

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



**Neue Synthesewege zu biologisch aktiven 4-Chinolonen
und Carbazolen**

Bernhard Wolfgang Lohrer
aus
München

2020

Erklärung

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

Eidesstattliche Versicherung

Diese Dissertation wurde eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, den 10.1.2020

Bernhard Wolfgang Lohrer

Dissertation eingereicht am 10.1.2020

1. Gutachter: Prof. Dr. Franz Bracher

2. Gutachter: Prof. Dr. Franz Paintner

Mündliche Prüfung am 19.2.2020

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Franz Bracher für die stets hilfsbereite, engagierte und wohlwollende Betreuung und Förderung dieser Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen anderen Mitgliedern der Prüfungskommission bedanken, insbesondere bei Herrn Prof. Dr. Franz Paintner für die Erstellung des Zweitgutachtens.

Meinen ehemaligen und gegenwärtigen Kollegen danke ich für die sehr gute Zusammenarbeit, die wertvollen fachlichen Gespräche und das angenehme Arbeitsklima. Für die sorgfältige Durchführung der analytisch-chemischen Messungen und Bestimmungen danke ich allen betreffenden Mitarbeitern der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern Bärbel und Erich sowie meinem Bruder Thomas für ihren großen Rückhalt und ihre stets ermunternden Worte. Meiner Freundin Alexandra danke ich für ihre Geduld und ihre Unterstützung.

Veröffentlichungen

Zeitschriftenaufsätze

B. Lohrer, F. Bracher: A convenient identification of carbamate-derived drug substances, *Die Pharmazie* **2018**, 73, 555–558

B. Lohrer, F. Bracher: A short and divergent route to 2-alkenyl-4-quinolones, *Tetrahedron Letters* **2018**, 59, 3632–3635

B. Lohrer, F. Bracher: Novel access to 2-substituted quinolin-4-ones by nickel boride-mediated reductive ring transformation of 5-(2-nitrophenyl)isoxazoles, *Tetrahedron Letters* **2019**, 60, Artikel 151327

Tagungsbeitrag

B. Lohrer, F. Bracher: A novel approach to 2-substituted quinolin-4(1*H*)-ones *via* nickel boride-mediated reductive ring transformation of (2-nitrophenyl)isoxazoles, Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG), 4.10.2016–7.10.2016, München

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Allgemeine Eigenschaften von 4-Chinolonen	1
1.2	Natürliches Vorkommen von 4-Chinolonen und Funktion für das <i>quorum sensing</i> von <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
1.3	Synthesen von 4-Chinolonen	8
1.3.1	Knüpfung von Bindung A – Die Conrad-Limpach-Synthese	8
1.3.2	Knüpfung von Bindung B – Die Niementowski-Synthese	11
1.3.3	Knüpfung von Bindung C – Die Camps-Synthese	12
1.3.4	Knüpfung von Bindung D – Additions-Eliminierungs-Reaktion an Enaminoketonen	13
1.3.5	Knüpfung von Bindung E – S _N Ar und Übergangsmetall-katalysierte Aminierungen	16
2	Themenstellung	19
2.1	Neuartige Synthesewege zu 2-substituierten 4-Chinolonen	19
2.2	Neuer Zugang zu anellierten Carbazolen mit Kinase-inhibitorischen Eigenschaften	20
3	Syntheseplanung	25
3.1	Syntheseplanung für die Chinolone	25
3.1.1	Synthese von Chinolonen mit langen, aliphatischen Resten an C-2 mittels Eschenmoser-Sulfidkontraktion als zentralem Schritt und anschließender Cyclisierung nach Conrad und Limpach	25
3.1.2	Synthese von 2-substituierten Chinolonen durch reduktive Ringtransformation 3-substituierter 5-(2-Nitrophenyl)isoxazole	26
3.1.2.1	Aufbau der Isoxazole aus Nitriloxiden und Alkinen durch 1,3-dipolare Cycloaddition	26
3.1.2.2	Reduktive Ringtransformation der 5-(2-Nitrophenyl)isoxazole in Chinolone	29
3.2	Syntheseplanung für die anellierten Carbazole	30
4	Synthesen	33
4.1	Synthese der Chinolone	33

4.1.1	Versuche zur Synthese von Chinolonen mit aliphatischen Resten an C-2 ausgehend von sekundären Thioaniliden	33
4.1.2	Reduktive Ringtransformation von 3-substituierten 5-(2-Nitrophenyl)isoxazolen zu 2-substituierten Chinolonen	43
4.1.3	Synthese von 2-Alkenylchinolonen mittels Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion	61
4.1.4	Versuche zur Totalsynthese des Alkaloids Anisopusin	76
4.2	Synthese von anellierten Carbazolen mit photochemischer Cyclisierung als zentralem Schritt	92
5	Biologische Testung	103
5.1	Bestimmung der Cytotoxizität mittels MTT-Test	103
5.2	Bestimmung der antimikrobiellen Aktivität mittels Agar-Diffusionstest	106
5.3	Testung auf Kinase-inhibitorische Aktivität	108
6	Zusammenfassung	113
6.1	Versuche zur Synthese von 4-Chinolonen mit aliphatischen Resten an C-2 ausgehend von sekundären Thioaniliden	113
6.2	Darstellung 2-substituierter 4-Chinolone durch reduktive Ringtransformation 3-substituierter 5-(2-Nitrophenyl)isoxazole	115
6.3	Synthese von 2-Alkenyl-4-chinolonen mittels Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion	119
6.4	Versuche zur Totalsynthese des Alkaloids Anisopusin	122
6.5	Synthese von anellierten Carbazolen mittels oxidativer Photocyclisierung	125
7	Experimenteller Teil	129
7.1	Allgemeine Angaben zur Analytik	129
7.2	Allgemeine Angaben zur präparativen Arbeitsweise und sonstige allgemeine Angaben	132
7.3	Allgemeine Synthesevorschriften	134
7.4	Beschreibung der Substanzen	137
7.5	Angaben zu den Kristallstrukturen	262
7.6	Biologische Testmethoden	270

7.6.1	Agar-Diffusionstest	270
7.6.2	MTT-Test	271
8	Berechnung der Gleichgewichtskonstante	273
9	Abkürzungsverzeichnis	275
10	Literaturverzeichnis	279

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Eigenschaften von 4-Chinolonen

4-Chinolone stellen eine Klasse heterocyclischer Verbindungen dar, die von herausragender Bedeutung in der medizinischen Chemie sind. Sie besitzen äußerst vielfältige pharmakologische Eigenschaften und Aktivitäten in biologischen Systemen^[1]. Die mit Abstand bekanntesten Vertreter dieser Substanzklasse gehören zur Gruppe der sogenannten Fluorchinolon-Antibiotika (synonym: Gyrasehemmer), allen voran das 1987 in Deutschland von der Firma Bayer eingeführte Ciprofloxacin (Abbildung 1), welches lange Zeit eines der wenigen zuverlässigen Antibiotika gegen gramnegative Erreger mit universeller Anwendung darstellte. Zahlreiche Weiterentwicklungen mit zum Teil größerer Wirksamkeit im grampositiven Bereich folgten über die Jahre. Außerdem kommen 4-Chinolone als Alkaloide in Pflanzen, Pilzen und Bakterien vor^[2].

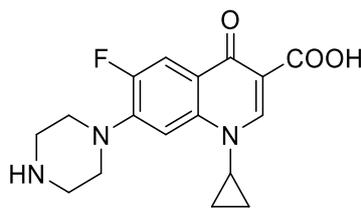


Abbildung 1: Strukturformel von Ciprofloxacin, dem bekanntesten Vertreter der Fluorchinolon-Antibiotika

4-Chinolone stellen benzanellierte 4-Pyridone dar. Die Verwandtschaft zum 4-Pyridon macht sich in vielen chemischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften bemerkbar. Beispielsweise liegen 4-Chinolone meistens ebenfalls in der Keto-Form **1** und nicht in Form des Hydroxy-Tautomers **2** vor^[3], wie es vor allem in der älteren Literatur oftmals dargestellt ist (Abbildung 2). Aufgrund der 4-Pyridon-Partialstruktur besitzen 4-Chinolone große Dipolmomente, weshalb sie äußerst polare Verbindungen sind^[3]. Dies äußert sich in verhältnismäßig hohen Schmelzpunkten – wenn sie überhaupt ohne vorherige Zersetzung schmelzen – und schlechter Löslichkeit in nicht ausreichend polaren Lösungsmitteln. Diese Aspekte sind besonders bei der Isolierung, Synthese und Reinigung von 4-Chinolonen zu berücksichtigen. Zu unterscheiden sind 4-Chinolone von den isomeren 2-Chinolonen, bei denen sich die Carbonylgruppe in 2-Position des Chinolinrings befindet. Wenn in der weiteren Arbeit von Chinolonen ohne einen Lokanten die Rede ist, sind darunter stets 4-Chinolone zu verstehen.

Einleitung

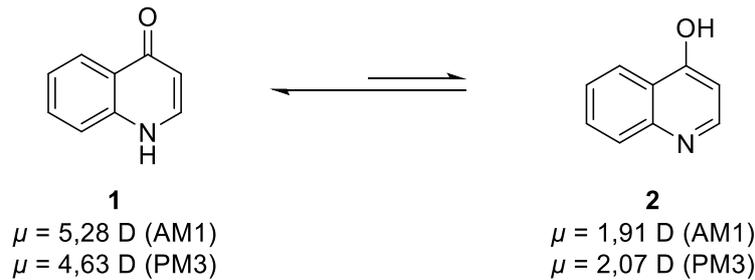
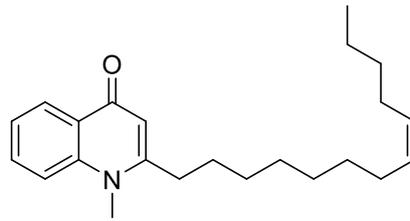


Abbildung 2: Das Gleichgewicht zwischen der Keto-Form **1** und der Hydroxy-Form **2** liegt bei 4-Chinolonen meistens deutlich auf der Seite von **1**. Bei den angegebenen Dipolmomenten der Stammverbindungen handelt es sich um quantenchemisch berechnete Werte von de la Cruz et al., angegeben in Debye. In Klammern ist die Methode angegeben mit der die Werte ermittelt wurden^[4].

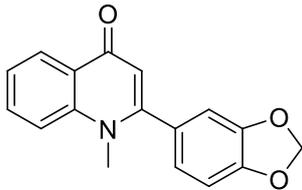
1.2 Natürliches Vorkommen von 4-Chinolonen und Funktion für das *quorum sensing* von *Pseudomonas aeruginosa*

Wie bereits erwähnt, kommen 4-Chinolone in zahlreichen Organismen vor. Als pflanzlicher Vertreter ist *Evodia rutaecarpa* (Rutaceae) zu nennen, aus deren Früchten Evocarpin zusammen mit anderen, ähnlichen *N*-Methylchinolonen isoliert werden konnte^[5]. Andere pflanzliche Vorkommen von Chinolonen sind *Ruta*-Arten. Beispielsweise bildet die Weinraute (*Ruta graveolens*) mehrere Chinolone, von denen ein Vertreter, das Graveolin, in Abbildung 3 dargestellt ist^{[6][7]}. Von Ghosh et al. konnte in *in vitro*-Experimenten gezeigt werden, dass Graveolin in Melanomzellen Apoptose und Autophagocytose auslöst^[8]. Eine 4-Chinolon-Partialstruktur ist ebenfalls im tetracyclischen 1,7-Naphthyridin-Alkaloid Anisopusin enthalten, welches aus der Rinde des Hundsgiftgewächses *Anisopus manni* isoliert werden konnte^[9]. Des Weiteren konnten mehrere Verbindungen aus der Pinselschimmel-Art *Penicillium citrinum* gewonnen werden^[10], wie Quinolactacid, das von Abe et al. ausgehend von Prolin erstmals totalsynthetisiert wurde^[11]. Bakterien stellen eine weitere Quelle für Chinolone dar. Zu nennen ist hier das Burkholon aus einer Spezies der Gattung *Burkholderia*^[12]. Die erwähnten Verbindungen sind in Abbildung 3 dargestellt.

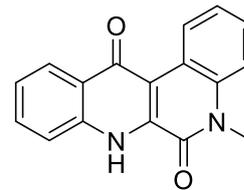
Einleitung



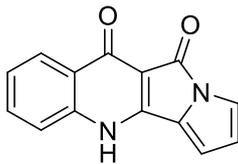
Evocarpin
Evodia rutaecarpa



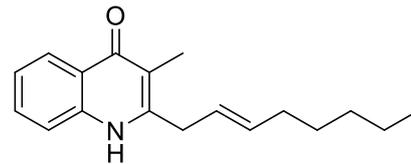
Graveolin
Ruta graveolens



Anisopusin
Anisopus mannii



Quinolactacid
Penicillium citrinum



Burkholon
Burkholderia spec.

Abbildung 3: Auswahl an Chinolon-Alkaloiden aus unterschiedlichen Organismen

Unter den Bakterien nehmen *Pseudomonas*-Spezies hinsichtlich des Vorkommens von Chinolonen eine herausragende Position ein. Bereits 1945 isolierten Hays *et al.* aus *Pseudomonas aeruginosa* fünf antibakterielle Substanzen, die sie als Pyo Ib, Pyo Ic, Pyo II, Pyo III und Pyo IV bezeichneten^[13]. 1952 konnte Wells durch Totalsynthese von Pyo Ib, Pyo Ic und Pyo III sowie durch weitere Experimente zeigen, dass es sich hierbei um 4-Chinolone mit langkettigen, aliphatischen Resten an C-2 handelt^[14] (Abbildung 4). Budzikiewicz *et al.* kamen durch weiterführende Untersuchungen zum selben Schluss und konnten somit das Ergebnis von Wells absichern^[15]. Gottstein *et al.* beschrieben eine alternative Synthese für Pyo III und konnten zudem mittels IR-Spektroskopie zeigen, dass die in Pyo III enthaltene C,C-Doppelbindung *E*-konfiguriert ist^[16]. Wratten *et al.* isolierten 1977 das zu Pyo Ib und Pyo Ic homologe 2-Pentyl-4-chinolon aus einer marinen *Pseudomonas*-Art. Für dieses stellten sie eine mit Tetracyclin vergleichbare antibiotische Wirkung gegen *Staphylococcus aureus* fest^[17].

Einleitung

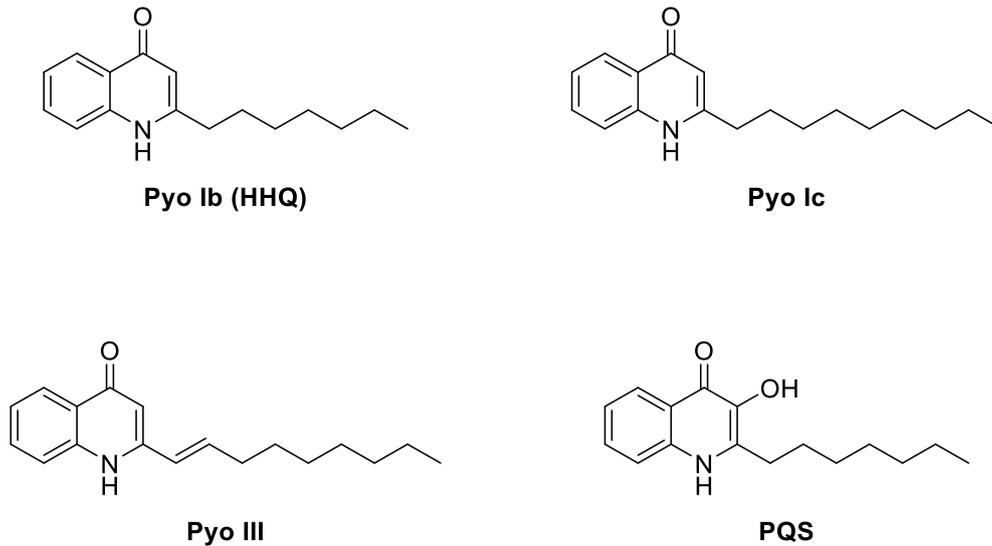


Abbildung 4: Aus *Pseudomonas aeruginosa* isolierte Chinolon-Verbindungen (Auswahl)

Während die antibakteriellen Eigenschaften dieser Verbindungen schon seit längerem bekannt sind, wurde deren Rolle in der interzellulären Kommunikation von *Pseudomonas aeruginosa* erst 1999 durch Pesci *et al.* beschrieben^[18]. Dieses als *quorum sensing* (QS) bekannte Kommunikationssystem kommt bei vielen Bakterienarten vor und dient der Anpassung an die Zelldichte der Bakterienpopulation. Dadurch kann der Stoffwechsel zu einem gewissen Grad synchronisiert und somit das Verhalten als Population koordiniert werden. Allgemein lässt sich das Prinzip des *quorum sensing* wie folgt darstellen: Jeder Keim produziert basal Signalmoleküle, auch Autoinduktoren genannt, die entweder aufgrund ihrer Amphiphilie mehr oder weniger frei durch Zellmembranen diffundieren können oder für diesen Zweck auf ein Transportsystem angewiesen sind. Die Konzentration der Autoinduktoren in der Umgebung sowie in den Bakterienzellen selbst hängt daher von der Zelldichte der Population ab. Ab einer bestimmten Schwellenkonzentration des jeweiligen Signalmoleküls wird dann die Transkription von Genen eingeleitet. Unter anderem auch von solchen, die für die weitere Produktion von Signalmolekülen verantwortlich sind, was einer positiven Rückkopplung entspricht. Bei *Pseudomonas aeruginosa* werden außerdem Gene transkribiert, die für die Bildung von Virulenzfaktoren wie der Elastase LasB, Pyocyanin^[19] und Biofilmen^[20] zuständig sind. Biofilme erschweren im Falle einer Infektion den Zugriff durch das Immunsystem, verringern die therapeutische Wirkung von Antibiotika und beeinflussen so den Krankheitsverlauf entscheidend. Bei *Pseudomonas aeruginosa* sind diese niedermolekularen Signalmoleküle entweder Chinolone (AQs für *alkyl quinolones*) oder *N*-Acylhomoserinlactone (AHLs). Die beiden für das *quorum sensing* wichtigsten AQs sind PQS (*Pseudomonas quinolone signal*) und HHQ (*2-heptyl-4-hydroxyquinoline*)^{[1][19]}. HHQ ist identisch mit dem zuvor erwähnten Pyo Ib (Abbildung 4). Klinisch relevante Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa*

Einleitung

treten häufig als nosokomiale Infektion in Krankenhäusern auf und sind bei immunsupprimierten oder an Mukoviszidose leidenden Patienten besonders gefährlich. Angesichts einer steigenden Anzahl multiresistenter Stämme und mangelnder Innovationen auf dem Gebiet der Antibiotika-Entwicklung stellen Stoffe, die in das *quorum sensing* eingreifen, eine vielversprechende, mechanistisch neuartige Option bei der Behandlung von Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* dar. Solche Stoffe werden als *quorum sensing*-Inhibitoren (QS-Inhibitoren) bezeichnet. Im Gegensatz zur Therapie mit herkömmlichen Antibiotika werden die Keime durch QS-Inhibitoren nicht zwangsläufig direkt abgetötet oder in ihrem individuellen Wachstum gehemmt, sondern an der Ausbildung der bereits erwähnten Virulenzfaktoren gehindert. Die Folge ist eine Abschwächung der für den Wirt pathogenen Stoffwechsellage, sodass das Immunsystem des Wirts in die Lage versetzt wird, die Infektion selbst oder mit Hilfe zusätzlich applizierter klassischer Antibiotika zu kontrollieren oder zu beseitigen^[21]. Im Hinblick auf die Bildung von Resistenzen besteht die Hoffnung, dass QS-Inhibitoren insgesamt einen geringeren Selektionsdruck auf Bakterien ausüben, da dies nur unter den Bedingungen geschieht wenn *quorum sensing* einen Selektionsvorteil bedeutet. Im Gegensatz dazu üben konventionelle Antibiotika immer einen Selektionsdruck aus, sofern die Spezies gegenüber diesen keine natürliche Resistenz besitzt^[22]. Ein möglicher molekularer Ansatzpunkt ist der Rezeptor PqsR, an den HHQ und PQS binden. Lu *et al.* konnten für das HHQ-Analogon **3** zeigen, dass es sich hierbei um einen PqsR-Antagonisten handelt, der die Bildung von Virulenzfaktoren deutlich vermindert ohne das Wachstum von *Pseudomonas aeruginosa* zu beeinflussen (Abbildung 5). Des Weiteren konnte eine Wirksamkeit von **3** im Tiermodell nachgewiesen werden^[23].

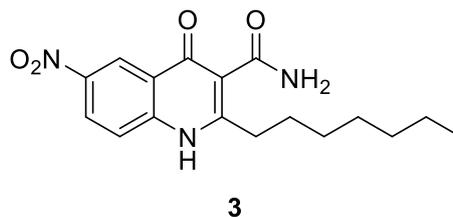


Abbildung 5: Von Lu *et al.* beschriebener PqsR-Antagonist^[23]

Weitere Angriffspunkte sind die an den einzelnen Schritten der Biosynthese von PQS und HHQ beteiligten Enzyme. Im Folgenden soll deshalb kurz auf die Biosynthese von PQS und HHQ in *Pseudomonas aeruginosa* – ausgehend von Anthranilat – eingegangen werden. Dies soll auch aus dem Grund erfolgen, da sich diese Arbeit mit der Synthese von Chinolonen befasst und es deshalb sinnvoll ist, sich mit deren Bildung in Organismen, zumindest exemplarisch, zu beschäftigen (Abbildung 6). Zu Beginn wird Anthranilat durch die Ligase

Einleitung

PqsA unter Verbrauch von ATP in eine aktivierte Form, den Thioester Anthraniloyl-SCoA überführt^[24]. Für diesen Schritt wird ein zweistufiger Verlauf angenommen: Zunächst werden Anthranilat und ATP zum gemischten Anhydrid Anthraniloyladenylat und Pyrophosphat umgesetzt. Anschließend wird das Carbonyl-Kohlenstoffatom durch die Sulfhydrylgruppe von Coenzym A angegriffen, wobei AMP frei wird und der Thioester entsteht^[25]. Im nächsten Schritt reagieren Malonyl-SCoA und Anthraniloyl-SCoA, katalysiert durch das Enzym PqsD, unter Decarboxylierung zu 2-Aminobenzoylacetyl-SCoA (2-ABA-SCoA). Hierbei besteht eine Analogie zur Bildung von β -Ketoacyl-ACP in der Fettsäurebiosynthese bei der unter Abspaltung von CO₂ ein Acyl-Rest auf Malonyl-ACP übertragen wird^[26]. Bei 2-ABA-SCoA handelt es sich um eine instabile Verbindung, die in Abwesenheit von PqsE oder anderen Thioesterasen zu 2,4-Dihydroxychinolin (DHQ) cyclisiert. Dies spiegelt sich darin wider, dass *Pseudomonas*-Stämme, denen das Enzym PqsE fehlt, erhöhte DHQ-Konzentrationen im Vergleich zum Wildtyp aufweisen^[27]. Dabei liegt DHQ allerdings überwiegend in Form des 4-Hydroxy-2-chinolon-Tautomers – einem Stickstoffanalogon des 4-Hydroxycumarins – und nicht wie der Name andeutet in der Dihydroxyform vor^{[1][3]}. PqsE katalysiert die Hydrolyse des Thioesters 2-ABA-SCoA zu 2-Aminobenzoylacetat (2-ABA). 2-ABA kann zu 2-Aminoacetophenon (2-AA) decarboxylieren^[27]. Einen weiteren Reaktionsweg stellt die durch das heterodimere Enzym PqsBC katalysierte Übertragung eines Octanoyl-Rests aus Octanoyl-SCoA unter Abspaltung von CO₂ auf 2-ABA dar. Der Ringschluss zu HHQ besteht in einer Kondensation des gebildeten β -Diketons. Unklar ist, ob dieser Schritt ebenfalls durch PqsBC oder ein anderes Enzym katalysiert wird. Eine nicht-enzymatische Cyclisierung ist ebenfalls möglich^[28]. Mittels der flavinabhängigen Monooxygenase PqsH wird unter Verbrauch von Sauerstoff und NADH als Cosubstrat HHQ zu PQS hydroxyliert^[29]. PQS spielt aufgrund der Hydroxygruppe an C-3 und der dadurch erhaltenen Fähigkeit als Chelat-Ligand zu agieren außerdem eine Rolle im Eisenstoffwechsel von *Pseudomonas aeruginosa*^[30].

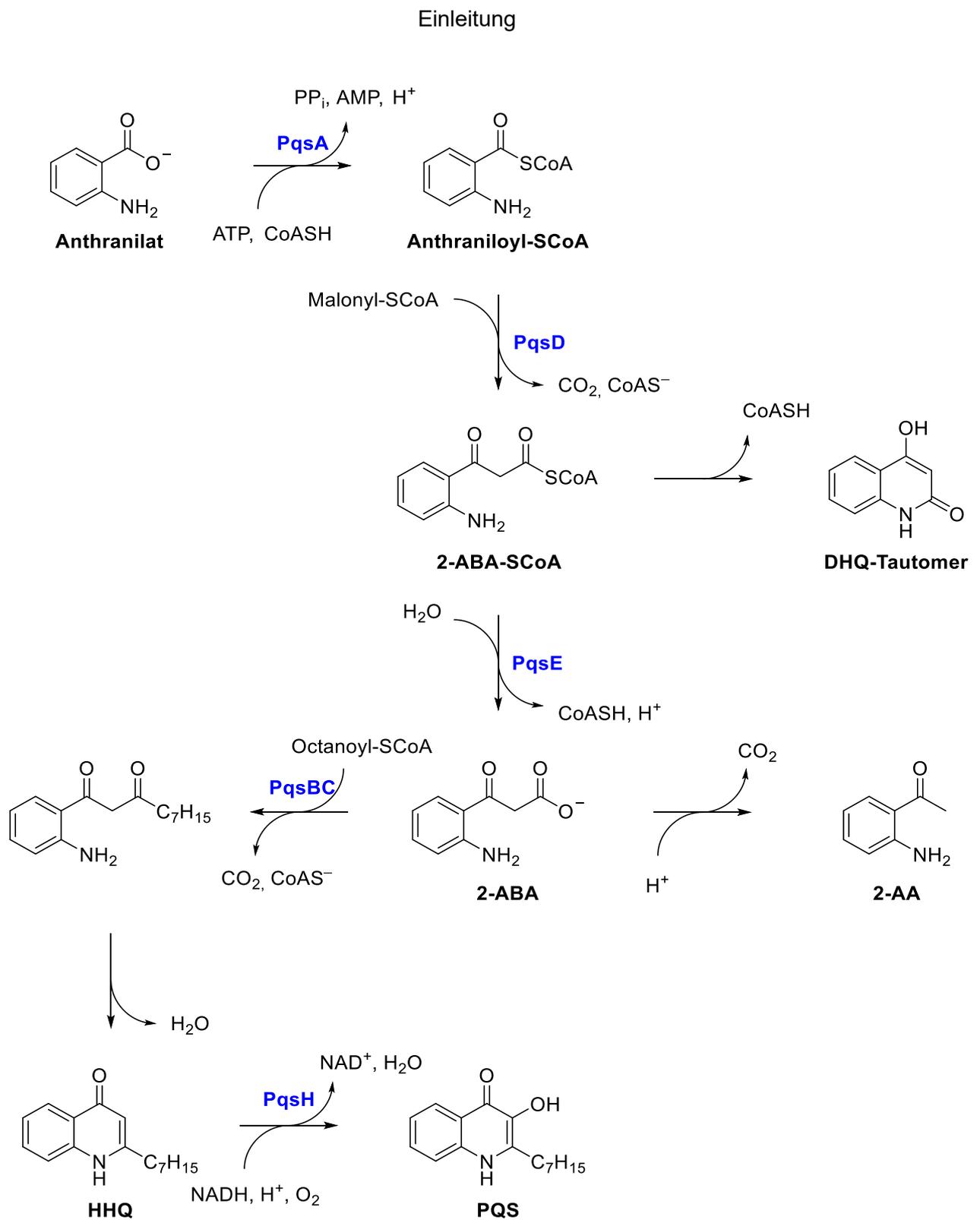


Abbildung 6: Biosynthese von HHQ und PQS ausgehend von Anthranilat und Octanoyl-SCoA. Die beteiligten Enzyme sind blau gekennzeichnet.

1.3 Synthesen von 4-Chinolonen

Seit den ersten Anfängen Ende des 19. Jahrhunderts wurde eine Vielzahl von Synthesen zum Aufbau des 4-Chinolon-Ringsystems beschrieben. Dabei geht man in nahezu allen Fällen von einem geeignet funktionalisierten Benzolring aus und baut dann den Pyridonring auf. Um eine gewisse Ordnung in die große Zahl an Chinolon-Synthesen zu bringen, bietet es sich an, die einzelnen Synthesen nach dem Beispiel von Boteva und Krasnykh^[31] hinsichtlich der Bindung zu ordnen, die beim Ringschluss geknüpft wird. Dadurch lassen sich viele, vor allem neuere Zugänge, als Varianten oder Weiterentwicklungen von älteren Synthesen auffassen (Abbildung 7).

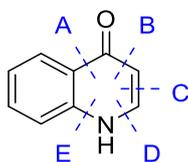


Abbildung 7: Einteilung von Chinolon-Synthesen hinsichtlich der Bindung, die im Cyclisierungsschritt geknüpft wird, nach Boteva und Krasnykh^[31]. Die gestrichelten Linien sollen in diesem Fall nicht für einen Bindungsbruch, sondern für die Knüpfung der entsprechenden Bindung stehen.

Unter diesem Gesichtspunkt sollen in den folgenden fünf Abschnitten jeweils einige historisch bedeutende, besonders repräsentative oder interessante Methoden vorgestellt werden.

1.3.1 Knüpfung von Bindung A – Die Conrad-Limpach-Synthese

Einer der ältesten, wenn nicht der älteste Zugang zum Chinolon-Grundkörper überhaupt, ist die Synthese von Conrad und Limpach aus dem Jahr 1887^{[32][33]}. Allgemein wird bei diesem Zugang zunächst ein Anilin mit einem β -Ketoester kondensiert. Der daraus erhaltene Enaminoester – ein vinyloges Urethan – wird in einem zweiten Schritt unter starkem Erhitzen (üblicherweise über 200 °C) zum Chinolon umgesetzt. Neben dem trockenen Erhitzen des reinen Kondensationsprodukts, wie es ursprünglich von Conrad und Limpach durchgeführt wurde^{[32][34]}, wird die Cyclisierung häufig in einem inerten, hochsiedenden Medium, beispielsweise siedendem Diphenylether, ausgeführt^{[34][35][36][37]} (Abbildung 8).

Einleitung

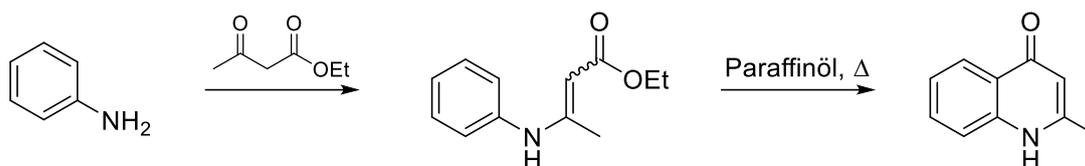


Abbildung 8: Conrad-Limpach-Synthese am Beispiel der Darstellung von 2-Methyl-4-quinolon aus Anilin und Acetessigsäureethylester nach Limpach^[35]

Ein plausibler Mechanismus der Cyclisierung wird von Curran angegeben^[38]. Dieser ist ausgehend vom Enaminoester in Abbildung 9 dargestellt. Der entscheidende Schritt besteht in einer electrocyclischen Reaktion des 6 π -Systems. Im Anschluss wird aus dem Halbacetal Ethanol eliminiert und durch Tautomerisierung das Chinolon gebildet. Im Unterschied zur Darstellung von Curran ist hier nicht das tautomere 4-Hydroxychinolin, sondern die im Gleichgewicht dominierende Chinolon-Form aufgeführt. Zusätzlich beschreibt Curran eine Alternative, bei der die Reihenfolge aus electrocyclischer Reaktion und Eliminierung vertauscht ist, d.h. es wird durch Eliminierung von Ethanol zuerst das Keten gebildet, welches – ebenfalls ein 6 π -System – dann die electrocyclische Reaktion vollführt.

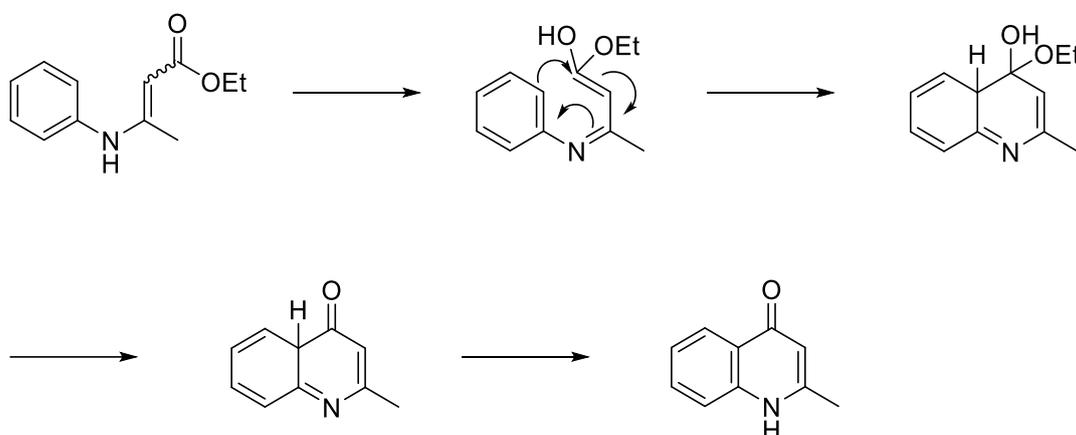


Abbildung 9: Mechanismus des Cyclisierungsschritts bei der Conrad-Limpach-Synthese nach Curran^[38] ausgehend vom vinylogenen Urethan, das in diesem Fall durch Kondensation von Anilin und Acetessigsäureethylester erhalten wird.

Dabei können durch Wahl eines geeigneten β -Ketoesters die Reste an C-2 und C-3 (bei Verwendung 2-substituierter β -Ketoester) mit großer Variabilität eingeführt werden. Zudem ist durch die Verwendung substituierter Aniline auch eine Darstellung von am Benzolring substituierten Chinolonen möglich. Hier muss jedoch beachtet werden, dass bei der Verwendung *meta*-substituierter Aniline prinzipiell zwei Produkte möglich sind, da der

Einleitung

Ringschluss sowohl in *para*- als auch in *ortho*-Position zum vorhandenen *meta*-Substituenten erfolgen kann. Da β -Ketoester mit Anilinen außerdem unter Aminolyse zu Aniliden reagieren können, wird die Reaktion oftmals in Gegenwart eines Trockenmittels oder mit einem Wasserabscheider durchgeführt, um das Gleichgewicht auf die Seite des Enaminoesters zu verschieben^{[37][39]}. Derartige Anilide sind Zwischenstufen bei der als Knorr-Synthese bezeichneten Darstellung von 2-Chinolonen. Angesichts dieser Konkurrenzreaktion ist die Verwendung von Polyphosphorsäure aufgrund ihrer wasserziehenden Wirkung besonders geeignet. Auf diese Weise kann das entsprechende 4-Chinolon direkt aus dem Anilin und dem β -Ketoester durch Erhitzen erhalten werden, ohne dass der Enaminoester isoliert werden muss^{[40][41]}.

Eng verwandt mit der Conrad-Limpach-Synthese ist die Gould-Jacobs-Synthese zur Herstellung von Chinolon-3-carbonsäureestern^[42]. Hierbei werden Acylmalonsäurediester oder Alkoxyalkylidenmalonsäurediester, oftmals Ethoxymethylenmalonsäurediethylester (EMME), mit Anilinen umgesetzt. Die Cyclisierung des gebildeten Anilinoalkylidenmalonsäurediesters zum Chinolon findet klassischerweise auch hier bei hohen Temperaturen in einem inerten Lösungsmittel statt^[42] (Abbildung 10). Durch Hydrolyse der Ester und anschließende Decarboxylierung der Carbonsäure können zudem 3-unsubstituierte Chinolone erhalten werden^[38].

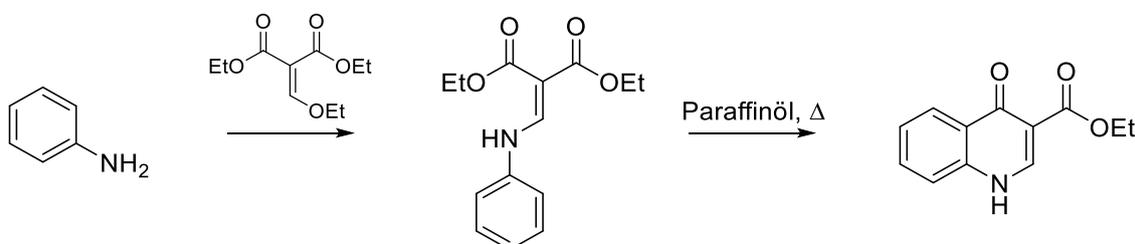


Abbildung 10: Die erstmals 1939 von Gould und Jacobs beschriebene Synthese von 4-Chinolon-3-carbonsäureethylester^[42]

Durch die Verwendung von Acylmalonsäurediestern ist eine Darstellung von Chinolonen mit Resten an C-2 in analoger Weise möglich. Dies ist zwar prinzipiell auch durch die Verwendung von Alkoxyalkylidenmalonsäurediestern möglich. Da diese für gewöhnlich aus Estern längerkettiger Analoga der Orthoameisensäure hergestellt werden, ist eine solche Herangehensweise, außer im Fall der kommerziell erhältlichen Orthoessigsäureester, ziemlich umständlich. Eine neuere Methode der Cyclisierung verwendet Eatons Reagenz, eine Mischung aus Phosphor(V)-oxid und Methansulfonsäure, welches oft als leichter handhabbarer Ersatz für Polyphosphorsäure verwendet wird. Die Reaktion erfolgt hierbei

schon bei Temperaturen um 90 °C^[43]. Bei dieser Reaktion könnte, aufgrund der vergleichsweise niedrigen Temperaturen und des sauren Milieus ein Friedel-Crafts-artiger Mechanismus vorliegen und nicht der zuvor beschriebene Mechanismus mit electrocyclischer Reaktion als Schlüsselschritt^[38]. Dies gilt unter Umständen auch schon für die bereits erwähnte Variante der Conrad-Limpach-Synthese mit Polyphosphorsäure. Anwendung findet die Gould-Jacobs-Synthese beispielsweise bei der Synthese des Antimalariamittels Chloroquin^[44].

1.3.2 Knüpfung von Bindung B – Die Niementowski-Synthese

Die erste Chinolon-Synthese, bei der die Cyclisierung durch Knüpfung von Bindung B erfolgt, wurde von Niementowski beschrieben^[45]. Ausgehend von Anthranilsäure, von der er aufgrund ihrer Bildung bei Abbaureaktionen von Chinolinen annahm, dass sie auch zum Aufbau von Selbigen geeignet wäre, und enolisierbaren Carbonylverbindungen stellte er mehrere 4-Chinolone dar. Dabei waren die Ausbeuten jedoch nicht immer zufriedenstellend. 2-Phenyl-4-chinolon konnte er beispielsweise ausgehend von Anthranilsäure und Acetophenon nur mit einer Ausbeute unter 5 % darstellen (Abbildung 11).

