), 180.28 (C2)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.97 (3H, t,  $J=7.1$  Hz, C5'-H<sub>3</sub>), 1.45 – 1.47 (4H, m, C3'-H<sub>2</sub> und C4'-H<sub>2</sub>), 1.87 (2H, m, C2'-H<sub>2</sub>), 2.67 (3H, s, C7-CH<sub>3</sub>), 4.45 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-Phenyl), 6.67 (1H, d,  $J=5.1$  Hz, C4-H), 7.02 (1H, d,  $J=7.6$  Hz, C9-H), 7.53 (1H, d,  $J=7.6$  Hz, C8-H), 8.81 (1H, d,  $J=5.6$  Hz, C5-H)

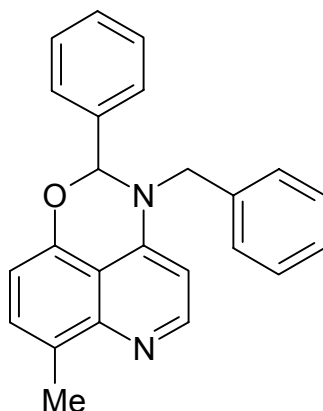
<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.98 (C5'), 17.40 (C8-CH<sub>3</sub>), 22.29 (C4'), 24.18 (C3'), 28.75 (C2'), 50.47 (C1'), 100.83 (C4), 107.74 (C9), 109.00 (6a), 130.86 (3a), 131.49 (C8), 139.34 (C7), 146.47 (C10), 152.15 (C5), 154.97 (C9a)

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OS Ber.[%]: C: 67,10 H: 06,34 N: 09,78 S: 11,20

[286,40 g/mol] Gef.[%]: C: 67,27 H: 06,09 N: 09,24 S: 10,98

**AAV 5****Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 7-Methyl-2-phenyl- bzw. 2-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-de]chinolin-Verbindungen (52,54)**

Eine Suspension von 2 mmol 4-Amino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin (**18 a-b**) in 30 ml Toluol wird mit 3 mmol aromatischem Aldehyd in Gegenwart katalytischer Mengen *p*-Toluensulfonsäure für 5 bis 24 h am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlung wird der Niederschlag vom Lösungsmittel abgetrennt, mit Toluol gewaschen und anschließend getrocknet, so daß ein grau-grünes Pulver erhalten wird.

**7-Methyl-3-benzyl-2-phenyl-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-de]chinolin (52a)**

Nach **AAV 5** aus der Umsetzung von 0,51g (2 mmol) 4-Benzylamino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin (**18a**) mit 0,23 g (2,2 mmol) Benzaldehyd für 24 h.

Ausbeute: 0,52 g (74 %)

Smp.: 208,6 – 212,6 °C

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3026 (CH, arom.), 2942 (CH, aliph.), 1628 und 1599 und 1550 (C=C, C=N, arom.)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.33 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4.65 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-N), 6.35 (1H, d, *J* = 5.6 Hz, C-H), 7.11 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, C9-H), 7.14 – 7.36 (10 H, m, Phenyl), 7.48 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, C8-H), 8.00 (1H, d, *J* = 5.6 Hz, C2-H)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 18.30 (CH<sub>3</sub>), 45.78 (-CH<sub>2</sub>-N), 83.21 (C2), 100.42 (C4), 102.34 (C9), 125.40 - 128.57 (Phenyl), 128.72 (C8), 130.56 (C7), 146.34 (C5)

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>COOH):  $\delta$  [ppm] = 2.40 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4.67 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-N), 4.76 (1H, s, C2-H), 6.45 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, C4-H), 7.05 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, C9-H), 7.20 – 7.42 (10H, m, Phenyl), 7.64 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, C8-H), 8.06 (1H, d, *J* = 7.1 Hz, C5-H)

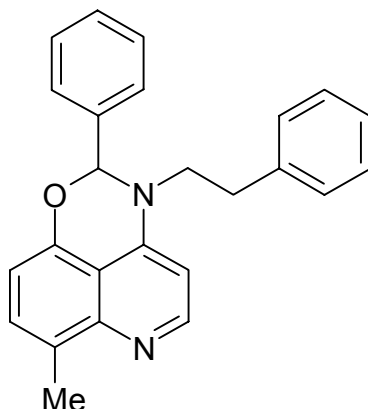
$^{13}\text{C-NMR}(\text{CD}_3\text{COOH})$ :  $\delta$  [ppm] = 17.02 ( $\text{CH}_3$ ), 48.14 ( $-\text{CH}_2\text{-N}$ ), 86.24 (C2), 99.68 (C9), 102.84 (C4), 126.97 - 130.01 (Phenyl), 137.36 (C7), 149.51 (C5)

MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 352.2 (30) [ $\text{M}^+$ ], 263.1 (20), 173.1 (10), 91.1 (100), 65.0 (16)

FAB (*m*-Nitrobenzylalkohol):  $m/z$  (%) = 353.1692 (100) [ $\text{M}^++1$ ], 265.1363 (90), 263.1109 (40), 176.0 (64)

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$  Ber. [%]: C: 81,79 H: 05,72 N: 07,95  
[352,44 g/mol] Gef. [%]: C: 81,18 H: 05,43 N: 08,09

7-Methyl-2-phenyl-3-(2-phenylethyl)-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]chinolin (52b)



Nach **AAV 5** aus der Umsetzung von 0,82 g (3 mmol) 5-Hydroxy-8-methyl-4-(2-phenylethylamino)-chinolin (**18b**) mit 0,33 g (3,2 mmol) Benzaldehyd für 8 h.

