

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München



Entwicklung neuer Synthesewege
zu Pyridoacridinen

von
Stephan Raeder
aus München

2012

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 7 der Promotionsordnung vom 28. November 2011 von Herrn Prof. Dr. F. Bracher betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbstständig und ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, 17.04.2012

Stephan Raeder

Dissertation eingereicht am: 27. April 2012

1. Gutachter: Prof. Dr. F. Bracher

2. Gutachter: Prof. Dr. F. Paintner

Mündliche Prüfung am: 15. Juni 2012

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. F. Bracher für die stets großzügige Unterstützung und wohlwollende Förderung dieser Arbeit.

Außerdem danke ich den Mitgliedern der Prüfungskommission, insbesondere Herrn Prof. Dr. F. Paintner für die freundliche Übernahme des Koreferates.

Der analytischen Abteilung unter Leitung von Herrn Dr. Allmendinger danke ich für die Aufnahmen der Kernresonanz-, IR- und Massenspektren. Desweiteren danke ich Herrn Dr. Allmendinger für seine stete Hilfsbereitschaft und Beratung bei analytischen Problemen. Für die Durchführung der biologischen Testungen danke ich Frau Stadler.

Für die Unterstützung meiner praktischen Arbeit möchte ich mich bei Herrn F. Lirk bedanken. Herrn A. Plodek danke ich für die sorgfältige Arbeit und die gute Zusammenarbeit. Im Rahmen seiner Masterarbeit sind in gemeinsamer Arbeit Teile der in Kapitel 3.22 bis 3.37 dargestellten Ergebnisse entstanden.

Für die gute Zusammenarbeit bei der Betreuung der Studentenpraktika danke ich Herrn Dr. J. Krauss, Frau A. Wolfgardt und Frau U. Kopp.

Darüber hinaus danke ich allen ehemaligen und aktuellen Kollegen für die gute Zusammenarbeit und die schöne Zeit im Arbeitskreis. Allen voran möchte ich Herrn Dr. M. Keller für die gute Bürogemeinschaft und Herrn Dr. C. Mayer für die gute Büronachbarschaft danken.

Meiner Familie danke ich für die stets große Unterstützung meiner Pläne.

„Wer hohe Türme bauen will, muss lange beim Fundament verweilen.“

Anton Bruckner

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	15
1.1. Ascidien (Seescheiden)	16
1.2. Inhaltsstoffe von Ascidien	17
2. Themenstellung und Syntheseplanung	23
2.1. Themenstellung	23
2.2. Syntheseplanung	25
3. Synthesen	31
3.1. Die Minisci-Reaktion	31
3.2. Synthese von 4-Methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-carbo-nitril (1)	33
3.3. Synthese von 2-Chlor-4-methylchinolin-3-carbonitril (2)	35
3.4. Synthese von 4-Methylchinolin-3-carbonitril (3)	36
3.5. Synthese von 2-Benzoyl-4-methylchinolin-3-carbonitril (7)	37
3.6. Versuch zur Synthese von 2-(1-Methyl-1H-pyrrol-2-ylcarbonyl)-4-methyl-chinolin-3-carbonitril (8)	40
3.7. Synthese von 2-(2-Brombenzoyl)-4-methylchinolin-3-carbo-nitril (15)	41
3.8. Alternative Versuche zur Synthese der 2-Benzoylchinoline	42
3.9. Synthese von 5-Benzoyl-4-brom-3H-benzo[c][2,7]naphthyri-din (13)	45
3.10. Synthese von 1,8-Diaza-benzo[fg]naphthacen-9-on (14)	47
3.11. Synthese von 4-Methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-carbon-säureethylester (4)	53
3.12. Synthese von 2-Chlor-4-methylchinolin-3-carbonsäureethyl-ester (5)	55
3.13. Synthese von 4-Methylchinolin-3-carbonsäureethylester (6)	56
3.14. Synthese von 2-Benzoyl-4-methylchinolin-3-carbonsäure-ethylester (9)	57
3.15. Zyklisierungsversuch zum tetrazyklischen Chinon	58

3.16.	Synthese von 3H-Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-on (20) (Perlolidin)	60
3.17.	Synthese von 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (23)	61
3.18.	Versuche zur Einführung eines Nitrilsubstituenten in C-5 von Verbindung 23	63
3.18.1.	Synthese von 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-6-oxid (27)	64
3.18.2.	Synthese von (4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-yl)-nitril (30)	65
3.19.	Versuche zur Synthese von 4-Brom-5-chlorbenzo[c]-[2,7]naphthyridin (27)	67
3.20.	Funktionalisierungen an C-4 und C-5 von 4-Brombenzo[c]- [2,7]naphthyridin	70
3.21.	Versuche zur Einführung einer Hydroxymethylgruppe an C-5	71
3.22.	Synthese von (\pm)-4-Brom-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyr- idin-5-carbonsäureethylester (47a) und 4-Brombenzo[c][2,7]- naphthyridin-5-carbonsäureethylester (47b)	73
3.23.	Synthese von (\pm)-4-Brom-5-(1,3,5-trioxan-2-yl)-5,6-dihydro- benzo[c][2,7]naphthyridin (64) und 4-Brom-5-(1,3,5-trioxan-2-yl)- benzo[c][2,7]naphthyridin (65)	78
3.24.	Versuche zur Einführung einer Carbamoylgruppe an C-5	80
3.25.	Synthese von (\pm)-4-Brom-5-methyl-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]- naphthyridin (70) und 4-Brom-5-methyl(d_3)-5,6-dihydrobenzo- [c][2,7]-naphthyridin (74)	83
3.26.	Versuche zur Einführung von Acylgruppen an C-5	85
3.27.	Funktionalisierung an C-4 von 4-Brombenzo[c][2,7]naph- thyridin (23)	88
3.28.	Synthese von 4-(1-Ethoxyvinyl)-benzo[c][2,7]naphthyridin (63) und 1- (Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl)ethanon (68)	90
3.29.	Stille-Kupplungen an 5-substituierten 4-Brombenzo[c][2,7]- naphthyridinen	91
3.30.	Funktionalisierungen an C-5 von 1-(Benzo[c][2,7]naphthyr- idin-4-yl)ethanon (68)	93

3.31.	Versuche zur Einführung einer Hydroxymethylgruppe an C-5	94
3.32.	Einführung einer Trioxanylgruppe in Benzo[c]-[2,7]naphthyridin-4-yl)ethanon (68)	95
3.33.	Synthese von 4-Acetylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (69) aus Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl)ethanon (68)	96
3.34.	Versuche zur Einführung einer Carbamoylgruppe an Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl)ethanon (68)	97
3.35.	Versuche zur Darstellung einer Aldehydgruppe an C-5	98
3.36.	Versuche zum Ringschluss zum Pyridoacridin-Grundkörper	100
3.37.	Einführung aromatischer Substituenten am C-4 von 4-Brombenzo[c][2,7]-naphthyridin-5-carbonsäureethylester (47b)	102
3.38.	Ringschluss zu pentazyklischen Pyrido-acridinen	108
3.38.1.	Versuche zur säurekatalysierten Cyclisierung	108
3.38.2.	Versuche zur Zyklisierung über metallorganische Intermediate	111
3.38.3.	Versuche zur Zyklisierung mit Hendrickson-Reagenz	117
3.38.4.	Zyklisierungen mit Trifluormethansulfonsäure	119
3.39.	Versuche zur Synthese von Kuanoniamin A	123
3.40.	Synthese von Oxa-, Aza- und Thiaanaloga von Verbindung 14	127
3.40.1.	Synthese von 4-Methyl-2-(phenylamino)chinolin-3-carbonsäureethylester (35)	128
3.40.2.	Synthese von 4-Methyl-2-phenoxychinolin-3-carbonsäureethyl-ester (38)	130
3.40.3.	Synthese von 4-Methyl-2-(phenylsulfanyl)-chinolin-3-carbonsäureethylester (41)	131
3.40.4.	Säurekatalysierter Ringschluss von 35 , 38 und 41 zu Tetrazyklen	131
3.40.5.	Aufbau des Ringes E zu den Verbindungen 37 , 40 und 43	132
4.	Biologische Prüfung	137
4.1.	Agar-Diffusionstest	137

4.2.	MTT-Test	140
5. Zusammenfassung		145
6. Experimenteller Teil		157
6.1.	Allgemeine Angaben	157
6.2.	Beschreibung der Substanzen	159
6.2.1.	4-Methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-carbonitril (1)	159
6.2.2.	4-Methylchinolin-3-carbonitril (3)	161
6.2.3.	4-Methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-carbonsäureethylester (4)	163
6.2.4.	2-Benzoyl-4-methylchinolin-3-carbonitril (7)	165
6.2.5.	2-Benzoyl-4-methylchinolin-3-carbonsäureethylester (9)	167
6.2.6.	5-Benzoyl-3H-benzo[c][2,7]naphthyridin-4-on (12)	169
6.2.7.	4-Bromo-benzo[c][2,7]naphthyridin-4-on (13)	171
6.2.8.	1,8-Diazabenzofg]naphthacen-9-on (14)	173
6.2.9.	2-(2-Brombenzoyl)-4-methylchinolin-3-carbonitril (15)	176
6.2.10.	3H-Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-on (20)	178
6.2.11.	4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (23)	180
6.2.12.	3H-5-Chlorbenzo[c][2,7]naphthyridin-4-on (26)	182
6.2.13.	4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-6-oxid (27)	184
6.2.14.	(4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-yl)-dimethylamin (29)	186
6.2.20.	(±)-4-Brom-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäure- ethylester (47a)	198
6.2.21.	4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (47b)	200
6.2.22.	4-Phenylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (50)	202
6.2.23.	4-(4-Chlorphenyl)-benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethyl-ester (52)	204
6.2.24.	4-(2-Methoxyphenyl)-benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäure- ethylester (53)	206

6.2.25. 4-Phenylbenzo[c][2,7]naphthyridin (54)	208
6.2.26. 4-(Thiophen-2-yl)-benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethyl-ester (55)	210
6.2.27. 4-(2-Bromphenyl)-benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethyl-ester (58)	212
6.2.28. 4-(1-Ethoxyvinyl)-benzo[c][2,7]naphthyridin (63)	214
6.2.29. (±)-4-Brom-5-(1,3,5-trioxan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin (64)	216
6.2.30. 4-Brom-5-([1,3,5]trioxan-2-yl)-benzo[c][2,7]naphthyridin (65)	218
6.2.31. (±)-4-(1-Ethoxyvinyl)-5-(1,3,5-trioxan-2-yl)-5,6-dihydro-benzo[c]- [2,7]naphthyridin (66)	220
6.2.32. 4-(1-Ethoxyvinyl)-5-(1,3,5-trioxan-2-yl)-benzo[c][2,7]naphthyridin (67)	222
6.2.33. 1-(Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl)ethanon (68)	224
6.2.34. 4-Acetylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (69)	226
6.2.35. (±)-4-Brom-5-methyl-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin (70)	228
6.2.36. 4-(1-Ethoxyvinyl)benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethyl-ester (71)	231
6.2.37. (±)-1-[5-(1,3,5-Trioxan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin-4- yl]ethanon (72)	233
6.2.38. 1-[5-(1,3,5-Trioxan-2-yl)benzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl]ethanon (73)	235
6.2.39. 4-Brom-5-methyl(d ₃)-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin (74)	237
6.2.40. 4-Thia-3,8-diaza-benzo[de]cyclopenta[b]anthracen-7-on (75)	239
6.2.41. 4-(Furan-2-yl)-benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (78)	241
7. Anhang	243
7.1. Abkürzungsverzeichnis	243
7.2. Verzeichnis der Abbildungen	246
8. Literaturverzeichnis	253

1. Einleitung

Alkaloide sind stickstoffhaltige Naturstoffe mit meist ausgeprägter physiologischer Wirkung auf den menschlichen Organismus. Ihr Vorkommen ist speziesübergreifend, sie sind sowohl in Pflanzen, als auch in Tieren und Mikroorganismen zu finden. Die Bedeutung der Alkaloide für den Menschen ist bereits seit langem bekannt und genutzt. Bereits die Assyrer nutzten im 7. Jahrhundert v. Chr. nachgewiesenermaßen Opium als Schmerzmittel. Verdeutlichen lässt sich dies darüber hinaus mit dem Schierlingsbecher, der bereits Sokrates aufgrund des Coniins den Tod brachte. Vor rund 200 Jahren leitete der Apotheker Friedrich Wilhelm Sertürner dann mit der Isolierung des Morphins in Reinform aus dem Schlafmohn die „neuzeitliche“ Wirkstoffsuche ein. Wenn auch die anfänglichen Versuche einer Strukturaufklärung meist weniger zielführend in der Identifizierung von Partialstrukturen wie Phenanthren aus Morphin endeten, so war dies doch der Grundstein einer neuen Ära der Wirkstoffsuche. Diese wird geleitet durch eine vermehrte analytische Aufarbeitung tropischer Pflanzen und mariner Organismen. Daran schließt sich ein universelles Wirkstoffscreening an, um Wirkstoffe mit neuen Arzneistofftargets zu finden.

Während lange Zeit bevorzugt terrestrische Pflanzen als Naturstoffquellen genutzt wurden, werden heute zunehmend auch marine Organismen – seien es Pflanzen oder auch tierische Organismen – als Quellen für Naturstoffe herangezogen. Marine Organismen haben als erheblichen Vorteil gegenüber terrestrischen Organismen, dass sie durch zunehmende evolutionäre Entfernung auch eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer unterschiedlichen Sekundärmetabolitenzusammensetzung aufweisen³. Aus diesem Grund sind Verbindungsklassen aus Algen, Schwämmen, Korallen, Moostierchen oder auch Seescheiden vermehrt in den Fokus der Forschung geraten. Vor allem durch moderne chromatographische Methoden können in der Stofftrennung und Isolierung von Reinstoffen erhebliche Fortschritte verzeichnet werden, da so auch in sehr geringen Konzentrationen in biologischem Material vorkommende Naturstoffe erfasst und aus diesem isoliert werden können. Mit modernen spektroskopischen Methoden wird außerdem eine rasche und sichere Strukturaufklärung dieser Stoffe möglich.

Neben der Isolierung und Strukturaufklärung von Naturstoffen spielt die Totalsynthese ebendieser eine wichtige Rolle. Während früher die Totalsynthese eines Inhaltsstoffes v.a. als endgültiger Beweis für die Struktur des Moleküls wichtig war, hat sich ihre Bedeutung aufgrund der heutigen instrumentellen Analytikverfahren verschoben. Heute dient die Synthese mehr dem Zweck, die notwendigen Stoffmengen für Testungen bereitzustellen, sowie die Möglichkeit zu eröffnen, Strukturvariationen durchzuführen. Die nachträgliche Strukturveränderung ist essenziell bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe, da dadurch Aktivität und Selektivität der Verbindungen ggf. gesteigert und Struktur-Wirkungs-Beziehungen abgeleitet werden können. Die präparative Arbeit an Naturstoffen ist damit nach wie vor unverzichtbar für eine erfolgreiche pharmazeutische Forschung. Denn selbst wenn die Natur viel vorgegeben hat, kann Manches noch durch nachträgliche Veränderungen an den Molekülen bezüglich deren Wirkungsselektivität verbessert werden.

1.1. Ascidien (Seescheiden)

Seescheiden (Ascidien; griech. *askidion*: kleiner Weinschlauch) gehören zu den Manteltieren, einem 2100 Arten umfassenden Unterstamm der Chordatiere. Sie kommen in allen Meeren, besonders aber in tropischen Gewässern vor. Die Manteltiere gliedern sich in die drei Klassen Ascidiaceae (Seescheiden), Thaliaceae (Salpen und Feuerwalzen; griech. *thalia*: Fülle, Menge) und Appendicularia (geschwänzte Schwimm-Manteltiere)⁴. Dabei sind die Ascidien die am besten untersuchte Klasse. Sie besteht aus über 2000 Arten, die je nach Wuchsform in solitäre und koloniebildende Arten eingeteilt werden können. Sie sind im Larvenstadium freischwimmend, später sitzen sie allerdings fest am Meeresboden auf⁴. Der Körper gliedert sich in eine apikale Region mit zwei Siphonen, eine abdominale Region mit Kiemendarm und Verdauungsorganen sowie eine postabdominale Region mit Herz und Reproduktionsorganen³. Der Körper wird umgeben von einer Tunika, die bei koloniebildenden Ascidien auch mehrere Individuen umgeben kann – man spricht dann von Synascidien. Diese Tunika kann von gallertiger bis lederartiger Beschaffenheit sein und dient außer zum Schutz auch der Tarnung der Ascidien. Dazu werden in die an sich

durchsichtige Tunika farbige Einlagerungen integriert, die auch Steine umfassen können^{1,2}. Ascidien ernähren sich von marinen Kleinstlebewesen. Diese werden durch die Siphone angesaugt, durch den Kiemendarm geleitet und das Wasser seitlich wieder aus dem Körper herausgepumpt. Nahrungsbestandteile werden dagegen in den Magen weitergeleitet. Bemerkenswert ist der Blutkreislauf der Ascidien. Es existiert kein geschlossenes Blutkreislaufsystem, sondern die Blutbahnen enden offen im Gewebe. Um alle Körperregionen ausreichend durchbluten zu können, verfügen Ascidien über die Fähigkeit, die Pumprichtung ihres Herzens umzukehren. Dies erfolgt in regelmäßigen Abständen⁴.

Die Fortpflanzung der Manteltiere kann sowohl geschlechtlich, als auch vegetativ durch Knospung erfolgen. Ascidien sind Zwittertiere, die über Hoden und Eierstöcke verfügen. Um eine Selbstbefruchtung auszuschließen, sind die Reifungszeiten von Samen- und Eizellen unterschiedlich. Die vegetative Vermehrung durch Knospung führt meist zu koloniebildenden Formen, die sexuelle Vermehrung zu Einzelindividuen⁴. Diese weisen auch unterschiedliche Körpergrößen auf. Solitäre Ascidienformen werden bis zu einigen Dezimetern groß, während bei koloniebildenden Ascidien die Einzeltiere meist nur eine Größe von einigen Millimetern erreichen^{3,4}

Darüber hinaus gelten einige Arten – *Ascidia nigra* oder *Halocynthia roretzi* – in Japan als Delikatessen. Die Art *Microcosmus sulcatus* ist häufig eine Zutat der „Bouillabaisse“, der Marseiller Fischsuppe¹.

1.2. Inhaltsstoffe von Ascidien

Ascidien stellen als marine Organismen eine bedeutende Quelle biologisch aktiver Substanzen dar. Erwähnenswert ist, dass Ascidien außer organischen Inhaltsstoffen ein hohes Vermögen zur Anreicherung von Vanadium aus dem Meerwasser in Vanadozyten haben⁴. Unter Vanadozyten versteht man Blutzellen, in denen Vanadium in drei- oder vierwertiger Form auf das bis zu 10^7 -fache der Konzentration im Meerwasser angereichert und gespeichert werden kann. Die genaue Funktion der Vanadozyten bzw. des Vanadiums ist allerdings noch nicht geklärt, ebensowenig der Mechanismus der Anreicherung⁴.

Neben anorganischen Bestandteilen sind Sekundärmetabolite aus diversen organischen Stoffklassen in Ascidien erwähnenswert. Die wichtigsten Stoffklassen sind Cyclopeptide, Indolderivate und Schwefelverbindungen. Darüber hinaus ist eine Stoffgruppe vertreten, auf die in dieser Arbeit ein besonderes Augenmerk gelegt werden soll: polycyclische aromatische Alkaloide.

Diese alkaloiden Inhaltsstoffe haben als gemeinsame Grundstruktur ein Pyrido[2,3,4-*k*]acridin-Ringsystem (Abb. 1), das durch diverse Substituenten sowie weitere anelierte Ringe variiert wird. Das Molekülgerüst erstreckt sich auf vier bis sieben Aromaten umfassende Systeme. Trotz der Vielzahl und der hohen Diversität der alkaloiden Inhaltsstoffe lassen sich alle auf das Pyrido[2,3,4-*k*]acridin als gemeinsame Grundstruktur zurückführen⁵ (Abb. 1).

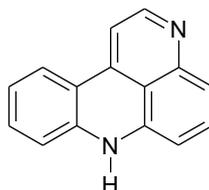


Abb. 1: Pyrido[2,3,4-*k*]acridin

Um diese Grundstruktur befindet sich ein Stammbaum, in dem seit 1983 mehr als 50 Pyridoacridine beschrieben wurden¹²⁶. Die pentazyklischen Alkaloide umfassen in diesem Stammbaum die größte Gruppe an alkaloiden Verbindungen. Einer der ersten isolierten und charakterisierten Vertreter stellt das 2-Bromleptoclinidon (Abb. 2) dar.

Diese pentazyklischen Pyridoacridine lassen sich wiederum in Amphimedien-Alkaloide (Abb. 2, links) und Ascididemin-Alkaloide (Abb. 2, Mitte und rechts) unterteilen. Diese beiden Untergruppen unterscheiden sich in der Anordnung der aromatischen Ringe und können in der Struktur weiter variiert sein.

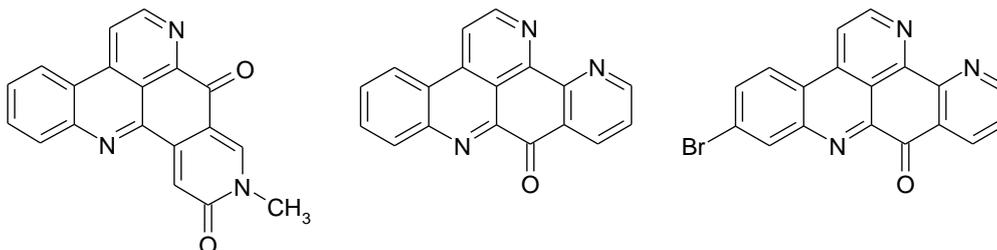


Abb. 2: Amphimedien (links), Ascididemin (mitte) und 2-Bromleptoclinidon (rechts)

Interessant sind die alkaloiden Inhaltsstoffe der Ascidien aufgrund ihres ausgeprägten pharmakologischen Wirkspektrums. Je nach molekularer Struktur weisen Pyridoacridine antibiotische, fungizide, antivirale und antitumorale Wirkungen auf¹⁰. Einige Derivate des Ascididemin werden in klinischen Studien bereits als Antitumor-Agenzien erprobt¹⁰. Dabei sollen im Folgenden exemplarisch zwei Verbindungen herausgegriffen werden.

Zum einen das Eilatin (Abb. 3), das zur Gruppe der Ascididemin-Alkaloide zu zählen ist. Eilatin wurde erstmals aus dem Manteltier *Eudistoma sp.*, dessen Vorkommen im Roten Meer liegt, isoliert⁷.

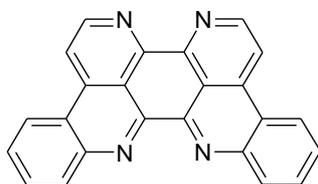


Abb. 3: Eilatin

Als Pyridoacridin-Derivat weist Eilatin die üblichen, bereits oben genannten, zytotoxischen und antiproliferativen Wirkungen auf⁷. Darüber hinaus führten die Arbeitskreise um Tor und Kol Studien zur antiviralen Wirksamkeit des Eilatin durch^{6,7}. Eilatin ist ein zweizähniger Chelatbildner, der mit Ruthenium(II)-Ionen oktaedrische Komplexe bildet. Dadurch kommt es laut Tor *et al.* zu einer veränderten Spezifität auf Nukleinsäuren^{6,7}. Die beiden Arbeitskreise haben herausgefunden, dass Eilatin-Ruthenium(II)-Komplexe in Zellkulturen signifikante Wirksamkeit gegen HIV aufweisen^{6,7}, ohne jedoch toxisch für die Wirtszelle des Virus zu sein. Es wird postuliert, dass sowohl die Nukleinsäure-Affinität, als auch die anti-HIV-Aktivität von der Planarität des Eilatin abhängen.

Zum anderen soll die Verbindung AK37¹²⁶, die der Verbindung **14** (Abb. 4) dieser Arbeit entspricht, exemplarisch herausgegriffen werden, um die Bedeutung dieser Stoffklasse herauszustreichen.

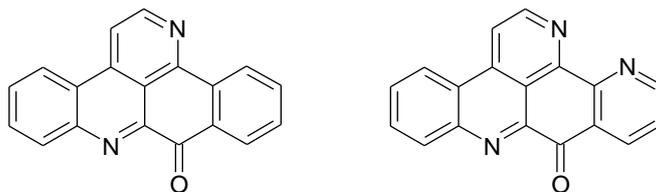


Abb. 4: AK 37¹²⁶ (bzw. Verbindung **14**) vs. Ascidiemin

Bei AK37 handelt es sich um ein Desazaanalogon des Ascidiemin. Ascidiemin wurde erstmals aus der Tunikate *Didemnum* sp. durch Kobayashi isoliert⁸. Es weist zytotoxische Aktivität gegen humane Tumor- und Leukämiezellen mit IC₅₀-Werten von < 1 µg/mL auf⁸. Aufgrund des planaren Molekülgerüsts kommt es zu einer Interkalation in die DNA und zu einer Hemmung der Topoisomerase II. Darüber hinaus ist Ascidiemin zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies in der Lage^{8,126}. Das Desazaanalogon AK37 sollte somit vermutlich eine ähnliche Aktivität aufweisen, da es sich lediglich im Fehlen eines Stickstoffatoms vom Ascidiemin unterscheidet. Allerdings fanden Marshall *et al.*¹²⁶ heraus, dass AK37 zwar den DNA-TOPO-I-Komplex, aber nicht den der DNA mit TOPO-II stabilisiert, und somit zu einer DNA-Schädigung führt. Diese Verbindung ist damit das erste beschriebene Pyridoacridin, das dieses Aktivitätsprofil aufweist. AK37 ist aber, im Gegensatz zu Ascidiemin, kein TOPO-Inhibitor. Darüber hinaus führt das Fehlen des Ringstickstoffes in Ring A dazu, dass durch das Desazaanalogon AK37 keine reaktiven Sauerstoffspezies mehr gebildet werden.

Die vorangegangenen Beispiele des Eilatin (Abb. 3) und des AK 37 (Abb. 4) zeigen die Vielfalt biologischer und pharmakologischer Aktivitäten von Pyridoacridin-Alkaloiden. Da allerdings die Beschaffung größerer Mengen an Alkaloiden marinen Ursprungs schwierig ist, sind diese umso interessanter für präparativ arbeitende Chemiker. Das liegt zum einen an der schweren Zugänglichkeit von kleinen Meeresorganismen, zum anderen aber auch daran, dass Manteltiere nur einen geringen Gehalt an diesen Inhaltsstoffen aufweisen. Darüber hinaus ist es bisher nur bei wenigen Arten der Tunikaten gelungen, eine Kultivierung in Aquakultur durchzuführen. Auch sind die Biosynthese dieser Inhaltsstoffe sowie die dafür notwendigen Bedingungen größtenteils nicht bekannt. Daher ist es nicht sicher, selbst wenn eine Kultivierung der Manteltiere gelingt, dass auch die entsprechenden Inhaltsstoffe isoliert werden können. Es gibt sogar Hinweise, dass diese Alkaloide gar nicht von den Tunikaten selbst biosyntheti-

siert werden, sondern von Symbionten, oder sogar, dass sie aus den Kleinstlebewesen der Nahrung stammen, und von den Tunikaten nur akkumuliert werden⁹.

Die Entwicklung effektiver und variabler Methoden zur Totalsynthese dieser Alkaloide ist demnach unumgänglich und notwendig für eine erfolgreiche Wirkstoffsuche. Während der letzten 20 Jahre hat sich die Stoffklasse der Pyridoacridine zu einem viel beforschten Feld entwickelt¹⁰. Das liegt, neben der Bedeutung der pharmakologischen Aktivitäten, auch an deren Struktur. Sie bietet eine Vielzahl an Möglichkeiten zur Strukturvariation. Dies lässt sich mit zwei unterschiedlichen Hauptmethoden bewerkstelligen. Zum einen lassen sich am Ascididemin, bzw. einem anderen Pyridoacridin, direkte Substitutionsreaktionen durchführen. Zum anderen lässt sich die Totalsynthese des Alkaloids variieren. Die erste und bis heute effektivste Syntheseroute zum Ascididemin wurde von Bracher entwickelt¹¹. Hierbei wird durch „oxidative Aminierung“ von Chinolin-5,8-dion mit 2-Aminoacetophenon ein Arylaminochinolinchinon gewonnen, das sich unter sauren Reaktionsbedingungen glatt zum tetracyclischen Chinon zyklisieren lässt. Der fünfte Ring lässt sich problemlos durch Kondensation der CH-aziden Methylgruppe mit einem DMF-Acetal und nachfolgendes Erhitzen mit Ammoniumchlorid aufbauen (Abb. 5).

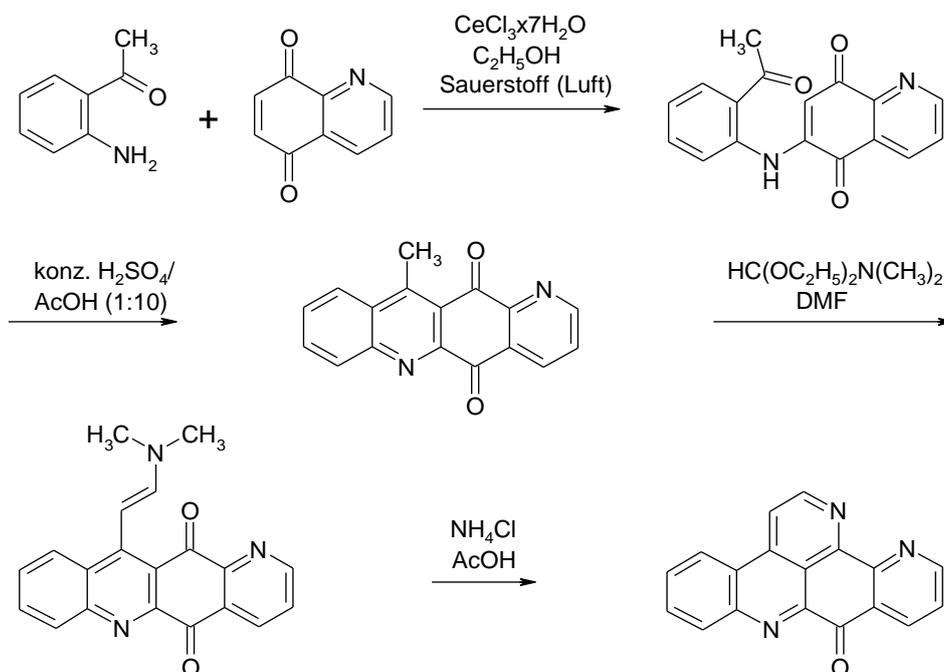


Abb. 5: Ascididemin-Synthese nach Bracher

Abgeleitet daraus haben mehrere Arbeitskreise diese Synthesestrategie verwendet, um Analoga von Ascididemin zu entwickeln. Die Bedeutung dieses Forschungsbereiches nimmt aufgrund der Tatsache zu, dass nahezu alle natürlich vorkommenden Pyridoacridine eine signifikante Zytotoxizität aufweisen. Die Aktivitäten auf diesem Feld der präparativ-chemischen Naturstoffforschung haben dazu geführt, dass sich die Familie der Pyridoacridine als Quelle neuer Leitstrukturen für die Chemotherapeutika etabliert hat¹⁰. Die bereits oben erwähnte Tatsache, dass einige Vertreter des Ascididemin-Typs von Pyridoacridin-Alkaloiden in klinischen Studien zum Einsatz kommen¹⁰, unterstreicht die Bedeutung dieser Stoffklasse und der in diesem Feld betriebenen Forschung zusätzlich.

2. Themenstellung und Syntheseplanung

2.1. Themenstellung

Die bereits eingangs beschriebenen biologischen Aktivitäten der Pyridoacridine sowie deren schwere Zugänglichkeit in ausreichend großen Mengen macht eine präparativ-chemische Forschung an dieser Substanzklasse unumgänglich. Besonders die bereits erwähnten Aktivitäten an der Topoisomerase und die antivirale Wirkung auf HI-Viren machen diese Alkaloidklasse zu interessanten Leitstrukturen in der Wirkstoffforschung. Bracher¹¹ entwickelte bereits eine effektive Syntheseroute zum Ascididemin (Abb. 5). Diese Strategie wurde von vielen anderen Autoren für die Synthese ähnlicher Alkaloide und Analoga übernommen. Ein limitierender Faktor für weitere Strukturvarianten ist allerdings die begrenzte Zugänglichkeit variabel substituierter Edukte (z.B. Aminoacetophenone als Bausteine für den Ring D, bzw. bicyclischer Chinone als Bausteine für die Ringe A und B). Um einen möglichst umfangreichen Wirkstoffpool zu bekommen wäre somit eine Syntheseroute hilfreich, die es ermöglicht, die Pyridoacridinstruktur noch flexibler zu variieren.

Deshalb sollten in dieser Arbeit völlig neue Strategien zum Aufbau von Pyridoacridin-Grundkörpern, sowie zu zytotoxisch aktiven Alkaloiden (z.B. Ascididemin) entwickelt werden. Der Austausch der Pyridin-Partialstruktur (Ring A) des Ascididemin gegen beliebige andere aromatische Systeme sollte im Rahmen dieser Arbeit ermöglicht werden (Abb. 6). Als Modellverbindung wurde in diesem Punkt für die vorliegende Arbeit AK37, das Desazaanalogon des Ascididemin gewählt (vgl. Abb. 4).

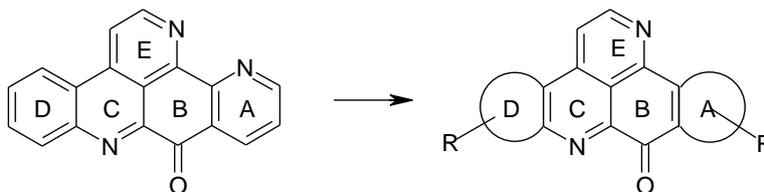


Abb. 6: Strukturelle Variationsmöglichkeiten an Ascididemin

Der Syntheseweg zu den variierten Pyridoacridinen sollte so entwickelt werden, dass er ohne gravierende Veränderungen mit unterschiedlichen Edukten durchzuführen ist. Die Edukte für den neuen Ring A sollten dabei möglichst kommerziell erhältlich sein. Darüber hinaus sollte die neue Syntheseroute auch die Möglichkeit eröffnen, beliebige Strukturabwandlungen am Ring D durchzuführen (neue/ weitere Substituenten, Austausch des Aromaten durch andere aromatische Ringe; Abb. 6).

Unsere Wahl bezüglich eines Bausteins für Ring A fiel auf entsprechende aromatische Aldehyde oder Carbonsäuren, welche auch noch die Carbonylgruppe der Heterocyclen mitliefern sollten. Die Ringe C und D sollten aus leicht zugänglichen Chinolinderivaten stammen, Ring E sollte über in unserem Arbeitskreis etablierte Synthesemethoden (Kondensation einer CH-aciden Methylgruppe mit einem DMF-Acetal, anschließender Ringschluss) aufgebaut werden.

Für die Verknüpfung des aromatischen Aldehyds (= Ring A) mit dem Chinolin (= Ringe C + D) bot sich die radikalische Minisci-Acylierung an, die sich bereits in anderen Zusammenhängen in unserem Arbeitskreis bewährt hatte.

Desweiteren sollten alternative Reaktionen geprüft werden, um aromatische Reste als zukünftigen Ring A in das Pyridoacridin einzubringen. In Frage kamen dafür Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen wie Suzuki- oder Stille-Kupplung zur Verknüpfung von Ring A mit Ring E. Durch die Verwendung dieser Kupplungsreaktionen sollte die Variabilität des Syntheseweges erweitert werden. Durch Herstellung entsprechender pentazyklischer Pyridoacridine sollte die Allgemeingültigkeit und Variabilität des neu entwickelten Syntheseweges unter Beweis gestellt werden.

Darüber hinaus umfasste das Thema die biologische Prüfung einer Auswahl der hergestellten Substanzen. Dazu wurden ein Agardiffusionstest und ein MTT-Test herangezogen. Letzterer ist ein einfacher kolorimetrischer Assay auf Zellviabilität an Leukämiezellen einer HL-60 Zelllinie. Er gibt Aufschluss auf die zytotoxische Aktivität der Substanzen.

Der Agardiffusionstest ermöglicht Aussagen bezüglich der antibakteriellen und antimykotischen Wirkung der Substanzen gegen verschiedene Keime.

2.2. Syntheseplanung

Ausgehend vom Desazaanalogon AK 37 des Ascididemin lässt sich das Pyridoacridin-Molekül auf verschiedene Arten zerlegen:

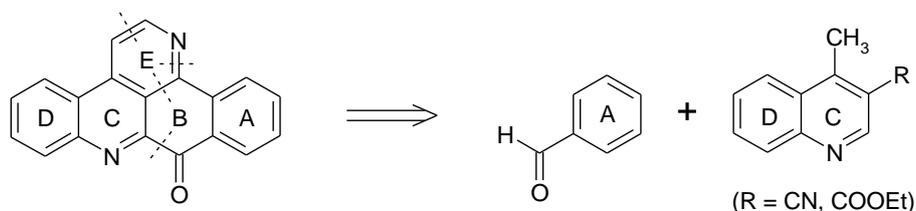


Abb. 7: Retrosynthetische Zerlegung des Desazaanalogons des Ascididemin

Als Baustein für Ring D und Teile von Ring C und E wurde 2-Aminoacetophenon gewählt. Dieses bietet die Möglichkeit, durch entsprechende andere Aromaten mit adäquaten funktionellen Gruppen ersetzt zu werden. Setzt man 2-Aminoacetophenon mit Cyanessigsäureethylester um, erhält man das Cyanochinolon **1**, setzt man es mit Malonester um, erhält man den Chinolonester **4**¹⁴:

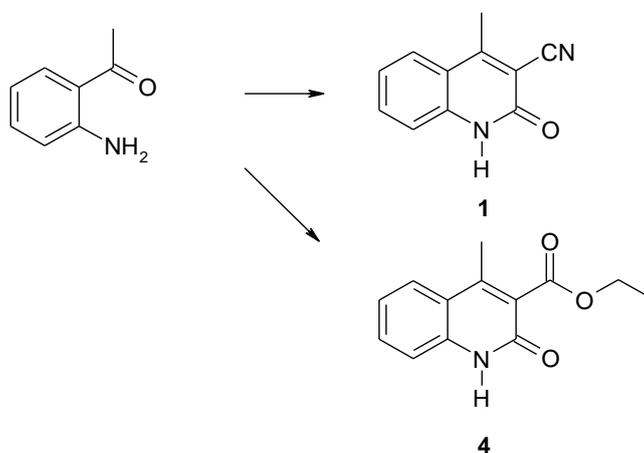


Abb. 8: Synthese von **1** und **4** aus 2-Aminoacetophenon

Aus diesen beiden Grundstrukturen sollten sich auf zwei verschiedenen Synthesewegen Pyridoacridine aufbauen lassen.

Als erster Syntheseweg war ein Reaktionsverlauf über 3-Cyanochinolin-Derivate, ausgehend von **1**, geplant (Abb. 9). Als alternativer Syntheseweg wurden Chinolinester-Derivate, ausgehend von **4**, als Zwischenstufen vorgesehen. Diese Chinolone

sollten durch Chlorierung der Pyridonfunktion zu **2** bzw. **5** und anschließende Hydrierung zu den entsprechenden Chinolinen **3** bzw. **6** umgesetzt werden. Diese waren Edukte für die nachfolgend geplanten Minisci-Reaktionen zu entsprechenden 2-Benzoyl-Derivaten:

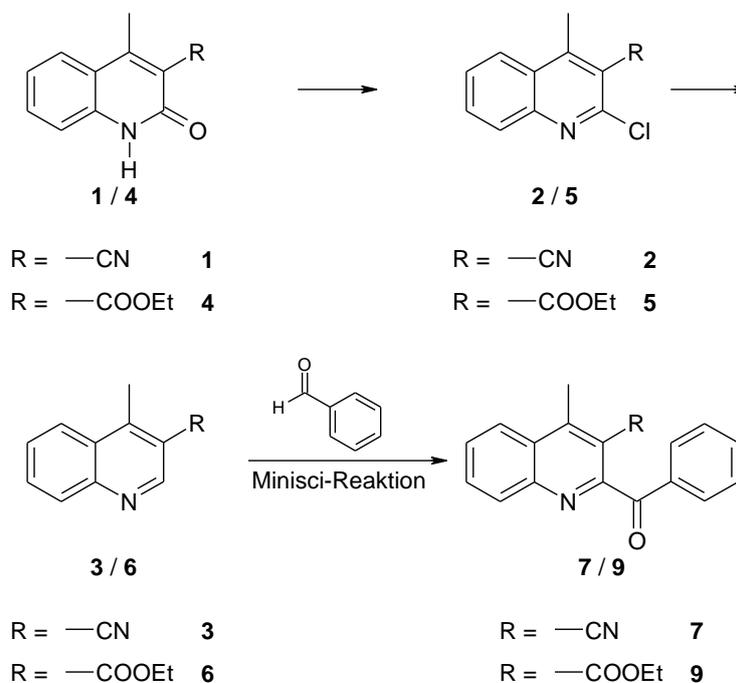


Abb. 9: Geplante Syntheseroute über Chinolinderivate

Ab diesem Schritt sollten die beiden Synthesewege auf unterschiedliche Weise weiterverlaufen.

Bei den Cyanoderivaten war eine Enaminbildung durch Kondensation mit einem DMF-Acetal und ein anschließender Ringschluss zu **13** mittels HBr geplant (Abb. 10). Als abschließender Schritt sollte eine Palladium-katalysierte Cyclisierung zum Pyridoacridin durchgeführt werden (Abb. 10).

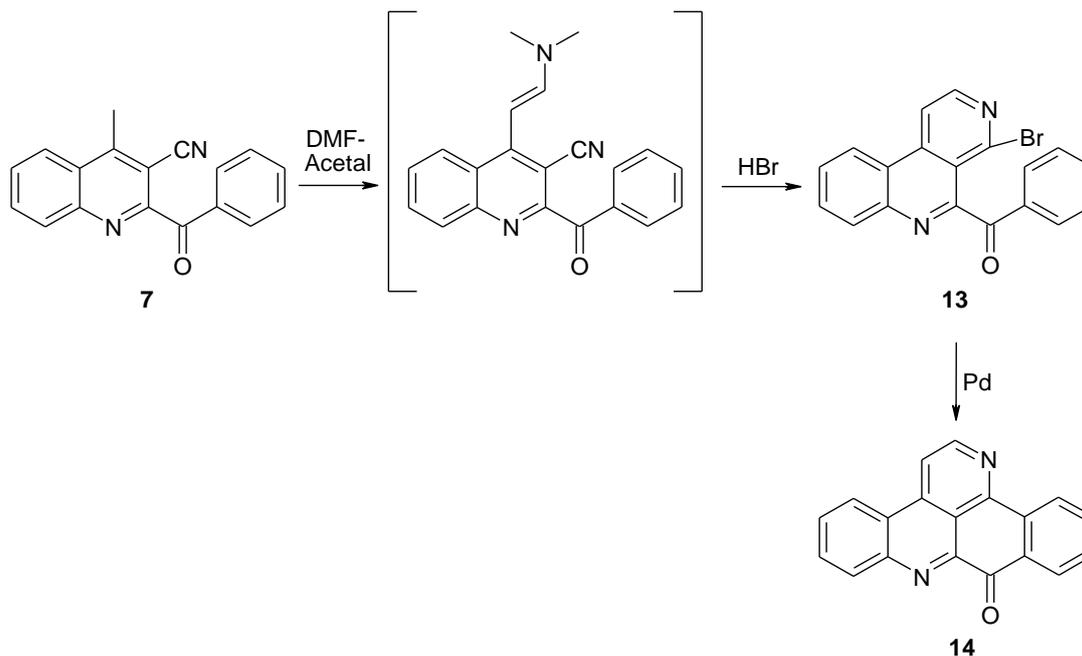


Abb. 10: Enaminbildung und Ringschluss der Cyanochinolin-Derivate

Der 2-Benzoylchinolinester **9** sollte für eine alternative Syntheseroute zur Verfügung stehen. Hier sollte zunächst der Ring C durch eine säurekatalysierte intramolekulare Acylierung aufgebaut werden. Im letzten Schritt sollte Ring E mit DMF-Acetal und Ammoniumchlorid aufgebaut werden (Abb. 11). Diese Methode zur Anellierung eines Pyridinrings ist in unserem Arbeitskreis bereits etabliert und verläuft analog zur Ascididemin-Synthese nach Bracher¹¹ (Abb. 5).

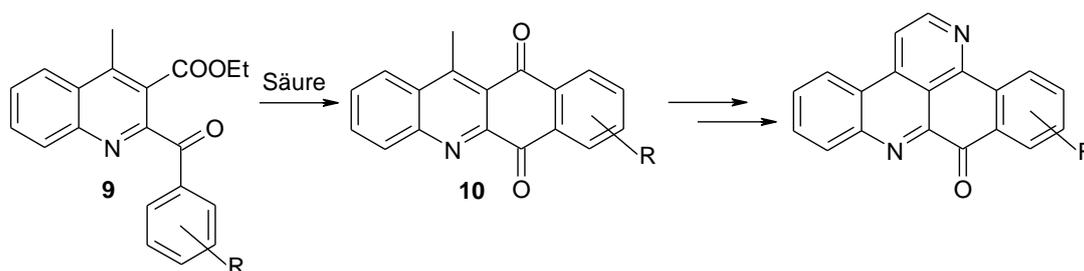


Abb. 11: Geplante Syntheseroute über einen Chinolinester

Für den Fall, dass die Cyclisierung von **9** zum tetracyclischen Chinon **10** wegen des elektronenarmen Charakters des Phenylringes nicht gelingt, sollten ausgehend vom Chinolinnitril **3** bzw. vom Chinolinester **6** in einer Minisci-Reaktion die entsprechenden 2-(2-Brombenzoyl)chinoline hergestellt werden. Diese sollten anschließend in Anlehnung an Arbeiten von Knochel¹¹⁰ in einem Brom-Lithium-Austausch zu reakti-

von 2'-lithiierten Derivaten umgesetzt werden, von welchen zu erwarten war, dass sie in spontaner intramolekularer Reaktion mit der Cyano- bzw. Estergruppe zu den Tetracyclen vom Typ **10** reagieren (Abb. 12).

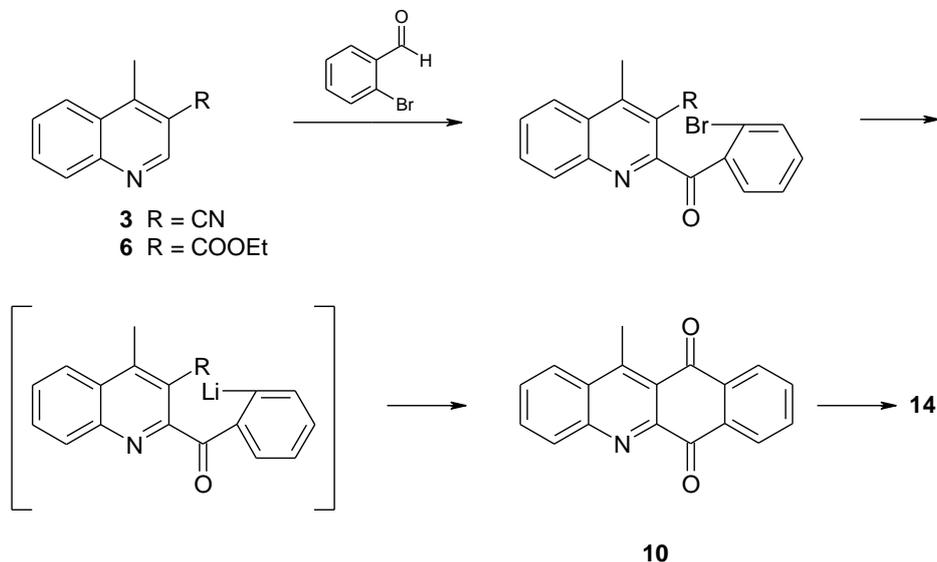


Abb. 12: Minisci-Reaktion ausgehend von **3** bzw. **6** und anschließender Aufbau von Verbindung **14**

Für den Fall, dass die Minisci-Reaktionen an C-2 der Chinoline nicht oder nur schlecht funktionieren, wurde ein alternativer zentraler Baustein ins Auge gefasst. 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**23**) ermöglicht es über den Bromsubstituenten an C-4 durch Reaktion mit Arylboronsäuren oder -stannane nach Suzuki bzw. Stille Arylreste ins Molekül einzuführen. C-5 von **23** sollte zuvor mit einem C₁-Baustein (Nitril, Ester, Amid und Aldehyd) funktionalisiert werden. Diese funktionelle Gruppe sollte später die Carbonylgruppe des Pentacyclus liefern (Abb. 13).

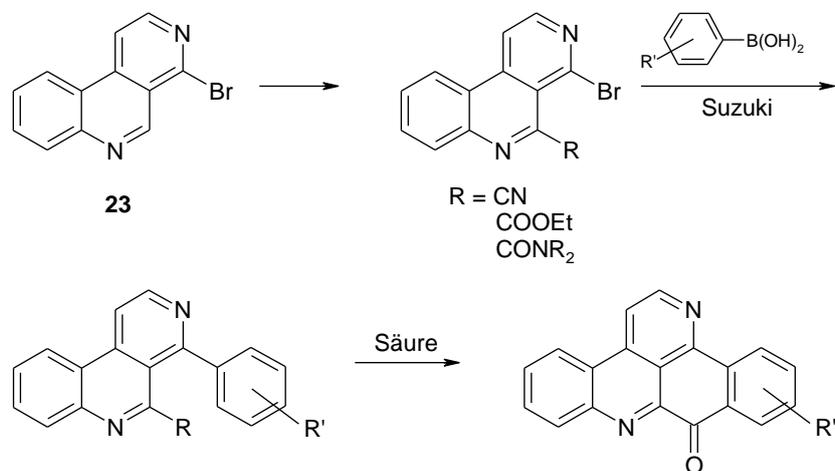


Abb. 13: Syntheseroute mit C₁-Bausteinen an C-5 von **23**

Für die Einführung der Cyanogruppe an C-5 bot sich ein Weg über ein N-Oxid an N-6 der Verbindung **23** an. Die Einführung einer Ester- bzw. Amidgruppe an C-5 sollte mit Hilfe einer Mitsunobu-Reaktion erfolgen.

Über die Suzuki- bzw. Stille-Kupplung sollte es möglich sein, aromatische Reste an C-4 einzuführen. Diese aromatischen Reste sollten sowohl Benzolreste mit Substituenten als auch Heteroaromaten umfassen. Abschließend sollte säurekatalysiert eine intramolekulare Acylierung durchgeführt werden, die über einen Ringschluss Ring C aufbauen sollte.

Die besten neuen Synthesewege zu Pyridoacridinen sollten dann genutzt werden, um eine Bibliothek von Ring D-modifizierten Ascididemin-Analoga herzustellen, darunter auch das Thiazolanalogon Kuanoniamin A, sowie Verbindungen mit anderen Heteroaromaten (Furan, Thiophen) oder substituierten Phenylringen als Ring A der Pentacyclen (Abb. 14).

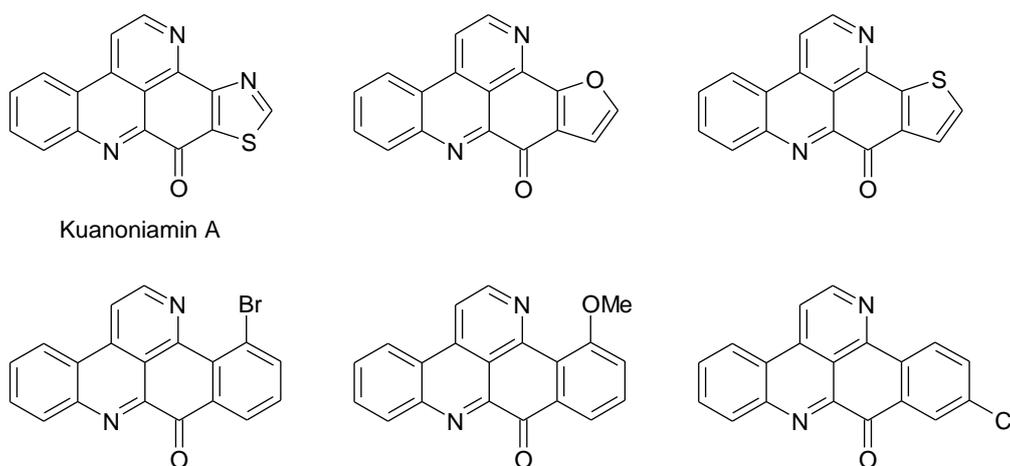


Abb. 14: Geplante Ascididemin-Analoga

Ähnlich der Syntheseroute in Abb. 11 und analog zu Arbeiten von Mink⁹⁸ zu Heteroanaloga des Alkaloids Sampangin sollten auch die Pentacyclen **37**, **40** und **43** synthetisiert werden. Diese haben in Ring B statt einer Carbonylgruppe jeweils unterschiedliche Heteroatome (Abb. 15). Als Ausgangssubstanz sollte 2-Chlor-4-methylchinolin-3-carbonsäureethylester (**5**, Abb. 9) dienen.

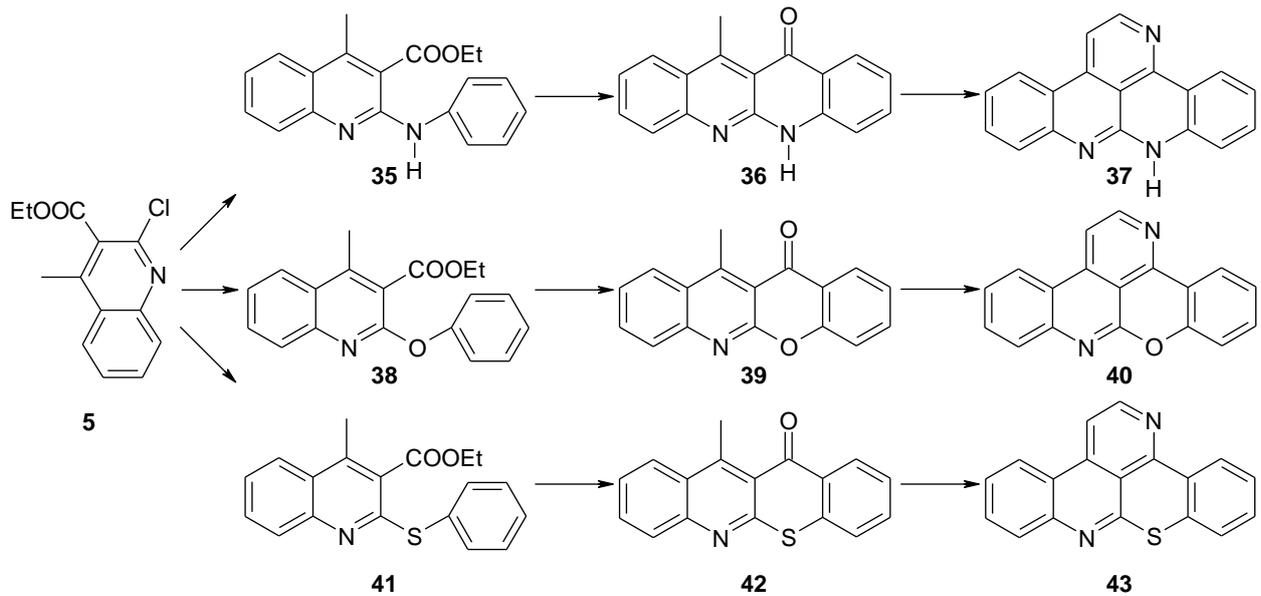


Abb. 15: Syntheseplan für die Verbindungen **37**, **40**, **43**

Der Aufbau der Ringe C der Verbindungen **37**, **40** und **43** sollte über eine säurekatalysierte intramolekulare Acylierung ablaufen. Ring E sollte im Anschluss nach der bewährten Methode nach Bracher (Abb. 5) mit DMF-Acetal und Ammoniumchlorid aufgebaut werden.

3. Synthesen

3.1. *Die Minisci-Reaktion*

Da die Minisci-Reaktion die zentrale Reaktion meiner Arbeit darstellt, soll an dieser Stelle bereits eine Abhandlung darüber durchgeführt werden.

Die Minisci-Reaktion, entwickelt von Francesco Minisci, ist eine radikalische Substitutionsreaktion, die v.a. an protonierbaren Heteroaromaten abläuft. Sie stellt eine Methode der CH-Funktionalisierung von heteroaromatischen Basen dar und ist komplementär zu CH-Funktionalisierungen über Carbokationen zu sehen¹³. Minisci bezeichnete den Verlauf dieser Reaktion als eine Friedel-Crafts-ähnliche aromatische Substitutionsreaktion, allerdings mit gegensätzlicher Reaktivität und Selektivität¹². Ihr Verlauf ist regioselektiv und ermöglicht das Einbringen einer Vielzahl funktioneller Gruppen in protonierbare Heteroaromaten. Als heteroaromatische Basen können 5- und 6-gliedrige sowie polycyclische Heteroaromaten dienen (Pyridine, Pyrazine, Chinoline, Imidazole, Benzothiazole, β -Carboline und Purine). Aber auch nicht-basische Heteroaromaten wie Pyrrole, Thiophene und Furane können für die Minisci-Reaktion herangezogen werden^{12,13}. Als Radikale können bei der Minisci-Reaktion Carbonyl- und Alkylradikale eingesetzt werden, die keine elektronenziehenden Gruppen am radikalischen Zentrum tragen dürfen. Als Radikalpräkursoren können dafür Verbindungen mit Acyl-, Carbamoyl- und Alkoxy-carbonylfunktionen herangezogen werden¹². Aber auch Peroxide, Oxaziridine, Alkohole, Amine und Ether kommen in Frage. Das Spektrum dieser Reaktion reicht daher von homolytischen Aminierungen über homolytische Alkylierungen bis hin zu homolytischen Acylierungen.

Die homolytische Substitution mit einem nukleophilen Radikal läuft immer in ortho- und/oder para-Position zum jeweiligen (protonierten) basischen Stickstoffatom ab (Abb. 16).

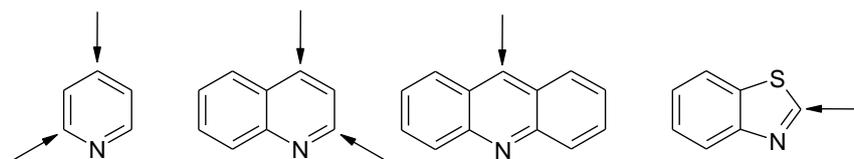


Abb. 16: Angriffspunkte an Heteroaromaten bei der Minisci-Reaktion

Elektronegative Substituenten am Heteroaromaten beschleunigen zusätzlich die Addition der nukleophilen Radikale.

Die Minisci-Reaktion besitzt drei entscheidende Vorteile. Man kann Carbonylfunktionen direkt an unsubstituierte Positionen in entsprechender Stellung zum Heteroatom in den Aromaten einführen. Das bedeutet, dass man nicht auf vorhandene Abgangsgruppen angewiesen ist. Des Weiteren müssen keine Schutzgruppen ins Molekül eingebracht werden. Da Radikale als reaktive Spezies auftreten, sind Nebenreaktionen, die nicht am heteroaromatischen System in den entsprechenden Positionen ablaufen, zu vernachlässigen¹³. Und vor allem lassen sich Substitutionsreaktionen an elektronenarmen Aromaten durchführen, an denen klassische elektrophile Substitutionsreaktionen wie z.B. Friedel-Crafts-Acylierungen nicht möglich sind. Die Nachteile dieser Reaktion liegen zum Teil im Mechanismus begründet. Da als Angriffspunkte für Radikale die ortho- und para-Positionen der heteroaromatischen Base in Frage kommen, können je nach Substitutionsgrad der Base mehrere Regioisomere entstehen. Dies kann eine Aufreinigung des Rohansatzes zu einer besonderen Herausforderung werden lassen¹³. Darüber hinaus können die Ausbeuten der zu erwartenden Produkte erheblich schwanken. Niedrige Ausbeuten lassen sich meist auch durch eine Erhöhung des Anteiles eines der Reaktionspartner oder eine Veränderung der Reaktionsbedingungen nicht mehr weiter steigern¹³. Einziger Trost ist, dass i.d.R. nicht umgesetztes Edukt meist gut zurück gewonnen werden kann, was die Massenbilanz verbessert.

Mechanistisch entsteht zunächst ein Kohlenstoffradikal ($R\cdot$) aus dem Radikalpräkursor (a)). Dies kann durch Wasserstoffabstraktion aus einer Verbindung des Typs R-H durch mild oxidierende Reagenzien geschehen. Parallel dazu findet die Protonierung des aromatischen Stickstoffatoms der heteroaromatischen Base statt (b)). In Folge der initialen Protonierung des Stickstoffatoms wird die elektronendefiziente Natur des heteroaromatischen Systems verstärkt, was wiederum mit einer erhöhten Reaktivität

gegenüber nukleophilen Reagenzien wie dem Kohlenstoffradikal einhergeht. Aus diesem Grund kommt es durch elektronegative Substituenten am Aromaten auch zu der eingangs erwähnten Beschleunigung der Radikaladdition. Im darauffolgenden Schritt addiert das nukleophile Radikal an den protonierten Heteroaromaten unter Bildung eines intermediären σ -Komplexes (c)). Abschließend findet die Rearomatisierung des intermediär entstandenen Radikal-Kations durch Oxidation statt (d)).

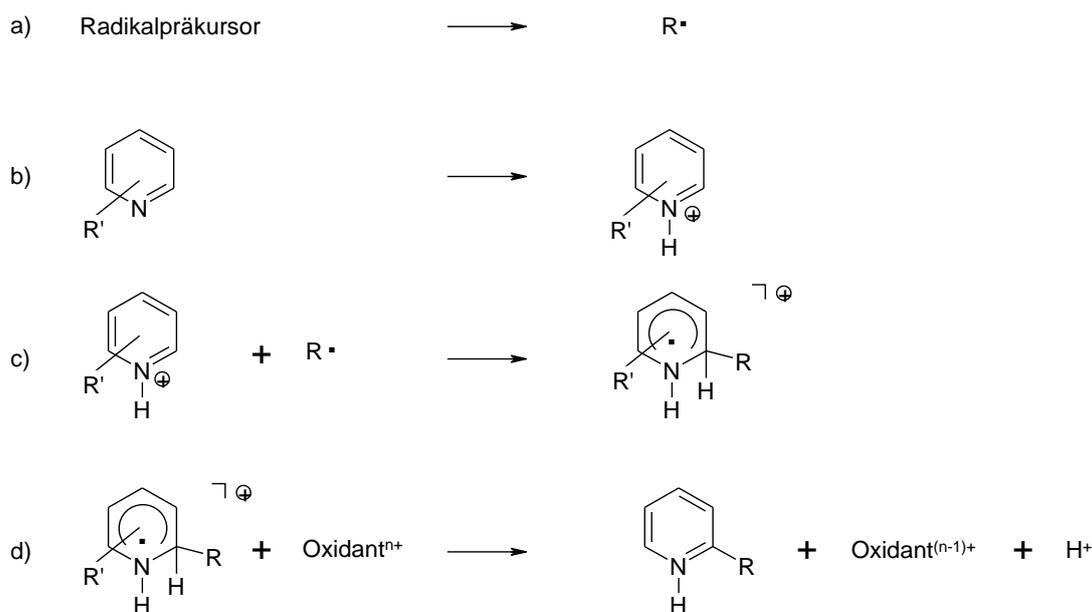
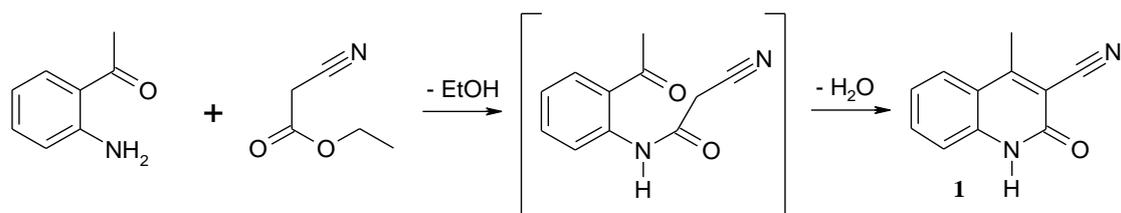


Abb. 17: Allgemeiner Mechanismus der Minisci-Reaktion

In Gegenwart von Metallsalzen verläuft die Rearomatisierung effektiver. Bei homolytischen Acylierungen und α -Oxyalkylierungen können in Anwesenheit von reduzierenden Metallsalzen auch Dihydroderivate entstehen. Die Einführung entsprechender funktioneller Gruppen verläuft in den meisten Fällen sehr chemo- und regioselektiv¹³.

3.2. **Synthese von 4-Methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-carbonitril (1)**

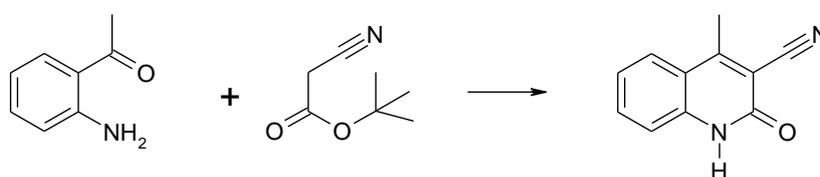
Zunächst wurde die Synthese der Verbindung **1** nach der Vorschrift von Camps¹⁴ durchgeführt. Bei der Reaktion von 2-Aminoacetophenon mit Cyanessigsäureethylester kommt es bei einer Temperatur von ca. 200 °C zur Aminolyse des Esters.

Abb. 18: Kondensation von 2-Aminoacetophenon und Cyanessigester zu **1**

Das resultierende Anilid reagiert in einer intramolekularen Knoevenagel-artigen Reaktion weiter zum Chinolon **1**. Diese Umsetzung findet nach der Vorschrift von Camps ohne Lösungsmittel statt. Allerdings wurden weitere Versuche zur Optimierung dieser Methode unternommen. Durch eine Verlängerung der Reaktionszeit von 30 min über 60 und 90 min auf 120 min wurde versucht, die Ausbeuten zu erhöhen. Dabei wurde festgestellt, dass ab einer Reaktionszeit von 60 min bei ansonsten gleich bleibenden Bedingungen keine Ausbeuteerhöhung über 40 % hinaus mehr möglich ist. Bracher hatte bereits beschrieben¹⁵, dass nach Abfiltrieren des Niederschlages und Einrotieren des Überstandes durch erneutes Umsetzen von diesem mit Cyanessigester eine weitere Produktbildung erfolgt. Dies wurde aber nach einer Erhöhung der Cyanessigestermenge auf 1.5 Äquivalente nicht mehr in nennenswertem Umfang beobachtet.

Vielmehr wurde eine Verminderung der Ausbeute an Verbindung **1** beobachtet, wenn die Einwaage der Edukte auf 20 g verdoppelt wurde.

In weiteren Versuchen zur Optimierung wurde versucht, statt Cyanessigsäureethylester als Edukt den Cyanessigsäure-*tert.*-butylester zu verwenden (Abb. 19).

Abb. 19: Chinolonbildung mit Cyanessigsäure-*tert.*-butylester **1**

Diese Modifikation der Vorschrift führte aber nicht zu dem gewünschten Ergebnis einer Ausbeutesteigerung. Es entstanden bei dieser Reaktion eine Vielzahl von Nebenprodukten, die nicht weiter identifiziert wurden. Da keine Ausbeutesteigerung erzielt wurde, wurde weiterhin mit Cyanessigsäureethylester gearbeitet.