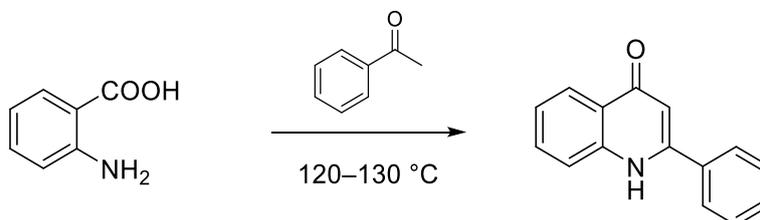


Abbildung 11: Darstellung von 2-Phenyl-4-chinolon aus Anthranilsäure und Acetophenon nach Niementowski^[45]

In der Folgezeit wurden zahlreiche Varianten dieser Reaktion veröffentlicht. Die meisten Verbesserungen verwendeten nicht mehr die Anthranilsäure selbst, sondern deren Ester bzw. Amide. Beispielsweise konnten Chong *et al.* eine Reihe mono- sowie disubstituierter Chinolone herstellen, indem sie aus Anthranilsäureamiden und Ketonen zunächst Imine synthetisierten. Diese ergaben durch Behandlung mit LDA die entsprechenden Chinolone^[46] (Abbildung 12).

Einleitung

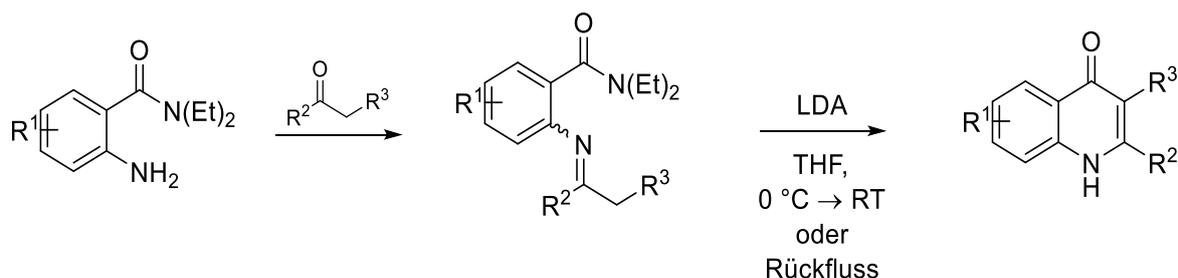


Abbildung 12: Variante der Niementowski-Synthese unter milden Bedingungen. Die Imine wurden nicht gereinigt sondern direkt weiter umgesetzt. Zu deren Stereochemie wurde keine Angabe gemacht. R^1 ist entweder ein Wasserstoffatom oder ein Methoxyrest. Des Weiteren konnte durch die Verwendung von 2-Amino-*N,N*-diethylnaphthalin-1-carbamid ein benzanelliertes Chinolon synthetisiert werden.

Die Synthese ist zudem regioselektiv: Von den zwei möglichen Chinolonen bei der Verwendung unsymmetrischer Ketone wurde stets dasjenige erhalten, das in der 3-Position den kleineren Substituenten trägt. Wurden Methylketone eingesetzt, so ergab sich das entsprechende in der 3-Position unsubstituierte Chinolon.

1.3.3 Knüpfung von Bindung C – Die Camps-Synthese

Bei der Camps-Synthese werden *ortho*-Acylaminophenone unter basischen Bedingungen umgesetzt. In der Regel wird ein Gemisch der isomeren 2- und 4-Chinolone erhalten, wenn beide aus dem *ortho*-Acylaminophenon durch Kondensation hervorgehen können. Dieses Reaktionsverhalten wurde als Erstes von Camps 1899 bei der Umsetzung von *N*-(2-Acetylphenyl)acetamid mit Natriumhydroxid in einem Ethanol-Wasser-Gemisch entdeckt. Er erhielt das 2-Chinolon mit 69 % Ausbeute. Das 4-Chinolon wurde ungefähr mit 20 % Ausbeute erhalten^[47] (Abbildung 13).

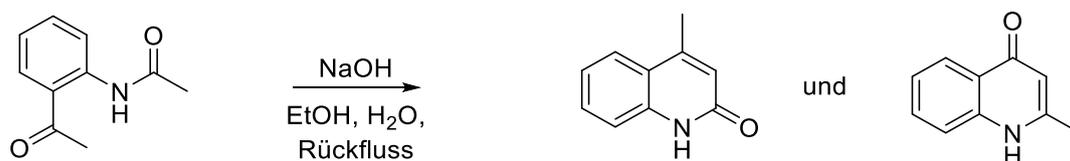


Abbildung 13: Umsetzung von *N*-(2-Acetylphenyl)acetamid mit Natriumhydroxid nach Camps. Erhalten wird hier ein Gemisch aus dem 2- und dem 4-Chinolon^[47].

Einleitung

Diese Synthese ist zur selektiven Darstellung von 4-Chinolonen dann geeignet, wenn nur der Acylrest, der direkt mit dem Benzolring verknüpft ist, eine Methylene- oder Methylgruppe neben der Carbonylgruppe besitzt und nicht der am Stickstoffatom befindliche Acylrest. Aus diesem Grund wird die Camps-Synthese oftmals zur Darstellung von 2-Aryl-4-chinolonen verwendet.

Zur Darstellung der *ortho*-Acylaminophenone geht man meistens vom *ortho*-Aminophenon aus welches dann N-acyliert wird. Ein weiterer Ansatz um zu den *ortho*-Acylaminophenonen zu gelangen wurde von Jones *et al.* beschrieben. Dazu wurden *ortho*-Halogenphenone unter Kupfer(I)-Katalyse mit primären Amiden in einer Goldberg-Reaktion umgesetzt. Die anschließende Cyclisierung zum Chinolon wurde in 1,4-Dioxan mit Natriumhydroxid als Base durchgeführt. Beispielsweise konnte so aus 2-Bromacetophenon 2-Phenyl-4-chinolon in einer Gesamtausbeute von 85 % dargestellt werden^[48] (Abbildung 14).

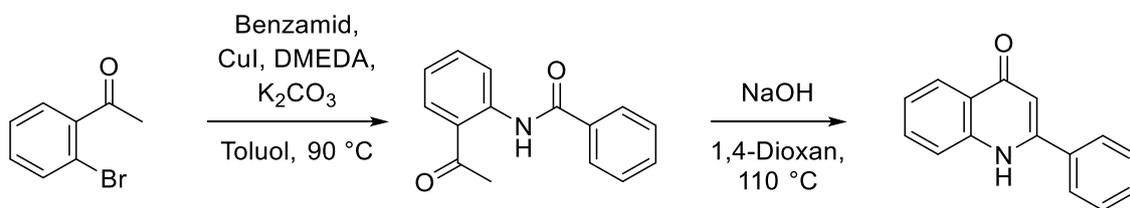


Abbildung 14: Synthese von 2-Phenyl-4-chinolon ausgehend von 2-Bromacetophenon und Benzamid nach Jones *et al.*^[48]

1.3.4 Knüpfung von Bindung D – Additions-Eliminierungs-Reaktion an Enaminoketonen

Weiterhin ist der Aufbau des Chinolonrings durch Knüpfung von Bindung D im finalen Schritt möglich. Als Ausgangspunkt bietet sich eine Verbindung mit der generellen Struktur **4** an, bei der X für eine Abgangsgruppe steht (Abbildung 15). Auch Tautomere von **4**, wie das 1,3-Diketon – wenn X eine Hydroxygruppe ist – sind bei dieser Betrachtung mit inbegriffen, da diese mit **4** im Gleichgewicht stehen und unter den meisten Versuchsbedingungen ausreichend schnell verbrauchtes **4** nachliefern oder das Tautomer selbst bereits genügend reaktiv ist. In einer intramolekularen Additions-Eliminierungs-Reaktion wird aus **4** das Chinolon gebildet.

Einleitung

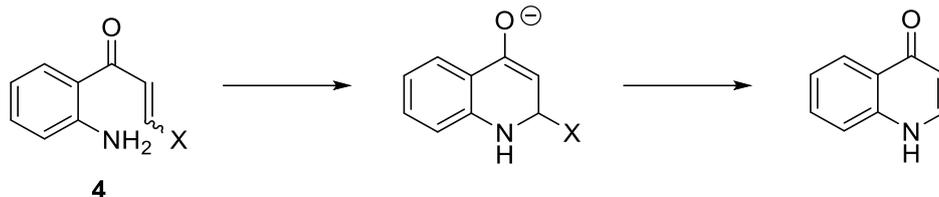


Abbildung 15: Prinzipieller Verlauf der Reaktion bei Knüpfung von Bindung D im Cyclisierungsschritt ausgehend vom generellen Baustein **4**

Eine besonders elegante Umsetzung dieses Gedankens stammt von Sakamoto *et al.*^[49]. Dabei nutzten die Autoren die Tatsache, dass Isoxazole maskierte Enaminoketone darstellen und durch Reduktion in diese überführt werden können. So ergab die Hydrierung von 3-Methyl-5-(2-nitrophenyl)isoxazol mit Raney-Nickel unter einer Wasserstoffatmosphäre von 5,2 atm (5,3 bar) das 2-Methyl-4-chinolon. Bei diesem Schritt wird sowohl die Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert als auch die N,O-Bindung des Isoxazols hydrogenolytisch gespalten. In einem Tautomerisierungsschritt wird im Anschluss das Enaminoketon **5** gebildet. Dieses ist ein Beispiel für den erwähnten allgemeinen Baustein **4**. Durch abschließende Additions-Eliminierungs-Reaktion wird daraus unter Abspaltung von Ammoniak das Chinolon gebildet. Sakamoto *et al.* beschrieben lediglich ein einziges Beispiel für diese Chinolonsynthese (Abbildung 16).

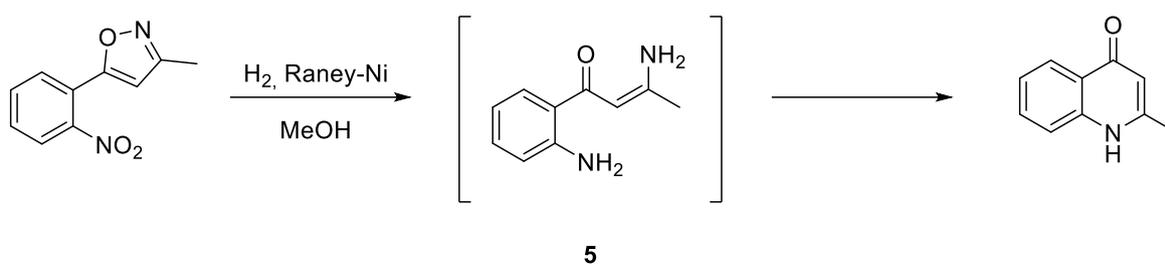


Abbildung 16: Chinolonsynthese nach Sakamoto *et al.*^[49]. Die Hydrierung von 3-Methyl-5-(2-nitrophenyl)isoxazol liefert intermediär das Enaminoketon **5**, welches spontan zum Chinolon cyclisiert.

Eine Variante dieser reduktiven Ringtransformation wurde von Coffman *et al.* beschrieben^[50]. Als Reduktionsmittel wird hierbei elementares Eisen in Eisessig oder wässriger Ammoniumchlorid-Lösung eingesetzt. Hinsichtlich der Substitutionsmöglichkeiten wurde allerdings nur die Synthese von Chinolonen mit aromatischen Resten an C-2 oder C-3, einem Bromatom an C-3 und einer Methylgruppe an C-2 beschrieben (Abbildung 17).

Einleitung

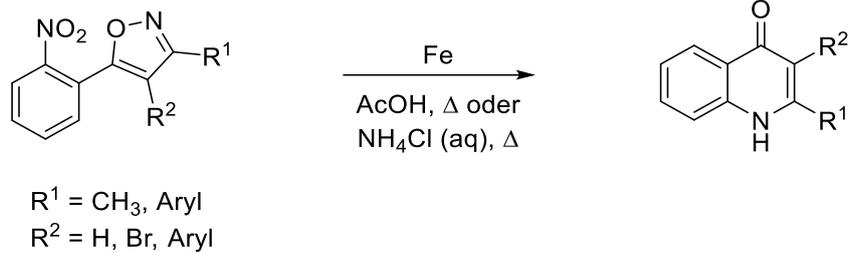


Abbildung 17: Variante von Coffman et al. mit Eisen als Reduktionsmittel^[50]

Eine weitere zu dieser Kategorie gehörende Methode wurde von Tois *et al.* beschrieben^[51]. Sie ist verwandt mit der Leimgruber-Batcho-Indolsynthese, deren Ausgangsverbindungen sich von den hierbei verwendeten nur durch die Abwesenheit der Carbonylgruppe am Aromaten unterscheiden. Im ersten Schritt wurden 2-Nitroacetophenone mit Dimethylformamidmethylacetal zu Enaminoketonen umgesetzt. Im nachfolgenden Schritt bedurfte es der Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe, was durch katalytische Transferhydrierung mit Cyclohexen und Palladium auf Kohle als Katalysator erreicht wurde. Unter diesen Bedingungen erfolgte zudem der Ringschluss unter Abspaltung von Dimethylamin (Abbildung 18). Auf diese Weise konnten Tois *et al.* Chinolone mit unterschiedlichen Resten an C-6 und C-7 darstellen. Diese Methode dürfte zur Darstellung von Chinolonen mit breitem Substitutionsmuster außer an C-2 geeignet sein. Dies liegt, wie bei der Gould-Jacobs-Synthese bereits erwähnt, an der begrenzten Verfügbarkeit von Derivaten längerkettiger Orthocarbonsäuren.

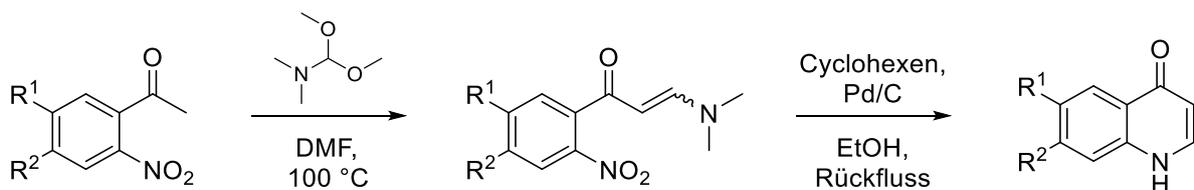


Abbildung 18: Schema der von Tois *et al.* beschriebenen Methode^[51]

Da beim Ringschluss des β -Diketons zu HHQ ebenfalls die Bindung D geknüpft wird, kann die Biosynthese von PQS und HHQ in *Pseudomonas aeruginosa* ebenfalls dieser Kategorie zugeordnet werden.

1.3.5 Knüpfung von Bindung E – S_NAr und Übergangsmetall-katalysierte Aminierungen

Aus pharmazeutischer Sicht ist unter diesem Abschnitt die Ciprofloxacin-Synthese nach Grohe und Heitzer zu erwähnen^[52]. Der entscheidende Schritt dieser Synthese ist in Abbildung 19 dargestellt. Der Ringschluss des Enaminoketons bzw. Enaminoesters verläuft im Anschluss an die Deprotonierung der NH-Funktion durch Kaliumcarbonat wahrscheinlich nach einem S_NAr-Mechanismus. Auch eine electrocyclische Reaktion mit nachfolgender Chlorid-Abspaltung ist denkbar. Die Zwischenstufen beider Mechanismen sind allerdings identisch.

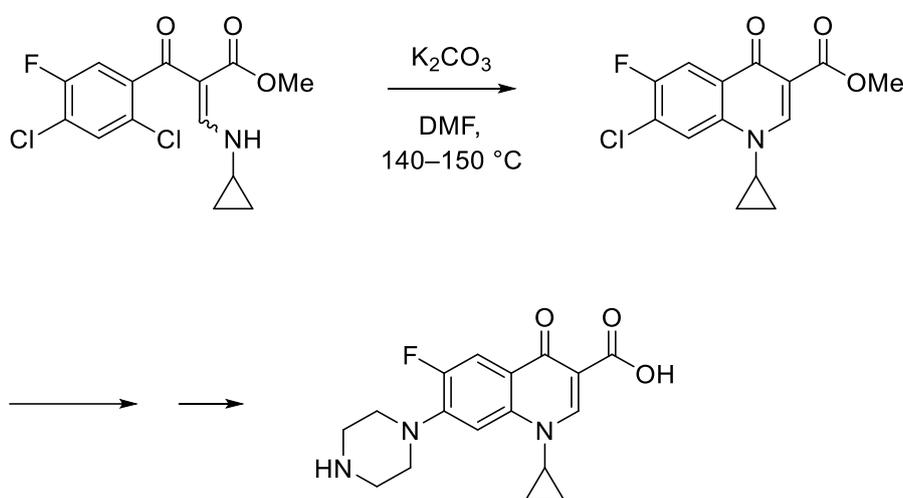


Abbildung 19: Cyclisierungsschritt bei der Ciprofloxacin-Synthese nach Grohe und Heitzer^[52]

Für diese Art des Ringschlusses sind auch Übergangsmetall-katalysierte Aminierungen wie die Hartwig-Buchwald- oder Goldberg-Reaktion denkbar, vor allem dann wenn außer dem Enaminoyl-Rest keine weiteren elektronenziehenden Gruppen vorhanden sind und eine S_NAr-Reaktion daher erschwert ist. Eine Synthese, bei der Bindung E durch eine Goldberg-Reaktion geknüpft wird, wurde von Bernini *et al.* beschrieben^[53]. Dabei gingen die Autoren von Ketonen des Typs **6** aus, welche sie aus den entsprechenden Carbonsäurechloriden durch eine Sonogashira-Reaktion darstellen konnten. Über eine konjugierte Addition von primären Aminen konnten dann die Z-konfigurierten Enaminoketone erhalten werden. Der Ringschluss erfolgte anschließend mit Kupfer(I)-iodid als Katalysator, N,N'-Dimethylethylendiamin (DMEDA) als Chelatligand und Kaliumcarbonat als Base in DMSO bei einer Temperatur von 80 °C (Abbildung 20).

Einleitung

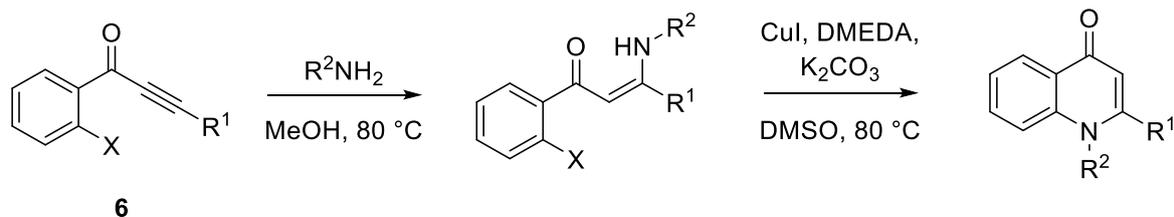


Abbildung 20: Kupfer(I)-katalysierte Synthese 1,2-disubstituierter Chinolone nach Bernini et al.^[53]. X steht für ein Chlor- oder Bromatom.

Interessanterweise erwähnen die Autoren, dass im Rahmen der Suche nach den optimalen Reaktionsbedingungen eine Umsetzung ohne Kupfer(I)-iodid und ohne Ligand unter sonst gleichen Bedingungen ebenfalls zum Chinolon führte, wenn auch in geringerer Ausbeute. In diesem Fall verläuft die Reaktion höchstwahrscheinlich wieder nach einem S_NAr -Mechanismus bzw. nach der elektrocyclischen Alternative wie in der zuvor erwähnten Ciprofloxacin-Synthese. Des Weiteren berichteten Zhao und Xu von einer Modifikation dieser Methode, bei der der Ringschluss in einer Hartwig-Buchwald-Reaktion – anstatt eines Kupfer-Katalysators wird hierbei ein Palladium-Katalysator verwendet – erfolgte^[54]. Konjugierte Addition und Ringschluss wurden dabei im Eintopfverfahren durchgeführt.

2 Themenstellung

2.1 Neuartige Synthesewege zu 2-substituierten 4-Chinolonen

In dieser Arbeit sollten neue Zugänge zu 2-substituierten 4-Chinolonen entwickelt werden. Aufgrund ihres zahlreichen natürlichen Vorkommens und ihrer vielfältigen biologischen und pharmakologischen Aktivitäten war die Synthese von langkettigen 2-Alkyl- sowie 2-Alkenylchinolonen hierbei von besonderem Interesse.

Die Synthese von am Benzolring unsubstituierten Vertretern sollte durch Cyclisierung der entsprechenden Enaminoester (**7**) analog zur Conrad-Limpach-Synthese erfolgen. Im Gegensatz zur Conrad-Limpach-Synthese sollten die Enaminoester jedoch *nicht* aus β -Ketoestern, sondern auf einem alternativen Weg hergestellt werden. Als Ausgangsverbindungen waren langkettige, kommerziell erhältliche Carbonsäuren – insbesondere gesättigte und ungesättigte Fettsäuren – vorgesehen. Dabei sollten sich deren Reste in den späteren Chinolonen als langkettige, aliphatische Seitenketten an C-2 wiederfinden lassen (Abbildung 21).

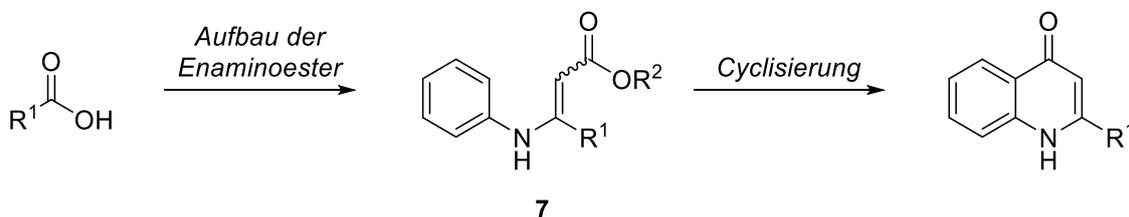


Abbildung 21: Geplanter Zugang zu am Benzolring unsubstituierten Chinolonen. Der Cyclisierungsschritt entspricht dem der Conrad-Limpach-Synthese. Für die Darstellung der Enaminoester **7** sollte eine alternative Syntheseroute entwickelt werden, die nicht über β -Ketoester verläuft. R^1 steht für einen langkettigen aliphatischen Rest.

Ein alternativer Zugang zu den Enaminoestern ist deswegen von Interesse, da die klassische Variante eine gute Verfügbarkeit der unterschiedlichen, langkettigen β -Ketoester voraussetzt. Diese sind aber nicht in großer Zahl kommerziell erhältlich und deren Darstellung – vor allem die der ungesättigten Vertreter – birgt einen gewissen synthetischen Aufwand in sich. Mit der neu entwickelten Syntheseroute sollten Chinolone des oben erwähnten Chemotyps mit variablem Substitutionsmuster an C-2 zugänglich sein.

Zusätzlich sollte eine Syntheseroute zur Darstellung von 2-substituierten Chinolonen mit beliebigem Substitutionsmuster am Benzolring entwickelt werden. Wie bereits in der Einleitung

erwähnt sind bei der Cyclisierung *meta*-substituierter Enaminoester zwei isomere 4-Chinolone möglich – zumindest dann wenn beide *ortho*-Positionen unbesetzt sind. Diese Route kam somit nicht für die Darstellung von Chinolonen in Frage, bei denen das Substitutionsmuster am Benzolring frei variierbar sein soll. Die von Sakamoto *et al.* und Coffman *et al.* beschriebene reduktive Ringtransformation von 5-(2-Nitrophenyl)isoxazolen ist in dieser Hinsicht besser geeignet, da die beiden Atome, zwischen denen der Ringschluss stattfindet, von vornherein festgelegt sind. Sakamoto *et al.* (1 Beispiel) und Coffman *et al.* (4 Beispiele) beschrieben lediglich eine kleine Anzahl an Beispielen für diese Umsetzung – darunter keines bei dem Chinolone mit olefinischen Resten erhalten werden. Aus diesem Grund sollte die reduktive Ringtransformation von 5-(2-Nitrophenyl)isoxazolen zu 4-Chinolonen eingehender untersucht und bei Erfolg weiter ausgebaut werden. Ein besonderes Augenmerk sollte auf die Reduktionsbedingungen gelegt werden, da für die Synthese von 2-Alkenylchinolonen nur die aromatische Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert und der Isoxazolring reaktiv geöffnet, nicht aber die Doppelbindung(en) des langkettigen ungesättigten Rests abgesättigt werden sollen (vgl. Abbildung 16). Die benötigten Isoxazole sollten aus entsprechend substituierten, kommerziell erhältlichen *ortho*-Halogennitrobenzolen hergestellt werden (Abbildung 22).

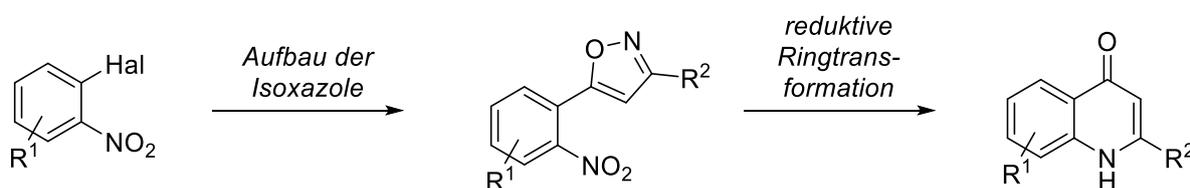


Abbildung 22: Geplanter Aufbau von am Benzolring substituierten Chinolonen.

2.2 Neuer Zugang zu anellierten Carbazolen mit Kinase-inhibitorischen Eigenschaften

Zusätzlich zu dem oben beschriebenen Projekt zur Synthese von 2-substituierten Chinolonen wurde im Rahmen meiner Forschungstätigkeit im Arbeitskreis Bracher mit tetracyclischen Carbazol-Analoga eine weitere Stoffklasse bearbeitet.

Tremmel beschrieb in seiner Dissertation die Synthese und die biologische Testung einer Reihe von Carbazol-basierten tetracyclischen Kinase-Inhibitoren^[55] (Abbildung 23). Je nach anelliertem viertem Aromaten (Benzol in **10**; Thiophen in **8** und **9**) konnten interessante und stark variierende inhibitorische Aktivitäten an den beiden eng verwandten Kinasen CLK1 und DYRK1A verzeichnet werden, was auf einen signifikanten Einfluss des Rings D auf die

Themenstellung

Inhibition einzelner Kinasen hinwies. Im Rahmen meiner Arbeiten sollten daher weitere Ring-D-Analoga von **8** synthetisiert werden. Da der IC_{50} -Wert des Benzocarbazols **10** bezüglich der Inhibition der DYRK1A mehr als zehnfach höher ist als der der Thienocarbazole **8** und **9** und die CLK1 von **10** nicht nennenswert inhibiert wird, sollte Ring D in den geplanten Verbindungen ein fünfgliedriger Heteroaromat sein, der eine ähnliche Elektronendichte-Verteilung wie der Thiophenring besitzt.

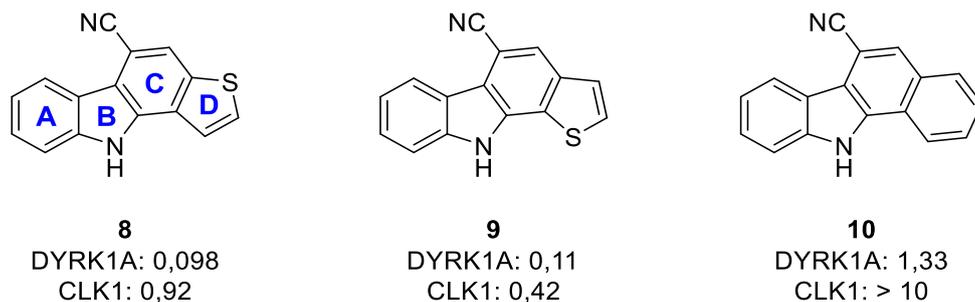


Abbildung 23: Von Tremmel hergestellte anellierte Carbazole mit Kinase-inhibitorischer Aktivität^[55]. Angegeben sind die IC_{50} -Werte der Verbindungen in μM .

Für die Synthese von **8** ging Tremmel von (2-Bromindol-3-yl)acetonitril (**11**) und (2-Formylthiophen-3-yl)boronsäure aus, die einer Suzuki-Kupplung unterworfen wurden. Die Cyclisierung zu **8** fand unter diesen Bedingungen spontan in einer intramolekularen Kondensation statt. Nachteilig an dieser Syntheseroute ist, dass sie entscheidend von der Verfügbarkeit von Formylheteroarylboronsäuren abhängt. Außerdem konnte Tremmel mit dieser Methode das Furan-Analogon **12** nicht herstellen (Abbildung 24).

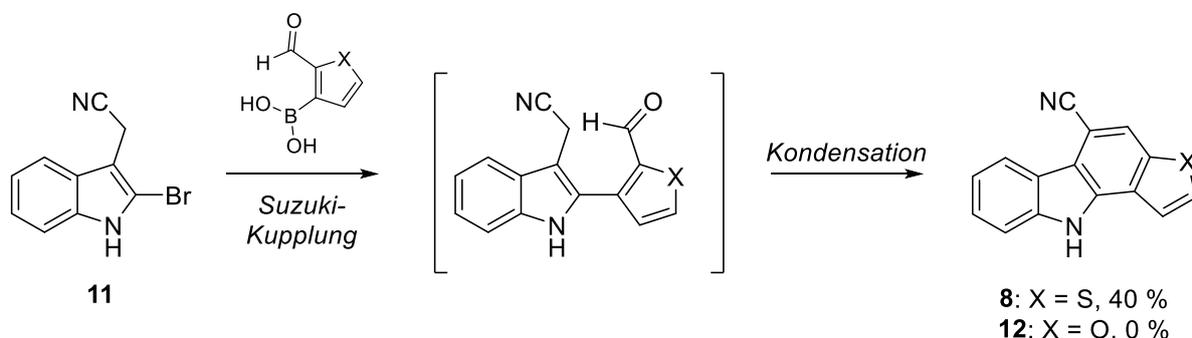


Abbildung 24: Von Tremmel durchgeführte Syntheseroute. Das Furan-Analogon **12** konnte auf diesem Weg nicht erhalten werden^[55].

Themenstellung

Aus diesen Gründen sollte eine alternative Methode erarbeitet werden, bei der die Ring-D-Bausteine möglichst einfache und gut erhältliche Verbindungen darstellen. Ein interessanter Zugang ist eine von Luber im Arbeitskreis Bracher entwickelte Syntheseroute, mit der er sehr ähnliche Verbindungen wie Tremmel herstellen konnte (unveröffentlichte Ergebnisse). Der zentrale Schritt dieser Route ist die photochemische Cyclisierung von Enaminonitrilen des Typs **13** zu anellierten Carbazolen unter Eliminierung von Dimethylamin. Der entscheidende Vorteil an dieser Methode ist, dass das C-Atom des Ring-D-Bausteins, an dem der Ringschluss stattfindet, nicht funktionalisiert sein muss. Daher konnte Luber, sofern in den späteren Verbindungen keine Substituenten an Ring D geplant waren, von monofunktionalisierten Ring-D-Bausteinen ausgehen. Diese lassen sich in zwei Verbindungsklassen einteilen: Zum einen ging er von Acetylaromaten bzw. Acetylheteroaromaten (**14**) aus, welche er mittels Fischer-Indol-Synthese in die entsprechenden 2-Aryl- bzw. 2-Heteroarylindole (**15**) überführte. Die anschließende Cyanmethylierung in 3-Position des Indols erreichte er mit einer von ihm entwickelten radikalischen Methode unter Fenton-Bedingungen. Zum anderen konnte er anhand der Suzuki-Kupplung von (Furan-2-yl)boronsäure mit (2-Bromindol-3-yl)acetonitril (**11**) zeigen, dass auch Boronsäuren als Ring-D-Bausteine für diese Route geeignet sind. In beiden Fällen werden also 3-Cyanmethyl-2-arylindole bzw. 3-Cyanmethyl-2-heteroarylindole (**16**) erhalten. Ausgehend von diesen konnte er unter Zuhilfenahme von Brederecks Reagenz die Enaminonitrile (**13**) herstellen und dann photochemisch cyclisieren (Abbildung 25).

Themenstellung

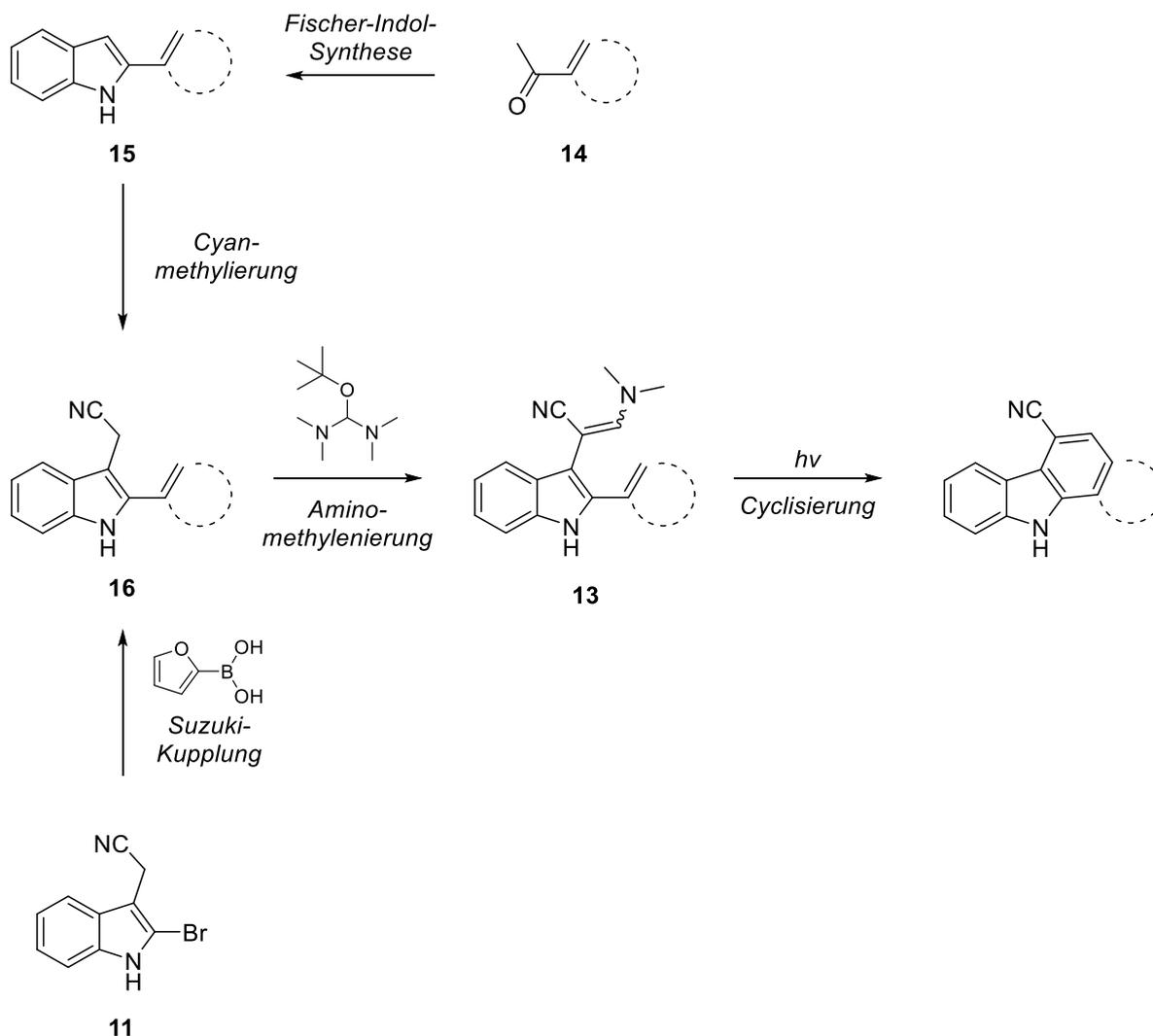


Abbildung 25: Von Luber entwickelte Synthese zur Darstellung anellierter Carbazole. Schlüsselschritt ist die lichtinduzierte Cyclisierung von Enaminonitrilen des Typs **13**. Der gestrichelte Kreis steht für einen Aromaten oder Heteroaromaten.

Das Prinzip der photochemischen Cyclisierung hatte sich bei Luber bewährt und sollte deshalb für die hier angestrebten Analoga übernommen werden.

Da im Arbeitskreis Bracher in der Vergangenheit schon mehrfach die Aktivität und auch die Selektivität von Indol-basierten Kinase-Inhibitoren durch das Anbringen von Chloratomen an den Positionen 6 und 7 des Indolrings gesteigert werden konnten^{[56][57]}, sollte dieses Strukturmotiv auch auf die hier untersuchten Substanzen übertragen werden. Die angestrebte Verbindung **17** stellt gewissermaßen ein Hybrid aus den von Huber und Hilz entwickelten Kinase-Inhibitoren mit 6,7-Dichlorindol-Partialstruktur^{[56][57]} und der von Tremmel synthetisierten Verbindung **8** dar (Abbildung 26). Der erhoffte Effekt der beiden Chloratome, die in der Lage sind Halogenbrücken zu Carbonylgruppen im Kinasegerüst auszubilden^[58], besteht in einer Steigerung der Kinase-inhibitorischen Aktivität.

Themenstellung

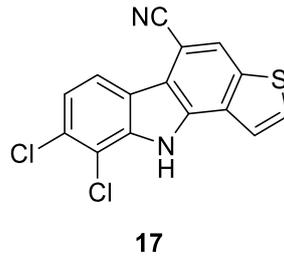


Abbildung 26: Geplante Hybrid-Verbindung **17**. Im Unterschied zur Verbindung **8** von Tremmel sind die Positionen 6 und 7 des Indolteils jeweils mit Chloratomen substituiert.

Eine weitere interessante Verbindung stellt das Isomer **18** von **8** dar, bei dem die Cyanogruppe an C-4 des Thienocarbazol-Grundgerüsts, also am benachbarten Kohlenstoffatom, sitzt (Abbildung 27). Diese Verbindung sollte zeigen, welche Bedeutung der Position der Cyanogruppe im Rahmen von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zukommt.

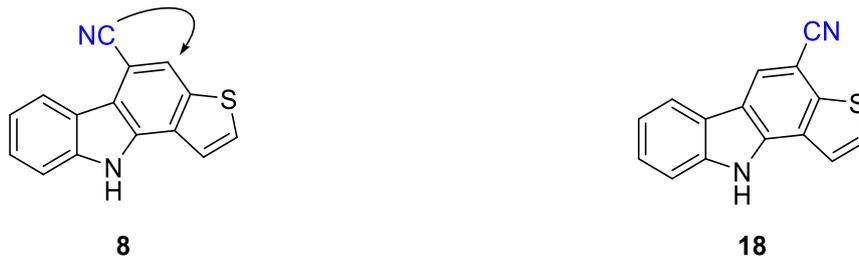


Abbildung 27: Geplante Verbindung **18**, die man formal durch Verschieben der Cyanogruppe zum benachbarten Kohlenstoffatom aus **8** erhält.

