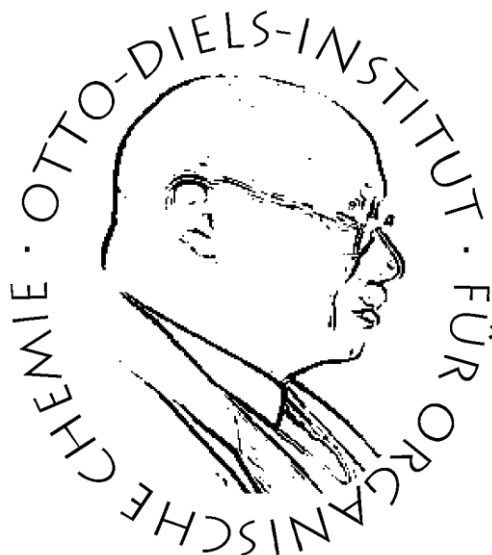


**7-Donor-, 8-Akzeptor-substituierte Chinoline
als ESIPT-Photoschalter**



Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Jesper Rönn

Kiel, 2019

Erster Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Lüning

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Anna McConnell

Tag der mündlichen Prüfung: 17.06.2019

Zum Druck genehmigt: 17.06.2019

gez. Prof. Dr. Frank Kempken, Dekan

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung und Anregung
von Herrn Prof. Dr. Ulrich Lüning am Otto-Diels-Institut für Organische Chemie
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
in der Zeit von Juli 2015 bis April 2019 angefertigt.

Hiermit erkläre ich, Jesper Rönn, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe. Inhalt und Form dieser Arbeit sind, abgesehen von der Beratung durch meinen Doktorvater Prof. Dr. Ulrich Lüning, durch mich eigenständig erarbeitet und verfasst worden. Die Arbeit entstand unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Weder die gesamte Arbeit noch Teile davon habe ich an anderer Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens eingereicht. Dies ist mein erster Promotionsversuch.

Kiel, 30.04.2019 _____

Jesper Rönn

Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei Prof. Dr. Ulrich Lüning für das reizvolle und interessante Thema, die herausragende Betreuung und die zahlreichen Diskussionen bedanken.

Außerdem danke ich meinem Kooperationspartner Sebastian Schatz für das anfertigen der Spektren, dem netten, informativen Austausch und der Hilfestellung beim Zusammenschreiben der Arbeit.

Dem Arbeitskreis danke ich für die netten Stunden im Kaffeeraum und die Hilfestellung bei jeglicher Art von Problemen.

Für das fleißige Korrekturlesen meiner Arbeit danke ich Anne, Nelli, Achim, Tobi, Sönke, Jana, Christian und Björn.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner langjährigen Laborpartnerin Nelli. Es war mir eine Freude mit Dir im Labor zu arbeiten. Außerdem danke ich Achim und Tobi, die mich immer wieder aufs Neue in das UV-Spektroskop eingewiesen haben.

Ein spezieller Dank für die Anfertigung der Spektren und jegliche Hilfestellung geht an die Damen und Herren der spektroskopischen Abteilung, Marion Höftmann, Holger Franzen, Gitta Kohlmeyer-Yilmaz, Dirk Meyer, Silke Rühl, Rolf Schmied und Prof. Dr. Frank Sönnichsen.

Ein Dank geht auch an die spektroskopische Abteilung des Instituts für Anorganische Chemie für das Anfertigen der Elementaranalysen.

Zudem möchte ich mich noch bei meinen Praktikanten Tobi, Julian und Ludwig und bei meinem Bachelorand Steffen bedanken, die durch ihre Arbeiten gezeigt haben, welche Wege ich nicht weiter untersuchen sollte ;)

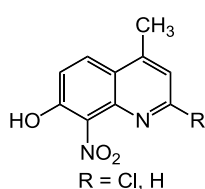
Ein beispielloser Dank geht an den 1.KC VWSS für die spannungsreichen und feuchtfrohlichen Abende. Es war immer wieder ein Genuss und eine willkommene Ablenkung.

Zudem geht ein großer Dank an meine Freunde Björn, Christian, Felix, Jenny, Lasse, Schakke und Sönke, die mir während der letzten Jahre stets zur Seite standen.

Der größte Dank geht an meine Mutter. Ohne ihre fortwährende Unterstützung wäre ein Gelingen dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

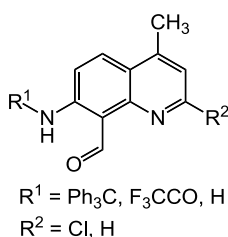
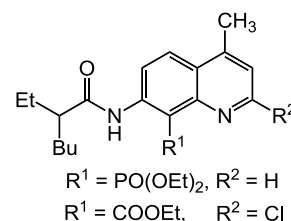
Kurzzusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden substituierte Chinoline mit einem Wasserstoffdonor in Position 7 und einem Wasserstoffakzeptor in Position 8 synthetisiert, um ESIPT-switch-fähige Moleküle zu erhalten. Diese Chinoline wurden mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und IR-Spektroskopie bezüglich ihrer Fähigkeit, intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden, untersucht. Außerdem wurden einige Moleküle mittels Femtosekundspektroskopie analysiert, um Hinweise auf die Lebensdauer der angeregten Zustände und Anzahl an angeregten Zuständen zu erhalten.



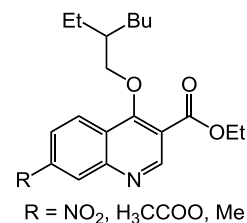
Bei 7-Hydroxy-8-nitrochinolinen konnten mittels IR-Spektroskopie Indizien auf intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen gefunden werden. Außerdem wurden diese Moleküle mit der Femtosekundspektroskopie untersucht.

Als weitere ESIPT-switch-fähige Moleküle konnten ein Amidophosphonat und ein Amidocarboxylat synthetisiert werden. Auch bei diesen Molekülen wurden deutliche Hinweise auf intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie gefunden. Zusätzlich wurden diese Moleküle mit der Femtosekundspektroskopie untersucht.



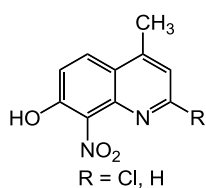
Die Einführung einer Aldehyd-Gruppe in Position 8 gelang bei zwei 7-(Triphenylmethyl)aminochinolinen. Die (Triphenylmethyl)amino-Gruppen konnten anschließend in Amid- und Amino-Gruppen überführt werden. Bei allen sechs Verbindungen wurden mittels IR- und/oder $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie Hinweise auf intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen gefunden.

Abschließend wurden Chinoline nach Gould-Jacobs synthetisiert, da so durch Ethersynthesen der Einbau von 2-Ethylhexyl-Gruppen möglich war, welche die Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln erhöhen sollten. Dabei wurden Chinoline mit unterschiedlichen Substituenten in Position 7 erhalten.



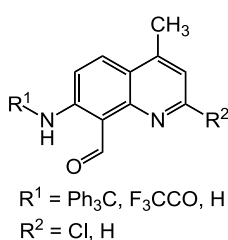
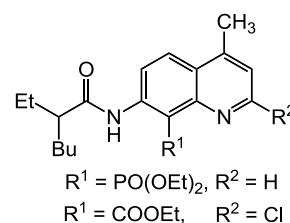
Abstract

In this work, substituted quinolines were synthesized with a hydrogen donor in position 7 and a hydrogen acceptor in position 8 to obtain ESIPT switch capable molecules. These quinolines were analyzed by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy and IR spectroscopy regarding their ability to form intramolecular hydrogen bonds. Some molecules were analyzed by femtosecond spectroscopy to obtain information of the lifetime and number of the excited states.



The 7-hydroxy-8-nitroquinolines were analyzed by IR spectroscopy and hydrogen bonds were detected. These molecules were also analyzed by femtosecond spectroscopy.

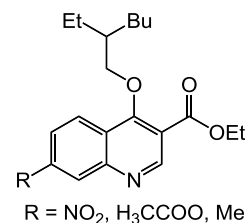
Additionally, one amidophosphonate and one amidocarboxylate were synthesized which can serve as ESIPT switch molecules. These molecules were analyzed by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy. Intramolecular hydrogen bonds were detected. Also these molecules were analyzed by femtosecond spectroscopy.



Furthermore, an aldehyde group was successfully introduced in position 8 for two 7-(triphenylmethyl)aminoquinolines. Subsequently the (triphenylmethyl)amino groups were converted in amido and amino groups. For six compounds, information was obtained about intramolecular hydrogen bonds by IR and/or $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy.

NMR spectroscopy.

Finally, some quinolines were synthesized by the Gould-Jacobs procedure. In order to improve their solubility in less polar solvents the quinolines were functionalized by attaching 2-ethylhexyl groups. With this procedure quinolines were synthesized with different substituents in position 7.



Abkürzungsverzeichnis

abw.	abweichend
ATR	abgeschwächte Totalreflexion
Ausb.	Ausbeute
ber.	berechnet
br.	breit (NMR)
Cbz-Cl	Benzylchlorformiat
COSY	correlated spectroscopy
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	Dichlorethan
deion.	deionisiert
DEPT	distortionless enhancement by polarization transfer
DIAD	Azodicarbonsäurediisopropylester
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DNS	Desoxyribonukleinsäure
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
DtBAD	Azodicarbonsäuredi- <i>tert</i> -butylester
ESIPT	excited-state intramolecular proton transfer
FT	Fourier-Transformation
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
HMBC	hetero nuclear multiple bond correlation
HMQC	7-Hydroxy-4-methylchinolin-8-carbaldehyd
HR-MS	hochaufgelöste Massenspektrometrie

HSQC	hetero single quantum coherence
IC	internal conversion
i. Vak.	im Vakuum
k. A.	keine Angabe
MDCB	1,3-Dichlorbenzol
NOESY	nuclear overhauser enhancement and exchange spectroscopy
org.	organisch
Ox.	Oxidation
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
quant.	quantitativ
Raumtemp.	Raumtemperatur
Red.	Reduktion
Rückfl.	Rückfluss
SCG	supercontinuum generation
Schmp.	Schmelzpunkt
SG	Schutzgruppe
TBDPSCI	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilylchlorid
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
Tf ₂ O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
TrCl	Triphenylmethylchlorid
Ts-Cl	4-Methylbenzolsulfonsäurechlorid
TST	Transition State Theory
Valenz.	Valenzschwingung (IR)
ver.	vereinigt

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund.....	1
1.1 Wasserstoffbrückenbindungen	1
1.1.1 Intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen	1
1.1.2 Intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen	2
1.1.3 Nachweismethoden für Wasserstoffbrückenbindungen	4
1.2 Excited-state intramolecular proton transfer (ESIPT).....	5
1.3 ESIPT-switch (ESIPT-Photoschalter)	8
1.4 Femtosekundenspektroskopie	10
1.5 Chinolin-Synthesen.....	12
1.5.1 Skraup-Synthese.....	12
1.5.2 Doebner-Miller-Reaktion	12
1.5.3 Friedländer-Chinolin-Synthese	13
1.5.4 Combes-Chinolin-Synthese.....	14
1.5.5 Knorr-Chinolin-Synthese	14
1.5.6 Gould-Jacobs-Reaktion.....	16
2. Aufgabenstellung	18
3. 7-Amino-1,2-dihydro-4-methylchinol-2-on (3).....	22
4. Synthese H-O-substituierter Chinoline	23
4.1 7-Hydroxy-8-nitrochinoline	23
4.1.1 Konzept und Syntheseübersicht.....	23
4.1.2 Synthese der 7-Hydroxychinoline 6 und 7	25
4.1.3 Einführung der Nitro-Gruppen	27
4.2 Synthese von 7-Hydroxychinolin-8-carbaldehyden.....	28
4.2.1 Konzept und Syntheseübersicht.....	29
4.2.2 Bromierung und anschließende Schützung der Hydroxy-Gruppe	30

4.2.3	Einführung der Aldehyd-Gruppe	32
4.3	Synthese von 7-Hydroxy-4-methylchinolin-8-carbaldehyden	36
4.3.1	Konzept und Syntheseübersicht	37
4.3.2	Synthese der 8-Brom-7-methoxychinoline	40
4.3.3	Einführung der Aldehyd-Gruppe	43
4.4	Synthese von Hydroxychinolinphosphonaten.....	44
4.4.1	Konzept und Syntheseübersicht	44
4.4.2	Synthese des 8-Brom-7-(triisopropylsiloxy)chinolins 31	45
4.4.3	Einführung der Phosphonat-Gruppe	47
4.5	Fazit	48
5.	Synthese H-N-substituierter Chinoline.....	49
5.1	Synthese von Amidochinolinphosphonaten.....	49
5.1.1	Konzept und Syntheseübersicht	49
5.1.2	Synthese der Amidobromchinoline	51
5.1.3	Einführung der Phosphonat-Gruppen	54
5.2	Lithiierung der Amidobromchinoline und Umsetzung mit elektrophilen Reagenzien	58
5.3	Schützung der Amino-Gruppe und Umsetzung zu Aldehyden	60
5.3.1	Konzept und Syntheseübersicht	61
5.3.2	Bromierung und Schützung der Aminochinoline	62
5.3.3	Einführung der Aldehyd-Gruppe	64
5.3.4	Umfunktionalisieren und Entschützung der Amino-Gruppe	65
5.4	Synthese von 8-Cyanochinolinen	67
5.4.1	Einführung der Cyano-Gruppe.....	68
5.4.2	Synthese geschützter Aminocyanochinoline	70
5.5	Synthese von 7-Amido-8-nitrochinolinen.....	75

5.6	Fazit	77
6.	Synthese 2-Ethylhexyl-funktionalisierter Chinoline	78
6.1	Konzept zur Synthese funktionalisierter 1,3-Diaminobenzole	78
6.1.1	Synthese von 1-(3,5-Diaminophenyl)-2-ethylhexan-1-on (68)	80
6.1.2	Synthese von <i>N</i> -(3,5-Diaminophenyl)-2-ethylhexanoylamid (72)	82
6.2	Synthese von Chinolinen nach Gould-Jacobs	84
6.2.1	Synthese 7- <i>N</i> -substituierter Chinoline	84
6.2.2	Synthese 7- <i>O</i> -substituierter Chinoline	94
6.2.3	Synthese 7-Methyl-substituierter Chinoline	103
6.3	Vorarbeiten mit Ethoxymethylenmalononitril	106
6.3.1	Synthese der Enaminbis(carbonitrile)	106
6.3.2	Cyclisierung der Enaminbis(carbonitrile)	107
6.4	Fazit	108
7.	Spektroskopische Untersuchungen	110
7.1	7-Hydroxy-8-nitrochinoline	110
7.2	Amino- und Amidocarbaldehyde	114
7.3	Amidophosphonat und Amidocarboxylat	116
8.	Zusammenfassung und weiterführende Arbeiten	120
8.1	Zusammenfassung	120
8.2	Weiterführende Arbeiten	124
9.	Allgemeine Hinweise zum experimentellen Teil	126
9.1	Verwendete Messgeräte	126
9.1.1	NMR-Spektroskopie	126
9.1.2	IR-Spektroskopie	127
9.1.3	Massenspektrometrie	127
9.1.4	Elementaranalysen	127
9.1.5	Schmelzpunktbestimmung	127

9.1.6 UV/Vis-Spektroskopie	127
9.2 Verwendete Chemikalien	128
9.3 Verwendete Lösungsmittel	130
9.4 Materialien für die Chromatographie und Trocknungsmittel	131
10. Synthesen.....	132
10.1 7-Amino-1,2-dihydro-4-methylchinol-2-on (3)	132
10.2 Synthese H-O-substituierter Chinoline	132
10.3 Synthese H-N-substituierter Chinoline	149
10.4 Synthese 2-Ethylhexyl-funktionalisierter Chinoline.....	179
11. Spektren	206
11.1 NMR-Spektren.....	206
11.2 UV/Vis-Spektren.....	266
12. Literaturverzeichnis.....	272

1. Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund

1.1 Wasserstoffbrückenbindungen

Die speziellen Eigenschaften von Wasser wie die Dichteanomalie, der hohe Siedepunkt und die hohe Verdampfungsenthalpie lassen sich alle auf das Vorhandensein von Wasserstoffbrückenbindungen zurückführen. Bei Wasserstoffbrückenbindungen kommt es zu Wechselwirkungen zwischen einem Wasserstoffdonor und einem Wasserstoffakzeptor. Bei einem Wasserstoffdonor ist das Wasserstoff-Atom an einem elektronegativeren Element (Stickstoff, Sauerstoff oder Fluor) gebunden. Der Wasserstoffakzeptor hingegen ist ein elektronegatives Element (Stickstoff, Sauerstoff oder Fluor) mit einem freien Elektronenpaar. Der Begriff Wasserstoffbrückenbindung wurde erstmals 1936 von MAURICE L. HUGGINS^[1] geprägt.

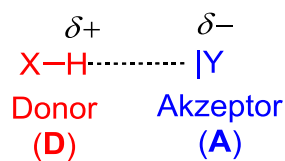


Abb. 1.1: Schematische Darstellung einer Wasserstoffbrückenbindung.

In den folgenden Kapiteln wird nun kurz auf intermolekulare und intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen sowie auf die Nachweismethoden von Wasserstoffbrückenbindungen eingegangen.

1.1.1 Intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen

Intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen sind die am häufigsten anzutreffende Form. Dabei werden Wasserstoffbrückenbindungen zwischen zwei oder mehreren Molekülen ausgebildet. Das bekannteste Molekül, welches intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen ausübt, ist das Wasser-Molekül. Hier sorgen die intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen, wie oben bereits erwähnt, für einen

sehr hohen Siedepunkt sowie für eine sehr hohe Verdampfungsenthalpie und für die Dichteanomalie des Wassers. Auch lässt sich auf diese Weise die gute Löslichkeit von kurzkettigen Alkoholen in Wasser erklären. Auch in Biomolekülen, wie bei der Desoxyribonukleinsäure (DNS), spielen intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen eine entscheidende Rolle. Die vier in der DNS enthaltenen Nucleobasen bilden untereinander bis zu drei Wasserstoffbrücken aus, wobei immer zwei Nucleobasen komplementär zueinander sind (Adenin-Thymin, Guanin-Cytosin, Abb. 1.2).

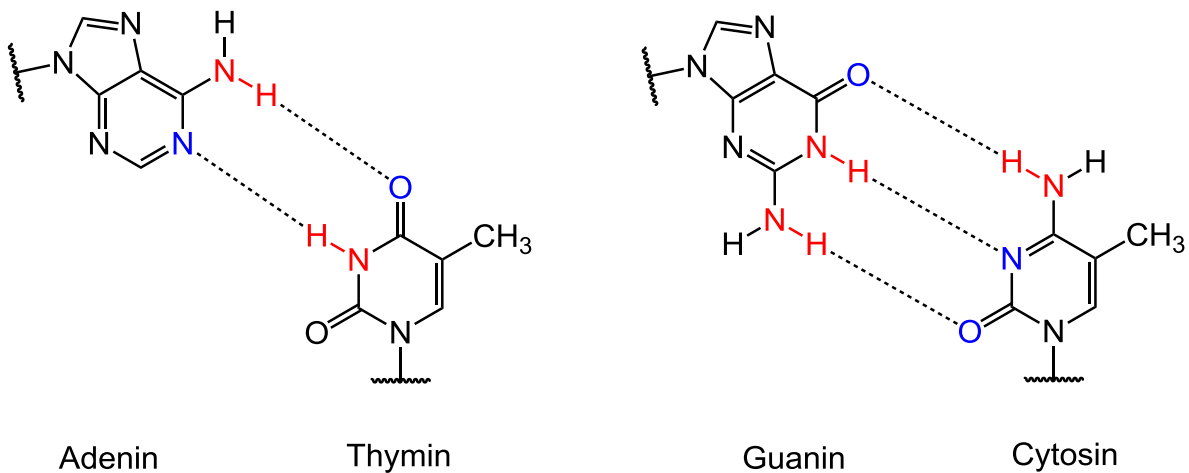


Abb. 1.2: Wasserstoffbrückenbindungen in der DNS.

Auch in der organischen Chemie finden intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen Anwendung. Beispielsweise ist es möglich, supramolekulare Polymere zu synthetisieren, bei denen die einzelnen Monomere über Wasserstoffbrückenbindungen verknüpft werden.^[2] Außerdem ist es möglich, komplexe Dimere mit mehreren Wasserstoffbrücken zu synthetisieren.^[3, 4]

1.1.2 Intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen

Bei gleichzeitigem Vorhandensein eines Wasserstoffdonors und eines Wasserstoffakzeptors in einem Molekül kann es zu Wasserstoffbrückenbindungen innerhalb des Moleküls kommen. Man spricht dann von intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen. Intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen sorgen teilweise

für interessante Eigenschaften. So hat beispielsweise 2-Hydroxybenzaldehyd (**I**) einen deutlich niedrigeren Schmelzpunkt (-7 °C)^[5] als seine Konstitutionsisomere 3-Hydroxybenzaldehyd (**II**) und 4-Hydroxybenzaldehyd (**III**) (104 °C , $116\text{-}117\text{ °C}$)^[5]. Dies ist auf das Vorhandensein der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung beim 2-Hydroxybenzaldehyd (**I**) zurückzuführen. 3- bzw. 4-Hydroxybenzaldehyd (**II**, **III**) hingegen bilden keine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen aus, weshalb intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen gebildet werden, welche zu deutlich erhöhten Schmelzpunkten führen (Abb. 1.3).

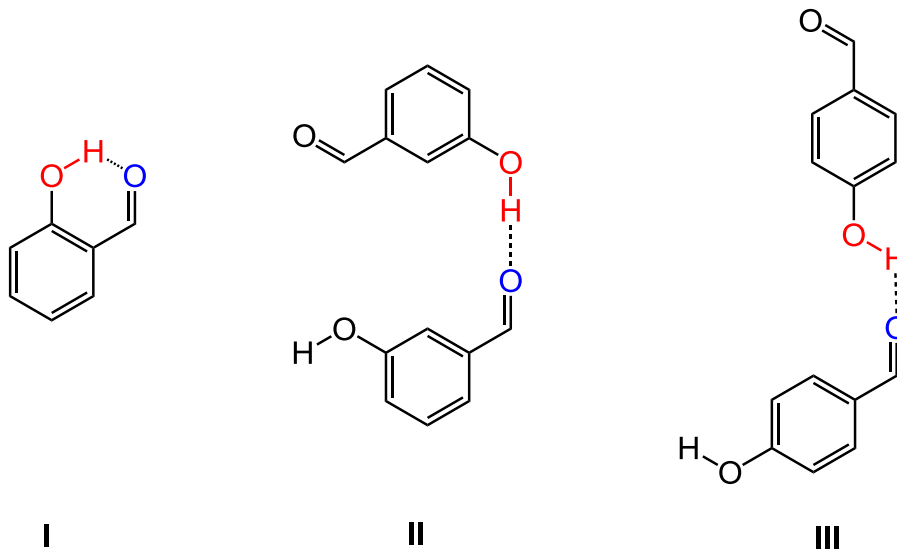


Abb. 1.3: Isomere der Hydroxybenzaldehyde und ihre Wasserstoffbrückenbindungen.

Auch die pK_S -Werte können durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen erheblich beeinflusst werden. So hat die Fumarsäure (**IV**) einen pK_{S1} -Wert von 3.0 ^[6], ihr *cis*-Isomer, die Maleinsäure (**V**), besitzt hingegen einen pK_{S1} -Wert von 1.9 ^[6]. Diese deutlich unterschiedlichen pK_S -Werte sind auf die Stabilisierung des Hydrogenmaleats (**Va**) durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zurückzuführen. Die Stabilisierung ist bei dem Hydrogenfumarat (**IVa**) durch die *trans*-Anordnung nicht möglich. Die intramolekulare Wasserstoffbrücke führt aber auch dazu, dass der pK_{S2} -Wert der Maleinsäure (**V**) (6.5)^[6] deutlich höher ist, als es bei der Fumarsäure (**IV**) (4.5)^[6] der Fall ist.

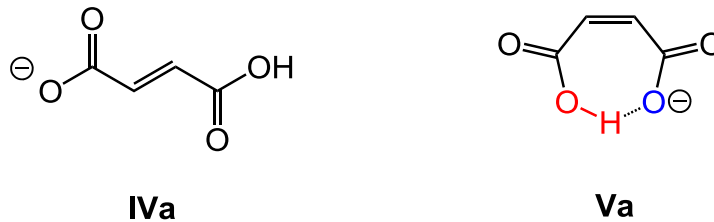


Abb. 1.4: Strukturen des Hydrogenfumarats (**IVa**) und des Hydrogenmaleats (**Va**).

Aber auch in Biomolekülen wie den Proteinen haben intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen eine große Bedeutung. Die intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen in den Proteinen haben einen großen Einfluss auf übergeordnete Strukturen. So sorgen sie für die Stabilität bei der α -Helix^[7] und dem β -Faltblatt^[8]. Aber auch die Tertiär- und die Quartärstruktur werden von Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert.

1.1.3 Nachweismethoden für Wasserstoffbrückenbindungen

Wasserstoffbrückenbindungen können als 4-Elektronen-3-Zentren-Bindung betrachtet werden.^[9] Damit geht einher, dass es zu einer Schwächung der X-H-Bindung kommt und somit zu einer Entschirmung des Protons. Auf dieser Grundlage lassen sich nun durch geeignete Analysemethoden Wasserstoffbrückenbindungen identifizieren. Im Folgenden soll nun kurz auf die Möglichkeit eingegangen werden, Wasserstoffbrückenbindungen über die ¹H-NMR-Spektroskopie und über die IR-Spektroskopie zu identifizieren.

¹H-NMR-Spektroskopie

Durch die Bildung einer Wasserstoffbrückenbindung erniedrigt sich die Elektronendichte am Proton, was mitunter zu einer deutlichen Tieffeldverschiebung im aufgenommenen ¹H-NMR-Spektrum führt. Aus der Größe der chemischen Verschiebung lassen sich Rückschlüsse auf die Stärke der Wasserstoffbrückenbindungen ziehen. Bei den Messungen gilt es zu beachten, dass nur

Lösungsmittel geeignet sind, welche selber keine oder nur schwache Wasserstoffbrückenbindungen eingehen.^[10]

IR-Spektroskopie

Die Bildung einer Wasserstoffbrückenbindung führt zu einer Schwächung der X-H-Bindung, was im IR-Spektrum zu einer Verschiebung der X-H-Valenzschwingung von bis zu 300 cm^{-1} zu kleineren Wellenzahlen führt.^[11] Die Stärke der Verschiebung ist ein Maß für die Stärke der Wasserstoffbrückenbindung. Auch bei der Valenzschwingung des Wasserstoffakzeptors lässt sich eine Verschiebung erkennen. So erscheint die Valenzschwingung der C=O-Bindung einer aromatischen Aldehyd-Gruppe bei etwa $1715\text{-}1695\text{ cm}^{-1}$ ^[11]. Bildet diese Aldehyd-Gruppe nun eine Wasserstoffbrückenbindung, kann es zu einer Verschiebung von bis zu 90 cm^{-1} kommen und die Schwingung liegt dann bei etwa $1655\text{-}1625\text{ cm}^{-1}$ ^[11].

1.2 Excited-state intramolecular proton transfer (ESIPT)

Besitzen Moleküle eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung, kann es durch Belichtung (meist UV-Licht) zu einem Protonentransfer vom Wasserstoffdonor auf den Wasserstoffakzeptor kommen. Man spricht dabei vom excited-state intramolecular proton transfer (ESIPT).

Wird ein Molekül mit UV-Strahlung belichtet, kommt es zu einer Absorption eines Photons und es findet ein Übergang vom Grundzustand S_0 in den angeregten Zustand S_1 statt. Durch einen strahlungslosen Übergang (internal conversion, IC) kann das Molekül vom angeregten Zustand S_1 wieder in den Grundzustand S_0 relaxieren. Eine andere Möglichkeit ist, dass im angeregten Zustand ein Protonentransfer vom Wasserstoffdonor zum Wasserstoffakzeptor stattfindet. Voraussetzung dafür ist, dass der angeregte Zustand S_1' des neu gebildeten Moleküls energetisch unterhalb des angeregten Zustands S_1 des Ausgangsmoleküls liegt. Durch einen strahlungslosen Übergang kann das neu gebildete Molekül vom angeregten Zustand S_1' in den Grundzustand S_0' relaxieren. Von dem Grundzustand S_0' kann das

Ausgangsmolekül durch einen Protonen-Rücktransfer wieder erhalten werden (Abb. 1.5). Da viele Systeme aromatisch sind, führt die Tautomerisierung zum Verlust der Aromatizität (Abb. 1.6), wodurch das Tautomer nur schwach stabilisiert ist und das neu gebildete Molekül dadurch in der Regel eine Lebensdauer von nur einigen hundert Femtosekunden hat.^[12-17]

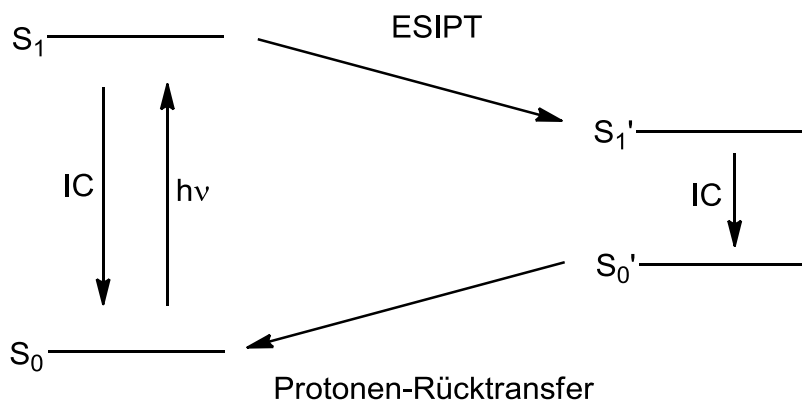


Abb. 1.5: Schematische Darstellung des ESIP.

In der Literatur wurden bereits einige ESIP-Systeme reichhaltig untersucht. Dazu gehören beispielsweise Salicylaldehyd (**VI**)^[18-21], Salicylsäure (**VII**)^[14, 18, 22-24], Bipyridinole (**VIII**)^[25, 26] und Hydroxyanthrachinone (**IX**)^[27-29] (Abb. 1.6).

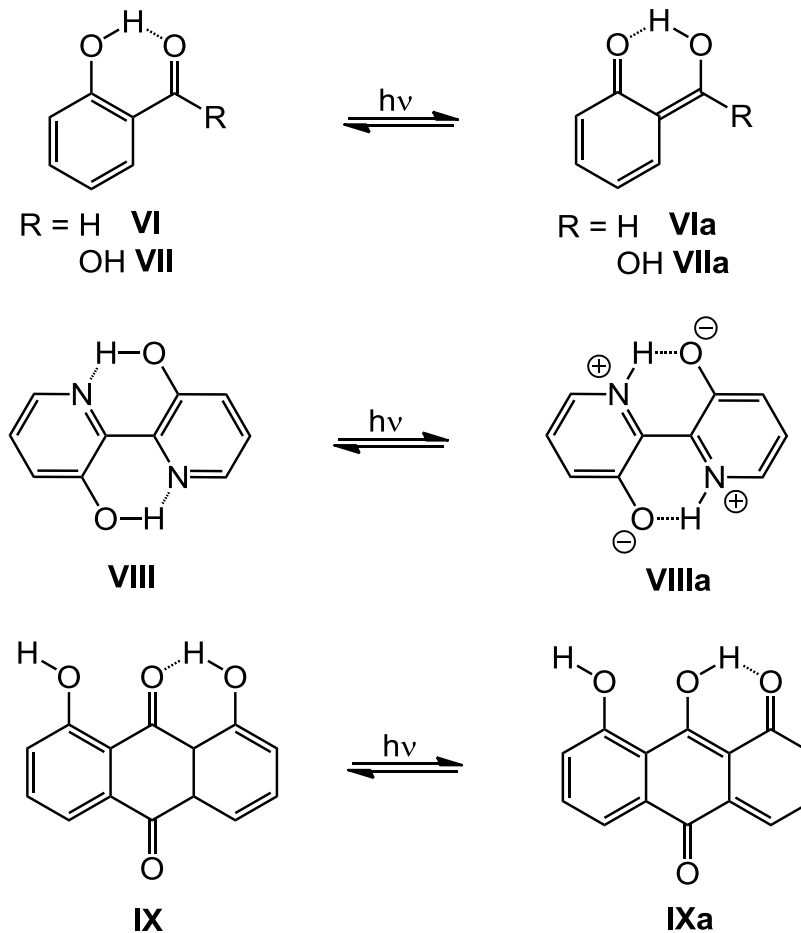


Abb. 1.6: ESIP-Systeme und ihre Tautomere: Salicylaldehyd und -säure (oben), 2,2'-Bipyridin-3,3'-diol (Mitte), 1,8-Dihydroxyanthrachinon (unten).

Aufgrund des strahlungslosen Übergangs in den Grundzustand S_0 und der kurzen Lebensdauer der Tautomere finden ESIP-Systeme häufig Einsatz als UV-Schutz, da durch die kurze Lebensdauer die Ausgangsverbindung wieder schnell erhalten wird und so neue Photonen absorbiert werden können. So wird beispielsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon (**X**) (Abb. 1.7) in Sonnencremes als UV-Absorber^[30, 31] eingesetzt. *N,N'*-Diphenyloxalsäurediamid (**XI**) (Abb. 1.7) findet häufig Einsatz als UV-Filter in Lacken und Kunststoffen^[32]. Aber auch andere ESIP-Systeme finden häufig Einsatz als Photostabilisatoren^[26].

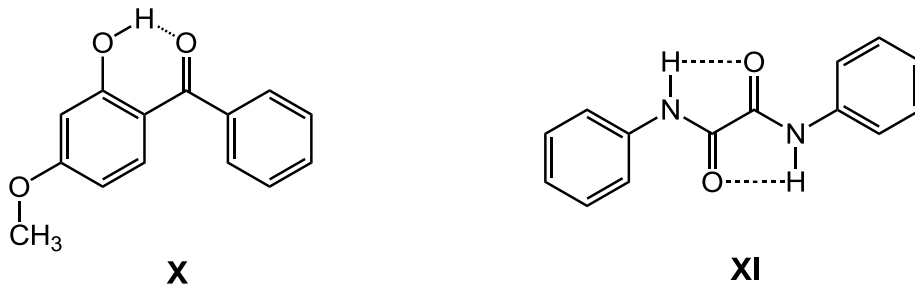


Abb. 1.7: Strukturen von 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon (links) und *N,N'*-Diphenyloxal-säurediamid (rechts).

1.3 ESIPT-switch (ESIPT-Photoschalter)

Führt man bei ESIPT-Systemen einen weiteren Wasserstoffakzeptor („Kran“) ein, so kann man zu ESIPT-switch-Systemen (ESIPT-Photoschalter) gelangen. Bei einer Belichtung mit UV-Licht wird nun das Proton vom Wasserstoffdonor auf den „neu eingefügten“ Wasserstoffakzeptor („Kran“) übertragen, welcher nach einer Rotation das Proton auf einen weiteren Wasserstoffakzeptor überträgt (Abb. 1.8).

Durch den Einsatz eines „Krans“ soll die Energiebarriere der Rückreaktion erhöht und somit der Rücktransfer des Protons erschwert werden. Mit dieser Methode soll die Lebensdauer des Tautomers verlängert werden.

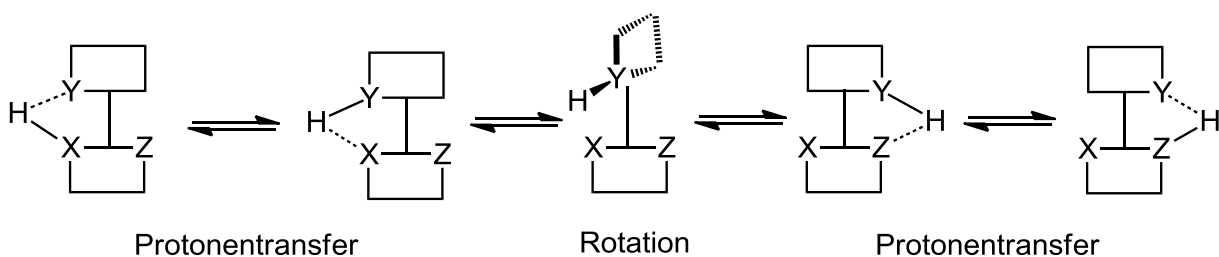


Abb. 1.8: Schematische Darstellung des ESIPT-switch.

Intensiv untersuchte Beispiele sind zum einen *N*-(3-Pyridinyl)-2-pyridincarboxamid^[33] (Abb. 1.9)

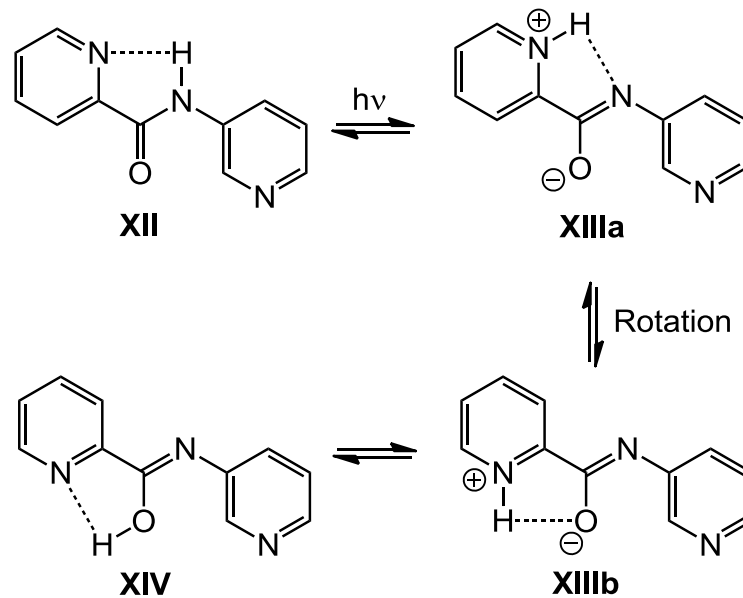


Abb. 1.9: ESIP-switch am Beispiel des *N*-(3-Pyridinyl)-2-pyridincarboxamids (**XII**).

und zum anderen 7-Hydroxy-4-methylchinolin-8-carbaldehyd^[34, 35] (**XV**, HMQC) (Abb. 1.10). In den folgenden Zeilen wird die Tautomerisierung des HMQC (**XV**) durch Belichtung genauer beschrieben.

Wird HMQC (**XV**) mit UV-Licht belichtet, wird das Proton der Hydroxy-Gruppe auf die Aldehyd-Gruppe übertragen und es entsteht das chinoide Tautomer **XVIa**. Durch eine Rotation um die exocyclische formale Doppelbindung entsteht das Rotamer **XVIb**. Nach einer Übertragung des Protons auf das Stickstoffatom entsteht das Tautomer **XVII**.

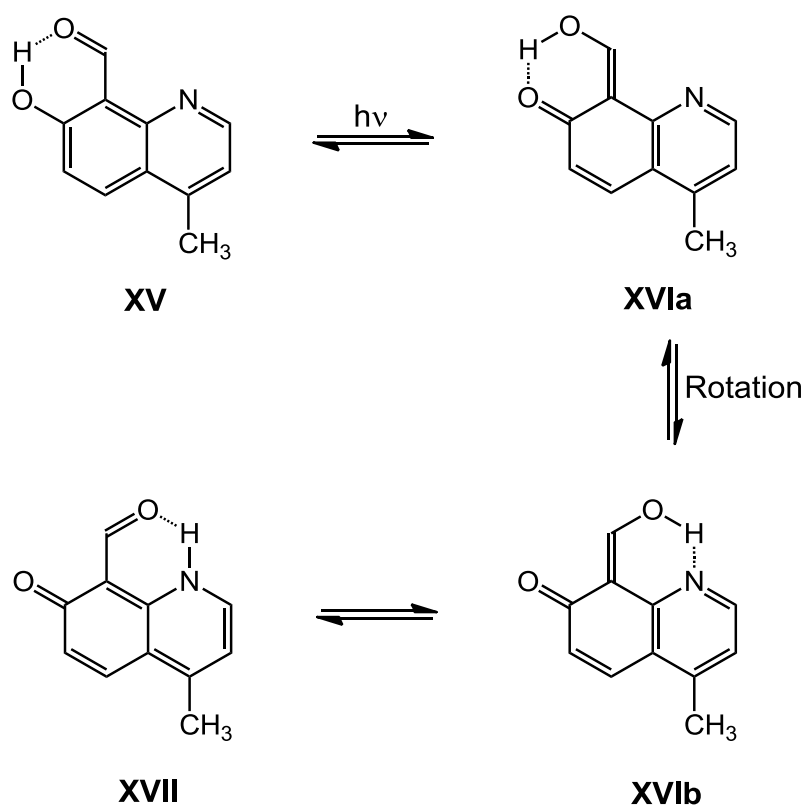


Abb. 1.10: ESIP-switch am Beispiel des 7-Hydroxy-4-methylchinolin-8-carbaldehyds.

Die Lebenszeit des Tautomers **XVII** ist sehr kurz und das Molekül tautomerisiert thermisch im Femtosekundenbereich wieder in die Ursprungsform zurück.^[34] Isoliert werden konnte das Tautomer **XVII** bisher lediglich in einer Argonmatrix^[34]. Durch synthetische Variationen des HMQC **XV** könnte es möglich sein, die Tautomerisierungseigenschaften zu variieren. Dabei ist es denkbar, die Hydroxy-Gruppe durch einen anderen Wasserstoffdonor wie beispielsweise eine Amido-Gruppen auszutauschen. Auch durch das Einführen anderer „Kräne“ könnten die Tautomerisierungseigenschaften variiert werden.

1.4 Femtosekundenspektroskopie

Der Grundpfeiler für die Reaktionskinetik ist die Arrhenius-Gleichung, mit der die Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit der Temperatur beschrieben werden kann.^[36] Eine Weiterentwicklung gelang durch die Theorie des Übergangszustandes

(Transition State Theory, TST), welche von HENRY EYRING und MICHAEL POLANYI entwickelt wurde.^[37, 38] Mit der Entwicklung der Blitzlichtphotolyse durch RONALD GEORGE WREYFORD NORRISH und GEORGE PORTER^[39] gelang es, schnelle Reaktionen bezüglich ihrer Kinetik zu untersuchen. Aber erst in den 70er Jahren gelang die Entwicklung von Lasern, welche ultrakurze Pulse im Piko- bis Femtosekundenbereich erzeugen können.^[40] Mit diesen Möglichkeiten war es nun möglich, chemische Reaktionen zu untersuchen, die auf der Zeitskala von Molekülschwingungen stattfinden ($10^{-12} - 10^{-15}$ s).^[41, 42] Bahnbrechende Ergebnisse im Bereich der Femtosekundenspektroskopie sind auf AHMED HASSAN ZEWAİL zurückzuführen, welcher im Jahr 1999 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde.^[43]

Bei der Femtosekundenspektroskopie werden die Absorptions- bzw. Emissionseigenschaften eines Moleküls zur Identifikation herangezogen. Es handelt sich dabei um das Anrege-Abfrage-Prinzip (pump-probe spectroscopy). Hierbei wird die zu untersuchende Verbindung mit einem ultrakurzen Laserpuls photochemisch angeregt (Anregepuls) und anschließend durch einen weiteren ultrakurzen Laserpuls (Abfragepuls) abgetastet. Durch eine variabel einstellbare Laufstrecke für den zweiten Laserpuls kann die Probe in Abhängigkeit von der Zeit abgetastet werden.

Durch phasenrichtige Überlagerungen mehrerer Moden können sich durch konstruktive Interferenz intensive, kurze Pulse bilden, welche so für einen Anregepuls genutzt werden können. Wichtig ist hierbei, dass der Laserpuls eine definierte Wellenlänge hat (meist UV-Licht), um das Molekül gezielt anzuregen. Ein für diese Anwendung häufig genutzter Laser ist der Titan-Saphir-Laser, welcher bereits ausgiebig in der Literatur beschrieben wurde.^[44–46]

Für den Abfragepuls wird ein spektral breitbandiger ultrakurzer Puls benötigt. Man spricht dabei von der Weißlichterzeugung (supercontinuum generation, SCG). Weißlicht kann durch Ausnutzung von nichtlinearen Effekten aus einem monochromatischen Laserpuls mit ausreichend hoher Intensität erzeugt werden. Bereits seit den 70er Jahren ist die Weißlichterzeugung ein bekannter Prozess^[47], ist aber bis heute mechanistisch nicht vollständig aufgeklärt.^[48]

1.5 Chinolin-Synthesen

Neben der Gewinnung aus fossilen Rohstoffen kann Chinolin auch mittels zahlreicher Synthesen hergestellt werden.^[49] Die erste erfolgreiche Chinolin-Synthese gelang KOENIG im Jahre 1879.^[50] Dabei konnte Chinolin erhalten werden, indem *N*-Allylanilin über glühendes Bleioxid geleitet wurde. In den folgenden Kapiteln soll nun auf einige noch heute verwendete Chinolin-Synthesen eingegangen werden. Die in dieser Arbeit angewendeten Chinolin-Synthesen (Knorr-Chinolin-Synthese und Gould-Jacobs-Reaktion) werden genauer erläutert.

1.5.1 Skraup-Synthese

Die Skraup-Synthese erhielt ihren Namen durch den Entdecker ZDENKO HANS SKRAUP^[51]. Hierbei erhält man durch Umsetzung unterschiedlich substituierter Aniline mit Glycerin und Schwefelsäure die entsprechenden Dihydrochinoline. Glycerin wird hierfür durch Dehydratisierung in Acrolein überführt. Durch Zugabe von Oxidationsmitteln, wie zum Beispiel Nitrobenzol, erhält man das entsprechende Chinolin.

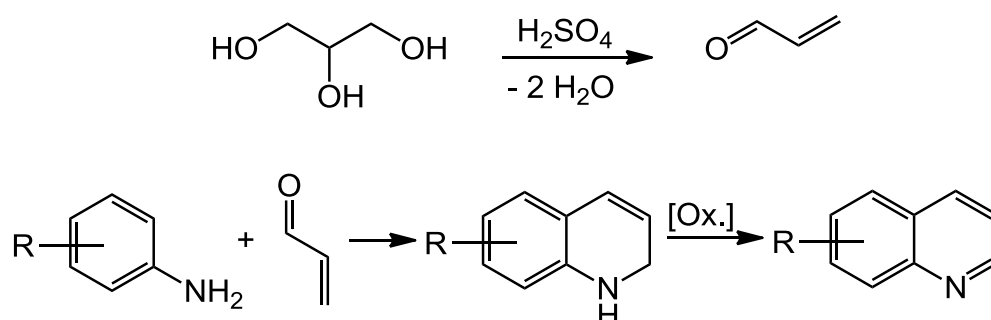


Abb. 1.11: Chinolin-Synthese nach Skraup.

1.5.2 Doebner-Miller-Reaktion

Die Doebner-Miller-Reaktion ist eine Weiterentwicklung der Skraup-Synthese und wurde von OSKAR DOEBNER und WILHELM VON MILLER entwickelt. Hierbei werden

ebenfalls substituierte Aniline eingesetzt und diese unter Einwirkung von konzentrierter Salzsäure mit 1,2-disubstituierten α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen zu den entsprechenden Chinolinen umgesetzt.^[52–54]

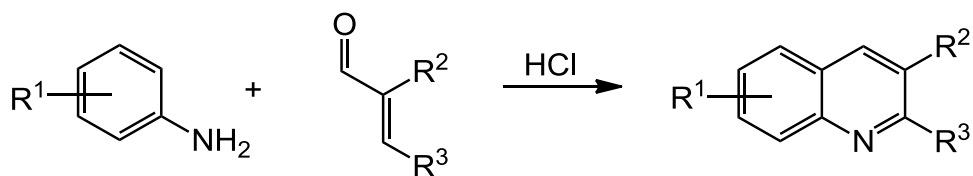


Abb. 1.12: Doebner-Miller-Synthese.

1.5.3 Friedländer-Chinolin-Synthese

Bei der Friedländer-Chinolin-Synthese, welche nach dem Entdecker PAUL FRIEDLÄNDER benannt ist, werden aromatische Aminoaldehyde bzw. Ketone mit enolisierbaren Aldehyden oder Ketonen in Anwesenheit einer Base zu den entsprechenden Chinolinen umgesetzt.^[55, 56] Hierbei sind die Hauptschritte eine Aldolkondensation und eine Kondensation der Amino-Gruppe mit der Carbonyl-Gruppe.

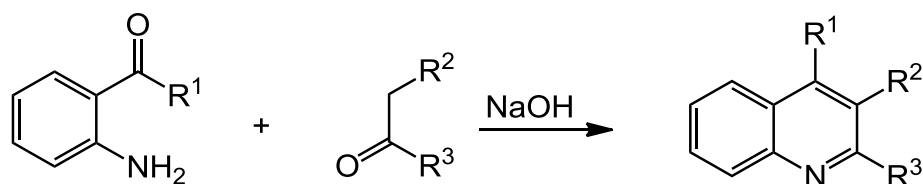


Abb. 1.13: Friedländer-Chinolin-Synthese.

Bei moderneren Verfahren wird die Synthese säurekatalysiert durchgeführt. Dafür werden Trifluoressigsäure^[57], 4-Methylbenzolsulfonsäure^[58], unterschiedliche Lewis-Säuren^[59] oder Iod^[60] verwendet.

1.5.4 Combes-Chinolin-Synthese

Die Combes-Chinolin-Synthese wurde nach dem Entdecker ALPHONSE COMBES benannt. Dabei wird Anilin mit einem β -Diketon umgesetzt. Hierbei reagiert als erstes die Amino-Gruppe in einer Kondensationsreaktion zum Imin und anschließend findet eine säurekatalysierte elektrophile Aromatensubstitution statt.^[61] Als Katalysator kann Schwefelsäure oder Polyphosphorsäure eingesetzt werden.

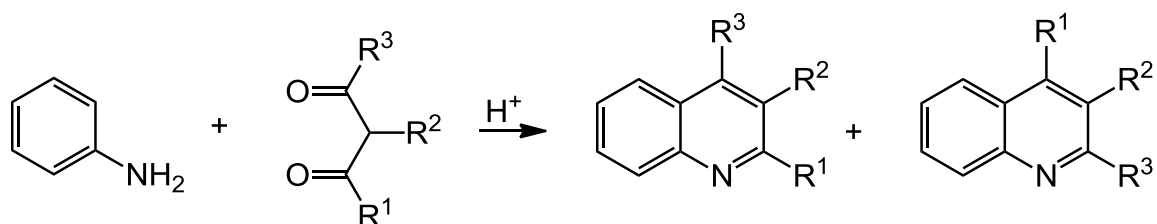


Abb. 1.14: Combes-Chinolin-Synthese.

Da die Amino-Gruppe beide Carbonyl-Gruppen angreifen kann, können hier zwei unterschiedliche Regioisomere entstehen, bei denen die Reste R^1 und R^3 vertauscht sind.

1.5.5 Knorr-Chinolin-Synthese

Bei der Knorr-Chinolin-Synthese, benannt nach LUDWIG KNORR, werden Aniline mit β -Ketoestern unter saurer Katalyse umgesetzt.^[62] Man erhält dabei das entsprechende 1,2-Dihydrochinolin-2-on bzw. das 2-Hydroxychinolin, welche in einem Tautomeriegleichgewicht zueinander stehen.

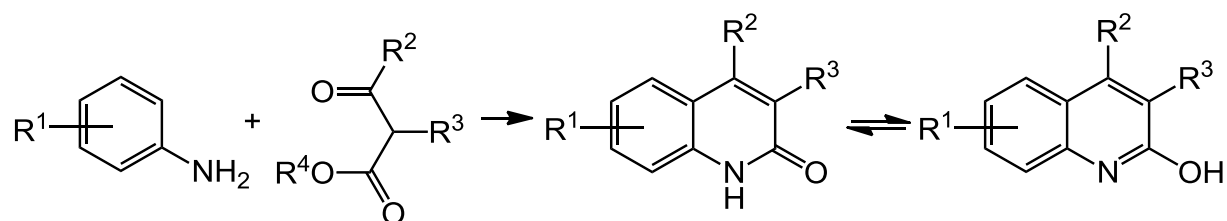


Abb. 1.15: Knorr-Chinolin-Synthese.

Der vorgeschlagene Mechanismus^[63] geht davon aus, dass im ersten Schritt die Amino-Gruppe nukleophil den Ester angreift und es so nach Abspaltung von Ethanol zur Bildung des Anilids kommt. Durch eine elektrophile Aromatensubstitution kommt es zum Ringschluss. Nach Wasserabspaltung wird schließlich das 1,2-Dihydrochinolin-2-on bzw. das 2-Hydroxychinolin gebildet. In Abb. 1.16 ist der postulierte Mechanismus^[63] exemplarisch an der Synthese von 7-Amino-1,2-dihydro-4-methyl-2-on dargestellt. Diese Synthese liefert das Produkt auch ohne Zusatz von Säure als Katalysator.

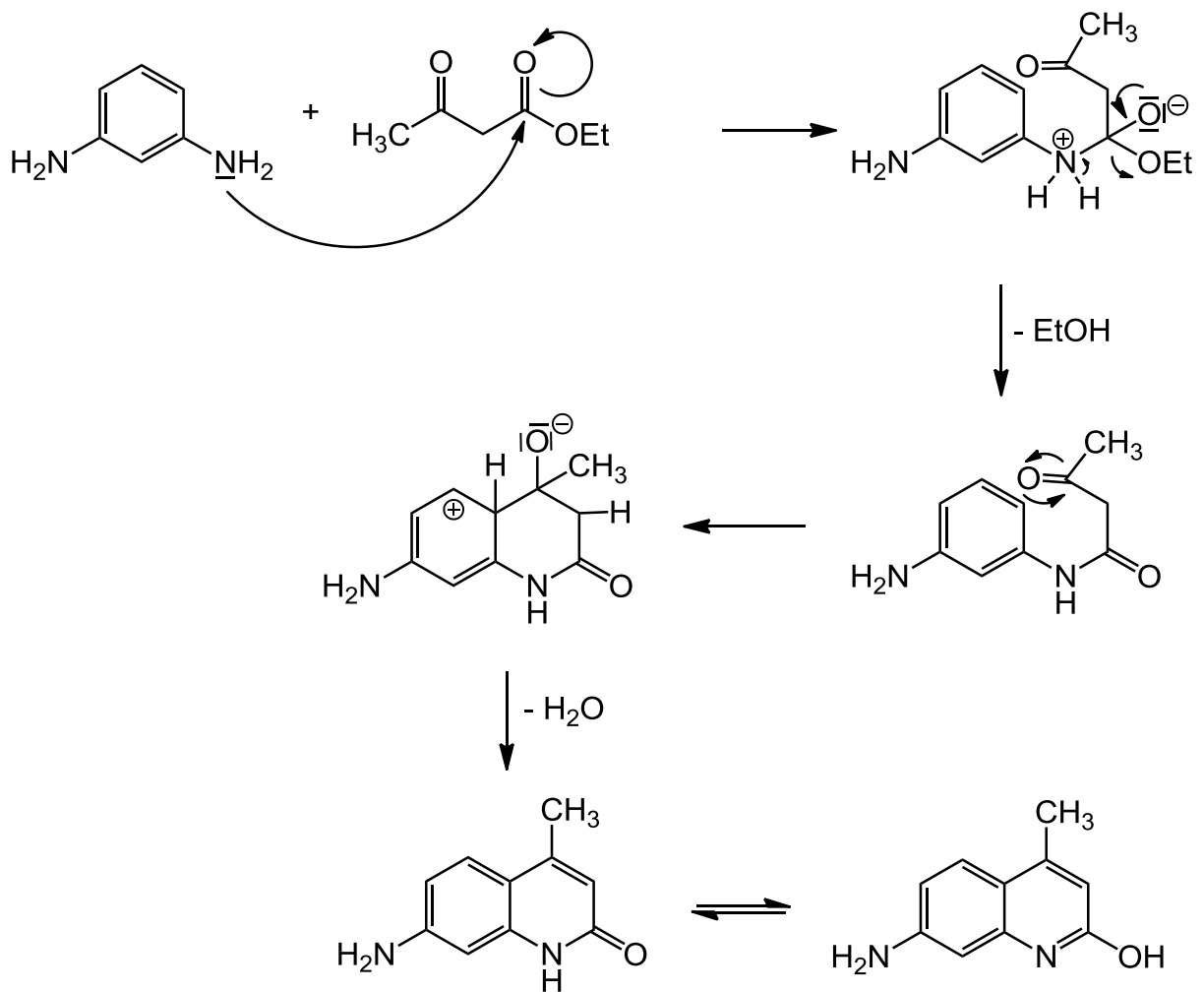


Abb. 1.16: Mechanismus der Knorr-Chinolin-Synthese.^[63]

1.5.6 Gould-Jacobs-Reaktion

Die Gould-Jacobs-Reaktion ist nach den Entdeckern GORDON GOULD und WALTER ABRAHAM JACOBS benannt. Hierbei wird Anilin, bzw. dessen Derivate, mit Alkoxymethylenmalonaten in einer Reihe unterschiedlicher Reaktionen zu den entsprechenden 4-Hydroxychinolinen bzw. 1,4-Dihydrochinol-4-onen umgesetzt^[64].

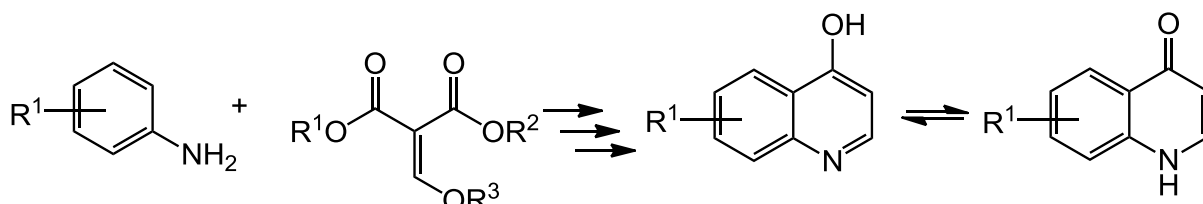


Abb. 1.17: Gould-Jacobs-Reaktion.

In Abb. 1.18 ist der Mechanismus der Gould-Jacobs-Reaktion exemplarisch mit Anilin und Diethylethoxymethylenmalonat abgebildet. Hierbei reagiert Anilin im ersten Schritt in einem Additions-Eliminierungs-Mechanismus mit dem Diethylethoxymethylenmalonat, wobei unter Abspaltung von Ethanol das Anilinomalonat gebildet wird. Anschließend folgt bei sehr hohen Temperaturen (~260 °C) die elektrophile Aromatensubstitution. Durch erneute Abspaltung von Ethanol erhält man das Ethyl-(4-hydroxychinolin-3-carboxylat). Möglich wäre hier auch, dass es vor der Cyclisierung zu einer Ethanol-Eliminierung kommt und so ein Keten entsteht, welches mit dem Benzolring reagiert.^[65] Wird Ethyl-(4-hydroxychinolin-3-carboxylat) verseift, kann es bei hohen Temperaturen decarboxylieren und man erhält 4-Hydroxychinolin bzw. 1,4-Dihydrochinol-4-on, welche im Tautomeriegleichgewicht zueinander stehen.

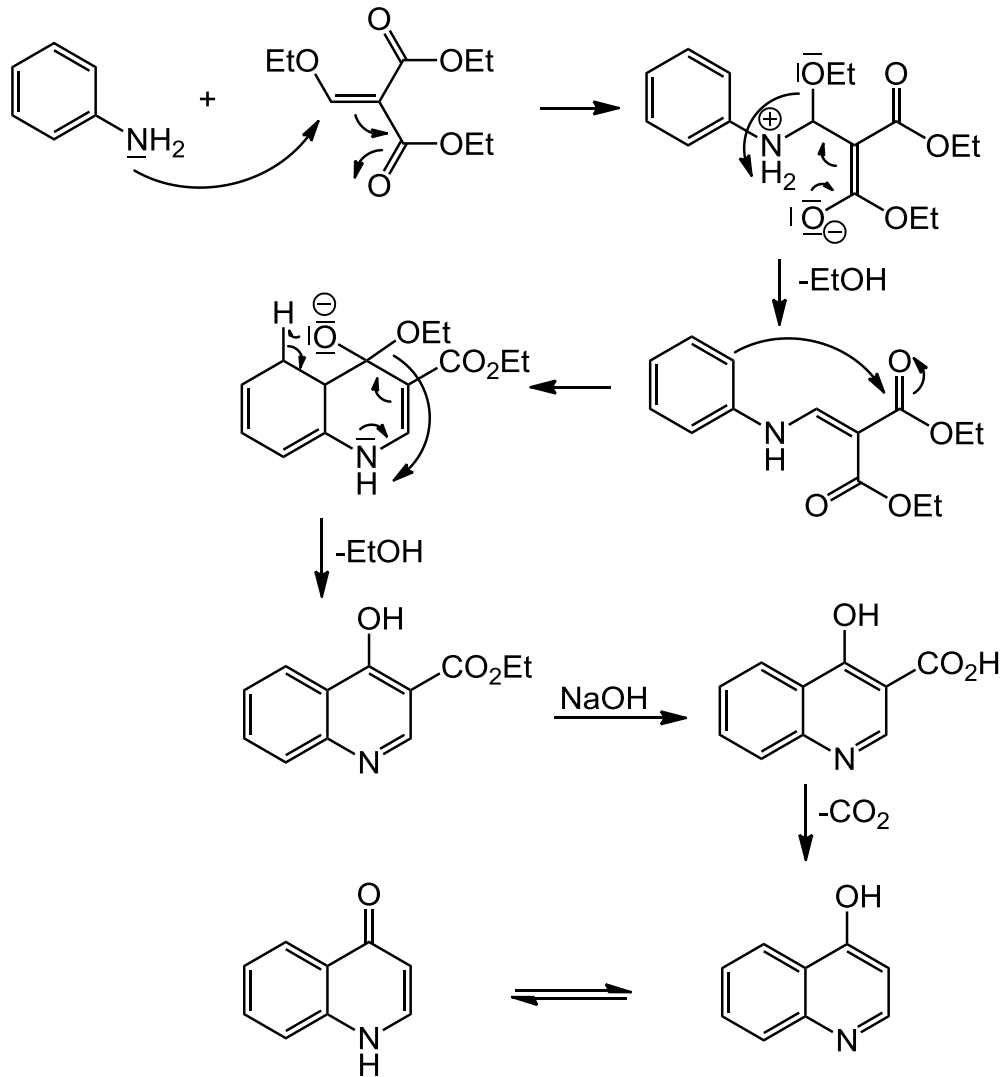


Abb. 1.18: Mechanismus der Gould-Jacobs-Reaktion.

2. Aufgabenstellung

Photoschalter wie zum Beispiel Azoverbindungen^[66–68], Diarylethene^[68–70] oder Naphthopyrane^[68, 71, 72] gewinnen in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung. Eine weitere Gruppe von Photoschaltern sind ESIPT-switch-fähige Moleküle, bei denen durch Kombination eines Wasserstoffdonors und zweier Wasserstoffakzeptoren die Möglichkeit besteht, nach Belichtung einen Protontransfer durchzuführen, wodurch das Startmaterial in ein anderes Tautomer überführt werden kann (s. Kap. 1.3). Moleküle wie *N*-(3-Pyridinyl)-2-pyridincarboxamid^[33] oder 7-Hydroxy-4-methylchinolin-8-carbaldehyd^[34, 35] wurden bereits bezüglich dieser Eigenschaft untersucht.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten Chinoline mit intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen synthetisiert werden. Diese Verbindungen sollten hinsichtlich ihres ESIPT-switch-Schaltverhaltens in Kooperation mit der Arbeitsgruppe TEMPS und der Arbeitsgruppe HARTKE untersucht werden. Um solche Systeme zu erhalten, sollten Chinoline mit einem Wasserstoffdonor in Position 7 und einem Wasserstoffakzeptor in Position 8 synthetisiert werden (Abb. 2.1).

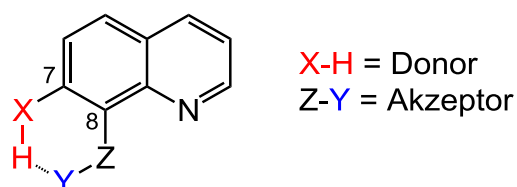


Abb. 2.1: Chinolin mit intramolekularer Wasserstoffbrückenbindung.

Durch eine Knorr-Chinolin-Synthese mit 1,3-Diaminobenzol und Acetessigsäureethylester ist es möglich, 7-Aminochinoline zu erhalten (s. Kap. 1.1.5). Diese können in weiteren Reaktionen zu 7-Hydroxychinolinen umgesetzt werden. Durch elektrophile Aromatensubstitution, Metallierungen oder Kreuzkupplungen sollten nun Wasserstoffakzeptoren wie Nitro-Gruppen, Carbaldehyde, Carboxylate oder Phosphonate in Position 8 eingeführt werden.

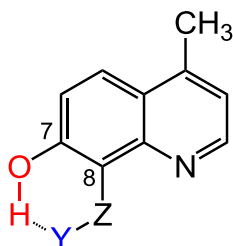


Abb. 2.2: 7-Hydroxychinoline mit unterschiedlichen Wasserstoffakzeptoren.

Ein weiterer möglicher Wasserstoffdonor ist die Amido-Gruppe. Die Verwendung einer Amido-Gruppe als Wasserstoffdonor ist aufgrund ihrer höheren Acidität im Gegensatz zur Amino-Gruppe zu bevorzugen. Eine Amido-Gruppe kann durch Acylierung der Amino-Gruppe erhalten werden. Anschließend sollten wie bei den Hydroxychinolinen durch elektrophile Aromatensubstitution, Metallierungen oder Kreuzkupplungen Wasserstoffakzeptoren wie Nitro-Gruppen, Carbaldehyde, Carboxylate oder Phosphonate in Position 8 eingeführt werden.

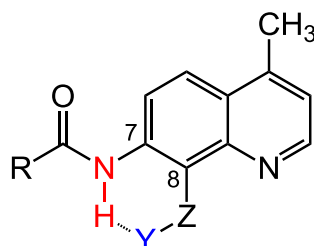


Abb. 2.3: 7-Amidochinoline mit unterschiedlichen Wasserstoffakzeptoren.

Da aus der eigenen Master-Arbeit^[73] bereits bekannt war, dass die zu synthetisierenden Chinoline zu einer schlechten Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln neigen, eine gute Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln ist aber Voraussetzung für spätere Untersuchungen bezüglich ihrer ES IPT-switch-Fähigkeit ist, sollte versucht werden, Chinoline mit verbesserter Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln zu synthetisieren. Eine Möglichkeit ist es, die Amino-Gruppen mit großen, verzweigten, aliphatischen Gruppen wie der 2-Ethylhexyl-Gruppe zu funktionalisieren.

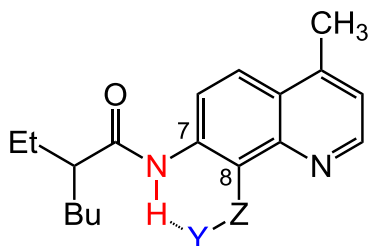


Abb. 2.4: Mögliche 7-Amidochinoline zur Verbesserung der Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln.

Da diese Art der Funktionalisierung aber nicht bei 7-Hydroxychinolinen in Frage kommt, sollten auch Chinoline nach Gould-Jacobs synthetisiert werden, welche in Position 4 eine Hydroxy-Gruppe besitzen (s. Kap. 1.1.6). Durch Veretherung mit 2-Ethylhexyl-Derivaten können diese Chinoline funktionalisiert werden, was zu einer besseren Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln führen sollte.

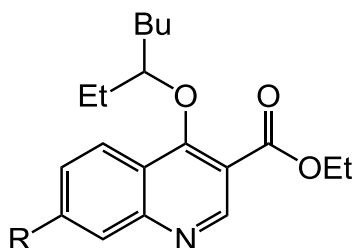


Abb. 2.5: 4-(2-Ethylhexyl)oxychinolin nach Gould-Jacobs.

Für die Chinolin-Synthese nach Gould-Jacobs werden Alkoxy-methylenmalonate mit Anilin bzw. dessen Derivaten umgesetzt. Setzt man aber statt der Alkoxy-methylenmalonate Alkoxy-methylenmalononitrile ein, so können 4-Aminochinoline erhalten werden. 4-Aminochinoline hätten gegenüber 4-Hydroxychinolinen den Vorteil, dass sie leichter alkyliert werden können und auch eine doppelte Alkylierung möglich ist. Außerdem lässt sich durch unterschiedliche Funktionalisierungen (Amin, Amid, Imid) die Elektronendichte des Aromaten leicht variieren, was Einfluss auf die ESIPT-switch-Fähigkeiten haben könnte.

Aufgabenstellung

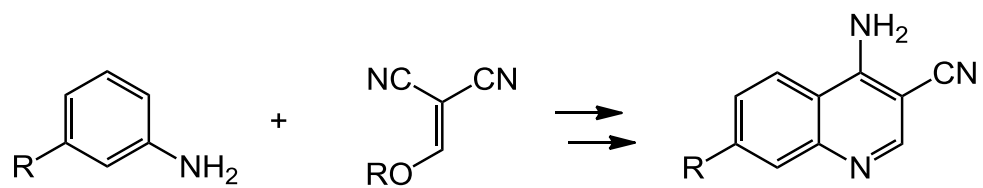


Abb. 2.6: 4-Aminochinolin durch Synthese eines Anilinderivats mit Alkoxy-methylen-malononitril.

3. 7-Amino-1,2-dihydro-4-methylchinol-2-on (3)

Mit Hilfe einer Knorr-Chinolin-Synthese ist es möglich den Grundbaustein vieler folgender Synthesen, das 7-Aminochinolon **3**, herzustellen. 7-Amino-1,2-dihydro-4-methylchinol-2-on (**3**) konnte mittels einer literaturbekannten Synthese dargestellt werden.^[74] Dabei wurde 1,3-Diaminobenzol (**1**) mit Acetessigsäureethylester (**2**) in einer lösungsmittelfreien Reaktion umgesetzt (Abb. 3.1).

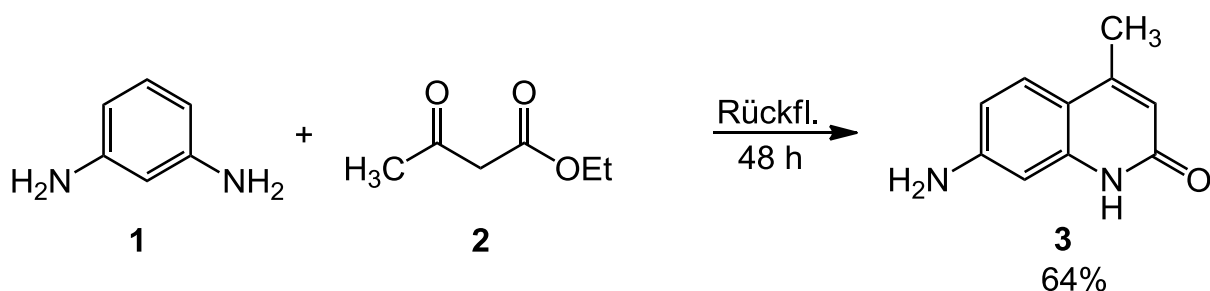


Abb. 3.1: Synthese von 7-Amino-1,2-dihydro-4-methylchinol-2-on (**3**) in einer Knorr-Chinolin-Synthese.

Das 7-Aminochinolon **3** konnte dabei in einer Ausbeute von 64 % erhalten werden, was einer erheblichen Steigerung gegenüber der Literatur^[74] (43 %) entspricht. Dies ist eventuell auf eine alternative Aufarbeitung zurückzuführen, wobei das erhaltene, feste Rohprodukt direkt aus Methanol umkristallisiert wurde. In der Literatur^[74] wurde das Rohprodukt hingegen erst in Methanol suspendiert, anschließend filtriert und zum Schluss aus Ethanol umkristallisiert. Auffällig bei dieser Synthese waren die unterschiedlichen Reaktionszeiten (8 – 48 h) in Abhängigkeit der Ansatzgröße und der Größe des Reaktionsgefäßes.

4. Synthese H-O-substituierter Chinoline

In den folgenden Kapiteln sollen die Synthesen von 7-Hydroxychinolinen diskutiert werden. Hydroxy-Gruppen sollen hier zum Einsatz kommen, da sie gute Wasserstoffdonatoren sind und eine gewisse Acidität aufweisen. Zudem sind bereits einige ES IPT-Systeme mit Hydroxy-Gruppen bekannt.^[18–21, 27–29, 75]

4.1 7-Hydroxy-8-nitrochinoline

In diesem Kapitel werden die Synthesen von zwei verschiedenen Nitrochinolinen beschrieben. Die Nitro-Gruppe wurde als Wasserstoffakzeptor gewählt, da bekannt ist, dass Hydroxy- und Nitro-Gruppen miteinander Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden. Dies wird ersichtlich, wenn man die Schmelzpunkte der Konstitutionsisomere von Nitrophenol miteinander vergleicht. Diese stark voneinander abweichenden Schmelzpunkte lassen sich nur durch intra- bzw. intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen erklären. 2-Nitrophenol hat durch die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung einen sehr niedrigen Schmelzpunkt (45 °C)^[5], wohingegen 3- bzw. 4-Nitrophenol durch die intermolekulare Wasserstoffbrücke deutlich höhere Schmelzpunkte (97 °C, 114 °C)^[5] haben.

Die Einführung einer Nitro-Gruppe in Nachbarschaft zu einer Hydroxy-Gruppe ist in der Regel unkompliziert, da aromatische Hydroxy-Gruppen in den meisten Fällen nicht geschützt werden müssen und die Hydroxy-Gruppe durch den positiven Mesomerie-Effekt die Substitution in die gewünschte *ortho*-Position dirigiert.

4.1.1 Konzept und Syntheseübersicht

Zur Synthese der 7-Hydroxy-8-nitrochinoline sollte als Ausgangsverbindung das 7-Aminochinolon **3** verwendet werden. Dazu wurde versucht, das 7-Hydroxychinolon **4** über eine Phenolverkochung des entsprechenden Diazonium-Kations zu syn-

thetisieren. Anschließend sollte die Hydroxy-Gruppe als Acetylcster geschützt werden (Abb. 4.1).

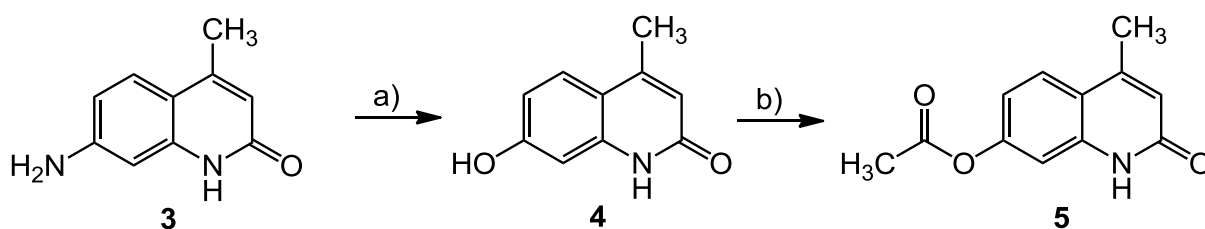


Abb. 4.1: Synthese des Acetoxychinolons **5**: a) Phenolverkochung, b) Veresterung.

Nach gelungener Schützung der Hydroxy-Gruppe war es nun möglich, das Acetylchinolon **5** mittels Phosphorpentachlorid und anschließender Verseifung ins 2-Chlor-7-hydroxychinolin **6** zu überführen. Durch eine reduktive Dechlorierung sollte zusätzlich das 7-Hydroxychinolin **7** erhalten werden (Abb. 4.2).

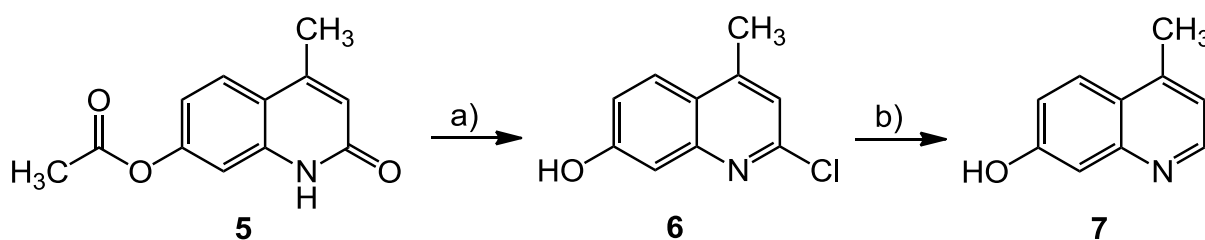


Abb. 4.2: Syntheseplan des 2-Chlor-7-hydroxychinolins **6** und des 7-Hydroxychinolins **7**: a) Chlorierung mit anschließender Verseifung, b) reduktive Dechlorierung.

Die erhaltenen 7-Hydroxychinoline **6** und **7** konnten nun mittels Nitrierung in die gewünschten 7-Hydroxy-8-nitrochinoline **8** und **9** umgesetzt werden (Abb. 4.3). Die Position 8 reagiert schneller im Vergleich zur Position 6, da die positive Ladung des Additionsproduktes bei einer Addition in Position 8 stärker delokalisiert ist, als es bei der Addition in Position 6 der Fall ist.

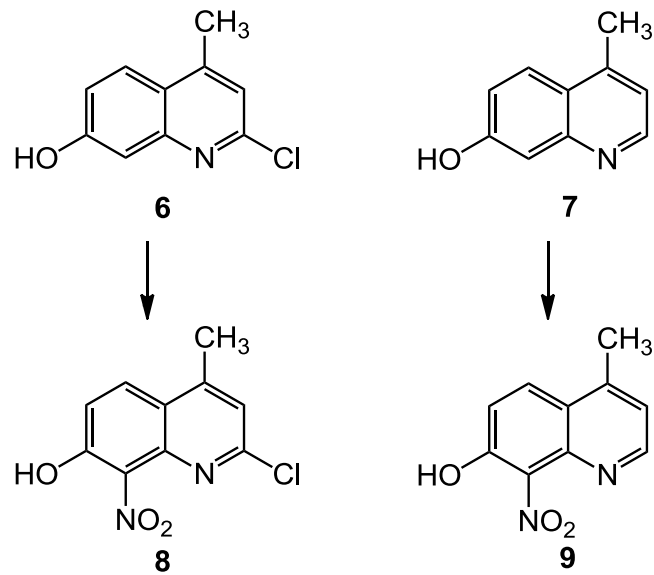


Abb. 4.3: Syntheseweg der 7-Hydroxy-8-nitrochinoline **8** und **9** mittels Nitrierung.

4.1.2 Synthese der 7-Hydroxychinoline **6** und **7**

Die Einführung der Hydroxy-Gruppe erfolgte nach einer Literaturvorschrift^[74] mittels Diazotierung und anschließender Phenolverkochung. Die Diazotierung wurde dabei in halbkonzentrierter Schwefelsäure bei 0 °C durchgeführt. Das dabei entstandene Diazonium-Kation wurde dabei jedoch nicht isoliert, sondern direkt in heißer Schwefelsäure zum 7-Hydroxychinolon **4** umgesetzt. Die in der Literatur^[74] beschriebene Ausbeute von 95 % konnte mit 82 % fast erreicht werden.

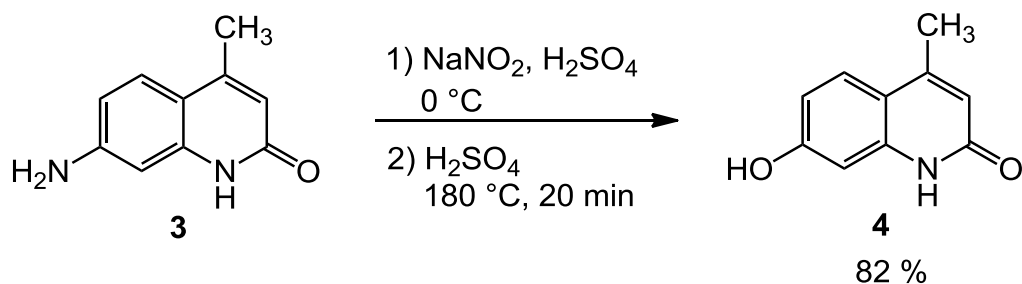


Abb. 4.4: Synthese von 1,2-Dihydro-7-hydroxy-4-methylchinolin-2-on mittels Diazotierung und anschließender Verkochung.

Um das Hydroxychinolon **4** mittels Chlorierung in ein Chinolin zu überführen, ist es notwendig die Hydroxy-Gruppe zu schützen, da sonst die Hydroxy-Gruppe ebenfalls durch ein Chloratom substituiert wird. Hierzu wurde nach einer literaturbekannten^[76] Synthese Hydroxychinolon **4** zum Acetat **5** umgesetzt. Dabei wurde das Hydroxychinolon **4** in Acetanhydrid mit wasserfreiem Natriumacetat 16 h zum Sieden erhitzt. Nach Reinigung konnte das Acetoxychinolon **5** mit einer Ausbeute von 62 % erhalten werden, welche annähernd mit der Literatursausbeute^[76] (68 %) übereinstimmt.

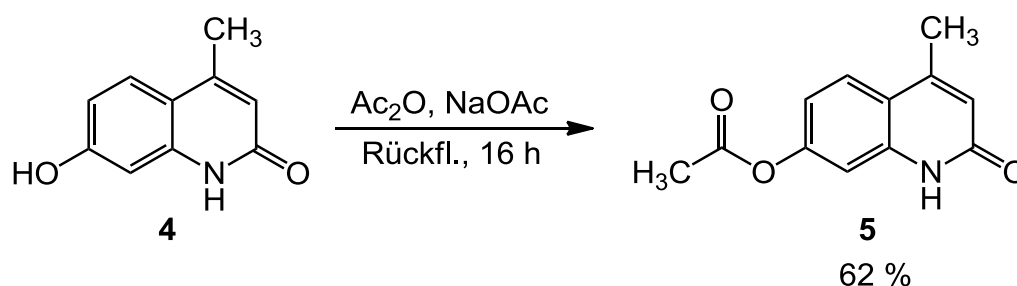


Abb. 4.5: Synthese von (1,2-Dihydro-4-methyl-chinol-2-on-7-yl)acetat (**5**) mittels Veresterung.

Da die Hydroxy-Gruppe geschützt war, konnte nun die Chlorierung durchgeführt werden, um den stickstoffhaltigen Ring zu aromatisieren. Hierzu wurde auf eine literaturbekannte^[34] Vorschrift zurückgegriffen. Dabei wurde das Acetoxychinolon **5** mit Phosphorpentachlorid in siedendem Phosphoroxychlorid umgesetzt. Durch anschließendes Rühren bei pH = 9 wurde die Hydroxy-Gruppe wieder entschützt. Das 7-Hydroxychinolin **6** konnte mit einer Ausbeute von 62 % erhalten werden, was deutlich unter der in der Literatur^[34] beschriebenen Ausbeute (92 %) liegt.

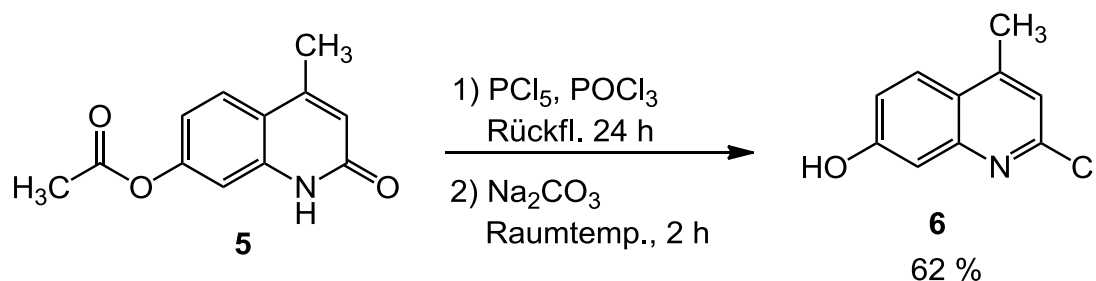


Abb. 4.6: Synthese von 2-Chlor-7-hydroxy-4-methylchinolin (**6**) mittels Chlorierung.

Um ein weiteres substituiertes 7-Hydroxychinolin zu erhalten, wurde das 2-Chlor-7-hydroxy-4-methylchinolin (**6**) nach einer literaturbekanntem^[34] Synthese mittels Wasserstoff, wasserfreiem Natriumacetat und Palladium auf Aktivkohle in Ethanol reduzierend dechloriert. Das 7-Hydroxy-4-methylchinolin (**7**) konnte dabei mit einer Ausbeute von 72 % erhalten werden.

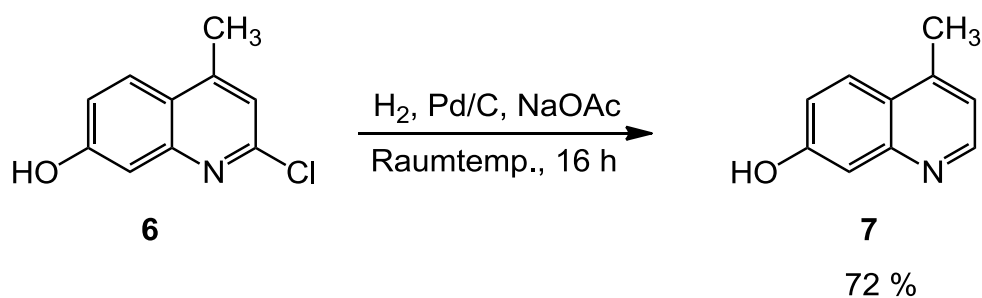


Abb. 4.7: Synthese von 7-Hydroxy-4-methylchinolin (**7**) mittels reduktiver Dechlorierung.

4.1.3 Einführung der Nitro-Gruppen

Die Nitrierungen von 2-Chlor-7-hydroxy-4-methylchinolin (**6**) und 7-Hydroxy-4-methylchinolin (**7**) fanden beide auf identischem Weg statt, wobei sie sich nur in der Reaktionsdauer unterschieden. Das 2-Chlor-7-hydroxy-4-methylchinolin (**6**) wurde für 2 h bei Raumtemperatur in Nitriersäure gerührt und das 7-Hydroxy-4-methylchinolin (**7**) wurde für 4 h bei Raumtemperatur in Nitriersäure gerührt. Das 2-Chlor-7-hydroxy-4-methyl-8-nitrochinolin (**8**) und das 7-Hydroxy-4-methyl-8-nitrochinolin (**9**) konnten in Ausbeuten von 58 bzw. 41 % erhalten werden.

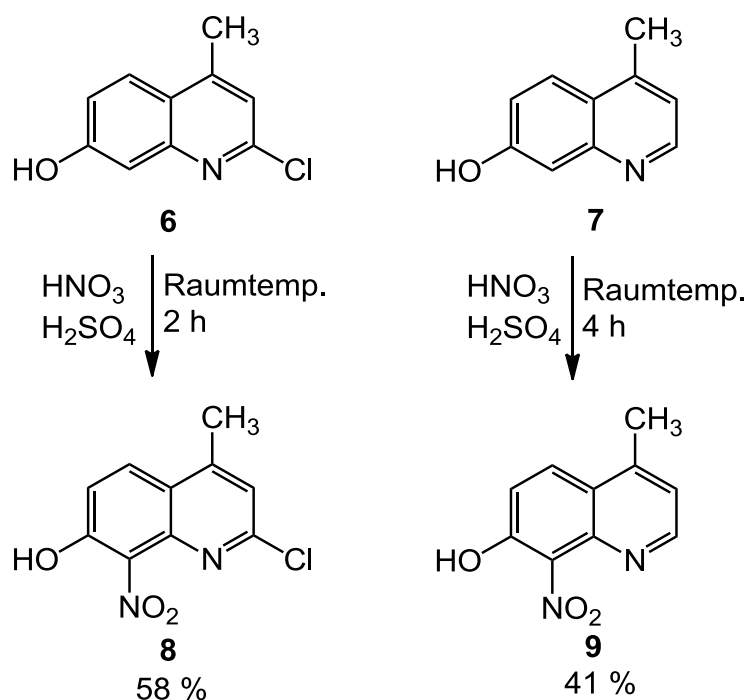


Abb. 4.8: Synthese von 2-Chlor-7-hydroxy-4-methyl-8-nitrochinolin (**8**) und 7-Hydroxy-4-methyl-8-nitrochinolin (**9**) mittels Nitrierung.

4.2 Synthese von 7-Hydroxychinolin-8-carbaldehyden

In diesem Kapitel sollen die Synthesen von 7-Hydroxychinolin-8-carbaldehyden diskutiert werden. Hydroxyaldehyde sind in der Literatur bereits in Form von beispielsweise Hydroxyanthrachinonen^[27–29] oder Salicylaldehyd^[18–21, 75] hinreichend als ESIPT-fähige Moleküle beschrieben. Auch über 7-Hydroxychinolin-8-carbaldehyde wurde in der Literatur bereits berichtet.^[34, 35] Hier lag der Fokus vor allem auf der Synthese des 7-Hydroxychinolin-8-carbaldehyds, welches bereits literaturbekannt^[77] ist, aber für weitere Untersuchungen bzw. für Folgereaktionen wie zum Beispiel die Synthese zu den stickstoffhaltigen Carbonylanaloga (Imine, Hydrazone etc.) bereitgestellt werden sollte.

4.2.1 Konzept und Syntheseübersicht

In der Literatur^[77] wurde die Einführung der Aldehyd-Gruppe über die Reimer-Tiemann-Reaktion erreicht. Diese Reaktion sollte bereits in der eigenen Master-Arbeit für das 7-Hydroxy-4-methylchinolin (**7**) durchgeführt werden, allerdings konnte festgestellt werden, dass diese Reaktion nur schwer reproduzierbar ist. Stattdessen sollte in dieser Arbeit eine alternative Syntheseroute gefunden werden. Dabei sollte ausgehend vom 7-Hydroxychinolin (**10**) eine Bromierung in Position 8 erfolgen (Abb. 4.9). Anschließend sollte die Hydroxy-Gruppe geschützt werden.

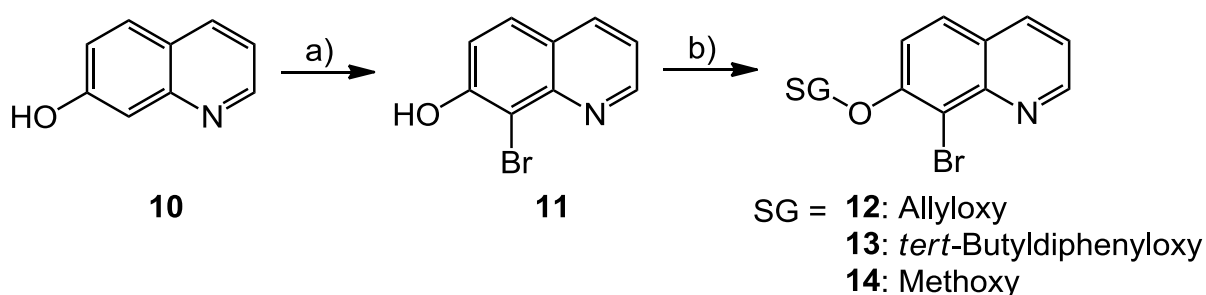


Abb. 4.9: Syntheseplan geschützter 8-Brom-7-hydroxychinoline: a) Bromierung, b) Einführung der Schutzgruppe.

Nach der erfolgreichen Schützung konnte eine Lithiierung und eine darauf folgende Formylierung mit Methylformiat erfolgen. Abschließend sollte die Schutzgruppe entfernt werden, um den entsprechenden 7-Hydroxy-8-carbaldehyd (**18**) zu erhalten (Abb. 4.10).

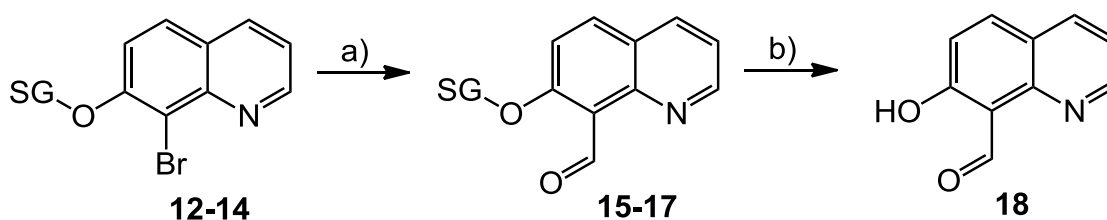


Abb. 4.10: Syntheseplan von 7-Hydroxychinolin-8-carbaldehyd: a) Lithiierung und anschließende Formylierung, b) Entschützung.

4.2.2 Bromierung und anschließende Schützung der Hydroxy-Gruppe

Die Einführung des Broms gelang bei 0 °C mittels elementarem Brom in Chloroform. In der Literatur ist das 8-Brom-7-hydroxychinolin (**11**) bereits beschrieben,^[78] in dieser Literatur wurde die Synthese allerdings in Essigsäure durchgeführt. Da Hydroxychinoline aber zu einer gewissen Wasserlöslichkeit neigen und die oben beschriebene Methode sich als erfolgreich herausgestellt hat (s. Kap. 4.3.2, 5.3.2), wurde auf den Einsatz von Essigsäure verzichtet. Das 8-Brom-7-hydroxychinolin (**11**) konnte mit einer Ausbeute von 59 % erhalten werden, die im Vergleich zur Literatur^[78] (78 %) etwas geringer ausfällt.

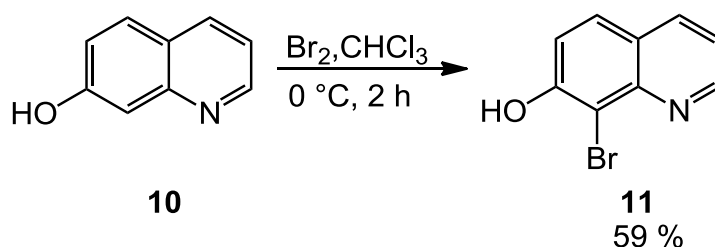


Abb. 4.11: Synthese von 8-Brom-7-hydroxychinolin (**11**) mittels Bromierung.

Da die Bromierung nicht mit sehr guten Ausbeuten verlief, wurde 8-Brom-7-hydroxychinolin (**11**) fortan kommerziell erworben.

Für die Schützung sollte die Hydroxy-Gruppe in Allyloxy-, *tert*-Butyldiphenylsiloxy- bzw. Methoxy-Funktionen überführt werden. Die Einführung der Allyloxy-Gruppe erfolgte mittels Williamson-Ethersynthese mit Allylbromid und Kaliumcarbonat in wasserfreiem Aceton. Zusätzlich wurde dem Reaktionsgemisch Natriumiodid zugefügt, um eine in-situ Finkelstein-Reaktion durchzuführen und so durch die Einführung des Iodids für eine bessere Abgangsgruppe zu sorgen. 7-(Allyloxy)-8-bromchinolin (**12**) konnte so mit einer Ausbeute von 71 % erhalten werden.

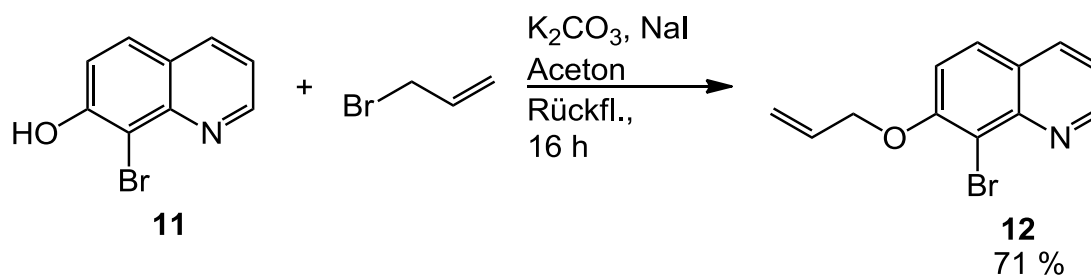


Abb. 4.12: Synthese von 7-(Allyloxy)-8-bromchinolin (**12**) mittels Williamson-Ethersynthese.

Das *tert*-Butyldiphenylsiloxychinolin **13** wurde aus *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (TBDPSCI) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) hergestellt. Als Base wurde Triethylamin verwendet und zusätzlich wurde als Katalysator 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) verwendet. Der Silylether **13** konnte dabei in einer Ausbeute von 88 % erhalten werden.

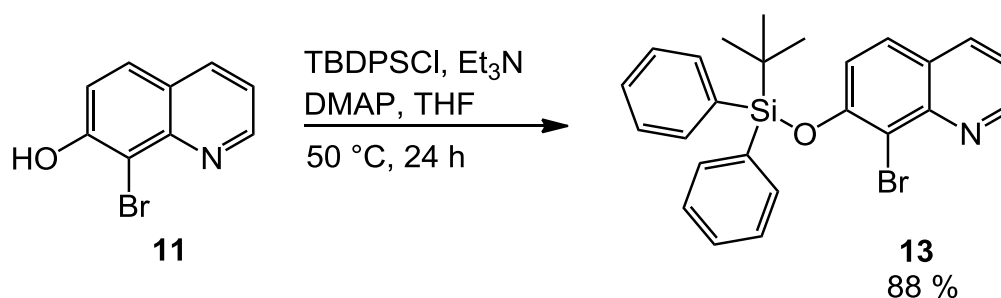


Abb. 4.13: Synthese von 8-Brom-7-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)chinolin (**13**).

Die Einführung der Methoxy-Gruppe wurde nach einer literaturbekanntem^[79] Synthese durchgeführt. Dabei wurde 8-Brom-7-hydroxychinolin (**11**) in einer Williamson-Ethersynthese mit Methyljodid in wasserfreiem Aceton umgesetzt. Als Base wurde hierbei Kaliumcarbonat verwendet. Durch die Erhöhung der Reaktionszeit auf 24 h (gegenüber der Literatur^[79] 4 h) konnte die Literaturausbeute von 58 % auf 78 % erhöht werden.

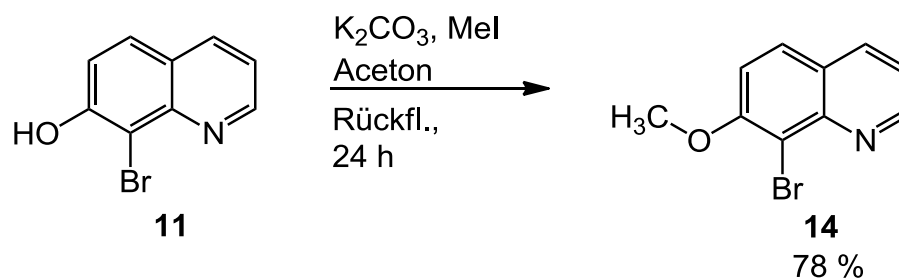


Abb. 4.14: Synthese von 8-Brom-7-methoxychinolin (**14**) mittels Williamson-Ethersynthese.

4.2.3 Einführung der Aldehyd-Gruppe

Zur Einführung der Aldehyd-Gruppe sollte zuerst 7-(Allyloxy)-8-bromchinolin (**12**) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in wasserfreiem Tetrahydrofuran mit *n*-Butyllithium lithiiert werden und anschließend mit Methylformiat bei Raumtemperatur formyliert werden. Dabei wurde allerdings eine Vielzahl von Produkten erhalten, welche nicht voneinander isoliert und somit nicht identifiziert werden konnten. Denkbar ist hier eine Deprotonierung in der Allylstellung, wodurch es zur Polymerisation kommen kann.

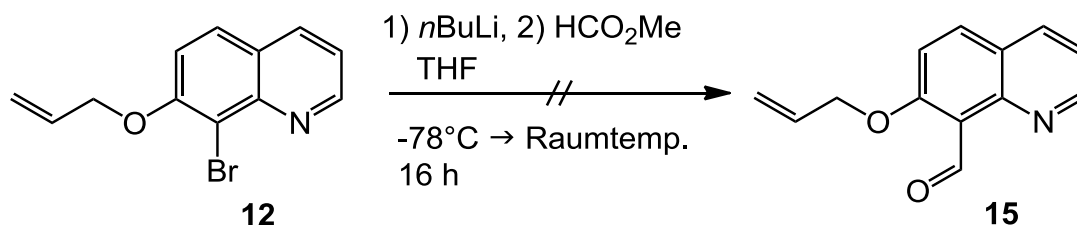


Abb. 4.15: Fehlgeschlagene Synthese von 7-(Allyloxy)chinolin-8-carbaldehyd (**15**) mittels Lithiierung und anschließender Formylierung.

Anschließend wurde versucht, unter gleichen Reaktionsbedingungen 8-Brom-7-(*tert*-butyldiphenylsiloxy)chinolin (**13**) zu formylieren. Auch diese Synthese verlief nicht erfolgreich.

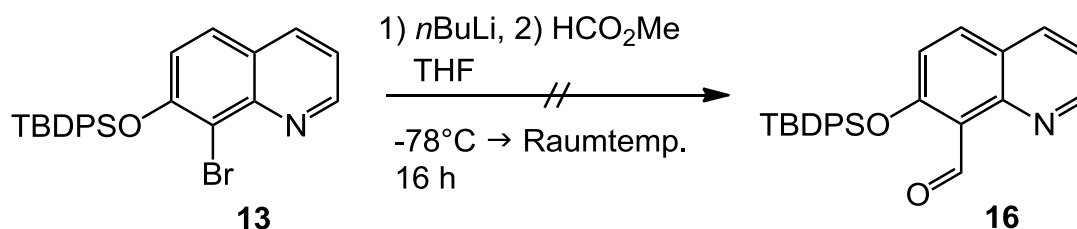


Abb. 4.16: Fehlgeschlagene Synthese von 7-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)chinolin-8-carbaldehyd (**16**) mittels Lithiierung und anschließender Formylierung.

Um herauszufinden, ob es bei der Lithiierung bereits zu Nebenreaktionen kam, wurde nach der Lithiierung statt Methylformiat deuteriertes Wasser hinzugegeben. Bei erfolgreicher Lithiierung sollte dabei das Brom-Atom durch ein Deuterium-Atom ausgetauscht werden. Allerdings wurde im Massenspektrum ein Signal bei $m/z = 384.2$ $[M + H]^+$ gefunden, wohingegen bei der deuterierten Verbindung ein Signal bei $m/z = 385.2$ $[M + H]^+$ erwartet worden wäre. Aus der hochaufgelösten Masse ergibt sich dabei eine Summenformel von $C_{25}H_{26}NOSi$, was der Summenformel des dehalogenierten Materials entspricht. Auch das 1H -NMR-Spektrum zeigt keinerlei Kopplungen zwischen Wasserstoff und Deuterium. Außerdem erscheint im 1H -NMR-Spektrum ein zusätzliches Singulett bei $\delta = 5.86$ ppm (Abb. 4.17), welches im HMBC mit einem Signal bei $\delta = 164.7$ ppm koppelt, was auf ein phenolisches C-Atom hindeutet.

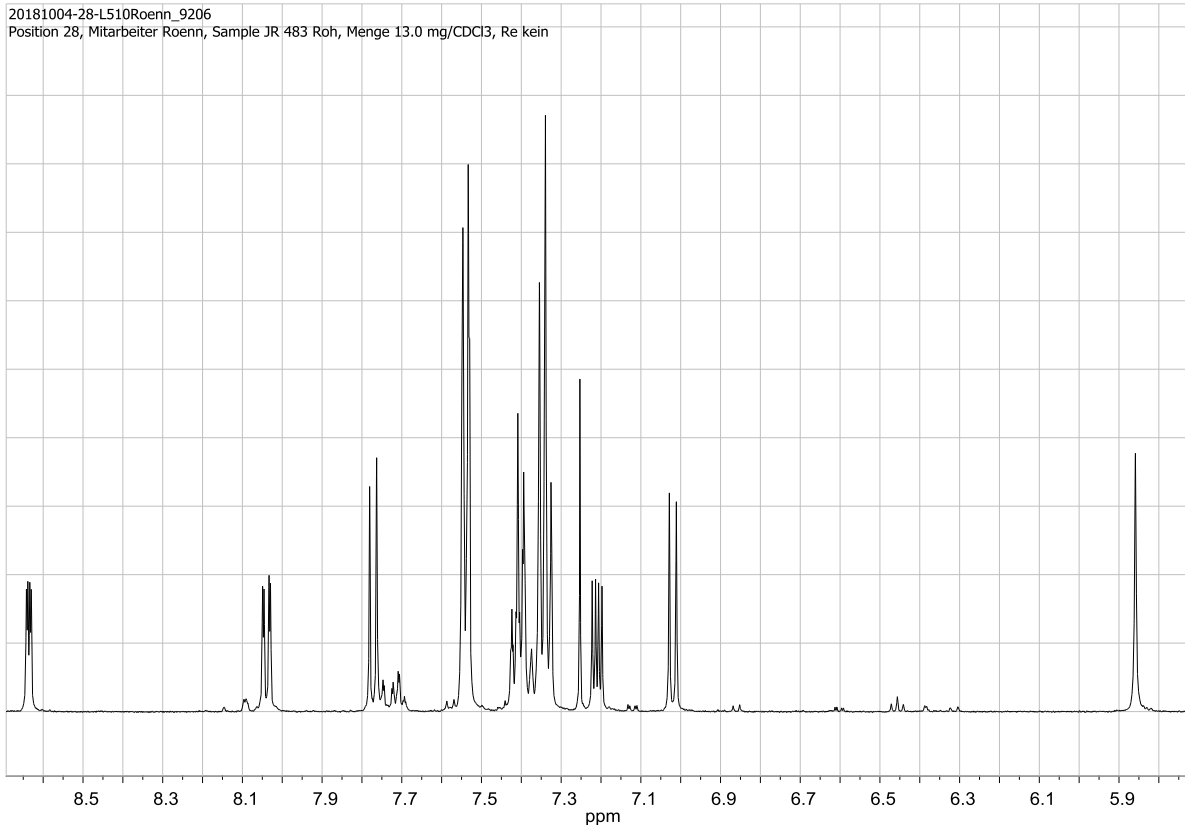


Abb. 4.17: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR des Rohproduktes von 8-(*tert*-Butyldiphenylsilyl)-7-hydroxychinolin (**13b**).

Diese Erkenntnisse sprechen dafür, dass nach der Lithiierung eine Umlagerung der Silyl-Gruppe an die 8-Position erfolgte. Durch die Zugabe von deuteriertem Wasser wurde dann das Phenolat deuteriert und durch die wässrige Aufarbeitung wurde das Deuterium wieder vollständig mit Wasserstoff ausgetauscht (Abb. 4.18).

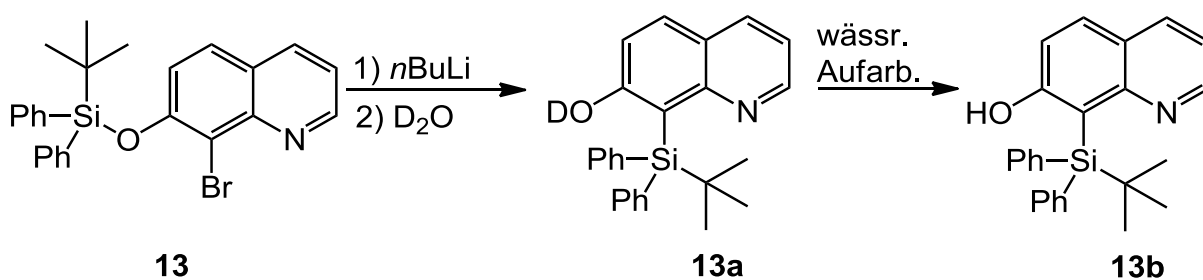


Abb. 4.18: Synthese von 8-(*tert*-Butyldiphenylsilyl)-7-hydroxychinolin (**13b**).

Abschließend wurde noch versucht, das Methoxy-funktionalisierte Chinolin **14** zu formylieren. Dazu wurde wie oben beschrieben verfahren. Auch hier wurde eine Vielzahl von Produkten erhalten, welche nicht voneinander getrennt und somit nicht eindeutig identifiziert werden konnten.

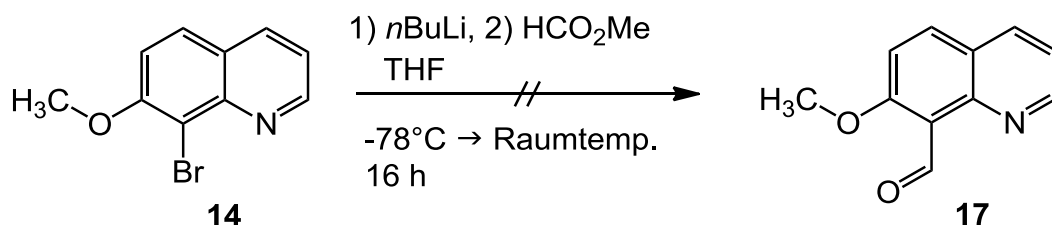


Abb. 4.19: Fehlgeschlagene Synthese von 7-Methoxychinolin-8-carbaldehyd (**17**) mittels Lithierung und anschließender Formylierung.

Auffällig war dabei im ¹H-NMR-Spektrum des Rohmaterials, dass mehrere Signale für die aromatischen Wasserstoff-Atome erhalten wurden, allerdings galt dies nicht für das Wasserstoff-Atom in Position 2. Von dem Wasserstoff-Atom in Position 2 konnte nur ein Signal detektiert werden. Außerdem fiel auf, dass mehrere Signale im aliphatischen Bereich detektiert wurden. Daraus kann geschlossen werden, dass das *n*-Butyllithium neben dem Lithium-Brom-Austausch auch eine nukleophile Addition an die Doppelbindung zwischen Position 1 und 2 vollführt (Abb. 4.20). Dies würde die hohe Anzahl an Produkten erklären.

