

Anellierte 2-Phenylchinoline als Vorstufen entsprechender
Aminoxyl-Radikale
zur fluorimetrischen Detektion von Stickstoffmonoxid

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Holger Steinmaß
aus Fritzlar

Düsseldorf 2008

Anellierte 2-Phenylchinoline als Vorstufen entsprechender
Aminoxyl-Radikale
zur fluorimetrischen Detektion von Stickstoffmonoxid

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Holger Steinmaß
aus Fritzlar

Referent: Prof. Dr. H. Weber
Korreferent: Prof. Dr. Th. Kurz
Tag der mündlichen Prüfung: 28. Januar 2009

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Horst Weber

am Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Für die Überlassung des Themas, die gemeinsame praktische und theoretische Arbeit zur Erstellung dieser Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. H. Weber sehr herzlich.

Herrn Prof. Dr. Thomas Kurz danke ich ebenfalls sehr herzlich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Meiner Ma

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Bedeutung von NO und Entdeckung als EDRF	1
1.2	Physikalische, chemische und toxikologische Eigenschaften von NO	2
1.3	Biosynthese und Wirkung von NO in der Homöostase	3
1.4	Physiologische Folgereaktionen von NO	6
1.5	Oxidativer und nitrosativer Stress	7
1.6	Pharmazeutische Bedeutung von NO.....	9
1.7	Nachweismethoden für NO.....	13
1.7.1	Biologische Methoden.....	13
1.7.2	Physikochemischen Methoden	13
1.7.3	Spektroskopische Methoden.....	14
1.7.3.1	UV/VIS-Spektroskopie	14
1.7.3.2	Chemilumineszenz.....	16
1.7.3.3	Elektronenspin-Resonanz-Spektroskopie	16
1.7.3.4	Fluoreszenz-Spektroskopie	17
2	Ziel der Arbeit	22
3	Synthesestrategie.....	30
4	Darstellung der Heterocyclen	33
4.1	Synthese möglicher Ausgangsverbindungen (2-Ring-Systeme).....	33
4.1.1	Darstellung der 2-Phenylchinolincarbonsäuren.....	33
4.1.2	Darstellung von Carbostyryl-124 (CS-124)	35
4.1.3	Darstellung zweifach methylierter Carbostyryle	36
4.1.4	Darstellung weiterer Carbostyryl-Derivate.....	37
4.2	Darstellung der tricyclischen Ringsysteme	38
4.2.1	Versuche zur Cyclisierung ausgehend von verschiedenen 2-Phenylchinolincarbonsäuren	38
4.2.2	Darstellung der 2-Phenylchinolincarbonsäureester.....	39

4.2.3	Versuche zur Cyclisierung ausgehend von verschiedenen 2-Phenylchinolincarbonsäureestern.....	40
4.2.4	Versuche zur Cyclisierung mit Benzaldehyd und Brenztraubensäure ausgehend von verschiedenen 2-Phenylchinolincarbonsäureestern.....	41
4.2.5	Fazit aus den Versuchen mit 2-Phenylchinolincarbonsäure-Derivaten.....	42
4.2.6	Bildung von Tricyclen ausgehend von Carbostyryl-Derivaten.....	43
4.2.7	Synthese von Tricyclen mit Dibenzoylmethan.....	45
5	Synthese der N-Oxide	49
6	Spektroskopische Charakterisierung der Heterocyclen und Vergleich mit den jeweiligen N-Oxiden	50
6.1	IR-Spektren.....	50
6.2	Massenspektren	51
6.3	¹ H-NMR-Spektren.....	52
6.3.1	¹ H-NMR-Spektren des „angularen Amids“ 26	52
6.3.2	¹ H-NMR-Spektren des N-Oxids 37	57
6.3.3	¹ H-NMR-Spektrum des „linearen Amids“ 27	59
6.3.4	¹ H-NMR-Spektren der 8,10-diphenylierten Verbindungen 28 und 39	61
7	Grignardierung der N-Oxide und Oxidation der Hydroxylamine zu den Aminoxyldradikalen	62
7.1	Spektroskopische Eigenschaften der Hydroxylamine	63
7.2	Bildung von 41b	64
7.3	Bildung von 42b und 43b	64
7.4	Bildung von 44b	65
7.5	Charakterisierung der Aminoxyde durch Elektronenspin-Resonanz-Spektroskopie (ESR).....	66
7.5.1	ESR-Spektrum von 41b	68
7.5.2	ESR-Spektrum von 42b	69

7.5.3 ESR-Spektrum von 44b	70
7.5.4 ESR-Spektrum von 43b	71
8 Umsetzung der Radikale 42b, 43b und 44b mit Benzolsulf- hydroxamsäure (BSH)	72
8.1 Reaktionsprodukte der Umsetzung von 42b mit BSH	75
8.2 Reaktionsprodukte der Umsetzung von 43b mit BSH	77
8.3 Reaktionsprodukte der Umsetzung von 44b mit BSH	79
8.4 Fluoreszenz-Eigenschaften der nicht nitrierten anellierten 1,2-Dihydrochinoline 45a, 46a und 47a	80
9 Zusammenfassung	83
10 Experimenteller Teil	89
10.1 Verwendete Geräte	89
10.2 Abkürzungen	91
10.3 Chemikalien	94
10.4 Allgemeine Arbeitsvorschriften	95
10.4 Substanzdaten	100
11 Literaturverzeichnis	172
Danksagung	175
Lebenslauf	176

1 Einleitung

1.1 Bedeutung von NO und Entdeckung als EDRF

Die stetig zunehmenden Erkenntnisse zur Bedeutung von Stickstoffmonoxid (NO) als vergleichsweise kleinster Wirkstoff und die sich daraus ergebenden Nachweisanforderungen begründen die Suche nach geeigneten Methoden zur qualitativen und quantitativen Analytik dieses metastabilen Radikals. Dabei ist die Forschung zum Verständnis der ubiquitären Wirkung von NO im Stoffwechsel von Mensch und Tier augenscheinlich noch lange nicht an ihrem Ende angelangt. Die vielen offenen Fragen resultieren aus der relativ kurzen Halbwertszeit und der komplexen Reaktivität von NO.

Das NO-Molekül ist durch die Forschungsbeiträge von Priestley seit 1784 bekannt. Kurz zuvor (1771-1774) wurde Sauerstoff von Scheele und Priestley entdeckt. Auch Stickstoff konnte von Rutherford (1771-1772) als Hauptbestandteil der Luft nachgewiesen werden. Trotz dieser frühen Entdeckungen ist es gerade einmal etwa 30 Jahre her, dass es erste Erkenntnisse zur physiologischen Bedeutung von NO gab.

Ende der 1970er Jahre wurde der Pharmakologe F. Murad¹ als Erster auf Stickstoffmonoxid aufmerksam. Bei Untersuchungen zur Behandlung der Angina Pectoris entdeckte er, dass organische Nitrate bei der Metabolisierung NO freisetzen und so eine Dilatation der Blutgefäße bewirken. Sein Kollege R. F. Furchgott² fand 1980 heraus, dass die Endothelschicht der Blutgefäße eine Substanz freisetzt, die für deren Relaxation verantwortlich ist. Diese Substanz wurde von ihm Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF) genannt. Auf der Basis dieser grundlegenden Erkenntnisse gelang dann im Laufe der 1980er Jahre L. J. Ignarro³ der letzte Schritt zur Identifizierung des NO als EDRF. 1998 erhielten diese drei Forscher zusammen den Nobelpreis für Medizin.

¹ Murad F., Angew. Chem., **1999**, 111, 1976-1989

² Furchgott R. F., Zawadski J. V., Nature, **1980**, 288, 373-376

³ Ignarro L. J., et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **1987**, 84, 9265-9269

1.2 Physikalische, chemische und toxikologische Eigenschaften von NO

Stickstoffmonoxid ist ein bei Raumtemperatur farbloses Gas mit einem Siedepunkt von $-151,8\text{ °C}$. Bei Kontakt mit Luftsauerstoff bilden sich sofort Stickstoffdioxid-Dämpfe (NO_2) von braunroter Färbung. NO ist eine stark endotherme Verbindung und besitzt ein ungepaartes Elektron. Als Radikal zeigt es paramagnetische Eigenschaften.⁴

Die technische Herstellung von NO aus den Elementen läuft nur bei sehr hohen Temperaturen ($>2700\text{ °C}$) ab. Die Ausbeute kann durch plötzliches Abschrecken auf unter 400 °C verbessert werden. Diese „Luftverbrennung“ wurde später durch die kostengünstigere, katalytische Ammoniakverbrennung abgelöst. Beide Verfahren werden auch zur großtechnischen Salpetersäureherstellung genutzt. Im Labor kann man NO u.a. durch Reduktion von Salpetersäure mit elementarem Kupfer oder Eisen(II)-Salzen herstellen. Eine weitere Möglichkeit zur NO-Darstellung ist die Reduktion von Nitrit in neutraler wässriger Lösung mit Kaliumhexacyanoferrat(II).

Der qualitative Nachweis von Nitraten und Nitriten durch Unterschichten einer Eisen(II)-sulfat-haltigen Lösung mit konzentrierter Schwefelsäure, der zu einem braunen Ring an der Grenzschicht führt, basiert ebenfalls auf der Bildung von NO und dessen Koordination zum farbigen Pentaquonitrosyleisen(II)-kation.

NO ist schlecht wasserlöslich (60 mg pro Liter) und diffundiert aufgrund seiner Lipophilie und geringen Größe leicht durch Biomembranen. Toxisch ist inhaliertes NO (MAK-Wert von 25 ppm) wegen seiner oxidativen Wirkung gegenüber Hämoglobin und der Verdrängung von dem an Hämoglobin gebundenem Sauerstoff, wodurch es zu Cyanosen kommt, die im Extremfall zum Tod führen.

⁴ Holleman-Wiberg, Lehrbuch der anorganischen Chemie, de Gruyter, 91.-100 Aufl., 1985, 580-583

1.3 Biosynthese und Wirkung von NO in der Homöostase

Viele Körperzellen des Menschen besitzen die Fähigkeit zur Biosynthese von NO, die von verschiedenen NO-Synthasen (NOS) katalysiert wird. Diese Enzyme bestehen aus Homodimeren mit einer Reduktase- und einer Oxygenasedomäne. Als prosthetische Gruppen dienen Flavinadenindinukleotid (FAD), Flavinmononucleotid (FMN), Tetrahydrobiopterin (BH₄) und eine Hämgruppe,^{5,6} die zusammen den notwendigen Elektronen-Transport gewährleisten, so dass es unter Sauerstoff- und NADPH-Verbrauch zur Umwandlung von L-Arginin zu N-Hydroxy-L-Arginin kommt, das unter weiterer Oxidation in L-Citrullin und NO zerfällt. Im Grunde handelt es sich hierbei um eine Verkürzung des Citratcyclus.⁷

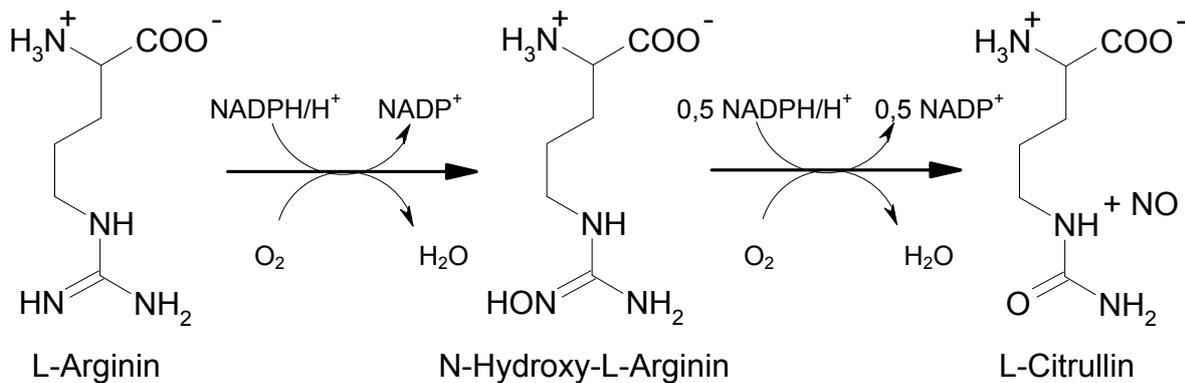


Abb. 1: Biosynthese von NO aus L-Arginin

Die drei Isoformen der NOS besitzen zu 55% die gleiche Aminosäuresequenz.⁸ Heute weiß man, dass die Expressierung aller Isoformen bedarfsweise induzierbar ist. Daher entfällt eine Unterscheidung in konstitutiv und induzierbar. Alle NOS liegen sowohl membrangebunden als auch zytosolisch in verschiedenen Kompartimenten und Zellen vor, so dass die ursprüngliche Bezeichnung für die neuronale NOS ebenfalls irreführend ist.

Deutliche Unterschiede sind jedoch in Bezug auf die Aktivierung der NOS zu beobachten.⁹ Durch einen neuronalen Reiz öffnen sich Calcium-Kanäle der zur NO-

⁵ Nathan C., Xie Q. W., J. Biol. Chem., **1994**, 269, 13725-13728

⁶ Moncada S., Higgs A., N. Engl. J. Med., **1993**, 329, 2002-2012

⁷ Weber H., Pharmazie in unserer Zeit, **1999**, 3, 138-146

⁸ Alderton W. K., Cooper C. E., Knowles, R. G., Biochem. J., **2001**, 357, 593-615

⁹ Förstermann U., Kleinert H., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., **1995**, 352, 351-364

Produktion befähigten Zellen. Durch den intrazellulären Anstieg der Calciumkonzentration bilden sich vermehrt Calcium-Calmodulin-Komplexe. Diese Komplexe binden an NOS I und NOS III und aktivieren sie, NO im nanomolaren Bereich zu produzieren.

Demgegenüber wird die Aktivität der NOS II vorwiegend über ihre Exprimierung, ausgelöst durch Zytokine und besonders bakterielle Toxine wie Lipopolysaccharide (LPS), reguliert. Nach der Bildung der NOS II bindet Calmodulin unabhängig von der Calciumkonzentration an die Calmodulin-Bindungsstelle der NOS II.¹⁰ Die NOS II kann deutlich größere Mengen an NO produzieren.

Bezeichnung	alt	neu	[Calcium]	Ausmaß der NO-Bildung
Neuronale NOS	nNOS	NOS I	abhängig	nanomolar
Induzierbare NOS	iNOS	NOS II	unabhängig	mikromolar
Endotheliale NOS	eNOS	NOS III	abhängig	nanomolar

Einmal gebildetes NO kann in vivo, aufgrund seiner relativ hohen Lipophilie, Reichweiten von 200-600 µm überwinden, was mehreren 100 Zelldurchmessern entspricht. Limitierend ist hierbei seine hohe chemische Reaktivität, die eine biologische Halbwertszeit von 1-10 Sekunden zur Folge hat.¹¹ Es besitzt Botenstoffcharakter, wird jedoch nicht in Vesikeln gespeichert. Hauptsächlich wird die auto- und parakrine Wirkung von NO durch eine Aktivierung der zytosolischen Guanylatcyclase (cGC) und dem daraus resultierendem Anstieg von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) vermittelt.

¹⁰ Schmidt H. H. H. W., Med. Monatsschr. Pharm., **1994**, 17, 168-185

¹¹ Duchstein H. J., Riederer S., Erbach C., Pharmazie in unserer Zeit, **1999**, 4, 197-207

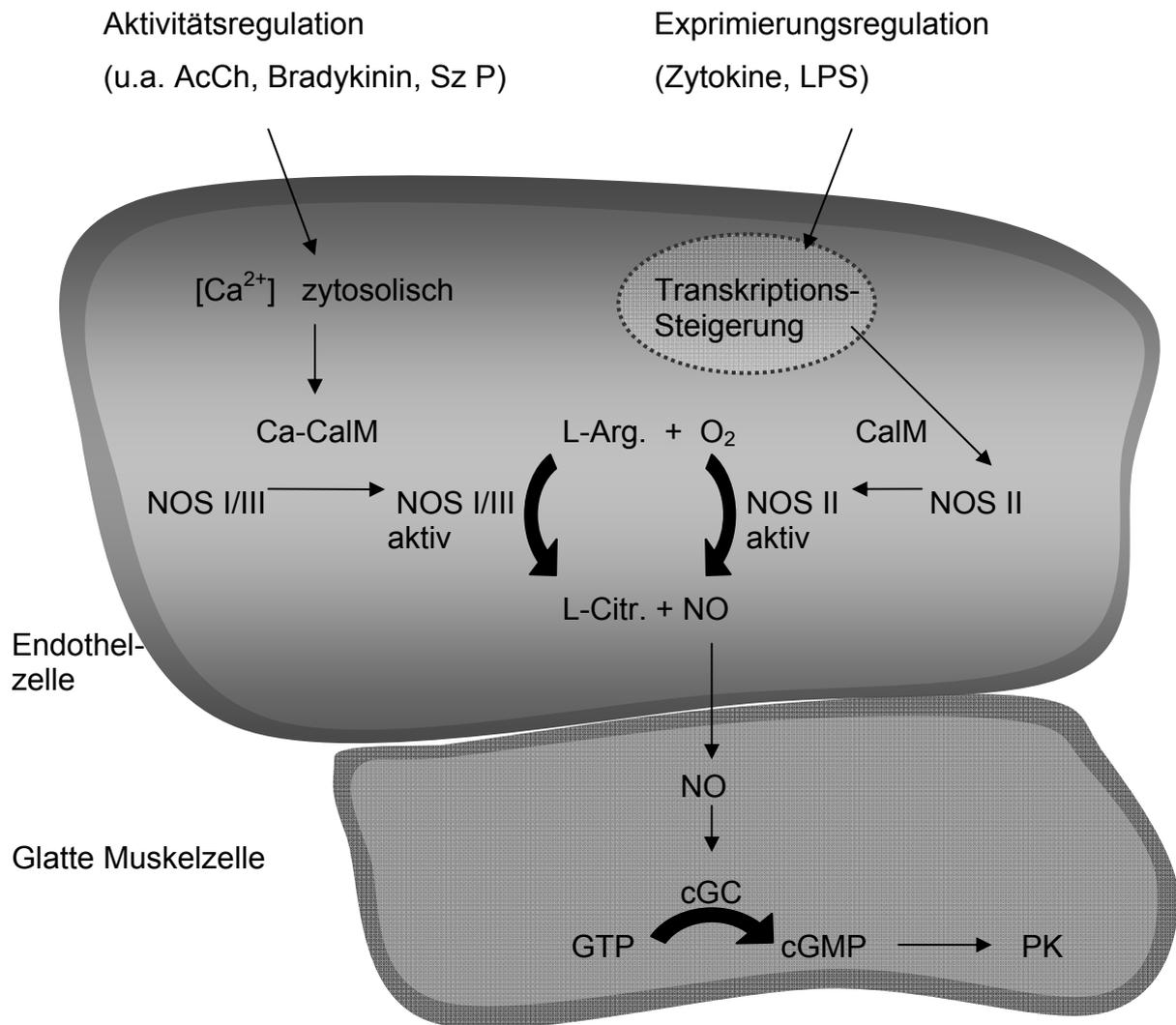


Abb.2: Signalkaskade von Stickstoffmonoxid, modifiziert nach Mutschler¹²

Die NO-sensitive Cyclase trägt eine prosthetische Häm-Gruppe, deren zentrales Eisenatom in der reduzierten Form vorliegen muss. Das 5-fach koordinierte low-spin-Eisen(II)-Häm-Zentrum bindet mit einem proximalen Histidin am Protein. NO lagert sich diesem Komplex distal an. Dieser neue 6-fach koordinierte Komplex ist nicht beständig und so löst sich die Bindung zum proximalen Histidin.¹³ Damit verändert sich die Konformation des Enzymproteins und löst die Steigerung der Katalyseeigenschaften um das 200-fache aus, wodurch die cGMP-Menge drastisch ansteigt.¹⁴ Das cGMP bewirkt dann als „second messenger“ die Aktivierung einer Proteinkinase, die Proteine phosphoryliert. Phosphodiesterasen

¹² Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H. K., Ruth P., Schäfer-Korting M., Mutschler Arzneimittelwirkungen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart **2008**, 9. Aufl.

¹³ Koesling D., Russwurm M., Evanthia M., Mullershausen F., Friebe A., Neurochemistry International, **2004**, 45, 813-819

¹⁴ Stone J. R., Marletta M. A., Biochemistry, **1994**, 33, 5636-5640

(PDE) können cGMP zu GMP hydrolysieren und wirken daher regulierend auf die NO-Konzentration.

1.4 Physiologische Folgereaktionen von NO

Die oben aufgeführten biochemischen Prozesse haben ein breites Spektrum an physiologischen Reaktionen zur Folge. Je nach dem Bildungsort sind die Wirkungen von NO verschieden.

An der **glatten Gefäßmuskulatur** bewirkt NO einen abfallenden Calciumspiegel und führt so zu einer Vasodilatation und damit zum Blutdruckabfall.¹⁵

Aus dem gleichen Grund reagieren **Thrombozyten** auf NO mit verzögerter Adhäsion und verminderter Aggregation.¹⁶

Eine weitere wichtige Rolle spielt NO auch bei der **unspezifischen Immunabwehr**.¹⁷ So kommt es unter dem Einfluss von bakteriellen Zellbestandteilen wie z.B. Lipopolysacchariden (LPS) dazu, dass Makrophagen vermehrt NO produzieren, was letztendlich bakterizid wirkt. Die überschießende Produktion von NO kann aber auch für den Menschen einen lebensbedrohlichen, unkontrollierbaren septischen Schock auslösen (nitrosativer Stress siehe 1.5).

Die **pulmonale arterielle Hypertonie** (PAH) wird mit inhalativem NO therapiert, um den Gefäßwiderstand zu senken, wodurch es zu einer verbesserten Sauerstoffversorgung kommt.¹⁸

Bei frühgeborenen Säuglingen mit **unreifer Lungenfunktion** wird ebenfalls NO eingesetzt, um letztendlich neurologische Schädigungen zu verhindern.¹⁹

¹⁵ Ignarro L. J., et al, Proc. Natl. Acad. Sci., **1987**, 84, 9265-9269

¹⁶ Wang T., El Kebir D., Blaise G., Can. J. Anaesth., **2003**, 50, 839-846

¹⁷ Lancaster, J. R., Hibbs, J. B., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **1990**, 87, 1223-1328

¹⁸ Frostell C., Fratacci M. D., Wain J. C., Jones R., Zapol W. M., Circulation, **1991**, 83, 2038-2047

¹⁹ Kinsella J. P., Neish S. R., Shaffer E., Abman S. H., Lancet, **1992**, 340, 819-820

Im **Gastrointestinaltrakt** steuert NO die Motilität und Sekretion und wirkt so modulierend auf Sympathikus und Parasympathikus. Die Ringmuskulatur der Darmwand relaxiert unter NO-Einfluss.

Eine verminderte NO-Produktion im Schwellkörper des Penis hat die **erektile Dysfunktion** zur Folge, die mit PDE-5-Hemmern wie Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil behandelt werden kann.²⁰

An den postsynaptischen Enden **zentraler Neurone** bewirkt NO einen Calcium-einstrom, der zur Erhöhung der Glutamatkonzentration führt. Dieser Vorgang wird als Plastizität der Neuronen bezeichnet und steuert u.a. Gedächtnis- und Lernprozesse.²¹

1.5 Oxidativer und nitrosativer Stress

Bei aerob metabolisierenden Organismen kommt es zur stufenweisen Reduktion des Sauerstoffs, die letztlich zu Wasser führt. Während die Konzentration der Intermediate, die als „**Reactive Oxygen Species**“ (ROS) normalerweise gering ist, steigt sie unter bestimmten Umständen deutlich an.²²

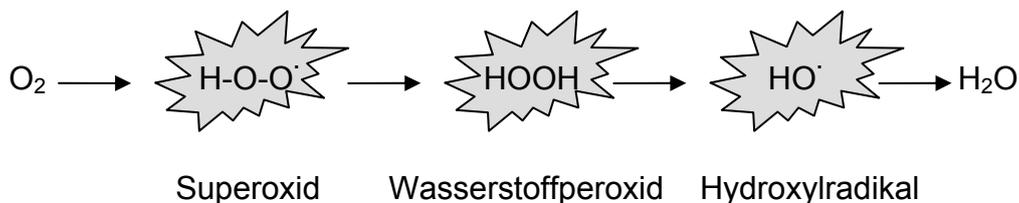


Abb. 3: Bildung von ROS durch stufenweise Reduktion von Sauerstoff

Die Bildung hoch reaktiver Superoxid-Radikale wird durch verschiedene Oxidasen katalysiert. Die Superoxid-Dismutase (SOD) katalysiert die Disproportionierung von Superoxid zu Sauerstoff und Wasserstoffperoxid, das durch eine Katalase zerstört wird. In beiden Fällen zeigt der gebildete Sauerstoff erhöhte Reaktivität. Daneben führt die so genannte Fenton-Reaktion von Wasserstoffperoxid mit Eisen(II) zur Bildung von Hydroxyl-Radikalen (OH·) für

²⁰ Müllershausen F., Koesling D., Friebe A., BIoSpektrum, **2003**, 9, 687-690

²¹ Garthwaite J., Charles S. L., Chess-Williams R., Nature, **1988**, 336, 385-388

²² Halliwell B., Whiteman M., Brit. J. Pharmacol., **2004**, 142, 231-255

- 4) $\text{NO} + e^- \rightarrow \text{NO}^-$, $\text{NO}^- + \text{O}_2 \rightarrow \text{ONOO}^-$
- 5) $\text{NO} + \text{H-O-O} \rightarrow \text{ONOOH}$
- 6) $\text{ONOOH} + 2 \text{NO} + \text{CO}_2 \rightarrow 2 \text{NO}_2 + \text{HCOO}^-$

Abb. 5: Folgereaktionen von NO, die zu RNS führen

Danach könnte man vereinfachend sagen, dass NO nur in seiner genuinen Radikal-Struktur eine zytoprotektive Wirkung aufweist.²⁶ Diese kommt maßgeblich durch Komplexbildung mit geeigneten Eisenporphyrin-Systemen zustande, wie z.B. im Fall der Guanylatcyclase. Aber auch hier kann die NO-Reaktion zu „negativen“ Ergebnissen führen, wenn z.B. Oxyhämoglobin von NO in Methämoglobin umgewandelt wird. Eindeutig zytotoxisch reagieren dagegen die im nitrosativen Stress gebildeten Spezies Distickstofftrioxid, Peroxynitrit, Nitronium und Nitrosyl. In jedem Fall kommt es dabei zu einer Veränderung intakter biologischer Strukturen (Proteine, Nucleinsäuren, etc.) durch Oxidation, Nitrosierung und Nitrierung mit der Folge einer Auslösung pathophysiologischer Prozesse wie z.B. Mutation, Apoptose oder Nekrose.

1.6 Pharmazeutische Bedeutung von NO

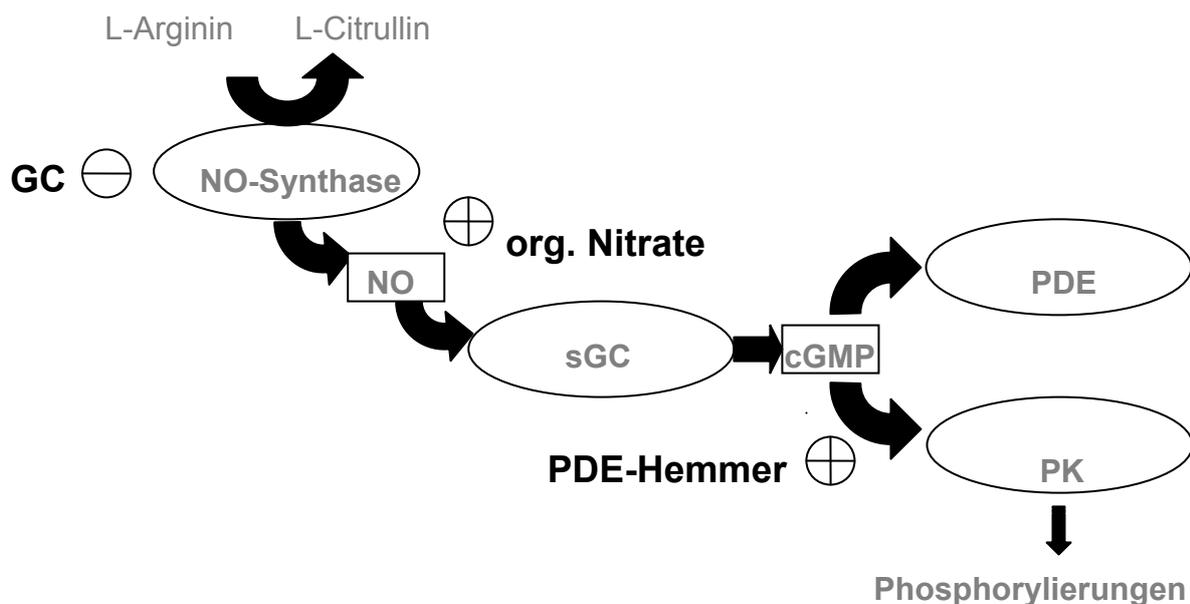


Abb. 6: Beeinflussung des NO-Signalweges²⁷

²⁶ Thomas D. D., et al, Free Radical Biology & Medicine, **2008**, 45, 18-31

²⁷ Heipke M., Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2005**

Glucocorticoide (GC)

Wie schon in Kapitel 1.4 beschrieben, lösen Interleukin 1 β (IL-1 β), Tumor Nekrose Faktor α (TNF α) und Lipopolysaccharide (LPS), über den Nekrose-Faktor κ B (NF κ B) vermittelt, eine Steigerung der Transkription für NOS aus. Glucocorticoide (GC) können als klassische Entzündungshemmer diese gesteigerte Genexpression bremsen.

N-Methyl-L-Arginin kann NOS direkt allosterisch hemmen. Durch überschießende NO-Produktion kann ein septischer Schock ausgelöst werden. Hier können Antimetabolite wie z.B. N-Methyl-L-Arginin eingesetzt werden, um NOS kompetitiv hemmen.

Organische Nitrate

Organische Nitrate werden schon seit über 100 Jahren zur Behandlung der Angina pectoris eingesetzt. Dabei werden schnell wirksame Nitrate wie Glyceroltrinitrat perlingual oder bukkal unter Umgehung des First-pass-Effektes appliziert. Demgegenüber dienen perorale Wirkstoffe vorwiegend der Substitution einer durch Gefäßschädigungen hervorgerufenen mangelnden NO-Produktion. Besonders die Koronararterien- und die Venenmuskulatur dilatieren. Letzteres führt zu einer Vorlastsenkung. Die am häufigsten eingesetzten Verbindungen dieser Klasse sind Glyceroltrinitrat (GTN), Isosorbiddinitrat (ISBN) und Isosorbidmononitrat (IS-2-MN und IS-5-MN).¹²

Diese Ester der Salpetersäure werden zunächst metabolisch zu Estern der salpetrigen Säure reduziert.²⁸ Hierbei wird Glutathion durch die Nitratreduktase verbraucht. Der Nitrit-Rest wird auf eine Thiolgruppe, vorwiegend von Cystein, übertragen. Hieraus entstehen metastabile Nitrosothiole, die homolytisch zum aktiven Metaboliten NO und Thiolyradikalen gespalten werden, die spontan zum entsprechenden Disulfid weiterreagieren.

²⁸ Lehmann J., Pharmazie in unserer Zeit, **1998**, 2, 52-57

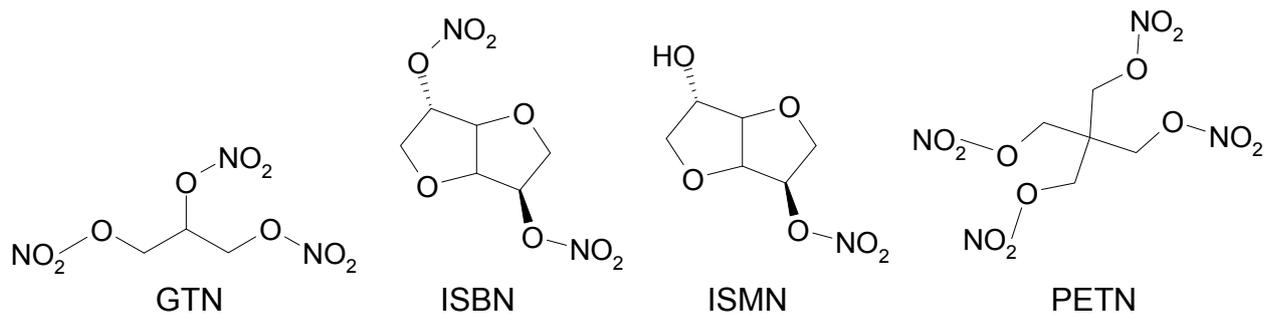


Abb. 7: Verschiedene organische Nitrate

Nach längerer Anwendung dieser organischen Nitrate kommt es zu einer Abschwächung der Wirkung, der sogenannten „Nitrattoleranz“. Die Ursache hierfür ist noch nicht eindeutig geklärt.¹² Während früher eine Verarmung an Thiol-Reserven angenommen wurde, geht man heute davon aus, dass diese Toleranz maßgeblich durch vermehrt gebildete reaktive Sauerstoffspezies (ROS) verursacht wird. Die ROS fangen NO ab (s. Kap. 1.5), so dass weniger NO für die Aktivierung der Guanylatcyclase zur Verfügung steht. Daneben gibt es auch Hinweise darauf, dass in Folge der Vasodilatation reflektorisch vermehrt Angiotensin II (AT-II) und Endothelin gebildet werden, die beide als Gegenspieler von NO den Tonus der Gefäßmuskulatur erhöhen.

Pentaerythritoltetranitrat (PETN) wird ausschließlich als Langzeitnitrat eingesetzt, da es langsamer zu aktiven Metaboliten biotransformiert wird und seine Glucuronide einem enterohepatischem Kreislauf unterliegen. Interessanterweise ist die bei den anderen organischen Nitraten beobachtete Nitrattoleranz hier weniger stark ausgeprägt. Nach Gabe von PETN ist die Menge an reaktiven Sauerstoffspezies deutlich erniedrigt. Mögliche Ursache hierfür ist eine antioxidativ wirkende Hämoxxygenase-Induktion, eine verstärkte Ferritin-Expression (Depot-Eisen) und eine Unterdrückung der Inaktivierung der mitochondrialen Aldehyddehydrogenase.¹² Weitere Studien zeigten, dass die NO-Freisetzung beim PETN auch auf einem redoxgeförderten, nicht enzymatischen Weg möglich ist. So kann NO trotz Enzymsättigung weiter gebildet werden. All diese Fakten bestätigen die in Kapitel 1.5 besprochenen Ursachen einer Verminderung der stationären NO-Konzentration durch reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies.

Andere NO-Donoren

Nitroprussid-Natrium (Dinatriumpentacyanonitrosylferrat(II)) eignet sich nicht zur oralen Gabe, da es gastrointestinal desaktiviert wird. Bei der *intravenösen* Applikation hat es aber den Vorteil, dass man aufgrund der schnell eintretenden Wirkung und der geringen Plasmahalbwertszeit von ca. 3-4 Minuten den Blutdruck des Patienten flexibel anpassen kann.

Das Sydnominin Molsidomin ist ein Prodrug, welches zur Wirkform Linsidomin (SIN-1) metabolisiert wird, das unter Ringöffnung in SIN-1A übergeht. Dieses N-Nitrosohydrazin zerfällt bei der Oxidation in NO und das Imin SIN-1C. Somit unterscheidet sich Molsidomin im Hinblick auf die NO-Freisetzung grundlegend von den zuvor genannten organischen Nitraten, die alle reaktiv metabolisiert werden.¹²

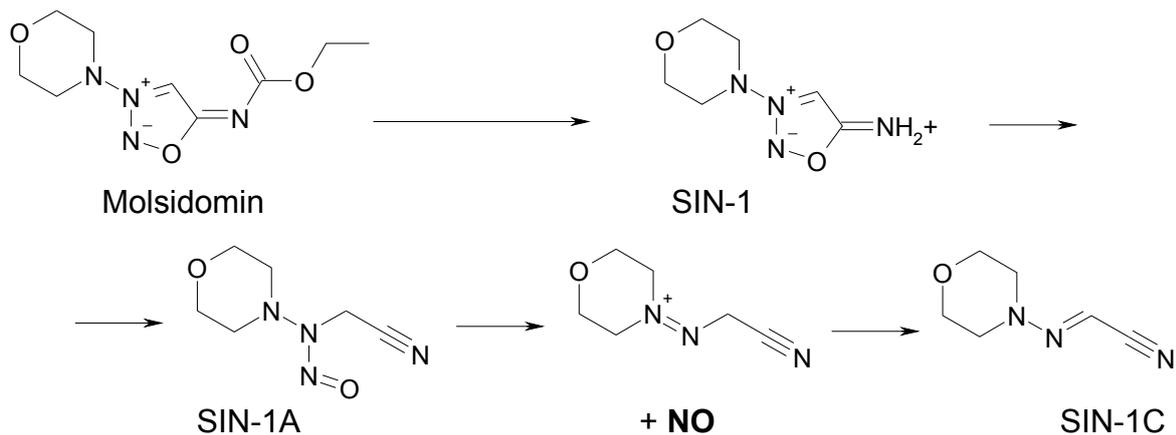


Abb. 8: Oxidative Biotransformation von Molsidomin modifiziert nach Duchstein¹¹

Phosphodiesterase-Hemmstoffe (PDE-Hemmer)

Diese Wirkstoffe beeinflussen den cGMP-Spiegel und modulieren daher indirekt die Wirkung von NO. Heute sind zahlreiche Isoformen der Phosphodiesterase (PDE) bekannt, die unterschiedliche Organelektivität aufweisen. Wirkstoffe, die gezielt die PDE-5 hemmen, wie z.B. Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil werden zur Behandlung der erektilen Dysfunktion eingesetzt.²⁹

²⁹ Wick-Urban B., Pharmazeutische Zeitung, 2007, 12, 36-38

1.7 Nachweismethoden für NO

1.7.1 Biologische Methoden

Bei diesen Verfahren werden verschiedene biologische Prozesse ausgewertet, bei denen NO eine zentrale Rolle spielt, wie z.B. die Aktivierung der Guanylatcyclase,³⁰ die Hemmung der Thrombozytenaggregation³¹ oder die Dilatation an isolierten Rattenaorten.³² Diese Methoden sind zwar sehr empfindlich, aber auch besonders störanfällig, da bei den in Gang gesetzten biologischen Prozessen auch andere Botenstoffe außer NO beteiligt sein können. Darüber hinaus sind sie teuer, aufwändig und stehen wegen der erforderlichen Tierversuche in der ethischen Diskussion.

1.7.2 Physikochemischen Methoden

Elektrochemische Detektion mit NO-sensitiven Elektroden

Früher war mit dieser Methode eine kontinuierliche Messung nur in einem relativ hohen Konzentrationsbereich (0,1 – 1,0 µM) möglich. Moderne Geräte mit speziellen Glasfasermembranen sollen Messungen im Bereich von 5 bis 250 nM NO zulassen.³³ Das Prinzip der Methode besteht in der voltametrischen oder amperometrischen Messung der Oxidation von NO zu Nitrit, die in zwei Schritten abläuft. Die Spezifität der Mikroelektrode wird durch eine NO-durchlässige Membran gewährleistet, da andernfalls auch Nitrit oder andere redoxaktive Substanzen mit erfasst würden. Die Selektivität einer solchen Elektrode hängt danach ausschließlich von der Qualität der Membran ab.



Abb. 9: NO-Oxidation an der Mikroelektrode

³⁰ Arzt J. D., Schmidt, B., J. Biol. Chem. **2002**, 277, 18253-18256

³¹ Furlong, B. et al, Br. J. Pharmacol., **1987**, 90, 687-692

³² Voorde, v. J. V., Claeys, M., Leusen, I., **1989**, 14, 55-61

³³ Du, F., Huang, W., Shi, Y., Wang, Z., Cheng, J., Biosens. and Bioelectr., **2008**, 24, 415-421

1.7.3 Spektroskopische Methoden

1.7.3.1 UV/VIS-Spektroskopie

Kolorimetrische Detektion

Mit Hilfe der sogenannten Griess-Reaktion weist man NO indirekt über seine Oxidationsprodukte Nitrit und Nitrat nach. Hierzu wird Sammelurin oder Zellplasma analysiert. Nitrat muss zunächst durch eine NADH-abhängige Reduktase oder andere Reduktionsmittel in Nitrit überführt werden, das in saurer Lösung mit einem aromatischen Amin über das Diazoniumsalz zum Azofarbstoff gekuppelt wird, der quantitativ photometrisch bestimmt wird.³⁴ Da es im physiologischen Milieu aber auch andere Nitrit- und Nitrat-Quellen als NO gibt, ist diese Bestimmung wenig spezifisch und für eine kontinuierliche NO-Detektion völlig ungeeignet.

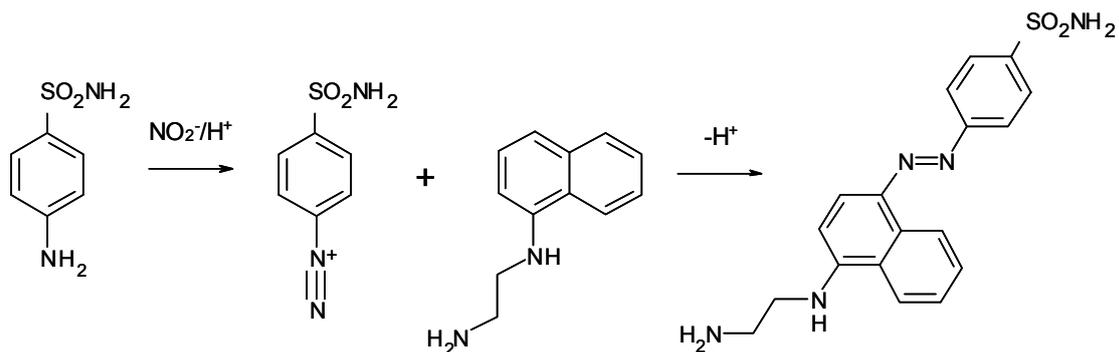


Abb. 10: Diazotierungsreaktion ausgehend von Sulfanilamid und N-(1-Naphthyl)-ethylenediamin zur quantitativen NO-Detektion nach Griess

Methämoglobinmethode

Eine weitere UV/VIS-spektroskopische Methode ist die Methämoglobinmethode, bei der Oxyhämoglobin (Hb) mit NO quantitativ zu Methämoglobin (MetHb) und Nitrat reagieren. Hierdurch verschiebt sich das Absorptionsspektrum des Porphyrin-Eisen-Komplexes von 401 nm nach 420 nm. Eine äquimolare Mischung

³⁴ Miranda M. M., Espey M. G., Wink D. A., Nitric Oxide: Biology and Chemistry, **2001**, 5, 62-71

von Hb und MetHb weist einen isosbestischen Punkt bei 410,5 nm auf.³⁵ Durch die Bestimmung des Absorptionsquotienten bei 410,5 und 420 nm kann man Proben mit unterschiedlicher NO-Konzentration vermessen und diese zur Quantifizierung von NO heranziehen. Im physiologischen Milieu absorbieren aber auch andere Zellbestandteile in diesem Wellenlängenbereich, so dass die Detektion nicht selektiv ist. Darüber hinaus bilden auch andere molekulare Bestandteile der Zelle Methämoglobin.

Nitroxyl-Radikale

Diese Verbindungen sind ebenfalls zur photometrischen Detektion im UV-Bereich geeignet. Das Aminoxyl NOXYL-1 ist in der Lage direkt mit NO zu reagieren, wobei es nach der Bindung durch intramolekulare Umlagerung in das Reagenz integriert werden kann.³⁶ Dieses 1,2-Dihydrochinolinyl-1-oxyl reagiert bei relativ hohen NO-Konzentrationen im millimolaren Bereich einheitlich zu einer 8-Nitrodihydrochinolin-Verbindung, die UV-Vis-spektroskopisch vermessen werden kann. Unterhalb des oben genannten Konzentrationsbereiches reagiert NOXYL-1 zu einer Fülle von Verbindungen (s. Kap. 2).

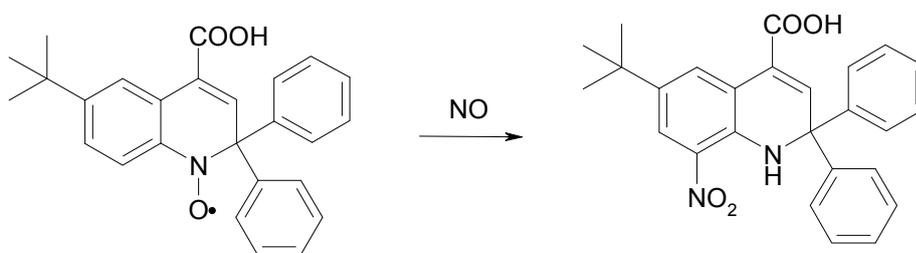


Abb. 11: Reaktion von NOXYL-1 mit NO

³⁵ Feelisch M., Stamler J. S., „Methods in Nitric Oxide Research“, J. Wiley & Sons, **1996**, Part VI

³⁶ Grzesiok A., Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **1994**

1.7.3.2 Chemilumineszenz

Die Chemilumineszenz-Detektion von NO wird vorwiegend in der Schadstoffanalytik von Abgasen angewandt. Das bei der Ozon-Reaktion gebildete angeregte NO_2^* , geht unter Photonenemission in den Grundzustand über. Hierbei wird elektromagnetische Strahlung mit einem Maximum bei ca. 1100 nm (naher IR-Bereich) emittiert.³⁷

Durch Abwandlung der Reaktionsbedingungen ist die Methode auch auf flüssige Systeme übertragbar. Eine Variante stellt eine wässrige Lösung mit Luminol und Wasserstoffperoxid dar. Vorhandenes NO reagiert mit dem Wasserstoffperoxid zu Peroxynitrit, das nach Protonierung u. a. in Stickstoffdioxid zerfällt, welches dann durch Interaktion mit Luminol Chemilumineszenz auslöst. Diese Methode ist zwar unempfindlich gegenüber Nitrit und Nitrat, jedoch weist man NO nur indirekt nach und auf biologische Systeme sind die beschriebenen Reaktionsbedingungen nicht übertragbar.³⁸

1.7.3.3 Elektronenspin-Resonanz-Spektroskopie

In der Literatur sind zahlreiche Methoden zum NO-Nachweis mittels ESR-Spektroskopie beschrieben. Das Prinzip besteht in einer Verlängerung der kurzen Lebensdauer des Radikals durch seine Fixierung an geeignete Strukturen, die als persistente Radikale eine höhere Stabilität aufweisen. Außer verschiedenen Dithiocarbamat-Eisen(II)-Komplexen³⁹ dienen dazu NO-Cheletropic Traps (NOCT)⁴⁰ und Bis-Aminoxyl-Radikale.⁴¹ Allerdings werden derartige Verfahren durch die Anwesenheit reduzierender Reagenzien gestört. Von Nachteil ist hier auch der erhebliche apparative Aufwand zur Aufnahme der ESR-Spektren.