3 Syntheseplanung

3.1 Syntheseplanung für die Chinolone

3.1.1 Synthese von Chinolonen mit langen, aliphatischen Resten an C-2 mittels Eschenmoser-Sulfidkontraktion als zentralem Schritt und anschließender Cyclisierung nach Conrad und Limpach

Eine interessante Möglichkeit zur Darstellung von Enaminoestern bzw. vinylogenen Urethanen ist die Eschenmoser-Sulfidkontraktion. Dabei geht man zunächst von einem sekundären oder tertiären, selten auch von einem primären Thioamid aus, das mit einem α -Halogen-carbonsäureester, der mindestens ein acides Proton in α -Position besitzt, am Schwefelatom alkyliert wird. Das dabei entstehende Iminiumsalz wird mit einer Base und einem Thiophil – üblicherweise werden Triorganylphosphane oder Ester der phosphorigen Säure verwendet – behandelt wobei das Schwefelatom eliminiert und dadurch die C,C-Doppelbindung des Enaminoesters generiert wird (Abbildung 28). In der Regel wird bei der Reaktion derart verfahren, dass die S-Alkylierung und die eigentliche Sulfidkontraktion im Eintopfverfahren durchgeführt werden, d.h. das Iminiumsalz bzw. der Iminothioether wird nicht isoliert, sondern direkt weiter umgesetzt^{[59][60]}.

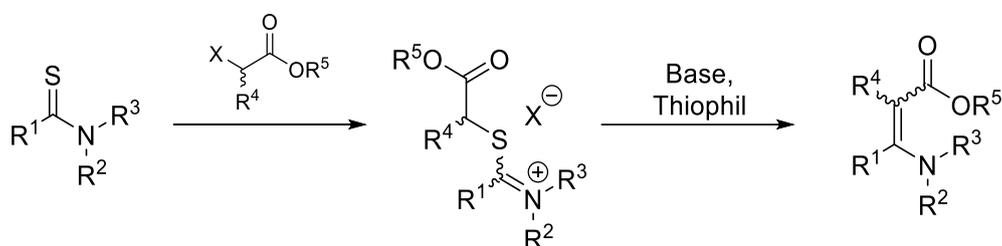


Abbildung 28: Allgemeines Schema der Eschenmoser-Sulfidkontraktion zur Herstellung von Enaminoestern aus Thioamiden und α -halogenierten Estern. X steht für ein Halogenatom außer Fluor.

Für meinen Fall sollten daher zunächst langkettige, aliphatische Carbonsäuren in ihre Anilide überführt werden. Dafür sollte ein etabliertes Verfahren zur Amidsynthese zum Einsatz kommen. Gängige Praxis ist hierbei eine *in situ*-Aktivierung der Carbonsäure mit sogenannten Kupplungsreagenzien, wie der Kombination aus Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), und eine anschließende Reaktion der dabei gebildeten reaktiven Spezies mit Anilin. Für die Überführung der Anilide in ihre Schwefelanaloga war eine Umsetzung mit Phosphor(V)-sulfid oder dem reaktiveren Lawessons Reagenz geplant. Im Anschluss sollte das Thioamid mit einem α -Halogenessigsäureester alkyliert werden. Die

Syntheseplanung

eigentliche Sulfidkontraktion zu den Enaminoestern sollte nach einer geeigneten Synthesevorschrift mit einer Base und einem Thiophil (z.B. Triphenylphosphan) erfolgen. In einem abschließenden Schritt sollte eine thermische Cyclisierung nach Conrad und Limpach in siedendem Diphenylether oder einem vergleichbaren hochsiedenden Medium durchgeführt werden. Bei Enaminoestern mit einem langkettigen, ungesättigten Rest sollte, wenn der Erhalt der Doppelbindung sich als problematisch herausstellen würde, auf die in der Einleitung bereits erwähnte mildere Methode mit Eatons Reagenz zurückgegriffen werden. Die geplante Route ist in Abbildung 29 dargestellt.

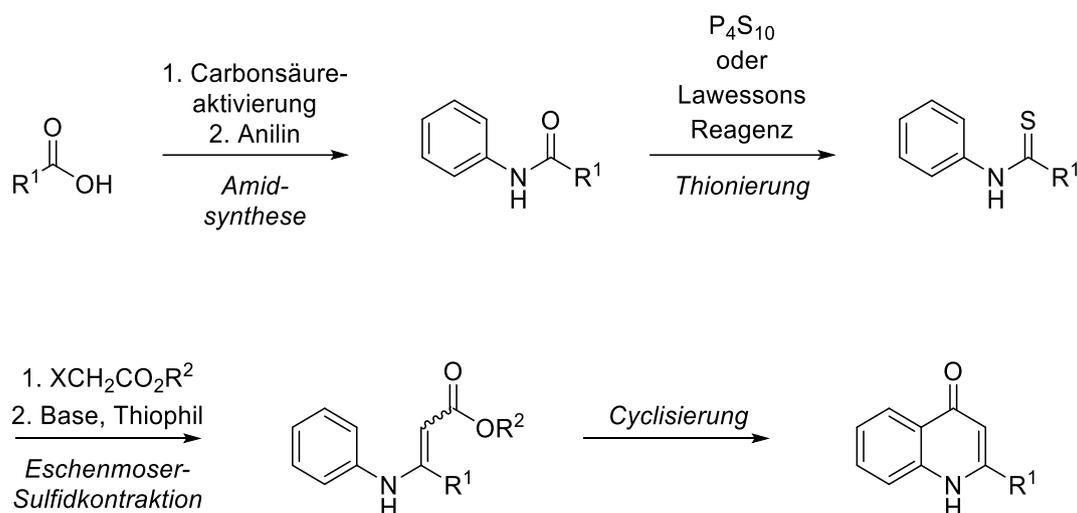


Abbildung 29: Geplante Syntheseroute zur Darstellung von 2-substituierten Chinolonen. R^1 steht für einen langkettigen, aliphatischen Rest. X steht für ein Halogenatom außer Fluor.

3.1.2 Synthese von 2-substituierten Chinolonen durch reduktive Ringtransformation 3-substituierter 5-(2-Nitrophenyl)isoxazole

3.1.2.1 Aufbau der Isoxazole aus Nitriloxiden und Alkinen durch 1,3-dipolare Cycloaddition

Grundsätzlich können die für diese Syntheseroute benötigten 5-(2-Nitrophenyl)isoxazole auf vielfältige Weise dargestellt werden. Eine bedeutende Möglichkeit besteht in der Reaktion eines Alkins mit einem Nitriloxid in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition. Diese erstmals von Adolfo Quilico beschriebene Reaktion stellt in Form von zahlreichen Weiterentwicklungen gegenwärtig den wichtigsten Zugang zu Isoxazolen dar^[61]. Sakamoto *et al.*^[49] und Coffman *et al.*^[50] nutzten diesen Weg für die Darstellung ihrer 5-(2-Nitrophenyl)isoxazole. Sakamoto *et al.* beschrieben ein einziges Beispiel hierfür. Bei diesem setzten sie zunächst

Syntheseplanung

Tributylstannylacetylen mit Acetonitriloxid zum 5-Stannylisoxazol **19** um. Acetonitriloxid wurde hierbei *in situ* durch Dehydratisierung von Nitroethan mit Hilfe von Phenylisocyanat und einer katalytischen Menge Triethylamin generiert. Anschließende Stille-Kupplung mit 2-Bromnitrobenzol lieferte 3-Methyl-5-(2-nitrophenyl)isoxazol. Dieser Weg ist jedoch in zweierlei Hinsicht unpraktisch. Da für diese Arbeit besonders Variationen an der 2-Position des Chinolons geplant waren, wäre diese Methode zum einen mit einem erhöhten präparativen Aufwand verbunden. Für jede neue Verbindung müsste das entsprechende 3-substituierte 5-Stannylisoxazol synthetisiert und dieses dann mittels Stille-Kupplung in das Nitrophenylisoxazol überführt werden. Wünschenswert wäre daher ein Baustein, der einmal in großer Menge hergestellt und mit den Bausteinen, die den späteren C-3-Rest enthalten, zu den unterschiedlichen Nitrophenylisoxazolen in einem Schritt umgesetzt wird. Zum anderen sind Organozinn-Verbindungen sehr toxisch und ihre Abtrennung von den Kupplungsprodukten ist oftmals sehr problematisch. Vielversprechender ist die von Coffman *et al.* beschriebene Herangehensweise. Ausgehend von 2-Nitrophenylacetylen (**20**) wurden die Isoxazole ebenfalls durch eine 1,3-dipolare Cycloaddition erhalten. Als Edukte für die Nitriloxide, die ebenfalls *in situ* generiert wurden, dienten hier ausschließlich Hydroxamsäurechloride (**21**). Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass vom Nitrophenylacetylen aus betrachtet lediglich ein Syntheseschritt nötig ist, was einen deutlich geringeren Arbeitsaufwand darstellt, wenn mehrere Chinolone mit unterschiedlichen Resten in 2-Position hergestellt werden sollen. Des Weiteren werden keine toxischen Organozinn-Verbindungen benötigt. Beide Wege sind in Abbildung 30 zusammengefasst.

Syntheseplanung

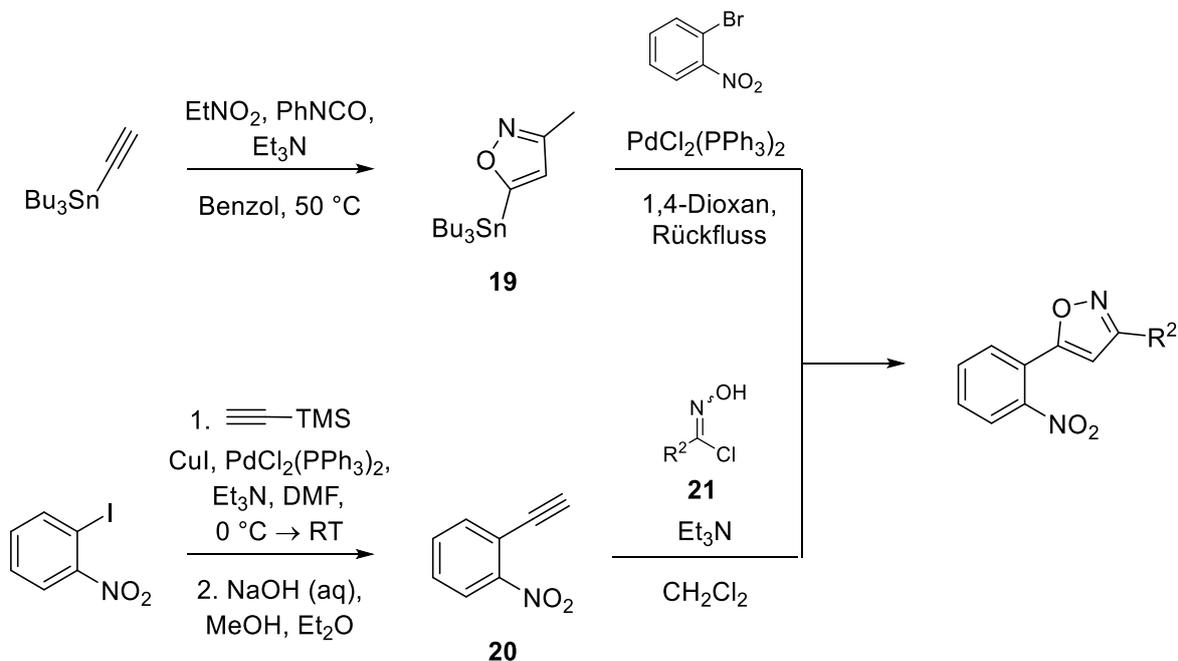


Abbildung 30: Unterschiedliche Zugänge zu 5-(2-Nitrophenyl)isoxazolen: Oben die Route von Sakamoto et al.^[49], unten von Coffman et al.^[50]. Bei der von Sakamoto et al. beschriebenen Route ist R^2 ein Methylrest.

In meinem Fall sollte wie folgt vorgegangen werden: Da 2-Nitrophenylacetylen zwar kommerziell erhältlich, aber zum Zeitpunkt dieser Planung sehr teuer war, sollte dieses in großen Mengen nach der Vorschrift von Coffman et al.^[50] ausgehend von 2-Iodnitrobenzol und Trimethylsilylacetylen in einer Sonogashira-Reaktion mit anschließender Entfernung der Trimethylsilyl-Gruppe dargestellt werden. Die Synthese von substituierten 2-Nitrophenylacetylenen, die benötigt werden um zu höher substituierten Chinolonen zu gelangen, sollte in analoger Weise aus entsprechend substituierten 2-Iodnitrobenzolen erfolgen. Da Nitriloxide für gewöhnlich sehr reaktiv sind und in Abwesenheit von anderen Dipolarophilen zur Dimerisierung neigen, sollten diese wie in den erwähnten Beispielen ebenfalls *in situ* generiert werden. Wie bei Coffman et al. sollten keine Nitroverbindungen als Ausgangsstoffe für die Nitriloxide dienen, sondern Hydroxamsäurechloride. Anders als bei Coffman et al. sollten die Hydroxamsäurechloride jedoch nicht isoliert, sondern aus Aldoximen *in situ* hergestellt werden^[62]. Die Isoxazole sollten somit in einer Eintopfreaktion aus Aldoximen und Nitroarylacetylenen synthetisiert werden. Zwar erhielten Coffman et al. bei den 1,3-dipolaren Cycloadditionen immer die 3,5-disubstituierten Isoxazole, grundsätzlich ist aber auch die Bildung von 3,4-disubstituierten Isoxazolen möglich. Durch die Verwendung eines Kupfer(I)-Katalysators ist die regioselektive Synthese von 3,5-disubstituierten Isoxazolen möglich^[63]. Von dieser Option sollte im Fall von Schwierigkeiten im Hinblick auf die Regioselektivität der Cycloaddition Gebrauch gemacht werden.

3.1.2.2 Reduktive Ringtransformation der 5-(2-Nitrophenyl)isoxazole in Chinolone

Da im Rahmen dieser Dissertation ein besonderes Augenmerk auf der Synthese von 4-Chinolonen mit ungesättigten Resten in 2-Position lag, stellte die Umsetzung der intermediären Nitrophenylisoxazole (unter Reduktion der Nitro- zur Aminogruppe und reduktiver Ringöffnung des Isoxazols zum primären Enaminoketon; vgl. Abbildung 16) zu den Chinolonen den Schlüsselschritt dieser Syntheseroute dar. Die von Sakamoto *et al.* beschriebene Hydrierung mit Raney-Nickel wurde wegen der zu befürchtenden simultanen Absättigung der olefinischen Doppelbindung(en) kritisch bewertet. Ein Versuch sollte aber dennoch unternommen werden. Deutlich aussichtsreicher erschien die Methode von Coffman *et al.*, da die Kombination aus elementarem Eisen und Essigsäure normalerweise nicht verwendet wird um C,C-Doppelbindungen zu reduzieren. Schließlich sollte bei ausbleibendem Erfolg die Verwendung anderer Reduktionsmittel erwogen werden. Beispielsweise konnte Natale zeigen, dass eine reduktive Öffnung des Isoxazolrings mit Samarium(II)-iodid erreicht werden kann^[64]. Nachteilig an Samarium(II)-iodid ist jedoch der hohe Preis in Verbindung mit den benötigten überäquimolaren Mengen: Für die Reaktion müssen auf 1 Mol Nitrophenylisoxazol 8 Mol Elektronen übertragen werden. Da das Sm^{2+} -Kation nur ein Elektron abgibt, werden 8 Mol Sm^{2+} -Kationen für die Umsetzung von 1 Mol Nitrophenylisoxazol benötigt. Gelegentlich werden auch Metallcarbonyle, z.B. Molybdänhexacarbonyl, eingesetzt um die N,O-Bindung von Isoxazolen reduktiv zu spalten^[65]. Eine interessante weitere Möglichkeit stellt die Methode von Koroleva *et al.* dar, bei der eine Kombination aus Natriumborhydrid und Nickel(II)-sulfat-Heptahydrat das Reduktionsmittel darstellt. Die Autoren beschreiben anhand eines einzelnen Beispiels die reduktive Öffnung des Isoxazolrings unter Erhalt der vorhandenen olefinischen Doppelbindung^[66] (Abbildung 31).

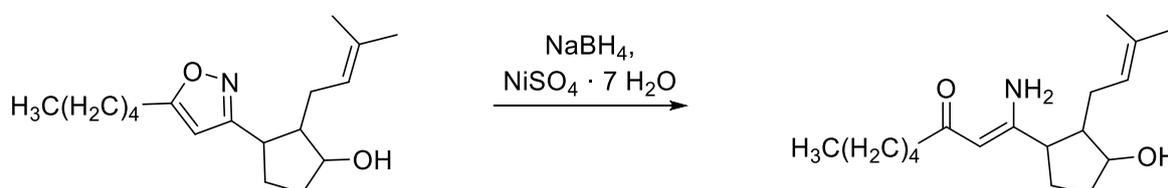


Abbildung 31: Reduktive Ringöffnung eines Isoxazols in Gegenwart einer olefinischen Doppelbindung nach Koroleva *et al.*^[66]

Kombinationen aus Natriumborhydrid und Nebengruppenmetall-Salzen werden auch zur Reduktion von Alkenen und Alkinen verwendet^[67]. Aus diesem Grund ist bei dieser Methode bemerkenswert, dass die olefinische Doppelbindung der Seitenkette erhalten blieb.

3.2 Syntheseplanung für die anellierte Carbazole

Für die Darstellung der angestrebten Carbazole orientierte ich mich an der von Luber entwickelten Syntheseroute, auf die bereits im entsprechenden Abschnitt der Themenstellung eingegangen wurde. Den zentralen Schritt dieser Route stellt die photochemische Ringschlussreaktion des konjugierten π -Elektronensystems unter Eliminierung von Dimethylamin dar. Bei derartigen Reaktionen wird für die eigentliche Cyclisierung ein electrocyclischer Mechanismus angenommen, bei dem die Bildung einer zu Dihydrophenanthren analogen Verbindung stattfindet. Diese Zwischenstufe geht durch Eliminierung der beiden Atome bzw. Atomgruppen, die sich an den zwei Kohlenstoffatomen befinden zwischen denen die neue σ -Bindung geknüpft wurde, in das aromatische Phenanthren-Analogon über. Handelt es sich bei den beiden zu eliminierenden Atomen um zwei Wasserstoffatome, ist die Verwendung eines Oxidationsmittels zwingend erforderlich. Für gewöhnlich werden hierzu elementares Iod oder katalytische Mengen davon zusammen mit elementarem Sauerstoff als eigentlichem Oxidationsmittel eingesetzt^[68]. Dabei besteht der synthetische Vorteil darin, dass die beiden Kohlenstoffatome, zwischen denen der Ringschluss erfolgt, nicht funktionalisiert sein müssen. Als Beispiel ist in Abbildung 32 die Umsetzung von *cis*-Stilben zu Phenanthren nach dieser Methode dargestellt.

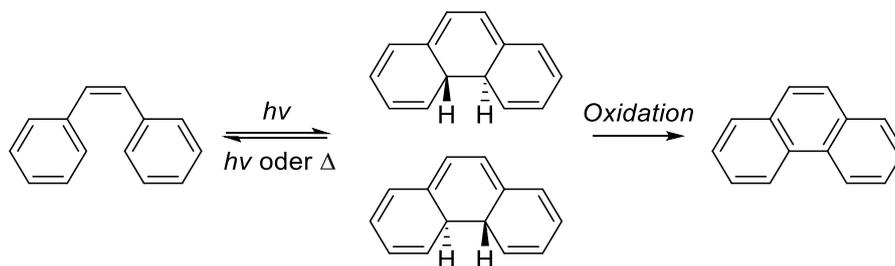


Abbildung 32: Photochemische Synthese von Phenanthren aus *cis*-Stilben. Der erste Schritt beinhaltet einen konrotatorischen electrocyclischen Ringschluss zum *trans*-4a,4b-Dihydrophenanthren. Dieses wird in Gegenwart eines Oxidationsmittels weiter zu Phenanthren umgesetzt^[69].

Das Prinzip der photochemischen Phenanthren-Synthese sollte zur Darstellung des Thienocarbazols **8** ($X = S$) sowie der geplanten analogen Verbindungen vom Typ **22** verwendet

Syntheseplanung

werden (Abbildung 33). Die hierfür als Ausgangsverbindungen benötigten 2,3-Diheteroarylacrylnitrile (**23**) sollten in einer basenkatalysierten Kondensation aus (Indol-3-yl)acetonitril (**24**) und heteroaromatischen Aldehyden (**25**) aufgebaut werden. Derartige Kondensationsreaktionen dürften überwiegend diejenigen Isomere liefern, bei denen die Arylsubstituenten bezüglich der C,C-Doppelbindung *trans* zueinander stehen, wie dies bei verwandten Verbindungen beispielsweise der Fall ist^[70]. Ein Ringschluss kann jedoch nur aus der *cis*-Konfiguration heraus erfolgen^[68] (Die älteren Begriffe *trans* und *cis* zur Bezeichnung der Konfiguration einer Doppelbindung sind an dieser Stelle besser geeignet, da die Deskriptoren *E* und *Z* nicht primär die gegenseitige Stellung der beiden Aromaten angeben und es dadurch zu Missverständnissen kommen kann). Allerdings ist durch die Bestrahlung mit einer geeigneten Strahlungsquelle zumindest eine teilweise Isomerisierung des *trans*-Isomers zum *cis*-Isomer zu erwarten. Durch die Cyclisierung verbrauchtes *cis*-Isomer würde somit unter diesen Umständen stetig nachgeliefert werden solange die *trans*-konfigurierte Verbindung noch vorhanden ist. Aus diesem Grund wurde davon ausgegangen, dass die Konfiguration der Kondensationsprodukte für die photochemische Cyclisierung praktisch keine Rolle spielt. Anschließend sollten die Kondensationsprodukte (**23**) in Gegenwart von Iod bestrahlt und dadurch die gewünschten Carbazole (**22**) dargestellt werden (Abbildung 33). Da in dem zur Verfügung stehenden Tauchlampenreaktor zur Durchmischung des Ansatzes kontinuierlich Stickstoff von unten über eine Fritte eingeblasen wird und deshalb praktisch kein Sauerstoff im Reaktionsansatz anwesend ist, sollten mindestens stöchiometrische Mengen an elementarem Iod zur Oxidation eingesetzt werden.

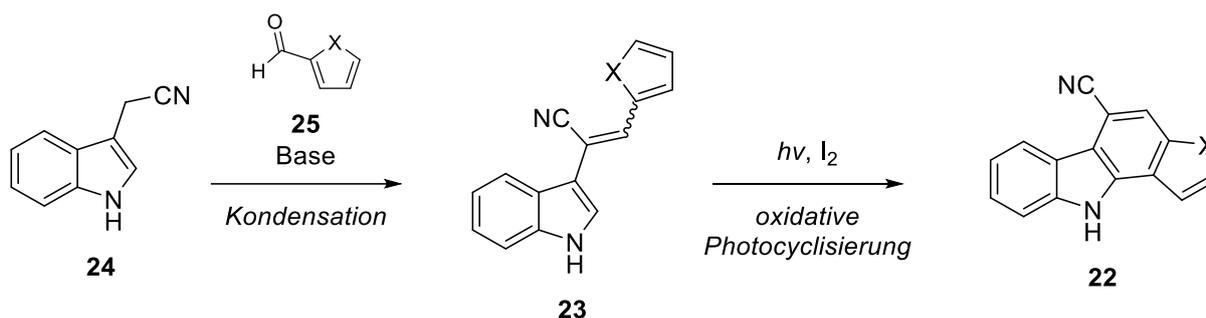


Abbildung 33: Geplante Syntheseroute zur Darstellung der angestrebten Carbazole

Für den Fall, dass sich diese Methode als praktikabel erweisen sollte, sollte das Dichlor-Analogon **17** ebenfalls auf dem beschriebenen Weg dargestellt werden. Dazu sind als Edukte für die Kondensationsreaktion (6,7-Dichlorindol-3-yl)acetonitril (**26**) und Thiophen-2-carbaldehyd notwendig, wie aus der retrosynthetischen Betrachtung in Abbildung 34 hervorgeht.

Syntheseplanung

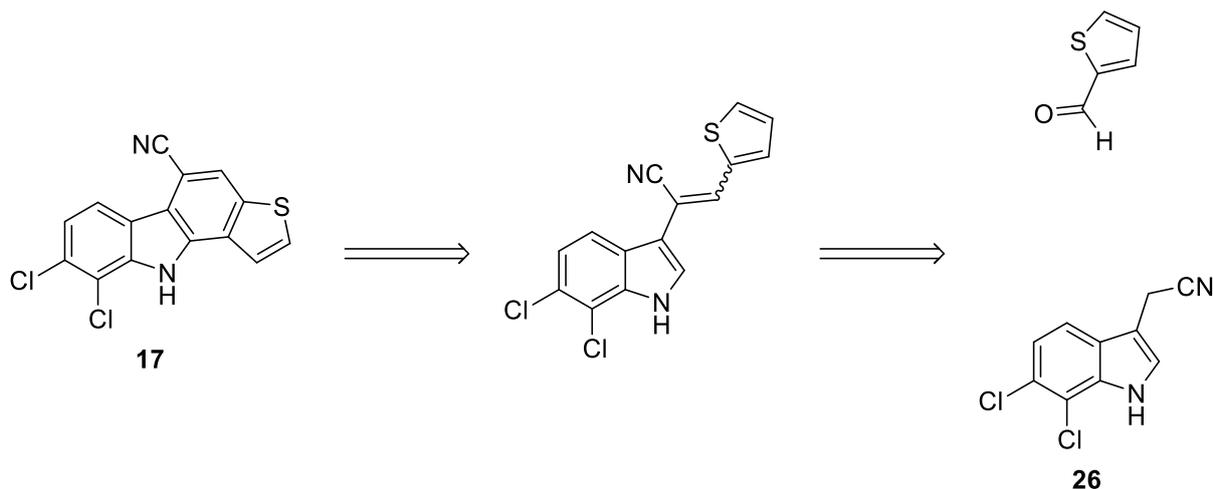


Abbildung 34: Retrosynthese der geplanten Verbindung **17**

Die Synthese von **26** sollte auf einer im Arbeitskreis Bracher etablierten Route ausgehend von 2,3-Dichlornitrobenzol erfolgen.

Das zu **8** isomere Thienocarbazol **18**, bei dem sich die Cyanogruppe an einer anderen Position befindet, sollte aus dem 2,3-Diheteroarylacrylnitril **27** durch Bestrahlung in Gegenwart von elementarem Iod hergestellt werden. Für die Kondensationsreaktion, in der **27** synthetisiert werden sollte, werden Bausteine benötigt bei denen die funktionellen Gruppen im Vergleich zu den zuvor erwähnten Edukten vertauscht sind, d.h. die Aldehyd-Funktion muss am Indol- und die Acetonitril-Funktion am Thiophen-Baustein vorliegen. Demzufolge waren Indol-3-carbaldehyd und 2-Thienylacetonitril als Edukte für die Kondensation vorgesehen (Abbildung 35).

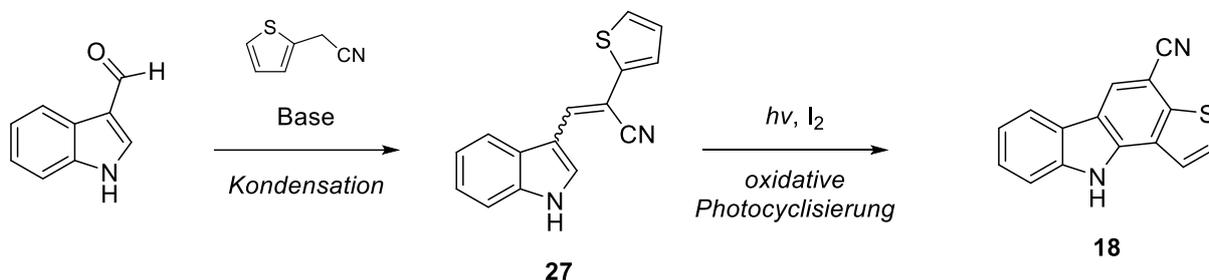


Abbildung 35: Geplante Synthese von Verbindung **18**

4 Synthesen

4.1 Synthese der Chinolone

4.1.1 Versuche zur Synthese von Chinolonen mit aliphatischen Resten an C-2 ausgehend von sekundären Thioaniliden

Für die erste Chinolon-Synthese auf dieser Route sollte der Enaminoester **28** mittels Eschenmoser-Sulfidkontraktion aus dem Thioanilid **29** und Bromessigsäuremethylester dargestellt und anschließend thermisch nach Conrad und Limpach oder säurekatalysiert mit Hilfe von Eatons Reagenz zum Alkaloid Pyo Ic (**30**) cyclisiert werden (Abbildung 36).

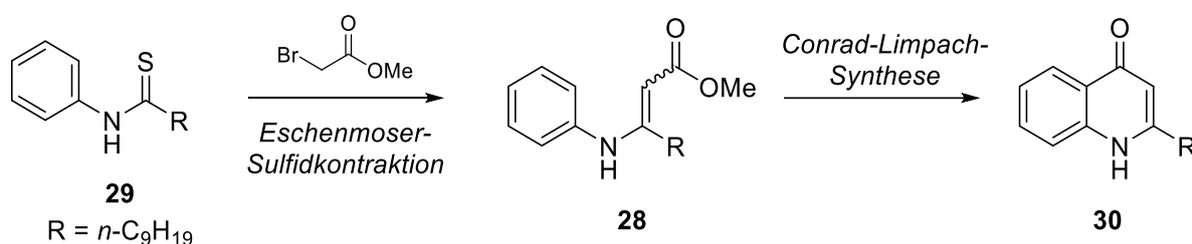


Abbildung 36: Geplante Syntheseroute zur Darstellung von Pyo Ic (**30**)

Im ersten Schritt wurden hierzu Anilin und Decansäure in Anlehnung an eine von Suzuki *et al.* beschriebene Anilid-Synthese^[71] zu **31** umgesetzt. Anstelle von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid (EDC-HCl) wurde dabei das kostengünstigere DCC als Kupplungsreagenz verwendet. Im Anschluss daran erfolgte die Überführung von **31** in sein Schwefelanalogon, das Thioanilid **29**, mit Hilfe von Lawessons Reagenz in siedendem Toluol nach einer Vorschrift des Patents US 2011/0101854 A1^[72]. Das Thioanilid konnte in einer Ausbeute von 87 % isoliert werden (Abbildung 37).

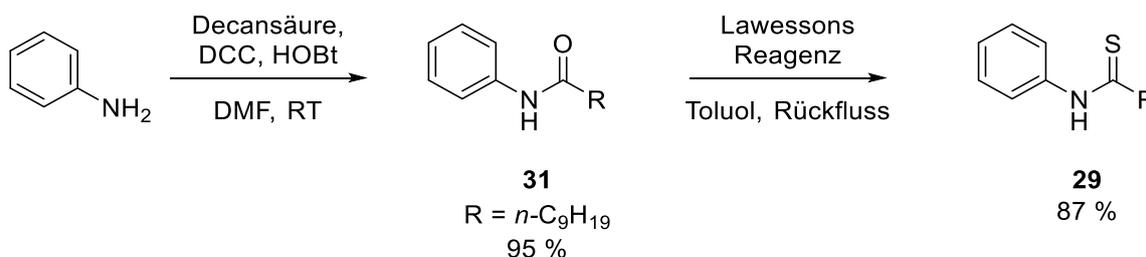


Abbildung 37: Synthese des Thioanilids **29** ausgehend von Anilin und Decansäure

Für die Eschenmoser-Sulfidkontraktion wurde eine von Michael *et al.* beschriebene Methode verwendet, mit der die Autoren Enaminoketone aus einem α -Bromketon und unterschiedlichen Thiolactamen synthetisierten^[73]. Allerdings wurde die Durchführung in meinem Fall hinsichtlich zweier Punkte abgewandelt. Die erste Modifikation betraf das Lösungsmittel, das für die S-Alkylierung des Thioamids verwendet wurde. Da zu diesem Zeitpunkt am Arbeitskreis kein trockenes THF verfügbar war, wurde kurzerhand trockenes Dichlormethan benutzt – mit Erfolg. Der α -Iminoethioether **32** wurde in einer Ausbeute von 80 % isoliert. Bei **32** handelte es sich um ein reines Diastereomer, dessen C,N-Doppelbindung vermutlich *E*-konfiguriert vorliegt, was jedoch mittels NOE-Differenzspektroskopie nicht zweifelsfrei belegt werden konnte. Da es sich bei der Verbindung um ein farbloses Öl handelte, konnte keine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt werden. Der zweite Unterschied in der Vorgehensweise bestand in der Isolierung des α -Iminoethioethers. In der Vorschrift von Michael *et al.* wird nach der S-Alkylierung lediglich das Lösungsmittel durch Abdampfen entfernt und das Rohprodukt – bei diesem handelt es sich nicht um den α -Iminoethioether, sondern um dessen Hydrobromid, das erst durch die im Anschluss zugegebene Base in den α -Iminoethioether überführt wird – in Acetonitril gelöst. Zu dieser Lösung werden dann *N*-Methylpiperidin sowie Triphenylphosphan gegeben. Die Isolierung des α -Iminoethioethers wurde von mir aus zwei Gründen als sinnvoll erachtet: Zum einen konnte dadurch gezeigt werden, dass dessen Bildung erfolgte und dieser Schritt im Fall des Mislingens der Gesamtreaktion nicht ursächlich gewesen wäre. Zum anderen erschien die Umsetzung einer reinen Verbindung im Folgeschritt vielversprechender. Gemäß der Vorschrift von Michael *et al.* wurde eine Lösung von **32** in trockenem Acetonitril mit *N*-Methylpiperidin und Triphenylphosphan versetzt. Nach 11-stündigem Rühren bei Raumtemperatur konnte keine Umsetzung des Edukts verzeichnet werden. Auch eine Erhöhung der Temperatur brachte keinen Erfolg. Zuerst wurde dabei auf 50 °C erwärmt und anschließend unter Rückfluss erhitzt. Auch ein Zusatz von weiterem *N*-Methylpiperidin bewirkte keine Umsetzung des Iminoethioethers **32** (Abbildung 38).

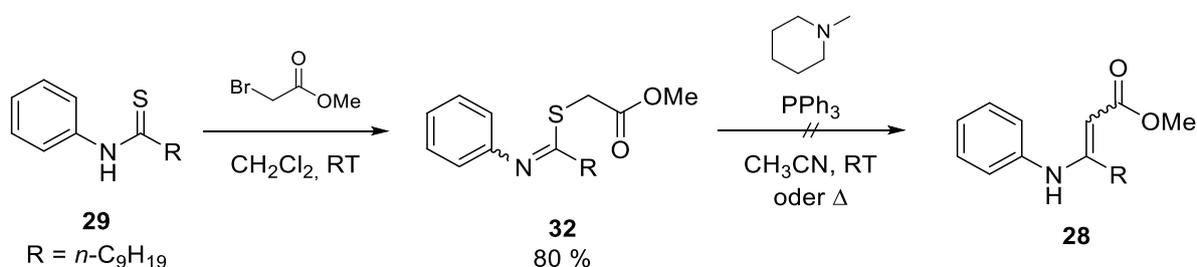


Abbildung 38: Vergeblicher Versuch zur Darstellung des Enaminoesters **28**. Es konnte nur der α -Iminoethioether **32** erhalten werden. Die vorgesehene Sulfidkontraktion lief unter den gewählten Bedingungen nicht ab.

Synthesen

Um ausschließen zu können, dass die Isolierung des α -Iminoethers den Ausgang der Reaktion in irgendeiner Weise beeinflusst haben könnte, wurde **29** in einem weiteren Versuch in trockenem Dichlormethan gelöst, mit Bromessigsäuremethylester versetzt und nach beendeter Reaktion das Lösungsmittel des Ansatzes abgedampft. Im Unterschied zum vorangegangenen Versuch wurde dieses Mal der Iminoether nicht isoliert, sondern das rohe α -Thioiminium-Salz **33** gemäß der Vorschrift von Michael *et al.* in trockenem Acetonitril gelöst und direkt mit Base und Thiophil behandelt. Der Ansatz wurde mehrere Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend aufgearbeitet. Das daraus erhaltene Rohprodukt wurde mittels Dünnschichtchromatographie untersucht. Bei der Auswertung des Dünnschichtchromatogramms unter UV-Licht der Wellenlänge 254 nm war neben dem Fleck des Iminoethers **32** und des Triphenylphosphans kein weiterer Substanzfleck erkennbar, der auf eine Umsetzung zum gewünschten Enaminoester **28** hätte schließen lassen (Abbildung 39).

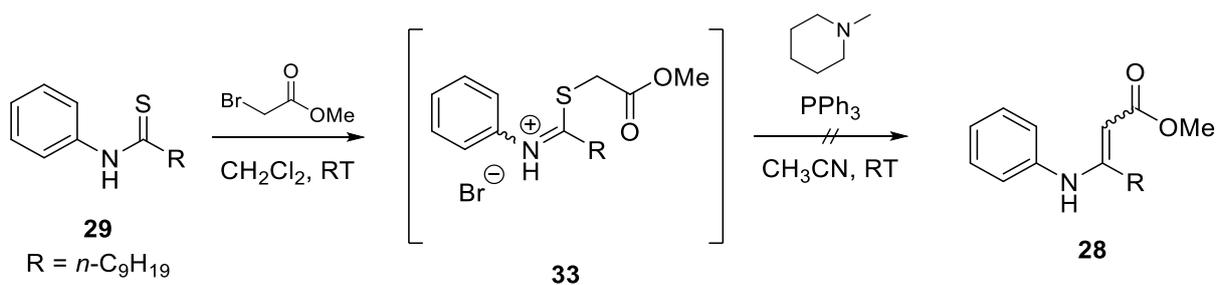


Abbildung 39: Erfolgreicher Versuch der Synthese von **28**, bei dem der Iminoether **32** nicht isoliert, sondern direkt mit dem rohen α -Thioiminium-Salz **33** weitergearbeitet wurde.

Des Weiteren wurde eine Umsetzung von **32** mit Triphenylphosphan in wasserfreiem Pyridin bei einer Temperatur von 100 °C versucht. Durch die hohe Konzentration des basischen Pyridins sollte die Deprotonierung der α -Methylengruppe des Esters forciert und somit die Bildung des für die Sulfidkontraktion notwendigen Episulfids begünstigt werden (siehe hierzu die folgende mechanistische Diskussion). Auch diese Herangehensweise blieb erfolglos.

Für den Misserfolg der beschriebenen Versuche ist möglicherweise der am Stickstoffatom befindliche Phenylrest verantwortlich. Michael *et al.* berichteten bereits in einer früheren Arbeit von Schwierigkeiten bei der Umsetzung von *N*-Arylthiolactamen. So konnten die Enaminoester vom Typ **34** nur in mäßigen Ausbeuten dargestellt werden. Außerdem wurde das vermehrte Auftreten von Nebenprodukten beobachtet. Laut den Autoren stellte nicht die Bildung des α -Thioiminium-Salzes den problematischen Schritt dar, sondern die eigentliche Sulfidkontraktion^[74] (Abbildung 40).