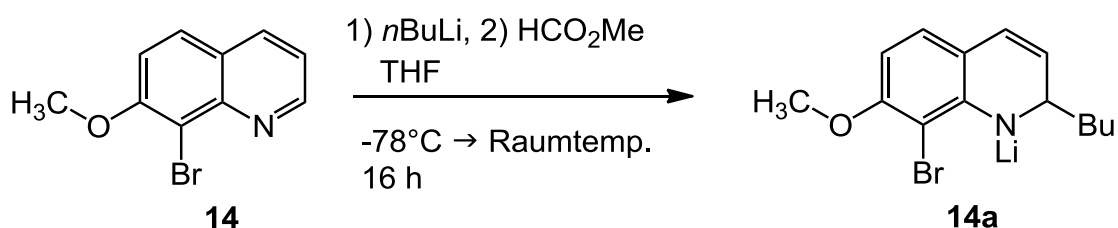


Abb. 4.20: Mögliches Produkt der Formylierung von 8-Brom-7-methoxychinolin (**14**).

Um dieses Problem zu umgehen, wurde statt *n*-Butyllithium *tert*-Butyllithium eingesetzt, da *tert*-Butyllithium sterisch anspruchsvoller ist und so die Energiebarriere der Addition in dem Maße erhöht werden kann, dass der Lithium-Brom-Austausch deutlich schneller abläuft und so das formylierte Produkt **17** erhalten werden kann. Allerdings kam es auch hier wahrscheinlich zu einer Addition an die Doppelbindung.

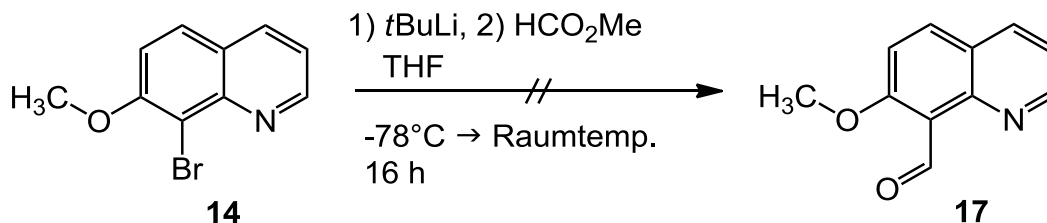


Abb. 4.21: Fehlgeschlagene Synthese von 7-Methoxychinolin-8-carbaldehyd (17) mittels Lithiierung mit *tert*-Butyllithium und anschließender Formylierung.

Abschließend wurde versucht, zum einen die lithiierte Verbindung aus elementarem Lithium zu erhalten und zum anderen mit elementarem Magnesium eine Grignard-Verbindung herzustellen. Allerdings konnten die metallierten Verbindungen trotz Erhitzens und Behandlung mit Ultraschall nicht erhalten werden. Nach dem Abbrechen der Reaktion mit deuteriertem Wasser wurde in beiden Fällen das Edukt vollständig zurückgewonnen.

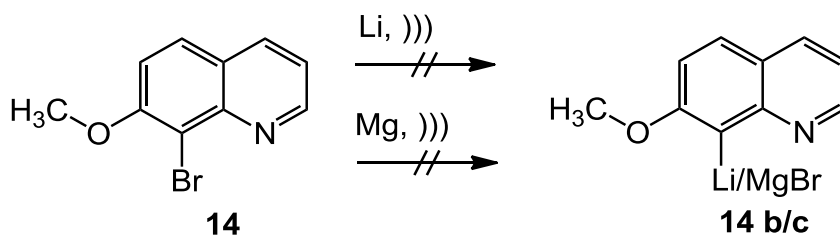


Abb. 4.22: Fehlgeschlagene Metallierung von 8-Brom-7-methoxychinolin (14).

Da die Carbaldehyde auf diesen Wegen nicht zugänglich waren, sollte die gleiche Prozedur mit den 4-Methyl-substituierten Chinolinen durchgeführt werden. Die Ergebnisse hierzu werden im folgenden Kapitel diskutiert.

4.3 Synthese von 7-Hydroxy-4-methylchinolin-8-carbaldehyden

Um die Addition an die Doppelbindung zwischen Position 1 und 2 (s. Kap. 4.2.3) zu verhindern, sollte in Position 4 eine Methyl-Gruppe eingeführt werden. Durch den positiven Induktionseffekt der Methyl-Gruppe erhöht sich die Elektronendichte im Pyridinring, was eine nukleophile Addition erschweren sollte. Da diese Synthese über

das Methoxychinolon **19** verlief, war es so auch möglich das Methoxy-2-chlorchinolon **20** zu erhalten, wodurch eine Addition zusätzlich erschwert werden sollte.

4.3.1 Konzept und Syntheseübersicht

Die Syntheseroute für die 7-Hydroxy-4-methylchinolin-8-carbaldehyde (**26** und **27**) sollte, wie bereits in Kap. 3 beschrieben, mit einer Knorr-Chinolin-Synthese gestartet werden. Dabei wurde allerdings 3-Methoxyanilin (**18**) anstelle des 1,3-Diaminobenzols (**1**) als Startmaterial eingesetzt und sollte nach erfolgreicher Reaktion mit Acetessigsäureethylester (**2**) zum 7-Methoxychinolon **19** (Abb. 4.23) führen. Dies hatte den Vorteil, dass die Phenolverkochung (s. Kap. 4.1.1 bzw. 4.1.2) nicht mehr nötig war und gleichzeitig wurde eine Schutzgruppe für die spätere Lithiierung eingeführt.

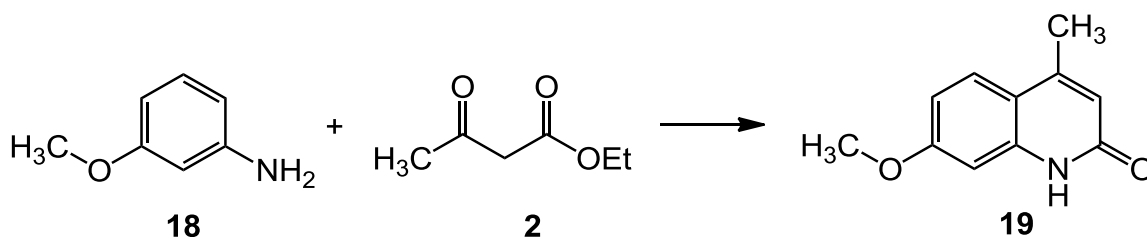


Abb. 4.23: Synthesepfad des 1,2-Dihydro-7-methoxy-4-methylchinolin-2-ons mittels Knorr-Chinolin-Synthese.

Da der Stickstoff des Chinolons **19** nicht als Wasserstoffakzeptor dienen kann, sollte anschließend eine Chlorierung durchgeführt werden, welche zum 2-Chlor-7-methoxy-4-methylchinolin (**20**) führt. Durch eine reduktive Dechlorierung sollte auch hier zusätzlich das dechlorierte Methoxychinolin (**21**) erhalten werden (Abb. 4.24).

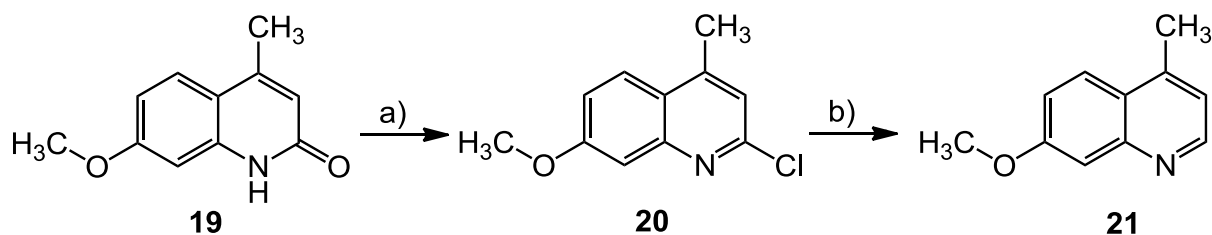


Abb. 4.24: Synthesepfad des 2-Chlor-7-methoxy-4-methylchinolins (**20**) und des 7-Methoxy-4-methylchinolins (**21**): a) Chlorierung, b) reduktive Dechlorierung.

Durch Bromierungen sollten die Verbindungen **20** und **21** in die analogen Brom-Verbindungen **22** und **23** überführt werden, welche anschließend in die entsprechenden Carbaldehyde **24** und **25** durch Lithiierung und anschließender Formylierung überführt werden sollten (Abb. 4.25).

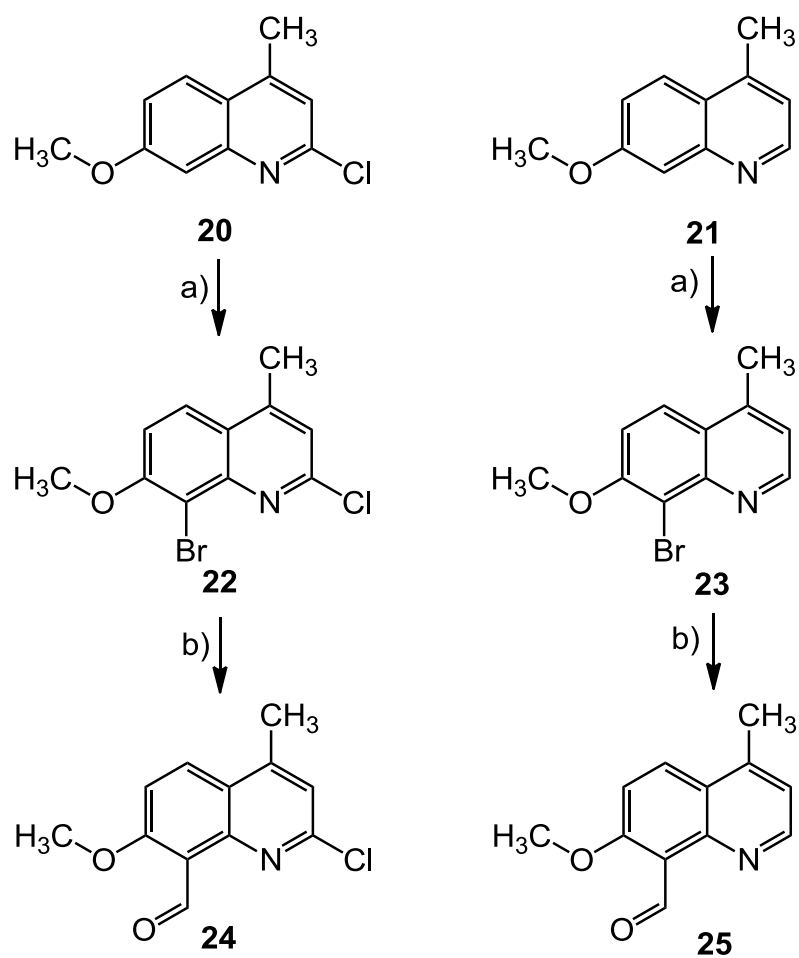


Abb. 4.25: Synthesepfad des 2-Chlor-7-methoxy-4-methylchinolin-8-carbaldehyds (**24**) und des 7-Methoxy-4-methylchinolin-8-carbaldehyds (**25**): a) Bromierung, b) Lithiierung mit anschließender Formylierung.

Durch eine abschließende Entschützung sollten die 7-Hydroxycarbaldehyde **26** und **27** erhalten werden (Abb. 4.26).

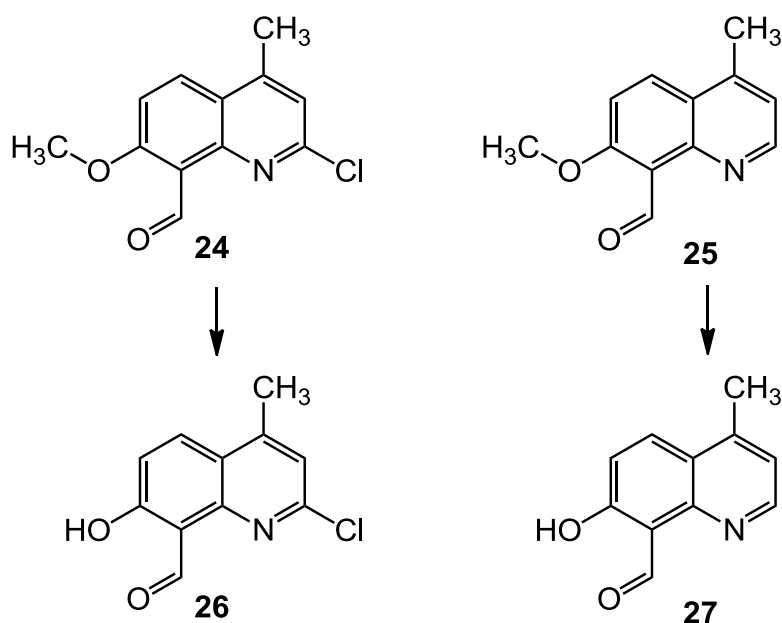


Abb. 4.26: Syntheseplan des 2-Chlor-7-hydroxy-4-methylchinolin-8-carbaldehyds (**26**) und des 7-Hydroxy-4-methylchinolin-8-carbaldehyds (**27**) mittels Entschützung der Hydroxy-Gruppe.

4.3.2 Synthese der 8-Brom-7-methoxychinoline

Zur Synthese des 7-Methoxychinolons **19** wurde nach einer literaturbekannten^[80] Vorschrift gearbeitet. Dabei wurde zuerst 3-Methoxyanilin (**18**) in einem Überschuss von Acetessigsäureethylester (**2**) zum Rückfluss erhitzt. Nach basischer Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mit Schwefelsäure versetzt und eine weitere Stunde auf 100 °C erhitzt. Nach dem Verdünnen des Reaktionsgemisches fiel das Rohprodukt aus und wurde aus Ethanol umkristallisiert. Allerdings konnte festgestellt werden, dass neben dem gewünschten 1,2-Dihydro-7-methoxy-4-methylchinol-2-on (**19**) auch das 1,2-Dihydro-5-methoxy-4-methylchinol-2-on (**19a**) erhalten wurde. Diese beiden Produkte konnten auch nach mehrmaligem Umkristallisieren nicht voneinander getrennt werden. Somit konnte das gewünschte 7-Methoxychinolon **19** nur in einer Ausbeute von 37 % (über das ¹H-NMR-Spektrum bestimmt) erhalten werden, wohingegen in der Literatur^[80] eine Ausbeute von 83 % beschrieben wird.

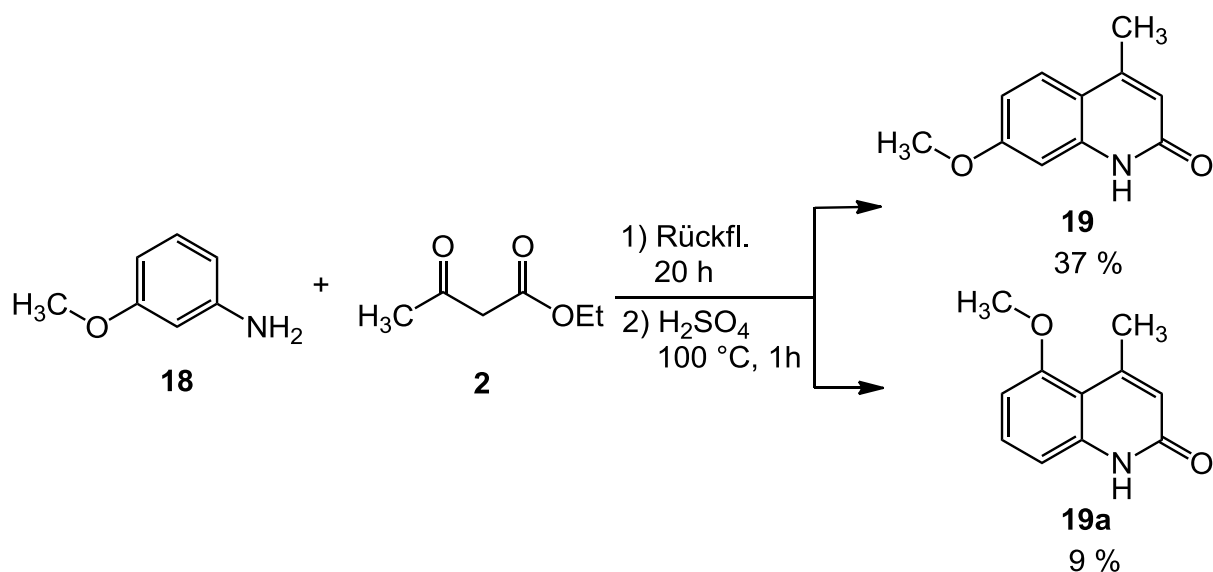


Abb. 4.27: Synthese des 1,2-Dihydro-7-methoxy-4-methylchinolin-2-ons (**19**) und des 1,2-Dihydro-5-methoxy-4-methylchinolin-2-ons (**19a**) mittels Knorr-Chinolin-Synthese.

Da die Verbindungen **19** und **19a** nicht voneinander getrennt werden konnten, wurde für die Chlorierung das Isomerengemisch eingesetzt. Dazu wurde das Isomerengemisch nach einer Literaturvorschrift^[81] in Phosphoroxychlorid gelöst und 24 h zum Sieden erhitzt. Nach basischem Aufarbeiten wurde das Rohprodukt aus Cyclohexan umkristallisiert und es konnte das reine 2-Chlor-7-methoxy-4-methylchinolin (**20**) mit einer Ausbeute von 67 % erhalten werden. In der Literatur^[81] ist hingegen nur eine Ausbeute von 41 % beschrieben.

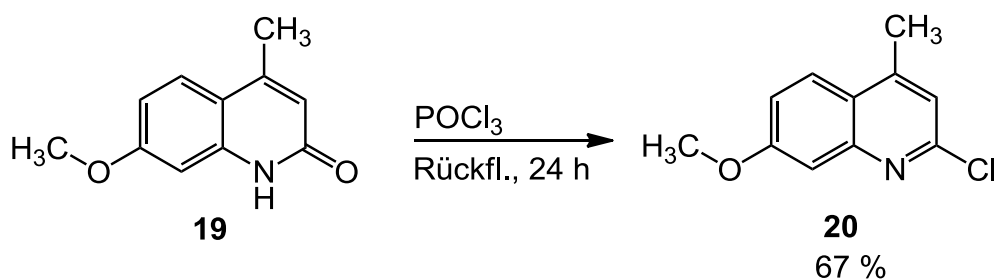


Abb. 4.28: Synthese des 2-Chlor-7-methoxy-4-methylchinolins (**20**) mittels Chlorierung.

Um das dechlorierte 7-Methoxychinolin **21** zu erhalten, wurde das 2-Chlor-7-methoxy-4-methylchinolin (**20**) in Essigsäure mittels Wasserstoff und Palladium auf

Aktivkohle hydriert. Dabei konnte das dechlorierte 7-Methoxychinolin (**21**) mit einer Ausbeute von 92 % erhalten werden.

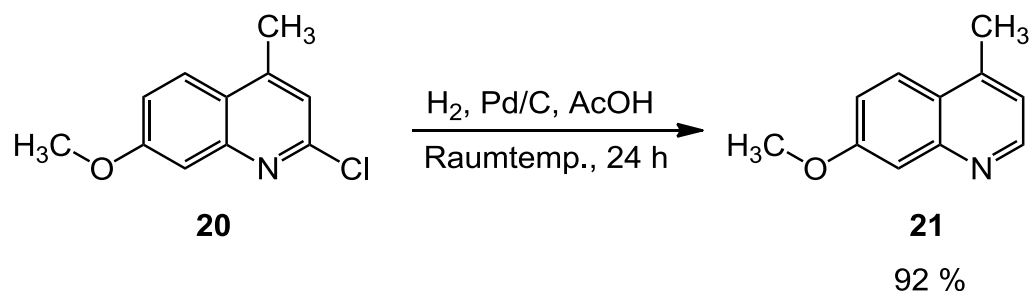


Abb. 4.29: Synthese von 7-Methoxy-4-methylchinolin (**21**) mittels reduktiver Dechlorierung.

Die Bromierungen von 2-Chlor-7-methoxy-4-methylchinolin (**20**) und von 7-Methoxy-4-methylchinolin (**21**) wurden analog zueinander durchgeführt. Dazu wurden die Verbindungen **20** und **21** jeweils in Chloroform gelöst, mit Brom versetzt und 3 h bei 0 °C gerührt. Dabei konnte 8-Brom-2-chlor-7-methoxy-4-methylchinolin (**22**) mit einer Ausbeute von 86 % und 8-Brom-7-methoxy-4-methylchinolin (**23**) mit einer Ausbeute von 82 % erhalten werden.

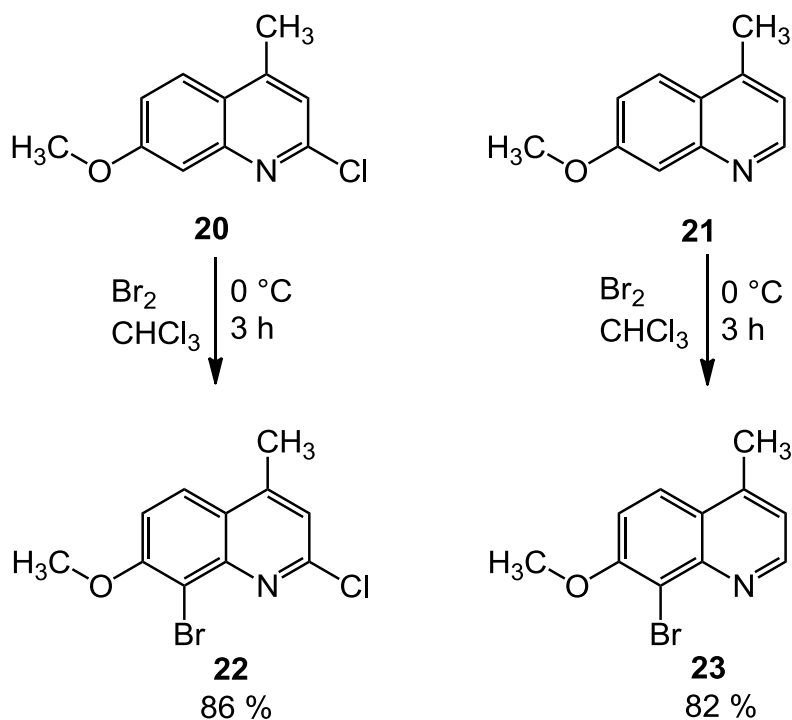


Abb. 4.30: Synthese von 8-Brom-2-chlor-7-methoxy-4-methylchinolin (**22**) und 8-Brom-7-methoxy-4-methylchinolin (**23**) mittels Bromierung.

4.3.3 Einführung der Aldehyd-Gruppe

Die Einführung der Aldehyd-Gruppe sollte wieder über eine Lithiierung und anschließende Formylierung mittels Methylformiat durchgeführt werden. Bei Lithiierung und anschließender Formylierung von 8-Brom-2-chlor-7-methoxy-4-methylchinolin (**22**) konnte im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes festgestellt werden, dass ein Aldehyd entstanden war. Zusätzlich wurde beobachtet, dass das Integral der Methyl-Gruppe in Position 4 nur noch bei 2 lag. Dies deutet darauf hin, dass die Methyl-Gruppe durch *n*-Butyllithium deprotoniert wurde und die Formylierung an dieser Position stattfand.

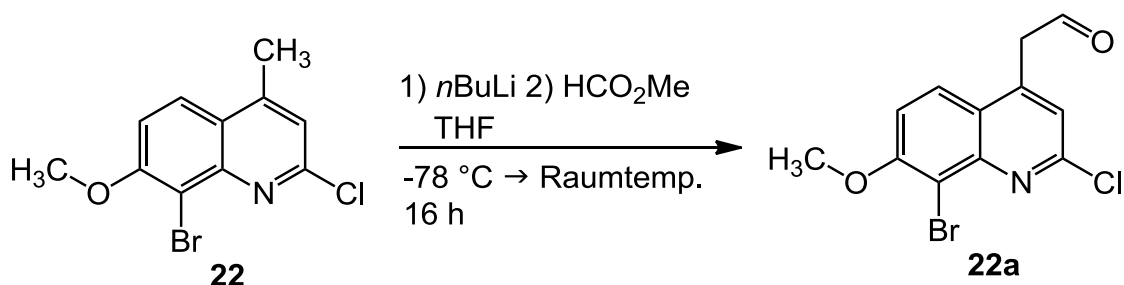


Abb. 4.31: Mögliches unerwünschtes Hauptprodukt bei der Lithiierung und anschließenden Formylierung von 8-Brom-2-chlor-7-methoxy-4-methylchinolin (**22**).

Zuletzt wurde noch versucht, die Aldehyd-Gruppe beim 8-Brom-7-methoxy-4-methylchinolin (**23**) einzuführen. Allerdings wurde hier eine Vielzahl von Nebenprodukten erhalten, welche nicht voneinander isoliert und somit nicht identifiziert werden konnten.

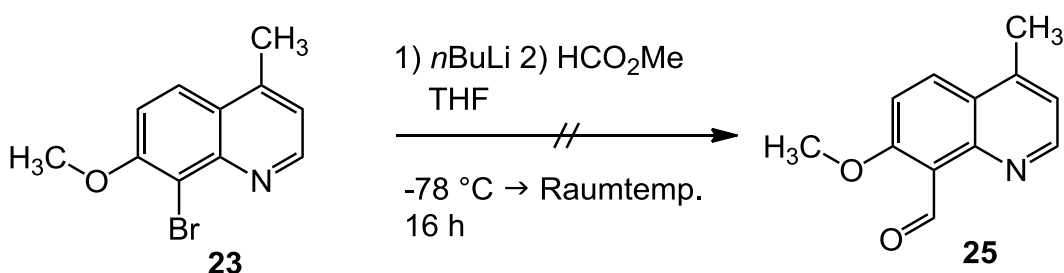


Abb. 4.32: Fehlgeschlagene Synthese von 7-Methoxy-4-methylchinolin-8-carbaldehyd (**25**) mittels Lithiierung und anschließender Formylierung.

4.4 Synthese von Hydroxychinolinphosphonaten

Ein weiterer möglicher Wasserstoffakzeptor ist die Phosphonat-Gruppe. Diese lässt sich über eine Vielzahl unterschiedlicher Methoden einführen.^[82] In dieser Arbeit sollte die Einführung der Phosphonat-Gruppe mittels einer Kreuzkupplung zwischen dem Arylhalogenid und einem Phosphor-Reagenz erfolgen, da dabei nur moderate Bedingungen nötig sind. Da bereits bekannt war, dass bei 8-Brom-2-chlorchinolinen die Kupplung in Position 2 erfolgt (s. Kap. 5.1.3), sollte hier lediglich die dechlorierte Spezies umgesetzt werden.

4.4.1 Konzept und Syntheseübersicht

Im ersten Schritt war es nötig, die Hydroxy-Gruppe zu schützen. Als Schutzgruppe sollte die Triisopropylsiloxy-Gruppe eingeführt werden, da diese eine gewisse Stabilität gegenüber Säuren und Basen besitzt und sich relativ leicht mit Fluorid-Ionen abspalten lässt. Um Syntheseschritte zu sparen, sollte direkt das 7-Hydroxychinolon **4** geschützt werden und anschließend zum 7-(Triisopropylsiloxy)-2-chlorchinolin **29** umgesetzt werden (Abb. 4.33).

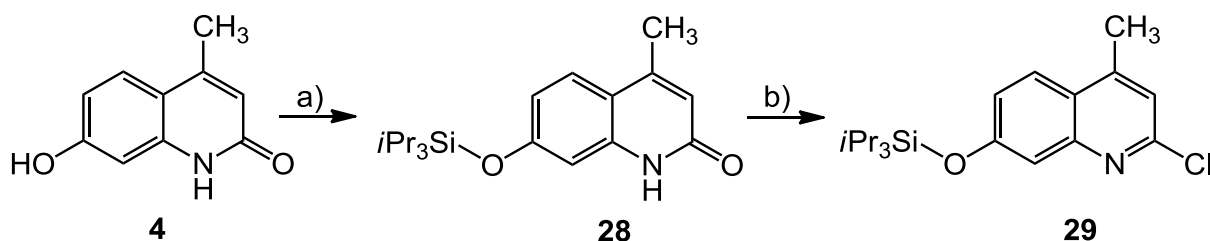


Abb. 4.33: Synthesepfad des 1,2-Dihydro-4-methyl-7-(triisopropylsiloxy)chinol-2-ons (**28**) und des 2-Chlor-4-methyl-7-(triisopropylsiloxy)chinolins (**29**): a) Schützungs-, b) Chlorierung.

Anschließend sollte das Chinolin **29** zum 7-(Triisopropylsiloxy)chinolin **30** reaktiv dechloriert werden und weiter zum 8-Bromchinolin **31** bromiert werden (Abb. 4.34).

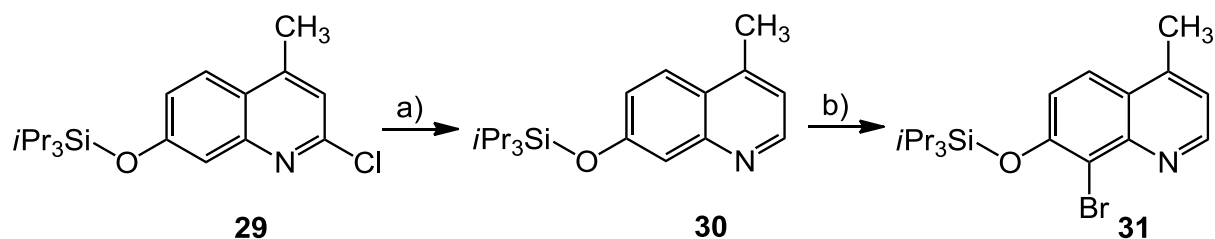


Abb. 4.34: Synthesepfad des 4-Methyl-7-(triisopropylsilyloxy)chinolins (**30**) und des 8-Brom-4-methyl-7-(triisopropylsilyloxy)chinolins (**31**): a) reduktive Dechlorierung, b) Bromierung.

Daraufhin sollte über eine Kreuzkupplung die Einführung einer Phosphonat-Gruppe erfolgen und anschließend die Triisopropyl-Gruppe abgespalten werden (Abb. 4.35).

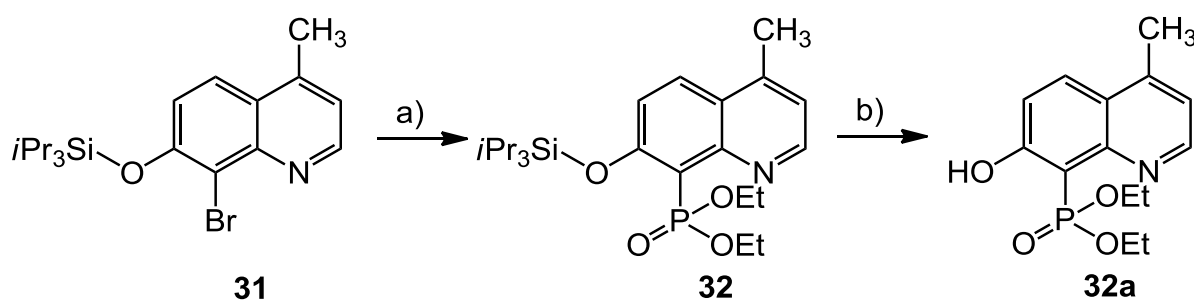


Abb. 4.35: Synthesepfad des Diethyl-[4-methyl-7-(triisopropylsilyloxy)chinolin-8-yl]-phosphonats (**32**) und des Diethyl-(7-hydroxy-4-methylchinolin-8-yl)phosphonats (**32a**): a) Einführung der Phosphonat-Gruppe mittels Kreuzkupplung, b) Entschützung.

4.4.2 Synthese des 8-Brom-7-(triisopropylsilyloxy)chinolins **31**

Zur Synthese des 7-(Triisopropylsilyloxy)chinolons **28** wurde das 7-Hydroxychinolon **4** unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem Dimethylformamid (DMF) gelöst. Als Base wurde hierbei Imidazol genutzt, welches gleichzeitig als Katalysator fungierte. Als Silylierungsreagenz diente hier Triisopropylsilylchlorid. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und Reinigung konnte der Silylether **28** mit einer Ausbeute von 62 % erhalten werden.

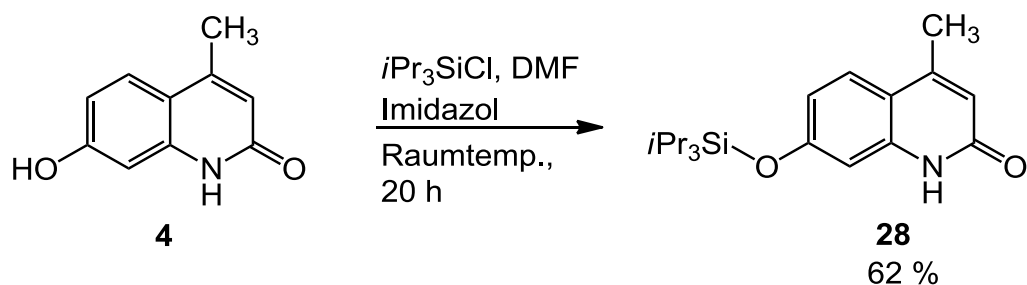


Abb. 4.36: Synthese des 1,2-Dihydro-4-methyl-7-(triisopropylsiloxy)chinol-2-ons (**28**).

Im nächsten Schritt sollte das 7-(Triisopropylsiloxy)chinolon **28** chloriert werden, um das 2-Chlorchinolin **29** zu erhalten. Dazu wurde die Verbindung **28** für 24 h in Phosphoroxychlorid zum Rückfluss erhitzt. Allerdings konnte nach Aufarbeitung das 2-Chlorchinolin **29** nicht erhalten werden.

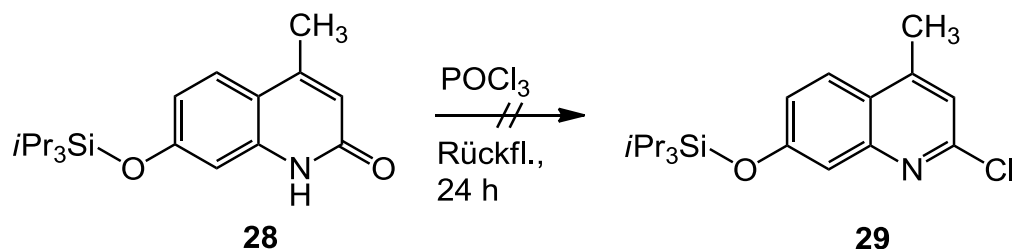


Abb. 4.37: Fehlgeschlagene Synthese von 2-Chlor-4-methyl-7-(triisopropylsiloxy)chinolin (**29**) mittels Chlorierung.

Aufgrund der fehlgeschlagenen Synthese musste der Umweg über das Acetylchinolon **5** (s. Kap. 4.1.2) genommen werden. Das so erhaltene 7-Hydroxychinolin **7** wurde als Ausgangsmaterial für die Schützung der Hydroxy-Gruppe verwendet. Dabei wurde ähnlich zur oben diskutierten Schützung vorgegangen. Auf diesem Weg konnte der Silylether **30** mit einer Ausbeute von 75 % erhalten werden.

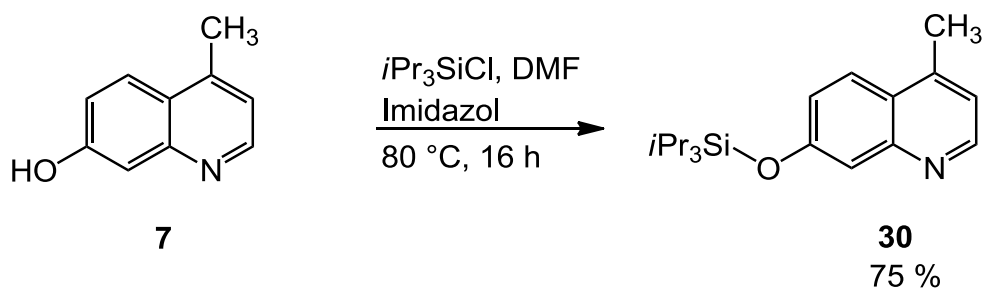


Abb. 4.38: Synthese von 4-Methyl-7-(triisopropylsiloxy)chinolin (**30**).

Die Bromierung der Verbindung **30** wurde analog zur bereits diskutierten Synthesen der 8-Brom-7-hydroxy- bzw. 8-Brom-7-methoxychinoline (**11**, **22** und **23**) in Chloroform (s. Kap. 4.2.2 und 4.3.2) und bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt. Allerdings konnte auf diesem Weg festgestellt werden, dass die Triisopropylsiloxy-Gruppe zum größten Teil abgespalten wurde. Aus diesem Grund wurde dem Reaktionsgemisch Kaliumcarbonat hinzugesetzt, um die freiwerdende Bromwasserstoffsäure abzufangen. Auf diesem Weg konnte der bromierte Silylether **31** mit einer Ausbeute von 59 % erhalten werden.

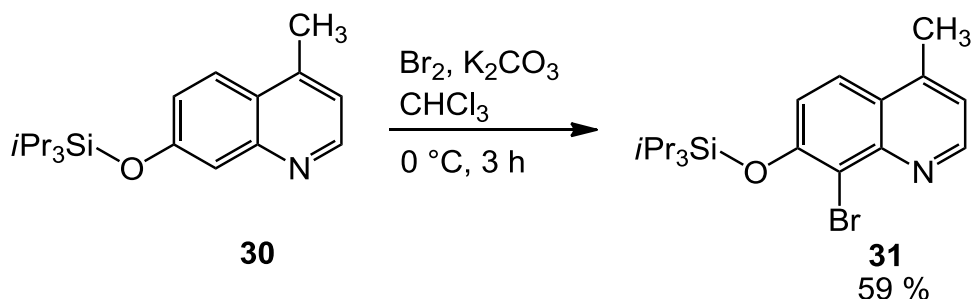


Abb. 4.39: Synthese von 8-Brom-4-methyl-7-(triisopropylsiloxy)chinolin (**31**) mittels Bromierung.

4.4.3 Einführung der Phosphonat-Gruppe

Zur Einführung der Phosphonat-Gruppe sollte eine Kreuzkupplung am 8-Brom-4-methyl-7-(triisopropylsiloxy)chinolin (**31**) durchgeführt werden. Dazu wurde als Katalysator [1,1'-Bis(diphenylphosphin)ferrocen]dichlorpalladium(II) und als Phosphor-Reagenz Diethylphosphit verwendet. Zur Deprotonierung des Diethyl-

phosphits wurde als Base Triethylamin verwendet. Die Reaktion wurde unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem Ethanol durchgeführt. Hierbei konnte das Phosphonat **32** nicht erhalten werden.

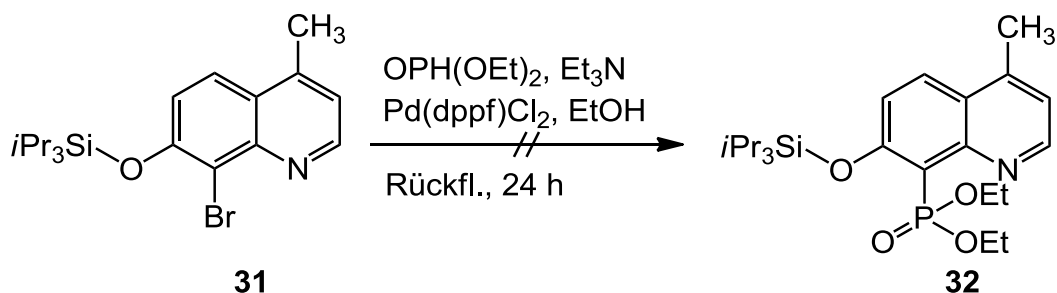


Abb. 4.40: Fehlgeschlagene Synthese des Diethyl-[4-methyl-7-(triisopropylsilyloxy)chinolin-8-yl]phosphonats (**32**).

4.5 Fazit

In diesem Teil der Arbeit konnten erfolgreich die Hydroxynitrochinoline **8** und **9** hergestellt werden, von welchen bereits erste Experimente mittels Femtosekunden-spektroskopie durchgeführt wurden (s. Kap. 7). Die Herstellung von Chinolin-carbaldehyden verliefen trotz Verwendung unterschiedlicher Schutzgruppen für die Hydroxy-Gruppe und Verwendung unterschiedlich substituierter Chinoline mittels Lithiierung und anschließender Formylierung erfolglos. Auch die Synthese des Chinolinphosphonats **32** konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden.

Statt die Amino-Gruppe mittels Phenolverkochung in eine Hydroxy-Gruppe zu überführen (s. Kap. 4.1.2), können Amino-Gruppen auch in Amido-Gruppen überführt werden. Dies hat den Vorteil, dass die Acidität und die Löslichkeit durch die Wahl der Reste leicht variiert werden kann. Die Synthese von Amidochinolinen und die Einführung von Wasserstoffakzeptoren in Position 8 werden im folgenden Kapitel diskutiert.

5. Synthese H-N-substituierter Chinoline

In diesem Kapitel sollen die Synthesen von Amidochinolinen diskutiert werden. Die Amido-Gruppen sollten als Wasserstoffdonor eingeführt werden, da diese eine deutlich höhere Acidität im Vergleich zu Amino-Gruppen haben und somit deutlich stärkere Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden. Ein Vorteil von Amiden im Vergleich zu Hydroxy-Gruppen ist die Möglichkeit, durch die Wahl der Reste die Acidität sowie die Löslichkeit zu variieren.

5.1 Synthese von Amidochinolinphosphonaten

Als Wasserstoffakzeptoren sollen hier Phosphonat-Gruppen eingeführt werden, da diese sich, wie oben beschrieben, unter moderaten Bedingungen in Kreuzkupplungen zwischen dem Arylhalogenid und einem Phosphor-Reagenz einführen lassen.

5.1.1 Konzept und Syntheseübersicht

Als Startmaterial für die Amidochinolinphosphonate diene das 7-Aminochinolon **3**. Dieses sollte mit Hilfe einer Chlorierung in das 7-Aminochinolin **33** überführt werden (Abb. 5.1).

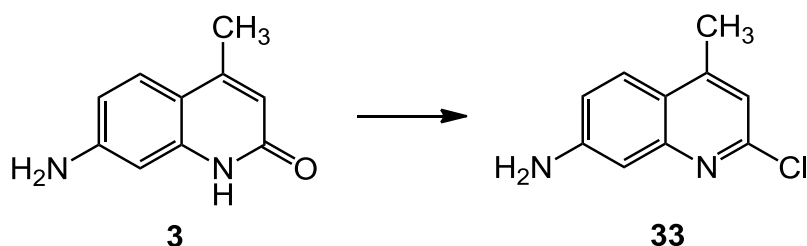


Abb. 5.1: Synthesepfad von 7-Amino-2-chlor-4-methylchinolin (**33**) mittels Chlorierung.

Anschließend sollte das 7-Amino-2-chlorchinolin **33** mittels reduktiver Dechlorierung in das 7-Aminochinolin **34** überführt werden. Mittels Acylierungsreaktion der beiden

7-Aminochinoline **33** und **34** sollten dann die Amidochinoline **35** und **36** erhalten werden (Abb. 5.2). Als Acylierungsmittel wurde hier das 2-Ethylhexanoylchlorid gewählt, da die so erhaltenen Amide, eine hohe Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln aufweisen.

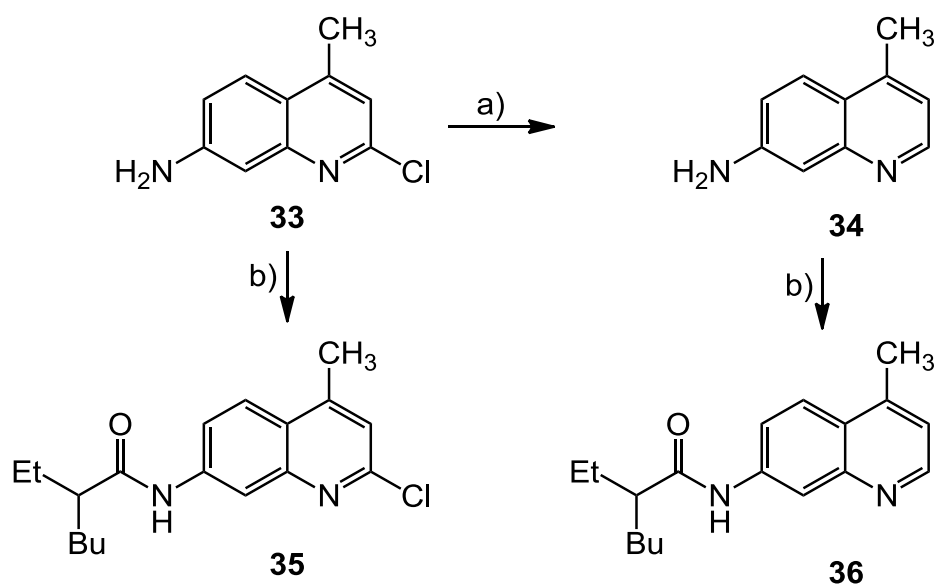


Abb. 5.2: Synthesepfad der Amidochinoline **35** und **36**: a) reduktive Dechlorierung, b) Bildung der Amido-Gruppe.

Abschließend sollten die Amidochinoline **35** und **36** in die Amidobromchinoline **37** und **38** überführt werden, sodass über eine Kreuzkupplung die Phosphonate **39** und **40** erhalten werden können (Abb. 5.3).

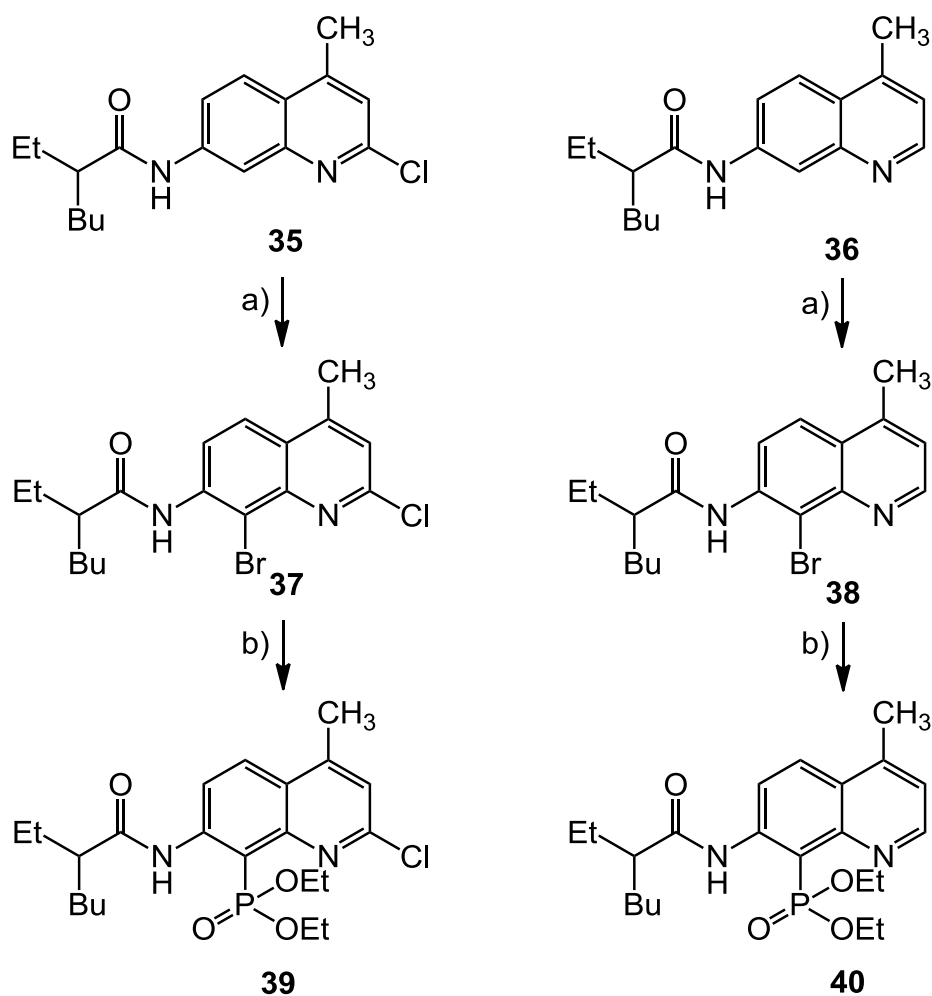


Abb. 5.3: Synthesepfad der Amidochinolinphosphonate **39** und **40** über die Amidobromchinoline **37** und **38**: a) Bromierung, b) Einführung der Phosphonat-Gruppe.

5.1.2 Synthese der Amidobromchinoline

Nach einer literaturbekannten Synthese^[83] wurde das 7-Aminochinolon **3** in das 7-Aminochinolin **33** überführt. Dazu wurde das 7-Aminochinolon **3** bis zum Erhalten einer klaren Lösung in Phosphoroxychlorid zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Phosphoroxychlorids und basischer Aufarbeitung konnte das 2-Chlorchinolin **33** mit einer Ausbeute von 88 % erhalten werden, was mit der in der Literatur^[83] beschriebenen Ausbeute von 86 % in guter Übereinstimmung ist.

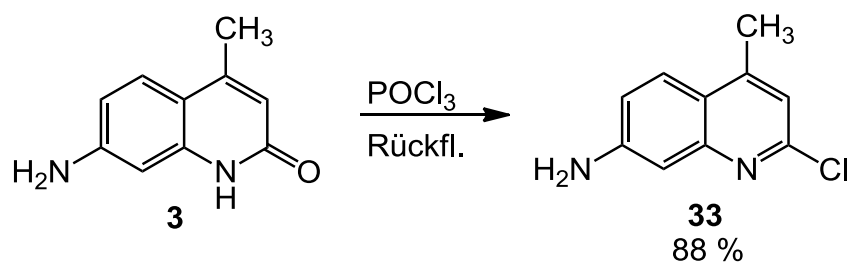


Abb. 5.4: Synthese des 7-Amino-2-chlor-4-methylchinolins (**33**) mittels Chlorierung.

Die darauf folgende reduktive Dechlorierung wurde ebenfalls nach einer Literaturvorschrift^[84] durchgeführt. Dabei wurde 7-Amino-2-chlor-4-methylchinolin (**33**) in Essigsäure mit Palladium auf Aktivkohle unter Wasserstoffatmosphäre für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das dechlorierte Chinolin **34** konnte dabei in einer quantitativen Ausbeute erhalten werden, was einer erheblichen Steigerung der Literatúrausbeute^[84] (25 %) entspricht.

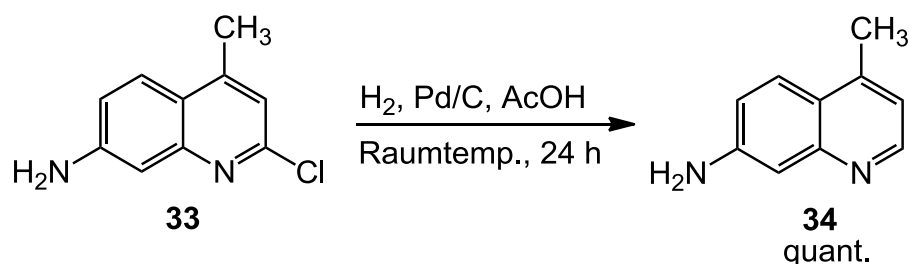


Abb. 5.5: Synthese des 7-Amino-4-methylchinolins (**34**) mittels reduktiver Dechlorierung.

Die Amidochinoline **35** und **36** wurden analog zueinander hergestellt. Dabei sollten die 2-Ethylhexanoylamide hergestellt werden, da durch den langen, verzweigten und chiralen Rest die Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln erheblich gesteigert wird. Aus der eigenen Masterarbeit^[73] ist bereits bekannt, dass die analogen Acetylamide nur in polaren Lösungsmitteln wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid löslich sind, was weitere Synthesen deutlich erschwerte. Als Reagenzien für die Synthese kamen 2-Ethylhexanoylchlorid und Triethylamin zum Einsatz. Die Reaktion wurde in Chloroform für 24 h bei Raumtemperatur durchgeführt. Dabei konnte das chlorierte Amid **35** mit einer Ausbeute von 84 % und das dechlorierte Amid **36** mit einer Ausbeute von 30 % erhalten werden.

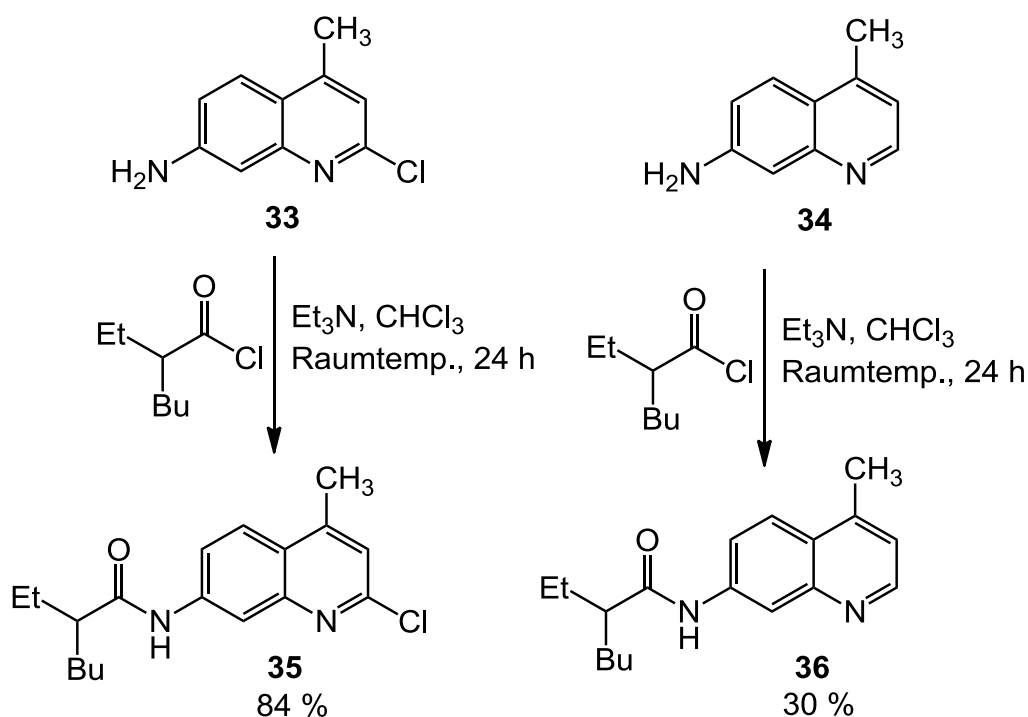


Abb. 5.6: Synthese der Amidochinoline **35**, **36** mittels Acylierung.

Da die Ausbeute beim dechlorierten Amid **36** niedrig ausfiel, wurde versucht, das dechlorierte Amid **36** mittels reduktiver Dechlorierung aus dem chlorierten Amid **35** zu gewinnen. Die Reaktion wurde analog zur Synthese des 7-Amino-4-methylchinolins (**34**) durchgeführt. Dabei konnte das dechlorierte Chinolin **36** mit einer Ausbeute von 75 % erhalten werden.

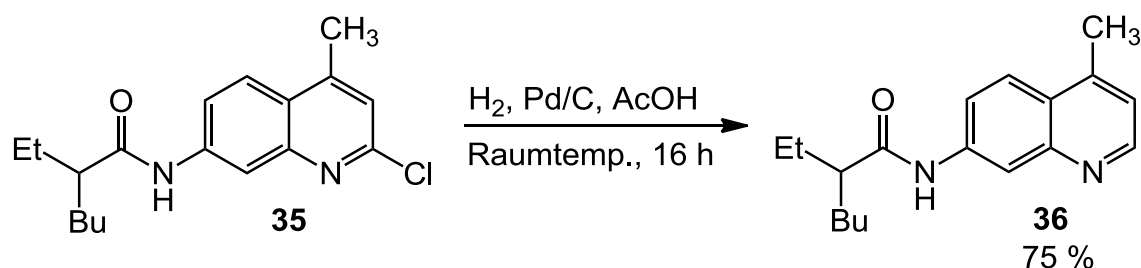


Abb. 5.7: Synthese des dechlorierten Amids **36** mittels reduktiver Dechlorierung.

Abschließend wurden Amidochinoline **35** und **36** in die Amidobromchinoline **37** und **38** überführt. Auch diese wurden analog zueinander synthetisiert. Dazu wurden die Amidochinoline **35** und **36** in Dimethylformamid gelöst, Brom wurde hinzugegeben und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe einer wässrigen Natrium-

hydrogensulfit-Lösung (40 %) fielen bei beiden Synthesen die Produkte aus und mussten nur noch filtriert werden, um die reinen Amidobromchinoline **37** und **38** zu erhalten. Dabei wurde das chlorierte Amidobromchinolin **37** mit einer Ausbeute von 84 % und das dechlorierte Amidobromchinolin **38** wurde mit einer Ausbeute von 73 % erhalten.

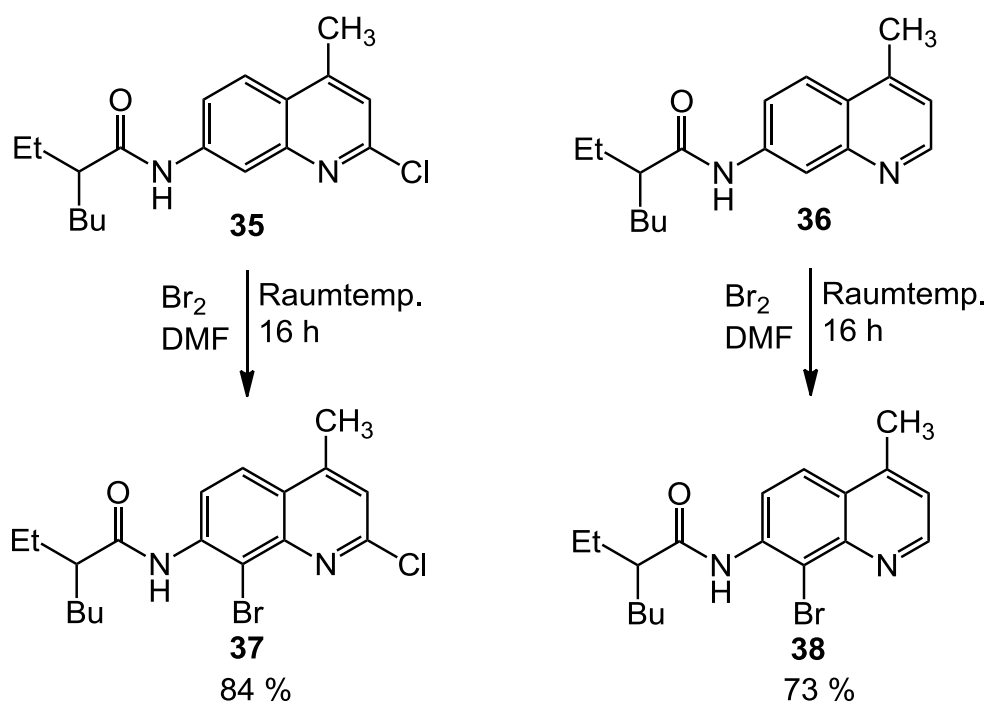


Abb. 5.8: Synthesen der Amidobromchinoline **37**, **38** mittels Bromierung.

5.1.3 Einführung der Phosphonat-Gruppen

Die Einführung der Phosphonat-Gruppe sollte über eine Kreuzkupplung geschehen. Dazu wurde als Katalysator [1,1'-Bis(diphenylphosphin)ferrocen]dichlorpalladium(II) und als Phosphor-Reagenz Diethylphosphit verwendet. Als Base wurde Triethylamin verwendet und die Reaktion wurde in wasserfreiem Ethanol durchgeführt. Bei der Umsetzung mit dem Amidobromchinolin **37** konnte eine Einführung der Phosphonat-Gruppe beobachtet werden. Allerdings wurde hierbei das Chlor-Atom an Position 2 substituiert, was zum Diethyl-[8-brom-7-(2-ethylhexanoylamido)-4-methylchinolin-2-yl]phosphonat (**39a**) führte, welches für den Einsatz als ES IPT-Schalter ungeeignet

ist. Die Einführung der Phosphonat-Gruppe in Position 8 konnte hier nicht beobachtet werden. Die Ausbeute des Chinolins **39a** lag bei 22 %. Dass die Phosphonat-Gruppe bevorzugt das Chlor-Atom substituiert, obwohl in der Regel bromierte Positionen im Vergleich zu chlorierten Positionen reaktiver sind, lässt sich wie folgt erklären. Zum einen ist die Elektronendichte in Position 2 geringer als in Position 8, wodurch eine Insertion des Palladiums leichter verläuft und zum anderen befindet sich in Position 7 die 2-Ethylhexanoylamido-Gruppe, welche durch ihre Größe eine Insertion des Palladiums erschwert.

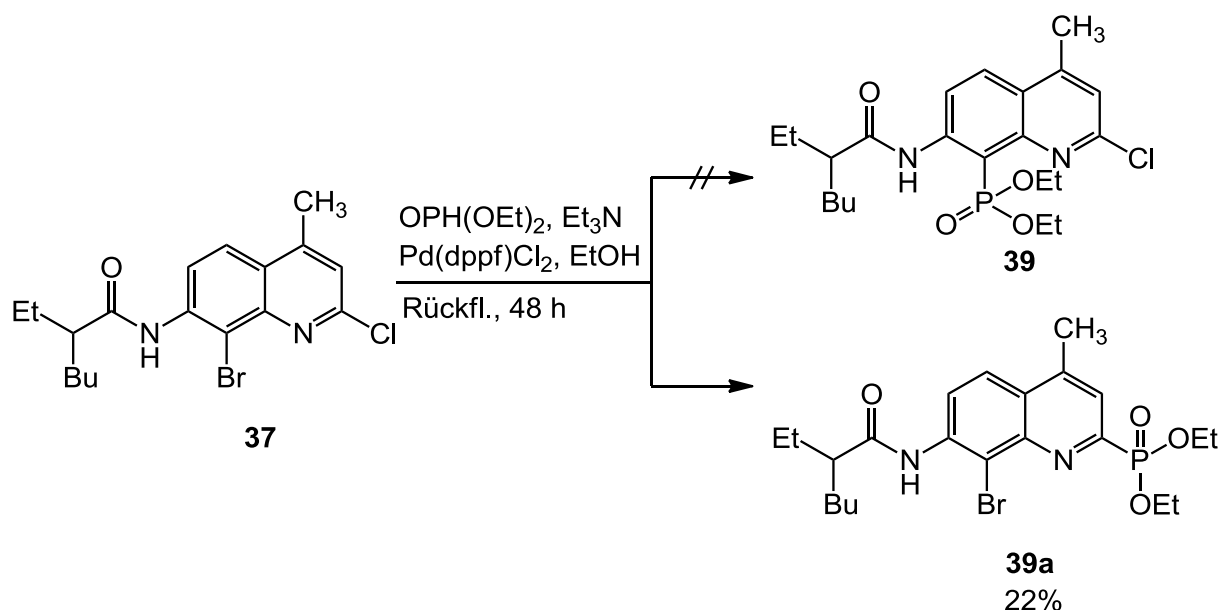


Abb. 5.9: Synthese des Diethyl-[8-brom-7-(2-ethylhexanoylamido)-4-methylchinolin-2-yl]phosphonats (**39a**) mittels Kreuzkupplung.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum fiel die hochkomplexe Signalform der CH_2 -Gruppen des Phosphonats auf. Statt eines gewöhnlichen Quartetts, wie es in der Regel für Ethoxy-Gruppen üblich ist, erhält man hier ein zentriertes Multipllett mit 14 Linien (Abb. 5.10).

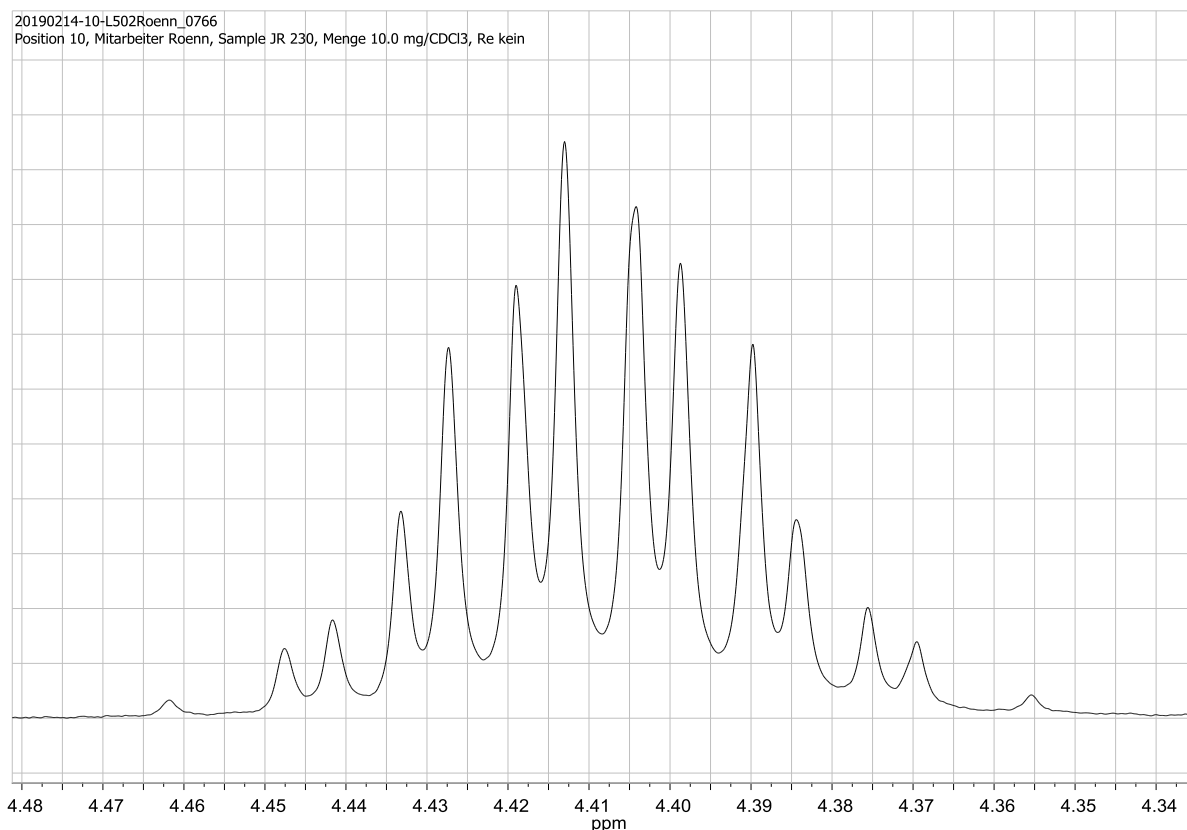


Abb. 5.10: Ausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums von Diethyl-[8-brom-7-(2-ethylhexanoylamido)-4-methylchinolin-2-yl]phosphonats (**39a**).

Dies lässt sich damit erklären, dass einerseits die Protonen einer CH₂-Gruppe diastereotop zueinander und somit nicht isochron sind, weshalb sie eine Kopplungskonstante > 0 zueinander haben. Andererseits liegt hier noch eine Kopplung zwischen Protonen und Phosphor vor. Auf dieser Grundlage sind aber 32 Linien zu erwarten. Dass in diesem Fall 14 Linien beobachtbar sind, lässt sich zum einen darauf zurückführen, dass die Kopplungskonstanten zwischen der CH₂-Gruppe und der CH₃-Gruppe bzw. des Phosphors bei $J = 7.1$ Hz liegen. Somit liegt statt eines Dubletts vom Quartett ein Quintett vor. Zum anderen kommt es durch die vielen Signale zu Überlagerungen, weshalb nur 14 Linien sichtbar sind.

Zur Synthese des dechlorierten Phosphonats **40** wurde analog zur oben beschriebenen Synthese vorgegangen. In diesem Fall konnte das gewünschte Phosphonat **40** mit einer Ausbeute von 42 % erhalten werden.

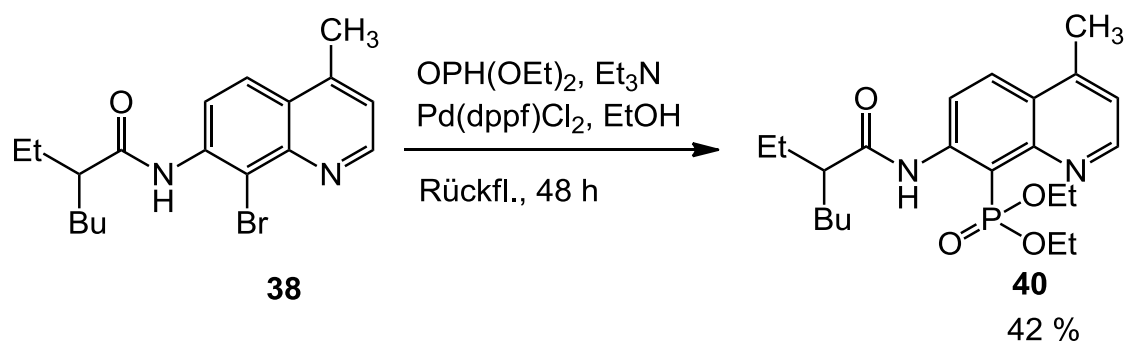


Abb. 5.11: Synthese des Diethyl-[7-(2-ethylhexanoylamido)-4-methylchinolin-8-yl]-phosphonats (**40**) mittels Kreuzkupplung.

Auch bei Diethyl-[7-(2-ethylhexanoylamido)-4-methylchinolin-8-yl]phosphonat (**40**) erhält man im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum für die CH_2 -Gruppe des Phosphonats ein hochkomplexes Signal (Abb. 5.12).

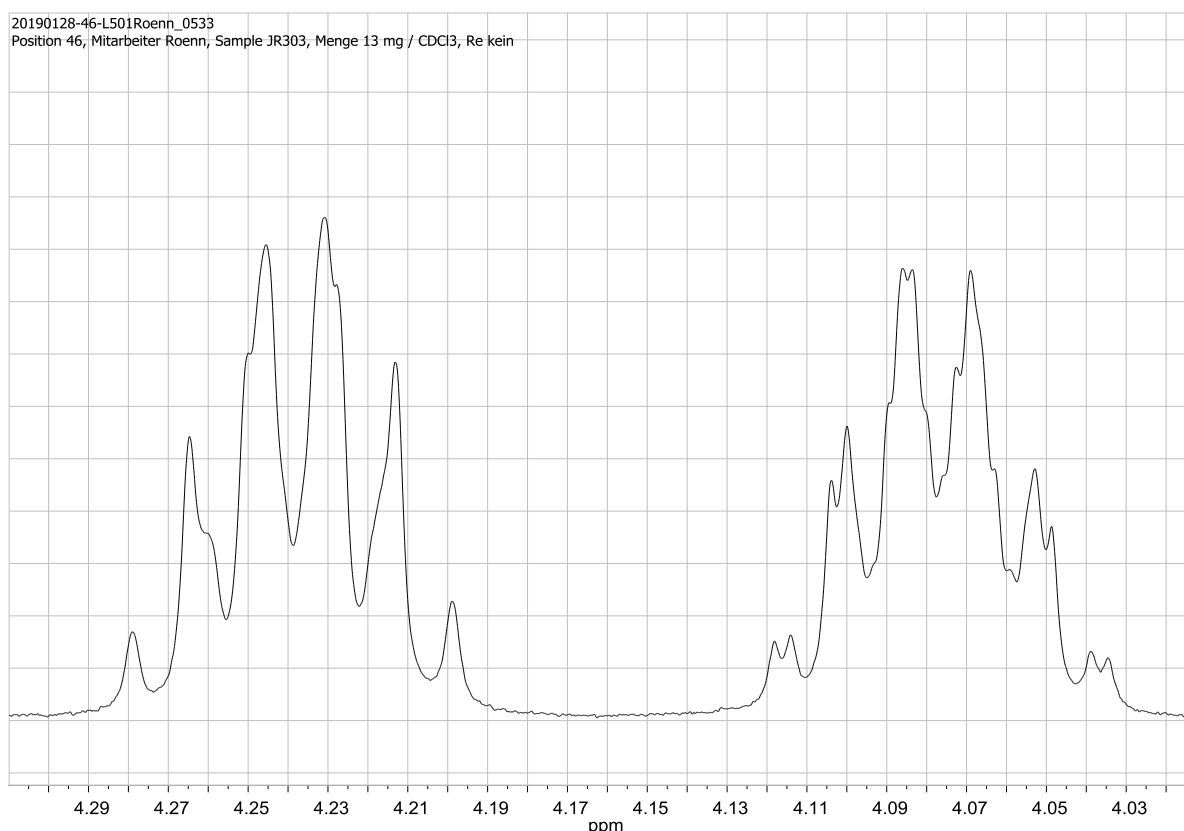


Abb. 5.12: Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von Diethyl-[7-(2-ethylhexanoylamido)-4-methylchinolin-8-yl]phosphonats (**40**).

Dies lässt sich mit den oben durchgeführten Überlegungen zum Phosphonat **39a** nur teilweise erklären, da hier zwei voneinander getrennte zentrierte Multipletts beobachtbar sind und ein Multiplett nochmal aufgespalten ist. Zusätzlich fällt auf, dass im ^{13}C -NMR-Spektrum zwei unterschiedliche Signale für die CH_2 -Gruppe beobachtbar sind. Diese Tatbestände lassen sich darauf zurückführen, dass die Phosphonat-Gruppe in diesem Fall deutlich dichter am chiralen Zentrum der 2-Ethylhexyl-Gruppe liegt, was dazu führt, dass sich die Protonen einer CH_2 -Gruppe chemisch deutlich stärker voneinander unterscheiden, was zu zwei getrennten Multipletts führt. Zusätzlich kommen durch die beiden verschiedenen diastereotopen CH_2 -Gruppen unterschiedliche Signale der CH_2 -Gruppen im ^{13}C -NMR-Spektrum zustande. Dass nun ein Multiplett im ^1H -NMR-Spektrum nochmal aufspaltet, lässt sich auch hier mit der unterschiedlichen chemischen Verschiebung der diastereotopen CH_2 -Gruppen erklären.

5.2 Lithiierung der Amidobromchinoline und Umsetzung mit elektrophilen Reagenzien

In diesem Kapitel soll die Umsetzung der Amidobromchinoline **37** und **38** mit *n*-Butyllithium und elektrophilen Reagenzien diskutiert werden. Dabei lag vor allem die Einführung eines Carbonsäureesters und einer Aldehyd-Gruppe im Fokus. Als erstes wurde versucht, das chlorierte Amidobromchinolin **37** zu lithieren und anschließend mit Diethylcarbonat umzusetzen, um so das Ethylcarboxylat **41** zu erhalten. Dafür wurde das Amidochinolin **37** bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in wasserfreiem Tetrahydrofuran mit *n*-Butyllithium lithiiert und anschließend mit Diethylcarbonat versetzt und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Auffällig bei dieser Synthese war, dass bei jeder Durchführung unterschiedliche Ergebnisse beobachtet wurden. In einigen Fällen wurde eine so große Anzahl an Nebenprodukten beobachtet, dass eine Isolierung des gewünschten Produktes nicht möglich gewesen ist. In anderen Fällen wurden nur wenige Nebenprodukte beobachtet, wodurch das gewünschte Produkt isoliert werden konnte. Aber bei gelungener Isolierung des Carboxylats **41** schwankte die Ausbeute zwischen etwa 8 und 32 %. Der unterschiedliche Ausgang der Synthesen

ist womöglich darauf zurückzuführen, dass diese Reaktion äußerst sensibel auf leicht unterschiedliche Reaktionsparameter (Temperatur, Konzentration, Feuchtigkeit etc.) reagiert. Auch die enthaltene Amido-Gruppe ist nicht förderlich, da diese durch Deprotonierung oder einen nukleophilen Angriff des Butyl-Anions ebenfalls Nebenreaktionen eingehen kann.

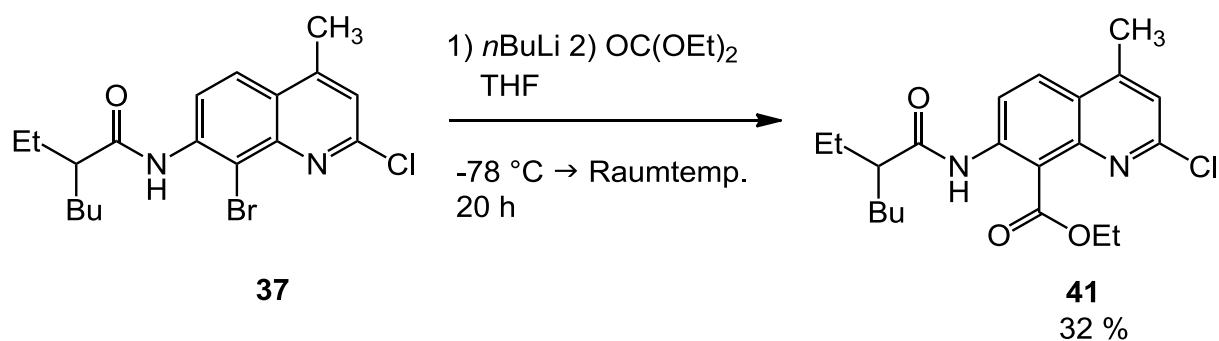


Abb. 5.13: Synthese des Ethyl-[2-chlor-7-(2-ethylhexanoylamido)-4-methylchinolin-8-carboxylat]s (**41**) mittels Lithiierung und anschließender Umsetzung mit Diethylcarbonat.

Die Lithiierung und anschließende Umsetzung mit Diethylcarbonat des Amidobromchinolins **38** führte auch nach mehreren Synthesen nur zu einer Vielzahl Produkten, weshalb es nicht möglich war, das gewünschte Produkt zu isolieren.

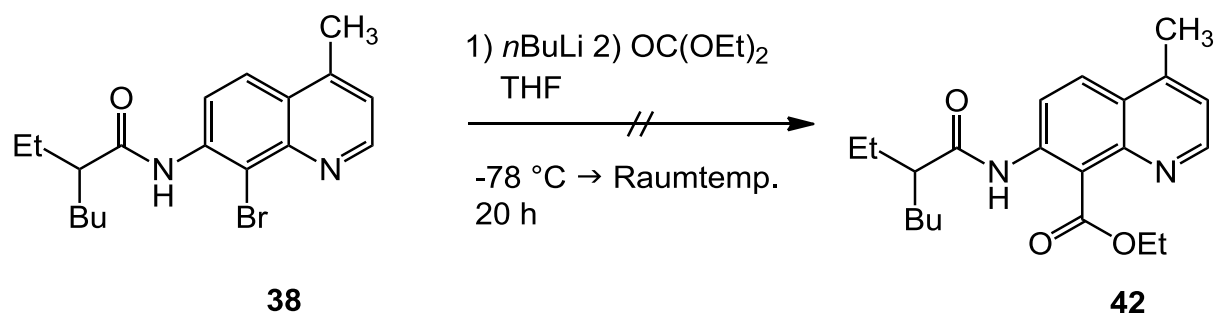


Abb. 5.14: Fehlgeschlagene Synthese des Ethyl-[7-(2-ethylhexanoylamido)-4-methylchinolin-8-carboxylat] (**42**) mittels Lithiierung und anschließender Umsetzung mit Diethylcarbonat.

Auch die Umsetzung mit Dimethylformamid nach Lithiierung der Amidobromchinoline **37** und **38** führte aufgrund der gleichen Probleme nicht zu den gewünschten Aldehyden **43** und **44**.

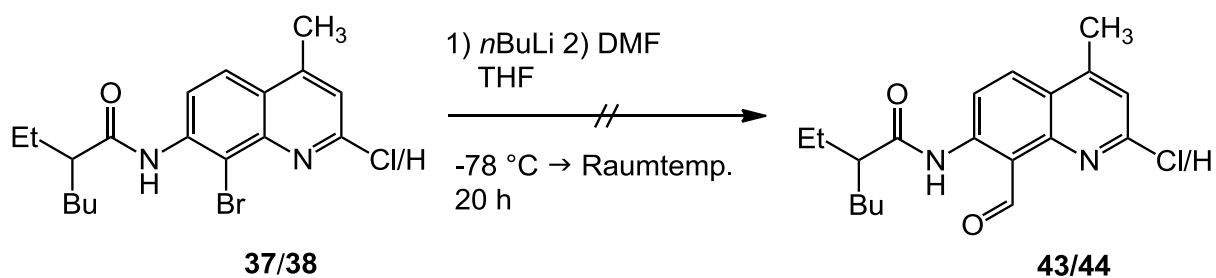


Abb. 5.15: Fehlgeschlagene Synthesen der Aldehyde **43** und **44** mittels Lithiierung und anschließender Formylierung.

Da die Umsetzung der Amidochinoline **37** und **38** mit *n*-Butyllithium und elektrophilen Reagenzien selten erfolgreich verlief, wurde eine Schutzgruppe eingeführt, was im folgenden Kapitel diskutiert wird.

5.3 Schützung der Amino-Gruppe und Umsetzung zu Aldehyden

Da die Lithiierung, wie im vorherigen Kapitel beschrieben, mit den Amidochinolinen **37** und **38** Probleme bereitete, sollte nun eine geeignete Schutzgruppe eingeführt werden. Diese Schutzgruppe sollte dazu nahezu inert gegenüber nukleophilen Reagenzien wie *n*-Butyllithium sein und außerdem leicht mit Säuren abspaltbar sein, da Aldehyde gegenüber Säuren sehr beständig sind. Die Wahl fiel dabei auf die Triphenylmethyl-Schutzgruppe, da diese den gewünschten Anforderungen entspricht.

5.3.1 Konzept und Syntheseübersicht

Da die Triphenylmethyl-Schutzgruppe leicht sauer abspaltbar ist, sollte hier die Bromierung direkt an den Aminochinolinen **33** und **34** durchgeführt werden, weil bei der Bromierung von Aromaten Bromwasserstoff frei wird.

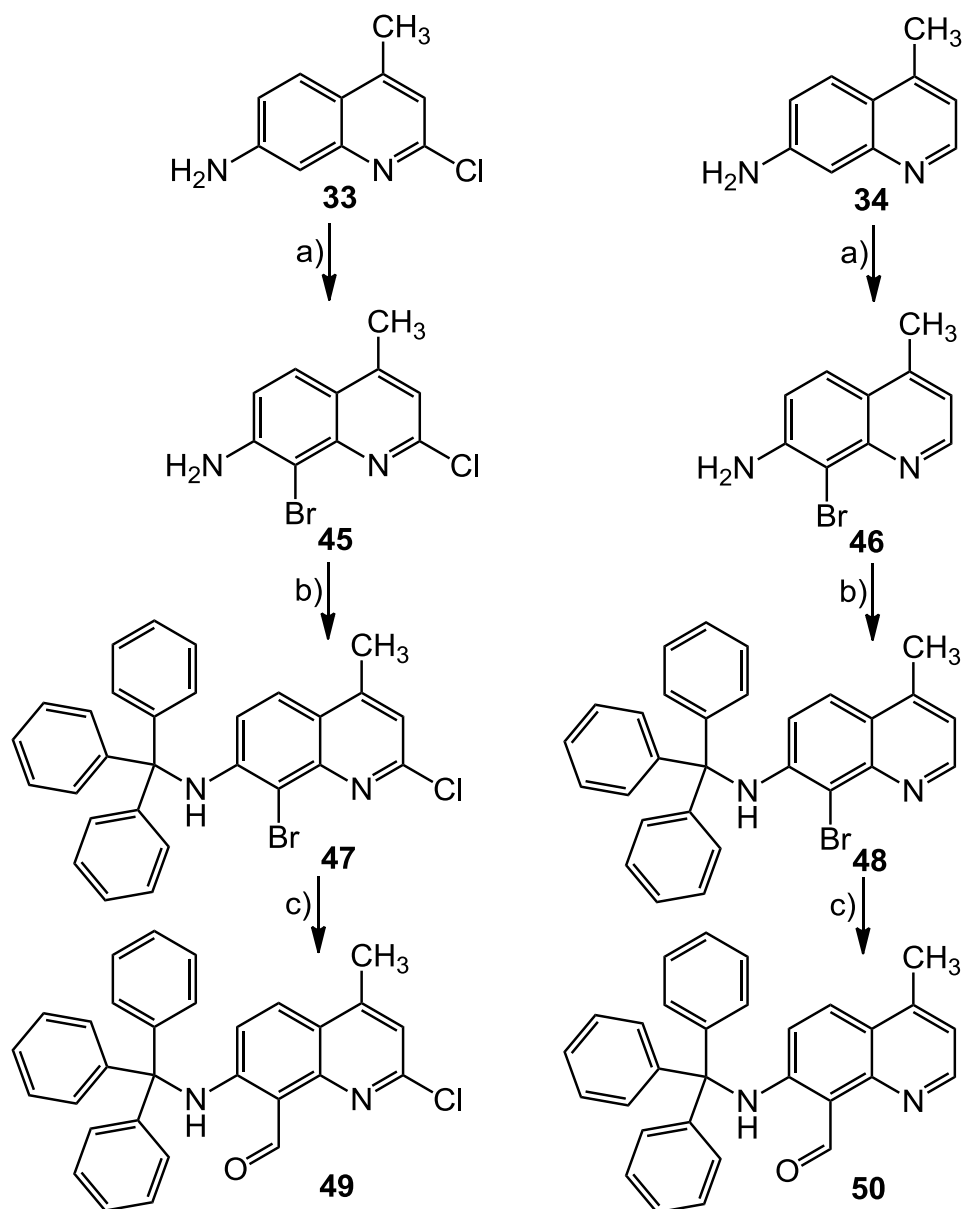


Abb. 5.16: Synthesepfad der Chinolincarbaldehyde **49** und **50**: a) Bromierung, b) Schützung der Amino-Gruppe, c) Einführung der Aldehyd-Gruppe.

Nach erfolgreicher Bromierung sollte die Triphenylmethyl-Schutzgruppe eingeführt werden und anschließend diese Verbindungen in die Aldehyde überführt werden (Abb. 5.16). Abschließend sollten durch in-situ Umfunktionalisierungen die Amide **51** und **52** erhalten werden. Außerdem sollte versucht werden, die Amino-Gruppen lediglich zu entschützen, auch wenn es dadurch leicht durch gleichzeitiges Vorliegen eines primären Amins und einer Aldehyd-Gruppe zur (Poly-)Kondensation kommen könnte (Abb. 5.17).

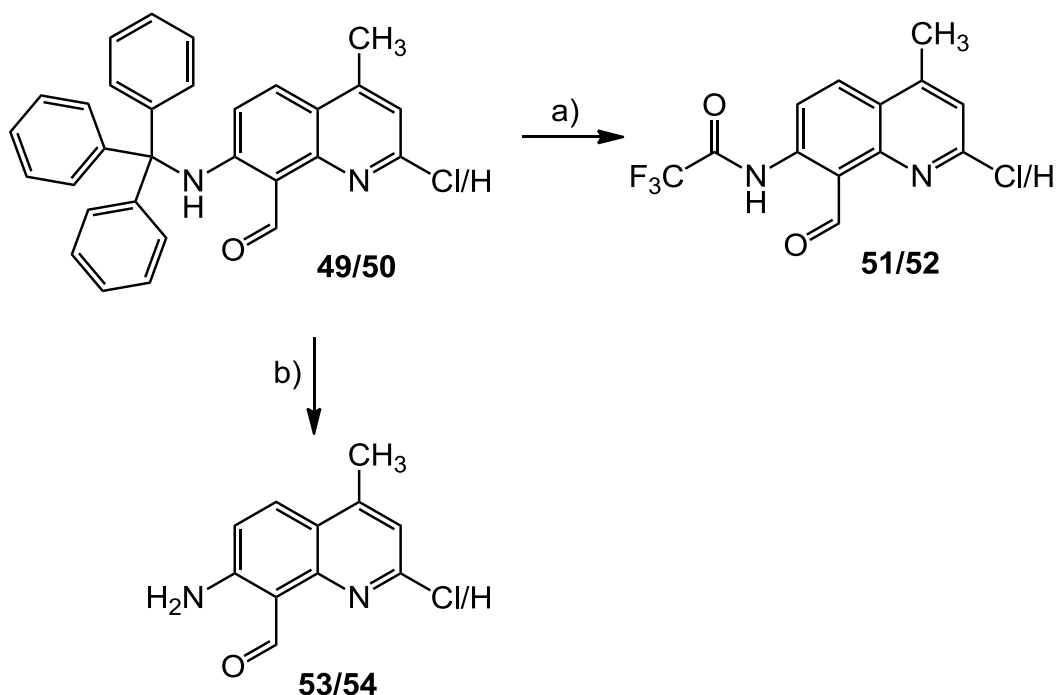


Abb. 5.17: Synthesepfad der Trifluoroacetamidoaldehyde **51** und **52** sowie der Aminoaldehyde **53**, **54**: a) in-situ Umfunktionalisierung, b) Entschützung.

5.3.2 Bromierung und Schützung der Aminochinoline

Da Amino-Gruppen Aromaten deutlich stärker aktivieren als Amido-Gruppen, wurden die Reaktionen bei 0 °C und mit deutlich kürzeren Reaktionszeiten durchgeführt, um Mehrfachbromierungen zu vermeiden. Außerdem wurde statt Dimethylformamid Chloroform als Lösungsmittel gewählt, da die Aminochinoline sich deutlich schlechter aus Dimethylformamid ausfällen lassen. Dabei konnte so 7-Amino-8-brom-2-chlor-4-

methylchinolin (**45**) mit einer Ausbeute von 98 % und 7-Amino-8-brom-4-methylchinolin (**46**) mit einer Ausbeute von 87 % erhalten werden.

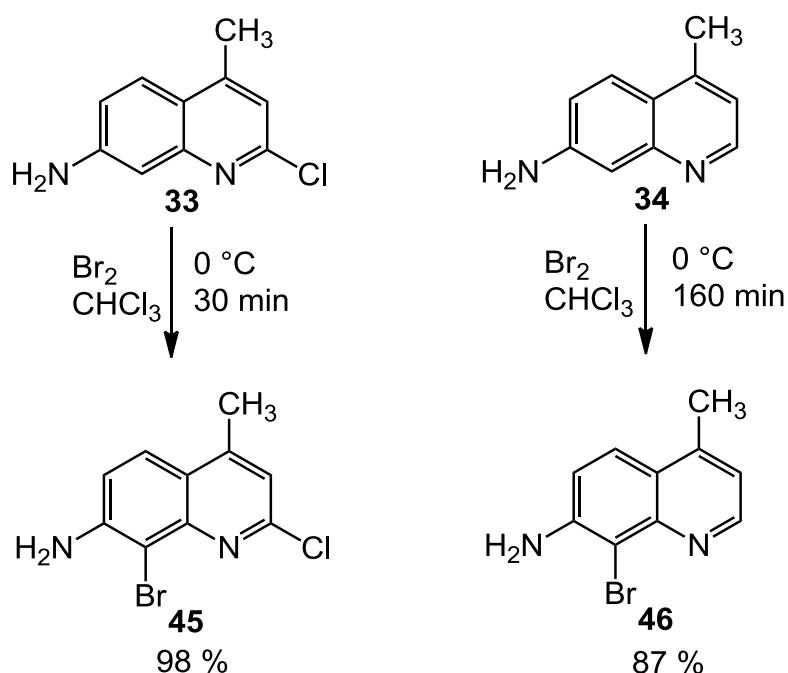


Abb. 5.18: Synthese von 7-Amino-8-brom-2-chlor-4-methylchinolin (**45**) und 7-Amino-8-brom-4-methylchinolin (**46**) mittels Bromierung.

Zur Schützung der Amino-Gruppen wurden die Aminochinoline **45** und **46** unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem Pyridin mit Triphenylmethylchlorid (TrCl) bei Raumtemperatur umgesetzt. Dabei konnte 8-Brom-2-chlor-4-methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin (**47**) mit einer Ausbeute von 72 % erhalten werden und 8-Brom-4-methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin (**48**) konnte mit einer Ausbeute 66 % erhalten werden.

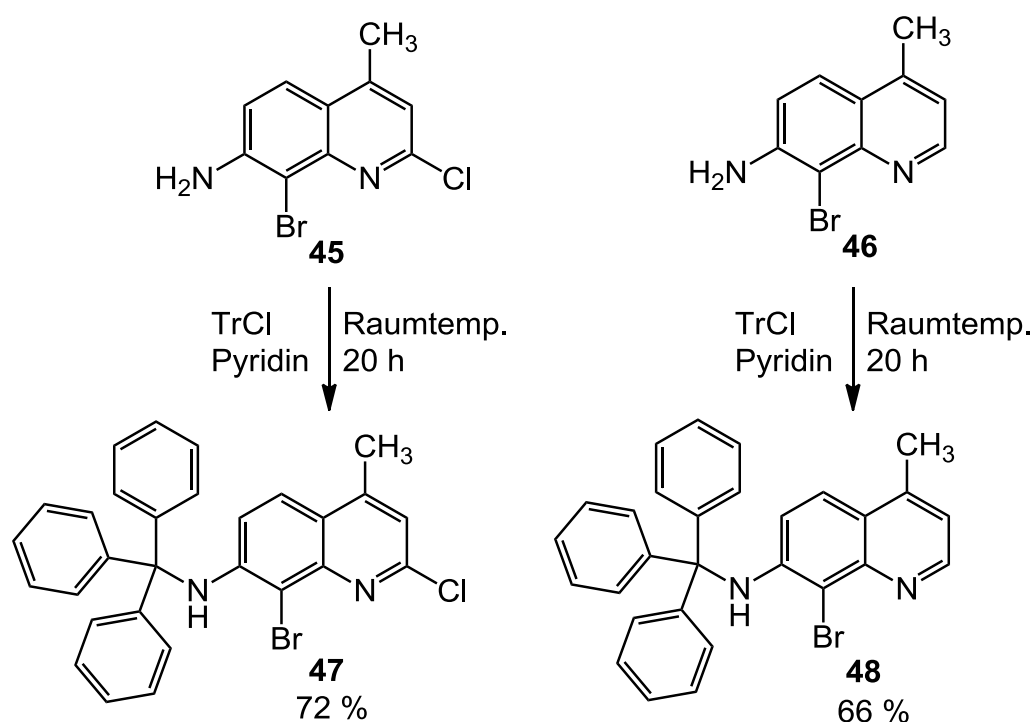


Abb. 5.19: Synthese von 8-Brom-2-chlor-4-methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin (**47**) und 8-Brom-4-methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin (**48**).

5.3.3 Einführung der Aldehyd-Gruppe

Die Einführung der Aldehyd-Gruppe wurde analog zur oben beschriebenen Synthesen durchgeführt. Dazu wurden die (Triphenylmethylamino)bromchinoline **47** und **48** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in wasserfreiem Tetrahydrofuran mit *n*-Butyllithium lithiiert und anschließend bei Raumtemperatur formyliert. Als Formylierungsreagenzien wurden beim Chlorchinolin **49** Methylformiat und beim dechlorierten Chinolin **50** Ethylformiat eingesetzt. Hierbei wurde 2-Chlor-4-methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin-8-carbaldehyd (**49**) mit einer Ausbeute von 59 % erhalten und 4-Methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin-8-carbaldehyd (**50**) wurde mit einer Ausbeute von 66 % erhalten. Da trotz Verwendung des stärkeren Formylierungsreagenz Methylformiat das Produkt 2-Chlor-4-methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin-8-carbaldehyd (**49**) mit einer etwas geringeren Ausbeute erhalten wurde, deutet es darauf hin, dass die

unterschiedlichen Reaktivitäten der hier eingesetzten Formylierungsreagenzien kaum Auswirkungen haben.

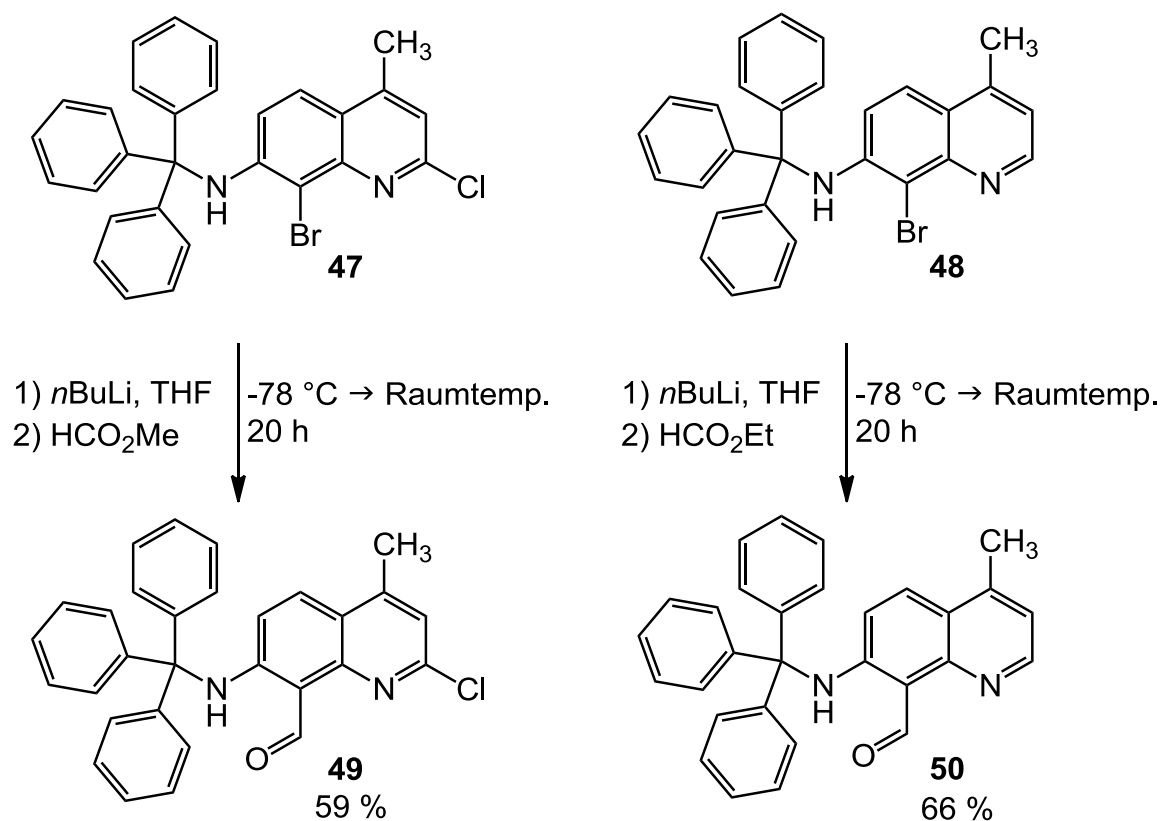


Abb. 5.20: Synthese des 2-Chlor-4-methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin-8-carbaldehyds (**49**) und des 4-Methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin-8-carbaldehyds (**50**) mittels Lithiierung und anschließender Formylierung.

5.3.4 Umfunktionalisieren und Entschützung der Amino-Gruppe

Da bei den Verbindungen **49** und **50** durch Entschützung ein primärer Aminoaldehyd entstehen würde, besteht hier die Gefahr, dass es zu einer (Poly-)Kondensation kommen kann. Aus diesem Grund sollte die Entschützung und anschließende Acylierung in einem Schritt stattfinden. Dazu wurden die Verbindungen **49** und **50** in Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) gelöst und mit Trifluoressigsäure (TFA) versetzt. Die Trifluoressigsäure sollte zum einen als Reagenz zum Entschützen dienen und zum anderen, um das Trifluoressigsäureanhydrid zu aktivieren. Die Reaktionen

wurden bei Raumtemperatur durchgeführt und es konnte *N*-(2-Chlor-8-formyl-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (**51**) mit einer Ausbeute von 81 % erhalten werden und *N*-(8-Formyl-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (**52**) konnte mit einer Ausbeute von 87 % erhalten werden. Da die ^{13}C -NMR-Spektren von *N*-(2-Chlor-8-formyl-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (**51**) und *N*-(8-Formyl-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (**52**) nur mit 256 Scans aufgenommen wurden, konnten nicht alle Linien des Quartetts der Trifluoracetamido-Gruppe detektiert werden. Da eine Auswertung trotzdem möglich war, wurde exemplarisch für die anderen Trifluoracetamide nur von *N*-(8-Cyano-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (**63**) mit 2048 Scans aufgenommen, wodurch die Quartetts deutlich sichtbar sind (Abb. 5.33, S. 74).

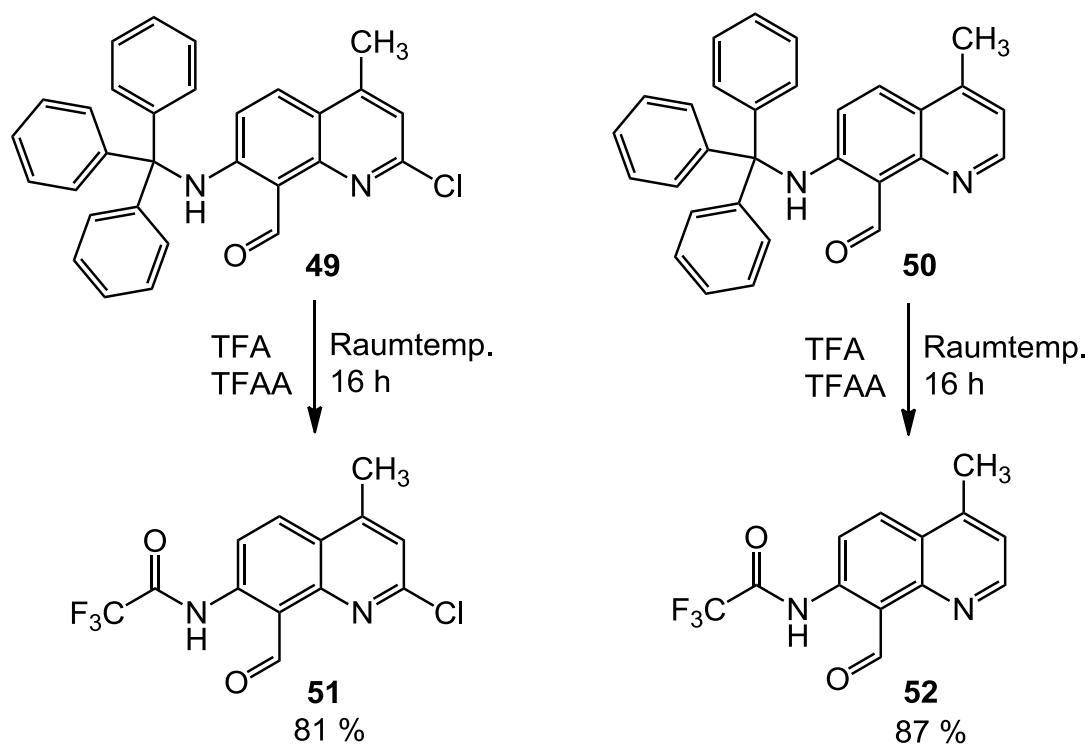


Abb. 5.21: Synthese des *N*-(2-Chlor-8-formyl-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamids (**51**) und des *N*-(8-Formyl-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamids (**52**).

Abschließend wurde versucht, die Amino-Gruppen zu entschützen und die Aminoaldehyde **53** und **54** zu synthetisieren. Dazu wurden die Triphenylmethylchinoline **49** und **50** in Dichlormethan gelöst und mit Trifluoressigsäure versetzt.

Diese Reaktionen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt und es konnten die Aminoaldehyde **53** und **54** in Ausbeuten von 77 % bzw. 80 % erhalten werden. Außerdem konnte festgestellt werden, dass die Aminoaldehyde **53** und **54** stabil sind und nicht zu den entsprechenden Iminen kondensieren.

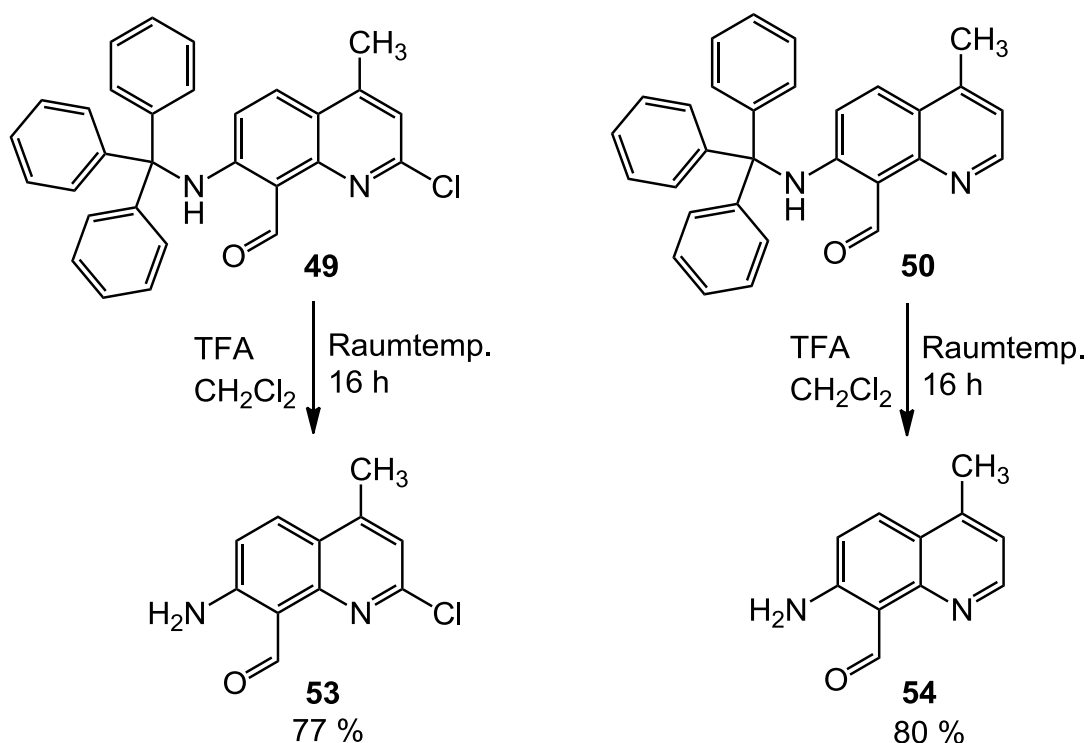


Abb. 5.22: Synthese des 7-Amino-2-chlor-4-methylchinolin-8-carbaldehyds (**53**) und des 7-Amino-4-methylchinolin-8-carbaldehyds (**54**) mittels Entschützung durch Trifluoressigsäure.

5.4 Synthese von 8-Cyanochinolinen

Da sich die Synthesen der Formylchinoline als kompliziert erwiesen, sollten parallel zur Schützung der Amino-Gruppe 8-Cyanochinoline synthetisiert werden. Cyano-Gruppen lassen sich mit Diisobutylaluminiumhydrid in unpolaren Lösungsmitteln selektiv zu Aldehyden reduzieren, da durch die sterisch anspruchsvollen Isobutyl-Gruppen eine Weiterreduktion zu den Aminen verhindert wird.^[85] Die Cyano-Gruppen sollten mittels Rosenmund-von-Braun-Reaktion^[86, 87] eingeführt werden. Hierbei werden ein Überschuss an Kupfer(I)cyanid und ein Arylhalogenid eingesetzt. Das

Kupfer(I)cyanid dient zum einen als Quelle der Cyano-Gruppe und zum anderen als Katalysator.

5.4.1 Einführung der Cyano-Gruppe

Da es sich bei der Rosenmund-von-Braun-Reaktion^[86, 87] um eine Kreuzkupplung handelt, wurde die Einführung der Cyano-Gruppen lediglich an dechlorierten Chinolinen durchgeführt, da auch hier die Gefahr bestand, dass das Kupfer bei 2-Chlorchinolinen in Position 2 insertiert und es zu einer Bildung von 2-Cyanochinolinen kommt (s. Kap. 5.1.3). Als erstes wurde das Amidobromchinolin **38** umgesetzt, da bereits bekannt war, dass an dieser Verbindung Kreuzkupplungen möglich sind (s. Kap. 5.1.3). Dazu wurde das Amidobromchinolin **38** in wasserfreiem Dimethylformamid gelöst mit Kupfer(I)cyanid versetzt und 4 h zum Rückfluss erhitzt. Dabei konnte das Cyanochinolin (**55**) mit einer Ausbeute von 42 % erhalten werden.

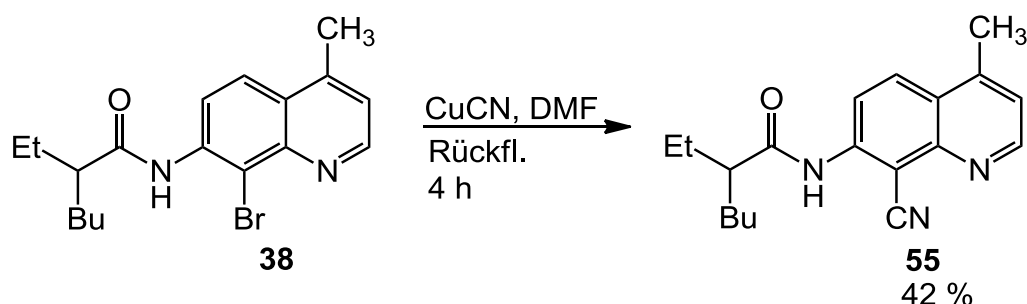


Abb. 5.23: Synthese des *N*-(8-Cyano-4-methylchinolin-7-yl)-2-ethylhexanoylamids mittels Rosenmund-von-Braun-Reaktion.

