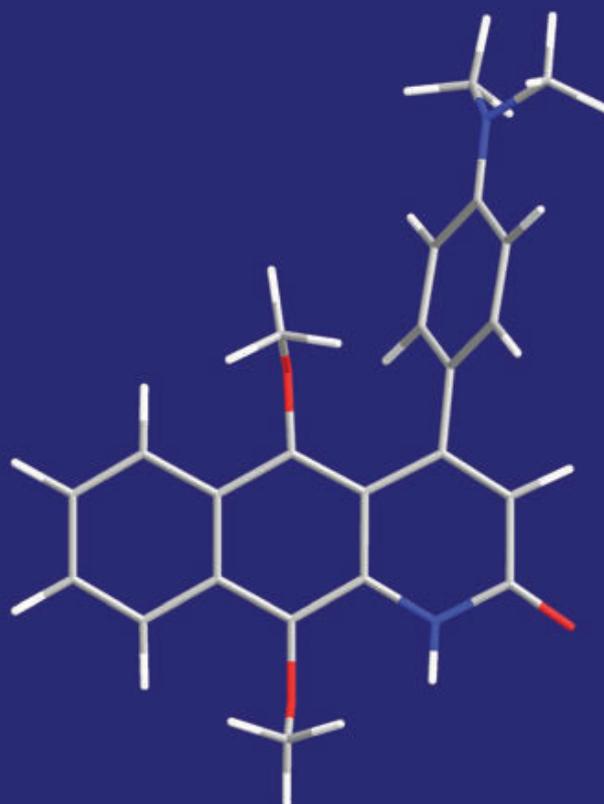


Steffen Lang

Synthese und biologische Evaluierung von
Azaanthracenonen



Cuvillier Verlag Göttingen
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

Synthese und biologische Evaluierung von Azaanthracenonen

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
des Doktors der Naturwissenschaften
an der Universität Konstanz

vorgelegt von
Steffen Lang

Juli 2009

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2009

Zugl.: Konstanz, Univ., Diss., 2009

978-3-86955-128-9

Dissertation der Universität Konstanz

Tag der mündlichen Prüfung: 25.09.2009

Erstgutachter: Prof. Dr. Ulrich Groth

Zweitgutachter: Prof. Dr. Jörg Hartig

Drittgutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. Michael Przybylski

Prüfungsvorsitzender: Prof. Dr. Gerhard Müller

Alle Rechte liegen beim Autor und Prof. Dr. U. Groth

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2009

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2009

Gedruckt auf säurefreiem Papier

978-3-86955-128-9

Wenn der HERR das Haus nicht baut, so arbeiten umsonst, die daran bauen.

Psalm 127, 1

אם-יהנה, לא-יבנה בית-- שןא עמלו בוניו בו ;

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Oktober 2006 bis Juni 2009 in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. U. Groth im Fachbereich Chemie an der Universität Konstanz.

Herrn Prof. Dr. Ulrich Groth danke ich für die Überlassung des sehr interessanten und herausfordernden Themas, für die vollständige Freiheit bei dessen Bearbeitung und sein stetes Interesse am Fortgang dieser Arbeit.

Bei Herrn Prof. Dr. Jörg Hartig bedanke ich mich für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Bei Dr. Thomas Huhn bedanke ich mich für zahlreiche Tipps und Hilfen bei der praktischen Arbeit.

Malin Bein und Timo Immel danke ich herzlich für die Durchführung der biologischen Tests, das Interesse an den Ergebnissen dieser Arbeit und für ihre Hilfe beim Verständnis der biologischen Hintergründe.

Angelika, Anja, Dana, Michael, Ricarda, Timo und Thomas danke ich für das Korrekturlesen von Teilen dieser Arbeit.

Bei meinen Laborkolleginnen Ricarda Miller und Ilona Stengel möchte ich mich für die gemeinsame Zeit im Labor sowie die Hilfe zum Gelingen dieser Arbeit bedanken.

Prof. Dr. Jörg Hartig und Markus Wieland danke ich vielmals für die Durchführung von Interkalationstests.

Herrn Dr. Markus Ringwald danke ich herzlich für die Bereitstellung von speziellen Chemikalien.

Meinen Praktikanten Stefan Matt, Norman Hardt, Maria del Valle Palomo und Katharina Guth möchte ich ebenfalls für ihre Ausdauer und ihr Interesse an meiner Arbeit danken.

Der ganzen Arbeitsgruppe danke ich für ihre Hilfe und das angenehme Arbeitsklima.

Der *Studienstiftung des Deutschen Volkes* danke ich für ihre Unterstützung durch ein Doktorandenstipendium. Ebenso möchte ich der *Konstanz Research School Chemical Biology (KoRS-CB)* für die wissenschaftliche und finanzielle Unterstützung danken.

Meinen Eltern danke ich für Ihre Hilfe und Unterstützung, durch die sie mir das Studium der Chemie ermöglicht haben.

Ganz besonders danke ich Judith für ihre Liebe, Geduld und moralische Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Azaanthracenone	2
1.1.1	Naturstoffe und Wirkungen	3
1.1.2	Totalsynthesen	7
1.1.3	Anknüpfungspunkt dieser Arbeit	10
2	Aufgabenstellung	11
3	Ergebnisse und Diskussion	13
3.1	Synthesen	13
3.1.1	Vergleich von Ringschlussreaktionen	13
3.1.2	9-Methoxyazaanthracenone	14
3.1.3	9-Demethoxyazaanthracenone	39
3.1.4	Zwischenbilanz	59
3.1.5	Weiterführende Synthesen	60
3.2	Biotests	69
3.2.1	Einführung	69
3.2.2	Vortests	69
3.2.3	Schnelltests	71
3.2.4	Struktur und Aktivität	74
3.2.5	Optimierung der Aktivität	76
3.2.6	Diskussion weiterer IC ₅₀ -Werte	85
3.2.7	Wirkungsmechanismen	87
3.2.8	Apoptose vs. Nekrose	89
3.2.9	Tests an 60 Zelltypen durch das NIH	89
4	Zusammenfassung	95
5	Ausblick	99
6	Experimenteller Teil	103
6.1	Allgemeine Informationen	103
6.1.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	106

6.1.2	Zweidimensionale NMR-Methoden	111
6.1.3	Durchführung der Zytotoxizitätstests	114
6.1.4	IC ₅₀ -Werte	115
6.1.5	Durchführung der Interkalationstests	120
6.2	9-Methoxyazaanthracenone	121
6.2.1	Cyclopenta[c]chinoline	121
6.2.2	Cyclohexa[c]chinoline	128
6.2.3	3-Phenyl-9-methoxybenzochinoline	134
6.2.4	3-(<i>p</i> -Methoxyphenyl)-9-methoxybenzochinoline	140
6.2.5	3-Methyl-9-methoxybenzochinoline	146
6.2.6	4-Methyl-9-methoxybenzochinoline	153
6.2.7	3,9-Dimethoxybenzochinoline	160
6.2.8	3-Propyl-9-methoxybenzochinoline	163
6.2.9	3-Octyl-9-methoxybenzochinoline	170
6.2.10	3- <i>iso</i> -Propyl-9-methoxybenzochinoline	177
6.3	9-Demethoxyazaanthracenone	185
6.3.1	Grundlagen	185
6.3.2	3-H-Benzochinoline	189
6.3.3	3,4-Dimethylbenzochinoline	224
6.3.4	3,4-Diphenylbenzochinoline	228
6.4	Darstellung von Derivaten der Azaanthracenone	236
6.4.1	Darstellung von 10-Methoxybenzo[g]chinolin-2-on	236
6.4.2	Darstellung von 10-Methylbenzo[g]chinolin-2-on	240
6.4.3	Darstellung von 3-Methoxybenzo[g]chinoline-2,5,10-trion	243
6.4.4	Ansatz zur Darstellung von 4,5,10-Trimethylbenzo[g]chinolin-2-on	245
6.4.5	Darstellung von 2,4-Dimethylbenzo[g]chinolin-5,10-dion	246
6.4.6	Darstellung von 4-(4-(Dimethylamino)phenyl)chinolin-2-on	247
6.4.7	Darstellung von 4-(4-(Dimethylamino)phenyl)chinolin-2-on	249
6.4.8	Darstellung von Benzo[g]chinolin-2-on	250
6.4.9	5-Methoxy-2,3-benzo-7- <i>H</i> -naphtho[3,2,1- <i>ij</i>][2,7]naphthyridin-7-on	252
6.5	Verzeichnis aller neuen Verbindungen	254

Abkürzungsverzeichnis

Bu	Butyl
BuLi	Butyllithium
c	Konzentration
CAN	Cer(IV)-ammoniumnitrat
COSY	Correlation Spectroscopy
Cp	Cyclopentyl
DC	Dünnschichtchromatographie/-chromatogramm
DCM	Dichlormethan
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ED ₅₀	Dosis, bei der 50% der Zellen sterben
EE	Essigsäureethylester
eq	Äquivalente
Et	Ethyl
EWG	<i>Electron Withdrawing Group</i>
EPG	<i>Electron Pushing Group</i>
GC	Gaschromatographie/-chromatogramm
ges.	gesättigt
GI ₅₀	nötige Konzentration zur Halbierung des Zellwachstums
HPLC	Hochdruckflüssigchromatographie
IC ₅₀	nötige Konzentration, um 50%ige Inhibition zu erzielen
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarot
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Me	Methyl
MS	Massenspektrometrie/-spektrum
n. b.	nicht bestimmt
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie/-spektrum
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect/Enhancement</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy</i>
PE	Petrolether
PG	Schutzgruppe, <i>protective group</i>
Pr	Propyl
PTSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
rf	Kochen zum Rückfluss
rt	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit
THF	Tetrahydrofuran
TMS-Cl	Trimethylsilylchlorid
TMS-I	Trimethylsilyljodid
UV	Ultraviolett
vgl.	vergleiche

1 Einleitung

Pflanzen werden bereits seit Jahrtausenden zur Heilung oder Linderung von Krankheiten verwendet. Vor den Anfängen der organischen Chemie erfolgte die Anwendung meist in Form von Extrakten. Im Verlauf der letzten 150 Jahre wurden immer mehr Naturstoffe aus Pflanzen isoliert und faszinierten Chemiker durch ihr breites Wirkungsspektrum, welches die Naturstoffe zu einer unerschöpflichen Quelle für Arzneimittel werden ließ. Etwa die Hälfte der heute verwendeten Medikamente leiten sich von Naturstoffen ab.¹ Im Gegensatz zu vergangenen Jahrhunderten werden heute nur noch selten die eigentlichen Naturstoffe als Pharmaka eingesetzt. Stattdessen werden Derivate dieser Verbindungen dargestellt, um einerseits die erwünschten Wirkungen zu verstärken und andererseits die bekannten Nebenwirkungen zu minimieren. Die Darstellung dieser Derivate erfolgt entweder durch chemische Modifikation vorhandener Naturstoffe, d.h. partialsynthetisch, oder mittels Totalsynthese aus Basischemikalien. In den letzten Jahren richteten sich die Anstrengungen hauptsächlich auf die Isolierung von neuartigen Verbindungen aus marinen Organismen wie Schwämmen und Mikroorganismen, die in der Nähe des Meeresbodens leben. Unter den heute weit mehr als 200 000 bekannten Naturstoffen² befinden sich jedoch Verbindungen aus allen Gebieten der Flora und Fauna.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Verbindungen, die aus den Baumstämmen der Familie der Annonengewächse gewonnen wurden. Zu dieser Familie gehören etwa 130 Gattungen mit ungefähr 2300 verschiedenen Arten, die vor allem in Südamerika und Südasiens verbreitet sind.³ Viele dieser Pflanzen werden bis heute von der einheimischen Bevölkerung zur Linderung von Malaria und Krebs eingesetzt. Die Cherimoya, ein Vertreter dieser Familie, wird wegen ihrer Früchte u.a. auch in Spanien angebaut. Durch die Auftrennung der Inhaltsstoffe dieser Pflanzen wurden in den letzten 50 Jahren zahlreiche antitumoraktive Verbindungen identifiziert und strukturell aufgeklärt. Drei dieser Verbindungen wurden im Rahmen der vorliegenden Dissertation synthetisiert. Die Darstellung zahlreicher Derivate führte zudem zur Entdeckung von neuen, hochaktiven Zytostatika.

1 Einleitung

1.1 Azaanthracenone

Azaanthracenone sind eine Klasse von Verbindungen, von der bisher etwa ein Dutzend Naturstoffe bekannt sind. Auf den folgenden Seiten wird eine kurze Einführung in die Struktur und das biologische Wirkungsspektrum dieser Verbindungen gegeben. Darüberhinaus werden die bislang publizierten Totalsynthesen von Azaanthracenonen vorgestellt. Um einen einfacheren Überblick über die Isolierungen dieser Naturstoffe zu erhalten, sind diese in Tabelle 1.1 zusammengefasst.

Verbindung	Jahr	Land	Spezies	Lit.
Marcanin A	1999	China	<i>Goniothalamus griffithii</i>	4
	1999	Thailand	<i>Goniothalamus marcanii</i>	5
	2006	Thailand	<i>Goniothalamus marcanii</i>	6
Marcanin B-E	1999	Thailand	<i>Goniothalamus marcanii</i>	5
Dielsichinon	1985	Brasilien	<i>Guatteria dielsiana</i>	7
Kalasinamid	2000	Thailand	<i>Polyalthia suberosa</i>	8
	2005	Taiwan	<i>Annona atemoya</i>	9
Geovanin	1987	Brasilien	<i>Annona ambotay</i>	10
	2003	Brasilien	<i>Annona dioica</i>	11
Dihydroxykalasinamid	2006	Französisch Guinea	<i>Pseudoxandra cuspidata</i>	12

Tabelle 1.1: Zusammenfassung der Isolierungen von Naturstoffen der Azaanthracenone

Alle Azaanthracenone, die in dieser Arbeit erwähnt werden, leiten sich allgemein von 1-Azaanthracen ab. Die beiden Grundkörper des Marcanins und Kalasinamids sind für die Naturstoffe von größter Bedeutung.

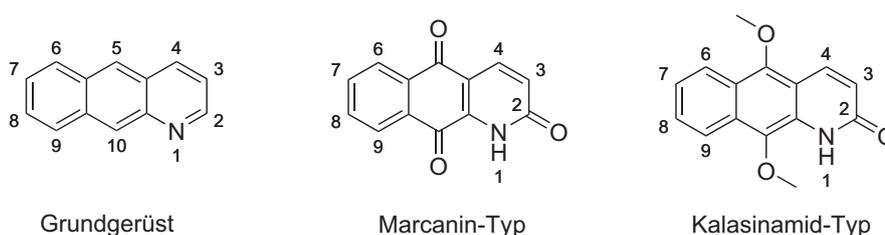
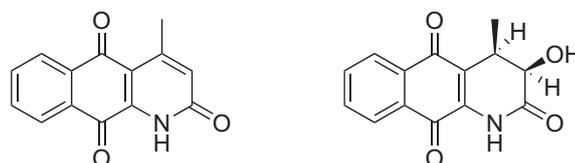


Abbildung 1.1: Grundkörper der Azaanthracenone

In den oben genannten Naturstoffen findet sich entweder ein Chinon (Marcanin) oder das Hydrochinondimethyletherstrukturmotiv (Kalasinamid). Wie von Gandy und Piggott¹³ beschrieben, ist bei Einwirkung von Sonnenlicht und Sauerstoff auf Kalasinamid eine Umwandlung in Marcanin A möglich.

1.1.1 Naturstoffe und Wirkungen

1.1.1.1 Marcanin-Typ

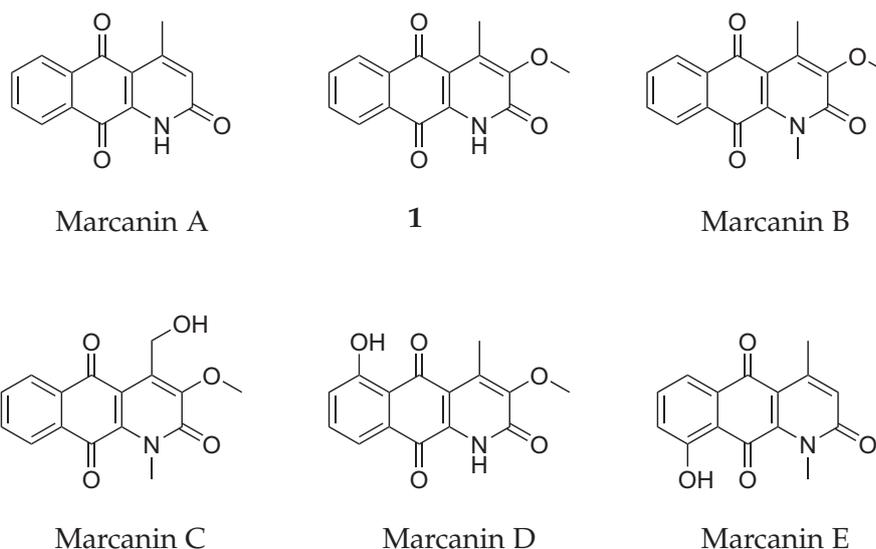


Marcanin A

Griffithhazanone A

Abbildung 1.2: Marcanin A und dessen hydratisiertes Analog

Yan-Jun Zhang *et al.*⁴ entdeckten im Jahr 1999 bei der Untersuchung von *Goniothalamus griffithii* aus der Provinz Yunnan in China das **Marcanin A** zusammen mit dessen hydratisiertem Analog Griffithhazanone A.



Marcanin A

1

Marcanin B

Marcanin C

Marcanin D

Marcanin E

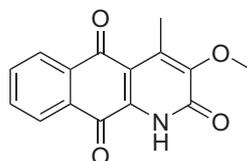
Abbildung 1.3: Marcanine A bis E aus *Goniothalamus marcanii*

Wenige Monate später beschrieben Soonthornchareonnon *et al.*⁵ die Isolierung von Marcanin A aus *Goniothalamus marcanii*. Außerdem wurden die vier Derivate **Marcanin B-E** sowie die verwandte Verbindung **1** isoliert. Ferner wurden Zytotoxizitätstests mit allen Marcaninen durchgeführt. Dabei wurden ED₅₀-Werte von unter 3 μ M erhalten. Bemerkenswerter Weise enthalten diese Marcanine meistens einen 3-Methoxy- und 4-Methyl-Substituenten, die Rückschlüsse auf die Biosynthese zulassen.

C. Ichino *et al.*⁶ untersuchten im Jahr 2006 eine Reihe von thailändischen Heilpflanzen, denen Aktivität gegen Malaria zugeschrieben wurde, auf ihre wirksamen Bestandteile. In

1 Einleitung

Zusammenhang mit diesen Untersuchungen konnte für Marcanin A ein IC_{50} -Wert von 2.5 $\mu\text{g/ml}$ gegen *Plasmodium falciparum* nachgewiesen werden.



Dielsichinon

Abbildung 1.4: Der Naturstoff Dielsichinon

Dielsichinon wurde erstmals im Jahr 1985 von Goulart *et al.*⁷ aus *Guatteria dielsiana* (*Annonaceae*) isoliert. Das untersuchte Pflanzenmaterial wurde in Brasilien aus dem Stamm dieses Baums gewonnen.

Viele der heute eingesetzten chinonhaltigen Zytostatika lösen als Nebenwirkung oxidativen Stress (ROS) aus, auf dem häufig ihre unerwünschten cardiotoxischen Eigenschaften beruhen. Um dies zu verhindern, sollten neue Zytostatika, sofern sie Chinone enthalten, ein Redoxpotential aufweisen, welches kein Redoxcycling mit der Zelle ermöglicht. Brisach-Wittmeyer *et al.*¹⁵ bestimmten 2005 durch Zyklovoltammetrie das Redoxpotential des Naturstoffs Dielsichinon, dessen Semichinonradikal nicht in der Lage ist, mit molekularem Sauerstoff unerwünschten oxidativen Stress auszulösen.

1.1.1.2 Kalasinamid-Typ

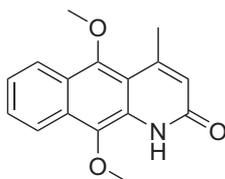


Abbildung 1.5: Kalasinamid

Von der Isolierung des **Kalasinamids** wurde im Jahr 2000 durch Tuchinda *et al.*⁸ berichtet. Die Autoren entdeckten diese Verbindung in *Polyalthia suberosa*, das im Nordwesten von Thailand zu finden ist. Die Aufklärung der Struktur erfolgte durch Infrarot- und Massenspektroskopie sowie diverse NMR-Methoden.

Thinapong und Rangsiman¹⁶ beschrieben kurze Zeit später die Kristallstruktur von Kalasinamid. Aus diesen Ergebnissen ist ersichtlich, dass Kalasinamid innerhalb geringer

Abweichungen von $\pm 0.021(2) \text{ \AA}$ planar ist. Außerdem lagern sich zumindest im kristallinen Zustand jeweils zwei Moleküle zu einem zentrosymmetrischen Dimer **2** aneinander.

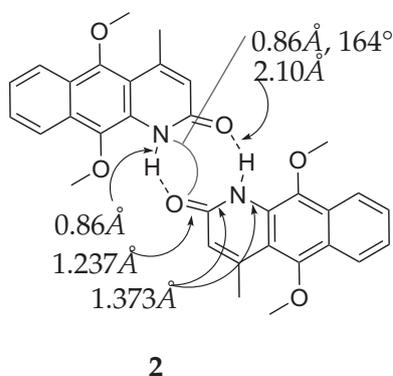


Abbildung 1.6: Bildung von Dimeren des Kalasinamids; Bindungslängen und -winkel

Aus Abb. 1.6 wird deutlich, dass innerhalb des Lactams die C-O Doppelbindung geringfügig länger als in Ketonen und die C-N Bindung etwas kürzer als in vergleichbaren Heteroaromaten ist.

Yang-Chang Wu *et al.*⁹ publizierten im Jahr 2005 die Isolierung von Kalasinamid aus *Annona atemoya*, wobei aus 3.0 kg Samen 5 mg Kalasinamid erhalten wurden.

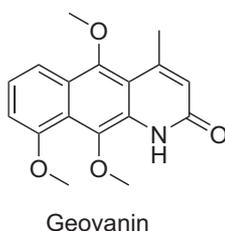
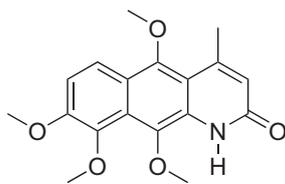


Abbildung 1.7: Der Naturstoff Geovanin

Bereits im Jahr 1987 isolierten De Oliveira *et al.*¹⁰ **Geovanin**, ein 9-Methoxykalasinamid, aus dem Holz von *Annona ambotay* (Manaus, Amazonas State, Brasilien). Aufgrund der fehlenden analytischen Methoden konnte allerdings nicht eindeutig geklärt werden, ob es sich um das 6-Methoxy- oder 9-Methoxy-Derivat handelte.

Dos Santos *et al.*¹¹ isolierten 2003 aus *Annona dioica* ebenfalls Geovanin. Allerdings erhielten sie ein Gemisch der 6-Methoxy und 9-Methoxy-Isomeren, deren NMR-Daten jeweils aus diesem Gemisch aufgeklärt wurden.

1 Einleitung



3

Abbildung 1.8: Ein 8,9-Dimethoxykalasinamid aus *Pseudoxandra cuspidata*

Bei der Suche nach Naturstoffen mit Wirksamkeit gegen Malaria wurde durch Roumy *et al.*¹² im Jahr 2006 aus dem *Annonacea*-ähnlichen *Pseudoxandra cuspidata*, welches in Französisch Guinea vorkommt, das **8,9-Dihydroxykalasinamid (3)** isoliert. Diese Verbindung zeigte sowohl Aktivität gegen den Malariaerreger als auch eine mäßige Zytotoxizität von 43 μM gegen humane Brustkrebszellen. Verbindungen des oben beschriebenen Marcanintyps zeigten aufgrund der Chinonstruktur eine deutlich bessere Wirksamkeit. Wie bei Marcanin A liegt die Aktivität der Verbindung **3** gegen Malaria als auch die Zytotoxizität auf ähnlichem Niveau, sodass ein klinischer Einsatz unwahrscheinlich ist.

1.1.1.3 Verbindungen des 2-Desoxy-Marcanin-Typs

Neben den 2-Oxoanthracenonen sind ebenfalls einige Naturstoffe bekannt, die an der 2-Position nicht oxidiert sind. Da diese Substanzklasse in der aktuellen Arbeit als Vergleich in den biologischen Tests herangezogen wurde, werden im Folgenden zwei Vertreter dieser Klasse exemplarisch erwähnt.

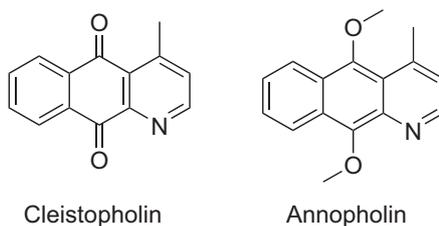
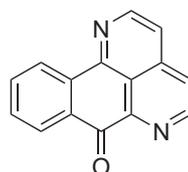


Abbildung 1.9: Die Naturstoffe Cleistopholin und Annopholin

Waterman und Muhammad¹⁷ berichteten 1985 von der Isolierung des Naturstoffs Cleistopholin aus *Cleistopholis patens*, welches in Ghana vorkommt. Cleistopholin und Annopholin wurden im darauffolgenden Jahr auch in dem in Kolumbien vorkommenden *Annona haysii*¹⁸ gefunden.

Goulart *et al.*⁷ isolierten 1986 Cleistopholin und Annopholin aus *Guatteria dielsiana* in Brasilien. Aufgrund der ebenfalls isolierten Derivate stellten die Autoren einen möglichen Weg für die Biosynthese dieser Naturstoffe auf.

1.1.1.4 Sampangin



Sampangin

Abbildung 1.10: Das Pyridoacridin Sampangin

Rao *et al.*¹⁹ gelang 1986 die Isolierung von Sampangin aus *Cananga odorata* (*Annonacea*). Aus 2.5 kg Holz des Baumstamms wurden 25 mg dieses Naturstoffes erhalten. Kluza *et al.*²⁰ bestätigten die Fähigkeit des Sampangins, Apoptose in Leukämiezellen auszulösen.

1.1.2 Totalsynthesen

Auf den folgenden Seiten sind die bislang bekannten Synthesen für Marcanin und Kalasinamid sowie deren Derivate in chronologischer Reihenfolge beschrieben. Für das Chinon-system der Marcanine gab es schon 45 Jahre vor dessen Entdeckung als Naturstoff einige Syntheseansätze, wogegen das Hydrochinondimethylethersystem des Kalasinamids erstmals im Zeitraum dieser Arbeit von Gandy und Piggott¹³ dargestellt wurde.

1.1.2.1 Marcanin-Typ

Eine Vorschrift von Etienne und Staehelin²¹ aus dem Jahr 1954 beschreibt die Synthese des Azaanthracentrions **4** durch eine Ringumlagerung der Diketoverbindung **5** und anschließende Oxidation von **6** mit Chromtrioxid.

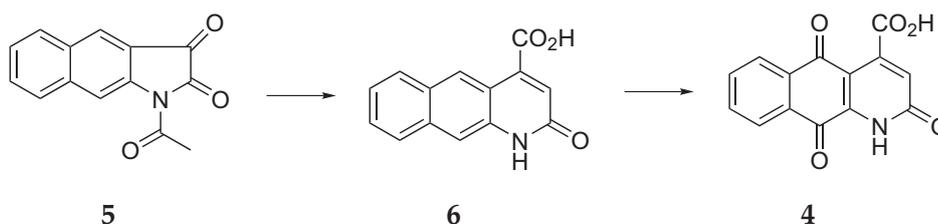


Abbildung 1.11: Die erste Synthese eines Marcaninderivats

1 Einleitung

Eine weitere Methoden zur Darstellung von Azaanthracenonen stammt von Schofield und Wright²² aus dem Jahr 1965. Die Autoren gehen von 2-Amino-3-naphthoesäureethylester **7** aus, welcher durch Umsetzung mit Malonsäurediethylester in **8** überführt wurde. Eine darauffolgende Zyklisierung mit Natriumethanolat ergab die Verbindung **9**, welche durch Erhitzen in Natronlauge zu **10** decarboxyliert werden konnte. Die anschließende Oxidation mit Chromtrioxid in Essigsäure lieferte das 4-Hydroxyanthracentrion **11**.

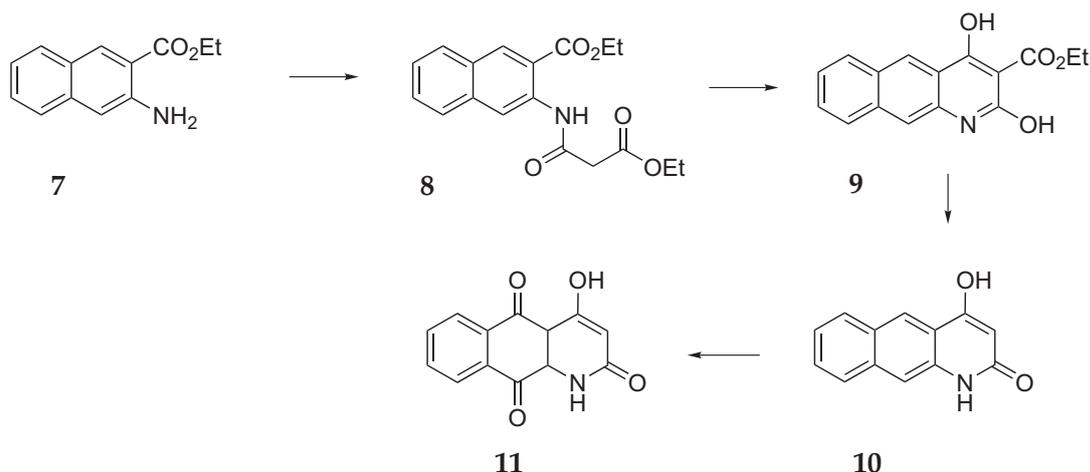


Abbildung 1.12: Darstellung eines 4-Hydroxyanthracenons durch Schofield und Wright²²

Durch Umsetzung des Naturstoffs Lambertellin **12** mit Ammoniak konnte durch Tjio *et al.*²³ bereits 1965 das Azaanthracentrion **13** partialsynthetisch dargestellt werden.

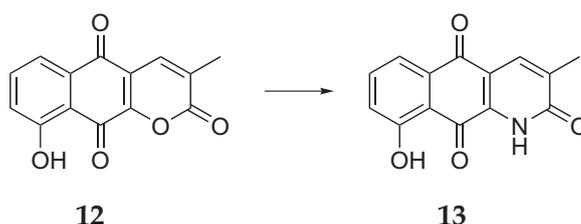


Abbildung 1.13: Umlagerung des Naturstoffs Labertellin zu einem Marcaninderivat

Marcanin A **14** wurde bereits vor seiner Isolierung als Naturstoff im Jahr 1994 von Marcos *et al.*²⁴ in einer zweistufigen Synthese aus Aminonaphthochinon **15** dargestellt. Nach Umsetzung mit Acetessigester in konzentrierter Schwefelsäure konnte das Zwischenprodukt **16** zyklisiert werden.

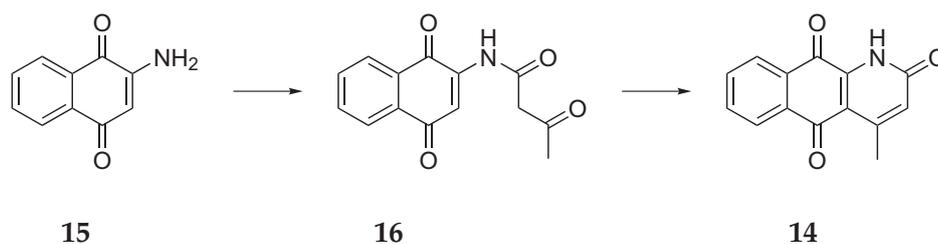


Abbildung 1.14: Erste Totalsynthese des Naturstoffs Marcanin A

Der Naturstoff Marcanin D (17) wurde im Jahr 2008 durch eine Diels-Alder Reaktion²⁶ der Verbindung 18 mit anschließender Decarboxylierung dargestellt. Außerdem wurde neben Marcanin D (17) ein überwiegender Anteil von dessen Isomer 19 erhalten.

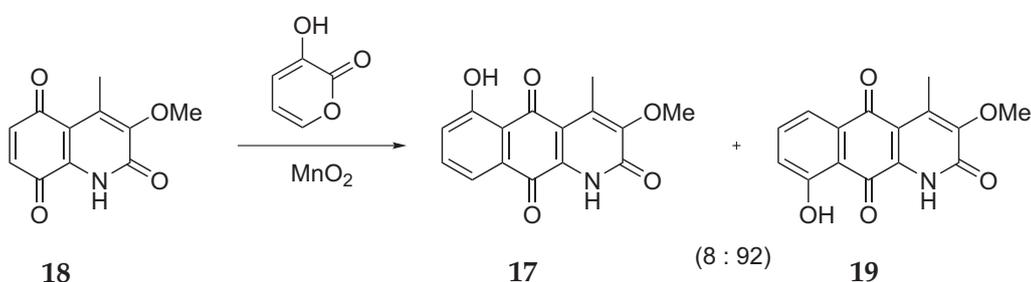


Abbildung 1.15: Letzter Schritt der Totalsynthese von Marcanin D

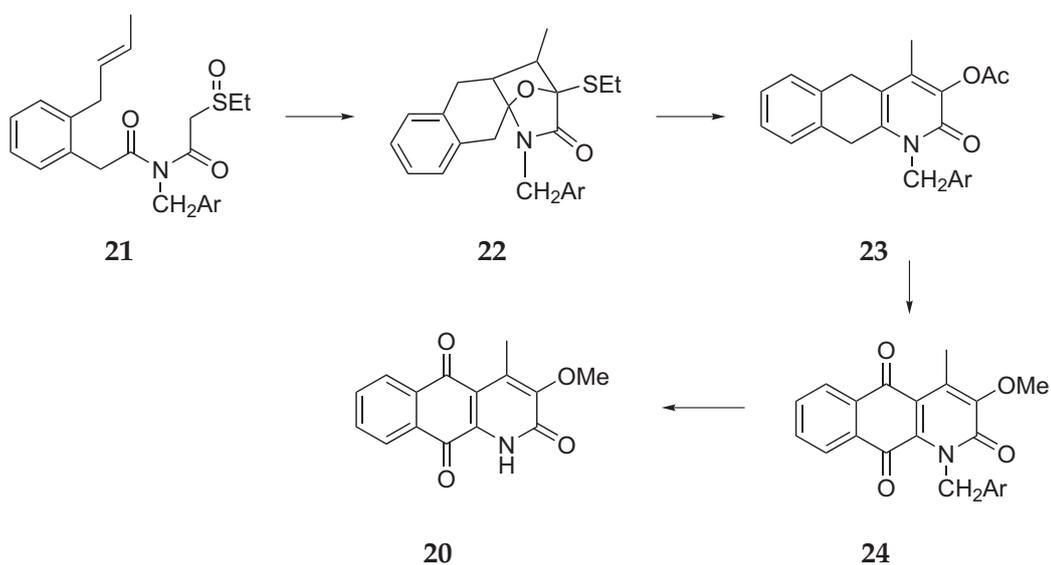


Abbildung 1.16: Pummerer Zyklisierung-Deprotonierung-Zykloadditions-Kaskade

Eine originelle Synthese des Naturstoffs Dielsichinon (20) stammt von Padwa *et al.*²⁵ aus dem Jahr 2000. Über eine Pummerer Zyklisierungs-Deprotonierungs-Zykloadditions-Kaskade

1 Einleitung

konnte das Sulfoxid **21** über das Zwischenprodukt **22** in Verbindung **23** überführt werden, die mit Chromtrioxid zu **24** oxidiert wurde. Nach anschließender Entschützung konnte der gewünschte Naturstoff **20** erhalten werden.

1.1.2.2 Kalasinamid-Typ

Die einzige Totalsynthese eines Kalasinamids wurde von Gandy und Piggott¹³ im Jahr 2008 publiziert. Durch Zyklisierung des Acetessigesteramids **25** mit Phosphorsäure wurde der Naturstoff erhalten.

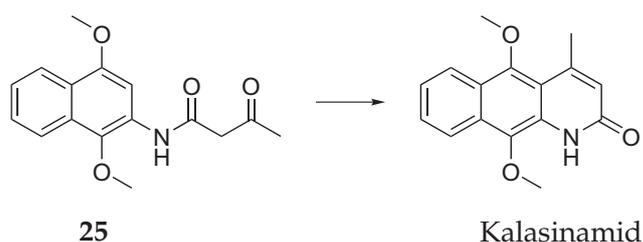


Abbildung 1.17: Erste Totalsynthese von Kalasinamid

1.1.3 Anknüpfungspunkt dieser Arbeit

Wie in dieser Einleitung gezeigt werden konnte, sind die 1-Azaanthracen-2-one eine Klasse von biologisch hochinteressanten Naturstoffen. Zwar konnten einige Naturstoffe isoliert und in biologischen Tests untersucht werden, jedoch war eine systematische Untersuchung dieser Substanzklasse bislang nicht möglich. Dies lag vor allem daran, dass kein effektiver synthetischer Zugang zu diesen Verbindungen bekannt war. Für den Marcanintyp existieren fünf Totalsynthesen, von denen jedoch keine für die Darstellung einer Bandbreite von Derivaten mit akzeptablem Aufwand einsetzbar ist. Im Fall des Kalasinamids und seiner Derivate war bis zum Beginn dieser Dissertation im Jahr 2007 keine einzige Totalsynthese bekannt.

Infolgedessen bestand das Interesse der vorliegenden Arbeit darin, die Klasse der 1-Azaanthracen-2-one synthetisch zu erschließen und ihr pharmakologisches Potential zu ergründen.

2 Aufgabenstellung

Wie bereits in der Einleitung gezeigt, haben Azaanthracenone und ihre Derivate zahlreiche biologische Aktivitäten. Die bislang größte Bedeutung haben hierbei zytotoxische Azaanthracenone, die bei der Bekämpfung von Krebs in Zukunft eine wichtige Rolle spielen könnten. Obwohl für einzelne Derivate der Azaanthracenone Totalsynthesen entwickelt wurden, bestand für die Gruppe der Kalasinamide und Marcanine bislang kein effizienter synthetischer Zugang. Insbesondere existierten keine Synthesestrategien für die Darstellung von Derivaten, welche möglicherweise bessere biologische Eigenschaften aufweisen. Die Aufgabenstellung dieser Dissertation bestand demnach aus vier Teilprojekten.

1. *Entwicklung von Synthesestrategien zum effizienten Aufbau von Kalasinamiden und Marcaninen.*

In diesem Stadium sollten theoretisch mögliche Strategien entwickelt werden und anhand der Literatur die Erfolgsaussichten dieser Synthesewege beurteilt werden. Möglichst kurze und vielseitige Ansätze sollten erprobt und im Erfolgsfall zunächst mit einem Substitutionstyp durchgeführt werden.

2. *Darstellung der Naturstoffe Kalasinamid, Marcanin A und Geovanin.*

Im zweiten Schritt sollte die zuvor entwickelte Synthese nach Möglichkeit so abgewandelt werden, dass damit die Darstellung der oben genannten Naturstoffe möglich würde. Dadurch wären einerseits die Naturstoffe für die späteren Biotests als Referenz verfügbar, andererseits könnte sichergestellt werden, dass die Synthesestrategie zu den richtigen Produkten führt.

3. *Ausweitung der Synthesestrategien zur Darstellung einer möglichst hohen Bandbreite von Derivaten.*

Für die nachfolgenden Biotests ist die Verfügbarkeit einer großen Bandbreite von Substanzen dieser Klasse von größter Wichtigkeit. Diese Verbindungen sollten genügend Ähnlichkeiten aufweisen, um Änderungen in der Aktivität mit den strukturellen Änderungen korrelieren zu können.

4. *Untersuchung der Zytotoxizität der dargestellten Zielverbindungen und der Versuch, eine Struktur-Wirkungsbeziehung zu ermitteln.*

2 Aufgabenstellung

Die Messung von Zytotoxizitäten sollte in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. A. Bürkle im Fachbereich Biologie an der Universität Konstanz erfolgen. An HeLa S3 und Hep G2 Krebszellen sollte das Zellwachstum bestimmt und somit der IC₅₀-Wert der Zytotoxizität von einzelnen Verbindungen ermittelt werden. Entsprechend der Ergebnisse dieser Biotests könnten die Syntheseziele (Punkt 3) angepasst werden, um möglichst aktive und selektive Zytostatika zu erhalten.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Synthesen



Abbildung 3.1: Grundkörper von Azaanthracenonen

Monoazaanthracenone sind eine Klasse von Naturstoffen, die sich durch die Anwesenheit eines Stickstoffs an der 1-Position sowie einer benachbarten 2-Ketogruppe auszeichnen. Es ergibt sich eine δ -lactam-ähnliche Struktureinheit, die für die biologische Aktivität dieser Substanzklasse von wesentlicher Bedeutung ist. Dadurch unterscheidet sich diese Klasse beispielsweise von Azaanthracenen wie Cleistopholin. Monoazaanthracenone liegen im Wesentlichen in zwei Formen vor. Enthalten die Verbindungen neben der Lactameinheit im B-Ring ein Hydrochinon, so spricht man vom Kalasinamid-Typ. Wenn der zentrale Ring ein Chinon aufweist, gehört die Verbindung zum Typ der Marcanine.

3.1.1 Vergleich von Ringschlussreaktionen

Für den Aufbau des Azaanthracenons **26** bestehen zwei grundlegend verschiedene Möglichkeiten. Einerseits kann der Ring A im letzten Schritt durch eine Reihe von Ringschlussreaktionen ausgehend von **27** dargestellt werden. Andererseits kann aber auch Ring C retrosynthetisch abgespalten werden. Auf diesem Weg gelangt man zu dem Chinolonsystem **28**, für das eine Vielzahl von Darstellungsmöglichkeiten bekannt sind. Ein weiterer Vorteil dieses Wegs ist die Möglichkeit der Einführung einer 9-Methoxygruppe, wie sie im Naturstoff Geovanin vorkommt.

3 Ergebnisse und Diskussion

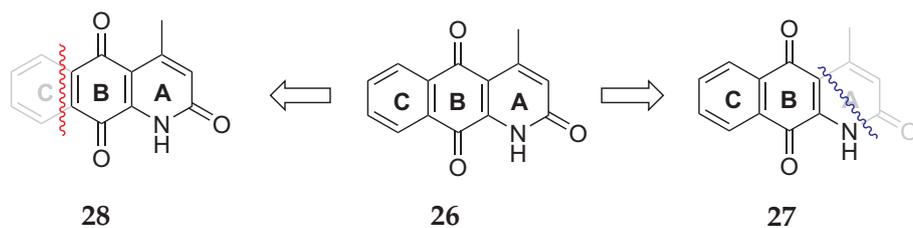


Abbildung 3.2: Ansätze für mögliche Retrosynthesen

3.1.2 9-Methoxyazaanthracenone

3.1.2.1 Retrosynthese

Zur Synthese von 9-methoxysubstituierten Azaanthracenonen des Tys **29** wurde der retrosynthetische Ansatz in Abb. 3.3 gewählt.

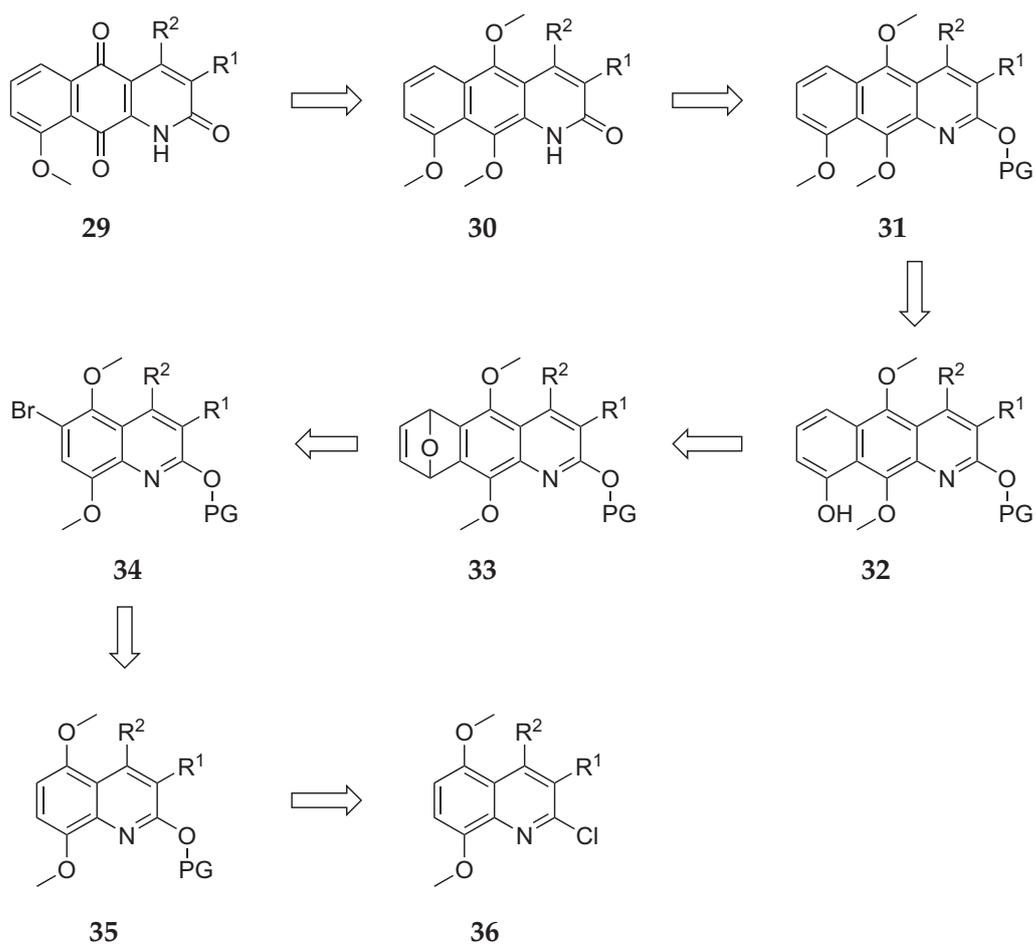


Abbildung 3.3: Retrosynthese von Geovaninderivaten durch Diels Alder Reaktion

Marcantinähnliche Verbindungen vom Typ **29** lassen sich durch oxidative Demethylierung aus Verbindungen des Kalasinamid-Typs **30** darstellen. Um diesen Aufbau zu ermöglichen, müsste in **30** die Lactamstruktur beispielsweise durch eine Alkylgruppe wie in **31** geschützt werden. Diese könnte wiederum über die Zwischenstufe einer Verbindung des Typs **32** aus der Epoxyverbindung **33** synthetisiert werden. Verbindung **33** ist ein typisches Diels Alder Produkt eines Hydrochinondimethylether-Arins mit Furan. Dieses Arin ließe sich beispielsweise aus dem Bromid **34** durch Deprotonierung darstellen. Über eine retrosynthetische Deprotonierung gelangt man zu **35**. Eine Alkoxyenschutzgruppe könnte durch Umsetzung des Chlorids **36** mit dem entsprechenden Alkoholat eingeführt werden.

3.1.2.2 Entwicklung der Synthese

Zunächst wurde nach einem einfachen System gesucht, mit dem die Durchführbarkeit der Synthesestrategie erprobt werden konnte. Dazu wurde durch Umsetzung von Dimethoxyanilin **37** mit Phenyllessigsäurechlorid das Amid **38** dargestellt.

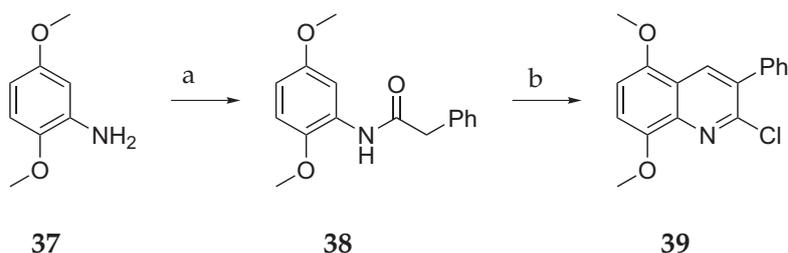


Abbildung 3.4: Darstellung des Zwischenprodukts **39** durch eine Meth-Cohn Reaktion
Bedingungen: *a) PhCH₂COCl, Et₃N, DCM, RT; b) POCl₃, DMF, rf, 52% über zwei Stufen*

Dieses wurde über eine Meth-Cohn Reaktion²⁷ in **39** überführt. Dazu wurde zunächst aus Phosphoroxchlorid und Dimethylformamid das Vilmeier-Haack Reagenz **40** (Abb. 3.5) generiert. Nach der Zugabe von **38** wurde dieses durch einen Überschuss an Phosphoroxchlorid zu **41** chloriert und griff anschließend **40** nucleophil an, wobei sich zunächst **42** bildete. In **42** oder dessen Tautomeren **43** erfolgte ebenfalls ein nucleophiler Angriff des Benzolrings an dem Kohlenstoff, welcher der Dimethylaminogruppe am nächsten liegt. Es bildete sich **44**, welches durch Eliminierung von Dimethylamin unter den sauren Bedingungen in **39** überging.

Bei der Wahl der Lactamschutzgruppe mussten einige Erfordernisse der späteren Synthese berücksichtigt werden. Diese Schutzgruppe musste stabil gegen folgende Reagenzien sein:

3 Ergebnisse und Diskussion

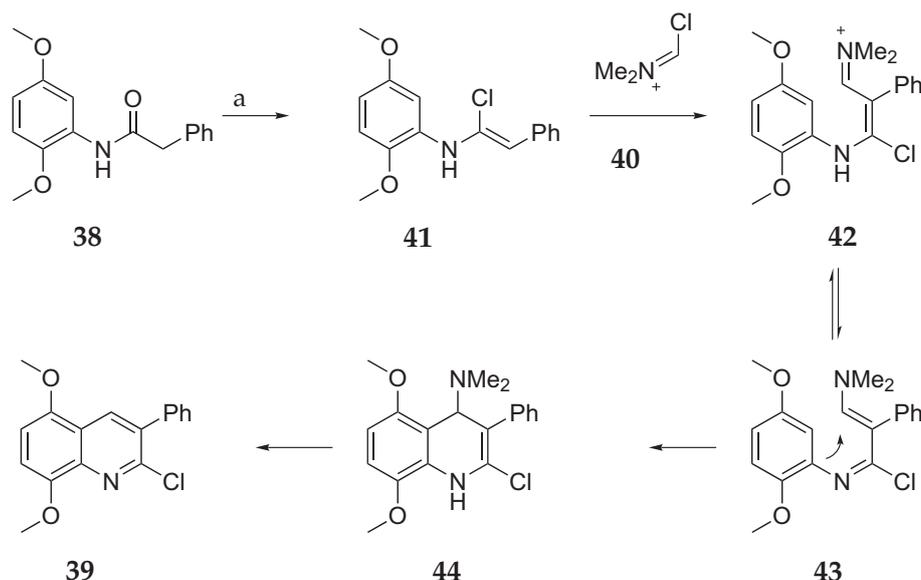


Abbildung 3.5: Mechanismus der Meth-Cohn Reaktion. Bedingungen: a) $POCl_3$, DME, RF

1. Brom und Bromwasserstoffsäure, wegen der anschließenden Bromierung (44-43)
2. Basische Lithiumverbindungen, da für die Einleitung der Diels Alder Reaktion (43-42) starke Basen benötigt werden.
3. Säure, die bei der O-Ringöffnung (33-32, Abb. 3.3) benötigt wird.
4. Methyljodid und Base, wegen der Methylierung des Phenols (32-31).

Außerdem musste die Schutzgruppe entfernt werden können, ohne gleichzeitig den Hydrochinondimethylether in Verbindung 31 (Abb. 3.3) zu spalten. Der Versuch, *tert*-Butyl als Schutzgruppe zu verwenden, scheiterte nicht erst im Bromierungsschritt. Bereits nach der Butoxylierung wandelte sich bei der Aufarbeitung ein Großteil des Produkts in das entsprechende Chinolon um. Benzyl als Schutzgruppe war zwar stabil, jedoch ergaben sich Komplikationen mit dem Einsatz von Lithiumdi-*iso*-propylamid (LDA) bei der Diels-Alder Reaktion. Außerdem kann bei der Entfernung der Benzylgruppe auf der drittletzten Stufe leicht eine Überhydrierung erfolgen.

Schließlich zeigte die einfache Methyl-Schutzgruppe die besten Eigenschaften. Anfangs wurde diese Gruppe nicht in Betracht gezogen, da zu befürchten war, dass im weiteren Verlauf der Synthese unter den Bedingungen zum Entfernen der Methylgruppe auch der Hydrochinondimethylether gespalten würde. Außerdem sind in der Literatur nur vereinzelte Beispiele²⁸⁻³⁰ zum Einsatz dieser Schutzgruppe für aromatische Lactame bekannt.

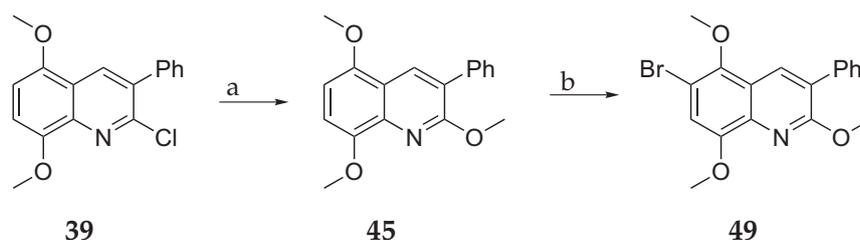


Abbildung 3.6: Methoxylierung und Bromierung von **39**
 Bedingungen: **a)** NaOMe, THF, MeOH, 99%, **a)** NBS, DCM, 90%

Die Einführung dieser Schutzgruppe erfolgte durch Erhitzen des 2-Chlorochinolins **39** (Abb. 3.6) zum Rückfluss mit einem Überschuss an Natriummethanolat in einem Gemisch aus Methanol und Tetrahydrofuran. Bei Verwendung von frischem Natriummethanolat war die Reaktion nach Kochen über Nacht beendet. Anschließend wurde versucht, das Methoxychinolin **45** unter möglichst milden Bedingungen zu spalten, um später eine geeignete Methode zur Hand zu haben. Die in der Literatur übliche Methode des Kochens in Mineralsäuren^{28,31,32} wäre für die meisten Substituenten im späteren Verlauf der Synthese nicht akzeptabel. In der Literatur fanden sich die folgenden drei Ansätze.

1. *Verdünnte Iodwasserstoffsäure bei Raumtemperatur:* Im Fall der Verbindung **45** war nach 20 Stunden etwa 5% Umsatz zum Chinolon zu beobachten.
2. *Bortrifluorid-Etherat:* Bei Raumtemperatur fand über 20 Stunden keine Reaktion statt. Höhere Temperaturen führten zur Bildung einer Vielzahl von Verbindungen.
3. *Ein Gemisch von Natriumjodid und Trimethylsilylchlorid in Acetonitril:* Nach 20 Stunden bei Raumtemperatur war der Umsatz zum gewünschten Chinolon zu über 90% komplett. Es konnten nur Spuren von Nebenprodukten nachgewiesen werden.^{30,33,34}

Der Mechanismus der Entschützung beinhaltet keine Demethylierung, sondern eine Demethoxylierung-Hydroxylierung (Abb. 3.7). Bei der Zugabe von Natriumjodid und Trimethylsilylchlorid findet noch keine Bildung des Chinolons statt. Erst bei Zugabe eines Wassertropfens setzt die Bildung des Produkts ein.

Entsprechend den Angaben der Autoren bei der ersten Veröffentlichung dieser Methode lässt sich folgender Mechanismus aufstellen: Zunächst bildet sich aufgrund der Unlöslichkeit von Natriumchlorid in Acetonitril aus Trimethylsilylchlorid und Natriumjodid in situ das hochreaktive Trimethylsilyljodid. Verbindung **45** wird durch Trimethylsilyljodid an der Methoxygruppe silyliert, wobei Methyljodid und die Verbindung **46** entstehen. Bei Zugabe von Wasser greift dieses unter Aufhebung der Aromatizität das C2-Atom des Chinolins an

3 Ergebnisse und Diskussion

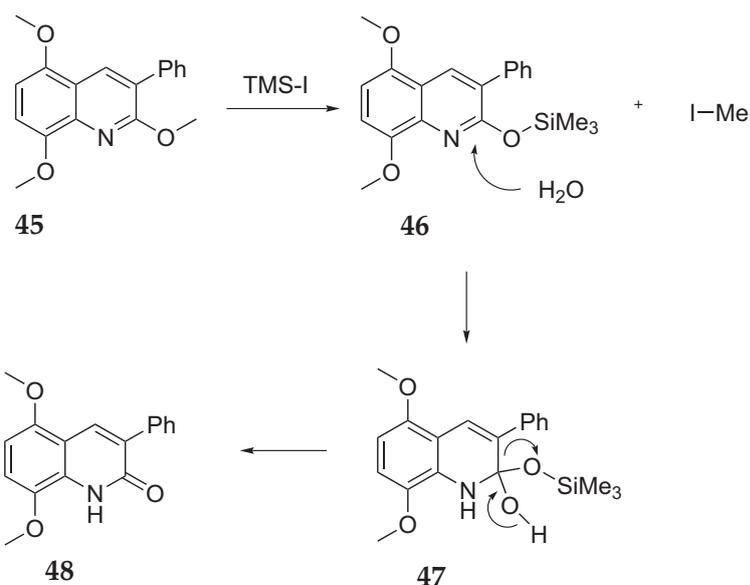


Abbildung 3.7: Möglicher Mechanismus der Demethylierung durch TMS-I

und bildet das Chinolonhydrat **47**, welches anschließend Trimethylsilylhydroxid abspaltet und das Chinolon **48** bildet.

Die Bromierung von **45** zu **49** (Abb. 3.6) wurde zunächst nach einer Vorschrift von Confalone *et al.*³⁵ durch Zugabe von Brom in Chloroform durchgeführt. Unter diesen Bedingungen führte besonders bei größeren Ansätzen die entstehende Bromwasserstoffsäure zu zahlreichen Nebenprodukten. Die wichtigste Nebenreaktion war die saure Demethylierung an der 2-Position, die zum Chinolon **48** führte.

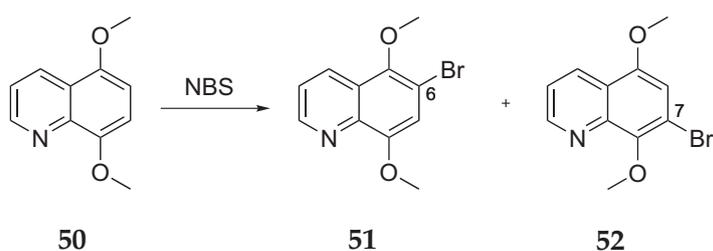


Abbildung 3.8: Mögliche Bromierungsprodukte nach Song *et al.*³⁶

Eine Möglichkeit der Bromierung ohne die Bildung von Bromwasserstoffsäure ist die Verwendung von *N*-Bromsuccinimid. Song *et al.*³⁶ berichteten über dessen Anwendung in der Bromierung des Chinolins **50** (Abb. 3.8). Sie erhielten Gemische der beiden Isomere **51** und **52**, deren Verhältnis abhängig vom Lösungsmittel war. Während in Acetonitril und Dichlormethan etwa äquimolare Gemische entstanden, bildete sich in Tetrahydrofuran ein 1:6

Verhältnis zugunsten des 7-Bromisomers **52** aus.

Bei der Anwendung der Methode von Song *et al.* auf die Bromierung von **45** ergab sich ein wesentlicher Unterschied. Anstatt der in der Literatur als unvermeidlich beschriebenen zwei Äquivalente NBS konnte schon bei 1.05 Äquivalenten in Dichlormethan ein vollständiger Umsatz erhalten werden. Außerdem wurde ein Gemisch von 93:7 der beiden Bromisomeren (6-CBr zu 7-CBr) erhalten, gegenüber annähernd äquimolaren Gemischen in der Literatur. Die Gründe dafür liegen in den Unterschieden der Elektronendichte an den Positionen 6 und 7.

Die Autoren begründen die von ihnen beobachtete Steigerung des Isomerenverhältnisses zugunsten des 7-Isomers in Tetrahydrofuran damit, dass intermediär die Addition eines Bromkations an den tertiären Stickstoff des Chinolins (**53**) stattfindet. Dadurch wird die Elektronendichte an Position 6 gegenüber 7 herabgesetzt und somit die Bildung des 7-Bromisomers begünstigt. Damit einher geht folglich eine Senkung der Reaktionsgeschwindigkeit.³⁶

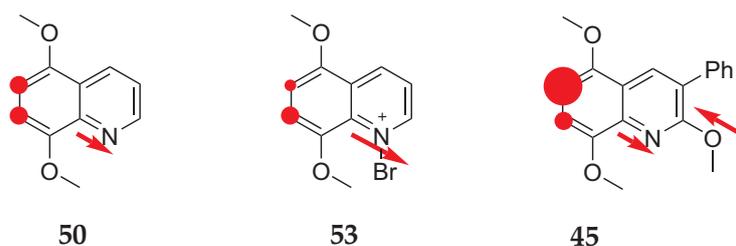


Abbildung 3.9: Vergleich der Elektronendichte in Chinolinen und 2-Methoxychinolinen bezüglich der Bromierung

Die Elektronendichteverteilung in **45** führt dagegen zu hohen Isomerenüberschüssen zugunsten des 6-Bromisomers. Der Grund dafür ist der elektronenschiebende Charakter der 2-Methoxygruppe, welche die Elektronendichte an der 6-Position erhöht. Daraus resultieren hohe Isomerenüberschüsse bei einer gleichzeitig hohen Reaktionsgeschwindigkeit von weniger als zwei Stunden.

Um die beabsichtigte Diels-Alder Reaktion^{37–45} durchführen zu können (Abb. 3.10), musste aus **49** beziehungsweise **54** durch Deprotonierung zunächst das Arin **55** erzeugt werden. In der Literatur werden hierzu eine Reihe von Basen eingesetzt, von denen Natriumamid^{46–48} sicherlich die historisch bedeutendste ist. Natriumamid toleriert jedoch u. a. aufgrund seiner hohen Basizität und geringen Selektivität nur eine begrenzte Bandbreite von funktionellen Gruppen, weshalb in der aktuelleren Literatur meist Lithiumdiisopropylamid (LDA) eingesetzt wird. Da nach der Deprotonierung und dem Abgang des Bromids aus beiden Bromisomeren **49** und **54** dasselbe Arin gebildet wird, ist das Isomerenverhältnis bei der Bromierung

3 Ergebnisse und Diskussion

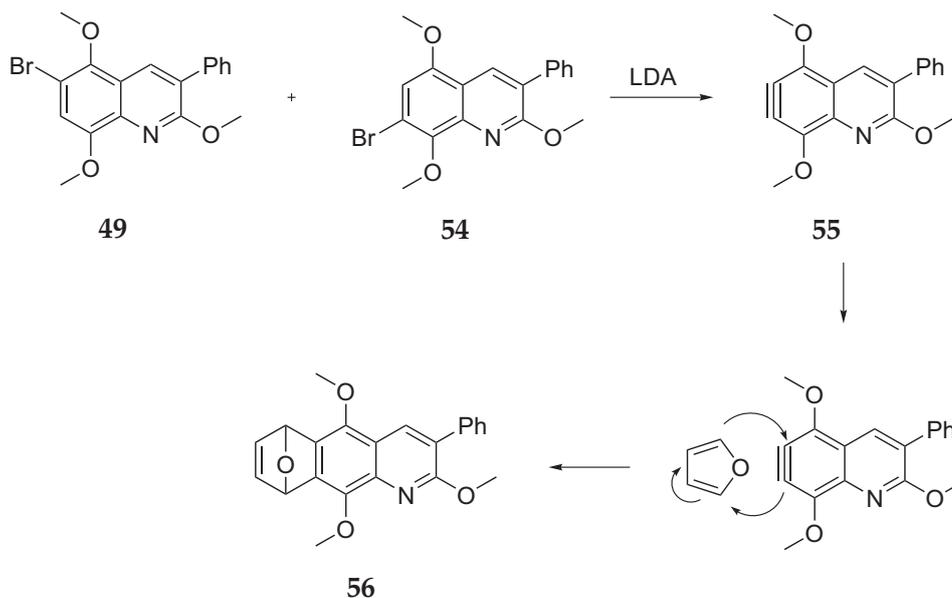


Abbildung 3.10: Diels-Alder Reaktion von Furan mit einem Arin

nur von untergeordneter Bedeutung. Eine Ausnahme findet sich auf Seite 32 dieser Arbeit, da dort aufgrund des Substitutionsmusters nur das Hauptisomer reagiert und somit das 7-Bromisomer für die weitere Umsetzung verloren geht.

Das LDA wurde bei -25 bis -40 °C in Tetrahydrofuran kurz vor der Anwendung erzeugt. In einem weiteren Reaktionsgefäß wurde das Gemisch der beiden Bromchinoline in Tetrahydrofuran vorgelegt und ein etwa zehnfacher Überschuss an Furan zugegeben. Bei -75 °C erfolgte über einen Zeitraum von etwa einer Stunde die Zugabe des Lithiumdiisopropylamids. Der hohe Überschuss an Furan dient dazu, das entstehende Arin möglichst schnell und damit selektiv abzufangen.

Die Anwendung dieser Diels Alder Reaktion mit Furan als Enophil auf Chinolinsysteme war zuvor nicht bekannt. Es war daher nicht vorherzusehen, ob die 1-Aza- oder 2-Methoxygruppen eine solche Reaktion zulassen würden. Der bedeutendste Unterschied gegenüber den Literaturangaben war die extrem kurze Reaktionsdauer. Entsprechend den Angaben der Literatur musste nach beendeter Zugabe des LDA die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt werden, um eine vollständige Umsetzung zu erhalten. Im Fall von **49** führte dies nach der Aufarbeitung zu einem dunkelbraunen Öl, aus welchem durch säulenchromatographische Reinigung im besten Fall 50% Ausbeute des gewünschten Produkt erhalten werden konnten. Wenn die Reaktionslösung bereits nach zwei Stunden auf verdünnte Ammoniumchloridlösung gegeben wurde, konnte **56** in quantitativer Ausbeute erhalten werden.

Während der Reaktion war ein Farbverlauf zu beobachten, welcher sich auch bei anderer Substitution nur unwesentlich änderte. Nach Zugabe von wenig LDA färbte sich die Lösung zunächst orange, dann grün und später braun.

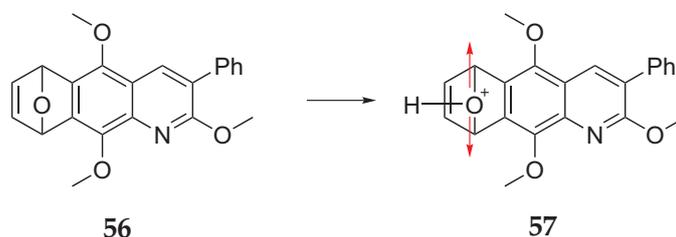


Abbildung 3.11: Zwei mögliche Richtungen der Ringöffnung

Die Öffnung des 1,4-Epoxyrings (Abb. 3.11) wurde in zahlreichen Veröffentlichungen beschrieben.^{40, 42-44} In diesen Fällen enthielt das Edukt jedoch keine säureempfindlichen funktionellen Gruppen, sodass die Ringöffnung durch Kochen in wässrigen Mineralsäuren durchgeführt werden konnte. Verbindung **56** zeigte unter diesen Bedingungen eine deutlich stärkere Tendenz zur Demethylierung der 2-Methoxygruppe als zu einer Öffnung des 1,4-Epoxyrings. Daher wurde nach einer Vorschrift von Clive *et al.*^{40, 42} versucht, die Ringöffnung mit Perchlorsäure bei Raumtemperatur durchzuführen. Nach drei Tagen war die Umsetzung komplett, jedoch konnten nur 25% des gereinigten Phenols erhalten werden. Dieser Befund war aufgrund der stark oxidierenden Wirkung der Perchlorsäure nicht unerwartet.

Letztendlich zeigte eine Methode von Soergel *et al.*³⁸ aus dem Jahr 2006 die besten Ergebnisse. Verbindung **56** wurde in Dichlormethan gelöst und mit einem Überschuss an *para*-Toluolsulfonsäure zum Rückfluss erhitzt. Dabei wurde nur noch ein geringer Teil von weniger als 5% der 2-Methoxygruppe abgespalten.

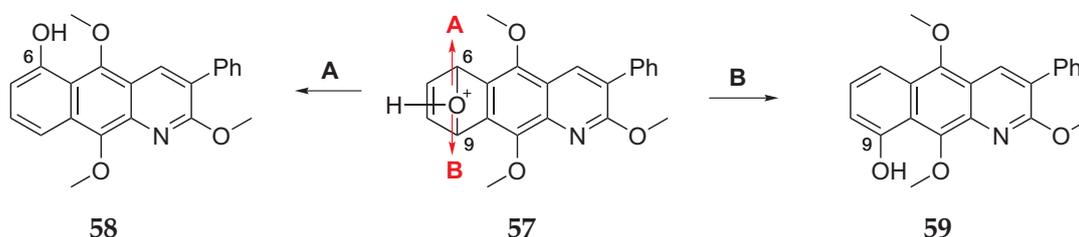


Abbildung 3.12: Vergleich der möglichen Richtungen einer Ringöffnung

Wie in Abbildung 3.12 zu sehen, bestehen für die Öffnung des Epoxyrings in **57** zwei Möglichkeiten. Durch Öffnung nach oben entsteht das 6-Hydroxybenzochinolin **58**, bei Ringöffnung

3 Ergebnisse und Diskussion

nach unten bildet sich das 9-Hydroxybenzochinolin **59**. Das Verhältnis wird maßgeblich durch die Substituenten des A-Rings beeinflusst, wobei hier die 2-Methoxygruppe den stärksten Effekt ausübt. Von dieser Methoxygruppe wird Elektronendichte hauptsächlich an den C-6 Kohlenstoff verlagert, während C-9 nur geringfügig davon profitiert. Für die Ringöffnung ist entscheidend, wie gut das formal entstehende Carbokation mesomer stabilisiert werden kann. Dies ist aufgrund der obigen Überlegungen dann der Fall, wenn die Epoxybrücke nach unten geöffnet wird. Dabei kann die positive Ladung an C-6 wie in **60** (Abb. 3.13) zu sehen über das aromatische Grundgerüst bis auf die Methoxygruppe (**61**) delokalisiert werden.

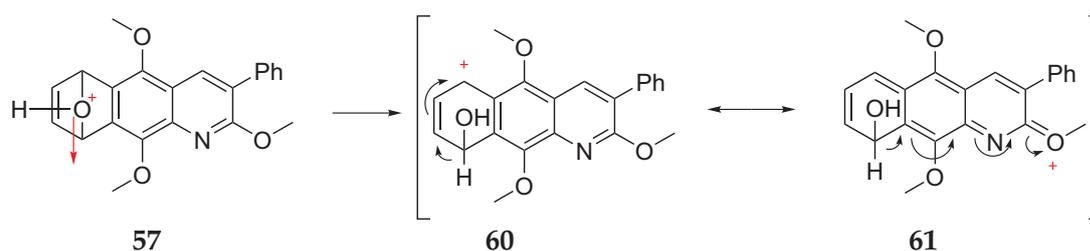


Abbildung 3.13: Elektronische Gründe für die bevorzugte Entstehung der 9-OH-Gruppe

Das aromatische trizyliche System bildet sich anschließend durch Deprotonierung an der C9-Position und das gewünschte Phenol **59** entsteht. Das Verhältnis der Isomeren **58** zu **59** (Abb. 3.12) beträgt bei 3-Phenylsubstitution 7:93.

Das freie Phenol **59** zersetzte sich im Verlauf von mehreren Wochen. Daher wurde nach geeigneten Methoden für dessen Methylierung gesucht. Durch Behandlung mit Kaliumcarbonat und Dimethylsulfat in Tetrahydrofuran wurde dieses Ziel zwar erreicht, obwohl die Ausbeuten gering waren. Deutlich bessere Ergebnisse wurde erhalten, wenn das Phenol in einer Mischung von Tetrahydrofuran und Dimethylformamid gelöst und ein Überschuss an Methyljodid zugegeben wurde. Durch portionsweise Zugabe von Natriumhydrid wurde anschließend deprotoniert. Die anfangs gelbe Farbe der Lösung ging nach Beginn der Zugabe langsam in orange und später in weinrot über. Wenn zu wenig Natriumhydrid zugegeben worden war, kehrte die gelbe Farbe wieder zurück und konnte durch weiteres Natriumhydrid wieder in rot überführt werden. War die Deprotonierung und Methylierung komplett, so fand bei weiterer Zugabe von Natriumhydrid kein erneuter Farbumschlag nach rot statt.

Dieser Farbverlauf lässt sich damit erklären, dass sowohl **59** (Abb. 3.14) als auch das Produkt **62** gelb sind. Das intermediär entstehende Phenolat-Anion **63** ist dagegen rot.

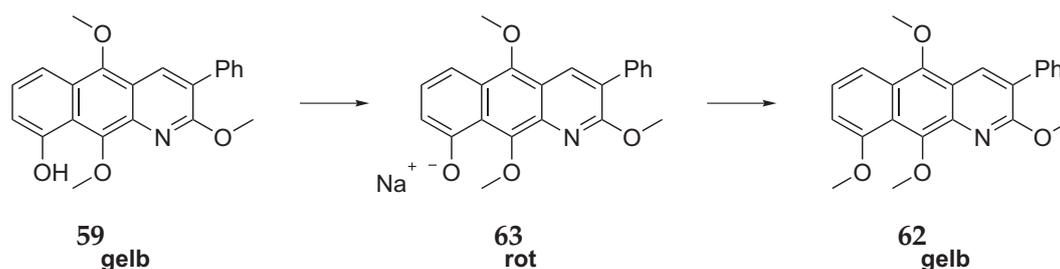


Abbildung 3.14: Erklärung für den Farbumschlag bei der Methylierung des Phenols

Verbindung **62** sollte als Edukt für die vermutlich biologisch aktiven Verbindungsklassen **64**, **65** und **66** (Abb. 3.15) dienen. Verbindungen des Typs **64** sind als Naturstoffe nicht bekannt, jedoch konnte über ihre biologischen Eigenschaften kein Urteil gefällt werden, da zuvor auch keine synthetischen Verbindungen dieses Typs dargestellt oder getestet wurden. Außerdem war ihre Darstellung auch wichtig, um den Einfluss der Chinonstruktur auf die biologische Wirksamkeit zu erforschen.

Verbindung **65** (Abb. 3.15) lässt sich der Gruppe der Kalasinamide zuordnen. Für die biologischen Tests auf Zytotoxizität war **66** als ein Derivat der Marcanine von besonderem Interesse. Auf diese Weise könnten alle biologisch interessanten Verbindungen aus einem Zwischenprodukt (Verbindung **62**) abgeleitet werden, wodurch sich die Synthese von Substanzbibliotheken stark vereinfacht.

Für die Synthesen von **64**, **65** und **66** werden entsprechend der Abb. 3.15 lediglich zwei Typen von Reaktionen benötigt. Wenn zunächst **65** dargestellt wird, so muss die 2-Methoxy- in eine 2-Hydroxygruppe überführt werden. Dazu wurden bereits auf Seite 17 entsprechende Versuche beschrieben. Es zeigte sich, dass auch hier die Methode der Demethylierung mit dem in situ generierten Trimethylsilyljodid die besten Ausbeuten ergab. Diese Tatsache steht allerdings im Widerspruch zu dem von Olah *et al.*³⁴ postulierten Mechanismus dieser Reaktion. In der Verbindung **62** existieren drei Typen von Methoxygruppen, von denen unter diesen Bedingungen nur die 2-Methoxygruppe entschützt wird.

Ring A (Abb. 3.16) enthält die 2-Methoxygruppe, die abgespalten werden soll. Im Ring B befindet sich ein Hydrochinondimethylether mit zwei annähernd gleichwertigen Methoxygruppen. Die Methoxygruppe im Ring C leitet sich von einem gewöhnlichen Phenol ab.

Würde die Reaktion tatsächlich nach dem von Olah *et al.* beschriebenen Mechanismus erfolgen, so würden intermediär alle O-Methyl- durch O-Silyl-Gruppen ausgetauscht werden.

3 Ergebnisse und Diskussion

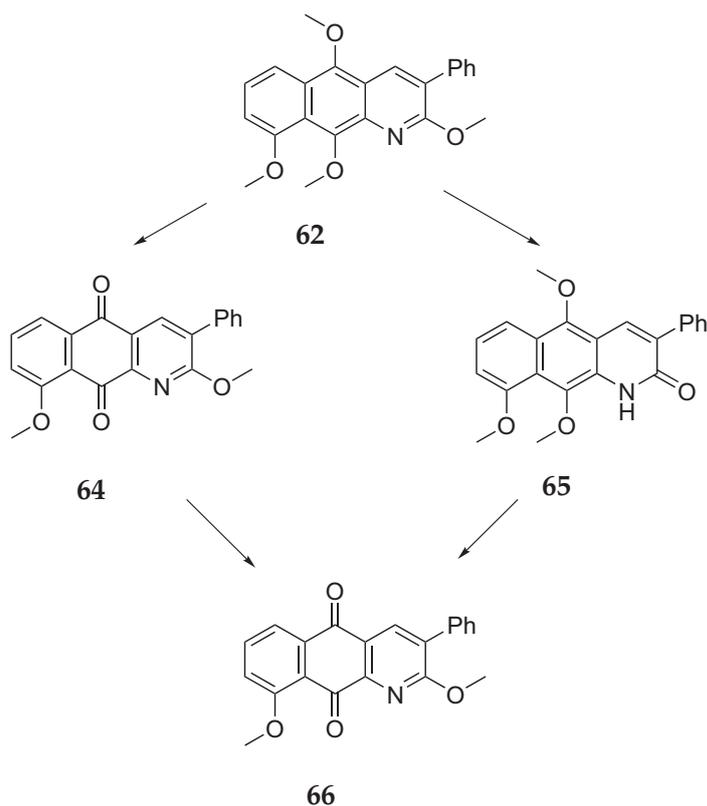


Abbildung 3.15: Synthesestrategie für alle drei erwünschten Klassen von Azaanthracenonen

Dieser Schritt wäre irreversibel und könnte nicht zu dem gewünschten Produkt dieser Reaktion führen. Die Tatsache, dass **65** in guter Ausbeute erhalten wird, erfordert daher einen anderen Mechanismus.

In Abb. 3.17 ist ein möglicher Mechanismus dargestellt, der diesen Befund berücksichtigt. Zu Beginn findet eine wahrscheinlich unselektive und reversible Silylierung aller drei Typen von Methoxygruppen statt. Da die Reaktionslösung nicht erhitzt wird, findet jedoch keine Abspaltung der Methylgruppen statt. Daher besteht nur im Fall der labileren 2-Methoxygruppe

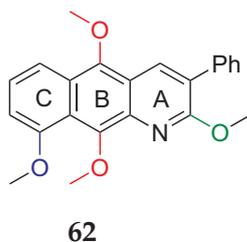


Abbildung 3.16: Die drei chemisch unterschiedlichen Methoxygruppen in **62**

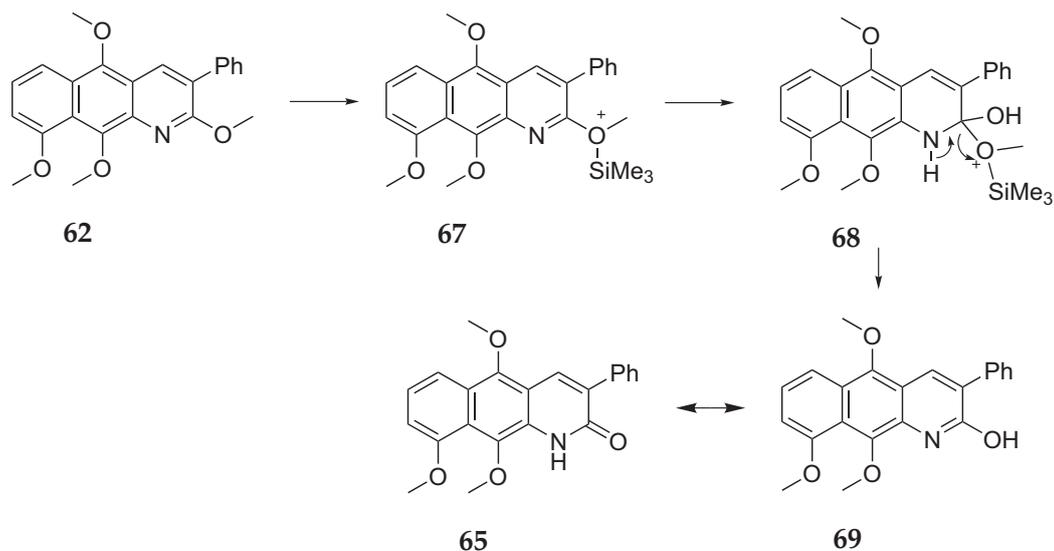


Abbildung 3.17: Postulierter neuer Mechanismus der selektiven Demethylierung durch TMS-I

eine Möglichkeit der Weiterreaktion. Wie in Verbindung 67 dargestellt, wird durch die Silylierung dieser Methoxygruppe ein nukleophiler Angriff an der 2-Position ermöglicht. Nach der Addition von Wasser entsteht Verbindung 68, die ein Äquivalent des Methyltrimethylsilyl ethers abspaltet. Dabei entsteht zunächst die Verbindung 69, welches zum gewünschten Produkt 65 tautomerisieren kann.

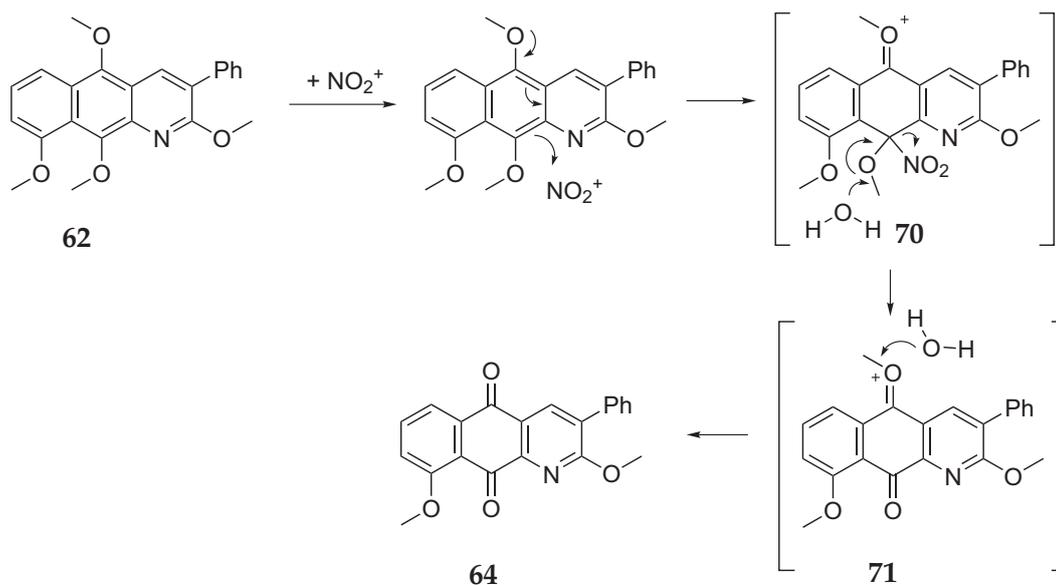


Abbildung 3.18: Demethylierung und Oxidation eines Hydrochinondimethylethers durch CAN (Cer(IV)-ammoniumnitrat)

3 Ergebnisse und Diskussion

Die selektive Demethylierung und Oxidation des Hydrochinondimethylethers **62** ergab mit Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN) die besten Ergebnisse. CAN ist nicht giftig, toleriert eine Vielzahl von funktionellen Gruppen und besitzt eine höhere Selektivität als herkömmliche Oxidationsmittel wie Salpetersäure oder chrombasierte Reagenzien. Der Mechanismus der Demethylierung ist in Abbildung 3.18 dargestellt.

Im ersten Schritt⁴⁹ greift der Hydrochinondimethylether **62** ein Nitroniumkation des CAN an und bildet den Übergangszustand **70**. Durch den Angriff von Wasser an der benachbarten Methylgruppe wird diese entfernt und im selben Schritt ein Nitritanion abgespalten. Dabei wird **71** gebildet, welches erneut von Wasser angegriffen wird und so die zweite Methylgruppe abgibt.

3.1.2.3 Anwendung der Synthese

Im nächsten Schritt wurde versucht, die für 3-phenylsubstituierte Azaantracene entwickelte Synthese auf andere Substitutionsmuster zu übertragen. Bis auf einige Änderungen konnte diese Strategie erfolgreich auf Cyclopenta[*c*]chinoline (Abb. 3.19) angewandt werden.

Zunächst wurde aus Dimethoxyanilin **37** über die Zwischenstufe **72** das Chinolon **73** dargestellt. Um die Methoxyschutzgruppe einführen zu können, musste dieses zunächst durch Phosphoroxychlorid zu **74** umgesetzt werden. Anschließend konnte wie oben mit Natriummethanolat das Chlorid durch eine Methoxygruppe ausgetauscht werden. Verbindung **75** wurde durch NBS bromiert, wobei ein Isomerenüberschuss des 6-Bromchinolins **76** von 99:1 erhalten wurde. Die Deprotonierung und Umsetzung mit Furan in der Diels-Alder Reaktion zu **77** gelang mit den gleichen Methoden wie oben beschrieben (Seite 20). Die Öffnung des 1,4-Epoxyrings mit Perchlorsäure lieferte im Gegensatz zum 3-Phenylderivat nicht das Phenol **78**. Daher musste hier erstmals die Ringöffnung mit *para*-Toluolsulfonsäure durchgeführt werden. Diese Methode wurde später standardmäßig bei allen Derivaten eingesetzt, da sie bereits nach Kochen über Nacht stets in guten Ausbeuten die entsprechenden Phenole lieferte. Die Methylierung von **78** konnte ebenfalls nicht mit Kaliumcarbonat und Dimethylsulfat erreicht werden. Dagegen lieferte die auf Seite 21 beschriebene Methylierungsmethode mit Methyljodid und Natriumhydrid in guten Ausbeuten **79**, welches wiederum als Edukt für die in den Biotests erwünschten Verbindungen **80**, **81** und **82** diente.

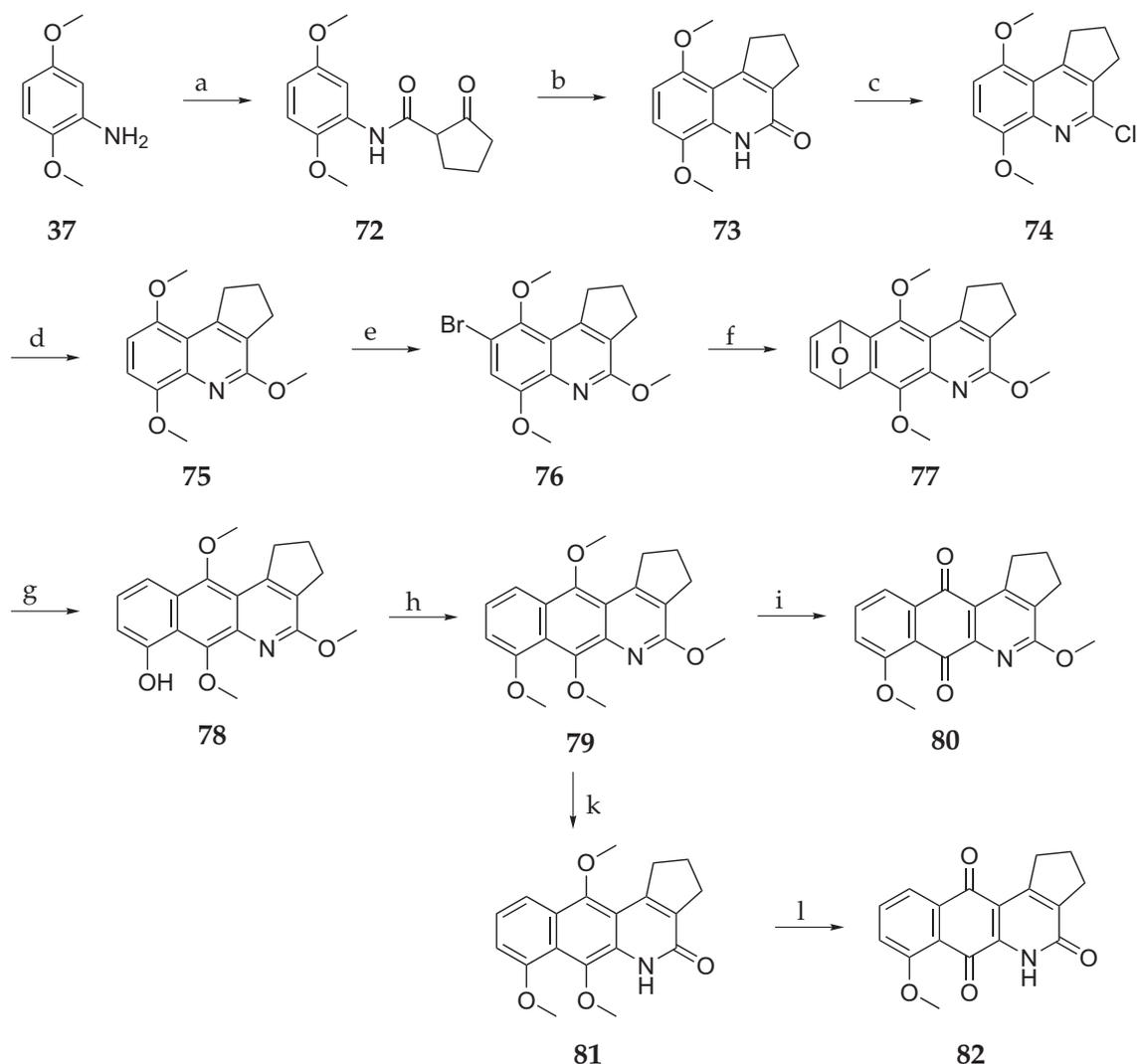


Abbildung 3.19: Synthese von Azaanthracenonen mit einer zyklischen Alkylgruppe. Bedingungen: a) Cyclopentanocarbonsäureethylester, 200 °C b) H₂SO₄, 80 °C, 76% über zwei Stufen c) POCl₃, rf, 66% d) NaOMe, THF, MeOH, rf, 90% e) NBS, DCM, rt, 90% f) LDA, Furan, THF, -75 °C 96% g) p-TSA, DCM, rf, 60% h) MeI, NaH, THF, DMF, rt, 70% i) CAN, Acetonitril, H₂O, rt, 92% k) TMS-Cl, NaI, Acetonitril, rt, 85% l) CAN, Acetonitril, H₂O, rt, 89%

3.1.2.4 Totalsynthese von Geovanin

Nach der erfolgreichen Entwicklung und Anwendung der Synthese von 9-Methoxy-substituierten Azaanthracenonen sollte diese für die Darstellung des Naturstoffs Geovanin (siehe Einleitung, Seite 5) angewendet werden. Dieser Naturstoff wurde bereits 1987 von De Oliveira *et al.*¹⁰ aus dem in Brasilien vorkommenden *Annona ambotay* isoliert. Obwohl dieser Naturstoff damit der älteste bekannte Vertreter der Azaanthracenone ist, war auch über 20 Jahre nach seiner Isolierung noch keine Totalsynthese bekannt. Im Folgenden werden die einzelnen Schritte der Synthese von Geovanin beschrieben, die im Jahr 2009 vom Autor der vorliegen-

3 Ergebnisse und Diskussion

den Arbeit in der Angewandten Chemie⁵⁰ veröffentlicht wurde.

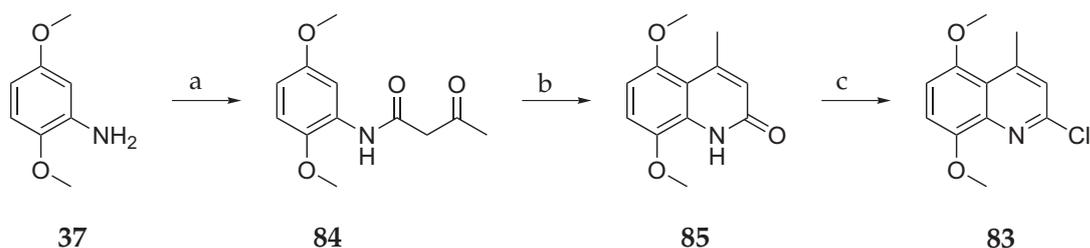


Abbildung 3.20: Darstellung des Zwischenprodukts **83** für die Synthese von Geovanin
Bedingungen: a) Dioxinon, 140 °C b) H₂SO₄, 80 °C 74% über zwei Stufen c) POCl₃, rf, 90%

Wie bei den obigen Synthesen wurde von **37** (Abb. 3.20) als kommerziell erhältlichem Edukt ausgegangen. Dieses wurde durch Umsetzung mit Dioxinon (2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on) in **84** überführt und durch einen säurekatalysierten Ringschluss **85** erhalten. Durch Kochen zum Rückfluss in Phosphoroxychlorid bildete sich **83**, welches wiederum durch Methoxydehalogenierung in **86** umgewandelt werden konnte.

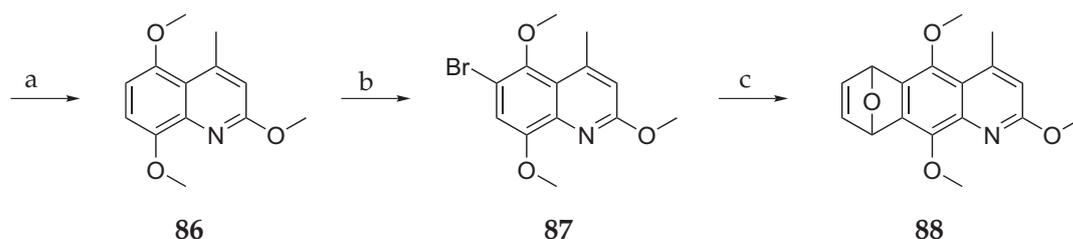


Abbildung 3.21: Bromierung und Diels-Alder Reaktion auf dem Weg zum Geovanin
Bedingungen: a) NaOMe, THF, MeOH, rf, 98% b) NBS, DCM, rt, 92%
c) LDA, Furan, THF, -75 °C 99%

Die Bromierung von **86** (Abb. 3.21) mittels NBS lieferte fast ausschließlich das 6-Bromochinolin **87**. Das 7-Bromochinolin fiel in weniger als 1% Ausbeute an. Beide Isomere konnten bei der anschließenden Diels-Alder Reaktion in quantitativer Ausbeute in Verbindung **88** umgewandelt werden.

Die Ringöffnung von **88** (Abb. 3.22) durch *para*-Toluolsulfonsäure führte zu dem entsprechenden Phenol **90**. Entgegen den vorherigen Ringöffnungsreaktionen war diese Reaktion jedoch deutlich langsamer. Bei Versuchen mit Perchlorsäure konnte kein Produkt erhalten werden. Wurde die Ringöffnung wie bei **78** mit *para*-Toluolsulfonsäure durch Kochen in Dichlormethan durchgeführt, so betrug die Reaktionszeit bis zur vollständigen Umsetzung mehrere Wochen. Daher wurde das Lösungsmittel durch Tetrahydrofuran (THF) ersetzt. THF besitzt mit 64 °C einen um 24 °C höheren Siedepunkt als Dichlormethan. Die damit einhergehende Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit beim Kochen zum Rückfluss verkürzte die Reak-

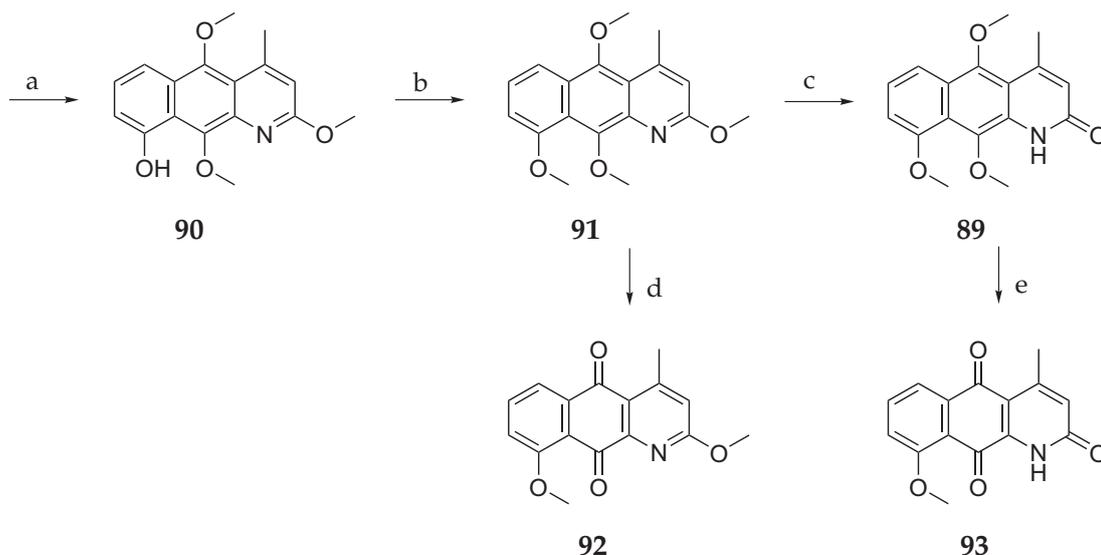


Abbildung 3.22: Abschluss der Synthese des Naturstoffs Geovanin **89**. Bedingungen: *a*) *p*-TSA, DCM, *rt*, 70% *b*) MeI, NaH, THF, DMF, *rt*, 96% *c*) TMS-Cl, NaI, Acetonitril, *rt*, 85% *d*) CAN, Acetonitril, H₂O, *rt*, 98% *e*) CAN, Acetonitril, H₂O, *rt*, 67%

tionszeit auf etwa 20 Stunden. Die Konkurrenzreaktion der Spaltung der 2-Methoxygruppe wurde unter diesen Bedingungen stärker. Allerdings entstand dieses Nebenprodukt weiterhin in weniger als 10% Ausbeute. Die Methylierung von **90** mit Methyljodid und Natriumhydrid erfolgte ohne weitere Probleme und lieferte **91** in guter Ausbeute. Die Demethylierung der 2-Methoxygruppe mit TMS-I ergab den Naturstoff Geovanin **89**. Außerdem wurden die Azaanthracenone **92** und **93** entsprechend den zuvor auf Seite 26 beschriebenen Methoden dargestellt.