³⁷ Bryan N. S., Grisham M. B., *Free Radical Biology & Medicine* **2007**, 43, 645-657

³⁸ Kikuchi K., Nagano T., Hayakawa H., Hirata Y., Hiroe M., *Anal. Chem.* **1993**, 65, 1794-1799

³⁹ Katayama Y., Soh N., Maeda M., *Chem. Phys. Chem.*, **2001**, 2, 655-661

⁴⁰ Korth H. G., Sustmann R., Lommes P., Paul T., Ernst A., de Groot H., Hughes L., Ingold K. U., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 2767-2777

⁴¹ Marx L., Rassat A., *Angew. Chem.*, **2000**, 112, 4668-4670

1.7.3.4 Fluoreszenz-Spektroskopie

Diaminonaphthaline (DAN)

Eine Methode zum Nachweis von NO durch Fluoreszenz-Spektroskopie stellen 1,2-oder 2,3-Diaminonaphthaline dar.⁴² Der elektronenreiche Diaminoaryl-Anteil ist oxidationsempfindlich und reagiert unter NO-Aufnahme zu einem stark fluoreszierenden Naphthotriazol (NAT),⁴³ wobei der genaue Mechanismus dieser Reaktion noch diskutiert wird.⁴⁴ Eine verbesserte Zellpermeabilität wurde durch Derivatisierung zu Estern erreicht. Intrazellulär werden diese durch Esterasen in Carbonsäuren gespalten, was einen Rücktransport aus der Zelle verhindert. Nachteile dieser Methode sind, dass eine energiereiche Anregung im UV-Bereich von Nöten ist, die wiederum zu einer starken Autofluoreszenz anderer Zellbestandteile führt und letztendlich Zellschädigungen zur Folge hat. Schon seit langer Zeit ist bekannt, dass optimale Fluoreszenzintensität und Stabilität von NAT im stark alkalischen Bereich liegen, weshalb DAN-Derivate für *in vivo* Untersuchungen von NO wenig geeignet sind.⁴⁵

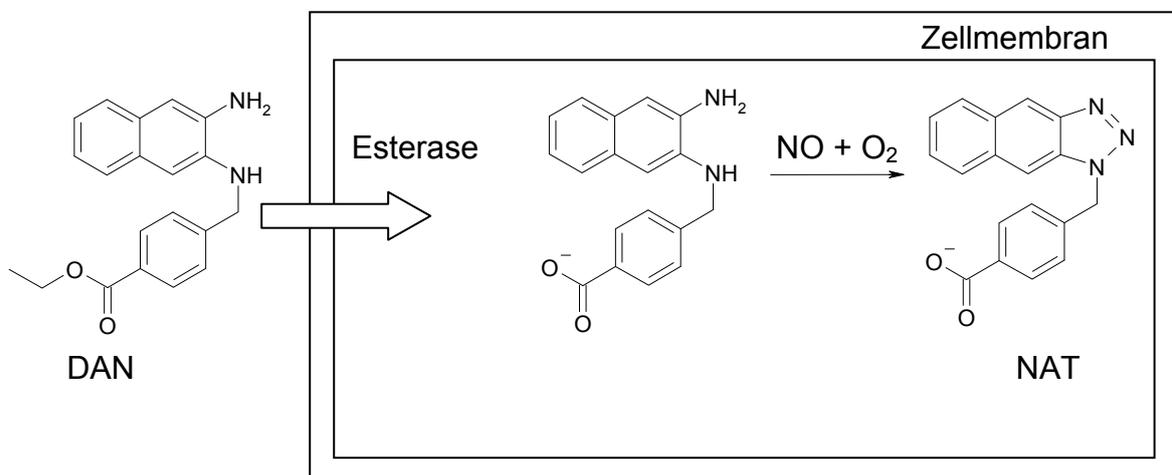


Abb. 12: Beispiel eines 2,3-DAN-Derivates zum NO-Nachweis

⁴² Zhang, X., et al, Talanta, **2002**, 56, 499-504

⁴³ H. Kojima, K. Sakurai, K. Kikuchi, Biol. Pharm. Bull. **1997**, 20, 1229-1232

⁴⁴ Wardman, P. Free Radical Biology & Medicine **2007**, 43, 995-1022

⁴⁵ Sawiki, C. R., Anal. Lett. **1971**, 4, 761

Diaminofluoreszeine (DAF)

Auf dem gleichen Prinzip beruhend, jedoch mit einer deutlich höheren Quantenausbeute, nämlich um das 100-fache über der Ausgangssubstanz, arbeiten Diaminofluoreszeine (DAF).⁴⁶ Ihre Nachweisgrenze liegt bei 5 nM. Ein weiterer Vorteil der DAFs ist, dass sie im visuellen Wellenlängenbereich angeregt werden können. Wie auch bei der zuvor beschriebenen Methode der Diaminonaphthaline (DAN) wird NO nur indirekt über Folgeprodukte erfasst. Nachteilig wirkt sich bei den DAFs ebenfalls aus, dass die Messung sowohl pH-empfindlich ist und die Reaktionsprodukte photolabil sind.⁴⁷ Erfolgreiche NO-Nachweise wurden bisher mit DAF in verschiedenen Endothelzellen und in Hippocampuszellen von Ratten durchgeführt.⁴⁸

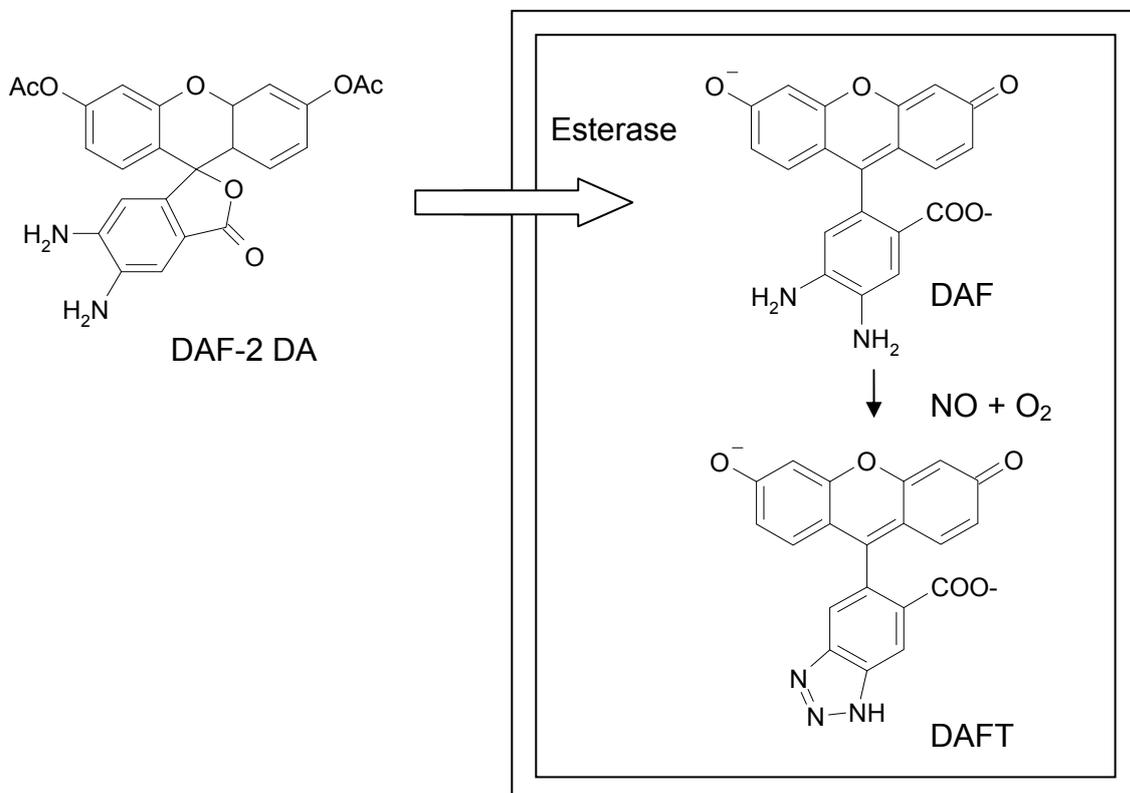


Abb. 13: NO-Nachweis mit DAF-Derivaten

⁴⁶ H. Kojima, N. Nakatsubo, K.Kikuchi, Anal. Chem. , **1998**, 70, 2446-2453

⁴⁷ H.Kojima, Y.Urano, K.Kikuchi, Angew. Chem. , **1999**, 111, 3419-3423

⁴⁸ H. Kojima, M. Hirotsu, Anal. Chem., **2001**, 73, 1967-1973

Diaminorhodamin (DAR)

Diaminorhodamine wie DAR-4 besitzen Absorptionsmaxima im langwelligen Bereich und größere Photostabilität als DAFs. Sie bewirken ebenfalls eine bathochrome Lichtemission der Produkte, was eine Überlagerung mit der Eigenfluoreszenz der Zelle unterbindet. Jedoch ist die Quantenausbeute hier meist geringer als die der DAFs. DARs können bei pH-Werten über 4 verwendet werden. Diese Vorteile gegenüber der anderen Nachweismethoden bedingte den erfolgreichen Einsatz bei Untersuchungen von NO auf Neurotoxizität nach cerebraler Ischämie.⁴⁹

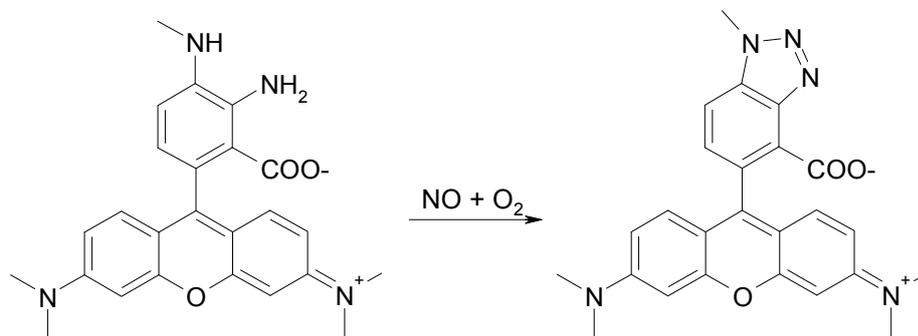


Abb. 14: DAR-4M als NO-Reagenz

Diaminoborodipyrrole (DABODIPY)

Diaminoborodipyrrole reagieren analog der zuvor besprochenen vicinalen Diaminopyrrolylen mit NO zu Benzotriazolen. Während DABODIPY sehr schwach fluoresziert, zeigt das Benzotriazol intensive Fluoreszenz. DABODIPY können über einen weiten pH-Bereich verwendet werden und sollen NO-Messungen bis zu 10 nM möglich machen.⁵⁰

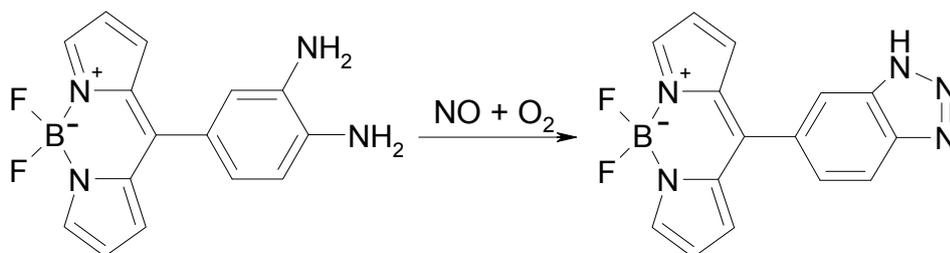


Abb. 15: Reaktion von DABODIPY mit NO

⁴⁹ H. Kojima, M. Hirota, Tetrahedron Letters, **2000**, 41, 69-72

⁵⁰ Zhang, X. et al, Spectrochimica Acta Part A, **2004**, 60, 3129-3134

Fluoreszierende NO-Cheletropic Traps (FNOCT)

Durch die Beobachtung, dass ortho-Chinodimethane mit NO unter Ringschluss zu Aromaten reagieren, wurden Substanzen gefunden, die nach der NO-Reaktion fluoreszierende Eigenschaften besitzen. FNOCT-Derivate können als Ester durch Biomembranen diffundieren und reichern sich nach enzymatischer Katalyse im Zellinneren als Carbonsäuren an. Nach der Reaktion mit NO entstehen zunächst nicht-fluoreszierende Nitroxyl-Radikale, die durch Reduktion in die entsprechenden, stark fluoreszierenden Hydroxylamine übergehen. Die relativ langsame Bildung des Hydroxylamins kann durch Ascorbinsäure-Zugabe beschleunigt werden.⁵¹

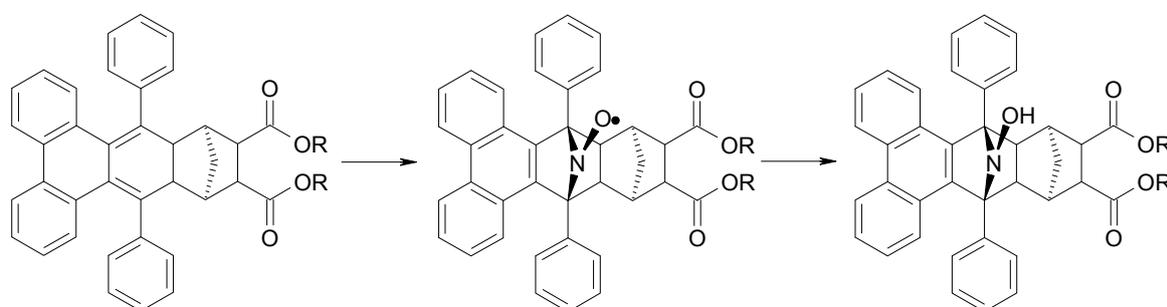


Abb. 16: Bildung eines fluoreszierenden FNOCT-Hydroxylamins

Nitrosylkomplexe

Fluoreszierende Tempol-Nitrosyleisen-Komplexe reagieren direkt mit NO. Da NO eine höhere Bindungsaffinität zum Dithiocarbamat-Eisen(II)-Komplex (DTC-Komplex) besitzt, verdrängt es den Fluorophor.⁵² Die freigesetzte Verbindung hat die Radikalfunktion übernommen und fluoresziert deutlich schlechter als die Ausgangsverbindung. Diese Abnahme der Fluoreszenz wird zur Bestimmung herangezogen.

⁵¹ Meineke P., Rauen U., de Groot H., Korth H.-G., Sustmann R., J. Bol. Chem. **2000**, 381, 575-582

⁵² Kojima H., Urano Y., Kikuchi K., Angew. Chem., **1999**, 111, 3419-3423

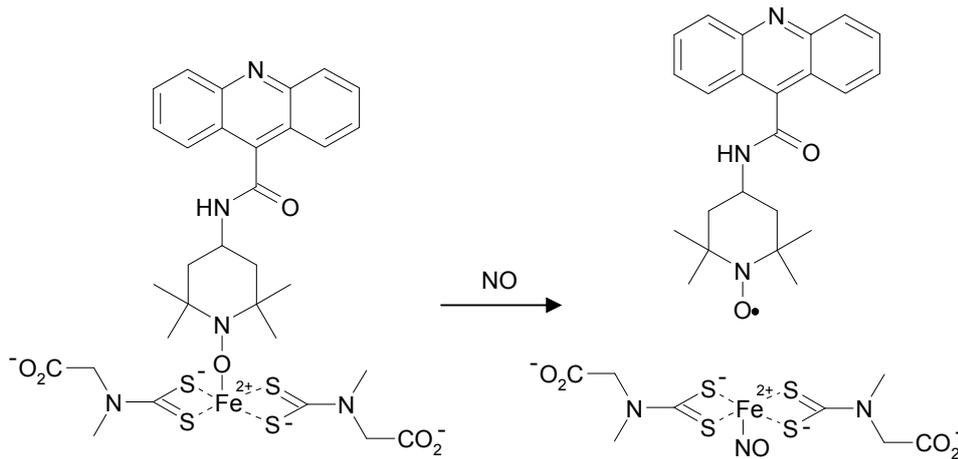


Abb. 17: NO-Nachweis mittels fluoreszierender DTC-Komplexe

Fluoreszierende Nitroxid-Radikale

Diese Verbindungen bestehen aus einem Fluorophor (Btterfly-Amino-Cumarin, BAC), der über eine Amid-Brücke mit dem radikalischen NOXYL-Teil verknüpft ist. Dadurch wird die Fluoreszenz in der BAC-Partialstruktur zwar vermindert (gequencht), aber nicht vollständig unterdrückt. Das nach der NO-Reaktion im mikromolaren Konzentrationsbereich hauptsächlich entstehende diamagnetische Produkt zeigt dagegen eine deutlich höhere Quantenausbeute (ca. 6-fach im Vergleich zum Edukt).⁵³

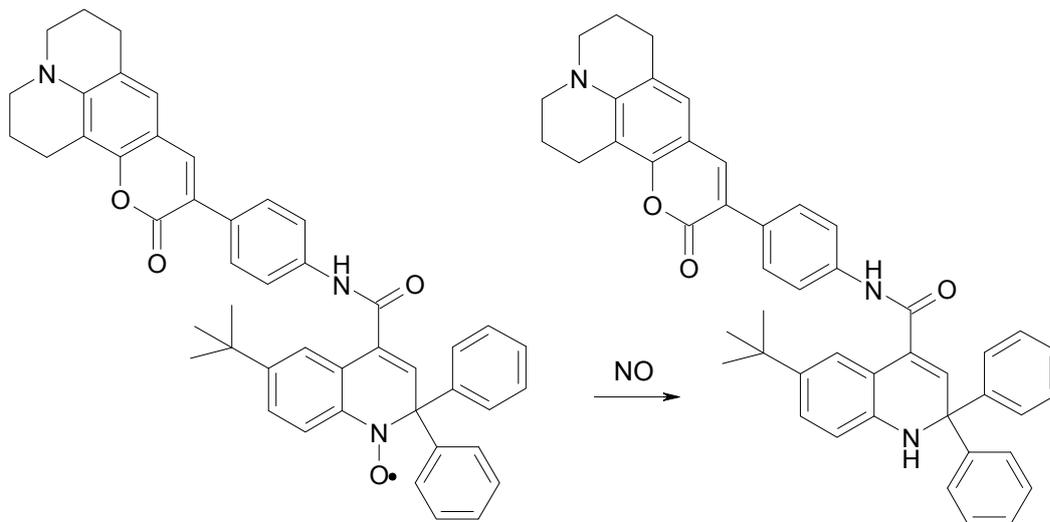


Abb. 18: Ein Btterfly-Amino-Cumarin (BAC) mit NOXYL-1-Anteil

⁵³ Pesch S., Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2004

2 Ziel der Arbeit

In der Einleitung wurde ausführlich dargestellt, dass Stickstoffmonoxid (NO) große Bedeutung für die Biochemie, die Physiologie und die Pathophysiologie besitzt. Während NO selbst überwiegend zytoprotektiv wirkt, werden den Folgeprodukten, die insbesondere mit reaktiven Sauerstoff-Spezies (ROS) entstehen können, zytotoxische Eigenschaften zugeschrieben. Allerdings können diese reaktiven Stickstoff Spezies (RNS) auch positive Effekte auslösen, insbesondere beim Entzündungsgeschehen und beim programmierten Zelltod (Apoptose).

Wegen dieser vielschichtigen Ausgangslage besteht nach wie vor großes Interesse an einer zuverlässigen Analytik von NO, vor allem im biologischen Umfeld. Wegen der kurzen biologischen Halbwertszeit von NO und dem komplexen Produktspektrum sollte dessen Detektion spezifisch und empfindlich mit möglichst geringem apparativem Aufwand erfolgen können. Diesem Anspruch scheint nach dem Stand der Forschung nur eine fluorimetrische Nachweismethode gewachsen zu sein. Mit Hilfe moderner Gerätetechnik (konfokale Fluoreszenzmikroskopie) ist es heute möglich, eine Fluoreszenzdetektion in biologischer Umgebung mit hoher Empfindlichkeit durchzuführen.⁵⁴

In früheren Arbeiten war entdeckt worden, dass sich 1,2-Dihydrochinoliny-1-oxyle als potente NO-Reagenzien eignen (Abb.19). Insbesondere die NOXYL-Derivate vom Typ 1 erweisen sich als sehr stabile Radikale, die in kristalliner Form über Jahre, in Lösung mehrere Tage ohne Zersetzung aufbewahrt werden können.³⁶

⁵⁴ Lamprecht A., Schäfer U., Lehr C. M., Pharm. Ztg. **2002**, 4, 34 - 39

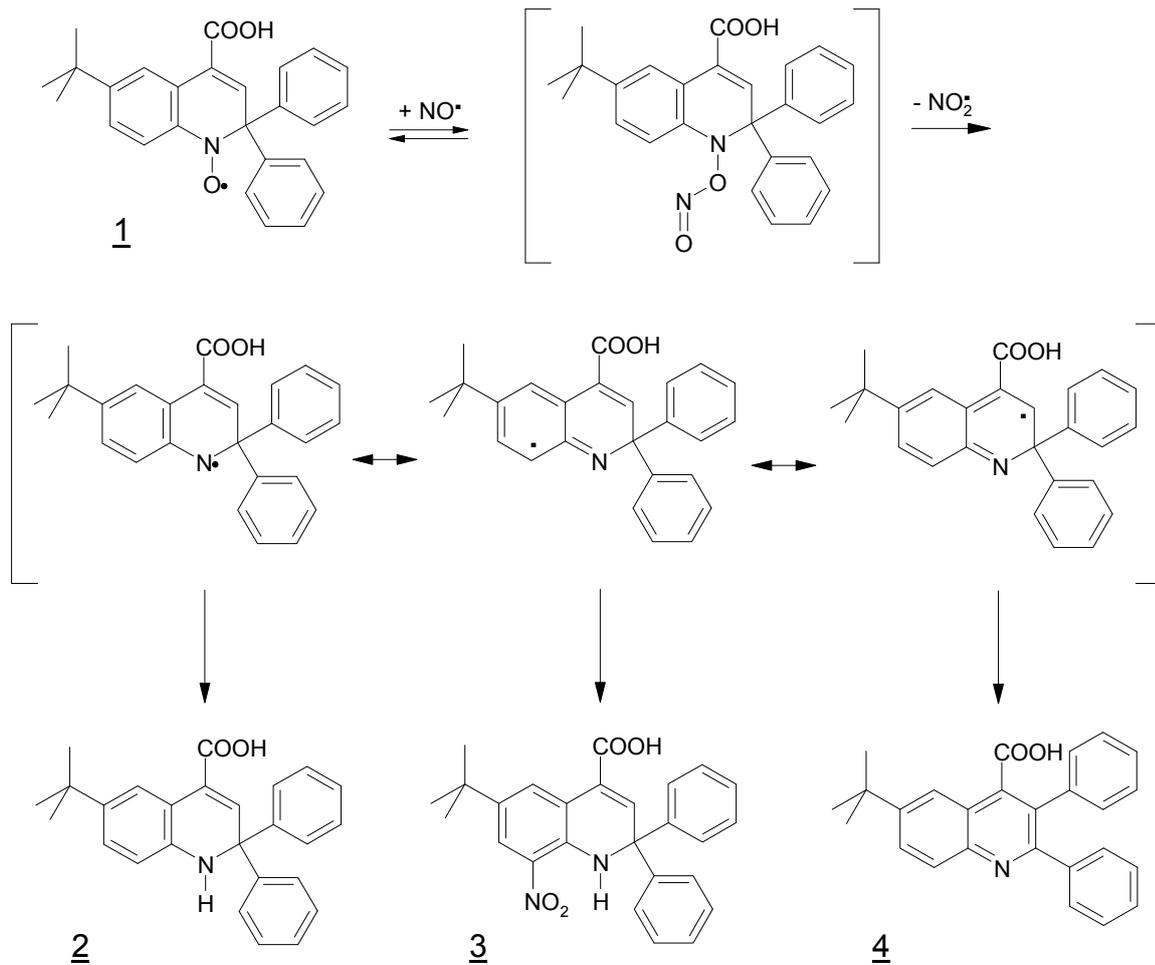


Abb. 19: Prinzip der NO-Detektion am Beispiel von NOXYL-1 mit einer Auswahl der hierbei gebildeten Verbindungen³⁶

Während sich diese Radikale als inert gegenüber Sauerstoff und dessen Reduktionsprodukten (ROS) sowie gegen geringe Konzentrationen von Stickstoffdioxid erweisen, reagieren sie spontan und selektiv mit Stickstoffmonoxid. Dabei entstehen je nach der stationären NO-Konzentration und dem Redox-Status der Umgebung verschiedene stabile Endprodukte. Bei relativ hohen NO-Konzentrationen bilden sich hauptsächlich nitrierte Produkte u.a. **3**. Bei geringem NO-Angebot und reduktiven Reaktionsbedingungen, wie sie in biologischer Umgebung vorherrschen, treten die Nitroprodukte in den Hintergrund und es entstehen vorwiegend nicht nitrierte 1,2-Dihydrochinoline **2**. Unter oxidativen Bedingungen kommt es daneben auch zur Bildung aromatischer Chinolin-Derivate **4**.⁵⁵

⁵⁵ Höbler H., Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 1996

Dieses Reaktionsverhalten wurde zunächst als nachteilig betrachtet, da das angebotene NO nicht immer als Nitro-Gruppe in den Reaktionsprodukten fixiert wird. Andererseits eröffnete sich daraus die Möglichkeit zum indirekten Nachweis von NO durch die Einbeziehung fluoreszierender Partialstrukturelemente.

In einer vorangegangenen Arbeit wurde versucht, die Carbonsäure 1 (s. Abb. 19) mit einem potenten Fluorophor als Amid zu derivatisieren.⁵³

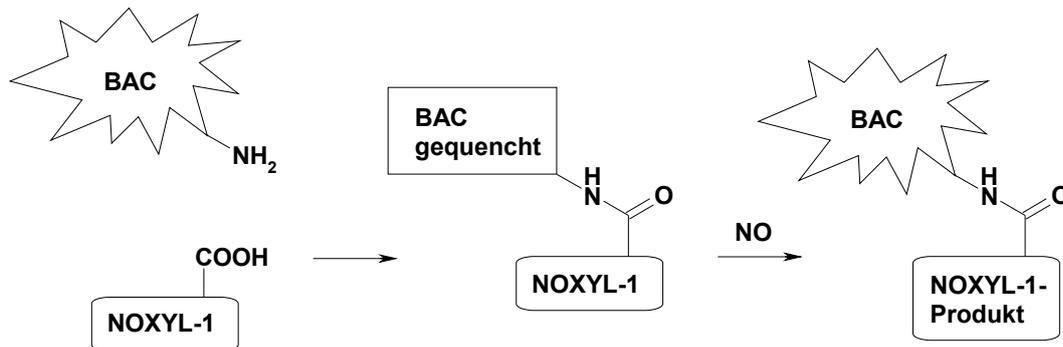


Abb. 20: Prinzip der fluorimetrischen NO-Detektion durch NOXYL-Derivate

Tatsächlich wiesen die dargestellten Amide von NOXYL-1 tendenziell die erhofften Eigenschaften auf. Die Reaktivität gegenüber NO blieb vollständig erhalten. Die Fluoreszenz der als Fluorophor im Radikal eingebauten Komponente wurde deutlich gemindert und trat erst nach der NO-Reaktion - allerdings nur in den nicht nitrierten Produkten - wieder deutlich zu Tage.

Die Verbindungen mit dem Fluorophor BAC (N-6-Butterfly-Amino-Cumarin) erwiesen sich als am besten geeignet für diesen Zweck.

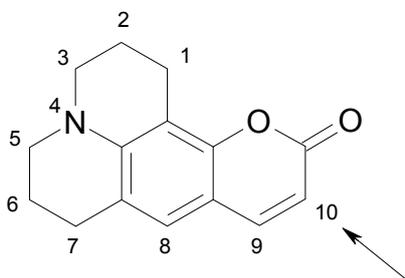


Abb. 21: BAC-Molekül mit IUPAC-Bezifferung und markierter Substitutionsstelle

Dabei handelt es sich um ein zweifach cyclisiertes 7-Aminocumarin, dessen tertiärer Stickstoff in ein weitgehend starres, teilhydriertes Chinolizin-Ringgerüst

eingebaut ist, was zu einer Erhöhung der Quantenausbeute führt.⁵⁶ Die Bezeichnung N-6-BAC soll die Ringgröße der „Schmetterlingsflügel“ im Chinolizin charakterisieren. Die gezielte Einführung von Substituenten an C-10 ermöglicht eine Derivatisierung der BAC-Derivate unter weitgehendem Erhalt der optischen Eigenschaften.

Für die Derivatisierung der NOXYL-Carbonsäure 1 wurden BAC-Derivate mit einer 10-Amino- bzw. 10-Anilino-Gruppe verwendet. Allerdings zeigte sich bei den entsprechenden NOXYL-Amid-Derivaten nicht ganz unerwartet, dass die Fluoreszenz umso weniger gequencht wird, je weiter der radikalische Molekülteil vom Fluorophor entfernt und durch einen Spacer „isoliert“ ist. Deshalb zeigte gerade die interessanteste Verbindung 23g (s. u.), die gut zugänglich und sehr stabil ist, noch eine relativ starke Fluoreszenz, die sich negativ auf einen empfindlichen NO-Nachweis auswirkt.

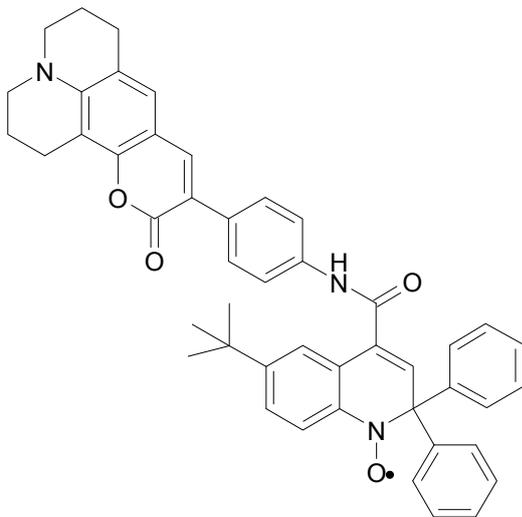


Abb. 22: BAC-Derivat 23g aus der Dissertationsschrift von S. Pesch⁵³

Dieser Nachteil könnte überwunden werden, wenn es möglich wäre, ein Molekül zu konstruieren, dessen fluoreszierender Teil nicht über einen „isolierenden Spacer“ an die mit NO-reagierende NOXYL-Struktur angehängt wird, sondern bereits als integrierter, aber vor der NO-Reaktion kaschierter Bestandteil darin enthalten ist. Auf dieser Stufe sollte die Fluoreszenz maximal gequencht sein. Mit dem Verlust

⁵⁶ Hammond P. R., Fletcher A. N., Henry R. A., Atkins R. L., Applied Physics A, **1975**, 8, 311-314

des Radikalcharakters nach der NO-Reaktion könnte dann die ursprüngliche Fluoreszenz wieder reaktiviert werden.

Auf der Basis dieser Überlegungen schien eine Verbesserung der fluorimetrischen NO-Detektion möglich. Da sich die BAC-Derivate als zweifach cyclisierte 7-Aminocumarine bereits früher als gute Fluoreszenzsonden bewährt hatten, war es nahe liegend, dieses Grundgerüst direkt für eine Modifizierung zur Aminoxyl-Struktur zu verwenden. Weil im Verlauf der konzipierten Synthese auch Gignard-Reaktionen notwendig waren, bei denen Lactone nicht stabil bleiben dürften, wurde auf das Lactam-Analogon Carbostyryl-124 (CS-124) zurückgegriffen, dessen Fluoreszenzeigenschaften bekannt waren.⁵⁷

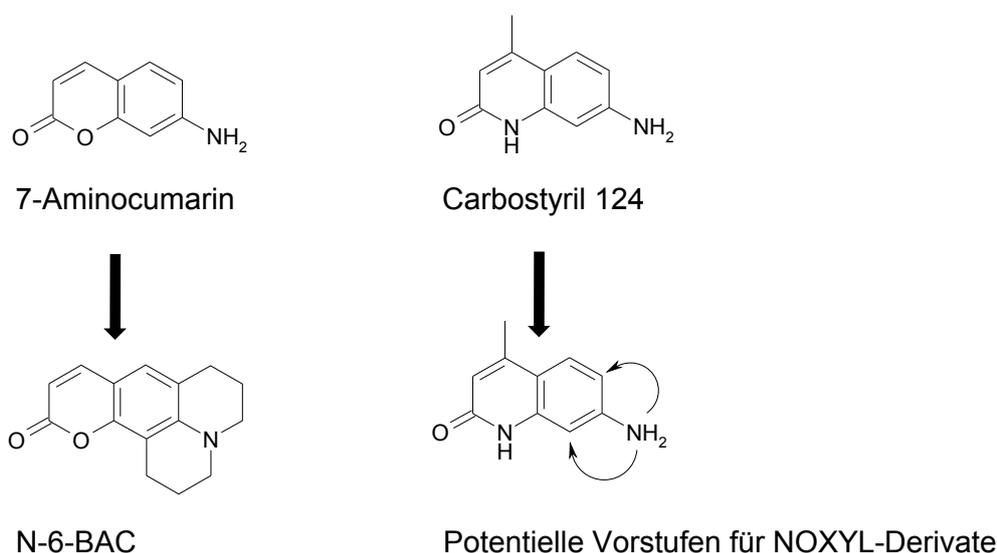


Abb. 23: CS-124 als Vorstufe für NOXYL-Derivate

Dabei könnte die dort enthaltene Anilin-Partialstruktur als Ausgangspunkt für die Synthese geeigneter [2-Pyridon]-anellierter Chinoline dienen, die sich im späteren Verlauf über die N-Oxide in entsprechende Aminoxyle verwandeln lassen könnten.

⁵⁷ Pinghua G., Selvin P. R., *Bioconjugate Chem.*, **2004**, 15, 1088-1094

Diese Idee soll an einem Beispiel näher erläutert werden:

Cyclisiert man 7-Aminocarbostyrile nicht doppelt (wie z.B. 7-Aminocumarin zu N-6 BAC), sondern nur einfach (s. Abb. 24), so sind u. a. sekundäre Amine wie **X** oder **Y** denkbar. Solche Verbindungen enthalten nicht nur ein Carbostyryl-124 als fluoreszierende Partialstruktur, sondern auch einen 1,2-Dihydrochinolin-Teil, wie er in Produkten der NO-Reaktion von NOXYL-Derivaten vorkommt.

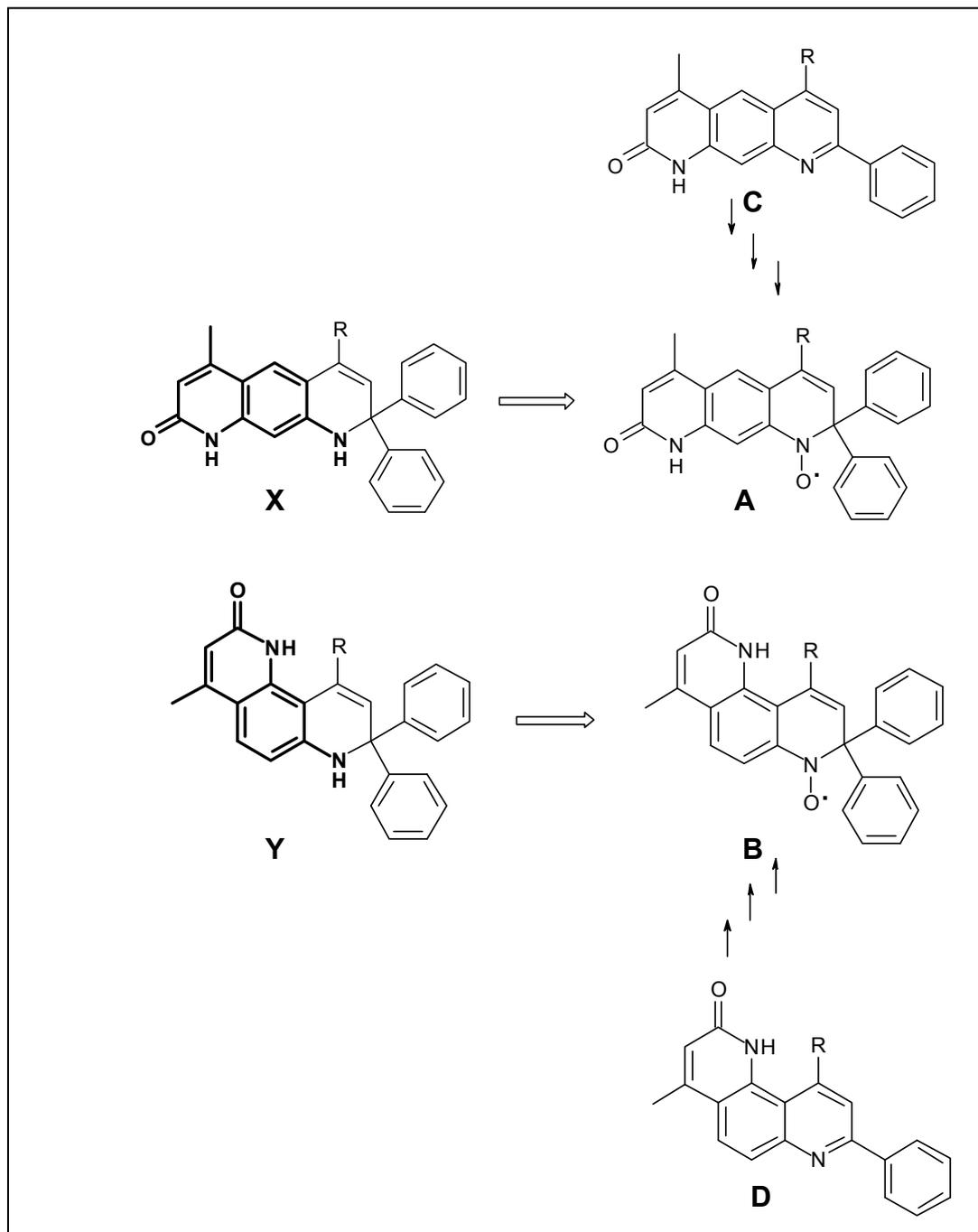


Abb. 24: **CS-124** als Strukturelement für den Aufbau von Chinolin-Derivaten

Während jedoch **A** und **B** als paramagnetische Radikale *per se* nicht fluoreszieren dürften, sollten die NO-Produkte **X** und **Y** ähnliche Fluoreszenzeigenschaften wie Carbostryl-124 oder entsprechende BAC-Derivate aufweisen.

Als geeignete Methode zur Darstellung der Aminoxyradikale, wie **A** oder **B**, bot sich der Weg über entsprechende Phenylchinoline, wie **C** oder **D** an, deren N-Oxide einer Grignard-Reaktion zugänglich sein sollten. Die hierbei entstehenden Hydroxylamin-Derivate sollten sich anschließend zu den gewünschten Radikalen oxidieren lassen.

Carbostryl-Derivate sollten auch dann günstige Fluoreszenzeigenschaften zeigen, wenn die Aminogruppe als Donor in 6-Position substituiert ist.⁵⁸ Deshalb wurde auch dieses Strukturelement für den angestrebten Zweck in Erwägung gezogen.

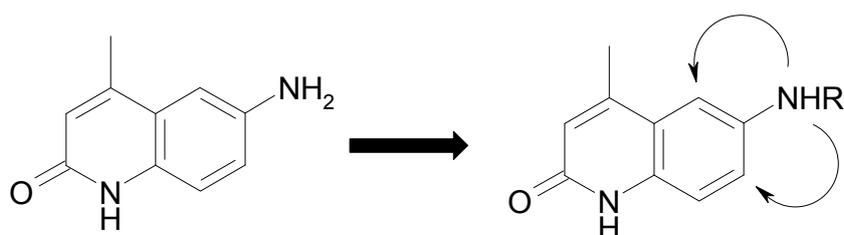


Abb. 25: 6-Amino-Carbostryl als potentielle Vorstufen für NOXYL-Derivate

Damit ergaben sich verschiedene theoretische Möglichkeiten, bisher unbekannte [2-Pyridon]-anellierte 2-Phenylchinolin-Derivate herzustellen und als Ausgangsverbindungen für die gewünschten Radikale zu verwenden. Diese neuartigen NOXYL-Abkömmlinge sollten anschließend auf ihre Tauglichkeit als NO-Radikal-Fänger untersucht werden.

ZIEL der vorliegenden Arbeit war es, dieses theoretische Konzept praktisch zu verwirklichen. Falls möglich, sollten die hergestellten Radikale charakterisiert und auf ihre Eignung als Reagenzien zur fluorimetrischen Detektion von Stickstoffmonoxid getestet werden.

⁵⁸ Uray G., Strohmeier G. A., Fabian W. M. F., ECSOC, 2000, 4, 1-10

Aus diesem Anspruch resultierten folgende Aufgaben:

- Darstellung und Charakterisierung von [2-Pyridon]-anellierten Chinolinen durch Cyclisierung geeigneter Vorstufen
- Darstellung und Charakterisierung der entsprechenden N-Oxide
- Phenylierung der N-Oxide durch Grignard-Reaktion zur Darstellung entsprechender Aminoxyl-Radikale
- Isolierung und ESR-spektroskopische Charakterisierung der Aminoxyl-Radikale
- Durchführung der NO-Radikale mit ausgewählten Aminoxyl-Radikalen sowie Isolierung und Charakterisierung der Reaktionsprodukte
- Untersuchung der optischen Eigenschaften ausgewählter Reaktionsprodukte

Damit sollte ein Beitrag zur Entwicklung verbesserter Reagenzien zur fluorimetrischen Detektion von Stickstoffmonoxid geleistet werden.

3 Synthesestrategie

Für den angestrebten Zweck mussten zunächst geeignete [2-Pyridon]-anellierte 2-Phenylchinoline zugänglich gemacht werden. In Analogie zu früheren Arbeiten (Grzesiok³⁶) sollten daraus die N-Oxide hergestellt werden, die sich nach einer Grignard-Reaktion mit nachfolgender Oxidation der intermediär gebildeten Hydroxylamine in die gewünschten Aminoxy-Radikale umwandeln lassen könnten. Nach einer Literatur-Recherche kamen grundsätzlich verschiedene Möglichkeiten zum Aufbau dieser heterocyclischen 3-Ringsysteme in Frage. Als Ausgangsverbindungen könnten die phenylsubstituierten 6- und 7-Aminochinoline dienen, die mit Ethylacetoacetat (EAA) zu unterschiedlichen Ringsystemen cyclisiert werden.

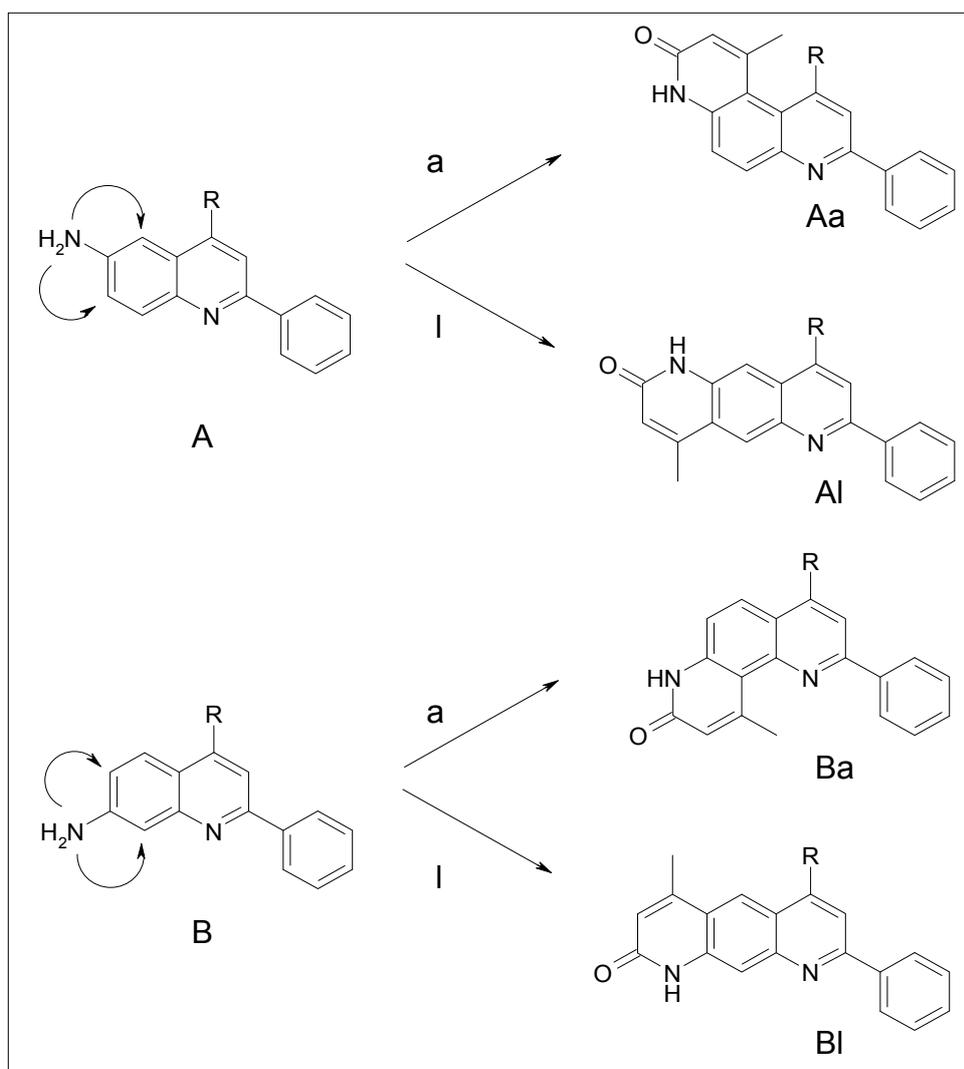


Abb. 26: Möglichkeiten bei der Cyclisierung von Amino-2-phenylchinolinen mit EAA

Alternativ käme auch eine Reaktion verschiedener Aminocarbostyrile mit unterschiedlichen Carbonylkomponenten in Frage (s. Abb. unten).

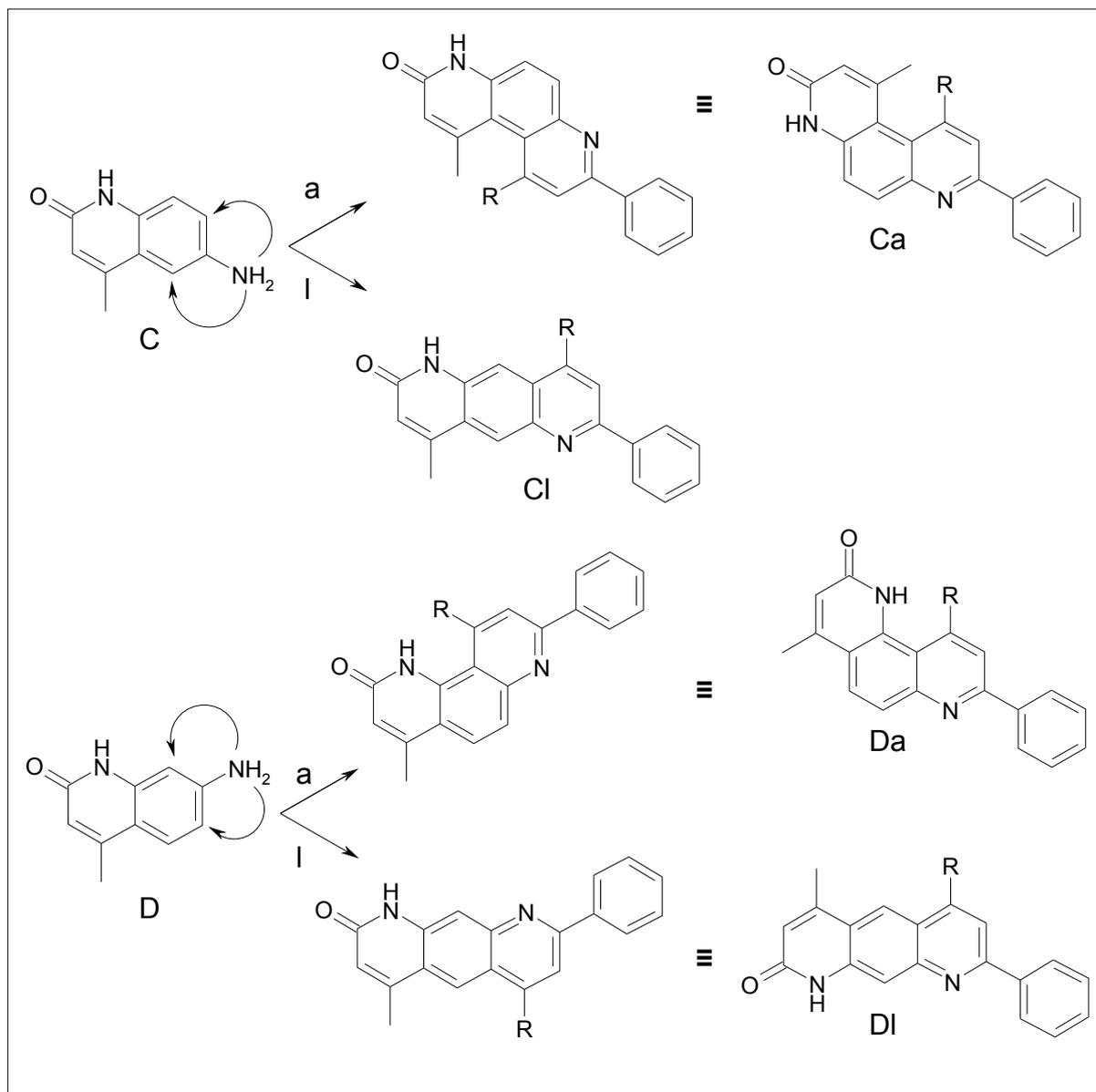


Abb. 27: Möglichkeiten bei der Cyclisierung von Aminocarbostyriolen mit den Carbonylkomponenten Benzaldehyd (BA) und Brenztraubensäure (BTS) bzw. mit Dibenzoylmethan (DBM)

Theoretisch sind demnach auf den ersten Blick acht heterocyclische 3-Ringsysteme denkbar, je nachdem, ob der Ringschluss angular (a) oder linear (l) erfolgen würde. Bei genauerer Betrachtung reduziert sich jedoch die Anzahl der möglichen Ringsysteme auf fünf, da einige identisch sind (Aa = Ca, Al = Cl, Bl = DI). Danach sind außer dem 4,7-Phenanthrolin (Aa = Ca), zwei isomere 1,7-

Phenanthroline (Ba und Da), sowie ein Pyrido[2,3-g]chinolin (Al = Cl) und ein Pyrido[3,2-g]chinolin (Bl = Dl) theoretisch denkbar.

Limitierend für eine Realisierung dieser Möglichkeiten war außer der Verfügbarkeit der entsprechenden Edukte auch deren Reaktionsfähigkeit im gewünschten Sinn und die schwer vorhersehbare Tendenz bei der Richtung der Cyclisierung (angular oder linear). In der Literatur findet man zwar Hinweise über positive Ergebnisse bei der Cyclisierung formal ähnlicher Trifluoracetamido-Indol-Derivate in siedender Trifluoressigsäure, allerdings unterscheidet sich Chinolin als π -Mangelaromat grundsätzlich vom elektronenreichen Indol.⁵⁹ So war es fraglich, ob die ins Auge gefassten Aminochinoline überhaupt mit β -Ketoestern cyclisierbar sind, insbesondere dann, wenn weitere Akzeptor-Substituenten wie Phenyl- oder Carboxylgruppen die Aktivität zusätzlich mindern.

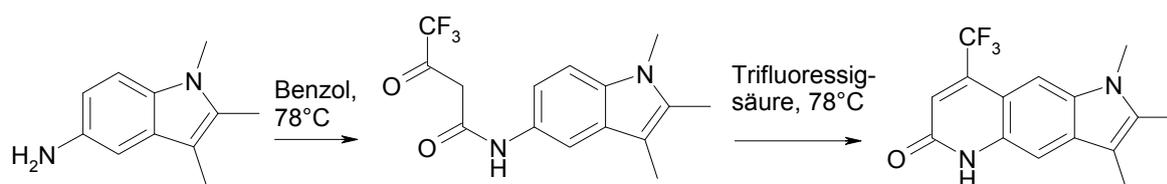


Abb. 28: [2-Pyridon]-Anellierung eines Indols

Obwohl es bekannt war, dass Verbindungen vom Typ A und Typ C als Chinolin-Derivate schwer zu cyclisieren sind,⁶⁰ sollte diese Strategie an den entsprechenden Vorstufen erprobt werden. Zudem war es nicht von vornherein sicher, ob und wie gut die Aminocarbostyrile mit den entsprechenden Carbonylkomponenten zu den gewünschten Phenylchinolinen umgesetzt werden können.

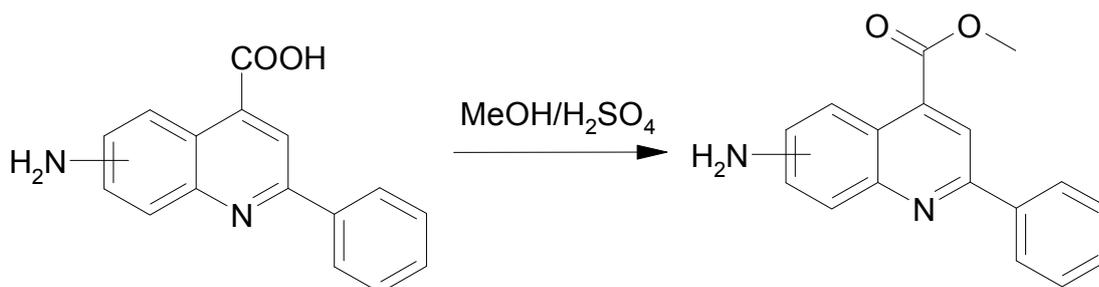
⁵⁹ Yamaschkin S. A., Romanova G. A., Oreshkina E. A., Zhukova N. V., Chemistry of Heterocyclic Compounds, **2006**, 42, 77-85

⁶⁰ Elderfield R. C., Heterocyclic Compounds, Quinoline, isoquinoline and their benzo derivatives, **1952**, 4, 148-151

4 Darstellung der Heterocyclen

4.1 Synthese möglicher Ausgangsverbindungen (2-Ring-Systeme)

4.1.1 Darstellung der 2-Phenylchinolincarbonsäuren



	R6	R7		R6	R7
1	H	CH ₃ -CO-NH-	3	H	CH ₃ -CO-NH-
2	CH ₃ -CO-NH-	H	4	CH ₃ -CO-NH-	H
			5	H	H ₂ N-
			6	H ₂ N-	H

Da Grzesiok in einer früheren Arbeit sehr gute Ergebnisse bei der Darstellung einer ganzen Reihe substituierter 2-Phenylchinoline erzielt hatte, wurde in Anlehnung an die Struktur des bewährten NOXYL-1 (s. S. 25 Abb. 19) zunächst die Synthese der beiden Aminochinolincarbonsäuren 5 und 6 in Angriff genommen.

Dazu wurden die kommerziell verfügbaren monoacetylierten Phenylendiamine **1** und **2** nach Anleitung aus der Patentschrift DE 294159 zu den Chinolinen **3** und **4** cyclisiert.⁶¹ Diese Variante der Chinolin-Bildung ist nach ihrem Entdecker O. Döbner benannt.⁶² Nach der zuvor genannten Patentschrift werden die jeweiligen monoacetylierten Phenylendiamine in getrocknetem Ethanol erhitzt. Dann tropft man Benzaldehyd (BA) und anschließend Brenztraubensäure (BTS) hinzu. Arbeitet man exakt nach dieser Vorschrift, bleiben die Ausbeuten gering. Bessere Resultate erzielt man, wenn die Carbonylkomponenten als ethanolische Mischung in die heiße Lösung des Amins zugetropft werden. Die Ausbeute der Chinolinderivate

⁶¹ Farbwerke Höchst, Deutsches Patentamt, **1916**, DE 294159

⁶² Döbner O., Gieseke M., Justus Liebigs Ann. Chem., **1887**, 242, 290-300

kann weiter gesteigert werden, wenn diese Mischung einen geringen Brenztraubensäure-Überschuss hat. Die nach der Cyclisierung erhaltenen Verbindungen **3** und **4** können aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit in Ethanol von den löslichen Edukten abgetrennt werden. Durch Auskochen der Rohprodukte mit Methanol kann die Reinheit der Acetamidochinolincarbonsäuren weiter verbessert werden.

Bei Verwendung anderer Lösungsmittel als Ethanol (z.B. Isopropanol, n-Butanol, Toluol) kommt es überwiegend zur Bildung eines unerwünschten Pyrrolidin-Derivates.

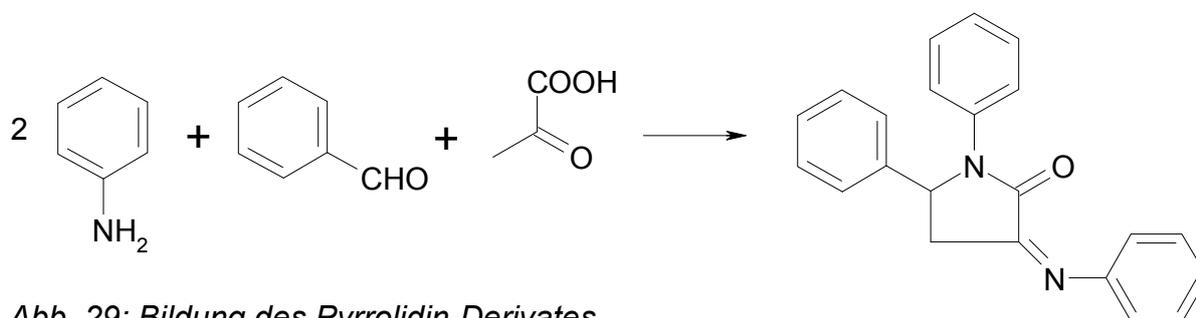


Abb. 29: Bildung des Pyrrolidin-Derivates

Brenztraubensäureester sind ungeeignet als Edukt für diese Chinolinsynthese, obwohl sie auf den ersten Blick zu Chinolincarbonsäureestern führen könnten. Als Ester sind sie deutlich reaktiver als Carbonsäuren, daher kommt es durch Reaktion mit den monoacetylierten Phenylendiaminen eher zur Amidbildung und zur Bildung von Pyrrolidinon-Derivaten.

Die analysenreinen Amide **3** und **4** wurden alkalisch hydrolysiert, wobei die Aminocarbonsäuren **5** und **6** entstehen. Die Hydrolyse gelingt mit 1%iger Natronlauge nur mäßig. Die Zugabe hochkonzentrierter Lauge führt dazu, dass die Carbonsäuren als weiße Natriumsalze nahezu vollständig ausfallen und auch durch mehrstündiges Erhitzen kaum hydrolysiert werden. Die besten Ergebnisse erhält man auf folgende Weise: Die Carbonsäuren **3** und **4** werden in wenig 2,5%iger Natronlauge gelöst und anschließend mit so viel 7,5%iger Natronlauge versetzt, dass alles gelöst bleibt und noch keine Fällung der Natriumsalze auftritt. Diese klare Lösung wird anschließend unter Rückflusskühlung 3 Stunden gekocht. Nach beendeter Reaktion tropft man in die noch warme Lösung unter intensivem Rühren 10%ige Salzsäure hinzu, bis sich ein beständiger Niederschlag bildet. Die

angesäuerte Suspension wird abgefrittet und der Niederschlag mit Wasser gewaschen. Durch Einengen des Filtrates im Vakuum erhält man weitere Festsubstanz. Die auf diese Weise erhaltenen Verbindungen weisen bereits eine hohe Reinheit auf, so dass sie direkt weiter verwendet werden können. Durch Auskochen mit Methanol lassen sie sich analysenrein gewinnen. Während **5** als orangefarbene Kristalle ausfällt, ist der Niederschlag von **6** amorph und hat eine blutrote Farbe. Unter UV-Licht zeigen die Feststoffe eine orangefarbene Fluoreszenz.