Ausbeute: 0,44 g (40 %)

Smp.: 196,2 – 198,8 °C

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3055 und 3023 ( $\text{CH}$ , arom.), 2944 ( $\text{CH}$ , aliph.), 1631 und 1600 und 1555 ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ , arom.)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})$ :  $\delta$  [ppm] = 2.39 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.96 (2H, unscharfes t,  $-\text{CH}_2\text{-Phenyl}$ ), 3.66 (2H, unscharfes t,  $-\text{CH}_2\text{-N}$ ), 6.56 (1H, d,  $J=7.1$  Hz, C4-H), 7.08 – 7.28 (11H, m, Phenyl und C9-H), 7.49 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, C8-H), 7.63 (1H, unscharfes s, C2-H bzw.  $\text{CH}=\text{O}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=6.1$  Hz, C5-H)

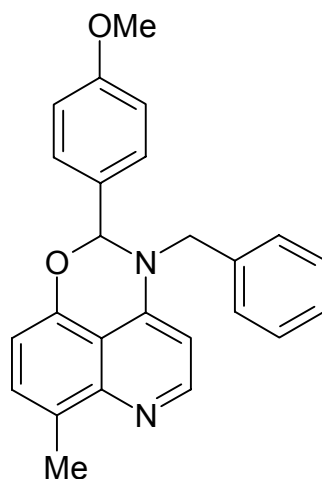
$^{13}\text{C-NMR}(\text{DMSO})$ :  $\delta$  [ppm] = 17.29 ( $\text{CH}_3$ ), 34.40 ( $-\text{CH}_2\text{-Phenyl}$ ), 40.11 (C2), 44.57 ( $-\text{CH}_2\text{-N}$ ), 96.60 (C9), 108.90 (C4), 126.33 (C8), 127.80 – 129.15 (Phenyl), 138.42 (C7), 140.67 (C5), 158.95 (C9a), 160.07 (C3a)

MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 366.1 (6) [ $\text{M}^+$ ], 275.1 (100), 185.1 (14), 105.1 (10), 91.1 (16), 44.1 (16)

FAB (*m*-Nitrobenzylalkohol):  $m/z$  (%) = 645.5211 (70), 621.7 (10), 367.3 (80) [ $M^+ + 1$ ], 329.3 (10), 279.2 (100), 247.2 (10)

$C_{25}H_{22}N_2O$  Ber. [%]: C: 81,94 H: 06,05 N: 07,64  
 [366,47 g/mol] Gef. [%]: C: 81,74 H: 05,82 N: 07,82

7-Methyl-3-benzyl-2-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydro[1,3]oxazino[4,5,6-*de*]chinolin (54)



Nach **AAV 5** aus der Umsetzung von 0,51 g (2 mmol) 4-Benzylamino-5-hydroxy-8-methyl-chinolin (**18a**) mit 0,30 g (2,2 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd für 5 h.

Ausbeute: 0,50 g (65 %)

Smp.: 187,3 – 191,3 °C

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3026 (CH, arom.), 2936 und 2856 (CH, aliph.), 1628 und 1560 (C=C, C=N, arom.)

$^1H$ -NMR( $CD_3COOH$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.30 (3H, s,  $OCH_3$ ), 2.40 (3H, s, C7- $CH_3$ ), 3.77 (1H, s, C2-H), 4.69 (2H, s,  $-CH_2-N$ ), 6.46 (1H, d,  $J=7.6$  Hz, C4-H), 6.85 (1H, d,  $J=7.1$  Hz, C9-H), 7.10 – 7.38 (9H, m, Phenyl), 8.06 (1H, d,  $J=7.1$  Hz, C8-H), 8.19 (1H, d,  $J=7.6$  Hz, C5-H)

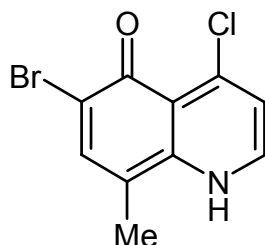
$^{13}C$ -NMR( $CD_3COOH$ ):  $\delta$  [ppm] = 17.31 (C7- $\underline{C}H_3$ ), 21.08 ( $OCH_3$ ), 48.20 ( $-CH_2-N$ ), 82.03 (C2), 100.21 (C9), 112.65 (C4), 126.74 (C8), 128.22 - 130.11 (Phenyl), 137.32 (C6a), 138.76 (C7), 150.81 (C5)

MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 382.1 (8) [ $M^+$ ], 352.1 (6), 264.1 (60), 173.1 (30), 106.1 (18), 91.1 (100), 65.2 (10), 44.1 (10)

FAB (*m*-Nitrobenzylalkohol):  $m/z$  (%) = 383.1802 (30) [ $M^+ + 1$ ], 265.2103 (100), 176.1 (40)

$C_{25}H_{22}N_2O_2$  Ber. [%]: C: 78,51 H: 05,80 N: 07,32  
 [382,47 g/mol] Gef. [%]: C: 78,19 H: 05,63 N: 07,06

6-Brom-4-chlor-8-methyl-5-oxo-1,5-dihydrochinolin (56)

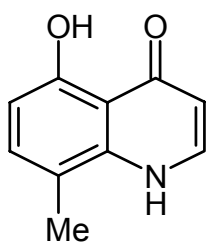


0,40 (2 mmol) 4-Chlor-5-methoxy-8-methyl-chinolin (7) werden in 9 ml Bromwasserstoff-Lösung 48 % für 4 h zum Rückfluß erhitzt. Nach kurzer Abkühlung wird die Flüssigkeit unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in Aceton gelöst, woraus das hygroskopische, gelbe Produkt durch Zusetzen von Diethylether ausgefällt wird.

Ausbeute: 0,39 g (70 %)  
 Smp.: 182,4 – 186,4 °C  
 IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3408 (NH), 3089 (CH, arom.), 2924 (CH, aliph.), 1618 (C=O), 1576 (C=C, arom.)  
 $^1H$ -NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.36 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 6.25 (1H, d, J=7.1 Hz, C3-H), 7.66 (1H, s, C7-H), 8.01 (1H, t, J= 6.6 Hz, C2-H), 11.76 (1H, unscharfes d, C2-H)  
 $^{13}C$ -NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 16.08 (C8-CH<sub>3</sub>), 99.01 (C6), 107.52 (C3), 113.58 (C4a), 116.19 (C8a), 136.42 (C7), 138.08 (C4), 141.45 (C2), 155.56 (C8), 181.50 (C5)

$C_{10}H_7BrClNO$  Ber. [%]: C: 44,07 H: 02,59 N: 05,14 Br: 29,32  
 Cl: 13,01  
 [272,53 g/mol] Gef. [%]: C: 43,87 H: 02,82 N: 05,13 Br: 29,01  
 Cl: 12,57

5-Hydroxy-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin (57)

