

Synthesen neuer Chinolon-Chemotherapeutika, 1. Mitt.: Pyridoquinoline und Pyridophenanthroline als „*lin*-benzo-Nalidixinsäure“-Derivate

U. Jordis^a, F. Sauter^{a, *}, M. Rudolf^a und Gan Cai^b

^a Institut für Organische Chemie, Technische Universität Wien,
A-1060 Wien, Österreich

^b South China Institute of Technology,
Guangzhou (Canton), The People's Republic of China

(Eingegangen 16. August 1987. Angenommen 2. September 1987)

*Syntheses of Novel Quinolone-Chemotherapeutics, I:
Pyridoquinolines and Pyridophenanthrolines as Derivatives of
"lin-benzo-Nalidixic Acid"*

Expansion of nalidixic acid (*NA*) has been accomplished by linear insertion of a benzo-ring between the two pyrido moieties. The resulting compounds exhibit antibacterial activity comparable to *NA* and are highly fluorescent. The regioselective hydrogenation of 1,7-phenanthrolines was studied.

(*Keywords:* *lin*-Benzo-analogs; Quinolones; Pyrido[3,2-*g*]quinoline; [1*H*,7*H*]Pyrido[3,2,1-*gh*][1,7]phenanthroline; [1*H*,7*H*]Pyrido[1,2,3-*de*][4,7]phenanthroline; Regioselective hydrogenation of [1,7]phenanthrolines; Fluorescence)

Einleitung

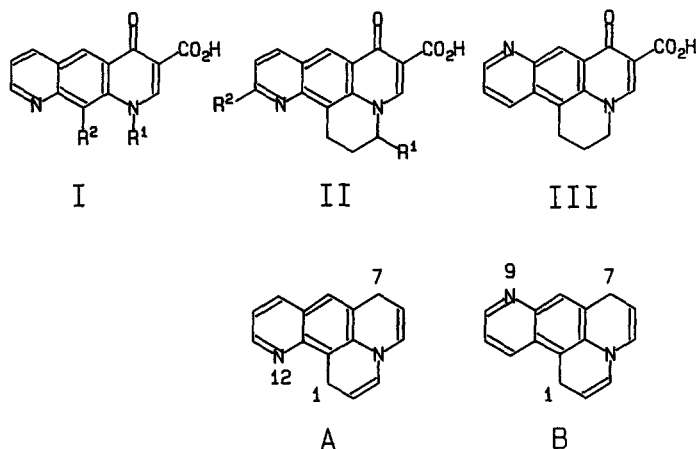
Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese neuer Typen von „Chinolon-Chemotherapeutika“ [1], d. h. von antibakteriell wirksamen Gyrase-Hemmern der Formeln **I**—**III**:

I sind tricyclische Pyrido[3,2-*g*]chinolin-3-carbonsäuren mit R^1 und $R^2 = \text{Alkyl}$,

II bzw. **III** sind strukturverwandte tetracyclische Verbindungen, welche sich von den neuen heterocyclischen Ringsystemen [1*H*,7*H*]-Pyrido[3,2,1-*gh*][1,7]phenanthrolin (**A**) bzw. [1*H*,7*H*]Pyrido[1,2,3-*de*]-[4,7]phenanthrolin (**B**) ableiten.

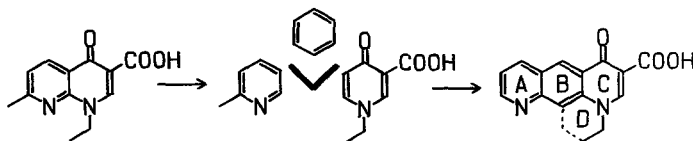
Die Einbeziehung des Typs **II** in die vorliegenden Untersuchungen erfolgte vor allem deshalb, weil sich eine vom Pyridon-Stickstoff ausgehende zusätzliche Anellierung bei einigen Wirkstoffen (wie z. B. dem

Flumequine) als biologisch vorteilhaft erwiesen hatte. Daneben erschien uns aber die damit verbundene Chemie auch deshalb von Interesse, weil zur Herstellung des neuen Ringsystems das Problem der regioselektiven Partialhydrierung von 1,7-Phenanthrolin gelöst werden mußte.



Mit der Herstellung der Verbindungen vom Typ I wurde gleichzeitig noch ein weiteres Ziel verfolgt: anhand dieser Verbindungen sollte getestet werden, ob das von *N. J. Leonard* [2] entwickelte und später insbesondere von *Schneller* [3], *Lichtenthaler* [4] und *Rodgers* [5] aufgegriffene „lin-Benzo-Prinzip“ auch im antibakteriellen Bereich Gültigkeit hat. Nach diesem Prinzip sollte die Geometrie bicyclischer Wirkstoffe unter Erhaltung der wesentlichen funktionellen Gruppen durch den (formalen) Einschub eines Benzolringes in voraussagbarer Weise (Dehnung um ca. 2.4 Å bei geringer Zunahme der Molekülmasse um 26 Dalton) abgewandelt und somit ein Rückschluß auf die räumlichen Anforderungen der beteiligten Enzymsysteme ermöglicht werden. Verschiedene zu I isomere Pyridochinolincarbonsäuren sind bekannt [6], können aber auf Grund ihrer Strukturen nicht als „lin-benzo-Nalidixinsäuren“ bezeichnet werden. Im gegenständlichen Fall sollte die antibakterielle Wirksamkeit von I mit der von *NA* verglichen werden (Schema 1).

Schema 1. lin-benzo-Nalidixinsäure



Weiters wurde für Vergleichszwecke auch der zu **II** isomere Strukturtyp **III** in Form der Verbindung **30** synthetisiert.

Ergebnisse und Diskussion

Synthese von Strukturtyp I

Ausgehend von 1,3-Phenylendiamin sollten die Ringe A und C anelliert werden, wobei die 2-Stellung durch eine Methylgruppe blockiert wurde, da sonst (selbst beim Versuch zum Schutz einer der beiden Aminogruppen durch einen Phthalylrest) immer doppelte Skraup-Synthese mit angulärer Anellierung unter Ausbildung von 1,7-Phenanthrolin auftrat (s. Schema 2).

Aus **1** wurde durch einseitige *Skraup*-Reaktion **2** erhalten (Weg A). Diese Verbindung war bisher nur durch eine mehrstufige Synthese [7] zugänglich und wurde gemäß Schema 2 durch *Gould-Jacobs*-Reaktion über **3** nach thermischer Cyclisierung zum Pyridochinolin (**4**) umgesetzt. Da die N-Ethylierung sowohl auf der Esterstufe (**4**) als auch nach Verseifung zu **5** unbefriedigende Ausbeuten ergab (siehe Tabelle 1), wurde alternativ **2** mittels Orthoameisensäureester über das Formamid **6** zu **7** monoalkyliert. *Gould-Jacobs*-Reaktion ergab nach Cyclisierung mit Polyphosphorsäureester (*PPE*) [8] und Verseifung die Chinoloncarbonsäure **10** (Schema 2).