Um die Ausbeute an **1** noch zu steigern, wurden für diesen Syntheseschritt Versuche mit Hilfe der Mikrowellentechnik durchgeführt. Es sollte sich dadurch auf der einen Seite die Reaktionsdauer stark verkürzen als auch andererseits die Produktausbeute erhöhen lassen. In Vorversuchen dazu kam es auch bereits nach der Vorschrift von Camps¹⁴ zu einer Umsetzung der Edukte. Es wurden allerdings auch weitere Versuche nach Wang¹⁶ mit Ammoniumchlorid als Katalysator durchgeführt, wodurch eine gesteigerte Ausbeute erzielt werden konnte. Die Reaktionszeit konnte von 1 h unter konventionellen Bedingungen auf 7 min unter Mikrowellenbedingungen gesenkt werden. Die Ausbeute betrug 21 % mit Mikrowellentechnik und 40 % unter klassischen Bedingungen. Deswegen wurde trotz der Möglichkeit einer Reaktionszeitverkürzung weiterhin unter klassischen Bedingungen gearbeitet.

3.3. Synthese von 2-Chlor-4-methylchinolin-3-carbonitril (**2**)

Die Synthese der Verbindung **2** wurde nach einer Vorschrift von Pearl¹⁷ durchgeführt. Danach sollte Verbindung **1** mit Phosphoroxychlorid 1 h auf dem Dampfbad erhitzt und anschließend 7 min zum Rückfluss erhitzt werden. Nach dem Einrotieren sollte der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Natronlauge alkalisiert werden. Der Niederschlag sollte abfiltriert, getrocknet und aus Methanol umkristallisiert werden. Diese Vorschrift wurde zuvor von Bracher¹⁵ modifiziert und jetzt nochmals optimiert. Die Dauer des Erhitzens auf 100 °C wurde wieder auf 1 h verkürzt, dafür wurde aber die Zeit des Rückflusserhitzens auf 15 min bei 120 °C verlängert. Das anschließende Waschen der organischen Phase mit Kaliumcarbonat-Lösung entfiel. Dadurch konnte die Ausbeute auf 86 % gesteigert werden.

Bei der Reaktion wird das Cyanochinolinderivat mit Phosphoroxychlorid umgesetzt. Voraussetzung für diese Reaktion ist eine Keto-Enol-Tautomerie des Chinolons zum Hydroxychinolin.

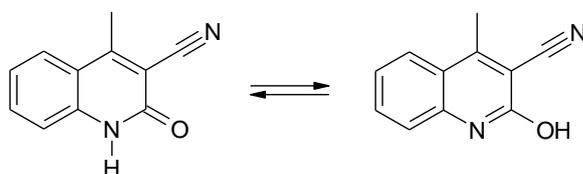


Abb. 20: Keto-Enol-Tautomerie zwischen Chinolon- und Chinolinderivat bei **1**

Die phenolische Gruppe der Enolform von Verbindung **1** dient als Angriffspunkt für das Phosphoroxychlorid. Anschließend kommt es zur Substitution der Hydroxygruppe durch Chlorid zum halogenierten Cyanochinolin-Derivat.

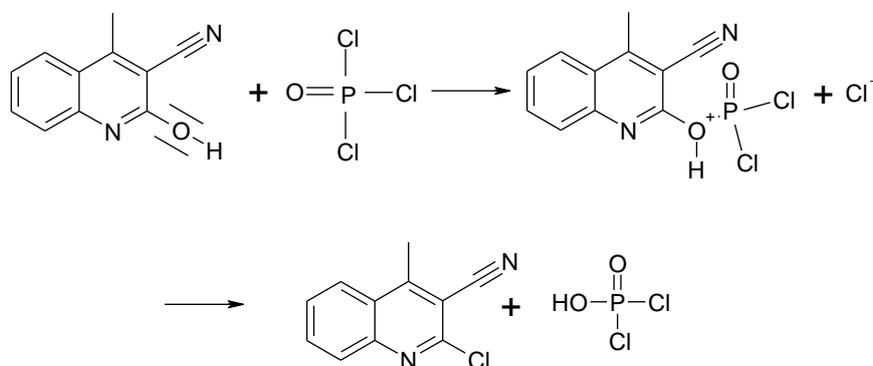


Abb. 21: Halogenierung mit Phosphoroxychlorid

Eine weitere Halogenierung des Moleküls ist in diesem Fall nicht möglich, da entsprechend gute Abgangsgruppen im Chinolinderivat fehlen.

Alternativ ließe sich zur Halogenierung Phosphoroxybromid verwenden. Ein Bromsubstituent stellte zwar eine bessere Abgangsgruppe für die anschließende Hydrierung dar, doch könnten bei der Bromierung Nebenprodukte durch eine weitere Halogenierung des Aromaten auftreten. Sowohl bei Swan¹⁸ als auch bei Bracher *et al.*¹⁹ werden Mehrfachbromierungen durch Phosphoroxybromid beschrieben, weshalb hier mit Phosphoroxychlorid gearbeitet wurde.

3.4. Synthese von 4-Methylchinolin-3-carbonitril (**3**)

Die Synthese von 4-Methylchinolin-3-carbonitril (**3**) erfolgte durch Hydrierung der Chlorverbindung **2** nach einer Vorschrift von Bracher¹⁵. Dieser löste Verbindung **2** in Methanol und versetzte den Ansatz mit Natriumacetat. Die Hydrierung erfolgte mit Palladium auf Kohle (10%) als Katalysator. Soweit wurde die Vorschrift übernommen. Allerdings erwies sich die Hydrierdauer von 2.5 h als nicht ausreichend um eine vollständige Umsetzung zu Verbindung **3** zu erreichen. Die Reaktionszeit wurde daher unter regelmäßiger Kontrolle der Umsetzung auf 24 h erhöht. Diese deutliche Reaktionszeitverlängerung rechtfertigt sich durch eine Ausbeuterhöhung von 30 % auf an-

nähernd 100%. Durch die beinahe vollständige Hydrogenolyse waren daher die folgenden Aufarbeitungsschritte nicht mehr erforderlich. Bei Bracher wurde der Rückstand nach Abrotieren des Methanols zunächst in einem 1:1-Gemisch aus Ether und Ethylacetat zur Aufreinigung aufgenommen und mit 1N-Salzsäure extrahiert. Die Salzsäure protonierte in diesem Schritt den Stickstoff des Chinolins, welches dann aufgrund seiner positiven Ladung in die wässrige Phase übergeht. Anschließend sollte die wässrige Phase mit K_2CO_3 alkalisiert und mit Ether extrahiert werden. Als Aufreinigungsschritt erwies sich Umkristallisieren aus Methanol als ausreichend.

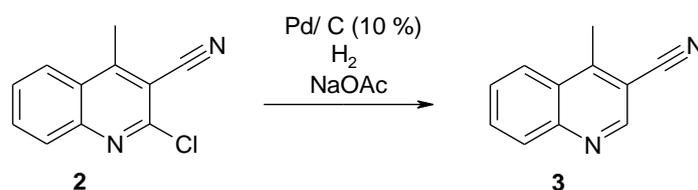


Abb. 22: Dehalogenierung von Verbindung **2** zu **3**

Zur Dehalogenierung wurde Palladium auf Aktivkohle verwendet, da es einerseits eine hohe Selektivität für Hydrogenolysen, andererseits eine geringe Empfindlichkeit gegenüber entstehendem Halogenid und Halogenwasserstoff besitzt. Wie von Reimann²⁰ beschrieben, muss bei der Dehalogenierung Alkaliacetat – in diesem Fall wurde Natriumacetat verwendet – zugesetzt werden, um freiwerdenden Halogenwasserstoff abzufangen. Damit wird ein Ansäuern der Reaktionslösung verhindert, was wiederum eine Substitution des Halogens gegen den Wasserstoff erschweren würde.

3.5. Synthese von 2-Benzoyl-4-methylchinolin-3-carbonitril (**7**)

2-Benzoyl-4-methylchinolin-3-carbonitril (**7**) wurde aus Verbindung **3** und Benzaldehyd in einer Minisci-Reaktion hergestellt (Abb. 23).

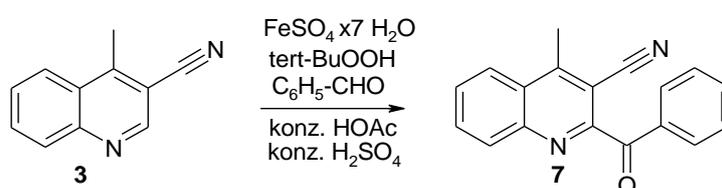


Abb. 23: Herstellung von Verbindung **7** mittels Minisci-Reaktion

Es wurde die Minisci-Reaktion für diesen Syntheseschritt ausgewählt, da sie einen regioselektiven Verlauf bietet, um protonierte Azaaromaten (z.B. Pyridine, Pyrazine, Chinoline etc.) mit nukleophilen Radikalen zu substituieren. Die Substitution findet dabei immer selektiv an der ortho- oder para- Position zum protonierten Stickstoff des Azaaromaten statt. Das hierfür benötigte Benzoylradikal sollte aus Benzaldehyd gebildet werden. Bei Verbindung **3** kann nur selektiv die 2-Position des Chinolinringes acyliert werden, da in para-Stellung zum Ringstickstoff bereits eine Methylgruppe vorhanden ist und somit eine weitere Ringsubstitution verhindert wird.

Bei der Reaktion von 4-Methylchinolin-3-carbonitril (**3**) mit Benzaldehyd unter klassischen Minisci-Bedingungen²¹ traten allerdings einige Schwierigkeiten auf. Verbindung **3** und der Radikalspräkursor Benzaldehyd wurden unter diesen Bedingungen in einem Schwefelsäure-Essigsäure-Wasser-Gemisch gelöst. *t*-Butylhydroperoxid und eine wässrige Eisen(II)sulfat-Lösung wurden langsam simultan zugetropft. Zunächst schien die Reaktion gar nicht abzulaufen. Es zeigte sich, dass das Optimum der Ansatzgröße bei ca. 300 mg Edukt liegt. Über und unter dieser Menge sinkt die Ausbeute rapide ab und das Produkt ist nur schwer zu isolieren. Darüber hinaus bereiteten die ähnlichen chromatographischen Eigenschaften des Produktes **7** und von Benzaldehyd erhebliche Schwierigkeiten. Es war nicht möglich, diese beiden Verbindungen mittels FSC mit unterschiedlichen Fließmittelgemischen aufzutrennen und somit das Produkt rein zu isolieren. Es wurden daher einige Alternativen zur besseren Aufreinigung des gewünschten Produktes **7** auf ihre Tauglichkeit überprüft.

Teitelbaum²² beschrieb 1958 die Isolierung von Carbonylverbindungen mit Hilfe des Girard-Reagenzes.

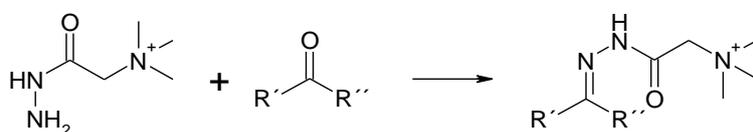


Abb. 24: Carbazonbildung von Girard Reagenz „T“ mit Aldehyden/ Ketonen

Die Reaktion mit Aldehyden und Ketonen verläuft unter Carbazonbildung (Abb. 24). Dieses ist permanent positiv geladen und kann daher durch Ausschütteln in die wässrige Phase überführt und somit abgetrennt werden. Allerdings weisen sowohl Verbindung **7** als auch Benzaldehyd eine Aldehyd- bzw. eine Ketongruppe auf. Zwar würden Aldehyde schneller abreagieren als Ketone, doch muss nach Teitelbaum²²

der Ansatz eine Stunde zum Rückfluss erhitzt und anschließend 24 h reagieren gelassen werden. Da unter diesen Bedingungen beide Komponenten mit dem Girard Reagenz „T“ reagiert hätten, war dieses Verfahren mit großer Wahrscheinlichkeit nicht geeignet, Verbindung **7** und den Benzaldehyd voneinander zu trennen.

Es wurde daher auf die Bisulfit-Methode nach Soffer et al.²³ zurückgegriffen. Aldehyde und einige Ketone ergeben mit konzentrierter wässriger Natriumhydrogensulfitlösung Bisulfitadditionsverbindungen (Abb. 25). Der entscheidende Vorteil dieser Methode bzgl. der Abtrennung des Benzaldehydes liegt darin, dass sterisch gehinderte Aldehyde, aber v.a. auch aromatische Ketone nicht mit Natriumhydrogensulfit reagieren.

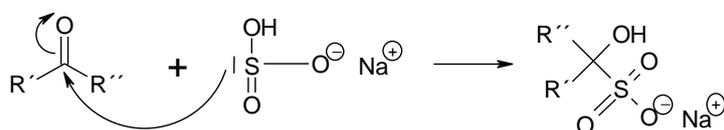


Abb. 25: Bildung von Bisulfitadditionsverbindungen

Die gebildeten „Bisulfit-Addukte“ sind gut in Wasser, aber nicht in lipophilen organischen Lösungsmitteln löslich.

Es wurde daher folgender Modellversuch durchgeführt:

Eine Ethylacetatphase wurde mit Benzaldehyd versetzt. Außerdem wurde eine 5 %ige Natriumbisulfitlösung hergestellt. Diese bestand aus 5 % Natriumsulfit in Wasser und wurde mit Eisessig auf pH = 5 eingestellt, um Natriumhydrogensulfit zu erhalten. Die Ethylacetatphase wurde im Versuch mit dieser Bisulfitlösung ausgeschüttelt. Der Erfolg wurde mittels DC-Analytik überprüft. Nach einigen Ausschüttelvorgängen war kein Benzaldehyd mehr in der Ethylacetatphase nachweisbar.

Nach diesem Versuch wurde ebenso mit dem Rohprodukt der Minisci-Reaktion verfahren. Nach der Abtrennung des Benzaldehyds als Bisulfit-Addukt konnte das 2-Benzoyl-4-methylchinolin-3-carbonitril (**7**) mittels FSC in Reinform isoliert werden.

Zur Optimierung der Minisci-Reaktion wurden folgende Versuche unternommen:

- Zunächst wurde der Anteil an Eisessig verdoppelt, um den Benzaldehyd besser in Lösung zu bringen. Die Ausbeute konnte dadurch von 8.5 % auf 19 % gesteigert werden.

- Statt Wasser und Eisessig wurde DMSO als Lösungsmittel verwendet, wodurch aber keinerlei Umsetzung erzielt werden konnte.
- Die Schwefelsäure wurde durch Trifluoressigsäure ersetzt. Außerdem wurden nach 14 min, 90 min und 135 min weitere Aliquote der *tert.*-Butylhydroperoxid- und der Eisen(II)sulfat-Lösung zugetropft. Durch diese Maßnahme stieg die Ausbeute auf 51 % an. Diese ist für eine Minisci-Reaktion eine beachtliche Ausbeute (vgl. Kap. 3.1)

3.6. Versuch zur Synthese von 2-(1-Methyl-1H-pyrrol-2-ylcarbonyl)-4-methylchinolin-3-carbonitril (**8**)

2-(1-Methyl-1H-pyrrol-2-ylcarbonyl)-4-methylchinolin-3-carbonitril (**8**) sollte analog zu Verbindung **7** aus 4-Methylchinolin-3-carbonitril (**3**) und *N*-Methylpyrrol-2-carboxaldehyd synthetisiert werden. Hierfür wurden die Minisci-Bedingungen der optimierten Synthese von Verbindung **7** übernommen (Abb. 26) (siehe Kapitel 3.5).

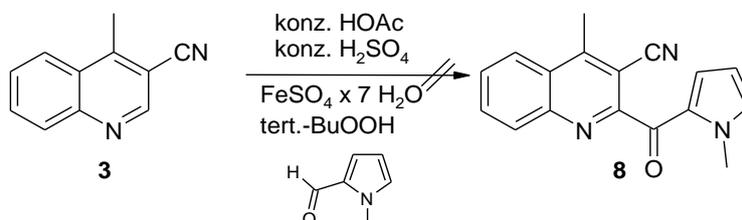


Abb. 26: Versuch zur Synthese von 2-(1-Methyl-1H-pyrrol-2-ylcarbonyl)-4-methylchinolin-3-carbonitril

Leider konnte mit dieser Methode nicht das gewünschte Produkt erhalten werden. Eine Optimierung oder Änderung der Reaktionsbedingungen wurde bewusst nicht durchgeführt. Gesucht wurde ein Syntheseweg, der Allgemeingültigkeit haben und somit eine Strukturvariabilität des Ringes A liefern sollte. Da der bisherige Weg diese Diversität schon bei der ersten Variation der Reaktionspartner nicht lieferte, wurde keine Optimierung durchgeführt.

3.7. Synthese von 2-(2-Brombenzoyl)-4-methylchinolin-3-carbonitril (**15**)

Als weiterer Substituent sollte ein 2-Brombenzoylrest mittels Minisci-Reaktion in **3** eingeführt werden. Dieser böte die Möglichkeit zunächst ein tetracyclisches Chinon **10** herzustellen und in einem finalen Schritt den fünften Ring (Ring E) aufzubauen. Dazu wurde als zentraler Schritt ein Brom-Lithium-Austausch nach Knochel¹¹⁰ mit nachfolgendem intramolekularem elektrophilen Angriff der metallorganischen Spezies am Nitril ins Auge gefasst (Abb. 27).

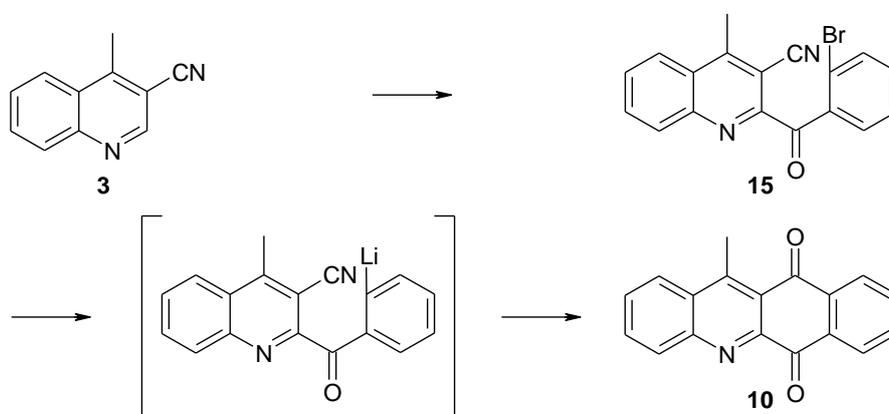


Abb. 27: Geplante Synthese des Tetrazyklus **10**

Dazu wurde ebenfalls mit Hilfe der Minisci-Reaktion aus Verbindung **3** und 2-Brombenzaldehyd 2-(2-Brombenzoyl)-4-methylchinolin-3-carbonitril (**15**) hergestellt (Abb. 28). Die Aufarbeitung des Ansatzes und die Abtrennung des 2-Brombenzaldehyds folgten der Vorschrift der Synthese von **7** (Abb. 28) (siehe Kapitel 3.5).

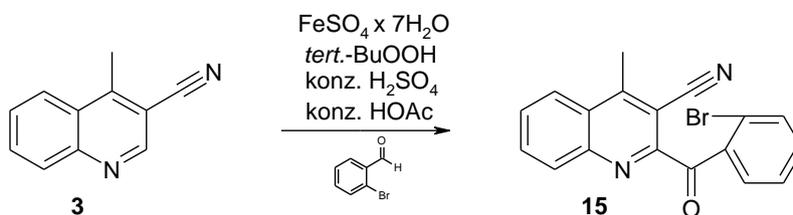


Abb. 28: Minisci-Reaktion von Verbindung **3** und 2-Brombenzaldehyd zu Verbindung **15**

Da bei dieser Minisci-Reaktion eine maximale Ausbeute von 6 % nicht überschritten wurde, der Baustein **15** aber eine zentrale Zwischenstufe des Syntheseweges dar-

stellen würde, wurde der geplante Weg über einen Brom-Lithium-Austausch nicht weiter verfolgt.

3.8. Alternative Versuche zur Synthese der 2-Benzoylchinoline

Da es mit Hilfe der Minisci-Reaktion nicht gelungen war, variable Aroylreste an C-2 der Verbindung **3** einzuführen, wurde nach einem alternativen Zugang zu den gewünschten Ketonen gesucht. In der Literatur wird bei Miyashita *et al.*^{24,25,26,27}, Suzuki *et al.*²⁸ und Quéguiner²⁹ die Technik der Umpolung von aromatischen Aldehyden verwendet. Dabei handelt es sich um eine effektive Methode, Aroylreste in Heteroaromaten einzuführen (Abb. 29).

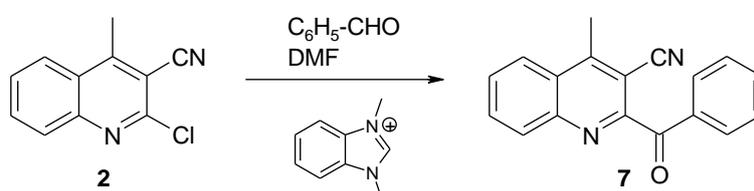


Abb. 29: Geplante Synthese von **7** über eine Umpolungsreaktion

Mit Hilfe der Umpolungsreaktion sollte versucht werden, Verbindung **7** auf anderem Wege als über eine Minisci-Reaktion zu synthetisieren. Anders als bei der Minisci-Reaktion ist nicht eine unsubstituierte Position in ortho-Stellung zum Stickstoff des Chinolins notwendig, sondern eine geeignete Abgangsgruppe an dieser Stelle. Als Edukt bot sich hierfür das 2-Chlorchinolinnitril **2** (siehe Kapitel 3.3) an. Es bestand die Hoffnung, mit dieser Reaktion eine Möglichkeit zu haben, eine größere Vielfalt an Aroylresten in das Chinolinderivat **2** einführen zu können als dies mit der Minisci-Reaktion bisher der Fall war.

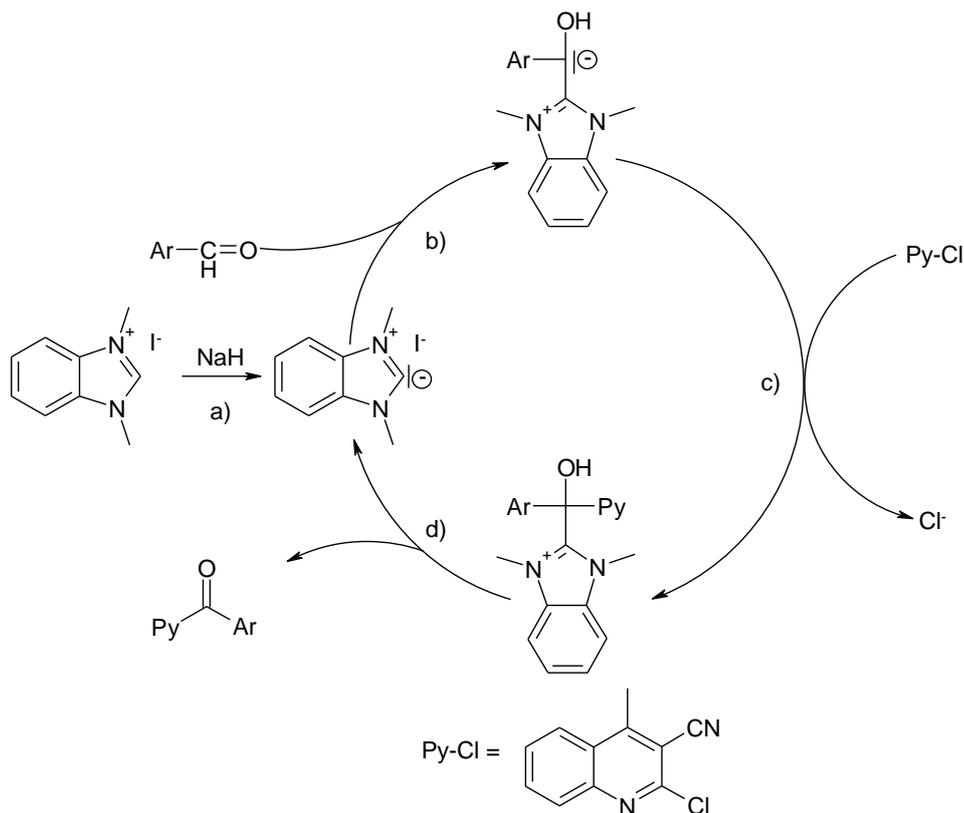


Abb. 30: Mechanismus der Umpolung nach Miyashita *et al.*²⁴

Beim Mechanismus der Umpolungsreaktion kommt es im initialen Schritt (a); Abb. 30) zur Bildung eines (Benz-)Imidazoliumylides durch Deprotonierung eines N-Alkyl-(benz-)imidazoliumsalzes, welches (b)) an den aromatischen Aldehyd addiert und dabei ein Carbanion bildet. Dieses geht eine nukleophile aromatische Substitution mit dem 2-Chlor-Heteroaromaten ein (c)). Durch Abspaltung des (Benz-)Imidazoliumylids kommt es zur Freisetzung des Ketons (d)). Das Imidazoliumylid tritt als Katalysator wieder in die Reaktion ein. Die Reaktion wurde sowohl mit 1,3-Dimethylimidazoliumiodid, als auch mit 1,3-Dimethylbenzimidazoliumiodid als Katalysatoren durchgeführt. Das 1,3-Dimethylimidazoliumiodid wurde nach einer Vorschrift von Benac *et al.*³⁰ synthetisiert. Dafür wurde 1-Methylimidazol mit Iodmethan bei Raumtemperatur zum 1,3-Dimethylimidazoliumiodid umgesetzt³⁰. Das 1,3-Dimethylbenzimidazoliumiodid wurde käuflich erworben.

Nr.	NaH [Äq.]	LM	Katalysator	T [°C]	t	Ausbeute
1	1.5	DMF	1,3-Dimethyl- imidazoliumiodid	RT	2 h	0 %
2	1.5	DMF	1,3-Dimethyl- imidazoliumiodid	90 °C	20 h	0 %
3	2.0	DMF	1,3-Dimethyl- imidazoliumiodid	90 °C	20 h	0 %
4	2.0	DMF	1,3-Dimethylbenz- imidazoliumiodid	90 °C	20 h	0 %
5	2.0	THF	1,3-Dimethylbenz- imidazoliumiodid	Rückfluss	30 min	0 %

^a DMII

Tabelle 1: Versuchsreihe zur Umpolung

Für die Durchführung der Reaktion wurde eine Vorschrift von Miyashita²⁴ herangezogen. Danach wurde **2** mit 1.5 Äquivalenten Benzaldehyd und 1.5 Äquivalenten 1,3-Dimethylimidazoliumiodid in DMF umgesetzt. Nach dieser Methode konnte allerdings kein Produkt **7** isoliert werden. Auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur von Raumtemperatur auf 90 °C brachte keine Umsetzung. Gründe für das Versagen dieser Reaktion könnten in der CH-Azidität der Methylgruppe in Position 4 von 2-Chlor-4-methylchinolin-3-carbonitril (**2**) liegen. Diese Fehlerquelle wurde versucht zu umgehen, indem 2 Äquivalente Natriumhydrid zugesetzt wurden. Allerdings brachte auch diese Maßnahme kein Produkt **7** hervor. Eine weitere Möglichkeit läge in der Nitrilfunktion in Position 3. Bei Miyashita²⁴ ist ebenfalls nachzulesen, dass sowohl Heteroaromaten mit stark elektronenziehenden, als auch solche mit elektronenliefernden Substituenten eine Umsetzung zum gewünschten Produkt zeigten. Selbige Quelle verweist darauf, dass in DMF als Lösungsmittel bessere Ausbeuten zu erzielen sind als in THF. Auch dies ließ sich bei meinen Versuchen leider nicht bestätigen (Tabelle 1).

Eine weitere Methode, Arylreste via S_NAr mit Carbanionen in Chinoline einzuführen wurde von Yin *et al.*³¹ und Bednarska³² publiziert. Diese beiden Arbeitskreise nutzen die CH-Azidität von 2-Arylacetonitril aus. Aus diesem wird mit Hilfe einer Base ein Anion generiert, das dann nukleophil an Position 2 von 2-Chlorchinolinen angreift. Das so gebildete Diarylacetonitril lässt sich dann über eine Oxidation zu einem Cyanhydrin zum Diarylketon umsetzen (Abb. 31).

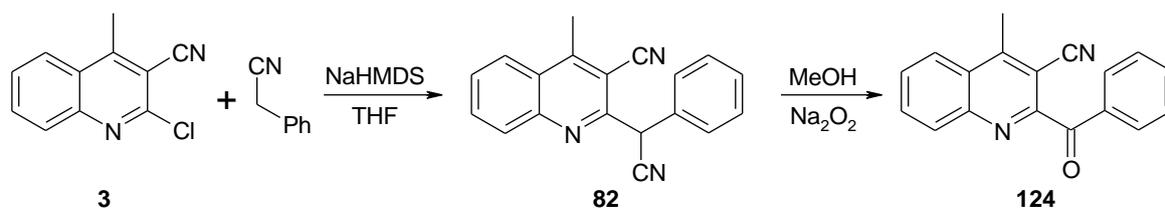


Abb. 31: Versuch zur Einführung eines Acylrestes nach Yin *et al.*³¹

Bei der Reaktion von **3** mit Phenylacetonitril und NaHMDS ist offensichtlich die Zwischenstufe **82** entstanden. Das Massenspektrum des Rohprodukts zeigte ein Molekulation der Masse $m/z = 283$. Allerdings ließ sich das Produkt nicht zu einem brauchbaren Grad aufreinigen. Deshalb war dieser Weg leider auch nicht brauchbar und wurde eingestellt.

Nachdem verschiedenste Möglichkeiten, einen Arylrest ins Chinolin einzuführen, getestet wurden, lässt sich festhalten, dass es mittels der Minisci-Reaktion noch am besten gelungen war, dieses Ziel zu erreichen. Leider ließ sich jedoch diese Methode nicht auf beliebige aromatische Reste neben dem Benzoylrest ausweiten. Daher wurde der weitere Verlauf des geplanten Syntheseweges nur mit Verbindung **7** zum Desazaanalogon des Ascididemin verfolgt.

3.9. Synthese von 5-Benzoyl-4-brom-3H-benzo[c][2,7]naphthyridin (**13**)

Zum Aufbau des Ringes E der anvisierten Pyridoacridine wurden Methoden heran gezogen, die im Arbeitskreis etabliert sind^{33,15}. Von Bracher wurde mit dieser Metho-

de bereits das Alkaloid Perloidin (**20**) aus **2** synthetisiert¹⁵. Verbindung **12** wird dabei aus dem Produkt der Minisci-Reaktion 2-Benzoyl-4-methylchinolin-3-carbonitril (**7**) gewonnen:

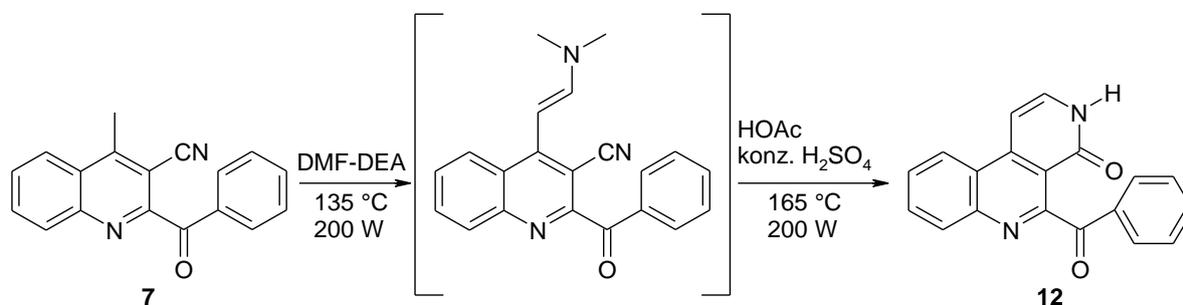


Abb. 32: Aufbau des Ringes E

Da Verbindung **7** eine CH-azide Methylgruppe trägt, kann diese mit Amidacetalen unter C₁-Verlängerung der Methylgruppe in ein Enamin überführt werden. Ich habe für diese Reaktion N,N-Dimethylformamiddiethylacetal verwendet. Durch Zugabe von konzentrierter Schwefelsäure zum rohen Enamin kommt es zu einer Hydratisierung der Nitrilfunktion zum Säureamid. Dieses greift unter intramolekularer Umaminierung das Enamin an und führt unter Elimination von Dimethylamin zu **12**, das in 38 % Ausbeute isoliert werden konnte.

5-Benzoyl-3H-benzo[c][2,7]naphthyridin-4-on (**12**) wurde im Anschluss mit Hilfe von POBr₃ zu 5-Benzoyl-4-brom-benzo[c][2,7]naphthyridin (**13**) umgesetzt (Abb. 33).

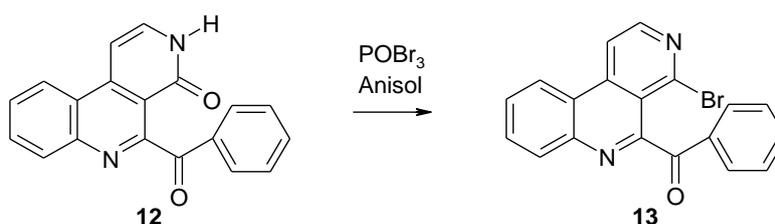
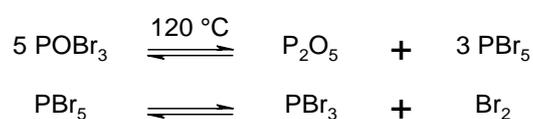


Abb. 33: Umsetzung von **12** zu **13**

Die für derartige Bromierungen gebräuchlichen Reagenzien sind Phosphoroxybromid (POBr₃) und Phosphorpentabromid (PBr₅) bzw. Gemische aus diesen. Da allerdings die Reaktionstemperatur für einen Ersatz der Hydroxygruppe normalerweise hoch ist, hat die Verwendung von PBr₅ den Nachteil, dass das Gleichgewicht der Zersetzungsreaktion bei Temperaturen über 100 °C weit auf der rechten Seite liegt:



Brom wiederum kann auf aromatische Systeme halogenierend wirken. Aus diesem Grund fiel die Wahl für meine Reaktion auf das Phosphoroxobromid. Aber auch bei diesem können, wie bei Swan¹⁸ beschrieben, Ringbromierungen auftreten. Auch Bracher et al.¹⁹ isolierten bei der Umsetzung von 1-Oxo-1,2-dihydro- β -carbolin mit Phosphoroxobromid 1,4,6-Tribrom- β -carbolin. Vermutlich zerfällt Phosphoroxobromid in Phosphorpentoxid und Phosphorpentabromid, welches wiederum in der Hitze Brom abspaltet:



Um eine Bromierung des Aromaten zu vermeiden, wurde von Bracher *et al.*¹⁹ die Verwendung von Anisol als Lösungsmittel beschrieben. Anisol lässt sich nämlich leicht elektrophil substituieren und kann somit schneller mit dem entstehenden Brom reagieren als das heteroaromatische Substrat. Diese Methode ermöglichte mir eine Umsetzung von 5-Benzoyl-3H-benzo[c][2,7]naphthyridin-4-on (**12**) zu 5-Benzoyl-4-bromo-benzo[c][2,7]naphthyridin (**13**) in 26 % Ausbeute.

3.10. Synthese von 1,8-Diaza-benzo[fg]naphthacen-9-on (**14**)

Im letzten Schritt musste mit einer intramolekularen Biarylsynthese unter formaler Abspaltung von Bromwasserstoff der Pentacyclus **14** aus **13** aufgebaut werden (Abb. 34).

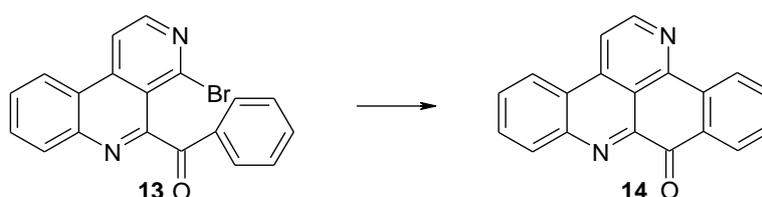


Abb. 34: Ringschluss von **13** zu **14**

Für derartige C-C-Knüpfungen boten sich drei verschiedene Methoden an. Zum einen wäre aufgrund des Bromsubstituenten eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung möglich. Des Weiteren ließe sich der Ringschluss über eine photochemische Zyklisierung durchführen. Für den Fall, dass diese beiden Methoden nicht funktionieren sollten, wäre auch noch ein radikalischer Ringschluss denkbar.

Zunächst wurde eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung angewendet, die mit dem Mechanismus der Heck-Reaktion vergleichbar ist. Diese Methode wurde bereits von Torres et al.³⁴ veröffentlicht. Auch Lotter⁴ hat sie in seiner Arbeit zur Knüpfung von C-C-Bindungen innerhalb aromatischer Systeme angewendet. Während Heck diese Methode zur Verknüpfung von Aryl-, Alkyl- oder Vinylkomponenten mit Olefinen nutzte⁴, wird sie hier zur Bindungsknüpfung zwischen zwei Aromaten genutzt. Als Katalysator werden in der Regel Palladium(0)- oder Palladium(II)-Komplexe mit voluminösen Liganden wie Phosphor- oder Arsen-homologen Triarylmethanverbindungen eingesetzt. Da Lotter⁴ bereits für ähnliche Reaktionen gefunden hatte, dass diese Reaktion mit Palladium(II)acetat ohne Ligand am besten funktioniert, habe ich die Reaktion an seine Arbeitsvorschrift angelehnt. Für die Regenerierung ist nach Lotter darüber hinaus eine stöchiometrische Menge an Triethylamin notwendig, den ich durch Tributylamin ersetzte.

Der katalytische Cyclus der Heck-Reaktion (Abb. 35), deren Mechanismus im Folgenden dargestellt wird, lässt sich in folgende vier Abschnitte unterteilen^{35,36,37}:

- Bildung eines Arylpalladiumkomplexes aus dem Palladium(0)-Komplex und dem Arylhalogenid durch oxidative Addition (A)
- Addition des Olefins durch eine Olefininsertion an den Palladium(0)-Komplex
- β -Elimination des Palladiumkomplexes unter Freisetzung des substituierten Olefins (C)
- Regeneration des Palladium-Ligandkomplexes durch Umsetzung mit einer Base (D)

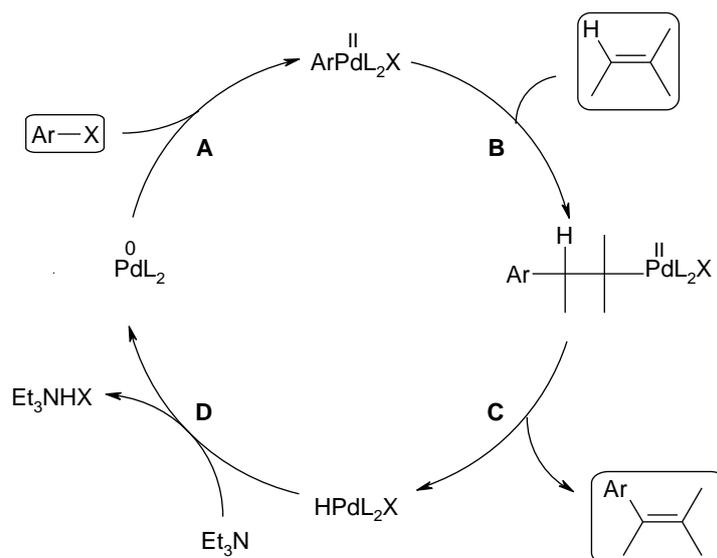


Abb. 35: Cyclus der Heck-Reaktion

Um homogene Lösungen zu ermöglichen, werden in der Regel polare Lösungsmittel verwendet, in welchen die Palladiumkomplexe löslich sind. Es wird bei Temperaturen zwischen 50 °C und 160 °C gearbeitet.

Es wurden in meinem Fall nur Spuren des gewünschten pentacyclischen Produktes isoliert. Möglicherweise hätte man durch eine Variation von Katalysator und Ligand noch eine Verbesserung der Ausbeute erzielt werden können. Es wurde allerdings angenommen, dass die beste Methode nach Lotter⁴ auch in meinem Fall gut geeignet wäre. Daher wurde zunächst ohne weitere Optimierung dieser Methode nach einer alternativen Möglichkeit für den Ringschluss gesucht.

Dabei fiel die Wahl auf eine photochemische Reaktion, in welcher mit UV-Licht eine Radikalreaktion gestartet wird^{38,39}. Die Verbindung **13** wurde dabei in Methanol gelöst und mit einer UV-Lampe mit $\lambda = 256$ nm bestrahlt. Der Grundgedanke bei diesem Versuch war der, den Bromsubstituenten photochemisch abzuspalten und über eine radikalische Zwischenstufe einen Ringschluss zum 1,8-Diaza-benzo[fg]naphthacen-9-on (**14**) herbeizuführen. Durch UV-Licht werden die Elektronen des Ringsystems angeregt, das Brom radikalisch abgespalten und der Ring über einen σ -Komplex geschlossen, wodurch HBr frei wird (Abb. 36).

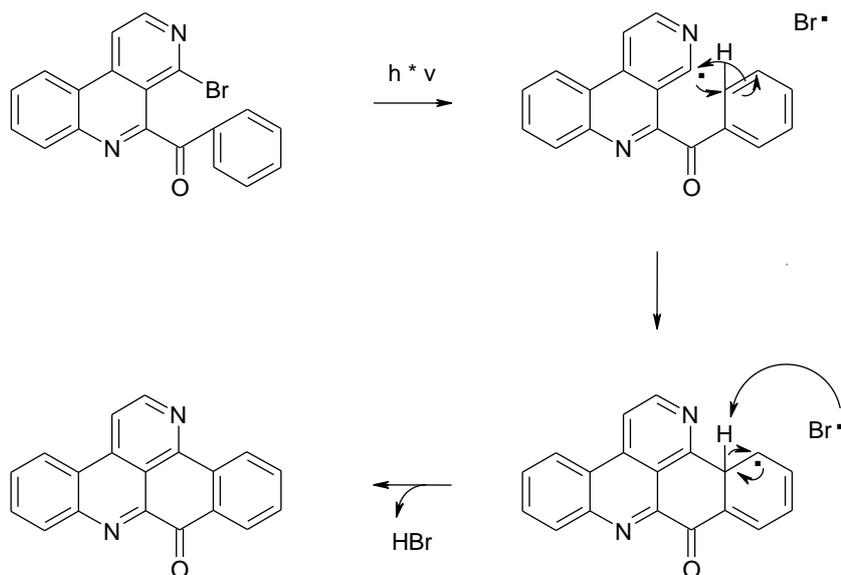
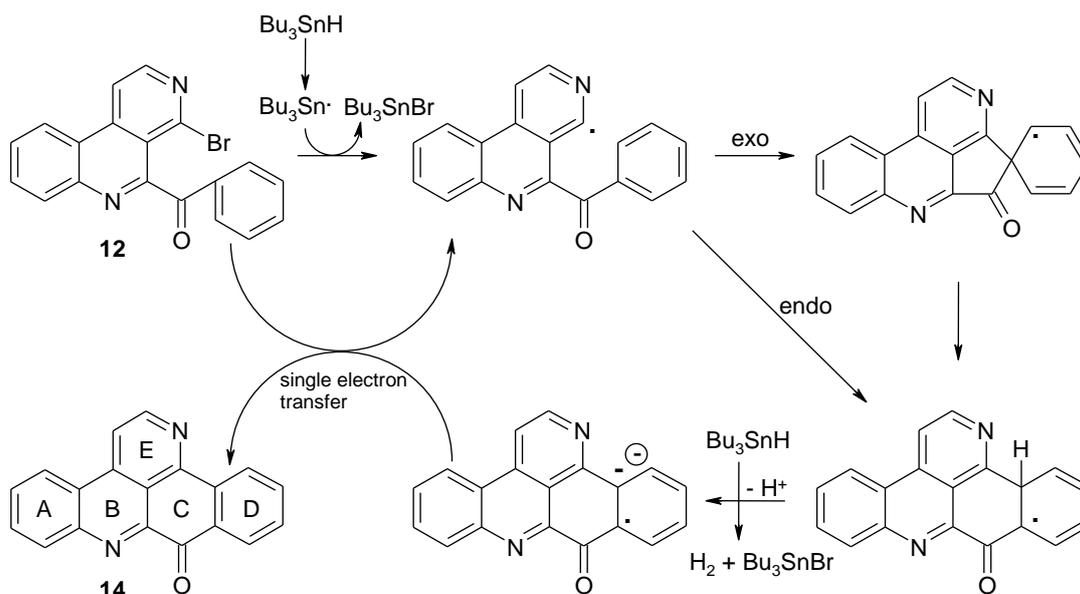


Abb. 36: Mechanismus des photochemischen Ringschlusses

In unserem Arbeitskreis hatte Wollein⁴⁰ eine passende Versuchsanordnung dafür entwickelt. Es wurde eigens ein Reaktionsgefäß entwickelt, welches unter Stickstoffatmosphäre mit dem Reaktionsansatz befüllt werden konnte und in welches anschließend eine zweischichtig von Quarzglas umgebene UV-Lampe gehängt werden kann. Der doppelte Quarzglasmanterl ermöglicht eine Wasserkühlung der Lampe, die aufgrund der Reaktionsdauer notwendig wurde. Außerdem ist es notwendig, die Lampe direkt in den Reaktionsansatz zu tauchen, um eine Umsetzung zu ermöglichen. Im Ergebnis lässt sich sagen, dass eine Umsetzung von **13** zwar stattgefunden hat, allerdings nicht in dem Umfang, dass das Produkt **14** in einer verwertbaren Ausbeute isoliert werden konnte. Angesichts dieser Tatsache erschienen weitere Optimierungsversuche als wenig erfolgsversprechend. Diese Methode wurde daher nicht weiter optimiert.

Als dritte Möglichkeit eines Ringschlusses zu **14** stand eine radikalische Cyclisierungsmethode zur Verfügung. Dazu findet sich in der Literatur eine Vorschrift von Bowman *et al.*⁴¹. Es handelt sich dabei um eine radikalische Abspaltung des Broms durch Tributylzinnradikale. Diese werden aus Tributylzinnhydrid durch Wasserstoffabspaltung generiert⁴¹. Dadurch entstehen radikalische Arylintermediate, die wiederum ungesättigte Bindungen angreifen. Tributylzinnhydrid dient darüber hinaus als Base, muss daher im Überschuss eingesetzt werden, und deprotoniert das radikalische Arylintermediat zu einem Radikalanion, das zum Produkt rearomatisiert.

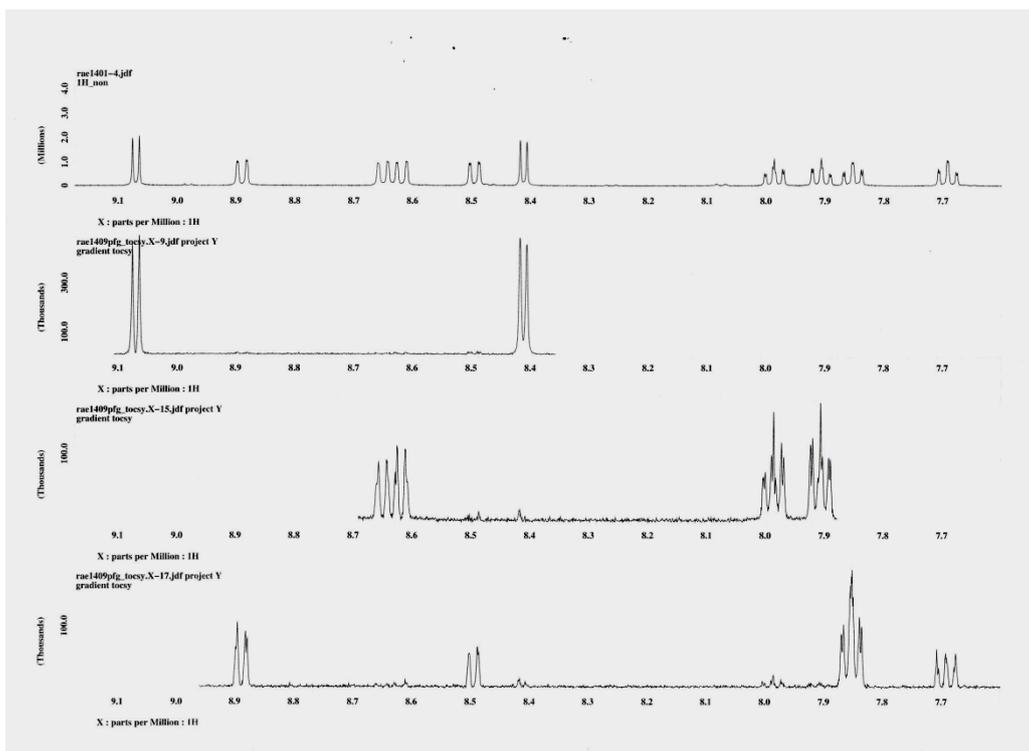
Abb. 37: Pseudo $S_{RN}1$ -Mechanismus der Cyclisierung zu Verbindung **14**

In der Literatur⁴¹ wurde bereits beschrieben, dass es über eine *exo*-Cyclisierung zu Spiroradikalen kommen kann, die sich allerdings unter den vorliegenden Reaktionsbedingungen spontan zu den stabileren *endo*-Verbindungen umlagern.

In meiner vorliegenden Arbeit wurde nach der Vorschrift von Lotter⁴ gearbeitet. Diese sah vor, **12** mit 1.1 Äquivalenten Tributylzinnhydrid in Toluol zu versetzen. Außerdem wurden noch 0.3 Äquivalente Azo-bis-(isobutyronitril) (AIBN) zugesetzt. Dieses dient als Initiator von Radikalkettenreaktionen. Bei Bowman wird auch die Verwendung von Licht zur Verbesserung der Ausbeute beschrieben. Ich habe allerdings nicht mit Licht gearbeitet, da bei Bowman offensichtlich keine Verbesserung des Reaktionsverlaufes erzielt werden konnte. Ich konnte in meiner Arbeit für diese Reaktion eine Ausbeute von 5 % erzielen. Dieses Ergebnis lässt sich aber durchaus dahingehend als Erfolg verzeichnen, da es mit den beiden vorangegangenen Methoden jeweils lediglich gelungen war, Spuren der Verbindung **14** herzustellen.

Eine genaue Auswertung und Zuordnung der Signale von 1,8-Diazabenzof[fg]naphthacen-9-on **14** gestaltete sich als nicht ganz einfach. Es wurde daher ein DPGSE 1D-TOCSY-Experiment⁴¹ (= **T**otal **C**orrelation **S**pectroscopy) durchgeführt. Dieses Experiment ermöglichte in Kombination mit dem HMBC-Experiment eine exakte Zuordnung der Protonen zu den Ringen A, D und E, da man nach selekti-

ver Anregung einer Protonenresonanz ein Spektrum generiert, in dem nur die Signale der Protonen desselben Spinsystems erscheinen. Zunächst werden bei diesem Experiment wie gewohnt alle Magnetisierung durch einen 90° -Puls auf die x' , y' -Ebene abgelenkt. Diesem 90° -Puls folgt eine Spin-Echo-Sequenz bei dem eine einzelne Protonenresonanz mit einem 180° -soft pulse (50 ms), der in zwei Gradientenpulse derselben Stärke eingebettet ist, selektiert wird. Dadurch erhält man für dieses spezielle Proton eine Quermagnetisierung in der x' , y' -Ebene, die Kohärenz aller anderen Protonen wird jedoch vollständig zerstört. Im Anschluss wird während der Mischphase ein sogenannter „spin-lock“-Puls angelegt. Dieser spin-lock führt zu einer fast vollständigen Eliminierung der einzelnen chemischen Verschiebungsunterschiede unterschiedlicher Protonen, so dass es innerhalb eines Spinsystem ausschließlich zu starken Kopplungen (sogenannten „strong couplings“) kommt. Der Effekt, den man dadurch erzielt ist die virtuelle Kopplung des selektierten Protons mit allen anderen Protonen desselben Spinsystem, auch wenn diese nicht unmittelbare Nachbarn sind. Mit diesem Experiment ist es zwar nicht möglich, direkte Zuordnungen zu erhalten, allerdings war es in meinem Fall mehr als ausreichend, eine Zuordnung der Signale zu einzelnen Spinsystemen, sprich, zu den Ringen A, C, D und E zu ermöglichen (Abb. 38). An welchem Ring dieses System dann vorlag, konnte ich mit Hilfe des HMBC-Experimentes (**H**eteronuclear **M**ultiple **B**ond **C**orrelation) herausfinden.

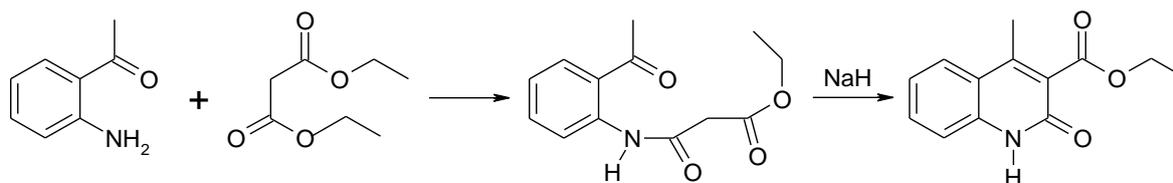
Abb. 38: Spektrum des TOCSY-Experimentes von Verbindung **14**

Eine weitere Optimierung der Reaktion wurde nicht vorgenommen, da zunächst getestet werden sollte, ob es mit dieser neu erarbeiteten Synthesestrategie gelänge, die gewünschte Strukturvariabilität in den Ring A des Pyridoacridin-Grundgerüsts zu bekommen.

3.11. **Synthese von 4-Methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-carbonsäureethylester (4)**

Parallel zu der in den vorangegangenen Kapiteln beschriebenen Syntheseroute über Chinolinnitrile wurde noch an der Entwicklung einer weiteren Syntheseroute gearbeitet. Bei dieser wurde statt mit einem Nitril mit einem Ethylester gearbeitet.

Die Synthese von 4-Methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-carbonsäureethylester (**4**) erfolgte im Prinzip analog zu der von Verbindung **1**. Statt Cyanessigsäureethylester wurde allerdings Malonsäurediethylester verwendet. Die Synthese dieser Verbindung ist in der Literatur bereits bei Camps¹⁴ und Powers⁴² beschrieben.

Abb. 39: Reaktion von 2-Aminoacetophenon mit Malonester zu **4**

Auch hier kommt es in einem ersten Teilschritt der Reaktion zu einem nukleophilen Angriff der Aminofunktion des 2-Aminoacetophenons an einer der beiden Carbonylfunktionen des Malonesters. Unter Abspaltung von Ethanol kommt es zur Kondensation der beiden Edukte. Allerdings erfolgt hier, anders als beim Nitril, keine spontane Cyclisierung zum Chinolon. Hierzu ist die nachfolgende Zugabe einer Base (Natriumhydrid) erforderlich. Der zweite Teilschritt dieser Reaktion läuft analog zu einer Aldolkondensation ab und es kommt zum Ringschluss zum Chinolonester.

Als Optimierungsversuche des Syntheseschritts von Camps¹⁴ wurden hier Variationen der Reaktionszeiten durchgeführt. Diese wurde von 45 min auf 60 und 90 min erhöht. Es stellte sich allerdings heraus, dass eine Verlängerung der Reaktionszeit über 60 min hinaus keine Verbesserung der Ausbeute über 62 % mehr möglich machte. Verbindung **4** stellte sich darüber hinaus als schwerlöslich in sämtlichen gängigen organischen Lösungsmitteln heraus. Es war daher möglich, Verbindung **4** durch Waschen mit Petroleumbenzin von ihren unpolaren Verunreinigungen abzutrennen.

Zur weiteren Optimierung wurde analog zur Synthese von **1** auch hier die Mikrowellentechnik zur schnelleren und ausbeutestärkeren Herstellung der Zwischenstufe herangezogen. Die Reaktion wurde 7 min bei 300 W durchgeführt und ergab eine Ausbeute von 24 %. Da sich mit der Labormikrowelle zwar eine Verkürzung der Reaktionsdauer von 90 min auf 7 min verwirklichen ließ, aber im Gegenzug die Ausbeute von 62 % auf 24 % sank, wurde im weiteren Verlauf der Arbeiten bei dieser Reaktion auf die Mikrowellentechnik verzichtet und stattdessen weiterhin mit der klassischen Methode gearbeitet.

3.12. Synthese von 2-Chlor-4-methylchinolin-3-carbonsäureethyl-ester (5)

Diese Synthese verläuft analog zur Synthese des 2-Chloro-4-methylchinolin-3-carbonitrils (2), der Mechanismus entspricht dem im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen (Kapitel 3.2). Im Vergleich zu der Halogenierung des Cyanochinolon-Derivats war es hier allerdings ausreichend, Verbindung 4 mit Phosphoroxychlorid 1,5 h auf 100 °C zu erhitzen. Die Ausbeute betrug 65 %.

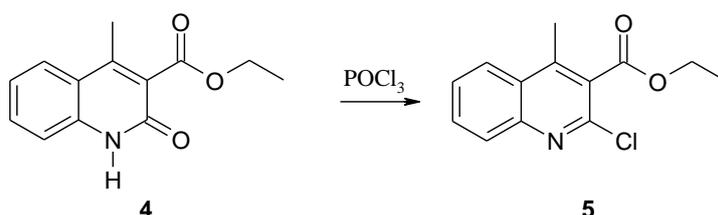


Abb. 40: Chlorierung von Verbindung 4 zu 5

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum lässt sich die Umsetzung gut am fehlenden Peak des nicht mehr vorhandenen Amidprotons erkennen, im ^{13}C -Spektrum am nicht mehr vorhandenen Carbonylpeak (Abb. 41). Das Massenspektrum zeigt die für eine Chlorverbindung typischen Molekülpeaks $m/z = 202$ und $m/z = 204$ mit einem Intensitätsverhältnis von 3:1.

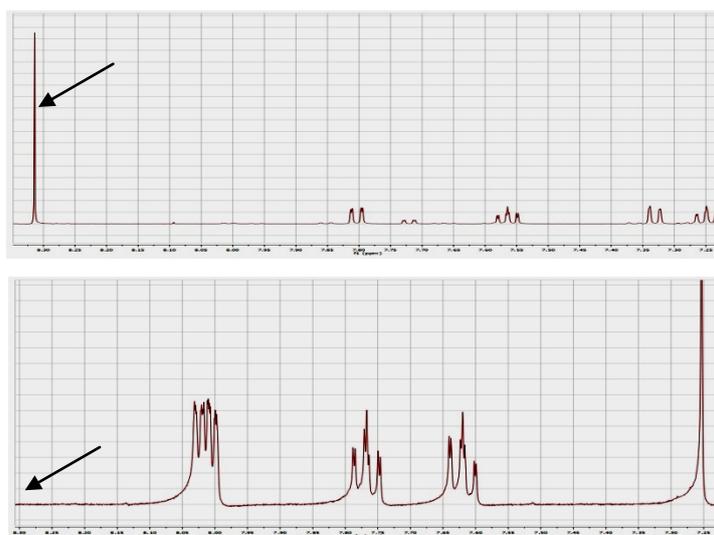


Abb. 41: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrenvergleich von Verbindung 4 zu Verbindung 5

3.13. Synthese von 4-Methylchinolin-3-carbonsäureethylester (6)

Die Synthese von 4-Methylchinolin-3-carbonsäureethylester erfolgte durch Hydrogenolyse des Chlorchinolins **5** nach einer Vorschrift nach Bracher¹⁵. Dieser löste **5** in Ethanol und hydrierte nach Zugabe von Palladium auf Kohle (10 %) unter H₂-Atmosphäre. Die Hydrierdauer von 12 h erwies sich bei meinen Versuchen unter diesen Umständen als nicht ausreichend, da kaum eine Umsetzung stattfand. Bei einer Verlängerung der Reaktionszeit auf über 24 h kam es zu einer Hydrierung des aromatischen Chinolins. Basierend auf einer Veröffentlichung von Reimann²⁰, wurde erneut mit einer Zugabe von Natriumacetat hydriert. Als Lösungsmittel wurde Ethanol gewählt, um eine Umesterung aufgrund des leicht basischen Milieus zu verhindern. Nach einer Reaktionszeit von 24 h kam es zu einer vollständigen Umsetzung des Chlorchinolin **5**. Nach dem Abtrennen des Katalysators und dem Abrotieren des Lösungsmittels lag das Produkt **6** zudem in ausreichender Reinheit vor, sodass auf weitere Aufreinigungsschritte verzichtet werden konnte.

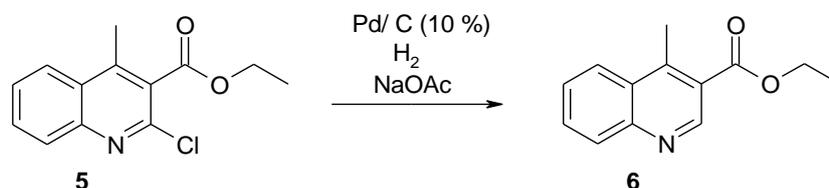


Abb. 42: Dehalogenierung von Verbindung **5** zu **6**

Wie bereits bei der Chlorierung von Verbindung **4** lässt sich auch bei diesem Reaktionsschritt sehr gut im ¹H NMR-Spektrum erkennen, ob die Reaktion erfolgreich verlaufen ist. Ein Singulett bei 9.25 ppm markiert die dehalogenierte Position 2 (Abb. 43).

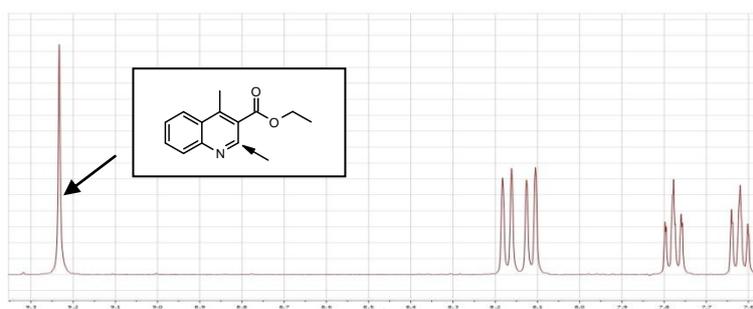


Abb. 43: Verbindung **6** und zugehöriger Ausschnitt des aromatischen Bereiches des ¹H NMR

Im Weiteren wurde der 4-Methylchinolin-3-carbonsäureethylester **6** der bereits weiter vorne beschriebenen Minisci-Reaktion unterzogen, um ein Äquivalent von Ring A des angestrebten Pyridoacridin-Grundkörpers in das System einzubringen.

3.14. Synthese von 2-Benzoyl-4-methylchinolin-3-carbonsäureethylester (**9**)

Analog zur Synthese der Verbindung **7** (Kapitel 3.5) verlief auch Synthese und Aufarbeitung des 2-Benzoyl-4-methylchinolin-3-carbonsäureethylester (**9**). Allerdings verlief hier die Reaktion deutlich schlechter, die Ausbeute lag anfangs bei nur 9 %.

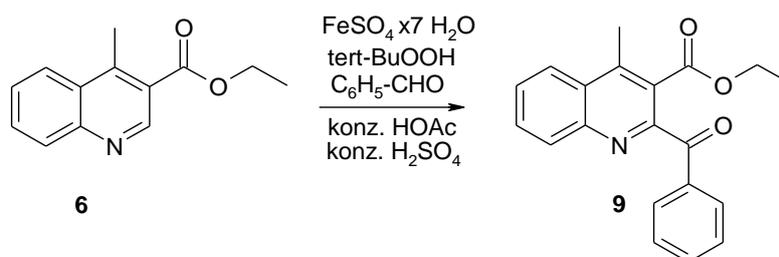


Abb. 44: Synthese von 2-Benzoyl-4-methylchinolin-3-carbonsäureethylester (**9**)

Durch die Variationen, die bereits für das Nitril-Analoga entwickelt wurden, gelang es in diesem Fall, die Ausbeute auf 35 % zu steigern. Dabei wurde, analog zur Synthese der Verbindung **7** zunächst nach klassischen Minisci-Bedingungen^{43,44} gearbeitet. Dafür wurde als Radikalstarter ein *t*-BuOOH/Fe²⁺-System und als Radikalpräkursor Benzaldehyd verwendet. Als Lösungsmittel wird bei den klassischen Minisci-Methoden ein Wasser-Eisessig-Schwefelsäure-Gemisch verwendet. Das erbrachte in meinem Fall eine Ausbeute an 2-Benzoyl-4-methylchinolin-3-carbonsäureethylester (**9**) von 9 %. Es waren an dieser Reaktion, wie auch schon beim Nitril (Synthese von Verbindung **7**, Kapitel 3.5), umfangreiche Optimierungsmaßnahmen notwendig. Zunächst wurde die Reaktionsdauer von 60 min auf 90 min verlängert. Dies brachte allerdings keine Veränderung der Ausbeute. Erst eine erneute Zugabe der *t*-Butylhydroperoxid- und der Eisensulfat-Lösungen sowie des Benzaldehyds in gleichen Mengen wie zu Beginn der Reaktion ließ die Ausbeute auf 23 % ansteigen. Zudem wurde im Anschluss die Schwefelsäure durch Trifluoressigsäure ersetzt, weitere

Aliquote *t*-Butylhydroperoxid- und Eisensulfat-Lösung wurden zudem nach 14 min, 90 min und 135 min zugetropft. Diese Maßnahme brachte eine Steigerung der Ausbeute auf 35 %, die aber auch durch eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 2.5 h nicht weiter gesteigert werden konnte.

Analog zum 2-Benzoyl-4-methylchinolin-3-carbonitril (**7**) (Kapitel 3.5) erfolgte die Aufreinigung des Ansatzes. Es wurde auch hier auf die Bisulfit-Methode nach Soffer et al.⁴⁵ zurückgegriffen. Es war dadurch möglich, den Überschuss an Benzaldehyd abzutrennen und dadurch eine größere Reinheit des Rohproduktes zu erlangen. Dieses wurde schließlich mit Hilfe der Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt. Da das Ergebnis und der Erfolg dieser Synthese allerdings nicht reproduzierbar war, wurde diese Route wieder verlassen.

3.15. Zyklisierungsversuch zum tetrazyklischen Chinon

2-Benzoyl-4-methylchinolin-3-carbonsäureethylester (**9**) sollte mit seiner Esterfunktion als Vorstufe zum entsprechenden tetrazyklischen Chinon **10** dienen (Abb. 45). Dabei sollte mit einer Friedel-Crafts-ähnlichen Acylierung der Carbonsäureethylester elektrophil am Benzoylrest der Verbindung **9** angreifen. In der Folge war geplant, aus dem Tetrazyklus **10** mit Bredericks Reagenz und Ammoniumacetat den Tetrazyklus **14** aufzubauen.

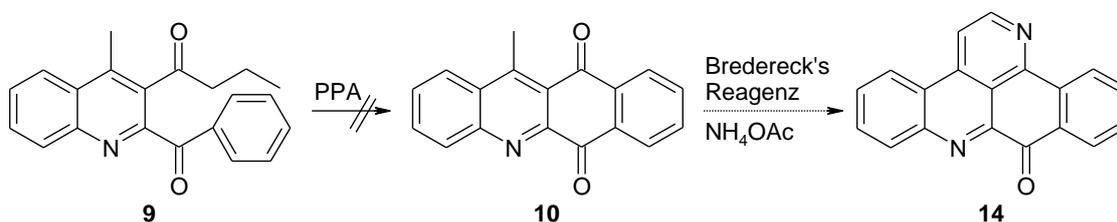


Abb. 45: Versuch zur Zyklisierung von **9** zu **10**

Der Ringschluss zum tetrazyklischen Chinon stellte eine gewisse Herausforderung dar, da der Aromat des Benzoylrestes für einen elektrophilen Angriff deaktiviert ist. In der Literatur finden sich nur wenige Publikationen zu vergleichbaren Cyclisierungen. Bei Riahi *et al.*⁴⁶ wurden auf diese Weise Anthrachinone synthetisiert. Sie gene-

rierten dabei diese durch einen Ringschluss mit konz. Schwefelsäure zwischen einem Ester und einem Benzoylsubstituenten.