4.1.2 Darstellung von Carbostyryl-124 (CS-124)



Das Carbostyryl-124 ist im Gegensatz zum entsprechenden 6-Amino-Analogon kommerziell verfügbar, doch liegt der Kaufpreis von einem Gramm bei mehr als 100 €. Es wird als Laserfarbstoff eingesetzt.

Da sich CS-124 später als sehr gut geeignetes Edukt für die Anellierung zu 2-Phenylchinolin-Abkömmlingen erwies, wurde es aus Kostengründen in größeren Mengen aus 1,3-Phenylendiamin (PDA) und Ethylacetoacetat (EAA) hergestellt. In der Literatur werden verschiedene Reaktionsbedingungen genannt. So soll beispielsweise ein zugeschmolzenes Rohr als Reaktionsgefäß verwendet werden.⁶³ Später fand man, dass die Synthese auch unter Erhitzen bei Normaldruck gelingt.⁶⁴ Neuere Arbeiten beschreiben die Synthese kleinerer Mengen in einer Mikrowellenapparatur,⁶⁵ wobei die Reaktionszeit verkürzt und die Ausbeute deutlich gesteigert werden kann. Bei all diesen Versuchen wird ohne Lösungsmittel gearbeitet.

⁶³ Capps J. D., Hamilton C. S., J. Amer. Chem. Soc., **1938**, 60, 2104-2106

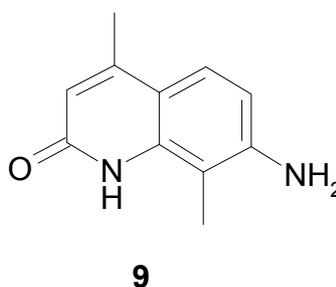
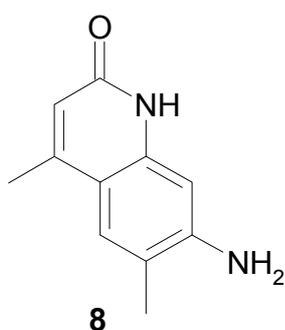
⁶⁴ Kermack W. O., Webster W., J. Chem. Soc., **1942**, 38, 213-218

⁶⁵ Lee H.-K., Cao H., Rana T. M., J. Comb. Chem., **2005**, 7, 279-284

Eigene Versuche der Darstellung größerer Mengen von CS-124 ergaben, dass die thermische Reaktion der Komponenten im Rundkolben auf dem Ölbad die besten Resultate ergeben. Dabei wird entstehendes Ethanol und Wasser in einer Liebigapparatur abdestilliert. Nach mehrtägigem Erhitzen bei einer Innentemperatur von 100 - 110°C wird der Rückstand in Methanol aufgenommen und die sich bildende Festsubstanz abgefrittet. Die Ausbeute von CS-124 hängt dabei wesentlich von der Qualität des Phenylendiamins ab und kann je nach dessen Reinheit zwischen 2 % und 60 % schwanken.

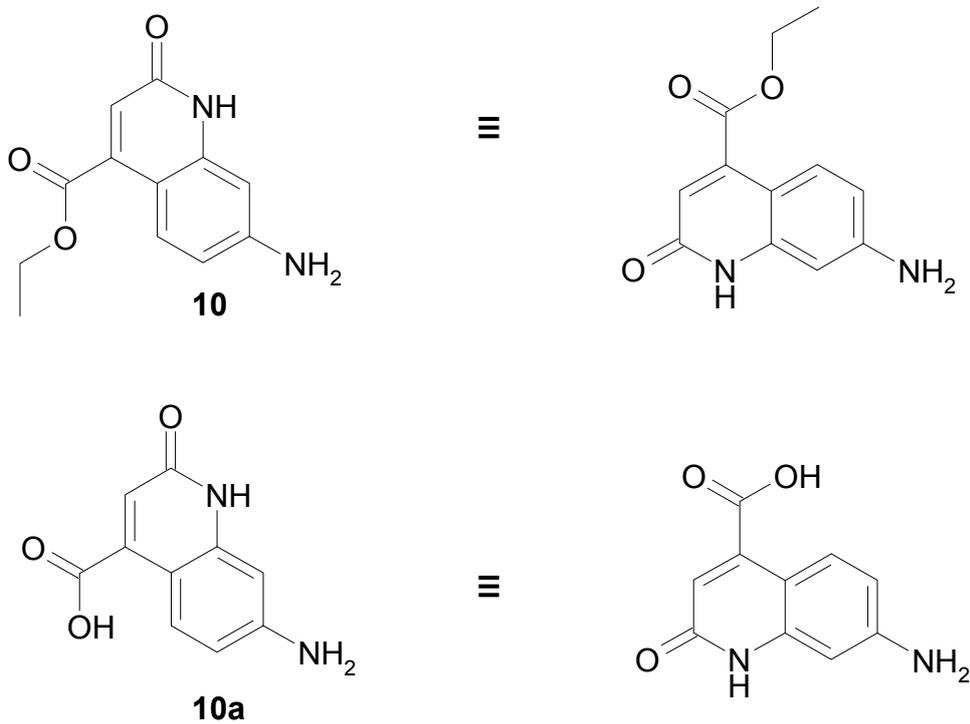
4.1.3 Darstellung zweifach methylierter Carbostyrile

In Kapitel 3 wurde darauf hingewiesen, dass die Aminocarbostyrile bei der Döbner-Synthese theoretisch zu jeweils verschiedenen Phenylchinolinen reagieren können, je nachdem, ob die Anellierung angular oder linear verläuft. Durch Methylsubstituenten an C-6 bzw. C-8 des entsprechenden Carbostyrils könnte man diese Cyclisierung evtl. steuern. Deshalb wurden die beiden Carbostyrile **8** und **9** aus den entsprechenden methylierten Phenylendiaminen nach der bewährten Methode in mittleren Ausbeuten hergestellt.



4.1.4 Darstellung weiterer Carbostyryl-Derivate

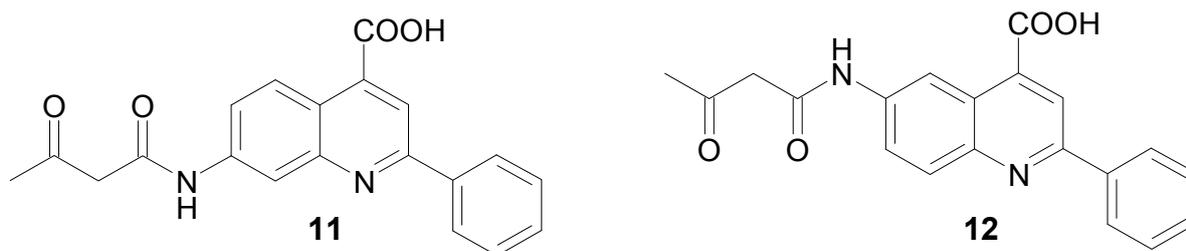
Die Herstellung eines weiteren Carbostyryls mit einer Ethoxycarbonylgruppe statt einer Methylgruppe an C-4 sollten weitere Derivatisierungen im Carbostyryl-Anteil ermöglichen. Die Darstellung ist durch Umsetzung von 1,3-Phenylendiamin mit Oxaloacetatdiethylester möglich.⁶⁴ Nach dem Auskochen mit Ethanol erhält man den Ester **10**. Nach alkalischer Hydrolyse gelangt man zur Carbonsäure **10a**.



4.2 Darstellung der tricyclischen Ringsysteme

4.2.1 Versuche zur Cyclisierung ausgehend von verschiedenen 2-Phenylchinolincarbonsäuren

Da die Aminochinolincarbonsäuren **5** und **6** in ausreichender Menge zur Verfügung standen, sollten daraus durch Reaktion mit Ethylacetoacetat die entsprechenden heterocyclischen Ringsysteme (s. Kap. 3, S. 34) hergestellt werden. Zuerst wurde versucht, äquimolare Mengen der Reaktanden zu cyclisieren. Hierbei kam es allerdings zu keiner nennenswerten Umsetzung. In der Literatur fanden sich Hinweise, dass die Cyclisierung evtl. über die Zwischenstufen der entsprechenden Amide möglich sein könnte.⁶⁶ Daher wurden die Amine **5** und **6** mit Diketen zu den Amiden **11** und **12** umgesetzt.⁶⁷



Jedoch scheiterten alle Versuche, diese Amide zu den entsprechenden Pyridonen zu cyclisieren. Weder die Verwendung starker Säuren wie Schwefel-,⁶⁸ Polyphosphor-⁶⁹ oder Trifluoressigsäure,⁵⁹ noch der Einsatz von Natriumacetat⁷⁰ führten unabhängig von den gewählten Temperaturen zu messbaren Ergebnissen.

⁶⁶ Knorr L., Justus Liebigs Ann. Chem., **1886**, 236, 91

⁶⁷ Deutsches Patentamt, DE 749975, **1945**

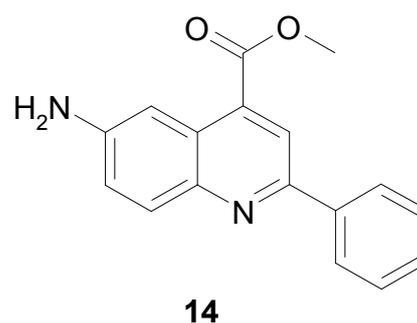
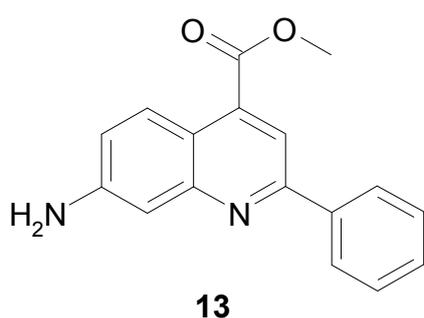
⁶⁸ Kaslow C. E., Sommer N. B., J. Amer. Chem. Soc., **1946**, 68, 644

⁶⁹ Forbis R. M., Rinehart K. L., J. Amer. Chem. Soc., **1973**, 92, 5003-5013

⁷⁰ Späthe H., Deutsches Patentamt DE 958647, **1957**

4.2.2 Darstellung der 2-Phenylchinolincarbon säureester

Die 2-Phenylchinolincarbon säuren **5** und **6** erwiesen sich bei den Cyclisierungsversuchen als äußerst schwer löslich, sodass die mangelnde Reaktivität eventuell auf diese ungünstige Eigenschaft zurück zu führen war. Um die Löslichkeit zu verbessern und damit eine erhöhte Reaktivität zu erreichen, sollten deshalb auch die entsprechenden Methylester **13** und **14** hergestellt werden.



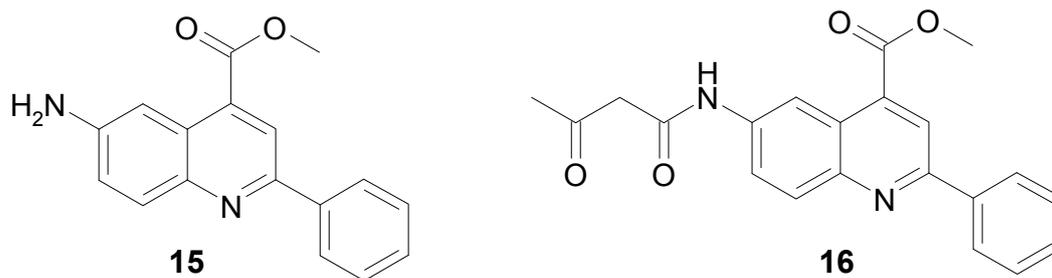
Die Reaktion mit Diazomethan in Ether war unbefriedigend. Ebenso erwiesen sich allgemeine Arbeitsvorschriften mit verschiedenen Säuren zur Veresterung von Aminocarbonsäuren als Sackgasse.⁷¹ Wesentlich besser verlief die Umsetzung in einer heißen Mischung aus Methanol und konzentrierter Schwefelsäure.⁷² Die in der Literatur angegebene Neutralisierung mit Natriumcarbonat erwies sich als nicht praktikabel. Deshalb wurde das eisgekühlte Reaktionsgemisch mit konzentrierter Natronlauge unter starker Kühlung neutralisiert. Die Ester besitzen eine deutlich verbesserte Löslichkeit in vielen organischen Lösungsmitteln, sodass sie auch aus wässrigem Milieu mit Methylenchlorid extrahiert werden können, was die praktische Arbeit wesentlich erleichtert.

⁷¹ Greenstein J.P., Winitz M., Chemistry of the Amino Acids, Wiley, New York, **1961**, 1, 188-213

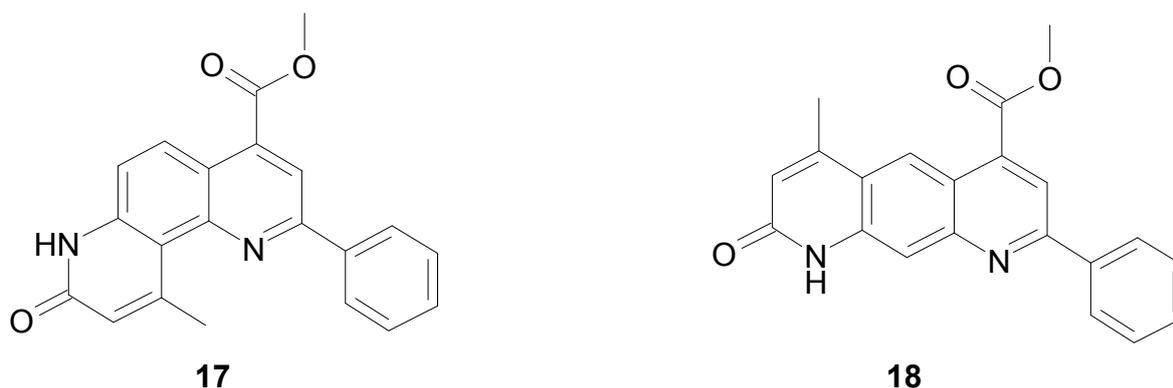
⁷² Godard A., Queguiner G., J. Heterocyclic Chem., **1980**, 17, 465-473

4.2.3 Versuche zur Cyclisierung ausgehend von verschiedenen 2-Phenylchinolincarbonsäureestern

Die Bildung der Amide **15** und **16** erfolgte im Gegensatz zu den entsprechenden Carbonsäuren glatt und in guter Ausbeute, wenn man die Ester **13** und **14** mit einem Überschuss von Ethylacetoacetat kurz bis zum Sieden erhitzt.

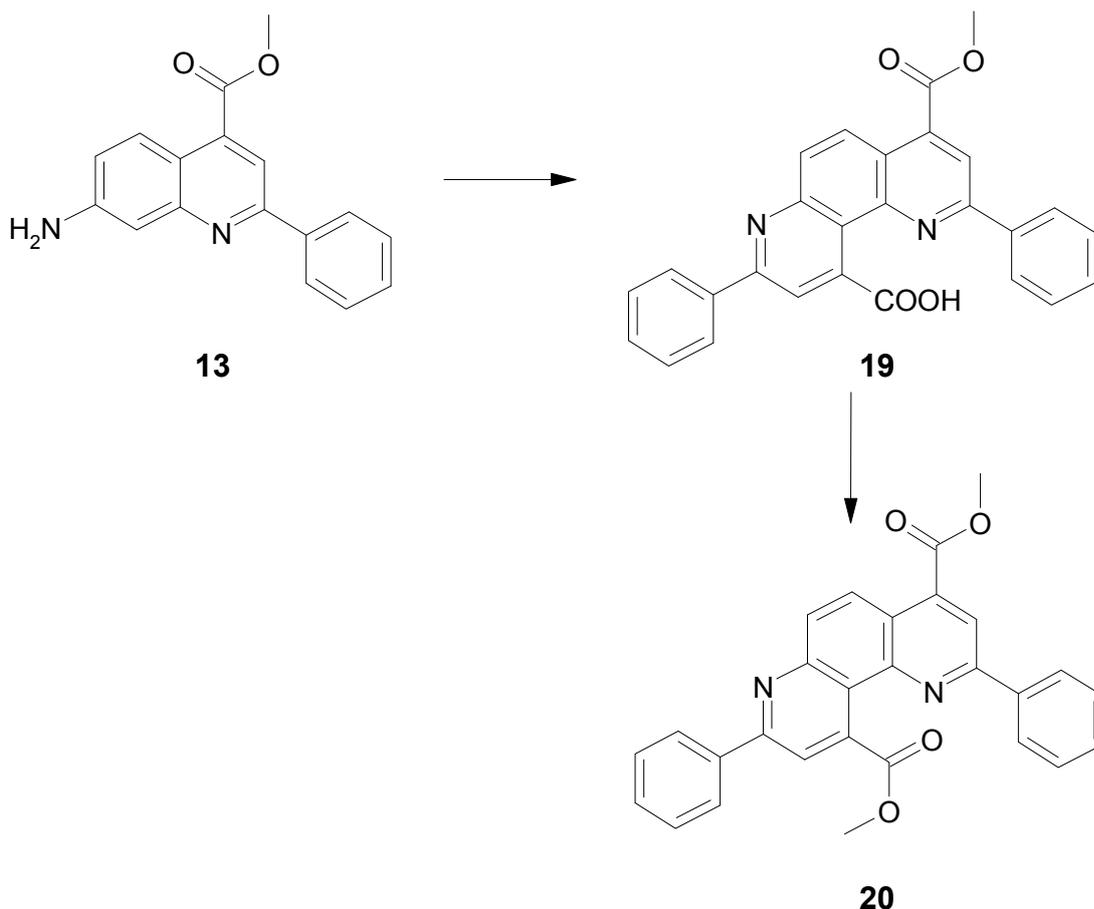


Alle zuvor mit den Verbindungen **11** und **12** durchgeführten Cyclisierungsversuche wurden auch hier angewandt, wobei nur das Amid **15** in Polyphosphorsäure schließlich zur tricyclischen Verbindung **17** reagierte. Leider war die Ausbeute von **17** sehr gering. Eine denkbare linear anellierte Verbindung **18** wurde bei dieser Umsetzung nicht gefunden. Die Reaktion war aufgrund der Hygroskopie der Polyphosphorsäure schlecht zu steuern, da durch Hydrolyse stets auch die Ester **13** und **14**, sowie die Aminochinolincarbonensäuren **5** und **6** entstanden.



4.2.4 Versuche zur Cyclisierung mit Benzaldehyd und Brenztraubensäure ausgehend von verschiedenen 2-Phenylchinolincarbonsäureestern

Die Ester **13** und **14** (Kap. 4.1.2) zeigen eine intensive Fluoreszenz. Daher sollte diese Eigenschaft auch in Verbindungen mit einer derartigen Partialstruktur vorhanden sein. Aufgrund dieser Überlegung wurden die Ester **13** und **14** mit Benzaldehyd (BA) und Brenztraubensäure (BTS) in Ethanol erhitzt, um auf diese Weise entsprechende „doppelte“ Phenylchinoline herzustellen. Aus der Umsetzung von **13** konnten geringe Mengen des 1,7-Phenanthrolins **19** isoliert werden, das nach der bewährten Methode (Methanol/Schwefelsäure) zum Diester **20** derivatisiert wurde. Dagegen scheiterten alle Versuche, auch das 6-Amino-Analogon **14** auf diese Weise zur Reaktion zu bringen.



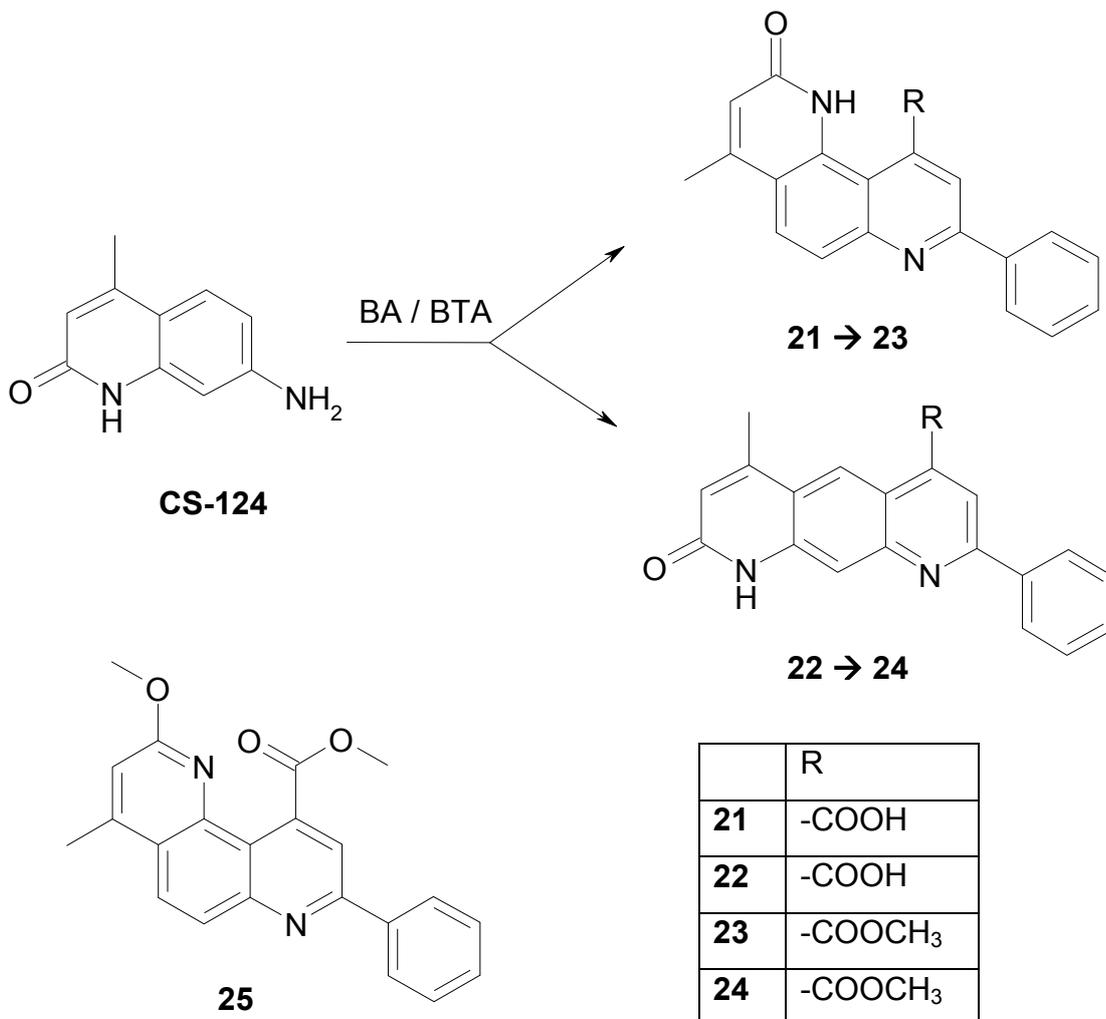
4.2.5 Fazit aus den Versuchen mit 2-Phenylchinolincarbonsäure-Derivaten

Wie bereits im Kapitel 3 vermutet, scheiterten fast alle Versuche, die 2-Phenylchinolincarbonsäuren über eine 6- oder 7-Aminogruppe mit Ethylacetoacetat zu entsprechenden tricyclischen Verbindungen umzusetzen. Auch die wesentlich besser löslichen Methylester schienen zunächst ungeeignet für eine solche Reaktion. Nach vielen vergeblichen Versuchen, bei denen alle möglichen Parameter für eine Cyclisierung variiert wurden, gelang es schließlich einzig das Amid **15** in Polyphosphorsäure bei ca. 100°C in bescheidener Ausbeute zu einem [1,7]-Phenanthrolin **17** umzusetzen, wie es in der Zielsetzung (s. Kap. 3) formuliert wurde. Alle Bemühungen auch **16** unter diesen Bedingungen zu cyclisieren, blieben dagegen erfolglos. Daraus kann abgeleitet werden, dass die amino-substituierten 2-Phenylchinolin-4-carbonsäuren und deren Ester für die Anellierung mit einem 2-Pyridonring ungeeignet sind. Nur das Acetacetylamid **15** weist in Position 6 offensichtlich noch eine ausreichende Elektronendichte für die Reaktion mit der Carbonylgruppe auf, während dies an C-7 von **16** nicht mehr der Fall ist.

Umgekehrt war fraglich, ob eine verstärkte Elektrophilie der Carbonylkomponente in einem Trifluoracetoacetylrest für eine verbesserte Reaktivität im gewünschten Sinn ausreichen würde. Deshalb wurde auf die Darstellung entsprechender Amide verzichtet und die Synthese der gewünschten Heterotricyclen über alternative Zugangswege versucht.

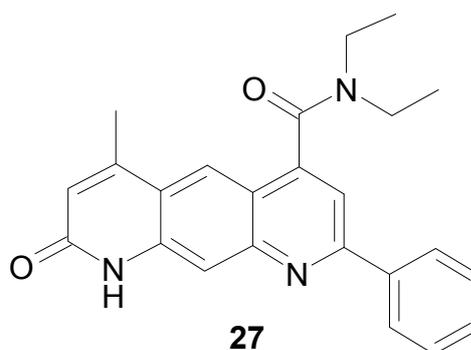
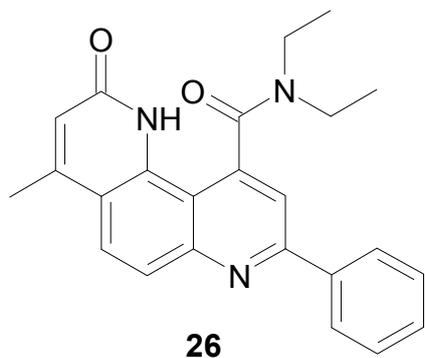
4.2.6 Bildung von Tricyclen ausgehend von Carbostyryl-Derivaten

Carbostyryl-124 reagiert mit Benzaldehyd und Brenztraubensäure in siedendem Ethanol zu der angular anellierten Verbindung **21** und der linear anellierten Verbindung **22** im Verhältnis von ca. 6:1. Die erkaltete ethanolhaltige Lösung wird abfiltriert und mehrmals mit Ethanol gewaschen. Das Rohprodukt wird in verdünnter Lauge aufgenommen und vom unlöslichen Rückstand abgetrennt. Beim Ansäuern der kalten Lösung entsteht eine gallertartige Masse, daher wird die alkalische wässrige Lösung zum Sieden erhitzt und die Carbonsäuren durch Zutropfen von Salzsäure ausgefällt. Der entstandene Niederschlag lässt sich am besten mit einer Zentrifuge abtrennen. Nach dem Waschen mit Ethanol erhält man ein orangegefärbtes Pulver.



Eine Trennung beider Verbindungen gestaltete sich auf der Stufe der Carbonsäuren als äußerst schwierig, da beide Isomeren eine sehr schlechte Löslichkeit aufweisen. Weder die fraktionierte Kristallisation, noch eine Säulenchromatographie an Kieselgel führten zu brauchbaren Ergebnissen. Deshalb wurden die entsprechenden Methylester **23** und **24** hergestellt und so die Löslichkeit entscheidend verbessert. Als Methode der Wahl erwies sich die Veresterung mit Methanol/Schwefelsäure, während die Reaktion mit Diazomethan in Ether nur schleppend verlief und dabei zusätzlich das 2-fach methylierte Nebenprodukt **25** gebildet wurde. Die Trennung der beiden Ester **23** und **24** gelang durch Extraktion mit Methylenchlorid aus neutraler wässriger Lösung. Dabei geht fast ausschließlich der angular anellierte Ester **23** in die Methylenchloridphase über, während der linear anellierte Ester **24** fein verteilt als Niederschlag in der wässrigen Phase verbleibt und über einer feinporigen Fritte abgesaugt wird. Den erhaltenen angularen Ester kann man durch Umkristallisieren aus Ethylacetat und Ether oder durch adsorptive Filtration an Kieselgel aufreinigen.

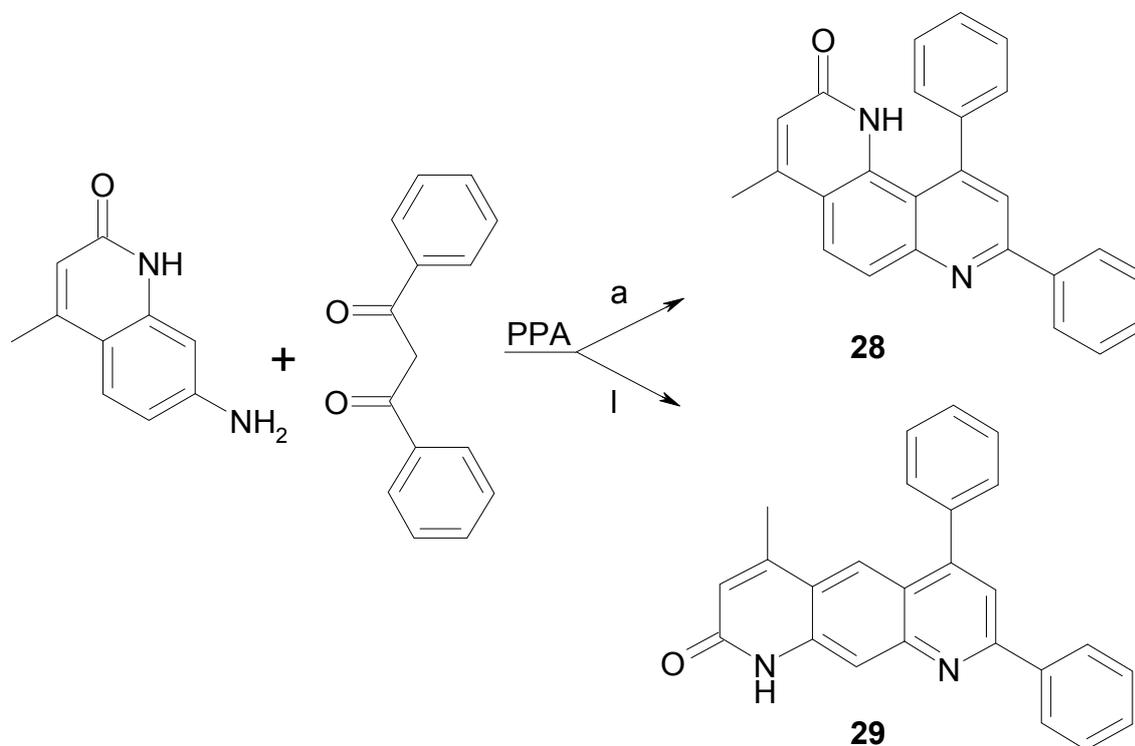
Während sich die Methylester gut für eine Isomerentrennung eigneten, waren sie für eine spätere Grignard-Reaktion untauglich, da sich hierbei tertiäre Alkohole bilden würden. Demgegenüber werden andere Carbonsäure-Derivate wie z.B. Amide von nucleophilen Grignard-Reagenzien nicht angegriffen. Die direkte Synthese von Amidinen aus den vorhandenen Estern gelang nicht. Das zuvor erhaltene Carbonsäurengemisch wird in Toluol suspendiert und in die heiße Lösung Thionylchlorid zugetropft. Interessanterweise störte hier die schlechte Löslichkeit beider Carbonsäuren in Toluol nicht. Die Säurechloride werden anschließend mit Diethylamin unter Zusatz von Triethylamin zu den entsprechenden Amidinen **26** und **27** umgesetzt.



Die Trennung dieser beiden Verbindungen ist über eine Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Methanol möglich, jedoch bei den benötigten Mengen nicht praktikabel. Weniger zeitaufwändig und auch kostengünstiger ist die Trennung der Isomeren auf der Stufe der Ester. Die Ester **23** und **24** lassen sich leicht hydrolisieren und nach dem Ausfällen abzentrifugieren. Die so erhaltenen, getrennten Carbonsäuren **21** und **22** werden auf dem beschriebenen Weg zu den gewünschten Amiden umgesetzt.

4.2.7 Synthese von Tricyclen mit Dibenzoylmethan

Im Gegensatz zur Chinolin-Synthese nach Knorr oder Doebner-Miller können nach Combes auch 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Anilinen zu entsprechenden Chinolinen umgesetzt werden.⁷³ Auch hier sollte CS-124 als Amin-Komponente eingesetzt werden, die mit Dibenzoylmethan (DBM) die Produkte **28** und **29** liefern sollte.



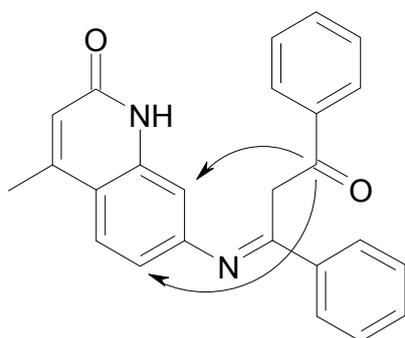
Die Synthese wurde in Polyphosphorsäure (PPA) durchgeführt, da hierbei die besten Ergebnisse erzielt wurden. Die Reaktionsführung war nicht einfach, da die

⁷³ Combes A., Compt. Rend., **1888**, 106, 142-145

hochviskose PPA die Bildung homogener Mischungen der Reaktionspartner erschwerte. Am besten verreibt man das kristalline DBM und CS-124 zu einem feinen Pulver und schmilzt diese Mischung vorsichtig auf dem Ölbad. Dabei entsteht eine dunkle, homogene Lösung, der man die erwärmte PPA zugibt. Diese Mischung wird unter ständigem Rühren mehrere Stunden auf 110°C erhitzt.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur verreibt man den Rückstand zuerst mit Petrolether und dekantiert das darin enthaltene überschüssige DBM ab. Der dunkle, unlösliche Rückstand wird mit kaltem Wasser fein verrieben, wobei sich ein flockiger, gelber Niederschlag bildet, der noch das Edukt CS-124 enthält. Diese wässrige Suspension wird mehrfach mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, dabei gehen die Produkte weitgehend in die organische Phase über und CS-124 bleibt fein verteilt in der sauren wässrigen Phase überwiegend zurück. Die gesammelten organischen Phasen werden dann mit einer auf pH 2 eingestellten, wässrigen Lösung ausgeschüttelt, um restliches CS-124 abzutrennen. Nach weiterer üblicher Aufarbeitung erhält man aus der Methylenchlorid-Phase neben der kristallinen Verbindung **28** noch die Nebenprodukte **29** und **30**, die aus der Mutterlauge säulenchromatographisch abgetrennt werden.

Setzt man dem Polyphosphorsäure-Ansatz noch wenig konzentrierte Schwefelsäure zu, so entstehen die gleichen Produkte mit einem erhöhten Anteil an **30**.

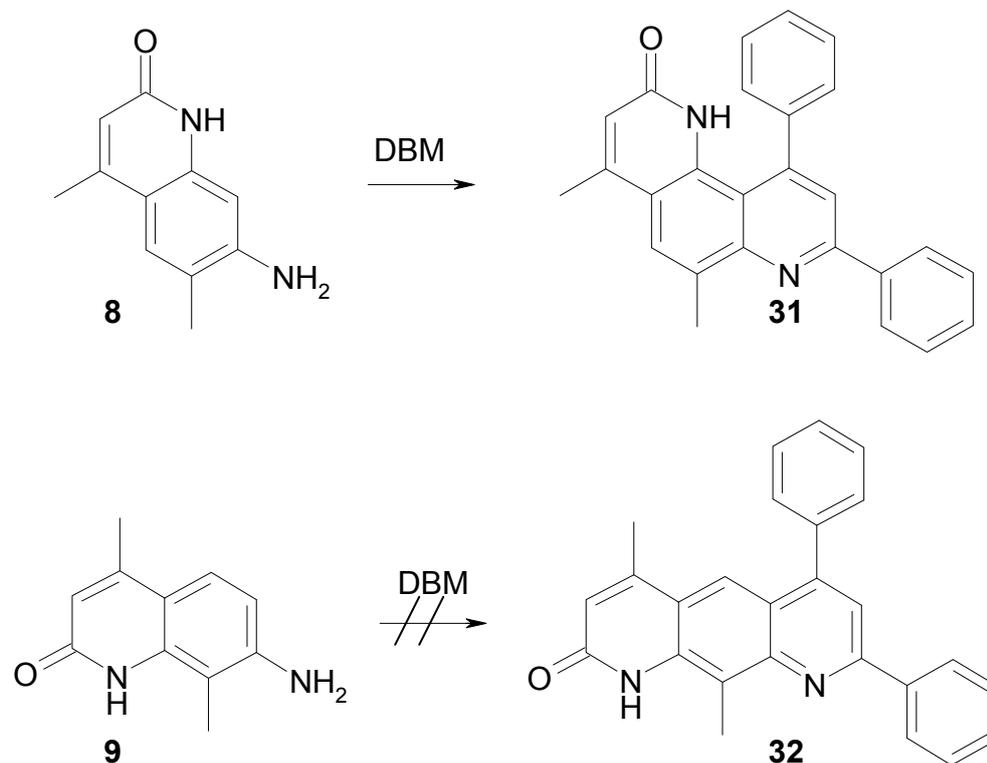
**30**

Da **29** sich stets nur in geringem Maße bildet, wurde nach Wegen gesucht, größere Mengen zugänglich zu machen. So kann die Substanz **30** als potentielle Zwischenstufe für die weitere Cyclisierung durch thermische Kondensation der

Edukte CS-124 und DBM in guter Ausbeute hergestellt werden. Damit konnte die Cyclisierung zum Chinolin unter verschiedenen Reaktionsbedingungen untersucht werden.

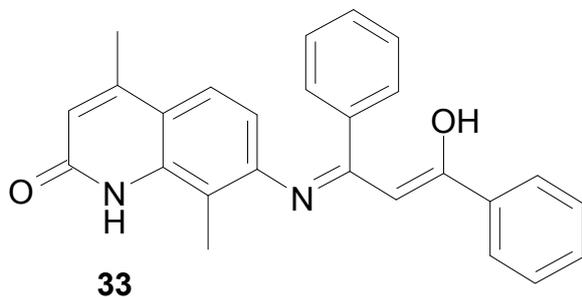
Die Bildung von **29** war gegenüber der Bildung von **28** benachteiligt, was daran liegen konnte, dass sich aus der gemeinsamen Zwischenstufe **30** schneller **28** bildet und daher für die Synthese von **29** nicht mehr zur Verfügung stehen würde.

Nachdem aber **30** trotz mannigfaltiger Variation der Versuchsbedingungen weder ein anderes Verhältnis von **28** und **29** noch eine höhere Gesamtausbeute lieferte, wurden die methylierten Carbostryle **8** und **9** für eine Chinolinsynthese mit DBM verwendet, da **8** nur eine angulare, **9** jedoch nur eine lineare Anellierung zulässt.

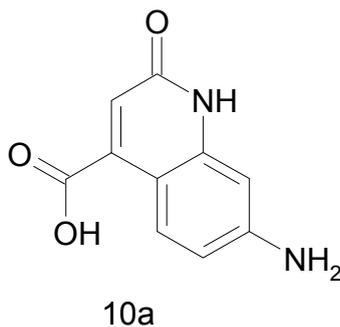
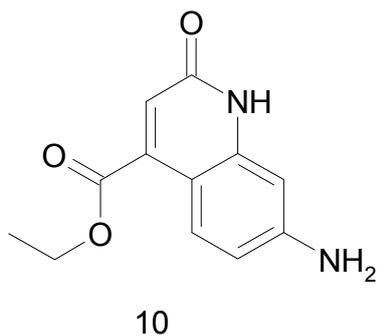


Die Reaktion von **8** führte nach dem bewährten Verfahren zwar zum methylierten Produkt **31**, doch blieb die Ausbeute deutlich hinter den Erwartungen zurück.

Dagegen konnte aus **9** trotz aller Bemühungen nur das Imin **33** erhalten werden, das sich einer Cyclisierung zu **32** beharrlich widersetzte.



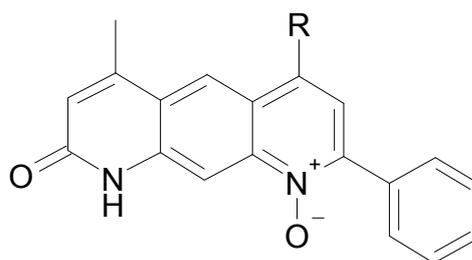
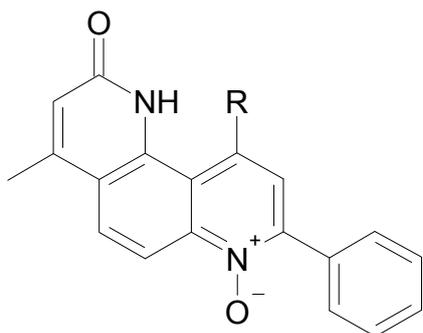
Alle Versuche die Verbindungen **10** und **10a** zu cyclisieren scheiterten. Dies ist wahrscheinlich auf den deaktivierenden Charakter des Carbonylsubstituenten zurückzuführen. Daher waren diese Verbindungen für weitere Untersuchungen nicht geeignet.



5 Synthese der N-Oxide

Das übliche Vorgehen zur Darstellung der N-Oxide bestand darin, 2,5 Äquivalente der wasserhaltigen 3-Chlorperbenzoesäure (3-CPBS) in Methylenchlorid zu lösen, dann mit Magnesiumsulfat zu trocknen und der filtrierten Lösung das Edukt gelöst oder suspendiert in Methylenchlorid zuzugeben. Diese Mischung wird je nach fortschreitender Reaktion (DC-Kontrolle!) über längere Zeit bei Raumtemperatur gerührt. Bemerkenswert war, dass es im Einzelfall zu einer besseren Umsetzung zu den N-Oxiden kommt, wenn man die 3-CPBS-Lösung zuvor nicht trocknet. Des Weiteren zeigte sich, dass alle Edukte mit schlechter Löslichkeit in Methylenchlorid nur zu sehr geringen Ausbeuten führten oder im Extremfall, wie bei **22** und **29**, keine entsprechenden N-Oxide erhalten werden konnten.

Als Alternative zur Oxidation mit 3-CPBS wurde versucht, mit Wasserstoffperoxid in Eisessig oder Trifluoressigsäure zu den N-Oxiden zu gelangen. Dieser Weg führte jedoch nicht zum gewünschten Ergebnis, da es bei Raumtemperatur kaum zu einer Reaktion und beim Erhitzen zu einer unkontrollierbaren, oxidativen Zersetzung kam, so dass keines der gewünschten Produkte auf diesem Weg dargestellt werden konnte.



Edukt	R	N-Oxid	Ausbeute
21	COOH	34	18 %
23	COOCH ₃	35	37 %
26	N(C ₂ H ₅) ₂	37	45 %
28	C ₅ H ₆	39	51 %

Edukt	R	N-Oxid	Ausbeute
22	COOH	22a	-
24	COOCH ₃	36	13 %
27	N(C ₂ H ₅) ₂	38	41 %
29	C ₅ H ₆	40	-

6 Spektroskopische Charakterisierung der Heterocyclen und Vergleich mit den jeweiligen N-Oxiden

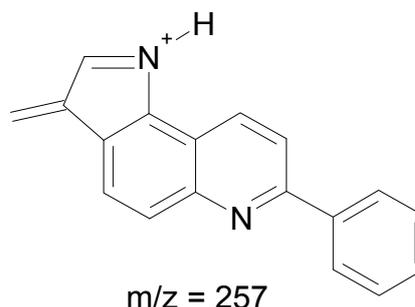
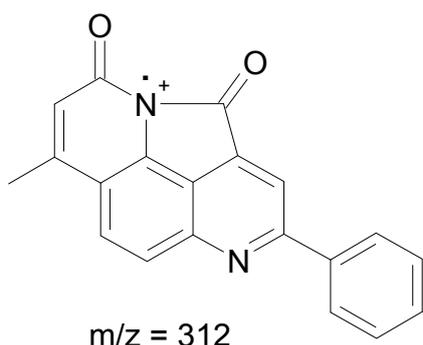
6.1 IR-Spektren

Die IR-Spektren der verschiedenen Verbindungen zeigen zwar die typischen Absorptionsbanden der funktionellen Gruppen, lassen jedoch keine Zuordnung in die Gruppe der angular oder linear kondensierten Chinoline zu. Auch in den IR-Spektren der N-Oxide lassen sich keine charakteristischen Banden erkennen, die eine sichere Zuordnung erlauben. So bleibt bei der Auswertung der Spektren lediglich die Feststellung, dass alle Verbindungen naturgemäß eine intensive Amid-Bande bei $1620-1670\text{ cm}^{-1}$ zeigen, die von ebenso starken Absorptionsbanden der C=C- und C=N-Valenzschwingungen der Heteroaromaten im Bereich von $1500-1600\text{ cm}^{-1}$ begleitet werden. Bei den Carbonsäuren und deren Amiden kommt es zu einer starken Verbreiterung der Absorptionsbanden im Bereich um 1660 cm^{-1} . Dagegen setzen sich die typischen Carbonylbanden der Ester bei ca. 1725 cm^{-1} deutlich davon ab.

6.2 Massenspektren

In den EI-Massenspektren aller Basen ist der jeweilige Molpeak deutlich zu erkennen, gleichgültig, ob es sich um angular oder linear kondensierte Chinoline handelt.

Während sich für die isomeren Carbonsäuren **21** (angular) und **22** (linear) der Basispeak bei gleicher Masse ($M - 44 = 286$) durch Decarboxylierung ergibt, zeigt nur **21** ein Fragment mit $m/z = 312$, das durch intramolekulare Dehydratisierung gebildet wird und das bei **22** naturgemäß fehlt. Dieses Fragment wird beim Ester **23** sogar zum Basispeak, da die Abspaltung von Methanol offensichtlich noch günstiger ist. Ein weiteres intensives Bruchstück bildet sich durch CO-Eliminierung aus dem Pyridonring unter Bildung eines Pyrrolo[2,3-f]chinolin-Fragments mit $m/z = 257$.



Auch die entsprechenden N-Oxide ergeben bei der EI mit einer Ausnahme das jeweilige Molekülion. Die Fragmentierung beginnt meist mit der Abspaltung von Sauerstoff und zeigt danach den gleichen Zerfall wie die zugrunde liegenden „Chinoline“. Lediglich beim N-Oxid der angularen Säure **34** fehlt sowohl der Molpeak (346), als auch $m/z = 330$ für die O-Abspaltung. Hier wird das tetracyclische Bruchstück bei $m/z = 312$ als Ion mit der größten Masse neben dem bekannten Decarboxylierungsprodukt bei $m/z = 286$ registriert.

6.3 $^1\text{H-NMR}$ -Spektren

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren erlauben eine eindeutige Strukturbestimmung der verschiedenen Verbindungen, insbesondere die Entscheidung, ob sie in die Reihe der angular oder linear anellierten Chinoline einzuordnen sind. Zunächst soll die Zuordnung am Beispiel der angular anellierten Verbindung **26** und des entsprechenden N-Oxids **37** ausführlicher besprochen werden, da sich diese Substanzen relativ gut in den gängigen Lösungsmitteln lösen und die meisten Signale hinreichend gut getrennt vorliegen. Außerdem treten hier wegen der anisotropen Amidstruktur interessante und überraschende Effekte in den Spektren auf. Danach sollen die Charakteristika der linear anellierten Verbindungen am Beispiel der Verbindung **27** besprochen werden. Abschließend wird als Beispiel für die 8,10-Diphenyl-Derivate die spektroskopischen Eigenschaften von **28** und dessen N-Oxid **39** diskutiert.

6.3.1 $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des „angularen Amids“ **26**

Bei der Betrachtung des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von **26** in CDCl_3 fallen zwei Besonderheiten ins Auge:

Die Anisotropie im Diethylamidsubstituenten sorgt für eine getrennte Registrierung aller vier Methylenprotonen im Bereich von 2.9 bis 4.0 ppm. Die paramagnetisch verschobenen, separaten Multipletts für jeweils 1 Proton weisen in der ersten Näherung jeweils 6 Linien und eine Halbwertsbreite von ca. 35 Hz auf, die durch eine geminale ($^2\text{J} \approx 14$ Hz) und drei vicinale Kopplungen ($^3\text{J} \approx 7$ Hz) zustande kommen. Die entsprechenden beiden Multipletts um $\delta \approx 3$ ppm sind nicht mehr vollständig getrennt, so dass die inneren Linien teilweise zusammen fallen. Die beiden magnetisch nicht äquivalenten Methylgruppen im Amid ergeben die erwarteten Tripletts bei 1.0 und 1.5 ppm.

Außerdem erscheinen im Spektrum von **26** neben je einem Multiplett für die ortho-Phenylprotonen bei 8.2 ppm und die restlichen drei Phenylprotonen bei 7.6 ppm auch noch vier Singulets:

- bei 7.99 ppm für 2 Protonen (H-5 und H-6!)
- bei 7.75 ppm für 1 Proton (H-9)
- bei 6.62 ppm für 1 Proton (H-3)
- bei 2.59 ppm für 3 Protonen (4-Methyl)

Während H-3 eine lange-range-Kopplung mit den 4-Methylprotonen aufweist und deshalb verbreitert ist, erscheinen die übrigen Singulets extrem scharf. Dies lässt nur die Schlussfolgerung zu, dass H-5 und H-6 zufällig exakt isochron sind und deshalb keine Kopplung zeigen. Daraus ergibt sich zwangsläufig, dass das Singulett bei 7.75 ppm nur dem „isolierten“ Proton H-9 zugeordnet werden kann.

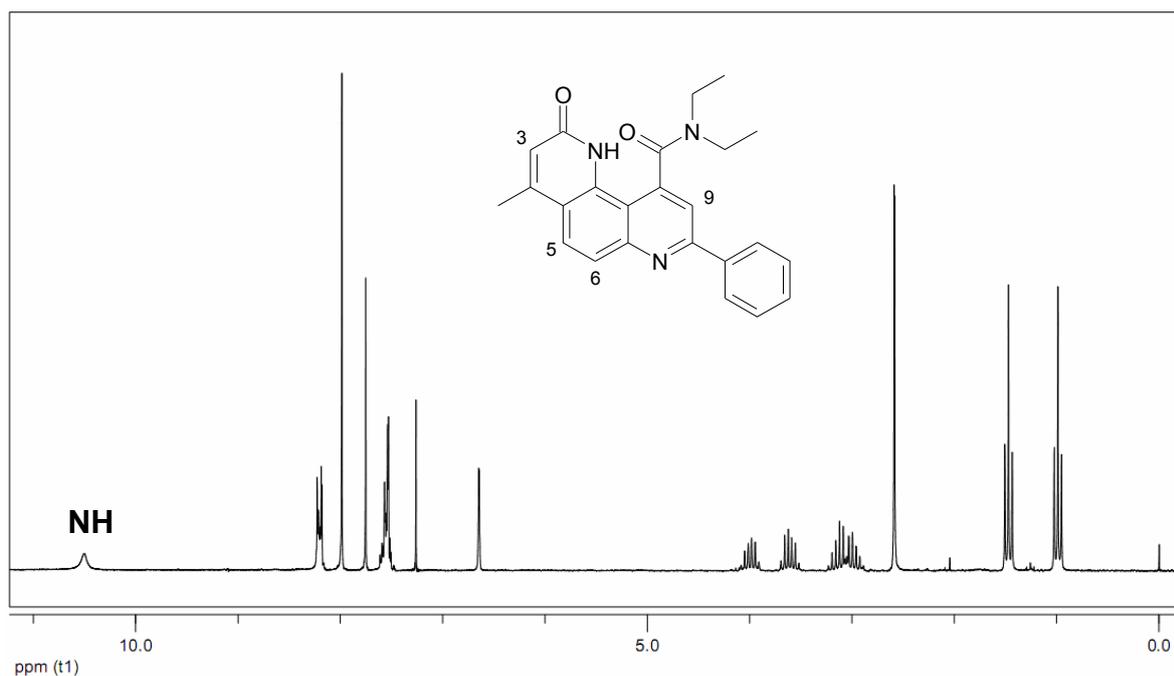


Abb. 30: ¹H-NMR-Spektrum von **26** in CDCl₃

Zur Absicherung der Struktur sollte das Spektrum von **26** auch in deuteriertem DMSO-D₆ aufgenommen werden, da es höchst unwahrscheinlich ist, dass auch in diesem dipolaren Lösungsmittel die beiden Protonen in Position 5 und 6 von **26** zufällig isochron sind.

54 Spektroskopische Charakterisierung der Heterocyclen und Vergleich mit den jeweiligen N-Oxiden

Das in Abbildung 29 gezeigte Spektrum wies allerdings einige Überraschungen auf, da nun deutlich mehr als die erwarteten Signale registriert wurden. Bei genauer Auswertung ergab sich ein durchweg doppelter Signalsatz im Verhältnis von ca. 1:1, der allerdings nicht in jedem Bereich klar zu erkennen war. Insbesondere die Multipletts für den Amid-Teil und den Phenyl-Substituenten waren nicht gut voneinander abgesetzt, erlaubten aber ebenfalls die Schlussfolgerung, dass es sich hierbei um das Vorliegen zweier Spezies handeln musste.