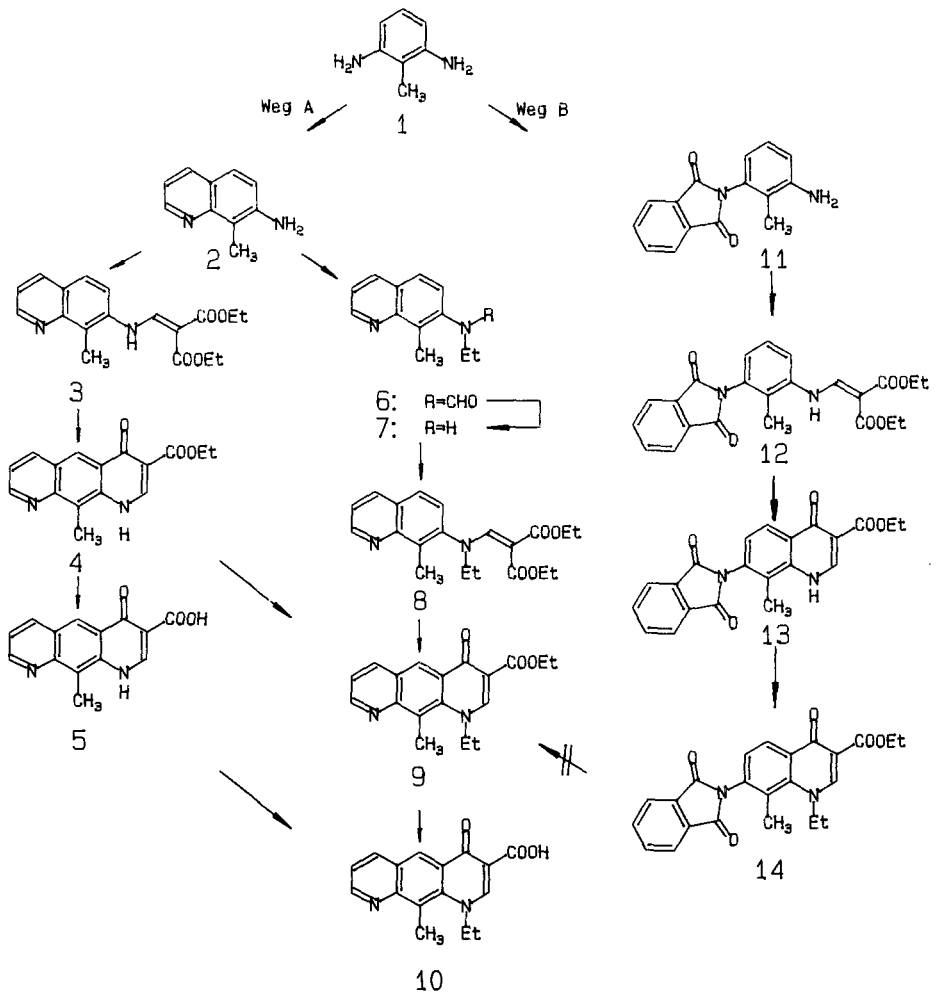
Der Syntheseweg B zu **I**, bei dem zunächst Ring C in Form von **13** durch *Gould-Jacobs*-Reaktion aus durch Monophthalylieung einseitig geschütztem **11** aufgebaut, und anschließend Ring A durch *Skraup* anelliert werden sollte, scheiterte an letzterer Reaktion, obwohl in

Tabelle 1. Alkylierung von **4** bzw. **5**

Base/Lösungsmittel	Alkylierungsreagens	Ausbeute
TIOEt/DMF	EtI	<10%
KOH bzw. K ₂ CO ₃ /DMF	EtI (bzw. MeI)	<10%
K ₂ CO ₃ /DMF	(MeO) ₂ SO ₂	<10%
Na ₂ CO ₃ /Bu ₄ NBr/DMF	TosOMe	<10%
NaH/DMF	EtI	10—20%
NaOH + Bu ₄ NBr/DMF	(MeO) ₂ SO ₂	17%
NaOH/H ₂ O + CH ₂ Cl ₂ /Bu ₄ NBr	(MeO) ₂ SO ₂	20—30%
Bu ₄ NOH/DMF	(MeO) ₂ SO ₂	34%
K ₂ CO ₃ /(EtO) ₃ PO	(EtO) ₃ PO	34%*

* Bei strukturverwandten Substraten bis 80%

Schema 2. Synthese von Strukturtyp I

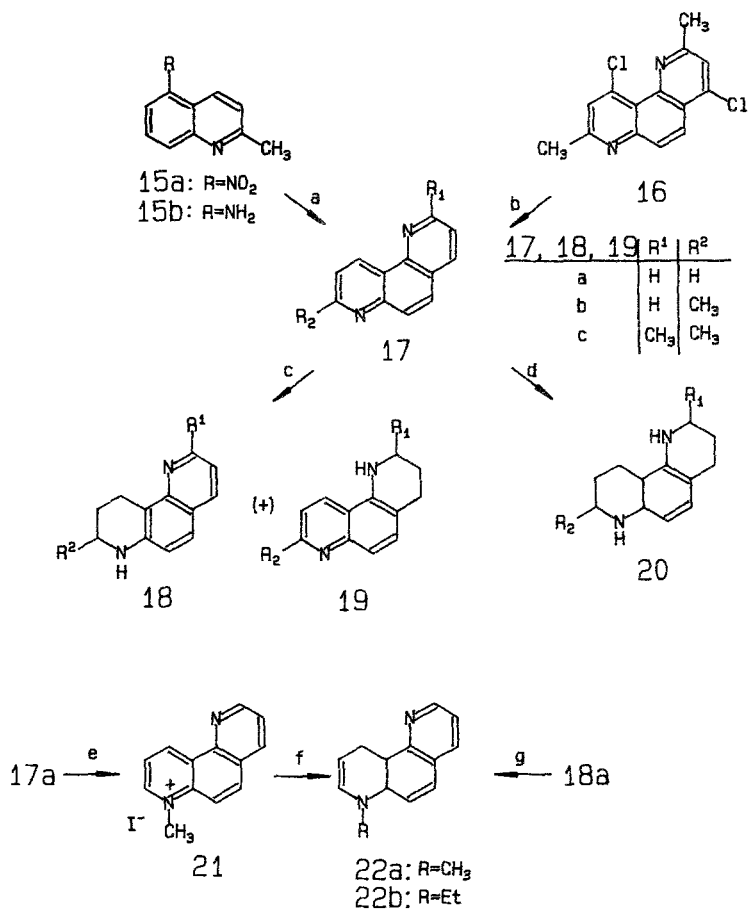


Vorversuchen aus Monophthaloyl-1,3-phenylendiamin in 40%iger Ausbeute 1,7-Phenanthroline hergestellt worden war.

Synthese von Strukturtyp II

Schlüssel-Schritt für diese Reaktionsfolge ist die regioselektive partielle Hydrierung der Phenanthroline 17 a—c zu den entsprechenden Tetrahydroverbindungen 18 a—c.

Schema 3. Selektive Hydrierungen an [1,7]Phenanthrolinen



- a** 1. H₂—Pd/C in AcOH; 2. Sulfomix/FeSO₄/B₂O₃/Glycerin/H₂SO₄.
b H₂—Pd/C/NaOAc/AcOH.
c H₂—Pt/C in AcOH.
d H₂—Raney—Ni W6/Glyme.
e MeI.
f H₂—PtO₂/EtOH.
g EMME + PPE.

Zur Synthese von **17b** wird 5-Nitrochinaldin **15a** benötigt, welches — nur scheinbar problemlos — durch direkte Nitrierung von Chinaldin erhältlich ist. Diese schon 1884 von *Doebner* und *v. Miller* [9] beschriebene und später öfters zitierte [10] Nitrierung soll ein aufgrund unterschiedlicher Basizität trennbares Gemisch von 5- und von 8-Nitrochinaldin

liefern. In eigenen Versuchen, die mittels $^1\text{H-NMR}$ und HPLC verfolgt wurden, zeigte es sich, daß zusätzlich je nach den Nitrierungsbedingungen zwischen 6.8 und 13% an 6-Nitro-chinaldin entsteht, welches bei der üblichen Aufarbeitung in die 5-Nitro-chinaldin-Fraktion gerät: das bei exakter Nacharbeitung der Literatur erhaltene, bisher als rein angesehene 5-Nitro-chinaldin ist also mit bis zu 17% 6-Nitro-chinaldin verunreinigt, von dem es durch mehrfaches, verlustreiches Umkristallisieren aus Methanol gereinigt werden konnte.

Tabelle 2. Nitrierung von Chinaldin

	%	5-NO ₂ -	6-NO ₂ -	8-NO ₂ -Chinaldin
100% HNO ₃ in konz. H ₂ SO ₄	51.2	6.8	42.0	
100% HNO ₃ in 65% Oleum	45.9	9.6	44.5	
Chinaldinnitrat in konz. H ₂ SO ₄ + etwas KNO ₃ 12 h bei Raumtemperatur	46.0	7.6	46.4	
65% HNO ₃ in konz. H ₂ SO ₄ bei 60°		zu geringe Gesamtumsetzung		
100% HNO ₃ in Eisessig		keine Umsetzung		
NO ₂ ⁺ BF ₄ ⁻ in CH ₃ CN	21—29	12—13	59—60	

Die Reduktion von 4,10-Dichlor-2,8-dimethylphenanthrolin [11] (**16**) zu **17c** erfolgte statt mit Zink/HCl [12] in verbesserter Ausbeute durch katalytische Reduktion mit Palladium/Aktivkohle in Eisessig unter Zusatz von Natriumacetat.

Während bei der katalytischen Hydrierung der symmetrischen 1,10- bzw. 4,7-Phenanthroline je nach Reaktionsbedingungen Tetrahydro-, Octahydro- sowie Gemische höher hydrierter Produkte entstehen [13], ist bisher keine partielle Hydrierung des (unsubstituierten) 1,7-Phenanthrolins bekannt; lediglich einmal wurde die Hydrierung des monoalkylierten, quartären Produktes, dem *Karrer* [14] die Phenanthrolinium-Struktur **21** zugeordnet hatte, beschrieben.