Eine meinem Thema ähnlichere Publikation stammt aus dem Arbeitskreis um Alvarez⁴⁷. Dieser beschäftigte sich mit Friedel-Crafts-Acylierungen zu Pyridoacridinen. Allerdings verlief deren Synthese nicht vom Ester direkt zum geschlossenen Ringsystem, sondern sie führten dies von der freien Säure direkt an elektronenreichen Aromaten mit Polyphosphorsäure aus. Dies würde für meinen Fall bedeuten, dass vor dem Ringschluss eine Esterhydrolyse durchgeführt hätte werden müssen, was vermieden werden sollte. Daher wurde eine Publikation von Mink⁴⁸ herangezogen. Diese hatte Synthesen von Analoga von Cleistopholin und Sampangin publiziert. Mit Hilfe von Polyphosphorsäure gelang es dort, Esterderivate zu Trizyklen zu schließen. Analog zu dieser Syntheseroute habe ich versucht, Verbindung **10** herzustellen. Dazu wurde **9** mit der 10-fachen Menge Polyphosphorsäure auf 130 °C erhitzt⁴⁸. Folgende Versuchsreihe wurde dazu durchgeführt:

Nr.	Äq. PPA	T	t	Ausbeute
1	10	130 °C	7 h	0 %
2	10	130 °C	5 h	0 %
3	5	100 °C	7 h	0 %
4	5	100 °C	3 h	0 %

Tabelle 2: Versuchsreihe zur Synthese von Verbindung **10**

Leider war es nicht möglich, unter den gegebenen Bedingungen das Produkt **10** zu isolieren. Die in Tabelle 2 durchgeführten Versuche führten allesamt zu einer Zersetzung des Eduktes. Allerdings lässt sich das Scheitern dieser Versuche damit erklären, dass sowohl bei Mink⁴⁸, als auch bei Alvarez⁴⁷ die Acylierung an elektronenreichen Aromaten durchgeführt wurde, in meinem Fall der Aromat aber stark deaktiviert ist.

3.16. Synthese von 3H-Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-on (**20**) (Perlolidin)

Um die Möglichkeiten der Diversität meiner Zielstrukturen nochmals zu erhöhen, wurde die Syntheseroute variiert. Das Einführen eines Äquivalents des Ringes D mittels Minisci-Reaktion erwies sich, wie in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben, als schwierig. Zwar war es möglich, einen Benzoylrest in das Molekül einzuführen, aber für alle weiteren aromatischen Reste wäre eine erneute Optimierung notwendig gewesen.

Daher wurde die Route dahingehend verändert, dass zunächst 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) (Abb. 46) synthetisiert wurde, um dieses als zentrale Zwischenstufe für den weiteren Aufbau des Pyridoacridingerüsts zu nutzen.

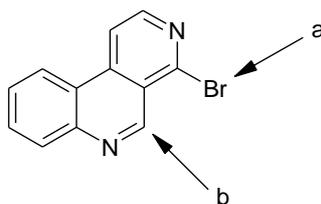


Abb. 46: 4-Bromo-benzo[c][2,7]naphthyridin (**23**)

4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin weist zwei Vorteile auf, die die gewünschte Variabilität im Pyridoacridin-Grundgerüst erhoffen ließen. Zum Einen den Bromsubstituenten (a) an der Position 4, der Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen, wie z.B. Suzuki-Kupplung oder Stille-Kupplung, ermöglicht und zum Anderen eine freie Position (b) an der Position 5, die in Nachbarschaft zu einem protonierbaren Stickstoffatom liegt und somit die Möglichkeit einer Substitution mittels einer Minisci-Reaktion bot. Diese beiden Gesichtspunkte eröffneten zahlreiche Wege, zur Zielstruktur mit deren gewünschter Diversität zu kommen. Als Vorstufe für **23** bot sich das Alkaloid Perlolidin (**20**) an.

Von Bracher ist bereits eine effektive Synthese von Perlolidin (**20**) beschrieben¹⁵. Die Synthese erfolgte ausgehend von **3** durch Kondensation mit DMF-Acetal zu einem Enamin und anschließenden Ringschluss mit Schwefelsäure in 85 % Ausbeute im

Eintopfverfahren. Ich habe, ausgehend von 4-Methylchinolin-3-carbonitril (**3**), den dritten Ring ebenfalls über ein Enamin als Zwischenstufe aufgebaut (Abb. 47). Der dazu relevante Reaktionsmechanismus entspricht dem der Synthese von 5-Benzoyl-3*H*-benzo[*c*][2,7]naphthyridin-4-on (**12**, Kapitel 3.9) und ist bereits dort ausführlich erklärt. Der Aufbau des Enamins wurde zunächst wie bei Bracher¹⁵ mit Hilfe von Dimethylformamiddiethylacetal (DMF-DEA) durchgeführt. Mir ist es gelungen die Gesamtreaktionszeit von 1.5 h bei Bracher mit Hilfe der Mikrowellentechnik auf 30 min zu verkürzen. Die Ausbeute sank dafür leicht von 85 % bei Bracher auf 79 % bei meiner Synthese.

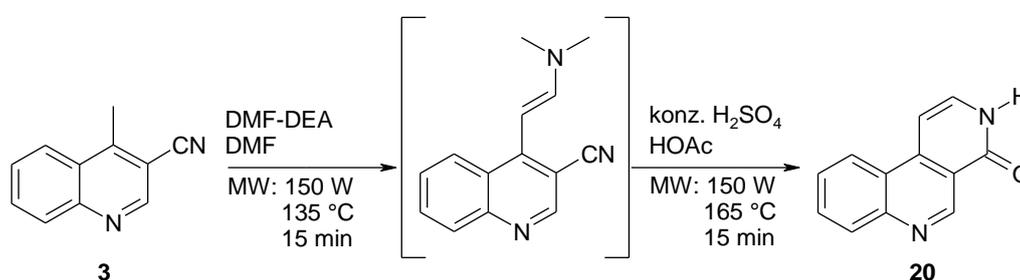


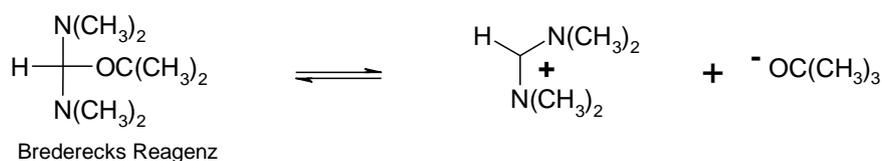
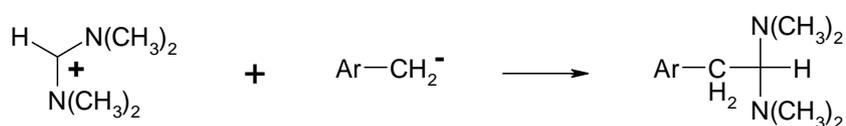
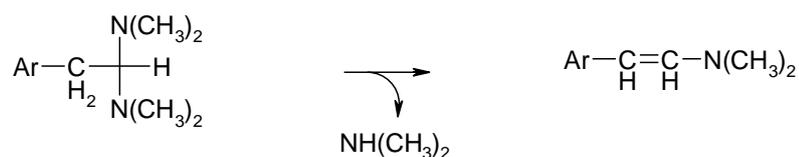
Abb. 47: Synthese von 3*H*-Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-4-on (**20**)

Im nachfolgenden Schritt sollte Verbindung **23** durch eine Bromierung des Pyridonrings von **20** mit POBr₃ in Anisol (vgl. Synthese von Verbindung **12**) generiert werden. Wegen der extrem schlechten Löslichkeit von **20** in organischen Lösungsmitteln gestaltete sich dieser Schritt jedoch schwierig, sodass die Versuche zur Bromierung nicht weiter verfolgt wurden.

3.17. Synthese von 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**23**)

Die Verbindung **23** wurde schon von Glazer *et al.*⁴⁹ aus Perlolidin (**20**) in einer Phosphoroxobromid-Schmelze hergestellt. Um den Zwischenschritt über das schwerlösliche Perlolidin (**20**) zu umgehen, wurde ein neues Eintopfverfahren zur Synthese von **23** aus dem Cyanochinolin **3** entwickelt. Zur Enaminbildung wurde statt DMF-Diethylacetal Brederecks Reagenz herangezogen. Bredereck hatte 1968 veröffentlicht⁵⁰, dass die Reaktivität von Aminalestern wie *tert.*-Butoxybis(dimethylamino)-

methan (Brederecks Reagenz) gegenüber CH-aciden Verbindungen größer ist, als die der Amidacetale (z.B. DMF-DEA). Die gesteigerte Reaktivität liegt in erster Linie an der größeren Tendenz zur Dissoziation und damit einer höheren Alkoholatkonzentration. Außerdem verfügt das *tert.*-Butanolation über eine größere Basizität und erleichtert dadurch die Deprotonierung der CH-aziden Funktion. Im Anschluss addiert das Carbanion an das Amidiniumion, gefolgt von einer irreversiblen β -Eliminierung von Dimethylamin unter C₁-Verlängerung und Bildung des Enamins.

Dissoziation:**Protonenabspaltung:****Addition:****Elimination:**

Der anschließende Ringschluss des Enaminonitrils wurde statt mit H₂SO₄/ Eisessig zu Perlolidin **20** direkt mit HBr in Eisessig zum Brompyridin-Derivat **23** durchgeführt. Für derartige Ringschlüsse findet sich bei Baldwin et al.⁵¹ eine Vorschrift. Dieser führte mit Bromwasserstoff Ringschlüsse an Pyridin-Enaminen zu Naphthyridinen durch. Ähnlich ist die Arbeit von Prager et al.⁵², diese haben dieselbe Methode zum Aufbau von Amphimedin verwendet. In meiner Arbeit war es mit dieser Synthesemethode möglich, in einem Eintopfverfahren **23** aus dem Chinolinnitril **3** in fast quantitativer Ausbeute herzustellen (Abb. 48).

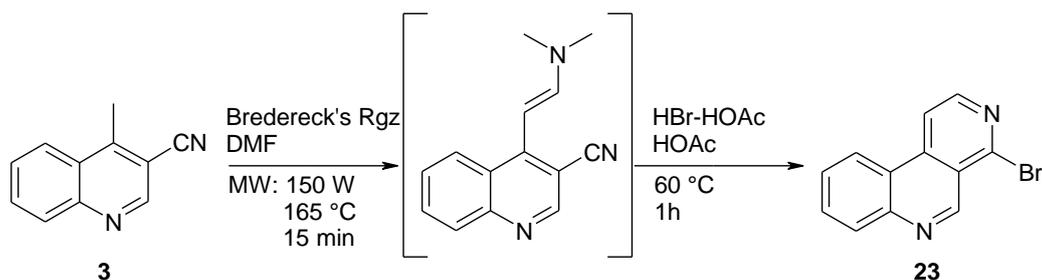


Abb. 48: Synthese von 4-Bromo-benzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) aus 4-Methylchinolin-3-carbonitril (**3**)

4-Bromo-benzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) diente als Ausgangsverbindung für zahlreiche Funktionalisierungen und stellt daher eine zentrale Zwischenstufe aller folgenden Versuchsreihen zur Entwicklung neuer Synthesewege zum Pyridoacridin-Grundkörper dar.

3.18. Versuche zur Einführung eines Nitrilsubstituenten in C-5 von Verbindung **23**

Ausgehend von **23** wurde zunächst die Einführung einer Nitrilgruppe in Position 5 ins Auge gefasst. Das Nitril wurde gewählt, da man neben dem Nitril Biarylsynthesen an der Position 4 durchführen kann. Im Anschluss sollte Ring B über einen säurekatalysierten Ringschluss aufgebaut werden. Für den finalen Ringschluss war geplant, dass das Nitril mit konzentrierter Schwefelsäure zum Imin cyclisiert und weiter zum Keton hydrolysiert wird (Abb. 49). Vergleichbare Synthesen sind von Bradsher⁵³ beschrieben.

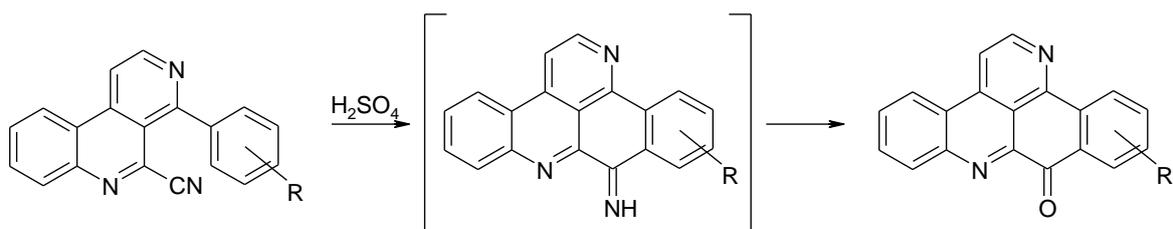


Abb. 49: Geplanter Aufbau des Pyridoacridin-Gerüsts über das Nitril

3.18.1. Synthese von 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-6-oxid (**27**)

Um die Nitrilfunktion in Position 5 durch eine elektrophile Substitution einführen zu können, musste zuvor aus dem 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) regioselektiv ein Mono-N-Oxid am N-6 gebildet werden (Abb. 50). Dadurch wird die Position 5 elektrophilen Substitutionsreaktionen zugänglich gemacht^{54,55,56,57} (Abb. 50). Eine klassische Methode zur Oxidation von Pyridinen zu N-Oxiden ist die Verwendung von *m*-Chlorperbenzoesäure, wie sie auch bei Ashimori *et al.*⁵⁵ beschrieben wird. Dafür wurde 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) in Chloroform gelöst, mit 1.5 Äquivalenten *m*-Chlorperbenzoesäure (mCPBA) versetzt und zum Rückfluss erhitzt. Da das N-3 wegen des benachbarten elektronenziehenden Bromsubstituenten deutlich elektronenärmer ist als das N-6, entstand wie geplant selektiv das N-6-Oxid **27**.

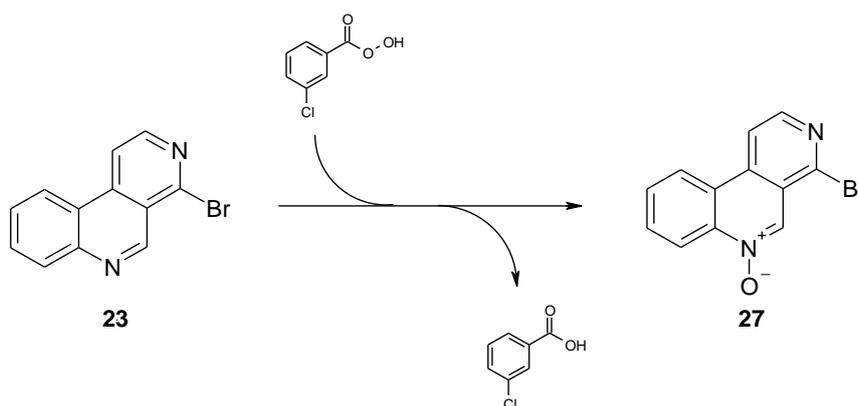


Abb. 50: Bildung des N-Oxids aus Verbindung **23** mit mCPBA

Da diese Reaktion eine Ausbeute von 87 % ergab, wurde sie nicht weiter optimiert. Damit war die Voraussetzung für eine Einführung der Cyanogruppe an Position 5 geschaffen.

3.18.2. Synthese von (4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-yl)-nitril (30)

Die Darstellung von 2-Cyanopyridinen aus Pyridin-N-Oxiden stellt in der organischen Synthesechemie eine gängige Methode dar. Es finden sich einige Publikationen, die diese Umsetzung bereits an ähnlichen Verbindungen^{54,55,56,57} beschrieben. Die Arbeitskreise um Mojumdar, Šimon und Krutošiková nutzten die Reissert-Henze-Synthese, um die Nitrilfunktion einzuführen⁵⁶. Nach Zugabe von 1 Äquivalent Benzoylchlorid sollte Natriumcyanid (Zugabe von 10 Äquivalenten) nukleophil an Position 5 angreifen (Abb. 51).

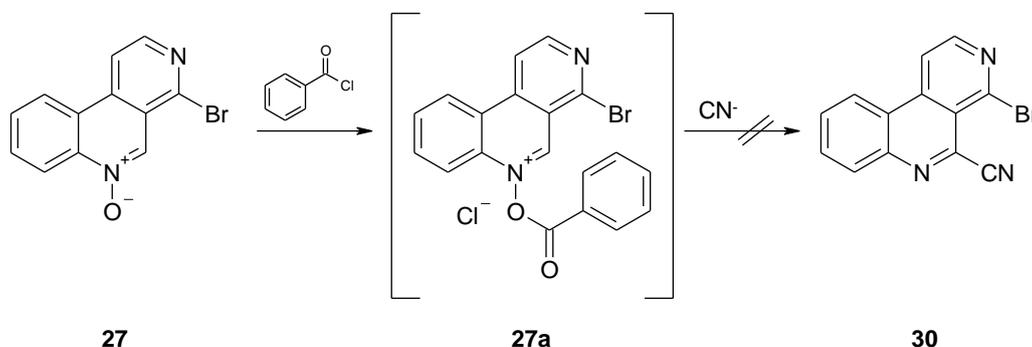


Abb. 51: Geplante Einführung der Nitrilfunktion an Position 5

Der initiale Schritt dieser Reaktion ist die O-Acylierung des N-Oxides. Dadurch kommt es zu einer starken Begünstigung nukleophiler Angriffe auf den Kohlenstoff in Position 5 des Heteroaromaten. Darüber hinaus begünstigt die acylierte Form des N-Oxids die anschließende Rearomatisierung des Ringsystems nach erfolgter nukleophiler Addition des Cyanids durch β -Elimination von Benzoesäure. Leider ließ sich bei der Reaktion mit Natriumcyanid nicht das gewünschte Produkt **30** isolieren. Neben einer Vielzahl von Nebenprodukten, die leider nicht isoliert und charakterisiert werden konnten, ließ sich anhand von Massenspektren und ^1H NMR-Spektren erkennen, dass die Reaktion vermutlich auf der Zwischenstufe **27a** stehen geblieben war. Verbindung **27a** lag allerdings ebenfalls nicht in zur vollständigen Charakterisierung notwendigen Mengen vor. Auch eine Verlängerung der Reaktionsdauer von zwei auf vier Tage führte zu keiner weiteren Umsetzung, dafür allerdings zu einer höheren Zersetzung der Reaktanden. Daher wurden im Rahmen von Optimierungsversuchen folgende Änderungen vorgenommen (Tabelle 3):

Analog zu den Ausführungen von Vorbrüggen und Yamanaka⁵⁴, die beschreiben, dass Heterocyclen, die keine Reissert-Henze-Reaktion mit Kaliumcyanid eingehen, alternativ mit Trimethylsilylcyanid zum Nitril umgesetzt werden können, wurde Natrium- bzw. Kaliumcyanid durch dieses ersetzt. Desweiteren wird bei Ashimori⁵⁵ beschrieben, dass die Selektivität der Substitutionsreaktion durch Temperaturänderungen beeinflusst werden kann. Da im vorliegenden Fall prinzipiell auch der Bromsubstituent am C-4 nukleophil substituiert werden könnte, wurde mit Temperaturvariation und Verlängerung der Reaktionsdauer versucht, doch noch eine Umsetzung zum gewünschten Produkt **30** zu erzielen.

Nr.	LM	Cyanidquelle	Zusatz	Zeit	Temp.	Ausbeute
1	Dioxan	TMSCN	DECC ^a	16 h	80 °C	0 %
2	DCM	NaCN	BzCl ^b	2 d	RT	0 %
3	DCM	NaCN	BzCl ^b	4 d	RT	0 %
4	DCM	KCN	TBACl ^c BzCl ^b	2 d	RT	Spuren
5	DCM	NaCN	BzCl ^b	2 d	80 °C	Spuren

^a Diethylcarbamoylechlorid ^b Benzoylchlorid ^c Tetrabutylammoniumchlorid

Tabelle 3: Optimierungsversuche zur Synthese von (4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-yl)-nitril (**30**)

Mit der Änderung von Lösungsmittel, Cyanidquelle und weiteren Zusätzen (siehe Nr. 1-3, Tabelle 3) wurde nicht das gewünschte Produkt **30** erhalten. Lediglich durch Verwendung von Tetrabutylammoniumchlorid in Kombination mit Benzoylchlorid bzw. das Erhöhen der Reaktionstemperatur auf 80 °C mit Natriumcyanid und Benzoylchlorid (siehe Nr. 4 + 5, Tabelle 3) ließen sich im Roh-NMR und im Massenspektrum Spuren des gewünschten Produktes detektieren. Da hier kein ausreichender Erfolg zu erwarten war, wurde diese Syntheseroute wieder verlassen.

3.19. Versuche zur Synthese von 4-Brom-5-chlorbenzo[c]-[2,7]naphthyridin (**27**)

Um eine größere Variabilität an Position 5 von 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) (siehe b) in Abb. 46) zu bekommen, wurde der Versuch unternommen, eine weitere Halogenfunktion an ebendieser Position in das Molekül einzuführen. Ein Chlorsubstituent an Position 5 sollte eine gute Abgangsgruppe für spätere Funktionalisierungen an dieser Position darstellen. Andererseits sind Chlorpyridine weniger reaktiv als Brompyridine und somit sollten die geplanten Kupplungsreaktionen (z.B. Suzuki-Kupplung) am C-4 neben dem 5-Chlorsubstituenten möglich sein.

Am Einfachsten ließe sich eine Einführung des Chlors an Position 5 realisieren, wenn man analog zur Perlolidin (**20**)-Synthese (siehe Kapitel 3.16) vorgehe, allerdings ausgehend von 2-Chlor-4-methylchinolin-3-carbonitril (**2**). Das hätte darüber hinaus den Vorteil, die langwierige Hydrogenolyse des Chlorsubstituenten von **2** einsparen zu können.

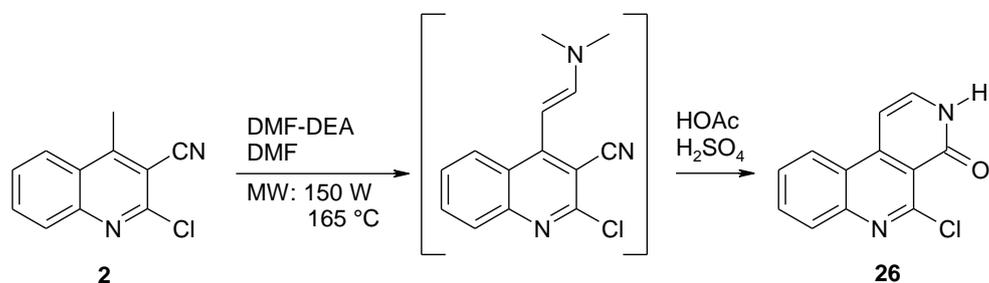
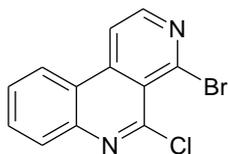
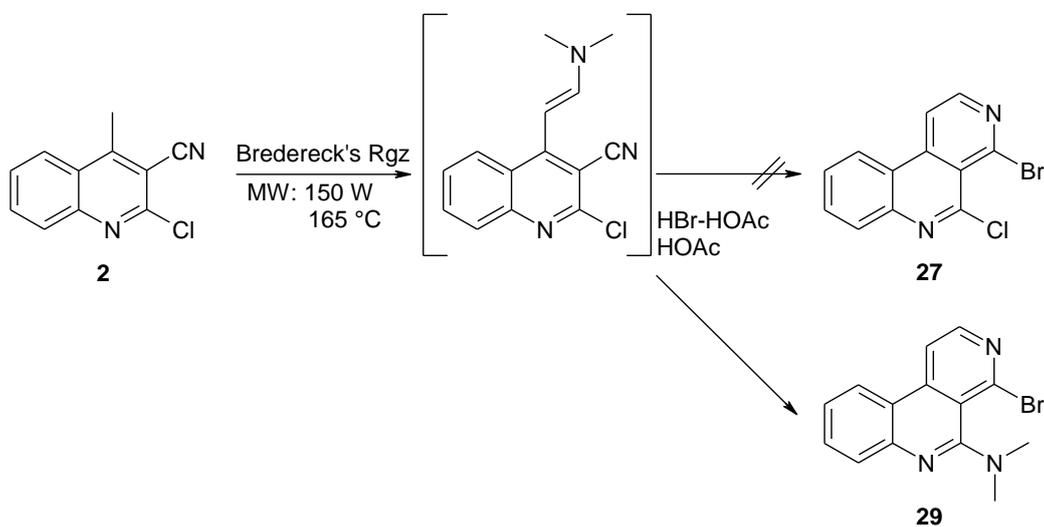


Abb. 52: Synthese von 5-Chlorbenzo[c][2,7]naphthyridin-4-on (**26**)

Die Synthese der Verbindung **26** entspricht in Durchführung und Mechanismus der von Perlolidin (**20**) mit DMF-Diethylacetal. Verbindung **26** konnte mit dieser Methode in 73 % Ausbeute hergestellt werden. Analog der gelungenen Eintopfsynthese von **23** wurde auch versucht, **27** (Abb. 53) in einer direkten Synthese aus **2** mit Bredericks Reagenz und Bromwasserstoff in Eisessig herzustellen.

Abb. 53: 4-Brom-5-chlor-benzo[c][2,7]naphthyridin **27**

Dieser Versuch lieferte allerdings ein unerwartetes Ergebnis. Es ließ sich nicht, wie zunächst angenommen, das gewünschte 4-Brom-5-chlor-benzo[c][2,7]naphthyridin (**27**) isolieren, sondern bei dem in 87 % Ausbeute erhaltenen Reaktionsprodukt handelte es sich um (4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-yl)-dimethylamin (**29**) (Abb. 54).

Abb. 54: Entstehung von (4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-yl)-dimethylamin (**29**)

Im ^1H NMR-Spektrum des vermeintlichen 4-Brom-5-chlor-benzo[c][2,7]naphthyridin (**27**) war ein Singulett über sechs Protonen zu finden (Abb. 55), das nicht dem gewünschten Produkt **27** zugeordnet werden konnte.

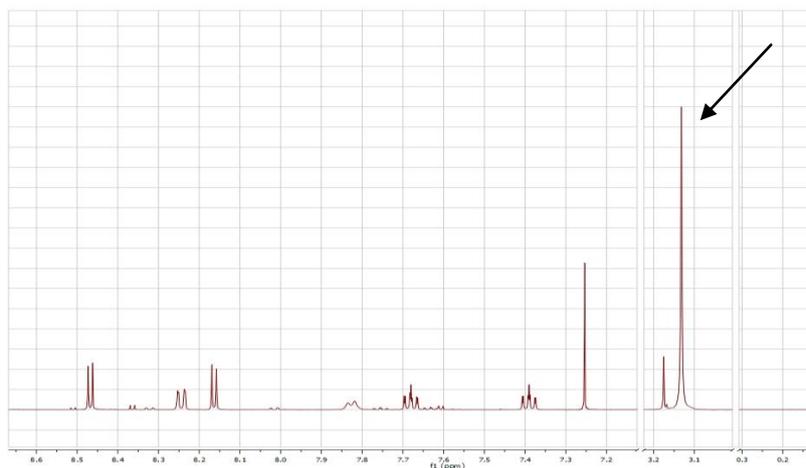


Abb. 55: ^1H NMR-Spektrum von Verbindung **29** mit markiertem Signal der Dimethylaminogruppe

Es musste somit eine andere Substanz als die erwartete Verbindung **27** entstanden sein. Dabei muss eine Nebenreaktion mit Bredericks Reagenz abgelaufen sein. Bei der Reaktion von **2** mit Bredericks Reagenz kommt es neben der Enaminbildung auch zur Freisetzung von *tert.*-Butanol und Dimethylamin. Letzteres geht offensichtlich mit dem Chlorsubstituenten in Position 2 des Chinolins eine $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ -Reaktion ein (Abb. 56).

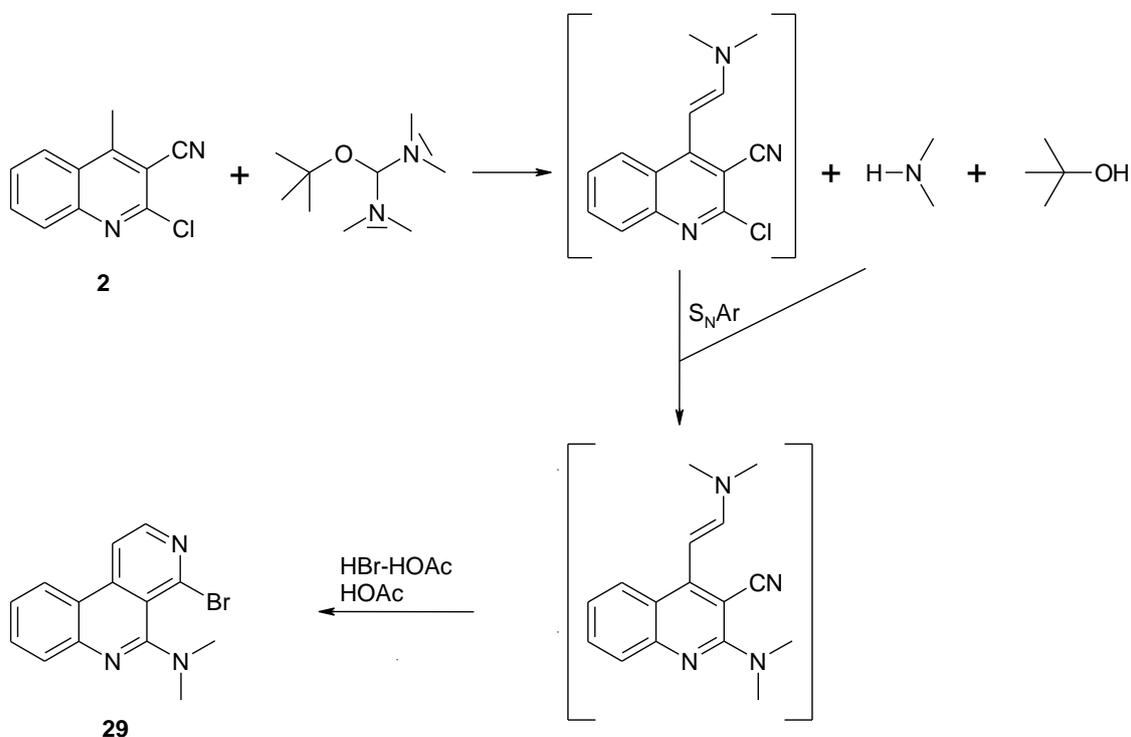


Abb. 56: Reaktionsmechanismus der Aminierung durch nukleophile Substitution der Zwischenstufe zu Verbindung **29**

Allerdings wäre auch eine Reduktion des Brederick Reagenz-Anteiles nicht zielführend gewesen, da bei jeder Enaminbildung auch ein Äquivalent Dimethylamin frei wird, das mit dem Chlorsubstituenten reagieren würde. Daher wurde keine Veränderung der Reaktionsbedingungen dahingehend durchgeführt, das ursprünglich gewünschte Produkt 4-Brom-5-chlor-benzo[c][2,7]naphthyridin (**27**) zu erhalten. Zu diesem Zeitpunkt wurde nämlich bereits überlegt, Position 5 der Benzo[c][2,7]naphthyridin-Bausteine vorerst unsubstituiert zu lassen. Eine unsubstituierte Position neben einem protonierbaren aromatischen Heteroatom lässt nämlich die Möglichkeit einer Minisci-Reaktion offen. Diese wurde ja bereits im ersten Syntheseweg durchgeführt und sollte hier erneut angewendet werden. Aus diesem Grund wurde diese Route an dieser Stelle abgebrochen.

3.20. Funktionalisierungen an C-4 und C-5 von 4-Brombenzo[c]-[2,7]naphthyridin

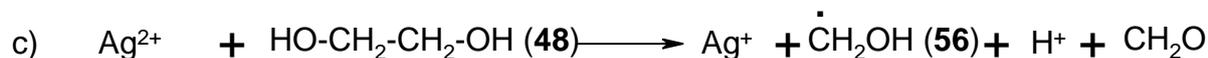
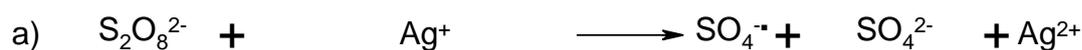
Die Möglichkeiten, die die Minisci-Reaktion bieten würde, wurden als vielversprechender eingestuft. Dazu wurden im Folgenden einige Studien am 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) durchgeführt. Die Arbeitsgruppe um Quéguiner führte bereits ähnliche Untersuchungen durch und konnte mit Hilfe von Organolithiumverbindungen Alkyl-, Phenyl- und Pyridylreste an C-5 von 2,7-Naphthyridinen addieren⁶¹. Für meine Arbeit war jedoch eine Carbonyl- bzw. Carboxylatgruppe an Position 5 von 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) von weitaus größerer Bedeutung, da mit diesen funktionellen Gruppen eine weitere Anellierung am vorliegenden Ringgerüst unkompliziert möglich wäre. Dies ist aber mit der von Quéguiner entwickelten Methode nicht möglich. Im Folgenden werden einige Studien beschrieben, um mittels der Minisci-Reaktion neue C-C-Bindungen an C-5 zu knüpfen. Diese Position ist aufgrund ihrer Nachbarschaft zu einem protonierbaren Heteroatom für diese Reaktion mit nukleophilen Radikalen prädestiniert. C-4 dagegen ist aufgrund des Bromsubstituenten wie geschaffen für Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen. Auch darüber werden im Folgenden einige Ergebnisse vorgestellt.

4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) besitzt mit den Positionen 4 und 5 (siehe Position a) und b) in Abb. 46) zwei Möglichkeiten, das Molekül zu funktionalisieren. Ziel war es, Reste einzuführen, mit deren Hilfe der Aufbau des pentacyclischen Pyridoacridin-Ringsystems mit einer größeren Vielfalt am späteren Ring A erleichtert würde.

In Position 5 besitzt **23** einen unsubstituierten Kohlenstoff in Nachbarschaft zu einem protonierbaren Heteroatom. Damit ist die Voraussetzung zur Anwendung der Minisci-Reaktion erfüllt. Zunächst wurde somit Position 5 mit Hilfe der Minisci-Reaktion funktionalisiert. Die gewünschten Substituenten sollten in einem finalen Schritt für einen Ringschluss zu Ring A zur Verfügung stehen und dadurch Ring B aufbauen. Da Ring B später eine Carbonylfunktion aufweisen sollte, waren hierfür Aldehyd-, Carbonsäure- und Carbonsäureestergruppen geeignet. Möglich wären aber auch Substituenten, die später in eine Carboxylfunktion überführt werden könnten. Aufgrund des Mechanismus der Minisci-Reaktion sollte diese Reaktion bei Verbindung **23** wegen des elektronenziehenden Bromsubstituenten an C-4 nicht an C-3, sondern regioselektiv an C-5 ablaufen.

3.21. Versuche zur Einführung einer Hydroxymethylgruppe an C-5

Die Wahl für einen Substituenten an C-5 fiel zunächst auf eine Hydroxymethylgruppe, da man diese mit einfachen Mitteln in einen Aldehyd oder eine Carbonsäure überführen kann. In der Literatur finden sich bereits bei Minisci *et al.*⁵⁸, Igarishi *et al.*⁵⁹ und Zunino *et al.*⁶⁰ publizierte Hydroxymethylierungen. Diese hatten mit ihren Arbeitsgruppen Hydroxymethylgruppen an Azaaromaten eingeführt, indem sie bei der Reaktion mit entsprechenden Radikalpräkursoren (z.B. Ethylenglykol, Glykolsäure oder Methanol) und Silbernitrat und Natriumpersulfat gearbeitet hatten. Der Verlauf der silberkatalysierten Bildung von Hydroxymethylradikalen verläuft nach folgendem Schema:



Die dadurch gebildeten Hydroxymethylradikale **56** können dann in α - und/ oder γ -Position den protonierten Heteroaromaten funktionalisieren (siehe Mechanismus der Minisci-Reaktion, Kapitel 3.1). Bei Minisci *et al.*⁵⁸ fungierte Ethylenglykol (**48**) als Radikalpräkursor. An Lepidin, Chinolin, Isochinolin und Chinaldin lief bei Minisci die Hydroxymethylierung mit 58 % bis 98 % Ausbeute ab. Bei der vorliegenden Arbeit konnte allerdings an Verbindung **23** unter den Reaktionsbedingungen von Minisci kein Produkt **57** isoliert werden (Abb. 57).

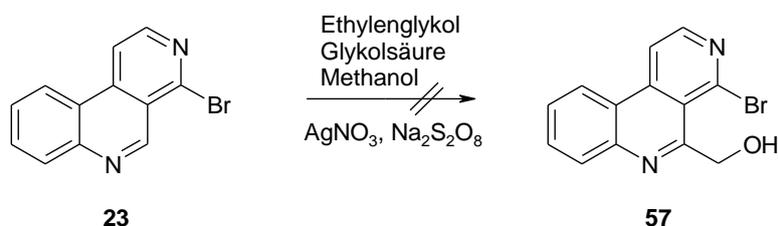


Abb. 57: Versuche zur Einführung einer Hydroxymethylgruppe an C-5 von **23**

Auch bei den Versuchen, analog der Methoden von Igarishi *et al.*⁵⁹ mit Glykolsäure (**49**) und Zunino *et al.*⁶⁰ mit Methanol (**51**) eine Hydroxymethylierung am 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) durchzuführen, ließ sich leider Verbindung **57** nicht isolieren (Abb. 57).

3.22. Synthese von (\pm)-4-Brom-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (47a) und 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (47b)

Eine regioselektive Funktionalisierung der Position 5 von Benzo[c][2,7]naphthyridinen gelang mittels nukleophiler Addition von Organolithiumverbindungen bereits der Arbeitsgruppe um Queguiner⁶¹. Aber es gelang den Autoren mit dieser Methode nicht, Carbonyl- bzw. Carboxylatgruppen in Position 5 einzuführen. Allerdings erfüllt 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) aufgrund der unsubstituierten Position C-5, die sich in ortho-Stellung zu einem protonierbaren Stickstoffatom befindet, die Voraussetzungen für Minisci-Reaktionen. Mit diesem Reaktionstypus ist es u.a. möglich, Alkoxy-carbonylradikale zu bilden. Perchinunno *et al.*⁶² und Lötsch *et al.*⁶³ haben homolytische Alkoxy-carbonylierungen an protonierten Heteroaromaten wie Acridin, Chinolin, Benzothiazol und Chinoxalin mit Ethylpyruvat als Radikalpräkursor in Ausbeuten von über 80 % durchgeführt.

Beide oben genannten Quellen nutzten zur Bildung der Ethoxycarbonylradikale sogenannte Fenton-Bedingungen, also Wasserstoffperoxid und Eisen(II)-Salze in saurer Lösung. Mit Ethylpyruvat bildet sich bei dieser Reaktion zunächst durch Addition von Wasserstoffperoxid an die Ketogruppe ein Oxyhydroperoxid (**101**) als Intermediat, welches in der Folge durch das Eisen(II)-Salz zu Acetat (**102**) und dem Ethoxycarbonylradikal (**103**) reduziert wird (Abb. 58).

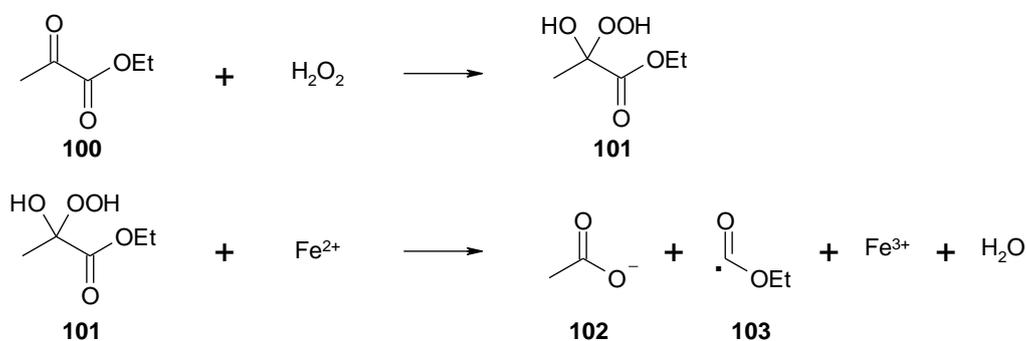


Abb. 58: Fenton-Reaktion mit Ethylpyruvat

Das nukleophile Ethoxycarbonylradikal (**103**) greift in der Folge am C-5 des 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) an. In der vorliegenden Arbeit wurde die bereits

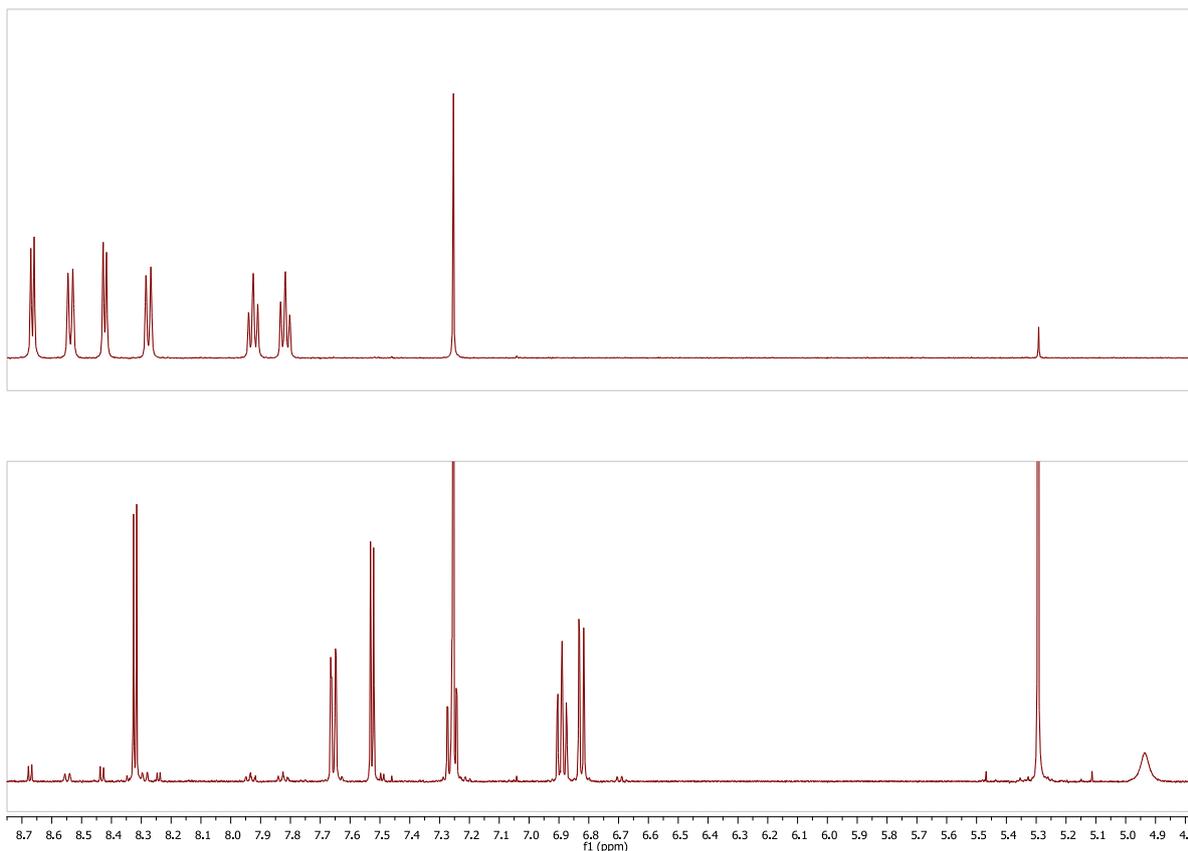


Abb. 60: Ausschnitte aus den ^1H NMR-Spektren der Verbindungen **47b** (oben) und des Gemisches aus **47a** und **47b** (unten)

Im ^1H NMR-Spektrum ist deutlich eine Tieffeldverschiebung der Peaks zu erkennen, darüber hinaus ist ein Singulett bei 4.97 zu erkennen, das der NH-Gruppe zuzuordnen ist und eines, das dem zusätzlichen Proton der CH-Gruppe am C-5 entspricht. Im Massenspektrum findet sich dazu passend ein Massenpeak, der die Masse 333 der oxidierten Form **47a** aufweist.

Zum Mechanismus der Entstehung der Dihydroverbindung **47a** finden sich in der Literatur Hinweise bei Porta *et al.*⁶⁴. Diese Arbeitsgruppe hatte eine vergleichbare Beobachtung bereits bei Minisci-Reaktionen mit Acylgruppen an Pyridin- und Pyrazinderivaten gemacht. Die Autoren erklären die Entstehung von Dihydroverbindungen damit, dass der letzte Schritt der Minisci-Reaktion, die Rearomatisierung des intermediär entstandenen Radikalkations **104**, auf zwei unterschiedliche Weisen verlaufen kann. Es kann zu einer Wasserstoffabstraktion von **104** kommen, zum Einen durch ein intermediär entstandenes Radikal (Abb. 61, a)), zum Anderen durch eine Disproportionierung von **104** (Abb. 61, b)). Des Weiteren ist möglich, dass es durch das im

Lauf der Reaktion vom Fe^{2+} zum Fe^{3+} oxidierte Eisen zu einer Oxidation des Radikalkations **104** kommt (Abb. 61, c) oder andersherum, durch das in der Reaktionslösung befindliche Fe^{2+} , zu einer Reduktion von **104** zum Dihydropyridin, welches anschließend zum Pyridin dehydriert werden kann (Abb. 61, d)).

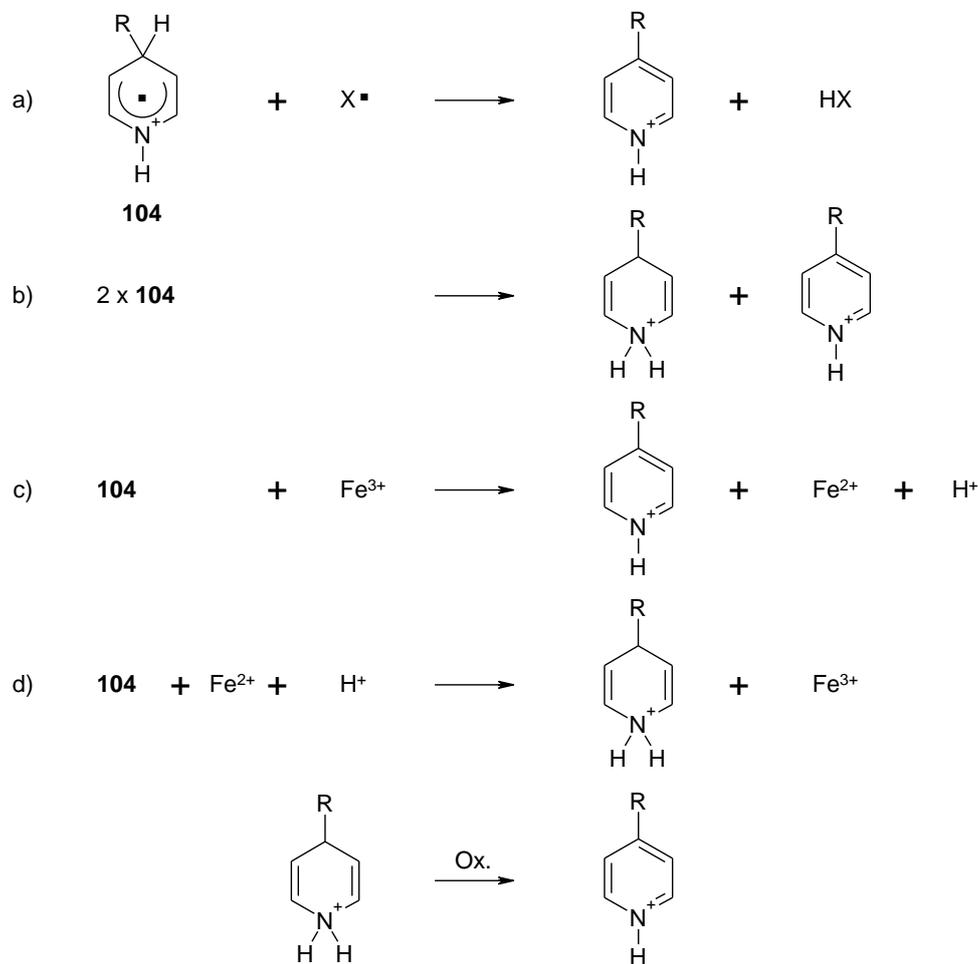


Abb. 61: Mögliche Mechanismen zur Rearomatisierung des Pyridyl-Radikal-Kations **104** nach Porta⁶⁴

Die Ursache für das Auftreten von kleinen Anteilen Dihydroderivat kann nicht mit Sicherheit ermittelt werden. Möglich ist eine teilweise Disproportionierung nach b) oder eine unvollständige Dehydrierung nach vorheriger Reduktion nach d) (Abb. 61). Bei Porta⁶⁴ ist darüber hinaus erstmalig beschrieben, dass man durch einen Austausch des Eisen(II)sulfat-Heptahydrat durch Titan(III)-Salze, die stärker reduzierend wirken als Eisen(II)-Salze, ausschließlich die Dihydroderivate erhalten kann. Daher sollte überprüft werden, ob dies auch bei meinen Verbindungen möglich wäre. Analog der Publikationen von Porta *et al.*⁶⁴ und Perchinunno *et al.*⁶² wurde daher die Minisci-Reaktion mit Ethylpyruvat als Radikalpräkursor an 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin

(**23**) durchgeführt. Als Radikalstarter wurde TiCl_3 - anstelle $\text{Ti}_2(\text{SO}_4)_3$, wie bei Porta⁶⁴ – statt Eisen(II)sulfat-Heptahydrat verwendet. Unter diesen Reaktionsbedingungen ließ sich nur das Dihydroderivat (\pm)-4-Brom-5,6-dihydrobenzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**47a**) in 27 % Ausbeute isolieren (Abb. 62).

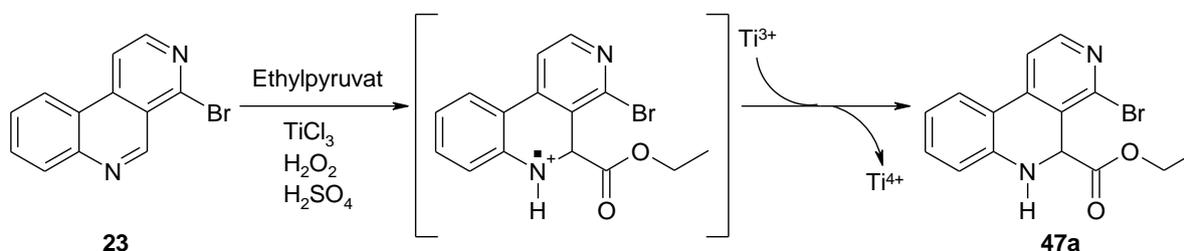


Abb. 62: Synthese von reinem **47a** unter Verwendung von TiCl_3 statt $\text{FeSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$

Die Dehydrierung von (\pm)-4-Brom-5,6-dihydrobenzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**47a**) zu 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**47b**) erfolgte nach einer Vorschrift von Quéguiner⁶¹ und Nutaitis⁶⁵ mit Mangan(IV)oxid als Oxidationsmittel und mit Hilfe der Mikrowellentechnik (150 W, 100 °C, max. 7.0 bar) (Abb. 63). Die Ausbeute des isolierten Produktes betrug 98 %, eine Aufreinigung war aufgrund des exzellenten Reinheitsgrades nicht notwendig.

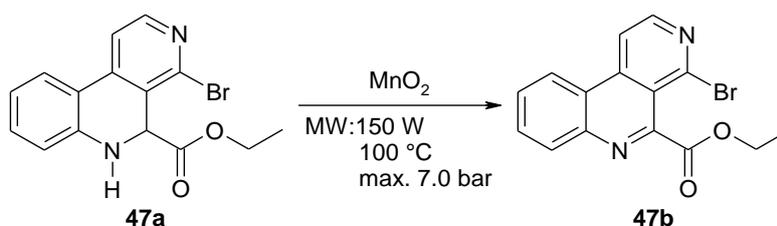


Abb. 63: Oxidation von (\pm)-4-Brom-5,6-dihydrobenzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**47a**) zu 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**47b**)

3.23. Synthese von (\pm)-4-Brom-5-(1,3,5-trioxan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin (**64**) und 4-Brom-5-(1,3,5-trioxan-2-yl)-benzo[c][2,7]-naphthyridin (**65**)

(\pm)-4-Brom-5-(1,3,5-trioxan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]-naphthyridin (**64**) und 4-Brom-5-(1,3,5-trioxan-2-yl)-benzo[c][2,7]-naphthyridin (**65**) wurde mit der Minisci-Reaktion aus 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) mit 1,3,5-Trioxan hergestellt. Der 1,3,5-Trioxan-2-ylrest wurde ausgewählt, da er einen geschützten Aldehyd darstellt. Der Aldehyd kann aus diesem durch saure Hydrolyse freigesetzt werden. Später sollten auf diesem Weg durch eine Aldolkondensation Pyridoacridine synthetisiert werden.

Minisci-Reaktionen mit 1,3,5-Trioxan wurden bereits in einer Veröffentlichung des Arbeitskreises um Gardini⁶⁶ beschrieben. In dieser Publikation ist beschrieben, dass aus Lepidin, Benzothiazol und Chinoxalin mit Hilfe der Minisci-Reaktion und $\text{FeSO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$ als Radikalbildner die entsprechenden Trioxanderivate generiert werden können. Im Anschluss daran wurden durch saure Hydrolyse die entsprechenden Aldehyde freigesetzt. Alternativ findet sich in der Literatur bei Giordano *et al.*⁶⁷ eine Methode, die statt einer Wasserstoffperoxid-Lösung ein *tert*-BuOOH/ FeSO_4 -Gemisch zur Radikalbildung aus 1,3,5-Trioxan heranzieht. Auf diese Weise konnte nach Hydrolyse des Trioxanderivates der entsprechende Aldehyd mit über 90 % Ausbeute isoliert werden. In meiner Arbeit wurden beide Systeme zur Radikalbildung angewendet. Es gelang allerdings bei keinem der beiden Systeme, das entsprechende Trioxanylderivat **65** zu isolieren (Abb. 64).

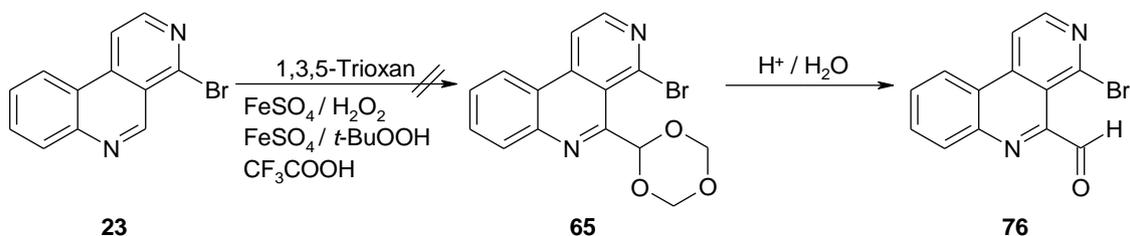


Abb. 64: Versuche zur Funktionalisierung von **23** mit 1,3,5-Trioxan nach Gardini⁶⁶ und Giordano⁶⁷

Daher wurde die Vorschrift zur Generierung von Radikalen von Perchinunno *et al.*⁶² wieder herangezogen, die bei der Synthese von 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-

carbonsäureethylester (**47b**) bereits gut funktioniert hatte. Im Unterschied zu Gardini⁶⁶ und Giordano⁶⁷, die den Radikalpräkursor direkt in die Ansatzlösung geben und dort das Radikal generieren, wird in Anlehnung an Perchinunno⁶² das 1,3,5-Trioxan vorher in der Wasserstoffperoxid-Lösung (30 %) mit Eisessig gelöst und 10 min bei -10 °C gerührt. Im Anschluss daran werden die Trioxanylradikal-Lösung und die Eisen(II)sulfat-Lösung getrennt zur Ansatzlösung getropft (Abb. 65).

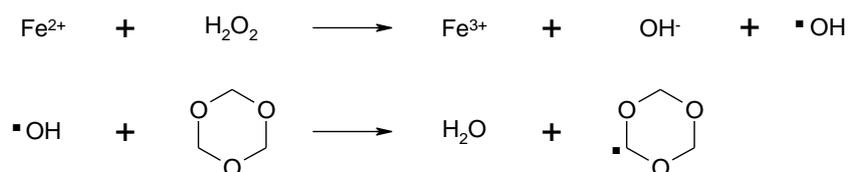


Abb. 65: Bildung des Trioxanylradikals mit Fe^{2+} und H_2O_2 nach Perchinunno⁶²

Das gebildete Trioxanylradikal greift in der Folge nukleophil die unsubstituierte Position 5 der protonierten Verbindung **23** an. Mit dieser Methode ließen sich 55 % des gewünschten Produktes isolieren. Überraschenderweise lag das Produkt nicht, wie bei der Ethoxycarbonylierung zuvor, als Gemisch aus Dihydro- und voll aromatischer Verbindung vor, sondern es wurde lediglich die Dihydroverbindung **64** isoliert (Abb. 66). Bei längerer Exposition an Luftsauerstoff kam es auch hier zu einer Aromatisierung und somit zur Bildung von 4-Brom-5-(1,3,5-trioxan-2-yl)-benzo[c][2,7]-naphthyridin (**65**).

Die Dehydrierung der Dihydroverbindung **64** zu Verbindung **65** erfolgte analog zur Umsetzung von Verbindung **47a** zu Verbindung **47b** mit Hilfe der Mikrowellentechnik mit Mangan(IV)oxid als Oxidationsmittel (Abb. 66). Es gelang damit, eine Gesamtausbeute von 70 % über zwei Schritte (Minisci-Reaktion und Dehydrierung) zu erreichen. Dies ist durchaus beachtlich, da bei Minisci-Reaktionen häufig das Problem ungenügender Umsetzungsraten besteht. Zu den Versuchen zur Hydrolyse von **65** zum entsprechenden Aldehyd siehe Kapitel 3.29.

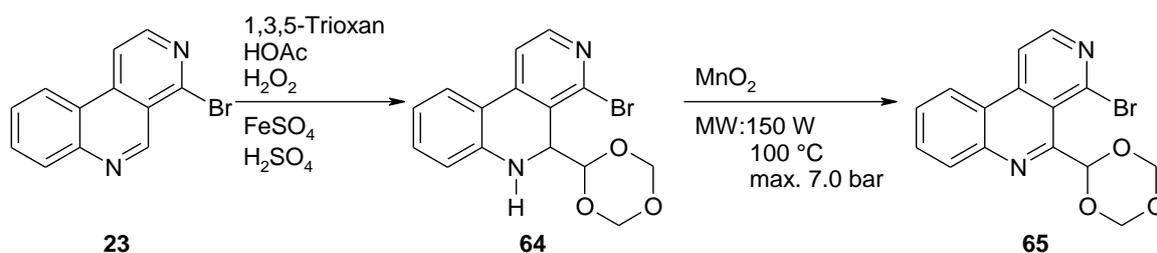


Abb. 66: Minisci-Synthese von (\pm)-4-Brom-5-(1,3,5-trioxan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]-naphthyridin (**64**) nach Perchinunno⁶² und Oxidation zu 4-Brom-5-(1,3,5-trioxan-2-yl)-benzo[c][2,7]-naphthyridin (**65**)^{61,65}

3.24. Versuche zur Einführung einer Carbamoylgruppe an C-5

In Position 5 des 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) sollte neben den bereits vorangehend beschriebenen Substituenten ausgehend von Ethylpyruvat und 1,3,5-Trioxan auch ein Amidsubstituent eingeführt werden. Ein Amid weist dieselbe Oxidationsstufe wie eine Carbonsäure auf und sollte sich folglich auch für eine säurekatalysierte intramolekulare Acylierung eignen. Um ein Amid zu erhalten, sollte von Formamid bzw. Dimethylformamid als Radikalpräkursoren ausgegangen werden. Zusammen mit den Radikalbildnern entstehen nach Lit.⁷¹ aus Formamid das Carbamoylradikal **105**, aus Dimethylformamid sowohl das Carbamoylradikal **106**, als auch das α -N-Amidoalkylradikal **107** (Abb. 67).

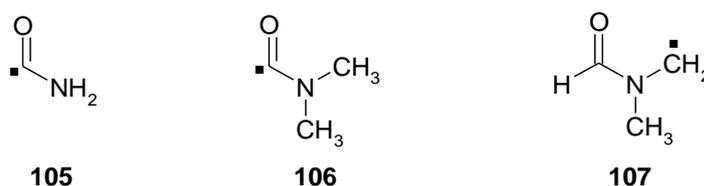


Abb. 67: Mögliche Radikale für spätere Amidsubstituenten

Ähnliche Reaktionen finden sich in der Literatur bei Kast und Bracher⁶⁸, die mit Formamid eine Carbamoylierung an β -Carbolinen durchgeführt haben. Wie in dieser Literatur beschrieben, wurde auch in der vorliegenden Arbeit unter „Fenton-

Bedingungen“ gearbeitet. Es ließ sich allerdings nicht das gewünschte Produkt **108** (Abb. 69) isolieren.

Alternativ wurde nach einer Vorschrift von Pedulli *et al.*⁶⁹ gearbeitet, die an Chinoxalin Carbamoylierungen durchgeführt haben. Die dafür notwendigen Carbamoylradikale **105** wurden durch eine neuartige Oxidationsmethode aus Formamid (**111**) generiert. In der Veröffentlichung wird als Mechanismus postuliert, dass durch eine Redoxreaktion mit Ce^{4+} aus N-Hydroxyphthalimid (**109**) ein Radikal **110** entsteht, welches wiederum durch H-Abstraktion von Formamid das Carbamoylradikal bildet (Abb. 68).

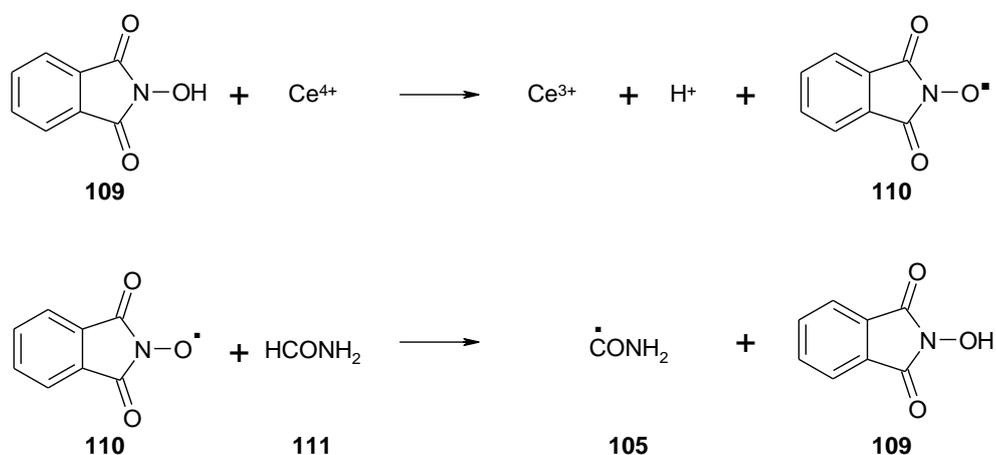


Abb. 68: Bildung des Carbamoylradikals Nach Pedulli *et al.*⁶⁹

Leider ließ sich auch mit dieser Methode nicht das gewünschte Produkt **108** herstellen.

Daher wurde im Folgenden eine Methode von Leader *et al.*⁷⁰ getestet, die die notwendigen Carbamoylradikale mit einem Überschuss Ammoniumpersulfat aus Formamid generiert. Auch hier konnte leider keine Umsetzung zum gewünschten Produkt detektiert werden. Eine weitere Arbeitsgruppe um Palla⁷¹ publizierte, mit einem $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}/\text{Fe}^{2+}$ -System und Dimethylformamid als Radikalpräkursor, mono- und disubstituierte Chinoline darstellen zu können. Im Rahmen dieser Arbeit konnte dies mit den vorliegenden Verbindungen leider nicht bestätigt werden. Es ließen sich weder eine Amidierung zu **106b**, noch eine α -N-Amidoalkylierung zu **107b** des Eduktes 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) erkennen.

Da die Methode zur Generierung von Radikalen nach Perchinunno⁶² bereits bei der Einführung der Ethoxycarbonyl- und der Trioxanylgruppe erfolgreich herangezogen werden konnte, wurde sie auch zu Versuchen der Carbamoylierung eingesetzt. Durchgeführt wurde diese Methode sowohl mit Formamid als auch mit Dimethylformamid als Radikalpräkursoren. Es ließ sich zwar wieder keines der erwarteten Produkte isolieren, dafür entstand überraschenderweise in geringer Ausbeute (5 %) ein Produkt **70**, das in Position 5 methyliert ist. Wie bei den anderen beiden, erfolgreich zu den Verbindungen **47a** und **64** geführten, Minisci-Reaktionen, entstand auch hier eine Dihydroverbindung, die bei längerer Exposition am Luftsauerstoff wieder zur Dehydrierung neigte (Abb. 69). Die Strukturaufklärung dieser Nebenreaktion erfolgte mittels NMR. Statt der erwarteten Signale im ¹H NMR-Spektrum, die einer erfolgreichen Amidierung zu **106b** bzw. einer α-N-Amidoalkylierung zu **107b** entsprächen, war lediglich ein neues charakteristisches Signal mit einer Integration von drei Protonen bei 1.34 ppm zu erkennen. Die verbliebenen Aromatensignale ähnelten sehr denen bei den früher erhaltenen Dihydroderivaten **47a** und **64**. Da auch das Massenspektrum einen entsprechenden Peak bei 274 zeigte, musste es sich um das Produkt **70** handeln.

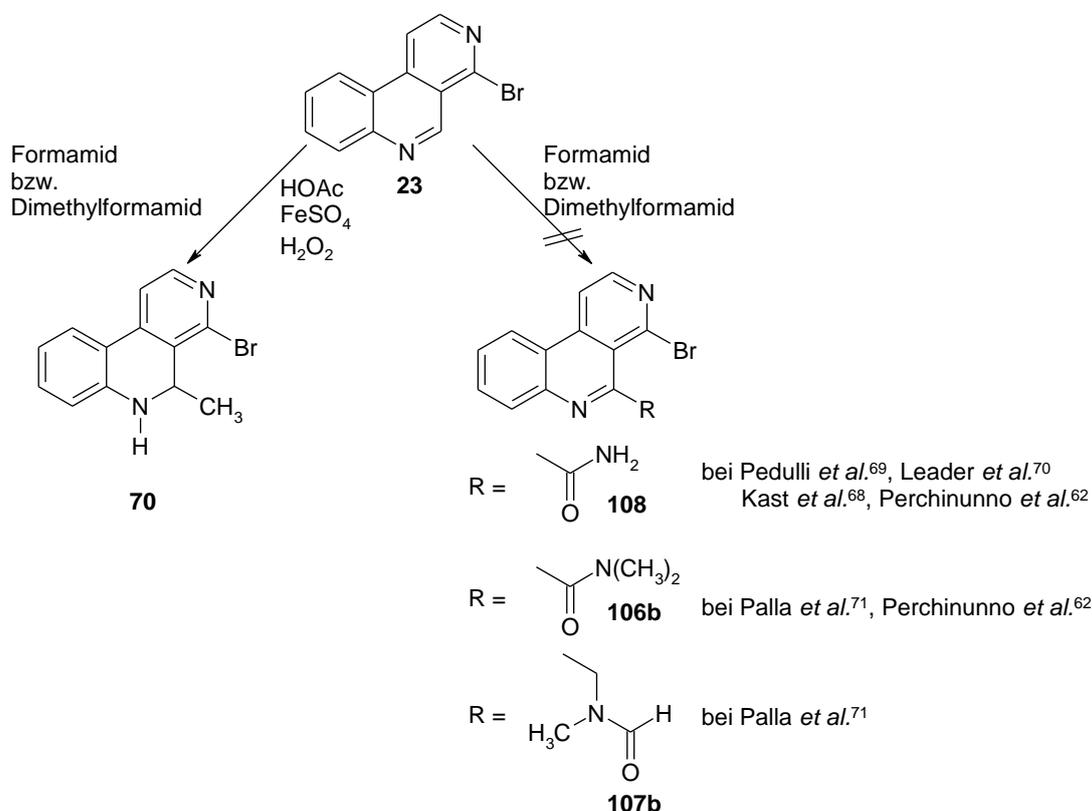


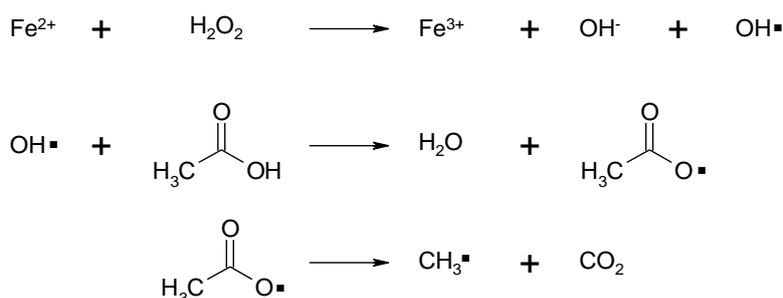
Abb. 69: Übersicht über Minisci-Reaktionen mit Carbamoylradikalen

Diese interessante Nebenreaktion warf die Frage auf, aus welcher Quelle die neu eingeführte Methylgruppe stammt. In unserem Arbeitskreis gab es bereits bei Puzik⁷² die Beobachtung einer Übertragung einer Methylgruppe bei Minisci-Reaktionen an β -Carbolinen. Damals konnte bewiesen werden, dass diese aus dem verwendeten *tert*-Butylhydroperoxid stammt. Im vorliegenden Fall konnte dies allerdings nicht der Fall sein, da hier Wasserstoffperoxid-Lösung (30 %) als Radikalstarter verwendet wurde.