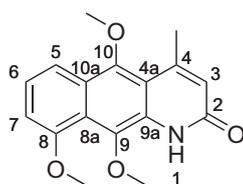


Abbildung 3.23: Nummerierung des Geovaninesystems für die NMR-Spektroskopiedaten

Ein Vergleich der NMR-Daten des synthetischen Geovanins mit den Literaturwerten ist in Tabelle 3.1 dargestellt. Bis auf die Werte von zwei Kohlenstoffen stimmen alle Verschiebungen gut mit den Literaturwerten überein. Die Kohlenstoffe 8a und 10-OMe weisen jedoch hohe Abweichungen gegenüber den Angaben von Dos Santos *et al.*¹¹ auf. Dies lässt sich damit begründen, dass die Gruppe von Dos Santos lediglich eine Mischung der beiden 6- und 9-Methoxyisomere zur Verfügung hatte. Aus dieser Mischung heraus versuchten sie, die

3 Ergebnisse und Diskussion

Position	De Oliveira ¹⁰ ¹ H	Dos Santos ¹¹ ¹ H	¹³ C	synthetisch ¹ H	¹³ C
2			161.8		162.0
4			148.5		148.8
4a			114.3		114.3
8			155.3		155.5
8a			117.3		120.9
9			151.1		151.3
9a			129.0		129.0
10			136.5		136.7
10a			126.9		126.3
CH					
3	6.48 (s)	6.45 (s)	123.4	6.45 (d, 1.1)	123.4
5	7.77 (d, 8.0)	7.75 (d, 8.8)	115.9	7.74 (dd, 0.8, 8.7)	115.7
6	7.35 (t, 8.0)	7.32 (t, 8.8)	124.7	7.32 (dd, 7.6, 8.7)	124.8
7	6.91 (d, 8.0)	6.88 (d, 8.8)	106.8	6.88 (d, 7.6)	106.8
CH ₃					
at 4	2.78 (s)	2.75 (s)	23.2	2.75 (d, 1.1)	22.8
MeO					
at 8	4.04 (s)	4.02 (s)	56.2	4.02 (s, 1H)	55.9
at 9	3.93 (s)	3.88 (s)	62.7	3.89 (s, 1H)	62.5
at 10	3.91 (s)	3.90 (s)	62.7	3.90 (s, 1H)	63.6

Tabelle 3.1: Vergleich des isolierten und synthetischen Geovanins

Verschiebungen des 9-Isomers durch verschiedene NMR-Methoden zu bestimmen. Obwohl ihnen dies in den meisten Fällen gelungen ist, scheint in den Fällen 8a und 10a die Zuordnung nicht zutreffend gewesen zu sein.

3.1.2.5 Synthese von Derivaten

Nachdem durch die Synthese von Geovanin die Zuverlässigkeit der Synthesestrategie bestätigt werden konnte, sollten einige Derivate dargestellt werden, die möglichst unterschiedliche Substitutionsmuster aufweisen. Diese Substitutionsbreite sollte in den biologischen Tests zu möglichst aussagekräftigen Ergebnissen führen.

In einigen Naturstoffen und deren Vorstufen sind aliphatische Sechsringsysteme an den Positionen 3 und 4 vorhanden. Daber wurde entschieden, ein Azaanthracenon dieses Substitutionstyps darzustellen, um dessen Einfluss auf die Zytotoxizität zu ermitteln. Wie bei den obigen Synthesen wurde von Dimethoxyanilin **37** (Abb. 3.24) ausgegangen. Durch Um-

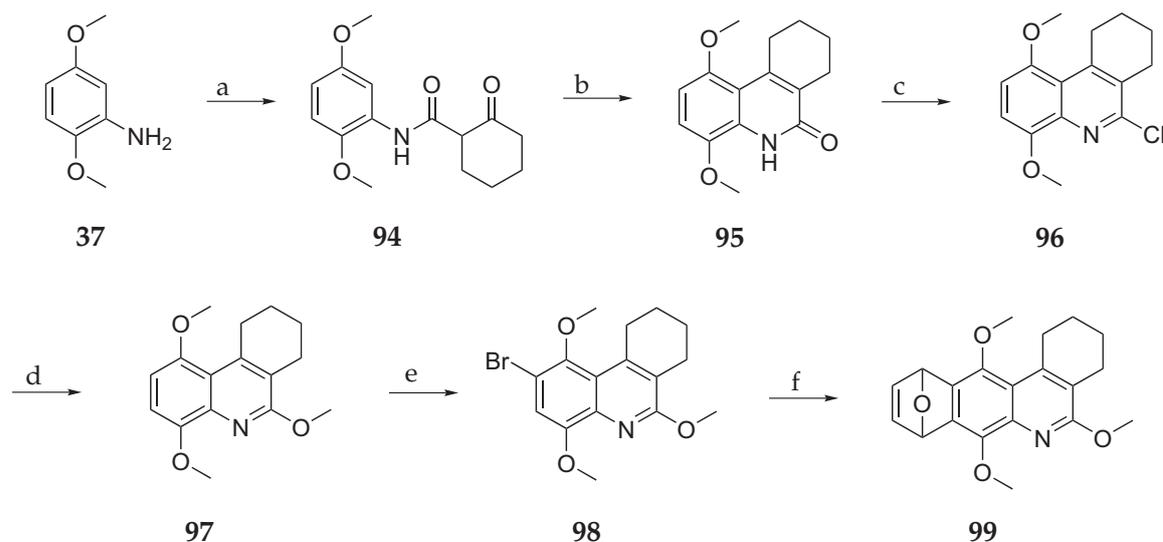


Abbildung 3.24: Erster Teil der Synthese eines Azaanthracenons mit sechsgliedriger Seitenkette. Bedingungen: **a)** Cyclohexanocarbonsäureethylester, 140 °C **b)** H₂SO₄, 80 °C 31% über zwei Stufen **c)** POCl₃, rf, 96% **d)** NaOMe, THF, MeOH, rf, 80% **e)** NBS, DCM, rt, 93% **f)** LDA, Furan, THF, -75 °C 95%

setzung mit Cyclohexancarbonsäureethylester entstand die Verbindung **94**, welche weiter zu **95** umgesetzt wurde. Um die Methoxyschutzgruppe einführen zu können, wurde zunächst **96** durch Chlorierung mit Phosphorylchlorid dargestellt, welches anschließend mit Natriummethanolat in **97** überführt werden konnte.

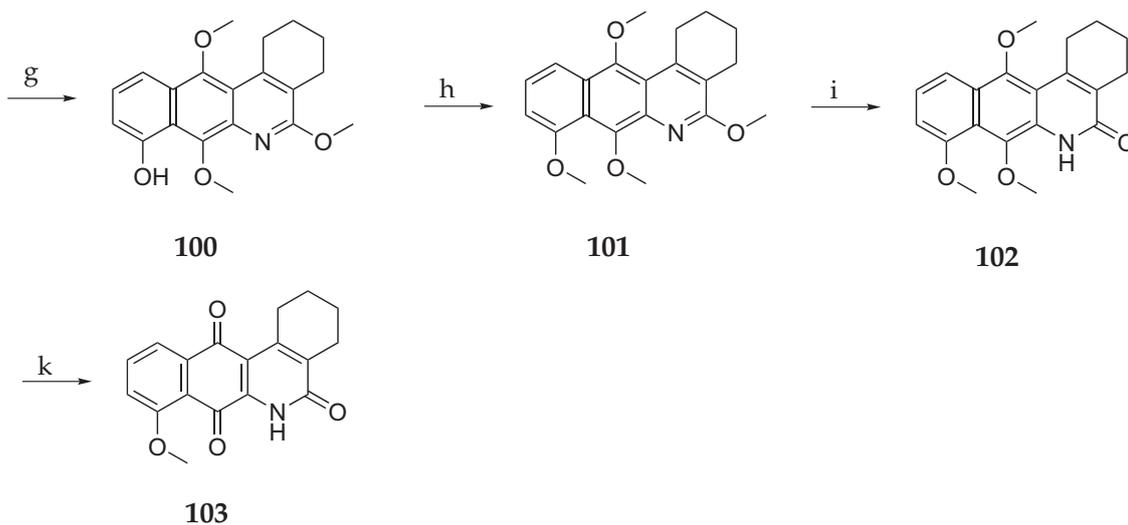


Abbildung 3.25: Abschluss der Synthese eines Azaanthracenons mit sechsgliedriger aliphatischer Seitenkette. Bedingungen: **g)** *p*-TSA, DCM, rf, 64% **h)** MeI, NaH, THF, DMF, rt, 77% **i)** TMS-Cl, NaI, Acetonitril, rt, 88% **k)** CAN, Acetonitril, H₂O, rt, 88%

Bromierung (**98**) und Diels-Alder Reaktion (**99**) konnten ohne weitere Änderungen angewen-

3 Ergebnisse und Diskussion

det werden. Die Ringöffnung von **99** mit *para*-Toluolsulfonsäure in Tetrahydrofuran ergab **100**. Methylierung mit Methyljodid und Natriumhydrid lieferte **101**. Durch Demethylierung mit TMS-I wurde **102** erhalten. Das gewünschte Endprodukt **103** wurde durch oxidative Demethylierung mit CAN dargestellt.

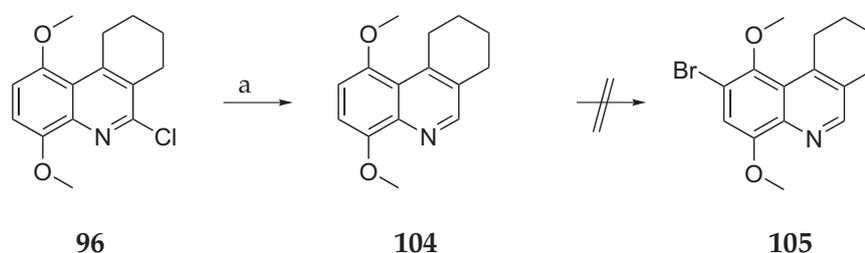


Abbildung 3.26: Versuch der Bromierung des Chinolins **104** ohne 2-Methoxygruppe
Bedingungen: a) Pd/C, THF, DCM, H₂, 92%

Um den Einfluss der 2-Methoxygruppe zu erforschen, wurde aus **96** (Abb. 3.26) durch katalytische Reduktion mit Pd/C in einer Wasserstoffatmosphäre **104** dargestellt. Bromierungsversuche mit Brom und NBS, auch mit Überschüssen der Reagenzien, lieferten nicht das gewünschte Produkt **105**. Ebenso schlugen die Bromierungsversuche mit **96** fehl. Daraus lässt sich schließen, dass die Erhöhung der Elektronendichte durch die 2-Methoxygruppe für die Bromierungsreaktion notwendig ist. Offensichtlich besteht auch ein Unterschied zwischen dem Substrat **104** und den Verbindungen von Song *et al.*³⁶ auf Seite 18.

Das weitere Ziel der Synthesen war die Ausweitung der vorhandenen Substitutionsmuster. Für die Eduktsynthese erwies sich die Meth-Cohn Reaktion als besonders effizient. Daher wurden über diese Reaktion fünf weitere Edukte **106**, **107**, **108**, **109** und **110** (Abb. 3.27) dargestellt. Diese Umsetzungen wurden entsprechend der erarbeiteten Synthesestrategie durchgeführt. Bis auf wenige Ausnahmen traten dabei keine Komplikationen auf.

Bei den Umsetzungen der Bromchinoline **111** und **112** reagierten selektiv nur die 6-Bromisomere zu den Diels-Alder Produkten **113** und **114**. Die 7-Bromchinoline konnten säulenchromatographisch wiedergewonnen werden und wurden mit zweidimensionalen NMR-Methoden strukturell aufgeklärt.

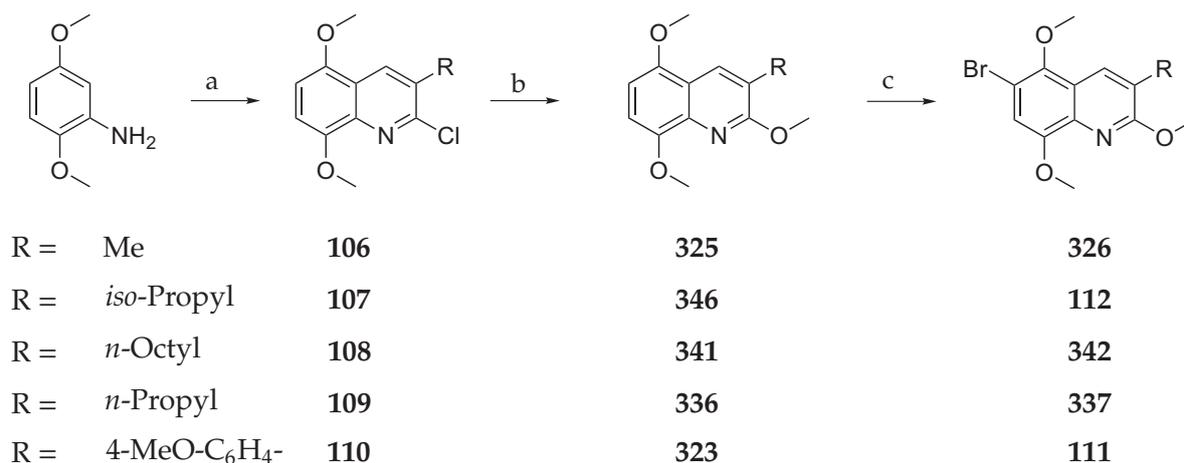


Abbildung 3.27: Stufen 1 bis 3 bei der Synthese von fünf weiteren Derivaten
 Bedingungen: **a)** RCH₂COCl, Et₃N, 0 °C anschließend POCl₃, DMF, rf, 68%, 27%, 62%, 70%, 73% jeweils über zwei Stufen **b)** NaOMe, THF, MeOH, rf, 92%, 82%, 95%, 89%, 93%
c) NBS, DCM, rt, 87%, 96%, 83%, 78%, 91%

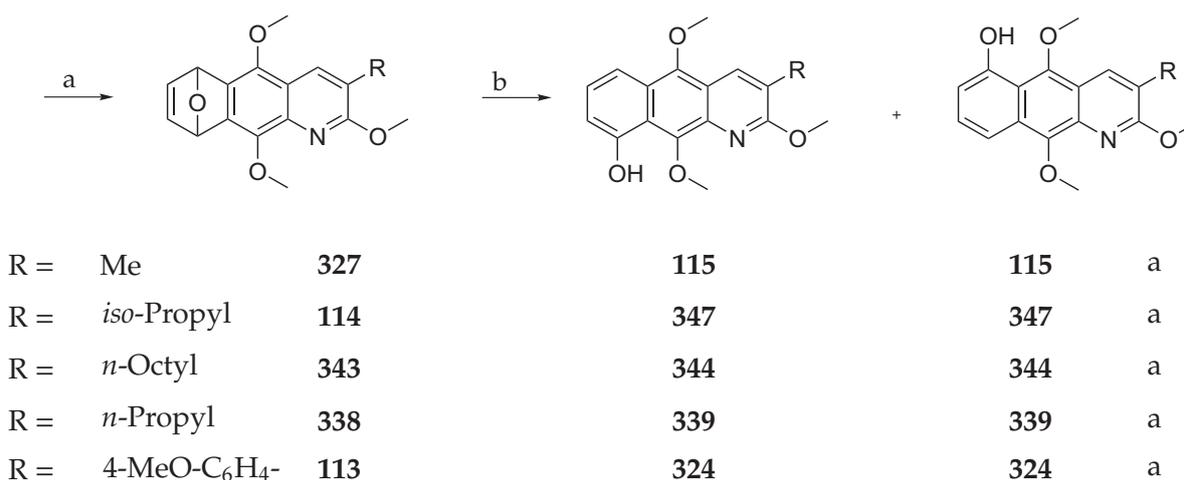
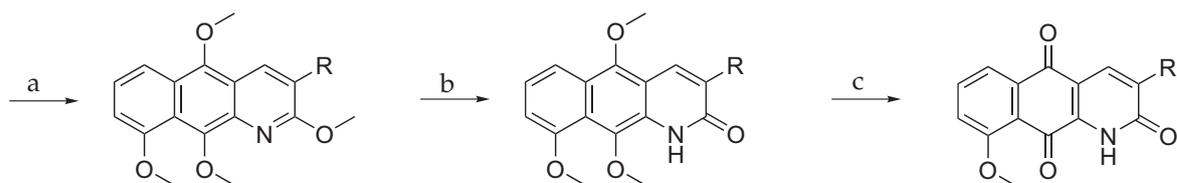


Abbildung 3.28: Stufen 4 und 5 bei der Synthese von fünf weiteren Derivaten
 Bedingungen: **a)** LDA, Furan, THF, -75 °C, 98%, 71%, 99%, 99%, 77%
b) *p*-TSA, DCM, rf, 71%, 67%, 82%, 81%, 76%

Die Verhältnisse der 6- und 7-Bromchinoline sowie der Ringöffnungsprodukte wie **115** und **115a** werden im Anschluss auf Seite 36 eingehend diskutiert.

Entsprechend den zuvor beschriebenen Methoden wurden die weiteren Umsetzungen durchgeführt. Nach Methylierung mit Methyljodid und Natriumhydrid wurden die Tetramethoxyprodukte **116**, **117**, **118**, **119** und **120** (Abb. 3.29) erhalten. Diese dienten als zentrale Edukte für die drei Klassen von Azaanthracenonen. Durch Demethylierung mit TMS-I wurden die Azaanthracenone **121**, **122**, **123**, **124** und **125** erhalten, die nach einer oxidativen Demethylierung mit CAN die Trione **126**, **127**, **128**, **129** und **130** lieferten. Wenn diese oxidative

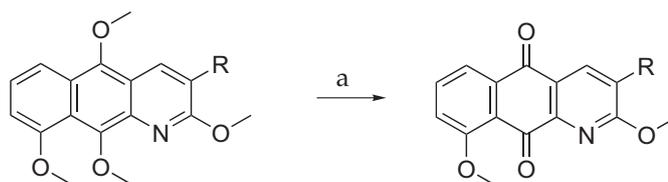
3 Ergebnisse und Diskussion



R = Me	116	121	126
R = <i>iso</i> -Propyl	117	122	127
R = <i>n</i> -Octyl	118	123	128
R = <i>n</i> -Propyl	119	124	129
R = 4-MeO-C ₆ H ₄ -	120	125	130

Abbildung 3.29: Stufen 6 bis 8 bei der Synthese von fünf weiteren Derivaten.
 Bedingungen: **a)** MeI, NaH, THF, DMF, rt, 67%, 75%, 70%, 80%, 82% **b)** TMS-Cl, NaI, Acetonitril, rt, 90%, 84%, 86%, 84%, 87% **c)** CAN, Acetonitril, H₂O, rt, 77%, 89%, 54%, 83%

Demethylierung sofort mit den Tetramethoxyanthracenonen durchgeführt wurde (Abb. 3.30), so erhielt man die Chinone **131**, **132**, **133**, **134** und **135**.



R = Me	116	131
R = <i>iso</i> -Propyl	117	132
R = <i>n</i> -Octyl	118	133
R = <i>n</i> -Propyl	119	134
R = 4-MeO-C ₆ H ₄ -	120	135

Abbildung 3.30: Stufen 9 und 10 bei der Synthese von fünf weiteren Derivaten Bedingungen:
a) CAN, Acetonitril, H₂O, rt, 81%, 88%, 84%, 92%, 81%

3.1.2.6 Vergleich von Schlüsselschritten

In Tabelle 3.2 ist ein Vergleich zwischen den chemischen Verschiebungen der C-6 und C-7 Kohlenstoffe sowie der 6-CH und 7-CH Protonen vor der Bromierung angestellt. Zum besseren Verständnis ist in Abbildung 3.31 ein Beispiel gegeben.

Es ist erkennbar, dass in den Fällen einer großen Differenz der chemischen Verschiebungen

der Protonen, wie bei den Einträgen 1 und 5, die Selektivität der Bromierung besonders hoch ist. Bei geringen Differenzen ist die Selektivität der Bromierung tendentiell geringer, wie in Eintrag 3 zu sehen. Ein Zusammenhang mit den Verschiebungen der entsprechenden Kohlenstoffe ist dagegen nicht zu erkennen. Wenn die Differenz in den chemischen Verschiebungen der Protonen vor der Bromierung groß war (Einträge 1 und 5), so ist auch die Azidität des verbleibenden 7-CH Protons besonders hoch. Der umgekehrte Fall ist in Eintrag 9 zu sehen.

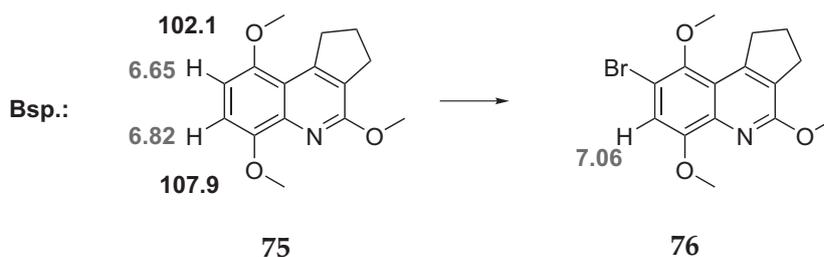


Abbildung 3.31: Beispiel für den Vergleich von NMR-Verschiebungen vor und nach der Bromierung

Nr.	Substitution	6-CH und 7-CH δ	C-6 und C-7 δ	Verhältnis	7-CH nach Bromierung
1	3,4-Prop	6.82 und 6.52 $\delta = 0.30$	107.9 und 102.1 $\delta = 5.6$	100/1	7.06
2	3,4-But	6.86 und 6.61 $\delta = 0.25$	107.9 und 103.4 $\delta = 4.5$	100/n.b.	7.00
3	3-Ph	6.87 und 6.53 $\delta = 0.26$	108.7 und 101.5 $\delta = 6.2$	100/7	6.99
4	3-Me	6.83 und 6.55 $\delta = 0.28$	107.9 und 101.7 $\delta = 6.2$	100/7	6.99
5	4-Me	6.79 und 6.46 $\delta = 0.33$	108.8 und 102.6 $\delta = 5.8$	100/0.2	7.10
6	3-Pr	6.85 und 6.58 $\delta = 0.27$	108.0 und 101.7 $\delta = 6.3$	100/2,3	7.01
7	3-Oct	6.84 und 6.57 $\delta = 0.27$	107.9 und 101.6 $\delta = 6.3$	100/1.8	6.99
8	3- <i>i</i> -Pr	6.87 und 6.59 $\delta = 0.28$	108.1 und 101.7 $\delta = 6.4$	100/6	7.01
9	3-MeO	6.73 und 6.56 $\delta = 0.17$	108.2 und 102.5 $\delta = 5.7$	100/24	6.62

Tabelle 3.2: Vergleich der Substitutionsmuster im Bromierungsschritt.

3 Ergebnisse und Diskussion

Der Azidität des Protons an Position 7 kommt für die weitere Synthese eine bedeutende Rolle zu. Da in der Diels-Alder Reaktion zunächst deprotoniert werden muss, um das Arin darzustellen, verläuft diese Reaktion umso besser, je azider das genannte Proton ist. Bei der 4-Methylsubstitution (Eintrag 5) war die Azidität dieses Protons am höchsten und die Diels-Alder Reaktion war innerhalb weniger Minuten nach Beendigung der Zugabe des LDA beendet. Im Fall der geringsten Azidität (Eintrag 9) war die Deprotonierung des 6-Bromoisomers mit LDA nicht möglich.

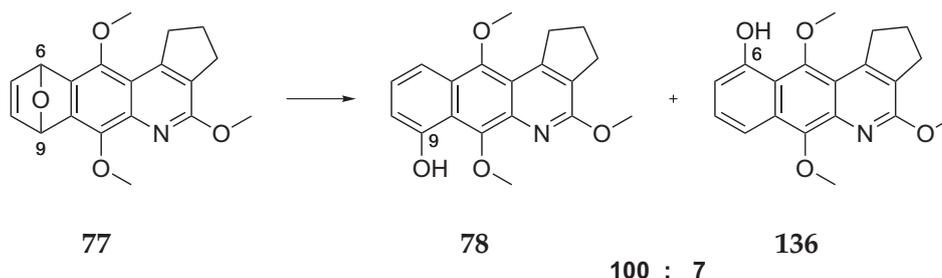


Abbildung 3.32: Beispiel für die Selektivität der Öffnung des 1,4-Epoxyrings

Nr.	Substitution	H der O-Brücke	C der O-Brücke	Verhältnis	Ring C	OH
1	3,4-Prop	6.11, 6.06 $\delta = 0.05$	80.6, 79.5 $\delta = 1.1$	100/7	7.67, 7.32, 6.85	10.28
2	3,4-But	6.06, 6.06 $\delta = 0.00$	80.8, 80.1 $\delta = 0.7$	100/5	7.69, 7.31, 6.85	10.22
3	3-Ph	6.21, 6.11 $\delta = 0.10$	81.3, 79.7 $\delta = 1.6$	100/13	7.73, 7.36, 6.91	10.26
4	3-Me	6.15, 6.05 $\delta = 0.10$	81.2, 79.7 $\delta = 1.5$	100/10	7.68, 7.24, 6.77	10.24
5	4-Me	6.11, 6.08 $\delta = 0.03$	80.8, 79.9 $\delta = 0.9$	100/6	7.69, 7.33, 6.88	10.24
6	3-Pr	6.17, 6.07 $\delta = 0.10$	81.1, 79.5 $\delta = 1.6$	100/8	7.71, 7.34, 6.88	10.27
7	3-Oct	6.15, 6.04 $\delta = 0.13$	81.1, 79.5 $\delta = 1.6$	100/16	7.72, 7.34, 6.88	10.28
8	3- <i>i</i> -Pr	6.19, 6.08 $\delta = 0.11$	81.2, 79.4 $\delta = 1.8$	100/13	7.72, 7.35, 6.88	10.26

Tabelle 3.3: Öffnung des 1,4-Epoxyrings.

In Tabelle 3.3 ist ein Vergleich der NMR-Daten der Diels-Alder Produkte mit den Verhältnissen der erhaltenenen Phenole dargestellt. Der Anteil des erwünschten Phenols steigt

mit sinkender Differenz der chemischen Verschiebungen der beiden Kohlenstoffe an den Brückenköpfen, d.h. C-6 und C-9 des Diels-Alder Produkts (Abb. 3.32). Als Beispiel ist hier die Ringöffnung von **77** dargestellt, wobei die beiden Isomere **78** und **136** im Verhältnis von 100:7 entstehen.

In den entstehenden Phenolen unterscheiden sich die chemischen Verschiebungen der Protonen nur minimal. Ebenso besteht nur ein sehr geringer Unterschied in der Azidität der phenolischen OH-Gruppen.

3.1.2.7 Diels-Alder Reaktion mit anderen Dienen

Um die Grenzen der Diels-Alder Reaktion zu erforschen, wurden Umsetzungen mit drei weiteren Dienen durchgeführt. Bei der Reaktion von **87** mit Methylfuran **137** entstanden die beiden Isomere **138** und **139** im äquimolaren Verhältnis.

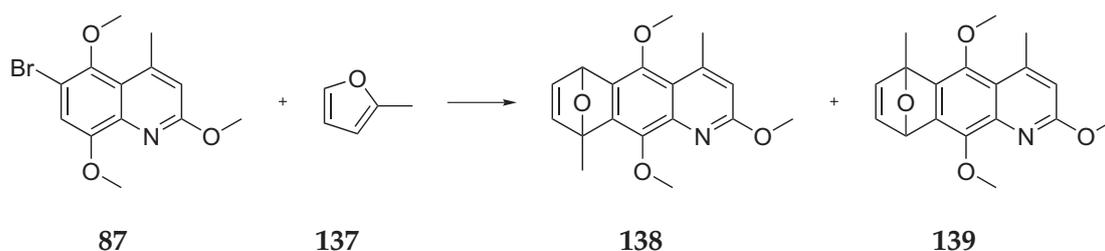


Abbildung 3.33: Diels-Alder Reaktion mit Methylfuran

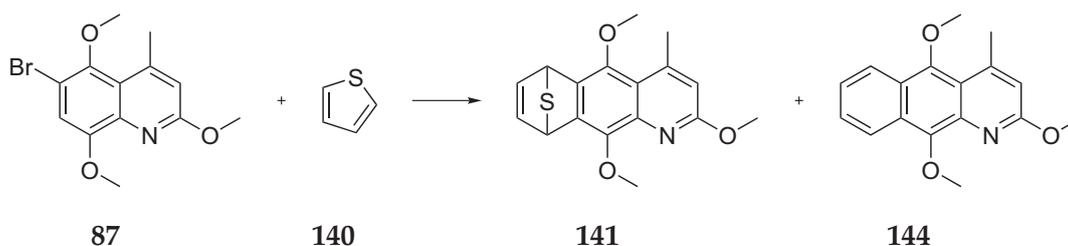


Abbildung 3.34: Diels-Alder Reaktion mit Thiophen

Diels-Alder Reaktionen von Chinonen oder Hydrochinonen mit Thiophenen sind in der Literatur selten. Um diese Reaktion im Zusammenhang mit der Synthese von Azaanthracenonen zu erproben, wurde die Verbindung **87** mit Thiophen **140** umgesetzt. Bei dieser Reaktion entstanden eine Reihe von Produkten, von denen mit etwa 40% die Verbindung **144** das Hauptprodukt war. Außerdem wurde **141** nachgewiesen, wenngleich es für eine Isolierung zu instabil war. In Übereinstimmung mit der Literatur⁵¹⁻⁵⁷ fand durch Extrusion

3 Ergebnisse und Diskussion

des Schwefels eine Umwandlung der Verbindung **141** in **144** statt. Ob diese Extrusion direkt oder nach vorheriger Oxidation des Schwefels stattfindet, konnte nicht nachgewiesen werden.

Im Gegensatz zu Thiophen reagierte *N*-Methylpyrrol **142** in hohen Ausbeuten mit **87**. Vergleichbare Reaktionen sind in der Literatur zu finden.⁵⁸⁻⁶⁰ Es entstand die stabile Verbindung **143**, die nach Lösen in Diethylether in guter Reinheit als Hydrochlorid gefällt werden konnte.

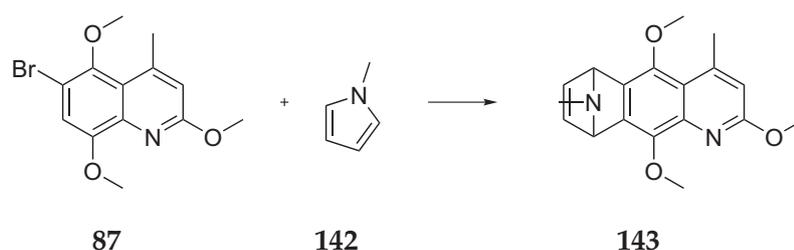


Abbildung 3.35: Diels-Alder Reaktion mit *N*-Methylpyrrol

Durch Ringöffnungsreaktionen von **143** mit Perchlorsäure, *para*-Toluolsulfonsäure oder Mineralsäuren konnte keine Öffnung des 1,4-Aza-Rings erreicht werden.

Daher wurde versucht, durch Kochen in Phosphoroxychlorid (Abb. 3.36) eine Umsetzung zu erhalten. Unter diesen Bedingungen fand, ähnlich wie beim Diels Alder Produkt mit Thiophen, eine Extrusion von Methylamin statt und die beiden Produkte **144** und **145** wurden gebildet. Cho *et al.*⁶¹ beschrieben eine weitere Möglichkeit, einen ähnlichen Stickstoffzyklus umzulagern, der jedoch aus Mangel an den nötigen Rhodiumkatalysatoren nicht getestet wurde. Versuche mit Palladium und Platinkatalysatoren führten nicht zu dem gewünschten Ergebnis. Da die entstehenden Produkte mit hoher Wahrscheinlichkeit für die biologischen Tests nicht geeignet wären, wurde beschlossen, keine weitere Zeit in diese Umsetzung zu investieren.

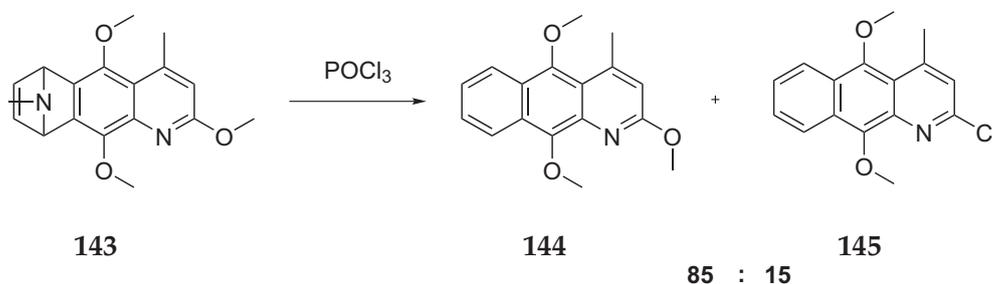


Abbildung 3.36: Produkte der Reaktion von **143** mit Phosphoroxychlorid

3.1.3 9-Demethoxyazaanthracenone

3.1.3.1 Retrosynthese

Die im vorherigen Kapitel beschriebene Synthese von 9-Methoxy-substituierten Azaanthracenonen ermöglicht den effektiven Aufbau von Verbindungen dieses Typs. Falls die 9-Methoxygruppe nicht benötigt wird, ist diese Synthesestrategie zum Zweck der Darstellung von Substanzbibliotheken für biologische Tests aufgrund ihrer Linearität zu aufwendig. Daher ist die Entwicklung einer kürzeren Synthesesequenz von hohem Interesse. Die Anforderungen an diese Synthesestrategie sind wie folgt:

1. Geringe Gesamtzahl der Stufen
2. Möglichst später Entwicklungspunkt der divergenten Synthese
3. Durchführbarkeit der einzelnen Stufen in großen Ansätzen
4. Preis und Verfügbarkeit der Edukte

Aufgrund dieser Anforderungen kam eine Synthese des C-Rings (Abb. 3.37) über eine Diels Alder Reaktion mit Furan, wie im vorigen Kapitel beschrieben, nicht in Frage. Ring A muss in jedem Fall synthetisiert werden. Zur speziellen Synthese des Rings B bestand kein Anlass, da dieser ohnehin nur die Chinon- oder Hydrochinondimethyletherfunktionalität trägt. Aus diesen Überlegungen ergab sich die Notwendigkeit eines Edukts, welches die Ringe B und C bereits enthält und am B-Ring ein Chinon oder eine Vorstufe des Chinons aufweist. Der einfachste Vertreter dieser Klasse ist das Naphthochinon **146** (Abb. 3.37).

Wie in der Retrosynthese des vorherigen Kapitels wurde die Synthese der Marcanin- und Kalasinamid-Typen **147** und **148** durch eine oxidative Demethylierung miteinander verbunden. Verbindung **148** könnte aus **149** dargestellt werden, wobei X für eine Gruppe steht, die eine Kupplung ermöglicht. Die Verbindung **149** könnte wiederum aus der bifunktionellen Verbindung **150** erhalten werden. Durch einen Ringschluss wäre dieses aus **151** synthetisierbar. Über eine Reihe von Reaktionsschritten ließe sich **151** aus Naphthochinon **146** darstellen.

3.1.3.2 Entwicklung der Synthese

Die ersten beiden Schritte dieser Synthesesequenz waren die Reduktion und Methylierung von Naphthochinon **146** (Abb. 3.38). Dabei entstand zunächst das Hydrochinon **152**, welches unter Stickstoffatmosphäre methyliert werden musste, um die Rückoxidation zum Chinon

3 Ergebnisse und Diskussion

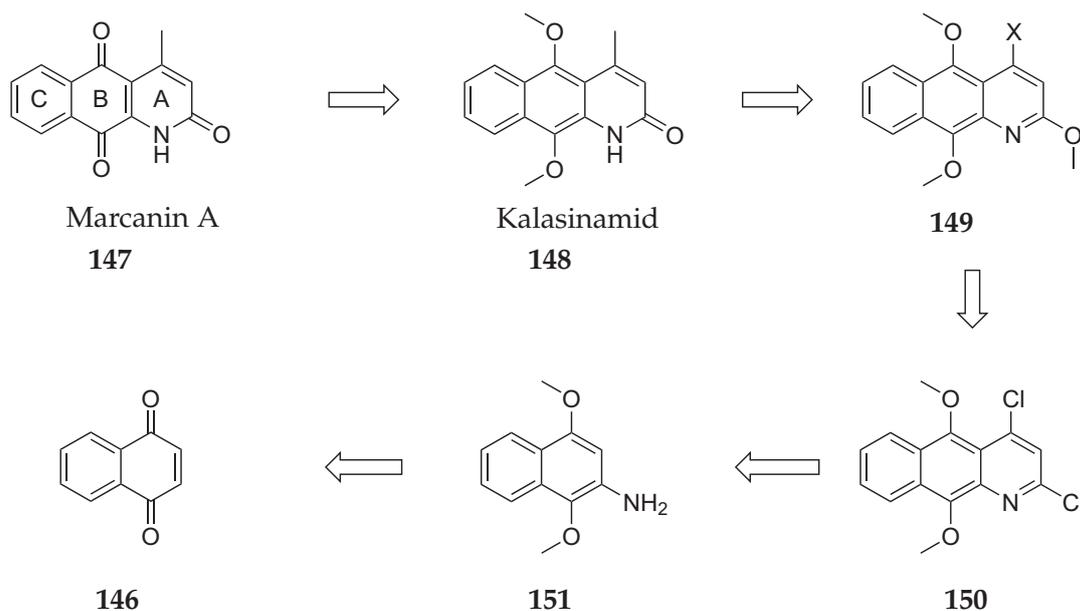


Abbildung 3.37: Retrosynthese von Marcanin **147** und Kalasinamid **148**

zu unterbinden. Dazu gibt es die folgenden literaturbekannten Methoden, die in kleinen Ansätzen teilweise akzeptable Ausbeuten erbrachten.

1. Natriumborhydrid, KOH und Dimethylsulfat⁶²
2. Pd/C und H₂, NaH und Dimethylsulfat⁶³
3. SnCl₂, HCl und MeOH³⁷
4. Na₂S₂O₄, NaOH und MeI⁶⁴

Alle bekannten Methoden erforderten eine säulenchromatographische Reinigung, wodurch die Darstellung von **153** im großen Maßstab erschwert wird. Die Methoden **1**, **2** und **3** führten in größeren Ansätzen zu Überreduktion.⁶⁵ Bei Ansätzen von 50 g entstanden so statt dem gewünschten 1,4-Dimethoxynaphthalin bis zu 90% Naphtalin. Die Ausbeuten der Methoden **3** und **4** waren ohnehin auch bei kleinen Ansätzen nur mäßig. Durch Kombination der ersten beiden Methoden (Reduktion mit Pd/C und H₂ in THF, Deprotonierung mit KOH und Methylierung mit Dimethylsulfat) wurde ein Verfahren entwickelt, mit dem in 99% Ausbeute 70 g des 1,4-Dimethoxynaphthalins in Form von hellrosafarbenen Kristallen dargestellt werden konnten. Eine säulenchromatographische Reinigung war nicht erforderlich. Bei Bedarf war eine Reinigung durch Umkristallisation möglich, aber auch das Rohprodukt konnte ohne Einbußen in der folgenden Reaktion eingesetzt werden.

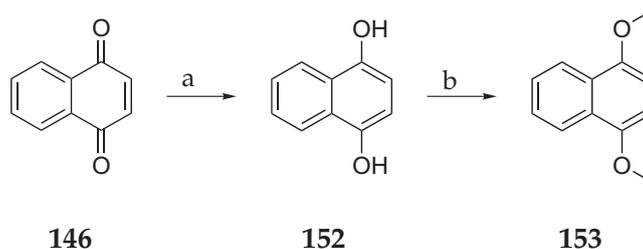


Abbildung 3.38: Reduktion und Methylierung von Naphthochinon
Bedingungen: a) Pd/C, THF, H₂ b) Me₂SO₄, KOH, THF, H₂O, 99% über zwei Stufen

Die Nitrierung von 1,4-Dimethoxynaphthalin **153** war zunächst ein Problem, dessen Lösung mehrere Monate in Anspruch nahm. Für diese Nitrierung finden sich wenige Literaturstellen,⁶⁶⁻⁶⁹ von denen jedoch keine für den Multigrammstab geeignet war. Befriedigende Ergebnisse wurden erhalten, wenn 1,4-Dimethoxynaphthalin in Dichlormethan mit einem getrockneten Gemisch von konzentrierter Salpetersäure und Kieselgel nach Tapia *et al.*⁶⁸ behandelt wurde. Die Ausbeute betrug allerdings nach Umkristallisation nur 48%. Die Darstellung des Nitrierungsreagenzes konnte in der vorliegenden Arbeit zwar durch direkte Herstellung aus rauchender Salpetersäure und Kieselgel vereinfacht werden, doch führte dieser Schritt zu keiner Verbesserung der Ausbeuten.

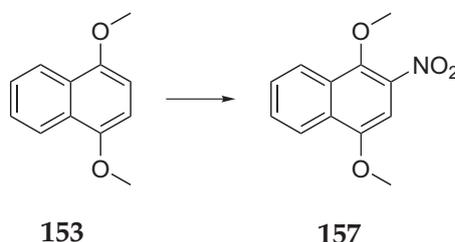


Abbildung 3.39: Nitrierung von 1,4-Dimethoxynaphthalin **153**
Bedingungen: HNO₃, DCM, -80 °C, 85%

Als Nebenprodukt entstand in allen Fällen hauptsächlich das Naphthochinon **146**. Dieses wurde aus 1,4-Dimethoxynaphthalin durch oxidative Demethylierung unter dem Einfluss der Salpetersäure gebildet.

Das aus der Salpetersäure entstehende Nitroniumion wird von 1,4-Dimethoxynaphthalin (Abb. 3.40) entweder aus der 1- oder 2-Position heraus angegriffen, wodurch der weitere Verlauf der Reaktion bestimmt wird. Erfolgt der Angriff aus der 1-Position, so bildet sich über die Zwischenstufen **154** und **155** das Naphthochinon **146**. Nach einem Angriff aus der 2-Position entsteht über **156** das gewünschte Nitroprodukt **157**. Da die Addition des Nitroniumions als erster Schritt in beiden Reaktionssequenzen reversibel ist, hängt das Verhältnis

3 Ergebnisse und Diskussion

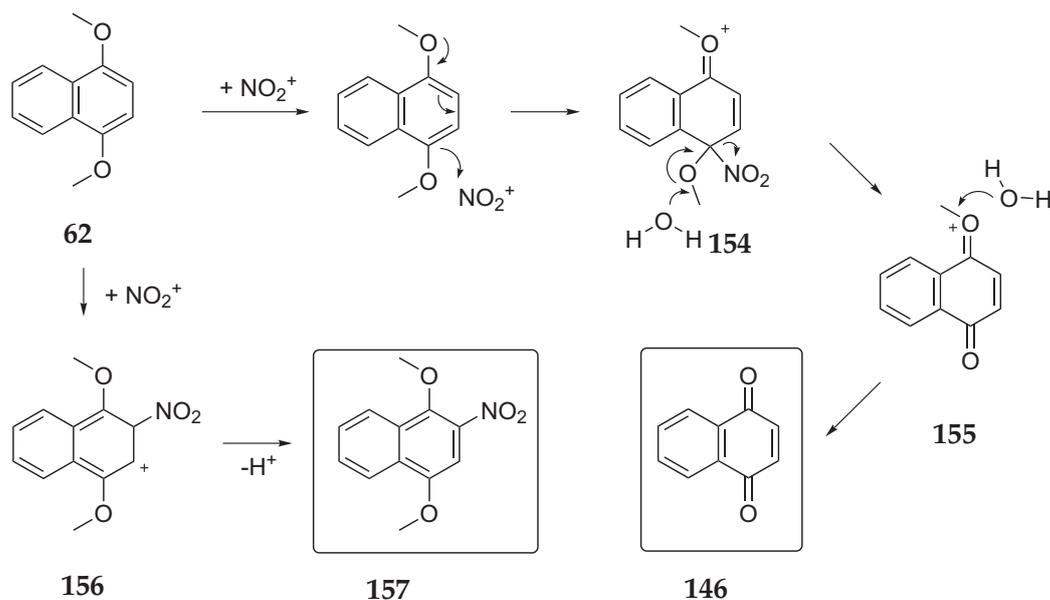


Abbildung 3.40: Nitrierung versus Demethylierung und Oxidation durch Salpetersäure

von Nitrierung und oxidativer Demethylierung auch von der Anwesenheit von Wasser ab. Wenn dieses nicht vorhanden ist, lässt sich der Anteil des 2-Nitroprodukts erhöhen. Daher waren die Ausbeuten mit Salpetersäure auf Kieselgel in Dichlormethan höher als in wasserhaltiger Salpetersäure. Die Temperatur ist ein weiterer Faktor, der das Verhältnis der beiden konkurrierenden Reaktionen beeinflussen sollte. Um diesen Einfluss zu erforschen, wurde die Nitrierung nach Tapia *et al.*⁶⁸ bei immer niedrigeren Temperaturen durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass mit sinkender Temperatur die Aubeute des gewünschten 2-Nitro-1,4-Dimethoxynaphthalins **157** stieg und gleichzeitig der Anteil der oxidativen Demethylierung zurückging.

Eine weitere Hürde war die Darstellung der Salpetersäure auf Kieselgel. Bei der Zugabe von Salpetersäure zu Kieselgel entwickelten sich lange Zeit braune Dämpfe. Außerdem kondensierte Luftfeuchtigkeit in das Reagenz. Eine Trocknung an der Luft, wie in der Literatur von Tapia *et al.*⁶⁸ aus Santiago in Chile angegeben, konnte unter den Bedingungen der hiesigen Luftfeuchtigkeit nicht durchgeführt werden. Daher wurde eine neue Strategie entwickelt, nach der zunächst das 1,4-Dimethoxynaphthalin **153** in Dichlormethan gelöst und auf -75°C bis -85°C abgekühlt wurde. Anschließend wurde etwas Kieselgel zugesetzt und unter kräftigem Rühren über einen Zeitraum von 5 bis 10 Minuten rauchende Salpetersäure zugetropft wobei die Lösung tiefschwarz wurde. Nach einstündigem Rühren bei -75°C wurde die Reaktion auf verdünnte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben. Nach der Aufarbeitung wurde das rohe 2-Nitro-1,4-Dimethoxynaphthalin **157** als orangefarbener Feststoff erhalten.

Bei der Optimierung der Nitrierung wurde ermittelt, dass bei 2.1 - 2.5 Äquivalenten rauchender Salpetersäure die besten Ergebnisse erhalten wurden. Bei der Zugabe von weniger als 2 Äquivalenten erfolgte die Nitrierung nicht vollständig. Außerdem wurde festgestellt, dass die Resultate mit und ohne Kieselgel annähernd äquivalent waren. Bei Ansätzen von 5 g wurden weniger als 5% Naphthochinon gebildet. Die Reaktion konnte auch mit bis zu 40 g 1,4-Dimethoxynaphthalin **153** in 1.5l Dichlormethan mit sehr guten Ausbeuten (75% über drei Stufen) durchgeführt werden. Aufgrund der schlechteren Abführung der Reaktionswärme entstanden bei dieser Ansatzgröße etwa 15% des unerwünschten Naphtochinons.

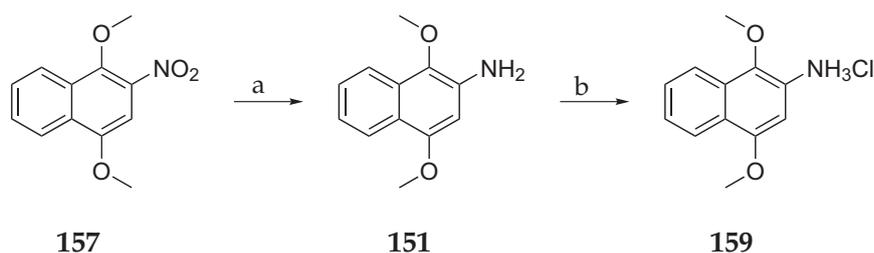


Abbildung 3.41: Reduktion von **157** und Isolierung als Hydrochlorid
Bedingungen: a) $RaNi$, $MeOH$, THF , H_2 b) Et_2O , $Et_2O \cdot HCl$ 98%

Die Reduktion von **157** zu **151** (Abb. 3.41) wurde anfangs mit Palladium auf Aktivkohle in Wasserstoffatmosphäre durchgeführt. Diese Methode funktionierte jedoch nur dann, wenn die Verbindung **157** zuvor umkristallisiert wurde. Um das Rohprodukt der vorherigen Nitrierung direkt einsetzen zu können, wurde Raney-Nickel als Katalysator verwendet. Für eine gute Löslichkeit bei einer gleichzeitig hohen Reaktionsgeschwindigkeit der Hydrierung wurde ein Lösungsmittelgemisch von Tetrahydrofuran und Methanol (1:1) verwendet. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Raney-Nickel abfiltriert und das Filtrat am Vakuum eingengt. Anschließend wurde der Rückstand in Diethylether gelöst und nochmals filtriert.

Nach Zugabe von etherischer HCl fiel das Hydrochlorid **159** aus dem Filtrat als weißer bis violettfarbener Niederschlag aus. Die Ausbeuten über drei Stufen vom käuflich erwerblichen Naphthochinon bis zum Dimethoxynaphthylamin-hydrochlorid **159** betragen je nach Größe des Ansatzes 70% bis 75%. Durch die Fällung als Hydrochlorid entfielen während diesen drei Stufen zusätzliche Reinigungsschritte.

Die nächsten Reaktionsschritte dienen dem Aufbau des A-Ringes. Dazu wurde **151** (Abb. 3.42) mit einem Überschuss an Malonsäurediethylester umgesetzt und so die Verbindung

3 Ergebnisse und Diskussion

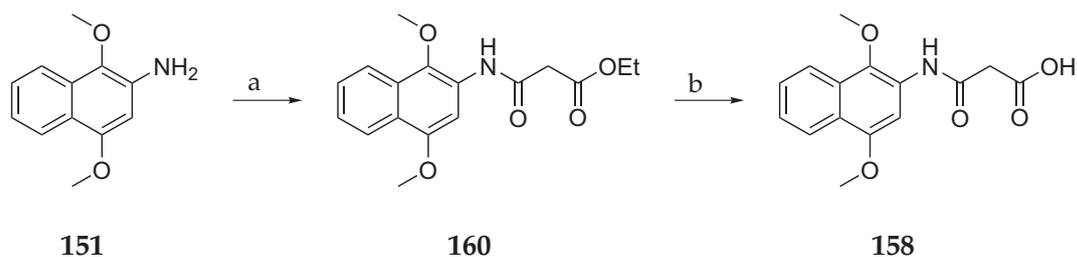


Abbildung 3.42: Darstellung des Malonamids **158**. Bedingungen: *a)* Malonsäurediethylester, 140 °C, 85% *b)* 5% aq. NaOH, 55 °C, 98%

160 erhalten. Durch Behandlung mit 5%-iger Natronlauge bei 50 bis 60 °C wurde selektiv der Ester in Gegenwart des Amids gespalten. Die dabei entstehende Carbonsäure **158** wurde durch Zugabe von Salzsäure ausgefällt und konnte aus Isopropanol umkristallisiert werden. Wenn das Wasser azeotrop entfernt wurde, konnte die Umkristallisation entfallen, da im folgenden Schritt ohnehin eine effiziente Reinigung möglich war.

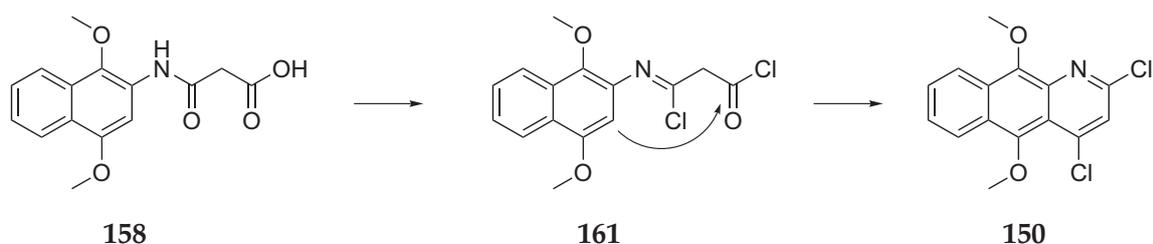


Abbildung 3.43: Nukleophiler Angriff im Laufe der Zyklisierung

Durch Kochen von Verbindung **158** (Abb. 3.43) in Phosphoroxychlorid wurde dieses zunächst chloriert (**161**) und ging anschließend durch einen intramolekularen nucleophilen Angriff in das Zyklisierungsprodukt **150** über. Durch die harschen Bedingungen bildeten sich kaum lösliche Nebenprodukte. Nach zweistündigem Kochen wurde die Reaktionslösung auf Eis gegeben und mit gesättigter Ammoniaklösung neutralisiert. Nach der Aufarbeitung konnte das erwünschte Produkt **150** durch säulenchromatographische Reinigung in 82% Ausbeute isoliert werden.

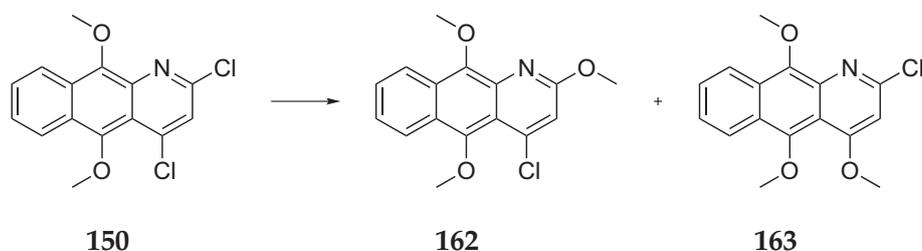


Abbildung 3.44: Methoxylierung an den Positionen 2 oder 4

Die chemische Unterscheidung zwischen den 2-Cl und 4-Cl-Gruppen war in diesem Fall einfacher als dies vorauszusehen war. Durch dreitägiges Rühren von Verbindung **150** mit Natriummethanolat in einem Gemisch von Tetrahydrofuran und Methanol (1:1) wurde ein Verhältnis von 98:2 zugunsten des erwünschten Isomers **162** gegenüber **163** erhalten. Wurde das Gemisch zum Rückfluss erhitzt, so war die Reaktion nach wenigen Stunden beendet. Dabei sank das Produktverhältnis jedoch auf 90:10 ohne dass das zweite Chlorid ebenfalls ausgetauscht wurde. Die hohe Selektivität dieser Reaktion war unerwartet, da unter denselben Bedingungen bei vergleichbaren bicyklischen Systemen wie **164** nur Selektivitäten von etwa 60:40 erhalten werden konnten.

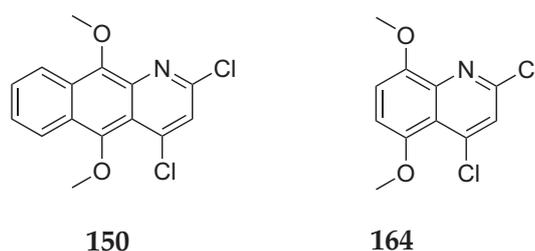


Abbildung 3.45: Vergleich der Selektivitäten von Methoxylierungen der Verbindungen **150** und **164**

Nachdem die Synthese des Bausteins **150** gelungen war, sollte die weitere Derivatisierung vorgenommen werden. Die Anwendung diverser Lithiumorganyle führte zu einem Gemisch von zahlreichen Verbindungen, bei denen der nucleophile Angriff an den Methoxygruppen des zentralen B-Rings vorherrschte. Diese Feststellung machten bereits Matsumoto *et al.*⁷⁰ bei ähnlichen Verbindungen. Andererseits konnte das Chlorid nicht zu einer Grignard-Reaktion bewegt werden, wodurch auch Reaktionen wie Suzuki-Kupplungen auf diese Weise nicht möglich waren.

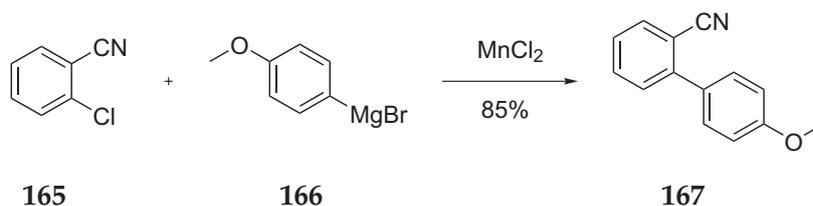


Abbildung 3.46: Beispiel für eine literaturbekannte mangankatalysierte Kupplung

Die Mangan-katalysierte Kumadakupplung erwies sich als eine praktikable Lösung dieses synthetischen Problems. In einem der ersten Berichte zu Mangan-katalysierten Kumadakupplungen von Cahiez *et al.*⁷¹ konnte diese Methode auf monozyklische Carbozyklen angewandt werden, die in *ortho* oder *para*-Position elektronenziehende Reste aufwiesen. Als Beispiel ist hier die Kupplung des Chloraromaten **165** mit der Grignard-Verbindung **166**

3 Ergebnisse und Diskussion

dargestellt, bei der nach nur zwei Stunden bei 0 °C das Kupplungsprodukt **167** entstand. Als Katalysator wurde trockenes Mangan(II)-chlorid eingesetzt, ohne dass ein zusätzlicher Ligand notwendig war.

Offensichtlich ist eine der Voraussetzungen für das Gelingen dieser Kupplung die Elektronenarmut des Chloraromaten. Daher berichteten Rueping *et al.*⁷² die Kupplung von stickstoffhaltigen Heterozyklen mit Grignardreagenzien. Allerdings erfolgten diese Kupplungen nur an dem aromatischen Ring, welcher den Stickstoff enthält. Beispielsweise reagierte **168** mit Phenylmagnesiumbromid **169** nur zu Verbindung **170**, obwohl zwei Äquivalente des Grignardreagenzes eingesetzt wurden.

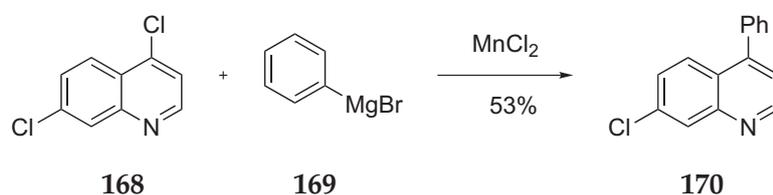


Abbildung 3.47: Selektivität der mangankatalysierten Kumadakupplung

Für die Einsetzbarkeit dieser Methode war zunächst fraglich, ob der Pyridinring A in **162** (Abb. 3.48) trotz der 2-Methoxygruppe noch elektronenarm genug sein würde um die Kupplung zuzulassen. In Abb. 3.48 sind die chemischen Verschiebung der Kohlenstoffe an den Positionen 2 und 4 dargestellt. Für die Verbindung **171**⁷³ wurde die mangankatalysierte Kreuzkupplung von Rueping *et al.*⁷² beschrieben. Führt man an der 2-Position einen zusätzlichen Chlorsubstituent (**172**) ein, so wird C-4 etwas elektronenärmer (+ 2 ppm). Ein 2-Methoxysubstituent wie in **173** führt ebenfalls zu einer etwas geringeren Elektronendichte an C-4 (+1 ppm).

Im Fall des Trizykles **150** ist die Elektronendichte an C-4 deutlich höher (-5.5 ppm). Dieser Effekt ist auf die elektronenschiebenden Methoxygruppen im Ring B als auch auf den Ring C zurückzuführen. Nach der Dehalomethoxylierung liegt die chemische Verschiebung des C-4 bei 141.5 ppm, also nur noch 1.2 ppm unter dem Wert in **171**, mit dem die Kupplung erfolgreich durchgeführt wurde.

In Übereinstimmung mit diesen Überlegungen konnte die Kumada-Kupplung von **162** mit einer großen Bandbreite von Grignard-Verbindungen erfolgreich durchgeführt werden. In einem ersten Versuch wurde als Grignardreagenz Isopropylmagnesiumbromid verwendet und in 93% Ausbeute die Verbindung **174** erhalten.

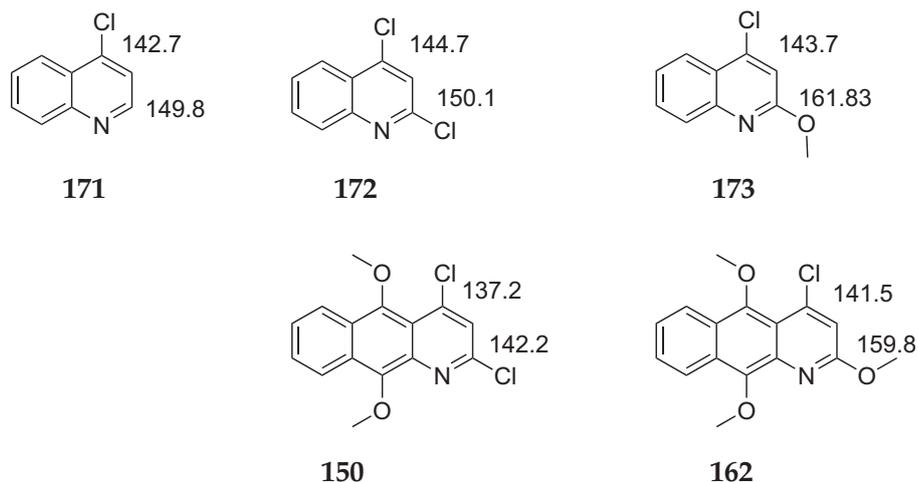


Abbildung 3.48: Vergleich von NMR-Verschiebungen wesentlicher Kohlenstoffe auf dem Weg zur mangankatalysierten Kupplung

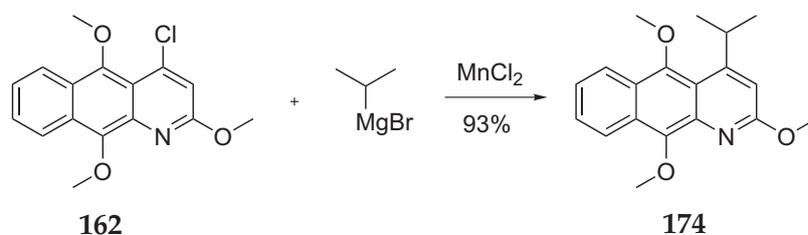


Abbildung 3.49: Erste erfolgreiche Kupplung von **162**

Um die drei Klassen von Azaanthracenonen darstellen zu können, mussten nach dem Kreuzkupplungsschritt noch selektive Demethylierungen vorgenommen werden. Dazu konnten die Methoden, die ab Seite 23 für die Synthese von 9-Methoxyazaanthracenonen entwickelt wurden ohne Änderungen übernommen werden.

Verbindung **175** wurde durch Reaktion mit Trimethylsilyljodid (Abb. 3.50) selektiv an der 2-Position demethyliert und anschließend mit Cerammoniumnitrat (CAN) in das Chinon **176** überführt. Bei der direkten Anwendung von Cerammoniumnitrat auf die Verbindung **177** wurde das Chinon **178** erhalten. Als die erste Runde der biologischen Tests beendet war, wurden Verbindungen des Typs **178** nicht mehr von allen Substitutionsmustern dargestellt, da keine dieser Verbindungen nennenswerte Aktivitäten aufwies.

3.1.3.3 Darstellung von Kalasinamid und Marcanin A

Wie zu Beginn in der Aufgabenstellung bereits erwähnt wurde, sollte die zu entwickelnde Synthesesequenz auch dazu genutzt werden, die Naturstoffe Kalasinamid und Marcanin A

3 Ergebnisse und Diskussion

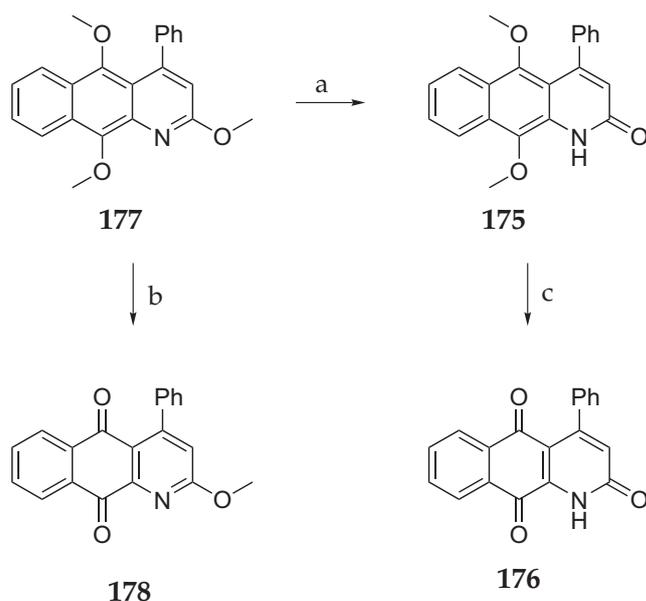


Abbildung 3.50: Durchführung der letzten Syntheseschritte zur Darstellung der drei erwünschten Klassen von Azaanthraceonen. Bedingungen: **a)** TMS-Cl, NaI, Acetonitril, rt, 83% **b)** CAN, Acetonitril, H₂O, rt, 74% **c)** CAN, Acetonitril, H₂O, rt, 69%

darzustellen. Mit den zuvor beschriebenen Methoden wurde aus **162** (Seite 47) und Methylmagnesiumbromid mittels Mangan-katalysierter Kreuzkupplung die Verbindung **144** dargestellt. Demethylierung mit TMS-I ergab Kalasinamid (**148**), aus welchem durch oxidative Demethylierung mit CAN Marcanin A **147** dargestellt werden konnte. Die analytischen Daten dieser beiden Naturstoffe stimmten mit den Angaben der Literatur überein.

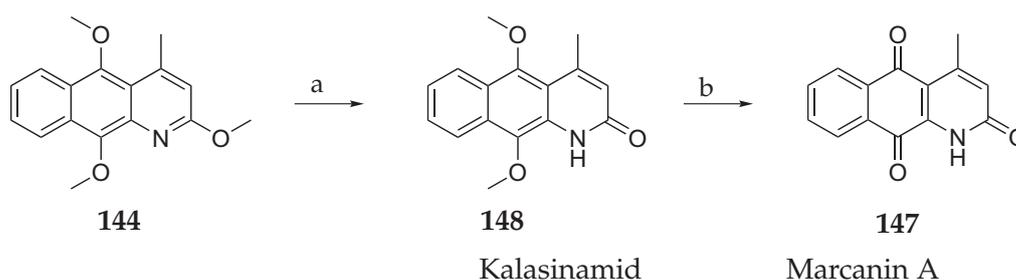


Abbildung 3.51: Letzte Schritte zur Synthese von Kalasinamid und Marcanin A. Bedingungen: **a)** TMS-Cl, NaI, Acetonitril, rt, 95% **b)** CAN, Acetonitril, H₂O, rt, 71%

Im Fall des Kalasinamids ist dies die zweite Totalsynthese, da während der praktischen Arbeit an dieser Dissertation bereits von Gandy und Piggott¹³ eine Synthese dieses Naturstoffs veröffentlicht wurde. Marcanin A wurde zuvor schon auf zwei anderen Wegen dargestellt,^{13,24} die jedoch keine Möglichkeiten zur effektiven Derivatisierung boten.

3.1.3.4 Synthese von 3-Methyl und 3-Phenylderivaten

Eine Möglichkeit zur Einführung von Substituenten an der 3-Position von Marcaninen und Kalasinamiden bietet sich durch die Wahl des Malonsäureesters. Entsprechend wurde die Verbindung **151** (Abb. 3.52) mit Methylmalonsäuredimethylester bzw. Phenylmalonsäuredimethylester umgesetzt und dabei die Verbindungen **179** bzw. **180** erhalten. Die Esterspaltung mit verdünnter Natronlauge ergab die Carbonsäuren **181** bzw. **182**. Durch den Ringschluss mit Phosphoroxychlorid konnten die zyklisierten Verbindungen **183** bzw. **184** erhalten werden, jedoch lagen die Ausbeuten mit 58% bzw. 57% etwas niedriger als beim unsubstituierten Malonsäureamid.

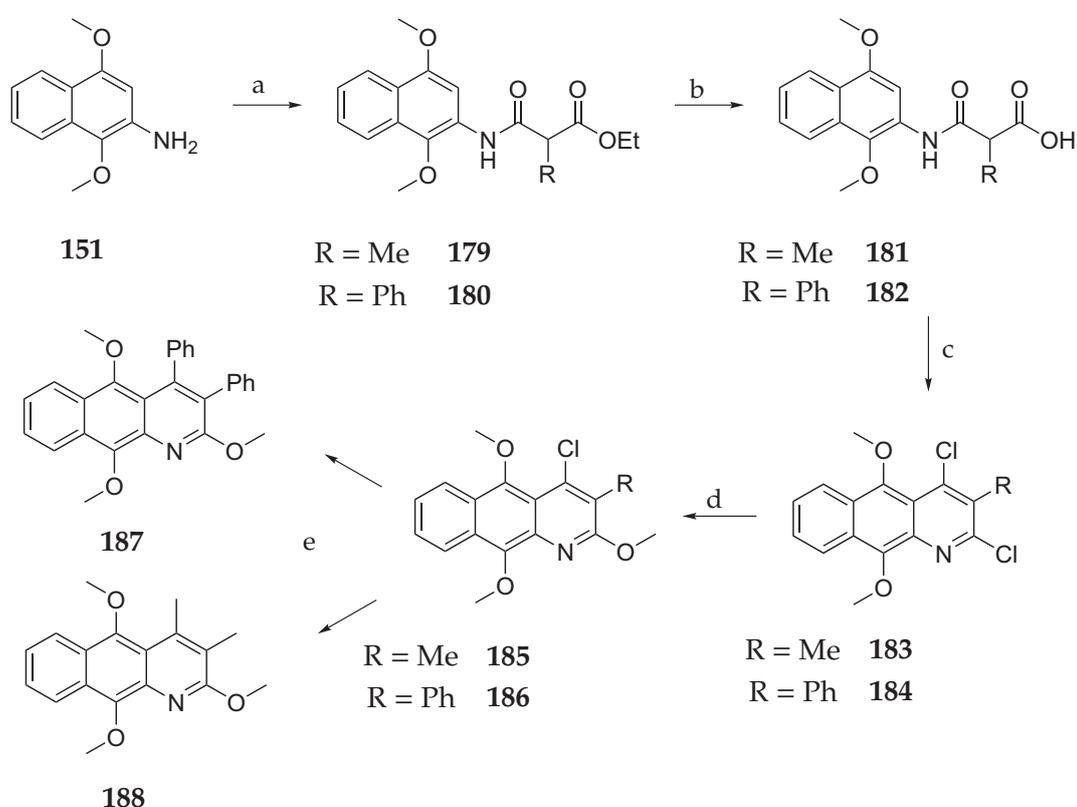


Abbildung 3.52: Synthese von Azaanthracenen mit Substitution an Position 3. Bedingungen:
 a) Phenyl- oder Methylmalonsäurediethylester, 140 °C, 78% b) 5% aq. NaOH, 55 °C, 80% bzw. 22%
 über zwei Stufen c) POCl₃, rf, 58% bzw. 57% d) NaOMe, THF, MeOH, 92% bzw. 88%
 e) Methyl- oder Phenylmagnesiumbromid, THF, MnCl₂, 0 °C, 53% bzw. 16%

Die Dehalomethoxylierung ergab in beiden Fällen die gewünschten 2-Methoxyverbindungen **185** und **186** in über 90% Ausbeute. Bei den Darstellungen der Verbindungen **187** und **188** zeigten sich die Grenzen der Mangan-katalysierten Kreuzkupplung. Die Ausbeuten lagen lediglich bei 53% bzw. 16%. In der Verbindung **187** ist dieser Befund allerdings aufgrund der räumlichen Enge kaum verwunderlich. Eine Weiterentwicklung dieser Synthese mit ande-

3 Ergebnisse und Diskussion

ren Katalysatoren ist sicherlich möglich. Da in diesem Stadium jedoch aus den biologischen Tests (siehe ab Seite 71) bekannt wurde, dass ein hoher Substitutionsgrad schlechtere Aktivitäten zu Folge hatte, wurde diese Weiterentwicklung zugunsten anderer Projekte nicht weiter vorangetrieben.

3.1.3.5 Synthese von Derivaten

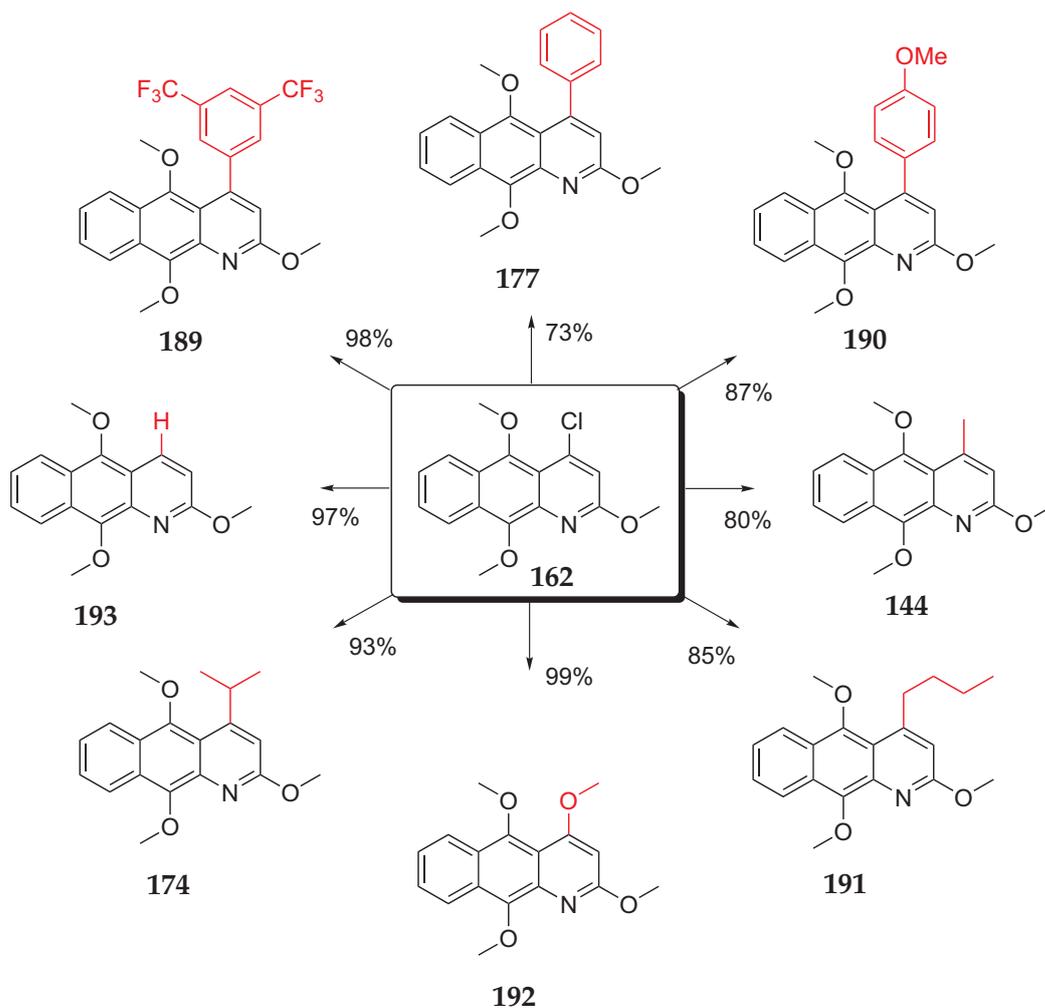


Abbildung 3.53: Produkte der mangankatalysierten Kreuzkupplung

Für die biologischen Tests war vor allem die Darstellung einer großen Anzahl an Derivaten von Interesse. In Abb. 3.53 sind die Kupplungsprodukte der ersten Generation (d.h. die Synthesen vor neuen Erkenntnissen aus den Biotests) dargestellt. Diese Abbildung enthält auch die Verbindungen 177, 144 und 174, deren Synthese bereits beschrieben wurde. Die Synthese von 189, 190 und 191 erfolgte nach derselben Methode. Dabei ist von Interesse, dass die Kupplung im Fall von 190 bereits nach einer Stunde abgeschlossen war wohingegen

die Bildung von **189** mehr als fünf Stunden benötigte. Hieraus lässt sich erkennen, dass die elektronenreicheren Grignardverbindungen deutlicher schneller reagieren, was nach logischen Überlegungen zu erwarten war.

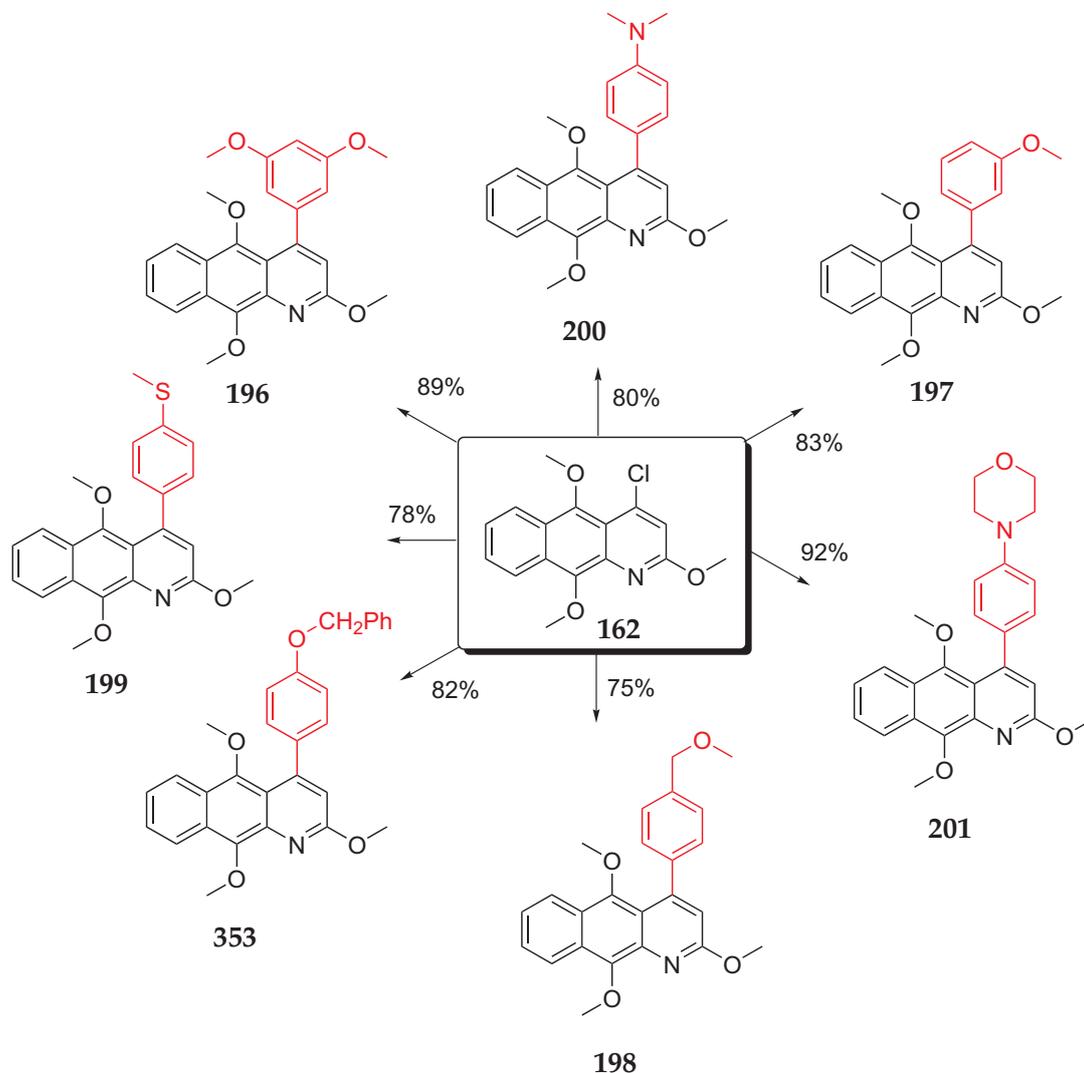


Abbildung 3.54: Zweite Generation der Kreuzkupplungsprodukte

Verbindung **192** (Abb. 3.53) wurde durch Erhitzen von **162** mit Natriummethanolat in Methanol in der Mikrowelle dargestellt. Unter diesen Bedingungen war die Umsetzung nach weniger als einer Minute vollständig. Durch herkömmliches Kochen zum Rückfluss konnten auch nach mehreren Stunden nur Spuren dieser Verbindung nachgewiesen werden. Verbindung **193** konnte durch Reduktion mit Pd/C in Wasserstoffatmosphäre erhalten werden. Dabei musste jedoch genau auf die Reaktionszeit geachtet werden und statt reinem Methanol wurde eine 1:1 Mischung von Dichlormethan und Methanol als Lösungsmittel verwendet. Die Anwesenheit des Dichlormethans verhinderte eine Überreduktion, bei der ansonsten

3 Ergebnisse und Diskussion

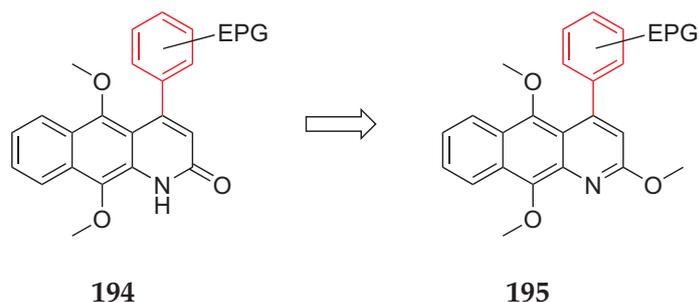


Abbildung 3.55: EPG = *electron pushing group*

der A-Ring vollständig zum Tetrahydropyridin reduziert wird. Alle oben genannten Verbindungen wurden durch Demethylierung der 2-Methoxygruppe in die entsprechenden Azaanthracenone überführt. Außerdem wurden anschließend durch oxidative Demethylierung die 2,5,10-Trionsysteme erhalten. Beide Gruppen wurden in den biologischen Tests auf ihre Zytotoxizität getestet. Die Ergebnisse werden ab Seite 69 diskutiert.

Nach der ersten Runde der Biotests bestand besonderes Interesse an Azaanthracenonen des Typs **194** (Abb. 3.55), wobei EPG einen elektronenschiebenden Substituent darstellt. Diese konnten nach der Kreuzkupplung von **162** mit den Grignardverbindungen durch Demethylierung aus Verbindungen des Typs **195** gewonnen werden. Durch mangankatalysierte Kreuzkupplung wurden die methoxysubstituierten Phenyl-Azaanthracene **196**, **197** und **198** sowie **195** (Abb. 3.54) dargestellt. Um die Gründe für die ungewöhnliche Aktivität dieser elektronenschiebend substituierten Verbindungen ergründen zu können, wurde die Synthese der Thioverbindung **199** und der beiden Amino-funktionalisierten Derivate **200** und **201** durchgeführt. Die Ausbeuten lagen in diesen Fällen zwischen 75% und 92%. Durch Demethylierung mit TMS-I wurden die entsprechenden Azaanthracenone dargestellt.

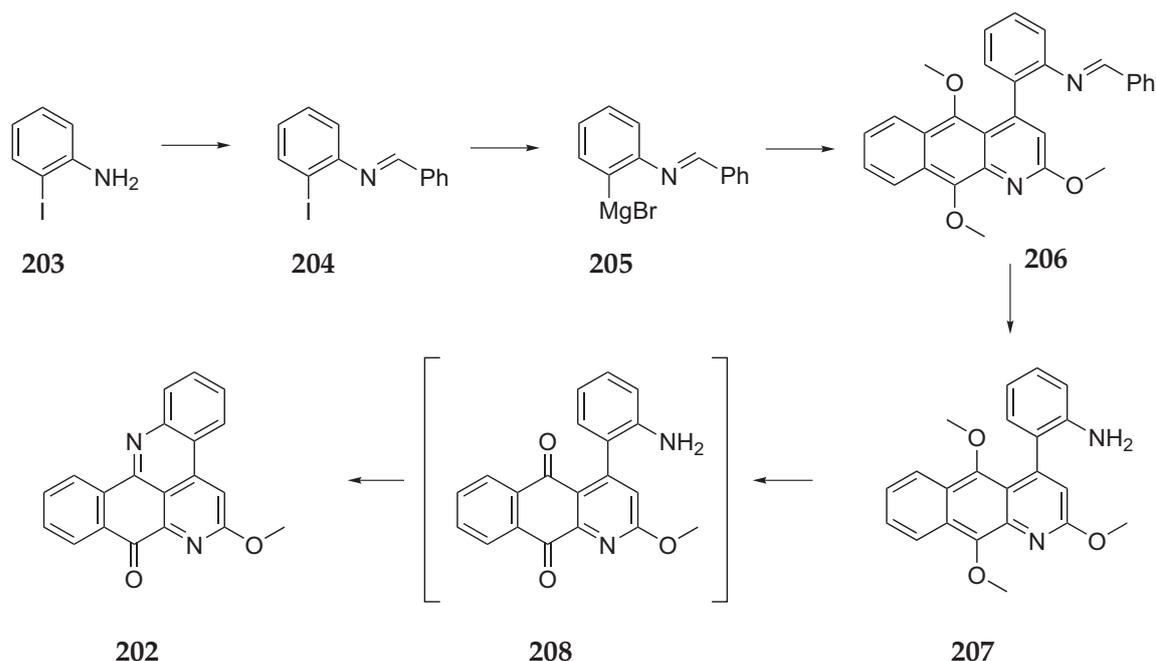


Abbildung 3.56: Synthese von pentazyklischen Azaanthracenonen Bedingungen: Kupplung mit $MnCl_2$ bei $0^\circ C$, Oxidation mit CAN in Acetonitril/ H_2O , 26% über vier Stufen

Durch die mangankatalysierte Kupplung konnte außerdem ein 2-aminosubstituierter Phenylring eingeführt werden, der anschließend zu dem pentazyklischen System **202** umgesetzt wurde. Die größte Schwierigkeit bei dieser Synthese war die Wahl einer geeigneten Schutzgruppe für das Amin. Diese musste die Bedingungen für die Darstellung der Grignardspezies sowie der mangankatalysierten Kupplung überstehen und anschließend unter milden Bedingungen wieder entfernbare sein. Nach Literaturvorschriften⁷⁴ wurde versucht, das Amin mittels einer verbrückten Silylschutzgruppe zu schützen. Diese war jedoch deutlich zu instabil. Außerdem wurde ebenfalls nach einer Literaturvorschrift⁷⁵ versucht, das Amin in Form einer Nitrogruppe einzuführen. Diese Methode war zwar theoretisch durchführbar, jedoch war die entstehende Grignardspezies zu elektronenarm um die mangankatalysierte Kupplung zu ermöglichen. Schließlich führte eine Vorschrift von P. Knochel⁷⁶ zu einer praktikablen Lösung. Aus dem Iodanilin **203** wurde mit Benzaldehyd in Gegenwart von Titan-tetrachlorid in Dichlormethan das hydrolyseempfindliche Imin **204** dargestellt. Durch Transmetallierung mit *iso*-Propylmagnesiumbromid konnte dieses in die Grignardverbindung **205** überführt werden, die nun elektronenreich genug war, um durch Kupplung mit **162** das Imin **206** zu bilden. Bei der wässrigen Aufarbeitung entschützte sich dieses bereits vollständig zu dem Amin **207**. Durch Zugabe von Cerammoniumnitrat zu dem Rohprodukt wurde intermediär das Chinon **208** gebildet, welches innerhalb weniger Minuten zu dem gewünschten Endprodukt **202** zyklisierte. Die Ausbeute über vier Stufen betrug 26%.

3.1.3.6 Verkürzung der Synthesesequenz

Im Verlauf der Synthesen ergab sich eine Möglichkeit, die Gesamtzahl der Reaktionsschritte um zwei Stufen zu verkürzen. Analog einer Vorschrift von Azizian *et al.*⁷⁷⁻⁷⁹ wurde das Hydrochlorid des **151** (Abb. 3.57) direkt mit einem Überschuss von Malonsäure und Phosphoroxychlorid zum Rückfluss erhitzt. Die Ausbeute an Verbindung **150** betrug 52%.

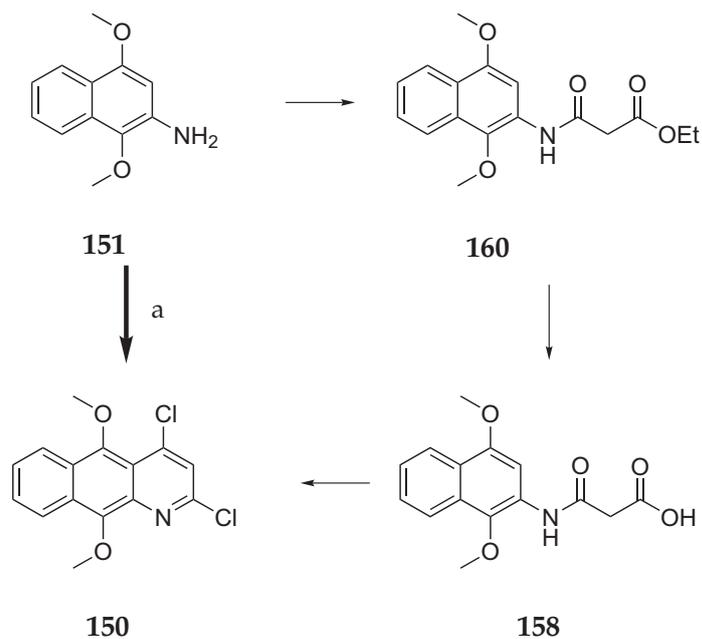


Abbildung 3.57: Verkürzung der Reaktionssequenz um zwei Stufen
Bedingungen: a) $POCl_3$, Malonsäure, *rf*, 52%

Wenn der längere Weg über **160** und **158** gewählt wurde, betrug die Ausbeute über drei Stufen mit Neutralisation des Hydrochlorids 55%. Rechnet man die Arbeitszeit und dem Materialaufwand hinzu, so ist diese Verkürzung der Synthese sicherlich lohnenswert.

3.1.3.7 Synthese von Sampanginen

Die Möglichkeit 4-Methylazaanthracenone darzustellen, eröffnet gleichzeitig auch Wege zur Synthese von Sampanginen (siehe Seite 7). Analog einiger Literaturvorschriften⁸⁰⁻⁸² wurde aus **209** durch Umsetzung mit Dimethylformamiddiethylacetal das Intermediat **210** erhalten. Durch Kochen in Ethanol mit Ammoniumchlorid konnte das Zyklisierungsprodukt 2-Methoxysampangin (**211**) dargestellt werden.

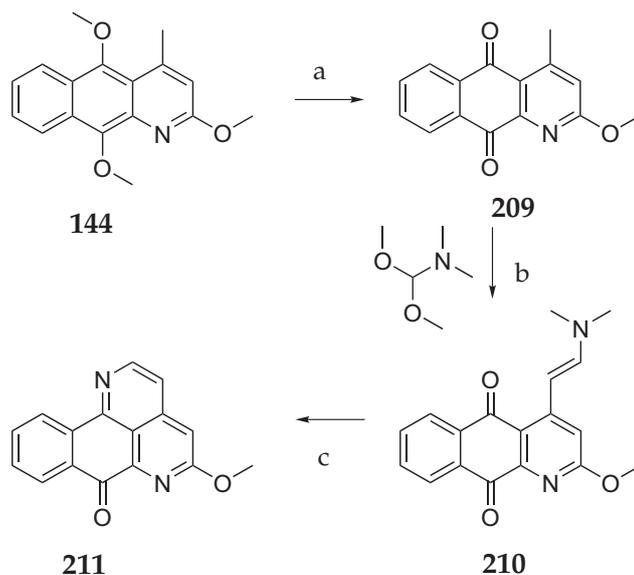


Abbildung 3.58: Darstellung von 2-Methoxysampangin Bedingungen: *a)* CAN, Acetonitril/ H_2O , *b)* DMF-DEA, DMF, *rf* *c)* NH_4Cl , Essigsäure, 36% über drei Stufen

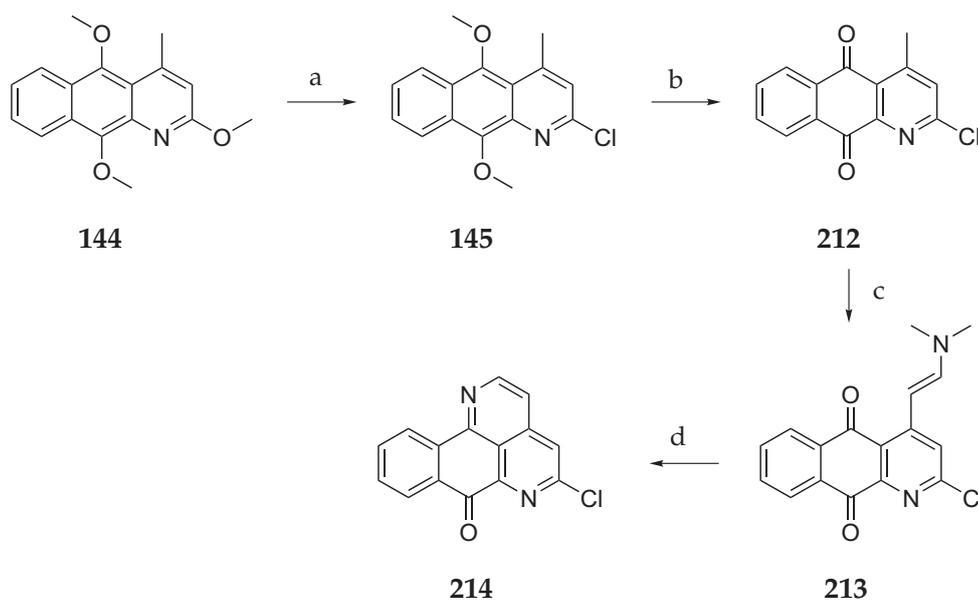


Abbildung 3.59: Darstellung von 2-Chlorsampangin. Bedingungen: *a)* $POCl_3$, *rf*, 91% *b)* CAN, Acetonitril/ H_2O , *c)* DMF-DEA, DMF, *rf* *d)* NH_4Cl , Essigsäure, 29% über drei Stufen

Wenn zunächst die 2-Methoxygruppe mittels Phosphoroxychlorid durch Chlor substituiert (145) wurde, konnte nach einer analogen Verfahrensweise über die Zwischenprodukte 212 und 213 das 2-Chlorosampangin 214 dargestellt werden. Im Fall des 2-Chlorosampangins betrug die Ausbeute einschließlich der oxidativen Demethylierung über drei Stufen 23% während die Ausbeute des 2-Methoxysampangins 36% war.

3.1.3.8 Nitrierung versus oxidative Demethylierung

Die Nitrierung von **144** in Dichlormethan führte nicht zu der erwünschten Nitroverbindung. Durch die stattdessen erhaltenen Produkte ist jedoch ein besseres Verständnis des Reaktionsmechanismus der Reaktion von Salpetersäure mit Hydrochinondimethylethern möglich. Die Reaktion wurde nach derselben Methode wie die Nitrierung von Dimethoxynaphthalin auf Seite 41 durchgeführt. Dabei wurde ein Gemisch der beiden Verbindungen **215** und **216** erhalten. Zwei Punkte sind hierbei bemerkenswert. Erstens stellt sich die Frage warum in Verbindung **216** eine zusätzliche Methoxygruppe am C-5 vorhanden ist und zweitens warum nicht auch das Isomer dieser Verbindung entsteht, bei dem sich das Methylacetal an Position 10 befinden.

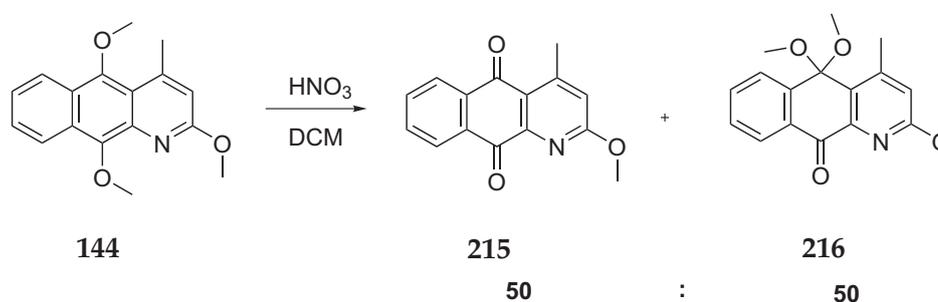


Abbildung 3.60: Produkte der Umsetzung von **144** mit Salpetersäure in Dichlormethan

Wie bereits zuvor auf Seite 41 beschrieben, neigt Salpetersäure dazu, hochsubstituierte Hydrochinondimethylether zu demethylieren. Wenn in der Reaktionslösung Wasser zugegen ist, läuft diese Reaktion in jedem Fall bis zum Chinon ab. In diesem Fall war der Angriff von Wasser offensichtlich nur teilweise möglich, sodass zur Hälfte das Produkt **216** (Abb. 3.61) entstand.