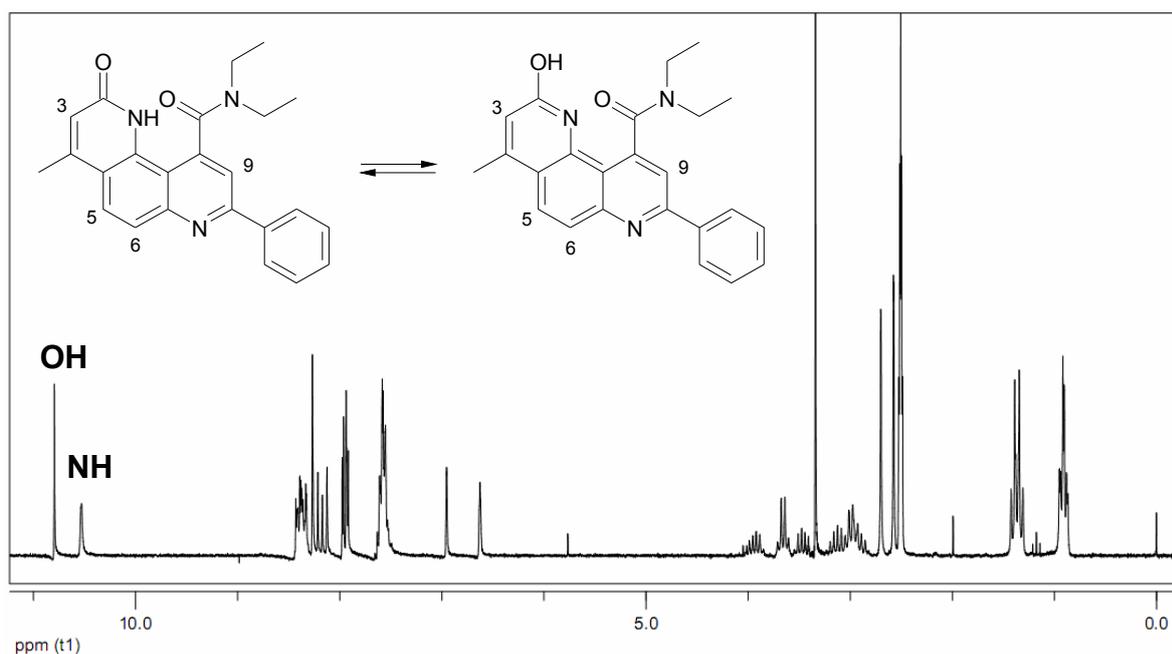


Abb. 31: ¹H-NMR-Spektrum von 26 in DMSO-D6

Nach intensiver Computer-gestützten Auswertung ergab sich, dass in DMSO-D6 zwei tautomere Formen vorliegen, die sich durch Prototropie im Pyridonring ausbilden können. So existiert neben der sonst vorliegenden NH-Form (wie in CDCl₃) auch eine OH-Form, die zu einer deutlichen Verschiebung der Signale spezieller aromatischer Protonen führt. Dabei fällt auf, dass H-3 am stärksten und H-6 weniger stark paramagnetisch verschoben werden, während H-5 kaum beeinflusst wird (s. Tabelle 1). Bei H-9 kommt es durch die bessere „Beweglichkeit“ der Carbonamid-Gruppe zu einer diamagnetischen Verschiebung.

Spektroskopische Charakterisierung der Heterocyclen und Vergleich mit den 55
jeweiligen N-Oxiden

δ	NH-Form (CDCl ₃)	NH-Form (DMSO-D6)	OH-Form (DMSO-D6)	$\Delta\delta$
NH	10.50 (s, br)	10.53 (s, br)	-	-
OH	-	-	10.79 (s)	-
H-3	6.62 („s“)	6.62 (s)	6.95 (s)	+0.33
H-5	7.99 (s)*	7.94 (d)	7.95 (d)	+0.01
H-6	7.99 (s)*	8.15 (d)	8.23 (d)	+0.08
H-9	7.75 (s)	8.27 (s)	7.94 (s)	-0.33
4-CH ₃	2.59 („s“)	2.57 (s)	2.70 (s)	+0.13

Tabelle 1: ¹H-NMR-Daten von **26** in unterschiedlichen Lösungsmitteln (δ in ppm gegen TMS) *Die beiden Protonen H-5 und H-6 sind in CDCl₃ zufällig isochron.

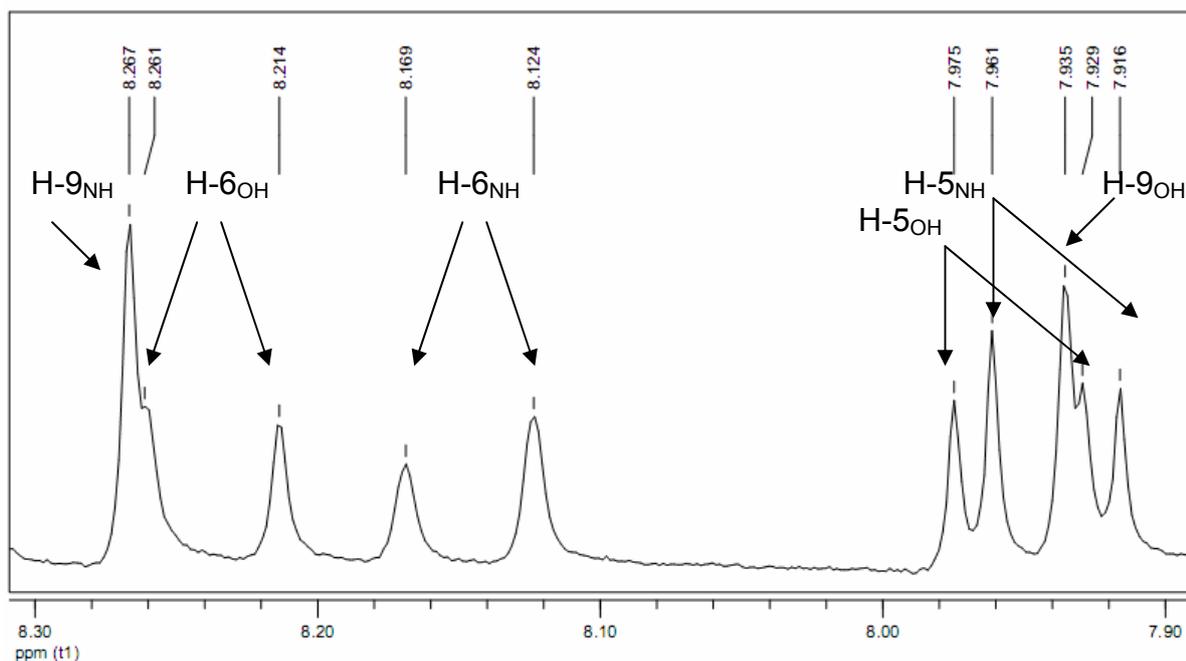


Abb. 32: Vergrößerung des ¹H-NMR-Spektrums (200 MHz) von **26** in DMSO-D6

Mit größer werdender Entfernung vom 2-Pyridon- bzw. 2-Hydroxypyridinring werden die Unterschiede der chemischen Verschiebung der Substituenten immer kleiner. So beträgt die Differenz beim Singulett für die 4-Methylgruppe immer noch 0.13 ppm, und auch das Triplett für die Methylgruppe im Amid bei 1.37 ppm ist deutlich „verdoppelt“, so dass man ein „virtuelles“ Quartett erkennt, da die chemische Verschiebung etwa die Größe der Kopplungskonstanten hat. Auch bei den übrigen Signalen (Multipletts für die Phenylprotonen und das Triplett für die

zweite Amid-Methylgruppe) lässt sich die Verdopplung der Signale noch deutlich erkennen.

Modellbetrachtungen zeigen, dass sich der Diethylamid-Substituent in Position 10 des [1,7]Phenanthrolins aus sterischen Gründen nicht mehr frei um die [C-10]-[CO]-Bindung drehen kann. Allerdings scheidet dies ebenso wie eine Rotamerie der Amidbindung als Ursache für die beobachteten Effekte aus, da hierbei stets magnetisch äquivalente Konformationen resultieren.

6.3.2 $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des N-Oxids **37**

Die gleichen durch Tautomerie hervorgerufenen Effekte wie bei der Verbindung **26** sind auch beim N-Oxid **37** zu sehen. Die Zuordnung fällt hier leichter, da bei den Aufnahmebedingungen in DMSO-D₆ die OH- und die NH-Form im Verhältnis von etwa 60:40 vorliegen, sodass die Signale beider Formen auch durch deren Integration unterschieden werden können.

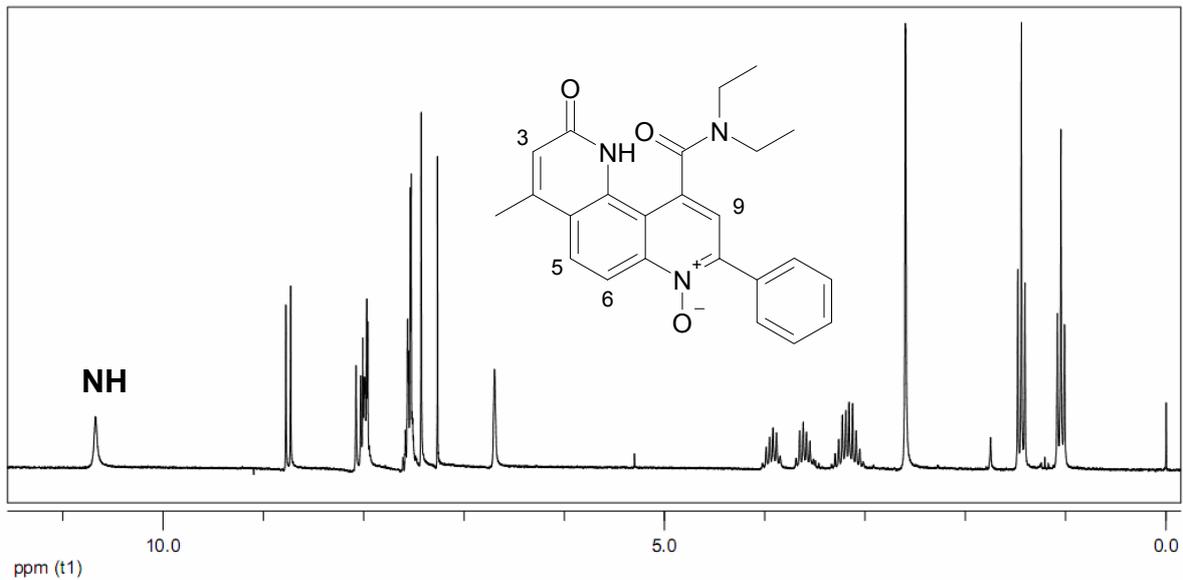


Abb. 33: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **37** in CDCl_3

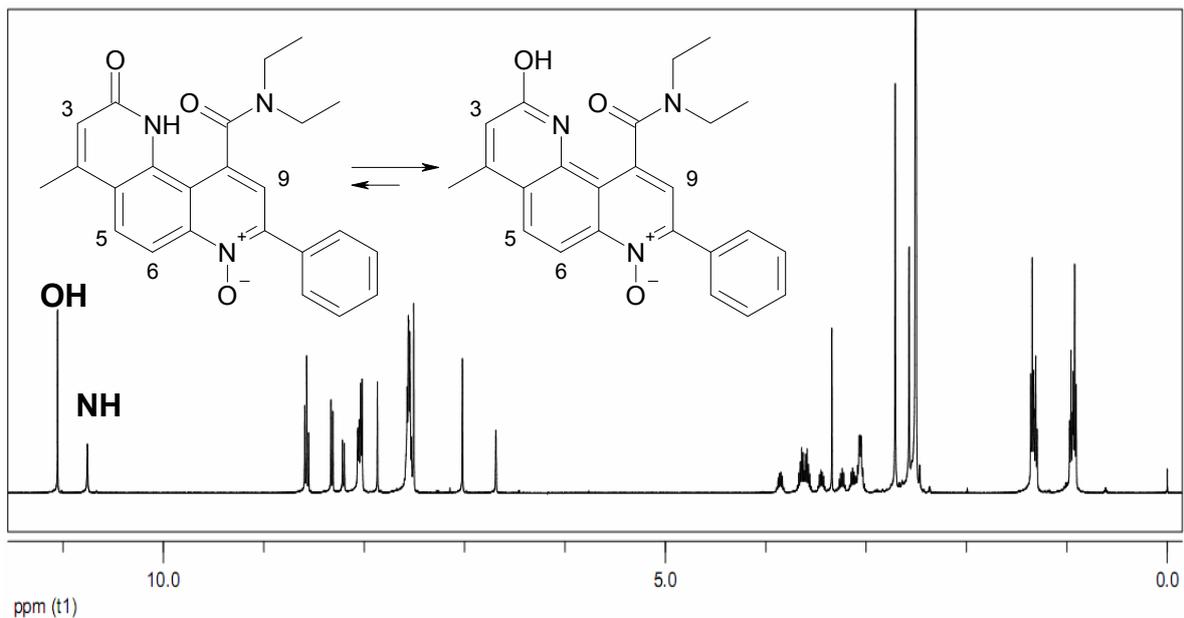


Abb. 34: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **37** in DMSO-D_6

58 Spektroskopische Charakterisierung der Heterocyclen und Vergleich mit den jeweiligen N-Oxiden

δ	NH-Form (CDCl ₃)	NH-Form (DMSO-D6)	OH-Form (DMSO-D6)	$\Delta\delta$
NH	10.67 (s, br)	10.76 (s, br)	-	-
OH	-	-	11.05 (s)	-
H-3	6.71 („s“)	6.69 (s)	7.02 (s)	+0,33
H-5	7.99 (d)	8.21 (d)	8.32 (d)	+0,11
H-6	8.76 (d)	8.56 (d)	8.58 (d)	+0,02
H-9	7.43 (s)	7.87 (s)	7.51 (s)	-0,36
4-CH ₃	2.60 (s)	2.57 (s)	2.71 (s)	+0,14

Tabelle 2: ¹H-NMR-Daten von **37** in unterschiedlichen Lösungsmitteln (δ in ppm gegen TMS)

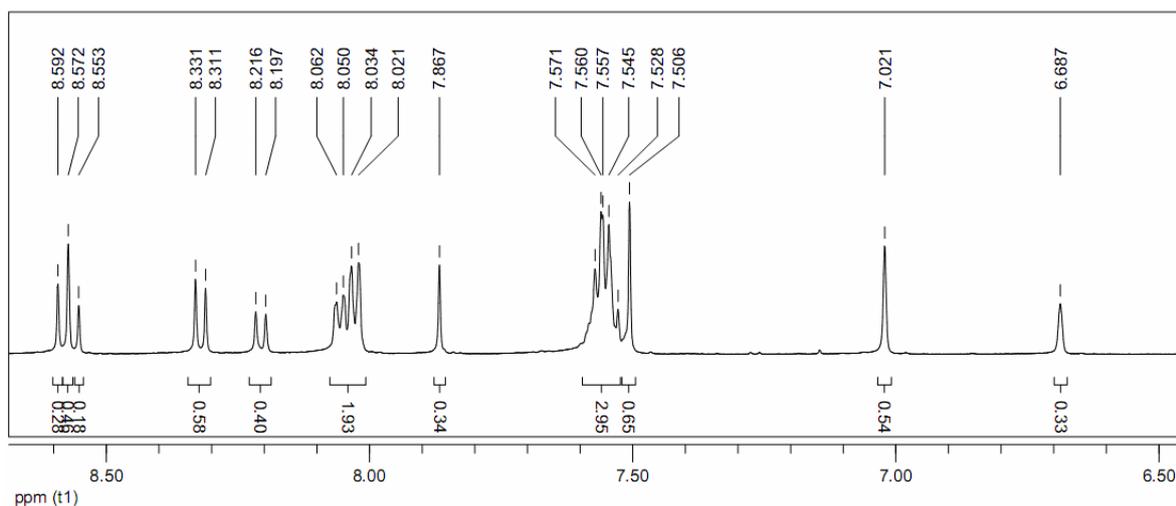


Abb. 35: Vergrößerung des ¹H-NMR-Spektrums (500 MHz) von **37** in DMSO-D6

6.3.3 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des „linearen Amids“ **27**

Beim Diethylamid des linear anellierten Chinolin-Derivats **27** werden die für **26** beschriebenen durch Tautomerie hervorgerufenen Effekte nicht beobachtet (s. Tabelle 3). Wie aus dem Spektrum von **27** weiter zu erkennen ist, ergeben die aliphatischen Protonen im Amidsubstituenten bei der Messtemperatur von ca. 25°C zwei stark verbreiterte, nicht strukturierte Signale für je ein Methylenproton bei ca. 4.0 und 3.6 ppm.

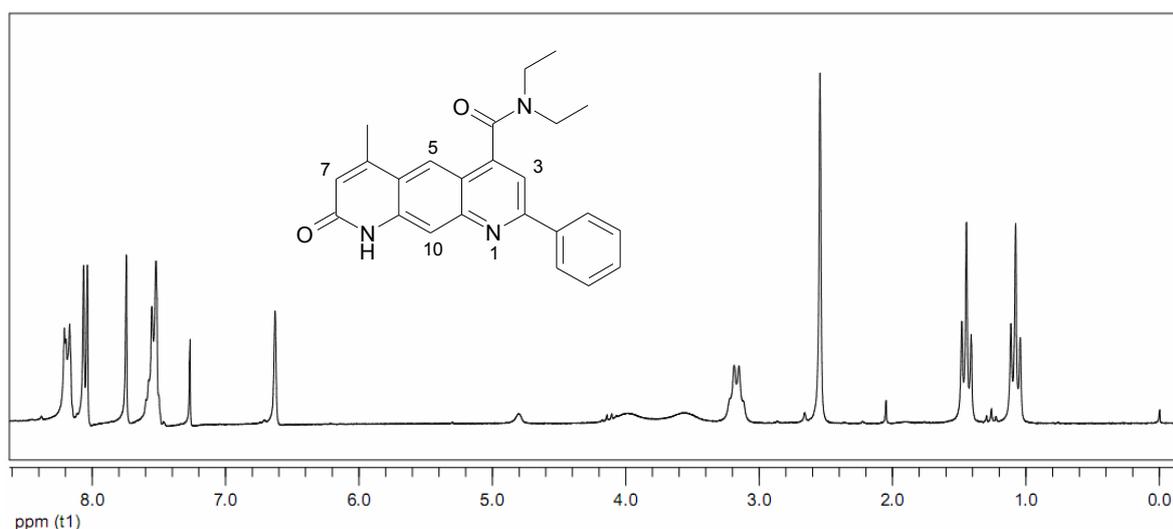


Abb. 36: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **27** in CDCl_3

Δ	22 ($\text{R}^4=\text{COOH}$) in DMSO-D_6	24 ($\text{R}^4=\text{COOCH}_3$) in DMSO-D_6	27 (s. Abb.) in CDCl_3	29 ($\text{R}^4 = \text{Ph}$) in CDCl_3
H-3	8.40	8.43	7.82*	7.87
H-5	9.08	8.99	8.05*	8.06
H-7	6.56	6.58	6.65	6.66
H-10	7.93	7.94	8.08	8.32
6- CH_3	2.54	2.55	2.56	2.52

* Zuordnung vertauschbar

Tabelle 3: $^1\text{H-NMR}$ -Daten der linear anellierten Chinoline

Auch das nicht gut aufgelöste Multipllett für die übrigen beiden Protonen der Methylengruppen bei ca. 3.2 ppm spricht für eine größere Beweglichkeit der Amidgruppe im Vergleich zum angularen Isomer **26**.

Vergleicht man die $^1\text{H-NMR}$ -Daten der übrigen Verbindungen **22** und **24** mit dem gleichen heterocyclischen Grundgerüst, so erkennt man den Einfluss der verschiedenen Substituenten in Position 4 auf die chemische Verschiebung der in ihren Anisotropiebereich gelangenden Ringprotonen. Während sich sowohl die Carboxylgruppe in **22**, als auch der Methylester in **24** offensichtlich frei um ihre Bindungsachse drehen können, scheint dies beim Diethylamid, wenn überhaupt, nur eingeschränkt möglich. Aus diesem Grund werden vor allem die Protonen H-3 und H-5 durch die rotierende Carbonylgruppe der Säure und des Esters entschirmt, während die Amidcarbonylgruppe vorwiegend „quer“ zur Ebene des Heteroaromaten steht und daher die entsprechenden Protonen diamagnetisch beeinflusst werden.

6.3.4 $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der 8,10-diphenylierten Verbindungen **28** und **39**

Als weiteres Beispiel für die Veränderungen, die nach einer N-Oxidation der Heterocyclen in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren auftreten, soll das phenylsubstituierte Substanzpaar **28** und **39** dienen.

Wie aus den Abbildungen zu entnehmen ist, wird H-6 durch den Anisotropieeffekt des N-Oxid-Sauerstoffs stark paramagnetisch verschoben (+0.53 ppm), während wie zu erwarten, das zum N-Oxid β -ständige H-9 bei deutlich höherer Feldstärke zur Resonanz kommt (-0.41 ppm). Auffällig und typisch ist auch die Hochfeldverschiebung der ortho-ständigen Protonen im 8-Phenylsubstituenten (-0.25 ppm) des N-Oxids.

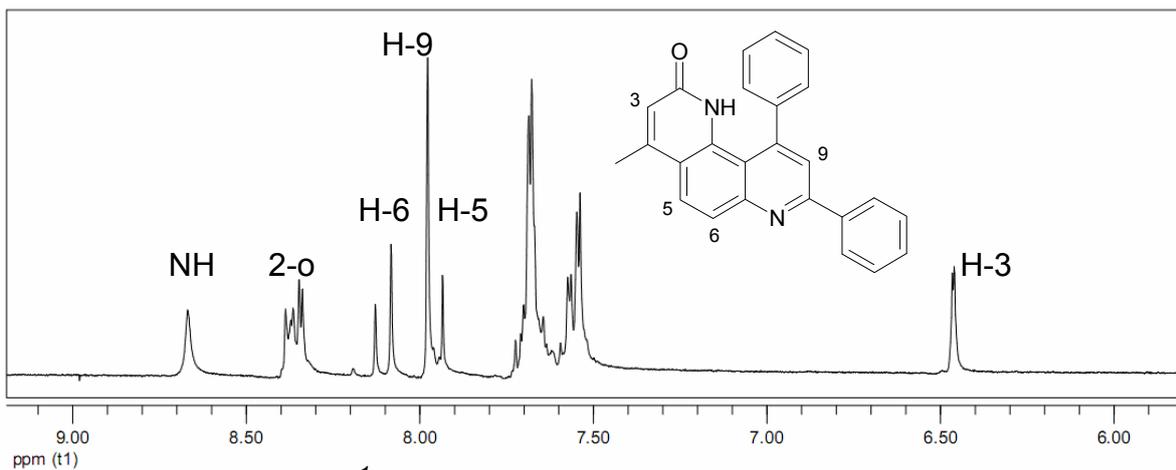


Abb. 37 : Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums (200 MHz) von **28** in DMSO-D6

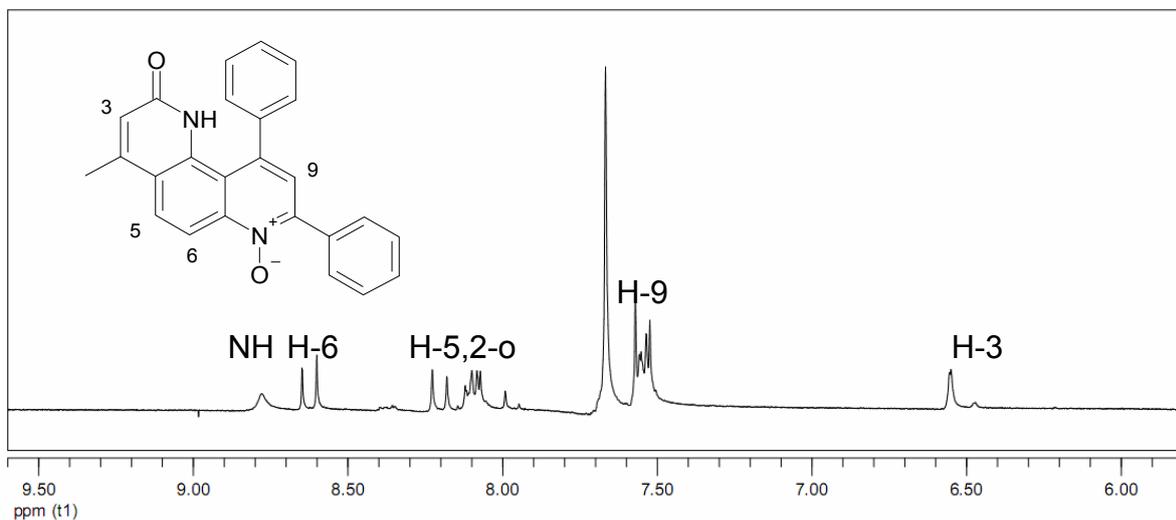


Abb. 38 : Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums (200 MHz) von **39** in DMSO-D6

7 Grignardierung der N-Oxide und Oxidation der Hydroxyl-amine zu den Aminoxyldradikalen

Die in dieser Arbeit beschriebenen, heterocyclischen N-Oxide wurden, sofern genügende Mengen zur Verfügung standen, auf dem üblichen Weg mit dem Grignard-Reagenz Phenylmagnesiumbromid (Ph-Mg-Br) in absolutem Tetrahydrofuran unter Argonatmosphäre umgesetzt.⁷⁴

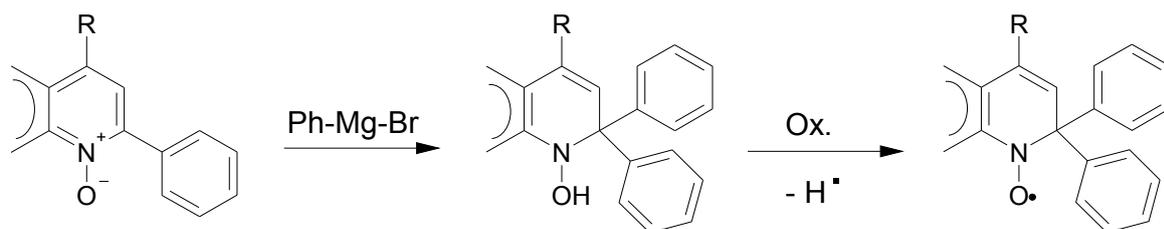


Abb. 39: Prinzip der Darstellung der Aminoxyldradikale (Nitroxide)

Die dabei gebildeten 2,2-diphenylierten 1-Hydroxy-1,2-dihydrochinoline (Hydroxylamine) wurden meist nicht bis zur Analysenreinheit aufgearbeitet, da sie bereits beim Kontakt mit Luft merklich zu den Aminoxylen oxidiert werden. Eine Ausnahme bildete die Verbindung **44a**, die sich als außergewöhnlich stabil erwies und erst nach gezielter Oxidation das gewünschte Radikal **44b** lieferte.

Für die Oxidation der Hydroxylamine boten sich verschiedene Reagenzien an. Eine gängige Variante stellt die Umsetzung mit Blei(IV)-oxid dar. Hierbei wird das Hydroxylamin in Methylenchlorid gelöst oder in Suspension mit dem feinverteilten Pulver des Reagenzes gerührt. Darüber hinaus kann man das Hydroxylamin in Methylenchlorid gelöst bei neutralem pH-Wert auch mit wässriger Kaliumhexacyanoferrat(III)-Lösung oxidieren. Dazu werden die beiden Phasen im Scheidetrichter kräftig gegeneinander geschüttelt, wobei das Radikal komplett in die organische Phase übergeht. Als gasförmiges Oxidationsmittel kommt auch Luftsauerstoff in Frage, den man fein verteilt über eine Fritte einleitet. Ein weiteres Oxidationsmittel stellt Kaliumpermanganat in neutraler Lösung dar. Hierbei wird unter Aufnahme von drei Elektronen Braunstein gebildet, der aus der Lösung ausfällt. Bei allen Methoden ist es wichtig, dass die Reaktion bei neutralem pH-Wert stattfindet, da die gebildeten Aminoxylen besonders gegenüber Säuren instabil sind.

⁷⁴ Reimann E., Methoden der Org. Chemie (Houben-Weyl) 4. Aufl. (Herausg. R. P. Kreher, Georg Thieme Verl. Stuttgart, 1991, E7A, 513-515

7.1 Spektroskopische Eigenschaften der Hydroxylamine

Die IR- und Massenspektren konnten mit der Maßgabe ausgewertet werden, dass die unvermeidlichen geringen Mengen an radikalischen Nebenprodukten die Interpretation nicht verfälschen. Die IR-Spektren weisen im Bereich um 1650 cm^{-1} eine intensive Absorptionsbande auf, die durch Valenzschwingungen der Doppelbindungen (C=O, C=C) verursacht wird. Generell sind die IR-Spektren der Hydroxylamine denen der entsprechenden Vorstufen sehr ähnlich.

Die Hydroxylamine ergaben bei den normalen EI-Massenspektren nicht immer das Molekölion. In diesen Fällen wurde deshalb die Elektronenspray-Ionisationsmethode mit einer Ameisensäure-haltigen Methanol-Lösung angewendet, wobei die einfach und mehrfach protonierten Molekül-Clusterionen detektiert werden konnten ($M + 1$, $M + 2$). Prominente Fragmente entstehen jeweils durch die Abspaltung der OH- und einer der beiden geminalen Phenylgruppen, sowie der Carbonylsubstituenten als Ganzes.

Ein auswertbares $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum konnte nur von der stabilen Verbindung **44a** aufgenommen werden (Abb. 41). Bedingt durch den Verlust der Aromatizität im Pyridinring erfährt das doppelt vinylog zum NOH stehende H-9 den größten diamagnetischen Shift (6,1 ppm). Auch die beiden als AB-Signale registrierten Protonen H-5 und H-6 erfahren die erwarteten Hochfeldverschiebungen und sind im 500 MHz-Spektrum deutlich abgesetzt vom Multiplett der übrigen aromatischen Protonen (s. Abb.41).

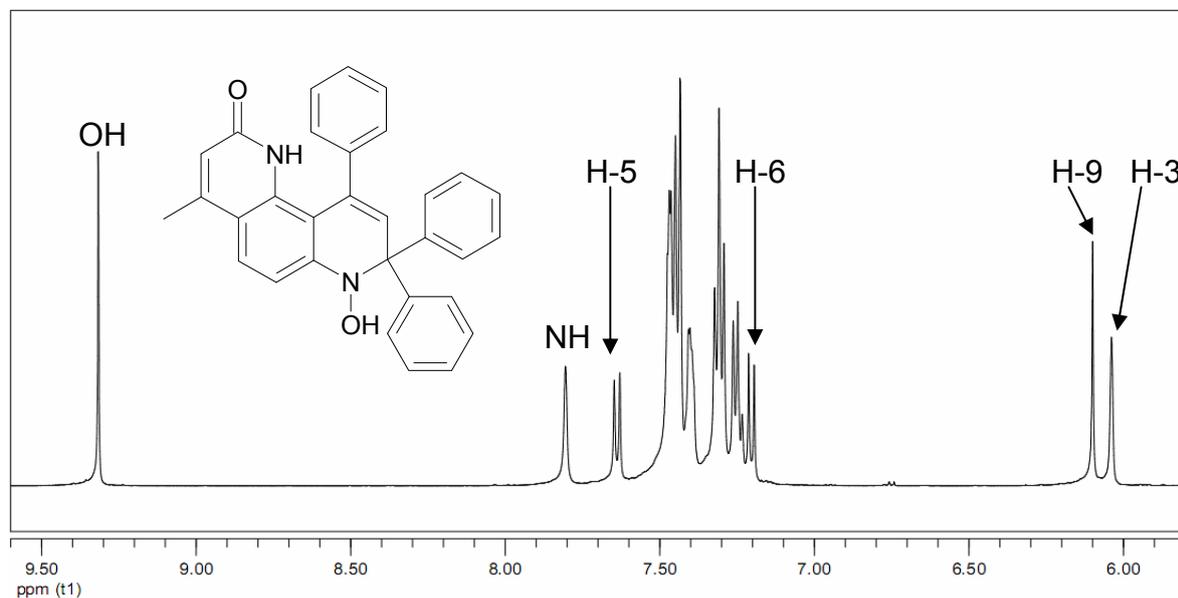
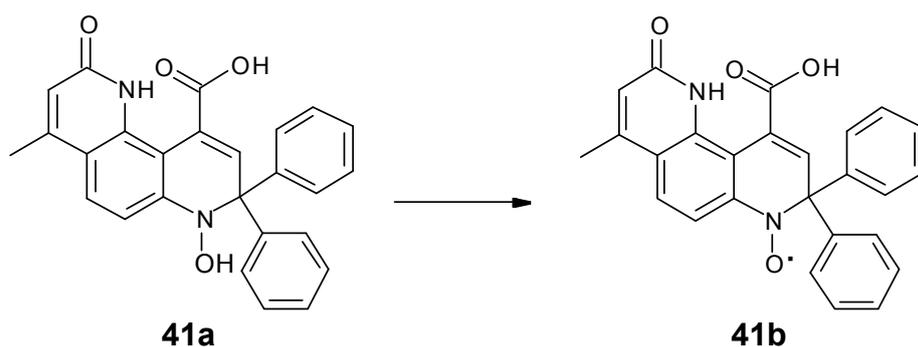


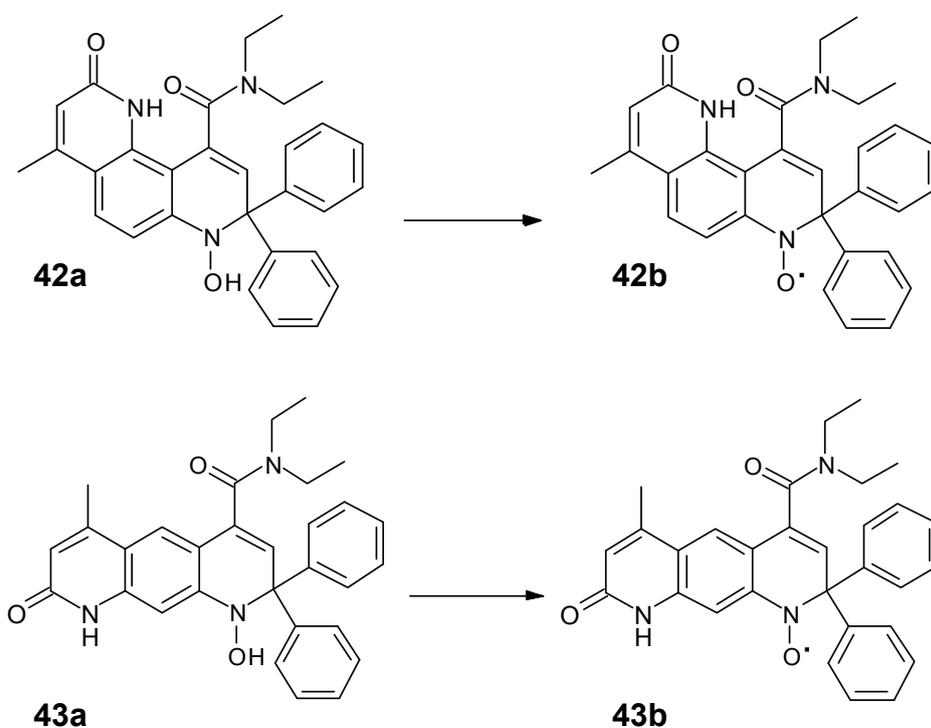
Abb. 40 : Spektrum des Hydroxylamins **44a** in $\text{DMSO-}d_6$ (500 MHz)

7.2 Bildung von 41b



Das nach der Umsetzung von **34** mit Phenylmagnesiumbromid erhaltene Rohprodukt **41a** wird in Methylenchlorid gelöst und mit überschüssigem Blei(IV)-oxid über einen Zeitraum von 6-7 Tagen bei Raumtemperatur gerührt.⁷⁵ Nach dem Absaugen über eine Fritte engt man das Filtrat ein und fällt das Radikal durch Zugabe von Petrolether in Form von violetten Kristallen.

7.3 Bildung von 42b und 43b

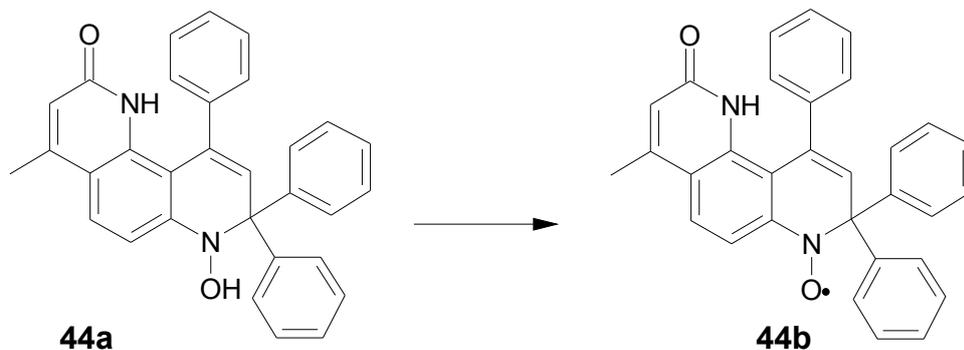


⁷⁵ Calder A., Forrester A. R., J. Chem. Soc., **1969**, C, 1459-1464

Die entsprechenden Hydroxylamine werden in einem 2-Phasen-System aus Methylenchlorid und wässriger, hydrogencarbonathaltiger Hexacyanoferrat(III)-Lösung oxidiert. Die rohen Nitroxide **42b** und **43b** werden nach chromatographischer Reinigung umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man **42b** als tief dunkelviolette und **43b** in Form dunkelgrüner Kristalle.

Eine Oxidation mit Permanganat ist in diesen Fällen ungünstig, da größere Mengen an Nebenprodukten gebildet und die gewünschten Radikale nur in geringer Ausbeute erhalten werden.

7.4 Bildung von 44b



Das nach der Grignard-Reaktion erhaltene Hydroxylamin **44a** ist überraschenderweise gegenüber Blei(IV)oxid vollkommen stabil und auch mit Kaliumhexacyanoferrat(III) kommt es zu keiner messbaren Umsetzung. Das Einleiten von fein verteiltem Luftsauerstoff in eine Methylenchlorid-Lösung führte ebenfalls zu keiner Umsetzung.

Die besten Ergebnisse brachte folgendes Vorgehen: Das Hydroxylamin **44a** wird in Methylenchlorid gelöst und in einen Scheidetrichter überführt. Ein geringer Überschuss an Kaliumpermanganat wird in einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgelöst und zu der nahezu farblosen Hydroxylamin-Lösung gegeben. Beim leichten Schwenken färbt sich die Methylenchlorid-Phase aufgrund der Bildung des farbigen Radikals schon nach kurzer Zeit violett. Nun schüttelt man, bis sich das Edukt vollständig umgesetzt hat. Hierbei ist zu beachten, dass Kaliumpermanganat aufgrund seiner starken oxidativen Wirkung auch zu Folge-

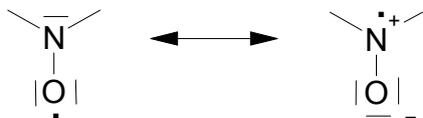
und Nebenreaktionen führen kann. Daher sollte man den Reaktionsverlauf per DC ständig kontrollieren. Nach Abschluss der Reaktion trennt man die organische Phase ab und engt sie nach der üblichen Prozedur am Rotavapor ein.

Das rohe Radikal wird durch SC an Kieselgel gereinigt. Die ausgewählten Fraktionen werden eingengt, wobei man einen violett gefärbten, lackartigen Niederschlag erhält. Man löst in etwas Methylenchlorid an, gibt Ether zu und versetzt es zur Fällung mit Petrolether. Nach dem Entfernen des Methylenchlorids und des Ethers am Rotationsverdampfer bilden sich in der Petroletherphase schwarzviolette Kristalle, die abgesaugt werden können.

7.5 Charakterisierung der Aminoxye durch Elektronenspinresonanz-Spektroskopie (ESR)

Die hergestellten Aminoxy-Radikale sind paramagnetische Verbindungen, die sich deshalb nicht durch NMR-Spektroskopie identifizieren lassen. Zur Charakterisierung und Absicherung der Struktur kann alternativ die Elektronenspinresonanz Spektroskopie (ESR) dienen. Hierbei werden im Gegensatz zur NMR-Spektroskopie nicht die entsprechenden Atomkerne und deren Spin ausgenutzt, sondern der Eigendrehimpuls eines einsamen, nicht spinkompensierten Elektrons und dessen Wechselwirkungen mit magnetischen Kernen in seiner Umgebung. Ohne äußere Einflussnahme sind die Elektronenspins entartet, d. h., das durch ihre Rotation induzierte Magnetfeld besitzt keine räumliche Orientierung. Bringt man die Probe in ein homogenes Magnetfeld, so folgt hieraus analog der NMR-Spektroskopie eine Ausrichtung mit diskreten Energieniveaus. Diese Orientierung kann parallel oder antiparallel zum Magnetfeld ausgerichtet sein. Bei der Bestrahlung der Probe mit Mikrowellen tritt bei einer charakteristischen Frequenz Resonanz auf und energieärmeren Elektronen werden angeregt, sodass Energie absorbiert wird. Diese Absorptionssignale weisen eine Hyperfeinstruktur auf, die durch Wechselwirkungen des Elektrons mit den Magnetfeldern mehr oder weniger weit entfernter Kerne zustande kommt. So sorgt ein Stickstoffatom ^{14}N mit $I = 1$ für die

Aufspaltung zu einem Triplett, während ^1H -Kerne mit $I = \frac{1}{2}$ zu einer Dublettstruktur des Resonanzsignals führen.



Bei den Nitroxiden liegt das eigentliche radikalische Zentrum beim Aminoxy-Stickstoff. Dies führt bei den untersuchten Verbindungen jeweils zu einem gut sichtbaren Triplett mit einer großen Kopplungskonstante $\alpha(\text{N}) \approx 0,95 \text{ mT}$.

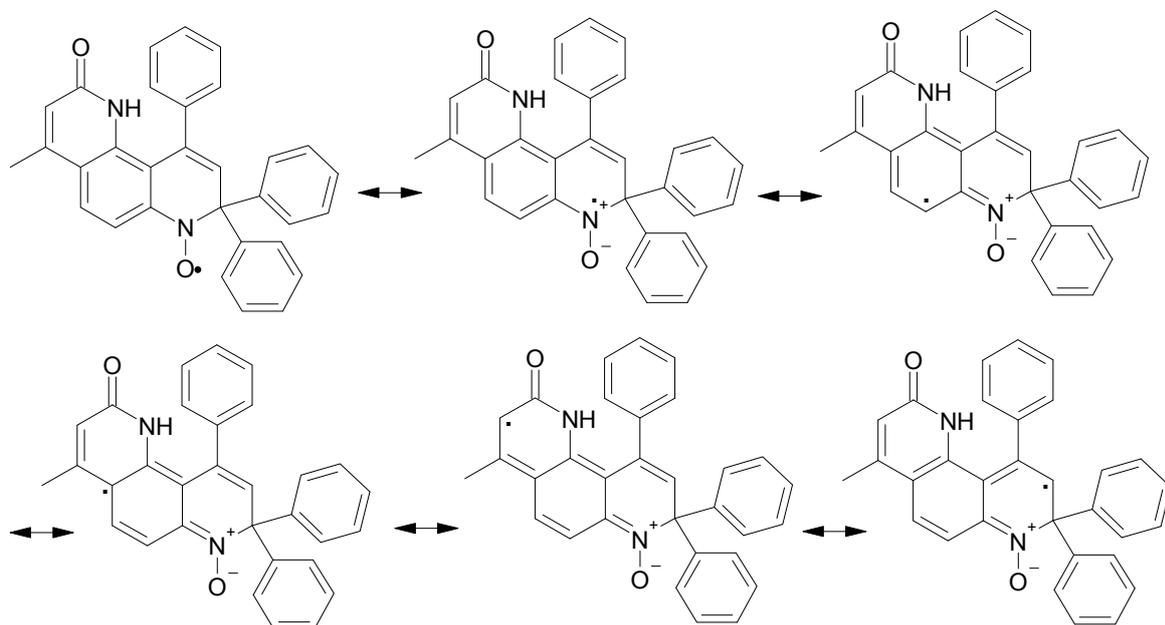


Abb. 41: Auswahl möglicher Grenzstrukturen der Verbindung **44b**

Da das einzelne Elektron über den gesamten Heterocyclen delokalisiert ist (s. Abb. 41), ergeben sich weitere, weniger stark ausgeprägte Kopplungen. Je mehr Bindungen zwischen dem radikalischen Zentrum und den koppelnden Wasserstoffkernen liegen, desto kleiner sind hier die Kopplungskonstanten. Diese lassen sich nicht mehr direkt aus den Spektren entnehmen, sondern werden über ein spezielles Computerprogramm solange iteriert, bis das gemessene und das iterierte Spektrum deckungsgleich sind. Daraus ergeben sich dann die Kopplungen.

Das Grundgerüst der Heterocyclen von **41b**, **42b** und **44b** unterscheidet sich nicht voneinander, so dass sehr ähnliche ESR-Spektren resultieren.

7.5.1 ESR-Spektrum von **41b**

Für die Verbindung **41b** war es trotz großer Anstrengungen nicht möglich, ein simuliertes Spektrum zu erstellen, so dass nur das experimentelle Spektrum hier abgebildet wird. Verantwortlich hierfür sind wahrscheinlich kleine Mengen von Verunreinigungen, aus denen ein asymmetrisches Diagramm erhalten wurde.

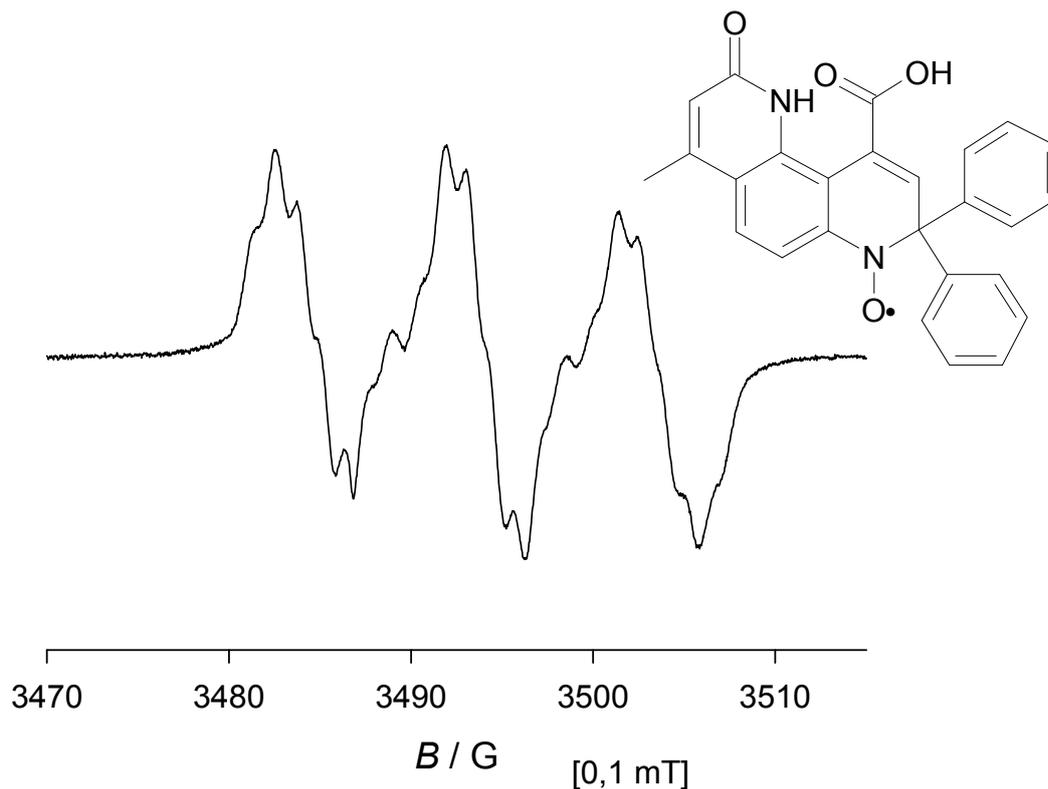


Abb. 42: ESR-Spektrum von **41b** in Methylenchlorid

7.5.2 ESR-Spektrum von **42b**

Erfolgreicher war dagegen die Iteration von **42b**, die mit Hilfe der Simulation zu aussagekräftigen Werten über die beteiligten Kopplungen führten (s. Abb. 42).

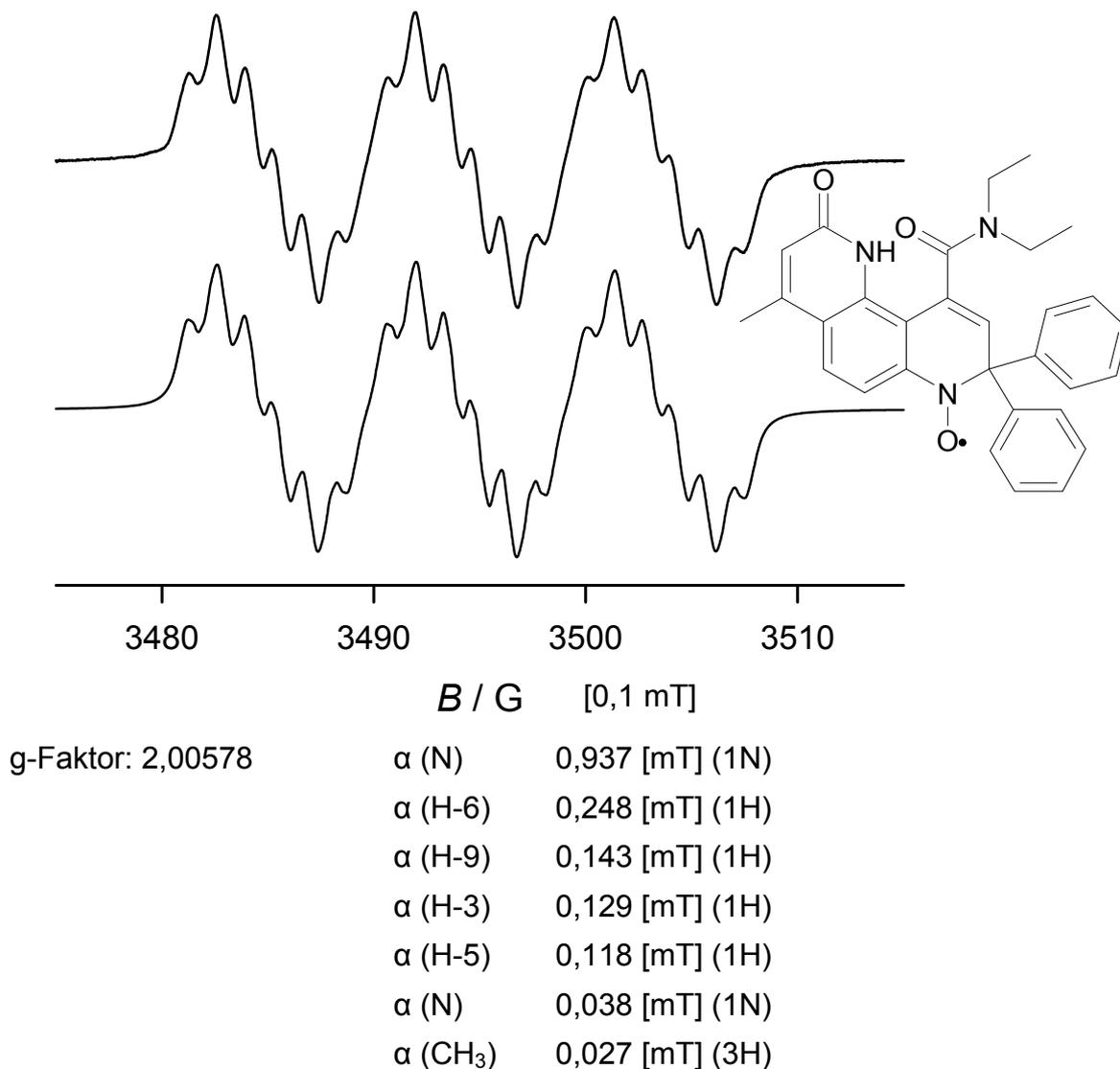
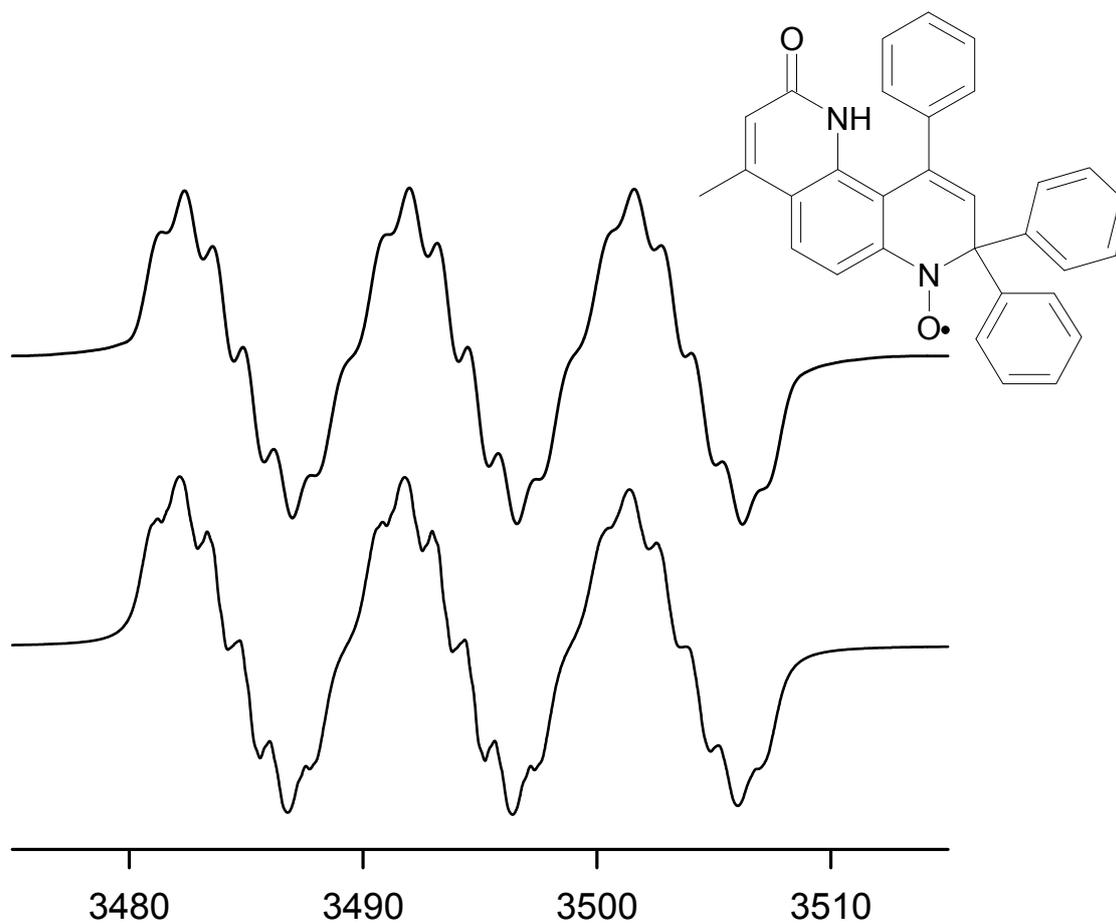


Abb. 43: ESR-Spektrum von **42b** in CHCl_3 , oben: Experiment, unten: Simulation

Die zweitgrößte Kopplung besitzt das einzelne Elektron zum H-6, da es sich in allylischer Position befindet. Da die übrigen Kopplungskonstanten sich kaum voneinander unterscheiden, ist eine sichere Zuordnung zu H-3, H-5 und H-9 nur bedingt möglich. Eindeutig ist aber, dass sogar die Methylgruppe und das zweite Stickstoff-Atom im Pyridon-Ring an der Wechselwirkung beteiligt sind und kleine Kopplungskonstanten aufweisen.