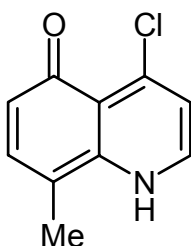


0,58 g (3 mmol) 5-Methoxy-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin (**7**) werden in 15 ml einer 48-prozentigen Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig sechs Stunden unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird überschüssige Bromwasserstofflösung unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 40 ml Eis-Wasser-Gemisch aufgenommen und diese Lösung mit Natriumhydroxidlösung 2 M auf einen pH-Wert von 2,7 gebracht. Der auftretende hellgraue Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 0,45 g (85 %)  
 Smp.: 287,3 – 288,3 °C (Zers.)  
 IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3169 (NH), 1647 (C=O), 1617 und 1576 und 1559 (C=C, C=N, arom.)  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.34 (3H, s, C8-CH<sub>3</sub>), 6.15 (1H, d, *J*=7.1 Hz, C3-H), 6.49 (1H, d, *J*= 7.6 Hz, C6-H), 7.34 (1H, d, *J*= 8.6 Hz, C7-H), 7.94 (1H, t, *J*= 6.6 Hz und 7.1 Hz, C2-H), 11.49 (1H, s, NH), 14.42 (1H, breites s, C4-OH)  
<sup>13</sup>C-NMR(DMSO):  $\delta$  [ppm] = 16.36 (C8-CH<sub>3</sub>), 107.20 (C6), 107.32 (C3), 113.10 (C4a), 113.95 (C8), 134.21 (C7), 138.73 (C8a), 140.91 (C2), 159.11 (C5), 182.39 (C4)  
 MS (70 eV): *m/z* (%) = 175.1 (100) [M<sup>+</sup>], 146.2 (24), 117.2 (4), 91.3 (5), 40.2 (5)

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> Ber. [%]: C: 68,56 H: 05,18 N: 08,00  
 [175,19 g/mol] Gef. [%]: C: 67,98 H: 05,15 N: 07,72

#### 4-Chlor-4-oxo-8-methyl-1,5-dihydrochinolin (**59**)



0,10 g (0,5 mmol) 6-Brom-4-chlor-8-methyl-5-oxo-1,5-dihydrochinolin (**56**) werden mit 0,066 g (0,6 mmol) Benzonitril in 1 ml Chloroform bis zur gleichmäßigen Suspension gerührt. Nach Zugabe von 0,24 g Zinn(IV)-chlorid und zweistündigem Rühren wird die Flüssigkeit vom Feststoff abgesogen. Das braune Produkt kann durch Säulenchromatographie mit Dichlormethan/Methanol zu hellgelber Substanz gereinigt werden.

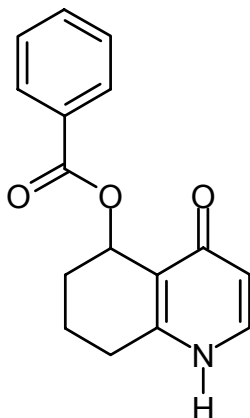
Ausbeute: 0,20 g (20 %)

Smp.:	165,2 °C
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3410 (NH), 3056 (CH, arom.), 2922 (CH, aliph.), 1609 (C=O), 1585 und 1572 (C=C, arom.)
<sup>1</sup> H-NMR(DMSO):	$\delta$ [ppm] = 2.35 (3H, s, C8-CH <sub>3</sub> ), 6.15 (1H, d, J=7.1 Hz, C3-H), 6.49 (1H, d, J= 8.1 Hz, C6-H), 7.34 (1H, d, J= 8.1 Hz, C7-H), 7.94 (1H, t, J= 6.6 Hz und 7.1 Hz, C2-H), 11.63 (1H, unscharfes d, N-H)
<sup>13</sup> C-NMR(DMSO):	$\delta$ [ppm] = 16.45 (CH <sub>3</sub> ), 107.20 (C6), 107.26 (C3), 113.07 (C4a), 114.03 (C8a), 134.20 (C7), 138.74 (C4), 14.95 (C2), 159.05 (C8), 182.30 (C5)
MS (70 eV):	m/z (%) = 193.0 (100) [M <sup>+</sup> ], 157.1 (72), 129.0 (26), 102.1 (24), 75.1 (8), 40.1 (14)

C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> ClNO	Ber. [%]: C: 62,03 H: 04,16 N: 07,23 Cl: 18,31
[193,63 g/mol]	Gef. [%]: C: 61,97 H: 04,08 N: 07,20 Cl: 18,57

### 6.3.2 Versuche zu Abschnitt 3.4.2

#### (4-Oxo-1,4,5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-yl)-benzoesäureester (60)



0,13 g (0,8 mmol) 4,5 Dihydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**40**) in 1,5 ml Wasser gelöst, werden mit 0,27 g (2,5 mmol) Benzoylchlorid bei Raumtemperatur über 30 min gerührt. Während dieser Zeit werden insgesamt 2 ml Kaliumhydroxyd-Lösung 5 M tropfenweise in regelmäßigen Abständen hinzugegeben, so daß sich schließlich ein pH-Wert von 10 ergibt. Die entstandene Suspension wird mit weiterem Wasser versetzt, und die wäßrige Phase wird mit 100 ml Diethylether ausgeschüttelt. Nach Einengen der Wasserphase bis zur Trockne läßt sich das Produkt mit einem Ethanol/Ether = 2:1-Gemisch extrahieren. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand mit wenig Aceton gewaschen.