Als nächstes sollte die Cyano-Gruppe in eine Aldehyd-Gruppe überführt werden. Dazu wurde das Cyanochinolin **55** in wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) versetzt. Die Reaktion wurde für 16 h bei Raumtemperatur durchgeführt. Es konnte hier allerdings keine Umsetzung des Eduktes beobachtet werden. Auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur führte ebenfalls zu keiner Umsetzung.

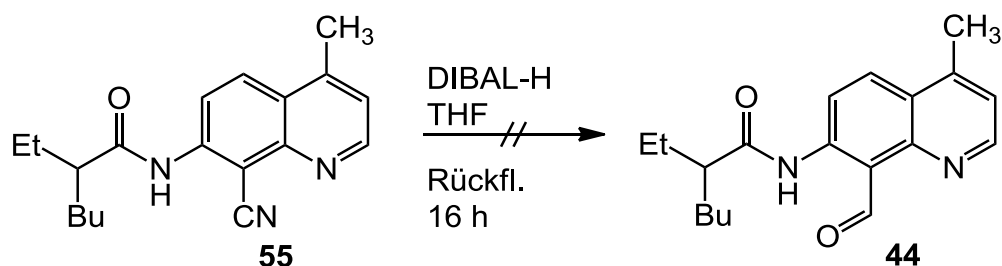


Abb. 5.24: Fehlgeschlagene Synthese des Amidoaldehyds **44** mittels Reduzierung der Cyano-Gruppe.

Da vermutet wurde, dass die Umsetzung des Cyanochinolins **55** aufgrund des sterisch anspruchsvollen 2-Ethylhexanoylamids scheiterte, wurde versucht, das Aminobromchinolin **46** zum Aminocyanochinolin **56** umzusetzen. Dabei wurde analog zur Synthese des Cyanochinolins **55** vorgegangen. Hierbei wurde das Aminocyanochinolin **56** mit einer Ausbeute von 6 % erhalten.

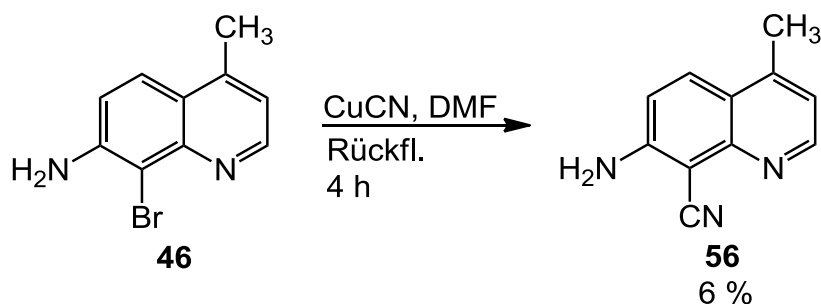


Abb. 5.25: Synthese des 7-Amino-8-cyano-4-methylchinolins (**56**) mittels Rosenmund-von-Braun-Reaktion.

Wahrscheinlich kam es während der Reaktion aufgrund der hohen Temperaturen zu Zersetzungen, weshalb nur eine geringe Ausbeute (6 %) erhalten wurde. Aufgrund der geringen Ausbeute wurde mit dieser Verbindung nicht weitergearbeitet. Stattdessen sollte versucht werden, die Amino-Gruppe zu schützen und anschließend die Cyano-Gruppe einzuführen. Dies wird im folgenden Kapitel diskutiert.

5.4.2 Synthese geschützter Aminocyanochinoline

Als Schutzgruppe sollte hier die Benzyloxycarbonyl-Gruppe verwendet werden, da diese mit einer schwachen Säure leicht abspaltbar ist, was keine Auswirkungen auf die Cyano-Gruppe haben sollte. Hierfür sollte das 7-Amino-4-methylchinolin (**34**) mit Benzylchlorformiat (Cbz-Cl) in das Benzylcarbamat **57** überführt werden. Dazu wurde das Aminochinolin **34** in wasserfreiem Pyridin gelöst und mit Benzylchlorformiat versetzt. Diese Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt und das Carbamat **57** konnte in einer Ausbeute von 64 % erhalten werden.

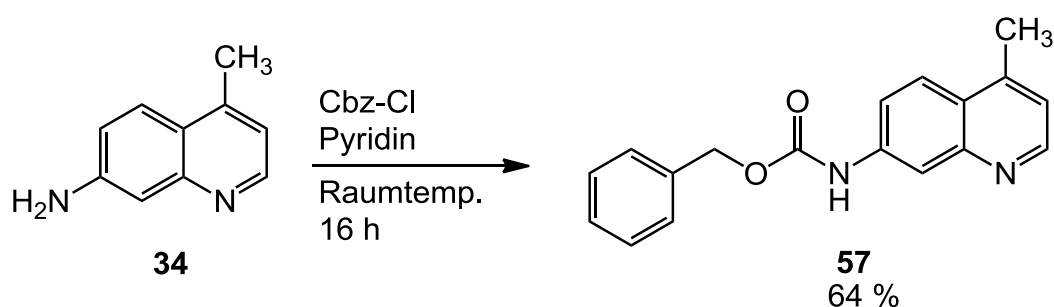


Abb. 5.26: Synthese des *O*-Benzyl-*N*-(4-methylchinolin7-yl)carbamats (**57**).

Anschließend wurde das Carbamat **57** in Dimethylformamid bei Raumtemperatur mit elementarem Brom zum entsprechenden Bromcarbamat **58** umgesetzt. Dabei wurde eine Ausbeute von 74 % erzielt.

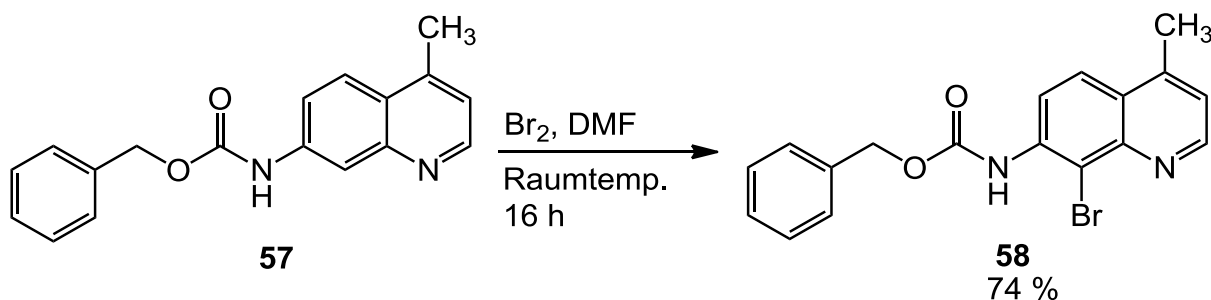


Abb. 5.27: Synthese des *O*-Benzyl-*N*-(8-brom-4-methylchinolin7-yl)carbamats (**58**) mittels Bromierung.

Im nächsten Schritt sollte die Einführung der Cyano-Gruppe erfolgen. Dazu wurde analog wie oben bereits beschrieben vorgegangen. Das Bromcarbamat **58** wurde in

Dimethylformamid und mit Kupfer(I)cyanid 4 h zum Rückfluss erhitzt. Hier konnte das Cyanocarbamat **59** allerdings nicht erhalten werden.

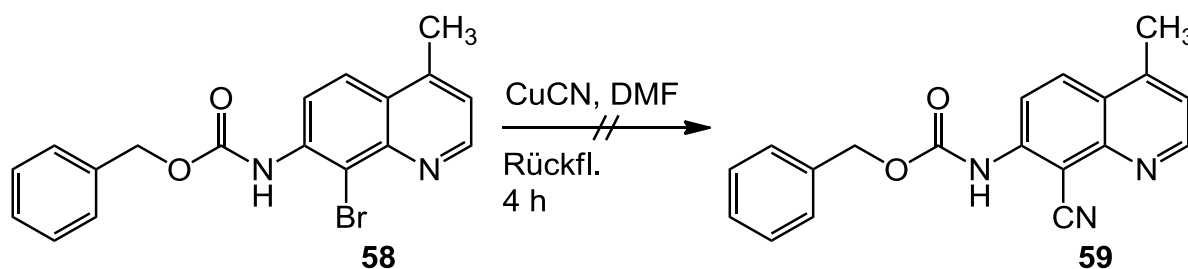


Abb. 5.28: Fehlgeschlagene Synthese des O-Benzyl-*N*-(8-cyano-4-methylchinolin-7-yl)carbamats (**59**).

Ein möglicher Grund für die fehlgeschlagene Synthese könnte sein, dass Carbamate bei hohen Temperaturen Eliminierungsreaktionen eingehen. Hierbei würde es zur Bildung von Isocyanaten kommen, welche bei hohen Temperaturen wiederum leicht Nebenreaktionen eingehen.

Aus diesem Grund sollte eine weitere Schutzgruppe eingeführt werden. Diesmal fiel die Wahl auf die Trifluoracetamido-Gruppe, da diese sich unter schwach basischen Bedingungen abspalten lassen, was ebenfalls keine Auswirkungen auf die Cyano-Gruppe haben sollte. Außerdem verringert sich die Elektronendichte im Aromaten durch die stark ziehenden Fluor-Atome des Amids, wodurch die Insertion des Kupfers erleichtert wird. Dazu wurde das Aminochlorchinolin **33** in wasserfreiem Pyridin gelöst und mit Trifluoressigsäureanhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt und das Trifluoracetamid **60** konnte so mit einer Ausbeute von 94 % erhalten werden. Da das ^{13}C -NMR-Spektrum des *N*-(2-Chlor-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamids (**60**) nur mit 256 Scans aufgenommen wurde, konnten nicht alle Linien des Quartetts der Trifluoracetamido-Gruppe detektiert werden. Da eine Auswertung trotzdem möglich war, wurde exemplarisch für die anderen Trifluoracetamide nur das *N*-(8-Cyano-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (**63**) mit 2048 Scans aufgenommen, wodurch die Quartetts deutlich sichtbar sind (Abb. 5.33, S. 74).

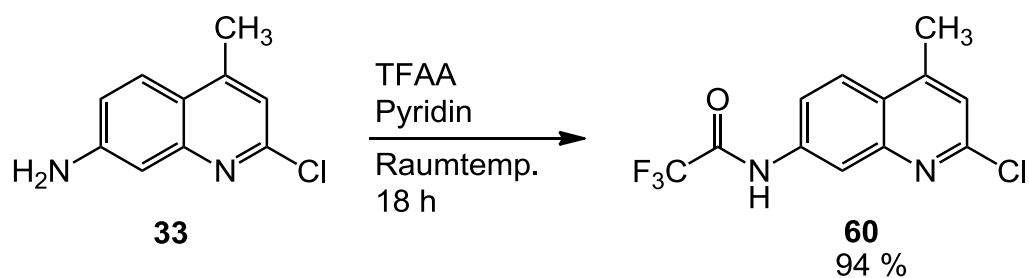


Abb. 5.29: Synthese des *N*-(2-Chlor-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamids (**60**).

Anschließend wurde die reduktive Dechlorierung durchgeführt. Dazu wurde das Trifluoracetamid **60** in Essigsäure gelöst und mit Palladium auf Aktivkohle 16 h unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Dabei konnte das dechlorierte Trifluoracetamid **61** mit einer Ausbeute von 63 % erhalten werden. Da das ^{13}C -NMR-Spektrum des *N*-(4-Methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamids (**61**) nur mit 256 Scans aufgenommen wurde, konnten nicht alle Linien des Quartetts der Trifluoracetamido-Gruppe detektiert werden. Da eine Auswertung trotzdem möglich war, wurde exemplarisch für die anderen Trifluoracetamide nur das *N*-(8-Cyano-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (**63**) mit 2048 Scans aufgenommen, wodurch die Quartetts deutlich sichtbar sind (Abb. 5.33, S. 74).

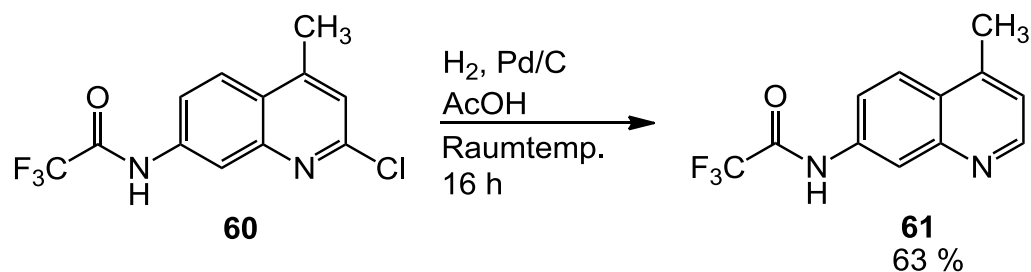


Abb. 5.30: Synthese des *N*-(4-Methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamids (**61**) mittels reduktiver Dechlorierung.

Aufgrund der für eine Hydrierung geringen Ausbeute und der schlechten Löslichkeit der Trifluoracetamide wurde beschlossen, die Trifluoracetamido-Gruppe erst auf der Stufe des Aminobromchinolins **46** einzuführen. Dazu wurde das Aminobromchinolin **46** in wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und mit Trifluoressigsäureanhydrid versetzt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt und das bromierte Trifluoracetamid **62** konnte mit einer Ausbeute von 92 % erhalten werden. Da das

^{13}C -NMR-Spektrum des *N*-(8-Brom-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamids (**62**) nur mit 256 Scans aufgenommen wurde, konnten nicht alle Linien des Quartetts der Trifluoracetamido-Gruppe detektiert werden. Da eine Auswertung trotzdem möglich war, wurde exemplarisch für die anderen Trifluoracetamide nur das *N*-(8-Cyano-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (**63**) mit 2048 Scans aufgenommen, wodurch die Quartetts deutlich sichtbar sind (Abb. 5.33, S. 74).

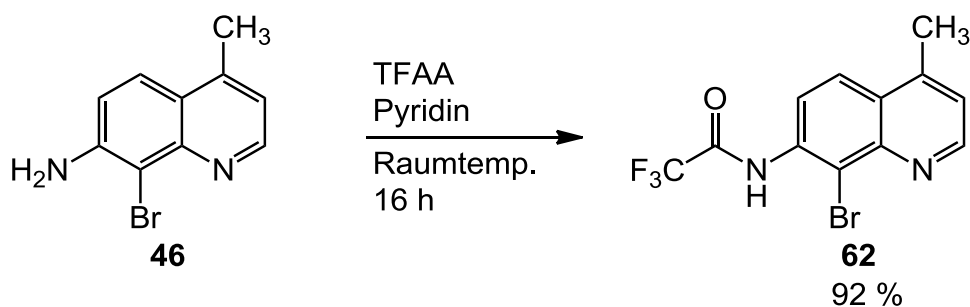


Abb. 5.31: Synthese des *N*-(8-Brom-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamids (**62**).

Abschließend wurde dann noch die Rosenmund-von-Braun-Reaktion durchgeführt, um die Cyano-Gruppe einzuführen. Dazu wurde analog zur oben genannten Synthesen vorgegangen. Dabei konnte das Cyanotrifluoracetamid **63** mit einer Ausbeute von 61 % erhalten werden.

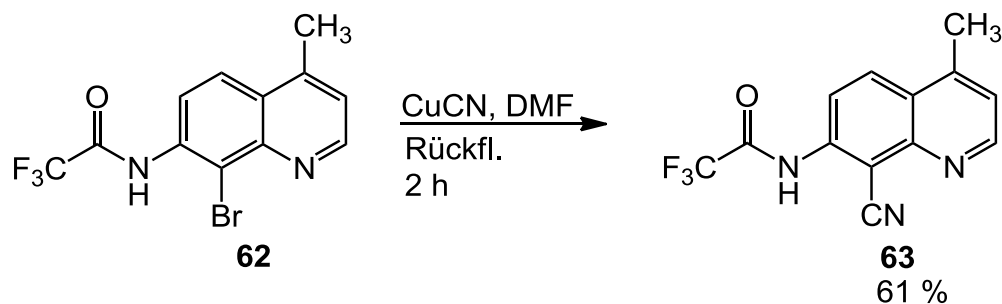


Abb. 5.32: Synthese des *N*-(8-Cyano-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamids (**63**) mittels Rosenmund-von-Braun-Reaktion.

Da in einem ^{13}C -NMR-Spektrum durch die drei Fluor-Atome Quartetts für die Kohlenstoff-Atome der Trifluoracetamido-Gruppe zu erwarten sind, diese aber bei einer gewöhnlichen Messung durch das schlechte Signal-Rausch-Verhältnis nicht vollständig zu erkennen sind, wurde für *N*-(8-Cyano-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-

trifluoracetamids (**63**) eine Messung mit einer deutlich höheren Anzahl an Scans durchgeführt, wodurch die Quartetts der Kohlenstoff-Atome deutlich sichtbar sind (Abb. 5.33).

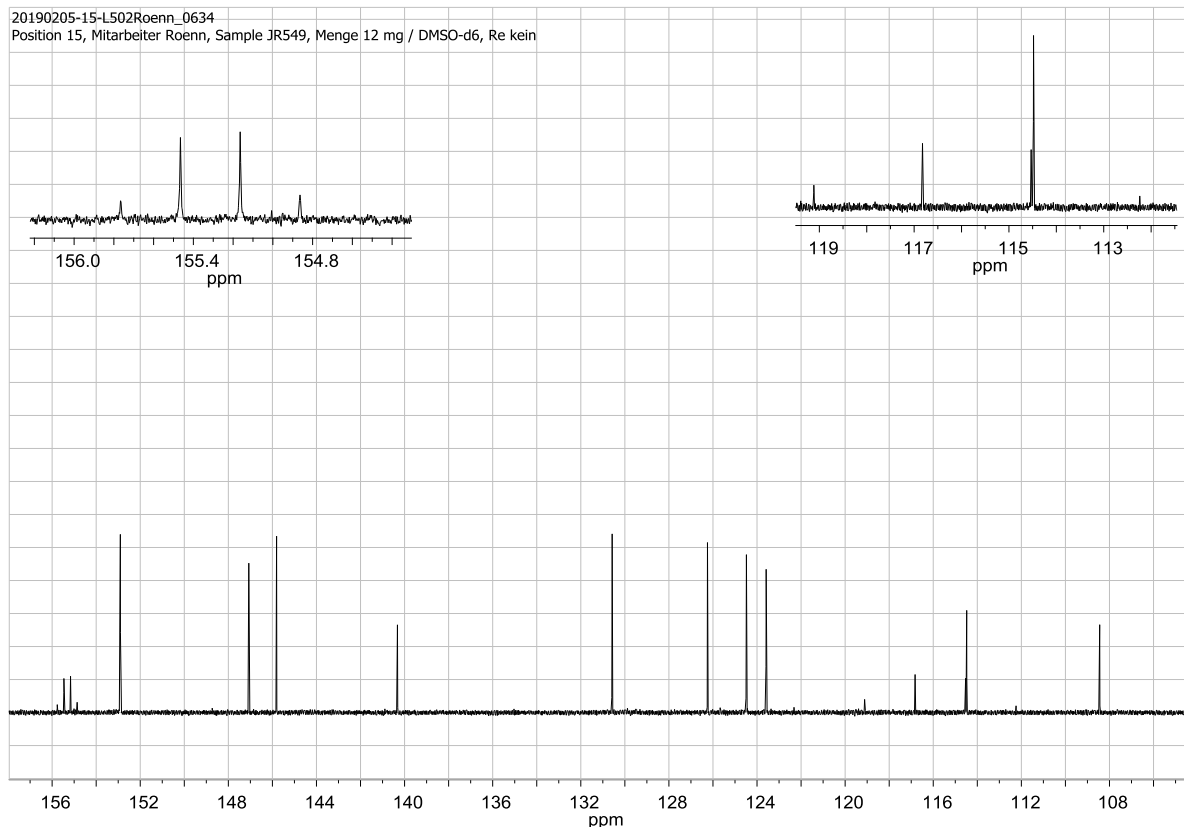


Abb. 5.33: Ausschnitt des ^{13}C -NMR-Spektrums mit den gespreizten Signalen für die Kohlenstoff-Atome der Trifluoracetamido-Gruppe von *N*-(8-Cyano-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamids (**63**) mit 2048 Scans ($\delta = 155.3$, CO, $\delta = 115.7$, CF_3).

Diese Prozedur wurde aufgrund des hohen Zeitaufwands der Messung allerdings nicht für die anderen Trifluoracetamide durchgeführt, da die mittleren Signale des Quartetts in der Regel auch mit einer gewöhnlichen Messung zu erkennen waren und so die chemischen Verschiebungen und die Kopplungskonstanten bestimmt werden konnten.

Da die Aldehyde auf anderem Wege (s. Kap. 5.3) erfolgreich synthetisiert werden konnten, wurde die weitere Umsetzung des Cyanochinolins **63** nicht mehr durchgeführt

5.5 Synthese von 7-Amido-8-nitrochinolinen

Zur Synthese der 7-Amido-8-nitrochinoline wurden als Startmaterialien die Amidochinoline **35** und **36** eingesetzt. Die Synthesen wurden analog zu den Synthesen der 7-Hydroxy-8-nitrochinoline **8** und **9** durchgeführt (Kap. 4.1.3). Dazu wurden die Amidochinoline **35** und **36** in Nitriersäure gelöst und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Da hierbei die Edukte nicht umgesetzt wurden, wurde die Reaktionstemperatur auf 60 °C erhöht, aber auch bei diesen Bedingungen konnten die Edukte nicht umgesetzt werden.

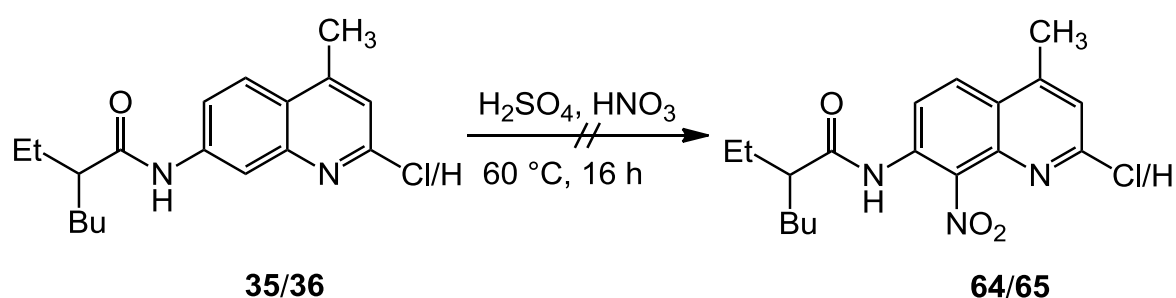


Abb. 5.34: Fehlgeschlagene Synthesen der Amidonitrochinoline **64** und **65** mittels Nitrierung mit Nitriersäure.

Dass die Amidonitrochinoline **64** und **65** auf diesen Wegen nicht synthetisierbar sind, aber die Hydroxychinoline **6** und **7** recht gut nitriert werden können, hängt möglicherweise mit dem geringeren positiven Mesomerie-Effekt der Amido-Gruppen im Vergleich zu den Hydroxy-Gruppen zusammen. Allerdings fällt auf, dass Bromierungen in guten Ausbeuten an Amidochinolinen durchgeführt werden können (s. Kap. 5.1.2). Dies lässt den Schluss zu, dass bei den Nitrierungen mit Nitriersäure der Protonierung des Stickstoffatoms im Chinolin-Gerüst eine entscheidende Rolle zufällt. Durch diese Protonierung entsteht eine positive Ladung, welche ebenfalls zu einer Desaktivierung des Aromaten führt. Bei den in Kap. 5.1.2 durchgeführten Bromierungen wurde hingegen nur elementares Brom eingesetzt, wodurch immer höchstens ein Äquivalent Protonen zu einem Äquivalent Chinolin-Stickstoff vorhanden ist, weshalb womöglich nur ein sehr geringer Teil protoniert vorliegt. Die Nitriersäure hingegen wird in deutlichem Überschuss eingesetzt und sie ist ein

deutlich polareres Lösungsmittel als das in den Bromierungen eingesetzte Dimethylformamid, weshalb nahezu 100 % der Chinoline protoniert sein werden.

Aus diesem Grund sollte versucht werden, die Nitro-Gruppe mit Hilfe eines Nitronium-Salzes einzuführen. Nitrierungen mit einem Nitronium-Salz laufen in der Regel mit besseren Ausbeuten bei mildereren Bedingungen ab, wodurch auch elektronenarme Aromaten wie 2,6-Dibrompyridin auf diesem Weg nitriert werden können.^[88] In dieser Arbeit wurde das Nitroniumtetrafluoroborat verwendet, welches kommerziell erworben werden kann. Die Synthesen wurden unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem Acetonitril bzw. wasserfreiem Dichlormethan durchgeführt. Bei Raumtemperatur wurden die Amidochinoline **35** und **36** in den beiden Lösungsmitteln nicht umgesetzt. Aus diesem Grund wurden Synthesen unter Rückfluss durchgeführt, aber auch auf diesem Weg konnten die Nitrochinoline **64** und **65** nicht synthetisiert werden.

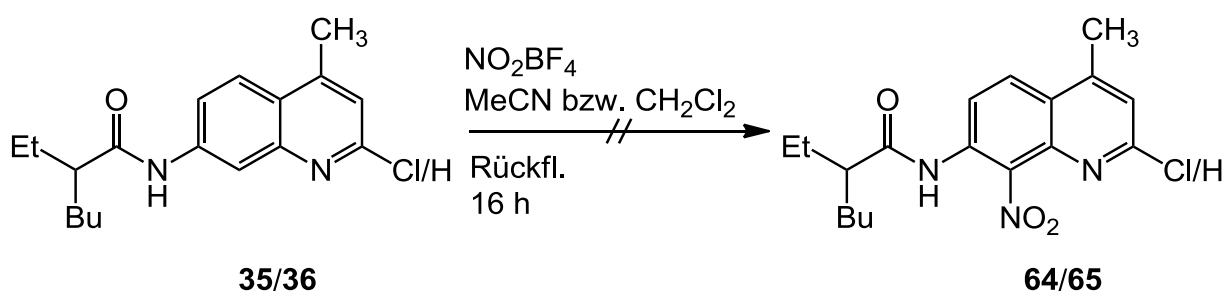


Abb. 5.35: Fehlgeschlagene Synthesen der Amidonitrochinoline **64**, **65** mittels Nitrierung mit Nitroniumtetrafluoroborat.

Dass die Nitrierungen mit Nitroniumtetrafluoroborat keine positiven Ergebnisse lieferten, könnte mit einer bevorzugten Bildung des *N*-Nitrochinolinium-Kations zusammenhängen, welches durch wässrige Aufarbeitung wieder in das Edukt zerfällt. Die Bildung des *N*-Nitrochinolinium-Kations ist auf diesem Weg möglich, da hier das Stickstoff-Atom des Chinolins nicht durch die Nitriersäure protoniert wird. Die Bildung solcher *N*-Nitro-Kationen ist bereits in der Literatur beschrieben^[89], wo sie als Katalysatoren zur Synthese von aromatischen Nitrokohlenwasserstoffen eingesetzt.

5.6 Fazit

In diesem Teil der Arbeit konnten das Amidochinolinphosphonat **40** und das Amidochinolincarboxylat **41** erfolgreich hergestellt werden. Von diesen Produkten wurden bereits Experimente mittels Femtosekundenspektroskopie durchgeführt (s. Kap. 7). Des Weiteren konnten erfolgreich Aldehyd-Gruppen bei Triphenylmethylgeschützten Aminochinolinen eingeführt werden und es wurden der chlorierte und der dechlorierte Triphenylmethylchinolincarbaldehyd **49** und **50** erhalten. Der chlorierte und der dechlorierte Chinolincarbaldehyd **49** und **50** konnten anschließend erfolgreich in die entsprechenden Trifluoracetamide **51** und **52** überführt werden. Außerdem gelang es, die Triphenylmethylchinolincarbaldehyde **49** und **50** ohne (Poly-)Kondensation in die entsprechenden Aminochinolincarbaldehyde **53** und **54** zu überführen. Es steht noch aus, die synthetisierten Carbaldehyde **49**, **50**, **51**, **52**, **53** und **54** mittels Femtosekundenspektroskopie zu untersuchen. Zudem war es möglich, drei verschiedene 8-Cyanochinoline **55**, **56** und **63** zu synthetisieren, welche in zukünftigen Arbeiten als Startmaterialien zur Synthese weiterer Wasserstoffakzeptoren verwendet werden können. Die Synthese der Amidonitrochinoline **64** und **65** gelang hingegen auf unterschiedlichen Wegen nicht.

Im folgenden Kapitel sollen nun erste Versuche zur Synthese von Chinolinen mit löslichkeitsfördernden Substituenten vorgestellt werden. Dabei sollten in erster Linie keine fertigen ESIPT-Systeme synthetisiert werden, stattdessen lag das Hauptaugenmerk auf der Erhöhung der Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln.

6. Synthese 2-Ethylhexyl-funktionalisierter Chinoline

Da in dieser Arbeit ESIPT-fähige Moleküle synthetisiert werden sollten, mussten Wasserstoffdonatoren und Wasserstoffakzeptoren eingeführt werden. Dies führte aber in vielen Fällen, aber vor allem bei 7-Hydroxy-funktionalisierten Chinolinen, zu einer mäßigen bis schlechten Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln. Allerdings können die spektroskopischen Untersuchungen, welche zur Aufklärung der Schalfähigkeit eingesetzt werden, nur in Lösungsmitteln durchgeführt werden, welche nicht die intramolekularen Wasserstoffbrücken aufbrechen. Aus diesem Grund benötigen die zu untersuchenden Verbindungen eine möglichst hohe Löslichkeit in möglichst unpolaren Lösungsmitteln. Dazu werden in diesem Kapitel Synthesen und Syntheserouten für die Einführung löslichkeitsfördernder Gruppen diskutiert.

6.1 Konzept zur Synthese funktionalisierter 1,3-Diaminobenzole

Als erstes sollte versucht werden, eine 2-Ethylhexyl-Gruppe vor der Knorr-Chinolin-Synthese einzuführen. Dazu sollten die Amino-Gruppen des 1,3-Diaminobenzols (**1**) im ersten Schritt geschützt werden und das 1,3-Diaminobenzol (**1**) zum Acetamid **66** umgesetzt werden und anschließend sollte die 2-Ethylhexyl-Gruppe mit Hilfe einer Friedel-Crafts-Acylierung eingeführt werden (Abb. 6.1).

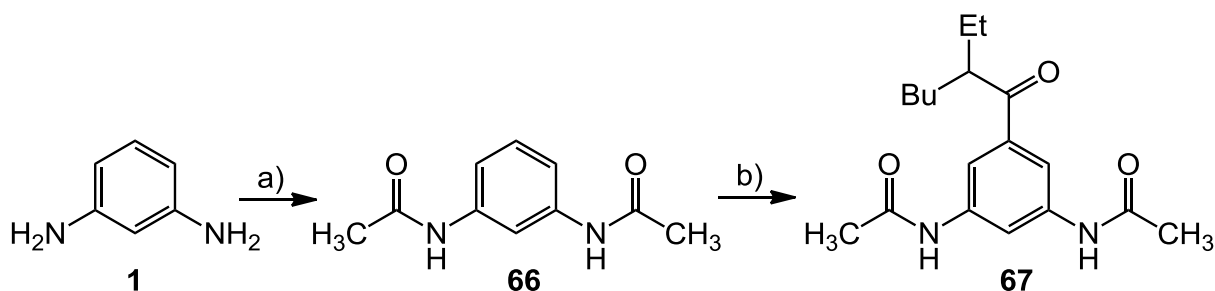


Abb. 6.1: Syntheseweg zum 2-Ethylhexyl-funktionalisierten Acetamid **67**: a) Acylierung, b) Friedel-Crafts-Acylierung.

Nach der Entschützung (Abb. 6.2) stünde das Startmaterial für eine Knorr-Chinolin-Synthese bereit und könnte mit Acetessigsäureethylester (**2**) umgesetzt werden.

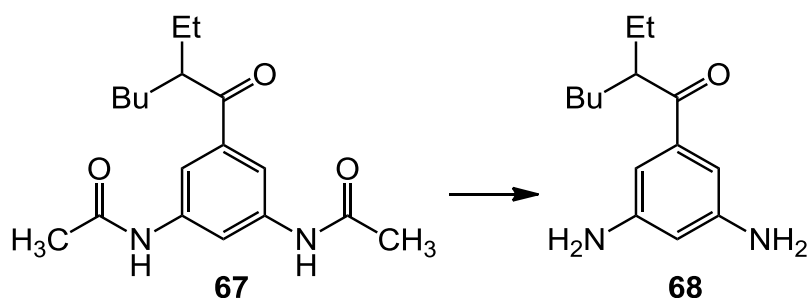


Abb. 6.2: Syntheseweg des Startmaterials für die Knorr-Chinolin-Synthese mit löslichkeitsfördernden Substituenten.

Eine weitere Möglichkeit, ein funktionalisiertes 1,3-Diaminobenzol zu synthetisieren, ist es, 3,5-Dinitrobenzoesäure (**69**) mittels Curtius-Abbau in das 3,5-Dinitroanilin (**70**) zu überführen. Das Anilin **70** sollte dann zum 2-Ethylhexanoylamid **71** acyliert werden (Abb. 6.3).

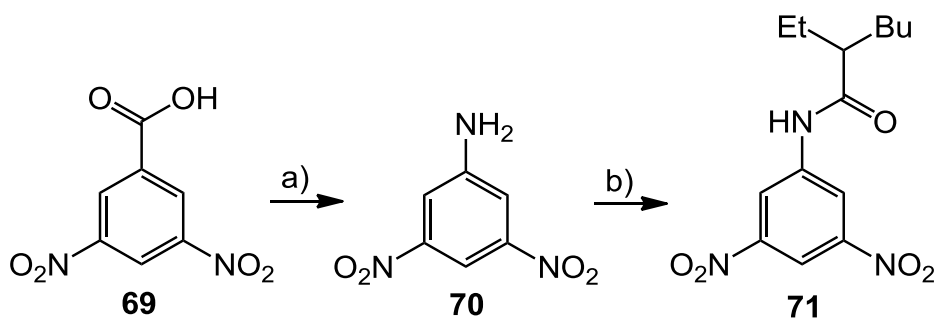


Abb. 6.3: Syntheseweg zum acylierten Dinitroanilin **71**: a) Curtius-Abbau, b) Acylierung.

Abschließend sollte durch Reduktion das acylierte Dinitroanilin **71** in das Diaminobenzol **72** überführt werden. So stünde das funktionalisierte 1,3-Diaminobenzol **72** zur weiteren Synthese bereit.

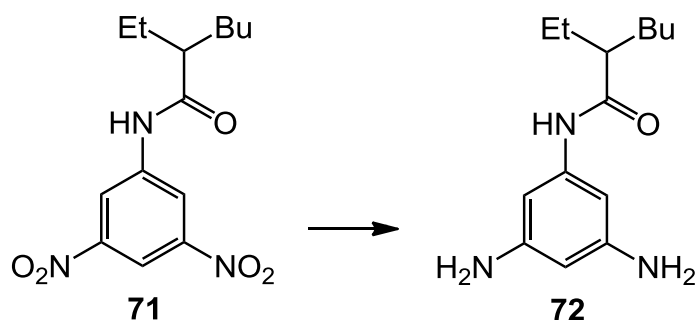


Abb. 6.4: Syntheseweg des funktionalisierten 1,3-Diaminobenzols **72** mittels Reduktion.

6.1.1 Synthese von 1-(3,5-Diaminophenyl)-2-ethylhexan-1-on (**68**)

Zur Synthese des 1-(3,5-Diaminophenyl)-2-ethylhexan-1-ons (**68**) wurden als erstes die Amino-Gruppen des 1,3-Diaminobenzols (**1**) geschützt. Dazu wurde das Aminobenzol **1** nach einer literaturbekannten^[90] Vorschrift in Pyridin mit Acetanhydrid umgesetzt. Auf diesem Weg konnte das Acetamid **66** mit einer Ausbeute von 96 % erhalten werden, was genau der Literaturausbeute^[90] entspricht.

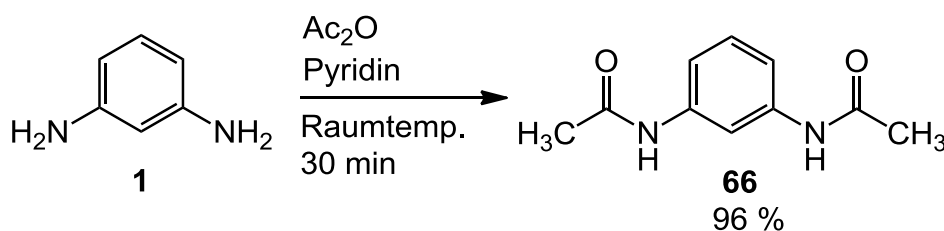


Abb. 6.5: Synthese des *N,N'*-(1,3-Phenylen)diacetamids (**66**) mittels Acylierung.

Als nächstes wurde die Friedel-Crafts-Acylierung durchgeführt. Dazu wurde *N,N'*-(1,3-Phenylen)diacetamid (**66**) in Dichlormethan gelöst, als Katalysator Aluminiumchlorid und als Acylierungsreagenz 2-Ethylhexanoylchlorid zugegeben. Die Reaktion wurde für 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Dabei konnte das gewünschte acylierte Produkt **67** nicht erhalten werden.

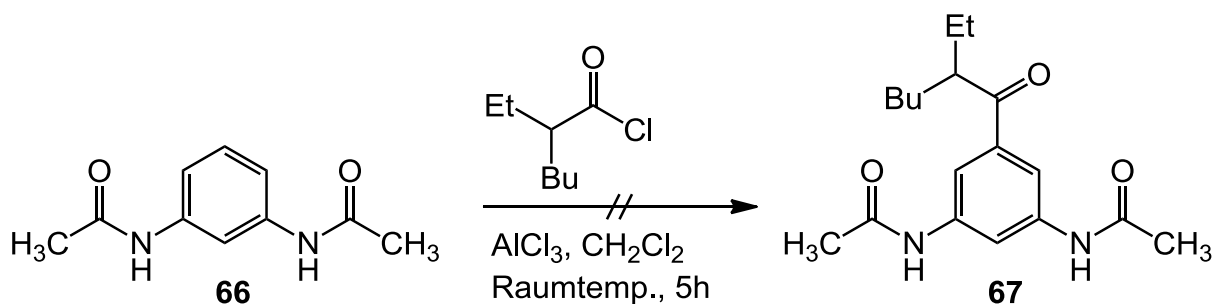


Abb. 6.6: Fehlgeschlagene Synthese des acylierten Acetamids **67** mittels Friedel-Crafts-Acylierung.

Die erfolglose Umsetzung des *N,N'*-(1,3-Phenylen)diacetamids (**66**) ist womöglich auf die schlechte Löslichkeit des Eduktes zurückzuführen. Aus diesem Grund wurden die Reaktionsparameter nicht weiter verändert, stattdessen sollte anstelle der Acetyl-Gruppe eine 2-Ethylhexanoyl-Gruppe eingeführt werden, wodurch eine bessere Löslichkeit zu erwarten ist. Dazu wurde 1,3-Diaminobenzol (**1**) mit 2-Ethylhexanoylchlorid in wasserfreiem Tetrahydrofuran acyliert. Das gewünschte Diamid **66a** konnte so mit einer Ausbeute von 59 % erhalten werden.

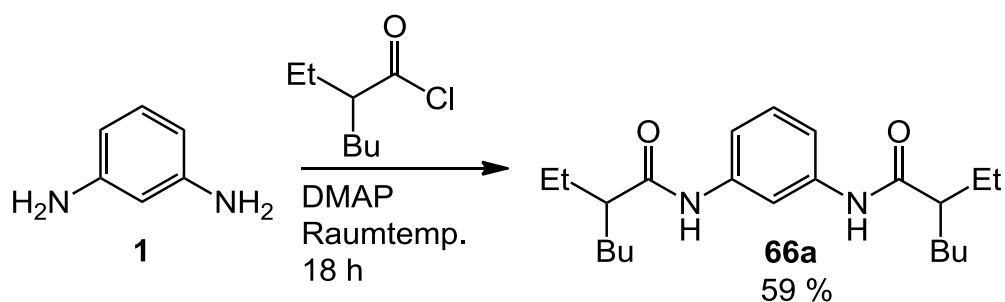


Abb. 6.7: Synthese des *N,N'*-(1,3-Phenylen)bis(2-ethylhexanoylamids) (**66a**) mittels Acylierung.

Die Friedel-Crafts-Acylierung fand analog zu den oben genannten Bedingungen statt, dabei konnte allerdings kein Umsatz festgestellt werden. Als nächstes wurde die Reaktion unter Rückfluss durchgeführt, welches auch nicht zur Umsetzung des Eduktes führte. Aus diesem Grund wurde statt Dichlormethan Dichlorethan (DCE) verwendet, um eine höhere Reaktionstemperatur zu erreichen. Allerdings führte auch das nicht zu einer Umsetzung. Als letzter Versuch wurde statt Aluminiumchlorid Bortribromid als Katalysator verwendet, was ebenfalls zu keiner Umsetzung führte.

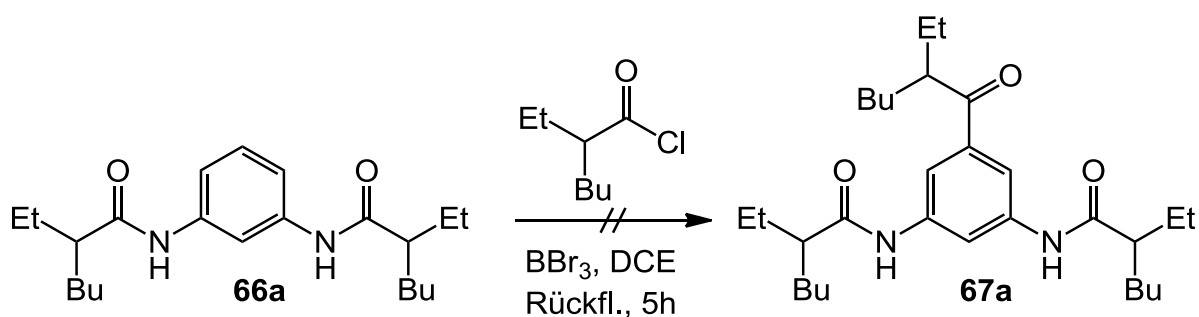


Abb. 6.8: Fehlgeschlagene Synthese des acylierten Ethylhexanoylamids **67a** mittels Friedel-Crafts-Acylierung.

Die nicht erfolgreiche Reaktion hängt womöglich mit dem nicht ausreichend aktivierten Aromaten zusammen, welcher auch mit einer starken Lewis-Säure nicht in einer Friedel-Crafts-Acylierung umsetzbar ist. Aus diesem Grund sollte alternativ hierzu die Synthese eines funktionalisierten 1,3-Diaminobenzols mittels Curtius-Abbau aus 3,5-Nitrobenzoesäure **69** erfolgen, was im folgenden Kapitel diskutiert wird.

6.1.2 Synthese von *N*-(3,5-Diaminophenyl)-2-ethylhexanoylamid (**72**)

Zur Synthese des *N*-(3,5-Diaminophenyl)-2-ethylhexanoylamids (**72**) sollte zuerst mittels Curtius-Abbau 3,5-Dinitroanilin (**70**) nach einer literaturbekanntem^[91] Synthese synthetisiert werden. Dazu wurde 3,5-Dinitrobenzoesäure (**69**) in einem Gemisch aus Oleum, konzentrierter Schwefelsäure und Chloroform gelöst. Zu diesem Reaktionsgemisch wurde langsam Natriumazid gegeben und anschließend 3 h zum Sieden erhitzt. Dabei konnte 3,5-Dinitroanilin (**70**) mit einer Ausbeute von 93 % erhalten werden, welche mit der in der Literatur^[91] beschriebenen Ausbeute (94 %) nahezu identisch ist.

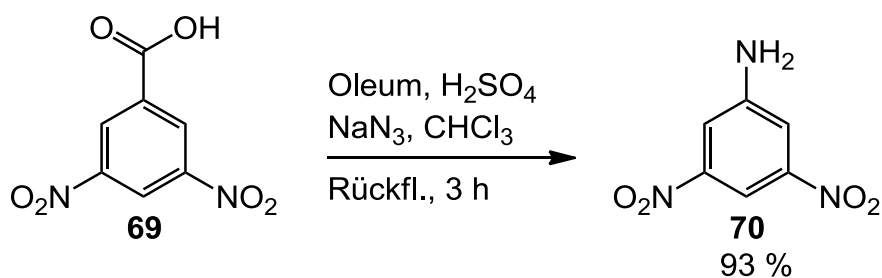


Abb. 6.9: Synthese des 3,5-Dinitroanilins (**70**) mittels Curtius-Abbau.

Anschließend wurde die Acylierung der Amino-Gruppe durchgeführt, welche zum *N*-(3,5-Dinitrophenyl)-2-ethylhexanoylamid (**71**) führen sollte. Dazu wurde 3,5-Dinitroanilin (**70**) in wasserfreiem Aceton mit 2-Ethylhexanoylchlorid umgesetzt. Als Base wurde hier Triethylamin eingesetzt. Dabei konnte das Amidonitrobenzol **71** mit einer Ausbeute von 87 % erhalten werden.

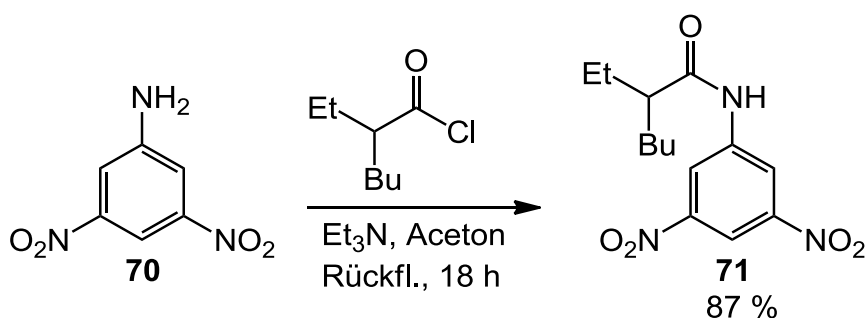


Abb. 6.10: Synthese des *N*-(3,5-Dinitrophenyl)-2-ethylhexanoylamids (**71**) mittels Acylierung.

Als nächstes sollten die Nitro-Gruppen zu Amino-Gruppen reduziert werden. Dazu wurde *N*-(3,5-Dinitrophenyl)-2-ethylhexanoylamid (**71**) in Chloroform gelöst, Palladium auf Aktivkohle als Katalysator eingesetzt und für 16 h bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dabei konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden.

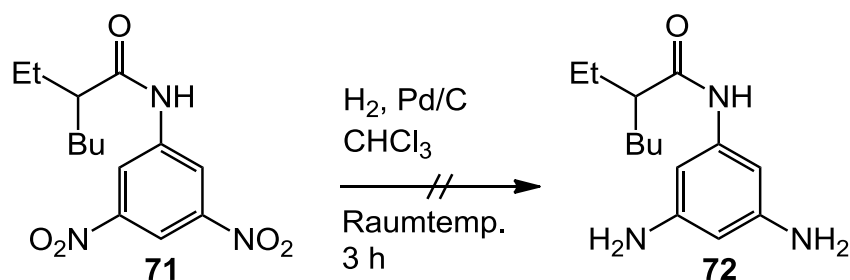


Abb. 6.11: Fehlgeschlagene Synthese des *N*-(3,5-Diaminophenyl)-2-ethylhexanoylamids (**72**) mittels Hydrierung.

Da die Reaktionen zu den funktionalisierten 1,3-Diaminobenzolen nicht erfolgreich verliefen, wurde nach alternativen Möglichkeiten recherchiert. Dabei geriet die Gould-Jacobs-Reaktion in den Fokus, da mit dieser Reaktion 4-Hydroxychinoline synthetisiert werden können. Diese Hydroxy-Gruppen können mit 2-Ethylhexyl-Gruppen funktionalisiert werden, was in den folgenden Kapiteln diskutiert wird.

6.2 Synthese von Chinolinen nach Gould-Jacobs

In diesem Kapitel sollen die Synthesen von Chinolinen nach Gould-Jacobs^[64] diskutiert werden. Bei der Reaktion nach Gould-Jacobs wird im ersten Schritt aus einem Anilinderivat ein Anilinomethylenmalonsäuredialkylester erzeugt. Dieser wird bei sehr hohen Temperaturen cyclisiert und so zum Chinolin umgesetzt. Vorteil dieser Reaktion ist die Erzeugung einer Hydroxy-Gruppe in Position 4, wodurch hydrophobe Gruppen wie die 2-Ethylhexyl-Gruppe mittels Veretherung eingeführt werden können. Nutzt man nun 3-substituierte Aniline als Startmaterialien, können in Position 7 verschiedene funktionelle Gruppen eingeführt werden. Die Umsetzung unterschiedlich substituierter Aniline wird in den folgenden Kapiteln diskutiert.

6.2.1 Synthese 7-*N*-substituierter Chinoline

Zur Synthese von 7-*N*-substituierter Chinolinen sollte zuerst versucht werden, mittels literaturbekanntem^[92, 93] Synthesen Ethyl-(4-hydroxy-7-nitrochinolin-3-carboxylat) (**75**)

zu synthetisieren. Anschließend sollte durch eine Williamson-Ethersynthese die Hydroxy-Gruppe in eine 2-Ethylhexyloxy-Gruppe überführt werden (Abb. 6.12).

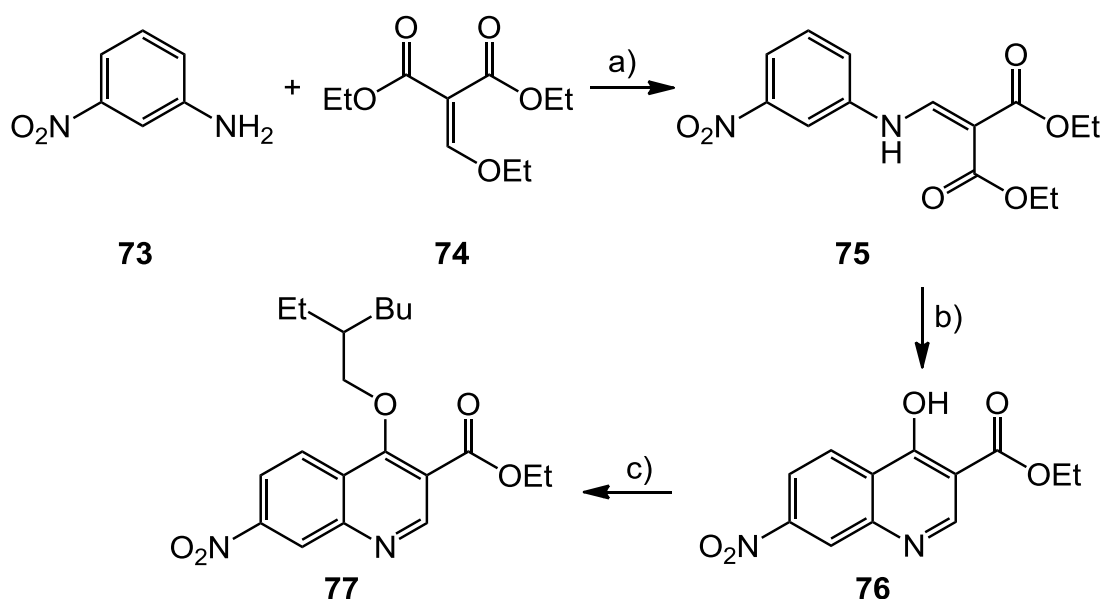


Abb. 6.12: Syntheseweg zum 2-Ethylhexyloxy-substituierten Nitrochinolin **77**: a), b) Reaktion nach Gould-Jacobs, c) Williamson-Ethersynthese.

Um das 3-Nitro-substituierte Enamindicarboxylat **75** zu erhalten, wurde 3-Nitroanilin (**73**) nach einer literaturbekanntem^[92] Synthese in Ethanol mit Diethylethoxymethylmalonate (**74**) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h zum Sieden erhitzt und nach Abkühlen des Reaktionsgemisches fiel das gewünschte 3-Nitro-substituierte Enamindicarboxylat **75** aus und bedurfte nach der Filtration keiner weiteren Reinigung. Das gewünschte 3-Nitro-substituierte Enamindicarboxylat **75** konnte so mit einer Ausbeute von 82 % erhalten werden, welche etwas geringer als die in der Literatur^[92] beschriebene Ausbeute (96 %) war.

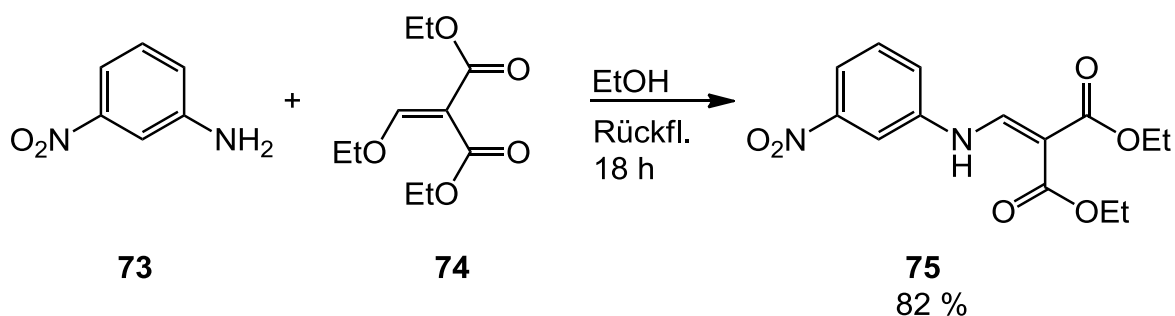


Abb. 6.13: Synthese des Diethyl-2-[(3-nitrophenyl)amino]methylmalonats (**75**).

Anschließend sollte die Cyclisierung zum 7-Nitrochinolin **76** durchgeführt werden. Dazu wurde ebenfalls nach einer literaturbekannten^[93] Synthese vorgegangen. Da das Carbonyl-Kohlenstoffatom eines Esters bzgl. einer elektrophilen Aromaten-substitution ein schwaches Elektrophil ist, ist für die Cyclisierung eine sehr hohe Reaktionstemperatur erforderlich. Aus diesem Grund wird als Lösungsmittel Diphenylether (Ph₂O), welcher einen Siedepunkt von 258 °C hat, eingesetzt. Für die Cyclisierung wurde das 3-Nitro-substituierte Enamindicarboxylat **75** 1 h in Diphenylether unter Rückfluss erhitzt. Das 7-Nitrochinolin **76** konnte mit einer Ausbeute von 67 % erhalten werden, was einer deutlichen Erhöhung der Literaturausbeute^[93] (31 %) entspricht.

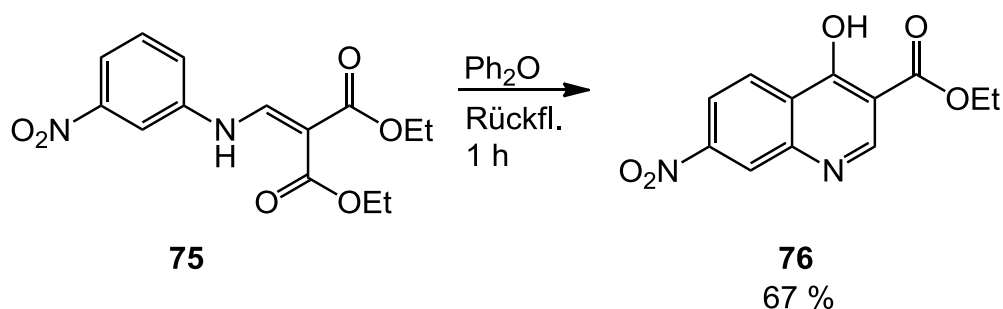


Abb. 6.14: Synthese des Ethyl-(4-hydroxy-7-nitrochinolin-3-carboxylat)s (**76**) mittels Cyclisierung in Diphenylether.

Auffallend bei diesem Produkt war die extrem schlechte Löslichkeit. Selbst im stark polaren Dimethylsulfoxid konnten nur bis zu 1 mg pro 500 µL gelöst werden, was die Auswertung des ¹³C-NMR-Spektrums als schwierig gestaltete. Alle quartären C-Atome bis auf das 3-C konnten lediglich über ein HMBC-Spektrum detektiert werden.

Das 7-Nitrochinolin **76** sollte nun in einer Williamson-Ethersynthese zum 2-Ethylhexyloxychinolin **77** umgesetzt werden. Dazu wurde als Alkylhalogenid 1-Brom-2-ethylhexan und als Base Kaliumcarbonat eingesetzt. Die Reaktion fand bei 100 °C in trockenem Dimethylformamid statt. Hierbei konnten nach säulenchromatographischer Reinigung zwei unterschiedliche Produkte erhalten werden, welche beide durch 1-Brom-2-ethylhexan alkyliert worden waren. Es handelt sich dabei um das gewünschte O-alkylierte Ethyl-[4-(2-ethylhexyl)oxy-7-nitrochinolin-3-carboxylat] (**77**) sowie um das N-alkylierte Ethyl-[1-(2-ethylhexyl)-7-nitro-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carboxylat] (**77a**).

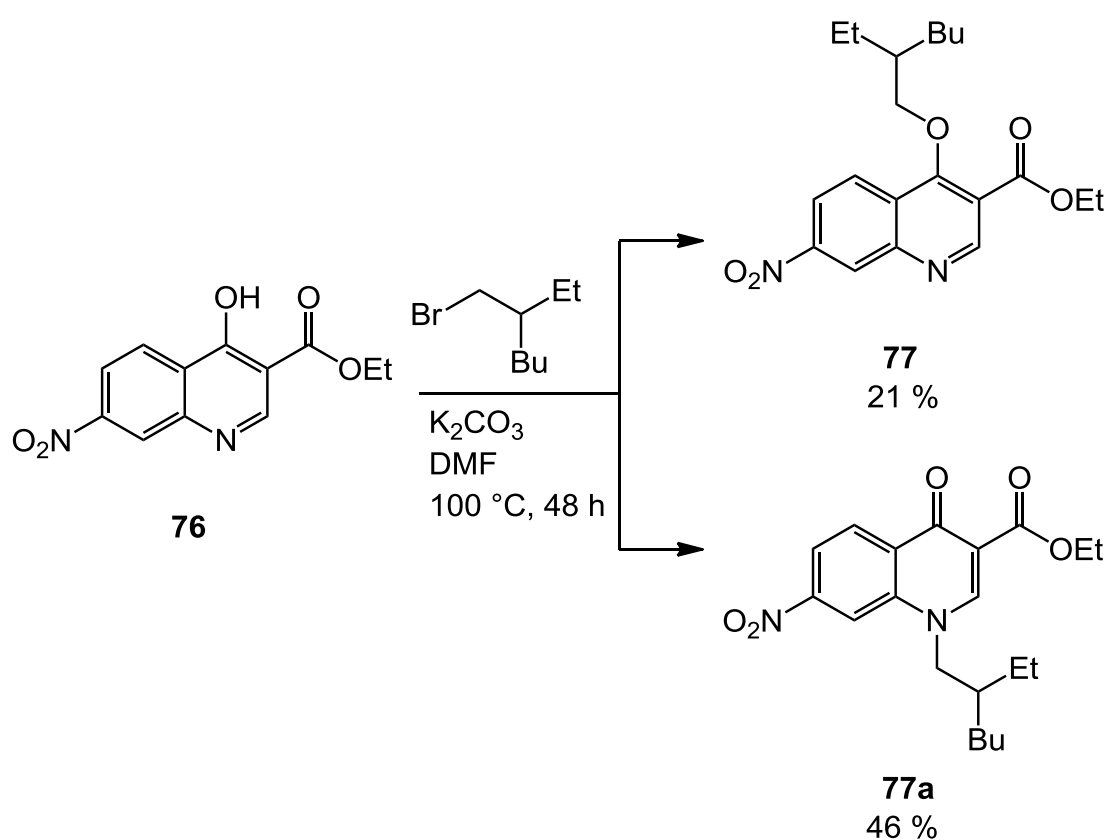


Abb. 6.15: Synthese von Ethyl-[4-(2-ethylhexyl)oxy-7-nitrochinolin-3-carboxylat] (**77**) und Ethyl-[1-(2-ethylhexyl)-7-nitro-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carboxylat] (**77a**).

Dass eine Alkylierung an unterschiedlichen Positionen stattgefunden hat, wird deutlich beim Betrachten der 1H -NMR-Spektren, welche sich im aromatischen Bereich nur in den chemischen Verschiebungen unterscheiden, aber nicht in den Integralen oder Multiplizitäten (Abb. 6.16).

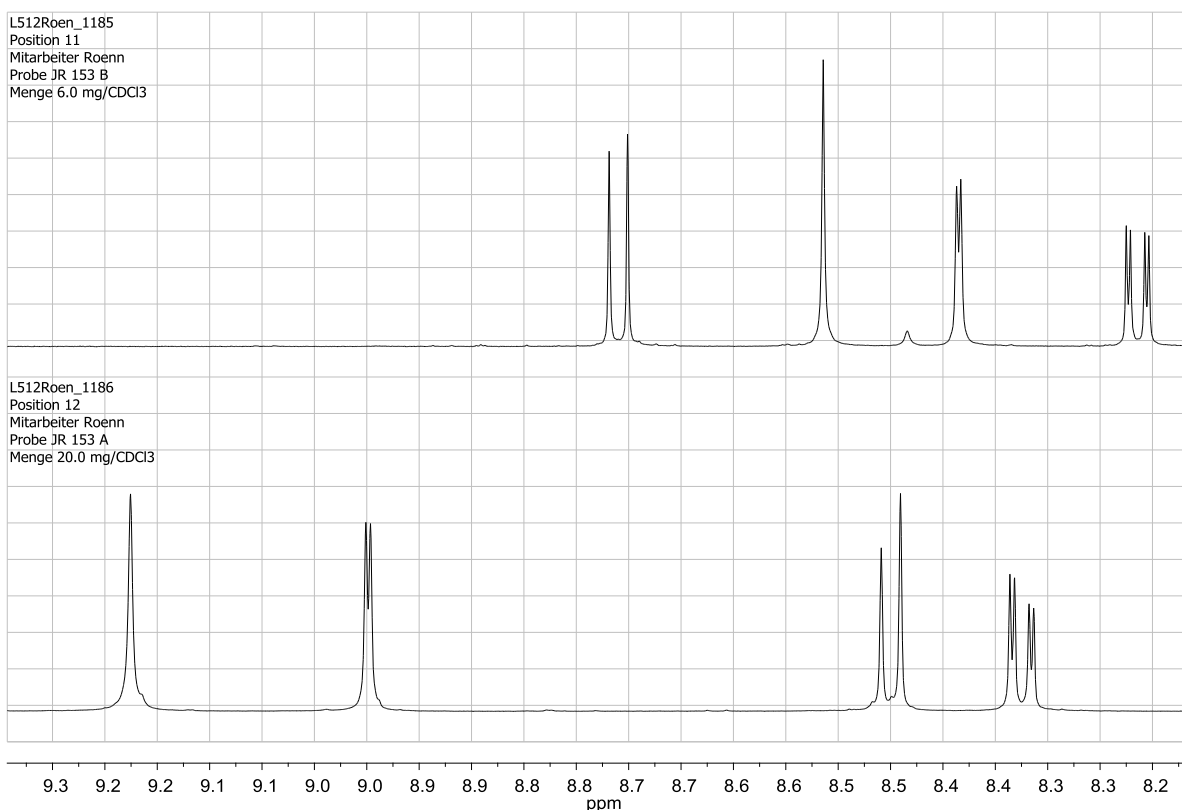


Abb. 6.16: Ausschnitt des aromatischen Bereiches der ^1H -NMR-Spektren der isolierten Produkte der Williamson-Ethersynthese Ethyl-[4-(2-ethylhexyl)oxy-7-nitrochinolin-3-carboxylat] (**77**, unten) und Ethyl-[1-(2-ethylhexyl)-7-nitro-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carboxylat] (**77a**, oben).

Des Weiteren fällt auf, dass die CH_2 -Gruppe, welche an Position 1 der 2-Ethylhexyl-Gruppe sitzt, bei beiden Produkten unterschiedliche Multiplizitäten aufweist. Da die CH_2 -Gruppe neben einem chiralen Zentrum liegt, sind die Protonen diastereotop, wodurch zwei unterschiedliche Signale mit einem Dublett vom Dublett mit starkem Dacheffekt erwartet werden können. Diese Signale sind bei dem *N*-alkylierten Produkt **77a** sichtbar. Das *O*-alkylierte Produkt **77** zeigt hingegen lediglich ein einfaches Dublett (Abb. 6.17). Dies lässt sich damit erklären, dass die Abstände der diastereotopen CH_2 -Gruppe zum Aromaten bei den alkylierten Produkten unterschiedlich sind und sich somit die Protonen der CH_2 -Gruppe des *N*-alkylierten Produktes **77a** stärker voneinander unterscheiden, als es beim *O*-alkylierten Produkt **77** der Fall ist.

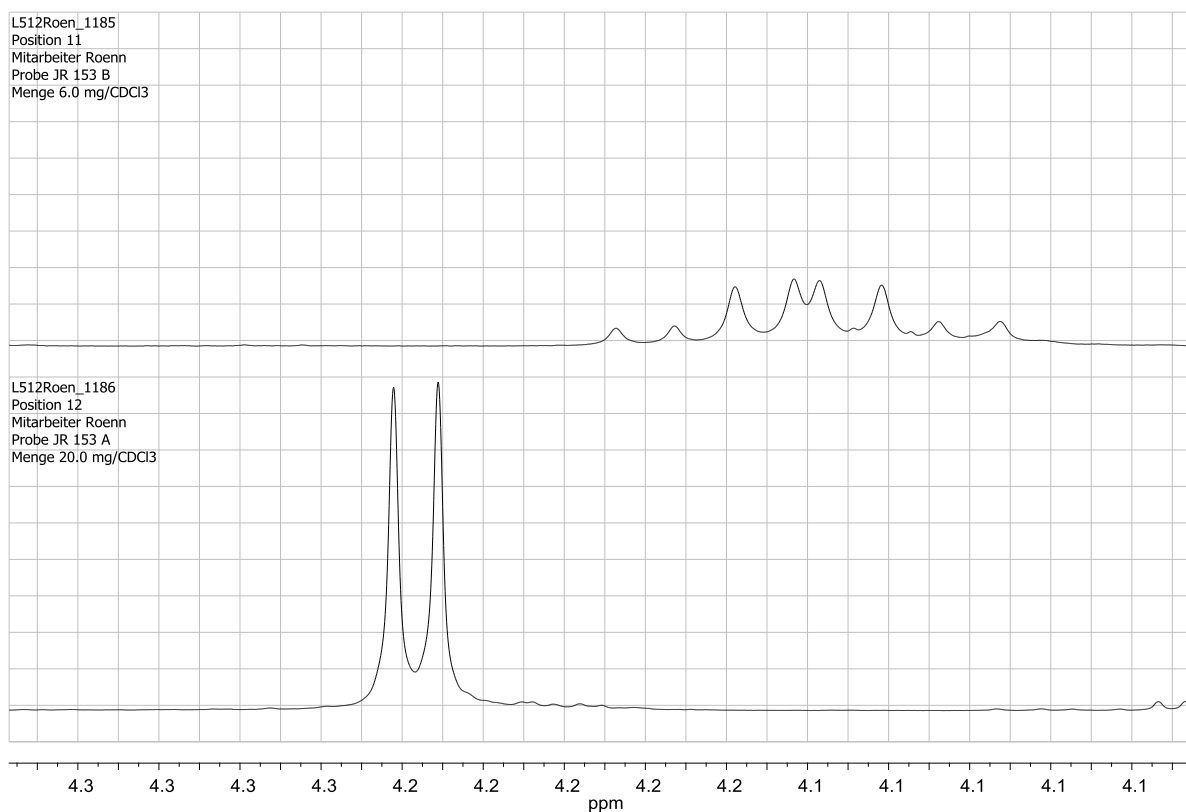


Abb. 6.17: Ausschnitt der ¹H-NMR-Spektren der isolierten Produkte aus der Williamson-Ethersynthese Ethyl-[4-(2-ethylhexyl)oxy-7-nitrochinolin-3-carboxylat] (**77**, unten) und Ethyl-[1-(2-ethylhexyl)-7-nitro-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carboxylat] (**77a**, oben).

Um diese These eindeutig zu belegen, wurden zusätzlich NOESY-Spektren aufgenommen. Bei NOESY-Spektren werden keine skalaren Spin-Spin-Kopplungen sichtbar gemacht, stattdessen können Kopplungen über den Raum detektiert werden. Auf diese Weise kann festgestellt werden, welche Kerne in räumlicher Nähe zueinander stehen.

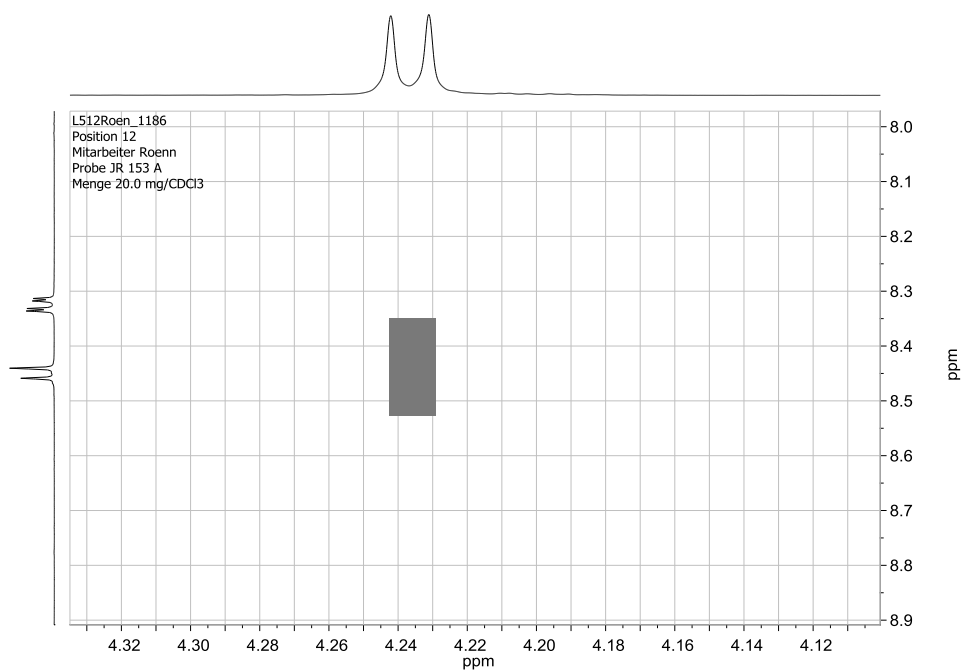


Abb. 6.18: Ausschnitt des NOESY-Spektrums des O-alkylierten Produktes **77**.

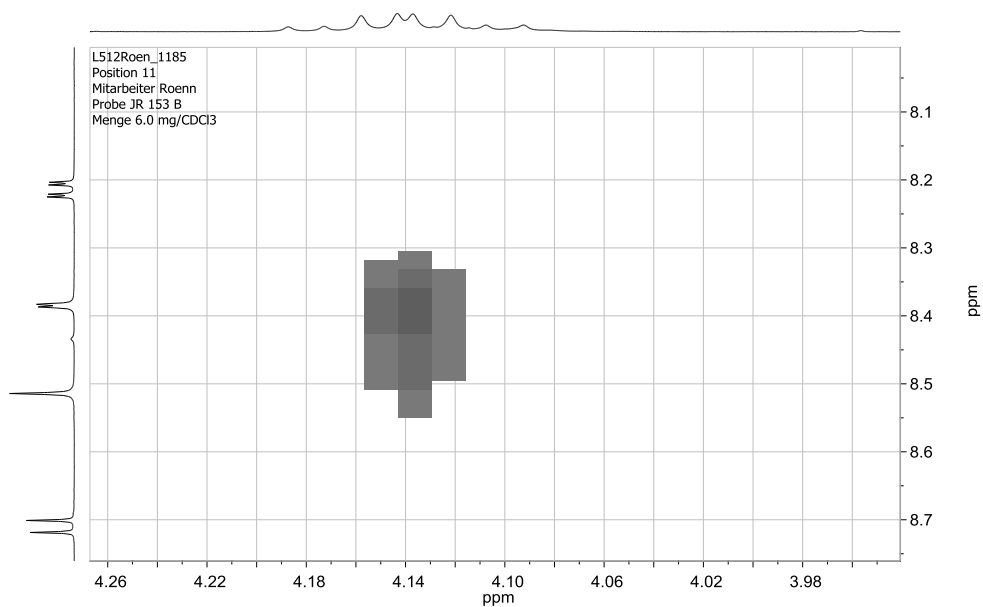


Abb. 6.19: Ausschnitt des NOESY-Spektrums des N-alkylierten Produktes **77a**.

Die NOESY-Spektren (Abb. 6.18, Abb. 6.19) zeigen, dass es zwischen dem einfachen Dublett der CH₂-Gruppe und H-5 zu einer Kopplung kommt (Abb. 6.18), was darauf hinweist, dass es sich um das O-alkylierte Produkt **77** handelt. In dem anderen NOESY-Spektrum (Abb. 6.19) ist eine Kopplung zwischen dem zweifachen Dublett vom Dublett und H-8 sichtbar, womit gezeigt werden kann, dass es sich hier um das N-alkylierte Produkt **77a** handelt.

Da bei der Williamson-Ethersynthese als Hauptprodukt das N-alkylierte **77a** erhalten wurde, welches als ESIPT-Schalter unter keinen Umständen geeignet ist, sollte versucht werden, das O-alkylierte Produkt **77** mit einer Mitsunobu-Reaktion zu erhalten. Dazu wurde 7-Nitrochinolin **76** mit Triphenylphosphin und 2-Ethylhexanol in wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Bei 0 °C wurde langsam Azodicarbonsäurediisopropylester (DIAD) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für 70 h auf 50 °C erwärmt. Bei dieser Reaktion konnte das O-alkylierte Produkt **77** mit einer Ausbeute von 87 % erhalten werden. Das N-alkylierte Nebenprodukt **77a** konnte bei dieser Synthese nicht beobachtet werden.

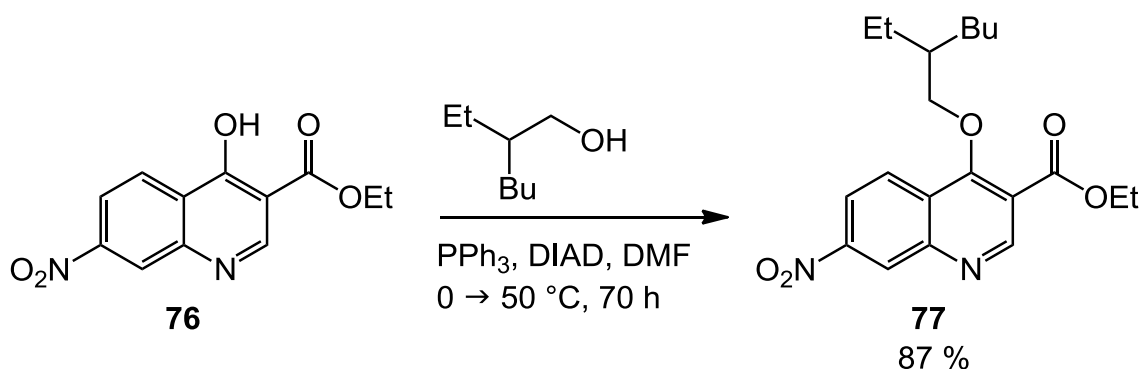


Abb. 6.20: Synthese des Ethyl-[4-(2-ethylhexyl)oxy-7-nitrochinolin-3-carboxylat]s (**77**) mittels Mitsunobu-Reaktion.

Da bei dem synthetisierten 2-Ethylhexyloxychinolin **77** in Position 7 lediglich eine Nitro-Gruppe vorhanden war, welche im nächsten Schritt noch zu einer Amino-Gruppe reduziert werden muss, sollte versucht werden, das 1,3-Diaminobenzol (**1**) in einer Reaktion nach Gould-Jacobs umzusetzen. Dafür wurde im ersten Schritt das 3-Amino-substituierte Enamindicarboxylat **78** synthetisiert. Die Synthese wurde anders als oben beschrieben ohne Lösungsmittel durchgeführt. Es wurden lediglich 1,3-

Diaminobenzol (**1**) und Diethylethoxymethylenmalonat (**74**) zusammengegeben und 2 h auf 130 °C erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnten zwei unterschiedliche Produkte erhalten werden. Mit einer Ausbeute von 63 % konnte das gewünschte Diethyl-2-[[3-aminophenyl)amino]methylen}malonat (**78**) erhalten werden, aber auch das zweifache Enamin **78a** konnte mit einer Ausbeute von 12 % (bzw. 25 %, wenn Ausbeute auf Menge des eingesetzten Malonats **74** berechnet wird) isoliert werden.

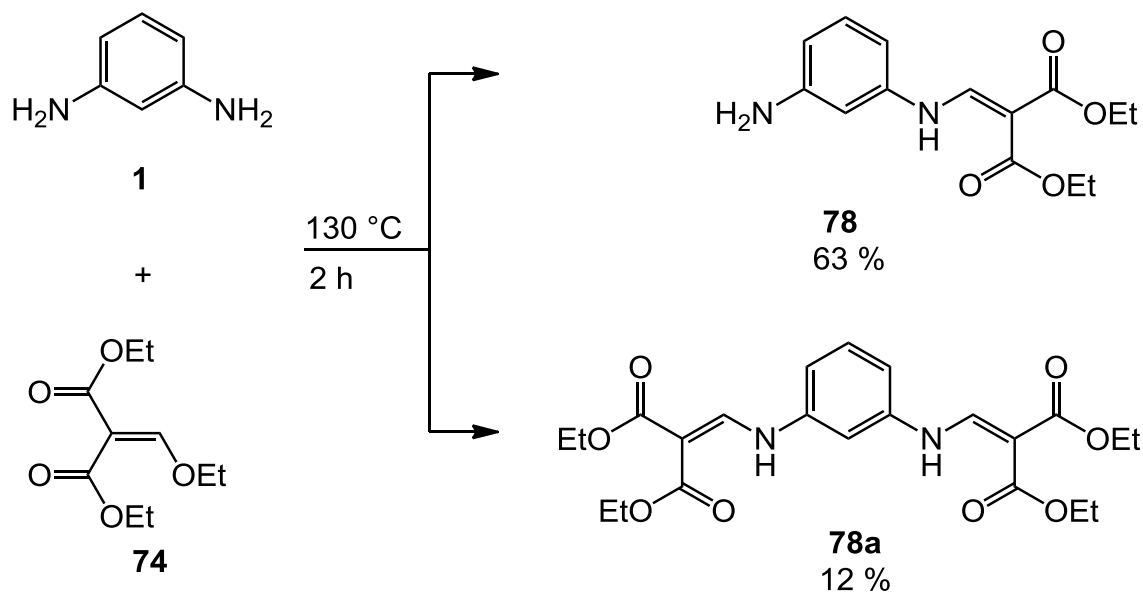


Abb. 6.21: Synthese von Diethyl-2-[[3-aminophenyl)amino]methylen}malonat (**78**) und Tetraethyl-2,2'-[1,3-phenylenbis(aminomethylen)]dimalonat (**78a**).

Im nächsten Schritt sollte die Cyclisierung zum 7-Aminochinolin **79** durchgeführt werden. Dazu wurde das 3-Amino-substituierte Enamindicarboxylat **78** analog zur Synthese des 7-Nitrochinolins **76** 1 h in Diphenylether zum Rückfluss erhitzt. Allerdings kam es hier wahrscheinlich zur Zersetzung des Eduktes oder Produktes, da kein Produkt isoliert werden konnte.

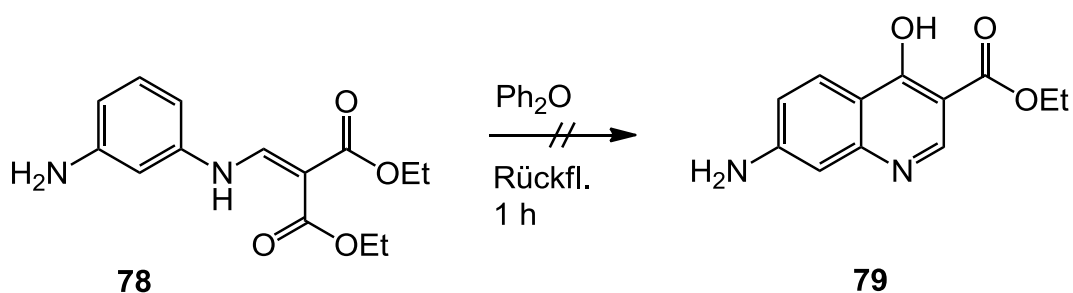


Abb. 6.22: Fehlgeschlagene Synthese des Ethyl-(7-amino-4-hydroxychinolin-3-carboxylat)s (**79**).

Anschließend wurde noch versucht, die Amino-Gruppe vor der Cyclisierung zu acylieren. Dazu wurde das 3-Amino-substituierte Enamindicarboxylat **78** mit 4-(Dimethylamino)pyridin in wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zugabe von 2-Ethylhexanoylchlorid wurde das Reaktionsgemisch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Dabei konnte das 3-Amido-substituierte Enamindicarboxylat **80** mit einer Ausbeute von 91 % erhalten werden.

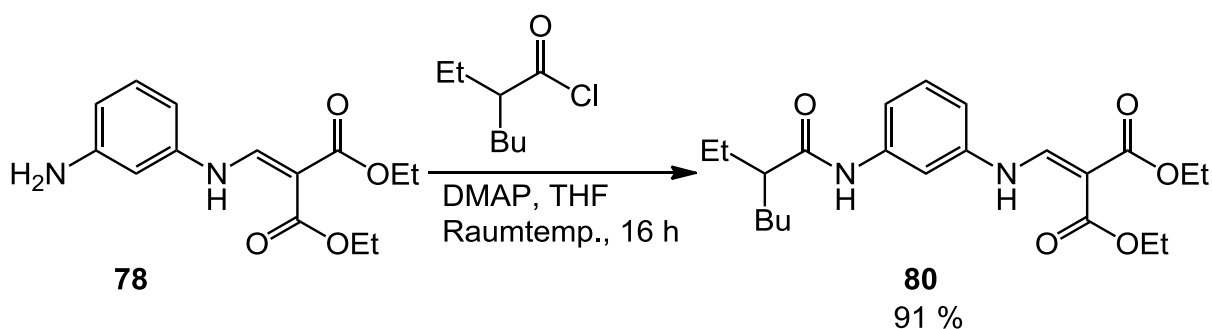
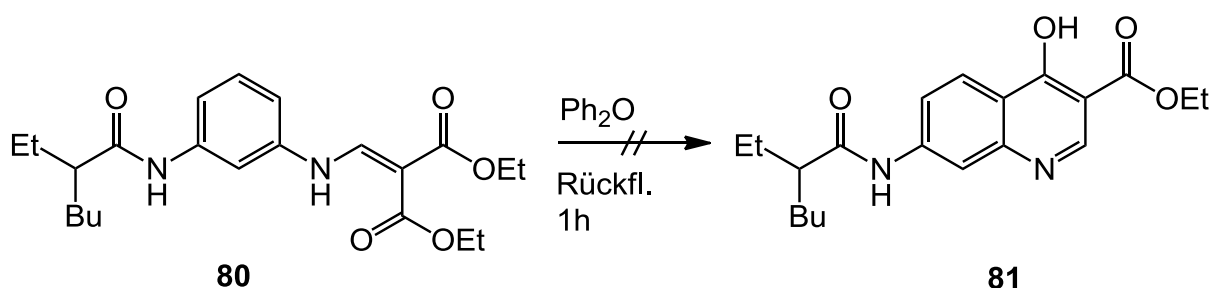


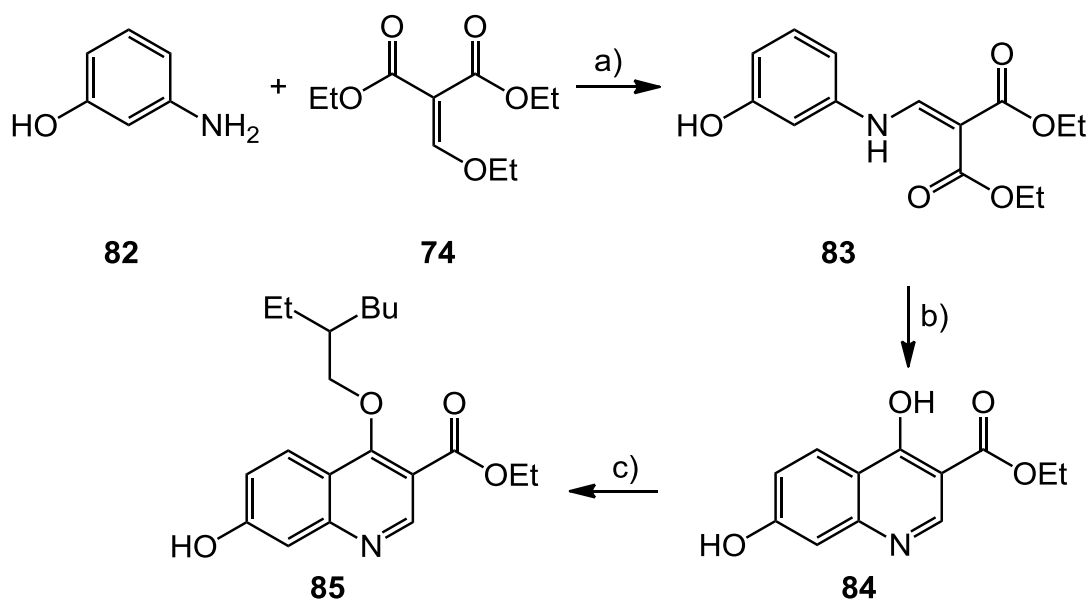
Abb. 6.23: Synthese des Diethyl-2-({[3-(2-ethylhexanoylamido)phenyl]amino}methylene)-malonats (**80**) mittels Acylierung.

Mit dem 3-Amido-substituierten Enamindicarboxylat **80** sollte nun die Cyclisierung erfolgen. Diese wurde wieder in siedendem Diphenylether durchgeführt. Aber auch hier kam es wahrscheinlich zu Zersetzungen, da das gewünschte Produkt nicht isoliert werden konnte.


 Abb. 6.24: Fehlgeschlagene Synthese des 7-Amidochinolins **81**.

6.2.2 Synthese 7-O-substituierter Chinoline

In diesem Kapitel werden die Synthesen der 7-O-substituierten Chinoline nach Gould-Jacobs diskutiert. Zur Synthese 7-O-substituierter Chinoline sollte ausgehend vom 3-Aminophenol (**82**) das 3-Hydroxy-substituierte Enamindicarboxylat **83** hergestellt werden. Das 3-Hydroxy-substituierte Enamindicarboxylat **83** sollte dann in Diphenylether zum entsprechenden 7-Hydroxychinolin **84** cyclisiert werden. Abschließend sollte die 2-Ethylhexyl-Gruppe mittels Veretherung in Position 4 eingeführt werden, um das 4-(2-Ethylhexyl)oxychinolin **85** zu erhalten (Abb. 6.25).


 Abb. 6.25: Syntheseweg zum 2-Ethylhexyloxy-substituierten Hydroxychinolin **85**: a), b) Reaktion nach Gould-Jacobs, c) Ethersynthese.

Das 3-Hydroxy-substituierte Enamindicarboxylat **83** wurde aus 3-Aminophenol (**82**) und Diethylethoxymethylenmalonat (**74**) synthetisiert. Die Reaktion wurde für 4 h in siedendem Ethanol durchgeführt. Das gewünschte 3-Hydroxy-substituierte Enamindicarboxylat **83** konnte mit einer Ausbeute von 95 % erhalten werden.

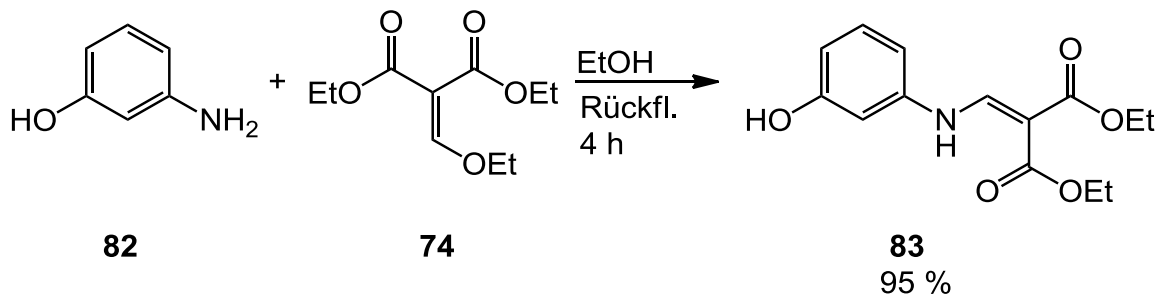


Abb. 6.26: Synthese des Diethyl-2-[(3-hydroxyphenyl)amino]methylmalonats (**83**)

Die anschließende Cyclisierung des 3-Hydroxy-substituierten Enamindicarboxylats **83** fand wieder (s. Kap. 6.2.1) in siedendem Diphenylether statt. Allerdings konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden.

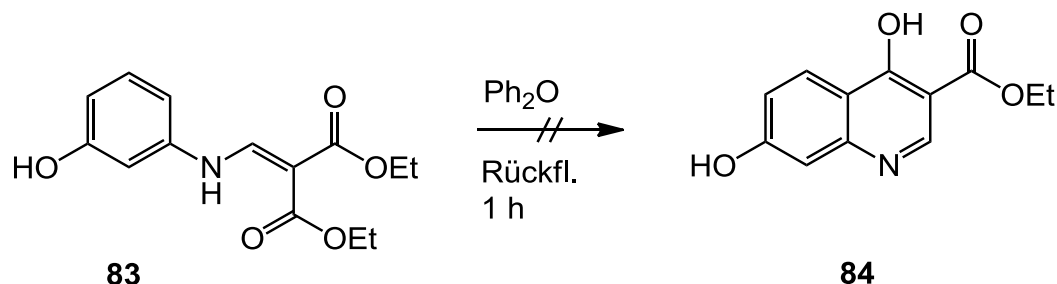


Abb. 6.27: Fehlgeschlagene Synthese des Ethyl-(4,7-dihydroxychinolin-3-carboxylat)s (**84**).

Da es scheinbar nicht möglich ist, das 7-Hydroxychinolin **84** direkt aus dem 3-Hydroxy-substituierten Enamindicarboxylat **83** zu erhalten, sollte eine Schutzgruppe eingeführt werden. Aus diesem Grund sollte versucht werden, mit Hilfe eines geschützten 3-Hydroxy-substituierten Enamindicarboxylats die Cyclisierung durchzuführen. Als erstes wurde versucht, das 3-Aminophenol (**82**) ins 3-(Trimethylsilyloxy)anilin (**85**) zu überführen. Dazu wurden 3-Aminophenol (**82**) und Triethylamin in wasserfreiem Diethylether gelöst. Nach Zugabe von Trimethylsilylchlorid wurde das Reaktionsgemisch für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Silylether **85** konnte so mit einer Ausbeute von 69 % erhalten werden.

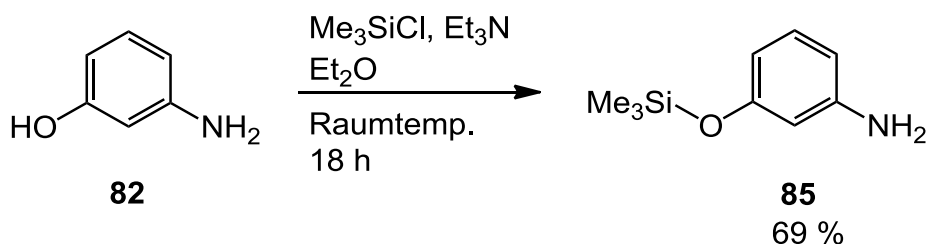


Abb. 6.28: Synthese des 3-(Trimethylsiloxy)anilins (**85**) mittels Silylierung mit Trimethylsilylchlorid.

Da aber bei längerer Lagerung (etwa 48 h) des 3-(Trimethylsiloxy)anilins (**85**) in einem nicht wasserfreien Lösungsmittel die Schutzgruppe teilweise abgespalten wurde, wurde diese Verbindung nicht mehr für weitere Synthesen eingesetzt. Stattdessen wurde die sterisch anspruchsvollere und damit stabilere Triisopropylsilyl-Gruppe zur Schützung der Hydroxy-Gruppe verwendet. Dazu wurde bei dieser Schützung direkt das 3-Hydroxy-substituierte Enamindicarboxylat **83** umgesetzt. Die Reaktion wurde in wasserfreiem Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur durchgeführt. Als Base wurde 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) und als Silylierungsreagenz wurde Triisopropylsilylchlorid eingesetzt. Unter diesen Bedingungen konnte das 3-Siloxy-substituierte Enamindicarboxylat **86** mit einer Ausbeute von 78 % erhalten werden.

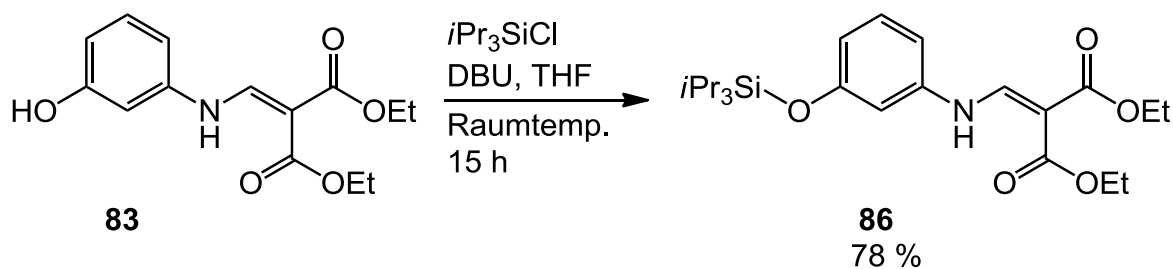


Abb. 6.29: Synthese des Diethyl-2-([3-(triisopropylsiloxy)phenyl]amino)methylenmalonats (**86**) mittels Silylierung mit Triisopropylsilylchlorid.

Die versuchte Cyclisierung des 3-Siloxy-substituierte Enamindicarboxylats **86** fand nun wieder in siedendem Diphenylether statt, aber auch mit dieser Verbindung konnte eine erfolgreiche Cyclisierung nicht beobachtet werden.

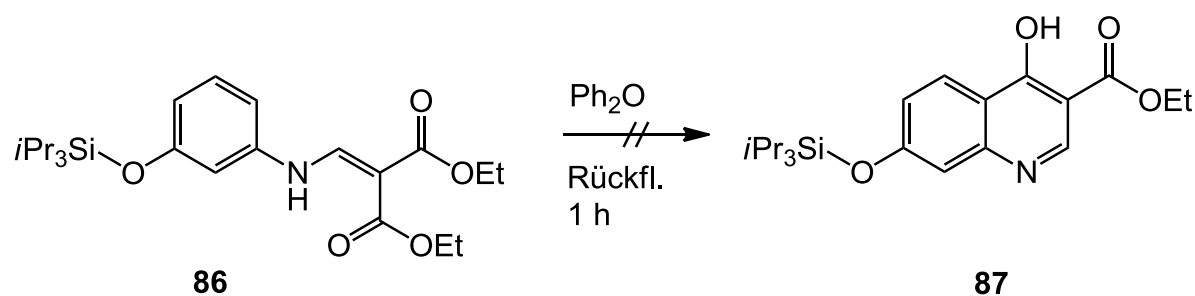


Abb. 6.30: Fehlgeschlagene Synthese des Triisopropylsiloxychinolins **87**.

Da eine Cyclisierung des 3-Siloxy-substituierte Enamindicarboxylats **86** nicht möglich war, sollte noch versucht werden, das 7-Methoxychinolin **89** zu synthetisieren. Die Methoxy-Gruppe zeichnet sich durch eine hohe Stabilität aus und es konnte bereits in Kap. 4.3.2 gezeigt werden, dass Methoxy-substituierte Aromaten hohe Temperaturen überstehen können. Auf der anderen Seite hat man bei der Methoxy-Gruppe später möglicherweise das Problem, sie nur unter sehr harschen Bedingungen abspalten zu können.

Zur Synthese eines 7-Methoxy-substituierten Chinolins wurde im ersten Schritt 3-Methoxyanilin (**18**) mit Diethylethoxymethylenmalonat (**74**) unter Rückfluss in Ethanol umgesetzt. Dabei konnte das 3-Methoxy-substituierte Enamindicarboxylat **88** mit einer Ausbeute von 74 % erhalten werden.

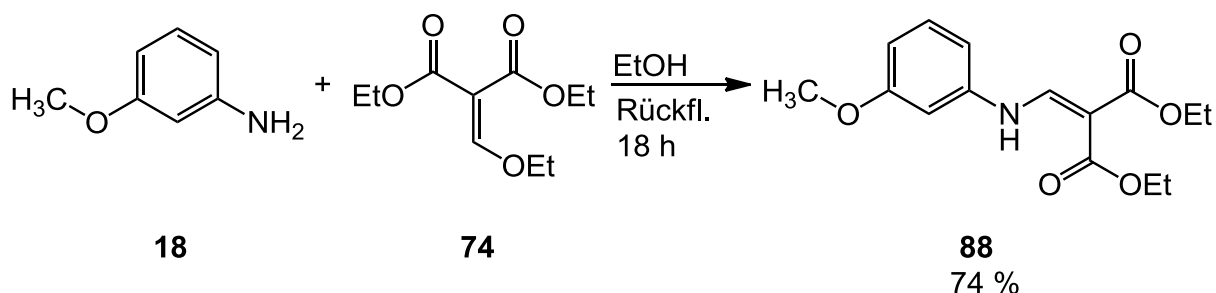


Abb. 6.31: Synthese des Diethyl-2-[(3-methoxyphenyl)amino]methylene malonats (**88**).

Anschließend wurde das 3-Methoxy-substituierte Enamindicarboxylat **88** in siedendem Diphenylether cyclisiert und es konnte das 7-Methoxychinolin **89** mit einer Ausbeute von 38 % erhalten werden. So konnte erstmals in dieser Arbeit ein 7-O-substituiertes Chinolin nach Gould-Jacobs erhalten werden.

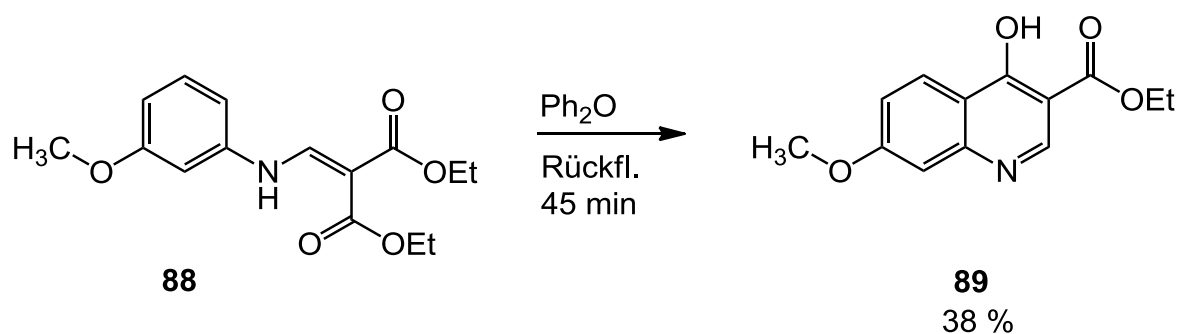


Abb. 6.32 Synthese des Ethyl-(4-hydroxy-7-methoxychinolin-3-carboxylat)s (**89**).

Da in parallelen Arbeiten die Synthese des 7-Acetoxychinolins **91** gelang, in einer besseren Ausbeute synthetisiert wurde und zudem die Schutzgruppe leichter abspaltbar ist, wurde die weitere Funktionalisierung des 7-Methoxychinolins **89** nicht untersucht.

Zur Synthese eines 7-Acetoxy-substituierten Chinolins wurde im ersten Schritt das 3-Hydroxy-substituierte Enamindicarboxylat **83** in das 3-Acetoxy-substituierte Enamindicarboxylat **90** überführt. Dazu wurden das 3-Hydroxy-substituierte Enamindicarboxylat **83**, 4-(Dimethylamino)pyridin und Triethylamin in Chloroform gelöst. Bei 0 °C wurde Acetanhydrid zugegeben und nachdem 17 h bei Raumtemperatur gerührt wurde. Anschließend konnte nach saurer und darauf folgender basischer Aufarbeitung das 3-Acetoxy-substituierte Enamindicarboxylat **90** ohne weitere Reinigung mit einer Ausbeute von 96 % erhalten werden.

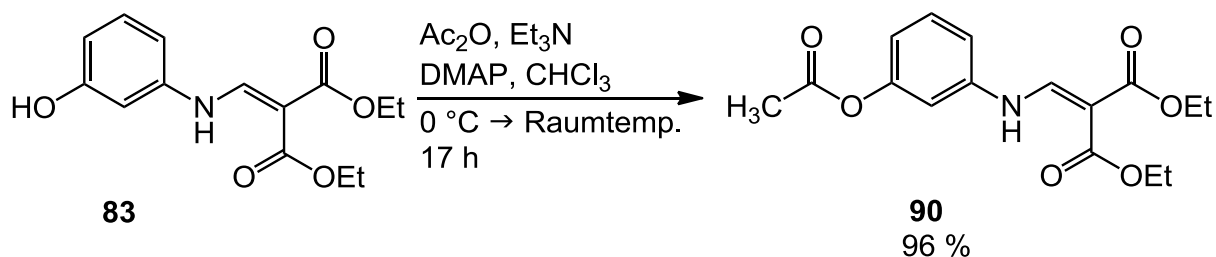


Abb. 6.33: Synthese des 2-Ethyl-[(3-acetoxyphenyl)amino]methylmalonats (**90**) mittels Acetylierung.

Anschließend wurde mit dem 3-Acetoxy-substituierte Enamindicarboxylat **90** die Cyclisierung durchgeführt. Dazu wurde das 3-Acetoxy-substituierte Enamindicarboxylat **90** in Diphenylether gelöst und 20 min zum Sieden erhitzt. Auf

diesem Weg konnte das 7-Acetoxy-substituierte Chinolin **91** mit einer Ausbeute von 54 % erhalten werden.

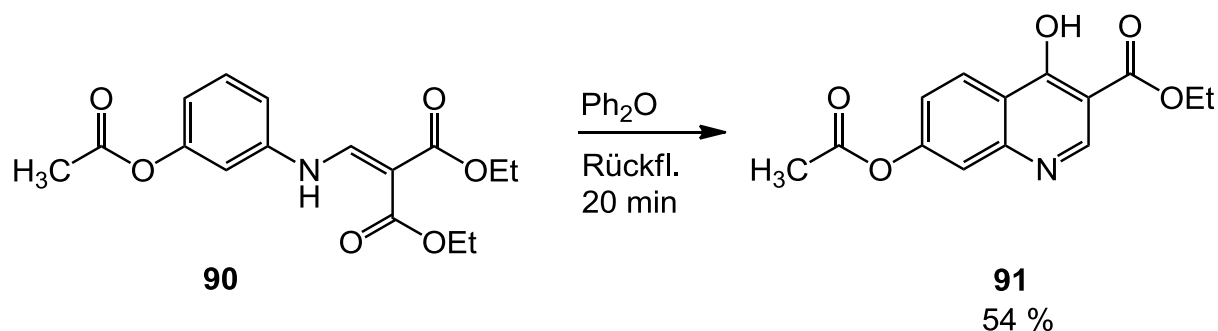


Abb. 6.34: Synthese des Ethyl-(7-acetoxy-4-hydroxychinolin-3-carboxylat)s (**91**).

Die Ethersynthese wurde erneut mittels einer Mitsunobu-Reaktion durchgeführt, da bereits bekannt war, dass eine Williamson-Ethersynthese mit 1-Brom-2-ethylhexan hauptsächlich zum *N*-alkylierten Produkt führt (s. Kap. 6.2.1). Bei dem ersten Versuch konnte beobachtet werden, dass bei Verwendung von Azodicarbonsäurediisopropylester bei der Mitsunobu-Reaktion, der entstehende *N,N'*-Hydrazindicarbonsäurediisopropylester säulenchromatographisch nicht abgetrennt werden kann. Da ein Umkristallisieren aufgrund der schlechten Kristallisationsfähigkeit des Produktes nicht durchgeführt werden konnte, wurde hier als Azo-Komponente Azodicarbonsäuredi-*tert*-butylester (DtBAD) verwendet. Nachdem zu einer Reaktionslösung bestehend aus Ethyl-(4-hydroxy-7-acetoxychinolin-3-carboxylat)s (**91**), Triphenylphosphin, 2-Ethylhexanol und wasserfreiem Dimethylformamid bei 0 °C Azodicarbonsäuredi-*tert*-butylester in wasserfreiem Dimethylformamid zugegeben wurde, wurde für 48 h bei 100 °C erhitzt. Das (2-Ethylhexyl)oxychinolin **92** konnte so mit einer Ausbeute von 20 % erhalten werden.

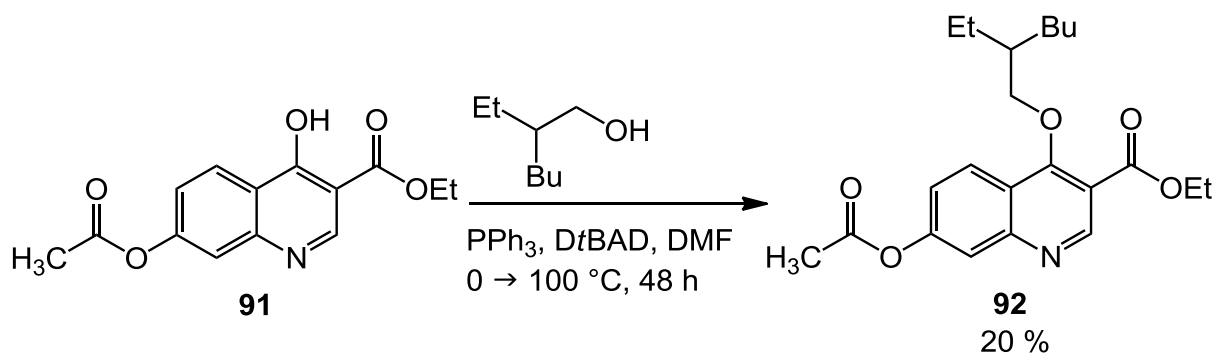


Abb. 6.35: Synthese des Ethyl-{7-acetoxy-4-[(2-ethylhexyl)oxy]chinolin-3-carboxylat)s (**92**) mittels Mitsunobu-Reaktion.

Da bei dieser Mitsunobu-Reaktion die Ausbeute gering war und auch mit höheren Reaktionszeiten die Ausbeute nicht erhöht werden konnte, sollte dennoch eine Williamson-Ethersynthese durchgeführt werden. Allerdings sollte dafür nicht 1-Brom-2-ethylhexan als Alkylierungsreagenz verwendet werden, da bekannt ist, dass sich hierbei auch das *N*-alkylierte Produkt bilden kann (s. Kap. 6.2.1). Da nach dem HSAB-Prinzip weiche Nucleophile bevorzugt mit weichen Elektrophilen bzw. harte Nucleophile bevorzugt mit harten Elektrophilen reagieren^[94], sollten bei diesen Ethersynthesen Alkylierungsreagenzien eingesetzt werden, welche ein härteres Elektrophil haben, als es beim 1-Brom-2-ethylhexan der Fall ist, da in Chinolinen das Sauerstoffatom im Vergleich zum Stickstoffatom das härtere Nucleophil ist. Aus diesem Grund sollte 2-Ethylhexanol (**93**) in das entsprechende 4-Methylbenzolsulfonat **94** bzw. in das entsprechende Trifluormethansulfonat **95** überführt werden. Durch die Einführung der Sulfonat-Gruppen erhält man gute Abgangsgruppen und an den Kohlenstoffatomen liegen dadurch C-O-Bindungen vor, wodurch im Vergleich zu C-Br-Bindungen das Kohlenstoffatom stärker polarisiert ist und somit ein härteres Elektrophil vorliegt.

Die Synthese von (2-Ethylhexyl)-(4-methylbenzolsulfonat) (**94**) sollte nach einer literaturbekannten^[95] Vorschrift erfolgen. Dabei wurde das 2-Ethylhexanol (**93**) in wasserfreiem Chloroform gelöst und Pyridin wurde als Base eingesetzt. Nach Zugabe von 4-Methylbenzolsulfonsäurechlorid (4-Toluolsulfonsäurechlorid, Ts-Cl) wurde das Reaktionsgemisch bei 0 °C für 3 h gerührt. Da nach wässriger Auf-

arbeitung kein Umsatz beobachtet werden konnte, wurde die Reaktion in wasserfreiem Dimethylformamid durchgeführt und als Base Natriumhydrid eingesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung konnte das Sulfonat **94** mit einer Ausbeute von 91 % isoliert werden.