In eigenen Untersuchungen wurden zuerst die von *Karrer* postulierten Strukturen **21** und **22a** durch $^1\text{H-NMR}$ verifiziert und auch mit jener von **22b**, welches sich bei der Umsetzung von **18a** mit *EMME* und *PPE* gebildet hatte, verglichen. Durch Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen konnten dann die für die weitere Reaktionsfolge benötigten Tetrahydroprodukte **18a—c** wie auch das Octahydroprodukt **20** [15] in präparativ brauchbarer Weise zugänglich gemacht werden. (**18a** entstand auch bei

der *Skraup*-Synthese aus *m*-Phenylendiamin und 3-Nitroanilin mit Polyphosphorsäure (*PPA*) im Gemisch neben 1,7-Phenanthrolin und 7-Aminochinolin, konnte daraus aber nur chromatographisch gereinigt werden.)

Der auffallende Unterschied in der Hydrierbarkeit der beiden Pyridinringe des unsubstituierten [1,7]-Phenanthrolins bei der Herstellung von **18a** und **18c** läßt sich durch die Wechselwirkung von N-1 mit dem Wasserstoff in Position 10 erklären, welche auch durch dessen Tieffeldverschiebung illustriert wird. Diese resultiert aus der Elektronendichteverteilung sowie aus dem zusätzlichen Ringstrom des zweiten, angrenzenden Ringes [16]. Die Linien des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von 1,7-Phenanthrolin konnten aufgrund der 5J -long-range-Kopplung zwischen H-6 und H-10 vollständig zugeordnet und Literaturwerte [17] ergänzt und korrigiert werden (Tabelle 3).

Tabelle 3. $^1\text{H-NMR}$ von [1,7]-Phenanthrolin

Stellung	Eigener Wert	Nach Lit. [17]		Nach Lit. [16]
		Ber.	Gef.	
Chemische Verschiebung				
2	8.88	8.94	9.10	8.88
3	7.45	7.50	7.43	7.37 ^a
4	7.99	8.05	8.08	8.03
5	7.70	—	7.78	7.73
6	7.91	—	8.03	7.95
8	8.82	8.94	9.02	8.88
9	7.31	7.50	7.57	7.51 ^a
10	9.34	9.47	9.47	9.40
Kopplungskonstanten				
$J_{2,3}$	4.3	4.5		4.5
$J_{2,4}$	1.8	2		2
$J_{3,4}$	8.0	8		8
$J_{5,6}$	9.1	9		9
$J_{6,10}$	0.6	—		1 ^b
$J_{8,9}$	4.3	4.5		4.5
$J_{8,10}$	1.8	2		2
$J_{9,10}$	8.2	4.5 ^c		8.5

^a Diese Zuordnung scheint vertauscht! Die eigene Zuordnung ist auf Grund des Unterschiedes der Kopplungskonstanten $J_{3,4} \neq J_{9,10}$ zweifelsfrei

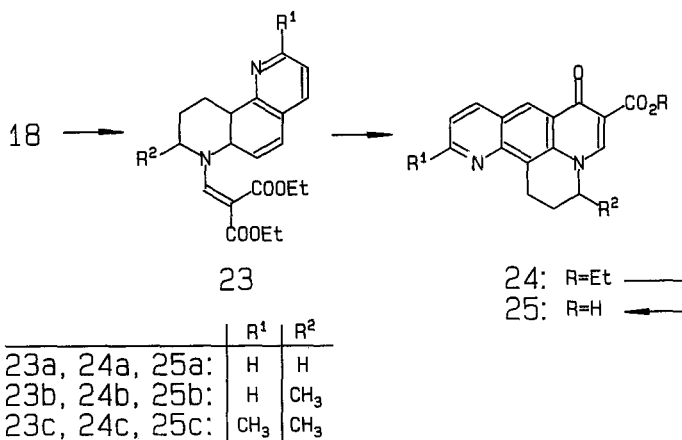
^b Im Original keine Zuordnung

^c Große Abweichung gegenüber eigenen Messungen sowie Lit. [16]

In der Praxis führt dieser Unterschied dazu, daß bei der entsprechend durchgeführten Hydrierung der Phenanthroline **17 a** bzw. **17 c** zu **18 a** bzw. **18 c** das isomere Hydrierungsprodukt **19 a** bzw. **19 c** weder dünn-schicht-chromatographisch noch mittels NMR im Rohprodukt nachweisbar war. Deutlich anders verlief dagegen die Hydrierung des 8-Methyl-phenanthrolins (**17 b**): wegen zusätzlicher sterischer Hinderung der Hydrierung durch die 8-Methylgruppe war die Bildung des 1,2,3,4-Tetrahydroproduktes (**19 b**) so sehr begünstigt, daß neben 54% **18 b** immerhin 24% **19 b** rein isoliert werden konnten.

Die so erhaltenen NH-Verbindungen **18 a—c** wurden analog der oben erläuterten *Gould-Jacobs*-Reaktion in die Endprodukte **25** übergeführt (Schema 4).

Schema 4. Synthese von Strukturtyp II



Die Verbindungen **10** bzw. **25** weisen eine starke Fluoreszenz auf (fluorimetrische Nachweisgrenze bei 1—5 ng/ml).

Zur *pK*-Wert-Bestimmung von **25 a** wurde eine *pH*-Titration (*pH* 9.5—*pH* 4.0) in Phosphat-gepuffertes Lösung (*pH* 7, 10% *MeOH*) bzw. Säuremischungen (*pH* 1.00—*pH* 4.00) bei einer Konzentration von 0.011 bzw. 0.0135 mg/ml durchgeführt und aus den Titrationskurven (analyt. Wellenlänge 420 nm) bei 24° ein *pK*-Wert von 6.79 ± 0.04 (zum Vergleich: *pK*-Wert von *NA* = 6.11 ± 0.02 [18]) bzw. ein 2. *pK*-Wert von 2.21 ± 0.07 ermittelt. Aus der fluorimetrischen Titrationskurve ergab sich ein *pK*-Wert von 6.37 ± 0.02 bei 24°.

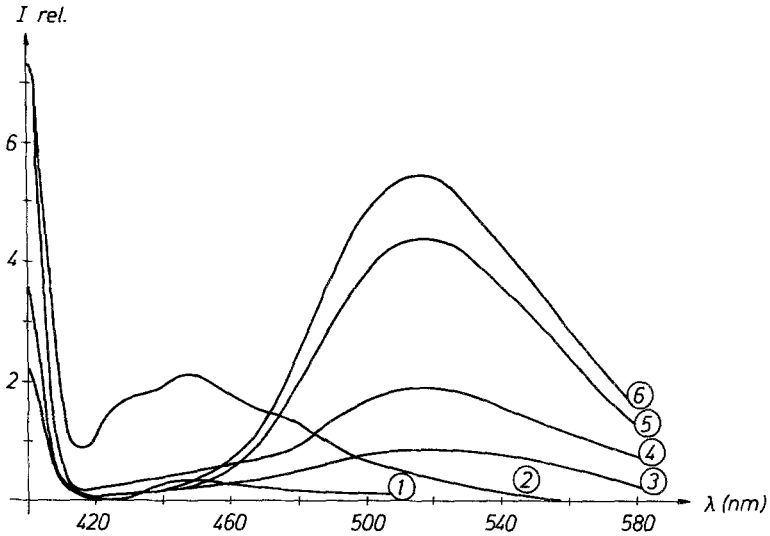


Abb. 1. Fluoreszenzspektren von **25a** in Wasser von *pH* 2.48 (1), 1.95 (2), 0.37 (3) und 15% (4), 25% (5) und 30% H₂SO₄ (6)

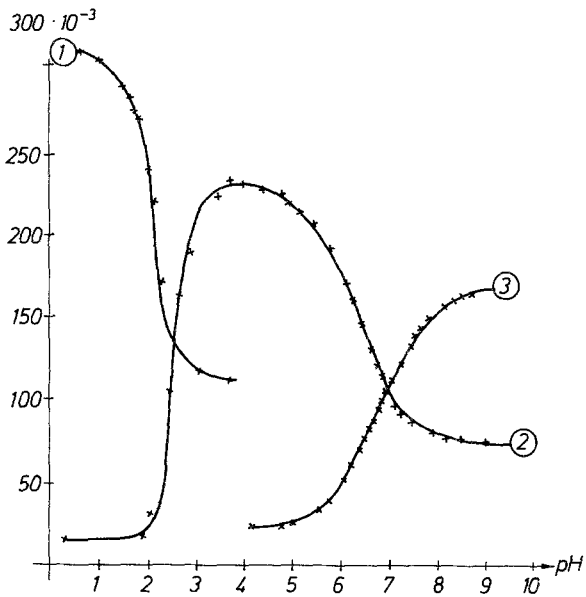
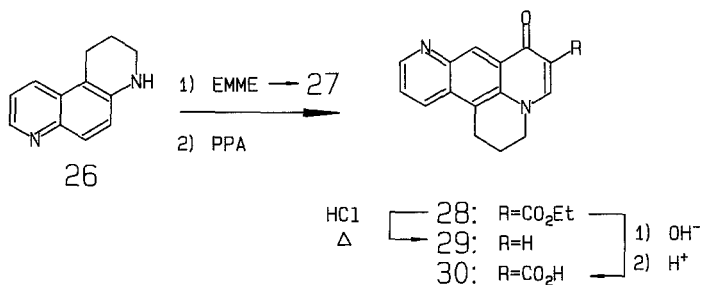


