

**Benzo[c][2,7]naphthyridin-5-yl-amine
und
Benzo[h][1,6]naphthyridin-5-yl-amine**

Vom Fachbereich für Chemie und Pharmazie
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina
zu Braunschweig

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

genehmigte
D i s s e r t a t i o n

von
Matthias Bode
aus Braunschweig

1. Referent: Prof. Dr. K. Görlitzer
2. Referent: Prof. Dr. C. Kunick
eingereicht am: 28.11.2005
mündliche Prüfung (Disputation) am: 17.02.2006

2006

Vorveröffentlichungen der Dissertation

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung des Fachbereichs für Chemie und Pharmazie, vertreten durch Prof. Dr. K. Görlitzer, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Publikationen

K. Görlitzer, M. Bode, P. Froberg, G. Drutkowski, Benzo[*c*][2,7]naphthyridine aus 2,6-Dinor-nifedipin und dessen 2,5-Dicarbonsäuredimethylester-Isomer, *Pharmazie* **2004**, 59, 15-20

K. Görlitzer, M. Bode, P.G. Jones, Benzo[*h*][1,6]naphthyridine aus 1,2-Dihydro-2-(2-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester, *Pharmazie* **2005**, 60, 172-174

Tagungsbeiträge

M. Bode, K. Görlitzer, P. Froberg, G. Drutkowski, Benzo[*c*][2,7]naphthyridine aus 2,6-Dinor-nifedipin (Poster), Jahrestagung der Österreichischen Pharmazeutischen Gesellschaft, Graz **2003**

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. K. Görlitzer

am Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität
Braunschweig angefertigt. Für seine großzügige Unterstützung, seine ständige
Hilfsbereitschaft sowie für zahlreiche interessante Diskussionen danke ich
Herrn Professor Dr. K. Görlitzer sehr herzlich.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Professor Dr. C. Kunick für die
Übernahme des Korreferats.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Problemstellung	10
3	Theoretischer Teil	12
3.1	1,2- und 1,4-Dihydropyridine	12
3.1.1	Allgemeine Darstellung.....	12
3.1.2	Dimethyl-1,4-dihydro-4-(2-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat	14
3.1.3	Dimethyl-1,2-dihydro-2-(2-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat	14
3.1.4	Strukturaufklärung von Verbindung 1b	17
3.1.5	Dimethyl-1,4-dihydro-4-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat	22
3.1.6	Dimethyl-1,4-dihydro-4-(4-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat	22
3.2	Dehydrierung der Dihydropyridine	25
3.2.1	Dimethyl-4-(2-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat	25
3.2.2	Dimethyl-2-(2-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat	27
3.2.3	Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat	28
3.2.4	Dimethyl-4-(4-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat	28
3.3	Photochemische Untersuchungen	29
3.3.1	Dimethyl-4-(2-nitrosophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat	30
3.3.2	Dimethyl-2-(2-nitrosophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat	30
3.4	Hydroxamsäuren	35

3.4.1	Methyl-9-chlor-6-hydroxy-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[<i>c</i>][2,7]-naphthyridin-1-carboxylat	35
3.4.2	Methyl-9-chlor-6-hydroxy-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[<i>h</i>][1,6]-naphthyridin-3-carboxylat	35
3.4.3	Methyl-6-hydroxy-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[<i>c</i>][2,7]-naphthyridin-1-carboxylat	37
3.4.4	Methyl-6-hydroxy-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[<i>h</i>][1,6]-naphthyridin-3-carboxylat	37
3.5	Lactame	41
3.5.1	Methyl-9-chlor-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[<i>c</i>][2,7]-naphthyridin-1-carboxylat	42
3.5.2	Methyl-9-chlor-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[<i>h</i>][1,6]-naphthyridin-3-carboxylat	42
3.5.3	Methyl-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[<i>c</i>][2,7]naphthyridin-1-carboxylat	43
3.5.4	Methyl-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[<i>h</i>][1,6]naphthyridin-3-carboxylat	43
3.6	Chlorimine	46
3.6.1	Methyl-5,9-dichlorbenzo[<i>c</i>][2,7]naphthyridin-1-carboxylat	48
3.6.2	Methyl-5,9-dichlorbenzo[<i>h</i>][1,6]naphthyridin-3-carboxylat	48
3.6.3	Methyl-5-chlorbenzo[<i>c</i>][2,7]naphthyridin-1-carboxylat	48
3.6.4	Methyl-5-chlorbenzo[<i>h</i>][1,6]naphthyridin-3-carboxylat	48
3.7	Bromimine	50
3.7.1	Methyl-5-brom-9-chlorbenzo[<i>c</i>][2,7]naphthyridin-1-carboxylat.....	50
3.7.2	Methyl-5-brombenzo[<i>c</i>][2,7]naphthyridin-1-carboxylat.....	51
3.7.3	Methyl-5,9-dibrombenzo[<i>c</i>][2,7]naphthyridin-1-carboxylat	51

3.8	Einführung von Seitenketten	53
3.8.1	Umsetzung mit N^1, N^1 -Diethyl-1,4-pentandiamin.....	53
3.8.1.1	Methyl-9-chlor-5-methoxybenzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat ...	54
3.8.1.2	Methyl-9-chlor-5-ethoxybenzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat	55
3.8.1.3	Methyl-9-chlor-5-[(2 <i>RS</i>)-2-methyl-1-pyrrolidiny]benzo[c][2,7]- naphthyridin-1-carboxylat	56
3.8.2	<i>Ullmann</i> -Reaktion	58
3.8.2.1	Isopropyl-9-chlor-5-isopropoxybenzo[c][2,7]- naphthyridin-1-carboxylat	59
3.8.2.2	Isopropyl-9-chlor-5-(2-hydroxyethoxy)benzo[c][2,7]- naphthyridin-1-carboxylat	60
3.8.3	Umsetzung mit sekundären Aminen.....	62
3.8.3.1	Piperidinium-9-chlor-5-(1-piperidiny)benzo[c][2,7]- naphthyridin-1-carboxylat	62
3.8.3.2	Morpholinium-9-chlor-5-(4-morpholiny)benzo[c][2,7]- naphthyridin-1-carboxylat	62
3.8.3.3	Methyl-9-chlor-5-(4-methyl-1-piperaziny)benzo[c][2,7]- naphthyridin-1-carboxylat	64
3.8.3.4	Methyl-9-chlor-5-(4-morpholiny)benzo[c][2,7]- naphthyridin-1-carboxylat	64
3.8.3.5	Methyl-9-chlor-5-(1-piperidiny)benzo[c][2,7]- naphthyridin-1-carboxylat	64
3.8.3.6	Methyl-9-chlor-5-(1-pyrrolidiny)benzo[c][2,7]- naphthyridin-1-carboxylat	64
3.8.3.7	Methyl-5-(4-morpholiny)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat	66
3.8.3.8	Methyl-9-chlor-5-(1-pyrrolidiny)benzo[h][1,6]- naphthyridin-3-carboxylat	68

Inhaltsverzeichnis

3.8.3.9	Methyl-5-(1-pyrrolidiny)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat	68
3.8.3.10	Methyl-5-(1-pyrrolidiny)benzo[h][1,6]naphthyridin-3-carboxylat	68
3.8.4	Umsetzung mit dem weichen Nucleophil Natriumazid.....	71
3.8.4.1	Methyl-9-chlor 5-(dimethylamino)benzo[c][2,7]- naphthyridin-1-carboxylat	71
3.8.5	Darstellung von 5-Amino-Derivaten.....	73
3.8.5.1	9-Chlor- <i>N,N</i> -dimethylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-amin.....	74
3.8.6	Umsetzung mit primären aromatischen Aminen.....	75
3.8.6.1	<i>ortho</i> -Toluidin	75
3.8.6.1.1	9-Chlor- <i>N</i> -(2-methylphenyl)benzo[c][2,7]naphthyridin-5-amin	75
3.8.6.1.2	Methyl-9-chlor-5-(2-methylanilino)benzo[c][2,7]- naphthyridin-1-carboxylat	76
3.8.6.1.3	Methyl-5-(2-methylanilino)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat ..	77
3.8.6.2	<i>para</i> -Toluidin	78
3.8.6.2.1	Methyl-9-chlor-5-(4-methylanilino)benzo[c][2,7]- naphthyridin-1-carboxylat	78
3.8.6.2.2	Methyl-5-(4-methylanilino)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat ..	79
3.8.6.3	<i>para</i> -Anisidin	80
3.8.6.3.1	Methyl-9-chlor-5-(4-methoxyanilino)benzo[c][2,7]- naphthyridin-1-carboxylat	81
3.8.6.3.2	Methyl-9-chlor-5-(4-methoxyanilino)benzo[h][1,6]- naphthyridin-3-carboxylat	81
3.8.6.4	Aminophenole	82
3.8.6.4.1	Methyl-9-chlor-5-(3-hydroxyanilino)benzo[c][2,7]- naphthyridin-1-carboxylat	84

3.8.6.4.2	Methyl-9-chlor-5-(3-hydroxyanilino)benzo[<i>h</i>][1,6]-naphthyridin-3-carboxylat	84
3.8.6.4.3	Methyl-5-(3-hydroxyanilino)benzo[<i>c</i>][2,7]naphthyridin-1-carboxylat	84
3.8.6.4.4	Methyl-5-(3-hydroxyanilino)benzo[<i>h</i>][1,6]naphthyridin-3-carboxylat	84
3.8.7	Aminomethylierung der 3-Hydroxyanilino-Derivate 24	86
3.8.7.1	Methyl-5-{2,4-bis[(diethylamino)methyl]-3-hydroxyanilino}-9-chlorbenzo[<i>h</i>][1,6]naphthyridin-3-carboxylat	86
3.8.7.2	Methyl-5-{2,4-bis[(diethylamino)methyl]-5-hydroxyanilino}-9-chlorbenzo[<i>h</i>][1,6]naphthyridin-3-carboxylat	86
3.8.7.3	Methyl-9-chlor-5-[3-hydroxy-2,4-bis(1-piperidinylmethyl)anilino]-benzo[<i>h</i>][1,6]naphthyridin-3-carboxylat.....	88
3.8.7.4	Methyl-9-chlor-5-[5-hydroxy-2,4-bis(1-piperidinylmethyl)anilino]-benzo[<i>h</i>][1,6]naphthyridin-3-carboxylat.....	88
3.8.8	Darstellung von Phenol- <i>Mannich</i> -Seitenketten.....	89
3.8.9	Umsetzung mit Aminophenol- <i>Mannich</i> -Basen.....	92
3.8.9.1	Methyl-9-chlor-5-[4-hydroxy-3-(1-piperidinylmethyl)anilino]-benzo[<i>h</i>][1,6]naphthyridin-3-carboxylat.....	92
3.8.9.2	Methyl-9-chlor-5-ethoxybenzo[<i>h</i>][1,6]naphthyridin-3-carboxylat	93
3.8.9.3	Methyl-5-[4-hydroxy-3-(1-piperidinylmethyl)anilino]-benzo[<i>c</i>][2,7]naphthyridin-1-carboxylat.....	94
3.9	Nebenreaktionen bei der UV A-Licht-Exposition der Dihydropyridine	96
3.9.1	Methyl-6-hydroxy-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[<i>c</i>][2,7]-naphthyridin-1-carboxylat	96
3.9.2	Methyl-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[<i>c</i>][2,7]naphthyridin-1-carboxylat	96
3.9.3	Methyl-6-hydroxy-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[<i>h</i>][1,6]-naphthyridin-3-carboxylat	97

3.9.4	Methyl-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[<i>h</i>][1,6]naphthyridin-3-carboxylat	97
3.10	Nebenreaktionen bei Darstellung der Lactame 5 und deren Umsetzung zu den Chlorimininen 6	98
3.11	Elektrochemische Untersuchungen	101
3.12	Pharmakologische Prüfung der Hydroxamsäuren	104
4	Zusammenfassung	107
5	Experimenteller Teil.....	116
5.1	Allgemeine Angaben	116
5.2	Beschreibung der Substanzen	120
5.3	Anhang.....	199
6	Verzeichnis der Abkürzungen.....	201
7	Literaturverzeichnis.....	203

1 Einleitung

Malaria

Die Malaria zählt zu den bedeutsamsten parasitären Infektionskrankheiten des Menschen und kommt in nahezu allen tropischen und subtropischen Gebieten der Erde vor. Jährlich erkranken schätzungsweise 300 bis 500 Millionen Personen neu an Malaria und 1.5 bis 2.7 Millionen sterben daran [1]. 90 % der Erkrankungen treten in Afrika auf, was dort zu einer hohen Mortalitätsrate vor allem bei Kindern führt.

In Deutschland wurden in den letzten Jahren 800 bis 1.000 importierte Malaria-Erkrankungen pro Jahr durch Meldungen erfasst, wobei die tatsächliche Zahl wohl etwas höher zu veranschlagen ist [2]. Die Auswertung der Meldebögen ergab, dass ein erheblicher Teil der Reisenden gar nicht oder nicht sehr erfolgreich über das mit der Reise verbundene Malaria-Risiko informiert worden ist [3].

Malaria wird durch Protozoen der Gattung Plasmodium verursacht, die durch den Speichel verschiedener *Anopheles*-Arten während des Stechakts auf den Menschen übertragen werden können.

Als humanpathogen einzustufen sind hierbei die Plasmodium-Arten:

- *P. falciparum* (Erreger der Malaria tropica),
- *P. vivax* und *P. ovale* (Erreger der Malaria tertiana),
- *P. malariae* (Erreger der Malaria quartana).

Die Morphologie der Parasiten ist für jede Art und jedes Entwicklungsstadium charakteristisch. Die klinische Symptomatik der Malaria ist vielfältig und richtet sich nach der Erregerart und dem Grad der Immunität des Infizierten. Bei allen Malaria-Formen treten zunächst uncharakteristische Beschwerden wie Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen sowie ein allgemeines Krankheitsgefühl auf. Häufig werden solche Anzeichen daher als grippaler Infekt oder Magen-Darm-Infektion fehlinterpretiert.

Die schwerste Malaria-Form, die Malaria tropica, ist nach dem Abklingen der Initialsymptome gekennzeichnet durch Durchfälle, Thrombopenie und

Vergrößerungen von Leber und Milz. Das für andere Malaria-Formen charakteristische rhythmische Wechselfieber tritt dagegen selten auf.

Die rasche Rhythmisierung der auftretenden Fieberanfälle im Abstand von 48 h prägt das klinische Erscheinungsbild der Malaria tertiana und bei der Malaria quartana ist alle 72 h ein Fieberschub zu beobachten.

Eine Komplikation der durch *P. falciparum* verursachten Malaria tropica ist die sogenannte zerebrale Malaria. Hierbei treten zentralnervöse Erscheinungen wie Krampfanfälle und Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma auf und auch hämolytische Anämien, Niereninsuffizienz und Kreislaufkollaps sind möglich.

Kenntnisse über den Entwicklungszyklus der Malaria-Erreger sind für das Verständnis der Malaria-Therapie unerlässlich.

Der Entwicklungszyklus der Malaria-Plasmodien ist mit einem Generationswechsel (ungeschlechtliche / geschlechtliche Vermehrung) und einem obligaten Wirtswechsel verbunden, der sich zwischen Mensch und *Anopheles*-Mücke abspielt.

Die asexuelle Entwicklung beginnt in den Hepatozyten der menschlichen Leber, nachdem die als *Sporozoiten* bezeichneten, infektiösen Stadien der Plasmodien durch einen Mückenstich in die Blutbahn des Menschen gelangt und über diesen Weg zur Leber transportiert worden sind. Die *Sporozoiten* entwickeln sich zu vielkernigen Gewebeschizonten aus denen *Merozoiten* hervorgehen, die durch Platzen der Gewebeschizonten in die Blutbahn freigesetzt werden und Erythrozyten befallen, in denen zunächst eine asexuelle Vermehrung stattfindet. Die eingedrungenen Erreger wachsen zu *Blutschizonten* heran, die als Nahrung Glucose und Hämoglobin aufnehmen. Nach Vielfachteilung zerfällt der *Schizont* in mehrere *Merozoiten*, die nach Zerstörung der Erythrozyten in das Blutplasma gelangen und nach Infektion anderer Erythrozyten den asexuellen Zyklus erneut beginnen. Diese *Schizogonie*-Zyklen verlaufen in regelmäßigen Zeitintervallen. Durch das Platzen der Schizonten und dem Massenerfall von roten Blutkörperchen wird Fieber ausgelöst und es kommt zu den typischen Verlaufsformen der Fieberkurven. Einige Plasmodien entwickeln sich zu Geschlechtsformen, die im menschlichen Blut eine Zeitlang persistieren

und absterben, wenn sie nicht von blutsaugenden *Anopheles*-Weibchen aufgenommen werden. Die sexuelle Entwicklung und Sporogonie findet in der Stechmücke statt [4].

Für humanpathogene Plasmodien ist der Mensch der einzige Wirt. Bilden sich aus den *Sporozoiten* in den menschlichen Hepatozyten neben den Gewebeschizonten sogenannte *Hypnozoiten*, so können letztere Monate bis Jahre persistieren ehe sie sich in zeitlich verschiedenen Schüben zu *Schizonten* entwickeln. Die aus diesen hervorgehenden *Merozoiten* befallen dann Erythrozyten und sind für die häufig auftretenden Malariarückfälle verantwortlich.

Neben der Chemoprophylaxe stellt die Expositionsprophylaxe eine wesentliche Schutzmaßnahme gegen Malaria dar, um das Risiko und die möglichen Komplikationen einer Infektion so gering wie möglich zu halten.

Der Vermeidung von Moskitostichen durch Repellents, körperbedeckende, langärmelige, helle Kleidung und Moskitonetze kommt hierbei eine wichtige Rolle zu.

Bei den chemischen Antimalariamitteln wird eine Unterscheidung nach dem antiparasitären Wirkungsspektrum und / oder nach dem Wirkungsmechanismus getroffen.

Bei einer Einteilung der Arzneistoffe nach Wirkungsmechanismus werden zwei Gruppen unterschieden:

- Inhibitoren der Häm-Polymerase und
- Hemmstoffe der Nucleinsäuresynthese.

Zu den bedeutsamsten Substanzen der Häm-Polymerase-Inhibitoren zählen die Chinolin-Abkömmlinge Chloroquin (Resochin[®]), Mefloquin (Lariam[®]) und Chinin sowie das Phenanthren-Derivat Halofantrin (Halfan[®]) (Abbildung 1).

Diese Verbindungen werden häufig als Monotherapeutika bei Malariaerkrankungen verwendet.

Hemmstoffe der Nucleinsäuresynthese werden oft in Kombination appliziert. Zu den wichtigsten Vertretern der Nucleinsäuresynthese-Inhibitoren und Inhibitor-

Kombinationspräparaten gehören Pyrimethamin (Daraprim[®]), Pyrimethamin-Dapson (Maloprim[®]), Pyrimethamin-Sulfadoxin (Fansidar[®]), Proguanil (Paludrine[®]), Atovaquon (Wellvone[®]) und Atovaquon-Proguanil (Malarone[®]) (Abbildung 2).

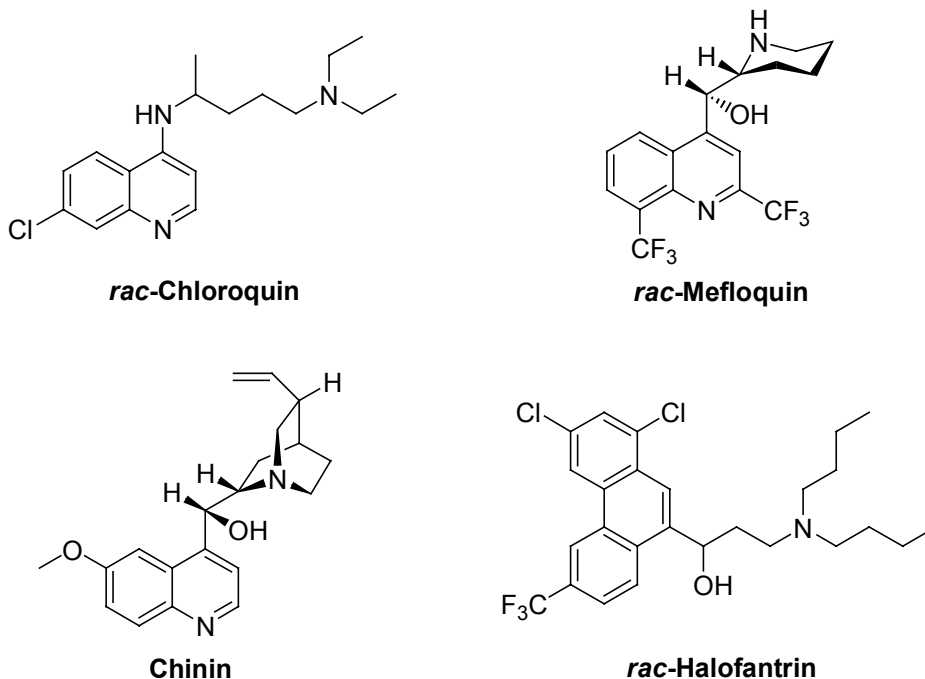


Abbildung 1 Häm-Polymerase-Inhibitoren

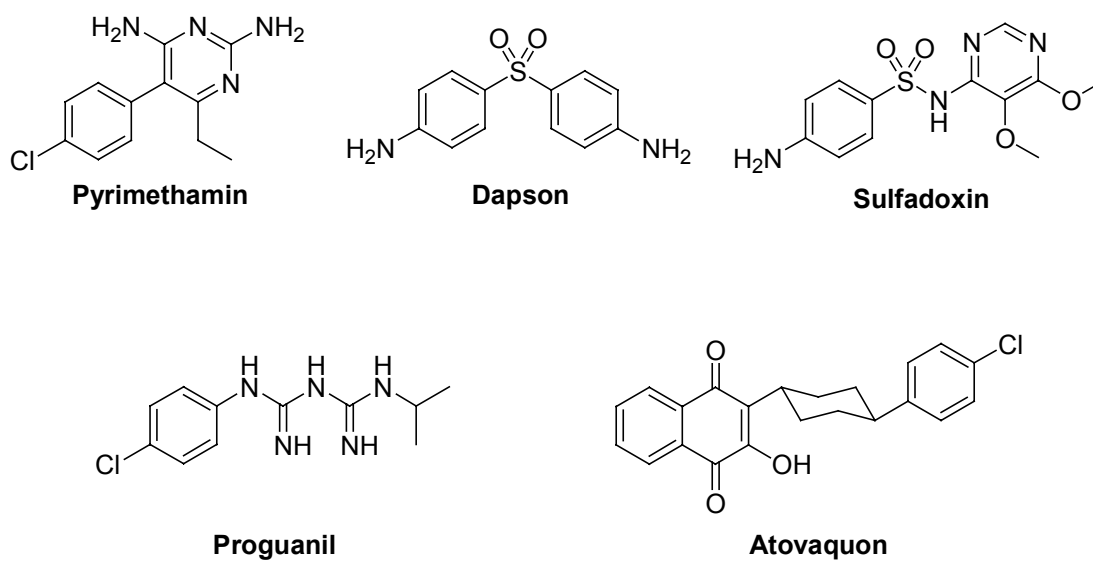


Abbildung 2 Nucleinsäuresynthese-Inhibitoren

Während die Häm-Polymerase-Inhibitoren als gemeinsames Strukturelement meistens einen Chinolin-Ring aufweisen, stellen die Nucleinsäuresynthese-Inhibitoren eine Gruppe strukturell heterogener Substanzen dar.

Das seit langem bekannte 8-Aminochinolin Primaquin (Primaquin®) (Abbildung 3) ist derzeit das einzige kommerziell verfügbare Mittel gegen die *Hypnozoiten*. Strategien der letzten Jahrzehnte zielten darauf ab, neue 8-Aminochinolin-Derivate zu entwickeln, da diese kleine Gruppe synthetischer Verbindungen ein einzigartiges antiplasmodiales Wirkungsspektrum besitzt. Neben den *Hypnozoiten* sollten dabei auch die erythrozytären Stadien der Plasmodien erfasst werden.

Zu den bislang erfolgreichsten Verbindungen zählt Tafenoquin (Abbildung 3), das in vitro und im Tiermodell eine hohe blutschizontozide Wirkung aufweist.

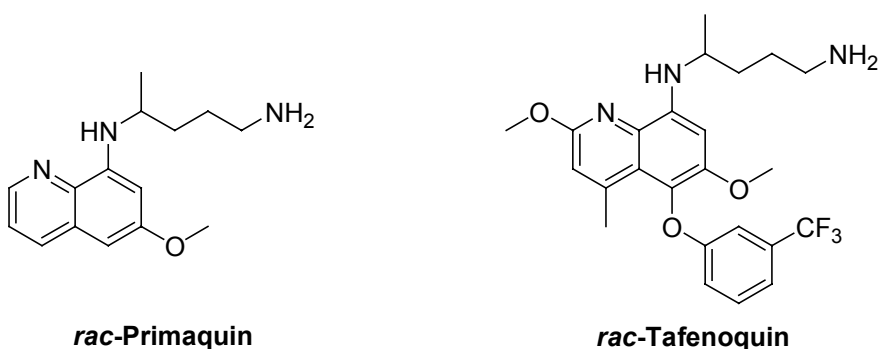
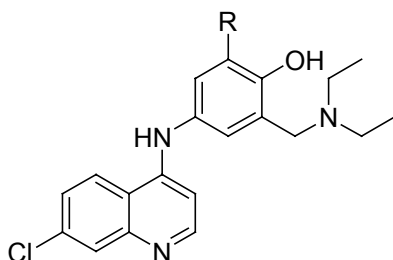


Abbildung 3

Zu den Chloroquin-analogen Verbindungen zählen die bereits in den 1940er Jahren entwickelten 4-Aminochinolin-Derivate Amodiaquin und Cycloquin (Abbildung 4), die eine Phenol-*Mannich*-Base als Seitenkette tragen.



	R
Amodiaquin	H
Cycloquin	-CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂

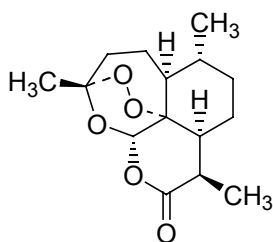
Abbildung 4

Die Untersuchung von Naturstoffen auf Aktivität gegen die Malaria-Erreger hat heutzutage ebenfalls einen hohen Stellenwert, war doch schon der erste eingesetzte Arzneistoff, das Chinin, ein Naturstoff.

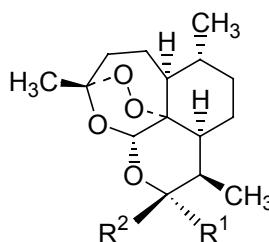
1967 wiesen chinesische Wissenschaftler in Extrakten von *Artemisia annua* (Qinghao) eine Antimalaria-Aktivität nach. In den siebziger Jahren wurde die wirksame Substanz isoliert und in ihrer Struktur aufgeklärt. Diese Substanz wurde als Qinghaosu (Artemisinin) bezeichnet (Abbildung 5).

Im Vergleich zu anderen Antimalariamitteln weisen die Artemisinin-Derivate eine deutlich andere Struktur auf. Es handelt sich um Lactone mit einer Peroxidbrücke, die die Aktivität der Substanzen bestimmt und ein neues Prinzip unter den Antimalariamitteln bildet.

Als wichtigste Vertreter sind hier die Artemisinin-Derivate (Abbildung 5) zu nennen [5].



Artemisinin



	R ¹	R ²
Dihydroartemisinin	H	OH
Artemether	H	OCH ₃
Arteether	H	OCH ₂ CH ₃
Artelinat	H	OCH ₂ C ₆ H ₄ CO ₂ Na
Artesunat	O ₂ CCH ₂ CH ₂ CO ₂ Na	H

Abbildung 5 Artemisinin-Derivate

Um der Gefahr eines Malariarückfalls vorzubeugen und einer Resistenzbildung entgegenzuwirken, wird von der WHO die gleichzeitige Gabe von Mefloquin zu einem Artemisinin-Derivat empfohlen.

Durch das bessere Verständnis der Biochemie, Physiologie und Genetik der Plasmodien und der Interaktion mit dem Menschen als Wirt können neue Therapieoptionen und Zielstrukturen entwickelt werden.

Einen möglichen Angriffspunkt stellen die Erreger-spezifischen Proteasen dar, die das Hämoglobin zu den einzelnen Aminosäuren abbauen. Nachdem die Struktur der Protease aufgeklärt wurde, konnte ein dreidimensionales Modell erstellt und durch computerunterstütztes Design ein möglicher Hemmstoff ermittelt werden (Abbildung 6) [6].

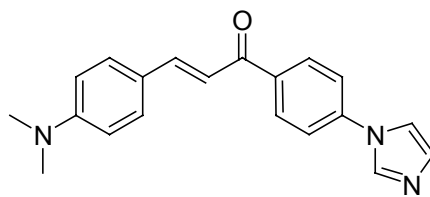


Abbildung 6 RL-3142 (University of California)

Die medikamentöse Vorbeugung der Malaria ist erschwert durch die Verbreitung von Resistenzen, die bereits gegen jedes der zur Verfügung stehenden Antimalariamittel möglich sind.

Neben der Resistenz gegen Chloroquin haben auch die Resistenzen gegen Kombinations-Therapeutika (z.B. Fansidar[®]) und andere Mittel deutlich zugenommen.

Einige zur Verfügung stehende Mittel sind jedoch für eine Prophylaxe nicht geeignet oder mit dem Risiko erheblicher Nebenwirkungen belastet.

Lipoxygenase-Inhibitoren

Die Suche nach neuartigen Arzneistoffen, die Schlüsselenzyme der Biosynthese von Hormonen, Neurotransmittern und Mediatoren hemmen, nimmt heutzutage ebenfalls einen zentralen Platz ein. Zu den sogenannten Lipid-Mediatoren pathophysiologischer Prozesse, wie lokalen Immunreaktionen, Entzündungen und Asthma, gehören auch die Metabolite der Arachidonsäure, insbesondere die Prostaglandine, Leukotriene und Hydroxyfettsäuren.

Als Inhibitoren von Lipoxygenasen sind neben Substrat- bzw. Produktanaloga noch Komplexbildner und Antioxidantien bzw. Radikalfänger zu nennen.

Hierbei wurden insbesondere Komplexbildner aus der Gruppe der Hydroxamate als Inhibitoren der 5-Lipoxygenase (5-LOX) entdeckt [7-9].

Der Wirkmechanismus der Hydroxamsäuren beruht auf einer Komplexierung des Nicht-Häm-gebundenen Eisenatoms im aktiven Zentrum der Lipoxygenasen. Desweiteren wird auch ein antioxidativer Effekt diskutiert [9].

Die Schlüsselenzyme der Arachidonsäurekaskade sind Cyclooxygenasen (COX) und Lipoxygenasen (LOX). Die Freisetzung der Arachidonsäure aus den in der Zellmembran lokalisierten Phospholipiden erfolgt durch die Phospholipase A₂ (PLA₂). Die anschließende Metabolisierung kann auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen.

Zum Einen werden auf dem Lipoxygenaseweg neben den Hydroxyfettsäuren auch die Leukotriene gebildet, die insbesondere als Mediatoren des allergischen Asthmas erkannt wurden. Die Differenzierung in die 5-, 12- und 15-LOX beruht auf der Einführung von molekularem Sauerstoff in 5-, 12- oder 15-Position des Arachidonsäure-Grundkörpers. Der 5-LOX kommt hierbei eine besondere Stellung zu, da diese die Synthese der hochaktiven Leukotriene katalysiert.

Zum Anderen werden über den Cyclooxygenaseweg aus der Arachidonsäure die Prostaglandine gebildet, die ebenso zu den Mediatorstoffen von Entzündungsreaktionen gezählt werden wie die Leukotriene [9].

Weiterhin wird angenommen, dass die Lipoxygenasen an einer Vielzahl unterschiedlichster Krankheitsbilder, wie der Psoriasis, der Atherosklerose und Allergien, beteiligt sind.

Mit dem Hydroxyharnstoff-Derivat Zileuton (Zyflo[®]) steht ein hoch potenter direkter Hemmstoff der 5-LOX zur Verfügung (Abbildung 7) [10].

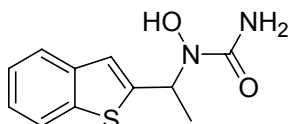
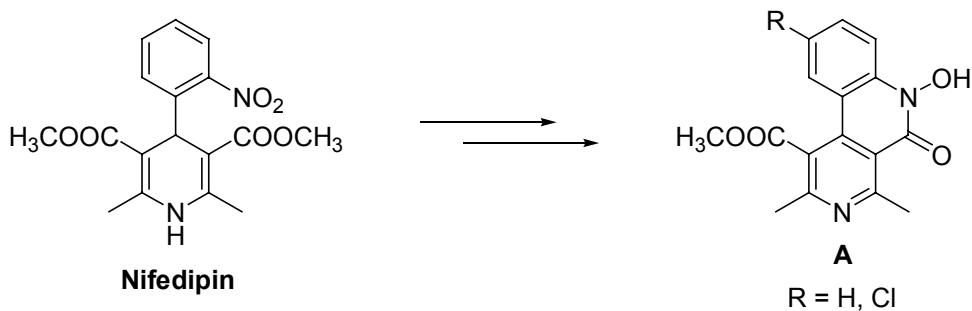


Abbildung 7 Zileuton

Zahlreiche Arbeiten befassten sich bereits mit der Darstellung von tricyclischen Hydroxamsäuren als potentielle Hemmstoffe der 5-LOX [11-15].

Ausgehend vom 1,4-Dihydropyridin Nifedipin, das als Calciumkanalblocker therapeutische Verwendung findet, konnten die tricyclischen Hydroxamsäuren **A** mit Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-Grundkörper dargestellt werden (Schema 1) [16-17].



Schema 1

2 Problemstellung

Im Jahr 1975 beschrieben *Eisner* und *Chennat* [18] eine neue Synthese zur Darstellung von 1,4-Dihydropyridinen, die in 1-, 2- und 6-Position unsubstituiert sind, aus Methylpropiolat, aromatischen Aldehyden und Ammoniumacetat in Eisessig. Es wurden aber keine DHP gebildet, wenn Nitrobenzaldehyde oder Salicylaldehyd eingesetzt wurden. *Carbates* und *Williams* [19] konnten jedoch zeigen, dass bei Verwendung von 3-Nitrobenzaldehyd und Verlängerung der Reaktionszeit das erwartete symmetrische 1,4-Dihydropyridin entsteht.

Im Vordergrund der vorliegenden Arbeit stand zunächst die Darstellung des in 2- und 6-Position unsubstituierten, zum Nifedipin analogen, 1,4-Dihydropyridins 2,6-Dinor-nifedipin, wobei auch der Isolierung und Strukturaufklärung anfallender Nebenprodukte eine wichtige Rolle zukommen sollte.

Die anschließende Dehydrierung sollte sowohl chemisch als auch mit Hilfe elektrochemischer Untersuchungen erfolgen, um Aussagen hinsichtlich der Empfindlichkeit gegenüber oxidativen Einflüssen treffen zu können.

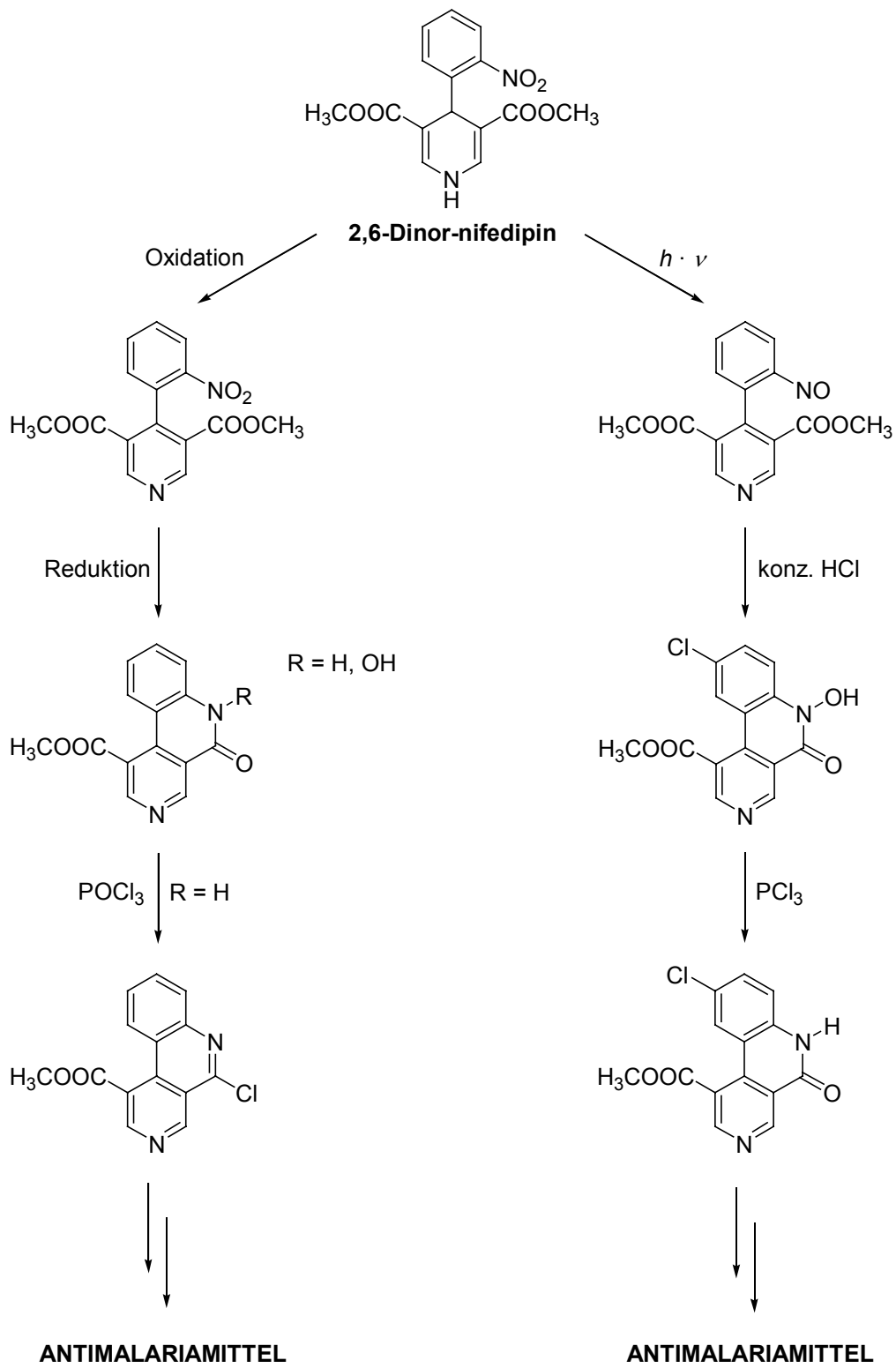
Desweiteren war, auf Grund des zur Nitro-Gruppe γ -ständigen Wasserstoffatoms, das photochemische Verhalten von Interesse.

Die Darstellung tricyclischer Verbindungen vom Benzonaphthyridin-Typ stellte einen weiteren Schwerpunkt der Arbeit dar.

Dabei sollten aus dem Dehydrierungsprodukt durch pH-abhängigen reduktiven Ringschluss und aus dem bei der photochemischen Reaktion angefallenen Produkt Verbindungen mit cyclischer Hydroxamsäure- bzw. Lactam-Struktur zugänglich sein.

In einem weiteren Schritt sollten die Lactame in die aza-analogen Säurechloride überführt werden, deren Reaktivität durch Umsetzung mit nucleophilen Reagenzien getestet werden sollte. Dabei galt es, auch Verbindungen mit potentieller Antimalariawirkung zu erhalten (Schema 2).

Die tricyclischen Hydroxamsäuren sollten auf Hemmung von Cyclooxygenasen und Lipoxygenasen getestet werden.



Schema 2

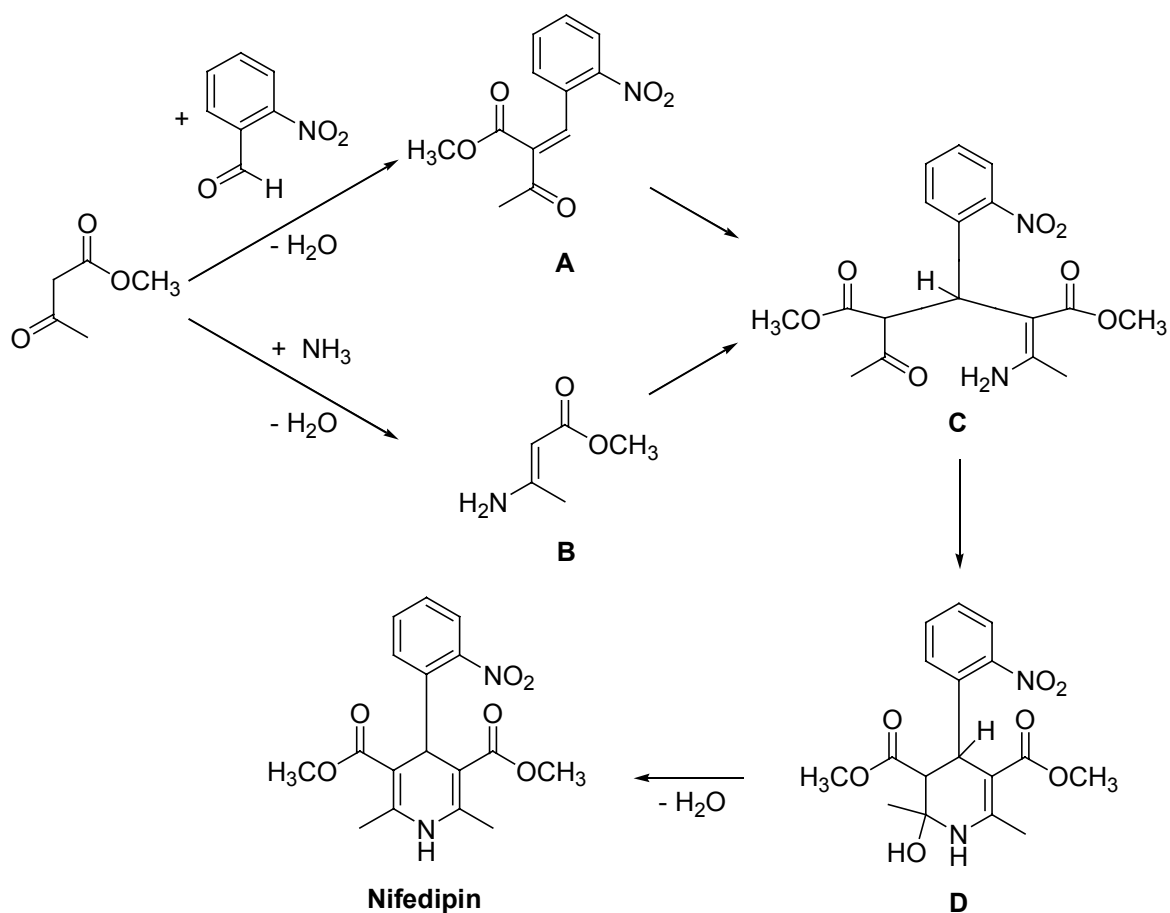
3 Theoretischer Teil

3.1 1,2- und 1,4-Dihydropyridine

3.1.1 Allgemeine Darstellung

Zur Darstellung von 1,4-Dihydropyridinen ist die Methode nach *Hantzsch* [20] wohl die bekannteste und die am besten untersuchte. Der genaue Mechanismus dieser Reaktion konnte 1986 von *Katritzky et al.* [21] durch ^{13}C - und ^{15}N -NMR-Experimente bewiesen werden.

Der Reaktionsverlauf sei am Beispiel der Synthese von Nifedipin erläutert (Schema 3):



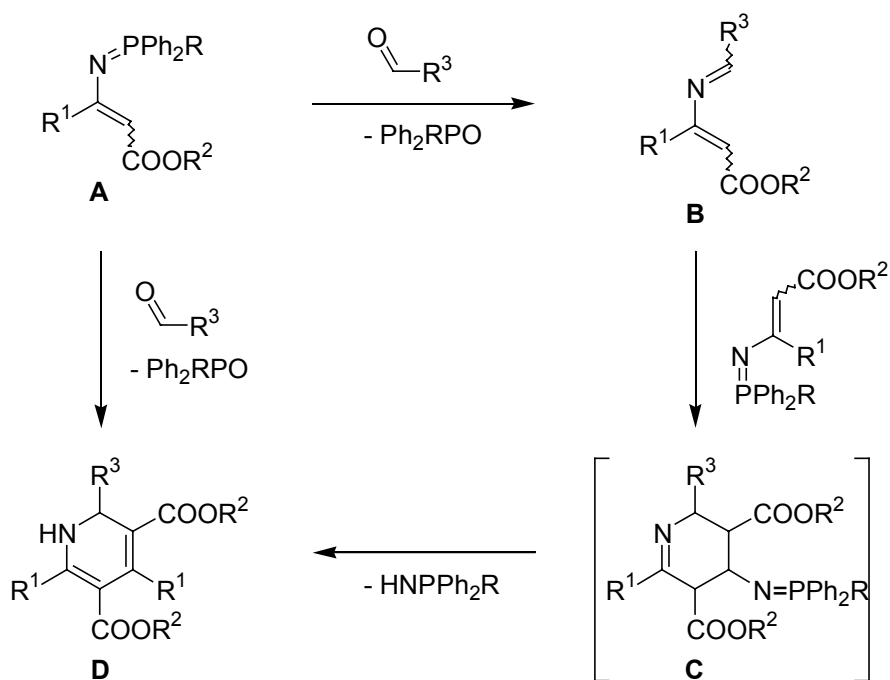
Schema 3

2-Nitrobenzaldehyd, ein β -Ketosäureester und Ammoniak-Lösung wurden in CD_3CN in einem NMR-Röhrchen zur Reaktion gebracht.

Hierbei reagiert der Acetessigsäuremethylester einerseits nach *Knoevenagel* mit dem 2-Nitrobenzaldehyd zur Benzylidenverbindung **A** und andererseits mit Ammoniak zum β -Aminocrotonsäuremethylester (**B**). Diese beiden Komponenten konnten von *Katritzky* immer nachgewiesen werden und liefern im Anschluss das *Michael*-Addukt **C**. Die ringoffene Form cyclisiert zum Halbaminal **D** und spaltet Wasser zum 1,4-DHP Nifedipin ab.

Bei der Dihydropyridin-Synthese nach *Hantzsch* fallen in geringen Mengen auch 1,2-Dihydropyridine an.

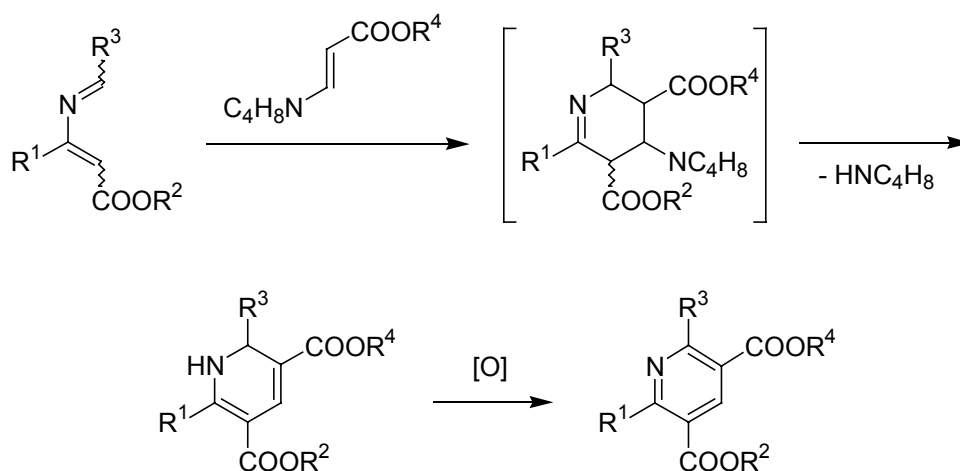
Eine weitere Methode zur Darstellung von sowohl 1,2- als auch 1,4-Dihydropyridinen wurde 1999 von *Palacios et al.* [22] beschrieben. Durch [4+2]-Cycloaddition von Azadienen mit Phosphazenen (Schema 4) und durch Reaktion von Azadienen mit Enaminen (Schema 5) wurden 1,2-Dihydropyridine gebildet. Die Darstellung von 1,4-Dihydropyridinen erfolgte durch Reaktion von Enaminophosphonium-Salzen mit entsprechenden Aldehyden oder durch Reaktion von *N*-Vinylphosphazenen mit Aldehyden [22].



Schema 4 [4+2]-Cycloaddition von Azadienen mit Phosphazenen

Über eine *Aza-Wittig*-Reaktion des Phosphazens **A** mit einem Aldehyd wird zunächst das Azadien **B** gebildet, welches anschließend in einer [4+2]-Cycloaddition mit einem weiteren Molekül des Phosphazens, das hier als Dienkomponente fungiert, zum cyclischen Zwischenprodukt **C** reagiert und letztendlich durch eine thermische Eliminierungsreaktion des Iminophosphorans das 1,2-Dihydropyridin **D** bildet.

Alternativ können 1,2-Dihydropyridine erhalten werden, indem ein Azadien mit einem β -Enaminoester zur Reaktion gebracht wird (Schema 5).



Schema 5

Anschließende Oxidation der 1,2- und 1,4-Dihydropyridine führt zu den entsprechenden Pyridin-Derivaten.

3.1.2 Dimethyl-1,4-dihydro-4-(2-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat

3.1.3 Dimethyl-1,2-dihydro-2-(2-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat

Zur Darstellung des 2,6-Dinor-nifedipins (**1a**) (Abbildung 8) wurde 2-Nitrobenzaldehyd mit zwei Äquivalenten Methylpropiolat und Ammoniumacetat in Eisessig für mehrere Stunden rückfließend erhitzt [18]. Bei der dc Kontrolle nach beendeter Reaktion konnte ein Hauptfleck und ein leichter Nebenfleck ausgemacht werden. Nach der anschließend durchgeführten fc

Reinigung wurde zunächst nur ein gelb gefärbter Feststoff isoliert. Durch größere Ansätze gelang es, eine für die Strukturaufklärung ausreichende Menge vom Nebenprodukt zu erhalten. Durch Zugabe von EtOAc zu der noch warmen Lösung konnte eine Kristallisation von **1a** hervorgerufen werden. Das dabei anfallende EtOAc-Filtrat lieferte nun bei der fc Reinigung das orangerot gefärbte Nebenprodukt **1b** (Abbildung 8). Das Verhältnis der gebildeten Produkte betrug 4 : 1.

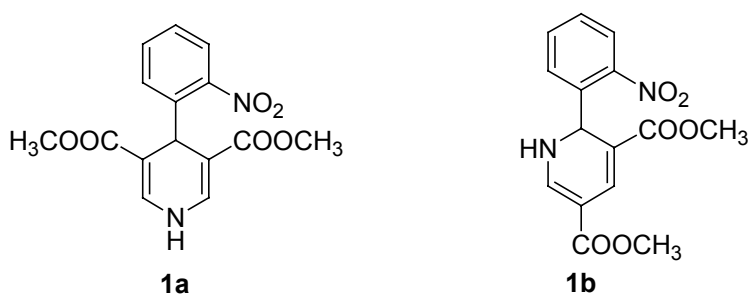
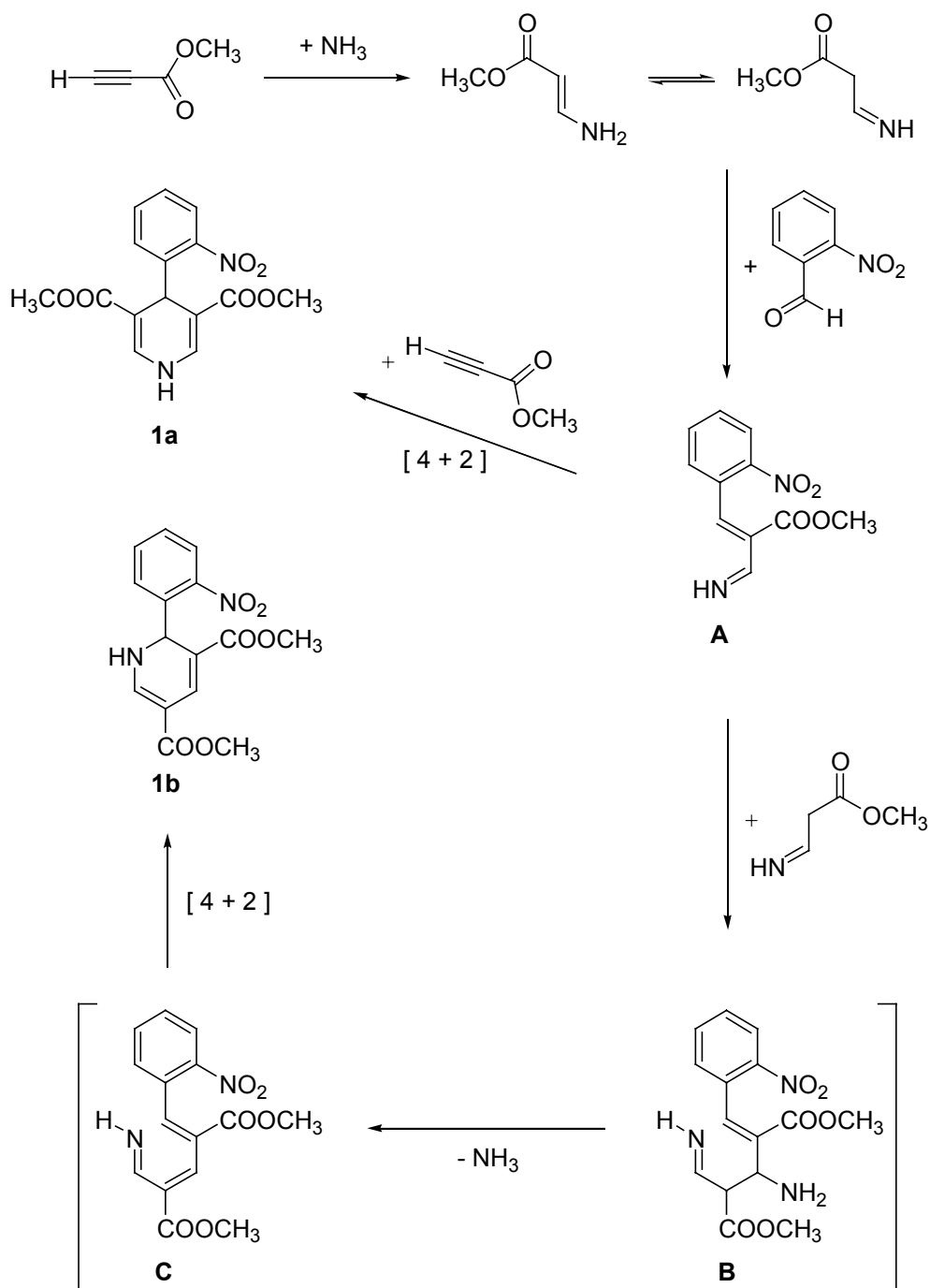


Abbildung 8

Bei dem Hauptprodukt handelte es sich zweifelsohne um das gewünschte 1,4-DHP **1a**. Die Struktur von **1b** konnte letztendlich erst durch die Röntgenkristallstrukturanalyse geklärt werden. Die zweidimensionalen NMR-Techniken HSQC und HMBC reichten dazu alleine nicht aus.

Die Reaktion, die zur Entstehung des symmetrischen 1,4-Dihydropyridins **1a** führt, läuft wahrscheinlich nach folgendem Mechanismus ab (Schema 6):

Zunächst bildet sich durch Addition von Ammoniak an die Dreifachbindung des Methylpropiolats der β -Aminoacrylsäuremethylester, welcher sich in einer *Knoevenagel*-Reaktion mit dem 2-Nitrobenzaldehyd zur Iminobenzylidenverbindung **A** umsetzt. Diese Benzylidenverbindung führt anschließend in einer *Aza-Diels-Alder*-Reaktion [23] mit einem weiteren Molekül Methylpropiolat durch [4+2]-Cycloaddition zu dem 1,4-DHP **1a** mit 3,5-Dicarbonsäuremethylestern.



Schema 6

Wie für ein symmetrisches Molekül zu erwarten, werden die Methylester-Protonen von **1a** als Singulett, entsprechend sechs Protonen, bei $\delta = 3.84$ ppm registriert (Abbildung 9). Die Protonen in 2- und 6-Position werden durch vicinale Kopplung als Dubletts mit $J = 5$ Hz registriert. Das NH-Proton weist eine

chemische Verschiebung von $\delta = 9.33$ ppm auf und erscheint durch Kopplung mit dem 2-H und 6-H als Triplett mit gleicher Kopplungskonstante. Das 4-H tritt bei $\delta = 5.62$ ppm in Resonanz und liefert ein Singulett. Im ^{13}C -NMR-Spektrum spiegelt sich der symmetrische Aufbau des Moleküls ebenfalls wieder. Hier erscheinen insgesamt elf Signale, da vier Kohlenstoffatome chemisch äquivalent sind. Im FT-IR-Spektrum fällt neben der NH-Valenzschwingung bei 3325 cm^{-1} die Carbonylschwingung bei 1714 cm^{-1} auf. Bei 1533 und 1362 cm^{-1} finden sich die beiden Signale für die Nitro-Gruppe. Das EI-Massenspektrum weist den Basispeak bei m/z 256 auf, der durch Abspaltung beider Methoxy-Gruppen verursacht wird. Der Molpeak bei m/z 318 $[\text{M}]^+$ ist nur sehr gering ausgeprägt und die für Nitroaromaten typische Fragmentierung einer Hydroxyl-Gruppe liefert das Signal bei m/z 301.