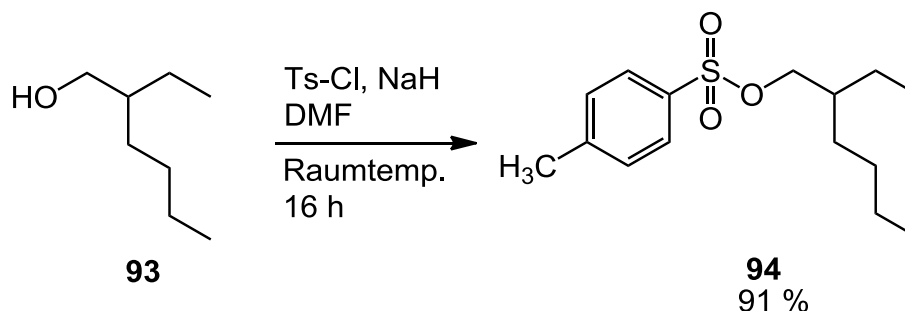


Abb. 6.36: Synthese des (2-Ethylhexyl)-(4-methylbenzolsulfonat)s (**94**) mittels Tosylierung.

Die Synthese des (2-Ethylhexyl)trifluormethansulfonats (**95**) wurde mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Tf_2O), Kaliumcarbonat und 2-Ethylhexanol (**93**) in wasserfreiem Dichlormethan bei Raumtemperatur durchgeführt. Nachdem das Reaktionsgemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt wurde, konnte das Trifluormethansulfonat **95** mit einer Ausbeute von 77 % erhalten werden.

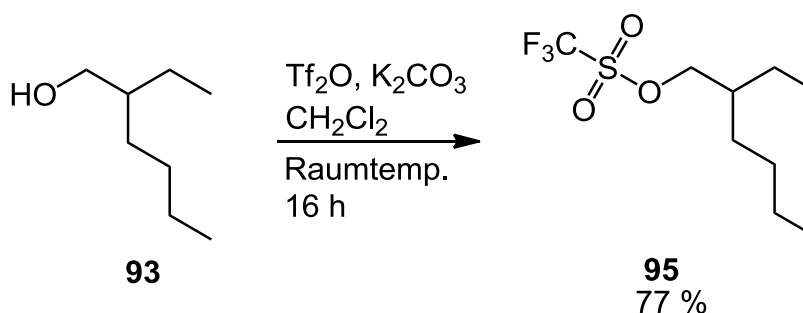


Abb. 6.37: Synthese des (2-Ethylhexyl)trifluormethansulfonats (**95**).

Da sich das Trifluormethansulfonat **95** schnell zersetzte, was an der Färbung von farblos zu dunkelbraun erkennbar war, konnte das Lösungsmittel nicht vollständig entfernt werden, weshalb die Ausbeute nur über das ^1H -NMR-Spektrum berechnet wurde. Durch die Instabilität des Produktes war es zudem nur möglich, das Produkt mittels NMR-Spektroskopie zu analysieren. Denn selbst in Lösung musste das Produkt bei etwa $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gelagert werden, da es sonst rasch zur Zersetzung kam.

Für die Williamson-Ethersynthese wurden das Acetoxychinolin **91**, (2-Ethylhexyl)-(4-methylbenzolsulfonats) (**94**) und Kaliumcarbonat in wasserfreiem Dimethylformamid bei 100 °C für 48 h umgesetzt. Hierbei konnte keine Umsetzung des Eduktes **91** beobachtet werden.

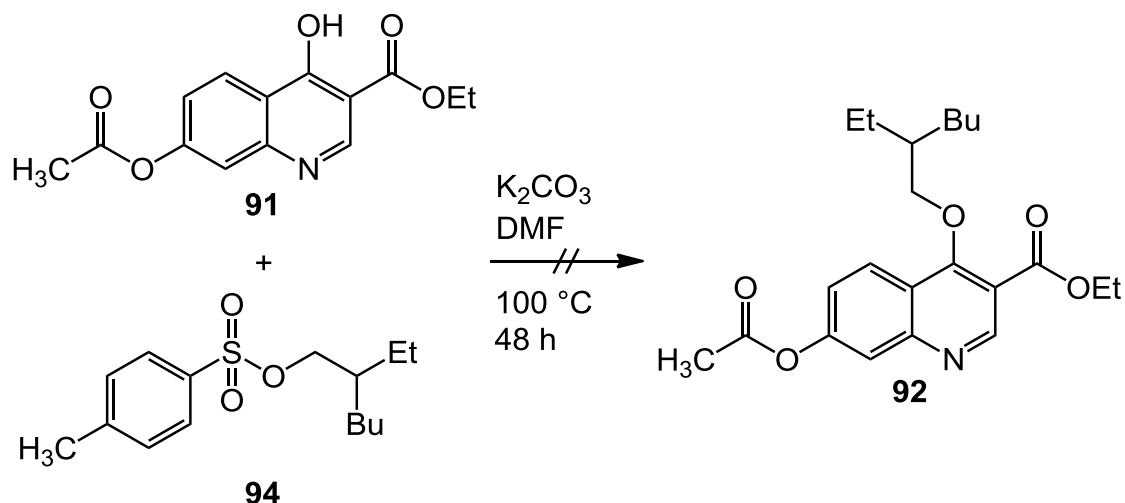


Abb. 6.38: Fehlgeschlagene Synthese des Ethyl-{7-acetoxy-4-[(2-ethylhexyl)oxy]chinolin-3-carboxylat}s (**92**) mittels Williamson-Ethersynthese mit (2-Ethylhexyl)-(4-methylbenzolsulfonat) (**94**).

Als nächstes wurde versucht, unter gleichen Bedingungen wie oben (2-Ethylhexyl)trifluormethansulfonat (**95**) mit dem Acetoxychinolin **91** zum 2-Ethylhexyloxychinolin **92** umzusetzen. Aber auch hier konnte keine Umsetzung beobachtet werden. Aus diesem Grund wurde als Base Natriumhydrid eingesetzt. Dies führte allerdings auch nicht zur Umsetzung des Acetoxychinolins **91**.

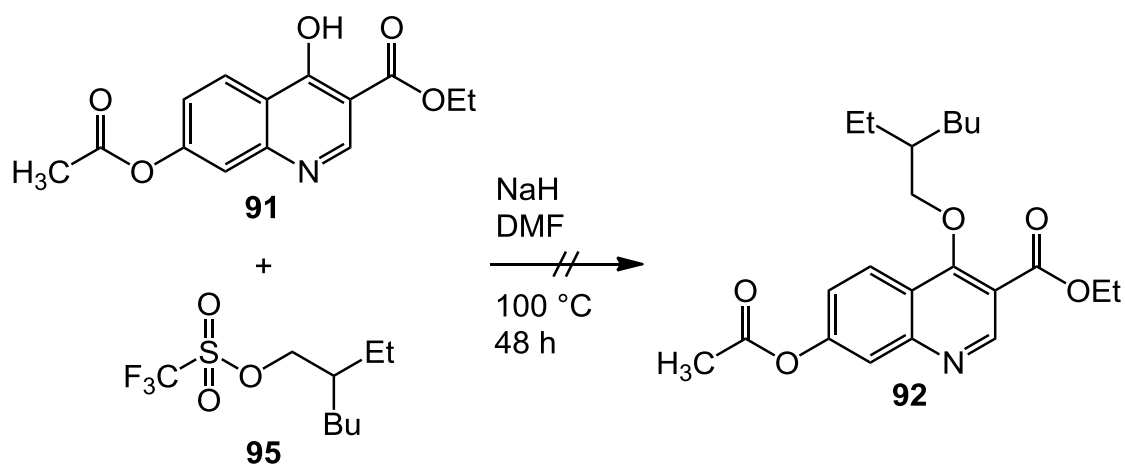


Abb. 6.39: Fehlgeschlagene Synthese des Ethyl-{7-acetoxy-4-[(2-ethylhexyl)oxy]chinolin-3-carboxylat}s (**92**) mittels Williamson-Ethersynthese mit (2-Ethylhexyl)trifluormethansulfonat (**95**).

Eine weitere Möglichkeit wäre es, die Hydroxy-Gruppe des Chinolins durch ein Chlor-Atom zu substituieren oder in ein Trifluormethansulfonat zu überführen, und durch eine Kreuzkupplung löslichkeitsfördernde Substituenten einzuführen. Dieser Syntheseweg wurde in dieser Arbeit aber nicht mehr untersucht.

6.2.3 Synthese 7-Methyl-substituierter Chinoline

In diesem Kapitel sollen die Synthesen 7-Methyl-substituierter Chinoline diskutiert werden. Obwohl Methyl-Gruppen in der Regel keine signifikante Acidität aufweisen, können Methyl-Gruppen trotzdem als Wasserstoffdonatoren dienen. Dies wird anhand des Betrachtens von 2-Nitrotoluol (**96**) deutlich. Belichtet man 2-Nitrotoluol (**96**) mit UV-Licht, führt dies zur Übertragung eines Protons auf die Nitro-Gruppe (Abb. 6.40), wodurch die Acidität erheblich steigt.^[96] Man spricht hier von einer Photosäure.

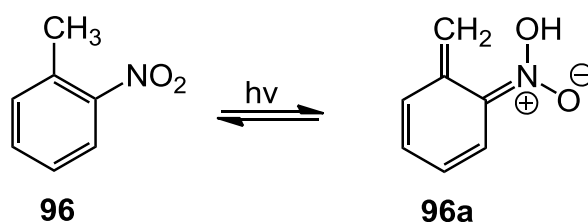


Abb. 6.40: Tautomerisierung des 2-Nitrotoluols (**96**) nach Belichten mit UV-Licht.

Das Verhalten von *ortho*-Nitrotoluolen könnte nun auch in Chinolinen als ES IPT-System nutzbar sein. Dazu sollten 7-Methyl-substituierte Chinoline mittels einer Synthese nach Gould-Jacobs hergestellt werden. Hierfür sollte analog zu den oben bereits diskutierten Synthesen zuerst aus 3-Methylanilin (**97**) das 3-Methyl-substituierte Enamindicarboxylat **98** erzeugt werden, welches nach einer Cyclisierung in das 7-Methylchinolin **99** überführt werden sollte. Durch anschließende Veretherung sollte das 4-(2-Ethylhexyl)oxychinolin **100** erhalten werden.

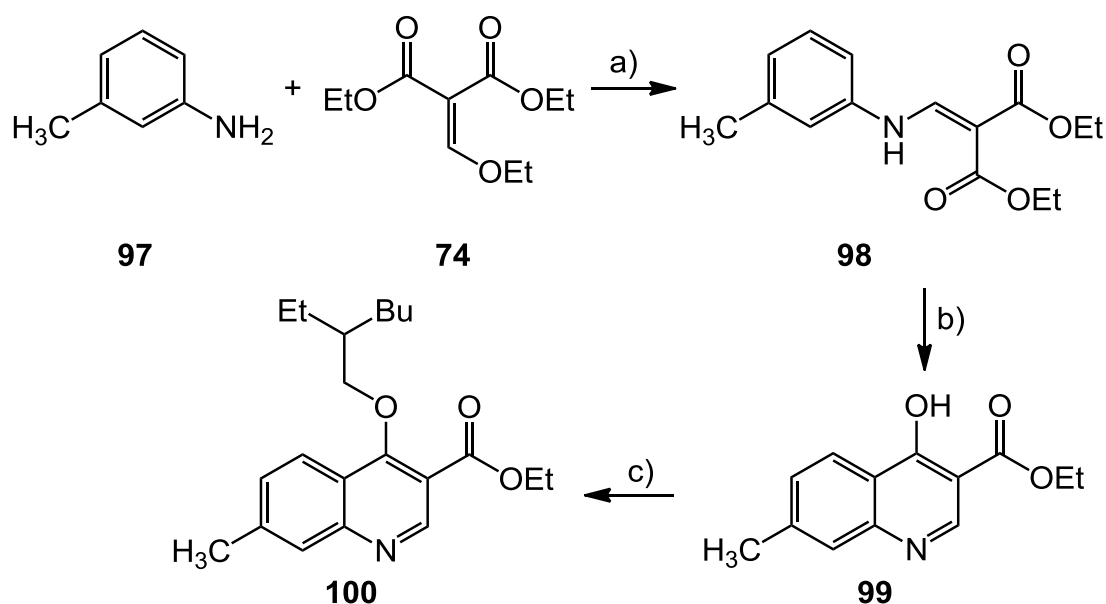


Abb. 6.41: Syntheseweg zum 2-Ethylhexyloxy-substituierten Methylchinolin **100**: a), b) Reaktion nach Gould-Jacobs, c) Ethersynthese.

Das 3-Methyl-substituierte Enamindicarboxylat **98** wurde in Ethanol aus 3-Methylanilin (**97**) und Diethylethoxymethylenmalonate (**74**) hergestellt. Dabei konnte das 3-Methyl-substituierte Enamindicarboxylat **98** mit einer Ausbeute von 76 % erhalten werden.

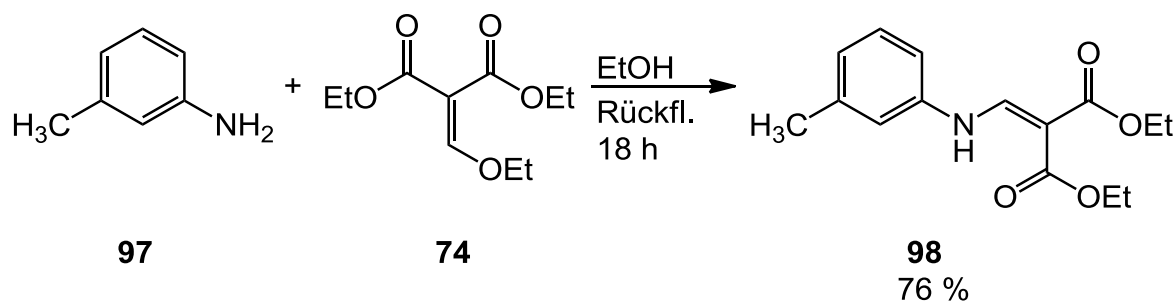


Abb. 6.42: Synthese des Diethyl-2-[(3-methylphenyl)amino]methylmalonats (**98**).

Durch anschließende Cyclisierung des 3-Methyl-substituierte Enamindicarboxylats **98** in siedendem Diphenylether konnte das 7-Methylchinolin **99** mit einer Ausbeute von 62 % erhalten werden.

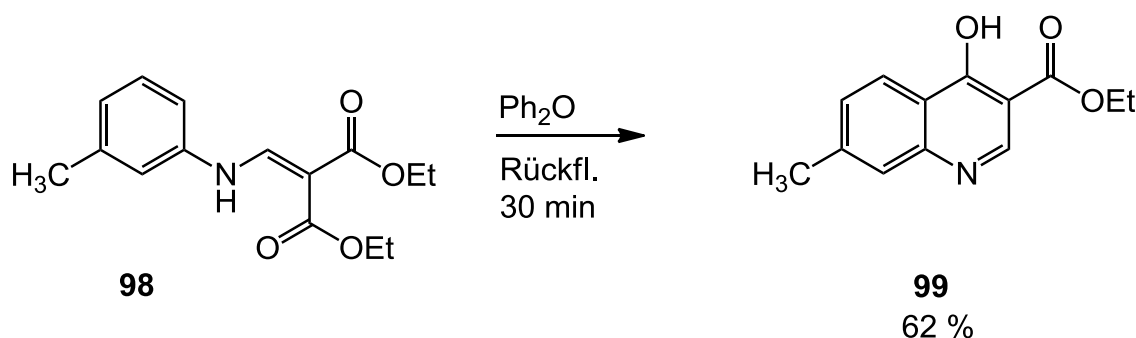


Abb. 6.43: Synthese des Ethyl-(4-hydroxy-7-methylchinolin-3-carboxylats) (**99**).

Die Veretherung zum 2-Ethylhexyloxychinolin **100** sollte hier wieder durch eine Mitsunobu-Reaktion durchgeführt werden, um die Synthese des *N*-alkylierten Produktes durch eine Williamson-Ethersynthese zu vermeiden (s. Kap. 6.2.1). Dazu wurde das 7-Methylchinolin **99** mit Triphenylphosphin und 2-Ethylhexanol in wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Bei 0 °C wurde langsam Azodicarbonsäure-diisopropylester hinzugegeben und anschließend für 120 h auf 50 °C erwärmt. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das (2-Ethylhexyl)oxychinolin **100** mit einer Ausbeute von 54 % erhalten werden. Allerdings konnte durch Betrachtung der NMR-Spektren und der Elementaranalyse festgestellt werden, dass das Produkt noch geringe Mengen 2-Ethylhexanol enthält.

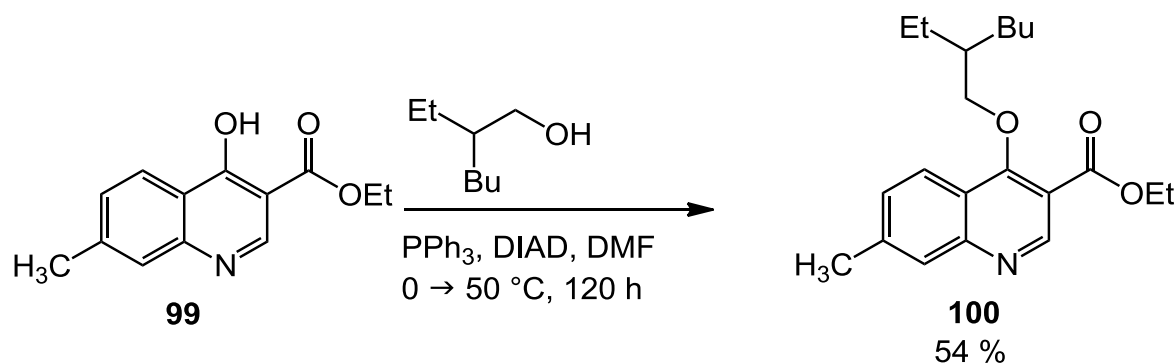


Abb. 6.44: Synthese des Ethyl-{4-[(2-ethylhexyl)oxy]-7-methylchinolin-3-carboxylat}s (**100**) mittels Mitsunobu-Reaktion.

Da versucht wurde, das Produkt **100** weiter aufzureinigen, wurden erhebliche Mengen Material verloren, weshalb die anschließende Nitrierung nicht mehr durchgeführt wurde.

6.3 Vorarbeiten mit Ethoxymethylenmalononitril

Werden statt Malonsäureestern, wie in Kap. 6.2 diskutiert, Malononitrile zu den entsprechenden Chinolinen cyclisiert, erhält man 4-Aminochinoline^[97]. Diese haben den Vorteil, dass sie zum einen leichter alkyliert werden können und auch eine doppelte Alkylierung möglich ist, was die Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln weiter erhöhen würde. Zum anderen ist es möglich, durch unterschiedliche Funktionalisierungen (z. Bsp.: Amin, Amid, Imid) der Amino-Gruppe die Elektronendichte des Aromaten leicht zu variieren, wodurch der Chinolin-Stickstoff in unterschiedlichen Basizitäten vorliegen würde, was zu unterschiedlichen ES IPT-Fähigkeiten führen könnte.

6.3.1 Synthese der Enaminbis(carbonitrile)

In diesem Kapitel werden Synthesen der Enaminbis(carbonitrile) diskutiert. Hierzu wurden 3-Methoxyanilin (**18**), 3-Hydroxyanilin (**82**) und 3-Methylanilin (**97**) mit Ethoxymethylenmalononitril (**101**) umgesetzt. Alle drei Reaktionen wurden für 24 h in

siedendem Ethanol durchgeführt. Dabei konnten das 3-Methoxy-substituierte Enaminbis(carbonitril) **102** mit einer Ausbeute von 52 %, das 3-Hydroxy-substituierte Enaminbis(carbonitril) **103** mit einer Ausbeute von 42 % und das 3-Methyl-substituierte Enaminbis(carbonitril) **104** mit einer Ausbeute von 56 % erhalten werden.

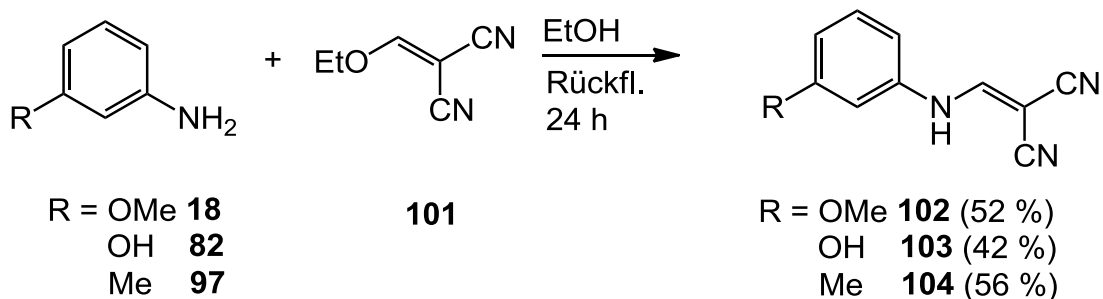


Abb. 6.45: Synthese der Enaminbis(carbonitrile) **102-104**.

Das 3-Methoxy-substituierte Enaminbis(carbonitril) **102** und das 3-Methyl-substituierte Enaminbis(carbonitril) **104** wurden bereits in der Literatur beschrieben^[98], allerdings wurden dort nur die Schmelzpunkte bestimmt, weshalb in dieser Arbeit eine vollständige Charakterisierung durchgeführt wurde. Die NMR-Spektren wurden in Kap. 11.1 beigelegt.

6.3.2 Cyclisierung der Enaminbis(carbonitrile)

Zur Cyclisierung der Enaminbis(carbonitrile) **102-104** zu den entsprechenden 4-Aminochinolinen **105-107** wurden die Enaminbis(carbonitrile) **102-104** für eine Stunde in siedendem Diphenylether erhitzt. Allerdings wurde bei keinem Enaminbis(carbonitril) eine Umsetzung beobachtet.

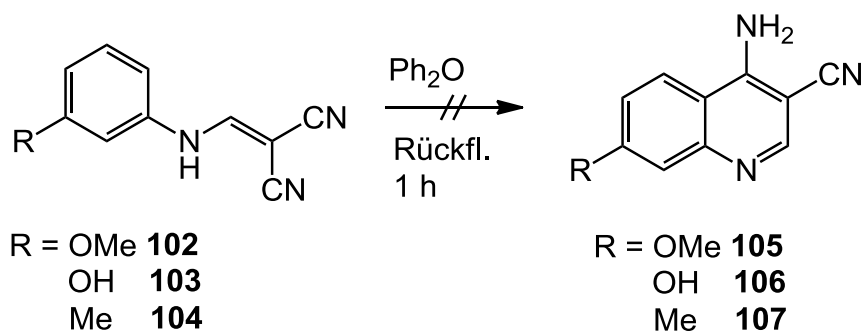


Abb. 6.46: Fehlgeschlagene Cyclisierung der Enaminbis(carbonitrile) **102-104** zu den 4-Aminochinolinen **105-106**.

Da die Cyclisierung fehlschlug, wurde wie bereits in der Literatur^[97] beschrieben, dem Reaktionsgemisch Aluminiumchlorid als Katalysator zugefügt. Da Aluminiumchlorid aber eine starke Lewis-Säure ist und mit dem Diphenylether reagieren kann, wurde als Lösungsmittel 1,3-Dichlorbenzol (MDCB) verwendet. Aber auch auf diesem Weg konnten die Enaminbis(carbonitrile) nicht umgesetzt werden. Deshalb wurde statt des Aluminiumchlorids Bortrifluorid verwendet, was aber auch zu keiner Umsetzung führte.

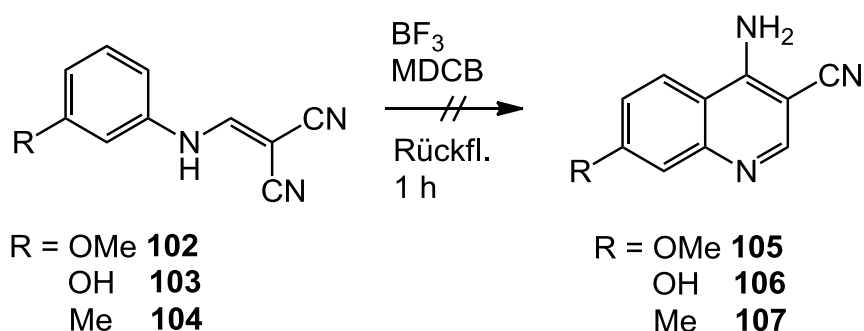


Abb. 6.47: Fehlgeschlagene Cyclisierung der Enaminbis(carbonitrile) **102-104** zu den 4-Aminochinolinen **105-106** mit Bortrifluorid als Katalysator.

6.4 Fazit

In diesem Kapitel wurden 2-Ethylhexyl-funktionalisierte Chinoline synthetisiert. Der Syntheseweg über funktionalisierte 1,3-Diaminobenzole führte nicht zum Erfolg. Aus diesem Grund wurden 4-Hydroxychinoline mittels Reaktionen nach Gould-Jacobs

synthetisiert. Dabei konnten die 7-Nitro-, 7-Methoxy-, 7-Acetoxy und 7-Methyl-4-hydroxychinoline **77**, **89**, **91** und **99** erfolgreich synthetisiert werden. Außerdem konnten die 7-Nitro-, 7-Acetoxy und 7-Methyl-4-hydroxychinoline **76**, **91** und **99** erfolgreich in die entsprechenden 4-(2-Ethylhexyl)oxychinoline **77**, **92** und **100** überführt werden. Abschließend wurde noch versucht 4-Aminochinoline zu synthetisieren. Dazu konnten erfolgreich die Enaminbis(carbonitrile) **102-104** synthetisiert werden. Eine abschließende Cyclisierung der dieser Carbonitrile **102-104** gelang allerdings noch nicht.

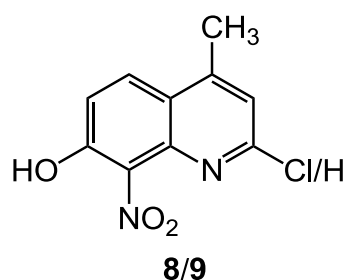
Im folgenden Kapitel werden nun erste spektroskopische Untersuchungen an synthetisierten ESIPT-Systemen diskutiert.

7. Spektroskopische Untersuchungen

In diesem Kapitel sollen die Ergebnisse der spektroskopischen Untersuchungen der Chinoline, welche einen Wasserstoffdonor in Position 7 und einen Wasserstoffakzeptor in Position 8 enthalten, diskutiert werden. Dabei liefern die ^1H -NMR-Spektroskopie und die IR-Spektroskopie Ergebnisse über vorhandene intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen der Moleküle im Grundzustand. Vorhandene Wasserstoffbrückenbindungen erhöhen durch die Präorganisation der funktionellen Gruppen die Wahrscheinlichkeit eines Proton-Transfers nach Belichtung (ESIPT). Außerdem wurde von allen Molekülen ein UV/Vis-Spektrum aufgenommen, welche in Kap. 11.2 abgebildet sind. Zusätzlich wurden von vier Molekülen im Institut für Physikalische Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel von SEBASTIAN SCHATZ Experimente mittels Femtosekundspektroskopie (femtosekunden-zeitaufgelöste elektronische Absorptionsspektroskopie, s. Kap. 1.4) durchgeführt. Bei der Femtosekundspektroskopie wird die Differenz der Absorption zwischen dem Molekül im Grundzustand und dem Molekül im angeregten Zustand (hier nach Belichtung mit $\lambda = 325 \text{ nm}$) in Abhängigkeit zur Zeit aufgenommen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der unterschiedlichen Messungen diskutiert.

7.1 7-Hydroxy-8-nitrochinoline

Betrachtet man die IR-Spektren der 7-Hydroxy-8-nitrochinoline **8** und **9**, wird ersichtlich, dass die Lage der O-H-Valenzschwingungen beim 2-Chlor-7-hydroxy-4-methyl-8-nitrochinolin (**8**) bei 3102 cm^{-1} und beim 7-Hydroxy-4-methyl-8-nitrochinolin (**9**) bei 3148 cm^{-1} liegt. Diese Werte liegen deutlich unter den $3650\text{-}3590 \text{ cm}^{-1}$ für



freie Hydroxy-Gruppen, welche in der Literatur^[11] angegeben werden. Dies deutet auf das Vorhandensein einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung, welche zur Präorganisation der ESIPT-Funktion wichtig ist, zwischen Hydroxy- und Nitro-Gruppe hin. Über die ^1H -NMR-Spektroskopie lassen sich keine Aussagen bezüglich des

Vorhandenseins einer Wasserstoffbrücke treffen, da die Hydroxy-Gruppen nur detektierbar sind, wenn deuteriertes Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel eingesetzt wird. Da Dimethylsulfoxid aber selber ein starker Wasserstoffakzeptor ist, sind die chemischen Verschiebungen der Hydroxy-Gruppen bezüglich des Vorhandenseins einer Wasserstoffbrücke nicht aussagekräftig.

Bei Aufnahme eines ^1H -NMR-Spektrum von 7-Hydroxy-4-methyl-8-nitrochinolin (**9**) in deuteriertem Acetonitril fiel auf, dass für die aromatischen Protonen (bis auf H-3) sehr breite Signale detektiert wurden. Aus diesem Grund wurden weitere Spektren von 7-Hydroxy-4-methyl-8-nitrochinolin (**9**) in deuteriertem Methanol, Chloroform und Dimethylsulfoxid aufgenommen. Das Phänomen der breiten Signale konnte aber nur in Acetonitril beobachtet werden (Abb. 7.1).

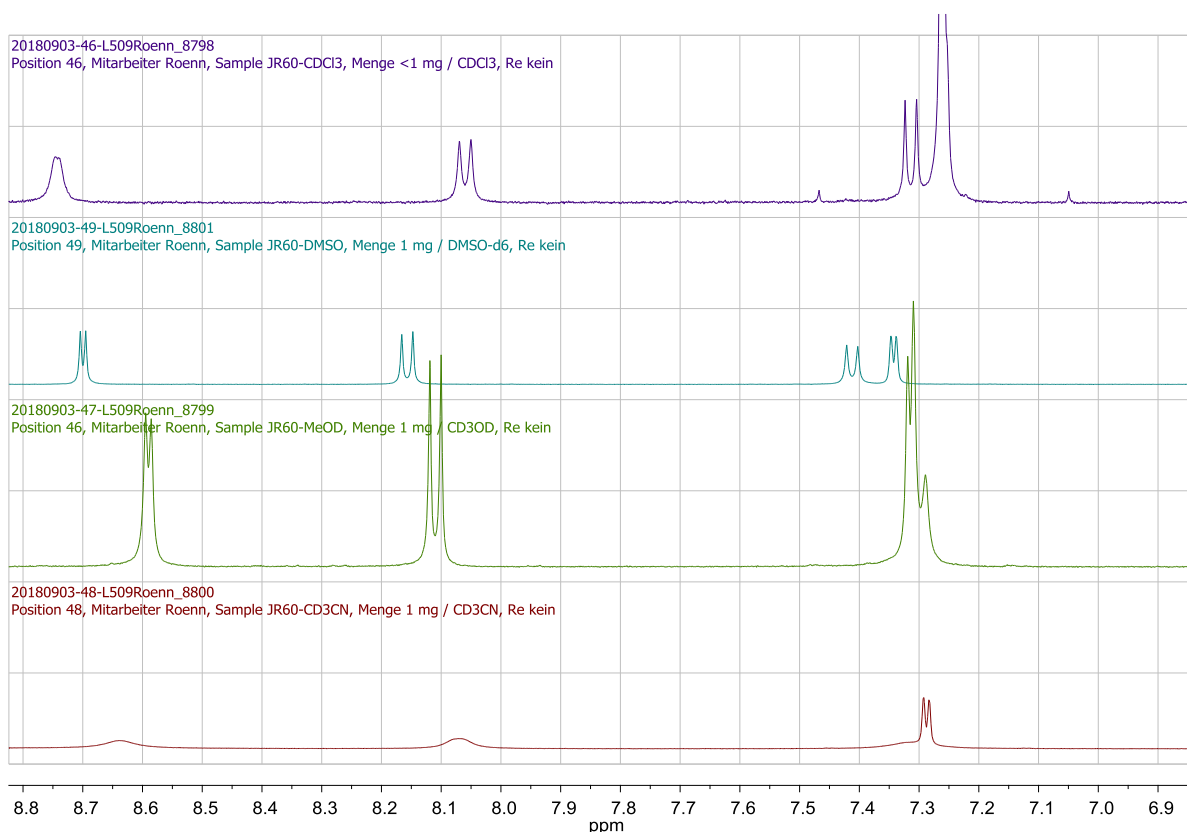


Abb. 7.1: Ausschnitt aus den ^1H -NMR-Spektren von 7-Hydroxy-4-methyl-8-nitrochinolin (**9**) in Chloroform, Dimethylsulfoxid, Methanol und Acetonitril (von oben nach unten).

Die Ursache für die breiten Signale könnte möglicherweise sein, dass die beiden Tautomere (**9**, **9a**) (Abb. 7.2) in Acetonitril im Gleichgewicht zueinander vorliegen und die Tautomerisierung auf der NMR-Zeitskala stattfindet.

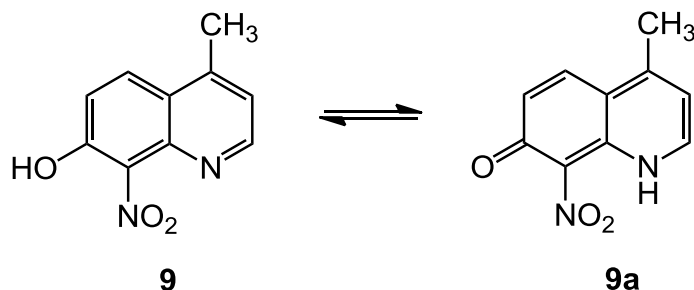


Abb. 7.2: 7-Hydroxy-4-methyl-8-nitrochinolin (**9**) und das mögliche Tautomer **9a**.

Eine andere Möglichkeit ist, dass es zu Protonierungs-/Deprotonierungs-Reaktionen zwischen dem Chinolin **9** und dem Lösungsmittel bzw. Wasser kommt. Um genauere Informationen zu erhalten, wurden Tieftemperatur- ^1H -NMR-Spektren aufgenommen, da durch tiefe Temperaturen chemische Reaktionen verlangsamt werden und so möglicherweise unterschiedliche Spezies identifiziert werden können (Abb. 7.3).

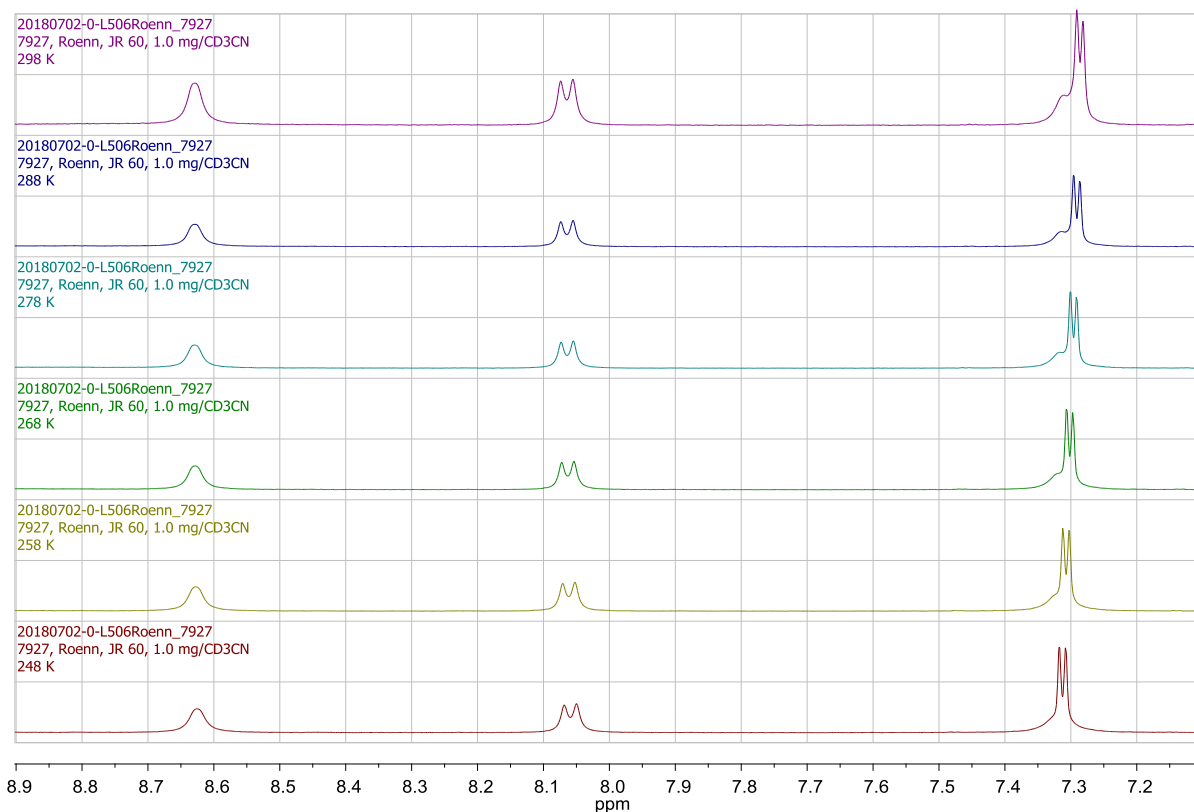


Abb. 7.3: Ausschnitt aus den ¹H-NMR-Spektren von 7-Hydroxy-4-methyl-8-nitrochinolin (**9**) in Acetonitril bei 298 K – 248 K (von oben nach unten).

Auffallend ist hier, dass bereits bei der Standardmesstemperatur (298 K) bei $\delta \approx 8.05$ ppm (H-6) ein Dublett statt eines breiten Singulettts wie bei der vorherigen Messung sichtbar ist. Dies ist womöglich auf die unterschiedlichen Wasserkonzentrationen im Lösungsmittel zurückzuführen. Vergleicht man die Messungen bei den unterschiedlichen Temperaturen miteinander, ist leicht zu erkennen, dass keine signifikanten Änderungen beobachtbar sind. Es kann also anhand dieser Messungen nicht abschließend geklärt werden, wodurch die breiten Signale entstehen.

Abschließend wurden die 7-Hydroxy-8-nitrochinoline **8** und **9** mittels Femtosekundenspektroskopie am Institut für Physikalische Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel von SEBASTIAN SCHATZ untersucht. Allerdings ergaben die Messergebnisse keinerlei Aufschlüsse über die angeregten Zustände, weshalb auf die erhaltenen Ergebnisse hier nicht weiter eingegangen werden soll.

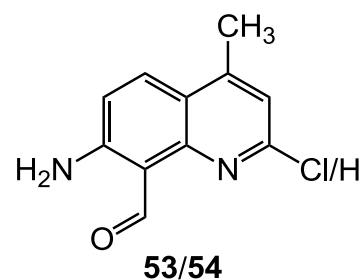
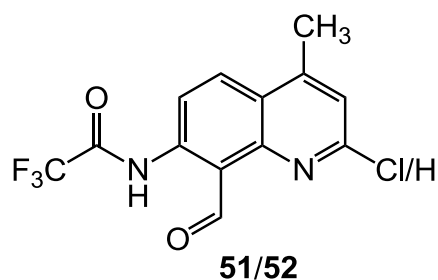
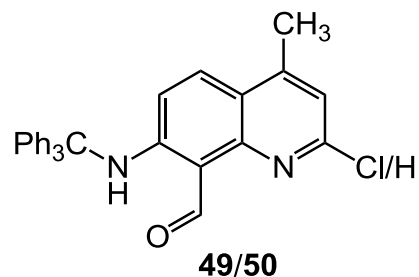
7.2 Amino- und Amidocarbaldehyde

Die Amino- und Amidocarbaldehyde **49**, **50**, **51**, **52**, **53** und **54** wurden bisher noch nicht mittels Femtosekundenspektroskopie untersucht. Allerdings lassen sich mittels IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie Aussagen über die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen im Grundzustand treffen.

Betrachtet man das IR-Spektrum von 2-Chlor-4-methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin-8-carbaldehyd (**49**), ist leicht ersichtlich, dass sich die Valenzschwingung der N-H-Bindung im Vergleich zum 8-Brom-2-chlor-4-methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin (**47**) um etwa 300 cm^{-1} zu geringeren Wellenzahlen verschiebt. Dies ist ein deutlicher Hinweis auf eine vorhandene Wasserstoffbrückenbindung. Die N-H-Valenzschwingung des 4-Methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin-8-carbaldehyds (**50**) konnte nicht eindeutig beobachtet werden, weshalb ein

Vergleich hier nicht möglich ist. Die Valenzschwingung der Aldehyd-Gruppe liegt bei 2-Chlor-4-methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin-8-carbaldehyd (**49**) bei 1633 cm^{-1} und die des 4-Methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin-8-carbaldehyds (**50**) liegt bei 1629 cm^{-1} . Sie liegen somit deutlich unterhalb des zu erwartenden Wertes für aromatische Aldehyd-Gruppen ($1715 - 1695\text{ cm}^{-1}$)^[11], was ebenfalls ein deutliches Indiz für das Vorhandensein von Wasserstoffbrückenbindungen ist. Auch in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (in CDCl_3) sind die Protonen der Amino-Gruppen im Vergleich zur Bromverbindung **47** deutlich tieffeldverschoben ($\Delta\delta \approx 5\text{ ppm}$). Auch das ist ein deutlicher Hinweis auf eine Wasserstoffbrücke, welche die Wahrscheinlichkeit eines Protonentransfers deutlich erhöht.

Bei Betrachtung der IR-Spektren von *N*-(2-Chlor-8-formyl-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (**51**) und *N*-(8-Formyl-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracet-



amid (**52**) werden wieder die geringen Wellenzahlen der Valenzschwingungen der Aldehyd-Gruppe sichtbar (1658 cm^{-1} , 1651 cm^{-1}). Ein weiterer Hinweis auf intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen sind die stark tieffeldverschobenen Protonen der Amido-Gruppe (13.31 ppm , 13.36 ppm) in deuteriertem Chloroform. Diese Werte lassen sich allerdings nur mit Trifluoracetamiden vergleichen, welche aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit in Chloroform in Dimethylsulfoxid gemessen wurden. Aber auch in dem starken Wasserstoffakzeptor Dimethylsulfoxid liegt die höchste chemische Verschiebung (*N*-(8-Cyano-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (**63**)) eines Protons der Amido-Gruppe bei $\delta = 12.16\text{ ppm}$ und damit immer noch deutlich unterhalb der Formyltrifluoracetamide **51** und **52** liegt, welche in deuteriertem Chloroform gemessen wurden.

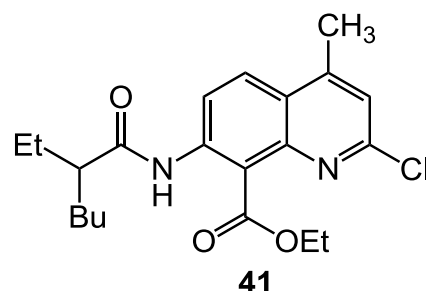
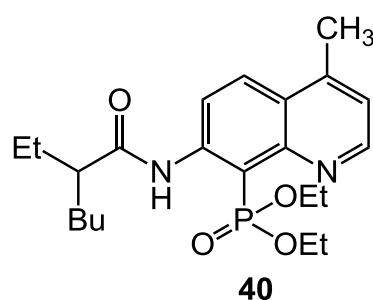
Auch beim 7-Amino-2-chlor-4-methylchinolin-8-carbaldehyd (**53**) und beim 7-Amino-4-methylchinolin-8-carbaldehyd (**54**) lassen sich mittels IR-Spektroskopie und ^1H -NMR-Spektroskopie Indizien auf Wasserstoffbrückenbindungen finden. In den IR-Spektren ist die Lage der C=O-Valenzschwingungen bei 1648 cm^{-1} bzw. bei 1645 cm^{-1} und liegt damit wieder unter der zu erwartenden Wellenzahl für aromatische Aldehyd-Gruppen ($1715 - 1695\text{ cm}^{-1}$)^[11]. Auch über das ^1H -NMR-Spektrum lässt sich eine Aussage über vorhandene intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen treffen, obwohl die Messungen in deuteriertem Dimethylsulfoxid durchgeführt wurden. Betrachtet man die ^1H -NMR-Spektren der Aminocarbaldehyde **53** und **54**, erkennt man, dass für die Protonen der Amino-Gruppen jeweils zwei unterschiedliche Signale detektiert wurden. Diese beiden Signale legen die Vermutung nahe, dass ein Proton einer Amino-Gruppe mit der Aldehyd-Gruppe eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung eingeht, wodurch sich die Protonen einer Amino-Gruppe chemisch voneinander unterscheiden und somit unterschiedliche chemische Verschiebungen aufweisen. Außerdem kann gezeigt werden, dass die Lebensdauer der Wasserstoffbrückenbindung mindestens der NMR-Zeitskala entspricht. Das breite Signal deutet allerdings darauf hin, dass das Wasserstoffatom in dieser Wasserstoffbrückenbindung nicht so fest gebunden ist, wie es bei den anderen Verbindungen der Fall ist. Dies lässt sich aus der Schärfe der Signale folgern. Die chemischen Verschiebungen der Protonen der Amino-Gruppe sind hier nicht

aussagekräftig, da die Messungen in dem starken Wasserstoffakzeptor Dimethylsulfoxid durchgeführt wurden.

7.3 Amidophosphonat und Amidocarboxylat

Das Amidophosphonat **40** und das Amidocarboxylat **41** wurden bereits mittels Femtosekundenspektroskopie untersucht. Außerdem lassen sich mittels ^1H -NMR-Spektroskopie Rückschlüsse auf vorhandene Wasserstoffbrückenbindungen ziehen.

Anhand der IR-Spektren von Diethyl-[7-(2-ethylhexanoylamido)-4-methylchinolin-8-yl]phosphonat (**40**) und Ethyl-[2-chlor-7-(2-ethylhexanoylamido)-4-methylchinolin-8-carboxylat] (**41**) lassen sich keine Rückschlüsse auf vorhandene Wasserstoffbrückenbindungen ziehen, da die Valenzschwingungen der Wasserstoffdonatoren bzw. Wasserstoffakzeptoren keine signifikante Frequenzverschiebung aufweisen. Allerdings wird im ^1H -NMR-Spektrum des Amidophosphonats **40** sichtbar, dass das Proton der Amido-Gruppe bei $\delta = 12.40$ ppm (in CDCl_3) liegt, was im Vergleich zum *N*-(8-Brom-4-methylchinolin-7-yl)-2-ethylhexanoylamid



(**38**) (*NH*: $\delta = 8.13$ ppm in CDCl_3) eine erhebliche Tieffeldverschiebung bedeutet. Diese starke Tieffeldverschiebung ist ein deutliches Indiz für eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung. Auch beim Amidocarboxylat **41** liegt das Proton der Amido-Gruppe mit $\delta = 9.14$ ppm (in CDCl_3) im Vergleich zu *N*-(8-Brom-2-chlor-4-methylchinolin-7-yl)-2-ethylhexanoylamid (**37**) (*NH*: $\delta = 8.12$ ppm in CDCl_3) leicht tieffeldverschoben vor, was ebenfalls ein Hinweis für eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung ist.

Um Informationen über die angeregten Zustände der beiden Verbindungen zu erhalten, wurden auch vom Amidophosphonat **40** und vom Amidocarboxylat **41** im

Institut für Physikalische Chemie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel von SEBASTIAN SCHATZ Experimente mittels Femtosekundenspektroskopie durchgeführt. Die Ergebnisse hierzu werden in den folgenden Zeilen diskutiert.

In Abb. 7.4 ist das transiente UV/Vis-Absorptionsspektrum des Amidophosphonats **40** abgebildet. Bei dieser Art Messung werden die Differenzen der Absorption zwischen der Verbindung im Grundzustand und im angeregten Zustand (durch Farbcode dargestellt) in Abhängigkeit zur Zeit dargestellt. Betrachtet man dieses Spektrum, lässt sich erkennen, dass nach der Belichtung ein angeregter Zustand entsteht, welcher sein Absorptionsmaximum zwischen 350 und 400 nm hat, aber auch ein schwacher Absorptionszuwachs zwischen 650 und 700 nm ist hier erkennbar. Dieser Zustand hat eine Lebensdauer von etwa 100 ps. Nach etwa 100 ps entsteht ein weiterer angeregter Zustand, welcher sein Absorptionsmaximum bei etwa 500 nm hat. Aufgrund der zeitlichen Abfolge der entstehenden Absorptionsmaxima ist davon auszugehen, dass der zeitlich erste angeregte Zustand nach etwa 100 ps in den zeitlich zweiten angeregten Zustand übergeht.

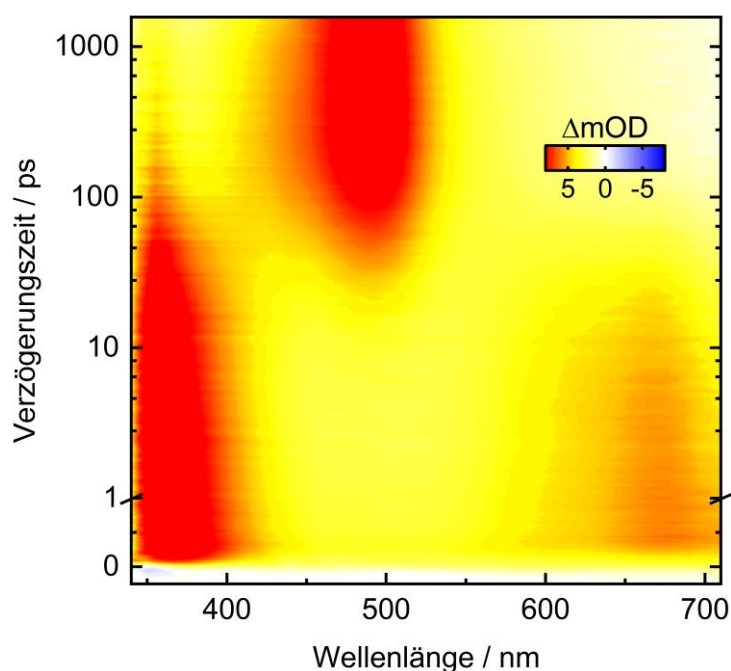


Abb. 7.4: Transientes UV/Vis-Absorptionsspektrum von Diethyl-[7-(2-ethylhexanoylamido)-4-methylchinolin-8-yl]phosphonat (**40**) mit einer Anregungswellenlänge von 325 nm.

Auch vom Amidocarboxylat **41** wurde ein transientes UV/Vis-Spektrum aufgenommen (Abb. 7.5). Auch hier lässt sich erkennen, dass nach Belichten mit $\lambda = 325$ nm ein angeregter Zustand mit einem Absorptionsmaximum bei 350 – 400 nm entsteht, aber auch ein schwacher Absorptionszuwachs zwischen 650 und 700 nm wird sichtbar. Dieser hat etwa eine Lebensdauer von etwa 1000 ps. Nach etwa 1000 ps entsteht ein weiterer angeregter Zustand mit einem Absorptionsmaximum bei etwas über 500 nm. Auch hier ist aufgrund der zeitlichen Abfolge davon auszugehen, dass der zeitlich erste angeregte Zustand in den zweiten angeregten Zustand übergeht.

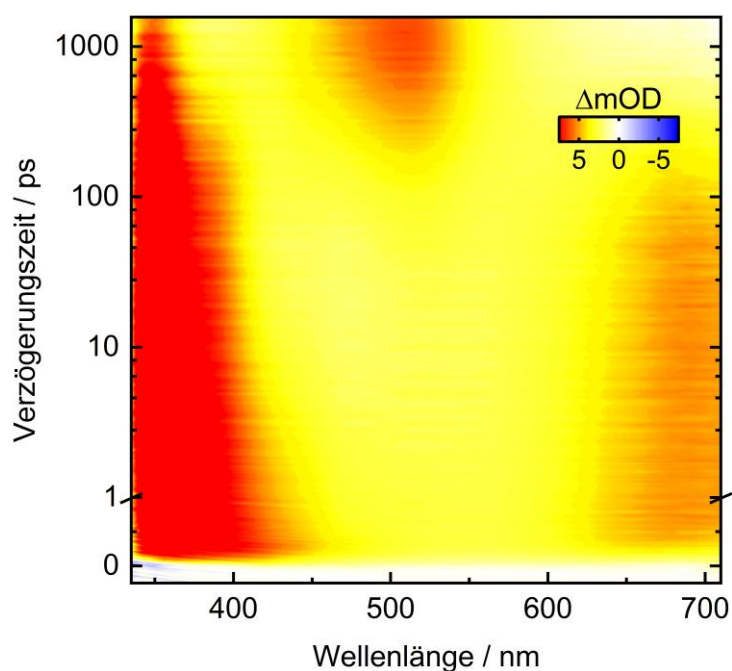


Abb. 7.5: Transientes UV/Vis-Absorptionsspektrum von Ethyl-[2-chlor-7-(2-ethylhexanoylamido)-4-methylchinolin-8-carboxylat] (**41**) mit einer Anregungswellenlänge von 325 nm.

Anhand dieser Spektren lassen sich noch keine Aussagen über die jeweiligen Strukturen der angeregten Zustände treffen. Vergleicht man allerdings diese Spektren mit den Spektren (gemessen von SEBASTIAN SCHATZ) vom 7-Hydroxychinolin-8-carbaldehyd (HQC) (Abb. 7.6), für welches bereits Rechnungen durchgeführt wurden, welche darauf hindeuten, dass ein Proton-Transfer stattfindet,^[35] lassen sich deutliche Gemeinsamkeiten entdecken. Auch beim HQC lässt sich erkennen, dass nach dem Belichten ein angeregter Zustand entsteht,

welcher dem zeitlichen Ablauf nach zu urteilen, nach etwa 10 ps in einen weiteren angeregten Zustand übergeht.

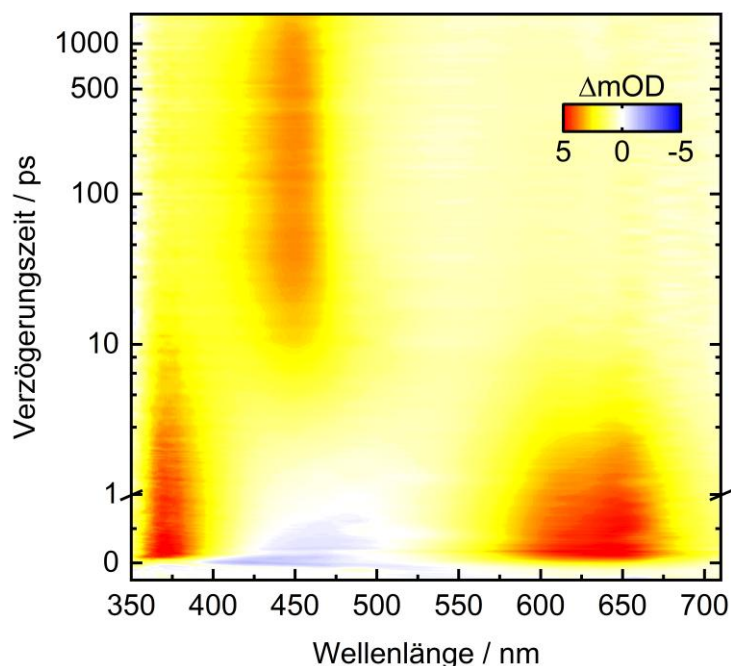


Abb. 7.6: Transientes UV/Vis-Absorptionsspektrum von 7-Hydroxychinolin-8-carbaldehyd mit einer Anregungswellenlänge von 325 nm.

Der Unterschied hier liegt in der deutlich kürzeren Lebensdauer des zeitlich ersten angeregten Zustandes und außerdem ist ein deutlich stärkerer Absorptionsszuwachs des zeitlich ersten angeregten Zustandes bei 600 – 650 nm zu erkennen. Um allerdings genaue Aussagen über die Strukturen des Amidophosphonats **40** und Amidocarboxylats **41** im angeregten Zustand zu treffen, ist es nötig, diese mit transienter IR-Spektroskopie zu untersuchen. Bei transienten IR-Spektren ist es möglich, durch hinzukommende bzw. verschwindende Molekül-Schwingungen funktionelle Gruppen zu identifizieren und so Aussagen über die Struktur im angeregten Zustand zu treffen.

8. Zusammenfassung und weiterführende Arbeiten

8.1 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Synthese ESIPT-switch-fähiger Chinoline. Dazu wurden in Position 7 unterschiedliche Wasserstoffdonatoren eingeführt. Dabei wurde der Fokus auf N-H- und O-H-substituierte Chinoline gelegt. In Position 8 hingegen wurden unterschiedliche Wasserstoffakzeptoren eingeführt. Diese Verbindungen konnten mittels elektrophiler Aromatensubstitution, Lithiierung sowie Kreuzkupplung synthetisiert werden. Anschließend wurden die erhaltenen Verbindungen mittels IR- und/oder ^1H -NMR-Spektroskopie auf vorhandene intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen untersucht. Durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen sollte die Wahrscheinlichkeit eines Protonentransfers nach Belichtung erhöht sein, da so die funktionellen Gruppen präorganisiert sind. Von einigen Verbindungen wurden im Institut für Physikalische Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel von SEBASTIAN SCHATZ Untersuchungen mittels Femtosekundenspektroskopie durchgeführt.

Da aus der eigenen Master-Arbeit^[73] bereits bekannt war, dass die synthetisierten Chinoline häufig geringe Löslichkeiten in unpolaren Lösungsmitteln haben, wurden außerdem Chinoline nach Gould-Jacobs synthetisiert, welche in Position 4 mit einer Hydroxy-Gruppe funktionalisiert sind und so durch Etherbildung löslichkeitsfördernde Gruppen eingeführt werden konnten.

7-Hydroxychinoline

Da sich bereits in der eigenen Master-Arbeit^[73] die Synthese von 7-Hydroxychinolin-8-carbaldehyden mittels Reimer-Tiemann-Reaktion als schwer reproduzierbar erwies, wurde versucht, die Carbaldehyde mittels Lithiierung und anschließender Formylierung zu erhalten. Dazu wurden unterschiedlich geschützte 7-Hydroxychinolin-8-ylbromide synthetisiert (Abb. 8.1). Allerdings konnten aufgrund immer wieder auftretender Nebenreaktionen keine Carbaldehyde erhalten werden.

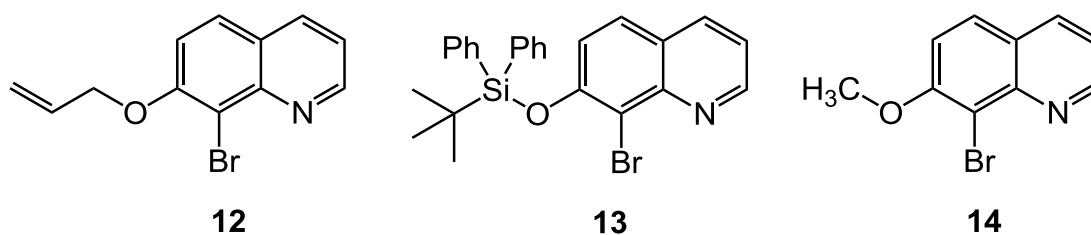


Abb. 8.1: Geschützte 7-Hydroxychinolin-8-ylbromide.

Die Einführung der Aldehyd-Gruppe wurde auf gleiche Weise auch bei 4-Methylsubstituierten Chinolinen (Abb. 8.2) versucht. Allerdings konnten auch so keine Carbaldehyde erhalten werden.

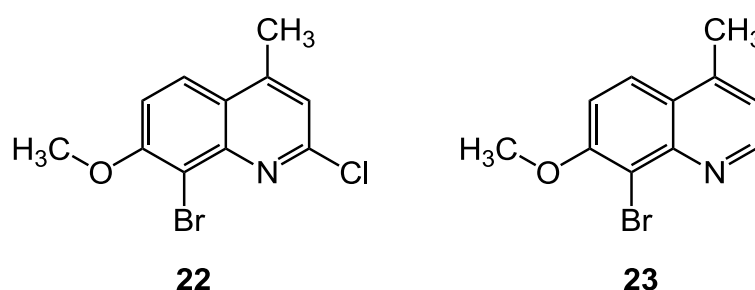


Abb. 8.2: 4-Methylsubstituierte 7-Methoxychinolin-8-ylbromide.

Durch 5- bzw. 6-stufige Syntheserouten konnten hingegen die 7-Hydroxy-8-nitrochinoline **8** und **9** erhalten werden. Durch eine klassische Nitrierung mit Schwefelsäure und Salpetersäure konnten die Nitro-Gruppen bei den entsprechenden Hydroxychinolinen eingeführt werden.

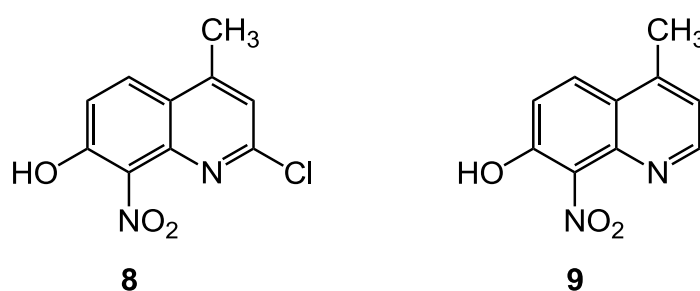


Abb. 8.3: 7-Hydroxy-8-nitrochinoline **8** und **9**.

Bei den Nitrochinolinen **8** und **9** konnten mittels IR-Spektroskopie Hinweise auf intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen gefunden werden. Zusätzlich wurden

diese Verbindungen mittels Femtosekundenspektroskopie untersucht, allerdings konnten die Messdaten nicht interpretiert werden.

7-Amino- und 7-Amidochinoline

Durch eine 5-stufige Syntheseroute und eine abschließenden Kreuzkupplung konnte das 7-(2-Ethylhexanoylamido)chinolin-8-ylphosphonat **40** erhalten werden (Abb. 8.4). Bei diesem konnte durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie Hinweise auf eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung gefunden werden. Außerdem wurde diese Verbindung in der Femtosekundenspektroskopie untersucht. Hier konnte beobachtet werden, dass die Verbindung nach Belichtung in einen angeregten Zustand übergeht, welcher nach etwa 100 ps in einen zweiten Zustand mündet. Bei diesen beiden Zuständen ist es möglich, dass es sich um die Tautomere handelt, welche durch den Protonentransfer entstehen.

Durch Lithiierung des entsprechenden Bromids und anschließender Umsetzung zum Carbonsäureester mit Diethylcarbonat konnte das 7-(2-Ethylhexanoylamido)chinolin-8-ylcarboxylat **41** erhalten werden (Abb. 8.4). Auch hier ließen sich durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie Indizien auf eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung finden. Bei Untersuchungen mittels Femtosekundenspektroskopie konnte ebenfalls beobachtet werden, dass die Verbindung nach Belichtung in einen angeregten Zustand übergeht, welcher nach etwa 1000 ps in einen zweiten Zustand mündet. Auch hier ist es möglich, dass es sich um die Tautomere handelt, welche durch den Protonentransfer entstehen.

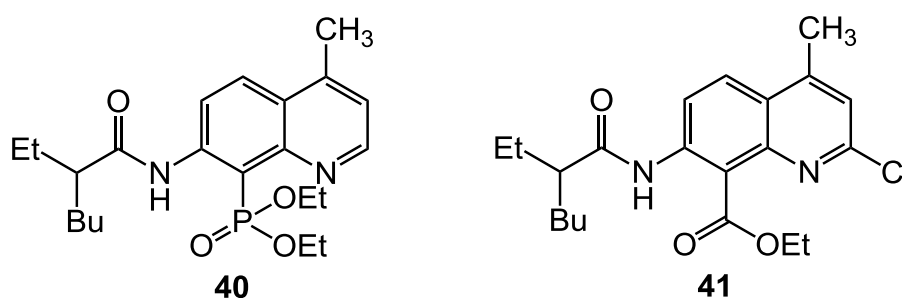


Abb. 8.4: Diethyl-[7-(2-ethylhexanoylamido)-4-methylchinolin-8-yl]phosphonat (**40**) und Ethyl-[2-chlor-7-(2-ethylhexanoylamido)-4-methylchinolin-8-carboxylat] (**41**).

Da bei der Lithiierung der entsprechenden Bromide und anschließenden Umsetzung mit elektrophilen Reagenzien häufig nicht die gewünschten Produkte entstanden, wurden die Amino-Gruppen mit einer Triphenylmethyl-Gruppe geschützt. Die entsprechenden Bromide konnten anschließend durch Lithiierung und anschließender Formylierung zu den entsprechenden Carbaldehyden **49** und **50** umgesetzt werden. Des Weiteren gelang es, die Triphenylmethyl-Schutzgruppe abzuspalten und in-situ in die entsprechenden Trifluoracetamide **51** und **52** umzusetzen. Außerdem konnten durch Entschützen auch die entsprechenden Aminocarbaldehyde **53** und **54** erhalten werden. Es konnten so sechs neue Carbaldehyde hergestellt werden (Abb. 8.5).

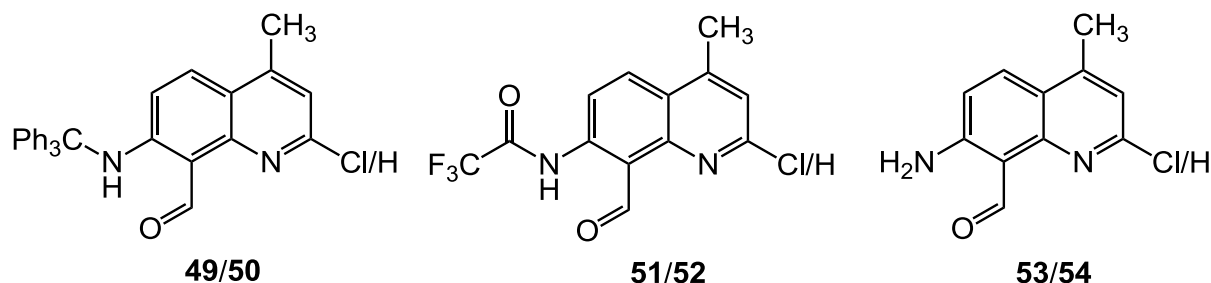


Abb. 8.5: *N*-substituierte Carbaldehyde **49-54**.

Bei den Carbaldehyden **49-54** konnten mittels IR- und/oder $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie Hinweise auf intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen gefunden werden.

Parallel zu den Carbaldehyden wurden mittels Rosenmund-von-Braun-Reaktion außerdem noch drei verschiedene Cyanochinoline aus den entsprechenden Bromiden synthetisiert.

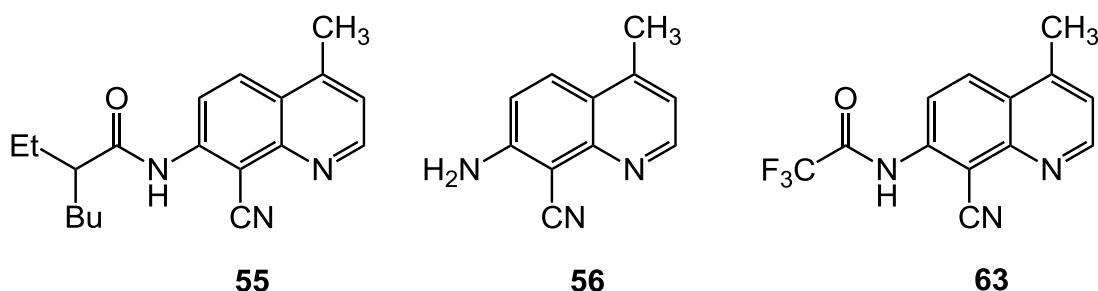


Abb. 8.6: Cyanochinoline **55**, **56** und **63**.

8.2 Weiterführende Arbeiten

7-Hydroxychinoline

Ausblickend könnte versucht werden, die Aldehyde, da diese die Grundlage für viele weitere funktionelle Gruppen bilden, über vorher eingeführte Cyano-Gruppen zu erhalten. Durch Reduktion und Hydrolyse lassen diese sich in Aldehyde überführen. Des Weiteren könnte versucht werden, eine Phosphonat-Gruppe in Position 8 einzuführen, da das in dieser Arbeit synthetisierte Amidophosphonat bereits interessante Ergebnisse in der Femtosekundenspektroskopie zeigte. Eine erste Kreuzkupplung mit einem 7-Triisopropylsiloxychinolin-8-ylbromid zum Phosponat verlief nicht erfolgreich. Ein Grund hierfür könnte die hohe Elektronendichte im Aromaten sein, was eine Insertion des Palladiums häufig erschwert. Aus diesem Grund könnte es ratsam sein, die Hydroxy-Gruppe mit einem basenstabilen Ester zu schützen (*tert*-Butylcarbonsäure).

7-Amino- und 7-Amidochinoline

In weiteren Arbeiten sollten für das Phosphonat **40** und das Carboxylat **41** zeitaufgelöste IR-Spektren aufgenommen werden, um entstehende funktionelle Gruppen nachzuweisen und so Hinweise auf die Strukturen in den angeregten Zuständen zu erhalten. Da für die IR-Messungen allerdings höhere Konzentrationen nötig sind, wurden Chinoline nach Gould-Jacobs, mit denen sich die Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln steigern lässt, synthetisiert (s. Abschnitt Chinoline nach Gould-Jacobs, folgende Seite). Auch müssten zeitaufgelöste Messungen zu den Carbaldehyden durchgeführt werden, um hier Informationen über einen möglichen Protonentransfer zu erhalten. Des Weiteren sollte durch die erfolgreichen Lithierungen der Triphenylmethyl-geschützten 7-Aminochinoline auch die Einführung von Carboxylaten und Phosphonaten möglich sein, wodurch sich die Amido-Gruppen des Phosphonats und des Carboxylats variieren ließen. Auch sind so möglicherweise schwefelhaltige Wasserstoffakzeptoren wie zum Beispiel Sulfonate oder Sulfone zugänglich. Außerdem sind auch durch Umsetzung der Cyano-Gruppe weitere

Wasserstoffakzeptoren wie beispielsweise Amide, Carbonsäuren oder Thioester denkbar.

Chinoline nach Gould-Jacobs

Um die Löslichkeiten der Chinoline in unpolaren Lösungsmitteln zu steigern, wurden Chinoline nach Gould-Jacobs synthetisiert. Mittels dieser Synthese konnten vier 4-Hydroxy substituierte Chinoline erhalten werden.

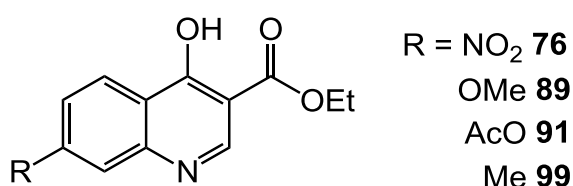


Abb. 8.7: Erfolgreich synthetisierte Chinoline nach Gould-Jacobs.

Drei dieser 4-Hydroxychinoline konnten mittels Etherbildung in die gut löslichen 4-(Ethylhexyloxy)chinoline **77**, **92** und **100** überführt werden.

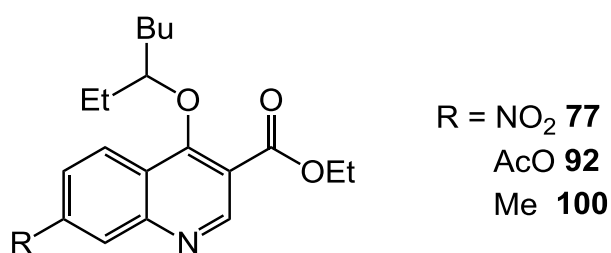


Abb. 8.8: Erfolgreich synthetisierte 4-(Ethylhexyloxy)chinoline.

In weiteren Arbeiten sollten diese Chinoline dann so funktionalisiert werden, dass ein Einsatz als ESIPT-switch-System möglich ist.

9. Allgemeine Hinweise zum experimentellen Teil

9.1 Verwendete Messgeräte

9.1.1 NMR-Spektroskopie

FT-NMR-Spektrometer Avance 200 (^1H : 200 MHz), Fa. Bruker.

FT-NMR-Spektrometer AvanceNeo 500 (^1H : 500 MHz, ^{13}C : 125 MHz, ^{19}F : 471 Hz, ^{31}P : 202 MHz), Fa. Bruker.

FT-NMR-Spektrometer Avance 600 (^1H : 600 MHz, ^{13}C : 150 MHz), Fa. Bruker.

Sofern nicht anders angegeben, wurden die Spektren bei 300 K aufgenommen. Die ^1H - und ^{13}C -Spektren wurden auf, im Lösungsmittel enthaltenes, Tetramethylsilan (TMS) referenziert. Die ^{19}F -Spektren wurden geräteintern mit Trichlorfluormethan (CCl_3F) und die ^{31}P -Spektren wurden geräteintern mit Phosphorsäure (H_3PO_4) referenziert. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm und die Kopplungskonstanten J in Hertz (Hz) angegeben. Die Bezeichnungen s, d, t, q, m_c und m beziehen sich auf die Signalformen Singulett, Dublett, Triplett, Quartett, zentriertes Multiplett und Multiplett. Kopplungen mit Fluor- bzw. Phosphor-Atomen wurden im ^1H -NMR mit $J_{\text{H,P}}$ und im ^{13}C -NMR mit $J_{\text{C,F}}$ bzw. $J_{\text{C,P}}$ gekennzeichnet.

Die Zuordnung der Signale erfolgte zum Teil unter Zuhilfenahme zweidimensionaler Spektren (HSQC, HMBC, COSY und NOESY). ^{13}C -NMR-Spektren wurden sowohl entkoppelt als auch mit der DEPT-Methode gemessen. Die angegebenen Kopplungsmuster sind dabei Interpretationen aus den erhaltenen Daten. Für Kopplungen mit Fluor- bzw. Phosphor-Atomen im ^{13}C -NMR wurde die jeweilige Multiplizität in eckigen Klammern und mit einem „F“ bzw. „P“ im Index angegeben.

Bei den Auswertungen der NMR-Spektren wurden folgende Abkürzungen verwendet:

Ar = Aryl

Ph = Phenyl

Qu = Chinolin bzw. Chinolon

9.1.2 IR-Spektroskopie

FT-IR Spectrometer Spectrum 100, Fa. Perkin-Elmer, Überlingen.

Dieses Gerät war ausgerüstet mit:

MKII Golden Gate™ Single Reflection ATR System, Fa. Specac.

9.1.3 Massenspektrometrie

AccuTOF GCv 4G, Fa. Jeol (HR-MS, Elektronenionisation, 70 eV).

ThermoFisher LCQ (HR-MS, Elektrospray-Ionisation).

9.1.4 Elementaranalysen

Euro-EA 3000, Elemental Anyalyzer, Fa. EuroVector.

Vario MICRO CUBE, Fa. Elementar.

Die Messungen erfolgten im Institut für Anorganische Chemie.

Verbindungen, die Fluor enthielten, wurden aufgrund der gerätebedingten starken Abweichungen nicht gemessen.

9.1.5 Schmelzpunktbestimmung

Melting Point Apparatus, Fa. Electrothermal (geeignet für Messungen bis 360 °C).

9.1.6 UV/Vis-Spektroskopie

UV/Vis-Spektrometer Lambda 14, Fa. Perkin-Elmer.

Lambda 650 UV/Vis Spectrophotometer, Fa. Perkin Elmer.

9.2 Verwendete Chemikalien

Die folgenden Chemikalien wurden käuflich erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Chemikalie	Hersteller	Reinheit
Acetessigsäureethylester	Fluka	98%
Allylbromid	Aldrich	99 %
3-Aminophenol	Sigma-Aldrich	98 %
Ammoniumchlorid	Grüssing	99.5 %
Azodicarbonsäuredi- <i>tert</i> -butylester	ABCR	98 %
Azodicarbonsäurediisopropylester	Alfa-Aesar	94 %
Benzylchlorformiat	TCI	96 %
[1,1'-Bis(diphenylphosphin)ferrocen]dichlorpalladium(II)	ABCR	99.9 %
Brom	Alfa-Aesar	99.8 %
8-Brom-7-hydroxychinolin	ABCR	95 %
<i>n</i> -Butyllithium (2.5 M in <i>n</i> -Hexan)	Alfa-Aesar	k. A.
<i>tert</i> -Butyldiphenylsilylchlorid	Acros Organics	98 %
1,3-Diaminobenzol	Sigma-Aldrich	99 %
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	Alfa-Aesar	99 %
Diethylcarbonat	Merck	≥ 99 %
Diethylethoxymethylenmalonat	ABCR	98 %
Diethylphosphit	ABCR	95 %
4-(Dimethylamino)pyridin	Alfa-Aesar	99 %
3,5-Dinitrobenzoesäure	Merck	99 %
Essigsäure	Grüssing	99-100 %
Essigsäureanhydrid	Acros	99%
(Ethoxymethylen)malonitril	Sigma-Aldrich	98 %
Ethylformiat	ABCR	98 %
2-Ethylhexanol	Sigma-Aldrich	≥ 99.6 %
2-Ethylhexanoylchlorid	TCI	>98 %
7-Hydroxychinolin	ABCR	98 %

Allgemeine Hinweise zum experimentellen Teil

Imidazol	Merck	99 %
Kaliumcarbonat	Grüssing	99 %
Kupfer(I)cyanid	Merck	k. A.
3-Methoxyanilin	TCI	> 98 %
3-Methylanilin	Alfa-Aesar	99 %
Methylformiat	Merck	97 %
Methyliodid	Sigma-Aldrich	≥ 99 %
Natriumacetat	Grüssing	reinst
Natriumazid	Acros Organics	99 %
Natriumcarbonat	Grüssing	99.5 %
Natriumchlorid	Grüssing	99.5 %
Natriumhydrid (60 % in Mineralöl)	Acros Organics	k. A.
Natriumhydrogencarbonat	Grüssing	99 %
Natriumdisulfit	Merck	98 %
Natriumhydrogensulfit-Lösung	Merck	40 %
Natriumhydroxid	Grüssing	98 %
Natriumiodid	Riedel de Haen	98 %
Natriumnitrit	Merck	reinst
3-Nitroanilin	Acros Organics	98 %
Oleum (60 % SO ₃)	Merck	k. A.
Palladium auf Aktivkohle	ABCR	10%
Phosphoroxychlorid	Merck	98%
Phosphorpentachlorid	Merck	≥ 99 %
Salpetersäure	Grüssing	65 %
Salzsäure	Grüssing	37 %
Schwefelsäure	Grüssing	95-97 %
Triethylamin	Grüssing	99 %
Trifluoressigsäure	TCI	> 99 %
Trifluoressigsäureanhydrid	Fluka	> 98 %
Trifluormethansulfonsäureanhydrid	ABCR	99 %
Triisopropylsilylchlorid	ABCR	95 %
Trimethylsilylchlorid	TCI	> 98 %

Triphenylmethylchlorid	Acros Organics	98 %
Triphenylphosphin	Alfa-Aesar	99 %
<i>p</i> -Toluolsulfonsäurechlorid	Alfa-Aesar	98 %
Wasserstoff	Westfalen	99.999 Vol. %

9.3 Verwendete Lösungsmittel

Die folgenden Lösungsmittel, mit Ausnahme von Benzol, *tert*-Butylmethylether, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Diphenylether und Pyridin, wurden vor Verwendung destilliert. Wasserfreies Dichlormethan, Diethylether und Tetrahydrofuran wurden unter Stickstoffatmosphäre aus einer Trocknungsanlage bezogen (PureSolv MD3 Solvent Purification System, Fa. Inert).

Lösungsmittel	Trocknungsmittel	Hersteller
Aceton	Molekularsieb 3 Å	Walther-CMP
Benzol		VWR, 99.8 %
<i>tert</i> -Butylmethylether		Sigma-Aldrich, 99.8 %
Chloroform		Walther-CMP
Cyclohexan		Walther-CMP
Dichlormethan	Aluminiumoxid	Walther-CMP, VWR (wasserfr.)
Diethylether	Aluminiumoxid	VWR (wasserfr.)
Dimethylformamid	Molekularsieb, AcroSeal®	VWR 99.9 %, Acros Organics, 99.8 % (wasserfr.)
Dimethylsulfoxid		Grüssing, 99 %
Diphenylether		Alfa-Aesar, 99 %
Ethanol	Natrium, Molekularsieb 4 Å	Walther-CMP
Ethylacetat		Walther-CMP
Methanol		Walther-CMP
Pyridin	Kaliumhydroxid, Molekularsieb 4 Å	Grüssing, 99.5 %
Tetrahydrofuran	Aluminiumoxid	VWR (wasserfr.)

9.4 Materialien für die Chromatographie und Trocknungsmittel

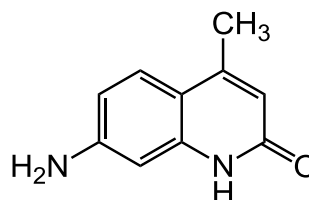
Die angegebenen R_f -Werte beziehen sich auf das Ergebnis aus der Dünnschichtchromatographie. Säulenchromatographische Reinigungen wurden mit Hilfe eines Fraktionssammlers mit integriertem UV-Detektor (Isolera™ One, Fa. Biotage) durchgeführt. Als vorgepackte Säulen wurden Biotage SNAP Ultra 10 g, 25 g, 50 g und 100 g (Korngröße: 25 μm) verwendet.

Substanz	Hersteller
Aluminiumoxid, Korngröße 3.2 mm	Alfa Aesar
DC Aluminiumfolien, Kieselgel 60 F254	Macherey-Nagel
Kaliumhydroxid	Grüssing, 85 %
Kieselgel für Säulenchromatographie, Korngröße 40-63 μm	Macherey-Nagel
Magnesiumsulfat	Grüssing, reinst, 99 %
Molekularsieb, 3 Å	Honeywell
Molekularsieb, 4 Å	Merck
Natrium in Öl	Acros Organics, 99.8 %

10. Synthesen

10.1 7-Amino-1,2-dihydro-4-methylchinol-2-on (3)

1,3-Diaminobenzol (**1**, 23.6 g, 218 mmol) und Acetessigsäureethylester (**2**, 27.5 mL, 218 mmol) wurden zusammengegeben und für 48 h auf 160 °C erhitzt. Der entstandene Feststoff wurde aus Methanol umkristallisiert. Dabei wurde ein beiger Feststoff erhalten.



Ausb.: 24.4 g (140 mmol, 64 %)

Lit.^[74]: 43 % (abw. Aufarbeitung)

Schmp.: 279 °C

Lit.^[74]: 279 °C

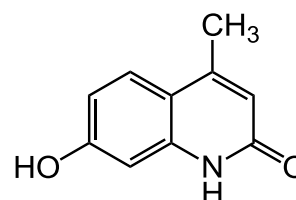
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 11.11 (s, 1 H, 1-Qu-H), 7.33 (d, ³J = 8.7 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 6.45 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 6.36 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H, 8-Qu-H), 5.94 (br. s, 1 H, 3-Qu-H), 5.71 (s, 2 H, NH₂), 2.27 (d, ⁴J = 1.0 Hz, 3 H, Qu-CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 162.4 (s, 2-Qu-C), 151.0 (s, 7-Qu-C), 147.9 (s, 4-Qu-C), 140.7 (s, 8a-Qu-C), 125.5 (d, 5-Qu-C), 114.6 (d, 3-Qu-C), 110.4 (d, 6-Qu-C), 110.4 (s, 4a-Qu-C), 96.8 (d, 8-Qu-C), 18.4 (q, Qu-CH₃) ppm.

10.2 Synthese H-O-substituierter Chinoline

1,2-Dihydro-7-hydroxy-4-methylchinol-2-on (4)

7-Amino-1,2-dihydro-4-methylchinol-2-on (**3**, 10.2 g, 58.6 mmol) wurde in deion. Wasser (80 mL) und konz. Schwefelsäure (60 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung aus Natriumnitrit (4.53 g,



64.6 mmol) in deion. Wasser (20 mL) tropfenweise gegeben. Nach beendeter Zugabe der Natriumnitrit-Lösung wurde das Reaktionsgemisch zu 180 °C heißer Schwefelsäure (10 M, 200 mL) gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde für weitere

20 min auf 180 °C erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit deion. Wasser verdünnt und abgekühlt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Dabei wurde ein rötlicher Feststoff erhalten.

Ausb.: 8.43 g (48.1 mmol, 82 %)

Lit.^[74]: 95 %

Schmp.: 299 °C

Lit.^[74]: 300 °C

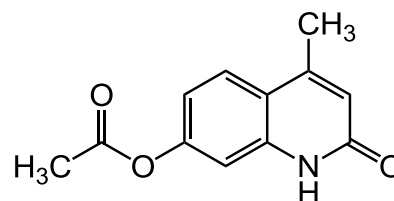
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 11.35 (s, 1 H, 1-Qu-H), 10.04 (s, 1 H, OH), 7.51 (d, ³J = 8.6 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 6.69 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1 H, 8-Qu-H), 6.64 (dd, ³J = 8.6, ⁴J = 2.3 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 6.13 (br. s, 1 H, 3-Qu-H), 2.34 (d, ⁴J = 0.9 Hz, 3 H, Qu-CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 162.1 (s, 2-Qu-C), 159.4 (s, 7-Qu-C), 147.9 (s, 4-Qu-C), 140.5 (s, 8a-Qu-C), 126.1 (d, 5-Qu-C), 117.0 (d, 3-Qu-C), 112.8 (s, 4a-Qu-C), 111.3 (d, 6-Qu-C), 100.1 (d, 8-Qu-C), 18.5 (q, Qu-CH₃) ppm.

MS (EI): m/z (%) = 175.0 (100) [M]⁺.

(1,2-Dihydro-4-methylchinol-2-on-7-yl)acetat (5)

1,2-Dihydro-7-hydroxy-4-methylchinol-2-on (**4**, 3.00 g, 17.1 mmol), Acetanhydrid (32.0 mL, 335 mmol) und wasserfr. Natriumacetat (1.22 g, 14.7 mmol) wurden zusammengegeben und für 16 h zum Sieden erhitzt.



Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit deion. Wasser (30 mL) verdünnt und in kaltes deion. Wasser (150 mL) gegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Dabei wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 2.30 g (10.6 mmol, 62 %)

Lit.^[76]: 68 %

Schmp.: 261 °C

Lit.^[76]: 261 °C

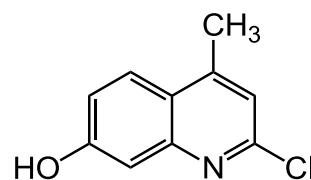
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.64 (s, 1 H, 1-Qu-H), 7.74 (d, ³J = 8.7 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.04 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H, 8-Qu-H), 6.98 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H, 6-

Qu-*H*), 6.38 (br. s, 1 H, 3-Qu-*H*), 2.41 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 3 H, Qu- CH_3), 2.30 (s, 3 H, $COCH_3$) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 169.0$ (s, CO), 161.8 (s, 2-Qu-C), 151.7 (s, 8a-Qu-C), 147.7 (s, 4-Qu-C), 139.5 (s, 7-Qu-C), 126.1 (d, 5-Qu-C), 120.4 (d, 3-Qu-C), 117.5 (s, 4a-Qu-C), 115.9 (d, 6-Qu-C), 107.9 (d, 8-Qu-C), 20.9 (q, $COCH_3$), 18.5 (q, Qu- CH_3) ppm.

2-Chlor-7-hydroxy-4-methylchinolin (6)

(1,2-Dihydro-4-methyl-chinol-2-on-7-yl)acetat (**5**, 2.23 g, 10.3 mmol) und Phosphorpentachlorid (2.50 g, 12.0 mmol) wurden in Phosphoroxychlorid (20 mL) gelöst und für 24 h zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in deion.



Wasser (100 mL) gegeben, mit Natriumcarbonat auf pH = 9 eingestellt und für 2 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde mit Chloroform (5 x 50 mL) extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde aus Methanol umkristallisiert. Es wurde ein leicht gelblicher Feststoff erhalten.

Ausb.: 1.24 g (6.39 mmol, 62 %)

Lit.^[34]: 92 %

Schmp.: 212 °C

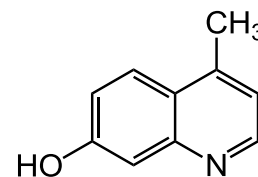
Lit.^[34]: 213-215 °C

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.38$ (s, 1 H, OH), 7.96 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 1 H, 5-Qu-*H*), 7.24-7.19 (m, 2 H, 3,6-Qu-*H*), 7.16 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1 H, 8-Qu-*H*), 2.62 (d, $^4J = 0.7$ Hz, 3 H, Qu- CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 159.4$ (s, 7-Qu-C), 149.7 (s, 2-Qu-C), 149.0 (s, 8a-Qu-C), 148.3 (s, 4-Qu-C), 125.8 (d, 5-Qu-C), 120.6 (s, 4a-Qu-C), 119.0 (d, 3,6-Qu-C), 109.7 (d, 8-Qu-C), 17.8 (q, Qu- CH_3) ppm.

7-Hydroxy-4-methylchinolin (7)

2-Chlor-7-hydroxy-4-methylchinolin (**6**, 603 mg, 3.12 mmol), Palladium auf Aktivkohle (10 % Palladium, 60 mg, 56 μ mol) und wasserfr. Natriumacetat (1.27 g, 15.5 mmol) wurden in Ethanol



(25 mL) gelöst und für 16 h unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in konz. Salzsäure (15 mL) und deion. Wasser (25 mL) aufgenommen und mit wässr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgefällt.

Ausb.: 360 mg (2.26 mmol, 72 %)

Lit.^[34]: 87 %

Schmp.: 244 °C

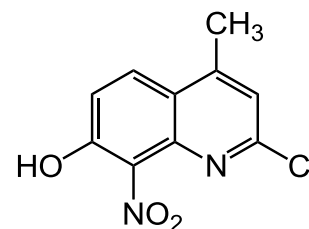
Lit.^[34]: 244-245 °C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, TMS): δ = 10.10 (s, 1 H, OH), 8.60 (d, ³*J* = 4.4 Hz, 1 H, 2-Qu-H), 7.94 (d, ³*J* = 9.0 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.25 (d, ⁴*J* = 2.5 Hz, 1 H, 8-Qu-H), 7.18 (dd, ³*J* = 9.0 Hz, ⁴*J* = 2.5 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 7.13 (m_c, 1 H, 3-Qu-H), 2.62 (d, ⁴*J* = 0.4 Hz, 3 H, Qu-CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, TMS): δ = 158.0 (s, 7-Qu-C), 150.1 (d, 2-Qu-C), 149.3 (s, 8a-Qu-C), 143.6 (s, 4-Qu-C), 125.4 (d, 5-Qu-C), 121.8 (s, 4a-Qu-C), 119.2 (d, 3-Qu-C), 118.6 (d, 6-Qu-C), 110.4 (d, 8-Qu-C), 18.0 (q, Qu-CH₃) ppm.

2-Chlor-7-hydroxy-4-methyl-8-nitrochinolin (8)

Unter Eiskühlung wurde konz. Schwefelsäure (4 mL) zu konz. Salpetersäure (4 mL) getropft. 2-Chlor-7-hydroxy-4-methylchinolin (**6**, 432 mg, 2.23 mmol) wurde bei 0 °C zur Nitriersäure gegeben. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. wurde das Reaktionsgemisch mit Natriumcarbonat auf pH =



7 eingestellt und mit Chloroform (3 x 40 mL) extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak.

entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:1, R_f = 0.17) chromatographisch gereinigt. Dabei wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausb.: 308 mg (1.29 mmol, 58 %)

Schmp.: 164 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO, TMS): δ = 8.17 (d, 3J = 9.3 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 7.46 (q, 4J = 0.8 Hz, 1 H, 3-Qu-H), 7.44 (d, 3J = 9.3 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 2.68 (d, 4J = 0.7 Hz, 3 H, Qu-CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO, TMS): δ = 151.7 (s, 8-Qu-C), 150.4 (s, 2-Qu-C), 149.5 (s, 4a-Qu-C), 139.8 (s, 7-Qu-C), 133.6 (d, 6-Qu-C), 127.7 (s, 8a-Qu-C), 121.0 (d, 3-Qu-C), 120.0 (s, 4-Qu-C), 118.8 (d, 5-Qu-C), 17.9 (q, Qu-CH₃) ppm.

MS (EI): m/z (%) = 240.0, 238.0 (32, 100) [M]⁺.

HR-MS (EI): [M]⁺: C₁₀H₇ClN₂O₃

ber.: 238.0145

gef.: 238.0156 (Δ = 4.6 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3102 (O-H Valenz.), 3073 (arom. C-H Valenz.), 2922 (aliph. C-H Valenz.), 1543, 1352 (N-O Valenz. Nitro), 1030 (C-Cl Deform.) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₁₀H₇ClN₂O₃ (238.63)

ber. C 50.33 H 2.96 N 11.74

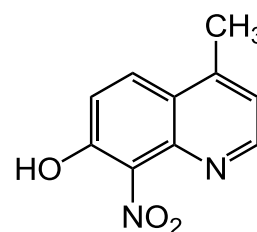
C₁₀H₇ClN₂O₃ · 0.25 H₂O

ber. C 49.40 H 3.11 N 11.52

gef. C 49.67 H 3.06 N 11.33

7-Hydroxy-4-methyl-8-nitrochinolin (9)

Unter Eiskühlung wurde konz. Schwefelsäure (2 mL) zu konz. Salpetersäure (6 mL) getropft. 7-Hydroxy-4-methylchinolin (**7**, 125 mg, 786 μmol) wurde bei 0 °C zur Nitriersäure gegeben. Nach 4 h Rühren bei Raumtemp. wurde das Reaktionsgemisch mit Natriumcarbonat auf pH = 7 eingestellt und mit Chloroform (3



x 10 mL) extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde

an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 7:3, $R_f = 0.17$) chromatographisch gereinigt. Dabei wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausb.: 66 mg (323 μmol , 41 %)

Schmp.: 217 °C (Zers.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , TMS): $\delta = 11.67$ (s, 1 H, OH), 8.69 (d, $^3J = 4.5$ Hz, 1 H, 2-Qu-H), 8.15 (d, $^3J = 9.3$ Hz, 1 H, 6-Qu-H), 7.41 (d, $^3J = 9.3$ Hz, 1 H, 5-Qu-H) 7.33 (dq, $^3J = 4.5$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1 H, 3-Qu-H), 2.67 (d, $^4J = 0.9$ Hz, 3 H, Qu- CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6 , TMS): $\delta = 152.4$ (d, 8-Qu-C), 149.6 (d, 2-Qu-C), 145.5 (s, 4a-Qu-C), 140.9 (s, 8a-Qu-C), 135.1 (s, 7-Qu-C), 127.8 (d, 6-Qu-C), 121.8 (s, 4-Qu-C), 121.4 (d, 3-Qu-C), 119.0 (d, 5-Qu-C), 18.6 (q, Qu- CH_3) ppm.

MS (ESI): $m/z = 431.1$ [$2\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 227.0 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 205.1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

HR-MS (ESI): [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3$

ber.: 205.0608

gef.: 205.0608 ($\Delta = 0.1$ ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3148$ (O-H Valenz.), 3100 (arom. C-H Valenz.), 2933 (aliph. C-H Valenz.), 1548, 1331 (N-O Valenz. Nitro), 1022 (C-Cl Deform.) cm^{-1} .

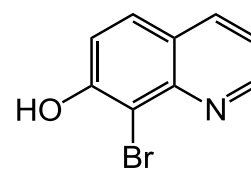
Elementaranalyse: $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ (204.18)

ber. C 58.82 H 3.95 N 13.72

gef. C 58.67 H 4.01 N 13.66

8-Brom-7-hydroxychinolin (11)

7-Hydroxychinolin (**10**, 865 mg, 5.96 mmol) wurde in Chloroform (20 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Brom (400 μL , 7.75 mmol) zugegeben und für 2 h bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. Natriumhydrogensulfid-Lösung (10 mL) versetzt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.



Ausb.: 782 mg (3.49 mmol, 59 %)

Lit.^[78]: 78 % (abw. Durchführung)

Schmp.: 194 °CLit.^[78]: 193 °C

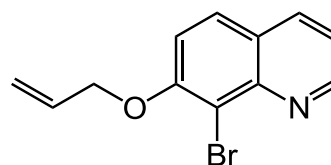
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 11.66 (br. s, 1 H, OH), 8.98 (dd, 3J = 4.9 Hz, 4J = 1.6 Hz, 1 H, 2-Qu-H), 8.71 (br. d, $^3J \approx 7.6$ Hz, 1 H, 4-Qu-H), 8.07 (d, 3J = 8.9 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.48 (dd, 3J = 8.0 Hz, 3J = 4.9 Hz, 1 H, 3-Qu-H), 7.52 (d, 3J = 8.9 Hz, 1 H, 6-Qu-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 158 (s, 7-Qu-C)*, 148.7 (d, 2-Qu-C), 145 (s, 8a-Qu-C)*, 141 (d, 4-Qu-C)*, 129.3 (d, 5-Qu-C), 123.9 (s, 4a-Qu-C), 120.0 (d, 6-Qu-C), 119.2 (d, 3-Qu-C), 102 (s, 8-Qu-C)* ppm.

* Signale konnten nur im HMBC beobachtet werden.

7-(Allyloxy)-8-bromchinolin (12)

8-Brom-7-hydroxychinolin (11, 161 mg, 719 μ mol), Kaliumcarbonat (299 mg, 2.16 mmol), Natriumiodid (108 mg, 719 μ mol) und Allylbromid (620 μ L, 7.19 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in wasserfr. Aceton



(24 mL) gelöst und 16 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 7:3, R_f = 0.43) chromatographisch gereinigt. Dabei wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 134 mg (507 μ mol, 71 %)

Schmp.: 91 °C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 8.95 (dd, 3J = 4.2 Hz, 4J = 1.7 Hz, 1 H, 2-Qu-H), 8.38 (dd, 3J = 8.2 Hz, 4J = 1.7 Hz, 1 H, 4-Qu-H), 8.03 (d, 3J = 9.1 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.61 (d, 3J = 9.1 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 7.48 (dd, 3J = 8.2 Hz, 3J = 4.2 Hz, 1 H, 3-Qu-H), 6.12 (ddt, 3J = 17.2 Hz, 3J = 10.5 Hz, 3J = 4.9 Hz, 1 H, CH₂=CHCH₂), 5.52 (ddt, 3J = 17.2 Hz, 2J = 3.6 Hz, 4J = 1.7 Hz, 1 H, CH_{cis}H_{trans}=CHCH₂), 5.32 (ddt, 3J =

10.6 Hz, $^2J = 3.3$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, $\text{CH}_{\text{cis}}\text{H}_{\text{trans}}=\text{CHCH}_2$), 4.89 (ddd, $^3J = 4.9$ Hz, $^4J_{\text{H(cis)}} \approx ^4J_{\text{H(trans)}} \approx 1.6$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6 , TMS): $\delta = 155.6$ (s, 7-Qu-C), 151.7 (d, 2-Qu-C), 145.5 (s, 8a-Qu-C), 136.4 (d, 4-Qu-C), 133.1 (d, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 128.6 (d, 5-Qu-C), 124.1 (s, 4a-Qu-C), 120.0 (d, 3-Qu-C), 117.5 (d, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 115.8 (d, 6-Qu-C), 109.6 (s, 8-Qu-C), 69.6 (d, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$) ppm.

MS (ESI): $m/z = 266.0, 264.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+$: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}^{79}\text{BrNO}$

ber.: 264.0019

gef.: 264.0017 ($\Delta = 0.6$ ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 1615$ (C=C Valenz.), 1211 (C-O Valenz.), 819, 777 (Ringschwingung) cm^{-1} .

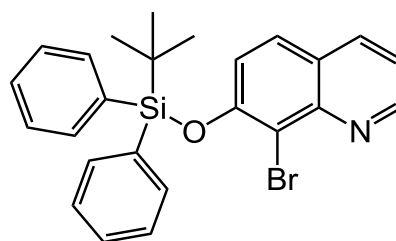
Elementaranalyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}$ (264.12)

ber. C 54.57 H 3.82 N 5.30

gef. C 54.54 H 3.90 N 5.48

8-Brom-7-(*tert*-butyldiphenylsiloxy)chinolin (13)

8-Brom-7-hydroxychinolin (**11**, 183 mg, 817 μmol), 4-(Dimethylamino)pyridin (10 mg, 82 μmol), Triethylamin (230 μL , 1.63 mmol) und *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (320 μL , 1.23 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in wasserfr. Tetrahydrofuran (20



mL) gelöst und 24 h bei 50 °C gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurde Ethylacetat (40 mL) gegeben und mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung (2 x 20 mL), mit Natriumhydroxid-Lösung (2 M, 2 x 20 mL) und mit deion. Wasser (20 mL) gewaschen. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:9, $R_f = 0.22$) chromatographisch gereinigt. Dabei wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 331 mg (715 μmol , 88 %)

Schmp.: 106 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 9.01 (dd, ³*J* = 4.3 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, 1 H, 2-Qu-*H*), 7.98 (dd, ³*J* = 8.2 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, 1 H, 4-Qu-*H*), 7.81-7.76 (m, 4 H, 3,5-Ph-*H*), 7.48-7.42 (m, 2 H, 4-Ph-*H*), 7.38-7.36 (m, 4 H, 2,6-Ph-*H*), 7.33 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 1 H, 5-Qu-*H*), 7.48 (dd, ³*J* = 8.2 Hz, ³*J* = 4.3 Hz, 1 H, 3-Qu-*H*), 6.80 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 1 H, 6-Qu-*H*), 1.20 (s, 9 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz CDCl₃, TMS): δ = 153.9 (s, 7-Qu-C), 151.4 (d, 2-Qu-C), 146.9 (s, 8a-Qu-C), 136.2 (d, 4-Qu-C), 135.5 (d, 3,5-Ph-C), 132.1 (s, 1-Ph-C), 130.2 (d, 4-Ph-C), 128.0 (d, 2,6-Ph-C), 127.3 (d, 5-Qu-C), 124.6 (s, 4a-Qu-C), 121.2 (d, 6-Qu-C), 119.6 (d, 3-Qu-C), 113.2 (s, 8-Qu-C), 26.4 (q, Qu-CH₃), 19.8 (s, C(CH₃)₃) ppm.

MS (ESI): *m/z* = 464.1, 462.1 [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₂₅H₂₅⁷⁹BrNOSi

ber.: 462.0883

gef.: 462.0877 (Δ = 1.3 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3049 (arom. C-H Valenz.), 2916, 2849 (aliph. C-H Valenz.), 1107 (C-O Valenz.), 701 (monosubst. Aromat) cm⁻¹.

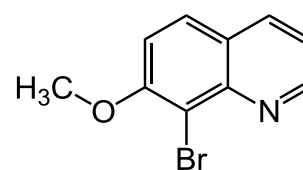
Elementaranalyse: C₂₅H₂₄BrNOSi (462.45)

ber. C 64.93 H 5.23 N 3.03

gef. C 65.00 H 5.57 N 3.06

8-Brom-7-methoxychinolin (14)

8-Brom-7-methoxychinolin (**11**, 309 mg, 1.38 mmol), Kaliumcarbonat (381 mg, 2.76 mmol) und Methyljodid (170 μ L, 2.76 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in wasserfr. Aceton (20 mL) gelöst und 24 h zum Rückfl. erhitzt.



Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt in Ethylacetat (40 mL) aufgenommen. Die org. Phase wurde mit Natriumhydroxid-Lösung (2 M, 2 x 20 mL) und mit deion. Wasser (20 mL) gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 3:7, *R_f* = 0.22) chromatographisch gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

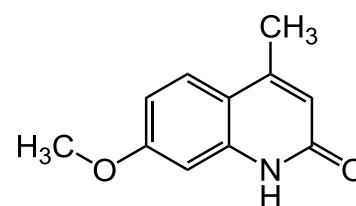
Ausb.: 254 mg (1.07 mmol, 78 %)Lit.^[79]: 58 %**Schmp.:** 102 °CLit.^[79]: 103-104 °C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 8.96 (dd, ³J = 4.2 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H, 2-Qu-H), 8.39 (dd, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H, 4-Qu-H), 8.06 (d, ³J = 9.1 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.64 (d, ³J = 9.1 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 7.48 (dd, ³J = 8.2 Hz, ³J = 4.2 Hz, 1 H, 3-Qu-H), 4.05 (s, 3 H, OCH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 151.7 (d, 2-Qu-C), 156.6 (s, 7-Qu-C), 145.4 (s, 8a-Qu-C), 136.4 (d, 4-Qu-C), 128.8 (d, 5-Qu-C), 123.9 (s, 4a-Qu-C), 119.8 (d, 3-Qu-C), 114.6 (d, 6-Qu-C), 108.9 (s, 8-Qu-C), 56.9 (q, OCH₃) ppm.

1,2-Dihydro-7-methoxy-4-methylchinol-2-on (19)

3-Methoxyanilin (**18**, 13.4 g, 109 mmol) und Acetessigsäureethylester (**2**, 23.4 mL, 185 mmol) wurden zusammengegeben und für 20 h zum Rückfl. erhitzt. Das



Reaktionsgemisch wurde auf ges. Natriumcarbonat-Lösung (100 mL) gegeben und mit Chloroform (3 x 40 mL) extrahiert. Das Rohprodukt wurde mit Schwefelsäure (70 %, 25 mL) versetzt und 1 h auf 100 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch auf Eis (300 g) gegeben und der entstandene Feststoff filtriert. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert. Hierbei konnte lediglich ein Gemisch aus 1,2-Dihydro-7-methoxy-4-methylchinol-2-on und 1,2-Dihydro-5-methoxy-4-methylchinol-2-on isoliert werden.

Ausb.: 7.69 g (40.6 mmol, 37 %)*Lit.^[80]: 83 %* Ausbeute wurde über ¹H-NMR bestimmt.

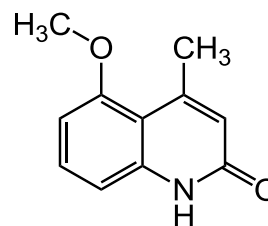
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 11.50 (s, 1 H, 1-Qu-H)*, 7.61 (d, ³J = 8.7 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 6.87-6.76 (m, 2 H, 6,8-Qu-H), 6.22 (s, 1 H, 3-Qu-H)*, 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 2.37 (s, 3 H, Qu-CH₃) ppm.

* Integration ist ungleich 1, da die Signale des 1,2-Dihydro-5-methoxy-4-methylchinol-2-ons bei gleicher chem. Verschiebung liegen.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 161.9 (s, 2-Qu-C), 160.8 (s, 7-Qu-C), 147.9 (s, 4-Qu-C), 140.3 (s, 8a-Qu-C), 126.0 (d, 5-Qu-C), 117.7 (d, 3-Qu-C), 110.2 (d, 6-Qu-C), 113.7 (s, 4a-Qu-C), 98.1 (d, 8-Qu-C), 55.2 (q, OCH₃), 18.4 (q, Qu-CH₃) ppm.

1,2-Dihydro-5-methoxy-4-methylchinol-2-on (19a)

1,2-Dihydro-5-methoxy-4-methylchinol-2-on (**19a**) wurde als Nebenprodukt der Synthese des 1,2-Dihydro-7-methoxy-4-methylchinol-2-ons (**19**) aus 3-Methoxyanilin (**18**, 13.4 g, 109 mmol) und Acetessigsäureethylester (**2**, 23.4 mL, 185 mmol) als Isomerengemisch erhalten.



Ausb.: 1.83 g (9.67 mmol, 9 %)*

* Ausbeute wurde über ¹H-NMR bestimmt.

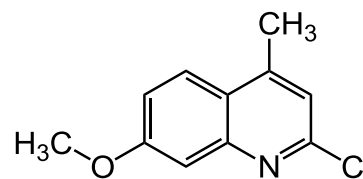
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 11.50 (s, 1 H, 1-Qu-H)*, 7.61 (t, ³J = 8.2 Hz, 1 H, 7-Qu-H), 6.91 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 6.71 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, 8-Qu-H), 6.22 (s, 1 H, 3-Qu-H)*, 3.84 (s, 3 H, OCH₃), 2.55 (s, 3 H, Qu-CH₃) ppm.

* Signale werden vom 1-Qu-H bzw. vom 3-Qu-H des 1,2-Dihydro-7-methoxy-4-methylchinol-2-ons überlagert.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 161.1 (s, 2-Qu-C), 157.8 (s, 5-Qu-C), 148.5 (s, 4-Qu-C), 140.7 (s, 8a-Qu-C), 130.7 (d, 7-Qu-C), 120.8 (d, 3-Qu-C), 110.0 (s, 4a-Qu-C), 108.4 (d, 6-Qu-C), 103.4 (d, 8-Qu-C), 55.6 (q, OCH₃), 24.3 (q, Qu-CH₃) ppm.