Ausbeute:	0,05 g (25 %)
Smp.:	230,0 – 234,0 °C (Zers.)
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3426 (OH), 3067 (CH, arom.), 2944 und 2632 (CH, aliph.), 1717 (C=O, Ester), 1654 und 1639 (C=C, arom.)
<sup>1</sup> H-NMR(DMSO):	$\delta$ [ppm] = 1.52 (2H, m, C7-H), 1.83 (2H, m, C6-H), 2.51 (2H, m, C8-H), 3.42 (im H <sub>2</sub> O-peak, N-H), 4.71 (1H, t, $J$ = 5.1 Hz und 7.6 Hz, C5-H), 5.90 (1H, d, $J$ = 6.6 Hz, C3-H), 7.23 (3H, m, C3'-H und C4'-H und C5'-H), 7.53 (1H, d, $J$ = 6.12 Hz, C2-H), 7.82 (2H, m, C2'-H und C6'-H)
<sup>13</sup> C-NMR(DMSO):	$\delta$ [ppm] = 19.38 (C7), 29.54 (C8), 31.32 (C6), 65.65 (C5), 113.49 (C3), 126.72 - 128.80 (C1', C2', C3', C4', C5', C6'), 162.93 (C=O, Ester)
C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>	Ber.[%]: C: 71,36 H: 05,61 N: 05,20
[269,30 g/mol]	Gef.[%]: C: 71,62 H: 05,42 N: 05,35

**7 Literaturverzeichnis**

1. *Nomenklatur der organischen Chemie/IUPAC*, G. Krusel (Hrsg.) i. A. d. GDCh in Zusammenarbeit mit d. N. Schweiz. Chem. Ges. u. d. Ges. Österr. Chem., VCH, Weinheim 1997.
2. Runge, F. F., *Ann. Phys. (Leipzig)* **31**, 68 (1834).
3. Skraup, Z. H., *Monatsh. Chem.* **2**, 139 (1881).
4. Manske, R. H. F., Kulka, M., in: *Org. Reactions* **7**, 59 (1953).
5. Doebner, O., Miller, W. v., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **16**, 2464 (1883).
6. Beyer, C., *J. Prakt. Chem.* **33**, 393 (1886).
7. Limpach, L., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **64**, 969 (1931).
8. Price, C. Roberts, R. M., *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 1204 (1946).
9. Knorr, L., *Liebigs Ann. Chem.* **236**, 69 (1886).
10. Conrad, M., Limpach, L., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **20**, 944 (1887).
11. Wenzel, F., *Monatsh. Chem.* **15**, 453 (1894).
12. Friedländer, P., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **15**, 2572 (1882).
13. Pfitzinger, W., *J. Prakt. Chem.* **33** [2], 100 (1886).
14. Saito, T., Ohmori, H., Furuno, E., Motoki, S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 22.
15. Breitmaier, E., Bayer, E., *Angew. Chem. Internat. Ed.* **8**, 765 (1969).
16. Zymalkowski, F., Rimck, H., *Arch. Pharm.* **294**, 759 (1961).
17. Sengupta, S. K., Das, B. C., *J. Heterocycl. Chem.* **10**, 59 (1973).
18. Weiss, R., *Org. Synth., Coll. Vol.* **3**, 729 (1955).
19. Braude, E. A., Jackman, L. M., Linstead, R. P., *J. Chem. Soc.* **1954**, 3548.
20. Tamura, Y., Fujita, M., Chen, L. Ch., Ueno, K., Kita, Y., *J. Heterocycl. Chem.* **19**, 289 (1982).
21. Elderfield, R. C., Gensler, W. J., Griffing, J. M., Williamson, T. A., Kupchan, S. M., Maynard, J. T., Kreysa, E. J., Wright, J. B., *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 1584 (1946).
22. Greenwood, D., *J. Antimicrob. Chemother.* **36**, 857 (1995).
23. Barluenga, J., Aguilar, E., Joglar, J., Olano, B., Fustero, S., *J. Org. Chem.* **54**, 2596 (1989).
24. Torii, S., Xu, L. H., Sadakane, M., Okumoto, H., *Synlett* **1992**, 513.
25. Schäfer, H., Sattler, K., Gewald, K., *J. Prakt. Chem.* **321**, 695 (1979).
26. Veronese, A. C., Callagari, R., Morelli, C. F., *Tetrahedron* **51**, 12277 (1995).
27. Campbell, S. F., Hardstone, J. D., Palmer, M. J., *Tetrahedron Lett* **1984**, 4813.
28. Hester, J. B., *J. Org. Chem.* **39**, 2137 (1974).
29. Okomura, K., Adachi, T., Tomie, M., Kondo, K., Inoue, I., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1**, 173 (1972).

30. Tschtschibabin, A. E., *J. Prakt. Chem.* **107**, 122 (1924).
31. Zoltewicz, J. A., Helmick, L. S., Oestreich, T. M., King, R. W., Kadetzki, P. E., *J. Org. Chem.* **38**, 1947 (1973).
32. Noelting, E., Trautmann, E., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **23.2**, 3654 (1890).
33. Bennett, G. M., Grove, J. F., *J. Chem. Soc.* **147**, 378 (1945).
34. Vorbrüggen, H., *Angew. Chem.* **84**, 347 (1972).
35. Lanza, T. J., Durette, P. L., Rollins, T., Siciliano, S., Cianciarulo, D. N., Kobayashi, S. V., Caldwell, C. G., Springer, M. S., Hagmann, W. K., *J. Med. Chem.* **35**, 252 (1992).
36. Farbenfabriken Bayer AG, Brit. Pat. 845,062; *Chem. Abstr.* **55**, 5544 (1961).
37. Meyer, A., Drutel, H., *Compt. Rend.* **205**, 148 (1937).
38. Price, C. C., Leonard, H. F., Herbrandson, H. F., *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 1251 (1946).
39. El-Subbagh, H. I., Abadi, A. H., Al-Khamees, H. A., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **330**, 277 (1997).
40. Brown, G. V. in "The Chemistry of the Hydroxyl Group", Patai, S., Ed., Part 1, S. 603, Interscience, New York 1971.
41. Brachwitz, H. Ger. (East) 44,100, 1965; *Chem. Abstr.* **64**, 17555 (1966).
42. Larive, H., Baralle, R., Fr. 1,408,737, 1965; *Chem. Abstr.* **64**, 853 (853).
43. Corey, E. J., Kirst, H. A., Katzenellenbogen, J. A., *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6314 (1970).
44. Jones, G., in „The Chemistry of Heterocyclic Compounds“ V. 32, S. 1, John Wiley & Sons Inc., London 1977.
45. Claus, A., Schedler, A., *J. Prakt. Chem.* **157**, 355 (1894).
46. Buchmann, F. J., Hamilton, C. S., *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 2589 (1946).
47. Ephraim, J., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **26**, 2227 (1893).
48. Kermack, W. O., Storey, N. E., *J. Chem. Soc.* **1951**, 1389.
49. Michne, W. F., Guiles, J. W., Treasurywala, A. M., Castonguay, L. A., Weigelt, C. A., Oconnor, B., Volberg, W. A., Grant, A. M., Chadwick, C. C., Krafte, D. S., Hill, D. J., *J. Med. Chem.* **38**, 1877 (1995).
50. Craig, J. C., Pearson, D. E., *J. Heterocycl. Chem.* **5**, 631 (1968).
51. Magidson, O. J., Grigorowski, A. M., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **66**, 866 (1933).
52. Demonchaux, P., Laayoun, A., Demeunynck, M., Lhomme, J., *Tetrahedron* **45**, 6455 (1989).
53. Drake, N. L., Creech, H. J., Garman, J. A., Haywood, S. T., Peck, R. M., Hook, J. O. v., Walton, E., *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 1208 (1946).
54. Risaliti, A., *Ric. Sci.* **24**, 2351 (1954).
55. Kapoor, V., Gopalchari, R., *Indian J. Chem.* **4**, 438 (1966).
56. Lüttringhaus, A., Sääf, G.v., *Angew. Chem.* **51**, 915 (1938).