Synthesen

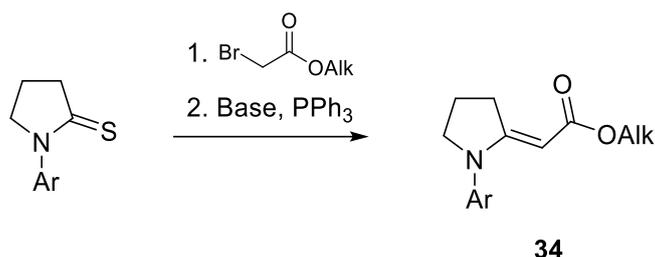


Abbildung 40: Michael *et al.* beschrieben in ihrer Publikation die erschwerte Darstellung von Enaminoestern des Typs **34** mittels Eschenmoser-Sulfidkontraktion ausgehend von *N*-Arylthiolactamen^[74].

Im Gegensatz dazu lieferte die Umsetzung des *N*-Benzylthiolactams **35** unter vergleichbaren Bedingungen den Enaminoester **36** in einer guten Ausbeute von 73 %^[74] (Abbildung 41). Dadurch konnte von den Autoren gezeigt werden, dass sich ein Arylrest am Thioamid-Stickstoffatom ungünstig auf die Eschenmoser-Sulfidkontraktion auswirkt.

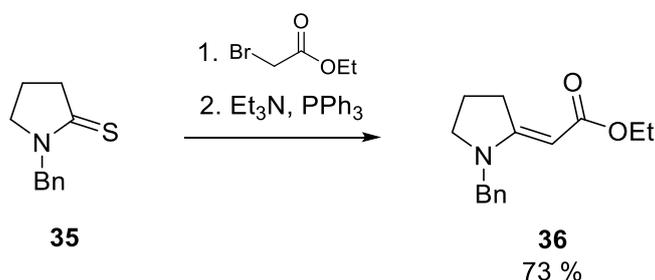


Abbildung 41: Von Michael *et al.* beschriebene, erfolgreiche Eschenmoser-Sulfidkontraktion des *N*-Benzylthiolactams **35**^[74]

Immerhin konnten Michael *et al.* die gewünschten Verbindungen wenigstens in geringen Ausbeuten isolieren, was bei mir nicht der Fall war. Bei mir kam erschwerend hinzu, dass es sich beim Edukt um ein sekundäres Thioamid handelt. Unter vergleichbaren Bedingungen sind bei diesen laut Literatur die Reaktionszeiten länger und die Ausbeuten niedriger als bei den entsprechenden tertiären Analoga^[59]. Dieser Reaktivitätsunterschied wird bei der mechanistischen Betrachtung der Eschenmoser-Sulfidkontraktion besonders deutlich. Im Folgenden wird deshalb der Reaktionsmechanismus eines tertiären Thioamids mit dem eines sekundären Thioamids verglichen (Abbildung 42). Als Vorlage diente der von Shiosaki angegebene Mechanismus zur Eschenmoser-Sulfidkontraktion^[59]. Im ersten Schritt der

Synthesen

Reaktion wird in beiden Fällen das Thioamid in einer S_N -Reaktion am Schwefelatom zur α -Thioiminium-Spezies **37a** bzw. **37b** alkyliert. Diese weisen ein unterschiedliches Reaktionsverhalten gegenüber Basen auf. Während bei **37a** die zugegebene Base unmittelbar die der Carbonylgruppe benachbarte Methylengruppe deprotonieren kann, wird bei **37b** zuerst das Proton am positiv geladenen Stickstoffatom entfernt, wodurch der ungeladene α -Iminoethioether **38** entsteht. Erst bei Zugabe von mehr als einem Äquivalent Base erfolgt eine nennenswerte Deprotonierung der CH-aciden α -Methylengruppe des Esters. Schließlich greift in beiden Fällen das nucleophile Enolat-Kohlenstoffatom das elektrophile Iminium- bzw. Imino-Kohlenstoffatom an, wodurch ein Episulfid gebildet wird. In einem abschließenden Schritt erfolgt die Entfernung des Schwefelatoms aus dem Dreiring durch das Thiophil (in Abbildung 42 Triphenylphosphan) sowie die Ausbildung der C,C-Doppelbindung.

Synthesen

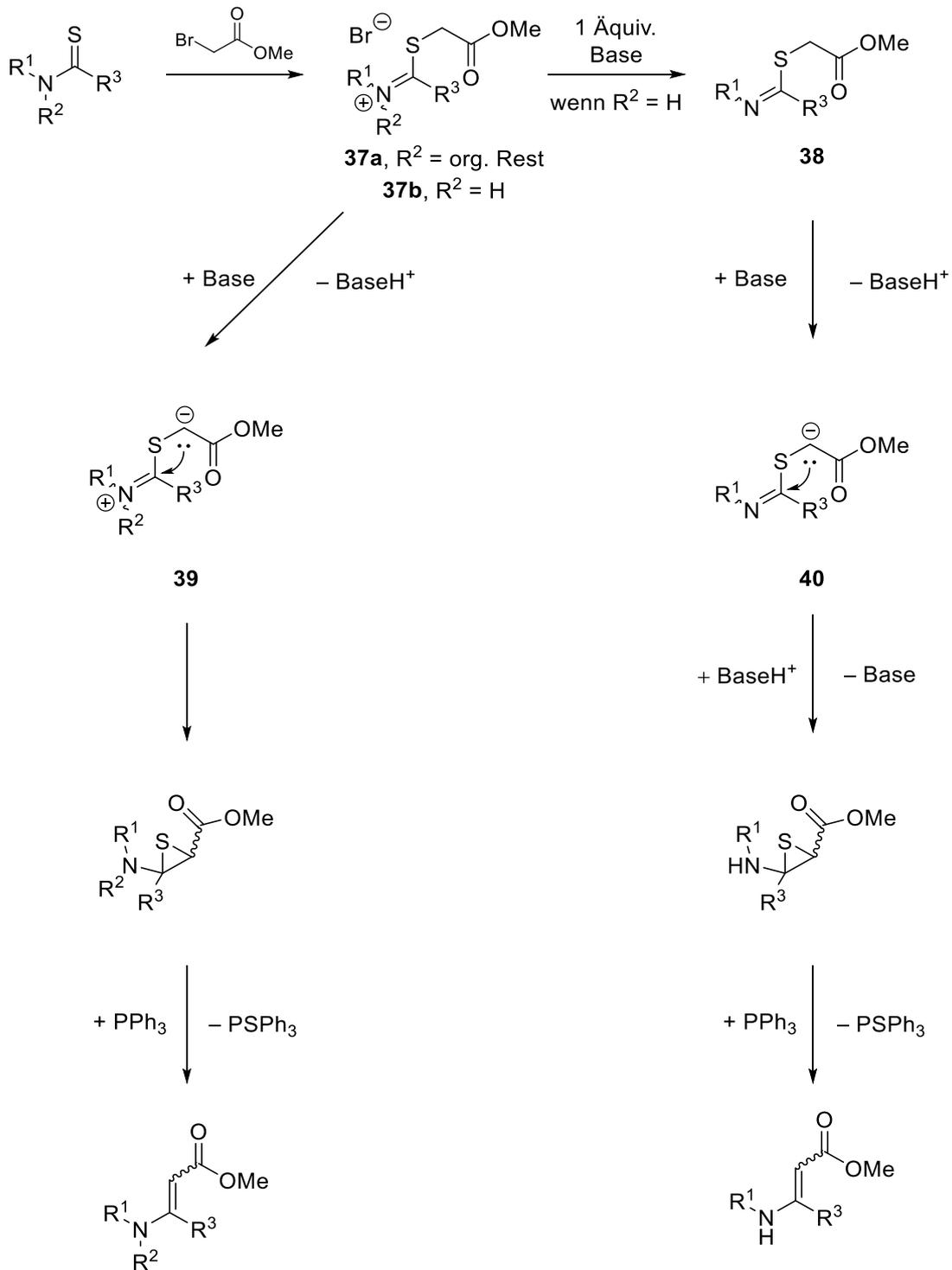


Abbildung 42: Gegenüberstellung des Reaktionsmechanismus der Eschenmoser-Sulfidkontraktion für ein sekundäres und ein tertiäres Thioamid

Ein wesentlicher Unterschied zwischen sekundärem und tertiärem Thioamid im Hinblick auf den Verlauf der Eschenmoser-Sulfidkontraktion besteht in der ungleichen Acidität der Methylengruppe der α -Thioiminium-Spezies **37a** und der des α -Iminothioethers **38**. Aufgrund der positiven Ladung in Nachbarschaft sollte die Deprotonierung von **37a** gegenüber der von

38 begünstigt sein^[59]. Ein weiterer Unterschied dürfte in den verschiedenen Voraussetzungen für die Bildung des Episulfids liegen. So sollte der Ringschluss im Fall von **39** aufgrund der größeren Elektrophilie des Iminium-Kohlenstoffatoms deutlich schneller ablaufen als der von **40**.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die versuchte Eschenmoser-Sulfidkontraktion in zweierlei Hinsicht ungünstig ist. Zum einen handelt es sich beim Edukt um ein sekundäres Thioamid. Zum anderen befindet sich am Amid-Stickstoffatom ein aromatischer Rest. Dieses Zusammenspiel zweier benachteiligender Faktoren ist möglicherweise für das komplette Ausbleiben der gewünschten Reaktion in den durchgeführten Versuchen verantwortlich. Aufgrund dieser widrigen Ausgangssituation und der fehlgeschlagenen Versuche erschien diese Route wenig aussichtsreich, weshalb diesbezüglich keine weiteren Anstrengungen unternommen wurden.

Aufgrund der unbefriedigenden Ergebnisse, die bei der Eschenmoser-Sulfidkontraktion von *N*-Arylthiolactamen erzielt wurden, suchten Michael *et al.* nach Alternativen, mit denen sich die gewünschten Enaminoester in besseren Ausbeuten darstellen lassen. Bei einer dieser Möglichkeiten wurde Bromessigsäuremethylester in Gegenwart einer Kupfer-Zink-Legierung in trockenem THF gerührt und anschließend mit dem Thioamid **41** zum gewünschten Enaminoester **42** umgesetzt. Unter diesen Bedingungen darf die Bildung der Organozink-Verbindung angenommen werden. Nach Aufarbeitung und Reinigung konnte **42** mit einer im Vergleich zu den Versuchen mit der Eschenmoser-Sulfidkontraktion deutlich besseren Ausbeute von 47 % isoliert werden^[74] (Abbildung 43).

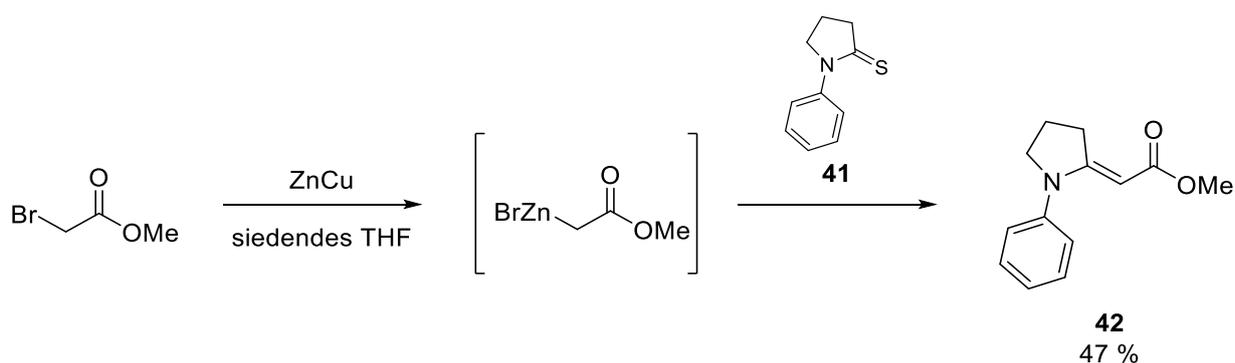


Abbildung 43: Alternative Synthese des Enaminoesters **42** nach Michael *et al.*^[74]

Für diese auch als Thio-Reformatsky-Reaktion bezeichnete Variante wurde von Hussaini *et al.* folgender Mechanismus vorgeschlagen^[60]: Das aus Bromessigsäuremethylester gebildete, nucleophile Zinkorganyl greift das Thioamid-Kohlenstoffatom in **41** unter Bildung der Spezies

43 an. Dieses Intermediat wird bei der wässrigen Aufarbeitung zu **44** protoniert. Im weiteren Verlauf wird Hydrogensulfid abgespalten, wodurch das entsprechende Iminiumion **45** entsteht, das in einem abschließenden Schritt zum Enaminoester **42** deprotoniert wird (Abbildung 44).

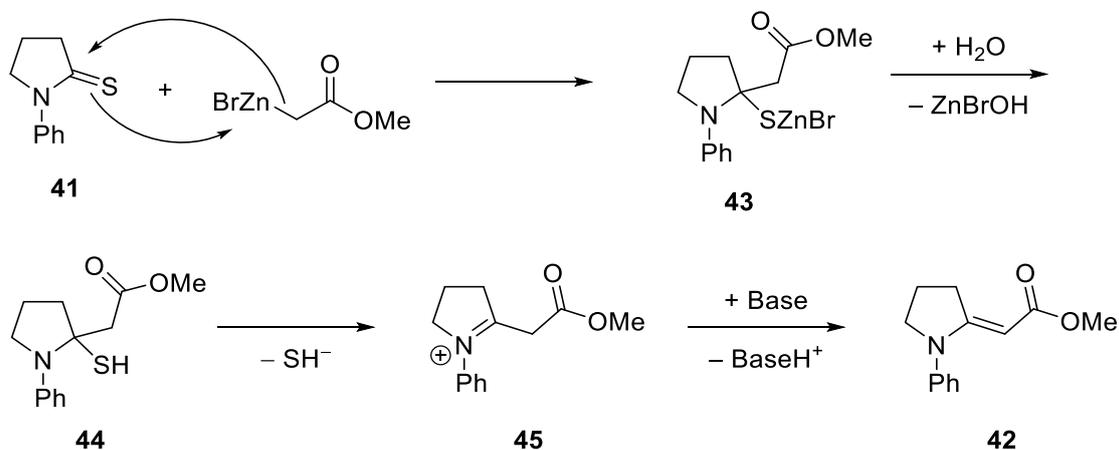


Abbildung 44: Mechanismus der Thio-Reformatsky-Reaktion nach Hussaini *et al.*^[60]

Diese interessante Reaktion sollte als nächstes versucht werden. Um die Analytik, insbesondere die Auswertung der ¹H-NMR-Spektren zu vereinfachen wurde ein niedrigeres Homologes von **29**, Thioacetanilid (**46**), als Edukt eingesetzt. Für dessen Darstellung wurde von Anilin ausgegangen und dieses mittels Acetanhydrid und Pyridin nach einer Vorschrift von Ayyangar und Srinivasan zu Acetanilid acetyliert^[75]. Im Anschluss wurde Acetanilid mit Hilfe von Lawessons Reagenz in das entsprechende Schwefelanalogue **46** überführt^[76]. Im nächsten Schritt wurde anstelle der Kupfer-Zink-Legierung elementares Zink für die Herstellung der zinkorganischen Verbindung eingesetzt. Dies erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von Dekker *et al.*^[77]. Im Gegensatz zu dem von Michael *et al.* verwendeten tertiären Thioamid **41** ist Thioacetanilid relativ NH-acid und somit eventuell in der Lage mit der zinkorganischen Verbindung in einer ungewollten Säure-Base-Reaktion zu reagieren. Dies wurde zwar als mögliches Problem angesehen, die Reaktion sollte aber dennoch versucht werden. Hierzu wurde die Organozink-Verbindung *in situ* aus Bromessigsäuremethylester und elementarem Zink in trockenem THF hergestellt und im Anschluss mit einer Lösung von Thioacetanilid versetzt. Der Ansatz wurde 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Hierbei konnte keine erwähnenswerte Umsetzung des Thioamids beobachtet werden (Abbildung 45).

Synthesen

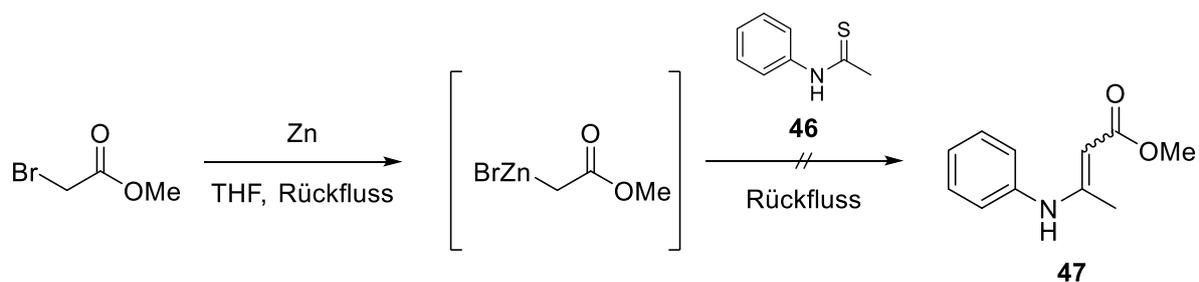


Abbildung 45: Erfolgreicher Versuch den Enaminoester **47** aus **46** mit Hilfe der aus Bromessigsäuremethylester generierten Organo-Zinkverbindung herzustellen

Um die möglicherweise störende NH-Acidität auszuschalten, sollte Thioacetanilid nachträglich methyliert werden. Dies erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von Ratzke^[78] mit Methyljodid und Kaliumhydroxid. Es fand wie erwartet keine N- sondern eine S-Methylierung des Thioamids statt, wodurch der α -Iminothioether **48** erhalten wurde (Abbildung 46). Bei **48** handelte es sich um ein Gemisch aus beiden *E/Z*-Isomeren mit einem Verhältnis von 6 zu 1. Eine Zuordnung der Konfigurationen wurde aufgrund der ähnlichen strukturellen Situation wie beim Iminothioether **32**, welcher im Zuge der Versuche zur Eschenmoser-Sulfidkontraktion synthetisiert wurde, nicht durchgeführt.

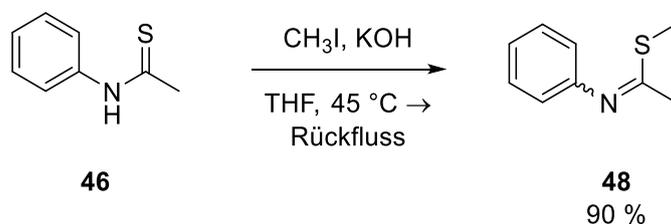


Abbildung 46: Synthese des α -Iminothioethers **48** aus Thioacetanilid (**46**). Bei **48** handelte es sich um ein Isomerengemisch.

Obwohl es sich bei **48** nicht mehr um ein Thioamid handelt, wurde dennoch erwartet, dass es sich gegenüber dem generierten Zinkorganyl ähnlich verhalten würde und mit diesem zum Enaminoester **47** reagiert. Ein möglicher Mechanismus der erhofften Reaktion ist in Abbildung 47 dargestellt.

Synthesen

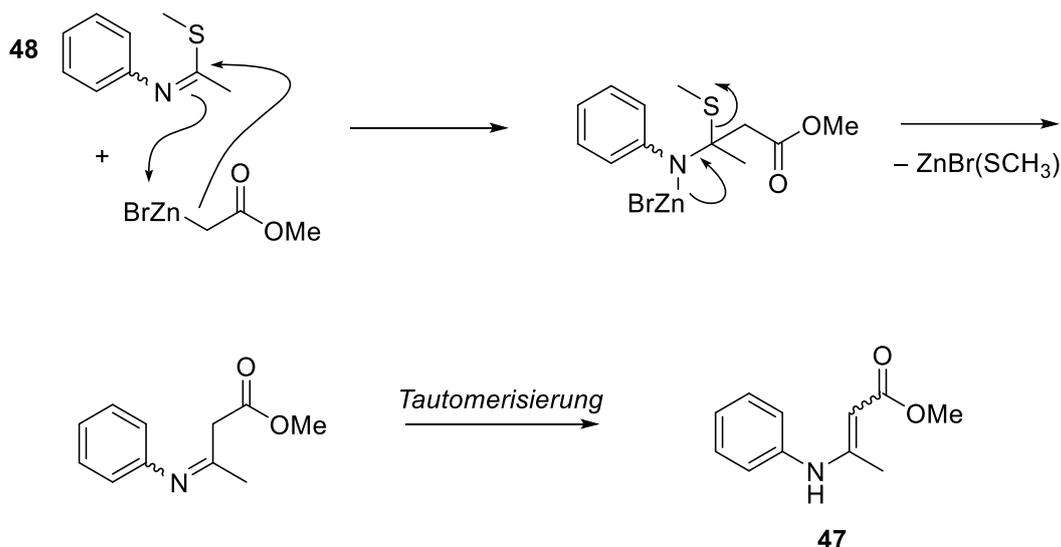


Abbildung 47: Möglicher Ablauf der Reaktion von **48** mit dem aus elementarem Zink und Bromessigsäuremethylester generierten Zinkorganyl

Entsprechend dieser Überlegungen wurde das Zinkorganyl wie im Versuch zuvor hergestellt und anschließend in trockenem THF gelöstes **48** hinzugegotropft. Nach zweistündigem Rühren unter Rückfluss war der Eduktfleck im Dünnschichtchromatogramm verschwunden und vier neue Substanzflecken waren zu erkennen. Der Versuch einer Auftrennung des Substanzgemisches gestaltete sich schwierig. Außerdem konnten keine Hinweise dafür gefunden werden, dass es sich bei einer dieser Verbindungen um den gewünschten Enaminoester **47** handelte (Abbildung 48).

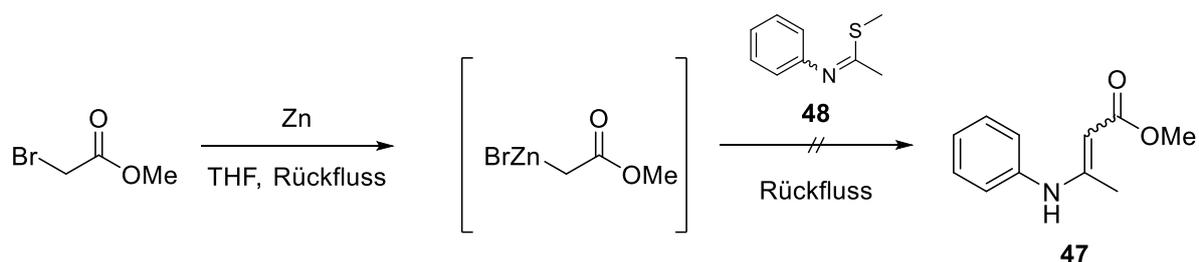


Abbildung 48: Vergeblicher Versuch zur Synthese von **47**

Aufgrund der erfolglosen Versuche wurden keine weiteren Bemühungen unternommen, die für eine Cyclisierung nach Conrad und Limpach als Ausgangsverbindungen dienenden Enaminoester ausgehend von Thioaniliden darzustellen. Dieser Entschluss wurde insbesondere dadurch begründet, dass der Zweck der geplanten neuen Syntheseroute darin

bestand, einen kurzen sowie gleichzeitig unkomplizierten Zugang zu Enaminoestern dieses Typs zu ermöglichen und somit eine günstigere Alternative zu den bisherigen Methoden darzustellen, was leider nicht ansatzweise realisiert werden konnte.

4.1.2 Reduktive Ringtransformation von 3-substituierten 5-(2-Nitrophenyl)isoxazolen zu 2-substituierten Chinolonen

Da die Darstellung von Enaminoestern ausgehend von Thioaniliden fehlschlug, wurde die Route über die in 3-Position des Isoxazolrings substituierten 5-(2-Nitrophenyl)isoxazole in Angriff genommen. Wie in der Syntheseplanung bereits geschildert, sollten die Isoxazole in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition aus 2-Nitrophenylacetylen (**20**) und unterschiedlichen Nitriloxiden, deren Generierung *in situ* aus den entsprechenden Aldoximen erfolgen sollte, aufgebaut werden. Das Alkin **20** wurde aus 2-Iodnitrobenzol und Trimethylsilylacetylen nach Coffman *et al.* synthetisiert^[50]. Der erste Schritt dieser Synthese besteht aus einer Sonogashira-Kupplung der beiden Edukte zu **49**. In einem zweiten Schritt erfolgt die Abspaltung der TMS-Gruppe mit Hilfe von Natronlauge in einem Gemisch aus Diethylether und Methanol (Abbildung 49).

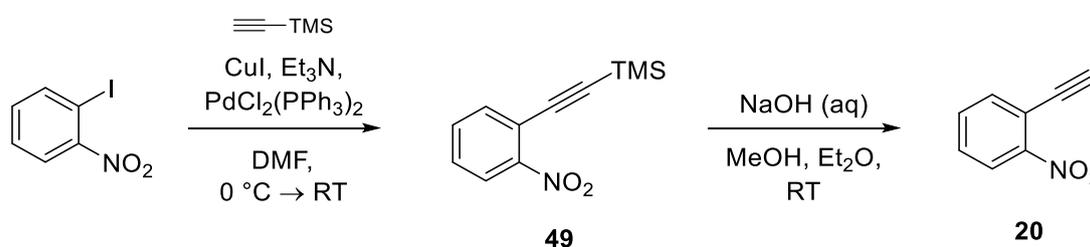


Abbildung 49: Synthese von 2-Nitrophenylacetylen (**20**) nach Coffman *et al.*^[50]

Da Sakamoto *et al.* mit ihrer Darstellung von 2-Methyl-4-chinolon aus 3-Methyl-5-(2-nitrophenyl)isoxazol bereits an einem einzelnen Beispiel gezeigt hatten, dass die reduktive Ringtransformation mit einer Methylgruppe funktioniert und deswegen auch andere Alkylreste vermutlich keine Schwierigkeiten bereiten dürften, sollte die Umsetzung auf Antrieb mit einem ungesättigten aliphatischen Rest an C-3 des Isoxazols versucht werden. Das in der Einleitung bereits erwähnte Chinolon-Alkaloid Burkholon stellt eine attraktive Zielverbindung dar, die prinzipiell auf dieser Syntheseroute zugänglich sein sollte. Da sich die olefinische C,C-Doppelbindung im Burkholon in der aliphatischen Seitenkette zwischen β - und γ -Kohlenstoffatom befindet, musste für eine Modellreaktion ein β,γ -ungesättigtes Aldoxim

hergestellt werden. Um die strukturellen Verhältnisse möglichst ähnlich zu gestalten, sollte sich außerdem am zur *N*-Hydroxyimino-Gruppe distalen Ende der C,C-Doppelbindung ein Alkylrest befinden. Aldoxime werden gewöhnlich aus einem entsprechenden Aldehyd und Hydroxylamin bzw. dessen Hydrochlorid durch Kondensation hergestellt. Da ein den Vorgaben entsprechender Aldehyd nicht kommerziell erhältlich war, wurde der β,γ -ungesättigte Carbonsäureester **50** als Vorstufe ausgewählt. Um **50** nicht zum entsprechenden Alkohol zu reduzieren, musste ein geeignetes Reduktionsmittel für die Umsetzung zum Aldehyd verwendet werden. Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) gilt als Paradebeispiel für ein solches Reagenz. Allerdings muss – wenn es zu diesem Zweck verwendet werden soll – darauf geachtet werden, dass die Umsetzung in einem nicht zu polaren Lösungsmittel und bei tiefen Temperaturen durchgeführt wird, da hierbei der Aldehyd erst bei der wässrigen Aufarbeitung gebildet wird und daher die unerwünschte, weitere Reduktion zum Alkohol ausbleibt^[79]. Die Reduktion von **50** wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von Conway *et al.*^[80] bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in trockenem Dichlormethan ausgeführt. Das nach der Aufarbeitung erhaltene, den Aldehyd enthaltende Rohprodukt wurde nicht weiter aufgereinigt, sondern direkt mit Hydroxylaminhydrochlorid und Natronlauge weiter umgesetzt. Das Oxim **51** konnte so in einer Ausbeute von 53 % dargestellt werden. Bei **51** handelte es sich um ein 1:1-Gemisch aus *E*- und *Z*-Isomer bezüglich der C,N-Doppelbindung (Abbildung 50).

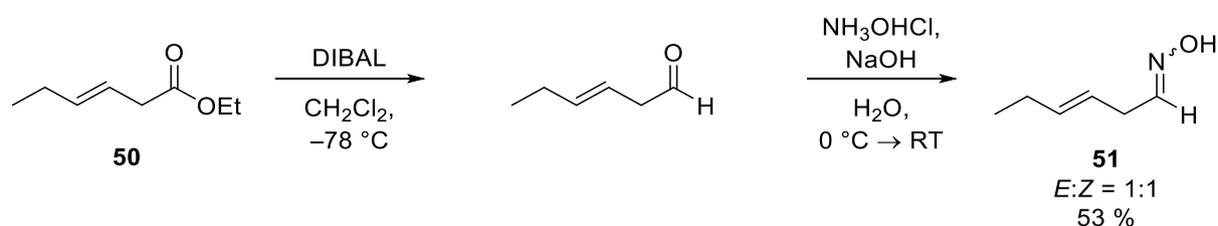


Abbildung 50: Synthese des Hexenaloxims **51** ausgehend vom β,γ -ungesättigten Carbonsäureester **50**. Der Aldehyd wurde nicht isoliert, sondern in Form des Rohprodukts weiter zu **51** umgesetzt, weshalb sich die Ausbeute auf die eingesetzte Menge des Esters bezieht.

Im nächsten Schritt sollte dann die Chlorierung des Oxims, die Generierung des Nitriloxids durch Dehydrochlorierung und die 1,3-dipolare Cycloaddition mit 2-Nitrophenylacetylen im Eintopfverfahren stattfinden. Als Orientierung für die präparative Durchführung diente die Methode von Larsen und Torssell^[62] zum Aufbau von Isoxazolinen. Dementsprechend wurde aus dem Oxim **51** mit Hilfe von *N*-Chlorsuccinimid (NCS) und Pyridin das Hydroxamsäurechlorid **52** in wasserfreiem Chloroform erzeugt. Durch Triethylamin wurde daraus das Nitriloxid freigesetzt, welches abschließend mit 2-Nitrophenylacetylen (**20**) in einer

Synthesen

1,3-dipolaren Cycloaddition zum Isoxazol **53** weiterreagierte. Die Ausbeute betrug 61 % (Abbildung 51).

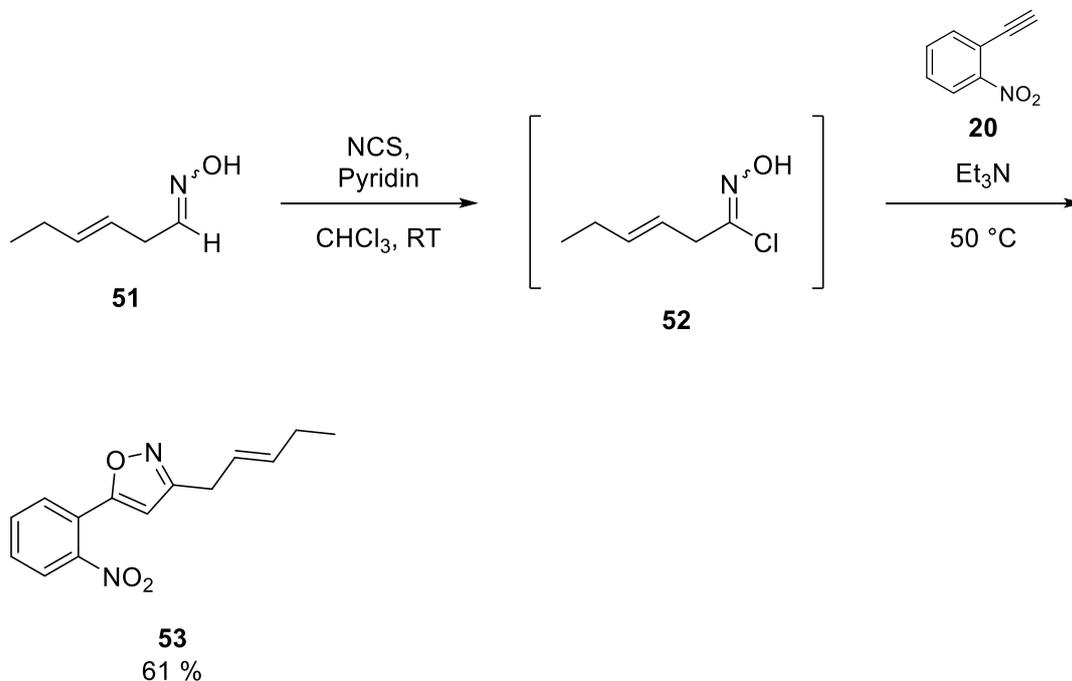
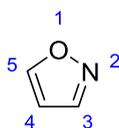


Abbildung 51: Synthese des Isoxazols **53** ausgehend vom Oxim **51** und 2-Nitrophenylacetylen (**20**)

Dass es sich hierbei um das gewünschte 3,5-disubstituierte und nicht um das isomere 3,4-disubstituierte Isoxazol handelte, konnte durch mehrere Beobachtungen belegt werden. Einen ersten Hinweis lieferte die chemische Verschiebung des Isoxazolring-Protons im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung. Die Resonanzen von 4-H und 5-H des Stammsystems Isoxazol besitzen deutlich unterschiedliche chemische Verschiebungen (Abbildung 52).



$^1\text{H-NMR}$:
 4-H: 6,39 ppm
 5-H: 8,46 ppm

$^{13}\text{C-NMR}$:
 C-4: 103,4 ppm
 C-5: 157,6 ppm

Abbildung 52: In deuteriertem Chloroform ermittelte chemische Verschiebungen von 4-H und 5-H sowie C-4 und C-5 im Grundkörper Isoxazol^[81]

Synthesen

Im in deuteriertem Chloroform aufgenommenem ^1H -NMR-Spektrum des synthetisierten Isoxazols **53** besitzt das einzige Singulett – das somit dem Isoxazolring-Proton zugeordnet werden muss – eine chemische Verschiebung von $\delta = 6,35$ ppm. Diese liegt sehr nahe an der chemischen Verschiebung, die für die Resonanz von 4-H des unsubstituierten Isoxazols gemessen wird. Es ist somit plausibel, dass es sich beim beobachteten Singulett um das Signal von 4-H handelt und daher ein 3,5-disubstituiertes Isoxazol vorliegt. Analoges gilt für das mit diesem Wasserstoffatom verknüpfte Kohlenstoffatom, dessen Resonanz im ^{13}C -NMR-Spektrum mittels HMQC-Experiment bestimmt wurde. Diese besitzt eine chemische Verschiebung von $\delta = 103,7$ ppm. Der Vergleich mit Isoxazol spricht auch hier wieder für das Vorliegen der 3,5-disubstituierten Spezies (Abbildung 52). Ein weiterer Beleg hierfür konnte mit Hilfe der zweidimensionalen NMR-Spektroskopie erbracht werden. Beim H,C-HMBC-Experiment werden ^{13}C - und ^1H -Resonanzen, die von Kernen stammen, die über zwei oder drei – selten auch über vier – Bindungen skalar miteinander koppeln, korreliert.

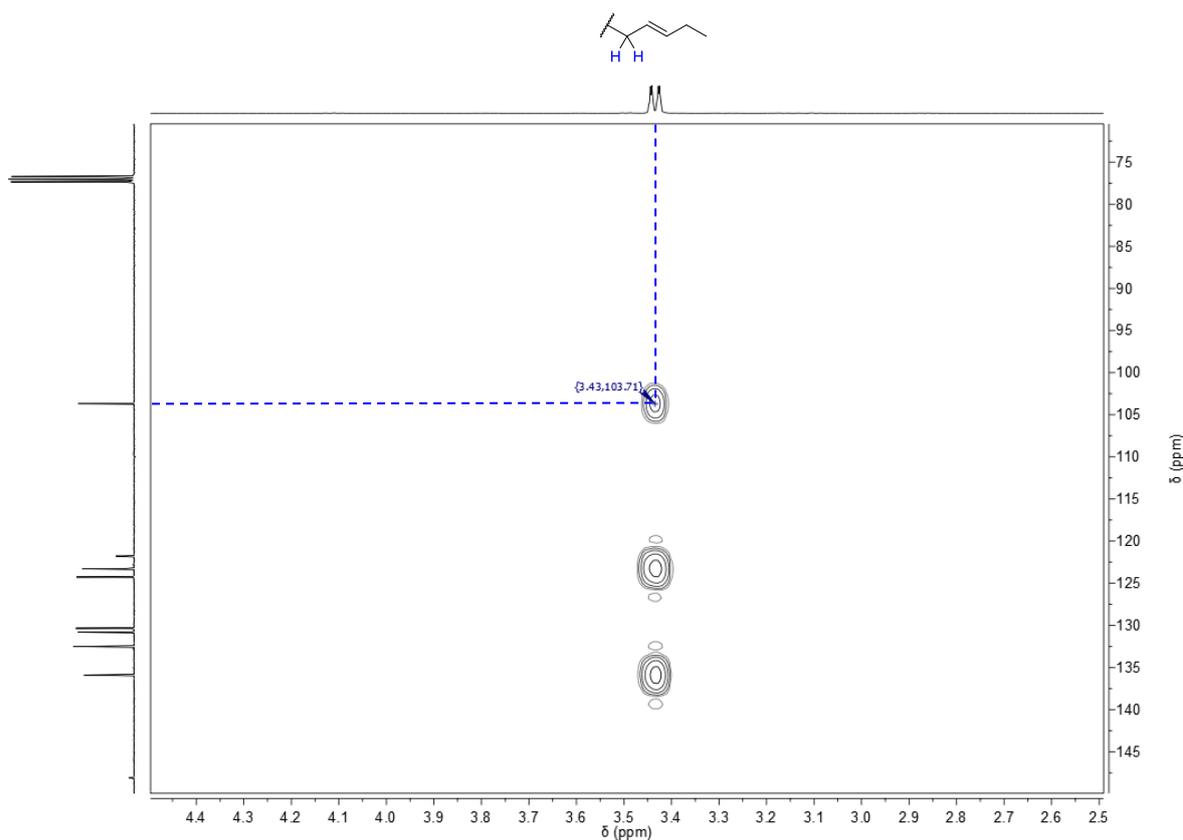


Abbildung 53: Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum von **53** in CDCl_3 . Am oberen Rand ist das ^1H -, am linken Rand das ^{13}C -NMR-Spektrum abgebildet. Markiert ist die deutliche Korrelation zwischen dem ^1H -Signal für die innerste Methylengruppe der Seitenkette (s.o.) und dem Signal für das Isoxazol-Kohlenstoffatom, das mit einem Wasserstoffatom verknüpft ist.