3.1.4 Strukturaufklärung von Verbindung **1b**

Bei der isomeren Verbindung **1b** konnte zunächst nur der DHP-Charakter aus dem ^1H -NMR-Experiment abgeleitet werden, da hier Signale für ein NH-Proton und ein Methin-Proton nachgewiesen werden konnten. Die Anzahl der vorhandenen Protonen war identisch mit der von Verbindung **1a**. Hieraus wurde zunächst geschlossen, dass es sich bei **1b** ebenfalls um ein 1,4-DHP handelt. Für das NH-Proton wurde eine chemische Verschiebung von $\delta = 8.99$ ppm gefunden und für das angenommene 4-H von $\delta = 6.13$ ppm. Im Vergleich zum symmetrisch gebauten 1,4-DHP **1a** ist das Signal für das NH-Proton somit tieffeldverschoben und das für 4-H leicht hochfeldverschoben. Den Hinweis, dass es sich um ein unsymmetrisch substituiertes Molekül handelt, findet man bei den Methylester-Protonen.

Während diese bei **1a** als Singulett erschienen, entsprechend sechs Protonen, treten nun zwei Singuletts auf, die für Methyl-Gruppen stehen, die nicht die gleiche chemische Umgebung haben (Abbildung 9).

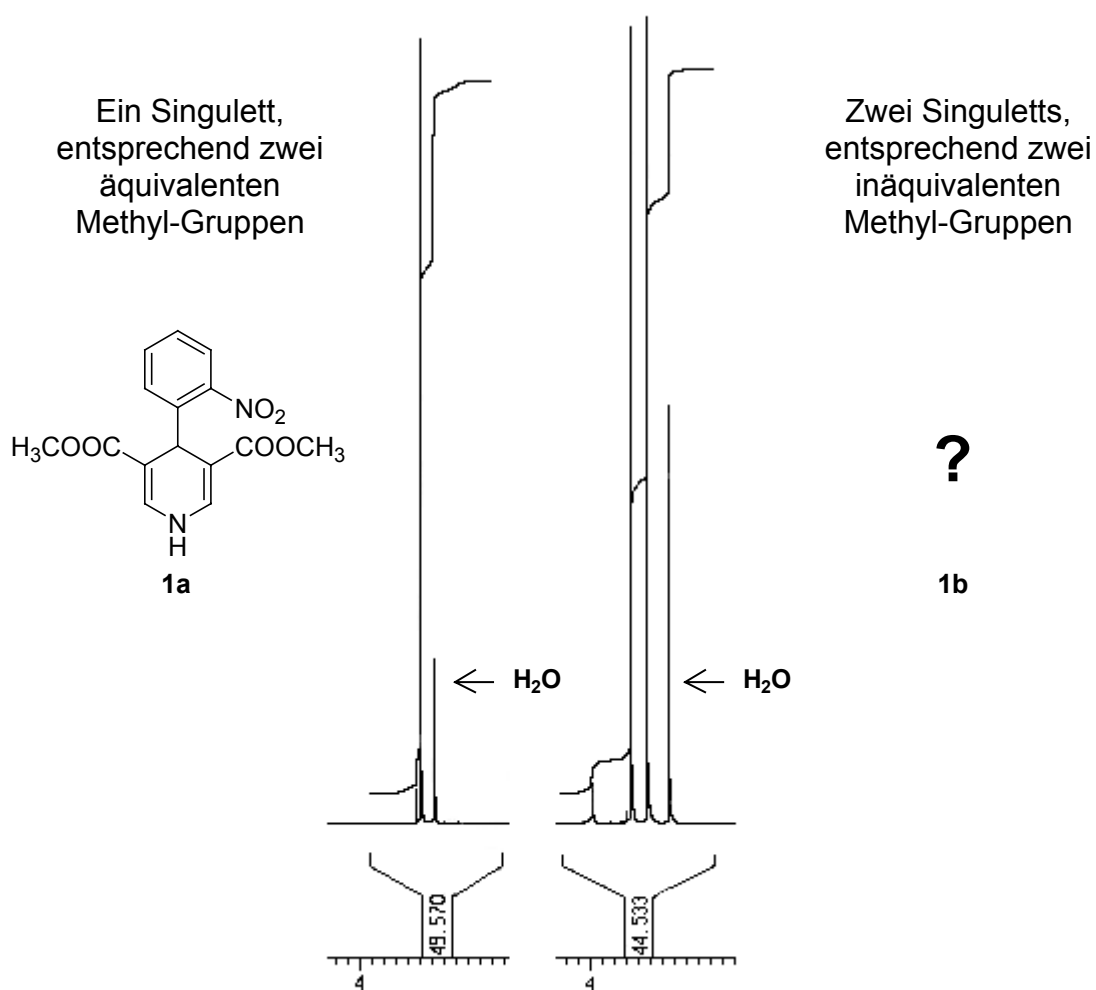


Abbildung 9

Dieser Sachverhalt wird auch durch das ^{13}C -NMR-Spektrum belegt, da hier, im Vergleich zu **1a**, 15 Signale auszumachen sind. Mit einer chemischen Verschiebung von $\delta > 160$ ppm für zwei Kohlenstoffatome ist davon auszugehen, dass zwei Methylester im Molekül vorhanden sind. Aus dem DEPT-Spektrum lässt sich das Vorhandensein von sechs quartären Kohlenstoffatomen ableiten. Die ebenfalls durchgeführten zweidimensionalen Experimente HSQC und HMBC lassen bei Annahme eines 1,4-Dihydropyridins als Grundstruktur (Abbildung 10) folgenden Schluss zu:

Das NH-Proton erscheint durch Kopplungen mit den Protonen in 4- und 6-Stellung als Dublett vom Dublett. 4-H koppelt mit dem NH-Proton, aber nicht mit 3-H und 6-H, da sowohl der Torsionswinkel zwischen 3-H und 4-H als auch derjenige zwischen 6-H und 4-H 90° beträgt.

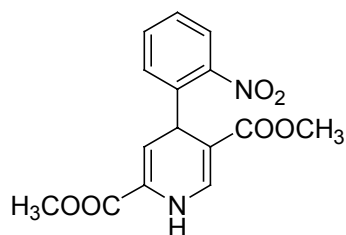


Abbildung 10 Zunächst angenommene Struktur

Im FT-IR-Spektrum fällt neben der NH-Valenzschwingung bei 3258 cm^{-1} die Carbonylschwingung bei 1690 cm^{-1} auf. Die Banden für die Nitro-Gruppe liegen bei 1521 und 1347 cm^{-1} . Der Basispeak im EI-Massenspektrum wird bei m/z 241 registriert und durch Wasserabspaltung und Esterfragmentierung erzielt. Der Molpeak bei m/z 318 $[M]^+$ hat nur eine geringe relative Intensität.

Da die Konformation des angenommenen 1,4-Dihydropyridins und des 2-Carbonsäureesters (Abbildung 10) von Interesse waren, wurden Anstrengungen unternommen, Einkristalle dieser Verbindung zu erhalten.

Die Röntgenkristallstrukturanalyse (Abbildung 12) zeigt, dass **1b** nicht wie zunächst angenommen als unsymmetrisch substituiertes 1,4-DHP, sondern als racemisches 1,2-DHP (Abbildung 11) vorliegt.

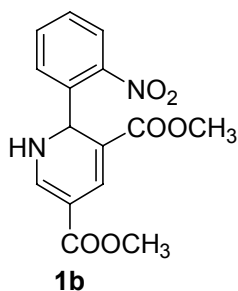


Abbildung 11

Der 1,2-DHP-Ring weist eine stark abgeflachte Halbboot-Konformation auf. Im Heterocyclus sind fünf Atome nahezu coplanar (rms-Auslenkung 0.04 \AA) angeordnet, lediglich C-2 ragt aus dieser Ebene um 0.41 \AA heraus. Der Interplanarwinkel zum Nitrophenyl-Substituenten beträgt 87° . Die Nitro-Gruppe

ist synperiplanar zum 2-H ausgerichtet. Der 3-Carbonsäureester besitzt *s-cis*-, der 5-Carbonsäureester *s-trans*-Konformation. Der NH-Wasserstoff bildet eine Wasserstoffbrücke zum Carbonylsauerstoffatom O-8 eines über die Z_1 -Schraubenachse generierten Nachbarmoleküls aus.

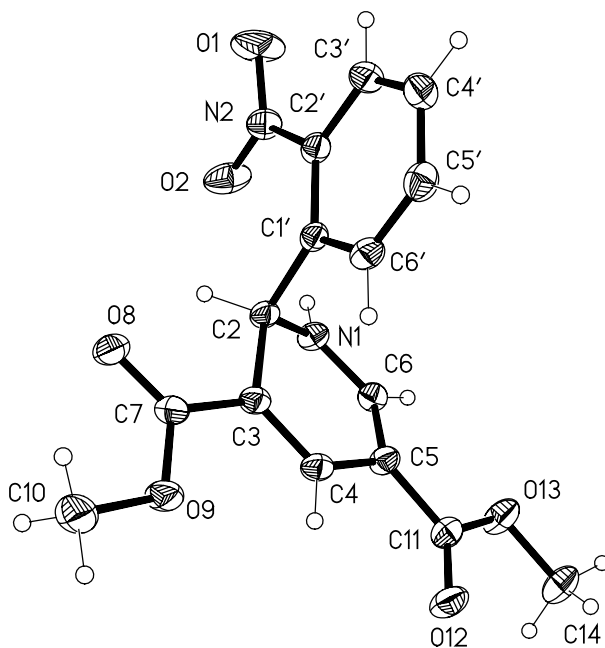
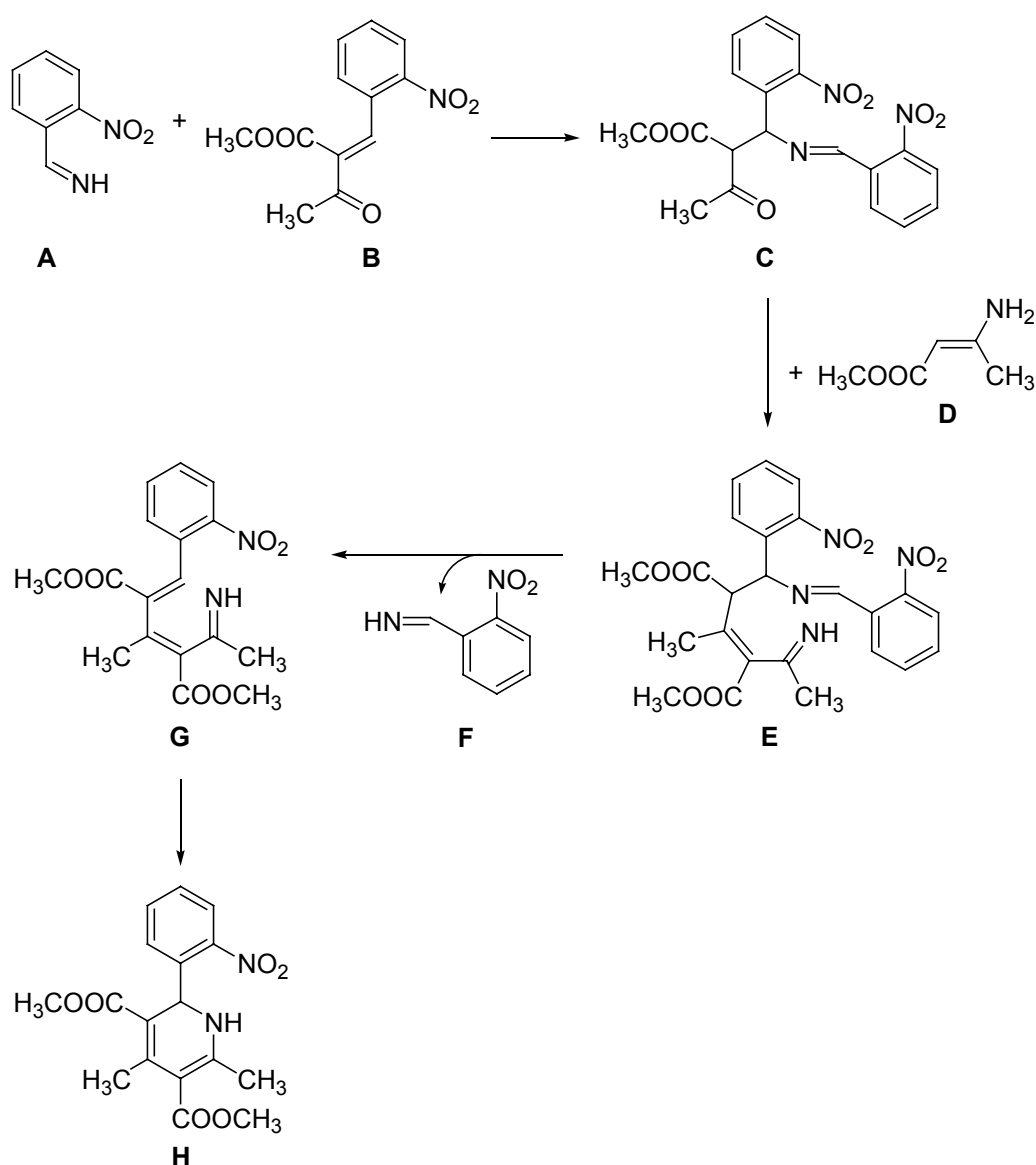


Abbildung 12 Röntgenkristallstruktur von **1b**

Die Bildung des 1,2-Dihydropyridins **1b** verläuft vermutlich über das gleiche Zwischenprodukt **A**, welches durch *Aza-Diels-Alder*-Reaktion in einer [4+2]-Cycloaddition mit einem weiteren Molekül Methylpropiolat das 1,4-DHP **1a** liefert (Schema 6). Die durch *Knoevenagel*-Reaktion des β -Aminoacrylsäureesters mit 2-Nitrobenzaldehyd zugängliche Iminobenzyliden-Verbindung **A** ergibt durch Addition eines weiteren Moleküls β -Aminoacrylsäureester an die Imino-Funktion von **A** das Intermediat **B**, aus dem durch Eliminierung von Ammoniak die Verbindung **C** entsteht, welche durch intramolekulare [4+2]-Cycloaddition zum 1,2-DHP **1b** reagiert (Schema 6).

O`Callaghan [24] postulierte im Jahr 1988 einen Mechanismus, der die Bildung von 1,2-DHP erklärt (Schema 7). Danach reagieren Ammoniak und Aldehyd zunächst zum Aldimin **A**. Addition von **A** an die Benzylidenverbindung **B** liefert das Intermediat **C**, welches mit einem Molekül β -Aminocrotonsäuremethylester (**D**) zum Zwischenprodukt **E** führt. Eliminierung der Schiffschen-Base **F** liefert zunächst die offenkettige Verbindung **G**, die anschließend zum 1,2-DHP **H** cyclisiert.



Schema 7 Darstellung von 1,2-DHP nach O`Callaghan

Da jedoch bei den Untersuchungen der *Hantzsch*-Synthese, bei der auch 1,2-DHP in geringen Mengen anfallen, Aldimine nie isoliert werden konnten, scheint vielmehr der von *Görlitzer* et al. [25] postulierte Reaktionsmechanismus (Schema 6) plausibler.

3.1.5 Dimethyl-1,4-dihydro-4-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat

3.1.6 Dimethyl-1,4-dihydro-4-(4-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat

Bei der Darstellung des zunächst gewünschten 1,4-DHP **1a** war als weiteres Produkt das stellungsisomere 1,2-DHP **1b** angefallen. Es stellte sich die Frage, ob unter Verwendung anderer Benzaldehyde ebenfalls stellungsisomere Produkte anfallen würden. So wurden im Anschluss Versuche mit 3- und 4-Nitrobenzaldehyd als Aldehydkomponente bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführt. Hierbei stellte sich heraus, dass jeweils nur ein Hauptprodukt nachzuweisen war. Die dc Kontrolle lieferte jeweils nur noch Spuren von Edukt und einen intensiven Hauptfleck. Hinweise auf das Vorhandensein von Nebenprodukten fanden sich nicht. Die Aufarbeitung der jeweils entstandenen Produkte folgte der bereits schon bei **1a** angewandten Methode durch Zugabe von EtOAc zu dem noch warmen Reaktionsansatz. So konnten hier als kristalline, gelb gefärbte Produkte das bereits von *Carbateas* [19] dargestellte Dimethyl-1,4-dihydro-4-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (**1c**) und das *para*-Nitro-Derivat **1d** isoliert werden (Abbildung 13).

Bei beiden Verbindungen handelt es sich um 1,4-DHP. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **1c,d** treten die 4-H-Protonen bei $\delta \approx 4.89$ ppm und die NH-Protonen bei $\delta \approx 9.37$ ppm in Resonanz. Die Spektren beider Substanzen sind sehr ähnlich. Unterschiede ergeben sich nur im Aufspaltungsmuster des Nitrophenyl-Restes. Für **1d** als *para*-substituierten Aromaten ergeben sich zwei Dubletts vom Dublett, wohingegen bei **1c** für den Nitrophenyl-Rest vier Signale registriert werden. In den FT-IR-Spektren erkennt man die NH-Valenzschwingungen, die Estercarbonylschwingungen sowie die beiden Banden für die Nitro-Gruppe.

Die EI-Massenspektren ergeben jeweils den Basispeak bei m/z 196, der durch Fragmentierung des Nitrophenyl-Restes resultiert. Der Molpeak wird nur in sehr geringer relativer Häufigkeit bei m/z 318 $[M]^{+•}$ registriert.

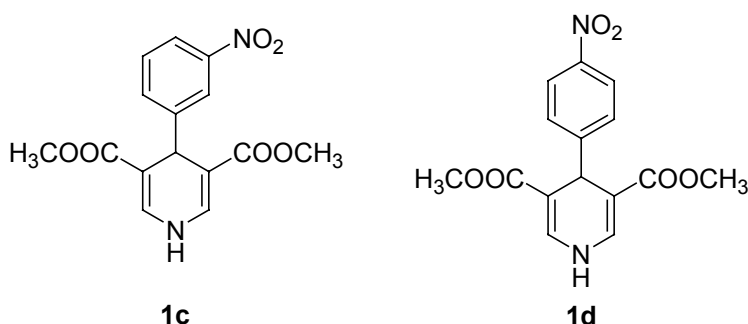
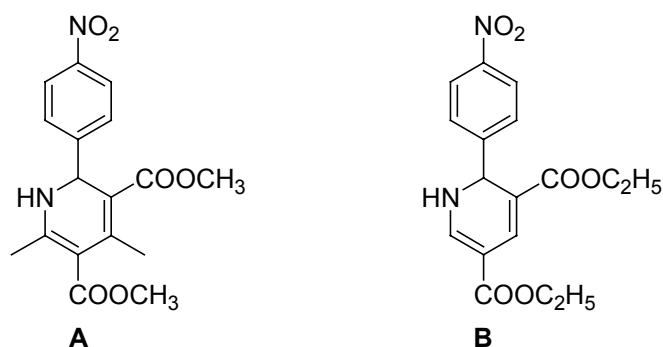


Abbildung 13

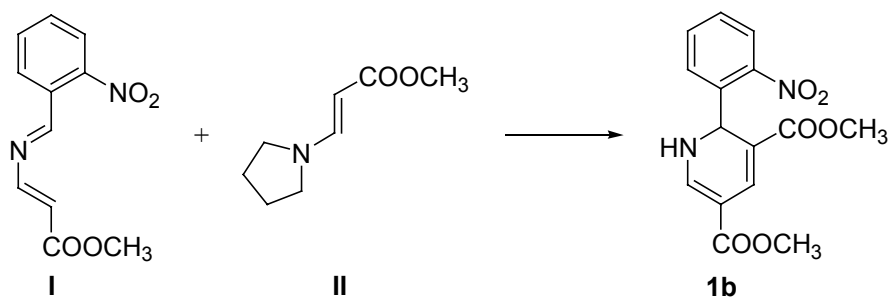
Warum die theoretisch ebenfalls denkbaren isomeren racemischen 1,2-DHP mit 3,5-Dicarbonsäureester-Funktion nicht gebildet werden, muss mit der Stellung der Nitro-Gruppe am 4-Arylring zu tun haben. Bei einer *meta*- bzw. *para*-Substitution steht die Nitro-Gruppe nicht in unmittelbarer Nachbarschaft zur Aldehyd-Gruppe wie es bei einer *ortho*-Substitution der Fall ist. Die Bildung der Iminobenzylidenverbindung durch *Knoevenagel*-Reaktion des β -Aminoacrylsäureesters mit dem jeweils eingesetzten Benzaldehyd dürfte in jedem Falle ablaufen. Die Folgereaktionen, die zu den stellungsisomeren DHP **1a,b** und den symmetrischen 1,4-DHP **1c,d** führen, scheinen demnach ausschlaggebend für die Produktbildung zu sein. Da die einzigen Unterschiede in der Stellung der Nitro-Gruppe liegen, ist es naheliegend zu vermuten, dass sterische Effekte für das unterschiedliche Reaktionsverhalten maßgeblich sind.

Wie bereits in Kapitel 3.1.1 beschrieben, können 1,2-DHP durch Reaktion von Azadienen mit β -Enaminoestern dargestellt werden.

Von *Palacios* et al. [22] wurden so zum Einen das Dimethyl-1,2-dihydro-4,6-dimethyl-2-(4-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (**A**) und zum Anderen das Diethyl-1,2-dihydro-2-(4-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (**B**) (Abbildung 14) synthetisiert. Verbindung **B** stellt das Ethylester-1,2-DHP-Derivat von **1d** dar.

**Abbildung 14**

Bei der Umsetzung von Methyl-3-[[2-nitrophenyl)methyliden]amino]-2-propenoat (**I**) als Azadienkomponente mit Methyl-3-(1-pyrrolidiny)-2-propenoat (**II**) als Enamin sollte eigentlich das 1,2-DHP **1b** als Produkt anfallen (Schema 8).

**Schema 8**

Palacios verwendete den Ethylester von **I** und erhielt interessanterweise nicht das 1,2-DHP, sondern gelangte direkt zum entsprechenden Pyridin-Derivat [22]. Demnach ist diese Methode zur Darstellung von 1,2-DHP nicht geeignet.

3.2 Dehydrierung der Dihydropyridine

Die Oxidation der Dihydropyridine scheint aus mehreren Gründen sinnvoll. Zum Einen stellen die dabei entstehenden Pyridine die Metabolite der in 2- bzw. 4-Position substituierten DHP dar, von denen bekannt ist, dass sie oxidativen Prozessen beim first-pass-Metabolismus im Organismus ausgesetzt sind. Man kann somit schon im Vorfeld mögliche Metabolite einer Verbindung synthetisieren.

Zum Anderen ist die Oxidation aus analytischer Sicht wichtig, da man ebenfalls die 1,2- bzw. 1,4-DHP über ihre Oxidationsprodukte charakterisieren kann. Desweiteren werden die Pyridine benötigt, um als Vorstufen zur Synthese von cyclischen Hydroxamsäuren und Lactamen zu dienen.

Als eine sehr elegante Methode hat sich die Oxidation mit CAN in einer Aceton-Wasser-Mischung nach *Pfister* [26] bewährt. Sie ist entwickelt worden, weil festgestellt wurde, dass die Metabolite von 1,4-DHP zunehmend als Standardsubstanzen bei Untersuchungen eingesetzt worden sind. Die Lösung muss hierbei nicht wie bei anderen oxidierbaren Reagenzien erhitzt werden. Als weiterer Vorteil ist neben der relativ unkomplizierten Aufarbeitung der Ansätze und der Qualität der erhaltenen Verbindungen sicher die schnelle Durchführbarkeit zu nennen.

3.2.1 Dimethyl-4-(2-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat

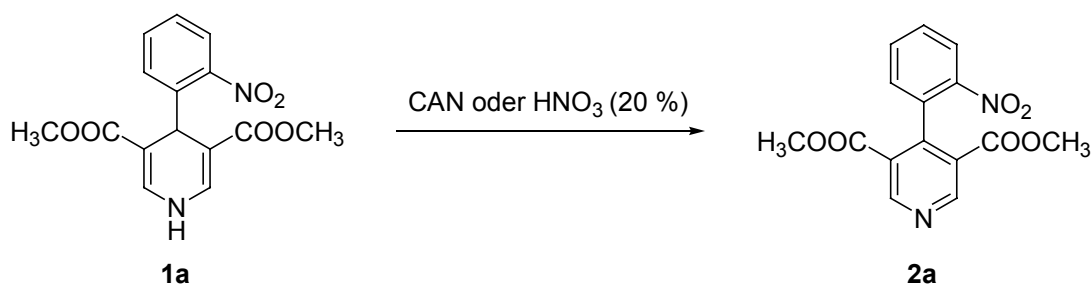
Bei einer stöchiometrischen Umsetzung werden das 1,4-DHP und CAN gemäß folgender Gleichung eingesetzt:



Gleichung 1

Durch Erhöhung der Cer(IV)-Menge konnte die Ausbeute an **2a** erhöht werden. Schon die dc Kontrolle ließ eine erfolgreiche Umsetzung vermuten, da der R_f -Wert gegenüber dem Edukt wesentlich höher war. Das Pyridin ist wie erwartet deutlich unpolarer als das 1,4-DHP und wird daher auch von Kieselgel als stationärer Phase nicht so gut adsorbiert.

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung des Oxidationsproduktes ist das Erwärmen von **1a** in HNO_3 -Lösung (20 %) [18-19] auf 65-70 °C für ca. 30 Minuten. Auch hierbei ist die Aufarbeitung sehr schnell und einfach. Durch vorsichtiges Alkalisieren mit NaHCO_3 kann das Pyridin **2a** gefällt und abfiltriert werden und ist nach einmaligem Umkristallisieren in analysenreiner Form und sehr guter Ausbeute zu erhalten (Schema 9).

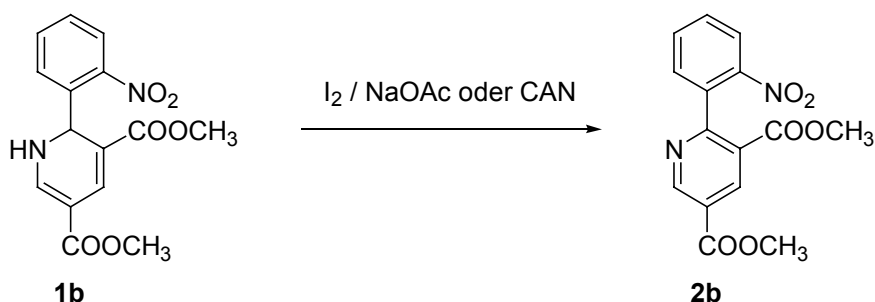


Schema 9

Die erfolgreiche Dehydrierung ist durch das ^1H -NMR-Experiment zu belegen, in dem die Resonanzen des 4-H- und NH-Protons im Vergleich zu **1a** fehlen. Neben dem Singulett für die beiden Methyl-Gruppen bei $\delta = 3.60$ ppm sind nur noch aromatische Protonen zu registrieren, wobei die Protonen in 2- und 6-Stellung bei $\delta = 9.27$ ppm in Resonanz treten. Auffällig im FT-IR-Spektrum ist das Fehlen der NH-Valenzschwingung. Erkennbar sind die Schwingungsbanden für die Estercarbonyl-Gruppe, die Aromaten und für die Nitro-Gruppe. Im EI-Massenspektrum konnte der Molpeak nicht detektiert werden, so dass hier ein CI-Massenspektrum mit NH_3 als Reaktandgas aufgenommen werden musste. Der Molpeak wurde bei m/z 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$ registriert und der Basispeak durch Fragmentierung beider Methoxy-Gruppen bei m/z 255.

3.2.2 Dimethyl-2-(2-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat

Zur Darstellung von **2b** wurde zunächst analog **1a** vorgegangen. Es stellte sich aber recht schnell heraus, dass sowohl die Oxidation mit CAN als auch mit HNO₃-Lösung (20 %) nicht zu zufriedenstellenden Ergebnissen führte. Während bei der Umsetzung von **1b** mit CAN immerhin noch 47 % von **2b** erhalten wurde (bei **2a** 65 %), war nach Reaktion von **1b** mit HNO₃-Lösung (20 %) kein Produkt mehr isolierbar. Sowohl bei 65 °C als auch bei RT wurde das eingesetzte **1b** nicht zum gewünschten Pyridin **2b** oxidiert, sondern vielmehr scheint es so, dass die Salpetersäure das eingesetzte 1,2-DHP **1b** oxidativ zerstört. So blieb nur die Möglichkeit, die Dehydrierung auf eine andere Weise durchzuführen. *Görlitzer* et al. [27] benutzten zur Oxidation von Dihydrobiphenylen Iod und Natriumacetat in einer methanolischen Lösung. Die dabei freigesetzten Protonen werden sofort durch das Natriumacetat abgefangen und es bildet sich ein Puffersystem aus. Die Reaktion wird zunächst bei RT durchgeführt. Stellt sich heraus, dass keine Produktbildung nachweisbar ist, so wird der Ansatz rückfließend erhitzt. Mit dieser Oxidations-Methode konnte die Ausbeute an **2b** auf 79 % gesteigert werden (Schema 10).



Schema 10

Die erfolgreiche Dehydrierung ist auch hier im ¹H-NMR-Experiment eindeutig zu erkennen. Die Signale für das 2-H- und das NH-Proton sind ebenfalls nicht mehr vorhanden. Die Signale für die beiden inäquivalenten Methyl-Gruppen treten bei $\delta = 3.69$ ppm und bei $\delta = 3.96$ ppm in Resonanz. Ansonsten erscheinen wie bei **2a** nur noch Signale im Aromatenbereich zwischen

7.00 – 9.50 ppm. Im FT-IR-Spektrum ist durch das Fehlen der NH-Bande das Gelingen der Reaktion nachzuweisen. Der Molpeak konnte durch ein CI-Massenspektrum mit NH_3 als Reaktandgas bei m/z 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$ registriert werden. Der Basispeak bei m/z 255 resultiert, wie schon bei **2a** beschrieben, aus der Fragmentierung beider Methoxy-Gruppen.

3.2.3 Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat

3.2.4 Dimethyl-4-(4-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat

Unter Verwendung von HNO_3 -Lösung (20 %) gelingt die Dehydrierung von **1c,d** ebenfalls in sehr guten Ausbeuten [18-19].

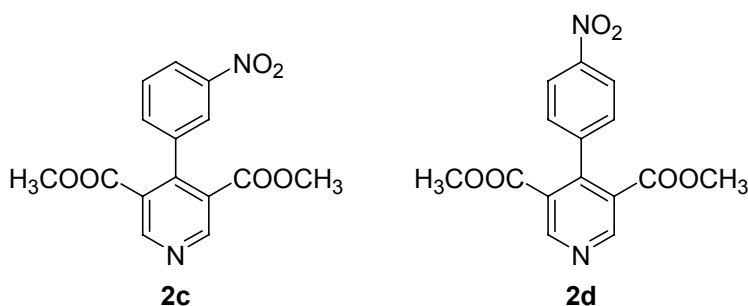


Abbildung 15

Durch vorsichtiges Alkalisieren mit NaHCO_3 sind das bereits von *Carbateas* [19] dargestellte Pyridin-Derivat (**2c**) und das in *para*-Stellung substituierte Pyridin-Derivat **2d** zugänglich (Abbildung 15). Versuche die Dehydrierung mit CAN durchzuführen wurden nicht unternommen, da die erhaltenen Pyridine **2c,d** bereits in guten Ausbeuten darstellbar waren.

Die erfolgreiche Dehydrierung ist sowohl aus den FT-IR- als auch aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zu entnehmen. Das Fehlen der 4-H- und NH-Signale in den NMR- und das Fehlen der NH-Schwingungen in den FT-IR-Spektren beweist das Vorliegen eines Pyridin-Ringsystems. Unterschiede in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ergeben sich wie bei den 1,4-DHP **1c,d** nur im Aufspaltungsmuster

der Nitrophenyl-Reste. Die EI-Massenspektren liefern jeweils den Mol- und Basispeak bei m/z 316 $[M]^+$.

Die ermittelten experimentellen Daten für das Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (**2c**) sind identisch mit den Literaturdaten [19].

3.3 Photochemische Untersuchungen

Von 4-(2-Nitrophenyl)-1,4-dihydropyridinen ist bekannt, dass sie eine ausgeprägte Photolabilität zeigen. In Lösung unterliegen sie bei Tageslicht- oder direkter UV-Licht-Exposition einer intramolekularen Redoxreaktion [28-29], bei der die Nitro-Gruppe zur Nitroso-Gruppe reduziert und das 1,4-Dihydropyridin zum Pyridin oxidiert wird.

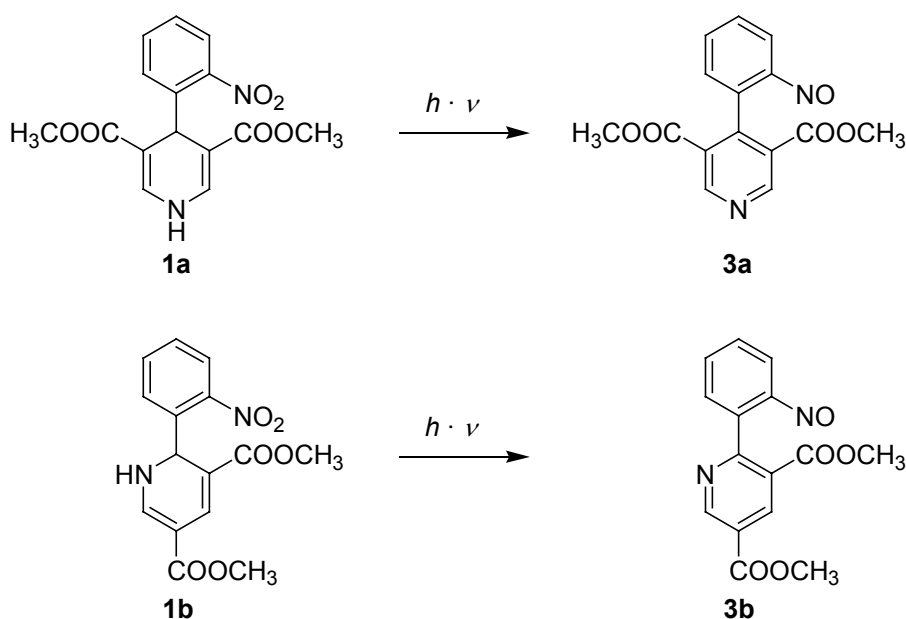
Die entstehenden Nitrosophenylpyridin-Derivate dienen als Edukte zur Synthese von chloresubstituierten Hydroxamsäuren, die nach einer Methode von *Görlitzer* et al. [16, 30] durch Cyclisierung nach Zugabe von konz. HCl zugänglich sind.

Die Chlor-Hydroxamsäuren dienen im weiteren Verlauf der vorliegenden Arbeit als Vorstufen zur Darstellung von möglichen Antimalariamitteln.

Desweiteren können die cyclischen Hydroxamsäuren auf Hemmung von Cyclooxygenasen und Lipoxygenasen getestet werden.

3.3.1 Dimethyl-4-(2-nitrosophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat**3.3.2 Dimethyl-2-(2-nitrosophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat**

Ausgehend von dem 1,4-DHP **1a** und dem 1,2-DHP **1b** sollten diese in die korrespondierenden Nitroso-Derivate **3** zum Einen durch Bestrahlung mit UV A-Licht (315 - 400 nm) und zum Anderen durch direkte Sonnenbestrahlung überführt werden (Schema 11).

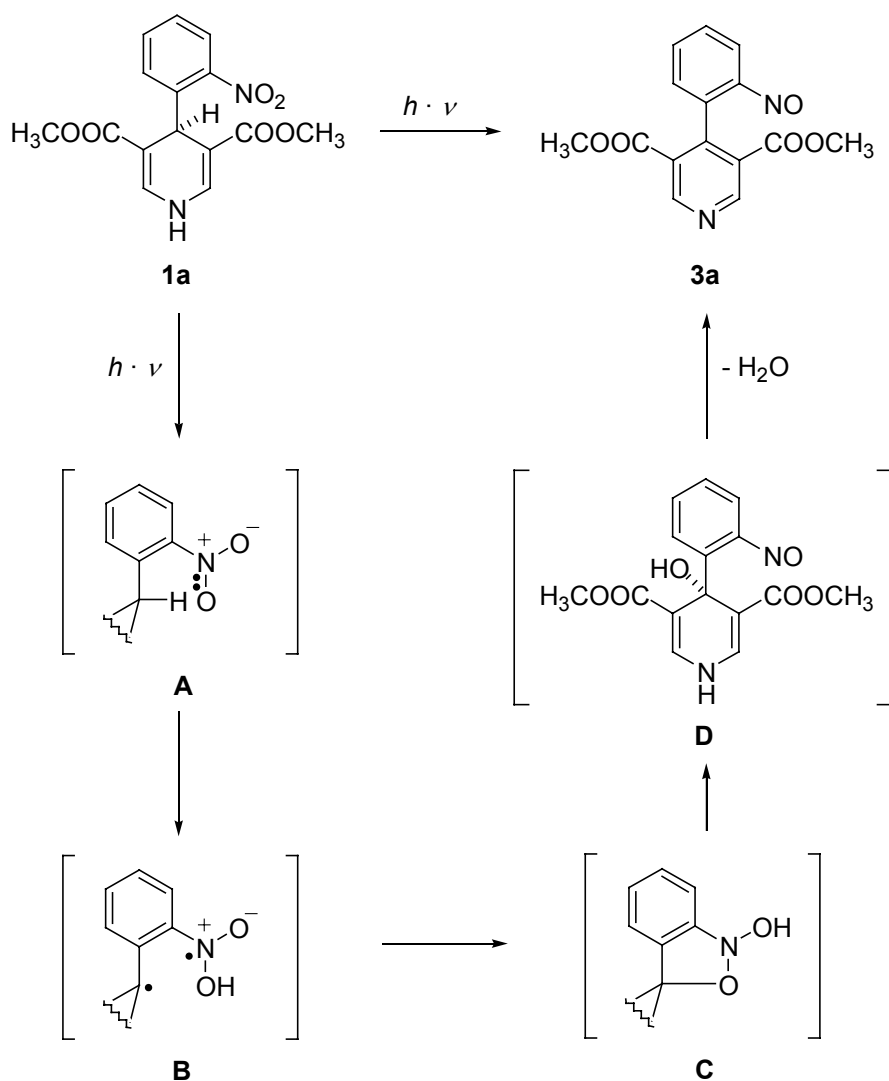
**Schema 11**

Als geeignetes Lösungsmittel stellte sich Aceton heraus, da in ihm die Substanzen sehr gut löslich sind und es sehr leicht wieder entfernt werden kann.

Von *Becker* [31] wird der Reaktionsmechanismus für diese Photoreaktion wie folgt formuliert (Schema 12):

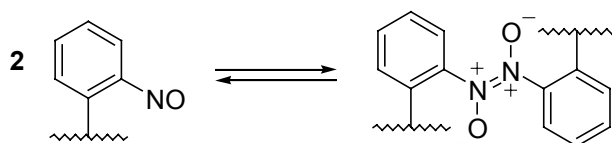
Durch Photo-Anregung werden die freien Elektronen der Nitro-Gruppe in ein antibindendes π -Orbital ($n \rightarrow \pi^*$) angehoben (**A**). Anschließend wird das zur Nitro-Gruppe γ -ständige Wasserstoffatom (4-H) als Radikal auf die Nitro-Gruppe übertragen (**B**). Das dabei gebildete Kohlenstoffradikal reagiert unter Cyclisierung zum Isoxazolidin-Derivat (**C**), welches sich anschließend zur

γ -Hydroxynitrosophenyl-Verbindung (**D**) ringöffnet und unter Wasserabspaltung zum Nitrosophenyl-Pyridin **3** weiterreagiert.



Schema 12

Nitrosophenylpyridine können in der monomeren Form sowie als dimere *trans*-Diazodioxide vorliegen (Schema 13).



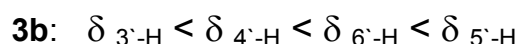
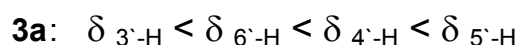
Schema 13

Sowohl **3a** als auch **3b** liegen als grüne Kristalle vor. Da die Farbe durch den schwachen, langwelligen $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang erzeugt wird [32], müssen beide Verbindungen somit als Monomere vorliegen.

Die FT-IR-Spektren von **3a** und **3b** zeigen neben der Carbonylvalenzschwingung die Schwingungsbande der Nitroso-Gruppe. Banden, die auf das Vorliegen einer Diazodioxid-Struktur hindeuten könnten, sind nicht zu erkennen.

Das Maximum des $n \rightarrow \pi^*$ -Übergangs, der die intensive Färbung verursacht, wird erst bei höheren Konzentrationen messbar [32] und liegt für beide Verbindungen bei 770 nm.

In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren fällt das Fehlen der NH-Signale, sowie der Signale für die Protonen an den sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffatomen auf. Charakteristisch für ein Nitrosoaromaten-Spektrum ist die starke Hochfeldverschiebung des 3'-H mit $\delta = 6.94$ ppm für **3a** und $\delta = 6.60$ ppm für **3b**, was in Einklang mit gesicherten Literaturdaten steht [32] und durch HSQC- und HMBC-Experimente ebenfalls nachgewiesen werden konnte. Die anderen Signale werden über ihre Aufspaltungsmuster und die zweidimensionalen Spektren zugeordnet, wodurch sich folgende Reihenfolge bei den chemischen Verschiebungen der aromatischen Protonen des Nitrophenyl-Substituenten ergibt:



Eine Erklärung für die leicht veränderte Reihenfolge bei **3b** liefert die Stellung des Stickstoffatoms im Pyridin-Ring, da dieser auf Grund seiner Elektro negativität und Elektronendichte einen Einfluss auf das 6'-H ausübt und damit zu einer Entschirmung dieses Protons beiträgt.

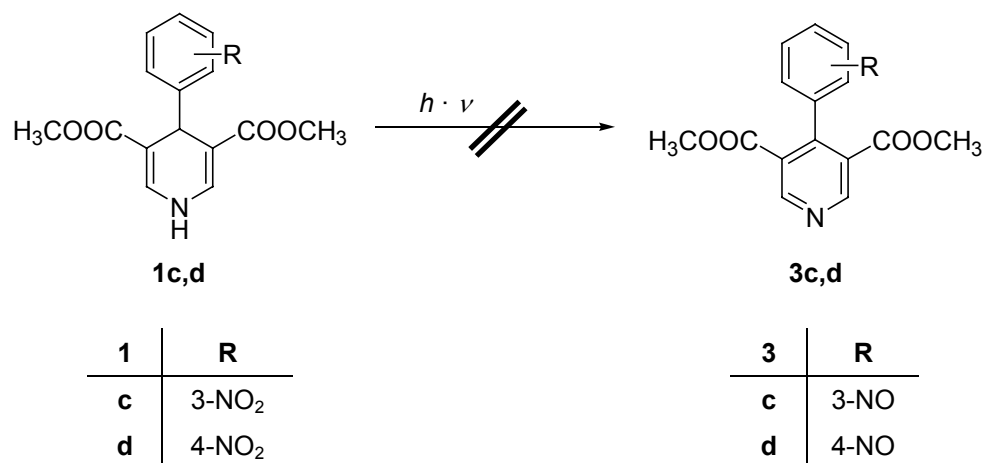
Die Substanzen liegen in Lösung als Monomere vor, da laut Literatur [32] das 3'-H bei Diazodioxiden eine chemische Verschiebung von $\delta > 7.00$ ppm aufweist. In den $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren zeigt sich eine starke Hochfeldverschiebung der C-3'-Atome. So weist das C-3' von **3a** eine chemische

Verschiebung von $\delta = 110.57$ ppm und von **3b** von $\delta = 107.18$ ppm auf. Die Zuordnung der weiteren Kohlenstoffatome erfolgte über die Korrelationspektren. Erwähnenswert sind hierbei sicherlich noch die starken Tieffeldverschiebungen der C-2'-Atome mit $\delta = 163.04$ ppm für **3a** und $\delta = 162.50$ ppm für **3b**, die aus der Elektronegativität der Nitroso-Gruppe resultieren.

Die EI-Massenspektren werden durch die Esterfragmentierung dominiert und weisen mit m/z 241 das um eine Methoxycarbonyl-Gruppe ärmere Fragment als Basispeak auf.

Die Darstellung der beschriebenen Nitroso-Verbindungen **3** erfolgte zum Einen mit Hilfe einer UV-Quelle (315 - 400 nm) und zum Anderen durch direkte Einwirkung von Tageslicht auf die Lösung der entsprechenden 1,2- und 1,4-Dihydropyridine in Aceton.

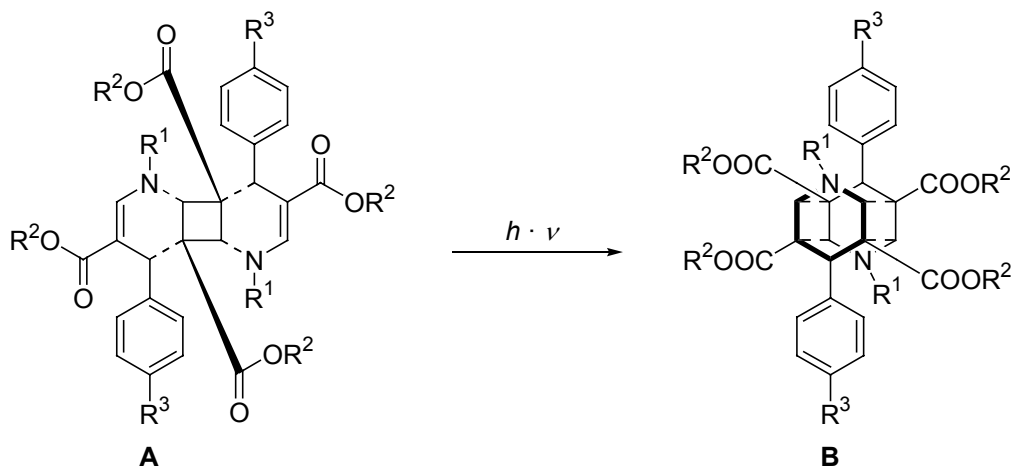
Aus dem vorher geschilderten Reaktionsverlauf dieser Photoreaktion geht hervor, dass ein zur Nitro-Gruppe γ -ständiger sp^3 -hybridisierter Wasserstoff für den Ablauf essentiell ist. Mit Hilfe der 1,4-Dihydropyridine **1c,d** kann dieser Sachverhalt bestätigt werden. Auch nach mehrtägiger Exposition der Substanzen mit UV A-Licht und Sonnenbestrahlung in Aceton und Ethylacetat konnte keine Umsetzung festgestellt werden (Schema 14).



Schema 14

Eine weitere Methode besteht darin, die Dihydropyridine nicht in Lösung zu bestrahlen, sondern einer Festkörperbestrahlung zu unterziehen.

Hilgeroth [33] fand heraus, dass dabei sowohl 2,6-unsubstituierte als auch *N*-substituierte 1,4-Dihydropyridine höchst lichtempfindlich reagieren. Die angefallenen Produkte erwiesen sich als Dimere (**A**) bzw. Käfigdimere (**B**) der eingesetzten 1,4-Dihydropyridine (Schema 15).



Schema 15

Durch Bestrahlung der 1,4-Dihydropyridine entstehen durch [2+2]-Cycloaddition zunächst die dimeren Verbindungen, die durch weitere UV-Licht-Exposition in die käfigdimeren Strukturen übergehen.

Nach neueren Untersuchungen bilden sich die käfigdimeren Strukturen auch in Lösung aus, wobei das entsprechende 1,4-DHP für vier Wochen einer intensiven Bestrahlung unterzogen werden muss [33-34].

Verbindungen dieser Substanzklasse stellen neue potentielle Inhibitoren der HIV-1-Protease dar [33].

Für eine Festkörperbestrahlung eignen sich die 1,4-Dihydropyridine **1c** und **1d**, da sie im Gegensatz zu **1a** und **1b** keiner intramolekularen Redox-Reaktion bei der Bestrahlung unterliegen. Dementsprechende Versuche wurden jedoch nicht unternommen.

3.4 Hydroxamsäuren

Die Hydroxamsäuren **4** (Abbildung 16) wurden zum Einen synthetisiert, um ihre Hemmwirkung auf Cyclooxygenasen und Lipoxygenasen zu testen (vgl. Kapitel 3.12) und zum Anderen, um durch Desoxygenierung zu Lactamen umgesetzt zu werden, die als Vorstufen zur Darstellung von Antimalariamitteln benötigt werden.

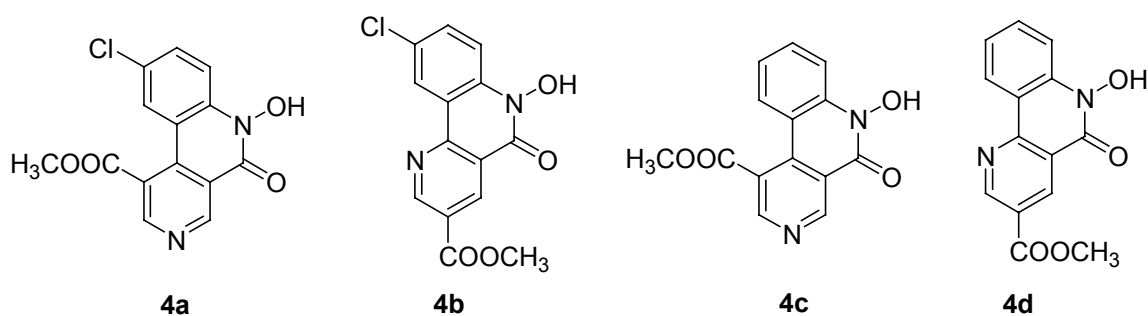


Abbildung 16

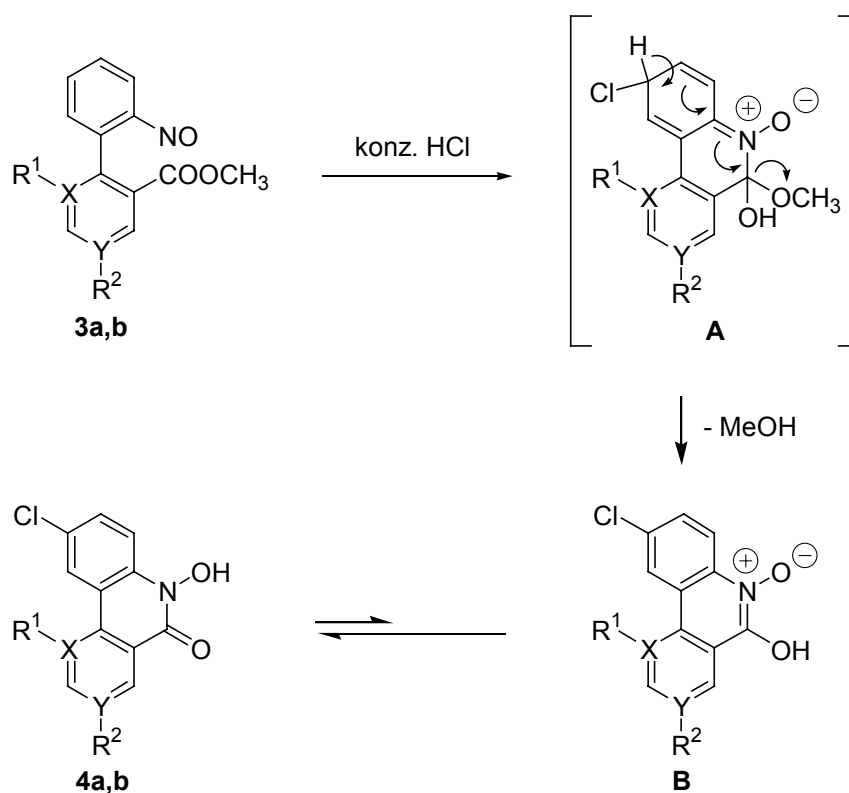
3.4.1 Methyl-9-chlor-6-hydroxy-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[*c*][2,7]-naphthyridin-1-carboxylat

3.4.2 Methyl-9-chlor-6-hydroxy-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[*h*][1,6]-naphthyridin-3-carboxylat

Die Chlor-Hydroxamsäuren **4a,b** werden nach einer Methode von *Görlitzer et al.* aus den Nitroso-Pyridin-Derivaten **3a,b** durch Cyclisierung mit konz. HCl hergestellt [16, 30]. Dass es sich um Hydroxamsäuren handelt, lässt sich durch die Eisen(III)-chlorid-Reaktion beweisen, die in beiden Fällen eine intensive rote Färbung aufweist. Die Cyclisierungsreaktion mit konz. HCl wird folgendermaßen interpretiert (Schema 16):

Simultan zum nucleophilen Angriff des Chlorid-Ions in *para*-Position zur Nitroso-Gruppe erfolgt der Ringschluss zur intermediär gebildeten Verbindung **A**, die eine Pyridinloxid-Teilstruktur aufweist. Anschließende Rearomatisierung und

Eliminierung von Methanol führt zum *N*-Oxid **B**, welches zu den gewünschten Chlor-Hydroxamsäure-Derivaten **4a,b** tautomerisiert.



3,4	X	Y	R ¹	R ²
a	C	N	COOCH ₃	-
b	N	C	-	COOCH ₃

Schema 16

Im FT-IR-Spektrum erscheinen jeweils etwas breitere OH-Banden. Eine Assoziation der Hydroxamsäuren kann in beiden Fällen also nicht ausgeschlossen werden. Neben der Estercarbonylvalenzschwingung tritt noch die Hydroxamsäurecarbonylvalenzschwingung auf. Die Zuordnungen der einzelnen Signale im ¹H-NMR-Spektrum von **4a** gelingt sehr schnell und einfach. Das NOH-Proton tritt bei $\delta = 11.87$ ppm in Resonanz und die verbleibenden Protonen sind auf Grund ihrer *ortho*- und *meta*-Kopplungen eindeutig zuzuordnen. Das EI-Massenspektrum liefert den Basis- und Molpeak bei m/z 304 [M]⁺ und zusätzlich ein Signal bei m/z 306, was auf Grund des

natürlichen Chlor-Isotopenverhältnisses auf das Vorhandensein von einem Chlor-Atom in dem Molekül hindeutet.

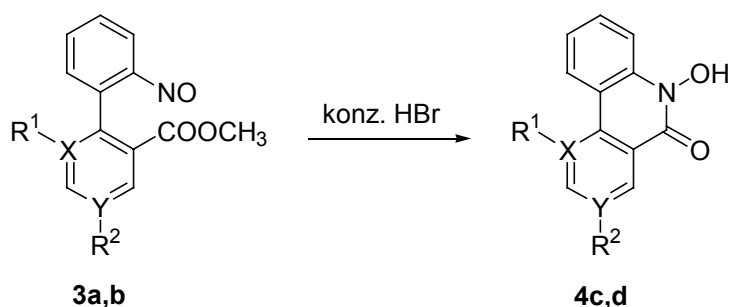
Auf Grund der schlechten Löslichkeit von **4b** in $[D_6]$ DMSO musste auf $[D_5]$ Pyridin als Lösungsmittel ausgewichen werden. Somit ist für das NOH-Proton im 1H -NMR-Spektrum kein Signal registrierbar, da dieses mit dem Lösungsmittel ein Pyridinium-Ion bildet. Die Zuordnung der aromatischen Protonen erfolgt hier ebenfalls über die Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten. Auffällig ist hier die starke Tieffeldverschiebung des 10-H mit $\delta = 8.91$ ppm im Vergleich zu 8-H mit $\delta = 7.77$ ppm, obwohl beide in unmittelbarer Nachbarschaft zum Chlor-Substituenten stehen. Bei **4a** hingegen tritt diese Tieffeldverschiebung nicht auf. Hier ist das 10-H mit $\delta = 7.75$ ppm gegenüber dem 8-H mit $\delta = 7.84$ ppm sogar noch leicht hochfeldverschoben. Dieser Effekt kann wiederum mit der Stellung des Pyridin-Stickstoffs erklärt werden, da dies der einzige Unterschied zwischen den beiden Verbindungen ist. Ein ^{13}C -NMR-Spektrum konnte auf Grund der geringen Löslichkeit von **4b** in den gängigen deuterierten Lösungsmitteln nicht erhalten werden.

3.4.3 Methyl-6-hydroxy-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

3.4.4 Methyl-6-hydroxy-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[h][1,6]naphthyridin-3-carboxylat

Die Umsetzung der Nitroso-Verbindungen **3a,b** mit konz. HCl in Aceton liefert wie beschrieben die Chlor-Hydroxamsäuren **4a,b**. Nun kann vermutet werden, dass bei Wechsel der Säurekomponente zu konz. HBr die entsprechenden Brom-Hydroxamsäuren entstünden. Setzt man **3a,b** ebenfalls gelöst in Aceton mit konz. HBr um, so bildet sich bei identischer Aufarbeitung jeweils ein farbloser Feststoff. Dass es sich hierbei um Verbindungen mit Hydroxamsäure-Struktur handelt, beweist die positiv ausfallende Fe(III)-Reaktion. Ob auch eine Brom-Substitution stattgefunden hat, lässt sich am ehesten im EI-Massenspektrum sehen, da man hier ein charakteristisches Isotopenmuster erkennen

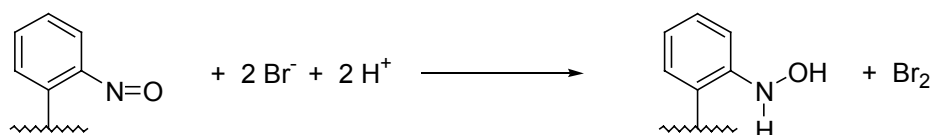
müsste. In den jeweils aufgenommenen Massenspektren wird der Basis- und Molpeak bei m/z 270 $[M]^{+\bullet}$ registriert. Hinweise auf eine Halogen-Substitution finden sich hier nicht. Aufschluss über die jeweils gebildeten Produkte liefern die durchgeführten NMR-Experimente. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind acht Signale entsprechend zehn Protonen zu erkennen. Im hohen Feld erscheinen jeweils die Methyl-Gruppen (~ 4 ppm) und im tiefen Feld (~ 11.7 ppm) ist das NOH-Signal der in dem Molekül vorkommenden Hydroxamsäure-Struktur zu finden. Im Aromaten-Bereich sind jeweils sechs Protonen lokalisiert. Auf Grund der Integralhöhen, Kopplungskonstanten und Signalmultiplizitäten kann es sich bei den gebildeten Produkten nur um die unsubstituierten Hydroxamsäuren **4c,d** handeln (Schema 17).