Im Folgenden sollte daher die Herkunft der Methylgruppe durch gezielte Variationen der unerwarteten Reaktion geklärt werden.

3.25. Synthese von (\pm)-4-Brom-5-methyl-5,6-dihydrobenzo[*c*][2,7]-naphthyridin (70) und 4-Brom-5-methyl(*d*₃)-5,6-dihydrobenzo-*c*[2,7]-naphthyridin (74)

Überraschend war die Beobachtung, dass die Methylierung in Position 5 des 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**23**) sowohl bei der Umsetzung mit Formamid als auch mit Dimethylformamid aufgetreten war. Somit fiel auch letzteres als Quelle der Methylgruppe weg. Allerdings finden sich in der Literatur Hinweise, dass auch Carbonsäurederivate, sogenannte „Barton-Ester“⁷³, als Präkursoren für Alkylradikale in Frage kommen. Damit ließe sich erklären, dass der Eisessig, der bei den durchgeführten Minisci-Reaktionen als Lösungsmittel diente, durchaus in der Lage sein könnte, als Radikalpräkursor zu dienen. In der Literatur lässt sich ein derartiger Fall bei Giordano *et al.*⁷⁴ finden. Diesen Autoren gelang es, Pyrimidin mit Hilfe des S₂O₈²⁻/Ag⁺-Systems und Essigsäure als Radikalpräkursor zu methylieren. Unter den von mir verwendeten Fenton-Bedingungen kommt es offensichtlich aus Essigsäure zu folgender Bildung von Methylradikalen:



Um genauere Aussagen über die Rolle der Essigsäure treffen zu können, wurde zum Einen auf die Zugabe von DMF bzw. Formamid als weitere Radikalpräkursoren verzichtet. Es kam aber dennoch zur Entstehung von **70** mit einer Ausbeute von 6 %. Zum Anderen wurde die Radikalbildung statt mit einem Essigsäure/ H₂O₂-Gemisch mit einem d₄-Essigsäure/ H₂O₂-Gemisch vorgenommen. Dadurch kam lediglich d₄-Essigsäure als Präkursor eines CD₃-Radikals in Frage. Das Ergebnis dieses Versuches mit 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) ergab die isotopenmarkierte Verbindung 4-Brom-5-methyl(d₃)-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin (**74**) in 5 % Ausbeute (Abb. 70). Da kein weiteres Produkt isoliert werden konnte, ist davon auszugehen, dass Essigsäure die Quelle der für die Methylierung notwendigen Methylradikale ist.

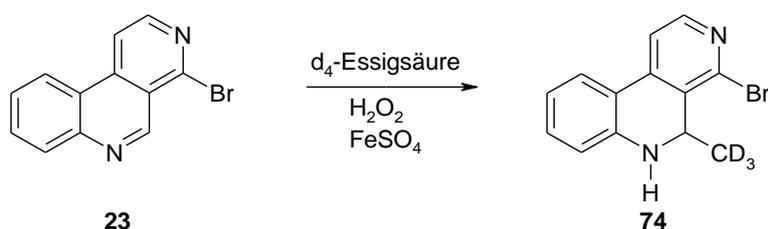
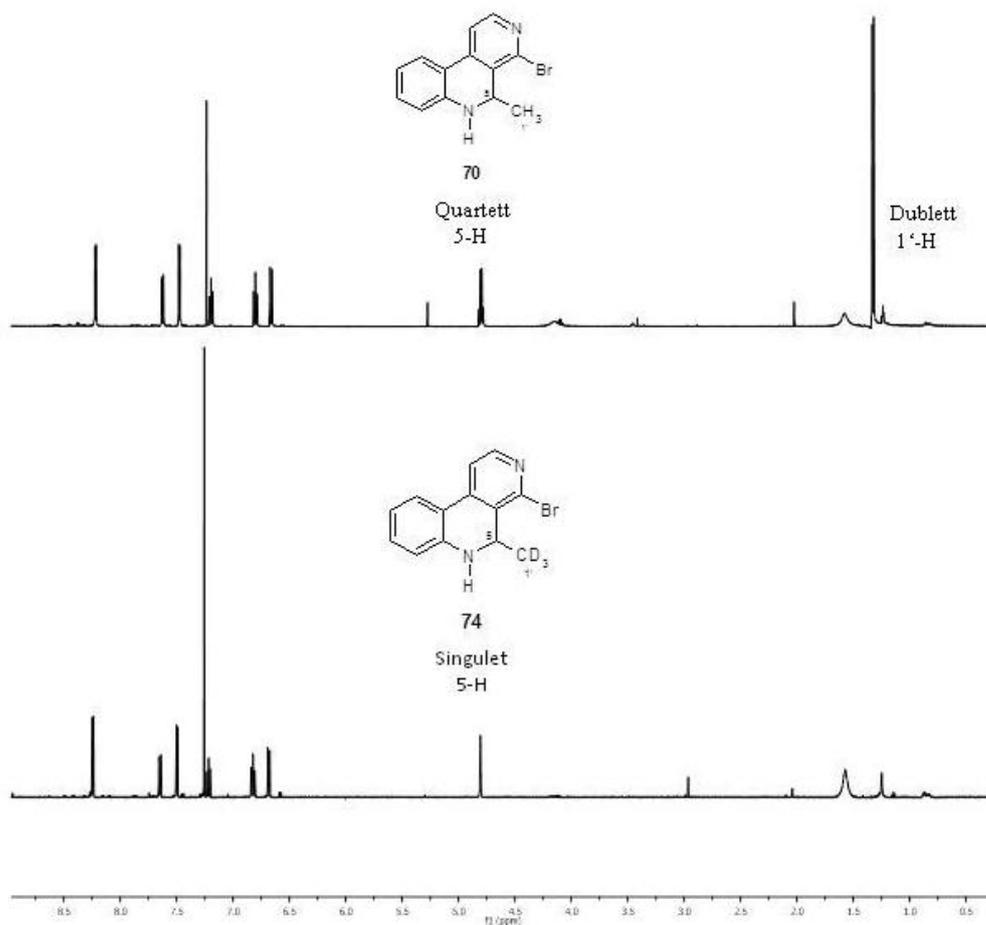


Abb. 70: Gezielte Methylierung von **23** mit d₄-Essigsäure unter Fenton-Bedingungen

Die Einführung der CD₃-Gruppe in **74** konnte mit einem Massenspektrum bewiesen werden, das im Vergleich zu dem von **70** eine um drei Einheiten erhöhte molare Masse zeigte. Das ¹H NMR-Spektrum von **74** weist für 5-H statt eines Quartetts, aufgrund der Kopplung mit der Methylgruppe am C-5 bei gleichen chemischen Verschiebungen, ein Singulett des Protons an Position 5 des 4-Brom-5-methyl(d₃)-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin auf (Abb. 71). Auch das bei **70** vorhandene Dublett der Methylgruppe fehlt im Spektrum von **74**.

Abb. 71: Vergleich der ¹H NMR-Spektren der Verbindungen **70** und **74**

3.26. Versuche zur Einführung von Acylgruppen an C-5

Um die Möglichkeiten des Einsatzes der Minisci-Reaktion in dieser Stoffklasse noch weiter auszuloten, sollten auch Acylreste in Position 5 des 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) eingeführt werden. Unter Minisci-Bedingungen sollten Acylradikale aus Aldehyden oder α -Ketocarbonsäuren durch oxidative Decarboxylierung generiert (Abb. 72) und Verbindung **23** mit diesen direkt acyliert werden⁷⁵.

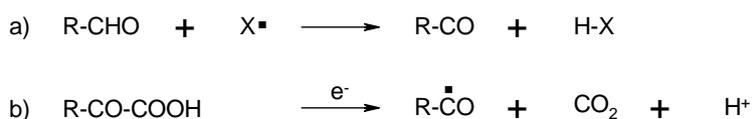


Abb. 72: Generierung von Acylradikalen aus Aldehyden bzw. α -Ketocarbonsäuren

Eine α -Ketosäure diente bereits bei Daab und Bracher⁷⁶ als Radikalpräkursor, um β -Carboline homolytisch zu acylieren. Die Autoren nutzten die Brenztraubensäure und das bereits genannte $\text{AgNO}_3/\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ -System, um regioselektiv eine Acetylgruppe in β -Carboline einzuführen.

In der vorliegenden Arbeit sollte in einer Versuchsreihe mit 2-Oxophenylelessigsäure, Brenztraubensäure bzw. Benzaldehyd als Radikalpräkursoren eine Acetylierung bzw. Benzoylierung an **23** durchgeführt werden (Abb. 73).

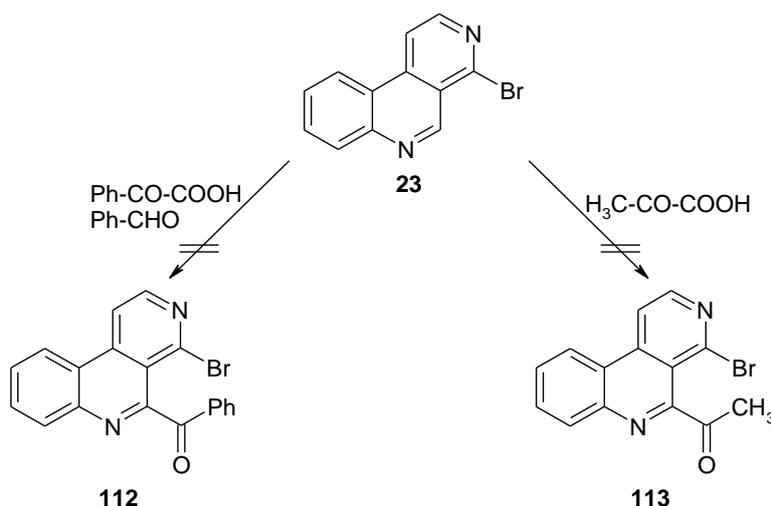


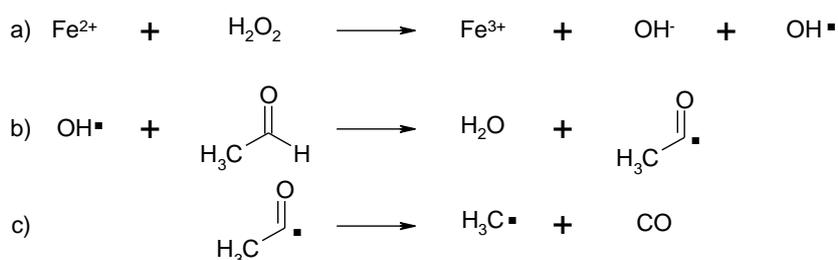
Abb. 73: Versuche zur Acylierung von Verbindung **23**

Zur Radikalbildung wurde sowohl das $\text{AgNO}_3/\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ -System⁷⁶ als auch die sogenannten Fenton-Bedingungen⁶² (H_2O_2 , FeSO_4 , HOAc , H_2SO_4) genutzt. Es konnte allerdings bei keiner der genannten Reaktionsbedingungen eine Umsetzung beobachtet werden (Tabelle 4).

Nr.	Radikalpräkursor	Radikalbildner	Ausbeute
1	2-Oxophenylelessigsäure	AgNO ₃ / S ₂ O ₈ ²⁻	0 %
2	2-Oxophenylelessigsäure	Fenton-Bedingungen	0 %
3	Brenztraubensäure	AgNO ₃ / S ₂ O ₈ ²⁻	0 %
4	Brenztraubensäure	Fenton-Bedingungen	0 %
5	Benzaldehyd	AgNO ₃ / S ₂ O ₈ ²⁻	0 %
6	Benzaldehyd	Fenton-Bedingungen	0 %

Tabelle 4: Versuchsreihe zur Acylierung von Verbindung **23**

In einem weiteren Versuch wurde Acetaldehyd unter den Bedingungen von Perchinnunno⁶² mit **23** umgesetzt. Es kam zwar zu einer Umsetzung, allerdings nicht zum erwarteten Produkt **113** (oder dessen Dihydroderivat), sondern zum bereits bekannten (\pm)-4-Brom-5-methyl-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin (**70**), diesmal allerdings in 26 % Ausbeute. Erklären lässt sich der Ausgang dieses Versuches mit dem bei Shelkov⁷⁷ und Crich⁷⁸ postulierten Mechanismus der Generierung von Methylradikalen aus Acetaldehyd über Acetylradikale unter Decarbonylierung:



Eine ähnliche Beobachtung lässt sich bei Hausheer *et al.*⁷⁹ nachlesen. Ihnen gelang es, ausgehend von 3-TMS-Propanal unter Fenton-Bedingungen einen 3-TMS-Ethyl-Substituenten an Camptothecin-Derivate einzuführen. Es entstand hier ebenfalls durch Decarbonylierung aus dem Acylradikal das entsprechende Alkylradikal.

Vergleichbar zu den bereits erwähnten Methoden zur Rearomatisierung^{61,65} sollte auch das Dihydroderivat **70** mit Mangan(IV)oxid oxidiert werden. Die übliche Oxidation lief bei diesem Derivat nicht ab, dafür entstand in Spuren unter zusätzlicher Oxi-

dation der Methylgruppe der aromatische Aldehyd **76** (Abb. 74). Leider entstand der Aldehyd nicht in ausreichenden Mengen für eine komplette Analytik. Diese Methode konnte somit nicht als Methode zur Darstellung des Aldehyds **76** genutzt werden.

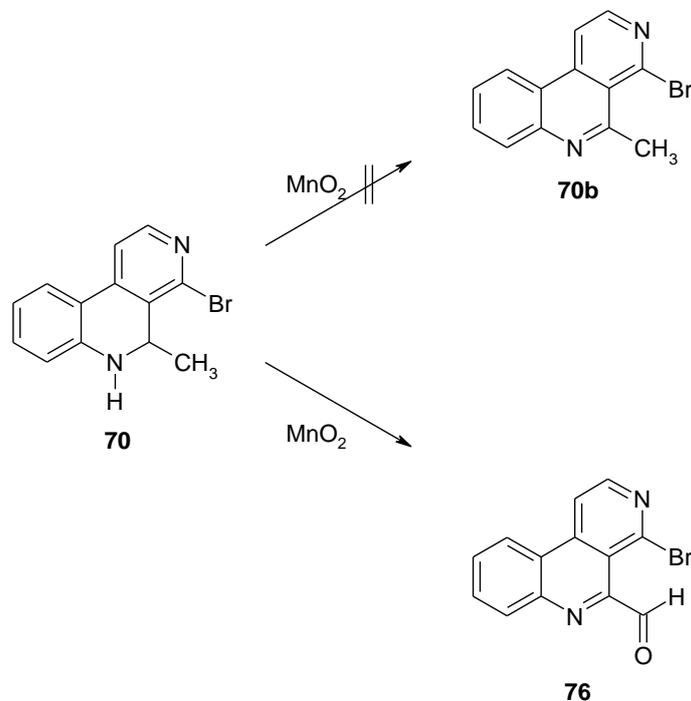


Abb. 74: Versuch zur Oxidation von **70** zu **70b**

3.27. Funktionalisierung an C-4 von 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**23**)

In den vorangegangenen Kapiteln wurde die regioselektive Einführung verschiedener Reste an C-5 des 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**23**) mit Hilfe der Minisci-Reaktion beschrieben. In 4-substituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridinen können Minisci-Reaktionen prinzipiell aber an zwei Positionen, nämlich C-2 und C-5 ablaufen. Daher sollte der Einfluss weiterer elektronenziehender Substituenten an C-4 des Benzo[*c*][2,7]naphthyridins auf die Regioselektivität der Minisci-Reaktion getestet werden. Darüber hinaus stellt eine Acetylgruppe an C-4 auch einen interessanten C₂-Baustein für den Aufbau des Pyridoacridin-Grundkörper dar.

Um einen alternativen elektronenziehenden Substituenten ins Molekül einzuführen, sollte daher eine Acetylgruppe mit Hilfe der Stille-Kupplung an C-4 eingebracht werden.

Bei der Stille-Kupplung handelt es sich um eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zur Knüpfung neuer C-C-Bindungen. Wegen der großen Vielfalt an Umsetzungsmöglichkeiten stellt die Stille-Kupplung eine häufig genutzte Synthese dar. Dabei werden Organozinnverbindungen Palladium-katalysiert mit C-Elektrophilen umgesetzt. Es ist hierbei möglich, Alkyl-, Aryl-, Benzyl-, Vinyl- und Allylstannane umzusetzen. Als Elektrophile lassen sich Organobrom- und Organoiodverbindungen, aber auch Organotriflate einsetzen.

Der Mechanismus der Stille-Kupplung lässt sich als Zyklus beschreiben. Als Katalysatoren lassen sich Pd(0)- und Pd(II)-Komplexe einsetzen. Pd(II)-Komplexe müssen allerdings im ersten Schritt der Reaktion durch einen Stannan-Überschuss zu den entsprechenden Pd(0)-Komplexen reduziert werden (a), da diese für die Reaktion die aktive Form darstellen. Das Kohlenstoffelektrophil wird anschließend oxidativ an den Palladium(0)-Komplex addiert (b) und ermöglicht somit in Schritt (c) die Transmetallierung des entstandenen Palladium(II)-Komplexes mit der Organozinnverbindung $R'SnBu_3$. Dadurch entstehen ein Halogentrialkylstannan und ein entsprechender Palladium(II)-Komplex. In Schritt (d) wird schließlich durch eine reduktive Eliminierung das Kupplungsprodukt R-R' freigesetzt, der Katalysator steht wieder in Form eines Palladium(0)-Komplexes zur Verfügung (Abb. 75)^{80,81,82}.

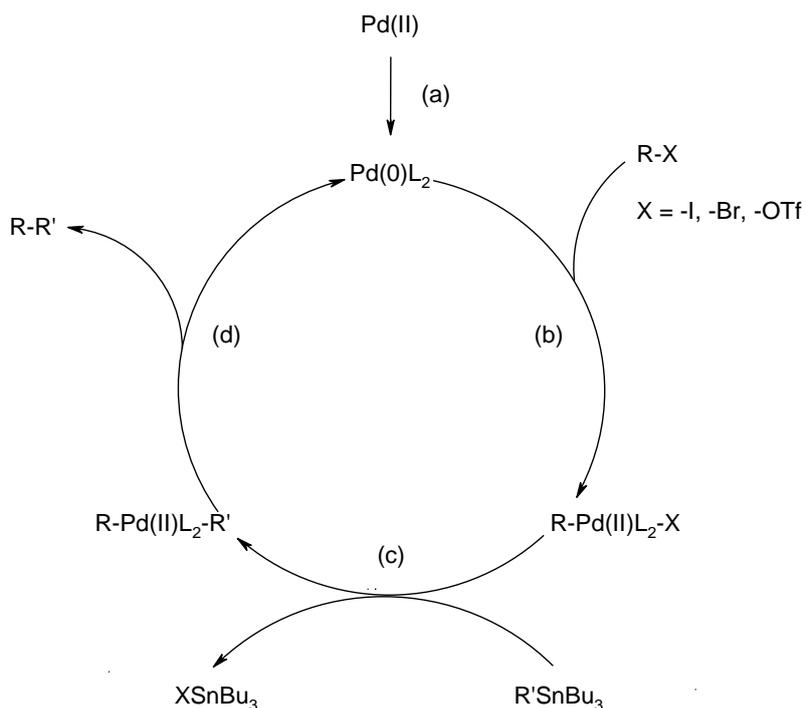


Abb. 75: Mechanismus der Stille-Kupplung

3.28. Synthese von 4-(1-Ethoxyvinyl)-benzo[c][2,7]naphthyridin (63) und 1-(Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl)ethanon (68)

Mit Hilfe der Stille-Kupplung war es möglich unter Verwendung von Tributylethoxyvinylstannan (**114**) die Verbindungen **63** und **68** herzustellen. **114** ist ein etablierter Baustein, um nach Stille aus Arylhalogeniden über Aryl(ethoxyvinyl)ether aromatische Methylketone zu synthetisieren^{80,82}. Unter Katalyse von Palladium(II)bis(triphenyl-phosphin)dichlorid konnte der Enolether 4-(1-Ethoxyvinyl)-benzo[c][2,7]naphthyridin (**63**) mit 95 % Ausbeute hergestellt werden. Das acetylierte Derivat Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl)ethanon (**68**) wurde durch saure Hydrolyse des Enolethers mit Salzsäure aus **63** freigesetzt. Diese Reaktion verläuft über ein Halbacetal (**115**), das unter Ethanolfreisetzung zum entsprechenden Methylketon **68** mit einer Ausbeute von 95 % weiterreagiert (Abb. 76).

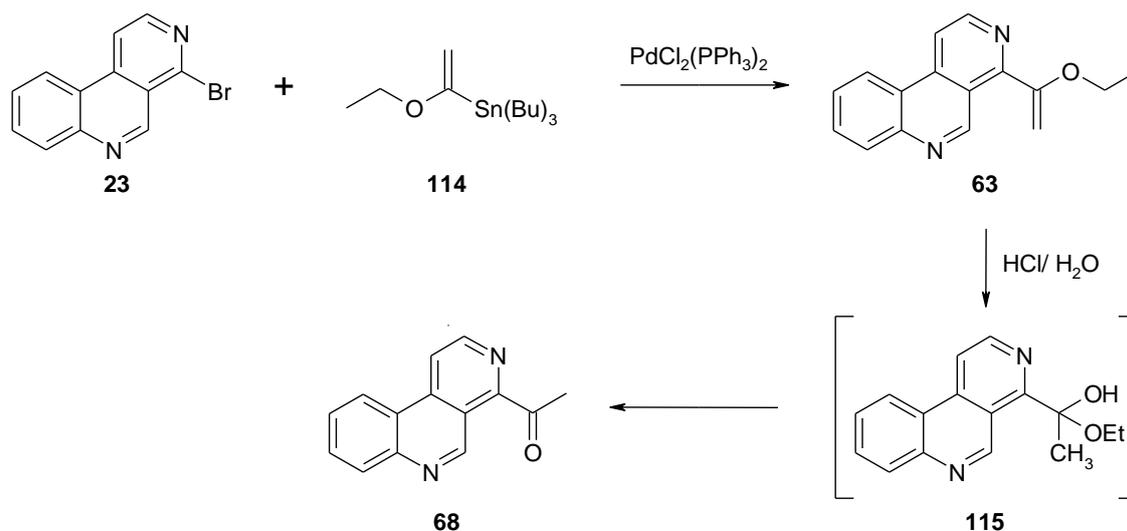


Abb. 76: Stille-Kupplung zu Verbindung **63** und anschließende saure Hydrolyse zum Methylketon **68**

Damit war die Ausgangsverbindung geschaffen, um weitere Studien zur Reaktivität und Regioselektivität der Minisci-Reaktion durchführen zu können.

3.29. *Stille-Kupplungen an 5-substituierten 4-Brombenzo[*c*][2,7]-naphthyridinen*

Nachdem es gelungen war, mit Hilfe der Minisci-Reaktion regioselektiv unterschiedliche Substituenten an C-5 von 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**23**) einzuführen, sollten jetzt Funktionalisierungen am C-4 vorgenommen werden. Wie bereits eingangs erwähnt, ist der Bromsubstituent an Position 4 eine geeignete Abgangsgruppe für Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen. Daher sollten die Derivate **47b**, **64** und **65** von Verbindung **23** mit Hilfe der Stille-Kupplung am C-4 weiter funktionalisiert werden. Ziel war es, über C_2 -Substituenten an C-4 verschiedene 4,5-disubstituierte Benzonaphthyridine herzustellen, aus welchen sich dann funktionalisierte Pyridoacridine aufbauen ließen.

Die Stille-Kupplung ist kompatibel mit einer Vielzahl an funktionellen Gruppen^{80,81,82}. Da die Verbindung (\pm)-4-Brom-5-(1,3,5-trioxan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[*c*][2,7]naph-

thyridin (**64**) nicht zur Oxidation durch Luftsauerstoff neigt, wurde die Stille-Kupplung sowohl mit **64**, als auch mit dem voll aromatischen Analogon **65** durchgeführt. Außerdem wurde Verbindung **47b** verwendet. Im Rahmen dieser Versuchsreihe gelang es, die Enoletherderivate 4-(1-Ethoxyvinyl)-5-(1,3,5-trioxan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**66**), 4-(1-Ethoxyvinyl)-5-(1,3,5-trioxan-2-yl)-benzo[*c*][2,7]naphthyridin (**67**) und 4-(1-Ethoxyvinyl)benzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**71**) in Ausbeuten von jeweils über 80 % herzustellen (Abb. 77).

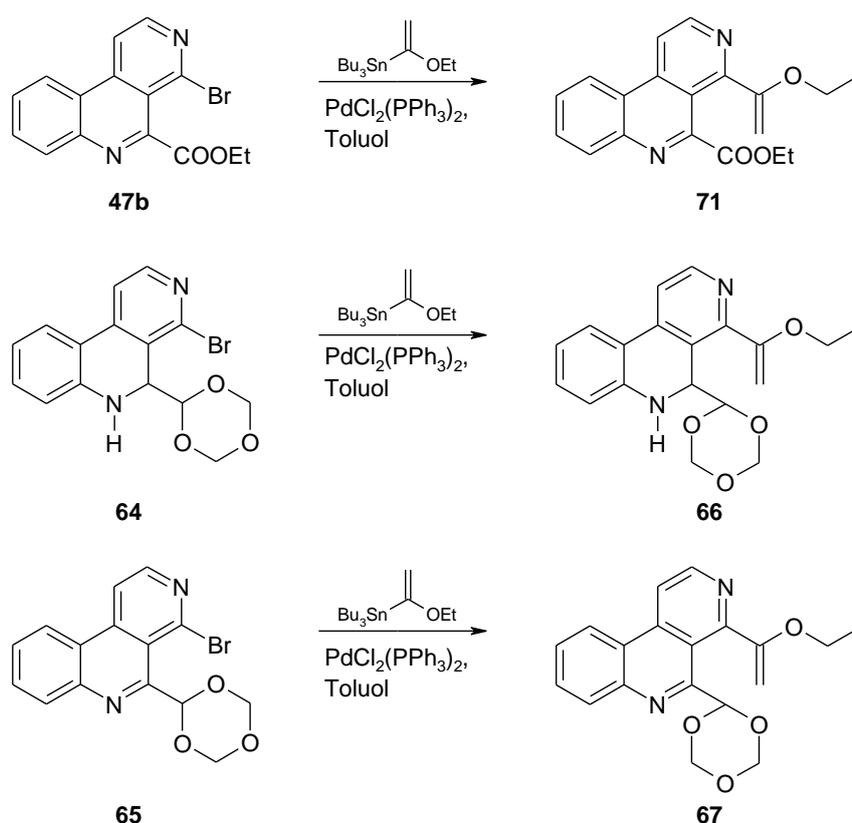


Abb. 77: Einführung der Enolether-Funktion mittels Stille-Kupplung

Analog zur Synthese der Verbindung **68** sollten aus den Stille-Produkten **66**, **67** und **71** durch saure Hydrolyse der Enolether an C-4 die entsprechenden Methylketone generiert werden. Die Trioxan-Substituenten in **66** und **67** sollten in diesem Zuge in die freien Aldehyde überführt werden, so dass als Hydrolyseprodukte die Methylketone **69** und **117** und der Aldehyd aus **66** erwartet wurden (Abb. 78).

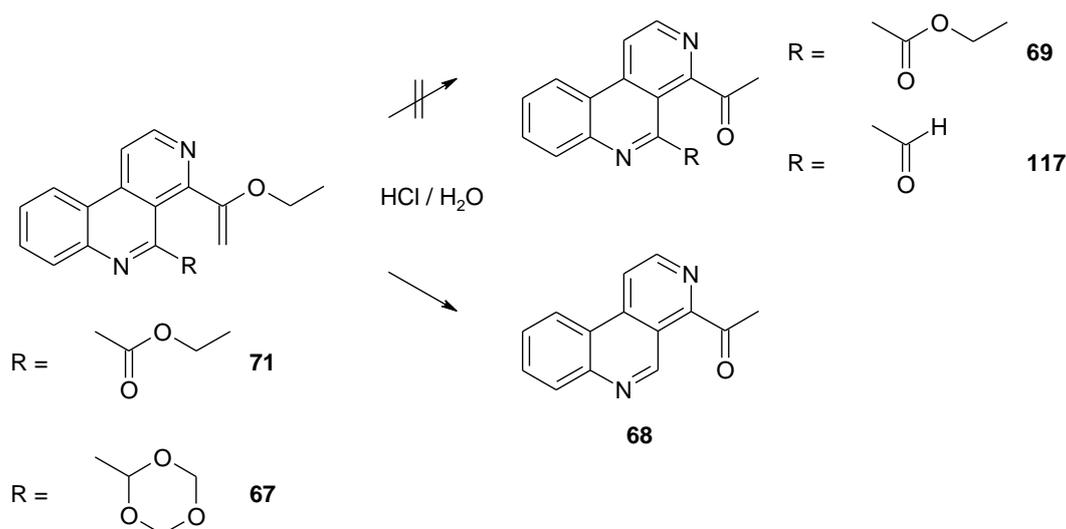


Abb. 78: Versuche zur Synthese der Verbindungen **69** und **117** mittels saurer Hydrolyse

Leider konnte keine Umsetzung zu den gewünschten Produkten detektiert werden. Zwar wurde jeweils die Enoetherfunktion zum Methylketon hydrolysiert, doch wurde gleichzeitig eine Decarbonylierung bzw. eine Decarboxylierung an C-5 zu Verbindung **68** beobachtet. Vergleichbare Decarbonylierungen beobachteten auch schon Quéguiner *et al.*⁸⁶, die 5-Methylbenzo[*c*][2,7]naphthyridine zu Aldehyden oxidieren wollte. Sowohl Carbonsäuren als auch Aldehyde scheinen demnach in Position 5 zu labil zu sein, um in freier Form vorliegen zu können.

3.30. Funktionalisierungen an C-5 von 1-(Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-4-yl)ethanon (**68**)

In diesem Kapitel meiner Arbeit ging es darum, Minisci-Reaktionen am 1-(Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-4-yl)ethanon (**68**) durchzuführen. Prinzipiell handelt es sich dabei um dieselben Versuche, die bereits am 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**23**) durchgeführt worden waren. Ein Grund für weitere Versuche zur Minisci-Reaktion lag darin, zu überprüfen, ob der ebenfalls elektronenziehende Acetylsubstituent an C-4 zur gleichen Regioselektivität führt wie der Bromsubstituent bei **23** (Abb. 79). Ein weiterer Grund lag darin, 4,5-disubstituierte Benzonaphthyridine zu syntheti-

sieren. Diese sollten als Vorstufen für Pyridoacridine dienen. Von besonderem Interesse waren Benzonaphthyridine, die neben einem Acetylrest in Position 4 zusätzlich in Position 5 einen Ester-, Amid-, Trioxan- oder Formylsubstituenten tragen sollten. Diese waren mit den bisherigen Versuchen nicht zugänglich.

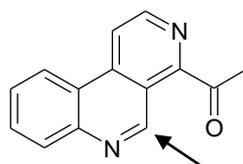


Abb. 79: Benzo[c][2,4]naphthyridin mit elektronenziehendem Rest in Position 4 und bevorzugte Position der Funktionalisierung durch Minisci-Reaktionen

3.31. Versuche zur Einführung einer Hydroxymethylgruppe an C-5

Analog zu den (leider erfolglosen) Versuchen zur Einführung einer Hydroxymethylgruppe an C-5 des 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridins **23** wurden auch mit 1-(Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl)ethanon (**68**) Versuche unternommen, die Verbindung nach Minisci zu hydroxymethylieren (Abb. 80). Die Versuche wurden nach den schon in Kapitel 3.21 beschriebenen Methoden von Minisci *et al.*⁵⁸, Igarishi *et al.*⁵⁹ und Zunino *et al.*⁶⁰ durchgeführt. Wie schon bei den Versuchen zur Einführung einer Hydroxymethylgruppe in 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**), ließ sich auch hier das gewünschte Produkt **116** nicht isolieren. Weitere Versuche zur Optimierung erfolgten daher nicht.

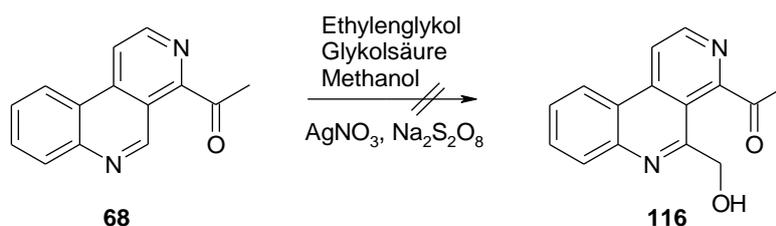


Abb. 80: Versuche zur Einführung einer Hydroxymethylgruppe in Verbindung **68**

3.32. Einführung einer Trioxanylgruppe in Benzo[c]-[2,7]naphthyridin-4-yl)ethanon (**68**)

Nachdem zuvor (Abb. 78) erfolglos versucht worden war, den Ketoaldehyd **73** durch simultane saure Hydrolyse des Enoleters an C-4 und des Trioxanylrestes an C-5 herzustellen, sollte versucht werden, durch ein Tauschen der Reaktionsschritte, den Trioxansubstituenten erst nach dem Acetylrest mit der Minisci-Reaktion ins Molekül einzuführen. Schonende Hydrolyse des Produkts **73** sollte das gewünschte Produkt **117** liefern.

Die Syntheseveruche erfolgten analog zu den Versuchen, die bereits mit 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) durchgeführt worden waren.

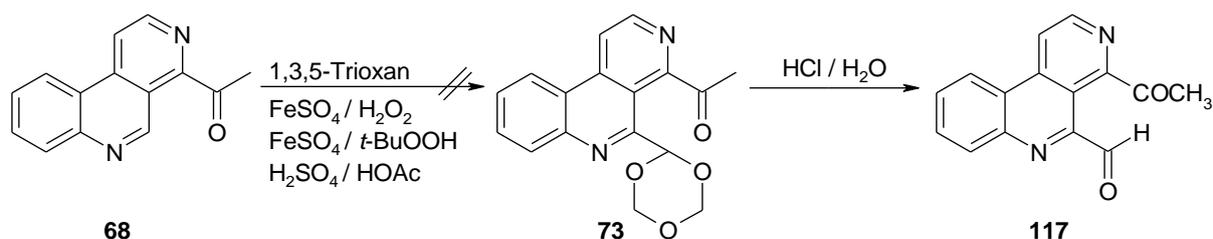


Abb. 81: Versuche zur Derivatisierung von **68** mit 1,3,5-Trioxan nach den Methoden von Gardini⁶⁶ und Giordano⁶⁷

Bei den Versuchen nach Gardini⁶⁶ und Giordano⁶⁷ konnte auch hier keine Umsetzung beobachtet werden. Es wurde daher erneut die bewährte Methode nach Perchinunno *et al.*⁶² (Abb. 82) angewendet.

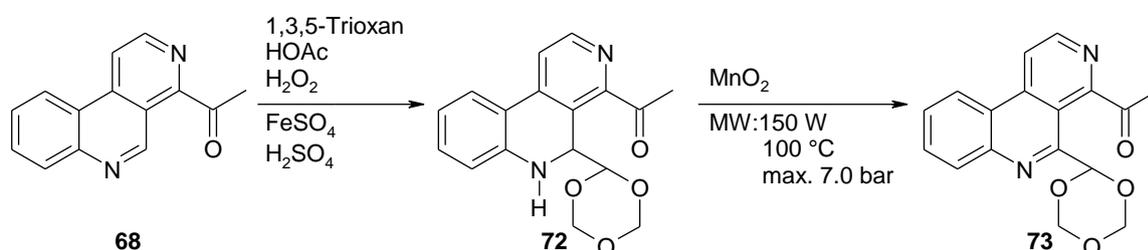


Abb. 82: Minisci-Synthese von **72** und Oxidation zu **73**

Mit dieser Methode war es möglich, den 1,3,5-Trioxanyl-Substituenten mit 27 % Ausbeute in Verbindung **68** einzuführen. Auch hier fiel wieder ausschließlich das Dihydro-

ro-Derivat **72** an. Die Oxidation des Dihydro-Derivates erfolgte, wie schon in Kapitel 3.22 beschrieben, nach der Methode von Quéguiner⁶¹ und Nutaitis⁶⁵ mit Mangan(IV)oxid. Mit Hilfe der Mikrowellentechnik war es möglich, (\pm)-1-[5-(1,3,5-Trioxan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl]ethanon (**72**) mit Mangan(IV)oxid mit 90 % Ausbeute zu 1-[5-(1,3,5-Trioxan-2-yl)benzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl]ethanon (**73**) zu oxidieren. Es war somit nicht notwendig, weitere Optimierungsversuche durchzuführen.

3.33. Synthese von 4-Acetylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**69**) aus Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl)ethanon (**68**)

Analog zur Einführung eines Ethylester-Substituenten in **23** (siehe Kap. 3.22) sollte auch mit dem 4-Acetylbenzo[c][2,7]naphthyridin (**68**) die Einführung des Carbonsäureethylester-Substituenten durchgeführt werden.

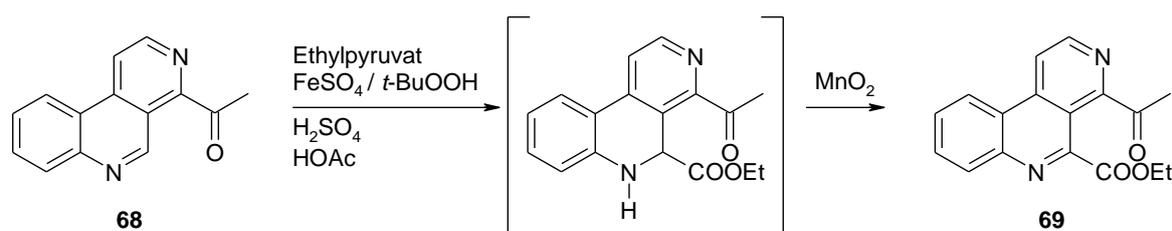


Abb. 83: Synthese von 4-Acetylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**69**)

Dabei entstand nach der Methode von Perchinunno *et al.*⁶² wieder zunächst die Dihydroverbindung, die diesmal nicht nicht eigens charakterisiert wurde, sondern direkt mit Mangan(IV)oxid mit 27 % Gesamtausbeute über beide Schritte zu **69** umgesetzt wurde. Dass es gelungen ist, in **68** einen weiteren Substituenten mit Carbonylgruppe einzuführen, ist äußerst bemerkenswert. Quéguiner versuchte nämlich

bereits intensiv, aber vergebens, einen Weg zu finden, Benzo[c][2,7]naphthyridine mit Carbonylgruppen an C-4 und C-5 darzustellen⁸³.

3.34. Versuche zur Einführung einer Carbamoylgruppe an Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl)ethanon (**68**)

Eine weitere interessante Funktionalisierung am Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl)ethanon (**68**) wäre die Einführung einer Carbamoylgruppe. Wie bereits bei den Versuchen zur Einführung einer Carbamoylgruppe bei 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) wurde auch hier mit Formamid bzw. Dimethylformamid als Radikalpräkursoren gearbeitet. Als Vorschrift diente wiederum die Publikation von Kast⁶⁸, die allerdings bereits beim 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin nicht zum Ziel geführt hatte. Die Methode nach Kast war auch bei diesen Versuchen nicht zielführend (Abb. 84).

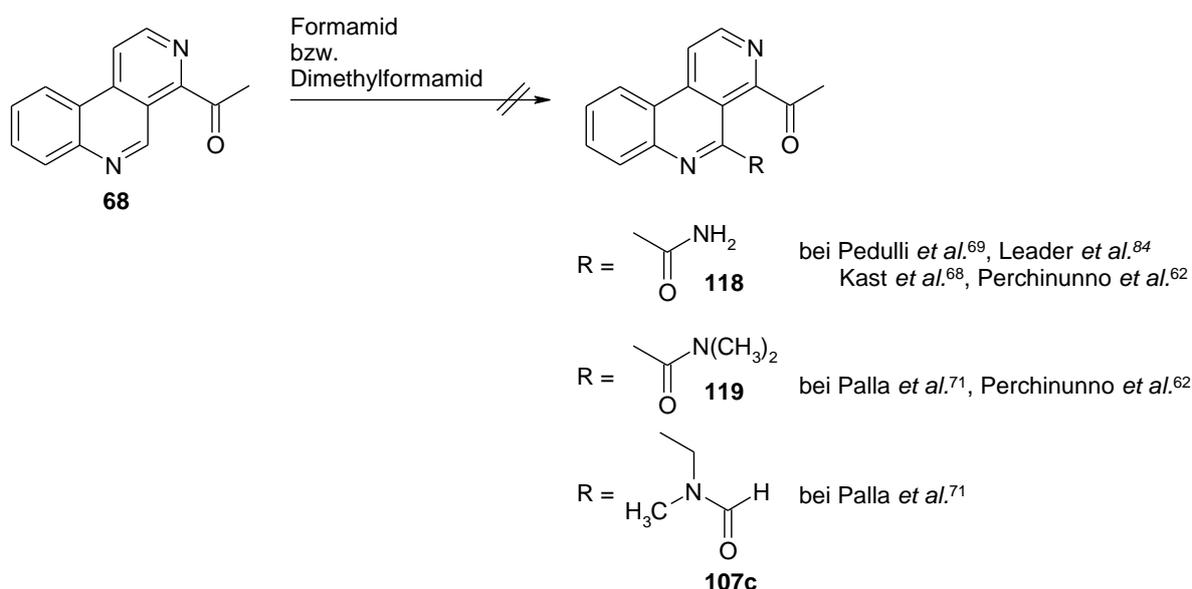


Abb. 84: Versuche zur Carbamoylierung von Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl)ethanon (**68**)

Alternativ wurde bei Verbindung **68** nach den Vorschriften von Pedulli *et al.*⁶⁹, Leader *et al.*⁸⁴ und Palla *et al.*⁷¹ gearbeitet. Diese sind bereits im vorangegangenen Kapitel zur

Carbamoylierung von **23** ausführlich besprochen, weshalb an dieser Stelle nicht tiefer darauf eingegangen werden soll. Leider führten auch mit **68** diese Versuche zu keinem Ergebnis. Es konnte kein Produkt isoliert werden.

3.35. Versuche zur Darstellung einer Aldehydgruppe an C-5

Da es eines der wesentlichen Ziele war, einen Aldehydsubstituenten in Position 5 des Benzonaphthyridins zu bekommen, wurden Versuche unternommen, aus den Carbonsäureethylester- bzw. den Trioxanylgruppen der diversen Minisci-Produkte **47b**, **65**, **69** und **73** durch Reduktion bzw. saure Hydrolyse Formylgruppen an C-5 zu generieren. Esterfunktionen lassen sich durch geeignete komplexe Hydride zu den entsprechenden Aldehyden reduzieren. In einer Patentschrift⁸⁵ findet sich eine Vorschrift, mit der es möglich sein sollte, mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) die Carbonsäureethylester **47b** bzw. **69** zu den Aldehyden **76** bzw. **117** zu reduzieren (Abb. 85). Das Patent beschreibt die Reduktion von Chinolinestern zu Aldehyden. Allerdings liegen die Ester dort nicht neben Ketonen in einem Molekül vor, was bei meinen Verbindungen die besondere Schwierigkeit darstellt. Leider ließen sich die beiden gewünschten Produkte nicht isolieren, dafür in beiden Fällen je ein bereits bekanntes Produkt: Durch formale Abspaltung des Carbonsäureethylesterrestes aus beiden Edukten kam es zur Bildung der 5-unsubstituierten Verbindungen **23** und **68** (Abb. 85). Durchaus bemerkenswert ist die Tatsache, dass es bei der Reaktion von **69** zu **68** zwar zu einer Abspaltung des Esters kam, das Keton an Position 4 allerdings erhalten blieb. Hinweise darauf, dass 5-Formylbenzo[c][2,7]naphthyridine zur Decarboxylierung neigen, finden sich in der Literatur schon bei Quéguiner *et al.*⁸⁶. Dort ist bereits dasselbe Phänomen bei einem Versuch aufgetreten, 5-Methylbenzo[c][2,7]naphthyridine zu Aldehyden zu oxidieren. Somit dürfte in meinem Fall zwar in beiden Fällen die Reduktion der Estergruppe zum Aldehyd gelungen sein, sich dann allerdings die entstandenen Aldehyde schon unter Reaktionsbedingungen zersetzt haben.

3 Synthesen

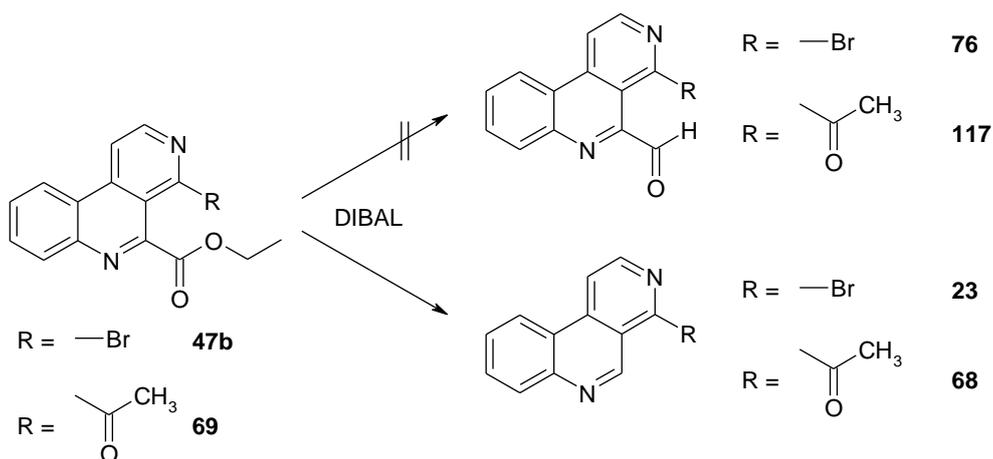


Abb. 85: Versuche zur Reduktion der Ester **47b** und **69** zu Aldehyd-Derivaten mit DIBAL

Neben den Carbonsäureethylestern boten die Trioxanderivate die Möglichkeit, Aldehyde zu generieren. Der Trioxanrest lässt sich durch eine saure Hydrolyse zum freien Aldehyd hydrolysieren. Einer Methode von Giordano *et al.*⁶⁷ folgend, sollten die Verbindungen **65** und **73** mit Schwefelsäure (10 %) in die freien Aldehyde **76** bzw. **117** überführt werden (Abb. 86). Allerdings kam es auch bei dieser Methode zum gleichen Ergebnis wie oben (Abb. 85), nämlich der Bildung der decarbonylierten Derivate 1-(Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl)ethanon (**68**) und 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) (Abb. 86). Diese Ergebnisse ließen es als endgültig aussichtslos erscheinen, 5-Formylbenzo[c][2,7]naphthyridine als Synthesezwischenstufen zu verwenden. Sollten die mühsam synthetisierten Minisci-Produkte weiter verwendet werden, musste dies unter Vermeidung von freien Aldehydgruppen erfolgen.

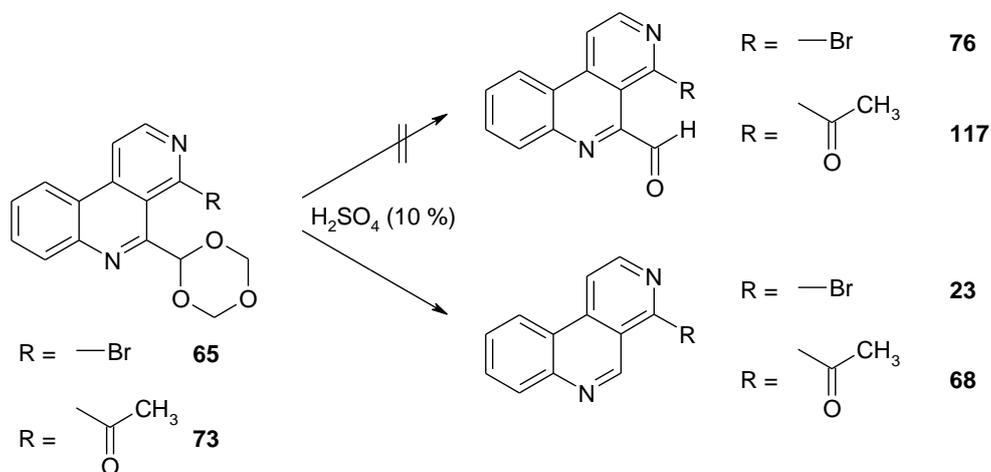


Abb. 86: Versuche zur Darstellung der Aldehyd-Derivate mittels saurer Hydrolyse

3.36. Versuche zum Ringschluss zum Pyridoacridin-Grundkörper

Ausgehend von **117** war ursprünglich geplant, eine säurekatalysierte intramolekulare Aldolkondensation durchzuführen, um das Pyridoacridon **121** zu erhalten (Abb. 87). Allerdings war es bisher nicht gelungen, den freien Aldehyd **117** zu generieren.

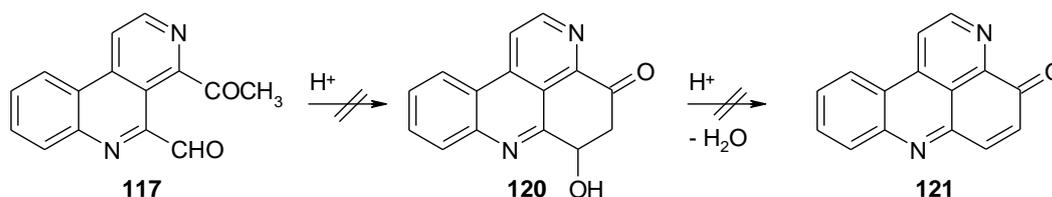
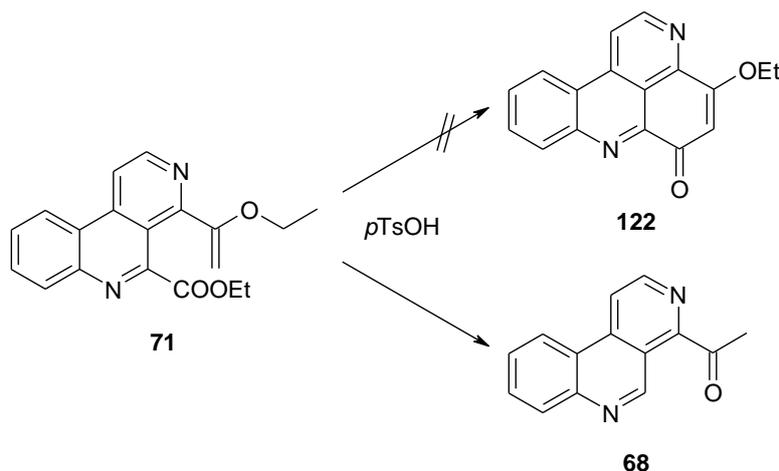


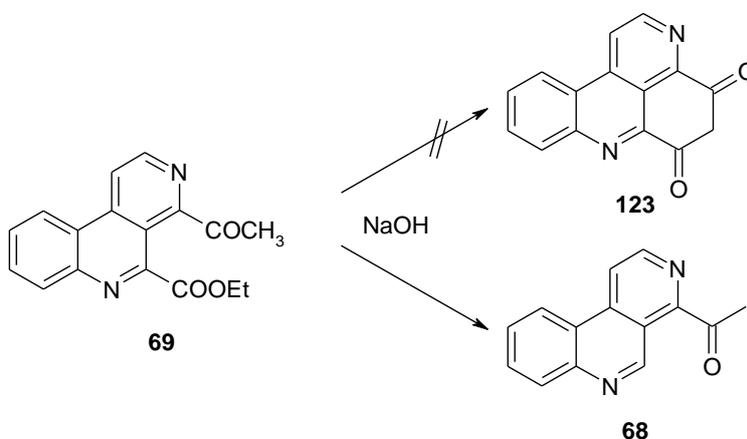
Abb. 87: Ursprünglich geplanter Aufbau des Pyridoacridin-Grundgerüst

Interessant wäre Verbindung **121**, da man am neu aufgebauten Michael-System weitere Anellierungen hätte durchführen können.

Allerdings bot sich auch bei den Esterderivaten mit Enolether- bzw. Acetylrest in Position 4 die Möglichkeit eines Ringschlusses an. Von Mink⁸⁷ wurde eine Methode zur säurekatalysierten intramolekularen Acylierung eines Enolethers mit einem Ester publiziert. Auf diese Weise sollte 4-(1-Ethoxyvinyl)benzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**71**) unter Verwendung von *p*-Toluolsulfonsäure in einer intramolekularen β -Acylierung zu einem Tetrazyklus umgesetzt werden. Leider führte dieser Versuch nicht zum gewünschten Produkt **122**, sondern lieferte stattdessen unter Abspaltung der Estergruppe und Hydrolyse des Enolethers das Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-4-yl)ethanon (**68**) (Abb. 88).

Abb. 88: Versuch zur Synthese von Verbindung **122**

Ausgehend von 4-Acetylbenzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**69**) sollte es ebenfalls möglich sein, einen Tetrazyklus aufzubauen. Nach der Methode von Bowden und Last⁸⁸ sollte eine intramolekulare Claisen-artige Esterkondensation das cyclische 1,3-Dion **123** bzw. ein davon abgeleitetes Enol liefern (Abb. 89).

Abb. 89: Versuch zur Synthese von Verbindung **123**

Durch einen Natriumhydroxid-Überschuss sollte dabei aus **69** ein Enolat gebildet werden, welches eine Esterkondensation zum Tetrazyklus durchführt. Leider ließ sich auch mit dieser Methode nicht das gewünschte Produkt **123** isolieren. Durch den Natriumhydroxid-Überschuss kam es offensichtlich zunächst zu einer Esterhydrolyse und im Anschluss zu einer Decarboxylierung zu Verbindung **68**. Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei **123** um ein unsymmetrisches 1,3-Diketon handelt, war es hinsichtlich nachfolgender Reaktionen nur begrenzt interessant und spielte für die vorliegende Arbeit somit nur eine untergeordnete Rolle.

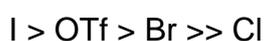
Nachdem das zentrale Thema der Arbeit darin bestand, neue Synthesewege zu Analoga des Ascididemin zu entwickeln, sollte sich der folgende Teil der Arbeit darauf fokussieren, ausgehend von 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**47b**) einen weiteren aromatischen Ring ins Molekül einzuführen und in der Folge über den Carbonsäureethylester Pentazyklen aufzubauen.

3.37. Einführung aromatischer Substituenten am C-4 von 4-Brombenzo[c][2,7]-naphthyridin-5-carbonsäureethylester (47b)

Da der Kohlenstoff in Position 4 des 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylesters (**47b**) einen Bromsubstituenten trägt, der sich für Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen eignet, sollten an dieser Position mittels Suzuki-Kupplung neue aromatische Reste in das Benzo[c][2,7]naphthyridin eingeführt werden.

Bei der Suzuki-Kupplung werden Organobor-Verbindungen, in der Regel Boronsäuren, mit Aryl-, Alkenyl- oder Alkynylhalogeniden bzw. den entsprechenden Triflaten umgesetzt. Die Wahl fiel auf die Suzuki-Kupplung, da es eine Vielzahl aromatischer Boronsäuren kommerziell zu erwerben gibt bzw. diese relativ einfach herzustellen sind. Alternativ hätte man aromatische Reste über die Stille-Kupplung in **47a** einführen können. Aufgrund der hohen Toxizität von Stannanen sollte darauf aber zunächst verzichtet werden.

Mechanistisch (Abb. 90) findet zunächst eine oxidative Addition der Organohalogen-Verbindung an den Palladium(0)-Komplex statt (a), wodurch eine Palladium(II)-Spezies entsteht. Dabei handelt es sich um den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion, dessen Reaktionsgeschwindigkeit in folgender Reihenfolge abnimmt:



Anschließend erfolgt die Transmetallierung, bei der der Rest R der Organoborverbindung auf das Palladium übertragen wird, das dann beide zu verknüpfenden Reste R und Ar trägt (b). Das Bor muss dafür zuvor durch Basenzusatz aktiviert werden, indem es in einen tetravalenten Zustand versetzt wird. Der Basenzusatz ist daher essentiell und stellt den gravierendsten Unterschied zur Stille- und Heck-Kupplung dar. Am Schluss wird durch eine reduktive Eliminierung das Kupplungsprodukt gebildet und der Katalysator als Palladium(0)-Komplex zurückgewonnen (c).

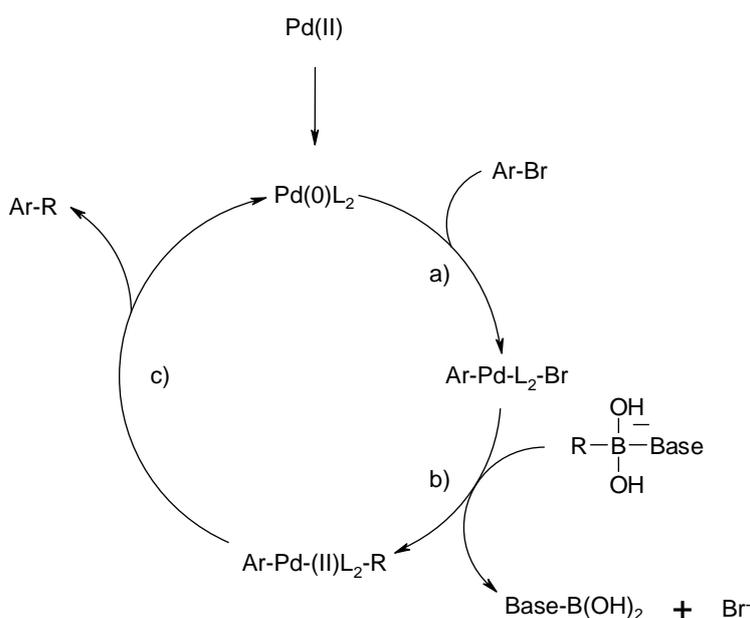


Abb. 90: Mechanismus der Suzuki-Kupplung

Über den Ester in Position 5 des 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylesters (**47b**) sollte im Anschluss an die Suzuki-Kupplung eine Friedel-Crafts-ähnliche Acylierung an den neu eingeführten aromatischen Resten an C-4 durchgeführt werden und somit der Ring zu neuen Pyridoacridonen geschlossen werden (Abb. 91).

Da Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen zu den effektivsten Methoden zur Knüpfung neuer C-C-Bindungen gehören und Suzuki-Kupplungen die gängigsten unter ihnen sind⁸⁹, findet sich zahlreiche Literatur zu diesem Thema. In meinem Fall lag die Schwierigkeit vor, dass die Position C-4, an der die Kupplung ablaufen sollte, sterisch durch den Carbonsäureethylester-Substituenten in Position 5 gehindert ist. Da für

solche Fälle die Datenlage eher dünn ist, wurden aus der Vielzahl der zur Verfügung stehenden Katalysatoren einige getestet.

Zunächst sollte Verbindung **47b** mit Benzolboronsäure umgesetzt werden (Abb. 91). Ziel war es, eine Synthese zur Zielverbindung AK 37 (1,8-Diazabenzof[naphthacen-9-on, **14**) zu finden, die einfacher und in besseren Ausbeuten abläuft, als die von mir zu Anfang entwickelte (Abb. 37). Für die Suzuki-Kupplung wurde zunächst eine Vorschrift von Janin *et al.*⁹⁰ herangezogen.

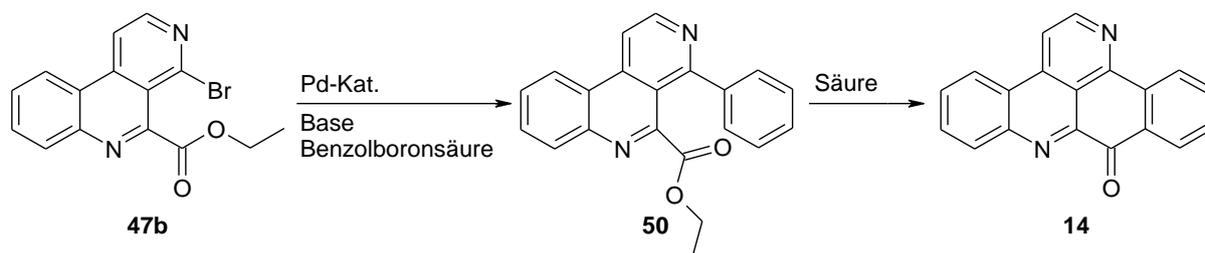


Abb. 91: Synthese von Verbindung **50** und geplante Cyclisierung zu AK 37 (**14**)

Als Katalysator setzten diese Autoren Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und als Base Kaliumphosphat in Dimethylformamid ein⁹⁰. Sie koppelten damit ortho-Chlor-substituierte Arylboronsäuren mit 1-Bromisochinolinderivaten, die eine zusätzliche Esterfunktion an C-3 aufwiesen. Allerdings ließen sich bei mir lediglich Ausbeuten unter 30 % erzielen, was mit der zitierten Publikation übereinstimmt. Bei Janin *et al.*⁹⁰ ist beschrieben, dass die Ausbeuten unter 50 % lagen und sich Edukt und Produkt schlecht voneinander trennen lassen. Deshalb habe ich für die weiteren Versuche eine Methode von Feldman *et al.*⁹¹ herangezogen. Diese führten die Suzuki-Kupplung mit Palladium(II)acetat, ohne Phosphinliganden, und wässriger Kaliumcarbonatlösung in Tetrahydrofuran durch. Dadurch ließ sich meine Ausbeute auf 60 % steigern. Da auf diesen Schritt nur noch ein weiterer Schritt, der Ringschluss zu **14** folgen sollte, wurde diese Methode nicht mehr weiter optimiert, sondern in dieser Weise auch auf Reaktionen mit anderen Boronsäuren übertragen (Abb. 92).

3 Synthesen

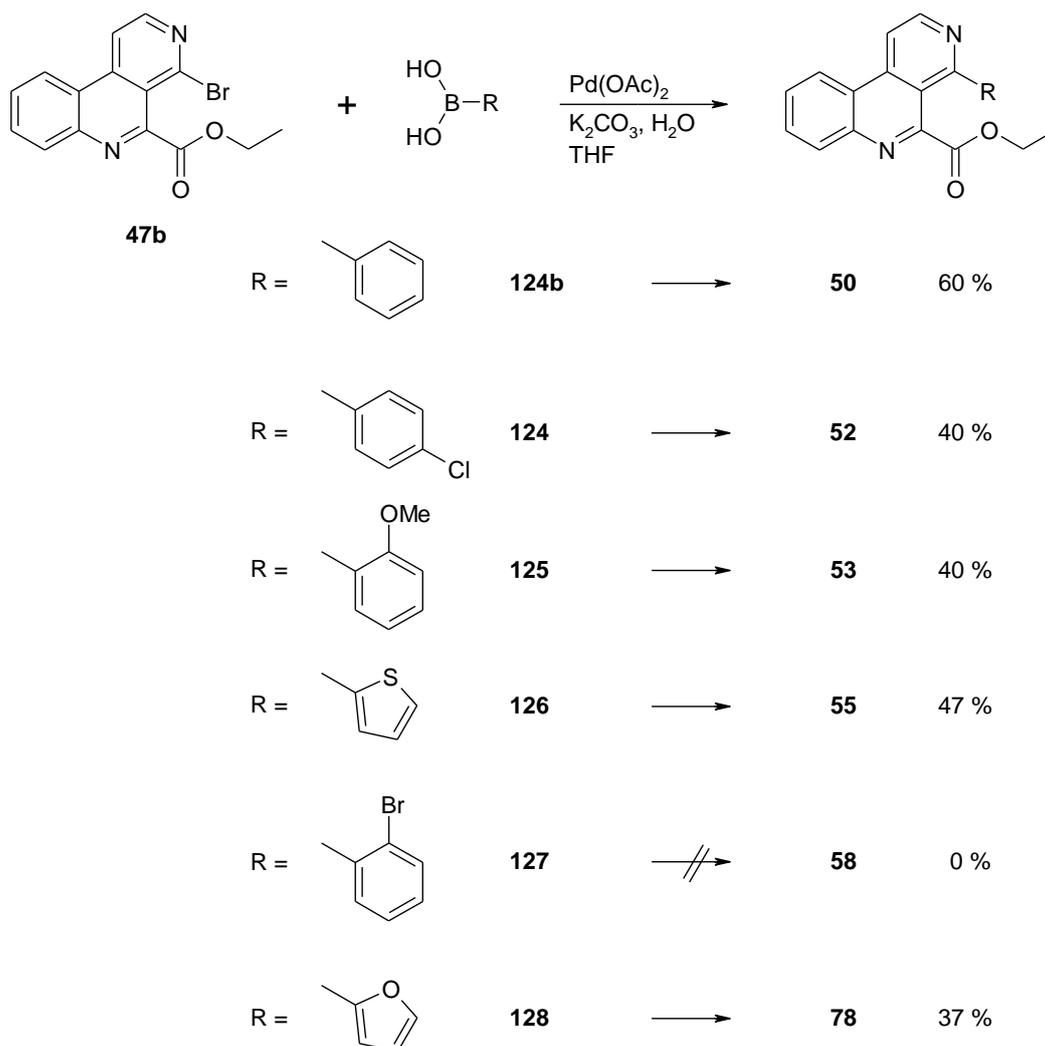


Abb. 92: Suzuki-Kupplungen von **47b** mit verschiedenen Boronsäuren

Überraschenderweise ließ sich auf diese Weise bei der Suzuki-Kupplung von **47b** mit 2-Brombenzolboronsäure kein Produkt isolieren. Deshalb wurde nach 16 h nochmals dieselbe Menge Brombenzolboronsäure und Kaliumcarbonat zugefügt⁹⁰, was allerdings ebenfalls zu keiner Umsetzung zum Produkt **58** führte (Tabelle 5). Als Begründung dafür lag nahe, dass der voluminöse Bromsubstituent die sterische Hinderung verstärkte, sodass es zu keiner Kupplungsreaktion kommen konnte. Alternativ kann vermutet werden, dass 2-Brombenzolboronsäure, da sie selbst auch einen Bromsubstituenten trägt, schneller mit sich selbst als mit 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin **47b** reagiert. Allerdings finden sich in den Veröffentlichungen von Stevenson *et al.*⁹² und Ray⁹³ Arbeiten, die 2-Brombenzolboronsäuren erfolgreich bei Suzuki-Kupplungen einsetzen. Bei Stevenson *et al.*⁹² werden 2-Brombenzolboronsäuren mit Isochinolinen umgesetzt, die an C-3 noch eine Methylestergruppe tragen. Da diese Methode

allerdings der von Janin⁹⁰ entspricht, wurde sie nicht getestet. In der Publikation von Ray⁹³ sind Suzuki-Kupplungen beschrieben, die mit Tetraakis(triphenylphosphin)palladium(0)-Katalysator Kupplungen zwischen 2-Brombenzolboronsäure und 2-Brombenzaldehyd-Derivaten zu Fluorenonen durchgeführt haben. Allerdings wurden bei diesen Versuchsreihen keine Heteroaromaten eingesetzt, eine direkte Vergleichbarkeit lag daher nicht vor. Als Base wurde in diesem Fall Triethylamin verwendet. Obwohl laut Publikation Ausbeuten zwischen 50 % und 80 % erreicht wurden, konnte ich nach dieser Methode kein Produkt **58** isolieren (Tabelle 5).