Synthesen

Im HMBC-Spektrum der Verbindung **53** ist eine Korrelation zwischen dem ^1H -Signal für die innerste Methylengruppe der Seitenkette und dem Signal für das Isoxazol-Kohlenstoffatom, das ein Wasserstoffatom trägt, zu sehen (Abbildung 53). Würde es sich bei der Verbindung um ein 3,4-disubstituiertes Isoxazol handeln, dann würde der Korrelationspeak eine Kopplung über vier Bindungen hinweg ($^4J_{\text{C,H}}$) anzeigen, was – wie bereits erwähnt – selten ist. Außerdem sind Korrelationspeaks, die im HMBC-Spektrum eine $^4J_{\text{C,H}}$ -Kopplung anzeigen, meistens schwach ausgeprägt. Im Fall des 3,5-disubstituierten Isomers würde es sich dagegen um eine $^3J_{\text{C,H}}$ -Kopplung handeln. Im HMBC-Experiment sind Korrelationspeaks aufgrund von $^3J_{\text{C,H}}$ -Kopplungen nicht die Ausnahme, sondern die Regel, weshalb auch hier das Vorliegen des gewünschten Isoxazols deutlich wahrscheinlicher ist (Abbildung 54).



Abbildung 54: Während im Fall des 3,4-disubstituierten Isoxazols (links) der Korrelationspeak im HMBC-Spektrum durch eine $^4J_{\text{C,H}}$ -Kopplung zustande kommt, zeigt der Korrelationspeak im Fall des 3,5-disubstituierten Konstitutionsisomers (rechts) eine $^3J_{\text{C,H}}$ -Kopplung an. Die letztere Situation ist deutlich wahrscheinlicher.

Aufgrund der geschilderten Summe an Beobachtungen muss es sich bei der Verbindung **53** um das gewünschte 3,5-disubstituierte Isoxazol handeln. Der eingängigste Beweis ist aber chemischer Natur. Wird aus dem isolierten Isoxazol bei der Umsetzung mit einem geeigneten Reduktionsmittel ein 4-Chinolon erhalten, muss es sich zuvor um das 3,5-disubstituierte Isoxazol gehandelt haben. Somit wurde die Identität der Verbindung im weiteren Verlauf der Synthese zusätzlich bestätigt.

Für die anschließende reduktive Ringtransformation wurde zunächst Raney-Nickel der Aktivitätsstufe W1 nach Covert *et al.* hergestellt^[82] und **53** in dessen Gegenwart nach der Vorschrift von Sakamoto *et al.* bei 5 bar Wasserstoffdruck 3,5 Stunden hydriert. Hierbei wurde ein Gemisch aus dem gewünschten Chinolon **54** und seinem Dihydro-Analogen **55** erhalten (Abbildung 55).

Synthesen

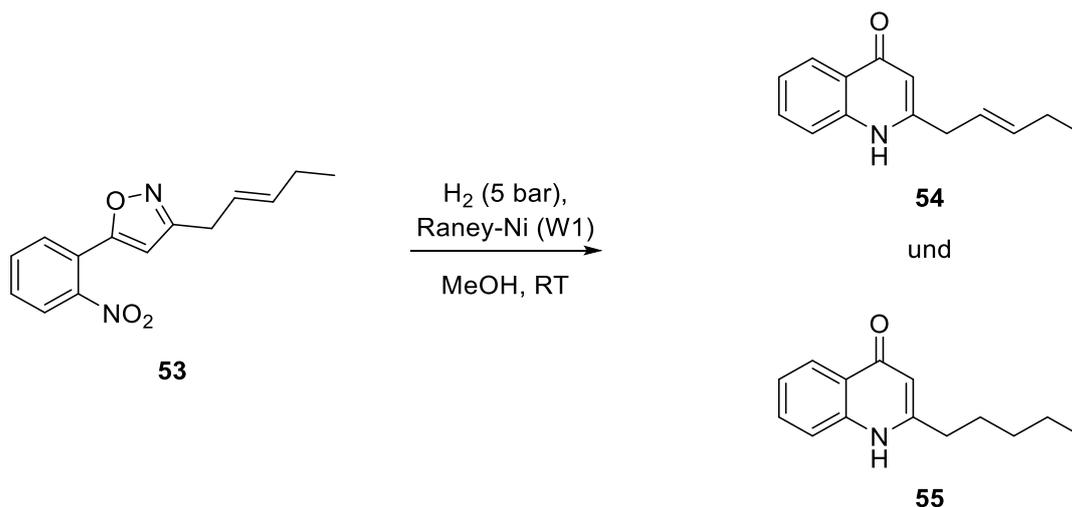


Abbildung 55: Hydrierung des Isoxazols **53** mit Raney-Nickel als Katalysator. Es wurde ein Gemisch der beiden Chinolone **54** und **55** erhalten. Das Stoffmengenverhältnis von **54** zu **55** betrug ungefähr 2,6 zu 1 (Bestimmung mittels NMR-Spektroskopie).

Eine saubere chromatographische Trennung der beiden Chinolone im präparativen Maßstab gelang aufgrund der sehr ähnlichen Retention der beiden Verbindungen nicht. Da eine Optimierung der Synthese-Methode vermutlich mit einem erhöhten Aufwand verbunden gewesen wäre und es zudem wenig aussichtsreich erschien, Hydrierbedingungen zu finden, bei denen eine größere Anzahl unterschiedlicher Nitrophenylisoxazole problemlos unter Erhalt des ungesättigten Charakters der Seitenkette in die entsprechenden Chinolone überführt werden kann, sollte im Folgenden die „Eisen-Methode“ nach Coffman *et al.* versucht werden. Dazu wurde **53** zusammen mit Eisenpulver in Eisessig bei 120 °C umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung des Rohprodukts mittels Flash-Säulenchromatographie konnte das gewünschte ungesättigte Chinolon **54** ohne Verunreinigung mit dem Dihydro-Analogon **55** in einer sehr guten Ausbeute von 89 % erhalten werden (Abbildung 56).

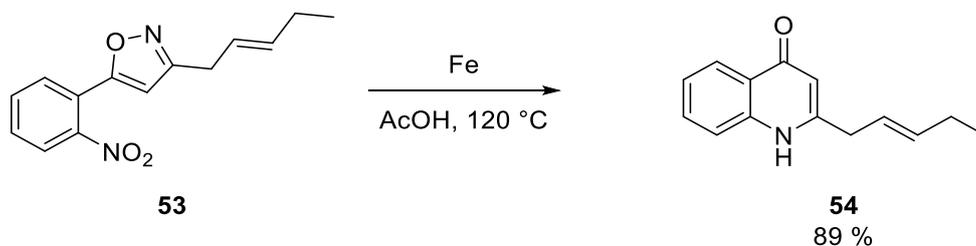


Abbildung 56: Reduktive Ringtransformation von **53** unter Erhalt der Doppelbindung in der Seitenkette mit elementarem Eisen als Reduktionsmittel

Synthesen

Aufgrund dieses positiven Versuchsergebnisses sollte dieses Verfahren bei weiteren Nitrophenylisoxazolen angewendet werden, die ebenfalls einen ungesättigten Rest an C-3 des Isoxazolrings besitzen. Als Nächstes wurde (*E*)-2-Styryl-4-chinolon (**56**) auf diesem Weg hergestellt. Dazu wurde (*E*)-Zimtaldehyd nach Augustine *et al.* mit Hydroxylaminhydrochlorid und Natriumacetat in wässrigem Methanol zum Oxim **57** umgesetzt^[83]. Hierbei wurde ein Gemisch aus bezüglich der C,N-Doppelbindung *E*- und *Z*-konfiguriertem Isomer erhalten, das bei der Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie aufgetrennt wurde. Für die darauffolgende Isoxazol-Synthese mit 2-Nitrophenylacetylen (**20**) wurde nur *E*-konfiguriertes Oxim (**57a**) verwendet (Abbildung 57).

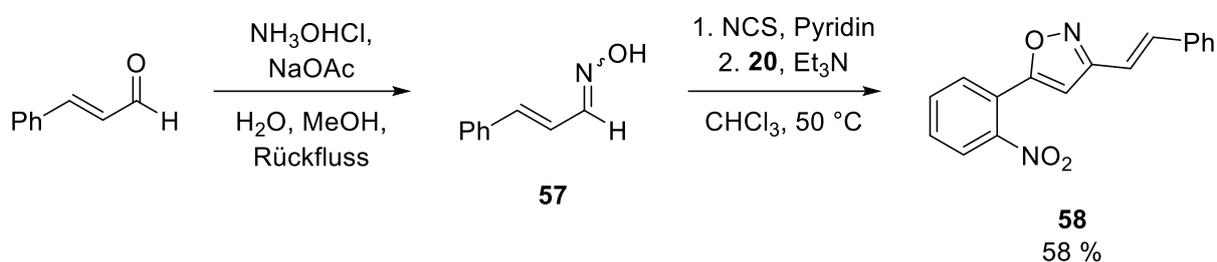


Abbildung 57: Syntheseroute für die Darstellung des Nitrophenylisoxazols **58**. Bei der Kondensation von Zimtaldehyd mit Hydroxylaminhydrochlorid wurden beide *E/Z*-Isomere erhalten. In der Isoxazol-Synthese wurde nur das *E*-konfigurierte Oxim eingesetzt.

Im Anschluss wurde **58** analog zum vorherigen Versuch mit Eisenpulver in Eisessig bei einer Temperatur von 120 °C in das *E*-konfigurierte Chinolon **56** überführt. Die Ausbeute betrug dabei 50 %. Eine Reduktion der olefinischen Doppelbindung konnte nicht beobachtet werden (Abbildung 58).

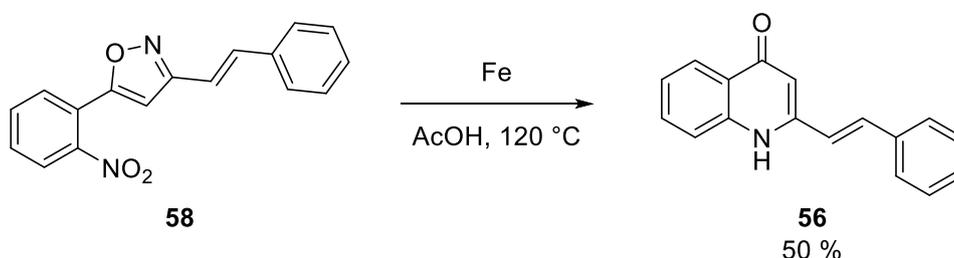


Abbildung 58: Darstellung von (*E*)-2-Styryl-4-chinolon (**56**) aus dem Nitrophenylisoxazol **58**

Synthesen

Die Grenzen dieser Methode zeigten sich allerdings beim Versuch, das Chinolon **59** aus dem Isoxazol **60**, welches aus 2-Nitrophenylacetylen und dem entsprechenden Oxim hergestellt wurde, zu synthetisieren. Ähnlich wie beim Versuch zur Hydrierung von **53** mit Raney-Nickel wurde hier ein Gemisch aus **59** und seinem Dihydro-Analogon **55** (Verhältnis 1:1) erhalten, das mittels Flash-Säulenchromatographie nicht zufriedenstellend aufgetrennt werden konnte (Abbildung 59).

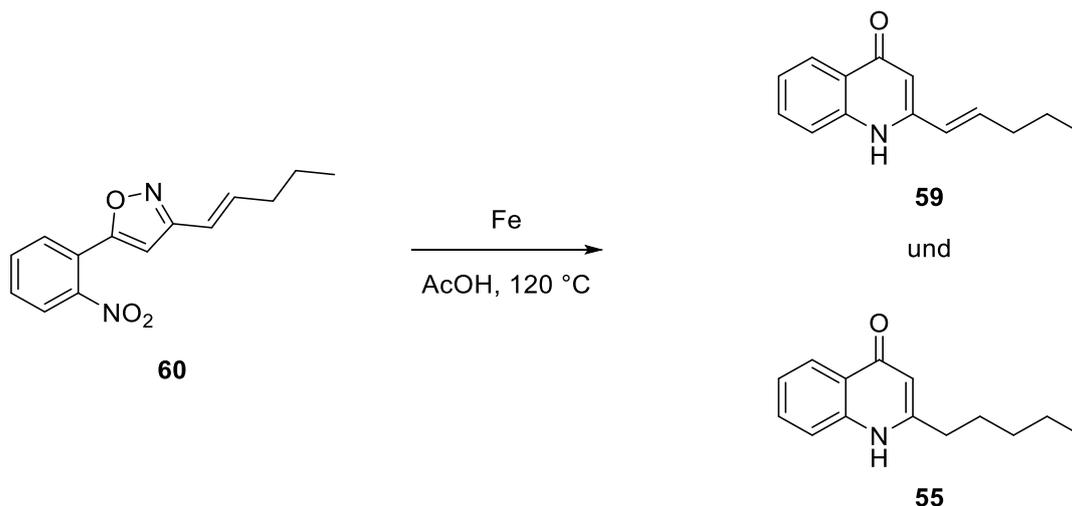


Abbildung 59: Reduktion des Isoxazols **60** mit Eisen in Eisessig. Es wurde ein Gemisch aus **59** und seinem Dihydro-Analogon **55** in einem Stoffmengenverhältnis von 1:1 erhalten (Bestimmung mittels NMR-Spektroskopie).

Wenngleich gezeigt werden konnte, dass mit der „Eisen-Methode“ nach Coffman *et al.* die Synthese von Chinolonen mit olefinischen Resten an C-2 möglich ist, stellt sie doch kein universell anwendbares Verfahren dar. Aus diesem Grund sollte als weiteres Reduktionsmittel die in der Syntheseplanung bereits angedachte Kombination aus Natriumborhydrid und einem Nickel(II)-Salz untersucht werden. Dies galt als besonders vielversprechend, da Koroleva *et al.* in ihrer Veröffentlichung die selektive Reduktion eines Isoxazols zu einem Enaminoketon in Gegenwart einer C,C-Doppelbindung beschreiben (vgl. 3.1.2.2). Nickel(II)-Salze und Natriumborhydrid bilden in protischen Lösungsmitteln einen schwarzen Feststoff, bei dem es sich um Dinickelborid handelt, und gasförmigen Wasserstoff. Mit Nickel(II)-chlorid und Wasser wird für die Reaktion die folgende Stöchiometrie angegeben^[67].



Synthesen

Bei der Durchführung der Reaktion in Alkoholen dürfte es sich um einen ähnlichen Verlauf handeln (Bildung von Borsäuretrialkylestern). Das auf diese Weise hergestellte Dinickelborid eignet sich als Katalysator für Hydrierungen, wobei dessen Aktivität entscheidend von den Bedingungen bei der Herstellung abhängt^{[84][85]}. Des Weiteren ist Dinickelborid in der Lage die Komproportionierung von Natriumborhydrid und Wasser unter Bildung von gasförmigem Wasserstoff nach der folgenden Gleichung zu katalysieren^[67].



Auch hier darf eine analoge Reaktion in Alkoholen angenommen werden. Angesichts dieser Umstände entsteht der Eindruck, dass es sich bei Reduktionen mit dieser Reagenzienkombination stets um katalytische Hydrierungen handelt, bei denen sowohl der gasförmige Wasserstoff als auch der feste Katalysator *in situ* gebildet werden. Dass dies nicht immer der Fall ist, konnte von Osby und Ganem gezeigt werden. Während der Versuch Nitrocyclohexan mit Dinickelborid als Katalysator zu Cyclohexylamin zu hydrieren erfolglos verlief, gelang die gewünschte Umsetzung mit *in situ* hergestelltem Borid und zusätzlichem Natriumborhydrid^[86]. Dies ist ein Beispiel, das zeigt, dass die Kombination aus Nickel(II)-Salz und Natriumborhydrid ein sehr komplexes Reduktionsmittel darstellt, dessen mechanistische Wirkungsweise nicht in Gänze verstanden ist^[67].

Als Erstes wurde versucht **58** nach der Methode von Koroleva *et al.* in (*E*)-2-Styryl-4-chinolon (**56**) zu überführen. Hierzu wurde **58** zusammen mit Nickel(II)-sulfat-Heptahydrat in Ethanol suspendiert und das sich ergebende Gemisch in einer Eis-Kochsalz-Mischung auf ungefähr $-20\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wurde Natriumborhydrid hinzugegeben und 15 Minuten gerührt. Das Kältebad wurde entfernt und der Ansatz weitergerührt bis er Raumtemperatur erreicht hatte. Danach wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt mittels Dünnschichtchromatographie analysiert. Dabei konnten neben dem Substanzfleck für das Edukt mehrere neue Flecken festgestellt werden, darunter war jedoch nicht das gewünschte Produkt **56** und auch nicht dessen Dihydro-Analogen **61**, welches im nächsten Versuch synthetisiert wurde (Abbildung 60).

Synthesen

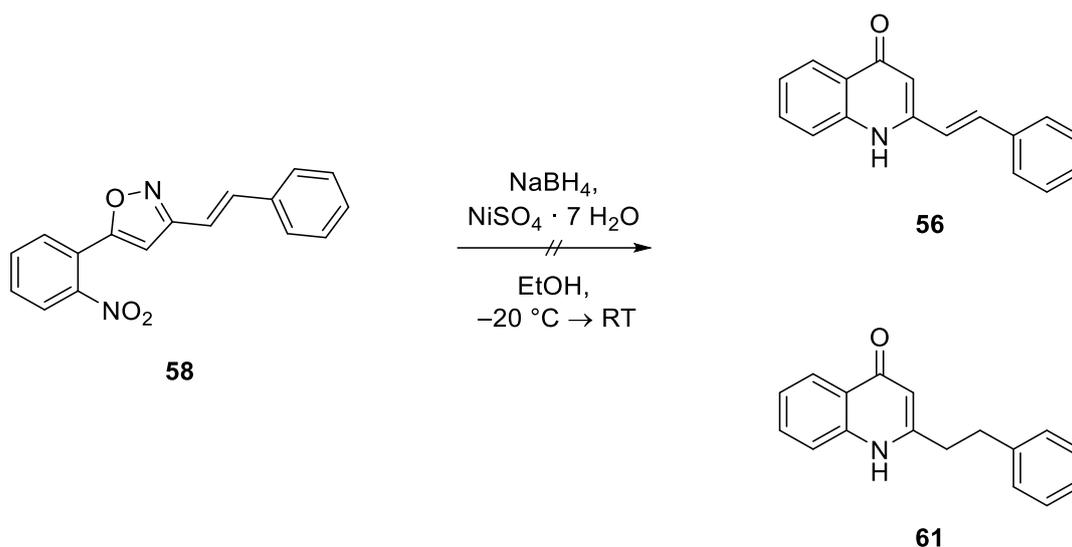


Abbildung 60: Erfolgreicher Versuch zur Darstellung von (E)-2-Styryl-4-chinolon (**56**) mit Hilfe von Nickel(II)-sulfat-Heptahydrat und Natriumborhydrid. Das Dihydro-Analogon **61** wurde ebenfalls nicht erhalten.

Da andere Nickel(II)-Salze ebenfalls zusammen mit Natriumborhydrid potente Reduktionsmittel darstellen und Dinickelborid bilden, wurde der nächste Versuch mit Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat anstatt Nickel(II)-sulfat-Heptahydrat durchgeführt. Hierbei konnte zwar nicht das gewünschte Chinolon **56**, aber zumindest dessen Dihydro-Analogon **61** in einer Ausbeute von 37 % isoliert werden (Abbildung 61).

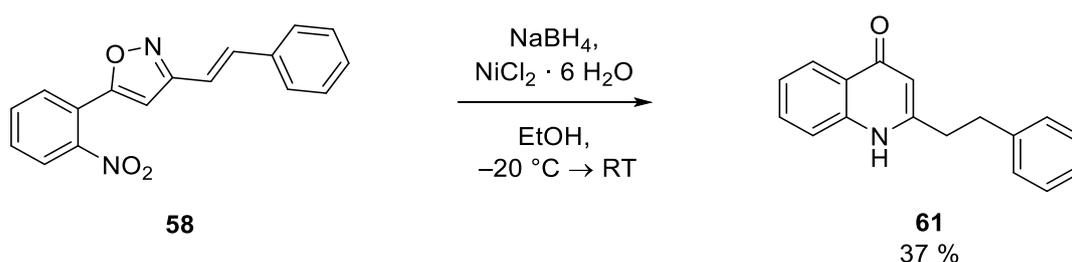


Abbildung 61: Variante der Methode von Koroleva et al. mit Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat. Unter diesen Bedingungen wurde aus **58** 2-Phenethyl-4-chinolon (**61**) erhalten.

Obwohl die beiden Versuche zur Darstellung von **56** erfolglos verliefen, sollte die reduktive Ringtransformation von 3-substituierten 5-(2-Nitrophenyl)isoxazolen zu 4-Chinolonen mit Hilfe eines Nickel(II)-Salzes und Natriumborhydrid weiter ausgebaut werden, da diese Vorgehensweise in der Literatur noch nicht beschrieben wurde. Von besonderem Interesse war die Frage, welche Strukturelemente bzw. funktionellen Gruppen die Bedingungen dieser

Synthesen

neuen Methode tolerieren würden. Zuerst mussten jedoch möglichst optimale Bedingungen für diese Reaktion gefunden werden. Dies sollte durch Versuche mit 5-(2-Nitrophenyl)-3-phenylisoxazol (**62**) geschehen. Als Edukt für die Synthese von **62** wurde kommerziell erworbenes (*E*)-Benzaldehydoxim eingesetzt. Wie bei den Versuchen zuvor wurde aus dem Oxim mit Hilfe von NCS und einer katalytischen Menge Pyridin das Hydroxamsäurechlorid *in situ* hergestellt und daraus mit 2-Nitrophenylacetylen (**20**) und Triethylamin der Isoxazolring aufgebaut (Abbildung 62).

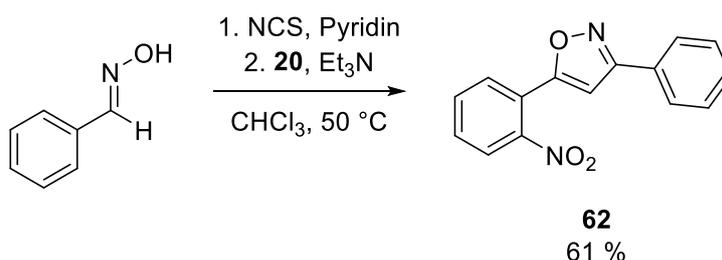
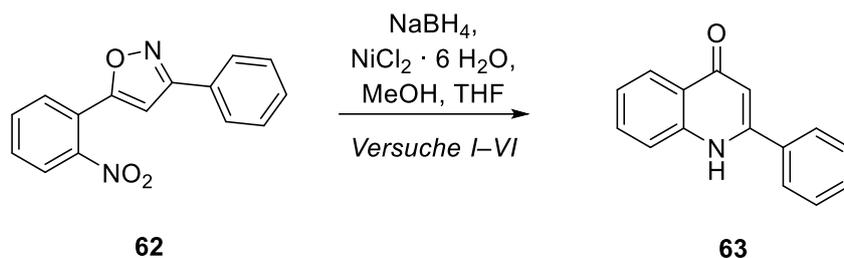


Abbildung 62: Synthese von 5-(2-Nitrophenyl)-3-phenylisoxazol (**62**)

Bei den darauffolgenden Versuchen zur reduktiven Ringtransformation wurden das Isoxazol **62** und Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat zuerst in einem Gemisch aus Methanol und THF gelöst (0,4–0,5 Volumenteile THF pro Volumenteil Methanol). THF fungierte hierbei als Lösungsvermittler für das Isoxazol. Die Zugabe von Natriumborhydrid erfolgte später und außerdem unter Kühlung, da in den vorangegangenen Versuchen beobachtet wurde, dass die Bildung des schwarzen Dinickelborids sowie die lebhaftere Wasserstoffentwicklung praktisch erst nach dem Entfernen des Kühlbads beim Erwärmen auf Raumtemperatur auftraten. Diese Vorgehensweise war besonders dann wichtig, wenn die Reaktion in einem geschlossenen System stattfinden sollte, da anderenfalls ein Teil des Wasserstoffs bereits bei der Zugabe entwichen wäre. Die einzelnen Versuchsbedingungen und Ergebnisse der Versuche I–VI sind in Abbildung 63 aufgeführt.

Synthesen



Versuch	NaBH ₄ [mmol]	NiCl ₂ · 6 H ₂ O [mmol]	Gefäß	θ [°C] NaBH ₄ Zugabe	Zeit bei RT [h]	Ausbeute [%]
<i>I</i>	3,5	0,2	geschlossen ^a	-30 °C ^d	1	60
<i>II</i>	3,5	1,0	geschlossen ^a	-30 °C ^d	1	74
<i>III</i>	7,0	1,0	geschlossen ^a	-30 °C ^d	1	82
<i>IV</i>	7,0	1,0	offen	0 °C ^e	0,5 ^g	79
<i>V</i>	1,5	0,2	geschlossen ^b	-30 °C ^f	15	0 ^h
<i>VI</i>	1,5	0,2	geschlossen ^c	-30 °C ^f	19	0

Abbildung 63: Unterschiedliche Reaktionsbedingungen für die Reduktion von **62**. Die eingesetzte Menge des Edukts betrug bei allen Versuchen 1 mmol. ^a Septumstopfen mit Ballon ^b verbördeltes Glasröhrchen ^c Bombenrohr ^d Nach der Zugabe von NaBH₄ wurde die Mischung bei -30 °C eine halbe Stunde gerührt. ^e Zugabe von NaBH₄ erfolgte portionsweise. ^f Nach der Zugabe von NaBH₄ wurde das Kältebad sofort entfernt. ^g Zeit zwischen Entfernen des Eisbads und Aufarbeitung ^h Das Arylhydroxylamin **64** konnte in einer Ausbeute von 52 % isoliert werden.

Da vermutet wurde, dass es sich bei der Reaktion um eine katalytische Hydrierung handeln könnte, wurde bei den ersten Versuchen ein Ballon aufgesetzt, um den entstehenden Wasserstoff am Entweichen zu hindern und dadurch bessere Ausbeuten zu erzielen. Beim ersten Versuch wurden 1 mmol **62** und 0,2 mmol Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat in einem Gemisch aus 10 mL Methanol und 4 mL Tetrahydrofuran gelöst und die Mischung anschließend auf -30 °C abgekühlt. Im Anschluss daran wurden bei dieser Temperatur 3,5 mmol Natriumborhydrid zugegeben und ein Septumstopfen mit einem leeren Ballon aufgesetzt. Der Ansatz wurde bei -30 °C eine halbe Stunde gerührt. Anschließend wurde das Kältebad entfernt und der Ansatz auf Raumtemperatur erwärmt, wobei die typische Reaktion einsetzte. Abschließend wurde die Reaktionsmischung eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Ausbeute an 2-Phenyl-4-quinolon (**63**) betrug nach Aufarbeitung und Reinigung 60 % und konnte in weiteren Versuchen durch größere Mengen an Natriumborhydrid und Nickelsalz unter sonst gleichen Bedingungen auf 82 % gesteigert werden (Versuche I-III). Als nächstes wurde die Lösung nicht auf -30 °C sondern auf nur 0 °C abgekühlt und die Reaktion ohne Ballon in einem offenen Weithalskolben durchgeführt. Natriumborhydrid wurde hierbei portionsweise hinzugefügt, da die Bildung von Nickelborid und Wasserstoff aufgrund der höheren Temperatur bereits während der Zugabe auftrat. Durch dieses Vorgehen wurde ein

Synthesen

Überschäumen der Reaktionsmischung vermieden. Nach beendeter Gasentwicklung wurde das Eisbad entfernt und der Ansatz ab diesem Zeitpunkt eine halbe Stunde gerührt. Das Chinolon **63** konnte bei diesem Versuch in einer Ausbeute von 79 % isoliert werden (Versuch IV). Dieses Ergebnis ist bemerkenswert, da durch das Experiment eigentlich demonstriert werden sollte, dass es sich bei der Reaktion um eine katalytische Hydrierung handelt und deshalb erwartet wurde, dass das Entweichen des Wasserstoffs zu einem deutlichen Einbruch der Ausbeute führt. Erhalten wurde hingegen eine ähnlich gute Ausbeute wie sie in Versuch III erzielt wurde. In einem weiteren Versuch sollte die Reaktion in einem dickwandigen Glasröhrchen durchgeführt werden, das nach der Zugabe von Natriumborhydrid mit einer Bördelkappe verschlossen wird, um eine Hydrierung unter erhöhtem Druck zu simulieren (Versuch V). In diesem Experiment konnte nur das Hydroxylamin **64** in einer Ausbeute von 52 % isoliert werden. Dieses Produkt resultiert aus einer unvollständigen Reduktion des Nitroaromaten (Abbildung 64).

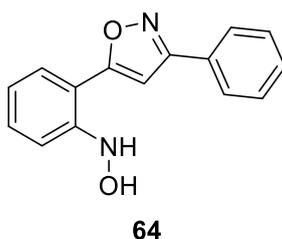


Abbildung 64: Das bei Versuch V erhaltene Hydroxylamin **64**

Da nicht sichergestellt werden konnte, dass das in der Bördelkappe integrierte Septum dem hohen Druck standgehalten hatte, wurde ein zusätzliches Experiment in einem für derartige Drücke geeigneten Bombenrohr durchgeführt. Mittels Dünnschichtchromatographie konnte das Chinolon **63** nicht nachgewiesen werden. Wie im Versuch zuvor entstand das Hydroxylamin **64**, das dieses Mal jedoch nicht isoliert wurde (Versuch VI).

In einem zusätzlichen Versuch wurde Dinickelborid unter einer Stickstoffatmosphäre aus Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat und Natriumborhydrid hergestellt und nach beendeter Gasentwicklung das Isoxazol **62** hinzugefügt. Das Gemisch wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre von 20 bar drei Stunden gerührt. Eine Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte keine Bildung des Chinolons **63** an. Neben zwei weiteren Substanzflecken, wovon einer auf gleicher Höhe wie das Edukt **62** lief, aber nicht näher identifiziert wurde, war auf der DC-Folie lediglich der Fleck des bereits charakterisierten Hydroxylamins **64** zu erkennen.

Synthesen

Die gemachten Beobachtungen sprechen in ihrer Gesamtheit gegen eine katalytische Hydrierung als Mechanismus für die reduktive Ringtransformation von **62** zum Chinolon **63** mit Natriumborhydrid und Nickelchlorid. Es muss jedoch betont werden, dass dieser Aussage kein echter Beweis des Sachverhalts zu Grunde liegt und sie somit nur eine Interpretation der gemachten Beobachtungen darstellt. Sie steht aber im Einklang mit der bereits erwähnten Beobachtung von Osby und Ganem zur Reduktion von Nitrocyclohexan zu Cyclohexylamin, nach der diese Umsetzung nicht durch Hydrierung mit Dinickelborid erreicht wurde, sondern mit Dinickelborid und Natriumborhydrid^[86].

Für die folgenden Umsetzungen wurde den Reaktionsbedingungen von Versuch IV (Abbildung 63) der Vorzug gegeben. Dies geschah aus mehreren Gründen. Zum einen kann eine Temperatur von 0 °C schnell und leicht durch Mischen von Eis und Wasser erzeugt werden. Des Weiteren ist ein *scale-up* der Reaktion möglich, was beispielsweise mit einem aufgesetzten Ballon schwierig wäre, da dieser bei einer zu großen Gasmenge platzen würde. Es werden keine hohen Drücke erreicht und die Rate an freigesetztem Wasserstoff kann durch die portionsweise Zugabe von Natriumborhydrid einfach gesteuert werden, was aus sicherheitstechnischen Gründen durchaus relevant ist. Außerdem ist die kurze Reaktionsdauer vorzuziehen.

Wie bereits angekündigt sollte untersucht werden, welche Reste an C-3 des Isoxazols mit dieser Methode kompatibel sind und ob mit diesen ebenfalls gute Ausbeuten erzielt werden können. Bei den Resten sollte es sich um Alkylgruppen, elektronenarme sowie elektronenreiche Aromaten und Heteroaromaten handeln. Die für die Isoxazol-Synthese benötigten Aldoxime (**65–71**) wurden in Anlehnung an die Vorschrift von Augustine *et al.*^[83] aus den entsprechenden Aldehyden durch Kondensation mit Hydroxylaminhydrochlorid hergestellt. Das *E*-konfigurierte Isomer stellte in allen Fällen das Hauptprodukt dar und konnte jeweils in reiner Form isoliert werden. In den darauffolgenden Reaktionen zu den Isoxazolen wurde ausschließlich dieses Isomer verwendet. Für die Synthese von 5-(2-Nitrophenyl)-3-propylisoxazol (**72**) wurde direkt käuflich erworbenes Butyraldehydoxim eingesetzt, das als Gemisch aus *E*- und *Z*-Isomer vorlag. Der anschließende Aufbau der Isoxazole erfolgte, wie bei den bereits zuvor beschriebenen Synthesen, im Eintopfverfahren nach Larsen und Torssell^[62] (Abbildung 65).

Synthesen

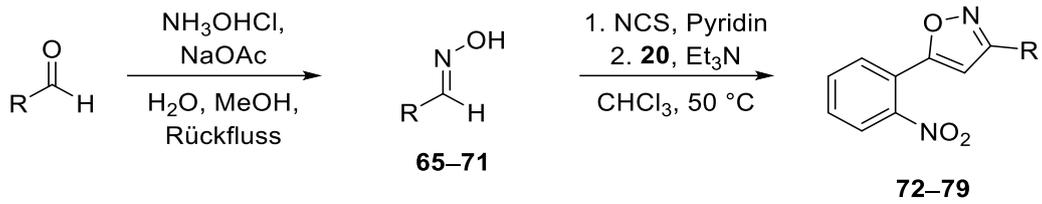


Abbildung 65: Syntheseroute für die Darstellung der Nitrophenylisoxazole **72–79**. Für die Herstellung von **72** wurde direkt von einem Gemisch aus (*E*)- und (*Z*)-Butyraldehydroxim ausgegangen.

Abbildung 66 zeigt die auf diesem Weg hergestellten Nitrophenylisoxazole (**72–79**).

Synthesen

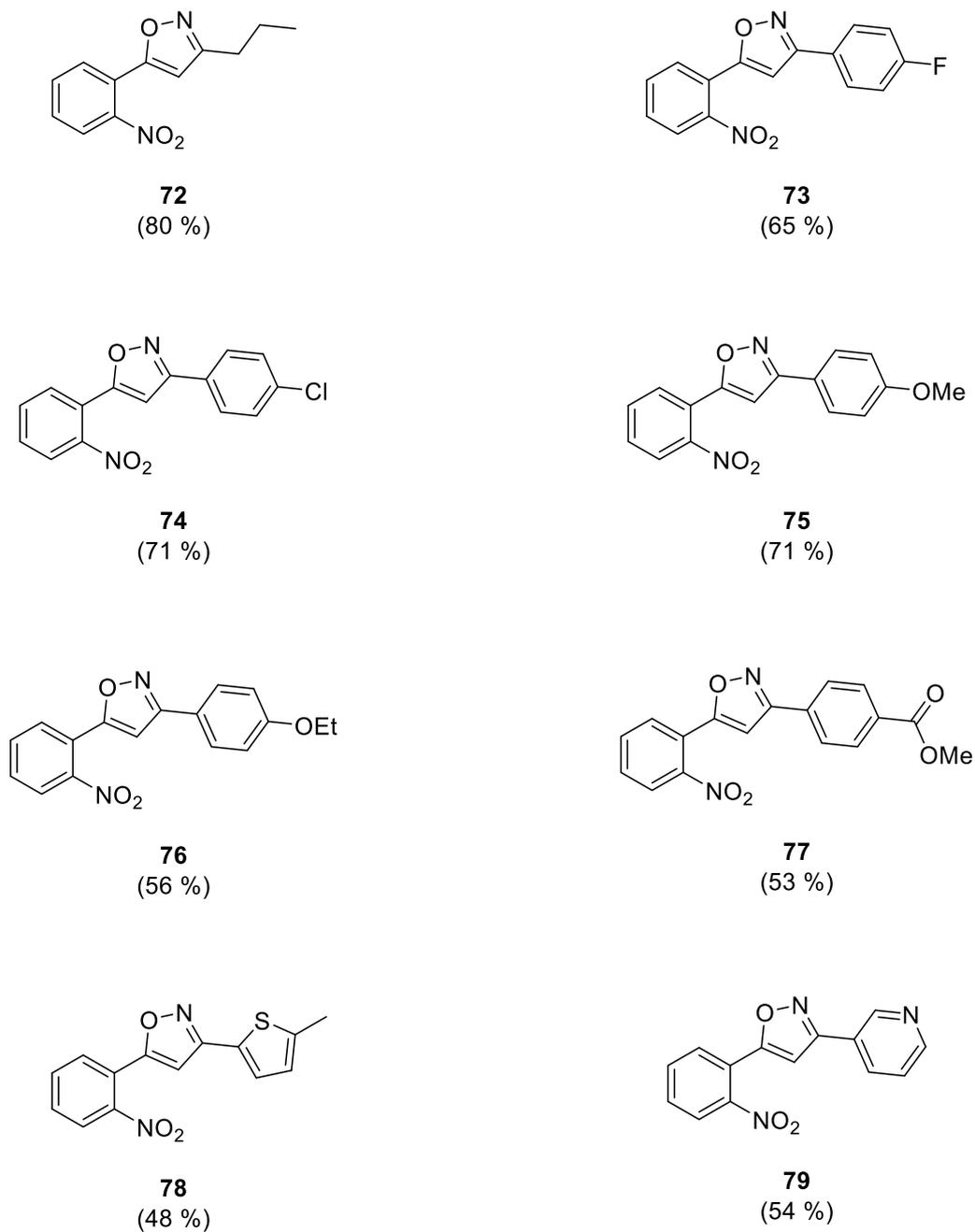
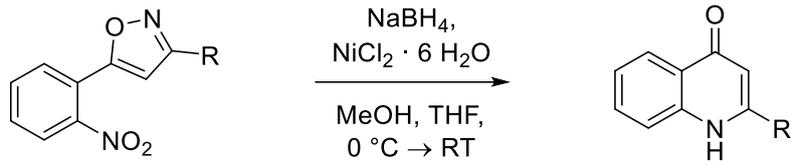
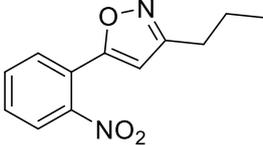
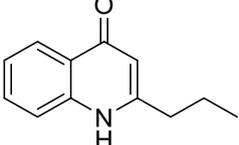
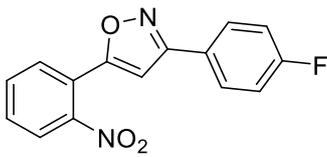
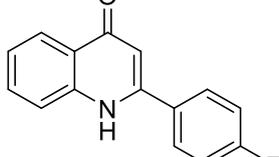
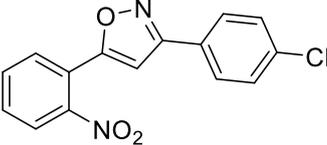
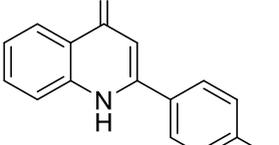
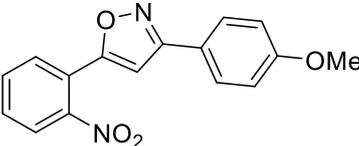
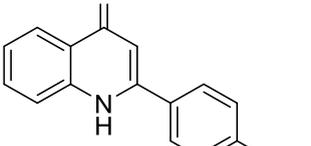
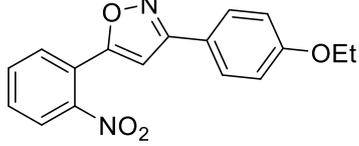
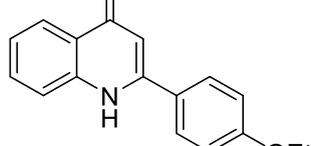
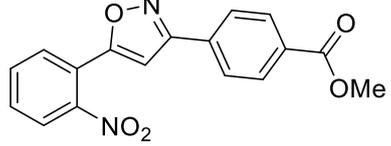
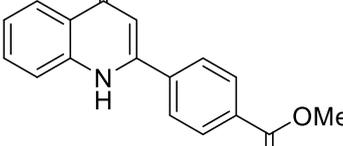
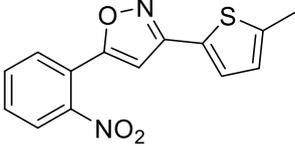
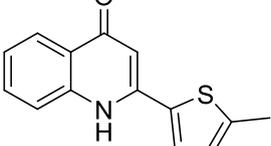


Abbildung 66: Aus den entsprechenden Aldoximen synthetisierte 5-(2-Nitrophenyl)isoxazole. Die erzielten Ausbeuten sind in Klammern angegeben.