	X	Y	R ¹	R ²
3a,4c	C	N	COOCH ₃	-
3b,4d	N	C	-	COOCH ₃

Schema 17

Das Redox-Potential der Bromid-Ionen reicht hier aus, um die Nitroso-Gruppe auf die Stufe des Hydroxylamins zu reduzieren (Schema 18).

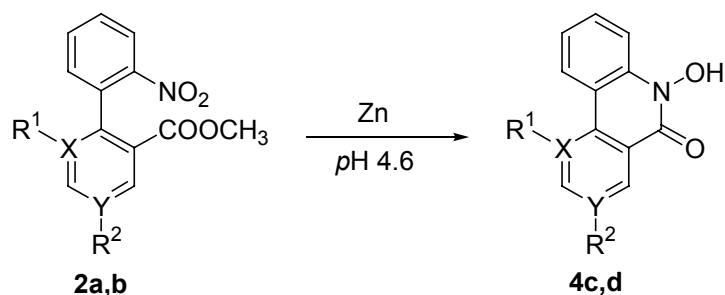


Schema 18

Anschließende intramolekulare Hydroxylaminolyse liefert die entsprechenden unsubstituierten Hydroxamsäuren. Das bei der Reaktion gebildete Brom konnte nicht nachgewiesen werden.

Das Normalpotential von Chlor / Chlorid beträgt 1.36 V und von Brom / Bromid 1.07 V [35]. Daraus ist abzuleiten, dass die Reduktionskraft der Chlorid-Ionen nicht ausreichend hoch ist, um die Nitroso-Gruppe zu reduzieren, vielmehr erfolgt hier der nucleophile Angriff in *para*-Stellung zur Nitroso-Gruppe und man erhält die Chlor-Hydroxamsäuren (vgl. Kapitel 3.4.1).

Um zu beweisen, dass sich die Verbindungen **4c,d** tatsächlich gebildet haben, wurden diese beiden Substanzen auch auf einem alternativen Weg dargestellt. Ausgehend von den Pyridin-Derivaten **2a,b** gelangt man durch pH-abhängige Reduktion zu den Hydroxamsäuren bzw. Lactamen [15]. Im Acetat-Puffer bei pH 4.6 und unter Zugabe von aktivierten Zink-Granalien wird die Nitro-Gruppe auf die Stufe des Hydroxylamins reduziert und anschließende intramolekulare Hydroxylaminolyse führt zu den gewünschten Hydroxamsäuren **4c,d** (Schema 19).



	X	Y	R ¹	R ²
2a,4c	C	N	COOCH ₃	-
2b,4d	N	C	-	COOCH ₃

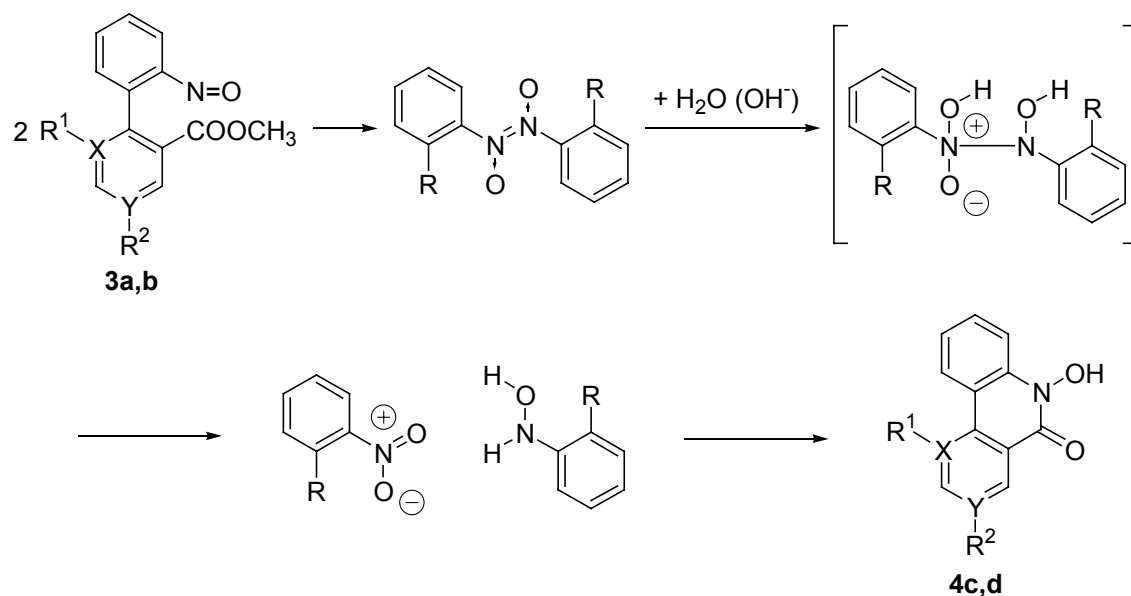
Schema 19

Interessanterweise führt auch die Zugabe von NaOH-Lösung (40 %) zu der Lösung von **3a,b** in Aceton zur Bildung von **4c,d**. Hier kann eine Disproportionierung der Nitroso-Gruppen von **3a,b** in eine Hydroxylamin- und eine Nitro-Gruppe diskutiert werden (Schema 20) [36].

Wie bereits bei den photochemischen Untersuchungen beschrieben, können Nitroso-Verbindungen sowohl als Monomere wie auch als *trans*-Diazodioxide vorliegen (vgl. Kapitel 3.3.1).

Letztere unterliegen bei Einwirkung von Hydroxid-Ionen und Wasser einer Disproportionierung, welche zu den entsprechenden Nitrophenyl- und Hydroxylamin-Derivaten führt. Durch intramolekulare Aminolyse werden diese zu den cyclischen Hydroxamsäuren umgesetzt.

Eine Disproportionierung kann aus den Ausbeuten abgeleitet werden, da diese jeweils knapp unter 50 % lagen, wohingegen bei Verwendung von konz. HBr über 60 % an Produkt isoliert werden konnten.



	X	Y	R ¹	R ²
3a,4c	C	N	COOCH ₃	-
3b,4d	N	C	-	COOCH ₃

Schema 20

3.5 Lactame

Um die Chlorimine **6** (vgl. Seite 46) darzustellen, die als unmittelbare Vorstufe zur Synthese von Antimalariamitteln benötigt werden, müssen zunächst aus den Hydroxamsäuren **4** durch Desoxygenierung die entsprechenden Lactame **5** (Abbildung 17) hergestellt werden.

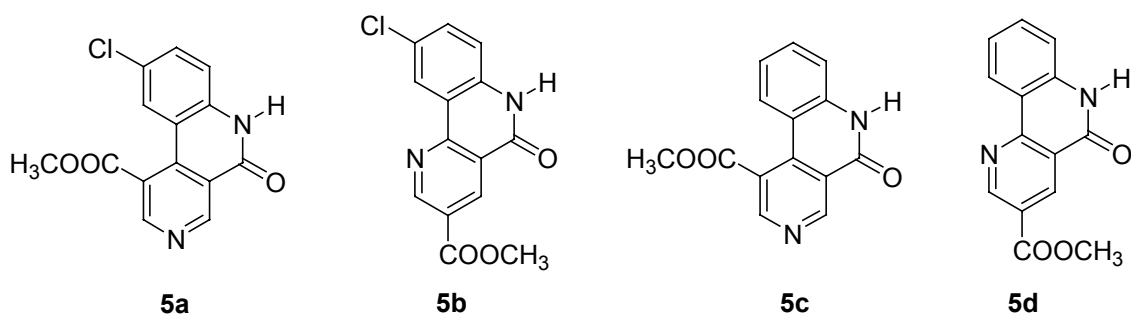
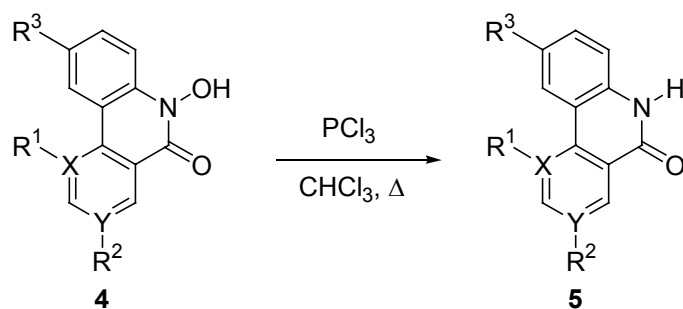


Abbildung 17

Hierzu werden die Hydroxamsäuren mit Phosphortrichlorid in Chloroform rückfließend erhitzt (Schema 21) [17].

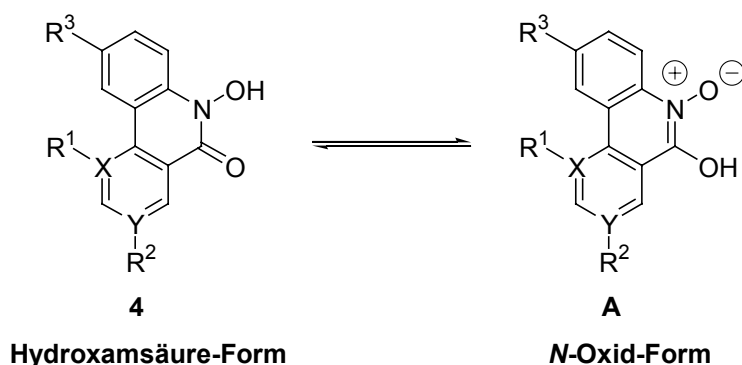


4,5	X	Y	R ¹	R ²	R ³
a	C	N	COOCH ₃	-	Cl
b	N	C	-	COOCH ₃	Cl
c	C	N	COOCH ₃	-	H
d	N	C	-	COOCH ₃	H

Schema 21

Mittels DC kann sehr schnell überprüft werden, ob sich das Lactam gebildet hat und eventuelle Nebenprodukte angefallen sind, da die Lactame bei Bestrahlung mit 366 nm eine blaue Fluoreszenz zeigen.

Die Desoxygenerierung verläuft vermutlich über das tautomere 5-Hydroxybenzonaphthyridin-6-oxid **A** (Schema 22).



4,5	X	Y	R ¹	R ²	R ³
a	C	N	COOCH ₃	-	Cl
b	N	C	-	COOCH ₃	Cl
c	C	N	COOCH ₃	-	H
d	N	C	-	COOCH ₃	H

Schema 22

3.5.1 Methyl-9-chlor-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[*c*][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

3.5.2 Methyl-9-chlor-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[*h*][1,6]naphthyridin-3-carboxylat

Die erfolgreiche Desoxygenerierung der Hydroxamsäuren **4a,b** kann relativ leicht festgestellt werden: Im EI-Massenspektrum für **5a,b** ist der Basis- und Molpeak jeweils bei m/z 288 $[M]^{+\bullet}$ zu registrieren und damit um 16 Masseneinheiten kleiner als bei den entsprechenden Hydroxamsäuren. Das Vorhandensein eines Chlor-Atoms im Molekül ist ebenfalls zu erkennen. In den ¹H-NMR-Spektren erfolgt die Zuordnung der einzelnen Signale an Hand der Kopplungskonstanten und Signalmultiplizitäten. Unterschiede im Vergleich zu den Hydroxamsäuren

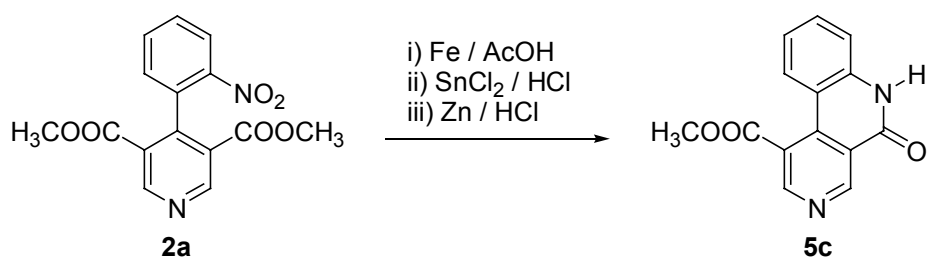
4a,b ergeben sich nur in der leichten Tieffeldverschiebung der NH-Protonen, die nun bei $\delta \sim 12.20$ ppm in Resonanz treten.

Durch Umsetzung mit Phosphortribromid konnte aus der Hydroxamsäure **4a** ebenfalls das Lactam **5a** erhalten werden.

3.5.3 Methyl-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[*c*][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

3.5.4 Methyl-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[*h*][1,6]naphthyridin-3-carboxylat

Die Darstellung von **5c,d** erfolgte zum Einen durch Desoxygenierung der Hydroxamsäuren **4c,d** (Schema 21) und zum Anderen durch Reduktion der Nitro-Gruppe von **2a** auf die Stufe des Amins. Anschließende intramolekulare Aminolyse lieferte das gewünschte Lactam **5c** (Schema 23).



Schema 23

Versuche, aus dem Pyridin-Derivat **2b** durch Reduktion der Nitro-Gruppe das Lactam **5d** zu synthetisieren, wurden auf Grund der bereits geringen Ausbeuten an **1b** nicht durchgeführt. Desweiteren ist die Hydroxamsäure **4d** durch die Nitroso-Verbindung **3b** schnell und in guten Ausbeuten zugänglich, so dass dieser Weg zum Hauptsyntheseweg für **5d** wurde.

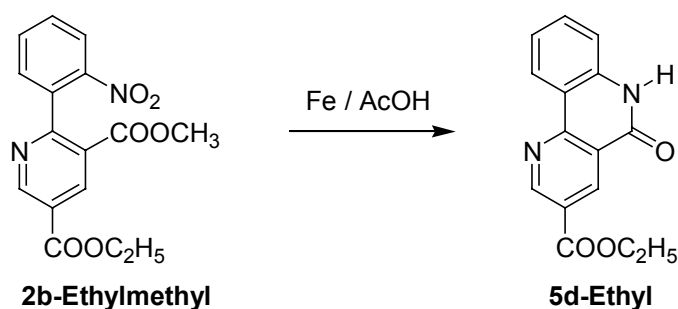
Die Reduktion der Nitro-Gruppe von **2a** erfolgte auf verschiedenen Wegen. Zunächst wurde die Nitro-Gruppe nach einer im Arbeitskreis etablierten Vorschrift mit Eisen-Spänen und Essigsäure reduziert [15]. Die Verschleppung von Eisen stellte sich hierbei als größtes Hindernis heraus, so dass die Produkte nicht in hoher Ausbeute erhalten wurden und die Spektren zudem schlecht auswertbar waren. Der paramagnetische Einfluss des Eisens war

überall zu erkennen und nur durch Waschen und Umkristallisieren zu reduzieren. Auch die pH-abhängige Reduktion mit Zn / HCl führte nicht zu zufriedenstellenden Ergebnissen [16]. Die Reduktion mit Zinn(II)-chlorid in konz. HCl lieferte bei Reduktion der Nitro-Gruppe zwar die höchsten Ausbeuten, doch die Desoxygenierung der Hydroxamsäure **4c** mit PCl_3 ergab nochmals eine Steigerung der Ausbeute um 10 %.

Es ist also durchaus möglich, direkt von **2a** zu **5c** zu gelangen, doch wurde auch hier der Weg über die Nitroso-Verbindung **3a** gewählt, da aus dieser sowohl die Chlor-substituierte Hydroxamsäure **4a** als auch die unsubstituierte Hydroxamsäure **4c** erhältlich waren.

Auch bei **5c,d** ist die erfolgreiche Desoxygenierung aus den EI-Massenspektren abzuleiten, in denen der Basis- und Molpeak bei m/z 272 $[\text{M}]^+$ registriert wird. In den $^1\text{H-NMR}$ -Experimenten ist ebenfalls die Tieffeldverschiebung der NH-Protonen zu erkennen, die bei $\delta \sim 12.10$ ppm in Resonanz treten. Die übrigen aromatischen Protonen wurden an Hand der Kopplungskonstanten und Signalmultiplizitäten zugeordnet.

Das Ethylester-Derivat von **5d** wurde ebenfalls von *Palacios* [22] dargestellt. Ausgehend vom entsprechenden Nitrophenyl-Pyridin-Derivat (**2b-Ethylmethyl**) erfolgte durch Reaktion mit Fe / AcOH die Reduktion der Nitro-Gruppe zum Amin und anschließende intramolekulare Aminolyse lieferte das Lactam (**5d-Ethyl**) (Schema 24).



Schema 24

Hierdurch ist es möglich, die erhaltenen $^1\text{H-NMR}$ -Daten von **5d** mit denen des Ethylester-Derivats **5d-Ethyl** zu vergleichen (Abbildung 18).

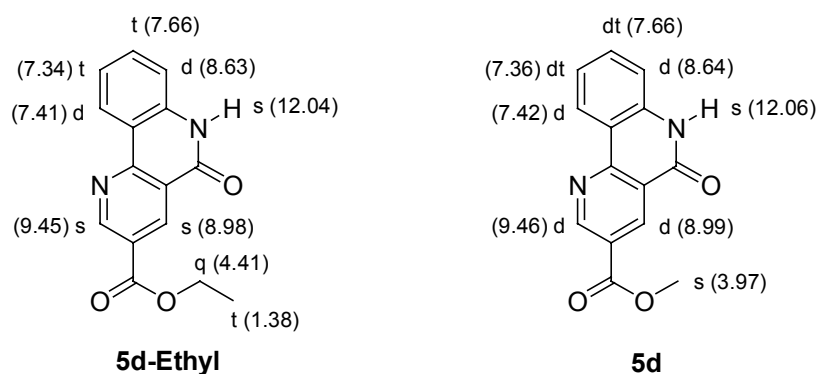


Abbildung 18 Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Daten von **5d-Ethyl** und **5d**

Die Aufnahme der Spektren erfolgte jeweils in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ gegen TMS als Interner Standard. Die Messfrequenzen lagen bei 400 MHz für **5d** und bei 300 MHz für **5d-Ethyl**. Die chemischen Verschiebungen der Protonen des Benzo[*h*][1,6]naphthyridin-Grundkörpers sind wie zu erwarten nahezu identisch und die Unterschiede bei den Signalmultiplizitäten resultieren aus der Messfrequenzdifferenz.

Ein Vergleich der $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten kann an dieser Stelle nicht angeführt werden, da **5d** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ relativ schlecht löslich ist und daher kein auswertbares $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum erhalten werden konnte.

3.6 Chlorimine

Die Chlorimine **6** (Abbildung 19) stellen die unmittelbare Vorstufe zur Darstellung potentieller Antimalariamittel dar.

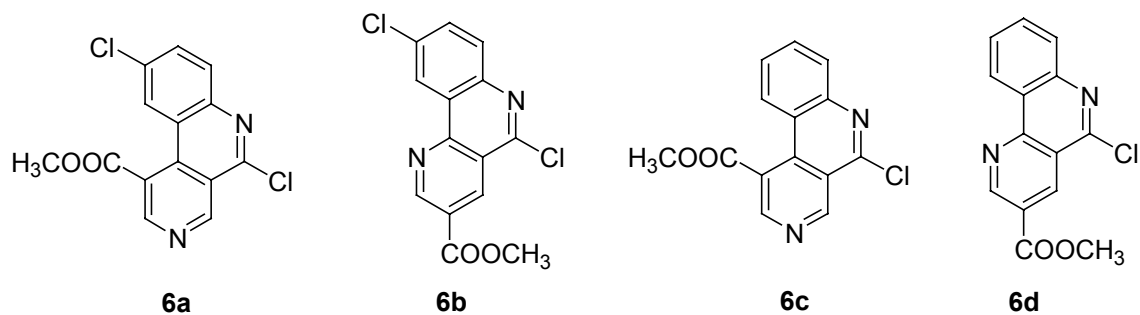
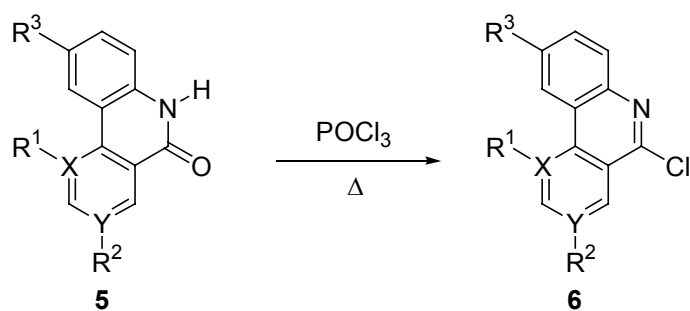


Abbildung 19

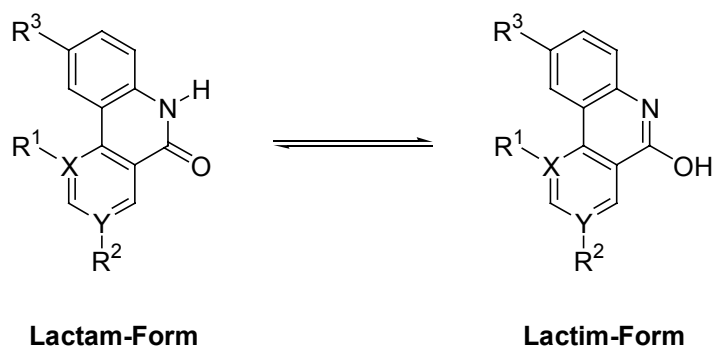
Sie werden durch rückfließendes Erhitzen der entsprechenden Lactame **5** in Phosphorylchlorid dargestellt (Schema 25) [37].



5,6	X	Y	R ¹	R ²	R ³
a	C	N	COOCH ₃	-	Cl
b	N	C	-	COOCH ₃	Cl
c	C	N	COOCH ₃	-	H
d	N	C	-	COOCH ₃	H

Schema 25

Die Lactame **5** reagieren hierbei aus der tautomeren Lactim-Form (Schema 26).



5	X	Y	R¹	R²	R³
a	C	N	COOCH ₃	-	Cl
b	N	C	-	COOCH ₃	Cl
c	C	N	COOCH ₃	-	H
d	N	C	-	COOCH ₃	H

Schema 26

Hierbei bilden die Lactime mit dem anorganischen Säurechlorid unter HCl-Abspaltung zunächst die entsprechenden Ester aus, welche im Anschluss mit dem gebildeten Chlorwasserstoff zu den gewünschten Chloriminen weiterreagieren.

Im Gegensatz zu den Lactamen zeigen die erhaltenen Chlorimine keine Fluoreszenz bei Bestrahlung mit 366 nm und auf Grund der unpolareren Struktur werden sie von der mit Kieselgel beschichteten DC-Platte auch nicht so stark adsorbiert. Eine erfolgreiche Umsetzung kann so sehr schnell nachgewiesen werden.

3.6.1 Methyl-5,9-dichlorbenzo[*c*][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

3.6.2 Methyl-5,9-dichlorbenzo[*h*][1,6]naphthyridin-3-carboxylat

Aus den EI-Massenspektren geht hervor, dass jeweils zwei Chlor-Atome im Molekül vorhanden sind. Der Molpeak, der zugleich auch Basispeak ist, wird bei m/z 306 $[M]^{+\bullet}$ mit den typischen Chlor-Isotopenpeaks bei m/z 308 und m/z 310 und einer Isotopenhäufigkeit von ca. 100 : 64 : 10 registriert. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren fällt das Fehlen der NH-Signale der Ausgangs-Lactame **5a,b** auf. Neben dem Singulett für die Protonen der Methylester-Gruppe bei $\delta = 4.13$ ppm für **6a** und $\delta = 4.09$ ppm für **6b** erscheinen lediglich noch Signale im Aromatenbereich zwischen $\delta = 7.80 - 9.90$ ppm. Die Zuordnung der Signale in 7-, 8- und 10-Stellung erfolgt über das Aufspaltungsmuster und die Kopplungskonstanten. Die Protonen in 2- und 4-Stellung erscheinen bei **6a** wie zu erwarten als Singuletts, wohingegen bei **6b** die Protonen in 2- und 4-Position durch Kopplung ($^4J_{2,4} = 2$ Hz) als Dubletts erscheinen. Die $^{13}\text{C-NMR}$ -Signale werden bei **6a** mit Hilfe von HSQC- und HMBC-Experimenten zugeordnet und für **6b** erfolgte die Zuordnung der einzelnen Signale mit Hilfe von **6a** und durch Vergleich mit **5b**.

Zur deutlichen Verkürzung der Reaktionszeit und zur Steigerung der Ausbeute kann dem Reaktionsansatz PCl_5 hinzugefügt werden [38].

3.6.3 Methyl-5-chlorbenzo[*c*][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

3.6.4 Methyl-5-chlorbenzo[*h*][1,6]naphthyridin-3-carboxylat

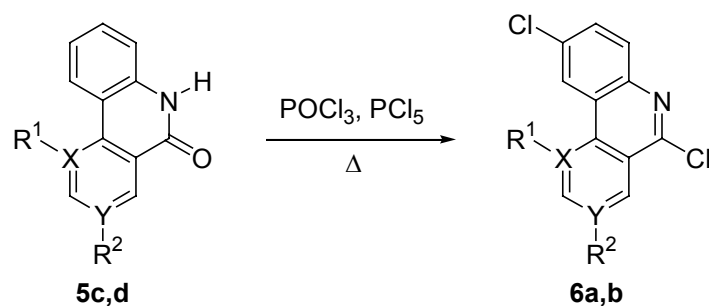
Aus den EI-Massenspektren ist erkennbar, dass die entstandenen Produkte **6c,d** über ein Chlor-Atom im Molekül verfügen. Der Basis- und Molpeak ist jeweils bei m/z 272 $[M]^{+\bullet}$ zu registrieren und der für ein Chlor-Atom typische Isotopenpeak bei m/z 274. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sind die Signale vorwiegend im aromatischen Bereich lokalisiert. Nur das Methyl-Gruppen-Singulett erscheint jeweils im hohen Feld. Die Zuordnung der Protonen erfolgte über die Signalmultiplizitäten sowie über die Kopplungskonstanten. Die

Zuordnung der ^{13}C -NMR-Signale erfolgte bei **6c** unter Zuhilfenahme der zweidimensionalen Techniken HSQC und HMBC.

Für **6d** konnte leider kein auswertbares ^{13}C -NMR-Spektrum angefertigt werden.

Bei Versuchen aus den Lactamen **5c,d** die Chlorimine **6c,d** mit Zusatz von PCl_5 darzustellen, stellte sich heraus, dass dadurch zwar die Reaktionszeit verkürzt, jedoch die Ausbeute nicht erhöht werden konnte. Vielmehr wurde vermehrt ein Nebenprodukt gebildet, dessen R_f -Wert bei der dc Kontrolle nahezu identisch mit dem des Hauptproduktes war.

Von daher wurde auf den Zusatz von PCl_5 verzichtet. Bei den gebildeten Nebenprodukten handelte es sich um die dichlorsubstituierten Chlorimine **6a,b** (vgl. Kapitel 3.10) (Schema 27).



	X	Y	R ¹	R ²
5c,6a	C	N	COOCH ₃	-
5d,6b	N	C	-	COOCH ₃

Schema 27

3.7 Bromimine

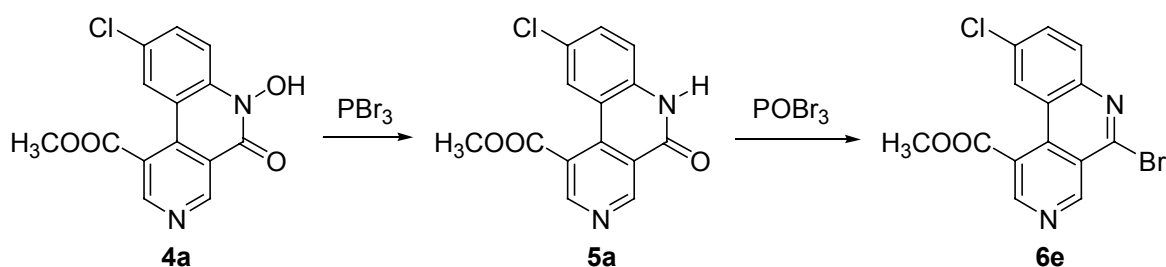
Bromimine haben gegenüber den Chloriminen den Vorteil, dass sie durch das Brom-Atom eine wesentlich bessere Abgangsgruppe besitzen.

Dieser Unterschied kann bei der Umsetzung mit *N*-Nucleophilen eine entscheidende Rolle hinsichtlich Reaktionsvermögen und Reaktionszeit spielen. Auf Grund dieser Überlegungen wurde das zu **6a** analoge Bromimin **6e** dargestellt.

3.7.1 Methyl-5-brom-9-chlorbenzo[*c*][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

Die Darstellung erfolgte zum Einen ausgehend von der Hydroxamsäure **4a**, die zunächst mittels Phosphortribromid desoxygeniert wurde, um das entsprechende Lactam **5a** zu erhalten. Anschließende Umsetzung mit Phosphorylbromid führt zu dem gewünschten Bromimin **6e** (Schema 28). Der Vorteil dieser Methode liegt in dem im ersten Schritt bei der Umsetzung intermediär gebildeten POBr_3 , welches mit bereits gebildeten Lactam sofort zum Bromimin **6e** weiterreagiert. Es konnte somit ein Aufreinigungsschritt bei der Synthese eingespart werden.

Zum Anderen kann das Lactam **5a** direkt mit Phosphorylbromid umgesetzt werden.



Schema 28

Die chemischen Verschiebungen, Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten im erhaltenen ^1H -NMR-Spektrum sind identisch mit denen des Chlorimins **6a**. Im ^{13}C -NMR-Spektrum findet sich jedoch ein gravierender Unterschied, der mit der Elektronegativität und Größe des Brom-Atoms zu erklären ist. Das C-5 von **6e** tritt bei $\delta = 143.74$ ppm in Resonanz, wohingegen das C-5 von **6a** mit $\delta = 150.52$ ppm tieffeldverschoben erscheint. Die Zuordnung aller weiteren Signale erfolgte auch hier durch Aufnahme zweidimensionaler NMR-Spektren.

Das EI-Massenspektrum weist das typische Isotopenmuster für Verbindungen mit einem Brom-Atom und Chlor-Atom im Molekül auf mit einem Verhältnis der Isotopenhäufigkeiten von etwa 77 : 100 : 24. Der Molpeak wird hier bei m/z 350 $[\text{M}]^+$ (^{79}Br , ^{35}Cl) und der Basispeak bei m/z 352 registriert.

3.7.2 Methyl-5-brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

3.7.3 Methyl-5,9-dibrombenzo[*c*][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

Bei der Umsetzung von **5c** mit Phosphorylbromid in Toluol entstand ein Produktgemisch, dessen dc Kontrolle zwei Flecken mit nahezu identischem R_f -Wert lieferte. Auch nach durchgeführter fc Reinigung ist es nicht gelungen, dieses Gemisch zu trennen.

Auf Grund der erhaltenen R_f -Werte ist es naheliegend, dass es sich bei den gebildeten Produkten um Bromimine handelt. Aus den gesammelten Erfahrungen bei der Darstellung der Chlorimine kann auch hier eine Nebenproduktbildung durch Bromierung des Benzonaphthyridin-Ringes diskutiert werden.

Aus dem erhaltenen ^1H -NMR-Spektrum ist zu entnehmen, dass sich die Substanzen in einem Verhältnis von 2 : 1 gebildet haben. Eine Trennung und Zuordnung der Signale zu den einzelnen Verbindungen ist möglich: Bei dem Hauptprodukt sind insgesamt acht Protonen auszumachen. Auf Grund der Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten der fünf aromatischen Protonen kann es sich hierbei nur um das zu **6a** analoge Dibrom-Produkt **6g** handeln

(Abbildung 20). Für das eigentlich als Hauptprodukt zu erwartende Monobrom-Derivat **6f** (Abbildung 20) sind insgesamt neun Protonen zu registrieren, die ebenfalls über ihre Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten zugeordnet werden können.

Im EI-Massenspektrum spiegelt sich die Annahme der vermuteten Produkte ebenfalls wieder. Für **6f** findet sich der Molpeak bei m/z 316 $[M]^{+\bullet}$ (^{79}Br) und der für Monobromsubstitution charakteristische Peak zwei Einheiten darüber bei m/z 318. Das Dibrom-Derivat **6g** hingegen liefert bei m/z 394 $[M]^{+\bullet}$ (^{79}Br) den Molpeak und die charakteristischen Isotopen-Peaks bei m/z 396 und m/z 398 mit den Isotopenhäufigkeiten von etwa 51 : 100 : 49.

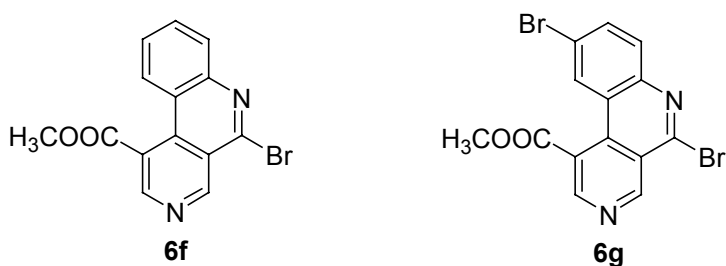


Abbildung 20

Diese Ergebnisse bestätigen neben der gewünschten Bildung von **6f** jedoch auch die eingetretene Bromierung, die zu der Dibromverbindung **6g** führte.

Eine Trennung dieser beiden Substanzen gelang nicht, so dass keine Datensätze der Einzelsubstanzen erhalten werden konnten.

Weitere Versuche zur Darstellung und Isolierung von **6f,g** wurden nicht unternommen.

3.8 Einführung von Seitenketten

Aus den dargestellten Chloriminen **6** sollten im weiteren Verlauf Substanzen mit potentieller Wirkung gegen Malaria dargestellt werden.

Als Reaktionspartner wurden sowohl primäre und sekundäre aliphatische Amine sowie verschiedene primäre aromatische Amine verwendet.

3.8.1 Umsetzung mit N^1,N^1 -Diethyl-1,4-pentandiamin

Das als Novaldiaminbase bezeichnete N^1,N^1 -Diethyl-1,4-pentandiamin wurde nach verschiedenen Methoden mit dem Chlorimin **6a** umgesetzt, um das zum Chloroquin analoge Novaldiamin-Derivat **A** zu bilden (Abbildung 21).

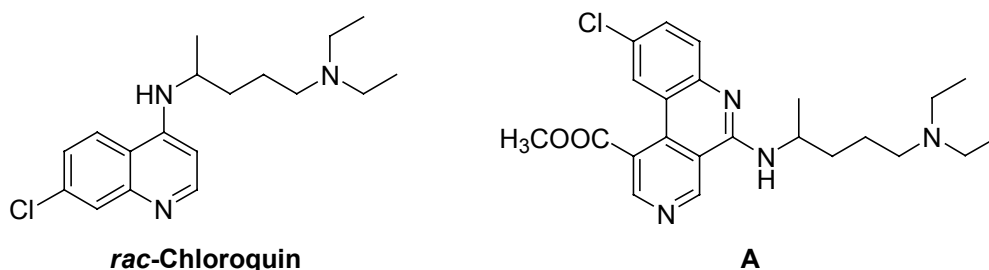


Abbildung 21

Ein bewährtes Verfahren zur Einführung dieser Seitenkette ist die Phenolschmelze nach *Andersag* [39]. Mehrfache Schmelzen mit **6a** lieferten nach Aufarbeitung kein Hauptprodukt, vielmehr ließ schon die dc Kontrolle auf ein komplexes Produktgemisch schließen. Auch Versuche, das Chlorimin **6a** mit der Novaldiaminbase als Lösungsmittel umzusetzen, führten nicht zu zufriedenstellenden Ergebnissen.

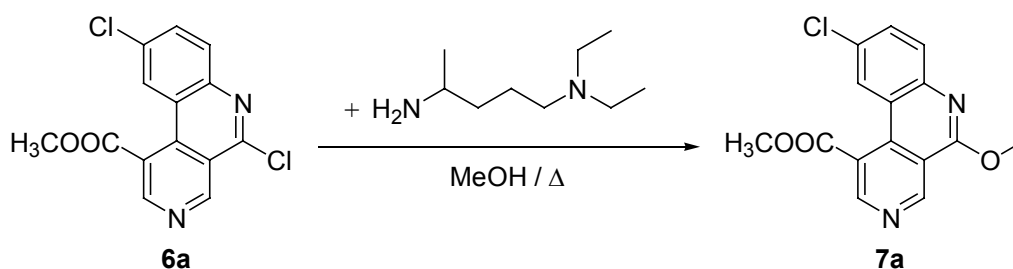
3.8.1.1 Methyl-9-chlor-5-methoxybenzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

Beim Erhitzen der Novaldiaminbase mit dem Chlorimin **6a** in Methanol konnte ein farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 63 % isoliert werden.

Aus den NMR-Spektren ist zu entnehmen, dass in dem Molekül zwei Methyl-Gruppen enthalten sind. Das Signal bei $\delta = 4.12$ ppm im ^1H -NMR-Spektrum ist der Methylester-Gruppe zuzuordnen und das zweite Signal mit einer Intensität für drei Protonen bei $\delta = 4.24$ ppm einer weiteren Methoxy-Gruppe. Die aromatischen Protonen des Trizyklus werden über ihre Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten zugeordnet. Im ^{13}C -NMR-Spektrum werden neben den Signalen für die beiden Methyl-Gruppen und dem Carbonyl-Kohlenstoffatom bei $\delta = 169.23$ ppm noch die zwölf Kohlenstoffatome des Benzo[c][2,7]naphthyridin-Grundkörpers registriert.

Im EI-Massenspektrum wird der Molpeak, der zugleich auch der Basispeak ist, bei m/z 302 $[\text{M}]^{+\bullet}$ registriert.

Somit kommt das verwendete primäre Amin als Reaktionspartner nicht in Frage, sondern es muss hier vielmehr das als Lösungsmittel fungierende Methanol reagiert haben. Da die Chlorimine ohne weiteres aus Methanol oder Ethanol umkristallisiert werden können, ohne dass sie dabei eine Reaktion eingehen, muss folglich die Anwesenheit der Base dafür sorgen, dass es zu einer Methoxylierung in 5-Position kommt und sich der Imidoester **7a** bildet (Schema 29).



Schema 29

3.8.1.2 Methyl-9-chlor-5-ethoxybenzo[*c*][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

Ein Wechsel des Lösungsmittels zu Ethanol führte zu dem entsprechenden Ethoxy-Derivat **8a** (Abbildung 22).

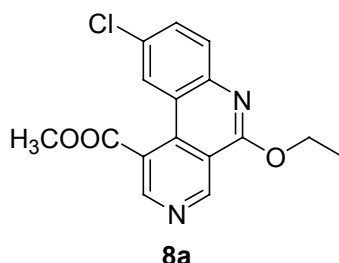
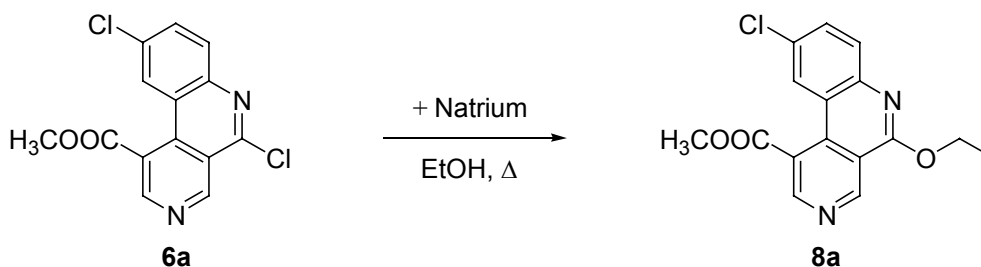


Abbildung 22

Die chemischen Verschiebungen der Protonen des Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-Grundkörpers im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind mit denen des Imidoesters **7a** vergleichbar. Ein Quartett bei $\delta = 4.71$ ppm und ein Triplett bei $\delta = 1.56$ ppm mit identischer Kopplungskonstante sind ein sicheres Indiz für das Vorliegen einer Ethyl-Gruppe im Molekül.

Duvey et al. [40] haben 4-Alkoxybenzo[*c*][2,7]naphthyridine durch nucleophile Substitution von 4-Chlorbenzo[*c*][2,7]naphthyridinen mit Alkoholaten dargestellt. Dabei wurden Methanol und Ethanol als Lösungsmittel verwendet und durch Zugabe von Natrium die entsprechenden Alkoholate intermediär gebildet. Bei der Reaktion von **6a** mit Natriumethanolat konnte der Imidoester **8a** in einer Ausbeute von 98 % erhalten werden (Schema 30).



Schema 30

3.8.1.3 Methyl-9-chlor-5-[(2*RS*)-2-methyl-1-pyrrolidiny]benzo[*c*][2,7]-naphthyridin-1-carboxylat

Um nun die Bildung eines Imidoesters zu verhindern, wurde der Alkohol gegen ein aprotisches Lösungsmittel ausgetauscht. Die Novaldiaminbase wurde in Anisol mit dem Chlorimin **6a** umgesetzt.

Die isolierte gelbe Verbindung zeigt im FT-IR-Spektrum eine Carbonylvalenzschwingung bei 1732 cm^{-1} . Hinweise auf eine NH-Valenzschwingung gibt es jedoch nicht.

Aus dem EI-Massenspektrum ist zu entnehmen, dass sich das gewünschte Novaldiamin-Derivat **A** (Abbildung 21) nicht gebildet hat. Für **A** hätte ein Signal bei $m/z\ 428\ [M]^{+\bullet}$ aufgezeichnet werden müssen. Der Molpeak wird jedoch bei $m/z\ 355\ [M]^{+\bullet}$ und der Basispeak bei $m/z\ 312$ registriert. Auf Grund des erhaltenen Chlor-Isotopenpeaks bei $m/z\ 357$ muss eine Substitution an C-5 jedoch erfolgt sein.

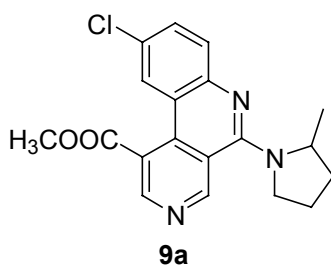
Beim Erhitzen in Anisol hat sich demnach ein anderes Produkt gebildet, dessen Struktur mit Hilfe durchgeführter NMR-Experimente aufgeklärt werden konnte.

Die fünf aromatischen Protonen des Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-Grundkörpers werden über ihre Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten eindeutig zugeordnet. Im hohen Feld sind neben dem Singulett für die Methylester-Protonen bei $\delta = 4.08\text{ ppm}$ sieben weitere Signale zu erkennen. Ein Dublett bei $\delta = 1.40\text{ ppm}$ mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 6\text{ Hz}$ steht ebenfalls für eine Methyl-Gruppe. Unter den übrigen Signalen, die alle als Multipletts erscheinen, befinden sich insgesamt noch sieben weitere Protonen.

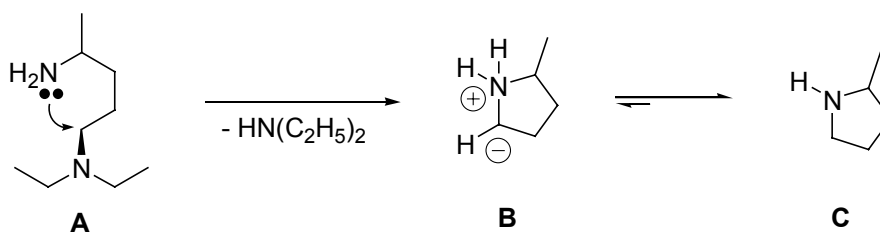
Im erhaltenen DEPT-Spektrum erkennt man neben den fünf aromatischen Methin-Kohlenstoffatomen des Trizyklus die beiden Signale für die Methyl-Gruppen, sowie Signale für eine weitere Methin-Gruppe und drei Methylen-Gruppen.

Der Substituent an C-5 muss folglich eine Masse von $m/z\ 84$ aufweisen und eine Methin-, drei Methylen- und eine Methyl-Gruppe enthalten.

Als Strukturelement kommt demzufolge nur 2-Methylpyrrolidin in Betracht, das mit dem Chlorimin **6a** zu Verbindung **9a** (Abbildung 23) reagiert hat.

**Abbildung 23**

Die Bildung von 2-Methylpyrrolidin aus der Novaldiaminbase kann nur über eine thermische Eliminierung von Diethylamin erklärt werden (Schema 31).

**Schema 31**

Das freie Elektronenpaar von N-1 greift die positivierete 5-Methylen-Gruppe nucleophil an (**A**) und unter Eliminierung von Diethylamin entsteht das Zwischenprodukt (**B**), welches sich zum 2-Methylpyrrolidin-Ring (**C**) stabilisiert. Das sekundäre Amin geht anschließend die nucleophile Substitution mit dem Chlorimin **6a** ein (vgl. Kapitel 3.8.3).

Die endgültige Zuordnung aller NMR-Signale erfolgte an Hand der Korrelationspektren. Durch die 2'-Methyl-Gruppe ist an C-2' ein Chiralitätszentrum vorhanden. Hierdurch treten die Protonen der jeweiligen drei Methylen-Gruppen nicht bei der gleichen Frequenz in Resonanz, sondern jedes Proton liefert ein eigenes Signal. Damit sind auch die vielen Signale im hohen Feld des ^1H -NMR-Spektrums zu erklären und können den sieben Protonen des Pyrrolidin-Ringes zugeordnet werden.

3.8.2 *Ullmann-Reaktion*

Die *Ullmann-Reaktion* stellt eine Alternative zur Phenolschmelze nach *Andersag* [39] dar, um eine nucleophile Substitution durch primäre bzw. sekundäre aliphatische und aromatische Amine mit Arylhalogeniden herbeizuführen [41].

Bei der klassischen *Ullmann-Reaktion* [42] werden Diaryle durch Einwirkung von Kupfer auf aromatische Halogenide dargestellt. Iodbenzol wird beim Erhitzen zum Diphenyl und Alkaliphenolate setzen sich mit aromatischen Halogeniden in Gegenwart von Kupfer beim Erwärmen zu Diarylethern um.

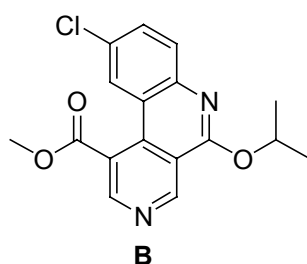
Buchwald et al. [43] entwickelten eine Methode, die durch Verwendung eines bestimmten Katalysatorsystems auch Spuren von Wasser toleriert und sich durch eine hohe Luftstabilität auszeichnet. Die Umsetzung von Arylhalogeniden und Aminen unter Palladium-Katalyse, die *Buchwald-Hartwig-Kreuzkupplungsreaktion* [44], wurde so abgewandelt, dass sie mit Kupfer(I)-iodid und 1,2-Ethandiol in Isopropanol durchgeführt werden kann.

In Anlehnung an eine Arbeitsvorschrift von *Buchwald* wurde die Novaldiaminbase mit dem Chlorimin **6a** umgesetzt.

Bei der anschließenden fc Reinigung konnten zwei Substanzen isoliert werden.

Das Erhitzen von **6a** in Isopropanol mit der Novaldiaminbase führte erstaunlicherweise nicht zu dem in 5-Position substituierten Isopropoxy-Derivat **B** (Abbildung 24).

Hier konnte lediglich das Edukt zurückgewonnen werden. Auch eine Verlängerung der Reaktionszeit auf zwölf Stunden lieferte keine Hinweise auf eine beginnende Umsetzung.

**Abbildung 24**

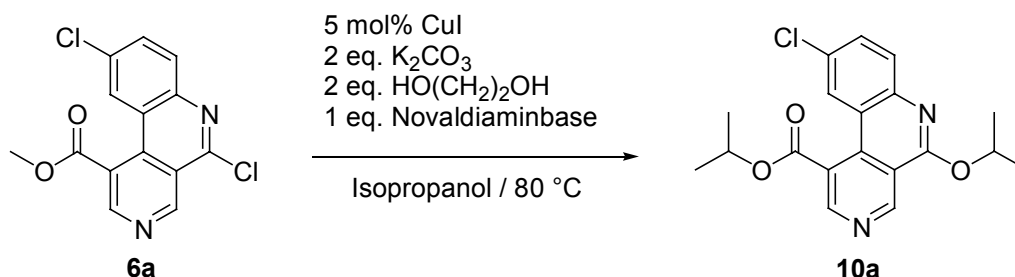
Auf Grund dieses Ergebnisses wurde die Reaktion dennoch in Isopropanol durchgeführt, obwohl sich bei der Reaktion von **6a** mit der Novaldiaminbase in Methanol und Ethanol die Imidoester **7a** und **8a** gebildet haben.

3.8.2.1 Isopropyl-9-chlor-5-isopropoxybenzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

Bei der zuerst isolierten Verbindung handelt es sich um einen farblosen Feststoff, der im EI-Massenspektrum den Molpeak bei m/z 358 $[M]^{+\bullet}$ aufweist. Der Basispeak liegt um 84 Masseneinheiten tiefer bei m/z 274. Somit handelte es sich bei dieser Verbindung nicht um das gewünschte in 5-Position substituierte Novaldiamin-Derivat **A** (Abbildung 21), denn dieses besitzt eine Masse von m/z 428. Eine Reaktion muss aber stattgefunden haben, da das erhaltene Isotopenmuster nur noch auf ein Chlor-Atom im Molekül schließen lässt. Im FT-IR-Spektrum kann auf Grund der Carbonylvalenzschwingung bei 1719 cm^{-1} eine Estergruppe im Molekül bestätigt werden. Hinweise auf eine NH-Valenzschwingung im Bereich von $3200 - 3400\text{ cm}^{-1}$ finden sich nicht.

An Hand der NMR-Spektren kann letztlich auf die vorliegende Struktur geschlossen werden. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind die Signale im Aromatenbereich dem Benzo[c][2,7]naphthyridin-Ring eindeutig zuzuordnen. Im hohen Feld findet sich bei $\delta = 5.74\text{ ppm}$ und $\delta = 5.50\text{ ppm}$ jeweils ein Septett, entsprechend einem Proton und bei $\delta = 1.52\text{ ppm}$ und $\delta = 1.47\text{ ppm}$ je ein Dublett, entsprechend sechs äquivalenten Protonen. Die ermittelten Kopplungs-

konstanten betragen jeweils $^3J = 6.3$ Hz. Bei diesen beiden Strukturelementen handelt es sich demnach um Isopropyl-Gruppen. Das Methyl-Gruppen-Singulett des Ausgangschlorimins **6a** ist nicht mehr zu registrieren.



Schema 32

Folglich hat neben einer Substitution an C-5 auch eine Umesterung stattgefunden. Die gewählten Reaktionsbedingungen führten nicht zur Bildung des gewünschten Novaldiamin-Derivats **A** (Abbildung 21), sondern das Chlorimin **6a** reagierte mit dem Lösungsmittel Isopropanol zum Isopropyl-Imidoester **10a** in einer Ausbeute von 24 % (Schema 32).

3.8.2.2 Isopropyl-9-chlor-5-(2-hydroxyethoxy)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

Bei der zweiten isolierten farblosen Verbindung handelte es sich ebenfalls nicht um das gewünschte Substitutions-Produkt **A** (Abbildung 21). Die gebildete Substanz liefert den Molpeak bei m/z 360 $[\text{M}]^{+\bullet}$ und der Basispeak wird bei m/z 274 registriert. Demnach erfolgte auch hier eine Substitution, die durch das erhaltene Chlor-Isotopenmuster bestätigt wird.

Die erkennbare Carbonylschwingung bei 1719 cm^{-1} im FT-IR-Spektrum deutet wiederum auf eine Ester-Gruppe im Molekül hin.

Die endgültige Strukturaufklärung wurde auch hier mit Hilfe der NMR-Experimente vorgenommen. Die Zuordnung der aromatischen Signale des Trizyklus erfolgte an Hand der Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten. Ein Septett bei $\delta = 5.40$ ppm und ein Dublett bei $\delta = 1.44$ ppm mit einer

Kopplungskonstante von jeweils $^3J = 6.3$ Hz im hohen Feld stehen wiederum für eine Isopropyl-Gruppe. Weiterhin sind neben einem für ein Proton stehendem Singulett bei $\delta = 5.07$ ppm noch ein Triplett bei $\delta = 3.91$ ppm und ein als Dublett erscheinendes schlecht aufgelöstes Triplett bei $\delta = 4.61$ ppm zu erkennen. Hierbei handelt es sich um zwei miteinander koppelnde Methylen-Gruppen. Aus den zweidimensionalen Spektren ist abzuleiten, dass es sich um den Isopropyl-Ester handelt und an C-5 eine 2-Hydroxyethoxy-Gruppe steht, die aus dem als Komplexbildner dienendem 1,2-Ethandiol stammt.

Das gebildete Produkt **11a** besitzt somit die folgende Struktur (Abbildung 25):

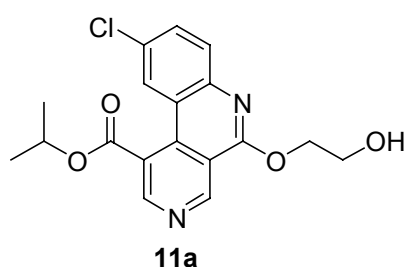


Abbildung 25

Die Reaktion von **6a** mit der Novaldiaminbase unter den *Ullmann*-Bedingungen nach *Buchwald* liefert also nicht das gewünschte Novaldiamin-Derivat **A** (Abbildung 21), sondern zum Einen den Isopropyl-Imidoester **10a** und zum Anderen in einer Ausbeute von 30 % das 5-(2-Hydroxyethoxy)-Derivat **11a**.

Hinweise auf eine Umsetzung mit der Novaldiaminbase waren nicht erkennbar. Auch konnten keine weiteren Substanzen aus dem Reaktionsansatz isoliert werden.

Ein Wechsel des Lösungsmittels zu Methanol lieferte wiederum den Methyl-Imidoester **7a**. Erstaunlicherweise in einer Ausbeute von über 90 %.

Versuche mit anderen Lösungsmitteln wurden nicht durchgeführt.

3.8.3 Umsetzung mit sekundären Aminen

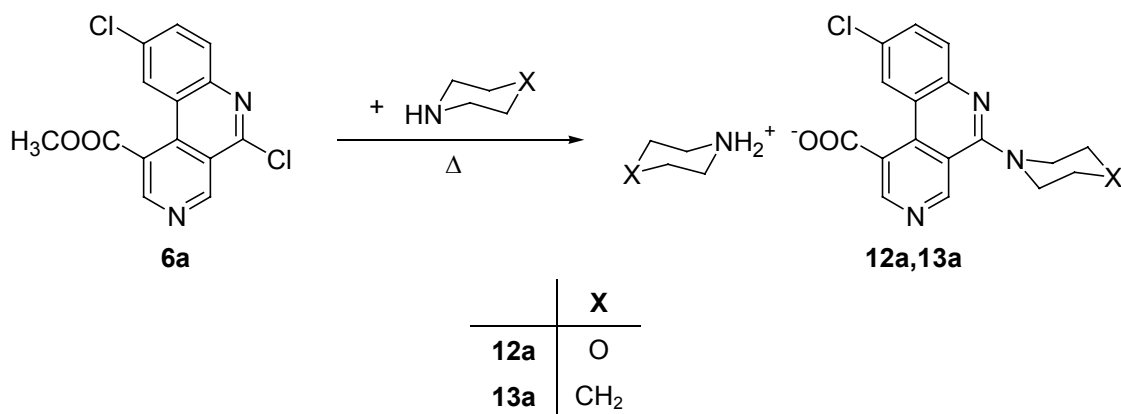
Nachdem es nicht gelungen ist, ein primäres aliphatisches Amin wie die Novaldiaminbase in die Chlorimine einzuführen, stellte sich die Frage, ob sekundäre Amine eine Substitutionsreaktion mit den Chlorimininen **6** eingehen. Als Modellsubstanzen wurden hierzu zunächst Morpholin und Piperidin ausgewählt und mit dem Chlorimin **6a** rückfließend erhitzt.

Aus einer ethanolischen Lösung konnte in beiden Fällen ein gelblicher Feststoff isoliert werden.

3.8.3.1 Piperidinium-9-chlor-5-(1-piperidiny)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

3.8.3.2 Morpholinium-9-chlor-5-(4-morpholinyl)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

In den erhaltenen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ist das Signal für die Methylester-Protonen nicht mehr zu finden. Folglich muss hier zumindest eine Esterspaltung eingetreten sein. Nach den $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren zu urteilen, ist die Carbonyl-Gruppe im Molekül verblieben, da hier jeweils ein Signal bei $\delta > 170$ ppm registriert wurde, so dass eine Decarboxylierung ausgeschlossen werden kann. Vielmehr haben sich das Morpholinium-Salz **12a** und das Piperidinium-Salz **13a** gebildet (Schema 33).