Nr.	Kat.	Base	LM	T	t	Ausbeute
1	Pd(Ph ₃ P) ₄	K ₃ PO ₄	DMF	80 °C	12 h	0 %
2	Pd(OAc) ₂	K ₂ CO ₃	THF	Rückfluss	40 h	0 %
3	Pd(Ph ₃ P) ₄	Et ₃ N	DMF	90 °C	2 h	0 %
3	PEPPSI-IPr	K ₂ CO ₃	-	110 °C, MW	10 min	0 %
4	Pd(Ph ₃ P) ₄	K ₂ CO ₃	THF	Rückfluss	12 h	72 %

Tabelle 5: Versuchsreihe zur Synthese von 4-(2-Bromphenyl)-benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**58**)

Eine weitere Methode der Suzuki-Kupplung findet sich bei Lamaty⁹⁴. Dieser führt Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen nach Suzuki mit PEPPSI-iPr (Pyridine Enhan-ced Precatalyst Preparation, Stabilization and Initiation) (Abb. 93) als Katalysator und Kaliumcarbonat als Base durch.

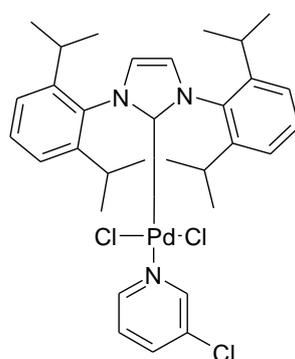


Abb. 93: PEPPSI-IPr- Katalysator

PEPPSI-IPr hat den Vorteil, dass seine Liganden voluminös sind. Es wurde herausgefunden, dass die Größe der Liganden mit der katalytischen Aktivität des Katalysators korreliert⁹⁵. Somit erschien dieser Katalysator als die geeignete Wahl für meine Kupplung, die an einer sterisch anspruchsvollen Position ablaufen musste. Lamaty⁹⁴ arbeitet mit einer Methode, die ohne Lösungsmittel auskommt. Die einzelnen Reaktanden wurden miteinander im Mörser verrieben und mit Hilfe der Mikrowellentechnik miteinander umgesetzt. In meinem Fall ließ sich keine Umsetzung zur Verbindung **58** erkennen (Tabelle 5). Eine plausible Erklärung hierfür liefert die Beobachtung von Lamaty⁹⁴, dass nur mit elektronenreichen Halogenaromaten vollständige Umsetzungen zu erreichen sind.

Zuletzt wurde eine Vorschrift herangezogen, die bereits im Arbeitskreis um Wang erfolgreich angewendet wurde⁹⁶, um C-C-Bindungen mit Hilfe der Suzuki-Kupplung zu generieren. Demnach wurde das Bromnaphthyridin **47b** mit der Boronsäure **127** unter Katalyse durch Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Kaliumcarbonat in Tetrahydrofuran umgesetzt. Mit dieser Methode ließ sich der gewünschte 4-(2-Bromphenyl)-benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**58**) in einer Ausbeute von 72 % isolieren (Tabelle 5).

Damit war es gelungen, aromatische und heteroaromatische Reste mit Hilfe der Suzuki-Kupplung ins Molekül einzuführen. Das Spektrum der von mir hergestellten Verbindungen reicht dabei von Substituenten mit elektronenreichen bis hin zu eher elektronenarmen Aromaten. Dies sollte im weiteren Verlauf meiner Forschung von Bedeutung sein. Vor allem, weil das Ziel, eine möglichst allgemeingültige Synthese zu entwickeln, ein breites Spektrum an synthetisierbaren Verbindungen voraussetzt. Durch die Carbonsäureethylestersubstituenten in Position 5 sollte es jetzt möglich sein, über eine intramolekulare Acylierung der neu eingeführten aromatischen Reste pentazyklische Alkaloid-Analoga zu generieren.

3.38. Ringschluss zu pentazyklischen Pyrido-acridinen

3.38.1. Versuche zur säurekatalysierten Cyclisierung

Zur intramolekularen Acylierung von Aromaten durch Ester liegen in unserem Arbeitskreis schon Erfahrungen vor. Bracher⁹⁷ zyclisierte säurekatalysiert 2-Arylnicotinsäureester mit Polyphosphorsäure zu Azafluorenonen. Mink^{48,98} verwendete ähnliche intramolekulare Acylierungen bei der Synthese von Aza-, Oxa- und Thiaanthracen-10-onen. In meinem Fall sollte aus 4-Phenylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**50**) durch eine intramolekulare säurekatalysierte Acylierung 1,8-Diazabenzofg]naphthacen-9-on (**14**) hergestellt werden.

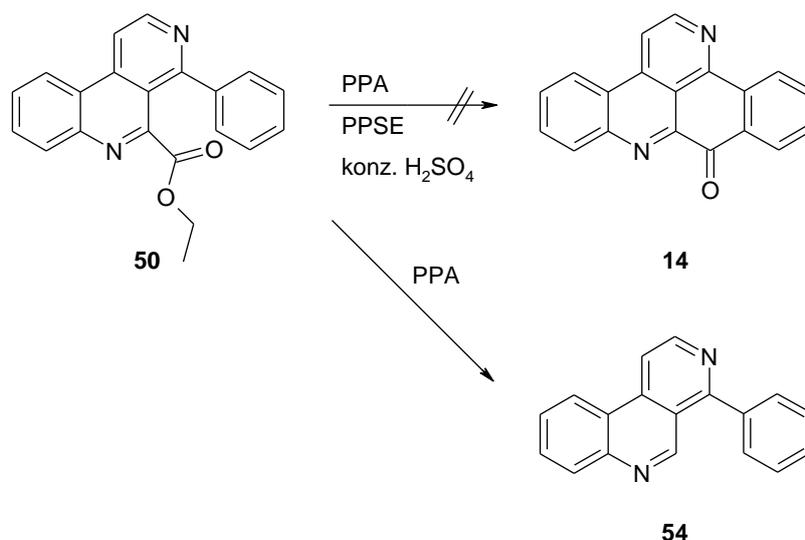


Abb. 94: Erste Versuche zur Synthese von 1,8-Diazabenzofg]naphthacen-9-on (**14**)

Dazu wurde Verbindung **50** in einem Überschuss Polyphosphorsäure gelöst und 12 h auf 130 °C erhitzt. Ein Ringschluss zu **14** konnte nicht beobachtet werden, dafür eine Abspaltung der Estergruppe unter Bildung von **54** (Abb. 94). Vermutlich kommt es in einem ersten Schritt zu einer sauren Hydrolyse des Esters. Dadurch liegt die freie Carbonsäure vor, die spontan decarboxylieren kann. Es wurde in der Folge versucht, die Reaktionsbedingungen so zu wählen, dass der nukleophile Angriff des Aromaten am Carbonylkohlenstoff des Esters schneller abläuft, als die Esterhydrolyse und De-

carboxylierung. Allerdings führte eine Senkung der Reaktionstemperatur von 130 °C auf zunächst 90 °C und nach 2 h wieder auf 100 °C zu keiner Umsetzung des Eduktes.

Eine schonende Methode zur säurekatalysierten intramolekularen Acylierung bietet der Einsatz von Silylestern der Polyphosphorsäure (PPSE). Dazu finden sich bereits Arbeiten aus dem Arbeitskreis um Bennasar⁹⁹. Analog dieser Arbeit habe ich **50** mit PPSE versetzt und 5 h auf 100 °C erhitzt. Da sich keine Reaktion beobachten ließ, wurde diese Methode zur Zyklisierung nicht weiter verfolgt.

Da eine starke Säure notwendig ist, um am Estersubstituenten einen nukleophilen Angriff durch den Aromaten zu ermöglichen, wurde ein weiterer Zyklisierungsversuch mit konzentrierter Schwefelsäure unternommen. Dazu wurde eine Methode von Langer *et al.*¹⁰⁰ herangezogen. Diesen Autoren war es gelungen, mit konzentrierter Schwefelsäure intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierungen von Estern zu Anthrachinonen durchzuführen. Dementsprechend wurde in der vorliegenden Arbeit **50** in konzentrierter Schwefelsäure gelöst und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es war keine Umsetzung zum gewünschten Produkt **14** erkennbar, sondern es konnte lediglich Edukt **50** zurückgewonnen werden.

Nachdem es mit den verwendeten literaturbekannten Methoden nicht möglich war, auf direktem Wege aus dem Ester einen Ringschluss mit Hilfe einer intramolekularen Friedel-Crafts-Acylierung zu erzielen, sollte jetzt zunächst eine Esterhydrolyse zur freien Carbonsäure durchgeführt werden. Für einen Ringschluss mit freien Carbonsäuren gibt es in der Literatur eine ganze Reihe von Präzedenzfällen^{97,101,102}. Nach schonender Hydrolyse des 4-Phenylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylesters (**50**) zur freien Carbonsäure sollte in einem nachfolgenden Schritt säurekatalysiert eine intramolekulare Acylierung zum Pentazyklus durchgeführt werden (Abb. 95).

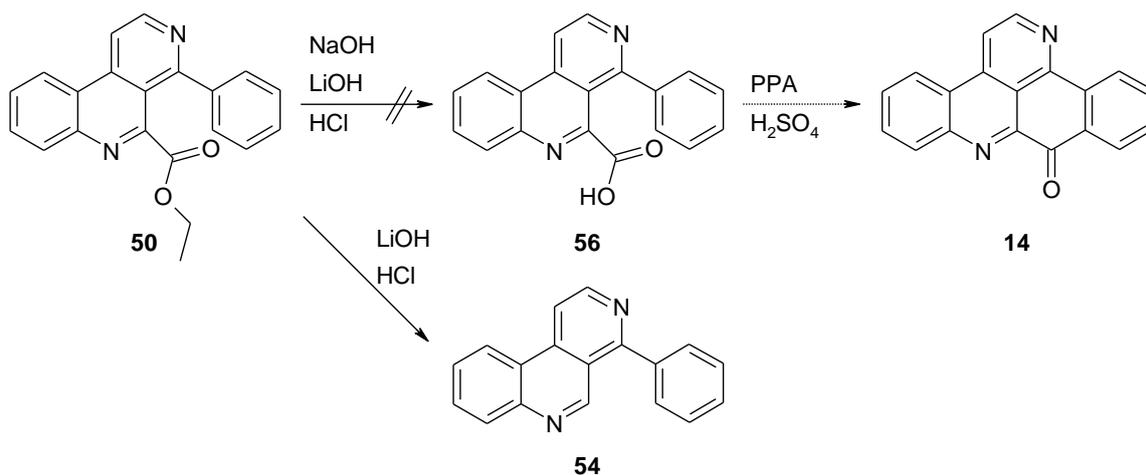


Abb. 95: Versuche zur Hydrolyse von Verbindung **50** zur Carbonsäure und geplanter anschließender säurekatalysierter Ringschluss

Zunächst führte ich einige Versuche zur alkalischen Esterhydrolyse durch. Dazu zog ich eine Methode von Hormi¹⁰¹ heran. Dieser hatte Friedel-Crafts-Acylierungen mit Carbonsäuren an Chinolinen durchgeführt. Hierzu erfolgte zunächst mit über 90 % Ausbeute eine Esterhydrolyse mit Natronlauge¹⁰⁰. Ich habe meinen Versuch nach dieser Vorschrift durchgeführt, konnte allerdings nicht die gewünschte Carbonsäure **56** isolieren. Daher machte ich einen weiteren Versuch zur Esterhydrolyse nach einer Vorschrift derselben Arbeitsgruppe, die an ihren Verbindungen auch saure Esterhydrolysen mit Salzsäure durchführte. Aber auch mit dieser Methode konnte ich nicht das gewünschte Produkt isolieren. Dafür konnte beim Versuch mit Salzsäure neben dem Edukt das decarboxylierte Derivat **54** isoliert werden.

Eine besonders schonende Methode zur Esterhydrolyse findet sich bei Jacobs *et al.*¹⁰². Diese verwenden als Base statt Natriumhydroxid Lithiumhydroxid. Die Esterhydrolyse sollte mit dieser Base, anders als mit Natriumhydroxid, bereits bei Raumtemperatur ablaufen. In meinem Fall trat keine Reaktion ein. Ich habe daher die Vorschrift dahingehend verändert, dass der Ansatz über Nacht zum Rückfluss erhitzt wurde. Auch in diesem Fall lief zum größten Teil eine Decarboxylierung zur Verbindung **54** ab. In Spuren ließ sich eine Hydrolyse zur freien Carbonsäure feststellen. Allerdings fiel **56** nicht in ausreichenden Mengen an, um es zu isolieren. Es zeigte sich lediglich auf der DC ein für Carbonsäuren typisches Laufverhalten und entsprechende Massenpeaks in CI- und EI-Massenspektren. Der Versuch, die Carbonsäure **56** unaufgereinigt mit Polyphosphorsäure zum Pentazyklus **14** umzusetzen führte zu

keinem Erfolg. Der Weg, über eine Esterhydrolyse zum Pyridoacridin zu gelangen, schien daher nicht möglich zu sein.

Offensichtlich sind freie Carbonsäuregruppen an C-5 von Benzo[c][2,7]naphthyridinen instabil und neigen auch unter schonenden Bedingungen zur Decarboxylierung.

3.38.2. Versuche zur Zyklisierung über metallorganische Intermediate

Da die säurekatalysierten Zyklisierungen über die freie Carbonsäure, wie im vorangegangenen Kapitel beschrieben, nicht möglich ist, musste doch die Estergruppe direkt für die Zyklisierung verwendet werden. Da allerdings auch die Versuche, diese mit Polyphosphorsäure bzw. Polyphosphorsäuresilylester zu aktivieren, gescheitert waren, musste die Zyklisierung in einer anderen Weise initiiert werden.

Statt den Ester durch Protonierung stärker elektrophil zu machen, sollte in einem neuen Ansatz der Aromat deutlich stärker nukleophil gemacht werden, damit die intramolekulare Reaktion mit dem Ester abläuft. Diese Steigerung der Nukleophilie sollte durch Überführung des Arylrestes an C-4 in einen in ortho-Position metallierten Aromaten (Aryllithium- oder Aryl-Grignard-Verbindung) erfolgen. Für die Generierung der metallorganischen funktionellen Gruppe boten sich prinzipiell zwei verschiedene Techniken an. Erstens eine direkte regioselektive Metallierung des in der entsprechenden Position unsubstituierten Arylrestes, zweitens ein Halogen-Metall-Austausch an einem 2-Bromaryl-Rest (vgl. Verbindung **58**). Die so generierten metallorganischen Intermediate sollten spontan an der Estergruppe angreifen und so Pentazyklen (z.B. **14**) liefern.

In der Literatur findet sich bei Snieckus¹⁰³ die direkte (ortho-)Metallierung. Dabei werden elektronenreiche Aromaten mit Lithiumverbindungen in ortho- bzw. benachbarter Position metalliert (Abb. 96).

3 Synthesen

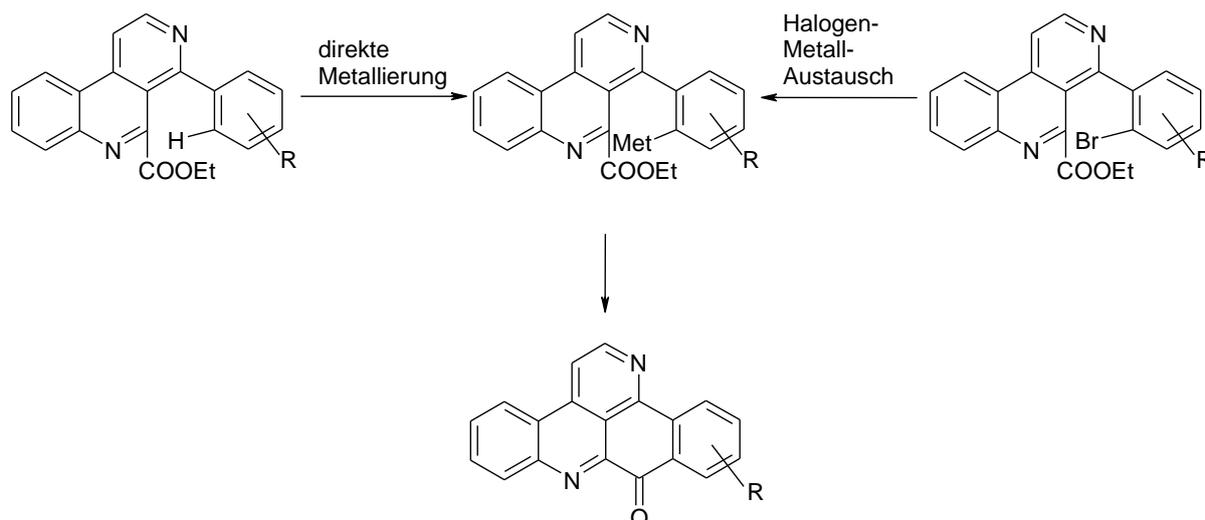


Abb. 96: Vergleich zwischen direkter (ortho-)Metallierung und Halogen-Metall-Austausch

Im vorliegenden Fall sollte C-2' des 4-Phenylbenzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylesters (**50**) durch Lithium-Tetramethylpiperidid deprotoniert und lithiiert werden (Abb. 96). Lithium-Tetramethylpiperidid wurde ausgewählt, da es Indizien gibt, dass es in einer „remote metalation“ regioselektiv die zum Ester benachbarte Position C-2' deprotonieren kann¹⁰⁴. Im Gegensatz dazu würde der Einsatz der sogenannten Schlosser-Lochmann Superbase (*n*-BuLi/ *t*-BuOK) eher zu einer nicht-regioselektiven Deprotonierung führen¹⁰⁴. Funktionelle Gruppen mit Heteroatomen komplexieren auf der einen Seite das Lewis-Säure-Metall, auf der anderen Seite azidifizieren sie aber auch die benachbarten Ringwasserstoffe¹⁰⁵. Durch die Base kommt es somit zu einer Deprotonierung an C-2'. Da die Carbonsäureethylester-Gruppe stark elektrophil ist, wird ein elektrophiler Angriff auf das Carbanion des Aromaten in Position C-2' zum Ringschluss gefördert (Abb. 97).

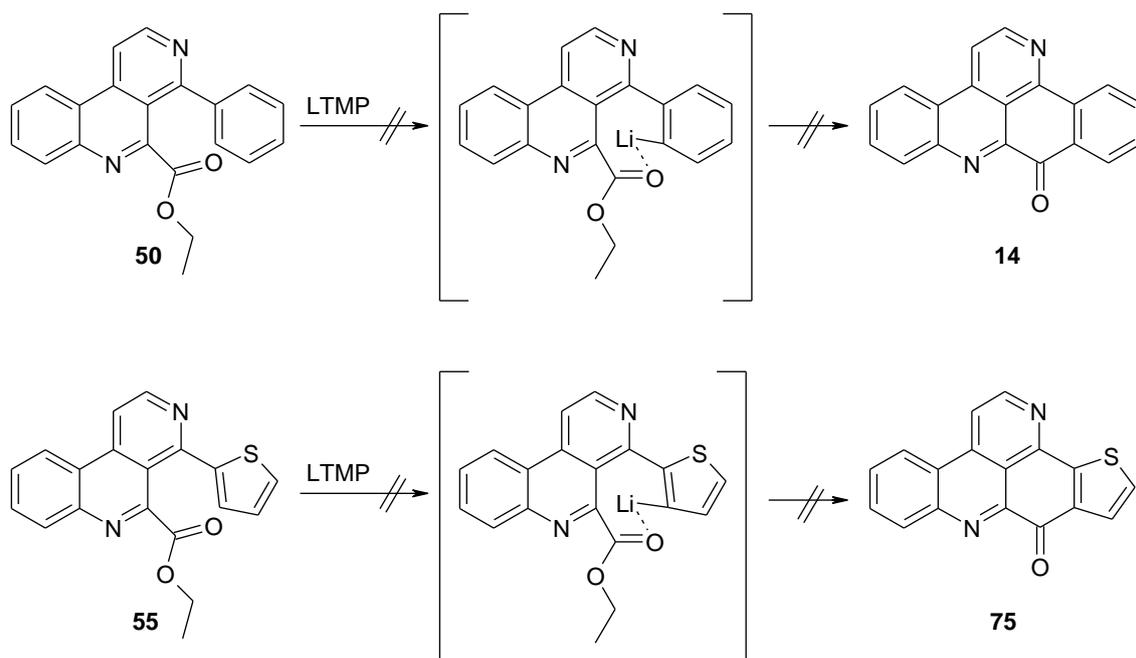


Abb. 97: Versuch zur Zyklisierung von **50** bzw. **55** über regioselektive ortho-Metallierung

Da die Reaktion mit dem Phenylderivat **50** nicht funktionierte, wurde ein weiterer Versuch mit dem Thiophenderivat **55** unternommen. Der Phenylrest ist nur durch die Aktivierung geeigneter Nachbarschaftsgruppen der direkten Ringmetallierung zugänglich. Da Thiophene leichter direkt metalliert werden als Phenylringe habe ich erhofft, dass bei **55** eine glatte „remote metalation“ an C-3 erfolgt. Eine nicht zielführende Konkurrenzreaktion war allerdings die literaturbekannte Neigung von 2-substituierten Thiophenen zur direkten Lithiierung an C-5. Die beiden Versuche zur Synthese der Pentazyklen **14** und **75** wurden unter gleichen Bedingungen durchgeführt. Aber auch aus dem Thiophenderivat **55** konnte nicht das entsprechende Produkt **75** hergestellt werden.

Nachdem 4-(2-Bromphenyl)-benzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**58**) durch die Suzuki-Kupplung in 72 % Ausbeute zugänglich ist, eröffnete sich eine weitere Möglichkeit, Verbindung **14** zu generieren. Dazu sollte die Verbindung **58** einem Brom-Lithium-Austausch unterzogen werden, nachfolgender spontaner nukleophiler Angriff am Ester sollte dann zu einem Ringschluss zu Verbindung **14** führen. Auf vergleichbare Weise hatte Bracher bereits das Azafluorenon-Alkaloid 6-Methoxyonychin synthetisiert^{97,106}.

4-(2-Bromphenyl)-benzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**58**) wurde dazu mit drei Äquivalenten *n*-Butyllithium versetzt und bei -78 °C gerührt^{107,97} (Abb. 98). Brom-Lithium-Austauschreaktionen an Bromaromaten mit *n*-Butyllithium laufen selbst bei tiefen Temperaturen sehr schnell ab. Diese Austauschreaktionen werden bei tiefen Temperaturen durchgeführt, um Nebenreaktionen wie Additionen an die Substrate, Elimination von Lithiumbromid oder Bromwanderungen im Molekül zu verhindern¹⁰⁸. Die so generierte Aryllithiumverbindung sollte anschließend nukleophil am Ester unter Ausbildung eines zyklischen Ketons angreifen. Neben dem Edukt traten bei dieser Reaktion eine Vielzahl von Nebenprodukten auf, die nicht vollständig aufgereinigt werden konnten. Es ließ sich dennoch feststellen, dass es zu einer Addition eines *n*-Butylrestes an C-2 von Verbindung **58** gekommen sein muss (Abb. 98). Das Massenspektrum zeigt bei 465/467 die zu **129** gehörenden Peaks, die das für Brom typische Isotopenmuster aufweisen. Im ¹H NMR-Spektrum sind Signale zu erkennen, die von dem Butylsubstituenten stammen.

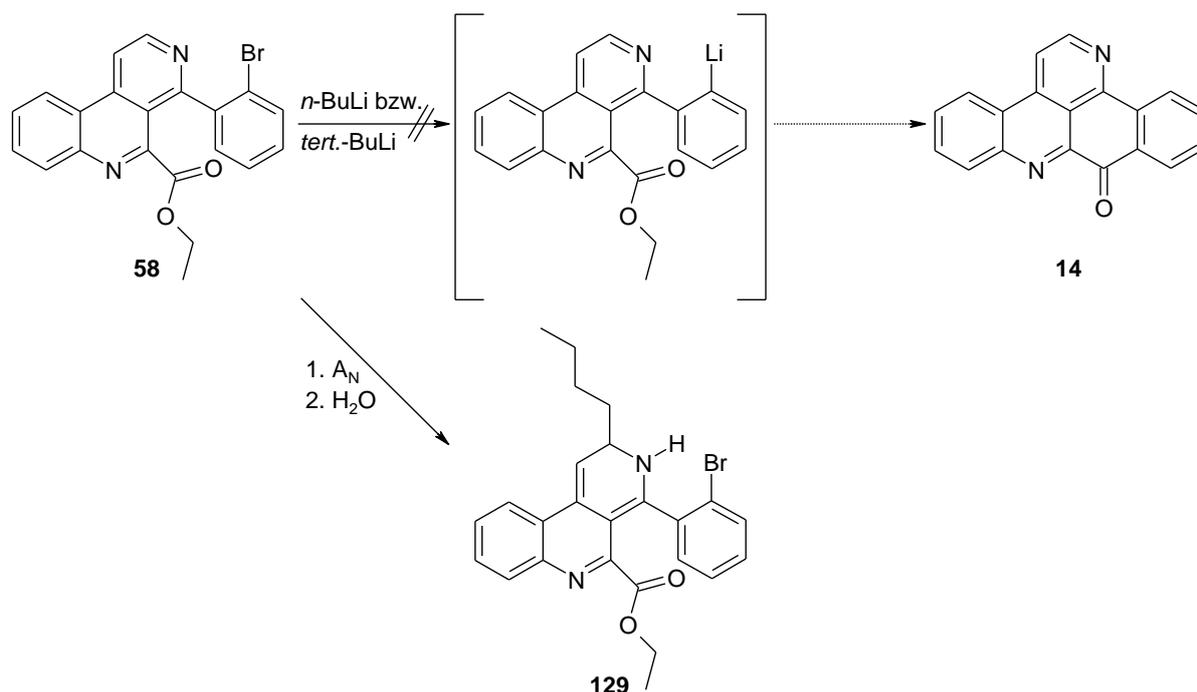


Abb. 98 : Versuche zum Brom-Lithium-Austausch an Verbindung **58**

Durch den Überschuss an *n*-Butyllithium kam es offensichtlich zu einer nukleophilen aromatischen Addition des *n*-Butyllithium an die C=N-Doppelbindung des Pyridinringes. Eine vergleichbare Nebenreaktion ist bereits bei Quéguiner¹⁰⁸ beschrieben. Da auch eine Reduktion der *n*-Butyllithiummenge nicht das gewünschte Produkt **14** ent-

stehen ließ, wurde die Arbeitsvorschrift dahingehend verändert, dass statt *n*-Butyllithium *tert*-Butyllithium verwendet wurde. Dieses ist eine noch stärkere Base und sollte den Brom-Lithium-Austausch schneller ablaufen lassen. Zudem bestand die Hoffnung, dass es wegen seiner stärkeren sterischen Hinderung weniger zu nukleophilen Additionen neigen würde. Leider ließ sich allerdings auch damit nicht das gewünschte Produkt generieren. Es kam zwar zu einer Umsetzung des Eduktes, aber aufgrund der Vielzahl der entstandenen Produkte konnte deren Struktur nicht aufgeklärt werden.

Die Umsetzung mit den hoch reaktiven Alkylolithium-Verbindungen der vorhergehenden Versuche waren offensichtlich nicht zielführend. Daher sollte im folgenden Teil der Arbeit versucht werden, aus dem Bromphenylderivat **58** unter mildereren Bedingungen eine Grignard-Verbindung als reaktives Intermediat herzustellen. Bei Trécourt *et al.*¹⁰⁸ ist beschrieben, dass Brompyridine mit *i*-Propylmagnesiumbromid glatt zu Grignard-Verbindungen reagieren. Da diese Reaktion bei Raumtemperatur glatt abläuft, ist es möglich, Nebenreaktionen zu unterdrücken und eine hohe Chemoselektivität zu erreichen¹⁰⁸. Allerdings führte diese Arbeitsgruppe ihre Versuche nicht an Verbindungen mit Estergruppen durch. In meinem Fall sollte 4-(2-Bromphenyl)-benzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**58**) mit 1.1 Äquivalenten *i*-Propylmagnesiumbromid nach 2 h bei -50 °C eine Grignard-Verbindung ergeben, die mit der Esterfunktion spontan beim Erwärmen auf Raumtemperatur zum Pentazyklus **14** weiterreagieren sollte (Abb. 99).

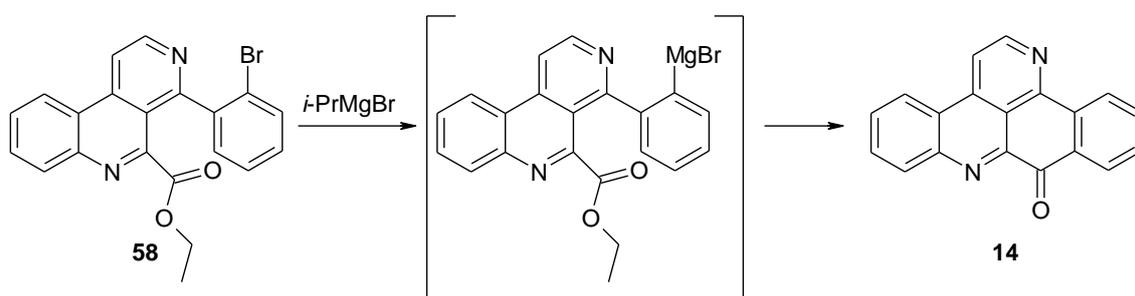


Abb. 99: Syntheseversuch zu **14** über eine Grignard-Verbindung

Allerdings könnte nach Wang *et al.*¹⁰⁹ in einem ersten Schritt die Komplexierung des *i*-Propylmagnesiumbromides an den Pyridinring Probleme bereiten. Dadurch kann

es in der Folge sowohl zu einer Addition des *i*-Propylrestes an den Pyridinring, als auch zu einer Reduktion des Pyridinringes kommen (Abb. 100).

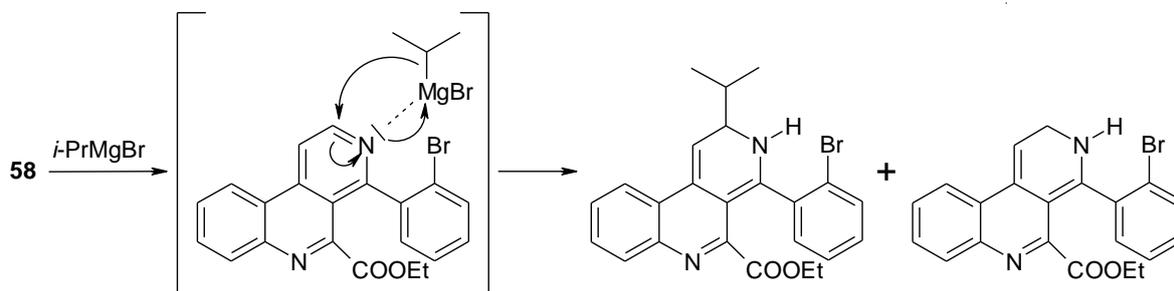


Abb. 100: Mögliche Nebenreaktionen durch Chelatisierung von *i*-Propylmagnesiumbromid an den Pyridinstickstoff von **58**

Diese Nebenreaktionen sollen durch Zusatz von Bis[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]ether zu unterdrücken sein. Dieser Ligand chelatisiert das Grignard-Reagenz und verhindert damit die Komplexbildung zwischen Grignard-Reagenz und Pyridinstickstoff¹⁰⁹ und damit in der Folge die Reduktion des Pyridinringes bzw. die Addition des *i*-Propylrestes an diesen. Trotz des Zusatzes von 1.0 Äquivalenten Bis[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]ether konnte ich nicht das gewünschte Produkt **14** isolieren. Es entstand auch unter diesen Reaktionsbedingungen eine Vielzahl anderer Produkte, die nicht charakterisiert werden konnten. Es wurde daher eine Veränderung der Reaktionsbedingungen vorgenommen. Der Ansatz wurde zunächst bei -50 °C gerührt, bevor er auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Dies brachte aber erneut keine Bildung der Zielverbindung **14**, aber es trat ein interessantes Nebenprodukt **130a** oder **130b** auf (Abb. 101). Anhand der Massenspektren und ¹H NMR-Spektren ist ersichtlich, dass wahrscheinlich zunächst eine Grignard-Reaktion zum Pentazyklus **14** abgelaufen sein muss. Im Anschluss daran kam es aber offensichtlich zu einer Addition des überschüssigen *i*-Propylmagnesiumbromid entweder an das Keton zu **130a** oder an C-2 des Pyridinringes zu **130b** (Abb. 101).

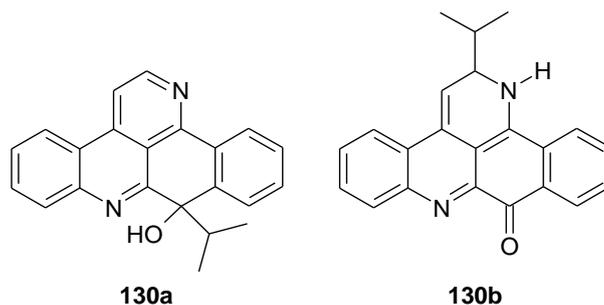


Abb. 101: Mögliche Nebenprodukte durch Addition des *i*-Propylmagnesiumbromid an **58**

Eine neue, besonders schonende Methode, zum Halogen-Magnesium-Austausch wurde von Knochel¹¹⁰ beschrieben. Der Austausch wird demnach mit *i*-Propylmagnesiumbromid x Lithiumchlorid durchgeführt. Das Problem mangelnder Regioselektivität und die Gefahr von Nebenreaktionen durch nukleophile Angriffe durch das Grignard-Reagenz sind bei der Methode geringer. In meinem Fall ließ sich unter den von Knochel publizierten Bedingungen keine Umsetzung des Eduktes erreichen. Es ließ sich nur Edukt isolieren.

Da sich auch über einen Halogen-Metall-Austausch der Ring nicht zum gewünschten 1,8-Diazabenzofg]naphthacen-9-on (**14**) schließen ließ, wurde nach einer weiteren Methode gesucht, das Pyridoacridin **14** zu generieren.

3.38.3. Versuche zur Zyklisierung mit Hendrickson-Reagenz

Die vorangegangenen Kapitel haben gezeigt, dass ein Ringschluss zu den gewünschten Pentazyklen ausgehend von den Estern **50** bzw. **58** weder über eine freie Carbonsäuregruppe an C-5 noch über einen ortho-metallierten Arylrest an C-4 möglich ist. Daher wurde die vorübergehend schon abgehackte Strategie einer Zyklisierung auf Basis einer direkten Aktivierung der Estergruppe an C-5 erneut aufgegriffen und nach alternativen Aktivierungsmethoden für die Carbonylgruppe des Esters gesucht.

Für diesen Zweck bot sich die Hendrickson-Reaktion an. Hendrickson entwickelte eine Methode, mit Hilfe von Phosphoniumsalzen Carbonsäurederivate zu aktivieren, die wiederum von Nucleophilen angegriffen werden können^{111,112,113,114,115}. Dabei bilden 2 Äquivalente Triphenylphosphinoxid bei 0 °C mit 1 Äquivalent Trifluormethansulfonsäureanhydrid *in situ* das Triphenylphosphoniumanhydrid-trifluormethansulfonat (POP, Hendrickson Reagenz)¹¹¹, das mit dem Carbonylsauerstoff ein hoch reaktives kationisches Intermediat bildet^{114,112} (Abb. 102) und damit das Carbonsäurederivat für nucleophile Angriffe zugänglich macht. So können mit elektronenreichen Aromaten Friedel-Crafts-artige Acylierungen ablaufen. Wichtig ist bei dieser Reaktion, dass absolut wasserfrei gearbeitet wird, um eine Zersetzung des *in situ* gebildeten Phosphoniumsalzes zu verhindern¹¹¹. In der vorliegenden Arbeit sollte der Ester **50** mit Hilfe der Hendrickson-Reaktion zum Pyridoacridon **14** umgesetzt werden. Dazu wurden zu 1.5 Äquivalenten frisch destilliertem Trifluormethansulfonsäureanhydrid bei 0 °C 1.0 Äquivalente **50** zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

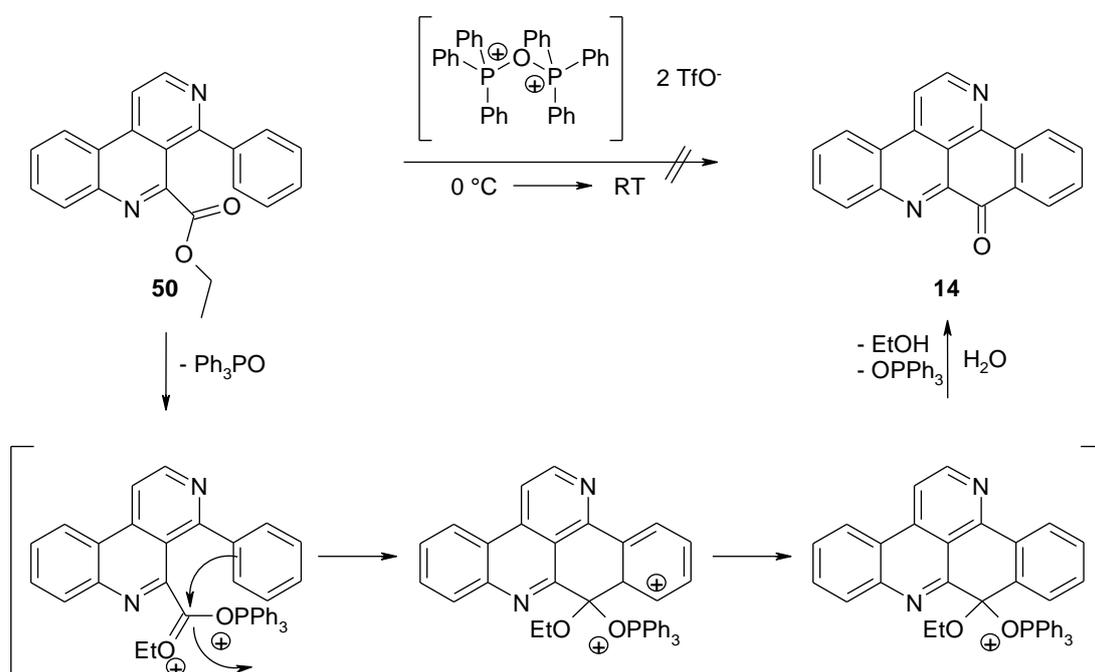


Abb. 102 : Mechanismus der geplanten Hendrickson-Reaktion ausgehend von **50**

Leider ließ sich bei der Anwendung der Hendrickson-Reaktion auf meine Verbindungen nicht das gewünschte Produkt generieren. In meinem Fall kam es zu keiner Reaktion, es wurde lediglich das Edukt **50** isoliert (Abb. 102).

3.38.4. Zyklisierungen mit Trifluormethansulfonsäure

Nachdem auch die Variante des Ringschlusses zum pentazyklischen Pyridoacridin mit dem Hendrickson-Reagenz versagt hatte, wurde eine weitere Methode der intramolekularen Friedel-Crafts-Acylierung herangezogen. Da der Carbonsäureethylester reaktionsträge zu sein scheint, sollte mit einer möglichst starken, aber wasserfreien Säure versucht werden, den Carbonylsauerstoff zu protonieren, um ihn dadurch für einen nukleophilen Angriff durch den Arylrest der Verbindung **50** zugänglich zu machen.

Bei Olah¹¹⁶ findet sich eine Methode, Friedel-Crafts-artige Acylierungen an Aromaten mit Trifluormethansulfonsäure durchzuführen. Er aktiviert mit Trifluormethansulfonsäure u.a. aromatische Carbonsäureester. Diese werden dann nukleophil von Aromaten angegriffen. Bei Tepe¹¹⁷ wurden mit dieser Säure intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierungen an β -Lactamen durchgeführt. Bei Trifluormethansulfonsäure handelt es sich um eine Supersäure. Als Supersäure ist sie stärker sauer als konzentrierte Schwefelsäure. Bei Zyklisierungsversuchen ausgehend vom Ester **50** mit konzentrierter Schwefelsäure ließ sich nicht das gewünschte Produkt **14** generieren (Abb. 94), es kam zur Abspaltung der Estergruppe, vermutlich über die Zwischenstufe der freien Carbonsäure. Unsere Hoffnungen ruhten nun auf der Trifluormethansulfonsäure, die einerseits noch stärker sauer reagiert als konz. Schwefelsäure, andererseits aber in wasserfreier Form zur Verfügung steht.

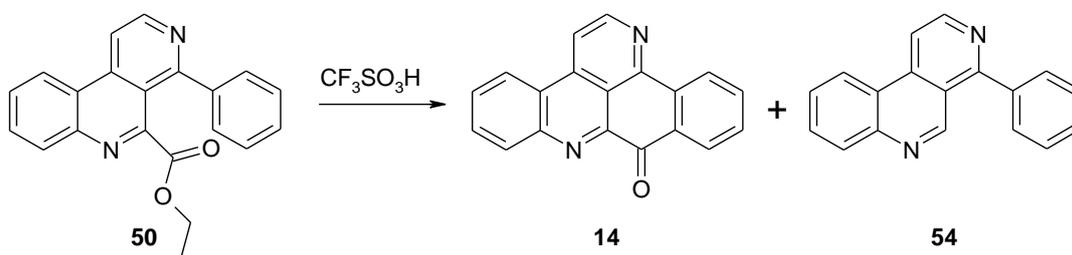


Abb. 103 : Ringschluss zu **14** mit Trifluormethansulfonsäure

Zunächst wurde eine Methode nach Olah angewendet, bei der das Edukt in Trifluormethansulfonsäure gelöst und über Nacht zum Rückfluss (85 °C) erhitzt wird¹¹⁶. Die Reaktion verlief nicht zum gewünschten Produkt, stattdessen entstand erneut das

decarboxylierte Produkt **54**. Vermutlich ist es im Verlauf der Reaktion durch Feuchtigkeit aus der Luft zu einer Esterhydrolyse und im Anschluss daran zu einer Decarboxylierung zu **54** gekommen. Um die Reaktionsenergie zu erhöhen, wurden die Bedingungen dahingehend verändert, dass die Reaktion in einem Druckgefäß in der Labormikrowelle durchgeführt wurde. Dadurch konnte auch ein besserer Abschluss von Luftfeuchtigkeit garantiert und die Reaktionstemperatur auf 95 °C erhöht werden. Neben dem decarboxylierten Produkt **54**, das zu ca. 23 % entstand, konnte diesmal auch der gewünschte Pentazyklus 1,8-Diazabenzofg]naphthacen-9-on (**14**) in 42 % Ausbeute isoliert werden. Unter selbigen Bedingungen wurden in der Folge Versuche mit den weiteren, bereits synthetisierten, Estern mit anderen Arylsubstituenten an C-4 durchgeführt (Abb. 104).

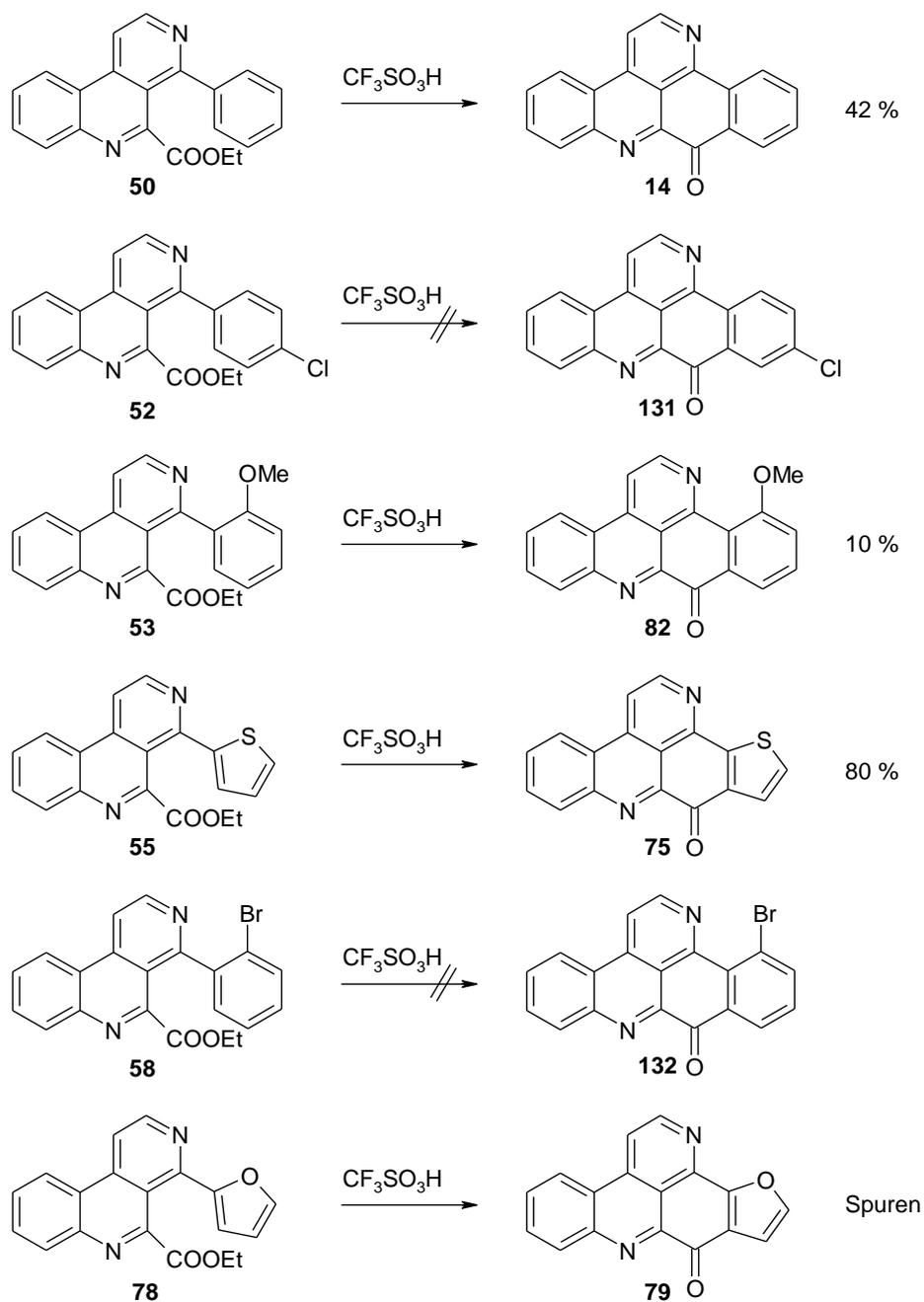


Abb. 104 : Versuchsreihe zur Zyklisierung mit Trifluormethansulfonsäure

Die Zyklisierung mit Trifluormethansulfonsäure gelang ebenfalls mit den Estern **53**, **55** und **78** zu den Verbindungen 4-Methoxy-3,8-diaza-benzo[de]cyclopenta[b]anthracen-7-on (**82**), 4-Thia-3,8-diaza-benzo[de]cyclopenta[b]anthracen-7-on (**75**) und 4-Oxa-3,8-diaza-benzo[de]cyclopenta[b]anthracen-7-on (**79**) (Abb. 104). Die Zyklisierung von **55** gab dabei die besten Ausbeuten (80 %). Nicht funktioniert haben die Zyklisierungen der Verbindungen **52** und **58**. Für die intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung mit Trifluormethansulfonsäure ist ein nukleophiler Angriff an der

protonierten Estergruppe notwendig. Dies wird begünstigt durch einen elektronenreichen Aromaten als Reaktionspartner. Im obigen Schema lässt sich gut erkennen, dass die Reaktion nur dann ablief, wenn der Aromat elektronenreich war. Der Phenylrest in Verbindung **50** stellte dabei die Grenze dar. Brom- und Chlorsubstituenten sind elektronenziehend und vermindern die Elektronendichte des Aromaten offensichtlich so stark, dass keine Zyklisierung zum Pentazyklus mehr ablaufen kann. Beim 2-Bromphenyl-Derivat **58** könnte auch eine sterische Hinderung durch den voluminösen ortho-Substituenten eine Rolle spielen. Für einen Ringschluss ist eine koplanare Anordnung der Ringe notwendig, welche durch diese sterische Hinderung schwer möglich sein dürfte. Bei den Ansätzen mit **52** und **58** ließ sich dementsprechend nur Edukt isolieren. Auch eine Verlängerung der Reaktionsdauer ließ kein Produkt entstehen. Die schlechte Ausbeute der Verbindung **79** lässt sich mit der Säureempfindlichkeit des Furanrestes begründen. Diese Beobachtung lässt sich auch bei Treibs¹¹⁸ finden. Dieser hatte säurekatalysierte Ringschlüsse zu 2-Azafluorenen durchgeführt und beobachtet, dass Acylierungen an Furanen und Pyrrolen wegen deren großer Säureempfindlichkeit zu nicht brauchbaren Ausbeuten führen. Dass die Reaktion bei mir zum entsprechenden Pentazyklus abgelaufen ist, ließ sich anhand eines ¹H NMR-Spektrums, das nur auf diese Verbindung passen kann, erkennen.

Die Möglichkeit, mit diesem Zyklisierungsschritt pentazyklische Derivate mit variablem Ring D herzustellen eröffnet neue Möglichkeiten, Naturstoffe dieser Klasse zu variieren. Mit dieser Zyklisierungsmethode ist es somit gelungen, einen neuen Syntheseweg zu Pyridoacridinen mit variablem Ring D zu erhalten (Abb. 105).

3 Synthesen

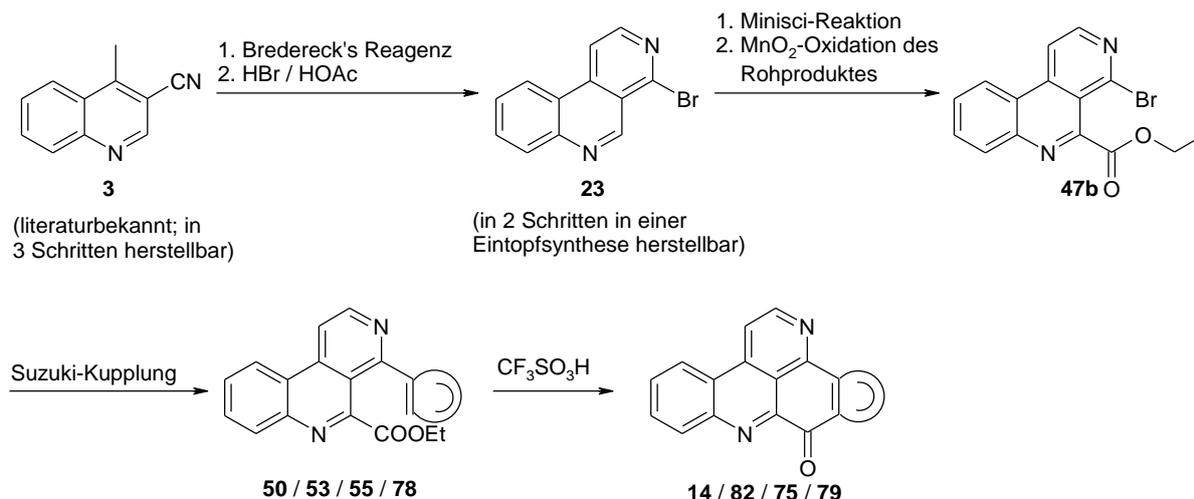


Abb. 105: Syntheseweg zu Pyridoacridinen mit Trifluormethansulfonsäure-Zyklisierung

3.39. Versuche zur Synthese von Kuanoniamin A

Abschließend sollte versucht werden, auch den Naturstoff Kuanoniamin A **136** (Abb. 106) unter Verwendung wesentlicher in dieser Arbeit entwickelter Syntheseschritte herzustellen. Die Schritte bis zum 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridinester **47b** blieben dabei wie bei dem vorangehend entwickelten Syntheseweg identisch (Abb. 105).

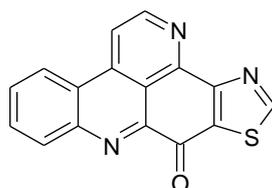
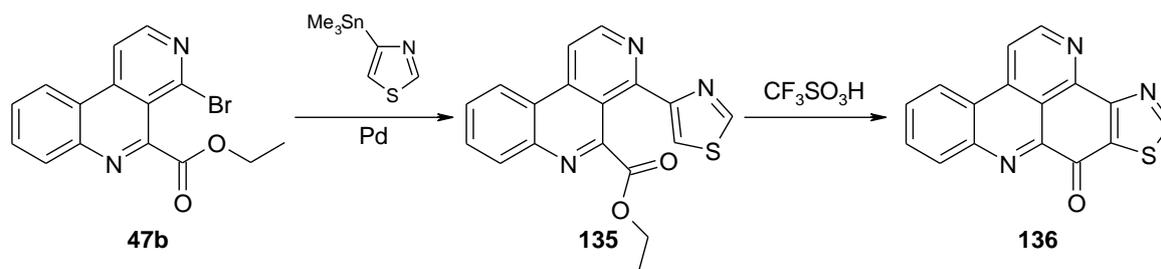
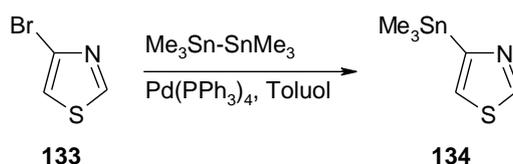


Abb. 106: Kuanoniamin A (**136**)

Da es das entsprechende Thiazol als Boronsäure nicht käuflich zu erwerben gibt und die Stille-Kupplung mit 1-(Ethoxyvinyl)tributylstannan an **47b** (siehe Kap.3.29) bessere Ausbeuten lieferte als die Suzuki-Kupplungen, sollte der Thiazol-Substituent über eine Stille-Kupplung in den Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-Grundkörper eingebracht werden. Da der Thiazolring elektronenreich ist, sollte der finale Ringschluss zum Pentazyklus wieder säurekatalysiert mit Trifluormethansulfonsäure erfolgen (Abb. 107).

Abb. 107: Geplante Synthese von Kuanoniamin A (**136**)

Zunächst musste das 4-Trimethylstannylthiazol **134** synthetisiert werden. Nicolaou hat bereits eine Synthese von 4-Bromstannylthiazolen veröffentlicht¹¹⁹. Analog zu dieser Veröffentlichung habe ich 4-Bromthiazol mit Hexamethyldizinn umgesetzt. Palladium-katalysiert sollte mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in Toluol das entsprechende Stannan **134** entstehen.

Abb. 108: Synthese von 2-Trimethylstannylthiazol (**134**) nach Nicolaou *et al.*

Dabei entstand ein schwerlöslicher Rückstand, aus dem nach der Aufarbeitung analog zu Nicolaou und Flash-Säulenchromatographie (Fließmittel: Dichlormethan : Ethylacetat = 4:1 + 1 % Triethylamin) weder Edukt **133** noch Produkt **134** isoliert werden konnte. Alternativ wäre es möglich gewesen, **134** nach einer Vorschrift von Dondoni *et al.*¹²⁰ herzustellen. Diese Methode hatte zunächst einen Brom-Lithium-Austausch und darauf folgend eine Umsetzung mit Trimethylzinnchlorid zu **134** vorgesehen. Da diese Vorschrift allerdings aufwändiger als die nach Nicolaou erschien und die Edukte teuer waren, wurde beschlossen, **134** kommerziell zu erwerben.

In der Synthese von Kuanoniamin A sollten die bislang in dieser Arbeit erhaltenen Kenntnisse vereint werden. Es war dabei eine Stille-Kupplung zu **135** mit daran anschließendem säurekatalysierten Ringschluss mit Trifluormethansulfonsäure zu Kuanoniamin A **136** geplant. Dazu wurde 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridinester **47b** mit 1.1 Äquivalenten des Stannylthiazols **134** einer Stille-Kupplung unterzogen. Zunächst wurde dafür die bereits bewährte Methode nach Stille⁸⁰ herangezogen. Diese war bereits bei den Kupplungsversuchen von Tributylethoxyvinylstannan (**114**) an

Position 4 von **47b** erfolgreich zum Einsatz gekommen. **47b** sollte dabei mit Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)dichlorid und **134** in Toluol gelöst und zu **136** umgesetzt werden. Es ließen sich allerdings nach 18 h lediglich die beiden Edukte isolieren. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur von 72 °C auf 116 °C führte hingegen zu einer Zersetzung der Reaktanden (Tabelle 6).

Mit gleichem Katalysator aber einer Umstellung des Lösungsmittels zu Tetrahydrofuran arbeitet ein Patent, das u.a. von Nicolaou entwickelt wurde¹²¹. In diesem Patent werden Thiazolreste mittels Stille-Kupplung in Naturstoffe eingebracht. Analog dieser Vorschrift wurde mein Ansatz 14 h auf 75 °C erhitzt. Es konnte allerdings auch unter diesen Bedingungen keine Umsetzung der Edukte erreicht werden (Tabelle 6).

Alternativ wurde eine Vorschrift von Baldwin¹²² herangezogen. Dieser hat mit Hilfe der Stille-Kupplung Furan- und Thiophenreste in Brompyridine eingeführt. Baldwin nutzt als Katalysator Palladium(II)chlorid mit Tributylphosphin als Ligand, gelöst in Dimethylformamid. Allerdings fügt er noch Kupfer(I)iodid und Cäsiumfluorid dem Ansatz bei. Für den Kupfer(I)-Zusatz gibt es zwei Erklärungen. Zum Einen soll es zu Beginn der Reaktion durch eine Transmetallierung zur Bildung eines reaktiveren Organokupferintermediates kommen¹²². Zum Anderen erleichtert Kupfer(I) das Lösen des Tributylphosphinliganden vom Palladium. Dadurch steht ein reaktiverer Katalysator zur Verfügung. Fluorid führt mit Zinn zu einer hypervalenten Zinnspezies mit erhöhter Nukleophilie. Dadurch wird eine Transmetallierung erleichtert¹²². Der Ansatz sollte nach der Vorschrift von Baldwin 15 h auf 45 °C erhitzt werden. Bei meiner Synthese führte allerdings auch die Zugabe von Kupfer(I)iodid und Cäsiumfluorid zu keiner Umsetzung der Edukte (Tabelle 6).

Im Prinzip der Vorschrift von Baldwin folgend¹²², wurde lediglich als Katalysator Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) gewählt. Lösungsmittel und Zusätze blieben dabei gleich. Der Ansatz wurde 8 h auf 45 °C erhitzt, was wiederum zu keiner Umsetzung führte. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 100 °C für weitere 3 Tage führte dann allerdings zu einer Zersetzung der Edukte (Tabelle 6).

In einer Publikation von Organ¹²³ wurde der Katalysator Pd-PEPPSI-IPent (Abb. 109) für Stille-Kupplungen mit heteroaromatischen Verbindungen als überlegen postuliert.

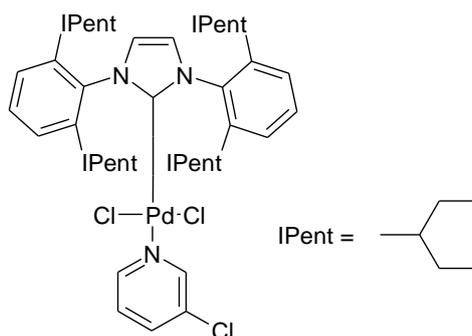


Abb. 109: Pd-PEPPSI-IPent-Katalysator

Der Vorteil dieses Katalysators liegt nach Organ darin, dass er, im Gegensatz zu üblichen Palladium-Katalysatoren mit Phosphinliganden, mit niedrigeren Reaktionstemperaturen auskommt. Durch den voluminösen Liganden kommt es zur Ausbildung eines dreifach koordinierten Palladiumintermediates und dadurch zu einer Senkung der Aktivierungsenergie der Kreuzkupplungsreaktion. Der Ansatz wurde mit diesem Katalysator 16 h in Dioxan auf 80 °C erhitzt. Eine Umsetzung der Edukte zur Kuanoniamin A-Vorstufe **135** konnte aber auch hier nicht festgestellt werden (Tabelle 6).

Nr.	Katalysator (Äq.)	Zusatz	LM	T (°C)	t (h)	Ausbeute
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5 %)	---	Toluol	72	18	0 %
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5 %)	---	Toluol	116	8	0 %
3	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (10 %)	---	THF	75	14	0 %
4	PdCl ₂ (5 %) PtBu ₃ (5 %)	CuI, CsF	DMF	45	15	0 %
5	Pd(PPh ₃) ₄ (10 %)	CuI, CsF	DMF	40	8	0 %
				100	3 d	
6	Pd-PEPPSI-IPent (5 %)	CsF,	Dioxan	80	16	0 %

4Å-Molekularsieb

Tabelle 6: Versuchsreihe zur Stille-Kupplung zur Synthese der Vorstufe von Kuanoniamin A (**136**)

Nachdem es mit den oben aufgeführten Methoden nicht gelungen war, den Thiazolrest an das Benzo[c][2,7]naphthyridin **47b** anzufügen, wurden die Bemühungen, Kuanoniamin A auf diesem Wege zu synthetisieren, eingestellt.

3.40. Synthese von Oxa-, Aza- und Thiaanaloga von Verbindung 14

Ein weiterer Themenbereich meiner Arbeit befasste sich mit der Synthese von Oxa- Aza- und Thiaanaloga von Verbindung **14**. Vorangegangene Versuche, aus dem 2-Benzoylchinolin-3-ester **9** einen Tetrazyklus **10** zu synthetisieren, waren gescheitert (Kapitel 3.15). Diese Cyclisierung sollte über eine säurekatalysierte intramolekulare Acylierung ablaufen, hierfür war der Benzoylrest aber vermutlich zu elektronenarm. Durch Ersetzen der elektronenziehenden Ketogruppe von **9** durch Heteroatome mit +M-Effekt (N, O, S) sollten ausgehend vom 2-Chlorchinolinester **5** Intermediate erhalten werden, deren Phenylrest deutlich leichter elektrophil anzugreifen ist. Dies sollte interessante Analoga **37**, **40** und **43** von Ascididemin liefern, in denen die Carbonylfunktion des Ringes C durch Heteroatome (Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel) ersetzt ist (Abb. 110).

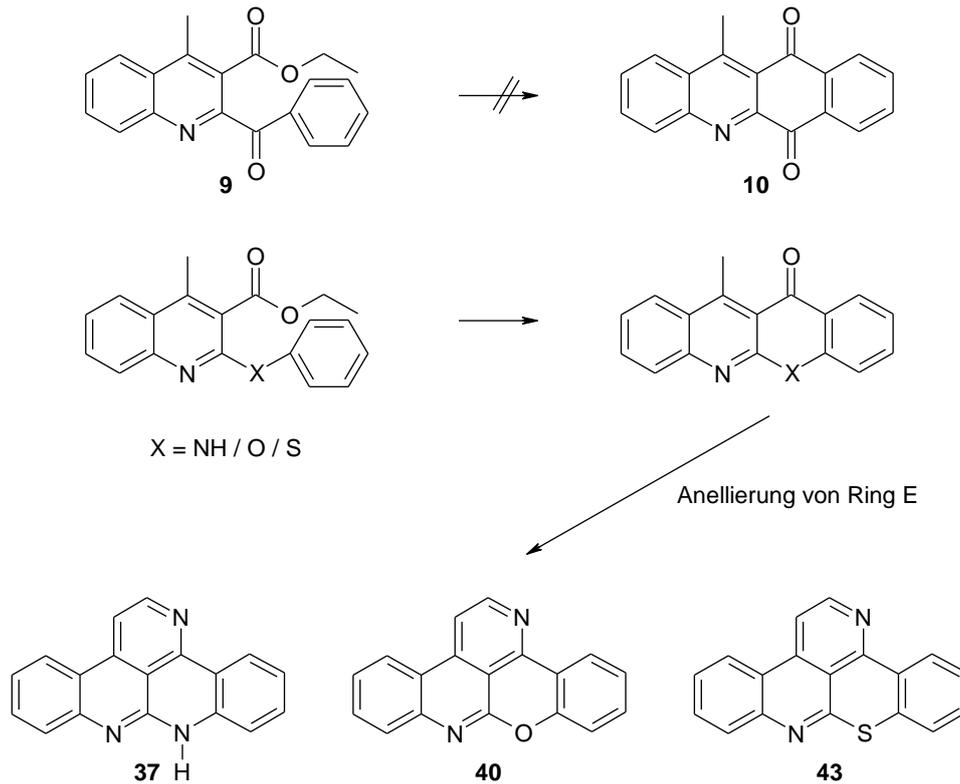


Abb. 110: Geplante Synthese von Aza-, Oxa- und Thiaanaloga von **14**

3.40.1. Synthese von 4-Methyl-2-(phenylamino)chinolin-3-carbonsäureethylester (**35**)

Ausgehend vom Chlorchinolinester **5** sollte das Phenylaminoderivat **35** durch eine nukleophile aromatische Substitution mit Anilin hergestellt werden (Abb. 111).

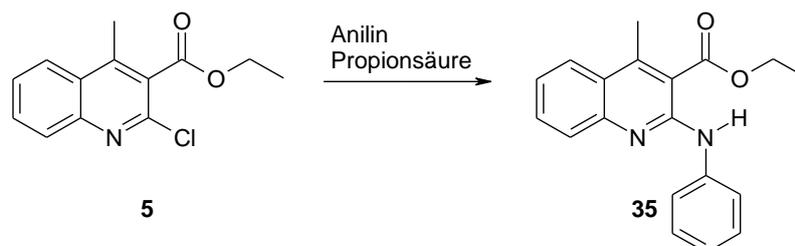


Abb. 111: Geplante Synthese von **35**

Einer Methode von Mink⁹⁸ folgend wurde **5** in Propionsäure gelöst und mit Anilin 6 h zum Rückfluss erhitzt. Von Mink wurde mit dieser Methode eine Vorstufe für ein Azaanalogon des Alkaloids Sampangin (Abb. 112) hergestellt.