Abb. 2. *pH*-Titrationskurven zur *pK*-Bestimmung von **25a**: 1, 2 photometrisch $\lambda = 420$ nm; 3 fluorimetrisch (Anregung 393 nm, Fluoreszenz 450 nm)

Synthese von Strukturtyp III

Die Synthese von **30** erfolgte analog zu **II** aus literaturbekanntem [13c] 1,2,3,4-Tetrahydro-[4,7]-phenanthrolin (**26**). Bei der sauren Hydrolyse des Esters **28** trat hier überraschenderweise Decarboxylierung zu **29** ein. Verseifung mit NaOH ergab die gewünschte Säure **30** (s. Schema 5).

Schema 5. Synthese von Strukturtyp III



Pharmakologische Ergebnisse

Sämtliche Zielverbindungen wurden in mikrobiologischen *in-vitro*-Tests auf ihre antibakterielle Wirkung getestet. Die nachstehende Tabelle zeigt die MIC-Werte der Verbindung **25 a**, gemessen gegenüber 6 verschiedenen *Escherichia coli*-Stämmen. KL 25a ist der sensitivste Eltern-Stamm der Mutanten nalA—D. Die Mutante NalA betrifft die alpha-, die Mutanten NalC und NalD die beta-Untereinheit der Gyrase; NalB beruht auf einer Änderung der Permeabilität und J 62-1 ist ein vielfach mutierter Stamm höchster Resistenz [19] gegenüber Chinolonen.

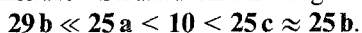
Die drei Kolonnen zeigen diese MIC-Werte in Abhängigkeit von drei verschiedenen Inocula im Vergleich zu NA:

Tabelle 4. MIC-Werte von **25 a** [$\mu\text{g/ml}$]

Stamm <i>E. Coli</i>	Inoculum					
	$2 \cdot 10^5 - 10^6$		$2 \cdot 10^3 - 10^4$		20—100	
	NA	25 a	NA	25 a	NA	25 a
KL 25a	4	15	4	10	3	5
nalA	150	500	100	400	15	300
nalB	10	150	7—5	150	7—5	100
nalC	75	300	75	200	50	200
nalD	500	500	400	400	400	300

Die Zahlenwerte der Tabelle lassen erkennen, daß die antibakterielle Wirkung von **25 a** gegenüber *E. coli* in vergleichbarer Größenordnung wie *NA* liegt. Darüber hinausgehende Testergebnisse, in welche auch *E. coli*, *Proteus sp.*, *Klebsiella*, *Serratia sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Staph. aureus* und

Strept. pyogenes einbezogen wurden, zeigen einen deutlichen Gang in der Wirksamkeit: der Vergleich der MIC-Werte von **10** bzw. **25 a—c** mit denen der isomeren Verbindung **29 b**, zeigt, daß **29 b** deutlich den „lin-benzo-Nalidixinsäure“-Strukturen unterlegen ist:



Dank

Wir danken Prof. *J. T. Smith*, School of Pharmacy, University of London sowie Frau Dr. *B. Steidl-Mätzler* (Chemie Linz AG) für die biologischen Tests, sowie Doz. Dr. *O. S. Wolfbeis*, Inst. f. Organische Chemie der Karl-Franzens-Universität Graz, für die Aufnahme der Fluoreszenzspektren. Der Chemie Linz AG danken wir für die Förderung dieser Arbeit (Projekt 78311).

Experimenteller Teil

Schmp.: *Kofler* Heitzschmikroskop, nicht korr.; Elementaranalysen: Mikroanalyt. Lab. am Inst. f. Physik, Chemie der Universität Wien unter Leitung von Herrn Dr. *J. Zak*; ¹H- bzw. ¹³C-NMR-Spektren: Perkin-Elmer R 12 A (60 MHz) bzw. JEOL FX-90 Q (90 MHz).

UV: Beckman Model Acta M 6; Dünnschichtchromatogramme auf Merck DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄; Flash-Säulenchromatographie mit Merck Kieselgel 60 (0.04—0.063 mm).

Reaktionen zu Strukturtyp I

7-Amino-8-methylchinolin (2)

Zu 18.33 g (0.15 mol) 2-Methyl-1,3-phenylendiamin (**1**), 51 g (0.55 mol) Glycerin und 14 g (0.42 mol) 80.5% Arsensäure wurden bei 130—145 °C (Innentemperatur) 26 ml konz. H₂SO₄ langsam zugetropft und gleichzeitig Wasser abdestilliert. Bei einer Innentemperatur von 145—150 °C wurde die Destillationsbrücke gegen einen Rückflußkühler ersetzt und das Reaktionsgemisch 2.5 h auf 150—155 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wurde unter Rühren mit 3 l Wasser tropfenweise verdünnt, filtriert und das Filtrat mit Ammoniak alkalisch gemacht. Das dabei ausfallende Rohprodukt wurde aus viel Wasser umkristallisiert: farblose Kristalle, Schmp. 125—127 °C (Lit. [7]: 120 °C). Durch Extrahieren der obigen alkalischen Lösung mit CHCl₃ und Kugelrohrdestillation (110—113 °C Luftbadtemperatur, 0.01 Torr) konnte noch eine weitere Fraktion erhalten werden; Gesamtausbeute 13.4 g (56% d. Th.).

8-Methyl-chinolin-7-yl-aminomethylen-1,3-propandisäure-diethylester (3)

Äquimolare Mengen **2** und Ethoxymethylenmalonsäurediethylester (*EMME*) wurden 1 h bei 170 °C magnetisch gerührt und nach Erkalten aus *MeOH* umkristallisiert: 90% d. Th. farblose Kristalle, Schmp. 146—147 °C.

1,4-Dihydro-10-methyl-4-oxo-pyrido[3,2-g]chinolin-3-carbonsäureethylester (4)

38.4 g (117 mmol) **3** wurden in 100 ml Dowtherm unter N₂ 1 h bei 260 °C erhitzt und das gebildete EtOH abdestilliert. Nach Abkühlen auf ca. 100 °C wurden 150 ml Petrolether (PE) unter Rühren zugegeben. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt, mit PE gewaschen und aus DMF umkristallisiert: 22.8 g (69% d. Th.) gelbliche Kristalle, Schmp.: 293 °C (Zers.).

C₁₄H₁₄N₂O₃ (328.37). Ber. C 68.07 H 4.99 N 9.92.
Gef. C 67.85 H 4.98 N 9.99.

1,4-Dihydro-10-methyl-4-oxo-pyrido[3,2-g]chinolin-3-carbonsäure (5)

2.83 g (10 mmol) **4** wurden 2 h in 50 ml 5% NaOH unter Rückfluß erhitzt, nach dem Erkalten auf pH 4 gebracht (AcOH), der dabei ausfallende Niederschlag abgesaugt, im Vakuum getrocknet und aus DMF umkristallisiert: 1.47 g (58% d. Th.) gelbliche Kristalle, Schmp. 325 °C (Zers.).

C₁₄H₁₀N₂O₃ (254.25). Ber. C 64.99 H 4.09 N 10.83.
Gef. C 65.06 H 4.09 N 11.02.

N-Ethyl-N-formyl-7-amino-8-methylchinolin (6)

5.0 g (31.6 mmol) **2**, 9.3 g (63 mmol) Orthoameisensäureethylester und 0.2 g konz. H₂SO₄ wurden innerhalb von 0.5 h auf 175 °C erhitzt und das gebildete EtOH im Verlauf von 1.5 h über eine 30 cm Vigreux-Kolonnen abdestilliert. Danach wurde das Reaktionsgemisch zwischen CH₂Cl₂ und Wasser verteilt, mit NH₃ auf pH 9 gebracht, die vereinigten CH₂Cl₂-Extrakte nach Waschen mit Wasser über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft; der ölige Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert (110 °C Luftbadtemperatur, 0.02 Torr): 4.6 g (68% d. Th.) **6** als gelbes Öl, welches in dieser Form zur Herstellung von **7** weiterverwendet wurde.