Schema 33

Für eine Ammonium-Struktur sprechen die Schwingungsbanden im FT-IR-Spektrum um 2500 cm^{-1} . Im EI-Massenspektrum von **13a** wird der Molpeak bei $m/z\ 341\ [M]^{+\bullet}$ registriert. Dies ist die Masse der 9-Chlor-5-(1-piperidiny)-benzo[*c*][2,7]naphthyridin-1-carbonsäure, die durch Fragmentierung eines Protons den Basispeak bei $m/z\ 340$ liefert. In dem Massenspektrum ist ebenfalls das Signal für das Piperidiny-Molekülkation bei $m/z\ 84$ vorhanden.

In analoger Weise verursacht die 9-Chlor-5-(4-morpholiny)benzo[*c*][2,7]-naphthyridin-1-carbonsäure von **12a** im EI-Massenspektrum den Molpeak bei $m/z\ 343\ [M]^{+\bullet}$ und den Basispeak bei $m/z\ 342$. Das Morpholiny-Molekülkation liefert entsprechend ein Signal bei $m/z\ 86$.

Bei Verwendung der sekundären alicyclischen Amine Morpholin und Piperidin kommt es zum Einen zur gewünschten Substitution in 5-Position und zum Anderen bewirkt die Verwendung dieser basischen Reagenzien eine Esterspaltung. Jedoch reichen die verwendeten Temperaturen bzw. die Siedepunkte von Piperidin und Morpholin nicht aus, um auch noch eine Decarboxylierung herbeizuführen. Es bildet sich die freie Carbonsäure, welche mit im Überschuss vorhandenem Amin als Salz aus einer ethanolischen Lösung ausfällt.

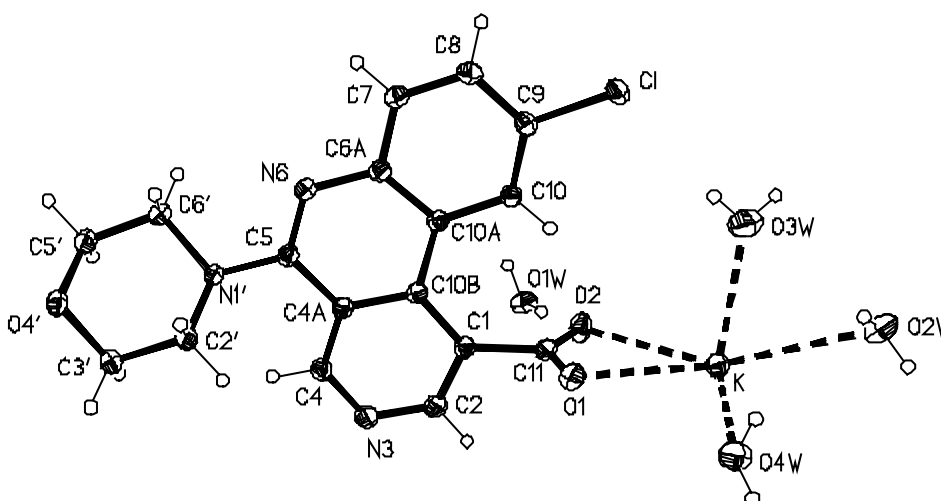


Abbildung 26 Röntgenkristallstruktur von **12a-Kalium**

Durch vorsichtiges Alkalisieren von **12a** mit ethanolischer KOH-Lösung (3 %) wurde das Amin deprotoniert und in Lösung gebracht. Die sich aus dieser Lösung nach einiger Zeit abscheidenden Kristalle konnten einer Röntgenkristallstrukturanalyse zugeführt werden.

Hierbei stellte sich heraus, dass es sich um das entsprechende Kaliumsalz **12a-Kalium** (Abbildung 26) handelte.

Die zu erkennende Carboxylat-Struktur liefert den Beweis für die eingetretene Esterspaltung bei **12a** und **13a**.

3.8.3.3 Methyl-9-chlor-5-(4-methyl-1-piperazinyl)benzo[c][2,7]-naphthyridin-1-carboxylat

3.8.3.4 Methyl-9-chlor-5-(4-morpholinyl)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

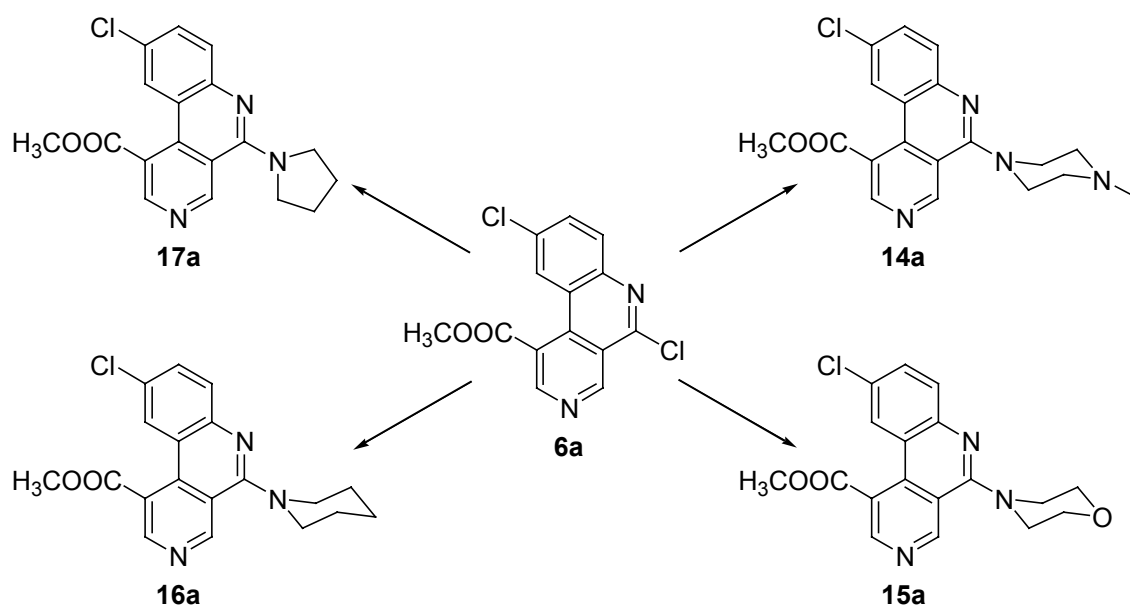
3.8.3.5 Methyl-9-chlor-5-(1-piperidiny)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

3.8.3.6 Methyl-9-chlor-5-(1-pyrrolidiny)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

Um eine Esterspaltung zu verhindern, wurde das Chlorimim **6a** in Methanol als protischem Lösungsmittel mit den sekundären alicyclischen Aminen 1-Methylpiperazin, Morpholin, Piperidin und Pyrrolidin rückfließend erhitzt.

Es entstanden die in 5-Position substituierten Verbindungen **14a**, **15a**, **16a** und **17a** (Schema 34). Die Struktur von **15a** konnte mittels Röntgenbeugung bestätigt werden (Abbildung 27).

Bei den gebildeten Verbindungen handelte es sich jeweils um gelbe Verbindungen. Die ^{13}C -NMR-Daten der jeweiligen Benzo[c][2,7]naphthyridin-Ringe sind nahezu identisch (Tabelle 1). Die Substituenten an C-5 üben keinen entscheidenden Einfluss auf die chemischen Verschiebungen aus. Die Zuordnung der Signale in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren erfolgte an Hand der Kopplungskonstanten und Signalmultiplizitäten sowie durch Korrelationspektren.



Schema 34

Verbindung		14a	15a	16a	17a
Substituent an C-5		1-Methylpiperazin	Morpholin	Piperidin	Pyrrolidin
C-Atom ppm	4a	115.53	115.46	116.73	116.13
	10a	118.93	119.08	119.57	118.12
	1	123.94	123.52	123.93	123.61
	10	123.51	123.97	124.82	124.75
	9	128.51	128.73	129.67	127.44
	7	130.22	130.30	130.10	129.05
	8	131.54	131.56	131.51	131.64
	10b	135.04	135.04	136.43	136.77
	6a	144.20	144.09	145.01	145.93
	2	148.17	148.23	148.23	147.83
	4	151.76	151.83	152.41	151.68
5	158.66	158.66	159.76	155.37	
	C=O	168.81	168.79	169.44	169.57

Tabelle 1 ^{13}C -NMR-Daten von 14a-17a

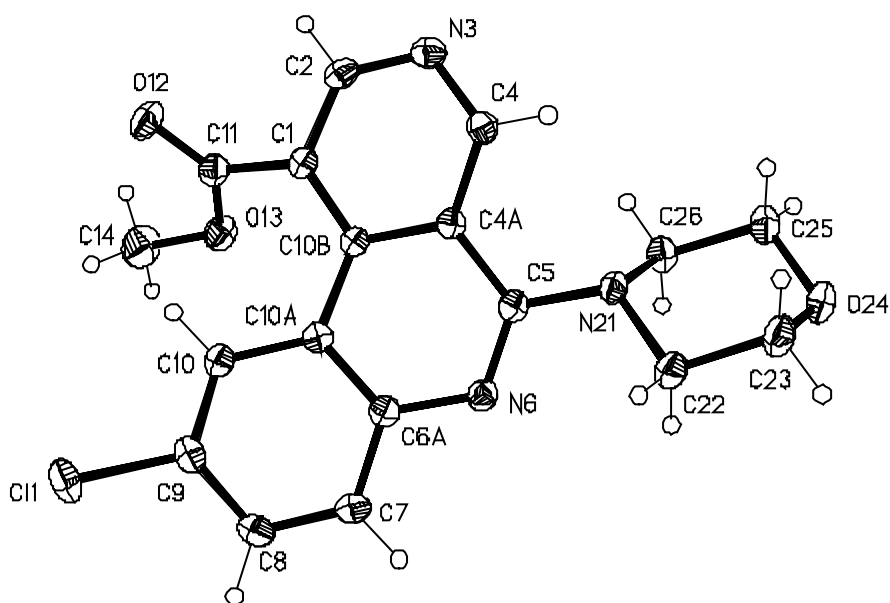
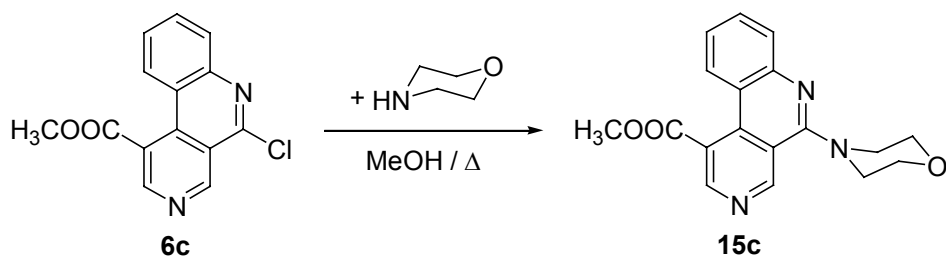


Abbildung 27 Röntgenkristallstrukturanalyse von **15a**

3.8.3.7 Methyl-5-(4-morpholinyl)benzo[*c*][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

Die Umsetzung des Chlorimins **6c** mit Morpholin in Methanol (Schema 35) ergibt das entsprechend substituierte Morpholin-Derivat **15c** in einer Ausbeute von nahezu 70 %.

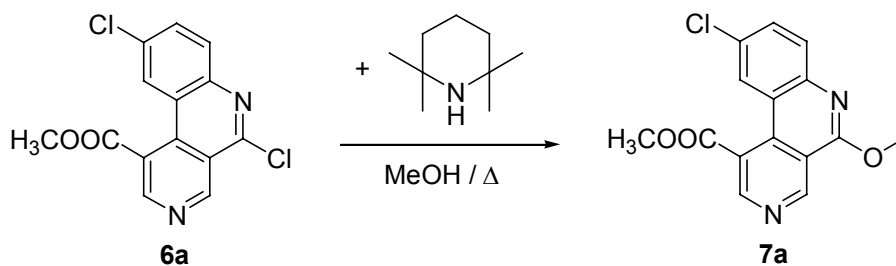
Die Zuordnung der einzelnen Protonen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erfolgte an Hand der Signalmultiplizitäten und der Kopplungskonstanten. Durch HSQC- und HMBC-Spektren wurden auch alle Kohlenstoffatome eindeutig zugeordnet.



Schema 35

Der Chlorsubstituent in 9-Position hat keinen Einfluss auf das Reaktionsverhalten. Sekundäre alicyclische Amine reagieren im Gegensatz zur Novaldiaminbase als primäres aliphatisches Amin sowohl mit dem Dichlorimin **6a** als auch mit dem Monochlorimin **6c** und liefern die entsprechenden in 5-Position substituierten Produkte in nahezu identischer Ausbeute.

Die Umsetzung von **6a** mit dem wesentlich stärker basischen 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin lieferte nicht das entsprechende Substitutionsprodukt, sondern es bildete sich erneut der Imidoester **7a**, der auch schon bei der Reaktion von **6a** mit der Novaldiaminbase in Methanol angefallen war (Schema 36).



Schema 36

Eigentlich hätte man auf Grund der größeren Basizität mit einer Steigerung der Ausbeute rechnen können. Der Imidoester **7a** bildete sich jedoch in nahezu identischer Ausbeute.

Die bisherigen Versuche zur Einführung von Substituenten in 5-Position der Chlorimine **6** wurden entweder im Überschuss einesamins oder aber in Methanol als protisches Lösungsmittel durchgeführt.

Im Folgenden wurde nun, auch um eine Imidoester-Bildung zu vermeiden, als aprotisches Lösungsmittel Toluol verwendet.

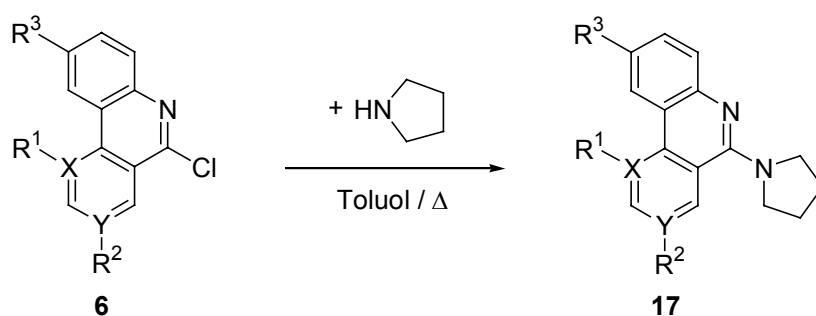
3.8.3.8 Methyl-9-chlor-5-(1-pyrrolidinyl)benzo[*h*][1,6]naphthyridin-3-carboxylat

3.8.3.9 Methyl-5-(1-pyrrolidinyl)benzo[*c*][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

3.8.3.10 Methyl-5-(1-pyrrolidinyl)benzo[*h*][1,6]naphthyridin-3-carboxylat

Die Darstellung von **17a** erfolgte bereits durch Erhitzen von **6a** mit Pyrrolidin in Methanol (vgl. Kapitel 3.8.3.6). Verwendet man nun jedoch Toluol als Lösungsmittel, so bildet sich Verbindung **17a** in fast quantitativer Ausbeute.

Um allgemeine Aussagen über die Reaktivität der Chlorimine **6** treffen zu können, wurde als Modellsubstanz für sekundäre alicyclische Amine Pyrrolidin ausgewählt und mit den Chloriminen **6a-d** in Toluol zur Reaktion gebracht (Schema 37).



6,17	X	Y	R ¹	R ²	R ³
a	C	N	COOCH ₃	-	Cl
b	N	C	-	COOCH ₃	Cl
c	C	N	COOCH ₃	-	H
d	N	C	-	COOCH ₃	H

Schema 37

Alle vier gebildeten Pyrrolidin-Derivate sind gelb gefärbt und zeigen ein UV-Maximum zwischen 350 und 360 nm. Die Zuordnungen der NMR-Signale erfolgte durch die Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten, sowie an Hand durchgeführter HSQC- und HMBC-Experimente.

Bei den Dichlorverbindungen **6a,b** wurden Ausbeuten von 60 – 95 % erzielt, während bei Umsetzung der Monochlorverbindungen **6c,d** nur knapp 50 % von den erwarteten Produkten isoliert werden konnten.

Aus der zum NMR abgegebenen Probe von **17b** in Deuteriochloroform wurden Kristalle isoliert, die einer Röntgenkristallstrukturanalyse zugeführt werden konnten (Abbildung 28). Interessanterweise kristallisierte die Verbindung mit einem Molekül CDCl_3 aus.

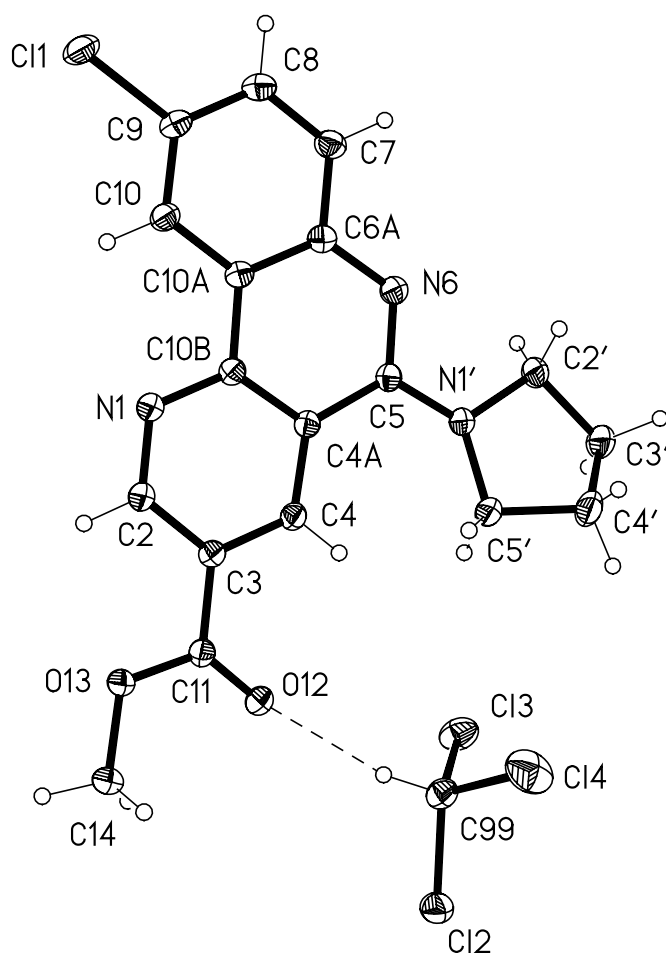
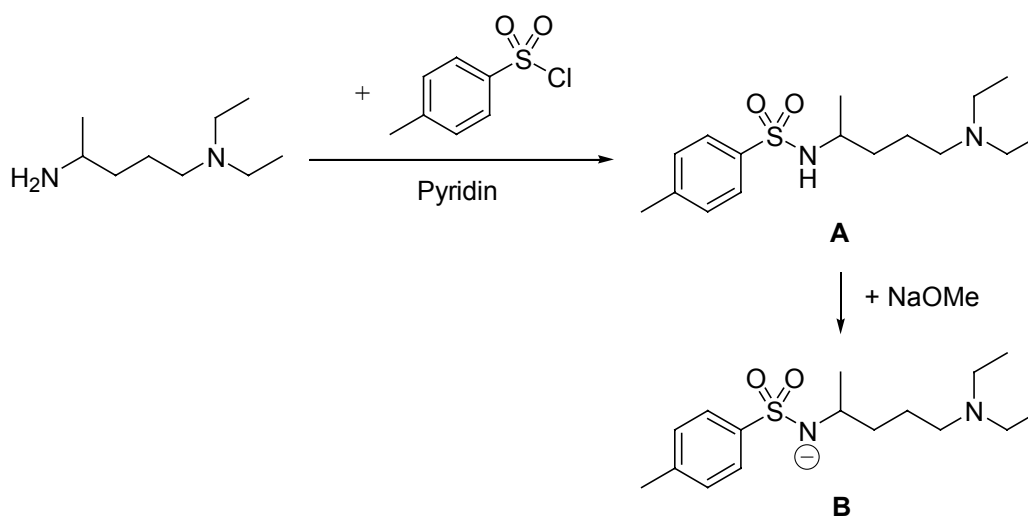


Abbildung 28 Röntgenkristallstruktur von **17b**

Da bei Verwendung von sekundären Aminen bisher immer eine Substitution in 5-Position erfolgte, wurde überlegt, ob man die Novaldiaminbase nicht zunächst durch Tosylierung in ein sekundäres Amin (**A**) überführt [45-46] und durch anschließende Deprotonierung mit Natriummethanolat das für die Reaktion benötigte nucleophile Reagenz (**B**) herstellt (Schema 38).



Schema 38

Die Schutzgruppe sollte nach erfolgter Substitution am Chlorimin wieder abgespalten werden.

Auch nach wiederholten Versuchen ist es nicht gelungen, das Tosylierungsprodukt **A** [46] zu isolieren.

Die erhaltenen Daten deuteten nicht auf die Bildung des Sulfonamids hin, sondern lediglich auf eine Salzbildung.

Weitere Versuche, die Novaldiaminbase in die Chlorimine einzuführen, wurden nicht unternommen.

3.8.4 Umsetzung mit dem weichen Nucleophil Natriumazid

Um Aussagen über die Reaktivität treffen zu können, setzten *Görlitzer* et al. [47] Chlornaphthyridine zur Darstellung von anellierten Tetrazolen mit dem weichen Nucleophil Natriumazid in DMF um.

Nach der gleichen Methode wurde ebenfalls versucht, aus dem Chlorimin **6a** das anellierte Tetrazol **A** (Abbildung 29) darzustellen.

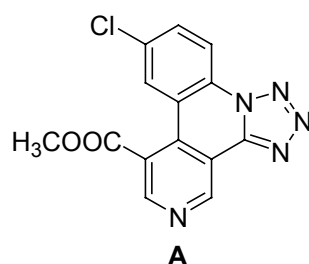


Abbildung 29

3.8.4.1 Methyl-9-chlor-5-(dimethylamino)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

Der isolierte, gelb gefärbte Feststoff zeigt im UV-Spektrum ein Maximum bei 344 nm und im FT-IR-Spektrum die charakteristische Estercarbonylvalenzschwingung bei 1725 cm^{-1} . Das EI-Massenspektrum liefert den Molpeak bei m/z 315 $[M]^{+\bullet}$ und den Basispeak bei m/z 314. Das Isotopenmuster zeigt, dass ein Chlor-Atom im Molekül verblieben ist. Das erwartete Tetrazol **A** hat jedoch eine Masse von m/z 313. Somit kommt diese Struktur für das angefallene Produkt nicht in Frage.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum fallen sofort zwei scharfe Singulets im hohen Feld auf. Unter dem Singulett bei $\delta = 4.10$ ppm liegen die drei Protonen der Methylester-Gruppe und unter dem Singulett bei $\delta = 3.23$ ppm sind sechs Protonen, entsprechend zwei äquivalenten Methyl-Gruppen, lokalisiert.

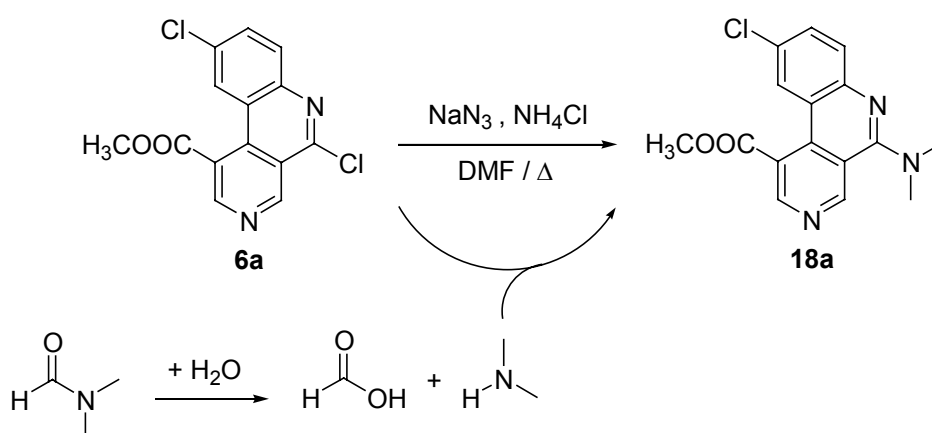
Alle anderen Signale liegen im Aromatenbereich und werden über die Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten dem Benzo[c][2,7]naphthyridin-

Grundkörper zugeordnet. Das ^{13}C -NMR-Spektrum bestätigt die Äquivalenz zweier Methyl-Gruppen, da hier im hohen Feld neben dem Signal für die Estermethyl-Gruppe nur noch ein weiteres Signal registriert wurde. Es kann sich bei dem isolierten Produkt also nicht um ein Tetrazol handeln.

Der Substituent an C-5 weist eine Masse von m/z 44 auf und enthält zwei äquivalente Methyl-Gruppen. Somit kommt als Strukturelement nur Dimethylamin in Betracht. Da dem Reaktionsansatz bewusst kein Dimethylamin zugefügt wurde, kann dieses nur aus dem als Lösungsmittel fungierenden DMF stammen.

Bei dem entstandenen Produkt **18a** handelt es sich also um das Methyl-9-chlor-5-(dimethylamino)benzo[*c*][2,7]naphthyridin-1-carboxylat.

Das verwendete DMF enthielt zu einem geringen Prozentsatz die Spaltprodukte Dimethylamin und Ameisensäure. Das sekundäre Amin reagierte mit dem Chlorimin **6a** und bildete Verbindung **18a** in einer Ausbeute von 29 % (Schema 39).

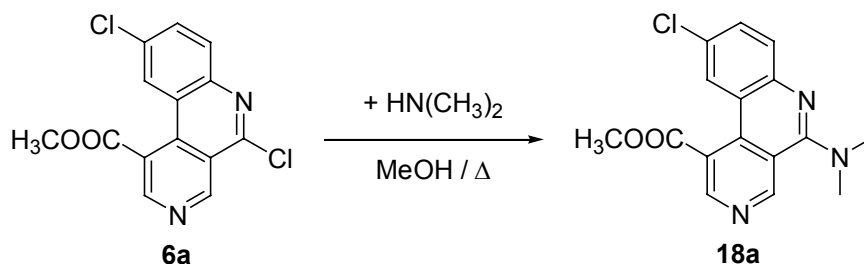


Schema 39

Die gewünschte Tetrazolbildung kann aber nicht ausgeschlossen werden. Die Anzahl der zu erwartenden Signale im NMR-Spektrum wäre identisch mit der des eingesetzten Chlorimins **6a**. Die chemischen Verschiebungen der einzelnen Resonanzsignale dürften auch mit denen des Chlorimins korrelieren. Laut dc Kontrolle verbleibt am Startfleck eine Substanz, bei der es sich um das

gewünschte Tetrazol handeln könnte. Eine Isolierung dieser Substanz gelang jedoch nicht.

Zum Strukturbeweis wurde das Dimethylamin-Derivat **18a** auch durch Erhitzen von **6a** mit einer ethanolischen Dimethylamin-Lösung (33 %) in Methanol dargestellt (Schema 40). Verbindung **18a** konnte so in einer Ausbeute von 95 % erhalten werden.



Schema 40

Der sich nach Reaktionsende aus der abkühlenden Lösung abscheidende Niederschlag stellt das gewünschte Produkt **18a** in analysenreiner Form dar.

3.8.5 Darstellung von 5-Amino-Derivaten

Görlitzer et al. [48] überführten 11-Chlorchinoline in die korrespondierenden 11-Aminochinoline, um diese analog der von *Elderfield* [49] entwickelten Primaquin-Synthese mit 2-(4-Brompentyl)phthalimid umzusetzen.

Anschließende Hydrolyse mit Hydrazin sollte dann Primaquin-analoge Tetracyclen ergeben, was jedoch nicht gelang.

Zur Darstellung der Aminochinoline wird die entsprechende Chlorverbindung nach *Görlitzer* et al. mit Ammoniumchlorid und Ammoniumacetat in einer zugeschmolzenen Ampulle für einen Tag im Luftbad bei 200 °C aufbewahrt.

Abweichend von dieser Vorschrift wurde das Chlorimin **6a** mit Ammoniumchlorid und Ammoniumacetat in DMF rückfließend erhitzt.

3.8.5.1 9-Chlor-*N,N*-dimethylbenzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-amin

Im FT-IR-Spektrum der isolierten Verbindung fällt sofort das Fehlen der Carbonylschwingung um 1720 cm^{-1} auf. Hinweise auf NH- bzw. NH_2 -Valenzschwingungen sind nicht zu erkennen. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, wo ebenfalls keine Hinweise auf NH-Protonen auszumachen sind. Bei $\delta = 3.24\text{ ppm}$ treten sechs äquivalente Protonen als Singulett in Resonanz, was zu dem Schluss führt, dass es sich hier ebenfalls um einen Dimethylamin-Rest handelt. Da für die Protonen der Methylester-Gruppe kein Resonanzsignal registriert wurde, muss hier eine Demethoxycarbonylierung eingetreten sein.

Neben dem als Singulett erscheinenden 4-H, sind noch zwei Dubletts mit $^3J = 5.5\text{ Hz}$ auszumachen, die für das 1-H und 2-H stehen. Die Protonen in 7-, 8- und 10-Stellung werden über ihre Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten eindeutig zugeordnet. Die Decarboxylierung zeigt sich auch im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum, wo im tiefen Feld bei $\delta \sim 170\text{ ppm}$ kein Signal mehr zu registrieren ist. Das Signal im hohen Feld bei $\delta = 42.39\text{ ppm}$ wird durch die äquivalenten *N*-Methyl-Gruppen erzeugt. Die Zuordnung aller weiteren Kohlenstoffatome erfolgte an Hand der durchgeführten HSQC- und HMBC-Experimente.



Schema 41

Die gelb gefärbten Kristalle liefern im UV-Spektrum ein Maximum bei 332 nm . Im EI-Massenspektrum wird der Molpeak bei $m/z\ 257\ [\text{M}]^{++}$ registriert und der Basispeak bei $m/z\ 256$. Durch den Dimethylamin-Anteil im DMF ist es auch hier vorrangig zur Reaktion des sekundären Amins mit dem Chlorimin **6a**

gekommen und es bildete sich Verbindung **19a** in einer Ausbeute von knapp 50 % (Schema 41). Die Bildung des gewünschten 5-Aminobenzonaphthyridins konnte nicht nachgewiesen werden.

Die bei der Reaktion verwendete Temperatur von $\sim 150\text{ }^{\circ}\text{C}$ reicht aus, um eine Demethoxycarbonylierung herbeizuführen.

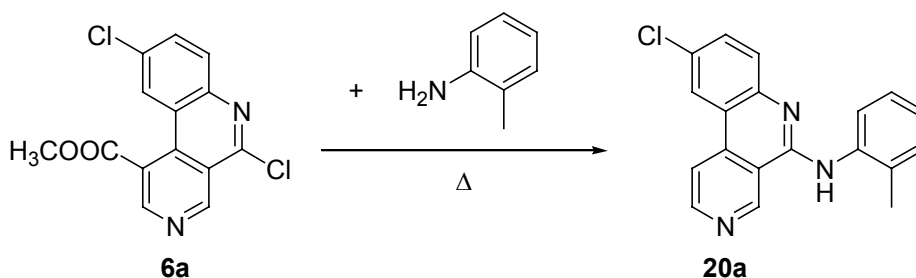
3.8.6 Umsetzung mit primären aromatischen Aminen

3.8.6.1 *ortho*-Toluidin

3.8.6.1.1 9-Chlor-*N*-(2-methylphenyl)benzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-amin

Görlitzer et al. [50] setzten Chlorverbindungen mit primären aromatischen Aminen um, wobei *ortho*-Toluidin als Modellsubstanz diente.

Die Umsetzung von **6a** erfolgte zunächst durch Erhitzen in einem Überschuss von *ortho*-Toluidin (Schema 42).



Schema 42

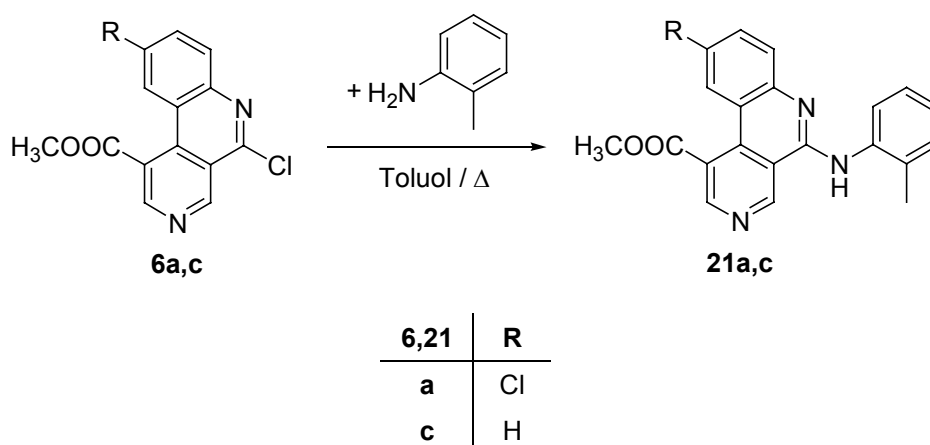
Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum fällt sofort das Fehlen der Methylester-Gruppe auf, was auch in dem FT-IR-Spektrum zu erkennen ist. Neben dem Signal für die NH-Valenzschwingung sind noch Schwingungsbanden um 1600 cm^{-1} auszumachen. Aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum kann entnommen werden, dass das 2-H nun einen Kopplungspartner hat, da es als Dublett erscheint und nicht wie bei

der Ausgangsverbindung mit vorhandenem Ester als Singulett. Im Aromatenbereich erscheinen zusätzlich die Signale des Toluidinsubstituenten. Von daher muss auch hier eine Demethoxycarbonylierung eingetreten sein. Dies kann durch das ^{13}C -NMR-Spektrum bestätigt werden, in dem weder ein Signal für das Carbonyl-Kohlenstoffatom noch für die Methyl-Gruppe des Esters vorhanden ist. C-1 ist nun nicht mehr als quartäres C-Atom auszumachen. Der Molpeak wird im EI-Massenspektrum bei m/z 319 $[\text{M}]^{+\bullet}$ und der Basispeak bei m/z 304 registriert. Die Massendifferenz von 15 lässt auf die Fragmentierung der Toluidinmethyl-Gruppe schließen.

Durch Reaktion in einem primären aromatischen Amin als Lösungsmittel erfolgt die gewünschte Substitution in 5-Position und in diesem Fall wird durch die hohe Temperatur sogar eine Demethoxycarbonylierung herbeigeführt.

3.8.6.1.2 Methyl-9-chlor-5-(2-methylanilino)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

Das Erhitzen von **6a** in *ortho*-Toluidin führte unter Demethoxycarbonylierung zu **20a**. Bei Umsetzung von **6a,c** mit *ortho*-Toluidin in Toluol wurde jeweils ein gelber Feststoff isoliert (Schema 43).



Schema 43

Zur Aufreinigung musste bei **21a** eine FC angeschlossen werden, ehe das reine Produkt in einer Ausbeute von 80 % erhalten wurde. Im FT-IR-Spektrum fällt neben einer scharfen NH-Bande eine Carbonylvalenzschwingung auf. Eine Demethoxycarbonylierung ist somit nicht eingetreten.

Der Molpeak, der zugleich Basispeak ist, wird bei m/z 377 $[M]^{+\bullet}$ registriert. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum treten die Protonen der Methylester-Gruppe bei $\delta = 4.04$ ppm in Resonanz und die der 2'-Methyl-Gruppe bei $\delta = 2.23$ ppm. Die Zuordnung aller weiteren Protonen erfolgte wiederum an Hand der Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten. Das Singulett für das NH-Proton ist leicht verbreitert und liegt mit $\delta = 9.60$ ppm zwischen den beiden Singulett für das 2-H und 4-H. Die endgültige Zuordnung auch der Kohlenstoffatome erfolgte hier ebenfalls mit Hilfe der zweidimensionalen Spektren der HSQC- und HMBC-Experimente.

3.8.6.1.3 Methyl-5-(2-methylanilino)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

Die aromatischen Protonen von **21c** werden im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nur als ein Multiplett registriert. Das NH-Proton tritt bei $\delta = 9.49$ ppm in Resonanz und ist somit im Vergleich zu **21a** leicht hochfeldverschoben.

Die Kohlenstoffatome werden an Hand der zweidimensionalen Spektren zugeordnet. Im EI-Massenspektrum ist kein Chlor-Isotopenmuster mehr zu erkennen, was die erwünschte Substitution in 5-Position bestätigt. Der Basispeak bei m/z 328 wird durch Fragmentierung einer Methyl-Gruppe erzielt und ist somit um 15 Masseneinheiten kleiner als der Molpeak.

Mit dem *ortho*-Toluidinsubstituenten sind damit Strukturen entstanden, die als Analoga des **SK&F 96067** (Abbildung 30) angesehen werden können.

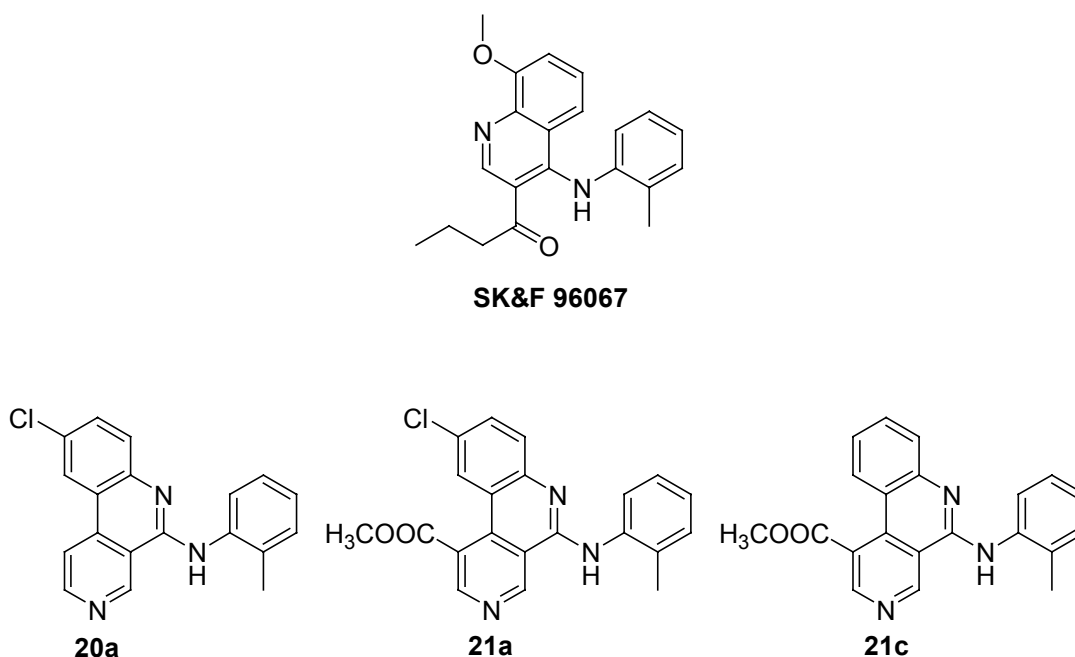


Abbildung 30

Neben den beiden dargestellten Verbindungen **21a,c** mit Methylester-Gruppe hat auch **20a** als Demethoxycarbonylierungs-Produkt von **21a** strukturelle Ähnlichkeit mit dem **SK&F 96067**.

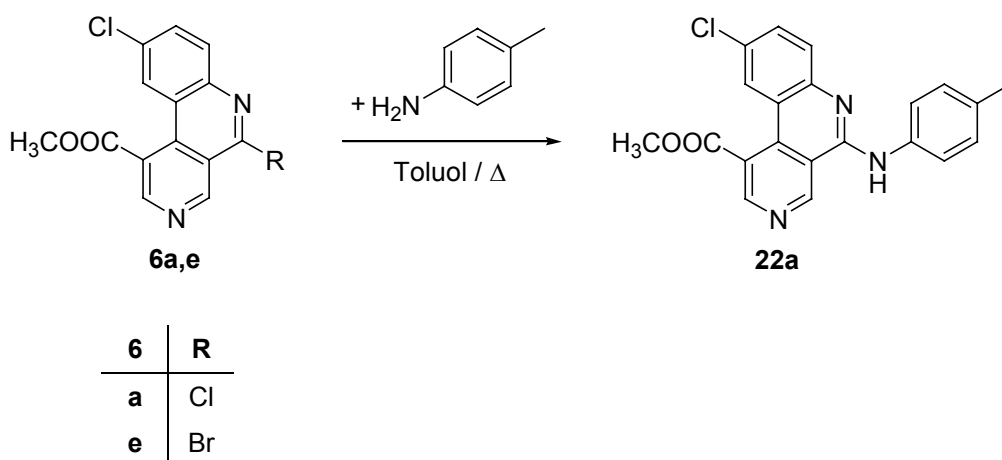
Nach einem Artikel von *Ife* [51] hemmt **SK&F 96067** reversibel die im Magen lokalisierte H^+/K^+ -ATPase.

3.8.6.2 *para*-Toluidin

3.8.6.2.1 Methyl-9-chlor-5-(4-methylanilino)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

Die Darstellung von **22a** erfolgte durch Reaktion des Chlorimins **6a** und des Bromimins **6e** mit *para*-Toluidin in Toluol (Schema 44). Die Ausbeute lag in

beiden Fällen bei 74-75 %. Die Reaktivität vom Chlorimin und Bromimin ist somit identisch.



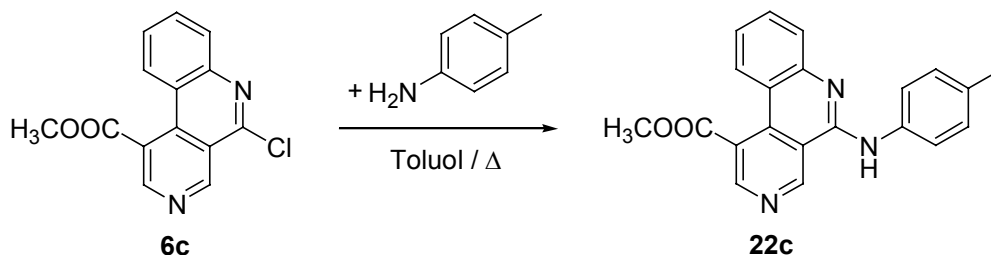
Schema 44

Ein UV-Maximum liegt bei 358 nm und der Molpeak wird im EI-Massenspektrum bei m/z 377 $[\text{M}]^{+\bullet}$ registriert. Durch Fragmentierung des NH-Protons resultiert der Basispeak bei m/z 376. Im FT-IR-Spektrum ist neben der Estercarbonylschwingung bei 1721 cm^{-1} noch die NH-Valenzschwingung des sekundären aromatischen Amins bei 3421 cm^{-1} zu nennen. Die Protonen in 2',6'- und 3',5'-Stellung sind chemisch jeweils äquivalent und treten als Dubletts mit $^3J = 8.4 \text{ Hz}$ bei $\delta = 7.85 \text{ ppm}$ und $\delta = 7.20 \text{ ppm}$ in Resonanz. Die Zuordnung der weiteren Protonen erfolgte an Hand der Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten. Die Zuordnungen der chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffatome wurde durch Vergleich mit **21a** vorgenommen.

3.8.6.2.2 Methyl-5-(4-methylanilino)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

Der sich abscheidende gelbe Niederschlag aus dem Reaktionsgemisch von **6c** mit *para*-Toluidin in Toluol stellt das gewünschte Substitutionsprodukt **22c** in einer Ausbeute von 40 % dar (Schema 45).

Die 2',6'- und 3',5'-Protonen erscheinen ebenfalls als Dubletts mit $^3J = 8.3$ Hz. Alle weiteren Signale werden durch die Korrelationsspektren ebenfalls eindeutig zugeordnet. Die NH-Valenzschwingung tritt im FT-IR-Spektrum bei 3351 cm^{-1} und die Estercarbonylschwingung bei 1716 cm^{-1} auf. Der Basispeak im EI-Massenspektrum ist auch hier um eine Masseneinheit kleiner als der Molpeak, der bei $m/z\ 343\ [M]^+$ registriert wird.



Schema 45

Obwohl die Reaktionsbedingungen identisch mit denen von **22a** waren, wurde nur die Hälfte an Produkt gebildet. Eine Verlängerung der Reaktionszeit führte aber nicht zu einer Steigerung der Ausbeute.

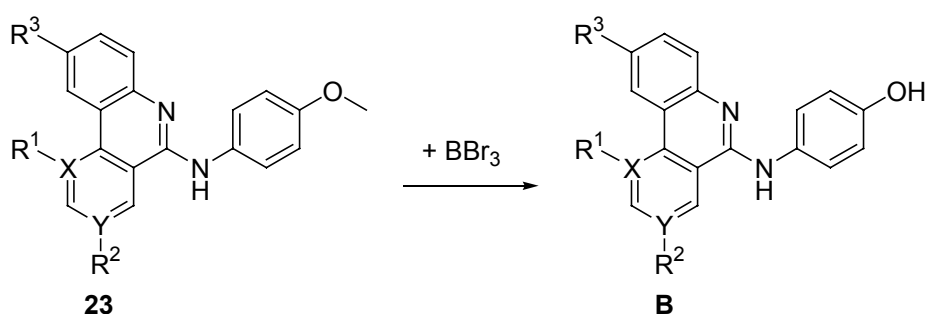
Bei der Reaktion mit primären aromatischen Aminen (*ortho*- und *para*-Toluidin) erfolgt die gewünschte Substitution, jedoch werden signifikante Unterschiede bei den Ausbeuten erzielt. Während **6a** und **6e** annähernd identische Ausbeuten bei der Umsetzung mit *para*-Toluidin lieferten, führte die Umsetzung von **6c** zu einer Verminderung um ca. 50 %. Das gleiche Ergebnis wurde auch bei der Umsetzung mit *ortho*-Toluidin erzielt. Bei Verwendung von **6c** fiel ebenfalls nur die Hälfte an Produkt an, verglichen mit der Ausbeute bei der Umsetzung mit **6a**.

3.8.6.3 *para*-Anisidin

Die Einführung von 4-Aminophenol in die Chlorimine scheiterte an der bestehenden Oxidationsmöglichkeit zu Chinoniminen. So konnte beim Erhitzen

von **6a** mit 4-Aminophenol in Toluol weder das gewünschte Substitutionsprodukt isoliert noch die Edukte zurückgewonnen werden.

Die Einführung des 4-Aminophenol-Substituenten kann erfolgen, indem das Chlorimin zunächst mit *para*-Anisidin umgesetzt wird. Das dabei entstehende Methoxyanilin-Derivat **23** sollte durch anschließende Etherspaltung mit Bortribromid zu dem 4-Hydroxyanilin-Derivat **B** umgesetzt werden (Schema 46).



23,B	X	Y	R ¹	R ²	R ³
a	C	N	COOCH ₃	-	Cl
b	N	C	-	COOCH ₃	Cl

Schema 46

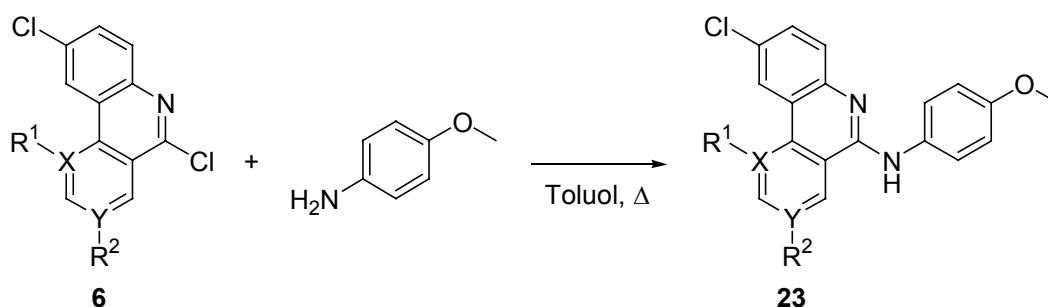
3.8.6.3.1 Methyl-9-chlor-5-(4-methoxyanilino)benzo[*c*][2,7]-naphthyridin-1-carboxylat

3.8.6.3.2 Methyl-9-chlor-5-(4-methoxyanilino)benzo[*h*][1,6]-naphthyridin-3-carboxylat

Die Umsetzung von **6a,b** mit *para*-Anisidin in Toluol lieferte die gelben Substitutionsprodukte **23a,b** in Ausbeuten von 50 – 75 % (Schema 47).

Der Molpeak im EI-Massenspektrum wurde jeweils bei m/z 393 [M]⁺⁺ registriert und ist zugleich der Basispeak. Die Zuordnungen der Protonen erfolgte an Hand der Kopplungskonstanten und Signalmultiplizitäten, wobei das 10-H von **23b** im Vergleich zum 10-H von **23a** tieffeldverschoben ist. Dies ist wiederum

durch den Stickstoff in 1-Position zu erklären. Die endgültige Zuordnung aller Kohlenstoffatome erfolgte durch HSQC- und HMBC-Spektren.



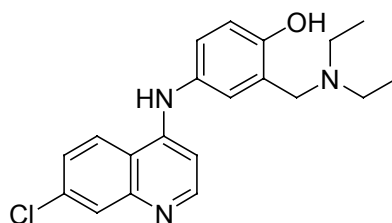
6,23	X	Y	R ¹	R ²	R ³
a	C	N	COOCH ₃	-	Cl
b	N	C	-	COOCH ₃	Cl

Schema 47

Bei der anschließend durchgeführten Etherspaltung konnten jedoch die 4-Hydroxyanilin-Derivate nicht erhalten werden. Auch nach durchgeführter fc Reinigung ist es nicht gelungen, ein Produkt zu isolieren.

3.8.6.4 Aminophenole

Amodiaquin (Abbildung 31) stellt ein Antimalariamittel mit Phenol-*Mannich*-Seitenkette dar. Als unerwünschte Arzneimittelwirkung kann neben einer Leberschädigung auch eine Agranulozytose auftreten.

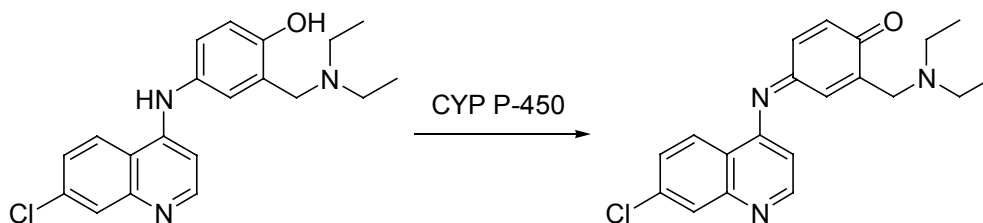


Amodiaquin

Abbildung 31

Diese beobachteten toxischen Effekte werden mit der Bildung eines elektrophilen Metaboliten in Verbindung gebracht.

Durch Oxidation des 4-Aminophenols bildet sich das entsprechende Chinonimin, das an zelluläre Makromoleküle binden und hypersensitive Reaktionen auslösen kann (Schema 48) [52].



Schema 48

Das als Analgetikum eingesetzte Paracetamol (4-Hydroxyacetanilid) wird in der Leber auf Grund der enthaltenen 4-Aminophenol-Struktur ebenfalls durch Cytochrom P-450 zum Chinonimin metabolisiert und schädigt so neben den Leberzellen auch die Nierentubuli.

Bei der von O'Neill et al. [52] dargestellten zum Amodiaquin isomeren Verbindung Isoquin (Abbildung 32) treten diese Effekte nicht auf, da durch den Positionstausch der OH-Gruppe und der Seitenkette die Oxidation zum Chinonimin verhindert wird.

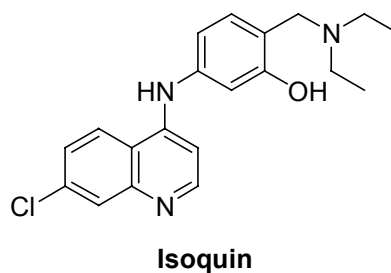


Abbildung 32

Die Einführung von Phenol-*Mannich*-Seitenketten in die Chlorimine **6** kann auf zwei Arten erfolgen:

Im ersten Fall werden zunächst durch Umsetzung mit 3-Aminophenol die entsprechenden in 5-Position substituierten Produkte gebildet, die in einem nachfolgenden Schritt zu den Isoquin-Analoga aminomethyliert werden.

Für die zweite Methode müssen zunächst die Phenol-*Mannich*-Seitenketten hergestellt werden, die dann mit den Chloriminen **6** zur Reaktion gebracht werden (vgl. Kapitel 3.8.8).

3.8.6.4.1 Methyl-9-chlor-5-(3-hydroxyanilino)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

3.8.6.4.2 Methyl-9-chlor-5-(3-hydroxyanilino)benzo[h][1,6]naphthyridin-3-carboxylat

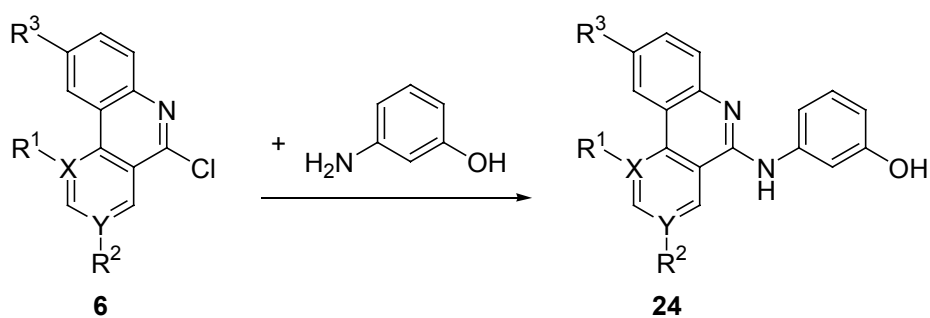
3.8.6.4.3 Methyl-5-(3-hydroxyanilino)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

3.8.6.4.4 Methyl-5-(3-hydroxyanilino)benzo[h][1,6]naphthyridin-3-carboxylat

Durch rückfließendes Erhitzen der Chlorimine **6a-d** mit 3-Aminophenol in Lösung wurden die in 5-Position substituierten Verbindungen **24a-d** (Schema 49) erhalten.

Alle vier Produkte sind gelb gefärbt und zeigen ein UV-Maximum zwischen 355 und 365 nm. In den FT-IR-Spektren sind jeweils die Carbonylvalenzschwingungen der Ester um 1720 cm^{-1} , sowie Banden für die NH- und OH-Schwingungen zu erkennen. Die Basispeaks im EI-Massenspektrum werden durch Fragmentierung eines Protons erhalten und sind somit um eine Masseneinheit kleiner als die jeweiligen Molpeaks.

Die Zuordnung der einzelnen NMR-Signale erfolgte bei **24a,b** durch zweidimensionale Spektren und bei **24c,d** durch Vergleich mit den Ergebnissen von **24a,b**.



6,24	X	Y	R ¹	R ²	R ³
a	C	N	COOCH ₃	-	Cl
b	N	C	-	COOCH ₃	Cl
c	C	N	COOCH ₃	-	H
d	N	C	-	COOCH ₃	H

Schema 49

Zur Darstellung von **24a** wurde **6a** mit 3-Aminophenol in Toluol rückfließend erhitzt. Nach beendeter Reaktion ist dem noch warmen Ansatz zum Lösen von überschüssigem 3-Aminophenol Methanol zugefügt worden. Aus dieser Lösung konnten Einkristalle isoliert werden, die mittels Röntgenbeugung vermessen wurden.

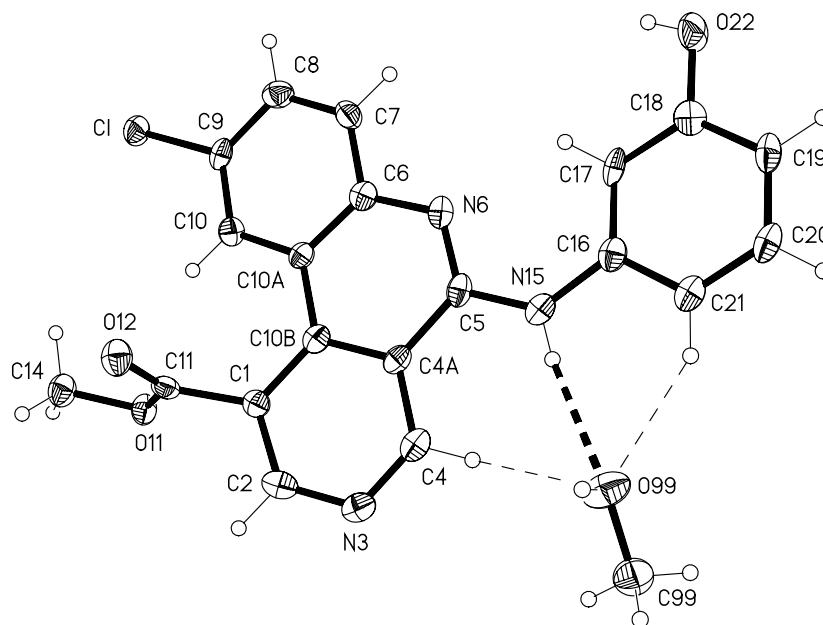


Abbildung 33 Röntgenkristallstruktur von **24a**

Die Röntgenkristallstrukturanalyse von **24a** (Abbildung 33) zeigt neben der Substitution an C-5, dass das NH-Proton an N-15 eine Wasserstoffbrücke zum Sauerstoffatom O-99 eines Methanol-Moleküls ausbildet.