Da das Dichlormethan vor der Reaktion nicht speziell getrocknet wurde, war sicherlich etwas Wasser vorhanden, welches die Demethylierung ermöglichte. Pro Mol entstehendem Chinon entstanden auch zwei Mol Methanol, da beim Angriff von Wasser die Methylgruppe auf dieses übertragen wurde. Daher nahm im Laufe der Reaktion die Konzentration an Wasser ab während der Anteil des Methanols anstieg. Somit bestand bei den späteren Demethylierungen eine Konkurrenz zwischen dem Angriff von Wasser und Methanol, die sich zunehmend zugunsten des Methanols verschob. Eine Übersicht über Möglichkeiten des Angriffs dieser beiden Nucleophile im Verlauf der Reaktion ist in Abb. 3.61 dargestellt. Selbstverständlich könnte das Nitroniumion auch an der C-5 Position angreifen, wodurch die Reaktion umgekehrt ablaufen würde. Allerdings ist nicht auf den ersten Blick zu erkennen, warum nur das Produkt **216** ohne sein Isomer entsteht, wenn dieser Angriff von

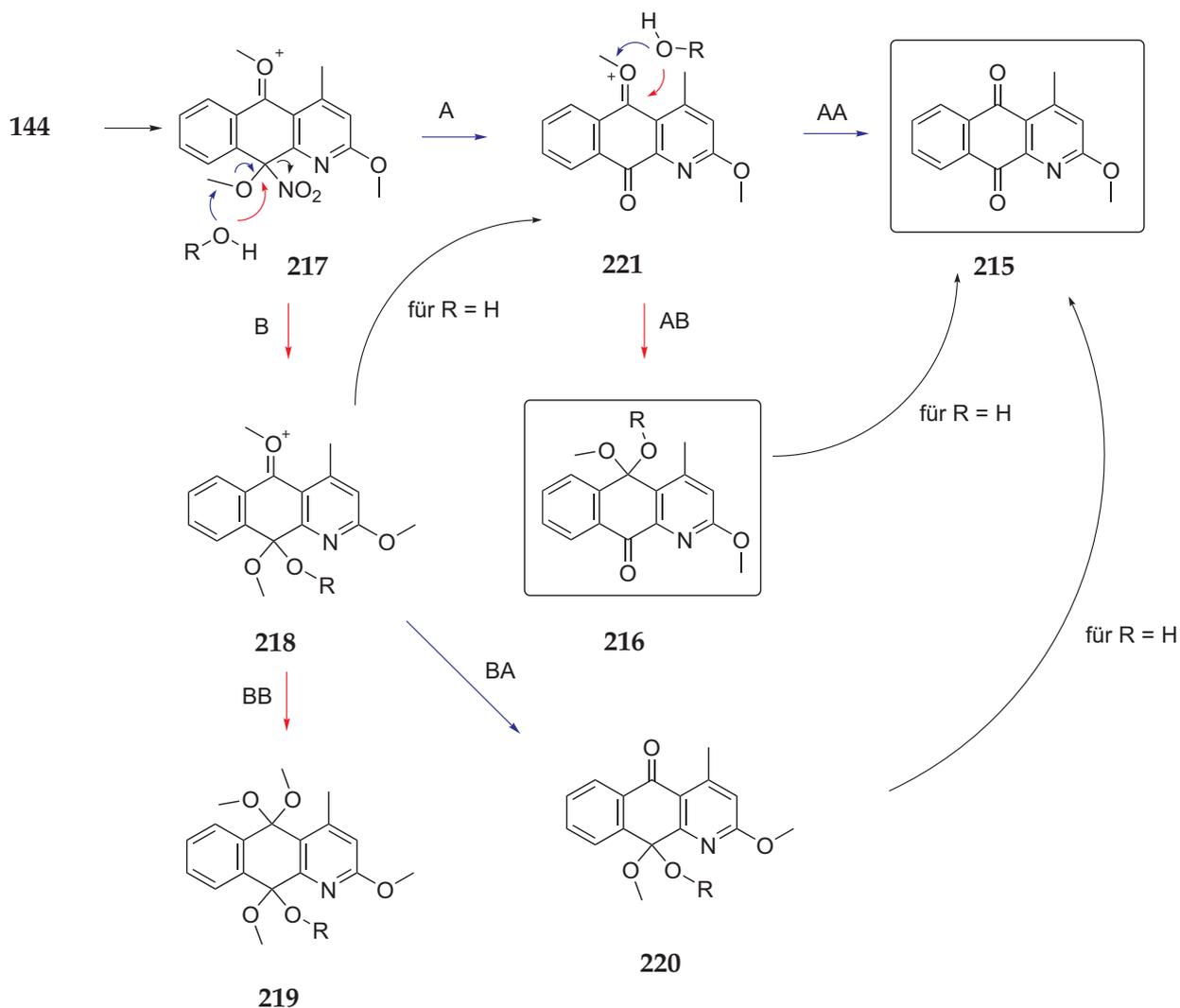


Abbildung 3.61: Postulierter Mechanismus der Umsetzung von 144 mit Salpetersäure

beiden Seiten geschieht. Das in Abbildung 3.61 dargestellte Zwischenprodukt 217 erscheint wahrscheinlicher, da es infolge der Koordination des Nitroniumions an den benachbarten Stickstoff an der Position 1 entstehen kann. Es besteht ein grundlegender Unterschied, ob das Nucleophil (d.h. Wasser oder Methanol) am Grundgerüst oder an der Methylgruppe der 5- bzw. 10-Methoxygruppe angreift. Geschieht der Angriff an der Methylgruppe, so ist das Produkt unabhängig davon, ob Wasser oder Methanol angreift. Beim Angriff am Grundgerüst entsteht mit Wasser dasselbe Produkt, während der Angriff von Methanol zu einem anderen Produkt führt. Falls in beiden Fällen Methanol am Grundgerüst angreift, entsteht aus 217 erst 218 und später 219. Beim zweifachen Angriff von Wasser entsteht über 217 das Chinon 215. Wenn erst Wasser und dann Methanol, oder umgekehrt, angreifen bilden sich über die Wege AB bzw. BA die Verbindungen 216 bzw. 220.

3 Ergebnisse und Diskussion

Die Tatsache, dass nur **215** und **216** entstehen ist ein Hinweis darauf, dass in Verbindung **217** der Angriff des Nucleophils an der Methylgruppe erfolgt. Dies ist nicht unerwartet, da das C-10 in diesem Fall ein quaternärer Kohlenstoff ist, der somit sterisch stark abgeschirmt ist. In dem Folgeprodukt **221** scheint dagegen aufgrund des geringeren sterischen Anspruchs der Methylgruppe und der Planarität des Systems ein Angriff am Grundgerüst erleichtert zu sein. Der hohe Anteil der Verbindung **216** deutet zudem darauf hin, dass hier ausschließlich ein Angriff am C-5 des Grundgerüsts erfolgt. Bei den beiden konkurrierenden Reaktionen handelt sich um eine S_N2 - und um eine Additionsreaktion. Vermutlich ist die Addition in diesem Fall schneller, da die S_N2 -Reaktion eine räumliche Umordnung an der Methylgruppe erfordern würde.

3.1.3.9 Synthese von 3-Methoxymarcanin **222**

Einige natürliche Azaanthracenone wie Marcanin B, C und D sowie Dielsichinon enthalten eine 3-Methoxygruppe. Um den Effekt dieser Gruppe auf die biologischen Eigenschaften beurteilen zu können, wurde eine Synthese der Verbindung **222** entwickelt. Das Benzochinolin **193** konnte mit LDA an der 3-Position *ortho*-lithiiert und anschließend mit Borsäuretriisopropylester zu **223** umgesetzt werden. Durch Reaktion mit Wasserstoffperoxid bildete sich das Phenol **224**, welches mit Natriumhydrid und Methyljodid in **225** überführt werden konnte.

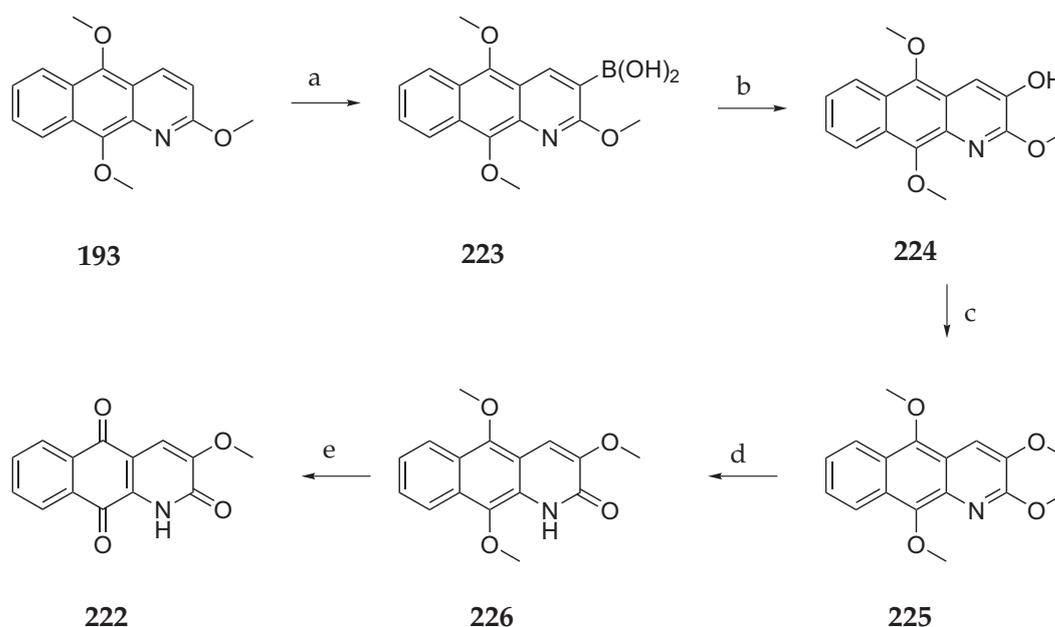


Abbildung 3.62: Darstellung von 3-Methoxyazaanthracenonen. Bedingungen: **a)** LDA, B(O-*i*-Pr)₃, -78 °C **b)** NH₄Cl, H₂O₂, Et₂O, rt **c)** MeI, NaH, THF, DMF, rt, 63% über drei Stufen **d)** TMS-Cl, NaI, Acetonitril, rt, 86% **e)** CAN, Acetonitril, H₂O, rt, 78%

Die beiden Azaanthracenone **226** und **222** wurden durch Demethylierung mit TMS-I und CAN erhalten. Darüberhinaus ermöglicht dieser Reaktionszyklus eine Suzuki-Kupplung von **223** mit beliebigen bromierten aromatischen Verbindungen. Dadurch könnten zukünftig auch Azaanthracenone dargestellt werden, die über die anderen Synthesewege nicht zugänglich sind.

3.1.4 Zwischenbilanz

Bis zu diesem Zeitpunkt war das Ziel der Synthesen hauptsächlich die Darstellung einer möglichst großen Bandbreite potentiell aktiver Azaanthracenonen. Mit den wachsenden Erkenntnissen aus den biologischen Tests änderte sich dieser Ansatz im Verlauf der Arbeit. Da bereits hochaktive Verbindungen identifiziert wurden, verschob sich das Interesse in Richtung der Aufklärung von Struktur-Wirkungsbeziehungen. Daher bestand die Notwendigkeit, auch Verbindungen darzustellen, die im eigentlichen Sinne nicht zur Klasse der Azaanthracenone gehören. Im folgenden Abschnitt werden diese Synthesen beschrieben. Die Gründe, warum genau diese Zielverbindungen ausgewählt wurden, finden sich in der Diskussion der biologischen Eigenschaften ab Seite 69. Die erhaltenen Struktur-Wirkungsbeziehungen werden ebenfalls dort diskutiert.

3.1.5 Weiterführende Synthesen

In diesem Unterkapitel werden die Synthesen der Verbindungen aus Abb. 3.63 und 3.64 diskutiert, von denen bislang nur **227** in der Literatur bekannt war.

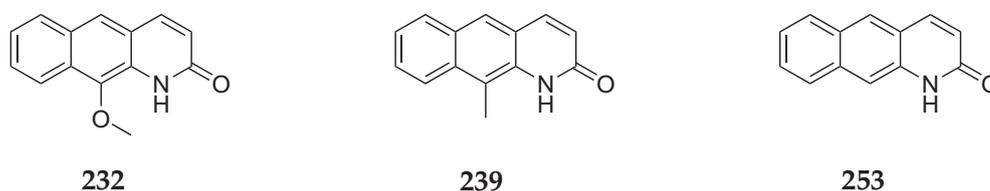


Abbildung 3.63: Dargestellte Derivate von **228**

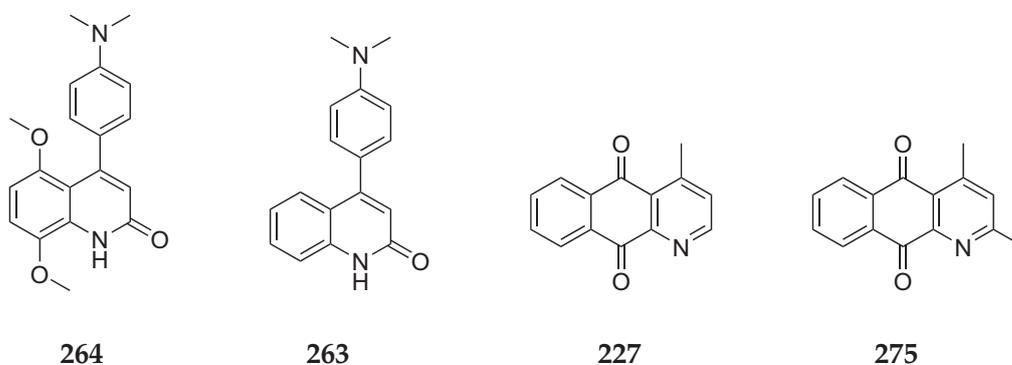


Abbildung 3.64: Weitere Derivate, deren Synthesen hier beschrieben werden

3.1.5.1 10-Methoxyazaanthracenon

Zur Darstellung der 10-Methoxyazaanthracenone wurde ein ähnlicher Ansatz gewählt, wie er auch bei der Synthese der 9-*H*-Azaanthracenone zum Einsatz kam. Dazu wurde von der käuflich erwerblichen Verbindung **229** (Abb. 3.65) ausgegangen. Diese wurde nach einer Vorschrift von Toja und Trani⁸³ zu **230** methyliert und anschließend die Nitrofunktionalität mit Palladium auf Aktivkohle in einer Wasserstoffatmosphäre zum Amin **231** reduziert.

Mit diesem Amin konnte nach den schon zuvor eingesetzten Methoden der Ringschluss vorbereitet werden. Dazu wurde das Amin mit einem Überschuss an Malonsäurediethylester umgesetzt und die Verbindung **235** erhalten. Die Hydrolyse mit verdünnter Natronlauge ergab die Carbonsäure **236**, die in Gegenwart von Phosphoroxychlorid zu **233** zyklisiert werden konnte. Die Ausbeuten dieser Zyklisierung lagen mit 26% weit unter den Ausbeuten, die bei der entsprechenden Dimethoxyverbindung (Seite 44) erhalten wurden. Diese

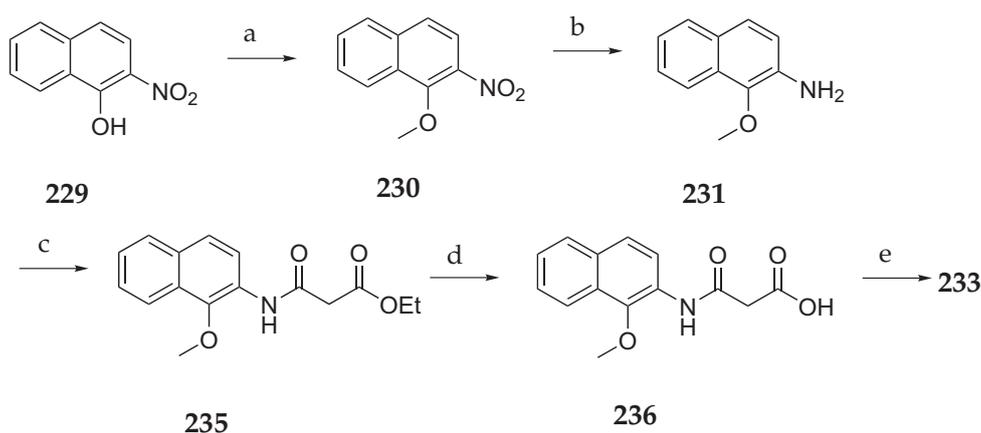


Abbildung 3.65: Erste Schritte zur Darstellung von **232**. Bedingungen: *a)* Me_2SO_4 , KOH , THF
b) Pd/C , MeOH , THF , H_2 , 85% *c)* Malonsäurediethylester, 140°C , 89% *d)* 5% aq. NaOH , 55°C , 92%
e) POCl_3 , rf, 26%

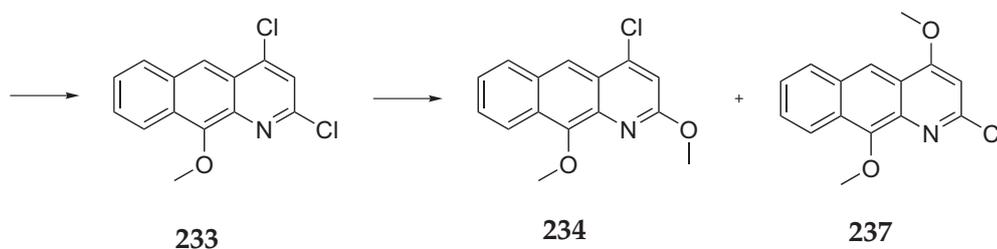


Abbildung 3.66: Regioselektivität der Methoxylierung von **233**
 Bedingungen: *a)* NaOMe , THF , MeOH , 44% **234**

Tatsache lässt sich durch die fehlende 5-Methoxygruppe erklären, welche zuvor Elektrophilendichte an die benachbarte Position abgegeben hatte. Die hier noch verbleibende 10-Methoxygruppe ist in *meta*-Position zu dem Zentrum, welches durch einen nucleophilen Angriff den Ringschluss durchführen muss und kann daher nur wenig zu dessen Aktivierung beitragen.

Die Methoxylierung von **233** (Abb. 3.66) ergab ein Gemisch der Isomeren **234** und **237** im Verhältnis von 60:40. Außerdem entstand eine geringe Menge an dimethoxyliertem Produkt. Auf dieser Stufe war eine Unterscheidung der beiden Isomere mittels NMR oder GC-MS nicht möglich. Daher wurde das Isomer, welches nach den Erfahrungswerten von ähnlichen Umsetzungen anhand der R_f -Werte der Dünnschichtchromatographie identifiziert wurde in der nächsten Stufe eingesetzt. In allen ähnlichen Methoxylierungen lag dieser Wert für das 2-Methoxyprodukt wesentlich höher als der des 4-Methoxyisomers.

Die Verbindung **234** wurde durch Reduktion mit Palladium auf Aktivkohle unter Wasserstoff zu **238** reduziert. Auch hier wurde dem Methanol wieder Dichlormethan zugesetzt, um eine

3 Ergebnisse und Diskussion

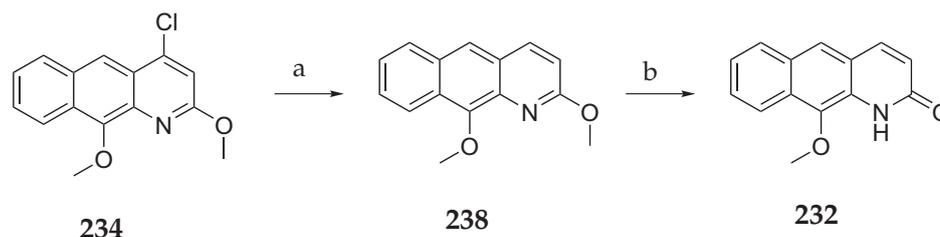
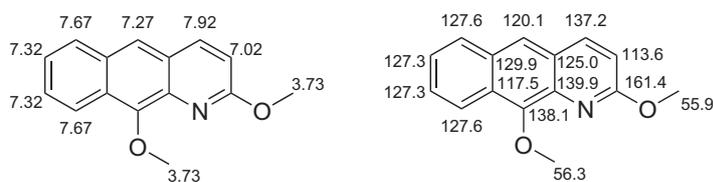


Abbildung 3.67: Abschluss der Synthese des Azaanthracenons **232**. Bedingungen:
a) Pd/C, DCM, THF, H₂, 80% b) TMS-Cl, NaI, Acetonitril, 83%

Überreduktion des A-Rings zum Tetrahydropyridin zu verhindern. Auf dieser Stufe konnte anhand mehrdimensionaler NMR-Methoden leicht unterschieden werden, ob auf der vorigen Stufe das richtige Isomer ausgewählt wurde. Die Zuordnung der Protonen zu den direkt benachbarten Kohlenstoffkernen wurde durch HSQC erreicht. Mittels COSY wurden Interaktionen zwischen den Protonen an C-3 mit C-4 sowie Interaktionen zwischen den Protonen an C-6, C-7, C-8 und C-9 sichtbar. Das Proton an C-5 im B-Ring zeigte keine Interaktionen mit anderen Protonen, welches daher als Singulett zu sehen war.



Durch Demethylierung von **238** mit TMS-I wurde das gewünschte Azaanthracenon **232** erhalten. Auch hier wurden weitreichende NMR-Untersuchungen durchgeführt, um sicherzustellen, dass die Struktur tatsächlich mit der beabsichtigten Verbindung übereinstimmt.

3.1.5.2 10-Methylazaanthracenon

Die Darstellung von 10-Methylazaanthracenon **239** entspricht im Wesentlichen der Methode zur Darstellung von 10-Methoxyazaanthracenon. Jedoch waren hier zehn Stufen anstatt sieben bis zum Endprodukt erforderlich. Nach der Vorschrift von Gassman und Schenk⁸⁴ konnte aus 1-Methylnaphthalin **240** (Abb. 3.69) über **241** und **242** das Nitronaphthalin **243** dargestellt werden.

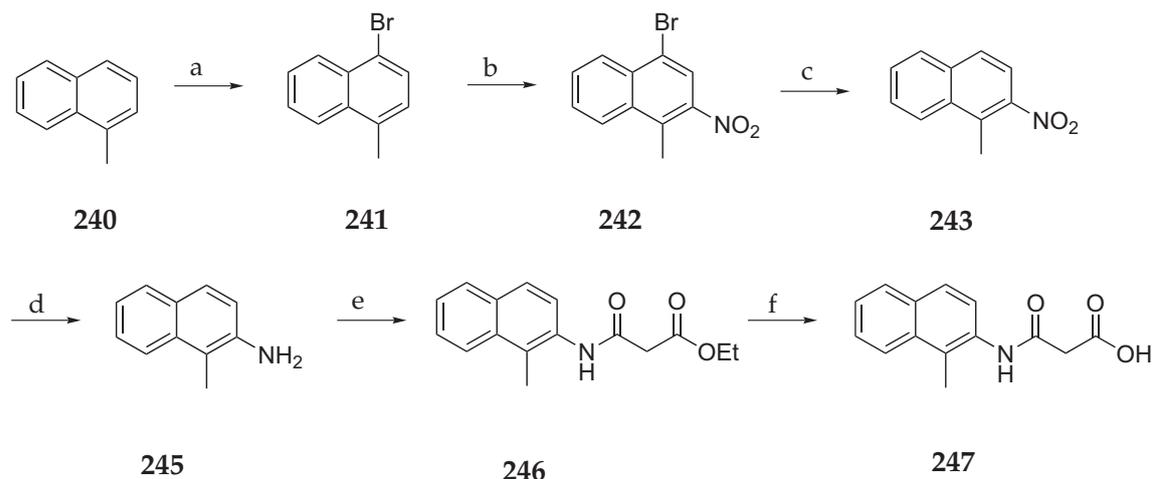


Abbildung 3.69: Erste Schritte zur Darstellung von **239**. Bedingungen: *a)* Br_2 , $CHCl_3$, *rt* *b)* $HNO_3:H_2SO_4$ 2:3, $5^\circ C$ *c)* Cu_2O , Ac_2O , Pyridin, *rf*, 69% *d)* Pd/C , THF, MeOH H_2 , 80%, *e)* Malonsäurediethylester, $140^\circ C$, 90% über zwei Stufen *f)* 5% aq. NaOH, $55^\circ C$, 89%

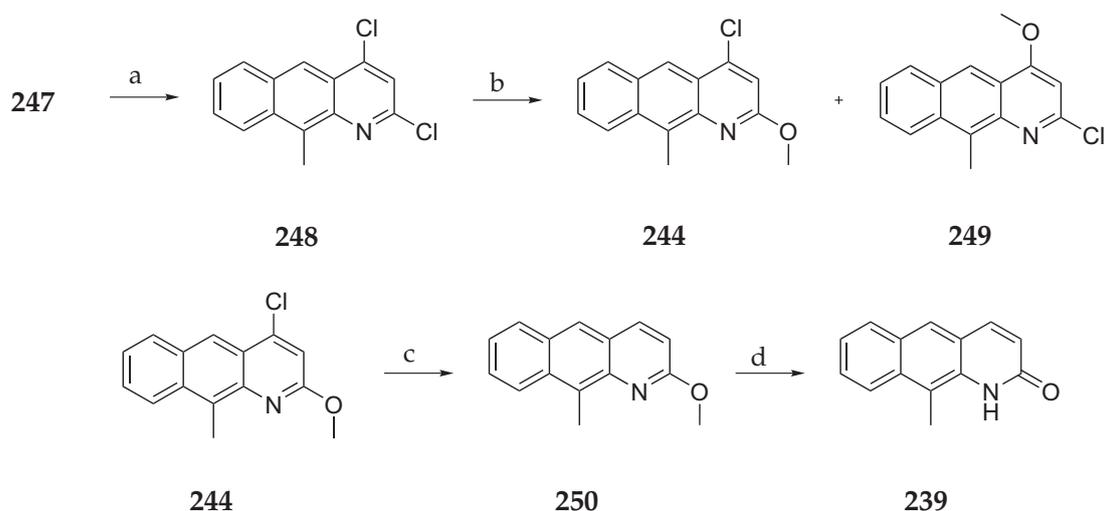


Abbildung 3.70: Abschluss der Synthese des Azaanthracenons **239**. Bedingungen: *a)* $POCl_3$, *rf*, 12% *b)* NaOMe, THF, MeOH, 57% **244** *c)* Pd/C , DCM, THF, H_2 , 70% *d)* TMS-Cl, NaI, Acetonitril, 74%

Diese vierstufige Sequenz war notwendig, da ohne die Bromierung der 4-Position die Nitrierung an dieser Stelle erfolgt wäre. Nach der Reduktion zu **245** wurde analog zu der im vorherigen Kapitel beschriebenen Methode fortgefahren. Die Verbindung **246** ergab nach der Hydrolyse die Carbonsäure **247**, die mit Phosphoroxychlorid zyklisiert werden konnte. Dieser Reaktionsschritt hatte ebenso wie bei dem 10-Methoxyderivat nur eine geringe Ausbeute an **248** von 12%. Diese weitere Verringerung ist auf die Substitution von Methoxy gegen Methyl zurückzuführen, bei der noch weniger Elektronendichte für den nukleophilen Angriff während der Zyklisierung zur Verfügung steht.

3 Ergebnisse und Diskussion

Die Abwesenheit der 5-Methoxygruppe wirkte sich ebenso auf die Selektivität der Methoxylierung aus, die in diesem Fall ein Verhältnis der Isomere **244** zu **249** von 60 zu 40 ergab. Entsprechend der auf Seite 60 dargestellten Synthese von 10-Methoxyanthracenone erfolgte die eindeutige Identifikation des gewünschten Isomers erst nach der Reduktion zu **250** mittels NMR. Durch Demethylierung wurde die Zielverbindung **239** erhalten.

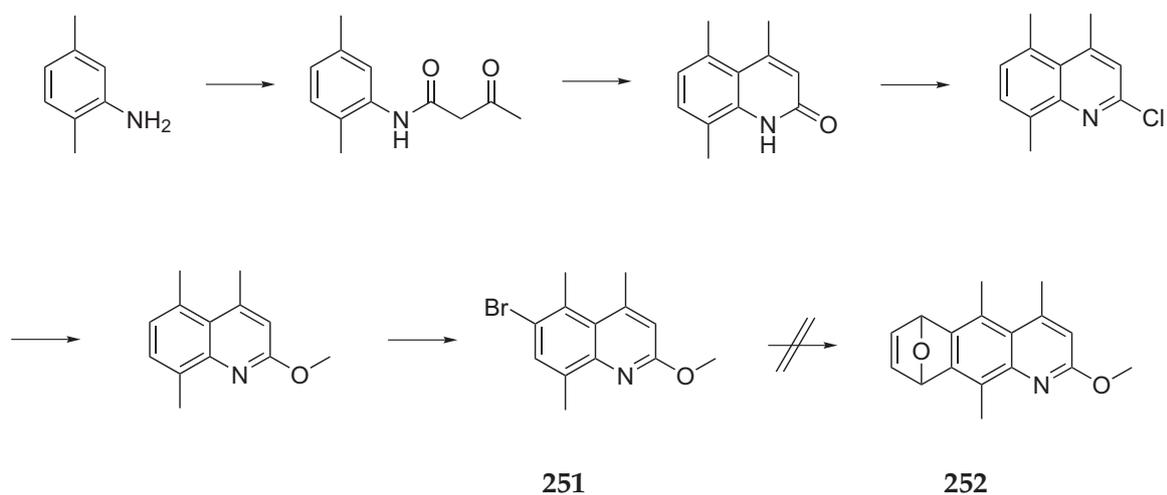


Abbildung 3.71: Versuchte Darstellung von 5,10-Dimethylanthracenonen

Um gegebenenfalls 5,10-Dimethylanthracenone darstellen zu können, wurde untersucht, ob die Diels-Alder Reaktion auch mit dem Substrat **251** durchführbar ist. Dazu wurde diese Verbindung über eine fünfstufige Synthese aus 2,5-Dimethylanilin dargestellt. Weder mit LDA noch mit stärkeren Basen wie KHMDS oder *tert*-Buthyllithium konnte eine Umsetzung zu **252** erhalten werden, da sich ohne Deprotonierung das Arin als Zwischenstufe der Diels-Alder Reaktion nicht bilden konnte.

3.1.5.3 5,10-H-Azaanthracenon

Aufgrund der Ergebnisse der biologischen Evaluierung bestand ein großes Interesse daran, ein Azaanthracenon ohne jegliche Substituenten darstellen zu können. Es wurden einige Synthesestrategien entworfen, die auf den Methoden beruhten, die für die vorherigen Synthesen angewandt wurden. Drei dieser Überlegungen sind in Abb. 3.72 dargestellt. Der Ansatz, die Zielverbindung **253** durch Reduktion aus **254** oder **255** darzustellen wurde mehrfach mit unterschiedlichen Methoden versucht.

Das gewünschte Produkt konnte jedoch in keinem Fall nachgewiesen werden. Der theoretisch denkbare Ansatz einer Synthese aus **256** ist praktisch nicht durchführbar, da die C-1

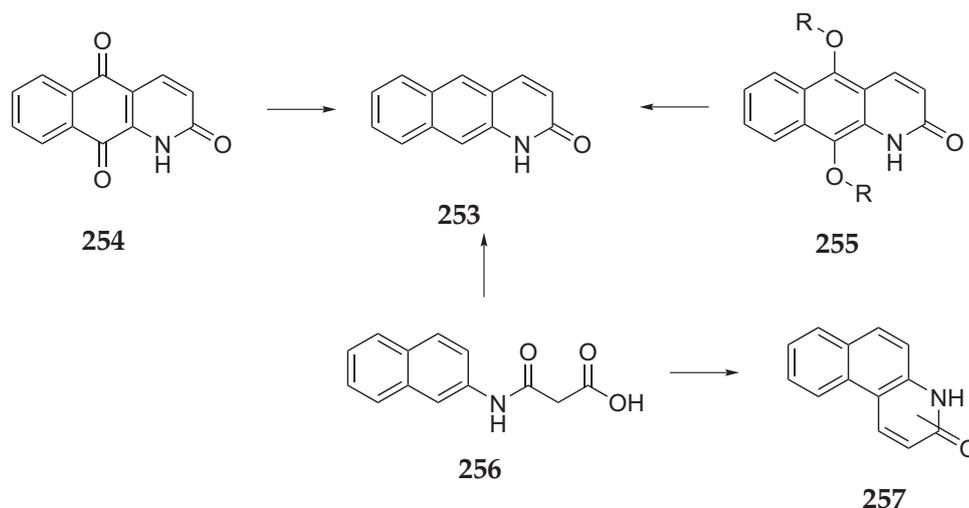


Abbildung 3.72: Theoretisch denkbare Ansätze zur Darstellung von 253. (R = OTs, OMs)

Position deutlicher elektronenreicher als die C-3 Position ist und der nucleophile Angriff im Laufe der Zyklisierung nicht zu **253** sondern zu der Verbindung **257** führt. Selbst wenn dieses Problem vermieden werden könnte, wäre es aufgrund der Ergebnisse aus den Synthesen auf Seite 60 und 62 äußerst unwahrscheinlich, dass das gewünschte Produkt in mehr als 5% Ausbeute erhalten würde. Aus diesen Gründen wurde ein grundlegend unterschiedlicher

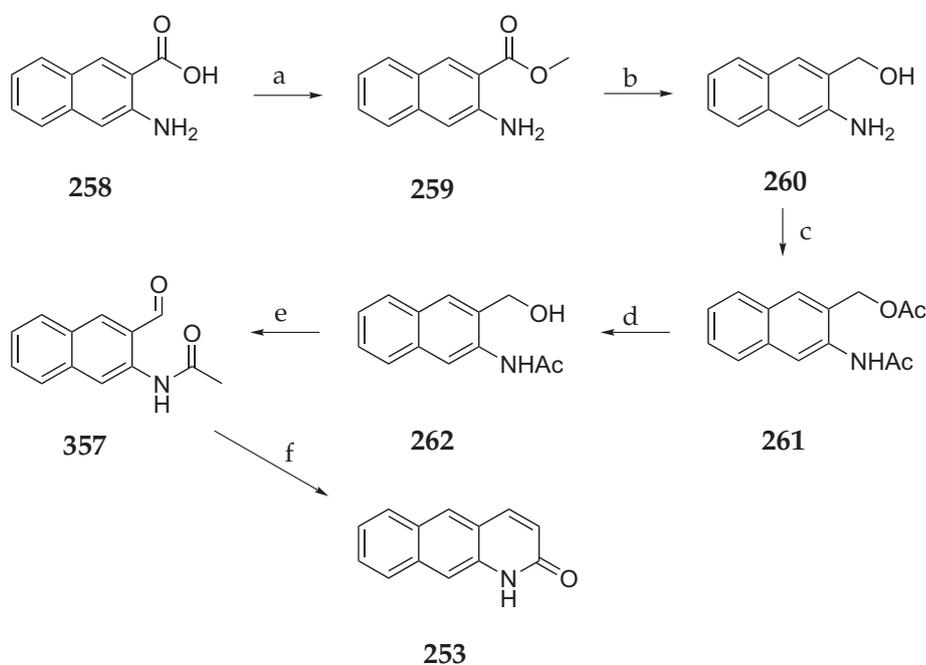


Abbildung 3.73: Erfolgreiche Synthese des Azaanthracenons **253**. Bedingungen: *a)* MeOH, H₂SO₄ *b)* LiAlH₄, THF, 5 °C, 84% über zwei Stufen *c)* Ac₂O, Et₃N, DCM, rt *d)* MeOH, KOH, rt, 85% über zwei Stufen *e)* MnO₂, DCM, rt, 94% *f)* NaOEt, EtOH, rf, 49%

3 Ergebnisse und Diskussion

Synthesepfad entworfen, der von der 2-Amino-naphthalincarbonsäure **258** (Abb. 3.73) ausgeht. Nach einer Vorschrift von Taffarel *et al.*⁸⁵ wurde diese Verbindung in den Methylester **259** überführt und mit Lithiumaluminiumhydrid zu **260** reduziert. Anschließend wurde mit Essigsäureanhydrid zu **261** umgesetzt, wobei verständlicherweise auch der primäre Alkohol acyliert wurde. Dieser Ester konnte jedoch durch Rühren in Methanol mit Kaliumcarbonat selektiv gespalten werden. Der Alkohol **262** wurde mit aktiviertem Mangandioxid zum Aldehyd oxidiert. Der Ringschluss zum Endprodukt **253** wurde mit mehreren Basen getestet. Mit Caesiumcarbonat konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden. Mit Kalium-*tert*-butanolat, Natriummethanolat und Natriummethanolat wurden Ausbeuten zwischen 30% und 50% erhalten, wobei Natriumethanolat die besten Ergebnisse erbrachte.

3.1.5.4 Bizyklen mit Phenylsubstitution

Um die Gründe für die hohe Zytotoxizität von *para*-Dimethylaminophenylsubstituierten Azaanthracenonen zu untersuchen, wurden die beiden Derivate **263** und **264** dargestellt.

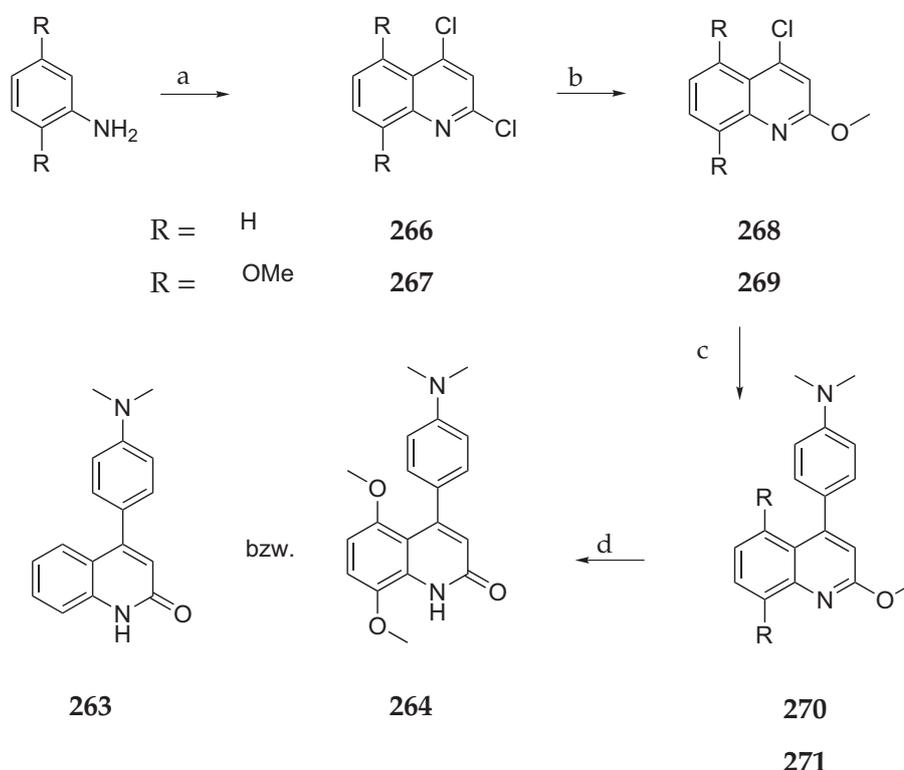


Abbildung 3.74: Darstellung von bicyclischen Derivaten der Verbindung **265**. Bedingungen: *a*) POCl_3 , *rt*, 55% bzw. 53% *b*) NaOMe , *THF*, *MeOH*, 81% bzw. 90% *c*) $\text{Me}_2\text{NPhMgCl}$, MnCl_2 , *THF*, *rt*, 52% bzw. 18% *d*) CAN , *Acetonitril*, H_2O , 84% bzw. 83%

Diese zeichnen sich durch die Abwesenheit des C-Rings und im Fall des **263** auch der beiden Methoxygruppen aus. Der Ringschluss mit Malonsäure und Phosphoroxychlorid ergab die Dichlorchinoline **266** und **267**, die durch Dehalomethoxylierung in die Verbindungen **268** und **269** überführt wurden. Bei der mangankatalysierten Kupplung mit *N,N*-Dimethylaminophenyl-magnesiumbromid wurden die Produkte **270** und **271** erhalten. Diese konnten durch Demethylierung mit TMS-I in die gewünschten Zielverbindungen **263** und **264** umgewandelt werden, die in den biologischen Tests eingesetzt wurden.

3.1.5.5 2-Deoxy-Marcanin (**272**)

Um in den biologischen Tests beurteilen zu können, welchen Einfluss die 2-Oxo, 2-Methoxy und 2-Chlor-Substituenten gegenüber den unsubstituierten Analoga haben, wurde nach einer Vorschrift von Bracher und Avendano^{80,86} der Naturstoff Cleistopholin **272** dargestellt. Diese einstufige Synthese geht von den Edukten Naphthochinon und dem Hydrazon **273** aus. Im ersten Schritt wird das Intermediat **274** gebildet, welches durch Oxidation mit Luft-sauerstoff in den Naturstoff übergeht.

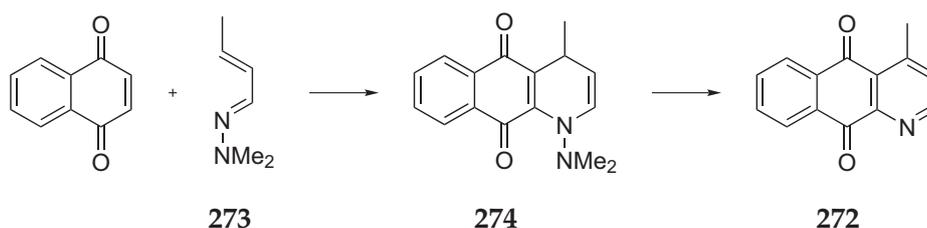


Abbildung 3.75: Diels-Alder Reaktion zur Darstellung von **272**

Darüberhinaus sollte als Vergleichssubstanz ein Azaanthracen mit einer 2-Methylgruppe wie **275** dargestellt werden, von denen zuvor keine Derivate bekannt waren. Sie konnte durch mangankatalysierte Reaktion von **145** mit Methylmagnesiumchlorid und anschließende oxidative Demethylierung der Verbindung **276** mit CAN dargestellt werden.

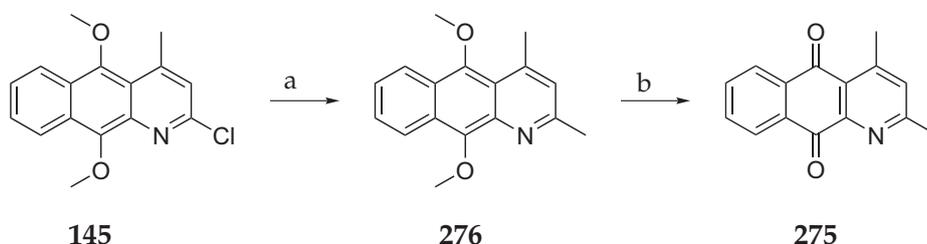


Abbildung 3.76: Darstellung eines 2,4-Dimethyl-substituierten Azaanthracens. Bedingungen: a) MeMgCl, MnCl₂, THF, rt b) CAN, Acetonitril, H₂O, 74% über zwei Stufen

3.1.5.6 2-Amino-Marcanin (277)

Von der biologischen Aktivität eines 2-Aminomarcanins war zuvor ebenfalls nichts bekannt. Daher wurde ein Vertreter dieser Verbindungsklasse ausgehend von **145** dargestellt. Durch Umsetzung mit einem Überschuss von Methoxyethylamin in der Mikrowelle wurde die Verbindung **278** erhalten. Die oxidative Demethylierung führte in guten Ausbeuten zum gewünschten Produkt **277**.

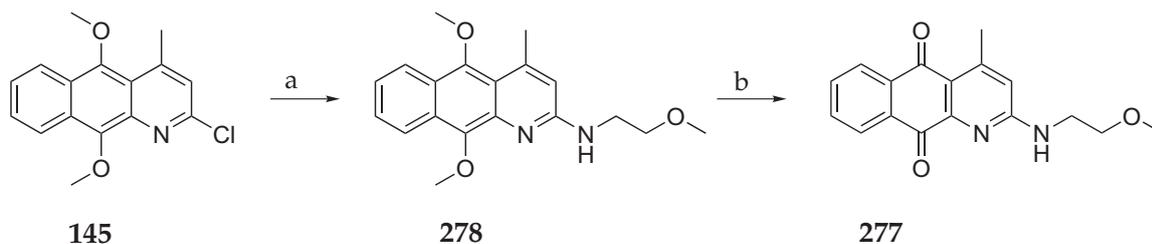


Abbildung 3.77: Synthese eines 2-Aminozaanthracens. Bedingungen: *a)* MeOC₂H₂NH₄, *rf*, 82%
b) CAN, Acetonitril, H₂O, 63%

3.2 Biotests

3.2.1 Einführung

Die biologischen Tests wurden zum größten Teil durch Malin Bein in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Alexander Bürkle im Fachbereich Biologie an der Universität Konstanz durchgeführt. Es standen die beiden menschlichen Tumorzelllinien Hela S3 und Hep G2 zur Verfügung.

Um die Ergebnisse der Zytotoxizitätstests standardisieren und vergleichen zu können, wurden zwei bekannte Vergleichsverbindungen ebenfalls gemessen. Cis-Platin wurde zur Qualitätskontrolle der Zellen regelmäßig in den Tests eingesetzt. Die Wirkung von Doxorubicin wurde mehrmals gegen beide Zellen getestet.

Um zuverlässige Testergebnisse zu erhalten, musste auch bekannt sein, in welchen Mengen Dimethylsulfoxid (DMSO) im Medium vorhanden sein durfte, ohne dass dieses selbst eine zytotoxische Wirkung zeigte. Dazu wurde eine Verdünnungsreihe von DMSO in Wasser angefertigt und gegen beide Zelltypen gemessen. Dabei zeigte sich, dass bei Hela Zellen bis zu 0.2 Vol% und gegen Hep Zellen bis zu 0.5 Vol% DMSO zu keiner messbaren Beeinträchtigung des Zellwachstums führten.

3.2.2 Vortests

Um einen Überblick über die Aktivitäten der erhaltenen Substanzklassen zu bekommen, wurden zunächst Tests mit Substanzen durchgeführt, die in den Synthesen der Azaantracene als Zwischen- oder Endstufen erhalten wurden. Das Diels Alder Produkt **100** zeigte auch bei Konzentrationen von über 200 μM keine messbare Aktivität. Ebenso verhielt es sich mit dem Phenol **78**, der permethylierten Verbindung **79** und dem Chinon **80**. Das Azaantracenenon **81** war gegen Hela S3 inaktiv, jedoch wurde gegen Hep G2 eine Aktivität von etwa 20 μM registriert. Wie aus den biologischen Daten der Naturstoffe zu erwarten, war die Aktivität der Trionverbindung **82** gegen beide Zelltypen mit etwa 50 bzw. 80 μM am höchsten.

3 Ergebnisse und Diskussion

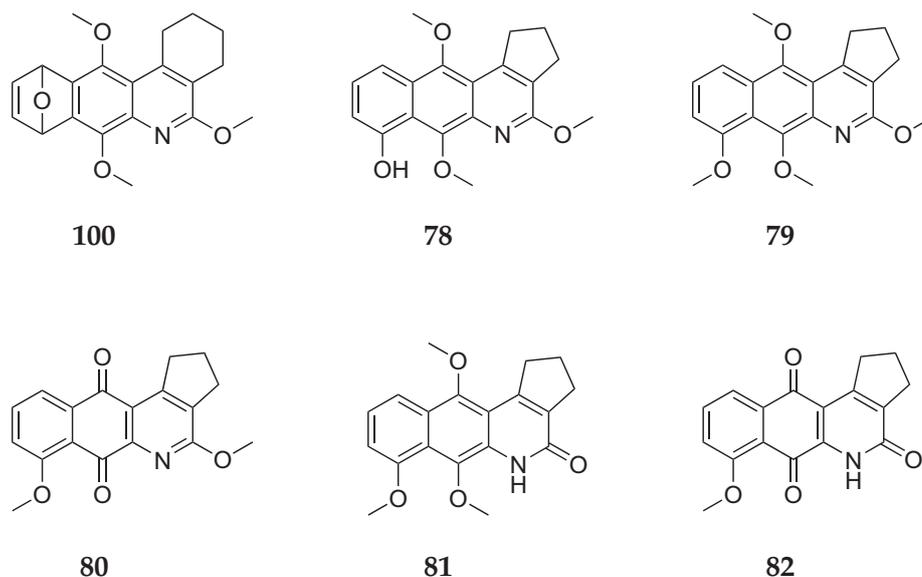


Abbildung 3.78: Verbindungen der ersten Testreihe

3.2.2.1 Untersuchung der minimalen Strukturanforderungen

Um festzutellen, welche Strukturelemente der Azaanthracenone für deren Aktivität von Bedeutung sind, wurden die folgenden Verbindungen ebenfalls in den Schnelltests getestet.

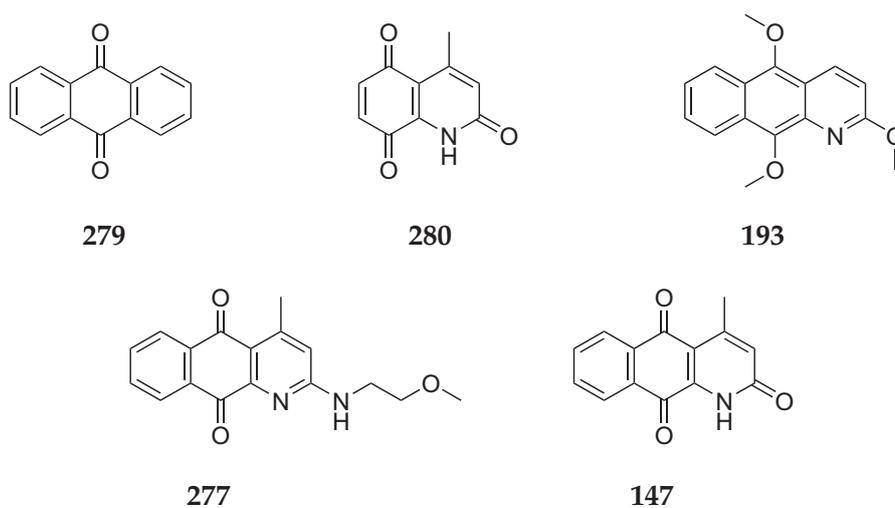


Abbildung 3.79: Vergleich der Aktivitäten von Verbindungen mit ähnlichen Strukturelementen wie Marcanin A (147)

		193	279	280			277	147
Hela S3	5 μ M	n.a.	n.a.	n.a.	2 μ M	n.a.	82 \pm 1	
	25 μ M	n.a.	92 \pm 13	n.a.	10 μ M	84 \pm 9	4 \pm 1	
Hep G2	5 μ M	87 \pm 3	n.a.	n.a.	2 μ M	85 \pm 8	81 \pm 3	
	25 μ M	79 \pm 3	n.a.	n.a.	10 μ M	38 \pm 7	30 \pm 2	

Zunächst wurde untersucht, ob das Grundgerüst des Marcanins **147** auch ohne die Lactameinheit aktiv ist. Dazu wurde das Anthrachinon **279** getestet, welches jedoch keine Zytotoxizität aufwies. Daraufhin wurde überprüft, ob der dritte aromatische Ring des Marcanins von Bedeutung ist. Die dazu getestete Verbindung **280** war ebenfalls inaktiv. Damit war offensichtlich, dass sowohl die Lactameinheit als auch das trizyklische System für die zyktotoxische Aktivität notwendig sind. Um diese These zu belegen, wurde die Verbindung **193** auf Zytotoxizität untersucht. Diese Verbindung enthält das trizyklische System und die 1-Azagruppe und zeigte trotzdem keine nennenswerte Aktivität. Abschließend wurde der Einfluss der 2-Oxogruppe im Marcanin A untersucht. Dazu wurde das 2-aminosubstituierte Azanthracenon **277** dargestellt und getestet. Es zeigte sich, dass im Vergleich zu Marcanin A die gute Aktivität gegen Hela-Zellen aufgehoben wurde während sich die vorher mäßige Aktivität des Marcanins gegen Hep-Zellen kaum änderte.

Durch diese Untersuchungen konnte somit gezeigt werden, dass die Aktivität des Marcanin A von drei Strukturelementen abhängt. Diese sind das trizyklische aromatische System, das Lactam in Ring A sowie das Chinon in Ring B.

3.2.3 Schnelltests

Nachdem die ersten Test eine Aktivität belegten, wurde die Synthese vorangetrieben um eine genügend große Bandbreite an Substitutionsmustern zur Verfügung zu stellen. Da die Anzahl dieser Verbindungen für detaillierte Bestimmungen der IC₅₀-Werte deutlich zu hoch war, wurde beschlossen, zunächst alle potentiell aktiven Verbindungen bei zwei festen Konzentrationen gegen beide Tumorzelllinien zu testen. Dazu wurden die Substanzen den drei Gruppen Monoone, Dione und Trione zugeordnet. Die Monoone und Dione wurden bei 5 und 25 μ M gemessen. Bei den Trionen wurde aufgrund der Ergebnisse der Vortests von einer höheren Aktivität ausgegangen, weshalb diese Verbindungen bei 2 und 10 μ M getestet wurden.

3 Ergebnisse und Diskussion

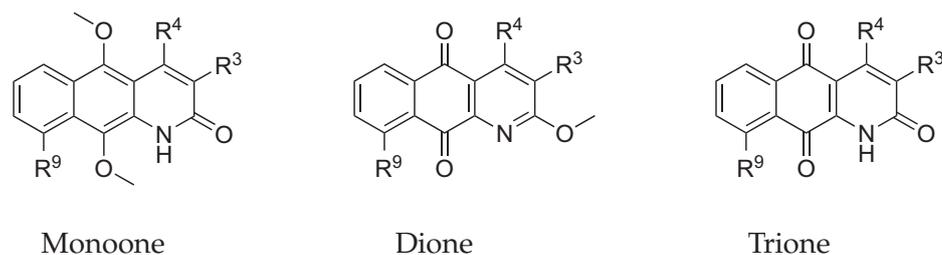


Abbildung 3.80: Einteilung der Azaanthracenone

3.2.3.1 Monoone

Die Monoone zeigten meist nur geringe Aktivitäten gegen Hela und Hep. Je länger die aliphatischen Reste sind, desto geringer war die Aktivität. Bis auf vier Ausnahmen erreichte keine der Verbindungen bei 25 μM ihren IC_{50} -Wert. Die Verbindungen **148** und **89** erreichen zwar eine 50%-ige Abtötung der Krebszellen, jedoch lag der IC_{50} -Wert in beiden Fällen über 5 μM und war daher nur bedingt interessant. Die Verbindung **228** zeigte ein besonders differenziertes Aktivitätsprofil. Gegen Hela-Zellen erreichte sie selbst bei 25 μM noch nicht ihren IC_{50} -Wert, wogegen dieser gegen Hep-Zellen offenbar deutlich besser als 5 μM war. Die Verbindung **281** zeigte keine solche Selektivität. Stattdessen war sie gegen beide Zelltypen äußerst aktiv. Dies war besonders im Vergleich mit den Verbindungen **175** und **282** sehr erstaunlich. Die Werte in den folgenden Tabelle geben jeweils den Prozentsatz der überlebenden Zellen sowie die Standardabweichung an. (n.a. = nicht aktiv)

		65	81	102	148	228	89	121	123
	R3	Ph	<i>c</i> -Pent	<i>c</i> -Hex	H	H	H	Me	Octyl
	R4	H			Me	H	Me	H	H
	R9	MeO	MeO	MeO	H	H	MeO	MeO	MeO
Hela S3	5 μM	n.a.	n.a.	n.a.	95 \pm 7	79 \pm 4	n.a.	n.a.	n.a.
	25 μM	63 \pm 4	n.a.	n.a.	88 \pm 12	73 \pm 5	85 \pm 9	90 \pm 9	n.a.
Hep G2	5 μM	n.a.	n.a.	n.a.	67 \pm 5	33 \pm 1	83 \pm 5	n.a.	n.a.
	25 μM	66 \pm 5	58 \pm 2	n.a.	36 \pm 3	28 \pm 2	37 \pm 1	70 \pm 7	n.a.

		175	282	283	281	122	124	284
	R3	H	H	H	H	<i>i</i> -Prop	<i>n</i> -Prop	H
	R4	Ph	(CF_3) ₂ Ph	Butyl	MeOPh	H	H	<i>i</i> -Prop
	R9	H	H	H	H	MeO	MeO	H
Hela S3	5 μM	n.a.	n.a.	n.a.	10 \pm 1	n.a.	n.a.	n.a.
	25 μM	93 \pm 7	n.a.	93 \pm 7	10 \pm 1	n.a.	n.a.	n.a.
Hep G2	5 μM	n.a.	n.a.	n.a.	22 \pm 2	n.a.	n.a.	n.a.
	25 μM	95 \pm 6	n.a.	86 \pm 9	18 \pm 1	n.a.	95	84 \pm 7

3.2.3.2 Dione

Die Chinonsysteme zeigten fast alle schwache Aktivitäten. Nur bei zwei Verbindungen war keine Aktivität nachweisbar. Allerdings wurde der IC₅₀-Wert bei 25 μ M nur in drei Fällen erreicht und bei 5 μ M sind alle Verbindungen weit davon entfernt. Die Erkenntnisse aus dieser Testreihe führten dazu, dass die Dione bei manchen Substitutionsmustern nicht vollständig dargestellt wurden, da ohnehin keine Aussicht auf Aktivität bestand. Ein therapeutischer Einsatz dieser Substanzklasse ist nach diesen Ergebnissen nicht denkbar.

		64	80	215	285	92	131	286
	R3	Ph	<i>c</i> -Pent	H	H	H	Me	H
	R4	H		Me	H	Me	H	<i>i</i> -Prop
	R9	MeO	MeO	H	H	MeO	MeO	H
Hela S3	5 μ M	91 \pm 4	n.a.	n.a.	94 \pm 7	n.a.	n.a.	n.a.
	25 μ M	42 \pm 2	n.a.	78 \pm 9	33 \pm 3	94 \pm 6	n.a.	n.a.
Hep G2	5 μ M	86 \pm 9	n.a.	83 \pm 3	95 \pm 4	n.a.	95 \pm 8	n.a.
	25 μ M	40 \pm 5	n.a.	66 \pm 4	67 \pm 9	91 \pm 7	92 \pm 6	n.a.
		178	287	288	289	132	134	
	R3	H	H	H	H	<i>i</i> -Prop	<i>n</i> -Prop	
	R4	Ph	(CF ₃) ₂ Ph	Butyl	MeOPh	H	H	
	R9	H	H	H	H	MeO	MeO	
Hela S3	5 μ M	96 \pm 10	94 \pm 10	n.a.	n.a.	91 \pm 9	n.a.	
	25 μ M	91 \pm 11	79 \pm 7	n.a.	n.a.	82 \pm 11	88 \pm 9	
Hep G2	5 μ M	84 \pm 6	86 \pm 1	90 \pm 7	82 \pm 6	81 \pm 3	86 \pm 6	
	25 μ M	80 \pm 7	75 \pm 2	93 \pm 5	82 \pm 4	71 \pm 3	73 \pm 2	

3.2.3.3 Trione

Die Schnelltests der Trione ergaben in den meisten Fällen sehr gute Ergebnisse. Wie oben erwähnt, wurden diese Tests bei 2 und 10 μ M anstatt bei 5 und 25 μ M durchgeführt. Allgemein ist zu sehen, dass eine hohe Aktivität gegen Hep-Zellen deutlich seltener war als gegen Hela-Zellen. Bei 10 μ M wurde der Wert von etwa 5% lebender Zellen bei sieben der 16 Verbindungen erreicht. Im Fall der Hep-Zellen konnte nur die unsubstituierte Verbindung **254** bis zu diesem Wert gelangen. Bei 2 μ M war gegen Hela-Zellen die beiden Verbindungen **254** und **66** am aktivsten, die bei dieser Konzentration beide ihren IC₅₀-Wert erreichten bzw. unterschritten. Gegen Hep-Zellen besitzt bei dieser Konzentration nur **254**

3 Ergebnisse und Diskussion

vergleichbare Aktivität. Die mit Abstand inaktivste Verbindung war **128** mit einem Octylsubstituenten.

		66	82	103	147	254	93	126	290
R3		Ph	<i>c</i> -Pent	<i>c</i> -Hex	H	H	H	Me	H
R4		H			Me	H	Me	H	Cl
R9		MeO	MeO	MeO	H	H	MeO	MeO	H

Hela S3	2 μ M	46 \pm 5	92 \pm 8	n.a.	82 \pm 1	14 \pm 1	90 \pm 9	64 \pm 5	80 \pm 5
	10 μ M	4 \pm 1	83 \pm 9	64 \pm 15	4 \pm 1	4 \pm 1	5 \pm 1	5 \pm 1	27 \pm 3
Hep G2	2 μ M	78 \pm 9	95 \pm 9	n.a.	81 \pm 3	32 \pm 3	77 \pm 6	85 \pm 5	81 \pm 3
	10 μ M	24 \pm 3	91 \pm 6	70 \pm 5	30 \pm 2	4 \pm 1	38 \pm 2	47 \pm 2	39 \pm 3

		128	176	291	292	293	127	129	294
R3		Octyl	H	H	H	H	<i>i</i> -Prop	<i>n</i> -Prop	H
R4		H	Ph	(CF ₃) ₂ Ph	Butyl	MeOPh	H	H	<i>i</i> -Prop
R9		MeO	H	H	H	H	MeO	MeO	H

2 μ M	n.a.	76 \pm 5	66 \pm 6	80 \pm 10	67 \pm 5	62 \pm 6	73 \pm 7	63 \pm 4
10 μ M	94 \pm 3	37 \pm 2	47 \pm 4	58 \pm 5	10 \pm 1	4 \pm 1	14 \pm 1	4 \pm 1
2 μ M	86 \pm 11	n.a.	68 \pm 2	92 \pm 13	n.a.	81 \pm 14	n.a.	91 \pm 5
10 μ M	91 \pm 10	73 \pm 4	56 \pm 6	78 \pm 10	47 \pm 3	40 \pm 6	70 \pm 8	30 \pm 2

3.2.4 Struktur und Aktivität

Aus den Schnelltests lassen sich folgende Gesetzmäßigkeiten ableiten:

1. Trione zeigen tendentiell die besten Aktivitäten
2. Monoone sind in Spezialfällen hochaktiv, im Durchschnitt jedoch weniger aktiv als die Trione
3. Unter den Dionen findet sich trotz der Chinonstruktur keine hohe Aktivität

Innerhalb der Trione lassen sich folgende Trends feststellen:

1. Je geringer der räumliche Anspruch der Substituenten, desto höher die Aktivität
2. Die Aktivitätsunterschiede sind bei Hela-Zellen deutlich größer als bei Hep-Zellen
3. Die Phenylsubstitution ist an der 3-Position erheblich günstiger als an der 4-Position
4. Unter den 4-Phenylsubstituenten ist das Methoxyderivat am aktivsten
5. Die 9-Methoxygruppe führt zu keiner merklichen Aktivitätssteigerung

6. Gleichzeitige Substitution der 3- und 4-Position verringert die Aktivität erheblich
7. Die Substitution mit Isopropyl ergibt aktivere Derivate als lineare Alkylketten wie n-Propyl oder n-Butyl

In der Gruppe der Monoone befinden sich zwei hochaktive Klassen von Verbindungen. Zur ersten Klasse gehört die Verbindung **254** (Abb. 3.81) die gegen Hep-Zellen sehr aktiv war und gegen Hela-Zellen kaum Aktivität aufwies. In der zweiten Klasse befindet sich die Verbindung **281**, die gegen beide Zelllinien hochaktiv war.

Zusammenfassend ergeben sich aus den Schnelltests drei Verbindungsklassen mit besonders hohen Aktivitäten. Die Substanzen **228** und **281** gehören zu den Hydrochinonethern, von denen bislang keine Vertreter mit zytotoxischer Aktivität bekannt waren. Die Verbindung **254** ist ein Marcaninderivat, von denen bereits fünf tumoraktive Substanzen (siehe Einleitung) bekannt sind. **254** zeigt jedoch deutlich höhere Aktivitäten als der Naturstoff Marcanin A sowohl gegen Hela- als auch gegen Hep-Zellen.

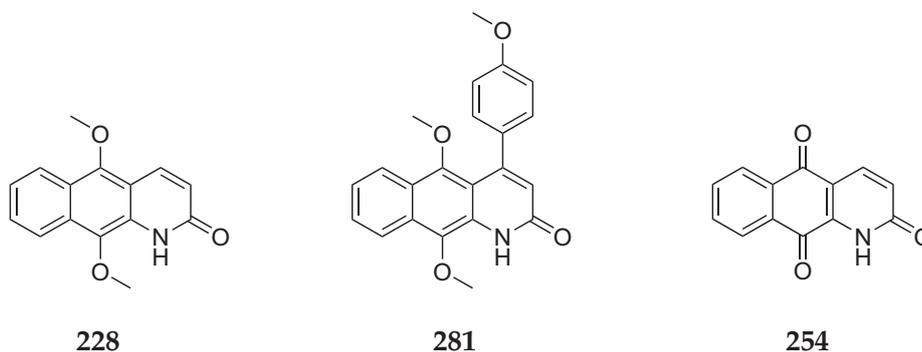


Abbildung 3.81: Die Klassen der aktivsten Verbindungen

Bei der Verbindung **228** ist es denkbar, dass in Zellen nach vorheriger Demethylierung eine Oxidation zum Chinon **254** stattfand. Wenn dies der Fall war, fand eine solche Umwandlung nur in Hep-Zellen statt, da in diesen Zellen die Aktivität wesentlich höher als in Hela-Zellen war. Diese Überlegung wird auf Seite 82 genauer diskutiert.

Die Wirkung der Verbindung **281** kann nicht auf diesem Mechanismus beruhen, da das entsprechende Chinon **293** kaum Aktivität zeigte. Die Aktivität ist besonders erstaunlich, da die verwandten Verbindungen **175** und **282** (Abb. 3.84, Seite 79) keinerlei Wirkung zeigten.

3 Ergebnisse und Diskussion

	Überlebensrate	Cis-Platin	Doxorubicin	254
Hela	80%	0.113	0.002	0.372
	20%	10.18	0,71	1.24
Verhältnis		89.76	317.10	3.34
Hep	80%	0.087	0.010	0.246
	20%	12.18	1.30	2.63
Verhältnis		140.73	135.55	10.70

Tabelle 3.4: Vergleich von cis-Platin, Doxorubicin und 254. Die benötigten Konzentrationen der Verbindungen zur Abtötung von 20% bzw. 80% der Zellen sind in μM angegeben. Das Verhältnis gibt den Quotienten der nötigen Konzentrationen für beide Fälle an.

3.2.5 Optimierung der Aktivität

3.2.5.1 Klasse I

In Abb. 3.82 sind die Aktivitätskurven von 254 gegen HeLa und Hep-Zellen dargestellt. In beiden Fällen ist ein steiler Anstieg der Aktivität bei etwa $1 \mu\text{M}$ zu beobachten. Gegen HeLa ist dieser Anstieg etwas stärker als gegen Hep-Zellen.

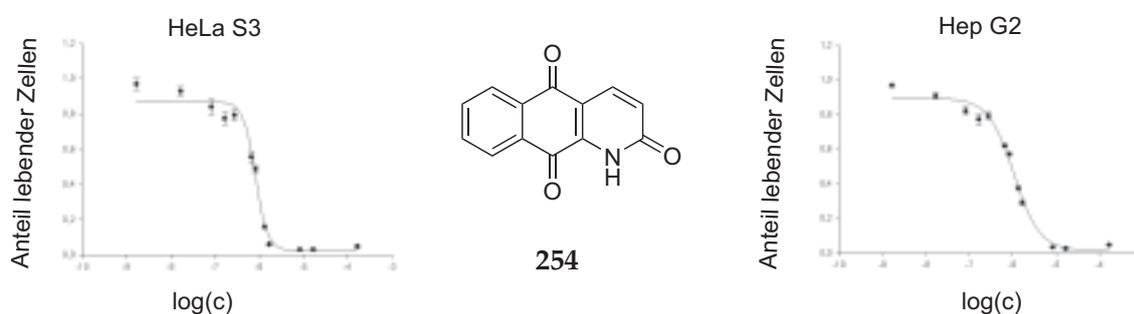


Abbildung 3.82: Aktivitätskurven der Verbindung 254

Je steiler der Anstieg der Konzentrations-Aktivitäts-Kurven ist, desto günstiger ist dies für einen Einsatz als Zytostatikum, da dieses selektiver eingesetzt werden kann. Außerdem ist mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer besseren *Therapeutischen Breite* zu rechnen. Diese wird in Form des *Therapeutischen Quotienten* angegeben, der das Verhältnis zwischen dem IC_{50} -Wert des erwünschten Effekts und dem IC_{50} -Wert der letalen Dosis beschreibt. Der erwünschte Effekt ist in diesem Fall die Abtötung der Krebszellen, der unerwünschte Effekt die Abtötung von gesunden Zellen, bzw. das Versagen des Organismus.

In der Tabelle 3.4 sind die bekannten Zytostatika cis-Platin und Doxorubicin diesbezüglich

mit der Verbindung **254** verglichen. Es sind jeweils die Konzentrationen angegeben, bei denen noch 80% und 20% der Krebszellen überleben.⁸⁷ Aus diesen Werten wurde berechnet um wieviel mal höher die Konzentration des Zytostatikums sein muss, um von 80% zu nur noch 20% überlebender Zellen zu gelangen. Es zeigt sich, dass zu diesem Zweck im Fall von cis-Platin bzw. Doxorubicin die 90 bzw. 317-fache Menge notwendig ist. Dagegen muss von der Verbindung **254** nur etwa das 3.3-fache eingesetzt werden. Bei der Bekämpfung von Krebs ist nicht nur der IC-Wert einer Substanz wichtig, sondern das Zytostatikum muss möglichst jede einzelne Krebszelle abtöten. Doxorubicin besitzt gegen beide Krebszelltypen einen IC₅₀-Wert von unter 100 nM, jedoch sind trotzdem 0.7 bzw. 1.3 μM dieser Substanz nötig um 80% der Krebszellen abzutöten. Für cis-Platin, welches seit seiner Zulassung durch das FDA (Food and Drug Administration, USA) im Jahr 1978 eines der am häufigsten eingesetzten Zytostatika ist, liegen diese Werte sogar noch höher. Es werden mehr als 10 μM dieser Substanz benötigt, um 80% der Zellen abzutöten. Die Verbindung **254** besitzt einen niedrigeren IC₅₀-Wert als cis-Platin und erreicht bereits bei durchschnittlich einem Sechstel von dessen Konzentration denselben Effekt einer Abtötung um 80%.

Eine systematische Weiterentwicklung der Verbindung **254** ist durch Änderung des Substitutionsmusters nicht mehr möglich. In dieser Verbindung sind nur noch die absolut notwendigen Funktionalitäten wie das Chinon, die 2-Oxogruppe und das trizyklische System enthalten. Darüberhinaus enthält sie keine Substituenten, die systematisch variiert werden könnten, da die Schnelltests ergeben haben, dass diese Verbindung gerade wegen der fehlenden Substituenten eine besonders hohe Aktivität aufweist.

3.2.5.2 Klasse II

Eine ungewöhnlich hohe Aktivität wurde auch für die Verbindung **281** registriert. In der Abbildung 3.83 sind die Konzentrations-Aktivitätskurven dieser Verbindung gegen Hela und Hep-Zellen dargestellt.

Die konzentrationsabhängige Steigerung der Aktivität verläuft bei dieser Verbindung noch steiler als bei **254** (Abb. 3.82, Seite 76). Gegen Hela-Zellen reicht eine Verdopplung der Konzentration aus (Seite 78), um von 80% auf 20% überlebender Zellen zu gelangen. Damit ist dieser Bereich noch etwas kleiner als bei **254** und um den Faktor 150 kleiner als bei Doxorubicin. Darüberhinaus lässt sich nun die Reduktion der Tumorzellen auf 20% bereits mit geringeren Konzentrationen als bei Doxorubicin erreichen. Alle vier der hier verglichenen Verbindungen haben eine deutlich höhere Aktivität gegen Hela- als gegen Hep-Zellen.

3 Ergebnisse und Diskussion

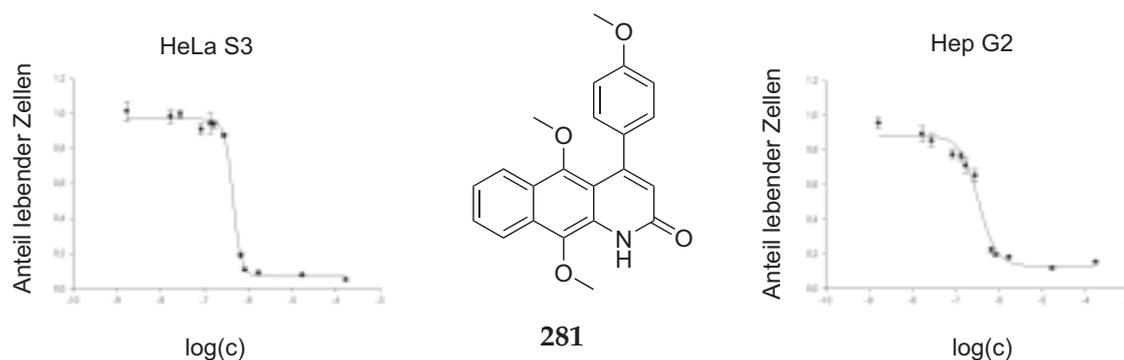


Abbildung 3.83: Aktivitätskurven der Verbindung **281**

	Überlebensrate	Cis-Platin	Doxorubicin	254	281
Hela	80%	0.113	0.002	0.372	0.322
	20%	10.18	0.71	1.24	0.661
	Verhältnis	89.76	317.10	3.34	2.05
Hep	80%	0.087	0.010	0.246	0.120
	20%	12.18	1.30	2.63	0.991
	Verhältnis	140.73	135.55	10.70	8.28

Tabelle 3.5: Vergleich von cis-Platin, Doxorubicin und **254** und **281**. Die benötigten Konzentrationen der Verbindungen zur Abtötung von 20% bzw. 80% der Zellen sind in μM angegeben. Das Verhältnis gibt den Quotienten der nötigen Konzentrationen für beide Fälle an.

Da die strukturellen und mechanistischen Gründe für die hohe Aktivität von **281** unklar waren, wurde nach synthetischen Wegen gesucht, um dieses Verständnis zu erweitern. In den Schnelltests waren drei Verbindungen (Abb. 3.84) enthalten, die eine 4-Phenylgruppe enthielten. **175** und **282** zeigten im Gegensatz zu **281** auch bei $25 \mu\text{M}$ keinerlei Aktivität. Die entsprechenden Chinone aller drei Verbindungen waren nur geringfügig aktiv. Vergleicht man die Werte von **281** und seinem Chinon **293** (Seite 74) so ist erkennbar, dass die Aktivität nicht aufgrund einer oxidativen Demethylierung in der Zelle hervorgerufen werden kann, da das Produkt deutlich weniger aktiv wäre.

Im Wesentlichen gibt es zwei mögliche Gründe für die hohe Aktivität von **281** im Gegensatz zu **175** und **282**, die beide auf der elektronenschiebenden *para*-Substitution beruhen. Entweder führt die erhöhte Elektronendichte des aromatischen Systems zu Wechselwirkungen oder ein freies Elektronenpaar des Sauerstoffs kann in den Zellen z.B. eine spezifische Interaktion mit einem Protein eingehen und so eine selektive Wirkung hervorrufen. Nachdem **281** in mehreren Tests immer das erwähnte Ergebnis ergab, wurde die verwandte

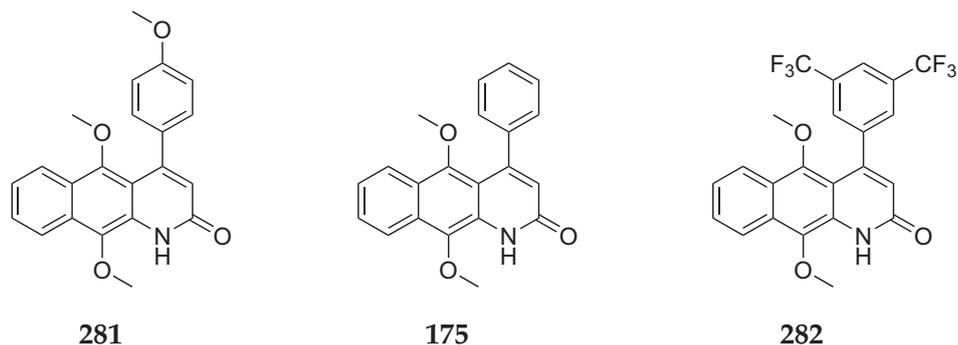


Abbildung 3.84: Elektronenschiebend und elektronenziehend substituierte Derivate von 175

Dimethylaminoverbindung **265** (Abb. 3.86 auf Seite 81) dargestellt und getestet, um auszuschließen, dass dieser Effekt durch eine Verunreinigung verursacht wurde. Die Verbindung **265** Abb. 3.86 ergab jedoch ähnliche Ergebnisse und einen noch niedrigeren IC₅₀-Wert von $0.039 \pm 0.0084 \mu\text{M}$ bzw. $0.018 \pm 0.0016 \mu\text{M}$. Nachdem gesichert war, dass der Effekt durch elektronenschiebende Gruppen in *para*-Position des Phenylrings ausgelöst wird, wurde die mangankatalysierte Kreuzkupplung für die Synthese von sechs weiteren Verbindungen mit ähnlichen Substitutionsmustern eingesetzt (Abb. 3.85).

Die Verbindung **295** wurde als sterisch gehindertem Analogon des Dimethylaminophenylaza-anthracenons **265** dargestellt, um den Einfluss der sterischen Hinderung auf die Aktivität zu beobachten. Verbindung **296** ist das *meta*-Analogon der aktiven Verbindung **281**. Falls der Grund für dessen Aktivität eine spezifische Ligand-Akzeptor-Wechselwirkung ist, sollte die Aktivität dieser Verbindung deutlich geringer sein. Da jedoch durch den Wechsel der Methoxygruppe auf die *meta*-Position auch weniger Elektronendichte in den unteren Trizyklus weitergeleitet wird, wurde die *m,m'*-Dimethoxyphenyl-Verbindung **297** synthetisiert, die einen vergleichbaren Elektronenschub wie die *para*-Methoxyphenylgruppe in **281** haben sollte. Durch Verbindung **298** sollte erforscht werden, ob eine sterisch anspruchsvolle Benzylgruppe statt einer Methylgruppe einen wesentlichen Einfluss auf die Aktivität hat. Im Fall einer spezifischen Bindung an ein Protein könnte es unter Umständen günstiger sein, wenn der Sauerstoff anstatt direkt am Phenolring eine Position weiter entfernt wäre, wie in Verbindung **299** gezeigt. Gleichzeitig würde der Elektronenschub der Phenylgruppe verringert, was sich je nach Wirkmechanismus positiv oder negativ auf die Aktivität auswirken könnte. Schlussendlich war es auch interessant, den Einfluss eines Thioanisols (**300**) zu untersuchen. Der Schwefel besitzt in dieser Form ähnliche Eigenschaften wie ein Sauerstoff. Allerdings könnte in den Zellen eine Oxidation zum Sulfoxid oder Sulfon erfolgen, wodurch die Aktivität unter Umständen reduziert würde.

3 Ergebnisse und Diskussion

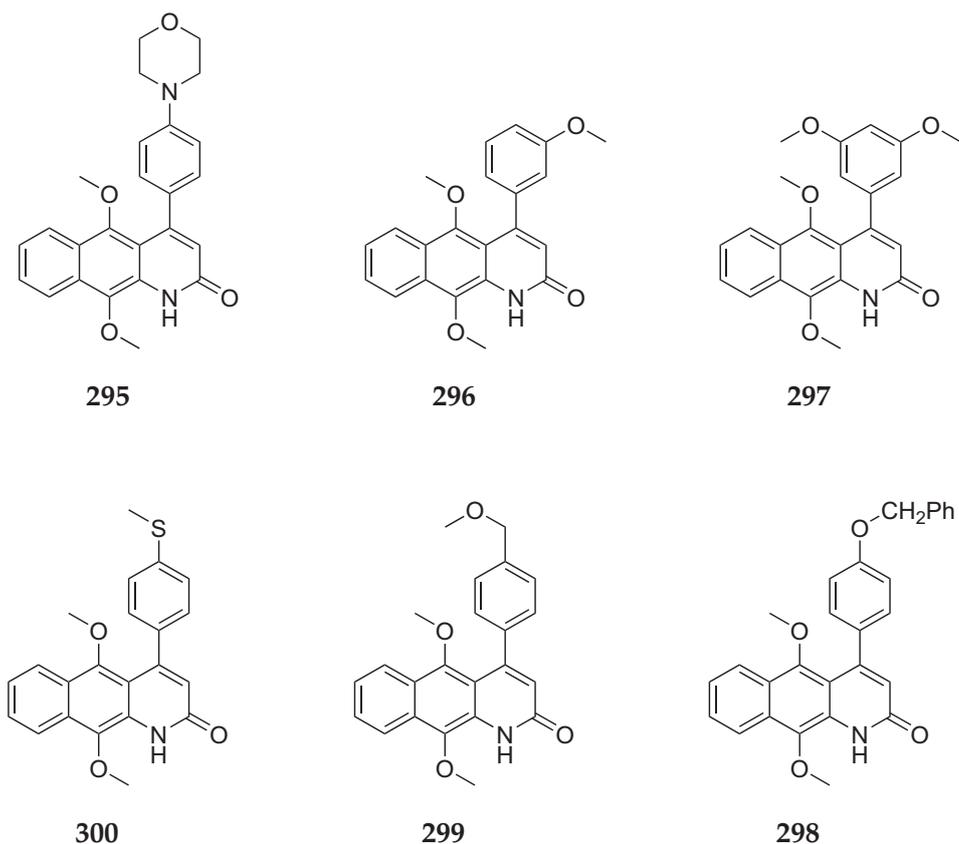


Abbildung 3.85: Elektronenschiebend substituierte 4-Phenylazaanthracenone

Es zeigte sich, dass die Substitution durch Thioanisol in **300** zu einer vergleichbaren Aktivität wie im *para*-Anisol führte. Die sterische Abschirmung des Anilins in **295** führte zu einem schwachen Rückgang der Aktivität. Die Verbindung **297** erreichte trotz des stark elektronenschiebenden Charakters der beiden Methoxygruppen in keinsten Weise die hervorragenden Aktivitäten des *para*-Anisolanalogs **281**. Befand sich nur in *meta*-Position eine Methoxygruppe (Verbindung **296**), so war keine gute Aktivität mehr messbar. Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass die Verbindung **281** aufgrund der Position der Methoxygruppe eine spezifische Bindung zu einem zellulären Protein, wie beispielsweise einer Topoisomerase, ausbilden kann. Dabei ist offensichtlich die Position dieser Gruppe von wesentlicher Bedeutung. Infolgedessen ist es verständlich, dass die Verbindung **299** auch bei $>100 \mu\text{M}$ keine messbare Aktivität aufweist, obwohl sie sich nur durch eine zusätzliche CH_2 -Gruppe von der hochaktiven Verbindung **281** unterscheidet. Ebenso wirken sich sperrige Reste anstelle der Methylgruppe im Anisol negativ auf die Aktivität gegen beide Zelllinien aus. In der Verbindung **298** ist diese Methylgruppe durch eine Benzylgruppe ersetzt, wodurch die ursprüngliche Aktivität aufgehoben wird.

	Hela	Hep
281	$0.37 \pm 0.078 \mu\text{M}$	$0.24 \pm 0.079 \mu\text{M}$
265	$0.039 \pm 0.0084 \mu\text{M}$	$0.018 \pm 0.0016 \mu\text{M}$
295	$1.2 \pm 0.14 \mu\text{M}$	$1.5 \pm 0.32 \mu\text{M}$
296	$30.7 \pm 10.1 \mu\text{M}$	$20.9 \pm 11.8 \mu\text{M}$
297	$6.3 \pm 1.8 \mu\text{M}$	$4.7 \pm 1.4 \mu\text{M}$
300	$0.37 \pm 0.07 \mu\text{M}$	$0.21 \pm 0.10 \mu\text{M}$
299	$35.4 \pm 16.8 \mu\text{M}$	$36.4 \pm 13.0 \mu\text{M}$
298	$329 \pm 51 \mu\text{M}$	$139 \pm 101 \mu\text{M}$

Tabelle 3.6: Vergleich der IC_{50} -Werte von elektronenschiebend substituierten 4-Phenylazaanthracenonen.

Um den Einfluss des aromatischen C-Rings und der beiden Methoxygruppen an den Positionen 5 und 10 zu ergründen, wurden die beiden Verbindungen **264** und **263** (Abb. 3.86) dargestellt. Wie in der Graphik 3.86 dargestellt, ist nach der Entfernung von beiden Funktionalitäten die anfangs hervorragende Aktivität völlig aufgehoben. Dagegen erhält man auch nach dem Entfernen des C-Rings mit **264** noch sehr gute IC_{50} -Werte von unter $1 \mu\text{M}$. Der signifikanteste Rückgang der Aktivität ist bei der Entfernung der beiden Methoxygruppen zu beobachten. Dieser Rückgang der Aktivität ist von **265** nach **264** mit 1:16 bzw. 1:24 zwar beträchtlich aber fast zehnmal geringer als beim Übergang von **264** zu **263**. Die Größe des planaren Systems scheint somit eine geringere Rolle zu spielen als die Existenz der 5- und/oder 10-Methoxygruppe(n).

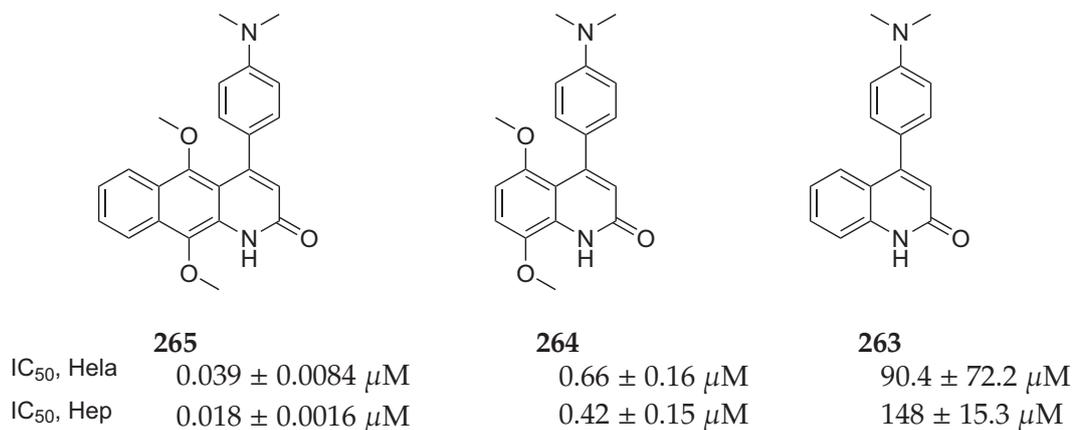


Abbildung 3.86: Untersuchungen zum Einfluss des Rings C und der 5,10-Methoxygruppen

Um zu überprüfen, ob ein Unterschied zwischen einer Methoxyphenylsubstitution an C-4 und C-3 besteht, wurde die Verbindung **125** ebenfalls dargestellt und getestet. Es zeigte sich, dass **125** IC_{50} -Werte von mehr als $100 \mu\text{M}$ aufwies und somit in keinster Weise mit der Aktivität von **281** vergleichbar ist.

3 Ergebnisse und Diskussion

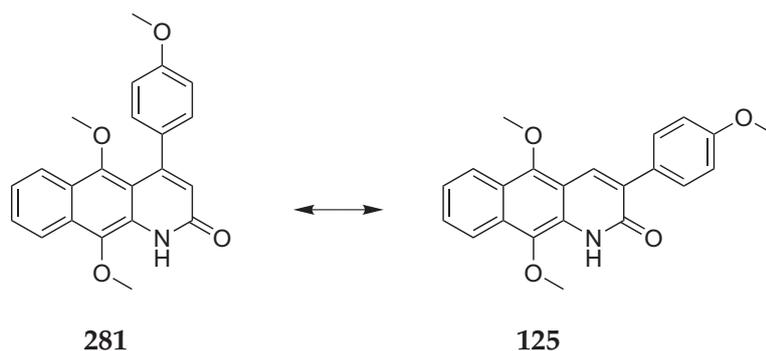


Abbildung 3.87: Paramethoxyphenyl in Position 4 bzw. 3

3.2.5.3 Klasse III

Aufgrund der hohen Selektivität in den Zytotoxizitäten gegen HeLa- und Hep-Zellen stellte die Verbindung 228 ein höchst interessantes Objekt für weitergehende Untersuchungen dar.

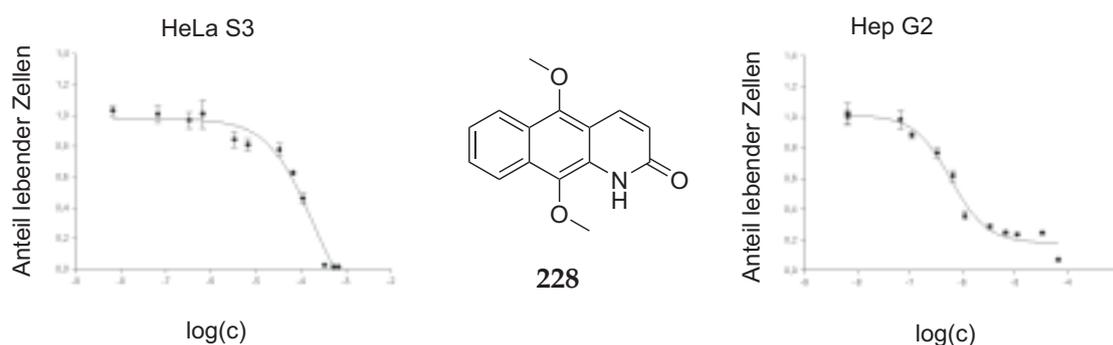


Abbildung 3.88: Aktivitätskurven der Verbindung 228

In der Abbildung 3.88 sind die Konzentrations-Aktivitätskurven für diese Verbindung gegen HeLa und Hep-Zellen abgebildet. Daraus ist bereits ersichtlich, dass die Hep-Zellen erheblich empfindlicher reagieren. Die IC_{50} -Werte dieser Verbindung liegen bei $158 \pm 43.5 \mu\text{M}$ gegen HeLa und $0.79 \pm 0.19 \mu\text{M}$ gegen Hep-Zellen. Damit besteht zwischen beiden Werten eine Differenz von mehr als zwei Zehnerpotenzen. In Tabelle 3.7 sind die Prozentsätze der überlebenden Zellen bei vier verschiedenen Konzentrationen miteinander verglichen.

Bei $0.67 \mu\text{M}$ ist gegen HeLa-Zellen kein Effekt zu sehen, während Hep-Zellen bereits zu mehr als einem Viertel abgetötet sind. Im Bereich von wenigen μM überleben fast alle HeLa-Zellen, wogegen schon 70% der Hep-Zellen sterben.

c (μM)	Überlebende Zellen	
	HeLa	Hep
0,67	99%	71%
3,34	88%	34%
6,67	88%	30%
33,35	80%	26%

Tabelle 3.7: Vergleich der Wirkung von **228** gegen HeLa- und Hep-Zellen

Anfangs war nicht bekannt, ob die Selektivität dieser Verbindung auf der Oxidation zum Chinon beruht, die möglicherweise nur in Hep-Zellen stattfindet. Deshalb wurden vier weitere Verbindungen dargestellt, bei denen sukzessive die 5,10-Dimethoxyeinheit entfernt und blockiert wurde (Abb. 3.89).

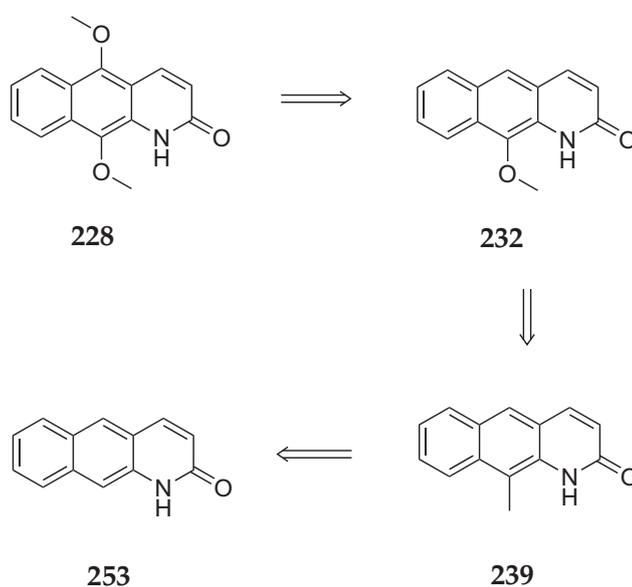


Abbildung 3.89: Einfluss der Substitution an den Positionen 5 und 10

Die Darstellung dieser Verbindungen musste jeweils aus unterschiedlichen Edukten erfolgen und auch die dabei eingesetzten Methoden variierten. Dadurch konnte sichergestellt werden, dass die biologischen Effekte nicht durch Verunreinigungen der vorherigen Synthesestufen hervorgerufen wurden. Entfernt man gedanklich die 5-Methoxygruppe, so erhält man **232**. Diese Verbindung könnte nur noch schwer zum Chinon oxidiert werden, wenngleich dies durch extreme Oxidationsmittel möglich ist. Daher wurde die Verbindung **239** dargestellt, bei der die 10-Methylgruppe eine Oxidation zum Chinon verhindert. Außerdem wurde auch **253** synthetisiert, bei der alle Substituenten entfernt wurden, und nur noch das trizyklische planare aromatische System und die Lactamfunktionalität vorhanden sind. In der Abbildung

3 Ergebnisse und Diskussion

3.90 sind die Konzentrations-Aktivitätskurven dieser vier Verbindungen gegen Hep-Zellen miteinander verglichen.

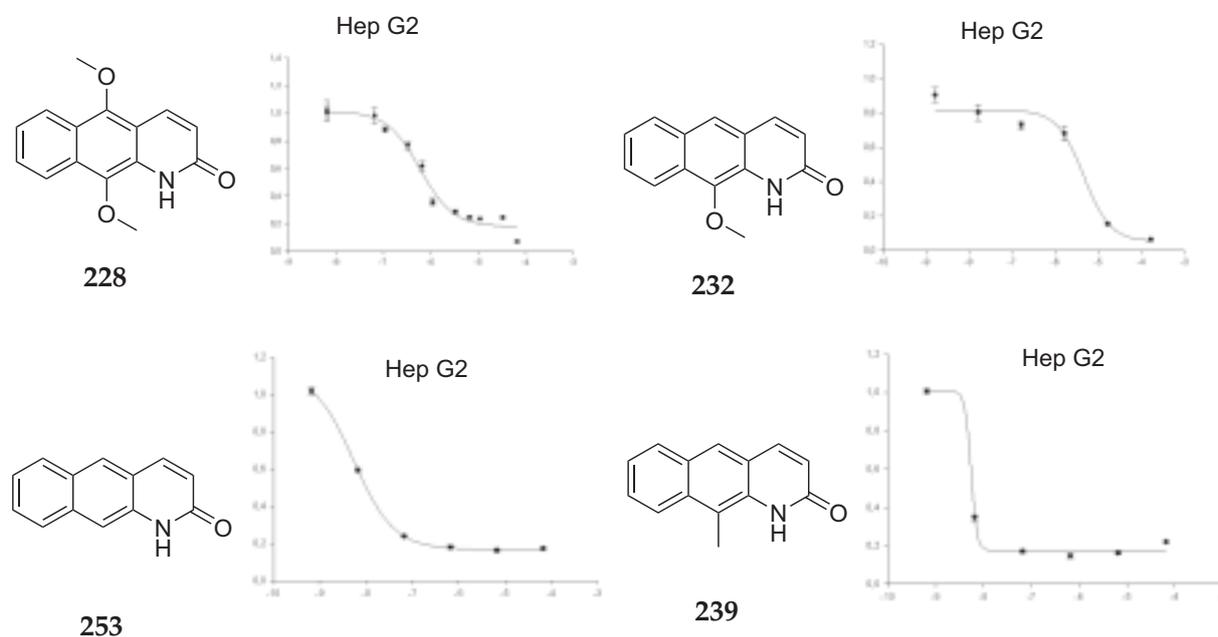


Abbildung 3.90: Aktivitätskurven der Verbindungen 228, 232, 253 und 239

Von allen vier Substanzen wurden außerdem die IC_{50} -Werte bestimmt. Wie der Tabelle 3.8 zu entnehmen ist, erbrachte die Entfernung der 5-Methoxygruppe keine nennenswerte Änderung der Aktivität. Die IC_{50} -Werte gegen Hela lagen weiterhin bei etwa $150 \mu\text{M}$ und gegen Hep bei $1 \mu\text{M}$. Damit war eine Oxidation zum Chinon als Ursache für die hohe Aktivität unwahrscheinlich. Ein erheblicher Unterschied ergab sich erstmals für die Verbindung 239. Einerseits ging die Aktivität gegen Hela-Zellen noch einmal um mehr als den Faktor fünf zurück (3.8). Andererseits verbesserte sich die Aktivität gegen Hep-Zellen um das 70-fache auf etwa 10 nM . Damit stieg das Verhältnis der IC_{50} -Werte von 100 auf etwa $50000 : 1$ an. Der Unterschied zum völlig unsubstituierten Azaanthracenon 253 ist nur gering. Somit lassen sich die vier Verbindungen in zwei Gruppen eingliedern, von denen die erste Gruppe, bestehend aus 228 und 232 durch die Anwesenheit der 10-Methoxygruppe charakterisiert wird. Die zweite Gruppe (239 und 253) enthält diese Funktionalität nicht und erreicht dadurch eine erheblich höhere Selektivität.

Bei den Zytotoxizitätstests wurde beobachtet, dass sich ein großer Teil der Hep-Zellen von der Oberfläche ablöste. Entgegen dem üblichen Verhalten von apoptotischen Zellen konnten diese weder mit PI noch mit Annexin V angefärbt werden. Das Medium wurde üblicherweise nach der Inkubation mit den Testsubstanzen entfernt und nur die restlichen,

	Hela	Hep
228	158 ± 43.5 μ M	0.79 ± 0.19 μ M
232	141 ± 55.6 μ M	0.75 ± 0.33 μ M
239	970 ± 50 μ M	0.010 ± 0.0044 μ M
253	837 ± 280 μ M	0.012 ± 0.0061 μ M

Tabelle 3.8: Vergleich der Hep-selektiven Verbindungen aus Abb. 3.89

d.h. angewachsenen Zellen nach einer Behandlung mit Trypsin für die Auswertung mittels Fluoreszenzmarker verwendet. Somit bestand die Möglichkeit, dass die oben genannten Verbindungen bei Hep-Zellen selektiv nur eine Ablösung von der Oberfläche bewirken, ohne die Zellen tatsächlich abzutöten. Daher wurden die abgelösten Zellen abzentrifugiert, gewaschen und erneut ausgesät. Diese vermehrten sich jedoch nicht mehr, sodass man sicher davon ausgehen kann, dass diese Zellen tatsächlich tot waren.