Im Anschluss wurden diese Isoxazole sowie die bereits früher dargestellten Vertreter **53** und **58** nach der optimierten Methode zur reduktiven Ringtransformation umgesetzt (Abbildung 67).

Synthesen



Edukt	Produkt
 <p>72</p>	 <p>80 (76 %)</p>
 <p>73</p>	 <p>81 (74 %)</p>
 <p>74</p>	 <p>82 (74 %)</p>
 <p>75</p>	 <p>83 (72 %)</p>
 <p>76</p>	 <p>84 (70 %)</p>
 <p>77</p>	 <p>85 (64 %)</p>
 <p>78</p>	 <p>86 (82 %)</p>

Synthesen

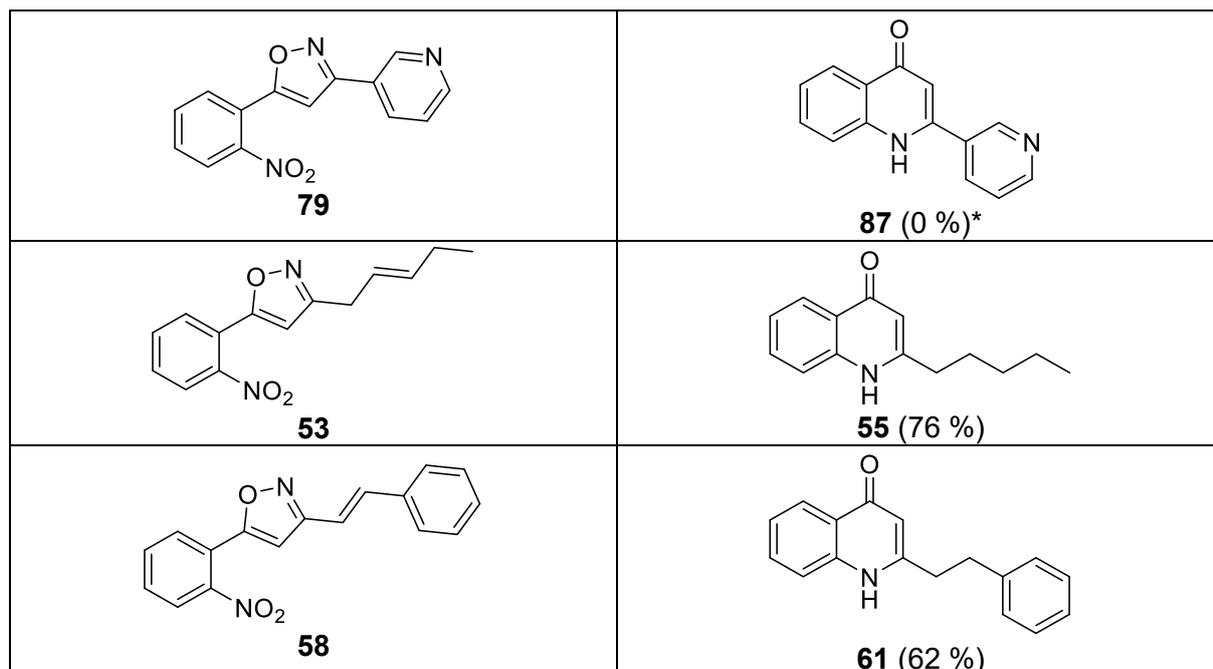


Abbildung 67: Umsetzung unterschiedlicher 5-(2-Nitrophenyl)isoxazole mit Natriumborhydrid und Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat zu den entsprechenden 4-Chinolonen. Die erzielten Ausbeuten sind in Klammern angegeben. * 2-(Pyridin-3-yl)-4-chinolon (**87**) entsteht zwar unter diesen Bedingungen, es konnte aber nicht in reiner Form isoliert werden.

Nach Abschluss der Versuche ergab sich folgendes Resultat: Die Reaktion funktioniert unter den gewählten Bedingungen gut mit aliphatischen und aromatischen Substituenten an C-3 des Isoxazolrings. Bei aromatischen Resten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen elektronenarmen und elektronenreichen Vertretern festgestellt werden. Der Methylester in **77** blieb dabei weitgehend intakt, sodass das entsprechende Chinolon **85** in einer befriedigenden Ausbeute von 64 % isoliert werden konnte. Gleiches gilt für die Kohlenstoff-Chlor-Bindung in **74**, die unter anderen reduktiven Bedingungen oftmals gespalten wird. Bemerkenswert ist außerdem die problemlose Umsetzung des Isoxazols **78** zum Thienylchinolon **86**, da eine reduktive Entschwefelung des Thiophenrings für möglich gehalten wurde. Beispielsweise beschrieben Back *et al.* die reduktive Entschwefelung von Benzothiophenen und Dibenzothiophenen mit Natriumborhydrid und Nickelchlorid zu Alkylbenzolen bzw. Biphenylen^[87]. Ähnliche Umsetzungen sind auch bei Hydrierungen mit Raney-Nickel bekannt^[88]. Entgegen dieser Befürchtung konnte **86** jedoch in einer sehr guten Ausbeute von 82 % isoliert werden. Die Darstellung des Pyridylchinolons **87** erwies sich hingegen als heikel. Zwar konnte dessen Bildung mittels Massenspektrometrie und ¹H-NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden, eine Isolierung von **87** in einer akzeptablen Reinheit konnte hingegen nicht erreicht werden. Die beiden Isoxazole **53** und **58** ergaben erwartungsgemäß die

entsprechend gesättigten Chinolone **55** und **61**. Bei **55** handelt es sich um einen in der Einleitung bereits erwähnten Naturstoff aus einer marinen *Pseudomonas*-Art. Die Kombination aus Natriumborhydrid und Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat ist somit kein passendes Reduktionsmittel für die reduktive Ringtransformation von 3-Alkenyl-5-(2-nitrophenyl)isoxazolen in Chinolone mit olefinischen Resten in 2-Position. Elementares Eisen in Eisessig ist in dieser Hinsicht besser geeignet, was durch die Synthese der beiden Alkenylchinolone **54** und **56** gezeigt werden konnte (Abbildung 68).



Abbildung 68: Die aus 3-Alkenyl-5-(2-nitrophenyl)isoxazolen mit der „Eisen-Methode“ dargestellten Alkenylchinolone **54** und **56**

Allerdings ergab die Umsetzung von (*E*)-5-(2-Nitrophenyl)-3-(pent-1-en-1-yl)isoxazol (**60**) ein Gemisch aus dem gewünschten Pentenylchinolon **59** und dem Dihydro-Analogon **55** mit gesättigter Seitenkette (vgl. Abbildung 59). Aus diesem Grund handelt es sich bei der „Eisen-Methode“ – wie bereits erwähnt – um kein allgemein anwendbares Verfahren zur Darstellung von 2-Alkenylchinolonen.

4.1.3 Synthese von 2-Alkenylchinolonen mittels Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

Da die Versuche zur reduktiven Ringtransformation die an sie gestellten, zugegebenermaßen hohen Erwartungen in Bezug auf den sicheren Erhalt einer C,C-Doppelbindung in der Seitenkette nicht erfüllen konnten, sollte als Nächstes ein zentraler Chinolon-Baustein entwickelt werden, der so funktionalisiert ist, dass sich die C,C-Doppelbindung durch eine Carbonyl-Olefinierung im letzten Schritt aufbauen lässt. Der Vorteil einer solchen divergenten Herangehensweise besteht darin, dass durch die Verwendung unterschiedlicher Aldehyde eine große Zahl an Alkenylchinolonen mit geringem Aufwand hergestellt werden kann. Nachteilig ist hierbei die stets gleiche Position der Doppelbindung. Neben klassischen Verfahren wie der Aldol- und der Knoevenagel-Kondensation sind heute zahlreiche weitere

Methoden und Varianten zur Herstellung von Olefinen aus Carbonylverbindungen bekannt. Eine häufig verwendete Carbonyl-Olefinierung ist die mit der Wittig-Reaktion verwandte Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE-Reaktion). Bei ihr werden Phosphonsäurediester, die eine elektronenziehende Gruppe in α -Position besitzen, unter basischen Bedingungen mit Aldehyden oder Ketonen umgesetzt. Da ein Chinolonring – sofern er mit dem entsprechenden Strukturelement über seine 2-Position verknüpft ist – ebenfalls einen elektronenziehenden Substituenten darstellt, sollte die erwähnte Voraussetzung erfüllt sein. Mit dem Phosphonat **88** und entsprechenden Aldehyden sollten daher Alkenylchinolone der allgemeinen Struktur **89** mit variablem Rest R zugänglich sein (Abbildung 69).

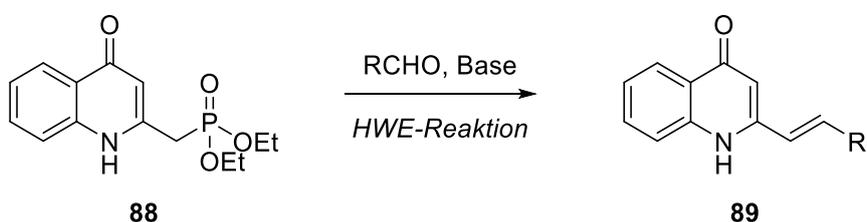


Abbildung 69: Geplante Darstellung von Alkenylchinolonen der allgemeinen Struktur **89**. Anstelle des abgebildeten Diethylesters ist beispielsweise auch der Dimethylester der zugrundeliegenden Phosphonsäure denkbar.

Olefinierungen von Ketonen waren ebenfalls denkbar. Allerdings wurde vermutet, dass die Base bevorzugt die acide NH-Funktion des Chinolonrings deprotoniert. Beispielsweise besitzt die Stammverbindung 4-Chinolon einen pK_S -Wert von 11,25^[89]. Dieses Problem sollte durch den Einsatz von zwei Äquivalenten einer sehr starken Base wie Lithiumdiisopropylamid (LDA) oder Natriumhydrid umgangen werden. In ihrer von mir betreuten Bachelorarbeit beschreibt Verena Filz die Synthese des Phosphonats **88**^[90]. Zur Darstellung des für die 1,3-dipolare Cycloaddition benötigten Oxims wurde zunächst das kommerziell erhältliche Acetal **90** zum entsprechenden Aldehyd **91** hydrolysiert und dieser durch Kondensation mit Hydroxylaminhydrochlorid in ein Gemisch aus *E*- und *Z*-konfiguriertem Oxim (**92**) überführt (Abbildung 70).

Synthesen

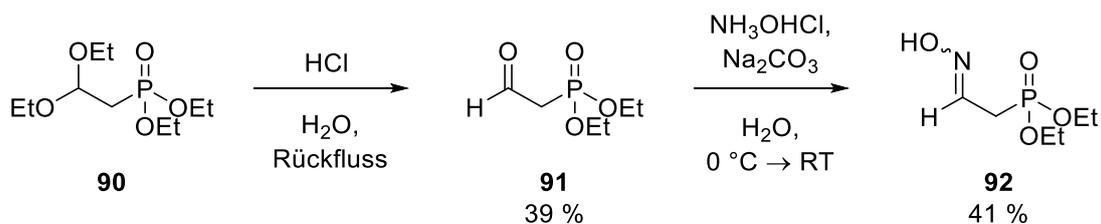


Abbildung 70: Synthese des Oxims **92** (Gemisch aus E- und Z-Isomer)

Im Anschluss daran baute Filz das Isoxazol **93** aus **92** und 2-Nitrophenylacetylen (**20**) analog zu den von mir durchgeführten Synthesen auf. Für die darauffolgende reduktive Ringtransformation verwendete sie die von mir entwickelte Methode mit Natriumborhydrid und Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat. Das gewünschte funktionalisierte Chinolon **94** konnte so in einer Ausbeute von 52 % dargestellt werden (Abbildung 71).

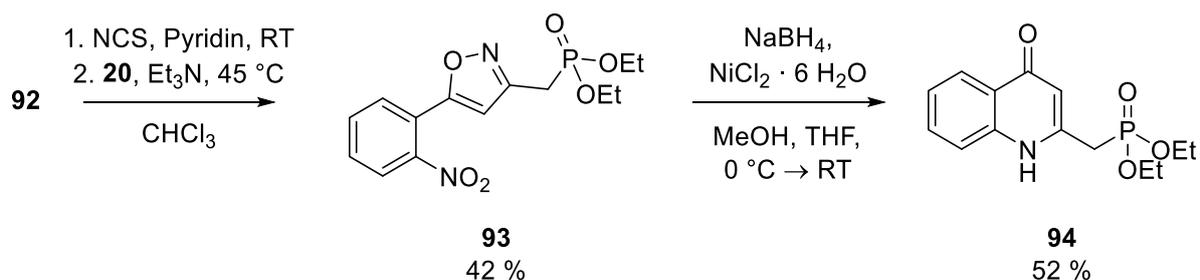


Abbildung 71: Synthese des funktionalisierten Chinolons **94**

Der anschließende Versuch einer HWE-Reaktion mit Butyraldehyd und zwei Äquivalenten Natriumhydrid führte jedoch nicht zum erhofften Alkenylchinolon **59** (Abbildung 72).

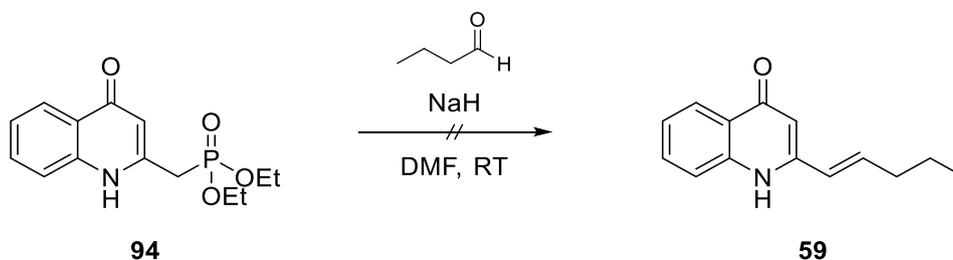


Abbildung 72: Erfolgreicher Versuch zur Darstellung des 2-Alkenylchinolons **59**. Aufgrund der NH-Acidität von **94** wurden zwei Äquivalente Natriumhydrid eingesetzt.

Für das Misslingen der HWE-Reaktion ist vermutlich die NH-Acidität von **94** ausschlaggebend. Da aufgrund des erwähnten pK_S -Werts angenommen wurde, dass die NH-Funktion zuerst deprotoniert wird, dürfte die Bildung des für die HWE-Reaktion notwendigen stabilisierten Carbanions aufgrund der benachbarten negativen Ladung deutlich erschwert sein. Zur Beseitigung dieses Problems ist die Verwendung einer Schutzgruppe naheliegend, was auch Filz in ihrer Arbeit vorschlägt. Bei 4-Chinolonen kann die Schutzgruppe – sofern zuvor die NH-Funktion deprotoniert wird – grundsätzlich sowohl am Stickstoff- als auch am Sauerstoffatom angebracht werden. Dieses ambivalente Reaktionsverhalten gegenüber Elektrophilen dürfte ähnlich komplex wie das des verwandten 4-Pyridon-Anions sein, welches unter anderem von Breugst und Mayr beschrieben wurde^[91]. Die Synthese eines solchen geschützten Phosphonats würde auf dem bisherigen Weg *fünf* Schritte benötigen – wenn die Herstellung von 2-Nitrophenylacetylen miteingerechnet wird, sind es sogar *sieben* Schritte. Deswegen sollte diese Syntheseroute durch eine kürzere Alternative ersetzt werden. Dies erschien insbesondere aus dem Grund sinnvoll falls umfangreiche Untersuchungen und Optimierungen zur Olefinierung nötig und somit größere Mengen des geschützten Phosphonats erforderlich gewesen wären. Des Weiteren gestaltete sich die Reinigung der Zwischenstufen und des Chinolons **94** bei Filz aufgrund der hohen Polarität der Verbindungen mühsam. Dies ist vermutlich auf die polare Phosphonsäurediester-Partialstruktur zurückzuführen, weswegen die Kohlenstoff-Phosphor-Bindung bei der neuen Syntheseroute erst im letzten Schritt geknüpft werden sollte. Retrosynthetisch erschienen unter dieser Vorgabe zwei Herangehensweisen möglich (Abbildung 73):

Synthesen

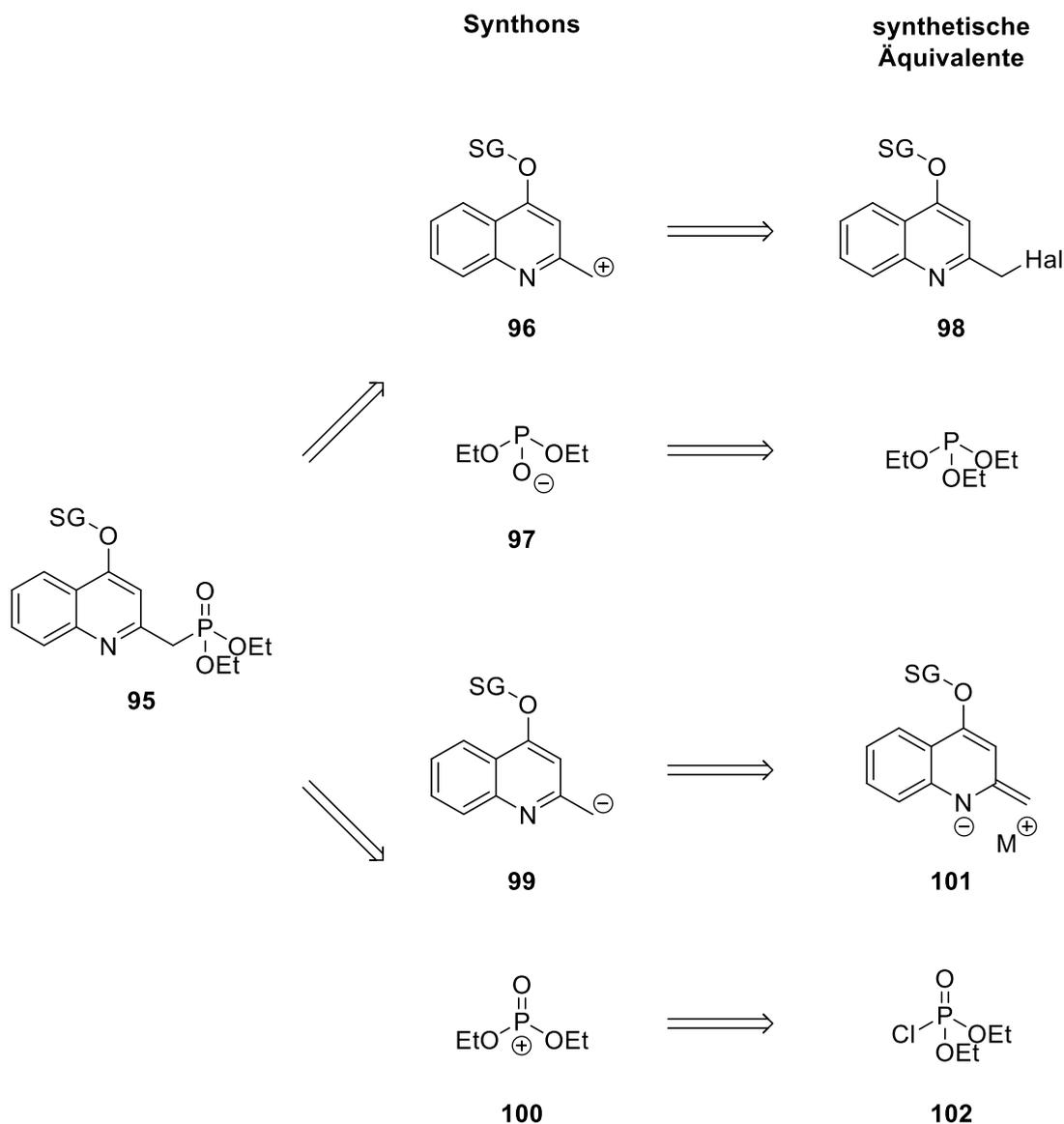


Abbildung 73: Retrosynthetische Analyse zur Darstellung eines geschützten Phosphonats mit der allgemeinen Struktur **95**. Die Schutzgruppe wurde hier exemplarisch am Sauerstoffatom positioniert. Sie kann sich jedoch ebenso am Stickstoffatom befinden. Die für die Synthese wesentlichen Schlussfolgerungen aus dieser Analyse sind jedoch von der Position der Schutzgruppe unabhängig. SG steht für eine Schutzgruppe.

Zum einen kann die Bindung gedanklich so gespalten werden, dass ein Synthon mit elektrophilem Kohlenstoffatom (**96**) und ein weiteres mit nucleophilem Phosphoratom (**97**) hervorgehen. Synthetische Äquivalente für diese beiden Synthons sind beispielsweise geschützte 2-Halogenmethyl-4-chinolone (**98**) und Triethylphosphit, die in einer Michaelis-Arbuzov-Reaktion zum gewünschten Phosphonat umgesetzt werden können. Zum anderen besteht die Möglichkeit bei der fiktiven heterolytischen Bindungsspaltung dem Kohlenstoffatom das bindende Elektronenpaar zuzuordnen, wobei ein nucleophiles Chinolon- bzw. Chinolin-

Synthesen

Synthon (**99**) und ein positiv geladenes, elektrophiles Phosphor-Synthon (**100**) entstehen. Welche realen Entsprechungen gibt es für diese beiden Synthons? Als synthetisches Äquivalent für **99** ist eine salzartige Verbindung vom Typ **101** mit Azaenolat-Charakter möglich. Für **100** könnte beispielsweise das Phosphorsäurederivat **102** eingesetzt werden, das mit dem Chloratom über eine Abgangsgruppe verfügt. Diese zweite Herangehensweise erschien besonders interessant, da sich **101** aufgrund der CH-Acidität der Methylgruppe leicht durch Deprotonierung von geschütztem 2-Methyl-4-chinolon mit einer starken Base wie Natriumhydrid oder LDA *in situ* generieren lassen müsste. Dafür benötigtes 2-Methyl-4-chinolon kann wiederum in einer Conrad-Limpach-Synthese einfach und günstig aus Anilin und Acetessigsäureethylester aufgebaut werden. Ein interessantes Beispiel für einen derartigen Aufbau eines Phosponats wurde von Carran *et al.* beschrieben^[92]: Aus 2-Picolin konnte unter Verwendung von Diethylchlorphosphat und LDA das Phosponat **103** synthetisiert werden. Da bei der Reaktion zwei Äquivalente LDA verwendet wurden, lag zunächst das lithiierte Phosponat **104** vor, das erst durch Aufarbeitung mit wässriger Ammoniumchlorid-Lösung in das Phosponat **103** überführt wurde. Die Verwendung von zwei Äquivalenten LDA ist sinnvoll, da **103** beträchtlich CH-acider sein dürfte als das Edukt 2-Picolin (Abbildung 74).

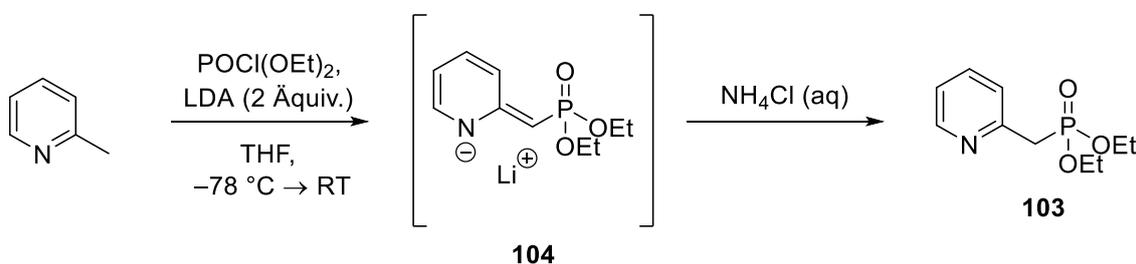


Abbildung 74: Synthese des Phosponats **103** mit Diethylchlorphosphat nach Carran *et al.*^[92]

Des Weiteren konnten Carran *et al.* zeigen, dass sich das *in situ* hergestellte, lithiierte Phosponat **104** mit Aldehyden in einer HWE-Reaktion zu den entsprechenden Vinylpyridinen umsetzen lässt. Deswegen orientierte ich mich für die Synthese des geschützten Phosponats und die anschließenden HWE-Reaktionen an dieser Arbeit. Das Vorhaben erschien zudem aussichtsreich, da Clasby *et al.* die Phosphorylierung von 4-Methoxy- sowie 4-Benzoyloxychinaldin auf diesem Weg beschrieben^[93]. Mit den beiden erhaltenen Phosponaten führten sie jeweils eine HWE-Reaktion durch. Allerdings wurde von den Autoren die Benzyl- bzw. die Methylgruppe nicht vom Sauerstoffatom entfernt und daher wurden keine 4-Chinolone synthetisiert. Für meine Synthesestrategie kam die Benzyl-Schutzgruppe nicht in Frage, da die zur Abspaltung erforderliche Hydrogenolyse nicht mit der

zuvor aufgebauten olefinischen Seitenkette kompatibel ist. Auch die Methylgruppe, die bei dieser phenolartigen Verbindung als Schutzgruppe in Frage kommen würde, wurde aufgrund der zumeist sauren Abspaltungsbedingungen ebenfalls ausgeschlossen. Zudem sollte die Option erhalten bleiben, auch Methoxy-substituierte Chinolone herzustellen, was mit einer Methyl-Schutzgruppe nicht kompatibel wäre. Im Arbeitskreis Bracher wurden mit der [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl- oder kurz SEM-Schutzgruppe als Schutzgruppe für Indole und davon abgeleitete Verbindungen bereits gute Erfahrungen gemacht^{[55][94][95]}, weshalb zuerst Versuche mit dieser Schutzgruppe durchgeführt werden sollten. Das Entschützen kann entweder mit Hilfe von Säuren oder durch Fluoridionen erfolgen. Als Quelle für letztere können unter anderem die Reagenzien Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF), Caesiumfluorid oder Pyridiniumfluorid verwendet werden^[96]. Aus zwei Gründen wurde der Abspaltung mit ionischen Fluoriden der Vorzug gegeben. Erstens sollte die entwickelte Methode eine große allgemeine Anwendbarkeit besitzen, d.h. sie sollte mit möglichst vielen funktionellen Gruppen kompatibel sein. Nun sind aber weitaus mehr funktionelle Gruppen säureempfindlich als empfindlich gegenüber dem schwach nucleophilen Fluoridanion. Zweitens können Säuren die Einstellung des Gleichgewichts zwischen *E*- und *Z*-Alken katalysieren. Zwar ist das *E*-konfigurierte Alken in der Regel das thermodynamisch stabilere, doch auch in solchen Fällen liegt im Gleichgewicht für gewöhnlich immer noch ein beträchtlicher Anteil des *Z*-Isomers vor. Beispielsweise besitzt die thermodynamische Gleichgewichtskonstante *K* für die Isomerisierung von (*Z*)-But-2-en zu (*E*)-But-2-en bei Normalbedingungen einen Wert von 3,46 (die Berechnung von *K* wurde mit den Standardbildungsenthalpien und Standardentropien der beiden Stoffe bei einer Temperatur von 298 K durchgeführt und ist im Detail in Abschnitt 8 aufgeführt). Dieser Wert besagt, dass im Gleichgewicht über 20 % des Butens *Z*-konfiguriert vorliegen. Die bei HWE-Reaktionen häufig bevorzugte *E*-Konfiguration könnte daher beim Entfernen der Schutzgruppe wieder verloren gehen.

Zu Beginn dieser Route wurde 2-Methyl-4-chinolon (**105**) nach der Vorschrift von Werner in einer Conrad-Limpach-Synthese aus Anilin und Acetessigsäureethylester aufgebaut^[37]. Das Anbringen der SEM-Schutzgruppe erfolgte in Anlehnung an eine Methode von Tremmel^[55]. Dazu wurde **105** mit der nicht-nucleophilen, starken Base Natriumhexamethyldisilazid (NaHMDS) deprotoniert und anschließend [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methylchlorid (SEMCl) zugesetzt. Das SEM-Derivat **106** konnte in einer Ausbeute von 84 % isoliert werden (Abbildung 75).

Synthesen

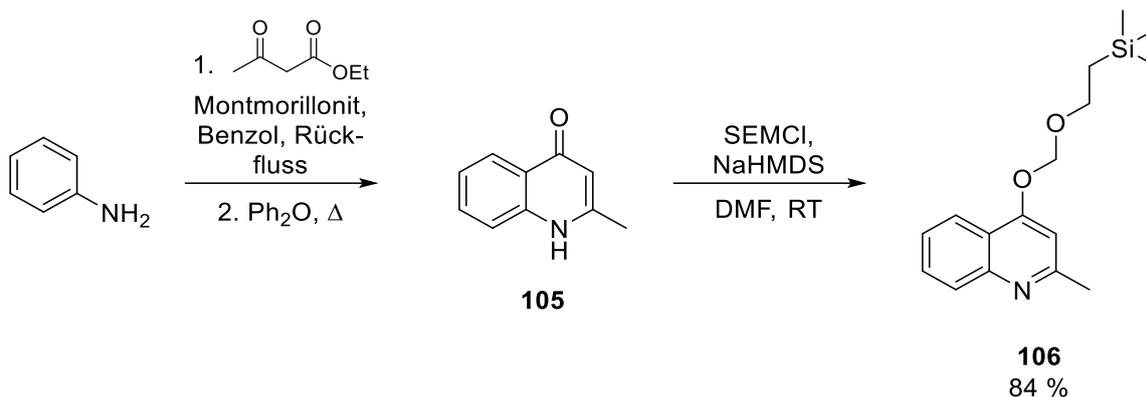


Abbildung 75: Synthese von SEM-geschütztem 2-Methyl-4-quinolon ausgehend von Anilin und Acetessigsäureethylester.

Durch NaHMDS wird aus **105** zunächst das mesomeriestabilisierte Anion **107** gebildet. Bei diesem handelt es sich um ein ambidenten Nucleophil, das – wie bereits kurz erwähnt – durch Elektrophile sowohl am Sauerstoff- als auch am Stickstoffatom angegriffen werden kann. Bei der Reaktion sind somit prinzipiell die zwei zueinander isomeren Produkte **106** und **108** möglich (Abbildung 76).

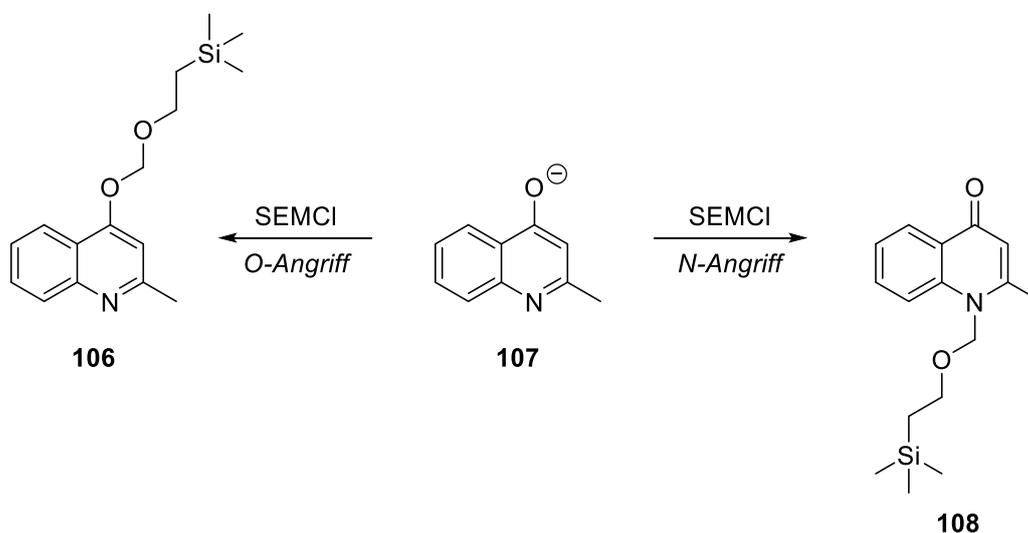


Abbildung 76: Die beiden durch S_N -Reaktion des Anions **107** mit SEMCl möglichen Konstitutionsisomere **106** und **108**

Aufgrund des deutlich größeren R_F -Werts der isolierten Verbindung im Vergleich zum eingesetzten Edukt **105** wurde vermutet, dass es sich hierbei um das O-substituierte Isomer **106** handelt, da dieses ein geringeres Dipolmoment haben müsste (vgl. Einleitung), wodurch

Synthesen

die geringere Polarität zustande kommt. Um diese Hypothese belegen zu können wurde die räumliche Umgebung der Acetal- (in **106**) bzw. N,O-Acetal-Methylengruppe (in **108**) mittels NOE-Differenzspektroskopie untersucht. Damit konnte gezeigt werden, dass diese Methylengruppe dem Wasserstoffatom 3-H räumlich näher ist als der Methylgruppe an C-2 – ein Umstand der nur mit dem Vorliegen der O-substituierten Verbindung **106** erklärt werden kann (Abbildung 77).

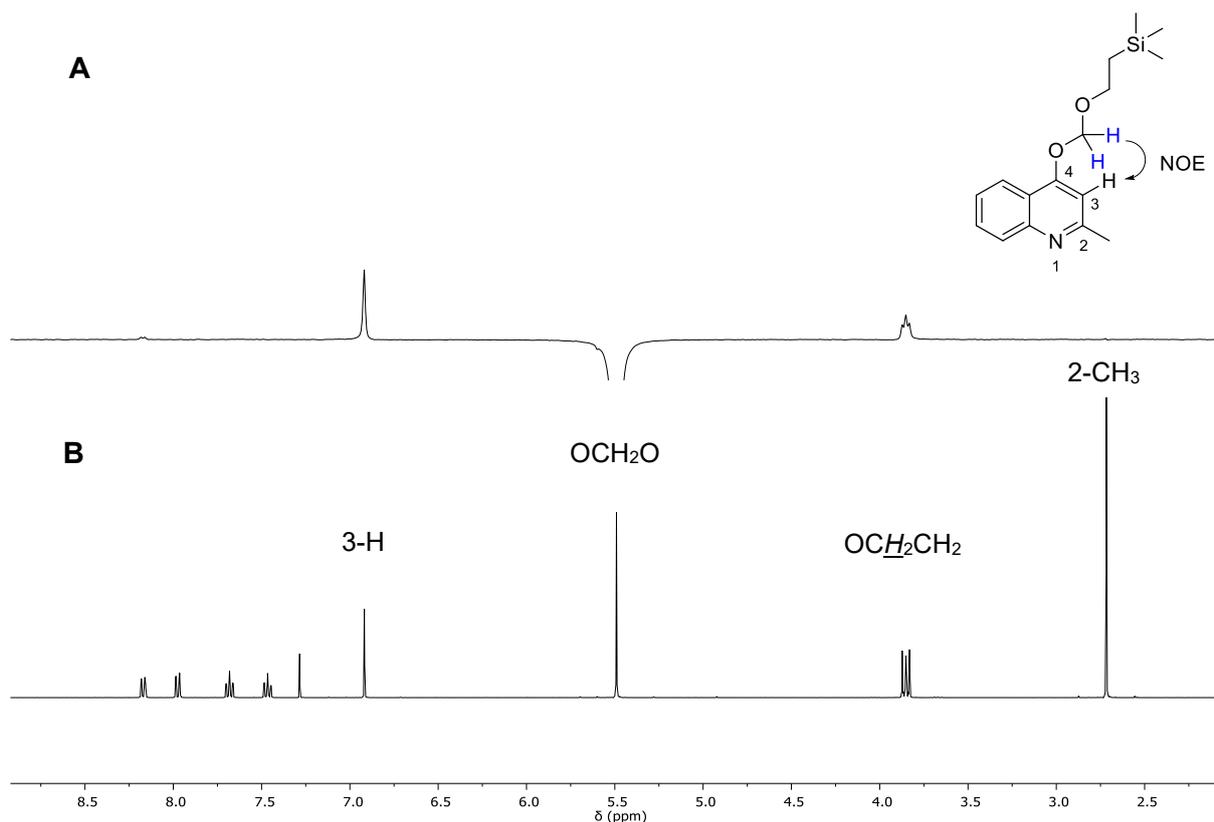


Abbildung 77: **A:** Ausschnitt aus dem NOE-Differenzspektrum, das beim Einstrahlen mit der Resonanzfrequenz der Acetal-Methylenprotonen ($\delta = 5,47$ ppm) erhalten wurde. **B:** Zum Vergleich der entsprechende Ausschnitt aus dem normalen ¹H-NMR-Spektrum der isolierten Verbindung in deuteriertem Chloroform.

Diese Strukturzuordnung konnte zusätzlich durch die Analyse des HMBC-Spektrums bestätigt werden.

In Anlehnung an die Methode von Carran *et al.* wurde **106** bei -78 °C mit zwei Äquivalenten LDA behandelt und im Anschluss Diethylchlorphosphat hinzugefügt. Nach Aufarbeitung mit Ammoniumchlorid-Lösung konnte das gewünschte Phosphonat **109** in einer Ausbeute von 86 % isoliert werden (Abbildung 78).

Synthesen

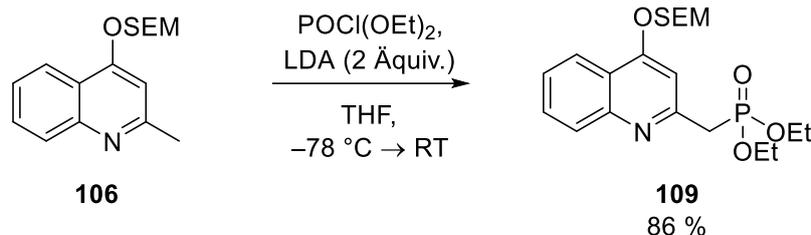


Abbildung 78: Synthese des Phosphonats **109**

Als N\u00e4chstes wurde **109** in einer HWE-Reaktion mit Butyraldehyd und einem \u00c4quivalent LDA zum 2-Alkenylchinolin **110** umgesetzt. Die Ausbeute betrug hierbei 87 % (Abbildung 79).