3.8.7 Aminomethylierung der 3-Hydroxyanilino-Derivate 24

Aus den dargestellten 3-Hydroxyanilino-Derivaten **24a-d** können durch *Mannich*-Reaktion [53] Verbindungen mit einer basischen Seitenkette erhalten werden.

Als Aminkomponenten wurden für Verbindung **24b** zum Einen Diethylamin und zum Anderen Piperidin gewählt.

In beiden Fällen konnte nach der Umsetzung mit Formaldehyd-Lösung (35 %) in Ethanol ein gelber Feststoff isoliert werden.

3.8.7.1 Methyl-5-{2,4-bis[(diethylamino)methyl]-3-hydroxyanilino}-9-chlorbenzo[*h*][1,6]naphthyridin-3-carboxylat

3.8.7.2 Methyl-5-{2,4-bis[(diethylamino)methyl]-5-hydroxyanilino}-9-chlorbenzo[*h*][1,6]naphthyridin-3-carboxylat

Der Molpeak wird im EI-Massenspektrum bei m/z 549 $[M]^+$ registriert, was auf eine zweifache Aminomethylierung am 3-Hydroxyanilin-Rest hindeutet. Aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum geht hervor, dass es sich um ein Produktgemisch aus zwei Einzelsubstanzen im Verhältnis von 7 : 3 handelt. Eine Zuordnung der einzelnen Signale zu den beiden Verbindungen ist möglich. Die Protonen des Benzo[*h*][1,6]naphthyridin-Trizyklus werden über die Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten zugeordnet. Die erfolgte Bisaminomethylierung am Aminophenol-Ring liefert für das Hauptprodukt zwei Dubletts mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 8.3$ Hz und für die zweite Verbindung werden

zwei Singulets erhalten. Die Zuordnung aller weiteren Signale im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum erfolgte an Hand aufgenommenener Korrelationsspektren. Auf Grund dieser Informationen kommen nur die Verbindungen **25b1** und **25b2** als Produkte in Frage (Abbildung 34).

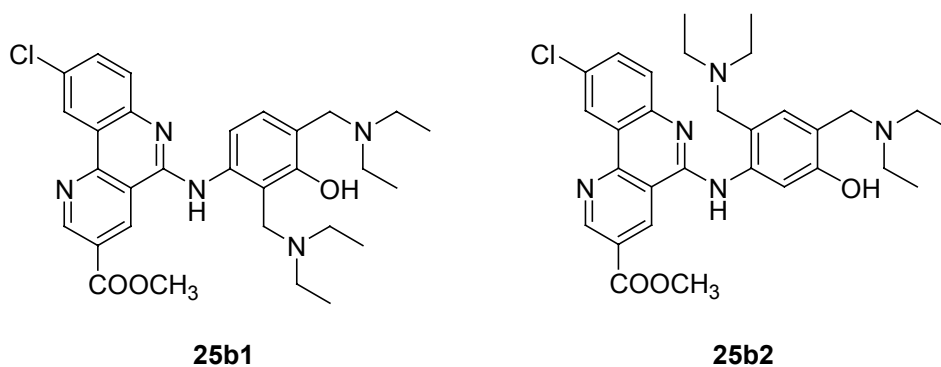


Abbildung 34

Die Eigenschaften der beiden Komponenten sind zu ähnlich, um eine Trennung mittels FC herbeizuführen.

Verbindung **25b1** kann als stellungsisomeres Analogon des Cycloquins (Abbildung 35) aufgefasst werden [54].

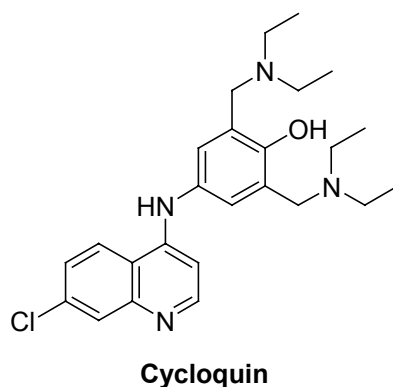
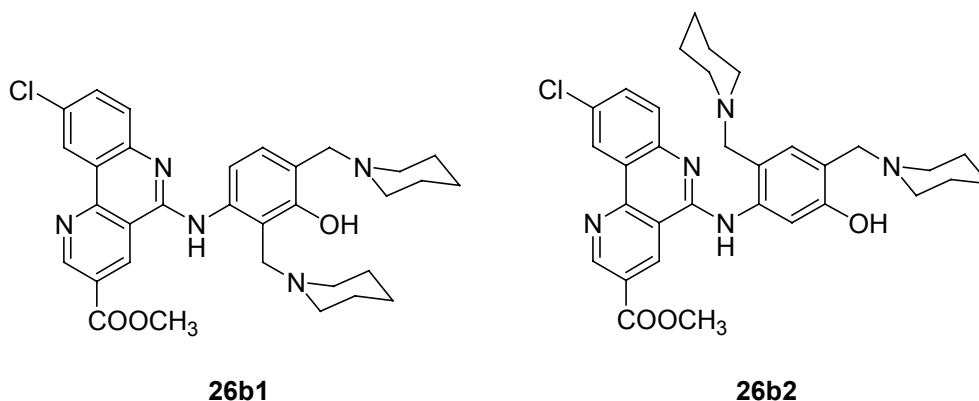


Abbildung 35

3.8.7.3 Methyl-9-chlor-5-[3-hydroxy-2,4-bis(1-piperidinylmethyl)anilino]-benzo[*h*][1,6]naphthyridin-3-carboxylat**3.8.7.4 Methyl-9-chlor-5-[5-hydroxy-2,4-bis(1-piperidinylmethyl)anilino]-benzo[*h*][1,6]naphthyridin-3-carboxylat**

Auch bei der Umsetzung mit Piperidin wurde ein nicht trennbares Produktgemisch aus zwei Verbindungen erhalten. Der Molpeak wird bei m/z 573 $[M]^+$ registriert, was auch hier auf eine Bisaminomethylierung hindeutet.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum werden beim Hauptprodukt ebenfalls zwei Dubletts mit $^3J = 8.3$ Hz registriert und für die zweite Verbindung zwei Singulets, so dass sich hier die Verbindungen **26b1** und **26b2** in einem Verhältnis von 3 : 2 gebildet haben müssen (Abbildung 36).

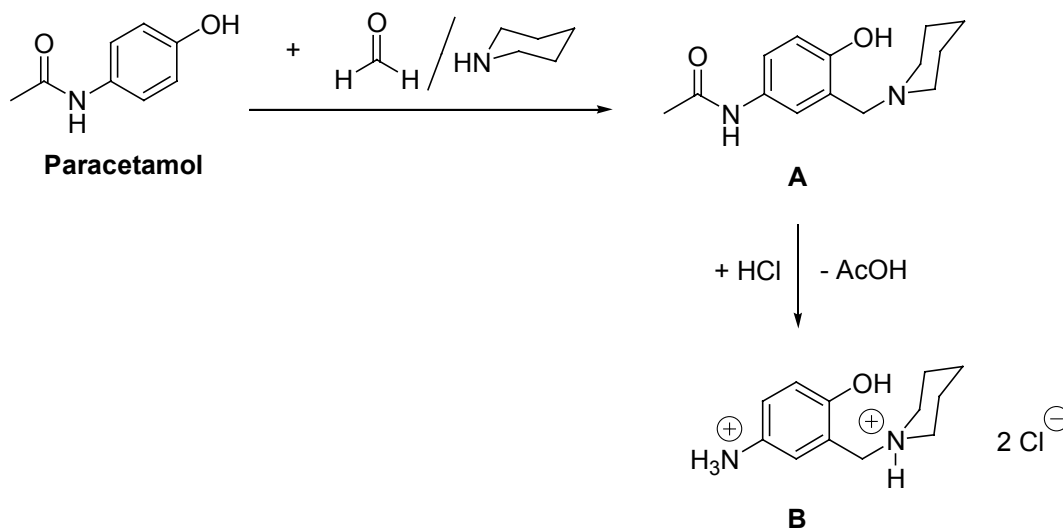
**Abbildung 36**

Sowohl bei Verwendung von Diethylamin als auch von Piperidin sind als Hauptprodukte die jeweils in *ortho*-Stellung zur phenolischen OH-Gruppe bisaminomethylierten Verbindungen **25b1** und **26b1** gebildet worden.

Da bei den ebenfalls gebildeten Bisaminomethyl-Derivaten **25b2** und **26b2** ebenfalls ein Substituent in 4'-Position eingefügt wurde, ist davon auszugehen, dass zunächst in dieser Position die Aminomethylierung erfolgt und erst danach die Substitution in der zur OH-Gruppe noch freien *ortho*- bzw. *para*-Position.

3.8.8 Darstellung von Phenol-*Mannich*-Seitenketten

Mono- bzw. bisaminomethylierte Aminophenole können nach einer Methode von *Burckhalter* et al. [55] dargestellt werden (Schema 50).



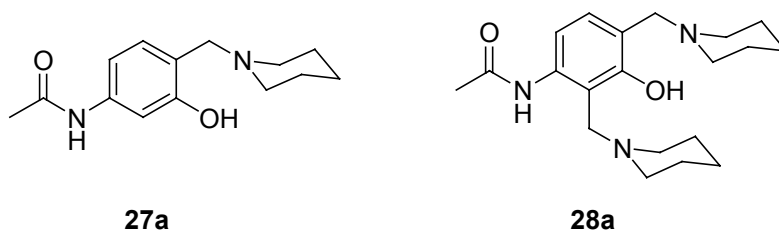
Schema 50

Ausgehend von Paracetamol (4-Hydroxyacetanilid) wird zunächst durch Umsetzung mit Piperidin und Formaldehyd-Lösung (35 %) in Ethanol das monoaminomethylierte 4-Hydroxyacetanilid (**A**) dargestellt, welches durch anschließende saure Hydrolyse das Hydrochlorid des 4-Aminophenol-Derivats (**B**) liefert.

Die Oxidationsmöglichkeit zu Chinoniminen ist der große Nachteil bei Verwendung von substituierten 4-Aminophenolen.

Durch Verwendung von 3-Hydroxyacetanilid (Metacetamol) können nach der gleichen Methode ebenfalls Aminomethylierungen durchgeführt werden.

So konnten das bereits von *O'Neill* [52] dargestellte *N*-[3-hydroxy-4-(1-piperidinylmethyl)phenyl]acetamid (**27a**) und die zweifachsubstituierte Verbindung **28a** erhalten werden (Abbildung 37).

**Abbildung 37**

Ein Vergleich der NMR-Daten von dem Monoaminomethyl-Derivat **27a** mit den Literaturdaten führt zu folgendem Ergebnis:

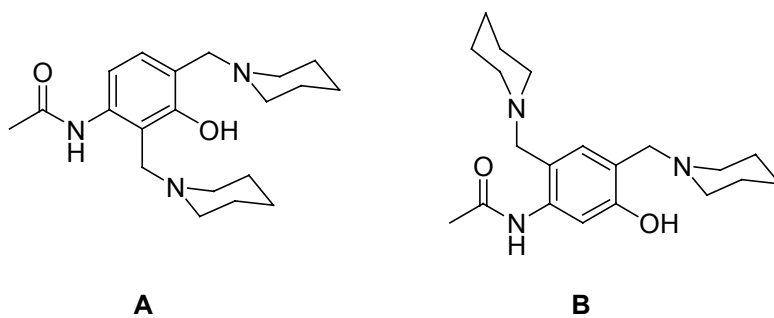
Während die ^1H -NMR-Daten nahezu identisch sind, tritt ein Unterschied bei den ^{13}C -NMR-Daten auf. Für Verbindung **27a** sollten im ^{13}C -NMR-Spektrum insgesamt 12 Signale registriert werden, davon sieben im Bereich von $\delta = 100 - 170$ ppm. Bei *O'Neill* werden acht Signale bei $\delta > 100$ ppm registriert und weitere sechs im hohen Feld, wobei zweimal $\delta = 24.96$ ppm aufgeführt ist. Somit sind insgesamt 14 Resonanzsignale angegeben. Fünf Signale für den Piperidinyln-Rest können nur auftreten, wenn die Methylen-Gruppen chemisch nicht äquivalent sind. Allerdings müssten dann auch im ^1H -NMR-Spektrum mehr Signale im hohen Feld registrierbar sein.

Bei Verbindung **27a** treten bei $\delta > 100$ ppm sieben Kohlenstoffatome in Resonanz, die mit Hilfe des DEPT-Spektrums den drei quartären Kohlenstoffatomen, der Carbonyl-Gruppe und den drei Methin-Kohlenstoffatomen zugeordnet werden können. Im hohen Feld sind neben der 4'-CH_2 -Gruppe, noch die drei Signale für den Piperidinyln-Rest zu registrieren.

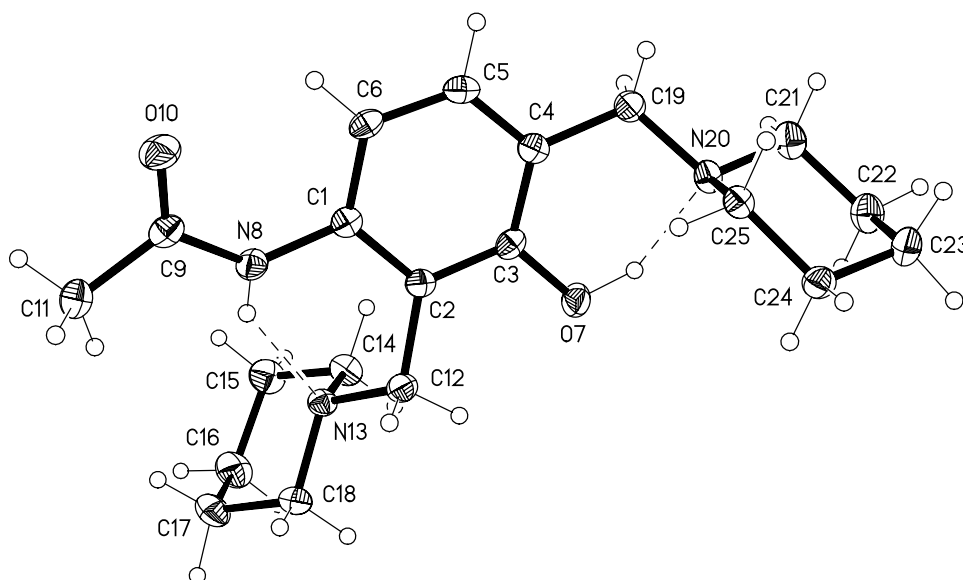
Für die bisaminomethylierte Verbindung **28a** können theoretisch die Strukturen **A** oder **B** angenommen werden (Abbildung 38).

Bei Verbindung **B** müsste im ^1H -NMR-Spektrum für die beiden aromatischen Protonen jeweils ein Singulett registriert werden.

In dem erhaltenen ^1H -NMR-Spektrum sind jedoch zwei Dubletts mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 8.2$ Hz zu erkennen, so dass das bisaminomethylierte Produkt **28a** nur die Struktur **A** aufweisen kann.

**Abbildung 38**

Diese Annahme wird durch die Röntgenkristallstrukturanalyse bewiesen (Abbildung 39).

**Abbildung 39** Röntgenkristallstruktur von **28a**

Das NH-Proton bildet eine Wasserstoffbrückenbindung zu dem Stickstoffatom des Piperidinomethyl-Restes an Position C-2 aus. Der andere Piperidin-Stickstoff ist ebenfalls an einer Wasserstoffbrückenbindung beteiligt, die über das Proton der phenolischen OH-Gruppe ausgebildet wird.

Weiterhin ist auf Grund der Stellung des Piperidinomethyl-Substituenten an Position C-4 zu entnehmen, dass sich die äquivalenten Methylen-Gruppen

chemisch nicht unterscheiden und von daher ist davon auszugehen, dass bei **27a** identische Verhältnisse vorliegen. Demnach ist die Angabe von vier Signalen für die Methylen-Gruppen, wie *O'Neill* sie getroffen hat, nicht nachvollziehbar.

3.8.9 Umsetzung mit Aminophenol-*Mannich*-Basen

Durch Umsetzung von Aminophenol-*Mannich*-Basen mit den Chloriminen **6** können Strukturen mit potentieller Antimalariawirkung erhalten werden.

Nach der sauren Hydrolyse der mono- bzw. bisaminomethylierten Verbindungen **27a** und **28a** sollten die jeweiligen Hydrochloride zugänglich sein, die anschließend mit den Chloriminen umgesetzt werden sollten. Die Isolierung der Hydrochloride gelang jedoch nicht, so dass die zur Trockne eingeeengten Ansätze nach *O'Neill* direkt mit den Chloriminen **6a,b** in Ethanol rückfließend erhitzt wurden. Leider konnten nach dieser Methode nicht die gewünschten Substitutionsprodukte erhalten werden, sondern es bildeten sich aus den verwendeten Chloriminen die entsprechenden Lactame aus.

Somit ist es nicht gelungen, die bei der Aminomethylierung des 3-Hydroxy-anilino-Derivats **24b** gebildete bispiperidinomethylierte Verbindung **26b1** auf einem alternativen Weg als Einzelsubstanz darzustellen.

3.8.9.1 Methyl-9-chlor-5-[4-hydroxy-3-(1-piperidinylmethyl)anilino]-benzo[*h*][1,6]naphthyridin-3-carboxylat

Bei der Umsetzung von **6b** mit 4-Amino-2-(1-piperidinylmethyl)phenol · 2 HCl in Ethanol konnte nach fc Aufarbeitung neben einer gelb gefärbten Verbindung noch ein farbloser Feststoff isoliert werden.

Der gelbe Feststoff wurde in einer Ausbeute von 19 % erhalten und zeigt im FT-IR-Spektrum neben einer Carbonylvalenzschwingung bei 1724 cm^{-1} noch die OH- und NH-Valenzschwingungen um 3400 cm^{-1} .

Der Molpeak wird im EI-Massenspektrum bei $m/z\ 476\ [M]^{+\bullet}$ registriert und der Basispeak bei $m/z\ 84$, was auf die Fragmentierung eines Piperidinyl-Restes schließen lässt.

Somit erfolgte die gewünschte Substitution an C-5 und es hat sich Verbindung **29b** gebildet (Abbildung 40).

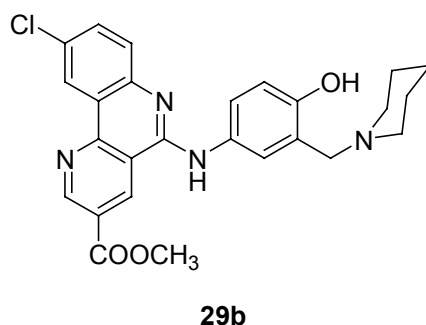


Abbildung 40

Die Zuordnung der Protonen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erfolgte an Hand der Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten. Die Resonanzsignale für das NH- und OH-Proton waren in CDCl_3 nicht registrierbar.

Die Zuordnung aller Kohlenstoffatome erfolgte durch die erhaltenen Korrelationsspektren der HSQC- und HMBC-Experimente. Für den Piperidinyl-Rest wurden im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum die erwarteten drei Signale registriert, was auch hier die chemische Äquivalenz der Methylen-Gruppen in 2'',6''- und 3'',5''-Position bestätigt.

3.8.9.2 Methyl-9-chlor-5-ethoxybenzo[*h*][1,6]naphthyridin-3-carboxylat

Der isolierte farblose Feststoff weist im FT-IR-Spektrum neben einer Carbonylvalenzschwingung bei 1726 cm^{-1} und C=C-Valenzschwingungen bei 1600 cm^{-1} keine weiteren charakteristischen Banden auf. Der Molpeak wird im EI-Massen-

spektrum bei m/z 316 $[M]^{+\bullet}$ registriert und der Basispeak liegt 28 Masseneinheiten tiefer bei m/z 288.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum fallen im hohen Feld neben dem Singulett für die Methylester-Gruppe bei $\delta = 4.05$ ppm sofort ein Quartett bei $\delta = 4.68$ ppm und ein Triplett bei $\delta = 1.56$ ppm mit gleicher Kopplungskonstante auf. Dies ist ein sicheres Indiz für das Vorliegen einer Ethoxy-Gruppe, die nur aus dem als Lösungsmittel verwendeten Ethanol stammen kann.

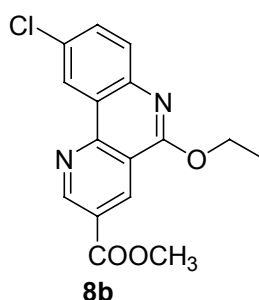


Abbildung 41

Das Lösungsmittel Ethanol im Reaktionsansatz führte auch hier dazu, dass sich der Imidoester **8b** (Abbildung 41) bildete und in einer Ausbeute von 51 % isoliert werden konnte.

3.8.9.3 Methyl-5-[4-hydroxy-3-(1-piperidinylmethyl)anilino]-benzo[*c*][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

Rückfließendes Erhitzen von **6c** in Toluol mit 4-Amino-2-(1-piperidinylmethyl)phenol · 2 HCl lieferte nach fc Aufarbeitung die gelb gefärbte Verbindung **29c** in einer Ausbeute von 81 % (Abbildung 42).

Auch hier finden sich im FT-IR-Spektrum neben der Estercarbonylschwingung bei 1716 cm^{-1} die NH- und OH-Valenzschwingungen um 3370 cm^{-1} . Der Molpeak ist zugleich der Basispeak und wird im EI-Massenspektrum bei m/z 442 $[M]^{+\bullet}$ registriert.

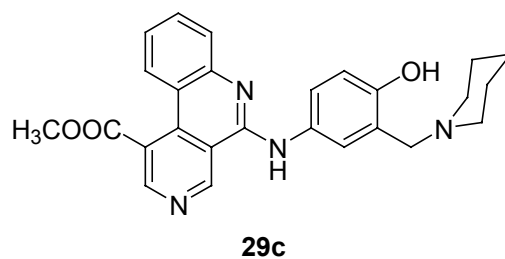


Abbildung 42

Die Aufnahme der NMR-Spektren in [D₆]DMSO lieferte für das NH-Proton eine chemische Verschiebung von $\delta = 9.51$ ppm und das OH-Proton trat bei $\delta = 10.66$ ppm in Resonanz. Die endgültige Zuordnung aller Signale erfolgte auch hier an Hand aufgenommener Korrelationspektren.

Interessanterweise wurde bei der Umsetzung von **6b** mit 4-Amino-2-(1-piperidinylmethyl)phenol · 2 HCl in Toluol nicht das erwartete Substitutionsprodukt isoliert, sondern es konnte hier nur das eingesetzte Chlorimin **6b** zurückgewonnen werden.

3.9 Nebenreaktionen bei der UV A-Licht-Exposition der Dihydropyridine

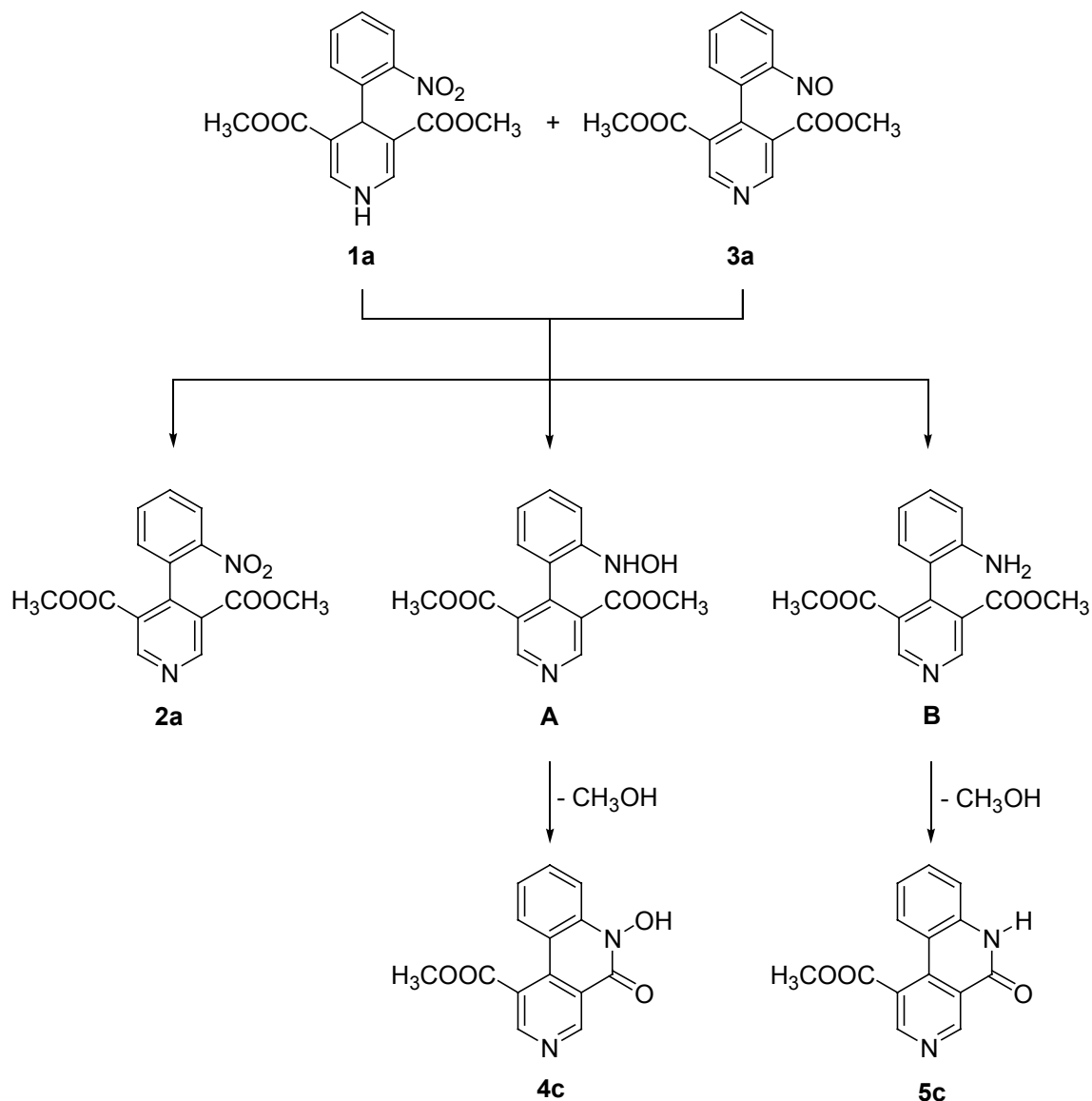
Wie in Kapitel 3.3 bereits erwähnt, unterliegen die Dihydropyridine **1a,b** bei UV A-Licht-Exposition einer intramolekularen Redoxreaktion, die zu den entsprechenden Nitroso-Pyridinen **3a,b** führt. Im Laufe der Bestrahlung bilden sich jedoch auch Nebenprodukte. Aus den Reaktionsansätzen von **1a,b** konnten jeweils geringe Substanzmengen isoliert werden, bei denen es sich jeweils um Benzonaphthyridine handelt.

3.9.1 Methyl-6-hydroxy-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

3.9.2 Methyl-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat

Durch die positive Eisen(III)-Reaktion lag es nahe, dass es sich bei dem gebildeten Produkt um eine Hydroxamsäure handelt. Im Vergleich mit den bereits vorhandenen spektrometrischen Daten von **4c** stellte sich heraus, dass die Verbindungen identisch sind. Die Reaktion, die zur Entstehung der Hydroxamsäure führt, kann wie folgt erklärt werden:

Einerseits ist eine Disproportionierung der Nitroso-Gruppe in eine Hydroxylamin- und eine Nitro-Gruppe vorstellbar (vgl. Kapitel 3.4.2) [36]. Andererseits ist eine intermolekulare Redoxreaktion zwischen der entstandenen Nitroso-Verbindung **3a** und dem 1,4-DHP **1a** möglich. Hierbei wird die Nitroso-Verbindung **3a** zum Hydroxylamin **A** reduziert und das 1,4-DHP **1a** zum Pyridin **2a** oxidiert. Intramolekulare Hydroxylaminolyse führt letztlich unter Methanol-Abspaltung zur Entstehung der Hydroxamsäure **4c** (Schema 51). Ein weiteres Nebenprodukt der UV A-Licht-Exposition ist das Lactam **5c**. Eine Isolierung gelang hier nicht, aber durch den identischen R_f -Wert mit der Referenzsubstanz kann die Entstehung bestätigt werden. Hierbei wird die Nitroso-Verbindung **3a** bis auf die Stufe des Amins **B** reduziert und liefert dann im Anschluss durch intramolekulare Aminolyse das Lactam **5c** (Schema 51) (vgl. Kapitel 3.3.1).



Schema 51

3.9.3 Methyl-6-hydroxy-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[*h*][1,6]naphthyridin-3-carboxylat

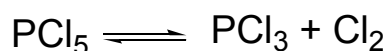
3.9.4 Methyl-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[*h*][1,6]naphthyridin-3-carboxylat

Die UV A-Licht-Exposition von **1b** lieferte als Nebenprodukte die Hydroxamsäure **4d** und das Lactam **5d**. Die Entstehung dieser beiden Verbindungen läuft analog der Entstehung von **4c** und **5c**, ausgehend von der Nitroso-Verbindung **3b** und dem 1,2-DHP **1b**, ab.

Führt man ein EI-MS-Experiment durch, bevor das Lactam aufgereinigt wurde, so findet man neben dem eigentlich erwünschten Signal bei m/z 288 $[M]^{+\bullet}$ für das Lactam zu einem geringen Prozentsatz Signale bei m/z 306 und m/z 308. Auf Grund der Intensitätsverhältnisse dieser Signale und des Chlor-Isotopenmusters, muss davon ausgegangen werden, dass im Molekül zwei Chloratome vorhanden sind, genauso wie es bei den entsprechenden Chloriminen **6a,b** mit m/z 306 $[M]^{+\bullet}$ (^{35}Cl) der Fall ist.

Eine Erklärung der Nebenflecke bei der Umsetzung von **4c,d** zu **5c,d** und **6c,d** ist etwas komplizierter. Natürlich können analog zu dem eben geschilderten Vorgang ebenfalls aus **5c,d** durch eine anschließende Folgereaktion mit intermediär gebildeten POCl_3 die Chlorimine **6c,d** gebildet werden. Dies war ebenfalls in den durchgeführten EI-MS-Experimenten zu erkennen, wo neben dem Lactam-Molpeak bei m/z 254 $[M]^{+\bullet}$ Signale bei m/z 272 und m/z 274 auszumachen waren, worauf auf das Vorhandensein der entsprechenden Chlorimine **6c,d** geschlossen wurde. Da die R_f -Werte der Nebenprodukte bei der Umsetzung der Lactame **5c,d** wie bereits erwähnt identisch waren mit denen von **6a,b** und ebenfalls die Massen laut EI-MS-Experiment und das Isotopenmuster und –verhältnis übereinstimmten, musste davon ausgegangen werden, dass sich die Chlorimine **6a,b** tatsächlich zu einem geringen Prozentsatz gebildet haben. Um die Reaktionszeiten zu verkürzen, wurde dem Reaktionsansätzen neben POCl_3 noch PCl_5 hinzugegeben.

Für Phosphorpentachlorid gilt:

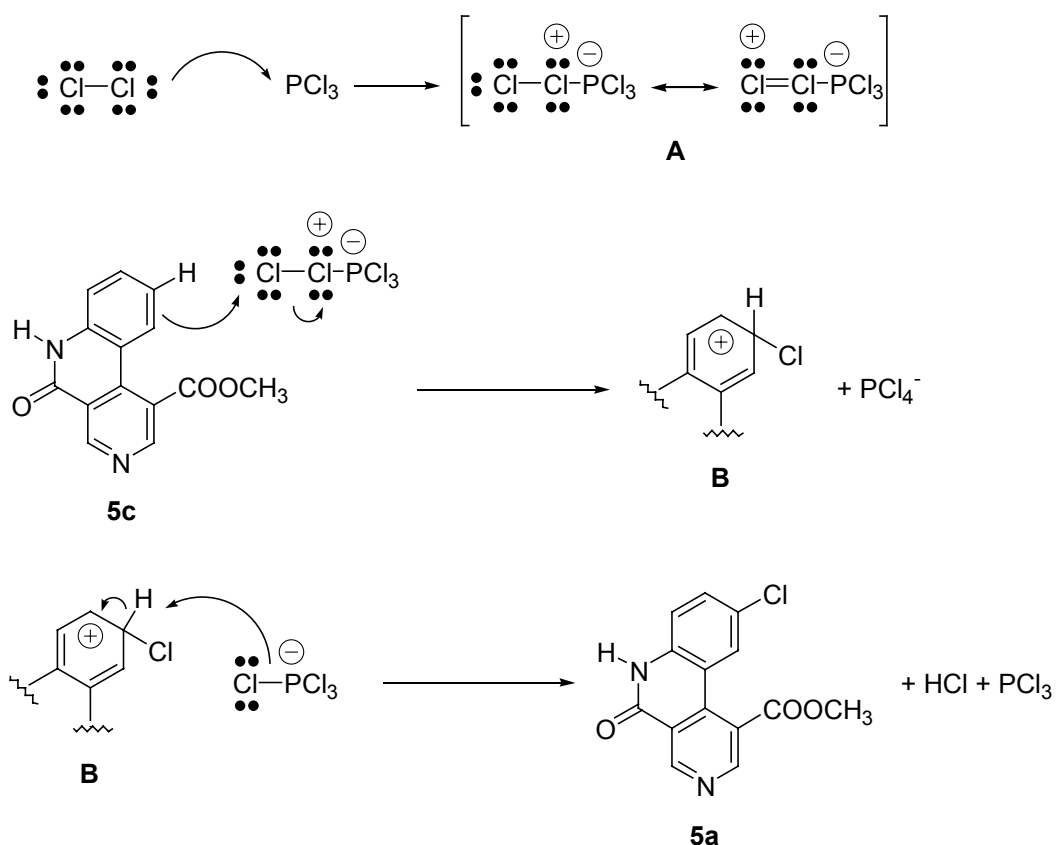


Die Halogenierung eines Benzol-Ringes erfordert einen Katalysator. Um nun ein Chlor-Atom in die Lactame **5c,d** bzw. die Chlorimine **6c,d** einzufügen, bedarf es einer elektrophilen Substitution mit Hilfe der Lewis-Säure PCl_3 . Die Reaktion sei am Beispiel von **5c** erläutert (Schema 53).

Zunächst erfolgt die Aktivierung von Chlor durch die Lewis-Säure. Dadurch wird die Elektrophilie des Halogens erhöht. In dem entstehenden Komplex **A** ist die Cl-Cl-Bindung polar, wodurch nun ein Chlor-Atom elektrophilen Charakter besitzt. Anschließend erfolgt der elektrophile Angriff auf den Benzol-Ring durch

das aktivierte Chlor-Atom. Das intermediär gebildete PCl_4^- fungiert als Base und entzieht dem zwischenzeitlich gebildeten Hexadienyl-Kation **B** ein Proton. Es bilden sich das Chlor-substituierte Derivat **5a** und Chlorwasserstoff, gleichzeitig wird der Katalysator PCl_3 regeneriert.

Auf welcher Stufe die Chlorierung eintritt kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Natürlich können auch die bei der Reaktion erwünschten Chlorimine **6c,d** dem elektrophilen Angriff ausgesetzt sein.



Schema 53

3.11 Elektrochemische Untersuchungen

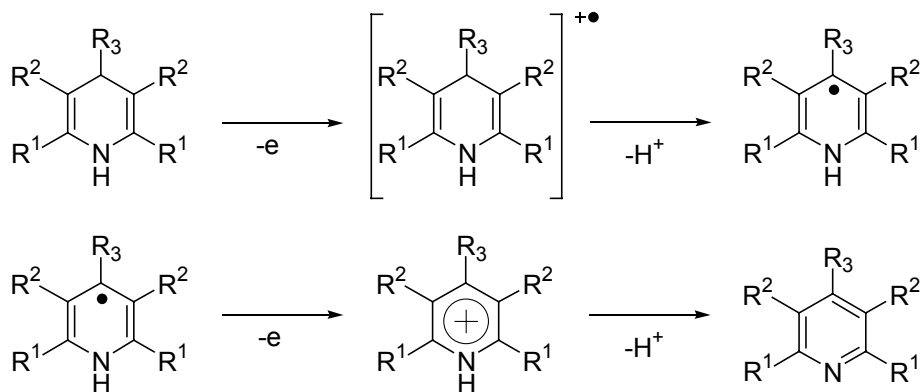
In 4-Stellung substituierte 1,2- und 1,4-Dihydropyridine unterliegen einem ausgeprägten first-pass-Effekt in der Leber und werden dabei zu den pharmakologisch unwirksamen Pyridin-Derivaten metabolisiert [26, 56]. Dadurch verlieren sie ihre pharmakologische Wirksamkeit und können ihren Zweck nicht mehr erfüllen.

Die Oxidationsempfindlichkeit der synthetisierten Dihydropyridine **1a-d** wurde mit Hilfe elektrochemischer Methoden bestimmt. Aus den ermittelten Halbstufenpotentialen können Rückschlüsse auf das Oxidationsverhalten in Abhängigkeit von Strukturmerkmalen gezogen werden. Als Referenzsubstanz diente Nifedipin.

Die Halbstufenpotentiale wurden durch anodische Oxidation an der rotierenden Platinscheibenelektrode (RPE) mittels Differenz-Puls-Voltammetrie (DPV) bestimmt. Dabei erfolgt die Messung in MeCN mit 0.05 M LiClO₄ als Leitelektrolyt [57]. Dadurch ist der polarographische Spannungsbereich von MeCN bis 2 V voll nutzbar, da LiClO₄ ein Grenzpotential von 2.6 V besitzt.

Das Halbstufenpotential ($E_{1/2}$) errechnet sich hierbei aus dem aus der Glockenkurve erhaltenen Spitzenpotential (E_p) und der Pulsamplitude (ΔE) nach folgender Formel: $E_{1/2} = E_p + \Delta E / 2$

Die elektrochemische Oxidation von 1,2- und 1,4-Dihydropyridinen in MeCN läuft nach einem ECE-Mechanismus (elektrochemische, chemische und elektrochemische Reaktion) ab (Schema 54) [58-59].



Schema 54

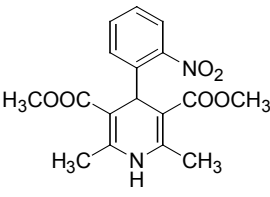
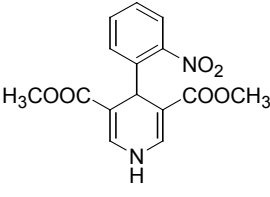
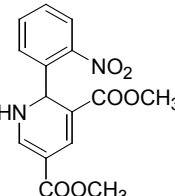
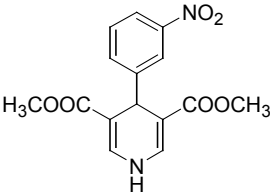
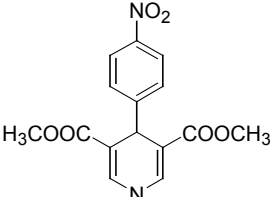
Substanz	Strukturformel	$E_{1/2}$ (V)
Nifedipin		1.15
1a		1.27
1b		1.08
1c		1.30
1d		1.29

Tabelle 2 Ermittelte Halbstufenpotentiale der Dihydropyridine

Nifedipin weist ein Halbstufenpotential von 1.15 V auf. Verglichen damit erweisen sich die symmetrisch aufgebauten 1,4-DHP **1a,c-d** mit einem Halbstufenpotential von ca. 1.30 V als oxidationsunempfindlicher, während das asymmetrisch aufgebaute 1,2-DHP **1b** mit einem Halbstufenpotential von 1.08 V empfindlicher gegenüber Oxidationsmitteln ist.

Daraus lässt sich ableiten, dass die Stellung der Nitro-Gruppe am 4-Aryl-Ring von **1a,c-d** keinen Einfluss auf die Stabilität der Verbindung gegenüber einer Oxidation hat. Zum Anderen zeigt sich, dass das Fehlen der 2- und 6-Methyl-Gruppe vom Nifedipin zu einem höheren Halbstufenpotential führt und somit die stabileren Verbindungen **1a,c-d** entstehen.

Bei den 1,4-DHP **1a,c-d** handelt es sich um Verbindungen mit einer bisvinylogenen Carbamat-Teilstruktur. Durch den asymmetrischen Aufbau ist in **1b** keine Carbamat-Struktur vorhanden, vielmehr erkennt man ein vinyloges und ein bisvinyloges Amid. Durch Änderung des konjugierten Systems kommt es zu einer Absenkung des Halbstufenpotentials und somit zu einer oxidationsempfindlicheren Verbindung (Abbildung 43).

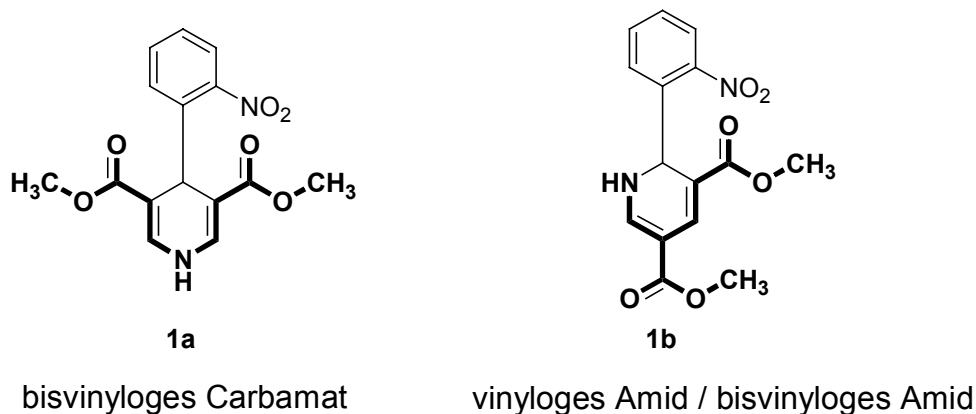


Abbildung 43

3.12 Pharmakologische Prüfung der Hydroxamsäuren

Die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Hydroxamsäuren **4a-d** (Abbildung 44) wurden in Fortführung von Untersuchungen auf ihre pharmakologische Wirksamkeit getestet [11-15]. Die Prüfungen erfolgten durch Frau Dr. P. Froberg und Herrn G. Drutkowski am Institut für Pharmazeutische Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Die Lipoxygenasen sind neben den Cyclooxygenasen hauptsächlich an der Metabolisierung der Arachidonsäure beteiligt, die durch das Enzym Phospholipase A₂ unter Einwirkung verschiedenster Stimuli aus Membranlipiden freigesetzt wird. Diese Enzyme werden von Hydroxamsäuren durch Komplexbildung mit dem Nicht-Häm- und Nicht-Schwefel-gebundenen Eisen(III)-Atom im aktiven Zentrum gehemmt [15].

Für die Prüfung auf Lipoxygenase-Aktivität wurde eine Quantifizierung der Metabolite 5-, 12- und 15-Hydroxyeicosatetraensäure (HETE) sowie des Leukotriens B₄ (LTB₄) mittels HPLC im Vollblutassay durchgeführt. Als Metabolit des Cyclooxygenaseweges kann die Bestimmung der 12-Hydroxyheptadecatriensäure (12-HHT) herangezogen werden [60].

Zusätzlich erfolgte bei ausreichender Substanzmenge ein *In-vitro*-Test an der Sojabohnen-Lipoxygenase-1 (15-LOX).

Hierbei wird in einem polarographischen Assay nach Zugabe von Linolsäure als Substrat die Aktivität des Enzymes erfasst [61].

Die ermittelten Testergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt. Angegeben sind die prozentualen Hemmwerte mit Standardabweichung der Bildung des jeweiligen Arachidonsäuremetaboliten bei einer Inhibitorkonzentration von 10 µM im humanen Vollblut und von 100 µM an der 15-LOX der Sojabohne. Negative Werte bedeuten eine Stimulation der Metaboliten. Die mit * gekennzeichneten Werte weisen eine Signifikanz von $p < 0.05$ auf. Bei den Hydroxamsäuren **4b** und **4d** konnte auf Grund zu geringer Substanzmengen die Sojabohnen-LOX-Hemmung nicht getestet werden (/).

Im Vergleich zur Referenzsubstanz **Zileuton** (Abbildung 45), die einen IC_{50} -Wert von $0.7 \mu\text{M}$ aufweist, hemmen die Verbindungen **4b** und **4d** die Biosynthese von LTB_4 und 5-HETE nur schwach. Darüber hinaus wird durch die cyclischen Hydroxamsäuren **4b-d** die Bildung der 15-HETE mit etwa 50 % gehemmt.

4a beeinflusst als einzige Substanz bei der angegebenen Konzentration von $10 \mu\text{M}$ signifikant die Biosynthese der 12-HHT. Die geringen und häufig gleichzeitig unselektiven Hemmaktivitäten, die IC_{50} -Werte von über $10 \mu\text{M}$ erwarten lassen, geben keinen Anlass zu weiterführenden Testungen.

4 Zusammenfassung

Benzo[c][2,7]naphthyridine

In Abwandlung der Methode von *Eisner* und *Chennat* [18] ließ sich durch Erhitzen von 2-Nitrobenzaldehyd mit Methylpropiolat und Ammoniumacetat in Eisessig das 1,4-DHP 2,6-Dinor-nifedipin (**1a**) durch *Aza-Diels-Alder*-Reaktion in einer [4+2]-Cycloadditionsreaktion darstellen. Die anschließende Dehydrierung führte zum entsprechenden Pyridin-Derivat **2a**.

Die photochemische Umsetzung lieferte die grün gefärbte Nitrosophenylpyridin-Verbindung **3a** in guter Ausbeute. Durch Zugabe von konz. HCl konnte diese durch intramolekulare Cyclisierung in die Chlor-Hydroxamsäure **4a** überführt werden. Anschließende Desoxygenierung mit Phosphortrichlorid oder Phosphortribromid lieferte das entsprechende Lactam **5a**, welches durch Umsetzung mit Phosphorylchlorid zum Chlorimin **6a** und mit Phosphorylbromid zum aza-analogen Säurebromid **6e** weiterreagierte.

Die Umsetzung der Nitrosophenylpyridin-Verbindung **3a** mit konz. HBr führte zur in 9-Position unsubstituierten Hydroxamsäure **4c**. Ebenso erfolgte die Bildung der cyclischen Hydroxamsäure **4c** durch Zugabe von Natronlauge zu einer Lösung von **3a** in Aceton. Aus der Hydroxamsäure **4c** war durch Desoxygenierung das in 9-Position unsubstituierte Lactam **5c** zu erhalten, das mit Phosphorylchlorid in das Chlorimin **6c** überführt wurde.

Durch pH-abhängige Reduktion der Nitro-Gruppe vom Pyridin-Derivat **2a** mit Zink gelang es, sowohl die Hydroxamsäure **4c** als auch das Lactam **5c** darzustellen.

Bei der UV A-Licht-Exposition des 1,4-Dihydropyridins **1a** wurde die Hydroxamsäure **4c** als Nebenprodukt isoliert (Schema 55).

Benzo[*h*][1,6]naphthyridine

Als Nebenprodukt fiel bei der Darstellung des 1,4-Dihydropyridins **1a** das orange-rot gefärbte isomere 1,2-DHP **1b** an. Die endgültige Strukturaufklärung gelang hier mit Hilfe der Röntgenkristallstrukturanalyse.

Die Dehydrierung des 1,2-Dihydropyridins **1b** zum Nitrophenylpyridin-Derivat **2b** erfolgte unter Verwendung von Iod und Natriumacetat. Die UV A-Licht-Exposition von **1b** lieferte das entsprechende ebenfalls grün gefärbte Nitroso-phenylpyridin-Derivat **3b**.

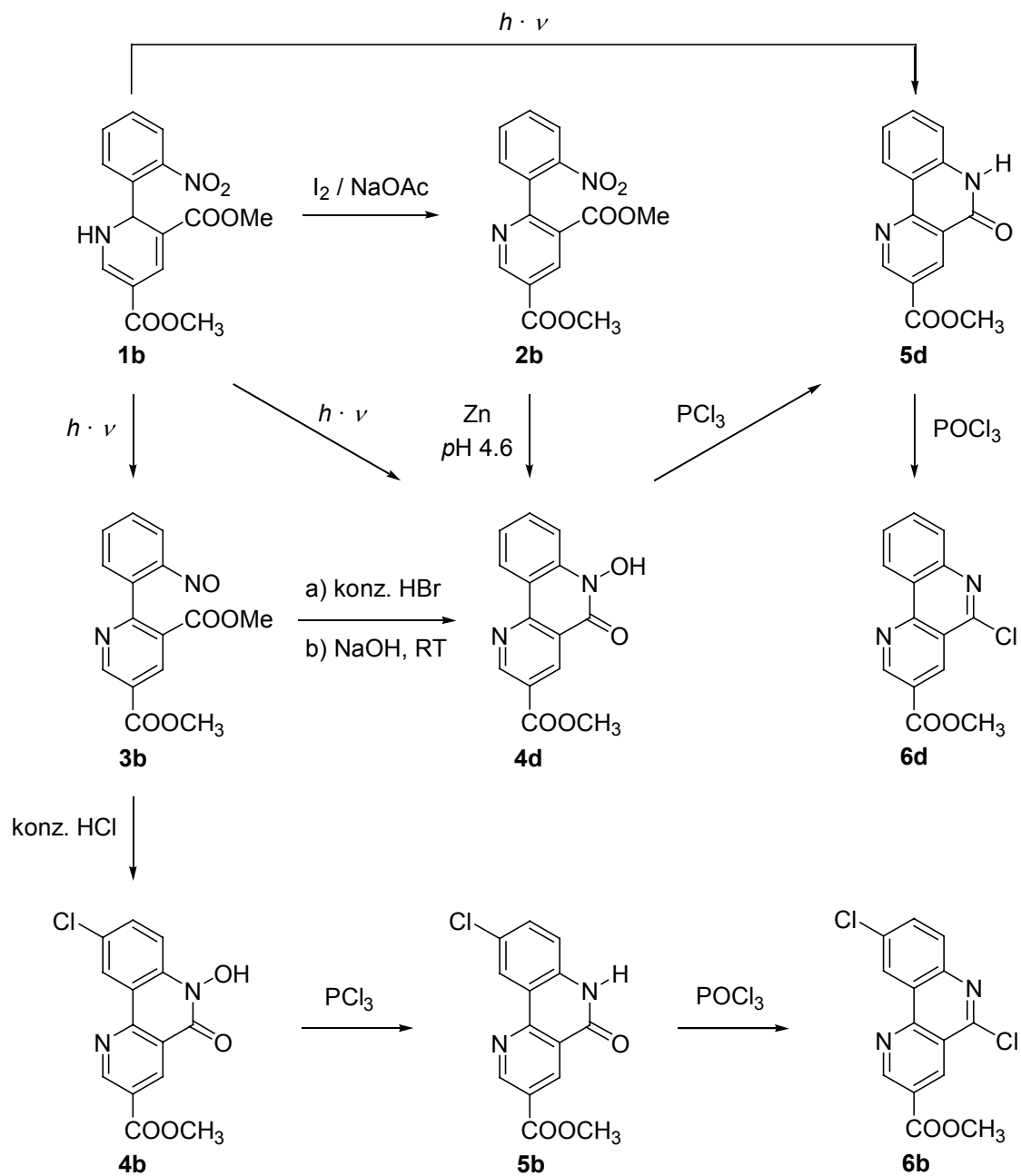
Auch hier konnte durch Umsetzung mit konz. HCl der Ringschluss zur tricyclischen Chlor-Hydroxamsäure **4b** und mit konz. HBr zu der in 9-Position unsubstituierten tricyclischen Hydroxamsäure **4d** durchgeführt werden. Durch Zugabe von Natronlauge zu einer Lösung von **3b** in Aceton wurde auch hier die in 9-Position unsubstituierte Hydroxamsäure **4d** erhalten.

Die Hydroxamsäuren wurden anschließend durch Desoxygenierung mit Phosphortrichlorid zu den entsprechenden Lactamen **5b,d** umgesetzt, ehe die Überführung in die Chlorimine **6b,d** mit Phosphorylchlorid erfolgte.

Durch Reduktion der Nitro-Gruppe von **2b** mit Zink im Acetat-Puffer pH 4.6 auf die Stufe des Hydroxylamins wurde die unsubstituierte Hydroxamsäure **4d** erhalten.

Als Nebenprodukt fiel bei der photochemischen Untersuchung des 1,2-Dihydropyridins **1b** die Hydroxamsäure **4d** an (Schema 56).

Bei der Darstellung des symmetrischen Dimethyl-1,4-dihydro-4-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylats (**1c**) und des 4-Nitrophenyl-Derivats **1d** sind 1,2-DHP als Nebenprodukte nicht nachweisbar.



Schema 56 Gesamtübersicht Benzo[h][1,6]naphthyridine

Einführung von Seitenketten

Aliphatische Amine

Bei der Umsetzung von **6a** mit dem primären aliphatischen Amin N^1, N^1 -Diethyl-1,4-pentandiamin (Novaldiaminbase) konnte weder durch die Phenolschmelze nach *Andersag* [39] noch durch Reaktion im Überschuss der Base das entsprechende in 5-Position substituierte Novaldiamin-Derivat erhalten werden. Mit Methanol und Ethanol als Lösungsmittel bildeten sich die entsprechenden Imido-Ester **7a** und **8a** (Abbildung 46). Erhitzen in Anisol führte zur Bildung von 2-Methylpyrrolidin und lieferte Verbindung **9a** (Abbildung 46).

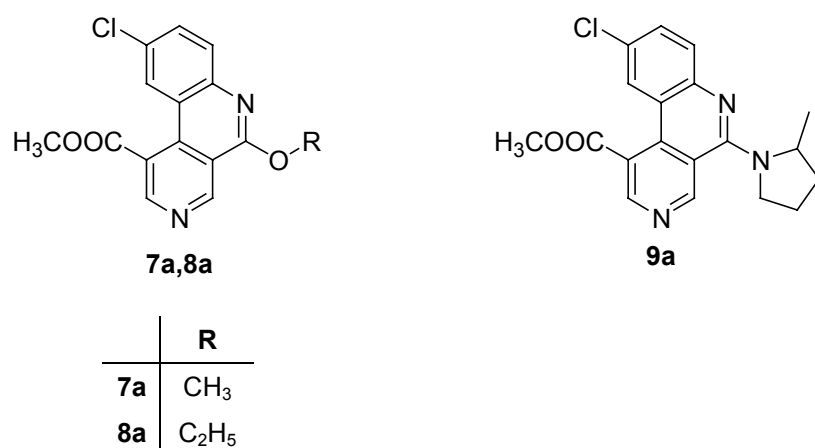


Abbildung 46

Auch unter den Bedingungen einer *Ullmann*-Reaktion [43] gelang es nicht, die Novaldiaminbase in das Chlorimin **6a** einzuführen. Hierbei reagierten die Lösungsmittel zu den Imidoestern **10a** und **11a** (Abbildung 47).

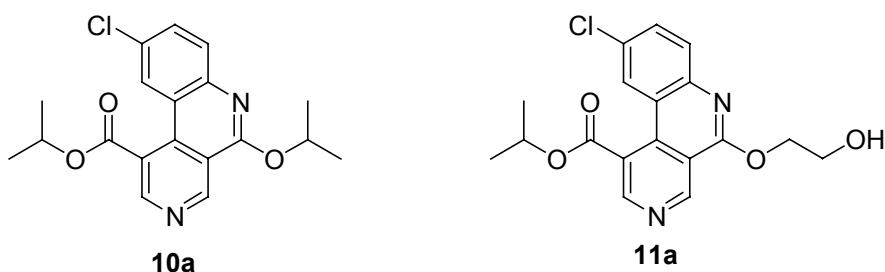


Abbildung 47

Beim Erhitzen des Chlorimins **6a** in den sekundären Aminen Morpholin und Piperidin kam es neben der gewünschten Substitution in 5-Position auch zu einer Esterspaltung, so dass sich das Morpholinium-Salz **12a** und das Piperidinium-Salz **13a** bildeten.

Die Umsetzung der Chlorimine **6a-d** mit den sekundären alicyclischen Aminen 1-Methylpiperazin, Morpholin, Piperidin und Pyrrolidin unter milderen Bedingungen ergab unter Beibehaltung des Esters in Lösung immer die entsprechenden in 5-Position substituierten Verbindungen (Abbildung 48).

14-17	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
14a	C	N	COOCH ₃	-	Cl	-N(CH ₂) ₄ N-CH ₃
15a	C	N	COOCH ₃	-	Cl	-N(CH ₂) ₄ O
15c	C	N	COOCH ₃	-	H	-N(CH ₂) ₄ O
16a	C	N	COOCH ₃	-	Cl	-N(CH ₂) ₅
17a	C	N	COOCH ₃	-	Cl	-N(CH ₂) ₄
17b	N	C	-	COOCH ₃	Cl	-N(CH ₂) ₄
17c	C	N	COOCH ₃	-	H	-N(CH ₂) ₄
17d	N	C	-	COOCH ₃	H	-N(CH ₂) ₄

Abbildung 48

Nur bei Verwendung des stark basischen 2,2,6,6-Tetramethylpiperidins in Methanol bildete sich abermals der Imido-Ester **7a** (Abbildung 46).

Die Reaktion von **6a** mit Natriumazid und Ammoniumchlorid in DMF führte nicht zur Bildung eines Tetrazol-Derivats, sondern zu dem in 5-Position substituierten Dimethylamin-Derivat **18a** (Abbildung 49), das alternativ durch Reaktion von Dimethylamin mit **6a** in Methanol erhalten wurde. Erhitzen in DMF führte zusätzlich unter Demethoxycarbonylierung zur Verbindung **19a** (Abbildung 49).