3.2.6 Diskussion weiterer IC₅₀-Werte

3.2.6.1 Sampangine

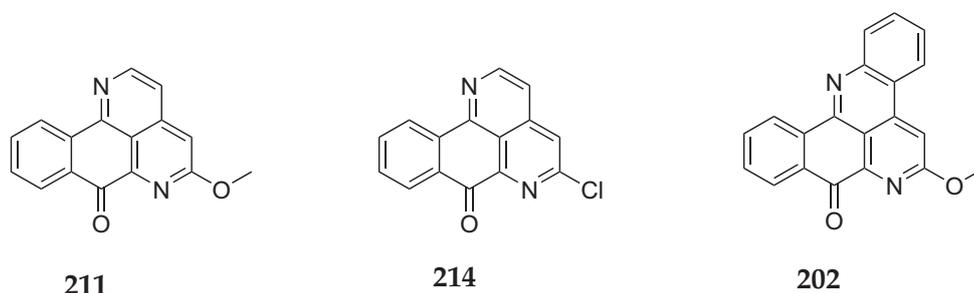


Abbildung 3.91: Vergleich von Sampanginderivaten

In dieser Arbeit wurden die beiden Sampanginderivate **211** und **214** dargestellt und getestet. Die Verbindung **211** zeigte IC₅₀-Werte gegen Hela-Zellen von 2.9 ± 0.7 μ M und gegen Hep von 3.4 ± 0.6 μ M. Die Werte für **214** lagen, wohl aufgrund des elektronenziehenden Chlorsubstituenten, etwas niedriger.

Erweitert man das aromatische System des Sampanginderivats **211**, so kommt man zu dem pentazyklischen System **202**. Für diese Verbindung wurden IC₅₀-Werte von 18.4 ± 5.8 μ M bzw. 13.5 ± 2.1 μ M erhalten. Im Vergleich zu den Sampanginen hat die zusätzliche Phenylgruppe trotz der Erweiterung des planaren Systems offensichtlich keinen positiven Effekt auf die zytotoxische Aktivität.

3.2.6.2 Vergleich von 3- und 4-Substitution

Ein direkter Vergleich von 3- und 4-Substitution ist anhand der Verbindungen **301** und **222** möglich, die sich nur in der Position des Methoxysubstituenten unterscheiden. Gegen beide Zelllinien lagen die IC_{50} -Werte der 4-Methoxysubstituierten Verbindung **301** um das 6 bis 11-fache niedriger als für **222**. Damit liegt der IC_{50} -Wert der Verbindung **301** sogar etwas niedriger als beim unsubstituierten Azaanthracenon **254**.

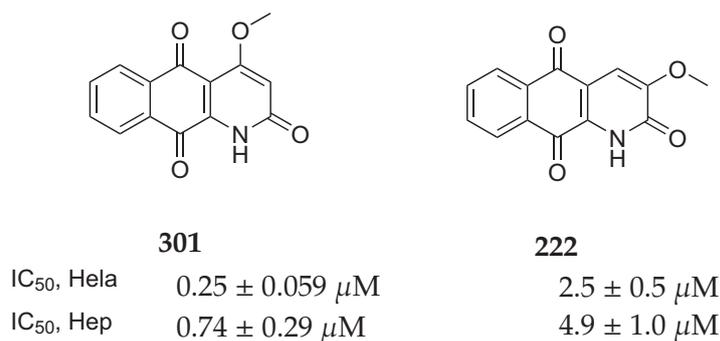


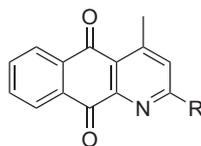
Abbildung 3.92: 3-Methoxy vs. 4-Methoxysubstitution

3.2.6.3 Einfluss der 2-Substitution

Im Rahmen dieser Arbeit wurden einige Derivate von Marcanin dargestellt, die sich nur in der Substitution an der 2-Position unterscheiden. Wie schon an einigen Stellen erwähnt wurde, übt diese einen erheblichen Einfluss auf die Aktivität dieser Verbindungen aus. Im Tab. 3.9 werden diese Aktivitäten miteinander verglichen.

Gegen beide Zelltypen sind bei $2 \mu\text{M}$ nur geringe Aktivitäten zu sehen. In keinem Fall werden mehr als 22% der Zellen abgetötet. Gegen Hela-Zellen konnte bei $10 \mu\text{M}$ nur das Marcanin **147** mehr als 50% der Zellen abtöten. Der Naturstoff Cleistopholin **272** zeigte gegen Hela-Zellen ebenfalls eine gewisse Aktivität von etwa 40% abgetöteter Zellen. Gegen Hep-Zellen war bei $10 \mu\text{M}$ ebenfalls das Marcanin am aktivsten. Die Verbindung **277** zeigte jedoch eine vergleichbare Zytotoxizität. Darüberhinaus erreichte keine der anderen Verbindungen bei dieser Konzentration eine 50%-ige Abötung der Krebszellen.

Aus diesen Werten ist die Bedeutung der Lactamstruktureinheit für die biologische Aktivität klar ersichtlich. Sie ist allenfalls gegen Hep-Zellen durch einen Aminorest substitutierbar. Bei allen anderen Substituenten an der 2-Position ist ein erheblicher Rückgang der Aktivität zu verzeichnen.



R	Nr	Hela		Hep	
		2 μM	10 μM	2 μM	10 μM
-Cl	212	82 \pm 3	83 \pm 7	102 \pm 5	92 \pm 7
-H	272	81 \pm 3	63 \pm 1	78 \pm 9	70 \pm 4
-N(CH ₂) ₂ OMe	277	98 \pm 4	84 \pm 9	85 \pm 8	38 \pm 7
-OH	147	82 \pm 1	4 \pm 1	81 \pm 3	30 \pm 2
-Me	275	84 \pm 4	88 \pm 2	90 \pm 3	58 \pm 6
		5 μM	25 μM	5 μM	25 μM
-OMe	215	108 \pm 9	78 \pm 9	83 \pm 3	66 \pm 4

Tabelle 3.9: Vergleich der Substitution an Position 2

3.2.7 Wirkungsmechanismen

Über die Wirkungsweise von Azaanthracenonen ist bislang kaum etwas bekannt. Da vor den Arbeiten an dieser Dissertation noch keine effizienten Syntheseansätze bekannt waren, konzentrierten sich die damaligen Synthesen auf die Darstellung der eigentlichen Naturstoffe. Somit standen zuvor nicht genügend Derivate für systematische Untersuchungen dieser Substanzklasse zur Verfügung. Die Azaanthracenone gehören zu den Alkaloiden und sind strukturell verwandt mit den Pyridoacridinen, wengleich sie meist nur Trizyklen sind. Nach einem Review von Marshall und Barrow⁹⁰ lassen sich die molekularen Mechanismen derartiger Verbindungen im Wesentlichen in vier Kategorien einordnen:

1. Bindung an DNA
2. Inhibition einer Makromolekülsynthese
3. Inhibition der Topoisomerasen
4. Bildung von oxidativem Stress

3.2.7.1 Bindung an DNA

Bindung an DNA kann einerseits durch Interkalation und andererseits durch Bindung an der Oberfläche geschehen. Letzteres ist bei geladenen Molekülen häufig der Fall. Bei Pyridoacridinen ist Interkalation öfter zu sehen und korreliert meistens mit deren cytotoxischen Ak-

3 Ergebnisse und Diskussion

tivitäten. Außerhalb dieser Gruppe sind solche klaren Zusammenhängen jedoch selten zu sehen. Die häufigste Methode zur Bestimmung von Interkalation ist die Verdrängung von Etidiumbromid. In diesem Test wird die DNA mit Etidiumbromid versetzt, sodass dieses in die DNA interkaliert. Anschließend gibt man die zu testende Substanz zu und misst anhand der Fluoreszenz des Etidiumbromids den Grad der Verdrängung.

Bekannte DNA Interkalatoren sind beispielsweise Ascididemin und Sampangin. Geringe Änderungen an den Strukturen der Verbindungen führen jedoch in nicht vorhersehbarer Weise zu erheblichen Änderungen in der Stärke der Bindung an DNA.

Mit einigen Verbindungen, die in dieser Arbeit dargestellt wurden, wurden von Markus Wieland aus der Arbeitsgruppe von Prof. Hartig Tests zur Bindung an DNA und RNA durchgeführt. Dabei konnte jedoch keine Bindung festgestellt werden. Nähere Informationen zu diesen Tests sind im Experimentellen Teil auf Seite 120 zu finden.

3.2.7.2 Inhibition der Makromolekülsynthese

Die Synthese von DNA, RNA und Proteinen wird durch verschiedene zytotoxische Substanzen in unterschiedlichem Ausmaß gehemmt. Beispielsweise hemmt Dercitin bei 1.5 μM die Synthese aller drei Makromolekülklassen mit 92 bis 99% annähernd gleich stark. Dagegen hemmt Daunomycin nur die Synthese von DNA und RNA, nicht jedoch die Proteinsynthese.

3.2.7.3 Inhibition der Topoisomerasen

Typ-I Topoisomerasen sind unabhängig von ATP und führen zu Einzelstrangbrüchen um die innere Rotation der DNA zu ermöglichen. Typ-II Topoisomerasen führen einen Doppelstrangbruch durch und sind ATP-abhängig. Wenn im Laufe dieser Reparaturen die Topoisomerasen durch zytotoxische Substanzen inhibiert werden, bleibt der Strangbruch bestehen und kann zum Absterben der Zelle führen. Verbindungen welche die eine Klasse der Topoisomerasen inhibieren, müssen dies nicht immer auch bei der anderen Klasse tun. Bekannte Vertreter von Substanzen, die beide Topoisomerasen hemmen sind Sampangin und das Benzo[4,5]sampangin. Amphimedin zeigt dagegen in beiden Fällen keine Wirkung.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Tests zur Inhibition der Topoisomerase II durchgeführt. Dabei zeigte die Verbindung **265** (3.86) bereits bei wenigen μM eine konzentrationsabhängige Inhibition der Topoisomerase II.

3.2.7.4 Bildung von oxidativem Stress

Die Bildung von oxidativem Stress ist, wie in der Einleitung erläutert, gekoppelt mit der Anwesenheit einer Chinonstruktur. Diese ist nur in einer der drei hochwirksamen Substanzklassen (Abb. 3.81, Seite 75) vorhanden. Daher wurden dazu keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

3.2.8 Apoptose vs. Nekrose

Erste Tests mit der Verbindung **265** an HeLa S3 Zellen haben gezeigt, dass diese Verbindung zu etwa 60% Apoptose auslöst. Diese Tests wurden mittels Doppelfärbung mit Annexin V und Propidiumiodid durchgeführt. Weitergehende Untersuchungen sind geplant.

3.2.9 Tests an 60 Zelltypen durch das NIH

Die Verbindungen in dieser Arbeit wurden standardmäßig gegen die Tumorzelllinien HeLa S3 und Hep G2 getestet. Daher war es von Interesse, zumindest für einige der aktivsten Substanzen ein umfassenderes Bild zu erhalten. Zu diesem Zweck wurden in Kooperation mit den National Institutes of Health (NIH) in den Vereinigten Staaten Tests an 60 verschiedenen Krebszelllinien durchgeführt.

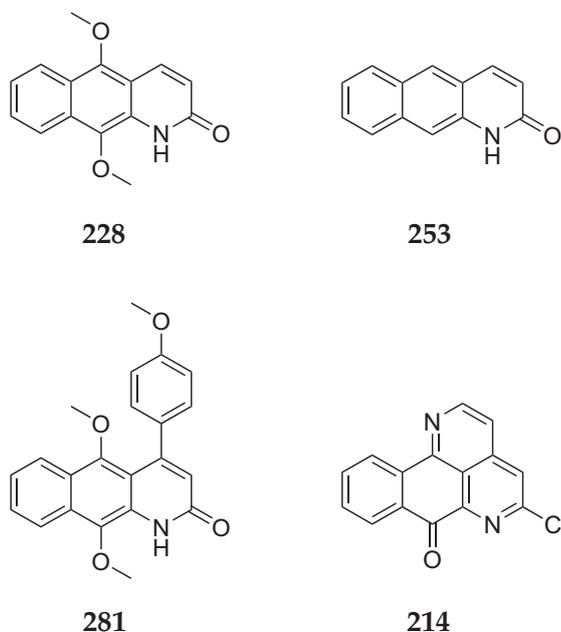


Abbildung 3.93: Verbindungen, die vom NIH getestet wurden

3 Ergebnisse und Diskussion

Es wurden die vier Verbindungen **228**, **253**, **281**, **214** (Abb. 3.93) zunächst bei einer festen Konzentration (10 μM) getestet. Mit den Verbindungen, die hier erfolgreich waren, werden Bestimmungen der IC_{50} -Werte durchgeführt. Diese Ergebnisse lagen allerdings zum Zeitpunkt der Abgabe dieser Arbeit noch nicht vor. Die Tumorzelllinien sind im Folgenden nach den zugehörigen Organen sortiert.

Leukemia	Zelllinie	228	253	281	214
	CCRF-CEM	-58,70%	-72,70%	10,84%	19,43%
	HL-60(TB)	71,50%	67,69%	-19,83%	1,84%
	K-562	n.d.%	57,58%	8,05%	-6,02%
	MOLT-4	69,40%	87,32%	6,70%	25,96%
	RPMI-8226	55,20%	87,40%	4,21%	4,08%
	SR	22,20%	82,15%	-14,00%	-27,83%

Non-Small Cell Lung Cancer	Zelllinie	228	253	281	214
	A549/ATCC	-34,20%	102,48%	23,62%	72,99%
	EKVX	27,80%	28,11%	26,45%	-17,30%
	HOP-62	-13,20%	95,43%	36,82%	47,58%
	HOP-92	72,90%	84,83%	73,87%	21,24%
	NCI-H226	37,10%	94,04%	39,88%	48,16%
	NCI-H23	-11,30%	93,07%	19,23%	-62,25%
	NCI-H322M	22,20%	113,81%	41,78%	95,67%
	NCI-H460	-57,70%	93,85%	8,71%	40,18%
	NCI-H522	71,30%	98,75%	-17,16%	-75,92%

Colon Cancer	Zelllinie	228	253	281	214
	COLO 205	38,20%	120,66%	-58,84%	54,74%
	HCC-2998	81,00%	83,25%	0,77%	100,53%
	HCT-116	57,60%	99,17%	12,10%	-91,00%
	HCT-15	22,10%	109,33%	26,27%	17,57%
	HT29	46,60%	101,15%	2,07%	14,28%
	KM12	36,20%	100,80%	2,11%	25,69%
	SW-620	61,70%	97,36%	19,63%	-54,02%

CNS Cancer	Zelllinie	228	253	281	214
	SF-268	64,40%	75,50%	34,83%	24,58%
	SF-295	-21,40%	95,42%	8,09%	53,17%
	SNB-19	12,20%	104,27%	50,53%	104,89%
	SNB-75	-21,30%	82,20%	13,27%	65,10%
	U251	28,40%	95,47%	23,80%	32,76%

Melanoma	Zelllinie	228	253	281	214
	LOX IMVI	12,10%	101,92%	46,92%	-22,47%
	MALME-3M	-63,20%	112,05%	51,33%	-65,57%
	M14	-46,10%	101,00%	1,54%	-63,40%
	MDA-MB-435	-67,20%	92,31%	-28,90%	-73,68%
	SK-MEL-2	64,20%	97,52%	27,59%	22,22%
	SK-MEL-28	25,40%	123,71%	56,62%	55,75%
	SK-MEL-5	-96,70%	80,82%	18,84%	-89,01%
	UACC-257	40,80%	96,47%	73,80%	58,55%
	UACC-62	-6,40%	66,42%	21,15%	27,67%

Ovarian Cancer	Zelllinie	228	253	281	214
	IGROV1	81,50%	98,25%	32,80%	0,32%
	OVCAR-3	59,20%	87,44%	-43,23%	-87,31%
	OVCAR-4	60,40%	95,08%	30,77%	-96,39%
	OVCAR-5	75,40%	81,99%	36,31%	96,49%
	OVCAR-8	87,00%	104,84%	33,29%	51,15%
	NCI/ADR-RES	57,60%	93,03%	3,17%	69,00%
	SK-OV-3	92,60%	101,57%	2,24%	97,49%

Renal Cancer	Zelllinie	228	253	281	214
	786-0	89,70%	102,67%	34,48%	71,12%
	A498	48,30%	97,93%	-4,12%	90,20%
	ACHN	65,10%	108,39%	50,54%	-46,43%
	CAKI-1	81,00%	78,36%	38,66%	32,86%
	RXF 393	91,30%	93,71%	9,40%	-43,12%
	SN12C	40,50%	94,45%	43,22%	-30,66%
	TK-10	110,10%	119,11%	47,81%	61,08%
	UO-31	59,90%	76,42%	31,34%	-18,51%

3 Ergebnisse und Diskussion

Prostate Cancer	Zelllinie	228	253	281	214
Breast Cancer	PC-3	67,00%	104,92%	14,79%	8,78%
	DU-145	-95,10%	100,44%	2,29%	37,32%
	MCF7	42,20%	96,64%	13,40%	-59,53%
	MDA-MB-231/ATCC	69,40%	100,90%	35,64%	78,73%
	HS 578T	32,80%	50,86%	-6,69%	-7,62%
	BT-549	26,70%	108,16%	25,98%	58,47%
	T-47D	67,80%	96,94%	31,57%	-52,49%
	MDA-MB-468	60,90%	98,97%	-0,19%	-87,15%

Zusammenfassung der Ergebnisse über alle 60 Zelltypen:

	228	253	281	214
Durschn. Wachstum	32,45%	90,54%	18,92%	10,34%

Die Verbindung **253** ermöglicht im Durchschnitt mit 91% ein annähernd normales Wachstum der Zellen. Ganz im Gegensatz zu diesem Mittelwert führt diese Verbindung jedoch bei den Kinderleukämiezellen CCRF-CEM zu einer Abtötung von 73% dieser Zellen. In unseren Tests gegen Hela S3 und Hep G2-Zellen konnten wir eine vergleichbare Aktivität gegen Hep-Zellen beobachten. Mit diesen Ergebnissen konnte somit nachgewiesen werden, dass die Verbindungen des Typs **253** eine äußerst selektive Zytotoxizität gegen die beiden Zelllinien CCRF-CEM und Hep G2 aufweist, während alle anderen Zelllinien in ihrem Wachstum kaum beeinträchtigt werden.

Die Verbindungen **281** und **214** sind gegen eine Reihe von Krebszelllinien sehr aktiv. Dabei ist allerdings kein organspezifischer Zusammenhang zu erkennen. Stattdessen finden sich innerhalb der Organe hohe Selektivitäten gegen bestimmte Krebszelllinien, während das Wachstum ähnlicher Zellen nicht gehemmt wird. Zum Beispiel liegen die Werte für die Verbindung **214** gegen die beiden Ovarialkarzinomzelllinien OVCAR-4 und OVCAR-5 bei -96% bzw. +96%.

Der Hydrochinondimethylether **228** zeigt bei Leukämiekrebszellen ähnliche Aktivitäten wie die verwandte Verbindung **253** (Abb. 3.93). Allerdings ist die Selektivität dieser Verbindung deutlich geringer. Dies lässt sich beispielsweise auch an dem durchschnittlichen Wachstum aller Zellen ablesen, welches für Verbindung **228** nur bei 32% liegt.

Zusammenfassend konnte die hohe Selektivität der Verbindung **253** bestätigt werden. Diese könnte sich zur selektiven Bekämpfung von Leukämie und Leberkrebs eignen. Die

Verbindungen **281** und **214** weisen eine deutlich höhere allgemeine Zytotoxizität gegen die getesteten Krebszellen auf. Dabei sind in einigen Fällen gute Selektivitäten erkennbar.

4 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die folgenden Ziele erreicht:

1. Entwicklung von zwei Synthesestrategien zum Aufbau von Azaanthracenonen

Zwei Synthesestrategien wurden entwickelt, die beide von kommerziell erhältlichen Edukten ausgehen und in acht bis neun Stufen die Darstellung der Marcaninderivate ermöglichen. Die erste Strategie geht von Naphthochinon aus und erlaubt die Einführung von beliebigen Substituenten gegen Ende der Synthese.

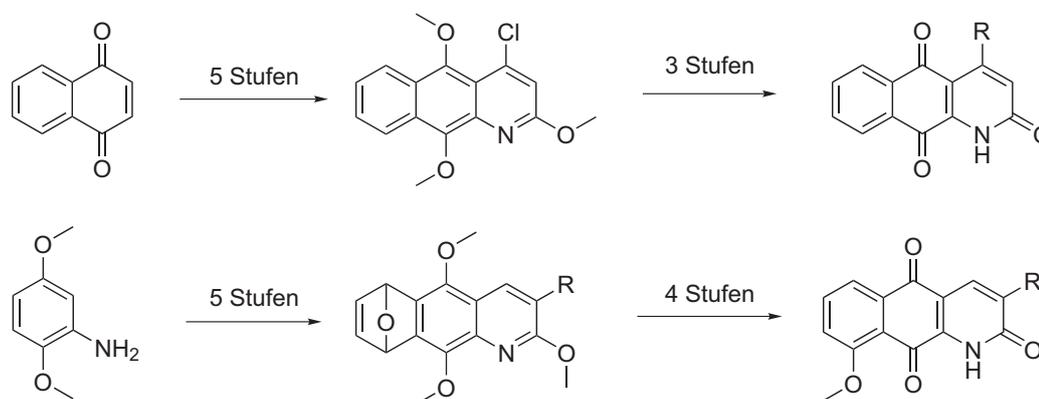


Abbildung 4.1: Verkürzte Darstellung der Syntheserouten für Azaanthracenone, die in der vorliegenden Arbeit entwickelt wurden.

2. Totalsynthese der Naturstoffe Kalasinamid, Marcanin A und Geovanin

Durch Modifikation der beiden zuvor entwickelten Synthesestrategien wurden die drei Naturstoffe Kalasinamid, Marcanin A und Geovanin totalsynthetisch dargestellt und mit den Daten der isolierten Naturstoffe verglichen. Für Geovanin ist dies die erste bekannte Totalsynthese.

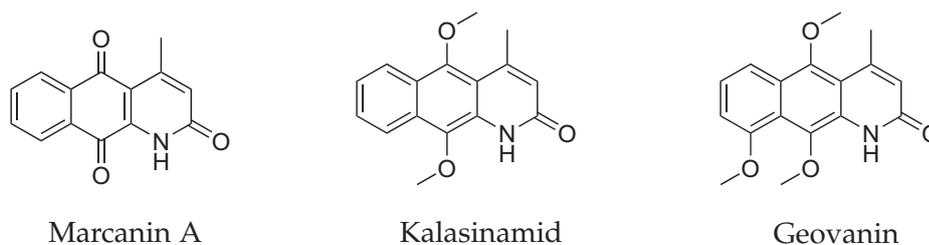


Abbildung 4.2: Strukturen der drei Naturstoffe, deren Totalsynthesen in dieser Arbeit beschrieben wurden.

4 Zusammenfassung

3. Anwendung der entwickelten Synthesen zur Darstellung von Derivaten

Unter Einsatz der entwickelten Synthesestrategien konnten mehr als 25 Derivate des Kalasinamids und Geovanins und etwa 20 Derivate des Marcanins dargestellt werden.

4. Untersuchung der Zytotoxizität der dargestellten Zielverbindungen

Die Zielverbindungen wurden auf ihre Zytotoxizität hin untersucht. Dabei konnten für die bekannten Marcanine und ihre Derivate gute Zytotoxizitäten ermittelt werden. Das Marcanin **254** ohne Substitution (Abb. 4.5) ergab die besten Aktivitäten. Außerdem wurde das 4-Methoxyzaanthracenon **301** (Abb. 3.92, Seite 86) dargestellt, welches vergleichbare Zytotoxizitäten aufwies. Darüberhinaus wurden zwei Gruppen von Kalasinamidderivaten synthetisiert, die unerwartet hohe Aktivitäten im nanomolaren Bereich aufwiesen.

5. Entdeckung von zwei weiteren Substanzklassen innerhalb der Azaanthracenone mit hervorragenden zytotoxischen Aktivitäten

Diese beiden Substanzklassen leiten sich von den Verbindungen **228** und **281** (Abb. 4.4) ab.

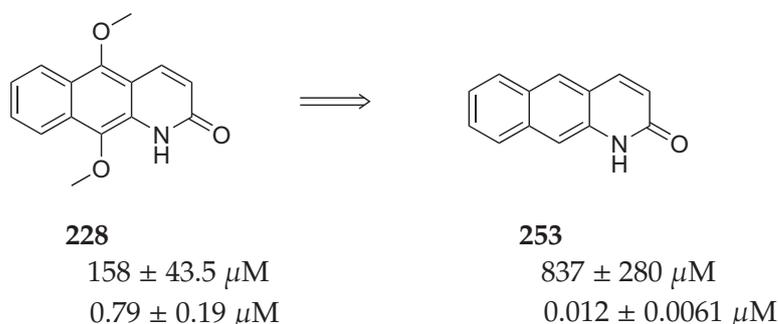


Abbildung 4.3: Zwei Vertreter einer Klasse von Azaanthracenonen, für die hohe Selektivitäten gegen Hep-Zellen gefunden wurden.

Verbindung **228** zeigte eine Selektivität von über 100:1 gegen Hep-Zellen im Vergleich zu Hela-Zellen. Der IC_{50} -Wert gegen Hep lag bei $0.79 \pm 0.19 \mu\text{M}$ während gegen Hela-Zellen nur eine sehr schwache Aktivität von etwa $158 \pm 43.5 \mu\text{M}$ messbar war. Durch stufenweise Entfernung der 5,10-Methoxygruppen und Substitution durch Methyl konnte die Selektivität auf über 50000:1 gesteigert werden. Die Verbindung mit der höchsten Selektivität war **253**. Die IC_{50} -Werte gegen Hep lagen bei $0.012 \pm 0.0061 \mu\text{M}$, während gegen Hela-Zellen keinerlei Aktivität ($\text{IC}_{50} = 837 \pm 280 \mu\text{M}$) zu verzeichnen war.

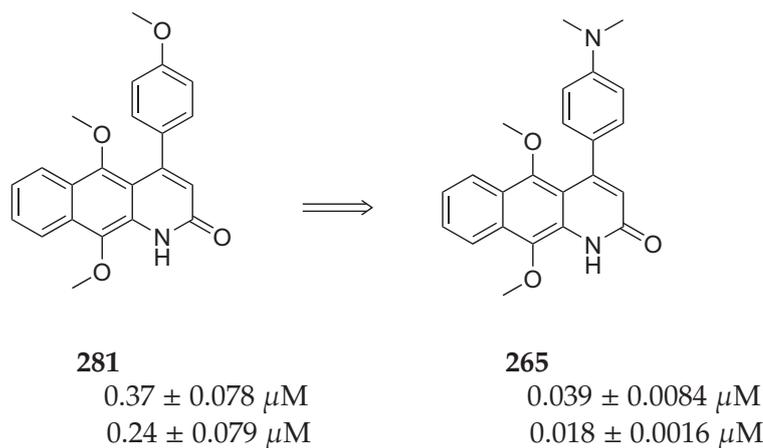


Abbildung 4.4: Zwei elektronenschiebend substituierte 4-Phenylazaanthracenone, für die hohe Aktivitäten gegen Hela- und Hep-Zellen nachgewiesen wurden.

Die unerwartete Aktivität der zweiten Substanzklasse (Abb. 4.4) wurde erstmals im Fall der Verbindung **281** beobachtet. Durch gezielte Variation der elektronenschiebenden Gruppe in *para*-Position der 4-Phenylgruppe konnte diese Aktivität deutlich gesteigert werden. Der IC_{50} -Wert gegen Hela konnte von $0.37 \pm 0.078 \mu\text{M}$ auf $0.039 \pm 0.0084 \mu\text{M}$ um mehr als das 9-fache verbessert werden. Im Fall der Hep-Zellen war sogar eine Verbesserung um den Faktor dreizehn möglich. Ebenso war die Löslichkeit des Dimethylaminoderivats **265** deutlich besser als bei der Ausgangsverbindung **281**.

6. Entwicklung von Struktur-Wirkungsbeziehungen

Für alle drei Klassen von hochaktiven Verbindungen (Abb. 4.5) konnte durch die Synthese von zahlreichen Derivaten festgestellt werden, welche Strukturelemente für die Aktivität von besonderer Bedeutung sind. In allen drei Fällen ist das trizyklische System für die Aktivität von großer Bedeutung. Im Fall der Verbindung **265** konnte allerdings gezeigt werden, dass auch mit einem bizyklischen System noch Aktivitäten von etwa $1 \mu\text{M}$ erreicht werden konnten (Seite 81).

Für **254** ist neben dem Trionsystem die Abwesenheit jeglicher Substituenten, insbesondere an den Positionen 3 und 4 von Bedeutung.

Die hohe Selektivität der Verbindung **253** beruht darauf, dass an den Positionen 5 und 10 keine Methoxygruppen vorhanden sind und dass die Positionen 3 und 4 ebenfalls unsubstituiert sind. Eine Methylgruppe an der Position 10 verändert die Aktivität nicht messbar, wogegen eine Methoxygruppe an dieser Position einen dramatischen Einbruch in der Selektivität zur Folge hat.

Verbindungen des Typs **253** sind dann aktiv, wenn an der 4-Position eine Phenylgruppe

4 Zusammenfassung

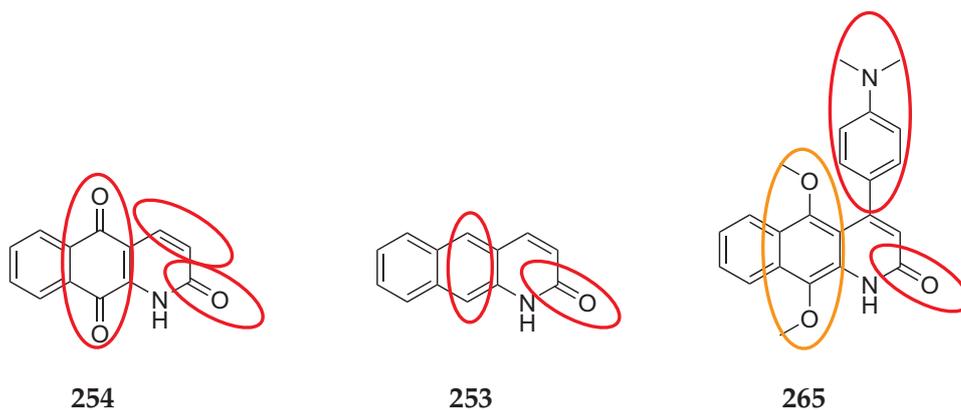


Abbildung 4.5: Vergleich der essenziellen Strukturelemente für die Wirksamkeit der drei aktivsten Substanzklassen dieser Arbeit.

vorhanden ist, die ihrerseits in *para*-Position mit einer sterisch möglichst ungehinderten und elektronenschiebenden Gruppe versehen ist. Außerdem ist die Lactamfunktion äußerst wichtig. Nach diesen Untersuchungen wirkt sich die Anwesenheit der Methoxygruppen an den Positionen 5 und 10 in diesem Fall sehr positiv auf die Aktivität aus.

Um die oben genannten Ziele zu erreichen, wurden im Rahmen dieser Dissertation über 200 neue Verbindungen dargestellt, die bislang noch nicht in der Literatur bekannt waren (siehe Seite 254 ff).

5 Ausblick

Die Klasse der Azaanthracenone wurde erst mit den Arbeiten an dieser Dissertation synthetisch erschlossen wurde. Jedoch ist noch relativ wenig über den Wirkmechanismus dieser Verbindungen bekannt. Neben einigen weiterführenden synthetischen Ansätzen wäre daher vor allem eine Ausweitung der biologischen Untersuchungen interessant. Die folgenden Themen wären aufgrund der Ergebnisse dieser Dissertation in der nächsten Zeit von wesentlichem Interesse:

1. Erhöhung der Löslichkeit der Geovanin- und Kalasinamidderivate

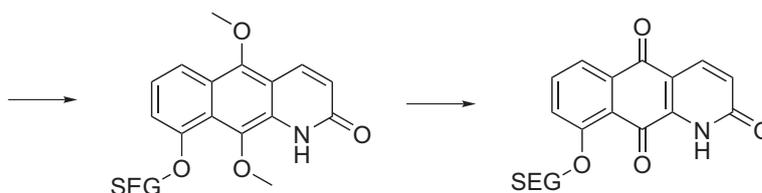


Abbildung 5.1: Mögliche Synthese von Azaanthracenonen, die zur besseren Wasserlöslichkeit mit lösungsvermittelnden Resten substituiert werden könnten. (SEG = *solubility enhancing group*)

Wie in dieser Dissertation gezeigt wurde, können durch den Aufbau über eine Diels Alder Reaktion über wenige Stufen effektiv 9-Methoxyanthracenone dargestellt werden. Dieser Weg kann auch für Derivate durchgeführt werden, die an den Positionen 3 und 4 keine Substituenten aufweisen. Anstatt die phenolische OH-Gruppe an dieser Position zu methylieren, könnten zahlreiche andere Substituenten eingeführt werden. Während dieser Arbeit wurde dies mit n-Decyl und einem Glycerinderivat erfolgreich durchgeführt. Aufgrund der oftmals nur mäßigen Wasserlöslichkeit der Azaanthracenone wäre eine Substitution mit wasserlöslichen Resten, z.B. Derivaten von verschiedenen Zuckern, wünschenswert.

2. Aufklärung der Gründe für die hohen Selektivitäten der Verbindungen 253 und 239

Es müssten noch biologische Untersuchungen angestellt werden, um zu ergründen, warum die Verbindungen 253 und 239 Selektivitäten von etwa 50 000:1 gegen Hep-Zellen im Vergleich mit Hela-Zellen aufweisen (Abb. 5.2). Diese Selektivitäten sind insbesondere auch deshalb erstaunlich, da die Verbindung 232 mit einer 10-Methoxygruppe

5 Ausblick

anstatt einer Methylgruppe 'nur' eine Selektivität von 100:1 aufweist. Synthetisch bestehen hier kaum noch Möglichkeiten, zum weiteren Verständnis beizutragen. Daher wäre es notwendig, durch weitere Untersuchung der Hep-Zellen den Mechanismus dieser Aktivität zu bestimmen. Wie die Untersuchungen an 60 verschiedenen Zelltypen am NIH gezeigt haben, handelt es sich bei dieser Aktivität um einen sehr spezifischen Mechanismus, da in diesen Untersuchungen außer gegen Leukämiezellen keine Aktivitäten festgestellt wurden. Da alle vier Verbindungen mit den Selektivitäten von 50 000:1 bzw. 100:1 fluoreszeieren, sollte es möglich sein, die Konzentrationsverteilung dieser Substanzen in den Hela und Hep-Zellen mittels Fluoreszenzspektroskopie zu verfolgen und daraus Rückschlüsse auf den Wirkort ziehen zu können.

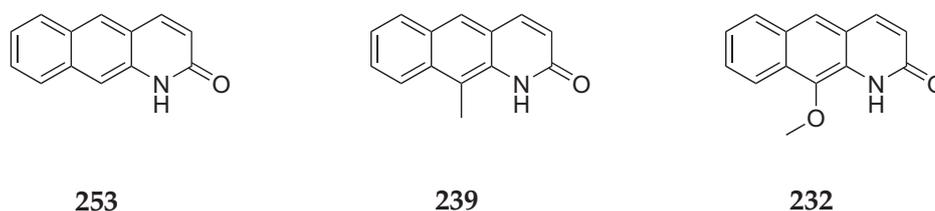


Abbildung 5.2: Verbindungen, deren selektiver Wirkmechanismus durch biologische Untersuchungen genauer ermittelt werden sollte

3. Verbesserung der Löslichkeit der Verbindung 253

Aufgrund der hohen Selektivität gegen Hep G2- und Leukämiezellen besteht die Möglichkeit, dass Verbindungen des Typs 253 in der Zukunft als Zytostatika erprobt werden könnten. Da diese Verbindungen jedoch für diesen Zweck kaum die nötige Löslichkeit aufweisen, müssten vorher besser lösliche Derivate dargestellt werden. Der Ring A scheidet für eine Substitution in jedem Fall aus, wie die Untersuchungen in dieser Dissertation gezeigt haben. Der Ring B ist möglicherweise substituierbar, wenngleich dieser Substitution höchstwahrscheinlich enge Grenzen gesetzt sind, wie durch die Methoxygruppe in der Verbindung 232 gezeigt. Der Ring C besitzt die höchste Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Substitution ohne eine Beeinträchtigung der Selektivität und Aktivität.

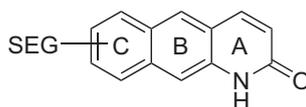


Abbildung 5.3: Hep-selektive Verbindung mit Substitution im C-Ring zur besseren Wasserlöslichkeit

Wie in Punkt 1 dieses Ausblicks angesprochen, könnten im Ring C Substituenten eingeführt werden, welche die Kupplung mit einem wasserlöslichen Rest ermöglichen

würden. Diese wasserlöslichen Reste könnten Zucker und ihre Derivate oder Oligopeptide sein. Dabei wäre es von Interesse zu ergründen, welche dieser Substituenten noch einen Transport an den Wirkort ermöglichen würden. Auf diese Weise bestünde daher auch eine synthetische Möglichkeit, den Wirkort abzuschätzen.

4. Darstellung von freien Anilin-, bzw. Phenol-substituierten Azaanthracenonen

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals festgestellt, dass elektronenschiebend substituierte 4-Phenyl-5,10-dimethoxyazaanthracenone vom Typ **265** eine ungewöhnlich hohe Zytotoxizität aufweisen. Als elektronenschiebende Gruppen kamen verschiedene substituierte Aniline und Phenole zum Einsatz. Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit ist anzunehmen, dass die freien Aniline **302** bzw. Phenole **303** noch höhere Aktivitäten aufweisen würden. Daher sollten diese beiden Verbindungen zusammen mit den monomethylierten und acylierten Analoga **304** und **305** dargestellt und getestet werden.

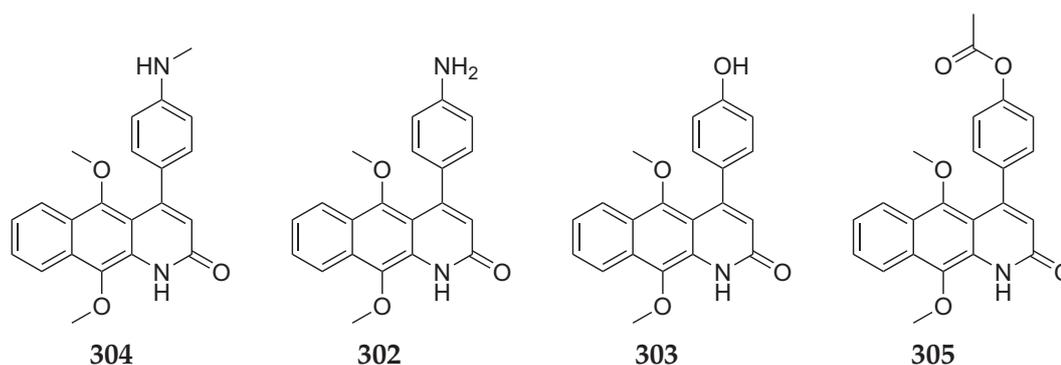


Abbildung 5.4: Vier Verbindungen, die entsprechend den Ergebnissen dieser Arbeit noch bessere Zytotoxizität aufweisen könnten

5. Entwicklung einer Rhodium-katalysierten Ringöffnung zur Darstellung von 9-aminosubstituierten Azaanthracenonen (**306**)

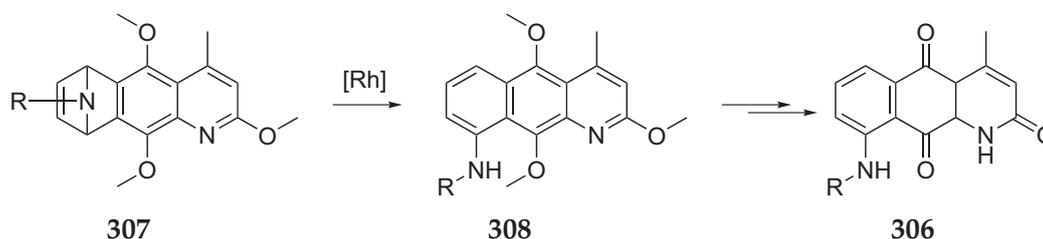


Abbildung 5.5: Entwicklung einer Rhodiumkatalysierten Ringöffnung von **307** zur Darstellung von 9-Amino-substituierten Marcaninen

Die Darstellung der *N*-methylsubstituierten Verbindung **307** wurde in dieser Arbeit beschrieben. Eine säurekatalysierte Öffnung des 1,4-Rings war nicht möglich. Dagegen

5 Ausblick

sollte eine Ringöffnung mit Rhodiumkatalysatoren, wie von Cho *et al.*⁶¹ für ähnliche Systeme berichtet, zum gewünschten Produkt **308** führen. Durch Variation des Rests R und der Substitutionsmuster im A-Ring könnten zahlreiche 9-Aminoderivate des Marcanins dargestellt werden. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit sind für diese Verbindungen gute Zytotoxizitäten zu erwarten. Außerdem könnte das Problem der geringen Löslichkeit von Marcaninen damit elegant gelöst werden, da auf einfache Weise lösungsvermittelnde Substituenten angebracht werden können.

6 Experimenteller Teil

Im experimentellen Teil dieser Arbeit werden die Durchführungen der Experimente und die Charakterisierung der Produkte beschrieben. Um den Umfang dieses Teils in einem vernünftigen Rahmen zu halten, wurden soweit möglich nur neue Verbindungen aufgenommen. Außerdem wurden wiederkehrende Synthesevorschriften zu *Allgemeinen Arbeitsvorschriften* (AAV) zusammengefasst, die an den nötigen Stellen erwähnt werden. Für alle literaturbekannten Verbindungen können die Synthesevorschriften den angegebenen Literaturstellen entnommen werden.

6.1 Allgemeine Informationen

Luft- und feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden an einer Schutzgas-Feinvakuumlina unter Stickstoffatmosphäre mittels Standard-Schlenktechniken durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden bei Bedarf nach den gängigen Methoden getrocknet und unter einer Stickstoffatmosphäre destilliert.⁹¹ Kommerziell erworbene Edukte wurden üblicherweise vor deren Umsetzung nicht gereinigt.

Mikrowellenexperimente: Für Experimente, die mittels Mikrowellenstrahlung durchgeführt wurden, stand ein Initiator™ der Firma Biotage zur Verfügung. Die Reaktionsgefäße waren für Ansatzgrößen von 0.5 bis 10 mL geeignet und konnten mit Aluminium-Septum-Kronendeckeln verschlossen werden. Durch einen IR-Sensor wurde die Temperatur gemessen und damit automatisch die Mikrowellenleistung angepasst.

Flash-Chromatographie: Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit MN Kieselgel 60 M (Korngröße 40 - 63 μm , 230 - 400 mesh ASTM, Macherey-Nagel, Düren) bei einem Überdruck von 0.15 - 0.4 bar durchgeführt.

Massenspektren: Die Massenspektren wurden, soweit möglich, auf einer GC/MS-Kombination eines Hewlett Packard HP 6890 Series GC System mit daran angeschlossenen Hewlett Packard 5973 Mass Selective Detector (electron impact-Ionisierung mit 70 eV) aufgenommen.

Gaschromatographie: Die Retentionszeiten wurden auf einer GC/MS-Kombination eines Hewlett Packard HP 6890 (später Agilent Technologies 7890A) Series GC System mit daran angeschlossenem Hewlett Packard 5973 (später Agilent Technologies 5975C) Mass Selective Detector (electron impact-Ionisierung mit 70 eV) ermittelt. Es wurde eine Säule Zebron ZB5 der Firma Phenomenex (Länge 30.0 m, Durchmesser 250 μm Schichtdicke 0.25 μm , Beschichtungsmaterial 5% Phenyl-95%-methylpolysiloxan) mit 10 m unbeschichteter Vorsäule verwendet. Als Trägergas wurde Helium verwendet. Die Messungen erfolgten mit konstantem Fluss (3 mL/min) im split mode (6.7:1; split flow 20.0 mL/min). Weitere technische Daten (HP 6890): Front Inlet Pressure: 1.65 bar, Front Inlet Temp.: 250°C, Total Flow: 24.9 ml/min, MS Quad: 150°C, MS Source 230°C. Als Trägergas wurde Helium verwendet. Das gewöhnlich eingesetzte Temperaturprofil: 1 min bei 50°C, dann $T = 25^\circ\text{C} / \text{min}$ bis 280°C, anschließend 10 min bei 280°C.

Sonstige Massenspektren von Verbindungen, die nicht mit dem GC System erhalten werden konnten, wurden mit einem Finnigan MAT 8200 bestimmt.

NMR-Spektroskopie: Die ^1H - und ^{13}C -Spektren wurden an einem JNM-LA-400 der Firma JEOL oder einem Bruker Avance 400 - Spektrometer (beide: ^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100.6 MHz) aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen in den ^1H -Spektren sind auf zugesetztes Tetramethylsilan (0.00 ppm) oder auf die Signale der unvollständig deuterierten Lösungsmittel geeicht. Als interner Standard der ^{13}C -Spektren diente das CDCl_3 -Triplet mit einer chemischen Verschiebung von $\delta = 77.0$ ppm. Die chemischen Verschiebungen sind als ppm in Einheiten der δ -Skala angegeben. Für die Multiplizitäten werden die folgenden Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), qn (Quintett), sext (Sextett), sept (Septett), dd (Doppeldublett), m (Multiplett), b (breites Signal). Kopplungskonstanten sind in Hz angegeben.

2-D-NMR-Spektroskopie: Für die Aufnahme der NOESY und ROESY-Spektren wurde ein Bruker Avance DRX 600 - Spektrometer (600 MHz) verwendet.

Schmelzpunkte: Schmelzpunkte wurden mit einem Gallenkamp Melting Point Apparatus bestimmt und sind unkorrigiert.

Elementaranalysen: Die Elementaranalysen wurden vom Mikroanalytischen Labor der Universität Konstanz (CHNS-Analyse) durchgeführt.

Dünnschichtchromatographie: Für die Dünnschichtchromatographie wurden DC-Fertigfolien SIL G/UV254 der Firma Machery-Nagel and Co. mit einer Kieselgel-Schichtdicke von 0.2 mm verwendet. Als Anfärbereagenzien wurden eine Lösung von Kaliumpermanganat in Wasser sowie Iod verwendet. In den meisten Fällen konnten die aromatischen Produkte ohne Anfärben entweder durch ihre Absorption oder Fluoreszenz identifiziert werden.

IR-Spektroskopie: Die Messungen wurden mit einem Perkin Elmer Spektrum 100 Series FT-IR mit aufgesetzter ATR-Einheit (Universal ATR Sampling Accessory) durchgeführt.

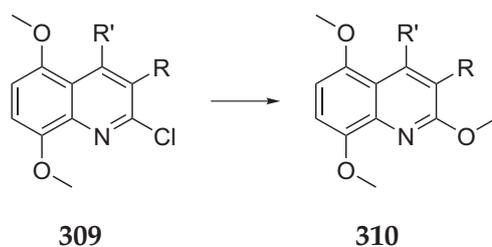
UV-VIS- bzw. Fluoreszenz-Spektroskopie: UV-VIS-Extinktionsspektren wurden an einem Cary 50 Bio der Firma Varian gemessen, die Fluoreszenzspektren an einem Eigenbau-Spektrometer von F. Menges in der Arbeitsgruppe von Prof. Steiner. Als Lösungsmittel wurde in allen Fällen Dichlormethan verwendet.

Bemerkungen zu den analytischen Daten: Die Nummerierung der Atome in den dargestellten Molekülen entspricht nicht der offiziellen Nummerierung nach IUPAC. Sie wurde unter rein praktischen Gesichtspunkten zur leichteren Zuordnung der NMR-Signale gewählt und hat keine Bedeutung für die (IUPAC-konforme) Benennung der Substanzen in der jeweiligen Überschrift.

6.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

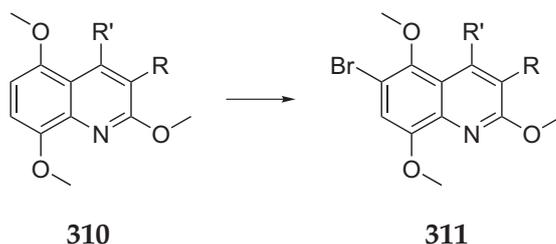
In diesem Abschnitt befinden sich alle Arbeitsvorschriften für Reaktionen, die in den nachfolgenden Versuchsbeschreibungen häufig angewandt wurden.

6.1.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift A: Methoxylierung



Zum Austausch des 2-Chlorsubstituenten gegen eine Methoxygruppe in **309** wurde dieses in der benötigten Menge an THF gelöst. Anschließend wurde die doppelte Menge (w/w) an Natriummethanolat zugegeben und solange Methanol zugegeben, bis das Lösungsmittelgemisch etwa gleiche Mengen an THF und Methanol enthielt. Dieses Gemisch wurde daraufhin zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktion war je nach Substitutionsmuster nach ein bis zwei Tagen beendet. Durch Zugabe von Wasser wurde das Produkt ausgefällt und abfiltriert. Nach Extraktion des Filtrats mit Methylenechlorid oder Diethylether wurde der Filterkuchen in dieser organischen Phase gelöst und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wurde ein Rohprodukt erhalten, welches aus Methanol umkristallisiert wurde.

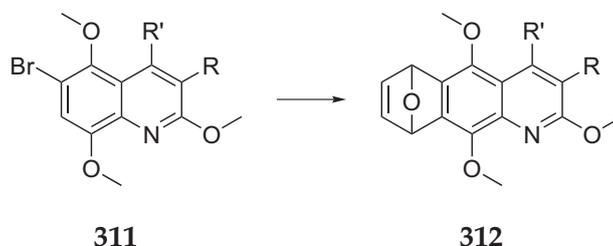
6.1.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift B: Bromierung



Das 2-Methoxychinolin **310** wurde in Dichlormethan gelöst und auf etwa 10 °C abgekühlt. Anschließend erfolgte die portionsweise Zugabe von 1.05 Äquivalenten NBS. Die Lösung wurde daraufhin noch zwei bis vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Entfernung des Succinimids wurde gesättigte Natriumcarbonatlösung zugegeben und nach einer Durchmischung der beiden Phasen die organische abgetrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wurde das Rohprodukt erhalten,

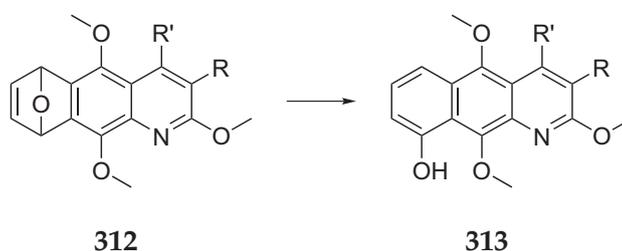
welches säulenchromatographisch mit Dichlormethan über Kieselgel gereinigt wurde. Das 7-Bromisomer wurde ebenfalls erhalten und in der nachfolgenden Reaktion ebenfalls eingesetzt.

6.1.1.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift C: Diels-Alder Reaktion



1.18 mL einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium (1.8 mmol) in Hexan und 285 μ L (2.0 mmol) Di-*iso*-propylamin in 2 mL THF wurden bei -30°C zu LDA umgesetzt. In einem zweiten Reaktionsgefäß wurden 1 mmol des Bromchinolins **311** zusammen mit 1.6 mL (23 mmol) Furan in 5 mL THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde über den Zeitraum von 30 bis 50 Minuten tropfenweise das LDA zugegeben. Dabei fanden mehrere Farbübergänge von orange nach grün und später braun statt. Je nach Substitutionstyp dauerte die Umsetzung bei -78°C zwischen einer und vier Stunden. Anschließend wurde die Reaktionsmischung direkt auf verdünnte Ammoniumchloridlösung gegeben und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wurde zunächst ein Öl erhalten, welches am Feinvakuum vom restlichen Lösungsmittel befreit und dabei fest wurde. Durch säulenchromatographische Reinigung mit Diethylether als Laufmittel konnten die gewünschten Produkte in Form weißer Kristalle erhalten werden.

6.1.1.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift D: Ringöffnung

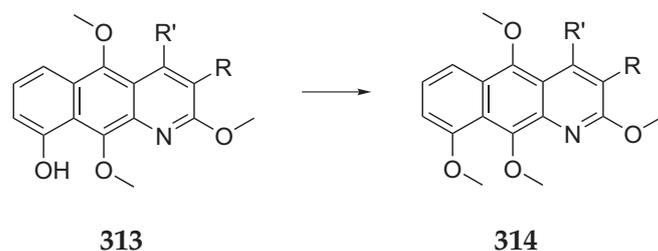


Die Ringöffnung von **312** zu Verbindung **313** erfolgte durch Kochen zum Rückfluss mit *para*-Toluolsulfonsäure. Dazu wurden ein Mol des Edukts **312** mit 0.5 g (2.6 mmol) *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 12 mL THF bzw. Dichlormethan gelöst und 5 bis 18

6 Experimenteller Teil

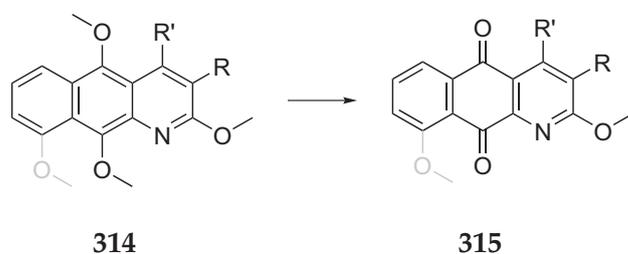
Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben und mehrfach mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phasen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel mit Dichlormethan als Laufmittel konnten die Phenole des Typs **313** in Form gelber Kristalle erhalten werden.

6.1.1.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift E: Methylierung



1 mmol des Phenols **313** wurden mit 0.70 mL (10 mmol) Methyljodid in einem Gemisch von THF:DMF 1:1 gelöst und bei etwa 10 °C kräftig gerührt. Anschließend wurde langsam NaH (50% in Öl) zugegeben, bis durch erneute Zugabe keine Rotfärbung der vorher gelben Lösung mehr erreicht werden konnte. Dazu wurden etwa 2.5 mmol NaH benötigt. Es wurde noch 20 bis 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf Wasser gegeben. Mehrmalige Extraktion mit Diethylether, Trocknung der organischen Phase mit Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum bzw. Feinvakuum lieferte einen gelben kristallinen Feststoff. Dieser wurde durch Umkristallisation aus Methanol gereinigt. Dabei konnte das unerwünschte 6-Methoxyisomer der Ringöffnung ebenfalls entfernt werden.

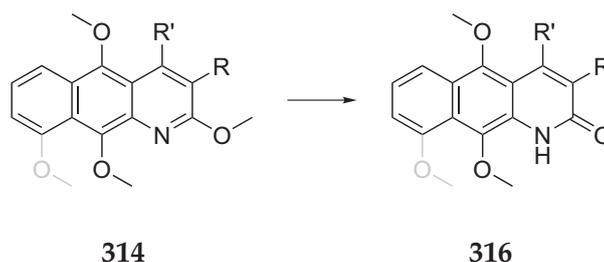
6.1.1.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift F: Oxidation mit CAN



1 mmol der Verbindung **314** wurden in 8 mL Acetonitril gelöst mit einer Lösung von 1.5 g (2.7 mmol) CAN (Cerammoniumnitrat) in 5 mL Wasser versetzt. Dabei war eine sofortige

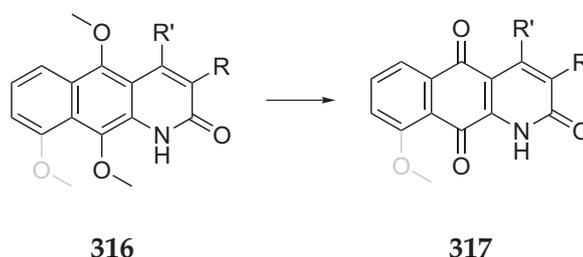
Löschung der Fluoreszenz von **314** zu beobachten. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur war die Reaktion beendet. Die Reaktionslösung wurde auf Wasser gegeben und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wurde ein Rohprodukt des Chinons **315** erhalten, welches aus Methanol umkristallisiert wurde.

6.1.1.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift G: Demethylierung mit TMS-I



Die selektive Demethylierung an der 2-Position in **314** wurde durch *in-situ* dargestelltes TMS-I erreicht. Dazu wurden 1 mmol der Verbindung **314** mit 300 mg (2.1 mmol) Natriumjodid in 25 mL Acetonitril gelöst und tropfenweise 250 μ L Trimethylsilylchlorid zugegeben. Nach fünfminütigem Rühren wurden zwei Tropfen Wasser zugegeben und solange gerührt, bis das Edukt vollständig umgesetzt war. Die Reaktionsmischung wurde auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wurde das Rohprodukt erhalten, welches durch Umkristallisation aus Methanol gereinigt wurde.

6.1.1.8 Allgemeine Arbeitsvorschrift H: Oxidation zum Trion

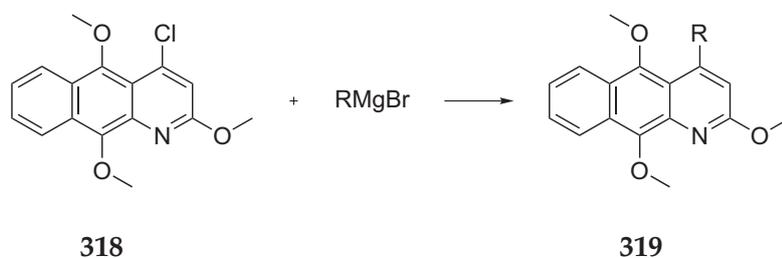


1 mmol der Verbindung **316** wurden in 15 mL Acetonitril gelöst mit einer Lösung von 1.5 g (2.7 mmol) CAN (Cerammoniumnitrat) in 7 mL Wasser versetzt. Dabei war eine sofortige Löschung der Fluoreszenz von **316** zu beobachten. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur war die Reaktion beendet. Die Reaktionslösung wurde auf Wasser gegeben und

6 Experimenteller Teil

mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wurde ein Rohprodukt des Chinons **317** erhalten, welches aus Methanol umkristallisiert wurde.

6.1.1.9 Allgemeine Arbeitsvorschrift I: Mangan-katalysierte Kreuzkupplung

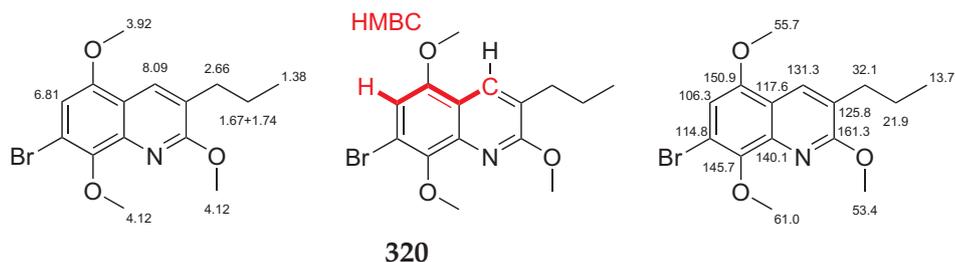


Die Grignardverbindungen wurden durch Umsetzung der entsprechenden Bromide mit Magnesium in THF als 0.5 bis 2 M Lösungen dargestellt. 1 mmol der Verbindung **318** wurde in 10 mL THF gelöst und etwa 25 mg (20 mol-%) Mangandichlorid zugegeben. Nach dem Abkühlen im Eisbad auf 0 °C wurden 3 mmol des Grignardreagenzes in THF über 10 Minuten zugetropft und zwei bis zehn Stunden bei 0 °C bis Raumtemperatur weitergerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Wasser gegeben und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wurde das Rohprodukt **319** erhalten, welches entweder umkristallisiert oder säulenchromatographisch gereinigt wurde.

6.1.2 Zweidimensionale NMR-Methoden

In einigen Fällen waren zweidimensionale NMR-Methoden notwendig, um die Struktur der erhaltenen Produkte zu beweisen. Auf den folgenden Seiten werden die vier wichtigsten Messungen beschrieben.

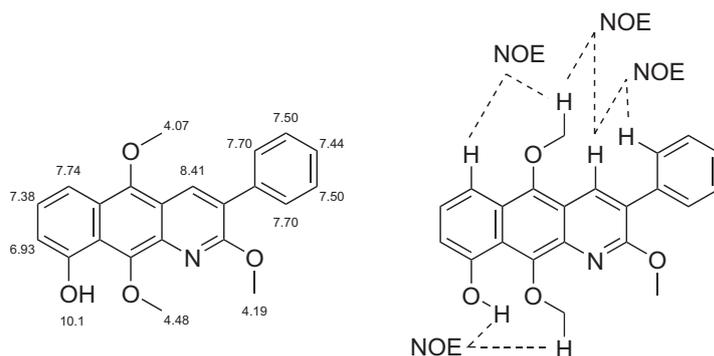
6.1.2.1 Regioselektivität der Bromierung



Bei der Bromierung nach *allg. Arbeitsvorschrift B* wurden Gemische der 6- und 7-Bromisomere erhalten. Um zu bestimmen, welches der beiden Bromierungsprodukte das Hauptprodukt darstellte, wurde die Verbindung **320** mit NOESY, HMBC und HSQC-Methoden untersucht. Diese Verbindung war das Isomer, welches nur in geringem Umfang erhalten wurde. Dieses lies sich in der nachfolgenden Diels-Alder Reaktion im Gegensatz zum Hauptisomer nicht umsetzen und konnte somit in reiner Form abgetrennt werden. Durch die HMBC-Methode konnte eine Interaktion zwischen dem C-4 bei 131.3 ppm und dem 6-CH bei 6.81 ppm beobachtet werden. Diese Wechselwirkung wäre bei dem 6-Bromisomer nicht möglich. Somit konnte nachgewiesen werden, dass es sich bei dem Hauptisomer um das 6-Bromisomer handelte.

6.1.2.2 Regioselektivität der Ringöffnung des 1.4-Epoxyrings

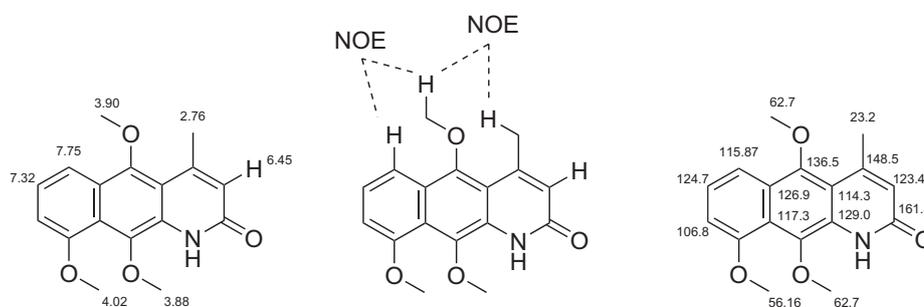
Die Öffnung des 1.4-Epoxyrings nach *allg. Arbeitsvorschrift D* führte zu den entsprechenden Phenolen, wobei Selektivitäten von 85% bis 98% zugunsten eines dieser beiden Isomere erreicht werden konnten. Um festzustellen, ob sich in diesen Phenolen die Hydroxygruppe an der Position 6 oder 9 befand, wurde die Verbindung **59** mit zweidimensionalen NMR-Methoden untersucht. Durch NOE-Messungen konnte eine Kopplung der 3-Phenylgruppe mit dem Proton an Position 4 beobachtet werden. Dieses Proton wiederum koppelte über den Raum mit der 5-Methoxygruppe.



59

Dieselbe Methoxygruppe zeigte auch eine Kopplung mit einem aromatischen Proton bei 7.74 ppm. Diese letztere Kopplung wäre nicht möglich, wenn sich die OH-Gruppe an der 6-Position befunden hätte. Darüberhinaus konnte eine Kopplung zwischen dem phenolischen Proton und einer weiteren Methoxygruppe (10-OMe) beobachtet werden, welche ebenfalls belegte, dass sich die Hydroxygruppe an der 9-Position befinden musste.

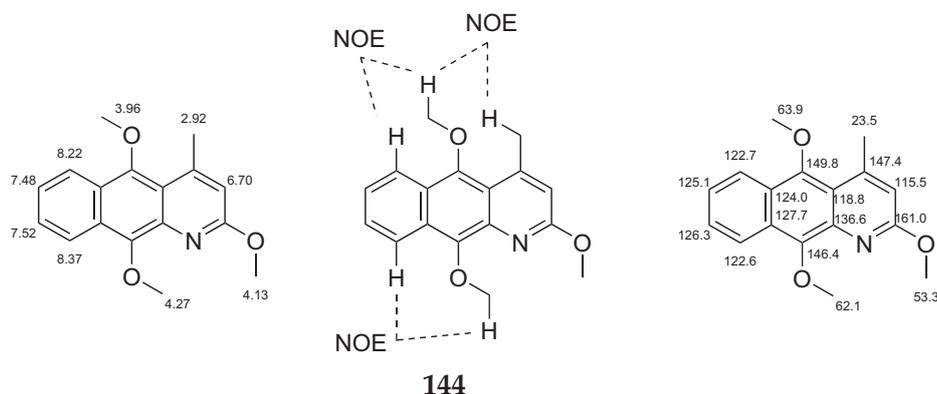
6.1.2.3 Die Struktur des Naturstoffs Geovanin



89

Wie in der Einleitung berichtet, war vor den Arbeiten an dieser Arbeit nicht sicher, ob der Naturstoff Geovanin (89) eine 6- oder 9-Methoxygruppe besitzt. Geovanin wurde in dieser Arbeit synthetisch dargestellt und mit denselben NMR-Methoden untersucht, die auch im vorigen Abschnitt für 59 angewendet wurden. Dabei wurden NOE-Kopplungen der 5-Methoxygruppe sowohl mit der 4-Methylgruppe als auch mit dem aromatischen Proton an Position 6 registriert. Falls Geovanin die Methoxygruppe an Position 9 hätte, wäre eine dieser Wechselwirkungen nicht möglich gewesen.

6.1.2.4 Selektivität der Methoxylierung



Die Methoxylierung des 2,4-Dichloro-5,10-dimethoxybenzo[*g*]chinolins **150** (siehe Seite 45) führte zum Austausch eines der beiden Chlorsubstituenten. Auf dieser Stufe konnte mit NMR-Methoden jedoch nicht bestimmt werden, welcher der beiden Chlorsubstituenten durch eine Methoxygruppe ersetzt wurde. Daher wurde anschließend das zweite Chlor durch eine mangankatalysierte Kreuzkupplung mit Methylmagnesiumbromid substituiert, wobei die Verbindung **144** erhalten wurde. Auf dieser Stufe konnte nun wie in dem Naturstoff Geovanin **89** mit NMR-Methoden überprüft werden, ob sich an der Position 4 eine Methoxy- oder eine Methylgruppe befand. Es wurden wie in Geovanin NOE-Kopplungen der 5-Methoxygruppe sowohl mit der 4-Methylgruppe als auch mit dem aromatischen Proton an Position 6 registriert. Damit konnte nachgewiesen werden, dass die zuvor durchgeführte Monomethoxylierung zum selektiven Austausch des 2-Cl Substituenten geführt hatte.

6.1.3 Durchführung der Zytotoxizitätstests

Es standen die beiden menschlichen Tumorzelllinien Hela S3 und Hep G2 zur Verfügung. Diese wurden in Brutschränken bei 37°C und 5% Kohlendioxid mit Dulbecco DMEM-Medium (Invitrogen), welchem 10% FCS (fetal calf serum) zugesetzt wurde, kultiviert und jeweils nach drei Tagen gesplittet. Beide Zellen wurden mit einem *mycoplasma detection kit* von Roche Applied Sciences auf Infektion mit Mykoplasmen getestet. Zur Bestimmung der Zytotoxizität wurden die Zellen mit Trypsin abgelöst und bei einer Konzentration von etwa 1 Mio. Zellen pro ml in 96-well-Platten überführt und über 24 Stunden kultiviert. Nach Entfernen des Mediums wurden verschiedene Konzentrationen der zu testenden Verbindungen in Medium zugegeben und die Zellen über einen Zeitraum von 2 Tagen inkubiert. Der Anteil der lebenden Zellen wurde anhand des AlamarBlue-Assays bestimmt. Dabei wird in lebenden Zellen das N-Oxid des Resazurins durch NADH zu dem fluoreszierenden Resorufin reduziert. Somit besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der gemessenen Fluoreszenz des Resorufin und dem Anteil der lebenden Zellen. Die zu testenden Verbindungen wurden zunächst in der nötigen Menge DMSO gelöst und anschließend mit Medium verdünnt. Um einen Einfluss der Toxizität des DMSO auf die Messergebnisse auszuschließen, wurde darauf geachtet, dass dessen Konzentration in den Inkubationslösungen unter 0.5% lag.

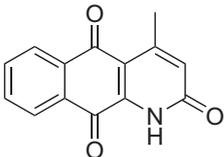
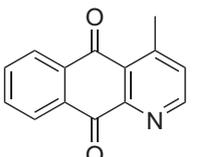
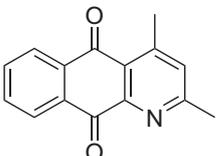
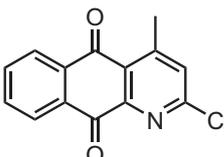
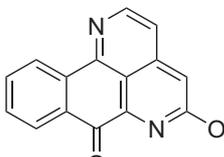
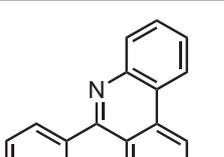
Informationen zu Hela S3: Die Hela-Zelllinien sind Epithelzellen eines Zervixkarzinoms, welches im Jahr 1951 von einer 31-jährigen Frau schwarzer Hautfarbe entnommen wurde. Diese ist die erste und sicherlich auch die bekannteste Krebszelllinie, die seitdem kontinuierlich kultiviert wird. Da sich diese Zellen leicht kultivieren lassen werden sie international sehr häufig für Zytotoxizitätstests eingesetzt. Hela S3 wurde im Jahr 1955 von der Zelllinie Hela abgeleitet. Diese Zellen wachsen adherent in Form von Monolayern. Die Anzahl dieser Krebszellen verdoppelt sich etwa alle 48 Stunden.

Informationen zu Hep G2: Die Hep G2 Zelllinie stammt aus den Leberzellen eines 15-jährigen weißhäutigen argentinischen Jungen. Die Zellen wurden im Jahr 1975 entnommen und verdoppeln sich nach Angaben des DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH) etwa alle 50 bis 60 Stunden. Sie wachsen gewöhnlich in Form von Monolayern, können jedoch auch kleine Aggregate bilden. Obwohl Leberkrebs häufig durch Hepatitis B Viren ausgelöst wird, gilt die Hep G2 Linie als frei von diesem Virus. Bei Leberkrebs zeigen die meisten der bislang bekannten Cytostatika keine oder nur eine geringe Wirkung, weshalb stattdessen häufig ein Teil oder auch die ganze Leber entfernt wird. Daher besteht ein erhebliches Interesse an Verbindungen, die spezifisch gegen Leberkrebszellen wirken.

6.1.4 IC₅₀-Werte

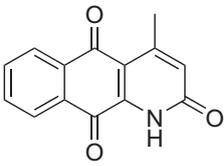
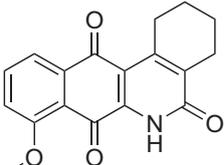
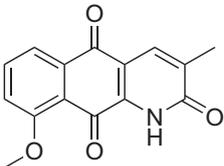
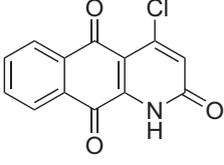
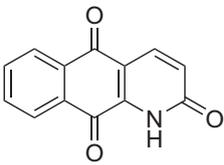
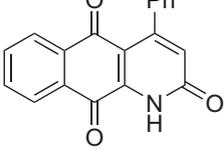
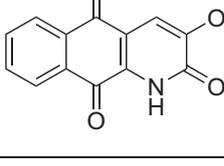
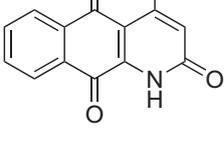
In den folgenden Tabellen sind die IC₅₀-Werte für ausgewählte Verbindungen dieser Arbeit aufgeführt. Außer bei den Naturstoffen Cleistopholin **272**, Marcanin A **147** und Kalasinamid **321** handelt es sich diesen Substanzen um neue, d.h. nicht literaturbekannte, Verbindungen. Alle Verbindungen wurden mindestens dreimal getestet.

Einfluss der Substitution an Position 2 sowie der Erweiterung des planaren aromatischen Systems:

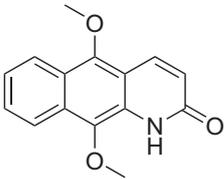
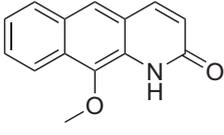
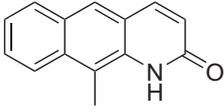
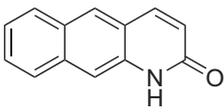
Nr.	Struktur	IC ₅₀ -Wert (Hela S3)	IC ₅₀ -Wert (Hep G2)
147		1.7 ± 1.5 μM	2.7 ± 2.3 μM
272		112 ± 33.8 μM	47.8 ± 8.5 μM
275		132 ± 58 μM	16.1 ± 8.9 μM
212		33.2 ± 3.24 μM	27.9 ± 0.45 μM
211		2.9 ± 0.7 μM	3.4 ± 0.6 μM
202		18.4 ± 5.8 μM	13.5 ± 2.1 μM

6 Experimenteller Teil

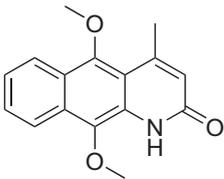
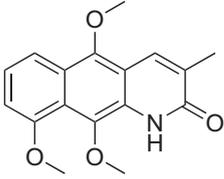
Einfluss der Substitution an den Positionen 3 und 4:

Nr.	Struktur	IC ₅₀ -Wert (Hela S3)	IC ₅₀ -Wert (Hep G2)
147		1.7 ± 1.5 μM	2.7 ± 2.3 μM
103		8.2 ± 3.4 μM	8.9 ± 3.3 μM
126		2.1 ± 0.4 μM	5.2 ± 3.0 μM
290		6.5 ± 4.8 μM	5.9 ± 3.1 μM
254		0.46 ± 0.28 μM	0.66 ± 0.25 μM
176		3.9 ± 0.3 μM	14.0 ± 7.0 μM
222		2.5 ± 0.5 μM	4.9 ± 1.0 μM
301		0.25 ± 0.059 μM	0.74 ± 0.29 μM

Verbindungen mit hohen Selektivitäten gegen Hep G2 Zellen:

Nr.	Struktur	IC ₅₀ -Wert (Hela S3)	IC ₅₀ -Wert (Hep G2)
228		158 ± 43.5 μM	0.79 ± 0.19 μM
232		141 ± 55.6 μM	0.75 ± 0.33 μM
239		970 ± 50 μM	0.010 ± 0.0044 μM
253		837 ± 280 μM	0.012 ± 0.0061 μM

Aktivität des Hydrochinondimethylethers Kalasinamid und eines Derivats:

Nr.	Struktur	IC ₅₀ -Wert (Hela S3)	IC ₅₀ -Wert (Hep G2)
321		41.1 ± 5.3 μM	4.9 ± 2.8 μM
121		53.4 ± 2.2 μM	33.7 ± 11.7 μM

Hochaktive Kalasinamidderivate mit elektronenschiebenden 4-Phenylsubstituenten:

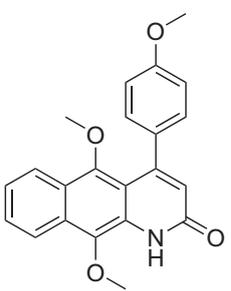
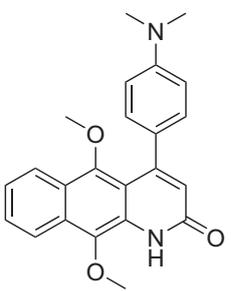
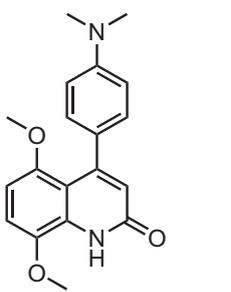
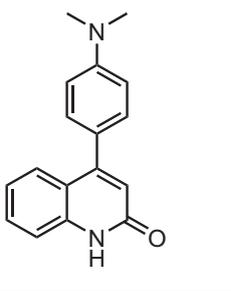
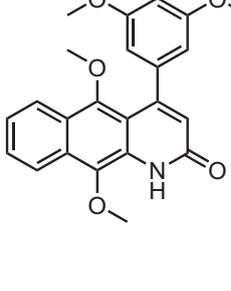
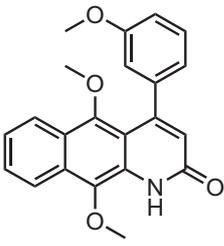
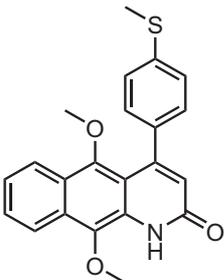
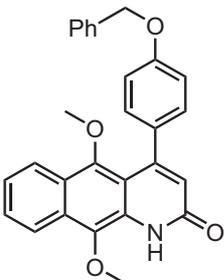
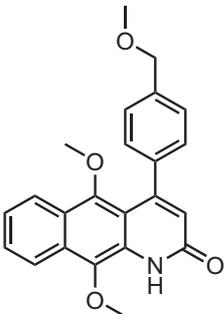
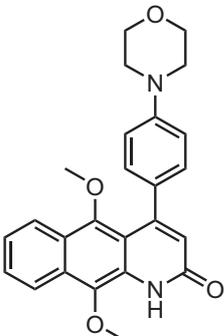
Nr.	Struktur	IC ₅₀ -Wert (Hela S3)	IC ₅₀ -Wert (Hep G2)
281		$0.37 \pm 0.078 \mu\text{M}$	$0.24 \pm 0.079 \mu\text{M}$
265		$0.039 \pm 0.0084 \mu\text{M}$	$0.018 \pm 0.0016 \mu\text{M}$
264		$0.66 \pm 0.16 \mu\text{M}$	$0.42 \pm 0.15 \mu\text{M}$
263		$90.4 \pm 72.2 \mu\text{M}$	$148 \pm 15.3 \mu\text{M}$
297		$6.3 \pm 1.8 \mu\text{M}$	$4.7 \pm 1.4 \mu\text{M}$

Tabelle wird auf der folgenden Seite fortgesetzt

6.1 Allgemeine Informationen

Nr.	Struktur	IC ₅₀ -Wert (Hela S3)	IC ₅₀ -Wert (Hep G2)
296		30.7 ± 10.1 μM	20.9 ± 11.8 μM
300		0.37 ± 0.07 μM	0.21 ± 0.10 μM
298		329 ± 51 μM	139 ± 101 μM
299		35.4 ± 16.8 μM	36.4 ± 13.0 μM
295		1.2 ± 0.14 μM	1.5 ± 0.32 μM

6.1.5 Durchführung der Interkalationstests

Die Interkalationstests wurden mit einem Biacore T100 SPR-Gerät (*surface plasmon resonance*) der Firma GE Healthcare von Markus Wieland in der Arbeitsgruppe von Prof. Hartig an der Universität Konstanz durchgeführt. Dazu wurden zuerst folgende RNA Sequenzen synthetisch hergestellt und an der 5'-Position mit einem Biotin versehen (Metabion):

siRNA 5: Biotin- 5'- GGGUGGGUCCUGGAACUAUUGUUUUUCAGGGUGGGUGU-AAAAGCAAUUGUCCAGGAACCAG-3'

siRNA 2: Biotin- 5'- GGGUCCUGGAACUAUUGUUUUUCAUUUUUGUAAAAGCAA-UUGUCCAGGAACCAG -3'

ssRNA: Biotin- 5'- GGACGAAACGCCGGGCCATGGUCUCAA-3'

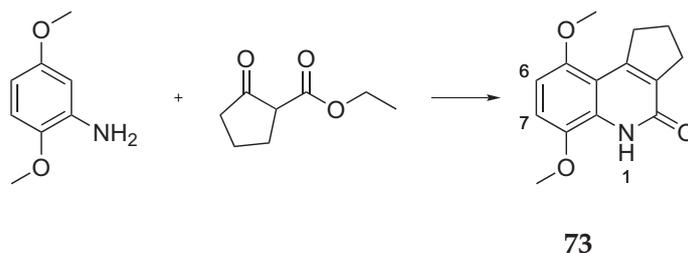
Diese RNA Oligonukleotide wurden auf den Flow Cells 2, 3, 4 dem Standardprotokoll folgend immobilisiert. Dazu spülte man den Chip (Series S Sensor Chip SA) zuerst 60 Sekunden mit 50 mM NaOH, 1 M NaCl und ließ dann die RNA an die entsprechende Flow Cell binden, bis diese eine Antwort von ca. 1000 Einheiten erreicht hatte (FC2 = 1106 RU, FC3 = 1207 RU, FC4 = 850 RU). Danach ließ man erneut 50 mM NaOH, 1M NaCl für 60 Sekunden durch alle Flow Cells laufen. Flow Cell 1 wurde nicht beladen und diente als Referenz, deren SPR Antwort jeweils von den anderen subtrahiert wurde. Um die Bindung der jeweiligen Substanzen zu untersuchen, wurden über einen Zeitraum von 30 Sekunden 10 μ M Lösungen der jeweiligen Verbindungen (max. 5% DMSO) durch alle Flow Cells geleitet und die SPR Antworten verglichen. Die Flussrate betrug sowohl bei der Immobilisierung, als auch bei allen Experimenten 20 μ M /min.

6.2 9-Methoxyazaanthracenone

6.2.1 Cyclopenta[*c*]chinoline

6.2.1.1 2,3-Dihydro-6,9-dimethoxy-1*H*-cyclopenta[*c*]quinolin-4(5*H*)-one (73)

C₁₄H₁₅NO₃ (245.27 u)



Ähnlich einer Vorschrift von Nicolaou⁹² wurde ein Gemisch von 17.0 g (111 mmol) des Dimethoxyanilins mit 30.0 g Cyclopentanoncarbonsäureethylester auf 200 °C erhitzt und 20 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Dabei destillierten etwa 5.5 mL Ethanol über. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das schwarze Öl in konz. Schwefelsäure gegossen und 50 Minuten auf 80 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eiswasser gegeben und mit 25%iger wässriger Ammoniaklösung neutralisiert. Nach mehrmaliger Extraktion mit Methylenchlorid wurden die organischen Phasen getrocknet, mit einigen Gramm Aktivkohle versetzt und anschließend abfiltriert. Durch Entfernen des Lösungsmittels und Umkristallisation aus Petrolether konnte das gewünschte Produkt in 76% Ausbeute (20.8 g, 84.8 mmol) erhalten werden. Wenn die Edukte nach einer bestehenden Vorschrift⁹³ in Toluol bei 120 °C umgesetzt wurden, konnten nur ca. 30% Produkt erhalten werden.

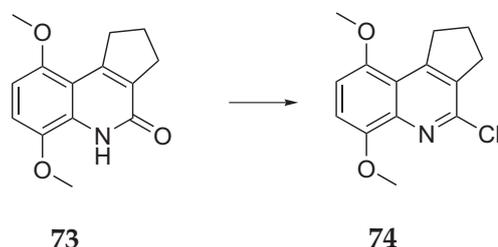
¹H-NMR (CDCl₃) δ = 9.16 (s, 1 H, 1-NH), 6.81 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz, 6-CH oder 7-CH), 6.48 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz, 6-CH oder 7-CH), 3.90 und 3.82 (2s, 6 H, -OCH₃), 3.37 (t, 2 H, cp), 2.87 (t, 2 H, cp), 2.10 (dt, 2 H, cp).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 160.3, 151.9, 150.7, 139.8, 133.1, 129.6, 110.5, 109.0, 101.5, 56.1, 55.6, 36.3, 29.4, 23.0.

MS (GC-MS) *m/z* = 246 (9%), 245 (56%), 244 (18%), 231 (13%), 230 (100%), 216 (14%), 215 (23%), 214 (11%), 186 (8%).

Elementaranalyse berechnet: C 68.56, H 6.16, N 5.71
 gefunden: C 68.50, H 6.10, N 5.70

6.2.1.2 4-Chloro-2,3-dihydro-6,9-dimethoxy-1H-cyclopenta[c]quinoline (74)

C₁₄H₁₄ClNO₂ (263.72 u)

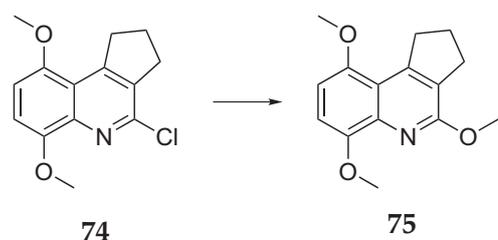
4.0 g (16.3 mmol) des zyklischen Amids wurden in 52 mL Phosphoroxychlorid suspendiert und für zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt, wobei sich die Lösung braun färbte. Nach Beendigung der Reaktion wurde auf Eis gegossen und mit gesättigter Ammoniumhydroxidlösung neutralisiert. Mehrmalige Extraktion und Trocknung der organischen Phasen lieferte nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum ein Rohprodukt, welches säulenchromatographisch mit dem Methylenechlorid der Extraktion über eine geringe Menge Kieselgel gereinigt wurde. Es wurden altweiße Kristalle des Chlorierungsproduktes in 66% (10.8 mmol, 2.83 g) Ausbeute erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 6.76 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, 6-CH oder 7-CH), 6.57 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, 6-CH oder 7-CH), 3.89 (s, 3 H, -OCH₃), 3.75 (s, 3 H, -OCH₃), 3.46 (t, 2 H, *J* = 7.7 Hz, cp), 2.94 (t, 2 H, *J* = 7.8 Hz, cp), 2.07 (m, 2 H, cp).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 153.4, 150.2, 149.1, 148.2, 140.2, 136.4, 119.4, 107.0, 104.4, 55.7, 55.2, 36.0, 31.1, 22.9.

MS (GC-MS) *m/z* = 265 (9%), 264 (8%), 263 (28%), 262 (14%), 250 (32%), 249 (15%), 248 (100%), 234 (17%), 220 (10%), 218 (11%).

6.2.1.3 2,3-Dihydro-4,6,9-trimethoxy-1H-cyclopenta[c]quinoline (75)

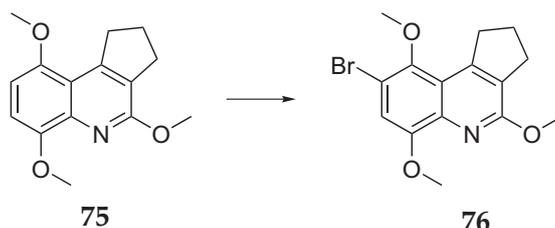
C₁₅H₁₇NO₃ (259.30 u)*

Aus 2.75 g (10.4 mmol) Dimethoxychinolin wurde nach der *allg. Arbeitsvorschrift A* 2.44 g (9.41 mmol, 90%) eines altweißen kristallinen Feststoffes erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 6.82$ (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz, 6-CH oder 7-CH), 6.52 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz, 6-CH oder 7-CH), 4.13 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.97 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.79 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.44 (t, 2 H, $J = 7.6$ Hz, cp), 2.87 (m, 2 H, cp), 2.10 (m, 2 H, cp).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 159.9, 152.4, 150.9, 148.8, 139.2, 126.8, 117.2, 107.9, 102.1, 56.3, 55.1, 52.7, 35.2, 28.4, 23.4$.
MS (GC-MS)	$m/z = 260$ (11%), 259 (66%), 258 (31%), 245 (22%), 244 (100%), 230 (25%), 229 (14%), 228 (21%), 214 (12%), 200 (15%).
Elementaranalyse	berechnet: C 69.48, H 6.61, N 5.40 gefunden: C 69.49, H 6.62, N 5.32
IR (ATR, cm^{-1})	3000, 2946, 2834, 1603, 1521, 1435, 1341, 1240, 1111, 1050, 795, 787.
Schmelzpunkt	141-142 °C

6.2.1.4 8-Bromo-2,3-dihydro-4,6,9-trimethoxy-1H-cyclopenta[c]quinoline (76)

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$ (338.20 u)*

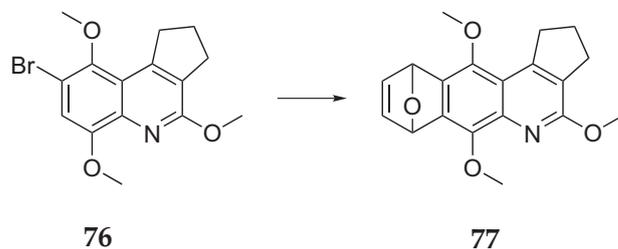


Aus 1.95 g (7.72 mmol) Trimethoxychinolin wurden entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift B* 2.33 g (6.91 mmol, 90%) hellgelbe Kristalle des gewünschten Produkts erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 7.06$ (s, 1 H, 7-CH), 4.12 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 4.01 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.85 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.49 (t, 2 H, $J = 7.6$ Hz, cp), 2.94 (m, 2 H, cp), 2.21 (m, 2 H, cp).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 159.9, 151.7, 150.8, 147.0, 129.0, 120.6, 119.0, 112.0, 110.1, 61.6, 56.3, 52.9, 34.0, 28.5, 23.4$.
MS (GC-MS)	$m/z = 339$ (35%), 338 (16%), 337 (36%), 336 (10%), 325 (15%), 324 (98%), 323 (17%), 322 (100%), 310 (10%), 309 (8%), 308 (18%), 306 (9%), 242 (9%), 228 (14%), 214 (11%), 115 (10%).
Elementaranalyse	berechnet: C 53.27, H 4.77, N 4.14 gefunden: C 53.10, H 4.85, N 4.04
IR (ATR, cm^{-1})	2947, 2833, 1669, 1589, 1388, 1020, 971, 770.
Schmelzpunkt	114-115 °C

6.2.1.5 4,6,11-Trimethoxy-2,3,7,10-tetrahydro-1H-7,10-epoxybenzo[g]cyclopenta[c]quinoline (77)

C₁₉H₁₉NO₄ (325.36 u)*



Aus 2.0 g (5.93 mmol) des Bromochinolins **76** wurden nach der *allg. Arbeitsvorschrift C* 1.85 g (5.7 mmol, 96%) des Rohprodukts **77** erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 6.95 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 6.11 (s, 1 H, 9-CH), 6.06 (s, 1 H, 6-CH), 4.10 (s, 3 H, -OCH₃), 4.05 (m, 3 H, -OCH₃), 3.85 (s, 3 H, -OCH₃), 3.33 (m, 2 H, cp), 2.82 (t, 2 H, J = 7.4 Hz, cp), 2.06 (m, 2 H, cp).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 159.2, 152.1, 145.1, 143.4, 141.2, 141.0, 141.0, 135.3, 126.4, 126, 117.3, 80.6, 79.2, 60.8, 60.0, 52.3, 34.2, 27.7, 23.0.

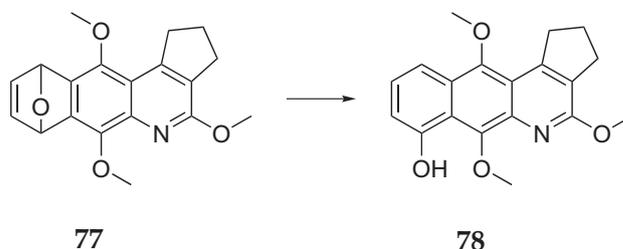
MS (GC-MS) m/z = 326 (9%), 325 (44%), 311 (20%), 310 (100%), 281 (8%), 280 (8%), 266 (9%), 207 (9%).

IR (ATR, cm⁻¹) 2952, 2921, 2850, 1650, 1591, 1517, 1444, 1368, 1305, 1050, 1032, 882, 836.

Schmelzpunkt 145-146 °C

6.2.1.6 4,6,11-Trimethoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[g]cyclopenta[c]quinolin-7-ol (78)

C₁₉H₁₉NO₄ (325.36 u)*

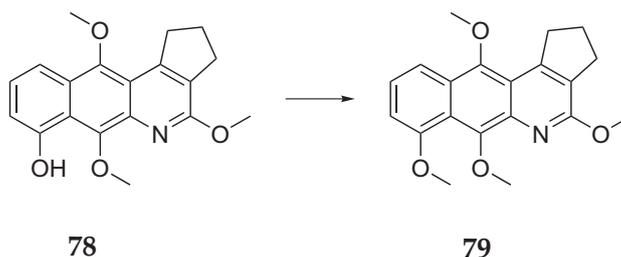


Aus 1.8 g des Rohprodukts **77** wurden nach der *allg. Arbeitsvorschrift D* 900 mg (2.77 mmol, 50% über zwei Stufen) des Phenols in Form eines gelben kristallinen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 10.28 (s, 1 H, 9-OH), 7.67 (d, 1 H, J = 8.7 Hz, 6-CH), 7.32 (m, 1 H, 7-CH), 6.85 (d, 1 H, J = 7.4 Hz, 8-CH), 4.36 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.14 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.93 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.59 (t, 2 H, J = 7.6 Hz, cp), 2.95 (t, 2 H, J = 7.6 Hz, cp), 2.24 (m, 2 H, cp).
¹³C-NMR (CDCl₃)	δ = 159.9, 154.7, 150.9, 149.1, 146.1, 135.5, 129.2, 126.2, 125.9, 118.2, 117.9, 113.4, 109.0, 63.5, 62.8, 53.2, 34.6, 29.0, 23.5.
MS (EI-MS, 120°C)	m/z = 326 (22%), 325 (85%), 311 (27%), 310 (100%), 295 (9%), 281 (9%), 280 (9%), 266 (10%), 162 (6%).
Elementaranalyse	berechnet: C 70.14, H 5.89, N 4.31 gefunden: C 70.29, H 5.85, N 4.10
IR (ATR, cm⁻¹)	3253, 2985, 2950, 2842, 1634, 1607, 1546, 1458, 1374, 1351, 1028, 775.
Schmelzpunkt	182-183 °C

6.2.1.7 4,6,7,11-Tetramethoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[g]cyclopenta[c]quinoline (79)

C₂₀H₂₁NO₄ (339.39 u)*

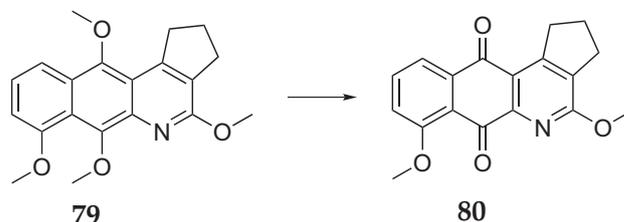


Methylierung von 1.8 g (5.5 mmol) des Phenols nach der *allg. Arbeitsvorschrift E* ergab 1.3 g (3.83 mmol, 70%) eines gelben Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 7.79 (m, 1 H, 6-CH), 7.30 (t, 1 H, J = 8.1 Hz, 7-CH), 6.77 (d, 1 H, J = 7.5 Hz, 8-CH), 4.17 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.15 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.02 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.91 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.58 (t, 2 H, J = 7.5 Hz, cp), 2.94 (t, 2 H, J = 7.5 Hz, cp), 2.22 (m, 2 H, cp).
¹³C-NMR (CDCl₃)	δ = 159.7, 157.4, 150.2, 148.0, 147.9, 138.3, 129.1, 126.3, 124.7, 120.8, 118.2, 114.9, 105.1, 63.4, 62.0, 56.3, 52.9, 34.4, 28.9, 23.6.
MS (EI-MS, 150°C)	m/z = 339 (83%), 324 (100%), 309 (12%), 295 (10%), 294 (13%), 280 (8%).
Elementaranalyse	berechnet: C 70.78, H 6.24, N 4.13 gefunden: C 70.29, H 6.21, N 4.10
IR (ATR, cm⁻¹)	2948, 2841, 1617, 1605, 1541, 1445, 1345, 1283, 1261, 1036, 771.
Schmelzpunkt	165-166 °C

6.2.1.8 4,7-Dimethoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[g]cyclopenta[c]quinoline-6,11-dione (80)

C₁₈H₁₅NO₄ (309.32 u)*



300 mg (0.885 mmol) **79** wurden entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift F* umgesetzt und 250 mg (0.81 mmol, 92%) des Chinons erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 7.78 (d, 1 H, J = 7.7 Hz, 6-CH), 7.63 (t, 1 H, J = 8.0 Hz, 7-CH), 7.25 (d, 1 H, J = 8.7 Hz, 8-CH), 4.12 (s, 3 H, -OCH₃), 3.98 (s, 3 H, -OCH₃), 3.39 (t, 2 H, J = 7.6 Hz, cp), 2.83 (t, 2 H, J = 7.6 Hz, cp), 2.17 (m, 2 H, cp).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 184.5, 181.8, 163.6, 160.6, 158.0, 149.4, 135.7, 135.1, 132.6, 122.4, 121.7, 119.3, 117.8, 56.3, 54.0, 34.0, 28.1, 23.9.

MS (EI-MS, 180°C) m/z = 310 (20%), 309 (100%), 308 (22%), 294 (40%), 280 (9%), 279 (7%), 264 (8%).

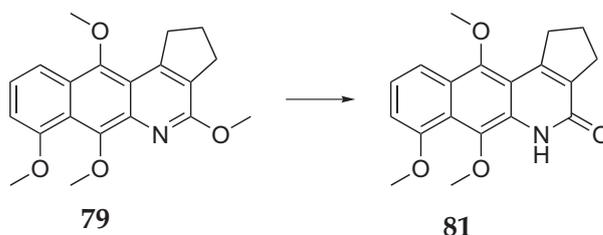
Elementaranalyse berechnet: C 69.89, H 4.89, N 4.53
 gefunden: C 69.43, H 5.13, N 4.46

IR (ATR, cm⁻¹) 2961, 2928, 2854, 1673, 1650, 1584, 1357, 1293, 1026, 760.