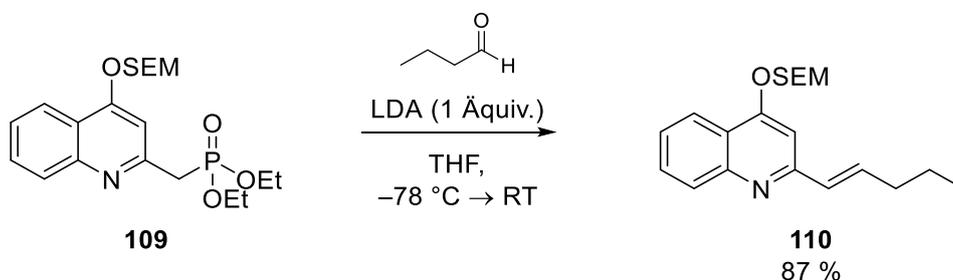
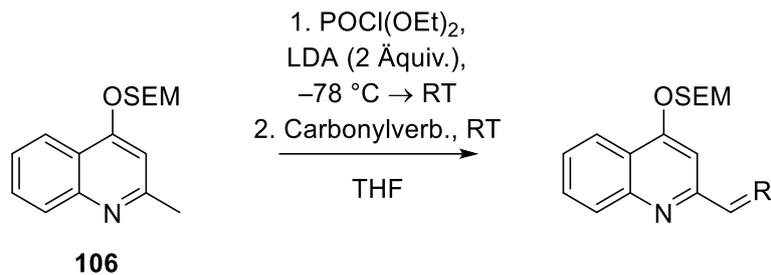


Abbildung 79: Darstellung des 2-Alkenylchinolins **110** mittels HWE-Reaktion

Die beiden olefinischen Protonen in **110** zeigen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eine skalare Kopplung mit einer Kopplungskonstante von 15,9 Hz – ein f\u00fcr *E*-konfigurierte Alkene typischer Wert. Die Synthese von **110** l\u00e4sst sich allerdings noch k\u00fcrzer gestalten: Durch die obligatorische Verwendung von zwei \u00c4quivalenten LDA bei der Synthese des Phosphonats liegt dieses vor der w\u00e4ssrigen Aufarbeitung bereits in der f\u00fcr die HWE-Reaktion ben\u00f6tigten, deprotonierten Form vor. Anstatt den Ansatz aufzuarbeiten und das gereinigte Phosphonat in einem zweiten Arbeitsgang erneut zu deprotonieren, wurde direkt Butyraldehyd hinzugegeben. Auf diese Weise konnte das Pentenylchinolin **110** in einer Eintopfreaktion, die eine Phosphorylierung und eine Alkenylierung beinhaltet, in einer Ausbeute von 87 % direkt aus **106** hergestellt werden. Um die Anwendungsm\u00f6glichkeiten dieser Eintopfsynthese weiter zu untersuchen, wurde diese mit **106** und unterschiedlichen Carbonylverbindungen durchgef\u00fchrt. So konnten aliphatische Aldehyde, ein aromatischer und ein heteroaromatischer Aldehyd sowie Zimtaldehyd in sehr guten Ausbeuten (81–91 %) zu den entsprechenden 2-Alkenylchinolinen umgesetzt werden. Bei der Verwendung von Cyclohexanon als Vertreter f\u00fcr Ketone konnte Verbindung **111** mit einer beachtlichen Ausbeute von 87 % isoliert werden. Einen \u00dcberblick \u00fcber die synthetisierten Alkenylchinoline gibt Abbildung 80.

Synthesen



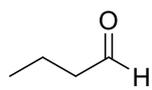
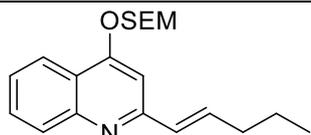
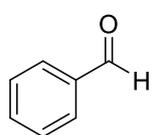
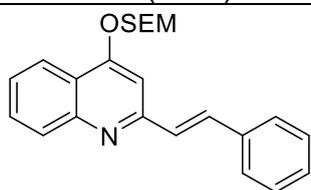
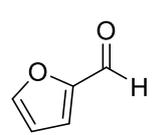
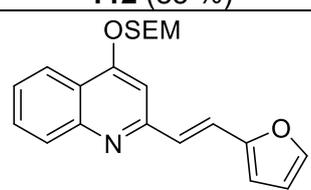
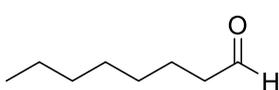
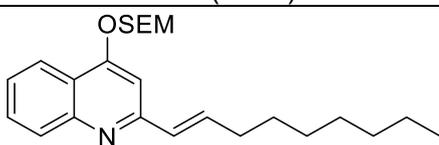
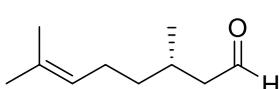
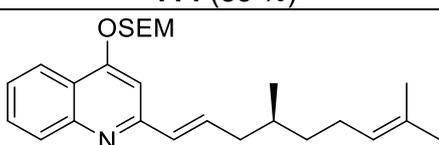
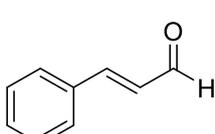
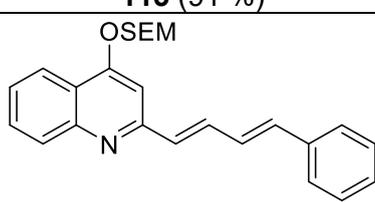
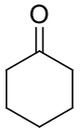
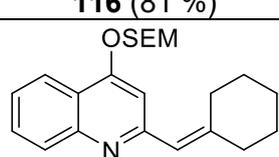
Carbonylverbindung	Produkt
	 110 (87 %)
	 112 (85 %)
	 113 (84 %)
	 114 (85 %)
	 115 (91 %)
	 116 (81 %)
	 111 (87 %)

Abbildung 80: Aus **106** und unterschiedlichen Carbonylverbindungen dargestellte 2-Akenylchinoline

Synthesen

Als Nächstes sollte der Einfluss von Substituenten mit unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften am Carbocyclus der Chinoline auf die Phosphorylierungs-Alkenylierungs-Sequenz untersucht werden. Dies erschien aus dem Grund wichtig, da davon ausgegangen werden musste, dass die Acidität der Methylgruppe in den 2-Methylchinolinen sowie die der Methylengruppe in den späteren Phosphonaten durch elektronenschiebende bzw. elektronenziehende funktionelle Gruppen maßgeblich beeinflusst wird. Dieser Umstand dürfte sich somit auch in der Reaktivität der entsprechenden Carbanionen und daher möglicherweise in den Ausbeuten widerspiegeln. Deshalb sollte die Reaktion exemplarisch mit einer Methoxy-, Cyano- und einer Nitrogruppe sowie einem Fluoratom in der 6-Position des Chinolinrings durchgeführt werden. Als Ausgangsstoffe für die Synthese der Vorstufen dienten entsprechend substituierte 2-Methyl-4-chinolone. 6-Fluor-2-methyl-4-chinolon und 6-Methoxy-2-methyl-4-chinolon wurden kommerziell erworben. 2-Methyl-6-nitro-4-chinolon (**117**) und sein Cyan-Analogon **118** wurden analog zu 2-Methyl-4-chinolon aus den entsprechenden Anilinen und Acetessigsäureethylester in einer Conrad-Limpach-Synthese dargestellt. Die Ausbeuten hierbei waren schlecht (Abbildung 81).

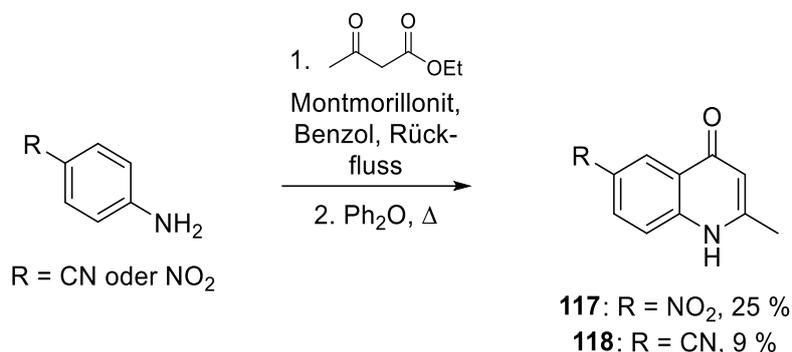


Abbildung 81: Conrad-Limpach-Synthese von 2-Methyl-6-nitro-4-chinolon (**117**) und seinem Cyan-Analogon **118**

Danach wurden die substituierten 2-Methyl-4-chinolone unter Verwendung von SEMCl und NaHMDS mit guten bis ausgezeichneten Ausbeuten (68–87 %) in die SEM-geschützten Derivate überführt. Dabei wurden – wie bei der Synthese des unsubstituierten Vertreters **106** – die O-geschützten Derivate erhalten (Abbildung 82).

Synthesen

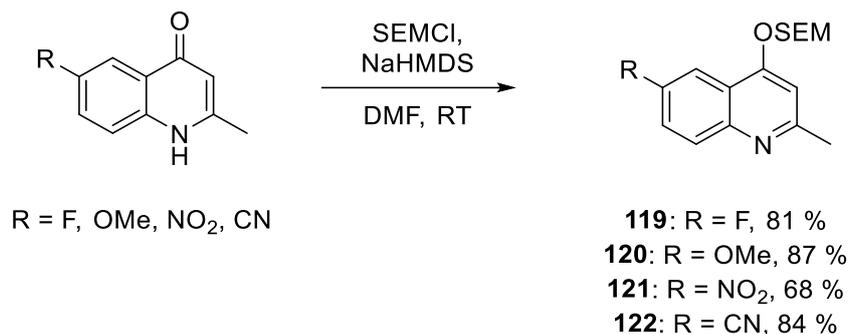


Abbildung 82: Synthese der SEM-geschützten, in 6-Position substituierten Chinoline

Bei den anschließenden Eintopfreaktionen, die unter identischen Bedingungen durchgeführt wurden, ließ sich entgegen der anfänglichen Vermutung kein Zusammenhang zwischen den elektronenziehenden bzw. -schiebenden Eigenschaften der Substituenten und dem Ausgang der Reaktion feststellen: Die Alkenylchinoline **123**, **124** und **125** konnten jeweils in einer Ausbeute von ungefähr 80 % isoliert werden. Lediglich die Nitro-Verbindung **121** konnte aufgrund ihrer Schwerlöslichkeit in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht zum gewünschten Produkt **126** umgesetzt werden (Abbildung 83).

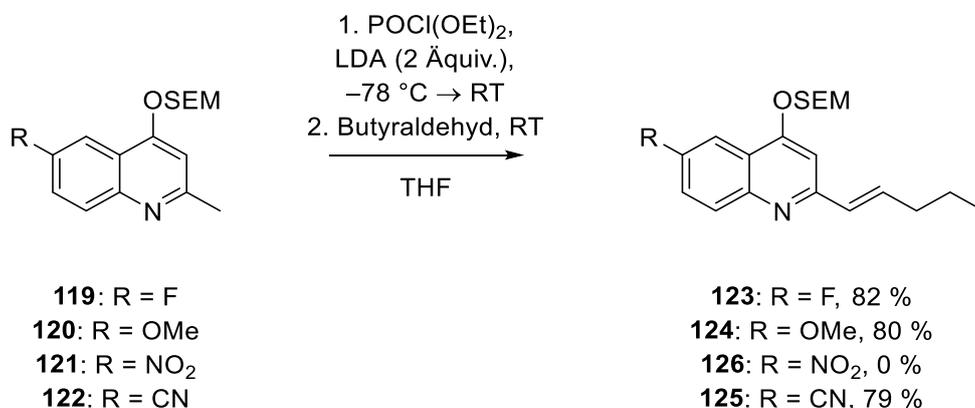


Abbildung 83: Phosphorylierungs-Alkenylierungs-Sequenz von unterschiedlich substituierten 2-Methylchinolinen mit Butyraldehyd. Das Nitro-Analogon **126** konnte wegen der Schwerlöslichkeit des Edukts **121** in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht auf diesem Weg dargestellt werden.

Abschließend wurde bei allen Alkenylchinolinen die SEM-Schutzgruppe mit TBAF nach einer Vorschrift von Williams *et al.*^[97] entfernt (Abbildung 84).

Synthesen

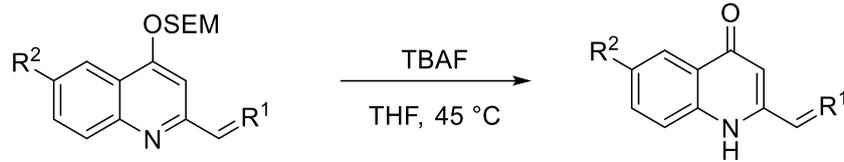


Abbildung 84: Abspaltung der SEM-Schutzgruppe mit Hilfe von TBAF

So konnten die gewünschten 2-Alkenylchinolone in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten (68–95 %) erhalten werden. Die *E*-Konfiguration der olefinischen C,C-Doppelbindungen blieb hierbei stets erhalten. Abbildung 85 zeigt die auf diesem Weg hergestellten Verbindungen.

Synthesen

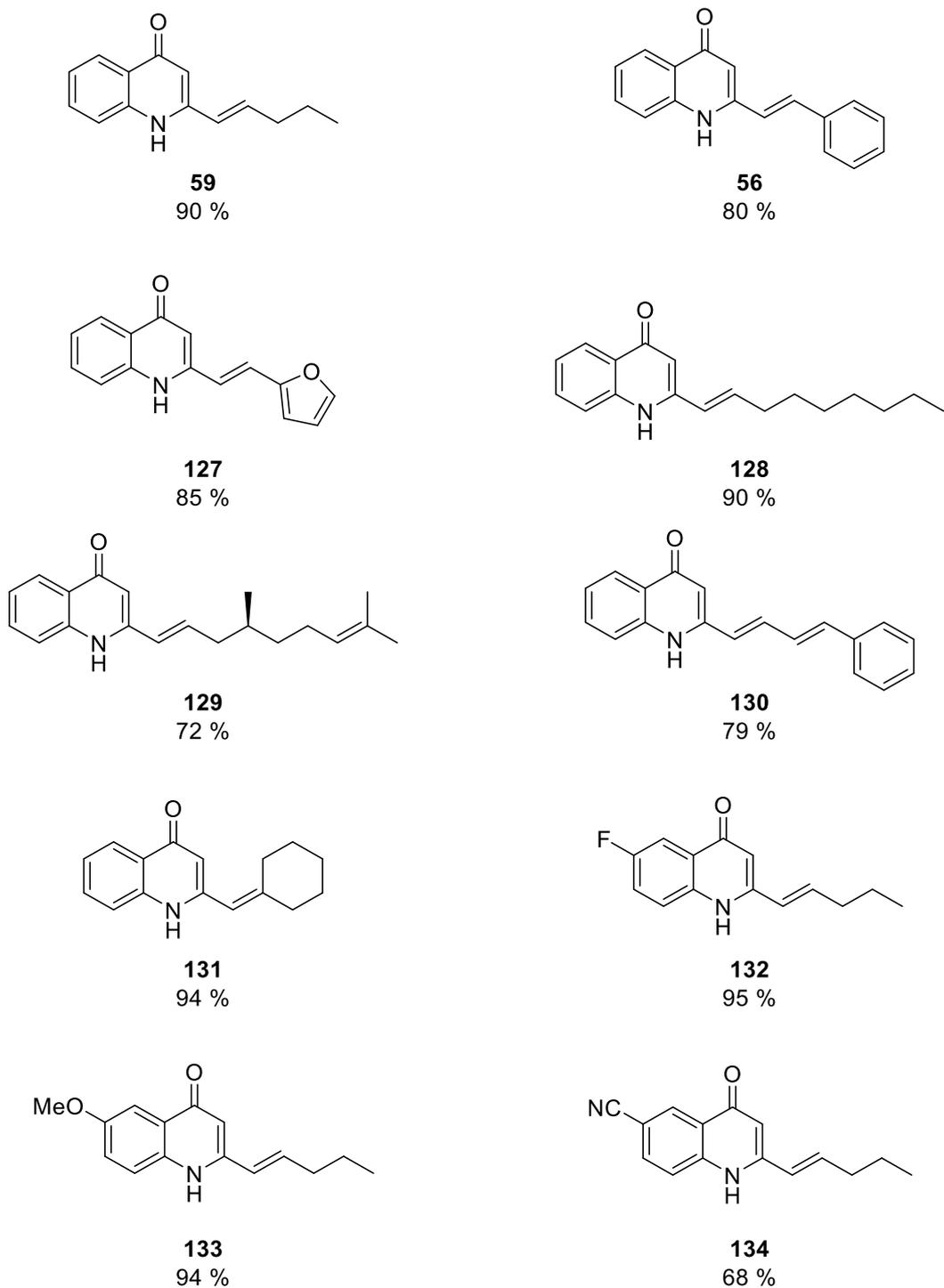


Abbildung 85: Aus den Alkenylchinolinen durch Abspaltung der SEM-Schutzgruppe erhaltene Alkenylchinolone. Angegeben sind die bei der Entschützung erzielten Ausbeuten.

Die neu entwickelte Syntheseroute ermöglicht die Überführung von leicht zugänglichen 2-Methyl-4-chinolonen in 2-Alkenyl-4-chinolone in drei Schritten, wovon zwei auf das Anbringen und Entfernen der Schutzgruppe entfallen. Der Schlüsselschritt ist hierbei die im Eintopfverfahren durchgeführte Phosphorylierung mit anschließender HWE-Reaktion. Als

Edukte konnten diverse Aldehyde eingesetzt werden, wobei aufgrund der Stereoselektivität der Olefinierung ausschließlich *E*-konfigurierte Alkenylchinoline erhalten wurden. Des Weiteren konnte anhand der Durchführung mit Cyclohexanon gezeigt werden, dass sich Ketone ebenfalls als Ausgangsverbindungen für diese Reaktion eignen. Die Ausbeuten bei der Eintopfreaktion waren stets gut bis exzellent. Elektronenziehende und elektronenschiebende Substituenten in 6-Position des Chinolinrings hatten keinen erkennbaren Einfluss auf die Ausbeuten bei den durchgeführten Olefinierungen. Ferner erwies sich die SEM-Schutzgruppe als gute Wahl für diese Syntheseroute: Sie blieb unter den Bedingungen der Eintopfreaktion erhalten und ließ sich nachträglich leicht mit TBAF in THF abspalten, wodurch die gewünschten 2-Alkenylchinolone ebenfalls in guten bis exzellenten Ausbeuten erhalten wurden. So konnte auf diesem Weg unter anderem das Alkaloid Pyo III (**128**) ausgehend von 2-Methyl-4-chinolon (**105**) in drei Syntheseschritten mit einer Gesamtausbeute von 64 % dargestellt werden (Abbildung 86).

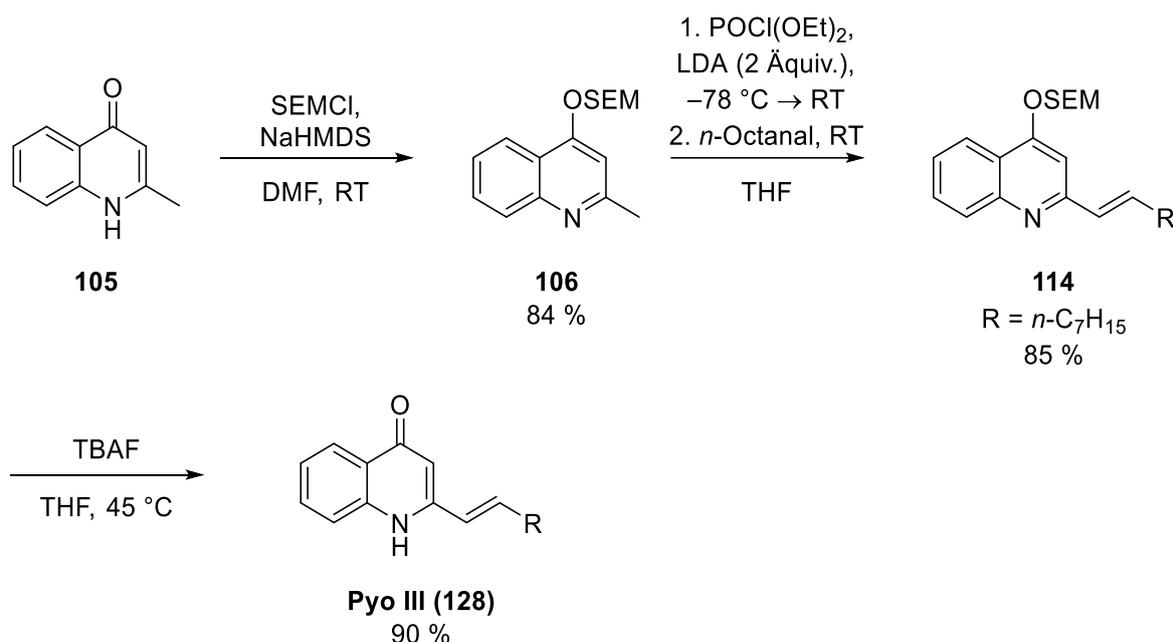


Abbildung 86: Synthese des Alkaloids Pyo III (**128**) ausgehend von 2-Methyl-4-chinolon (**105**) mit einer Gesamtausbeute von 64 %

4.1.4 Versuche zur Totalsynthese des Alkaloids Anisopusin

In einem Teilprojekt sollte das Prinzip der reduktiven Ringtransformation von 5-(2-Nitrophenyl)isoxazolen in 4-Chinolone auf die Synthese des in der Einleitung bereits kurz erwähnten 1,7-Naphthyridin-Alkaloids Anisopusin (**135**) angewendet werden. Anisopusin setzt

Synthesen

sich strukturell aus einem 4-Chinolon- und einem 1-Methyl-2-chinolon-Ring zusammen, die miteinander anelliert sind (Abbildung 87).

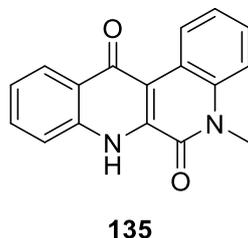


Abbildung 87: Das Alkaloid Anisoposin

Soll **135** im finalen Schritt mittels reduktiver Ringtransformation aufgebaut werden, muss dies ausgehend vom Isoxazol **136** geschehen (Abbildung 88).

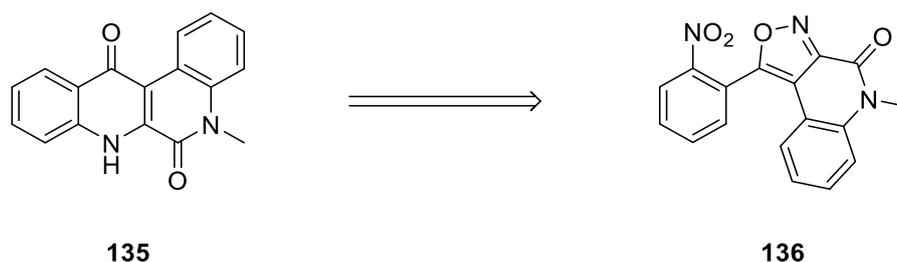


Abbildung 88: Retrosynthetische Überlegung zum finalen Schritt der geplanten Synthese von Anisoposin (**135**). Als Ausgangsverbindung für eine reduktive Ringtransformation ergibt sich das Isoxazol **136**.

Für die Synthese von **136** sollte das 5-(2-Nitrophenyl)isoxazol **137** als Baustein verwendet werden. Dessen Darstellung sollte ausgehend von Glyoxylsäureethylester und 2-Nitrophenylacetylen (**20**) nach der bei den vorangegangenen Isoxazol-Synthesen verwendeten Methode erfolgen (Abbildung 89).

Synthesen

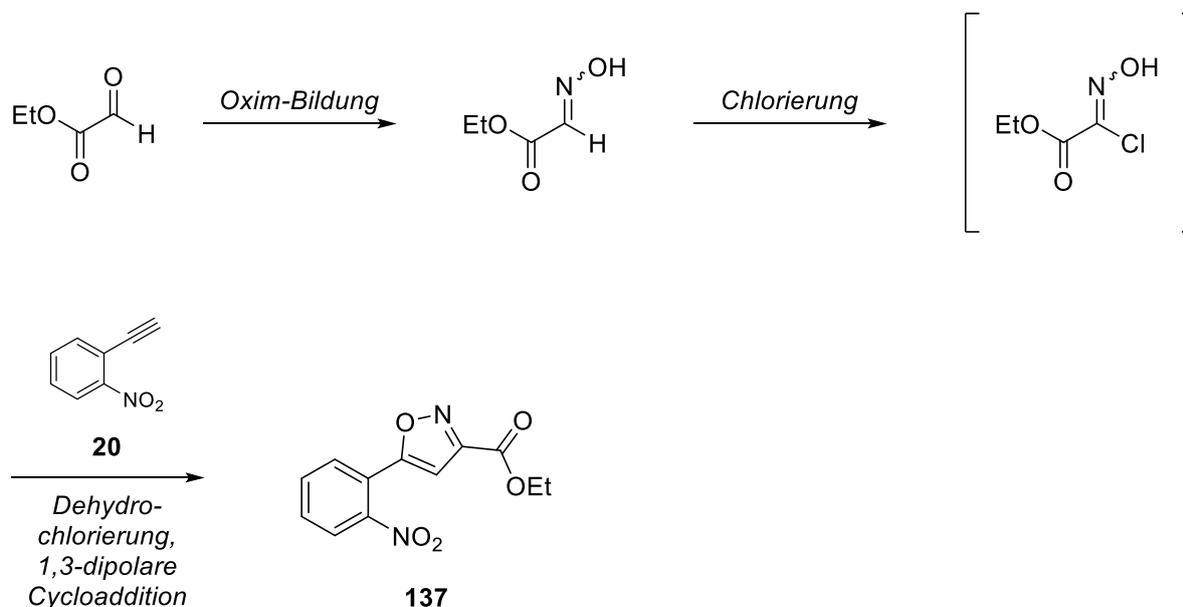


Abbildung 89: Geplante Synthese des Bausteins **137** ausgehend von Glyoxylsäureethylester und 2-Nitrophenylacetylen (**20**)

Anschließend sollte mit einem in 2-Position funktionalisierten Anilin-Baustein der zentrale Lactamring des Tricyclus aufgebaut werden. Dabei müssen zwei Bindungen geknüpft werden: eine C,C-Bindung zwischen C-4 des Isoxazols und C-2 des Anilin-Bausteins sowie eine C,N-Bindung zwischen dem Carbonyl-Kohlenstoffatom des Esters und dem Anilin-Stickstoffatom. Ausgehend von **137** wurden diesbezüglich zwei alternative Syntheserouten angedacht, die sich in der Reihenfolge, in der die beiden Bindungen aufgebaut werden und der Art der C,C-Bindungsknüpfung unterscheiden.

Bei der ersten Variante sollte **137** durch Bromierung in 4-Position des Isoxazolrings in das Brom-Analogon **138** überführt werden. Im Anschluss war eine Suzuki-Kupplung mit dem kommerziell erhältlichen Boronsäurepinakolester **139** geplant. Nach Abspaltung der Boc-Gruppe sollte dann der Ringschluss zum Lactam durch eine intramolekulare Additions-Eliminierungs-Reaktion erfolgen. Aufgrund der im Vergleich zu aliphatischen Aminen geringeren Nucleophilie des Anilin-Stickstoffatoms ist für diesen Schritt unter Umständen die Verwendung von starken Basen in katalytischen oder stöchiometrischen Mengen erforderlich. Abschließend sollte die NH-Funktion mit einem geeigneten Reagenz wie Methyljodid oder Dimethylsulfat methyliert werden. Für die letzten drei Schritte – Abspaltung der Boc-Gruppe, Ringschluss und N-Methylierung – war die strikte Einhaltung der genannten Reihenfolge nicht unbedingt vorgesehen. Bei Bedarf sollte diese entsprechend variiert werden (Abbildung 90).

Synthesen

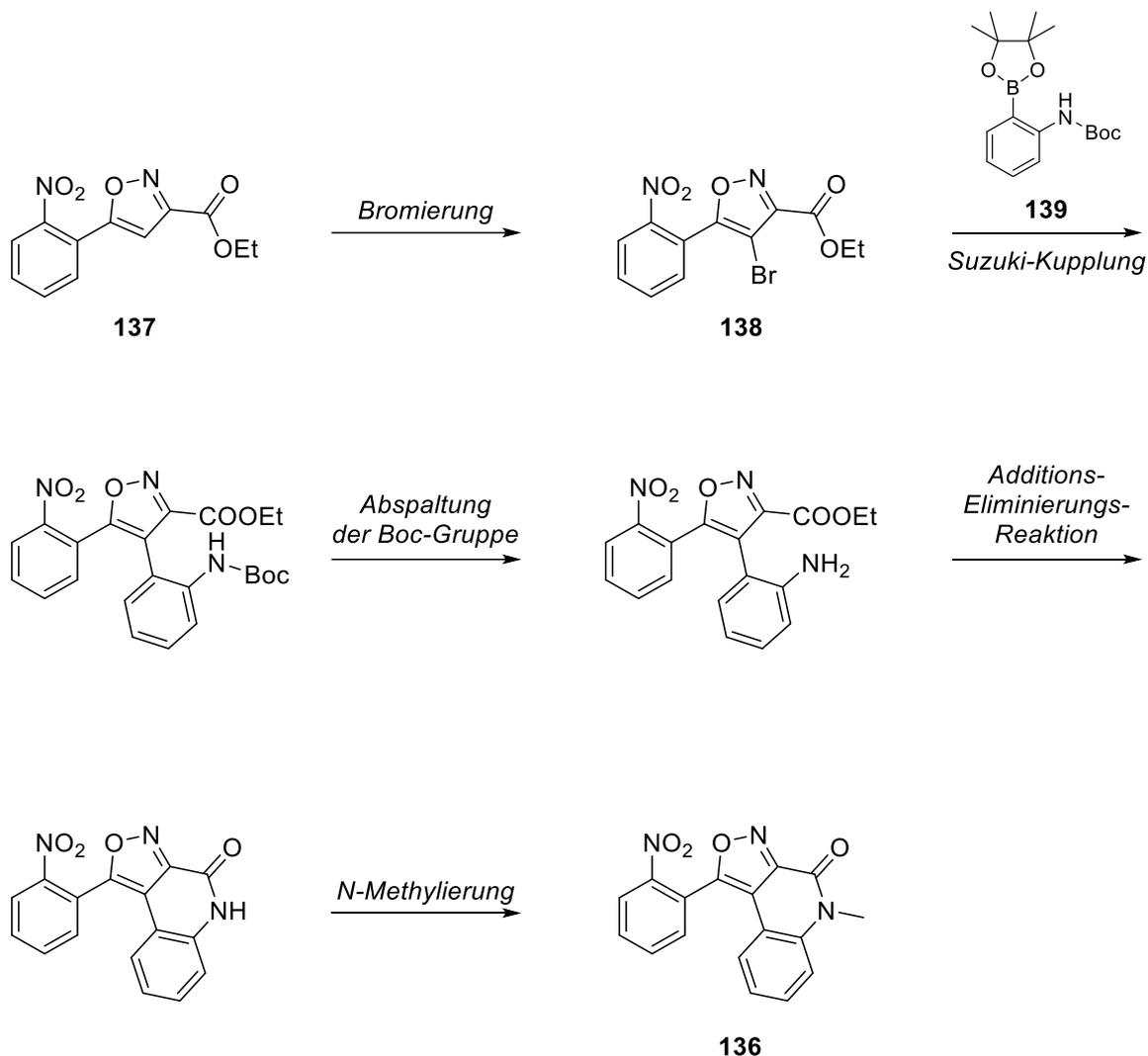


Abbildung 90: Geplante Synthese von **136** ausgehend von **137** (erste Variante)

Bei der zweiten Variante sollte zuerst die Amidfunktion aufgebaut werden. Dies sollte durch Aminolyse des Esters in **137** mit 2-Iodanilin oder 2-Iod-*N*-methylanilin erreicht werden. Analog zum entsprechenden Schritt in der ersten Variante wurde hierbei der Einsatz von starken Basen aufgrund der geringen Nucleophilie des Anilin-Stickstoffatoms erwogen. In einem zweiten Schritt sollte dann mit Hilfe eines geeigneten Palladium-Katalysators unter CH-Aktivierung der Ringschluss zum Tricyclus erfolgen. Wenn für den ersten Schritt 2-Iodanilin verwendet wird, ist eine nachträgliche Methylierung der NH-Funktion notwendig. Diese kann prinzipiell sowohl auf der Stufe des Anilids als auch auf der Stufe des Tricyclus durchgeführt werden. Die zweite Variante zur Darstellung von **136** ist in Abbildung 91 dargestellt.

Synthesen

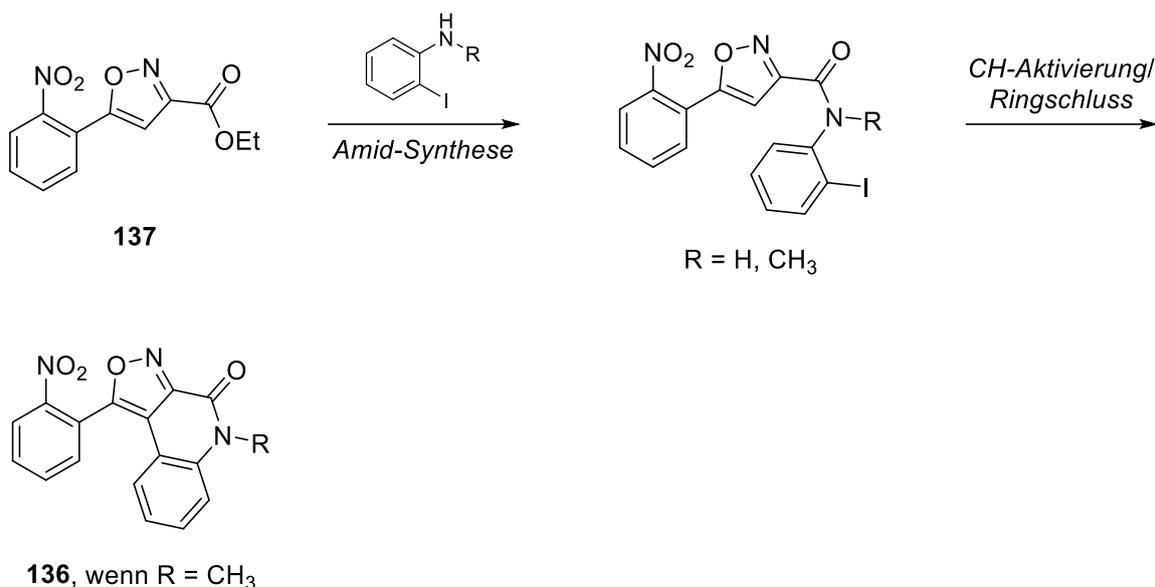


Abbildung 91: Geplante Syntheseroute für die Darstellung von **136** (zweite Variante). Die *N*-Methylierung, die notwendig ist, wenn 2-Iodanilin verwendet wird, ist nicht abgebildet. Sie kann prinzipiell auf der Stufe des Anilids oder des Tricyclus erfolgen.

Zunächst wurde die erste Variante versucht. Für die Darstellung des Bausteins **137**, der bei beiden Varianten benötigt wird, wurde zunächst Glyoxylsäureethylester nach einer Vorschrift von Kalisiak *et al.* in das entsprechende Oxim **140** überführt^[98]. Aus **140** wurde nach dem üblichen Verfahren das Nitriloxid *in situ* generiert, welches mit dem anwesenden 2-Nitrophenylacetylen (**20**) zu **137** weiterreagierte. Die Ausbeute bei diesem Schritt betrug 48 %. Anschließend wurde **137** in Anlehnung an eine Vorschrift von Li *et al.*^[99] unter Verwendung von *N*-Bromsuccinimid (NBS) und Salpetersäure in Eisessig zum Brom-Analogon **138** umgesetzt. Die Darstellung von **138** gelang in einer Ausbeute von 87 %. Die Syntheseroute ist in Abbildung 92 dargestellt.

Synthesen

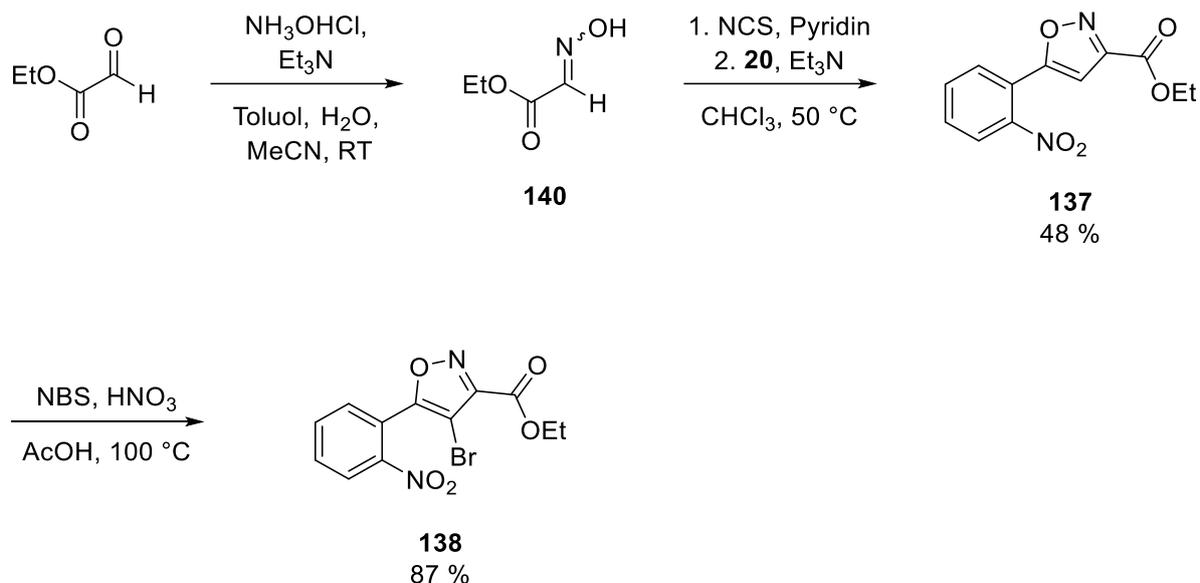


Abbildung 92: Synthese des Bromisoxazols **138** ausgehend von Glyoxylsäureethylester und 2-Nitrophenylacetylen (**20**)

Wie bereits erwähnt sollte für die folgende Suzuki-Kupplung der kommerziell erhältliche Boronsäurepinakolester **139** verwendet werden. Dessen Suzuki-Kupplung mit (4-Brom-5-methylisoxazol-3-yl)acetonitril (**141**) zu **142** wurde im Patent WO 2013/184878 A1 beschrieben^[100] (Abbildung 93).