7-Ethylamino-8-methylchinolin (7)

4.6 g (21.4 mmol) **6** wurden mit 10 ml konz. HCl und 25 ml Wasser 1.5 h unter Rückfluß erhitzt, dann auf pH 9 gebracht (NH₃), mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten Extrakte nach Waschen mit Wasser über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und der ölige Rückstand im Kugelrohr destilliert (115 °C/0.04 Torr bzw. 175 °C/10 Torr): 3.31 g (83% d. Th.) **8** als gelbliches kristallisierendes Öl, Schmp. 53–58 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.30 (3 H, t, CH₃—CH₂), 2.60 (3 H, s, 8-CH₃), 3.34 (2 H, m, N—CH₂), 3.80 (1 H, b, NH), 7.02 (1 H, dd, 3-H), 7.08 (1 H, d, 6-H), 7.58 (1 H, d, 5-H), 7.96 (1 H, dd, 4-H), 8.85 (1 H, dd, 2-H).

N-Ethyl-8-methyl-chinolin-7-yl-aminomethylen-1,3-propansäure-diethylester (8)

Reaktion von **7** mit EMME wie bei Herstellung von **3** (doch 5 h bei 170–180 °C): 73–90% d. Th. Schmp. 80.5–82 °C (Cyclohexan).

C₂₀H₂₄N₂O₄ (356.24). Ber. C 67.40 H 6.79 N 7.86.
Gef. C 67.55 H 6.83 N 7.86.

1-Ethyl-1,4-dihydro-10-methyl-4-oxo-pyrido[3,2-g]chinolin-3-carbonsäureethylester (9)

6.27 g (17.6 mmol) **8** wurden 3 h in 113 ml *PPE* [8] bei 130 °C unter N₂ magnetisch gerührt, wobei das gebildete *EtOH* abdestilliert wurde. Ein Teil des Ansatzes wurde nach Zugabe von Wasser mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde aus Dioxan umkristallisiert: gelbliche Kristalle, welche zu **10** hydrolysiert wurden.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm): = 1.40 (3 H, t, CH₂CH₃), 1.43 (3 H, t, CH₂CH₃), 3.13 (3 H, s, 10-CH₃), 4.37 (2 H, q, N—CH₂), 4.50 (2 H, q, O—CH₂), 7.40 (1 H, dd, 7-H), 8.27 (1 H, dd, 6-H), 8.56 (1 H, s, 5-H), 8.85 (1 H, s, 2-H), 8.98 (1 H, dd, 8-H).

Alternativ wurde **9** durch Alkylierung von **5** analog der Vorschrift zur Synthese von **14** in 34% d. Th. erhalten.

1-Ethyl-1,4-dihydro-10-methyl-4-oxo-pyrido[3,2-g]chinolin-3-carbonsäure (10)

Das aus 6.27 g (17.6 mmol) **8** wie oben beschrieben erhaltene Reaktionsgemisch wurde mit dem isolierten Ester vereinigt und mit 100 ml konz. HCl und 20 ml Wasser 4 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde auf pH 6 gebracht (NH₃), das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit 400 ml *EtOH* heiß extrahiert und der Eindampfrückstand aus 50 ml Dioxan umkristallisiert: 2.66 g (53% d. Th. bezogen auf **8**) in Form farbloser Kristalle, Schmp. 250—252 °C.

C₁₆H₁₄N₂O₃ (282.31). Ber. C 68.07 H 5.00 N 9.92.
Gef. C 67.77 H 5.08 N 9.77.

2-Methyl-3-phthalimidoanilin (11)

6.11 g (0.005 mol) 2-Methyl-1,3-phenylendiamin (**1**) (Aldrich) und 7.4 g (0.05 mol) Phthalsäureanhydrid wurden in einem Gemisch von 25 ml absol. *EtOH* und 5 ml Benzol 2.5 h unter N₂ auf 90 °C erhitzt, wobei leichtflüchtige Komponenten abdestilliert wurden. Das feste Rohprodukt wurde aus 400 ml *EtOH* umkristallisiert (wobei das bis-Phthalimido-Produkt ungelöst bleibt und heiß filtriert werden kann: Schmp. 325—326 °C): nach Aufarbeitung der Mutterlauge zusammen 7.0 g (55% d. Th.) **11**, Schmp. 230—232 °C.

2-Methyl-3-phthalimido-phenylaminomethylen-propandisäurediethylester (12)

Äquimolare Mengen von **11** und *EMME* wurden 2 h bei 170 °C (Ölbad) magnetisch gerührt, wobei das entstehende *EtOH* ständig abdestilliert wurde: 73% d. Th., Schmp. 174—177 °C (*EtOH*).

1,4-Dihydro-8-methyl-7-phthalimido-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester (13)

Zyklisierung von 4.38 g (10.8 mmol) **12** in 130 ml Dowtherm analog **4** (0.5 h) ergab 3.87 g (90% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 213 °C (Zers., aus *DMF*).

¹H-NMR (*DMSO-d*₆): δ (ppm) = 1.30 (3 H, t, CH₂CH₃), 2.33 (3 H, s, 8-CH₃), 4.25 (2 H, q, OCH₂), 7.60 (1 H, d, J₅₋₆ = 9 Hz, 6-H), 7.97 (4 H, b, arom.), 8.22 (1 H, d, 5-H), 8.52 (1 H, s, 2-H).

C₂₁H₁₆N₂O₅ (376.37). Ber. C 67.02 H 4.28 N 7.44.
Gef. C 66.72 H 4.34 N 7.34.

1-Ethyl-1,4-dihydro-8-methyl-7-phthalimido-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester (14)

3.55 g (9.8 mmol) **13** und 1.35 g (19.6 mmol) frisch geglühtes K_2CO_3 wurden unter magnetischem Rühren 70 min in 24 ml Triethylphosphat auf 60 °C erhitzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch zwischen $CHCl_3$ und Wasser verteilt, die organische Phase mit Wasser gewaschen und nach Trocknen (Na_2SO_4) im Hochvakuum (105 °C/0.5 Torr) eingedampft und der Rückstand aus Eisessig sowie *EtOH* umkristallisiert: 1.53 g (40% d. Th.) **4**, Schmp. 122—122.5 °C.

$C_{23}H_{20}N_2O_5$ (404.42). Ber. C 68.31 H 4.98 N 6.93.
Gef. C 68.17 H 5.17 N 6.93.

Reaktionen zu Strukturtyp II

5-Nitrochinaldin (15a)

Zu 15.2 ml (0.22 mol) 65%iger HNO_3 wurde unter Rühren und Eiskühlung 57.3 g (0.2 mol) Chinaldin zugetropft. Nach 1 h wurde das ausgefallene Chinaldin-nitrat abgesaugt, weitgehend trockengepreßt und unter Rühren und Eiskühlung bei 0—5 °C in 120 ml konz. H_2SO_4 eingetragen. Nach vollständiger Auflösung wurde noch 3.0 g (0.03 mol) KNO_3 zugesetzt. Nach Rühren über Nacht wurde auf Eis gegossen, mit 40%iger $NaOH$ auf *pH* 1.5 eingestellt und das ausgefallene 8-Nitrochinaldin abgesaugt. Das Filtrat wurde mit 25% Ammoniak alkalisch gemacht und das ausgefallene Rohprodukt von **15**, welches laut 1H -NMR und HPLC (*PE/i—PrOH* 99.5: 0.5, Merck Fertigsäule LiChroCart Si 60) mit 6- und wenig 8-Nitrochinaldin verunreinigt war, fraktioniert aus *MeOH* umkristallisiert: HPLC-reines **15** von Schmp. 84—85 °C (Lit. [9, 10d]: 82 °C.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.72 (3 H, s, CH_3), 7.63 (1 H, d, 3-H, $J_{3,4}$ = 8.6 Hz), 7.87 (1 H, m, 7-H), 8.32 (2 H, m, H-6 und H-8), 8.67 (1 H, d, H-4).

5-Aminochinaldin (15b)

24.19 g (129 mmol) **15a** in 100 ml Ethylenglycolmonomethylether und 7.71 g (130 mmol) Eisessig wurden mit 2.5 g 10% Pd/Aktivkohle bei 50 °C und einem Anfangsdruck von 4 at 3 h hydriert. Anschließend wurde der Katalysator über Hyflo abfiltriert, das LM im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen und mit Ammoniak alkalisch gemacht. Extraktion mit CH_2Cl_2 ergab nach Eindampfen und Kugelrohrdestillation (130 °C/0.02 Torr) 19.57 g (96% d. Th.) **15b** in Form eines erstarrenden gelben Öls, welches sich bei Luftzutritt rasch grün verfärbte. Schmp. 104—106 °C (Lit. [9]: 104—105 °C).