Schmelzpunkt 218-219 °C

6.2.1.9 6,7,11-Trimethoxy-1,2,3,5-tetrahydro-4H-benzo[g]cyclopenta[c]quinolin-4-one (81)

C₁₉H₁₉NO₄ (325.36 u)*

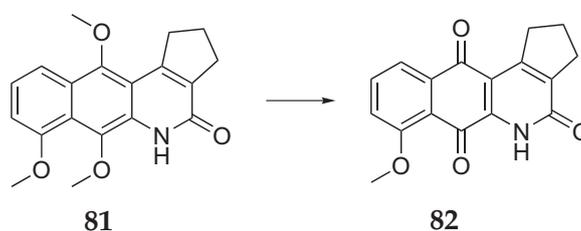


Durch selektive Demethylierung von 750 mg (2.21 mmol) **79** mit TMS-I wurden nach *allg. Arbeitsvorschrift G* 610 mg (1.88 mmol, 85%) des Benzochinolinons erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 9.16 (m, 1 H, 1-NH), 7.72 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, 6-CH), 7.30 (t, 1 H, J = 8.1 Hz, 7-CH), 6.85 (d, 1 H, J = 7.6 Hz, 8-CH), 4.00 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.91 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.88 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.49 (t, 2 H, J = 7.4 Hz, cp), 2.92 (t, 2 H, J = 7.5 Hz, cp), 2.18 (m, 2 H, cp).
¹³C-NMR (CDCl₃)	δ = 161.4, 155.9, 150.4, 149.7, 136.9, 135.7, 129.6, 126.1, 124.7, 120.5, 115.6, 113.5, 106.5, 63.8, 62.5, 56.0, 35.1, 29.4, 22.8.
MS (EI-MS, 200°C)	m/z = 326 (30%), 325 (96%), 310 (100%), 295 (49%), 280 (7%), 266 (10%), 251 (6%), 162 (6%), 147 (7%).
Elementaranalyse	berechnet: C 70.14, H 5.89, N 4.31 gefunden: C 69.51, H 5.99, N 4.24
IR (ATR, cm⁻¹)	3149, 3014, 2962, 2931, 2843, 1635, 1367, 1253, 1066, 1003, 761.
UV-VIS	Absorption: 394 nm, Emission: 409 nm
Schmelzpunkt	>250 °C

6.2.1.10 7-Methoxy-3,5-dihydro-1H-benzo[g]cyclopenta[c]quinoline-4,6,11(2H)-trione (82)

C₁₇H₁₃NO₄ (295.29 u)*

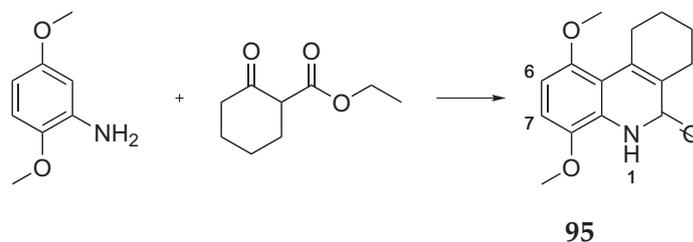


Demethylierung von 250 mg (0.76 mmol) **81** mit CAN nach *allg. Arbeitsvorschrift H* ergab 200 mg (0.68 mmol, 89%) **82** in Form eines gelben Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 7.83 (t, 1 H, J = 8.0 Hz, 7-CH), 7.70 (d, 1 H, J = 7.5 Hz, 6-CH), 7.51 (d, 1 H, J = 8.4 Hz, 8-CH), 3.95 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.27 (t, 2 H, J = 7.5 Hz, cp), 2.68 (t, 2 H, J = 7.6 Hz, cp), 2.08 (m, 2 H, cp).
MS (EI-MS, 200°C)	m/z = 295 (100%), 280 (13%), 278 (12%), 267 (11%), 264 (6%), 252 (7%), 249 (7%), 238 (3%).
IR (ATR, cm⁻¹)	3050, 2950, 1657, 1630, 1582, 1411, 1271, 1247, 1173, 995, 788.
Schmelzpunkt	>250 °C

6.2.2 Cyclohexa[c]chinoline

6.2.2.1 7,8,9,10-Tetrahydro-1,4-dimethoxyphenanthridin-6(5H)-one (95)

C₁₅H₁₇NO₃ (259.30 u)

Analog einer Vorschrift von Nicolaou⁹² wurde ein Gemisch von 9 g (59 mmol) des Dimethoxyanilins mit 15.0 g (88.2 mmol) Cyclohexanoncarbonsäureethylester auf 200 °C erhitzt und 20 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Dabei destillierten etwa 3 mL Ethanol über. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das schwarze Öl in konz. Schwefelsäure gegeben und 50 Minuten auf 80 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eiswasser gegossen und mit 25%iger wässriger Ammoniaklösung neutralisiert. Nach mehrmaliger Extraktion mit Methylenchlorid wurden die organischen Phasen getrocknet, mit einigen Gramm Aktivkohle versetzt und anschließend abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels konnte das gewünschte Produkt in 30% Ausbeute (4.5 g, 17 mmol) erhalten werden. (Literaturausbeute: 31%).

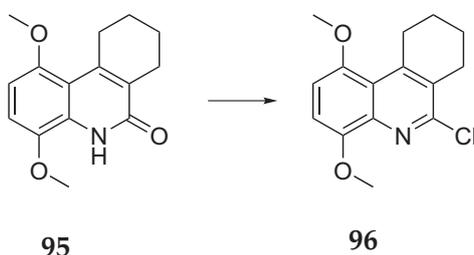
¹H-NMR (CDCl₃) δ = 9.23 (m, 1 H, 1-NH), 6.79 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 6.49 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 3.90 (m, 3 H, -OCH₃), 3.82 (m, 3 H, -OCH₃), 3.16 (ddd, 2 H, *J* = 2.4 Hz, *J* = 4.6 Hz, *J* = 6.6 Hz, , c-hex), 2.65 (ddd, 2 H, *J* = 2.4 Hz, *J* = 4.6 Hz, *J* = 6.7 Hz, c-hex), 1.75 (m, 4 H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 161.6, 152.1, 146.5, 139.8, 128.2, 128.0, 111.8, 108.5, 102.4, 55.8, 55.3, 29.6, 24.1, 22.2, 20.7.

MS (GC-MS) *m/z* = 260 (14%), 259 (79%), 258 (23%), 245 (16%), 244 (100%), 230 (12%), 229 (17%), 228 (25%).

Elementaranalyse berechnet: C 69.48, H 6.61, N 5.40
gefunden: C 69.48, H 6.60, N 5.39

IR (ATR, cm⁻¹) 3154, 3003, 2932, 2872, 1625, 1614, 1488, 1117, 884, 797.

6.2.2.2 6-Chloro-1,4-dimethoxy-7,8,9,10-tetrahydrophenanthridine (96)C₁₅H₁₆ClNO₂ (277.75 u)*

4.76 g (18.4 mmol) des Chinolinons **95** wurden in 56 mL Phosphoroxychlorid suspendiert und eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde auf Eis gegossen und mit 25%-iger Ammoniumhydroxidlösung neutralisiert. Die Wasserphase wurde dreimal mit Methylenchlorid extrahiert und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt und dabei 4.9 g (17.6 mmol, 96%) des gewünschten Produkts erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 7.09 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, 6-CH oder 7-CH), 6.92 (d, 1 H, *J* = 8.7 Hz, 6-CH oder 7-CH), 3.97 (s, 3 H, -OCH₃), 3.83 (m, 3 H), 3.50 (t, 2 H, *J* = 5.7 Hz, c-hex), 2.89 (t, 2 H, *J* = 5.6 Hz, c-hex), 1.77 (m, 4H, c-hex).

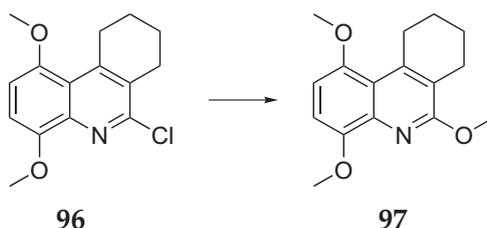
¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 158.1, 151.1, 144.1, 143.9, 131.6, 128.5, 121.6, 111.0, 108.3, 56.5, 55.9, 30.5, 27.3, 21.5, 19.9.

MS (GC-MS) *m/z* = 279 (9%), 278 (7%), 277 (26%), 276 (9%), 264 (33%), 263 (16%), 262 (100%), 248 (15%), 234 (6%).

Elementaranalyse berechnet: C 64.87, H 5.81, N 5.04
 gefunden: C 64.87, H 5.85, N 5.03

IR (ATR, cm⁻¹) 2944, 2830, 1609, 1563, 1489, 1459, 1259, 1170, 1068, 915, 791, 730.

Schmelzpunkt 173-174 °C

6.2.2.3 7,8,9,10-Tetrahydro-1,4,6-trimethoxyphenanthridine (97)C₁₆H₁₉NO₃ (273.33 u)*

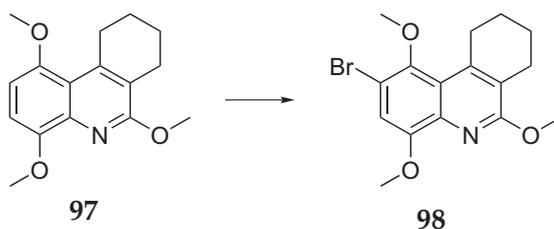
6 Experimenteller Teil

Aus 4.5 g (16.2 mmol) Chlorotrimethoxychinolin **96** wurden nach der *allg. Arbeitsvorschrift A* 3.7 g (12.8 mmol, 80%) eines hellgelben kristallinen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 6.86$ (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 6-CH oder 7-CH), 6.61 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 6-CH oder 7-CH), 4.11 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.99 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.82 (m, 3 H, -OCH ₃), 3.36 (m, 2 H, c-hex), 2.69 (m, 2 H, c-hex), 1.77 (m, 4H, c-hex).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 160.8, 152.1, 148.9, 146.0, 137.8, 121.4, 118.4, 107.9, 103.4, 56.6, 55.4, 52.9, 29.6, 23.9, 22.6, 21.0$.
MS (GC-MS)	$m/z = 274$ (8%), 273 (48%), 272 (17%), 259 (18%), 258 (100%), 244 (15%), 243 (9%), 242 (10%), 228 (9%).

6.2.2.4 2-Bromo-7,8,9,10-tetrahydro-1,4,6-trimethoxyphenanthridine (**98**)

C₁₆H₁₈BrNO₃ (352.22 u)*

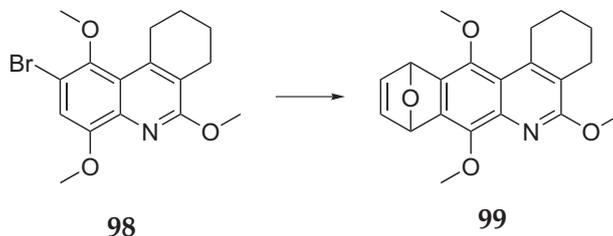


Aus 1.7 g (6.23 mmol) Trimethoxychinolin **97** wurden entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift B* 2.05 g (5.82 mmol, 93%) weiße Kristalle des gewünschten Produkts erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 7.00$ (s, 1 H, 7-CH), 4.03 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.91 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.70 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.27 (t, 2 H, $J = 5.7$ Hz, c-hex), 2.64 (t, 2 H, $J = 5.6$ Hz, c-hex), 1.74 (m, 4H, c-hex).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 160.6, 151.5, 147.8, 144.1, 136.9, 123.2, 121.5, 111.9, 111.4, 61.3, 56.2, 53.0, 27.8, 23.7, 22.2, 20.9$.
MS (EI-MS, 120°C)	$m/z = 354$ (15%), 353 (75%), 351 (74%), 340 (39%), 338 (100%), 336 (100%), 323 (16%), 322 (20%), 242 (26%), 228 (11%).
Elementaranalyse	berechnet: C 54.56, H 5.15, N 3.98 gefunden: C 54.42, H 5.14, N 3.81
IR (ATR, cm⁻¹)	2992, 2939, 1654, 1592, 1506, 1441, 1389, 1319, 1174, 1093, 969, 767.
Schmelzpunkt	120-121 °C

6.2.2.5 5,7,12-Trimethoxy-1,2,3,4,8,11-hexahydro-8,11-epoxy-benzo[*b*]phenanthridine (99)

C₂₀H₂₁NO₄ (339.39 u)*



Aus 1.6 g (4.54 mmol) des Bromochinolins **98** wurden nach der *allg. Arbeitsvorschrift C* 1.7 g des Rohprodukts erhalten, welches direkt weiter umgesetzt wurde.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 6.98 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 6.06 (2s, 2 H, 6-CH und 9-CH), 4.09 (s, 3 H, -OCH₃), 4.03 (s, 3 H, -OCH₃), 3.82 (s, 3 H, -OCH₃), 3.25 (t, 2 H, *J* = 5.7 Hz, c-hex), 2.66 (t, 2 H, *J* = 5.6 Hz, c-hex), 1.76 (m, 4H, c-hex).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 160.8, 147.0, 145.8, 144.4, 142.0, 141.9, 140.0, 134.9, 130.6, 121.3, 119.2, 80.8, 80.1, 61.9, 61.3, 53.1, 28.5, 23.8, 22.6, 21.1.

MS (GC-MS) *m/z* = 339 (22%), 324 (62%), 281 (28%), 221 (16%), 209 (17%), 208 (21%), 207 (100%), 191 (14%), 147 (13%).

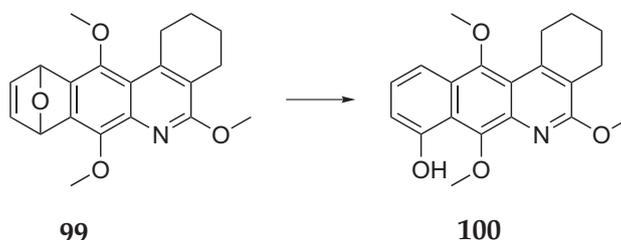
Elementaranalyse berechnet: C 70.78, H 6.24, N 4.13
gefunden: C 70.80, H 6.23, N 4.09

IR (ATR, cm⁻¹) 2928, 2858, 1650, 1588, 1501, 1444, 1422, 1047, 868, 699.

Schmelzpunkt 180-181 °C

6.2.2.6 5,7,12-Trimethoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[*b*]phenanthridin-8-ol (100)

C₂₀H₂₁NO₄ (339.39 u)*



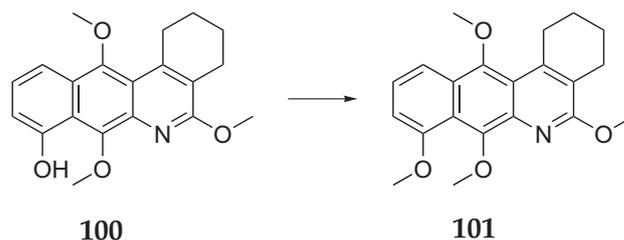
Aus 1.6 g des Rohprodukts **99** wurden nach der *allg. Arbeitsvorschrift D* 900 mg (2.7 mmol, 64% über zwei Stufen) des Phenols in Form eines gelben kristallinen Feststoffes erhalten.

6 Experimenteller Teil

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 10.22$ (s, 1 H, 9-OH), 7.69 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 6-CH), 7.31 (dd, 1 H, $J = 7.5$ Hz, $J = 8.6$ Hz, 7-CH), 6.85 (d, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 8-CH), 4.34 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.11 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.86 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.43 (t, 2 H, $J = 4.2$ Hz, c-hex), 2.73 (t, 2 H, $J = 4.5$ Hz, c-hex), 1.84 (m, 4 H, c-hex).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 160.5, 154.4, 150.3, 145.8, 144.3, 134.1, 126.5, 126.1, 123.6, 119.2, 117.8, 113.7, 108.9, 63.2, 62.8, 53.3, 28.5, 24.0, 22.4, 21.1.$
MS (EI-MS, 140°C)	$m/z = 339$ (92%), 324 (100%), 309 (8%), 308 (8%), 294 (8%), 280 (5%).
Elementaranalyse	berechnet: C 70.78, H 6.24, N 4.13 gefunden: C 70.51, H 6.38, N 4.06
IR (ATR, cm⁻¹)	3243, 2939, 2835, 1635, 1607, 1538, 1439, 1439, 1373, 1311, 1289, 1238, 1034, 700.
Schmelzpunkt	198-199 °C

6.2.2.7 1,2,3,4-Tetrahydro-5,7,8,12-tetramethoxybenzo[b]phenanthridine (101)

C₂₁H₂₃NO₄ (353.41 u)*

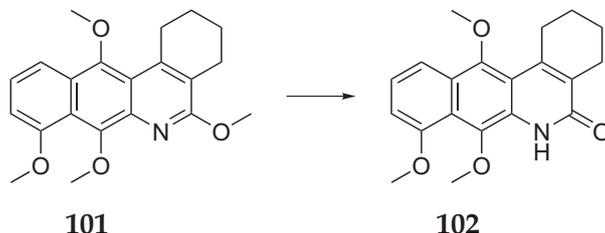


Methylierung von 0.75 g (2.21 mmol) des Phenols **100** nach der *allg. Arbeitsvorschrift E* ergab 0.6 g (1.7 mmol, 77%) eines gelben Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 7.34$ (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz, 6-CH), 6.80 (dd, 1 H, $J = 8.8$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 7-CH), 6.28 (d, 1 H, $J = 7.5$ Hz), 3.70 (2s, 6H, -OCH ₃), 3.54 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.35 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.98 (t, 2 H, $J = 5.0$ Hz, c-hex), 2.27 (t, 2 H, $J = 5.8$ Hz, c-hex), 1.34 (m, 4H, c-hex).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 160.2, 157.0, 149.0, 147.3, 143.5, 136.7, 126.7, 124.5, 123.2, 120.5, 119.1, 115.0, 104.8, 62.8, 61.7, 56.0, 52.9, 28.2, 23.8, 22.3, 21.$
MS (EI-MS, 120°C)	$m/z = 353$ (89%), 338 (100%), 323 (8%), 309 (9%), 308 (12%), 294 (5%).
Elementaranalyse	berechnet: C 71.37, H 6.56, N 3.96 gefunden: C 71.37, H 6.56, N 3.98
IR (ATR, cm⁻¹)	2923, 2855, 1620, 1605, 1540, 1441, 1364, 1328, 1285, 1051, 771.
Schmelzpunkt	121-122 °C

6.2.2.8 1,2,3,4-Tetrahydro-7,8,12-trimethoxybenzo[*b*]phenanthridin-5(6*H*)-one (102)

C₂₀H₂₁NO₄ (339.39 u)*



Durch selektive Demethylierung von 200 mg (0.567 mmol) **101** mit TMS-I wurden nach *allg. Arbeitsvorschrift G* 170 mg (0,501 mmol, 88%) des Benzochinolinons **102** erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 9.33 (s, 1 H, 1-NH), 7.73 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, 6-CH), 7.27 (dd, 1 H, *J* = 8.6 Hz, 7-CH), *J* = 7.5 Hz), 6.84 (d, 1 H, *J* = 7.5 Hz, 8-CH), 3.99 (s, 3 H, -OCH₃), 3.87 (s, 3 H, -OCH₃), 3.83 (s, 3 H, -OCH₃), 3.26 (m, 2 H, c-hex), 2.68 (m, 2 H, c-hex), 1.79 (m, 4H, c-hex).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 162.4, 155.5, 150.6, 144.8, 136.4, 130.3, 127.8, 126.5, 124.6, 120.0, 115.7, 114.9, 106.2, 63.4, 62.5, 55.9, 28.5, 24.4, 22.2, 20.9.

MS (EI-MS, 200°C) *m/z* = 339 (90%), 324 (100%), 309 (35%), 294 (11%), 292 (5%), 169 (6%), 154 (8%).

Elementaranalyse berechnet: C 70.78, H 6.24, N 4.13
gefunden: C 70.71, H 6.20, N 4.07

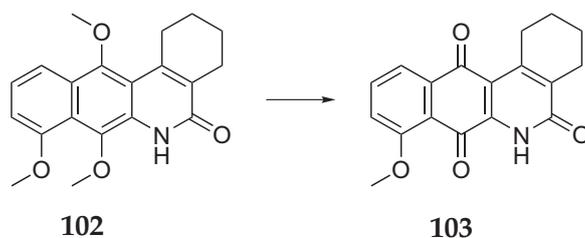
IR (ATR, cm⁻¹) 3200, 2932, 2847, 1633, 1445, 1367, 1326, 1241, 1053, 1000, 715.

UV-VIS Absorption: 394 nm, Emission: 468 nm

Schmelzpunkt >250 °C

6.2.2.9 1,2,3,4-Tetrahydro-8-methoxybenzo[*b*]phenanthridine-5,7,12(6*H*)-trione (103)

C₁₈H₁₅NO₄ (309.32 u)*



Demethylierung von 100 mg (0.295 mmol) **102** mit CAN nach *allg. Arbeitsvorschrift H* ergab 80 mg (0.259 mmol, 88%) **103** in Form eines gelben Feststoffes.

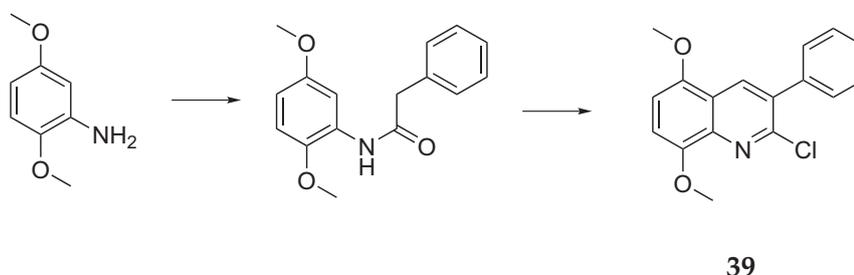
6 Experimenteller Teil

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 9.73$ (s, 1 H, 1-NH), 7.80 (m, 2 H, 6-CH und 7-CH), 7.26 (m, 1 H, 8-CH), 4.03 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.16 (m, 2 H, c-hex), 2.62 (s, 2 H, c-hex), 1.75 (s, 4H, c-hex).
MS (EI-MS, 220°C)	$m/z = 309$ (100%), 294 (37%), 290 (6%), 276 (5%), 266 (5%), 254 (6%).
IR (ATR, cm⁻¹)	3050, 2923, 2858, 1628, 1583, 1451, 1264, 1239, 997, 786, 700.
Schmelzpunkt	>250 °C

6.2.3 3-Phenyl-9-methoxybenzochinoline

6.2.3.1 2-Chloro-5,8-dimethoxy-3-phenylquinoline (39)

C₁₇H₁₄ClNO₂ (299.75 u)



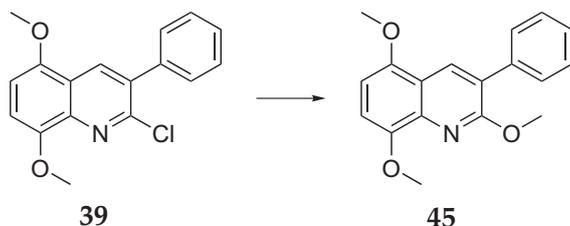
22.6 g (148 mmol) des Dimethoxyanilins wurden in 300 mL trockenem Methylenchlorid gelöst und mit 20.2 mL (150 mmol) Triethylamin versetzt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurden langsam 19.24 mL (150 mmol) Phenyllessigsäurechlorid zugegeben und eine Stunde bei 0 °C weitergerührt. Nach Rühren bei Raumtemperatur über Nacht wurde auf Wasser gegossen und mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wurde das Amid als Rohprodukt erhalten und in dieser Form weiter umgesetzt. Ein Gemisch aus 70.5 mL (767 mmol) Phosphoroxychlorid und 12.6 mL (160 mmol) Dimethylformamid wurde mit einem Kühlbad eingefroren und anschließend das Rohprodukt aus der vorangegangenen Stufe zugegeben. Nach Entfernen der Kühlung liess man langsam auftauen (ca. 30 Minuten) und erhitzte die Lösung 3 Stunden auf 110 °C. Nach dem Abkühlen wurde auf Eis gegossen und mit 25%iger Ammoniaklösung neutralisiert. Die braune wässrige Phase wurde mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert und nach Trocknung über Magnesiumsulfat am Vakuum eingeengt. Nach säulenchromatographischer Trennung (PE:DCM, 1:1) wurden 19.73 g (66 mmol, 45% über zwei Stufen) des gewünschten Produkts **39** erhalten.

¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 149.0, 148.4, 148.3, 138.7, 137.7, 134.2, 134.0, 129.5, 128.0, 120.4, 108.1, 104.3, 55.9, 55.6.$
--	--

MS (GC-MS) $m/z = 301$ (15%), 300 (12%), 299 (44%), 298 (14%), 286 (34%), 285 (18%), 284 (100%), 270 (23%), 241 (10%).

6.2.3.2 2,5,8-Trimethoxy-3-phenylquinoline (45)

$C_{18}H_{17}NO_3$ (295.33 u)*



Aus 1.0 g (3.34 mmol) Dimethoxychinolin **39** wurde nach der *allg. Arbeitsvorschrift A* 0.98 g (3.33 mmol, 99%) eines altweißen kristallinen Feststoffes erhalten. Das Edukt zeigte eine blaue, das Produkt eine gelbe Fluoreszenz.

1H -NMR (CDCl₃) $\delta = 8.49$ (s, 1 H, 4-CH), 7.71 (d, 2 H, $J = 7.1$ Hz, Ph), 7.45 (t, 2 H, $J = 7.5$ Hz, Ph), 7.37 (dd, 1 H, $J = 7.1$ Hz, $J = 7.5$ Hz, Ph), 6.87 (d, 1 H, 7-CH), 6.53 (d, 1 H, 6-CH), 4.22 (s, 3 H, -OCH₃), 4.01 (s, 3 H, -OCH₃), 3.83 (s, 3 H, -OCH₃).

^{13}C -NMR (CDCl₃) $\delta = 159.0, 149.0, 147.7, 137.4, 136.5, 132.7, 129.3, 127.8, 127.2, 125.0, 117.9, 108.7, 101.5, 56.1, 55.0, 53.2$.

MS (GC-MS) $m/z = 296$ (16%), 295 (79%), 294 (26%), 281 (19%), 280 (100%), 266 (22%), 265 (15%), 264 (12%), 236 (10%).

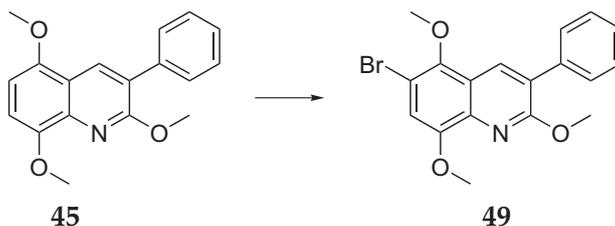
Elementaranalyse berechnet: C 73.20, H 5.80, N 4.74
 gefunden: C 73.01, H 5.99, N 4.73

IR (ATR, cm⁻¹) 3059, 2999, 2898, 2951, 2832, 1620, 1604, 1435, 1370, 1265, 1210, 1095, 1027, 975, 787, 681.

Schmelzpunkt 116-117 °C

6.2.3.3 6-Bromo-2,5,8-trimethoxy-3-phenylquinoline (49)

$C_{18}H_{16}BrNO_3$ (374.23 u)*



6 Experimenteller Teil

0.6 g (2 mmol) des Trimethoxyphenylchinolins **45** wurden in 10 mL Chloroform gelöst und in einem ständigen Stickstoffstrom gehalten. Mit Hilfe eines Spritzenmotors wurde eine Lösung von 320 mg (0.1 mL) Brom in 10 mL Chloroform während 20 Minuten zugetropft. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur war die Bromierung beendet. Durch säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel mit 1:1 Dichlormethan zu Petrolether konnte das 6-Bromo-2,5,8-trimethoxy-3-phenylquinolin in 53% Ausbeute (390 mg, 1.05 mmol) isoliert werden.

Alternativ wurden aus 1.8 g (6.1 mmol) Trimethoxychinolin entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift B* 2.05 g (5.5 mmol, 90%) hellgelbe Kristalle des gewünschten Produkts erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.12 (s, 1 H, 4-CH), 7.54 (d, 2 H, J = 7.1 Hz, Ph), 7.35 (t, 2 H, J = 7.5 Hz, Ph), 7.29 (dd, 1 H, J = 7.1 Hz, J = 7.5 Hz, Ph), 6.99 (s, 1 H, 7-CH), 4.03 (s, 3 H, -OCH₃), 3.91 (s, 3 H, -OCH₃), 3.82 (s, 3 H, -OCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 159.7, 151.3, 146.7, 137.3, 136.5, 132.9, 129.6, 128.4, 128.2, 127.4, 121.6, 112.7, 109.6, 61.5, 56.3, 53.5.

MS (GC-MS) m/z = 375 (63%), 374 (26%), 373 (64%), 372 (14%), 361 (18%), 360 (98%), 359 (21%), 358 (100%), 346 (14%), 345 (15%), 344 (21%), 343 (13%).

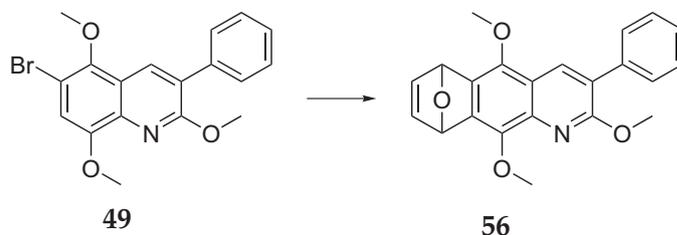
Elementaranalyse berechnet: C 57.77, H 4.31, N 3.74
gefunden: C 57.84, H 4.44, N 3.71

IR (ATR, cm⁻¹) 2975, 2946, 2835, 1612, 1590, 1493, 1437, 1218, 1137, 828, 780, 691.

Schmelzpunkt 137-138 °C

6.2.3.4 2,5,10-Trimethoxy-3-phenyl-6,9-dihydro-6,9-epoxybenzo[g]quinoline (**56**)

C₂₂H₁₉NO₄ (361.39 u)*

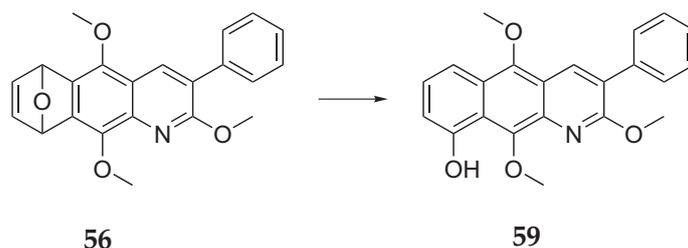


Aus 4.5 g (12 mmol) des Bromochinolins wurden nach der *allg. Arbeitsvorschrift B* 4.3 g (11.9 mmol, 99%) des Rohprodukts **56** erhalten, welches sofort weiter umgesetzt wurde.

¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 8.29 (s, 1 H, 4-CH), 7.64 (d, 2 H, J = 7.1 Hz, Ph), 7.45 (t, 2 H, J = 7.4 Hz, Ph), 7.38 (dd, 1 H, J = 7.1 Hz, J = 7.4 Hz, Ph), 7.01 (d, 1 H, J = 5.7 Hz, 7-CH oder 8-CH), 7.00 (d, 1 H, J = 5.7 Hz, 7-CH oder 8-CH), 6.21 (s, 1 H, 6-CH oder 9-CH), 6.11 (s, 1 H, 6-CH oder 9-CH), 4.20 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.11 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.04 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	δ = 144.3, 143.2, 141.8, 141.5, 140.6, 137.4, 137.2, 134.2, 129.7, 128.5, 128.0, 125.3, 125.0, 119.2, 81.3, 79.7, 67.9, 61.6, 60.2, 53.6.
MS (GC-MS)	m/z = 362 (15%), 361 (64%), 347 (24%), 346 (100%), 331 (8%), 330 (10%), 317 (6%), 303 (7%), 302 (16%).
Elementaranalyse	berechnet: C 73.12, H 5.30, N 3.88 gefunden: C 72.47, H 5.52, N 3.83
IR (ATR, cm⁻¹)	2987, 2929, 2832, 1647, 1610, 1601, 1445, 1378, 1318, 1231, 874, 777, 700.
Schmelzpunkt	150-151 °C

6.2.3.5 2,5,10-Trimethoxy-3-phenylbenzo[g]quinolin-9-ol (59)

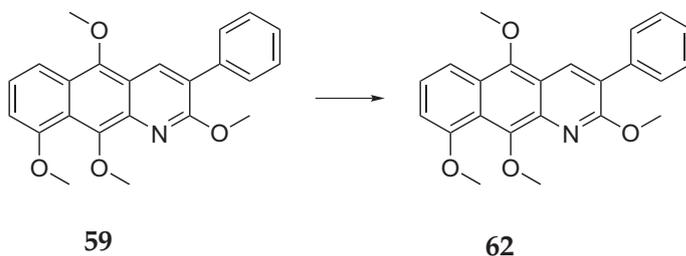
C₂₂H₁₉NO₄ (361.39 u)*



Aus 320 mg des Rohprodukts **56** wurden nach der *allg. Arbeitsvorschrift D* 150 mg (58% über 2 Stufen) des Phenols in Form eines gelben kristallinen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 10.26 (s, 1 H, 9-OH), 8.40 (s, 1 H, 4-CH), 7.73 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, 6-CH), 7.69 (d, 2 H, J = 7.5 Hz, Ph), 7.50 (t, 2 H, J = 7.4 Hz, Ph), 7.44 (m, 1 H, 7-CH), 7.36 (dd, 1 H, J = 7.1 Hz, J = 7.4 Hz, Ph), 6.91 (d, 1 H, J = 7.4 Hz, 8-CH), 4.46 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.17 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.06 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	δ = 159.2, 154.7, 149.2, 145.5, 136.7, 133.6, 133.2, 129.7, 128.5, 128.3, 127.8, 126.4, 125.8, 118.6, 118.5, 113.3, 109.5, 63.2, 62.9, 53.7.
MS (EI-MS, 120 °C)	m/z = 361 (100%), 347 (26%), 346 (96%), 330 (7%), 317 (5%), 302 (9%).
Elementaranalyse	berechnet: C 73.12, H 5.30, N 3.88 gefunden: C 72.91, H 5.34, N 3.82
IR (ATR, cm⁻¹)	3295, 2936, 2837, 1720, 1636, 1608, 1378, 1000.
Schmelzpunkt	164-165 °C

6.2.3.6 2,5,9,10-Tetramethoxy-3-phenylbenzo[g]quinoline (62)

C₂₃H₂₁NO₄ (375.42 u)*

0.21 g (0.7 mmol) des Phenols (Rohprodukt) wurden in 20 mL THF gelöst und mit 1 g gepulvertem Kaliumcarbonat vermischt. Anschließend wurden 0.2 mL Dimethylsulfat zugegeben und diese Suspension bei Raumtemperatur 3 Tage gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurden 60 mg (40%) des gewünschten Produkts erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.38 (s, 1 H, 4-CH), 7.83 (d, 1 H, J = 8.7 Hz, 6-CH), 7.70 (d, 2 H, J = 7.5 Hz, Ph), 7.49 (t, 2 H, J = 7.4 Hz, Ph), 7.42 (m, 1 H, 7-CH), 7.34 (dd, 1 H, J = 7.6 Hz), J = 8.5 Hz, Ph), 6.83 (d, 1 H, J = 7.1 Hz, 8-CH), 4.21 (s, 3 H, -OCH₃), 4.19 (s, 3 H, -OCH₃), 4.05 (s, 3 H, -OCH₃), 4.04 (s, 3 H, -OCH₃).

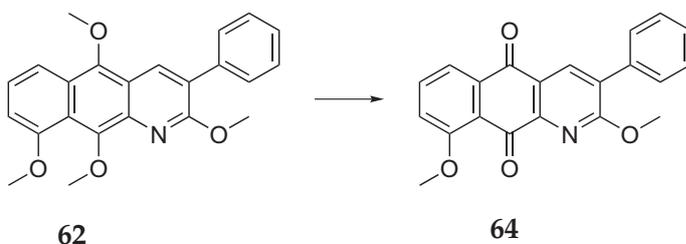
¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 159.3, 157.6, 148.2, 147.5, 137.1, 136.7, 132.9, 129.8, 128.6, 128.2, 128.0, 126.3, 125.0, 121.6, 118.9, 114.9, 105.4, 63.3, 62.3, 56.4, 53.7.

MS (EI-MS, 120°C) m/z = 375 (100%), 361 (33%), 360 (98%), 345 (16%), 330 (16%), 299 (8%), 284 (10%).

IR (ATR, cm⁻¹) 3053, 2926, 2853, 1621, 1522, 1358, 1059, 779, 703.

Schmelzpunkt 134-135 °C

6.2.3.7 2,9-Dimethoxy-3-phenylbenzo[g]quinoline-5,10-dione (64)

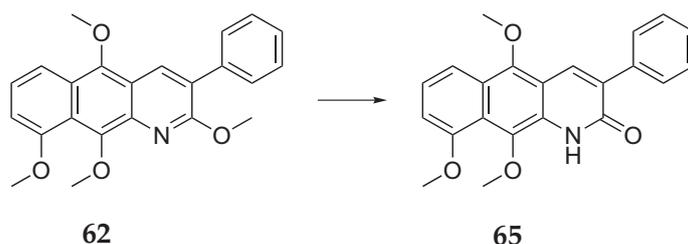
C₂₁H₁₅NO₄ (345.35 u)*

150 mg (0.4 mmol) **62** wurden entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift F* umgesetzt und 93 mg (0.27 mmol, 67%) des Chinons erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 8.37$ (s, 1 H, 4-CH), 7.87 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz, 6-CH), 7.67 (dd, 1 H, $J = 7.3$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 7-CH), 7.61 (d, 2 H, $J = 7.3$ Hz, Ph), 7.44 (t, 2 H, $J = 7.2$ Hz, Ph), 7.39 (m, 1 H, Ph), 7.31 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz, 8-CH), 4.17 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.00 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 183.2, 181.2, 164.7, 160.9, 148.0, 136.8, 135.4, 135.2, 135.1, 129.9, 129.5, 129.0, 128.7, 124.9, 121.8, 119.6, 118.4, 56.4, 54.7.$
MS (EI-MS, 130°C)	$m/z = 346$ (43%), 345 (100%), 332 (29%), 331 (75%), 301 (5%), 274 (7%), 191 (5%).
IR (ATR, cm⁻¹)	2924, 2853, 1682, 1664, 1583, 1467, 1441, 1347, 1287, 1227, 1015, 971, 740, 690.
Schmelzpunkt	198-199 °C

6.2.3.8 5,9,10-Trimethoxy-3-phenylbenzo[g]quinolin-2(1H)-one (65)

C₂₂H₁₉NO₄ (361.39 u)*

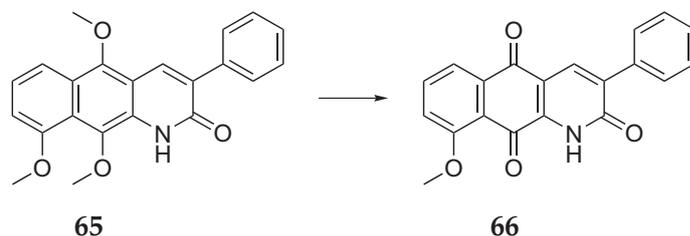


Durch selektive Demethylierung von 380 mg (1.01 mmol) **62** mit TMS-I wurden nach *allg. Arbeitsvorschrift G* 305 mg (0.85 mmol, 85%) des Benzochinolinons erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 9.49$ (s, 1 H, 1-NH), 8.22 (s, 1 H, 4-CH), 7.77 (m, 3 H, Ph und 6-CH), 7.47 (m, 2 H, Ph), 7.40 (m, 1 H, Ph), 7.32 (t, 1 H, $J = 8.1$ Hz, 7-CH), 6.88 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz, 8-CH), 4.02 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.01 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.93 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 162.1, 155.9, 149.8, 136.3, 136.2, 133.9, 132.4, 129.2, 128.7, 128.5, 128.3, 125.8, 124.8, 121.0, 115.4, 114.1, 106.7, 63.6, 62.7, 55.9.$
MS (EI-MS, 180°C)	$m/z = 362$ (28%), 361 (97%), 347 (26%), 346 (100%), 331 (44%), 302 (8%), 165 (14%).
IR (ATR, cm⁻¹)	3197, 2935, 1643, 1592, 1355, 1058, 753.
UV-VIS	Absorption: 410 nm, Emission: sehr schwach bei 516 nm
Schmelzpunkt	208-209 °C

6.2.3.9 9-Methoxy-3-phenylbenzo[g]quinoline-2,5,10-trione (66)

C₂₀H₁₃NO₄ (331.32 u)*



Demethylierung von 200 mg (0.55 mmol) **65** mit CAN nach *allg. Arbeitsvorschrift H* ergab 140 mg (0.42 mmol, 77%) **66** in Form eines gelben Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 9.73 (s, 1 H, 1-NH), 8.24 (s, 1 H, 4-CH), 7.94 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz, 6-CH), 7.80 (m, 3 H, 7-CH und Ph), 7.46 (m, 3 H, 8-CH und Ph), 7.37 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz, Ph), 4.08 (s, 3 H, -OCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 180.7, 176.3, 161.4, 161.2, 138.6, 138.4, 137.1, 135.0, 134.7, 133.3, 129.6, 129, 128.8, 120.5, 118.8, 118.2, 115.9, 56.6.

MS (EI-MS, 220 °C) *m/z* = 331 (100%), 302 (11%), 300 (10%), 285 (10%), 274 (7%), 165 (9%).

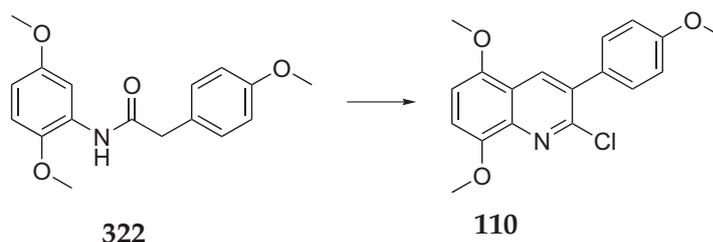
IR (ATR, cm⁻¹) 3236, 3050, 2926, 2840, 1641, 1584, 1240, 1065, 995, 735.

Schmelzpunkt >250 °C

6.2.4 3-(*p*-Methoxyphenyl)-9-methoxybenzochinoline

6.2.4.1 2-Chloro-5,8-dimethoxy-3-(4-methoxyphenyl)quinoline (110)

C₁₈H₁₆ClNO₃ (329.78 u)*



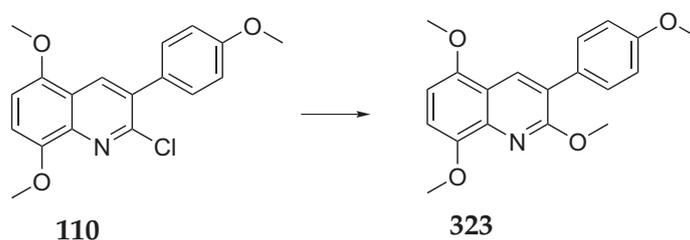
Bei 0 °C wurden zu 21.3 ml Phosphoroxychlorid unter Stickstoffatmosphäre 3.92 ml DMF gegeben. Nach fünf Minuten wurde auf -30 °C abgekühlt und das Amid **322** unter Rühren zugegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und bei 115 °C Ölbadtemperatur unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde mit Wasser gequentscht, mit gesättigter Ammoniumhydroxidlösung neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und ein brauner Feststoff erhalten. Dieser wurde

säulenchromatographisch mit Dichlormethan gereinigt, wobei 8.13 g (24.9 mmol, 73%) des gewünschten Produkts erhalten wurden.

¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 8.34 (s, 1 H, 4-CH), 7.38 (d, 2 H, J = 8.8 Hz, Ph), 6.89 (d, 2 H, J = 8.8 Hz, Ph), 6.82 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, 6-CH oder 7-CH), 6.64 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, 6-CH oder 7-CH), 3.91 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.81 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.75 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	δ = 159.6, 149.5, 148.6, 148.5, 138.7, 134.1, 133.9, 131.0, 130.2, 120.7, 113.7, 108.1, 104.5, 56.1, 55.8, 55.3.
MS (GC-MS)	m/z = 331 (14%), 330 (12%), 329 (42%), 328 (13%), 316 (34%), 315 (20%), 314 (100%), 300 (23%), 299 (13%), 271 (10%).
Elementaranalyse	berechnet: C 65.56, H 4.89, N 4.25 gefunden: C 65.52, H 4.96, N 4.32
IR (ATR, cm⁻¹)	2955, 2829, 1613, 1583, 1515, 1481, 1439, 1362, 1330, 1271, 1249, 1179, 1109, 1031, 794, 784, 723.
Schmelzpunkt	130-131 °C

6.2.4.2 2,5,8-Trimethoxy-3-(4-methoxyphenyl)quinoline (323)

C₁₉H₁₉NO₄ (325.36 u)*



Aus 5.1 g (15.5 mmol) Dimethoxychinolin **110** wurde nach der *allg. Arbeitsvorschrift A* 4.7 g (14.4 mmol, 93%) eines weißen kristallinen Feststoffes erhalten.

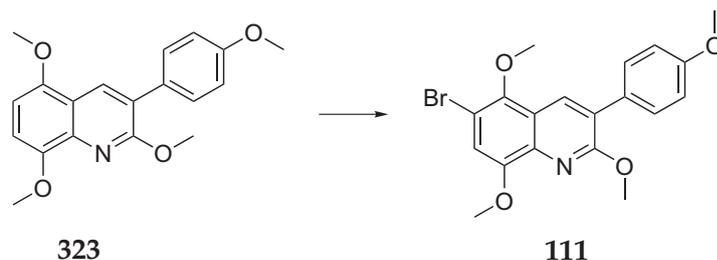
¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 8.30 (s, 1 H, 4-CH), 7.53 (d, 2 H, J = 8.8 Hz, Ph), 6.91 (d, 2 H, J = 8.8 Hz, Ph), 6.86 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, 6-CH oder 7-CH), 6.56 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, 6-CH oder 7-CH), 4.08 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.96 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.85 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.78 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	δ = 159.6, 159.3, 149.5, 148.2, 137.6, 132.6, 130.7, 129.3, 125.2, 118.5, 113.7, 108.9, 102.0, 56.8, 55.7, 55.4, 53.7.
MS (GC-MS)	m/z = 326 (17%), 325 (81%), 324 (24%), 311 (20%), 310 (100%), 296 (23%), 295 (24%), 252 (10%), 155 (12%).
Elementaranalyse	berechnet: C 70.14, H 5.89, N 4.31 gefunden: C 69.84, H 5.91, N 4.35
IR (ATR, cm⁻¹)	2950, 2901, 2832, 1621, 1608, 1517, 1492, 1451, 1403, 1264, 1224, 1176, 1109, 1092, 1029, 973, 832, 802, 787.

6 Experimenteller Teil

Schmelzpunkt 89-90 °C

6.2.4.3 6-Bromo-2,5,8-trimethoxy-3-(4-methoxyphenyl)quinoline (111)

C₁₉H₁₈BrNO₃ (404.26 u)*



3.0 g (9.23 mmol) **323** wurden in 200 mL trockenem Dichlormethan gelöst und langsam 1.75 g (9.54 mmol, 1.03 eq) *N*-Bromsuccinimid zugegeben. Nach Rühren über einen Zeitraum von drei Stunden wurde entsprechend *allg. Arbeitsvorschrift B* aufgearbeitet und 3.4 g (8.41 mol, 91%) des Produkts erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.11 (s, 1 H, 4-CH), 7.52 (d, 2 H, *J* = 8.9 Hz, Ph), 7.01 (s, 1 H, 7-CH), 6.92 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz, Ph), 4.06 (s, 3 H, -OCH₃), 3.95 (s, 3 H, -OCH₃), 3.85 (s, 3 H, -OCH₃), 3.78 (s, 3 H, -OCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 159.7, 159.6, 151.1, 146.5, 136.9, 132.2, 130.7, 128.6, 127.1, 121.7, 113.9, 112.6, 109.6, 61.9, 56.7, 55.4, 53.9.

MS (GC-MS) *m/z* = 405 (71%), 404 (28%), 403 (70%), 390 (99%), 389 (22%), 388 (100%), 375 (27%), 374 (21%), 373 (25%), 195 (24%), 194 (22%).

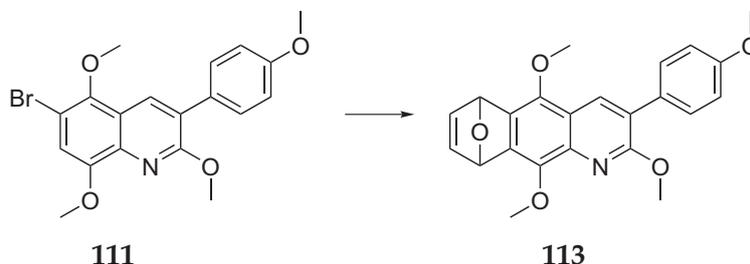
Elementaranalyse berechnet: C 56.45, H 4.49, N 3.46
gefunden: C 56.28, H 4.64, N 3.50

IR (ATR, cm⁻¹) 2940, 2834, 1611, 1579, 1517, 1491, 1362, 1244, 1217, 1180, 1135, 1038, 963, 818, 760.

Schmelzpunkt 134-135 °C

6.2.4.4 2,5,10-Trimethoxy-3-(4-methoxyphenyl)-6,9-dihydro-6,9-epoxybenzo[g]quinoline (113)

C₂₃H₂₁NO₄ (391.42 u)*



Aus 3.0 g (7.43 mmol) des Bromochinolins wurden nach der *allg. Arbeitsvorschrift C* 1.7 g des Rohprodukts erhalten. Durch säulenchromatographische Reinigung wurden 2.25 g (5,75 mmol, 77%) des gewünschten Produkts sowie 400 mg des isomeren 7-Bromedukts erhalten. Auf dieser Stufe wurde selektiv nur das Mehrheitsisomer des 6-Brom-2,5,8-trimethoxy-3-(4-methoxyphenyl)chinolins umgesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.15 (s, 1 H, 4-CH), 7.50 (d, 2 H, J = 8.8 Hz, Ph), 6.90 (m, 4 H, Ph und 7-CH und 8-CH), 6.12 (s, 1 H, 6-CH), 6.01 (s, 1 H, 9-CH), 4.10 (s, 3 H, -OCH₃), 4.01 (s, 3 H, -OCH₃), 3.96 (s, 3 H, -OCH₃), 3.77 (s, 3 H, -OCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 159.4, 159.3, 143.9, 142.9, 141.4, 141.2, 139.9, 136.8, 133.3, 130.6, 129.2, 125.2, 124.4, 119.1, 113.8, 81.3, 79.8, 61.8, 60.4, 55.4, 53.8.

MS (GC-MS) m/z = 391 (28%), 375 (31%), 362 (30%), 360 (49%), 350 (25%), 348 (31%), 208 (22%), 73 (30%).

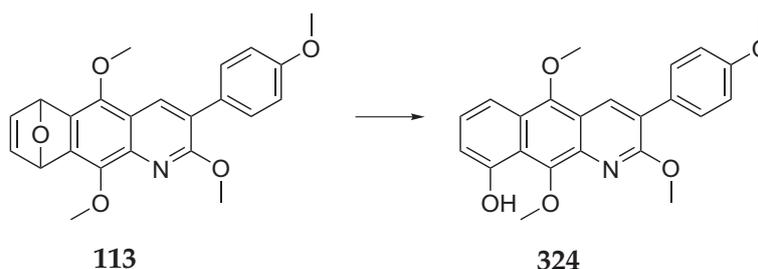
Elementaranalyse berechnet: C 70.58, H 5.41, N 3.58
gefunden: C 70.60, H 5.51, N 3.58

IR (ATR, cm⁻¹) 2958, 2847, 1646, 1602, 1512, 1145, 1384, 1317, 1232, 1178, 1109, 1024, 987, 883, 829.

Schmelzpunkt 186-187 °C

6.2.4.5 2,5,10-Trimethoxy-3-(4-methoxyphenyl)benzo[g]quinolin-9-ol (324)

C₂₃H₂₁NO₄ (391.42 u)*



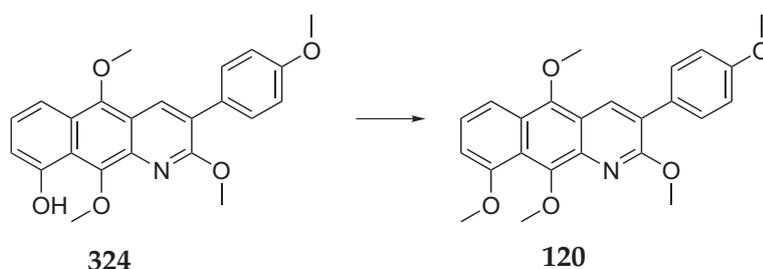
6 Experimenteller Teil

2.0 g der Verbindung **113** wurden nach *allg. Arbeitsvorschrift D* in 50 mL Tetrahydrofuran gelöst und mit 3.0 g Toluolsulfonsäure versetzt. Nach Kochen zum Rückfluss über Nacht wurde entsprechend der Arbeitsvorschrift aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung 1.51 g des Phenols **324** in 76% Ausbeute als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 10.18$ (s, 1 H, 9-OH), 8.28 (s, 1 H, 4-CH), 7.66 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz, 6-CH), 7.57 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz, Ph), 7.29 (dd, 1 H, $J = 7.4$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 7-CH), 6.96 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz, Ph), 6.83 (d, 1 H, $J = 7.4$ Hz, 8-CH), 4.39 (m, 3 H, -OCH ₃), 4.11 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.99 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.82 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 159.7, 159.1, 154.4, 148.7, 145.2, 133.3, 132.2, 130.7, 128.8, 127.4, 126.2, 125.7, 118.7, 118.3, 113.9, 113.2, 109.3, 63.4, 63.2, 55.4, 54.0$.
MS (EI-MS, 150°C)	$m/z = 392$ (31%), 391 (87%), 377 (33%), 376 (100%), 361 (23%), 332 (15%), 220 (14%), 205 (43%), 188 (15%), 155 (14%).
Elementaranalyse	berechnet: C 70.58, H 5.41, N 3.58 gefunden: C 70.64, H 5.41, N 3.52
IR (ATR, cm⁻¹)	3262, 2933, 2841, 1632, 1608, 1513, 1376, 1361, 1240, 1178, 1095, 1029, 994, 812, 778, 676.
Schmelzpunkt	175-176 °C

6.2.4.6 2,5,9,10-Tetramethoxy-3-(4-methoxyphenyl)benzo[g]quinoline (120)

C₂₄H₂₃NO₄ (405.44 u)*



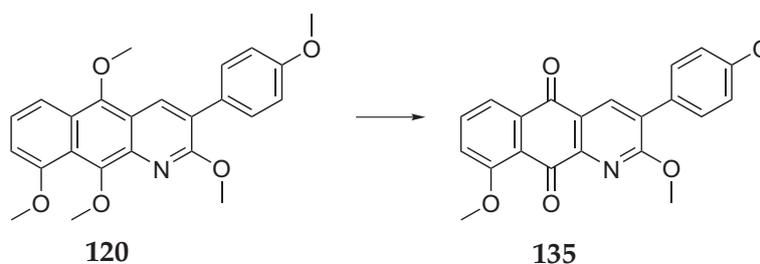
Methylierung von 1.3 g (3.31 mmol) **324** in einem Lösungsmittelgemisch von 20 mL DMF und 30 mL THF nach *allg. Arbeitsvorschrift E* ergab nach Umkristallisation aus Methanol 1.1 g (2.71 mmol, 82%) **120**.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 8.26$ (s, 1 H, 4-CH), 7.76 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 6-CH), 7.59 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz, Ph), 7.28 (dd, 1 H, $J = 7.6$ Hz, $J = 8.6$ Hz, 7-CH), 6.96 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz, Ph), 6.76 (d, 1 H, $J = 7.4$ Hz, 8-CH), 4.13 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.12 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.99 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.98 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.82 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 159.6, 159.0, 157.2, 147.7, 147.1, 136.2, 131.8, 130.7, 129.1, 127.3, 126.1, 124.7, 121.2, 118.8, 114.8, 113.8, 105.3, 63.4, 62.4, 56.6, 55.4, 53.8$.

MS (EI-MS, 150°C)	$m/z = 406$ (29%), 405 (92%), 391 (30%), 390 (100%), 375 (19%), 361 (11%), 360 (21%), 203 (13%), 195 (15%).
Elementaranalyse	berechnet: C 71.10, H 5.72, N 3.45 gefunden: C 70.94, H 5.55, N 3.48
IR (ATR, cm^{-1})	2927, 2835, 1620, 1608, 1510, 1510, 1444, 1353, 1284, 1234, 1175, 1060, 993, 948, 830, 782.
Schmelzpunkt	156-157 °C

6.2.4.7 2,9-Dimethoxy-3-(4-methoxyphenyl)benzo[*g*]quinoline-5,10-dione (135)

$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (375.37 u)*

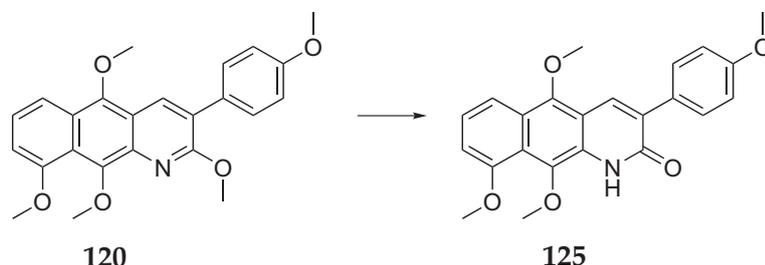


200 mg (0.494 mmol) **120** wurden entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift F* umgesetzt und 150 mg (0.40 mmol, 81%) des Chinons **120** erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 8.33$ (s, 1 H, 4-CH), 7.87 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz, 6-CH), 7.66 (dd, 1 H, $J = 7.6$ Hz, $J = 8.9$ Hz, 7-CH), 7.56 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz, Ph), 7.29 (d, 1 H, $J = 7.9$ Hz, 8-CH), 6.94 (d, 2 H, $J = 8.9$ Hz, Ph), 4.15 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.99 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.81 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 181.8, 179.7, 163.2, 159.5, 159.0, 146.2, 134.7, 134.0, 129.6, 128.4, 126.0, 123.8, 120.7, 118.5, 117.2, 112.9, 55.6, 54.3, 53.9$.
MS (EI-MS, 160°C)	$m/z = 376$ (24%), 375 (100%), 361 (20%), 360 (84%), 332 (5%), 179 (8%), 164 (5%).
Elementaranalyse	berechnet: C 70.39, H 4.56, N 3.73 gefunden: C 70.32, H 4.76, N 3.64
IR (ATR, cm^{-1})	2957, 2927, 2837, 1679, 1660, 1611, 1580, 1515, 1470, 1426, 1343, 1212, 1301, 1286, 1235, 1177, 969, 824, 796, 749.
Schmelzpunkt	211-212 °C

6.2.4.8 5,9,10-Trimethoxy-3-(4-methoxyphenyl)benzo[g]quinolin-2-one (125)

C₂₃H₂₁NO₄ (391.42 u)*



Demethylierung von 500 mg (1.23 mmol) **120** mit TMS-I nach *allg. Arbeitsvorschrift G* ergab 420 mg (1.07 mmol, 87%) **125** in Form eines gelben Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 9.27 (s, 1 H, 1-NH), 8.12 (s, 1 H, 4-CH), 7.70 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz, Ph), 7.68 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz, 6-CH), 7.28 (dd, 1 H, *J* = 7.5 Hz), *J* = 8.4 Hz, 7-CH), 6.95 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz, Ph), 6.83 (d, 1 H, *J* = 7.5 Hz, 8-CH), 3.98 (s, 3 H, -OCH₃), 3.97 (s, 3 H, -OCH₃), 3.89 (s, 3 H, -OCH₃), 3.80 (s, 3 H, -OCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 161.8, 160.0, 155.6, 149.3, 135.9, 133.1, 131.0, 130.3, 128.4, 128.0, 125.7, 124.6, 120.7, 115.3, 114.2, 113.9, 106.6, 63.8, 62.9, 56.2, 55.4.

MS (EI-MS, 180°C) *m/z* = 392 (26%), 391 (96%), 377 (30%), 376 (100%), 362 (11%), 361 (38%), 332 (6%), 180 (14%).

Elementaranalyse berechnet: C 70.58, H 5.41, N 3.58
 gefunden: C 70.57, H 5.46, N 3.63

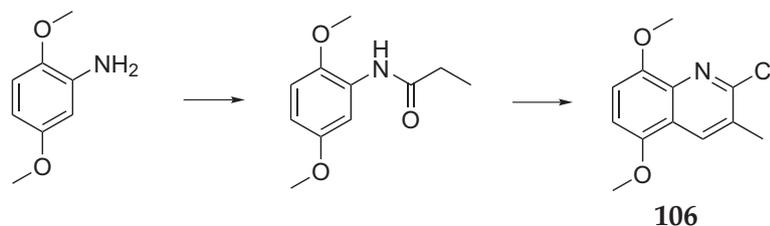
IR (ATR, cm⁻¹) 3153, 2956, 2928, 2837, 1639, 1617, 1357, 1244, 1063, 988, 822, 757.

Schmelzpunkt 214-215 °C

6.2.5 3-Methyl-9-methoxybenzochinoline

6.2.5.1 2-Chloro-5,8-dimethoxy-3-methylquinoline (106)

C₁₂H₁₂ClNO₂ (237.68 u)



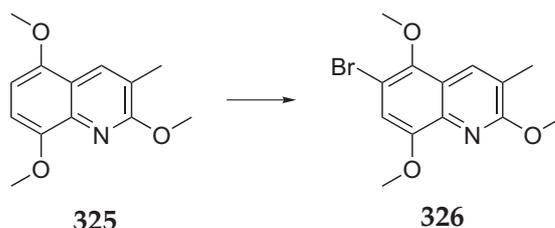
30 g (196 mmol) Dimethoxyanilin wurden in 500 mL trockenem Methylenchlorid gelöst und mit 1.1 eq Triethylamin versetzt. Nach Abkühlen in einem Eisbad wurden langsam 28 g

6 Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 161.6, 149.1, 148.5, 137.6, 132.3, 121.9, 118.3, 107.9, 101.7, 56.3, 55.3, 53.1, 16.1.$
MS (GC-MS)	$m/z = 233$ (67%), 232 (24%), 219 (14%), 218 (100%), 204 (24%), 203 (17%), 202 (15%), 173 (11%).
Elementaranalyse	berechnet: C 66.94, H 6.48, N 6.00 gefunden: C 66.75, H 6.40, N 6.03
IR (ATR, cm^{-1})	2979, 3003, 2947, 2835, 1611, 1450, 1440, 1366, 1230, 1172, 1101, 1021, 808.
Schmelzpunkt	107-108 °C

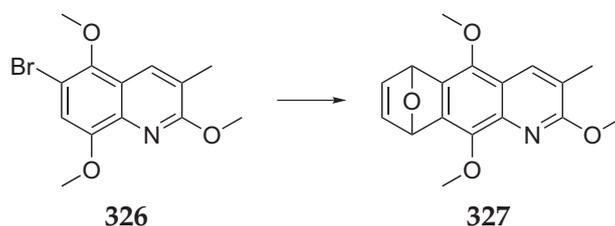
6.2.5.3 6-Bromo-2,5,8-trimethoxy-3-methylquinoline (326)

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$ (312.16 u)*



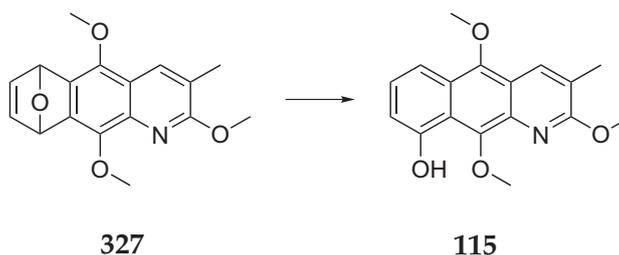
Aus 500 mg (2.15 mmol) Trimethoxychinolin wurden entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift B* 580 mg (1.86 mmol, 87%) hellgelbe Kristalle des gewünschten Produkts erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 7.95$ (s, 1 H, 4-CH), 6.99 (s, 1 H, 7-CH), 4.09 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.96 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.87 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 2.31 (s, 3 H, arom. CH_3).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 161.5, 151.3, 146.1, 136.8, 131.9, 123.9, 121.5, 111.7, 109.2, 61.4, 56.2, 53.3, 16.1.$
MS (GC-MS)	$m/z = 313$ (50%), 312 (18%), 311 (51%), 298 (98%), 297 (16%), 296 (100%), 283 (17%), 282 (22%), 281 (16%), 189 (18%).
Elementaranalyse	berechnet: C 57.77, H 4.31, N 3.74 gefunden: C 57.84, H 4.44, N 3.71
IR (ATR, cm^{-1})	3093, 3004, 2949, 2835, 1622, 1588, 1575, 1481, 1438, 1399, 1312, 1167, 971, 837.
Schmelzpunkt	121-122 °C

6.2.5.4 2,5,10-Trimethoxy-3-methyl-6,9-dihydro-6,9-epoxybenzo[g]quinoline (327)C₁₇H₁₇NO₄ (299.32 u)*

Aus 3.5 g (11.3 mmol) des Bromchinolins **326** wurden nach der *allg. Arbeitsvorschrift C* 3.3 g (11.0 mmol, 98%) hellgraue Kristalle des Zyklisierungsprodukts erhalten.

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ = 7.99 (s, 1 H, 4-CH), 6.96 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 6.15 (s, 1 H, 6-CH), 6.05 (s, 1 H, 9-CH), 4.12 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.06 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.00 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.28 (s, 3 H, arom. CH ₃).
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ = 161.5, 143.9, 143.3, 141.7, 141.5, 139.9, 136.0, 133.2, 125.3, 121.2, 119.0, 81.2, 79.7, 61.5, 60.3, 53.3, 16.0.
MS (GC-MS)	m/z = 300 (9%), 299 (50%), 285 (17%), 284 (100%), 269 (12%), 268 (6%), 255 (7%), 241 (7%), 240 (12%), 226 (6%)
Elementaranalyse	berechnet: C 68.21, H 5.72, N 4.68 gefunden: C 67.80, H 5.72, N 4.56
IR (ATR, cm ⁻¹)	2944, 2836, 1648, 1618, 1600, 1449, 1382, 1319, 1259, 1170, 1010, 879, 830, 714.
Schmelzpunkt	97-98 °C

6.2.5.5 2,5,10-Trimethoxy-3-methylbenzo[g]quinolin-9-ol (115)C₁₇H₁₇NO₄ (299.32 u)*

Aus 4.5 g (15 mmol) **327** wurden nach der *allg. Arbeitsvorschrift D* 3.2 g (10.7 mmol, 71%) des Phenols in Form eines gelben kristallinen Feststoffes erhalten.

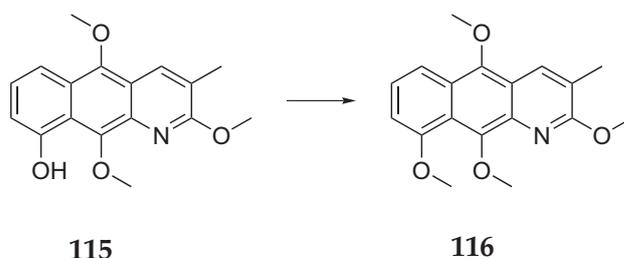
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ = 10.24 (s, 1 H, 9-OH), 8.12 (s, 1 H, 4-CH), 7.68 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, 6-CH), 7.32 (dd, 1 H, J = 7.5 Hz, J = 8.5 Hz, 7-CH), 6.86 (d, 1 H, J = 7.5 Hz, 8-CH), 4.39 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.13 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.02 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.37 (s, 3 H, arom. CH ₃).
---	--

6 Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 161.1, 154.7, 148.1, 145.5, 133.7, 131.7, 126.2, 125.6, 124.3, 118.8, 117.9, 113.2, 109.0, 63.0, 62.9, 53.5, 16.5.$
MS (EI-MS, 100°C)	$m/z = 299$ (92%), 284 (100%), 269 (12%), 255 (8%), 240 (9%).
Elementaranalyse	berechnet: C 68.21, H 5.72, N 4.68 gefunden: C 67.59, H 5.79, N 4.46
IR (ATR, cm^{-1})	3299, 2978, 2943, 2838, 1638, 1468, 1375, 1243, 1167, 1019, 768.
Schmelzpunkt	126-127 $^\circ\text{C}$

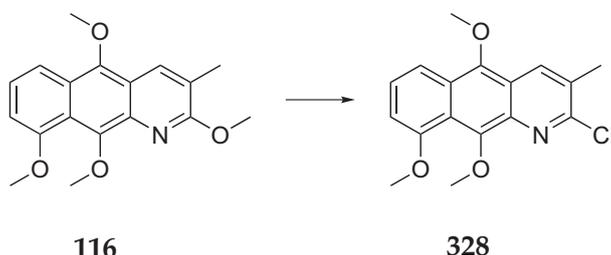
6.2.5.6 2,5,9,10-Tetramethoxy-3-methylbenzo[g]quinoline (116)

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (313.35 u)*



Methylierung von 2.8 g (9.36 mmol) des Phenols nach der *allg. Arbeitsvorschrift E* ergab 1.95 g (6.23 mmol, 67%) eines gelben Feststoffes.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 8.13$ (s, 1 H, 4-CH), 7.81 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz, 6-CH), 7.30 (dd, 1 H, $J = 7.5$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 7-CH), 6.77 (d, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 8-CH), 4.18 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 4.17 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 4.02 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 4.01 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 2.38 (s, 3 H, arom. CH_3).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 161.1, 157.4, 147.3, 147.1, 136.6, 131.4, 126.0, 124.7, 124.3, 120.8, 118.9, 114.8, 105.0, 62.9, 62.1, 56.3, 53.3, 16.5.$
MS (EI-MS, 120°C)	$m/z = 313$ (89%), 299 (20%), 298 (100%), 283 (13%), 268 (13%), 254 (6%).
Elementaranalyse	berechnet: C 68.99, H 6.11, N 4.47 gefunden: C 68.92, H 6.15, N 4.44
IR (ATR, cm^{-1})	2923, 2849, 1632, 1531, 1446, 1356, 1256, 1242, 1059, 768.
Schmelzpunkt	114-115 $^\circ\text{C}$

6.2.5.7 2-Chloro-5,9,10-trimethoxy-3-methylbenzo[g]quinoline (328)C₁₇H₁₆ClNO₃ (317.78 u)*

400 mg (1.28 mmol) des Tetramethoxybenzochinolins **116** wurden in 3 mL Phosphoroxychlorid suspendiert und zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionkontrolle erfolgte über DC. Das Edukt fluoreszeierte im UV blau (R_f in DCM: 0.49) das Produkt hingegen gelb ($R_f = 0.36$). Nach der üblichen Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurden 380 mg (1,20 mmol, 93%) des gewünschten Produkts erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) $\delta = 8.32$ (d, 1 H, $J = 1.1$ Hz, 4-CH), 7.83 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz, 6-CH), 7.40 (dd, 1 H, $J = 7.5$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 7-CH), 6.82 (d, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 8-CH), 4.16 (s, 3 H, -OCH₃), 4.05 (s, 3 H, -OCH₃), 4.04 (s, 3 H, -OCH₃), 2.58 (d, 3 H, $J = 1.1$ Hz, arom. CH₃).

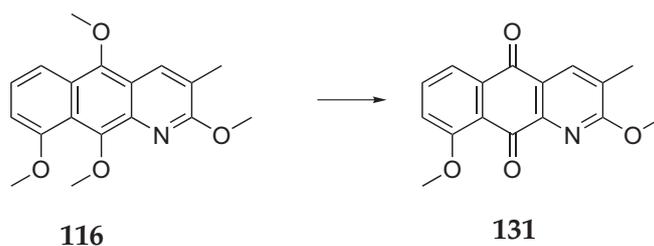
¹³C-NMR (CDCl₃) $\delta = 157.8, 152.6, 149.3, 147.0, 137.4, 132.4, 130.5, 128.0, 126.5, 121.3, 120.0, 114.7, 105.2, 63.7, 63.2, 56.4, 20.2$.

MS (EI-MS, 120°C) $m/z = 319$ (31%), 318 (18%), 317 (90%), 304 (42%), 303 (22%), 302 (100%), 287 (13%), 273 (7%), 258 (11%)

Elementaranalyse berechnet: C 64.26, H 5.08, N 4.41
 gefunden: C 64.18, H 5.20, N 4.37

IR (ATR, cm⁻¹) 2931, 2834, 1618, 1562, 1514, 1454, 1361, 1119, 1070, 987, 766.

Schmelzpunkt zers. über 200 °C

6.2.5.8 2,9-Dimethoxy-3-methylbenzo[g]quinoline-5,10-dione (131)C₁₆H₁₃NO₄ (283.28 u)*

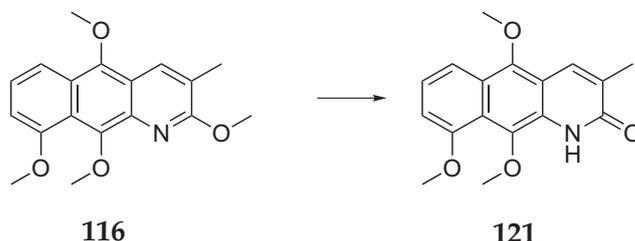
6 Experimenteller Teil

300 mg (0.958 mmol) **116** wurden entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift F* umgesetzt und 220 mg (0.78 mmol, 81%) des Chinons erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 8.14$ (d, 1 H, $J = 0.8$ Hz, 4-CH), 7.87 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz, 6-CH), 7.68 (dd, 1 H, $J = 7.8$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 7-CH), 7.31 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz, 8-CH), 4.16 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.00 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.30 (d, 3 H, $J = 0.8$ Hz, arom. CH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 183.6, 181.7, 166.5, 160.9, 147.7, 136.4, 135.3, 135.3, 127.4, 124.7, 121.9, 119.6, 118.4, 56.4, 54.5, 15.8$.
MS (EI-MS, 160°C)	$m/z = 283$ (100%), 269 (20%), 268 (93%), 254 (10%), 240 (9%), 223 (8%), 222 (10%), 210 (8%), 127 (6%).
Elementaranalyse	berechnet: C 67.84, H 4.63, N 4.94 gefunden: C 67.66, H 4.73, N 4.86
IR (ATR, cm⁻¹)	2973, 2841, 1683, 1665, 1601, 1583, 1443, 1357, 1279, 1095, 977, 763, 740.
Schmelzpunkt	239-240 °C

6.2.5.9 5,9,10-Trimethoxy-3-methylbenzo[g]quinolin-2-one (**121**)

C₁₇H₁₇NO₄ (299.32 u)*



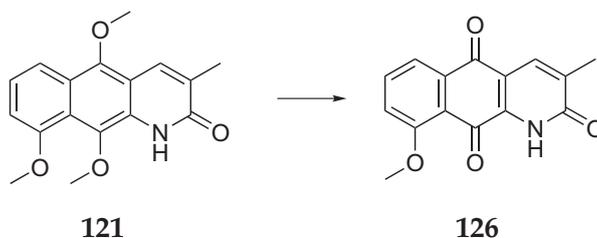
Durch selektive Demethylierung von 600 mg (1.92 mmol) **116** mit TMS-I wurden nach *allg. Arbeitsvorschrift G* 520 mg (1.74 mmol, 90%) des Benzochinolinons erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 9.32$ (s, 1 H, 1-NH), 7.97 (d, 1 H, $J = 1.2$ Hz, 4-CH), 7.75 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 6-CH), 7.32 (dd, 1 H, $J = 7.6$ Hz, $J = 8.6$ Hz, 7-CH), 6.87 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz, 8-CH), 4.02 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.00 (m, 3 H, -OCH ₃), 3.90 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.31 (d, 3 H, $J = 1.2$ Hz, arom. CH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 163.5, 155.9, 148.8, 136.5, 131.6, 128.2, 125.9, 124.9, 120.5, 119.2, 115.4, 114.1, 106.4, 63.5, 62.8, 56.0, 16.8$.
MS (EI-MS, 160°C)	$m/z = 300$ (18%), 299 (87%), 285 (18%), 284 (100%), 270 (10%), 269 (54%), 240 (10%), 225 (5%).
Elementaranalyse	berechnet: C 68.21, H 5.72, N 4.68 gefunden: C 67.95, H 5.74, N 4.72
IR (ATR, cm⁻¹)	3150, 3086, 2919, 2840, 1648, 1612, 1592, 1355, 1257, 1059, 766.
UV-VIS	Absorption: 398 nm, Emission: 484 nm

Schmelzpunkt 205-206 °C

6.2.5.10 9-Methoxy-3-methylbenzo[g]quinoline-2,5,10-trione (126)

C₁₅H₁₁NO₄ (269.25 u)*



Demethylierung von 144 mg (0.48 mmol) **121** mit CAN nach *allg. Arbeitsvorschrift H* ergab 100 mg (0.37 mmol, 77%) **126** in Form eines gelben Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 9.85 (s, 1 H, 1-NH), 7.83 bis 7.81 (m, 2 H, 4-CH und 6-CH), 7.70 (dd, 1 H, J = 7.7 Hz, J = 8.2 Hz, 7-CH), 7.27 (d, 1 H, J = 8.2 Hz, 8-CH), 4.01 (s, 3 H, -OCH₃), 2.29 (s, 3 H, arom. CH₃).

MS (EI-MS, 170°C) m/z = 270 (22%), 269 (100%), 254 (37%), 240 (14%), 226 (19%), 223 (12%), 212 (7%).

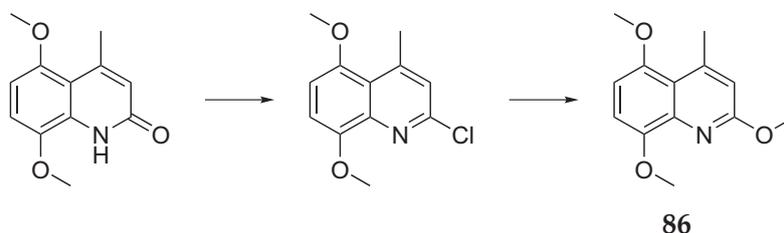
IR (ATR, cm⁻¹) 3050, 2916, 1641, 1582, 1572, 1473, 1390, 1382, 1274, 1226, 976, 917, 745.

Schmelzpunkt >280 °C

6.2.6 4-Methyl-9-methoxybenzochinoline

6.2.6.1 2,5,8-Trimethoxy-4-methylquinoline (86)

C₁₃H₁₅NO₃ (233.26 u)



8.4 g (38.4 mmol) des Chinolinons wurden in 70 mL Phosphoroxychlorid suspendiert und eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde auf Eis gegeben und mit 25%-iger Ammoniumhydroxidlösung neutralisiert. Die Wasserphase wurde dreimal mit Methylenchlorid extrahiert und die organische Phase über Magnesiumsulfat

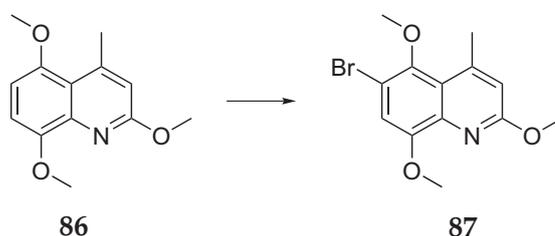
6 Experimenteller Teil

getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt säulen-
chromatographisch an Kieselgel gereinigt. Aus 2.33 g (10.0 mmol) Chinolins wurden nach der
allg. Arbeitsvorschrift A 8.0 g (34.3 mmol, 89% über zwei Stufen) eines altweißen kristallinen
Feststoffs erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 6.79$ (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 7-CH), 6.56 (s, 1 H, 3-CH), 6.46 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 6-CH), 4.02 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.89 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.70 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.65 (s, 3 H, arom. CH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 161.9, 151.9, 148.7, 148.6, 139.9, 118.1, 113.7, 108.8, 102.6, 56.1, 54.9, 52.5, 23.8$.
MS (GC-MS)	$m/z = 233$ (40%), 232 (18%), 219 (14%), 218 (100%), 204 (14%), 203 (12%), 202 (11%), 175 (9%), 174 (11%).
Elementaranalyse	berechnet: C 66.94, H 6.48, N 6.00 gefunden: C 66.70, H 6.42, N 5.96
IR (ATR, cm⁻¹)	3001, 2947, 2838, 1604, 1585, 1454, 1432, 1336, 1173, 1040, 800.
Schmelzpunkt	129-130 °C

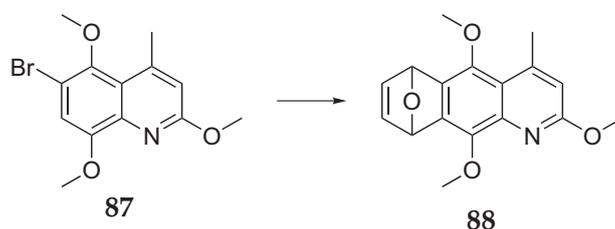
6.2.6.2 6-Bromo-2,5,8-trimethoxy-4-methylquinoline (87)

C₁₃H₁₄BrNO₃ (312.16 u)*



Aus 2.33 g (10.0 mmol) des Trimethoxychinolins **86** wurden entsprechend der *allg. Arbeits-*
vorschrift B 2.05 g (5.5 mmol, 90%) hellgelbe Kristalle des gewünschten Produkts erhal-
ten.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 7.10$ (s, 1 H, 7-CH), 6.70 (s, 1 H, 3-CH), 4.04 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.97 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.79 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.76 (s, 3 H, arom. CH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 162.3, 151.7, 148.2, 147.3, 139.4, 121.8, 115.9, 113.2, 111.3, 61.5, 56.4, 53.0, 22.4$.
MS (GC-MS)	$m/z = 313$ (48%), 312 (21%), 311 (49%), 299 (22%), 298 (100%), 297 (29%), 296 (100%), 282 (18%), 269 (16%), 267 (19%), 189 (25%).
Elementaranalyse	berechnet: C 50.02, H 4.52, N 4.49 gefunden: C 50.03, H 4.54, N 4.48
IR (ATR, cm⁻¹)	3079, 2948, 2833, 1610, 1590, 1579, 1367, 1330, 1164, 1034, 967, 791.
Schmelzpunkt	115-116 °C

6.2.6.3 2,5,10-Trimethoxy-4-methyl-6,9-dihydro-6,9-epoxybenzo[g]quinoline (88)C₁₇H₁₇NO₄ (299.32 u)*

Aus 2.4 g (7.72 mmol) des Bromochinolins wurden nach der *allg. Arbeitsvorschrift C* 2.3 g (7.69 mmol, 99%) des Rohprodukts erhalten, welches direkt weiter umgesetzt wurde.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 6.97 (d, 1 H, J = 5.6 Hz, 7-CH oder 8-CH), 6.96 (d, 1 H, J = 5.6 Hz, 7-CH oder 8-CH), 6.58 (d, 1 H, J = 0.9 Hz, 3-CH), 6.11 und 6.08 (2s, 2 H, 6-CH und 9-CH), 4.07 (s, 3 H, -OCH₃), 3.99 (s, 3 H, -OCH₃), 3.85 (s, 3 H, -OCH₃), 2.67 (d, 3 H, J = 0.9 Hz, arom. CH₃).

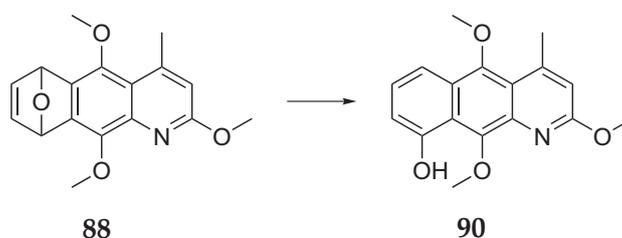
¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 162.2, 148.5, 146.8, 144.1, 142.6, 141.8, 141.7, 136.6, 129.2, 119.1, 113.8, 80.8, 79.9, 67.8, 61.3, 52.8, 23.1.

MS (GC-MS) m/z = 300 (9%), 299 (47%), 285 (19%), 284 (100%), 269 (6%), 268 (8%), 266 (7%), 255 (8%), 241 (8%), 240 (11%).

Elementaranalyse berechnet: C 68.21, H 5.72, N 4.68
gefunden: C 68.27, H 5.79, N 4.66

IR (ATR, cm⁻¹) 3019, 2990, 2931, 2831, 1651, 1610, 1587, 1355, 1337, 1246, 1054, 981, 883.

Schmelzpunkt 96-97 °C

6.2.6.4 2,5,10-Trimethoxy-4-methylbenzo[g]quinolin-9-ol (90)C₁₇H₁₇NO₄ (299.32 u)*

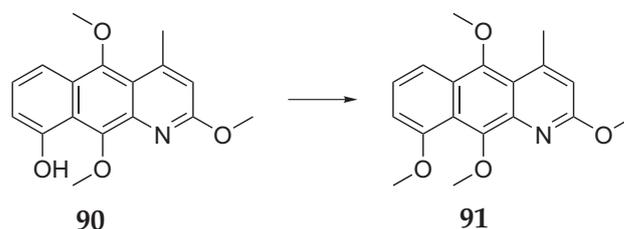
Aus 1.0 g (3.34 mmol) **88** wurden nach der *allg. Arbeitsvorschrift D* 700 mg (2.34 mmol, 70%) des Phenols in Form eines gelben kristallinen Feststoffes erhalten.

6 Experimenteller Teil

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 10.24$ (s, 1 H, 9-OH), 7.69 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 6-CH), 7.33 (dd, 1 H, $J = 7.6$ Hz, $J = 8.6$ Hz, 7-CH), 6.88 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz, 8-CH), 6.67 (s, 1 H, 3-CH), 4.34 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.08 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.90 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.87 (s, 3 H, arom. CH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 161.4, 154.4, 150.9, 147.8, 146.0, 135.7, 126.4, 126.2, 119.0, 118.6, 115.9, 113.7, 109.5, 63.3, 62.8, 53.0, 22.9$.
MS (EI-MS, 100°C)	$m/z = 299$ (95%), 285 (18%), 284 (100%), 266 (6%), 255 (6%), 240 (8%).
Elementaranalyse	berechnet: C 68.21, H 5.72, N 4.60 gefunden: C 68.19, H 5.73, N 4.40
IR (ATR, cm⁻¹)	3234, 2930, 2840, 1635, 1611, 1548, 1465, 1437, 1362, 1307, 1026, 1004, 700.
Schmelzpunkt	130-131 °C

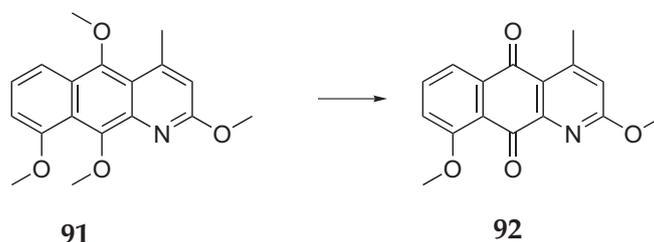
6.2.6.5 2,5,9,10-Tetramethoxy-4-methylbenzo[g]quinoline (91)

C₁₈H₁₉NO₄ (313.35 u)*



Methylierung von 150 mg (0.5 mmol) des Phenols nach der *allg. Arbeitsvorschrift E* ergab (150 mg, 0.48 mmol, 96%) eines gelben Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 7.77$ (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 6-CH), 7.26 (dd, 1 H, $J = 7.6$ Hz, $J = 8.6$ Hz, 7-CH), 6.75 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz, 8-CH), 6.63 (s, 1 H, 3-CH), 4.09 (2s, 6H, 2 -OCH ₃), 3.98 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.82 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.83 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 161.3, 157.1, 149.7, 147.6, 147.0, 138.5, 126.6, 124.8, 121.4, 119.0, 115.8, 115.1, 105.4, 63.1, 61.9, 56.2, 52.8, 22.6$.
MS (GC-MS)	$m/z = 314$ (9%), 313 (43%), 299 (19%), 298 (100%), 284 (6%), 283 (13%), 269 (8%), 268 (14%), 254 (12%).
Elementaranalyse	berechnet: C 68.99, H 6.11, N 4.47 gefunden: C 68.39, H 6.12, N 4.46

6.2.6.6 2,9-Dimethoxy-4-methylbenzo[g]quinoline-5,10-dione (92)C₁₆H₁₃NO₄ (283.28 u)*

150 mg (0.479 mmol) **91** wurden entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift F* umgesetzt und 140 mg (0.47 mmol, 98%) des Chinons erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 7.81 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz, 6-CH), 7.67 (dd, 1 H, *J* = 7.7 Hz, *J* = 8.4 Hz, 7-CH), 7.26 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz, 8-CH), 6.78 (s, 1 H, 3-CH), 4.11 (s, 3 H, -OCH₃), 4.00 (s, 3 H, -OCH₃), 2.74 (s, 3 H, arom. CH₃).

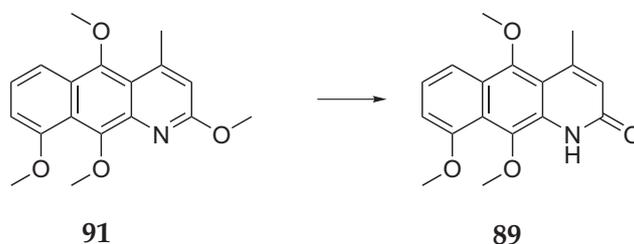
¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 184.9, 181.9, 166.7, 160.4, 153.4, 151.4, 136.5, 135.4, 123.6, 121.3, 119.6, 117.8, 117.5, 56.4, 54.1, 22.3.

MS (EI-MS, 160°C) *m/z* = 284 (25%), 283 (100%), 282 (24%), 268 (32%), 254 (20%), 253 (13%), 252 (9%), 223 (8%).

Elementaranalyse berechnet: C 67.84, H 4.63, N 4.94
 gefunden: C 67.95, H 4.75, N 4.70

IR (ATR, cm⁻¹) 3088, 2966, 1674, 1654, 1598, 1584, 1284, 1046, 798.

Schmelzpunkt 216-217°C

6.2.6.7 5,9,10-Trimethoxy-4-methylbenzo[g]quinolin-2(1H)-one (89)C₁₇H₁₇NO₄ (299.32 u)*

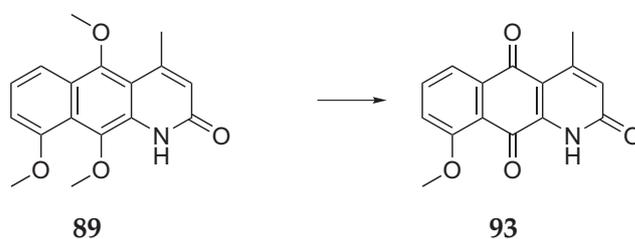
Durch selektive Demethylierung von 300 mg (0.958 mmol) **116** mit TMS-I wurden nach der *allg. Arbeitsvorschrift G* 270 mg (0.902 mmol, 85%) des Benzochinolinons **89** erhalten.

6 Experimenteller Teil

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 9.66$ (s, 1 H, 1-NH), 7.57 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 6-CH), 7.17 (dd, 1 H, $J = 7.7$ Hz, $J = 8.6$ Hz, 7-CH), 6.73 (d, 1 H, $J = 7.7$ Hz, 8-CH), 6.35 (s, 1 H, 3-CH), 3.86 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.75 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.73 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.58 (s, 3 H, arom. CH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 161.7, 155.0, 150.9, 148.5, 136.3, 128.8, 126.0, 124.6, 123.3, 120.6, 115.5, 114.1, 106.5, 63.7, 62.7, 56.0, 23.2.$
MS (EI-MS, 170°C)	$m/z = 299$ (100%), 285 (17%), 284 (93%), 269 (37%), 240 (6%).
Elementaranalyse	berechnet: C 68.21, H 5.72, N 4.68 gefunden: C 68.12, H 5.71, N 4.50
IR (ATR, cm⁻¹)	3134, 2951, 2919, 2827, 1652, 1587, 1362, 1254, 1070, 1008, 758.
UV-VIS	Absorption: 403 nm, Emission: 484 nm
Schmelzpunkt	183-185 °C

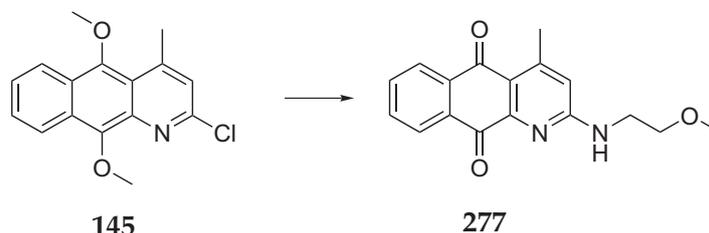
6.2.6.8 9-Methoxy-4-methylbenzo[g]quinoline-2,5,10-trione (93)

C₁₅H₁₁NO₄ (269.25 u)*



Demethylierung von 50 mg (0.167 mmol) **89** mit CAN nach *allg. Arbeitsvorschrift H* ergab 30 mg (0.11 mmol, 67%) **93** in Form eines gelben Feststoffes.

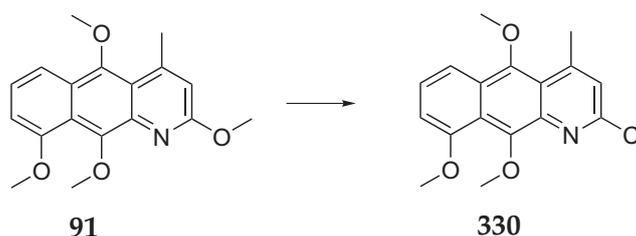
¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 9.75$ (s, 1 H, 1-NH), 7.81 (d, 2 H, $J = 7.7$ Hz, 6-CH), 7.70 (dd, 1 H, $J = 7.7$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 7-CH), 7.31 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz, 8-CH), 6.52 (s, 1 H, 3-CH), 4.01 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.29 (s, 3 H, arom. CH ₃).
MS (EI-MS, 180°C)	$m/z = 270$ (26%), 269 (100%), 241 (11%), 240 (20%), 223 (10%), 212 (13%), 180 (10%), 184 (8%).
IR (ATR, cm⁻¹)	3164, 3116, 2963, 1643, 1583, 1252, 1033, 784.
Schmelzpunkt	zers. über 260 °C

6.2.6.9 2-(2-Methoxyethylamino)-4-methylbenzo[g]quinoline-5,10-dione (329, 277)C₁₇H₁₆N₂O₃ (296.32 u)*

240 mg (0.83 mmol) **145** wurden in 13 mL Methoxyethylamin suspendiert und über Nacht auf 90 °C erhitzt. Nach Entfernen des überschüssigen Amins wurde wässrig aufgearbeitet und das Rohprodukt aus Methanol umkristallisiert. Dabei wurden 220 mg (0.67 mmol, 81%) **329** erhalten. Demethylierung von 80 mg (0.245 mmol) **329** mit CAN nach *allg. Arbeitsvorschrift H* ergab 60 mg (0.20 mmol, 83%) **103** in Form eines gelben Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = Löslichkeit zu geringMS (EI-MS, 200°C) *m/z* = 296 (2%), 266 (12%), 239 (39%), 238 (100%), 211 (19%), 210 (67%), 209 (10%), 183 (16%), 182 (37%).IR (ATR, cm⁻¹) 3346, 3197, 3070, 2583, 1627, 1599, 1433, 1341, 1315, 1268, 1115, 1067, 988, 756, 723, 687.

Schmelzpunkt >250 °C

6.2.6.10 2-Chloro-5,9,10-trimethoxy-4-methylbenzo[g]quinoline (330)C₁₇H₁₆ClNO₃ (317.77 u)*

250 mg (0,79 mmol) **91** wurden entsprechend *allg. Arbeitsvorschrift E* methyliert und dabei nach Umkristallisation aus Methanol 160 mg (0,504 mmol, 63%) des gewünschten Zwischenprodukts erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 7.83 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz, 6-CH), 7.39 (dd, 1 H, *J* = 7.5 Hz, *J* = 8.7 Hz, 7-CH), 7.08 (s, 1 H), 6.83 (d, 1 H, *J* = 7.5 8-CH), 4.12 (s, 3 H, -OCH₃), 4.03 (s, 3 H, -OCH₃), 3.89 (s, 3 H, -OCH₃), 2.82 (s, 3 H, arom. CH₃).

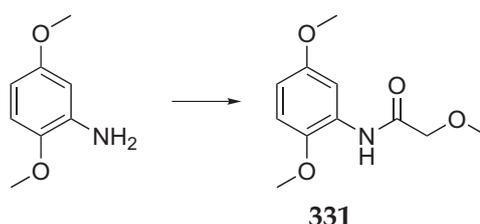
6 Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 157.5, 150.5, 149.6, 149.6, 148.0, 139.3, 128.5, 126.5, 124.2, 121.8, 119.8, 115.1, 105.8, 63.4, 63.4, 56.4, 22.5.$
MS (GC-MS)	$m/z = 319$ (14%), 317 (32%), 304 (31%), 303 (24%), 302 (100%), 287 (13%), 258 (10%).

6.2.7 3,9-Dimethoxybenzochinoline

6.2.7.1 2-Methoxy-*N*-(2,5-dimethoxyphenyl)acetamide (**331**)

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (225.24 u)*

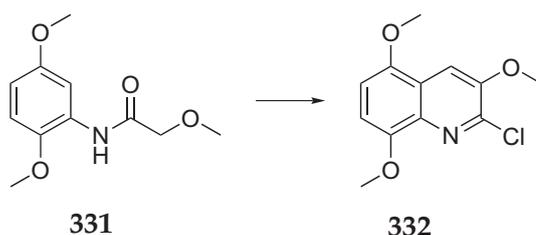


16.83 g (110 mmol) Dimethoxyanilin wurden in 500 mL trockenem Methylenchlorid gelöst und mit 15.3 mL (110 mmol) Triethylamin versetzt. Nach Abkühlen in einem Eisbad wurden langsam 10 mL (110 mmol) Methoxyessigsäurechlorid zugetropft und über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von Wasser wurde mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert und nach Trocknung über Magnesiumsulfat am Vakuum eingengt. Nach Umkristallisation aus Petrolether wurden 20 g (88.8 mmol, 81%) des Produkts **331** erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 8.84$ (s, 2 H, NH), 8.09 (d, 1 H, $J = 3.0$ Hz, 3-CH), 6.76 (d, 1 H, $J = 8.9$ Hz, 6-CH), 6.55 (dd, 1 H, $J = 3.0$ Hz, $J = 8.9$ Hz, 5-CH), 3.98 (s, 2 H, CH_2), 3.80 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.74 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.47 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 168.0, 154.1, 142.7, 127.7, 110.9, 108.8, 106.2, 72.3, 59.1, 56.0, 55.5.$
MS (GC-MS)	$m/z = 226$ (13%), 225 (100%), 210 (22%), 182 (18%), 166 (14%), 165 (30%), 151 (14%), 150 (50%), 138 (20%).