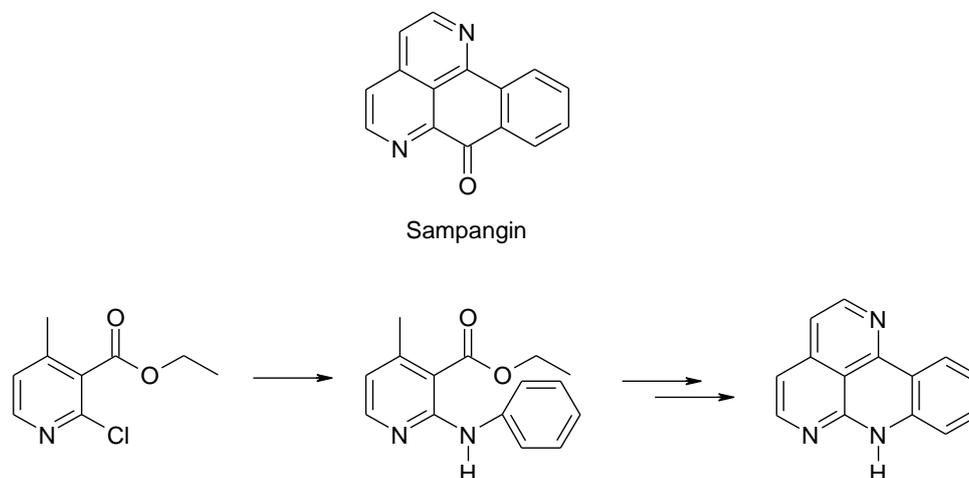
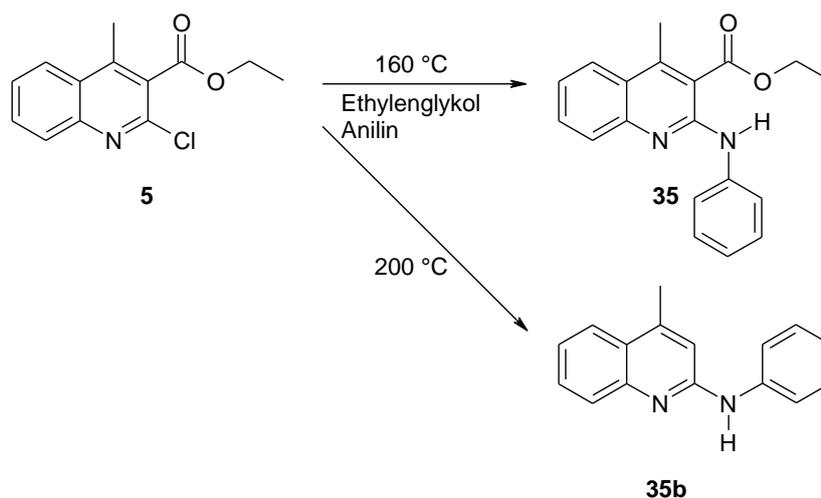


Abb. 112: Sampangin und Synthese seines Azaanalogons

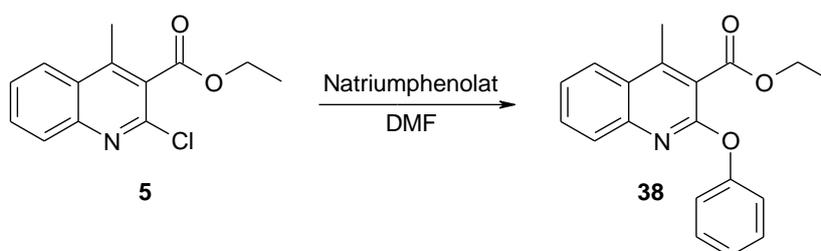
Mit meinem Edukt **5** führte diese Methode allerdings nicht zum gewünschten Produkt. Es fand keine Umsetzung zu **35** statt. Zjawiony *et al.*¹²⁴ haben ebenfalls Synthesen von Sampangin-Analoga publiziert. Diese Autoren verwenden statt Propionsäure Dimethylformamid als Lösungsmittel und erhitzen den Ansatz 3 h auf 120 °C. Auch unter diesen Bedingungen war keine Umsetzung zu **35** zu beobachten. Ich wechselte daher das Lösungsmittel zu Ethylenglykol, um die Reaktionstemperatur noch weiter erhöhen zu können. Durch 6-stündiges Erhitzen in diesem Lösungsmittel auf 200 °C kam es zu einer Umsetzung des Eduktes **5**, allerdings nicht zum erwarteten Produkt **35**. Offensichtlich war die Reaktionstemperatur zu hoch, so dass es zu einer Desethoxycarbonylierung des Produktes unter Bildung des 2-Phenylaminochinolins **35b** kam. Dieses Produkt konnte mit einer Ausbeute von 15 % isoliert werden (Abb. 105).

Abb. 113: Synthese von **35** und **35b**

Erst eine Absenkung der Reaktionstemperatur auf 160 °C in Ethylenglykol lieferte schließlich die gewünschte Verbindung **35**. Mit dieser Methode fiel **35** mit einer Ausbeute von 83 % an.

3.40.2. Synthese von 4-Methyl-2-phenoxychinolin-3-carbonsäureethylester (**38**)

Die Phenoxyverbindung **38** ließ sich problemlos in Anlehnung an die Methode von Mink⁹⁸ herstellen. Dafür wurde **5** in Dimethylformamid gelöst und mit 1.5 Äquivalenten Natriumphenolat 14 h zum Rückfluss erhitzt (Abb. 114). Die Ausbeute betrug 31 %.

Abb. 114: Synthese des Phenylethers **38**

3.40.3. Synthese von 4-Methyl-2-(phenylsulfanyl)-chinolin-3-carbonsäureethylester (41)

Wie schon bei der Synthese des Phenylethers **38** gelang es auch ohne Probleme den Phenylthioether **41** nach einer Methode von Mink⁹⁸ zu synthetisieren. Dazu wurde **5** mit Kaliumthiophenolat in Ethanol 16 h zum Rückfluss erhitzt (Abb. 115). Das Produkt wurde in 66 % Ausbeute erhalten.

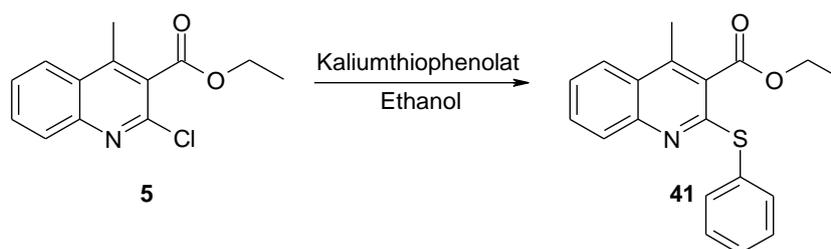
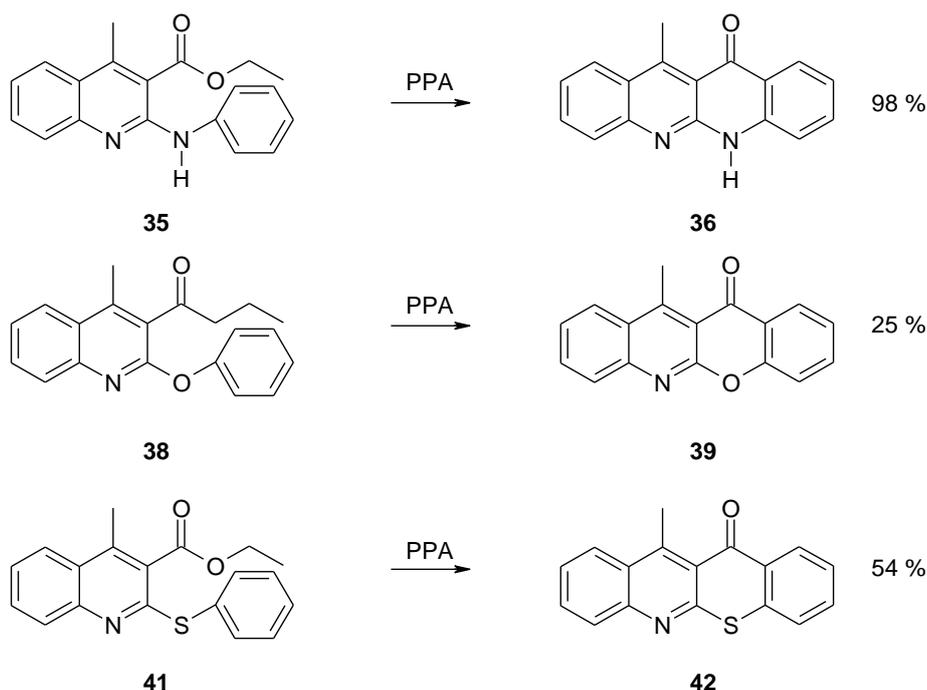


Abb. 115: Synthese des Thioethers **41**

3.40.4. Säurekatalysierter Ringschluss von **35**, **38** und **41** zu Tetrazyklen

Im Unterschied zu Verbindung **9** (Abb. 44 und Abb. 110), haben die Verbindungen **35**, **38** und **41** elektronenreiche aromatische Substituenten. In diesem Fall sollte eine säurekatalysierte intramolekulare Acylierung möglich sein. Diese Acylierung sollte direkt mit dem Ester durchgeführt werden. Alvarez⁴⁷ führte derartige Ringschlüsse zu Pyridoacridinen nach Esterhydrolyse mit der freien Carbonsäure durch. Da in meinem Fall die Carbonsäure an einem Pyridin säße, hätte sie die amphoteren Eigenschaften einer Aminosäure und wäre somit schwierig aufzureinigen. Bracher⁹⁷ und Mink⁹⁸ hatten allerdings bereits derartige Zyklisierungen ohne vorherige Esterhydrolyse mit Polyphosphorsäure durchgeführt.

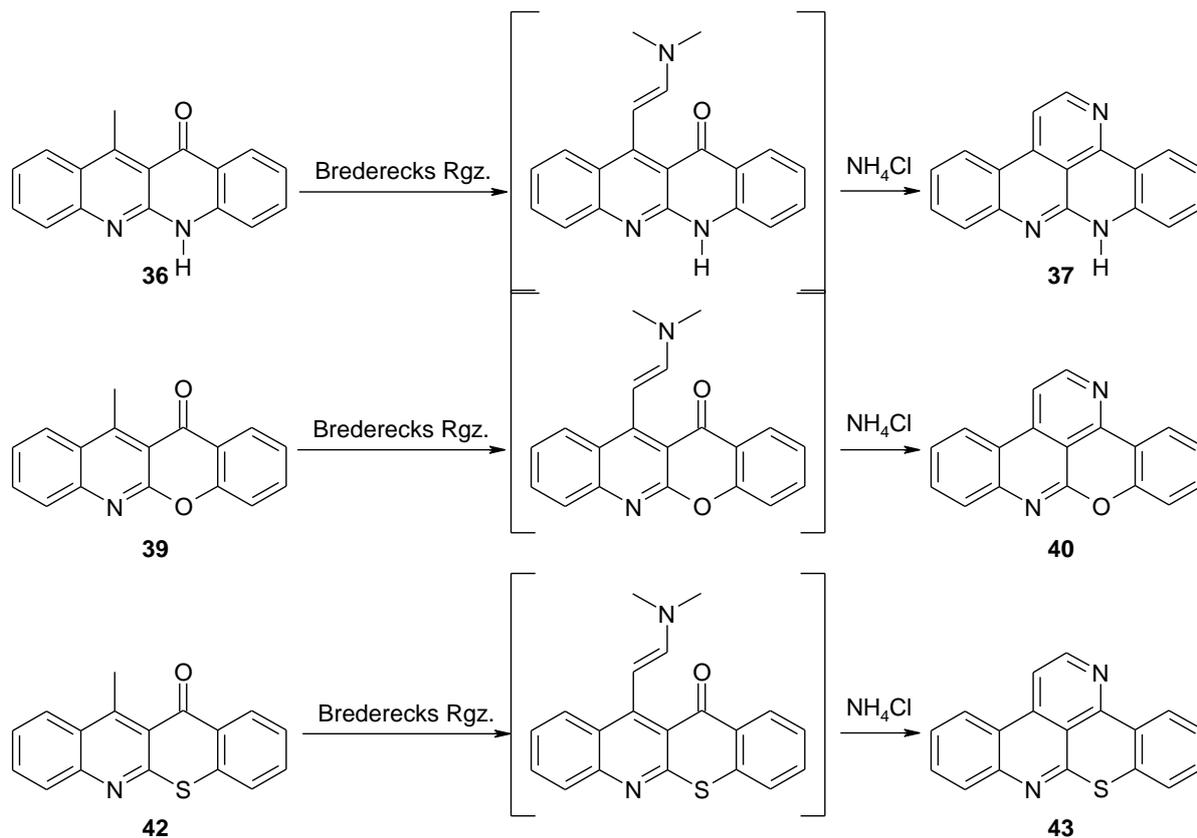
Die Verbindungen **35**, **38** und **41** wurden nach diesen Methoden in Polyphosphorsäure gelöst und 16 h auf 130 °C erhitzt.

Abb. 116: Zyklisierungen zu den Verbindungen **36**, **39** und **42**

Die Umsetzungen zu den entsprechenden Tetrazyklen **36**, **39** und **42** verliefen mit ausreichenden bis sehr guten Ausbeuten.

3.40.5. Aufbau des Ringes E zu den Verbindungen **37**, **40** und **43**

Der Aufbau des Ringes E an den Verbindungen **36**, **39** und **42** sollte in zwei Stufen erfolgen. Vergleichbare Anellierungen zur Synthese von Heteroanaloga des Alkaloids Sampangin waren in unserem Arbeitskreis bereits von Mink⁹⁸ durchgeführt worden. Zunächst sollte jeweils die CH-azide Methylgruppe an C-4 mit Brederecks Reagenz zu einem Enamin umgesetzt werden. Aus den Enaminen sollten dann mit Ammoniumchlorid in Eisessig die entsprechenden Pentazyklen synthetisiert werden (Abb. 117).

Abb. 117: Umsetzung zu den Pentazyklen **37**, **40** und **43**

Schwierigkeiten bereitete allerdings der Aufbau des Ringes E ausgehend von Verbindung **36**. Bei der Umsetzung mit einem 2.5-fachen Überschuss an Bredericks Reagenz in Dimethylformamid und 3-stündigem Erhitzen auf 160 °C konnte keine Enaminbildung festgestellt werden. Das Problem ist vermutlich das sekundäre Amin, das ebenfalls durch Bredericks Reagenz deprotoniert werden kann und somit mit der CH-aziden Methylgruppe konkurriert. Erfolg bei der Enaminbildung brachte erst der Umstieg auf die Mikrowellentechnik. Die Reaktion wurde bei 200 W und 165 °C 45 min durchgeführt. Dadurch kam es zu einer Umsetzung zur Enamin-Zwischenstufe. Die weitere Reaktion mit Ammoniumchlorid in Eisessig lieferte 9H-1,8,9-Triazabenzofluoren (**37**). Leider ließ sich **37** nicht in ausreichenden Mengen synthetisieren, um eine ausreichende Reinheit erreichen zu können. Die Identität ließ sich allerdings anhand eines ^1H NMR-Spektrums und eines HRMS-Spektrum, welches ein einwandfreies Ergebnis liefert, belegen. Mittels der hochauflösenden Massenspektrometrie ließ sich die errechnete Masse für **37** von 269.0953 mit der Messung exakt diesen Wertes beweisen.

Die Umsetzung von Verbindung **39** zu **40** wurde analog durchgeführt. Da bei dieser Verbindung keine weitere azide Gruppe mit der Methylgruppe konkurriert, sollte die Umsetzung in diesem Fall problemlos ablaufen. Veränderungen wurden lediglich dahingehend vorgenommen, dass die Enamin-Zwischenstufe von **39** nicht mit Ammoniumchlorid in Eisessig sondern, wie bei Mink, mit einer Ammoniumacetat-Schmelze zum Pentazyklus 9-Oxa-1,8-diazabenzof[fg]naphthacen (**40**) umgesetzt wurde. Bei der Aufreinigung von **40** mittels Flash-Säulenchromatographie trat allerdings das Problem auf, dass **40** nicht komplett vom Edukt **39** abgetrennt werden konnte. Die Identität der Verbindung lässt sich allerdings eindeutig mittels ^1H NMR-Spektrum und Massenspektren belegen. Im EI-Spektrum ist ein eindeutiger Molekülpeak der Masse 270 zu finden. Die hochauflösende Masse zeigt als Molekülpeak ebenfalls das entsprechende Signal bei 270.0784.

Die Umsetzung des Thia-Analogons **42** zum entsprechenden Pentazyklus 9-Thia-1,8-diazabenzof[fg]naphthacen (**43**) ließ sich nicht mit der Methode des Oxa-Analogons verwirklichen. Das Problem lag bei der Enaminbildung im ersten Teilschritt der Pyridinanellierung bei **42**. Vermutlich vermindert der Schwefel des Ringes B durch seinen +M-Effekt die CH-Azidität der Methylgruppe so stark, dass sie nicht mehr zum Enamin umgesetzt werden kann. Es wurden daher einige Veränderungen an Temperatur und Reaktionsdauer vorgenommen, erfolgreich war jedoch erst der Umstieg von Brederecks Reagenz auf DMF-Diethylacetal in DMF (Tabelle 7). Mit diesem Reagenz ließ sich mit Hilfe der Mikrowellentechnik im ersten Teilschritt das Enamin aufbauen, welches im Anschluss mit einer Ammoniumacetat-Schmelze zum Pentazyklus **43** umgesetzt wurde. Verbindung **43** konnte mit dieser Methode mit einer Ausbeute von 50 % isoliert werden.

Nr.	Anellierungsreagenz	T (°C)	T (min)	P (W)	Ausbeute
1	Brederecks Reagenz (2.5 Äq.)	165	45	200	0 %
2	Brederecks Reagenz (2.5 Äq.)	130	240	ohne Mikrowelle	0 %
3	Brederecks Reagenz (2.5 Äq.)	140	40	200	0 %
4	Brederecks Reagenz (2.5 Äq.)	150	180	200	0 %
5	DMF-Diethylacetal (2.5 Äq.)	150	180	200	50 %

Tabelle 7: Optimierung der Synthese von 9-Thia-1,8-diazabenzof[fg]naphthacen (**43**)

Somit ist es gelungen, auf elegante Weise drei Hetero-Analoga von Ascididemin zu synthetisieren und in diesem Zuge auch drei bisher in der Literatur nicht beschriebene pentazyklische Ringsysteme aufzubauen. In zwei von drei Fällen erwies sich jedoch die Abtrennung der Produkte von Edukten bzw. Nebenprodukten als ernsthaftes Problem, das nicht abschließend gelöst werden konnte.

4. Biologische Prüfung

4.1. Agar-Diffusionstest

Sämtliche Verbindungen wurden in einem Agar-Diffusionstest an einer Auswahl von grampositiven und gramnegativen Bakterien sowie vier Pilzen auf ihre antibiotische bzw. antimykotische Aktivität untersucht. Aus den gewonnenen Ergebnissen lässt sich nur eine allgemeine grundsätzliche antimikrobielle Aktivität ableiten, für genauere quantitative Aussagen ist bei wirksamen Substanzen allerdings ein anschließendes umfangreicheres Screening notwendig.

Im Agar-Diffusionstest wurde an folgenden Mikroorganismen getestet:

Gramnegative Bakterien:	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas antimicrobia</i>
Grampositive Bakterien:	<i>Staphylococcus equorum</i> <i>Streptococcus entericus</i>
Hefen:	<i>Yarrowia lipolytica</i> <i>Candida glabrata</i>
Schimmelpilze:	<i>Aspergillus niger</i>
Dermatophyten:	<i>Hyphopichia burtonii</i>

Als Referenz für Antimykotika wurde Clotrimazol, für Antibiotika wurde Tetrazyklin verwendet.

Die exakte Durchführung des Agar-Diffusionstestes ist im Experimentellen Teil beschrieben.

Aus der folgenden Tabelle lassen sich die einzelnen Testergebnisse entnehmen:

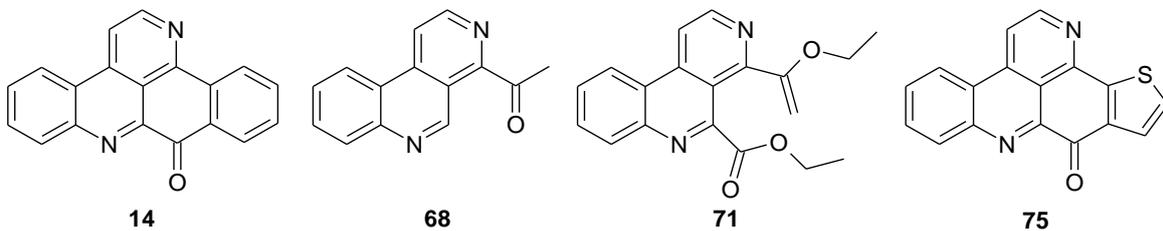
4 Biologische Prüfung

Substanz	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas antimicrobia</i>	<i>Staphylococcus equorum</i>	<i>Streptococcus entericus</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Hyphopichia burtonii</i>
Tetra- zyklin	28	30	30	38				
Clotri- mazol					18 TH 25 WH	19	14 TH 22 WH	19
1	--	--	--	--	--	--	--	15
2	--	--	--	--	--	--	--	--
3	--	--	--	--	--	--	--	--
4	--	--	--	--	--	--	--	--
5	--	--	--	--	--	--	--	--
6	--	--	--	--	--	7	--	14
7	--	--	--	--	--	--	--	--
9	--	10	--	15	--	12	--	--
12	--	--	--	--	--	--	--	--
14	--	--	20	8	--	20 WH	--	22 WH
23	--	--	--	--	--	--	8	--
26	--	--	--	--	--	--	--	--
27	--	--	--	--	--	--	--	--
29	13	8	--	--	--	--	--	--
31	--	--	--	--	--	--	--	--
47b	--	--	--	--	--	--	--	--
50	--	--	--	--	--	--	--	--
52	--	--	--	--	--	--	--	--
53	--	--	--	--	--	--	--	--
65	--	--	--	--	--	--	10 WH	--
67	--	--	--	--	--	--	--	--
68	--	--	12	11	10	10	17 TH 25 WH	16
69	--	--	--	--	--	--	--	--
71	--	--	10	10	--	7	13 TH 18 WH	12

73	--	--	--	--	--	--	--	--
75	--	--	--	--	10	--	--	--

Tabelle 8: Ergebnisse des Agar-Diffusionstests
(Die angegebenen Werte sind die Hemmhofdurchmesser in mm; WH = Wachstumshemmung, TH = Totalhemmung)

Im Agar-Diffusionstest zeigte der Großteil der synthetisierten Verbindungen keine nennenswerte Aktivität. Interessant sind lediglich die Verbindungen **14**, **68** und **71**:



Gegen die Keime *E. coli*, *Pseudomonas antimicrobia*, *Staphylococcus equorum* und *Streptococcus entericus* weist keine meiner hergestellten Verbindung signifikante antibiotische Aktivität auf, die im Bereich der Aktivität des Tetrazyklin liegt. Bei den antimykotischen Aktivitäten sind die Verbindungen **14**, **68** und **71** von Interesse. Gegen *Candida glabrata* weist **14** eine ähnliche Aktivität auf wie Clotrimazol. Gegen die Pilzstämmen *Aspergillus niger* und *Hyphopichia burtonii* wirken die Verbindungen **68** und **71** mit vergleichbarer Aktivität wie Clotrimazol. Überraschend ist die mangelnde antimykotische Aktivität von **75**, trotz der großen strukturellen Ähnlichkeit mit **14**. Interessant wäre in diesem Fall, **75** an weiteren Pilzstämmen zu testen, um herauszufinden, ob die Veränderung der Struktur lediglich zu einer Verschiebung des Wirkspektrums führt, oder ob die antimykotische Aktivität im Ganzen abgeschwächt bzw. aufgehoben ist. Da die entsprechende Verbindung mit Sauerstoff statt Schwefel in Ring D (**79**) nicht in ausreichenden Mengen synthetisiert werden konnte, war eine biologische Testung dieser Verbindung leider nicht möglich.

4.2. MTT-Test

Zur Bestimmung der zytotoxischen Aktivität der Verbindungen wurden sämtliche Substanzen einem MTT-Test unterzogen¹²⁵. Als Messverfahren dient dabei ein kolorimetrischer Assay nach Mosmann¹²⁵, mit dessen Hilfe sich Rückschlüsse auf die Zellviabilität ziehen lassen. Verfahrensgrundlage ist die Umsetzung des blassgelben Tetrazoliumsalses 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT) zu einem blauen Formazan (Abb. 118).

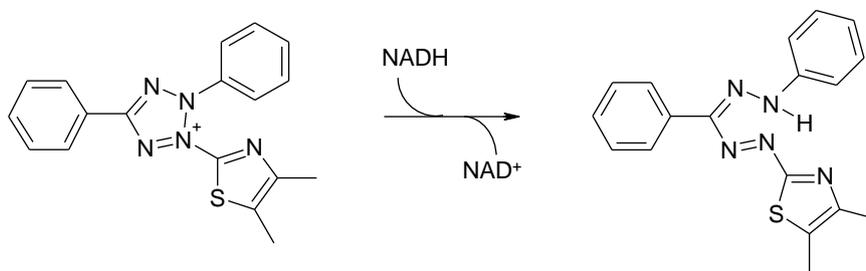
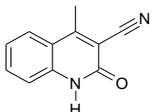
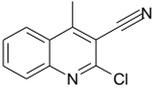
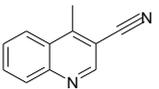
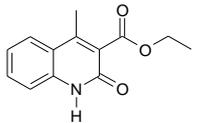
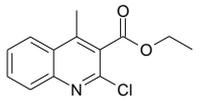
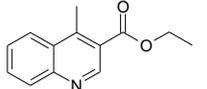
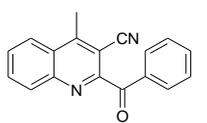
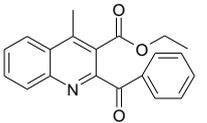
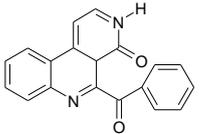
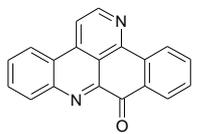
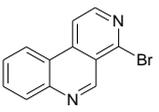
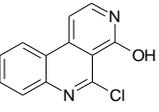


Abb. 118: Umsetzung des blassgelben MTT zum blauen Formazan

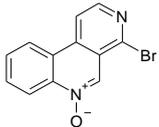
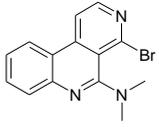
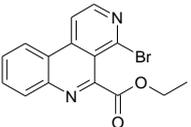
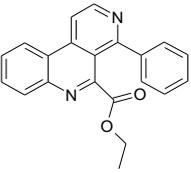
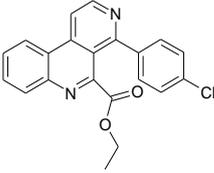
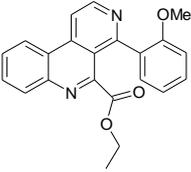
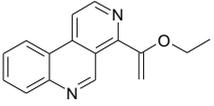
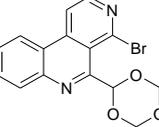
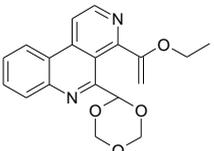
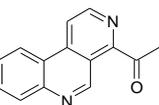
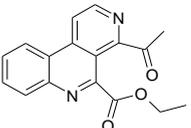
Da nur lebende Zellen Reduktionsäquivalente als NADH bzw. NADPH biosynthetisieren und bereitstellen können, kann die Reaktion und der Farbwechsel durch die Reduktion des MTT auch nur im Cytosol lebender Zellen ablaufen. Die Färbung kann damit durch photometrische Messung als Maßstab für die Zellviabilität herangezogen werden. Der MTT-Test wurde an humanen Leukämiezellen der Zelllinie HL-60 durchgeführt.

Die exakte Durchführung des MTT-Testes ist im Experimentellen Teil beschrieben. Aus der folgenden Tabelle lassen sich die einzelnen Testergebnisse entnehmen:

4 Biologische Prüfung

Substanz	IC_{50} -Wert (μM)	
1	 <chem>Cc1c(C#N)c(=O)[nH]c2ccccc12</chem>	> 100
2	 <chem>Cc1c(C#N)c(Cl)n(c1)c2ccccc2</chem>	> 100
3	 <chem>Cc1c(C#N)nc2ccccc12</chem>	> 100
4	 <chem>CCOC(=O)c1c(C#N)c(=O)[nH]c2ccccc12</chem>	> 100
5	 <chem>CCOC(=O)c1c(C#N)c(Cl)n(c1)c2ccccc2</chem>	> 100
6	 <chem>CCOC(=O)c1c(C#N)nc2ccccc12</chem>	48
7	 <chem>Cc1c(C#N)c(=O)c2ccccc2[nH]1</chem>	37
9	 <chem>CCOC(=O)c1c(C#N)c(=O)[nH]c2ccccc12</chem>	28
12	 <chem>Cc1c(C#N)c(=O)c2ccccc2[nH]1</chem>	> 100
14	 <chem>Cc1c(C#N)c(=O)c2ccccc2[nH]1</chem>	16
23	 <chem>Cc1c(Br)nc2ccccc12</chem>	56
26	 <chem>Cc1c(O)c(Cl)n(c1)c2ccccc2</chem>	> 100

4 Biologische Prüfung

27		32
29		> 100
47b		> 100
50		> 100
52		> 100
53		54
63		20
65		> 100
67		> 100
68		25
69		36

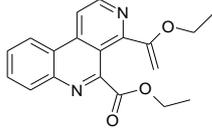
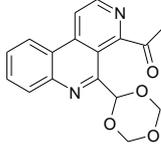
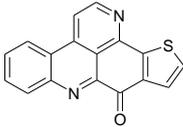
71		33
73		> 100
75		> 100

Tabelle 9: Ergebnisse des MTT-Testes

Zusammenfassend lässt sich aus der Tabelle lesen, dass eine signifikante Zytotoxizität bei keiner der von mir synthetisierten Verbindungen zu erkennen war. Erstaunlich ist diese Tatsache bei Verbindung **75**. Nachdem bei dieser Verbindung ein pentazyklisches System vorliegt, war davon auszugehen, dass analog dem Ascididemin und Desazaascididemin (AK 37, **14**) eine zytotoxische Wirkung auftreten müsste. Je nach Zelllinie weist Verbindung **14** eine Zytotoxizität zwischen 30 μM und 130 nM auf¹²⁶. Begründen lässt sich das Wegfallen der Zytotoxizität zum Einen mit der schlechten Löslichkeit von **75**, zum Anderen aber auch mit der geänderten Struktur hin zum Thiophen in Ring A des Molekülgerüsts. Der Arbeitskreis um Kashman¹²⁶ hat bereits zahlreiche Struktur-Wirkungs-Studien an Pyridoacridinen analysiert und festgestellt, dass eine Veränderung des Ringsystems elementare Wirkungsveränderungen nach sich ziehen kann. So ist ein Austausch des Pyridinringes als Ring A beim Ascididemin hin zu einem Benzolring als Ring A bei Verbindung **14** dafür verantwortlich, dass **14** keine reaktiven Sauerstoffspezies mehr bildet, dafür aber die TOPO-I hemmt. Eine Veränderung der Struktur zu **75** scheint die zytotoxische Wirkung aufzuheben. Dies kann allerdings auch an der schlechten Löslichkeit der Verbindung in Lösungsmitteln liegen, die zum MTT-Test herangezogen werden können.

Auffällig ist darüber hinaus, dass nach **14** die Benzonaphthyridin-Derivate noch die stärkste Zytotoxizität aufweisen. Dabei ist festzustellen, dass die Carbonsäureethyl-ester-Seitenkette in Position 5 der Benzonaphthyridine die Toxizität herabsetzt. So zeigen die Verbindungen **47b**, **50**, **52** und **53** entweder keine oder nur eine geringe zytotoxische Wirkung auf.

Zusammenfassend lässt sich zu den Ergebnissen des Agar-Diffusionstests und des MTT-Tests sagen, dass einzelne Verbindungen signifikante biologische Aktivitäten zeigen. Allerdings zeigt ein Großteil der Verbindungen keinen Effekt. Allerdings ist bei Marshall und Barrows¹²⁶ beschrieben, wie vielfältig die biologischen Aktivitäten von Pyridoacridinen ausfallen. Sie reichen von antibiotischer und antimykotischer Wirkung über zytotoxische Wirkung, durch TOPO-I-Hemmung und DNA-Interkalation, bis hin zu antiparasitärer Wirkung durch Bildung reaktiver Sauerstoffspezies. Durch die von uns durchgeführten Tests auf antimykotische und zytotoxische Aktivität ist zwar ein gutes Wirkspektrum abgedeckt, doch ließen sich durch weiterführende Test noch mehr Aussagen über die biologischen Aktivitäten machen. Aufgrund der bereits oben erwähnten Vielfalt an Aktivitäten sollte demnach eine mangelnde Aktivität meiner Substanzen in unseren Tests nicht überbewertet werden. Interessant wären weitergehende Tests bezüglich der antiviralen Aktivität der Verbindungen. Aufgrund der zunehmenden Bedeutung von HIV sind Verbindungen, die eine Virusreplikation verhindern, dennoch aber nicht-toxisch auf die Wirtszelle wirken, extrem interessant. Einige Pyridoacridine weisen bereits antivirale Aktivität, sowohl gegen Herpes simplex- als auch gegen HI-Viren, auf. Für meine Verbindungen könnte somit ebenfalls Potential auf biologische Wirksamkeit in diesem Bereich liegen, den wir leider im Rahmen dieser Arbeit nicht austesten konnten.

5. Zusammenfassung

Das Pyridoacridin-Grundgerüst ist das Herzstück einer Reihe biologisch aktiver Alkaloide aus marinen Organismen. Da diese Alkaloide aus den natürlichen Quellen nur in geringsten Mengen zugänglich sind, lassen sich die für eine umfassende biologische Prüfung erforderlichen Substanzmengen nur durch Totalsynthese gewinnen. Für das Studium von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen sollten diese Synthesen zudem die Möglichkeit eröffnen, sehr variabel Strukturmodifikationen an den Molekülen vorzunehmen.

Ziel dieser Arbeit war es neuartige Synthesewege zu Pyridoacridinen vom Ascididemin-Typ zu entwickeln. Diese sollten, im Gegensatz zum bewährten Syntheseweg nach Bracher¹⁵, die Diversität der Pyridoacridin-Struktur erhöhen und v.a. die Möglichkeit bieten, den Aromaten des Ringes A zu variieren. Dabei sollten die Edukte möglichst einfach herzustellen bzw. käuflich zu erwerben sein. Besonders die Ausgangssubstanzen für Ring A sollten, soweit möglich, kommerziell verfügbar sein. Als Zielstruktur wurde Verbindung **14**, ein Desazaanalogon des Ascididemin (Abb. 119) ausgewählt. Diese Verbindung, in der der Ring A ein Benzolring statt eines Pyridinrings ist, ist ein potenter Inhibitor der Topoisomerase I.

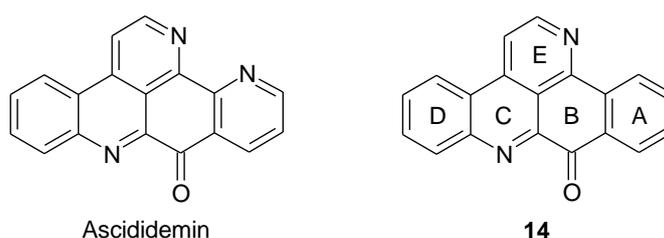


Abb. 119: Ascididemin und AK 37 (**14**)

Der zunächst angedachte Syntheseweg über den Chinolinester **6** (Abb. 120) konnte leider nicht bis zur Zielstruktur verwirklicht werden. Bei diesem Syntheseweg wurde, ausgehend von 2-Aminoacetophenon und Malonsäureester der Chinolinester **6** hergestellt. An diesen konnte über eine Minisci-Reaktion ein Benzoylrest an Position 2 angefügt werden. Der anschließende Ringschluss über eine intramolekulare säurekatalysierte

talysierte Acylierung gelang leider nicht, weshalb diese Route wieder verlassen wurde.

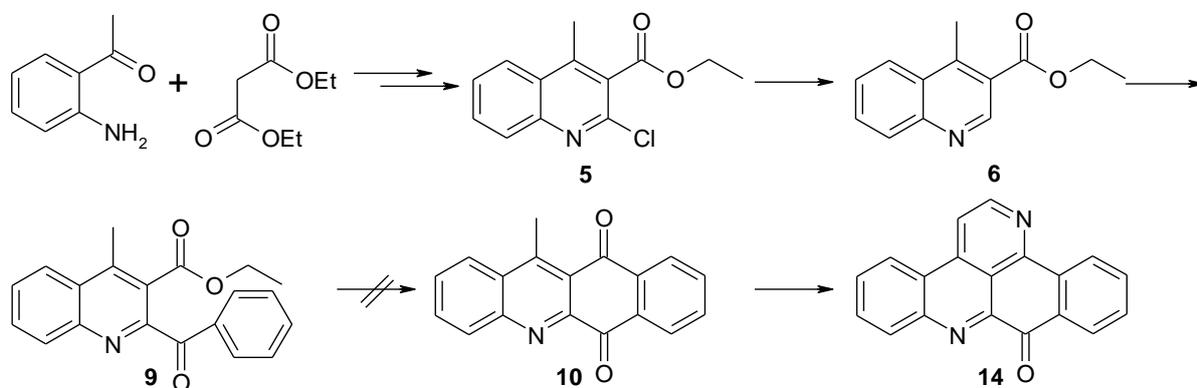
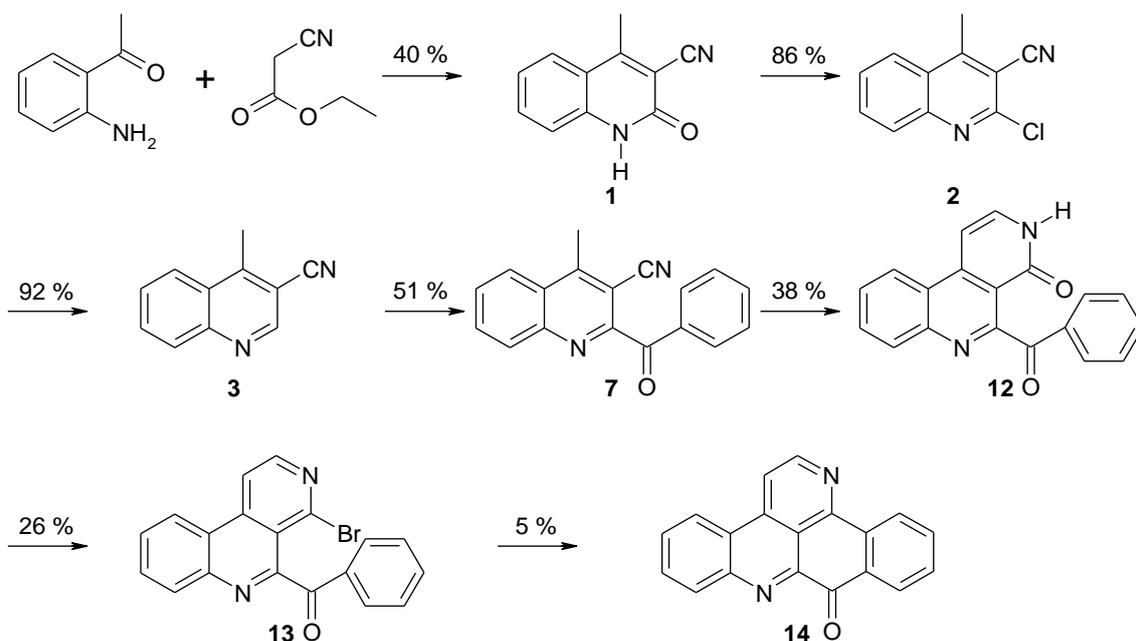


Abb. 120: Erfolgreiche Syntheseroute über den Chinolinester **6**

Demselben Prinzip folgten die ersten Schritte einer weiteren Syntheseroute. Hier wurde aus 2-Aminoacetophenon und Cyanessigsäureethylester mit Mikrowellentechnik das Cyanochinolon **1** hergestellt und weiter zum Cyanochinolin **3** umgesetzt (Abb. 121). Die freie Position C-2 von Verbindung **3** ist der Minisci-Reaktion zugänglich. Nach langwierigen Optimierungsversuchen gelang die Benzoylierung mit Benzaldehyd als Radikalpräkursor gut, allerdings versagte diese Methode bereits beim Austausch von Benzaldehyd gegen andere aromatische Aldehyde. Es wurde darüber hinaus versucht, weitere aromatische Acylreste mittels Umpolungsreaktionen in Verbindung **2** einzuführen, aber auch diese Versuche misslangen. Mit dem Benzoylderivat **7** wurde diese Reaktion bis zum Ende entwickelt. Zuerst wurde der spätere Ring E aufgebaut, indem **7** mit DMF-Acetal und Säure zum anellierten Pyridon **12** umgesetzt und im Anschluss mit Phosphoroxobromid bromiert wurde (Abb. 121). Versuche zum Ringschluss von **13** wurden erfolglos mit Palladium-Katalyse und photochemisch unternommen. Gelingen ist die Zyklisierung zum Pyridoacridin **14** schließlich, wenn auch in schlechter Ausbeute, über einen radikalischen Ringschluss mit Tributylzinn/AIBN.

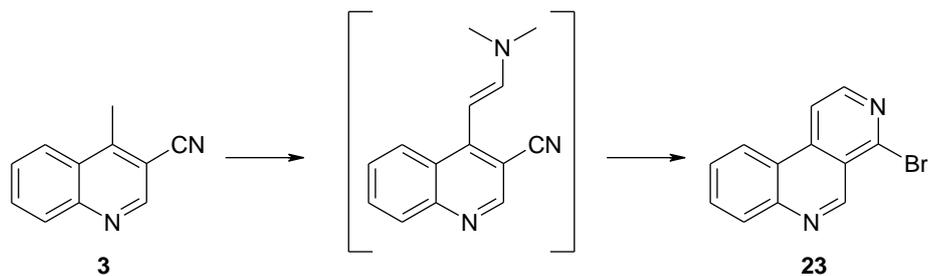
Somit war ein erster, wenn auch wenig effektiver, neuer Zugang zum Pyridoacridin-Grundgerüst gelungen.

Abb. 121: Erster neuer Zugang zum Pyridoacridin **14**

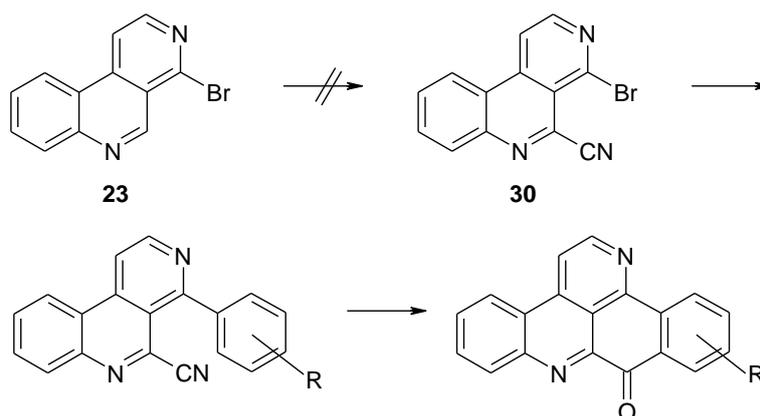
Ferner wurde die Minisci-Reaktion an **3** mit 2-Brombenzaldehyd statt mit Benzaldehyd durchgeführt. Das resultierende 2-Brombenzoyl-Analogon von **7** hätte prinzipiell Optionen für alternative Cyclisierungsmethoden eröffnet. Da die Ausbeute dieser Minisci-Reaktion allerdings nur unzureichend (6 %) für einen derart zentralen Schritt war, wurde auch diese Route nicht weiter verfolgt.

Mit der in Abb. 121 dargestellten Route war es zwar gelungen, das Desazaanalogon von Ascididemin herzustellen, allerdings eröffnete dieser Weg nicht die erstrebte Diversität im Molekül. Dieser Weg blieb damit allein Verbindung **14** vorbehalten.

Um die erwünschte Diversität der Zielmoleküle besser erreichen zu können, wurde ein neuer Ansatz verfolgt und zunächst 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**23**) hergestellt (Abb. 122). Aus dem Chinolin **3** konnte durch Reaktion mit Brederecks Reagenz zu einem Enamin und anschließende Zyklisierung mit Bromwasserstoff in nahezu quantitativer Ausbeute 4-Brombenzonaphthyridin synthetisiert werden (Abb. 122). Dieses stellte den zentralen Baustein meiner weiteren Synthesen dar.

Abb. 122: Synthese des zentralen Bausteins 4-Brombenzonaphthyridin (**23**)

Die Versuche, **23** zu 4-Brom-5-cyanobenzonaphthyridin (**30**) umzusetzen, lieferten das gewünschte Produkt nur in Spuren. Deshalb wurde die geplante Route, das Brom im Anschluss mittels Palladium-katalysierter Kreuzkupplungen durch aromatische Substituenten zu ersetzen und dann den Ring C säurekatalysiert aufzubauen, eingestellt (Abb. 123).

Abb. 123: Geplante Syntheseroute über 4-Brom-5-cyanobenzonaphthyridin (**30**)

Die unsubstituierte Position 5 des 4-Brombenzonaphthyridins **23** bot einen Angriffspunkt für Minisci-Reaktionen, dies eröffnete die Möglichkeit, regioselectiv C₁-Bausteine (z.B. Carbonsäure, Ester, Aldehyd) mittels Minisci-Reaktion an C-5 einzuführen. Zum anderen ermöglichte der Bromsubstituent in Position 4 die Einführung variabler aromatischer Reste mittels Palladium-katalysierter Kreuzkupplungen. Darüberhinaus sollte es im weiteren Verlauf möglich sein, den mittels Minisci-Reaktion eingeführten C₁-Baustein elektrophil am aromatischen Rest angreifen zu lassen und damit einen Ringschluss zum Pentazyklus durchzuführen. Als Substrat für Minisci-Reaktionen besitzt **23** mit C-2 und C-5 prinzipiell zwei mögliche Angriffspunkte für nukleophile Radikale. Da an Position 4 allerdings ein elektronenziehender

Bromsubstituent ist, wird der Stickstoff in Position 3 nicht nennenswert protoniert. Verbindung **23** kann daher regioselektiv mittels Mitsunobu-Reaktion an C-5 substituiert werden. Gelungen ist nach gründlicher Optimierung der Reaktionsbedingungen die Einführung eines Ester- und eines 1,3,5-Trioxanyl-Substituenten, jeweils überraschenderweise über eine Dihydroverbindung als Zwischenstufe. Nicht gelungen ist dagegen die Einführung von Acetyl-, Benzoyl- und Amid-Substituenten in **23**. Auch war es nicht möglich, den Trioxan-Substituenten in einen freien Aldehyd und den Estersubstituenten in eine freie Carbonsäure zu überführen. Von zentraler Bedeutung war für die nachfolgenden Arbeiten der Ethylester-Substituent am C-5 der Verbindung **47b** (Abb. 124). In der Folge gelang es über Suzuki-Kupplungen eine Reihe aromatischer und heteroaromatischer Reste an Position 4 der Verbindung **47b** einzuführen (Abb. 124). Damit war die gewünschte Diversität bis zu diesem Punkt erreicht. Mit den Produkten der Suzuki-Kupplung wurden zahlreiche Zyklisierungsversuche zu pentazyklischen Pyridoacridinen unternommen. Erste Versuche zur säurekatalysierten intramolekularen Acylierung schlugen sowohl mit Polyphosphorsäure als auch mit deren Ester und mit konzentrierter Schwefelsäure fehl. Auch die Versuche, nach Hydrolyse des Esters **50** zur freien Carbonsäure eine intramolekulare säurekatalysierte Acylierung durchzuführen, führten zu keinem Ergebnis. Entweder kam es zu keiner Umsetzung des Esters oder die gebildete Carbonsäure decarboxylierte.

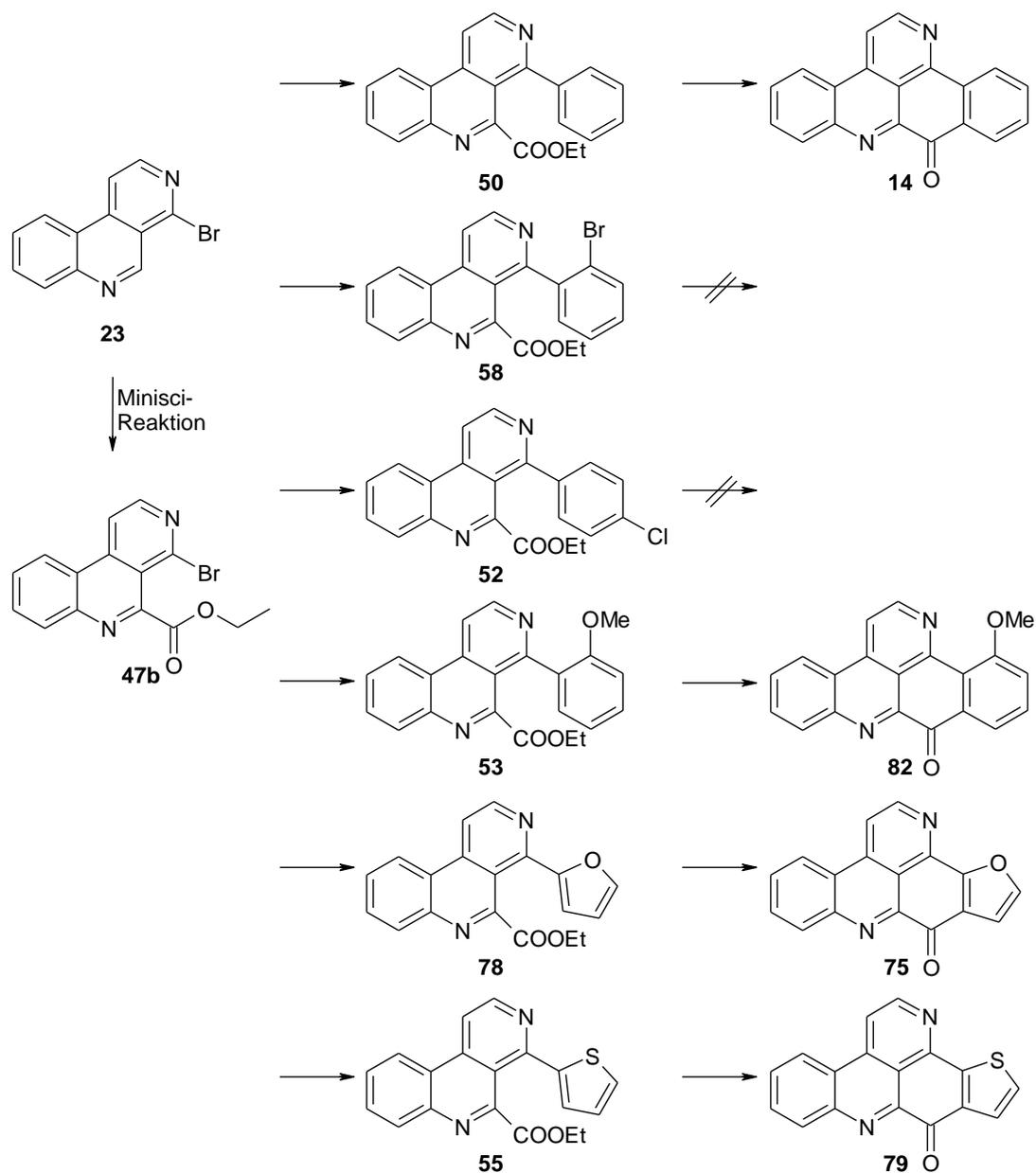


Abb. 124: Überblick über die erfolgreiche Einführung des späteren Ringes A mittels Suzuki-Kupplung und die Zyklisierungen zu Pyridoacridinen und Analoga

Des Weiteren wurden Versuche unternommen, aus dem Suzuki-Produkt **50** über eine direkte Metallierung („remote metalation“) der ortho-Position C-2' des neu eingeführten Phenylrests zu Pyridoacridinen zu gelangen. Die elektrophile Esterfunktion sollte dann spontan von dem metallierten Aromaten angegriffen und somit der Pentazyklus aufgebaut werden (Abb. 125). Aber auch diese Versuche führten nicht zu dem gewünschten Produkt **14**.

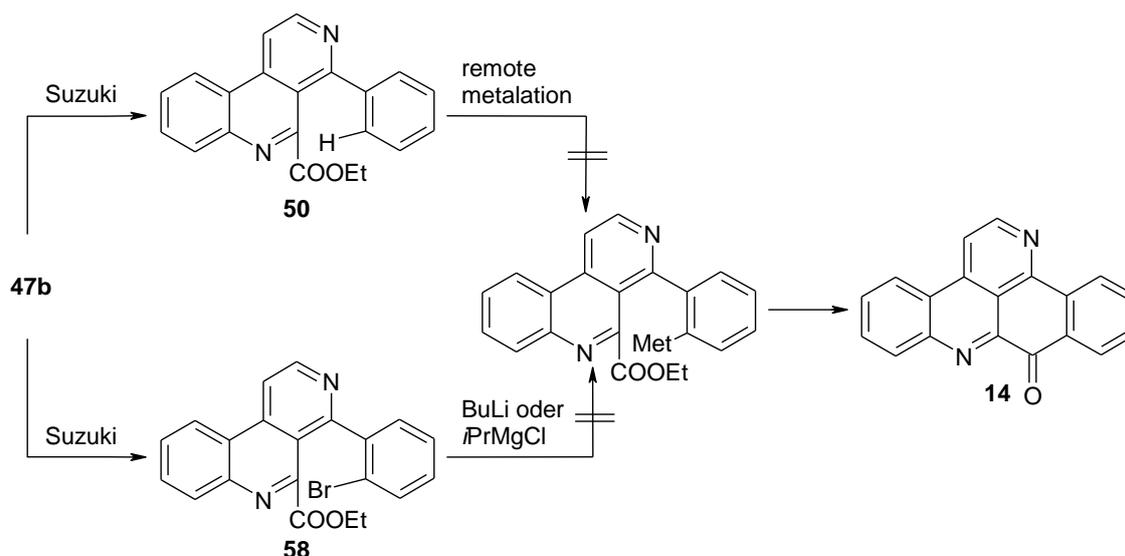


Abb. 125: Ringschlussversuche mittels „remote metalation“ (oben) und Brom-Metall-Austausch (unten)
(Met = Li oder MgHal)

Da es auch gelang, über eine Suzuki-Kupplung einen 2-Bromphenylsubstituenten in **47b** einzuführen, kamen noch weitere Ringschlussmethoden über metallorganische Intermediate in Frage. Die Versuche, den Pentazyklus **14** ausgehend von **58** über einen Brom-Lithiumaustausch oder eine Grignard-Reaktion mit *i*-PrMgCl und anschließende spontane Zyklisierung **58** herzustellen, verliefen allerdings ebenfalls erfolglos (Abb. 125).

Auch mit dem Hendrickson-Reagenz (Triphenylphosphoniumanhydrid; POP-Reagenz) gelang es nicht, die Estergruppe für eine intramolekulare acylierung zu aktivieren.

Schließlich gelang es mit Hilfe von Trifluormethansulfonsäure an einer Reihe von 4-Arylbenzonaphthyridinestern die intramolekulare säurekatalysierte Acylierung zu Pyridoacridinen doch noch durchzuführen. An der Versuchsreihe kann man erkennen, dass ein elektronenreicher Aromat an C-4 Voraussetzung für den Ringschluss ist (Abb. 124). Die Säurelabilität des Furanringes senkt die Ausbeute von **75** beträchtlich, sodass von dieser Verbindung nur Spuren isoliert werden konnten. Auch die Methoxygruppe neigt zur Hydrolyse. Daher fiel auch die Ausbeute beim Ringschluss von Verbindung **53** zu **82** beträchtlich ab.

Der gesamte neu entwickelte Syntheseweg zu Pyridoacridinen und Analoga ist in der folgenden Darstellung noch einmal zusammengefasst:

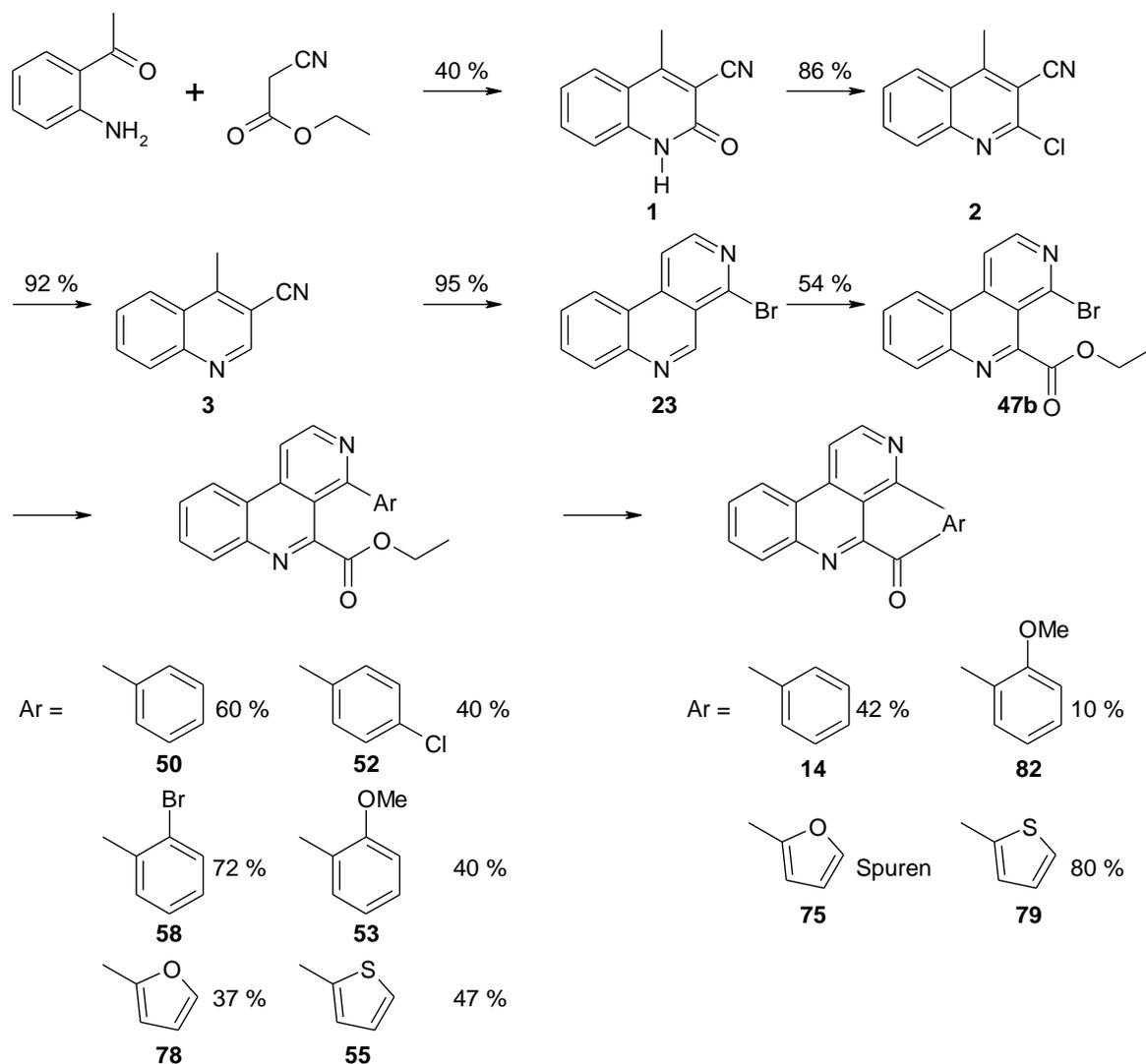


Abb. 126: Überblick über den entwickelten Syntheseweg zu Pyridoacridinen und Analoga

Mit der Entwicklung dieses Syntheseweges ist es gelungen, einen variablen Weg zu neuen Pyridoacridinen zu erhalten.

Neben den vorangehend beschriebenen Versuchen, aromatische und heteroaromatische Reste mittels Suzuki-Kupplung in Verbindung **47b** einzuführen, wurden auch Versuche zur Stille-Kupplung an dieser Substanz durchgeführt. Mit dieser Palladium-katalysierten Kreuzkupplung ist es gelungen, über einen Ethoxyvinylether einen Acetylrest in Position 4 des Brombenzonaphthyridin **23** einzuführen (Abb. 127).

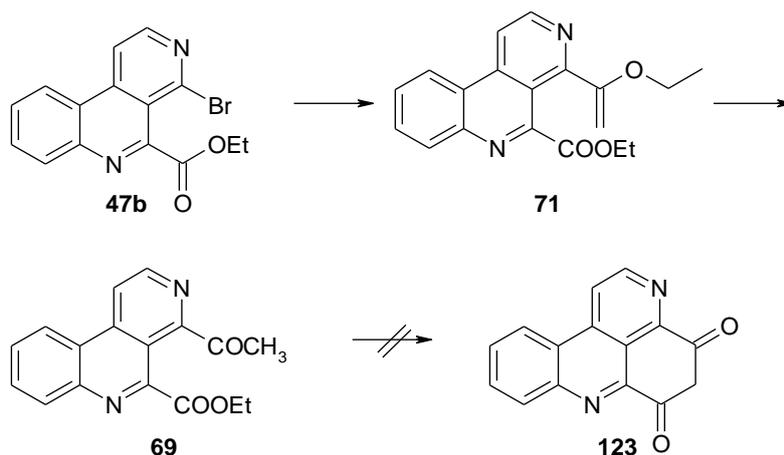
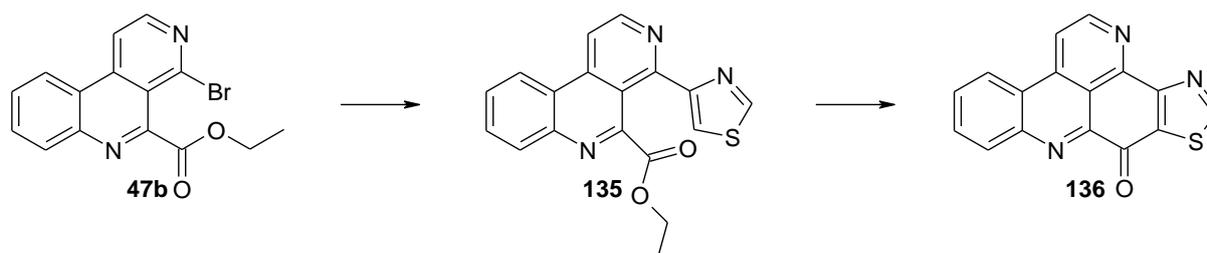


Abb. 127: Versuch der Synthese von tetrazyklischen Pyridoacridinen

Die Versuche, diese Zwischenstufen zu einem Tetrazyklus (**123**) zu schließen, misslingen allerdings. An Stufe **123** wäre es möglich gewesen, weitere Funktionalisierungen durchzuführen, um noch ausgedehntere Ringsysteme zu erhalten. Die Versuche dazu wurden allerdings eingestellt.

Über den in Abb. 126 dargestellten Syntheseweg sollte auch der Naturstoff Kuanoniamin A (**136**) synthetisiert werden. Allerdings scheiterte diese Synthese an der Einführung des Thiazol-Substituenten mittels Stille-Kupplung in Verbindung **47b**. Die Synthese dieses Naturstoffes wurde daher nicht weiter verfolgt.

Abb. 128: Geplante Synthese von Kuanoniamin A (**136**)

Der bereits eingangs beschriebene Chinolinester **5** wurde auch zur Synthese von Hetero-Analoga von Pyridoacridinen genutzt. Hierzu wurden ausgehend vom Chlorchinolin **5** Analoga synthetisiert, die an Position 9 statt der Carbonylgruppe Stickstoff-, Sauerstoff- bzw. Schwefelatome enthalten (Abb. 129).

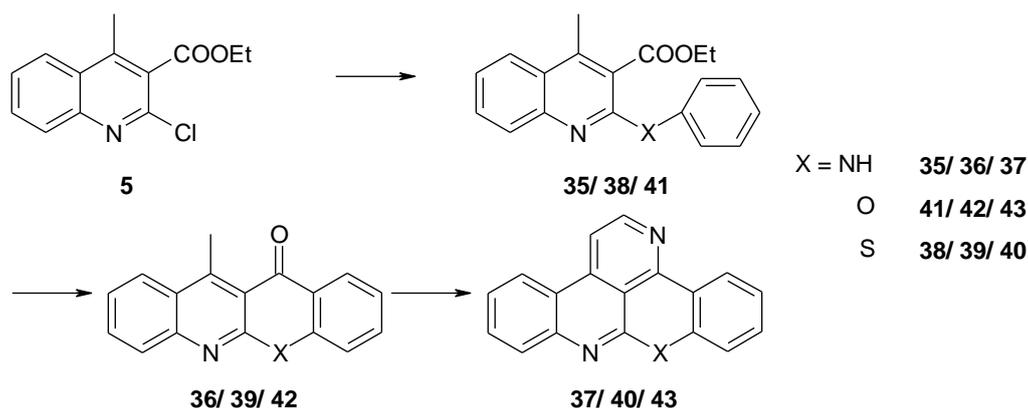
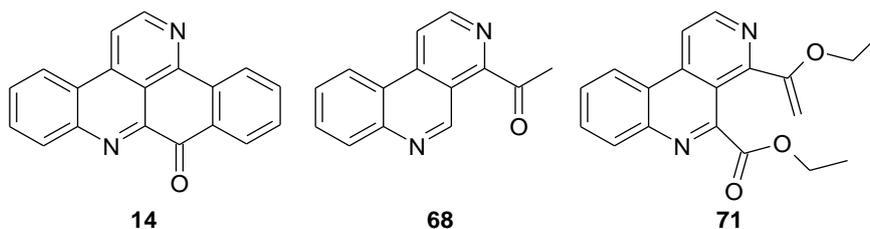


Abb. 129: Synthese weiterer Ascidiemin-Analoga

In einem ersten Schritt wurde dazu jeweils in einer $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ -Reaktion ein Anilin-, Phenoxy- oder Phenylthio-Substituent eingeführt. Bei dieser Versuchsreihe ließ sich die darauf folgende säurekatalysierte intramolekulare Acylierung zu den Tetrazyklen **36**, **39** und **42** problemlos verwirklichen. Der anschließende Aufbau des Ringes E erfolgte über Enamine, die mit Bredericks Reagenz generiert wurden. Anschließend erfolgte mit Ammoniumacetat der Ringschluss zu den Pentazyklen **37**, **40** und **43**.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es gelungen ist, einen neuen Syntheseweg zu Pyridoacridinen zu entwickeln. Dieser ermöglicht mehr Variabilität im Ring A als dies mit dem eingangs beschriebenen Syntheseweg zu Ascidiemin nach Bracher (Abb. 5) der Fall ist. Mit diesem neu entwickelten Weg war es möglich, einige bisher nicht in der Literatur beschriebene pentacyclische Pyridoacridin-ähnliche Grundgerüste herzustellen. Darüber hinaus ist es gelungen, mit 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) eine Substanz zu erhalten, die als Ausgangsverbindung weiterer Synthesewege zu Pyridoacridinen dienen kann. In einer Versuchsreihe wurden an Verbindung **23** Machbarkeit und Grenzen der Minisci-Reaktion aufgezeigt. Abschließend ist es gelungen, Hetero-Analoga der Pyridoacridine zu synthetisieren, deren Grundgerüste bisher ebenfalls noch nicht in der Literatur beschrieben sind.

Eine Auswahl der synthetisierten Verbindungen wurde der biologischen Prüfung unterzogen. Im Agar-Diffusionstest zeigte der Großteil der getesteten Verbindungen keine nennenswerte Aktivität. Nennenswerte antimikrobielle Eigenschaften zeigen lediglich die Verbindungen **14**, **68** und **71**.



Im MTT-Test auf Zytotoxizität fiel keine der getesteten Verbindungen durch besondere Aktivität auf. Da nach Marshall¹²⁶ Pyridoacridine vielfältige weitere biologische Aktivitäten aufweisen können, werden die hier beschriebenen Verbindungen zusammen mit Kooperationspartnern einem umfassenden Screening zugeführt. Die Ergebnisse hierzu liegen noch nicht vor.

6. Experimenteller Teil

6.1. *Allgemeine Angaben*

Schmelzpunkte

Zur Messung der Schmelzpunkte wurde die Schmelzpunktapparatur B-540 (Fa. Büchi, Flawil, Schweiz) verwendet. Schmelzpunkte werden in °C angegeben und sind nicht korrigiert.

Elementaranalysen

Zur Elementaranalytik der Verbindungen wurde der CHN-Elementaranalysator Rapid (Fa. Heraeus, Hanau, Deutschland) und der Elementaranalysator Vario EL (Fa. Varian, Palo Alto, USA) verwendet.

IR-Spektren

IR-Spektren mit dem JASCO FT/IR-410 (Fa. JASCO, Japan) und dem IR-Spektrometer FT-IR Paragon 1000 (Fa. Perkin-Elmer, Wellesley, USA) als KBr-Presslinge vermessen.

Massenspektren

Massenspektren wurden mit der Hewlett Packard 5989 A MS-Engine aufgenommen. Die Elektronenstoßionisation (EI) wurde bei 70 eV gemessen und die Chemische Ionisation (CI) mit Methan als Reaktandgas (Fa. Agilent Technologies, Palo Alto, USA) durchgeführt. Spektren mit Elektronensprayionisation (ESI) wurden mit einem API 2000 (Fa. Applied Biosystems, Foster City, USA) gemessen. Für hochauflösende Massen wurde das GC/MS-System JMS-GCmate II (Fa. Jeol, Peabody, USA) und die Ionenstoßionisation verwendet.