57. E. Bamberger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **19**, 1819 (1886).
58. Braun, J. v., Friedrich-Liebenberg, A. v., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **70**, 973, 1598 (1937).
59. Stoermer, R., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **41**, 321 (1908).
60. Klemenc, A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **49**, 1371 (1916).
61. Knoevenagel, E., *Liebigs Ann. Chem.* **402**, 111 (1914).
62. Meerwein, H., *J. Prakt. Chem. (NF)* **147**, 297 (1937).
63. Pfeiffer, P., Haack, E., *Liebigs Ann. Chem.* **460**, 156 (1928).
64. Kögl, F., Postowsky, J. J., *Liebigs Ann. Chem.* **444**, 1 (1925).
65. Wacek, A. v., Morghen, I., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **70**, 183 (1937).
66. Le Fevre, R. J. W., Saunders, S. L. M., Turner, E. E., *J. Chem. Soc* **129**, 1168 (1927).
67. Grignard, V., Ritz, J., *Bull. Chim. Soc. Fr.* **3**, 1181 (1936).
68. Hückel, W., Bretschneider, H., *J. Prakt. Chem. (NF)* **151**, 61 (1938).
69. Andersag, H., Breitner, S., Jung, H. (I.G. Farbenindustrie AG), DR Pat. 683 692 (1939); *Chem. Abstr.* 36, 4973 (1942).
70. Price, C. C., Roberts, R. M., *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 1204 (1946).
71. Gould, G. jr., Jacobs, W. A., *J. Am. Chem. Soc.* **61**, 2890 (1939).
72. Snyder, H. R., Freier, H., Kovacic, P., Heyningen, E., v., *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 371 (1947).
73. Vorbrüggen, H., Krolkiewicz, K., *Chem. Ber.* **117**, 1523 (1984).
74. Surrey, A. R., Cutler, R. A., *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 2623 (1951).
75. Agui, H., Komatsu, T., Nakagome, T., *J. Heterocycl. Chem.* **12**, 557 (1975).
76. Moyer, M. P., Weber, F. H., Gross, J. L., *J. Med. Chem.* **35**, 4595 (1992).
77. Spinner, E., *J. Chem. Soc.* **1960**, 1226.
78. Schenkel, H., Schenkel-Rudin, M., *Helv. Chim. Acta* **31**, 514 (1948).
79. Segara, P., Bunnett, J. F., Villanova, I., *J. Org. Chem.* **50**, 1041 (1985).
80. Mason, S. F., *J. Chem. Soc.* **1958**, 674.
81. Albrecht, H., *Tetrahedron* **32**, 479 (1976).
82. Andersen, R., *J. Am. Chem. Soc.* **46**, 1130 (1992).
83. Hörhold, H.-H., Beck, J., *J. Prakt. Chem.* **311**, 624 (1969).
84. Beistein, F., Karbatow, A., *Liebigs Ann. Chem.* **176**, 40 (1875).
85. Dey, A. S., Jouille, M. M., *Heterocycl. Chem.* **2**, 113 (1965).
86. Illuminati, G., Marino, G., *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 1421 (1958).
87. Illuminati, G., Marino, G., *Atti Accad. Naz. Lincei, Ch. Sci. Fis. Mat. Natur., Rend.* **21**, 318 (1956).
88. Kenyon, R. L., Wiesner, J. A., Kwartler, C. E., *Ind. Eng. Chem.* **41**, 654 (1949).
89. Kapoor, V., Gopalchavi, R., *Ind. J. Chem.* **4**, 438 (1966).
90. Pearson, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3533 (1963).
91. Tronow, B. W., Ladigina, L. W., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **62**, 2844 (1929).