2-Chlor-7-methoxy-4-methylchinolin (20)

Ein Isomerengemisch (s. Synthesen zu **19** und **19a**) aus 1,2-Dihydro-7-methoxy-4-methylchinolin-2-on und 1,2-Dihydro-5-methoxy-4-methylchinolin-2-on (Verhältnis \approx 4.1:1, 3.11 g, 16.4 mmol) wurde in Phosphoroxychlorid



(80 mL) gelöst und 24 h zum Sieden erhitzt. Phosphoroxychlorid wurde abdestilliert, der Rückstand wurde in deion. Wasser (100 mL) aufgenommen und mit festem Natriumhydroxid auf pH = 14 gestellt. Anschließend wurde mit Chloroform (3 x 40 mL) extrahiert, die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde aus Cyclohexan umkristallisiert. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 1.84 g (8.86 mmol, 67 %*)

Lit.^[81]: 41 %

* Ausbeute auf Anteil des 1,2-Dihydro-7-methoxy-4-methylchinolin-2-ons im Isomerengemisch bezogen

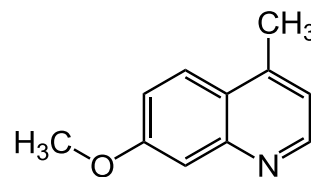
Schmp.: 111 °C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 8.02 (d, ³J = 9.1 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.35 (d, ⁴J = 2.6 Hz, 1 H, 8-Qu-H), 7.33-7.28 (m, 2 H, 3,6-Qu-H), 3.93 (s, 3 H, Qu-OCH₃), 2.65 (d, ⁴J = 0.8 Hz, 3 H, Qu-CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 160.9 (s, 7-Qu-C), 149.8 (s, 2-Qu-C), 148.9 (s, 8a-Qu-C), 148.4 (s, 4-Qu-C), 125.7 (d, 5-Qu-C), 121.5 (s, 4a-Qu-C), 119.8 (d, 3-Qu-C), 119.0 (d, 6-Qu-C), 107.2 (d, 8-Qu-C), 55.5 (q, Qu-OCH₃), 17.9 (q, Qu-CH₃) ppm.

7-Methoxy-4-methylchinolin (21)

2-Chlor-7-methoxy-4-methylchinolin (**20**, 528 mg, 2.54 mmol) wurde in Eisessig (15 mL) gelöst und Palladium auf Aktivkohle (10 % Palladium, 20 mg, 18 μ mol) zugegeben. Unter Wasserstoffatmosphäre wurde für 24 h bei Raumtemp. gerührt.



Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert, das Filtrat mit konzentrierter Natronlauge auf pH = 14 eingestellt und mit Chloroform (3 x 40 mL) extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Dabei wurde ein bräunliches viskoses Öl erhalten.

Ausb.: 405 mg (2.34 mmol, 92 %)

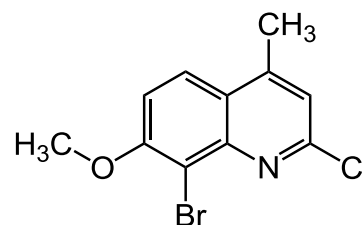
Lit.^[99]: k. A.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, TMS): δ = 8.68 (d, ³*J* = 4.4 Hz, 1 H, 2-Qu-*H*), 8.00 (d, ³*J* = 9.1 Hz, 1 H, 5-Qu-*H*), 7.39 (d, ⁴*J* = 2.6 Hz, 1 H, 8-Qu-*H*), 7.27 (dd, ³*J* = 9.2 Hz, ⁴*J* = 2.7 Hz, 1 H, 6-Qu-*H*), 7.22 (dq, ³*J* = 4.4 Hz, ⁴*J* = 0.8 Hz, 3-Qu-*H*), 3.92 (s, 3 H, Qu-OCH₃), 2.65 (d, ⁴*J* = 0.7 Hz, 3 H, Qu-CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, TMS): δ = 159.7 (s, 7-Qu-C), 150.3 (d, 2-Qu-C), 149.3 (s, 8a-Qu-C), 143.7 (s, 4-Qu-C), 125.4 (d, 5-Qu-C), 122.6 (s, 4a-Qu-C), 120.0 (d, 3-Qu-C), 118.6 (d, 6-Qu-C), 107.7 (d, 8-Qu-C), 55.3 (q, Qu-OCH₃), 18.0 (q, Qu-CH₃) ppm.

8-Brom-2-chlor-7-methoxy-4-methylchinolin (22)

2-Chlor-7-methoxy-4-methylchinolin (**20**, 307 mg, 1.48 mmol) wurde in Chloroform (50 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Brom (200 μ L, 3.56 mmol) zugegeben und für 3 h bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. Natriumhydrogensulfit-Lösung



(10 mL) versetzt. Die org. Phase wurde abgetrennt und einmal mit deion. Wasser (30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i Vak. entfernt.

Ausb.: 366 mg (1.28 mmol, 86 %)

Schmp.: 122 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.91 (d, ³J = 9.2 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.30 (d, ³J = 9.2 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 7.14 (q, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, 3-Qu-H), 4.07 (s, 3 H, Qu-OCH₃), 2.66 (d, ⁴J = 0.9 Hz, 3 H, Qu-CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 157.5 (s, 7-Qu-C), 152.4 (s, 2-Qu-C), 148.0 (s, 4-Qu-C), 146.3 (s, 8a-Qu-C), 124.2 (d, 5-Qu-C), 122.9 (s, 4a-Qu-C), 121.3 (d, 3-Qu-C), 113.2 (d, 6-Qu-C), 110.1 (s, 8-Qu-C), 57.0 (q, Qu-OCH₃), 18.7 (q, Qu-CH₃) ppm.

MS (ESI): *m/z* (%) = 290.0, 288.0, 286.0 [M + H]⁺.

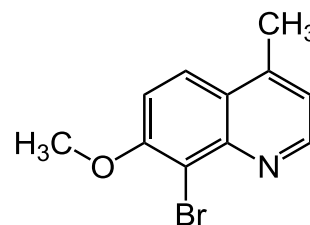
HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₁₁H₁₀⁷⁹Br³⁵ClNO ber.: 285.9629
 gef.: 285.9626 (Δ = 0.8 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2839 (aliph. C-H Valenz.), 1613 (C=C Valenz.), 1177, 1119 (C-O Valenz. Ether), 594 (C-Br Valenz.) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₁₁H₉BrClNO (286.55) ber. C 46.11 H 3.17 N 4.89
 gef. C 46.04 H 3.22 N 4.81

8-Brom-7-methoxy-4-methylchinolin (23)

7-Methoxy-4-methylchinolin (**21**, 304 mg, 1.76 mmol) wurde in Chloroform (50 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Brom (120 μ L, 2.29 mmol) zugegeben und für 3 h bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. Natriumhydrogensulfit-Lösung (10 mL) versetzt. Die org. Phase wurde abgetrennt und einmal mit deion. Wasser (30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i Vak. entfernt. Es wurde ein beiger Feststoff erhalten.



Ausb.: 362 mg (1.44 mmol, 82 %)

Lit.^[100]: 77 % (abw. Durchführung)

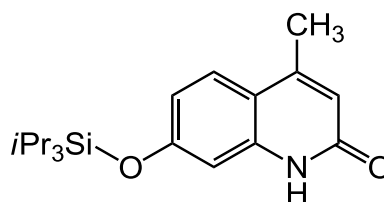
Schmp.: 100 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 8.86 (d, ³J = 4.4 Hz, 1 H, 2-Qu-H), 7.96 (d, ³J = 9.2 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.33 (d, ³J = 9.2 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 7.16 (q, ³J = 4.4 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, 3-Qu-H), 4.07 (s, 3 H, Qu-OCH₃), 2.69 (d, ⁴J = 0.9 Hz, 3 H, Qu-CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 156.7 (s, 7-Qu-C), 151.6 (d, 2-Qu-C), 146.3 (s, 8a-Qu-C), 144.8 (s, 4-Qu-C), , 124.4 (s, 4a-Qu-C), 124.3 (d, 5-Qu-C), 120.7 (d, 3-Qu-C), 113.4 (d, 6-Qu-C), 111.0 (s, 8-Qu-C), 57.0 (q, Qu-OCH₃), 18.8 (q, Qu-CH₃) ppm.

1,2-Dihydro-4-methyl-7-(triisopropylsiloxy)chinol-2-on (28)

1,2-Dihydro-7-hydroxy-4-methylchinol-2-on (**4**, 230 mg, 1.31 mmol) und Imidazol (178 mg, 2.62 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in wasserfr. Dimethylformamid (20 mL) gelöst. Daraufhin wurde Triisopropylsilylchlorid (330 μ L, 1.57 mmol) hinzuge-



gegeben und für 20 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde deion. Wasser (20 mL) hinzugegeben und mit Chloroform (3 x 20 mL) extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat, R_f = 0.41) chromatographisch gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 271 mg (817 μ mol, 62 %)

Schmp.: 180 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 11.36 (s, 1 H, NH), 7.53 (d, ³J = 8.8 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 6.84 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1 H, 8-Qu-H), 6.79 (dd, ³J = 9.0 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 6.42 (q, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, 3-Qu-H), 2.46 (d, ⁴J = 0.8 Hz, 3 H, Qu-CH₃), 1.31 (m_c, 3 H, CH), 1.12 (d, ³J = 7.4 Hz, 18 H, SiCCH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 164.0 (s, 2-Qu-C), 158.5 (s, 8a-Qu-C), 149.3 (s, 4-Qu-C), 139.8 (s, 7-Qu-C), 125.8 (d, 5-Qu-C), 117.6 (d, 3-Qu-C), 116.1 (d, 6-Qu-

C), 115.3 (s, 4a-Qu-C), 105.9 (d, 8-Qu-C), 19.2 (q, Qu-CH₃), 17.9 (q, SiCHCH₃), 12.7 (d, SiCH) ppm.

MS (ESI): $m/z = 663.4 [2M + H]^+$, $332.2 [M + H]^+$.

HR-MS (ESI): $[M + H]^+$: C₁₉H₃₀NO₂Si

ber.: 332.2040

gef.: 332.2035 ($\Delta = 1.7$ ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2947, 2866$ (aliph. C-H Valenz.), 1652 (C=O Valenz. Amid), 1191 (C-O Valenz.) cm⁻¹.

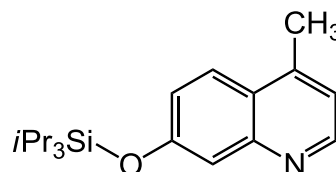
Elementaranalyse: C₁₉H₂₉N₂OSi (331.52)

ber. C 68.83 H 8.82 N 4.22

gef. C 68.54 H 8.82 N 4.17

4-Methyl-7-(triisopropylsiloxy)chinolin (30)

7-Hydroxy-4-methylchinolin (**7**, 224 mg, 1.41 mmol) und Imidazol (240 mg, 3.53 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in wasserfr. Dimethylformamid (20 mL) gelöst. Anschließend wurde Triisopropylsilylchlorid (390 μ L, 1.83 mmol) hinzugegeben und für 16 h auf 80 °C erhitzt. Zum Reaktionsgemisch wurde deion. Wasser (40 mL) gegeben und mit Chloroform (3 x 40 mL) extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:1, $R_f = 0.64$) chromatographisch gereinigt. Es wurde ein farbloses Öl erhalten.



Ausb.: 336 mg (1.06 mmol, 75 %)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): $\delta = 8.68$ (d, ³ $J = 4.4$ Hz, 1 H, 2-Qu-H), 7.86 (d, ³ $J = 9.0$ Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.48 (d, ⁴ $J = 2.5$ Hz, 1 H, 8-Qu-H), 7.21 (dd, ³ $J = 9.0$ Hz, ⁴ $J = 2.5$ Hz, 1 H, 6-Qu-H), 7.08 (dq, ³ $J = 4.4$ Hz, ⁴ $J = 0.8$ Hz, 1 H, 3-Qu-H), 2.69 (d, ⁴ $J = 0.8$ Hz, 3 H, Qu-CH₃), 1.36 (m_c, 3 H, CH), 1.14 (d, ³ $J = 7.5$ Hz, 18 H, CHCH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS): $\delta = 156.9$ (s, 7-Qu-C), 150.5 (d, 2-Qu-C), 149.6 (s, 8a-Qu-C), 144.1 (s, 4a-Qu-C), 124.9 (d, 5-Qu-C), 123.6 (s, 4-Qu-C), 122.5 (d, 6-

Qu-C), 120.1 (d, 3-Qu-C), 116.4 (d, 8-Qu-C), 18.6 (q, Qu-CH₃), 17.9 (q, CHCH₃), 12.7 (d, CH) ppm.

MS (ESI): m/z (%) = 631.4 [2M + H]⁺, 316.2 [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₁₉H₃₀NOSi

ber.: 316.2091

gef.: 316.2088 (Δ = 0.9 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2944, 2867 (aliph. C-H Valenz.), 1615 (C=C Valenz.), 1220 (C-O Valenz.), 833 (Ringschw.) cm⁻¹.

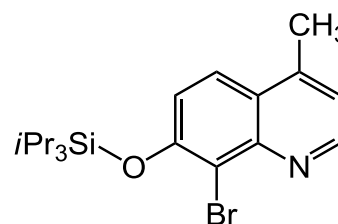
Elementaranalyse: C₁₉H₂₉NOSi (315.53)

ber. C 72.32 H 9.26 N 4.44

gef. C 72.17 H 9.50 N 4.52

8-Brom-4-methyl-7-(triisopropylsiloxy)chinolin (31)

4-Methyl-7-(triisopropylsiloxy)chinolin (**30**, 188 mg, 596 μ mol), Kaliumcarbonat (164 mg, 1.19 mmol) und Brom (40 μ L, 0.78 mmol) wurden in Chloroform (20 mL) gelöst und 3 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Natriumhydrogensulfit-Lösung (40 %, 10 mL) zugegeben



und die org. Phase wurde abgetrennt und einmal mit deion. Wasser (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:4, R_f = 0.63) chromatographisch gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 138 mg (350 μ mol, 59 %)

Schmp.: 128 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 8.85 (d, ³J = 4.4 Hz, 1 H, 2-Qu-H), 7.85 (d, ³J = 9.1 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.22 (d, ³J = 9.1 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 7.15 (dq, ³J = 4.4 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, 3-Qu-H), 2.68 (d, ⁴J = 0.7 Hz, 3 H, Qu-CH₃), 1.41 (m_c, 3 H, CH), 1.17 (d, ³J = 7.5 Hz, 18 H, CHCH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 154.2 (s, 7-Qu-C), 151.2 (d, 2-Qu-C), 146.9 (s, 8a-Qu-C), 144.6 (s, 4a-Qu-C), 124.4 (s, 4-Qu-C), 123.6 (d, 5-Qu-C), 120.8 (d, 6-

Qu-C), 120.7 (d, 3-Qu-C), 114.2 (s, 8-Qu-C), 18.8 (q, Qu-CH₃), 18.0 (q, CHCH₃), 13.2 (d, CH) ppm.

MS (ESI): m/z (%) = 396.1, 394.1 [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₁₉H₂₉⁷⁹BrSi ber.: 394.1196
gef.: 394.1188 (Δ = 2.0 ppm)

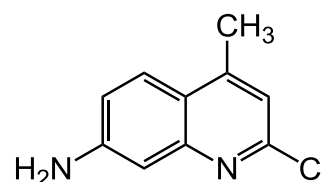
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2959, 2946, 2867, 2852 (aliph. C-H Valenz.), 1602 (C=C Valenz.), 1011 (C-O Valenz.), 831 (Ringschw.), 683 (C-Br Valenz.) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₁₉H₂₈BrNOSi ber. C 57.86 H 7.16 N 3.55
C₁₉H₂₈BrNOSi · 0.5 C₄H₈O₂ ber. C 57.52 H 7.36 N 3.19
gef. C 57.11 H 7.06 N 3.49

10.3 Synthese H-N-substituierter Chinoline

7-Amino-2-chlor-4-methylchinolin (33)

7-Amino-1,2-dihydro-4-methylchinolin-2-on (**3**, 2.11 g 12.1 mmol) und Phosphoroxychlorid (25.0 mL, 274 mmol) wurden zum Sieden erhitzt, bis eine klare Lösung entstand. Das überschüssige Phosphoroxychlorid wurde



abdestilliert. Der Rückstand wurde in konz. Salzsäure (10 mL) gelöst, mit Natriumhydroxid auf pH = 14 eingestellt und anschließend mit Chloroform (3 x 25 mL) extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Dabei wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausb.: 2.03 g (10.6 mmol, 88 %) Lit.^[83] 86 % (andere Aufarbeitung)

Schmp.: 66 °C Lit.^[83]: 65 – 66 °C

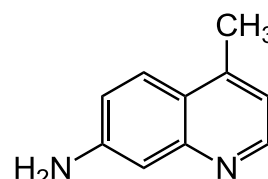
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.74 (d, ³J = 8.9 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.11 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1 H, 8-Qu-H), 6.99-6.94 (m, 2 H, 3,6-Qu-H), 4.10 (s, 2 H, NH₂), 2.59 (d, ⁴J = 0.8 Hz, 3 H, Qu-CH₃) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 151.1 (s, 2-Qu-C), 149.8 (s, 8a-Qu-C), 148.5 (s, 7-Qu-C), 147.5 (s, 4-Qu-C), 125.2 (d, 5-Qu-C), 120.7 (s, 4a-Qu-C), 119.3 (d, 3-Qu-C), 118.2 (d, 6-Qu-C), 109.5 (d, 8-Qu-C), 18.6 (q, Qu-CH₃) ppm.

MS (EI): m/z (%) = 194.0, 192.0 (32, 100) [M]⁺, 157.1 (23) [M - Cl]⁺, 140.1 (12) [M - Cl - NH₃]⁺.

7-Amino-4-methylchinolin (34)

7-Amino-2-chlor-4-methylchinolin (**33**, 1.93 g, 10.0 mmol) wurde in Eisessig (25 mL) gelöst und Palladium auf Aktivkohle (10 % Palladium, 200 mg, 180 μ mol) zugegeben. Unter Wasserstoffatmosphäre wurde für 24 h bei Raumtemp. gerührt.



Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert, das Filtrat mit konzentrierter Natronlauge auf pH = 11 eingestellt und mit Chloroform (3 x 40 mL) extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Dabei wurde ein hochviskoses rötliches Öl erhalten.

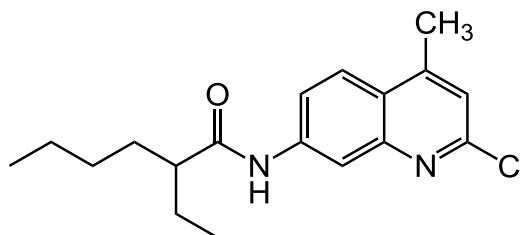
Ausb.: 1.61 g (10.0 mmol, quant.) Lit.^[84]: 25 %

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 8.61 (d, ³J = 4.5 Hz, 1 H, 2-Qu-H), 7.78 (d, ³J = 9.0 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.21 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1 H, 8-Qu-H), 7.01-6.94 (m, 2 H, 3,6-Qu-H), 4.11 (s, 2 H, NH₂), 2.60 (s, 3 H, Qu-CH₃) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 150.5 (d, 2-Qu-C), 149.8 (s, 8a-Qu-C), 147.4 (s, 7-Qu-C), 144.0 (s, 4-Qu-C), 125.0 (d, 5-Qu-C), 122.0 (s, 4a-Qu-C), 118.2 (d, 6-Qu-C), 119.0 (d, 3-Qu-C), 110.0 (d, 8-Qu-C), 18.5 (q, Qu-CH₃) ppm.

N-(2-Chlor-4-methylchinolin-7-yl)-2-ethylhexanoylamid (35)

7-Amino-2-chlor-4-methylchinolin (**33**, 141 mg, 730 μmol) und Triethylamin (260 μL , 1.46 mmol) wurden in Chloroform (5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde 2-Ethylhexanoylchlorid (110 μL , 803 μmol)



zugegeben und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von ges. Natriumchlorid-Lösung (10 mL) wurde mit Chloroform (3 x 10 mL) extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:4, R_f = 0.23) chromatographisch gereinigt. Dabei wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 195 mg (610 μmol , 84 %)

Schmp.: 116 °C

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 8.11 (dd, 3J = 9.1 Hz, 4J = 2.0 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 7.89 (d, 3J = 9.1 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.86 (d, 3J = 2.2 Hz, 1 H, 8-Qu-H), 7.59 (s, 1 H, NH), 7.14 (q, 4J = 0.8 Hz, 1 H, 3-Qu-H), 2.64 (d, 4J = 0.9 Hz, 3 H, Qu- CH_3), 2.23-2.13 (m, 1 H, COCH), 1.82-1.48 (m, 4 H, CH_2CHCH_2), 1.39-1.26 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.97 (t, 3J = 7.4 Hz, 3 H, CHCH_2CH_3), 0.88 (t, 3J = 7.0 Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 174.8 (s, CO), 151.2 (s, 4-Qu-C), 148.3 (s, 8a-Qu-C), 147.4 (s, 4a-Qu-C), 139.9 (s, 7-Qu-C), 124.7 (d, 5-Qu-C), 123.9 (s, 2-Qu-C), 121.5 (d, 3-Qu-C), 120.7 (d, 6-Qu-C), 116.7 (d, 8-Qu-C), 50.8 (d, COCH), 32.5 (t, CHCH_2CH_2), 29.9 (t, CHCH_2CH_2), 26.2 (t, CHCH_2CH_3), 22.8 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18.5 (q, Ar- CH_3), 14.0 (q, CHCH_2CH_3), 12.1 (q, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

MS (ESI): m/z = 641.3, 639.3, 637.3 [$2\text{M} + \text{H}$] $^+$, 321.2, 319.2 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

HR-MS (ESI): [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}^{35}\text{Cl}$

ber.: 319.1572

gef.: 319.1570 (Δ = 0.4 ppm)

$[2M + H]^+$: $C_{36}H_{47}N_4O_2^{35}Cl_2$

ber.: 637.3071

gef.: 637.3069 ($\Delta = 0.2$ ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3246$ (N-H Valenz. Amid), 2958, 2929, 2858 (aliph. C-H Valenz.), 1685 (C=O Valenz. Amid), 904 (Ringschw.) cm^{-1} .

Elementaranalyse: $C_{18}H_{23}ClN_2O$ (318.84)

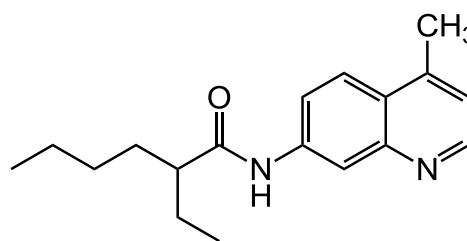
ber. C 67.81 H 7.27 N 8.79

gef. C 67.71 H 7.17 N 8.67

N-(4-Methylchinolin-7-yl)-2-ethylhexanoylamid (36)

Variante A:

7-Amino-4-methylchinolin (**34**, 1.92 g, 12.1 mmol) und Triethylamin (3.40 mL, 24.2 mmol) wurden in Chloroform (50 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde 2-Ethylhexanoylchlorid (2.30 mL, 13.2 mmol) zugegeben und 24 h bei



Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von ges. Natriumchlorid-Lösung (10 mL) wurde mit Chloroform (3 x 10 mL) extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 4:1, $R_f = 0.27$) chromatographisch gereinigt. Dabei wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 1.02 g (3.60 mmol, 30 %)

Variante B:

N-(2-Chlor-4-methylchinolin-7-yl)-2-ethylhexanoylamid (**5**, 4.00 g, 12.5 mmol) wurde in Eisessig (100 mL) gelöst und Palladium auf Aktivkohle (10 % Palladium, 400 mg, 360 μ mol) zugegeben. Unter Wasserstoffatmosphäre wurde für 16 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert, das Filtrat mit konz. Natronlauge auf pH = 14 eingestellt, der Feststoff abfiltriert und mit deion. Wasser gewaschen. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 2.66 g (9.35 mmol, 75 %)

Schmp.: 185 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 8.66 (d, ³J = 4.4 Hz, 1-H, 2-Qu-H), 8.62 (s, 1 H, NH), 8.14 (dd, ³J = 9.1 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 7.92 (d, ³J = 2.1 Hz, 1 H, 8-Qu-H), 7.82 (d, ³J = 9.1 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.13 (dq, ³J = 4.4 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, 3-Qu-H), 2.66 (d, ⁴J = 0.6 Hz, 3 H, Qu-CH₃), 2.16-2.00 (m, 1 H, COCH), 1.80-1.63 (m, 2 H, CH_aH_bCHCH_aH_b), 1.58-1.39 (m, 2 H, CH_aH_bCHCH_aH_b), 1.35-1.17 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₃), 0.91 (t, ³J = 7.4 Hz, 3 H, CHCH₂CH₃), 0.84 (t, ³J = 7.0 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 175.1 (s, CO), 150.4 (d, 2-Qu-C), 148.2 (s, 8a-Qu-C), 144.2 (s, 4-Qu-C), 139.4 (s, 7-Qu-C), 125.1 (s, 4a-Qu-C), 124.4 (d, 5-Qu-C), 120.9 (d, 3-Qu-C), 120.5 (d, 6-Qu-C), 117.0 (d, 8-Qu-C), 50.4 (d, COCH), 32.6 (t, CHCH₂CH₂), 29.9 (t, CHCH₂CH₂), 26.1 (t, CHCH₂CH₃), 22.8 (t, CH₂CH₂CH₃), 18.6 (q, Qu-CH₃), 14.0 (q, CHCH₂CH₃), 12.1 (q, CH₂CH₂CH₃) ppm.

MS (ESI): m/z = 569.4 [2M + H]⁺, 285.2 [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₁₈H₂₅N₂O

ber.: 285.1961

gef.: 285.1960 (Δ = 0.6 ppm)

[2M + H]⁺: C₃₆H₄₉N₄O₂

ber.: 569.3850

gef.: 569.3849 (Δ = 0.2 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2931, 2858 (aliph. C-H Valenz.), 1688 (C=O Valenz. Amid), cm⁻¹.

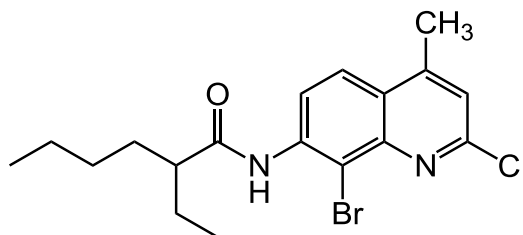
Elementaranalyse: C₁₈H₂₄N₂O (284.40)

ber. C 76.02 H 8.51 N 9.85

gef. C 75.61 H 8.81 N 9.82

N-(8-Brom-2-chlor-4-methylchinolin-7-yl)-2-ethylhexanoylamid (37)

N-(2-Chlor-4-methylchinolin-7-yl)-2-ethylhexanoylamid (**35**, 793 mg, 2.49 mmol) wurde in Dimethylformamid (15 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Brom (150 µL, 2.99 mmol) hinzugegeben und



16 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit wässr. Natriumhydrogensulfit-Lösung (40 %, 5 mL) versetzt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit deion. Wasser gewaschen. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 826 mg (2.09 mmol, 84 %)

Schmp.: 161 °C

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 8.72 (d, ³J = 9.2 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 8.12 (s, 1 H, NH), 7.91 (d, ³J = 9.2 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.22 (s, 1 H, 3-Qu-H), 2.68 (s, 3 H, Qu-CH₃), 2.36-2.23 (m_c, 1 H, COCH), 1.86-1.52 (m, 4 H, CH₂CHCH₂), 1.44-1.32 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₃), 1.02 (t, ³J = 7.4 Hz, 3 H, CHCH₂CH₃), 0.90 (t, ³J = 7.0 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 174.9 (s, CO), 145.2 (s, 4-Qu-C), 148.1 (s, 8a-Qu-C), 124.7 (s, 4a-Qu-C), 138.5 (s, 7-Qu-C), 123.6 (d, 5-Qu-C), 152.1 (s, 2-Qu-C), 122.3 (d, 3-Qu-C), 120.8 (d, 6-Qu-C), 112.2 (s, 8-Qu-C), 50.8 (d, COCH), 32.5 (t, CHCH₂CH₂), 29.8 (t, CHCH₂CH₂), 26.2 (t, CHCH₂CH₃), 22.8 (t, CH₂CH₂CH₃), 18.7 (q, Qu-CH₃), 13.9 (q, CHCH₂CH₃), 12.1 (q, CH₂CH₂CH₃) ppm.

MS (ESI): *m/z* = 401.1, 399.1, 397.1 [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₁₈H₂₃⁷⁹Br³⁵ClN₂O

ber.: 397.0677

gef.: 397.0670 (Δ = 1.6 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3252(N-H Valenz. Amid), 2961, 2925, 2856 (aliph. C-H Valenz.), 1654 (C=O Valenz. Amid) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₁₈H₂₂N₂OClBr (397.74)

ber. C 54.36 H 5.58 N 7.04

gef. C 54.50 H 5.63 N 7.06

N-(8-Brom-4-methylchinolin-7-yl)-2-ethylhexanoylamid (38)

N-(4-Methylchinolin-7-yl)-2-ethylhexanoylamid

(36, 310 mg, 1.09 mmol) wurde in

Dimethylformamid (20 mL) gelöst und auf 0 °C

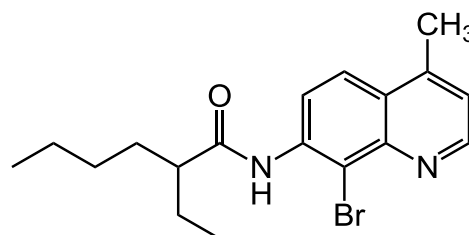
gekühlt. Anschließend wurde Brom (40 µL, 1.4

mmol) zugegeben und für 16 h bei Raumtemp.

gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden Natriumhydrogensulfit-Lösung (40 %, 5 ml)

und deion. Wasser (20 mL) gegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und

mit deion. Wasser gewaschen. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

**Ausb.:** 291 mg (801 µmol, 73 %)**Schmp.:** 119 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 8.85 (d, ³J = 4.4 Hz, 1 H, 2-Qu-H), 8.70 (d, ³J = 9.2 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 8.13 (s, 1 H, NH), 7.98 (d, ³J = 9.2 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.24 (dq, ³J = 4.4 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, 3-Qu-H), 2.68 (d, ⁴J = 0.8 Hz, 3 H, Qu-CH₃), 2.36-2.25 (m, 1 H, COCH), 1.88-1.54 (m, 4 H, CH(CH₂)₂), 1.46-1.31 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₃), 1.03 (t, ³J = 7.4 Hz, 3 H, CHCH₂CH₃), 0.91 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 174.9 (s, CO), 151.2 (d, 2-Qu-C), 145.2 (s, 8a-Qu-C), 144.9 (s, 4-Qu-C), 137.6 (s, 7-Qu-C), 126.2 (s, 4a-Qu-C), 123.7 (d, 5-Qu-C), 121.7 (d, 3-Qu-C), 120.8 (d, 6-Qu-C), 113.4 (s, 8-Qu-C), 51.2 (d, COCH), 32.6 (t, CHCH₂CH₂), 29.8 (t, CHCH₂CH₂), 26.2 (t, CHCH₂CH₃), 22.8 (t, CH₂CH₂CH₃), 18.8 (q, Qu-CH₃), 13.9 (q, CHCH₂CH₃), 12.1 (q, CH₂CH₂CH₃) ppm.

MS (ESI): *m/z* = 365.1, 363.1 [M + H]⁺.**HR-MS** (ESI): [M + H]⁺: C₁₈H₂₄⁷⁹BrN₂O

ber.: 363.1067

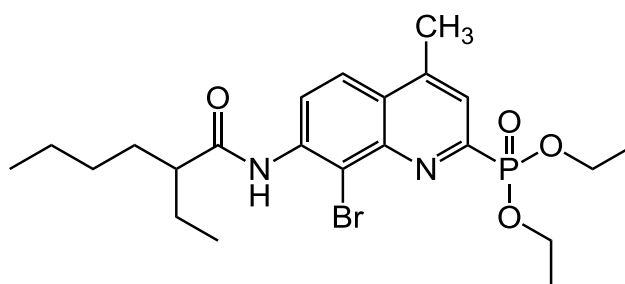
gef.: 363.1065 (Δ = 0.5 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3261 (N-H Valenz. Amid), 2958, 2923 (aliph. C-H Valenz.), 1654 (C=O Valenz. Amid) cm^{-1} .

Elementaranalyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}$ (363.29)	ber. C 59.51 H 6.38 N 7.71
$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$	ber. C 58.07 H 6.50 N 7.52
	gef. C 57.95 H 6.34 N 7.49

**Diethyl-[8-brom-7-(2-ethylhexanoylamido)-4-methylchinolin-2-yl]-
phosphonat (39a)**

N-(2-Chlor-8-brom-4-methylchinolin-7-yl)-2-ethyl-hexanoylamid (**37**, 181 mg, 455 μmol) und [1,1'-Bis(diphenylphosphin)ferrocen]dichlorpalladium(II) (13 mg, 11 μmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in wasserfr.



Ethanol (10 mL) gelöst. Anschließend wurden Triethylamin (90 μL , 683 μmol) und Diethylphosphit (70 μL , 546 μmol) hinzugegeben und 48 h zum Sieden erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in Chloroform (20 mL) aufgenommen, mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 x 20 mL) und mit deion. Wasser (2 x 20 mL) gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:4, R_f = 0.14) chromatographisch gereinigt. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausb.: 50 mg (100 μmol , 22 %)

Schmp.: 79 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 8.78 (d, 3J = 9.3 Hz, 1 H, 6-Qu-*H*), 8.16 (s, 1 H, NH), 7.99 (d, 3J = 9.3 Hz, 1 H, 5-Qu-*H*), 7.82 (q[d_P], 4J = 0.6 Hz, $^3J_{\text{H,P}}$ = 5.0 Hz, 1 H,

3-Qu-*H*), 4.41 (m_c[ddq], $^2J_{H_a,H_b} = 10.1$ Hz, $^3J_{[H_a,H_b],CH_3} = ^3J_{[H_a,H_b],P} = 7.1$ Hz, 4 H, POCH_aH_bCH₃), 2.75 (br. s, 3 H, Qu-CH₃), 2.31 (m_c, 1 H, COCH), 1.85-1.72 (m, 2 H, CH_aH_bCHCH_aH_b), 1.72-1.56 (m, 2 H, CH_aH_bCHCH_aH_b), 1.45-1.33 (m, 10 H, CH₂CH₂CH₃, POCH₂CH₃), 1.03 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H, CHCH₂CH₃), 0.91 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 174.9 (s, CO), 153.7 (s[d_P], $^1J_{C,P} = 223$ Hz, 2-Qu-C), 145.3 (s[d_P], $^2J_{C,P} = 11.7$ Hz, 4-Qu-C), 145.0 (s[d_P], $^2J_{C,P} = 26.8$ Hz, 8a-Qu-C), 138.2 (s[d_P], $^5J_{C,P} = 1.0$ Hz, 7-Qu-C), 126.5 (s[d_P], $^4J_{C,P} = 3.5$ Hz, 4a-Qu-C), 123.9 (d[d_P], $^2J_{C,P} = 26.3$ Hz, 3-Qu-C), 123.5 (d[d_P], $^5J_{C,P} = 1.2$ Hz, 5-Qu-C), 122.4 (d, 6-Qu-C), 114.3 (s, 8-Qu-C), 63.8 (t[d_P], $^2J_{C,P} = 6.7$ Hz, POCH₂), 51.2 (d, COCH), 32.5 (t, CHCH₂CH₂), 29.8 (t, CHCH₂CH₂), 26.2 (t, CHCH₂CH₃), 22.7 (t, CH₂CH₂CH₃), 18.8 (q[d_P], $^4J_{C,P} = 1.8$ Hz, Qu-CH₃), 16.5 (q[d_P], $^3J_{C,P} = 6.3$ Hz, POCH₂CH₃), 13.9 (q, CHCH₂CH₃), 12.1 (q, CH₂CH₂CH₃) ppm.

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃): δ = 9.2 (Qu-*P*) ppm.

MS (ESI): *m/z* (%) = 501.1, 499.1 [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₂₂H₃₃⁷⁹BrN₂O₄P

ber.: 499.1356

gef.: 499.1358 (Δ = 1.3 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3243$ (N-H Valenz. Amid), 2959, 2929, 2860 (aliph. C-H Valenz.), 1671 (C=O Valenz. Amid), 1608 (C=C Valenz.), 1492 (P-C Valenz.), 1242 (P=O Valenz.), 1019 (P-O Valenz.) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₂₂H₃₂BrN₂O₄P (499.38)

ber. C 52.91 H 6.46 N 5.61

gef. C 53.01 H 6.54 N 5.78

Diethyl-[7-(2-ethylhexanoylamido)-4-methylchinolin-8-yl]phosphonat (40)

N-(8-Brom-4-methylchinolin-7-yl)-2-ethyl-

hexanoylamid (**38**, 100 mg, 275 μmol) und [1,1'-

Bis(diphenylphosphin)ferrocen]dichlorpalladium(II)

(20 mg, 28 μmol) wurden unter Stickstoff-

atmosphäre in wasserfr. Ethanol (10 mL) gelöst.

Anschließend wurden Triethylamin (80 μL , 550

μmol) und Diethylphosphit (70 μL , 550 μmol) hinzugegeben und 48 h zum Sieden

erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der

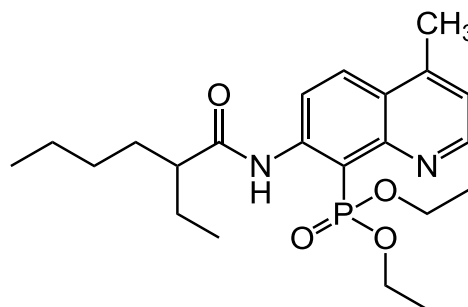
Rückstand in Chloroform (20 mL) aufgenommen, mit ges. Natriumhydrogencarbonat-

Lösung (2 x 20 mL) und mit deion. Wasser (2 x 20 mL) gewaschen. Die org. Phase

wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das

Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:4, R_f = 0.18)

chromatographisch gereinigt. Es wurde ein gelbes viskoses Öl erhalten.



Ausb.: 49 mg (116 μmol , 42 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 12.40 (s, 1 H, NH), 9.08 (d[d_P], 3J = 9.4 Hz, $^4J_{\text{H,P}}$ = 5.9 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 8.79 (d, 3J = 4.3 Hz, 1-H, 2-Qu-H), 8.16 (d, 3J = 9.4 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.17 (d, 3J = 4.3 Hz, 1 H, 3-Qu-H), 4.24 (m_c[ddq], $^2J_{\text{Ha,Hb}}$ = 14.5 Hz, $^3J_{[\text{Ha}',\text{Ha}''],\text{CH}_3} \approx ^3J_{[\text{Ha}',\text{Ha}''],\text{P}} = 7.1$ Hz, 2 H, POCH_{a'}H_{b''}CH₃, POCH_{a''}H_{b'}CH₃), 4.08, 4.07 (m_c[2 x ddq], $^2J_{\text{Hb,Hb}'} = 14.4$ Hz, $^3J_{[\text{Hb}',\text{Hb}''],\text{CH}_3} \approx ^3J_{[\text{Hb}',\text{Hb}''],\text{P}} \approx 7.1$ Hz, 2 H, POCH_{a'}H_{b'}CH₃, POCH_{a''}H_{b''}CH₃), 2.69 (s, 3 H, Qu-CH₃), 2.35 (m_c, 1 H, COCH), 1.88-1.71 (m, 2 H, CH_aH_bCHCH_aH_b), 1.69-1.51 (m, 2 H, CH_aH_bCHCH_aH_b), 1.43-1.30 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₃), 1.27 (t, 3J = 7.1 Hz, 6 H, POCH₂CH₃), 1.00 (t, 3J = 7.4 Hz, 3 H, CHCH₂CH₃), 0.88 (t, 3J = 7.0 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 176.2 (s, CO), 150.2 (d, 2-Qu-C), 149.1 (s[d_P], $^2J_{\text{C,P}} = 3.3$ Hz, 8a-Qu-C), 147.6 (s[d_P], $^2J_{\text{C,P}} = 6.8$ Hz, 7-Qu-C), 144.1 (s, 4-Qu-C), 129.8 (d[d_P], $^4J_{\text{C,P}} = 2.5$ Hz, 5-Qu-C), 124.1 (s[d_P], $^3J_{\text{C,P}} = 9.6$ Hz, 4a-Qu-C), 121.0 (d, 3-Qu-C), 120.6 (d[d_P], $^3J_{\text{C,P}} = 13.7$ Hz, 6-Qu-C), 108.3 (s[d_P], $^1J_{\text{C,P}} = 175$ Hz, 8-Qu-C), 63.0 (t[d_P], $^2J_{\text{C,P}} = 5.3$ Hz, POC'H₂), 63.0 (t[d_P], $^2J_{\text{C,P}} = 5.2$ Hz, POC''H₂), 51.6 (d,

COCH), 32.5 (t, CHCH₂CH₂), 29.8 (t, CHCH₂CH₂), 26.1 (t, CHCH₂CH₃), 22.8 (t, CH₂CH₂CH₃), 18.7 (q, Qu-CH₃), 16.3 (q[d_P], ³J_{C,P} = 6.6 Hz, POCH₂CH₃), 14.0 (q, CHCH₂CH₃), 12.0 (q, CH₂CH₂CH₃) ppm.

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃): δ = 20.9 (Qu-P) ppm.

MS (ESI): *m/z* (%) = 421.2 [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₂₂H₃₄N₂O₄P

ber.: 421.2251

gef.: 421.2245 (Δ = 1.3 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2961, 2928, 2862 (aliph. C-H Valenz.), 1695 (C=O Valenz. Amid), 1608 (C=C Valenz.), 1498 (P-C Valenz.), 1306 (P=O Valenz.), 1025 (P-O Valenz.) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₂₂H₃₃N₂O₄P (420.48)

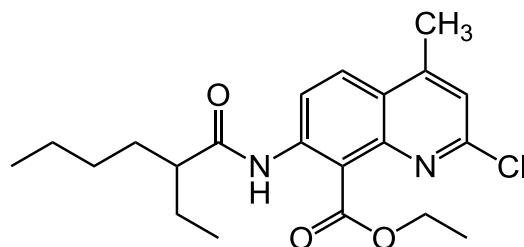
ber. C 62.84 H 7.91 N 6.66

gef. C 62.75 H 7.94 N 6.61

Ethyl-[2-chlor-7-(2-ethylhexanoylamido)-4-methylchinolin-8-carboxylat]

(41)

N-(8-Brom-2-chlor-4-methylchinolin-7-yl)-2-ethylhexanoylamid (**37**, 260 mg, 654 μmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in wasserfr. Tetrahydrofuran (24 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurde *n*-



Butyllithium (2.5 M, 520 μL, 1.31 mmol) zugegeben und bei -78 °C gerührt. Nach 20 min wurde Diethylcarbonat (1.59 mL, 13.1 mmol) zugegeben und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Daraufhin wurde deion. Wasser (30 mL) zum Reaktionsgemisch gegeben und mit Chloroform (3 x 20 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:9, *R_f* = 0.27) chromatographisch gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 82 mg (210 μmol, 32 %)

Schmp.: 47 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 9.14 (s, 1 H, NH), 8.62 (d, ³J = 9.3 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 8.01 (d, ³J = 9.3 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.18 (q, ⁴J = 0.9 Hz, 1 H, 3-Qu-H), 4.56 (q, ³J = 7.1 Hz, 2 H, COOCH₂), 2.66 (d, ⁴J = 0.9 Hz, 3 H, Qu-CH₃), 2.21 (m_c, 1 H, COCH), 1.80-1.67 (m, 2 H, CH_aH_bCHCH_aH_b), 1.66-1.51 (m, 2 H, CH_aH_bCHCH_aH_b), 1.48 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H, COOCH₂CH₃), 1.40-1.29 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₃), 0.98 (t, ³J = 7.4 Hz, 3 H, CHCH₂CH₃), 0.93-0.86 (m, 3 H, CH₂CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 175.1 (s, CONH), 168.4 (s, COOEt), 151.4 (s, 2-Qu-C), 147.2 (s, 4-Qu-C), 145.6 (s, 8a-Qu-C), 139.3 (s, 7-Qu-C), 126.9 (d, 5-Qu-C), 123.5 (s, 4a-Qu-C), 122.0 (d, 3-Qu-C), 121.3 (d, 6-Qu-C), 118.3 (s, 8-Qu-C), 62.2 (t, COOCH₂), 51.1 (d, COCH), 32.5 (t, CHCH₂CH₂), 29.7 (t, CHCH₂CH₂), 26.1 (t, CHCH₂CH₃), 22.7 (t, CH₂CH₂CH₃), 18.6 (q, Qu-CH₃), 14.3 (q, COOCH₂CH₃), 13.9 (q, CHCH₂CH₃), 12.0 (q, CH₂CH₂CH₃) ppm.

MS (ESI): *m/z* = 807.3, 805.3, 803.3 [2M + Na]⁺, 393.2, 391.2 [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₂₁H₂₈³⁵ClN₂O₃

ber.: 391.1783

gef.: 391.1784 (Δ = 0.2 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3270 (N-H Valenz. Amid), 2962, 2925, 2866 (aliph. C-H Valenz.), 1732 (C=O Valenz. Ester), 1659 (C=O Valenz. Amid), 1250, 1123 (C-O Valenz. Ester) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₂₁H₂₇ClN₂O₃ (462.97)

ber. C 64.52 H 6.96 N 7.17

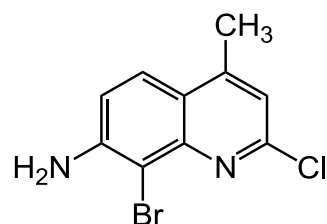
C₂₁H₂₇ClN₂O₃ · 0.2 CHCl₃

ber. C 58.59 H 6.30 N 6.39

gef. C 58.46 H 6.36 N 6.31

7-Amino-8-brom-2-chlor-4-methylchinolin (45)

7-Amino-2-chlor-4-methylchinolin (**33**, 1.28 g, 6.66 mmol) wurde in Chloroform (80 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Brom (340 µL, 6.66 mmol) zugegeben und für 30 min bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch



wurde mit ges. Natriumhydrogensulfit-Lösung (10 mL) versetzt. Die org. Phase wurde abgetrennt und einmal mit deion. Wasser (30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Ausb.: 1.76 g (6.52 mmol, 98 %)

Schmp.: 157 °C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 7.81 (d, ³J = 9.0 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.20 (d, ³J = 9.0 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 7.13 (q, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, 3-Qu-H), 6.20 (s, 2 H, NH₂), 2.57 (d, ⁴J = 0.8 Hz, 3 H, Qu-CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 150.6 (s, 2-Qu-C), 149.2 (s, 8a-Qu-C), 148.9 (s, 4-Qu-C), 146.6 (s, 7-Qu-C), 124.7 (d, 5-Qu-C), 120.3 (s, 4a-Qu-C), 118.8 (d, 3-Qu-C), 118.7 (d, 6-Qu-C), 101.6 (s, 8-Qu-C), 18.4 (q, Qu-CH₃) ppm.

MS (ESI): m/z (%) = 275.0, 273.0, 271.0 [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₁₀H₉⁷⁹Br³⁵ClN₂

ber.: 270.9632

gef.: 270.9630 (Δ = 0.8 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3475, 3382 (N-H Valenz. Amin), 2985, 2917 (aliph. C-H Valenz.), 1620 (C=C Valenz.) cm⁻¹.

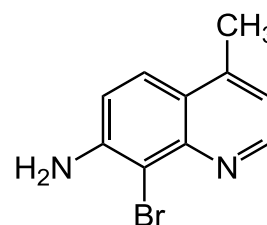
Elementaranalyse: C₁₀H₈BrClN₂ (271.54)

ber. C 44.23 H 2.97 N 10.32

gef. C 44.13 H 2.95 N 10.10

7-Amino-8-brom-4-methylchinolin (46)

7-Amino-4-methylchinolin (**34**, 188 mg, 1.19 mmol) wurde in Chloroform (40 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Brom (70 μ L, 1.4 mmol) zugegeben und für 160 min bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges.



Natriumhydrogensulfit-Lösung (10 mL) versetzt. Die org.

Phase wurde abgetrennt und einmal mit deion. Wasser (30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Ausb.: 246 mg (1.04 mmol, 87 %)

Schmp.: 232 °C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 8.60 (d, ³J = 4.4 Hz, 1 H, 2-Qu-H), 7.83 (d, ³J = 9.0 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.21 (d, ³J = 9.0 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 7.09 (dq, ³J = 4.4 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, 3-Qu-H), 6.01 (s, 2 H, NH₂), 2.59 (d, ⁴J = 0.7 Hz, 3 H, Qu-CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 150.2 (d, 2-Qu-C), 147.1 (s, 7-Qu-C), 146.0 (s, 8a-Qu-C), 144.0 (s, 4-Qu-C), 123.9 (d, 5-Qu-C), 121.1 (s, 4a-Qu-C), 118.6 (d, 3-Qu-C), 118.0 (d, 6-Qu-C), 102.7 (s, 8-Qu-C), 18.0 (q, Qu-CH₃) ppm.

MS (ESI): *m/z* = 239.0, 237.0 [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₁₀H₁₀N₂⁷⁹Br

ber.: 237.0022

gef.: 237.0020 (Δ = 0.8 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3441, 3288, 3167 (N-H Valenz. Amin), 1331 (C-N Valenz.), 822 (Ringschwingung) cm⁻¹.

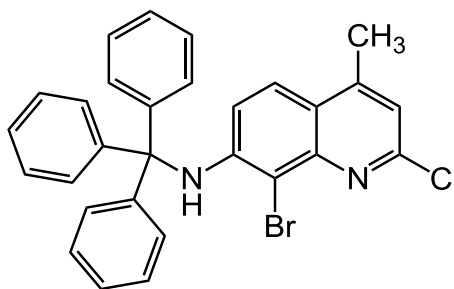
Elementaranalyse: C₁₀H₉BrN₂ (237.10)

ber. C 50.66 H 3.83 N 11.82

gef. C 50.69 H 3.92 N 11.74

8-Brom-2-chlor-4-methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin (47)

7-Amino-8-brom-2-chlor-4-methylchinolin (**45**, 1.26 g, 4.64 mmol) und Triphenylmethylchlorid (1.94 g, 6.96 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in wasserfr. Pyridin (50 mL) gelöst und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde das Pyridin i. Vak. entfernt.



Das Rohprodukt wurde mit Ethylacetat (100 ml) aufgenommen, mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung (2 x 50 mL), mit Natriumhydroxid-Lösung (2 M, 2 x 40 mL) und mit deion. Wasser (30 mL) gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde aus Cyclohexan umkristallisiert. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 1.71 g (3.33 mmol, 72 %)

Schmp.: 243 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.40-7.35 (m, 6 H, 2,6-Ph-H), 7.33-7.26 (m, 7 H, 3,5-Ph-H, 5-Qu-H), 7.26-7.21 (m, 3 H, 4-Ph-H), 6.94 (q, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, 3-Qu-H), 6.60 (s, 1 H, NH), 6.55 (d, ³J = 9.3 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 2.43 (d, ⁴J = 0.7 Hz, 3 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 151.5 (s, 2-Qu-C), 147.7 (s, 8a-Qu-C), 145.9 (s, 4-Qu-C), 145.8 (s, 1-Ph-C), 144.8 (s, 7-Qu-C), 128.9 (d, 2,6-Ph-C), 128.3 (d, 3,5-Ph-C), 127.2 (d, 4-Qu-C), 121.9 (d, 5-Qu-C), 120.6 (s, 4a-Qu-C), 119.6 (d, 3-Qu-C), 117.8 (d, 6-Qu-C), 107.1 (s, 8-Qu-C), 71.9 (s, Ph₃C), 18.3 (q, CH₃) ppm.

MS (ESI): *m/z* = 517.1, 515.1, 513.1 [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₂₉H₂₃⁷⁹Br³⁵ClN₂

ber.: 513.0728

gef.: 513.0727 (Δ = 0.2 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3375 (N-H Valenz. sek. Amin), 3022 (arom. C-H Valenz.), 2972 (aliph. C-H Valenz.), 699 (monosubst. Aromat) cm⁻¹.

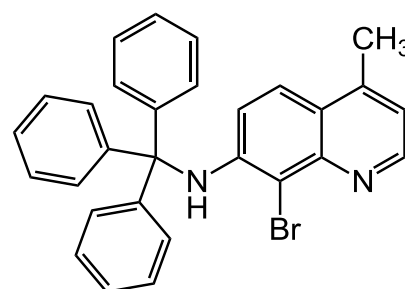
Elementaranalyse: C₂₉H₂₂BrClN₂ (513.86)

ber. C 67.78 H 4.32 N 5.45

gef. C 67.35 H 4.50 N 5.28

8-Brom-4-methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin (48)

7-Amino-8-brom-4-methylchinolin (**46**, 195 mg, 822 μmol) und Triphenylmethylchlorid (343 mg, 1.23 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in wasserfr. Pyridin (15 mL) gelöst und 48 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde das Pyridin i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt



wurde in Ethylacetat (40 mL) aufgenommen, mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung (2 x 30 mL), mit Natriumhydroxid-Lösung (2 M, 2 x 20 mL) und mit deion. Wasser (30 mL) gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das

Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:9, $R_f = 0.25$) chromatographisch gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 261 mg (544 μmol , 66 %)

Schmp.: 207 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 8.73$ (d, $^3J = 4.5$ Hz, 1 H, 2-Qu-H), 7.44-7.37 (m, 6 H, 2,6-Tr-H), 7.35 (d, $^3J = 9.3$ Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.33-7.27 (m, 6 H, 3,5-Tr-H), 7.27-7.22 (m, 3 H, 4-Tr-H), 6.98 (dq, $^3J = 4.5$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1 H, 3-Qu-H), 6.59 (d, $^3J = 9.3$ Hz, 1 H, 6-Qu-H), 6.56 (s, 1 H, NH), 2.50 (d, $^4J = 0.7$ Hz, 3 H, Qu- CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 150.8$ (d, 2-Qu-C), 145.8 (s, 8a-Qu-C), 145.0 (s, 4-Qu-C), 145.0 (s, 1-Tr-C), 128.9 (d, 2,6-Tr-C), 128.2 (d, 3,5-Tr-C), 127.9 (s, 7-Qu-C), 127.2 (d, 4-Tr-C), 122.2 (s, 4a-Qu-C), 122.0 (d, 5-Qu-C), 119.3 (d, 3-Qu-C), 117.9 (d, 6-Qu-C), 108.0 (s, 8-Qu-C), 71.8 (s, $\text{Ph}_3\text{-C}$), 18.5 (q, Qu- CH_3) ppm.

MS (ESI): $m/z = 479.1, 481.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+$: $\text{C}_{29}\text{H}_{24}^{79}\text{Br N}_2$

ber.: 479.1117

gef.: 479.1111 ($\Delta = 1.3$ ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3396$ (N-H Valenz. sek. Amin), 2923 (arom. C-H Valenz.), 824, 778 (Ringschw.), 698 (monosubst. Aromat) cm^{-1} .

Elementaranalyse: $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Br}$ (479.41)

ber. C 72.65 H 4.84 N 5.84

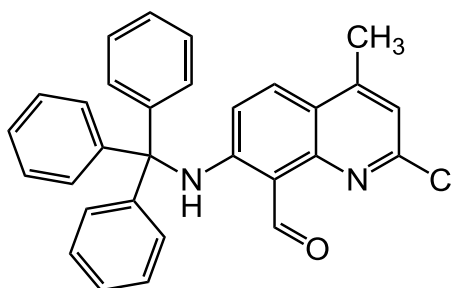
$\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Br} \cdot 0.33 \text{C}_6\text{H}_{12}$

ber. C 73.37 H 5.36 N 5.52

gef. C 73.37 H 5.48 N 5.62

2-Chlor-4-methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin-8-carbaldehyd (49)

8-Brom-2-chlor-4-methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin (**47**, 405 mg, 788 μmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in wasserfr. Tetrahydrofuran (24 mL) gelöst und auf -78 °C



gekühlt. Anschließend wurde *n*-Butyllithium (2.5 M, 470 µL, 1.18 mmol) zugegeben und bei -78 °C gerührt. Nach 15 min wurde Methylformiat (490 µL, 7.89 mmol) zugegeben und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Daraufhin wurde deion. Wasser (30 mL) zum Reaktionsgemisch gegeben und mit Chloroform (3 x 20 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:9, R_f = 0.27) chromatographisch gereinigt. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausb.: 214 mg (462 µmol, 59 %)

Schmp.: 251 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 11.68 (s, 1 H, NH), 11.34 (d, 5J = 0.6 Hz, 1 H, CHO), 7.44 (d, 3J = 9.6 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.40-7.33 (m, 6 H, 2,6-Ph-H), 7.34-7.28 (m, 6 H, 3,5-Ph-H), 7.27-7.22 (m, 3 H, 4-Ph-H), 6.99 (q, 4J = 0.8 Hz, 1 H, 3-Qu-H), 6.53 (dd, 3J = 9.7 Hz, 5J = 0.5 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 2.43 (d, 4J = 0.7 Hz, 3 H, Qu-CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 194.6 (d, CHO), 152.8 (s, 7-Qu-C), 151.0 (s, 2-Qu-C), 150.6 (s, 4-Qu-C), 147.6 (s, 8a-Qu-C), 144.6 (s, 1-Ph-C), 129.6 (d, 5-Qu-C), 128.9 (d, 6 C, 2,6-Ph-C), 128.3 (d, 6 C, 3,5-Ph-C), 127.3 (d, 3 C, 4-Ph-C), 119.8 (d, 3-Qu-C), 118.6 (d, 6-Qu-C), 117.8 (s, 4a-Qu-C), 109.9 (s, 8-Qu-C), 71.7 (s, Ph₃-C), 18.4 (q, Qu-CH₃) ppm.

MS (ESI): m/z = 465.2, 463.2 [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₃₀H₂₄³⁵ClN₂O

ber.: 463.1572

gef.: 463.1567 (Δ = 1.0 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3071 (N-H Valenz. sek. Amin), 2846 (aliph. C-H Valenz.), 1633 (C=O Valenz. Aldehyd), 696 (monosubst. Aromat) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₃₀H₂₃ClN₂O (462.97)

ber. C 77.83 H 5.01 N 6.05

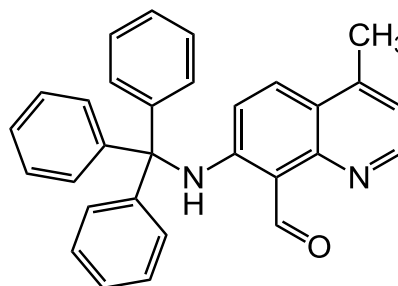
C₃₀H₂₄N₂O · 0.25 C₆H₁₂

ber. C 78.17 H 5.41 N 5.79

gef. C 77.85 H 5.75 N 5.63

4-Methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin-8-carbaldehyd (50)

8-Brom-4-methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin
(**48**, 109 mg, 227 μmol) wurde unter
Stickstoffatmosphäre in wasserfr. Tetrahydrofuran
(12 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend
wurde *n*-Butyllithium (2.5 M, 110 μL , 272 μmol)
zugegeben und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach 15 min



wurde Ethylformiat (180 μL , 2.27 mmol) zugegeben und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Daraufhin wurde deion. Wasser (20 mL) zum Reaktionsgemisch gegeben und mit Chloroform (3 x 20 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:4, $R_f = 0.48$) chromatographisch gereinigt. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausb.: 64 mg (150 μmol , 66 %)

Schmp.: 251 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 11.74$ (s, 1 H, NH), 11.49 (d, $^5J = 0.5$ Hz, 1 H, CHO), 8.62 (d, $^3J = 4.5$ Hz, 1 H, 2-Qu-H), 7.51 (d, $^3J = 9.7$ Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.41-7.36 (m, 6 H, 2,6-Tr-H), 7.34-7.28 (m, 6 H, 3,5-Tr-H), 7.27-7.22 (m, 3 H, 4-Tr-H), 6.99 (dq, $^3J = 4.5$ Hz, $^4J = 0.7$ Hz, 1 H, 3-Qu-H), 6.55 (d, $^3J = 9.7$ Hz, 1 H, 6-Qu-H), 2.47 (d, $^4J = 0.7$ Hz, 3 H, Qu- CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 195.0$ (d, CHO), 152.4 (s, 7-Qu-C), 150.5 (s, 4-Qu-C), 150.2 (d, 2-Qu-C), 144.8 (s, 1-Tr-C), 144.4 (s, 8a-Qu-C), 130.1 (d, 5-Qu-C), 128.9 (d, 2,6-Tr-C), 128.3 (d, 3,5-Tr-C), 127.2 (d, 4-Tr-C), 119.8 (d, 3-Qu-C), 119.3 (s, 4a-Qu-C), 118.6 (d, 6-Qu-C), 110.4 (s, 8-Qu-C), 71.6 (s, $\text{Ph}_3\text{-C}$), 18.5 (q, Qu- CH_3) ppm.

MS (ESI): $m/z = 429.2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+$: $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$

ber.: 429.1961

gef.: 429.1958 ($\Delta = 0.9$ ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1629 (C=O Valenz. Aldehyd), 1579 (N-H Deform.), 793 (Ringschw.) cm^{-1} .

Elementaranalyse: $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ (428.52)

ber. C 84.08 H 5.65 N 6.54

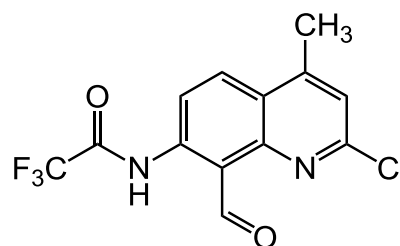
$\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} \cdot 0.66 \text{H}_2\text{O}$

ber. C 81.79 H 5.80 N 6.36

gef. C 81.75 H 5.80 N 6.39

***N*-(2-Chlor-8-formyl-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (51)**

2-Chlor-4-methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin-8-carbaldehyd (**49**, 114 mg, 246 μmol) wurde in Trifluoressigsäureanhydrid (2.5 mL, 18.0 mmol) gelöst. Anschließend wurde Trifluoressigsäure (500 μL , 6.49 mmol) zugegeben und für 16 h bei



Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C zu ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) gegeben und mit Chloroform (3 x 20 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 63 mg (199 μmol , 81 %)

Schmp.: 168 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 13.31 (s, 1 H, NH), 11.44 (d, 5J = 0.6 Hz, 1 H, CHO), 8.94 (dd, 3J = 9.4 Hz, 5J = 0.6 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 8.29 (d, 3J = 9.4 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.34 (q, 4J = 0.9 Hz, 1 H, 3-Qu-H), 2.73 (d, 4J = 0.9 Hz, 3 H, Qu- CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 197.0 (d, CHO), 156.5 (s[q_{F}], $^2J_{\text{C,F}}$ = 39 Hz, CONH), 152.8 (s, 2-Qu-C), 148.2 (s, 8a-Qu-C), 148.0 (s, 4-Qu-C), 141.5 (s, 7-Qu-C), 132.7 (d, 5-Qu-C), 123.8 (s, 4a-Qu-C), 123.2 (d, 3-Qu-C), 119.2 (d, 6-Qu-C), 115.5 (s[q_{F}], $^1J_{\text{C,F}}$ = 289 Hz, CF_3), 114.7 (s, 8-Qu-C), 18.7 (q, Qu- CH_3) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (460 MHz, CDCl_3): δ = -76.5 (s, CF_3) ppm.

MS (ESI): m/z = 319.0, 317.0 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

HR-MS (ESI): $[M + H]^+$: $C_{13}H_9ClF_3N_2O_2$

ber.: 317.0299

gef.: 317.0298 ($\Delta = 0.3$ ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 1732$ (C=O Valenz. Amid), 1658 (C=O Valenz. Aldehyd) 1588 (N-H Deform.), 1150 (C-F Valenz.), 866 (Ringschw.) cm^{-1} .

***N*-(8-Formyl-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (52)**

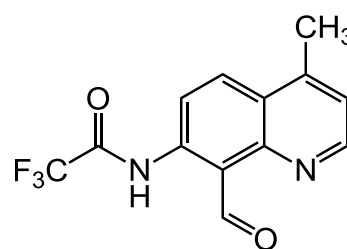
4-Methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin-8-carbaldehyd

(**50**, 104 mg, 217 μ mol) wurde in

Trifluoressigsäureanhydrid (2.5 mL, 18.0 mmol) gelöst.

Anschließend wurde Trifluoressigsäure (500 μ L, 6.49

mmol) zugegeben und für 16 h bei Raumtemp. gerührt.



Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C zu ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) gegeben und mit Chloroform (3 x 20 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 53 mg (188 μ mol, 87 %)

Schmp.: 160 °C

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS): $\delta = 13.36$ (s, 1 H, NH), 11.62 (d, $^5J = 0.5$ Hz, 1 H, CHO), 8.92 (d, $^3J = 9.4$ Hz, 1 H, 6-Qu-H), 8.87 (d, $^3J = 4.4$ Hz, 1 H, 2-Qu-H), 8.34 (d, $^3J = 9.4$ Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.33 (dq, $^3J = 4.4$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1 H, 3-Qu-H), 2.75 (d, $^4J = 0.8$ Hz, 3 H, Qu- CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$, TMS): $\delta = 198.0$ (d, CHO), 156.5 (s[qF], $^2J_{C,F} = 38$ Hz, CONH), 151.9 (d, 2-Qu-C), 148.1 (s, 8a-Qu-C), 145.0 (s, 4-Qu-C), 140.7 (s, 7-Qu-C), 133.1 (d, 5-Qu-C), 125.1 (s, 4a-Qu-C), 122.5 (d, 3-Qu-C), 119.0 (d, 6-Qu-C), 115.4 (s, 8-Qu-C), 18.7 (q, Qu- CH_3) ppm.*

* Das Signal der CF_3 -Gruppe konnte nicht detektiert werden.

^{19}F -NMR (460 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -76.5$ (s, CF_3) ppm.

MS (ESI): $m/z = 283.1$ $[M + H]^+$.

HR-MS (ESI): $[M + H]^+$: $C_{13}H_{10}N_2O_2F_3$

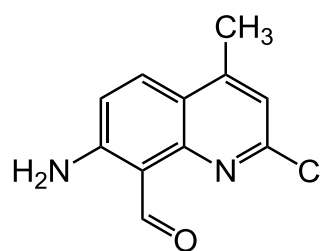
ber.: 283.0689

gef.: 283.0688 ($\Delta = 0.4$ ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 1724$ (C=O Valenz. Amid), 1651 (C=O Valenz. Aldehyd) 1594 (N-H Deform.), 1156 (C-F Valenz.), 850 (Ringschw.) cm^{-1} .

7-Amino-2-chlor-4-methylchinolin-8-carbaldehyd (53)

2-Chlor-4-methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin-8-carbaldehyd (**49**, 187 mg, 404 μ mol) wurde in Dichlormethan (20 mL) gelöst. Anschließend wurde Trifluoressigsäure (500 μ L, 6.49 mmol) zugegeben und für 16 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde



mit Natriumhydroxid-Lösung (2 M, 2 x 20 mL) und deion. Wasser (30 mL) gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde aus Cyclohexan und Ethylacetat (9:1) umkristallisiert. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausb.: 69 mg (311 μ mol, 77 %)

Schmp.: 209 °C

1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6 , TMS): $\delta = 10.97$ (d, $^5J = 0.4$ Hz, 1 H, CHO), 8.90 (br. s, 1 H, NH_aH_b), 8.01 (d, $^3J = 9.4$ Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.83 (br. s, 1 H, NH_aH_b), 7.21 (q, $^4J = 0.7$ Hz, 1 H, 3-Qu-H), 7.13 (d, $^3J = 9.4$ Hz, 1 H, 6-Qu-H), 2.56 (d, $^4J = 0.7$ Hz, 3 H, Qu- CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6 , TMS): $\delta = 192.0$ (s, CHO), 153.8 (s, 7-Qu-C), 150.2 (s, 8a-Qu-C), 149.8 (s, 2-Qu-C), 148.9 (s, 4-Qu-C), 131.6 (d, 5-Qu-C), 119.8 (d, 6-Qu-C), 119.0 (d, 3-Qu-C), 117.8 (s, 4a-Qu-C), 107.1 (s, 8-Qu-C), 18.0 (q, Qu- CH_3) ppm.

MS (ESI): $m/z = 223.0, 221.0$ $[M + H]^+$.

HR-MS (ESI): $[M + H]^+$: $C_{11}H_{10}^{35}ClN_2O$

ber.: 221.0476

gef.: 221.0477 ($\Delta = 0.5$ ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3417, 3305$ (N-H Valenz. Amin), 2932, 2863 (aliph. C-H Valenz.), 1648 (C=O Valenz. Aldehyd), 840 (Ringschw.) cm^{-1} .

Elementaranalyse: $C_{11}H_9ClN_2O$ (220.65)

ber. C 59.88 H 4.11 N 12.70

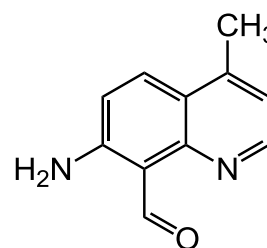
$C_{11}H_9ClN_2O \cdot 0.1 C_6H_{12}$

ber. C 60.74 H 4.46 N 12.27

gef. C 60.53 H 4.43 N 12.47

7-Amino-4-methylchinolin-8-carbaldehyd (54)

4-Methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin-8-carbaldehyd (164 mg, 383 μ mol) wurde in Dichlormethan (20 mL) gelöst. Anschließend wurde Trifluoressigsäure (500 μ L, 6.49 mmol) zugegeben und für 16 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit halbkonz. Salzsäure (2 x 10 mL)



extrahiert und die wässr. Phase mit Natriumhydroxid auf pH = 12 eingestellt. Daraufhin wurde die wässr. Phase mit Chloroform (3 x 20 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde aus Cyclohexan und Ethylacetat (9:1) umkristallisiert. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausb.: 57 mg (306 μ mol, 80 %)

Schmp.: 216 °C

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS): $\delta = 11.19$ (d, $^5J = 0.6$ Hz, 1 H, CHO), 8.89 (br. s, 1 H, NH_aH_b), 8.58 (d, $^3J = 4.5$ Hz, 1 H, 2-Qu-H), 8.03 (d, $^3J = 9.4$ Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.67 (br. s, 1 H, NH_aH_b), 7.14 (dq, $^3J = 4.5$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1 H, 3-Qu-H), 7.12 (d, $^3J = 9.4$ Hz, 1 H, 6-Qu-H), 2.57 (d, $^4J = 0.7$ Hz, 3 H, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , TMS): $\delta = 192.8$ (s, CO), 153.1 (s, 7-Qu-C), 149.9 (s, 4-Qu-C), 149.9 (d, 2-Qu-C), 144.4 (s, 8a-Qu-C), 131.8 (d, 5-Qu-C), 119.5 (d, 3-Qu-C), 118.8 (s, 4a-Qu-C), 119.4 (d, 6-Qu-C), 107.7 (s, 8-Qu-C), 18.0 (q, CH_3) ppm.

MS (ESI): $m/z = 187.1$ $[M + H]^+$.

HR-MS (ESI): $[M + H]^+$: $C_{11}H_{11}N_2O$

ber.: 187.0866

gef.: 187.0863 ($\Delta = 1.7$ ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3362$ (N-H Valenz. Amin), 2859 (aliph. C-H Valenz.), 1645 (C=O Valenz. Aldehyd), 842 (Ringschw.) cm^{-1} .

Elementaranalyse: $C_{11}H_{10}N_2O$ (186.21)

ber. C 70.95 H 5.41 N 15.04

gef. C 70.68 H 5.51 N 14.96

***N*-(8-Cyano-4-methylchinolin-7-yl)-2-ethylhexanoylamid (55)**

N-(8-Brom-4-methylchinolin-7-yl)-2-ethyl-

hexanoylamid (**38**, 1.04 g, 2.87 mmol) und

Kupfer(I)cyanid (771 mg, 8.61 mmol) wurden

unter Stickstoffatmosphäre in wasserfr.

Dimethylformamid (40 mL) gelöst und 4 h zum

Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Kieselgel filtriert und anschließend

das Lösungsmittel i Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel

(Ethylacetat/Cyclohexan = 1:1, $R_f = 0.61$) chromatographisch gereinigt. Es wurde ein

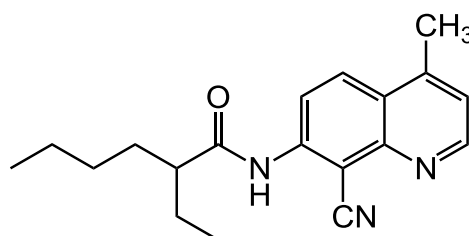
farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 375 mg (1.21 mmol, 42 %)

Schmp.: 159 °C

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS): $\delta = 8.88$ (d, $^3J = 4.5$ Hz, 1 H, 2-Qu-*H*), 8.77 (d, $^3J = 9.4$ Hz, 1 H, 6-Qu-*H*), 8.19 (d, $^3J = 9.4$ Hz, 1 H, 5-Qu-*H*), 8.03 (s, 1 H, NH), 7.28 (dq, $^3J = 4.5$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1 H, 3-Qu-*H*), 2.72 (d, $^4J = 0.7$ Hz, 3 H, Qu- CH_3), 2.32 (m_c , 1 H, COCH), 1.87-1.53 (m, 4 H, CH_2CHCH_2), 1.46-1.29 (m, 4 H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.02 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H, $CHCH_2CH_3$), 0.91 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, $CH_2CH_2CH_3$) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$, TMS): $\delta = 175.2$ (s, CO), 152.6 (d, 2-Qu-C), 147.9 (s, 8a-Qu-C), 145.0 (s, 4-Qu-C), 144.0 (s, 7-Qu-C), 129.7 (d, 5-Qu-C), 124.6 (s, 4a-Qu-



C), 122.4 (d, 3-Qu-C), 119.6 (d, 6-Qu-C), 115.5 (s, CN), 99.3 (d, 8-Qu-C), 51.0 (d, COCH), 32.4 (t, CHCH₂CH₂), 29.7 (t, CHCH₂CH₂), 26.1 (t, CHCH₂CH₃), 22.7 (t, CH₂CH₂CH₃), 18.5 (q, Ar-CH₃), 13.9 (q, CHCH₂CH₃), 12.0 (q, CH₂CH₂CH₃) ppm.

MS (ESI): $m/z = 641.4 [2M + Na]^+$, $619.4 [2M + H]^+$, $332.2 [M + Na]^+$, $310.2 [M + H]^+$.

HR-MS (ESI): $[M + H]^+$: C₁₉H₂₄N₃O

ber.: 310.1911

gef.: 310.1911 ($\Delta = 1.0$ ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3293$ (arom. C-H Valenz.), 2962 (N-H Valenz. Amid), 2927, 2857 (aliph. C-H Valenz.), 2224 (C \equiv N Valenz. Nitril), 1672 (C=O Valenz. Amid) cm⁻¹.

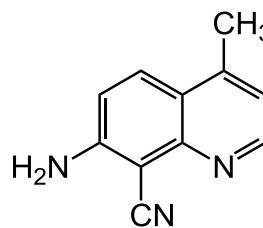
Elementaranalyse: C₁₉H₂₃N₃O (309.41)

ber. C 73.76 H 7.49 N 13.58

gef. C 73.73 H 7.38 N 13.58

7-Amino-8-cyano-4-methylchinolin (56)

7-Amino-8-brom-4-methylchinolin (**46**, 2.15 g, 11.7 mmol) und Kupfer(I)cyanid (3.14 g, 35.1 mmol) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre in wasserfr. Dimethylformamid (60 mL) gelöst und 4 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak.



entfernt und das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 3:2, $R_f = 0.29$) chromatographisch gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 122 mg (666 μ mol, 6 %)

Schmp.: 237 °C (Zers.)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): $\delta = 8.59$ (d, $^3J = 4.5$ Hz, 1 H, 2-Qu-H), 8.00 (d, $^3J = 9.3$ Hz, 1 H, 6-Qu-H), $7.14-7.09$ (m, 2 H, 3,5-Qu-H), 6.85 (s, 1 H, NH₂), 2.57 (s, 3 H, Qu-CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS): $\delta = 154.4$ (s, 8a-Qu-C), 150.9 (d, 2-Qu-C), 149.5 (s, 7-Qu-C), 144.6 (s, 4-Qu-C), 129.5 (d, 6-Qu-C), 119.5 (s, 4a-Qu-C), 119.4 (d, 5-Qu-C), 117.8 (d, 3-Qu-C), 117.1 (s, CN), 86.9 (s, 8-Qu-C), 17.8 (q, Qu-CH₃) ppm.

MS (ESI): $m/z = 184.1$ $[M + H]^+$.

HR-MS (ESI): $[M + H]^+$: $C_{11}H_{10}N_3$

ber.: 184.0869

gef.: 184.0867 ($\Delta = 1.3$ ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3384, 3339, 3212$ (N-H Valenz. Amin), 2209 (C \equiv N Valenz. Nitril) 1658 (C=C Valenz.) cm^{-1} .

Elementaranalyse: $C_{11}H_9N_3$ (183.21)

ber. C 72.11 H 4.95 N 22.94

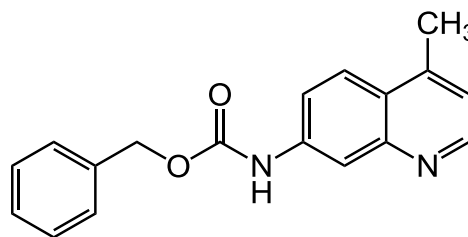
$C_{22}H_{29}NO_5 \cdot 0.1 C_3H_7NO$

ber. C 71.24 H 5.13 N 22.79

gef. C 71.52 H 5.05 N 22.70

O-Benzyl-N-(4-methylchinolin-7-yl)carbammat (57)

7-Amino-4-methylchinolin (**34**, 285 mg, 1.80 mmol) und Benzylchlorformiat (380 μ L, 2.7 mmol) wurden in wasserfr. Pyridin (80 mL) gelöst und für 16 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde deion. Wasser (100 mL)



hinzugegeben und mit Chloroform (3 x 50 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:1, $R_f = 0.24$) chromatographisch gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 339 mg (1.16 mmol, 64 %)

Schmp.: 202 °C

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS): $\delta = 10.17$ (s, 1 H, NH), 8.67 (d, $^3J = 4.4$ Hz, 1 H, 2-Qu-H), 8.20 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H, 8-Qu-H), 8.02 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.70 (dd, $^3J = 9.1$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, 6-Qu-H), 7.52-7.32 (m, 5 H, Ph-H), 7.23 (dq, $^3J = 4.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1 H, 3-Qu-H), 5.22 (s, 2 H, Ph- CH_2), 2.63 (d, $^4J = 0.7$ Hz, 3 H, Qu- CH_3) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 153.3 (s, CO), 150.5 (d, 2-Qu-C), 148.3 (s, 8a-Qu-C), 143.6 (s, 4-Qu-C), 139.7 (s, 7-Qu-C), 136.3 (s, 1-Ph-C), 128.4 (d, 3,5-Ph-C), 128.1 (d, 2,6-Ph-C), 128.0 (d, 4-Ph-C), 124.8 (d, 5-Qu-C), 123.6 (s, 4a-Qu-C), 120.4 (d, 3-Qu-C), 119.1 (d, 6-Qu-C), 115.0 (d, 8-Qu-C), 65.9 (t, Ph-CH₂) 17.9 (q, Qu-CH₃) ppm.

MS (ESI): m/z = 293.1 [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₁₈H₁₇N₂O₂

ber.: 293.1285

gef.: 293.1280 (Δ = 1.6 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3249 (N-H Valenz. Carbamat), 2931 (aliph. C-H Valenz.), 1734 (C=O Valenz. Carbamat), 1239, 1090 (C-O Valenz.) cm⁻¹.

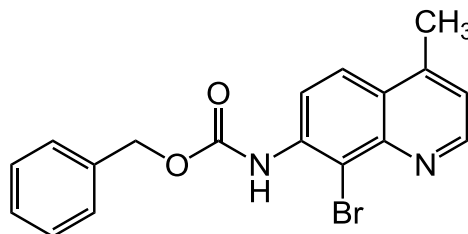
Elementaranalyse: C₁₈H₁₆N₂O₂ (292.33)

ber. C 73.95 H 5.52 N 9.58

gef. C 73.90 H 5.49 N 9.53

O-Benzyl-N-(8-brom-4-methylchinolin-7-yl)carbamat (**58**)

Benzyl-(4-methylchinolin-7-yl)carbamat (**57**, 313 mg, 1.07 mmol) wurde in Dimethylformamid (20 mL) gelöst. Anschließend wurde Brom (70 μ L, 1.4 mmol) zugegeben und für 16 h bei Raumtemp. gerührt. Zum Reaktionsgemisch



wurde Natriumhydrogensulfit-Lösung (40 %, 5 ml) und deion. Wasser (20 mL) gegeben. Anschließend wurde mit Chloroform (3 x 40 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:1, R_f = 0.69) chromatographisch gereinigt. Dabei wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 295 mg (795 μ mol, 74 %)

Schmp.: 130 °C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 9.38 (s, 1 H, NH), 8.83 (d, ³J = 4.3 Hz, 1 H, 2-Qu-H), 8.11 (d, ³J = 9.1 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.90 (d, ³J = 9.1 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 7.53-

7.31 (m, 6 H, Ph-*H*, 3-*H*), 5.22 (s, 2 H, Ph-*CH*₂), 2.70 (d, ⁴*J* = 0.6 Hz, 3 H, Qu-*CH*₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 153.8 (s, CO), 151.2 (d, 2-Qu-C), 144.9 (s, 8a-Qu-C), 144.8 (s, 4-Qu-C), 137.8 (s, 7-Qu-C), 136.3 (s, 1-Ph-C), 128.4 (d, 3,5-Ph-C), 127.9 (d, 2,6-Ph-C), 128.0 (d, 4-Ph-C), 126.0 (s, 8-Qu-C), 124.1 (d, 6-Qu-C), 123.8 (d, 5-Qu-C), 122.1 (d, 3-Qu-C), 118 (s, 4a-Ar-C)*, 66.2 (t, Ph-*CH*₂) 18.1 (q, Qu-*CH*₃) ppm.

* Signal konnte nur im HMBC beobachtet werden.

MS (ESI): *m/z* = 373.0, 371.0 [M + H]⁺.

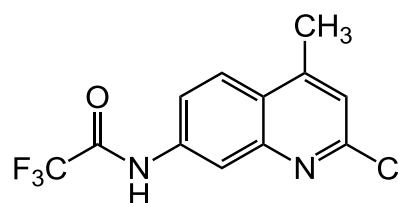
HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₁₈H₁₆⁷⁹BrN₂O₂ ber.: 371.0390
gef.: 371.0393 (Δ = 0.9 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3196 (N-H Valenz. Carbamat), 3038 (arom. C-H Valenz.), 2934 (aliph. C-H Valenz), 1721 (C=O Valenz. Carbamat), 1216, 1092 (C-O Valenz.), 734 (monosubst. Aromat) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₁₈H₁₅BrN₂O₂ (371.23) ber. C 58.24 H 4.07 N 7.55
gef. C 58.43 H 4.73 N 7.38

***N*-(2-Chlor-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (60)**

7-Amino-2-chlor-4-methylchinolin (**34**, 224 mg, 1.16 mmol) und Trifluoressigsäureanhydrid (240 μL, 1.74 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in wasserfr. Pyridin (20 mL) gelöst und 18 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde das



Pyridin i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 3:2, *R_f* = 0.40) chromatographisch gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 314 mg (1.09 mmol, 94 %)

Schmp.: 157 °C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 11.66 (s, 1 H, NH), 8.32 (m_c, 1 H, 8-Qu-H), 8.15 (d, ³J = 9.0 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.92 (d, ³J = 9.0 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 7.44 (q, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, 3-Qu-H), 2.68 (d, ⁴J = 0.8 Hz, 3 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 154.8 ((s[q_F], ²J_{C,F} = 37 Hz, CO), 150.4 (s, 2-Qu-C), 148.6 (s, 8a-Qu-C), 147.2 (s, 4-Qu-C), 138.1 (s, 7-Qu-C), 125.5 (d, 5-Qu-C), 124.2 (s, 4a-Qu-C), 121.8 (d, 3-Qu-C), 120.7 (d, 6-Qu-C), 118.1 (d, 8-Qu-C), 115.5 (s[q_F], ¹J_{C,F} = 290 Hz, CF₃), 17.8 (q, CH₃) ppm.

¹⁹F-NMR (460 MHz, DMSO-d₆): δ = -73.4 (s, CF₃) ppm.

MS (ESI): *m/z* (%) = 291.0, 289.0 [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₁₂H₉³⁵ClF₃N₂O

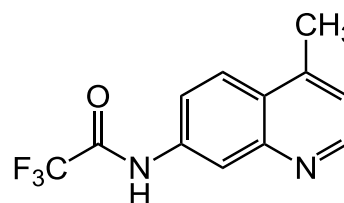
ber.: 289.0350

gef.: 289.0345 (Δ = 1.8 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3257 (N-H Valenz. Amid), 3079 (arom. C-H Valenz.), 2973 (aliph. C-H Valenz.), 1729 (C=O Valenz. Amid), 1139 (C-F Valenz.) cm⁻¹.

N-(4-Methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (61)

N-(2-Chlor-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (**60**, 93 mg, 0.32 mmol) wurde in Eisessig (10 mL) gelöst und Palladium auf Aktivkohle (10 % Palladium, 34 mg, 32 μmol) zugegeben. Unter Wasserstoff-Atmosphäre wurde für 16 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend



wurde der Katalysator abfiltriert, das Filtrat mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH = 8 eingestellt. Daraufhin wurde die wässr. Phase mit Chloroform (3 x 20 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 52 mg (0.20 mmol, 63 %)

Schmp.: 244 °C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 11.58 (s, 1 H, NH), 8.76 (d, ³J = 4.4 Hz, 1 H, 2-Qu-H), 8.43 (d, ⁴J = 2.1 Hz, 1 H, 8-Qu-H), 8.15 (d, ³J = 9.0 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.89 (dd, ³J = 9.1 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 7.35 (dq, ³J = 4.4 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 1 H, 3-Qu-H) 2.63 (d, ⁴J = 0.7 Hz, 3 H, Qu-CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 154.9 (s[q_F], ²J_{C,F} = 38 Hz, CO), 151.0 (d, 2-Qu-C), 147.6 (s, 8a-Qu-C), 144.0 (s, 4-Qu-C), 136.8 (s, 7-Qu-C), 125.4 (s, 4a-Qu-C), 125.2 (d, 5-Qu-C), 121.6 (d, 3-Qu-C), 120.4 (d, 6-Qu-C), 119.3 (d, 8-Qu-C), 115.6 (s[q_F], ²J_{CF} = 289 Hz, CF₃), 17.9 (q, Qu-CH₃) ppm.

¹⁹F-NMR (460 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = -73.4 (s, CF₃) ppm.

MS (ESI): m/z = 255.1 [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₁₂H₁₀F₃N₂O

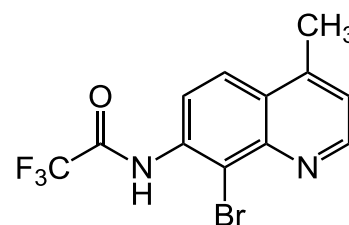
ber.: 255.0740

gef.: 255.0738 (Δ = 0.8 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2863 (aliph. C-H Valenz.), 1726 (C=O Valenz. Amid), 1139 (C-F Valenz.), 838 (Ringschw.) cm⁻¹.

N-(8-Brom-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (62)

7-Amino-8-brom-4-methylchinolin (**46**, 1.31 g, 5.53 mmol) und Trifluoressigsäureanhydrid (1.15 mL, 8.30 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in wasserfr. Pyridin (90 mL) gelöst und 16 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde das Pyridin i. Vak.



entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:3, R_f = 0.32) chromatographisch gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 1.70 g (5.09 mol, 92 %)

Schmp.: 155 °C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 11.61 (s, 1 H, NH), 8.90 (d, ³J = 4.3 Hz, 1 H, 2-Qu-H), 8.20 (d, ³J = 8.9 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 7.70 (d, ³J = 8.9 Hz, 1 H, 5-Qu-H),

7.53 (dq, $^3J = 4.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1 H, 3-Qu-*H*), 2.74 (d, $^4J = 0.8$ Hz, 3 H, Qu-*CH*₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, TMS): $\delta = 155.0$ (s, (s[q_F], $^2J_{C,F} = 37$ Hz, CO), 151.6 (d, 2-Qu-*C*), 145.2 (s, 4-Qu-*C*), 144.8 (s, 8a-Qu-*C*), 135.0 (s, 8-Qu-*C*), 127.8 (s, 4a-Qu-*C*), 126.1 (d, 5-Qu-*C*), 124.5 (d, 6-Qu-*C*), 123.3 (s, 7-Qu-*C*), 123.1 (d, 3-Qu-*C*), 115.9 (s[q_F], $^1J_{C,F} = 289$ Hz, CF₃), 18.2 (q, Qu-*CH*₃) ppm.

¹⁹F-NMR (460 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = -73.6$ (s, CF₃) ppm.

MS (ESI): $m/z = 335.0, 333.0$ [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₁₂H₉⁷⁹BrF₃N₂O

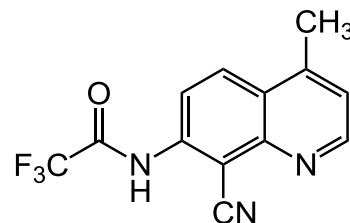
ber.: 332.9845

gef.: 382.9840 ($\Delta = 1.5$ ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3127$ (N-H Valenz. Amid), 2961, 2827 (aliph. C-H Valenz.), 1719 (C=O Valenz. Amid), 1157, 1148 (C-F Valenz.), 855, 713 (Ringschw.) cm⁻¹.

***N*-(8-Cyano-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (63)**

N-(8-Brom-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (**62**, 682 mg, 2.06 mmol) und Kupfer(I)cyanid (922 mg, 10.3 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in wasserfr. Dimethylformamid (24 mL) gelöst und 2 h zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten wurde das Lösungsmittel i.



Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:1, $R_f = 0.47$) chromatographisch gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 354 mg (1.26 mmol, 61 %)

Schmp.: 171 °C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, TMS): $\delta = 12.16$ (s, 1 H, NH), 8.96 (d, $^3J = 4.4$ Hz, 1 H, 2-Qu-*H*), 8.52 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 1 H, 5-Qu-*H*), 7.82 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 1 H, 6-Qu-*H*), 7.59 (dq, $^3J = 4.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1 H, 3-Qu-*H*), 2.76 (d, $^4J = 0.7$ Hz, 3 H, Qu-*CH*₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 155.3 (s[q_F], ²J_{C,F} = 38 Hz, CO), 152.9 (d, 2-Qu-C), 147.1 (s, 8a-Qu-C), 145.8 (s, 4-Qu-C), 140.4 (s, 7-Qu-C), 130.6 (d, 5-Qu-C), 126.2 (s, 4a-Qu-C), 124.5 (d, 6-Qu-C), 123.6 (d, 3-Qu-C), 115.7 (s[q_F], ¹J_{CF} = 288 Hz, CF₃), 114.5 (s, CN) 108.4 (s, 8-Qu-C), 18.0 (q, Qu-CH₃) ppm.

¹⁹F-NMR (460 MHz, DMSO-d₆): δ = -73.6 (s, 3 F, CF₃) ppm.

MS (ESI): *m/z* (%) = 302.1 [M + Na]⁺, 280.1 [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₁₃H₉F₃N₃O

ber.: 280.0692

gef.: 280.0690 (Δ = 0.6 ppm)

[M + Na]⁺: C₁₃H₈F₃N₃NaO

ber.: 302.0512

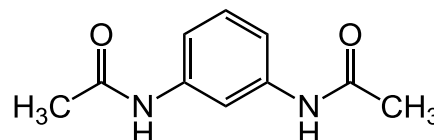
gef.: 302.0510 (Δ = 0.6 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3292 (N-H Valenz. Amid), 2206 (C≡N Valenz. Nitril), 1720 (C=O Valenz. Amid), 1152 (C-F Valenz.) cm⁻¹.

10.4 Synthese 2-Ethylhexyl-funktionalisierter Chinoline

N,N-(1,3-Phenylen)diacetamid (66)

1,3-Diaminobenzol (**1**, 5.40 g, 50.0 mmol) wurde in Pyridin (5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Acetanhydrid (9.50 mL, 100 mmol) wurde



hinzugegeben und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde Benzol (40 mL) hinzugegeben und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Es wurde ein bräunlicher Feststoff erhalten.

Ausb.: 9.23 g (48.0 mmol, 96%)

Lit.^[90]: 96 %

Schmp.: 188 °C

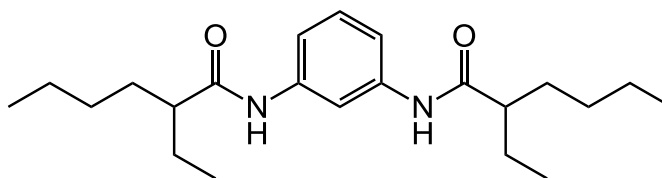
Lit.^[90]: 188-189 °C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 9.90 (s, 1 H, NH), 7.87 (m_c, 1 H, 2-H), 7.26 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 2 H, 4,6-H), 7.21-7.13 (m, 1 H, 5-H), 2.02 (s, 6 H, COCH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6 , TMS): δ = 168.7 (s, CO), 140.0 (s, 1,3-Ar-C), 129.2 (d, 5-Ar-C), 114.3 (d, 4,6-Ar-C), 110.3 (d, 2-Ar-C), 24.5 (q, COCH $_3$) ppm.

***N,N'*-(1,3-phenylen)bis(2-ethylhexanoylamid) (66a)**

1,3-Diaminobenzol (**1**, 194 mg, 1.79 mmol), 4-(Dimethylamino)pyridin (503 mg, 4.12 mmol) und 2-Ethylhexanoylchlorid (670 μL ,



3.94 mmol) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre in 20 mL wasserfr. Tetrahydrofuran gelöst und 18 h bei Raumtemp. gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurde *tert*-Butylmethylether (30 mL) gegeben und mit halbkonz. Salzsäure (3 x 20 mL), Natriumhydroxid-Lösung (2 M, 3 x 20 mL) und deion. Wasser (3 x 20 mL) gewaschen. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:9, R_f = 0.20) chromatographisch gereinigt. Dabei wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 379 mg (1.05 mmol, 59 %)

Schmp.: 101 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl $_3$, TMS): δ = 7.91 (t, 4J = 1.8 Hz, 1 H, 2-Ar-H), 7.37-7.29 (m, 4 H, 4,6-Ar-H, NH), 7.26-7.22 (m, 1 H, 5-Ar-H), 2.06 (m $_c$, 2 H, COCH), 1.77-1.62 (m, 4 H, CH $_a$ H $_b$ CHCH $_a$ H $_b$), 1.61-1.44 (m, 4 H, CH $_a$ H $_b$ CHCH $_a$ H $_b$), 1.38-1.22 (m, 8 H, CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 0.94 (t, 3J = 7.4 Hz, 6 H, CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 0.88 (t, 3J = 6.9 Hz, 6 H, CHCH $_2$ CH $_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl $_3$, TMS): δ = 174.6 (s, CO), 138.5 (s, 1,3-Ar-C), 129.5 (d, 5-Ar-C), 115.2 (d, 4,6-Ar-C), 110.9 (d, 2-Ar-C), 50.9 (d, COCH), 32.6 (t, CHCH $_2$ CH $_2$), 29.8 (t, CHCH $_2$ CH $_2$), 26.2 (t, CHCH $_2$ CH $_3$), 22.8 (t, CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 13.9 (q, CHCH $_2$ CH $_3$), 12.1 (q, CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$) ppm.

MS (EI): m/z (%) = 360.3 (21) $[M]^{+}$, 304.2 (18) $[M - C_4H_8]^{+}$, 261.2 (6) $[M - C_7H_{15}]^{+}$, 234.2 (100) $[M - C_8H_{14}O]^{+}$,

HR-MS (EI): $[M]^{+}$: $C_{22}H_{36}N_2O_2$

ber.: 360.2777

gef.: 360.2774 ($\Delta = 0.7$ ppm)

MS (ESI): m/z = 743.5 $[2M + Na]^{+}$, 388.2 $[2M + 2Na]^{2+}$, 361.2 $[M + H]^{+}$.

HR-MS (ESI): $[M + H]^{+}$: $C_{22}H_{37}N_2O_2$

ber.: 361.2850

gef.: 361.2844 ($\Delta = 1.6$ ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3259 (N-H Valenz.), 2959, 2929, 2858 (aliph. C-H Valenz.), 1655 (C=O Valenz. Amid), 779 (1,3-disubst. Aromat) cm^{-1} .

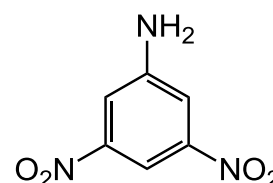
Elementaranalyse: $C_{22}H_{36}N_2O_2$ (360.53)

ber. C 73.29 H 10.06 N 7.77

gef. C 72.94 H 10.07 N 7.60

3,5-Dinitroanilin (70)

3,5-Dinitrobenzoesäure (**69**, 4.00 g, 18.9 mmol) wurde in einem Gemisch aus Oleum (60 %, 9 mL), konz. Schwefelsäure (3 mL) und Chloroform (25 mL) gelöst. Natriumazid (1.40 g, 21.7 mmol) wurde langsam hinzugegeben und für 3 h zum Sieden erhitzt.



Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch auf Eis (100 g) gegeben. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausb.: 3.23 g (17.6 mmol, 93 %)

Lit.^[91]: 94 %

Schmp.: 110 °C

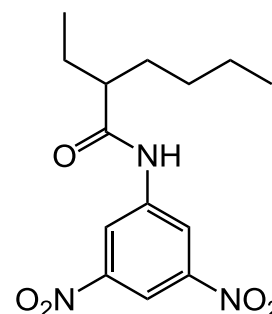
Lit.^[91]: 113 °C

¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS): δ = 7.89 (t, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H, 4-H), 7.73 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 2 H, 2,6-H), 6.53 (s, 2 H, NH_2) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, TMS): δ = 151.1 (s, 3,5-Ar-C), 148.7 (s, 1-Ar-C), 112.2 (d, 2,6-Ar-C), 103.6 (s, 4-Ar-C) ppm.

N-(3,5-Dinitrophenyl)-2-ethylhexanoylamid (71)

3,5-Dinitroanilin (**70**, 1.05 g, 5.74 mmol), 2-Ethylhexanoylchlorid (1.19 mL, 6.89 mmol) und Triethylamin (960 μ L, 6.89 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in wasserfr. Aceton (25 mL) gelöst und für 18 h zum Sieden erhitzt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit Aceton gewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (30 mL) aufgenommen und mit deion. Wasser (2 x 20 mL) gewaschen. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:9, R_f = 0.22) chromatographisch gereinigt. Dabei wurde ein leicht gelblicher Feststoff erhalten.



Ausb.: 1.55 g (5.02 mmol, 87 %)

Schmp.: 97 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 8.84 (d, 4J = 2.0 Hz, 2 H, 2,6-Ar-H), 8.76 (t, 4J = 2.0 Hz, 1 H, 4-Ar-H), 7.63 (s, 1 H, NH), 2.20 (m_c, 1 H, COCH), 1.83-1.52 (m, 4 H, CH₂CHCH₂), 1.41-1.26 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₃), 0.98 (t, 3J = 7.4 Hz, 3 H, CHCH₂CH₃), 0.90 (t, 3J = 7.0 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 175.2 (s, CO), 148.8 (s, 3,5-Ar-C), 140.2 (s, 1-Ar-C), 119.2 (d, 2,6-Ar-C), 113.6 (d, 4-Ar-C), 50.9 (d, COCH), 32.3 (t, CHCH₂CH₂), 29.8 (t, CH₂CH₂CH₃), 26.0 (t, CHCH₂CH₃), 22.7 (t, CH₂CH₂CH₃), 13.9 (q, CH₂CH₂CH₃), 12.0 (q, CHCH₂CH₃) ppm.

MS (ESI): m/z = 310.1 [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₁₄H₂₀N₃O₅

ber.: 310.1398

gef.: 310.1393 (Δ = 1.6 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3301, 3274 (N-H Valenz. Amid), 2953, 2929, 2859 (aliph. C-H Valenz.), 1670 (C=O Valenz. Amid), 1537 (C=C Valenz.) 1342 (N-O Valenz.) 730 (trisubst. Aromat) cm⁻¹.

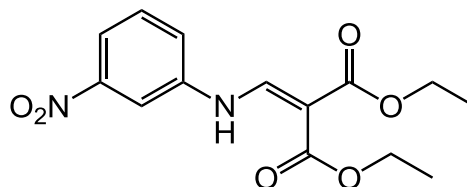
Elementaranalyse: C₁₄H₁₉N₃O₅ (309.32)

ber. C 54.36 H 6.19 N 13.58

gef. C 54.48 H 6.23 N 13.27

Diethyl-2-[[3-nitrophenyl]amino]methylen}malonat (**75**)

3-Nitroanilin (**73**, 1.88 g, 13.6 mmol) und Diethylethoxymethylenmalonat (**74**, 2.75 mL, 13.6 mmol) wurden in Ethanol (30 mL) gelöst und 18 h zum Sieden erhitzt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit kaltem Ethanol gewaschen. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.



Ausb.: 3.41 g (11.1 mmol, 82 %)

Lit.^[92]: 96 %

Schmp.: 80 °C

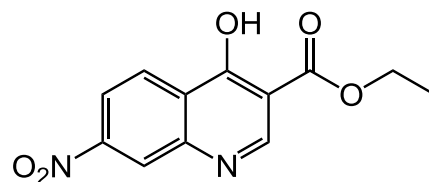
Lit.^[92]: 81-82 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 11.17 (d, ³J = 13.1 Hz, 1 H, NH), 8.51 (d, ³J = 13.2 Hz, 1 H, C=CH), 8.01 (t, ⁴J = 2.1 Hz, 1 H, 2-H), 7.99 (ddd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, 6-H), 7.56 (t, ³J = 8.1 Hz, 1 H, 5-H), 7.44 (ddd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, 4-H), 4.33 (q, ³J = 7.1 Hz, 2 H, C_aH₂), 4.28 (q, ³J = 7.1 Hz, 2 H, C_bH₂), 1.39 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H, C_aH₃), 1.35 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H, C_bH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 168.8 (s, C_aO), 165.2 (s, C_bO), 150.6 (d, C=CH), 149.3 (s, 1-Ar-C), 140.6 (s, 3-Ar-C), 130.8 (d, 5-Ar-C), 122.6 (d, 4-Ar-C), 119.0 (d, 6-Ar-C), 111.5 (d, 2-Ar-C), 96.1 (s, C=CH), 60.8 (t, C_aH₂), 60.5 (t, C_bH₂), 14.4 (q, C_bH₃), 14.2 (q, C_aH₃) ppm.

Ethyl-(4-hydroxy-7-nitrochinolin-3-carboxylat) (**76**)

Diethyl-2-[[3-nitrophenyl]amino]methylen}malonat (**75**, 3.41 g, 11.1 mmol) wurde zu siedendem Diphenylether (50 mL) gegeben. Anschließend wurde eine weitere Stunde zum Sieden erhitzt. Das



Reaktionsgemisch wurde nach dem Erkalten mit Cyclohexan (100 mL) verdünnt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Cyclohexan gewaschen und aus Dimethylsulfoxid umkristallisiert. Es wurde ein beiger Feststoff erhalten.

Ausb.: 1.96 g (7.48 mmol, 67 %)

Lit.^[93]: 31 %

Schmp.: 294 °C

Lit.^[93]: 290-296 °C

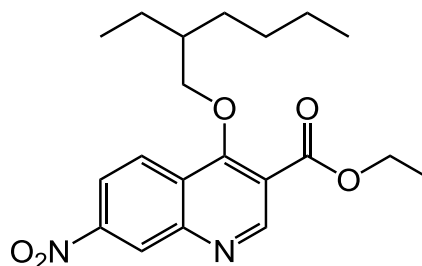
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 8.77 (s, 1 H, 2-Qu-H), 8.52 (d, ⁴J = 2.1 Hz, 1 H, 8-Qu-H), 8.38 (d, ³J = 8.9 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 8.16 (dd, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 4.25 (q, 2 H, ³J = 7.1 Hz, COCH₂), 3.86 (s, 3 H, Qu-OCH₃), 1.30 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H, COCH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 172 (s, 4-Qu-C)*, 164 (s, CO)*, 149 (s, 7-Qu-C)*, 146.6 (d, 2-Qu-C), 139 (s, 8a-Qu-C)*, 130 (s, 4a-Qu-C)*, 128.0 (d, 5-Qu-C), 118.2 (d, 6-Qu-C), 115.1 (d, 8-Qu-C), 115.0 (s, 3-Qu-C), 61.9 (t, CH₂), 14.1 (q, CH₃) ppm.

* Signale konnten nur im HMBC beobachtet werden.

Ethyl-[4-(2-ethylhexyl)oxy-7-nitrochinolin-3-carboxylat] (77)

Ethyl-(7-nitro-4-hydroxychinolin-3-carboxylat) (**76**, 1.23 g, 4.69 mmol), Triphenylphosphin (1.85 g, 7.04 mmol) und 2-Ethylhexanol (1.10 mL, 7.04 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in wasserfr. Dimethylformamid (40 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Azodicarbon-



säurediisopropylester (1.40 mL, 7.04 mmol), gelöst in wasserfr. Dimethylformamid (10 mL), bei 0 °C langsam zum Reaktionsgemisch getropft. Nach beendeter Zugabe wurde für 70 h auf 50 °C erwärmt. Nach Beendigung der Reaktion wurde Chloroform (50 mL) zugegeben und die org. Phase mit deion. Wasser (3 x 30 mL) gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i.

Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:1, R_f = 0.80) chromatographisch gereinigt. Dabei wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 1.52 g (4.06 mmol, 87 %)

Schmp.: 45 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 9.17 (s, 1 H, 2-Qu-H), 8.94 (d, 4J = 2.2 Hz, 1 H, 8-Qu-H), 8.45 (d, 3J = 9.2 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 8.32 (dd, 3J = 9.2 Hz, 4J = 2.2 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 4.50 (q, 2 H, 3J = 7.1 Hz, COOCH_2), 4.23 (d, 3J = 5.5 Hz, 2 H, Qu-OCH₂), 1.84 (m_c, 1 H, CH₂CH), 1.62-1.41 (m, 7 H, CH₂CHCH₂, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.39-1.27 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₃), 0.95 (t, 3J = 7.5 Hz, 3 H, CHCH₂CH₃), 0.89 (m_c, 3 H, CH₂CH₂CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 165.3 (s, CO), 163.2 (s, 4-Qu-C), 154.1 (d, 2-Qu-C), 149.6 (s, 8a-Qu-C), 149.3 (s, 7-Qu-C), 126.8 (s, 4a-Qu-C), 125.3 (d, 8-Qu-C), 125.3 (d, 5-Qu-C), 120.0 (d, 6-Qu-C), 114.8 (s, 3-Qu-C), 78.6 (t, Qu-OCH₂), 62.2 (t, COOCH_2), 40.7 (d, CH₂CH), 30.3 (t, CHCH₂CH₂), 29.0 (t, CHCH₂CH₂), 23.8 (t, CHCH₂CH₃), 23.0 (t, CH₂CH₂CH₃), 14.3 (q, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 14.0 (q, CHCH₂CH₃), 11.1 (q, CH₂CH₂CH₃) ppm.

MS (ESI): m/z = 375.2 [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₂₀H₂₇N₂O₅

ber.: 375.1915

gef.: 375.1908 (Δ = 1.7 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2962, 2933, 2859 (aliph. C-H Valenz.), 1700 (C=O Valenz. Ester), 1536 (NO₂ Valenz.) cm⁻¹.

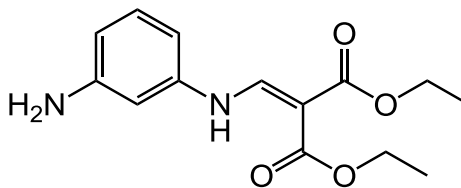
Elementaranalyse: C₂₀H₂₆N₂O₅ (374.43)

ber. C 64.15 H 7.00 N 7.48

gef. C 63.89 H 7.14 N 7.49

Diethyl-2-[[3-aminophenyl]amino]metylen}malonat (78)

1,3-Diaminobenzol (**1**, 825 mg, 7.63 mmol) und Diethylethoxymethylenmalonat (**74**, 1.5 ml, 1.6 mmol) wurden für 2 h auf 130 °C erhitzt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:3, $R_f = 0.27$) chromatographisch gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.



Ausb.: 1.33 g (4.78 mmol, 63 %)

Schmp.: 86 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): $\delta = 10.88$ (d, $^3J = 13.6$ Hz, 1 H, NH), 8.48 (d, $^3J = 13.7$ Hz, 1 H, C=CH), 7.13 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, 5-H), 6.52 (m_c, 1 H, 6-H)*, 6.46 (ddd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1 H, 4-H)*, 6.43 (t, $^3J = 2.1$ Hz, 1 H, 2-H), 4.30 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, C_aH₂), 4.24 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, C_bH₂), 3.79 (s, 2 H, NH₂), 1.38 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, C_aH₃), 1.33 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, C_bH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS): $\delta = 169.0$ (s, C_aO), 165.8 (s, C_bO), 151.9 (d, C=CH), 147.9 (s, 3-Ar-C), 140.3 (s, 1-Ar-C), 130.7 (d, 5-Ar-C), 111.7 (d, 4-Ar-C)*, 107.3 (d, 6-Ar-C)*, 103.2 (d, 2-Ar-C), 93.1 (s, C=CH), 60.3 (t, C_aH₂), 60.0 (t, C_bH₂), 14.4 (q, C_bH₃), 14.3 (q, C_aH₃) ppm.