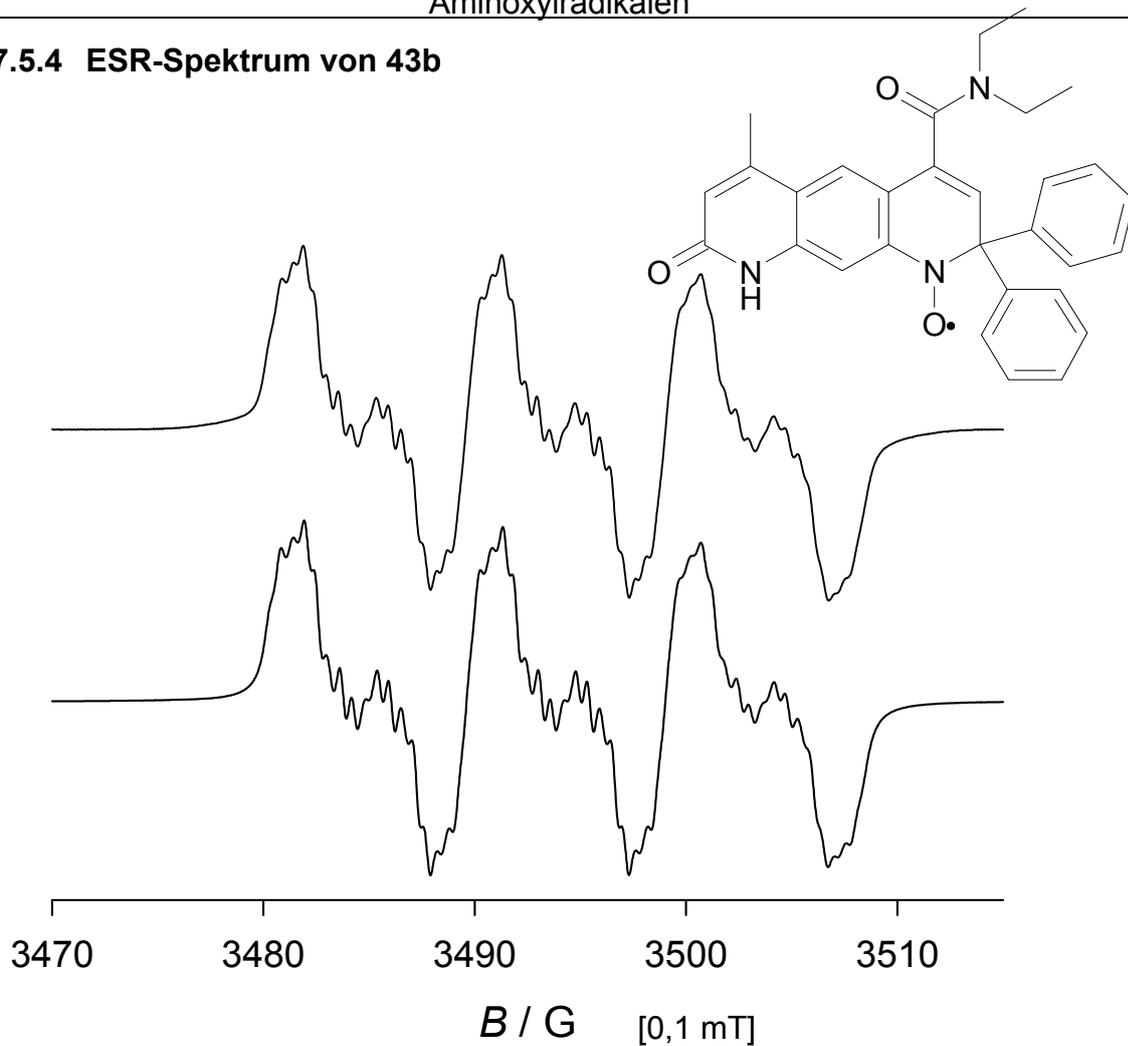
7.5.3 ESR-Spektrum von **44b**

	B / G	[0,1 mT]
g-Faktor: 2,00577	α (N)	0,961 [mT] (1N)
	α (H-6)	0,240 [mT] (1H)
	α (H-9)	0,148 [mT] (1H)
	α (H-3)	0,114 [mT] (1H)
	α (H-5)	0,093 [mT] (1H)
	α (N)	0,035 [mT] (1N)
	α (CH ₃)	0,030 [mT] (3H)

Abb. 44 : ESR-Spektrum von **44b** in Methylenechlorid, oben: Experiment, unten: Simulation

Dieses ESR-Spektrum gleicht naturgemäß dem von **42b** sehr, doch lassen sich leicht veränderte Kopplungskonstanten errechnen, deren Beträge hinreichend weit auseinander liegen, sodass man alle rechnerisch ermittelten Werte mit einiger Sicherheit zuordnen kann (s.Abb. 44).

7.5.4 ESR-Spektrum von **43b**



g-Faktor: 2,270

α (N)	0,939 [mT] (1N)
α (H-10)	0,349 [mT] (1H)
α (H-3)	0,168 [mT] (1H)
α (H-7)	0,115 [mT] (1H)
α (H-5)	0,094 [mT] (1H)
α (CH ₃)	0,050 [mT] (3H)
α (N)	0,016 [mT] (1N)

Abb. 45: ESR-Spektrum von **43b** in Methylenchlorid, oben: Experiment, unten: Simulation

Die Hyperfeinstruktur dieses ESR-Spektrums signalisiert auf den ersten Blick, dass es sich hierbei um ein anderes heterocyclisches Ringsystem handelt. Die Iteration ergibt die in Abb. 45 aufgeführten Kopplungskonstanten.

8 Umsetzung der Radikale 42b, 43b und 44b mit Benzolsulfhydroxamsäure (BSH)

Die in genügender Menge zur Verfügung stehenden Radikale **42b**, **43b**, und **44b** sollten nun auf ihre Tauglichkeit im Hinblick auf die gewünschten Eigenschaften untersucht werden. Erst danach konnten die beiden entscheidenden Fragen beantwortet werden:

- Reagieren die Radikale mit NO?
- Welche Reaktionsprodukte können isoliert und charakterisiert werden?

Auf Grund der Erfahrungen aus früheren Arbeiten kamen für eine Exposition mit NO grundsätzlich verschiedene Verfahren in Betracht:

- Einleitung von NO-Gas unter aeroben oder anaeroben Bedingungen.
- Einsatz von spontan-freisetzenden NO-Donoren wie den NONO-aten NOC-15 oder NOC-18.
- Oxidative NO-Bildung aus Benzolsulfhydroxamsäure (BSH).

Nach einigen Vorversuchen ergab sich, dass das letztgenannte Verfahren vorteilhaft ist, da es hierbei zur kontinuierlichen Freisetzung solcher Mengen von NO kommt, die nach einer vernünftigen Reaktionsdauer reproduzierbar zur Bildung isolierbarer Reaktionsprodukte führen. Leitet man NO-Gas ein, so erhält man zwar ebenfalls eine vollständige Umsetzung der Radikale, doch sind diese Bedingungen nicht annähernd vergleichbar mit den Anforderungen an eine NO-Detektion in biologischer Umgebung.

Zur Untersuchung der NO-Reaktion der dargestellten Radikale wurde NO aus BSH mittels Kaliumhexacyanoferrat(III) freigesetzt. Dabei kommt es nach der Deprotonierung und anschließender Oxidation des Anions zur Abspaltung von NO unter Bildung der Benzolsulfinsäure.

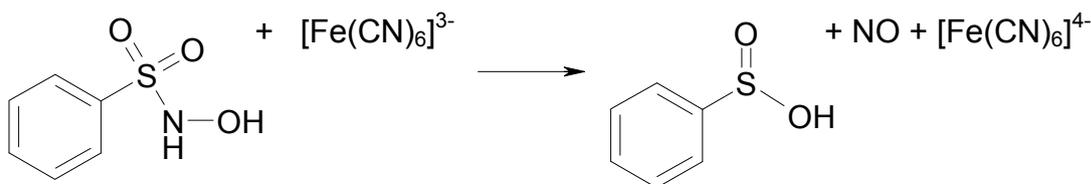


Abb. 46: Freisetzung von NO aus BSH

Um Nebenreaktionen mit Sauerstoff auszuschließen, wurde unter anaeroben Bedingungen gearbeitet. Die entsprechenden Radikale (je 1 mmol) werden zunächst zusammen mit 0,5 mmol BSH in Ethanol gelöst und mit soviel wässrigem Phosphatpuffer (pH 7,4) vermischt, dass keinerlei Fällung auftrat. Anschließend tropft man die wässrige Kaliumhexacyanoferrat(III)-Lösung (1 mmol) langsam über einen Zeitraum von 30 Minuten zu und rührt unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur. Im direkten Anschluss werden erneut 0,5 mmol BSH zugegeben und Kaliumhexacyanoferrat(III)-Lösung (1 mmol) zugetropft. Nach der Zugabe der dritten Portion rührt man noch eine weitere Stunde.

Zu Beginn der Reaktion sind die Lösungen von **42b** und **44b** violett gefärbt, die Lösung des linear anellierten Radikals **43b** hingegen ist grün. Im Verlauf der Reaktion nimmt die Intensität dieser Färbungen ab und alle Ansätze erhalten einen rötlich orangen Farbton. Nach beendeter Reaktion versetzt man den Ansatz mit einer gesättigten Kochsalzlösung, um beim Ausschütteln gegen Methylchlorid zwei Phasen zu erhalten. Die Methylchlorid-Phase wird zum Entfernen des Ethanols mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Danach werden die Reaktionsprodukte säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt. Neben den erhofften fluoreszierenden sekundären Aminen entstehen als weitere Substanzen die jeweils in „ortho“-Position zum Stickstoff ständigen Nitroverbindungen, sowie je nach Edukt noch weitere Nebenprodukte.

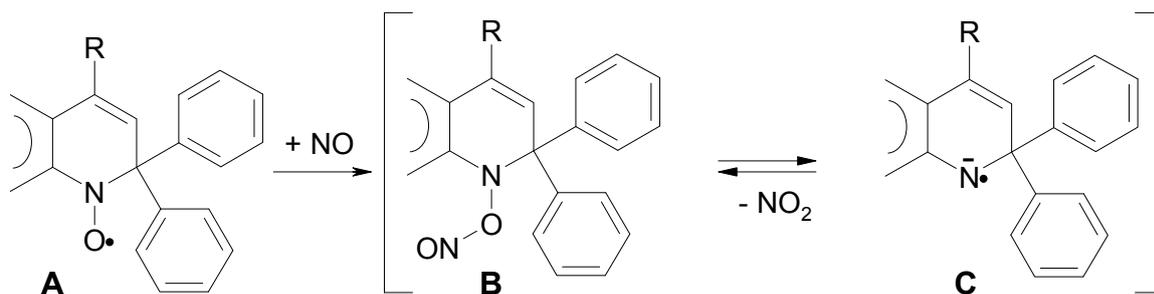


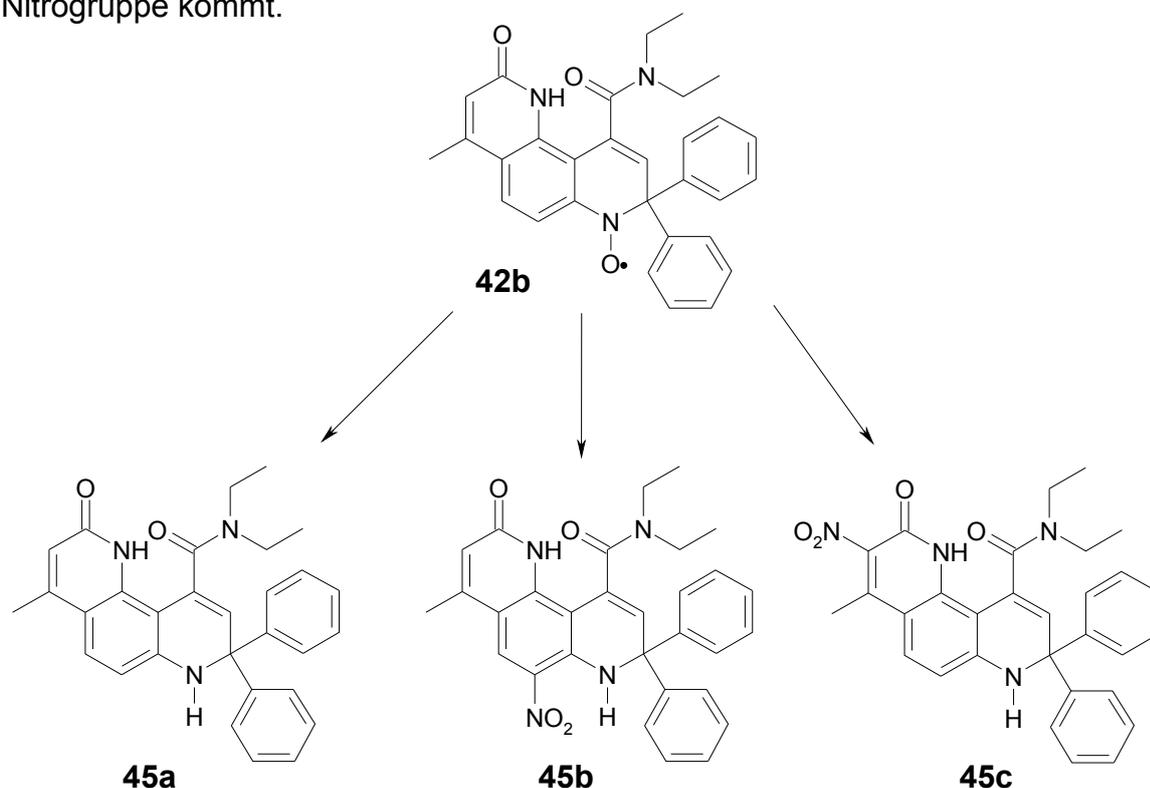
Abb. 47: Angenommener Mechanismus bei der NO-Reaktion der Chinolinyloxyle

Auf Grund des erhaltenen Produktspektrums kann davon ausgegangen werden, dass der früher postulierte Mechanismus für die NO-Reaktion der Chinolinyloxyle auch bei den anellierten Derivaten gültig ist (Abb. 47). Nach reversibler Reaktion von **A** mit NO entsteht ein Hydroxylamin-Salpetrigrsäureester **B** der unter Abspaltung eines NO₂-Radikals ein mesomeriestabilisiertes Aminylradikal **C** bilden kann. Dieses reagiert anschließend entweder zu stabilen C-nitrierten Endprodukten weiter (vor allem bei hoher Konzentration von Nitro-Radikalen) oder wird durch Aufnahme eines H-Radikals aus der „Umgebung“ zum ebenfalls stabilen nicht nitrierten 1,2-Dihydrochinolin reduziert.

8.1 Reaktionsprodukte der Umsetzung von 42b mit BSH

Das fast farblose, auf der DC und in Lösung stark fluoreszierende Amin **45a** besitzt keine charakteristischen Absorptionsbanden für die „neue“ NH-Valenzschwingung im IR-Spektrum, die es eindeutig identifizieren würden. Bei der massenspektrometrischen Untersuchung zeigt sich hier, wie auch bei den übrigen Reaktionsprodukten von **42b**, das typische Fragmentierungsmuster mit M -72 (für Diethylamin), M -77 (für Phenyl) und M -100 (für Diethylamid).

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren erlauben eine eindeutige Strukturbestimmung der Reaktionsprodukte. Interessant ist die in allen Spektren beobachtete long-range-Kopplung des NH-(7)-Protons mit H-9, die auch aus früheren Arbeiten an ähnlichen Verbindungen bekannt war. Dies führt entweder zu einer Verbreiterung des H-9-Signals oder wie bei **45c** zu einem scharfen Dublett mit einer Kopplungskonstante von 1,8 Hz. Nach dem D_2O -Austausch treten diese Signale dann als scharfe Singulets auf. Eine Ausnahme bildet die „ortho-Nitro“-Verbindung **45b** bei der kein einfacher D_2O -Austausch des NH-(7) beobachtet wird, da es hier offensichtlich zur Ausbildung einer sehr starken H-Brücke zum Sauerstoff der Nitrogruppe kommt.



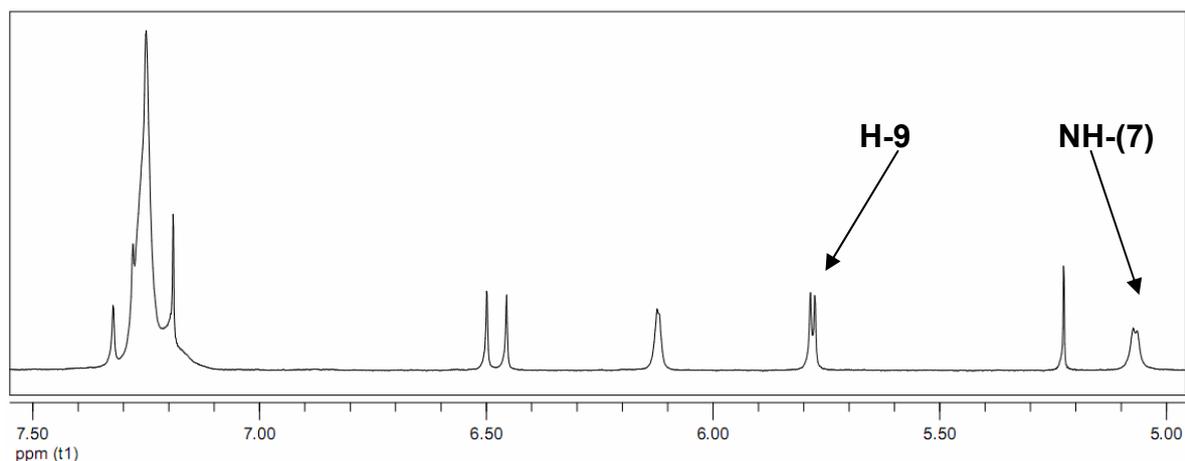


Abb. 48: Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums (500 MHz) von **45a** in CDCl_3

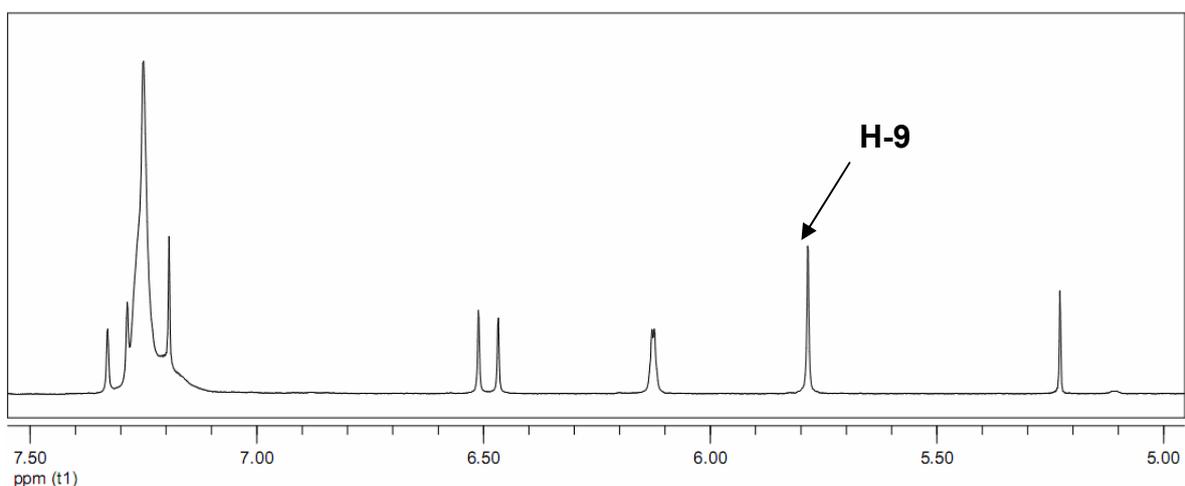
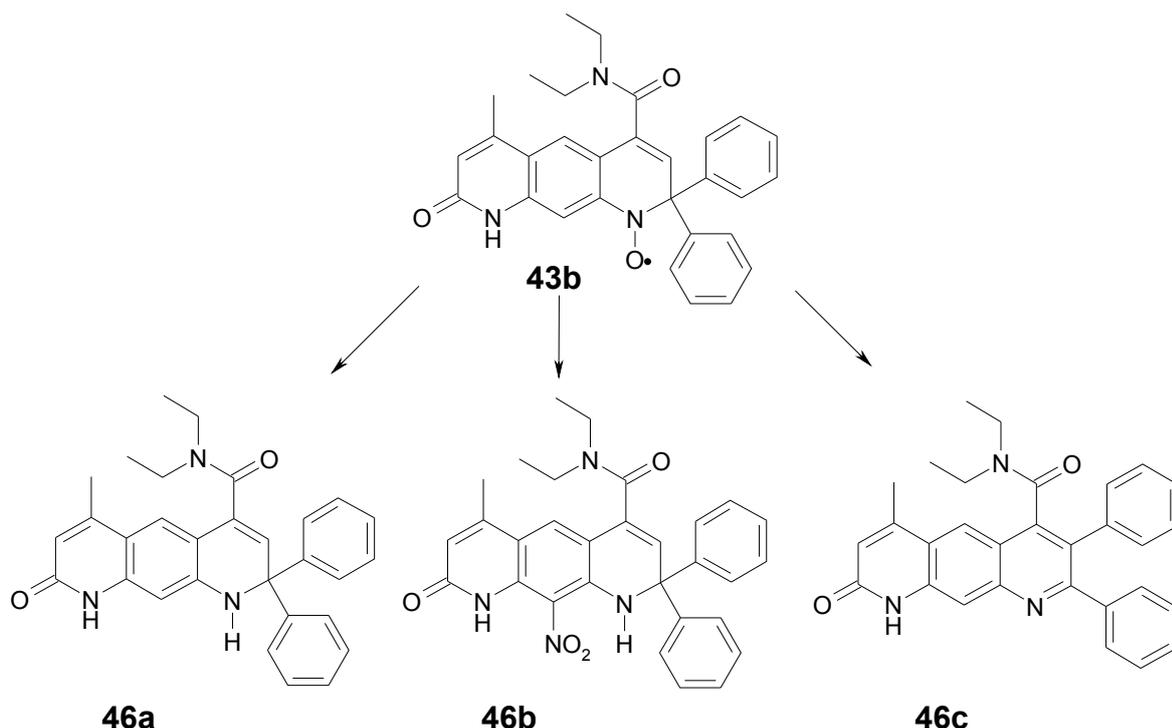


Abb. 49: Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums (500 MHz) von **45a** in CDCl_3 nach D_2O -Austausch

Das intensiv rot gefärbte „6-Nitro“-Produkt **45b** zeigt im IR-Spektrum eine ausgeprägte NH-Valenzschwingung bei 3320 cm^{-1} . Im EI-Massenspektrum fällt die Abspaltung der Nitrogruppe auf ($M - 46$). Am aufschlussreichsten ist das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, da man wegen der Nitrogruppe in Position 6 nur noch Singulett-Signale für die heteroaromatischen Protonen detektieren kann. Zudem ist H-5 jetzt bei sehr tiefem Feld zu finden.

8.2 Reaktionsprodukte der Umsetzung von 43b mit BSH

Nach der gemäß der **AAV 11** durchgeführten NO-Reaktion von **43b**, wurden die Produkte **46a**, **46b** und **46c** isoliert und identifiziert. Daneben bildeten sich noch weitere Nebenprodukte, die allerdings wegen der sehr geringen Mengen nicht analysenrein erhalten wurden.



Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **46a** zeigt die vier erwarteten Singulett-Signale für die heteroaromatischen Protonen (s. exp. Teil). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Nitro-Verbindung **46b** fällt auf, dass das Signal für NH-(1) nach D_2O -Zugabe nicht verschwindet. Dies entspricht exakt den Eigenschaften der „ortho“-Nitro-Verbindung **45b**, da es hier wie dort zur Ausbildung einer stabilen H-Brücke kommt. Im Massenspektrum von **45b** ließ sich kein Molpeak finden. Ein deutliches Fragment bei $m/z = 431$ ($M - 77$) zeigt hier die bevorzugte Abspaltung eines Phenylrestes an.

Das Massenspektrum und die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten von **46c** weisen dieses Nebenprodukt als ein 2,3-diphenyliertes „aromatisches“ Chinolin-Derivat aus. Das Molekülion ist um 2 Einheiten „leichter“ als bei **46a** und die Signale von NH-(1) und H-3 fehlen. Dafür sind vor allem die beiden Protonen des mittleren

Benzolrings H-5 und H-10, wie zu erwarten, relativ stark zu tiefem Feld verschoben. Charakteristisch für die aromatisierte Struktur sind über dies die abgesetzten Multipletts für die ortho-Protonen der beiden Phenylsubstituenten.

Die Entstehung von **46c** lässt sich nur durch die Wanderung einer der beiden geminalen Phenylreste verstehen. Eine derartige Umlagerung wurde früher auch bei ähnlichen nicht anellierten 1,2-Dihydrochinolinen beobachtet und dort auf die Oxidation eines intermediär gebildeten Aminylradikals (s. Abb. 74 **C**) zum Nitreniumion zurückgeführt.⁵⁵

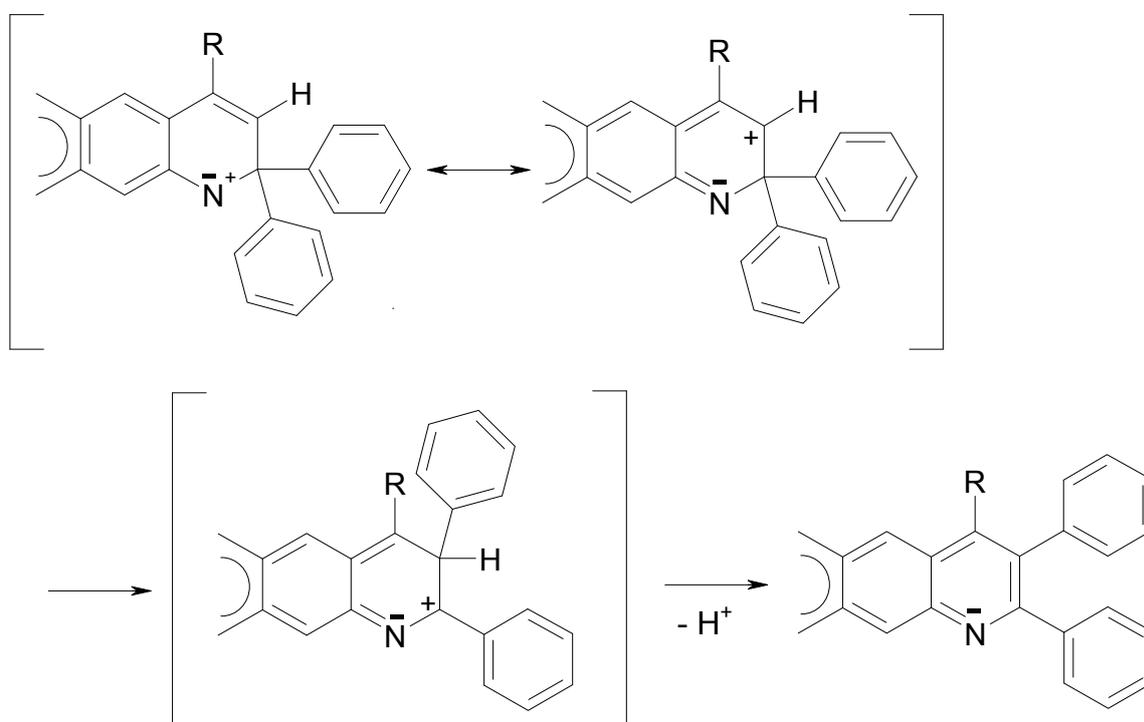
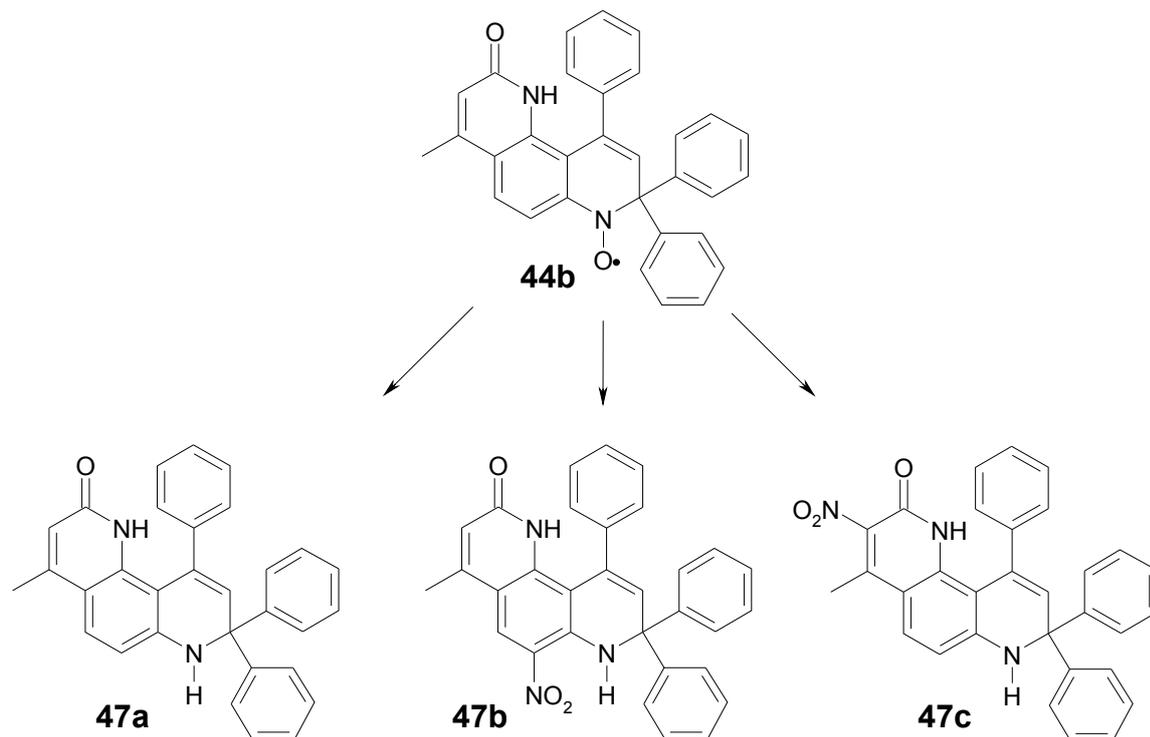


Abb. 50: Möglicher Mechanismus der Phenylumlagerung

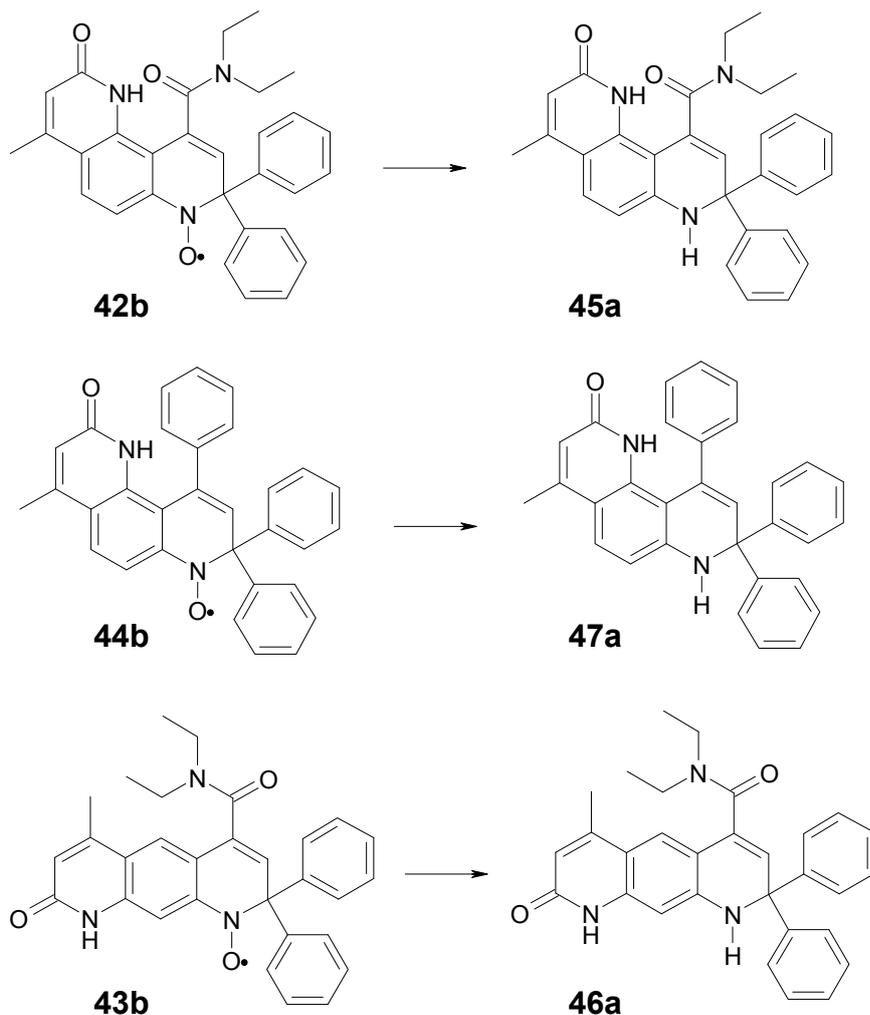
8.3 Reaktionsprodukte der Umsetzung von 44b mit BSH



Nach der unter Standard-Bedingungen durchgeführten NO-Reaktion von **44b** konnten drei Hauptprodukte isoliert und charakterisiert werden, die sowohl in den physikalischen, als auch in den spektroskopischen Eigenschaften denen der Amide **45a-c** entsprechen (s. exp. Teil).

8.4 Fluoreszenz-Eigenschaften der nicht nitrierten anellierten 1,2-Dihydrochinoline 45a, 46a und 47a

Nach der Umsetzung der Radikale **42b**, **43b** und **44b** ließ sich schon bei der Betrachtung der Dünnschichtchromatogramme erkennen, dass neben den nicht fluoreszierenden Nitro-Verbindungen vor allem die unter UV-Licht (365 nm) stark fluoreszierenden Verbindungen **45a**, **46a** und **47a** entstanden sind.



Die nach der sc Reinigung erhaltenen DC-reinen Substanzen wurden auf ihre UV/Vis-Absorptions- und Fluoreszenzeigenschaften untersucht und vermessen. Hierzu wurden die Verbindungen in Methylenchlorid gelöst und bei Raumtemperatur vermessen. Die Abbildungen der UV/Vis-Spektren wurden mit der gleichen Konzentration (50 $\mu\text{mol/l}$) aufgenommen. Hieraus kann man die in Tabelle 4 angegebenen Absorptionsmaxima entnehmen. Die Spektren von **45a** und **47a** ähneln sich sehr, während die Verbindung **46a** ein bathochrom verschobenes Absorptionsmaximum aufweist. Durch Einsetzen der ermittelten

Werte bei $\lambda = 370$ nm in die Lambert-Beer'sche Gleichung ergeben sich die in Tabelle 4 aufgeführten Daten für den molaren Extinktionskoeffizienten (ϵ) bei dieser Wellenlänge. Interessanterweise besitzen hier alle vermessenen Substanzen etwa den gleichen Wert für ϵ .

	$\lambda_{\max 1}$	$\lambda_{\max 2}$	$\log \epsilon$ (370 nm)
45a	310 nm	368 nm	4,17
47a	313 nm	366 nm	4,16
46a	261 nm	383 nm	4,12

Tabelle 4: Absorptionsdaten der untersuchten Verbindungen

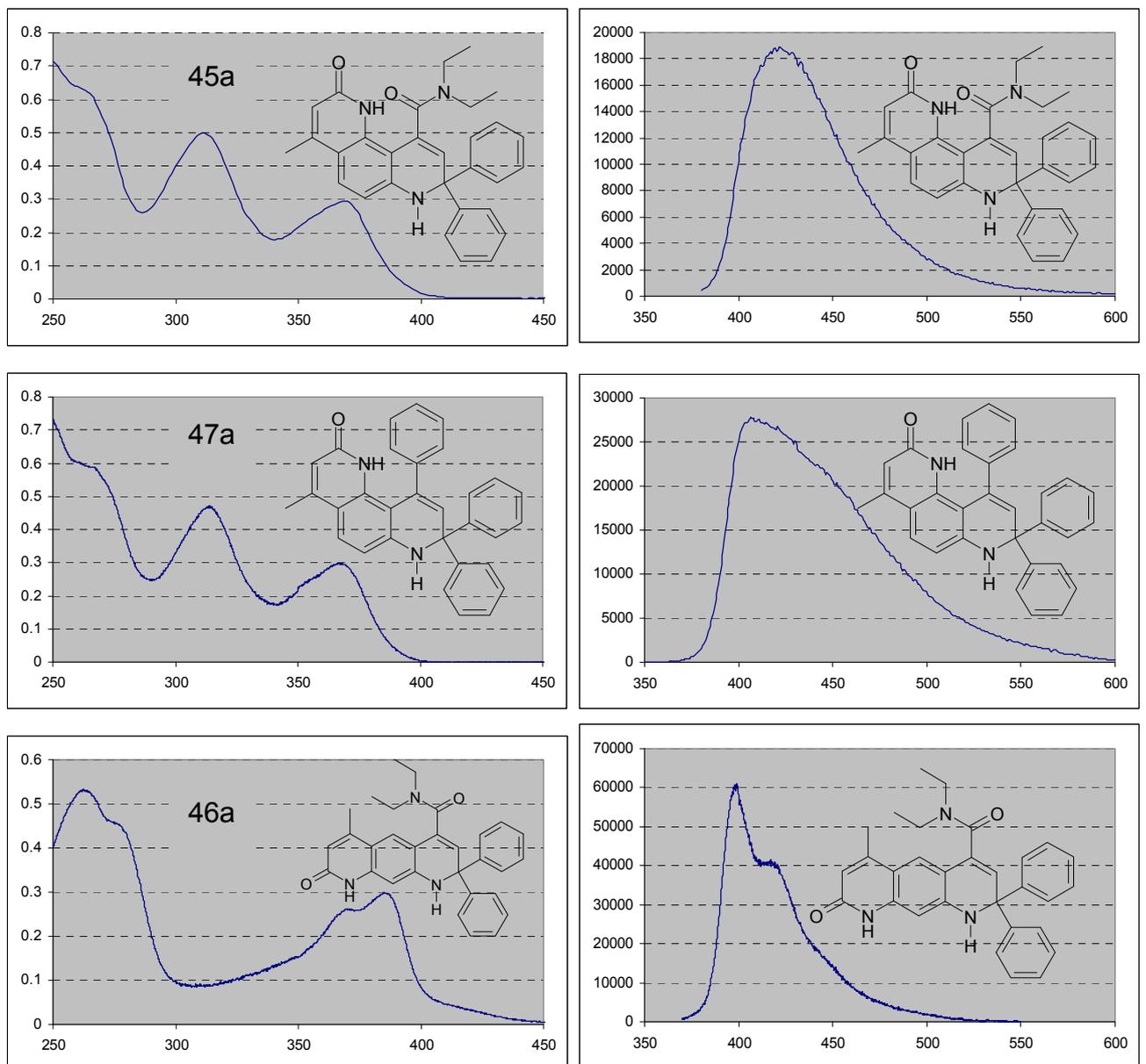


Abb. 51: UV/Vis-Absorptions-Spektren (links) und Fluoreszenz-Spektren (rechts)

Eine zunächst versuchte Anregung der Elektronen bei $\lambda = 315$ nm führte zu keiner Fluoreszenz. Dagegen zeigten die Verbindungen nach einer Anregung bei 370 nm die in Abbildung 47 (rechts) gezeigte Fluoreszenz.

Da sich **45a** und **47a** in ihrer Molekülstruktur nur an Position 10 unterscheiden, aber ansonsten das gleiche Grundgerüst besitzen, resultieren hieraus sehr ähnliche Absorptionsspektren. Das Emissionsmaximum von **45a** liegt bei 424 nm, das von **47a** bei 410 nm.

Die intensivste Fluoreszenz zeigte bei gleicher Konzentration die Verbindung **46a**, die ebenfalls bei $\lambda = 370$ nm angeregt wurde und ein Fluoreszenzmaximum bei 399 nm besitzt.

Eine sichere Detektion aller Verbindungen konnte bis zur Grenzkonzentration von 5×10^{-10} mol/l realisiert werden.

9 Zusammenfassung

Die physiologische Bedeutung des metastabilen Radikals Stickstoffmonoxid (NO) und seine Identität mit dem EDRF sind erst seit ca. 20 Jahren bekannt. Dass das endogen gebildete NO so lange unentdeckt blieb, liegt sicher an seiner kurzen biologischen Halbwertszeit und der komplexen Reaktivität. Diese Eigenschaften bedingen das immer noch aktuelle Interesse an Fragen über Bildung und Wirkung von NO als Botenstoff im Stoffwechsel. Für die Bioanalytik ergeben sich daraus hohe Ansprüche an eine selektive und sensitive NO-Detektion bei physiologisch geringen Konzentrationen. Neben physikalischen und biologischen Methoden haben sich in neuerer Zeit auch fluorimetrische Verfahren mit NO-sensitiven Molekülsonden etabliert. Die meisten der bisher bekannten Reagenzien weisen allerdings nicht das Radikal selbst, sondern das Folgeprodukt Nitrit nach.

Deshalb sollte in der vorliegenden Arbeit auf der Grundlage früherer Erkenntnisse in der Arbeitsgruppe versucht werden, eine weitere Methode zur fluorimetrischen NO-Detektion zu entwickeln, die sich nach Möglichkeit auch für ein „NO-imaging“ in biologischer Umgebung eignet.

Wegen der beschriebenen Eigenschaften von NO kamen als Messsonden nur solche Verbindungen in Frage, die mit NO direkt reagieren und danach ein Fluoreszenzsignal liefern, das mit Hilfe der konfokalen Fluoreszenzmikroskopie erfasst werden könnte.

Im Prinzip konnte dabei auf Vorarbeiten im eigenen Arbeitskreis zurückgegriffen werden, die sich mit der Entwicklung von NO-Fängern befasst hatten. Daraus ergaben sich die 2,2-diphenylierten 1,2-Dihydrochinoliny-1-oxyle (NOXYL). Diese stabilen freien Radikale reagieren in Abhängigkeit von der stationären NO-Konzentration zu diamagnetischen Produkten, die anfangs nur per UV/Vis-Detektion im mikromolaren Maßstab erfasst werden konnten, was für biologische Verhältnisse jedoch nicht ausreicht, da dort zu geringe NO-Konzentrationen vorliegen.

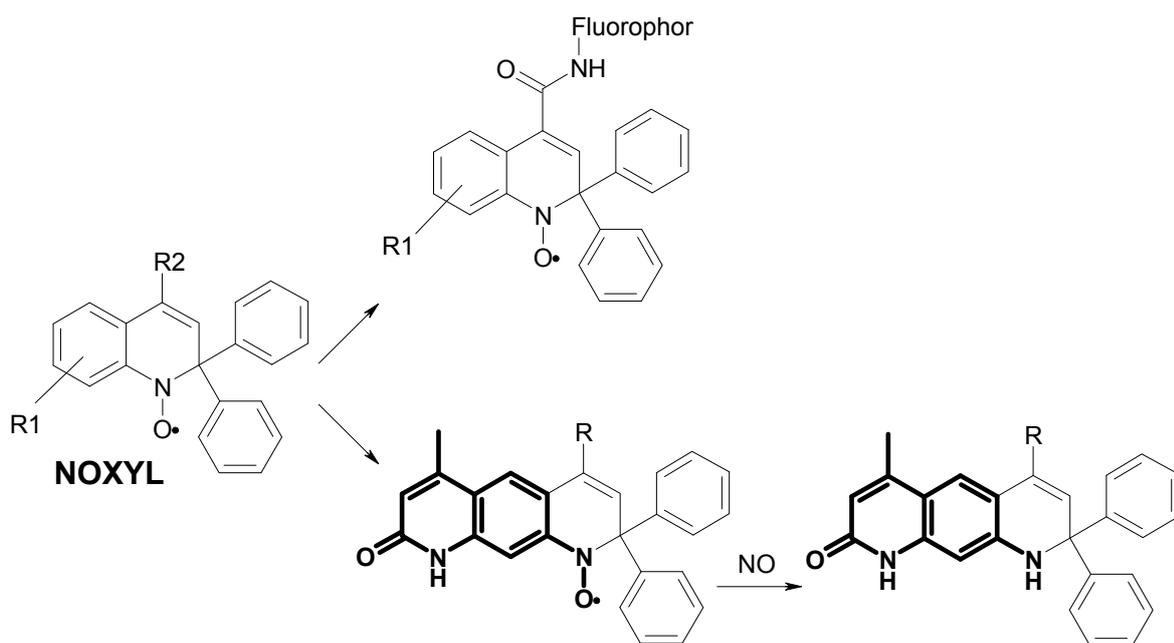
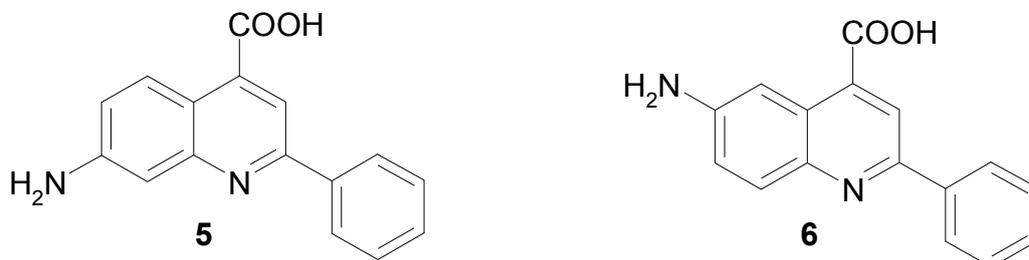


Abb. 52: Beispiel für ein [2-Pyridon]-anelliertes NOXYL und ein denkbares NO-Produkt

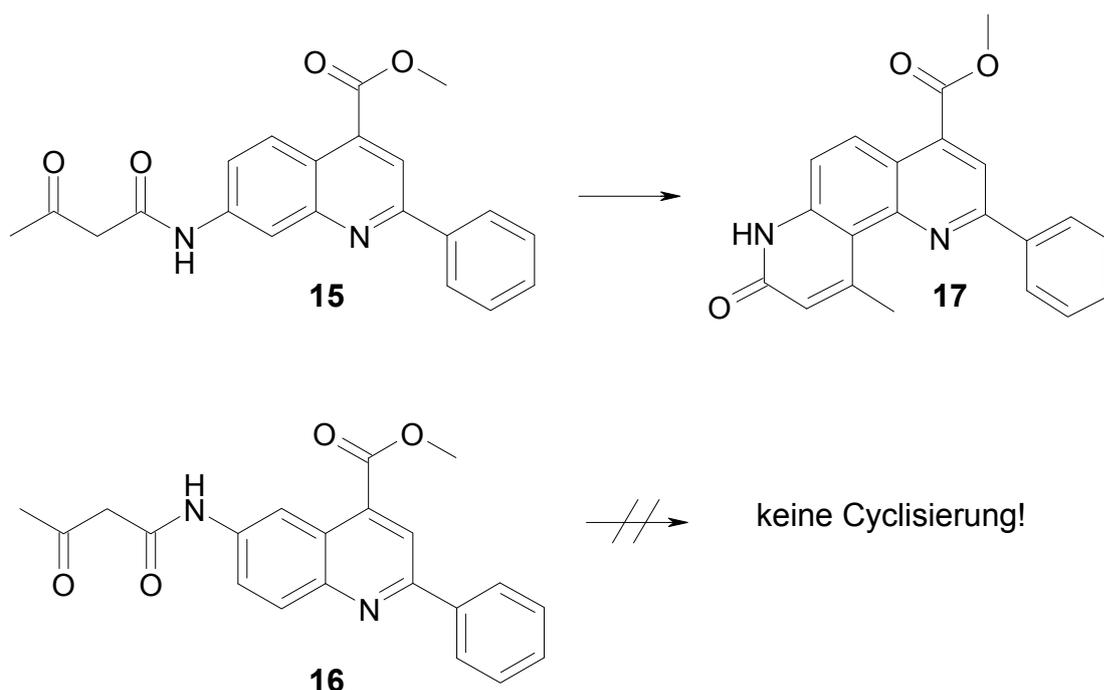
Durch eine Kombination der NO-reaktiven Eigenschaften von NOXYL ($R^2 = \text{COOH}$) mit den spektroskopischen Eigenschaften fluoreszierender Amine (Fluorophor- NH_2) wurden in einer vorangegangenen Arbeit verschiedene Amide entwickelt, die den Anforderungen grundsätzlich gerecht werden. Ein großer Nachteil dieser „NO-Detektoren“ ergab sich jedoch aus einer zu hohen Eigenfluoreszenz der radikalischen Edukte, da Radikal und Fluorophor durch eine Amidbrücke voneinander „isoliert“ sind und es dabei nur zu einem partiellen Quenching des Fluorophors kommt. Deshalb führte eine positive NO-Reaktion insgesamt zu einer relativ geringen Fluoreszenzsteigerung, die schlecht zu detektieren ist.

Ziel der vorliegenden Arbeit war deshalb die Entwicklung von NO-Reagenzien, bei denen der Fluorophor im Edukt selbst Radikalcharakter aufweist. So könnte der Quenching-Effekt des Radikals direkt und nicht nur über eine „elektronische Isolierung“ wirksam werden. Durch eine [2-Pyridon]-Anellierung von NOXYL könnten verschiedene heterocyclische Aminoxyl-Radikale resultieren, die noch die Eigenschaften eines Abfangreagenzes für NO aufweisen sollten (Abb. 52). In einer solchen Struktur ist im Gegensatz zu NOXYL ein **Aminocarbostyryl-Fluorophor**

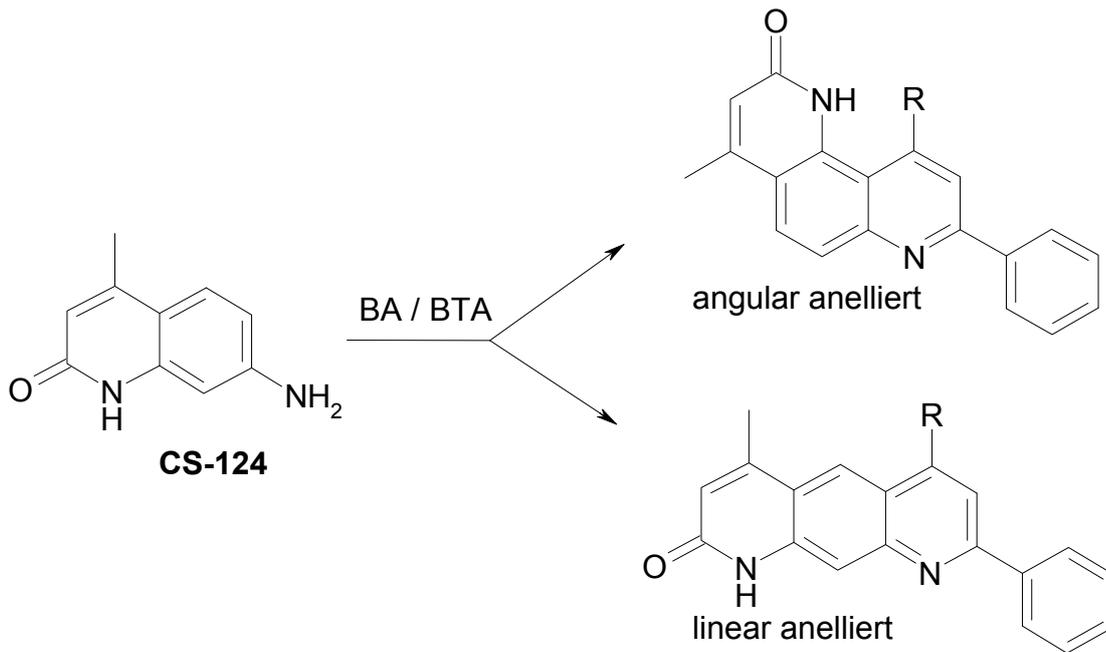
versteckt, dessen Fluoreszenz jedoch durch den immanenten Radikalcharakter intramolekular gequencht sein dürfte. Durch Verlust des Aminoxy-Sauerstoffs nach NO-Kontakt sollten daraus auch diamagnetische Produkte entstehen, die als Derivate des bekannten Fluorophors **Carbostyryl-124** aufgefasst werden können.