92. Ladenburg, A., *Ber Dtsch. Chem. Ges.* **20**, 1647 (1887).
93. Möller, F., in *“Methoden der Organischen Chemie”*, Hrsg. E. Müller, 4. Aufl., Thieme, Stuttgart 1976.
94. Hofmann, A. W., Martius, C. A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **4**, 742 (1871).
95. Node, M., Hitoshi, H., Fujita, E., *J. Chem. Soc.* **1976**, 2237.
96. Node, M., Nishide, K., Ochiai, M. Fuji, K. Fujita, E., *J. Org. Chem.* **46**, 5163 (1981).
97. Prey, V., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **74 (2)**, 1219 (1941).
98. Wedemeyer, K.-F., in *“Methoden der Organischen Chemie”*, Hrsg. E. Müller, 4. Aufl., Thieme, Stuttgart 1976.
99. Girault, G., Coustal, S., Rumpf, P., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 2787.
100. Brown, E. V., Plasz, *Anal. Chem.* **79**, 335 (1970).
101. Craig, jr. J. C., Pearson, D. E., *J. Heterocycl. Chem.* **5**, 631 (1968).
102. Palacios, F., Aparicio, D., Rubiales, G., Ochoa de Retana, A., Martinez de Marigorta, E., *Targets Heterocycl. Chem.* **1**, 187 (1997).
103. Ayachit, N. H., Rao, K. S., Sashidar, M. A., *Indian J. Pure Appl. Phys.* **22**, 303 (1984).
104. Luke, C. L., Campbell, M. E., *Anal. Chem.* **26**, 1778 (1954).
105. Bergqvist, Y., Olin, A., *Acta Pharm. Suec.* **19**, 161 (1982).
106. Grasselli, J. G., Ritchey, W. M., in *“Atlas of Spectral and Physical Constants for Organic Compounds”*, CRC Press, 1975, Vol. IV, p. 459.
107. Torii, S., Xu, L. H., Sadakane, M., Okumoto, H., *Synlett* **1992**, 513.
108. Batterham, T. J., in *“NMR Spectra of Simple Heterocycles”*, S. 303, John Wiley, New York, 1973.
109. Pouchert, C. J., in *“The Aldrich Library of FT-IR Spectra”*, Bd. 1-3, Aldrich Chemical Company, 1985-1989.
110. Cox, R. H., Bothner-By, A. A., *J. Phys. Chem.* **73**, 2465 (1969).
111. Mitra, A., Seaton, P., Assapour, R. A., Williamson, T., *Tetrahedron* **54**, 15489 (1998).
112. Breitmaier, E., Spohn, K. H., *Tetrahedron* **29**, 1145 (1973).
113. Draper, P. M.; MacLean, D. B., *Can. J. Chem.* **46**, 1487 (1968).
114. Clugston, D. M., MacLean, D. B., *Can. J. Chem.* **44**, 781 (1966).
115. Shama, I., Agarwal, M., Ray, S., *Ind. J. Chem. Sect. B* **28**, 592 (1989).
116. Hofmann, H., Fischer, H., *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 917.
117. Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., in: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 3, Elsevier Science Ltd., Oxford, UK 1996.
118. Schaefer, W., H. W. Moore, A. Aguado, A., *Synthesis* **1974**, 30.
119. Schmidt, R. R., *Synthesis* **1972**, 333.
120. Frump, J. A., *Chem. Rev.* **71**, 483 (1971).
121. Schenkel-Rudin, H., Schenkel-Rudin, M., *Helv. Chim. Acta* **27**, 1456 (1944).

122. Tolchinskij, S. E., Kormer, M. V., Maretina, I. A., *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* **1991**, 27.
123. Stoss, P., *Chem. Ber.* **111**, 314 (1978).
124. Bernstein, S., Lenhard, R. H., Heller, M. D., U.S. Patent 4018764, 1977; *Chem. Abstr.* **87**, 23302 (1977).
125. Bernardi, L., Coda, S., Pergrassi, L., Suchowsky, G. K., *Experientia* **24**, 774 (1968).
126. Morris, L. R., Collins, L. R., *J. Heterocycl. Chem.* **12**, 309 (1975).
127. Eckstein, Z., Urbanski, T., *Adv. Heterocycl. Chem.* **23**, 1 (1978).
128. Sainsbury, M., in „The Chemistry of Carbon Compounds“ ed. S. Goffey, Elsevier, Amsterdam, 2nd. Edn., 1978, Vol. IV, 427.
129. Widman, O., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **16**, 2576 (1883).
130. Zagorevskii, V. A., Lopatina, K. L., Klyuev, S. M., U.S.S.R. Pat. 225 197 (1968); *Chem. Abstr.* **70**, 28929 (1969).
131. Fischer, H. O. L., Dangschat, G., Stettiner, H., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **65**, 1032 (1932).
132. Schmidt, R. R., Schmille, D., Wolf, H., *Chem. Ber.* **103**, 2760 (1970).
133. Schmidt, R. R., Schwille, D., Sommer, U., *Liebigs Ann. Chem.* **111**, 723 (1969).
134. Shama, S. A., Tran, T. L., *J. Chem. Educ.* **55**, 816 (1978).
135. Witkop, B., Patrick, J. B., Kissman, H. M., *Chem. Ber.* **85**, 949 (1952).
136. Staab, H. A., *Liebigs Ann. Chem.* **60**, 75 (1957).
137. Cazaux, L., Tisnes, P., *J. Heterocycl. Chem.* **13**, 665 (1976).
138. Rathke, M. W., Sullivan, D. F., *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1297.A
139. Geffken, D., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **316**, 874 (1983).
140. Kazantsev, Y. E., Boiko, I. P., Malina, Y. F., Zhuk, O. I., Samitov, Y. Y., Unkowskii, B. V., *Zh. Org. Khim.* **9** (engl.), 2616 (1973).
141. Gatta, F., Pomponi, M., Marta, M., *J. Heterocycl. Chem.* **28**, 1301 (1991).
142. Schmidt, R. R., *Habilitationsschrift*, Universität Stuttgart 1968, S. 33-83.
143. Strzybny, P. P. E., Es, T. v., Backeberg, O. G., *J. Org. Chem.* **28**, (1963).
144. Krapcho, A. P., Shaw, K. J., *J. Org. Chem.* **48**, 2341 (1983).
145. Staab, H. A., *Liebigs Ann. Chem.* **60**, 75 (1957).
146. Staab, H. A., Walther, G., *Liebigs Ann. Chem.* **98**, 657 (1962).
147. Howard, W. L., Lorette, N. B., *J. Org. Chem.* **25**, 521 (1960).
148. Paal, C., Laudenheim, E., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **25**, 2967 (1892).
149. McDonagh, A. F., Smith, H. E., *J. Org. Chem.* **33**, 1 (1968).
150. Zigeuner, G., Rauter, W., *Monatsh. Chem.* **96**, 1943 (1965).
151. Post, H. W., Erickson, E. R., *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 3851 (1933).
152. Clemens, D. H., Emmons, W.D., *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 2588 (1961).
153. Ried, W., Storbeck, W., Schmidt, E., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **295**, 143 (1962).