6.2.7.2 2-Chloro-3,5,8-trimethoxyquinoline (**332**)

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$ (253.68 u)*

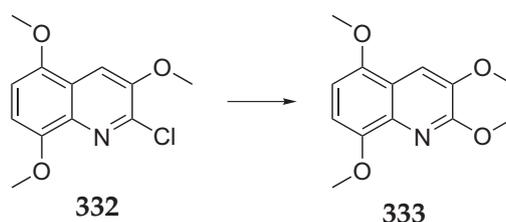


52 mL (0.567 mol, 7 eq) Phosphoroxchlorid wurden bei 5 °C mit 9.26 mL (110 mmol, 1.5 eq) trockenem Dimethylformamid versetzt und nach 20-minütigem Rühren bei RT auf -30 °C abgekühlt. Zu der nun erstarrten Lösung wurden 18.16 g (81.8 mmol) des Amids **331** gegeben. Man ließ auftauen und rührte weitere 10 Minuten bei Raumtemperatur bevor die Lösung 2.5 Stunden zum Rückfluss erhitzt wurde. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde auf Eiswasser gegossen und in einem Eisbad mit Natriumcarbonat und gesättigter Ammoniaklösung neutralisiert. Nach mehrmaliger Extraktion mit Methylenchlorid wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und am Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Letzteres wurde anschließend als Eluens bei der Reinigung des Rohprodukts über Kieselgel genutzt. Nach diesem Reinigungsschritt wurden 10.1 g (40 mmol, 49%) eines hellgelben Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 7.43$ (s, 1 H, 4-CH), 6.53 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz, 7-CH), 6.45 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz, 6-CH), 3.79 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.78 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.70 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 148.9, 148.4, 147.4, 142.0, 133.7, 121.4, 109.3, 105.0, 104.3, 55.6, 55.3, 55.0.$
MS (GC-MS)	$m/z = 255$ (13%), 254 (9%), 253 (40%), 252 (10%), 240 (33%), 239 (13%), 238 (100%), 226 (9%), 224 (28%), 210 (9%), 208 (9%), 195 (15%).
IR (ATR, cm⁻¹)	3337, 2941, 2836, 1616, 1597, 1584, 1375, 1324, 1223, 1115, 1100, 1005, 724.
Schmelzpunkt	131-132 °C

6.2.7.3 2,3,5,8-Tetramethoxyquinoline (333)

C₁₃H₁₅NO₄ (249.26 u)*



Aus 10 g (39.5 mmol) Chlorotrimethoxychinolin wurden nach der *allg. Arbeitsvorschrift A* 8.7 g (34.9 mmol, 88%) eines hellgelben kristallinen Feststoffes erhalten.

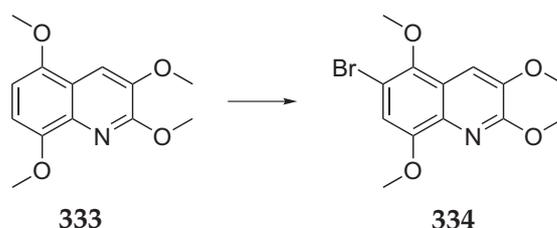
¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 7.56$ (s, 1 H, 4-CH), 6.73 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz, 7-CH), 6.56 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz, 6-CH), 4.16 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.92 (m, 3 H, -OCH ₃), 3.91 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.84 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 154.2, 148.5, 148.4, 144.1, 132.4, 118.9, 108.2, 106.3, 102.5, 56.2, 55.4, 55.2, 53.6.$

6 Experimenteller Teil

MS (GC-MS)	$m/z = 250$ (10%), 249 (66%), 248 (17%), 235 (13%), 234 (100%), 220 (22%), 219 (14%), 218 (10%), 204 (13%), 190 (18%).
Elementaranalyse	berechnet: C 62.64, H 6.07, N 5.62 gefunden: C 62.51, H 6.49, N 5.64
IR (ATR, cm^{-1})	2995, 2943, 2839, 1609, 1475, 1461, 1412, 1256, 1218, 1200, 1006, 973, 732.
Schmelzpunkt	138-139 °C

6.2.7.4 6-Bromo-2,3,5,8-tetramethoxyquinoline (334)

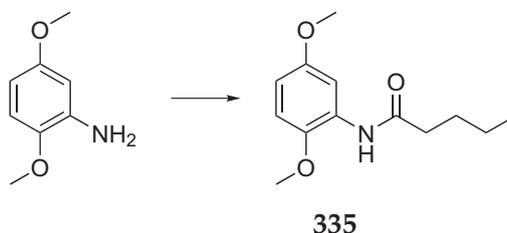
$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrNO}_4$ (328.16 u)*



Aus 2.49 g (10.0 mmol) Tetramethoxychinolin wurden entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift B* 3.15 g (9.6 mmol, 96%) farblose bis hellgelbe Kristalle des gewünschten Produkts erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 7.29$ (s, 1 H, 4-CH), 6.62 (s, 1 H, 7-CH), 4.02 (m, 3 H), 3.94 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.81 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.74 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 154.3, 150.3, 145.5, 143.6, 135.2, 118.0, 112.7, 108.0, 106.9, 60.7, 55.3, 55.3, 53.5$.
MS (GC-MS)	$m/z = 329$ (49%), 328 (20%), 327 (50%), 314 (95%), 313 (14%), 312 (100%), 300 (29%), 298 (34%), 268 (14%), 218 (21%).
Elementaranalyse	berechnet: C 47.58, H 4.30, N 4.27 gefunden: C 47.73, H 4.61, N 4.16
IR (ATR, cm^{-1})	3002, 2938, 2833, 1617, 1590, 1485, 1467, 1411, 1262, 1199, 998, 767.
Schmelzpunkt	137-138 °C

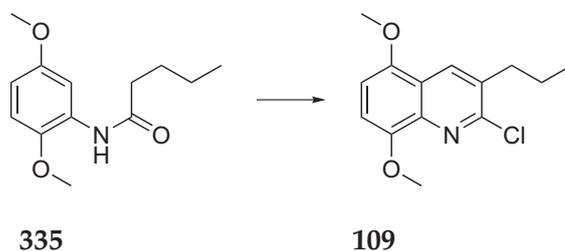
6.2.8 3-Propyl-9-methoxybenzochinoline

6.2.8.1 *N*-(2,5-dimethoxyphenyl)pentanamide (335)C₁₃H₁₉NO₃ (237.29 u)*

25.9 g (169 mmol) Dimethoxyanilin wurden in 500 mL trockenem Methylenchlorid gelöst und mit 23.5 mL (169 mmol) Triethylamin versetzt. Nach Abkühlen in einem Eisbad wurden langsam 20.17 mL (169 mmol) *n*-Pentansäurechlorid zugetropft und über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde Wasser zugegeben, mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert und nach Trocknung über Magnesiumsulfat am Vakuum eingengt. Dabei wurden 37.93 g (160 mmol, 95%) des Produkts erhalten.

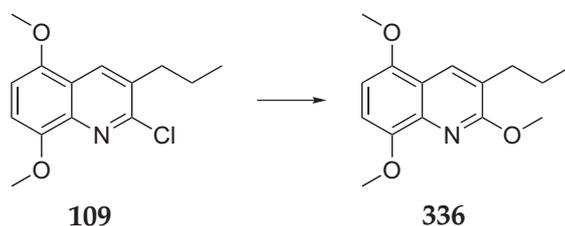
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ = 8.12 (s, 1 H, NH), 7.79 (s, 1 H, 3-CH), 6.75 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.8 Hz, 6-CH), 6.73 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.8 Hz, 5-CH), 3.79 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.74 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.36 (t, 2 H, <i>J</i> = 7.6 Hz, pentyl), 1.68 (m, 2 H, pentyl), 1.37 (m, 2 H, pentyl), 0.91 (t, 3 H, <i>J</i> = 7.3 Hz, pentyl).
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ = 171.8, 154.1, 142.1, 128.6, 110.6, 108.3, 105.8, 55.8, 55.4, 37.4, 27.2, 21.8, 13.3.
MS (GC-MS)	<i>m/z</i> = 238 (5%), 237 (36%), 154 (7%), 153 (58%), 139 (8%), 138 (100%), 57 (6%).
Elementaranalyse	berechnet: C 65.80, H 8.07, N 5.90 gefunden: C 65.54, H 7.97, N 5.95
IR (ATR, cm ⁻¹)	3416, 2958, 2939, 1692, 1602, 1522, 1409, 1213, 1203, 1170, 1130, 1048, 1022, 865, 803, 714.
Schmelzpunkt	49-50 °C

6.2.8.2 2-Chloro-5,8-dimethoxy-3-propylquinoline (109)

C₁₄H₁₆ClNO₂ (265.74 u)*

52.8 mL (0.584 mol, 7 eq) Phosphoroxchlorid wurden bei 5 °C mit 9.6 mL (124 mmol, 1.5 eq) trockenem Dimethylformamid versetzt und nach 20-minütigem Rühren bei RT auf -30 °C abgekühlt. Zu der nun erstarrten Lösung wurden 20 g (84 mmol) des Amids **335** gegeben. Man ließ auftauen und rührte weitere 10 Minuten bei Raumtemperatur bevor die Lösung fünf Stunden zum Rückfluss erhitzt wurde. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde auf Eiswasser gegeben und in einem Eisbad mit Natriumcarbonat und gesättigter Ammoniaklösung neutralisiert. Nach mehrmaliger Extraktion mit Methylenchlorid wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und am Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Letzteres wurde anschließend als Eluens bei der Reinigung des Rohproduktes über Kieselgel genutzt. Nach diesem Reinigungsschritt wurden 16.1 g (60.5 mmol, 72%) eines hellgelben Feststoffes erhalten.

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ = 8.08 (s, 1 H, 4-CH), 6.65 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.1 Hz, 7-CH), 6.48 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.9 Hz, 6-CH), 3.77 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.71 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.60 (t, 2 H, <i>J</i> = 6.7 Hz, propyl), 1.53 (m, 2 H, propyl), 0.78 (t, 3 H, <i>J</i> = 7.0 Hz, propyl).
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ = 151.1, 148.2, 148.0, 138.2, 133.6, 132.3, 120.5, 107.0, 103.8, 55.3, 55.0, 34.6, 21.6, 12.9.
IR (ATR, cm ⁻¹)	3011, 2951, 2930, 2870, 2835, 1617, 1593, 1480, 1458, 1263, 1117, 1100, 811, 725.
Schmelzpunkt	90-91 °C

6.2.8.3 2,5,8-Trimethoxy-3-propylquinoline (336)C₁₅H₁₉NO₃ (261.32 u)*

Aus 13.0 g (49 mmol) Dimethoxychinolin wurde nach der *allg. Arbeitsvorschrift A* 11.35 g (43.5 mmol, 89%) eines altweißen kristallinen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.15 (s, 1 H, 4-CH), 6.85 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz, 7-CH), 6.58 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz, 6-CH), 4.14 (s, 3 H, -OCH₃), 4.00 (s, 3 H, -OCH₃), 3.90 (s, 3 H, -OCH₃), 2.68 (m, 2 H, propyl), 1.69 (m, 2 H, propyl), 0.96 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, propyl).

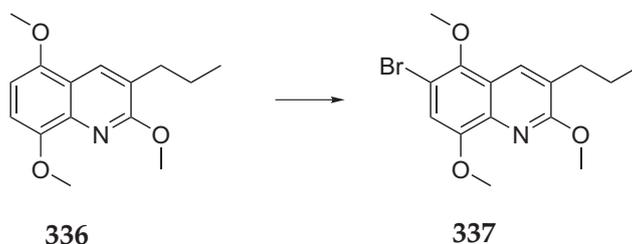
¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 161.5, 149.3, 148.5, 137.5, 131.6, 126.2, 118.3, 108.0, 101.7, 56.4, 55.3, 53.1, 32.1, 21.8, 13.4.

MS (GC-MS) *m/z* = 261 (49%), 260 (21%), 247 (15%), 246 (100%), 232 (24%), 216 (10%), 202 (10%), 188 (8%), 174 (8%).

Elementaranalyse berechnet: C 68.94, H 7.33, N 5.36
 gefunden: C 68.84, H 7.62, N 5.35

IR (ATR, cm⁻¹) 3003, 2962, 2932, 2835, 1624, 1611, 1452, 1439, 1354, 1256, 1153, 1019, 788.

Schmelzpunkt 77-78 °C

6.2.8.4 6-Bromo-2,5,8-trimethoxy-3-propylquinoline (337)C₁₅H₁₈BrNO₃ (340.21 u)*

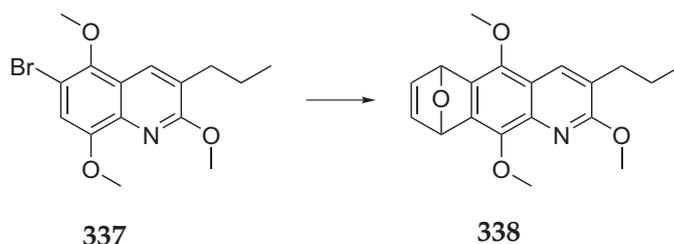
Aus 2.4 g (9.2 mmol) Trimethoxychinolin **336** wurden entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift B* 2.43 g (7.15 mmol, 78%) hellgelbe Kristalle des gewünschten Produkts erhalten.

6 Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 7.95$ (s, 1 H, 4-CH), 7.01 (s, 1 H, 7-CH), 4.09 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.97 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.89 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 2.68 (t, 2 H, $J = 3.7$ Hz, propyl), 1.66 (m, 2 H, propyl), 0.95 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, propyl).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 161.3, 151.4, 146.3, 136.8, 131.2, 128.2, 121.6, 111.9, 109.2, 61.4, 56.2, 53.3, 29.1, 21.6, 13.3$.
MS (GC-MS)	$m/z = 341$ (44%), 340 (18%), 339 (44%), 338 (11%), 327 (15%), 326 (97%), 325 (17%), 324 (100%), 312 (15%), 310 (18%), 296 (10%), 217 (12%).
Elementaranalyse	berechnet: C 52.96, H 5.33, N 4.12 gefunden: C 52.97, H 5.36, N 4.25

6.2.8.5 2,5,10-Trimethoxy-3-propyl-6,9-dihydro-6,9-epoxybenzo[g]quinoline (338)

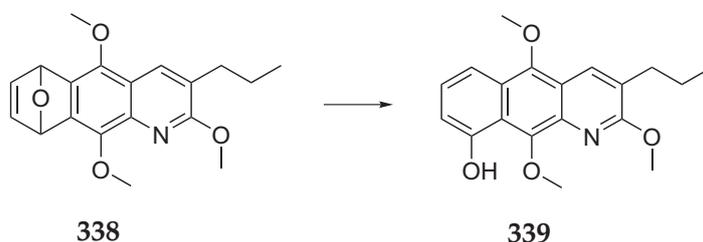
$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (327.37 u)*



Aus 2.4 g (7.05 mmol) des Bromochinolins wurden nach der *allg. Arbeitsvorschrift C* 2.3 g (99%) hellgraue Kristalle des Zyklisierungsprodukts erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 8.01$ (s, 1 H, 4-CH), 6.96 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 6.17 (s, 1 H, 6-CH), 6.07 (s, 1 H, 9-CH), 4.15 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 4.07 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 4.00 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 2.64 (t, 2 H, $J = 7.0$ Hz, propyl), 1.67 (m, 2 H, propyl), 0.96 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, propyl).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 154.1, 136.8, 136.1, 134.6, 134.3, 132.6, 129.0, 125.3, 118.2, 117.9, 111.8, 74.1, 72.5, 54.3, 52.9, 46.0, 24.8, 14.7, 6.3$.
MS (GC-MS)	$m/z = 328$ (9%), 327 (43%), 313 (20%), 312 (100%), 283 (7%), 282 (14%), 269 (8%), 268 (6%), 239 (6%), 207 (7%).
Elementaranalyse	berechnet: C 69.71, H 6.47, N 4.28 gefunden: C 69.50, H 6.40, N 4.19
IR (ATR, cm^{-1})	2960, 2936, 2870, 1650, 1613, 1602, 1494, 1446, 1384, 1317, 1253, 1171, 1155, 1005, 875.
Schmelzpunkt	98-99 °C

6.2.8.6 2,5,10-Trimethoxy-3-propylbenzo[g]quinolin-9-ol (339)

C₁₉H₂₁NO₄ (327.37 u)*

Aus 2.3 g (7.03 mmol) **338** wurden nach der *allg. Arbeitsvorschrift D* 1.85 g (5.66 mmol, 81%) des Phenols in Form eines gelben kristallinen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 10.27 (s, 1 H, 9-OH), 8.14 (s, 1 H, 4-CH), 7.71 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, 6-CH), 7.34 (dd, 1 H, J = 7.3 Hz, J = 8.6 Hz, 7-CH), 6.88 (d, 1 H, J = 7.3 Hz, 9-CH), 4.43 (s, 3 H, -OCH₃), 4.16 (s, 3 H, -OCH₃), 4.05 (s, 3 H, -OCH₃), 2.74 (m, 2 H, propyl), 1.76 (m, 2 H, propyl), 1.04 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, propyl).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 160.9, 154.7, 148.3, 145.5, 133.6, 131, 128.5, 126.2, 125.6, 118.8, 117.9, 113.2, 109.0, 62.9, 53.5, 53.5, 32.3, 21.6, 13.5.

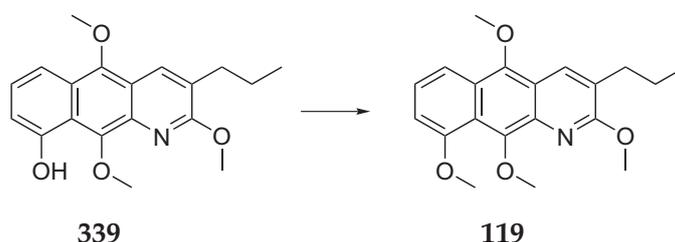
MS (EI-MS, 120°C) m/z = 328 (12%), 327 (57%), 313 (19%), 312 (100%), 282 (11%).

Elementaranalyse berechnet: C 69.71, H 6.47, N 4.28
 gefunden: C 69.74, H 6.62, N 4.07

IR (ATR, cm⁻¹) 3238, 2953, 2927, 1636, 1626, 1531, 1375, 1276, 1239, 1143, 1015, 778.

Schmelzpunkt 148-149 °C

6.2.8.7 2,5,9,10-Tetramethoxy-3-propylbenzo[g]quinoline (119)

C₂₀H₂₃NO₄ (341.40 u)*

Methylierung von 1.45 g (4.43 mmol) des Phenols **339** nach der *allg. Arbeitsvorschrift E* ergab 1.2 g (3.52 mmol, 80%) eines gelben Feststoffes.

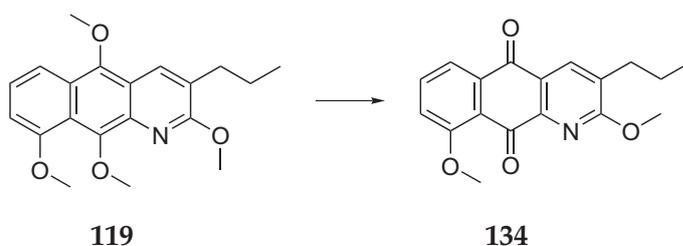
¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.15 (s, 1 H, 4-CH), 7.84 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, 6-CH), 7.33 (dd, 1 H, J = 7.5 Hz, J = 8.6 Hz, 7-CH), 6.80 (d, 1 H, J = 7.5 Hz, 8-CH), 4.20 (2s, 6H, -OCH₃), 4.05 (2s, 6H, -OCH₃), 2.76 (t, 2 H, J = 7.6 Hz, propyl), 1.78 (m, 2 H, propyl), 1.05 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, propyl).

6 Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 160.9, 157.5, 147.3, 147.2, 136.5, 130.6, 128.4, 126.0, 124.7, 120.9, 118.9, 114.8, 105.0, 62.9, 62.1, 56.3, 53.2, 32.3, 21.6, 13.5.$
MS (GC-MS)	$m/z = 342$ (11%), 341 (47%), 327 (21%), 326 (100%), 311 (8%), 297 (8%), 296 (15%), 283 (5%), 282 (8%), 267 (6%).
Elementaranalyse	berechnet: C 70.36, H 6.79, N 4.10 gefunden: C 70.38, H 6.81, N 4.11
IR (ATR, cm^{-1})	2953, 2930, 2868, 1630, 1562, 1527, 1444, 1344, 1277, 1240, 1144, 1057, 760.
Schmelzpunkt	129-130 °C

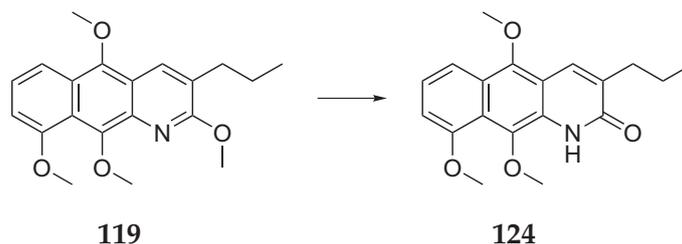
6.2.8.8 2-Methoxy-3-propylbenzo[*g*]quinoline-5,10-dione (134)

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (311.33 u)*



Nach *allg. Arbeitsvorschrift F* wurden 120 mg (0.35 mmol) **119** mit 500 mg CAN umgesetzt und nach Umkristallisation aus Methanol 100 mg (0.32 mmol, 92%) des Chinons erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 8.10$ (s, 1 H, 4-CH), 7.82 (d, 1 H, $J = 7.7$ Hz, 6-CH), 7.63 (dd, 1 H, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 7-CH), 7.27 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz, 8-CH), 4.13 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.97 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 2.61 (m, 2 H, propyl), 1.63 (m, 2 H, propyl), 0.93 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, propyl).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 183.5, 181.5, 166.1, 160.8, 147.5, 135.4, 135.2, 135.2, 131.4, 124.6, 121.8, 119.5, 118.2, 56.3, 54.3, 31.5, 21.1, 13.4.$
MS (EI-MS, 150 °C)	$m/z = 312$ (21%), 311 (100%), 310 (11%), 297 (16%), 296 (75%), 282 (21%), 267 (25%).
Elementaranalyse	berechnet: C 69.44, H 5.50, N 4.50 gefunden: C 69.48, H 5.63, N 4.54
IR (ATR, cm^{-1})	2955, 2932, 2872, 1682, 1669, 1657, 1599, 1580, 1467, 1444, 1356, 1300, 1274, 1228, 1088, 980, 748.
Schmelzpunkt	171-172 °C

6.2.8.9 5,9,10-Trimethoxy-3-propylbenzo[g]quinolin-2-one (124)C₁₉H₂₁NO₄ (327.37 u)*

400 mg (1.17 mmol) **119** wurden entsprechend *allg. Arbeitsvorschrift G* umgesetzt und nach Umkristallisation aus Methanol 320 mg (0.98 mmol, 84%) **124** in Form gelber Kristalle erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 9.34 (s, 1 H, 1-NH), 7.90 (s, 1 H, 4-CH), 7.73 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, 6-CH), 7.29 (t, 1 H, J = 7.6 Hz, J = 8.6 Hz, 7-CH), 6.84 (d, 1 H, J = 7.6 Hz, 8-CH), 4.00 (s, 3 H, -OCH₃), 3.98 (s, 3 H, -OCH₃), 3.90 (s, 3 H, -OCH₃), 2.65 (t, 2 H, J = 7.6 Hz, propyl), 1.73 (m, 2 H, propyl), 1.02 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, propyl).

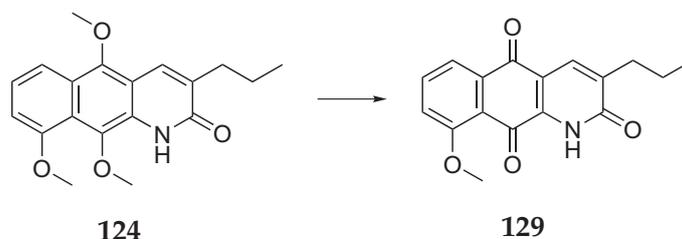
¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 163.1, 155.8, 148.8, 136.2, 135.6, 130.3, 128.2, 125.6, 124.6, 120.4, 115.3, 114.0, 106.3, 63.3, 62.6, 55.9, 32.3, 21.2, 13.4.

MS (EI-MS, 150°C) m/z = 328 (15%), 327 (67%), 326 (13%), 313 (21%), 312 (100%), 297 (29%), 282 (13%), 268 (15%).

Elementaranalyse berechnet: C 69.71, H 6.47, N 4.28
gefunden: C 69.39, H 6.35, N 4.33

UV-VIS Absorption: 399 nm, Emission: 483.5 nm

Schmelzpunkt 178-179 °C

6.2.8.10 9-Methoxy-3-propylbenzo[g]quinoline-2,5,10-trione (129)C₁₇H₁₅NO₄ (297.31 u)*

Demethylierung von 100 mg (0.306 mmol) **124** nach *allg. Arbeitsvorschrift H* ergab nach Umkristallisation aus Methanol 75 mg (0.253 mmol, 83%) **129**.

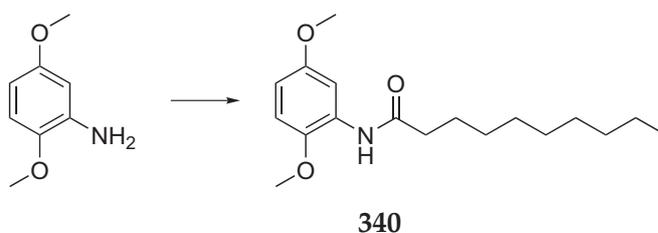
6 Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 9.68$ (s, 1 H, 1-NH), 7.82 (s, 1 H, 4-CH), 7.81 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz, 6-CH), 7.71 (t (dd), 1 H, $J = 8.4$ Hz, 7-CH), 7.28 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz, 8-CH), 4.00 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 2.56 (t, 2 H, $J = 7.5$ Hz, propyl), 1.64 (m, 2 H, propyl), 0.96 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, propyl).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 180.7, 176.5, 162.3, 161.0, 141.6, 138.1, 136.9, 134.5, 131.7, 120.1, 118.5, 118.0, 115.5, 56.4, 32.2, 20.6, 13.4$.
MS (EI-MS, 200°C)	$m/z = 298$ (16%), 297 (82%), 283 (20%), 282 (100%), 270 (11%), 269 (61%), 254 (18%), 197 (7%).
IR (ATR, cm^{-1})	2961, 1629, 1584, 1476, 1434, 1396, 1347, 1273, 1107, 1061, 985, 751, 721.

6.2.9 3-Octyl-9-methoxybenzochinoline

6.2.9.1 *N*-(2,5-Dimethoxyphenyl)decanamide (340)

$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ (307.43 u)*



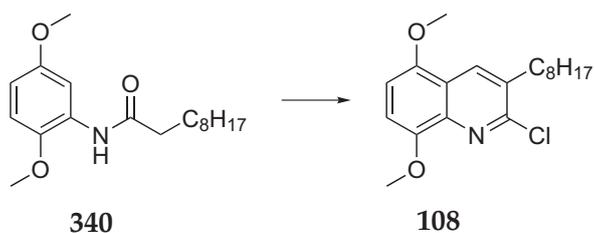
12.45 g (81.4 mmol) Dimethoxyanilin wurden in 500 mL trockenem Methylenchlorid gelöst und mit 11.3 mL (81.4 mmol) Triethylamin versetzt. Nach Abkühlen in einem Eisbad wurden langsam 16.88 mL (81.4 mmol) Decanoylchlorid zugetropft und über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von Wasser wurde mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert und nach Trocknung über Magnesiumsulfat am Vakuum eingengt. Dabei wurden 23.25 g (75.7 mmol, 93%) des Produkts in guter Reinheit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 8.14$ (d, 1 H, $J = 3.0$ Hz, NH), 7.78 (s, 1 H, 3-CH), 6.76 (d, 1 H, $J = 8.9$ Hz, 6-CH), 6.54 (dd, 1 H, $J = 3.0$ Hz, $J = 8.9$ Hz, 5-CH), 3.82 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.76 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 2.37 (t, 2 H, $J = 7.6$ Hz, nonyl), 1.70 (p, 2 H, $J = 7.4$ Hz, nonyl), 1.33 (m, 12 H, nonyl), 0.86 (t, 3 H, $J = 6.6$ Hz, nonyl).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 171.9, 154.2, 142.1, 128.7, 110.7, 108.5, 105.8, 55.9, 55.5, 37.8, 31.5, 29.1, 29.0, 28.9, 28.9, 25.2, 22.2, 13.6$.
MS (GC-MS)	$m/z = 308$ (9%), 307 (43%), 154 (16%), 153 (100%), 139 (10%), 138 (90%), 55 (6%).
Elementaranalyse	berechnet: C 70.32, H 9.51, N 4.56 gefunden: C 70.04, H 9.53, N 4.57

IR (ATR, cm^{-1})	3247, 2918, 2850, 1655, 1594, 1541, 1492, 1465, 1221, 1018, 720.
Schmelzpunkt	63-64 °C

6.2.9.2 2-Chloro-5,8-dimethoxy-3-octylquinoline (108)

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClNO}_2$ (335.87 u)*

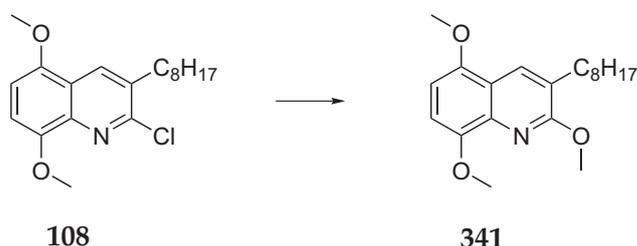


46.8 mL (0.51 mol, 7 eq) Phosphoroxchlorid wurden bei 5 °C mit 8.5 mL (109 mmol, 1.5 eq) trockenem Dimethylformamid versetzt und nach 20-minütigem Rühren bei Raumtemperatur auf -30 °C abgekühlt. Zu der nun erstarrten Lösung wurden 22.4 g (73 mmol) des Amids gegeben. Man ließ auftauen und rührte weitere 10 Minuten bei Raumtemperatur bevor die Lösung drei Stunden zum Rückfluss erhitzt wurde. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde auf Eiswasser gegossen und in einem Eisbad mit Natriumcarbonat und gesättigter Ammoniaklösung neutralisiert. Nach mehrmaliger Extraktion mit Methylenchlorid wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und am Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Letzteres wurde anschließend als Eluens bei der Reinigung des Rohproduktes über Kieselgel genutzt. Nach diesem Reinigungsschritt wurden 16.15 g (48.2 mmol, 66%) eines hellgelben Feststoffes erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 8.21$ (s, 1 H, 4-CH), 6.76 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz, 7-CH), 6.60 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz, 6-CH), 3.90 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.83 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 2.76 (m, 2 H, octyl), 1.62 (m, 2 H, octyl), 1.25 (m, 10H, octyl), 0.80 (t, 3 H, $J = 5.6$ Hz, octyl).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 151.5, 148.6, 148.3, 138.5, 134.2, 132.4, 120.8, 107.1, 103.9, 55.5, 55.3, 33.0, 31.3, 28.8, 28.8, 28.8, 28.7, 22.1, 13.5.$
MS (GC-MS)	$m/z = 337$ (10%), 336 (10%), 335 (30%), 334 (14%), 322 (34%), 321 (20%), 320 (100%), 308 (9%), 306 (26%), 236 (9%).
Elementaranalyse	berechnet: C 67.94, H 7.80, N 4.17 gefunden: C 68.01, H 8.14, N 4.09
IR (ATR, cm^{-1})	2949, 2930, 2851, 1615, 1596, 1584, 1478, 1460, 1262, 1117, 1094, 802, 722.
Schmelzpunkt	77-78 °C

6.2.9.3 2,5,8-Trimethoxy-3-octylquinoline (341)

$C_{20}H_{29}NO_3$ (331.45 u)*



Aus 14.0 g (41.7 mmol) Dimethoxychinolin wurden nach der *allg. Arbeitsvorschrift A* 13.1 g (39.5 mmol, 95%) eines altweißen kristallinen Feststoffes erhalten.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ = 8.15 (s, 1 H, 4-CH), 6.84 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, 7-CH), 6.57 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, 6-CH), 4.14 (s, 3 H, -OCH₃), 3.99 (s, 3 H, -OCH₃), 3.89 (s, 3 H, -OCH₃), 2.70 (t, 2 H, J = 6.5 Hz, octyl), 1.65 (m, 2 H, octyl), 1.29 (m, 10H, octyl), 0.87 (t, 3 H, J = 6.5 Hz, octyl).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ = 161.4, 149.3, 148.5, 137.5, 131.4, 126.5, 118.4, 107.9, 101.6, 56.3, 55.3, 53.1, 31.5, 29.9, 29.0, 28.9, 28.9, 28.6, 22.2, 13.6.

MS (GC-MS) m/z = 332 (12%), 331 (54%), 330 (24%), 317 (21%), 316 (100%), 302 (22%), 232 (9%), 216 (10%), 202 (11%).

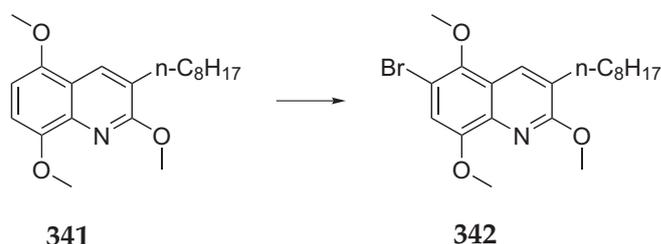
Elementaranalyse berechnet: C 72.47, H 8.82, N 4.23
 gefunden: C 72.46, H 8.83, N 4.19

IR (ATR, cm^{-1}) 2919, 2850, 1625, 1610, 1451, 1251, 1170, 1023, 787, 723.

Schmelzpunkt 90-91 °C

6.2.9.4 6-Bromo-2,5,8-trimethoxy-3-octylquinoline (342)

$C_{20}H_{28}BrNO_3$ (410.35 u)*



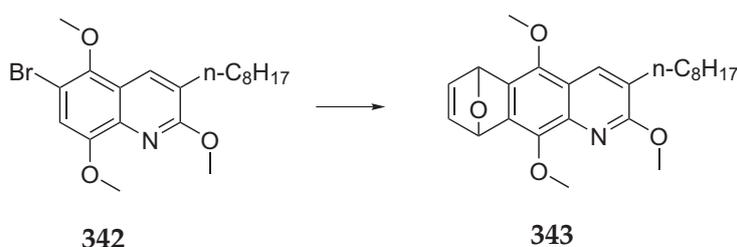
Aus 4.0 g (12.08 mmol) Trimethoxychinolin wurden entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift B* 4.1 g (10 mmol, 83%) hellgelbe Kristalle des gewünschten Produkts erhalten.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ = 7.93 (s, 1 H, 4-CH), 6.99 (s, 1 H, 7-CH), 4.08 (s, 3 H, -OCH₃), 3.95 (s, 3 H, -OCH₃), 3.87 (s, 3 H, -OCH₃), 2.66 (m, 2 H, octyl), 1.61 (m, 2 H, octyl), 1.26 (m, 10H, octyl), 0.82 (t, 3 H, J = 6.6 Hz, octyl).

¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 161.2, 151.3, 146.2, 136.7, 131.0, 128.3, 121.5, 111.8, 109.1, 61.3, 56.1, 53.2, 31.4, 29.8, 28.9, 28.9, 28.8, 28.3, 22.1, 13.5.$
MS (GC-MS)	$m/z = 411 (47\%), 410 (22\%), 409 (47\%), 397 (21\%), 396 (98\%), 395 (21\%), 394 (100\%), 380 (15\%).$
Elementaranalyse	berechnet: C 58.54, H 6.88, N 3.41 gefunden: C 58.52, H 6.83, N 3.29
IR (ATR, cm⁻¹)	2956, 2919, 2849, 1620, 1588, 1497, 1451, 1406, 1352, 1314, 1256, 1148, 1061, 1005.
Schmelzpunkt	54-55 °C

6.2.9.5 2,5,10-trimethoxy-3-decyl-6,9-dihydro-6,9-epoxybenzo[g]quinoline (343)

C₂₄H₃₁NO₄ (397.51 u)*

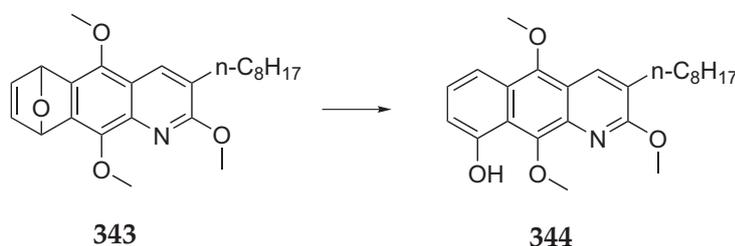


Aus 3.7 g (9 mmol) des Bromochinolins wurden nach der *allg. Arbeitsvorschrift C* 3.65 g (9 mmol, quantitativ) hellgraue Kristalle des Zyklisierungsprodukts erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 7.98 (s, 1 H, 4-CH), 6.94 (m, 2 H, 7-CH \text{ und } 8-CH), 6.15 (s, 1 H, 6-CH), 6.04 (s, 1 H, 9-CH), 4.12 (s, 3 H, -OCH_3), 4.04 (s, 3 H, -OCH_3), 3.99 (s, 3 H, -OCH_3), 2.66 (m, 2 H, \text{octyl}), 1.61 (m, 2 H, \text{octyl}), 1.26 (m, 10H, \text{octyl}), 0.82 (t, 3 H, J = 6.6 Hz, \text{octyl}).$
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 161.1, 143.8, 143.1, 141.5, 141.3, 139.6, 135.9, 132.2, 125.5, 124.8, 118.8, 81.1, 79.5, 61.3, 59.9, 53.0, 31.4, 29.7, 28.9, 28.9, 28.8, 28.6, 22.1, 13.5.$
MS (GC-MS)	$m/z = 398 (12\%), 397 (44\%), 383 (28\%), 382 (100\%), 281 (11\%), 221 (10\%), 207 (24\%).$
Elementaranalyse	berechnet: C 72.52, H 7.86, N 3.52 gefunden: C 71.86, H 7.81, N 3.38
IR (ATR, cm⁻¹)	2956, 2924, 2845, 1645, 1614, 1599, 1467, 1449, 1391, 1317, 1256, 1149, 875, 716.
Schmelzpunkt	96-97 °C

6.2.9.6 2,5,10-Trimethoxy-3-octylbenzo[g]quinolin-9-ol (344)

$C_{24}H_{31}NO_4$ (397.51 u)*



Aus 3.4 g (8.55 mmol) **343** wurden nach der *allg. Arbeitsvorschrift D* 2.8 g (7.04 mmol, 82%) des Phenols in Form eines gelben kristallinen Feststoffes erhalten.

1H -NMR (CDCl₃) δ = 10.28 (s, 1 H, 9-OH), 8.14 (s, 1 H, 4-CH), 7.72 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, 6-CH), 7.34 (dd, 1 H, J = 7.1 Hz, J = 8.6 Hz, 7-CH), 6.88 (d, 1 H, J = 7.1 Hz, 8-CH), 4.43 (s, 3 H, -OCH₃), 4.16 (s, 3 H, -OCH₃), 4.05 (s, 3 H, -OCH₃), 2.75 (t, 2 H, J = 7.6 Hz, octyl), 1.72 (m, 2 H, octyl), 1.41 (m, 10H, octyl), 0.90 (t, 3 H, J = 6.3 Hz, octyl).

^{13}C -NMR (CDCl₃) δ = 160.9, 154.8, 148.2, 145.5, 133.6, 130.9, 128.7, 126.2, 125.6, 118.8, 117.9, 113.2, 109.0, 63.0, 62.9, 53.5, 31.6, 30.2, 28.9, 28.9, 28.8, 28.6, 22.1, 13.5.

MS (EI-MS, 110°C) m/z = 398 (20%), 397 (71%), 383 (28%), 382 (100%), 312 (6%), 268 (12%), 240 (6%), 43 (7%).

Elementaranalyse berechnet: C 72.52, H 7.86, N 3.52
 gefunden: C 72.53, H 7.78, N 3.33

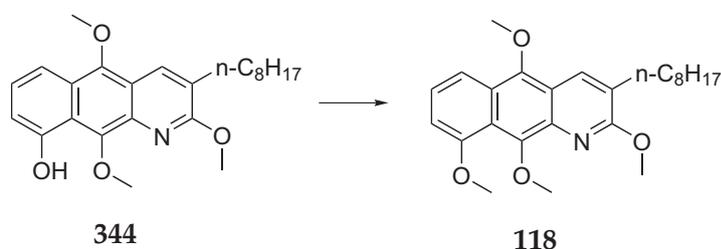
IR (ATR, cm⁻¹) 3247, 2955, 2927, 2853, 1637, 1627, 1533, 1375, 1236, 1016, 777.

UV-VIS Absorption: 392 nm, Emission: 471 nm

Schmelzpunkt 84-85 °C

6.2.9.7 2,5,9,10-Tetramethoxy-3-octylbenzo[g]quinoline (118)

$C_{25}H_{33}NO_4$ (411.53 u)*

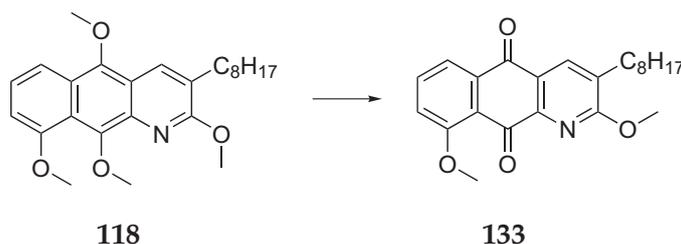


Methylierung von 2.6 g (6.54 mmol) des Phenols nach der *allg. Arbeitsvorschrift E* ergab 1.85 g (4.5 mmol, 70%) eines gelben Feststoffes. Daraus konnten 1.4 g des reinen Mehrheitsisomers **118** erhalten werden.

¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 8.13 (s, 1 H, 4-CH), 7.83 (d, 1 H, J = 8.7 Hz, 6-CH), 7.32 (dd, 1 H, J = 7.5 Hz, J = 8.7 Hz, 7-CH), 6.80 (d, 1 H, J = 7.5 Hz, 8-CH), 4.19 (2s, 6H, -OCH ₃), 4.04 (2s, 6H, -OCH ₃), 2.76 (m, 2 H, octyl), 1.73 (m, 2 H, octyl), 1.35 (m, 10H, octyl), 0.89 (t, 3 H, J = 6.9 Hz, octyl).
¹³C-NMR (CDCl₃)	δ = 160.9, 157.5, 147.4, 147.3, 136.6, 130.5, 128.7, 126, 124.7, 120.9, 118.9, 114.8, 105.1, 63.0, 62.1, 56.4, 53.3, 31.6, 30.3, 29.2, 29.1, 29, 28.5, 22.3, 13.7.
MS (GC-MS)	m/z = 412 (13%), 411 (46%), 397 (27%), 396 (100%), 282 (6%), 268 (6%), 267 (7%).
Elementaranalyse	berechnet: C 72.96, H 8.08, N 3.40 gefunden: C 72.93, H 8.11, N 3.33
IR (ATR, cm⁻¹)	3007, 2951, 2927, 2853, 1630, 1567, 1532, 1444, 1360, 1343, 1237, 1054, 1023, 997, 770.
Schmelzpunkt	137-138 °C

6.2.9.8 2,9-Dimethoxy-3-octylbenzo[g]quinoline-5,10-dione (133)

C₂₃H₂₇NO₄ (381.47 u)*

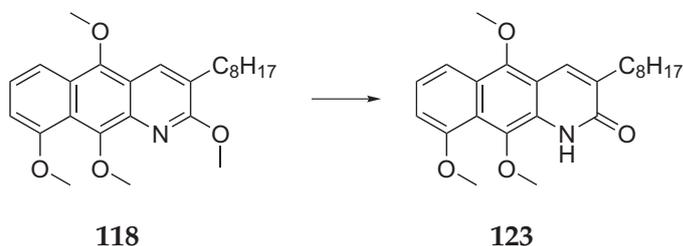


180 mg (0.438 mmol) **118** wurden entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift F* umgesetzt und 140 mg (0.367 mmol, 84%) des Chinons **133** erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 8.13 (s, 1 H, 4-CH), 7.87 (d, 1 H, J = 7.5 Hz, 6-CH), 7.67 (dd, 1 H, J = 7.5 Hz, J = 8.3 Hz, 7-CH), 7.30 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, 8-CH), 4.15 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.00 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.64 (m, 2 H, octyl), 1.61 (m, 2 H, octyl), 1.28 (m, 10H, octyl), 0.85 (t, 3 H, J = 6.3 Hz, octyl).
¹³C-NMR (CDCl₃)	δ = 183.6, 181.7, 166.1, 160.9, 147.5, 135.3, 135.3, 135.2, 131.8, 124.6, 121.9, 119.6, 118.3, 56.4, 54.4, 31.5, 29.5, 29.0, 29.0, 28.8, 28.0, 22.3, 13.7.
MS (EI-MS, 160°C)	m/z = 382 (31%), 381 (100%), 366 (16%), 296 (10%), 282 (17%), 268 (13%), 267 (15%), 255 (7%).
Elementaranalyse	berechnet: C 72.42, H 7.13, N 3.67 gefunden: C 72.27, H 7.16, N 3.51
IR (ATR, cm⁻¹)	2957, 2923, 2852, 1683, 1656, 1668, 1597, 1579, 1466, 1355, 1299, 1275, 1231, 1089, 976, 747.
Schmelzpunkt	119-120 °C

6.2.9.9 5,9,10-Trimethoxy-3-octylbenzo[g]quinolin-2-one (123)

$C_{24}H_{31}NO_4$ (397.51 u)*



Durch selektive Demethylierung von 600 mg (1.46 mmol) **118** mit TMS-I wurden nach *allg. Arbeitsvorschrift G* 500 mg (1.26 mmol, 86%) des Benzochinolinons erhalten.

1H -NMR (CDCl₃) δ = 9.41 (s, 1 H, 1-NH), 7.89 (s, 1 H, 4-CH), 7.73 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, 6-CH), 7.28 (dd, 1 H, J = 7.6 Hz, J = 8.6 Hz, 7-CH), 6.83 (d, 1 H, J = 7.6 Hz, 8-CH), 3.99 (s, 3 H, -OCH₃), 3.98 (s, 3 H, -OCH₃), 3.89 (s, 3 H, -OCH₃), 2.66 (m, 2 H, octyl), 1.69 (m, 2 H, octyl), 1.34 (m, 10H, octyl), 0.84 (t, 3 H, J = 6.7 Hz, octyl).

^{13}C -NMR (CDCl₃) δ = 163.1, 155.8, 148.7, 136.2, 135.9, 130.1, 128.2, 125.6, 124.6, 120.4, 115.2, 114.0, 106.3, 63.2, 62.6, 55.8, 31.5, 30.2, 29.1, 29.1, 28.9, 28.0, 22.2, 13.6.

MS (EI-MS, 150°C) m/z = 398 (29%), 397 (100%), 383 (26%), 382 (95%), 367 (12%), 269 (10%), 268 (17%).

Elementaranalyse berechnet: C 72.52, H 7.86, N 3.52
 gefunden: C 72.53, H 7.93, N 3.47

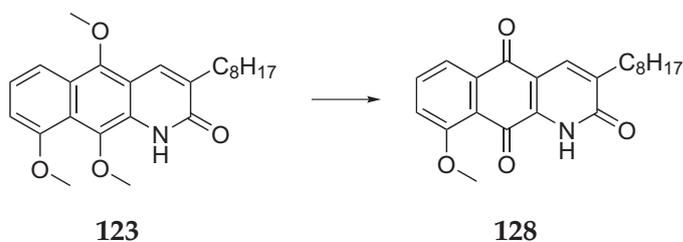
IR (ATR, cm⁻¹) 3191, 2920, 2851, 1651, 1594, 1516, 1464, 1449, 1361, 1261, 1064, 997, 963, 760.

UV-VIS Absorption: 399 nm, Emission: 483 nm

Schmelzpunkt 123-124 °C

6.2.9.10 9-Methoxy-3-octylbenzo[g]quinoline-2,5,10-trione (128)

$C_{22}H_{25}NO_4$ (367.44 u)*



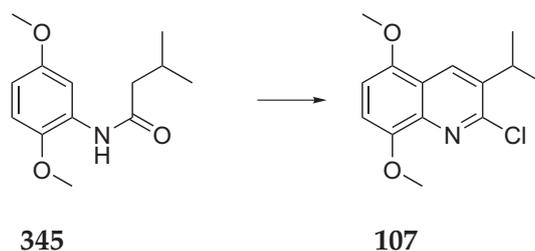
Demethylierung von 80 mg (0.202 mmol) **123** mit CAN nach *allg. Arbeitsvorschrift H* ergab 40 mg (0.109 mmol, 54%) **128** in Form eines gelben Feststoffes.

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ = 9.70 (s, 1 H, 1-NH), 7.83 (m, 2 H, 4-CH und 6-CH), 7.71 (dd, 1 H, J = 7.8 Hz, J = 8.4 Hz, 7-CH), 7.29 (d, 1 H, J = 8.4 Hz, 8-CH), 4.00 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.58 (t, 2 H, J = 6.9 Hz, octyl), 1.60 (m, 2 H, octyl), 1.21 (m, 10H, octyl), 0.83 (t, 3 H, J = 6.3 Hz, octyl).
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ = 180.8, 176.5, 162.3, 161.1, 141.9, 138.0, 136.9, 134.5, 131.5, 120.2, 118.5, 118, 115.6, 56.4, 31.5, 30.2, 29.0, 29.0, 28.8, 27.4, 22.2, 13.6.
MS (EI-MS, 170°C)	m/z = 368 (8%), 367 (31%), 282 (13%), 270 (18%), 269 (100%), 254 (11%).
Elementaranalyse	berechnet: C 71.91, H 6.86, N 3.81 gefunden: C 71.84, H 7.06, N 3.75
IR (ATR, cm ⁻¹)	3256, 3198, 2919, 2852, 1665, 1641, 1620, 1583, 1473, 1446, 1402, 1342, 1286, 1224, 1091, 1065, 985, 743.
Schmelzpunkt	117-118 °C

6.2.10 3-*iso*-Propyl-9-methoxybenzochinoline

6.2.10.1 2-Chloro-3-*isopropyl*-5,8-dimethoxyquinoline (107)

C₁₄H₁₆ClNO₂ (265.74 u)*



87.12 mL (0.964 mol, 7 eq) Phosphoroxchlorid wurden bei 5 °C mit 15.8 mL (204 mmol, 1.5 eq) trockenem Dimethylformamid versetzt und nach 20-minütigem Rühren bei RT auf -30 °C abgekühlt. Zu der nun erstarrten Lösung wurden 33 g (139 mmol) des Amids **345** gegeben. Man ließ auftauen und rührte weitere 10 Minuten bei Raumtemperatur bevor die Lösung 5 Stunden zum Rückfluss erhitzt wurde. Nach Abkühlen auf RT wurde auf Eiswasser gegossen und in einem Eisbad mit Natriumcarbonat und gesättigter Ammoniaklösung neutralisiert. Nach mehrmaliger Extraktion mit Methylenchlorid wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und am Vakuum das Lösungsmittel entfernt, wobei 36 g Rohprodukt erhalten wurden. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden 10 g (37,6 mmol, 27%) eines hellgelben Feststoffes erhalten.

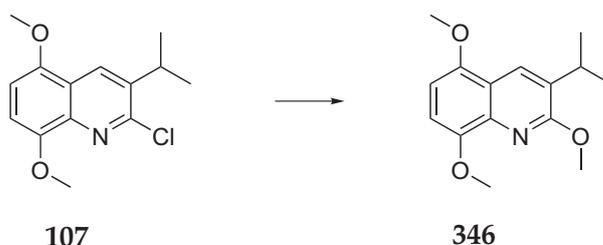
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ = 8.35 (s, 1 H, 4-CH), 6.83 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, 7-CH), 6.67 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, 6-CH), 3.95 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.90 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.43 (m, 1 H, CH des <i>isopropyl</i>), 1.32 (d, 3 H, J = 2.3 Hz, CH ₃), 1.30 (d, 3 H, J = 2.2 Hz, CH ₃).
---	---

6 Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 151.4, 148.7, 148.5, 139.9, 138.4, 129.5, 121.1, 107.2, 104, 55.7, 55.4, 30.0, 22.1.$
MS (GC-MS)	$m/z = 267$ (10%), 266 (9%), 265 (31%), 264 (14%), 252 (33%), 251 (15%), 250 (100%), 238 (8%), 236 (28%), 235 (10%), 184 (11%).
Elementaranalyse	berechnet: C 63.28, H 6.07, N 5.27 gefunden: C 63.47, H 6.17, N 5.19
IR (ATR, cm^{-1})	3024, 2965, 2932, 2835, 1617, 1582, 1483, 1264, 1105, 812, 724.
Schmelzpunkt	96-97 °C

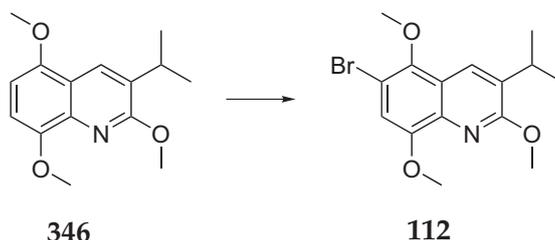
6.2.10.2 3-iso-Propyl-2,5,8-trimethoxyquinoline (346)

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (261.32 u)*



Aus 3.86 g (14.5 mmol) Chlorotrimethoxychinolin wurde nach der *allg. Arbeitsvorschrift A* 3.1 g (11.9 mmol, 82%) eines farblosen kristallinen Feststoffes erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 8.22$ (s, 1 H, 4-CH), 6.87 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz, 7-CH), 6.59 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz, 6-CH), 4.15 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 4.00 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.92 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.30 (m, 1 H, CH des isopropyl), 1.30 (d, 3 H, $J = 1.2$ Hz, CH_3), 1.29 (d, 3 H, $J = 1.2$ Hz, CH_3).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 160.9, 149.4, 148.5, 137.3, 132.3, 128.3, 118.4, 108.1, 101.7, 56.4, 55.4, 53.1, 27.2, 21.7.$
MS (GC-MS)	$m/z = 262$ (9%), 261 (55%), 260 (22%), 247 (16%), 246 (100%), 232 (22%), 231 (9%), 216 (26%), 188 (10%).
Elementaranalyse	berechnet: C 68.94, H 7.33, N 5.36 gefunden: C 68.94, H 7.29, N 5.31
IR (ATR, cm^{-1})	2974, 2945, 2931, 1622, 1610, 1496, 1453, 1432, 1251, 1131, 1106, 788.
Schmelzpunkt	107-108 °C

6.2.10.3 6-Bromo-3-iso-propyl-2,5,8-trimethoxyquinoline (112)C₁₅H₁₈BrNO₃ (340.21 u)*

Aus 2 g (7.66 mmol) Trimethoxychinolin **346** wurden entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift B* 2.5 g (7.35 mmol, 96%) farblose bis hellgelbe Kristalle der gewünschten Produkts erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.00 (s, 1 H, 4-CH), 7.01 (s, 1 H, 7-CH), 4.11 (s, 3 H, -OCH₃), 3.96 (s, 3 H, -OCH₃), 3.89 (s, 3 H, -OCH₃), 3.26 (sept., 1 H, *J* = 6.7 Hz, CH des isopropyl), 1.27 (2d, 6 H, *J* = 6.7 Hz, CH₃).

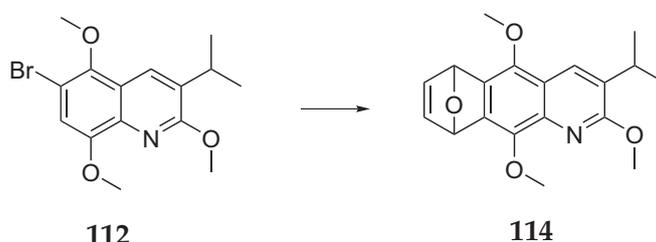
¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 160.7, 151.3, 146.4, 136.4, 134.0, 127.9, 121.6, 111.9, 109.1, 61.3, 56.2, 53.2, 27.2, 21.5.

MS (GC-MS) *m/z* = 341 (45%), 340 (18%), 339 (46%), 327 (15%), 326 (97%), 325 (17%), 324 (100%), 312 (13%), 310 (18%), 296 (23%), 294 (23%).

Elementaranalyse berechnet: C 52.96, H 5.33, N 4.12
 gefunden: C 53.10, H 5.36, N 4.17

IR (ATR, cm⁻¹) 2955, 2870, 2838, 1620, 1583, 1495, 1309, 1257, 1132, 1009, 768.

Schmelzpunkt 98-99 °C

6.2.10.4 3-Isopropyl-2,5,10-trimethoxy-6,9-dihydro-6,9-epoxybenzo[*g*]quinoline (114)C₁₉H₂₁NO₄ (327.37 u)*

Aus 2.3 g (6.7 mmol) des Bromochinolins wurden nach der *allg. Arbeitsvorschrift C* 1.55 g (4.74 mmol, 71%) weiße Kristalle des Zyklisierungsprodukts erhalten. Außerdem wurden 370 mg Debromierungsprodukt und 200 mg unreaktiertes Bromisomer isoliert. Dieses übrige

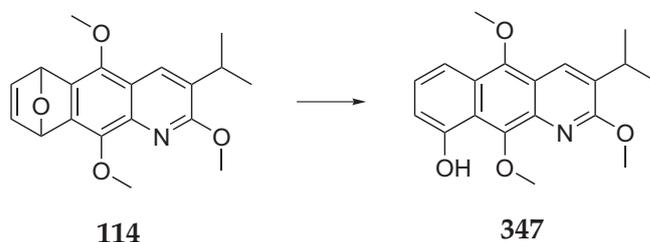
6 Experimenteller Teil

Bromisomer war das Bromierungsnebenprodukt, welches aufgrund elektronischer Effekte nicht reagierte. Siehe dazu die Diskussion der Ergebnisse auf Seite 32.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 8.09$ (s, 1 H, 4-CH), 6.97 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 6.19 (s, 1 H, 6-CH), 6.08 (s, 1 H, 9-CH), 4.15 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 4.09 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 4.01 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.27 (m, 1 H, CH des <i>isopropyl</i>), 1.28 (t, 6 H, $J = 6.3$ Hz, CH_3).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 160.5, 143.9, 143, 141.6, 141.3, 139.3, 136.1, 131.2, 129.0, 124.6, 118.8, 81.2, 79.4, 61.3, 59.8, 53.0, 27.0, 21.7, 21.5$.
MS (GC-MS)	$m/z = 328$ (9%), 327 (45%), 313 (21%), 312 (100%), 283 (8%), 282 (20%), 269 (8%), 266 (7%).
Elementaranalyse	berechnet: C 69.71, H 6.47, N 4.28 gefunden: C 69.69, H 6.62, N 4.06
IR (ATR, cm^{-1})	2946, 2871, 1647, 1611, 1601, 1443, 1384, 1308, 1252, 1007, 875, 716.
Schmelzpunkt	121-122 °C

6.2.10.5 3-*iso*-Propyl-2,5,10-trimethoxybenzo[*g*]quinolin-9-ol (347)

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (327.37 u)*



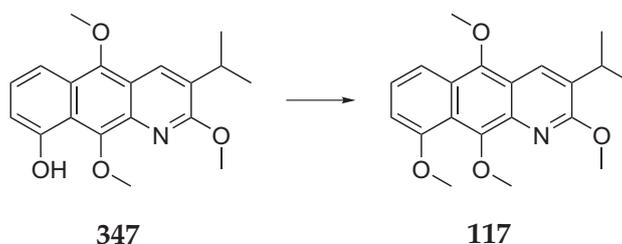
Aus 1.5 g (4.59 mmol) **114** wurden nach der *allg. Arbeitsvorschrift D* 1.2 g (3.70 mmol, 67%) des Phenols **347** in Form eines gelben kristallinen Feststoffes erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 10.26$ (s, 1 H, 9-OH), 8.20 (s, 1 H, 4-CH), 7.72 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 6-CH), 7.35 (dd, 1 H, $J = 7.6$ Hz, $J = 8.6$ Hz, 7-CH), 6.88 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz, 8-CH), 4.43 (m, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 4.18 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 4.06 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.33 (sept, 1 H, $J = 6.8$ Hz, CH des <i>isopropyl</i>), 1.37 (d, 6 H, $J = 6.9$ Hz, CH_3).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 160.5, 154.7, 148.4, 145.5, 134.6, 133.4, 128.0, 126.2, 125.6, 118.9, 118.0, 113.2, 109.0, 63.0, 62.9, 53.5, 27.6, 21.8$.
MS (EI-MS, 110 °C)	$m/z = 328$ (11%), 327 (56%), 313 (20%), 312 (100%), 282 (15%), 163 (5%).
Elementaranalyse	berechnet: C 69.71, H 6.47, N 4.28 gefunden: C 69.76, H 6.59, N 4.09
IR (ATR, cm^{-1})	3245, 2977, 2942, 2869, 1636, 1623, 1529, 1375, 1292, 1239, 1013, 780.

Schmelzpunkt 124-125 °C

6.2.10.6 3-iso-Propyl-2,5,9,10-tetramethoxybenzo[g]quinoline (117)

C₂₀H₂₃NO₄ (341.40 u)*



Methylierung von 1.0 g (3.06 mmol) des Phenols nach der *allg. Arbeitsvorschrift E* ergab nach säulenchromatographischer Reinigung 0.78 g (2.29 mmol, 75%) des gewünschten Isomers als gelber Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.17 (s, 1 H, 4-CH), 7.81 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, 6-CH), 7.32 (dd, 1 H, *J* = 7.5 Hz, *J* = 8.6 Hz, 7-CH), 6.79 (d, 1 H, *J* = 7.5 Hz, 8-CH), 4.18 (s, 3 H, -OCH₃), 4.17 (s, 3 H, -OCH₃), 4.03 (2s, 6H, -OCH₃), 3.32 (m, 1 H, CH des *isopropyl*), 1.36 (s, 3 H, CH₃), 1.34 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 160.2, 157.2, 147.2, 147.1, 136.0, 134.2, 127.3, 125.8, 124.5, 120.7, 118.7, 114.5, 104.7, 62.5, 61.8, 55.9, 53.0, 27.4, 21.5.

MS (EI-MS, 120°C) *m/z* = 342 (16%), 341 (58%), 327 (20%), 326 (100%), 311 (10%), 297 (10%), 296 (20%), 263 (8%).

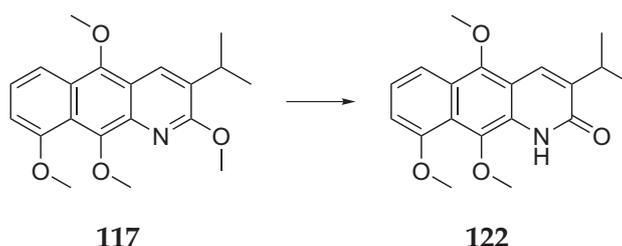
Elementaranalyse berechnet: C 70.36, H 6.79, N 4.10
 gefunden: C 70.39, H 6.85, N 3.97

IR (ATR, cm⁻¹) 2966, 2953, 2930, 2867, 1624, 1525, 1445, 1398, 1364, 1328, 1290, 1243, 1064, 1006, 922, 777, 717.

Schmelzpunkt 113-114 °C

6.2.10.7 3-iso-Propyl-5,9,10-trimethoxybenzo[g]quinolin-2-one (122)

C₁₉H₂₁NO₄ (327.37 u)*



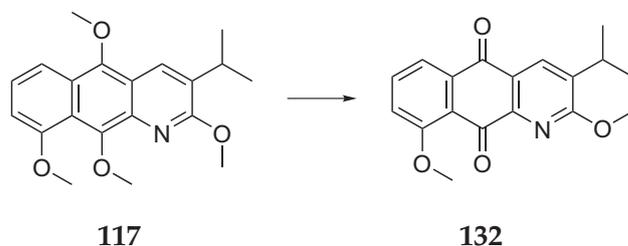
6 Experimenteller Teil

Durch selektive Demethylierung von 400 mg (1.17 mmol) **117** mit TMS-I wurden nach *allg. Arbeitsvorschrift G* 320 mg (0.979 mmol, 84%) des Benzochinolinons **122** erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 9.45$ (s, 1 H, 1-NH), 7.90 (s, 1 H, 4-CH), 7.73 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 6-CH), 7.28 (dd, 1 H, $J = 7.6$ Hz, $J = 8.6$ Hz, 7-CH), 6.83 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz, 8-CH), 3.99 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.99 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.90 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.32 (m, 1 H, CH des <i>isopropyl</i>), 1.31 (s, 3 H, CH ₃), 1.29 (s, 3 H, CH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 162.7, 155.8, 148.8, 141.6, 136.2, 128.0, 127.6, 125.6, 124.5, 120.4, 115.2, 114.0, 106.3, 63.2, 62.6, 55.8, 27.4, 21.5.$
MS (EI-MS, 160°C)	$m/z = 328$ (17%), 327 (70%), 313 (21%), 312 (100%), 298 (9%), 297 (34%), 296 (8%), 282 (22%).
Elementaranalyse	berechnet: C 69.71, H 6.47, N 4.28 gefunden: C 69.64, H 6.59, N 4.08
IR (ATR, cm⁻¹)	3190, 2957, 2934, 2869, 2845, 1647, 1567, 1517, 1446, 1373, 1361, 1253, 1241, 1064, 1051, 989, 762.
UV-VIS	Absorption: 399 nm, Emission: 482 nm
Schmelzpunkt	206-207 °C

6.2.10.8 3-*iso*-Propyl-2-methoxybenzo[*g*]quinoline-5,10-dione (**132**)

C₁₈H₁₇NO₄ (311.33 u)*



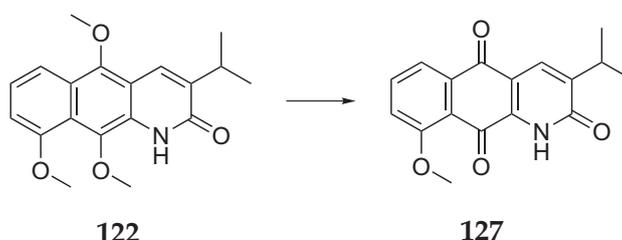
200 mg (0.587 mmol) **117** wurden entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift F* umgesetzt und 160 mg (0.514 mmol, 88%) des Chinons erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 8.17$ (s, 1 H, 4-CH), 7.83 (d, 1 H, $J = 7.7$ Hz, 6-CH), 7.63 (m, 1 H, 7-CH), 7.27 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz, 8-CH), 4.14 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.97 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.20 (m, 1 H, CH des <i>isopropyl</i>), 1.24 (s, 3 H, CH ₃), 1.22 (s, 3 H, CH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 183.5, 181.5, 165.5, 160.8, 147.2, 137.3, 135.2, 135.2, 132.4, 124.7, 121.7, 119.5, 118.2, 56.3, 54.3, 27.1, 21.2.$
MS (EI-MS, 120°C)	$m/z = 312$ (21%), 311 (100%), 297 (19%), 296 (87%), 281 (20%), 266 (16%), 253 (6%).
IR (ATR, cm⁻¹)	2955, 2871, 1678, 1664, 1596, 1583, 1467, 1356, 1282, 1234, 1066, 1054, 982, 745.

Schmelzpunkt 166-167°C

6.2.10.9 3-*iso*-Propyl-9-methoxybenzo[*g*]quinoline-2,5,10-trione (127)

C₁₇H₁₅NO₄ (297.31 u)*



Demethylierung von 100 mg (0.322 mmol) **122** mit CAN nach *allg. Arbeitsvorschrift H* ergab 85 mg (0.286 mmol, 89%) **127** in Form eines gelben Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 9.62 (s, 1 H, 1-NH), 7.85 (m, 2 H, 4-CH und 6-CH), 7.73 (t, 1 H, J = 7.3 Hz, 7-CH), 7.30 (d, 1 H, J = 7.3 Hz, 8-CH), 4.02 (s, 3 H, -OCH₃), 3.21 (m, 1 H, CH des *isopropyl*), 1.23 (s, 3 H, CH₃), 1.22 (s, 3 H, CH₃).

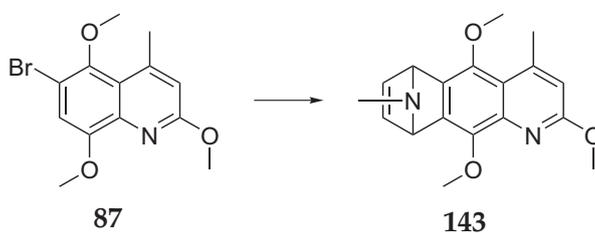
¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 180.8, 176.5, 161.9, 161.1, 147.5, 137.8, 136.9, 134.6, 129.2, 120.2, 119.2, 118.5, 118, 115.6, 56.4, 27.9, 21.0.

MS (EI-MS, 200°C) m/z = 298 (15%), 297 (74%), 283 (19%), 282 (100%), 269 (25%), 266 (11%), 254 (11%).

IR (ATR, cm⁻¹) 3197, 2956, 2871, 1665, 1645, 1583, 1482, 1474, 1405, 1359, 1303, 1288, 1226, 1135, 1060, 977, 827, 747.

6.2.10.10 2,5,10-Trimethoxy-4,11-dimethyl-6,9-dihydro-6,9-epiminobenzo[*g*]quinoline (143)

C₁₈H₂₀N₂O₃ (312.36 u)*



Aus 2.3 g (7.37 mmol) des Bromochinolins wurden nach der *allg. Arbeitsvorschrift C* 1.85 g (5.7 mmol, 96%) des Rohprodukts erhalten, welches in Diethylether gelöst wurde und anschließend mit etherischer HCl ausgefällt wurde. Es wurden 3.1 g (6.03 mmol, 82%) eines weißen Pulvers erhalten.

6 Experimenteller Teil

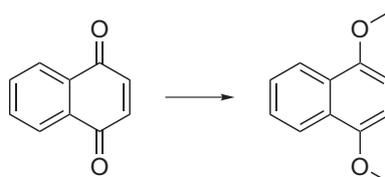
¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 6.88$ (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 6.53 (s, 1 H, 3-CH), 4.78 (2s, 2 H, 6-CH und 9-CH), 3.98 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.94 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.74 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.63 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.05 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 161.9, 150.4, 148.0, 147.8, 142.6, 142.5, 142.5, 136.4, 129.7, 119.3, 113.3, 69.5, 68.7, 61.7, 61.4, 52.6, 36.5, 22.7.$
MS (GC-MS)	$m/z = 313$ (14%), 312 (69%), 298 (20%), 297 (100%), 282 (34%), 267 (25%), 265 (19%), 141 (14%).
IR (ATR, cm⁻¹)	3390, 2936, 2784, 1646, 2542, 1656, 1606, 1589, 1455, 1355, 1337, 1252, 1049, 854, 723.
Schmelzpunkt	zers. bei 250 °C

6.3 9-Demethoxyazaanthracenone

6.3.1 Grundlagen

6.3.1.1 1,4-Dimethoxynaphthalene (153)

$C_{12}H_{12}O_2$ (188.22 u)



153

Nach einer Vorschrift von Harvey *et al.*⁶² wurden 5.3 g (33 mmol) 1,4-Naphthochinon in einem Gemisch von 35 mL Ethanol und 35 mL Wasser gelöst und 2.3g (70 mmol) Natriumborhydrid portionsweise über 30 Minuten zugegeben. Nach halbstündigem Rühren wurden 14 mL einer 10 M Kalilauge zugegeben und 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden 16.8 g (133 mmol) Dimethylsulfat über eine Stunde zugetropft und über Nacht am Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mehrmals mit Ethylacetat extrahiert und am Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel mit Et_2O/PE 1:10 ergab 5.3 g (28.2 mmol, 85%) des gewünschten Produkts.

Nach einigen Optimierungsversuchen wurde folgende Vorschrift verwendet:

31.5 g Naphthochinon (200 mmol) wurden in 300 mL THF gelöst und 3 g Palladium auf Kohle (10%) zugegeben. Nach 5 Stunden bei Raumtemperatur in Wasserstoffatmosphäre war die Reduktion vollständig. Nacheinander wurden unter Stickstoff 100 mL Wasser und eine Lösung von 45 g Kaliumhydroxid in 200 mL Wasser (beides mit entgastem Wasser) zugegeben und zum Rückfluss erhitzt. Dabei wurde ein Ballon mit Wasserstoff aufgesetzt um die Reduktion zu vervollständigen. Die Vollständigkeit der Reduktion war an der Abwesenheit einer gelber Färbung der Lösung zu erkennen. Während einer Stunde wurden 10 mL Dimethylsulfat in die kochende Lösung gegeben. Nach halbstündigem Kochen war die Umsetzung vollständig. Man ließ abkühlen und trennte den Katalysator ab. Es wurde auf Wasser gegeben und mit Ether mehrmals extrahiert. Nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wurden schwach rosafarbene Kristalle erhalten, die mit wenig Ethanol gewaschen oder aus Ethanol umkristallisiert wurden. Ausbeute: 36.7 g (98%, 195 mmol).

1H -NMR ($CDCl_3$) δ = 8.28 (m, 2 H, 5-CH und 8-CH), 7.55 (m, 2 H, 6-CH und 7-CH), 6.70 (s, 2 H, 2-CH und 3-CH), 3.97 (s, 6H, $-OCH_3$).

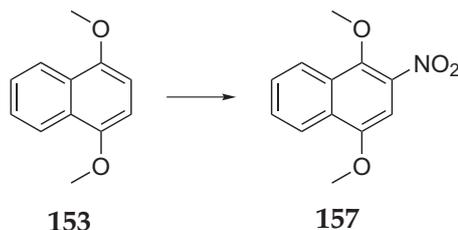
6 Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 149.3, 126.2, 125.7, 121.6, 103.1, 55.5$.

MS (GC-MS) $m/z = 188$ (64%), 174 (12%), 173 (100%), 145 (22%), 130 (12%), 115 (12%), 102 (11%).

6.3.1.2 1,4-Dimethoxy-2-nitronaphthalene (157)

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (233.22 u)



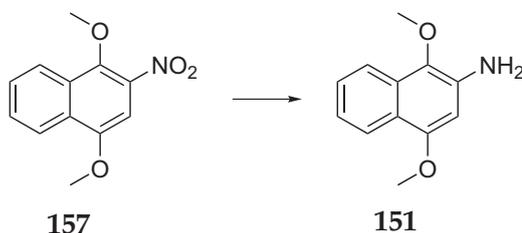
40 g (213 mmol) des Dimethylethers **153** wurden in 1500 mL Methylenchlorid gelöst und 15 mL rauchende Salpetersäure bei -75°C über eine Stunde zugetropft. Nach 50 Minuten Rühren bei -75°C wurde auf 100 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung gegeben und die organische Phase abgetrennt, getrocknet und am Vakuum unter 45°C eingengt. Dabei wurden 45.1 g (194 mmol, 91%) gelbe Kristalle erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 8.22$ (m, 2 H, 5-CH und 8-CH), 7.61 (m, 2 H, 6-CH und 7-CH), 7.16 (s, 1 H, 3-CH), 4.04 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.99 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$).

MS (GC-MS) $m/z = 234$ (14%), 233 (100%), 218 (21%), 160 (23%), 159 (16%), 156 (19%), 144 (14%), 129 (29%), 114 (20%), 102 (15%), 101 (21%).

6.3.1.3 1,4-Dimethoxynaphthalen-2-amine (151)

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (203.24 u)



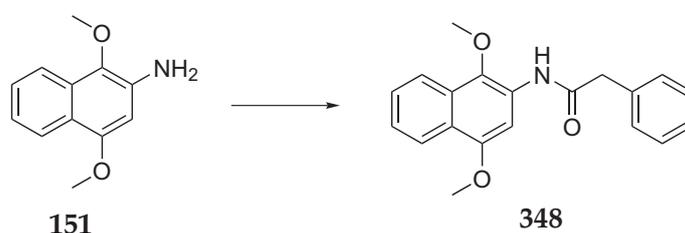
20 g (85.8 mmol) der Nitroverbindung **157** wurden in einem Gemisch von 300 mL Methanol und 300 mL THF gelöst und mit Raney-Nickel versetzt. Nach mehrstündigem Rühren unter Wasserstoffatmosphäre war die Reduktion beendet. Das Lösungsmittel wurde am Vakuum entfernt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Nach Filtration wurde das Filtrat mit etherischer Salzsäure angesäuert und das entstehende Hydrochlorid abfiltriert und

getrocknet. Dabei wurde über drei Stufen vom Naphthochinon das Nitroprodukt in 75% Ausbeute erhalten.

MS (GC-MS) $m/z = 204$ (7%), 203 (50%), 189 (21%), 188 (100%), 161 (19%), 160 (6%), 146 (11%), 145 (10%), 105 (10%), 104 (5%), 102 (10%), 76 (6%).

6.3.1.4 N-(1,4-Dimethoxynaphthalen-3-yl)-2-phenylacetamid (348)

$C_{20}H_{19}NO_3$ (321.37 u)



0.5 g (2.15 mmol) des Nitrodimethoxynaphthalins **157** wurden in 50 ml Ethanol suspendiert und über Nacht unter Wasserstoffatmosphäre mit Pd/C reduziert. Das Ethanol wurde am Vakuum entfernt und unter Stickstoff in trockenem Methylenchlorid gelöst. Anschließend wurde auf 0 °C abgekühlt und 0.4 mL Triethylamin zugegeben. 330 μ L Phenylacetylchlorid wurden langsam zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde auf Wasser gegeben und mit Methylenchlorid mehrmals extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Ausbeute: 0.62 g (1.93 mmol, 90%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 8.01$ (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz, 5-CH oder 8-CH), 7.89 (s, 1 H, 3-CH), 7.65 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz, 5-CH oder 8-CH), 7.20 (m, 7 H, Ph und 6-CH und 7-CH), 3.78 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.61 (s, 2 H), 3.27 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$).

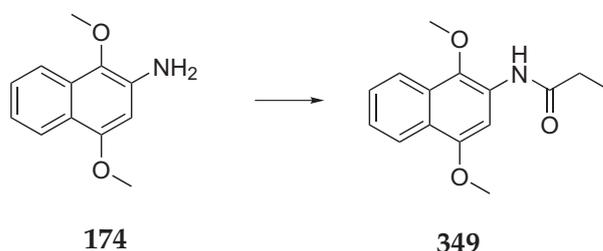
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 169.0, 151.8, 136.1, 134.3, 129.3, 129.0, 127.5, 127.4, 127.1, 126.6, 123.9, 122.7, 122.3, 120.4, 97.9, 60.8, 55.4, 44.9$.

MS (GC-MS) $m/z = 322$ (7%), 321 (32%), 306 (12%), 189 (13%), 188 (100%), 102 (4%), 91 (19%) .

Elementaranalyse berechnet: C 74.75, H 5.96, N 4.36
 gefunden: C 74.58, H 6.17, N 4.20

IR (ATR, cm^{-1}) 3256, 2929, 2843, 1654, 1628, 1604, 1495, 1455, 1369, 1092, 842, 770.

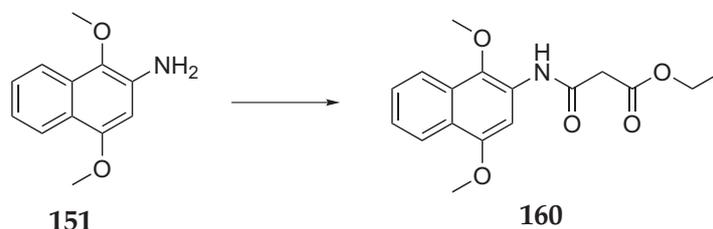
Schmelzpunkt 94-95 °C

6.3.1.5 *N*-(1,4-Dimethoxynaphthalen-3-yl)propionamide (349)C₁₅H₁₇NO₃ (259.30 u)*

Unter Stickstoff wurden 5.0 g (20.9 mmol) des Amins **174** in trockenem Methylenchlorid gelöst. Anschließend wurde auf 0 °C abgekühlt und 4.2 mL Triethylamin zugegeben sowie 3.9 mL Propionsäureanhydrid langsam zugetropft. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur war die Acylierung vollständig. Die Lösung wurde auf Wasser gegeben und mit Methylenchlorid mehrmals extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Ausbeute: 4.5 g (17.4 mmol, 83%)

¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 8.20 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.2 Hz, 5-CH), 8.06 (s, 1 H, 3-CH), 7.93 (d, 2 H, <i>J</i> = 8.2 Hz, 8-CH), 7.51 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 1.1 Hz, <i>J</i> = 6.8 Hz, <i>J</i> = 8.2 Hz, 7-CH), 7.40 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 1.1 Hz, <i>J</i> = 6.8 Hz, <i>J</i> = 8.2 Hz, 6-CH), 4.00 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.87 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.51 (q, 2 H, <i>J</i> = 7.5 Hz, CO-CH ₂), 1.30 (t, 3 H, <i>J</i> = 7.5 Hz, CH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	δ = 172.8, 152.6, 136.5, 128.2, 127.7, 127.1, 124.4, 123.2, 122.8, 121.0, 98.6, 61.3, 55.6, 30.7, 9.1.
MS (GC-MS)	<i>m/z</i> = 260 (5%), 259 (31%), 244 (17%), 189 (16%), 188 (100%), 161 (5%), 102 (7%).
Elementaranalyse	berechnet: C 69.48, H 6.61, N 5.40 gefunden: C 69.36, H 6.69, N 5.46
IR (ATR, cm⁻¹)	3274, 2940, 2927, 2834, 1666, 1627, 1602, 1500, 1370, 1093, 763.
Schmelzpunkt	102-103 °C

6.3.2 3-H-Benzochinoline

6.3.2.1 Ethyl 2-(1,4-dimethoxynaphthalen-3-ylcarbamoyl)acetate (**160**)C₁₇H₁₉NO₅ (317.34 u)

20 g (98.5 mmol) des Aminodimethoxynaphthylamins **151** wurden mit 80 mL Malonsäure-diethylester versetzt. Die Mischung wurde unter Stickstoff fünf Stunden auf 140 °C erhitzt und anschließend der überschüssige Malonester am Feinvakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel mit Methylenchlorid als Laufmittel wurden 26.4 g (83.3 mmol, 85%) des gewünschten Produkts erhalten.

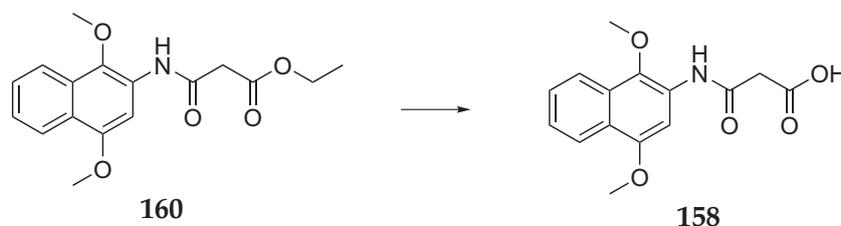
¹H-NMR (CDCl₃) δ = 9.81 (s, 1 H, 2-NH), 8.17 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, 5-CH), 8.00 (s, 1 H, 3-CH), 7.94 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, 8-CH), 7.46 (dd, 1 H, *J* = 8.3 Hz, *J* = 7.1 Hz, 7-CH), 7.37 (dd, 1 H, *J* = 8.3 Hz, *J* = 7.1 Hz, 6-CH), 4.22 (q, 2 H, CH₂-CH₃), 3.97 (s, 3 H, -OCH₃), 3.89 (s, 3 H, -OCH₃), 3.52 (s, 2 H, CH₂), 1.27 (t, 3 H, CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 169.4, 163.1, 151.9, 136.8, 127.4, 126.7, 124.1, 123.0, 122.3, 120.9, 98.3, 61.7, 61.5, 55.6, 42.0, 13.9.

MS (GC-MS) *m/z* = 318 (6%), 317 (31%), 303 (5%), 302 (26%), 215 (4%), 214 (9%), 189 (13%), 188 (100%), 161 (3%), 102 (5%).

IR (ATR, cm⁻¹) 3254, 2986, 2936, 1730, 1659, 1626, 1367, 1324, 1092, 766.

Schmelzpunkt 115-116 °C

6.3.2.2 2-(1,4-Dimethoxynaphthalen-3-ylcarbamoyl)acetic acid (**158**)C₁₅H₁₅NO₅ (289.28 u)*

10.4 g (33.1 mmol) des Malonesteramids **160** wurden mit einer Lösung von 7.5 g Natriumhydroxid in 300 mL Wasser gelöst und 3 Stunden bei 55 °C kräftig gerührt. Die Reaktion

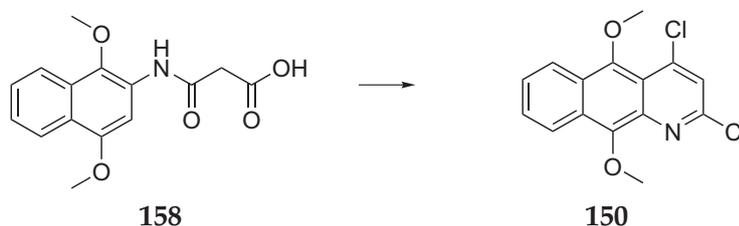
6 Experimenteller Teil

war beendet, wenn sich der gesamte Feststoff gelöst hatte. Anschließend wurde mit konz. Salzsäure angesäuert. Der dabei entstehende Feststoff wurde abfiltriert und aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute: 8.8 g (30.4 mmol, 98%).

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 12.66$ (bs, 1 H, COOH), 9.96 (s, 1 H, 2-NH), 8.07 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz, 5-CH), 7.92 (d, 1 H, 3-CH), 7.79 (s, 1 H, $J = 8.3$ Hz, 8-CH), 7.38 (dd, 1 H, $J = 8.3$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 7-CH), 7.36 (dd, 1 H, $J = 8.3$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 6-CH), 3.91 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.80 (s, 3 H, OMe), 3.54 (s, 2 H, CH ₂).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 170.0, 164.9, 150.9, 137.4, 127.5, 127.46, 126.6, 124.1, 122.5, 121.8, 120.8, 99.8, 61.0, 55.3, 43.0$.
MS (EI-MS, 150°C)	$m/z = 289$ (69%), 274 (50%), 188 (100%), 161 (6%), 102 (6%).
Elementaranalyse	berechnet: C 62.28, H 5.23, N 4.84 gefunden: C 62.13, H 5.61, N 4.79
IR (ATR, cm⁻¹)	3198, 3007, 2940, 2841, 2492, 1720, 1701, 1622, 1600, 1373, 1211, 1092, 763.
Schmelzpunkt	158-159 °C

6.3.2.3 2,4-Dichloro-5,10-dimethoxybenzo[g]quinoline (150)

C₁₅H₁₁Cl₂NO₂ (308.16 u)*



8.80 g (30.4 mmol) des Malonsäureamids wurden mit 50 mL Phosphoroxychlorid versetzt und 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Dabei wurde die Lösung langsam rot und es entstand ein gelb fluoreszierendes Produkt (DC-Kontrolle). Nach Abühen wurde die Lösung auf Eiswasser gegeben und mit ges. Ammoniumhydroxidlösung (25%) neutralisiert, wobei mit einem Eisbad gekühlt wurde. Das erhaltene braune Rohprodukt wurde über Kieselgel mit Methylchlorid säulenchromatographisch gereinigt.

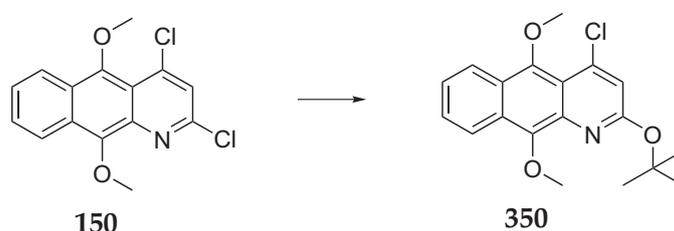
Es wurden 7.75 g (25.2 mmol, 83%) des Zyklisierungsproduktes als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 8.30$ (m, 1 H, 9-CH), 8.20 (m, 1 H, 6-CH), 7.49 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 7.30 (s, 1 H, 3-CH), 4.14 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.91 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 148.5, 148.4, 142.2, 137.2, 128.5, 127.5, 127.0, 126.8, 123.4, 123.0, 122.8, 116.2, 64.4, 63.5$.

MS (GC-MS)	$m/z = 309$ (20%), 307 (31%), 296 (11%), 295 (10%), 294 (65%), 293 (16%), 292 (100%), 263 (12%), 151 (10%).
Elementaranalyse	berechnet: C 58.46, H 3.60, N 4.55 gefunden: C 58.46, H 3.90, N 4.03
UV-VIS	Absorption: 411 nm, Emission: sehr schwach bei 515 nm
Schmelzpunkt	127-128 °C

6.3.2.4 2-*tert*-Butoxy-4-chloro-5,10-dimethoxybenzo[*g*]quinoline (350)

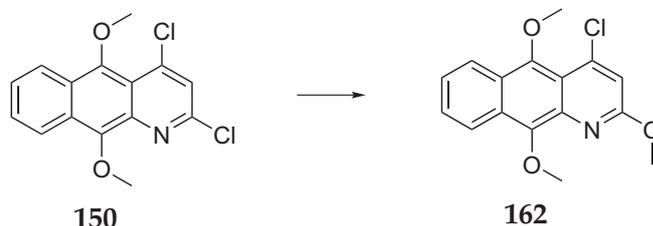
C₁₉H₂₀ClNO₃ (345.82 u)*



195 mg (0.63 mmol) der Dichloroverbindung wurden in 10 mL THF gelöst und 1.0 g Kalium*tert*butanolat zugegeben. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur war die Umsetzung zum Monotertbutylprodukt vollständig. Das Verhältnis von 2-butoxy und 4-butoxy betrug laut GC-MS 98:2. Neben diesen beiden Produkten war aber auch bereits zu 20% das Lactam durch Abspaltung von Buten entstanden. Der Anteil dieses Nebenproduktes nahm zügig zu, weshalb die *tert*-butyl Schutzgruppe in diesem Fall nicht weiter eingesetzt wurde. Nach Zugabe einer geringen Menge Wasser wurde alles Lösungsmittel am Vakuum vorsichtig abgezogen und anschließend mit Wasser/Methylenchlorid versetzt und die wässrige Phase mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Trocknung über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum erbrachte ein Rohprodukt, welches säulenchromatographisch mit 1:1 Petrolether zu Methylenchlorid gereinigt wurde. Dabei wurden 130 mg (0.38 mmol, 60%) eines hellgelben Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 8.24$ (m, 1 H, 9-CH), 8.16 (m, 1 H, 6-CH), 7.38 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 6.89 (s, 1 H, 3-CH), 4.12 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.89 (s, 3 H, -OCH ₃), 1.64 (s, 9 H, OtBu).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 159.4, 148.6, 146.3, 141.4, 136.5, 126.9, 125.4, 124.8, 122.8, 122.4, 118.0, 116.7, 115.4, 81.0, 64.2, 62.4, 28.4.$
MS (GC-MS)	$m/z = 347$ (10%), 346 (6%), 345 (30%), 289 (6%), 288 (6%), 277 (5%), 276 (33%), 275 (16%), 274 (100%), 260 (7%).

6.3.2.5 4-Chloro-2,5,10-trimethoxybenzo[g]quinoline (162)

C₁₆H₁₄ClNO₃ (303.74 u)*

600 mg (1.95 mmol) des 2,4-Dichloro-5,10-dimethoxybenzo[g]quinolins wurden in 20 mL THF gelöst und mit einer Mischung von 1 g Natriummethanolat in 5 mL Methanol versetzt. Nach dreitägigem Rühren bei Raumtemperatur oder einstündigem Kochen war die Umsetzung vollständig. Es wurde mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum und Umkristallisation aus Methanol wurden 580 mg (1.91 mmol, 98%) des Trimethoxyproduktes **162** erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.22 (m, 1 H, 9-CH), 8.13 (m, 1 H, 6-CH), 7.35 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 6.85 (s, 1 H, 3-CH), 4.11 (s, 3 H, -OCH₃), 3.96 (s, 3 H, -OCH₃), 3.85 (s, 3 H, -OCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 159.8, 148.6, 146.4, 141.5, 136.2, 128.3, 126.8, 125.4, 124.9, 122.7, 122.4, 115.8, 115.3, 67.8, 64.1, 61.9.

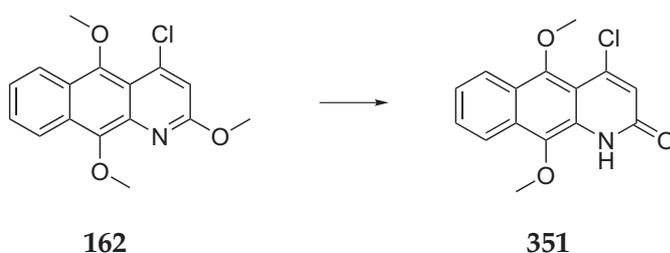
MS (GC-MS) m/z = 305 (14%), 304 (7%), 303 (40%), 294 (12%), 292 (19%), 290 (34%), 289 (17%), 288 (100%), 259 (12%), 245 (7%).

Elementaranalyse berechnet: C 63.27, H 4.65, N 4.61
 gefunden: C 63.26, H 4.80, N 4.30

IR (ATR, cm⁻¹) 3073, 2986, 2933, 2851, 1600, 1530, 1447, 1354, 1000, 965, 778.

Schmelzpunkt 105-106 °C

6.3.2.6 4-Chloro-5,10-dimethoxybenzo[g]quinolin-2-one (351)

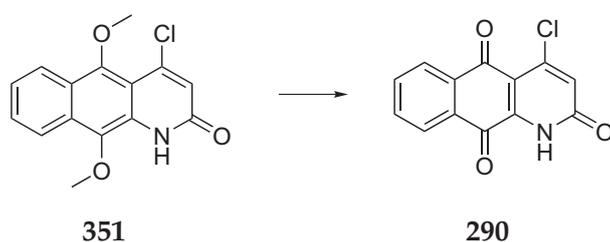
C₁₅H₁₂ClNO₃ (289.71 u)*

Demethylierung von 2.0 g (6.59 mmol) **162** mit TMS-I nach *allg. Arbeitsvorschrift G* ergab 1.4 g (4.84 mmol, 74%) **351** in Form eines gelben Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 9.54 (s, 1 H, 1-NH), 8.26 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, 9-CH), 8.07 (d, 1 H, J = 8.4 Hz, 6-CH), 7.63 (dd, 1 H, J = 7.1 Hz, J = 8.3 Hz, 7-CH oder 8-CH), 7.51 (dd, 1 H, J = 7.1 Hz, J = 8.3 Hz, 7-CH oder 8-CH), 6.82 (s, 1 H, 3-CH), 4.03 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.01 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	δ = 160.4, 151.2, 143.4, 136.2, 128.8, 128.7, 127.6, 125.3, 124.7, 123.9, 123.8, 121.1, 111, 64.7, 62.2.
MS (EI-MS, 160°C)	m/z = 291 (26%), 290 (14%), 289 (74%), 276 (37%), 275 (18%), 274 (100%), 259 (8%), 224 (13%), 196 (8%), 180 (12%).
Elementaranalyse	berechnet: C 62.19, H 4.17, N 4.83 gefunden: C 62.13, H 4.13, N 4.86
IR (ATR, cm⁻¹)	3194, 3043, 2924, 2850, 1661, 1619, 1600, 1452, 1437, 1364, 1070, 968, 761.
Schmelzpunkt	238-239 °C

6.3.2.7 4-Chlorbenzo[g]quinoline-2,5,10-trione (290)

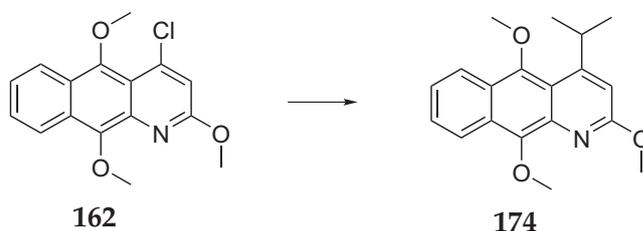
C₁₃H₆ClNO₃ (259.65 u)*



Entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift H* wurden 400 mg (1.38 mmol) **351** mit CAN zu **355** mg (1.36 mmol, 99%) Chinon **290** umgesetzt. Bei Zugabe von Diethylamin löst sich **290** und bildet eine tiefrote Lösung.

¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 8.09 (d, 1 H, J = 7.5 Hz, 9-CH), 8.06 (d, 1 H, J = 7.6 Hz, 6-CH), 7.87 (dd, 1 H, J = 7.6 Hz, J = 8.3 Hz, 7-CH oder 8-CH), 7.79 (dd, 1 H, J = 7.5 Hz, J = 8.3 Hz, 7-CH oder 8-CH), 6.76 (s, 1 H, 3-CH).
MS (EI-MS, 170°C)	m/z = 261 (42%), 260 (21%), 259 (100%), 231 (28%), 204 (19%), 203 (17%), 196 (23%), 168 (11%), 140 (15%), 113 (10%).
IR (ATR, cm⁻¹)	3007, 2946, 2886, 1685, 1644, 1588, 1575, 1293, 1116, 850, 726.
UV-VIS	Absorption: 408 nm, Keine Fluoreszenz messbar
Schmelzpunkt	280 °C

6.3.2.8 4-Isopropyl-2,5,10-trimethoxybenzo[g]quinoline (174)

C₁₉H₂₁NO₃ (311.37 u)*

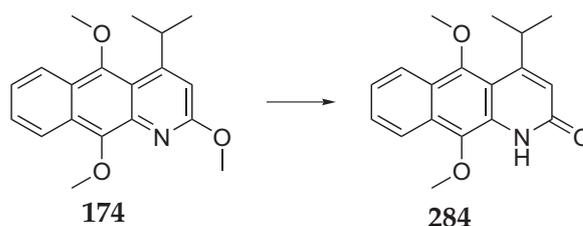
Der *allg. Arbeitsvorschrift I* folgend wurden 190 mg (0.63 mmol) **162** mit der entsprechenden Grignardverbindung umgesetzt und dabei 180 mg (0.58 mmol, 93%) **174** als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.39 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, 9-CH), 8.25 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz, 6-CH), 7.50 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 6.91 (s, 1 H, 3-CH), 4.29 (s, 3 H, -OCH₃), 4.17 (s, 3 H, -OCH₃), 4.06 (m, 1 H, CH der *iso*-propyl), 3.92 (s, 3 H, -OCH₃), 1.39 und 1.37 (2s, 6 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 161.0, 158.2, 149.4, 146.6, 136.9, 127.6, 126.0, 124.8, 124.3, 122.7, 122.4, 116.8, 110.6, 63.5, 61.8, 53.1, 30.0, 23.7.