4,6-Dichlor-2,8-dimethyl-1,7-phenanthrolin (16)

Herstellung gemäß [11]; Reinigung durch Sublimation (0.02 Torr, 120 °C) ergab farblose Kristalle vom Schmp. 173—174 °C (Lit.: 170—172 °C).

1H -NMR ($CF_3COOH/DMSO-d_6$): δ (ppm) = 2.78 (3 H, s, CH_3), 3.05 (3 H, s, CH_3), 7.74 (1 H, s, 3- bzw. 9-H), 8.13 (1 H, s, 3- bzw. 9-H), 8.16 (1 H, d, $J_{5,6}$ = 8 Hz, 5-H), 8.58 (1 H, d, 6-H).

1,7-Phenanthrolin (17a)

Herstellung gemäß [20]. Zur kontinuierlichen Extraktion mit heißem Toluol bewährte sich ein Rotationsperforator der Firma Normag.

8-Methyl-1,7-phenanthrolin (17b)

Zu einer Mischung aus 25.0 g (ca. 0.123 mol) Sulfomix (= rohe Nitrobenzolsulfonsäure, hergestellt nach [21]), 1.5 g $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (5.3 mmol) und 1.5 g (14.8 mmol) B_2O_3 wurden bei 10–20 °C 10.0 g (108 mmol) wasserfreies Glycerin unter mechanischem Rühren zugetropft. Anschließend wurde eine Suspension von 2.0 g (12.64 mmol) **15b** in 10 ml Wasser zugesetzt und das Reaktionsgemisch 4 h auf 130 °C (Innentemperatur) erhitzt, wobei ständig Wasser abdestilliert wurde. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, mit 40% NaOH alkalisch gemacht und mit CH_2Cl_2 (3 × 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit 2N NaOH und dann mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft und das Rohprodukt (1.77 g) bei 102–106 °C/0.07 Torr kugelrohrdestilliert: 1.2 g (49% d. Th.) (erstarrendes Öl). Ein nach Lit. [22] mit As_2O_5 durchgeführter Versuch ergab nur eine Ausbeute von 16% d. Th. (Lit.: 25% d. Th.).

2,8-Dimethyl-1,7-phenanthrolin (17c)

1.35 g (4.9 mmol) **16** und 0.75 g (7.3 mmol) AcONa wurden in 50 ml AcOH nach Zusatz von 0.25 g 10% Pd/Aktivkohle in einer Parr-Apparatur bei 65 °C solange hydriert, bis sich die Druckverlaufskurve verflachte (15 min). Nach weiteren 10 min Hydrierung wurde das Reaktionsgemisch über Hyflo abgesaugt, die AcOH unter vermind. Druck abdestilliert, das Rohprodukt mit 30% NaOH alkalisch gemacht, mit Ether extrahiert und nach Trocknen und Eindampfen der Lösung im Kugelrohr destilliert (105–108 °C Luftbadtemperatur/0,02–0.03 Torr): 0.79 g (78% d. Th.) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.74 (6H, s, 2 × CH_3), 7.05 (1H, d, $J_{3-4} = 7.9$ Hz, 3-H), 7.24 (1H, d, $J_{9-10} = 8.4$ Hz, 9-H), 7.59 (1H, d, $J_{5-6} = 8.1$ Hz, 5-H), 7.81 (2H, d, 6-H und 4-H), 9.19 (1H, d, 10-H).

7,8,9,10-Tetrahydro-1,7-phenanthrolin (18a)

3.6 g (20 mmol) **17a** wurden in 50 ml Eisessig mit 0.9 g 10% Pt/Aktivkohle (Merck) in einer Parr-Apparatur (45–55 °C, bei 5 at Anfangsdruck) hydriert, wobei nach 2 h eine Verflachung der Druckabfallkurve auftrat. Nach 3.5 h wurde die dunkelrote Lösung unter N_2 über Hyflo filtriert, am Rotavapor eingeeengt, mit Wasser verdünnt, mit NH_3 alkalisch gestellt und mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten CH_2Cl_2 -Extrakte wurden nach Trocknen (Na_2SO_4) eingedampft und der ölige Rückstand im Kugelrohr destilliert (Luftbadtemperatur, 120–127 °C/0.004 Torr); 3.24 g (88% d. Th.) **13a** als erstarrendes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.97 (2H, m, 9- CH_2), 3.23 (4H, m, 8- CH_2 und 10- CH_2), 4.27 (1H, b, NH), 6.56 (1H, d, $J_{5-6} = 8.7$ Hz, 6-H), 6.97 (1H, dd, $J_{2-3} = 4.3$ Hz, $J_{3-4} = 7.9$ Hz, 3-H), 7.29 (1H, d, 5-H), 7.77 (1H, dd, $J_{2-4} = 1.8$ Hz, 4-H), 8.69 (1H, dd, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 21.6 (CH_2), 21.7 (CH_2), 41.6 (CH_2), 113.1 (C), 116.6 (CH), 118.5 (CH), 121.8 (C), 126.2 (CH), 135.8 (CH), 145.1 (C), 149.4 (CH).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2$ (184.24). Ber. C 78.23 H 6.57 N 15.20.
Gef. C 78.20 H 6.61 N 15.15.

8-Methyl-7,8,9,10-tetrahydro-1,7-phenanthrolin (18b)
und *8-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-phenanthrolin (19b)*

Aus 5.06 g (26 mmol) **17b** analog **18a**: 4.75 g Rohproduktgemisch von **18b** und **19b**, welches durch Flash-Chromatographie gereinigt wurde (Al_2O_3 , Merck,

Elutionsmittel Petrolether/*AcOEt* = 95:5 bis 90:10): 2.8 g (54% d. Th.) **18b**, farblose Kristalle, Schmp. 137—139 °C (nach Umwandlung in Stäbchen ab 110 °C).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.15 (3 H, d, CH₃), 1.31—2.20 (2 H, m, 9-CH₂), 2.7—3.6 (3 H, m, 8-H und 10-CH₂), 4.15 (1 H, b, NH), 6.65 (1 H, d, *J*₅₋₆ = 8.6 Hz, 6-H), 6.97 (1 H, dd, *J*₂₋₃ = 4.3 Hz, *J*₃₋₄ = 8.2 Hz, 3-H), 7.31 (1 H, d, 5-H), 7.77 (1 H, dd, *J*₂₋₄ = 1.8 Hz, 4-H), 8.70 (1 H, dd, 2-H).

Weiters wurden 1.24 g (24% d. Th.) **19b** vom Schmp. 149—151 °C erhalten:

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.88 (2 H, m, 3-CH₂), 2.60 (3 H, s, CH₃), 2.77 (2 H, t, 4-CH₂), 3.27 (2 H, m, 2-CH₂), 4.56 (1 H, b, NH), 6.92 (1 H, d, *J*₅₋₆ = 8.6 Hz, 5-H), 7.11 (1 H, d, *J*₉₋₁₀ = 8.6 Hz, 9-H oder 10-H), 7.27 (1 H, d, 9-H oder 10-H), 7.78 (1 H, d, 6-H).

2,8-Dimethyl-7,8,9,10-tetrahydro-1,7-phenanthrolin (**18c**)

0.4 g **17c** in 30 ml *AcOH* wurden mit 1.0 g 5% Pt/Aktivkohle bei 50 °C in einer *Parr*-Apparatur 22 min hydriert (wobei die theoret. Menge H₂ schon nach 12 min aufgenommen worden war). Aufarbeitung wie bei **17a**. Kugelrohrdest. (135—138 °C/0.003 Torr) ergab 0.31 g (76.0% d. Th.) **17c**.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.25 (3 H, d, CH—CH₃), 1.50—2.33 (2 H, m, 9-CH₂), 2.57 (3 H, s, 2-CH₃), 3.00—3.70 (3 H, m, CH und 10-CH₂), 6.69 (1 H, d, *J*₅₋₆ = 9 Hz, 6-H), 6.96 (1 H, d, *J*₃₋₄ = 10 Hz, 3-H), 7.38 (1 H, d, 5-H), 7.77 (1 H, d, 4-H).