NMR-Spektren

NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern Jeol GSX 400 (^1H NMR: 400 MHz, ^{13}C NMR: 100 MHz) bzw. Jeol JNM-RX 500 (^1H NMR: 500 MHz, ^{13}C NMR: 125 MHz) aufgenommen. Die in ppm angegebenen chemischen Verschiebungen δ be-

ziehen sich auf Tetramethylsilan (TMS, $\delta = 0.00$ ppm) als internen Standard. Die Kopplungskonstanten werden in Hz angegeben. Als Lösungsmittel dienten CDCl_3 , DMSO-d_6 bzw. $\text{CF}_3\text{-COOD}_6$.

Chromatographische Methoden

Für die dünnschichtchromatographische Trennung werden Polygram SIL G/UV₂₅₄ Fertigfolien (Fa. Macherey-Nagel, Düren, Deutschland) verwendet, die eine 0.2 mm Kieselgelbeschichtung mit Fluoreszenzindikator aufweisen.

Für die Flashsäulenchromatographie (FSC) wurde als Sorbens Kieselgel 60 mit der Korngröße 0.040 – 0.063 mm (Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland) verwendet. Das jeweils eingesetzte Fließmittel(gemisch) wird an entsprechender Stelle im Experimentellen Teil beschrieben. Bei den angegebenen Mischungsverhältnissen handelt es sich um Volumenanteile.

Mikrowellensynthesen

Die Mikrowellensynthesen wurden in dem „single-mode“-Mikrowellenreaktor Discover (Fa. CEM, Matthews, USA) durchgeführt. Die verwendeten Mikrowellenbedingungen sind bei der jeweiligen Synthesevorschrift explizit angegeben.

Lösungsmittel

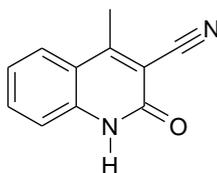
Die angegebenen Lösungsmittel wurden in handelsüblicher Qualität ohne Vorbehandlung eingesetzt.

Photochemische Synthesen

Die photochemischen Synthesen wurden mit der UV-Lampe HPK 125 (Fa. Philips, Belgien) durchgeführt.

6.2. Beschreibung der Substanzen

6.2.1. 4-Methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-carbonitril (1)

 $C_{11}H_8N_2O$ $M_r = 184.2$

Variante A: Thermische Synthese nach Camps¹⁴

Zu 10.0 g (73.9 mmol) 2-Aminoacetophenon werden 10.0 g (88.4 mmol) Cyanessigsäureethylester gegeben. Der Ansatz wird bei 200 °C im Ölbad 1 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz abgekühlt und mit 50 mL Ethanol versetzt. Es entsteht ein heller Niederschlag, welcher abfiltriert wird. Um die Ausbeute zu erhöhen, kann der Überstand nochmals mit 5 g Cyanessigsäureethylester versetzt werden und weitere 1.5 h auf 200 °C erhitzt werden.

Zum Aufreinigen des Rückstandes wird dieser in Dichlormethan und anschließend in Petroleumbenzin suspendiert und als weiße Kristalle abgetrennt und getrocknet.

Ausbeute: 5.44 g (40 %)

weiße Nadeln

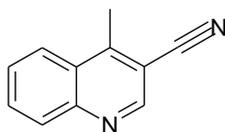
Variante B: Mikrowellenunterstützte Synthese

Zu 5.0 g (36.9 mmol) 2-Aminoacetophenon werden 5.0 g (44.2 mmol) Cyanessigsäureethylester gegeben. Als Katalysator werden 50 mg NH_4Cl zugesetzt. Der Ansatz wird in einem Mikrowellenreaktor 7 min bei 300 W bestrahlt. Als zulässige Maximaltemperatur werden 400 °C eingestellt. Nach Abkühlen des Ansatzes wird dieser mit 50 mL Ethanol versetzt. Der helle entstandene Rückstand wird abfiltriert und mit Dichlormethan und Petroleumbenzin gewaschen.

Ausbeute: 1.4 g (21 %)

weiße Nadeln

Schmelzpunkt: 305 °C (Literatur¹⁴: 320 °C)**Elementaranalyse:** berechnet: C: 71.72 H: 4.39 N: 15.21
gefunden: C: 71.58 H: 4.27 N: 15.01**¹H NMR (*d*₆-DMSO):** δ (ppm) = 12.32 (s, 1 H, 1-H), 7.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 5-H), 7.67 (dd, $J = 7.7/8.5$ Hz, 1 H, 7-H), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 8-H), 7.30 (dd, $J = 7.7/8.1$ Hz, 1 H, 6-H), 2.70 (s, 3 H, CH₃)**¹³C NMR (*d*₆-DMSO):** δ (ppm) = 158.70 (C-2), 158.49 (C-4), 139.06 (C-8a), 133.71 (C-7), 126.53 (C-5), 122.87 (C-6), 118.03 (C-4a), 116.11 (C-8), 115.59 (CN), 105.94 (C-3), 18.19 (CH₃)**IR (KBr-Pressling):** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3147, 3087, 3012, 2971, 2944, 2894, 2854, 2221, 1963, 1660, 1633**MS (CI):** m/z (%) = 185 (100, [M + H]⁺)**MS (EI):** m/z (%) = 184 (100, M⁺), 156 (75), 128 (18)

6.2.2. 4-Methylchinolin-3-carbonitril (3)

$C_{11}H_8N_2$
 $M_r = 168.2$

1.5 g (7.4 mmol) 2-Chlor-4-methylchinolin-3-carbonitril (**2**) werden mit 0.8 g Natriumacetat versetzt und in ca. 80 mL Methanol suspendiert. Zum Ansatz werden ca. 20 mg Palladium-Kohle (10 %) gegeben und der Ansatz 24 h bei Raumtemperatur und Normaldruck unter H_2 -Atmosphäre hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators erhält man eine gelb-grüne Lösung, die nach Abrotieren des Methanols einen gelben Rückstand bildet. Die Aufreinigung geschieht mittels Flashsäulenchromatographie über Kieselgel (Fließmittel: Dichlormethan : Ethylacetat = 5:1).

Ausbeute: 1.2 g (92%)

blaßgelbe Nadeln

Schmelzpunkt: 142 °C (Literatur¹⁵: 141 °C)

Elementaranalyse: berechnet: C: 78.54 H: 4.80 N: 16.66
gefunden: C: 77.72 H: 4.61 N: 16.44

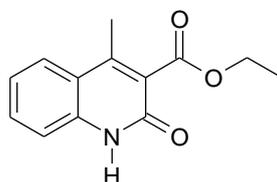
1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.95 (s, 1 H, 2-H), 8.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 8-H), 8.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, 5-H), 7.86 (dd, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 7-H), 7.67 (dd, $J = 8.8$ Hz, 1 H, 6-H), 2.98 (s, 3 H, $-CH_3$)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 150.91 (C-8a), 148.88 (C-2), 148.30 (C-4), 132.18 (C-7), 130.48 (C-8), 128.19 (C-6), 126.45 (C-4a), 124.46 (C-5), 116.97 (CN), 107.26 (C-3), 18.08 (CH_3)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3050, 2919, 2223, 1967, 1943, 1866, 1832, 1635, 1612, 1583

MS (CI): m/z (%) = 169 (100, [M + H]⁺), 156 (14), 321 (25)

MS (EI): m/z (%) = 168 (100, M⁺), 140 (32), 128 (8), 114 (20)

6.2.3. 4-Methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-carbonsäureethylester (4) $C_{13}H_{13}NO_3$ $M_r = 231.2$

Variante A: Thermische Synthese nach Camps¹⁴

22.3 g (165 mmol) 2-Aminoacetophenon werden mit 25.3 g (158 mmol) Malonsäurediethylester versetzt und 60 min im Ölbad bei 175 °C unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit 40 mL 8 %iger Salzsäure versetzt und mehrmals kräftig geschüttelt und über Nacht stehen gelassen. Es bilden sich zwei Phasen, ein heller cremiger Niederschlag, sowie ein brauner Überstand. Der Überstand wird abdekantiert, der Rückstand mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Dadurch kommt es zu einer Gelbfärbung der Etherphase und zur Bildung eines hellrosafarbenen krümeligen Niederschlages, welcher abfiltriert wird. Die vereinigten Diethyletherphasen werden portionsweise mit 5 g (208 mmol) Natriumhydrid versetzt und 2 h unter mehrmaligem Umschwenken stehen gelassen, bis der Diethylether verdampft ist. Der gelbe Niederschlag wird in ca. 200 mL Wasser aufgenommen und der entstandene voluminöse Niederschlag abfiltriert, getrocknet und mit Petroleumbenzin gewaschen.

Ausbeute: 19.5 g (62 %)

weißes Pulver

Variante B: mikrowellenunterstützte Synthese

5.5 g (41 mmol) 2-Aminoacetophenon werden mit 5.3 g (33 mmol) Malonsäurediethylester und 50 mg NH_4Cl als Katalysator zugesetzt. Die Reaktionsdauer beträgt 7 min bei 300 W. Als zulässige Maximaltemperatur werden 400 °C eingestellt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit 16 mL 8 %iger Salzsäure versetzt und mehrmals kräftig geschüttelt und über Nacht stehen gelassen. Es bilden sich zwei Phasen, ein

heller cremiger Niederschlag, sowie ein brauner Überstand. Der Überstand wird abdekantiert, der Rückstand mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Dadurch kommt es zu einer Gelbfärbung der Etherphase und zur Bildung eines hellrosafarbenen krümeligen Niederschlages, welcher abfiltriert wird. Die vereinigten Diethyletherphasen werden portionsweise mit 2.5 g (104 mmol) Natriumhydrid versetzt und 2 h unter mehrmaligem Umschwenken stehen gelassen. Der gelbe getrocknete Niederschlag wird in ca. 50 mL Wasser aufgenommen und der entstandene voluminöse Niederschlag abfiltriert und getrocknet. Der Rückstand wird mit Petroleumbenzin (2 x 15 mL) gewaschen.

Ausbeute: 2.3 g (24 %)

weißes Pulver

Schmelzpunkt: 312 °C (Literatur¹⁴: 275 °C)

¹H NMR (*d*₆-DMSO): δ (ppm) = 8.95 (s, 1 H, 2-H), 7.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 7-H), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, 5-H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 6-H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂), 2.47 (s, 3 H, -CH₃), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, Ester-CH₃)

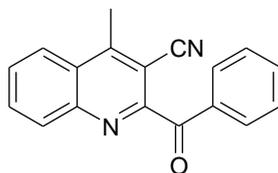
¹³C NMR (*d*₆-DMSO): δ (ppm) = 166.19 (C=O), 158.65 (C-2, C-4), 138.16 (C-8a), 131.32 (C-7), 126.53 (C-4a), 125.54 (C-5), 122.29 (C-6), 118.54 (C-3), 115.69 (C-8), 61.07 (OCH₂), 15.88 (CH₃), 14.20 (Ester-CH₃)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3102, 3072, 3000, 2983, 2938, 1955, 1731, 1652, 1590, 1357

MS (EI): *m/z* (%) = 231 (40, M⁺), 186 (65), 159 (100), 149 (20), 130 (30)

HRMS: berechnet: *m/z* = 231.0895
gefunden: *m/z* = 231.0892

6.2.4. 2-Benzoyl-4-methylchinolin-3-carbonitril (7)

C₁₈H₁₂N₂OM_r = 272.3

0.300 g (1.78 mmol) 4-Methylchinolin-3-carbonitril (**3**) werden mit 2.50 mL Wasser, 2.50 mL Eisessig, 0.70 mL Trifluoressigsäure und 0.382 g (3.60 mmol) Benzaldehyd bei 0 °C im Ultraschallbad suspendiert. Parallel wird eine Eisen(II)sulfat-Lösung aus 2.00 g FeSO₄ x 7 H₂O (7.20 mmol) in 7.2 mL Wasser bereitet.

Dann werden im Wechsel portionsweise 1.0 mL tert.-Butylhydroperoxid (70 %ige wässrige Lösung) (7.2 mmol) und 3.5 mL Eisen(II)sulfat-Lösung zugetropft. Nach 45 min, 90 min und 135 min werden erneut 1.0 mL tert.-Butylhydroperoxid und 3.5 mL Eisen(II)sulfat-Lösung zugegeben. Nach 90 min werden zusätzliche 0.382 g Benzaldehyd zugefügt. Der Ansatz wird 45 min bei 0 °C im Eisbad gerührt. Anschließend wird die Mischung in 100 mL Wasser überführt und mit K₂CO₃ neutralisiert. Es entsteht eine braune, trübe Mischung, welche mit Ethylacetat (4 x 70 mL) extrahiert wird. Die vereinigten Ethylacetat-Phasen werden mit einer 5%igen wässrigen Natriumsulfatlösung (mit Eisessig auf pH = 5 eingestellt) ausgeschüttelt (3 x 20 mL). Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert.

Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie über Kieselgel aufgereinigt (Dichlormethan : Ethylacetat = 5 : 1).

Ausbeute: 248 mg (51 %)

gelbes Öl

Schmelzpunkt: -

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.19 (d, J = 6.6 Hz, 1 H, 8-H), 8.17 (d, J = 6.6 Hz, 1 H, 5-H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, 2'-H/ 6'-H), 7.92

(dd, $J = 6.6/ 8.4$ Hz, 1 H, 7-H), 7.79 (dd, $J = 6.6/ 8.4$ Hz, 1 H, 6-H), 7.65 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H, 4'-H), 7.51 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H, 3'-H/ 5'-H), 3.07 (s, 3 H, CH₃)

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 191.47 (C=O), 154.86 (C-2), 153.29 (C-8a), 146.08 (C-4), 134.80 (C-1'), 134.05 (C-4'), 132.83 (C-7), 131.25 (C-2'/ C-6'), 126.67 (C-4a), 124.58 (C-5), 115.66 (CN), 106.03 (C-3), 17.61 (CH₃),

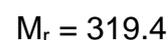
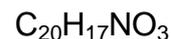
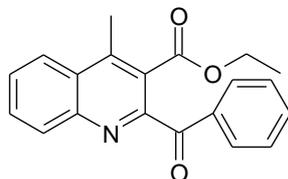
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3064, 3033, 2979, 2931, 2221, 1725

MS (CI): m/z (%) = 273 (14, [M + H]⁺), 197 (30), 183 (100)

MS (EI): m/z (%) = 272 (10, M⁺), 182 (60), 105 (100)

HRMS:
berechnet: $m/z = 272.0950$
gefunden: $m/z = 272.0944$

6.2.5. 2-Benzoyl-4-methylchinolin-3-carbonsäureethylester (9)



0.300 g (1.39 mmol) 4-Methylchinolin-3-carbonsäureethylester (**6**) werden mit 2.50 mL Wasser, 2.50 mL Eisessig, 0.70 mL Trifluoressigsäure und 0.382 g (2.83 mmol) Benzaldehyd bei 0 °C im Ultraschallbad suspendiert. Parallel wird eine Eisen(II)sulfat-Lösung aus 2.00 g $\text{FeSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$ (7.20 mmol) in 7.2 mL Wasser bereitet.

Dann werden im Wechsel portionsweise 1.0 mL tert.-Butylhydroperoxid (70 %ige wässrige Lösung) (7.2 mmol) und 3.5 mL Eisen(II)sulfat-Lösung zugetropft. Nach 45 min, 90 min und 135 min werden erneut 1.0 mL tert.-Butylhydroperoxid und 3.5 mL Eisen(II)sulfat-Lösung zugegeben. Nach 90 min werden zusätzliche 0.382 g Benzaldehyd zugefügt. Der Ansatz wird 45 min bei 0 °C im Eisbad gerührt. Anschließend wird die Mischung in 100 mL Wasser überführt und mit K_2CO_3 neutralisiert. Es entsteht eine braune, trübe Mischung, welche mit Ethylacetat (4 x 70 mL) extrahiert wird. Die vereinigten Ethylacetat-Phasen werden mit einer 5%igen wässrigen Natriumsulfatlösung (mit Eisessig auf pH = 5 eingestellt) ausgeschüttelt (3 x 20 mL). Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie über Kieselgel aufgereinigt (Dichlormethan : Ethylacetat = 5 : 1).

Ausbeute: 155 mg (35 %)

gelbes Öl

Schmelzpunkt: -

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 8-H), 8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 5-H), 8.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H, 2'-H/ 6'-H), 7.80

(dd, $J = 8.0/7.4$ Hz, 1 H, 7-H), 7.63 (dd, $J = 8.0/7.4$ Hz, 1 H, 6-H), 7.58 (t, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 4'-H), 7.46 (t, $J = 8.2$ Hz, 2 H, 3'-H/ 5'-H), 4.48 (q, $J = 6.2$ Hz, 2 H, Ester-CH₂), 3.03 (s, 3 H, CH₃), 1.46 (t, $J = 6.2$ Hz, 3 H, Ester-CH₃)

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 207.09 (C=O), 170.66 (Ester-C=O), 166.69 (C-2), 148.25 (C-8a), 147.91 (C-4), 133.29 (C-1'/C-4'), 131.09 (C-7), 130.09 (C-2'/ C-6'), 129.51 (C-8), 128.40 (C-3'/ C-5'), 127.79 (C-4a), 127.31 (C-6), 124.96 (C-5), 123.50 (C-3), 61.54 (Ester-CH₂), 15.47 (CH₃), 14.33 (CH₃),

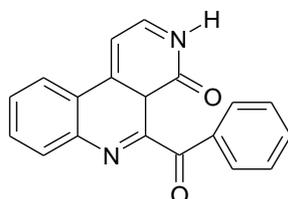
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2981, 2487, 1914, 1722, 1583, 1506, 1450, 1371, 1056, 1024, 790, 757, 713

MS (CI): m/z (%) = 320 (100, [M + H]⁺), 290 (6), 274 (10), 123 (52), 105 (64)

MS (EI): m/z (%) = 319 (2, M⁺), 290 (24), 105 (100), 77 (62), 57 (14)

HRMS: berechnet: $m/z = 319.1208$
gefunden: $m/z = 319.1199$

6.2.6. 5-Benzoyl-3H-benzo[c][2,7]naphthyridin-4-on (12)

C₁₉H₁₂N₂O₂M_r = 300.3

0.40 g (1.5 mmol) 2-Benzoyl-4-methylchinolin-3-carbonitril (**7**) werden mit 0.44 g (3.0 mmol) Dimethylformamiddiethylacetal versetzt und in 2.5 mL Dimethylformamid gelöst. Der Ansatz wird mit der Mikrowelle bei 200 W 15 min auf maximal 135 °C erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in 4 mL Eisessig und 2 mL konz. H₂SO₄ aufgenommen. Die weitere Umsetzung des Ansatzes erfolgt 15 min bei max. 165 °C und 200 W im Mikrowellenreaktor. Die Reaktionslösung wird nach dem Abkühlen mit 10 mL Wasser verdünnt, mit konz. Ammoniak-lösung neutralisiert und mit Ethylacetat (3 x 70 mL) extrahiert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie über Kieselgel aufgereinigt (Dichlormethan : Methanol = 97.5 : 2.5).

Ausbeute: 172 mg (38 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 247 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 12.02 (s, 1 H, NH), 8.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 2-H), 8.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 10-H), 7.97 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 8-H), 7.85 – 7.80 (m, 2 H, 9-H, 1-H), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.64 – 7.57 (m, 2 H, 4'-H, 7-H), 7.48 (t, *J* = 8.1 Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H)

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 193.49 (C=O), 160.39 (C-4), 158.23 (C-5), 146.32 (C-6a), 143.73 (C-10b), 137.05 (C-4'), 136.09 (C-

1'), 133.06 (C-4'), 132.08 (C-8), 129.48 (C-7), 128.96 (C-2', C-6'), 128.61 (C-3', C-5'), 127.96 (C-9), 124.79 (C-2), 122.05 (C-4a), 115.71 (C-10a), 99.68 (C-10)

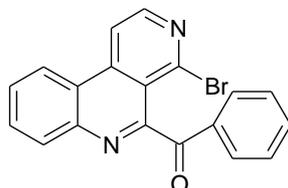
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3434, 3152, 2847, 2363, 2342, 1691, 1647, 1623, 1566, 1237, 910, 750

MS (CI): m/z (%) = 301 (62, [M + H]⁺), 225 (40), 150 (100)

MS (EI): m/z (%) = 300 (36, M⁺), 271 (100), 105 (100)

HRMS:
berechnet: m/z = 300.0899
gefunden: m/z = 300.0897

6.2.7. 4-Bromo-benzo[c][2,7]naphthyridin-4-on (13)

C₁₉H₁₁N₂OBrM_r = 363.22

0.24 g (0.80 mmol) 5-Benzoyl-3H-benzo[c][2,7]naphthyridin-4-on (12) werden mit 1.40 g (5.0 mmol) POBr₃ in 2 mL Anisol gelöst und 3.5 h auf 160 °C erhitzt.

Die Mischung wird anschließend auf Eis gegossen, mit Na₂CO₃ neutralisiert und mit Ethylacetat (3 x 20 mL) extrahiert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie über Kieselgel aufgereinigt (Dichlormethan : Methanol = 97.5 : 2.5).

Ausbeute: 77 mg (26 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 189 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.70 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H, 2-H), 8.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, 10-H), 8.49 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H, 1-H), 8.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, 7-H), 8.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.92 (dd, *J* = 8.6/ 7.3 Hz, 1 H, 8-H), 7.84 (dd, *J* = 7.3/ 8.7 Hz, 1 H, 9-H), 7.66 (dd, *J* = 7.3 Hz, 1 H, 4'-H), 7.52 (dd, *J* = 8.7/ 7.3 Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H)

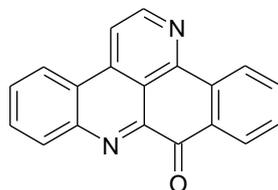
¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 193.5 (C=O), 157.49 (C-5), 148.01 (C-2), 143.68 (C-6a), 142.54 (C-4), 141.65 (C-10b), 136.26 (C-1'), 133.84 (C-4'), 132.04 (C-8), 130.67 (C-7), 130.57 (C-2', C-6'), 129.11 (C-9), 128.7 (C-3', C-5'), 122.91 (C-10), 121.60 (C-10a), 120.60 (C-4a), 115.51 (C-1)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3429, 3063, 2921, 2365, 2344, 1678, 1588, 1541, 1448, 1383, 1283, 1197, 1176, 1043

MS (CI): m/z (%) = 364 (24, [M + H]⁺), 366 (24), 319 (14), 283 (40), 105 (52)

MS (EI): m/z (%) = 363 (4, M⁺), 365 (4), 283 (64), 105 (100), 77 (82)

HRMS: berechnet: $m/z = 362.00548$
gefunden: $m/z = 362.00048$

6.2.8. 1,8-Diazabenzofg)naphthacen-9-on (14) $C_{19}H_{10}N_2O$ $M_r = 282.30$

Methode A: Photochemische Cyclisierung von 4-Bromo-benzo[c][2,7]naphthyridin-4-on (**13**)

74 mg (0.20 mmol) 4-Bromo-benzo[c][2,7]naphthyridin-4-on (**13**) werden in 50 mL Methanol gelöst. Der Reaktionsansatz wird 5 h mit einer UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 254 nm bestrahlt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mittels Flash-Säulenchromatographie (Dichlormethan : Methanol = 97.5 : 2.5) aufgereinigt.

Ausbeute: Spuren

Methode B: Radikalische Cyclisierung von 4-Bromo-benzo[c][2,7]naphthyridin-4-on (**13**)

420 mg (1.16 mmol) 4-Bromo-benzo[c][2,7]naphthyridin-4-on (**13**) werden in 40 mL Toluol gelöst. 373 mg (1.28 mmol) Bu_3SnH und 58 mg (0.35 mmol) AIBN, in 2 mL Toluol gelöst, werden langsam zugetropft. Der Ansatz wird 24 h unter Stickstoffatmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan : Methanol = 97.5 : 2.5) aufgereinigt.

Ausbeute: 15 mg (5%)

Methode C: Palladium-katalysierte Cyclisierung von 4-Bromo-benzo[c][2,7]naphthyridin-4-on (**13**)

40 mg (0.11 mmol) 4-Bromo-benzo[c][2,7]naphthyridin-4-on (**13**), 18 mg (0.10 mmol) Tributylamin und 3 mg (0.01 mmol) Pd(II)acetat werden in 5.0 mL 1-Methyl-2-pyrrolidinon gelöst und 3 h unter N₂-Atmosphäre auf 100 °C erhitzt. Es wird mit 20 mL Wasser versetzt und mit Ethylacetat (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan : Methanol = 97.5 : 2.5) aufgereinigt.

Ausbeute: Spuren

Methode D: Sauer katalysierte Cyclisierung von 4-Phenylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**50**)

20 mg (0.060 mmol) 4-Phenylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**50**) werden in 1 mL Trifluormethansulfonsäure gelöst und mit Hilfe der Mikrowelle unter folgenden Bedingungen umgesetzt:

150 W

15 min Reaktionsdauer (ramptime: 1 min)

7.0 bar Maximaldruck

Max. 85 °C

Anschließend wird der Ansatz mit 20 mL Eiswasser versetzt, mit K₂CO₃ neutralisiert und mit Dichlormethan (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan : Ethylacetat = 3 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 7 mg (42 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 254 °C (Literatur¹²⁷: 260 °C)

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 2-H), 8.89 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 13-H), 8.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 7-H), 8.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 4-H), 8.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 10-H), 8.42 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.99 (dd, *J* = 8.3/ 7.3 Hz, 1 H, 6-H), 7.92 (dd, *J* = 8.3/ 7.3 Hz, 1 H, 5-H), 7.86 (dd, *J* = 7.3/ 7.8 Hz, 1 H, 11-H), 7.70 (dd, *J* = 7.3/ 7.8 Hz, 1 H, 12-H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 182.22 (C-9), 150.57 (C-13b), 148.80 (C-2), 146.89 (C-8a), 145.87 (C-7a), 137.99 (C-3a), 136.03 (C-9a), 134.99 (C-11), 133.06 (C-4), 132.50 (C-13a), 131.66 (C-6), 131.27 (C-12), 130.37 (C-5), 128.79 (C-10), 125.76 (C-13), 123.47 (C-3b), 122.89 (C-7), 117.21 (C-13c), 115.55 (C-3),

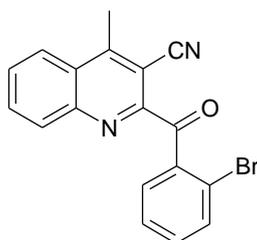
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3448, 2925, 2365, 1677, 1593, 1420, 1390, 1300, 1262, 1054, 945, 771, 733

MS (CI): m/z (%) = 283 (100, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 224 (24)

MS (EI): m/z (%) = 282 (100, M^+), 255 (84), 105 (48)

HRMS: berechnet: $m/z = 282.07932$

gefunden: $m/z = 282.07847$

6.2.9. 2-(2-Brombenzoyl)-4-methylchinolin-3-carbonitril (15) $C_{18}H_{11}N_2OBr$ $M_r = 351.20$

0.40 g (2.4 mmol) 4-Methylchinolin-3-carbonitril (**3**) werden mit 0.40 g (2.2 mmol) 2-Brombenzaldehyd in 2.5 mL Wasser, 5 mL Eisessig und 0.7 mL Trifluoressigsäure gelöst und bei 0 °C gerührt. Parallel dazu wird eine Eisen(II)sulfat-Lösung aus 4.0 g $FeSO_4 \times 7 H_2O$ in 14.5 mL Wasser hergestellt.

In den Reaktionsansatz werden langsam 0.5 mL tert.-BuOOH (70 %ige wässrige Lösung) (5.6 mmol) und 3.5 mL der Eisen(II)sulfat-Lösung (3.8 mmol) zugetropft. Nach 45, 90 und 135 min werden erneut 0.5 mL tert.-BuOOH (70 %ige wässrige Lösung) (5.6 mmol) und 3.5 mL der Eisen(II)sulfat-Lösung (3.8 mmol) zugegeben. Zusätzlich werden nach 90 min weitere 0.40 g (2.2 mmol) 2-Brombenzaldehyd zugefügt. Der Ansatz wird nach 180 min in 100 mL Wasser überführt, mit Kaliumcarbonat neutralisiert und mit Ethylacetat (4 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan) aufgereinigt.

Ausbeute: 48 mg (6%)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 145 °C

1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 3''-H), 8.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 6''-H), 7.85 (dd, $J = 7.0/ 8.1$ Hz, 1 H, 5''-H), 7.78 (dd, $J = 8.1/ 7.0$ Hz, 1 H, 4''-H), 7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 5-H), 7.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 8-H), 7.48 (dd, $J = 7.6/ 7.9$ Hz,

1 H, 7-H), 7.42 (dd, $J = 8.7/7.6$ Hz, 1 H, 6-H), 3.08 (s, 3 H, CH₃)

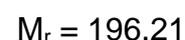
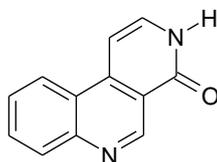
¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 174.08 (C-1'), 159.25 (C-2), 141.88 (C-4), 140.42 (C-2''), 133.85 (C-1'', C-4''), 132.67 (C-3''), 128.98 (C-8a), 128.92 (C-5''), 127.84 (C-7), 127.75 (C-8), 127.74 (C-6), 127.44 (C-5), 124.47 (C-6''), 121.72 (C-4a), 106.48 (C-3), 42.73 (CH₃)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3432, 3064, 2971, 2925, 2219, 1737, 1706, 1567, 1500, 1438, 1400, 1236, 1016, 757

MS (CI): m/z (%) = 353 (40, [M + H]⁺), 351 (40, [M + H]⁺), 211 (52), 197 (46), 183 (100), 182 (66), 127 (36)

MS (EI): m/z (%) = 182 (100), 169 (14), 154 (12), 77 (24)

HRMS:
berechnet: $m/z = 350.00547$
gefunden: $m/z = 350.00612$

6.2.10. 3H-Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-on (20)

0.40 g (2.4 mmol) 4-Methylchinolin-3-carbonitril (**3**) werden in 5 mL DMF gelöst und mit 0.71 g (4.8 mmol) Dimethylformamiddiethylacetal versetzt. Der Ansatz wird 15 min bei 150 W und max. 135 °C im Mikrowellenreaktor umgesetzt.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in 2 mL konzentrierter Schwefelsäure und 4 mL Eisessig gelöst. Die Mischung wird erneut 15 min bei 150 W und max. 165 °C im Mikrowellenreaktor umgesetzt.

Der Ansatz wird mit 10 mL Wasser versetzt, mit Kaliumcarbonat neutralisiert und mit Dichlormethan (4 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan) aufgereinigt.

Ausbeute: 375 mg (79%)

hellbrauner Feststoff

Schmelzpunkt: 265 °C (Literatur¹⁵: 280 – 282 °C)

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 12.02 (s, 1 H, 3-H), 9.47 (s, 1 H, 5-H), 8.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, 7-H), 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 10-H), 7.92 (dd, *J* = 6.7/ 8.6 Hz, 1 H, 8-H), 7.80 – 7.70 (m, 2 H, 2-H), 7.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H, 1-H)

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 160.92 (C-4), 148.58 (C-5), 147.02 (C-6a), 141.51 (C-10a), 135.56 (C-2), 130.74 (C-8), 129.01 (C-

10), 126.74 (C-9), 124.05 (C-7), 121.49 (C-11), 116.56 (C-4a), 98.61 (C-1)

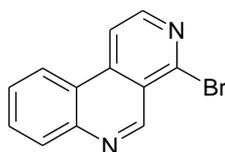
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3448, 2925, 2865, 2364, 2222, 1718, 1673, 1605, 1582, 1387, 1191, 1116, 755

MS (CI): m/z (%) = 197 (100, [M + H]⁺), 159 (6), 145 (8), 127 (8)

MS (EI): m/z (%) = 196 (100, M⁺), 168 (28), 140 (22), 57 (24)

HRMS: berechnet: m/z = 196.06367

gefunden: m/z = 196.06348

6.2.11. 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (23) $C_{12}H_7N_2Br$ $M_r = 257.98$

0.25 g (1.5 mmol) 4-Methylchinolin-3-carbonitril (**3**) werden in 5 mL DMF gelöst und mit 0.50 g (2.9 mmol) Brederick's Reagenz versetzt. Der Ansatz wird 15 min bei 150 W und max. 165 °C im Mikrowellenreaktor umgesetzt.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in 6 mL Bromwasserstoff in Eisessig (40%) und 4 mL Eisessig gelöst. Der Reaktionsansatz wird 1 h auf 60 °C erhitzt. Anschließend wird dieser in 50 mL Wasser überführt, mit Kaliumcarbonat neutralisiert und mit Dichlormethan (4 x 15 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan : Methanol = 97:3) aufgereinigt.

Ausbeute: 368 mg (95%)

weiße Kristalle

Schmelzpunkt: 168 °C

1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9.62 (s, 1 H, 5-H), 8.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, 2-H), 8.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H, 7-H), 8.29 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H, 1-H), 8.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, 10-H), 7.89 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 8-H), 7.76 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 9-H)

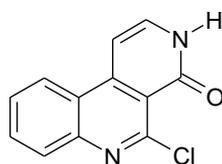
^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 152.09 (C-5), 147.92 (C-2), 145.59 (C-4), 145.31 (C-6a), 139.67 (C-10a), 131.52 (C-8), 130.40 (C-

7), 128.19 (C-9), 122.79 (C-10), 120.98 (C-10b), 120.80 (C-4a), 115.44 (C-1)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3448, 2925, 2868, 2364, 2224, 1735, 1610, 1597, 1570, 1552, 1501, 1387, 1230, 1191, 1134, 1116, 1041, 759

MS (ESI): m/z (%) = 259 (M⁺), 257 (M⁺), 224, 197, 136

HRMS:
berechnet: $m/z = 257.97926$
gefunden: $m/z = 257.98025$

6.2.12. 3H-5-Chlorbenzo[c][2,7]naphthyridin-4-on (26) $C_{12}H_7N_2OCl$ $M_r = 230.66$

0.40 g (2.0 mmol) 2-Chlor-4-methylchinolin-3-carbonitril (**2**) werden in 6 mL Dimethylformamid gelöst und mit 0.80 g (4.0 mmol) Bredereck's Reagenz versetzt. Der Reaktionsansatz wird 15 min im Mikrowellenreaktor bei 165 °C und 150 W umgesetzt. Das Lösungsmittel wird abrotiert, der Rückstand in 4 mL Eisessig und 6 mL HBr in Eisessig (40%) gelöst und 1 h auf 60 °C erhitzt. Anschließend wird der Ansatz in 50 mL Wasser überführt, mit Kaliumcarbonat neutralisiert und mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan : Methanol = 97:3) aufgereinigt.

Ausbeute: 337 mg (73%)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 278 °C **1H NMR ($CDCl_3$):** δ (ppm) = 11.99 (s, 1 H, NH), 8.61 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, 2-H), 8.50 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H, 1-H), 8.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 7-H), 7.63 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 8-H), 7.37 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 9-H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 10-H) **^{13}C NMR ($CDCl_3$):** δ (ppm) = 158.23 (C-4), 150.61 (C-2), 144.75 (C-5), 142.46 (C-6a), 138.26 (C-10a), 132.55 (C-8), 124.82 (C-7), 122.51 (C-9), 119.26 (C-11), 116.60 (C-1), 115.87 (C-4a, C-10)

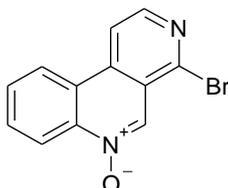
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3424, 2957, 2926, 2897, 2360, 2343, 1742, 1676, 1584, 1456, 1385, 1387, 1260, 1176, 1125, 800

MS (CI): m/z (%) = 233 (5, [M + H]⁺), 231 (16, [M + H]⁺), 197 (100)

MS (EI): m/z (%) = 195 (100), 177 (28), 142 (50), 113 (20)

HRMS: berechnet: m/z = 230.0247

gefunden: m/z = 230.0240

6.2.13. 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-6-oxid (27) $C_{12}H_7N_2OBr$ $M_r = 277.12$

0.10 g (0.40 mmol) 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) werden in 6 mL Chloroform gelöst, 0.10 mg (0.60 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure, gelöst in 6 mL Chloroform, werden langsam zugegeben und das Gemisch 2 h zum Rückfluss erhitzt.

Anschließend wird der Ansatz mit 20 mL gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung und 20 mL gesättigter $NaCl$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan : Methanol = 97 : 3) aufgereinigt.

Ausbeute: 96 mg (87%)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 171 °C **1H NMR ($CDCl_3$):** δ (ppm) = 9.30 (s, 1 H, 5-H), 8.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 7-H), 8.59 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H, 2-H), 8.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 10-H), 8.23 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H, 1-H), 8.00 (t, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 8-H), 7.92 (t, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 9-H) **^{13}C NMR ($CDCl_3$):** δ (ppm) = 146.52 (C-2), 141.37 (C-4), 141.23 (C-6a), 133.49 (C-5), 133.11 (C-10a), 132.56 (C-8), 130.41 (C-9), 123.74 (C-4a, C-7), 123.07 (C-11), 121.03 (C-10), 115.19 (C-1)**IR (KBr-Pressling):** $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3428, 3047, 2926, 2362, 2344, 1654, 1612, 184

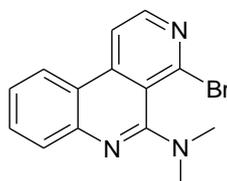
1578, 1541, 1509, 1449, 1383, 1287, 1210, 1162, 1038

MS (CI): m/z (%) = 277 (100, [M + H]⁺), 275 (98, [M + H]⁺), 259 (74), 228 (10), 197 (38), 156 (12), 103 (8)

MS (EI): m/z (%) = 276 (100, M⁺), 274 (99), 260 (52), 224 (28), 179 (100), 167 (48), 140 (40), 55 (48)

HRMS: berechnet: $m/z = 273.9742$

gefunden: $m/z = 273.9755$

6.2.14. (4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-yl)-dimethylamin (29) $C_{14}H_{12}N_3Br$ $M_r = 302.18$

0.25 g (1.5 mmol) 2-Chlor-4-methylchinolin-3-carbonitril (**2**) werden in 5 mL DMF gelöst und mit 0.50 g (2.9 mmol) Brederecks Reagenz versetzt. Der Ansatz wird 15 min bei 150 W und max. 165 °C im Mikrowellenreaktor umgesetzt.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in 6 mL Bromwasserstoff in Eisessig (40%) und 4 mL Eisessig gelöst. Der Ansatz wird wieder 15 min mit 150 W bei 60 °C im Mikrowellenreaktor umgesetzt.

Anschließend wird der Ansatz in 30 mL DMF überführt, 10 mL Wasser werden zugefügt und das Gemisch mit Kaliumcarbonat neutralisiert. Das Gemisch wird mit Dichlormethan (4 x 15 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan : Methanol = 97 : 3) aufgereinigt.

Ausbeute: 96 mg (87%)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 126 °C

1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.47 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, 2-H), 8.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 10-H), 8.16 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, 1-H), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 7-H), 7.68 (t, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 8-H), 7.39 (t, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 9-H), 3.13 (s, 6 H, 2 CH_3)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 157.00 (C-5), 146.34 (C-2), 144.12 (C-6a), 141.48 (C-4), 131.69 (C-8), 127.35 (C-7), 123.69 (C-9),

122.45 (C-10), 119.23 (C-10a), 115.25 (C-11, C-4a),
114.70 (C-1), 42.64 (2 CH₃)

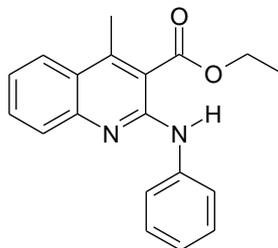
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3424, 2962, 2361, 2342, 1719, 1584, 1541,
1432, 1383, 1261, 1098, 1037, 1019, 799, 755, 737

MS (CI): m/z (%) = 304 (98, [M + H]⁺), 302 (100, [M + H]⁺), 290
(6), 257 (18), 222 (32), 210 (8)

MS (EI): m/z (%) = 303 (14, M⁺), 301 (12, M⁺), 259 (18), 222
(100), 179 (32), 152 (20)

HRMS: berechnet: m/z = 301.0215
gefunden: m/z = 301.0220

6.2.15. 4-Methyl-2-phenylaminochinolin-3-carbonsäureethylester (35)



$$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$$

$$M_r = 306.37$$

473 mg (1.90 mmol) 2-Chlor-4-methylchinolin-3-carbonsäureethylester (**5**) werden mit 275 mg (2.85 mmol) Anilin in 10 mL Ethylenglykol gelöst und 6 h auf 140 °C erhitzt. Anschließend wird der Ansatz in 50 mL Wasser überführt und mit Dichlormethan extrahiert (3 x 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan : Ethylacetat = 3 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.38 g (83 %) brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 84 °C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.52 (s, 1 H, NH), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 5-H), 7.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 8-H), 7.61 (t, $J = 8.4 / 6.9$ Hz, 1 H, 6-H), 7.37 – 7.31 (m, 4 H, 7-H, 2'-H, 3'-H, 5'-H), 7.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H, 4'-H), 4.50 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H, OCH_2), 2.75 (s, 3 H, CH_3), 1.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, Ester- CH_3),

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 168.97 (C=O), 150.49 (C-2), 147.42 (C-8a), 146.89 (C-4), 140.20 (C-1'), 130.95 (C-6), 128.77 (C-3', C-5'), 127.74 (C-8), 124.43 (C-5), 123.51 (C-7), 122.27 (C-

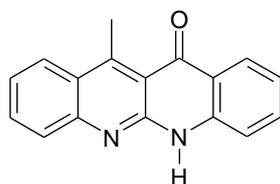
4'), 119.80 (C-2', C-6'), 115.00 (C-3), 61.99 (OCH₂), 17.15 (CH₃), 14.24 (Ester-CH₃)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3379, 3060, 2926, 2854, 1947, 1696, 1596, 1540, 1497, 1444, 1395, 1304, 1241, 1091, 860, 752

MS (CI): m/z (%) = 307 (100, [M + H]⁺), 260 (6), 241 (4)

MS (EI): m/z (%) = 305 (100, M⁺), 259 (100), 232 (80), 204 (8), 130 (18)

HRMS:
berechnet: $m/z = 306.1368$
gefunden: $m/z = 306.1354$

6.2.16. 12-Methyl-6*H*-dibenzo[*b,g*][1,8]naphthyridin-11-on (36)C₁₇H₁₂N₂OM_r = 260.30

136 mg (0.450 mmol) 4-Methyl-2-phenylaminochinolin-3-carbonsäureethylester (**35**) werden mit der 10-fachen Menge Polyphosphorsäure versetzt und 5 h auf 130 °C erhitzt. Im Anschluss wird der Ansatz auf Eis gegossen und mit 6N-NaOH neutralisiert. Die neutralisierte Lösung wird mit Ethylacetat (4 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan : Ethylacetat = 3 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 114 mg (98 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 235 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 11-H), 8.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, 2-H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.65 (dd, *J* = 8.0 / 7.6 Hz, 1 H, 9-H), 7.50 (dd, 1 H, *J* = 8.8 / 7.6 Hz, 3-H), 7.27 – 7.20 (m, 2 H, 5-H, 10-H), 3.46 (s, 3 H, CH₃)

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 181.84 (C=O), 155.00 (C-6a), 149.86 (C-12a), 148.15 (C-5a), 139.99 (C-7a), 134.46 (C-9), 132.67 (C-4), 127.64 (C-11), 126.67 (C-8), 125.83 (C-11a), 125.80 (C-2), 124.32 (C-3), 122.01 (C-1), 121.89 (C-10), 115.83 (C-5), 115.22 (C-12), 16.88 (CH₃)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3265, 2923, 2853, 1735, 1642, 1608, 1548,

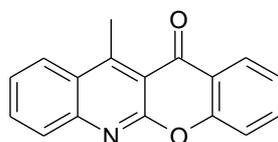
1487, 1452, 1363, 1258, 1144, 1024, 855, 751

MS (CI): m/z (%) = 261 (100, [M + H]⁺), 177 (6), 159 (4)

MS (EI): m/z (%) = 260 (100, M⁺), 231 (22), 115 (8), 77 (8)

HRMS: berechnet: m/z = 260.0950

gefunden: m/z = 260.0958

6.2.17. 11-Methyl-5-oxa-6-azanaphthacen-12-on (39)C₁₇H₁₁NO₂M_r = 261.28

526 mg (2.11 mmol) 2-Chlor-4-methylchinolin-3-carbonsäureethylester (**5**) werden mit 539 mg (3.17 mmol) Natriumphenolat in 10 mL Dimethylformamid gelöst und 6 h bei 155 °C umgesetzt. Im Anschluss wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit der 10-fachen Menge Polyphosphorsäure versetzt und 5 h auf 130 °C erhitzt. Im Anschluss wird der Ansatz auf Eis gegossen und mit 6N-NaOH neutralisiert. Die neutralisierte Lösung wird mit Ethylacetat (4 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan : Ethylacetat = 3 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 138 mg (25 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 215 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 8.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 2-H), 8.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, 8-H), 7.85 (dd, *J* = 8.8 / 9.5 Hz, 1 H, 9-H), 7.75 (dd, 1 H, *J* = 9.0 / 8.2 Hz, 4-H), 7.60 (dd, *J* = 8.4/ 9.5 Hz, 1 H, 10-H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.38 (dd, *J* = 9.0/ 7.2, 1 H, 3-H), 3.44 (s, 3 H, CH₃)

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 180.40 (C=O), 157.94 (C-6a), 155.51 (C-12a), 154.98 (C-6a), 148.00 (C-7a), 135.53 (C-4), 132.94 (C-9), 128.70 (C-8), 127.03 (C-2), 126.86 (C-11a), 125.99 (C-

10), 125.51 (C-11), 124.11 (C-3), 122.08 (C-1), 117.77 (C-5), 114.45 (C-12), 16.73 (CH₃)

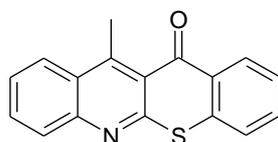
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3425, 2923, 2363, 1723, 1659, 1612, 1579, 1465, 1377, 1316, 1247, 1118, 749

MS (CI): m/z (%) = 262 (100, [M + H]⁺)

MS (EI): m/z (%) = 261 (100, M⁺), 232 (22), 204 (16), 102 (8)

HRMS: berechnet: m/z = 261.0790

gefunden: m/z = 261.0792

6.2.18. 11-Methyl-5-thia-6-azanaphthacen-12-on (42)C₁₇H₁₁NOSM_r = 277.35

273 mg (1.10 mmol) 2-Chlor-4-methylchinolin-3-carbonsäureethylester (**5**) werden mit 218 mg (1.65 mmol) Natriumthiophenolat in 10 mL Ethanol gelöst und 6 h zum Rückfluss erhitzt. Im Anschluss wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit der 10-fachen Menge Polyphosphorsäure versetzt und 5 h auf 130 °C erhitzt. Im Anschluss wird der Ansatz auf Eis gegossen und mit 6N-NaOH neutralisiert. Die neutralisierte Lösung wird mit Ethylacetat (4 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan : Ethylacetat = 3 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 163 mg (54 %)

orangener Feststoff

Schmelzpunkt: 156 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 11-H), 8.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, 2-H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, 8-H), 7.82 (dd, *J* = 8.2 / 8.8 Hz, 1 H, 9-H), 7.62 - 7.59 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 7.56 (dd, *J* = 8.8 / 8.2 Hz, 1 H, 4-H), 7.44 (dd, *J* = 8.8 / 8.2 Hz, 1 H, 10-H), 3.24 (s, 3 H, CH₃)

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 184.72 (C=O), 157.47 (C-6a), 152.99 (C-12a), 147.91 (C-5a), 136.00 (C-7a), 134.46 (C-11a), 132.60 (C-3), 132.36 (C-9), 129.76 (C-11), 128.60 (C-8), 126.37 (C-5), 126.23 (C-1, C-10), 125.61 (C-2), 125.40 (C-4), 123.50 (C-12), 17.64 (CH₃)

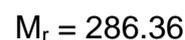
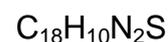
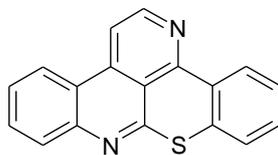
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3423, 2923, 2853, 2370, 1638, 1531, 1462, 1431, 1358, 1293, 1094, 948, 739

MS (CI): m/z (%) = 278 (100, [M + H]⁺), 204 (84)

MS (EI): m/z (%) = 277 (100, M⁺), 248 (34), 217 (12), 204 (80), 176 (18), 140 (22), 108 (14)

HRMS: berechnet: $m/z = 277.0561$

gefunden: $m/z = 277.0559$

6.2.19. 9-Thia-1,8-diazabenzof[naphthacen (43)

160 mg (0.60 mmol) 11-Methyl-5-thia-6-azanaphthacen-12-on (**42**) werden mit 220 mg (1.50 mmol) Diethylacetal in 10 mL DMF gelöst und 3 h bei 150 °C und 200 W in der Labormikrowelle umgesetzt. Im Anschluss wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit der 10-fachen Menge NH_4OAc versetzt und 2 h auf 114 °C erhitzt. Im Anschluss wird der Ansatz auf Eis gegossen und mit Dichlormethan (4 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan : Ethylacetat = 3 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 78 mg (50 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 208 °C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.94 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H, 13-H), 8.90 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H, 2-H), 8.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 4-H), 8.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H, 3-H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 7-H), 7.75 (dd, $J = 7.6/ 8.5$ Hz, 1 H, 6-H), 7.55 (dd, $J = 7.6/ 8.5$ Hz, 1 H, 5-H), 7.48 - 7.39 (m, 3 H, 10-H/ 11-H/ 12-H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 158.26 (C-8a), 152.15 (C-13b), 149.17 (C-2), 145.05 (C-7a), 139.27 (C-3a), 133.41 (C-11a), 131.40 (C-6), 130.58 (C-11), 128.83 (C-13a), 128.20 (C-13), 126.62 (C-5), 125.96 (C-12), 125.64 (C-10), 122.82 (C-4), 120.47 (C-3b), 116.55 (C-13c), 114.51 (C-3)

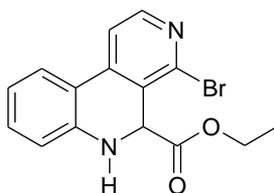
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3423, 3058, 2924, 1719, 1592, 1540, 1451, 1297, 1269, 989, 761, 743, 613

MS (CI): m/z (%) = 287 (100, [M + H]⁺), 219 (4), 142 (10)

MS (EI): m/z (%) = 286 (100, M⁺), 242 (10), 143 (16), 121 (8)

HRMS: berechnet: m/z = 286.0565

gefunden: m/z = 286.0564

6.2.20. (±)-4-Brom-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäure-ethylester (47a) $C_{15}H_{13}N_2O_2Br$ $M_r = 333.19$

Es werden getrennt voneinander drei Lösungen hergestellt:

Ansatzlösung: 0.23 mg (0.9 mmol) 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) werden in 2.5 mL Wasser, 7.5 mL Eisessig und 294 mg (3.0 mmol) konz. Schwefelsäure gelöst.

Oxyhydroperoxid: 0.31 mg (3.0 mmol) Wasserstoffperoxid (30%) wird unter Rühren zu 522 mg (4.5 mmol) Ethylpyruvat gegeben und weitere 15 min bei -10 °C gerührt.

Eisensulfatlösung: 0.83 mg (3.0 mmol) Eisen(II)sulfat-Heptahydrat werden in 6 mL Wasser gelöst.

Die Ansatzlösung wird unter Eiskühlung gerührt und die Eisensulfat- und die Oxyhydroperoxidlösung langsam simultan zugetropft. Das Gemisch wird 2 h im Eisbad gerührt, anschließend auf Eis gegossen, mit Kaliumcarbonat neutralisiert und mit Dichlormethan (4 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan : Ethylacetat = 3 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 150 mg (55 %)

gelber, zäher Rückstand

Schmelzpunkt: -

1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.31 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 2-H), 7.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 7-H), 7.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 1-H), 7.26 (t, $J =$

8.1 Hz, 1 H, 8-H), 6.89 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 9-H), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 10-H), 4.97 (s, 1 H, NH), 4.23 – 4.00 (m, 2 H, OCH₂), 1.14 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H, Ester-CH₃)

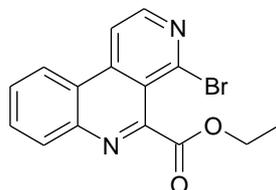
¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 170.74 (C=O), 149.25 (C-2), 147.79 (C-4), 144.30 (C-5), 143.84 (C-6a), 141.70 (C-11), 132.05 (C-8), 126.20 (C-4a), 124.63 (C-7), 120.15 (C-9), 117.90 (C-10a), 116.28 (C-1), 116.14 (C-10), 63.25 (OCH₂), 13.99 (Ester-CH₃)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3384, 2984, 2838, 2368, 1987, 1948, 1740, 1610, 1586, 1544, 1460, 1394, 1320, 1238, 1189, 1019, 763, 741, 628

MS (EI): m/z (%) = 333 (6, M⁺), 331 (6, M⁺), 291 (4), 289 (6), 261 (22), 259 (24), 225 (6), 179 (6)

MS (CI): m/z (%) = 335 (2, [M + H]⁺), 333 (4, [M + H]⁺), 261 (98), 259 (100), 179 (52), 152 (12), 125 (6)

HRMS: berechnet: $m/z = 332.0160$
gefunden: $m/z = 332.0176$

6.2.21. 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (47b) $C_{15}H_{11}N_2O_2Br$ $M_r = 331.17$

150 mg (0.45 mmol) (\pm)-4-Brom-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**47a**) werden in 4 mL Dichlormethan gelöst und mit 391 mg (4.5 mmol) Mangan(IV)oxid versetzt. Der Ansatz wird im Mikrowellenreaktor mit 150 W bei max. 7.0 bar und 100 °C 10 min (ramptime: 6 min) im Mikrowellenvial umgesetzt. Nach dem Abkühlen wird der Reaktionsansatz filtriert, mit Dichlormethan nachgespült und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Ausbeute: 146 mg (98 %)

weiße Kristalle

Schmelzpunkt: 206 °C

1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.67 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H, 2-H), 8.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 7-H), 8.42 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H, 1-H), 8.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, 10-H), 7.92 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H, 8-H), 7.82 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H, 9-H), 4.61 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.49 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, Ester- CH_3)

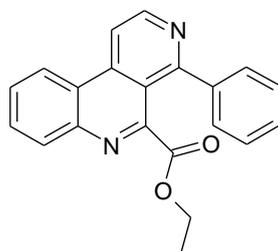
^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 166.77 (C=O), 152.05 (C-5), 147.79 (C-2), 143.73 (C-6a), 142.30 (C-11), 141.40 (C-4), 132.05 (C-8), 130.72 (C-10), 129.29 (C-9), 122.82 (C-7), 121.85 (C-10a), 118.92 (C-4a), 115.47 (C-1), 63.24 (OCH_2), 13.87 (Ester- CH_3)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3434, 2985, 2939, 2364, 1740, 1587, 1547, 1460, 1397, 1320, 1238, 1190, 1020, 763, 741, 629

MS (CI): m/z (%) = 333 (90, [M + H]⁺), 331 (100, [M + H]⁺), 253 (30), 251 (12), 223 (8)

MS (EI): m/z (%) = 332 (4, M⁺), 330 (6, M⁺), 257 (42), 251 (92), 223 (100), 195 (18), 179 (30), 151 (20)

HRMS: berechnet: m/z = 330.0004
gefunden: m/z = 329.9991

6.2.22. 4-Phenylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (50) $C_{21}H_{16}N_2O_2$ $M_r = 328.37$

60 mg (0.18 mmol) 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**47b**) und 4.0 mg (0.018 mmol) Palladium(II)acetat werden in 4 mL Tetrahydrofuran suspendiert. Dazu wird eine Lösung von 33 mg (0.27 mmol) Benzolboronsäure und 0.54 mL (0.54 mmol) 1M- Kaliumcarbonatlösung in 4 mL Tetrahydrofuran gegeben. Der Ansatz wird unter Stickstoffatmosphäre 40 h zum Rückfluss erhitzt, anschließend in 20 mL Wasser überführt und mit Dichlormethan (4 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan : Ethylacetat = 3 : 1) aufgereinigt.

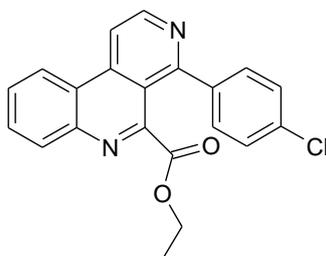
Ausbeute: 35 mg (60 %)

weiße Kristalle

Schmelzpunkt: 172 °C

1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9.01 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H, 2-H), 8.62 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, 7-H), 8.41 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H, 1-H), 8.31 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, 10-H), 7.91 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H, 8-H), 7.82 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H, 9-H), 7.68 – 7.66 (m, 2 H, 2'-H/ 6'-H), 7.53 – 7.49 (m, 3 H, 3'-H/ 4'-H/ 5'-H), 3.64 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, Ester- CH_3)

^{13}C NMR (CDCl_3):	δ (ppm) = 166.48 (C=O), 160.86 (C-4), 152.55 (C-5), 147.48 (C-2), 143.63 (C-6a, C-11), 140.10 (C-1'), 131.33 (C-8), 130.79 (C-10), 129.75 (C-2'), 129.36 (C-6'), 129.04 (C-9), 128.52 (C-3'/ C-4'/ C-5'), 122.77 (C-7), 122.49 (C-10a), 116.04 (C-4a), 113.70 (C-1), 62.21 (OCH_2), 13.70 (Ester- CH_3),
IR (KBr-Pressling):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3443, 2995, 2969, 2938, 1746, 1588, 1549, 1515, 1422, 1377, 1331, 1284, 1229, 1180, 1097, 1025, 771, 748, 708
MS (EI):	m/z (%) = 328 (40, M^+), 284 (100), 255 (90), 222 (18), 180 (34), 180 (30)
MS (CI):	m/z (%) = 329 (100, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 296 (16), 257 (10), 253 (48)
HRMS:	berechnet: $m/z = 328.1212$ gefunden: $m/z = 328.1217$

**6.2.23. 4-(4-Chlorphenyl)-benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethyl-
ester (52)** $C_{21}H_{15}N_2O_2Cl$ $M_r = 362.82$

50 mg (0.15 mmol) 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**47b**) und 3.4 mg (0.015 mmol) Palladium(II)acetat werden in 3 mL Tetrahydrofuran suspendiert. Eine Lösung aus 47 mg (0.30 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure und 0.5 mL 1M-Kaliumcarbonatlösung in 3 mL Tetrahydrofuran wird zugetropft und der Ansatz 40 h unter Stickstoffatmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird in 20 mL Wasser überführt und mit Dichlormethan (4 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan : Ethylacetat = 3 : 1) aufgereinigt.

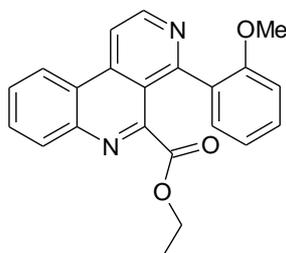
Ausbeute: 20 mg (40 %)

weißes Pulver

Schmelzpunkt: 166 °C

1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9.00 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H, 2-H), 8.62 (dd, $J = 8.2$ Hz/ 1.3 Hz, 1 H, 7-H), 8.42 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H, 1-H), 8.31 (dd, $J = 8.2$ Hz/ 1.3 Hz, 1 H, 7-H), 7.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H, 8-H), 7.83 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H, 9-H), 7.65 – 7.59 (m, 2 H, 2'-H/ 6'-H), 7.51 – 7.46 (m, 2 H, 3'-H/ 5'-H), 3.75 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, Ester- CH_3)

^{13}C NMR (CDCl_3):	δ (ppm) = 113.99 (C-1), 166.39 (C=O), 159.52 (C-4), 147.51 (C-2), 143.62 (6a-C), 140.13 (C-11), 139.07 (C-5), 131.47 (C-8), 131.02 (C-2'/ C-6'), 130.81 (C-7), 129.19 (C-9), 128.70 (C-3'/ C-5'), 122.76 (C-10), 122.39 (10a-C), 115.93 (4a-C), 62.39 (OCH_2), 13.73 (Ester- CH_3)
IR (KBr-Pressling):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3432, 3051, 2924, 2361, 2345, 1745, 1596, 1553, 1518, 1427, 1361, 1226, 1178, 1135, 1069, 1029, 889, 846, 773, 748, 701
MS (EI):	m/z (%) = 364 (14, M^+), 362 (42, M^+), 318 (60), 283 (100), 254 (32), 127 (8)
MS (CI):	m/z (%) = 365 (34, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 363 (100, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 318 (4), 234 (6), 129 (4)
HRMS:	berechnet: $m/z = 362.0822$ gefunden: $m/z = 362.0812$

6.2.24. 4-(2-Methoxyphenyl)-benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (53) $C_{22}H_{18}N_2O_3$ $M_r = 358.40$

50 mg (0.15 mmol) 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**47b**) sowie 3.4 mg (0.015 mmol) Palladium(II)acetat werden in 3 mL Tetrahydrofuran suspendiert. Eine Lösung aus 46 mg (0.30 mmol) 2-Methoxyphenylboronsäure und 0.5 mL 1M-Kaliumcarbonatlösung in 3 mL Tetrahydrofuran wird zugetropft und der Ansatz 40 h unter Stickstoffatmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird in 20 mL Wasser überführt und die wässrige Lösung mit Dichlormethan (4 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan : Ethylacetat = 3 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 20 mg (40 %)

weißes Pulver

Schmelzpunkt: 133 °C

1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9.06 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H, 2-H), 8.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 10-H), 8.45 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H, 1-H), 8.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 7-H), 7.93 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 8-H), 7.83 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 9-H), 7.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.50 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 4'-H), 7.18 (t, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.00 (d,

$J = 8.3$ Hz, 1 H, 6'-H), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 3.85 – 3.41 (m, 2 H, OCH₂), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, Ester-CH₃)

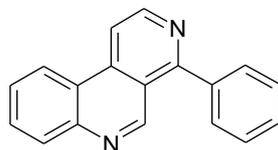
¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 166.70 (C=O), 157.93 (C-4), 156.95 (C-2'), 153.22 (C-5), 147.84 (C-2), 143.54 (C-6a), 139.01 (C-11), 132.99 (C-1'), 131.58 (C-3'), 131.07 (C-8), 131.01 (C-4'), 130.60 (C-7), 128.67 (C-9), 122.76 (C-10), 122.69 (C-10a), 120.63 (C-5'), 117.54 (C-4a), 114.09 (C-1), 110.80 (C-6'), 62.10 (OCH₂), 55.29 (OCH₃), 13.69 (Ester-CH₃)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3421, 3072, 2985, 2938, 2364, 1724, 1600, 1591, 1552, 1494, 1469, 1441, 1425, 1399, 1382, 1288, 1243, 1185, 1104, 1024, 770, 756, 617, 566

MS (EI): m/z (%) = 358 (8, M⁺), 285 (100), 270 (10), 255 (12), 132 (10)

MS (CI): m/z (%) = 359 (100, [M + H]⁺), 285 (8), 181 (14), 167 (8), 109 (6)

HRMS: berechnet: $m/z = 358.1318$
gefunden: $m/z = 358.1322$

6.2.25. 4-Phenylbenzo[c][2,7]naphthyridin (54) $C_{18}H_{12}N_2$ $M_r = 256.31$

46 mg (0.13 mmol) 4-Phenylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**50**) werden mit 1.2 g Polyphosphorsäure versetzt und 5 h auf 130 °C erhitzt. Anschließend wird der Ansatz mit 30 mL Eiswasser versetzt, einige Minuten bei Raumtemperatur gerührt, mit Kaliumcarbonat neutralisiert und mit Dichlormethan (4 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan : Ethylacetat = 3 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 8 mg (25 %)

weiße Kristalle

Schmelzpunkt: 163 °C

1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9.53 (s, 1 H, 5-H), 9.01 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H, 2-H), 8.62 (dd, $J = 8.2$ Hz/ 1.3 Hz, 1 H, 7-H), 8.42 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H, 1-H), 8.24 (dd, $J = 8.2$ Hz/ 1.3 Hz, 1 H, 10-H), 7.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H, 8-H), 7.80 (m, 3 H, 9-H/ 1'-H/ 6'-H), 7.64 – 7.59 (m, 3 H, 3'-H/ 4'-H/ 5'-H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 161.64 (C-4), 152.00 (C-5), 148.02 (C-2), 145.93 (C-6a), 138.56 (C-11), 137.92 (C-1'), 130.99 (C-6', C-2'), 130.41 (C-8), 130.19 (C-10), 129.39 (C-4'), 128.65 (C-3'/ C-5'), 127.79 (C-9), 122.93 (C-7), 122.13 (C-4a), 119.04 (C-10a), 114.27 (C-1)

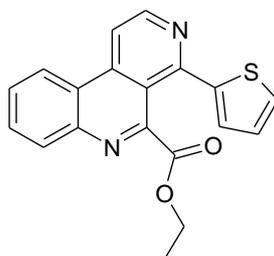
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3432, 3051, 2924, 2361, 2345, 1745, 1596, 1553, 1518, 1427, 1361, 1226, 1178, 1135, 1069, 1029

MS (EI): m/z (%) = 256 (52, M⁺), 255 (100), 227 (8), 201 (4)

MS (CI): m/z (%) = 257 (100, [M + H]⁺), 245 (2), 128 (3)

HRMS: berechnet: $m/z = 256.1001$

gefunden: $m/z = 256.1001$

**6.2.26. 4-(Thiophen-2-yl)-benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethyl-
ester (55)** $C_{19}H_{14}N_2O_2S$ $M_r = 334.40$

50 mg (0.15 mmol) 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**47b**) und 3.4 mg (0.015 mmol) Palladium(II)acetat werden in 3 mL Tetrahydrofuran suspendiert. Eine Lösung von 39 mg (0.3 mmol) 2-Thienylboronsäure und 0.5 mL 1M-Kaliumcarbonatlösung in 3 mL Tetrahydrofuran wird zugetropft und der Ansatz 40 h unter Stickstoffatmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird er in 20 mL Wasser überführt und mit Dichlormethan (4 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan : Ethylacetat = 3 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 25 mg (47 %)

weißes Pulver

Schmelzpunkt: 148 °C

1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.96 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H, 2-H), 8.58 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, 10-H), 8.35 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H, 1-H), 8.34 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H, 7-H), 7.91 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H, 8-H), 7.82 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H, 9-H), 7.58 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.24 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.14 (t, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 4'-H), 3.90 (q,

$J = 7.2$ Hz, 2 H, OCH₂), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, Ester-CH₃)

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 166.50 (C=O), 153.99 (C-5), 152.21 (C-4), 147.55 (C-2), 143.69 (C-6a), 143.33 (C-1'), 140.28 (C-11), 131.38 (C-8), 130.79 (C-7, C-5'), 129.07 (C-9), 127.45 (C-4'), 127.44 (C-3'), 122.73 (C-10), 122.28 (C-10a), 115.90 (C-4a), 113.51 (C-1), 62.41 (OCH₂), 13.87 (Ester-CH₃)

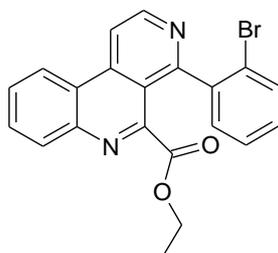
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3440, 2924, 2360, 2342, 1717, 1637, 1582, 1545, 1440, 1382, 1275, 1243, 1184, 1098, 1026, 786, 753, 722, 668

MS (EI): m/z (%) = 334 (86, M⁺), 305 (10), 290 (100), 261 (100), 217 (20), 190 (12), 177 (16), 57 (18)

MS (CI): m/z (%) = 335 (100, [M + H]⁺), 289 (2), 263 (2)

HRMS: berechnet: $m/z = 334.0776$
gefunden: $m/z = 334.0770$

**6.2.27. 4-(2-Bromphenyl)-benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethyl-
ester (58)**



$C_{21}H_{15}N_2O_2Br$

$M_r = 407.27$

90 mg (0.30 mmol) 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**47b**), 61 mg (0.30 mmol) 2-Bromphenylboronsäure und 17 mg (0.015 mmol) Tetraakis(triphenylphosphin)palladium(0) werden in 6 mL Tetrahydrofuran und 0.75 mL 1M-Kaliumcarbonatlösung gelöst und 40 h unter Stickstoffatmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird in 20 mL Wasser überführt und mit Dichlormethan (4 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan : Ethylacetat = 6 : 1) aufgereinigt.