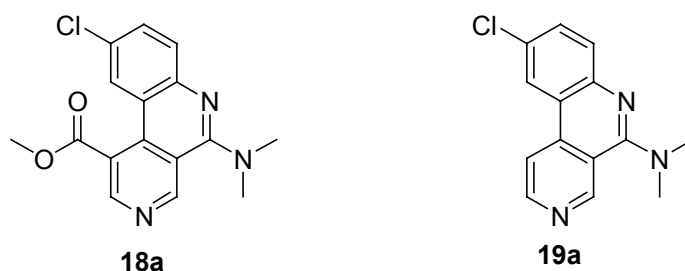
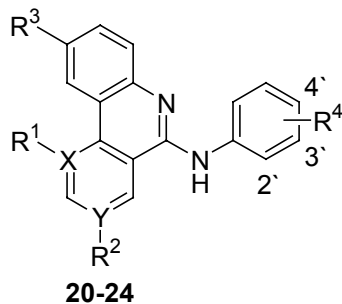


Abbildung 49

Aromatische Amine

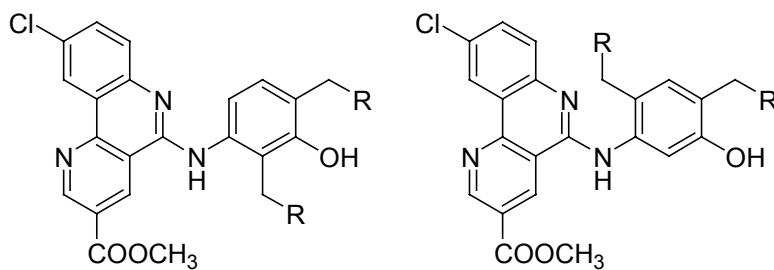
Die Chlor- und Bromimine **6a-e** wurden mit *ortho*- und *para*-Toluidin, sowie Anisidin und 3-Aminophenol umgesetzt. Alle gebildeten Produkte wiesen die gewünschte Substitution in 5-Position auf (Abbildung 50). Die Reaktion von **6a** in *ortho*-Toluidin lieferte unter Demethoxycarbonylierung Verbindung **20a**.



20-24	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
20a	C	N	H	-	Cl	2'-CH ₃
21a	C	N	COOCH ₃	-	Cl	2'-CH ₃
21c	C	N	COOCH ₃	-	H	2'-CH ₃
22a	C	N	COOCH ₃	-	Cl	4'-CH ₃
22c	C	N	COOCH ₃	-	H	4'-CH ₃
23a	C	N	COOCH ₃	-	Cl	4'-OCH ₃
23b	N	C	-	COOCH ₃	Cl	4'-OCH ₃
24a	C	N	COOCH ₃	-	Cl	3'-OH
24b	N	C	-	COOCH ₃	Cl	3'-OH
24c	C	N	COOCH ₃	-	H	3'-OH
24d	N	C	-	COOCH ₃	H	3'-OH

Abbildung 50

Mit dem 3'-Hydroxyanilin-Derivat **24b** wurden Aminomethylierungen nach *Mannich* mit Diethylamin und Piperidin durchgeführt. Hierbei bildeten sich jeweils Produktgemische aus zwei bisaminomethylierten Verbindungen (Abbildung 51). Eine Trennung dieser Gemische gelang auf Grund der zu ähnlichen Eigenschaften der enthaltenen beiden Komponenten nicht.



25,26	R
b1	-N(C ₂ H ₅) ₂
b2	-N(CH ₂) ₅

Abbildung 51

Die Einführung von Phenol-*Mannich*-Basen als Seitenketten in die Benzonaphthyridin-Grundkörper kann auch durch vorhergehende Synthese dieser basischen Seitenketten erfolgen.

So wurden die monoaminomethylierte Verbindung **27a** und die bisaminomethylierte Verbindung **28a** durch Reaktion von 3-Hydroxyacetanilid (Metacetamol) mit Formaldehyd-Lösung und Piperidin in Ethanol synthetisiert (Abbildung 52).

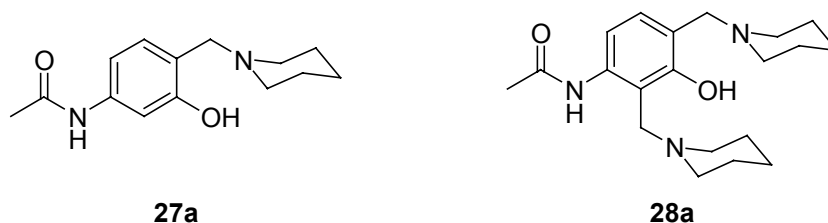


Abbildung 52

Die Umsetzung von **27a** und **28a** nach vorheriger saurer Hydrolyse mit den Chlorimininen **6a** und **6b** führte jedoch zur Bildung der entsprechenden Lactame **5a** und **5b**.

Durch Reaktion von 4-Amino-2-(1-piperidinylmethyl)phenol · 2 HCl mit den Chlorimininen **6b** und **6c** konnten die Verbindungen **29b** und **29c** (Abbildung 53) erhalten werden.

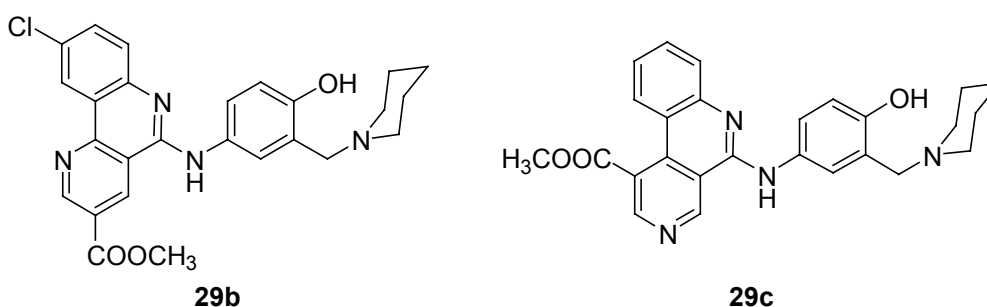


Abbildung 53

Elektrochemische Untersuchungen

Zur Bestimmung der Empfindlichkeit gegenüber Oxidationsmitteln wurden mittels Differenz-Puls-Voltammetrie die Halbstufenpotentiale der synthetisierten symmetrischen 1,4-DHP **1a,c-d** und des 1,2-Dihydropyridins **1b** an der rotierenden Platinscheibenelektrode bestimmt.

Die ermittelten Halbstufenpotentiale der symmetrischen 1,4-DHP **1a,c-d** waren nahezu identisch. Die Position der Nitro-Gruppe am 4-Phenyl-Ring hatte keinen Einfluss auf das Verhalten gegenüber Oxidationsmitteln. Das Fehlen der 2- und 6-Methyl-Gruppe führte zu Verbindungen mit einem höheren Halbstufenpotential im Vergleich zum Nifedipin.

Im Gegensatz hierzu erwies sich das unsymmetrische 1,2-DHP **1b** als oxidationsempfindlicher, was auf die Veränderung des konjugierten Systems zurückzuführen ist.

Resultate der pharmakologischen Prüfung

Die inhibitorische Wirkung der Hydroxamsäuren **4a-d** auf Cyclooxygenasen und Lipoxygenasen wurde getestet.

An der 15-LOX zeigten die Hydroxamsäuren **4a** und **4c** bei einer Konzentration von 100 μM keine Hemmung.

Die Biosynthese von LTB_4 und 5-HETE wurde durch die Substanzen **4b** und **4d** bei einer Konzentration von 10 μM nur schwach gehemmt. Die Hydroxamsäuren **4b-d** hemmten die Bildung der 15-HETE mit etwa 50 %.

Die tricyclische Hydroxamsäure **4a** beeinflusste als einzige Verbindung signifikant die Biosynthese der 12-HHT.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte:

Linström-Gerät (SPA-1, Fa. Bühler), nicht korrigiert

Elementaranalysen:

CE Instruments FlashEA[®] 1112 Elemental Analyzer, Fa. Thermo Quest

Halogenbestimmung:

Titrimo 702 SM, Fa. Metrohm

IR-Spektroskopie (IR):

Thermo Nicolet FT-IR 200

UV-Spektroskopie (UV):

Analytik Jena Specord 200 UV/VIS-Spektrometer

Massenspektrometrie (MS):

Finnigan-MAT 90 (Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig)

Elektronenstoß Ionisation (EI)-MS: Ionisationsenergie 70 eV

Chemische Ionisation (CI)-MS: Reaktandgas siehe jeweilige Substanzbeschreibung

Kernresonanzspektroskopie (NMR):

¹H-NMR (199.87 MHz, 400.13 MHz) und ¹³C-NMR (50.26 MHz, 100.61 MHz):

Bruker DPX-200 und Bruker Avance DRX-400 (NMR-Laboratorien der Chemischen Institute der TU Braunschweig; einschließlich der DEPT-Messungen und der HSQC- und HMBC-Spektren)

Die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der δ_{TMS} -Skala angegeben.

Für die Multiplizität der Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet:
s = Singulett, s(br) = verbreitertes Singulett, d = Dublett, dd = Dublett vom Dublett, ddd = Dublett vom Dublett vom Dublett, t = Triplett, dt = Dublett vom Triplett, q = Quartett, sept. = Septett, m = Multipllett, m_c = Zentrum eines symmetrischen Multipletts

Differenz-Puls-Voltammetrie (DPV):

Anodische Oxidation

Meßgeräte: Polarecord E 506, Polarographierstand E 505,

Titriergefäß EA 875-5

Arbeitselektrode: Rotierende Platinscheibenelektrode (RPE) E 628,

4 mm Scheibendurchmesser, 1.500 U / min

Bezugselektrode: Gesättigte Kalomelektrode (GKE) EA 404

Hilfselektrode: Platindrahtelektrode EA 285 (alle Geräte Fa. Metrohm)

Pulsamplitude (ΔE): -100 mV

Auswertung: Graphische Ermittlung des Spitzenpotentials (E_P), Berechnung des Halbstufenpotentials nach: $E_{1/2} = E_P + \Delta E / 2$

Leitelektrolyt: $0.05 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1} \text{ LiClO}_4 / \text{MeCN}$

Probenvorbereitung: Konzentration ca. $0.5 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1} \text{ LiClO}_4$ -Lösung

Analytische Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC):

LiChrograph[®] L-6200A Gradienten-Pumpe, LiChrograph[®] L-4750 Dioden-Array-Detektor (DAD), LiChroCART[®] Auto-fix, PC 486 DX, D 6500 DAD System Manager Software

Trennsäule: LiChroCART[®] 125-4, LiChrospher[®] 100 RP-18 (5 μm)

Vorsäule: LiChroCART[®] 4-4, Select B

Flußrate: 1.000 ml / min; isokratisch

Injektionsvolumen: 20 μl ; Detektion: 254 nm

Nettoretentionszeit (t_s): Totzeit (t_m) bestimmt mit Thioharnstoff

Methode (1): MeCN / Puffer pH 2 (40:60)

Methode (2): MeCN / Puffer pH 2 (80:20)

Puffer pH 2 = 11.5 g *ortho*-Phosphorsäure (85 %) werden in 800 ml H₂O gelöst und mit NaOH-Lösung (1 mol·l⁻¹) auf pH 2.0 eingestellt. Anschließend wird mit H₂O zu 1000.0 ml ergänzt.

Flash-Chromatographie (FC):

Kieselgel 60 (Fa. Merck), Eluenten siehe jeweilige Substanzbeschreibung

Dünnschicht-Chromatographie (DC):

DC-Platten: Polygram[®] SIL G/UV₂₅₄-Fertigfolien für die DC, 40x80 mm (Macherey-Nagel)

Nachweisreaktion für Hydroxamsäuren:

Hydroxamsäuren werden mit Eisen(III)-chlorid nachgewiesen (Fe³⁺-Probe). Die zu untersuchende Substanz wird in Ethanol gelöst bzw. suspendiert und mit einem Tropfen ethanolischer FeCl₃-Lösung (1.3 % *m/V*) versetzt.

Röntgenstrukturanalysen:

Datensammlung: Die Kristalle wurden in Inertöl auf Glasfäden montiert, in den Kaltgasstrom des Diffraktometers gebracht (Bruker SMART 1000 CCD) und mit monochromatisierter Mo-K α -Strahlung gemessen.

Strukturlösung: direkte Methoden

Strukturverfeinerung: anisotrop gegen F^2 , Programm SHELXL-97, G.M. Sheldrick, Universität Göttingen, Wasserstoffatome wurden mit einem Reitermodell oder mit starren Methyl-Gruppen berücksichtigt.

Numerische Einzelheiten sind im Anhang aufgeführt.

Chemikalien:

Handelsprodukte der Firmen Aldrich, Acros, Fluka und Merck.

Software:

MS Word 97 (Fa. Microsoft), ChemDraw 4.5 (Fa. CambridgeSoft Corporation), ACDLabs 7.0, MDL CrossFire Commander 6.0, SciFinder Scholar 2004 Edition

Danksagungen

Den Mitarbeiterinnen der Analytischen Abteilung des Instituts für Pharmazeutische Chemie der TU Braunschweig, Frau Babic, Frau Meyer und Frau Reich, gilt mein Dank für die Anfertigung der FT-IR- und UV-Spektren sowie für die Durchführung der Elementaranalysen, die HPLC-Bestimmungen und die Probenvorbereitung für die NMR-Experimente.

Herrn Prof. Dr. P.G. Jones, Institut für Anorganische und Analytische Chemie der TU Braunschweig, danke ich für die Anfertigung der Röntgenkristallstrukturanalysen.

Ich danke Frau Holba-Schulz, NMR-Laboratorien der Chemischen Institute, für die Aufnahme der NMR-Spektren sowie Dr. Papke und Frau Döring, Massenspektrometrie-Laboratorium der Chemischen Institute der TU Braunschweig, für die Anfertigung der Massenspektren.

Frau Dr. Froberg und Herrn Drutkowski, Institut für Pharmazeutische Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, danke ich für die Durchführung der pharmakologischen Prüfung.

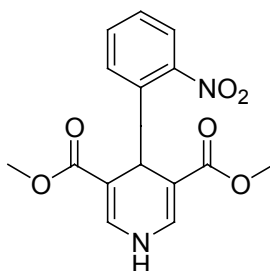
Gedankt sei den Herren Basu, Hartmann, Hinz, Roese, Reinhold und Söchtig für die Versorgung mit Chemikalien, Glasgeräten sowie deren technische Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt den wissenschaftlichen Hilfskräften Luise Belling und Kathrin Hecker für deren tatkräftige Unterstützung in meinem Labor.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. Burmeister und den weiteren Kollegen für die freundschaftlich kollegiale Zusammenarbeit im Praktikum „Instrumentelle Analytik“.

5.2 Beschreibung der Substanzen

Dimethyl-1,4-dihydro-4-(2-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (1a)



5.0 ml (56 mmol) Methylpropiolat, 5.0 g (33 mmol) 2-Nitrobenzaldehyd und 5.0 g (65 mmol) NH_4OAc werden mit 5 ml wasserfreier AcOH versetzt und rückfließend erhitzt bis keine Edukte mehr nachweisbar sind (dc Kontrolle). Anschließend wird mit 5 ml EtOAc versetzt und der entstehende Kristallbrei abgesaugt.

Ausbeute: 3.65 g (41 %)

Gelber Feststoff, Schmp. 212 °C (EtOAc)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3325 (NH), 1714 (C=O), 1677 (C=C), 1609 (C=C, Aromat), 1533, 1362 (NO_2)

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 204 nm (4.32), 223 (4.27), 368 (3.77)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO):

δ (ppm) = 3.48 (s, 6H, CH_3), 5.62 (s, 1H, 4-H), 7.37 (dt, $J=1$ Hz, $J=8$ Hz, 1H, 4'-H), 7.43 (d, $J=5$ Hz, 2H, 2-H, 6-H), 7.49 (dd, $J=1$ Hz, $J=8$ Hz, 1H, 6'-H), 7.63 (dt, $J=1$ Hz, $J=8$ Hz, 1H, 5'-H), 7.78 (dd, $J=1$ Hz, $J=8$ Hz, 1H, 3'-H), 9.33 (t, $J=5$ Hz, 1H, NH)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) + DEPT:

δ (ppm) = 31.76 (C-4), 50.95 (CH_3), 105.33 (C-3, C-5), 123.69 (CH-arom), 127.43 (CH-arom), 131.13 (CH-arom), 133.36 (CH-arom), 136.11 (C-2, C-6), 141.56 (C-1'), 147.42 (C-2'), 166.33 (C=O)

MS (EI): m/z (%) = 318 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (7), 256 (100)

HPLC (1): t_s = 3.42 min

DPV: $E_{1/2}$ = 1.27 V

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$

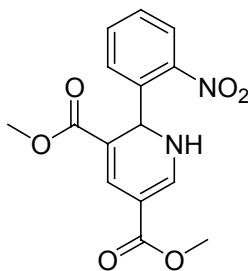
Ber. C 56.60 H 4.43 N 8.80

(318.29)

Gef. C 56.60 H 4.44 N 8.77

Dimethyl-1,2-dihydro-2-(2-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat

(1b)



Das EtOAc-Filtrat von **1a** wird einer FC (Petroläther / EtOAc 2:1) unterworfen.

Ausbeute: 1.16 g (13 %)

Orange Kristalle, Schmp. 192 °C (EtOAc)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3258 (NH), 1690 (C=O), 1658 (C=C), 1641 (C=C, Aromat), 1521, 1347 (NO_2)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 204 nm (4.36), 219 (4.25), 277 (4.28), 349 (3.50), 388 (3.45)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO):

δ (ppm) = 3.51 (s, 3H, C5-COOCH₃), 3.65 (s, 3H, C3-COOCH₃), 6.13 (d, J=2.8 Hz, 1H, 2-H), 7.58 (dt, J=1.5 Hz, J=8 Hz, 1H, 4'-H), 7.62 (dd, J=1.5 Hz, J=7 Hz, 1H, 4-H), 7.68 (dd, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H, 6'-H), 7.68 (d, J=1.5 Hz, 1H, 6-H), 7.79 (dt, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H, 5'-H), 7.98 (dd, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H, 3'-H), 8.99 (dd, J=2.4 Hz, J=6.7 Hz, 1H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO) + DEPT:

δ (ppm) = 49.33 (C-2), 50.63 (C3-COOCH₃), 51.30 (C5-COOCH₃), 94.33 (C-5), 109.84 (C-3), 124.16 (C-3'), 129.59 (C-4'), 130.10 (C-6'), 134.07 (C-6), 134.68 (C-5'), 136.70 (C-1'), 146.30 (C-2'), 148.05 (C-4), 164.94 (C3-COOCH₃), 165.01 (C5-COOCH₃)

Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

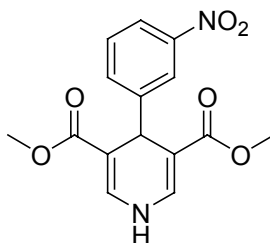
MS (EI): m/z (%) = 318 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (6), 241 (100)

HPLC (1): t_s = 5.43 min

DPV: $E_{1/2}$ = 1.08 V

C₁₅H₁₄N₂O₆	Ber. C 56.60	H 4.43	N 8.80
(318.29)	Gef. C 56.83	H 4.40	N 8.70

**Dimethyl-1,4-dihydro-4-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat
(1c)**



3.0 ml (34 mmol) Methylpropiolat, 3.0 g (20 mmol) 3-Nitrobenzaldehyd und 3.0 g (40 mmol) NH_4OAc werden mit 3 ml wasserfreier AcOH versetzt und rückfließend erhitzt bis keine Edukte mehr nachweisbar sind (dc Kontrolle). Anschließend wird mit 5 ml EtOAc versetzt und der entstehende Kristallbrei abgesaugt.

Ausbeute: 3.20 g (60 %)

Gelber Feststoff, Schmp. 186 °C (EtOAc), Lit.: 185-187 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3379 (NH), 1703 (C=O), 1680 (C=C), 1600 (C=C, Aromat), 1525, 1345 (NO_2)

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 203 nm (4.42), 221 (4.33), 265 (3.93), 360 (3.85)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO):

δ (ppm) = 3.55 (s, 6H, CH_3), 4.89 (s, 1H, 4-H), 7.46 (s, 2H, 2-H, 6-H), 7.57 (t, $J=7.9$ Hz, 1H, 6'-H), 7.68 (dt, $J=1.3$ Hz, $J=8$ Hz, 1H, 5'-H), 7.99 (t, $J=2$ Hz, 1H, 2'-H), 8.03 (dt, $J=1.3$ Hz, $J=8$ Hz, 1H, 4'-H), 9.37 (s, 1H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO) + DEPT:

δ (ppm) = 37.20 (C-4), 51.01 (CH_3), 104.72 (C-3, C-5), 121.41 (CH-arom), 121.83 (CH-arom), 129.54 (CH-arom), 134.30 (CH-arom), 135.73 (C-2, C-6), 147.70 (C-1'), 149.07 (C-3'), 166.39 (C=O)

MS (EI): m/z (%) = 318 [M]⁺• (7), 196 (100)

HPLC (1): t_s = 5.30 min

DPV: $E_{1/2}$ = 1.30 V

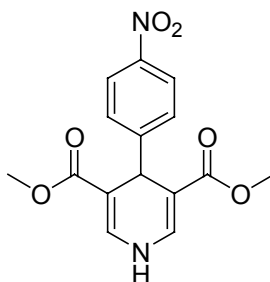
C₁₅H₁₄N₂O₆

Ber. C 56.60 H 4.43 N 8.80

(318.29)

Gef. C 56.64 H 4.47 N 8.78

**Dimethyl-1,4-dihydro-4-(4-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat
(1d)**



Darstellung analog **1c** mit 2.5 g (17 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd.

Ausbeute: 3.13 g (59 %)

Gelber Feststoff, Schmp. 184 °C (EtOAc)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3342 (NH), 1703 (C=O), 1669 (C=C), 1595 (C=C, Aromat), 1522, 1352 (NO₂)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 202 nm (4.37), 218 (4.27), 278 (4.12), 368 (3.81)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 3.55 (s, 6H, CH₃), 4.88 (s, 1H, 4-H), 7.44 (d, J=5.3 Hz, 2H, 2-H, 6-H), 7.47 (dd, J=2 Hz, J=6.8 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 8.14 (dd, J=2 Hz, J=8.8 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 9.36 (t, J=5 Hz, 1H, NH)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

δ (ppm) = 38.86 (C-4), 50.99 (CH₃), 104.57 (C-3, C-5), 123.33 (C-2', C-6'), 128.80 (C-3', C-5'), 135.72 (C-2, C-6), 145.99 (C-1'), 154.14 (C-4'), 166.38 (C=O)

MS (EI): *m/z* (%) = 318 [M]⁺• (2), 196 (100)

HPLC (1): *t_s* = 5.28 min

DPV: *E*_{1/2} = 1.29 V

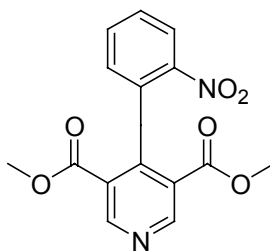
C₁₅H₁₄N₂O₆

Ber. C 56.60 H 4.43 N 8.80

(318.29)

Gef. C 56.62 H 4.48 N 8.51

Dimethyl-4-(2-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (2a)



Methode A

795 mg (2.5 mmol) **1a** werden in 50 ml Me₂CO gelöst. 3.84 g (7 mmol) CAN werden in 10 ml H₂O gelöst und tropfenweise unter Rühren hinzugefügt. Nach Beendigung der Zugabe wird noch 1 h weitergerührt. Anschließend werden

50 ml H₂O hinzugegeben und dreimal mit je 30 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet.

Ausbeute: 510 mg (65 %)

Methode B

3.18 g (10 mmol) **1a** werden in kleinen Portionen zu einer auf dem Wasserbad (65-70 °C) erhitzten HNO₃-Lösung (20 %) gegeben. Nach Beendigung der Zugabe lässt man noch weitere 20 min auf dem Wasserbaditerrühren. Anschließend wird vorsichtig mit NaHCO₃ alkalisiert, der entstehende Niederschlag abfiltriert und mehrmals mit H₂O gewaschen.

Ausbeute: 2.52 g (80 %)

Hellgelbe Kristalle, Schmp. 118 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1722 (C=O), 1612 (C=C), 1530, 1349 (NO₂)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 205 nm (4.62), 264 (3.93)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 3.60 (s, 6H, CH₃), 7.29 (dd, J=1.5 Hz, J=8 Hz, 1H, 6'-H), 7.71 (dt, J=1.5 Hz, J=8 Hz, 1H, 4'-H), 7.79 (dt, J=1.5 Hz, J=8 Hz, 1H, 5'-H), 8.31 (dd, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H, 3'-H), 9.27 (s, 2H, 2-H, 6-H)

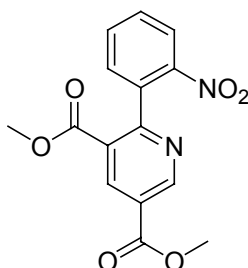
¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

δ (ppm) = 52.56 (CH₃), 123.86 (CH-arom), 125.14 (C-3, C-5), 129.58 (CH-arom), 129.58 (CH-arom), 132.60 (C-1'), 134.08 (CH-arom), 146.82 (C-4), 148.80 (C-2'), 153.30 (C-2, C-6), 164.46 (C=O)

MS (CI, NH₃): m/z (%) = 317 [M+H]⁺ (24), 255 (100)

HPLC (1): t_s = 4.63 min

C₁₅H₁₂N₂O₆	Ber. C 56.96	H 3.82	N 8.86
(316.29)	Gef. C 56.69	H 3.86	N 8.91

Dimethyl-2-(2-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (2b)**Methode A**

300 mg (0.95 mmol) **1b** werden in 50 ml Me₂CO gelöst. Anschließend werden 1.9 g (3.5 mmol) CAN, gelöst in 20 ml H₂O, tropfenweise unter Rühren hinzugefügt. Nach Beendigung der Zugabe wird noch für 1 h weitergerührt.

Ausbeute: 140 mg (47 %)

Methode B

318 mg (1 mmol) **1b** werden in 50 ml MeOH gelöst. Anschließend werden 761 mg (3 mmol) I₂ und 1.23 g (15 mmol) NaOAc hinzugefügt und bei RT rühren gelassen. Sollte nach längerem Rühren keine Reaktion eingetreten sein, erhitzt man unter Rückfluss bis nur noch ein Produkt nachweisbar ist (dc Kontrolle). Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und man versetzt mit 20 ml EtOAc und 50 ml H₂O. Das überschüssige I₂ wird mit Na₂S₂O₃-Lösung (5 %) eliminiert. Die EtOAc-Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet.

Ausbeute: 250 mg (79 %)

Hellgelbe Kristalle, Schmp. 115 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1729 (C=O), 1598 (C=C), 1525, 1352 (NO₂)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 205 nm (4.58), 239 (4.21), 271 (3.94)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 3.69 (s, 3H, C5-COOCH₃), 3.96 (s, 3H, C3-COOCH₃), 7.50 (dd, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H, 6'-H), 7.76 (dt, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H, 4'-H), 7.85 (dt, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H, 5'-H), 8.23 (dd, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H, 3'-H), 8.78 (d, J=2 Hz, 1H, 4-H), 9.27 (d, J=2 Hz, 1H, 6-H)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

δ (ppm) = 52.71 (C5-COOCH₃), 52.81 (C3-COOCH₃), 124.06 (C-3'), 124.74 (C-5), 124.86 (C-3), 130.00 (C-4'), 131.00 (C-6'), 133.78 (C-5'), 135.05 (C-1'), 138.70 (C-4), 147.04 (C-2'), 152.09 (C-6), 160.50 (C-2), 164.18 (C5-COOCH₃), 164.38 (C3-COOCH₃)

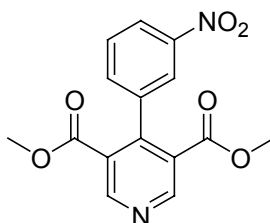
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (CI, NH₃): *m/z* (%) = 317 [M+H]⁺ (8), 255 (100)

HPLC (1): *t_s* = 7.05 min

C₁₅H₁₂N₂O₆	Ber. C 56.96	H 3.82	N 8.86
(316.29)	Gef. C 56.98	H 3.80	N 8.59

Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (2c)



Darstellung analog **2a** Methode B aus 318 mg (1 mmol) **1c**.

Ausbeute: 277 mg (88 %)

Farbloser Feststoff, Schmp. 112 °C (EtOH), Lit.: 114-116 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1732, 1713 (C=O), 1617 (C=C), 1529, 1343 (NO₂)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 203 nm (4.51), 260 (4.08)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 3.62 (s, 6H, CH₃), 7.70-7.75 (m, 2H, 5'-H, 6'-H), 8.15 (d, J=1.5 Hz, 1H, 2'-H), 8.30 (dt, J=2 Hz, J=7 Hz, 1H, 4'-H), 9.19 (s, 2H, 2-H, 6-H)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

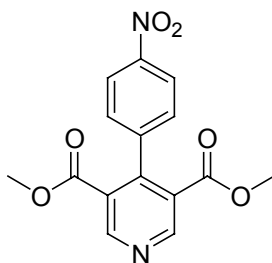
δ (ppm) = 52.47 (CH₃), 122.57 (CH-arom), 122.87 (CH-arom), 126.88 (C-3, C-5), 129.24 (CH-arom), 134.48 (CH-arom), 137.97 (C-1'), 146.95 (C-4'), 147.11 (C-3'), 152.66 (C-2, C-6), 164.89 (C=O)

MS (EI): m/z (%) = 316 [M]⁺ (100)

HPLC (1): t_s = 9.22 min

C₁₅H₁₂N₂O₆	Ber. C 56.96	H 3.82	N 8.86
(316.29)	Gef. C 56.78	H 3.63	N 8.67

Dimethyl-4-(4-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (2d)



Darstellung analog **2a** Methode B aus 318 mg (1 mmol) **1d**.

Ausbeute: 216 mg (68 %)

Farbloser Feststoff, Schmp. 188 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1739, 1731 (C=O), 1602 (C=C), 1560, 1353 (NO₂)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 202 nm (4.51), 273 (4.13)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 3.61 (s, 6H, CH₃), 7.52 (dd, J=2 Hz, J=8.8 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 8.27 (dd, J=2 Hz, J=8.8 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 9.19 (s, 2H, 2-H, 6-H)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

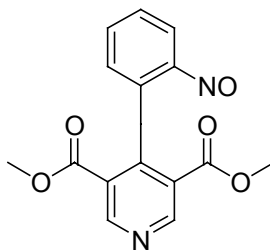
δ (ppm) = 52.51 (CH₃), 122.72 (C-2', C-6'), 126.71 (C-3, C-5), 129.25 (C-3', C-5'), 143.43 (C-1'), 147.13 (C-4), 147.26 (C-4'), 152.59 (C-2, C-6), 164.89 (C=O)

MS (EI): m/z (%) = 316 [M]⁺ (100)

HPLC (1): t_s = 9.77 min

C₁₅H₁₂N₂O₆	Ber. C 56.96	H 3.82	N 8.86
(316.29)	Gef. C 56.90	H 3.92	N 8.85

Dimethyl-4-(2-nitrosophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (3a)



954 mg (3 mmol) **1a** werden in 50 ml EtOAc oder Me₂CO gelöst und solange dem direkten Sonnenlicht ausgesetzt oder unter eine UV-Lampe (315-400 nm) gestellt bis kein Edukt mehr nachweisbar ist (dc Kontrolle).

Zur Aufreinigung wird ggf. eine FC (Petroläther / EtOAc 2:1) durchgeführt.

Ausbeute: 700 mg (78 %)

Grüne Kristalle, Schmp. 102 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1725 (C=O), 1604 (C=C), 1500 (NO)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 221 nm (4.21), 288 (3.89), 315 (3.83), 770 (1.52)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 3.52 (s, 6H, CH₃), 6.94 (dd, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H, 3'-H), 7.55 (dd, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H, 6'-H), 7.63 (dt, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H, 4'-H), 7.88 (dt, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H, 5'-H), 9.29 (s, 2H, 2-H, 6-H)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

δ (ppm) = 52.45 (CH₃) 110.57 (C-3'), 127.52 (C-3, C-5), 128.96 (C-4'), 129.89 (C-6'), 136.20 (C-5'), 138.55 (C-1'), 147.70 (C-4), 152.81 (C-2, C-6), 163.04 (C-2'), 164.79 (C=O)

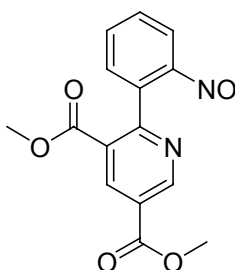
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 300 [M]⁺• (37), 241 (100)

HPLC (1): t_s = 7.03 min

C₁₅H₁₂N₂O₅	Ber. C 60.00	H 4.03	N 9.33
(300.26)	Gef. C 59.78	H 3.98	N 9.08

Dimethyl-2-(2-nitrosophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (3b)



Darstellung analog **3a** aus **1b**.

Ausbeute: 750 mg (83 %)

Grüne Kristalle, Schmp. 108 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1728 (C=O), 1595 (C=C), 1493 (NO)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 204 nm (4.50), 252 (4.14), 287 (4.01), 312 (3.84), 770 (1.68)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 3.53 (s, 3H, C5-COOCH₃), 3.97 (s, 3H, C3-COOCH₃), 6.60 (dd, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H, 3'-H), 7.64 (dt, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H, 4'-H), 7.90 (dd, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H, 6'-H), 8.01 (dt, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H, 5'-H), 8.76 (d, J=2 Hz, 1H, 4-H), 9.38 (d, J=2 Hz, 1H, 6-H)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

δ (ppm) = 52.50 (C5-COOCH₃), 52.78 (C3-COOCH₃), 107.18 (C-3'), 124.87 (C-5), 128.26 (C-3), 129.44 (C-4'), 131.32 (C-6'), 136.69 (C-5'), 137.96 (C-4), 142.21 (C-1'), 151.75 (C-6), 159.88 (C-2), 162.50 (C-2'), 164.24 (C5-COOCH₃), 164.99 (C3-COOCH₃)

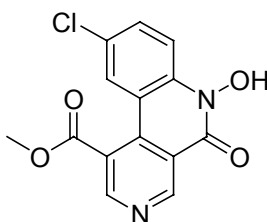
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 300 [M]⁺• (67), 241 (100)

HPLC (1): $t_s = 4.84$ min

C₁₅H₁₂N₂O₅	Ber. C 60.00	H 4.03	N 9.33
(300.26)	Gef. C 59.98	H 3.98	N 9.14

**Methyl-9-chlor-6-hydroxy-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]-
naphthyridin-1-carboxylat (4a)**



300 mg (1 mmol) **3a** werden in 30 ml Me₂CO gelöst. Anschließend gibt man 6 ml konz. HCl hinzu und lässt bei RT für 3 h rühren. Man versetzt mit 30 ml H₂O, neutralisiert mit NaHCO₃ und saugt den entstandenen Niederschlag ab. Dieser wird mit H₂O halogen- und alkalifrei gewaschen.

Ausbeute: 290 mg (95 %)

Farbloser Feststoff, Schmp. 205 °C (EtOH), +Fe³⁺: violett

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3381 (NOH), 1726 (C=O, Ester), 1673 (C=O, Hydroxamsäure), 1655, 1605 (C=C, C=N)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 202 nm (4.46), 237 (4.53), 356 (3.70)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 4.02 (s, 3H, CH₃), 7.75 (d, J=2 Hz, 1H, 10-H), 7.84 (dd, J=2 Hz, J=9 Hz, 1H, 8-H), 7.89 (d, J=9 Hz, 1H, 7-H), 9.06 (s, 1H, 2-H), 9.64 (s, 1H, 4-H), 11.87 (s, 1H, NOH)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) + DEPT:

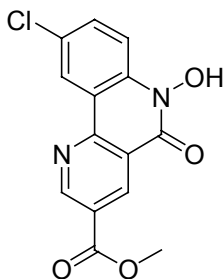
δ (ppm) = 53.30 (CH_3), 115.05 (C-1), 118.87 (CH-arom), 121.10 (C-4a), 123.33 (C-10a), 125.28 (CH-arom), 126.74 (C-9), 132.53 (CH-arom), 134.21 (C-6a), 138.01 (C-10b), 151.03 (C-2), 152.22 (C-4), 155.32 (C-5), 168.42 (COOCH_3)

MS (EI): m/z (%) = 304 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (^{35}Cl) (100)

HPLC (2): t_s = 0.40 min

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Ber. C 52.11	H 3.44	N 8.68	Cl 10.99
(322.71)	Gef. C 52.41	H 3.44	N 8.52	Cl 10.79

Methyl-9-chlor-6-hydroxy-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[*h*][1,6]-naphthyridin-3-carboxylat (4b)



Darstellung analog **4a** aus **3b** mit 50 ml Me_2CO .

Ausbeute: 228 mg (75 %)

Farbloser Feststoff, Schmp. 242 °C (Zers.) (EtOH), $+\text{Fe}^{3+}$: rot

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3437 (NOH), 1728 (C=O, Ester), 1658 (C=O, Hydroxamsäure), 1624, 1605 (C=C, C=N)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 207 nm (4.50), 239 (4.44), 252 (4.35), 281 (4.43), 354 (3.67)

¹H-NMR ([D₅]Pyridin):

δ (ppm) = 3.89 (s, 3H, CH₃), 7.77 (dd, J=2 Hz, J=9 Hz, 1H, 8-H), 8.17 (d, J=9 Hz, 1H, 7-H), 8.91 (d, J=2 Hz, 1H, 10-H), 9.44 (d, J=2 Hz, 1H, 4-H), 9.64 (d, J=2 Hz, 1H, 2-H)

¹³C-NMR ([D₅]Pyridin) + DEPT:

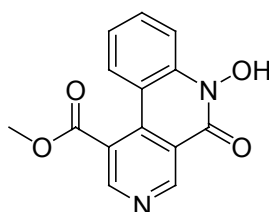
δ (ppm) = 52.56 (CH₃), 115.75 (CH-arom), 120.36 (C-10a), 121.97 (C-4a), 125.04 (CH-arom), 125.66 (C-9), 128.55 (C-6a), 132.74 (CH-arom), 137.65 (C-4), 138.84 (C-10b), 150.95 (C-3), 153.77 (C-2), 156.95 (C-5), 165.00 (C=O, OCH₃)

MS (EI): *m/z* (%) = 304 [M]⁺⁺ (³⁵Cl) (100)

HPLC (2): *t_s* = 1.00 min

C₁₄H₉ClN₂O₄	Ber. C 55.19	H 2.98	N 9.19	Cl 11.64
(304.69)	Gef. C 55.28	H 2.98	N 9.23	Cl 11.68

**Methyl-6-hydroxy-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[*c*][2,7]-
naphthyridin-1-carboxylat (4c)**

**Methode A**

316 mg (1 mmol) **2a** werden in 20 ml MeOH gelöst. Anschließend gibt man 4 ml Acetat-Pufferlösung pH 4.6 und vier Granalien aktiviertes Zink hinzu und lässt unter starkem Rühren rückfließend erhitzen. Die Zn-Granalien werden anschließend entfernt und die Hydroxamsäure durch Zugabe von HCl-Lösung

(5 %) ausgefällt. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt und mehrmals mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 210 mg (78 %)

Methode B

300 mg (1 mmol) **3a** werden in 25 ml Me₂CO gelöst. Anschließend gibt man 6 ml konz. HBr hinzu und lässt bei RT für 3 h rühren. Man versetzt mit 30 ml H₂O, neutralisiert mit NaHCO₃ und saugt den entstandenen Niederschlag ab. Dieser wird mit H₂O halogen- und alkalifrei gewaschen.

Ausbeute: 216 mg (80 %)

Methode C

300 mg (1 mmol) **1a** werden in 50 ml Me₂CO gelöst. Anschließend werden 10 ml NaOH-Lösung (40 %) und 20 ml H₂O hinzugefügt. Dieses Reaktionsgemisch lässt man bei RT 5 h rühren. Danach wird solange mit HCl-Lösung (10 %) versetzt bis sich ein weißlicher Niederschlag bildet. Dieser wird abgesaugt und mit H₂O halogen- und alkalifrei gewaschen.

Ausbeute: 127 mg (47 %)

Farbloser Feststoff, Schmp. 175 °C (EtOH), +Fe³⁺: rot

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3336 (NOH), 1725 (C=O, Ester), 1648 (C=O, Hydroxamsäure), 1607 (C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 202 nm (4.49), 233 (4.50), 266 (4.25), 348 (3.73)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 4.03 (s, 3H, CH₃), 7.42 (dt, J=1 Hz, J=8.5 Hz, 1H, 9-H), 7.81 (dt, J=1 Hz, J=8.5 Hz, 1H, 8-H), 7.87 (dd, J=1 Hz, J=8.5 Hz, 1H, 10-H), 7.90 (dd, J=1 Hz, J=8.5 Hz, 1H, 7-H), 9.01 (s, 1H, 2-H), 9.64 (s, 1H, 4-H), 11.73 (s, 1H, NOH)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

δ (ppm) = 53.49 (CH₃), 113.75 (C-7), 113.77 (C-10a), 120.77 (C-4a), 123.03 (C-9), 123.58 (C-1), 126.15 (C-10), 132.90 (C-8), 135.35 (C-10b), 139.08 (C-6a), 150.71 (C-2), 152.03 (C-4), 155.46 (C-5), 168.70 (COOCH₃)

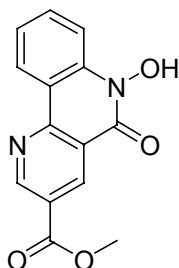
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 270 [M]⁺ (100)

HPLC (2): t_s = 0.17 min

C₁₄H₁₀N₂O₄ · H₂O	Ber. C 58.34	H 4.20	N 9.72
(288.26)	Gef. C 58.36	H 4.03	N 9.64

**Methyl-6-hydroxy-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[*h*][1,6]-
naphthyridin-3-carboxylat (4d)**

Methode A

Darstellung analog **4c** Methode A aus **2b** mit 20 ml EtOH.

Ausbeute: 180 mg (67 %)

Methode B

Darstellung analog **4c** Methode B aus **3b** mit 50 ml Me₂CO.

Ausbeute: 180 mg (67 %)

Methode C

Darstellung analog **4c** Methode C aus **3b**.

Ausbeute: 124 mg (46 %)

Farbloser Feststoff, Schmp. 233 °C (Zers.) (EtOH), +Fe³⁺: rotviolett

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3430 (NOH), 1719 (C=O, Ester), 1643 (C=O, Hydroxamsäure), 1603 (C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 206 nm (4.49), 233 (4.38), 250 (4.19), 282 (4.42), 348 (3.64)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 3.97 (s, 3H, CH₃), 7.45 (m_c, 1H, 8-H), 7.80-7.82 (m, 2H, 7-H, 9-H), 8.74 (d, J=8 Hz, 1H, 10-H), 9.04 (d, J=2 Hz, 1H, 4-H), 9.45 (d, J=2 Hz, 1H, 2-H), 11.69 (s, 1H, NOH)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

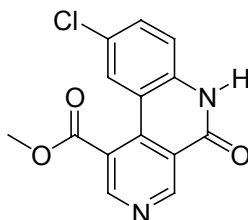
δ (ppm) = 52.70 (CH₃), 113.19 (CH-arom), 117.96 (C-4a), 120.45 (C-10a), 123.26 (CH-arom), 124.51 (C-10b), 124.85 (CH-arom), 132.98 (CH-arom), 136.78 (C-4), 139.08 (C-6a), 151.19 (C-3), 153.30 (C-2), 156.18 (C-5), 164.43 (COOCH₃)

MS (EI): m/z (%) = 270 [M]⁺⁺ (100)

HPLC (2): t_s = 0.42 min

C₁₄H₁₀N₂O₄ · H₂O	Ber. C 58.34	H 4.20	N 9.72
(288.26)	Gef. C 58.18	H 4.19	N 9.55

**Methyl-9-chlor-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]-
naphthyridin-1-carboxylat (5a)**



Methode A

305 mg (1 mmol) **4a** werden in 60 ml CHCl_3 in der Wärme gelöst. Anschließend werden 10 ml PCl_3 hinzugefügt und der Reaktionsansatz wird für 12 h rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird auf Eiswasser gegossen und mit NaHCO_3 neutralisiert. Die org. Phase wird i. Vak. abgezogen und der sich abscheidende Niederschlag wird abgesaugt und mehrmals mit H_2O halogen- und alkalifrei gewaschen.

Ausbeute: 210 mg (73 %)

Methode B

Darstellung analog Methode A mit 10 ml PBr_3 .

Ausbeute: 230 mg (80 %)

Fast farbloser Feststoff, Schmb. 180-190 °C (Zers.) (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3433 (NH), 1728 (C=O, Ester), 1695 (C=O, Lactam), 1608, 1592 (C=C, C=N)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 204 nm (4.34), 234 (4.55), 267 (4.16), 352 (3.69)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO):

δ (ppm) = 4.01 (s, 3H, CH_3), 7.43 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, 7-H), 7.64 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, 10-H), 7.70 (dd, $J=2.2$ Hz, $J=8.8$ Hz, 1H, 8-H), 9.02 (s, 1H, 2-H), 9.55 (s, 1H, 4-H), 12.23 (s, 1H, NH)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) + DEPT:

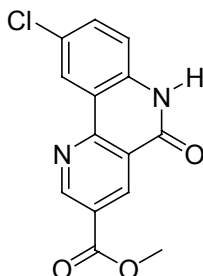
δ (ppm) = 53.38 (CH₃), 114.91 (C-9), 118.80 (C-7), 120.98 (C-1), 123.47 (C-4a), 125.07 (C-10), 126.04 (C-10a), 132.09 (C-8), 136.15 (C-10b), 137.68 (C-6a), 151.27 (C-2), 152.21 (C-4), 159.23 (C-5), 168.48 (COOCH₃)

MS (EI): m/z (%) = 288 [M]⁺• (³⁵Cl) (100)

HPLC (1): t_s = 2.32 min

C₁₄H₉ClN₂O₃	Ber. C 58.25	H 3.14	N 9.70	Cl 12.28
(288.69)	Gef. C 58.10	H 3.15	N 9.45	Cl 12.18

**Methyl-9-chlor-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[*h*][1,6]-
naphthyridin-3-carboxylat (5b)**



Darstellung analog **5a** Methode A aus **4b**.

Ausbeute: 210 mg (73 %)

Farbloser Feststoff, Schmp. 260 °C (Zers.) (EtOAc)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3424 (NH), 1721 (C=O, Ester), 1671 (C=O, Lactam), 1603, 1550 (C=C, C=N)

UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 252 nm (4.15), 283 (4.30), 351 (3.74)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

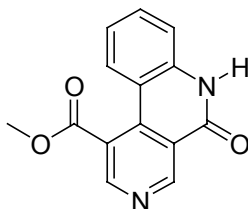
δ (ppm) = 3.97 (s, 3H, CH₃), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H, 7-H), 7.70 (dd, J=2.5 Hz, J=8.8 Hz, 1H, 8-H), 8.53 (d, J=2.5 Hz, 1H, 10-H), 8.97 (d, J=2.2 Hz, 1H, 4-H), 9.45 (d, J=2.2 Hz, 1H, 2-H), 12.16 (s, 1H, NH)

MS (EI): *m/z* (%) = 288 [M]⁺• (³⁵Cl) (100)

HPLC (1): *t_s* = 9.30 min

C₁₄H₉ClN₂O₃	Ber. C 58.25	H 3.14	N 9.70	Cl 12.28
(288.69)	Gef. C 57.87	H 3.22	N 9.63	Cl 12.38

**Methyl-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[*c*][2,7]-
naphthyridin-1-carboxylat (5c)**

**Methode A**

316 mg (1 mmol) **2a** werden in 40 ml einer Mischung aus 10 Teilen Me₂CO / 1 Teil H₂O / 1 Teil AcOH gelöst. Diese Lösung wird mit 0.5 g Fe-Spänen versetzt und rückfließend erhitzt bis kein Edukt mehr nachweisbar ist (dc Kontrolle). Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit 30 ml H₂O versetzt. Um die anorganischen Bestandteile abzutrennen wird filtriert. Der entstehende Niederschlag wird nach Zugabe von HCl-Lösung (4 %) abfiltriert und mit H₂O nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 114 mg (45 %)

Methode B

316 mg (1 mmol) **2a** werden in 5 ml konz. HCl gelöst und unter Eiskühlung wird anschließend 1 g (5.3 mmol) SnCl₂ hinzugefügt. Auf dem Wasserbad wird für 3 h erhitzt. Anschließend wird solange mit NaOH-Lösung (40 %) versetzt, bis sich die Sn-Salze auflösen und das Lactam ausfällt. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert, mit H₂O nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 125 mg (49 %)

Methode C

Darstellung analog **5a** Methode A aus **4c**.

Ausbeute: 150 mg (59 %)

Methode D

632 mg (2 mmol) **2a** werden in 20 ml Aceton gelöst, mit 2 ml AcOH, 2 ml H₂O und 1.44 g Fe-Spänen versetzt und 6 h rückfließend erhitzt. Nach Zusatz von 50 ml CH₂Cl₂ wird filtriert, der Filter mehrmals mit CH₂Cl₂ nachgewaschen und die org. Phase mit NaHCO₃-Lösung (5 %) und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet.

Ausbeute: 40 mg (7.9 %)

Farbloser Feststoff, Schmb. 200-210 °C (Zers.) (EtOAc)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3435 (NH), 1728 (C=O, Ester), 1678 (C=O, Lactam), 1613, 1595 (C=C, C=N)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 202 nm (4.40), 228 (4.51), 269 (4.15), 341 (3.70)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 4.02 (s, 3H, CH₃), 7.30 (dt, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H, 9-H), 7.46 (dd, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H, 7-H), 7.65 (dt, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H, 8-H), 7.76 (dd, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H, 10-H), 8.98 (s, 1H, 2-H), 9.56 (s, 1H, 4-H), 12.14 (s, 1H, NH)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) + DEPT:

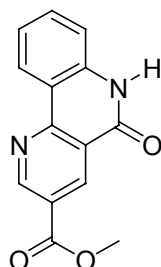
δ (ppm) = 53.41 (CH_3), 113.72 (C-1), 117.02 (CH-arom), 120.92 (C-4a), 122.53 (CH-arom), 123.78 (C-10a), 125.92 (CH-arom), 132.36 (CH-arom), 137.35 (C-6a), 138.89 (C-10b), 150.97 (C-2), 152.08 (C-4), 159.48 (C-5), 168.82 (COOCH_3)

MS (EI): m/z (%) = 254 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (100)

HPLC (1): t_s = 0.99 min

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$	Ber. C 66.14	H 3.96	N 11.02
(254.24)	Gef. C 66.04	H 3.98	N 10.70

**Methyl-5-oxo-5,6-dihydrobenzo[*h*][1,6]-
naphthyridin-3-carboxylat (5d)**



Darstellung analog **5a** Methode A aus **4d**.

Ausbeute: 140 mg (55 %)

Farbloser Feststoff, Schmp. 275 °C (Zers.) (EtOAc)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3432 (NH), 1730 (C=O, Ester), 1670 (C=O, Lactam), 1600, 1547 (C=C, C=N)

UV (Dioxan): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 249 nm (4.06), 283 (4.30), 342 (3.80)

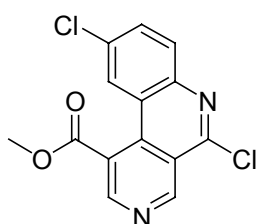
¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 3.97 (s, 3H, CH₃), 7.36 (dt, J=1.5 Hz, J=8.5 Hz, 1H, 9-H), 7.42 (d, J=8 Hz, 1H, 10-H), 7.66 (dt, J=1.5 Hz, J=8.5 Hz, 1H, 8-H), 8.64 (d, J=8 Hz, 1H, 7-H), 8.99 (d, J=2.2 Hz, 1H, 4-H), 9.46 (d, J=2.2 Hz, 1H, 2-H), 12.06 (s, 1H, NH)

MS (EI): *m/z* (%) = 254 [M]⁺ (100)

HPLC (1): *t_s* = 3.12 min

C₁₄H₁₀N₂O₃	Ber. C 66.14	H 3.96	N 11.02
(254.24)	Gef. C 65.88	H 3.95	N 10.87

Methyl-5,9-dichlorbenzo[*c*][2,7]naphthyridin-1-carboxylat (6a)

144 mg (0.5 mmol) **5a** werden in 20 ml POCl₃ für 1 d rückfließend erhitzt, wobei nach 12 h nochmals 5 ml POCl₃ hinzugefügt werden. Nach dem Abkühlen auf RT wird der Ansatz vorsichtig in 300 ml Eiswasser eingerührt. Es wird mit NaOH-Lösung (40 %) neutralisiert, der sich abscheidende Niederschlag wird abgesaugt und mehrmals mit H₂O halogen- und alkalifrei gewaschen. Zur Abtrennung von noch vorhandenem Edukt oder anderen Verunreinigungen wird mittels FC (Petroläther / EtOAc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 100 mg (65 %)

Farbloser Feststoff, Schmp. 164 °C (EtOAc)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1729 (C=O), 1605, 1584 (C=C, C=N)

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 257 nm (4.47), 309 (3.87), 334 (3.43)

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 4.13 (s, 3H, CH₃), 7.82 (dd, J=2.2 Hz, J=8.8 Hz, 1H, 8-H), 8.08 (d, J=8.8 Hz, 1H, 7-H), 8.12 (d, J=2.2 Hz, 1H, 10-H), 9.08 (s, 1H, 2-H), 9.90 (s, 1H, 4-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT:

δ (ppm) = 53.58 (CH₃), 119.90 (C-4a), 121.54 (C-10a), 123.70 (C-1), 125.41 (C-10), 131.22 (C-7), 132.47 (C-8), 133.82 (C-9), 135.58 (C-10b), 143.78 (C-6a), 149.90 (C-2), 150.52 (C-5), 153.20 (C-4), 168.64 (C=O)

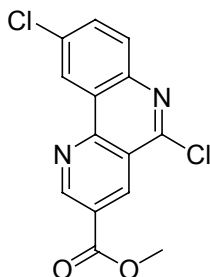
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 306 [M]⁺• (³⁵Cl) (100)

HPLC (2): t_s = 1.55 min

C₁₄H₈Cl₂N₂O₂ · 0.5 H₂O	Ber. C 53.19	H 2.87	N 8.86	Cl 22.43
(316.15)	Gef. C 53.01	H 2.59	N 8.61	Cl 22.62

Methyl-5,9-dichlorbenzo[*h*][1,6]naphthyridin-3-carboxylat (6b)



144 mg (0.5 mmol) **5b** und 1.0 g PCl₅ werden in 20 ml POCl₃ für 8 h rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird der Ansatz vorsichtig in 300 ml Eiswasser eingerührt. Es wird mit NaOH-Lösung (40 %) neutralisiert.

Der sich abscheidende Niederschlag wird abgesaugt und mehrmals mit H₂O halogen- und alkalifrei gewaschen. Zur Abtrennung von noch vorhandenem Edukt oder anderen Verunreinigungen wird mittels FC (Petroläther / EtOAc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 120 mg (78 %)

Farbloser Feststoff, Schmp. 179 °C (EtOAc)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1730 (C=O, Ester), 1573, 1603 (C=C, C=N)

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 240 nm (4.29), 275 (4.61)

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 4.09 (s, 3H, CH₃), 7.79 (dd, J=2.4 Hz, J=8.8 Hz, 1H, 8-H), 8.00 (d, J=8.8 Hz, 1H, 7-H), 8.99 (d, J=2.3 Hz, 1H, 10-H), 9.24 (d, J=2 Hz, 1H, 4-H), 9.66 (d, J=2 Hz, 1H, 2-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT:

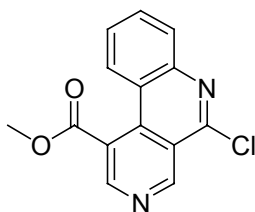
δ (ppm) = 52.98 (CH₃), 119.67 (C-4a), 124.21 (C-10), 125.52 (C-10a), 125.71 (C-3), 130.13 (C-7), 132.64 (C-8), 134.50 (C-9), 137.18 (C-4), 144.18 (C-10b), 150.47 (C-6a), 150.99 (C-5), 153.99 (C-2), 164.60 (C=O)

MS (EI): m/z (%) = 306 [M]⁺⁺ (³⁵Cl) (100)

HPLC (2): t_s = 4.85 min

C₁₄H₈Cl₂N₂O₂ · 0.5 H₂O	Ber. C 53.19	H 2.87	N 8.86	Cl 22.43
(316.15)	Gef. C 52.95	H 2.69	N 8.75	Cl 22.37

Methyl-5-chlorbenzo[*c*][2,7]naphthyridin-1-carboxylat (6c)



Darstellung analog **6a** aus **5c**.