1,2,3,4,7,8,9,10-Octahydro-1,7-phenanthrolin (**20**)

17.2 g (95 mmol) **17a** wurden mit ca. 9 g *Raney*-Nickel W 6 in 100 ml Ethylenglycolmonomethylether bei 50 °C und einem Anfangsdruck von 4 at 15 h in einer *Parr*-Apparatur hydriert. Der Katalysator wurde unter N₂ über Hyflo abfiltriert und der Eindampfdruckstand bei 130 °C/0.1 Torr kugelrohrdestilliert und mit Cyclohexan zur Kristallisation gebracht: 13.7 g (76% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 90—91.5 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.95—2.2 (4 H, m, 3-CH₂ und 9-CH₂), 2.45 (2 H, m, 4-CH₂), 2.45 (2 H, t, 10-CH₂), 3.18—3.67 (4 H, m, 2-CH₂ und 8-CH₂), 3.83 (2 H, b, 1-NH und 7-NH), 6.12 (1 H, d, *J*₅₋₆ = 8 Hz, 6-H), 6.92 (1 H, d, 5-H).

C₁₂H₁₆N₂ (188.27). Ber. C 76.56 H 8.57 N 14.88.

Gef. C 76.27 H 8.61 N 14.76.

7-Methyl-7,8,9,10-tetrahydro-1,7-phenanthrolin (**22a**)

22a wurde über 1-Methylphenanthroliniumjodid (**21**) gemäß *Karrer* [14] hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.05 (2 H, m, 9-CH₂), 2.92 (3 H, s, CH₃), 3.22 (2 H, t, 8-CH₂ oder 10-CH₂), 3.28 (2 H, t, 8-CH₂ oder 10-CH₂), 6.99 (1 H, dd, *J*₂₋₃ = 4.5 Hz, *J*₃₋₄ = 8 Hz, 3-H), 7.03 (1 H, d, *J*₅₋₆ = 9 Hz, 6-H), 7.82 (1 H, dd, *J*₂₋₄ = 2 Hz, 4-H), 8.76 (1 H, dd, 2-H).

7-Ethyl-7,8,9,10-tetrahydro-1,7-phenanthrolin (**22b**)

Beim Versuch einer Umsetzung von **18a** (3.4 g, 18 mmol) mit *EMME* (10.0 g, 46 mmol) in Gegenwart von *PPE* (60 g, 11 h, 160 °C) wurden statt des erwarteten **24a** nach üblicher Aufarbeitung und Trockensäulenchromatographie auf Al₂O₃ mit *PE/CH₂Cl₂* 1:1 0.93 g **22b** als gelbliches Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): deckungsgleich mit **22 a** mit Ausnahme der $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$ -Protonen bei 1.07 (3 H, t, CH_3) und 3.26 (2 H, q, CH_2) Pikrat. Schmp. 191—193 °C.

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_7$ (441.40). Ber. C 54.42 H 4.34 N 15.87.
Gef. C 54.65 H 4.37 N 15.76.

7,8,9,10-Tetrahydro-[1,7]-phenanthrolin-7-yl-aminomethylen-propansäurediethylester (**23 a**)

Umsetzung analog **3** (4 h, 160 °C), 81% d. Th. Schmp. 138—140 °C (*MeOH*).

7,8,9,10-Tetrahydro-8-methyl-[1,7]-phenanthrolin-7-yl-aminomethylen-propansäurediethylester (**23 b**)

Umsetzung analog **3** (5.5 h, 180 °C), 72% d. Th. als Öl.

7,8,9,10-Tetrahydro-2,8-dimethyl-1,7-phenanthrolin-7-yl-aminomethylen-propansäurediethylester (**23 c**)

Umsetzung analog **3** (4 h, 160 °C), 81% d. Th. als Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.20 (6 H, m, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.28 (3 H, d, CH-CH_3), 2.53 (2 H, m, 9- CH_2), 2.38 (3 H, s, 2- CH_3), 3.38 (2 H, m, 10- CH_2), 4.02 (1 H, m, CH-CH_3), 4.15 (4 H, m, O-CH_2), 7.19 (1 H, d), 7.24 (1 H, d), 7.62 (1 H, d), 7.93 (1 H, d), 7.97 (1 H, s, N-CH).

2,3-Dihydro-7-oxo-[1H,7H]-pyrido[3,2,1-gh][1,7]-phenanthrolin-6-carbonsäureethylester (**24 a**)

5.0 g (14 mmol) **23 a** wurden mit 35 g *PPA* (Fluka) angeteigt und 11 min in einem auf 120 °C vorgewärmten Ölbad bei 110 °C Innentemperatur mit einem Glasstab gerührt. Nach Erkalten wurde in 20 ml *EtOH* gelöst, die Lösung in 600 ml Wasser eingerührt und nach Abfiltrieren von wenig Ungelöstem das Filtrat mit 40% *NaOH* neutralisiert: 3.23 g (74% d. Th.), Schmp. 286—289 °C (*EtOH*).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.48 (3 H, t, $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$), 2.45 (2 H, m, 2- CH_2), 3.99 (2 H, t, 1- CH_2), 4.27 (2 H, m, N-CH_2), 4.38 (2 H, q, O-CH_2), 7.40 (1 H, dd, 10-H), 8.30 (1 H, dd, 9-H), 8.55 (1 H, s, 8-H), 8.82 (1 H, s, 5-H), 8.95 (1 H, dd, 11-H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (308.34). Ber. C 70.12 H 5.23 N 9.09.
Gef. C 70.02 H 5.23 N 9.00.

2,3-Dihydro-3-methyl-7-oxo-[1H,7H]-pyrido[3,2,1-gh][1,7]-phenanthrolin-6-carbonsäureethylester (**24 b**)

Analog **24 a** aus **23 b**: 64% d. Th. Schmp. 187.5—188.5 °C (*EtOH*).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.45 (3 H, d, 3- CH_3), 1.50 (3 H, t, $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$), 2.37 (2 H, m, 2- CH_2), 3.18—3.95 (2 H, m, 1- CH_2), 4.44 (3 H, m, N-CH und O-CH_2), 7.41 (1 H, dd, J_{9-10} = 8.7 Hz, 10-H), 8.27 (1 H, d, 9-H), 8.56 (1 H, s, 8-H), 8.79 (1 H, s, 5-H), 8.98 (1 H, dd, 11-H).

2,3-Dihydro-3,11-dimethyl-7-oxo-[1H,7H]-pyrido[3,2,1-gh][1,7]-phenanthrolin-6-carbonsäureethylester (**24 c**)

Analog **24 a** aus **23 c**: 54% d. Th.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.46 (3 H, t, $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$), 1.52 (3 H, d, 3- CH_3), 2.29, (2 H, m, 2- CH_2), 2.63 (3 H, s, 11- CH_3), 3.2—4.0 (2 H, m, 1- CH_2), 4.04 (1 H, m,

3-H), 4.45 (2 H, q, O—CH₂), 7.31 (1 H, dd, $J_{9-10} = 8.1$ Hz, 10-H), 8.20 (1 H, d, 9-H), 8.82 (1 H, s, 8-H), 9.55 (1 H, s, 5-H).

2,3-Dihydro-7-oxo-[1H,7H]-pyrido[3,2,1-gh]1,7-phenanthrolin-6-carbonsäure (25 a)

3.2 g **24 a** (Rohprodukt) wurden mit 0.45 g NaOH in 200 ml 50% EtOH 2 h unter Rückfluß erhitzt, danach die Lösung filtriert, mit AcOEt extrahiert (Rückgewinnung von 0.82 g **23 a**) und neutralisiert, wobei **25 a** ausfällt: nach Umkristallisieren aus DMF 1.66 g (42% d. Th. bezogen auf **23 a**), glänzende, gelbliche Plättchen, Schmp. ab 325 °C (Zers.).

UV: 95% EtOH: $\lambda(\epsilon) = 243.5$ (20 600), 256 (10 125), 270 (18 800, Schulter), 276.5 (22 100), 295 (6 300, Sch.); H₂O/HCl pH = 1: 243 (26 400), 285 (38 000), 305 (6 300, Sch.), 327 (4 000); H₂O/Phosphatpuffer pH = 7: 241 (23 800), 276 (29 700), 295 (8 400, Sch.), 323 (2 400), 336 (1 700, Sch.), 396 (4 900); H₂O/NaOH pH = 10: 240.5 (28 200), 277 (33 100), 300 (6 500, Sch.), 322 (2 800), 336 (1 600), 363 (2 200), 381 (4 200), 396.5 (5 800), 412 (4 700) nm.

C₁₄H₁₀N₂O₃ · ¼ H₂O (258.75). Ber. C 64.99 H 4.09 N 10.83.
Gef. C 65.06 H 4.09 N 11.02.