* Zuordnung kann vertauscht sein.

MS (ESI): $m/z = 579.2$ [2M + Na]⁺, 279.1 [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₁₄H₁₉N₂O₄

ber.: 279.1339

gef.: 279.1334 ($\Delta = 1.9$ ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3453, 3357$ (N-H Valenz.), 2981 2933, 2906 (aliph. C-H Valenz.), 1678 (C=O Valenz. Ester), 1234 (C-O Valenz. Ester), 797 (1,3-disubst. Aromat) cm⁻¹.

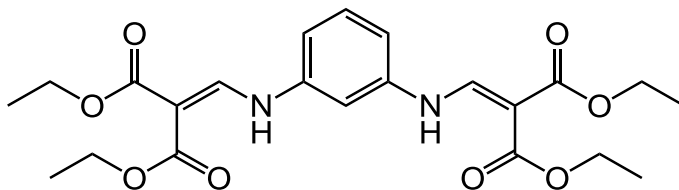
Elementaranalyse: C₁₄H₁₈N₂O₄ (278.30)

ber. C 60.42 H 6.52 N 10.07

gef. C 60.41 H 6.44 N 9.88

Tetraethyl-2,2'-[1,3-phenylenbis(aminomethylen)]dimalonat (78a)

Das symmetrische Malonat **78a** wurde als Nebenprodukt der Synthese des Diethyl-2-[(3-aminophenyl)amino]methylen-



malonats (**78**) aus 1,3-Diaminobenzol (**1**, 825 mg, 7.63 mmol) und Diethylethoxymethylenmalonat (**74**, 1.5 mL, 7.6 mmol) isoliert. Das Produkt konnte nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:3, $R_f = 0.54$) als farbloser Feststoff erhalten werden.

Ausb.: 419 mg (934 μ mol, 25 %)*

* Ausbeute wurde auf Diethylethoxymethylenmalonat bezogen.

Schmp.: 108 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 11.04$ (d, $^3J = 13.5$ Hz, 2 H, NH), 8.48 (d, $^3J = 13.5$ Hz, 2 H, C=CH), 7.36 (t, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H, 5-H), 6.46 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, 2 H, 4,6-H), 6.85 (t, $^3J = 2.1$ Hz, 1 H, 2-H), 4.32 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 4 H, C_aH_2), 4.27 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 4 H, C_bH_2), 1.39 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 6 H, C_aH_3), 1.34 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 6 H, C_bH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 168.9$ (s, 2 x C_aO), 165.4 (s, 2 x C_bO), 151.2 (d, 2 x C=CH), 140.8 (s, 1,3-Ar-C), 131.3 (d, 5-Ar-C), 113.1 (d, 4,6-Ar-C), 105.9 (d, 2-Ar-C), 94.6 (s, 2 x C=CH), 60.6 (t, 2 x C_aH_2), 60.3 (t, 2 x C_bH_2), 14.4 (q, 2 x C_bH_3), 14.3 (q, 2 x C_aH_3) ppm.

MS (ESI): $m/z = 919.4$ [$2\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 897.4 [$2\text{M} + \text{H}$] $^+$, 471.3 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 449.2 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

HR-MS (ESI): [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_8$

ber.: 449.1918

gef.: 449.1909 ($\Delta = 2.1$ ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3164$ (N-H Valenz. Enamin), 2984, 2943, 2903 (aliph. C-H Valenz.), 1691 (C=O Valenz. Ester), 1229 (C-O Valenz. Ester), 794 (1,3-disubst. Aromat) cm^{-1} .

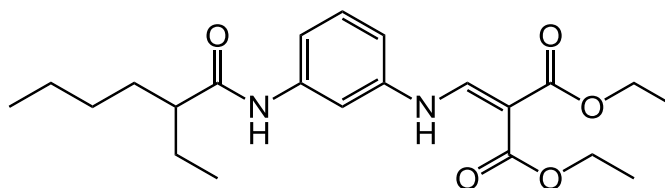
Elementaranalyse: C₂₂H₂₈N₂O₈ (448.47)

ber. C 58.92 H 6.29 N 6.25

gef. C 58.95 H 6.23 N 6.14

Diethyl-2-({[3-(2-ethylhexanoylamido)phenyl]amino}methylen)malonat**(80)**

Diethyl-2-{{[3-(2-ethylhexanoylamino)-methylen]malonat (**78**, 170 mg, 611 μmol) und 4-(Dimethylamino)-pyridin (97 mg, 794 μmol) wurden



unter Stickstoffatmosphäre in wasserfr. Tetrahydrofuran (10 mL) gelöst. Daraufhin wurde 2-Ethylhexanoylchlorid (130 μL, 733 μmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:4, $R_f = 0.28$) chromatographisch gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 226 mg (559 μmol, 91 %)**Schmp.:** 97 °C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO, TMS): δ = 10.66 (d, ³J = 13.9 Hz, 1 H, NH), 9.98 (s, 1 H, CONH), 8.36 (d, ³J = 13.9 Hz, 1 H, C=CH), 7.72 (m_c, 1 H, 2-Ar-H), 7.37-7.33 (m_c, 1 H, 6-Ar-H)*, 7.30 (t, ³J = 8.0 Hz, 1 H, 5-Ar-H), 7.04 (m_c, 1 H, 4-Ar-H)*, 4.21 (q, ³J = 7.1 Hz, 2 H, C_aH₂), 4.14 (q, ³J = 7.1 Hz, 2 H, C_bH₂), 2.28 (m_c, 1 H, COCH), 1.63-1.35 (m, 4 H, CH₂CHCH₂), 1.31-1.18 (m, 10 H, CH₂CH₂CH₃, C_aH₃, C_bH₃), 1.24 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H), 0.91-0.79 (m, 6 H, 2 x CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO, TMS): δ = 174.4 (s, CONH) 169.0 (s, C_aO), 167.2 (s, C_bO), 150.6 (d, C=CH), 140.4 (s, 3-Ar-C), 139.5 (s, 1-Ar-C), 129.9 (d, 4-Ar-C)*, 115.3 (d, 5-Ar-C), 112.3 (d, 2-Ar-C), 109.4 (d, 6-Ar-C)*, 93.2 (s, C=CH), 59.6 (t, C_aH₂), 59.4 (t, C_bH₂), 48.3 (d, COCH), 31.8 (t, CHCH₂CH₂), 29.2 (t, CHCH₂CH₂), 25.5 (t,

CHCH₂CH₃), 22.1 (t, CH₂CH₂CH₃), 14.2 (q, C_bH₃), 14.1 (q, C_aH₃) 13.8 (q, CHCH₂CH₃), 11.7 (q, CH₂CH₂CH₃) ppm.

* Zuordnung kann vertauscht sein

MS (EI): m/z (%) = 404.2 (58) [M]⁺⁺, 232.1 (100) [M – C₈H₁₂O₄]⁺⁺, 186.0 (73) [M – C₁₄H₂₀NO]⁺⁺.

HR-MS (EI): [M]⁺⁺: C₂₂H₃₂N₂O₅

ber.: 404.2311

gef.: 404.2309 (Δ = 0.6 ppm)

MS (ESI): m/z = 405.2 [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₂₂H₃₃N₂O₅

ber.: 405.2384

gef.: 405.2382 (Δ = 0.5 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3264 (N-H Valenz. Amid, Enamin), 2961, 2928 (aliph. C-H Valenz.), 1687 (C=O Valenz. Ester), 1644 (C=O Valenz. Amid), 1224 (C-O Valenz.) cm⁻¹.

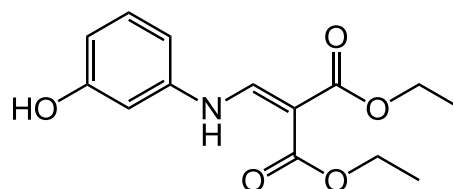
Elementaranalyse: C₂₂H₃₂N₂O₅ (404.50)

ber. C 65.32 H 7.97 N 6.93

gef. C 65.15 H 7.92 N 6.68

Diethyl-2-[[3-hydroxyphenyl)amino]methylen}malonat (**83**)

3-Aminophenol (**82**, 7.34 g, 67.3 mmol) und Diethylethoxymethylenmalonat (**74**, 14.8 mL, 74.0 mmol) wurden in Ethanol (150 mL) gelöst und 4 h zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten der Reaktion wurde der Feststoff abfiltriert und mit kaltem Ethanol (30 mL) gewaschen. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.



Ausb.: 17.8 g (63.7 mmol, 95 %)

Schmp.: 148 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 10.93 (d, ³J = 13.7 Hz, 1 H, NH), 8.50 (d, ³J = 13.7 Hz, 1 H, C=CH), 7.19 (t, ³J = 8.1 Hz, 1 H, 5-H), 7.56 (t, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H, 2-

H), 6.68 (m, 3 H 4,6-*H*, OH), 4.32-4.23 (m, 4 H, C_aH₂, C_bH₂), 1.36 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3 H, C_aH₃), 1.33 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3 H, C_bH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 168.9 (s, C_aO), 166.4 (s, C_bO), 157.6 (s, 1-Ar-C), 152.1 (d, C=CH), 140.4 (s, 3-Ar-C), 130.8 (d, 5-Ar-C), 112.3 (d, 6-Ar-C), 109.4 (d, 4-Ar-C), 104.4 (d, 2-Ar-C), 93.3 (s, C=CH), 60.5 (C_aH₂)*, 60.4 (C_bH₂)*, 14.4 (C_aH₃), 14.3 (C_bH₃) ppm.

* Zuordnung kann vertauscht sein

MS (ESI): *m/z* = 581.2 [2M + Na]⁺, 318.1 [M + K]⁺, 302.1 [M + Na]⁺, 280.1 [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₁₄H₁₈NO₅

ber.: 280.1180

gef.: 280.1180 (Δ = 0.3 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3332 (O-H-Valenzschw.), 2987, 2942, 2901 (aliph. C-H-Valenz.), 1678, 1644 (C=O-Valenz.), 1592, 1526 (arom. C=C-Valenzschw.), 1318, 1203 (C-O-Valenzschw.) cm⁻¹.

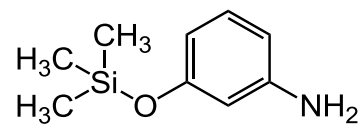
Elementaranalyse: C₁₄H₁₇NO₅ (279.29)

ber. C 60.21 H 6.14 N 5.02

gef. C 60.32 H 6.03 N 4.92

3-(Trimethylsiloxy)anilin (**85**)

3-Aminophenol (**82**, 2.68 mg, 24.6 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in wasserfr. Diethylether (50 mL) gelöst. Anschließend wurden Triethylamin (6.8 mL, 49



mmol) und Trimethylsilylchlorid (6.3 mL, 49 mmol) hinzugegeben und für 18 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit deion. Wasser (2 x 20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:4, *R_f* = 0.26) chromatographisch gereinigt. Dabei wurde ein farbloses Öl erhalten.

Ausb.: 3.07 g (17.0 mmol, 69 %)

Lit.^[101]: 87 % (abw. Durchführung)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 8.01 (t, ³*J* = 8.0 Hz, 1 H, 5-*H*), 6.30 (ddd, ³*J* = 8.0 Hz, ⁴*J* = 2.2 Hz, ⁴*J* = 0.9 Hz, 1 H, 6-*H*)*, 6.26 (ddd, ³*J* = 8.0 Hz, ⁴*J* = 2.2 Hz, ⁴*J* =

0.9 Hz, 1 H, 4-*H*)*, 7.19 (t, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, 2-*H*), 3.60 (s, 2 H, NH_2), 0.25 (s, 9 H, $Si(CH_3)_3$) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$, TMS): $\delta = 156.3$ (s, 1-Ar-C), 147.7 (s, 3-Ar-C), 130.0 (d, 5-Ar-C), 110.4 (d, 6-Ar-C)*, 108.7 (d, 4-Ar-C)*, 107.1 (d, 2-Ar-C), 0.3 (q, 3 C, $Si(CH_3)_3$) ppm.

* Zuordnung kann vertauscht sein.

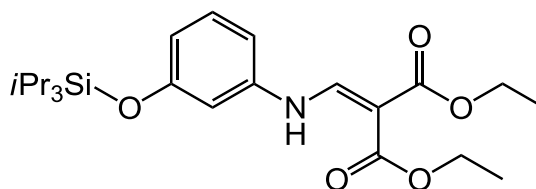
Diethyl-2-({[3-(triisopropylsiloxy)phenyl]amino}methylen)malonat (**86**)

Diethyl-2-{{[3-(hydroxyphenyl)amino]-

methylen}malonat (**83**, 176 mg, 630 μ mol),

1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (140 μ L,

945 μ mol) und Triisopropylsilylchlorid (170



μ L, 819 μ mol) wurden in wasserfr. Tetrahydrofuran (10 mL) gelöst und 15 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:4, $R_f = 0.71$) chromatographisch gereinigt. Es wurde ein farbloses Öl erhalten.

Ausb.: 213 mg (489 μ mol, 78 %)

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS): $\delta = 10.90$ (d, $^3J = 13.7$ Hz, 1 H, NH), 8.48 (d, $^3J = 13.7$ Hz, 1 H, $C=CH$), 7.27 (t, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H, 5-*H*), 6.71 (m_c, 1 H, 6-*H*), 6.66 (m_c, 1 H, 4-*H*), 6.63 (t, $^3J = 2.1$ Hz, 1 H, 2-*H*), 4.30 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, C_aH_2), 4.23 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, C_bH_2), 1.37 (t, $^3J = 7.1$ Hz, C_aH_3), 1.32 (t, $^3J = 7.1$ Hz, C_bH_3), 1.30-1.20 (m, 3 H, CH), 1.10 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 18 H, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$, TMS): $\delta = 169.1$ (s, C_aO), 165.7 (s, C_bO), 157.4 (s, 3-Ar-C), 151.9 (d, $C=CH$), 140.4 (s, 1-Ar-C), 130.5 (d, 5-Ar-C), 116.5 (d, 4-Ar-C), 109.8 (d, 6-Ar-C), 109.0 (d, 2-Ar-C), 93.4 (s, $C=CH$), 60.4 (t, C_aH_2), 60.1 (t, C_bH_2), 17.9 (q, 6 x CH_3), 14.4 (q, C_bH_3), 14.3 (q, C_aH_3), 12.7 (d, 3 x CH) ppm.

MS (EI): m/z (%) = 435.2 (36) $[M]^{+}$, 346.2 (100) $[M - C_4H_9O_2]^{+}$, 318.1 (34) $[M - C_5H_9O_3]^{+}$.

HR-MS (EI): $[M]^{+}$: $C_{23}H_{37}NO_5Si$

ber.: 435.2437

gef.: 436.2441 ($\Delta = 1.0$ ppm)

MS (ESI): $m/z = 458.2 [M + Na]^+$, $436.3 [M + H]^+$.

HR-MS (ESI): $[M + H]^+$: $C_{23}H_{38}NO_5Si$

ber.: 436.2514

gef.: 436.2512 ($\Delta = 0.4$ ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2944, 2867$ (aliph. C-H Valenz.), 1693 (C=O Valenz.), 1583 (C=C Valenz. Ester), 1215 (C-O Valenz.), 979 (C-H, Deform. Vinylester) cm^{-1} .

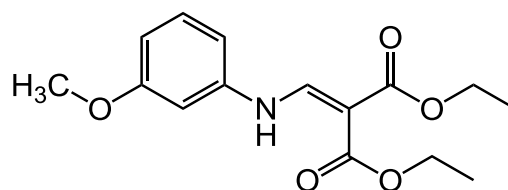
Elementaranalyse: $C_{23}H_{37}NO_5Si$ (435.63)

ber. C 63.41 H 8.56 N 3.22

gef. C 63.27 H 8.51 N 3.14

Diethyl-2-[[3-methoxyphenyl]amino]methylen}malonat (**88**)

3-Methoxyanilin (**18**, 3.0 mL, 27 mmol) und Diethylethoxymethylenmalonat (**74**, 6.5 mL, 32 mmol) wurden in Ethanol (80 mL) gelöst und 18 h zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit deion. Wasser (100 mL) verdünnt und der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit kaltem Ethanol gewaschen. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten.



Ausb.: 5.85 g (19.9 mmol, 74 %)

Lit.^[102]: 69 % (abw. Durchführung)

Schmp.: 38 °C

Lit.^[102]: 40-41 °C

¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS): $\delta = 10.97$ (d, $^3J = 13.6$ Hz, 1 H, NH), 8.51 (d, $^3J = 13.7$ Hz, 1 H, C=CH), 7.27 (t, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H, 5-H), 6.73 (m_c, 1 H, 6-H), 6.69 (ddd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, $^4J = 0.7$ Hz, 1 H, 4-H), 6.66 (t, $^3J = 2.2$ Hz, 1 H, 2-H), 4.31 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, C_aH₂), 4.25 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, C_bH₂), 3.82 (s, 3 H, OCH₃), 1.38 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, C_aH₃), 1.33 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, C_bH₃) ppm.

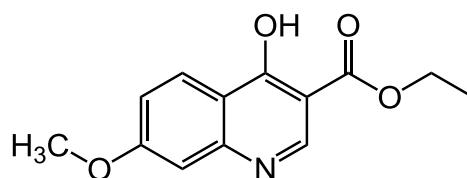
¹³C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, TMS): $\delta = 169.0$ (s, C_aO), 165.7 (s, C_bO), 160.9 (s, 3-Ar-C), 151.8 (d, C=CH), 140.5 (s, 1-Ar-C), 130.7 (d, 5-Ar-C), 110.3 (d, 4-Ar-C), 109.4 (d,

6-Ar-C), 103.3 (d, 2-Ar-C), 93.6 (s, C=CH), 60.4 (t, C_aH₂), 60.1 (t, C_bH₂), 55.4 (q, OCH₃), 14.4 (q, C_bH₃), 14.3 (q, C_aH₃) ppm.

Ethyl-(4-hydroxy-7-methoxychinolin-3-carboxylat) (89)

Diethyl-2-[[[3-methoxyphenyl)amino]-

methylen}malonat (**88**, 890 mg, 3.03 mmol) wurde zu siedendem Diphenylether (30 mL) gegeben und 45 min zum Rückfl. erhitzt. Anschließend



wurde das abgekühlte Reaktionsgemisch mit Cyclohexan (50 mL) verdünnt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Das Rohprodukt wurde aus Dimethylsulfoxid umkristallisiert. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 283 mg (1.14 mmol, 38 %)

Schmp.: 282 °C

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 12.10 (s, 1 H, OH), 8.48 (s, 1 H, 2-Qu-H), 8.05 (d, ³J = 8.6 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.06-6.96 (m, 2 H, 6,8-Qu-H), 4.20 (q, 2 H, ³J = 7.1 Hz, COOCH₂), 3.86 (s, 3 H, OCH₃), 1.27 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H, CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 172.9 (s, CO), 164.9 (s, 4-Qu-C), 162.2 (s, 7-Qu-C), 144.9 (d, 2-Qu-C), 140.9 (s, 8a-Qu-C), 127.5 (d, 5-Qu-C), 121.4 (s, 4a-Qu-C), 114.1 (d, 6-Qu-C), 109.7 (s, 3-Qu-C), 100.2 (d, 8-Qu-C), 59.5 (t, COOCH₂), 55.6 (q, OCH₃), 14.3 (q, CH₂CH₃) ppm.

MS (ESI): m/z = 495.2 [2M + H]⁺, 248.1 [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₁₃H₁₄NO₄

ber.: 248.0917

gef.: 248.0917 (Δ = 0.4 ppm)

[2M + H]⁺: C₂₆H₂₇N₂O₈

ber.: 495.1762

gef.: 495.1762 (Δ = 0.0 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3137 (O-H Valenz.), 3043 (arom. C-H Valenz.), 2968 (aliph. C-H Valenz.), 1702 (C=O Valenz. Ester), 1196, 1090 (C-O Valenz. Ether) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₁₃H₁₃NO₄ (247.25)

ber. C 63.15 H 5.30 N 5.67

gef. C 63.44 H 5.25 N 5.81

Diethyl-2-[[3-(3-acetoxyphenyl)amino]methylene]malonat (90)

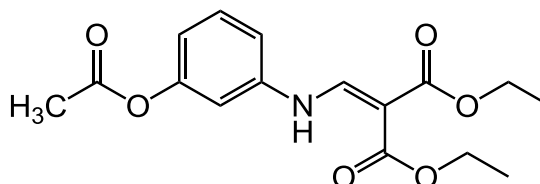
Diethyl-2-[[3-(3-hydroxyphenyl)-

amino]methylene]malonat (**83**, 678 mg, 2.43

mmol), 4-(Dimethylamino)pyridin (30 mg,

243 μmol) und Triethylamin (670 μL, 2.67

mmol) wurden in Chloroform (40 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Acetanhydrid (250 μL, 2.67 mmol) hinzugegeben und 17 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Natriumhydroxid-Lösung (2 M, 2 x 20 mL), mit Salzsäure (1 M, 2 x 20 mL) und mit deion. Wasser (2 x 20 mL) gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein farbloses Öl erhalten.

**Ausb.:** 752 mg (2.34 mmol, 96 %)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 11.01 (d, ³J = 13.4 Hz, 1 H, NH), 8.47 (d, ³J = 13.5 Hz, 1 H, C=CH), 7.37 (t, ³J = 8.1 Hz, 1 H, 5-H), 7.00 (m_c, 1 H, 6-H), 6.90 (t, ³J = 2.1 Hz, 1 H, 2-H), 6.88 (ddd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, 4-H), 4.31 (q, ³J = 7.1 Hz, 2 H, C_aH₂), 4.25 (q, ³J = 7.1 Hz, 2 H, C_bH₂), 2.32 (s, 3 H, CH₃), 1.38 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H, C_aH₃), 1.33 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H, C_bH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 169.2 (s, CH₃CO), 168.9 (s, C_aO), 165.6 (s, C_bO), 151.8 (s, 3-Ar-C), 151.5 (d, C=CH), 140.4 (s, 1-Ar-C), 130.7 (d, 5-Ar-C), 117.9 (d, 4-Ar-C), 114.6 (d, 6-Ar-C), 110.6 (d, 2-Ar-C), 94.3 (s, C=CH), 60.5 (t, C_aH₂), 60.2 (t, C_bH₂), 21.1 (q, CH₃CO), 14.4 (q, C_bH₃), 14.3 (q, C_aH₃) ppm.

MS (ESI): *m/z* = 665.2 [2M + Na]⁺, 344.1 [M + Na]⁺, 322.1 [M + H]⁺.**HR-MS** (ESI): [M + H]⁺: C₁₆H₂₀NO₆

ber.: 322.1285

gef.: 322.1282 (Δ = 1.0 ppm)

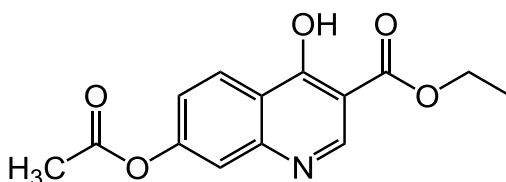
$[M + Na]^+$: C ₁₆ H ₁₉ NNaO ₆	ber.: 344.1105 gef.: 344.1101 ($\Delta = 0.9$ ppm)
$[2M + Na]^+$: C ₃₂ H ₃₈ N ₂ NaO ₁₂	ber.: 665.2317 gef.: 665.2311 ($\Delta = 0.9$ ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2981$ (aliph. C-H Valenz.), 1690 (C=O Valenz.), 1602, 1585 (C=C Valenz. Ester), 1192 (C-O Valenz), 969 (C-H, Deform. Vinylester) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₁₆H₁₉NO₆ (321.33) ber. C 59.81 H 5.96 N 4.36
gef. C 59.65 H 5.94 N 4.54

Ethyl-(4-hydroxy-7-acetoxychinolin-3-carboxylat) (91)

Diethyl-2-[[[(3-acetoxyphenyl)amino]-methylen]-malonat (**88**, 3.28 g, 10.2 mmol) wurde in Diphenylether (40 mL) gelöst und für 20 min zum Rückfl. erhitzt. Anschließend wurde das



abgekühlte Reaktionsgemisch mit Cyclohexan (100 mL) verdünnt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Das Rohprodukt wurde aus Dimethylsulfoxid umkristallisiert. Es wurde ein bräunlicher Feststoff erhalten.

Ausb.: 1.52 g (5.51 mmol, 54 %)

Schmp.: 284 °C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS): $\delta = 8.56$ (s, 1 H, 2-Qu-H), 8.18 (d, ³J = 8.8 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.39 (d, ⁴J = 2.1 Hz, 1 H, 8-Qu-H), 7.19 (dd, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 4.22 (q, 2 H, ³J = 7.1 Hz, COCH₂), 2.33 (s, 3 H, Qu-CH₃), 1.28 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H, COCH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, TMS): $\delta = 173$ (s, 4-Qu-C)*, 168.7 (s, Qu-OCO), 164.6 (s, CO₂Et), 153.1 (s, 7-Qu-C), 145.3 (d, 2-Qu-C), 140 (s, 8a-Qu-C)*, 127.4 (d, 5-Qu-C), 124.9 (s, 4a-Qu-C), 119.2 (d, 6-Qu-C), 111.0 (d, 8-Qu-C), 110.0 (s, 3-Qu-C), 59.5 (t, COCH₂), 20.9 (q, Qu-CH₃), 14.2 (q, COCH₂CH₃) ppm.

* Signale konnten nur im HMBC beobachtet werden.

MS (ESI): $m/z = 551.2 [2M + H]^+$, $276.1 [M + H]^+$.

HR-MS (ESI): $[M + H]^+$: $C_{14}H_{14}NO_5$

ber.: 276.0867

gef.: 276.0866 ($\Delta = 0.3$ ppm)

$[2M + H]^+$: $C_{28}H_{27}N_2O_{10}$

ber.: 551.1660

gef.: 551.1660 ($\Delta = 0.0$ ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3107$ (arom. C-H Valenz.), 2985 (aliph. C-H Valenz.), 1754 (C=O Valenz. Ester), 1687 (C=O Valenz. Ester), 1192 (C-O Valenz.), 792 (Ringschw.) cm^{-1} .

Elementaranalyse: $C_{14}H_{13}NO_5$ (275.26)

ber. C 61.09 H 4.76 N 5.09

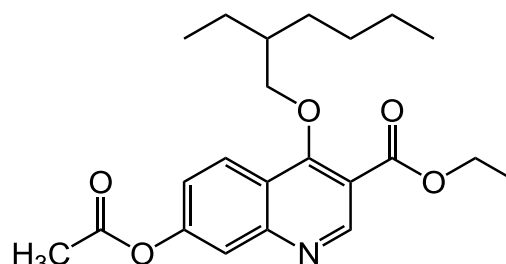
$C_{14}H_{13}NO_5 \cdot 0.1 H_2O$

ber. C 59.78 H 4.90 N 4.98

gef. C 59.77 H 4.69 N 5.13

Ethyl-{7-acetoxy-4-[(2-ethylhexyl)oxy]chinolin-3-carboxylat} (**92**)

Ethyl-(7-acetoxy-4-hydroxychinolin-3-carboxylat) (**91**, 400 mg, 1.45 mmol), Triphenylphosphin (496 mg, 1.89 mmol) und 2-Ethylhexanol (340 μ L, 1.89 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in wasserfr. Dimethylformamid (24 mL) gelöst und auf 0 °C



gekühlt. Anschließend wurde Azodicarbonsäure-di-*tert*-butylester (435 mg, 1.89 mmol), gelöst in wasserfr. Dimethylformamid (10 mL), bei 0 °C langsam zum Reaktionsgemisch getropft. Nach beendeter Zugabe wurde für 48 h auf 100 °C erwärmt. Nach Beendigung der Reaktion wurde Chloroform (50 mL) zugegeben und die org. Phase mit deion. Wasser (3 x 30 mL) gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:4, $R_f = 0.21$) chromatographisch gereinigt. Dabei wurde ein farbloses Öl erhalten.

Ausb.: 111 mg (286 μ mol, 20 %)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 9.11 (s, 1 H, 2-Qu-*H*), 8.29 (d, ³*J* = 9.1 Hz, 1 H, 5-Qu-*H*), 7.78 (d, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1 H, 8-Qu-*H*), 7.34 (dd, ³*J* = 9.1 Hz, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1 H, 6-Qu-*H*), 4.46 (q, 2 H, ³*J* = 7.1 Hz, COOCH₂), 4.17 (d, ³*J* = 5.7 Hz, 2 H, Qu-OCH₂), 2.39 (s, 3 H, OOCCH₃), 1.84 (m_c, 1 H, CH₂CH), 1.63-1.47 (m, 4 H, CH₂CHCH₂), 1.45 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3 H, COOCH₂CH₃), 1.36-1.29 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₃), 0.94 (t, ³*J* = 7.5 Hz, 3 H, CHCH₂CH₃), 0.90 (m_c, 3 H, CH₂CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 169.0 (s, CH₃CO), 165.6 (s, COOC₂H₅), 164.1 (s, 4-Qu-C), 152.9 (s, 2-Qu-C), 152.9 (s, 7-Qu-C), 151.6 (s, 8a-Qu-C), 124.7 (d, 5-Qu-C), 122.0 (d, 6-Qu-C), 121.4 (s, 4a-Qu-C), 120.3 (d, 8-Qu-C), 113.1 (s, 3-Qu-C), 78.6 (t, COCH₂), 61.6 (t, COOCH₂), 40.7 (d, CH₂CH), 30.3 (t, CHCH₂CH₂), 29.0 (t, CHCH₂CH₂), 23.7 (t, CHCH₂CH₃), 23.0 (t, CH₂CH₂CH₃), 21.2 (q, OOCCH₃), 14.3 (q, COOCH₂CH₃), 14.0 (q, CHCH₂CH₃), 11.1 (q, CH₂CH₂CH₃) ppm.

MS (ESI): *m/z* (%) = 775.4 [2M + H]⁺, 388.2 [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₂₂H₃₀NO₅

ber.: 388.2119

gef.: 388.2113 (Δ = 1.3 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2960, 2930, 2873 (aliph. C-H Valenz.), 1769, 1718 (C=O Valenz. Ester), 1177, 1148 (C-O Valenz.) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₂₂H₂₉NO₅ (387.47)

ber. C 68.20 H 7.54 N 3.61

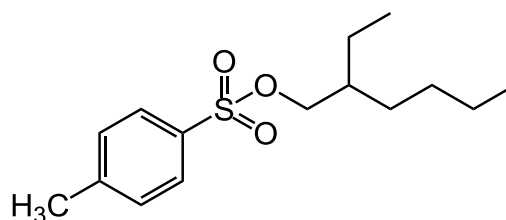
C₂₂H₂₉NO₅ · 0.33 C₃H₇NO

ber. C 67.08 H 7.67 N 4.53

gef. C 66.79 H 7.35 N 4.38

(2-Ethylhexyl)-(4-methylbenzolsulfonat) (94)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 2-Ethylhexanol (**93**, 4.3 mL, 19 mmol) und Natriumhydrid (60 %, 1.13 g, 28.3 mmol) in wasserfr. Dimethylformamid (24 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde



bei 0 °C 4-Methylbenzolsulfonsäurechlorid (4.33 g, 22.7 mmol), gelöst in wasserfr.

Dimethylformamid (20 mL), zugegeben und 16 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit deion. Wasser (40 mL) verdünnt und mit Chloroform (3 x 30 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:1, R_f = 0.84) chromatographisch gereinigt. Es wurde ein farbloses Öl erhalten.

Ausb.: 4.92 g (17.3 mmol, 91 %)

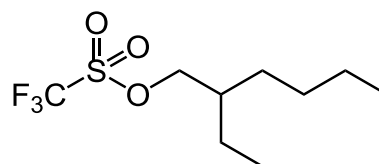
Lit.^[95]: 99 % (abw. Durchführung)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.79 (m_c, 2 H, 2,6-Ar-H), 7.34 (m_c, 2 H, 3,5-Ar-H), 3.92 (m_c, 2 H, OCH₂), 2.45 (s, 3 H, Ar-CH₃), 1.52 (m_c, 1 H, COCH), 1.35-1.09 (m, 8 H, CH₂), 0.84 (t, 3 H, ³J = 7.3 Hz, CHCH₂CH₃), 0.79 (t, 3 H, ³J = 7.4 Hz, CH₂CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 144.6 (s, 1-Ar-C), 133.1 (s, 4-Ar-C), 129.8 (d, 3,5-Ar-C), 127.9 (d, 2,6-Ar-C), 72.5 (t, OCH₂), 39.0 (d, CH), 29.8 (t, CHCH₂CH₂), 28.6 (t, CHCH₂CH₂), 23.2 (t, CHCH₂CH₃), 22.8 (t, CH₂CH₂CH₃), 21.6 (q, Ar-CH₃), 14.0 (q, CHCH₂CH₃), 10.7 (q, CH₂CH₂CH₃) ppm.

(2-Ethylhexyl)trifluormethansulfonat (95)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 2-Ethylhexanol (**93**, 488 mg, 3.74 mmol) und Kaliumcarbonat (1.03 g, 7.48 mmol) in wasserfr. Dichlormethan (24 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde bei 0 °C



Trifluormethansulfonsäureanhydrid (940 μ L, 5.60 mmol) zugegeben und 16 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 x 30 mL) und mit deion. Wasser (2 x 30 mL) gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und ein Großteil des Lösungsmittels i. Vak. entfernt. Es wurde ein farbloses Öl erhalten.

Ausb.: 755 mg (2.88 mmol, 77 %)*

* Ausbeute wurde über $^1\text{H-NMR}$ berechnet, da das Dichlormethan aufgrund der Instabilität des Produktes nicht komplett entfernt werden konnte.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 4.46$ (m_c , 2 H, OCH_2), 1.72 (m_c , 1 H, COCH), 1.43 (m_c , 2 H, CHCH_2CH_3) 1.40-1.34 (m , 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.34-1.27 (m , 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.01-0.80 (m , 6 H, 2 x CH_2CH_3) ppm.

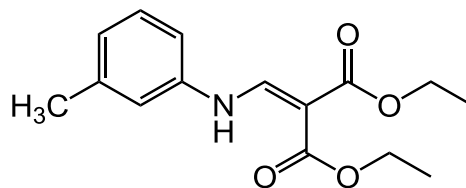
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 118.7$ ($s[q_F]$, $^1J_{\text{CF}} = 320$ Hz, CF_3), 79.7 (t , OCH_2), 39.5 (d , CH_2CH), 29.5 (t , CHCH_2CH_2), 28.6 (t , CHCH_2CH_2), 23.0 (t , CHCH_2CH_3), 22.7 (t , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.9 (q , CHCH_2CH_3), 10.7 (q , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (460 MHz, CDCl_3): $\delta = -75.2$ (s , CF_3) ppm.

Weitere Analysen waren aufgrund der Instabilität des Produktes nicht möglich.

Diethyl-2-[[**(3-methylphenyl)amino**]methylene]malonat (**98**)

3-Methylanilin (**97**, 5.0 mL, 46 mmol) und Diethylethoxymethylenmalonat (**74**, 11 mL, 55 mmol) wurden in Ethanol (120 mL) gelöst und 18 h zum Sieden erhitzt. Das



Reaktionsgemisch wurde auf etwa 40 mL eingeeengt und der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit kaltem Ethanol gewaschen. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausb.: 9.74 g (35.1 mmol, 76 %)

Lit.^[103]: 92 % (abw. Durchführung)

Schmp.: 42 °C

Lit.^[103]: 38-39 °C

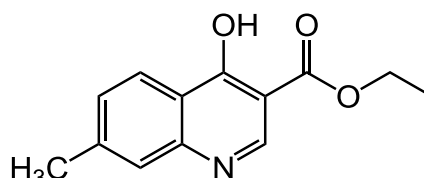
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 10.97$ (d , $^3J = 13.6$ Hz, 1 H, NH), 8.52 (d , $^3J = 13.8$ Hz, 1 H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.31-7.16 (m , 1 H, 5- H), 7.06-6.81 (m , 3 H, 2,4,6- H), 4.31 (q , $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, C_aH_2), 4.25 (q , $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, C_bH_2), 2.37 (s , 3 H, Ar-CH_3), 1.38 (t , $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, C_aH_3), 1.33 (t , $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, C_bH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 169.0$ (s , C_aO), 165.8 (s , C_bO), 152.0 (d , $\text{C}=\text{CH}$), 139.9 (s , 3-Ar-C), 139.2 (s , 1-Ar-C), 129.6 (d , 5-Ar-C), 125.6 (d , 4-Ar-C),

114.2 (d, 6-Ar-C), 117.9 (d, 2-Ar-C), 93.3 (s, C=CH), 60.3 (t, C_aH₂), 60.1 (t, C_bH₂), 21.4 (q, Ar-CH₃), 14.4 (q, C_bH₃), 14.3 (q, C_aH₃) ppm.

Ethyl-(4-hydroxy-7-methylchinolin-3-carboxylat) (99)

Diethyl-2-[[[(3-methylphenyl)amino]methylen]-malonat (**98**, 2.44 g, 8.80 mmol) wurde zu siedendem Diphenylether (40 mL) gegeben und weitere 30 min zum Sieden erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit Cyclohexan (50 mL) verdünnt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Es wurde aus Dimethylsulfoxid umkristallisiert und ein farbloser Feststoff erhalten.



Ausb.: 271 mg (817 μ mol, 62 %)

Lit.^[104]: 81 %

Schmp.: 274 °C

Lit.^[104]: 272-273 °C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 12.18 (s, 1 H, OH), 8.49 (s, 1 H, 2-Qu-H), 8.04 (d, ³J = 8.2 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.37 (br. s, 1 H, 8-Qu-H), 7.24 (dd, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 4.21 (q, 2 H, ³J = 7.1 Hz, COCH₂), 2.43 (s, 3 H, Qu-CH₃), 1.28 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H, COCH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 173.2 (s, CO), 164.8 (s, 4-Qu-C), 144.6 (d, 2-Qu-C), 142.6 (s, 7-Qu-C), 139.0 (s, 8a-Qu-C), 126.2 (d, 6-Qu-C), 125.5 (d, 5-Qu-C), 125.1 (s, 4a-Qu-C), 118.0 (d, 8-Qu-C), 109.6 (s, 3-Qu-C), 59.4 (t, COCH₂), 21.1 (q, Qu-CH₃), 14.2 (q, COCH₂CH₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3056 (arom. C-H Valenz.), 2977 (aliph. C-H Valenz.), 1697 (C=O Valenz. Ester) cm⁻¹.

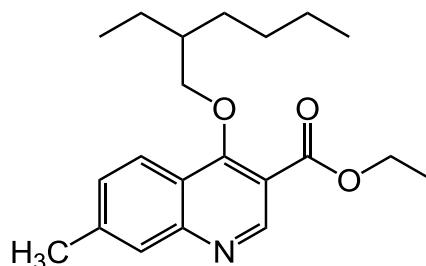
Elementaranalyse: C₁₃H₁₃NO₃ (231.25)

ber. C 67.52 H 5.67 N 6.06

gef. C 67.64 H 5.66 N 6.05

Ethyl-{4-[(2-ethylhexyl)oxy]-7-methylchinolin-3-carboxylat} (100)

Ethyl-(4-hydroxy-7-methylchinolin-3-carboxylat) (**99**, 243 mg, 1.05 mmol), Triphenylphosphin (330 mg, 1.26 mmol) und 2-Ethylhexanol (200 μ L, 1.26 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in wasserfr. Dimethylformamid (20 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde



Azodicarbonsäurediisopropylester (250 μ L, 1.26 mmol), gelöst in wasserfr. Dimethylformamid (10 mL), bei 0 °C langsam zum Reaktionsgemisch getropft. Nach beendeter Zugabe wurde für 120 h auf 50 °C erwärmt. Nach Beendigung der Reaktion wurde Chloroform (50 mL) zugegeben und die org. Phase mit deion. Wasser (3 x 30 mL) gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:4, R_f = 0.25) chromatographisch gereinigt. Dabei wurde ein farbloses Öl erhalten.

Ausb.: 195 mg (568 μ mol, 54 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 9.08 (s, 1 H, 2-Qu-H), 8.17 (d, 3J = 8.5 Hz, 1 H, 5-Qu-H), 7.85 (m_c, 1 H, 8-Qu-H), 7.40 (dd, 3J = 8.5 Hz, 4J = 1.5 Hz, 1 H, 6-Qu-H), 4.46 (q, 2 H, 3J = 7.1 Hz, COOCH_2), 4.15 (d, 3J = 5.7 Hz, 2 H, Qu-OCH₂), 2.57 (s, 3 H, Qu-CH₃), 1.84 (m_c, 1 H, CH₂CH), 1.68-1.18 (m, 11 H, CH₂CHCH₂CH₂CH₂, COOCH₂CH₃), 0.94 (t, 3J = 7.5 Hz, 3 H, CHCH₂CH₃), 0.92-0.87 (m, 3 H, CH₂CH₂CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 165.8 (s, COOC_2H_5), 164.3 (s, 4-Qu-C), 152.1 (d, 2-Qu-C), 151.0 (s, 8a-Qu-C), 142.2 (s, 7-Qu-C), 128.9 (d, 6-Qu-C), 128.3 (d, 8-Qu-C), 123.0 (d, 5-Qu-C), 121.3 (s, 4a-Qu-C), 112.8 (s, 3-Qu-C), 78.5 (t, Qu-OCH₂), 61.5 (t, COOCH₂), 40.8 (d, CH₂CH), 30.3 (t, CHCH₂CH₂), 29.0 (t, CHCH₂CH₂), 23.7 (t, CHCH₂CH₃), 23.1 (t, CH₂CH₂CH₃), 21.9 (q, Qu-CH₃), 14.3 (q, COOCH₂CH₃), 14.0 (q, CHCH₂CH₃), 11.1 (q, CH₂CH₂CH₃) ppm.

MS (ESI): m/z (%) = 344.2 [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): $[M + H]^+$: $C_{21}H_{30}NO_3$

ber.: 344.2220

gef.: 344.2213 ($\Delta = 2.2$ ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2958, 2930, 2873$ (aliph. C-H Valenz.), 1717 (C=O Valenz. Ester), 1219, 1093, 1024 (C-O Valenz. Ester, Ether) cm^{-1} .

Elementaranalyse: $C_{21}H_{29}NO_3$ (343.46)

ber. C 73.44 H 8.51 N 4.08

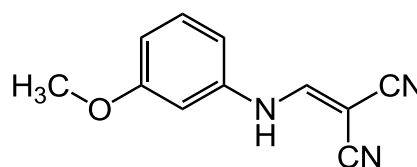
$C_{21}H_{29}NO_3 \cdot 0.33 C_3H_7NO \cdot 0.17 C_8H_{18}O$

ber. C 71.95 H 8.88 N 4.79

gef. C 71.44 H 8.57 N 4.44

2-[(3-Methoxyphenyl)amino]methylen]malononitril (**102**)

3-Methoxyanilin (**18**, 830 mg, 6.74 mmol) und Ethoxymethylenmalononitril (**101**, 741 mg, 6.07 mmol) wurden in Ethanol (60 mL) gelöst und 24 h zum Rückfl. erhitzt. Nach Ablauf der Reaktionszeit



wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausb.: 632 mg (3.17 mmol, 52 %)

Lit.^[98]: k. A.

Schmp.: 195 °C

Lit.^[98]: 198-200 °C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS): $\delta = 11.07$ (m_c, 1 H, NH), 8.55 (m_c, 1 H, C=CH), 7.27 (t, ³J = 8.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.06 (t, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.01 (ddd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, ⁴J = 0.7 Hz, 1 H, H-6)*, 6.74 (ddd, ³J = 8.3 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, ⁴J = 0.7 Hz, 1 H, H-4)*, 3.77 (s, 3 H, OCH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , TMS): $\delta = 160.1$ (s, 3-Ar-C), 155.6 (d, C=CH), 140.2 (s, 1-Ar-C), 130.2 (d, 5-Ar-C), 116.4 (s, (CN)_a), 114.1 (s, (CN)_b), 111.1 (d, 4-Ar-C)*, 110.0 (d, 6-Ar-C)*, 103.3 (d, 2-Ar-C), 55.2 (q, OCH₃), 51.7 (s, C=CH) ppm.

* Zuordnung kann vertauscht sein.

MS (EI): m/z (%) = 199.1 (100) $[M]^+$, 198.1 (25) $[M - H]^+$, 169.1 (24) $[M - CH_2O]^+$, 134.1 (20) $[M - C_3HN_2]^+$, 107.1 (24) $[M - C_4H_2N_3]^+$.

HR-MS (EI): $[M]^{+}$: $C_{11}H_9N_3O$

ber.: 199.0746

gef.: 199.0743 ($\Delta = 1.5$ ppm)

MS (ESI): $m/z = 200.1$ $[M + H]^+$.

HR-MS (ESI): $[M + H]^+$: $C_{11}H_{10}N_3O$

ber.: 200.0818

gef.: 200.0814 ($\Delta = 2.2$ ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3220$ (N-H Valenz. Enamin), 2961, 2833 (aliph. C-H Valenz.), 2220, 2207 (C \equiv N Valenz.), 1650 (C=C Valenz.), 1153, 1046 (C-O Valenz.), 677 (Ringschw.) cm^{-1} .

Elementaranalyse: $C_{11}H_9N_3O$ (199.21)

ber. C 66.32 H 4.55 N 21.09

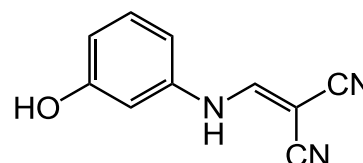
$C_{11}H_9N_3O \cdot 0.1 H_2O$

ber. C 65.73 H 4.61 N 20.90

gef. C 65.76 H 4.62 N 21.26

2-[(3-Hydroxyphenyl)amino]methylene]malononitril (**103**)

3-Hydroxyanilin (**82**, 5.17 g, 47.4 mmol) und Ethoxymethylenmalononitril (**101**, 5.21 g, 42.7 mmol) wurden in Ethanol (180 mL) gelöst und 24 h zum Rückfl. erhitzt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde das



Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert. Es wurde ein orangefarbener Feststoff erhalten.

Ausb.: 3.34 g (18.0 mol, 42 %)

Schmp.: 244 °C (Zers.)

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS): $\delta = 11.01$ (d, $^3J = 14.1$ Hz, 1 H, NH), 9.67 (s, 1 H, OH), 8.42 (d, $^3J = 14.1$ Hz, 1 H, C=CH), 7.15 (t, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H, 5-H), 6.87 (m_c, 1 H, H-6), 6.82 (t, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, 2-H), 6.59 (m_c, 1 H, H-4) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , TMS): $\delta = 158.1$ (s, 3-Ar-C), 155.5 (d, C=CH), 140.2 (s, 1-Ar-C), 130.1 (d, 5-Ar-C), 116.4 (s, (CN)_a), 114.2 (s, (CN)_b), 112.2 (d, 4-Ar-C), 108.3 (d, 6-Ar-C), 105.3 (d, 2-Ar-C), 51.4 (s, C=CH) ppm.

MS (EI): m/z (%) = 185.1 (100) $[M]^{+}$, 184.1 $[M - H]^{+}$, 157.1 (84) $[M - CH_2N]^{+}$, 130.1 (32) $[M - C_2H_3N_2]^{+}$.

HR-MS (EI): $[M]^{+}$: $C_{10}H_7N_3O$

ber.: 185.0589

gef.: 185.0588 ($\Delta = 0.7$ ppm)

MS (ESI): $m/z = 186.1$ $[M + H]^{+}$.

HR-MS (ESI): $[M + H]^{+}$: $C_{10}H_8N_3O$

ber.: 186.0662

gef.: 186.0659 ($\Delta = 1.5$ ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3330$ (O-H Valenz. Phenol), 3218 (N-H Valenz. Enamin), 2210 ($C\equiv N$ Valenz.), 1644 ($C=C$ Valenz.), 1154 (C-O Valenz.), 681 (Ringschw.) cm^{-1} .

Elementaranalyse: $C_{10}H_7N_3O$ (185.18)

ber. C 64.86 H 3.81 N 22.69

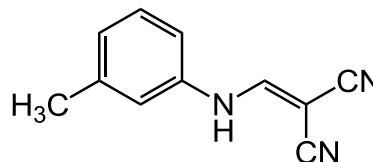
$C_{10}H_7N_3O \cdot 0.1 H_2O$

ber. C 64.23 H 3.88 N 22.47

gef. C 64.51 H 3.88 N 22.66

2-[(3-Methylphenyl)amino]metylen]malononitril (104)

3-Methylanilin (**97**, 2.81 g, 26.2 mmol) und Ethoxymetylenmalononitril (**101**, 2.88 g, 23.6 mmol) wurden in Ethanol (100 mL) gelöst und 24 h zum Rückfl. erhitzt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert. Es wurde ein orangefarbener Feststoff erhalten.



Ausb.: 2.69 g (14.7 mol, 56 %)

Lit.^[98]: k. A.

Schmp.: 184 °C

Lit.^[98]: 184-196 °C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS): $\delta = 11.08$ (s, 1 H, NH), 8.49 (s, 1 H, C=CH), 7.35-7.19 (m, 3 H, 2,5,6-H), 7.00 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 1 H, H-4), 2.31 (s, 3 H, Ar- CH_3) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, TMS): δ = 155.6 (d, C=CH), 139.0 (s, 1-Ar-C), 138.9 (s, 3-Ar-C), 129.1 (d, 6-Ar-C), 125.7 (d, 4-Ar-C), 118.3 (d, 2-Ar-C), 116.4 (s, (CN)_a), 115.2 (d, 5-Ar-C), 114.1 (s, (CN)_b), 51.5 (s, C=CH), 20.9 (q, Ar-CH₃) ppm.

MS (EI): m/z (%) = 183.1 (94) [M]⁺⁺, 182.1 (100) [M - H]⁺, 155.1 (13) [M - CH₂N]⁺⁺, 118.1 (17) [M - C₃HN₂]⁺.

MS (ESI): m/z = 184.1 [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): [M + H]⁺: C₁₁H₁₀N₃

ber.: 184.0869

gef.: 184.08712 (Δ = 1.1 ppm)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3202 (N-H Valenz. Enamin), 2227, 2214 (C \equiv N Valenz.), 1650 (C=C Valenz.), 689 (Ringschw.) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₁₁H₉N₃ (183.21)

ber. C 72.11 H 4.95 N 22.94

C₁₁H₉N₃ · 0.1 H₂O

ber. C 71.41 H 5.01 N 22.71

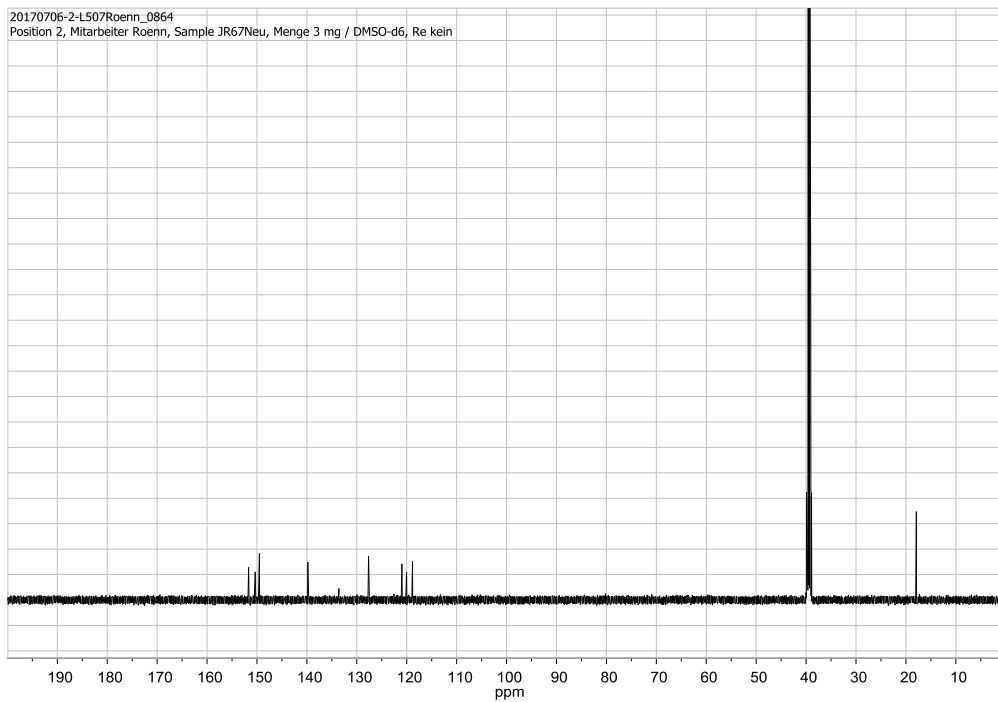
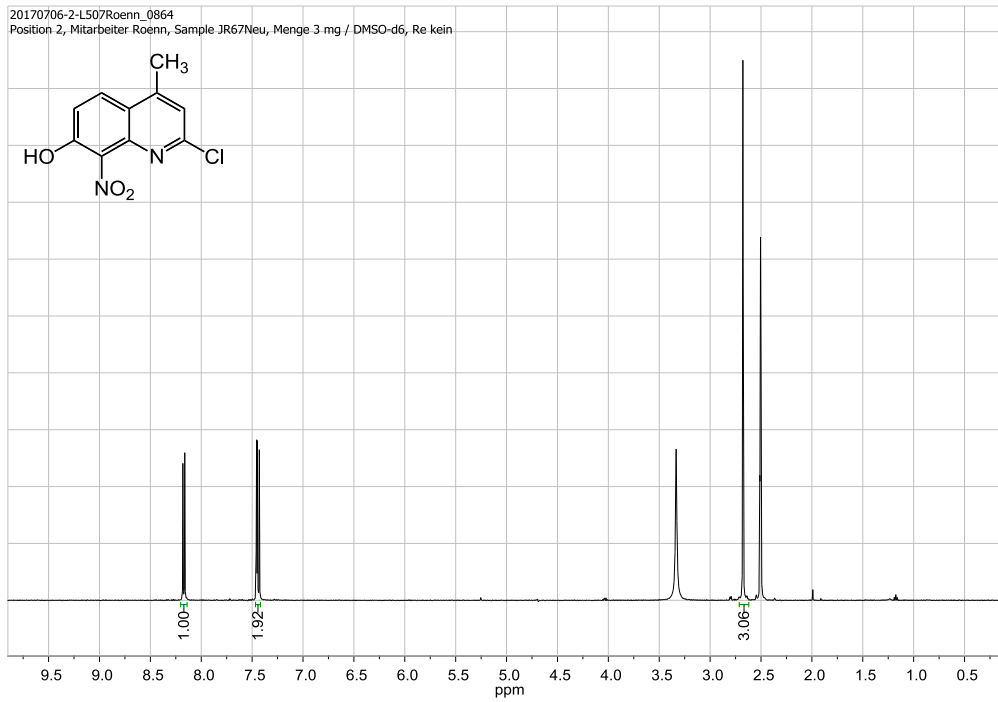
gef. C 71.49 H 5.02 N 22.75

11. Spektren

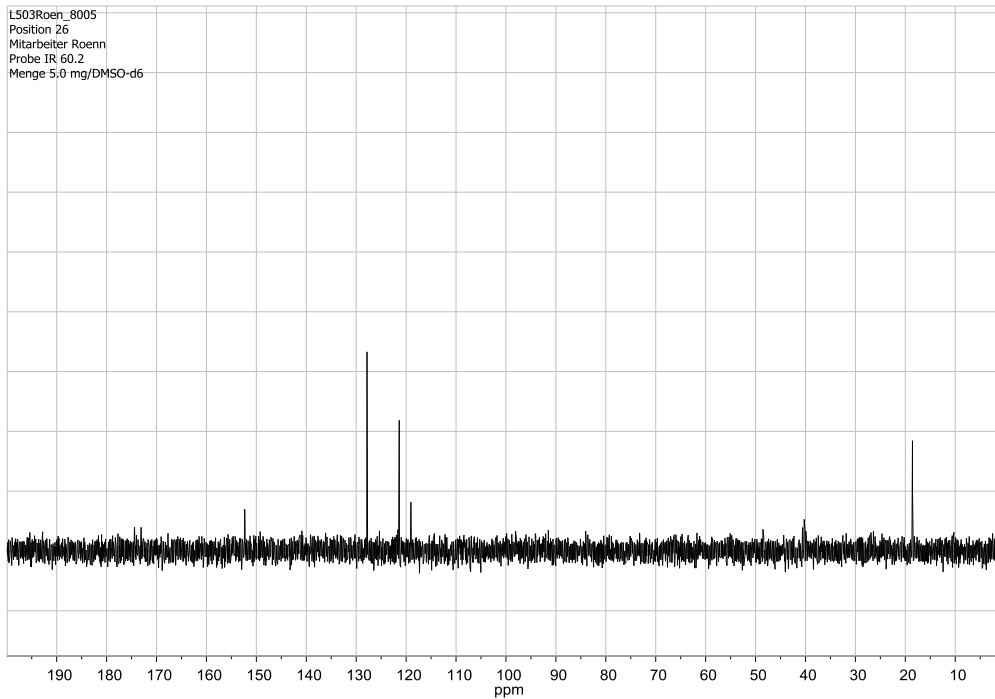
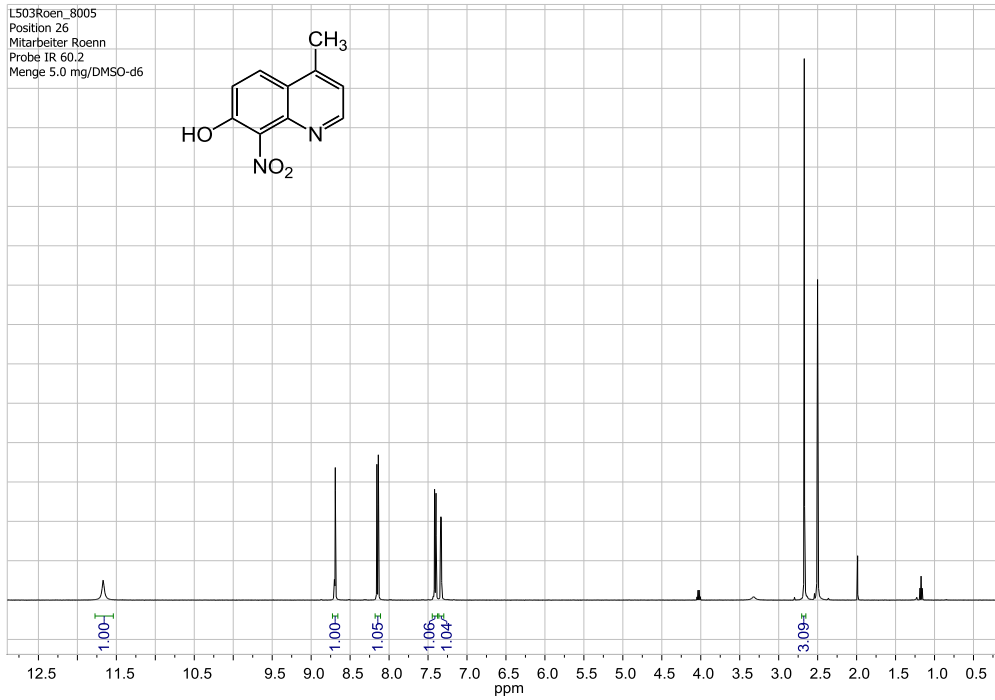
11.1 NMR-Spektren

Auf den folgenden Seiten sind die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der literaturunbekannten Substanzen abgebildet. Enthalten die Verbindungen Fluor oder Phosphor, sind auch die ^{19}F - bzw. die ^{31}P -NMR-Spektren abgebildet.

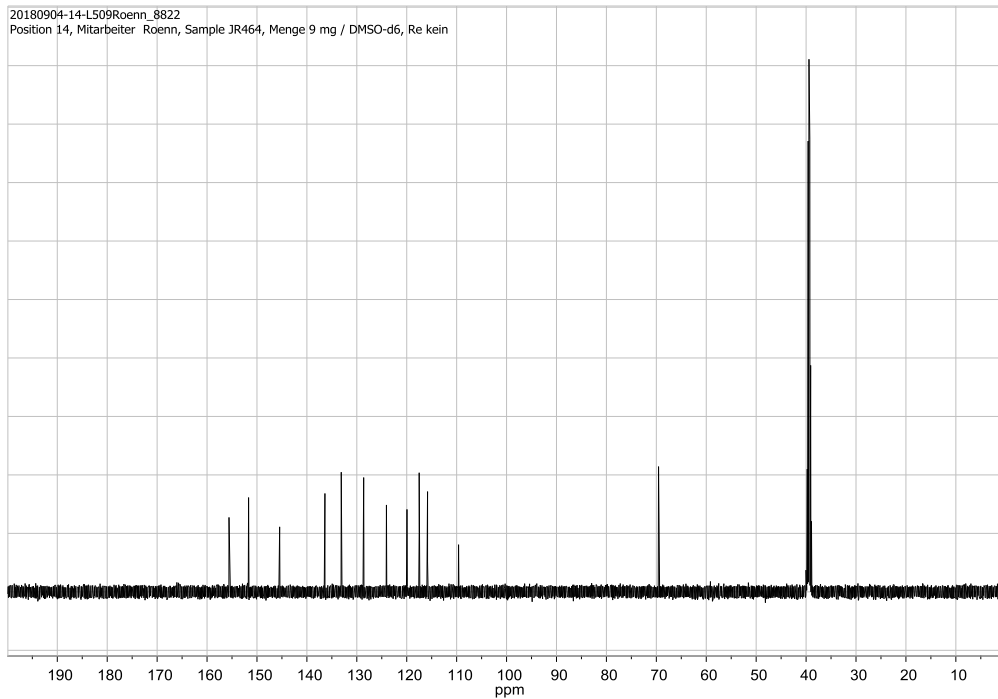
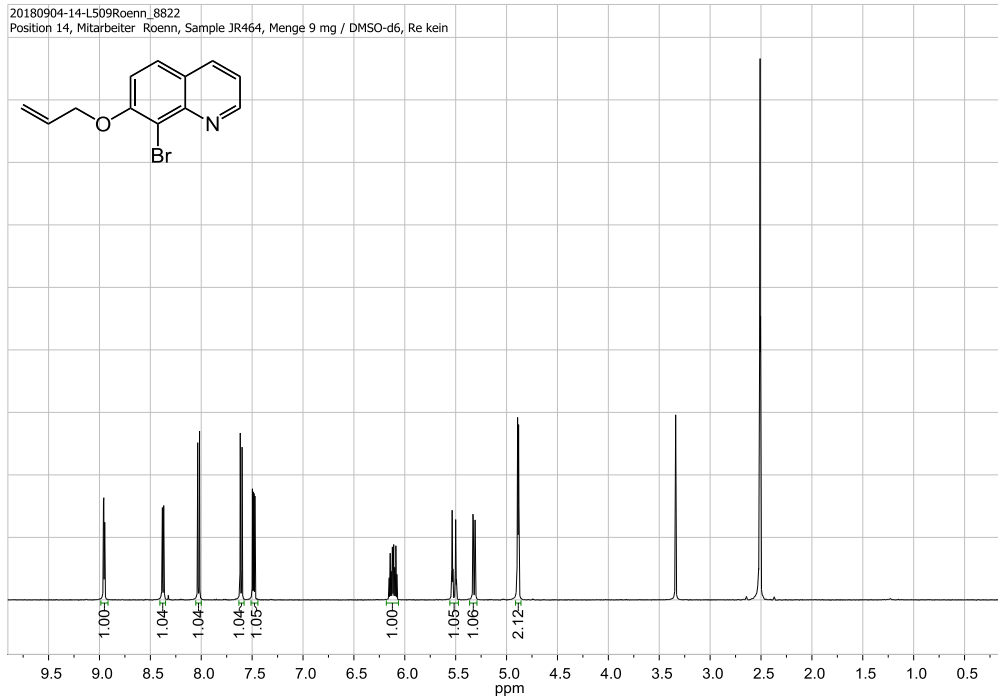
2-Chlor-7-hydroxy-4-methyl-8-nitrochinolin (8)



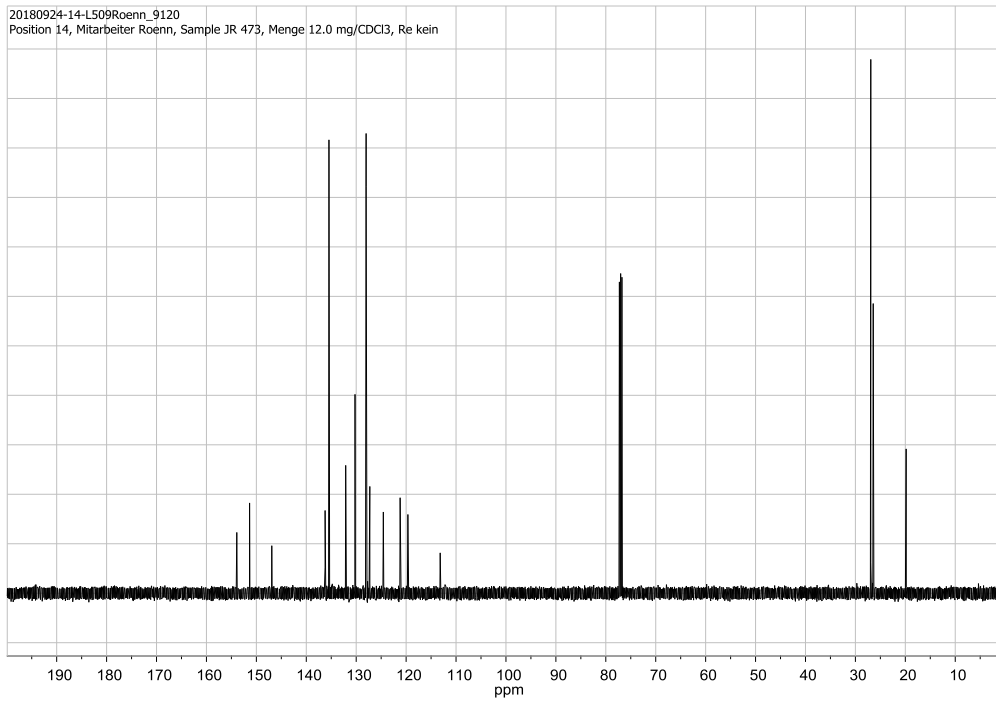
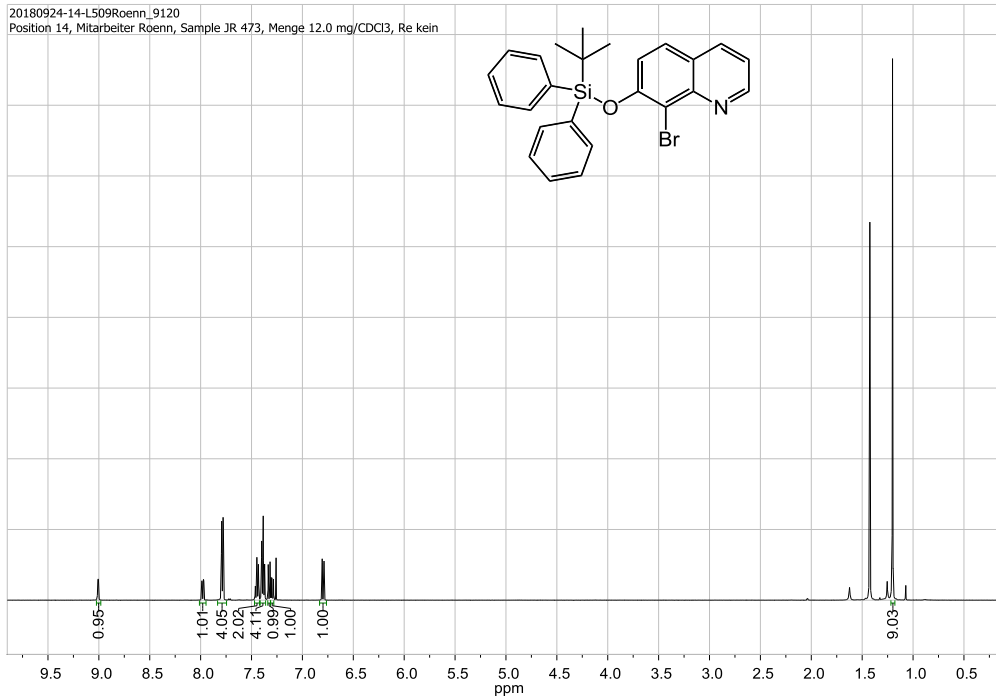
7-Hydroxy-4-methyl-8-nitrochinolin (9)



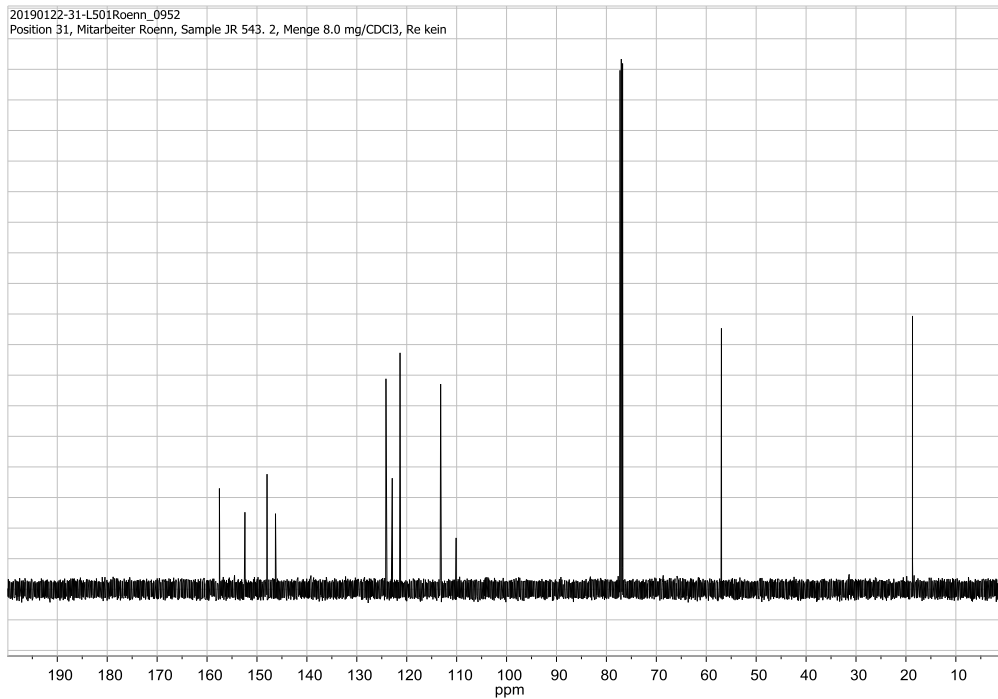
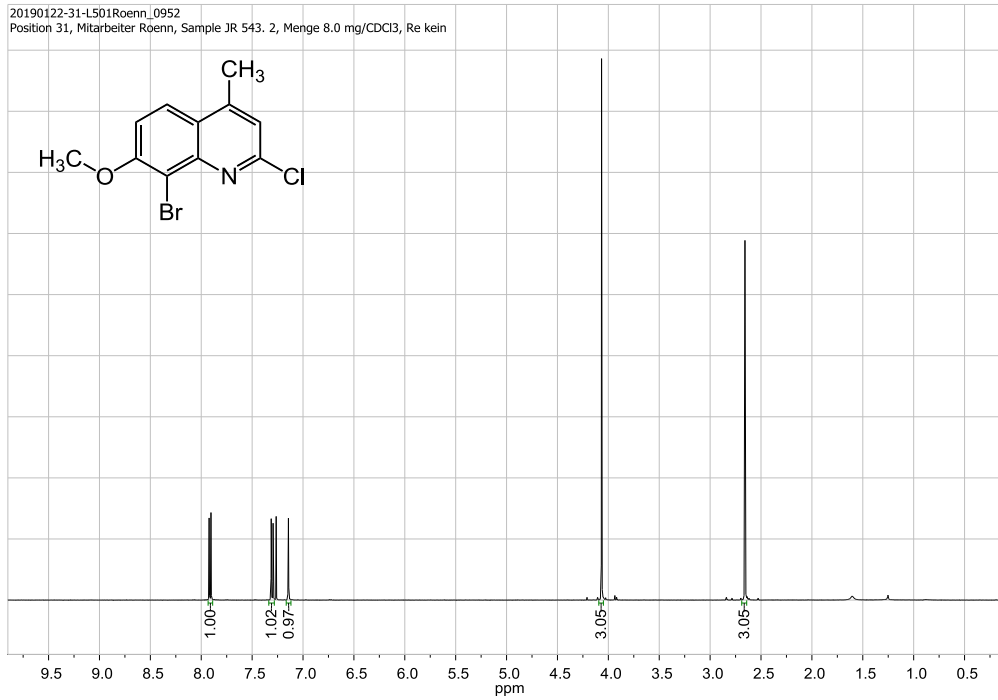
7-(Allyloxy)-8-bromchinolin (12)



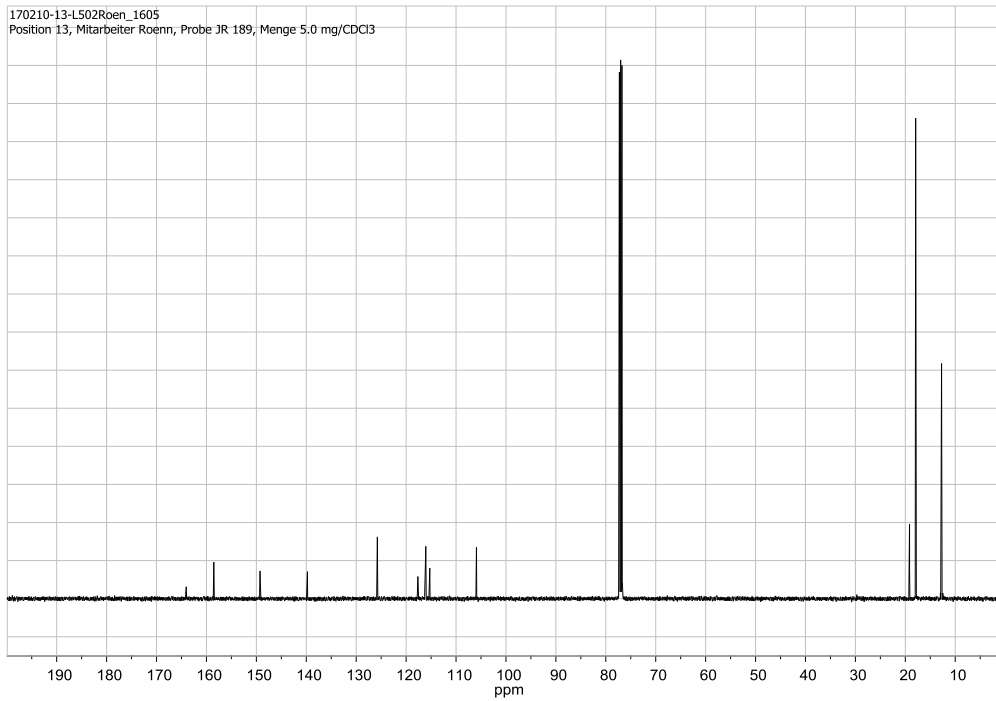
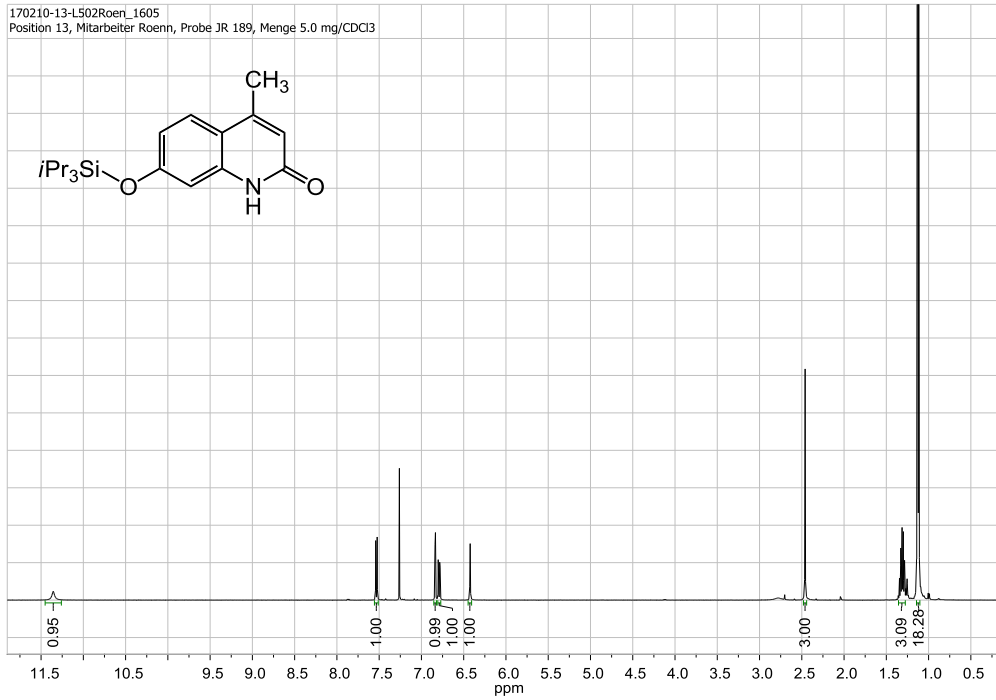
8-Brom-7-(*tert*-butyldiphenylsiloxy)chinolin (13)



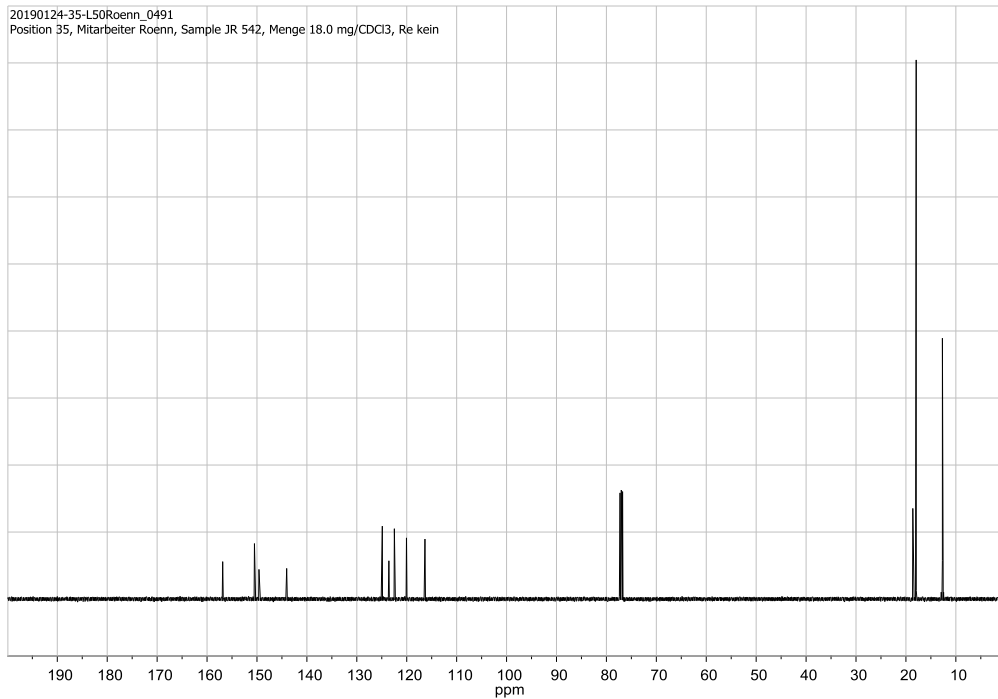
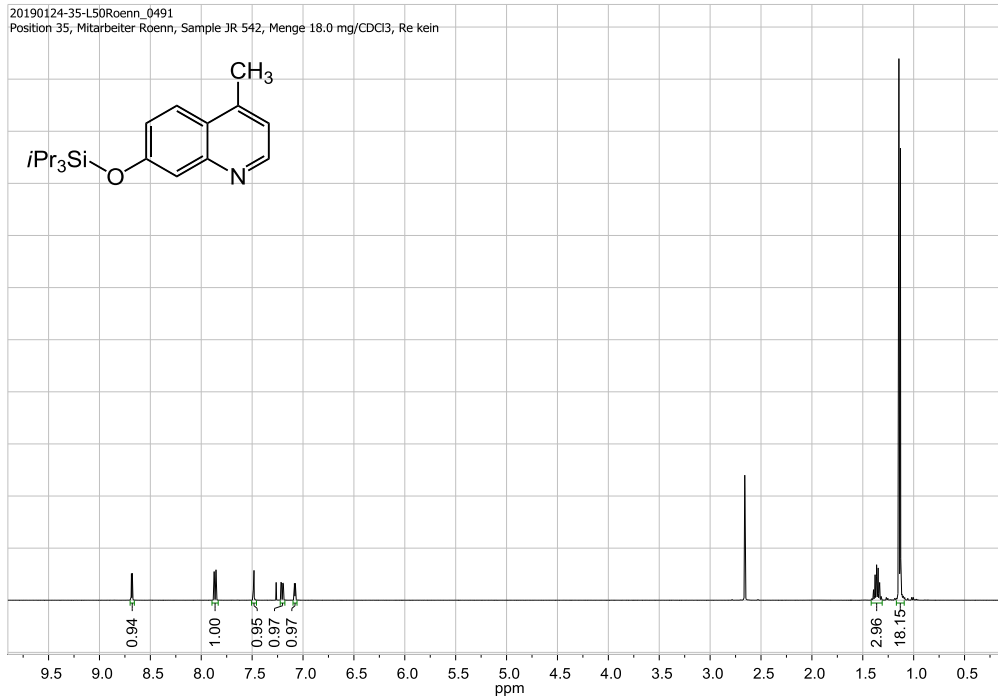
8-Brom-2-chlor-7-methoxy-4-methylchinolin (22)



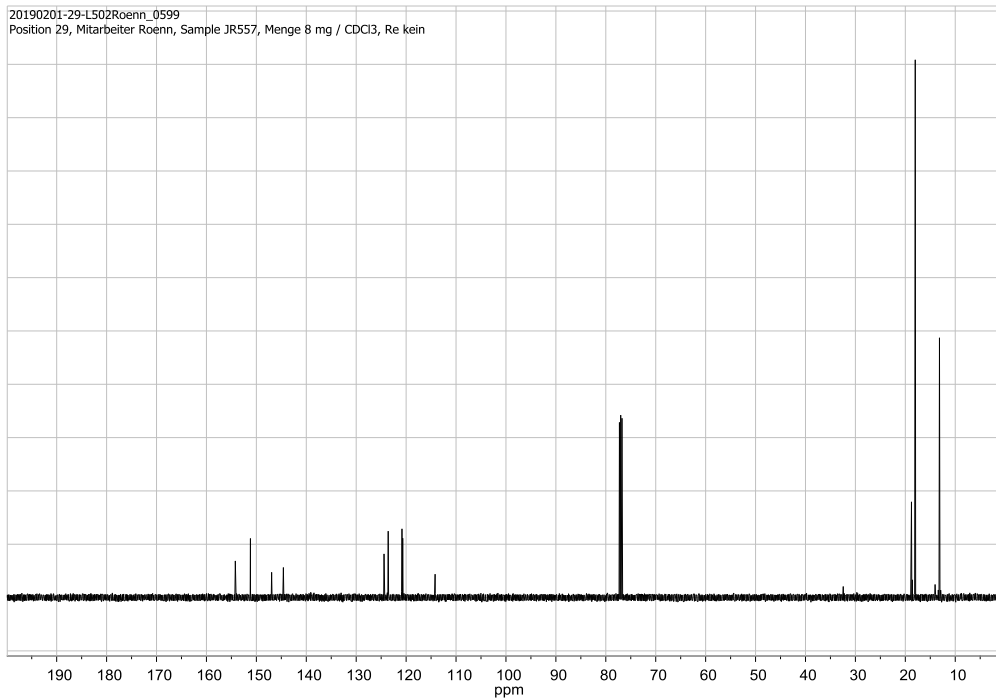
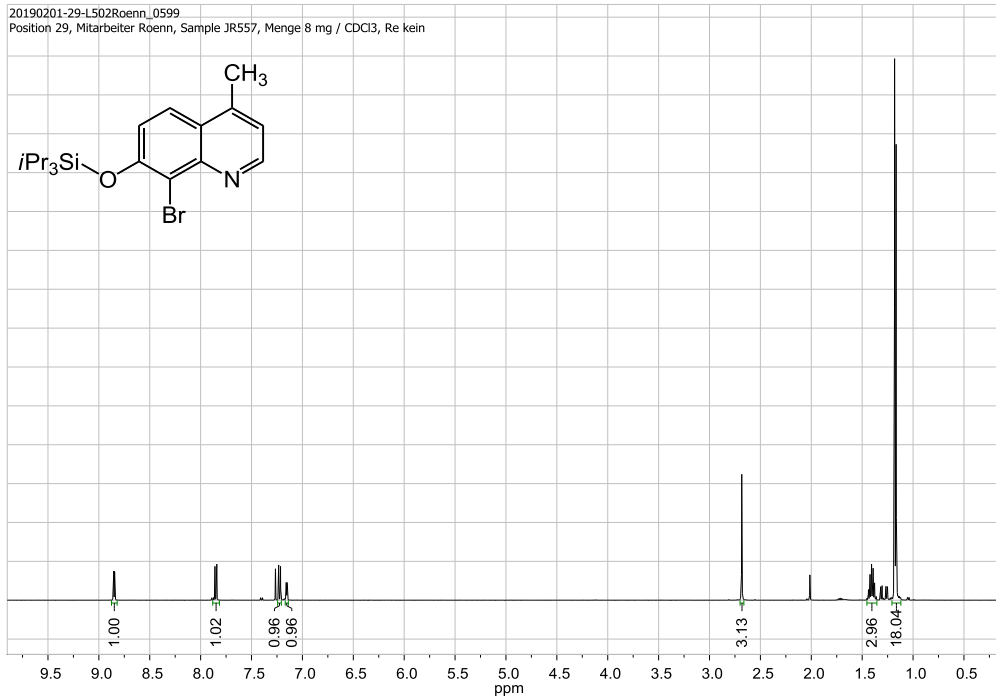
1,2-Dihydro-4-methyl-7-(triisopropylsiloxy)chinol-2-on (28)



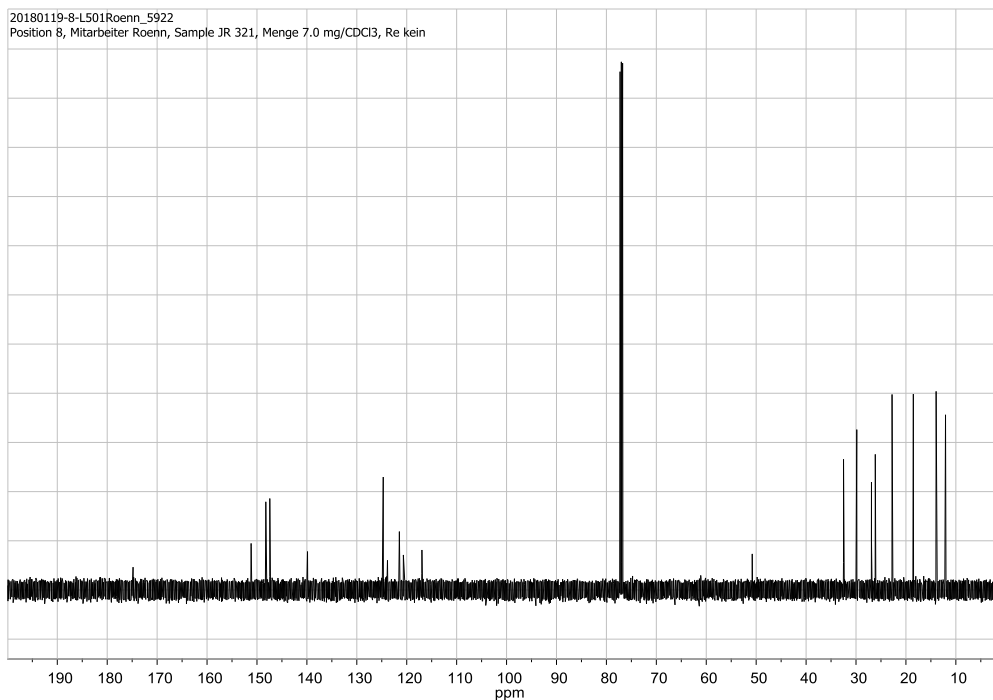
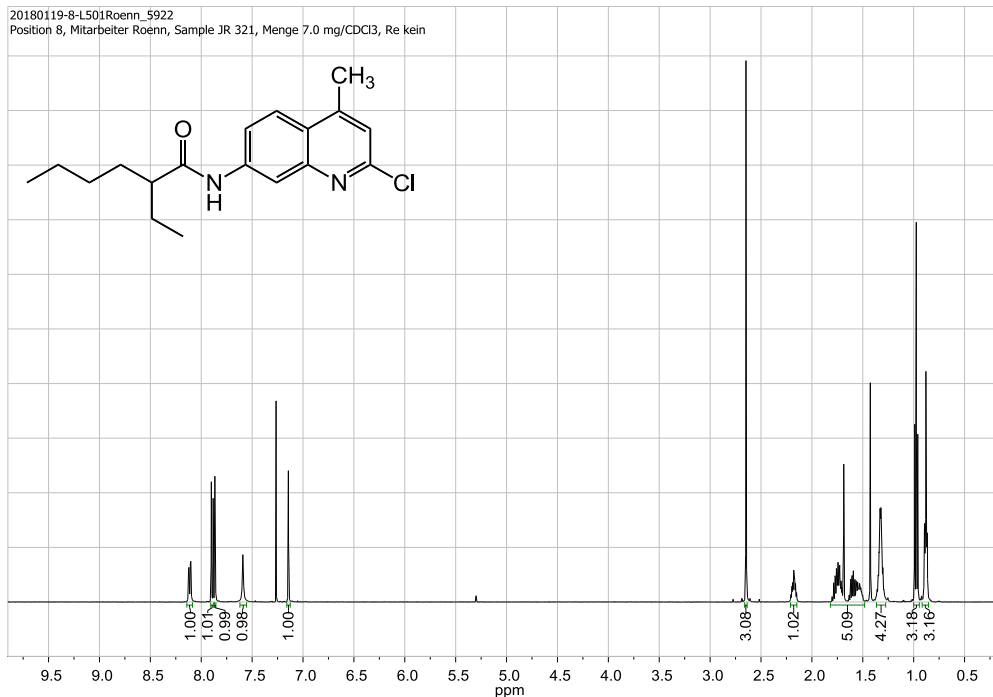
4-Methyl-7-(triisopropylsiloxy)chinolin (30)



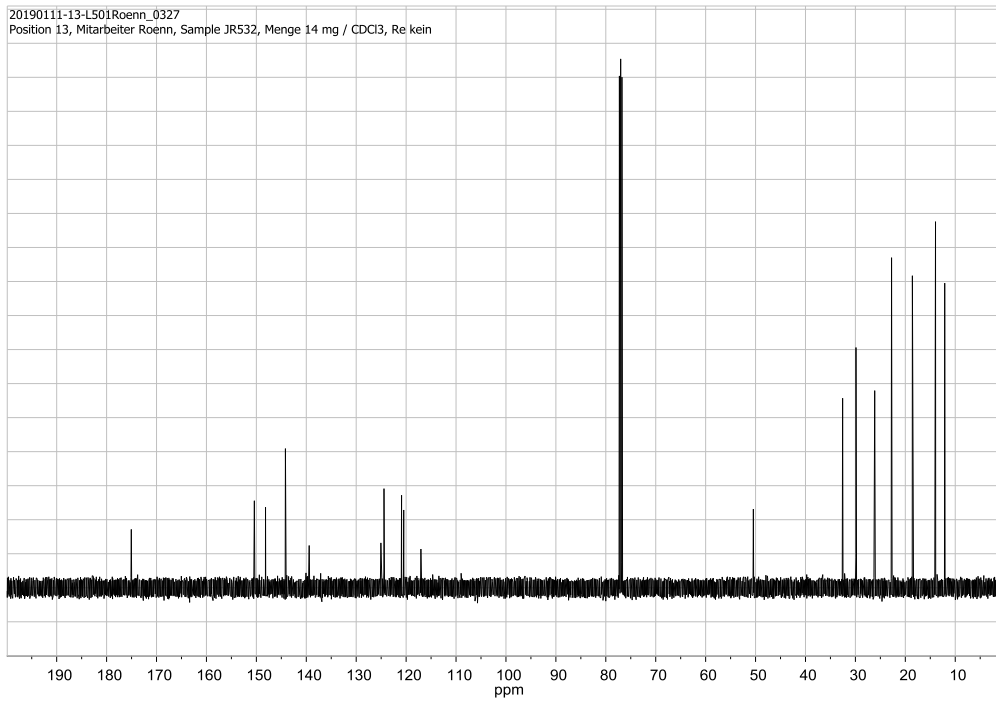
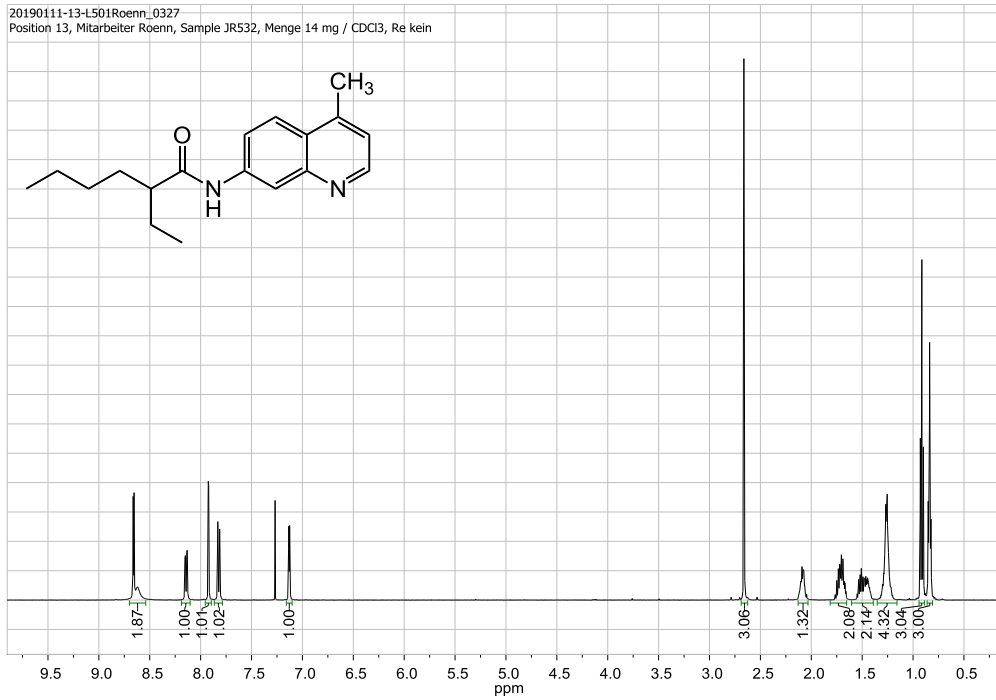
8-Brom-4-methyl-7-(triisopropylsiloxy)chinolin (31)



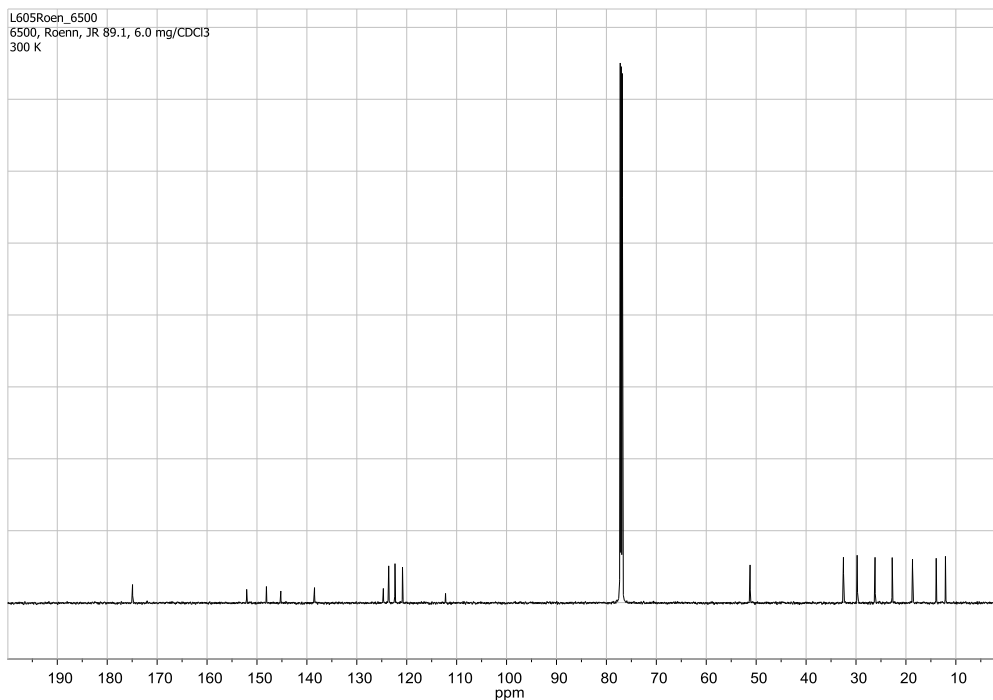
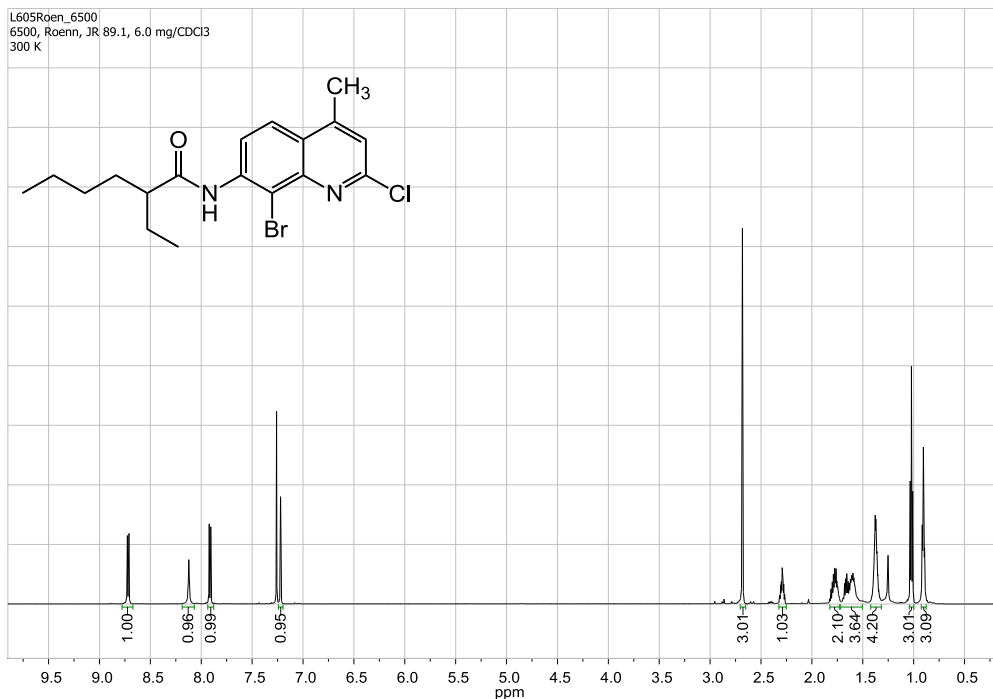
N-(2-Chlor-4-methylchinolin-7-yl)-2-ethylhexanoylamid (35)



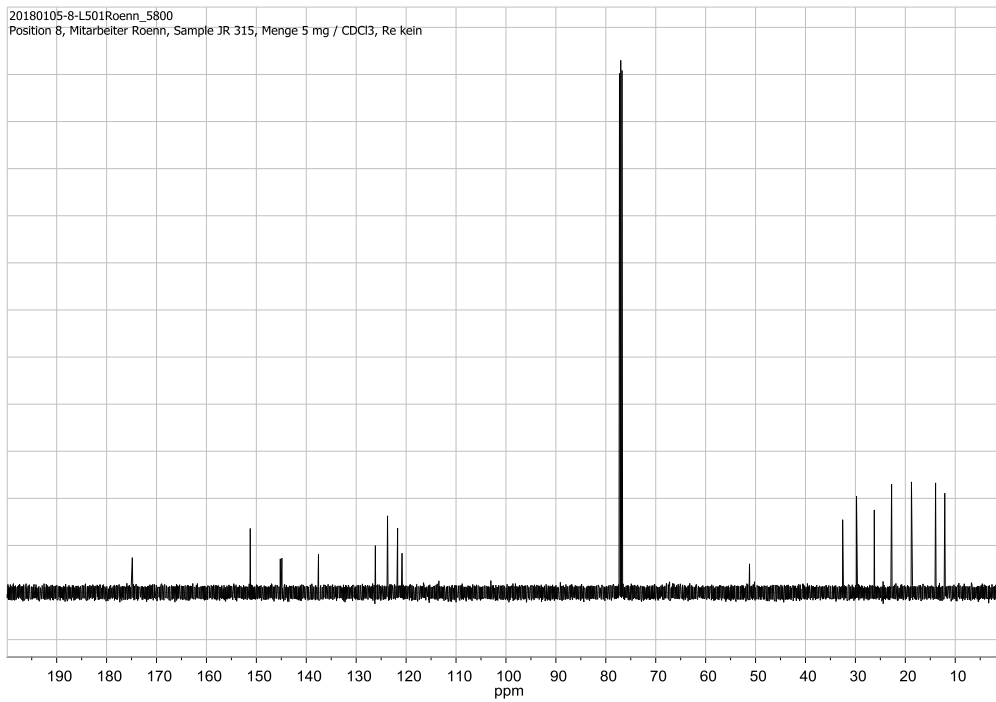
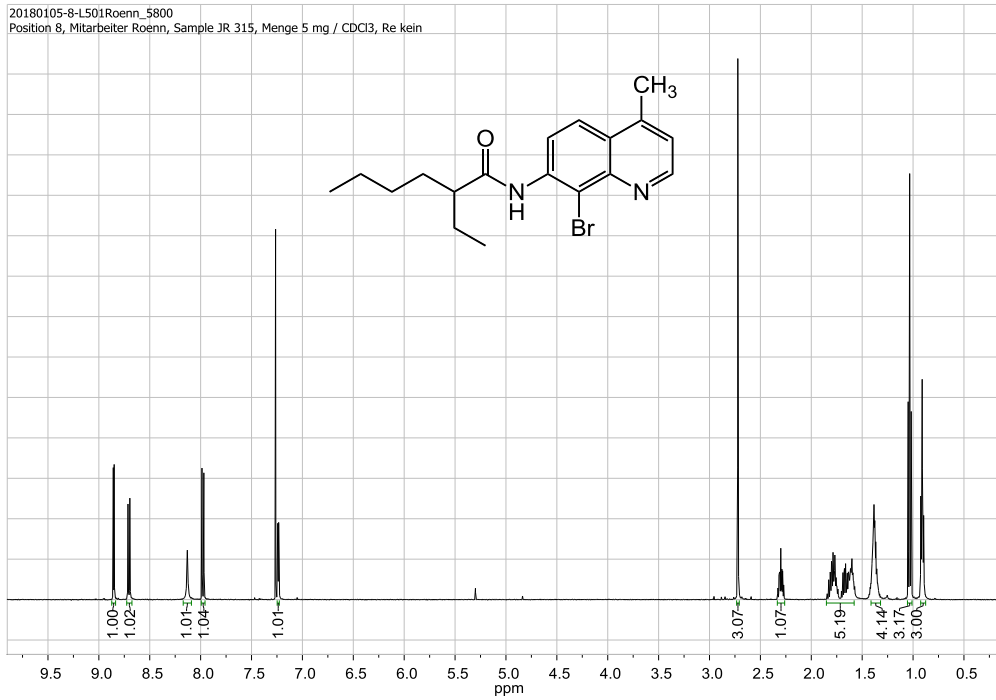
N-(4-Methylchinolin-7-yl)-2-ethylhexanamid (36)



***N*-(8-Brom-2-chlor-4-methylchinolin-7-yl)-2-ethylhexanoylamid (37)**

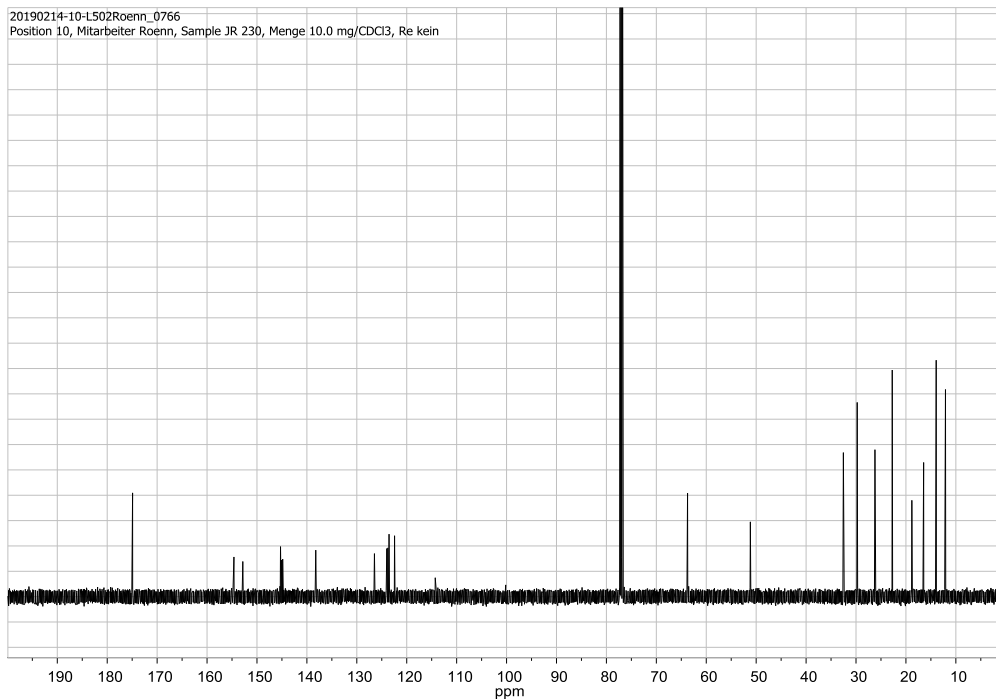
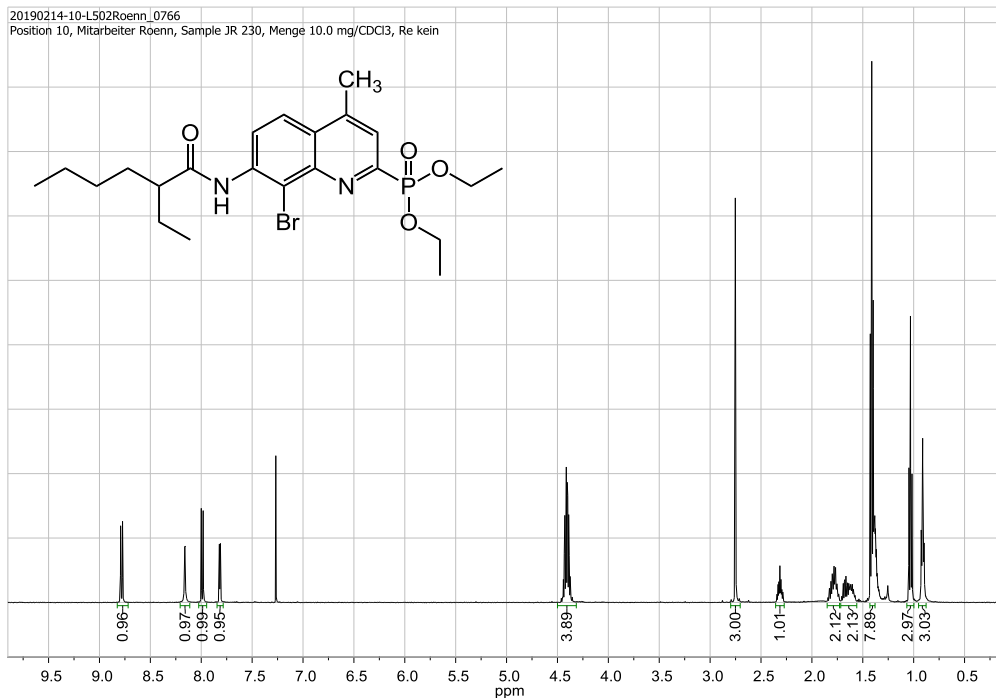


N-(8-Brom-4-methylchinolin-7-yl)-2-ethylhexanamid (38)