Ausbeute: 90 mg (66 %)

Farbloser Feststoff, Schmp. 132 °C (EtOAc)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1731 (C=O), 1585, 1561 (C=C, C=N)

UV (CHCl₃): λ_{max} (lg ϵ) = 257 nm (4.39), 308 (3.73)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 4.10 (s, 3H, CH₃), 7.83 (dt, J=1.5 Hz, J=8.5 Hz, 1H, 9-H), 7.98 (dt, J=1 Hz, J=8.5 Hz, 1H, 8-H), 8.09 (dd, J=1 Hz, J=8.5 Hz, 1H, 7-H), 8.14 (dd, J=1 Hz, J=8.5 Hz, 1H, 10-H), 9.14 (s, 1H, 2-H), 9.78 (s, 1H, 4-H)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

δ (ppm) = 53.62 (CH₃), 119.14 (C-4a), 119.78 (C-10a), 123.44 (C-1), 125.34 (C-10), 128.46 (C-9), 129.36 (C-7), 132.32 (C-8), 135.37 (C-10b), 144.60 (C-6a), 149.29 (C-2), 149.45 (C-5), 152.31 (C-4), 168.42 (C=O)

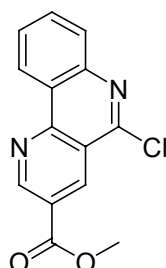
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 272 [M]⁺ (100)

HPLC (2): t_s = 0.88 min

C₁₄H₉ClN₂O₂ · 0.5 H₂O	Ber. C 59.69	H 3.58	N 9.94
(281.70)	Gef. C 59.60	H 3.54	N 8.99

Methyl-5-chlorbenzo[*h*][1,6]naphthyridin-3-carboxylat (6d)



Darstellung analog **6a** aus **5d**.

Ausbeute: 85 mg (62 %)

Farbloser Feststoff, Schmp. 171 °C (EtOAc)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1729 (C=O), 1604, 1571 (C=C, C=N)

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 275 nm (4.47), 335 (3.09), 353 (2.83)

¹H-NMR (CDCl₃):

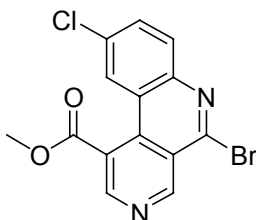
δ (ppm) = 4.08 (s, 3H, CH₃), 7.77 (dt, J=1.2 Hz, J=8.2 Hz, 1H, 8-H), 7.88 (dt, J=1.5 Hz, J=8.4 Hz, 1H, 9-H), 8.10 (dd, J=0.6 Hz, J=8.2 Hz, 1H, 10-H), 9.08 (dd, J=1.2 Hz, J=8.2 Hz, 1H, 7-H), 9.26 (d, J=2.1 Hz, 1H, 4-H), 9.68 (d, J=2.1 Hz, 1H, 2-H)

MS (EI): m/z (%) = 272 [M]⁺ (100)

HPLC (2): t_s = 2.38 min

C₁₄H₉ClN₂O₂ · 0.5 H₂O	Ber. C 59.69	H 3.58	N 9.94
(281.70)	Gef. C 59.63	H 3.49	N 9.24

**Methyl-5-brom-9-chlorbenzo[*c*][2,7]naphthyridin-1-carboxylat
(6e)**



Methode A

912 mg (3 mmol) **4a** werden in 150 ml CHCl₃ mit 5 ml PBr₃ für 6 h rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird der Ansatz vorsichtig in 300 ml Eiswasser eingerührt. Es wird vorsichtig mit NaOH-Lösung (40 %) neutralisiert, der sich abscheidende Niederschlag abfiltriert und mit H₂O halogen- und alkalifrei gewaschen. Nach erneuter Aufnahme in CHCl₃ wird mit 1.5 g (5.2 mmol) POBr₃ für 4 h rückfließend erhitzt. Der Ansatz wird erneut in Eiswasser eingerührt und vorsichtig mit NaOH-Lösung (40 %) neutralisiert. Zur Abtrennung von noch vorhandenem Edukt oder anderen Verunreinigungen wird der abgesaugte Niederschlag mittels FC (Petroläther / EtOAc 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 160 mg (15 %)

Methode B

288 mg (1 mmol) **5a** werden mit 2.0 g (7 mmol) POBr₃ in 20 ml Toluol suspendiert und für 4 h rückfließend erhitzt. Der Ansatz wird in Eiswasser eingerührt und vorsichtig mit NaOH-Lösung (40 %) neutralisiert. Zur Abtrennung von noch vorhandenem Edukt oder anderen Verunreinigungen wird der abgesaugte Niederschlag mittels FC (Petroläther / EtOAc 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 150 mg (43 %)

Farbloser Feststoff, Schmp. 190 °C (EtOAc)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1724 (C=O), 1578, 1550 (C=C, C=N)

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 246 nm (4.46), 258 (4.49), 309 (3.92)

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 4.13 (s, 3H, CH₃), 7.81 (dd, J=2.2 Hz, J=8.8 Hz, 1H, 8-H), 8.09 (d, J=8.7 Hz, 1H, 7-H), 8.10 (d, J=2.3 Hz, 1H, 10-H), 9.07 (s, 1H, 2-H), 9.86 (s, 1H, 4-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT:

δ (ppm) = 53.61 (CH₃), 121.19 (C-4a), 121.58 (C-10a), 123.53 (C-1), 125.45 (C-7), 131.29 (C-10), 132.48 (C-8), 133.94 (C-9), 135.17 (C-10b), 143.74 (C-5), 144.52 (C-6a), 149.92 (C-2), 155.53 (C-4), 168.58 (C=O)

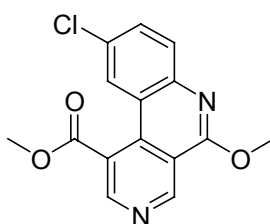
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): *m/z* (%) = 352 (100), 350 [M]⁺• (⁷⁹Br, ³⁵Cl) (67)

HPLC (2): *t_s* = 1.97 min

C₁₄H₈BrClN₂O₂	Ber. C 47.83	H 2.29	N 7.97
(351.58)	Gef. C 48.02	H 2.29	N 7.58

**Methyl-9-chlor-5-methoxybenzo[*c*][2,7]-
naphthyridin-1-carboxylat (7a)**



Methode A

307 mg (1 mmol) **6a** werden in 20 ml MeOH mit 1 ml Novaldiaminbase oder 1 ml 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin für 6 h rückfließend erhitzt. Der sich nach dem Abkühlen abscheidende Niederschlag wird abgesaugt und mehrmals mit MeOH nachgewaschen.

Ausbeute: 190 mg (63 %)

Methode B

307 mg (1 mmol) **6a** werden in 20 ml MeOH gelöst und mit 5 mol% CuI (9.5 mg), 2 eq. K₃PO₄ (425 mg), 2 eq. Ethylenglycol (124 mg) und 237 mg (1.5 mmol) Novaldiaminbase für 6 h rückfließend erhitzt. Der Ansatz wird nach dem Abkühlen mit 50 ml H₂O versetzt und mit einigen Tropfen NaOH-Lösung (40 %) alkalisiert. Der sich abscheidende Niederschlag wird abgesaugt, aus MeOH umkristallisiert und mehrmals mit MeOH nachgewaschen.

Ausbeute: 285 mg (94 %)

Farbloser Feststoff, Schmp. 181 °C (MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1731 (C=O), 1613, 1571 (C=C, C=N)

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 241 nm (4.44), 250 (4.38), 261 (4.38), 307 (3.70), 325 (3.56), 340 (3.48), 356 (3.45)

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 4.12 (s, 3H, COOCH₃), 4.24 (s, 3H, 5-OCH₃), 7.66 (dd, J=2.2 Hz, J=8.7 Hz, 1H, 8-H), 7.84 (d, J=8.7 Hz, 1H, 7-H), 7.97 (d, J=2.2 Hz, 1H, 10-H), 8.97 (s, 1H, 2-H), 9.72 (s, 1H, 4-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT:

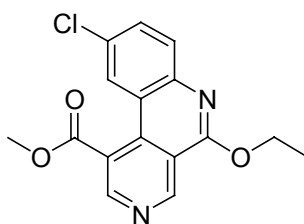
δ (ppm) = 53.35 (COOCH₃), 54.18 (5-OCH₃), 115.28 (C-4a), 119.78 (C-10a), 123.63 (C-1), 125.25 (C-10), 129.73 (C-7), 130.13 (C-9), 131.65 (C-8), 135.97 (C-10b), 144.17 (C-6a), 149.29 (C-2), 150.95 (C-4), 158.78 (C-5), 169.23 (C=O)
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 302 [M]⁺• (³⁵Cl) (100)

HPLC (2): t_s = 2.54 min

C₁₅H₁₁ClN₂O₃ (302.71)	Ber. C 59.52 Gef. C 59.31	H 3.66 H 3.61	N 9.25 N 8.98	Cl 11.71 Cl 11.87
---	------------------------------	------------------	------------------	----------------------

**Methyl-9-chlor-5-ethoxybenzo[c][2,7]-
naphthyridin-1-carboxylat (8a)**



Methode A

307 mg (1 mmol) **6a** werden in 50 ml EtOH mit 1 ml Novaldiaminbase für 8 h rückfließend erhitzt. Zur Aufreinigung wird eine FC mit Petroläther / EtOAc (2:1) als Eluent durchgeführt.

Ausbeute: 15 mg (4.7 %)

Methode B

23 mg (1 mmol) Natrium werden in 50 ml EtOH gelöst. Zu dieser Lösung werden 307 mg (1 mmol) **6a** gegeben und für 6 h rückfließend erhitzt. Zur Aufreinigung wird eine FC mit Petroläther / EtOAc (2:1) als Eluent durchgeführt.

Ausbeute: 310 mg (98 %)

Farbloser Feststoff, Schmp. 138 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2982 (C-H, Alkyl), 1728 (C=O), 1601 (C=C, C=N)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 230 nm (4.51), 238 (4.51), 259 (4.36), 308 (3.71), 350 (3.46)

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 1.56 (t, J=7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 4.10 (s, 3H, OCH₃), 4.71 (q, J=7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 7.66 (dd, J=2.3 Hz, J=8.8 Hz, 1H, 8-H), 7.82 (d, J=8.7 Hz, 1H, 7-H), 7.98 (d, J=2.2 Hz, 1H, 10-H), 8.97 (s, 1H, 2-H), 9.75 (s, 1H, 4-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT:

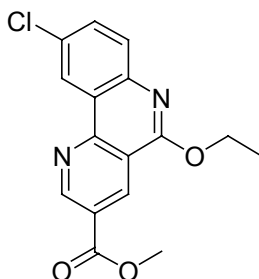
δ (ppm) = 14.43 (OCH₂CH₃), 53.34 (OCH₃), 62.89 (OCH₂CH₃), 115.40 (C-4a), 119.72 (C-10a), 123.64 (C-1), 125.26 (C-10), 129.73 (C-7), 130.00 (C-9), 131.62 (C-8), 136.01 (C-10b), 144.39 (C-6a), 149.25 (C-2), 151.04 (C-4), 158.46 (C-5), 169.31 (C=O)

MS (EI): *m/z* (%) = 316 [M]⁺ (³⁵Cl) (83), 288 (100)

HPLC (2): *t_s* = 3.23 min

C₁₆H₁₃ClN₂O₃	Ber. C 60.67	H 4.14	N 8.84
(316.74)	Gef. C 60.64	H 4.13	N 8.67

**Methyl-9-chlor-5-ethoxybenzo[*h*][1,6]-
naphthyridin-3-carboxylat (8b)**



307 mg (1 mmol) **6b** werden in 50 ml EtOH mit 590 mg (2 mmol) 4-Amino-2-(1-piperidinylmethyl)phenol · 2 HCl für 8 h rückfließend erhitzt. Zur Aufreinigung wird eine FC (Petroläther / EtOAc 2:1) durchgeführt.

Die erste Fraktion liefert **8b**.

Ausbeute: 160 mg (51 %)

Farbloser Feststoff, Schmp. 151 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1726 (C=O), 1615, 1590 (C=C, C=N)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 210 nm (4.51), 236 (4.51), 274 (4.51)

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 1.56 (t, J=7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 4.05 (s, 3H, CH₃), 4.68 (q, J=7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 7.65 (dd, J=2.5 Hz, J=8.7 Hz, 1H, 8-H), 7.76 (d, J=8.8 Hz, 1H, 7-H), 8.88 (d, J=2.5 Hz, 1H, 10-H), 9.14 (d, J=2.2 Hz, 1H, 2-H), 9.58 (d, J=2.2 Hz, 1H, 4-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT:

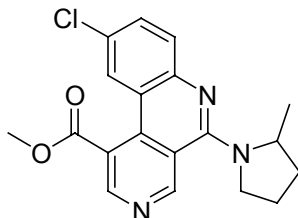
δ (ppm) = 14.49 (CH₂CH₃), 52.66 (CH₃), 62.87 (CH₂CH₃), 114.62 (C-4a), 123.86 (C-10a), 123.96 (C-10), 124.71 (C-3), 128.72 (C-7), 130.78 (C-9), 131.80 (C-8), 135.10 (C-4), 144.37 (C-6a), 152.10 (C-10b), 153.22 (C-2), 158.45 (C-5), 165.27 (C=O)

MS (EI): m/z (%) = 316 [M]⁺ (³⁵Cl) (48), 288 (100)

HPLC (2): t_s = 8.28 min

C₁₆H₁₃ClN₂O₃	Ber. C 60.67	H 4.14	N 8.84
(316.74)	Gef. C 61.14	H 4.46	N 8.31

**Methyl-9-chlor-5-[(2*RS*)-2-methyl-1-pyrrolidiny]benzo[*c*][2,7]-
naphthyridin-1-carboxylat (9a)**



307 mg (1 mmol) **6a** werden mit 316 mg (2 mmol) Novaldiaminbase in 20 ml Anisol in der Wärme gelöst und für 8 h rückfließend erhitzt. Der Ansatz wird mittels FC (Petroläther / EtOAc 2:1) aufgereinigt. Das erhaltene gelbe Öl wird in EtOH aufgenommen und der sich nach einiger Zeit abscheidende kristalline Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 120 mg (34 %)

Gelbe Kristalle, Schmp. 119 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1732 (C=O), 1583, 1545 (C=C, C=N)

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 350 (3.86)

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 1.40 (d, J=6 Hz, 3H, 2'-CH₃), 1.70-1.85 (m, 2H, 3'-H, 4'-H), 2.00-2.05 (m, 1H, 4'-H), 2.24-2.30 (m, 1H, 3'-H), 3.68 (m, 1H, 5'-H), 4.08 (s, 3H, OCH₃), 4.10-4.14 (m, 1H, 5'-H), 4.63-4.72 (m, 1H, 2'-H), 7.57 (dd, J=2.3 Hz, J=8.8 Hz, 1H, 8-H), 7.73 (d, J=8.8 Hz, 1H, 7-H), 7.87 (d, J=2.2 Hz, 1H, 10-H), 8.67 (s, 1H, 2-H), 9.56 (s, 1H, 4-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT:

δ (ppm) = 19.82 (2'-CH₃), 26.15 (C-4'), 33.66 (C-3'), 53.26 (OCH₃), 55.19 (C-5'), 55.47 (C-2'), 116.97 (C-4a), 118.45 (C-10a), 123.64 (C-1), 124.77 (C-10), 127.91 (C-9), 129.39 (C-7), 131.60 (C-8), 136.70 (C-10b), 145.76 (C-6a), 147.90 (C-2), 152.10 (C-4), 155.80 (C-5), 169.59 (C=O)

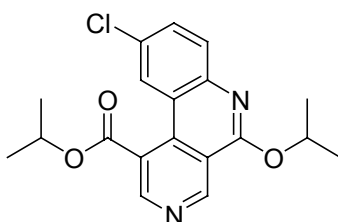
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 355 $[M]^{+\bullet}$ (^{35}Cl) (35), 312 (100)

HPLC (2): t_s = 4.34 min

C₁₉H₁₈ClN₃O₂ · 0.5 EtOH	Ber. C 63.41	H 5.59	N 11.09
(378.84)	Gef. C 63.90	H 5.18	N 11.34

**Isopropyl-9-chlor-5-isopropoxybenzo[c][2,7]-
naphthyridin-1-carboxylat (10a)**



307 mg (1 mmol) **6a** werden in 20 ml Isopropanol gelöst und mit 5 mol% CuI (9.5 mg), 2 eq. K₂CO₃ (276 mg), 2 eq. Ethylenglycol (124 mg) und 1 mmol (158 mg) Novaldiaminbase bei 80 °C für 6 h erhitzt. Anschließend wird der Ansatz mit H₂O versetzt und mit Et₂O mehrmals ausgeschüttelt. Zur Aufreinigung wird eine FC (Petroläther / EtOAc 1:1) durchgeführt.

Die 1. aufgefangene Fraktion liefert **10a**.

Ausbeute: 85 mg (24 %)

Farbloser Feststoff, Schmp. 152 °C (MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1719 (C=O), 1600, 1576 (C=C, C=N)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 251 nm (4.35), 261 (4.33), 304 (3.68), 342 (3.48)

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 1.47 (d, J=6.3 Hz, 6H, COOCH(CH₃)₂), 1.52 (d, J=6.3 Hz, 6H, 5-OCH(CH₃)₂), 5.50 (sept., J=6.3 Hz, 1H, COOCH(CH₃)₂), 5.74 (sept., J=6.2 Hz, 1H, 5-OCH(CH₃)₂), 7.65 (dd, J=2.3 Hz, J=8.8 Hz, 1H, 8-H), 7.81 (d, J=8.8 Hz, 7-H), 8.14 (d, J=2.3 Hz, 1H, 10-H), 8.93 (s, 1H, 2-H), 9.72 (s, 1H, 4-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT:

δ (ppm) = 21.63 (5-OCH(CH₃)₂), 21.93 (COOCH(CH₃)₂), 69.75 (5-OCH(CH₃)₂), 70.81 (COOCH(CH₃)₂), 119.64 (C-10a), 129.71 (C-7), 130.30 (C-9), 131.53 (C-8), 135.84 (C-10b), 144.43 (C-6a), 149.02 (C-2), 150.71 (C-4), 157.99 (C-5), 168.51 (C=O)

Die erwarteten Signale für C-1 und C-4a im Bereich von 110-130 ppm konnten nicht registriert werden.

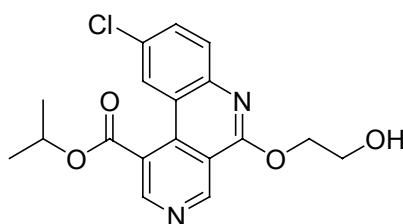
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): *m/z* (%) = 358 [M]⁺⁺ (³⁵Cl) (20), 274 (100)

HPLC (1): *t_s* = 2.75 min

C₁₉H₁₉ClN₂O₃	Ber. C 63.60	H 5.34	N 7.81
(358.82)	Gef. C 64.35	H 5.86	N 7.45

**Isopropyl-9-chlor-5-(2-hydroxyethoxy)benzo[c][2,7]-
naphthyridin-1-carboxylat (11a)**



Darstellung analog **10a**. Die 2. Fraktion liefert **11a**.

Ausbeute: 100 mg (28 %)

Farbloser Feststoff, Schmp. 151 °C (MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1719 (C=O), 1611, 1574 (C=C, C=N)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 258 nm (4.37), 302 (3.70), 339 (3.47)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 1.44 (d, J=6.3 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 3.91 (t, J=4.5 Hz, 2H, O-CH₂CH₂-OH), 4.61 (d, J=2.3 Hz, 2H, O-CH₂CH₂-OH), 5.07 (s, 1H, OH), 5.40 (sept., J=6.2 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 7.83 (s, 2H, 7-H, 8-H), 8.04 (s, 1H, 10-H), 9.07 (s, 1H, 2-H), 9.77 (s, 1H, 4-H)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

δ (ppm) = 21.20 (CH(CH₃)₂), 59.13 (CH₂-OH), 68.66 (O-CH₂), 70.61 (CH(CH₃)₂), 114.51 (C-4a), 119.15 (C-10a), 123.92 (C-1), 124.44 (C-10), 128.90 (C-9), 129.87 (C-7), 131.67 (C-8), 134.35 (C-10b), 143.56 (C-6a), 149.13 (C-2), 150.42 (C-4), 158.35 (C-5), 167.69 (C=O)

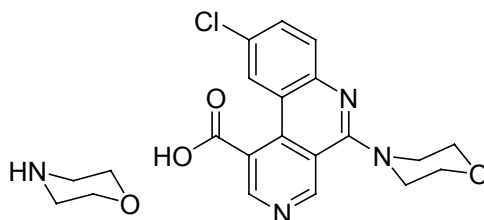
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 360 [M]⁺ (³⁵Cl) (9), 274 (100)

HPLC (2): t_s = 1.58 min

C₁₈H₁₇ClN₂O₄	Ber. C 59.92	H 4.75	N 7.76
(360.79)	Gef. C 59.79	H 4.83	N 7.89

**Morpholinium-9-chlor-5-(4-morpholinyl)benzo[c][2,7]-
naphthyridin-1-carboxylat (12a)**



Darstellung analog **13a** aus **6a** mit 10 ml Morpholin.

Ausbeute: 260 mg (60 %)

Gelbliche Kristalle, Schmp. 212 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2497 (NH₂⁺, Ammonium), 1625 (C=O, Carboxylat), 1582, 1565 (C=C, C=N)

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 250 nm (4.40), 335 (3.82)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 3.14 (t, J=4.9 Hz, 4H, 3''-H, 5''-H), 3.46 (t, J=4.4 Hz, 4H, 3'-H, 5'-H), 3.83 (t, J=4.9 Hz, 4H, 2''-H, 6''-H), 3.90 (t, J=4.5 Hz, 4H, 2'-H, 6'-H), 7.73 (dd, J=2.3 Hz, J=8.7 Hz, 1H, 8-H), 7.81 (d, J=8.7 Hz, 1H, 7-H), 8.64 (s, 1H, 2-H), 8.94 (d, J=2.3 Hz, 1H, 10-H), 9.33 (s, 1H, 4-H)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

δ (ppm) = 42.71 (C-3'', C-5''), 51.47 (C-3', C-5'), 63.65 (C-2'', C-6''), 65.96 (C-2', C-6'), 115.28 (C-4a), 121.14 (C-10a), 125.29 (C-10), 128.55 (C-9), 129.68 (C-7), 130.41 (C-8), 132.89 (C-1), 133.89 (C-10b), 143.45 (C-6a), 146.34 (C-2), 147.17 (C-4), 159.20 (C-5), 172.16 (C=O)

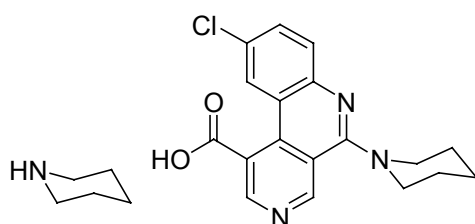
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 343 [M]⁺ (³⁵Cl) (45), 342 (100)

HPLC (1): $t_s = 3.77$ min

C₂₁H₂₃ClN₄O₄	Ber. C 58.54	H 5.38	N 13.00
(430.88)	Gef. C 58.14	H 5.42	N 12.86

**Piperidinium-9-chlor-5-(1-piperidiny)benzo[c][2,7]-
naphthyridin-1-carboxylat (13a)**



307 mg (1 mmol) **6a** werden mit 10 ml Piperidin für 4 h rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz i. Vak. bis zur Trockne eingengt und der Rückstand in EtOH aufgenommen. Der sich abscheidende Niederschlag wird abgesaugt.

Ausbeute: 220 mg (52 %)

Gelblicher Feststoff, Schmp. 220 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2526 (NH₂⁺, Ammonium), 1577 (C=C, C=N)

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 250 nm (4.51), 334 (3.92)

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 1.51-1.54 (m, 2H, 4''-H), 1.67-1.76 (m, 6H, 4'-H, 3''-H, 5''-H), 1.84-1.89 (m, 4H, 3'-H, 5'-H), 3.10 (t, J=5.2 Hz, 4H, 2''-H, 6''-H), 3.49 (t, J=5.7 Hz, 4H, 2'-H, 6'-H), 7.57 (dd, J=2.3 Hz, J=8.8 Hz, 1H, 8-H), 7.81 (d, J=8.8 Hz, 1H, 7-H), 8.82 (d, J=2.3 Hz, 1H, 10-H), 8.84 (s, 1H, 2-H), 9.40 (s, 1H, 4-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT:

δ (ppm) = 22.41 (C-4'), 22.55 (C-3', C-5'), 24.72 (C-4''), 25.96 (C-3'', C-5''), 44.30 (C-2', C-6'), 52.57 (C-2'', C-6''), 116.71 (C-4a), 121.06 (C-10a), 125.12 (C-10), 129.15 (C-9), 129.81 (C-7), 130.62 (C-8), 132.26 (C-1), 134.35 (C-10b), 144.65 (C-6a), 146.60 (C-2), 149.15 (C-4), 160.39 (C-5), 175.48 (C=O)

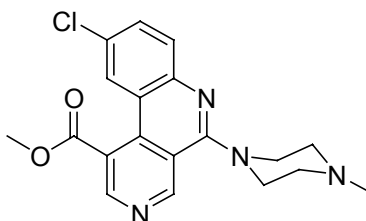
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 341 [M]⁺• (35Cl) (45), 340 (100)

HPLC (1): t_s = 3.77 min

C₂₃H₂₇ClN₄O₂ · 0.5 H₂O	Ber. C 63.37	H 6.47	N 12.85
(435.95)	Gef. C 63.92	H 6.42	N 12.92

**Methyl-9-chlor-5-(4-methyl-1-piperaziny)benzo[c][2,7]-
naphthyridin-1-carboxylat (14a)**



307 mg (1 mmol) **6a** werden in 20 ml MeOH mit 1 ml 1-Methylpiperazin für 6 h rückfließend erhitzt. Der sich nach dem Abkühlen abscheidende Niederschlag wird abgesaugt und mit MeOH mehrmals nachgewaschen.

Ausbeute: 190 mg (51 %)

Farbloser Feststoff, Schmp. 150 °C (MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1722 (C=O), 1588, 1566 (C=C, C=N)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ε) = 244 nm (4.55), 336 (3.86)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 2.29 (s, 3H, NCH₃), 2.61 (t, J=4.5 Hz, 4H, 3'-H, 5'-H), 3.50 (t, J=4.5 Hz, 4H, 2'-H, 6'-H), 4.04 (s, 3H, OCH₃), 7.81-7.82 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.87-7.88 (m, 1H, 10-H), 9.01 (s, 1H, 4-H), 9.48 (s, 1H, 2-H)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

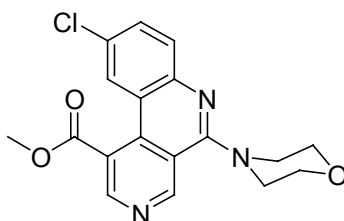
δ (ppm) = 45.71 (NCH₃), 50.79 (C-3', C-5'), 53.40 (OCH₃), 54.30 (C-2', C-6'), 115.53 (C-4a), 118.93 (C-10a), 123.51 (C-10), 123.94 (C-1), 128.51 (C-9), 130.22 (C-7), 131.54 (C-8), 135.04 (C-10b), 144.20 (C-6a), 148.17 (C-2), 151.76 (C-4), 158.66 (C-5), 168.81 (C=O)

MS (EI): *m/z* (%) = 370 [M]⁺⁺ (³⁵Cl) (64), 83 (100)

HPLC (2): *t_s* = 0.72 min

C₁₉H₁₉ClN₄O₂	Ber. C 61.54	H 5.16	N 15.11	Cl 9.56
(370.83)	Gef. C 61.54	H 5.26	N 14.71	Cl 9.70

**Methyl-9-chlor-5-(4-morpholinyl)benzo[c][2,7]-
naphthyridin-1-carboxylat (15a)**



Darstellung analog **14a** aus **6a** mit 1 ml Morpholin.

Ausbeute: 220 mg (61 %)

Gelbliche Kristalle, Schmp. 159 °C (MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1727 (C=O), 1588 (C=C, C=N)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 244 nm (4.56), 336 (3.85)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 3.51 (t, J=4.5 Hz, 4H, 3'-H, 5'-H), 3.90 (t, J=4.5 Hz, 4H, 2'-H, 6'-H), 4.05 (s, 3H, CH₃), 7.81 (dd, J=2.2 Hz, J=8.8 Hz, 1H, 8-H), 7.85 (d, J=8.8 Hz, 1H, 7-H), 7.89 (d, J=2.2 Hz, 1H, 10-H), 9.02 (s, 1H, 2-H), 9.56 (s, 1H, 4-H)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

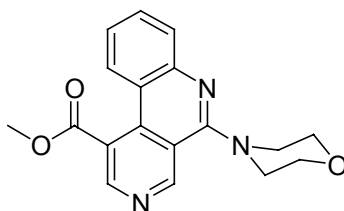
δ (ppm) = 51.41 (C-3', C-5'), 53.93 (CH₃), 65.87 (C-2', C-6'), 115.46 (C-4a), 119.08 (C-10a), 123.52 (C-1), 123.97 (C-10), 128.73 (C-9), 130.30 (C-7), 131.56 (C-8), 135.04 (C-10b), 144.09 (C-6a), 148.23 (C-2), 151.83 (C-4), 158.66 (C-5), 168.79 (C=O)

MS (EI): m/z (%) = 357 [M]⁺• (³⁵Cl) (57), 356 (100)

HPLC (2): t_s = 2.06 min

C₁₈H₁₆ClN₃O₃	Ber. C 60.42	H 4.51	N 11.74	Cl 9.91
(357.79)	Gef. C 60.62	H 4.68	N 11.48	Cl 10.00

**Methyl-5-(4-morpholinyl)benzo[c][2,7]-
naphthyridin-1-carboxylat (15c)**



Darstellung analog **14a** aus **6c** mit 1 ml Morpholin.

Ausbeute: 220 mg (68 %)

Gelblicher Feststoff, Schmp. 155 °C (MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1721 (C=O), 1584, 1556 (C=C, C=N)

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 336 (3.77)

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 3.55 (t, J=4.6 Hz, 4H, 3'-H, 5'-H), 4.00 (t, J=4.6 Hz, 4H, 2'-H, 6'-H), 4.08 (s, 3H, CH₃), 7.45 (dt, J=1.3 Hz, J=8.4 Hz, 1H, 9-H), 7.73 (dt, J=1.3 Hz, J=8.3 Hz, 1H, 8-H), 7.94 (dd, J=1 Hz, J= 8.2 Hz, 1H, 7-H), 8.03 (dd, J=1 Hz, J=8.4 Hz, 1H, 10-H), 8.90 (s, 1H, 2-H), 9.56 (s, 1H, 4-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT:

δ (ppm) = 51.92 (C-3', C-5'), 53.19 (CH₃), 66.77 (C-2', C-6'), 116.26 (C-4a), 119.01 (C-10a), 124.13 (C-1), 124.91 (C-9), 125.19 (C-10), 129.09 (C-7), 131.35 (C-8), 137.42 (C-10b), 146.16 (C-6a), 148.16 (C-2), 151.84 (C-4), 158.69 (C-5), 169.71 (C=O)

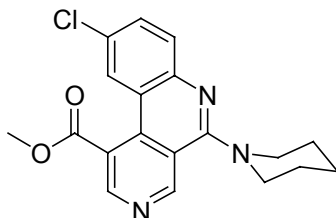
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 323 [M]⁺ (51), 322 (100)

HPLC (1): t_s = 7.65 min

C₁₈H₁₇N₃O₃ · H₂O	Ber. C 63.33	H 5.61	N 12.31
(341.36)	Gef. C 63.21	H 4.94	N 12.15

**Methyl-9-chlor-5-(1-piperidiny)benzo[c][2,7]-
naphthyridin-1-carboxylat (16a)**



Darstellung analog **14a** aus **6a** mit 1 ml Piperidin.

Ausbeute: 172 mg (48 %)

Gelbe Kristalle, Schmp. 137 °C (MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1721 (C=O), 1585, 1553 (C=C, C=N)

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 345 nm (3.87)

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 1.71-1.77 (m, 2H, 4'-H), 1.84-1.89 (m, 4H, 3'-H, 5'-H), 3.50 (t, J=5.3 Hz, 4H, 2'-H, 6'-H), 4.10 (s, 3H, CH₃), 7.62 (dd, J=2.2 Hz, J=8.8 Hz, 1H, 8-H), 7.82 (d, J=8.8 Hz, 1H, 7-H), 7.94 (d, J=2.2 Hz, 1H, 10-H), 8.89 (s, 1H, 2-H), 9.51 (s, 1H, 4-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT:

δ (ppm) = 24.66 (C-4'), 25.95 (C-3', C-5'), 52.69 (C-2', C-6'), 53.29 (CH₃), 116.73 (C-4a), 119.57 (C-10a), 123.93 (C-1), 124.82 (C-10), 129.67 (C-9), 130.10 (C-7), 131.51 (C-8), 136.43 (C-10b), 145.01 (C-6a), 148.23 (C-2), 152.41 (C-4), 159.76 (C-5), 169.44 (C=O)

Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 355 [M]⁺• (³⁵Cl) (45), 355 (100)

HPLC (1): t_s = 7.47 min

C₁₉H₁₈ClN₃O₂
(355.82)

Ber. C 64.13

H 5.10

N 11.81

Cl 9.96

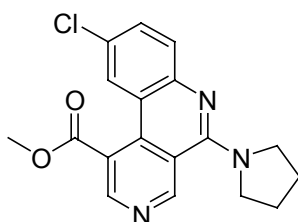
Gef. C 64.13

H 5.11

N 11.81

Cl 10.12

**Methyl-9-chlor-5-(1-pyrrolidiny)benzo[c][2,7]-
naphthyridin-1-carboxylat (17a)**



Methode A

Darstellung analog **14a** aus **6a** mit 1 ml Pyrrolidin.

Ausbeute: 260 mg (76 %)

Methode B

307 mg (1 mmol) **6a** werden in 30 ml Toluol mit 1 ml Pyrrolidin für 2 h rückfließend erhitzt. Der verbleibende Rückstand wird nach Abzug des Lösungsmittels in MeOH aufgenommen, kurz aufgekocht und der sich abscheidende Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 330 mg (97 %)

Gelbe Kristalle, Schmp. 152 °C (MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1728 (C=O), 1580, 1564 (C=C, C=N)

UV (CHCl₃): λ_{max} (lg ϵ) = 250 nm (4.45), 352 (3.91)

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 2.03 (dt, J=3.6 Hz, J=6.6 Hz, 4H, 3'-H, 4'-H), 3.90 (dt, J=4.4 Hz, J=6.6 Hz, 4H, 2'-H, 5'-H), 4.08 (s, 3H, CH₃), 7.55 (dd, J=2.2 Hz, J=8.8 Hz, 1H, 8-H), 7.68 (d, J=8.8 Hz, 1H, 7-H), 7.83 (d, J=2.2 Hz, 1H, 10-H), 8.85 (s, 1H, 2-H), 9.59 (s, 1H, 4-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT:

δ (ppm) = 25.91 (C-3', C-4'), 51.77 (C-2', C-6'), 53.23 (CH₃), 116.13 (C-4a), 118.12 (C-10a), 123.61 (C-1), 124.75 (C-10), 127.44 (C-9), 129.05 (C-7), 131.64 (C-8), 136.77 (C-10b), 145.93 (C-6a), 147.83 (C-2), 151.68 (C-4), 155.37 (C-5), 169.57 (C=O)

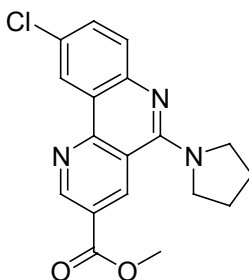
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): *m/z* (%) = 341 [M]⁺⁺ (³⁵Cl) (33), 312 (100)

HPLC (1): *t_s* = 7.88 min

C₁₈H₁₆ClN₃O₂	Ber. C 63.25	H 4.72	N 12.29	Cl 10.37
(341.79)	Gef. C 63.13	H 4.69	N 11.93	Cl 10.64

**Methyl-9-chlor-5-(1-pyrrolidiny)benzo[*h*][1,6]-
naphthyridin-1-carboxylat (17b)**



Darstellung analog **17a** Methode B aus **6b** mit 1 ml Pyrrolidin.

Ausbeute: 202 mg (60 %)

Gelber Feststoff, Schmp. 196 °C (MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1714 (C=O), 1602, 1573 (C=C, C=N)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 250 nm (4.51), 276 (4.37), 301 (4.33), 360 (3.79)

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 2.05 (t, J=6.5 Hz, 4H, 3'-H, 4'-H), 3.88 (t, J=6.5 Hz, 4H, 2'-H, 5'-H), 4.03 (s, 3H, CH₃), 7.53 (dd, J=2.2 Hz, J=8.8 Hz, 1H, 8-H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H, 7-H), 8.74 (d, J=2.2 Hz, 1H, 10-H), 9.08 (d, J=2.0 Hz, 1H, 4-H), 9.42 (d, J=2.0 Hz, 1H, 2-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT:

δ (ppm) = 25.92 (C-3', C-4'), 51.44 (C-2', C-5'), 52.62 (CH₃), 114.82 (C-4a), 122.16 (C-10a), 122.60 (C-3), 123.71 (C-10), 127.91 (C-7), 128.13 (C-9), 131.86 (C-8), 136.45 (C-4), 146.11 (C-6a), 151.58 (C-2), 152.64 (C-10b), 155.23 (C-5), 165.41 (C=O)

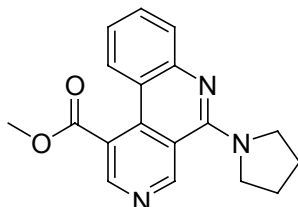
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 341 [M]⁺ (³⁵Cl) (35), 312 (100)

HPLC (1): t_s = 12.27 min

C₁₈H₁₆ClN₃O₂	Ber. C 63.25	H 4.72	N 12.29
(341.79)	Gef. C 63.29	H 4.77	N 12.26

**Methyl-5-(1-pyrrolidinyl)benzo[c][2,7]-
naphthyridin-1-carboxylat (17c)**



Darstellung analog **17a** Methode B aus **6c** mit 1 ml Pyrrolidin.

Ausbeute: 510 mg (46 %)

Gelber Feststoff, Schmp. 136 °C (MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1719 (C=O), 1583, 1570 (C=C, C=N)

UV (CHCl₃): λ_{max} (lg ϵ) = 252 nm (4.43), 350 (3.84)

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 2.03 (t, J=6.6 Hz, 4H, 3'-H, 4'-H), 3.91 (t, J=6.6 Hz, 4H, 2'-H, 5'-H), 4.05 (s, 3H, CH₃), 7.25 (dt, J=1.4 Hz, J=8.3 Hz, 1H, 9-H), 7.62 (dt, J=1.3 Hz, J=8.3 Hz, 1H, 8-H), 7.78 (dd, J=1 Hz, J=8.3 Hz, 1H, 7-H), 7.90 (dd, J=1 Hz, J=8.4 Hz, 1H, 10-H), 8.84 (s, 1H, 2-H), 9.58 (s, 1H, 4-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT:

δ (ppm) = 25.93 (C-3', C-5'), 51.76 (C-3', C-4'), 53.09 (CH₃), 116.26 (C-4a), 117.47 (C-10a), 122.39 (C-9), 123.65 (C-1), 125.23 (C-10), 127.79 (C-7), 131.41 (C-8), 137.79 (C-10b), 147.42 (C-6a), 147.62 (C-2), 151.67 (C-4), 155.47 (C-5), 170.06 (C=O)

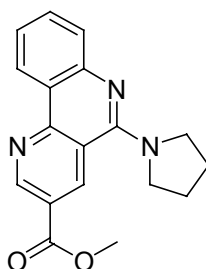
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 307 [M]⁺⁺ (65), 278 (100)

HPLC (1): t_{s} = 1.76 min

C₁₈H₁₇N₃O₂ · 0.5 H₂O	Ber. C 68.34	H 5.71	N 13.28
(316.36)	Gef. C 68.60	H 5.49	N 13.19

**Methyl-5-(1-pyrrolidinyl)benzo[h][1,6]-
naphthyridin-3-carboxylat (17d)**



Darstellung analog **17a** Methode B aus **6d** mit 2 ml Pyrrolidin.

Ausbeute: 145 mg (47 %)

Gelber Feststoff, Schmp. 172 °C (MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1725 (C=O), 1671, 1601 (C=C, C=N)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 220 nm (4.53), 248 (4.38), 276 (4.33), 349 (3.75)

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 2.05 (t, J=6.6 Hz, 4H, 3'-H, 4'-H), 3.93 (t, J=6.6 Hz, 4H, 2'-H, 6'-H), 4.02 (s, 3H, CH₃), 7.37 (dt, J=1.5 Hz, J=8.1 Hz, 1H, 9-H), 7.62-7.76 (dt + dd, 2H, J=1.5 Hz, J=8.3 Hz, 2H, 8-H, 7-H), 8.86 (dd, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H, 10-H), 9.18 (d, J= 2 Hz, 1H, 4-H), 9.52 (d, J=2 Hz, 1H, 2-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT:

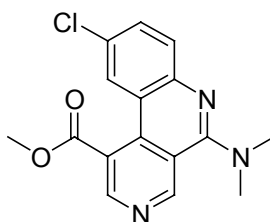
δ (ppm) = 25.94 (C-3', C-4'), 51.48 (C-2', C-5'), 52.54 (CH₃), 114.85 (C-4a), 121.54 (C-10a), 122.16 (C-3), 122.92 (CH-arom), 124.46 (CH-arom), 126.53 (CH-arom), 131.71 (CH-arom), 136.58 (C-4), 147.72 (C-6a), 151.63 (C-2), 153.79 (C-10b), 155.63 (C-5), 165.69 (C=O)

MS (EI): m/z (%) = 307 [M]⁺ (32), 278 (100)

HPLC (2): t_s = 0.79 min

C₁₈H₁₇N₃O₂ · 0.5 H₂O	Ber. C 68.34	H 5.74	N 13.28
(316.36)	Gef. C 68.73	H 5.51	N 13.11

**Methyl-9-chlor-5-(dimethylamino)benzo[c][2,7]-
naphthyridin-1-carboxylat (18a)**



Methode A

307 mg (1 mmol) **6a** werden mit 100 mg (1.5 mmol) NaN₃ und 80 mg (1.5 mmol) NH₄Cl in 20 ml DMF für 6 h gerührt, wobei anfangs kurz aufgeköcht wird. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen, überschüssiges NaN₃ mit Na₂S₂O₃-Lösung (5 %) eliminiert und der sich abscheidende Feststoff isoliert. Zur Aufreinigung wird eine FC (Petroläther / EtOAc 2:1) durchgeführt und der erhaltene Feststoff nochmals mit Et₂O / H₂O ausgeschüttelt. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in MeOH aufgeköcht.

Ausbeute: 90 mg (29 %)

Methode B

Darstellung analog **14a** aus **6a** mit 2 ml Dimethylamin (33 % in EtOH).

Ausbeute: 300 mg (95 %)

Gelblicher Feststoff, Schmp. 147 °C (MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1725 (C=O), 1587, 1553 (C=C, C=N)

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 344 nm (3.85)

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 3.23 (s, 6H, N(CH₃)₂), 4.10 (s, 3H, OCH₃), 7.61 (dd, J=2.2 Hz, J=8.8 Hz, 1H, 8-H), 7.80 (d, J=8.8 Hz, 1H, 7-H), 7.92 (d, J=2.2 Hz, 1H, 10-H), 8.89 (s, 1H, 2-H), 9.54 (s, 1H, 4-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT:

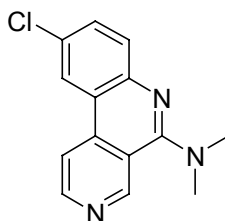
δ (ppm) = 42.89 (N(CH₃)₂), 53.31 (OCH₃), 116.25 (C-4a), 119.25 (C-10a), 123.93 (C-1), 124.78 (C-10), 129.19 (C-9), 129.78 (C-7), 131.64 (C-8), 136.70 (C-10b), 145.01 (C-6a), 148.14 (C-2), 152.40 (C-4), 159.16 (C-5), 169.43 (C=O)
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 315 [M]⁺• (³⁵Cl) (43), 314 (100)

HPLC (1): t_s = 18.09 min

C₁₆H₁₄ClN₃O₂	Ber. C 60.86	H 4.47	N 13.31	Cl 11.23
(315.75)	Gef. C 60.93	H 4.52	N 12.68	Cl 11.38

9-Chlor-*N,N*-dimethylbenzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-amin (19a)



307 mg (1 mmol) **6a** werden mit 107 mg (2 mmol) NH₄Cl und 77 mg (1 mmol) NH₄OAc in 20 ml DMF für 6 h rückfließend erhitzt. Zur Aufreinigung wird eine FC (Petroläther / EtOAc 2:1) durchgeführt und der erhaltene Feststoff nochmals mit Et₂O / H₂O ausgeschüttelt. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet,

das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand nochmals in EtOH aufgeköcht.

Ausbeute: 120 mg (47 %)

Gelbe Kristalle, Schmp. 132 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2923, 2853 (CH, Alkyl, Aryl), 1602, 1575 (C=C, C=N)

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 332 nm (3.90)

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 3.24 (s, 6H, CH₃), 7.59 (dd, J=2.4 Hz, J=8.8 Hz, 1H, 8-H), 7.77 (d, J=8.8 Hz, 1H, 7-H), 8.14 (d, J=5.5 Hz, 1H, 1-H), 8.25 (d, J=2.4 Hz, 1H, 10-H), 8.82 (d, J=5.6 Hz, 1H, 2-H), 9.50 (s, 1H, 4-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT:

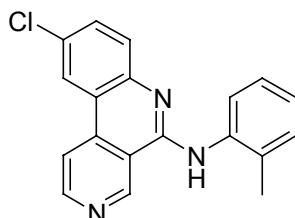
δ (ppm) = 42.39 (CH₃), 115.24 (C-1), 115.80 (C-4a), 120.38 (C-10a), 121.57 (C-10), 129.08 (C-7), 129.20 (C-9), 130.91 (C-8), 139.14 (C-10b), 143.67 (C-6a), 147.86 (C-4), 150.25 (C-2), 158.89 (C-5)

MS (EI): m/z (%) = 257 [M]⁺⁺ (³⁵Cl) (49), 256 (100)

HPLC (1): t_s = 6.19 min

C₁₄H₁₂ClN₃ · 0.5 EtOH	Ber. C 64.17	H 5.39	N 14.97
(280.72)	Gef. C 64.46	H 5.13	N 15.26

**9-Chlor-*N*-(2-methylphenyl)benzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-amin
(20a)**



307 mg (1 mmol) **6a** werden mit 0.53 g *ortho*-Toluidin für 4 h auf 160 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz in EtOAc aufgenommen und zur Aufreinigung wird eine FC (Petroläther / EtOAc 2:1) durchgeführt.

Ausbeute: 190 mg (59 %)

Gelb-grüner Feststoff, Schmp. 177 °C (EtOAc)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3289 (NH), 1618, 1592 (C=C, C=N)

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 247 nm (4.49), 269 (4.27) sh, 340 (3.95)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 2.24 (s, 3H, CH₃), 7.21 (t, J=7.3 Hz, 1H, 5'-H), 7.28 (dt, J=1.3 Hz, J=7.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.33 (d, J=7.4 Hz, 1H, 6'-H), 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1H, 7-H), 7.45 (d, J=7.5 Hz, 1H, 3'-H), 7.59 (dd, J=2.3 Hz, J=8.8 Hz, 1H, 8-H), 8.65 (d, J=2.4 Hz, 1H, 10-H), 8.66 (d, J=5.1 Hz, 1H, 1-H), 8.95 (d, J=5.6 Hz, 1H, 2-H), 9.44 (s, 1H, NH), 9.92 (s, 1H, 4-H)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

δ (ppm) = 18.24 (CH₃), 114.22 (C-4a), 116.16 (C-1), 119.79 (C-10a), 122.69 (C-10), 125.49 (C-5'), 126.01 (C-4'), 126.94 (C-3'), 127.21 (C-9), 128.38 (C-7), 130.35 (C-6'), 130.91 (C-8), 134.39 (C-1'), 137.94 (C-10b), 138.03 (C-2'), 144.41 (C-6a), 147.81 (C-4), 149.14 (C-2), 151.96 (C-5)

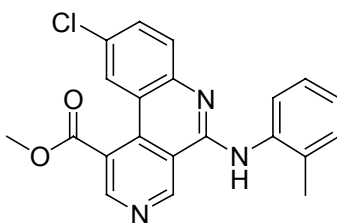
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 319 [M]⁺• (35Cl) (64), 304 (100)

HPLC (1): t_s = 10.35 min

C₁₉H₁₄ClN₃	Ber. C 71.36	H 4.41	N 13.14
(319.79)	Gef. C 70.75	H 4.43	N 12.69

**Methyl-9-chlor-5-(2-methylanilino)benzo[*c*][2,7]-
naphthyridin-1-carboxylat (21a)**



307 mg (1 mmol) **6a** werden in 20 ml Toluol mit 2 ml *ortho*-Toluidin für 16 h rückfließend erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand in MeOH aufgenommen, kurz aufgeköcht und der sich abscheidende Niederschlag abgesaugt. Zur Aufreinigung wird eine FC (Petroläther / EtOAc 2:1) durchgeführt. Der verbleibende Feststoff wird abermals in MeOH aufgeköcht, abgesaugt und mit MeOH nachgewaschen.

Ausbeute: 310 mg (82 %)

Gelber Feststoff, Schmp. 199 °C (MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3429 (NH), 1725 (C=O), 1597, 1563 (C=C, C=N)

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 252 nm (4.52), 352 (3.93)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 2.23 (s, 3H, CH₃), 4.04 (s, 3H, OCH₃), 7.22 (dt, J=1.3 Hz, J=7.4 Hz, 1H, 5'-H), 7.29 (dt, J=1.5 Hz, J=7.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.34 (d, J=7.3 Hz, 1H, 6'-H), 7.43 (dd, J=1.1 Hz, J=7.7 Hz, 1H, 3'-H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 1H, 7-H), 7.64 (dd, J=2.3 Hz, J=8.8 Hz, 1H, 8-H), 7.79 (d, J=2.3 Hz, 1H, 10-H), 9.06 (s, 1H, 2-H), 9.60 (s, 1H, NH), 10.04 (s, 1H, 4-H)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

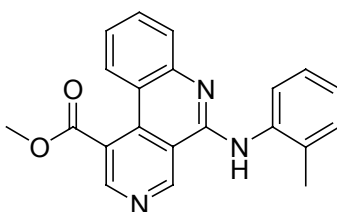
δ (ppm) = 18.27 (CH₃), 53.36 (OCH₃), 114.49 (C-4a), 117.50 (C-10a), 123.44 (C-1), 124.10 (C-10), 125.75 (C-5'), 126.11 (C-4'), 126.54 (C-9), 126.97 (C-3'), 129.10 (C-7), 30.44 (C-6'), 131.40 (C-8), 134.39 (C-1'), 134.51 (C-10b), 137.84 (C-2'), 145.58 (C-6a), 148.50 (C-2), 150.01 (C-4), 152.00 (C-5), 169.01 (C=O)
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): *m/z* (%) = 377 [M]⁺⁺ (³⁵Cl) (100)

HPLC (2): *t_s* = 1.76 min

C₂₁H₁₆ClN₂O₃	Ber. C 66.76	H 4.27	N 11.12	Cl 9.38
(377.82)	Gef. C 66.56	H 4.28	N 10.79	Cl 9.38

**Methyl-5-(2-methylanilino)benzo[*c*][2,7]-
naphthyridin-1-carboxylat (21c)**



1.0 g (3.6 mmol) **6c** wird in 20 ml Toluol mit 2 ml *ortho*-Toluidin für 6 h rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wird anschließend i. Vak. entfernt, der verbleibende Rückstand in MeOH aufgenommen, kurz aufgekocht, der sich abscheidende Niederschlag abgesaugt und mit MeOH mehrmals nachgewaschen.

Ausbeute: 510 mg (41 %)

Gelblicher Feststoff, Schmp. 173 °C (MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3281 (NH), 1733 (C=O), 1596, 1564 (C=C, C=N)

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 351 nm (3.88)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 2.24 (s, 3H, CH₃), 4.05 (s, 3H, OCH₃), 7.12-7.95 (m, 8H, CH-arom), 9.01 (s, 1H, 2-H), 9.49 (s, 1H, NH), 10.01 (s, 1H, 4-H)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

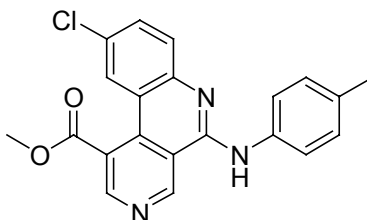
δ (ppm) = 18.35 (CH₃), 53.33 (OCH₃), 114.51 (C-4a), 116.58 (C-10a), 123.00 (CH-arom), 123.69 (C-1), 125.01 (CH-arom), 125.50 (CH-arom), 126.08 (CH-arom), 126.81 (CH-arom), 127.26 (CH-arom), 130.42 (CH-arom), 131.47 (CH-arom), 134.40 (C-1'), 135.44 (C-10b), 138.18 (C-2'), 146.80 (C-6a), 148.13 (C-2), 149.79 (C-4), 151.56 (C-5), 169.30 (C=O)

MS (EI): m/z (%) = 343 [M]⁺ (69), 328 (100)

HPLC (2): t_s = 0.89 min

C₁₈H₁₇N₃O₂	Ber. C 71.58	H 5.15	N 11.92
(343.38)	Gef. C 71.49	H 4.83	N 11.67

**Methyl-9-chlor-5-(4-methylanilino)benzo[c][2,7]-
naphthyridin-1-carboxylat (22a)**



Methode A

307 mg (1 mmol) **6a** werden in 20 ml Toluol mit 1.0 g (9 mmol) *para*-Toluidin für 8 h rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wird anschließend i. Vak. entfernt und der verbleibende Rückstand in EtOH aufgenommen. Der sich abscheidende Niederschlag wird abgesaugt und mehrmals mit EtOH nachgewaschen.

Ausbeute: 285 mg (75 %)

Methode B

Darstellung analog Methode A aus **6e**.

Ausbeute: 280 mg (74 %)

Gelber Feststoff, Schmp. 212 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3421 (NH), 1721 (C=O), 1695, 1597 (C=C, C=N)

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 358 nm (3.99)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 2.33 (s, 3H, CH₃), 4.04 (s, 3H, OCH₃), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.65 (dd, J=8.8 Hz, 1H, 7-H), 7.71 (dd, J=2.0 Hz, J=8.8 Hz, 1H, 8-H), 7.77 (d, J=1.9 Hz, 1H, 10-H), 7.85 (d, J=8.4 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 9.03 (s, 1H, 2-H), 9.70 (s, 1H, NH), 10.03 (s, 1H, 4-H)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) + DEPT:

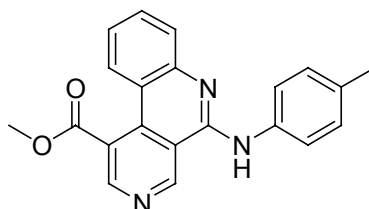
δ (ppm) = 20.50 (CH_3), 53.36 (OCH_3), 114.64 (C-4a), 117.63 (C-10a), 121.58 (C-3', C-5'), 123.35 (C-1), 124.07 (C-10), 126.88 (C-9), 128.81 (C-2', C-6'), 129.26 (C-7), 131.46 (C-8), 131.93 (C-4'), 134.29 (C-10b), 137.40 (C-1'), 145.14 (C-6a), 148.45 (C-2), 149.84 (C-4), 150.85 (C-5), 168.99 (C=O)

MS (EI): m/z (%) = 377 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (^{35}Cl) (56), 376 (100)

HPLC (2): t_s = 3.06 min

$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$	Ber. C 66.76	H 4.27	N 11.12
(377.82)	Gef. C 66.76	H 4.25	N 10.93

**Methyl-5-(4-methylanilino)benzo[c][2,7]-
naphthyridin-1-carboxylat (22c)**



Darstellung analog **22a** Methode A aus 1.0 g (3.6 mmol) **6c**.

Ausbeute: 490 mg (40 %)

Gelber Feststoff, Schmp. 198 °C (MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3351 (NH), 1716 (C=O), 1617, 1594 (C=C, C=N)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 256 nm (4.51), 356 (3.95)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 2.33 (s, 3H, CH₃), 4.05 (s, 3H, OCH₃), 7.21 (d, J=8.2 Hz, 3'-H, 5'-H), 7.36-7.45 (m, J=4 Hz, 1H, 8-H), 7.71 (d, J=4 Hz, 2H, 7-H, 9-H), 7.89 (dd, J=2 Hz, J=8.3 Hz, 3H, 10-H, 2'-H, 6'-H), 9.00 (s, 1H, 2-H), 9.63 (s, 1H, NH), 10.03 (s, 1H, 4-H)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

δ (ppm) = 20.48 (CH₃), 53.33 (OCH₃), 114.67 (C-4a), 116.74 (C-10a), 121.38 (C-2', C-6'), 123.33 (C-8), 123.64 (C-1), 124.99 (C-10), 127.46 (C-9), 128.79 (C-3', C-5'), 131.54 (C-7), 131.60 (C-4'), 135.39 (C-10b), 137.73 (C-1'), 146.40 (C-6a), 148.11 (C-2), 149.61 (C-4), 150.50 (C-5), 169.29 (C=O)

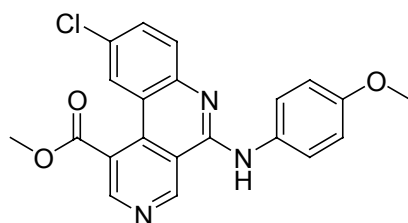
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): *m/z* (%) = 343 [M]⁺• (61), 342 (100)

HPLC (2): *t_s* = 1.47 min

C₂₁H₁₇N₃O₂ · 0.5 H₂O	Ber. C 71.58	H 5.15	N 11.92
(352.39)	Gef. C 71.49	H 4.86	N 11.83

**Methyl-9-chlor-5-(4-methoxyanilino)benzo[*c*][2,7]-
naphthyridin-1-carboxylat (23a)**



307 mg (1 mmol) **6a** werden in 40 ml Toluol mit 1.0 g (8 mmol) *para*-Anisidin für 6 h rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. weitestgehend entfernt, der verbleibende Rückstand in MeOH aufgenommen und kurz aufgeköcht. Der

sich abscheidende Niederschlag wird abgesaugt und mit MeOH nachgewaschen.