Zur Synthese der gewünschten Verbindung wurden zunächst die aminosubstituierten 2-Phenylchinoline **5** und **6** eingesetzt, die sich als Acetoacetylamide jedoch – nicht ganz unerwartet – nur zum Teil und dann in sehr schlechten Ausbeuten zum anellierten Heterocyclus **17** umsetzen ließ.

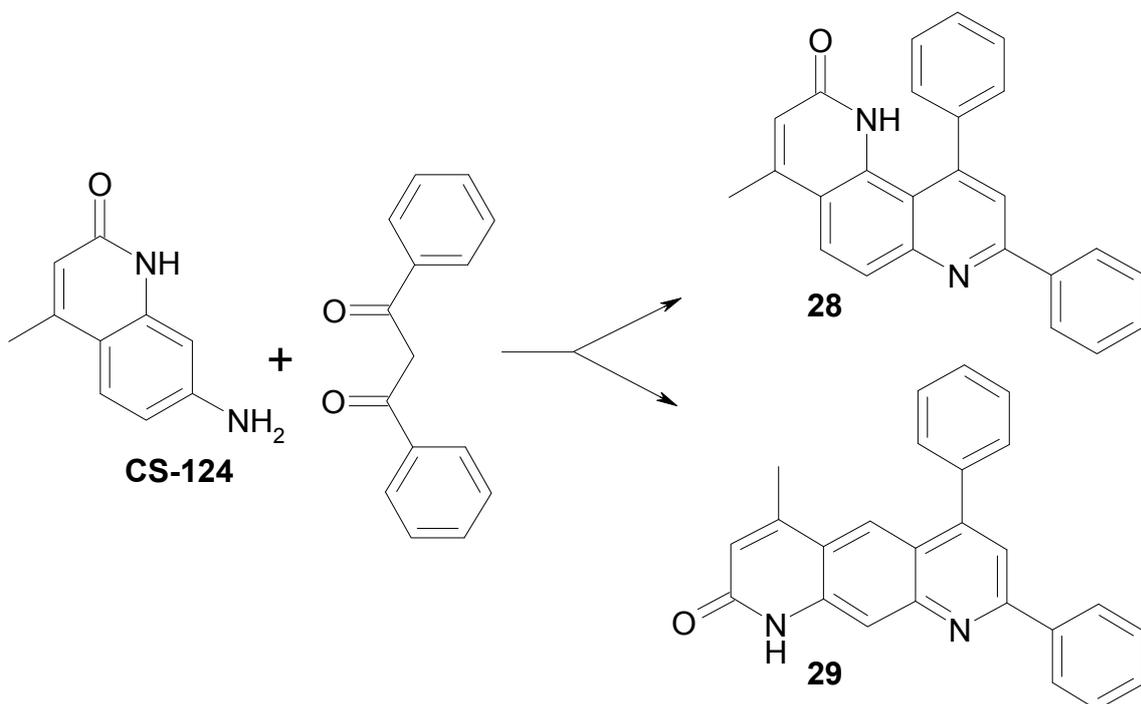


Wesentlich erfolgreicher verlief der Aufbau der gewünschten Heterocyclen ausgehend von Carbostyryl-124 (CS-124), das mit Benzaldehyd (BA) und Brenztraubensäure (BTS) zu den Produkten **21** und **22** cyclisiert werden konnte, die auf der Stufe der entsprechenden Ester **23** und **24** getrennt werden konnten.

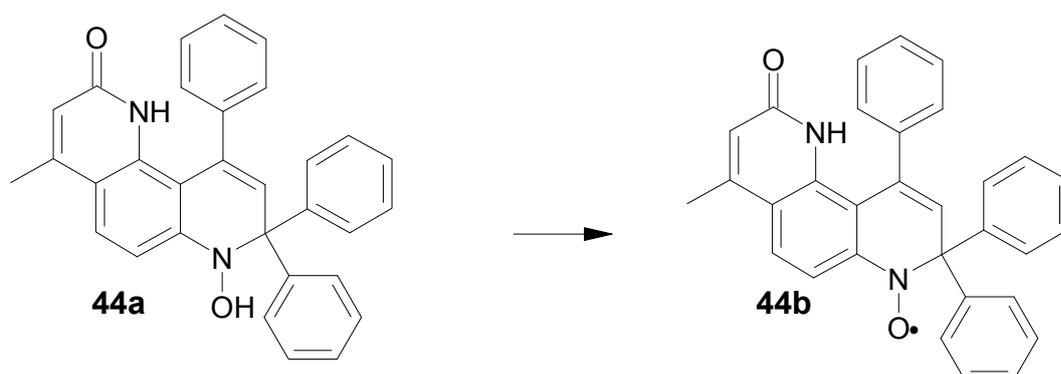
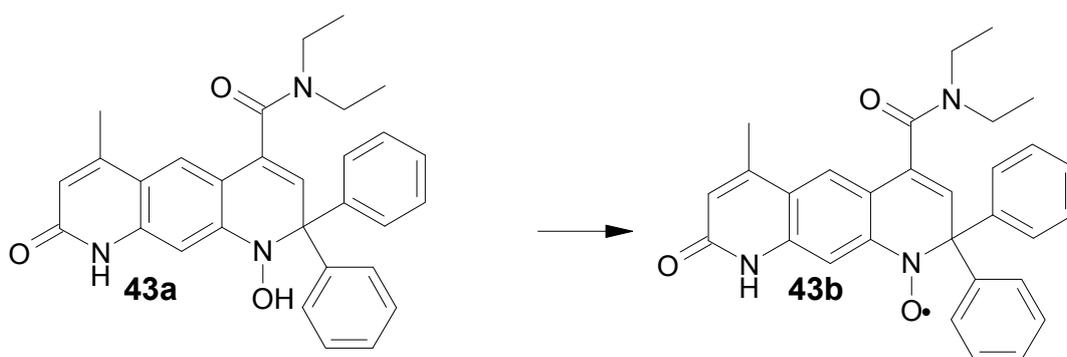
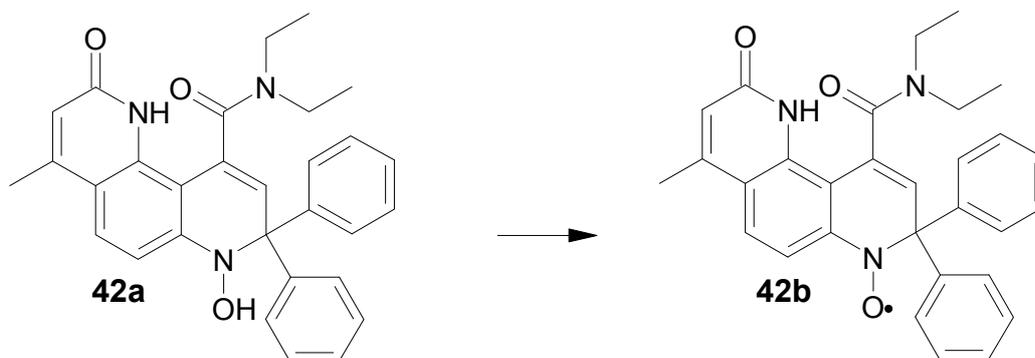
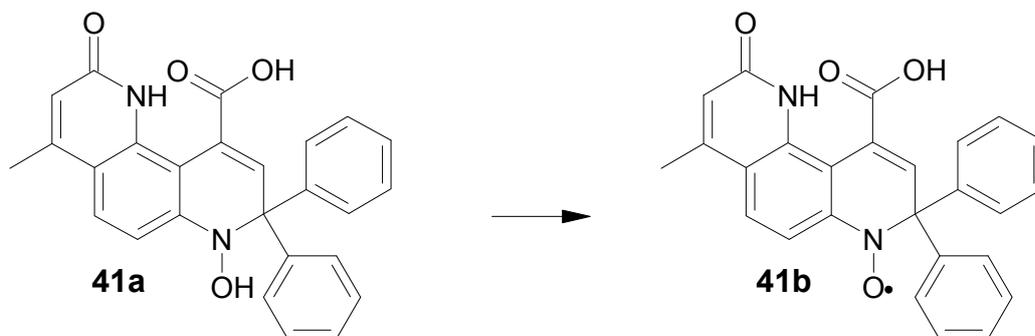


	angular anelliert: R=			linear anelliert: R=
21	-COOH		22	-COOH
23	-COOCH ₃		24	-COOCH ₃
26	-CON(C ₂ H ₅) ₂		27	-CON(C ₂ H ₅) ₂

Über diesen Weg wurden auch die Diethylamide **26** und **27** hergestellt, die sich für die später konzipierte Grignard-Reaktion eigneten. Darüber hinaus wurden durch Kondensation von CS-124 mit Dibenzoylmethan die phenylierten Derivate **28** und **29** zugänglich gemacht.

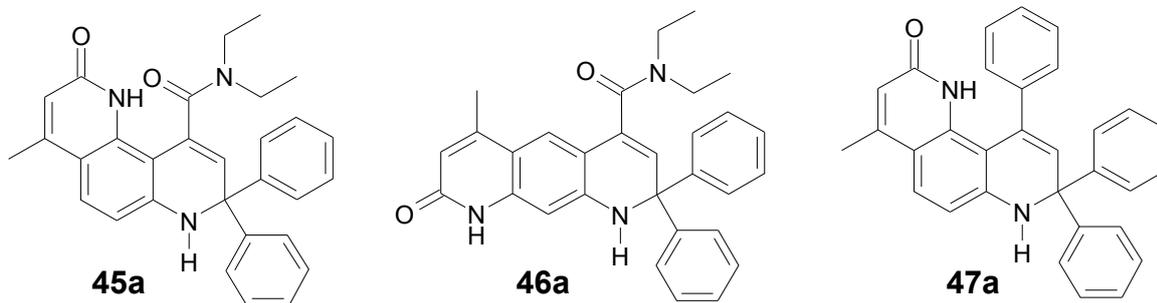


Aus den unterschiedlich anellierten 2-Phenylchinolinen wurden mit 3-Chlorperbenzoesäure die entsprechenden N-Oxide hergestellt, deren Grignard-Reaktion mit Phenylmagnesiumbromid die cyclischen Hydroxylamine **41a** bis **44a** lieferten, von denen **44a** eine überraschend hohe Stabilität gegenüber Oxidationsmitteln aufwies.



Diese dienen als direkte Vorstufen für die Herstellung der Aminoxyradikale **41** - **44b**, sie sich in kristalliner Form als äußerst stabil erwiesen und u.a. mit Hilfe der ESR-Spektren charakterisiert wurden.

Die in ausreichender Menge zur Verfügung stehenden Aminoxy-Radikale wurden mit dem NO-Donor Benzolsulfhydroxamsäure unter oxidativen Bedingungen umgesetzt. Dabei entstanden jeweils drei Hauptprodukte, die durch Säulenchromatographie getrennt und vor allem mit Hilfe der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren in ihrer Struktur aufgeklärt werden konnten.



In jedem Fall war unter den Reaktionsprodukten auch je ein nicht nitriertes 1,2-Dihydro-Derivat, das bereits beim Betrachten der Lösungen mit dem bloßen Auge stark fluoresziert. Von diesen Verbindungen **45a**, **46a** und **47a** wurden Fluoreszenzspektren aufgenommen und die Grenzkonzentration der Detektion mit 5×10^{-10} mol/l bestimmt.

Aus diesem Grund dürften sich die vorgestellten Reagenzien für eine fluorimetrische Detektion von NO eignen. Ob dies auch in biologischer Umgebung funktioniert, wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

10 Experimenteller Teil

10.1 Verwendete Geräte

Schmelzpunkte: Gallenkamp-Apparatur, Sanyo (unkorrigierte Werte)

IR-Spektren: Perkin Elmer Series FT IR-Spektralphotometer, Festsubstanz als Kaliumbromid-Presslinge, Angaben: Wellenzahlen ν [cm^{-1}]

vw	(very weak)	90-70
w	(weak)	70-50
m	(medium)	50-30
s	(strong)	30-10
vs	(very strong)	10-0

Massenspektren: Die Angaben [m/z (relative Intensitäten in Prozent)] entsprechenden EI-Massenspektren (Finnigan MAT 4000; Ionisierungsenergie 70 eV)

NMR-Spektren: Bruker AC 200, Messfrequenz 200 MHz; 500 MHz-Spektren: Bruker AC 500. Austauschbar = austauschbar mit D_2O , sofern nichts anderes angegeben. Die chemische Verschiebung ist angegeben in ppm (δ -Skala) mit Tetramethylsilan als innerem Standard.

Elementaranalyse: Zentrale Einrichtung der WE Chemie/Pharmazie „Mikroanalyse“ der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Perkin Elmer 2400 CHN Elemental Analyser, Mikrowaage Perkin Elmer AD-6 Auto Balance

Chromatographie: DC-Alufolien Kieselgel 60 F254 (Merck 5554) Die Laufstrecke betrug jeweils 10 cm. Detektion: UV-Löschung, CAMAG UV-Betrachter (254/366 nm)

Säulenchromatographie: Kieselgel 60, Korngröße 0,040 – 0,063 mm (Merck Nr. 9385)

UV/VIS-Spektroskopie: Perkin-Elmer Lambda 16, Computerunterstützt durch Perkin-Elmer Lambda 16 UV/VIS Operating Software 4.01

Hellma Quarzglasküvetten: Typ 111-QS, Schichtdicke 10,00 mm

Mikrowaage: Perkin Elmer AD-6 Auto-Balance Angaben in % (Molekulargewicht in g/mol)

10.2 Abkürzungen

% d. Th.	% der Theorie
3-CPBS	3-Chlorperbenzoesäure
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
AcCh	Acetylcholin
ATP	Adenosintriphosphat
aust.	austauschbar
BA	Benzaldehyd
BAC	Butterfly-Amino-Cumarin
ber.	berechnet
BH ₄	Tetrahydrobiopterin
br	breit
BSH	Benzolsulfhydroxamsäure
BTS	Brenztraubensäure
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CDCl ₃	deutertes Chloroform
cGC	cytosolische Guanylatcyclase
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
CS-124	Carbostyryl-124
d	Dublett
d.h.	das heisst
D ₂ O	deutertes Wasser
DABODIPY	Diaminoborodipyrrole
DAF	Diaminofluoreszeine
DAFT	Diaminofluoreszeine-Triazole
DAN	Diaminonaphthaline
DAR	Diaminorhodamine
DBM	Dibenzoylmethan
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Doppeldublett
DMF	Dimethylformamid
DMSO-D6	deutertes Dimethylsulfoxid

dt	Dublett vom Triplett
EAA	Ethylacetoacetat
EDRF	endothelial-derived relaxing factor
ESR	Elektronenspin-Resonanz-Spektroskopie
Ether	Diethylether
evtl.	eventuell
FAD	Flavinadenindinukleotid
FMN	Flavinmononucleotid
FNOCT	Fluoreszierende NO-Cheletropic Traps
GC	Glucocorticoide
gef.	gefunden
GTN	Glyceroltrinitrat
Hb	Oxyhämoglobin
H-Brücke	Wasserstoffbrücke
IR	Infrarot
ISMN	Isosorbidmononitrat
ISBN	Isosorbiddinitrat
J	Betrag der Kopplungskonstante
Kap.	Kapitel
konz.	konzentriert
LPS	Lipopolysaccharide
m	Multiplett
m	meta
m/z	Masse/Ladung
M ⁺	Molpeak
MAK-Wert	max.Arbeitsplatzkonzentration
MC	Methylenchlorid
MetHb	Methämoglobin
mmol	Millimol
MS	Massenspektrometrie
mT	Millitesla
NADPH	Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat
NAT	Naphtoltriazol
NFκB	Nekrose Faktor κB
NMR	Kernresonanz
NO	Stickstoffmonoxid
NO ₂	Stickstoffdioxid

NOCT	NO-Cheletropic Traps
NONOate	N,N'-Nitrosamin-N'-oxide
NOS	NO-Synthase
NOXYL	6-tert.-Butyl-4-carboxy-2,2-diphenyl-1,2-dihydrochinolinyl-1-oxyl
o	ortho
p	para
PDA	1,3-Phenyldiamin
PDE	Phosphodiesterase
PE	Petrolether 60/80
PETN	Pentaerytrityltetranitrat
Ph	Phenyl
PK	Proteinkinase
PPA	Polyphosphorsäure
ppm	parts per million
Rf	relative Wanderungsstrecke
RNS	Reactive Nitrogen Species
ROS	Reactive Oxygen Species
RT	Raumtemperatur
s (NMR)	Singulett
s. S.	siehe Seite
SC	präparative Säulenchromatographie
sc	säulenchromatographisch
SOD	Superoxid-Dismutase
Sz P	Substanz P
t	Triplett
t _{1/2}	Halbwertszeit
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
TNF α	Tumor Nekrose Faktor α
u.a.	unter anderem
verd.	verdünnt
vgl.	vergleiche
z.T.	zum Teil
Δ	chemische Verschiebung (in ppm)

10.3 Chemikalien

Alle Lösungsmittel wurden in technischer Qualität aus dem zentralen Chemikalienlager der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bezogen und vor Gebrauch über eine 50 cm Vigreux-Kolonne destilliert bzw. falls erforderlich nach den üblichen Verfahren absolutiert. Die übrigen Feststoffchemikalien entsprechen einer p.A. Qualität.

Aluminium(III)chlorid	Merck
Ammoniumchlorid	Merck
Blei(IV)-oxid	Fluka
3-Chlor-peroxybenzoesäure	Aldrich
Dibenzoylmethan	Aldrich
Diethyloxaloacetat	Aldrich
Eisen(III)-chlorid	Merck
Ethylacetoacetat	Merck-Schuchardt
Natrium	Merck
Kaliumhexacyanoferrat(III)	Merck
Kaliumpermanganat	Acros
Kieselgel 60, 0,04-0,063 nm	Fluka
Magnesiumsulfat, wasserfrei	Grüssing
2-Methylphenylen-1,3-diamin	Aldrich
4-Methylphenylen-1,3-diamin	Aldrich
Molekularsieb 4 A	Roth
Natriumhydrogencarbonat	J.T.Baxter
1,3-Phenylendiamin	Aldrich
Phenylmagnesiumbromid 1,0 M Lsg. in THF	Aldrich
Polyphosphorsäure	Merck
Tetrahydrofuran	Riedel-de Haen
Thionylchlorid	Merck

10.4 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: *Darstellung der Chinolincarbonsäuren*

Vom jeweiligen Aminoacetanilid werden 0,2 mol in 150 ml getrocknetem Ethanol suspendiert und erhitzt. In die siedende Lösung tropft man eine Lösung, bestehend aus 0,2 mol Benzaldehyd, 9,25 g (0,22 mol) Brenztraubensäure und ca. 20 ml getrocknetem Ethanol, langsam (45 Minuten) zu. Im Verlauf bildet sich eine dunkle Lösung mit hellem Niederschlag. Nach 6 bis 8 Stunden auf dem Ölbad (100°C) ist die Reaktion beendet. Das bräunlich-gelbe Reaktionsgemisch wird noch warm auf eine Fritte gegeben und mit ca. 35°C warmen Ethanol, dann kaltem Ethylacetat und abschließend mit Diethylether gewaschen. Anschließend wird der Niederschlag in Methanol ausgekocht, abgefrittet und getrocknet.

AAV 2: *Alkalische Hydrolyse einer aromatischen Acetamidogruppe*

Von der entsprechenden Substanz werden 0,1 mol mit 150 ml 2,5%iger Natronlauge versetzt und leicht erwärmt. Nach der Zugabe weiterer 150 ml 7,5%iger Natronlauge fällt teilweise das entsprechende Natriumsalz des Eduktes aus, das sich beim Erhitzen wieder löst. Die Lösung wird unter Rückflusskühlung für 3 Stunden gekocht, wobei sie sich im Verlauf immer dunkler verfärbt. Danach wird in die noch ca. 50-60°C warme Lösung so lange portionsweise konzentrierte Salzsäure gegeben bis sich der entstehende Niederschlag nicht mehr löst. Man säuert bis pH 3-4 an, saugt den Niederschlag ab. Dann wäscht man nacheinander mit 0,1 %iger Salzsäure und mehrfach mit Wasser.

AAV 3: *Umsetzung der Aminocarbonsäuren mit Diketen in alkalischer Lösung*

Von der jeweiligen Aminocarbonsäure werden 3,8 mmol mit 2,3 mmol Natriumcarbonat und 2 ml Wasser versetzt. Beim Erwärmen auf ca. 45°C bildet sich eine orange gefärbte Lösung, in die eisgekühltes Diketen 6,8 mmol getropft wird. Das Gemisch erhitzt man für 2 Stunden unter Rückflusskühlung auf 60°C.

AAV 4: *Veresterung der Carbonsäuren in einer Mischung aus konzentrierter Schwefelsäure und Methanol*

In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Gaseinleitungsrohr werden 0,1 mol der Carbonsäure in 200 ml absolutem Methanol suspendiert. Unter Argon wird auf ca. 40°C erwärmt. Anschließend werden 100 ml konzentrierte Schwefelsäure unter intensivem Rühren zugetropft und 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Dabei löst sich die Säure unter Esterbildung auf. Die gekühlte Lösung gibt man portionsweise auf zerstoßenes Eis, wobei man umgehend mit 20%iger Natronlauge neutralisiert. Hierbei ist meist ein Farbumschlag zu beobachten. Der entstandene Niederschlag wird scharf abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

AAV 5: *Amidbildung durch Erhitzen der Anilin-Derivate mit Ethylacetoacetat*

Der jeweilige Ester 10 mmol wird mit Ethylacetoacetat 77 mmol im Rundkolben für 3 Minuten auf 190°C erhitzt. Danach gibt man in das gut gerührte orange gefärbte Öl bei 50°C langsam 50 ml warmen Petrolether zu. Der sich beim Abkühlen im Ultraschallbad gebildete weiße Niederschlag wird über eine Fritte gegeben und mit warmen Petrolether gewaschen. Man löst in 25 ml Methylenchlorid, versetzt mit 40 ml Ether und anschließend gibt man so lang Petrolether zu, bis es zu einer Trübung kommt. Der Ether und das Methylenchlorid werden entfernt und der entstandene flockige, weiße Niederschlag abgefrittet.

AAV 6: *Vorreinigung der Carbonsäuren 21 und 22*

Der Niederschlag wird in Methanol ausgekocht, abgesaugt und getrocknet. Das orange gefärbte Rohprodukt versetzt man mit verdünnter Natronlauge und saugt die alkalische Lösung ab. Diese Lösung erhitzt man zum Sieden und tropft 7%ige Salzsäure unter intensivem Rühren zu bis sich ein pH-Wert von 3-4 einstellt. Der beim Abkühlen entstehende orangegelbe Niederschlag wird abzentrifugiert, mit Wasser wiederholt gewaschen und abschließend mit Ethanol ausgekocht. Der erhaltene Rückstand ist, außer in wässrig-alkalischer Lösung, schwer löslich in allen gängigen Lösungsmitteln.

AAV 7: *Umsetzung der Carbonsäuren zu den entsprechenden Diethylamid-Derivaten*

Von der jeweiligen Carbonsäure werden 6,67 mmol in 50 ml Toluol suspendiert und mit 2 Tropfen Dimethylformamid (DMF), sowie mit 2,0 ml Thionylchlorid versetzt. Diese Mischung wird bei 100-110°C 5 Stunden unter Rückflusskühlung erhitzt, wobei man entstehende Salzsäure-Dämpfe ableitet. Die zunächst gelborange gefärbte Suspension wird zunehmend orangerot. Am Rotavapor wird das Toluol und der Thionylchloridüberschuss abgezogen.

Der Rückstand wird in Toluol aufgenommen und in eine siedende Lösung aus 20 ml Toluol mit je 2,5 ml Diethylamin und Triethylamin zugetropft. Die klare, gelbbraune Lösung wird zunehmend dunkler. Man kocht noch 2 Stunden unter Rückflusskühlung. Das Toluol und ein Großteil des Aminüberschuss werden am Rotavapor entfernt. Der Di- und Triethylamin-Überschuss wird durch Zugabe von Petrolether und anschließendem Abdekantieren entfernt.

Nach dem Trocknen des Rückstands wird aus 5-8 ml Methylenchlorid und sukzessive Zugabe von Ethylacetat gefällt. Der sandige Niederschlag wird abgesaugt und mit Ether gewaschen. Die Mutterlauge wird unter Vakuum von einem Teil des Methylenchlorids befreit, sodass sich erneut Niederschlag bildet, der wie zuvor beschrieben abgetrennt wird. Das in wenig Methylenchlorid angelöste Rohprodukt wird durch adsorptive Filtration über Kieselgel mit Ethylacetat/Methanol (80:20) vorgereinigt. Anschließend wird sc getrennt, wobei man den Rückstand mit Methylenchlorid anlöst, auf Kieselgel aufträgt und mit Ethylacetat/Methanol (90:10) eluiert.

AAV 8: *N-Oxid-Bildung in Methylenchlorid mit 3-Chlorperbenzoesäure*

In Anlehnung an gängige Methoden der N-Oxid-Bildung werden 2,5 mmol 3-Chlorperbenzoesäure (3-CPBS) in 25 ml Methylenchlorid gelöst und evtl. durch Trocknen über Natriumsulfat von Wasser befreit.⁷⁶ Die so hergestellte Reagenz-Lösung wird zu der Lösung oder Suspension von 1 mmol des jeweiligen

⁷⁶ Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., **1992**, Heteroarene II, Bd. E7A, 511-513

Heteroaromaten gegeben und acht Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird weitere 3-CPBS (1 mmol) zugegeben und weitere acht Stunden gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Methylenchlorid abrotiert. Der Rückstand wird fein verrieben und wiederholt mit Ether gewaschen, um überschüssiges Reagenz und die gebildete 3-Chlorperbenzoesäure zu entfernen. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen, mit etwas Ethanol versetzt, zur Trockne einrotiert und der Rückstand erneut mit Ether gewaschen. Die N-Oxide können evtl. aus Methylenchlorid/Ether/Petrolether umgefällt werden, ohne dass dabei die analytische Reinheit unbedingt verbessert wird.

AAV 9: *Darstellung der Hydroxylamine durch Grignard-Reaktion der N-Oxide*

Für die Reaktion wird absolutes Tetrahydrofuran benötigt das nach der üblichen Vorschrift hergestellt wird.⁷⁷ Die gesamte Reaktion muss unter Argon als Schutzgas durchgeführt werden. Das jeweilige N-Oxid wird in absolutem Tetrahydrofuran unter Wärmezufuhr gelöst. Wenn sich das N-Oxid nicht gut löst, wird der Niederschlag mit Hilfe eines Ultraschallbades fein verteilt. In die auf ca. 10°C gekühlte Mischung werden unter gutem Rühren 2,5 Äquivalente einer 0,1 molaren Phenylmagnesiumbromid-Lösung zugetropft. Nach 2 Stunden gibt man evtl. weiteres Reagenz hinzu, so dass für jede mögliche Angriffsstelle (acide Protonen) 1,5 Äquivalente Phenylmagnesiumbromid bereitstehen. Hiernach rührt man erneut 3 Stunden bei Raumtemperatur.

Durch die Zugabe einer 2,5%igen Natriumhydrogencarbonat-Lösung, die mit Kochsalz gesättigt ist, wird die Reaktion beendet. Es bilden sich 2 Phasen, von denen die obere organische Phase (THF) nach 1 Stunde abgetrennt wird. Die wässrige Phase schüttelt man erneut mit THF, evtl. auch noch mit Methylenchlorid, aus. Die vereinigten organischen Phasen werden nach der üblichen Methode getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der feste Rückstand wird mit Petrolether verrieben und kalt abgesaugt. Wenn sich im Petrolether-Filtrat beim Stehenlassen ein Niederschlag bildet, wird dieser ebenfalls abgetrennt. Anschließend werden die vereinigten festen Rückstände in wenig Methylenchlorid gelöst, ca. 30 ml Ether

⁷⁷ Organikum, Becker H. G. O., Beckert R., Wiley-VCH Weinheim, **2004**, 22. Aufl.

zugegeben und bis zur ersten stabilen Trübung mit Petrolether versetzt. Nachdem das Methylenchlorid und der Ether im Vakuum abrotiert wurden, erhält man einen weißen Niederschlag, der abschließend nochmals mit Petrolether gewaschen wird.

AAV 10: *Oxidation der Hydroxylamine mit Kaliumhexacyanoferrat(III)*

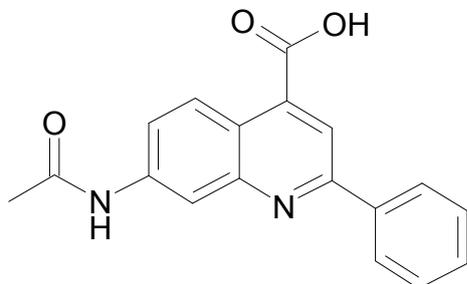
Vom entsprechenden Hydroxylamin werden 2,7 mmol in 75 ml Methylenchlorid gelöst und gegen 50 ml einer wässrigen 13,5 mmol Kaliumhexacyanoferrat(III)-Lösung geschüttelt. Nach beendeter Reaktion trennt man die organische Phase ab und wäscht sie mit Wasser. Man engt die Lösung ein, nimmt in wenig Methylenchlorid auf und reinigt sie über Kieselgel mit Methylenchlorid/Ethylacetat/Methanol (70:22,5:7,7). Nach dem Lösen in Methylenchlorid, gibt man Ether zu und fällt mit Petrolether aus. Die nach dem Absaugen und Waschen mit kaltem Petrolether erhaltenen Kristalle sind DC-einheitlich.

AAV 11: *Umsetzung der Radikale mit BSH unter anaeroben Bedingungen*

Um Nebenreaktionen mit Sauerstoff auszuschließen, wurde unter anaeroben Bedingungen gearbeitet. Die entsprechenden Radikale (je 1 mmol) werden zunächst zusammen mit 0,5 mmol BSH in 150 ml Ethanol gelöst und mit soviel wässrigem Phosphatpuffer (pH 7,4) vermischt (ca. 200 ml), dass keinerlei Fällung auftrat. Anschließend tropft man die wässrige Kaliumhexacyanoferrat(III)-Lösung (1 mmol) langsam über einen Zeitraum von 30 Minuten zu und rührt unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur. Im direkten Anschluss werden erneut 0,5 mmol BSH zugegeben und Kaliumhexacyanoferrat(III)-Lösung zugetropft. Nach der Zugabe der dritten Portion rührt man noch eine weitere Stunde.

10.5 Substanzdaten

7-Acetylamino-2-phenyl-4-chinolincarbonsäure (3)



Darstellung:

Das 3'-Aminoacetanilid (15,0 g, 0,1 mol) wird nach **AAV 1** dargestellt und aufgereinigt. Das hiernach erhaltene matt weiße Pulver ist analysenrein und schwer löslich in allen gängigen organischen Lösungsmitteln.

Ausbeute: 12,9 g (42 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 300°C (Lit.: 280-285°C⁶¹)

R_f-Wert: 0,12 Toluol/Dioxan/Ameisensäure (60:39:1)
0,61 Methanol/Methylenchlorid (50:50)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3064 (m), 2880 (vs), 2806 (vs), 1979 (m), 1694 (s), 1649 (s), 1604 (vs), 1562 (vs), 1483 (s), 1448 (m), 1438 (m), 1381 (vs), 1349 (m), 1301 (vs), 1247 (vs), 1152 (s), 1073 (m), 1036 (m)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 306 (M⁺, 59), 264 (100), 262 (36), 221 (14), 220 (37), 219 (39), 191 (12), 64 (24), 56 (26), 51 (32)

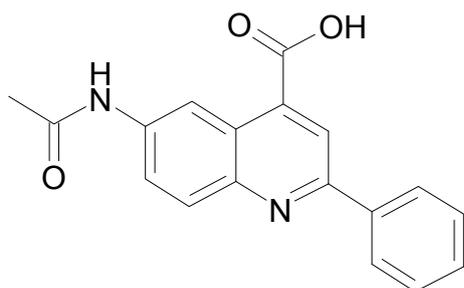
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D₆) [ppm]:

2.16	s	3 H	OC-CH ₃	
7.57	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)	
7.72	dd	1 H	H-6	9,2 Hz; 2,1 Hz

8.29	m	2 H	Phenyl (2 o)	
8.33	s	1 H	H-3	
8.61	d	1 H	H-5	9,2 Hz
8.62	d	1 H	H-8	2,1 Hz
10.42	s	1 H	NH aust. (langsam)	
13.93	s	1 H	OH aust.	

Elementaranalyse:

C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₃ (306,3)	ber.:	C 70,58	H 4,61	N 9,15
	gef.:	C 70,38	H 4,45	N 9,03

6-Acetylamino-2-phenyl-4-chinolincarbonsäure (4)**Darstellung:**

Das 4'-Aminoacetanilid (15,0 g, 0,1 mol) wird nach **AAV 1** dargestellt und aufgereinigt. Das hiernach erhaltene matt gelbe Pulver ist analysenrein und schwer löslich in allen gängigen organischen Lösungsmitteln.

Ausbeute: 20,8 g (34 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 296°C (Lit.: ohne Angabe⁶¹)

R_f-Wert:

0,83	Methanol/Methylenchlorid (50:50)
0,18	Toluol/Dioxan/Ameisensäure (70:29:1)
0,62	Methanol

IR (KBr), [cm⁻¹]: 2971 (s), 1689 (s), 1647 (s), 1618 (vs), 1574 (vs), 1498 (s), 1450 (m), 1396 (s), 1373 (s), 1330 (s), 1300 (vs), 1262 (m), 1031 (s), 1010 (m), 977 (m), 874 (m), 830 (m)

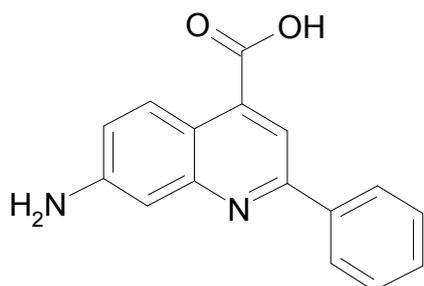
MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 306 (M⁺, 48), 264 (100), 220 (67), 191 (12), 105 (7), 77 (9), 64 (25), 56 (26), 51 (32)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D6) [ppm]:

2.14	s	3 H	OC-CH ₃
7.55	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)
8.10	s	2 H	H-7; H-8; isochron
8.27	m	2 H	Phenyl (2 o)
8.42	s	1 H	H-3
8.94	d	1 H	H-5
10.42	s	1 H	NH aust.
13.94	s	1 H	OH aust.

Elementaranalyse:

C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₃ (306,3)	ber.:	C 70,58	H 4,61	N 9,15
	gef.:	C 70,51	H 4,58	N 9,15

7-Amino-2-phenyl-4-quinolincarbonsäure (5)**Darstellung:**

Von der Substanz **3** werden nach **AAV 2** umgesetzt und aufgereinigt. Abschließend werden die orange gefärbten Kristalle mit ca. 10 ml Methanol angeschlämmt, mit 150 ml Ethylacetat versetzt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 23,1 g (87,5 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 301°C (Lit.: 281°C⁶¹)

R_f-Wert: 0,51 Toluol/Ethanol (80:20)
0,32 Ethylacetat/Ethanol (70:30)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3150 (vs), 1650 (vs), 1592 (vs), 1484 (s), 1402 (s), 1377 (s), 1328 (s), 1311 (s), 1241 (vs), 1150 (s), 1075 (s)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 264 (M⁺, 100), 220 (22), 219 (28), 218 (10), 204 (4), 109 (5), 89 (8), 63 (9), 51 (8)

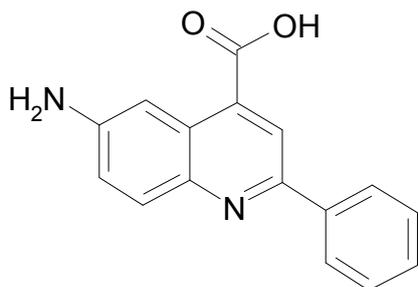
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D₆) [ppm]:

5.99	s	2 H	NH ₂ aust. (langsam)	
7.07	dd	1 H	H-6	9,6 Hz; 2,1 Hz
7.07	d	1 H	H-8	2,1 Hz
7.52	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)	
7.98	s	1 H	H-3	
8.22	m	2 H	Phenyl (2 o)	
8.32	d	1 H	H-5	9,6 Hz

COOH: nicht zu sehen

Elementaranalyse:

$C_{16}H_{12}N_2O_2$ (264,3)	ber.:	C 72,72	H 4,58	N 10,6
	gef.:	C 72,69	H 4,71	N 10,6

6-Amino-2-phenyl-4-chinolincarbonsäure (6)**Darstellung:**

Die Carbonsäure **4** (30,6 g, 0,1 mol) wird in Anlehnung an **AAV 2** zur Aminocarbonsäure **6** umgesetzt. Nach der üblichen Reinigung schlämmt man mit 10 ml Methanol an, versetzt mit 150 ml Ethylacetat und saugt die blutrot gefärbten Nadeln über eine Fritte ab.

Ausbeute: 20,6 g (76 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 261°C (Lit.: 255°C⁶¹)

R_f-Wert:
 0,71 Methanol
 0,15 Methylenchlorid/Methanol (90:10)
 0,69 Toluol/Dioxan/Ameisensäure (70:29:1)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3356 (s), 1620 (vs), 1509 (s), 1419 (m), 1383 (s), 1312 (s), 1263 (m), 1150 (m), 770 (m), 693 (m)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 264 (M⁺, 100), 220 (22), 219 (36), 190 (6), 132 (10), 109 (42), 102 (13), 96 (37), 90 (14), 89 (59), 88 (12), 82 (34), 77 (36), 69 (23), 63 (74), 51 (57)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-D6) [ppm]:

7.23	dd	1 H	H-7	9,0 Hz; 2,4 Hz
7.48	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)	
7.66	d	1 H	H-5	2,4 Hz
7.83	d	1 H	H-8	9,0 Hz
8.17	m	2 H	Phenyl (2 o)	
8.25	d	1 H	H-3	

NH_2 und COOH : nicht zu sehen

Elementaranalyse:

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (264,3)	ber.:	C 72,72	H 4,58	N 10,6
	gef.:	C 72,52	H 4,46	N 10,50

7-Amino-4-methyl-1,2-dihydrochinolin-2-on (7)**Darstellung:**

Vom Anilin-Derivat m-Phenylendiamin werden 21,6 g (0,2 mol) zusammen mit 27,3 g (0,21 mol) Ethylacetoacetat für 72 Stunden auf 105°C erhitzt, wobei entstehendes Ethanol und Wasser über eine Liebig-Apparatur abdestilliert werden. Die zunächst klare, leicht bewegliche Lösung wird im Verlauf viskoser. Nach ca. 36 Stunden beginnt das weiße Produkt aus der goldorange gefärbten Lösung auszufallen. Die erkaltete Mischung wird mit ca. 100 ml Methanol verrieben, der weiße Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Durch Auskochen des fein verriebenen Niederschlags mit Methanol erhält man die analysenreine Substanz.

Ausbeute: 20,9 g (60 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 286°C (Lit.: 274°C^{70})

R_f-Wert: 0,47 Ethanol

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3422 (w), 3309 (s), 3200 (s), 2920 (vs), 1640 (vs, breit), 1552 (s), 1523 (s), 1437 (s), 1416 (vs), 1302 (s), 1259(s)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 174 (M⁺, 100), 145 (79), 91 (13), 77 (13), 75 (13), 73 (41), 65 (23), 59 (20), 51 (31)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ [ppm]:

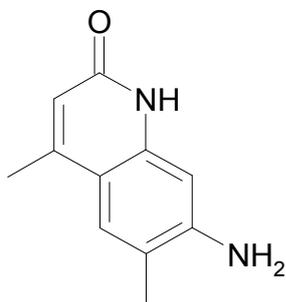
2.41	d	3 H	4-CH ₃	
6.15	s	1 H	H-3	
6.50	d	1 H	H-8	2,2 Hz
6.65	dd	1 H	H-6	8,8 Hz; 2,2 Hz
7.49	d	1 H	H-5	8,8 Hz

NH, NH₂ nicht zu sehen

Elementaranalyse:

C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O (174,2)	ber.:	C 68,95	H 5,79	N 16,08
	gef.:	C 68,91	H 5,92	N 16,12

7-Amino-4,6-dimethyl-1,2-dihydrochinolin-2-on (8)



Darstellung:

Von der Verbindung 4-Methylphenylen-1,3-diamin werden 6 g (49,2 mmol) und 7 g (53,9 mmol) Ethylacetoacetat auf 130°C für 24 Stunden erhitzt und entstehendes Ethanol und Wasser über eine Liebig-Apparatur abdestilliert. Nach etwa 90

Minuten beginnt ein weißer Feststoff auszufallen. Die erkaltete Mischung wird mit Ethylacetat versetzt und der weiße Niederschlag abgesaugt. Nach dem Auskochen mit Ethylacetat erhält man das analysenreine Produkt.

Ausbeute: 1,5 g (16,2 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 355°C unter Zersetzung (Lit.: 355-356°C⁷⁰)

R_f-Wert: 0,55 Ethylacetat/Methanol (85:15)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3419 (s), 3322 (s), 3215 (s), 2929 (vs), 1666-1600 (vs), 1551 (s), 1514 (s), 1374 (s), 1449 (s), 1419 (s), 1376 (m), 1303 (s), 1262 (s), 1168 (m), 1064 (m), 966 (m), 908 (m), 880 (s), 855 (s), 843 (s), 652 (m)

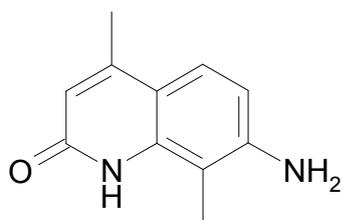
MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 188 (M⁺, 100), 187 (29), 159 (29), 145 (18), 120 (11), 117 (7), 77 (14), 51 (7)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D6) δ [ppm]:

2.11	s	3 H	4-CH ₃
2.29	s	3 H	6-CH ₃
5.54	s	2 H	NH ₂ aust.
5.94	s	1 H	H-3
6.43	s	1 H	H-8
7.24	s	1 H	H-5
11.11	s	1 H	NH aust.

Elementaranalyse:

C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O (188,2)	ber.:	C 70,19	H 6,43	N 14,88
	gef.:	C 69,94	H 6,49	N 15,05

7-Amino-4,8-dimethyl-1,2-dihydrochinolin-2-on (9)**Darstellung:**

Vom 2-Methylphenylen-1,3-diamin werden 5 g (41,0 mmol) und 5,6 g (43,1 mmol) Ethylacetoacetat auf 125°C für 96 Stunden erhitzt und entstehendes Ethanol und Wasser über eine Liebig-Apparatur abdestilliert. Die erkaltete Mischung wird mit Petrolether versetzt und der beige Niederschlag (2,4 g) abgesaugt. Man löst in 10 ml Methanol mit 40 ml Methylenchlorid und fällt mit Ether. Der erhaltene Niederschlag wird über eine Fritte abgesaugt und mit Ether gewaschen.

Ausbeute: 2,1 g (27 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 240°C (Lit.: 243-244°C⁷⁰)

R_f-Wert: 0,12 Ethylacetat/Aceton (70:30)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3500-3200 (m), 3216 (m), 1646 (vs), 1610 (vs), 1559 (m), 1382 (m), 1295 (w), 1134 (w), 842 (m), 770 (w), 590 (w)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 189 (15), 188 (M⁺, 100), 187 (32), 169 (6), 160 (13), 159 (16), 145 (5), 117 (5), 79 (9), 77 (5), 43 (6)

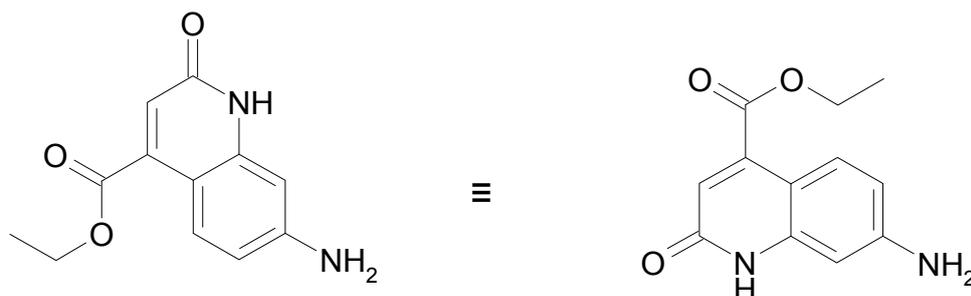
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D6) δ [ppm]:

2.09	s	3 H	4-CH ₃	
2.30	s	3 H	8-CH ₃	
5.54	s	2 H	NH ₂ aust.	
6.00	s	1 H	H-3	
6.56	d	1 H	H-6	8,7 Hz

7.27	d	1 H	H-5	8,7 Hz
10.19	s	1 H	NH aust.	

Elementaranalyse: C₁₁H₁₂N₂O (188,2)

7-Amino-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-4-carbonsäureethylester (10)



Darstellung:

Vom Natriumsalz des Diethylxaloacetat werden 14,0 g (67 mmol) in Wasser gelöst, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und gegen Ether ausgeschüttelt. Der nach dem Einengen erhaltene Oxalacetyldiethylester wird zusammen mit 7,2 g (67 mmol) 1,3-Phenylendiamin unter intensivem Rühren und Rückflusskühlung für 6 Stunden erhitzt. Bereits nach 20 Minuten beginnt die orange gefärbte Verbindung **10** auszukristallisieren und bildet ein gelartiges Gemisch. Das feste Reaktionsprodukt wird mit Ethanol ausgekocht und heiß über einer Fritte abgesaugt. In der erkaltenden Lösung bilden sich beim Abkühlen gelborange gefärbte Nadeln, die abgesaugt und mit kaltem Ethanol gewaschen werden.

Ausbeute: 3,4 g (22 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 260°C (Lit.: 262°C⁶⁴)

R_f-Wert: 0,55 Ethanol

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3423 (m), 3324 (m), 3213 (s), 2980 (s), 2865 (m), 1720 (s), 1673 (vs), 1620 (vs), 1547 (s), 1518 (s), 1471 (s), 1424 (s), 1238 (vs), 1146 (s), 1030 (s), 812 (m)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 233 (15), 232 (M^+ , 100), 176 (27), 160 (57), 159 (27), 132 (37), 131 (51), 105 (11), 104 (39), 103 (11), 104 (39), 77 (14), 44 (20)

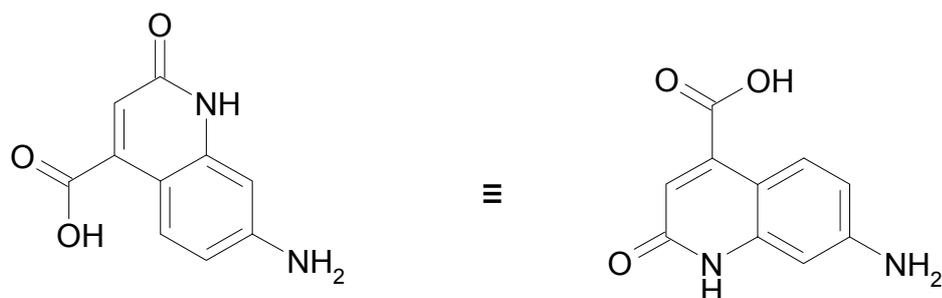
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- D_6) δ [ppm]:

1.33	t	3 H	$\text{H}_3\text{C-CH}_2\text{-}$	7,1 Hz
4.35	q	2 H	$\text{H}_3\text{C-CH}_2\text{-}$	7,1 Hz
6.01	s	2 H	NH_2 aust. (langsam)	
6.38	s	1 H	H-3	
6.42	d	1 H	H-8	2,1 Hz
6.50	dd	1 H	H-6	8,8 Hz; 2,1 Hz
7.67	d	1 H	H-5	8,8 Hz
11.65	s	1 H	NH aust.	

Elementaranalyse:

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (232,2)	ber.:	C 62,06	H 5,21	N 12,06
	gef.:	C 61,87	H 5,46	N 11,88

7-Amino-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-4-carbonsäure (10a)



Darstellung:

Der Ester **10** (2,0 g, 8,6 mmol) wird in 50 ml 5%iger ethanolischer Kaliumhydroxid-Lösung für eine Stunde unter Rückfluss-Kühlung erhitzt. Beim Abkühlen dieser Lösung fällt das beige gefärbte Kaliumsalz der Säure **10a** aus. Durch die Zugabe von ca. 10 ml Ether erhält man eine weitere Fällung. Nach dem Absaugen und Waschen mit Ether löst man die Säure mit wenig verdünnter Natronlauge und fällt die Säure mit verdünnter Salzsäure aus.

Ausbeute: 1,14 g (65 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 342°C (Lit.: >400°C⁶⁴)

R_f-Wert: 0,17 Ethanol

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3358 (s), 2968 (m), 1650 (vs), 1543 (m), 1519 (m), 1416 (m), 1253 (m), 1147 (m), 1016 (m), 818 (m)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 205 (18), 204 (M⁺, 100), 176 (14), 159 (13), 132 (26), 131 (24), 108 (10), 104 (30), 44 (39), 38 (18)

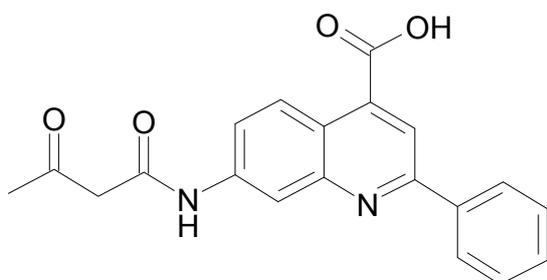
¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ [ppm]:

6.44	s	1 H	H-3	
6.55	s	1 H	H-8	
6.58	d	1 H	H-6	8,8 Hz
7.82	d	1 H	H-5	8,8 Hz
11.73	s	1 H	OH aust.	
			NH, NH ₂ nicht zu sehen	

Elementaranalyse:

C₁₀H₈N₂O₃ (204,2)

7-(1,3-Dioxobutylamino)-2-phenyl-4-chinolincarbonsäure (11)



Darstellung:

Die Darstellung von Verbindung **11** aus der Aminocarbonsäure **5** erfolgt in Anlehnung an **AAV 3**. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches schüttelt man

gegen Ether aus. Beim Ansäuern der wässrigen Phase entsteht schon bei pH 6-7 ein Niederschlag in der Zwischenphase, der abgesaugt, gewaschen und getrocknet wird. Aus dem Filtrat kann man durch Ansäuern das Edukt **5** zurückgewinnen.

Ausbeute: 0,46 g (35 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 271°C

R_f-Wert: 0,40 Toluol/Dioxan/Ameisensäure (60:39:1)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3063 (m), 1716 (vs), 1621 (s), 1604 (vs), 1563 (s), 1379 (s), 1230 (s), 1149 (s), 882 (m), 836 (m), 770 (m)

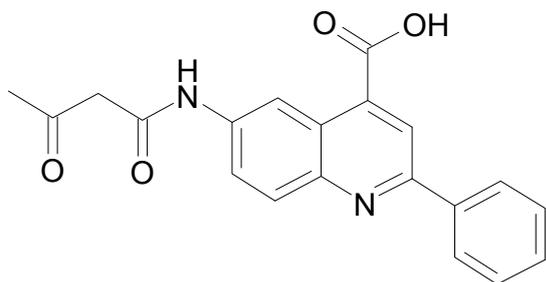
MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 348 (M⁺, 3), 306 (3), 290 (3), 264 (100), 220 (29), 219 (31), 110 (7), 84 (13), 77 (4), 69 (19), 51 (10)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D6) [ppm]:

2.26	s	3 H	H ₃ C-CO-	
3.68	s	2 H	-CO-CH ₂ -CO-	
7.57	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)	
7.68	dd	1 H	H-6	9,2 Hz; 2,2 Hz
8.29	m	2 H	Phenyl (2 o)	
8.35	s	1 H	H-3	
8.62	d	1 H	H-5	9,2 Hz
8.64	d	1 H	H-8	2,2 Hz
10.55	s	1 H	NH aust. (langsam)	
13.97	s	1 H	COOH aust.	

Elementaranalyse:

C₂₀H₁₆N₂O₄ (348,4)

6-(1,3-Dioxobutylamino)-2-phenyl-4-chinolincarbonsäure (12)**Darstellung:**

Von der Aminocarbonsäure **6** werden in Anlehnung an **AAV 3** die entsprechende Menge Diketen umgesetzt. Wobei sich beim Erhitzen schon nach kurzer Zeit ein gelblich weißer Niederschlag bildet. Dieser Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Beim Ansäuern der wässrigen Phase entsteht ein orange gefärbter Niederschlag des Eduktes **6**.