MS (GC-MS) *m/z* = 312 (8%), 311 (39%), 297 (23%), 296 (100%), 282 (4%), 280 (3%), 267 (4%), 266 (12%), 252 (4%), 250 (3%), 238 (6%).

6.3.2.9 4-Isopropyl-5,10-dimethoxybenzo[g]quinolin-2-one (284)

C₁₈H₁₉NO₃ (297.35 u)*

Demethylierung von 330 mg (1.06 mmol) **174** mit TMS-I nach *allg. Arbeitsvorschrift G* ergab 240 mg (0.81 mmol, 77%) **284** in Form eines gelben Feststoffes.

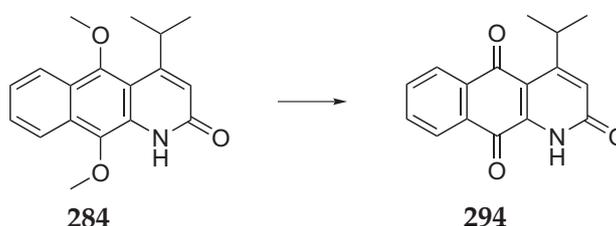
¹H-NMR (CDCl₃) δ = 9.35 (s, 1 H, 1-NH), 8.14 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, 9-CH), 8.00 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz, 6-CH), 7.51 und 7.41 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 6.60 (s, 1 H, 3-CH), 4.04 (m, 1 H, CH der *iso*-propyl), 3.95 (s, 3 H, -OCH₃), 3.88 (s, 3 H, -OCH₃), 1.29 (s, 3 H, CH₃), 1.27 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 162.1, 160.0, 152.9, 151.4, 136.5, 128.3, 128.0, 124.9, 124.4, 123.8, 121.1, 118.3, 112.6, 64.1, 62.1, 31.0, 23.4.

MS (EI-MS, 80°C)	$m/z = 297$ (57%), 283 (27,7%), 282 (100%), 224 (22%), 81 (17%), 69 (33%).
Elementaranalyse	berechnet: C 72.71, H 6.44, N 4.71 gefunden: C 72.84, H 6.45, N 4.86
IR (ATR, cm^{-1})	3158, 2986, 2939, 2865, 1653, 1617, 1463, 1438, 1359, 1341, 1072, 980, 872, 766, 726, 677.
UV-VIS	Absorption: 393 nm, Emission: 474 nm
Schmelzpunkt	186-187°C

6.3.2.10 4-Isopropylbenzo[g]quinoline-2,5,10-trione (294)

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (267.28 u)*

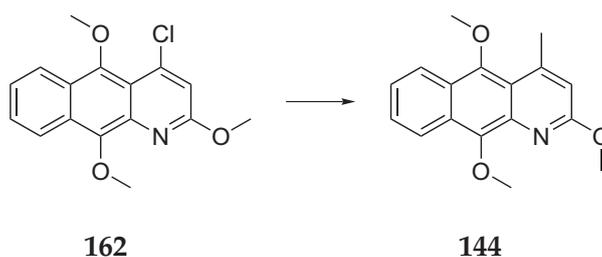


Entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift H* wurden 140 mg (0.471 mmol) **284** mit CAN zu 100 mg (0.374 mmol, 79%) Chinon **294** umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 9.99$ (s, 1 H, 1-NH), 8.22 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz, 9-CH), 8.17 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz, 6-CH), 7.85 (dd, 1 H, $J = 7.6$ Hz, 7-CH oder 8-CH), 7.76 (dd, 1 H, $J = 7.6$ Hz, 7-CH oder 8-CH), 6.86 (s, 1 H, 3-CH), 4.24 (m, 1 H, CH der <i>iso</i> -propyl), 1.27 (s, 3 H, CH_3), 1.26 (s, 3 H, CH_3).
MS (EI-MS, 100°C)	$m/z = 267$ (64%), 252 (27%), 250 (26%), 239 (24%), 225 (30%), 224 (79%), 153 (13%), 97 (23%), 95 (21%).
IR (ATR, cm^{-1})	3031, 2926, 2871, 1645, 1591, 1465, 1455, 1401, 1323, 1306, 1289, 1163, 1142, 1086, 1011, 922, 868, 721.
Schmelzpunkt	>250°C

6.3.2.11 2,5,10-Trimethoxy-4-methylbenzo[g]quinoline (144)

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (283.32 u)*



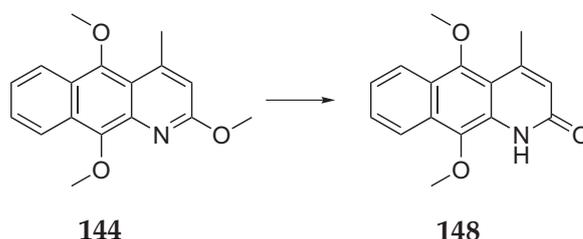
6 Experimenteller Teil

Der *allg. Arbeitsvorschrift I* folgend wurden 600 mg (1.98 mmol) **162** mit der entsprechenden Grignardverbindung umgesetzt und dabei 450 mg (1.59 mol, 80%) **144** als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 8.41$ (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz, 9-CH), 8.24 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz, 6-CH), 7.50 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 6.70 (s, 1 H, 3-CH), 4.29 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.15 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.94 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.92 (s, 3 H, arom. CH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 161.3, 150.1, 147.6, 146.7, 136.8, 128.1, 126.3, 125.1, 124.4, 122.8, 122.8, 118.8, 115.5, 63.5, 61.7, 52.9, 22.8.$
MS (GC-MS)	$m/z = 284$ (7%), 283 (36%), 269 (18%), 268 (100%), 239 (11%), 225 (7%), 224 (11%), 196 (6%).
Elementaranalyse	berechnet: C 72.07, H 6.05, N 4.94 gefunden: C 71.97, H 6.13, N 4.70
IR (ATR, cm⁻¹)	3001, 2970, 2943, 2847, 1606, 1541, 1363, 1355, 1029, 962, 763, 705.
Schmelzpunkt	103-104 °C

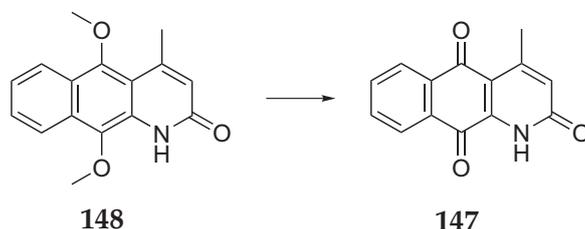
6.3.2.12 5,10-Dimethoxy-4-methylbenzo[g]quinolin-2-one (**148**)

C₁₆H₁₅NO₃ (269.30 u)*



Demethylierung von 400 mg (1.41 mmol) **144** mit TMS-I nach *allg. Arbeitsvorschrift G* ergab 360 mg (1.34 mmol, 95%) **148** in Form eines gelben Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 9.52$ (s, 1 H, 1-NH), 8.13 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 9-CH), 8.03 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz, 6-CH), 7.54 und 7.42 (2m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 6.45 (s, 1 H, 3-CH), 3.96 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.93 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.75 (s, 3 H, arom. CH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 162.4, 152.0, 149.1, 136.4, 128.5, 128.3, 128.1, 124.9, 124.2, 123.7, 123.3, 121.3, 114.2, 63.9, 61.8, 22.9.$
MS (EI-MS, 150 °C)	$m/z = 269$ (67%), 254 (100%), 239 (12%), 211 (10%), 183 (4%).
Elementaranalyse	berechnet: C 71.36, H 5.61, N 5.20 gefunden: C 71.50, H 5.63, N 5.00
IR (ATR, cm⁻¹)	3157, 3043, 2965, 2934, 2851, 1649, 1617, 1364, 994, 862, 730.
Schmelzpunkt	228-229 °C

6.3.2.13 4-Methylbenzo[g]quinoline-2,5,10-trione (147)C₁₄H₉NO₃ (239.23 u)

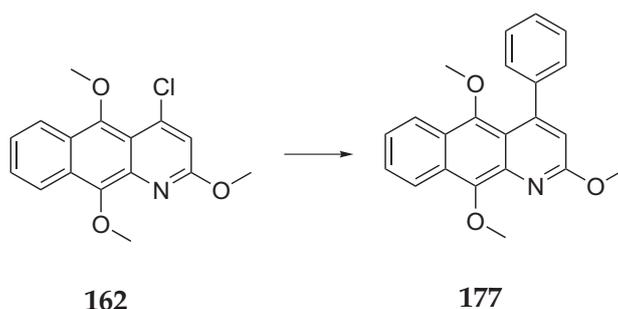
Entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift H* wurden 80 mg (0.30 mmol) **148** mit CAN zu 50 mg (0.21 mol, 71%) Chinon **147** umgesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.19 (2d, 2 H, *J* = 7.5 Hz, 6-CH und 9-CH), 7.84 und 7.76 (2m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 6.53 (s, 1 H, 3-CH), 2.69 (s, 3 H, arom. CH₃).

MS (EI-MS, 150°C) *m/z* = 240 (19%), 239 (100%), 211 (42%), 210 (31%), 183 (13%), 154 (11%), 128 (8%), 76 (6%).

IR (ATR, cm⁻¹) 2986, 2930, 1683, 1638, 1590, 1398, 1292, 1164, 859, 720.

Schmelzpunkt >300 °C

6.3.2.14 2,5,10-Trimethoxy-4-p-phenylbenzo[g]quinoline (177)C₂₂H₁₉NO₃ (345.39 u)*

Der *allg. Arbeitsvorschrift I* folgend wurden 600 mg (1.98 mmol) **162** mit der entsprechenden Grignardverbindung umgesetzt und dabei 500 mg (1.45 mmol, 73%) **177** als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.44 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, 9-CH), 8.19 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, 6-CH), 7.53 (m, 7H, Ph und 7-CH und 8-CH), 6.80 (s, 1 H, 3-CH), 4.36 (s, 3 H, -OCH₃), 4.22 (s, 3 H, -OCH₃), 3.23 (s, 3 H, -OCH₃).

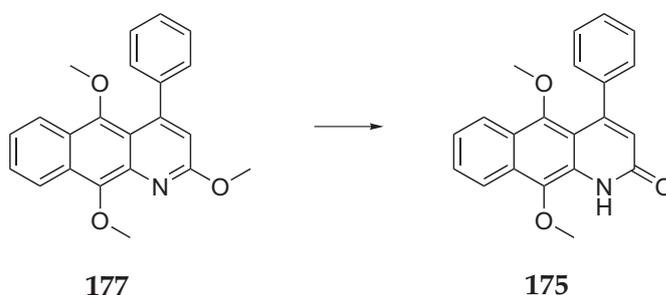
¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 160.9, 150.7, 149.6, 146.8, 141.5, 136.9, 128.9, 128.4, 127.7, 127.5, 126.7, 125.3, 124.8, 123.0, 122.7, 116.8, 116.5, 62.6, 61.9, 53.3.

6 Experimenteller Teil

MS (GC-MS)	$m/z = 346$ (12%), 345 (50%), 331 (23%), 330 (100%), 314 (9%), 300 (7%), 286 (10%), 285 (5%), 157 (7%).
IR (ATR, cm^{-1})	3058, 2928, 1592, 1566, 1440, 1367, 1353, 1336, 1213, 956, 763, 704.
Schmelzpunkt	148-149 °C

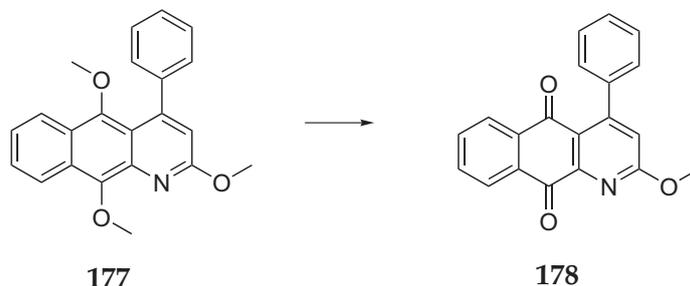
6.3.2.15 5,10-Dimethoxy-4-phenylbenzo[*g*]quinolin-2-one (175)

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (331.37 u)*



Demethylierung von 300 mg (0.87 mmol) **177** mit TMS-I nach *allg. Arbeitsvorschrift G* ergab 240 mg (0.72 mmol, 83%) **175** in Form eines gelben Feststoffes.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 9.54$ (s, 1 H, 1-NH), 8.10 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 9-CH), 8.08 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 6-CH), 7.59 (m, 1 H, 7-CH oder 8-CH), 7.44 (m, 6 H, Ph und 7-CH oder 8-CH), 6.53 (s, 1 H, 3-CH), 4.05 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.20 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 162.3, 151.8, 151.6, 140.2, 136.6, 128.7, 128.6, 128.4, 128.4, 128.2, 127.6, 125.0, 124.6, 124.6, 123.8, 121.3, 112.6, 63.0, 62.0$.
MS (EI-MS, 160°C)	$m/z = 332$ (23%), 331 (84%), 316 (100%), 300 (26%), 284 (19%), 272 (11%), 188 (24%).
IR (ATR, cm^{-1})	3214, 3057, 2934, 2844, 1652, 1618, 1447, 1365, 1065, 979, 763.
Elementaranalyse	berechnet: C 76.12, H 5.17, N 4.23 gefunden: C 76.02, H 5.67, N 4.26
UV-VIS	Absorption: 401 nm, Keine Fluoreszenz messbar
Schmelzpunkt	245-246 °C

6.3.2.16 2-Methoxy-4-phenylbenzo[g]quinoline-5,10-dione (178)C₂₀H₁₃NO₃ (315.32 u)*

100 mg (0.345 mmol) **177** wurden entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift F* umgesetzt und 80 mg (0.254 mmol, 74%) des Chinons **178** erhalten.

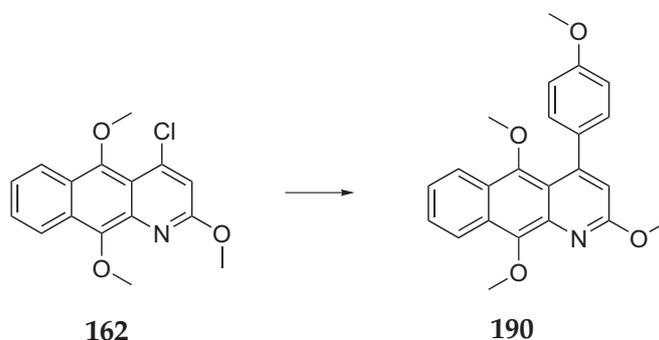
¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.27 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, 9-CH), 8.07 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, 6-CH), 7.75 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 7.45 (m, 3 H, Ph), 7.29 (m, 2 H, Ph), 6.89 (s, 1 H, 3-CH), 4.18 (s, 3 H, -OCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 182.8, 182.3, 166.4, 155.4, 150.0, 139.6, 134.6, 134.0, 133.8, 132.7, 128.3, 128.3, 127.8, 127.3, 127.2, 124.1, 118.9, 54.4.

MS (EI-MS, 110°C) *m/z* = 316 (43%), 315 (100%), 314 (95%), 285 (47%), 256 (12%), 228 (10%), 69 (13%).

IR (ATR, cm⁻¹) 2952, 2860, 1682, 1669, 1592, 1577, 1532, 1356, 1330, 1256, 1212, 772.

Schmelzpunkt 182-183 °C

6.3.2.17 2,5,10-Trimethoxy-4-(4-methoxyphenyl)benzo[g]quinoline (190)C₂₃H₂₁NO₄ (375.42 u)*

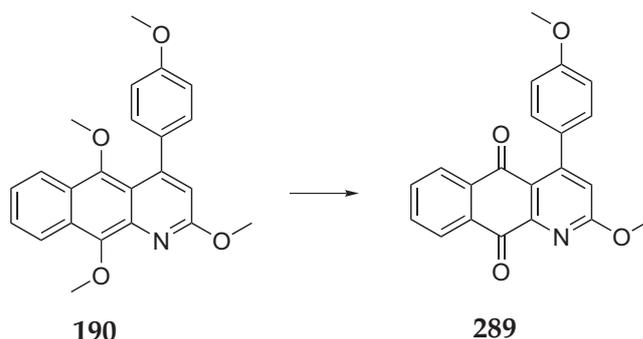
Der *allg. Arbeitsvorschrift I* folgend wurden 600 mg (1.98 mmol) **162** mit der entsprechenden Grignardverbindung umgesetzt und dabei 650 mg (1.73 mmol, 87%) **190** als gelber Feststoff erhalten.

6 Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 8.46$ (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 9-CH), 8.23 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 6-CH), 7.58 (dd, 1 H, $J = 7.2$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 7-CH oder 8-CH), 7.48 (m, 3 H, Ph und 7-CH oder 8-CH), 7.02 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz, Ph), 6.81 (s, 1 H, 3-CH), 4.38 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 4.23 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.93 (s, 3 H, Ph- OCH_3), 3.27 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 160.9, 159.6, 150.4, 149.6, 146.7, 137.0, 133.7, 130.3, 128.3, 126.6, 125.2, 124.8, 123.0, 122.7, 116.8, 116.3, 112.7, 62.5, 61.9, 55.1, 53.2$.
MS (GC-MS)	$m/z = 376$ (14%), 375 (55%), 361 (25%), 360 (100%), 346 (6%), 345 (5%), 344 (14%), 330 (9%), 328 (5%), 316 (6%), 172 (7%), 158 (5%).
Elementaranalyse	berechnet: C 73.58, H 5.64, N 3.73 gefunden: C 73.41, H 5.75, N 3.47
IR (ATR, cm^{-1})	2957, 2921, 2837, 1597, 1509, 1444, 1365, 1351, 1337, 1240, 1211, 1180.
Schmelzpunkt	144-145 °C

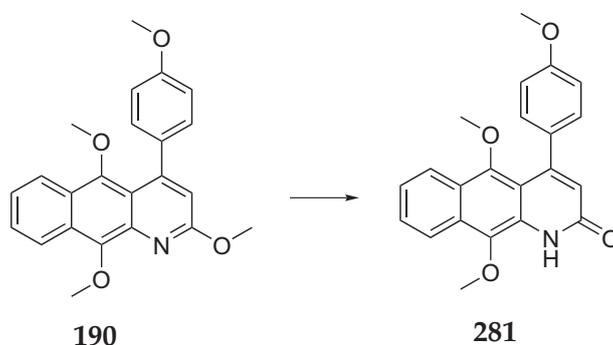
6.3.2.18 2-Methoxy-4-(4-methoxyphenyl)benzo[*g*]quinoline-5,10-dione (**289**)

$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (345.35 u)*



90 mg (0.24 mmol) **190** wurden entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift F* umgesetzt und 66 mg (0.19 mmol, 80%) des Chinons **289** erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 8.30$ (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz, 9-CH), 8.12 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz, 6-CH), 7.76 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 7.27 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz, Ph), 7.00 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz, Ph), 6.91 (s, 1 H, 3-CH), 4.21 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.89 (s, 3 H, Ph- OCH_3).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 183.1, 182.6, 166.5, 160.1, 155.3, 150.3, 134.7, 134.1, 134.0, 132.8, 131.7, 129.4, 127.4, 127.3, 124.3, 119.0, 113.7, 55.1, 54.4$.
MS (EI-MS, 160 °C)	$m/z = 346$ (27%), 345 (100%), 344 (97%), 315 (15%), 314 (12%), 239 (7%).
IR (ATR, cm^{-1})	2957, 2922, 2853, 1677, 1661, 1592, 1516, 1362, 1304, 1250, 1026, 837, 723.
Schmelzpunkt	227-228 °C

6.3.2.19 5,10-Dimethoxy-4-(4-methoxyphenyl)benzo[g]quinolin-2-one (281)C₂₂H₁₉NO₄ (361.39 u)*

Demethylierung von 200 mg (0.533 mmol) **190** mit TMS-I nach *allg. Arbeitsvorschrift G* ergab 190 mg (0.526 mmol, 98%) **281** in Form eines gelben Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 9.55 (s, 1 H, 1-NH), 8.12 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, 9-CH), 8.08 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz, 6-CH), 7.58 (dd, 1 H, *J* = 6.7 Hz, *J* = 8.5 Hz, 7-CH oder 8-CH), 7.43 (m, 3 H, Ph und 7-CH oder 8-CH), 6.97 (d, 2 H, *J* = 8.7 Hz, Ph), 6.52 (s, 1 H, 3-CH), 4.04 (s, 3 H, -OCH₃), 3.89 (s, 3 H, -OCH₃), 3.22 (s, 3 H, -OCH₃).

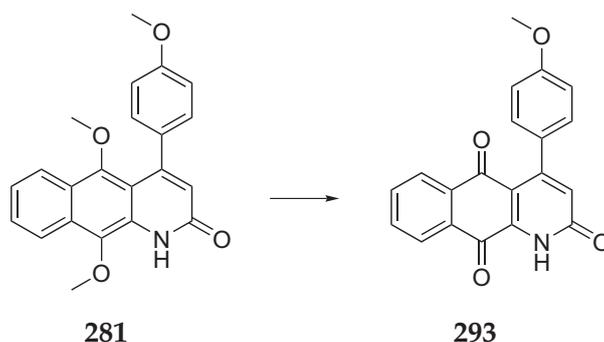
¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 160.0, 151.7, 151.5, 132.4, 129.9, 128.8, 128.5, 128.4, 128.0, 124.9, 124.7, 124.5, 123.9, 121.2, 114.3, 113, 112.6, 63, 61.9, 55.1.

MS (GC-MS) *m/z* = 362 (37%), 348 (91%), 347 (49%), 346 (100%), 331 (24%), 330 (43%), 315 (19%), 314 (37%), 300 (17%), 260 (12%).

IR (ATR, cm⁻¹) 2958, 2930, 1648, 1619, 1604, 1505, 1439, 1366, 1241, 1175, 1069, 1018, 961.

UV-VIS Absorption: 401 nm, Emission: sehr schwach bei 505 nm

Schmelzpunkt 247-248 °C

6.3.2.20 4-(4-Methoxyphenyl)benzo[g]quinoline-2,5,10-trione (293)C₂₀H₁₃NO₄ (331.32 u)*

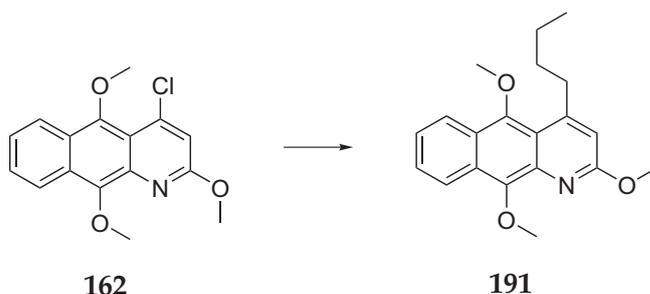
6 Experimenteller Teil

Entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift H* wurden 50 mg (0.139 mmol) **281** mit CAN zu 35 mg (0.106 mmol, 76%) Chinon **293** umgesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 9.92$ (s, 1 H, 1-NH), 8.15 (d, 1 H, $J = 7.4$ Hz, 9-CH), 8.06 (d, 1 H, $J = 7.7$ Hz, 6-CH), 7.73 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 7.17 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz, Ph), 6.92 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz, Ph), 6.66 (s, 1 H, 3-CH), 3.82 (s, 3 H, -OCH ₃).
MS (EI-MS, 250°C)	$m/z = 331$ (100%), 330 (90%), 317 (6%), 316 (23%), 300 (55%), 260 (12%), 203 (6%).
IR (ATR, cm⁻¹)	2998, 2934, 1688, 1650, 1594, 1507, 1387, 1289, 1239, 1167, 1004, 724.
Schmelzpunkt	>250 °C

6.3.2.21 4-Butyl-2,5,10-trimethoxybenzo[g]quinoline (191)

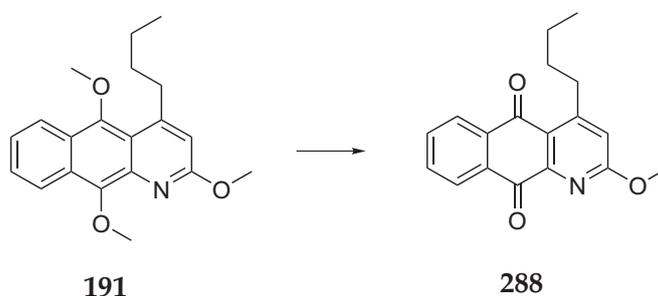
C₂₀H₂₃NO₃ (325.40 u)*



Der *allg. Arbeitsvorschrift I* folgend wurden 600 mg (1.98 mmol) **162** mit der entsprechenden Grignardverbindung umgesetzt und dabei 550 mg (1.69 mmol, 85%) **191** als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 8.43$ (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz, 9-CH), 8.26 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz, 6-CH), 7.52 (dd, 1 H, $J = 7.0$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 7-CH oder 8-CH), 7.46 (dd, 1 H, $J = 7.0$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 7-CH oder 8-CH), 6.77 (s, 1 H, 3-CH), 4.31 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.17 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.92 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.25 (dd, 2 H, $J = 6.9$ Hz, $J = 8.3$ Hz, butyl), 1.74 (m, 2 H, butyl), 1.48 (m, 2 H, butyl), 0.98 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, butyl).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 161.2, 152.1, 149.7, 146.8, 137.0, 128.0, 126.2, 124.9, 124.4, 122.8, 122.7, 117.7, 114.3, 63.2, 61.5, 52.7, 35.4, 32.2, 22.3, 13.4.$
MS (GC-MS)	$m/z = 326$ (8%), 325 (34%), 311 (21%), 310 (100%), 252 (9%).
Elementaranalyse	berechnet: C 73.82, H 7.12, N 4.30 gefunden: C 73.54, H 7.32, N 4.19
IR (ATR, cm⁻¹)	2942, 2866, 2835, 1608, 1541, 1445, 1364, 1338, 1364, 1081, 1036, 1006, 856, 760.
Schmelzpunkt	88-89 °C

6.3.2.22 4-Butyl-2-methoxybenzo[g]quinoline-5,10-dione (288)

C₁₈H₁₇NO₃ (295.33 u)*

90 mg (0.277 mmol) **191** wurden entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift F* umgesetzt und 70 mg (0.237 mmol, 86%) des Chinons **288** erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.19 (d, 1 H, *J* = 7.0 Hz, 9-CH), 8.14 (d, 1 H, *J* = 7.0 Hz, 6-CH), 7.71 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 6.81 (s, 1 H, 3-CH), 4.10 (s, 3 H, -OCH₃), 3.15 (m, 2 H, butyl), 1.57 (m, 2 H, butyl), 1.43 (m, 2 H, butyl), 0.93 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, butyl).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 184.3, 182.6, 166.5, 158.5, 150.4, 134.5, 134.1, 133.8, 132.5, 127.2, 127.1, 124.4, 117.6, 54.0, 34.4, 31.7, 22.4, 13.5.

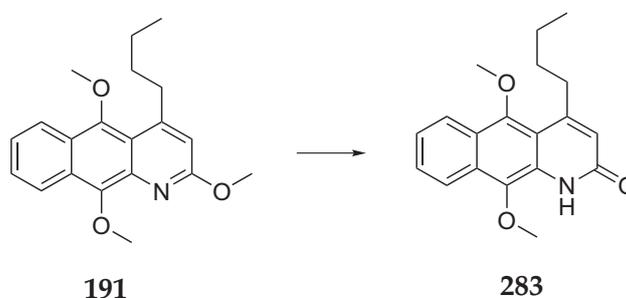
MS (EI-MS, 80°C) *m/z* = 296 (20%), 295 (100%), 278 (15%), 267 (20%), 266 (89%), 253 (58%), 252 (42%), 238 (14%), 223 (16%).

Elementaranalyse berechnet: C 73.20, H 5.80, N 4.74
 gefunden: C 72.96, H 6.08, N 4.43

IR (ATR, cm⁻¹) 2929, 2855, 1684, 1663, 1593, 1581, 1538, 1352, 1392, 1262, 1138, 719.

Schmelzpunkt 94-95 °C

6.3.2.23 4-Butyl-5,10-dimethoxybenzo[g]quinolin-2-one (283)

C₁₉H₂₁NO₃ (311.37 u)*

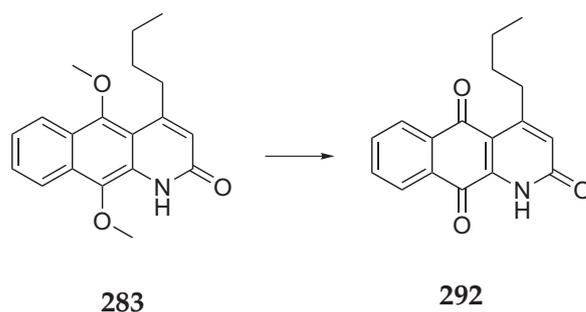
Demethylierung von 200 mg (0.615 mmol) **191** mit TMS-I nach *allg. Arbeitsvorschrift G* ergab 170 mg (0.547 mmol, 89%) **283** in Form eines gelben Feststoffes.

6 Experimenteller Teil

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 9.87$ (s, 1 H, 1-NH), 8.16 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 9-CH), 8.05 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz, 6-CH), 7.54 (dd, 1 H, $J = 6.5$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 7-CH oder 8-CH), 7.42 (dd, 1 H, $J = 6.5$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 7-CH oder 8-CH), 6.52 (s, 1 H, 3-CH), 3.99 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.92 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.07 (m, 2 H, butyl), 1.67 (m, 2 H, butyl), 1.44 (m, 2 H, butyl), 0.95 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, butyl).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 162.7, 153.3, 151.5, 136.6, 128.9, 128.2, 127.9, 124.7, 124.1, 123.7, 123.3, 121.3, 113.2, 63.8, 61.7, 35.3, 31.6, 22.3, 13.4.$
MS (EI-MS, 120°C)	$m/z = 312$ (12%), 311 (59%), 297 (21%), 296 (100%), 264 (8%), 252 (8%).
IR (ATR, cm⁻¹)	3157, 2954, 2925, 2862, 1651, 1619, 1549, 1440, 1361, 1082, 990, 863, 765, 727.

6.3.2.24 4-Butylbenzo[*g*]quinoline-2,5,10-trione (292)

C₁₇H₁₅NO₃ (281.31 u)*

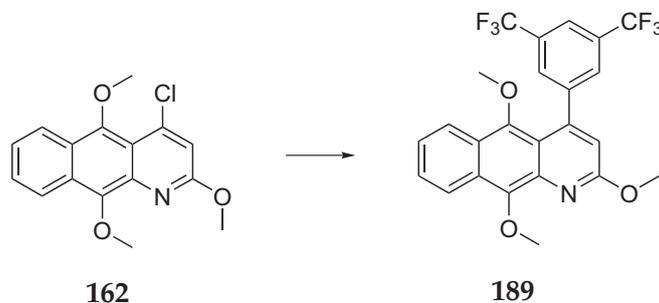


Entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift H* wurden 70 mg (0.225 mmol) **283** mit CAN zu 45 mg (0.160 mmol, 71%) Chinon **292** umgesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 10.19$ (s, 1 H, 1-NH), 8.21 (d, 1 H, $J = 7.7$ Hz, 9-CH), 8.17 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz, 6-CH), 7.84 (dd, 1 H, $J = 7.6$ Hz, 7-CH oder 8-CH), 7.76 (dd, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 7-CH oder 8-CH), 6.69 (s, 1 H, 3-CH), 3.09 (m, 2 H, butyl), 1.52 (m, 4 H, butyl), 0.96 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, butyl).
MS (EI-MS, 150°C)	$m/z = 281$ (48%), 252 (32%), 240 (21%), 239 (100%), 211 (17%), 210 (16%).
IR (ATR, cm⁻¹)	3339, 2948, 2922, 2859, 1683, 1644, 1590, 1472, 1294, 1161, 1004, 923, 859, 696.
Schmelzpunkt	>250 °C

6.3.2.25 4-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-2,5,10-trimethoxybenzo[g]quinoline (189)

C₂₄H₁₇F₆NO₃ (481.39 u)*



Der allg. Arbeitsvorschrift I folgend wurden 600 mg (1.98 mmol) **162** mit der entsprechenden Grignardverbindung umgesetzt und dabei 940 mg (1.95 mmol, 98%) **189** als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.43 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz, 9-CH), 8.15 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz, 6-CH), 8.01 (s, 3 H, Ph), 7.57 (dd, 1 H, *J* = 7.0 Hz, *J* = 8.3 Hz, 7-CH oder 8-CH), 7.48 (dd, 1 H, *J* = 6.9 Hz, *J* = 8.3 Hz, 7-CH oder 8-CH), 6.78 (s, 1 H, 3-CH), 4.35 (s, 3 H, -OCH₃), 4.20 (s, 3 H, -OCH₃), 3.20 (s, 3 H, -OCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 160.5, 149.2, 147.2, 147.1, 143.6, 136.5, 131.0, 130.7, 129.1, 128.8, 127.1, 125.7, 125.0, 124.9, 122.9, 122.3, 121.5, 117.0, 115.9, 62.2, 62.0, 53.5.

MS (GC-MS) *m/z* = 482 (11%), 481 (41%), 467 (25%), 466 (100%), 462 (6%), 437 (5%), 422 (7%).

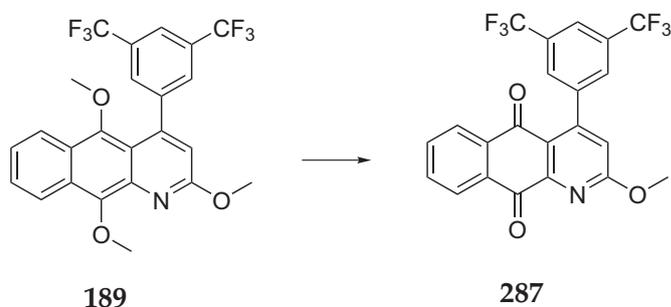
Elementaranalyse berechnet: C 59.88, H 3.56, N 2.91
 gefunden: C 60.19, H 3.91, N 2.60

IR (ATR, cm⁻¹) 3063, 2947, 2842, 1601, 1366, 1356, 1274, 1165, 1122, 1069, 889, 768.

Schmelzpunkt 134-135 °C

6.3.2.26 4-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-2-methoxybenzo[g]quinoline-5,10-dione (287)

$C_{22}H_{11}F_6NO_3$ (451.32 u)*



100 mg (0.208 mmol) **189** wurden entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift F* umgesetzt und 73 mg (0.162 mmol, 78%) des Chinons **287** erhalten.

1H -NMR (CDCl₃) δ = 8.30 (d, 1 H, J = 7.0 Hz, 9-CH), 8.07 (d, 1 H, J = 6.4 Hz, 6-CH), 7.97 (s, 1 H, Ph), 7.79 (m, 4 H, Ph und 7-CH und 8-CH), 6.90 (s, 1 H, 3-CH), 4.22 (s, 3 H, -OCH₃).

^{13}C -NMR (CDCl₃) δ = 182.7, 181.9, 166.8, 152.0, 150.4, 141.7, 135.0, 134.5, 133.5, 132.8, 131.9, 131.6, 128.3, 127.6, 124.8, 123.6, 122.3, 122.1, 119.0, 54.8.

MS (EI-MS, 120°C) m/z = 451 (100%), 450 (67%), 422 (20%), 421 (22%), 401 (8%), 352 (5%), 104 (5%).

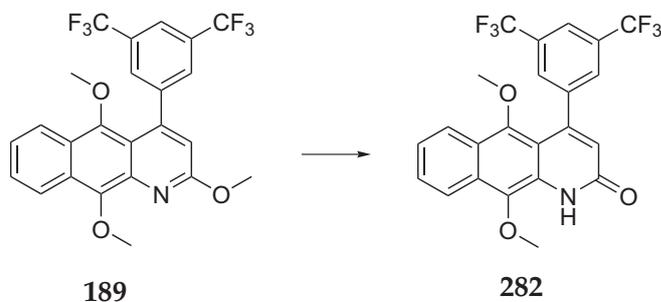
Elementaranalyse berechnet: C 58.55, H 2.46, N 3.10
 gefunden: C 58.51, H 3.09, N 2.87

IR (ATR, cm⁻¹) 2997, 2956, 1687, 1659, 1599, 1538, 1392, 1350, 1282, 1259, 1167, 1112.

Schmelzpunkt 220-221 °C

6.3.2.27 4-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-5,10-dimethoxybenzo[g]quinolin-2-one (282)

$C_{23}H_{15}F_6NO_3$ (467.36 u)*

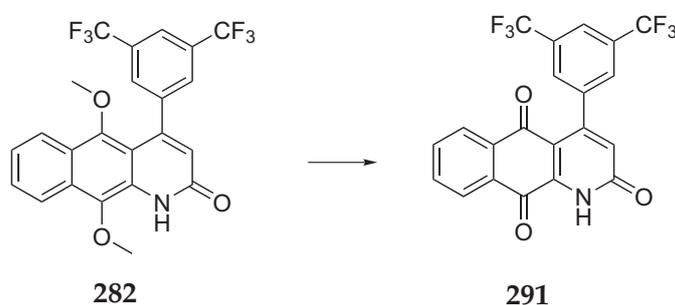


Demethylierung von 300 mg (0.624 mmol) **189** mit TMS-I nach *allg. Arbeitsvorschrift G* ergab 240 mg (0.514 mmol, 82%) **282** in Form eines gelben Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 9.56$ (s, 1 H, 1-NH), 8.10 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz, 9-CH), 8.07 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz, 6-CH), 7.98 (s, 2 H, Ph), 7.94 (s, 1 H, Ph), 7.62 (dd, 1 H, $J = 7.2$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 7-CH oder 8-CH), 7.46 (dd, 1 H, $J = 7.3$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 7-CH oder 8-CH), 6.53 (s, 1 H, 3-CH), 4.06 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.18 (s, 3 H, -OCH ₃).
MS (EI-MS, 150°C)	$m/z = 467$ (54%), 452 (100%), 436 (10%), 368 (5%).
Elementaranalyse	berechnet: C 59.11, H 3.23, N 3.00 gefunden: C 58.90, H 3.39, N 3.00
IR (ATR, cm⁻¹)	3161, 2970, 1660, 1620, 1450, 1360, 1275, 1170, 1140, 1069, 875.
UV-VIS	Absorption: 407 nm, Keine Fluoreszenz messbar
Schmelzpunkt	>250 °C

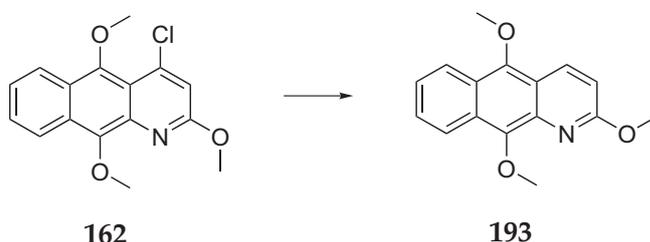
6.3.2.28 4-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)benzo[g]quinoline-2,5,10-trione (291)

C₂₁H₉F₆NO₃ (437.29 u)*



Entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift H* wurden 60 mg (0.128 mmol) **282** mit CAN zu 43 mg (0.098 mmol, 77%) Chinon **291** umgesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 9.82$ (s, 1 H, 1-NH), 8.17 (d, 1 H, $J = 6.9$ Hz, 9-CH), 8.03 (d, 1 H, $J = 6.9$ Hz, 6-CH), 7.92 (s, 1 H, Ph), 7.80 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 7.68 (s, 2 H, Ph), 6.66 (s, 1 H, 3-CH).
MS (EI-MS, 220°C)	$m/z = 438$ (43%), 437 (100%), 436 (98%), 416 (20%), 407 (12%), 381 (11%), 369 (10%), 367 (40%), 225 (10%), 76 (11%).
IR (ATR, cm⁻¹)	3403, 1645, 1591, 1474, 1364, 1284, 1239, 1168, 1115, 683.
Schmelzpunkt	>250 °C

6.3.2.29 2,5,10-Trimethoxybenzo[g]quinoline (193)C₁₆H₁₅NO₃ (269.30 u)*

800 mg (2.6 mmol) des Chloroquinons wurden in einem Gemisch von 60 mL Methanol und 60 mL Dichlormethan gelöst und mit 100 mg 10%-Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre eine Stunde gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung mit Petrolether:Diethylether 4:1 wurden 680 mg (2.53 mmol, 97%) des dechlorierten Produkts erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.44 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz, 9-CH), 8.41 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, 4-CH), 8.23 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz, 6-CH), 7.51 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 6.93 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz, 3-CH), 4.33 (s, 3 H, -OCH₃), 4.17 (s, 3 H, -OCH₃), 4.08 (s, 3 H, -OCH₃).

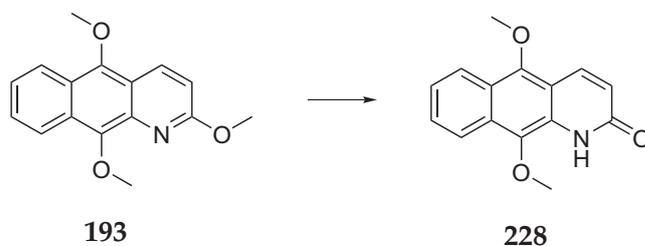
¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 161.5, 148.4, 146.3, 135.4, 134.3, 128.3, 126.3, 125.2, 123.8, 123.0, 122.4, 118.0, 114.1, 63.5, 61.9, 53.3.

MS (GC-MS) *m/z* = 270 (8%), 269 (43%), 255 (17%), 254 (100%), 240 (6%), 225 (15%), 211 (11%), 210 (19%), 153 (7%).

Elementaranalyse berechnet: C 71.36, H 5.61, N 5.20
 gefunden: C 71.26, H 5.64, N 5.10

IR (ATR, cm⁻¹) 2939, 2838, 1613, 1449, 1362, 1260, 1062, 962.

Schmelzpunkt 137-138 °C

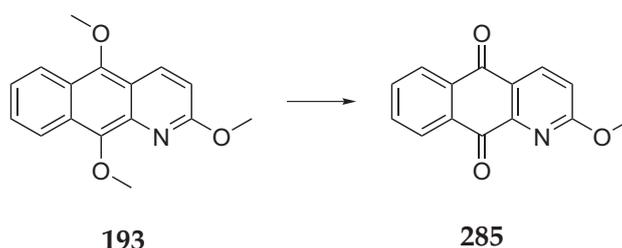
6.3.2.30 5,10-Dimethoxybenzo[g]quinolin-2-one (228)C₁₅H₁₃NO₃ (255.27 u)*

Demethylierung von 210 mg (0.781 mmol) **193** mit TMS-I nach *allg. Arbeitsvorschrift G* ergab 190 mg (0.745 mmol, 95%) **228** in Form eines gelben Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 9.60 (s, 1 H, 1-NH), 8.18 (d, 1 H, J = 7.1 Hz, 9-CH), 8.16 (d, 1 H, J = 7.0 Hz, 6-CH), 8.11 (d, 1 H, J = 9.5 Hz, 4-CH), 7.68 (dd, 1 H, J = 7.0 Hz, J = 8.3 Hz, 7-CH oder 8-CH), 7.59 (dd, 1 H, J = 7.1 Hz, J = 8.3 Hz, 7-CH oder 8-CH), 6.98 (d, 1 H, J = 9.5 Hz, 3-CH), 4.87 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.85 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	δ = 163.2, 150.4, 136.3, 135.4, 128.8, 128.0, 127.9, 124.9, 123.6, 123.3, 122.5, 121.6, 113.4, 63.9, 62.0.
MS (EI-MS, 120°C)	m/z = 256 (25%), 255 (100%), 241 (40%), 240 (97%), 255 (43%), 197 (24%), 169 (20%), 114 (10%).
Elementaranalyse	berechnet: C 70.58, H 5.13, N 5.49 gefunden: C 70.25, H 5.17, N 5.50
IR (ATR, cm⁻¹)	3159, 2994, 2969, 2937, 2849, 1653, 1624, 1591, 1466, 1447, 1367, 1314, 1064, 832.
UV-VIS	Absorption: 395 nm, Emission: 480 nm
Schmelzpunkt	222-223 °C

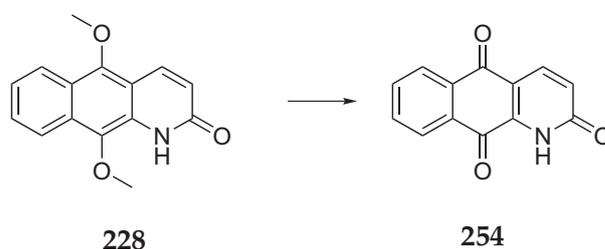
6.3.2.31 2-Methoxybenzo[g]quinoline-5,10-dione (285)

C₁₄H₉NO₃ (239.23 u)*



100 mg (0.371 mmol) **193** wurden entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift F* umgesetzt und 85 mg (0.355 mmol, 96%) des Chinons **285** erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 8.44 (d, 1 H, J = 8.7 Hz, 4-CH), 8.29 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, 9-CH), 8.23 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, 6-CH), 7.78 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 7.08 (d, 1 H, J = 8.7 Hz, 3-CH), 4.16 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	δ = 182.8, 182.3, 167.7, 148.5, 138, 134.6, 134.5, 133.6, 132.8, 127.7, 127.2, 126.1, 117.1, 54.5.
MS (EI-MS, 120°C)	m/z = 240 (87%), 239 (100%), 238 (90%), 210 (95%), 209 (91%), 181 (37%), 153 (95%), 126 (52%).
Elementaranalyse	berechnet: C 70.29, H 3.79, N 5.86 gefunden: C 69.90, H 4.17, N 5.80
IR (ATR, cm⁻¹)	2922, 2854, 1683, 1660, 1591, 1492, 1328, 1284, 1302, 984, 718.
UV-VIS	Absorption: 333 nm, Keine Fluoreszenz messbar
Schmelzpunkt	204-205 °C

6.3.2.32 Benzo[*g*]quinoline-2,5,10-trione (254)C₁₃H₇NO₃ (225.20 u)*

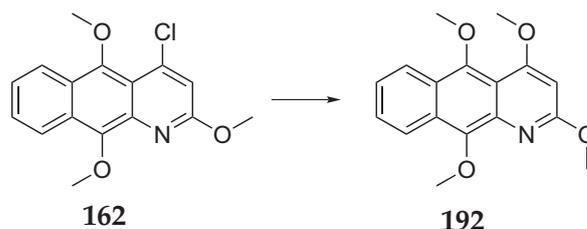
Entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift H* wurden 60 mg (0.235 mmol) **228** mit CAN zu 35 mg (0.155 mmol, 66%) Chinon **254** umgesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 9.50 (s, 1 H, 1-NH), 8.20 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz, 9-CH), 8.16 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz, 6-CH), 8.10 (d, 1 H, *J* = 9.6 Hz, 4-CH), 7.81 (dd, 1 H, *J* = 7.5 Hz, 7-CH oder 8-CH), 7.75 (dd, 1 H, *J* = 7.5 Hz, 7-CH oder 8-CH), 6.86 (d, 1 H, *J* = 9.6 Hz, 3-CH).

MS (EI-MS, 150°C) *m/z* = 225 (100%), 197 (30%), 170 (18%), 169 (27%), 114 (14%), 76 (10%).

IR (ATR, cm⁻¹) 3040, 2920, 1669, 1644, 1582, 1473, 1413, 1333, 1299, 1250, 985, 725.

Schmelzpunkt >250 °C

6.3.2.33 2,4,5,10-Tetramethoxybenzo[*g*]quinoline (192)C₁₇H₁₇NO₄ (299.32 u)*

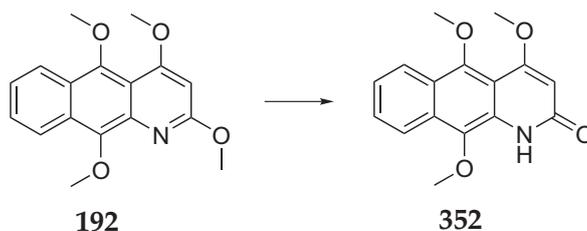
In der Mikrowelle wurde ein Gemisch von 415 mg (1.35 mmol) **162** mit 1.1 g Natriummethanolat und 4 mL Methanol für 1 Minute auf 100-150 °C erhitzt. Dabei bildete sich aus der anfangs gelb fluoreszierenden Mischung eine blau fluoreszierende. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden 400 mg (1.34 mmol, 99%) des Tetramethoxyprodukts erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.26 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, 9-CH oder 6-CH), 8.21 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz, 6-CH oder 9-CH), 7.44 und 7.38 (2m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 6.15 (s, 1 H, 4-CH), 4.18 (s, 3 H, -OCH₃), 4.06 (s, 3 H, -OCH₃), 3.99 (s, 3 H, -OCH₃), 3.90 (s, 3 H, -OCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃)	δ = 165.3, 162.3, 148.8, 146.0, 136.9, 128.2, 126.6, 124.9, 124.7, 122.9, 122.3, 112.8, 91.2, 63.6, 61.8, 56.2, 53.4.
MS (GC-MS)	m/z = 300 (8%), 299 (44%), 285 (18%), 284 (100%), 270 (6%), 255 (5%), 241 (6%), 240 (6%), 227 (8%), 134 (5%).
Elementaranalyse	berechnet: C 68.21, H 5.72, N 4.68 gefunden: C 68.00, H 5.75, N 4.73
IR (ATR, cm⁻¹)	2983, 2938, 2849, 1608, 1568, 1537, 1446, 1368, 1358, 1345, 1212, 1173, 1056, 1008, 969, 822, 770.
Schmelzpunkt	143-144 °C

6.3.2.34 4,5,10-Trimethoxybenzo[g]quinolin-2-one (352)

C₁₆H₁₅NO₄ (285.29 u)*

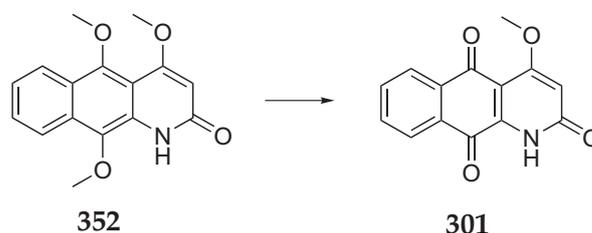


Demethylierung von 300 mg (1.00 mmol) **192** mit TMS-I nach *allg. Arbeitsvorschrift G* ergab 220 mg (0.77 mmol, 77%) **352** in Form eines gelben Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 8.94 (s, 1 H, 1-NH), 8.19 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, 9-CH), 7.97 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, 6-CH), 7.53 und 7.39 (2m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 5.90 (s, 1 H, 3-CH), 3.99 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.92 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.92 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	δ = 165.6, 150.9, 135.9, 128.4, 128.3, 128.0, 124.8, 124.7, 123.8, 120.9, 109.0, 96.9, 96.8, 63.9, 62.0, 56.6.
MS (EI-MS, 100°C)	m/z = 286 (11%), 285 (55%), 271 (20%), 270 (100%), 97 (11%), 95 (10%), 83 (13%).
Elementaranalyse	berechnet: C 67.36, H 5.30, N 4.91 gefunden: C 67.35, H 5.28, N 5.02
IR (ATR, cm⁻¹)	3145, 3020, 2981, 2943, 2852, 1638, 1618, 1443, 1368, 1230, 1062, 979, 857, 823, 774.
Schmelzpunkt	228-229 °C

6.3.2.35 4-Methoxybenzo[*g*]quinoline-2,5,10-trione (301)

C₁₄H₉NO₄ (255.23 u)*

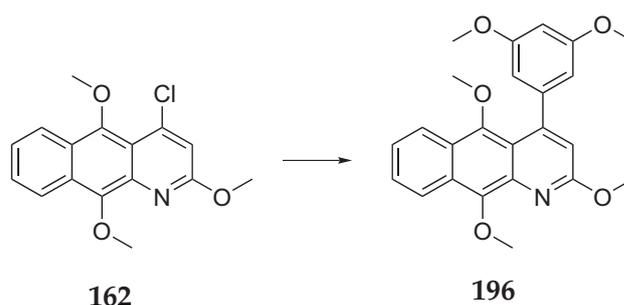


Entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift H* wurden 100 mg (0.392 mmol) **352** mit CAN zu 60 mg (0.235 mmol, 60%) Chinon **301** umgesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 9.44 (s, 1 H, 1-NH), 8.18 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz, 9-CH oder 6-CH), 8.11 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.5 Hz, 6-CH oder 9-CH), 7.80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz, 7-CH oder 8-CH), 7.71 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz, 7-CH oder 8-CH), 6.12 (s, 1 H, 3-CH), 3.93 (s, 3 H, -OCH ₃).
MS (EI-MS, 130°C)	<i>m/z</i> = 256 (22%), 255 (100%), 226 (23%), 225 (21%), 210 (20%), 199 (19%), 198 (18%), 153 (27%).
IR (ATR, cm⁻¹)	3014, 2924, 1634, 1598, 1579, 1444, 1396, 1287, 1225, 1165, 1006, 917, 903, 823, 797, 726.
Schmelzpunkt	>250 °C

6.3.2.36 2,5,10-Trimethoxy-4-(3,5-dimethoxyphenyl)benzo[*g*]quinoline (196)

C₂₄H₂₃NO₅ (405.44 u)*



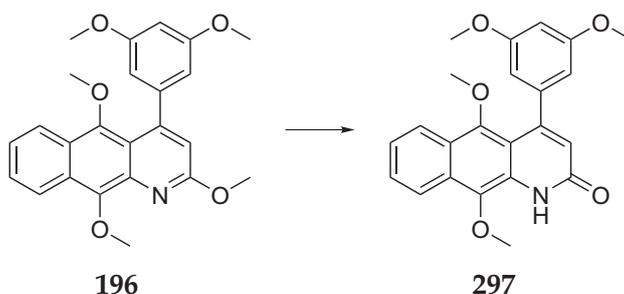
Der *allg. Arbeitsvorschrift I* folgend wurden 800 mg (2.64 mmol) **162** mit der entsprechenden Grignardverbindung umgesetzt und dabei 950 mg (2.35 mmol, 89%) **196** als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 8.32 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.6 Hz, 9-CH), 8.09 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.6 Hz, 6-CH), 7.46 und 7.37 (2m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 6.70 (s, 1 H, 3-CH), 6.55 (d, 2 H, <i>J</i> = 2.3 Hz, Ph), 6.47 (t, 1 H, <i>J</i> = 2.3 Hz, Ph), 4.25 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.11 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.74 (s, 6 H, -OCH ₃), 3.27 (s, 3 H, -OCH ₃).
---	--

¹³C-NMR (CDCl₃)	δ = 159.4, 158.7, 149.1, 148.4, 145.3, 142.3, 135.5, 127.1, 125.4, 123.9, 123.6, 121.9, 121.5, 115.6, 114.9, 106, 98.4, 62.2, 61.1, 54.4, 54.4, 52.5.
MS (EI-MS, 160°C)	m/z = 406 (27%), 405 (92%), 391 (28%), 390 (100%), 360 (13%), 359 (14%), 358 (34%), 344 (11%), 274 (14%), 186 (15%).
Elementaranalyse	berechnet: C 71.10, H 5.72, N 3.45 gefunden: C 71.07, H 5.56, N 3.48
IR (ATR, cm⁻¹)	3072, 3003, 2938, 2839, 1595, 1585, 1447, 1358, 1273, 1203, 1150, 1074, 1061, 1016, 1009, 973, 856, 834, 771.
Schmelzpunkt	162-163 °C

6.3.2.37 5,10-Dimethoxy-4-(3,5-dimethoxyphenyl)benzo[g]quinolin-2-one (297)

C₂₃H₂₁NO₅ (391.42 u)*

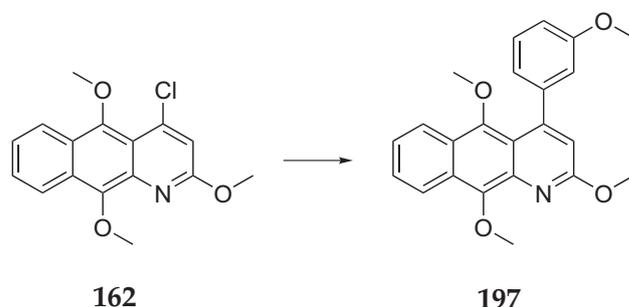


Demethylierung von 400 mg (0.99 mmol) **196** mit TMS-I nach *allg. Arbeitsvorschrift G* ergab 340 mg (0.87 mmol, 88%) **297** in Form eines gelben Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 9.35 (s, 1 H, 1-NH), 8.04 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, 9-CH oder 6-CH), 8.01 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, 6-CH oder 9-CH), 7.53 und 7.36 (2m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 6.54 (s, 1 H, 3-CH), 6.53 (d, 1 H, J = 2.2 Hz, Ph), 6.48 (d, 2 H, J = 2.2 Hz, Ph), 3.98 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.76 (2s, 6 H, -OCH ₃), 3.28 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	δ = 161.5, 159.9, 159.8, 151.5, 151.5, 141.9, 136.0, 128.4, 128.2, 124.8, 124.5, 123.8, 121.0, 112.5, 106.6, 106.5, 99.9, 63.7, 62.1, 55.5, 55.4.
MS (EI-MS, 180°C)	m/z = 392 (26%), 391 (100%), 377 (15%), 376 (78%), 345 (22%), 344 (73%), 330 (21%), 179 (6%).
Elementaranalyse	berechnet: C 70.58, H 5.41, N 3.58 gefunden: C 70.31, H 5.48, N 3.92
IR (ATR, cm⁻¹)	3197, 3062, 2967, 2935, 2839, 1657, 1598, 1367, 1310, 1150, 1076, 985, 846, 772, 738.
Schmelzpunkt	231-232 °C

6.3.2.38 2,5,10-Trimethoxy-4-(3-methoxyphenyl)benzo[g]quinoline (197)

C₂₃H₂₁NO₄ (375.42 u)*



Der allg. Arbeitsvorschrift I folgend wurden 780 mg (2.57 mmol) **162** mit der entsprechenden Grignardverbindung umgesetzt und dabei 800 mg (2,13 mmol, 83%) **197** als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.32 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, 9-CH), 8.08 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, 6-CH), 7.46 und 7.37 (2m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 7.28 (dd, 1 H, J = 7.9 Hz, Ph), 6.99 (d, 1 H, J = 7.7 Hz, Ph), 6.95 (m, 1 H, Ph), 6.90 (dd, 1 H, J = 2.5 Hz, J = 8.2 Hz, Ph), 6.70 (s, 1 H, 3-CH), 4.25 (s, 3 H, -OCH₃), 4.11 (s, 3 H, -OCH₃), 3.77 (s, 3 H, -OCH₃), 3.20 (s, 3 H, -OCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 160.4, 158.6, 150.1, 149.4, 146.4, 142.7, 136.6, 128.2, 128.1, 126.5, 125.0, 124.7, 122.9, 122.5, 121.3, 116.6, 116.2, 114.5, 112.9, 63.0, 62.1, 55.4, 53.5.

MS (GC-MS) m/z = 376 (14%), 375 (55%), 361 (25%), 360 (100%), 346 (6%), 344 (7%), 330 (11%), 329 (5%), 328 (15%), 314 (6%), 172 (10%), 94 (5%).

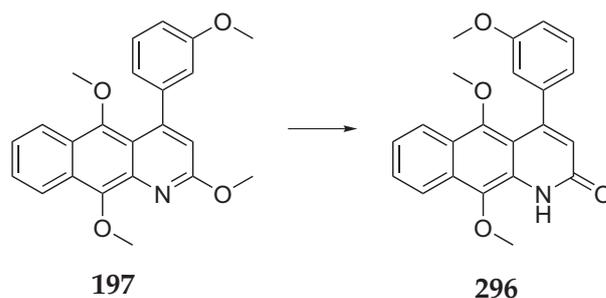
Elementaranalyse berechnet: C 73.58, H 5.64, N 3.73
 gefunden: C 73.67, H 5.82, N 3.81

IR (ATR, cm⁻¹) 3070, 2989, 2941, 2836, 1596, 1571, 1445, 1367, 1354, 1228, 1282, 1162, 1067, 1049, 1005, 975, 865, 775, 759.

Schmelzpunkt 134-135 °C

6.3.2.39 5,10-Dimethoxy-4-(3-methoxyphenyl)benzo[g]quinolin-2-one (296)

C₂₂H₁₉NO₄ (361.39 u)*

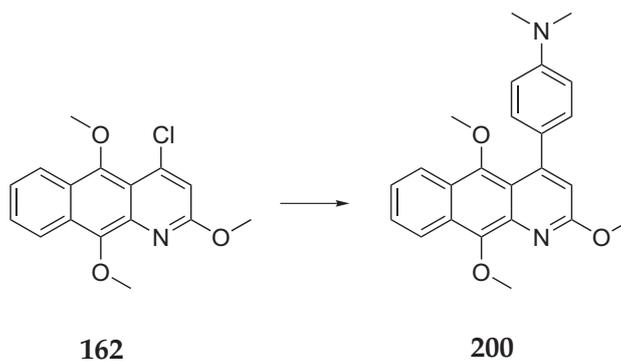


Demethylierung von 400 mg (1.07 mmol) **197** mit TMS-I nach *allg. Arbeitsvorschrift G* ergab 320 mg (0.87 mmol, 83%) **296** in Form eines gelben Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 9.42$ (s, 1 H, 1-NH), 8.03 (t, 2 H, $J = 8.8$ Hz, 6-CH und 9-CH), 7.53 und 7.36 (2m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 7.29 (t, 1 H, $J = 8.0$ Hz, Ph), 6.98 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz, Ph), 6.93 (m, 1 H, Ph), 6.91 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz, Ph), 6.47 (s, 1 H, 3-CH), 3.99 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.78 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.20 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 161.5, 158.8, 151.5, 151.4, 141.2, 136.1, 128.5, 128.4, 128.2, 124.8, 124.5, 124.0, 123.9, 123.8, 121.1, 120.7, 114, 113.5, 112.5, 63.5, 62.1, 55.4.$
MS (EI-MS, 180°C)	$m/z = 362$ (24%), 361 (87%), 347 (28%), 346 (100%), 330 (11%), 315 (14%), 314 (39%), 300 (18%).
Elementaranalyse	berechnet: C 73.12, H 5.30, N 3.88 gefunden: C 73.08, H 5.45, N 4.07
IR (ATR, cm⁻¹)	3211, 3060, 2988, 2939, 2838, 1655, 1619, 1596, 1444, 1367, 1212, 1066, 981, 875, 787, 773, 761, 666.
Schmelzpunkt	237-238 °C

6.3.2.40 4-(2,5,10-Trimethoxybenzo[g]quinolin-4-yl)-N,N-dimethylbenzenamine (**200**)

C₂₄H₂₄N₂O₃ (388.46 u)*



Der *allg. Arbeitsvorschrift I* folgend wurden 640 mg (2.11 mmol) **162** mit der entsprechenden Grignardverbindung umgesetzt und dabei 650 mg (1.68 mmol, 80%) **200** als gelber Feststoff erhalten.

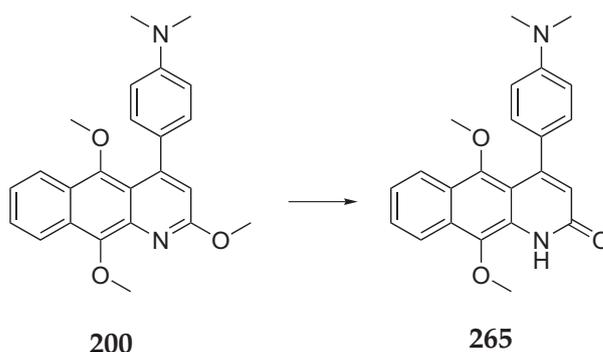
¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 8.32$ (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 9-CH), 8.14 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 6-CH), 7.46 (m, 1 H, 7-CH oder 8-CH), 7.36 (m, 3 H, Ph und 7-CH oder 8-CH), 6.74 (b, 2 H, Ph (durch NMe ₂ verbreitert)), 6.69 (s, 1 H, 3-CH), 4.25 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.11 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.17 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.98 (s, 6 H, -NCH ₃).
---	--

6 Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 159.6, 149.6, 148.9, 148.4, 145.3, 135.9, 135.8, 128.9, 126.9, 125.3, 123.8, 123.6, 121.8, 121.4, 115.8, 114.7, 110.1, 61.6, 61.0, 52.4, 39.6.$
MS (GC-MS)	$m/z = 389$ (23%), 388 (86%), 374 (26%), 373 (100%), 359 (23%), 358 (67%), 357 (38%), 343 (11%), 341 (14%), 207 (38%), 186 (44%), 164 (16%), 73 (11%).
Elementaranalyse	berechnet: C 74.21, H 6.23, N 7.21 gefunden: C 74.18, H 6.33, N 7.17
IR (ATR, cm^{-1})	2983, 2929, 2801, 1610, 1593, 1519, 1446, 1364, 1351, 1306, 1215, 1195, 1062, 1010, 971, 860, 819, 774.
Schmelzpunkt	196-197 °C

6.3.2.41 4-(4-(Dimethylamino)phenyl)-5,10-dimethoxybenzo[g]quinolin-2-one (265)

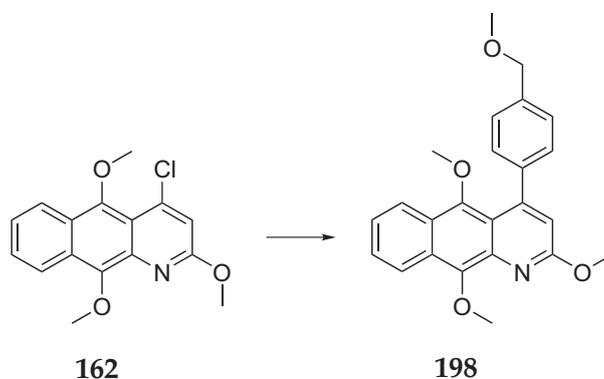
$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (374.43 u)*



Demethylierung von 118 mg (0.304 mmol) **200** mit TMS-I nach *allg. Arbeitsvorschrift G* ergab 90 mg (0.24 mmol, 79%) **265** in Form eines gelben Feststoffes.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 9.03$ (s, 1 H, 1-NH), 8.09 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 9-CH), 8.00 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz, 6-CH), 7.52 (m, 1 H, 7-CH oder 8-CH), 7.35 (m, 3 H, Ph und 7-CH oder 8-CH), 6.73 (m, 2 H, Ph), 6.43 (s, 1 H, 3-CH), 3.97 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.17 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 2.99 (s, 6 H, $-\text{NCH}_3$).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 161.7, 151.9, 151.5, 150.5, 135.9, 129.6, 128.7, 128.1, 128.1, 127.3, 124.6, 124.5, 123.8, 123.5, 120.9, 112.5, 111.0, 63.1, 62.0, 40.5.$
MS (EI-MS, 170 °C)	$m/z = 375$ (28%), 374 (100%), 360 (19%), 359 (60%), 345 (28%), 343 (43%), 328 (15%), 327 (16%), 179 (21%), 179 (19%).
Elementaranalyse	berechnet: C 73.78, H 5.92, N 7.48 gefunden: C 73.85, H 6.13, N 7.57
IR (ATR, cm^{-1})	3198, 3092, 2954, 2932, 2845, 1646, 1607, 1515, 1438, 1366, 1319, 1193, 1125, 1066, 969, 873, 817, 768, 702.
Schmelzpunkt	255-256 °C

6.3.2.42 2,5,10-Trimethoxy-4-(4-(methoxymethyl)phenyl)benzo[g]quinoline (198)

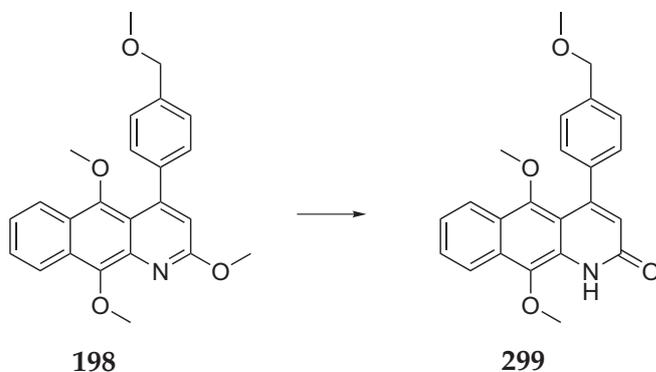
C₂₄H₂₃NO₄ (389.44 u)*

Der allg. Arbeitsvorschrift I folgend wurden 800 mg (2.6 mmol) **162** mit der entsprechenden Grignardverbindung umgesetzt und dabei 750 mg (1.93 mmol, 75%) **198** als gelber Feststoff erhalten.

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ = 8.32 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, 9-CH), 8.07 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, 6-CH), 7.45 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 7.40 (d, 2 H, J = 7.4 Hz, Ph), 7.34 (d, 2 H, J = 7.4 Hz, Ph), 6.68 (s, 1 H, 3-CH), 4.49 (s, 2 H, CH ₂), 4.25 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.11 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.39 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.13 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ = 160.5, 150.1, 149.3, 146.5, 140.6, 137.5, 136.6, 128.8, 128.2, 126.6, 126.5, 125.1, 124.7, 122.8, 122.6, 116.6, 116.3, 74.6, 62.8, 62.1, 58.3, 53.5.
MS (GC-MS)	m/z = 390 (12%), 389 (45%), 375 (20%), 374 (77%), 328 (16%), 281 (16%), 209 (13%), 208 (21%), 207 (100%), 191 (11%), 96 (12%).
Elementaranalyse	berechnet: C 74.02, H 5.95, N 3.60 gefunden: C 73.96, H 5.94, N 3.68
IR (ATR, cm ⁻¹)	2983, 2936, 2844, 1597, 1567, 1443, 1366, 1351, 1339, 1306, 1213, 1203, 1062, 1052, 1000, 972, 915, 772.
Schmelzpunkt	108-109 °C

6.3.2.43 5,10-Dimethoxy-4-(4-(methoxymethyl)phenyl)benzo[*g*]quinolin-2-one (299)

$C_{23}H_{21}NO_4$ (375.42 u)*



Demethylierung von 350 mg (0.90 mmol) **198** mit TMS-I nach *allg. Arbeitsvorschrift G* ergab 180 mg (0.50 mmol, 56%) **296** in Form eines gelben Feststoffes.

1H -NMR (CDCl₃) δ = 9.50 (s, 1 H, 1-NH), 8.04 (m, 2 H, 9-CH und 6-CH), 7.52 (m, 1 H, 7-CH oder 8-CH), 7.38 (m, 5H, Ph und 7-CH oder 8-CH), 6.45 (s, 1 H, 3-CH), 4.49 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H, -OCH₃), 3.39 (s, 3 H, -OCH₃), 3.13 (s, 3 H, -OCH₃).

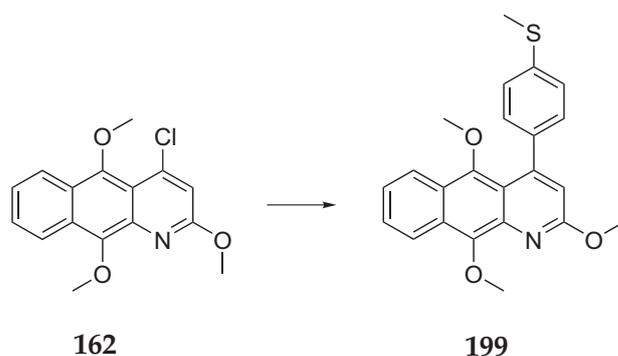
^{13}C -NMR (CDCl₃) δ = 161.6, 151.3, 139.5, 139.3, 138.1, 136.2, 128.8, 128.3, 128.2, 127.8, 126.8, 124.8, 124.5, 123.6, 121.1, 112.4, 112.3, 74.5, 63.3, 58.3, 31.0.

MS (EI-MS, 200°C) m/z = 376 (24%), 375 (89%), 361 (21%), 360 (83%), 344 (32%), 315 (25%), 314 (100%).

IR (ATR, cm⁻¹) 3204, 2986, 2930, 2843, 1653, 1619, 1367, 1318, 1067, 979, 837, 766.

6.3.2.44 2,5,10-Trimethoxy-4-(4-(methylthio)phenyl)benzo[*g*]quinoline (199)

$C_{23}H_{21}NO_3S$ (391.48 u)*

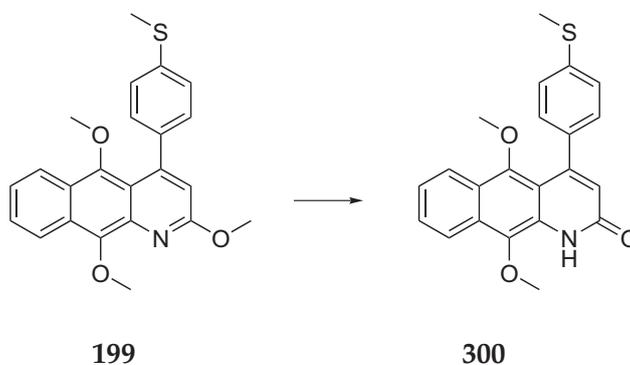


Der *allg. Arbeitsvorschrift I* folgend wurden 1.4 g (4.6 mmol) **162** mit der entsprechenden Grignardverbindung umgesetzt und dabei 1.4 g (3.6 mmol, 78%) **199** als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 8.31$ (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 9-CH), 8.08 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, 6-CH), 7.45 und 7.38 (2m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 7.33 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz, Ph), 7.23 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz, Ph), 6.66 (s, 1 H, 3-CH), 4.24 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.09 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.15 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.47 (s, 3 H, -SCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 159.4, 148.6, 148.2, 145.4, 136.9, 136.8, 135.6, 128.2, 127.1, 126.1, 126.0, 125.4, 124, 123.6, 121.7, 121.5, 115.2, 61.7, 61.1, 52.4, 14.7.$
MS (GC-MS)	$m/z = 392$ (17%), 391 (64%), 378 (8%), 377 (25%), 376 (100%), 362 (8%), 361 (12%), 360 (14%), 314 (7%).
Elementaranalyse	berechnet: C 70.56, H 5.41, N 3.58 gefunden: C 70.43, H 5.46, N 3.40
IR (ATR, cm⁻¹)	2982, 2920, 2838, 1603, 1591, 1569, 1476, 1442, 1366, 1351, 1339, 1306, 1213, 1100, 1058, 1051, 998, 969, 804, 772.
Schmelzpunkt	152-153 °C

6.3.2.45 5,10-Dimethoxy-4-(4-(methylthio)phenyl)benzo[g]quinolin-2-one (**300**)

C₂₂H₁₉NO₃S (377.46 u)*



Demethylierung von 400 mg (1.02 mmol) **199** mit TMS-I nach *allg. Arbeitsvorschrift G* ergab 320 mg (0.85 mmol, 83%) **300** in Form eines gelben Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 9.46$ (s, 1 H, 1-NH), 8.03 (m, 2 H, 6-CH und 9-CH), 7.53 (m, 1 H, 7-CH oder 8-CH), 7.38 (m, 3 H, Ph und 7-CH oder 8-CH), 7.24 (m, 2 H, Ph), 6.44 (s, 1 H, 3-CH), 3.98 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.17 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.49 (s, 3 H, -SCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 161.6, 151.3, 151.0, 138.8, 136.4, 136.2, 128.8, 128.4, 128.3, 127.2, 125.1, 124.9, 124.5, 124.2, 123.7, 121.1, 112.3, 63.3, 62.1, 15.6.$
MS (EI-MS, 220 °C)	$m/z = 378$ (25%), 377 (92%), 363 (27%), 362 (100%), 347 (22%), 346 (17%), 330 (14%), 300 (26%), 180 (18%).

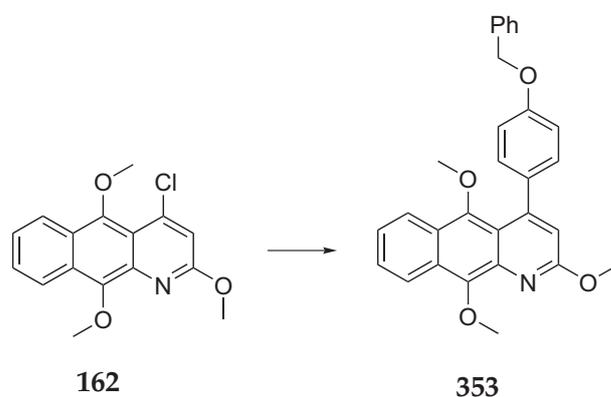
6 Experimenteller Teil

Elementaranalyse berechnet: C 70.00, H 5.07, N 3.71
gefunden: C 70.00, H 5.13, N 3.66

IR (ATR, cm^{-1}) 3140, 3090, 2988, 2954, 2845, 1650, 1617, 1593, 1435, 1366, 1319, 1063, 957, 873, 819, 770, 706.

6.3.2.46 4-(4-(Benzyloxy)phenyl)-2,5,10-trimethoxybenzo[g]quinoline (353)

$\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (451.51 u)*



Der *allg. Arbeitsvorschrift I* folgend wurden 1.0 g (3.3 mmol) **162** mit der entsprechenden Grignardverbindung umgesetzt und dabei 1.2 g (2.7 mmol, 82%) **353** als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 8.32 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, 9-CH), 8.10 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, 6-CH), 7.36 (m, 9H, beide Ph und 7-CH und 8-CH), 6.98 (d, 2 H, J = 7.7 Hz, Ph), 6.68 (s, 1 H, 3-CH), 5.08 (s, 2 H, Ph- CH_2OR), 4.25 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 4.10 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.14 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ = 160.5, 158.4, 150.0, 149.3, 146.5, 137.0, 136.8, 133.8, 130.1, 128.7, 128.1, 127.6, 126.5, 125.0, 124.7, 122.8, 122.5, 116.7, 116.2, 115.2, 113.7, 70.1, 62.7, 62.1, 53.5.

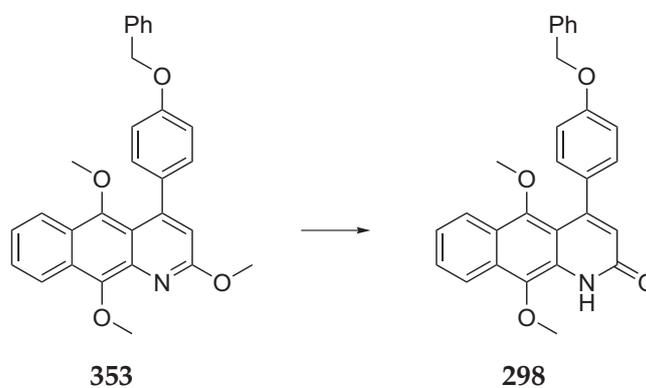
MS (EI-MS, 170°C) m/z = 452 (32%), 451 (100%), 436 (21%), 435 (62%), 345 (35%), 330 (19%), 302 (14%).

Elementaranalyse berechnet: C 77.14, H 5.58, N 3.10
gefunden: C 77.18, H 5.64, N 3.11

IR (ATR, cm^{-1}) 2943, 2925, 1606, 1595, 1569, 1506, 1445, 1364, 1305, 1277, 1239, 1176, 1065, 1032, 1000, 970, 828, 773, 739, 697.

Schmelzpunkt 141-142 $^\circ\text{C}$

6.3.2.47 4-(4-(Benzyloxy)phenyl)-5,10-dimethoxybenzo[g]quinolin-2-one (298)

C₂₈H₂₃NO₄ (437.49 u)*

Demethylierung von 500 mg (1.11 mmol) **353** mit TMS-I nach *allg. Arbeitsvorschrift G* ergab 410 mg (0.94 mmol, 85%) **298** in Form eines gelben Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 9.39 (s, 1 H, 1-NH), 8.05 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz, 6-CH oder 9-CH), 8.01 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz, 6-CH oder 9-CH), 7.54 (m, 1 H, 7-CH oder 8-CH), 7.34 (m, 8H, beide Ph und 7-CH oder 8-CH), 6.98 (d, 2 H, *J* = 8.7 Hz Ph), 6.44 (s, 1 H, 3-CH), 5.08 (s, 2 H, Ph-CH₂OR), 3.97 (s, 3 H, -OCH₃), 3.14 (s, 3 H, -OCH₃).

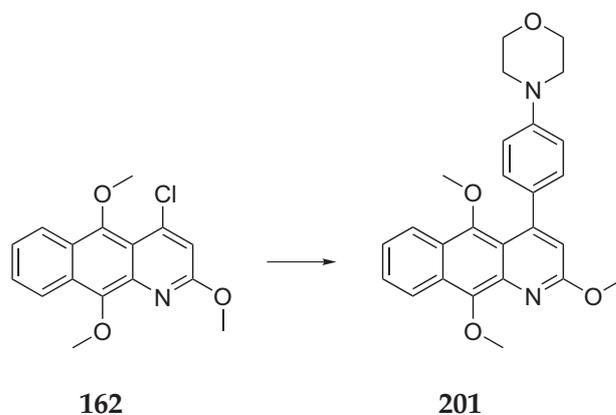
¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 161.6, 158.8, 151.4, 151.3, 136.9, 136.2, 132.4, 129.7, 128.7, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.6, 124.8, 124.5, 124.1, 123.7, 121.0, 113.8, 112.5, 70.2, 63.2, 62.1.

MS (EI-MS, 220°C) *m/z* = 438 (30%), 437 (100%), 423 (14%), 422 (40%), 331 (17%), 330 (15%).

Elementaranalyse berechnet: C 76.87, H 5.30, N 3.20
 gefunden: C 76.80, H 5.36, N 3.24

IR (ATR, cm⁻¹) 2957, 2929, 1645, 1616, 1602, 1440, 1367, 1230, 1176, 1071, 968, 829, 768, 695.

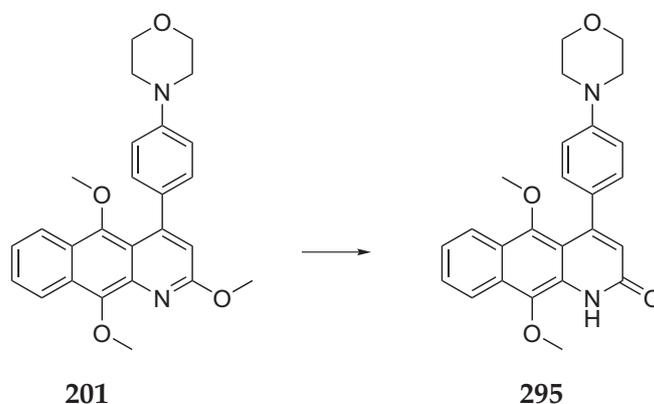
6.3.2.48 2,5,10-Trimethoxy-4-(4-morpholinophenyl)benzo[g]quinoline (201)

C₂₆H₂₆N₂O₄ (430.50 u)*

Der *allg. Arbeitsvorschrift I* folgend wurden 1.0 g (3.3 mmol) **162** mit der entsprechenden Grignardverbindung umgesetzt und dabei 1.3 g (3.02 mmol, 92%) **201** als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 8.32 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, 9-CH), 8.11 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, 6-CH), 7.43 (m, 4H, 7-CH und 8-CH sowie Ph), 6.91 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, Ph), 6.68 (s, 1 H, 3-CH), 4.25 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.10 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.84 (m, 4H, CH ₂), 3.19 (m, 4H, CH ₂), 3.16 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	δ = 160.6, 150.2, 149.4, 146.4, 136.9, 132.5, 129.9, 128.0, 127.3, 126.4, 125.0, 124.6, 122.8, 122.5, 116.7, 116, 114.1, 66.9, 62.7, 62.1, 53.5, 49.2.
MS (EI-MS, 170°C)	m/z = 431 (34%), 430 (100%), 416 (26%), 415 (87%), 401 (14%), 400 (24%), 342 (19%), 341 (25%), 325 (17%), 324 (60%).
Elementaranalyse	berechnet: C 72.54, H 6.09, N 6.51 gefunden: C 72.57, H 6.14, N 6.73
IR (ATR, cm⁻¹)	2958, 2847, 1598, 1505, 1443, 1365, 1353, 1309, 1257, 1228, 1215, 1117, 1067, 922, 828, 770.
Schmelzpunkt	191-192 °C

6.3.2.49 5,10-Dimethoxy-4-(4-morpholinophenyl)benzo[g]quinolin-2-one (295)

C₂₅H₂₄N₂O₄ (416.47 u)*

Demethylierung von 500 mg (1.16 mmol) **201** mit TMS-I nach *allg. Arbeitsvorschrift G* ergab 450 mg (1.08 mmol, 93%) **295** in Form eines gelben Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 9.26 (s, 1 H, 1-NH), 8.06 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz, 9-CH), 8.00 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz, 6-CH), 7.52 (m, 1 H, 7-CH oder 8-CH), 7.42 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, Ph), 7.35 (m, 2 H, 7-CH oder 8-CH), 6.91 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, Ph), 6.44 (s, 1 H, 3-CH), 3.97 (s, 3 H, -OCH₃), 3.85 (m, 4 H, CH₂), 3.20 (m, 4 H, CH₂), 3.16 (s, 3 H, -OCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 161.7, 151.4, 151.3, 136.0, 131, 129.5, 128.6, 128.2, 128.1, 127.3, 124.7, 124.5, 124.1, 123.7, 121.0, 114.1, 112.4, 66.9, 63.2, 62.0, 49.0.

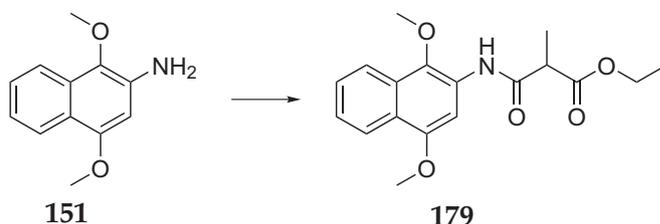
MS (EI-MS, 220°C) *m/z* = 417 (31%), 416 (100%), 402 (17%), 401 (60%), 387 (13%), 386 (40%), 328 (17%), 327 (17%).

Elementaranalyse berechnet: C 72.10, H 5.81, N 6.73
 gefunden: C 72.08, H 6.08, N 7.07

IR (ATR, cm⁻¹) 2960, 2852, 1645, 1605, 1505, 1440, 1365, 1258, 1228, 1121, 1067, 923, 814, 772.

6.3.3 3,4-Dimethylbenzochinoline

6.3.3.1 Ethyl 2-(1,4-dimethoxynaphthalen-3-ylcarbamoyl)propanoate (179)

C₁₈H₂₁NO₅ (331.36 u)*

1.8 g (7.7 mmol) der Nitroverbindung **151** wurden unter Wasserstoff mit Pd/C in Ethanol reduziert und nach Entfernen des Lösungsmittels mit 7 mL Methylmalonsäurediethylester (5 eq) versetzt. Die Mischung wurde unter Stickstoff sechs Stunden auf 140 °C erhitzt. Anschließend wurde der überschüssige Methylmalonester abgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel mit Methylenechlorid als Eluens wurden 2.0 g (6.0 mmol, 78%) des gewünschten Produkts erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 9.25 (s, 1 H, 2-NH), 8.20 (d, 1 H, J = 8.4 Hz, 5-CH), 8.02 (s, 1 H, 3-CH), 7.96 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, 8-CH), 7.40 (ddd, 1 H, J = 1.1 Hz, J = 6.9 Hz, J = 8.1 Hz, 7-CH), 7.52 (ddd, 1 H, J = 1.1 Hz, J = 6.9 Hz, J = 8.2 Hz, 6-CH), 4.28 (q, 2 H, J = 7.1 Hz, CH₂-CH₃), 4.00 (s, 3 H, -OCH₃), 3.91 (s, 3 H, -OCH₃), 3.55 (q, 1 H, J = 7.3 Hz, CH-Me), 1.60 (d, 3 H, J = 7.3 Hz, CH-CH₃), 1.33 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 172.9, 167.6, 152.6, 137.1, 128.0, 127.2, 124.6, 123.4, 122.8, 121.2, 114.7, 98.4, 61.8, 61.6, 55.6, 47.8, 14.8, 13.7.

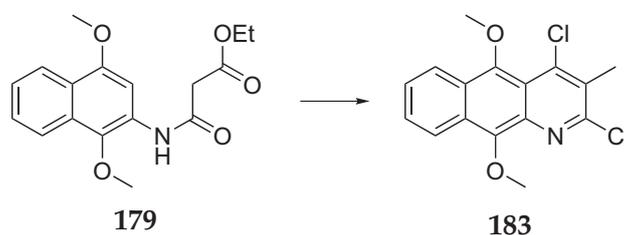
MS (GC-MS) m/z = 332 (6%), 331 (28%), 316 (20%), 214 (10%), 189 (13%), 188 (100%).

Elementaranalyse berechnet: C 65.24, H 6.39, N 4.23
gefunden: C 65.24, H 6.67, N 4.11

IR (ATR, cm⁻¹) 3196, 3036, 2982, 2936, 1740, 1652, 1547, 1370, 1216, 1200, 1098, 1040, 780.

Schmelzpunkt 112-113 °C

6.3.3.2 2,4-Dichloro-5,10-dimethoxy-3-methylbenzo[g]quinoline (183)

C₁₆H₁₃Cl₂NO₂ (322.19 u)*

0.47 g (1.42 mmol) des Malonesteramids wurden zu einer Lösung von 0.37 g Natriumhydroxid in 15 mL Wasser gegeben und bei 60 °C eine Stunde gerührt. Anschließend ließ man abkühlen und gab so lange konzentrierte Salzsäure zu, bis ein flockiger weißer Niederschlag entstand. Dieser Niederschlag wurde abfiltriert und aus Isopropanol umkristallisiert. Das Malonsäureamid wurde mit 15 mL Phosphoroxychlorid versetzt und 2.5 Stunden zu Rückfluss erhitzt. Dabei wurde die Lösung langsam rot und es entstand ein gelb fluoreszierendes Produkt (DC-Kontrolle). Nach Abkühlen wurde die Lösung auf Eiswasser gegeben und mit ges. Ammoniumhydroxidlösung (25%) neutralisiert, wobei mit einem Eisbad gekühlt wurde. Das erhaltene braune Rohprodukt wurde über Kieselgel mit Methylchlorid säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 210 mg (0.65 mmol, 46% über zwei Stufen) des Zyklisierungsprodukts als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.35 (m, 1 H, 9-CH), 8.27 (m, 1 H, 6-CH), 7.51 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 4.24 (s, 3 H, -OCH₃), 3.94 (s, 3 H, -OCH₃), 2.65 (s, 3 H, arom. CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 151.0, 148.6, 147.9, 140.3, 135.8, 129.2, 127.9, 127.2, 127.2, 127.1, 123.1, 123.0, 117.1, 64.0, 63.4, 17.7.

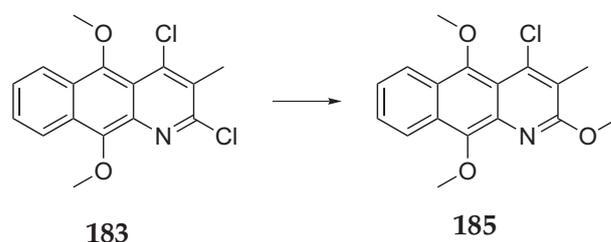
MS (GC-MS) *m/z* = 323 (20%), 321 (30%), 310 (11%), 309 (11%), 308 (66%), 307 (17%), 306 (100%), 279 (9%), 277 (13%), 164 (9%).

Elementaranalyse berechnet: C 59.65, H 4.07, N 4.35
 gefunden: C 59.67, H 4.48, N 4.36

IR (ATR, cm⁻¹) 2938, 2844, 1618, 1575, 1456, 1365, 1398, 1087, 960, 789, 780.

Schmelzpunkt 136-137 °C

6.3.3.3 4-Chloro-2,5,10-trimethoxy-3-methylbenzo[g]quinoline (185)

C₁₇H₁₆ClNO₃ (317.77 u)*

5.0 g (15.5 mmol) des 2,4-Dichloro-5,10-dimethoxy-3-methylbenzo[g]chinolins **183** wurden in 75 mL THF gelöst und mit einer Mischung von 2.5 g Natriummethanolat in 150 mL Methanol versetzt. Nach 3-tägigem Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum und Umkristallisation aus Methanol wurden 4.5 g (14.1 mmol, 92%) des Trimethoxyproduktes erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.35 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, 9-CH), 8.28 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, 6-CH), 7.47 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 4.25 (s, 3 H, -OCH₃), 4.13 (s, 3 H, -OCH₃), 3.95 (s, 3 H, -OCH₃), 2.45 (s, 3 H, arom. CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 159.4, 148.0, 146.5, 138.9, 134.9, 127.7, 126.5, 125.4, 125.3, 123.3, 122.9, 122.4, 116.0, 63.7, 61.7, 53.6, 13.1.

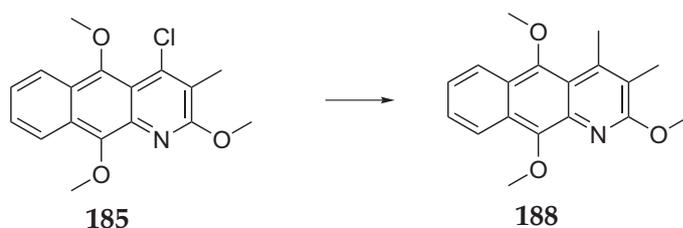
MS (GC-MS) m/z = 319 (17%), 318 (9%), 317 (48%), 304 (34%), 303 (19%), 302 (100%), 286 (11%), 273 (13%), 207 (10%).

Elementaranalyse berechnet: C 64.26, H 5.08, N 4.41
 gefunden: C 64.22, H 5.08, N 4.26

IR (ATR, cm⁻¹) 3080, 2967, 2931, 2832, 1602, 1444, 1365, 1352, 1275, 974, 744.

Schmelzpunkt 108-109 °C

6.3.3.4 2,5,10-Trimethoxy-3,4-dimethylbenzo[g]quinoline (188)

C₁₈H₁₉NO₃ (297.35 u)*

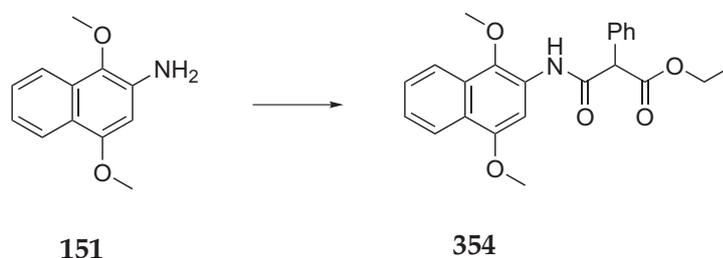
Der *allg. Arbeitsvorschrift I* folgend wurden 600 mg (1.89 mmol) **185** mit der entsprechenden Grignardverbindung umgesetzt und dabei 300 mg (1.01 mmol, 53%) **188** als gelber Feststoff

erhalten. Außerdem wurde in großem Umfang die Reduktion der 4-Chlorsubstituents anstatt der Kupplung beobachtet.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 8.27$ (d, 1 H, $J = 7.4$ Hz, 9-CH), 8.16 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz, 6-CH), 7.41 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 4.19 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.08 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.82 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.84 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.27 (s, 3 H, arom. CH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 159.9, 149.0, 146.2, 142.5, 135.1, 127.1, 125.7, 124.7, 124.5, 122.6, 122.5, 121.8, 118.9, 63.4, 61.9, 53.6, 17.5, 12.6.$
MS (GC-MS)	$m/z = 298$ (9%), 297 (43%), 283 (19%), 282 (100%), 267 (10%), 253 (10%), 252 (7%), 238 (9%), 224 (7%).
Elementaranalyse	berechnet: C 72.71, H 6.44, N 4.71 gefunden: C 72.84, H 6.45, N 4.76
IR (ATR, cm⁻¹)	2948, 2925, 2850, 1600, 1438, 1364, 1349, 1291, 1128, 1070, 1052, 973, 770, 710.
Schmelzpunkt	104-105 °C

6.3.4 3,4-Diphenylbenzochinoline

6.3.4.1 Ethyl 2-(1,4-dimethoxynaphthalen-3-ylcarbamoyl)-2-phenylacetate (354)

C₂₃H₂₃NO₅ (393.43 u)*

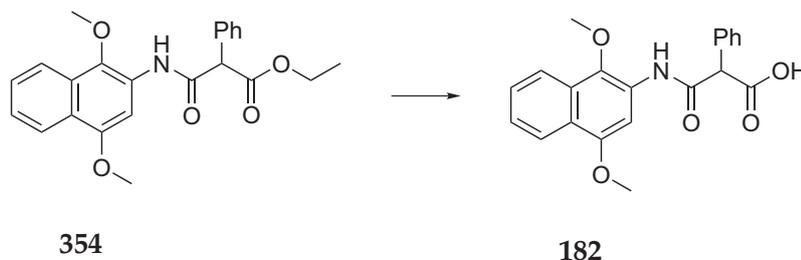
12.0 g (30.5 mmol) des Aminhydrochlorids wurden mit 33 mL Phenylmalonsäurediethylester versetzt. Die Mischung wurde unter Stickstoff fünf Stunden auf 140 °C erhitzt. Da es nicht gelang, den überschüssigen Malonester am Vakuum zu entfernen wurde die Mischung mit 5%-iger Natronlauge 3 Stunden auf 60 °C erhitzt. Dabei wurde hauptsächlich der überschüssige Malonester hydrolysiert, nicht aber **354**, welches als Öl (14.5 g) zurückblieb und später erstarrte.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 9.50 (s, 1 H, 2-NH), 8.21 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz, 5-CH), 8.07 (s, 1 H, 3-CH), 7.95 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, 8-CH), 7.59 (d, 1 H, *J* = 7.3 Hz, 6-CH oder 7-CH), 7.51 (dd, 1 H, *J* = 7.6 Hz, 7-CH oder 6-CH), 7.41 (m, 5 H, Ph), 4.80 (s, 1 H, CH-Ph), 4.29 (m, 2 H, CH₂-CH₃), 3.97 (m, 3 H, -OCH₃), 3.78 (s, 3 H, -OCH₃), 1.29 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 171.0, 168.6, 165.9, 152.4, 137.1, 134.1, 129.5, 128.7, 128.5, 127.7, 127.6, 127.1, 124.4, 123.3, 122.6, 121.0, 98.1, 61.3, 59.5, 55.4, 13.4.