Ausbeute: 291 mg (74 %)

Gelber Feststoff, Schmp. 230 °C (MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3356 (NH), 1718 (C=O), 1596, 1572 (C=C, C=N)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 246 nm (4.54), 361 (3.99)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.04 (s, 3H, COOCH₃), 6.99 (d, J=9.0 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 1H, 7-H), 7.70 (dd, J=2.1 Hz, J=8.8 Hz, 1H, 8-H), 7.76 (d, J=2.0 Hz, 1H, 10-H), 7.85 (d, J=9.0 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 9.02 (s, 1H, 2-H), 9.67 (s, 1H, NH), 10.01 (s, 1H, 4-H)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

δ (ppm) = 53.35 (COOCH₃), 55.16 (OCH₃), 113.59 (C-2', C-6'), 114.61 (C-4a), 117.54 (C-10a), 123.37 (C-1, C-3', C-5'), 124.07 (C-10), 126.65 (C-9), 129.16 (C-7), 131.45 (C-8), 132.90 (C-1'), 134.29 (C-10b), 145.31 (C-6a), 148.42 (C-2), 149.75 (C-4), 150.98 (C-5), 155.30 (C-4'), 169.01 (C=O)

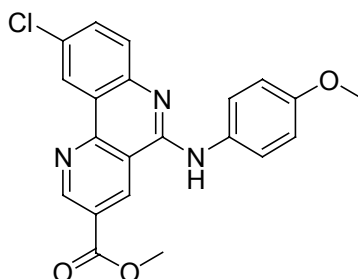
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 393 [M]⁺⁺ (³⁵Cl) (100)

HPLC (2): t_s = 1.81 min

C₂₁H₁₆ClN₃O₃	Ber. C 64.05	H 4.09	N 10.67
(393.82)	Gef. C 64.16	H 4.09	N 10.06

**Methyl-9-chlor-5-(4-methoxyanilino)benzo[*h*][1,6]-
naphthyridin-3-carboxylat (23b)**



Darstellung analog **23a** aus **6b**.

Ausbeute: 320 mg (51 %)

Gelber Feststoff, Schmp. 179 °C (MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3425 (NH), 1705 (C=O), 1615, 1598 (C=C, C=N)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 241 nm (4.46), 258 (4.56), 366 (3.92)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 3H, COOCH₃), 6.96 (d, J=9 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 1H, 7-H), 7.59 (dd, J=2.5 Hz, J=8.8 Hz, 1H, 8-H), 7.85 (d, J=9 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 8.51 (d, J=2.4 Hz, 1H, 10-H), 9.37 (d, J=1.7 Hz, 2-H), 9.49 (d, J=1.7 Hz, 4-H), 9.62 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

δ (ppm) = 52.57 (COOCH₃), 55.13 (OCH₃), 113.41 (C-2', C-6'), 113.86 (C-4a), 121.91 (C-10a), 122.73 (C-10), 123.11 (C-3', C-5'), 124.15 (C-3), 127.23 (C-9), 128.06 (C-7), 131.37 (C-8), 133.15 (C-1'), 134.06 (C-4), 145.38 (C-6a), 150.45 (C-10b), 151.18 (C-5), 151.98 (C-2), 155.07 (C-4'), 164.71 (C=O)

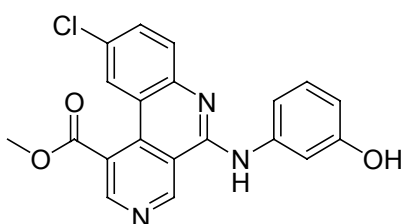
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 393 [M]⁺⁺ (³⁵Cl) (100)

HPLC (2): $t_s = 4.17$ min

C₂₁H₁₆ClN₃O₃	Ber. C 64.05	H 4.09	N 10.67
(393.82)	Gef. C 64.16	H 4.09	N 10.06

**Methyl-9-chlor-5-(3-hydroxyanilino)benzo[c][2,7]-
naphthyridin-1-carboxylat (24a)**



306 mg (1 mmol) **6a** werden in 20 ml Toluol mit 1.0 g (9 mmol) 3-Aminophenol für 8 h rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wird anschließend i. Vak. entfernt, der verbleibende Rückstand in MeOH aufgenommen und kurz aufgeköcht. Der sich nach einiger Zeit abscheidende Niederschlag wird abgesaugt und mit MeOH nachgewaschen.

Ausbeute: 80 mg (21 %)

Gelber Feststoff, Schmp. 197 °C (MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3438 (OH), 3356 (NH), 1728 (C=O), 1602, 1571 (C=C, C=N)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 244 nm (4.64), 355 (4.17)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 4.06 (s, 3H, CH₃), 6.53 (ddd, J=0.8 Hz, J=2.3 Hz, J=8.0 Hz, 1H, 4'-H), 7.18 (t, J=8.1 Hz, 1H, 5'-H), 7.39 (ddd, J=1.1 Hz, J=1.8 Hz, J=7.4 Hz, 1H, 6'-H), 7.67 (t, J=2.1 Hz, 1H, 2'-H), 7.76 (d + dd, J=8.9 Hz + J=1 Hz, J=9 Hz, 2H, 7-H, 8-H), 7.81 (dd, J=1 Hz, J=1.6 Hz, 1H, 10-H), 9.05 (s, 1H, 2-H), 9.40 (s, 1H, OH), 9.66 (s, 1H, NH), 10.05 (s, 1H, 4-H)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

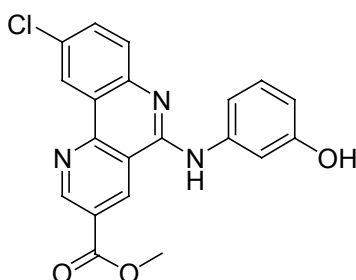
δ (ppm) = 53.37 (CH₃), 108.41 (C-2'), 110.05 (C-4'), 112.10 (C-6'), 114.70 (C-4a), 117.70 (C-10a), 123.38 (C-1), 124.10 (C-10), 127.13 (C-9), 128.98 (C-5'), 129.39 (C-7), 131.54 (C-8), 134.31 (C-10b), 141.11 (C-1'), 145.06 (C-6a), 148.48 (C-2), 149.96 (C-4), 150.76 (C-5), 157.43 (C-3'), 169.00 (C=O)
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): *m/z* (%) = 379 [M]⁺⁺ (³⁵Cl) (70), 378 (100)

HPLC (1): *t_s* = 13.30 min

C₂₀H₁₄ClN₃O₃	Ber. C 63.25	H 3.72	N 11.06
(379.80)	Gef. C 63.02	H 3.88	N 10.56

**Methyl-9-chlor-5-(3-hydroxyanilino)benzo[*h*][1,6]-
naphthyridin-3-carboxylat (24b)**



Darstellung analog **24a** aus **6b**.

Ausbeute: 260 mg (68 %)

Gelber Feststoff, Schmp. 230 °C (MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3381 (OH, NH), 1723 (C=O), 1602, 1580 (C=C, C=N)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 237 nm (4.21), 257 (4.23), 360 (3.68)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 3.99 (s, 3H, CH₃), 6.53 (dd, J=1.6 Hz, J=8.0 Hz, 1H, 4'-H), 7.17 (t, J=8.1 Hz, 1H, 5'-H), 7.42 (dd, J=0.8 Hz, J=8.1 Hz, 1H, 6'-H), 7.62-7.68 (m, 3H, 2'-H, 7-H, 8-H), 8.56 (d, J=2.1 Hz, 1H, 10-H), 9.35 (s, 1H, OH), 9.39 (d, J=1.7 Hz, 1H, 2-H), 9.56 (d, J=1.4 Hz, 1H, 4-H), 9.63 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

δ (ppm) = 52.56 (CH₃), 108.36 (C-2'), 109.81 (C-4'), 112.08 (C-6'), 114.00 (C-4a), 122.04 (C-10a), 122.75 (C-10), 124.20 (C-3), 127.69 (C-9), 128.28 (C-7), 128.77 (C-5'), 131.43 (C-8), 134.24 (C-4), 141.30 (C-1'), 145.15 (C-6a), 150.44 (C-10b), 151.00 (C-5), 152.03 (C-2), 157.33 (C-3'), 164.68 (C=O)

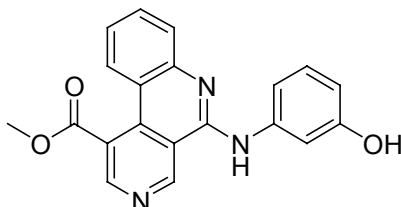
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 379 [M]⁺⁺ (³⁵Cl) (63), 378 (100)

HPLC (2): t_s = 1.59 min

C₂₀H₁₄ClN₃O₃ · 0.5 H₂O	Ber. C 61.78	H 3.89	N 10.81
(388.81)	Gef. C 61.73	H 3.76	N 10.24

**Methyl-5-(3-hydroxyanilino)benzo[c][2,7]-
naphthyridin-1-carboxylat (24c)**



Darstellung analog **24a** aus **6c**.

Ausbeute: 200 mg (58 %)

Gelber Feststoff, Schmp. 141 °C (MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3435, 3386 (NH, OH), 1716 (C=O), 1602 (C=C)

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 252 nm (4.44), 353 (3.91)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 4.05 (s, 3H, CH₃), 6.52 (ddd, J=0.7 Hz, J=2.3 Hz, J=8 Hz, 1H, 4'-H), 7.18 (t, J=8.1 Hz, 1H, 5'-H), 7.38-7.45 (m, 2H, 6'-H, 8-H), 7.69 (t, J=2.1 Hz, 1H, 2'-H), 7.72-7.79 (m, 2H, 7-H, 9-H), 7.92 (dd, J=0.8 Hz, J=8.5 Hz, 10-H), 8.99 (s, 1H, 2-H), 9.37 (s, 1H, OH), 9.56 (s, 1H, NH), 10.03 (s, 1H, 4-H)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

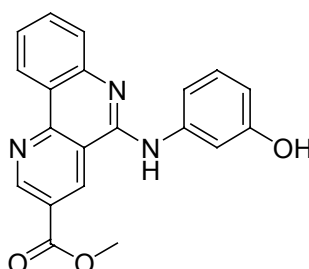
δ (ppm) = 53.33 (CH₃), 108.26 (C-2'), 109.82 (C-4'), 111.97 (C-6'), 114.78 (C-4a), 116.83 (C-10a), 123.57 (C-10); 123.71 (C-1), 125.04 (C-7), 127.63 (C-9), 128.98 (C-5'), 131.59 (C-8), 135.45 (C-10b), 141.49 (C-1'), 146.36 (C-6a), 148.16 (C-2), 149.73 (C-4), 150.43 (C-5), 157.48 (C-3'), 169.33 (C=O)

MS (EI): m/z (%) = 345 [M]⁺ (58), 344 (100)

HPLC (1): t_s = 2.82 min

C₂₀H₁₅N₃O₃ · 0.5 H₂O	Ber. C 67.79	H 4.55	N 11.86
(354.36)	Gef. C 67.82	H 4.30	N 11.75

**Methyl-5-(3-hydroxyanilino)benzo[h][1,6]-
naphthyridin-3-carboxylat (24d)**



272 mg (1 mmol) **6d** werden in 20 ml Anisol mit 1.0 g (9 mmol) 3-Aminophenol für 16 h rückfließend erhitzt. Zur Aufreinigung wird eine FC (Petroläther / EtOAc 2:1) durchgeführt.

Ausbeute: 160 mg (46 %)

Gelber Feststoff, Schmp. 242 °C (MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3380 (NH, OH), 1724 (C=O), 1605 (C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 215 nm (4.60), 240 (4.42), 258 (4.48), 363 (3.95)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 4.00 (s, 3H, CH₃), 6.53 (ddd, J=0.7 Hz, J=1.6 Hz, J=8.0 Hz, 1H, 4'-H), 7.18 (t, J=8.1 Hz, 1H, 5'-H), 7.40 (dt, J=1.7 Hz, J=8.1 Hz, 1H, CH-arom), 7.45 (dd, J=1.1 Hz, J=8.2 Hz, 1H, CH-arom), 7.68-7.72 (m, 3H, CH-arom), 8.70 (dd, J=1 Hz, J=8.7 Hz, 1H, 10-H), 9.36 (s, 1H, OH), 9.39 (d, J=1.9 Hz, 1H, 4-H), 9.54 (d, J=1.9 Hz, 1H, 2-H), 9.56 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

δ (ppm) = 52.51 (CH₃), 108.17 (C-2'), 109.57 (C-4'), 111.88 (C-6'), 113.72 (C-4a), 123.49 (CH-arom), 123.55 (C-10a), 124.09 (C-3), 123.88 (CH-arom), 126.40 (CH-arom), 128.76 (C-5'), 131.51 (CH-arom), 134.13 (C-4), 141.62 (C-1'), 146.57 (C-6a), 150.70 (C-10b), 151.55 (C-5), 151.86 (C-2), 157.35 (C-3'), 164.84 (C=O)

MS (EI): *m/z* (%) = 345 [M]⁺• (99), 344 (100)

HPLC (2): *t_s* = 0.77 min

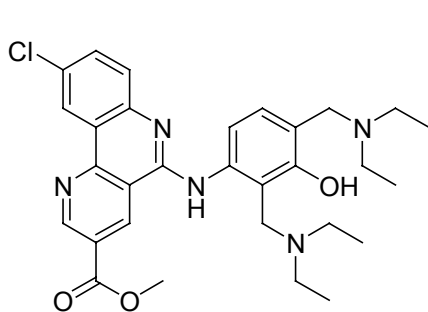
C₂₀H₁₅N₃O₃ · 0.5 H₂O	Ber. C 67.79	H 4.55	N 11.86
(354.36)	Gef. C 67.66	H 4.56	N 11.62

Methyl-5-{2,4-bis[(diethylamino)methyl]-3-hydroxyanilino}-9-chlorbenzo[*h*][1,6]naphthyridin-3-carboxylat (25b1)

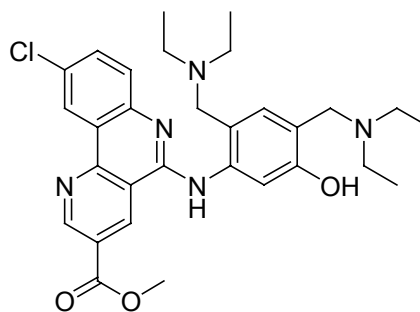
und

Methyl-5-{2,4-bis[(diethylamino)methyl]-5-hydroxyanilino}-9-chlorbenzo[*h*][1,6]naphthyridin-3-carboxylat (25b2)

(67:33)



25b1



25b2

380 mg (1 mmol) **24b** werden in 50 ml EtOH mit 1 ml CH₂O-Lösung (35 %) und 1 ml Diethylamin für 8 h rückfließend erhitzt. Zur Abtrennung von Verunreinigungen wird mittels FC gereinigt. Durch Petroläther / EtOAc (2:1) werden Verunreinigungen abgetrennt, ehe durch Petroläther / EtOAc / Diethylamin (20:10:2) **25b1** und **25b2** eluiert werden.

Ausbeute: 100 mg (18 % (67 % **25b1** und 33 % **25b2**))

Gelber Feststoff, Schmp. 170 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1729 (C=O), 1599, 1581 (C=C, C=N)

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 269 nm (4.54), 285 (4.51), 375 (4.03)

¹H-NMR (CDCl₃):

25b1: δ (ppm) = 1.12 (t, J=7.2 Hz, 6-H, 2'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 1.17 (t, J=7.1 Hz, 6H, 4'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2.65 (q, J=7.2 Hz, 4-H, 2'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2.82 (q, J=7.2 Hz, 4H, 4'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 3.78 (s, 2H, 2'-CH₂), 3.93 (s, 2H, 4'-CH₂), 4.05 (s, 3H, OCH₃), 6.97 (d, J=8.3 Hz, 1H, 6'-H), 7.59 (dd, J=2.5 Hz, J=8.7 Hz, 1H, 8-H), 7.72 (d, J=8.7 Hz, 7-H), 8.20 (d, J=8.3 Hz, 1H, 5'-H), 8.86 (d, J=2.5 Hz, 1H, 10-H), 9.17 (d, J=1.9 Hz, 1H, 2-H), 9.59 (d, J=2.0 Hz, 1H, 4-H), 11.99 (s, 1H, OH)

25b2: δ (ppm) = 1.12 (t, J=7.2 Hz, 6-H, 2'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 1.17 (t, J=7.1 Hz, 6H, 4'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2.65 (q, J=7.2 Hz, 4-H, 2'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2.78 (q, J=7.2 Hz, 4H, 4'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 3.70 (s, 2H, 2'-CH₂), 3.74 (s, 2H, 4'-CH₂), 4.05 (s, 3H, OCH₃), 6.73 (s, 1H, 6'-H), 7.61 (dd, J=2.5 Hz, J=7.9 Hz, 1H, 8-H), 7.82 (d, J=8.7 Hz, 7-H), 8.37 (s, 1H, 3'-H), 8.86 (d, J=2.5 Hz, 1H, 10-H), 9.14 (d, J=1.9 Hz, 1H, 2-H), 9.59 (d, J=2.0 Hz, 1H, 4-H), 11.68 (s, 1H, OH)

¹³C-NMR (CDCl₃):

25b1: δ (ppm) = 11.14 (2'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 11.15 (4'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 46.13 (2-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 46.55 (4'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 48.23 (2'-CH₂), 52.48 (CH₃), 56.89 (4'-CH₂), 110.46 (C-5'), 112.87 (C-2'), 115.05 (C-4a), 116.29 (C-4'), 122.65 (C-10a), 123.79 (C-10), 124.16 (C-3), 127.24 (C-6'), 128.40 (C-7), 129.08 (C-9), 131.86 (C-8), 133.34 (C-4), 141.03 (C-1'), 146.18 (C-6a), 150.98 (C-5), 152.12 (C-10b), 152.48 (C-2), 156.91 (C-3'), 165.20 (C=O)

25b2: δ (ppm) = 10.99 (4'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 11.31 (2'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 46.24 (4'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 46.33 (2'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 52.48 (CH₃), 56.73 (4'-CH₂), 57.45 (2'-CH₂), 107.94 (C-3'), 114.91 (C-4a), 115.69 (C-4'), 116.57 (C-2'), 122.61 (C-10a), 123.72 (C-10), 124.10 (C-3), 128.68 (C-7), 129.25 (C-9), 129.57 (C-6'), 131.95 (C-8), 133.14 (C-4), 140.47 (C-1'), 146.09 (C-6a), 150.56 (C-5), 152.12 (C-10b), 152.44 (C-2), 158.07 (C-5'), 165.20 (C=O)

Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): *m/z* (%) = 549 [M]⁺ (³⁵Cl) (1), 58 (100)

HPLC (2): *t_s* = 1.40 min

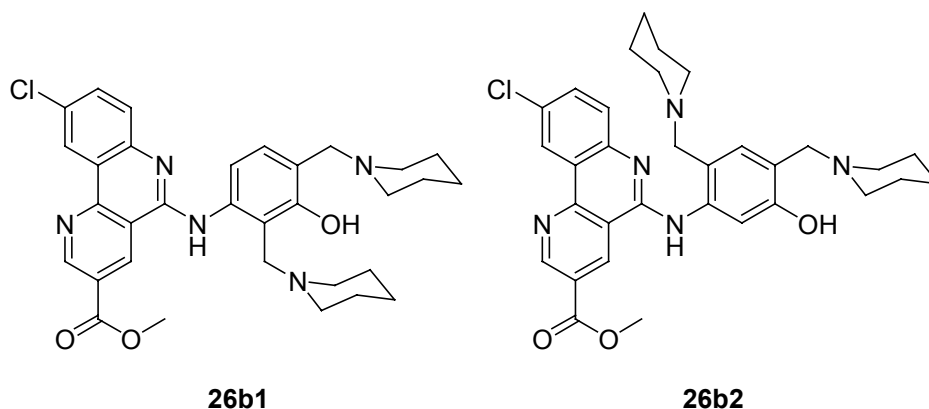
C₃₀H₃₆ClN₅O₃	Ber. C 65.50	H 6.60	N 12.73
(550.09)	Gef. C 65.42	H 6.64	N 12.46

**Methyl-9-chlor-5-[3-hydroxy-2,4-bis(1-piperidinylmethyl)-
anilino]benzo[*h*][1,6]naphthyridin-3-carboxylat (26b1)**

und

**Methyl-9-chlor-5-[5-hydroxy-2,4-bis(1-piperidinylmethyl)-
anilino]benzo[*h*][1,6]naphthyridin-3-carboxylat (26b2)**

(62.5:37.5)



380 mg (1 mmol) **24b** werden in 50 ml EtOH mit 2 ml CH₂O-Lösung (35 %) und 2 ml Piperidin für 12 h rückfließend erhitzt. Der sich abscheidende Niederschlag wird abgesaugt und mit EtOH nachgewaschen.

Ausbeute: 450 mg (78 % (62.5 % **26b1** und 37.5 % **26b2**))

Gelber Feststoff, Schmp. 218 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1731 (C=O), 1624, 1602 (C=C, C=N)

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 270 nm (4.54), 374 (4.02)

¹H-NMR (CDCl₃):

26b1: δ (ppm) = 1.56 (s(br), 4H, 4''-H, 4'''-H), 1.65 (q, J=4.7 Hz, 4H, 3''-H, 5''-H), 1.72 (q, J=5.3 Hz, 4H, 3'''-H, 5'''-H), 2.58 (s(br), 8H, 2''-H, 6''-H, 2'''-H, 6'''-H), 3.68 (s, 2H, 4'-CH₂), 3.81 (s, 2H, 2'-CH₂), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 6.96 (d, J=8.3 Hz, 1H, 6'-H), 7.60 (dd, J=2.5 Hz, J=8.8 Hz, 1H, 8-H), 7.70 (d, J=8.7 Hz, 1H, 7-H), 8.09 (d, J=8.3 Hz, 1H, 5'-H), 8.87 (d, J=2.4 Hz, 1H, 10-H), 9.02 (d, J=1.8 Hz, 1H, 4-H), 9.60 (d, J=2.0 Hz, 1H, 2-H), 11.10 (s, 1H, OH)

26b2: δ (ppm) = 1.56 (s(br), 4H, 4''-H, 4'''-H), 1.65 (q, J=4.7 Hz, 4H, 3''-H, 5''-H), 1.72 (q, J=5.3 Hz, 4H, 3'''-H, 5'''-H), 2.58 (s(br), 8H, 2''-H, 6''-H, 2'''-H, 6'''-H), 3.58 (s, 2H, 2'-CH₂), 3.63 (s, 2H, 4'-CH₂), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 6.71 (s, 1H, 6'-H), 7.60 (dd, J=2.5 Hz, J=8.8 Hz, 1H, 8-H), 7.81 (d, J=8.8 Hz, 1H, 7-H), 8.30 (s, 1H, 3'-H), 8.87 (d, J=2.4 Hz, 1H, 10-H), 8.99 (d, J=1.9 Hz, 1H, 4-H), 9.60 (d, J=2.0 Hz, 1H, 2-H), 10.89 (s, 1H, OH)

¹³C-NMR (CDCl₃):

26b1: δ (ppm) = 24.11 (C-4''), 24.61 (C-4'''), 25.79 (C-3'', C-5''), 25.84 (C-3''', C-5'''), 52.53 (CH₃), 53.65 (2'-CH₂), 53.75 (C-2''', C-6'''), 54.03 (C-2'', C-6''), 62.10 (4'-CH₂), 111.33 (C-5'), 113.03 (C-2'), 115.03 (C-4a), 115.85 (C-4'), 122.78 (C-10a), 123.79 (C-10), 124.32 (C-3), 127.36 (C-6'), 128.47 (C-7), 129.24 (C-9), 131.85 (C-8), 133.00 (C-4), 140.86 (C-1'), 145.95 (C-6a), 151.04 (C-5), 152.08 (C-10b), 152.67 (C-2), 156.77 (C-3'), 165.17 (C=O)

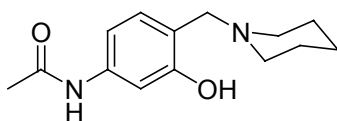
26b2: δ (ppm) = 24.05 (C-4''), 24.56 (C-4'''), 25.72 (C-3'', C-5''), 25.93 (C-3''', C-5'''), 52.53 (CH₃), 53.92 (C-2''', C-6'''), 54.28 (C-2'', C-6''), 61.82 (4'-CH₂), 63.02 (2'-CH₂), 108.48 (C-3'), 114.94 (C-4a), 115.37 (C-4'), 116.63 (C-2'), 122.78 (C-10a), 123.72 (C-10), 124.26 (C-3), 128.74 (C-7), 129.42 (C-9), 129.79 (C-6'), 131.94 (C-8), 132.86 (C-4), 140.32 (C-1'), 145.84 (C-6a), 150.62 (C-5), 152.08 (C-10b), 152.62 (C-2), 157.93 (C-5'), 165.17 (C=O)

Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 573 [M]⁺• (³⁵Cl) (2), 84 (100)

HPLC (1): t_s = 1.95 min

C₃₂H₃₆ClN₅O₃ · 0.5 H₂O	Ber. C 65.91	H 6.40	N 12.01
(583.12)	Gef. C 66.19	H 6.34	N 12.09

N-[3-hydroxy-4-(1-piperidinylmethyl)phenyl]acetamid (27a)

1.51 g (10 mmol) 3-Hydroxyacetanilid werden mit 1.3 ml (15 mmol) CH₂O-Lösung (35 %) und 1.28 g (15 mmol) Piperidin in 50 ml EtOH für 48 h rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen, der verbleibende Rückstand in EtOH aufgenommen und der sich nach einiger Zeit abscheidende Niederschlag wird abgesaugt.

Ausbeute: 1.35 g (54 %)

Farbloser Feststoff, Schmp. 164 °C (EtOH), Lit: 172-173 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3304 (NH), 1686, 1669 (C=O), 1610 (C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 213 nm (4.46), 248 (4.11), 285 (3.67), 290 (3.65)

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 1.51 (m, 2H, 4''-H), 1.59-1.64 (m, 4H, 3''-H, 5''-H), 2.12 (s, 3H, CH₃), 2.48 (s(br), 4H, 2''-H, 6''-H), 3.61 (s, 2H, 4'-CH₂), 6.85 (d, J=8.1 Hz, 1H, 5'-H), 6.98 (d, J=1.9 Hz, 1H, 2'-H), 7.04 (dd, J=1.9 Hz, J=8.1 Hz, 1H, 6'-H), 8.78 (s, 1H, OH)

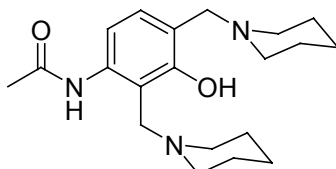
¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT:

δ (ppm) = 23.63 (C-4''), 24.02 (CH₃), 25.48 (C-3'', C-5''), 53.41 (C-2'', C-6''), 61.33 (4'-CH₂), 107.12 (C-2'), 110.20 (C-6'), 116.81 (C-4'), 128.21 (C-5'), 138.78 (C-1'), 157.97 (C-3'), 168.41 (C=O)

MS (EI): m/z (%) = 248 [M]⁺ (40), 84 (100)

HPLC (1): t_s = 0.30 min

C₁₄H₂₀N₂O₂	Ber. C 67.71	H 8.12	N 11.28
(248.32)	Gef. C 66.76	H 8.32	N 11.15

N-[3-hydroxy-2,4-bis(1-piperidinylmethyl)phenyl]acetamid (28a)

1.51 g (10 mmol) 3-Hydroxyacetanilid werden mit 2.6 ml (30 mmol) CH₂O-Lösung (35 %) und 2.56 g (30 mmol) Piperidin in 50 ml EtOH für 48 h rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen, der verbleibende Rückstand in EtOH aufgenommen und der sich nach einiger Zeit abscheidende Niederschlag wird abgesaugt.

Ausbeute: 2.45 g (71 %)

Farbloser Feststoff, Schmp. 150 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1690 (C=O), 1606 (C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 212 (4.44), 242 (3.84), 289 (3.60)

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 1.50 (m, 12H, 3''-H, 5''-H, 3'''-H, 5'''-H, 4''-H, 4'''-H), 2.02 (s, 3H, CH₃), 2.39 (s(br), 8H, 2''-H, 6''-H, 2'''-H, 6'''-H), 3.57 (s, 2H, 2'-CH₂), 3.59 (s, 2H, 4'-CH₂), 6.88 (d, J=8.2 Hz, 1H, 5'-H), 7.35 (d, J=8.2 Hz, 1H, 6'-H), 10.78 (s, 1H, OH)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

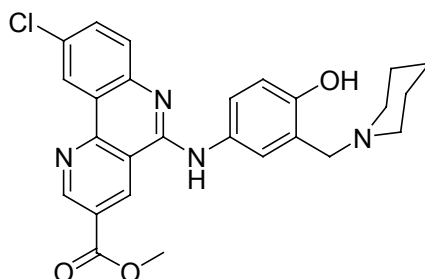
δ (ppm) = 23.58 (C-4^{''}), 23.74 (C-4^{'''}), 24.24 (CH₃), 25.41 (C-3^{''}, C-5^{''}), 25.70 (C-3^{'''}, C-5^{'''}), 53.02 (C-2^{''}, C-6^{''}, C-2^{'''}, C-6^{'''}), 53.15 (2^{''}-CH₂), 59.93 (4^{''}-CH₂), 111.14 (C-6^{''}), 112.21 (C-2^{''}), 117.16 (C-4^{''}), 127.29 (C-5^{''}), 138.35 (C-1^{''}), 156.19 (C-3^{''}), 167.36 (C=O)

MS (EI): *m/z* (%) = 345 [M]⁺• (16), 84 (100)

HPLC (1): *t_s* = -0.07 min

C₂₀H₃₁N₃O₂	Ber. C 69.53	H 9.04	N 12.16
(345.48)	Gef. C 69.30	H 9.15	N 12.14

Methyl-9-chlor-5-(4-hydroxy-3-(1-piperidinylmethyl)anilino)-benzo[*h*][1,6]naphthyridin-3-carboxylat (29b)



307 mg (1 mmol) **6b** werden mit 590 mg (2 mmol) 4-Amino-2-(1-piperidinylmethyl)phenol · 2 HCl in 50 ml EtOH für 8 h rückfließend erhitzt. Zur Aufreinigung wird eine FC durchgeführt. Durch Petroläther / EtOAc (2:1) werden unerwünschte Verbindungen abgetrennt ehe mit Petroläther / EtOAc / Diethylamin (20:10:2) das gewünschte Produkt eluiert wird.

Ausbeute: 90 mg (19 %)

Gelber Feststoff, Schmp. 160 °C (EtOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3412 (NH, OH), 1724 (C=O), 1608 (C=C, C=N)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 242 nm (4.40), 259 (4.48), 366 (3.82)

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 1.52 (s (br), 2H, 4''-H), 1.65-1.71 (m, 4H, 3''-H, 5''-CH₂), 2.59 (s (br), 4H, 2''-H, 6''-H), 3.74 (s, 2H, 3'-CH₂), 4.05 (s, 3H, CH₃), 6.87 (d, J=8.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.47 (d, J=2.3 Hz, 1H, 2'-H), 7.51 (dd, J=2.5 Hz, J=8.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.59 (dd, J=2.5 Hz, J=8.8 Hz, 1H, 8-H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 1H, 7-H), 8.84 (d, J=2.3 Hz, 1H, 10-H), 8.94 (d, J=1.9 Hz, 1H, 4-H), 9.57 (s, 1H, 2-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT:

δ (ppm) = 23.93 (C-4''), 25.73 (C-3'', C-5''), 52.83 (CH₃), 53.93 (C-2'', C-6''), 62.02 (3'-CH₂), 116.45 (C-5'), 121.72 (C-3'), 122.22 (C-6'), 122.25 (C-2'), 122.72 (C-10a), 123.93 (C-10), 124.13 (C-3), 128.03 (C-7), 129.49 (C-9), 131.08 (C-1'), 132.07 (C-8), 132.51 (C-4), 145.41 (C-6a), 150.53 (C-5), 151.98 (C-10b), 152.53 (C-2), 154.76 (C-4'), 165.30 (C=O)

Das erwartete Signal für C-4a im Bereich von 110-120 ppm konnte nicht registriert werden.

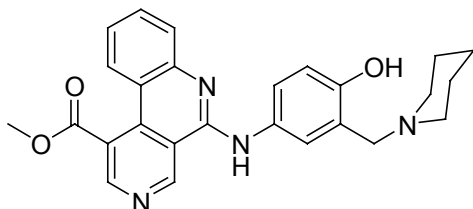
Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 476 [M]⁺ (³⁵Cl) (70), 84 (100)

HPLC (2): t_s = 0.96 min

C₂₆H₂₅ClN₄O₃ · 1.5 H₂O	Ber. C 61.96	H 5.60	N 11.12
(503.98)	Gef. C 62.25	H 5.84	N 9.59

**Methyl-5-[4-hydroxy-3-(1-piperidinylmethyl)anilino]-
benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat (29c)**



1.0 g (3.6 mmol) **6c** wird mit 1.0 g 4-Amino-2-(1-piperidinylmethyl)-phenol · 2 HCl (3.6 mmol) in 30 ml Toluol für 8 h rückfließend erhitzt. Zur Aufreinigung wird eine FC angeschlossen. Durch Petroläther / EtOAc (1:1) werden Verunreinigungen und noch vorhandene Edukte abgetrennt ehe durch Petroläther / EtOAc / Diethylamin (20:20:2) das Produkt eluiert wird.

Ausbeute: 360 mg (81 %)

Gelber Feststoff, Zersetzungspunkt 196 °C (MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3366 (OH, NH), 1716 (C=O), 1599, 1580 (C=C, C=N)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 255 nm (4.48), 362 (3.91)

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 1.50 (s(br), 2H, 4''-H), 1.65 (t, J=5.4 Hz, 4H, 3''-H, 5''-H), 2.53 (s(br), 4H, 2''-H, 6''-H), 3.68 (s, 2H, 3'-CH₂), 4.07 (s, 3H, CH₃), 6.85 (d, J=8.6 Hz, 1H, 5'-H), 7.30 (dt, J=1.3 Hz, J=8.3 Hz, 1H, 9-H), 7.35 (s, 1H, NH), 7.40 (d, J=2.5 Hz, 1H, 2'-H), 7.48 (dd, J=2.7 Hz, J=8.6 Hz, 1H, 6'-H), 7.63 (dt, J=1.2 Hz, J=8.3 Hz, 1H, 8-H), 7.78 (dd, J=0.9 Hz, J=8.2 Hz, 1H, 7-H), 7.91 (dd, J=0.9 Hz, J=8.3 Hz, 1H, 10-H), 8.88 (s, 1H, 2-H), 9.47 (s, 1H, 4-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT:

δ (ppm) = 23.96 (C-4''), 25.83 (C-3'', C-5''), 53.23 (CH₃), 53.92 (C-2'', C-6''), 62.23 (3'-CH₂), 115.13 (C-4a), 116.21 (C-5'), 117.59 (C-10a), 121.81 (C-3'), 122.19 (C-2'), 122.24 (C-6'), 123.36 (C-9), 124.36 (C-1), 125.30 (C-10), 128.17 (C-7), 130.93 (C-1'), 131.48 (C-8), 136.97 (C-10b), 146.93 (C-6a), 147.64 (C-4), 148.41 (C-2), 150.21 (C-5), 154.66 (C-4'), 169.87 (C=O)

Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

¹H-NMR ([D₆]DMSO):

δ (ppm) = 1.45 (d, J=4.2 Hz, 2H, 4''-H), 1.56 (t, J=5.2 Hz, 4H, 3''-H, 5''-H), 2.51 (t, J=5.3 Hz, 4H, 2''-H, 6''-H), 3.66 (s, 2H, 3'-CH₂), 4.04 (s, 3H, CH₃), 6.78 (d, J=8.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.36 (dt, J=1.5 Hz, J=8.3 Hz, 1H, 9-H), 7.65 (m, 4H, 7-H, 8-H, 2'-H, 6'-H), 7.86 (d, J=8.3 Hz, 1H, 10-H), 8.97 (s, 1H, 2-H), 9.51 (s, 1H, NH), 9.99 (s, 1H, 4-H), 10.66 (s, 1H, OH)

¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT:

δ (ppm) = 23.65 (C-4''), 25.52 (C-3'', C-5''), 53.30 (CH₃), 53.35 (C-2'', C-6''), 60.05 (3'-CH₂), 114.65 (C-4a), 114.90 (C-5'), 116.55 (C-10a), 121.95 (C-3'), 122.11 (C-2'), 122.93 (C-9), 123.09 (C-6'), 123.64 (C-1), 124.97 (C-10), 127.30 (C-7), 131.43 (C-1'), 131.47 (C-8), 135.37 (C-10b), 146.69 (C-6a), 148.03 (C-2), 149.47 (C-4), 150.68 (C-5), 153.00 (C-4'), 169.32 (C=O)

Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert!

MS (EI): *m/z* (%) = 442 [M]⁺ (100)

HPLC (2): *t_s* = 0.31 min

C₂₆H₂₆N₄O₃ · H₂O	Ber. C 67.81	H 6.13	N 12.17
(460.53)	Gef. C 67.88	H 5.71	N 11.70

5.3 Anhang

Röntgenographische Daten

Verbindung	1b	12a Kaliumsalz	15a
Formel	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₆	C ₁₇ H ₂₀ ClKN ₃ O _{6.5}	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O ₃
M _r	318.28	444.91	357.79
Habitus	orangefarbene Tafel	hellgelbe Tafel	hellgelbe Tafel
Kristallgröße (mm)	0.32 x 0.27 x 0.10	0.45 x 0.30 x 0.10	0.30 x 0.25 x 0.18
Kristallsystem	Monoklin	Monoklin	Triklin
Raumgruppe	P2 ₁ /n	C2/c	P(-1)
Gitterkonstanten			
a (Å)	8.1524(11)	25.8906(9)	9.575(2)
b (Å)	8.6491(11)	8.3885(3)	13.159(2)
c (Å)	20.423(3)	20.8558(7)	13.521(2)
α (°)	90	90	108.239(5)
β (°)	92.856(5)	121.9000(10)	90.673(5)
γ (°)	90	90	93.205(5)
V (Å ³)	1438.3(3)	3845.4(2)	1614.7(5)
Z	4	8	4
D _x (Mg m ⁻³)	1.470	1.537	1.472
μ (mm ⁻¹)	0.116	0.459	0.260
F (000)	664	1848	744
T (K)	133(2)	133(2)	133(2)
2 θ _{max}	60.06	61.02	60.06
Zahl der Reflexe:			
Gemessen	16052	40835	23461
Unabhängig	4200	5848	9296
R _{int}	0.0353	0.0292	0.0563
Parameter	223	286	453
Restraints	17	24	0
wR2 (F ² , alle Refl.)	0.1253	0.1005	0.1245
R1 (F, >2 σ (F))	0.0430	0.0359	0.0450
S	1.056	1.029	1.035
max. Δ ρ (e Å ⁻³)	0.387	0.595	0.478

Verbindung	17b	24a	28a
Formel	C ₁₈ H ₁₆ DCl ₄ N ₃ O ₂	C ₂₁ H ₁₈ ClN ₃ O ₄	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₂
M _r	462.17	411.83	345.48
Habitus	gelbe Tafel	hellgelbe Nadel	farbloser Block
Kristallgröße (mm)	0.45 x 0.30 x 0.27	0.30 x 0.20 x 0.06	0.30 x 0.14 x 0.12
Kristallsystem	Triklin	Orthorhombisch	Triklin
Raumgruppe	P(-1)	Pbcn	P(-1)
Gitterkonstanten			
a (Å)	8.1587(6)	49.020(5)	6.2388(11)
b (Å)	8.6987(6)	5.2177(5)	10.8814(19)
c (Å)	14.2119(11)	14.4851(14)	14.878(3)
α (°)	92.009(4)	90	102.930(3)
β (°)	101.725(4)	90	90.934(3)
γ (°)	90.044(4)	90	106.057(3)
V (Å ³)	986.94(13)	3704.9(6)	942.7(3)
Z	2	8	2
D _x (Mg m ⁻³)	1.552	1.477	1.217
μ (mm ⁻¹)	0.621	0.242	0.079
F (000)	472	1712	376
T (K)	133(2)	133(2)	133(2)
2 θ _{max}	61.02	52.74	60.06
Zahl der Reflexe:			
Gemessen	21687	26717	10463
Unabhängig	5997	3800	5372
R _{int}	0.0173	0.0909	0.0519
Parameter	254	276	235
Restraints	0	0	0
wR2 (F ² , alle Refl.)	0.0848	0.1450	0.1422
R1 (F, >2 σ (F))	0.0299	0.0728	0.0636
S	1.050	1.126	1.038
max. Δ ρ (e Å ⁻³)	0.493	0.372	0.351

6 Verzeichnis der Abkürzungen

AcOH	Essigsäure
arom	Aromatisch
Ber.	Berechnet
br.	breit
CAN	Ammoniumcer(IV)-nitrat
CDCl ₃	Deuteriochloroform
CD ₃ CN	Deuteroacetonitril
d	Tag
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DHP	Dihydropyridin
DC	Dünnschichtchromatographie
dc	dünnschichtchromatographisch
DMF	Dimethylformamid
[D ₆]DMSO	Hexadeuterodimethylsulfoxid
eq.	äquivalent
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
FC	Flashchromatographie
fc	flashchromatographisch
FT	Fourier-Transformation
Gef.	Gefunden
h	Stunde
Hz	Hertz
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Connectivities
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
IR	Infrarot-Spektrometrie
i. Vak.	im Vakuum
J	Kopplungskonstante

6 Verzeichnis der Abkürzungen

xJ	Kopplung über x Bindungen
$J_{x,y}$	Kopplung zwischen x-H und y-H
konz.	konzentriert
Lit.	Literatur
MeCN	Acetonitril
Me ₂ CO	Aceton
MeOH	Methanol
MHz	Megahertz
min	Minuten
m/z	Masse pro Ladungseinheit
NaOAc	Natriumacetat
NaOMe	Natriummethanolat
NH ₄ OAc	Ammoniumacetat
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
org.	organisch
ppm	parts per million
Py	Pyridin
[D ₅]Pyridin	Pentadeuteropyridin
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
Schmp.	Schmelzpunkt
Schmb.	Schmelzbereich
sh	Schulter
TMS	Tetramethylsilan
UV	Ultraviolett
Zers.	Zersetzung
Δ	erhitzen
δ	chemische Verschiebung
ϵ	Absorptionskoeffizient
λ	Wellenlänge
λ_{\max}	Wellenlänge des Absorptionsmaximums

7 Literaturverzeichnis

- [1] I. Stock, Therapie der Malaria, *MMP* **2004**, 260-272
- [2] Das Robert-Koch-Institut informiert: Malaria, *Pharmazie in unserer Zeit* **2000**, 259-263
- [3] C. Schönfeld, Aktuelle Empfehlungen zur Malaria-Prophylaxe, *Pharmazie in unserer Zeit* **1998**, 195-196
- [4] F.H. Kayser, K.A. Bienz, J. Eckert, R.M. Zinkernagel, *Medizinische Mikrobiologie*, 9. Auflage **1998**, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 530-548
- [5] G. Rücker, Malariawirksame Verbindungen aus Pflanzen, insbesondere Peroxide [1], *Pharmazie in unserer Zeit* **1995**, 189-195
- [6] A. Bell, Recent developments in the chemotherapy of malaria, *IDrugs* **2000**, 3, 310-317
- [7] C.D.W. Brooks, J.B. Summers, Modulators of Leukotriene Biosynthesis and Receptor Activation, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2629-2654
- [8] J.B. Summers, H. Mazdiyasi, J.H. Holms, J.D. Ratajczyk, R.D. Dyer, Hydroxamic Acid Inhibitors of 5-Lipoxygenase, *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 574-580
- [9] P. Nuhn, A. Büge, T. Köhler, H. Lettau, R. Schneider, Trends bei der Entwicklung von Lipoxygenase-Hemmern, *Pharmazie* **1991**, 46, 81-87
- [10] D.W. Brooks, R.L. Bell, G.W. Carter, L.M. Dube, P.D. Rubin, Zileuton, *Drugs Fut.* **1993**, 18, 616-618
- [11] K. Görlitzer, H. Behrje, Furo-, Pyrrolo- und Pyridazino[3,4-c]chinoline, *Pharmazie* **1996**, 51, 528-534
- [12] K. Görlitzer, P.-M. Dobberkau, H.-J. Ewert, Ch. Heinrich, U. Bartke, D. Buss, C. Kupfer, P. Nuhn, Cyclische Hydroxamsäuren vom Phenanthridin-Typ – Synthese und Prüfung auf lipoxygenasehemmende Wirkung, *Pharmazie* **1997**, 52, 575-578
- [13] K. Görlitzer, J. Fabian, P. Froberg, G. Drutkowski, Furo[2,3-c]-chinoline und Furo[3,4-c]chinoline – Synthese und Prüfung auf Lipoxygenase-Hemmung, *Pharmazie* **2002**, 57, 159-168

- [14] K. Görlitzer, J. Fabian, P. Froberg, G. Drutkowski, Pyrrolo[2,3-c]-chinoline und Pyrrolo[3,4-c]chinoline – Synthese und Prüfung auf Lipoxygenase-Hemmung, *Pharmazie* **2002**, *57*, 243-247
- [15] K. Görlitzer, J. Fabian, P.G. Jones, P. Froberg, G. Drutkowski, Pyridazino[3,4-c]chinoline und Pyridazino[4,5-c]chinoline - Synthese und Prüfung auf Lipoxygenase-Hemmung, *Pharmazie* **2002**, *57*, 362-371
- [16] K. Görlitzer, D. Buß, 9-Chlor-3,6-diazaphenanthrene aus Nifedipin, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger)* **1985**, *318*, 97-105
- [17] K. Görlitzer, D. Buß, 9-Chlor-3,6-diazaphenanthrene aus Nifedipin, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1985**, *318*, 106-110
- [18] T. Chennat, U. Eisner, A New Synthesis of 1,4-Dihydropyridines, *J.Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974**, 926-929
- [19] P.M. Carbateas, G.L. Williams, Two Methods for Conversion of an Aromatic Aldehyde to a 4-Arylpyridine. A Method for Preparation of 3-Alkyl-4-arylpyridines, *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, *11*, 819-821
- [20] A. Hantzsch, Über die Synthese pyridinartiger Verbindungen aus Acetessigäther und Aldehydammoniak, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1882**, *215*, 1-82
- [21] A.R. Katritzky, D.L. Osterkamp, T.I. Yoosaf, The Mechanism of the Hantzsch Pyridine Synthesis: A study by ¹⁵N and ¹³C Spectroscopy, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5729-5738
- [22] F. Palacios, E. Herrán, G. Rubiales, Reaction of *N*-Vinyllic Phosphazenes Derived from β -Amino Acids with Aldehydes. Azadiene-Mediated Synthesis of Dihydropyridines, Pyridines, and Polycyclic Nitrogen Derivatives, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6239-6246
- [23] Scok-Chan Kim, Kwan-Min Choi, Chan-Seong Cheong, Synthesis of Amlodipine Using Aza Diels-Alder Reaction, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 143-144
- [24] C.N. O`Callaghan, T.B.H. McMurry, The Mechanism of Synthesis of Dialkyl 2-(2-Hydroxyphenyl)-4,6-dimethyl-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonylates from 2-Hydroxybenzaldehydes, Alkyl 3-Oxobutanoates and Ammonia., *J. Chem. Res. (M)* **1988**, 1549-1562

- [25] K. Görlitzer, Ch. Heinrici, 1,6-Diazaphenanthrene aus 1,2-Dihydro-4,6-dimethyl-2-(2-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäurediestern, *Arch. Pharm.* (Weinheim, Ger.) **1988**, 321, 477-479
- [26] J.R. Pfister, Rapid High-Yield Oxidation of Hantzsch Type 1,4-Dihydropyridines with Ceric Ammonium Nitrate, *Synthesis* **1990**, 689-690
- [27] K. Görlitzer, J. Trittmacher, P.G. Jones, P. Froberg, G. Drutkowski, Isomere Phenanthridine aus 1,2-Dihydro-5-methyl-2'-nitro-[1,1'-biphenyl]-2,6-dicarbonsäureestern, *Pharmazie* **2003**, 58, 776-787
- [28] J.A. Berson, E. Brown, Studies on Dihydropyridines. II. The Photochemical Disproportionation of 4-(2'-Nitrophenyl)-1,4-dihydropyridines, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 447-450
- [29] K. Thoma, R. Klimek, Stabilitätsspezifische polarographische Gehaltsbestimmung von Nifedipin in Arzneiformen, *Dtsch. Apoth. Ztg.* **1980**, 120, 1967-1972
- [30] K. Görlitzer, D. Buß, 1-Acetyl-2,4,5-trimethyl-3,6-diazaphenanthrene, *Arch. Pharm.* (Weinheim, Ger) **1985**, 318, 21-26
- [31] H.G.O. Becker, Einführung in die Photochemie, *Deutscher Verlag der Wissenschaft*, 3. Auflage Berlin **1991**, 353
- [32] M.A. Smith, B. Weinstein, F.D. Greene, Cyclic Azo Dioxides. Synthesis and Properties of Bis(*o*-nitrosobenzyl) Derivatives, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4597-4602
- [33] A. Hilgeroth, F.W. Heinemann, Novel Solid-State Synthesis of Dimeric 4-Aryl-1,4-dihydropyridines, *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 359-364
- [34] A. Hilgeroth, U. Baumeister, F.W. Heinemann, Solution-Dimerization of 4-Aryl-1,4-dihydropyridines, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 245-249
- [35] G. Milazzo, S. Caroli, Tables of Standard Electrode Potentials, John Wiley & Sons Ltd. **1978**
- [36] K. Görlitzer, H.-J. Baltrusch, E. Gößnitzer, W. Wendelin, Eine 1-Hydroxyindol-2-carbonsäure und eine 9-Hydroxy- β -carbolin-4-carbonsäure aus dem Nifedipin-analogen Biscyanoethylester, *Pharmazie* **2000**, 55, 35-41

- [37] K. Görlitzer, J. Weber, 11-Oxo-5,11-dihydro-benzothieno[3,2-*b*][1]-chinoline, S,S-Dioxide und Thionierungsprodukte, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1981**, 314, 76-84
- [38] K. Görlitzer, R. Stockmann, R.D. Walter, Gegen Malaria wirksame 10*H*-Indolo[3,2-*b*]chinolin-11-yl-amine, 1. Mitt.: Phenol-*Mannich*-Basen vom Amodiaquin- und Cycloquin-Typ, *Pharmazie* **1994**, 49, 231-235
- [39] H. Andersag, Antimalariamittel aus der Gruppe halogensubstituierter Chinolinverbindungen, *Chem. Ber.* **1948**, 81, 499-507
- [40] G. Duvey, F. Nivoliers, P. Rocca, A. Godard, F. Marsais, G. Quéguiner, Reactivity of 4-Chlorobenzo[*c*][2,7]naphthyridines towards Pd(0) Catalyzed Coupling Reactions and Nucleophilic Substitutions. Aroylation by Nucleophilic Substitution with Analogues of Acyl Anions, *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, 38, 1039-1044
- [41] N. Lebegue, S. Gallet, N. Flouquet, P. Carato, S. Giraudet, P. Berthelot, Synthesis of 4-Methoxybenzylamino Derivatives of Dibenzothiadiazepinedioxide, *Heterocycles* **2004**, 63, 2457-2463
- [42] Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch, 7. Auflage **1993**, Walter de Gruyter & Co, 1443
- [43] F.Y. Kwong, A. Klapars, S.L. Buchwald, Copper-Catalyzed Coupling of Alkylamines and Aryl Iodides: An efficient System even in an Air Atmosphere, *Org. Letters* **2002**, 4, 581-584
- [44] S. McNeil, M. Gray, L.E. Briggs, J.J. Li, V. Snieckus, Directed ortho and Remote Metalation - Cross Coupling Connections. Buchwald-Hartwig Synthesis of 2-Carbamoyl Diarylamines. Regioselective Anionic Routes to Acridones, Oxindoles, Dibenzo[*b,f*]azepinones, and Anthranilate Esters, *Synlett* **1998**, 4, 419-421
- [45] G.W. Kabalka, M. Varma, R.S. Varma, Tosylation of Alcohols, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2386-2388
- [46] Heterocyclic Compounds Catalog (milligram quantities), Florida Center for Heterocyclic Compounds, Department of Chemistry, University of Florida

- [47] K. Görlitzer, P.-M. Dobberkau, Fünfring-Analoga von Nifedipin. 1. Mitt.: 2-Nitro-3-furancarbaldehyd und 2-Nitro-3-thiophencarbaldehyd in der Hantzsch-Pyridin-Synthese, *Pharmazie* **1996**, *51*, 386-391
- [48] K. Görlitzer, R. Stockmann, R.D. Walter, Gegen Malaria wirksame 10*H*-Indolo[3,2-*b*]chinolin-11-yl-amine, 2. Mitt.: Chloroquin-Analoge, *Pharmazie* **1995**, *50*, 105-111
- [49] R.C. Elderfield, H.E. Mertel, R.T. Mitch, I.M. Wempen, E. Werble, Synthesis of Primaquine and Certain of its Analogs *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4816-4819
- [50] K. Görlitzer, S. Herbig, R.D. Walter, Indeno[1,2-*b*]pyridin-4-yl-amine, *Pharmazie* **1997**, *52*, 504-510
- [51] R.J. Ife, SK&F 96067 Reversible Gastric H⁺/K⁺-ATPase Inhibitor, *Drugs Fut.* **1992**, *17*, 796-798
- [52] P.M. O'Neill, A. Mukhtar, P.A. Stocks, L.E. Randle, S. Hindley, S.A. Ward, R.C. Storr, J.F. Bickley, I.A. O'Neil, J.L. Maggs, R.H. Hughes, P.A. Winstanley, P.G. Bray, B.K. Park, Isoquine and Related Amodiaquine Analogues: A New Generation of Improved 4-Amino-quinoline Antimalarials, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4933-4945
- [53] T. Laue, A. Plagens, Namen- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie, *Teubner Studienbücher Chemie* **1995**, 214-217
- [54] E.F. Elslager, N.F. Haley, Potential Antimalarials and Antischistosomal Agents. 6-Chloro-1-[α -(dialkylamino)-4-hydroxy- and alkoxy-*m*-toluidino]-4-methylthioxanthen-9-ones, Amodiaquine and Amopyroquine Relatives of Lucanthone, *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, *6*, 105-108
- [55] J.H. Burckhalter, F.H. Tendick, E.M. Jones, P.A. Jones, W.F. Holcomb, A.L. Rawlins, Aminoalkylphenols as Antimalarials. II. (Heterocyclic-amino)- α -amino-*o*-cresols. The Synthesis of Camoquin, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1363-1373

- [56] R.H. Böcker, F.P. Gruengerich, Oxidation of 4-Aryl- and 4-Alkyl-Substituted 2,6-Dimethyl-3,5-bis(alkoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridines by Human Liver Microsomes and Immunochemical Evidence for the Involvement of a form of Cytochrome P-450, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1596-1603
- [57] V. Skala, J. Volke, V. Ohanka, J. Kuthan, On dihydropyridines. XXXV. Electrochemical oxidation of 3,5-difunctional 1,4-dihydropyridine derivatives, *Collect Czech. Commun.* **1977**, *42*, 292-305
- [58] J. Ludvik, J. Volke, F. Pragst, Investigation of two radical intermediates in the anodic oxidation of 1,4-dihydropyridines by electrochemiluminescence, *J. Electroanal. Chem.* **1986**, *215*, 179-190
- [59] J. Ludvik, J. Volke, J. Klima, Electrochemical oxidation mechanisms of different type 1,4-Dihydropyridine derivatives in acetonitrile, *Electrochim. Acta* **1987**, *32*, 1063-1071
- [60] G. Dannhardt, H. Ulbrich, In-vitro test system for the evaluation of cyclooxygenase-1 (COX-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors based on a single HPLC run with UV detection using bovine aortic coronary endothelial cells (BAECs), *Inflamm. Res.* **2001**, *50*, 262-269
- [61] F. Clemens, G. Drutkowski, M. Wiese, P. Frohberg, The inactivation of lipoxygenase-1 from soybeans by amidrazones, *Biochim. Biophys. Acta* **2001**, *1549*, 88-98

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Matthias Bode
Geburtsdatum	13. Februar 1976
Geburtsort	Braunschweig
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Ausbildung

Schule	1982-1986	Grundschule Am Lehmanager in Braunschweig
	1986-1988	Orientierungsstufe Rothenburg in Braunschweig
	1988-1995	Gymnasium Martino-Katharineum in Braunschweig
	1995	Allgemeine Hochschulreife
Wehrdienst	10/95-09/96	Panzerbataillon 24 in Braunschweig
Studium	10/96-11/00	Pharmazie an der TU Braunschweig
	08/1998	1. Staatsexamen
	11/2000	2. Staatsexamen
Praktisches Jahr	12/00-05/01	Broitzemer Apotheke in Braunschweig
	06/01-11/01	STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel
	12/2001	3. Staatsexamen und Approbation als Apotheker

Berufspraxis

	04/02-06/04	Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Pharmazeutische Chemie der TU Braunschweig, Betreuung des Praktikums „Instrumentelle Analytik“
	Seit 07/04	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazeutische Chemie
	07/05	Fachapotheker für Pharmazeutische Analytik