Ausbeute: 0,41 g (31 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 289°C

R_f-Wert: 0,54 Methanol

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3552 (vs), 3237 (m), 1637 (vs), 1618 (s), 1560 (m), 1499 (m), 1448 (m), 1334 (m), 1236 (m), 1160 (m), 877 (m)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 313 (21), 312 (M - 36, 100), 265 (7), 264 (37), 255 (8), 220 (9), 219 (10)

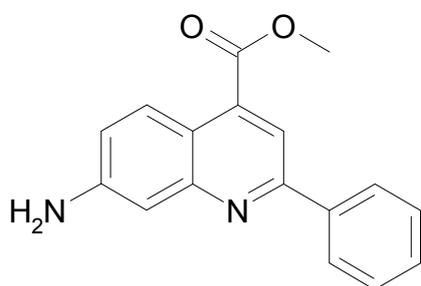
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D₆) [ppm]:

2.25	s	3 H	H ₃ C-CO-
3.65	s	2 H	-CO-CH ₂ -CO-
7.56	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)
8.11	s	2 H	H-7, H-8; isochron
8.27	m	2 H	Phenyl (2 o)
8.43	s	1 H	H-3

8.94	d	1 H	H-5
10.55	s	1 H	NH aust. (langsam)
13.95	s	1 H	COOH aust.

Elementaranalyse:

C₂₀H₁₆N₂O₄ (348,4)

7-Amino-2-phenyl-4-chinolincarbonsäuremethylester (13)**Darstellung:**

Die Aminocarbonsäure **5** wird in Anlehnung an **AAV 4** umgesetzt. Beim Neutralisieren bildet sich ein Niederschlag und die Farbe der Lösung ändert sich von tiefrot nach orangegrün. Diese Lösung wird gegen Ether ausgeschüttelt und die organische Phase verworfen. Beim Ausschütteln gegen Methylenchlorid färbt sich die organische Phase grün. Nach dem Einengen nimmt man mit wenig Methylenchlorid auf und fällt den Ester durch Etherzugabe aus.

Ausbeute: 12,5 g (45 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 134°C

R_f-Wert: 0,50 Ethylacetat/Ethanol (70:30)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3393 (s), 1719 (vs), 1631 (s), 1581 (s), 1519 (s), 1494 (m), 1436 (m), 1368 (m), 1286 (m), 1245 (s), 1232 (s), 1147 (s), 1028 (m)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 278 (M⁺, 100), 251 (7), 220 (97), 183 (10), 149 (10), 109 (13), 96 (10), 89 (15), 63 (10), 57 (16), 55 (14)

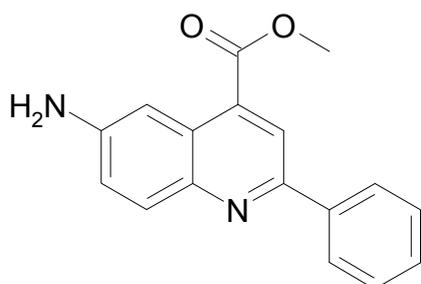
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D6) δ [ppm]:

3.98	s	3 H	O-CH ₃	
6.00	s	2 H	NH ₂ aust. (langsam)	
7.07	d	1 H	H-8	2,2 Hz
7.09	dd	1 H	H-6	9,5 Hz; 2,2 Hz
7.53	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)	
8.00	s	1 H	H-3	
8.21	m	2 H	Phenyl (2 o)	
8.21	d	1 H	H-5	9,5 Hz

Elementaranalyse:

C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂ (278,3)	ber.:	C 73,37	H 5,07	N 10,07
	gef.:	C 73,15	H 4,92	N 9,95

6-Amino-2-phenyl-4-chinolincarbonsäuremethylester (14)



Darstellung:

Die Aminocarbonsäure **6** wird in Anlehnung an **AAV 4** umgesetzt. Beim Neutralisieren bildet sich ein Niederschlag und die Farbe der Lösung ändert sich von rot nach orangegrün. Diese Lösung wird gegen Ether ausgeschüttelt und die organische Phase verworfen. Beim Ausschütteln gegen Methylenechlorid färbt sich die organische Phase grün. Nach dem Einengen nimmt man mit wenig Methylenechlorid auf und fällt den Ester durch Zugabe von Ethylacetat.

Ausbeute: 10,8 g (39 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 171°C

R_f-Wert: 0,41 Methanol
0,48 Toluol/Dioxan/Ameisensäure (TAD)
0,27 Toluol/Ethylacetat (70:30)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3466 (m), 3371 (s), 1708 (s), 1628 (s), 1558 (m), 1544 (m), 1496 (s), 1441 (m), 1347 (m), 1297 (m), 1234 (vs), 1159 (s)

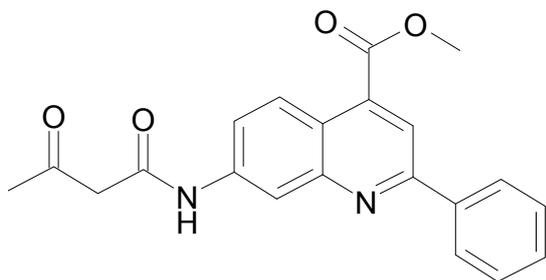
MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 278 (M⁺, 100), 247 (4), 220 (35), 219 (48), 218 (11), 190 (5), 139 (5), 109 (13), 96 (4), 89 (12), 63 (7), 51 (5)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ [ppm]:

3.98	s	3 H	O-CH ₃	
6.00	s	2 H	NH ₂ aust. (langsam)	
7.25	dd	1 H	H-7	9,0 Hz; 2,4 Hz
7.49	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)	
7.57	d	1 H	H-5	2,4 Hz
7.85	d	1 H	H-8	9,0 Hz
8.29	s	1 H	H-3	
8.71	m	2 H	Phenyl (2 o)	

Elementaranalyse:

C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂ (278,3)	ber.:	C 73,37	H 5,07	N 10,07
	gef.:	C 73,18	H 4,95	N 9,83

7-(1,3-Dioxobutylamino)-2-phenyl-4-chinolincarbonsäuremethylester (15)**Darstellung:**

Der Ester **13** wird nach **AAV 5** in die entsprechende Verbindung **15** überführt.

Ausbeute: 3,3 g (90 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 154°C

R_f-Wert: 0,09 Toluol/Ethylacetat (70:30)
0,63 Ethylacetat/Aceton/Ethanol (70:30:10)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3432 (s), 1728 (vs), 1621 (m), 1592 (m), 1563 (m), 1540 (m), 1508 (m), 1493 (m), 1455 (m), 1342 (m), 1247 (s), 1206 (m), 1149 (m), 1027 (m)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 362 (M⁺, 7), 304 (10), 278 (100), 246 (14), 220 (69), 190 (5), 109 (4), 89 (8), 69 (5), 63 (4)

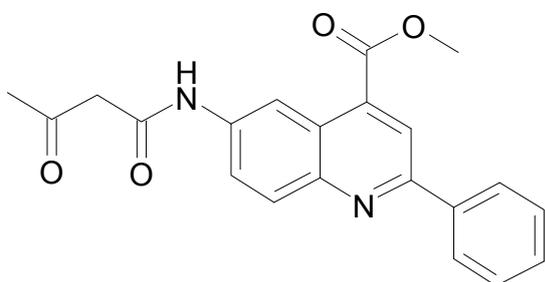
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) [ppm]:

2.26	s	3 H	H ₃ C-CO	
3.68	s	2 H	OC-CH ₂ -CO	
4.03	s	3 H	O-CH ₃	
7.58	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)	
7.70	dd	1 H	H-6	9,2 Hz; 2,1 Hz
8.29	m	2 H	Phenyl (2 o)	
8.37	s	1 H	H-3	
8.53	d	1 H	H-5	9,2 Hz

8.65	d	1 H	H-8	2,1 Hz
10.57	s	1 H	NH nicht aust.	

Elementaranalyse:

C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₄ (362,4)	ber.:	C 69,60	H 5,01	N 7,73
	gef.:	C 69,50	H 4,79	N 7,63

6-(1,3-Dioxobutylamino)-2-phenyl--4-chinolincarbonsäuremethylester (16)**Darstellung:**

Der Ester **14** wird nach **AAV 5** in die entsprechende Verbindung **16** überführt.

Ausbeute: 3,2 g (88 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 158°C

R_f-Wert: 0,57 Ethylacetat/Aceton/Ethanol (70:30:10)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3276 (s), 2361 (m), 1716 (vs), 1662 (s), 1621 (m), 1594 (m), 1558 (s), 1496 (s), 1447 (m), 1359 (s), 1286 (m), 1249 (s), 1150 (s), 1029 (m)

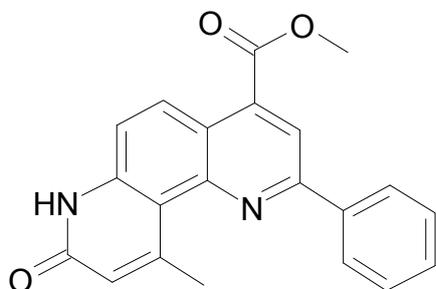
MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 362 (M⁺, 4), 304 (10), 278 (100), 246 (7), 219 (45), 190 (5), 109 (4), 89 (6), 69 (5)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) [ppm]:

2.37	s	3 H	OC-CH ₃	
3.68	s	2 H	OC-CH ₂ -CO	
4.08	s	3 H	O-CH ₃	
7.53	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)	
8.03	dd	1 H	H-7	9,2 Hz; 2,1 Hz
8.19	m	2 H	Phenyl (2 o)	
8.19	d	1 H	H-8	9,2 Hz
8.42	s	1 H	H-3	
8.99	d	1 H	H-5	2,1 Hz
9.47	s	1 H	NH aust.	

Elementaranalyse:

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (362,4)

10-Methyl-8-oxo-2-phenyl-7,8-dihydro[1,7]phenanthrolin-4-carbonsäuremethylester (17)**Darstellung:**

Von der Substanz **15** werden 0,5 g (1,4 mmol) in 3-4 g Polyphosphorsäure eine Stunde lang auf 120 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man 20 g Eis hinzu und verreibt entstandene Konglomerate. Die saure Lösung wird neutralisiert und wiederholt mit Ether gewaschen. Hiernach wird gegen Ethylacetat ausgeschüttelt. Der nach dem Einengen der Ethylacetatphase erhaltene Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Die orange gefärbten Kristalle werden abgesaugt und mit Ether/Methanol (10:1) gewaschen.

Ausbeute: 71 mg (15 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 237°C

R_f-Wert: 0,15 Toluol/Ethylacetat (70:30)
0,49 Methylenchlorid/Ethylacetat/Methanol (70:22,5:7,5)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3059 (m), 2946 (m), 1730 (vs), 1618 (s), 1582 (vs), 1512 (s), 1453 (m), 1437 (m), 1355 (m), 1322 (s), 1293 (m), 1240 (s), 1203 (m), 1130 (m), 1074 (m), 981 (s), 869 (s)

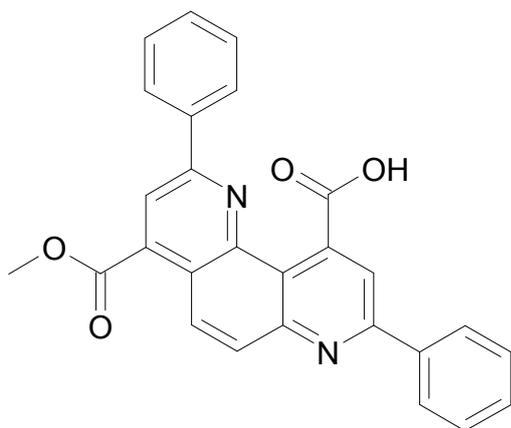
MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 344 (M⁺, 100), 316 (12), 315 (19), 286 (8), 285 (9), 257 (4), 255 (5), 158 (5), 128 (5), 77 (5)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D6) [ppm]:

2.72	s	3 H	4-CH ₃	
4.11	s	3 H	O-CH ₃	
6.98	s	1 H	H-9	
7.58	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)	
8.02	d	1 H	H-6	9,5 Hz
8.05	m	2 H	Phenyl (2 o)	
8.43	s	1 H	H-3	
8.75	d	1 H	H-5	9,5 Hz
14.46	s	1 H	NH aust.	

Elementaranalyse:

C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₃ (344,4)	ber.:	C 73,24	H 4,68	N 8,13
	gef.:	C 73,22	H 4,41	N 8,02

4-Methoxycarbonyl-2,8-diphenyl-[1,7]phenanthrolin-10-carbonsäure (19)**Darstellung:**

Die Verbindung **13** (3,3 g, 11,9 mmol) wird in 15 ml absolutem Ethanol gelöst und (abweichend von den vorherigen Darstellungen) zuerst mit Benzaldehyd (1,3 g, 12,3 mmol) eine Stunde lang unter Rückfluss erhitzt. Hiernach tropft man Brenztraubensäure (1,1 g, 12,5 mmol) portionsweise zu und erhitzt für weitere 6 Stunden. Die erkaltete Mischung wird mit ca. 30 ml Petrolether versetzt und der Überstand abdekantiert. Man nimmt den Rückstand in 40 ml Methylenchlorid auf und schüttelt gegen 60 ml einer 2,5%igen Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus. Das unlösliche, sich in der organischen Phase absetzende, weiß kristalline Produkt wird abgesaugt und mit Ether gewaschen. Das zuvor erhaltene Methylenchlorid-Filtrat wird gegen demineralisiertes Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und eingeengt. Nach Zugabe von ca. 0,5 ml Methanol, versetzt man mit 7-8 ml Ether und saugt das weiteres Produkt ab.

Ausbeute: 2,37 g (46 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 285°C

R_f-Wert: 0,29 Toluol/Ethylacetat (70:30)
0,53 Ethylacetat/Methanol (75:25)

IR (KBr),[cm⁻¹]: 3433 (m), 3058 (m), 1728 (vs), 1690 (s), 1590 (s), 1548 (s), 1478 (m), 1431 (m), 1370 (m), 1354 (m), 1248 (vs), 1201 (m), 1131 (m), 1028 (m)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 390 (M - 44, 100), 332 (42), 329 (6), 253 (5), 227 (15), 200 (4), 195 (5), 165 (15), 77 (6), 51 (6)

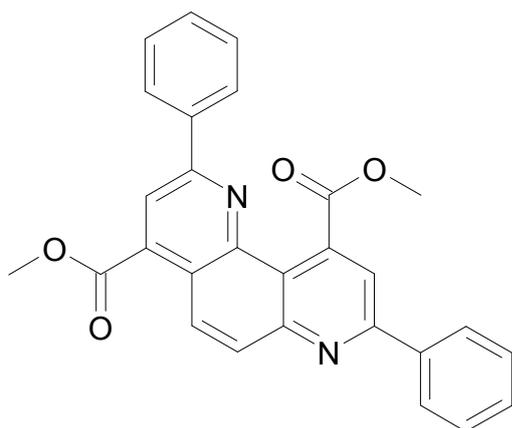
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) [ppm]:

4.09	s	3 H	O-CH ₃	
7.61	m	6 H	Phenyl (4 m, 2 p)	
8.26	d	1 H	H-6	9,4 Hz
8.39	s	1 H	H-9	
8.45	m	4 H	Phenyl (4 o)	
8.67	s	1 H	H-3	
8.80	d	1 H	H-5	9,4 Hz
13.60	s	1 H	COOH aust.	

Elementaranalyse:

C ₂₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ (434,5)	ber.:	C 74,65	H 4,18	N 6,45
	gef.:	C 74,39	H 4,38	N 6,37

2,8-Diphenyl-[1,7]phenanthrolin-4,10-dicarbonsäuremethylester (20)



Darstellung:

Die Carbonsäure **19** wird nach **AAV 4** umgesetzt und der trockene Rückstand in Methylenchlorid gelöst und gegen eine 0,5%ige Natriumhydrogencarbonat-Lösung geschüttelt. Nach dem Trocknen und Einengen erhält man die analysenreine Substanz.

Ausbeute: 0,22 g (49 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 161°C

R_f-Wert: 0,75 Ethylacetat/Methanol (75:25)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3055 (m), 2952 (m), 1732 (vs), 1589 (s), 1548 (s), 1480 (m), 1450 (m), 1434 (s), 1294 (m), 1242 (vs), 1197 (s), 1170 (m), 1130 (m)

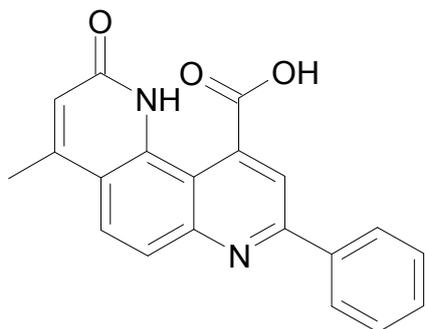
MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 448 (M⁺, 100), 417 (43), 390 (94), 371 (16), 332 (31), 329 (31), 227 (13), 165 (19), 77 (11), 59 (9), 51 (10)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D₆) [ppm]:

3.84	s	3 H	O-CH ₃	
4.12	s	3 H	O-CH ₃	
7.56	m	6 H	Phenyl (4 m, 2 p)	
8.05	s	1 H	H-9	
8.17	m	2 H	Phenyl (2 o)	
8.22	m	2 H	Phenyl (2 o)	
8.26	d	1 H	H-6	9,4 Hz
8.50	s	1 H	H-3	
8.98	d	1 H	H-5	9,4 Hz

Elementaranalyse:

C ₂₈ H ₂₀ N ₂ O ₄ (448,5)	ber.:	C 74,99	H 4,50	N 6,25
	gef.:	C 74,86	H 4,49	N 6,21

4-Methyl-2-oxo-8-phenyl-3,4-dihydro[1,7]phenanthrolin-10-carbonsäure (21)**Darstellung:**

Das Carbestyryl **7** wurde in Anlehnung an **AAV 1** umgesetzt und das nach dem Absaugen erhaltene Rohprodukt weiter nach **AAV 6** aufgearbeitet.

Ausbeute: 9,9 g (30 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 355°C unter Zersetzung

R_f-Wert: 0,65 Toluol/Ethanol (80:20)
0,23 Toluol/Dioxan/Ameisensäure (60:39:1)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3415 (vs), 1659 (vs), 1599 (s), 1556 (vs), 1465 (m), 1443 (m), 1370 (s), 1296 (m), 1260 (s), 1208 (m), 1075 (m), 862 (m), 769 (s), 691 (m), 595 (m)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 330 (M⁺, 22), 312 (13), 286 (100), 257 (35), 179 (10), 128 (40), 55 (36)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D6) δ [ppm]:

2.65	s	3 H	4-CH ₃	
6.83	s	1 H	H-3	
7.60	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)	
7.93	d	1 H	H-5	9,1 Hz
8.18	d	1 H	H-6	9,1 Hz
8.27	s	1 H	H-9	

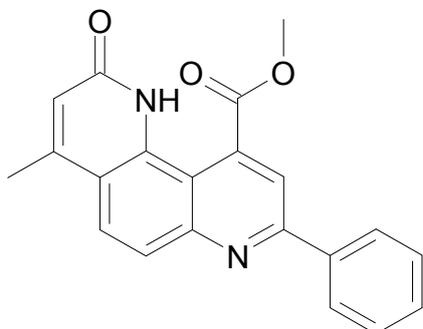
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D6) δ [ppm]:

2.54	s	3 H	6-CH ₃
6.56	s	1 H	H-7
7.57	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)
7.93	s	1 H	H-10
8.31	m	2 H	Phenyl (2 o)
8.40	s	1 H	H-3
9.08	s	1 H	H-5
11.86	s	1 H	NH aust.

COOH nicht zu sehen

Elementaranalyse:

C₂₀H₁₄N₂O₃ (330,4)

4-Methyl-2-oxo-8-phenyl-1,2-dihydro[1,7]phenanthrolin-10-carbonsäuremethylester (23)**Darstellung:**

In Anlehnung an **AAV 4** wird die Carbonsäure **21** in den entsprechenden Ester **23** überführt. Anschließend schüttelt man gegen Methylenchlorid mehrfach aus. Hierbei bildet sich eine Zwischenphase und ein fein verteilter Niederschlag in der Methylenchlorid-Phase aus (**24!**), der durch Absaugen von der restlichen organischen Phase abgetrennt werden kann. Die gesammelten Extrakte werden getrocknet und eingeengt. Durch Lösen in 30 ml Methylenchlorid und Zugabe von 80 ml erhält man den Ester **23** beim Stehenlassen bei -10°C als einen orangegelben Niederschlag, der abgesaugt wird. Das Filtrat, das noch weiteres Produkt enthält, wird eingeengt und wiederholt gefällt.

Ausbeute: 0,68 g (65 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 201°C

R_f-Wert: 0,62 Ethylacetat/Methanol (75:25)
0,70 Toluol/Dioxan/Ameisensäure (70:29:1)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3432 (vs), 1733 (m), 1662 (s), 1621 (m), 1596 (m), 1571 (m), 1445 (m), 1373 (m), 1330 (m), 1265 (s), 1246 (s), 1163 (m)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 344 (M⁺, 10), 312 (100), 255 (32), 128 (7), 77 (5), 51 (7)

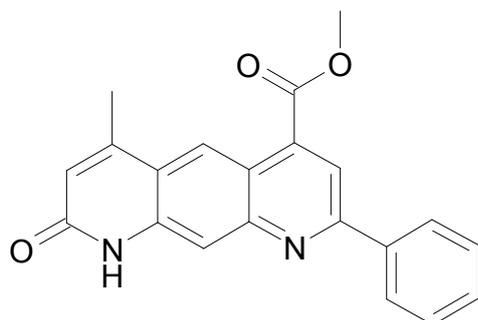
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D6) [ppm]:

2.71	s	3 H	4-CH ₃	
4.04	s	3 H	O-CH ₃	
6.98	s	1 H	H-3	
7.58	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)	
7.97	d	1 H	H-5	9,3 Hz
8.27	d	1 H	H-6	9,3 Hz
8.27	s	1 H	H-9	
8.36	m	2 H	Phenyl (2 o)	
11.04	s	1 H	NH aust.	

Elementaranalyse:

C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₃ (344,4)	ber.:	C 73,24	H 4,68	N 8,13
	gef.:	C 72,92	H 4,38	N 8,04

6-Methyl-8-oxo-2-phenyl-8,9-dihydropyrido-[3,2-g]-chinolin-4-carbonsäuremethylester (24)



Darstellung:

Die Ester **24** fällt bei der Aufarbeitung von **23** aus. Das so gewonnene Rohprodukt wird nacheinander mit Methanol, Methylenechlorid und Ether gewaschen.

Ausbeute: 0,12 g (10 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 363°C

R_f-Wert: 0,51 Toluol/Dioxan/Ameisensäure (70:29:1)
0,53 Ethylacetat/Methanol (75:25)
0,31 Ethylacetat

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3500-2900 (s), 2947 (s), 1727 (s), 1659 (vs), 1598 (s), 1556 (s), 1457 (s), 1384 (m), 1369 (m), 1342 (m), 1237 (s), 1160 (s)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 344 (M⁺, 100), 315 (10), 286 (82), 255 (12), 128 (40), 114 (11), 101 (9), 77 (10), 51 (7)

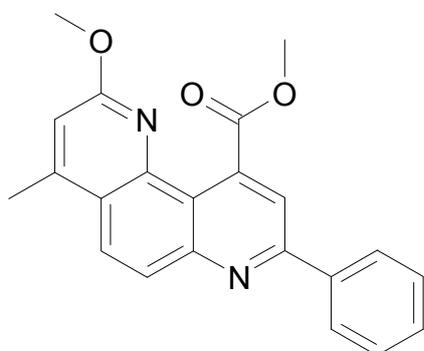
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D6) δ [ppm]:

2.55	s	3 H	6-CH ₃
4.06	s	3 H	O-CH ₃
6.58	s	1 H	H-7
7.59	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)
7.94	s	1 H	H-10

8.31	m	2 H	Phenyl (2 o)
8.43	s	1 H	H-3
8.99	s	1 H	H-5
11.89	s	1 H	NH aust.

Elementaranalyse:

$C_{21}H_{16}N_2O_3$ (344,4)

2-Methoxy-4-methyl-2-oxo-8-phenyl-1,2-dihydro[1,7]phenanthrolin-10-carbonsäuremethylester (25)**Darstellung:**

Zu der Suspension von **21** (5,0 g, 15 mmol) in 10 ml getrocknetem Ether gibt man 5 Äquivalente Diazomethan zu. Nach 96 Stunden Rühren bei Raumtemperatur beendet man die Reaktion durch Zugabe von Wasser und schüttelt die neutralisierte Lösung gegen Ether aus. Die organische Phase wird eingeeengt und der erhaltene weiße Rückstand mit Petrolether ausgekocht.

Ausbeute: 0,13 g (1 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 184°C

R_f-Wert: 0,72 Ethylacetat/Methanol (75:25)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3401 (s), 1737 (s), 1658 (m), 1623 (m), 1570 (m), 1503 (s), 1488 (s), 1377 (m), 1361 (m), 1269 (m), 1216 (s), 1080 (s)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 358 (M^+ , 27), 344 (10), 330 (17), 312 (100), 300 (33),
256 (21), 128 (13), 77 (15), 51 (9)

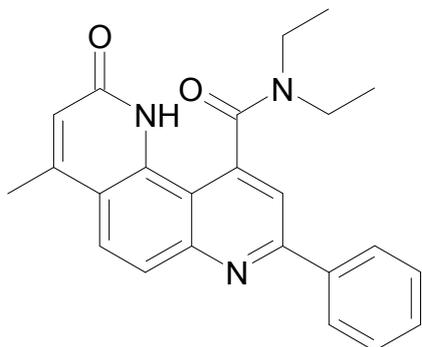
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- D_6) [ppm]:

2.76	s	3 H	4-CH ₃	
4.03	s	3 H	O-CH ₃	
4.05	s	3 H	O-CH ₃	
6.98	s	1 H	H-3	
7.63	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)	
8.08	d	1 H	H-5	9,3 Hz
8,34	d	1 H	H-6	9,3 Hz
8.38	s	1 H	H-9	
8.42	m	2 H	Phenyl (2 o)	

Elementaranalyse:

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (358,4)	ber.:	C 73,73	H 5,06	N 7,82
	gef.:	C 73,55	H 5,01	N 8,08

N,N-Diethyl-4-methyl-2-oxo-8-phenyl-1,2-dihydro[1,7]phenanthrolin-10-carboxamid (26)



Darstellung:

Die Carbonsäure **21** wird analog zur **AAV 7** zum Amid **26** umgesetzt und wie dort beschrieben aufgearbeitet.

Ausbeute: 1,6 g (62 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 213 °C

R_f-Wert: 0,41 Ethylacetat/Methanol (90:10)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3221 (s), 2972 (m), 2935 (m), 1678 (vs), 1598 (s), 1550 (m), 1484 (m), 1461 (m), 1437 (m), 1382 (s), 1340 (m), 1299 (m), 1270 (s), 1188 (m), 1078 (m)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 386 (27), 385 (M⁺, 100), 384 (68), 313 (94), 286 (99), 257 (22), 256 (28), 255 (39), 179 (9), 154 (11), 153 (12), 18 (12), 127 (19), 72 (49), 58 (53), 43 (28)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

0.99	t	3 H	CH ₃ -CH ₂ R
1.47	t	3 H	CH ₃ -CH ₂ R
2.59	„s“	3 H	4-CH ₃
3.02	m	1 H	H ₃ C-CH ₂ N
3.14	m	1 H	H ₃ C-CH ₂ N
3.61	m	1 H	H ₃ C-CH ₂ N

3.96	m	1 H	H ₃ C-CH ₂ N
6.64	„s“	1 H	H-3
7.55	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)
7.75	s	1 H	H-9
7.99	s	2 H	H-5; H-6; isochron
8.20	m	2 H	Phenyl (2 o)
10.5	s	1 H	NH (aust.)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D6) δ [ppm]:

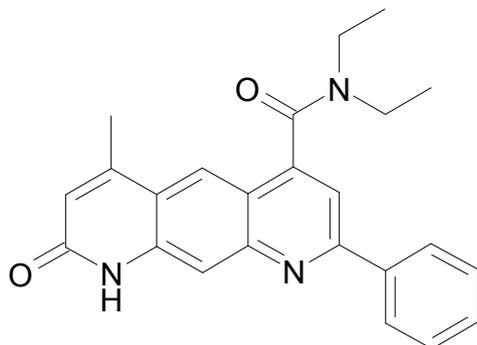
0.91	dt	3 H	CH ₃ -CH ₂ R
1.37	dt	3 H	CH ₃ -CH ₂ R
2.57 und 2.70*	2 s	3 H	4-CH ₃
3.02	m	1 H	H ₃ C-CH ₂ N
3.14	m	1 H	H ₃ C-CH ₂ N
3.61	m	1 H	H ₃ C-CH ₂ N
3.96	m	1 H	H ₃ C-CH ₂ N
6.62 und 6.95*	2 s	2/2 H	H-3
7.53	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)
7.94 und 7.95*	2 d	2/2 H	H-5; H-5
7.94*	s	½ H	H-9
8.15	d	½ H	H-6
8.23*	d	½ H	H-6
8.27	s	½ H	H-9
8.33 bis 8.43	2 m	4/2 H	Phenyl (2 o)
10.53	s, br.	½ H	NH aust.
10.79*	s	½ H	OH aust.

* Die markierten Werte sind der tautomeren OH-Form zuzuordnen.

Elementaranalyse:

C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₂ (385,5)	ber.:	C 74,78	H 6,01	N 10,90
	gef.:	C 74,69	H 5,89	N 11,04

N,N-Diethyl-6-methyl-8-oxo-2-phenyl-8,9-dihydropyrido[3,2-g]chinolin-4-carboxamid (27)



Darstellung:

Die Carbonsäure **22** wird analog zur **AAV 7** zum Amid **27** umgesetzt und wie dort beschrieben aufgearbeitet.

Ausbeute: 1,72 g (67 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 313°C

R_f-Wert: 0,35 Methylenchlorid/Methanol (85:15)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 2966 (s), 2931 (m), 1664 (vs), 1636 (s), 1602 (s), 1558 (s), 1448 (s), 1435 (s), 1383 (m), 1343 (m), 1288 (m), 1244 (m), 1141 (w), 1077 (w)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 386 (20), 385 (M⁺, 63), 384 (9), 313 (24), 287 (25), 286 (100), 285 (79), 282 (22), 257 (14), 256 (14), 255 (18), 154 (18), 128 (25), 127 (26), 126 (11), 77 (15), 72 (16), 44 (32)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

1.08	t	3 H	CH ₃ -CH ₂ R
1.45	t	3 H	CH ₃ -CH ₂ R
2.56	s	3 H	6-CH ₃
3.17	m	2 H	H ₃ C-CH ₂ N
3.60	m	1 H	H ₃ C-CH ₂ N

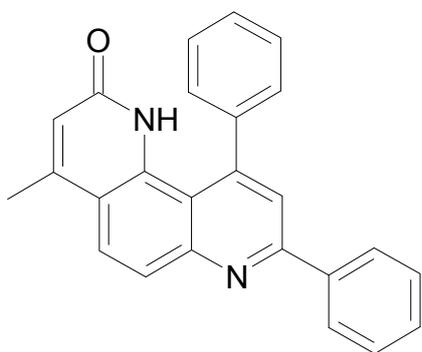
4.00	m	1 H	H ₃ C-CH ₂ N
6.65	s	1 H	H-7
7.55	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)
7.82	s	1 H	H-3
8.05	s	1 H	H-5*
8.08	s	1 H	H-10*
8.20	m	2 H	Phenyl (2 o)
11.44	s	1 H	N-H aust.

* Zuordnung vertauschbar

Elementaranalyse:

C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₂ (385,5)	ber.:	C 74,78	H 6,01	N 10,90
	gef.:	C 74,13	H 6,02	N 10,71

4-Methyl-8,10-diphenyl-1,2-dihydro[1,7]phenanthrolin-2-on (28)



Darstellung:

Das Carbostyryl **7** (3,48 g; 20 mmol) wird mit Dibenzoylmethan (6,72 g; 30 mmol) gut verrieben und auf ca. 220°C erhitzt. Dabei entsteht eine homogene Schmelze. Zu dieser Schmelze gibt man unter intensivem Rühren 20 ml auf ca. 60°C erwärmte Polyphosphorsäure und erhitzt auf 240°C für 6-7 Stunden. Nach dem Abkühlen verreibt man den Rückstand mit Petrolether und dekantiert ab. Der unlösliche Anteil wird mit 50 ml Wasser verdünnt und die stark saure Lösung mit Natronlauge abgestumpft (pH 2-3) und mehrmals gegen Methylenechlorid ausgeschüttelt. Hierbei sammelt sich das linear anellierte Nebenprodukt **29** in der Zwischenphase an. Die gesammelte organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Der erhaltene orange gefärbte

Niederschlag wird mit Methylenchlorid aufgenommen und mit Methylenchlorid/Ethylacetat (3:1) über Kieselgel adsorptiv filtriert.

Ausbeute: 4,4 g (61 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 305°C

R_f-Wert: 0,28 Ethylacetat/Ethanol (95:5)
0,75 Methylenchlorid/Methanol (90:10)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3371 (s), 3059 (m), 1670 (vs), 1616 (s), 1575 (m), 1545 (m), 1466 (m), 1442 (m), 1351 (s), 1102 (m), 1074 (m), 982 (m), 864 (s)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 362 (M⁺, 70), 361 (100), 331 (19), 181 (12), 166 (23), 159 (10), 152 (6)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D6) δ [ppm]:

2.50	s	3 H	4-CH ₃	
6.46	s	1 H	H-3	
7.57	m	3 H	Phenyl (2 m 1 p)	
7.67	m	5 H	Phenyl (2 m, 1 p, 2 o)	
7.95	d	1 H	H-5	9,0 Hz
7.98	s	1 H	H-9	
8.10	d	1 H	H-6	9,0 Hz
8.35	m	2 H	Phenyl (2 o)	
8.67	s	1 H	NH aust.	

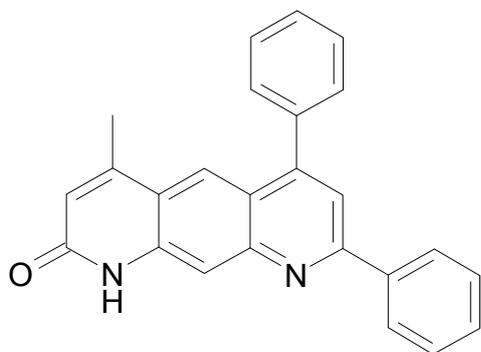
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

2.56	d	3 H	4-CH ₃	
6.51	s	1 H	H-3	
7.53	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)	
7.67	m	5 H	Phenyl (2 m, 2 o, 1 p)	

7.76	s	1 H	H-9	
7.96	d	1 H	H-5	9,0 Hz
8.04	d	1 H	H-6	9,0 Hz
8.21	m	2 H	Phenyl (2 o)	
8.83	s	1 H	NH aust.	

Elementaranalyse:

C ₂₅ H ₁₈ N ₂ O (362,4)	ber.:	C 82,85	H 5,01	N 7,73
	gef.:	C 82,56	H 4,94	N 7,62

6-Methyl-2,4-diphenyl-8,9-dihydropyrido[3,2-g]chinolin-8-on (29)***Darstellung:**

Erhitzen einer Mischung aus **7** (3,48 g, 20 mmol) mit Dibenzoylmethan (5,6 g, 25 mmol) führt zur Bildung einer Schmelze. Nach der Zugabe von 0,5 ml konzentrierter Schwefelsäure erhitzt man unter Rückflusskühlung auf 190°C für 3 Stunden. Nach dem Erkalten verreibt man den Niederschlag mit wenig Wasser und stumpft mit Natronlauge auf pH 3-4 ab. Nach dem Absaugen, Waschen und Trocknen des Niederschlags, verreibt man mit Petrolether und dekantiert ab. Der fein verteilte Rückstand wird mit Methylenchlorid ausgekocht und über eine Fritte abgesaugt. Durch Zugabe von 3 ml Methanol und 30 ml Methylenchlorid und anschließendem Erhitzen erhält man eine klare Lösung, aus der beim Erkalten die Verbindung **29** ausfällt.

* Diese Substanz wurde nicht nach IUPAC-Nomenklatur beziffert, da es für den Leser verständlicher ist, die bisher verwendete Nummerierung beizubehalten.

Ausbeute: 0,58 g (8 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 320°C

R_f-Wert: 0,48 Methylenchlorid/Methanol (90:10)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3440 (s), 1669 (vs), 1602 (m), 1556 (m), 1455 (m), 1353 (m), 894 (m), 761 (m), 700 (m)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 363 (24), 362 (M⁺, 100), 361 (77), 347 (8), 333 (8), 331 (6), 255 (5), 167 (11), 165 (7), 159 (9), 151 (4)

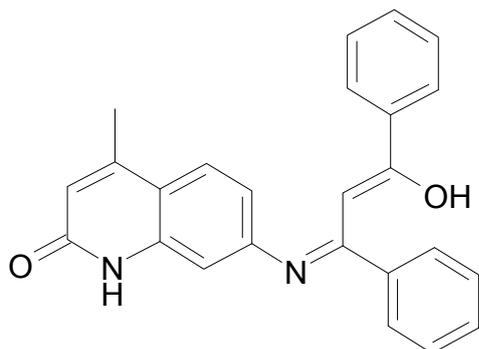
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

2.52	s	3 H	6-CH ₃
6.66	„s“	1 H	H-7
7.64	m	8 H	Phenyl (4 m, 2 o, 2 p)
7.87	s	1 H	H-3
8.06	s	1 H	H-5
8.31	m	2 H	Phenyl (2 o)
8.32	s	1 H	H-10
9.92	„s“	1 H	NH aust.

Elementaranalyse:

C₂₅H₁₈N₂O (362,4)

**7-(1,3-Diphenyl-1-hydroxy-3-prop-1-enylidenamino)-1,2-dihydrochinolin-2-on
(30)**



Darstellung:

Erhitzen einer Mischung aus **7** (3,48 g, 20 mmol) mit Dibenzoylmethan (9,0 g, 40 mmol) führt zur Bildung einer Schmelze. Nach der Zugabe von 0,5 ml konzentrierter Schwefelsäure erhitzt man unter Rückflusskühlung auf 190°C für 3 Stunden. Nach dem Erkalten verreibt man den Niederschlag mit wenig Wasser und stumpft mit Natronlauge auf pH 3-4 ab. Nach dem Absaugen, Waschen und Trocknen des Niederschlags, verreibt man mit Petrolether und dekantiert ab. Das Rohprodukt wird in Methylenchlorid aufgenommen und adsorptiv über Kieselgel mit Methylenchlorid filtriert. Man nimmt es in Methylenchlorid auf und fällt das Produkt **30** durch Zugabe von Ether aus.

Ausbeute: 2,1 g (28 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 288°C

R_f-Wert: 0,89 Methylenchlorid/Methanol (90:10)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3300-2800 (s), 3056 (m), 1662 (vs), 1592 (vs), 1558 (s), 1522 (m), 1491 (m), 1476 (m), 1442 (m), 1407 (s), 1322 (s), 1198 (m), 1053 (m), 1022 (m), 868 (m)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 380 (M⁺, 21), 379 (33), 378 (100), 363 (21), 362 (19), 361 (26), 350 (10), 349 (26), 301 (64), 275 (75), 105 (27), 77 (29), 51 (11)

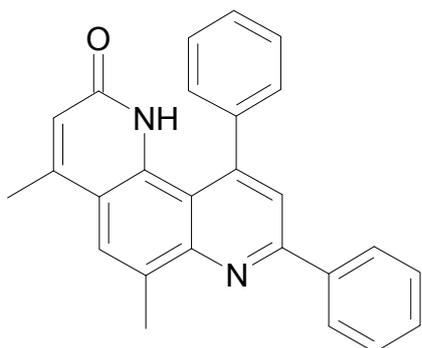
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D6) δ [ppm]:

2.32	s	3 H	4-CH ₃	
6.26	d	1 H	H-5	8,5 Hz
6.28	s	1 H	H-3	
6.59	dd	1 H	H-6	8,5 Hz; 2,1 Hz
6.78	d	1 H	H-8	2,1 Hz
7.50	m	9 H	Phenyl, R-CH=C	
8.05	m	2 H	Phenyl (o)	
11.49	s	1 H	NH aust.	

12.81 s 1 H OH aust.

Elementaranalyse:

C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ (380,5)	ber.:	C 78,93	H 5,30	N 7,36
	gef.:	C 78,24	H 5,53	N 7,31

4,6-Dimethyl-8,10-diphenyl-1,2-dihydro[1,7]phenanthrolin-2-on (31)**Darstellung:**

Das Carbostyryl **8** (1,0 g; 5,3 mmol) wird mit Dibenzoylmethan (1,25 g; 5,56 mmol) gut verrieben und auf ca. 160-170°C erhitzt. Dabei entsteht eine homogene Schmelze. Zu dieser Schmelze gibt man unter intensivem Rühren 20 ml auf ca. 60°C erwärmte Polyphosphorsäure und erhitzt auf 160-170°C für 3 Stunden. Nach dem Abkühlen verreibt man den Rückstand mit Petrolether und dekantiert ab. Der unlösliche Anteil wird mit 50 ml Wasser verdünnt und die stark saure Lösung mit Natronlauge abgestumpft (pH 4-5) und mehrmals gegen Methylenchlorid ausgeschüttelt. Man saugt über eine Fritte ab und engt die Lösung zur Trockne ein. Der erhaltene gelb gefärbte Niederschlag wird mit Methylenchlorid angelöst und mit Petrolether gefällt. Nach dem Absaugen und Waschen mit Petrolether erhält man die analysenreine Substanz.

Ausbeute: 0,26 g (13 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 269°C

R_f-Wert: 0,37 Ethylacetat/Ethanol (95:5)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3378 (s), 1669 (vs), 1618 (m), 1574 (m), 1547 (m), 1472 (m), 1352 (m), 880 (m), 768 (m), 710 (m), 700 (m)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 377 (27), 376 (M⁺, 100), 375 (78), 332 (8), 331 (9), 292 (7), 188 (16), 105 (22), 77 (14), 44 (10)

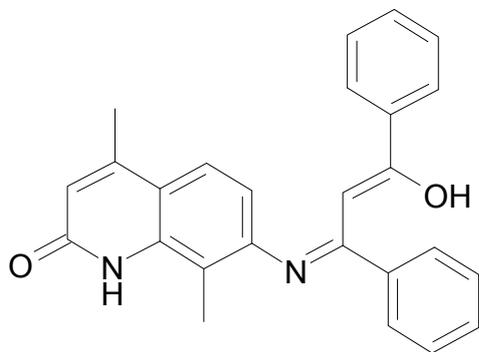
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D6) δ [ppm]:

2.50	s	3 H	4-CH ₃
2.87	s	3 H	6-CH ₃
6.44	s	1 H	H-3
7.57	m	3 H	Phenyl (2 m 1 p)
7.67	m	5 H	Phenyl (2 m, 1 p, 2 o)
7.95	2 s	2 H	H-5; H-9
8.42	m	2 H	Phenyl (2 o)
8.58	s	1 H	NH aust.

Elementaranalyse:

C ₂₆ H ₂₀ N ₂ O (376,4)	ber.:	C 82,95	H 5,35	N 7,44
	gef.:	C 82,76	H 5,53	N 7,52

7-(1,3-Diphenyl-1-hydroxy-3-prop-1-enylidenamino)-8-methyl-1,2-dihydrochinolin-2-on (33)



Darstellung:

Erhitzen einer Mischung aus **9** (1,88 g, 10 mmol) mit Dibenzoylmethan (2,35 g, 10,5 mmol) führt zur Bildung einer Schmelze. Unter Rückflusskühlung erhitzt man auf 190°C für 2 Stunden. Nach dem Erkalten verreibt man den Rückstand mit

Methylenchlorid. Nach dem Absaugen engt man das Filtrat ein und wäscht den Rückstand mit Petrolether. Das Rohprodukt wird in wenig Methanol aufgenommen und adsorptiv über Kieselgel mit Ethylacetat/Methanol (90:10) filtriert. Nach dem Einengen erhält man das gelbe Produkt.

Ausbeute: 1,3 g (33 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 273°C

R_f-Wert: 0,43 Ethylacetat/Methanol (90:10)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3024 (m), 1657 (vs), 1593 (vs), 1556 (vs), 1513 (s), 1399 (m), 1321 (s), 1225 (s), 1085 (m), 1053 (m), 1022 (m), 862 (m), 757 (s)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 395 (14), 394 (M⁺, 46), 377 (12), 317 (16), 290 (26), 289 (100), 275 (46), 274 (38), 188 (46), 187 (17), 105 (75), 77 (60), 44 (39), 43 (56)

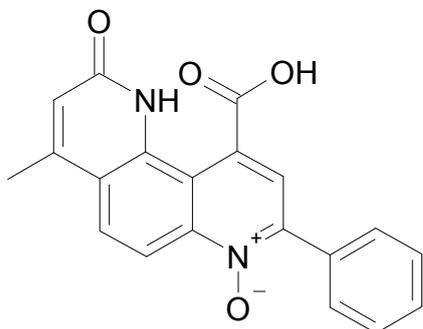
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D6) δ [ppm]:

2.30	s	3 H	4-CH ₃	
2.50	s	3 H	8-CH ₃	
6.33	s	1 H	H-3	
6.34	s	1 H	R-CH=C	
6.40	d	1 H	H-5	8,8 Hz
7.25	s	1 H	H-6	8,8 Hz
7.45	m	8 H	Phenyl	
8.08	m	2 H	Phenyl (o)	
10.76	s	1 H	NH aust.	
			OH nicht zu sehen	

Elementaranalyse:

C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₂ (394,5)	ber.:	C 79,17	H 5,62	N 7,10
	gef.:	C 78,96	H 5,61	N 7,19

**10-Carboxy-4-methyl-2-oxo-8-phenyl-1,2-dihydro[1,7]phenanthrolin-7-oxid
(34)**



Darstellung:

Die in Anlehnung an **AAV 8** angesetzte Suspension der Carbonsäure **21** wird 60 Stunden bei 5°C und anschließend 96 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Niederschlag wird mit Aceton/Ethanol (70:30) erwärmt. In die erkaltete Lösung wird solange Ether zugegeben, bis sich ein beständiger Niederschlag bildet. Nach 48 Stunden Stehenlassen bei -10°C wird der entstandene Niederschlag über eine Fritte abgesaugt und mit kaltem Aceton/Ethanol (70:30) gewaschen.

Ausbeute: 0,62 g (18 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 302°C

R_f-Wert: 0,25 Toluol/Ethanol (80:20)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3422 (vs), 1666 (vs), 1547 (s), 1464 (m), 1436 (m), 1377 (s), 1276 (s), 1194 (m), 993 (m), 867 (m)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 328 (M - 18, 4), 312 (17), 302 (M - 44, 15), 286 (100), 257 (31), 179 (10), 128 (25), 121 (11), 114 (12), 51 (7)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D6) [ppm]:

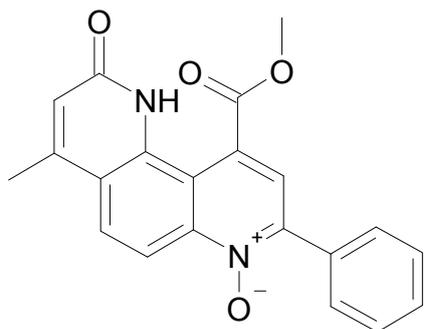
2.62	s	3 H	4-CH ₃
6.81	s	1 H	H-3
7.55	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)

8.02	m	2 H	Phenyl (2 o)	
8.04	s	1 H	H-9	
8.21	d	1 H	H-5	9,5 Hz
8.53	d	1 H	H-6	9,5 Hz
14.50	s	1 H	NH aust.	
COOH: nicht zu sehen				

Elementaranalyse:

$C_{20}H_{14}N_2O_4$ (346,4)

10-Methoxycarbonyl-4-methyl-2-oxo-8-phenyl-1,2-dihydro[1,7]phenanthrolin-7-oxid (35)

**Darstellung:**

Von dem Ester **23** werden 1,8 g (5,2 mmol) in 30 ml Methylenchlorid gelöst. In Abwandlung von **AAV 8** werden insgesamt 5,9 g 3-Chlorperbenzoesäure in zwei Portionen zugegeben und die Lösung auf 35-40°C für 20 Stunden erwärmt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man einen intensiv gelb gefärbten Rückstand, der in Methylenchlorid aufgenommen und gegen eine 2,5 %ige Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt wird. Bei fehlender Phasengrenze erhöht man den Methylenchlorid-Anteil oder gibt eine gesättigte Kochsalz-Lösung zu. Die gewaschene organische Phase wird getrocknet und bis zum Auftreten der ersten Trübung eingengt. Nach 2 Stunden bei 5°C hat sich weiterer Niederschlag gebildet, der abgefrittet werden kann. Das Filtrat wird mit etwas Ether versetzt, sodass weiteres Produkt ausfällt. Dieses Vorgehen wird solange wiederholt, bis das Edukt im Niederschlag nachgewiesen werden kann.

Ausbeute: 0,66 g (37 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 210°C

R_f-Wert: 0,45 Ethylacetat/Methanol (75:25)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3428 (vs), 1733 (m), 1670 (s), 1617 (m), 1439 (m), 1382 (m), 1243 (s), 1194 (m), 757 (m)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 360 (M⁺, 11), 344 (5), 328 (13), 312 (100), 300 (9), 286 (18), 383 (19), 255 (34), 128 (11), 77 (7), 51 (10)

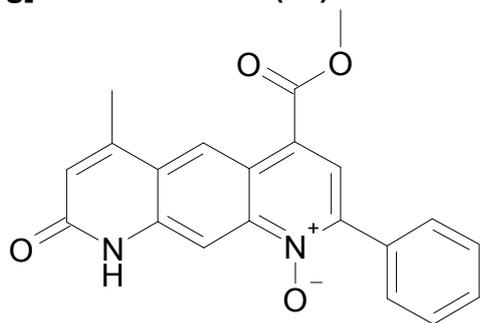
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D6) [ppm]:

2.72	s	3 H	6-CH ₃	
3.99	s	3 H	O-CH ₃	
7.04	s	1 H	H-3	
7.55	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)	
7.86	s	1 H	H-9	
8.04	m	2 H	Phenyl (2 o)	
8.34	d	1 H	H-5	9,6 Hz
8.56	d	1 H	H-6	9,6 Hz
			NH nicht zu sehen	

Elementaranalyse:

C₂₁H₁₆N₂O₄ (360,4)

4-Methoxycarbonyl-6-methyl-8-oxo-2-phenyl-8,9-dihydropyrido[3,2-g]chinolin-1-oxid (36)



Darstellung:

Vom Ester **24** werden 1,5 g (4,36 mmol) in ca. 500 ml Methylenchlorid gelöst und anschließend mit 5,0 g (22,1 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure auf 40°C 24 Stunden erwärmt. Diese Lösung wird nach **AAV 8** aufgearbeitet. Den intensiv gelben Rückstand nimmt man mit Ethanol auf und kocht das Edukt **24** solange mit 100 ml Ethanol aus, bis es nicht mehr nachgewiesen werden kann.

Ausbeute: 0,20 g (13 % d. Th.)

Schmelzpunkt: >350°C

R_f-Wert: 0,67 Ethylacetat/Aceton/Ethanol (70:20/10)
0,22 Ethylacetat

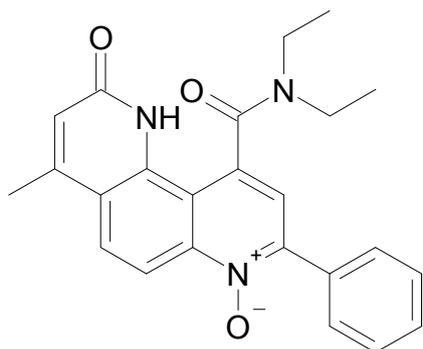
IR (KBr), [cm⁻¹]: 3500-2900 (s), 1717 (s), 1672 (vs), 1601 (m), 1568 (s), 1502 (s), 1447 (m), 1366 (m), 1337 (m), 1230 (vs), 1160 (m), 1080 (w), 961 (w), 905 (m)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 360 (M⁺, 12), 345 (24), 344 (100), 320 (10), 315 (12), 287 (18), 286 (81), 285 (36), 255 (10), 128 (31), 114 (8), 101 (6), 77 (6)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ [ppm]:

2.57	s	3 H	6-CH ₃
3.98	s	3 H	O-CH ₃

6.63	s	1 H	H-7
7.59	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)
8.01	m	2 H	Phenyl (2 o)
8.11	s	1 H	H-3
8.54	s	1 H	H-10
9.30	s	1 H	H-5
12.02	s	1 H	NH aust.

Elementaranalyse:C₂₁H₁₆N₂O₄ (360,4)**N,N-Diethylcarbamoyl-4-methyl-2-oxo-8-phenyl-1,2-dihydro-[1,7]phenanthrolin-7-oxid (37)****Darstellung:**

Vom Amid **26** löst man 1,66 g (4,31 mmol) in 20 ml Methylenchlorid. Diese Lösung wird mit 1,5 g (8,7 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure in 20 ml Methylenchlorid versetzt. Nach jeweils 7 Stunden werden 0,75 g 3-Chlorperbenzoesäure nachgelegt und auf einem 37°C warmen Wasserbad mit einem Rückflusskühler 14 Stunden erwärmt. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand nach **AAV 8** aufgearbeitet. Der Niederschlag besteht aus dem Amid **26** und dem N-Oxid **37**, wird getrocknet, mit wenig Methylenchlorid aufgenommen und auf eine Kieselgelsäule aufgetragen. Man eluiert mit Ethylacetat/Methanol (90:10). Die Elutionsgeschwindigkeit des N-Oxids **37** wird durch sukzessive Erhöhung des Methanolanteils gesteigert.