154. McKenna, J. F., Sowa, F. J., *J. Am. Chem. Soc.* **60**, 124 (1938).
155. De Wolfe, R. H., Roberts, R. M., *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 4379 (1954).
156. Eisch, J. J., Jaselskis, B., *J. Org. Chem.* **28**, 2865 (1963).
157. Müller, A., *Monatsh. Chem.* **49**, 27 (1928).
158. Levene, P. A., *Org. Synth., Coll. Vol.* **2**, 88 (9143).
159. Dowd, P., Shapiro, M., *Tetrahedron* **40**, 3063 (1984).
160. Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B., in: *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Thieme Verlag, Stuttgart 1995.
161. Ewing, D. F., *Org. Magn. Reson.* **12**, 499 (1979).
162. *Index nominum 2000: International Drug Directory* 17. ed., Swiss Pharmaceutical Society, Medpharm Scientific Publ., Stuttgart 2000.
163. Negwer, Martin, in: *Organic-chemical drugs and their synonyms* (an international survey), 7. ed., Akademie Verlag, Berlin 1994.
164. Chiba, S., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **29**, 895 (1979).
165. G. Mouzin, *Synthesis* **1980**, 54.
166. Alhaider, A. A., Abdelkader, M. A., Lien, E. J., *J. Med. Chem.* **28**, 1394 (1985).
167. McCarty, D. J., Carrera, G. F., *J. Am. Med. Assoc.* **248**, 1718 (1982).
168. Malton, E., *Life Sci.* **1981**, 1439.
169. Phillips, J. P., *Chem. Rev.* **56**, 271 (1956).
170. Bratz, L. T., Niementowski, S. v., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **52**, 189 (1919).
171. Watt, B., Brown, F. V., *J. Antimicrob. Chemother.* **17**, 605 (1986).
172. Burckhalter, J. H., Brinigar, W. S., Thompson, P. E., *J. Org. Chem.* **26**, 4070 (1961).
173. Beale, M. W., *Proc. Ann. Meet. Northeast. Weed Sci. Soc.* **38**, 36 (1984).
174. Surrey, A. R., Hammer, H. F., *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 113 (1946).
175. Drake, A. J., *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 1529 (1946).
176. Burckhalter, J. H., Tendick, F. H., Jones, E. M., Jones, P. A., Holcomb, W. F., Rawlines, A. L., *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 1363 (1948).
177. Benedini, F., Bertolini, G., Cereda, R., Sala, A., *J. Med. Chem.* **38**, 130 (1995).
178. Word, E. H., *Sci. Pharm.* **64**, 701 (1996).
179. Rieu, J. P., Bigg, D., *Eur. Pat. Appl.* EP 527,081 (1993) ; *Chem. Abstr.* **119**, 49411 (1993).
180. Waisser, K., Kubicova, L., Klimesova, V., Odlerora, Z., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **58**, 2977 (1993).
181. Bardieri, A., *Farmaco* **48**, 1015 (1993).
182. Boissier, J. R., *Therapie* **27**, 325 (1972).
183. Lai, K. H., Yu, W. S., Davis, R. H., U. S. US 5,384,315 (1995) ; *Chem. Abstr.* **122**, 214085 (1995).
184. Farkas, J., Fliegerova, O., Skoda, J., *Collect. Czech., Chem. Commun.* **41**, 2059 (1976).

185. Yoshida, T., *Antimicrob. Agents Chemother.* **17**, 302 (1980).
186. Pearson, R. D., Steigbigel, R. T., Davis, H. T., *Antimicrob. Agents Chemother.* **18**, 699 (1980).
187. Burkhardt, F., in: *Mikrobiologische Diagnostik*, S. 720, Thieme 1992.
188. Zink, Christoph, in: *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch* **257. Aufl.**, de Gruyter, Berlin, New York 1992.
189. Trager, W., Jensen, J. B., *Science* **193**, 673 (1976).
190. Görlitzer, K., Herbig, S., Walter, R. D., *Pharmazie* **52**, 504 (1997).
191. Ancetin, M. L., *Blood* **91**, 1 (1998).
192. Braun, V., *Biospektrum* **1**, 31 (1995).
193. Hider, R. C., *Structure and Bonding* **58**, 25 (1984).
194. Schwyn, B., Neilands, J. B., *Analytical Biochemistry* **160**, 47 (1987).
195. Krishna, S., Davis, T. M. E., Chan, P. C. Y., Wells, R. A., Robson, K. J. H., *Lancet* **352**, 1231 (1988).
196. Kayser, F. H., Biemz, K. A., Eckert, J., Zinkernagel, R. M., in „*Medizinische Mikrobiologie*“ 9. Aufl. Thieme, Stuttgart 1998.
197. Looareesuwan, S., Wiluiratana, P., Vanijanonta, S., Pitisuttithum, P., Viravan, C., Kraisintu, K., *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **90**, 21 (1996).
198. Meshnick, S. R., Thomas, A., Ranz, A., Xu, C., Pan, H. Z., *Mol. Biochem. Parasitol.* **49**, 181 (1991).
199. Atamna, H., Krugliaj, M., Shalmiev, G., Deharo, E., Pescarmona, G., Ginsburg, H., *Biochem. Pharmacol.* **51**, 693 (1996).
200. Marshall, S. J., Russell, P. F., Wright, C. W., Anderson, M. M., Philipson, J. D., Kirby, G. C., Warhurst, D. C., Schiff, P. L. jr., *Antimicrob. Agents Chemother.* **38**, 96 (1994).
201. a) Ridley, R.G., Hofheinz, W., Matile, H., Jaquet, G., Petes, W., *Antimicrob. Agents Chemoth.* **40**, 1846 (1996). b) <http://www.malariamedicines.org/>.
202. Basco, L. K., Le Bras, J., *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **48**, 120 (1996).
203. Rathod, P. K., Leffers, N. P., Young, R. D., *Anitmicrob. Agents Chemoth.* **36**, 704 (1992).
204. Bascol, K., Le Bras, J., *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* **87**, 469 (1993).
205. Hider, R. C., Liu, Z., *J. Pharmacy Pharmacol.* **49**, 59 (1997).
206. Gluzman, I. Y., Francis, S. E., Oksman, H., Smith, C., Duffin, K., Goldberg, D. E., *J. Clin. Invest.* **93**, 1602 (1994).
207. Thelu, J., Burnod, J., Bracchi, V., Ambroise-Thomas, P., *DNA Cell Biol.* **13**, 1109 (1994).
208. Goldberg, D. E., Slater, A. F. G., *Parasitol. Today* **8**, 280 (1992).
209. Hawley, S., Bray, P., Park, K., Ward, S., *Mol. Biochem. Parasitol.* **80**, 15 (1996).
210. Chou, A. C., Chevli, R., Fitch, C. D., *Biochemistry* **19**, 1543 (1980).
211. Warhurst, D. C., *Parasitol. Today* **4**, 211 (1986).