MS (GC-MS) *m/z* = 394 (6%), 393 (24%), 378 (11%), 214 (11%), 189 (13%), 188 (100%), 102 (6%), 91 (9%), 90 (6%), 79 (5%).

6.3.4.2 2-(1,4-Dimethoxynaphthalen-3-ylcarbamoyl)-2-phenylacetic acid (182)

C₂₁H₁₉NO₅ (365.38 u)*

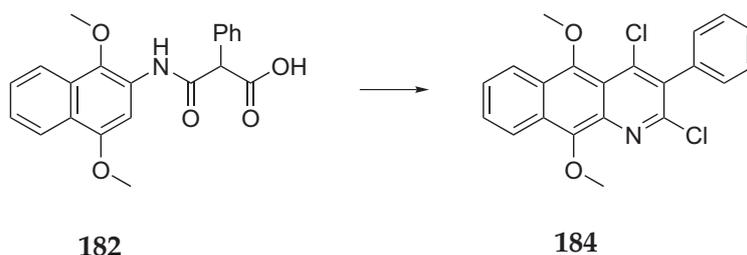
Das Rohprodukt **354** wurde mit einer Lösung von 8 g Natriumhydroxid in 320 mL Wasser 10 Stunden auf 60 °C erhitzt. Nach Abfiltrieren und Ansäuern des Filtrats mit konz. Salzsäure

fielen hellbraune Kristalle aus, die abfiltriert und anschließend aus iso-Propanol umkristallisiert wurden. Ausbeute 2,4 g (6.6 mmol, 22% über zwei Stufen).

¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 9.54 (s, 1 H, 2-NH), 8.02 (d, 1 H, J = 8.2 Hz, 5-CH), 7.90 (s, 1 H, 3-CH), 7.82 (d, 1 H, J = 8.4 Hz, 8-CH), 7.50 (m, 2 H, 6-CH und 7-CH), 7.40 (dd, 1 H, J = 7.6 Hz, Ph), 7.28 (m, 4H, Ph), 4.91 (s, 1 H, CH-Ph), 3.84 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.63 (s, 3 H, -OCH ₃).
MS (EI-MS, 150°C)	m/z = 322 (47%, M-(CO ₂)), 321 (98%), 306 (68%), 214 (11%), 189 (64%), 188 (100%), 161 (13%), 105 (12%), 102 (12%), 91 (74%).
Elementaranalyse	berechnet: C 69.03, H 5.24, N 3.83 gefunden: C 69.11, H 5.24, N 3.70
IR (ATR, cm⁻¹)	3277, 2848, 2708, 2503, 1707, 1626, 1607, 1376, 1268, 1214, 1094, 763.
Schmelzpunkt	135 °C

6.3.4.3 2,4-Dichloro-5,10-dimethoxy-3-phenylbenzo[g]quinoline (184)

C₂₁H₁₅Cl₂NO₂ (384.26 u)*



2.5 g (6.9 mmol) des Malonsäureamids **182** wurden mit 15 mL Phosphoroxychlorid versetzt und 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Dabei wurde die Lösung langsam braun und es entstand ein gelb fluoreszierendes Produkt (DC-Kontrolle). Nach Abühen wurde die Lösung auf Eiswasser gegeben und mit ges. Ammoniumhydroxidlösung (25%) neutralisiert, wobei mit einem Eisbad gekühlt wurde. Das erhaltene braune Rohprodukt wurde über Kieselgel mit Methylenchlorid säulenchromatographisch gereinigt.

Es wurden 1.5 g (3.9 mmol, 57%) des Zyklisierungsproduktes als gelber Feststoff erhalten.

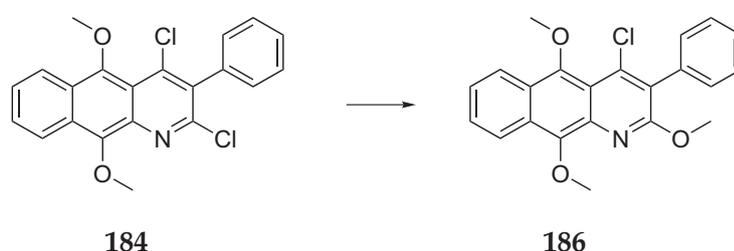
¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 8.38 (d, 1 H, J = 8.4 Hz, 9-CH), 8.28 (d, 1 H, J = 8.4 Hz, 6-CH), 7.55 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 7.45 (m, 3 H, Ph), 7.29 (m, 2 H, Ph), 4.25 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.94 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	δ = 149.8, 149.1, 148.8, 141.2, 137.0, 136.5, 134.3, 129.9, 128.8, 128.8, 128.7, 127.8, 127.6, 127.4, 123.3, 123.3, 117.0, 64.3, 63.6.
MS (GC-MS)	m/z = 385 (25%), 383 (38%), 372 (12%), 371 (15%), 370 (66%), 369 (23%), 368 (100%), 240 (11%), 227 (19%), 207 (11%).

6 Experimenteller Teil

Elementaranalyse	berechnet: C 65.64, H 3.93, N 3.65 gefunden: C 65.59, H 4.06, N 3.82
IR (ATR, cm⁻¹)	3053, 2994, 2934, 2842, 1601, 1619, 1569, 1459, 1442, 1370, 1300, 1071, 799, 770, 695.
Schmelzpunkt	163-164 °C

6.3.4.4 4-Chloro-2,5,10-trimethoxy-3-phenylbenzo[g]quinoline (186)

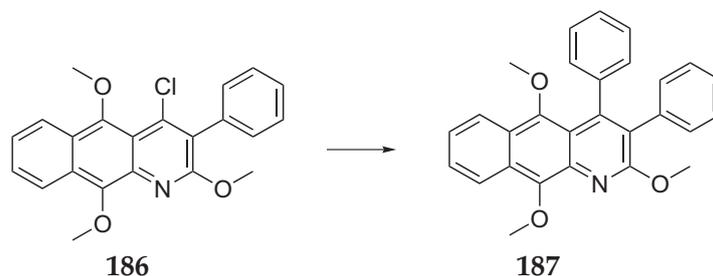
C₂₂H₁₈ClNO₃ (379.84 u)*



1.5 g (3.9 mmol) **184** wurden in 15 mL THF gelöst und mit einer Mischung von 1 g Natriummethanolat in 30 mL Methanol versetzt. Nach zweitägigem Rühren bei Raumtemperatur oder einstündigem Kochen war die Umsetzung vollständig. Es wurde mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wurden 1.3 g (3.4 mmol, 88%) **186** erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 8.32 (d, 1 H, J = 8.4 Hz, 9-CH), 8.25 (d, 1 H, J = 8.4 Hz, 6-CH), 7.46 (m, 5H, 7-CH und 8-CH und Ph), 7.31 (m, 2 H, Ph), 4.24 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.01 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.93 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	δ = 158.5, 149.0, 146.4, 139.5, 135.3, 134.8, 130.0, 128.3, 128.2, 128.0, 127.6, 127.0, 125.6, 125.5, 123.0, 122.5, 115.9, 64.2, 62.2, 54.3.
MS (GC-MS)	m/z = 381 (20%), 380 (14%), 379 (57%), 367 (8%), 366 (35%), 365 (24%), 364 (100%), 320 (7%), 227 (7%).
IR (ATR, cm⁻¹)	2934, 1606, 1594, 1443, 1386, 1367, 1306, 1241, 1075, 1004, 968, 771, 694.
Schmelzpunkt	182-183 °C

6.3.4.5 2,5,10-Trimethoxy-3,4-diphenylbenzo[g]quinoline (187)

C₂₈H₂₃NO₃ (421.49 u)*

Der allg. Arbeitsvorschrift I folgend wurden 500 mg (1.32 mmol) **186** mit der entsprechenden Grignardverbindung umgesetzt und dabei nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol 90 mg (0.21 mmol, 16%) **187** als gelber Feststoff erhalten. Hauptnebenreaktion war die Reduktion der 4-Chlorfunktionalität anstatt der Kupplung.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.27 (d, 1 H, J = 7.4 Hz, 9-CH), 8.16 (d, 1 H, J = 7.8 Hz, 6-CH), 7.41 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 4.19 (s, 3 H, -OCH₃), 4.08 (s, 3 H, -OCH₃), 3.82 (s, 3 H, -OCH₃), 2.84 (s, 3 H, -OCH₃), 2.27 (s, 3 H, arom. CH₃).

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.34 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, 9-CH), 8.04 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, 6-CH), 7.45 und 7.35 (2m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 7.10 (m, 8H, Ph), 6.98 (d, 2 H, J = 7.7 Hz, Ph), 4.30 (s, 3 H, -OCH₃), 4.05 (s, 3 H, -OCH₃), 3.12 (s, 3 H, -OCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 158.0, 148.6, 146.1, 145.1, 138.5, 134.5, 134.5, 129.8, 128.6, 127.0, 126.5, 126.2, 125.6, 125.6, 125.4, 125.3, 123.9, 123.8, 121.9, 121.5, 116.5, 62.1, 61.1, 53.0.

MS (EI-MS, 200°C) m/z = 422 (32%), 421 (92%), 407 (31%), 406 (100%), 374 (12%), 195 (12%), 194 (13%).

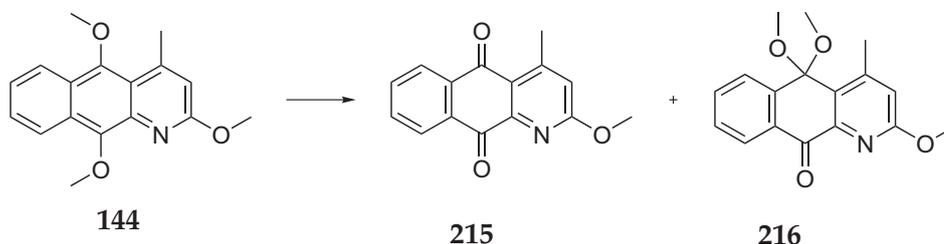
Elementaranalyse berechnet: C 79.79, H 5.50, N 3.32
 gefunden: C 79.51, H 5.54, N 3.39

IR (ATR, cm⁻¹) 2971, 2939, 2854, 1604, 1589, 1575, 1478, 1439, 1369, 1352, 1296, 1224, 1078, 1070, 1009, 964, 776, 701.

Schmelzpunkt 226-227°C

6.3.4.6 2-Methoxy-4-methylbenzo[g]quinoline-5,10-dione und 2,5,5-trimethoxy-4-methylbenzo[g]quinolin-10(5H)-one (215, 216) ,

$C_{15}H_{11}NO_3$ (253.25 u), $C_{17}H_{17}NO_4$ (299.32 u)*



In 15 mL Dichlormethan wurden 500 mg (1.77 mmol) **144** gelöst und auf $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wurden langsam 0.12 mL rauchende Salpetersäure zugegeben und 30 Minuten bei der angegebenen Temperatur weitergerührt. Säulenchromatographische Trennung ergab jeweils 90 mg der beiden Produkte als Feststoffe. Das beabsichtigte nitrierte Produkt konnte nicht erhalten werden.

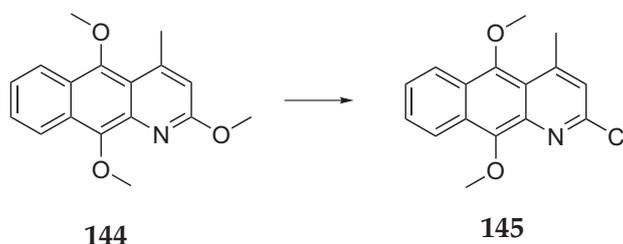
Daten für das Chinon **215**:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 8.23$ (m, 1 H, 9-CH), 8.17 (m, 1 H, 6-CH), 7.72 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 6.83 (m, 1 H, 3-CH), 4.12 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 2.77 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 184.7, 182.7, 166.6, 154.0, 150.1, 134.6, 134.0, 133.9, 132.8, 127.2, 127.2, 125.0, 118.7, 54.1, 22.6$.
MS (EI-MS, $90\text{ }^{\circ}\text{C}$)	$m/z = 254$ (19%), 253 (100%), 225 (27%), 224 (47%), 197 (16%), 167 (13%), 166 (12%), 140 (12%), 127 (14%).
Elementaranalyse	berechnet: C 71.14, H 4.38, N 5.53 gefunden: C 70.95, H 4.37, N 5.55
IR (ATR, cm^{-1})	1691, 1661, 1601, 1581, 1535, 1358, 1306, 1259, 1192, 1141, 1066, 874, 717.
Schmelzpunkt	$183\text{--}184\text{ }^{\circ}\text{C}$

Daten für das Acetal **216**:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 8.16$ (d, 1 H, $J = 7.9$ Hz, 9-CH), 7.74 (d, 1 H, $J = 7.9$ Hz, 6-CH), 7.64 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz, 7-CH oder 8-CH), 7.46 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz, 7-CH oder 8-CH), 6.77 (s, 1 H, 3-CH), 3.97 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 2.73 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$), 2.57 (s, 3 H, arom. CH_3).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 182.0, 164.8, 152.0, 147.4, 140.3, 134.7, 133.1, 129.8, 128.4, 126.9, 126.7, 119.1, 99.9, 53.3, 50.9, 19.6$.
MS (EI-MS, $100\text{ }^{\circ}\text{C}$)	$m/z = 299$ (7%), 269 (23%), 268 (100%), 253 (8%), 224 (7%).
Elementaranalyse	berechnet: C 68.21, H 5.72, N 4.68 gefunden: C 68.21, H 5.79, N 4.63
IR (ATR, cm^{-1})	2986, 2952, 1679, 1597, 1549, 1469, 1459, 1357, 1278, 1189, 1169, 1148, 1062, 1000, 876, 788, 712.

Schmelzpunkt °C

6.3.4.7 2-Chloro-5,10-dimethoxy-4-methylbenzo[g]quinoline (145)C₁₆H₁₄ClNO₂ (287.74 u)*

1.0 g (3.53 mmol) des Tetramethoxybenzochinolins **144** wurden in 8 mL Phosphoroxychlorid suspendiert und zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionkontrolle erfolgte über DC. Nach der üblichen Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurden 920 mg (3.20 mmol, 91%) des gewünschten Produkts erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.38 (m, 1 H, 9-CH), 8.18 (m, 1 H, 6-CH), 7.49 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 7.00 (s, 1 H, 3-CH), 4.23 (s, 3 H, -OCH₃), 3.88 (s, 3 H, -OCH₃), 2.88 (s, 3 H, arom. CH₃).

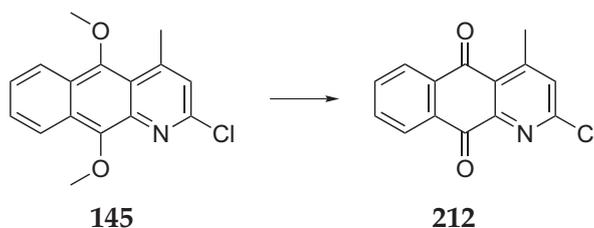
¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 150.2, 150, 148.4, 148.4, 137.4, 128, 126.8, 126.4, 126, 123.4, 123.1, 122.7, 119.3, 63.6, 63, 22.5.

MS (GC-MS) *m/z* = 289 (9%), 287 (27%), 274 (34%), 273 (18%), 272 (100%), 243 (16%), 166 (8%), 139 (8%).

Elementaranalyse berechnet: C 66.79, H 4.90, N 4.87
 gefunden: C 66.90, H 4.91, N 4.77

IR (ATR, cm⁻¹) 2977, 2935, 2839, 1582, 1364, 1082, 1037, 919, 766, 702.

Schmelzpunkt 98-99 °C

6.3.4.8 2-Chloro-4-methylbenzo[g]quinoline-5,10-dione (212)C₁₄H₈ClNO₂ (257.67 u)*

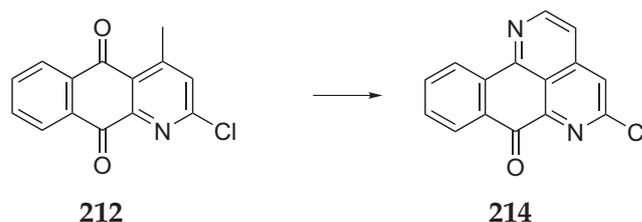
800 mg (2.7 mmol) **145** wurden entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift F* umgesetzt und 550 mg (2.14 mmol, 79%) des Chinons erhalten.

6 Experimenteller Teil

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 8.32$ (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz, 9-CH), 8.23 (d, 1 H, $J = 7.0$ Hz, 6-CH), 7.82 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 7.52 (s, 1 H, 3-CH), 2.87 (s, 3 H, arom. CH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 184.6, 181.2, 156.5, 155.0, 150.7, 135.1, 134.7, 133.9, 132.6, 131.9, 128.2, 127.8, 127.6, 22.4$.
MS (EI-MS, 120°C)	$m/z = 259$ (35%), 257 (100%), 232 (22%), 230 (60%), 202 (20%), 195 (13%), 166 (30%), 139 (24%).
Elementaranalyse	berechnet: C 65.26, H 3.13, N 5.44 gefunden: C 65.23, H 3.73, N 5.37
IR (ATR, cm⁻¹)	3086, 2943, 2844, 1671, 1565, 1545, 1436, 1301, 1271, 1112, 1088, 931, 873, 737, 720.
Schmelzpunkt	224-225 °C

6.3.4.9 5-Chloro-7-*H*-naphtho[3,2,1-ij][2,7]naphthyridin-7-one (214)

C₁₅H₇ClN₂O (266.68 u)*



Analog einer Vorschrift von Bracher⁸⁰ (siehe Verbindung **211** auf Seite 235) wurden aus 450 mg (1.7 mmol) **212** nach säulenchromatographischer Reinigung und Umkristallisation aus Methanol 130 mg (0.49 mmol, 29% über zwei Stufen) des gewünschten Produkts in Form gelber Kristalle erhalten.

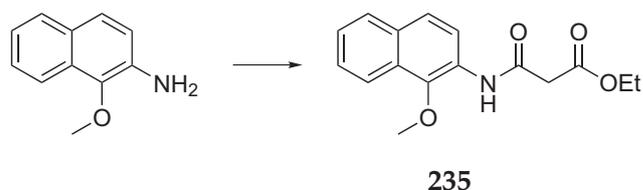
¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 8.87$ (d, 1 H, $J = 5.8$ Hz, 9-CH oder 6-CH), 8.82 (d, 1 H, $J = 7.9$ Hz, 6-CH oder 9-CH), 8.44 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz, 10-CH), 7.99 (s, 1 H, 3-CH), 7.84 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz, 7-CH oder 8-CH), 7.71 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz, 7-CH oder 8-CH), 7.64 (d, 1 H, $J = 5.8$ Hz, 9-CH).
MS (EI-MS, 120°C)	$m/z = 268$ (37%), 267 (22%), 266 (100%), 238 (22%), 232 (20%), 231 (95%), 176 (28%).
Elementaranalyse	berechnet: C 67.56, H 2.65, N 10.50 gefunden: C 67.37, H 2.63, N 10.40
IR (ATR, cm⁻¹)	3104, 3052, 1668, 1612, 1598, 1378, 1317, 1243, 1105, 969, 901, 858, 790, 750, 715, 677.
Schmelzpunkt	>250 °C

6.4 Darstellung von Derivaten der Azaanthracenone

6.4.1 Darstellung von 10-Methoxybenzo[g]chinolin-2-on

6.4.1.1 (Ethyl 2-(1-methoxynaphthalen-2-yl)carbamoyl)acetate (**235**)

$C_{16}H_{17}NO_4$ (287.31 u)*



3.87 g (19.1 mmol) 1-Methoxynaphthalen-2-amin wurden in 50 g Malonsäurediethylester suspendiert und drei Stunden auf 140 °C erhitzt. Nach Entfernen des Malonesters am Feinvakuum wurde der braune Feststoff säulenchromatographisch gereinigt und dabei 4.6 g (17.0 mmol, 89%) **235** als weißer Feststoff erhalten.

1H -NMR (CDCl₃) δ = 9.81 (s, 1 H, NH), 8.40 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, 4-CH), 7.95 (d, 1 H, J = 8.4 Hz, 8-CH), 7.72 (d, 1 H, J = 8.2 Hz, 5-CH), 7.54 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, 3-CH), 7.42 und 7.33 (2m, 2 H, 7-CH und 6-CH), 4.19 (q, 2 H, J = 7.2 Hz, CH₂-CH₃), 3.89 (s, 3 H, -OCH₃), 2.17 (s, 2 H, CH₂), 1.24 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, CH₂-CH₃).

^{13}C -NMR (CDCl₃) δ = 169.7, 163.4, 143.7, 131.6, 128.1, 127.7, 127.3, 126.3, 125.1, 124.5, 121.4, 120.1, 61.9, 58.2, 42.1, 14.1.

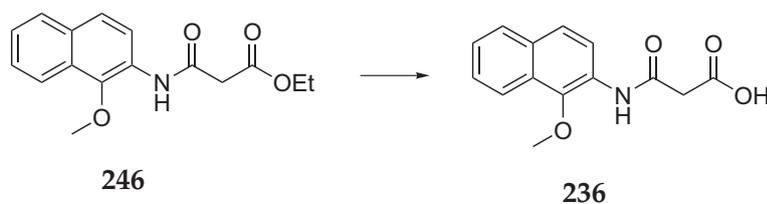
MS (EI-MS, 50 °C) m/z = 287 (38%), 199 (9%), 158 (100%), 130 (15%), 115 (12%).

IR (ATR, cm⁻¹) 3232, 2974, 2938, 1735, 1651, 1604, 1542, 1504, 1368, 1347, 1252, 1167, 1086, 1039, 985, 816, 763.

Schmelzpunkt 80-81 °C

6.4.1.2 2-(1-Methoxynaphthalen-2-yl)carbamoyl)acetic acid (**236**)

$C_{14}H_{13}NO_4$ (259.26 u)*



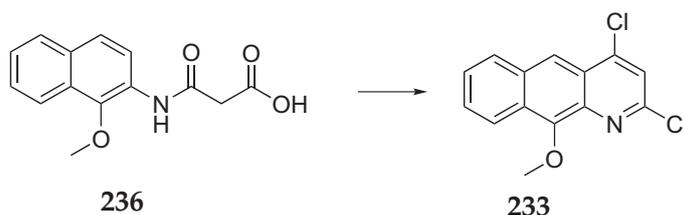
3.0 g (10.5 mmol) des Malonesteramids **246** wurden mit einer Lösung von 2.5 g Natriumhydroxid in 90 mL Wasser gelöst und 3 Stunden bei 50 °C kräftig gerührt. Die Reaktion war

beendet, als sich der gesamte Feststoff gelöst hatte. Anschließend wurde mit konz. Salzsäure angesäuert und der dabei entstehende Feststoff abfiltriert und aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute: 2.5 g (9.65 mmol, 92%).

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 8.96$ (s, 1 H, NH), 8.35 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz, 4-CH), 7.96 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz, 8-CH), 7.77 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, 5-CH), 7.60 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz, 3-CH), 7.47 und 7.39 (2m, 2 H, 7-CH und 6-CH), 3.91 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.58 (s, 2 H, CH ₂).
MS (EI-MS, 110°C)	$m/z = 260$ (12%), 259 (50%), 184 (11%), 159 (19%), 158 (100%), 130 (22%), 115 (14%).
Elementaranalyse	berechnet: C 64.86, H 5.05, N 5.40 gefunden: C 64.83, H 5.05, N 5.43
IR (ATR, cm⁻¹)	3255, 3004, 2977, 2940, 2897, 2846, 1706, 1600, 1537, 1508, 1327, 1201, 1084, 982, 813, 755, 694.
Schmelzpunkt	144-145 °C

6.4.1.3 2,4-Dichloro-10-methoxybenzo[g]quinoline (233)

C₁₄H₉Cl₂NO (278.13 u)*



0.8 g (3.08 mmol) des Malonsäureamids wurden mit 8 mL Phosphoroxychlorid versetzt und 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Dabei wurde die Lösung langsam rot und es entstand ein gelb fluoreszierendes Produkt (DC-Kontrolle). Nach dem Abühlen wurde die Lösung auf Eiswasser gegeben und mit gesättigter Ammoniumhydroxidlösung (25%) neutralisiert, wobei mit einem Eisbad gekühlt wurde. Das erhaltene braune Rohprodukt wurde über Kieselgel mit Methylenchlorid säulenchromatographisch gereinigt.

Es wurden 220 mg (0.79 mmol, 26%) des Zyklisierungsproduktes als gelber Feststoff erhalten.

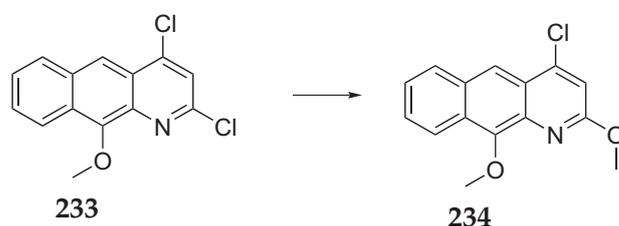
¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 8.42$ (s, 1 H, 5-CH), 8.37 (d, 1 H, $J = 9.9$ Hz, 6-CH oder 9-CH), 7.97 (d, 1 H, $J = 9.5$ Hz, 6-CH oder 9-CH), 7.52 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 7.38 (s, 1 H, 3-CH), 4.29 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 152.0, 148.3, 144.8, 136.4, 132.7, 128.7, 128.2, 127.3, 127.2, 124.0, 123.1, 121.5, 118.7, 63.9.$
MS (EI-MS, 120°C)	$m/z = 279$ (33%), 278 (20%), 277 (51%), 276 (38%), 264 (13%), 262 (19%), 250 (70%), 248 (100%), 235 (16%), 176 (19%).

6 Experimenteller Teil

Elementaranalyse	berechnet: C 60.46, H 3.26, N 5.04 gefunden: C 60.11, H 3.68, N 4.93
IR (ATR, cm⁻¹)	3095, 2941, 2842, 1568, 1552, 1516, 1471, 1411, 1352, 1284, 1249, 1157, 1146, 1108, 1084, 953, 864, 802, 737.
Schmelzpunkt	135-136 °C

6.4.1.4 4-Chloro-2,10-dimethoxybenzo[g]quinoline (234)

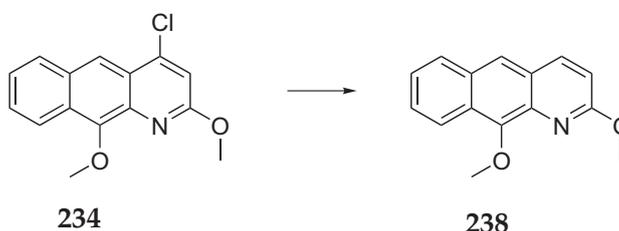
C₁₅H₁₂ClNO₂ (273.71 u)*



300 mg (1.08 mmol) **233** wurden in 50 mL THF gelöst und mit einer Mischung von 500 mg Natriummethanolat in 50 mL Methanol versetzt. Nach fünftägigem Rühren bei Raumtemperatur war die Umsetzung vollständig. Es wurde mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung wurden 130 mg (0.48 mmol, 44%) des gewünschten 2-Methoxyproduktes **234** erhalten. Außerdem entstand das unerwünschte 4-Methoxyisomer sowie das 2,4-Dimethoxyprodukt.

¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 8.34 (s, 1 H, 5-CH), 8.31 (d, 1 H, J = 8.8 Hz, 6-CH oder 9-CH), 7.92 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, 6-CH oder 9-CH), 7.43 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 6.98 (s, 1 H, 3-CH), 4.27 (s, 3 H, -OCH ₃), 4.06 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	δ = 159.1, 148.9, 143.2, 134.1, 129.7, 127.6, 127.0, 125.5, 124.7, 122.4, 121.5, 117.6, 112.8, 61.3, 52.8.
MS (GC-MS)	m/z = 275 (26%), 274 (21%), 273 (78%), 272 (26%), 260 (32%), 258 (100%), 246 (32%), 244 (95%), 230 (25%), 229 (24%), 228 (24%), 164 (22%).
Elementaranalyse	berechnet: C 65.82, H 4.42, N 5.12 gefunden: C 65.79, H 4.70, N 4.79
IR (ATR, cm⁻¹)	2936, 2839, 1614, 1589, 1530, 1464, 1441, 1369, 1357, 1318, 1273, 1213, 1099, 1008, 852, 835, 729.
Schmelzpunkt	136-137 °C

6.4.1.5 2,10-Dimethoxybenzo[g]quinoline (238)

C₁₅H₁₃NO₂ (239.27 u)*

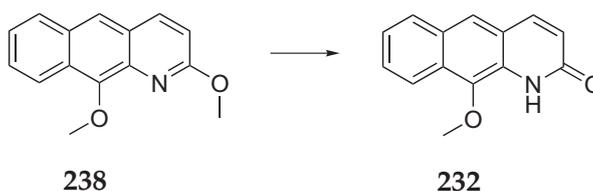
100 mg (0.366 mmol) des Chlorochinons wurden in einem Gemisch von 50 mL Methanol und 50 mL Dichlormethan gelöst und mit 20 mg 10%-Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre zwei Stunden gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurden 70 mg (0.293 mmol, 80%) des dechlorierten Produkts **238** erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.32 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, 6-CH oder 9-CH), 8.00 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz, 4-CH), 7.92 (s, 1 H, 5-CH), 7.85 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, 6-CH oder 9-CH), 7.42 und 7.36 (2m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 6.81 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz, 3-CH), 4.29 (s, 3 H, -OCH₃), 4.07 (s, 3 H, -OCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 161.0, 149.5, 139.5, 134.9, 130.7, 128.1, 127.6, 125.8, 125.4, 125.2, 122.6, 121.4, 114.3, 62.2, 53.5.

MS (GC-MS) *m/z* = 239 (86%), 238 (26%), 224 (96%), 210 (100%), 196 (30%), 195 (41%), 194 (38%), 178 (25%), 167 (26%), 139 (47%), 127 (21%).

6.4.1.6 10-Methoxybenzo[g]quinolin-2-one (232)

C₁₄H₁₁NO₂ (225.24 u)*

Demethylierung von 70 mg (0.293 mmol) **238** mit TMS-I nach *allg. Arbeitsvorschrift G* ergab 55 mg (0.24 mmol, 83%) **232** in Form eines gelben Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 9.42 (s, 1 H, 1-NH), 8.03 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz, 9-CH), 7.85 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz, 6-CH), 7.81 (s, 1 H, 5-CH), 7.80 (d, 1 H, *J* = 9.6 Hz, 4-CH), 7.52 und 7.38 (2m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 6.62 (d, 1 H, *J* = 9.6 Hz, 3-CH), 3.98 (s, 3 H, -OCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 162.6, 140.6, 139.6, 129.9, 128.9, 127.6, 127.6, 127.4, 125.0, 123.3, 122.9, 121.1, 120.7, 62.2.

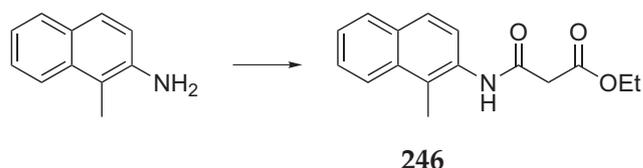
6 Experimenteller Teil

MS (EI-MS, 100°C)	$m/z = 226$ (16%), 225 (79%), 211 (22%), 210 (100%), 196 (30%), 182 (24%), 154 (11%), 139 (11%), 127 (33%).
Elementaranalyse	berechnet: C 74.65, H 4.92, N 6.22 gefunden: C 74.23, H 5.63, N 6.54
IR (ATR, cm^{-1})	3158, 3043, 2949, 1664, 1631, 1590, 1463, 1657, 1276, 1149, 1085, 957, 873, 846, 786, 733.
Schmelzpunkt	174-175 °C

6.4.2 Darstellung von 10-Methylbenzo[g]chinolin-2-on

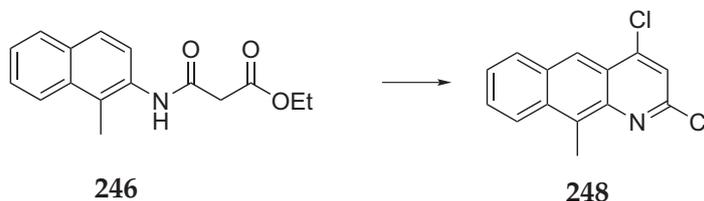
6.4.2.1 Ethyl 2-(1-methylnaphthalen-2-ylcarbamoyl)acetate (**246**)

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (271.31 u)*



1.85 g (11.8 mmol) 1-Methylnaphthalen-2-amin wurden in 30 g Malonsäurediethylester suspendiert und drei Stunden auf 140 °C erhitzt. Nach Entfernen des Malonesters am Feinvakuum wurde der braue Feststoff säulenchromatographisch gereinigt und dabei 2.98 g (11.0 mmol, 93%) **246** als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 9.24$ (s, 1 H, NH), 7.90 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz, 8-CH), 7.71 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz, 4-CH), 7.70 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz, 5-CH), 7.59 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz, 3-CH), 7.41 und 7.35 (2m, 2 H, 6-CH und 7-CH), 4.19 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz, CH_2), 3.45 (s, 2 H, CH_2), 2.48 (s, 3 H, arom. CH_3), 1.25 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, CH_2 - CH_3).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 170.3, 163.6, 132.9, 132.4, 131.7, 128.5, 126.7, 126.2, 125.2, 125.1, 124.1, 123.2, 62.0, 41.4, 14.1, 13.0$.
MS (EI-MS, 50°C)	$m/z = 271$ (55%), 184 (15%), 183 (47%), 158 (19%), 157 (100%), 154 (15%), 129 (25%), 128 (30%), 97 (13%).
Elementaranalyse	berechnet: C 70.83, H 6.32, N 5.16 gefunden: C 70.85, H 6.33, N 5.21
IR (ATR, cm^{-1})	3266, 1734, 1645, 1528, 1507, 1415, 1365, 1285, 1248, 1145, 1038, 971, 948, 809, 746.
Schmelzpunkt	115-116 °C

6.4.2.2 2,4-Dichloro-10-methylbenzo[*g*]quinoline (248)C₁₄H₉Cl₂N (262.13 u)*

2.5 g (9.23 mmol) des Malonesteramids **246** wurden mit einer Lösung von 2.0 g Natriumhydroxid in 70 mL Wasser gelöst und drei Stunden bei 50 °C kräftig gerührt. Die Reaktion war beendet, als sich der gesamte Feststoff gelöst hatte. Anschließend wurde mit konz. Salzsäure angesäuert. Der dabei entstandene Feststoff wurde abfiltriert und aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute: 2.0 g (8.23 mmol, 89%).

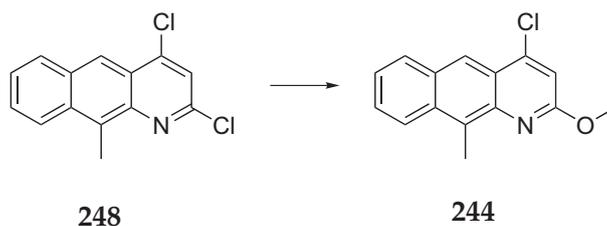
1.0 g (4.12 mmol) des Malonsäureamids wurden mit 20 mL Phosphoroxychlorid versetzt und zwei Stunden zu Rückfluss erhitzt. Dabei wurde die Lösung langsam rot und es entstand ein gelb fluoreszierendes Produkt (TLC-Kontrolle). Nach Abühen wurde die Lösung auf Eiswasser gegeben und mit ges. Ammoniumhydroxidlösung (25%) neutralisiert, wobei mit einem Eisbad gekühlt wurde. Das erhaltene braune Rohprodukt wurde über Kieselgel mit Methylchlorid säulenchromatographisch gereinigt.

Es wurden 120 mg (0.46 mmol, 12%) des Zyklisierungsproduktes als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.52 (s, 1 H, 5-CH), 8.19 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, 6-CH oder 9-CH), 7.97 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz, 6-CH oder 9-CH), 7.52 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 7.35 (s, 1 H, 3-CH), 3.11 (s, 3 H, arom. CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 148.4, 144.6, 142.1, 133.6, 133.3, 131.7, 129.5, 127.3, 126.5, 125.2, 123.0, 122.1, 121, 13.2.

MS (GC-MS) *m/z* = 263 (61%), 262 (41%), 261 (100%), 260 (42%), 208 (21%), 191 (20%), 190 (21%), 163 (21%), 112 (16%), 81 (24%), 73 (20%).

6.4.2.3 4-Chloro-2-methoxy-10-methylbenzo[*g*]quinoline (244)C₁₅H₁₂ClNO (257.72 u)*

6 Experimenteller Teil

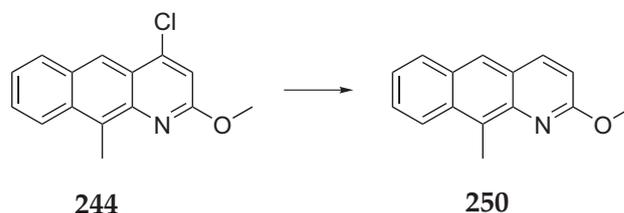
90 mg (0.344 mmol) **248** wurden in 50 mL THF gelöst und mit einer Mischung von 150 mg Natriummethanolat in 50 mL Methanol versetzt. Nach dreitägigem Rühren bei Raumtemperatur war die Umsetzung vollständig. Es wurde mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung wurden 50 mg (0.195 mmol, 57%) des gewünschten Dimethoxyproduktes erhalten. Außerdem entstand das unerwünschte 4-Methoxyisomer (35 mg, 0,136 mmol, 40%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.38 (s, 1 H, 5-CH), 8.08 (d, 1 H, J = 8.7 Hz, 6-CH oder 9-CH), 7.89 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, 6-CH oder 9-CH), 7.47 und 7.37 (2m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 6.90 (s, 1 H, 3-CH), 4.00 (s, 3 H, -OCH₃), 2.97 (s, 3 H, -OCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 159.9, 144.0, 140.8, 133.1, 130.5, 130.1, 129.5, 126.5, 124.9, 124.7, 122.2, 121.8, 113.4, 53.5, 12.8.

6.4.2.4 2-Methoxy-10-methylbenzo[*g*]quinoline (**250**)

C₁₅H₁₃NO (223.27 u)*



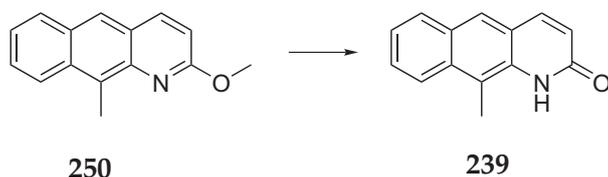
50 mg (0.195 mmol) des Chloroquinons wurden in einem Gemisch von 20 mL Methanol und 20 mL Dichlormethan gelöst und mit 10 mg 10%-Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre zwei Stunden gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurden 30 mg (0.135 mmol, 70%) des dechlorierten Produkts erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.18 (d, 1 H, J = 8.8 Hz, 6-CH oder 9-CH), 8.09 (s, 1 H, 5-CH), 8.03 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, 4-CH), 7.91 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, 6-CH oder 9-CH), 7.48 und 7.39 (2m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 6.84 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, 3-CH), 4.09 (s, 3 H, -OCH₃), 3.08 (s, 3 H, -OCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 161.0, 139.5, 138.3, 132.7, 128.9, 125.8, 124.8, 124.7, 124.4, 124.2, 124.0, 113.9, 111.6, 53.2, 12.5.

MS (GC-MS) m/z = 224 (11%), 223 (64%), 209 (16%), 208 (100%), 205 (8%), 180 (15%), 152 (21%), 151 (8%).

6.4.2.5 10-Methylbenzo[g]quinolin-2-one (239)

C₁₄H₁₁NO (209.24 u)*

Demethylierung von 29 mg (0.13 mmol) **250** mit TMS-I nach *allg. Arbeitsvorschrift G* ergab 20 mg (0.096 mmol, 74%) **239** in Form eines gelben Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 9.19 (s, 1 H, 1-NH), 8.02 (d, 1 H, J = 8.7 Hz, 9-CH), 7.95 (s, 1 H, 5-CH), 7.86 (d, 1 H, J = 8.2 Hz, 6-CH), 7.85 (b, 1 H, 4-CH), 7.54 (dd, 1 H, J = 7.3 Hz, 7-CH oder 8-CH), 7.39 (dd, 1 H, J = 7.4 Hz, 7-CH oder 8-CH), 6.60 (b, 1 H, 3-CH), 2.69 (s, 3 H, -OCH₃).

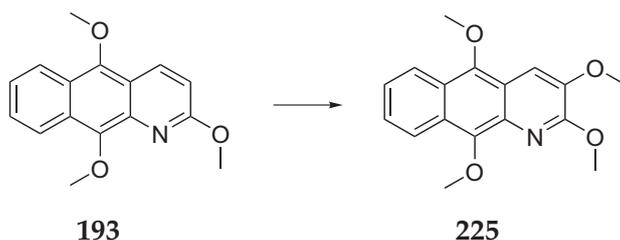
MS (EI-MS, 100°C) m/z = 210 (20%), 209 (100%), 208 (40%), 181 (8%), 180 (25%), 153 (10%), 152 (22%), 151 (8%), 77 (11%).

IR (ATR, cm⁻¹) 3159, 3017, 2928, 2860, 1662, 1622, 1593, 1462, 1361, 1312, 1159, 1144, 1014, 946, 883, 847, 827, 772, 735.

Schmelzpunkt 241-242 °C

6.4.3 Darstellung von 3-Methoxybenzo[g]chinoline-2,5,10-trion

6.4.3.1 2,3,5,10-Tetramethoxybenzo[g]quinoline (225)

C₁₇H₁₇NO₄ (299.32 u)*

Aus 200 mg (0.74 mmol) **193** wurde mittels Deprotonierung mit 1 mmol LDA in THF und anschließendem quengen mit 210 mg (0.260 mL) Triisopropylborat die Boronsäure (250 mg) dargestellt. Diese wurde in 10 mL Diethylether gelöst und mit einer Lösung von 250 mg Ammoniumchlorid in 10 mL Wasser versetzt und 1 mL 30%-iger Wasserstoffperoxidlösung zugegeben. Nach Rühren über Nacht wurde aufgearbeitet und nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum 150 mg des Phenols erhalten. Methylierung des Phenols nach der *allg. Arbeitsvorschrift E* ergab 140 mg (0.468 mmol, 63% über

6 Experimenteller Teil

drei Stufen) nach säulenchromatographischer Reinigung das Tetramethoxyprodukt in reiner Form als gelber Feststoff.

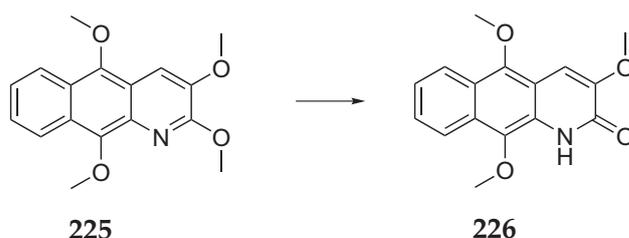
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 8.31$ (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz, 9-CH), 8.12 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz, 6-CH), 7.51 (s, 1 H, 4-CH), 7.41 (2dd, 2 H, $J = 8.8$ Hz, 9.0 Hz, 7-CH und 8-CH), 4.23 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 4.18 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 4.00 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.99 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 154.0, 146.1, 146.0, 144.6, 130.8, 126.3, 125.1, 125.1, 124.1, 122.9, 121.6, 119.3, 106.3, 62.8, 62.3, 55.9, 54.3$.

MS (GC-MS) $m/z = 299$ (71%), 284 (100%), 240 (48%), 223 (18%).

6.4.3.2 3,5,10-Trimethoxybenzo[*g*]quinolin-2-one (226)

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (285.29 u)*



Demethylierung von 140 mg (0.468 mmol) **225** mit TMS-I nach *allg. Arbeitsvorschrift G* ergab 115 mg (0.404 mmol, 86%) **226** in Form eines gelben Feststoffes.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 9.04$ (s, 1 H, 1-NH), 8.09 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz, 9-CH), 8.00 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz, 6-CH), 7.47 (dd, 1 H, $J = 7.6$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 7-CH oder 8-CH), 7.41 (dd, 1 H, $J = 7.5$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 7-CH oder 8-CH), 7.21 (s, 1 H, 4-CH), 3.99 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.95 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.93 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 158.0, 148.9, 147.7, 135.7, 126.6, 126.4, 124.8, 124.1, 123.8, 122.5, 121.3, 113.6, 105.2, 63.1, 62.2, 56.3$.

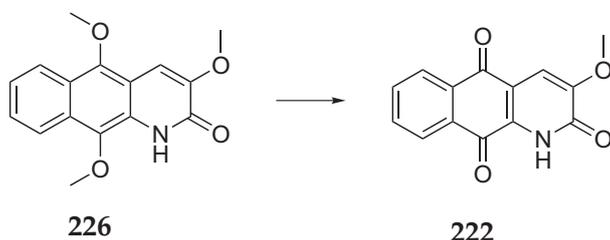
MS (EI-MS, 110°C) $m/z = 286$ (14%), 285 (55%), 271 (25%), 270 (100%), 255 (27%), 226 (22%), 185 (7%), 157 (11%), 127 (10%), 113 (10%).

Elementaranalyse berechnet: C 67.36, H 5.30, N 4.91
gefunden: C 67.35, H 5.37, N 5.04

IR (ATR, cm^{-1}) 3170, 2968, 2944, 2829, 1659, 1613, 1598, 1562, 1472, 1365, 1231, 1068, 1007, 973, 957, 862, 767, 721.

Schmelzpunkt 225-226 $^\circ\text{C}$

6.4.3.3 3-Methoxybenzo[g]quinoline-2,5,10-trione (222)

C₁₄H₉NO₄ (255.23 u)*

Entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift H* wurden 50 mg (0.175 mmol) **226** mit CAN zu 35 mg (0.137 mmol, 78%) Chinon **222** umgesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 9.53 (s, 1 H, 1-NH), 8.17 (d, 1 H, J = 7.0 Hz, 9-CH), 8.12 (d, 1 H, J = 7.3 Hz, 6-CH), 7.74 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 7.26 (s, 1 H, 4-CH), 3.97 (s, 3 H, -OCH₃).

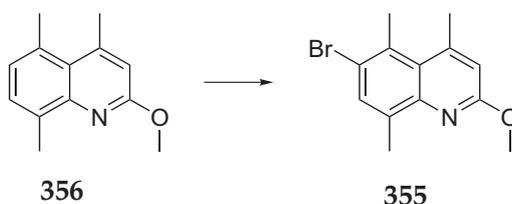
MS (EI-MS, 150°C) m/z = 256 (23%), 255 (100%), 226 (44%), 225 (23%), 157 (22%), 137 (13%), 136 (13%), 113 (19%), 101 (24%).

IR (ATR, cm⁻¹) 3216, 3057, 1680, 1648, 1613, 1551, 1475, 1392, 1330, 1298, 1222, 1237, 1119, 1002, 900, 831, 711.

Schmelzpunkt >250 °C

6.4.4 Ansatz zur Darstellung von 4,5,10-Trimethylbenzo[g]chinolin-2-on

6.4.4.1 6-Bromo-2-methoxy-4,5,8-trimethylquinoline (355)

C₁₃H₁₄BrNO (280.16 u)*

Aus 800 mg (3.98 mmol) Methoxytrimethylchinolin **356** wurden entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift B* 850 mg (3.04 mmol, 76%) farblose bis weiße Kristalle des gewünschten Produkts erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 7.53 (s, 1 H, 3-CH), 6.58 (s, 1 H, 7-CH), 3.93 (s, 3 H, -OCH₃), 2.75 (s, 3 H, arom. CH₃), 2.67 (s, 3 H, arom. CH₃), 2.49 (s, 3 H, arom. CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 160.4, 147.9, 146.3, 135.6, 133.3, 131.5, 126.6, 122.1, 115.1, 52.9, 26.2, 24.0, 18.3.

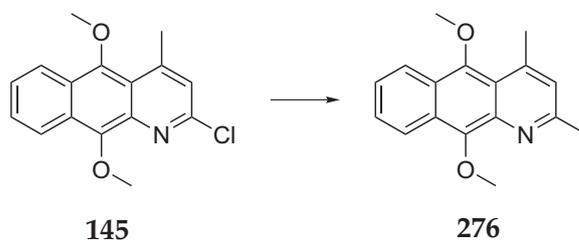
6 Experimenteller Teil

MS (GC-MS)	$m/z = 281$ (96%), 280 (70%), 279 (100%), 278 (58%), 266 (29%), 264 (32%), 250 (23%), 157 (21%), 156 (30%), 154 (20%), 128 (23%), 115 (22%).
Elementaranalyse	berechnet: C 55.73, H 5.04, N 5.00 gefunden: C 55.08, H 4.92, N 5.05
IR (ATR, cm^{-1})	2977, 2921, 1593, 1452, 1356, 1314, 1220, 1148, 1076, 1033, 974, 874, 736.
Schmelzpunkt	97-98 °C

6.4.5 Darstellung von 2,4-Dimethylbenzo[g]chinolin-5,10-dion

6.4.5.1 5,10-Dimethoxy-2,4-dimethylbenzo[g]quinoline (276)

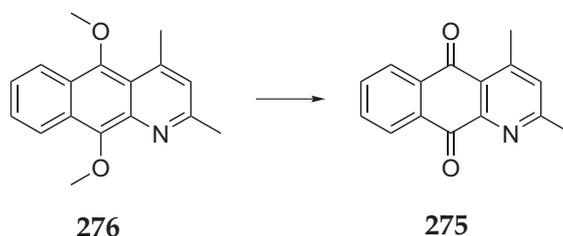
$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (267.32 u)*



Der *allg. Arbeitsvorschrift I* folgend wurden 220 mg (0.765 mmol) **145** mit der entsprechenden Grignardverbindung umgesetzt und dabei 180 mg der Verbindung **276** als Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 8.32$ (d, 1 H, $J = 9.4$ Hz, 9-CH), 8.14 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz, 6-CH), 7.40 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 6.91 (s, 1 H, 3-CH), 4.16 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.85 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 2.85 (s, 3 H, arom. CH_3), 2.63 (s, 3 H, arom. CH_3).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	$\delta = 158.4, 149.4, 148.2, 144.1, 138.2, 127.4, 126.0, 125.6, 125.1, 124.2, 123.1, 122.6, 119.5, 63.7, 63.1, 25.7, 23.2$.
MS (GC-MS)	$m/z = 267$ (20%), 253 (19%), 252 (100%), 224 (16%), 223 (33%), 209 (8%), 208 (8%), 181 (7%), 180 (8%), 152 (7%).
IR (ATR, cm^{-1})	2931, 2836, 1602, 1449, 1353, 1288, 1241, 1193, 1083, 1057, 987, 966, 768.

6.4.5.2 2,4-Dimethylbenzo[g]quinoline-5,10-dione (275)

C₁₅H₁₁NO₂ (237.25 u)*

90 mg (0.337 mmol) **276** wurden entsprechend der *allg. Arbeitsvorschrift F* umgesetzt und 60 mg (0.253 mmol, 75%) des Chinons **275** erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.25 (d, 1 H, *J* = 6.2 Hz, 9-CH), 8.14 (d, 1 H, *J* = 6.0 Hz, 6-CH), 7.72 (m, 2 H, 7-CH und 8-CH), 7.28 (s, 1 H, 3-CH), 2.77 (s, 3 H, arom. CH₃), 2.67 (s, 3 H, arom. CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 184.7, 182.2, 163.6, 151.4, 149.8, 134.4, 134.0, 133.8, 132.6, 131.1, 127.3, 127.1, 127.0, 25.0, 22.8.

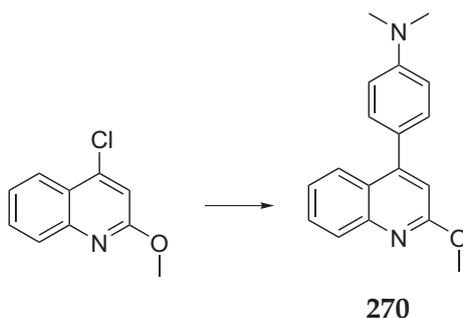
MS (EI-MS, 120°C) *m/z* = 238 (20%), 237 (100%), 210 (15%), 209 (87%), 208 (13%), 181 (26%), 180 (20%), 166 (8%), 140 (12%), 139 (16%).

Elementaranalyse berechnet: C 75.94, H 4.67, N 5.90
 gefunden: C 76.10, H 4.78, N 5.92

IR (ATR, cm⁻¹) 3070, 3013, 2969, 2923, 1679, 1661, 1590, 1579, 1432, 1326, 1302, 1246, 800, 717.

Schmelzpunkt 219-220 °C

6.4.6 Darstellung von 4-(4-(Dimethylamino)phenyl)chinolin-2-on

6.4.6.1 4-(2-Methoxyquinolin-4-yl)-*N,N*-dimethylbenzenamine (270)C₁₈H₁₈N₂O (278.35 u)*

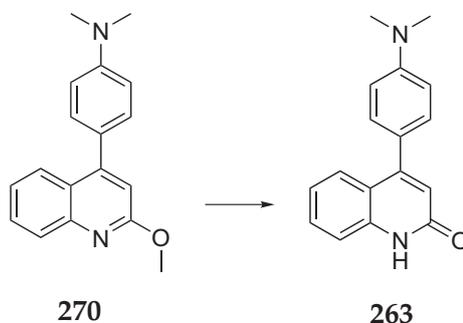
6 Experimenteller Teil

Der *allg. Arbeitsvorschrift I* folgend wurden 1.0 g (5.18 mmol) des Chlorochinons mit der entsprechenden Grignardverbindung umgesetzt und nach säulenchromatographischer Reinigung 750 mg (2.70 mmol, 52%) **270** als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 7.84$ und 7.83 (2d, 2 H, $J = 7.4$ Hz, 5-CH und 8-CH), 7.53 (m, 1 H, 6-CH oder 7-CH), 7.33 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, Ph), 7.24 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 6-CH oder 7-CH), 6.78 (b, 2 H, Ph), 6.76 (s, 1 H, 3-CH), 4.02 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.96 (s, 6 H, -NCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	$\delta = 162.3, 151.5, 150.4, 147.4, 130.4, 129.2, 127.6, 126.1, 125.8, 124.4, 123.7, 112.2, 112.1, 53.3, 40.5$.
MS (GC-MS)	$m/z = 279$ (19%), 278 (100%), 277 (73%), 249 (18%), 248 (10%), 247 (9%), 233 (8%), 204 (10%), 138 (8%), 124 (14%), 123 (13%).
Elementaranalyse	berechnet: C 77.67, H 6.52, N 10.06 gefunden: C 77.53, H 6.64, N 9.66
IR (ATR, cm⁻¹)	2946, 2891, 2805, 1727, 1600, 1506, 1470, 1350, 1215, 1194, 1039, 1021, 863, 821, 807, 757.
Schmelzpunkt	161-162 °C

6.4.6.2 4-(4-(Dimethylamino)phenyl)quinolin-2-one (263)

C₁₇H₁₆N₂O (264.32 u)*

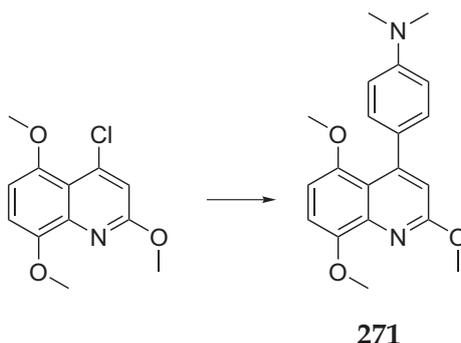


Demethylierung von 200 mg (0.719 mmol) **270** mit TMS-I nach *allg. Arbeitsvorschrift G* ergab 160 mg (0.606 mmol, 84%) **263** in Form eines weißen Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃)	$\delta = 12.21$ (s, 1 H, 1-NH), 7.65 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, 8-CH), 7.45 (m, 2 H, 5-CH und 7-CH), 7.35 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, Ph), 7.10 (dd, 1 H, $J = 6.8$ Hz, 6-CH), 6.85 (d, 2 H, $J = 7.7$ Hz, Ph), 6.61 (s, 1 H, 3-CH), 3.00 (s, 6H, -NCH ₃).
MS (EI-MS, 150°C)	$m/z = 265$ (30%), 264 (100%), 263 (59%), 191 (8%), 165 (9%), 132 (8%), 118 (13%), 117 (14%).
Elementaranalyse	berechnet: C 77.25, H 6.10, N 10.60 gefunden: C 77.18, H 6.11, N 10.50
IR (ATR, cm⁻¹)	2817, 1657, 1603, 1521, 1499, 1431, 1392, 1362, 1351, 1195, 821, 751.

Schmelzpunkt 281-282 °C

6.4.7 Darstellung von 4-(4-(Dimethylamino)phenyl)chinolin-2-on

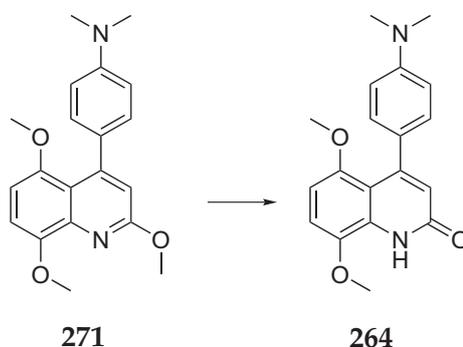
6.4.7.1 4-(2,5,8-Trimethoxyquinolin-4-yl)-*N,N*-dimethylbenzenamine (271)C₂₀H₂₂N₂O₃ (338.40 u)*

Der *allg. Arbeitsvorschrift I* folgend wurden 1.0 g (4.0 mmol) des Chlorochinons mit der entsprechenden Grignardverbindung umgesetzt und nach säulenchromatographischer Reinigung 240 mg (0.71 mmol, 18%) der Verbindung **270** sowie 370 mg (1.69 mmol, 42%) Reduktionsprodukt als weiße Feststoffe erhalten.

¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ = 7.15 (d, 2 H, <i>J</i> = 8.6 Hz, Ph), 6.91 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.6 Hz, 7-CH), 6.69 (b, 2 H, Ph), 6.67 (s, 1 H, 3-CH), 6.57 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.6 Hz, 6-CH), 4.06 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.97 (s, 3 H, -OCH ₃), 3.41 (s, 3 H, -OCH ₃), 2.94 (s, 6 H, -NCH ₃).
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ = 161.5, 151.1, 151.0, 149.6, 149.0, 140.2, 130.6, 129.3, 117, 114.6, 111.1, 109.5, 104.6, 56.9, 56.1, 53.3, 40.8.
MS (GC-MS)	<i>m/z</i> = 339 (18%), 338 (82%), 337 (25%), 324 (22%), 323 (100%), 309 (18%), 308 (24%), 307 (39%), 161 (24%), 154 (9%), 153 (8%), 139 (10%).
Elementaranalyse	berechnet: C 70.99, H 6.55, N 8.28 gefunden: C 71.09, H 6.45, N 8.28
IR (ATR, cm ⁻¹)	2952, 2930, 2831, 2790, 1609, 1581, 1509, 1445, 1434, 1369, 1347, 1337, 1256, 1213, 1194, 1092, 1040, 829, 794.
Schmelzpunkt	152-153 °C

6.4.7.2 4-(4-(Dimethylamino)phenyl)quinolin-2-one (264)

C₁₉H₂₀N₂O₃ (324.37 u)*



Demethylierung von 150 mg (0.444 mmol) **271** mit TMS-I nach *allg. Arbeitsvorschrift G* ergab 120 mg (0.370 mmol, 83%) **264** in Form eines weißen Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 7.15 (d, 2 H, J = 8.6 Hz, Ph), 6.91 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, 7-CH), 6.69 (b, 2 H, Ph), 6.67 (s, 1 H), 6.57 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, 6-CH), 4.06 (s, 3 H, -OCH₃), 3.97 (s, 3 H, -OCH₃), 3.41 (s, 3 H, -OCH₃), 2.94 (s, 6 H, -NCH₃).

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 9.17 (s, 1 H, 1-NH), 7.13 (d, 2 H, J = 7.7 Hz, Ph), 6.84 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, 7-CH), 6.68 (b, 2 H, Ph), 6.42 (m, 2 H, 6-CH und 3-CH), 3.87 (s, 3 H, -OCH₃), 3.39 (s, 3 H, -OCH₃), 2.94 (s, 6 H, -NCH₃).

MS (EI-MS, 170°C) m/z = 325 (23%), 324 (100%), 309 (40%), 295 (12%), 294 (28%), 293 (20%), 154 (13%).

Elementaranalyse berechnet: C 70.35, H 6.21, N 8.64
 gefunden: C 69.98, H 6.26, N 8.68

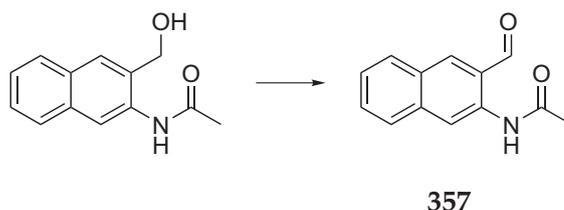
IR (ATR, cm⁻¹) 2996, 2937, 1847, 1631, 1601, 1449, 1441, 1348, 1260, 1107, 1089, 871, 817, 794, 729.

Schmelzpunkt 256-257 °C

6.4.8 Darstellung von Benzo[*g*]chinolin-2-on

6.4.8.1 *N*-(2-Formylnaphthalen-3-yl)acetamide (357)

C₁₃H₁₁NO₂ (213.23 u)*

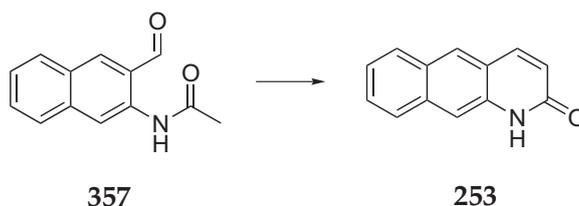


700 mg (3.26 mmol) *N*-(2-(Hydroxymethyl)naphthalen-3-yl)acetamid⁸⁵ wurden in 50 mL Dichlormethan gelöst und mit 5 g aktiviertem Mangandioxid über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Mangandioxid durch Filtration über Kieselgur abfiltriert und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Produkt **357** (650 mg, 3.05 mmol, 94%) konnte entweder umkristallisiert oder direkt weiter umgesetzt werden.

¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 10.87 (s, 1 H, CHO), 9.98 (s, 1 H, NH), 9.02 (s, 1 H, 4-CH), 8.11 (s, 1 H, 1-CH), 7.79 (2d, 2 H, J = 8.9 Hz, 5-CH und 8-CH), 7.54 (dd, 1 H, J = 7.6 Hz, J = 8.9 Hz, 6-CH oder 7-CH), 7.39 (d, 1 H, J = 7.5 Hz, J = 8.9 Hz, 6-CH oder 7-CH), 2.21 (s, 3 H, CH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	δ = 195.5, 169.5, 140.3, 137.2, 135.6, 130.4, 129.0, 128.7, 128.0, 125.8, 122.7, 117.1, 25.4.
MS (EI-MS, 50°C)	m/z = 214 (7%), 213 (40%), 171 (28%), 144 (13%), 143 (100%), 126 (21%), 116 (10%), 115 (38%).
Elementaranalyse	berechnet: C 73.23, H 5.20, N 6.57 gefunden: C 73.31, H 5.53, N 6.20
IR (ATR, cm⁻¹)	3283, 3016, 2927, 2865, 1690, 1663, 1579, 1539, 1362, 1332, 1262, 1172, 884, 747.
Schmelzpunkt	135-136 °C

6.4.8.2 Benzo[*g*]quinolin-2-one (253)

C₁₃H₉NO (195.22 u)*



100 mg (0.469 mmol) **357** wurden mit 1 g Natriumethanolat in 15 mL Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Es bildete sich ein blau fluoreszierendes Produkt, welches durch säulenchromatographische Reinigung isoliert und aus Methanol umkristallisiert wurde. Es wurden 45 mg (0.23 mmol, 49%) des gewünschten Produkts als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 10.94 (s, 1 H, 1-NH), 8.05 (s, 1 H, 5-CH), 7.87 (m, 3 H, 6-CH und 9-CH sowie 4-CH), 7.66 (s, 1 H, 10-CH), 7.48 (dd, 1 H, J = 7.3 Hz, 7-CH oder 8-CH), 7.38 (dd, 1 H, J = 7.3 Hz, 7-CH oder 8-CH), 6.68 (d, 1 H, J = 8.7 Hz, 3-CH).
MS (EI-MS, 150°C)	m/z = 196 (15%), 195 (100%), 167 (36%), 166 (12%), 140 (24%), 139 (43%), 97 (7%), 83 (21%).

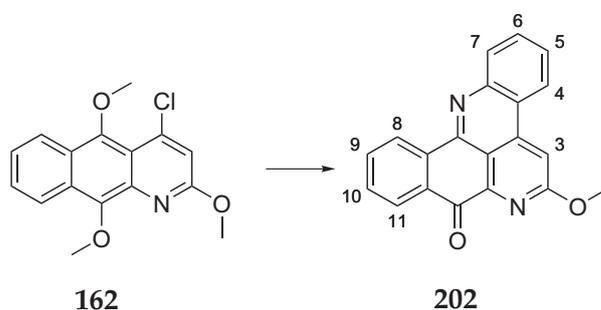
6 Experimenteller Teil

Elementaranalyse	berechnet: C 79.98, H 4.65, N 7.17 gefunden: C 79.92, H 4.69, N 7.21
IR (ATR, cm⁻¹)	3011, 2919, 2862, 1655, 1524, 1471, 1435, 1321, 1293, 1189, 956, 894, 880, 866, 741.
Schmelzpunkt	zers. bei 250 °C

6.4.9 5-Methoxy-2,3-benzo-7-*H*-naphtho[3,2,1-ij][2,7]naphthyridin-7-on

6.4.9.1 5-Methoxy-2,3-benzo-7-*H*-naphtho[3,2,1-ij][2,7]naphthyridin-7-one (202)

C₂₀H₁₂N₂O₂ (312.32 u)*



Zunächst wurde aus *N*-Benzyliden-2-iodanilin (1.18 g, 3.66 mmol) mittels Halogen-Metall-Austausch⁷⁶ mit Isopropylmagnesiumbromid (4.9 mmol) das entsprechende Grignardreagenz dargestellt. Der *allg. Arbeitsvorschrift I* folgend wurden 600 mg (1.98 mmol) **162** mit obiger Grignardverbindung umgesetzt und dabei ein gelber Feststoff erhalten. Dieser wurde mit 1.5 g CAN in 50 mL Acetonitril zum Chinon oxidiert. Da das Imin im vorherigen Arbeitsschritt bei der Aufarbeitung hydrolysiert worden war, fand hierbei ein intramolekularer Ringschluss statt. Die Bildung des gewünschten Endproduktes konnte mittels DC leicht an der orangefarbenen Fluoreszenz erkannt werden. Säulenchromatographische Reinigung ergab 160 mg (0.513 mmol, 26% über vier Stufen) des gewünschten Produkts.

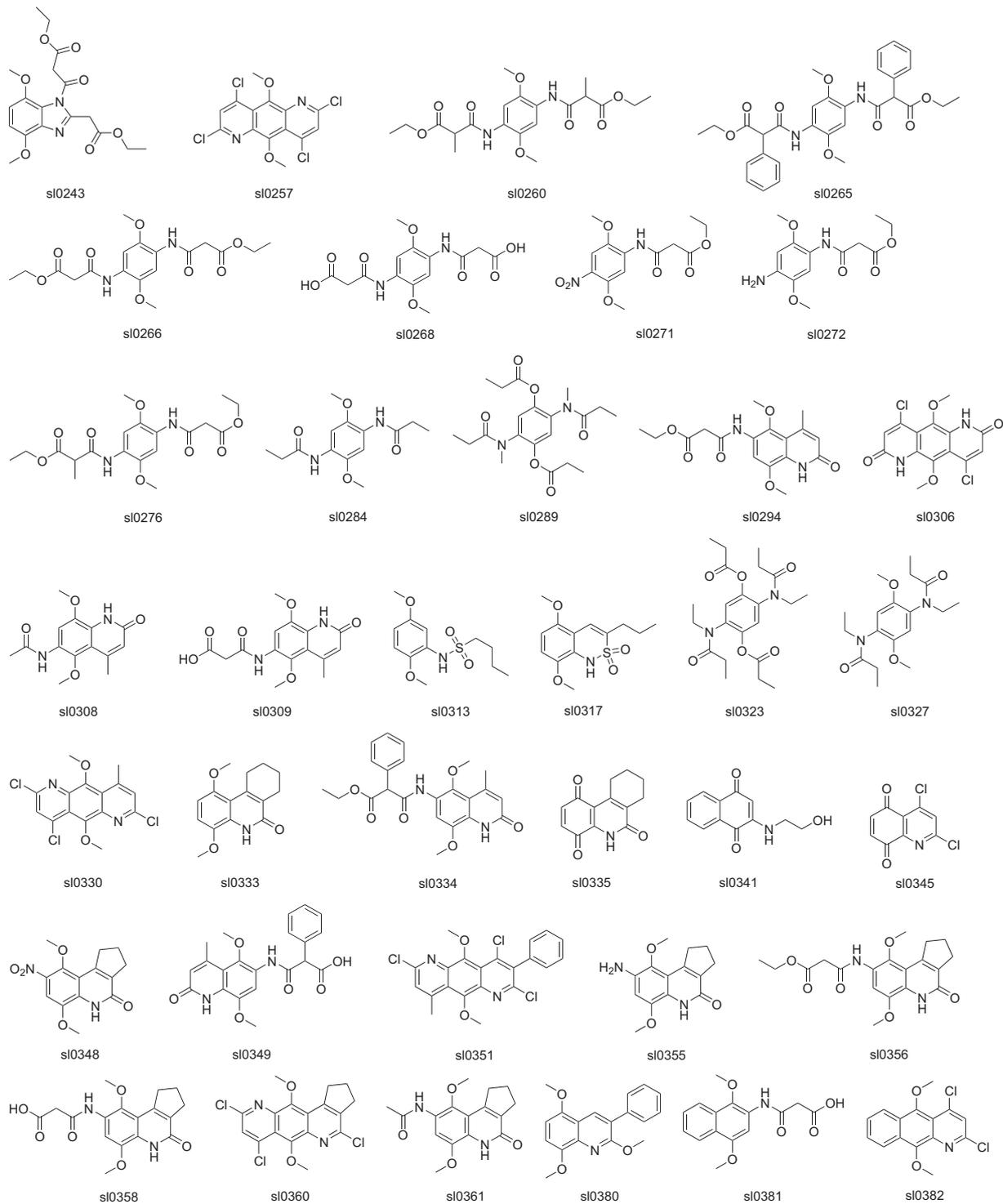
¹H-NMR (CDCl₃)	δ = 8.88 (d, 1 H, J = 7.9 Hz, 7-CH), 8.35 (d, 1 H, J = 7.6 Hz, 11-CH), 8.34 (d, 1 H, J = 7.5 Hz, 4-CH), 8.15 (d, 1 H, J = 8.1 Hz, 8-CH), 7.85 (s, 1 H, 3-CH), 7.76 (t, 2 H, J = 7.5 Hz, 9-CH und 10-CH), 7.62 (m, 2 H, 5-CH und 6-CH), 4.22 (s, 3 H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (CDCl₃)	δ = 182.0, 165.0, 149.4, 146, 145.2, 141.0, 135.3, 134.2, 132.7, 131.5, 131.3, 131.1, 128.3, 128.0, 125.6, 123.0, 121.8, 115.4, 105.8, 54.7.
MS (EI-MS, 160 °C)	m/z = 313 (30%), 312 (100%), 311 (62%), 283 (46%), 282 (80%), 255 (27%), 254 (34%), 253 (27%), 241 (12%), 227 (17%).
IR (ATR, cm⁻¹)	2954, 1674, 1597, 1577, 1480, 1460, 1355, 1300, 1284, 1207, 1054, 1029, 986, 855, 866, 756, 707.

6.4 Darstellung von Derivaten der Azaanthracenone

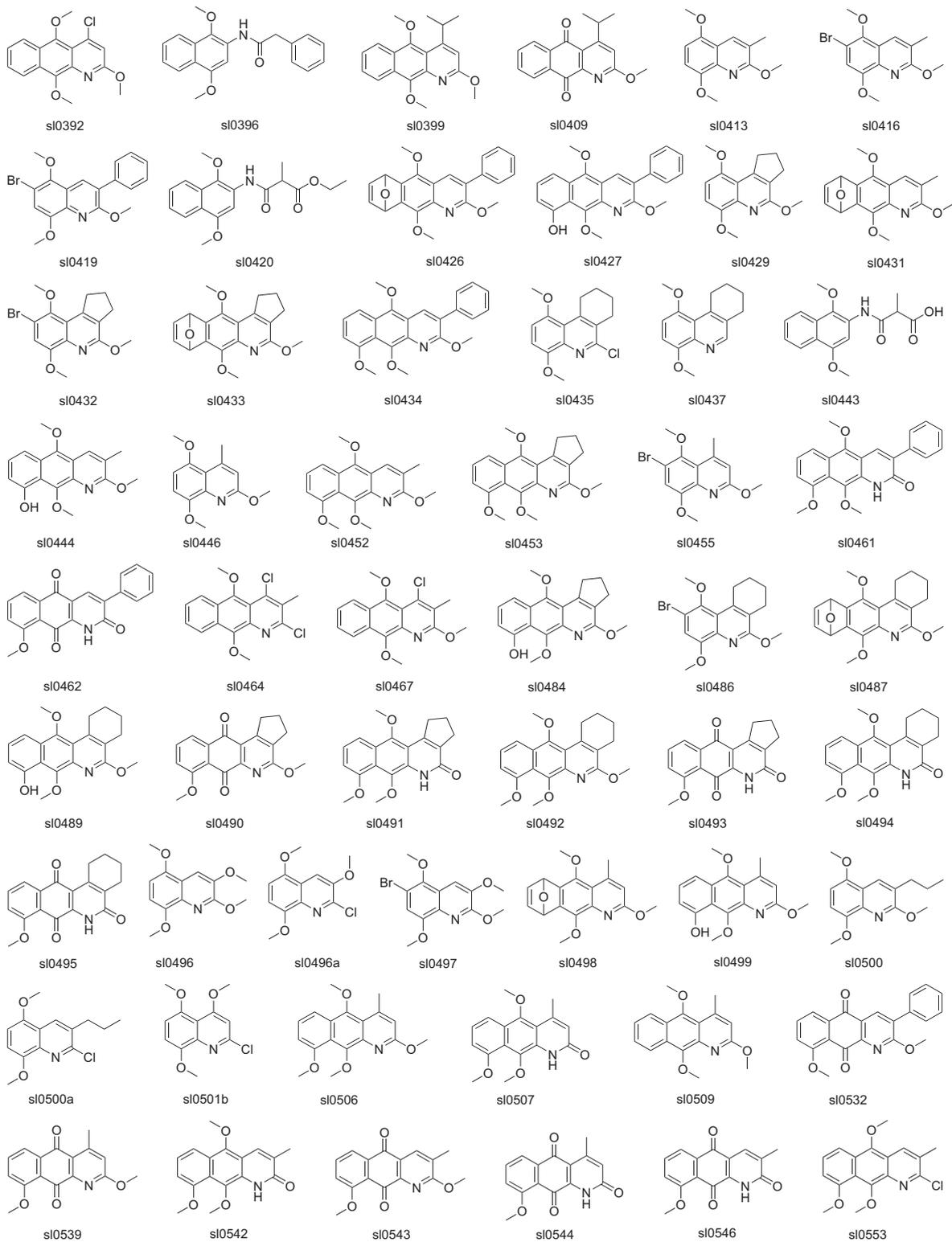
Schmelzpunkt zers. bei 230 °C

6.5 Verzeichnis aller neuen Verbindungen

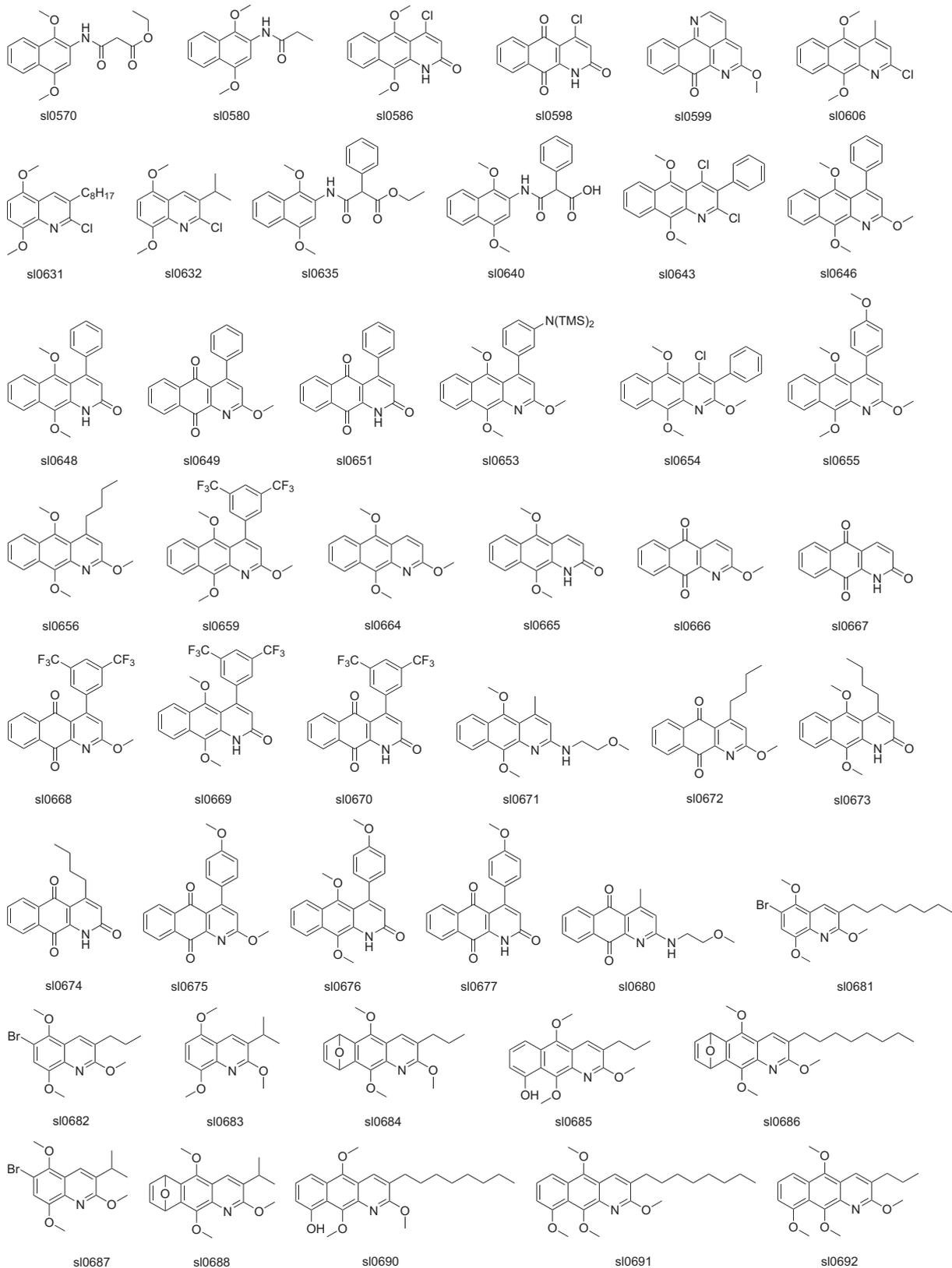
Auf den folgenden Seiten sind alle "neuen" Verbindungen dargestellt, die im Rahmen dieser Dissertation synthetisiert wurden.



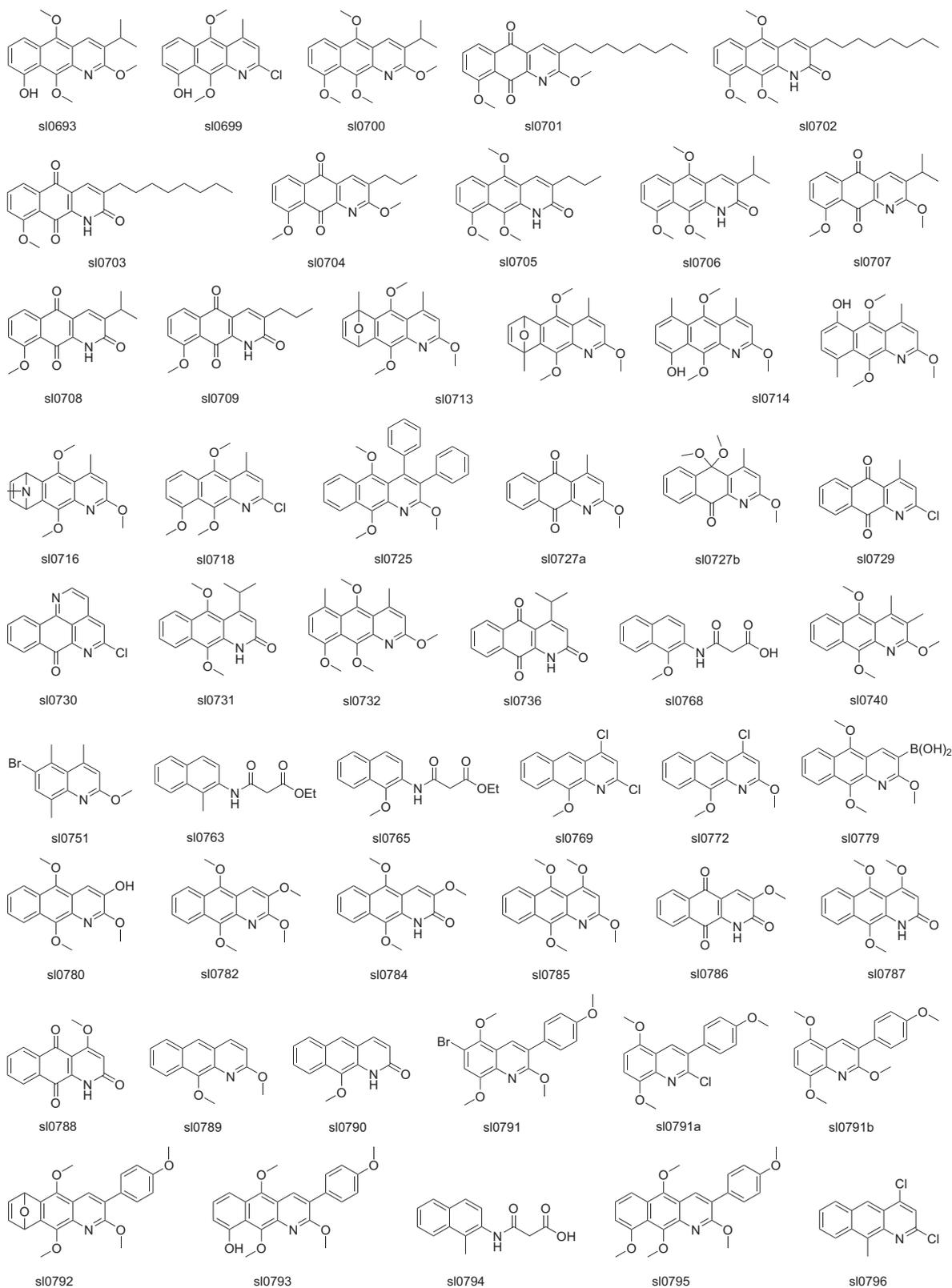
6.5 Verzeichnis aller neuen Verbindungen



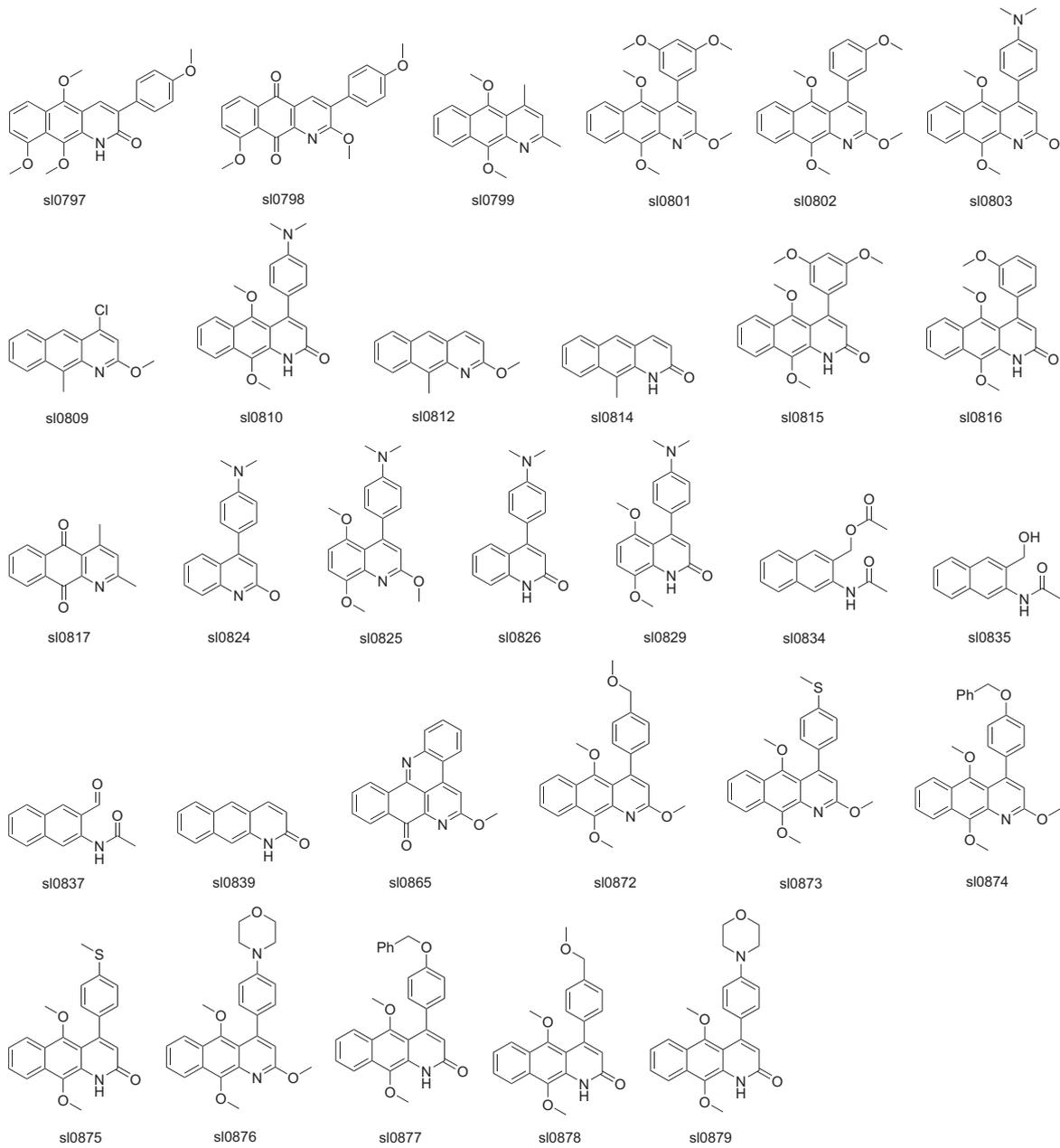
6 Experimenteller Teil



6.5 Verzeichnis aller neuen Verbindungen



6 Experimenteller Teil



Literaturverzeichnis

- [1] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461.
- [2] M. Tulp, L. Bohlin, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5274.
- [3] L. Watson, M. J. Dallwitz, **1992**, .
- [4] Y.-J. Zhang, M. Kong, R.-Y. Chen, D.-Q. Yu, *J. Nat. PRod.* **1999**, *62*, 1050.
- [5] N. Soonthornchareonnon, K. Suwanborirux, R. Bavovada, C. Patarapanich, J. M. Cassady, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1390.
- [6] C. Ichino, N. Soonthornchareonnon, W. Chuakul, H. Kiyohara, A. Ishiyama, H. Sekiguchi, M. Namatame, K. Otaguro, S. Omura, H. Yamada, *Phytotherapy Research* **2006**, *20*, 307.
- [7] M. O. F. Goulart, A. E. G. Santana, A. B. D. Oliveira, G. G. D. Oliveira, J. G. S. Maia, *Phytochemistry* **1986**, *25*, 1691.
- [8] P. Tuchinda, M. Pohmakotr, B. Munyoo, V. Reutrakul, T. Santisuk, *Phytochemistry* **2000**, *53*, 1079.
- [9] Y. Wu, F. Chang, C. Chen, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 406.
- [10] B. de Oliveira, G. de Oliveira, F. Carazza, S. M. J. Guilherme, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 2650.
- [11] P. dos Santos, A. Morais, R. Braz-Folho, *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 396.
- [12] V. Roumy, N. Fabre, F. Souard, S. Massou, G. Bourdy, S. Maurel, A. Valentin, C. Moulis, *Planta Med.* **2006**, *72*, 894.
- [13] M. N. Gandy, M. J. Piggott, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 866.
- [14] C.-C. T. Shu-Lin Hsu, Yeh-Long Chen *Heterocycles* **2004**, *63*, 529.
- [15] A. Brisach-Wittmeyer, A. S. S. Sido, P. Guilini, L. Desaubry, *Bioorg. Med. Chem. Letters* **2005**, *15*, 3609.
- [16] P. Thinapong, O. Rangsiman, P. Tuchinda, B. Munyoo, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, *Acta Crystallographica Section C* **2000**, *56*, 309.

- [17] P. Waterman, I. Muhammad, *Phytochemistry* **1985**, *24*, 523.
- [18] S. Rasamizafy, R. Hocquemiller, B. K. Cassels, A. Cavé, *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 759.
- [19] J. U. M. Rao, G. S. Giri, T. Hanumaiah, K. V. J. Rao, *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 346-347.
- [20] J. Kluza, R. Mazinghien, K. Degardin, A. Lansiaux, C. Bailly, *Eur. J. Pharm.* **2005**, *525*, 32.
- [21] A. Étienne, A. Staehelin, *Soc. Chim. Franc.* **1954**, 748.
- [22] K. Schofield, D. E. Wright, *J. Chem. Soc.* **1965**, 6074.
- [23] V. Guay, P. Brassard, *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 1649.
- [24] A. Marcos, C. Pedregal, C. Avendano, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12941.
- [25] A. Padwa, T. M. Heidelbaugh, J. T. Kuethe, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2368.
- [26] S. Mekideche, L. Désaubry, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 36, 5268.
- [27] M. A. Alonso, M. del Mar Blanco, C. Avendano, *Heterocycles* **1993**, *36*, 2315.
- [28] H. Fuwa, M. Sasaki, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 212-221.
- [29] C. T. Alabaster, A. S. Bell, S. F. Campbell, P. Ellis, C. G. Henderson, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2048-56.
- [30] C. Gonzalez, E. Guitian, L. Castedo, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5195-5206.
- [31] Y.-Q. Fang, J. Yuen, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5152-5160.
- [32] A. Wong, J. T. Kuethe, I. W. Davies, D. L. Hughes, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7761-7764.
- [33] S. Rossiter, P. Whitfield, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4380-4383.
- [34] G. A. Olah, S. C. Narang, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1247.
- [35] P. Confalone, *J. Het. Chem.* **1990**, *27*, 31.
- [36] J. Song, S. Jeong, S. W. Ham, *J. Kor. Chem. Soc.* **2002**, *46*, 402.
- [37] K. Karichiappan, D. Wege, *Aust. J. Chem.* **2000**, *53*, 743.
- [38] S. Soergel, C. Azap, H. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4405.
- [39] G. Morton, A. Barrett, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2625.
- [40] D. L. J. Clive, A. Khodabocus, P. G. Vernon, A. G. Angoh, L. Bordeleau, D. S. Middleton, C. Lowe, D. Kellner, *J. Chem. Soc. Perkin* **1991**, 1433.

- [41] R. W. Baker, T. M. Baker, A. A. Birkbeck, R. G. F. Giles, M. V. Sargent, B. W. Skelton, A. H. White, *J. chem. Soc. Perkin* **1991**, 1589.
- [42] M. Nakata, S. Wada, K. Tatsuta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1801.
- [43] M. Schlosser, E. Castagnetti, *Eur. J. Org. Chem* **2001**, 3991.
- [44] R. Giles, A. B. Hughes, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc.* **1991**, 1581.
- [45] G. E. Morton, A. G. M. Barrett, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2859.
- [46] R. Slamet, D. Wege, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12621-12628.
- [47] M. Nakata, S. Wada, K. Tatsuta, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1985**, *58*, 1801-6.
- [48] W. M. Best, P. A. Collins, R. K. McCulloch, D. Wege, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 843-8.
- [49] O. Musgrave, *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 499.
- [50] S. Lang, U. Groth, *Angewandte Chemie* **2009**, *48*, 911.
- [51] Y. Li, T. Thiemann, T. Sawada, S. Mataka, M. Tashiro, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7926.
- [52] A. M. Naperstkow, J. B. Macaulay, M. J. Newlands, A. G. Fallis, *Tet. Lett.* **1989**, *30*, 5077.
- [53] K. Torssell, *Acta. Chem. Scand.* **1976**, *B 30*, 353.
- [54] H. F. G. Linde, N. H. Krämer, *Arch. Pharm.* **1990**, *323*, 295.
- [55] A. Bistrzycki, B. Brenken, *Helv. Chim. Acta* **1921**, *4*, 20 Epithioanthracene, Thiophen.
- [56] W. B. Smith, *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 477.
- [57] Z. Chen, P. Müller, T. M. Swager, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 273.
- [58] J. W. Davies, J. R. Malpass, J. Fawcett, L. J. S. Prouse, R. Lindsay, D. R. Russell, *J. Chem. Soc.* **1986**, 1135.
- [59] D. Callander, P. Coe, J. C. Tatlow, *J. Chem. Soc.* **1966**, *5*, 143.
- [60] G. Wittig, E. Knauss, K. Niethammer, *Liebigs. Ann.* **1960**, *630*, 10.
- [61] Y. hwan Cho, V. Zunic, H. Senboku, M. Olsen, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6837.
- [62] R. G. Harvey, Q. Dai, C. Ran, T. M. Penning, *J. Org. Chem* **2004**, *69*, 2024.
- [63] P. Evans, T. Brandt, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5321.
- [64] U. Seitz, J. Daub, *Synthesis* **1986**, *8*, 686.

- [65] T. N. T. U. James Davis, *PCT/GB2008/000891, WO 2008/110813 A2* **18 Sep 2008**, .
- [66] G. Malesani, M. Ferlin, *J. Het. Chem.* **1987**, *24*, 513.
- [67] G. Malesani, M. G. Ferlin, *J. Heterocyclic. Chem.* **1985**, *22*, 1141.
- [68] R. Tapia, G. Torres, J. A. Valderrama, *Synth. Comm.* **1986**, *16*, 6, 681.
- [69] A. Hajipour, A. Ruoho, *Tetr. Lett.* **2005**, *46*, 8307.
- [70] T. Matsumoto, M. Katsuki, H. Jona, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6982.
- [71] G. Cahiez, F. Lepifre, P. Ramiandrasoa, *Synthesis* **1999**, *12*, 2138.
- [72] M. Rueping, W. Ieawsuwan, *Synlett* **2007**, *2*, 247.
- [73] J.-A. Su, E. Siew, E. V. Brown, S. L. Smith, *Organic Magnetic Resonance* **1978**, *11*, 565.
- [74] T. Guggenheim, *Tet. Lett.* **1984**, *25*, 1253.
- [75] I. Sapountzis, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1610.
- [76] A. E. Jensen, W. Dohle, I. Sapountzis, D. M. Lindsay, P. Knochel, *Synthesis* **2002**, 565-569.
- [77] J. Azizian, H. Kefayati, M. Mehrdad, K. Jadidi, Y. Sarrafi, *Iran. J. Chem. Chem. Eng.* **2001**, *20*, 20-21.
- [78] K. Jones, X. Roset, S. Rossiter, P. Whitfield, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4380-4383.
- [79] G. A. Prakash, S. P. Rajendran, *Heterocyclic Communications* **2001**, *7*, 353-358.
- [80] F. Bracher, *Liebigs Annalen der Chemie* **1989**, 87-8.
- [81] Y. Kitahara, A. Kubo, *Heterocycles* **1992**, *34*, 1089-92.
- [82] J. R. Peterson, J. K. Zjawiony, S. Liu, C. D. Hufford, A. M. Clark, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4069-77.
- [83] E. Toja, A. Trani, *Organic Preparations and Procedures International* **1988**, *20*, 253-60.
- [84] P. G. Gassman, W. N. Schenk, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3240-3.
- [85] E. Taffarel, S. Chirayil, R. P. Thummel, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 823.
- [86] E. Pascual-Alfonso, C. Avendano, J. C. Menendez, *Synlett* **2000**, 205-208.
- [87] C. Stresemann, B. Brueckner, T. Musch, H. Stopper, F. Lyko, *Cancer Res.* **2006**, *66*, 2794.
- [88] I. Muhammad, D. C. Dunbar, S. Takamatsu, L. A. Walker, A. M. Clark, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 559-562.

- [89] E. Delfourne, R. Kiss, L. L. Corre, F. Dujols, J. Bastide, F. Collignon, B. Lesur, A. Frydman, F. Darro, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3545.
- [90] K. M. Marshall, L. R. Barrows, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 731.
- [91] W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, **5 edition (April 3, 2003)**.
- [92] K. C. Nicolaou, W. M. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8908-21.
- [93] H. Lee, J. Lee, S. Yang, *Arch. Chem. Res.* **2001**, *24*, 5, 385.