Ausbeute: 0,78 g (45 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 278°C

R_f-Wert: 0,23 Ethylacetat/Methanol (90:10)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3221 (s), 2968 (m), 2935 (m), 1673 (vs), 1623 (s), 1596 (s), 1547 (m), 1488 (m), 1462 (s), 1446 (m), 1370 (m), 1339 (s), 1272 (m), 1202 (w), 1149 (m), 1079 (w)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 402 (12), 401 (M⁺, 45), 400 (13), 386 (18), 385 (62), 384 (34), 330 (14), 329 (45), 314 (30), 313 (79), 312 (34), 301 (21), 300 (11), 286 (58), 257(24), 256 (26), 255 (32), 179 (16), 154 (13), 127 (19), 77 (22), 72 (90), 58 (100), 43 (72)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

1.05	dt	3 H	CH ₃ -CH ₂ R	
1.44	dt	3 H	CH ₃ -CH ₂ R	
2.60	s	3 H	4-CH ₃	
3.14	m	1 H	H ₃ C-CH ₂ N	
3.20	m	1 H	H ₃ C-CH ₂ N	
3.61	m	1 H	H ₃ C-CH ₂ N	
3.93	m	1 H	H ₃ C-CH ₂ N	
6.71	„s“	1 H	H-3	
7.43	s	1 H	H-9	
7.54	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)	
7.97	m	2 H	Phenyl (2 o)	
7.99	d	1 H	H-5	10,0 Hz
8.76	d	1 H	H-6	10,0 Hz
10.67	s	1 H	NH aust.	

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ [ppm]:

0.94	dt	3 H	CH ₃ -CH ₂ R	
1.33	dt	3 H	CH ₃ -CH ₂ R	

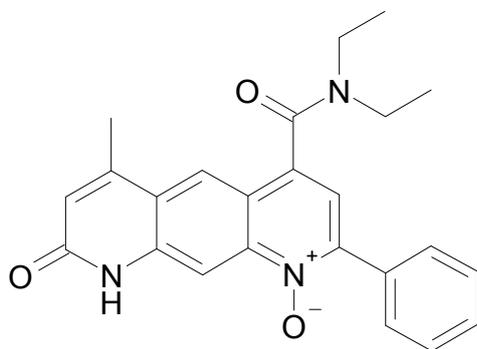
2.57	s	6/5 H	4-CH ₃	
2.71*	s	9/5 H	4-CH ₃	
3.00-3.90	m	4 H	H ₃ C-CH ₂ N	
6.69	s	2/5 H	H-3	
7.02	s	3/5 H	H-3	
7.51*	s	3/5 H	H-9	
7.55	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)	
7.87	s	2/5 H	H-9	
8.04	m	2 H	Phenyl (2 o)	
8.21	d	2/5 H	H-5	10,0 Hz
8.32*	d	3/5 H	H-5	10,0 Hz
8.56	d	2/5 H	H-6	10,0 Hz
8.58*	d	3/5 H	H-6	10,0 Hz
10.76	s	2/5 H	NH aust.	
11.05*	s	3/5	OH aust.	

* Die markierten Werte sind der OH-Form zuzuordnen.

Elementaranalyse:

C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₃ (401,5)	ber.:	C 71,80	H 5,77	N 10,47
	gef.:	C 72,03	H 5,82	N 10,46

N,N-Diethylcarbamoyl-6-methyl-8-oxo-2-phenyl-8,9-dihydropyrido[3,2-g]chinolin-1-oxid (38)



Darstellung:

Vom Amid **27** werden 1,3 g (3,4 mmol) in 50 ml Methylchlorid mit 1,46 g (8,5 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure bei Raumtemperatur 72 Stunden gerührt und dann nach **AAV 8** aufgearbeitet. Der so erhaltene Niederschlag wird mit Methylchlorid

aufgenommen, mit wenig Methanol versetzt und durch adsorptive Filtration über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (95:5) vorgereinigt, wobei der Methanolanteil sukzessive erhöht wird. Das Filtrat wird eingeeengt und der Niederschlag über eine Säule mit Methylenchlorid/Ethylacetat/Methanol (70:25:5) aufgetrennt.

Ausbeute: 0,56 g (41 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 275 °C

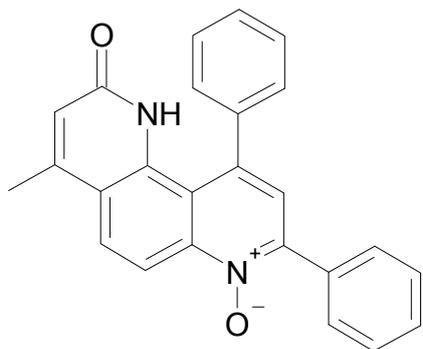
R_f-Wert: 0,31 Methylenchlorid/Methanol (85:15)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 2972 (s), 2932 (m), 1682 (vs), 1632 (s), 1604 (s), 1569 (s), 1500 (s), 1456 (vs), 1435 (s), 1382 (m), 1357 (m), 1272 (m), 1215 (m), 1163 (m), 1078 (m), 888 (s), 693 (s)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 402 (21), 401 (M⁺, 58), 400 (25), 374 (8), 329 (40), 313 (14), 302 (27), 301 (25), 300 (13), 286 (13), 285 (14), 273 (32), 256 (10), 242 (22), 171 (29), 127 (23), 100 (100), 77 (36), 72 (78), 44 (38), 42 (72)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

1.11	t	3 H	CH ₃ -CH ₂ N
1.41	t	3 H	CH ₃ -CH ₂ N
2.53	s	3 H	4-CH ₃
3.24	m	2 H	H ₃ C-CH ₂ N
3.73	m	2 H	H ₃ C-CH ₂ N
6.64	s	1 H	H-7
7.41	s	1 H	H-3
7.55	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)
8.06	m	2 H	Phenyl (2 o)
8.08	s	1 H	H-5
8.83	s	1 H	H-10
10.64	s	1 H	NH aust.

Elementaranalyse:C₂₄H₂₃N₃O₃ (401,5)**4-Methyl-2-oxo-8,10-diphenyl-1,2-dihydro[1,7]phenanthrolin-7-oxid (39)****Darstellung:**

Die Ausgangsverbindung **28** (3,6 g; 10 mmol) wird in Methylenchlorid (50 ml) gelöst. Diese Lösung versetzt man mit 5,65 g (25 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure (getrocknet) und gibt 48 Stunden später weitere 2,26 g 3-Chlorperbenzoesäure der Mischung zu. Nach beendeter Reaktion wird nach **AAV 8** aufgearbeitet. Der erhaltene gelbe Rückstand wird durch adsorptive Filtration mit Ethylacetat/Methanol (95:5) fraktioniert. Nach dem Einengen löst man den Rückstand in Methylenchlorid und fällt das Produkt durch Petrolether-Zugabe aus. Die erhaltenen mattgelben Kristalle sind analysenrein.

Ausbeute: 1,9 g (51 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 275°C

R_f-Wert: 0,10 Ethylacetat/Ethanol (95:5)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3360 (s), 3054 (m), 1666 (vs), 1615 (s), 1548 (m), 1492 (m), 1441 (m), 1377 (s), 1361 (m), 1320 (m), 1297 (m), 1187 (s), 1034 (m), 984 (m)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 378 (M^+ , 9), 377 (11), 363 (14), 362 (60), 361 (100), 332 (20), 331 (18), 317 (8), 255 (7), 181 (8), 173 (7), 165 (26), 159 (14), 146 (7), 113 (5)

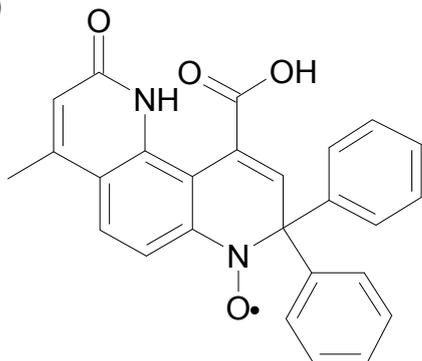
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- D_6) δ [ppm]:

2.51	s	3 H	4-CH ₃	
6.55	s	1 H	H-3	
7.54	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)	
7.57	„s“	1 H	H-9	
7.67	m	5 H	Phenyl	
8.10	m	2 H	Phenyl (2 o)	
8.20	d	1 H	H-5	9,5 Hz
8.63	d	1 H	H-6	9,5 Hz
8.78	„s“	1 H	NH aust.	

Elementaranalyse:

C ₂₅ H ₁₈ N ₂ O ₂ (378,4)	ber.:	C 79,35	H 4,79	N 7,40
	gef.:	C 79,17	H 4,78	N 7,34

**10-Carboxy-4-methyl-2-oxo-8,8-diphenyl-1,2-dihydro[1,7]phenanthrolin-7-oxyl
(41)**



Darstellung:

Das N-Oxid **34** (0,35 g, 1,0 mmol) wird in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert und mit Phenylmagnesiumbromid nach **AAV 9** umgesetzt und entsprechend aufgearbeitet. Der Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst und mit 223 mg (1,0 mmol) Blei(IV)-oxid gerührt. Man trennt die violette Lösung ab und versetzt sie mit soviel Ether, dass kein weiterer hellgrau gefärbter Niederschlag entsteht. Nach dem Absaugen und Zugabe von Petrolether kommt es im Verlauf von mehreren Tagen zum Auskristallisieren des Radikals in Form dunkelviolett gefärbter Kristalle, die abgesaugt und mit Petrolether gewaschen werden.

Ausbeute: 35 mg (8 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 306°C

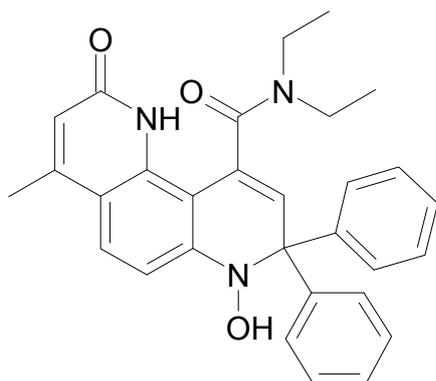
R_f-Wert: 0,55 Methylenchlorid/Methanol (98:2)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3421 (m), 1653 (vs), 1558 (vs), 1388 (s), 1184 (m), 699 (s), 590 (s)

ESR-Spektrum (9.8 GHz, CHCl₃, RT):

Abb. s. S. 74 (nur gemessenes Spektrum)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 379 (M - 44, 12), 378 (45), 377 (21), 362 (24), 361 (21), 349 (16), 301 (13), 257 (9,6), 179 (11), 178 (23), 165 (67), 152 (15), 128 (18), 78 (28), 77 (67), 51 (34), 44 (100)

Elementaranalyse: $C_{26}H_{19}N_2O_4$ (423,5)**N,N-Diethyl-7-hydroxy-4-methyl-2-oxo-8,8-diphenyl-1,2,7,8-tetrahydro-[1,7]phenanthrolin-10-carboxamid (42a)****Herstellung:**

Vom N-Oxid **35** werden 0,70 g (1,75 mmol) in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und nach **AAV 9** mit 7,0 ml 1-M Phenylmagnesium (7,0 mmol) versetzt. Nach beendeter Reaktion und der üblichen Aufarbeitung nimmt man den gelblich gefärbten Rückstand in wenig Methylenechlorid auf. Man reinigt sc über Kieselgel mit Methylenechlorid/Methanol (95:5), wobei man sukzessive den Methanolanteil bis zu einem Verhältnis von 90:10 Methylenechlorid/Methanol erhöht.

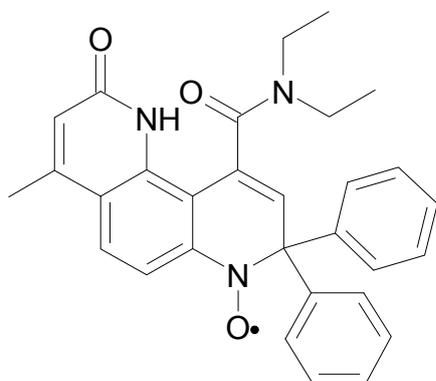
Ausbeute: 0,53 g (63 % d. Th.)**Schmelzpunkt:** 155°C**R_f-Wert:** 0,71 Methylenechlorid/Methanol (95:5)**IR (KBr), [cm⁻¹]:** 3198 (s), 1654 (vs), 1604 (s), 1490 (s), 1545 (m), 1382 (s), 1030 (w), 750 (m), 700 (m)**MS (EI, 70 eV) [m/z], (%):** 479 (M⁺, 5), 478 (2), 477 (1), 463 (3), 386 (11), 378 (16), 377 (14), 363 (32), 362 (100), 361 (91), 331 (14),

317 (6), 313 (12), 255 (9), 181 (12), 180 (5), 166 (17),
101 (13), 100 (22), 58 (8)

Elementaranalyse:

$C_{30}H_{29}N_3O_3$ (479,6)	ber.: C 75,13	H 6,10	N 8,76
	gef.: C 75,28	H 5,87	N 8,57

N,N-Diethylcarbamoyl-4-methyl-8,8-diphenyl-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-[1,7]phenanthrolin-7-oxyl (42b)



Herstellung:

In Anlehnung an **AAV 10** wird das Hydroxylamin **42a** zum violett gefärbten Radikal **42b** umgesetzt.

Ausbeute: 0,62 g (48 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 192°C

R_f-Wert: 0,38 Methylenchlorid/Ethylacetat/Methanol (70:22,5:7,5)
0,42 Methylenchlorid/Methanol (95:5)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3396 (m), 2976 (m), 1674 (s), 1614 (s), 1478 (w), 1444 (m), 1388 (m), 1307 (m), 1207 (w), 1096 (w), 1032 (w), 862 (m), 781 (w), 745 (m), 700 (m)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 479 (2), 478 (M^+ , 5), 378 (21), 377 (19), 363 (11), 362 (22), 361 (32,0), 313 (9), 275 (7), 255 (8), 178 (11), 165 (43), 100 (100), 77 (35), 72 (69), 58 (40), 44 (32)

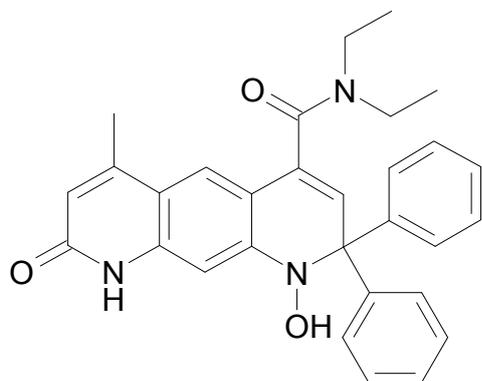
ESR-Spektrum (9.8 GHz, $CHCl_3$, RT):

g-Faktor: 2,00578	$\alpha(N)$	0,937 [mT] (1N)
	$\alpha(H-6)$	0,248 [mT] (1H)
	$\alpha(H-9)$	0,143 [mT] (1H)
	$\alpha(H-3)$	0,129 [mT] (1H)
	$\alpha(H-5)$	0,118 [mT] (1H)
	$\alpha(N)$	0,038 [mT] (1N)
	$\alpha(CH_3)$	0,027 [mT] (3H)

Elementaranalyse:

$C_{30}H_{28}N_3O_3$ (478,6)

N,N-Diethyl-1-hydroxy-6-methyl-8-oxo-2,2-diphenyl-1,2,8,9-tetrahydro-pyrido[3,2-g]chinolin-4-carboxamid (43a)



Herstellung:

Das N-Oxid **38** (1,60 g, 4,0 mmol) wird in 60 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert. Unter Argon-Atmosphäre kühlt man auf ca. 10°C ab und versetzt diese gut gerührte Lösung mit 10,0 ml 0,1 molarer Phenylmagnesium-Lösung. Nach 2 Stunden wird in die klare, tiefrot gefärbte Lösung 2,5 ml 0,1 molarer Phenylmagnesium-Lösung gegeben und bei Raumtemperatur für 2-3 Stunden gerührt. Anschließend wird nach **AAV 9** aufgearbeitet. Abweichend von der **AAV 9** versetzt man die Tetrahydrofuran-Lösung mit 30 ml einer 2,5%

Natriumhydrogencarbonat-Lösung, die mit Kochsalz gesättigt ist. Nach dem Abdekantieren des Tetrahydrofuran, schüttelt man die wässrige Phase noch einmal gegen etwas Tetrahydrofuran aus.

Ausbeute: 1,29 g (67% der Th.)

Schmelzpunkt: 167°C

R_f-Wert: 0,13 Methylenchlorid/Ethylacetat/Methanol (70:22,5:7,5)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 2970 (m), 1652 (vs), 1616 (vs), 1558 (m), 1473 (m), 1423 (s), 1346 (m), 1287 (m), 1216 (m), 1081 (m), 1032 (w), 908 (m), 753 (m), 700 (s)

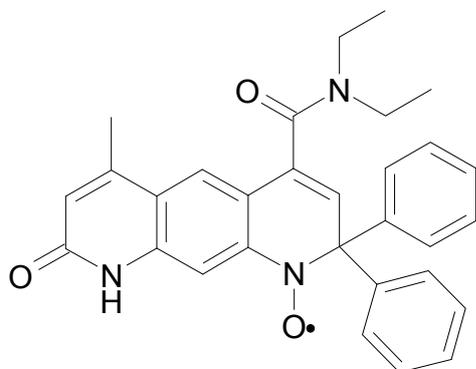
ESI (Methanol 0,2% Ameisensäure)

481 (36), 480 (M + 1, 100), 462 (22), 410 (8), 387 (8), 386 (25), 379 (7), 287 (6)

Elementaranalyse:

C₃₀H₂₉N₃O₃ (479,6)

N,N-Diethylcarbamoyl-6-methyl-8-oxo-2,2-diphenyl-1,2,8,9-tetrahydro-pyrido[3,2-g]chinolin-1-oxyl (43b)



Herstellung:

In Anlehnung an **AAV 10** das Hydroxylamins **43a** zum violett gefärbten Radikal **43b** umgesetzt und sc über Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 0,87 g (76 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 212°C

R_f-Wert: 0,36 Methylenchlorid/Methanol (90:10)
0,24 Methylenchlorid/Ethylacetat/Methanol (70:22,5:7,5)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 2972 (s), 1662 (m), 1490 (m), 1446 (m), 1425 (m), 1382 (s),
1347 (s), 1284 (m), 1078 (m), 889 (s), 748 (m), 697 (m)

ESI (Methanol/0,2%Ameisensäure)

481 (35), 480 (M + 2, 100), 479 (58), 462 (22), 402 (17), 386
(35), 379 (21), 363 (9), 286 (10)

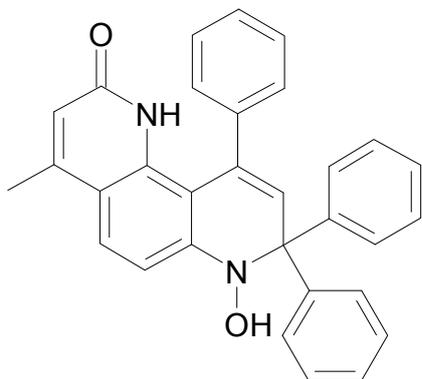
ESR-Spektrum (9.8 GHz, CHCl₃, RT):

g-Faktor: 2,270	α(N)	0,939 [mT] (1N)
	α(H-10)	0,349 [mT] (1H)
	α(H-3)	0,168 [mT] (1H)
	α(H-7)	0,115 [mT] (1H)
	α(H-5)	0,094 [mT] (1H)
	α(CH ₃)	0,050 [mT] (3H)
	α(N)	0,016 [mT] (1N)

Elementaranalyse:

C₃₀H₂₈N₃O₃ (478,6)

7-Hydroxy-4-methyl-8,8,10-triphenyl-1,2,7,8-tetrahydro[1,7]phenanthrolin-2-on (44a)



Darstellung:

Das N-Oxid **39** (0,60 g, 1,6 mmol) wird in 60 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert. Unter Argon-Atmosphäre kühlt man auf ca. 10°C und versetzt diese gut gerührte Lösung mit 4,0 ml 0,1 molarer Phenylmagnesium-Lösung. Nach 2 Stunden wird in die klare Lösung erneut 1,0 ml 0,1 molarer Phenylmagnesium-Lösung gegeben und bei Raumtemperatur für 2-3 Stunden gerührt. Anschließend wird nach **AAV 9** aufgearbeitet.

Ausbeute: 0,37 g (51 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 253°C

R_f-Wert: 0,47 Methylenechlorid/Methanol (95:5)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3410 (m), 2974 (m), 1652 (vs), 1615 (vs), 1491 (m), 1445 (m), 1383 (s), 1031 (m), 856 (m), 748 (m), 700 (m)

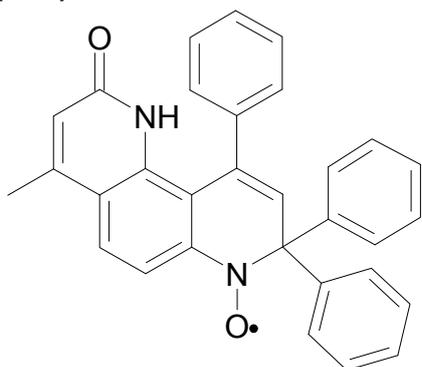
MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 456 (M⁺, 5), 455 (7), 439 (13), 437 (11), 425 (5), 379 (10), 377 (7), 364 (25), 363 (100), 362 (29), 361 (41), 317 (9), 273 (10), 242 (11), 229 (11), 181 (10), 166 (27), 152 (11), 105 (16), 77 (38), 51 (40)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- D_6) δ [ppm]:

2.33	s	3 H	4- CH_3	
6.04	s	1 H	H-3	
6.10	s	1 H	H-9	
7.20	d	1 H	H-6	9,0 Hz
7.25	m	2 H	Phenyl (2 o)	
7.31	m	3 H	Phenyl (2 m, 1 p)	
7.40	m	2 H	Phenyl (2 o)	
7.45	m	8 H	Phenyl	
7.64	d	1 H	H-5	9,0 Hz
7.81	s	1 H	NH aust.	
9.32	s	1 H	OH aust.	

Elementaranalyse:

$\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (456,5)	ber.:	C 81,56	H 5,30	N 6,14
	gef.:	C 81,36	H 5,55	N 5,91

4-Methyl-2-oxo-8,8,10-triphenyl-1,2,7,8-tetrahydro[1,7]phenanthrolin-7-oxyl (44b)**Darstellung:**

Das Hydroxylamin **44a** (100 mg, 0,22 mmol) wird in 20 ml Methylenchlorid gelöst und gegen 30 ml einer 2,5%igen Natriumhydrogencarbonat-Lösung mit Kaliumpermanganat (40 mg, 0,25 mmol) ausgeschüttelt. Nach beendeter Reaktion trennt man die violett gefärbte Methylenchlorid-Phase ab und wäscht sie mit Wasser. Nach dem Einengen versetzt man sie mit wenig Ethanol und rotiert zur Trockene ein. Im Anschluss nimmt man es mit wenig Methylenchlorid auf, versetzt

es mit 10 ml Ether und gibt solange Petrolether hinzu, bis sich ein Niederschlag bildet. Nach dem langsamen Abtrennen des Ethers und des Methylenchlorids am Rotavapor, entsteht ein schwarzgrau gefärbter Niederschlag, der abgesaugt wird. Nach der sc Trennung mit Methylenchlorid/Ethanol/Aceton (96:2:2) rotiert man die einheitlichen Fraktionen zur Trockene ein und kristallisiert, wie zuvor beschrieben, um. Die schwarzviolett gefärbten feinen Kristalle werden abgesaugt und mit etwas Petrolether gewaschen.

Ausbeute: 71 mg (71 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 195°C

R_f-Wert: 0,67 Methylenchlorid/Methanol (95:5)

ESR-Spektrum (9.8 GHz, CHCl₃, RT):

g-Faktor: 2,00577	α(N)	0,961 [mT] (1N)
	α(H-6)	0,240 [mT] (1H)
	α(H-9)	0,148 [mT] (1H)
	α(H-3)	0,114 [mT] (1H)
	α(H-5)	0,093 [mT] (1H)
	α(N)	0,035 [mT] (1N)
	α(CH ₃)	0,030 [mT] (3H)

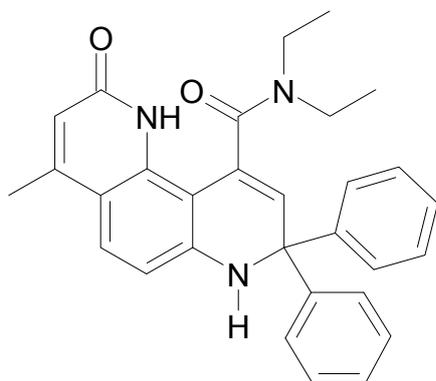
IR (KBr), [cm⁻¹]: 3500 (wm), 1700-1600 (vs), 1489 (m), 1444 (m), 1385 (s), 1313 (m), 1074 (m), 815 (m), 747 (m), 699 (s)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 456 (28), 455 (M⁺, 7), 440 (8), 439 (13), 425 (5), 379 (10), 377 (7), 364 (7), 363 (26), 362 (11), 361 (22), 277 (15), 274 (12), 273 (10), 207 (12), 182 (38), 167 (7), 165 (12), 105 (100), 77 (60), 57 (53)

Elementaranalyse:

C ₃₁ H ₂₃ N ₂ O ₂ (455,5)	ber.:	C 81,74	H 5,09	N 6,15
	gef.:	C 81,45	H 5,38	N 6,01

N,N-Diethyl-4-methyl-2-oxo-8,8-diphenyl-1,2,7,8-tetrahydro-[1,7]phenanthrolin-10-carboxamid (45a)



Ausbeute: 88 mg (19 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 252°C

R_f-Wert: 0,14 Methylenchlorid/Ethylacetat/Methanol (70:22,5:7,5)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3274 (m), 2919 (m), 1650 (vs), 1606 (vs), 1507 (m), 1479 (m), 1457 (m), 1405 (m), 1382 (s), 1268 (m), 1213 (m), 1108 (m), 850 (m), 738 (m), 700 (s)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 464 (2), 463 (M⁺, 6), 462 (4), 461 (9), 391 (6), 390 (13), 389 (17), 386 (30), 363 (13), 362 (14), 361 (20), 331 (12), 314 (10), 313 (38), 257 (10), 179 (5), 165 (5), 86 (38), 84 (64), 77 (8), 72 (38), 58 (51), 51 (30), 49 (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

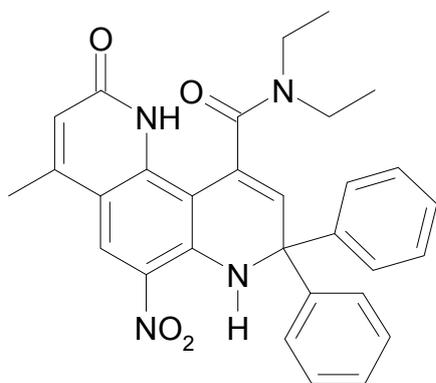
0.83	t	3 H	CH ₃ -CH ₂	
1.17	t	3 H	CH ₃ -CH ₂	
2.25	s	3 H	4-CH ₃	
3.10-3.30	m	3 H	H ₃ C-CH ₂ -N	
3.65	m	1 H	H ₃ C-CH ₂ -N	
5.07	"s"	1 H	NH-(7) aust.	
5.78	"s"	1 H	H-9	(nach D ₂ O-Austausch scharf)

6.13	s	1 H	H-3	
6.48	d	1 H	H-6	8,7 Hz
7.25	m	10 H	Phenyl	
7.30	d	1 H	H-5	8,7 Hz
10.14	s, br.	1 H	NH-(1) aust.	

Elementaranalyse:

$C_{30}H_{29}N_3O_2$ (463,6)

N,N-Diethyl-4-methyl-6-nitro-2-oxo-8,8-diphenyl-1,2,7,8-tetrahydro-[1,7]phenanthrolin-10-carboxamid (45b)



Ausbeute: 107 mg (21 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 233°C

R_f-Wert: 0,46 Methylenchlorid/Ethylacetat/Methanol (70:22,5:7,5)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3320 (s), 2960 (m), 1684 (vs), 1604 (vs), 1561 (m), 1523 (m), 1491 (m), 1419 (m), 1366 (s), 1281 (vs), 1216 (m), 1061 (m), 903 (m), 749 (m), 699 (m)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 509 (3), 508 (M⁺, 6), 432 (17), 431 (45), 408 (11), 359 (19), 358 (66), 313 (5), 312 (14), 283 (6), 256 (6), 255 (8), 105 (10), 100 (12), 77 (9), 74 (21), 58 (100), 44 (33)

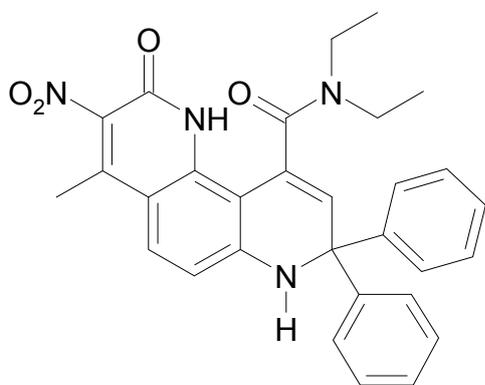
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ [ppm]:

0.85	t	3 H	$\text{CH}_3\text{-CH}_2$
1.15	t	3 H	$\text{CH}_3\text{-CH}_2$
2.32	s	3 H	4- CH_3
3.10-4.10	m	4 H	$\text{H}_3\text{C-CH}_2\text{-N}$
5.94	"s"	1 H	H-9
6.22	s	1 H	H-3
7.27	m	10 H	Phenyl
8.41	s	1 H	H-5
9.29	„s“	1 H	NH-(7) ohne Austausch
10.45	s, br.	1 H	NH-(1) aust.

Elementaranalyse:

$\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ (508,6)

N,N-Diethyl-4-methyl-3-nitro-2-oxo-8,8-diphenyl-1,2,7,8-tetrahydro-[1,7]phenanthrolin-10-carboxamid (45c)



Ausbeute: 28 mg (5,5 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 185°C

R_f-Wert: 0,62 Methylenchlorid/Ethylacetat/Methanol (70:22,5:7,5)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3279 (m), 2980 (m), 1650 (vs), 1608 (vs), 1507 (m), 1478 (m), 1458 (m), 1404 (m), 1382 (s), 1267 (m), 1107 (m), 851 (m), 752 (m), 701 (s)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 508 (M⁺, 3), 432 (10), 431 (31), 409 (16), 408 (100), 359 (12), 358 (51), 105 (15), 77 (28), 73 (15), 72 (31)

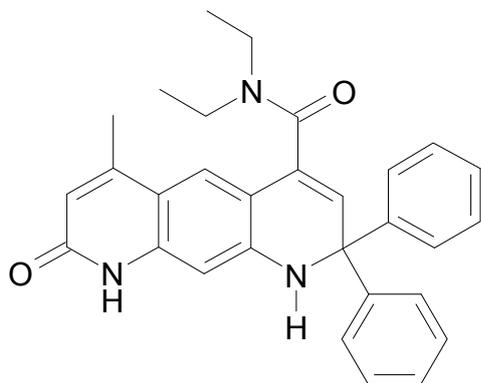
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

0.86	t	3 H	CH ₃ -CH ₂	
1.18	t	3 H	CH ₃ -CH ₂	
2.31	s	3 H	4-CH ₃	
3.20-4.15	m	4 H	H ₃ C-CH ₂ -N	
5.18	d	1 H	NH-(7) aust.	1,8 Hz
5.80	d	1 H	H-9 (nach D ₂ O-Austausch s)	1,8 Hz
6.56	s	1 H	H-6	8,8 Hz
7.25	m	10 H	Phenyl	
7.41	s	1 H	H-5	8,8 Hz
10.80	s	1 H	NH aust.	

Elementaranalyse:

C₃₀H₂₈N₄O₄ (508,6)

N,N-Diethyl-6-methyl-8-oxo-2,2-diphenyl-1,2,8,9-tetrahydropyrido-[3,2-g]chinolin-4-carboxamid (46a)



Ausbeute: 115 mg (25 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 175°C

R_f-Wert: 0,11 Methylenchlorid/Dioxan/Ethylacetat (50:25:25)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3421 (m), 2928 (m), 1666(vs), 1628 (vs), 1561 (m), 1421 (m), 1379 (m), 1350 (m), 1281 (m), 700 (s)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 464 (2), 463 (M⁺, 5), 462 (4), 389 (5), 388 (14), 387 (39), 386 (100), 364 (5), 363 (11), 362 (5), 287 (16), 286 (11), 285 (8), 110 (4), 105 (6), 100 (8), 78 (17), 77 (12), 72 (22), 58 (23), 44 (20)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

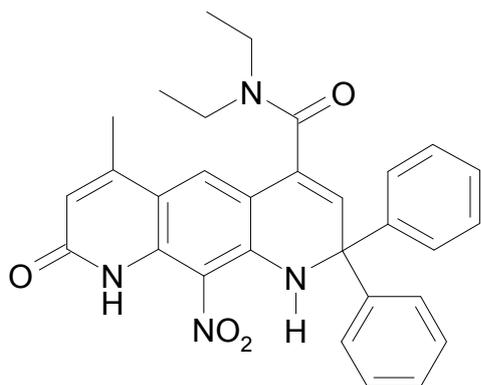
0.78	t	3 H	CH ₃ -CH ₂
1.19	t	3 H	CH ₃ -CH ₂
2.30	s	3 H	6-CH ₃
2.65	m	1 H	H ₃ C-CH ₂ -N
2.96	m	1 H	H ₃ C-CH ₂ -N
3.21	m	1 H	H ₃ C-CH ₂ -N
3.74	m	1 H	H ₃ C-CH ₂ -N
5.04	„s“	1 H	NH-(1) aust.

5.94	„s“	1 H	H-3
6.19	s	1 H	H-7
6.50	s	1 H	H-10
7.17	s	1 H	H-5
7.29	m	10 H	Phenyl
11.90	s, (br.)	1 H	NH-(9) aust.

Elementaranalyse:

$C_{30}H_{29}N_3O_2$ (463,6)

N,N-Diethyl-6-methyl-10-nitro-8-oxo-2,2-diphenyl-1,2,8,9-tetrahydropyrido[3,2-g]chinolin-4-carboxamid (46b)



Ausbeute: 90 mg (18 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 140°C

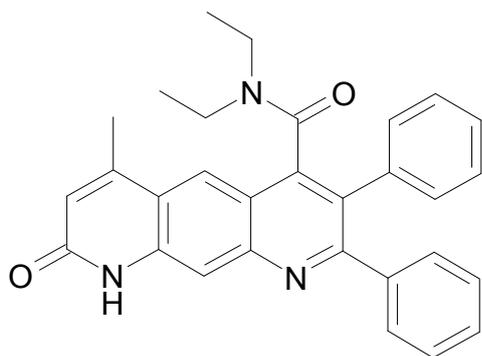
R_f-Wert: 0,44 Methylenchlorid/Dioxan/Ethylacetat (50:25:25)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3329 (s), 3057 (m), 2966 (s), 1680-1600 (vs), 1488 (s), 1431 (s), 1376 (s), 1294 (s), 1179 (m), 1094 (s), 1055 (m), 861 (m), 751 (m), 700 (s)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 432 (4), 431 (M - 77, 11), 420 (3), 302 (1), 286 (2), 285 (8), 284 (2), 105 (7), 101 (6), 87 (12), 85 (17), 83 (13), 77 (8), 71 (35), 69 (19), 57 (89), 56 (11), 55 (38), 43 (100), 41 (30)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ [ppm]:

0.90	t	3 H	$\text{CH}_3\text{-CH}_2$
1.26	t	3 H	$\text{CH}_3\text{-CH}_2$
2.32	s	3 H	6- CH_3
3.15	m	2 H	$\text{H}_3\text{C-CH}_2\text{-N}$
3.75	m	1 H	$\text{H}_3\text{C-CH}_2\text{-N}$
4.12	m	1 H	$\text{H}_3\text{C-CH}_2\text{-N}$
6.09	s	1 H	H-7
6.37	„s“	1 H	H-3
7.25	s	1 H	H-5
7.33	m	10 H	Phenyl
10.06	„s“	1 H	NH ohne Aust.
11.89	s	1 H	NH aust.

Elementaranalyse: $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ (508,58)**N,N-Diethyl-6-methyl-8-oxo-2,3-diphenyl-8,9-dihydropyrido[3,2-g]-chinolin-4-carboxamid (46c)****Ausbeute:** 17 mg (4 % d. Th.)**Schmelzpunkt:** 222°C**R_f-Wert:** 0,18 Methylchlorid/Dioxan/Ethylacetat (50:25:25)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3379 (mw), 3060 (m), 2976 (m), 1674 (vs), 1635 (vs), 1604 (s), 1468 (m), 1444 (s), 1382 (m), 1350 (m), 1300 (s), 1264 (s), 1193 (vs), 1125 (s), 1035 (s), 1018 (s), 753 (m), 699 (m)

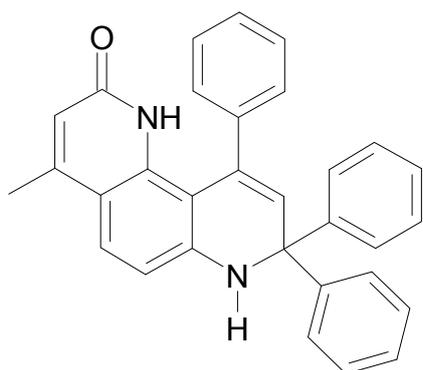
MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 462 (3), 461 (M⁺, 5), 390 (3), 389 (8), 362 (3), 361 (9), 202 (5), 158 (15), 94 (77), 77 (81), 51 (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

0.79	t	3 H	CH ₃ -CH ₂
0.87	t	3 H	CH ₃ -CH ₂
2.52	s	3 H	6-CH ₃
2.77	m	1 H	H ₃ C-CH ₂ -N
3.17	m	2 H	H ₃ C-CH ₂ -N
3.72	m	1 H	H ₃ C-CH ₂ -N
6.52	s	1 H	H-7
7.27	m	6 H	Phenyl (4 m, 2 p)
7.64	m	4 H	Phenyl (4 o)
8.14	s	1 H	H-10
8.69	s	1 H	H-5
11.00	s	1 H	NH aust.

Elementaranalyse:

C₃₀H₂₇N₃O₂ (461,6)

4-Methyl-8,8,10-triphenyl-1,2,7,8-tetrahydro[1,7]phenanthrolin-2-on (47a)

Ausbeute: 77 mg (17% d. Th.)

Schmelzpunkt: 215°C

R_f-Wert: 0,11 Methylenchlorid/Ethylacetat/Ethanol (90:9:1)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3366 (s), 3058 (m), 1675 (vs), 1605 (vs), 1557 (m), 1520 (m), 1491 (m), 1417 (s), 1364 (s), 1290 (vs), 1218 (m), 1101 (m), 752 (m), 733 (m), 700 (vs)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 440 (M⁺, 10), 439 (7), 438 (16), 437 (13), 365 (11), 364 (43), 363 (100), 84 (8), 49 (13), 44 (17)

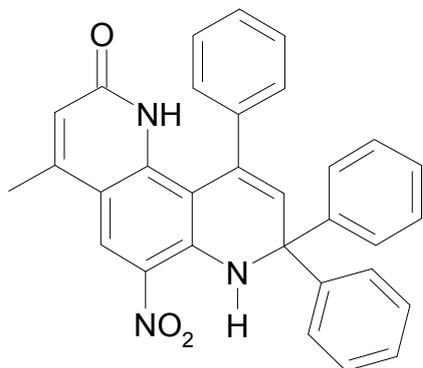
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

2.34	s	3 H	4-CH ₃	
5.11	„s“	1 H	NH-(7) aust.	
6.01	„s“	1 H	H-9	(nach D ₂ O-Austausch scharf)
6.12	s	1 H	H-3	
6.65	d	1 H	H-6	8,8 Hz
7.24-7.46	m	15 H	Phenyl	
7.42	d	1 H	H-5	8,8 Hz
7.46	s	1 H	NH-(1) aust.	

Elementaranalyse:

C₃₁H₂₄N₂O (440,6)

**4-Methyl-6-nitro-8,8,10-triphenyl-1,2,7,8-tetrahydro[1,7]phenanthrolin-2-on
(47b)**



Ausbeute: 101 mg (21% d. Th.)

Schmelzpunkt: 169°C (orange)

R_f-Wert: 0,37 Methylenchlorid/Ethylacetat/Ethanol (90:9:1)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3359 (s), 3055 (m), 1676 (vs), 1605 (vs), 1559 (m), 1521 (m), 1491 (s), 1445 (s), 1420 (s), 1290 (vs), 1101 (m), 751 (m), 700 (vs)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 486 (3), 485 (M⁺, 7), 437 (8), 436 (13), 435 (6), 409 (39), 408 (100), 362 (19), 361 (37), 331 (12), 255 (6), 166 (5), 165 (9), 105 (23), 77 (44), 51 (12)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

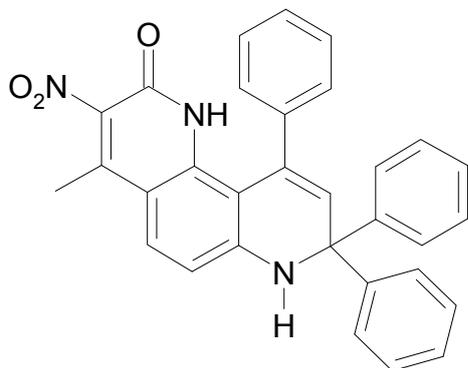
2.39	s	3 H	4-CH ₃
6.17	s	1 H	H-3*
6.18	s	1 H	H-9*
7.30-7.50	m	15 H	Phenyl
7.73	s	1 H	NH-(1) aust.
8.54	s	1 H	H-5
9.32	s	1 H	NH-(7), ohne Austausch

* Zuordnung austauschbar

Elementaranalyse:

C₃₁H₂₃N₃O₃ (485,6)

**4-Methyl-3-nitro-8,8,10-triphenyl-1,2,7,8-tetrahydro[1,7]phenanthrolin-2-on
(47c)**



Ausbeute: 33 mg (7 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 117°C

R_f-Wert: 0,67 Methylenechlorid/Ethylacetat/Ethanol (90:9:1)

IR (KBr), [cm⁻¹]: 3354 (m), 2923 (m), 1656 (vs), 1609 (vs), 1562 (s), 1524 (vs), 1444 (m), 1399 (m), 1368 (s), 1260 (m), 1144 (s), 812 (m), 780 (m), 756 (m), 700 (vs)

MS (EI, 70 eV) [m/z], (%): 485 (M⁺, 3), 438 (3), 437 (4), 409 (28), 408 (83), 363 (15), 362 (17), 361 (20), 333 (22), 276 (36), 249 (15), 248 (33), 182 (23), 165 (18), 105 (51), 77 (75), 57 (87), 43 (100), 41 (51)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:

2.38	s	3 H	4-CH ₃	
6.04	„s“	1 H	H-9	(nach D ₂ O-Austausch scharf)
6.74	d	1 H	H-6	8,8 Hz
7.26 - 7.49	m	16 H	Phenyl, NH-(7) aust.	
7.52	d	1 H	H-5	8,8 Hz
7.97	s	1 H	NH-(1) aust.	

Elementaranalyse:

C₃₁H₂₃N₃O₃ (485,6)

11 Literaturverzeichnis

- 1 Murad F., *Angew. Chem.*, **1999**, 111, 1976-1989
- 2 Furchgott R. F., Zawadzki J. V., *Nature*, **1980**, 288, 373-376
- 3 Ignarro L. J., et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1987**, 84, 9265-9269
- 4 Holleman-Wiberg, *Lehrbuch der anorganischen Chemie*, de Gruyter, 91.-100 Aufl., **1985**, 580-583
- 5 Nathan C., Xie Q. W., *J. Biol. Chem.*, **1994**, 269, 13725-13728
- 6 Moncada S., Higgs A., *N. Engl. J. Med.*, **1993**, 329, 2002-2012
- 7 Weber H., *Pharmazie in unserer Zeit*, **1999**, 3, 138-146
- 8 Alderton W. K., Cooper C. E., Knowles, R. G., *Biochem. J.*, **2001**, 357, 593-615
- 9 Förstermann U., Kleinert H., *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **1995**, 352, 351-364
- 10 Schmidt H. H. H. W., *Med. Monatsschr. Pharm.*, **1994**, 17, 168-185
- 11 Duchstein H. J., Riederer S., Erbach C., *Pharmazie in unserer Zeit*, **1999**, 4, 197-207
- 12 Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H. K., Ruth P., Schäfer-Korting M., Mutschler *Arzneimittel-wirkungen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart **2008**, 9. Aufl.
- 13 Koesling D., Russwurm M., Evanthia M., Müllershausen F., Friebe A., *Neurochemistry International*, **2004**, 45, 813-819
- 14 Stone J. R., Marletta M. A., *Biochemistry*, **1994**, 33, 5636-5640
- 15 Furchgott R. F., Zawadzki, J. V., *Nature (Lond.)*, **1980**, 288, 373-376
- 16 Wang T., El Kebir D., Blaise G., *Can. J. Anaesth.*, **2003**, 50, 839-846
- 17 Lancaster, J. R., Hibbs, J. B., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1990**, 87, 1223-1328
- 18 Frostell C., Fratacci M. D., Wain J. C., Jones R., Zapol W. M., *Circulation*, **1991**, 83, 2038-2047
- 19 Kinsella J. P., Neish S. R., Shaffer E., Abman S. H., *Lancet*, **1992**, 340, 819-820
- 20 Müllershausen F., Koesling D., Friebe A., *BIOspektrum*, **2003**, 9, 687-690
- 21 Garthwaite J., Charles S. L., Chess-Williams R., *Nature*, **1988**, 336, 385-388
- 22 Halliwell B., Whiteman M., *Brit. J. Pharmacol.*, **2004**, 142, 231-255
- 23 Ohshima H., Tatemichi M., Sawa T., *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **2003**, 417, 3-11
- 24 Brown G. C., *Biochimica et Biophysica Acta*, **1999**, 1411, 351-369

- 25 Boudko D. Y., *J. Chromatogr. B*, **2007**, 851, 186-210
- 26 Thomas D. D., et al, *Free Radical Biology & Medicine*, **2008**, 45, 18-31
- 27 Heipke M., *Disseration Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf*, **2005**
- 28 Lehmann J., *Pharmazie in unserer Zeit*, **1998**, 2, 52-57
- 29 Wick-Urban B., *Pharmazeutische Zeitung*, **2007**, 12, 36-38
- 30 Arzt J. D., Schmidt, B., *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 18253-18256
- 31 Furlong, B. et al, *Br. J. Pharmacol.*, **1987**, 90, 687-692
- 32 Voorde, v. J. V., Claeys, M., Leusen, I., **1989**, 14, 55-61
- 33 Du, F., Huang, W., Shi, Y., Wang, Z., Cheng, J., *Biosens. and Bioelectr.*, **2008**, 24, 415-421
- 34 Miranda M. M., Espey M. G., Wink D. A., *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*, **2001**, 5, 62-71
- 35 Feelisch M., Stamler J. S., „*Methods in Nitric Oxide Research*“, J. Wiley & Sons, **1996**, Part VI
- 36 Grzesiok A., *Disseration Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf*, **1998**
- 37 Bryan N. S., Grisham M. B., *Free Radical Biology & Medicine* **2007**, 43, 645-657
- 38 Kikuchi K., Nagano T., Hayakawa H., Hirata Y., Hiroe M., *Anal. Chem.* **1993**, 65, 1794-1799
- 39 Katayama Y., Soh N., Maeda M., *Chem. Phys. Chem.*, **2001**, 2, 655-661
- 40 Korth H. G., Sustmann R., Lommes P., Paul T., Ernst A., de Groot H., Hughes L., Ingold K. U., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 2767-2777
- 41 Marx L., Rassat A., *Angew. Chem.*, **2000**, 112, 4668-4670
- 42 Zhang, X., et al, *Talanta*, **2002**, 56, 499-504
- 43 Kojima H., Sakurai K., Kikuchi K., *Biol. Pharm. Bull.* **1997**, 20, 1229-1232
- 44 Wardman, P. *Free Radical Biology & Medicine* **2007**, 43, 995-1022
- 45 Sawiki, C. R., *Anal. Lett.* **1971**, 4, 761
- 46 Kojima H., Nakatsubo N., Kikuchi K., *Anal. Chem.* , **1998**, 70, 2446-2453
- 47 Munkholm C., Parkinson D.-R., Walt D. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 2608-2612
- 48 Kojima H., Hirotani M., *Anal. Chem.*, **2001**, 73, 1967-1973
- 49 Kojima H., Hirotani M., *Tetrahedron Letters*, **2000**, 41, 69-72
- 50 Zhang X., et al, *Spectrochimica Acta Part A*, **2004**, 60, 3129-3134
- 51 Meineke P., Rauen U., de Groot H., Korth H.-G., Sustmann R., *J. Bol. Chem.* **2000**, 381, 575-582

- 52 Kojima H., Urano Y., Kikuchi K., *Angew. Chem.* , **1999**, 111, 3419-3423
- 53 Pesch S., Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2004**
- 54 Lamprecht A., Schäfer U., Lehr C. M., *Pharm. Ztg.* **2002**, 4, 34 - 39
- 55 Höbler H., Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **1998**, 50
- 56 Hammond P. R., Fletcher A. N., Henry R. A., Atkins R. L., *Applied Physics A*, 1975, 8, 311-314
- 57 Pinghua G., Selvin P. R., *Bioconjugate Chem.*, **2004**, 15, 1088-1094
- 58 Uray G., Strohmeier G. A., Fabian W. M. F., *ECSOC*, **2000**, 4, 1-10
- 59 Yamaschkin S. A. , Romanova G. A. , Oreshkina E. A. , Zhukova N. V. , *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2006**, 42, 77-85
- 60 Elderfield R. C., *Heterocyclic Compounds, Quinoline, isoquinoline and their benzo derivatives*, **1952**, 4, 148-151
- 61 Farbwerke Höchst, Deutsches Patentamt **1916**, DE 294159
- 62 Döbner O., Gieseke M., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1887**, 242, 290-300
- 63 Capps J. D., Hamilton C. S., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1938**, 60, 2104-2106
- 64 Kermack W. O., Webster W., *J. Chem. Soc.*, **1942**, 38, 213-218
- 65 Lee H.-K., Cao H., Rana T. M., *J. Comb. Chem.*, **2005**, 7, 279-284
- 66 Knorr L., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1886**, 236, 91
- 67 Deutsches Patentamt, DE 749975, **1945**
- 68 Kaslow C. E., Sommer N. B., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 644
- 69 Forbis R. M., Rinehart K. L., *J. Amer. Chem Soc.*, **1973**, 92, 5003-5013
- 70 Späthe H., Deutsches Patent DE958647, **1957**
- 71 Greenstein J.P., Winitz M., *Chemistry of the Amino Acids*, Wiley, New York, **1961**, 1, 188-213
- 72 Godard A., Queguiner G., *J. Heterocyclic Chem.*, **1980**, 17, 465-473
- 73 Combes A., *Compt. Rend.*, **1888**, 106, 142-145
- 74 Reimann E., *Methoden der Org. Chemie (Houben-Weyl)* 4. Aufl. (Herausg. R. P. Kreher, Georg Thieme Verl. Stuttgart, **1991**, E7A, 513-515
- 75 Calder A., Forrester A. R., *J. Chem. Soc.*, **1969**, C, 1459-1464
- 76 Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, 4. Aufl., **1992**, Heteroarene II, Bd. E7A, 511-513
- 77 *Organikum*, Becker H. G. O., Beckert R., Wiley-VCH Weinheim, **2004**, 22. Aufl.

Danksagung

Mein Dank gilt:

Herrn Dr. H. G. Korth (Institut für Org. Chemie, Universität Duisburg-Essen) danke ich für die Aufnahme der ESR-Spektren und seine große Hilfsbereitschaft.

Meinen lieben Kollegen: Frau Dr. Barbara Gioffreda (Chemie und Tee), Frau Dr. Monika Höltje (Praktikum), Frau Dr. Andrea Hombrecher (Praktikum), Ch. Timon Behrendt (Praktikum), Herrn Dr. Waldheim (Diskussion und Philosophie), Herrn Dr. Carsten Esser (Chemie und Kaffee), Frau Dr. Alexandra Hamacher (Chemie und Rat), Linda Marek (Chemie und Limetten), Herrn Matthew (Chemie und zuverlässige Größe, wenn's eng wurde), Frau Zerta (Analytik in Windeseile) und Denis Dörr (Fluoreszenz-Untersuchungen).

Frau Magdalene Matyja, meiner guten Seele des Hauses, die jederzeit Verständnis, Erfahrung, Rat und aufopferungsvolle Hilfe bot.

Meinen neu gewonnenen Freunden Elisa Winterer, Dr. Marc Heipke und Daniel Eßer, die in allen Lebenslagen da waren, sind und es hoffentlich bleiben.

Vor allem Claudia Anger, die viele Stunden ihres wohlverdienten Schlafes und ihrer seelischen Ruhe für mich und diese Arbeit opferte.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Holger Walter Steinmaß
geboren: am 27.02.1977 in Fritzlär
Familienstand: ledig
Konfession: evangelisch

Schul Ausbildung

08/1983-06/1987 Grundschule Fritzlär
08/1987-06/1989 Förderstufe Fritzlär
08/1989-06/1992 König-Heinrich-Schule Fritzlär
08/1992-06/1996 Gesamtschule Kirchhain;
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst

09/1996-06/1997 Sanitätssoldat und Krafftahrer bei der Bundeswehr

Studium

10/1997-04/2002 Pharmaziestudium an der Philipps Universität Marburg

Pharmaziepraktikum

05/2002-10/2002 Pharmazeutische Chemie der Philipps Universität Marburg
11/2002-04/2003 Apotheke am Stammhaus in Essen-Holsterhausen

Promotionsstudium

08/2003-07/2008 Promotionsstudium am Institut für Pharmazeutische und
Medizinische Chemie der Heinrich-Heine Universität
Düsseldorf