212. Sanchez, C. P., Wunsch, S., Lanzer, M. *J. Biol. Chem.* **272**, 2652 (1997).
213. Ginsburg, H., Krugliak, M., *Biochem. Pharmacol.* **43**, 63 (1992).
214. Slater, A. F., Swiggard, W. J., Orton, B. R., Flitter, W. D., Goldberg, D. E., Cerami, A., Henderson, G. B., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88**, 325 (1991).
215. a) Foley, M., Tilley, L., *Int. J. Parasitol.* **27**, 231 (1997). b) Macreadie, I., Ginsburg, H., Sirawaraporn, W., Tilley, L., *Parasitology Today* **16**, 438 (2000).
216. Ribeiro, M. C. de A., Augusto, O., Ferreira, A. M. da C., *J. Inorg. Biochem.* **65**, 15 (1997).
217. Slater, A. F. G., Cerami, A., *Nature* **355**, 167 (1992).
218. Sultan, S. M., Suliman, F. E., *Analyst* **117**, 1523 (1992).
219. Pollack, S., in “*Malaria and the Red Cell*” 2., J. W. Eaton, S. R. Meshnick, G. J. Brewer, eds., S. 151, A. R. Liss., New York 1989.
220. Pattanapanyasat, K., Thaithong, S., Kyle, D. E., *Cytometry* **27**, 84 (1997).
221. Elsager, E. F., Gold, E. H., Tendick, F. H., Werbel, L. M., Worth, D. F., *J. Heterocycl. Chem.* **1**, 6 (1964).
222. Thompson, P. E., Werbel, L. M., in: *Medicinal Chemistry: A Series of Monographs, Antimalarial Agents*, Vol. 12, S. 150, de Stevens, G. (Ed.) Academic Press, New York (1972).
223. Ridley, R. G., Hofheinz, W., Matile, H., Jaquet, C., Dorn, A., Mascari, R., Jolidon, S., Richter, W. F., Guenzi, A., Girometta, M- A-, Urwyler, H., Huber, W., Thaitong, C., Peters, W., *Antimicrob. Agents Chemother.* **40**, 1846 (1996).
224. Werbel, L. M., Cook, P.D., Elslager, E. F., Hung, J. H., Johnson, J. L., McNamara, D. J., Ortwine, D. F., Worth, D. F., *J. Med. Chem.* **29**, 924 (1986).

**“...Despite welcome initiatives [...] most antimalarial drug research is conducted by too few investigators with too little funding. This is due, in part, to the reluctance of the pharmaceutical industry to shoulder the funding burden. However, a major stumbling block to the rapid development of novel antimalarials is the lack of a critical mass of scientists working on drug-related problems.”**

Ian Macreadie  
(Molecular Approaches to Malaria Conference (MAM 2000),  
Lorne, Australia, 2-5. Febr. 2000)

## Anhang: Gefahrenmerkmale und Sicherheitsratschläge

Daten im Sinne des Chemikaliengesetzes über die toxikologischen Eigenschaften der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Chemikalien bzw. synthetisierten Verbindungen liegen häufig nicht vor. Gefährliche Eigenschaften können nicht ausgeschlossen werden. Die Substanzen sind mit der für den Umgang mit gefährliche Chemikalien üblichen Vorsicht zu handhaben.

Nachfolgend sind die wichtigsten verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel aufgeführt, die nach Anhang 6 der derzeit gültigen Gefahrstoff-Verordnung mit Gefahrensymbolen und Sicherheitsratschlägen versehen sind.

<b>Lösungsmittel</b>	<b>Gefahrensymbole</b>	<b>Sicherheitsratschläge</b>
Aceton	F	2-9-16-23-33
Chloroform	Xn	36/37
Cyclohexan	F	9-16-33
Dichlormethan	Xn	23.2-24/25-36/37
Diethylether	Xn	9-16-29-33
N,N-Dimethylformamid	T	61-20/21-36
Dimethylsulfoxid	Xi	36/38
Ethanol	F	2-7-16
Ethylacetat	F	2-16-23-29-33
Methanol	T,F	1-2-7-16-24-45
Petrolether	F	9-16-29-33
Toluen	Xn, F	2-16-25-29-33

<b>Reagenzien</b>	<b>Gefahrensymbole</b>	<b>Sicherheitsratschläge</b>
aliphatische Aldehyde	F, Xn	12-36/37-40
aliphatische Amine	F, C	11-21/22-34
Aluminiumchlorid	C	34
Ammoniak	T, N	10-23-34-50
aromatische Aldehyde	Xn	22
aromatische Amine	T, N	20/21/22-40-48/23/24/25-50
Benzonitril	Xn	21/22
Benzoylchlorid	C	34
Bromwasserstoffsäure 48 %	C	34-37
Chlorwasserstoff	C, T	23-35
Cyclopentanon	Xi	10-36/38
Eisessig	C	2-23-26-45
Ethanthiol	F, Xn, N	11-20-50/53
EMME	Xn	22-36/37/38/-42/43
Ethyljodid	Xi	10-36/37/38
1,1,1,3,3,3- Hexamethyldisilazan	F, Xn	11-20/21/22-36/37/38
Iod	Xn, N	20/21-50
Kaliumcarbonat	Xn	22-36/37/38
Kaliumhydroxid-Lösung	C	35
Natriumborhydrid	F, T	15-25-34
Natriumhydroxid-Lösung	C	35
Orthoameisensäure- triethylester	Xi	10-36/37/38
Phenol	T	24/25-34
Phosphorpentachlorid	T+	14-22-26-34-48/20
Phosphorylchlorid	T+, C	14-22-26-35-48/23
Salzsäure, konz.	C	34-37
Schwefelsäure 96-98 %	C	35
Thionylchlorid	C	14-20/22-29-35
para-Toluensulfonsäure	Xi	36/37/38
Triethylamin	F, C	11-20/21/22-35
Zinn(IV)-chlorid	C	34-52/53