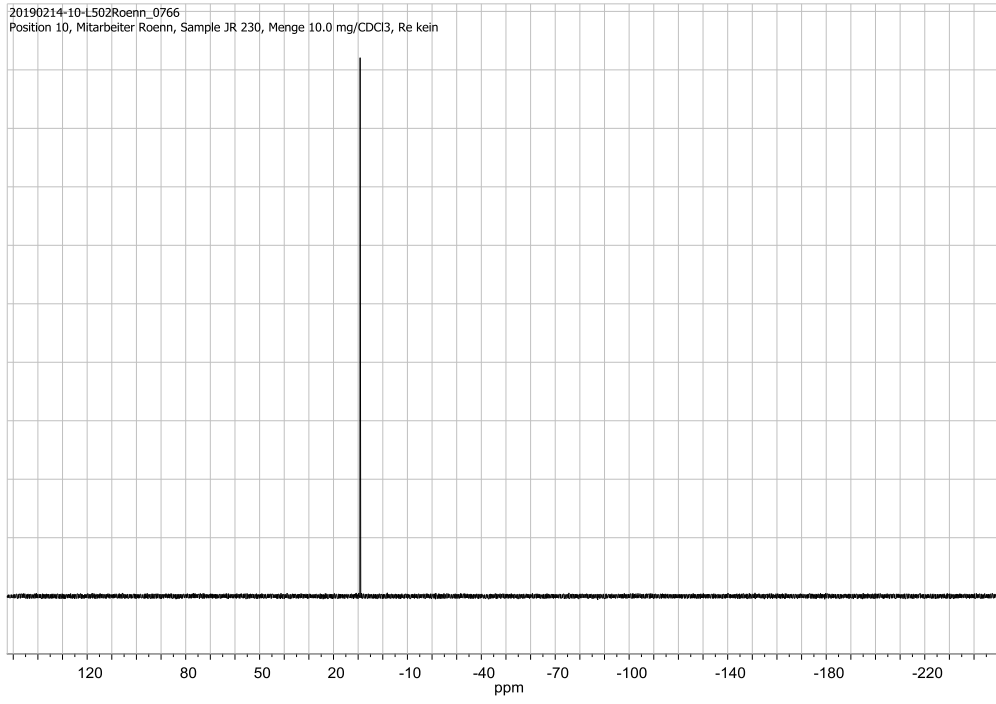


Diethyl-[8-brom-7-(2-ethylhexanoylamido)-4-methylchinolin-2-yl]phosphonat

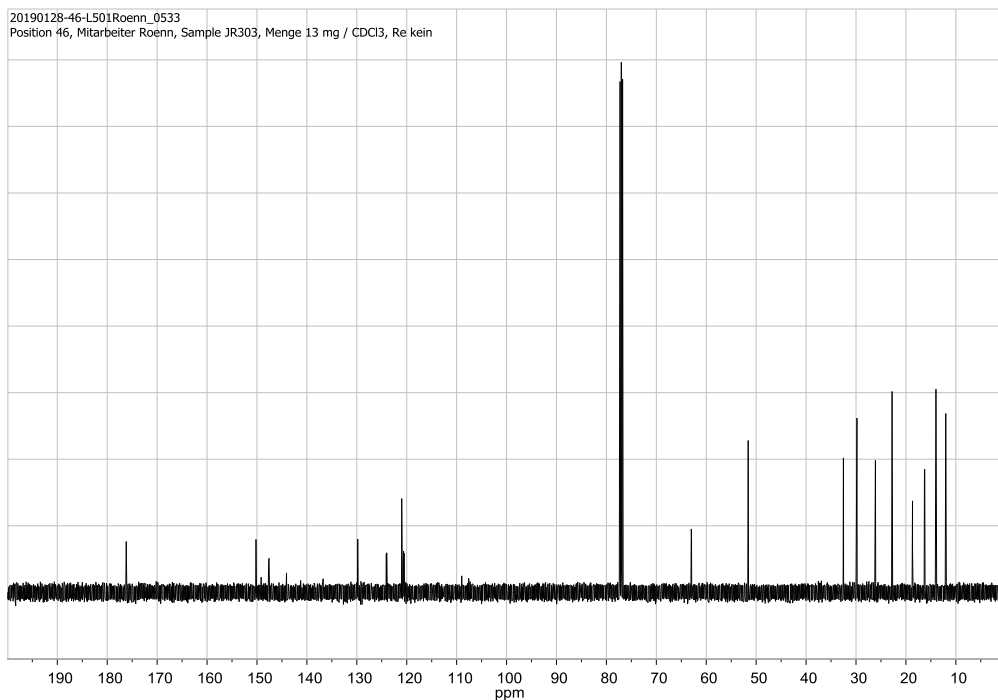
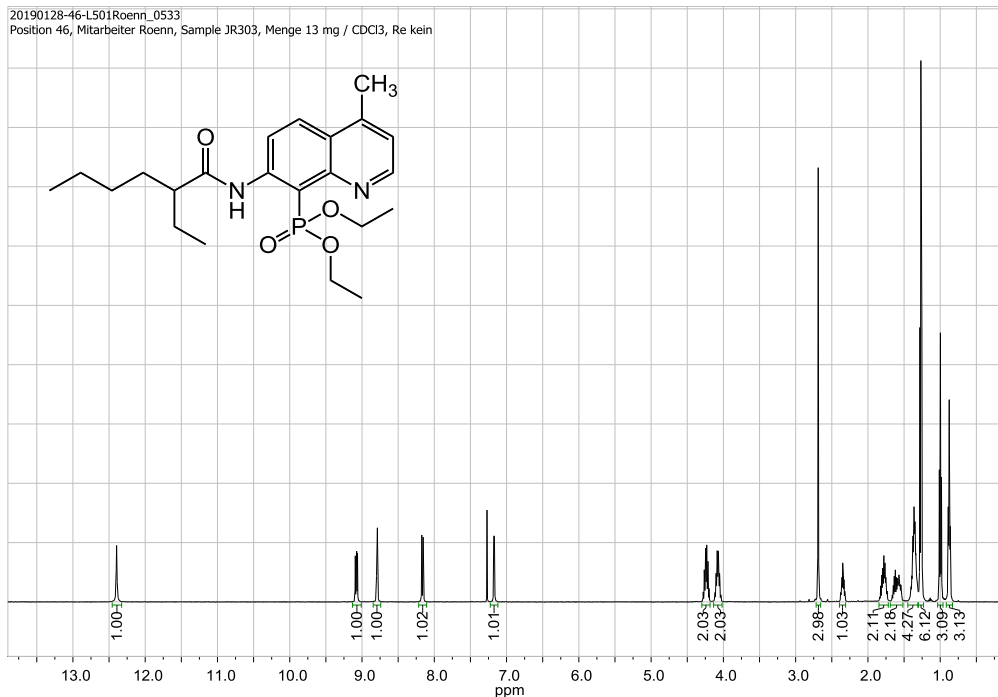
(39a)



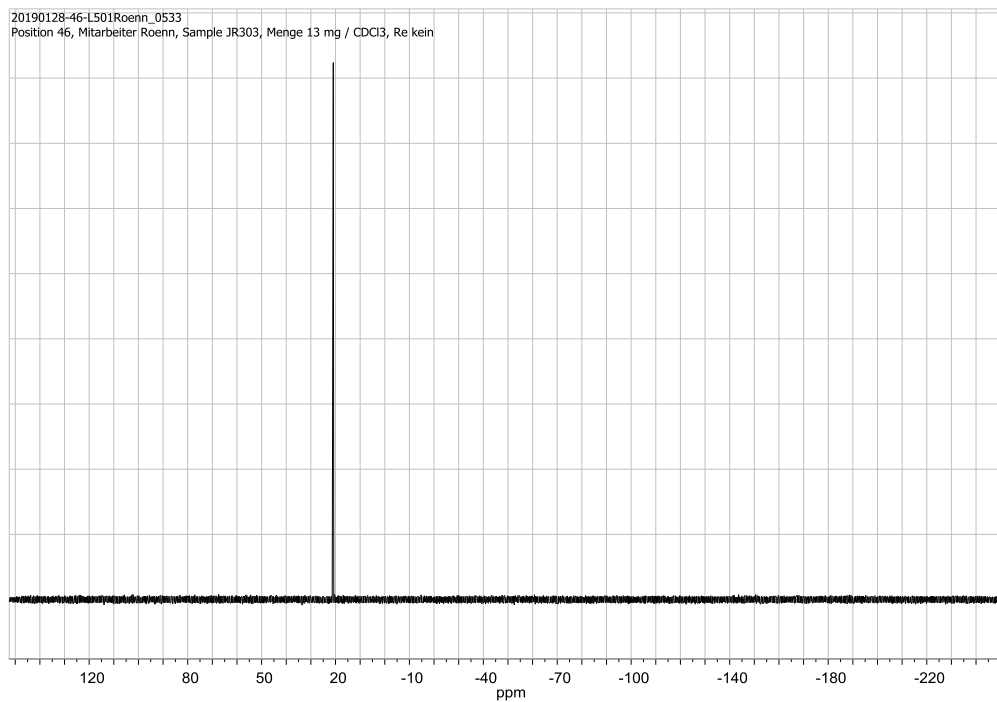
Spektren



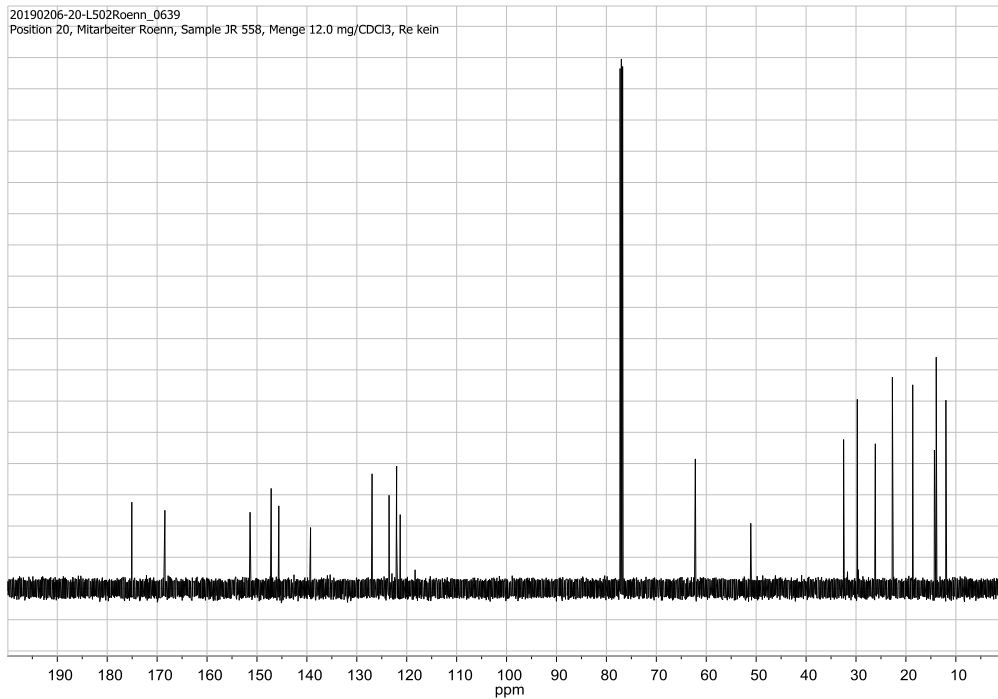
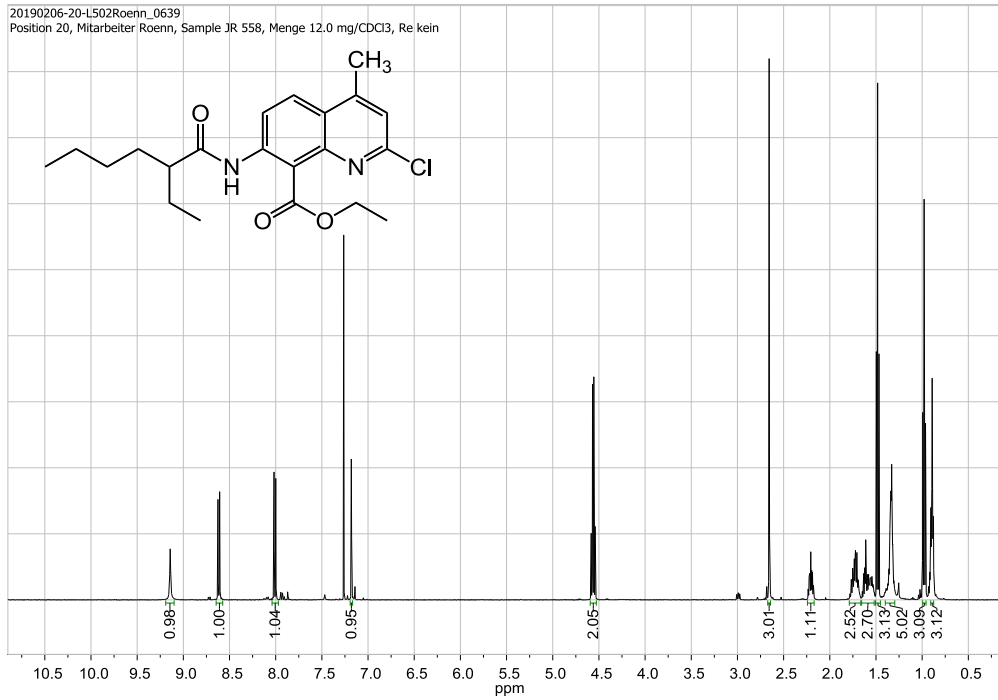
Diethyl-[7-(2-ethylhexanoylamido)-4-methylchinolin-8-yl]phosphonat (40)



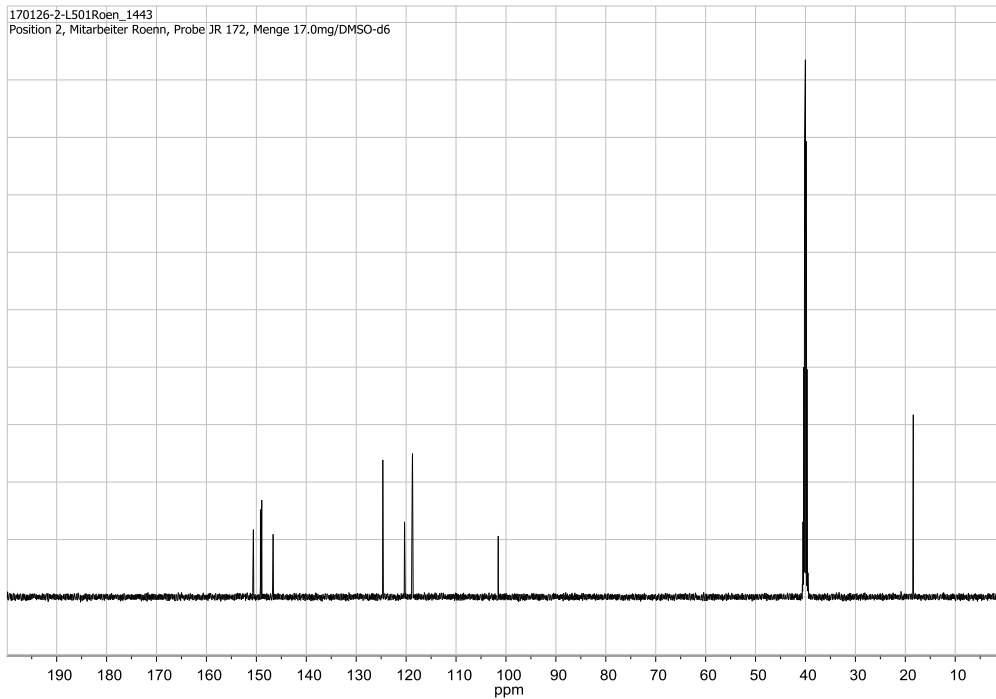
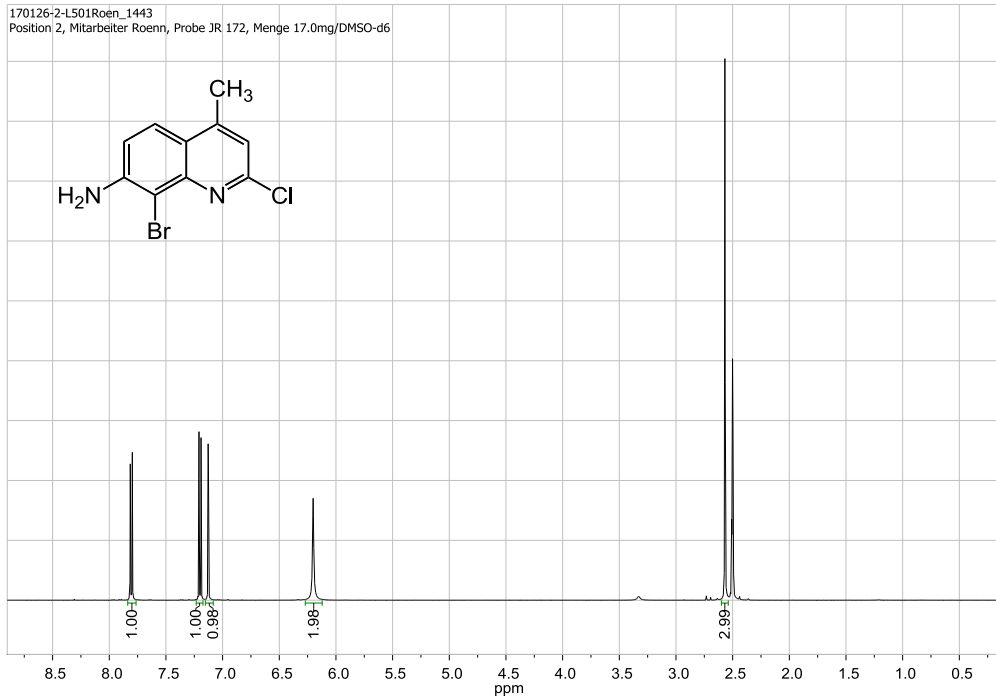
Spektren



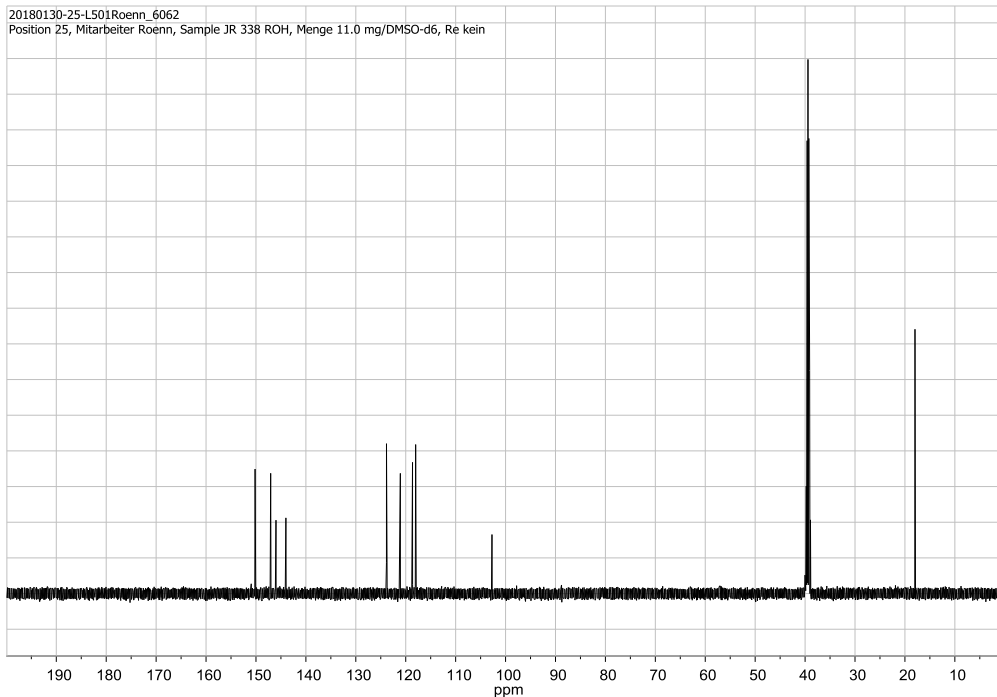
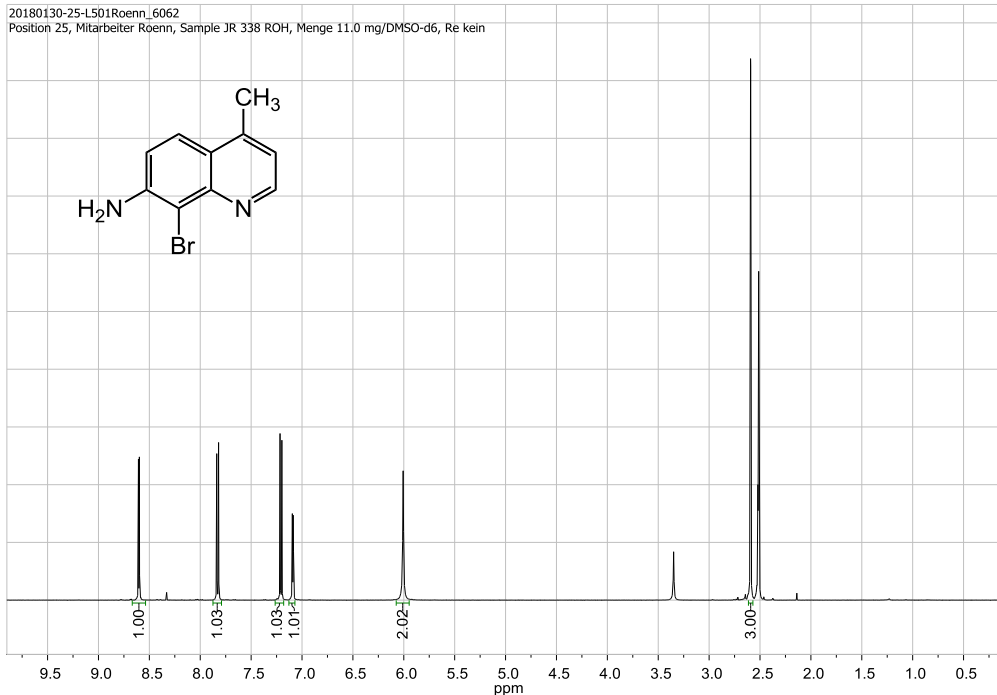
Ethyl-[2-chlor-7-(2-ethylhexanoylamido)-4-methylchinolin-8-carboxylat] (41)



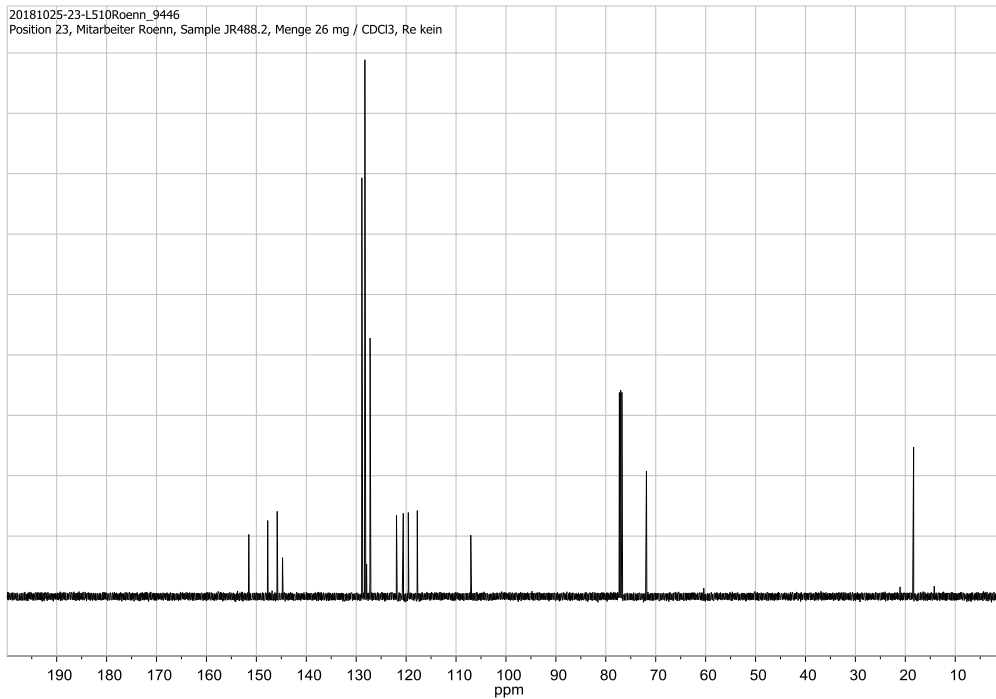
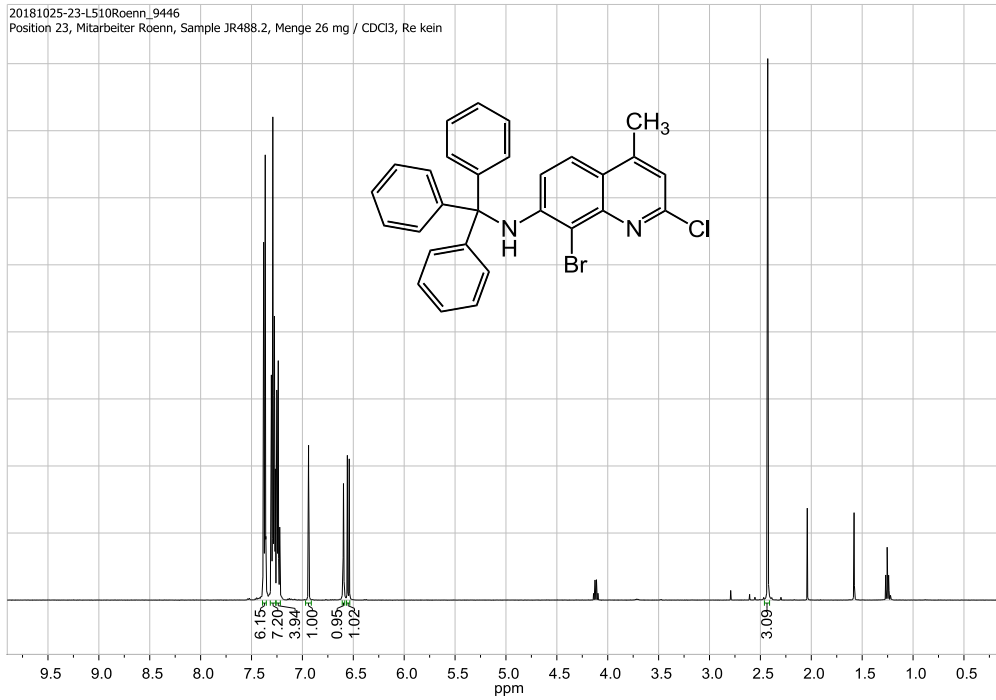
7-Amino-8-brom-2-chlor-4-methylchinolin (45)



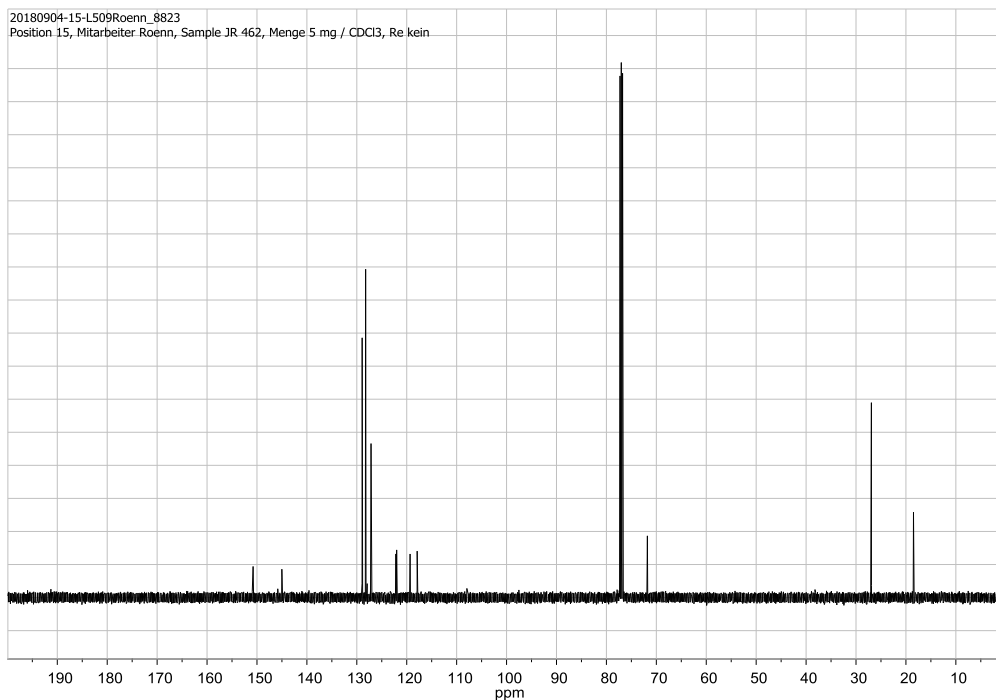
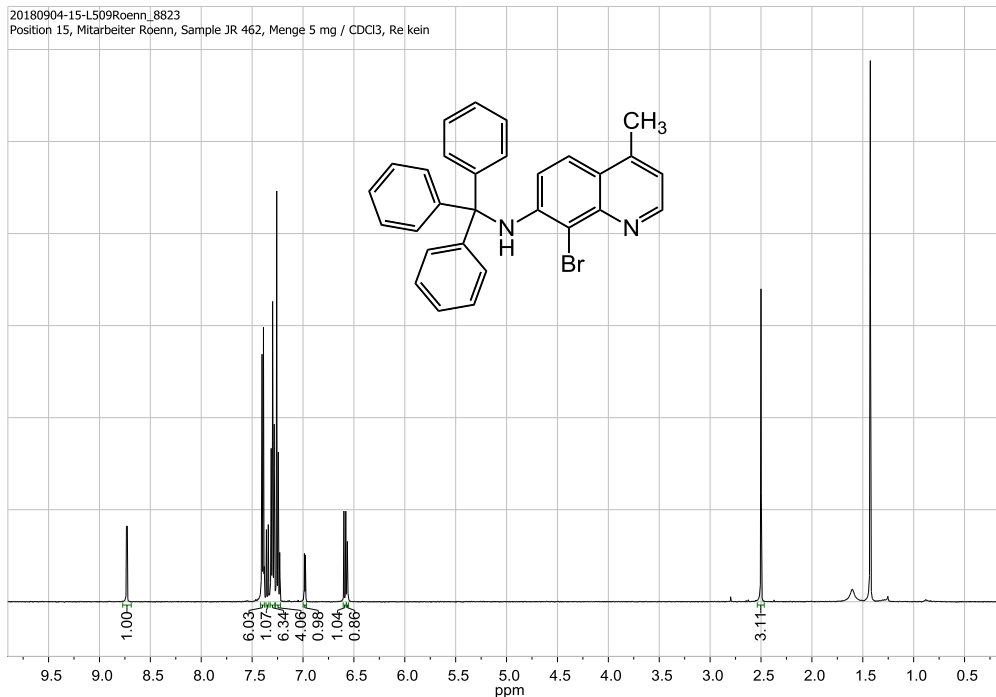
7-Amino-8-brom-4-methylchinolin (46)



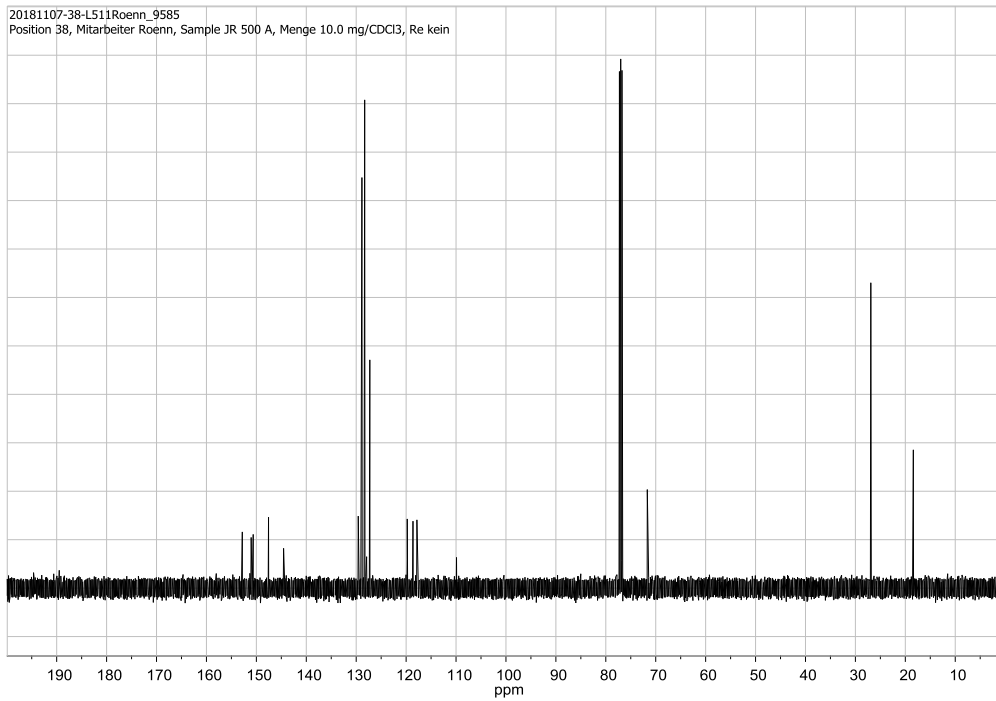
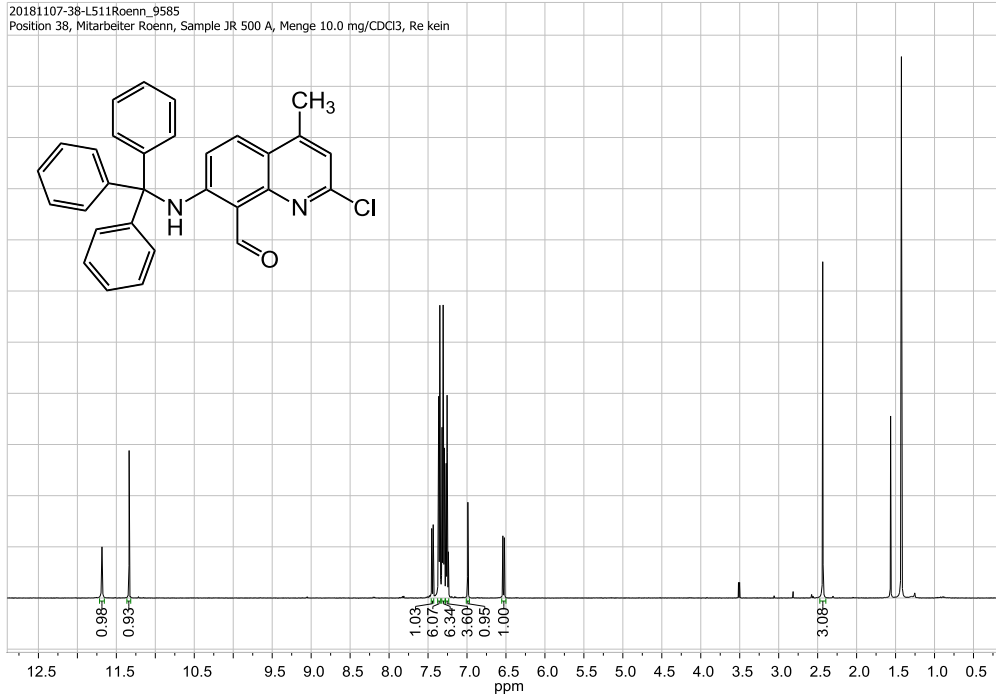
8-Brom-2-chlor-4-methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin (47)



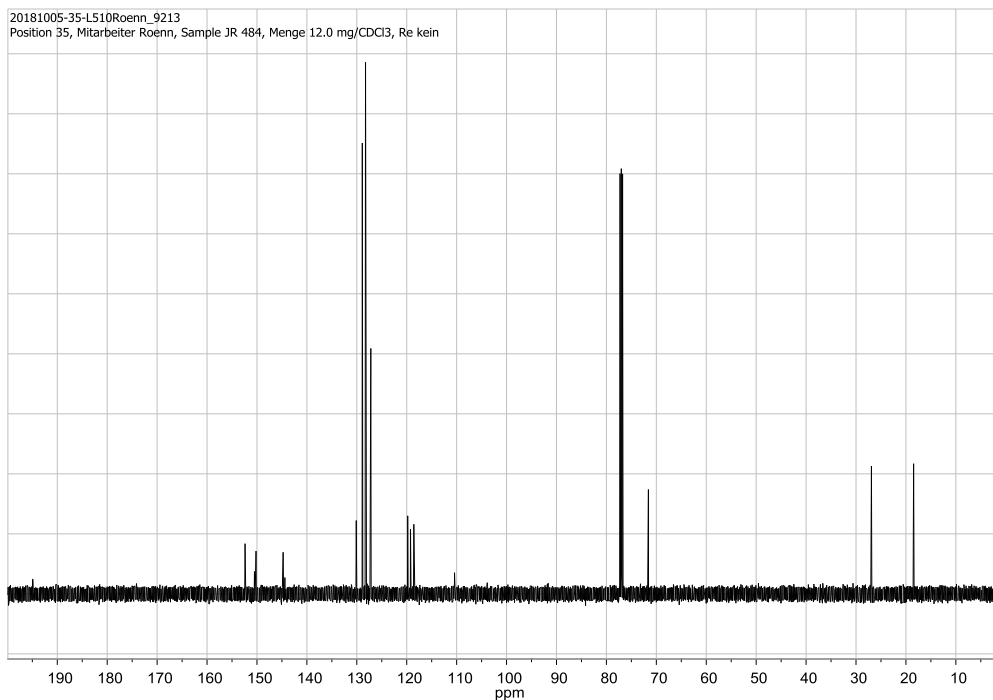
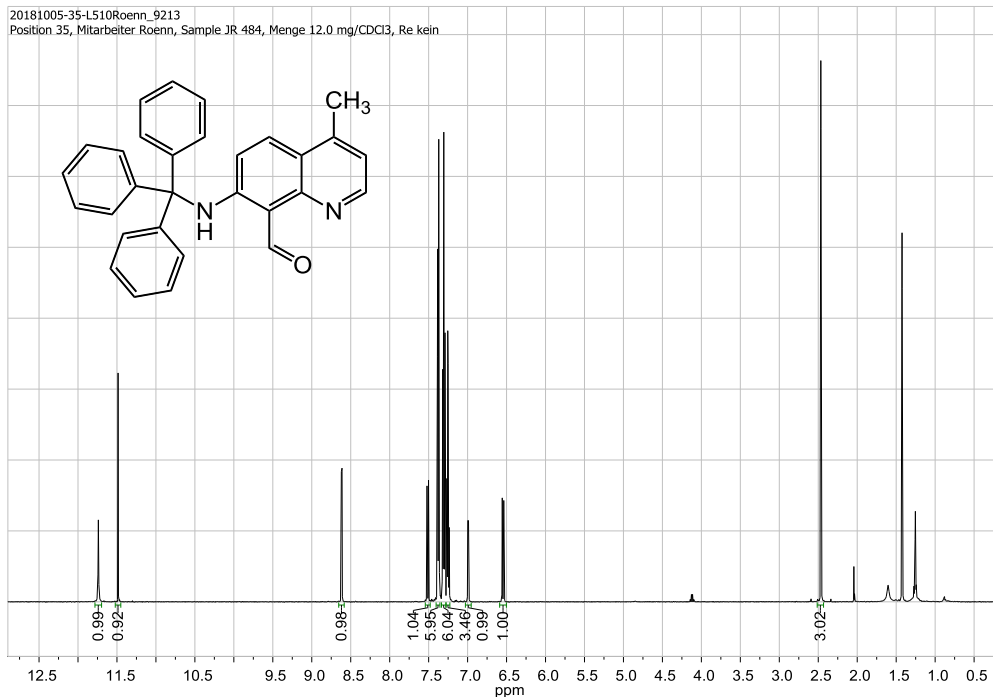
8-Brom-4-methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin (48)



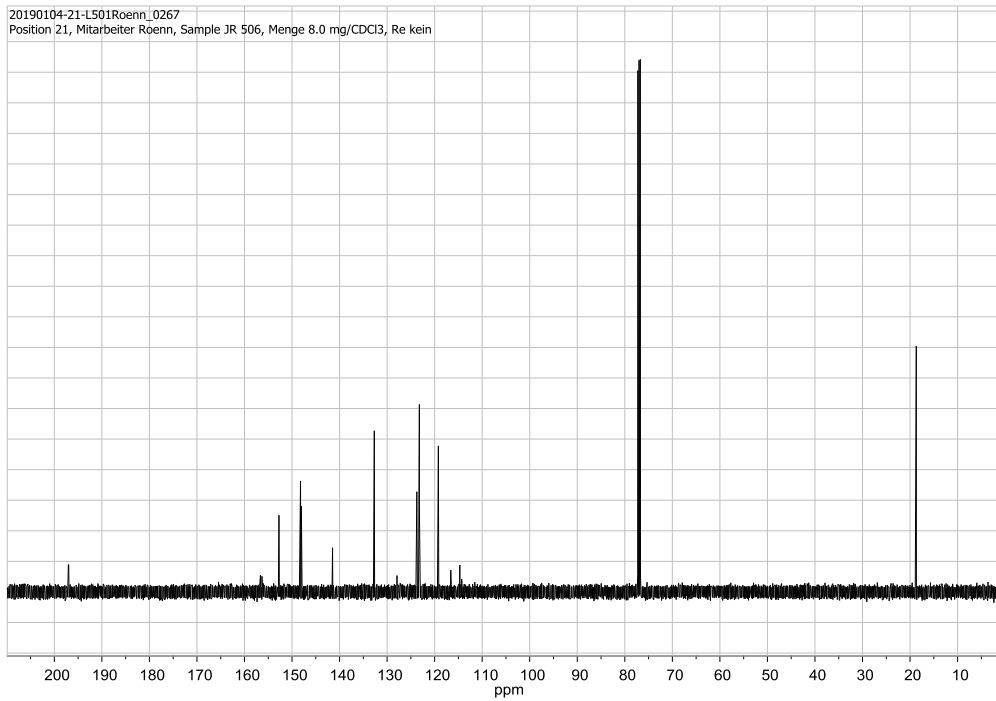
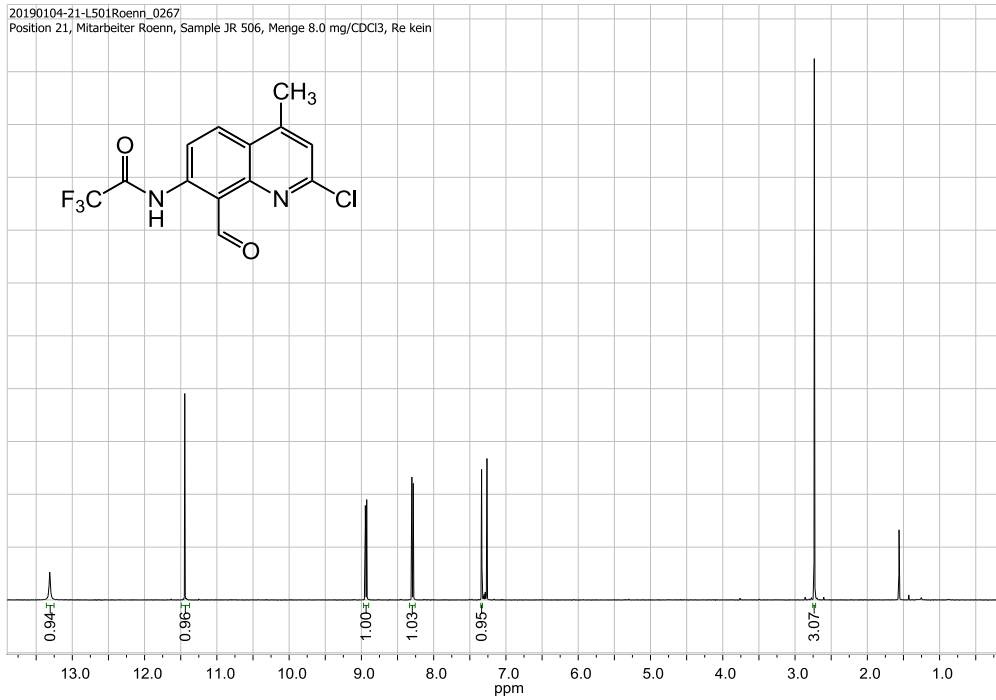
2-Chlor-4-methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin-8-carbaldehyd (49)



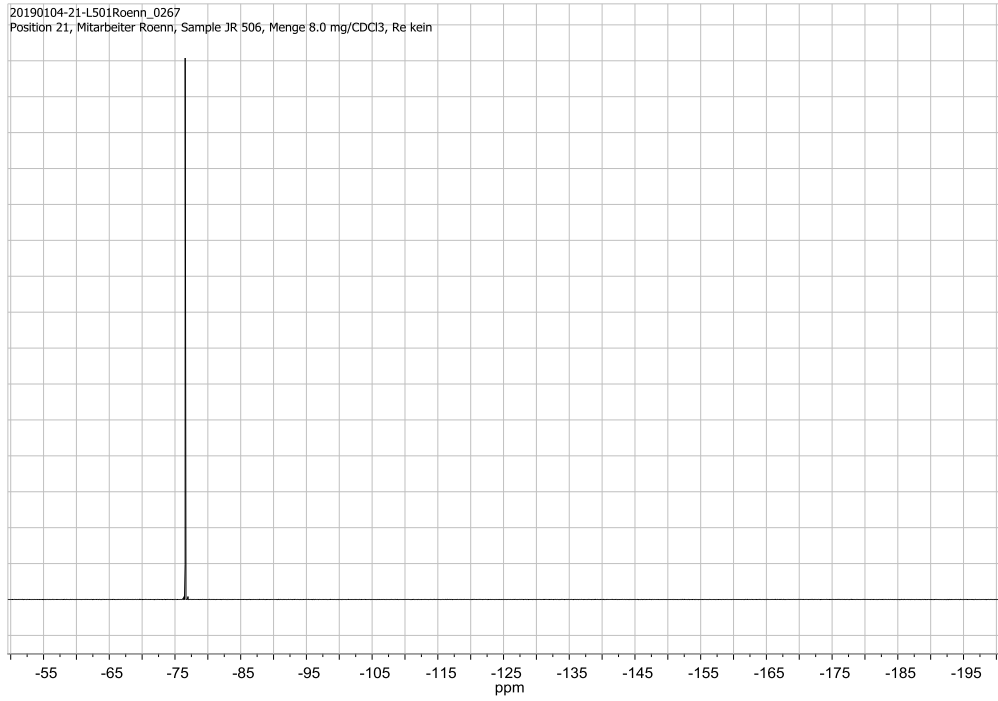
4-Methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin-8-carbaldehyd (50)



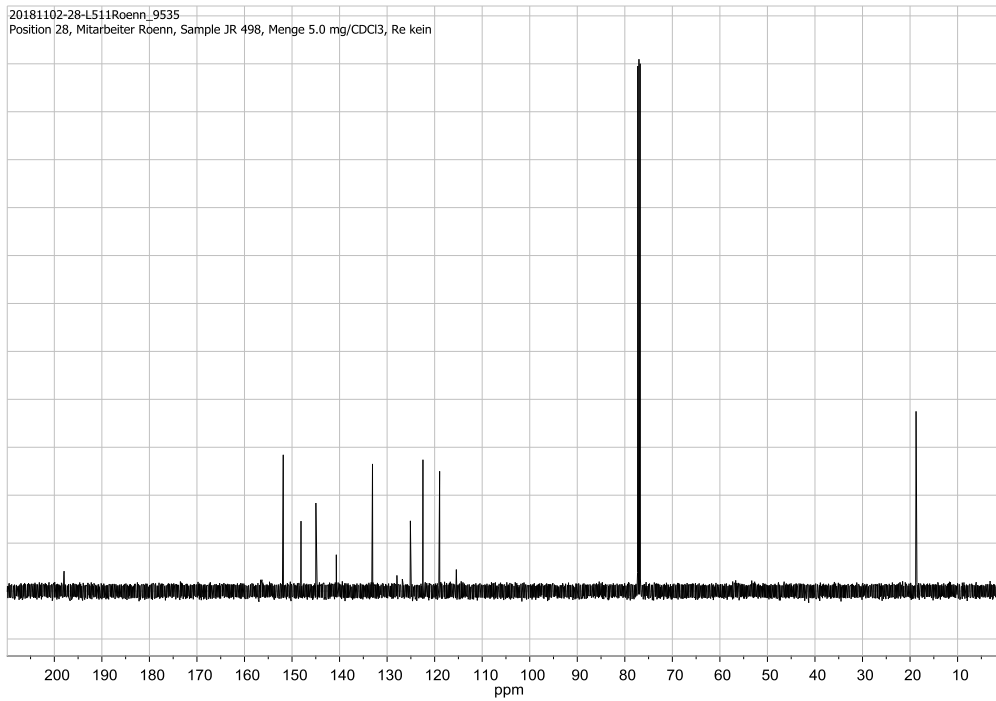
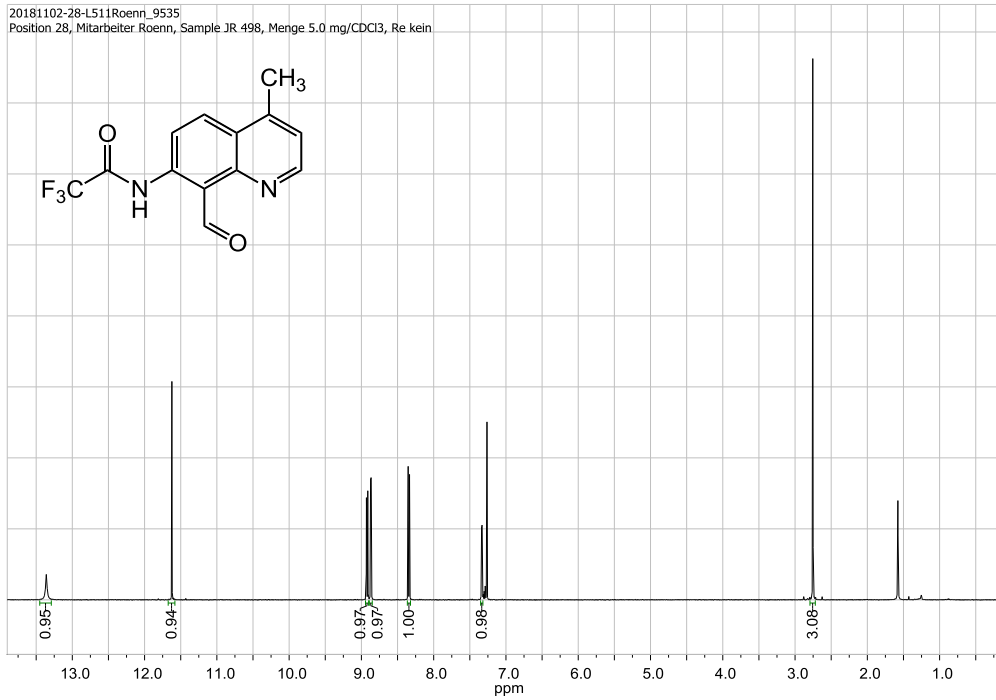
N-(2-Chlor-8-formyl-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (51)



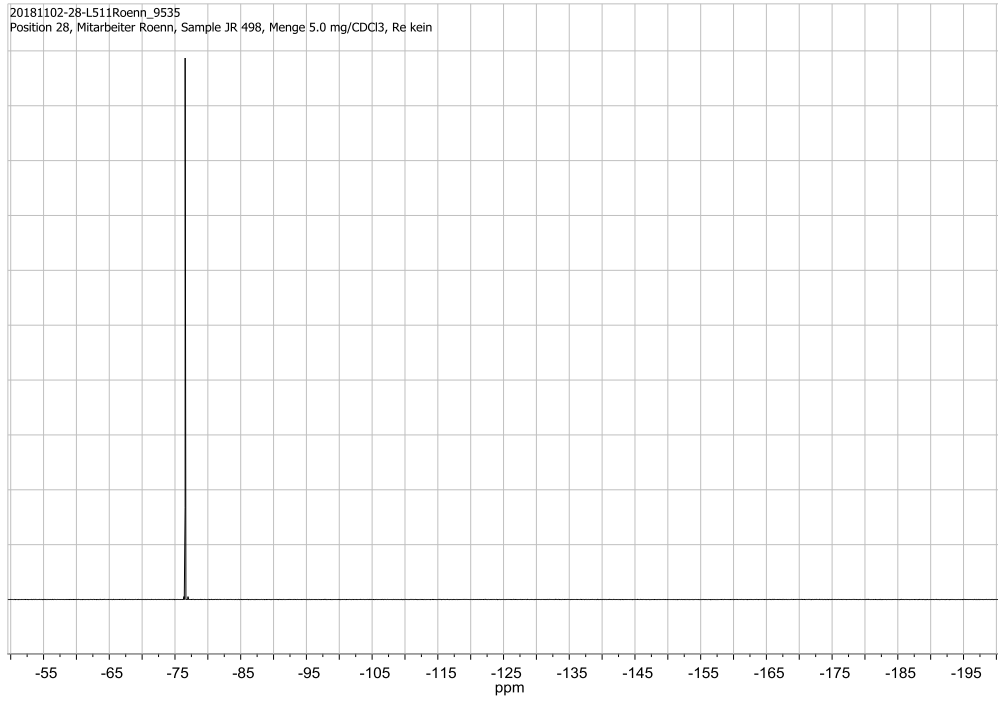
Spektren



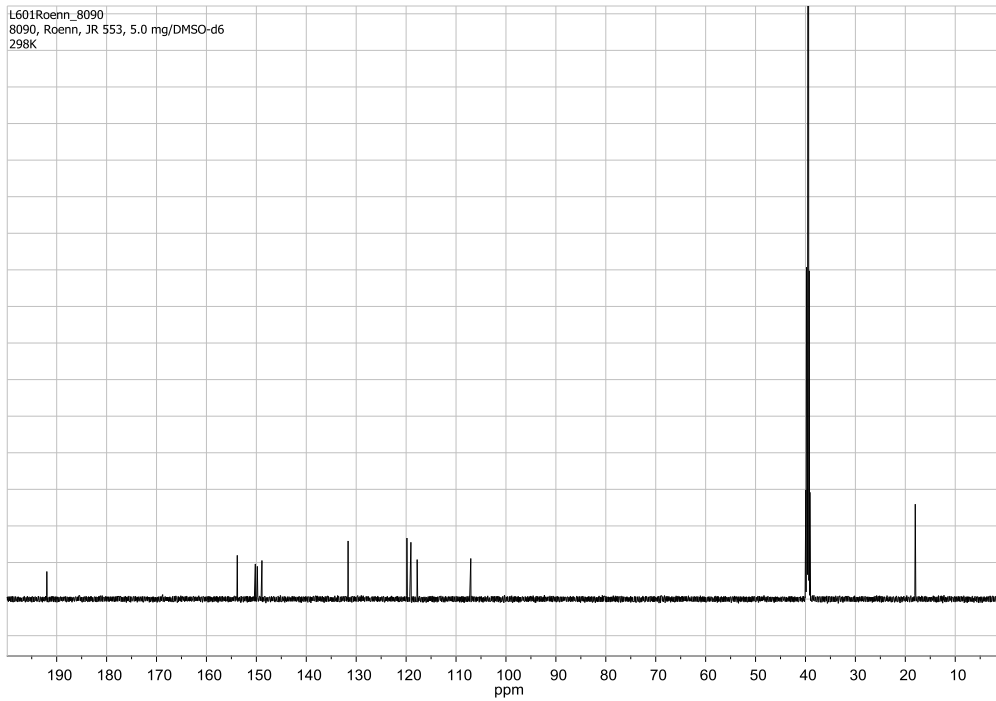
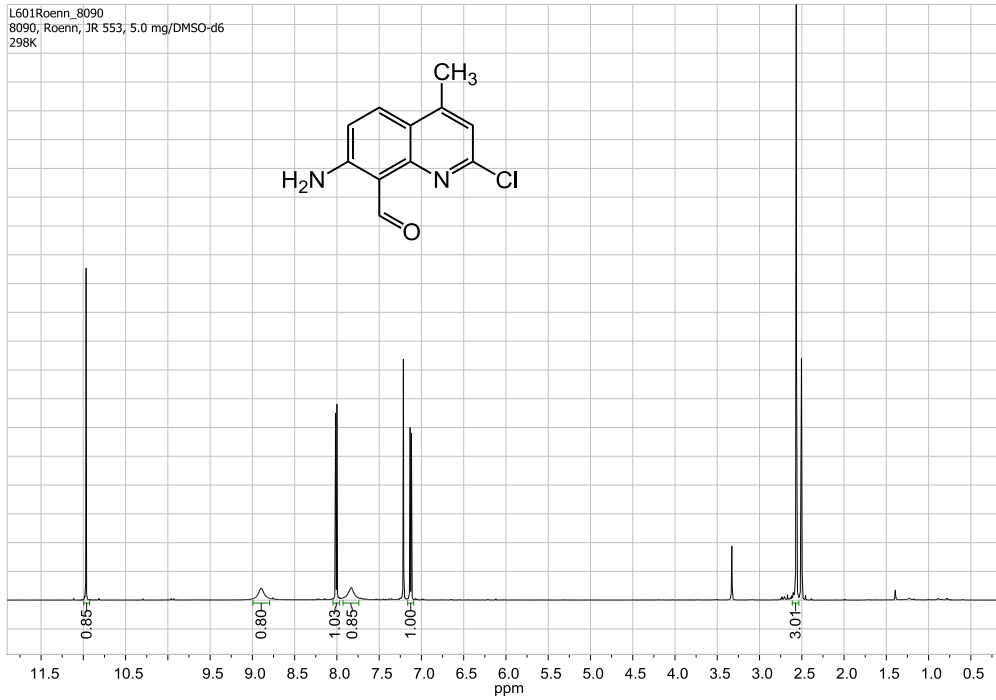
N-(8-Formyl-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (52)



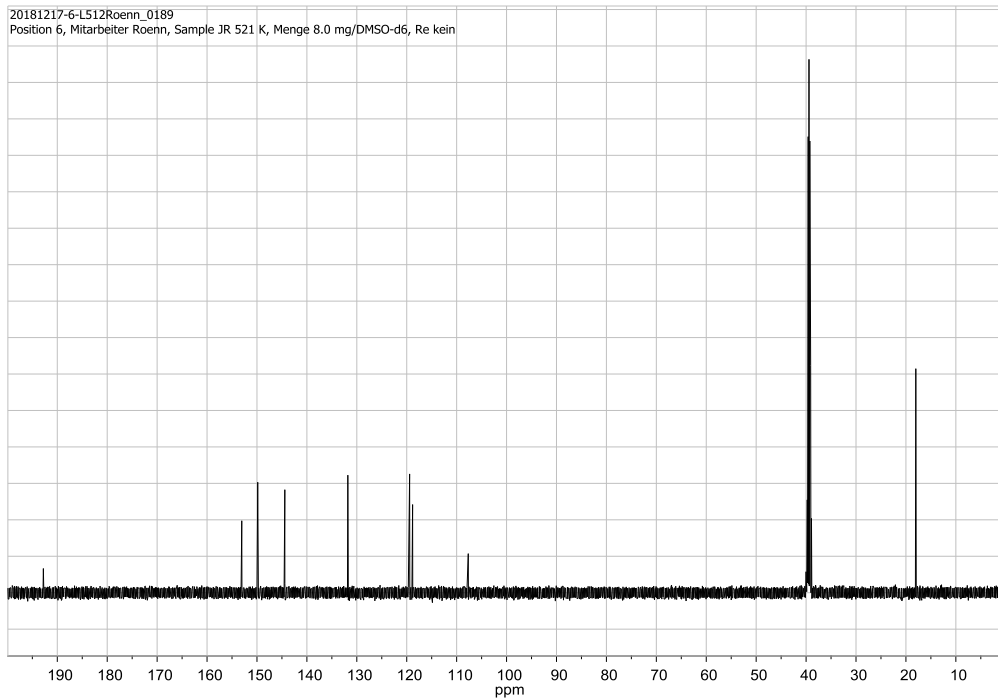
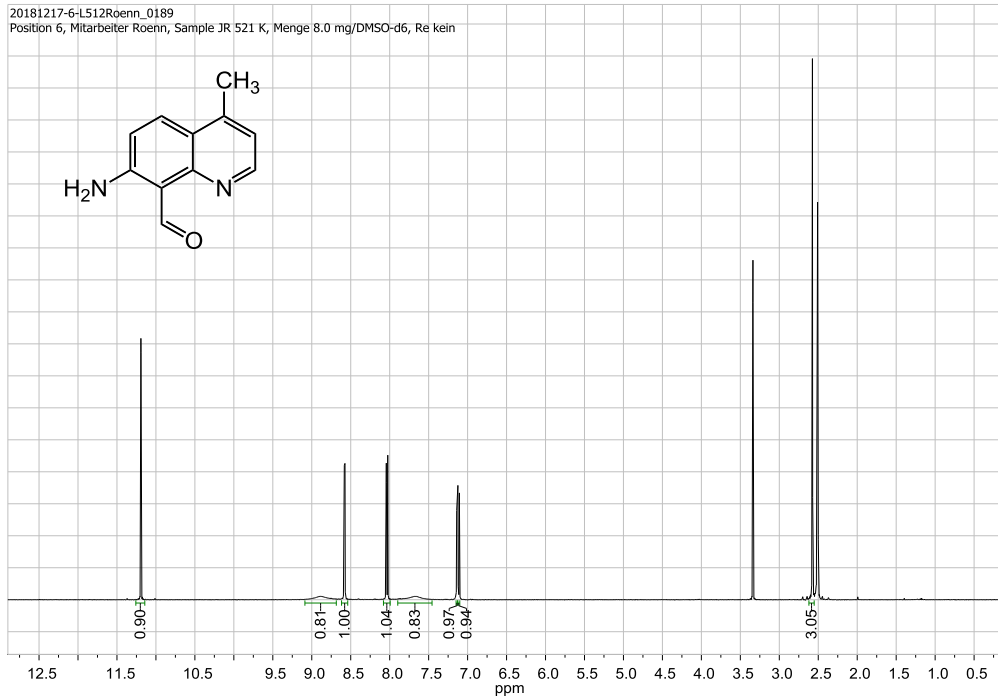
Spektren



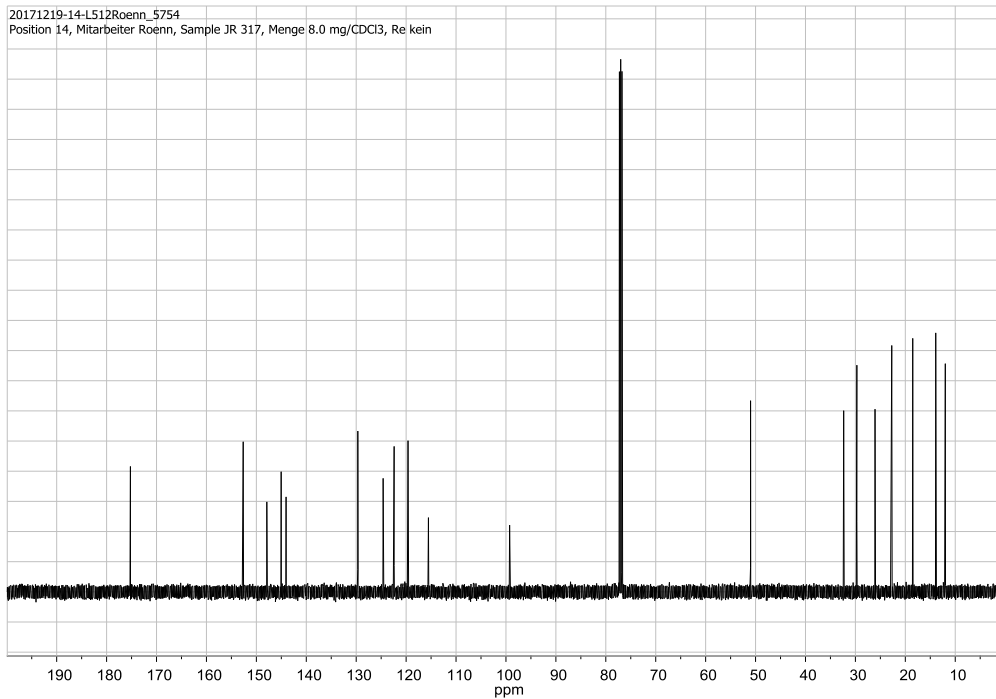
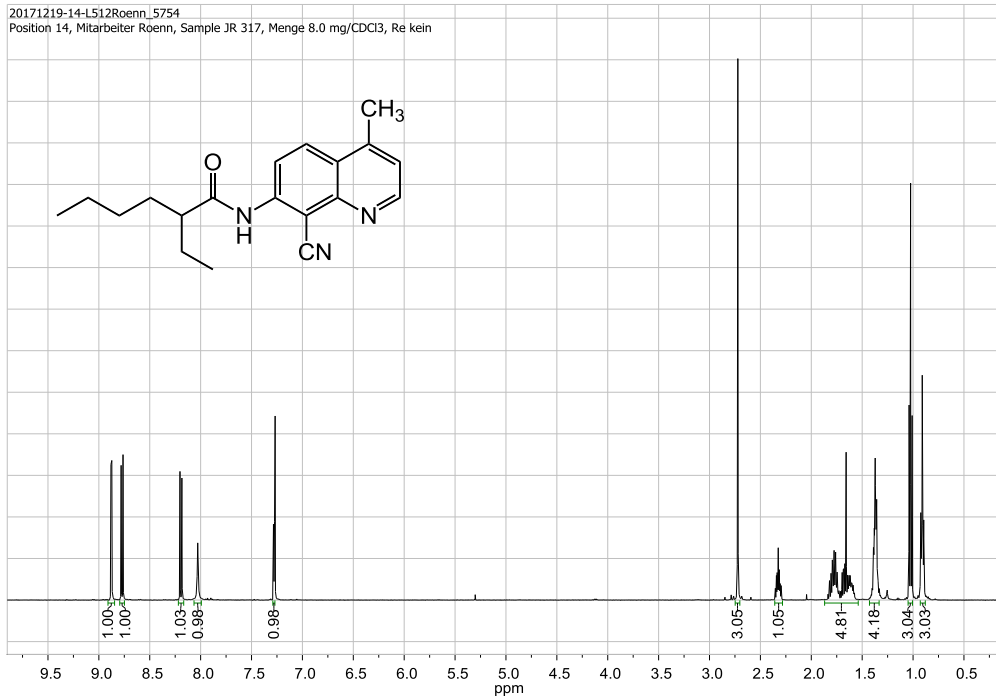
7-Amino-2-chlor-4-methylchinolin-8-carbaldehyd (53)



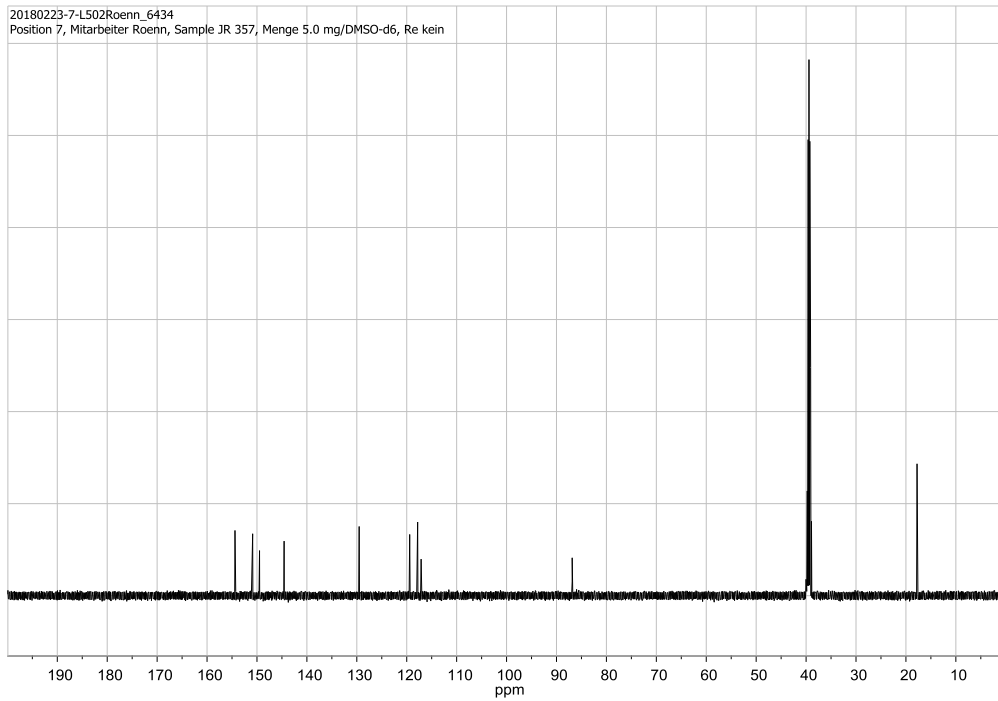
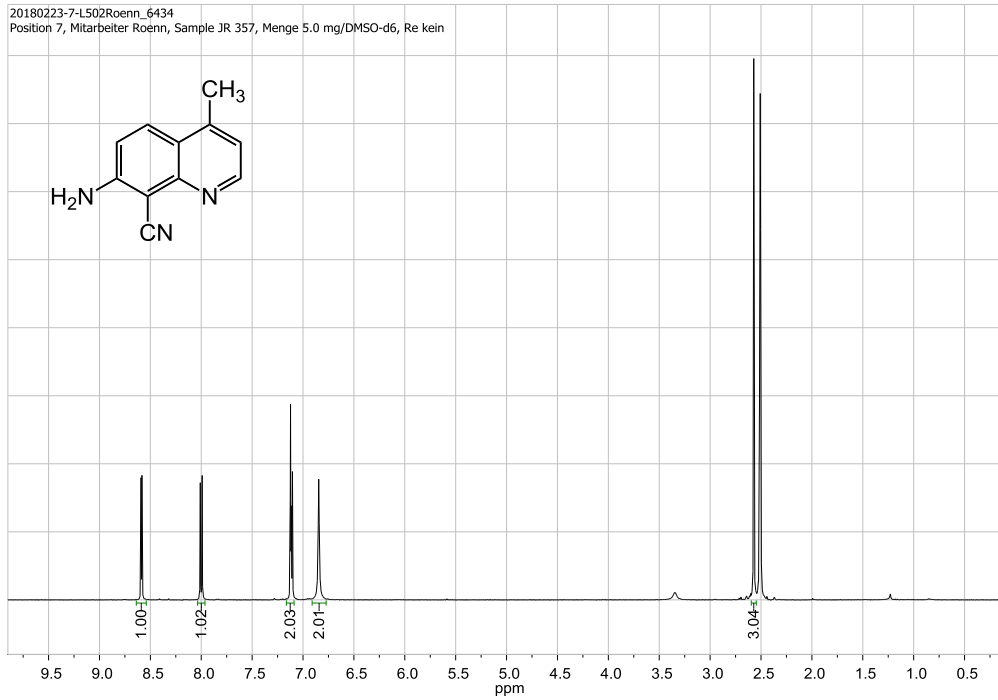
7-Amino-4-methylchinolin-8-carbaldehyd (54)



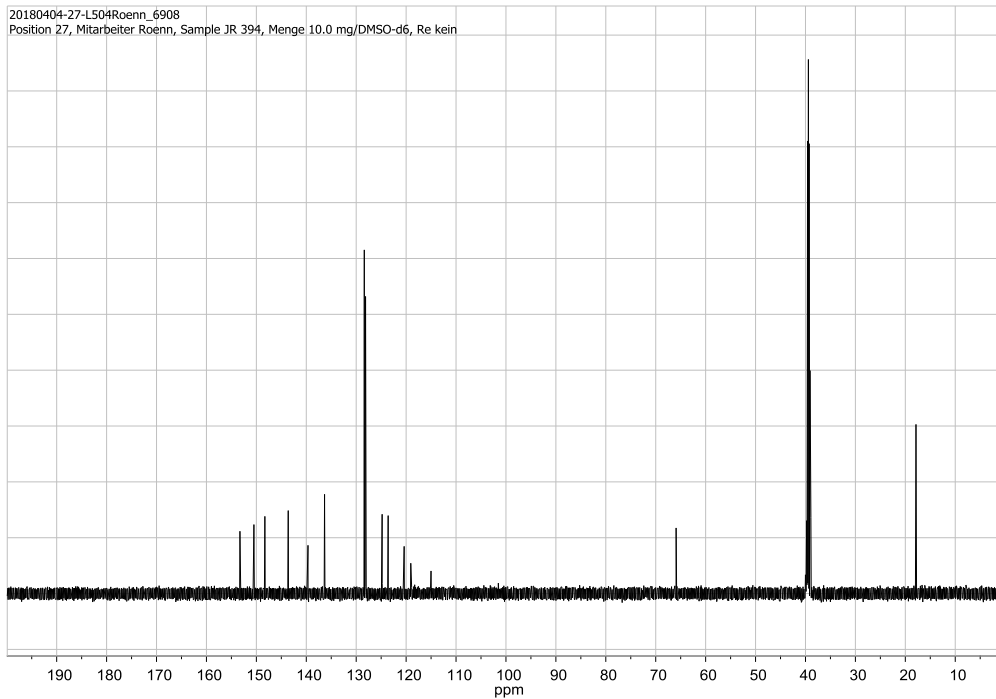
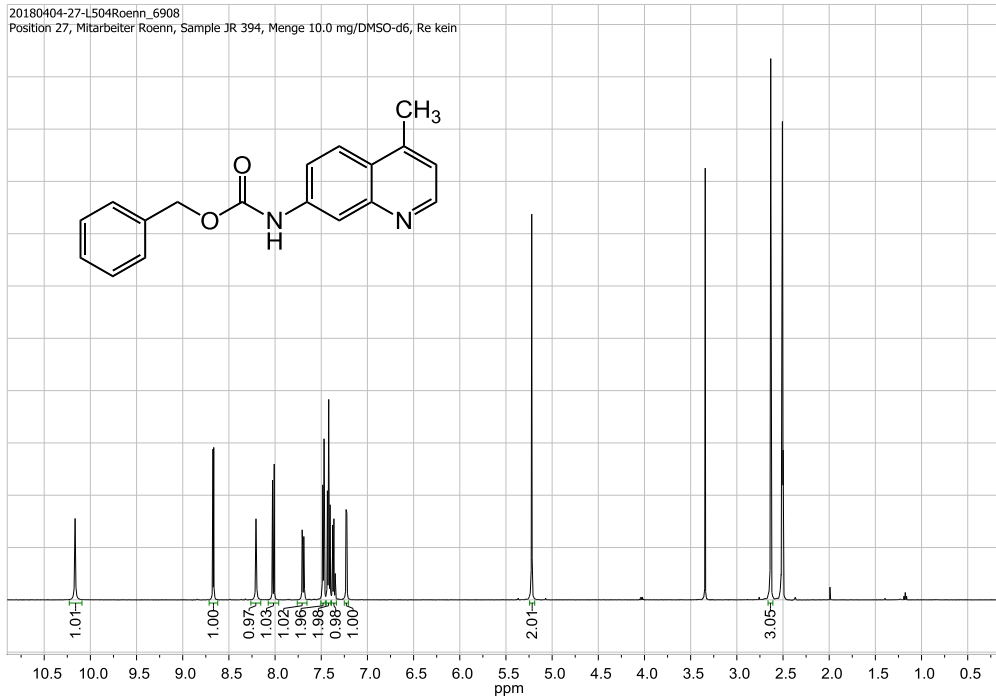
N-(8-Cyano-4-methylchinolin-7-yl)-2-ethylhexanoylamid (55)



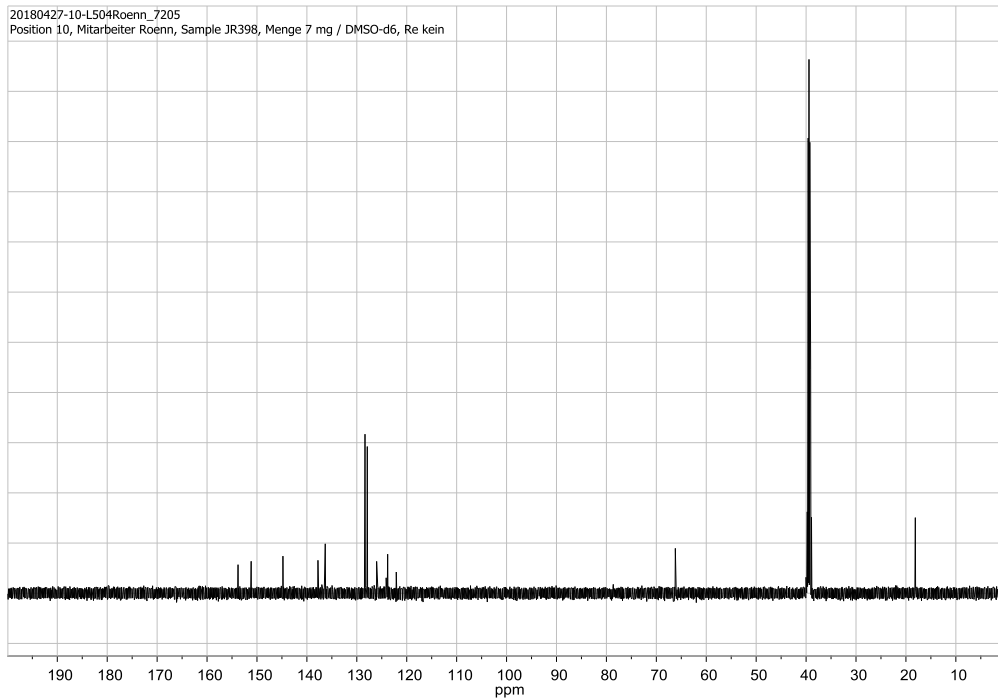
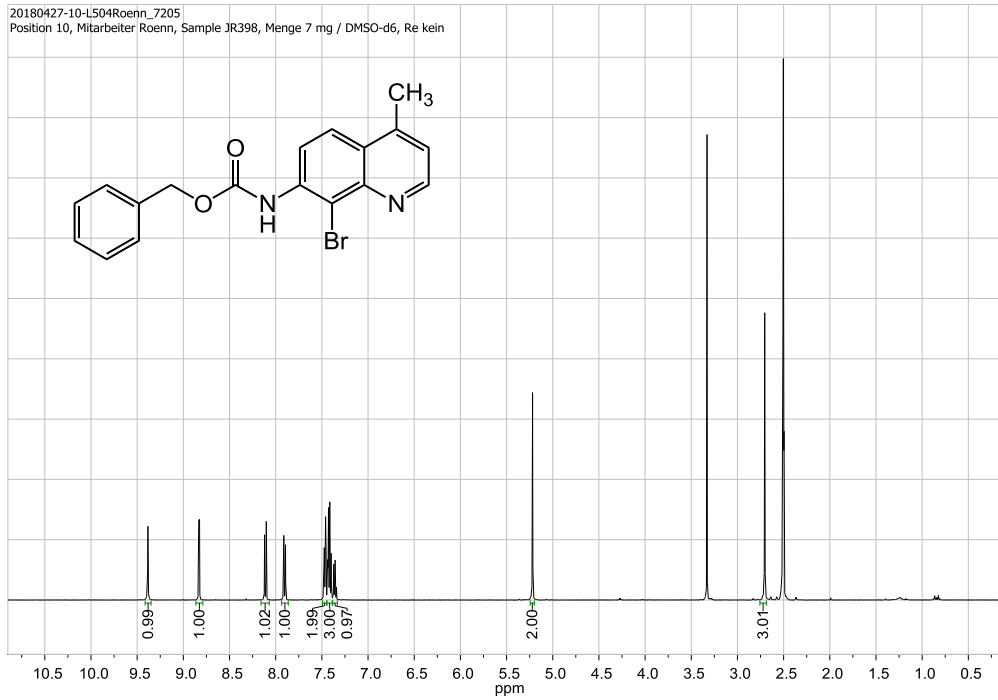
7-Amino-8-cyano-4-methylchinolin (56)



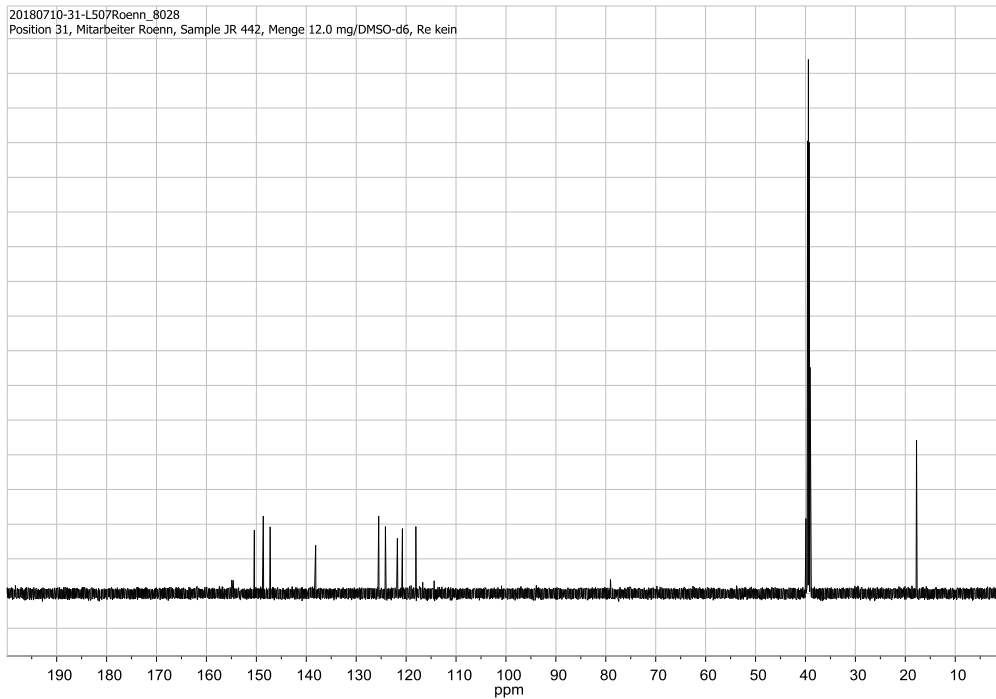
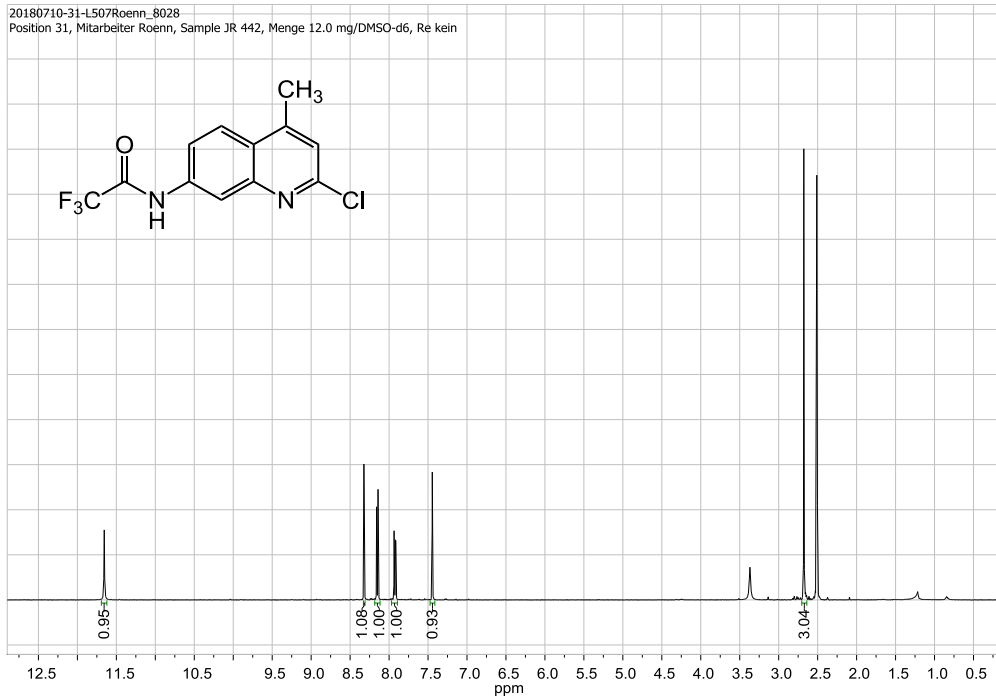
O-Benzyl-N-(4-methylchinolin-7-yl)carbammat (57)



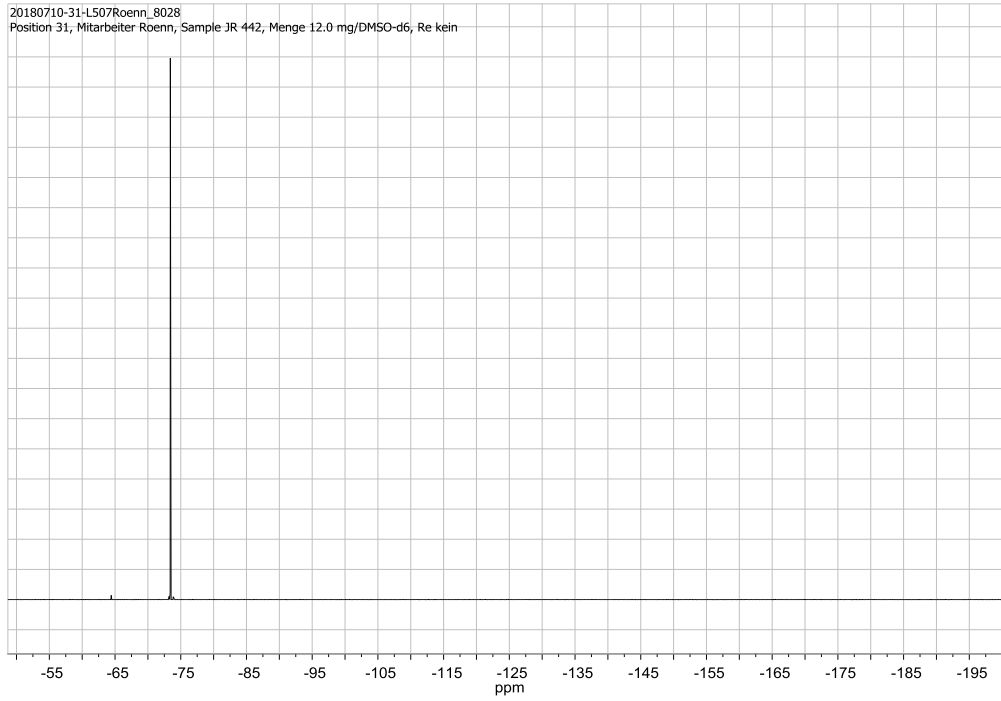
O-Benzyl-N-(8-brom-4-methylchinolin-7-yl)carbammat (58)



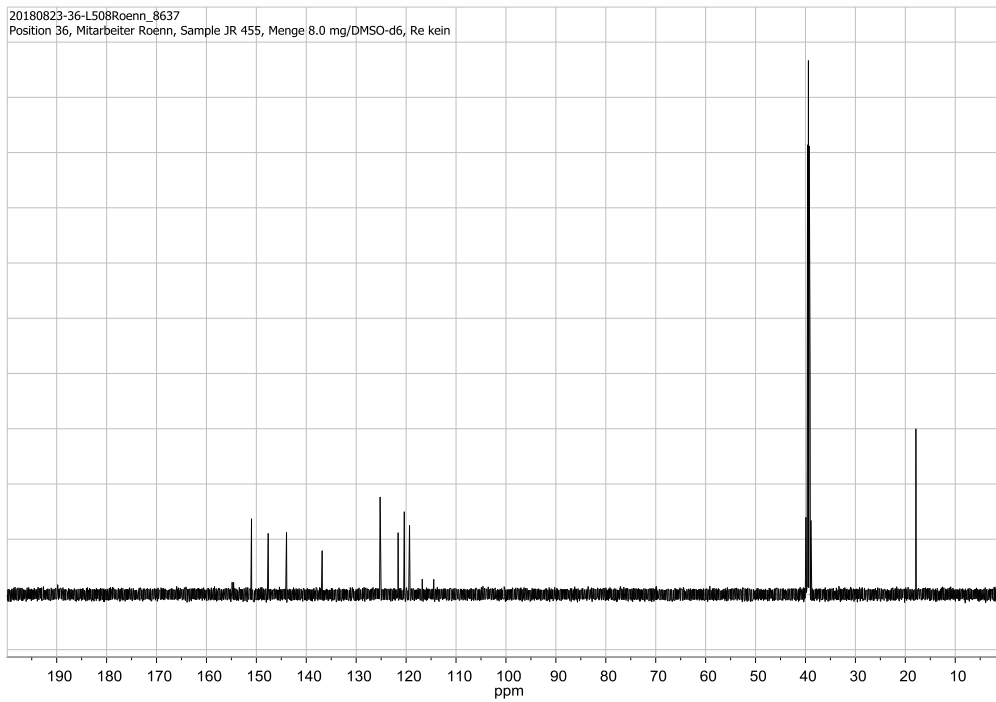
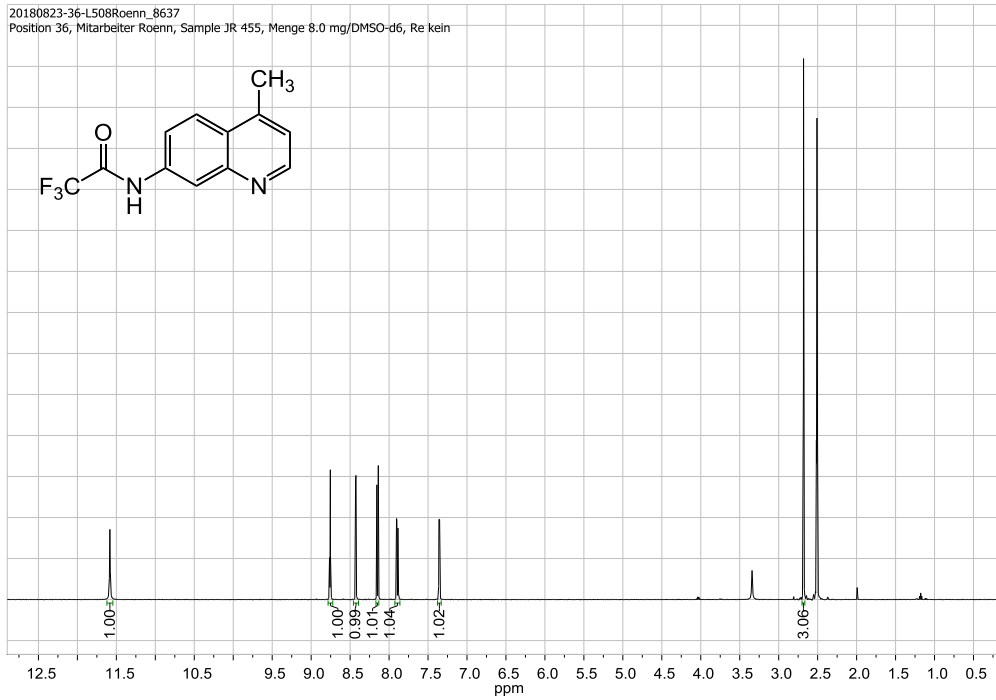
N-(2-Chlor-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (60)



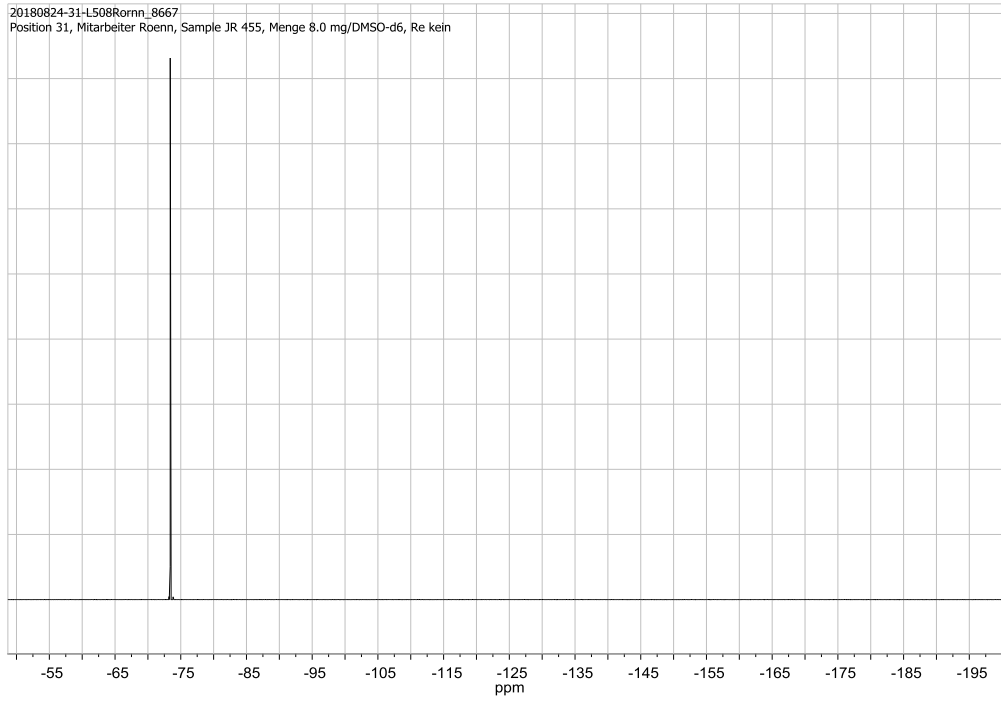
Spektren



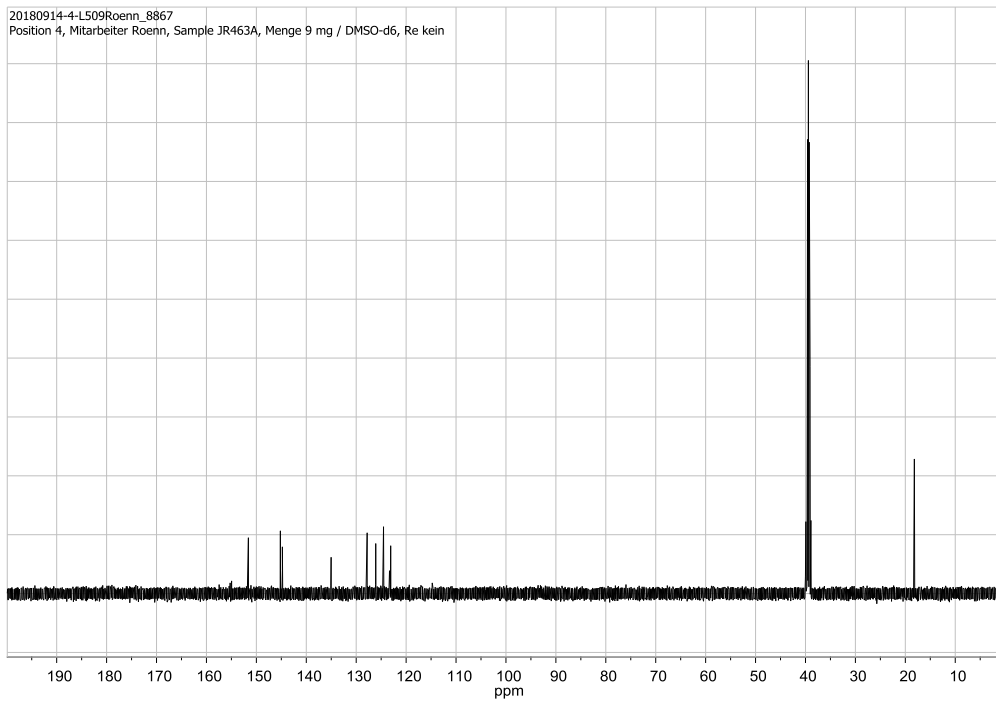
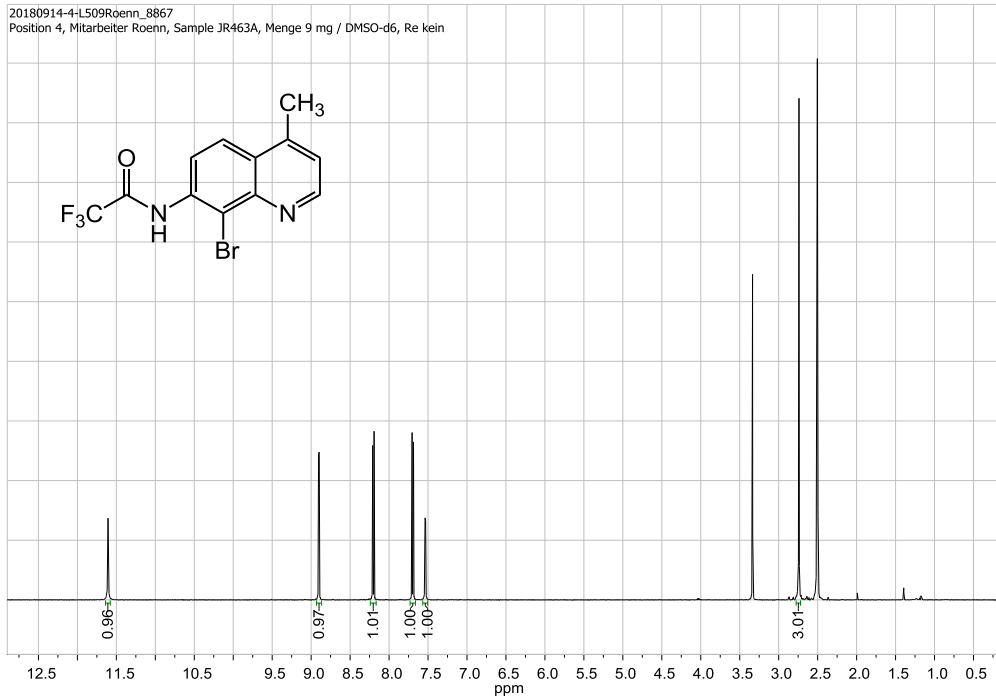
N-(4-Methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (61)



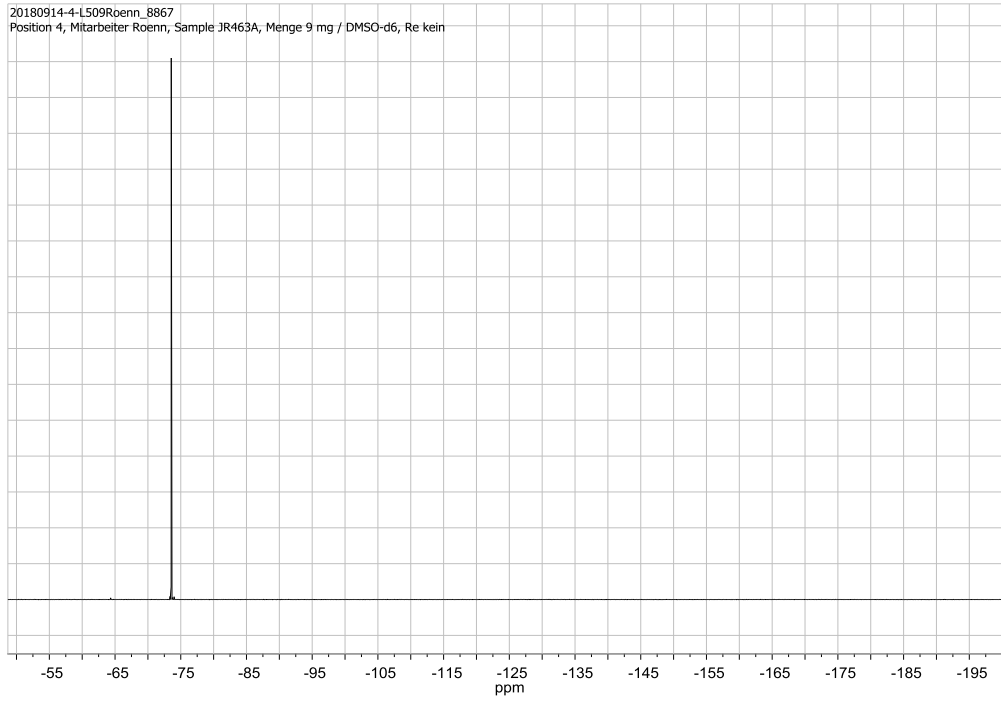
Spektren



N-(8-Brom-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (62)

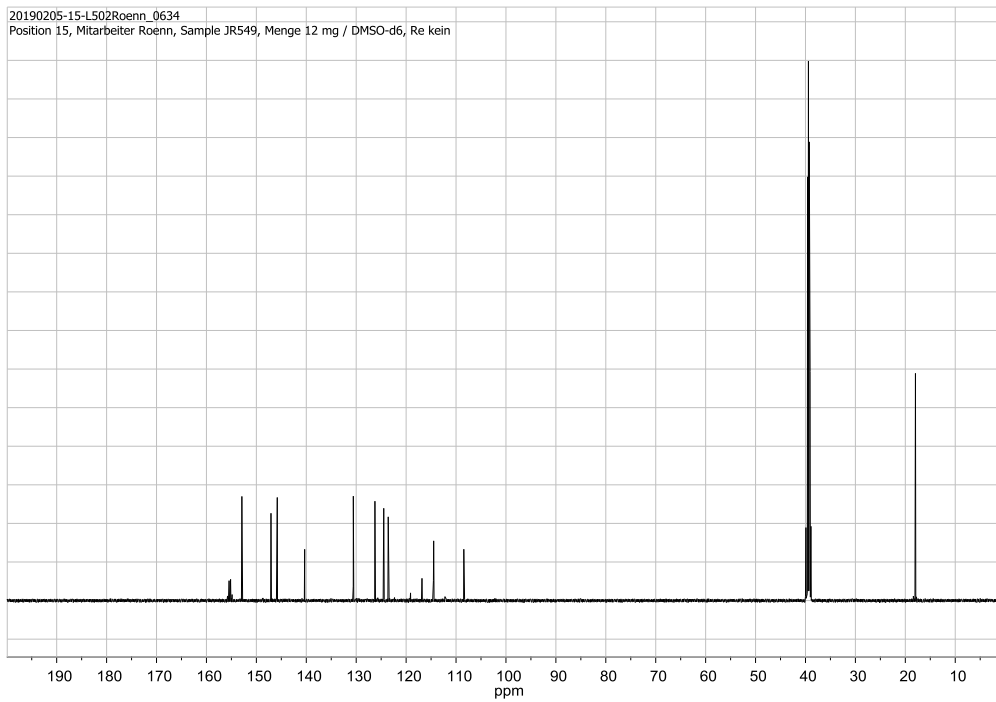
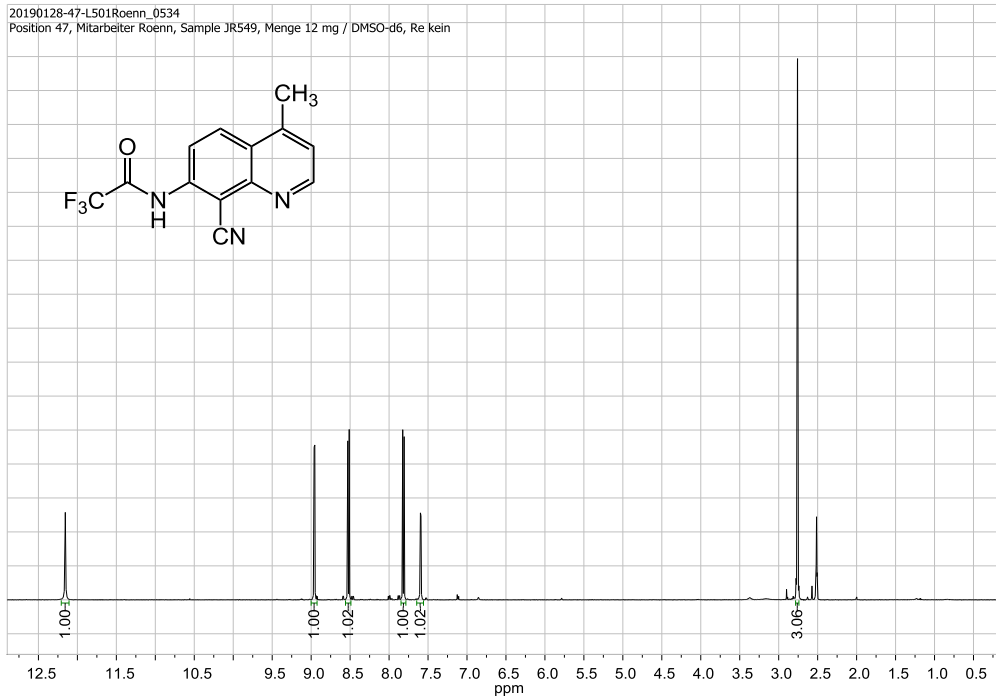


Spektren

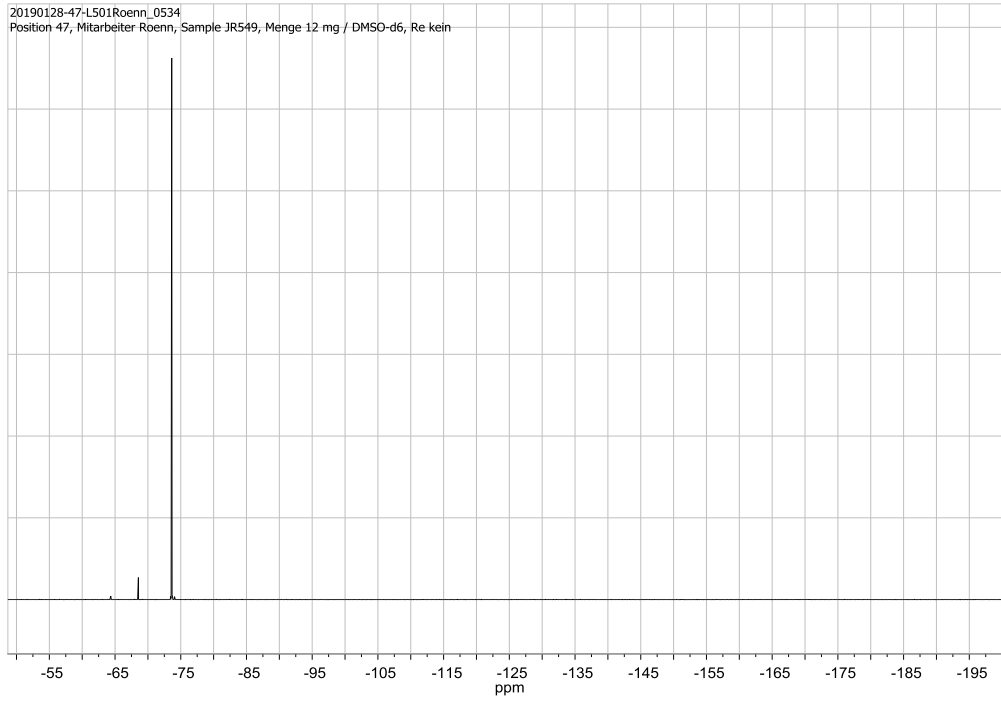


Spektren

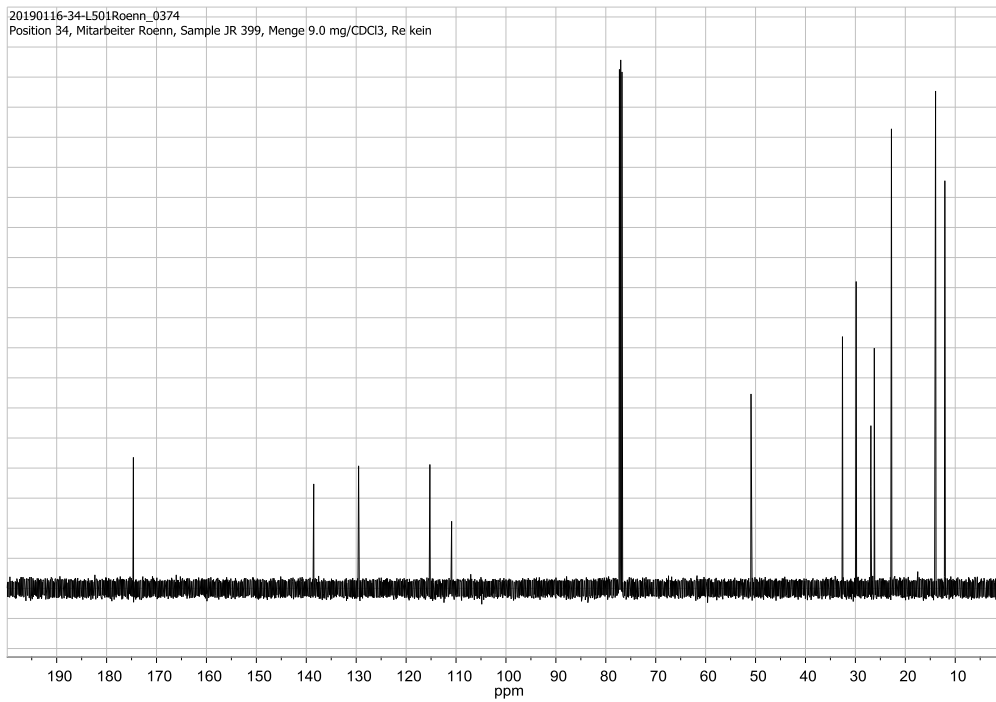
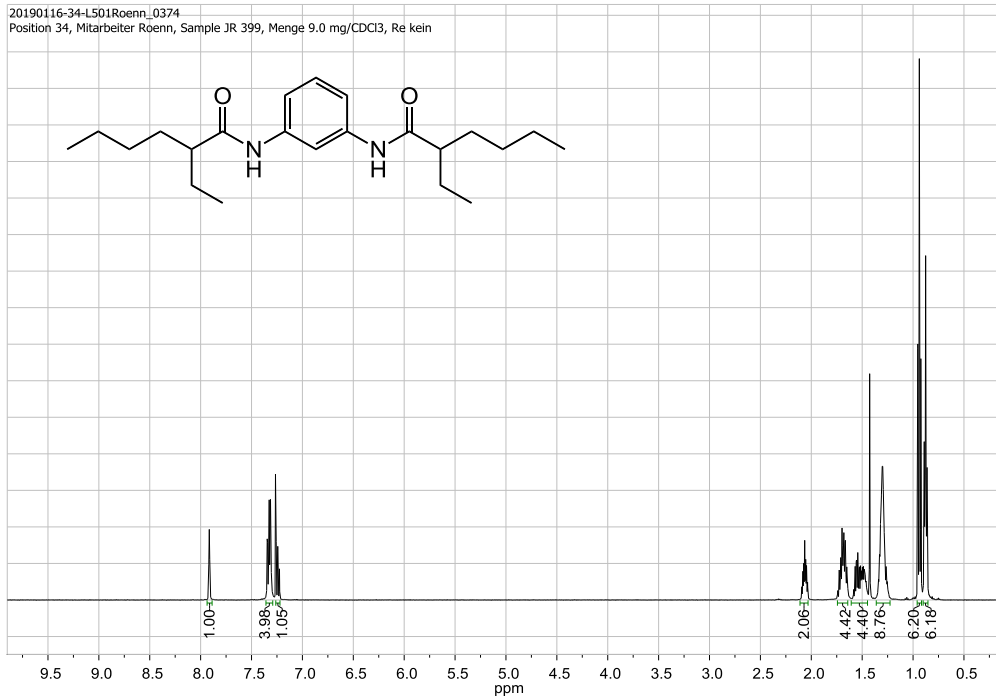
***N*-(8-Cyano-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (63)**