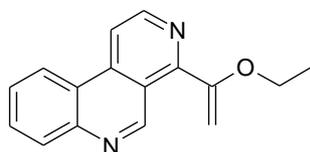
Ausbeute: 88 mg (72 %)

weißes Pulver

Schmelzpunkt: 158 °C

1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9.04 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H, 2-H), 8.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 10-H), 8.50 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H, 1-H), 8.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, 7-H), 7.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 8-H), 7.82 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 9-H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.52 (m, 2 H, 5'/ 6'-H), 7.35 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 4'-H), 3.78 – 3.67 (m, 2 H, OCH_2), 1.26 (m, 3 H, Ester- CH_3)

^{13}C NMR (CDCl_3):	δ (ppm) = 114.93 (C-1), 147.70 (C-2), 166.43 (C=O), 157.26 (C-4), 152.32 (C-5), 143.64 (C-6a), 140.19 (C-1'), 139.39 (C-11), 132.89 (C-3', C-6'), 131.43 (C-4'), 131.42 (C-2'), 130.69 (C-8), 130.52 (C-7), 128.99 (C-9), 127.07 (C-5'), 123.77 (C-10a), 122.73 (C-10), 122.44 (C-4a), 62.31 (OCH_2), 13.64 (Ester- CH_3)
IR (KBr-Pressling):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3427, 2922, 2363, 1734, 1587, 1420, 1380, 1288, 1234, 1180, 1092, 1026, 767, 615
MS (EI):	m/z (%) = 327 (44), 289 (44), 278 (66), 260 (38), 243 (54), 179 (40), 159 (36), 131 (24), 105 (100), 77 (40)
MS (CI):	m/z (%) = 409 (100, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 407 (100, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 327 (20), 299 (6)
HRMS:	berechnet: $m/z = 406.0317$ gefunden: $m/z = 406.0288$

6.2.28. 4-(1-Ethoxyvinyl)-benzo[c][2,7]naphthyridin (**63**)C₁₆H₁₄N₂OM_r = 250.30

104 mg (0.40 mmol) 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) werden zusammen mit 14 mg (0.02 mmol) Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)dichlorid und 180 mg (0.50 mmol) Tributyl-(1-ethoxyvinyl)-stannan in 20 mL Toluol gelöst und unter N₂-Atmosphäre 17 h zum Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird in 50 mL Wasser überführt und mit Dichlormethan (4 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan : Ethylacetat = 4 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 94 mg (94%)

weißes Pulver

Schmelzpunkt: 136 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.91 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, 2-H), 8.56 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, 10-H), 8.36 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 1-H), 8.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 7-H), 7.86 (m, 1 H, 8-H), 7.73 (m, 1 H, 9-H), 4.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H, =CH₂), 4.76 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H, =CH₂), 4.14 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H, OCH₂), 1.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, Ester-CH₃)

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 158.92 (C=CH₂), 156.90 (C-4), 151.75 (C-5), 147.56 (C-2), 145.11 (C-11), 138.20 (6a-C), 130.83 (C-9), 130.18 (C-10), 127.59 (C-8), 122.75 (C-7), 121.95 (10a-

C), 118.87 (4a-C), 115.39 (C-1), 90.00 (=CH₂), 64.17 (OCH₂), 14.45 (Ester-CH₃)

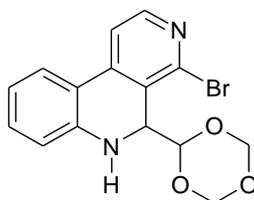
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3433, 2979, 2927, 2360, 2342, 1628, 1603, 1288, 1561, 1438, 1302, 1230, 1196, 1051, 975, 764

MS (EI): m/z (%) = 250 (18, M⁺), 235 (46), 221 (70), 205 (100), 179 (30), 152 (26), 125 (18)

MS (CI): m/z (%) = 251 (100, [M + H]⁺), 221 (4), 206 (2)

HRMS:
berechnet: m/z = 250.1106
gefunden: m/z = 250.1109

6.2.29. (±)-4-Brom-5-(1,3,5-trioxan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin (**64**)



$$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}$$

$$M_r = 349.19$$

Es werden getrennt voneinander drei Lösungen hergestellt:

Ansatzlösung: 230 mg (0.90 mmol) 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) werden in 2.5 mL Wasser, 7.5 mL Eisessig und 294 mg (3.00 mmol) konz. Schwefelsäure gelöst.

Oxyhydroperoxid: 306 mg (3.00 mmol) Wasserstoffperoxid (30%) wird unter Rühren zu 405 mg (4.50 mmol) 1,3,5-Trioxan, gelöst in 2.0 mL Eisessig, gegeben und das Gemisch wird 15 min bei -10 °C gerührt.

Eisensulfatlösung: 834 mg (3.00 mmol) Eisen(II)sulfat-Heptahydrat werden in 6 mL Wasser gelöst.

Die Ansatzlösung wird unter Eiskühlung gerührt und die Eisensulfat- und die Oxyhydroperoxidlösung langsam simultan zugetropft. Der Ansatz wird 2 h bei 0 °C gerührt, anschließend auf Eis gegossen, mit Kaliumcarbonat neutralisiert und mit Dichlormethan (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan : Ethylacetat = 3 : 1) aufgereinigt.

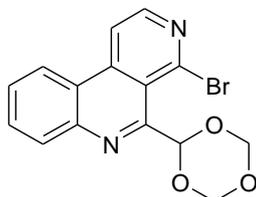
Ausbeute: 150 mg (55 %)

gelber, zäher Rückstand

Schmelzpunkt: -

^1H NMR (CDCl_3):	δ (ppm) = 8.30 (d, J = 5.7 Hz, 1 H, 2-H), 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 1 H, 10-H), 7.53 (d, J = 5.7 Hz, 1 H, 1-H), 7.22 (t, J = 7.7 Hz, 1 H, 9-H), 6.81 (t, J = 7.7 Hz, 1 H, 8-H), 6.74 (d, J = 7.7 Hz, 1 H, 7-H), 5.21 (d, J = 6.0 Hz, 1 H, Trioxan- CH_2^-), 5.07 (d, J = 6.0 Hz, 1 H, Trioxan- CH_2^-), 5.04 (d, J = 4.0 Hz, 1 H, 5-H), 4.98 (d, J = 6.0 Hz, 1 H, Trioxan- CH_2^-), 4.89 (d, J = 6.0 Hz, 1 H, Trioxan- CH_2^-), 4.84 (d, J = 4.0 Hz, 1 H, Trioxan-CH), 4.82 (s, 1 H, NH)
^{13}C NMR (CDCl_3):	δ (ppm) = 149.34 (C-2), 145.24 (C-6a), 143.57 (C-10b), 132.10 (C-9), 131.86 (C-10a), 124.90 (C-4, C-4a), 124.15 (C-10), 118.88 (C-8), 116.08 (C-1), 115.42 (C-7), 100.47 (C-5), 93.13 (Trioxan- CH_2), 93.03 (Trioxan- CH_2), 55.89 (Trioxan-CH),
IR (KBr-Pressling):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3425, 3358, 2863, 2360, 2210, 1609, 1581, 1543, 1395, 1268, 1199, 1159, 1140, 1096, 1075, 952, 732, 643, 547
MS (CI):	m/z (%) = 351 (90, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 349 (100, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 291 (24), 289 (30), 239 (14)
MS (EI):	m/z (%) = 350 (6, M^+), 348 (90, M^+), 289 (10), 261 (98), 259 (100), 179 (62), 152 (28)
HRMS:	berechnet: m/z = 348.0110 gefunden: m/z = 348.0105

6.2.30. 4-Brom-5-([1,3,5]trioxan-2-yl)-benzo[c][2,7]naphthyridin (65)

C₁₅H₁₁N₂O₃BrM_r = 347.17

150 mg (0.42 mmol) (±)-4-Brom-5-(1,3,5-trioxan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin (**64**) werden in jeweils 4 mL Dichlormethan gelöst und mit 365 mg (4.20 mmol) Mangan(IV)oxid versetzt. Der Reaktion wird im Mikrowellenvial mit 150 W bei max. 7.0 bar und 100 °C 10 min (ramptime: 6 min) im Mikrowellenreaktor umgesetzt. Im Anschluss wird der Ansatz filtriert, mit Dichlormethan nachgespült und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Ausbeute: 102 mg (70 %)

weiße Kristalle

Schmelzpunkt: 164 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.62 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H, 2-H), 8.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 10-H), 8.44 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H, 1-H), 8.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 7-H), 7.92 (t, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 9-H), 7.79 (t, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 8-H), 7.51 (s, 1 H, Trioxan-CH), 5.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H, Trioxan-CH₂), 5.54 (d, *J* = 6.6 Hz, 2 H, Trioxan-CH₂)

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 150.83 (C-4), 146.62 (C-2), 143.34 (C-6a), 142.39 (C-11), 140.63 (C-5), 131.77 (C-9), 131.09 (C-7), 129.08 (C-8), 122.57 (C-10), 121.81 (C-10a), 120.11 (C-

4a), 115.49 (C-1), 97.78 (Trioxan-CH), 94.01 (2 x Trioxan-CH₂)

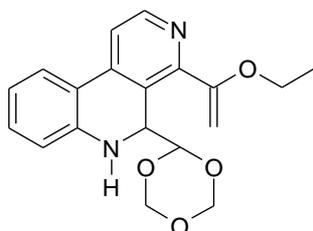
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3442, 2855, 1591, 1550, 1512, 1391, 1200, 1164, 1113, 1088, 1061, 945, 763, 739

MS (CI): m/z (%) = 349 (22, [M + H]⁺), 347 (24, [M + H]⁺), 331 (24), 287 (36), 261 (100), 259 (98), 223 (6), 209 (8), 179 (8)

MS (EI): m/z (%) = 289 (32), 287 (31), 260 (40), 251 (10), 223 (12), 179 (100), 152 (44), 125 (18), 89 (26)

HRMS: berechnet: m/z = 345.9953
gefunden: m/z = 345.9951

6.2.31. (±)-4-(1-Ethoxyvinyl)-5-(1,3,5-trioxan-2-yl)-5,6-dihydro-benzo[c]-[2,7]naphthyridin (66)



$C_{19}H_{20}N_2O_4$

$M_r = 340.38$

140 mg (0.40 mmol) 4-Brom-5-(1,3,5-trioxan-2-yl)-5,6-dihydro-benzo[c][2,7]naphthyridin (**64**) werden zusammen mit 14.0 mg (0.02 mmol) Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)dichlorid und 180 mg (0.50 mmol) Tributyl-(1-ethoxyvinyl)-stannan in 20 mL Toluol gelöst und unter N_2 -Atmosphäre 17 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan / Ethylacetat = 4:1) aufgereinigt.

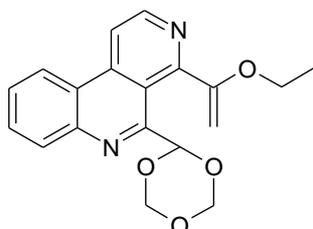
Ausbeute: 110 mg (81 %) gelbes Öl

Schmelzpunkt: -

1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.53 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, 2-H), 7.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 10-H), 7.55 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, 1-H), 7.19 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 9-H), 6.80 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 8-H), 6.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 7-H), 5.14 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H, Trioxan- CH_2), 5.00 – 5.06 (m, 2 H, 5-H und Trioxan- CH_2), 4.99 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H, Trioxan-CH), 4.91 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H, Trioxan- CH_2), 4.85 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H, Trioxan- CH_2), 4.79 (s, 1 H, NH), 4.61 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, $=CH_2$), 4.48 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, $=CH_2$), 3.97 (q, $J = 6.9$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.41 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CH_3)

^{13}C NMR (CDCl_3):	δ (ppm) = 159.95 ($\underline{\text{C}}=\text{CH}_2$), 153.96 (C-4), 145.10 (C-6a), 116.12 (C-1), 148.49 (C-2), 140.74 (C-11), 131.29 (C-9), 123.83 (C-10), 122.20 (C-4a), 118.54 (C-8), 118.45 (C-10a), 115.16 (C-7), 101.61 (C-5), 93.07 (Trioxan- CH_2), 92.95 (Trioxan- CH_2), 87.83 ($=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 63.60 (OCH_2), 53.19 (Trioxan- CH-), 14.41 (CH_3)
IR (KBr-Pressling):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3424, 2978, 2934, 2853, 2756, 2360, 2342, 1749, 1589, 1559, 1517, 1432, 1406, 1285, 1274, 1193, 1164, 1121, 1088, 1065, 971, 952, 838, 757
MS (EI):	m/z (%) = 251 (100), 223 (52), 205 (12), 181 (20)
MS (CI):	m/z (%) = 341 (100, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 311 (8), 281 (10), 251 (22), 223 (8)
HRMS:	berechnet: $m/z = 340.1423$ gefunden: $m/z = 340.1419$

6.2.32. 4-(1-Ethoxyvinyl)-5-(1,3,5-trioxan-2-yl)-benzo[c][2,7]naphthyridin (67)



$C_{19}H_{18}N_2O_4$

$M_r = 338.37$

139 mg (0.40 mmol) 4-Brom-5-(1,3,5-trioxan-2-yl)-benzo[c][2,7]naphthyridin (**65**) werden zusammen mit 14.0 mg (0.02 mmol) Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)dichlorid und 180 mg (0.50 mmol) Tributyl-(1-ethoxyvinyl)-stannan in 20 mL Toluol gelöst und unter N_2 -Atmosphäre 17 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/ Ethylacetat = 4:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 111 mg (84 %)

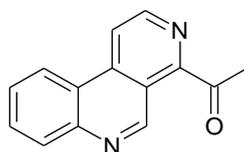
weißes Pulver

Schmelzpunkt: 166 °C

1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.88 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H, 2-H), 8.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 10-H), 8.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 7-H), 8.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H, 1-H), 7.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H, 9-H), 7.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H, 8-H), 6.83 (s, 1 H, Trioxan-CH), 5.48 (d, $J = 6.5$ Hz, 2 H, Trioxan- CH_2), 5.36 (d, $J = 6.5$ Hz, 2 H, Trioxan- CH_2), 4.75 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, = CH_2), 4.67 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, = CH_2), 4.07 (q, $J = 6.9$ Hz, 2 H, Ester- CH_2), 1.45 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CH_3),

^{13}C NMR (CDCl_3):	δ (ppm) = 161.52 ($\underline{\text{C}}=\text{CH}_2$), 155.24 (C-4), 152.69 (C-5), 146.42 (C-2), 143.75 (C-6a), 140.03 (C-11), 131.08 (C-9), 130.09 (C-7), 128.55 (C-8), 122.39 (C-10), 122.09 (C-10a), 116.22 (C-4a), 115.39 (C-1), 98.76 (Trioxan-CH), 93.93 (2 \times Trioxan- CH_2), 88.72 ($\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 64.35 (Ester- CH_2), 14.36 (CH_3),
IR (KBr-Pressling):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3424, 2979, 2927, 2853, 2756, 1618, 1589, 1557, 1517, 1434, 1406, 1344, 1311, 1286, 1193, 1164, 1121, 1088, 1065, 971, 952, 838, 757
MS (EI):	m/z (%) = 309 (4), 279 (12), 249 (100), 221 (6), 205 (34)
MS (CI):	m/z (%) = 339 (100, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 279 (24), 261 (28), 249 (18), 221 (6)
HRMS:	berechnet: $m/z = 338.1267$ gefunden: $m/z = 338.1266$

6.2.33. 1-(Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl)ethanon (68)

C₁₄H₁₀N₂OM_r = 222.08

257 mg (1.00 mmol) 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) werden zusammen mit 35.2 mg (0.05 mmol) Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)dichlorid und 450 mg (1.25 mmol) Tributyl-(1-ethoxyvinyl)-stannan in 20 mL Toluol gelöst und unter N₂-Atmosphäre 17 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend werden 3 mL Wasser und 3 mL konzentrierte Salzsäure zugesetzt und das Gemisch 2 h intensiv bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt und der Rückstand in 10 mL Dichlormethan aufgenommen. Daraufhin werden 20 mL Wasser zugesetzt, mit festem Kaliumcarbonat neutralisiert und mit Ethylacetat (3 × 30 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan : Ethylacetat = 4 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 211 mg (95 %)

weißes Pulver

Schmelzpunkt: 156 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 10.25 (s, 1 H, 5-H), 8.96 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 2-H), 8.62 – 8.52 (m, 2 H, 1-H / 7-H), 8.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 10-H), 7.89 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.4 Hz, 1 H, 8-H), 7.77 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.4 Hz, 1 H, 9-H), 2.92 (s, 3 H, CH₃)

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 201.91 (C=O), 153.80 (C-4), 150.94 (C-5), 146.71 (C-2), 145.01 (C-6a), 138.39 (C-4a), 131.25 (C-8),

130.43 (C-10), 127.93 (C-9), 122.59 (C-7), 121.57 (C-10a), 118.66 (C-10b), 118.58 (C-1), 28.48 (-CH₃)

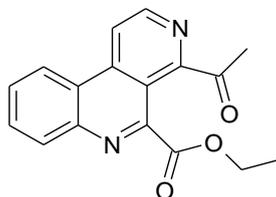
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3445, 3053, 3015, 2343, 1693, 1600, 1558, 1355, 1260, 1517, 1434, 1406, 1344, 1311, 1286, 1193, 1164, 1121, 1088, 1065, 971, 952, 838, 757

MS (EI): m/z (%) = 222 (100, M⁺), 247 (14), 194 (28), 180 (84), 125 (34), 75 (20)

MS (CI): m/z (%) = 223 (100, [M + H]⁺), 224 (24), 79 (10)

HRMS: berechnet: m/z = 222.0793

gefunden: m/z = 222.0783

6.2.34. 4-Acetylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (69) $C_{17}H_{14}N_2O_3$ $M_r = 294.10$

330 mg (1.00 mmol) 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**47b**) werden zusammen mit 35 mg (0.05 mmol) Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)dichlorid und 451 mg (1.25 mmol) Tributyl-(1-ethoxyvinyl)-stannan in 20 mL Toluol gelöst und unter N_2 -Atmosphäre 17 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend werden 3 mL Wasser und 3 mL konzentrierte Salzsäure zugesetzt und das Gemisch 2 h intensiv bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt und der Rückstand in 10 mL Dichlormethan aufgenommen. Daraufhin werden 20 mL Wasser zugesetzt, mit festem Kaliumcarbonat neutralisiert und mit Ethylacetat (3 × 30 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan : Ethylacetat = 4 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 268 mg (91 %)

weißes Pulver

Schmelzpunkt: 139 °C

1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.89 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H, 2-H), 8.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 10-H), 8.51 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H, 1-H), 8.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 7-H), 7.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 8-H), 7.79 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 9-H), 4.53 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H, CH_2), 2.90 (s, 3 H, Acetyl- CH_3), 1.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, Ester- CH_3)

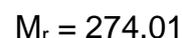
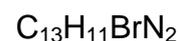
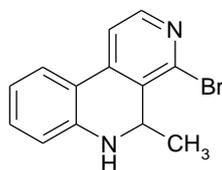
^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 202.64 (Acetyl-C=O), 167.08 (Ester-C=O), 157.79 (C-5), 150.61 (C-3), 146.30 (C-2), 143.50 (C-6a), 139.63 (C-4a), 131.57 (C-8), 131.15 (C-10), 129.37 (C-9), 122.50 (C-7), 122.23 (C-10a), 117.34 (C-1), 114.49 (C-10b), 62.81 (CH_2^-), 27.69 (Acetyl- CH_3), 14.26 (Ester- CH_3)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3426, 3066, 2975, 2345, 1754, 1702, 1589, 1181, 770

MS (EI): m/z (%) = 294 (100, M^+), 250 (100), 223 (100), 195 (42), 180 (52)

MS (CI): m/z (%) = 295 (100, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 281 (8), 249 (12), 223 (6)

HRMS: berechnet: $m/z = 294.1005$
gefunden: $m/z = 294.0996$

6.2.35. (±)-4-Brom-5-methyl-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin (70)

Variante A:

198 mg (4.50 mmol) Acetaldehyd werden mit 308 mg (3.00 mmol) Wasserstoffperoxid-Lösung (30%) versetzt, auf -10°C abgekühlt und 15 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt. Eine weitere Lösung wird hergestellt, indem 833 mg (3.00 mmol) $\text{FeSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$ in 5 mL Wasser gelöst werden. Es werden 258 mg (1.00 mmol) 4-Bromobenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) in 2.5 mL Wasser, 7.5 mL Eisessig und 296 mg (3.00 mmol) konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Zu letztgenannter Lösung werden bei 0°C die Peroxid-Lösung, sowie die $\text{FeSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$ -Lösung über einen Zeitraum von 10 Minuten simultan zugetropft. Das Gemisch wird 2 h bei 0°C gerührt. Dann wird der Ansatz auf Eis gegossen, mit 20 mL Wasser versetzt und mit festem K_2CO_3 neutralisiert. Es wird mit Dichlormethan extrahiert (4 x 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan : Ethylacetat = 4 : 1) aufgereinigt.

Variante B:

Es werden 270 mg (4.50 mmol) Eisessig mit 310 mg (3.00 mmol) Wasserstoffperoxid-Lösung (30%) versetzt, auf -10°C abgekühlt und 15 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt. Es werden separat 830 mg (3.00 mmol) $\text{FeSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$ in 5 mL Wasser gelöst. Im Anschluss werden 259 mg (1.00 mmol) 4-

Bromobenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) in 2.5 mL Wasser, 7.5 mL Eisessig und 294 mg (3.00 mmol) konzentrierter Schwefelsäure gelöst.

Zur Peroxid-Lösung werden bei 0 °C die 4-Bromobenzo[c][2,7]naphthyridin-Lösung, sowie die FeSO₄ × 7 H₂O-Lösung über einen Zeitraum von 10 Minuten simultan zutropft. Das Gemisch wird 2 h bei 0 °C gerührt. Im Anschluss daran wird der Ansatz wie bei Variante A aufgearbeitet.

Ausbeute: A) 72 mg (26%) gelbes, zähflüssiges Öl
B) 16 mg (6%)

Schmelzpunkt: -

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.25 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 10-H), 7.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H, 1-H), 7.22 (dt, *J* = 7.9, 1,1 Hz, 1 H, 8-H), 6.83 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1 H, 9-H), 6.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 7-H), 4.82 (q, *J* = 6.5 Hz, 1 H, 5-H), 4.13 (s, 1 H, NH), 1.34 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, CH₃)

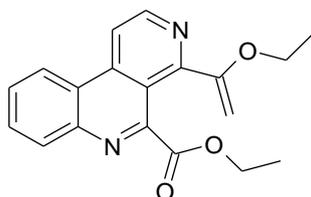
¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 148.47 (C-2), 144.31 (C-3), 141.81 (C-6a), 141.24 (C-4), 131.91 (C-10a), 131.85 (C-8), 124.44 (C-7), 118.94 (C-9), 117.36 (C-10b), 116.34 (C-1), 115.99 (C-10), 49.78 (C-5), 20.95 (CH₃)

IR (NaCl Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3550, 3384, 2957, 2855, 2361, 2341, 1626

MS (EI): *m/z* (%) = 276 (100, M⁺), 274 (100, M⁺), 339 (68), 210 (40), 193 (92), 164 (12), 84 (87)

MS (CI): *m/z* (%) = 277 (100, [M + H]⁺), 275 (100, [M + H]⁺), 227 (8), 211 (42)

HRMS: berechnet: $m/z = 274.0106$
 gefunden: $m/z = 274.0096$

**6.2.36. 4-(1-Ethoxyvinyl)benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethyl-
ester (71)** $C_{19}H_{18}N_2O_3$ $M_r = 322.13$

130 mg (0.400 mmol) 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**47b**) werden zusammen mit 14 mg (0.020 mmol) Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)dichlorid und 180 mg (0.500 mmol) Tributyl-(1-ethoxyvinyl)-stannan in 20 mL Toluol gelöst und unter N_2 -Atmosphäre 17 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat, 4:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 110 mg (86 %)

bräunlicher Feststoff

Schmelzpunkt: 159 °C

1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.87 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H, 2-H), 8.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 10-H), 8.36 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H, 1-H), 8.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 7-H), 7.84 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 8-H), 7.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 9-H), 4.88 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, =CH₂), 4.55 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, =CH₂), 4.42 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H, CH₂-Ester), 3.95 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H, CH₂-Enolether), 1.41 (m, 6 H, 2 × CH₃)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 165.92 (C=O), 160.00 (C=CH₂), 156.05 (C-5), 151.83 (C-4), 146.95 (C-2), 143.23 (C-6a), 139.74 (C-4a),

131.11 (C-8), 130.81 (C-10), 128.89 (C-9), 122.49 (C-7),
122.34 (C-10a), 115.32 (C-10b), 114.72 (C-1), 89.17
(C=C \underline{H}_2), 64.08 (CH $_2$ -Enolether), 62.03 (CH $_2$ -Ester), 14.15
(CH $_3$ -Ester), 13.99 (CH $_3$ -Enolether)

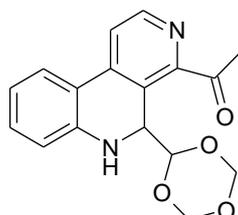
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm $^{-1}$) = 3434, 3085, 3056, 3002, 2919, 2360, 1693,
1596, 1556, 1469, 1417, 1353, 1235, 1232, 1191, 1141

MS (EI): m/z (%) = 322 (100, M $^+$), 249 (66), 221 (100), 192 (10),
166 (8)

MS (CI): m/z (%) = 323 (100, [M + H] $^+$), 249 (10), 221 (4)

HRMS: berechnet: m/z = 322.1318
gefunden: m/z = 322.1312

6.2.37. (±)-1-[5-(1,3,5-Trioxan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl]ethanon (72)



$C_{17}H_{16}N_2O_4$

$M_r = 312.11$

405 mg (4.50 mmol) 1,3,5-Trioxan werden in 0.5 mL Eisessig und 311 mg (3.00 mmol) Wasserstoffperoxid-Lösung (30%) gelöst, auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und 15 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt. Es wird eine weitere Lösung aus 830 mg (3.00 mmol) $\text{FeSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$ in 5 mL Wasser hergestellt. Parallel dazu werden 222 mg (1.00 mmol) 1-(Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl)ethanon (**68**) in 2.5 mL Wasser, 7.5 mL Eisessig und 295 mg (3.00 mmol) konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Zu dieser Lösung werden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ die Peressigsäure- sowie die $\text{FeSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$ -Lösung über einen Zeitraum von 10 Minuten simultan zugetropft. Das Gemisch wird 2 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, anschließend auf Eis gegossen, mit 20 mL Wasser versetzt und mit festem K_2CO_3 neutralisiert. Es wird mit Dichlormethan (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan : Ethylacetat = 4 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 84 mg (27 %)

gelbes, zähflüssiges Öl

Schmelzpunkt: -

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.53 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 2-H), 7.67 – 7.64 (m, 2 H, 1-H / 7-H), 7.20 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H, 8-H), 6.80 (m, 1 H, 9-H), 6.70 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H, 10-H), 5.43 (d, $J = 5.1$ Hz, 1

H, 5-H), 5.45 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H, Trioxan-CH), 5.11 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H, Trioxan-CH₂), 5.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H, Trioxan-CH₂), 4.96 (d, 4.0 Hz, 1 H, 5-H), 4.92 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H, Trioxan-CH₂), 4.84 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H, Trioxan-CH₂), 2.67 (s, 3 H, CH₃)

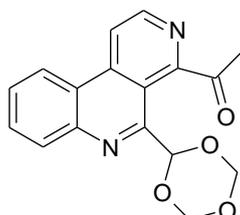
¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 202.77 (C=O), 152.68 (C-4), 147.80 (C-2), 145.02 (C-6a), 141.40 (C-4a), 131.77 (C-8), 124.20 (C-9), 123.90 (C-7), 123.22 (C-10a), 118.64 (C-1), 117.82 (C-10b), 115.35 (C-10), 100.93 (Trioxan-CH-), 93.01 (2 Trioxan-CH₂), 51.65 (C-5), 28.62 (CH₃)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3384, 3061, 3007, 2863, 1701, 1611, 1581, 1486, 1351, 1159, 1077

MS (EI): m/z (%) = 312 (6, M⁺), 269 (12), 223 (100), 209 (35), 181 (36), 83 (16)

MS (CI): m/z (%) = 313 (100, [M + H]⁺), 253 (80), 223 (30), 140 (12), 87 (30), 83 (100)

HRMS: berechnet: $m/z = 312.1095$
gefunden: $m/z = 312.1110$

**6.2.38. 1-[5-(1,3,5-Trioxan-2-yl)benzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl]ethanon
(73)** $C_{17}H_{16}N_2O_4$ $M_r = 310.09$

93 mg (0.30 mmol) **72** werden in einem Mikrowellendruckgefäß in 3 mL Dichlormethan gelöst und mit 224 mg (3.00 mmol) MnO_2 versetzt. Die Oxidation wird in einem Mikrowellenvial bei 150 W 5 min (6 min Rampzeit) mit max. 7.0 bar bei 100 °C im Mikrowellenreaktor umgesetzt. Nach dem Abkühlen wird das MnO_2 abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 84 mg (90%)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 156 °C

1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.82 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, 2-H), 8.57 – 8.50 (m, 2 H, 1-H / 7-H), 8.35 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H, 10-H), 7.90 – 7.85 (m, 1 H, 8-H), 7.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 9-H), 6.36 (s, 1 H, Trioxan-CH), 5.40 - 5.37 (m, 4 H, 2 Trioxan- CH_2), 2.82 (s, 3 H, CH_3)

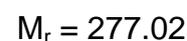
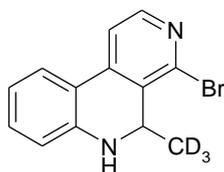
^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 201.70 (C=O), 157.95 (C-5), 152.05 (C-4), 145.45 (C-2), 143.30 (C-6a), 139.94 (C-4a), 131.33 (C-8), 130.86 (C-10), 128.72 (C-9), 122.55 (C-7), 121.78 (C-10a), 117.49 (C-1), 113.84 (C-10b), 98.98 (Trioxan-CH), 93.20 (2 Trioxan- CH_2), 27.72 (CH_3)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3063, 3034, 2899, 2860, 2358, 1694, 1592, 1559, 1409, 1166, 1091

MS (EI): m/z (%) = 267 (38), 195 (16), 170 (18), 152 (64), 57 (100)

MS (CI): m/z (%) = 311 (100, [M + H]⁺), 251 (100), 237 (8), 223 (36), 83 (100)

HRMS:
berechnet: $m/z = 310.0954$
gefunden: $m/z = 310.0960$

6.2.39. 4-Brom-5-methyl(d₃)-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin (74)

270 mg (4.50 mmol) Eisessig-d₄ werden mit 309 mg (3.00 mmol) Wasserstoffperoxid-Lösung (30%) versetzt, auf -10 °C abgekühlt und 15 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt. Eine weitere Lösung wird aus 830 mg (3.00 mmol) FeSO₄ × 7 H₂O in 5 mL Wasser hergestellt. Außerdem werden 259 mg (1.00 mmol) 4-Bromobenzo[c][2,7]naphthyridin (**23**) in 2.5 mL Wasser, 6 mL Eisessig-d₄ und 294 mg (3.00 mmol) konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Zur Peroxid-Lösung werden bei 0 °C die 4-Bromobenzo[c][2,7]naphthyridin-Lösung sowie die FeSO₄ × 7 H₂O-Lösung über einen Zeitraum von 10 Minuten separat und simultan zugetropft. Das Gemisch wird 2 h bei 0 °C gerührt und anschließend auf Eis gegossen, mit 20 mL Wasser versetzt und mit festem K₂CO₃ neutralisiert. Es wird mit Dichlormethan (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan : Ethylacetat = 4 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 13 mg (5 %)

gelbes, zähflüssiges Öl

Schmelzpunkt: -

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.25 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 7-H), 7.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H, 1-H), 7.22 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1 H, 8-H), 6.84 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1 H, 9-H), 6.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 10-H), 4.81 (s, 1 H, 5-H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 148,50 (C-2), 144,36 (C-3), 141,84 (C-6a), 141,28 (C-4), 131,93 (C-10a), 131,86 (C-8), 124,46 (C-7), 118,95 (C-9), 117,38 (C-10b), 116,35 (C-1), 115,99 (C-10), 49,65 (C-5)

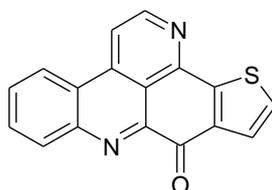
IR (NaCl Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3375, 2924, 2852, 2226, 1586, 1546, 1389,

MS (EI): m/z (%) = 277 (70, M^+), 339 (100), 259 (90), 196 (80), 179 (68), 84 (42)

MS (CI): m/z (%) = 278 (100, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 358 (30), 261 (10), 214 (30), 196 (10)

HRMS: berechnet: $m/z = 277.0294$

gefunden: $m/z = 277.0290$

6.2.40. 4-Thia-3,8-diaza-benzo[de]cyclopenta[b]anthracen-7-on (75)C₁₇H₈N₂OSM_r = 288.33

56 mg (0.17 mmol) 4-(Thiophen-2-yl)-benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**55**) werden in 1.0 mL Trifluormethansulfonsäure gelöst und in einem Mikrowellenvial im Mikrowellenreaktor unter folgenden Bedingungen umgesetzt:

150 W

40 min Reaktionsdauer (1 min ramptime)

7.0 bar Maximaldruck

max. 95 °C

Anschließend wird der Ansatz mit 20 mL Eiswasser versetzt, mit Kaliumcarbonat neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert (3 x 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rohansatz wird mittels FSC (Dichlormethan : Ethylacetat = 6 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 39 mg (80 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 283 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.93 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H, 2-H), 8.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H, 9-H/ 12-H), 8.36 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H, 1-H), 8.03 – 7.96 (m, 1 H, 10-H), 7.95 – 7.89 (m, 1 H, 11-H), 7.85 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H, 5-H), 7.54 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H, 6-H)

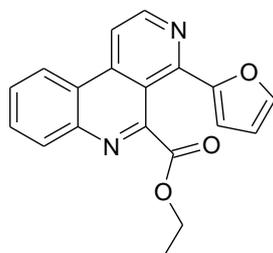
¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 177.47 (C-7), 149.59 (C-7a), 149.02 (C-2), 148.47 (C-3a), 147.73 (C-6a), 145.96 (C-7a), 139.64 (C-239)

3b), 137.69 (C-12b), 133.18 (C-9), 131.71 (C-10), 130.64 (C-11), 129.38 (C-6), 122.99 (C-12a), 122.85 (C-12), 115.92 (C-12c), 115.62 (C-1)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3424, 3100, 2927, 2370, 1666, 1590, 1523, 1448, 1416, 1274, 1058, 761

MS (ESI): m/z (%) = 288 (M⁺), 271, 235, 212, 175, 130

HRMS:
berechnet: $m/z = 288.0357$
gefunden: $m/z = 288.0352$

6.2.41. 4-(Furan-2-yl)-benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (78) $C_{19}H_{14}N_2O_3$ $M_r = 318.34$

50 mg (0.15 mmol) 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (**47b**) sowie 3.4 mg (0.015 mmol) Palladium(II)acetat werden in 3 mL Tetrahydrofuran suspendiert. Eine Lösung von 39 mg (0.30 mmol) 2-Thienylboronsäure und 0.5 mL 1M-Kaliumcarbonatlösung in 3 mL Tetrahydrofuran wird zugetropft und der Ansatz 40 h unter Stickstoffatmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird er in 20 mL Wasser überführt und mit Dichlormethan (4 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie über Kieselgel aufgereinigt (Dichlormethan : Ethylacetat = 3 : 1).

Ausbeute: 35 mg (37 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 156 °C

1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.94 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, 2-H), 8.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 10-H), 8.33 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, 1-H), 8.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 7-H), 7.90 (dd, $J = 8.3/7.5$ Hz, 1 H, 8-H), 7.80 (dd, $J = 8.3/7.8$ Hz, 1 H, 9-H), 7.64 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.08 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H, 5'-H), 6.63 (t, $J = 3.4/1.8$ Hz,

1 H, 4'-H), 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H, OCH₂), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH₃)

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 113.78 (C-1), 147.53 (C-2), 151.69 (C-4), 114.91 (4a-C), 153.72 (C-5), 143.53 (6a-C), 130.92 (C-7), 131.35 (C-8), 129.13 (C-9), 122.62 (C-10), 122.27 (10a-C), 140.16 (C-11), 166.28 (-C=O), 62.46 (-CH₂-), 13.92 (-CH₃), 149.44 (C-1'), 144.55 (C-3'), 112.53 (C-4'), 112.25 (C-5')

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3429, 3136, 2975, 1739, 1590, 1549, 1488, 1463, 1383, 1235, 1183, 1108, 1097, 1030, 1006, 749

MS (EI): m/z (%) = 318 (42, M⁺), 289 (52), 261 (100), 246 (38), 218 (50), 190 (26)

MS (CI): m/z (%) = 319 (100, [M + H]⁺), 248 (4), 163 (2)

HRMS:
berechnet: $m/z = 318.1005$
gefunden: $m/z = 318.1006$

7. Anhang

7.1. *Abkürzungsverzeichnis*

Å	Ångström
Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
°C	Grad Celsius
CI	Chemische Ionisation (chemical impact ionization)
COSY	correlation spectroscopy
d	Tage
d	Dublett
dd	Dublett vom Dublett
ddd	Dublett vom Dublett vom Dublett
δ	chemische Verschiebung in ppm
DC	Dünnschichtchromatographie
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DCM	Dichlormethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EI	Elektronenstoßionisation (electron impact ionisation)
et al.	et alia (und andere)
EtOH	Ethanol
eV	Elektronenvolt
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
GC/MS	Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde(n)
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation

HMQC	Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation
Hz	Hertz
IC ₅₀	inhibitory concentration, Konzentration des Inhibitors, bei der ein halbmaximaler Effekt beobachtet wird
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante in Hertz
λ	Wellenlänge
Lit.	Literatur
m	Multipllett
M _r	relative Molekularmasse [g/mol]
Me	Methyl
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
MHK	minimale Hemmkonzentration
min	Minute(n)
mL	Milliliter
mm	Millimeter
MS	Massenspektrometrie
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
MW	Mikrowelle
<i>m/z</i>	Masse pro Ladungseinheit (mass over charge)
μg	Mikrogramm
μL	Mikroliter
NAD ⁺	Nicotinadenindinucleotid, oxidiert
NADH	Nicotinadenindinucleotid, reduziert
NADPH	Nicotinadenindinucleotidphosphat
nm	Nanometer
NMR	kernmagnetische Resonanz (Nuclear Magnetic Resonance)
NOE	nuclear Overhauser effect
ppm	parts per million
q	Quartett
<i>R</i>	allgemeine Gaskonstante

R _f	Retentionsfaktor
rel.	relative
RT	Retentionszeit
s	Singulett
sec	Sekunde(n)
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
Tab.	Tabelle
TH	totaler Hemmhof
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
UV	Ultraviolett
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
W	Watt
WH	Wachstumshemmung
<i>Y.I.</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>
z.B.	zum Beispiel

7.2. Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1: Pyrido[2,3,4- <i>k</i>]acridin	18
Abb. 2: Amphimedin (links), Ascididemin (mitte) und 2-Bromleptoclinidon (rechts)	18
Abb. 3: Eilatin	19
Abb. 4: AK 37 (bzw. Verbindung 14) vs. Ascididemin	20
Abb. 5: Ascididemin-Synthese nach Bracher	21
Abb. 6: Strukturelle Variationsmöglichkeiten an Ascididemin	23
Abb. 7: Retrosynthetische Zerlegung des Desazaanalogons des Ascididemin	25
Abb. 8: Synthese von 1 und 4 aus 2-Aminoacetophenon	25
Abb. 9: Geplante Syntheseroute über Chinolinderivate	26
Abb. 10: Enaminbildung und Ringschluss der Cyanochinolin-Derivate	27
Abb. 11: Geplante Syntheseroute über einen Chinolinester	27
Abb. 12: Minisci-Reaktion ausgehend von 3 bzw. 6 und anschließender Aufbau von Verbindung 14	28
Abb. 13: Syntheseroute mit C ₁ -Bausteinen an C-5 von 23	28
Abb. 14: Geplante Ascididemin-Analoga	29
Abb. 15: Syntheseplan für die Verbindungen 37 , 40 , 43	30
Abb. 16: Angriffspunkte an Heteroaromaten bei der Minisci-Reaktion	32
Abb. 17: Allgemeiner Mechanismus der Minisci-Reaktion	33
Abb. 18: Kondensation von 2-Aminoacetophenon und Cyanessigester zu 1	34
Abb. 19: Chinolonbildung mit Cyanessigsäure-tert.-butylester 1	34
Abb. 20: Keto-Enol-Tautomerie zwischen Chinolon- und Chinolinderivat bei 1	35
Abb. 21: Halogenierung mit Phosphoroxychlorid	36
Abb. 22: Dehalogenierung von Verbindung 2 zu 3	37
Abb. 23: Herstellung von Verbindung 7 mittels Minisci-Reaktion	37
Abb. 24: Carbazonbildung von Girard Reagenz „T“ mit Aldehyden/ Ketonen	38
Abb. 25: Bildung von Bisulfitadditionsverbindungen	39
Abb. 26: Versuch zur Synthese von 2-(1-Methyl-1H-pyrrol-2-ylcarbonyl)-4-methylchinolin-3-carbonitril	40
Abb. 27: Geplante Synthese des Tetrazyklus 10	41

Abb. 28: Minisci-Reaktion von Verbindung 3 und 2-Brombenzaldehyd zu Verbindung 15	41
Abb. 29: Geplante Synthese von 7 über eine Umpolungsreaktion	42
Abb. 30: Mechanismus der Umpolung nach Miyashita <i>et al.</i>	43
Abb. 31: Versuch zur Einführung eines Acylrestes nach Yin <i>et al.</i>	45
Abb. 32: Aufbau des Ringes E	46
Abb. 33: Umsetzung von 12 zu 13	46
Abb. 34: Ringschluss von 13 zu 14	47
Abb. 35: Cyclus der Heck-Reaktion	49
Abb. 36: Mechanismus des photochemischen Ringschlusses	50
Abb. 37: Pseudo S _{RN} 1-Mechanismus der Cyclisierung zu Verbindung 14	51
Abb. 38: Spektrum des TOCSY-Experimentes von Verbindung 14	53
Abb. 39: Reaktion von 2-Aminoacetophenon mit Malonester zu 4	54
Abb. 40: Chlorierung von Verbindung 4 zu 5	55
Abb. 41: ¹ H-NMR-Spektrenvergleich von Verbindung 4 zu Verbindung 5	55
Abb. 42: Dehalogenierung von Verbindung 5 zu 6	56
Abb. 43: Verbindung 6 und zugehöriger Ausschnitt des aromatischen Bereiches des ¹ H NMR	56
Abb. 44: Synthese von 2-Benzoyl-4-methylchinolin-3-carbonsäureethylester (9)	57
Abb. 45: Versuch zur Zyklisierung von 9 zu 10	58
Abb. 46: 4-Bromo-benzo[c][2,7]naphthyridin (23)	60
Abb. 47: Synthese von 3 <i>H</i> -Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-on (20)	61
Abb. 48: Synthese von 4-Bromo-benzo[c][2,7]naphthyridin (23) aus 4-Methylchinolin-3-carbonitril (3)	63
Abb. 49: Geplanter Aufbau des Pyridoacridin-Gerüsts über das Nitril	63
Abb. 50: Bildung des N-Oxids aus Verbindung 23 mit mCPBA	64
Abb. 51: Geplante Einführung der Nitrilfunktion an Position 5	65
Abb. 52: Synthese von 5-Chlorbenzo[c][2,7]naphthyridin-4-on (26)	67
Abb. 53: 4-Brom-5-chlor-benzo[c][2,7]naphthyridin 27	68
Abb. 54: Entstehung von (4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-yl)-dimethylamin (29)	68
Abb. 55: ¹ H NMR-Spektrum von Verbindung 29 mit markiertem Signal der Dimethylaminogruppe	69

Abb. 56: Reaktionsmechanismus der Aminierung durch nukleophile Substitution der Zwischenstufe zu Verbindung 29	69
Abb. 57: Versuche zur Einführung einer Hydroxymethylgruppe an C-5 von 23	72
Abb. 58: Fenton-Reaktion mit Ethylpyruvat	73
Abb. 59: Dehydrierung von 47a zu 47b	74
Abb. 60: Ausschnitte aus den ¹ H NMR-Spektren der Verbindungen 47b (oben) und des Gemisches aus 47a und 47b (unten)	75
Abb. 61: Mögliche Mechanismen zur Rearomatisierung des Pyridyl-Radikal-Kations 104 nach Porta	76
Abb. 62: Synthese von reinem 47a unter Verwendung von TiCl ₃ statt FeSO ₄ x 7 H ₂ O	77
Abb. 63: Oxidation von (±)-4-Brom-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (47a) zu 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (47b)	77
Abb. 64: Versuche zur Funktionalisierung von 23 mit 1,3,5-Trioxan nach Gardini und Giordano	78
Abb. 65: Bildung des Trioxanylradikals mit Fe ²⁺ und H ₂ O ₂ nach Perchinunno	79
Abb. 66: Minisci-Synthese von (±)-4-Brom-5-(1,3,5-trioxan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin (64) nach Perchinunno und Oxidation zu 4-Brom-5-(1,3,5-trioxan-2-yl)-benzo[c][2,7]naphthyridin (65)	80
Abb. 67: Mögliche Radikale für spätere Amidsubstituenten	80
Abb. 68: Bildung des Carbamoylradikals Nach Pedulli <i>et al.</i>	81
Abb. 69: Übersicht über Minisci-Reaktionen mit Carbamoylradikalen	82
Abb. 70: Gezielte Methylierung von 23 mit d ₄ -Essigsäure unter Fenton-Bedingungen	84
Abb. 71: Vergleich der ¹ H NMR-Spektren der Verbindungen 70 und 74	85
Abb. 72: Generierung von Acylradikalen aus Aldehyden bzw. α-Ketocarbonsäuren	86
Abb. 73: Versuche zur Acylierung von Verbindung 23	86
Abb. 74: Versuch zur Oxidation von 70 zu 70b	88
Abb. 75: Mechanismus der Stille-Kupplung	90
Abb. 76: Stille-Kupplung zu Verbindung 63 und anschließende saure Hydrolyse zum Methylketon 68	91
Abb. 77: Einführung der Enoether-Funktion mittels Stille-Kupplung	92

Abb. 78: Versuche zur Synthese der Verbindungen 69 und 117 mittels saurer Hydrolyse	93
Abb. 79: Benzo[c][2,4]naphthyridin mit elektronenziehendem Rest in Position 4 und bevorzugte Position der Funktionalisierung durch Minisci-Reaktionen	94
Abb. 80: Versuche zur Einführung einer Hydroxymethylgruppe in Verbindung 68	94
Abb. 81: Versuche zur Derivatisierung von 68 mit 1,3,5-Trioxan nach den Methoden von Gardini und Giordano	95
Abb. 82: Minisci-Synthese von 72 und Oxidation zu 73	95
Abb. 83: Synthese von 4-Acetylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (69)	96
Abb. 84: Versuche zur Carbamoylierung von Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl)ethanon (68)	97
Abb. 85: Versuche zur Reduktion der Ester 47b und 69 zu Aldehyd-Derivaten mit DIBAL	99
Abb. 86: Versuche zur Darstellung der Aldehyd-Derivate mittels saurer Hydrolyse	99
Abb. 87: Ursprünglich geplanter Aufbau des Pyridoacridin-Grundgerüst	100
Abb. 88: Versuch zur Synthese von Verbindung 122	101
Abb. 89: Versuch zur Synthese von Verbindung 123	101
Abb. 90: Mechanismus der Suzuki-Kupplung	103
Abb. 91: Synthese von Verbindung 50 und geplante Cyclisierung zu AK 37 (14)	104
Abb. 92: Suzuki-Kupplungen von 47b mit verschiedenen Boronsäuren	105
Abb. 93: PEPPSI-IPr- Katalysator	106
Abb. 94: Erste Versuche zur Synthese von 1,8-Diazabenzofg]naphthacen-9-on (14)	108
Abb. 95: Versuche zur Hydrolyse von Verbindung 50 zur Carbonsäure und geplanter anschließender säurekatalysierter Ringschluss	110
Abb. 96: Vergleich zwischen direkter (ortho-)Metallierung und Halogen-Metall-Austausch	112
Abb. 97: Versuch zur Zyklisierung von 50 bzw. 55 über regioselektive ortho-Metallierung	113
Abb. 98 : Versuche zum Brom-Lithium-Austausch an Verbindung 58	114
Abb. 99: Syntheseversuch zu 14 über eine Grignard-Verbindung	115

Abb. 100: Mögliche Nebenreaktionen durch Chelatisierung von <i>i</i> -Propylmagnesiumbromid an den Pyridinstickstoff von 58	116
Abb. 101: Mögliche Nebenprodukte durch Addition des <i>i</i> -Propylmagnesiumbromid an 58	117
Abb. 102 : Mechanismus der geplanten Hendrickson-Reaktion ausgehend von 50	118
Abb. 103 : Ringschluss zu 14 mit Trifluormethansulfonsäure	119
Abb. 104 : Versuchsreihe zur Zyklisierung mit Trifluormethansulfonsäure	121
Abb. 105: Syntheseweg zu Pyridoacridinen mit Trifluormethansulfonsäure-Zyklisierung	123
Abb. 106: Kuanoniamin A (136)	123
Abb. 107: Geplante Synthese von Kuanoniamin A (136)	124
Abb. 108: Synthese von 2-Trimethylstannylthiazol (134) nach Nicolaou <i>et al.</i>	124
Abb. 109: Pd-PEPPSI-IPent-Katalysator	126
Abb. 110: Geplante Synthese von Aza-, Oxa- und Thiaanaloga von 14	128
Abb. 111: Geplante Synthese von 35	128
Abb. 112: Sampangin und Synthese seines Azaanalogons	129
Abb. 113: Synthese von 35 und 35b	130
Abb. 114: Synthese des Phenylethers 38	130
Abb. 115: Synthese des Thioethers 41	131
Abb. 116: Zyklisierungen zu den Verbindungen 36 , 39 und 42	132
Abb. 117: Umsetzung zu den Pentazyklen 37 , 40 und 43	133
Abb. 118: Umsetzung des blassgelben MTT zum blauen Formazan	140
Abb. 119: Ascididemin und AK 37 (14)	145
Abb. 120: Erfolgreiche Syntheseroute über den Chinolinester 6	146
Abb. 121: Erster neuer Zugang zum Pyridoacridin 14	147
Abb. 122: Synthese des zentralen Bausteins 4-Brombenzonaphthyridin (23)	148
Abb. 123: Geplante Syntheseroute über 4-Brom-5-cyanobenzonaphthyridin (30)	148
Abb. 124: Überblick über die erfolgreiche Einführung des späteren Ringes A mittels Suzuki-Kupplung und die Zyklisierungen zu Pyridoacridinen und Analoga	150
Abb. 125: Ringschlussversuche mittels „remote metalation“ (oben) und Brom-Metall-Austausch (unten) (Met = Li oder MgHal)	151

Abb. 126: Überblick über den entwickelten Syntheseweg zu Pyridoacridinen und Analoga	152
Abb. 127: Versuch der Synthese von tetrazyklischen Pyridoacridinen	153
Abb. 128: Geplante Synthese von Kuanoniamin A (136)	153
Abb. 129: Synthese weiterer Ascidiemin-Analoga	154

8. Literaturverzeichnis

- ¹ Bracher, F., *Pharmazie in unserer Zeit*, **1994**, 23, 147 - 157
- ² Dombeck, F., *Dissertation LMU München*, **2003**
- ³ Barenbrock, J.S., *Diplomarbeit, Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main*, **2005**
- ⁴ Lotter, M., *Dissertation LMU München*, **2007**
- ⁵ Bouffier, L., Dinica, R., Debray, J., Dumy, P., Demeunynck, M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 4836 - 4838
- ⁶ Luedtke, N. W., Hwang, J. S., Glazer, E. C., Gut, D., Kol, M., Tor, Y., *ChemBioChem*, **2002**, 3, 766 - 771
- ⁷ Luedtke, N. W., Hwang, J. S., Nava, E., Gut, D., Kol, M., Tor, Y., *Nuc. Acids Res.*, **2003**, 31, 19, 5732 - 5740
- ⁸ Kirschke, S. O., *Dissertation LMU München*, **2002**
- ⁹ Marion, L., Manske, R. H. F., Kulka, M., *Can. J. Research*, **1946**, 224 - 231
- ¹⁰ Delforne, E., Bastide, J., *J. Med. Res. Rev.*, **2003**, 23, 234
- ¹¹ Bracher, F., *Heterocycles*, **1989**, 29, 11, 2093 - 2095
- ¹² Minisci, F., Recupero, F., Cecchetto, A., Punta, C., Gambarotti, C., *J. Heterocyclic Chem.*, **2003**, 40, 325 - 329
- ¹³ Duncton, M. A. J., *MedChemComm.*, **2011**, 2, 1135 - 1161
- ¹⁴ Camps, R., *Arch. Pharm.*, **1902**, 240, 135 - 147
- ¹⁵ Bracher, F., *Arch. Pharm.*, **1989**, 322, 511 - 512
- ¹⁶ Jia, C.-S., Dong, Y.-W., Tu, S.-J., Wang, G.-W., *Tetrahedron*, **2007**, 63, 4, 892 - 897
- ¹⁷ Pearl, I.A., *Chemical Abstracts*, **1947**, 41, 766 - 767
- ¹⁸ Swan, G. A., *J. Chem. Soc.*, **1958**, 2038 - 2044
- ¹⁹ Bracher, F., Hildebrand, D., *Tetrahedron*, **1994**, 50, 12329 - 12336
- ²⁰ Zymalkowski, F., *Katalytische Hydrierungen im organisch-chemischen Laboratorium*, Enke-Verlag, **1965**
- ²¹ Caronna, T., Fronza, G., Minisci, F., Porta, O., *J.Chem.Soc. Perkin Trans. 2*, **1972**, 2035 - 2038
- ²² Teitelbaum, C. L., *J. Org. Chem.*, **1958**, 23, 646 - 647
- ²³ Soffer, M. D., Bellis, M. P., Gellerson, H. E., Stewart, R. A., *Org. Synth.*, **1952**, 32, 903 - 906
- ²⁴ Miyashita, A., Matsuda, H., Iijima, C., Higashino, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, 38, 5, 1147 - 1152
- ²⁵ Miyashita, A., Matsuda, H., Iijima, C., Higashino, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1992**, 40, 1, 43 - 48
- ²⁶ Miyashita, A., Matsuda, H., Suzuki, Y., Iwamoto, K., Higashino, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, 42, 2017 - 2022
- ²⁷ Miyashita, A., Suzuki, Y., Iwamoto, K., Higashino, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, 42, 2633 - 2635
- ²⁸ Suzuki, Y., Ota, S., Fukuta, Y., Ueda, Y., Sato, M., *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 2420 - 2423
- ²⁹ Duvey, G., Nivoliers, F., Rocca, P., Dodard, A., Marsais, F., Quéguiner, G., *J. Heterocyclic Chem.*, **2001**, 38, 1039 - 1044

- ³⁰ Benac, B. L., Burgess, E. M., Arduengo, A. J., *Org. Synth. Coll.*, **1990**, 7, 195
- ³¹ Yin, Z., Zhang, Z., Kadow, J. F., Meanwell, N. A., Wang, T., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 1364 - 1367
- ³² Jawdosiuk, M., Ludwikow, M., Bednarska, B., *Pol. J. Chem.*, **1979**, 53, 805 - 810
- ³³ Guillier, F., Nivoliers, F., Godard, A., Marsais, F., Queguiner, G., Siddiqui, M. A., Snieckus, V., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 292 – 296
- ³⁴ Torres, J. C., Pinto, A. C., Garden, S. J., *Tetrahedron*, **2004**, 60, 9889 - 9900
- ³⁵ Heck, R. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 5518 – 5526
- ³⁶ Heck, R. F., *Org. React.*, **1982**, 27, 345 – 390
- ³⁷ Volkova, L. G., Levitin, I. Y., Volpin, M. E., *Russ. Chem. Rev.*, **1975**, 44, 552 - 560
- ³⁸ Bach, T., Hehn, J. P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1000 - 1045
- ³⁹ Kupchan, S. M., Moniot, J. I., Kanojia, R. M., O'Brien, J. B., *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2413 - 2418
- ⁴⁰ Wollein, U., *Dissertation LMU München*, **2008**
- ⁴¹ Bowman, W.R., H. Heaney, B.M. Jordan, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 10119 – 10128
- ⁴² Powers, J. C., Ponticello, I. J., *Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 7102 - 7106
- ⁴³ Minisci, F., *Synthesis*, 1973, 1 - 26
- ⁴⁴ Shelkov, R., Melman, A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 1397 - 1401
- ⁴⁵ Soffer, M. D., Bellis, M. P., Gellerson, H. E., Stewart, R. A., *Org. Synth.*, **1952**, 32, 903 – 906
- ⁴⁶ Riahi, A., Shkooor, M., Fatunsin, O., Khera, R. A., Fischer, C., Langer, P., *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 4248 - 4251
- ⁴⁷ Alvarez, M., Joule, J. A., *Heterocycles*, 1992, 34, 2385 - 2405
- ⁴⁸ Mink, K., Bracher, F., *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2007**, 340, 429 - 433
- ⁴⁹ Glazer, E. C., Tor, Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 114, 4194 - 4198
- ⁵⁰ Bredereck, H., Simchen, G., Wahl, R., *Chem. Ber.*, **1968**, 101, 4048 – 4056
- ⁵¹ Baldwin, J. J., Mensler, K., Ponticello, G. S., *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 4878 - 4880
- ⁵² Prager, R. H., Tsopelas, C., Heisler, T., *Aust. J. Chem.*, **1991**, 44, 277 - 285
- ⁵³ Bradsher, C. K., Beavers D. J., *J. Org. Chem.*, **1956**, 21, 1067 - 1068
- ⁵⁴ Iijima, C., Miyashita, A., *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, 38, 661 – 663
- ⁵⁵ Ashimori, A. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, 38, 2446 – 2458
- ⁵⁶ Mojumdar, S.C., Šimon, P., Krutošiková, A., *J. Therm. Anal. Cal.*, **2009**, 96, 103 – 109
- ⁵⁷ Heber, D., Holzgrabe, U., Werra, W., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1993**, 326, 785 – 790
- ⁵⁸ Minisci, F., Porta, O., Recupero, F., Punta, C., Gambrotti, C., Pruna, B., Pierini, M., Fontana, F., *Synlett*, **2004**, 874-876
- ⁵⁹ Igarashi, M., Tada, M., Asawa, Y., *J. Heterocyclic Chem.*, **1997**, 34, 973-981
- ⁶⁰ Zunino, F., Dallavalle, S., Delsoldato, T., Ferrari, A., Merlini, L., Penco, S., Carenini, N., Perego, P., De Cesare, M., *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 3963-3969
- ⁶¹ Cochenec, C., Rocca, P., Marsais, F., Godard, A., Quéguiner, G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1995**, 979-984
- ⁶² Perchinunno, M., Bernardi, R., Caronna, T., Minisci, F., Galli, F., *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 9, 645-648

- ⁶³ Lötsch, G., Heinisch, G., *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 5973-5977
- ⁶⁴ Porta, O., Caronna, T., Minisci, F., Fronza, G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 2035-2038
- ⁶⁵ Marsh, S.R., Nutaitis, C.F., *J. Heterocyclic Chem.*, **1992**, *29*, 971-973
- ⁶⁶ Gardini, G.P., *Tetrahedron Lett.*, **1972**, *40*, 4113-4116
- ⁶⁷ Giordano, C., Minisci, F., Vismara, E., Levi, S., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 536-537
- ⁶⁸ Kast, O., Bracher, F., *Synth. Commun.*, **2003**, *33*, 3842-3850
- ⁶⁹ Pedulli, G.F., Minisci, F., Recupero, F., Punta, C., Gambrotti, C., Antonietti, F., Fontana, F., *Chem. Comm.*, **2002**, 2496-2497
- ⁷⁰ Leader, J., Biyouki, M.A., Smith, R.A., Bedford, J.J., *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 3817-3825
- ⁷¹ Palla, G., Gardini, G.P., Minisci, F., Arnone, A., Galli, R., *Tetrahedron Lett.*, **1971**, *1*, 59-62
- ⁷² Bracher, F., Puzik, A., *J. Heterocyclic Chem.*, **2004**, *41*, 173-176
- ⁷³ Saraiva, M.F., Couri, M., Le Hyaric, M., De Almeida, M., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *65*, 3239-3245
- ⁷⁴ Giordano, C., Minisci, F., Tortelli, V., Vismara, E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **1984**, 293-295
- ⁷⁵ Minisci, F., *Top. Curr. Chem.*, **1976**, *62*, 1-48
- ⁷⁶ Bracher, F., Daab, J., *Synth. Commun.*, **1995**, *25*, 1557-1562
- ⁷⁷ Shelkov, R., Melman, A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 1397-1401
- ⁷⁸ Crich, D., Komatsu, M., Ryu, I., *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 1991-2069
- ⁷⁹ Hausheer, F.H., Haridas, K., Seetharamulu, P., Reddy, D.G., Yao, S., Murali, D., Petluru, N.V., U.S. Patent, **2001**, US 6,169,080 B1
- ⁸⁰ Milstein, D., Stille, K.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3636-3638
- ⁸¹ Brückner, R., *Reaktionsmechanismen*, Elsevier, München, 3. Aufl., **2004**, 709-713
- ⁸² Clayden, J., Greevers, N., Warren, S., Wothers, P., *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, 7. Aufl., **2008**, 1325-1328
- ⁸³ Guillier, F.; Nivoliers, F.; Godard, A.; Marsais, F.; Quéguiner, G.; *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 1157 - 1165
- ⁸⁴ Biyouki, M. A. A., Smith, R. A. J., Bedford, J. J., Leader, J. P., *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 3817 - 3825
- ⁸⁵ Onda, K., Imamura, K, Sato, F., Moritomo, H., Eur. Patent, **2008**, EP 2194044 A1
- ⁸⁶ Gullier, F., Nivoliers, F., Cochenec, C., Godard, A., Marsais, F., Quéguiner, G., *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 4421-4436
- ⁸⁷ Bracher, F., Mink, K., *Liebigs Ann.*, **1995**, 645-647
- ⁸⁸ Bowden, K., Last, A.M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 351-357
- ⁸⁹ Nun, P., Martinez, J., Lamaty, F., *Synlett*, **2009**, 1761 - 1764
- ⁹⁰ Janin, Y. L., Roulland, E., Berdeley-Thomas, A., Decaudin, D., Monneret, C., Poupon, M.-F., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2002**, 529 - 532
- ⁹¹ Feldman, K. S., Campbell, R. F., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 1924 - 1925
- ⁹² Stevenson, L., Pimlott, S. L., Sutherland, A., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 7137 - 7139
- ⁹³ Paul, S., Samanta, S., Ray, J. K., *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 5604 - 5608
- ⁹⁴ Nun, P., Martinez, J., Lamaty, F., *Synlett*, **2009**, 1761 - 1764

- ⁹⁵ Organ, M. G., Çalimsiz, S., Sayah, M., Hoi, K. H., Lough, A. J., *Angew. Chem.*, **2009**, *121*, 2419 - 2423
- ⁹⁶ Baik, C., Hudson, Z. M., Amarne, H., Wang, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 14549 - 14559
- ⁹⁷ Bracher, F., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1994**, *327*, 371 – 375
- ⁹⁸ Mink, K., *Dissertation TU Braunschweig*, **1997**
- ⁹⁹ Bennasar, M.-L., Vidal, B., Lázaro, A., Kumar, R., Bosch, J., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3541 – 3544
- ¹⁰⁰ Riahi, A., Shkooor, M., Fatunsin, O., Khera, R. A., Fischer, C., Langer, P., *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 4248 - 4251
- ¹⁰¹ Heiskanen, J. P., Hormi, O. E. O., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 518 - 524
- ¹⁰² Jacobs, R. T., Bernstein, P. R., Cronk, L. A., Vacek, E. P., Newcomb, L. F., Aharony, D., Bruckner, C. K., Kusner, E. J., *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 1282 - 1297
- ¹⁰³ Snieckus, V., *Pure & Appl. Chem.*, **1990**, *62*, 2047 – 2056
- ¹⁰⁴ Tilly, D., Castanet, A.-S., Mortier, J., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 1121 - 1123
- ¹⁰⁵ Rebstock, A.-S., Mongin, F., Trécourt, F., Quéguiner, G., *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 4973 - 4977
- ¹⁰⁶ Bracher, F., *Synlett*, **1991**, 95 - 96
- ¹⁰⁷ Kraus, G. A., Wie, J., Thite, A., *Synthesis*, **2008**, 2427 - 2431
- ¹⁰⁸ Trécourt, F., Breton, G., Bonnet, V., Mongin, F., Marsais, F., Quéguiner, G., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4339 - 4342
- ¹⁰⁹ Wang, X.-jun., Xu, Y., Zhang, L., Krishnamurthy, D., Senanayake, C. H., *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3141 - 3144
- ¹¹⁰ Boudet, N., Lachs, J. R., Knochel, P., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5525 - 5528
- ¹¹¹ Hendrickson, J. B., Schwartzman, S. M., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 277 – 280
- ¹¹² Mukaiyama, T., Matsui, S., Kashiwagi, K., *Chem. Lett.*, **1989**, 993 – 996
- ¹¹³ Hendrickson, J. B., Singer, M., Hussoin, Md. S., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6913 - 6914
- ¹¹⁴ Xu, M., Hou, Q., Wang, S., Wang, H., Yao, Z.-J., *Synthesis* **2011**, 0626 - 0634
- ¹¹⁵ Xi, J., Dong, Q.-L., Liu, G.-S., Wang, S., Chen, L., Yao, Z.-J., *Synlett*, **2010**, 1674 - 1678
- ¹¹⁶ Hwang, J. P., Surya Prakash, G. K., Olah, G. A., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 7199 - 7203
- ¹¹⁷ Anderson, K. W., Tepe, J. J., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 459 - 461
- ¹¹⁸ Beger, J., Treibs, W., *Liebigs Ann.*, **1962**, *652*, 204 - 211
- ¹¹⁹ Nicolaou, K. C., King, M. R. V., Finlay, Y., He, F., Roschangar, D., Vourloumis, H., Vallberg, F., Sarabia, S., Ninkovic, D., *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, *7*, 665 - 697
- ¹²⁰ Dondoni, A., Mastellari, A. R., Medici, A., Negrini, E., Pedrini, P., *Synthesis*, **1986**, 757 - 760
- ¹²¹ Besarab, G. S., Dumas, J., Hill, P., WO 2009010801
- ¹²² Mee, S. P. H., Lee, V., Baldwin, J. E., *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 3294 - 3308
- ¹²³ Dowlut, M., Mallik, D., Organ, M. G., *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 4279 - 4283
- ¹²⁴ Zjawiony, J. K., Srivastava, A. R., Hufford, C. D., Clark, A. M., *Heterocycles*, **1994**, *39*, 779 - 780
- ¹²⁵ Mosmann, T., *Journal of Immunological Methods*, **1983**, *65*, 55 – 63

- ¹²⁶ Marshall, K. M., Holden, J. A., Koller, A., Kashman, Y., Copp, B. R., Barrows, L. R., *Anti Cancer Drugs*, **2004**, 15, 907 - 913
- ¹²⁷ Koller, A., Rudi, A., Garcia, G. M., Kashman, Y., *Molecules*, **2001**, 6, 300 - 322