2,3-Dihydro-3-methyl-7-oxo-[1H,7H]-pyrido[3,2,1-gh]1,7-phenanthrolin-6-carbonsäure (25 b)

Analog **25 a** aus **24 b**: 85% gelbe Kristalle, Schmp. 295 °C (Zers., aus Dioxan).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 1.47 (3 H, d, CH₃), 2.48 (2 H, m, 2-CH₂), 2.95—4.19 (3 H, m, 1-CH₂ und 3-CH), 7.62 (1 H, dd, 10 H), 8.67 (1 H, dd, 9-H), 8.96 (1 H, s, 5-H oder 9-H), 9.03 (1 H, s, 5-H oder 9-H), 9.08 (1 H, dd, 11-H).

C₁₇H₁₄N₂O₃ (294.31). Ber. C 69.78 H 4.79 N 9.52.
Gef. C 69.52 H 4.87 N 9.50.

2,3-Dihydro-3,11-dimethyl-7-oxo-[1H,7H]-pyrido[3,2,1-gh]1,7-phenanthrolin-6-carbonsäure (25 c)

0.36 g (1.07 mmol) **24 c** wurden mit 0.06 g (1.5 mmol) NaOH in 25 ml 50% EtOH 2.5 h unter Rückfluß erhitzt, dann das Reaktionsgemisch mit 0.2 g Aktivkohle heiß filtriert. Nach Neutralisation (AcOH) Niederschlag von **25 c**: 0.24 g (72.7% d. Th.) gelbliche Kristalle, Schmp. 295—298 °C (Zers.).

C₁₈H₁₆N₂O₃ · 0.1 H₂O (310.14). Ber. C 69.71 H 5.26 N 9.03.
Gef. C 69.45 H 5.23 N 9.11.

Reaktionen zu Strukturtyp III

2,3-Dihydro-7-oxo-[1H,7H]-pyrido[1,2,3-de]4,7-phenanthrolin-6-carbonsäureethylester (28)

Umsetzung von **26** (hergestellt nach [13c]), Schmp. 152—153 °C (Lit. 150—151 °C) mit EMME zu 1,2,3,4-Tetrahydro-[4,7]-phenanthrolin-4-yl-amino-methylen-propandisäurediethylester (**27**) und Cyclisierung des Rohproduktes analog **24 a** mit PPA ergab **28** (75% d. Th. bezogen auf **26**) mit Schmp. 272—273 °C (MeOH).

¹H-NMR (CF₃COOH): δ (ppm) = 1.55 (3 H, t, CH₃), 2.75 (2 H, m, 2-CH₂), 3.85 (2 H, m, 1-CH₂), 4.72 (2 H, m, O—CH₂), 4.92 (2 H, m, 3-CH₂), 8.45 (1 H, dd, $J_{10-11} = 5$ Hz, $J_{11-12} = 8$ Hz, 11-H), 9.3—9.8 (4 H, m, arom.).

2,3-Dihydro-7-oxo-[1H,7H]-pyrido[1,2,3-de]4,7-phenanthrolin (29)

0.6 g (2.5 mmol) **28** wurde in 5 ml konz. HCl und 10 ml H₂O 5 h unter Rückfluß erhitzt und dann mit NaOH neutralisiert. Extraktion mit CHCl₃ ergab nach Umkristallisieren des Eindampfungsrückstandes aus DMF 0.3 g (65% d. Th.) **29** mit Schmp. 265–266 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.24 (2 H, m, 2-CH₂), 3.35 (2 H, m, 1-CH₂), 4.19 (2 H, dd, 3-CH₂), 5.94 (1 H, d, *J*_{5–6} = 7.5 Hz, 6-H), 7.58 (1 H, dd, *J*_{10–11} = 4 Hz, *J*_{11,12} = 8.7 Hz, 11-H), 7.90 (1 H, d, 5-H), 8.47 (1 H, d, 12-H), 8.66 (1 H, s, 8-H), 8.74 (1 H, d, 10-H).

C₁₅H₁₂N₂O · 0.2 H₂O (236.28). Ber. C 75.11 H 5.21 N 11.68.
Gef. C 75.17 H 5.20 N 11.63.

2,3-Dihydro-7-oxo-[1H,7H]-pyrido[1,2,3-de]4,7-phenanthrolin-6-carbonsäure (30)

0.83 g (2.7 mmol) **28** wurden mit 1 g NaOH in 15 ml Wasser und 30 ml EtOH 0.5 h unter Rückfluß erhitzt, mit Wasser verdünnt, mit 2N-HCl auf pH 6 gebracht und zur besseren Filtrierbarkeit des Nd. 0.5 h auf dem kochenden Wasserbad erhitzt. Absaugen, Waschen mit Wasser und Umkristallisieren aus DMF gab 0.68 g (90% d. Th.) **30** hellgelbe Kristalle, Schmp. 320 °C (Zers.).

C₁₆H₁₂N₂O₃ · 0.2 H₂O (283.89). Ber. C 67.69 H 4.40 N 9.87.
Gef. C 67.90 H 4.45 N 9.85.

Literatur

- [1] Übersichtsartikel: a) *Albrecht R* (1977) *Prog Drug Res* 21: 9; b) *Caesar M, Stille W* (1984) *Die Chemotherapeutika der Nalidixinsäure-Gruppe*. W Zuckschwerdt Verlag, München; c) *Smith JT* (1986) *Infection* 14 (Suppl 1): S3–S15
- [2] a) *Leonard NJ* (1982) *Acc Chem Res* 15: 128; b) *Leonard NJ, Hiremath SP* (1986) *Tetrahedron* 42: 1917
- [3] *Schneller SH, Christ HJ* (1982) *Lect Heterocyclic Chem* 6: S139
- [4] *Cuny E, Lichtenthaler FW, Jahn U* (1981) *Chem Ber* 114: 1624
- [5] *Rodgers GR, Neish WJP* (1986) *Monatsh Chem* 117: 879
- [6] a) *Yamabe S* (1976) *J Antimicrob Chemother* 2: 299; b) *Hagenbach A* (1980) *Europ Pat* 27904 [Chem Abstr (1981) 95: 132852a]; c) (1972) *Japan JP* 47/42837 [Chem Abstr (1973) 78: 43293a]; d) (1974) *Japan Kokai* 74 55,699 [Chem Abstr (1975) 82: 156247]; e) *Tanaka Y, Nagata T* (1978) *Jap Kokai* 78 28196 [Chem Abstr (1978) 89: 109573c]
- [7] *Marckwald W* (1893) *Ann Chem* 274: 356
- [8] *Agui H, Mitani T, Nakasita M, Nakagome T* (1971) *J Heterocycl Chem* 8: 357
- [9] *Döbner O, Miller WU* (1884) *Chem Ber* 17: 1698
- [10] a) *Alperovich MA, Ushenko IK, Tyurina LN* (1959) *Zh Obshch Khim* 29: 3376; b) *Winterbottom R* (1939) *J Am Chem Soc* 62: 160; c) *Filippi J* (1968) *Bull Soc Chim Fr* 259. d) *Dziomko VM, Krasarin JA* (1967) *Khim Getero Soedin*: 281 [Chem Abstr (1969) 70: 77748]
- [11] *Bangdiwala BP, Desai CM* (1954) *J Ind Chem Soc* 31: 927
- [12] *Jacini G* (1939) *Gazz Chim Ital* 69: 405

- [13] a) *Eckhard IF, Fielden R, Summers LA* (1975) *Austr J Chem* 28: 1149; b) *Cardellini H, Cingolam GM, Claudi F, Cristalli C, Gulini U, Martelli S* (1982) *J Org Chem* 47: 688; c) *Sykes WO* (1960) *J Chem Soc* 4583; d) *Searles AL, Warren RM* (1953) *J Org Chem* 18: 1317
- [14] *Karrer P, Pletscher A, Manz W* (1947) *Helv Chim Acta* 30: 1146
- [15] Über Chinolone, welche sich von **20** ableiten, wird später berichtet werden
- [16] *Mlochowski J, Slina W* (1974) *Rosz Chem* 48: 1469
- [17] *Perkampus HH, Kassebeer G* (1966) *Ann Chem* 696: 1
- [18] *Vincent WR, Schulmann SG, Midgley JM, van Oort WJ, Sorel RHA* (1981) *Int J Pharm* 9: 191
- [19] Für Details zur Methodik der Tests sowie der untersuchten Stämme siehe: *Smith JT* (1984) *Eur J Clin Microbiol* 3: 347
- [20] a) *Smith CR* (1930) *J Am Chem Soc* 52: 397; siehe auch b) *Manske RH, Kulka M* (1953) *Org Reactions* 7: 59–98
- [21] *Utermohlen HP* (1943) *J Org Chem* 8: 544
- [22] *Eifert RL, Hamilton CS* (1955) *J Am Chem Soc* 77: 1818