Spektren

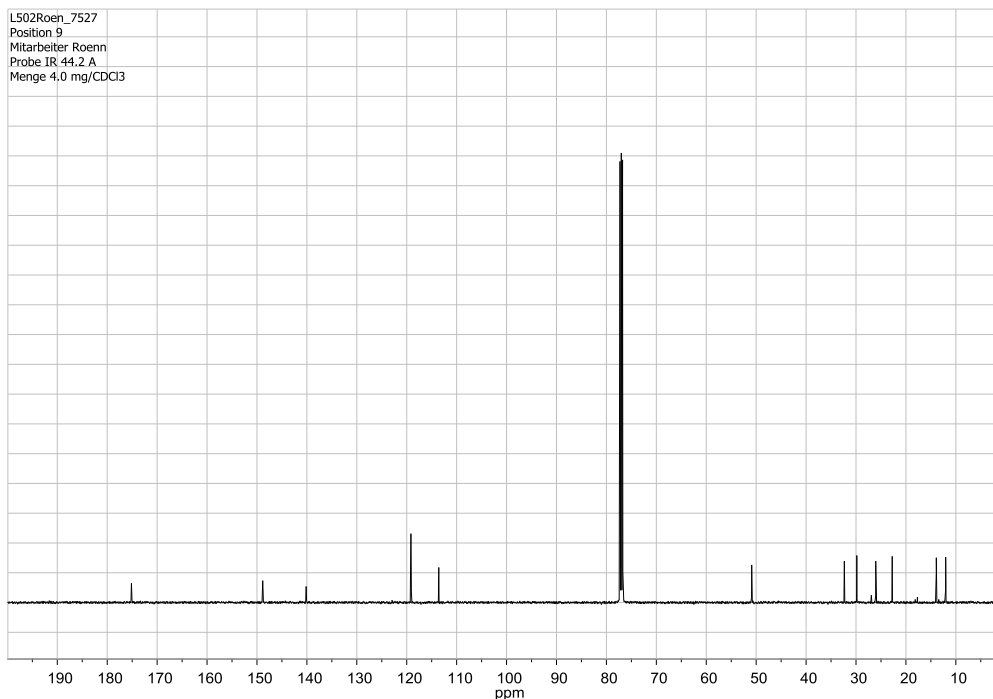
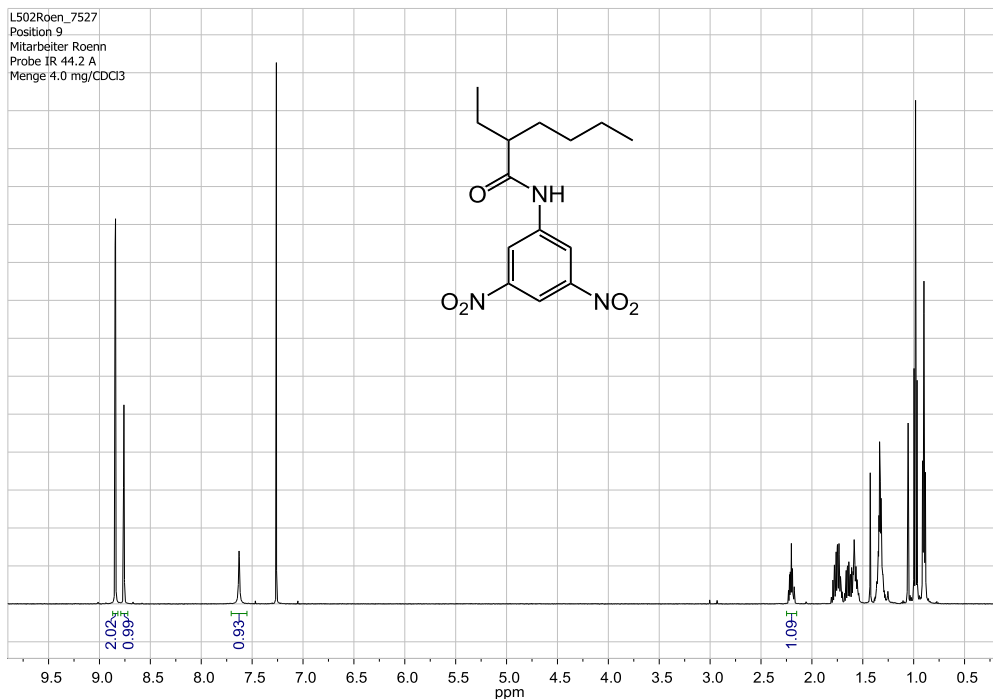


***N,N*-(1,3-Phenylen)bis(2-ethylhexanoylamid) (66a)**

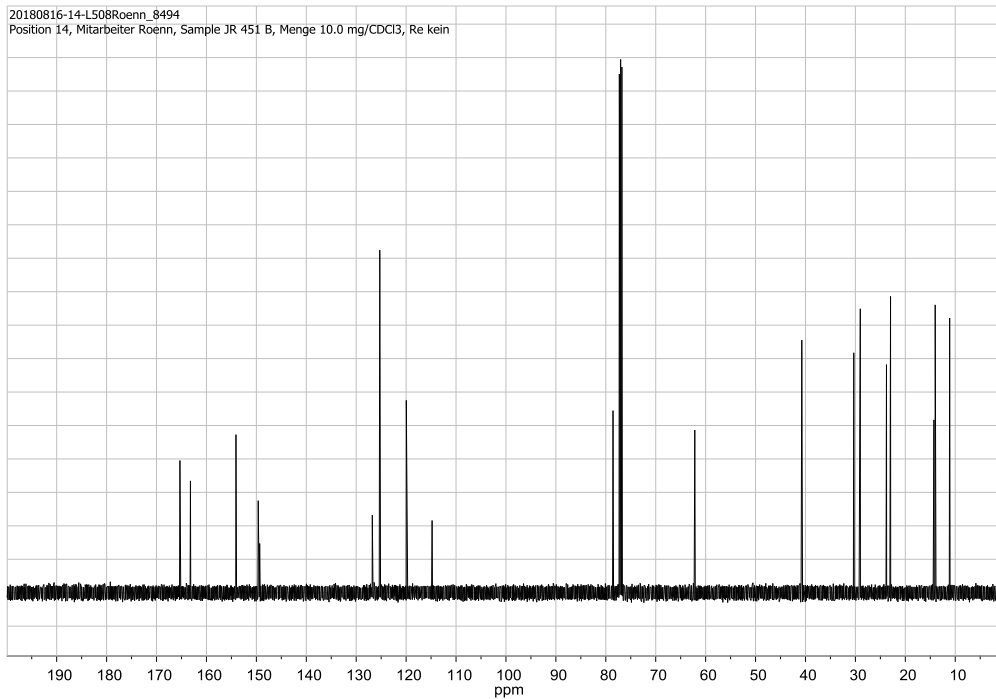
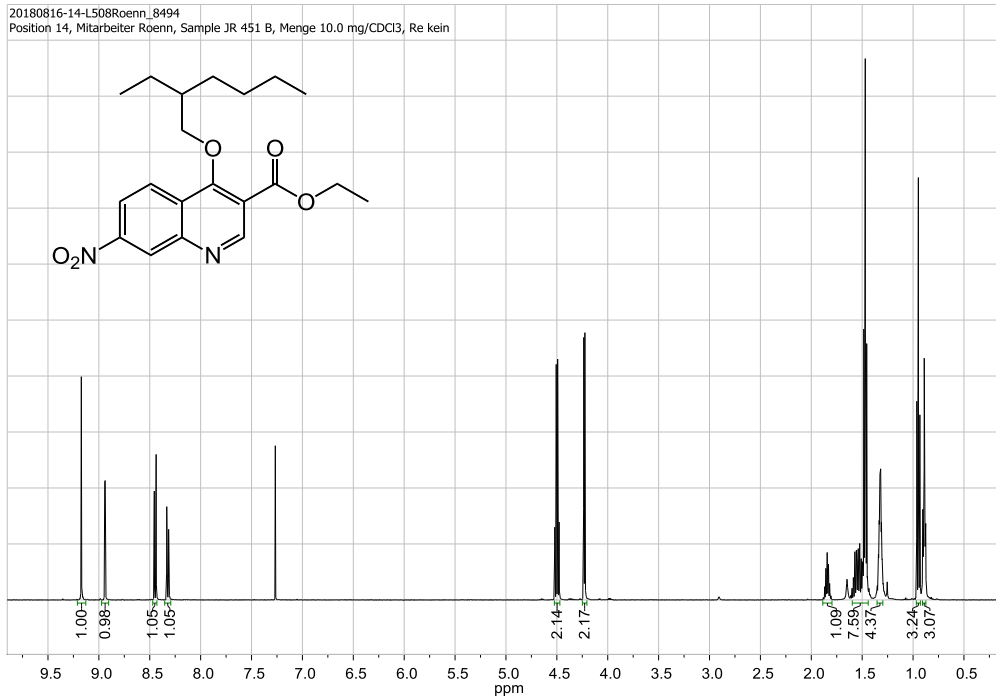


Spektren

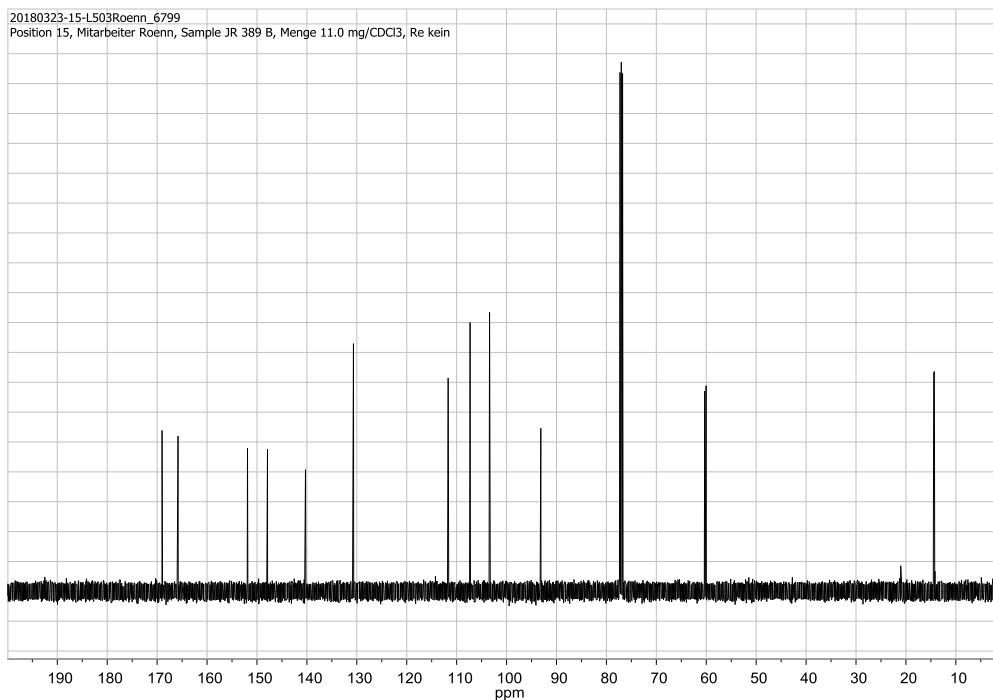
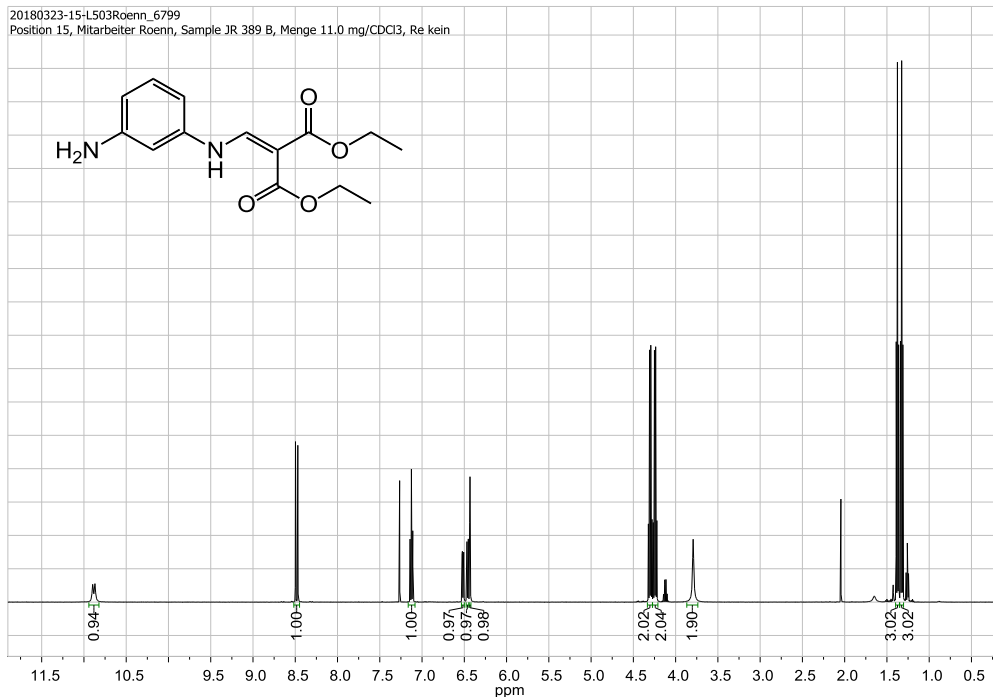
N-(3,5-Dinitrophenyl)-2-ethylhexanoylamid (71)



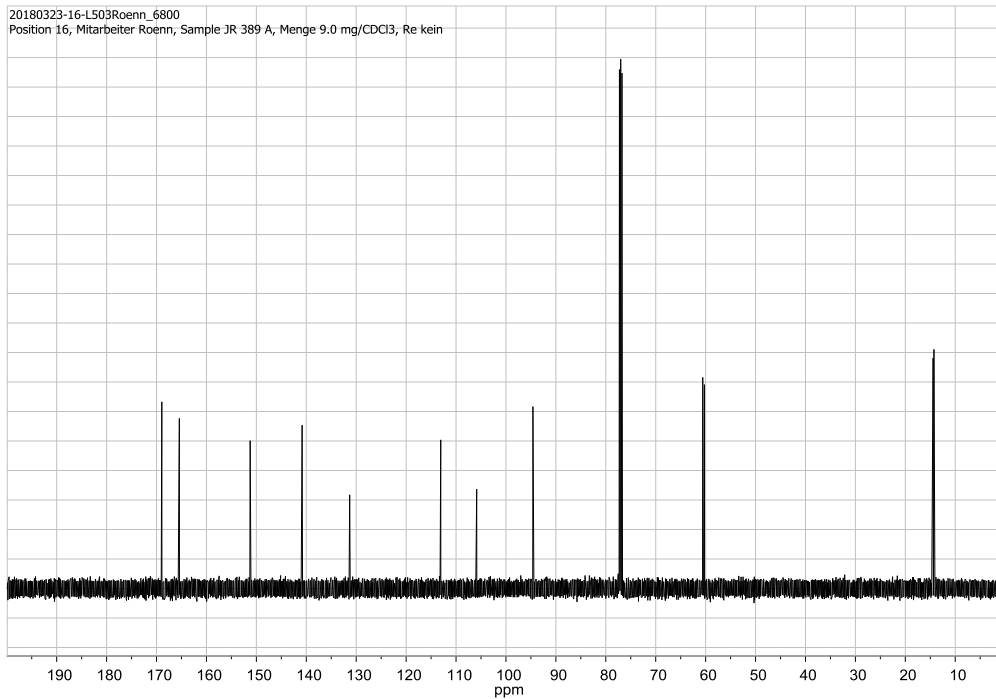
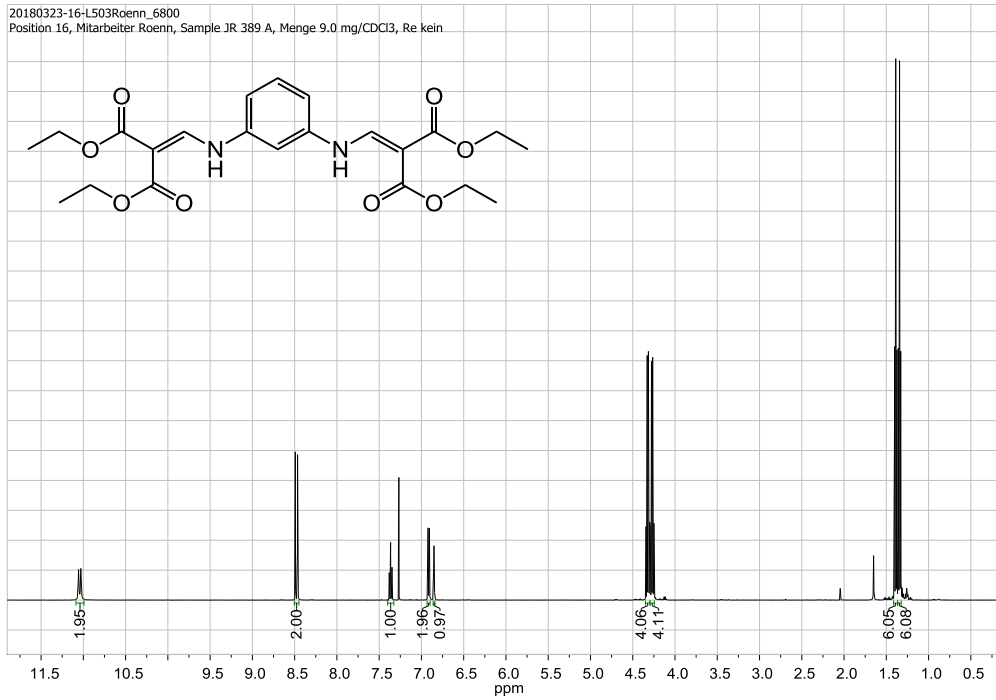
Ethyl-[4-(2-ethylhexyl)oxy-7-nitrochinolin-3-carboxylat] (77)



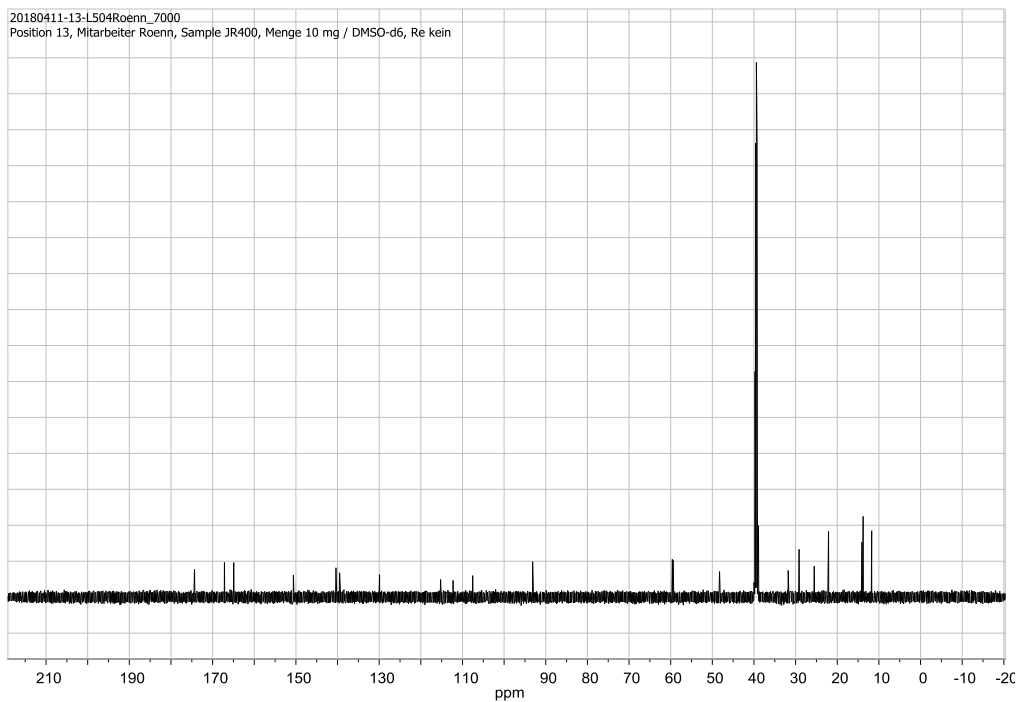
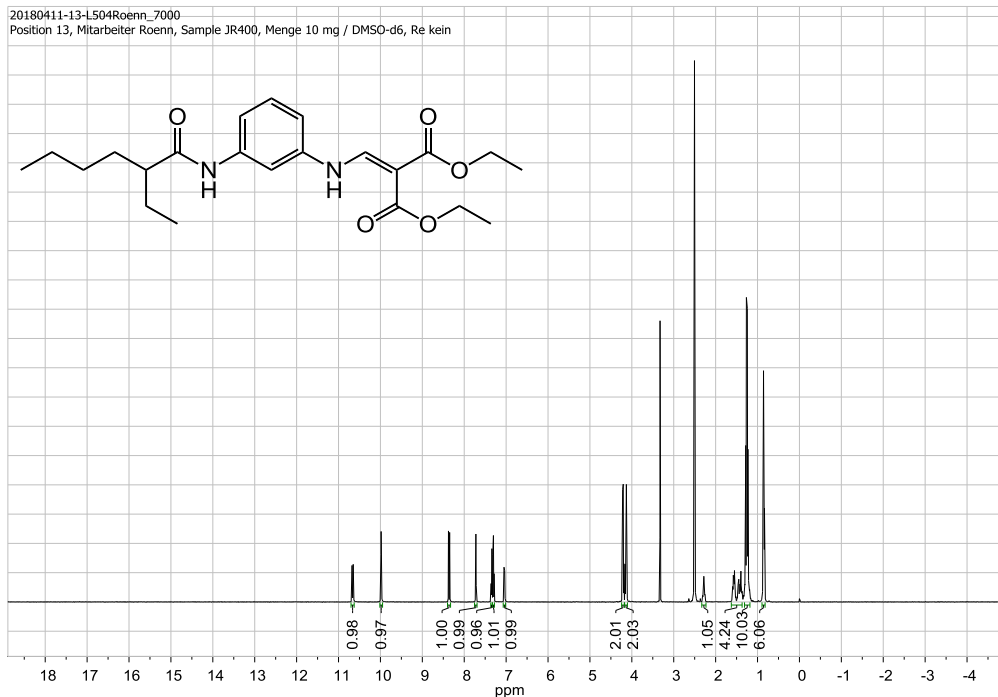
Diethyl-2-[[[(3-aminophenyl)amino]methylene]malonat (78)



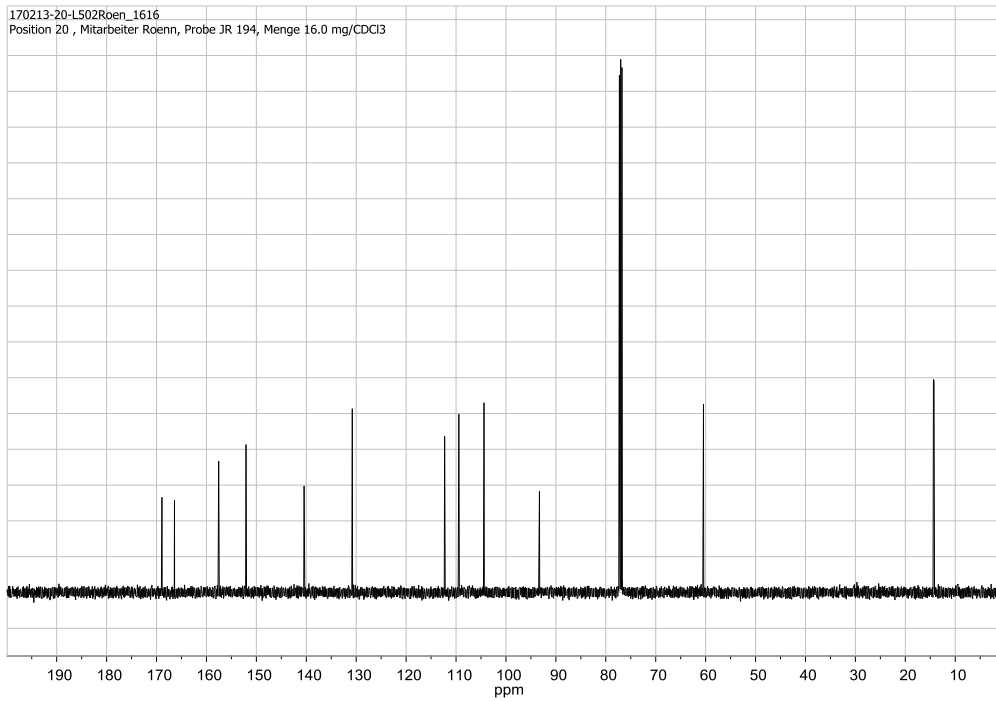
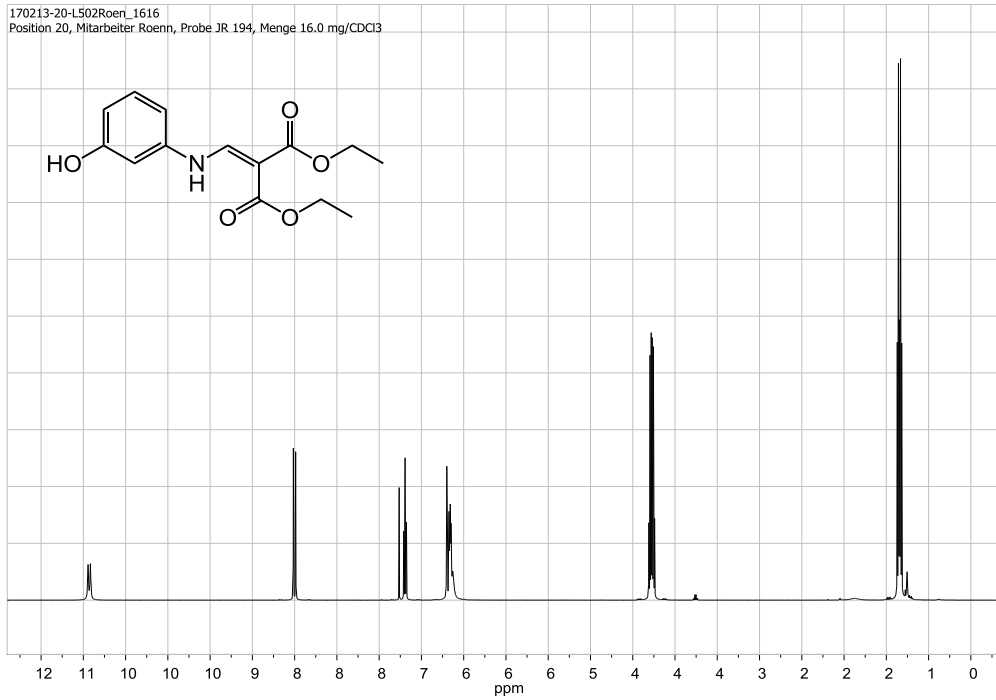
Tetraethyl-2,2'-[1,3-phenylenbis(aminomethylen)]dimalonat (78a)



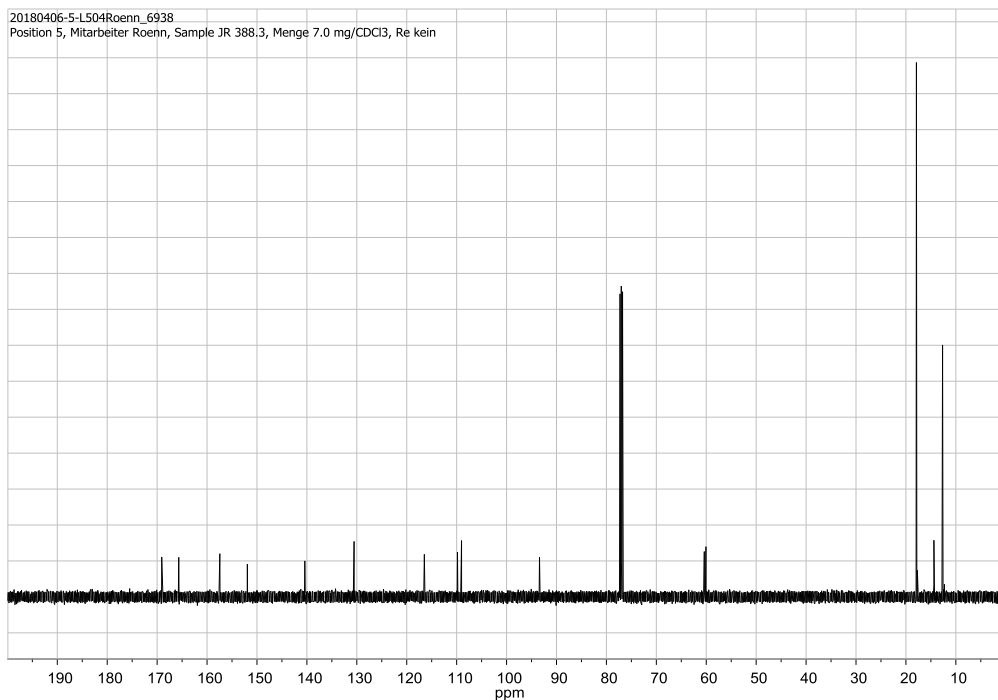
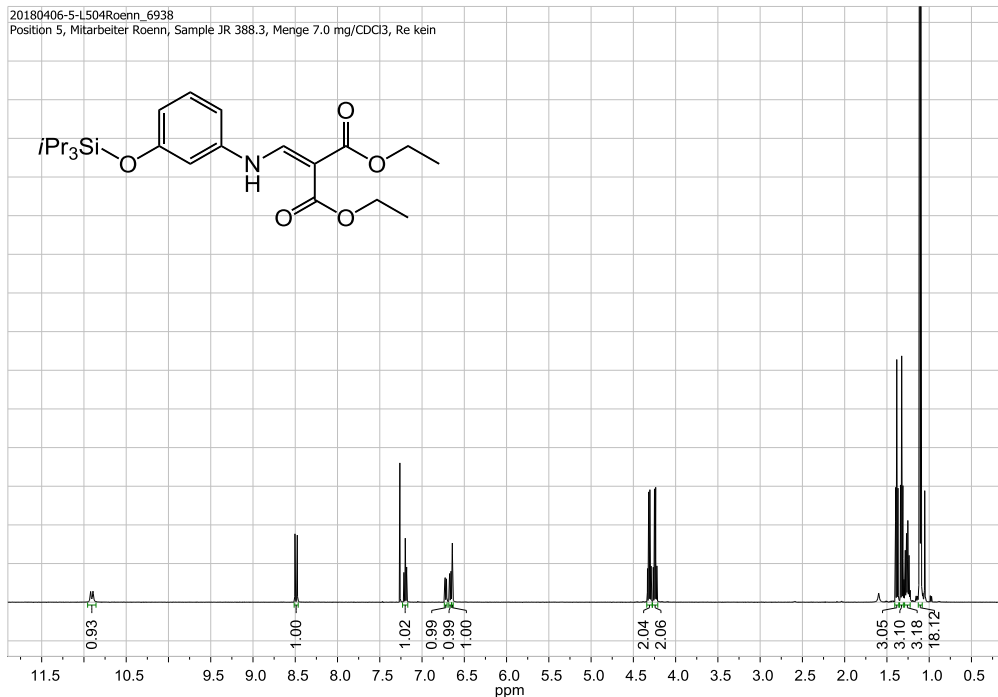
Diethyl-2-({3-(2-ethylhexanoylamido)phenyl}amino)methylen)malonat (80)



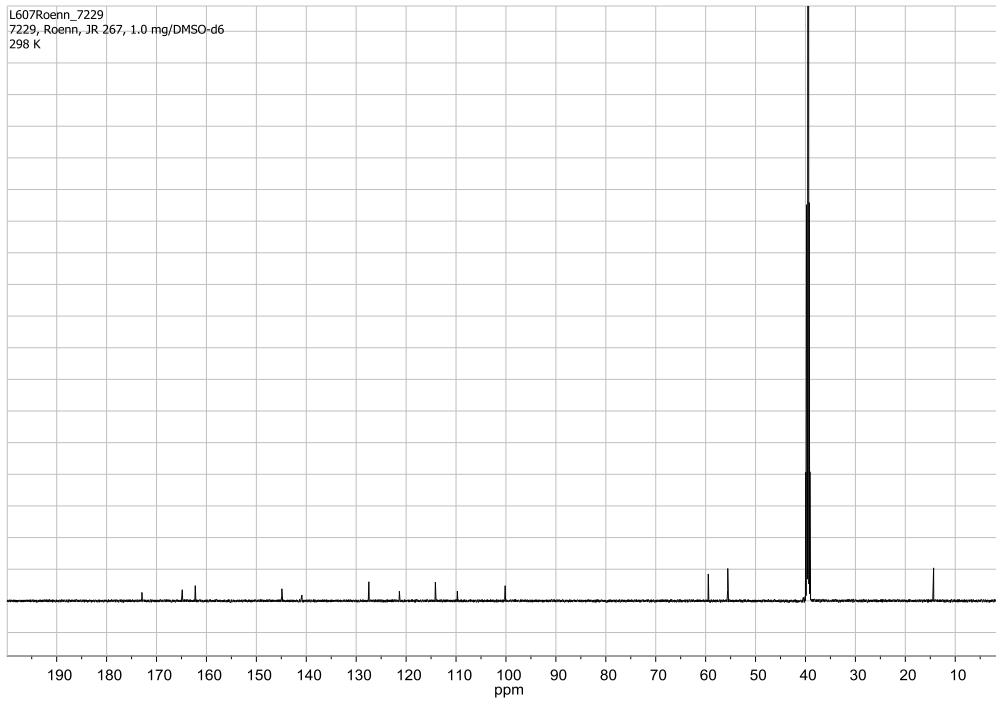
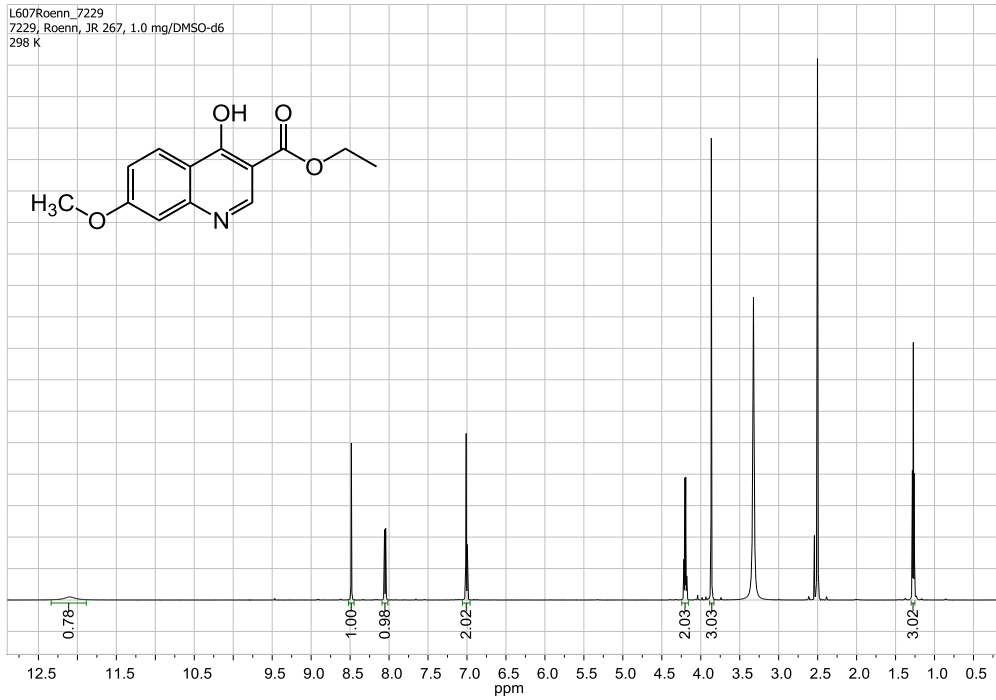
Diethyl-2-[[3-hydroxyphenyl]amino]methylen}malonat (83)



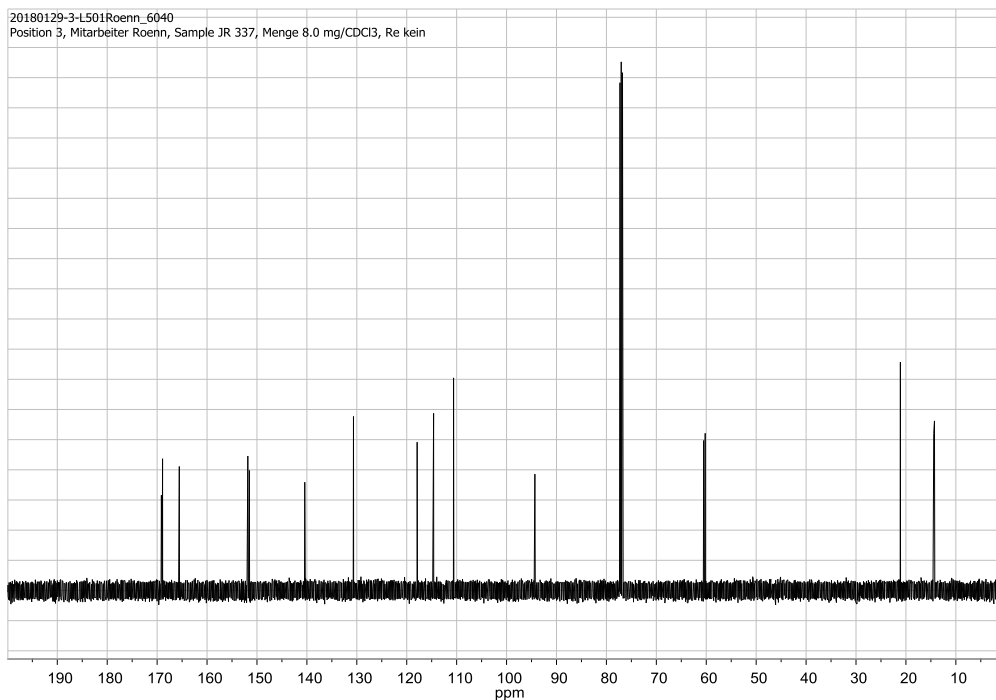
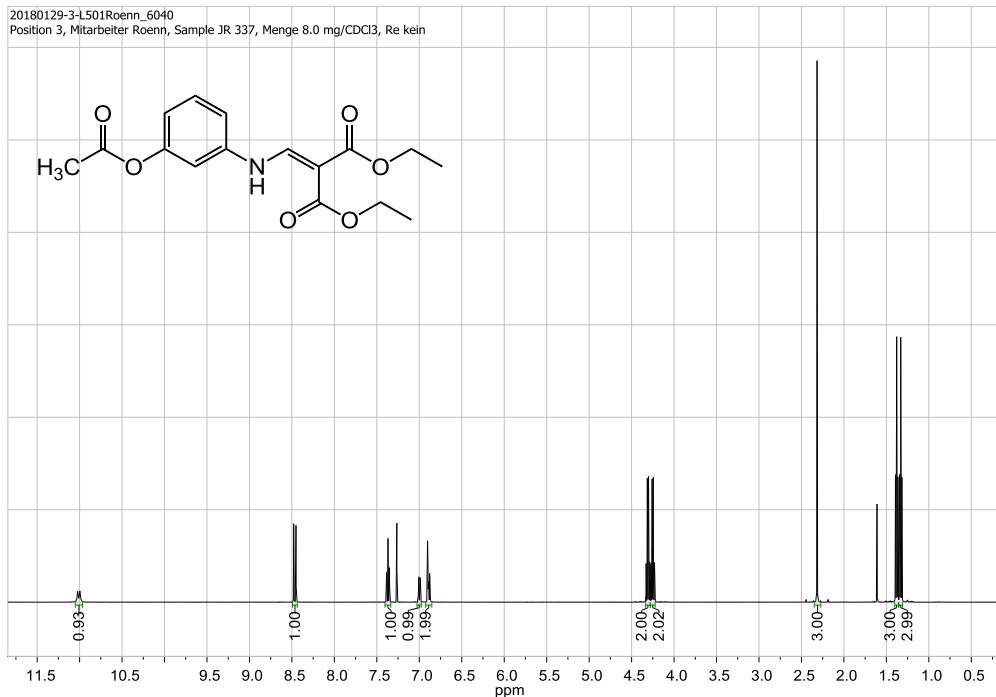
Diethyl-2-({[3-(triisopropylsiloxy)phenyl]amino}methylen)malonat (86)



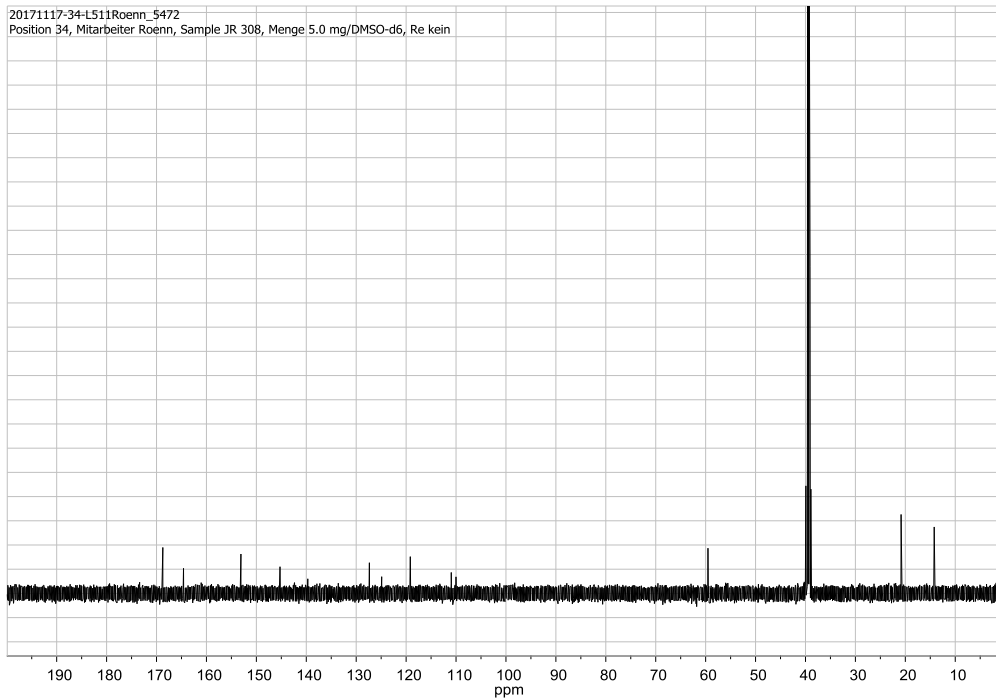
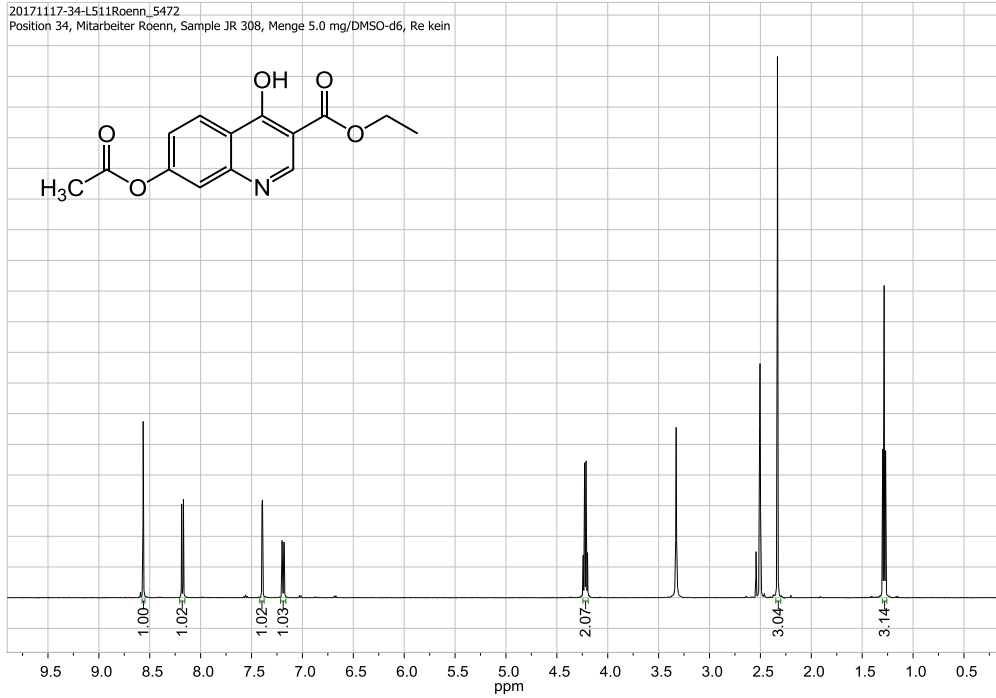
Ethyl-(4-hydroxy-7-methoxychinolin-3-carboxylat) (89)



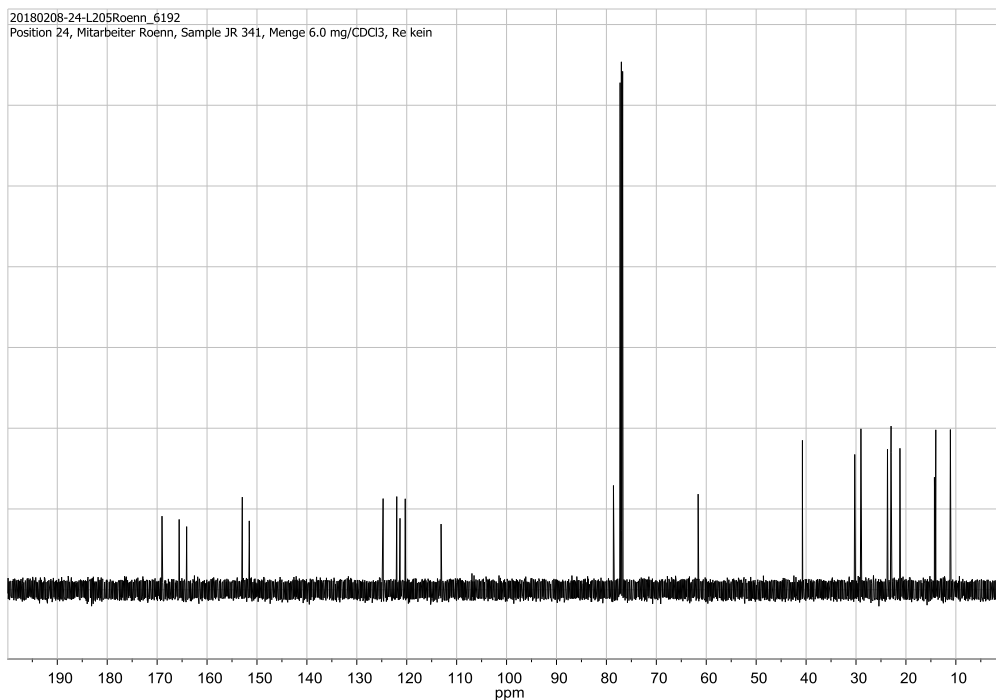
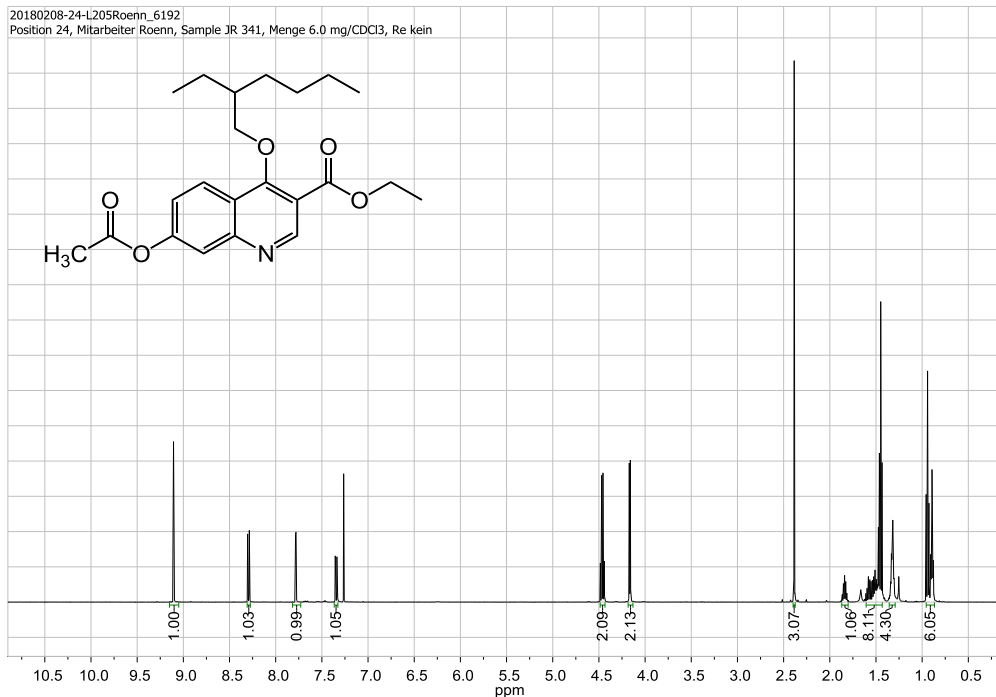
Diethyl-2-[[3-acetoxyphenyl]amino]methylmalonat (90)



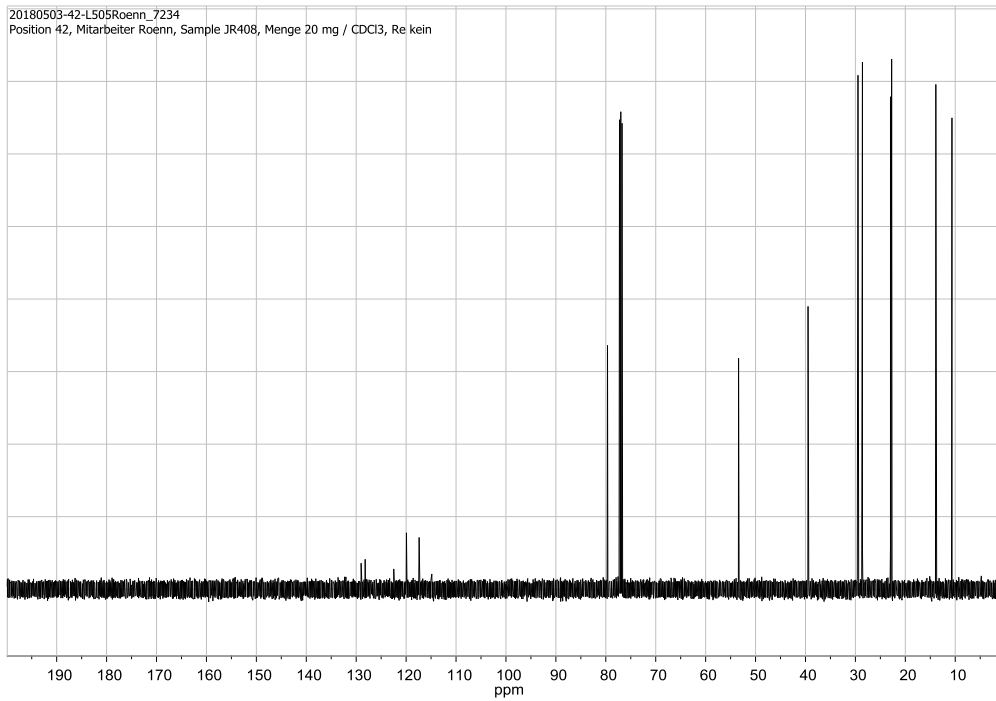
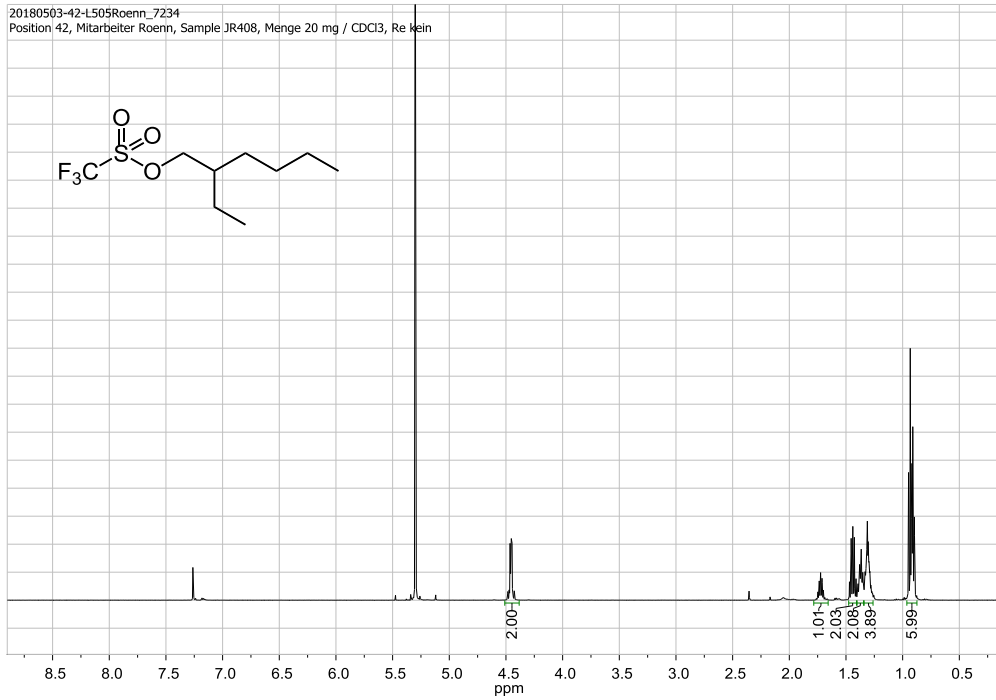
Ethyl-(4-hydroxy-7-acetoxychinolin-3-carboxylat) (91)



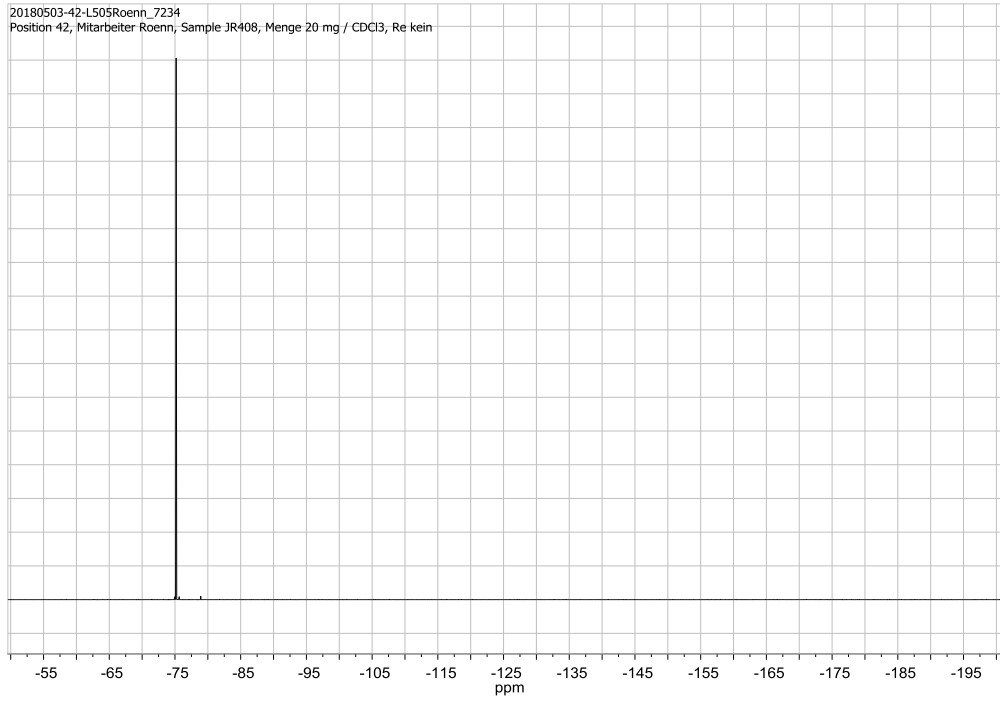
Ethyl-{7-acetoxy-4-[(2-ethylhexyl)oxy]chinolin-3-carboxylat} (92)



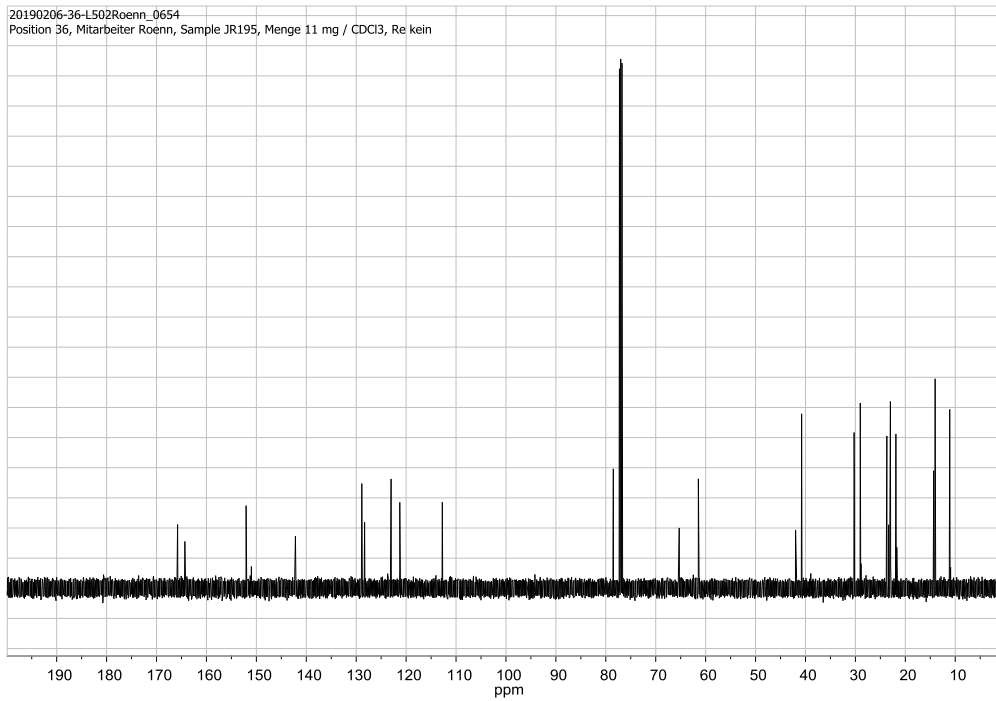
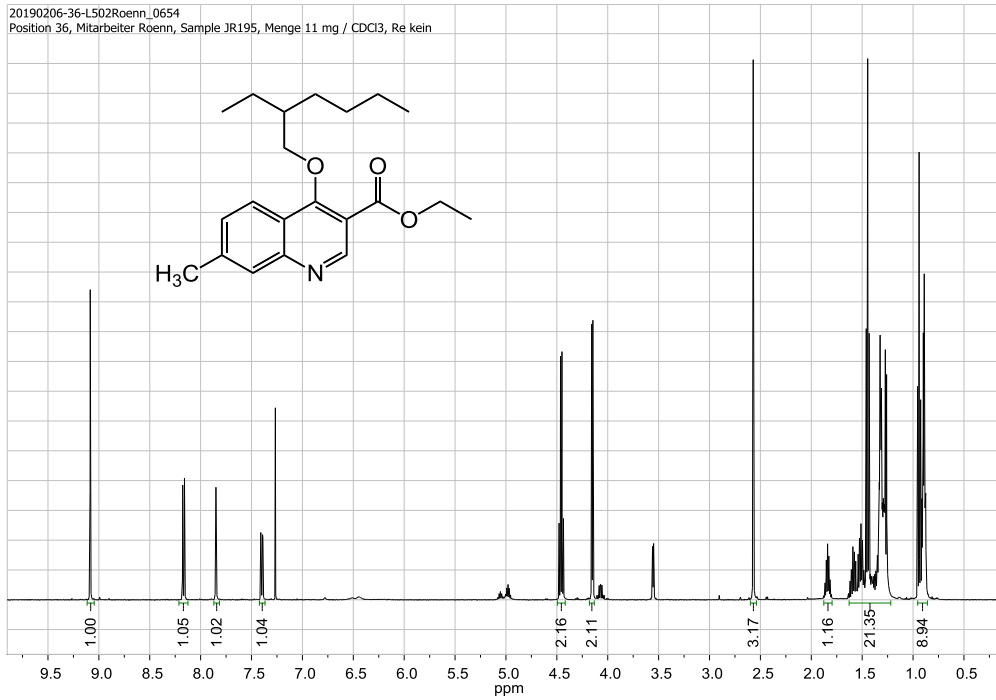
(2-Ethylhexyl)trifluormethansulfonat (95)



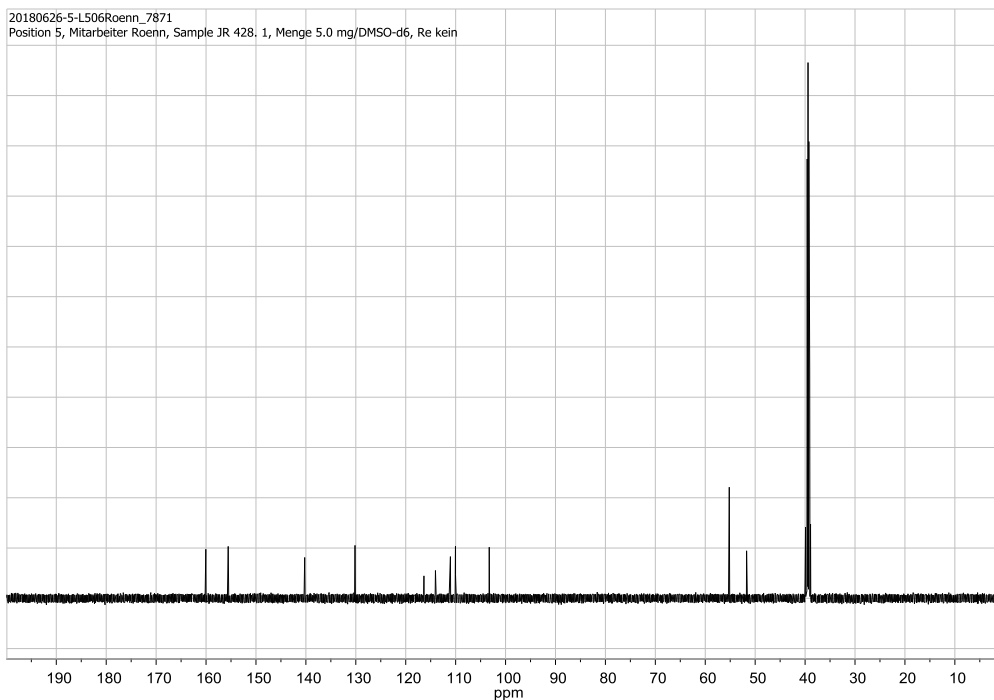
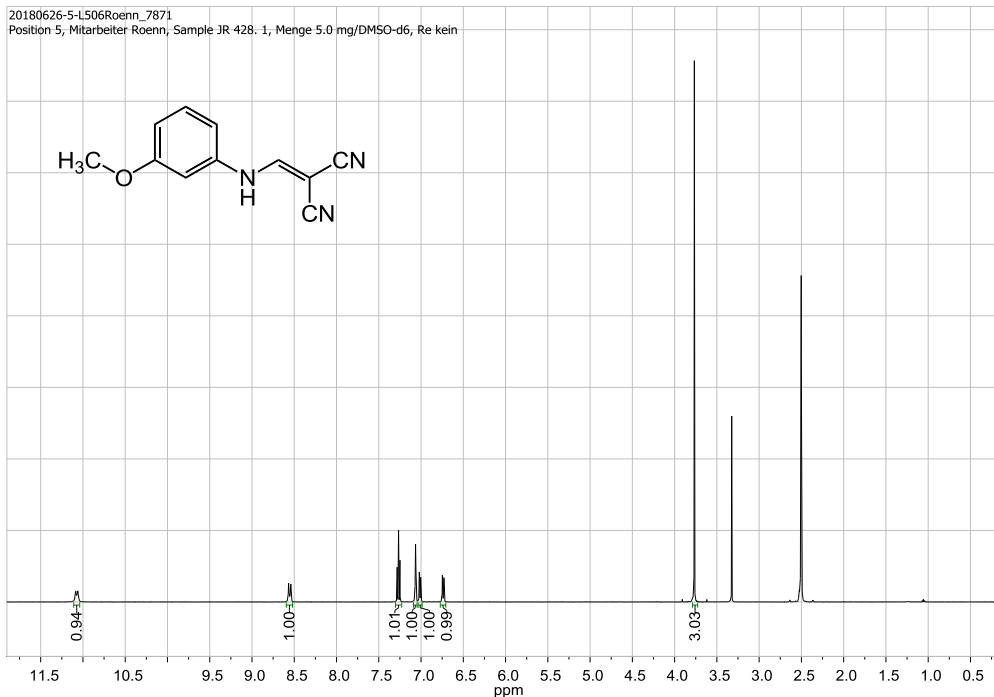
Spektren



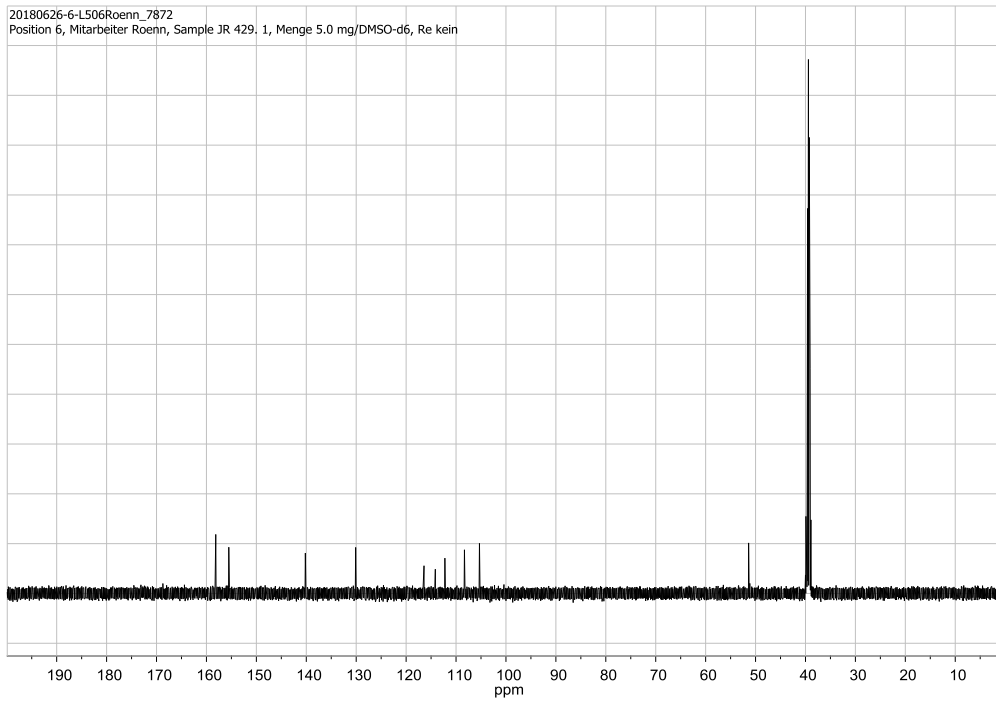
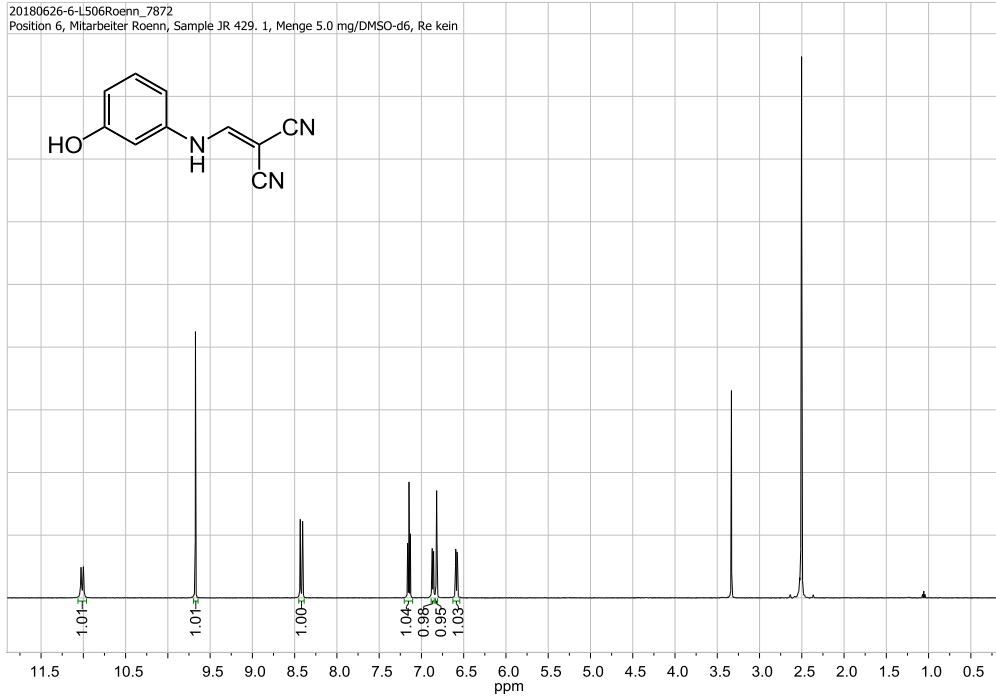
Ethyl-{4-[(2-ethylhexyl)oxy]-7-methylchinolin-3-carboxylat} (100)



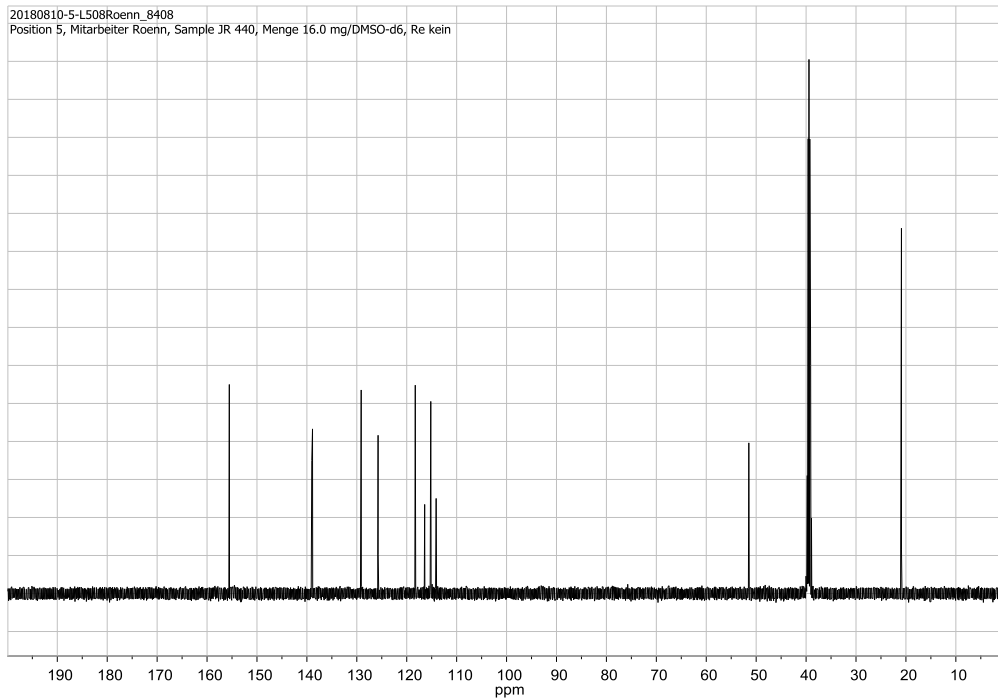
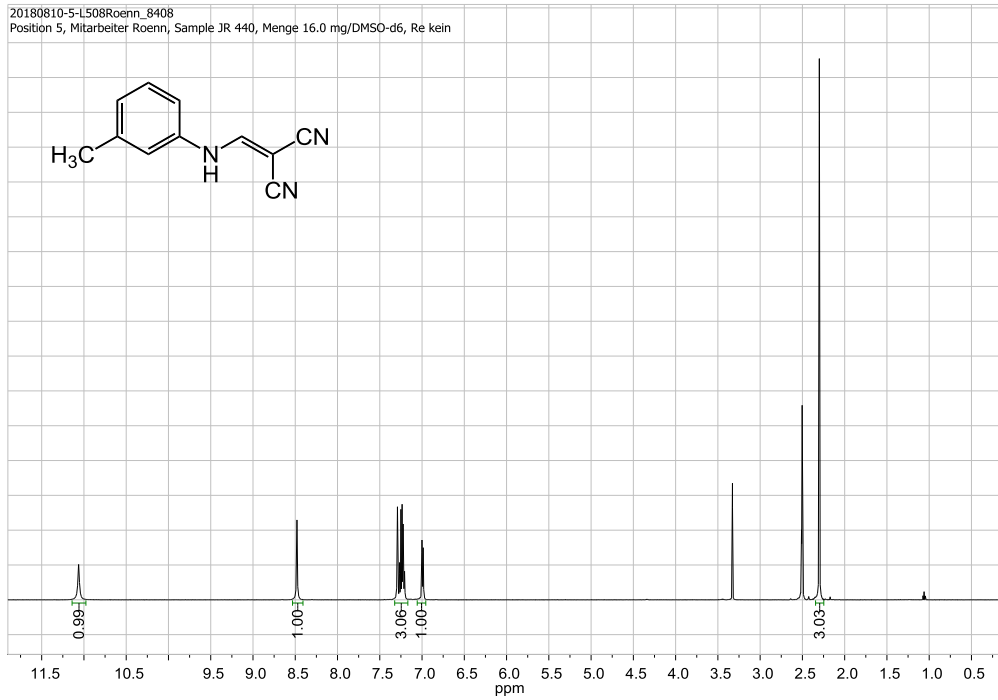
2-[(3-Methoxyphenyl)amino]methylene]malononitril (102)



2-[(3-Hydroxyphenyl)amino]malononitril (103)



2-[(3-Methylphenyl)amino]methylen]malononitril (104)



11.2 UV/Vis-Spektren

Von den Chinolinen, die einen Wasserstoffdonor in Position 7 und einen Wasserstoffakzeptor in Position 8 enthalten, wurden UV/Vis-Spektren aufgenommen, welche auf den folgenden Seiten abgebildet sind. Alle UV/Vis-Spektren wurden in Acetonitril aufgenommen.

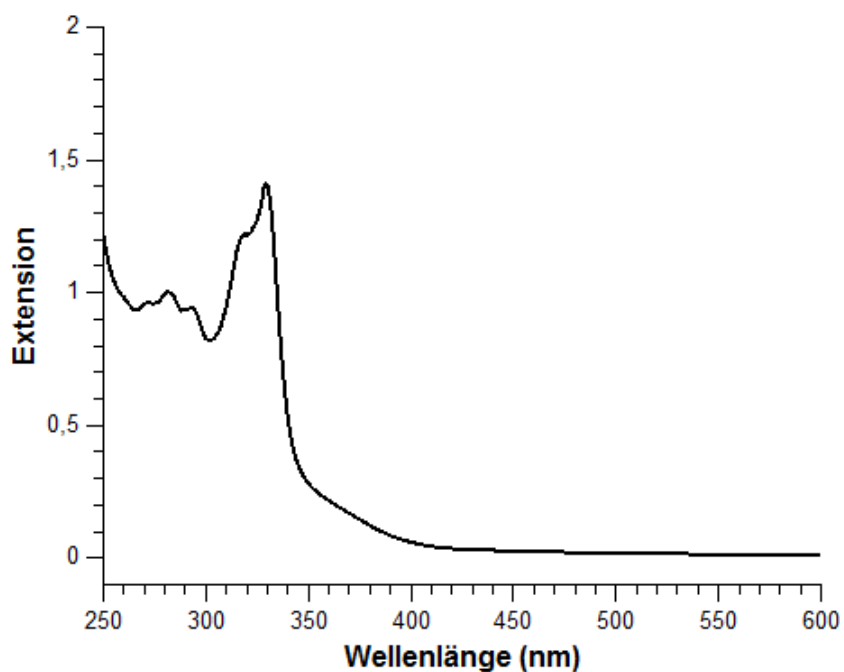


Abb. 11.1: UV/Vis-Spektrum von 2-Chlor-7-hydroxy-4-methyl-8-nitrochinolin (**8**) ($c = 92 \mu\text{mol/L}$).

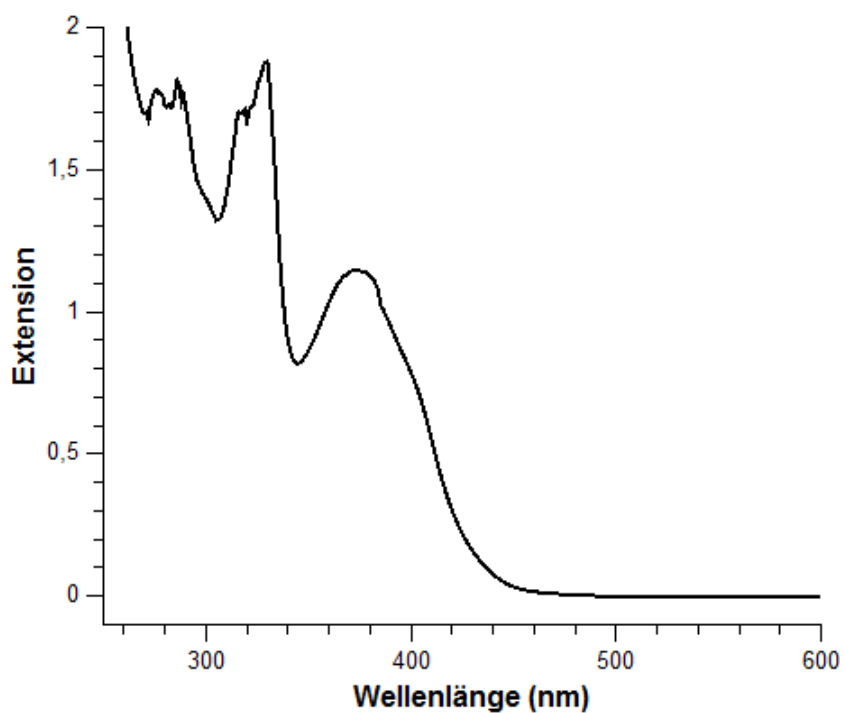


Abb. 11.2: UV/Vis-Spektrum von 7-Hydroxy-4-methyl-8-nitrochinolin (**9**) ($c = 167 \mu\text{mol/L}$).

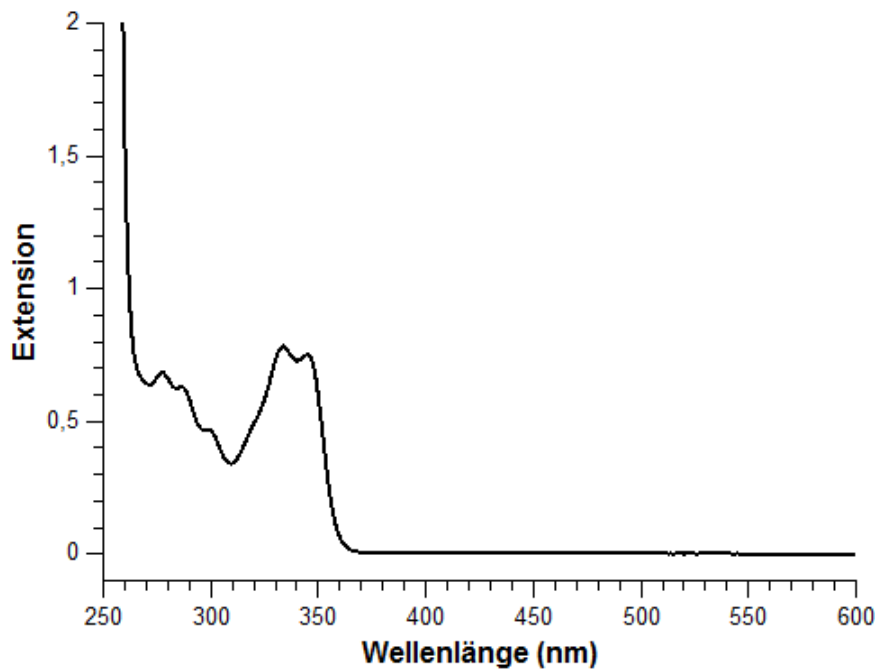


Abb. 11.3: UV/Vis-Spektrum von Diethyl-[7-(2-ethylhexanoylamido)-4-methylchinolin-8-yl]-phosphonat (**40**) ($c = 124 \mu\text{mol/L}$).

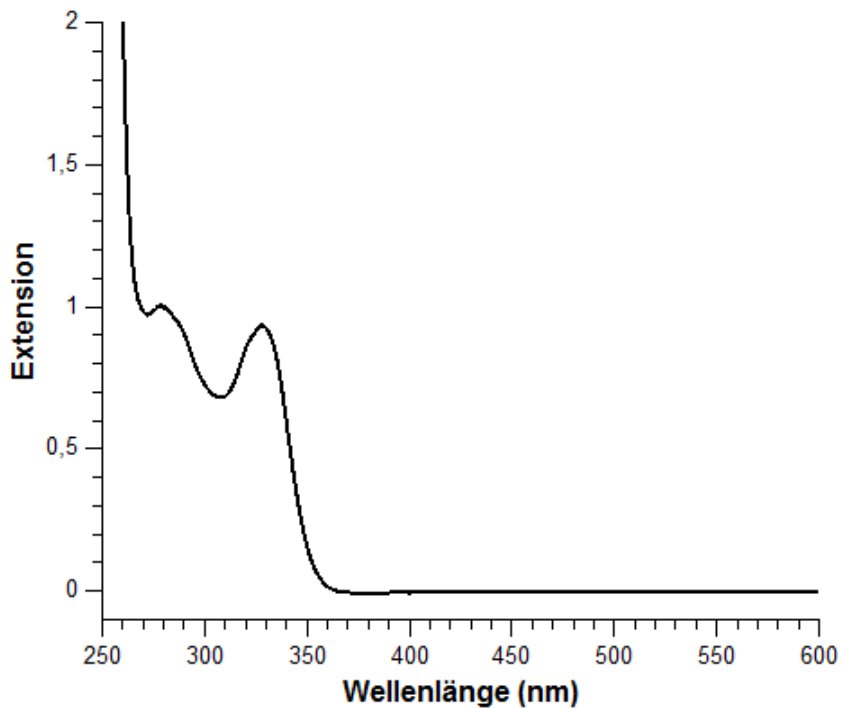


Abb. 11.4: UV/Vis-Spektrum von Ethyl-[2-chlor-7-(2-ethylhexanoylamido)-4-methylchinolin-8-carboxylat] (**41**) ($c = 148 \mu\text{mol/L}$).

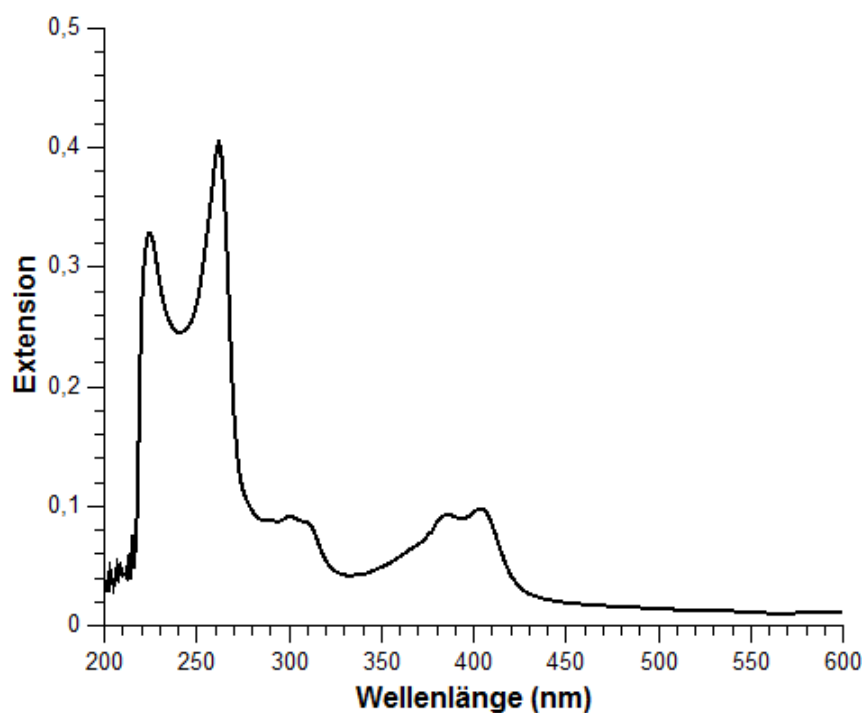


Abb. 11.5: UV/Vis-Spektrum von 2-Chlor-4-methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin-8-carbaldehyd (**49**) ($c = 143 \mu\text{mol/L}$).

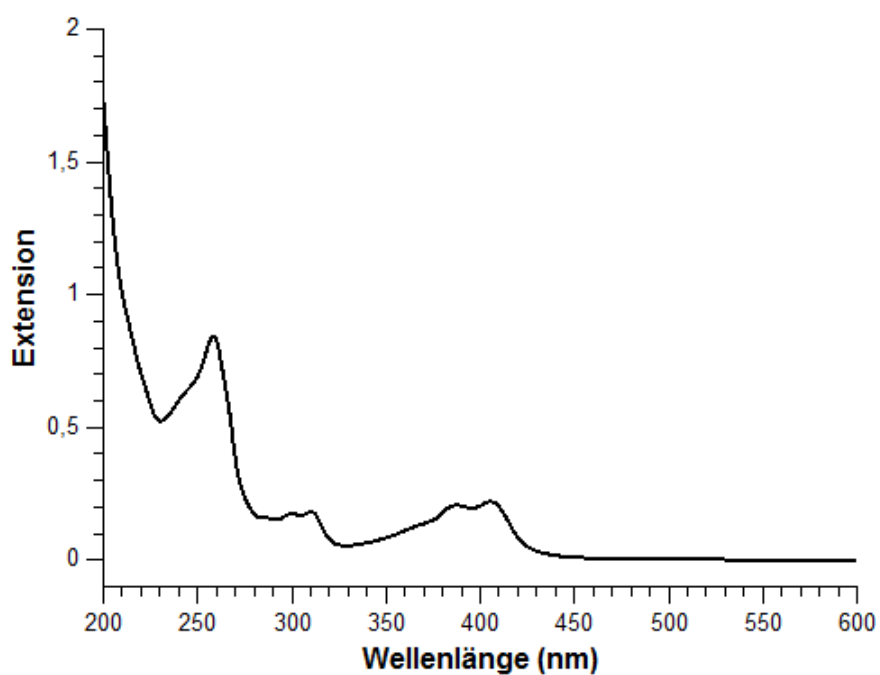


Abb. 11.6: UV/Vis-Spektrum von 4-Methyl-7-[(triphenylmethyl)amino]chinolin-8-carbaldehyd (**50**) ($c = 16 \mu\text{mol/L}$).

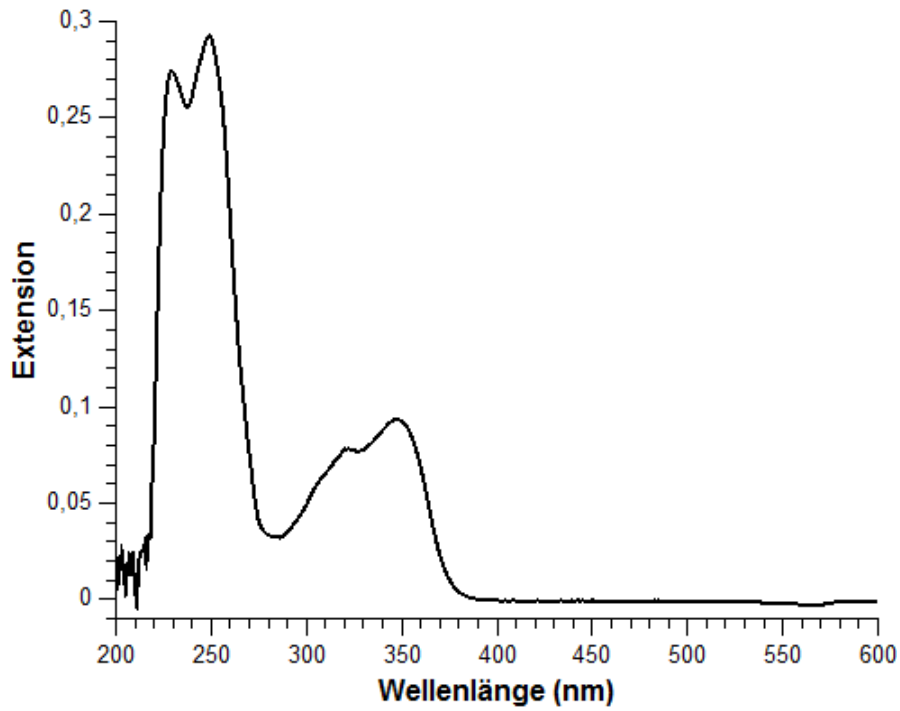


Abb. 11.7: UV/Vis-Spektrum von *N*-(2-Chlor-8-formyl-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (**51**) ($c = 143 \mu\text{mol/L}$).

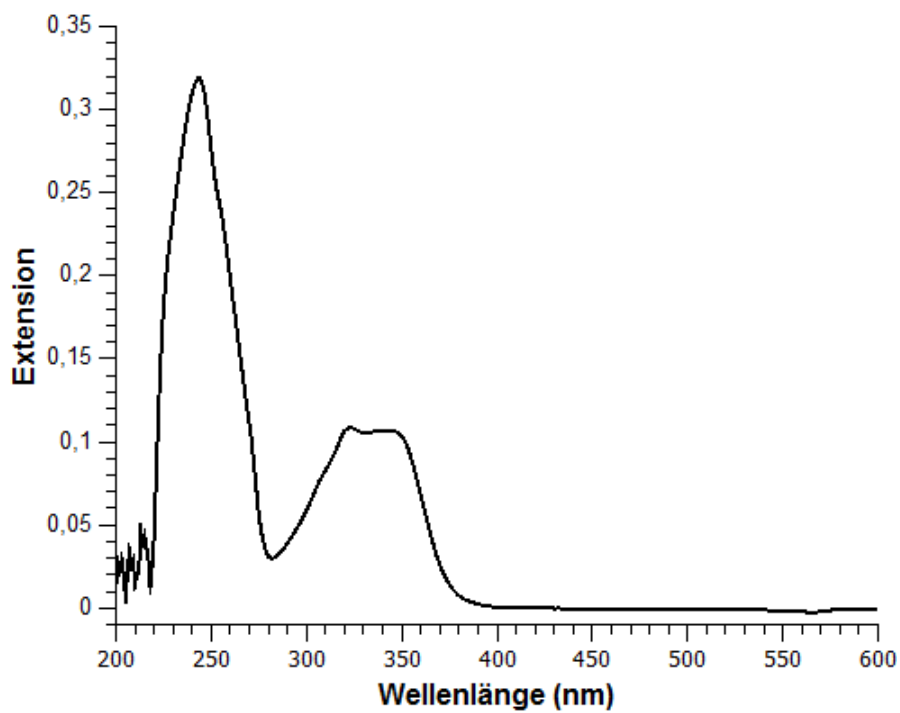


Abb. 11.8: UV/Vis-Spektrum von *N*-(8-Formyl-4-methylchinolin-7-yl)-2,2,2-trifluoracetamid (**52**) ($c = 206 \mu\text{mol/L}$).

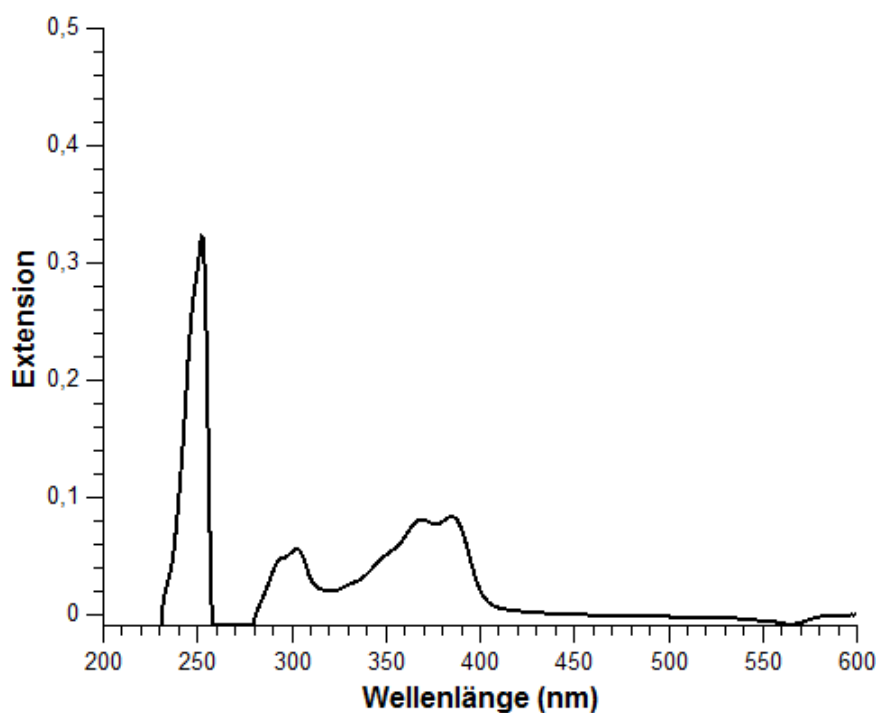


Abb. 11.9: UV/Vis-Spektrum von 7-Amino-2-chlor-4-methylchinolin-8-carbaldehyd (**53**) ($c = 206 \mu\text{mol/L}$).

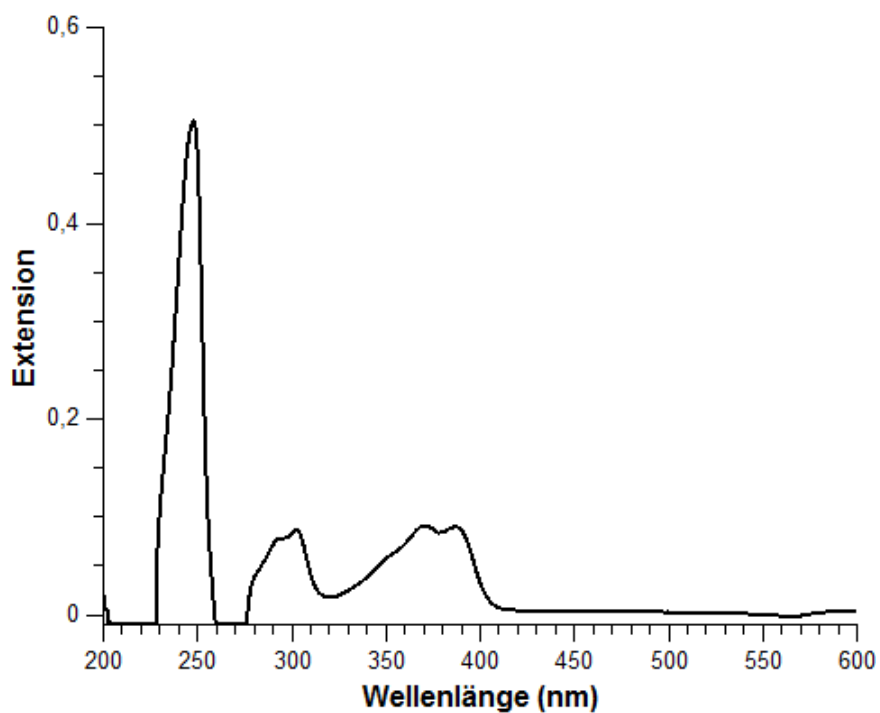


Abb. 11.10: UV/Vis-Spektrum von 7-Amino-4-methylchinolin-8-carbaldehyd (**54**) ($c = 298 \mu\text{mol/L}$).

12. Literaturverzeichnis

- [1] M. L. Huggins, *J. Org. Chem.* **1936**, *1*, 407–456.
- [2] L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, E. W. Meijer, R. P. Sijbesma, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4071–4098.
- [3] U. Lüning, C. Kühn, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5735–5738.
- [4] J. Taubitz, U. Lüning, J. Grotemeyer, *Chem. Commun.* **2004**, 2400–2401.
- [5] R. C. Weast, *Handbook of Chemistry and Physics*, 57. Aufl., Cleveland, **1975-1976**.
- [6] H. P. Latscha, U. Kazmaier, H. A. Klein, *Organische Chemie: Chemie - Basiswissen II*, 6. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg, **2008**.
- [7] L. Pauling, R. B. Corey, H. R. Branson, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1951**, 205–211.
- [8] L. Pauling, R. B. Corey, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1951**, 729–740.
- [9] P. W. Atkins und J. de Paula, *Physikalische Chemie*, 4. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2012**.
- [10] R. Konrat, M. Tollinger, G. Kontaxis, B. Kräutler, *Monatsh. Chem.* **1999**, *130*, 961–982.
- [11] M. Hesse, H. Meier und B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 8. Aufl., Thieme, Stuttgart, **2012**.
- [12] S. J. Formosinho, L. G. Arnaut, *J. Photochem. Photobiol. A* **1993**, *75*, 21–48.
- [13] A. Douhal, F. Lahmani, A. H. Zewail, *Chem. Phys.* **1996**, *207*, 477–498.
- [14] J. Zhao, S. Ji, Y. Chen, H. Guo, P. Yang, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 8803–8817.
- [15] A. P. Demchenko, K.-C. Tang, P.-T. Chou, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1379–1408.

- [16] V. I. Tomin, A. P. Demchenko, P.-T. Chou, *J. Photochem. Photobiol. C* **2015**, *22*, 1–18.
- [17] H.-W. Tseng, J.-Y. Shen, T.-Y. Kuo, T.-S. Tu, Y.-A. Chen, A. P. Demchenko, P.-T. Chou, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 655–665.
- [18] A. L. Sobolewski, W. Domcke, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, *1*, 3065–3072.
- [19] A. L. Sobolewski, W. Domcke, *Chem. Phys.* **1994**, *184*, 115–124.
- [20] S. Lochbrunner, T. Schultz, M. Schmitt, J. P. Shaffer, M. Z. Zgierski, A. Stolow, *J. Chem. Phys.* **2001**, *114*, 2519–2522.
- [21] A. Migani, L. Blancafort, M. A. Robb, A. D. DeBellis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6932–6933.
- [22] A. L. Sobolewski, W. Domcke, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 10917–10922.
- [23] L. A. Heimbrook, J. E. Kenny, B. E. Kohler, G. W. Scott, *J. Phys. Chem.* **1983**, *2*, 280–289.
- [24] F. Lahmani, A. Zehnacker-Rentien, *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 6141–6147.
- [25] A. L. Sobolewski, L. Adamowicz, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *252*, 33–41.
- [26] L. Kaczmarek, P. Borowicz, A. Grabowska, *J. Photochem. Photobiol. A* **2001**, *138*, 159–166.
- [27] F. V. R. Neuwahl, L. Bussotti, R. Righini, G. Buntinx, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, *3*, 1277–1283.
- [28] S. J. Schmidtke, D. F. Underwood, D. A. Blank, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 7033–7045.
- [29] S.-i. Nagaoka, H. Uno, D. Huppert, *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 4347–4353.
- [30] R. Kumasaka, A. Kikuchi, M. Yagi, *Photochem. Photobiol.* **2014**, *90*, 727–733.
- [31] L. A. Baker, S. E. Greenough, V. G. Stavros, *J. Phys. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 4655–4665.
- [32] M. Zayat, P. Garcia-Parejo, D. Levy, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1270–1281.

- [33] H. Böhnke, J. Bahrenburg, X. Ma, K. Röttger, C. Näther, M. F. Rode, A. L. Sobolewski, F. Temps, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20*, 2646–2655.
- [34] L. Lapinski, M. J. Nowak, J. Nowacki, M. F. Rode, A. L. Sobolewski, *ChemPhysChem* **2009**, *10*, 2290–2295.
- [35] V. Vetokhina, J. Nowacki, M. Pietrzak, M. F. Rode, A. L. Sobolewski, J. Waluk, J. Herbich, *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 9127–9146.
- [36] S. Arrhenius, *Z. Phys. Chem.* **1889**, *4*, 226–248.
- [37] M. G. Evans, M. Polanyi, *Trans. Faraday Soc.* **1935**, *31*, 875–894.
- [38] H. Eyring, *J. Chem. Phys.* **1935**, *3*, 107–115.
- [39] R. G. W. Norrish, G. Porter, *Nature* **1949**, *164*, 658.
- [40] P. M. W. French, *Rep. Prog. Phys.* **1995**, *58*, 169–267.
- [41] M. Dantus, M. J. Rosker, A. H. Zewail, *J. Chem. Phys.* **1987**, *87*, 2395–2397.
- [42] A. H. Zewail, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 5660–5694.
- [43] A. H. Zewail, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2688–2738; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2586–2631.
- [44] L. Busotti, M. D'Auria, P. Foggi, G. Lesma, R. Righini, A. Silvani, *Photochem. Photobiol.* **2000**, *71*, 29–34.
- [45] F. V. R. Neuwahl, P. Foggi, R. G. Brown, *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *319*, 157–163.
- [46] H. Frowein, *Opt. Photonik* **2007**, *2*, 48–53.
- [47] R. R. Alfano, S. L. Shapiro, *Phys. Rev. Lett.* **1970**, *24*, 584–587.
- [48] A. Zheltikov, *Appl. Phys. B: Lasers Opt.* **2003**, *77*, 143–147.
- [49] J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga, *Modern Heterocyclic Chemistry*, 1. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [50] W. Koenig, *Chem. Ber.* **1879**, *12*, 453.
- [51] Z. H. Skraup, *Chem. Ber.* **1880**, *13*, 2086–2087.

- [52] O. Doebner, W. v. Miller, *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2464–2472.
- [53] O. Doebner, W. v. Miller, *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 1698–1712.
- [54] O. Doebner, W. v. Miller, *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 1712–1721.
- [55] P. Friedländer, *Chem. Ber.* **1882**, *15*, 2572–2575.
- [56] P. Friedländer, *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 1833–1839.
- [57] A. Shaabani, E. Soleimani, Z. Badri, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 629–635.
- [58] C.-S. Jia, Z. Zhang, S.-J. Tu, G.-W. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 104–110.
- [59] R. Varala, R. Enugala, S. R. Adapa, *Synthesis* **2006**, 3825–3830.
- [60] J. Wu, H.-G. Xia, K. Gao, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 126–129.
- [61] A. Combes, *Bull. Chim. Soc. Fr.* **1888**, *49*, 89–92.
- [62] L. Knorr, *Liebigs Ann. Chem.* **1886**, 69–115.
- [63] Z. Wang, *Comprehensive organic name reactions and reagents*, 1. Aufl., Wiley, Hoboken, **2009**.
- [64] R. G. Gould, W. A. Jacobs, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2890–2895.
- [65] J. J. Li, *Name reactions*, 3. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, **2006**.
- [66] C. J. Barrett, J. Mamiya, K. G. Yager, T. Ikeda, *Soft Matter* **2007**, *3*, 1249–1261.
- [67] A. A. Beharry, G. A. Woolley, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4422–4437.
- [68] M. Natali, S. Giordani, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4010–4029.
- [69] M. Irie, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1685–1716.
- [70] L. N. Lucas, J. J. D. De Jong, J. H. Van Esch, R. M. Kellogg, B. L. Feringa, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 155–166.
- [71] A. Alberti, Y. Teral, G. Roubaud, R. Faure, M. Campredon, *Dyes Pigment.* **2009**, *81*, 85–90.

- [72] C. J. Blackwell, C. D. Gabbutt, J. T. Guthrie, B. M. Heron, *Dyes Pigment.* **2012**, *95*, 408–420.
- [73] Jesper Rönn, *Masterarbeit*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2015**.
- [74] A. Chilin, P. Rodighiero, G. Pastorini, A. Guiotto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 980–983.
- [75] K. Stock, T. Bizjak, S. Lochbrunner, *Chem. Phys. Lett.* **2002**, *354*, 409–416.
- [76] A. Chilin, P. Manzini, A. Confente, G. Pastorini, A. Guiotto, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9959–9964.
- [77] B. B. L. Kochanska, *Chem. Ber.* **1936**, *69*, 1807–1813.
- [78] H. Fiedler, *J. prakt. Chem.* **1961**, *13*, 77–85.
- [79] X. Chen, P. Fan, M. M. Gleason, J. C., Jaen, L. Li, J. P. McMahon, J. Powers, Y. Zeng, P. Zhang, *WO 2010/054006 A1*, **14.05.2010**.
- [80] N. Priya, A. Gupta, K. Chand, P. Singh, A. Kathuria, H. G. Raj, V. S. Parmar, S. K. Sharma, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4085–4094.
- [81] E. Evertsson, T. Inghardt, J. Lindberg, A. Linusson, F. Giordanetto, *WO 2005/066132 A1*, **21.07.2005**.
- [82] C. S. Demmer, N. Krogsgaard-Larsen, L. Bunch, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7981–8006.
- [83] S. H. Kim, P. Ge, J. A. Katzenellenbogen, *Chem. Commun.* **2009**, 183–185.
- [84] M. Nasr, J. C. Drach, S. H. Smith, C. Shipman Jr., J. H. Burckhalter, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1347–1351.
- [85] M. Smith, *March's advanced organic chemistry*, 7. Aufl., Wiley, Hoboken, **2013**.
- [86] J. v. Braun, G. Manz, *Liebigs Ann. Chem.* **1931**, 111–126.
- [87] K. W. Rosenmund, E. Struck, *Chem. Ber.* **1919**, *8*, 1749–1756.
- [88] J. L. Duffy, K. K. Laali, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3006–3009.

- [89] G. A. Olah, S. C. Narang, J. A. Olah, R. L. Pearson, C. A. Cupas, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3507–3510.
- [90] M. Chakrabarty, A. Batabyal, S. Khasnobis, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 3651–3668.
- [91] K. Caron, V. Lachapelle, J. W. Keillor, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 185–197.
- [92] C. C. Price, H. R. Snyder, O. H. Bullitt, P. Kovacic, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 374–376.
- [93] S. R. Vippagunta, A. Dorn, H. Matile, A. K. Bhattacharjee, J. M. Karle, W. Y. Ellis, R. G. Ridley, J. L. Vennerstrom, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4630–4639.
- [94] H. G. O. Becker, R. Beckert, *Organikum*, 23. Aufl., Wiley VCH, Weinheim, **2009**.
- [95] J.-J. Cid, C. Ehli, C. Atienza-Castellanos, A. Gouloumis, E.-M. Maya, P. Vázquez, T. Torres, D. M. Guldi, *Dalton Trans.* **2009**, 3955–3963.
- [96] J. W. M. Schwörer, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 1441–1458.
- [97] K. G. H. Schäfer, *Monatsh. Chem.* **1978**, *109*, 527–535.
- [98] R. K. Howe, J. W. Baker, *US 3726662 A*, **10.04.1973**.
- [99] S. Gemma, L. Savini, M. Altarelli, P. Tripaldi, L. Chiasserini, S. S. Coccone, V. Kumar, C. Camodeca, G. Campiani, E. Novellino, S. Clarizio, G. Delogu, S. Butini, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6063–6072.
- [100] C. Boss, O. Corminboeuf, H. Fretz, I. Lyothier, D. Pozzi, S. Richard-Bildstein, H. Siendt, T. Sifferlen, *WO 2018/210992 A1*, **22.11.2018**.
- [101] W. Mormann, G. Leukel, *Synthesis* **1988**, *12*, 990–992.
- [102] S. Nsumiwa, D. Kuter, S. Wittlin, K. Chibale, T. J. Egan, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 3738–3748.
- [103] P. Horta, N. Kuş, M. S. C. Henriques, J. A. Paixão, L. Coelho, F. Nogueira, P. M. O'Neill, R. Fausto, M. L. S. Cristiano, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12244–12257.
- [104] R. Singh, Geentanjali, *Synthesis* **2005**, 2315–2320.