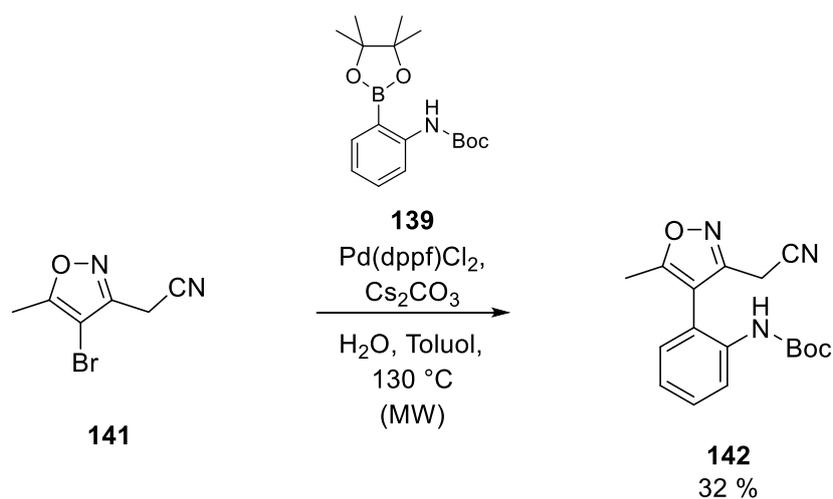
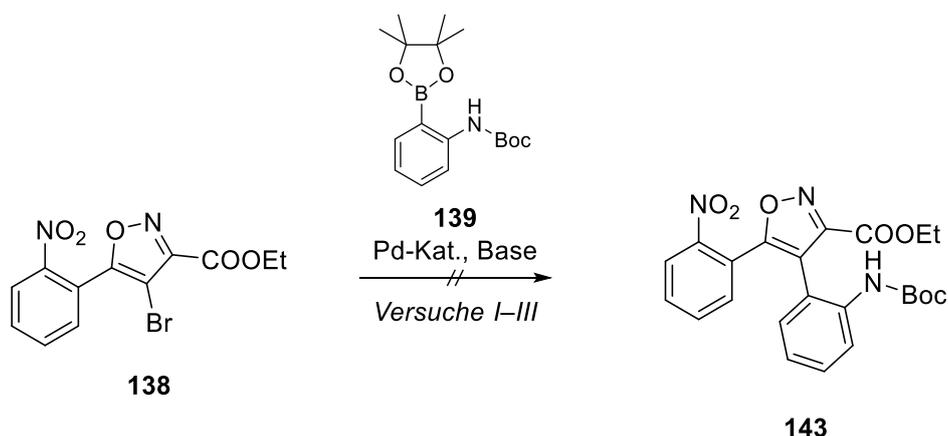


Abbildung 93: Im Patent WO 2013/184878 A1 beschriebene Suzuki-Kupplung des Boronsäurepinakolesters **139** mit dem Bromisoxazol **141**^[100]

Synthesen

Trotz der im Patent beschriebenen geringen Ausbeute von 32 % wurde ein Versuch nach dieser Vorschrift unternommen. Hierbei konnte jedoch keine Umsetzung der beiden Edukte **138** und **139** beobachtet werden. Selbst eine Hydrolyse des Esters, die aufgrund des als Lösungsmittel verwendeten alkalischen Toluol-Wasser-Gemisches möglich erschien, fand unter diesen Bedingungen nicht statt (Versuch I). Um diese Nebenreaktion von vornherein zu vermeiden, wurden die beiden weiteren Versuche zur Synthese von **143** in nicht-wässrigen Lösungsmitteln durchgeführt. In Anlehnung an eine Vorschrift von Plodek^[101] wurde eine Umsetzung mit Kaliumfluorid als Base in wasserfreiem THF versucht. Dabei zeigte sich erneut keine Reaktion der beiden Edukte (Versuch II). Mit Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) und Caesiumcarbonat in Ethanol konnte das angestrebte Kupplungsprodukt **143** ebenfalls nicht erhalten werden (Versuch III). Die einzelnen Versuchsparmeter sind in Abbildung 94 aufgeführt.



Versuch	139 (Äquiv.)	Pd-Kat. (Äquiv.)	Base (Äquiv.)	Lösungsmittel	Temperatur, Zeit
I	1,5	Pd(dppf)Cl ₂ (0,01)	Cs ₂ CO ₃ (2,0)	Wasser, Toluol	130 °C*, 1 h
II	1,3	Pd ₂ (dba) ₃ (0,07), (<i>t</i> -Bu) ₃ P (0,1)	KF (3,3)	THF (trocken)	80 °C, 36 h
III	1,0	Pd(PPh ₃) ₄ (0,1)	Cs ₂ CO ₃ (5,0)	Ethanol	80 °C, 20 h

Abbildung 94: Versuche zur Suzuki-Kupplung von **138** mit dem Boronsäurepinakolester **139**. Das angestrebte Kupplungsprodukt **143** konnte in keinem der drei Fälle erhalten werden. * Versuch I wurde unter Bestrahlung mit Mikrowellen durchgeführt. Dabei wurde die Strahlungsleistung durch das Gerät so angepasst, dass die mittlere Temperatur während des Versuchs 130 °C betrug.

Synthesen

Möglicherweise ist die sterisch anspruchsvolle Boc-Gruppe für ein Ausbleiben der gewünschten Reaktion verantwortlich. So könnte beispielsweise der Teilschritt der Transmetallierung aus diesem Grund erschwert sein. Als Nächstes sollten deshalb Suzuki-Kupplungen mit dem Boronsäurepinakolester **144**, der am Stickstoffatom die vergleichsweise kleine Methylgruppe trägt, durchgeführt werden. Die Einführung der Methylgruppe erfolgte bereits auf der Stufe des Boronsäurepinakolesters **139**, um nicht zu einem späteren Zeitpunkt methylieren zu müssen und so den linearen Teil der Synthese zu verkürzen. Dazu wurde **139** mit Natriumhydrid deprotoniert und im Anschluss mit Methyljodid versetzt. Der Boronsäurepinakolester **145** konnte dadurch in einer Ausbeute von 71 % isoliert werden. Die anschließende Abspaltung der Boc-Gruppe erfolgte mit in 1,4-Dioxan gelöstem Chlorwasserstoff in einer Ausbeute von 79 % (Abbildung 95).

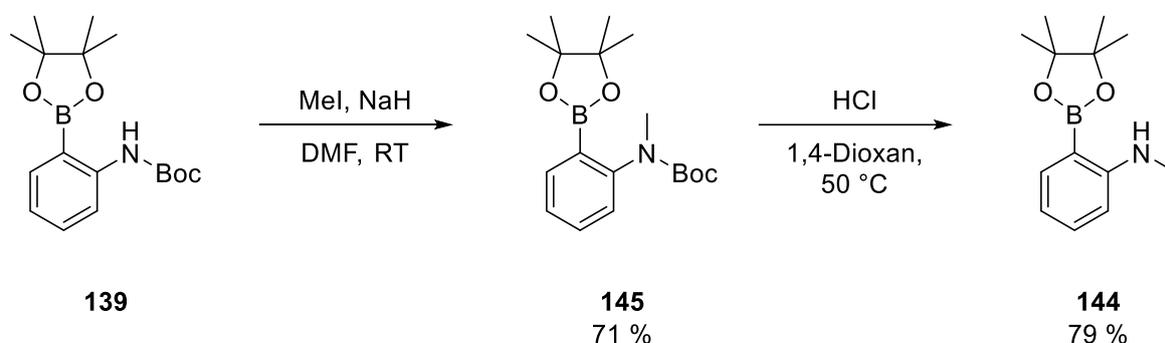
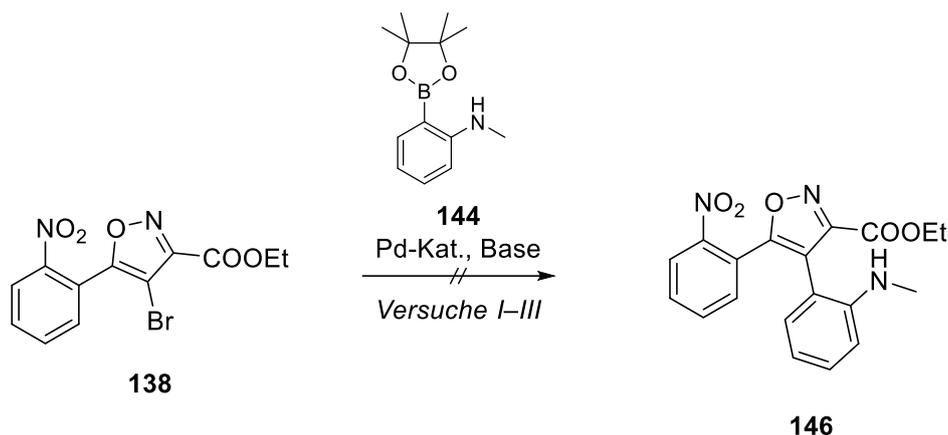


Abbildung 95: Synthese des Bausteins **144** ausgehend von **139**

Die darauffolgenden Versuche zur Suzuki-Kupplung von **138** mit **144** blieben leider erfolglos. Entgegen der Hoffnung, ein kleinerer Substituent am Stickstoffatom würde die Reaktion erleichtern, konnte die angestrebte Verbindung **146** in keinem der Fälle erhalten werden (Abbildung 96).

Synthesen



Versuch	144 (Äquiv.)	Pd-Kat. (Äquiv.)	Base (Äquiv.)	Lösungsmittel	Temperatur, Zeit
I	1,5	Pd(dppf)Cl ₂ (0,01)	Cs ₂ CO ₃ (2,0)	Wasser, Toluol	130 °C, 21 h
II	1,3	Pd ₂ (dba) ₃ (0,07), (<i>t</i> -Bu) ₃ P (0,1)	KF (3,3)	THF (trocken)	80 °C, 21 h
III	1,3	Pd(PPh ₃) ₄ (0,1)	KF (3,3)	THF (trocken)	80 °C, 21 h

Abbildung 96: Erfolgreiche Versuche zur Suzuki-Kupplung von **138** mit dem Boronsäurepinakolester **144**

Aufgrund dieser Misserfolge sollte die zweite Variante zum Aufbau von **136** versucht werden. Wie bereits erwähnt sollte hierbei aus **137** zuerst ein *ortho*-Iodanilid aufgebaut werden. Kim *et al.* beschreiben die Umsetzung von Estern und Anilinen zu Aniliden mit Hilfe von zwei Äquivalenten Kalium-*tert*-butanolat in THF bei Raumtemperatur^[102]. Bei einem Versuch den Ester **137** mit 2-Iodanilin auf diese Weise in das gewünschte Anilid **147** zu überführen, konnte allerdings keine Umsetzung beobachtet werden (Abbildung 97).

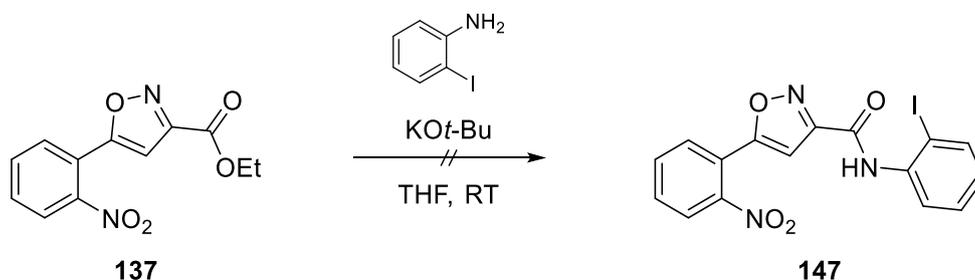


Abbildung 97: Mislungener Versuch den Ester **137** nach einer Vorschrift von Kim *et al.*^[102] in das Anilid **147** zu überführen

Synthesen

Möglicherweise ist Kalium-*tert*-butanolat nicht basisch genug, um eine ausreichende Menge an deprotoniertem Anilin zu erzeugen. Deshalb wurde in einem zweiten Versuch Natriumhydrid eingesetzt. Diese sehr starke Base müsste in der Lage sein, 2-Iodanilin praktisch vollständig in das korrespondierende Anion zu überführen. Die Durchführung des Experiments erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von Harayama *et al.*^[103] unter Verwendung von zwei Äquivalenten Natriumhydrid. Leider konnte auch dieses Mal keine Umsetzung zum gewünschten Anilid **147** erreicht werden (Abbildung 98).

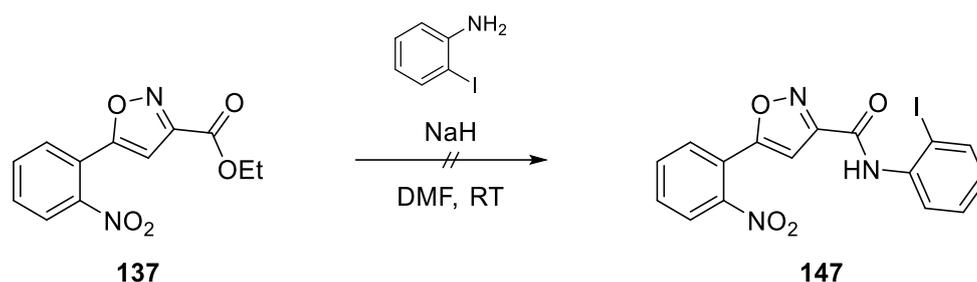


Abbildung 98: Erfolgreicher Versuch zur Synthese des Anilids **147** aus **137** und 2-Iodanilin mit Hilfe von Natriumhydrid

Da die beiden Versuche, **137** direkt zu **147** umzusetzen, nicht zum Ziel führten, sollte anstelle des Esters das entsprechende, reaktivere Carbonsäurechlorid verwendet werden. Für dessen Synthese wurde der Ester **137** mit Natronlauge verseift. Die Carbonsäure **148** konnte in einer Ausbeute von 70 % isoliert werden. In einem nächsten Schritt wurde **148** unter Verwendung von Oxalylchlorid und DMF in das Säurechlorid überführt. Dieses wurde anschließend in roher Form mit 2-Iodanilin (**149**) und Triethylamin als Hilfsbase zum gewünschten Anilid **147** weiter umgesetzt. Die Ausbeute an **147** bezogen auf die eingesetzte Menge der Carbonsäure **148** betrug ebenfalls 70 % (Abbildung 99).

Synthesen

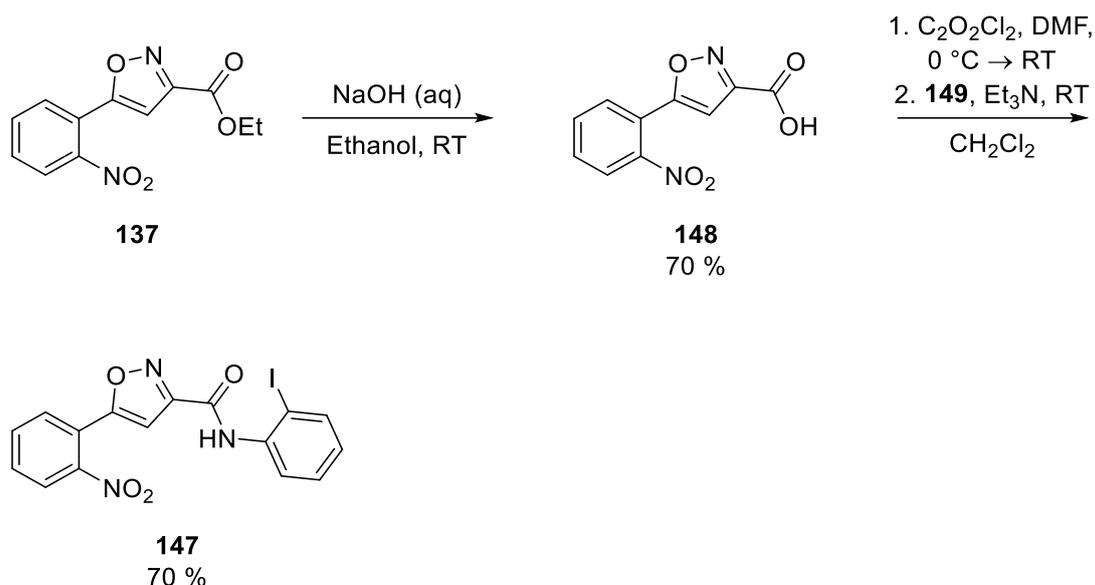


Abbildung 99: Synthese des Anilids **147** ausgehend vom Ester **137**. Die Carbonsäure **148** wurde zuerst in ihr Säurechlorid überführt und dieses dann ohne Reinigung mit 2-Iodanilin (**149**) zu **147** umgesetzt.

Als Nächstes wurde versucht, **147** in Anlehnung an eine Methode von Nishioka *et al.*^[104] unter Verwendung von Palladium(II)-acetat, Triphenylphosphan und Kaliumcarbonat zu cyclisieren. Mittels Dünnschichtchromatographie konnte eine Umsetzung des Edukts beobachtet werden, wobei ein Substanzfleck unter UV-Licht der Wellenlänge 254 nm eine besonders intensive Fluoreszenz-Löschung verursachte. Dabei dürfte es sich vermutlich um den gewünschten Tricyclus **150** gehandelt haben. Dies legte ein ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts nahe. Allerdings entstanden unter diesen Bedingungen auch mehrere Nebenprodukte, in deren Gegenwart die Isolierung des Hauptprodukts nicht gelang. In einem Folgeversuch, der ohne Triphenylphosphan durchgeführt wurde, zeigte sich bei der Dünnschichtchromatographie, dass der im vorhergehenden Versuch dominierende Substanzfleck unter den veränderten Bedingungen ebenfalls das Hauptprodukt darstellte und gleichzeitig eine geringere Menge an Verunreinigungen vorlag. Trotz der günstigeren Voraussetzungen konnte das Hauptprodukt auch dieses Mal nicht in einer akzeptablen Reinheit isoliert werden, was für eine ausreichende Charakterisierung jedoch notwendig gewesen wäre. Nach mehreren erfolglosen Versuchen, **150** doch noch in reiner Form zu erhalten, wurde diese Herangehensweise schließlich aufgegeben (Abbildung 100).

Synthesen

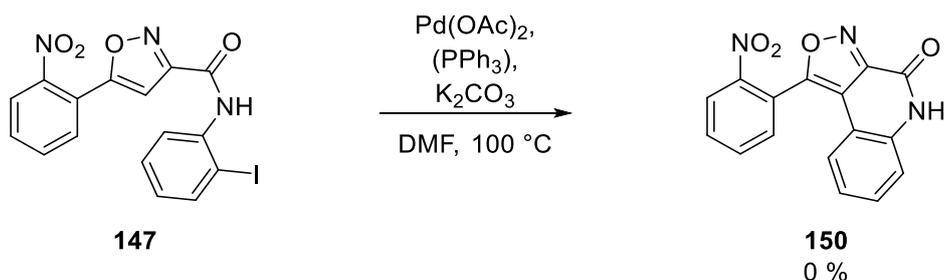


Abbildung 100: Versuchte Cyclisierung von **147**. Vermutlich handelte es sich beim Hauptprodukt um den angestrebten Tricyclus **150**. Der Versuch einer Isolierung sowie einer ausreichenden Charakterisierung des Hauptprodukts scheiterte allerdings. Bei der zusätzlichen Verwendung von Triphenylphosphan konnte **150** ebenfalls nicht erhalten werden.

Da bei der Isolierung und Reinigung von Verbindungen deren physikalisch-chemische Eigenschaften eine entscheidende Rolle spielen, bestand die Hoffnung, dass das *N*-Methyl-Derivat von **150** (**136**) aufgrund der fehlenden NH-Funktion, die beispielsweise als Donor für Wasserstoffbrückenbindungen fungieren kann, ein in dieser Hinsicht verändertes Verhalten aufweisen und sich daher leichter isolieren lassen würde. Aus diesem Grund sollte der Ringschluss mit dem *N*-methylierten Anilid **151** versucht werden. Zur Darstellung von **151** wurde **147** zuerst mit NaHMDS deprotoniert. Die anschließende Umsetzung mit Methyljodid lieferte **151** in einer Ausbeute von 72 %. Anschließend wurde **151** unter Verwendung von Palladium(II)-acetat und Kaliumcarbonat zu **136** cyclisiert. Im Gegensatz zu den vorangegangenen Versuchen konnte dieses Mal die cyclisierte Verbindung ohne größere Schwierigkeiten in reiner Form isoliert werden. Die Ausbeute betrug hierbei 66 % (Abbildung 101).

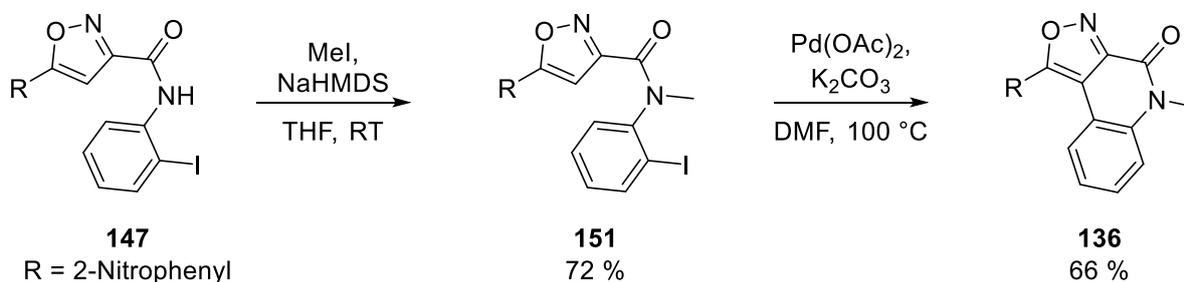


Abbildung 101: Synthese des tricyclischen Lactams **136** aus **147**

Um die für weitere Versuche notwendigen Mengen des *N*-methylierten Anilids **151** schneller und effektiver herstellen zu können, wurde nach einer kürzeren Syntheseroute gesucht. Dabei sollte **151** in einem finalen Schritt aus 2-Nitrophenylacetylen (**20**) und dem Oxim **152** bzw. dem

Synthesen

daraus *in situ* generierten Nitriloxid in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition hergestellt werden. Für die Synthese des Oxims **152** stellte die erstmals von Sandmeyer beschriebene Darstellung von Hydroxyiminoacetaniliden aus Anilinen, Chloralhydrat und Hydroxylammonium-Salzen^[105] einen vielversprechenden Zugang dar. In einem ersten Schritt wurde der benötigte Baustein 2-Iod-*N*-methylanilin (**153**) aus 2-Iodanilin und Methyljodid nach einer Vorschrift von Balkenhohl *et al.* synthetisiert^[106]. Anschließend wurden **153**, Chloralhydrat und Hydroxylaminhydrochlorid in einer Ausbeute von 62 % zum Oxim **152** umgesetzt. Mit Hilfe der NOE-Differenzspektroskopie konnte gezeigt werden, dass es sich bei **152** erwartungsgemäß um das *E*-konfigurierte Oxim handelt. Im letzten Schritt erfolgte über das entsprechende Nitriloxid die Synthese des Anilids **151**, wobei eine Ausbeute von 65 % erzielt werden konnte (Abbildung 102).

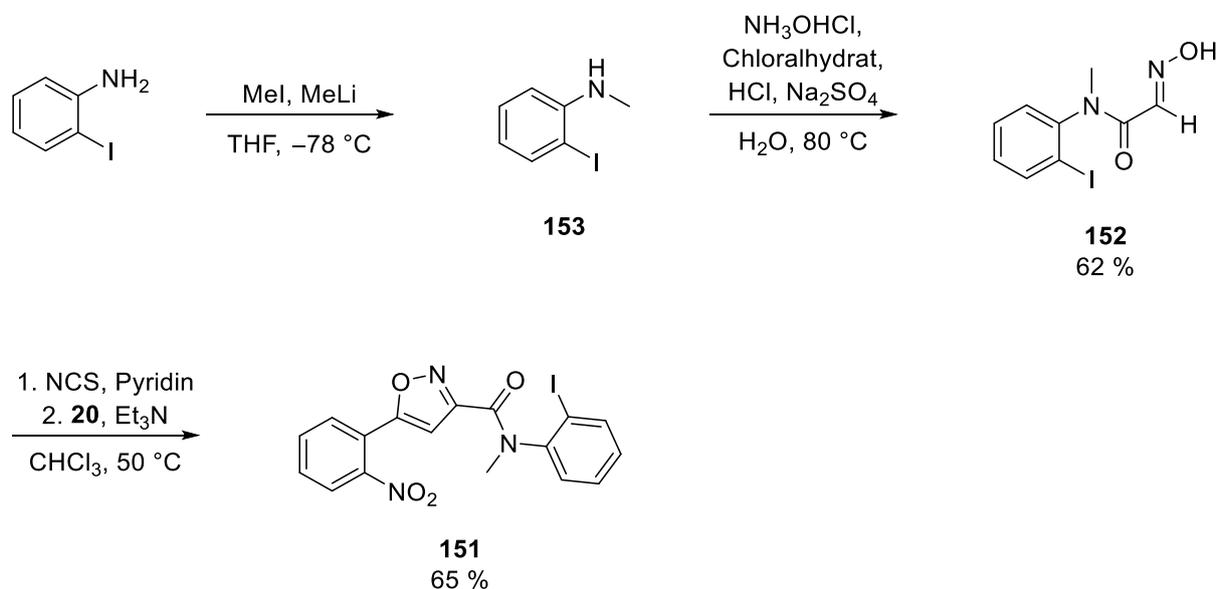


Abbildung 102: Alternative Synthese des *N*-methylierten Anilids **151**. Kernstück hierbei ist der Aufbau des Oxims **152** aus **153**, Hydroxylaminhydrochlorid und Chloralhydrat in einem Schritt.

Die geplante reduktive Ringtransformation des Tricyclus **136** in das Alkaloid Anisopusin (**135**) scheiterte allerdings: Bei der Umsetzung von **136** mit Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat und Natriumborhydrid konnte lediglich das 4-Acyl-3-amino-2-chinolon **154** in einer Ausbeute von 47 % isoliert werden (Abbildung 103).

Synthesen

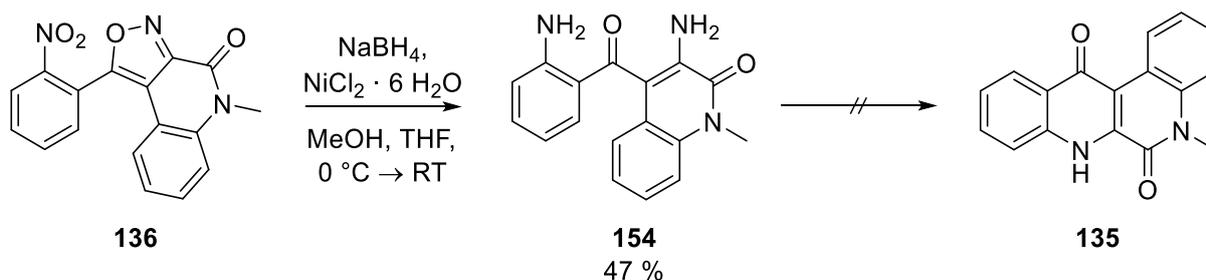


Abbildung 103: Misslungener Versuch zur reduktiven Ringtransformation von **136** in Anisoposin (**135**). Anstelle des gewünschten Alkaloids wurde das 4-Acyl-3-amino-2-chinolon **154** erhalten.

Offensichtlich lief der erste Schritt, die reduktive Öffnung des Isoxazolrings und die Reduktion der Nitrogruppe, noch ab, die Ringschluss-Reaktion zum anellierten Chinolon unter Abspaltung von Ammoniak blieb jedoch aus. Um doch noch das gewünschte Alkaloid zu erhalten wurde **154** mit Kalium-*tert*-butanolat bei einer Temperatur von 60°C behandelt. Die Erwartung bestand darin, dass Kalium-*tert*-butanolat als basischer Katalysator agiert und zumindest in geringem Umfang die Aminogruppe am Phenylring deprotoniert, wodurch die Nucleophilie des Stickstoffatoms deutlich erhöht wird. Diese Herangehensweise blieb ebenfalls erfolglos (Abbildung 104).

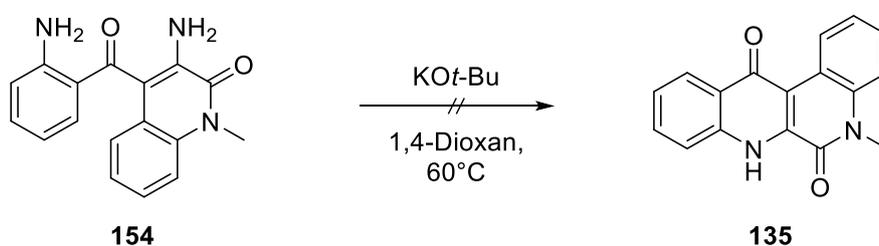


Abbildung 104: Vergeblicher Versuch zur Cyclisierung des 4-Acyl-3-amino-2-chinolons **154** mit Hilfe von Kalium-*tert*-butanolat

Es stellte sich die Frage nach der Ursache für das Ausbleiben des Ringschlusses, insbesondere deshalb, da die entsprechenden Cyclisierungen bei den bereits durchgeführten Chinolon-Synthesen im Gegensatz dazu stets spontan stattfanden. Die Ring-Carbonylgruppe dürfte zu veränderten elektronischen Verhältnissen innerhalb der β -Enaminoketon-Partialstruktur von **154** führen. Möglicherweise ist dadurch die positive Partiaalladung an C-3 des 2-Chinolon-Rings, die für die initiale Addition der Aminogruppe erforderlich ist, verringert. Des Weiteren könnte der nucleophile Angriff der Aminogruppe durch die Aromatizität des 2-Pyridon-Rings^{[63][107]} zusätzlich erschwert sein. Aus diesem Grund sollte als nächster

Synthesen

Versuch die reduktive Ringtransformation des Desoxy-Analogons **155**, bei dem sich anstelle der Carbonylgruppe eine Methylengruppe befindet, durchgeführt werden. Im Anschluss daran sollte die Methylengruppe mit einem geeigneten Oxidationsmittel, beispielsweise Bariummanganat^[108], wieder zur Carbonylgruppe oxidiert werden. Durch Reduktion mit Dimethylsulfid-Boran-Addukt in Anlehnung an eine Vorschrift des Patents EP 2 952 503 A1^[109] konnte **155** aus dem Lactam **136** hergestellt werden. Dies gelang trotz Anwesenheit von zwei weiteren reduzierbaren Gruppen – dem Isoxazolring und der Nitrogruppe – in einer Ausbeute von 70 %. Aufgrund des Fehlens der Carbonylgruppe besitzt das aus **155** durch Reduktion gebildete Intermediat **156** eine größere strukturelle Ähnlichkeit mit den Enaminoketonen, die bereits erfolgreich zu 4-Chinolonen cyclisierten, als **154**. Die Umsetzung von **155** mit Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat und Natriumborhydrid ergab unglücklicherweise ein komplexes Produktgemisch, weshalb keine eingehendere Untersuchung durchgeführt wurde (Abbildung 105).

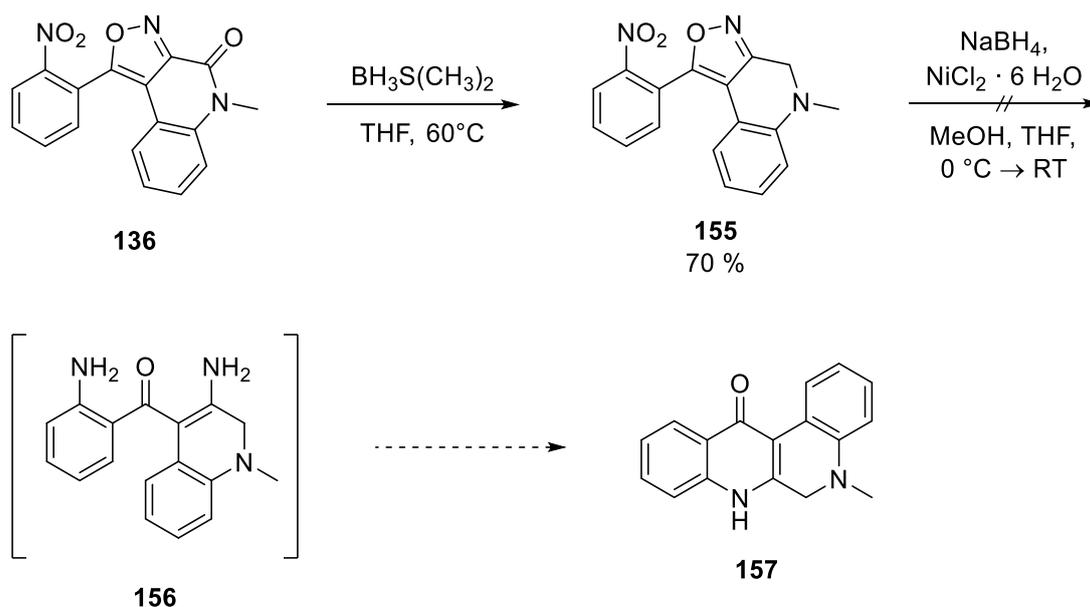


Abbildung 105: Versuchte Synthese des Desoxy-Analogons von Anisopusin (**157**)

Da die „Eisen-Methode“ nach Coffman *et al.* eine wertvolle Alternative zur Umsetzung mit Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat und Natriumborhydrid darstellt, wurde **155** im Folgeversuch mit Eisen in Eisessig umgesetzt. Dabei wurde wie im Versuch zuvor ein aus mehreren Verbindungen bestehendes Gemisch erhalten, aus dem das gewünschte Chinolon **157** nicht isoliert werden konnte (Abbildung 106).

Synthesen

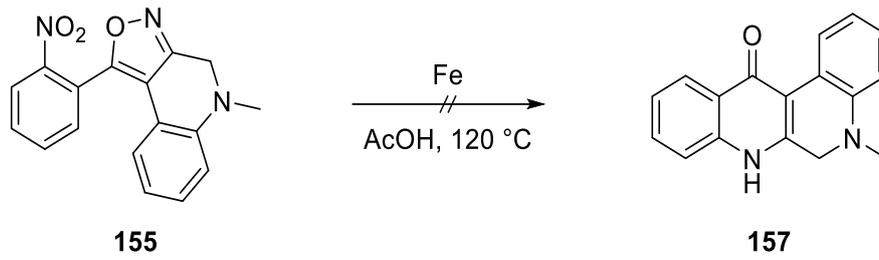


Abbildung 106: *Misslungener Versuch zur Darstellung des Chinolons **157** aus **155** durch Umsetzung mit Eisen in Eisessig*

Da die Bearbeitung dieses Projekts gegen Ende meiner Forschungstätigkeit im Arbeitskreis Bracher stattfand, wurden aus Zeitgründen keine weiteren Versuche zur Synthese von Anisopusin unternommen.

sich bei **158** um das Z-konfigurierte Isomer handelt (Abbildung 109). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Berichten über die Bevorzugung der Z-Konfiguration bei Kondensationsreaktionen, die zu ähnlichen Produkten führen^{[70][110]}.

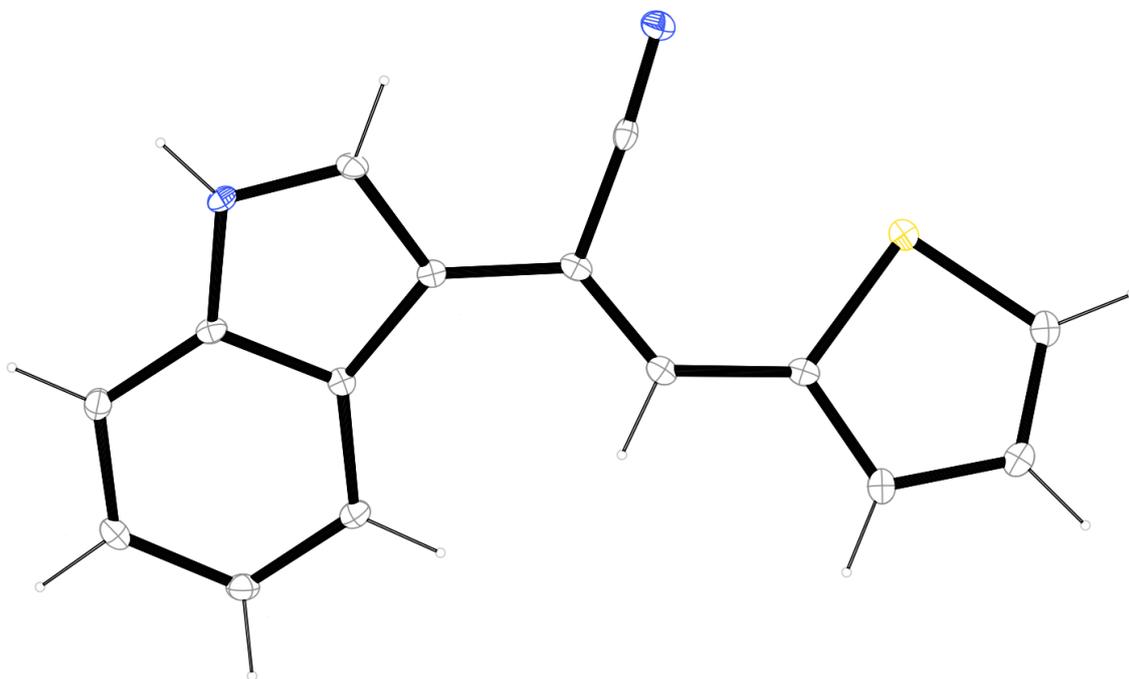


Abbildung 109: Graphische Darstellung der Ergebnisse, die bei der Röntgenstrukturanalyse gewonnen wurden. Weiße Ellipsoide stehen für Kohlenstoffatome und Blaue für Stickstoffatome. Das gelbe Ellipsoid repräsentiert ein Schwefelatom.

Für die Versuche zur photochemischen Cyclisierung wurde ein Tauchlampenreaktor mit einer Philips HPK 125W Quecksilberdampflampe als Strahlungsquelle verwendet. Deren Emissionsspektrum weist im sichtbaren Bereich Spektrallinien bei 579, 577, 546, 436 und 405 nm auf. Im ultravioletten Bereich liegen diskrete Linien bei 365, 334, 313 und 302 nm vor, sowie mehrere Linien bei kleineren Wellenlängen, wo sie z.T. miteinander überlappen. Da die Wandung des Kühlmantels, den das Licht auf dem Weg zur Reaktionslösung passieren muss, nicht aus Quarzglas, sondern aus Borsilikatglas gefertigt ist, steht praktisch keine UV-Strahlung mit einer Wellenlänge kleiner als 300 nm für die Reaktion zur Verfügung^[111]. Als Lösungsmittel für die Reaktion wurde Acetonitril gewählt. Dieses absorbiert Licht mit einer Wellenlänge über 190 nm praktisch kaum^[111] und stellt somit keine weitere Begrenzung für den kurzwelligen Anteil der Strahlungsquelle dar. Als Nächstes sollte untersucht werden, ob die in Acetonitril gelöste Substanz die emittierte Strahlung absorbiert. Aufgrund des ausgedehnten π -Elektronensystems der Verbindung wurde bereits im Vorfeld vermutet, dass **158** UV-Licht sowie kurzwelliges sichtbares Licht absorbieren dürfte und somit in der Lage ist

Synthesen

unter diesen Umständen photochemische Reaktionen einzugehen. Eine Lösung von **158** in Acetonitril erscheint gelb und muss demnach blaues Licht absorbieren. Um diese ersten Einschätzungen zu untermauern und zu präzisieren wurde das UV-VIS-Spektrum der Verbindung aufgenommen (Abbildung 110).

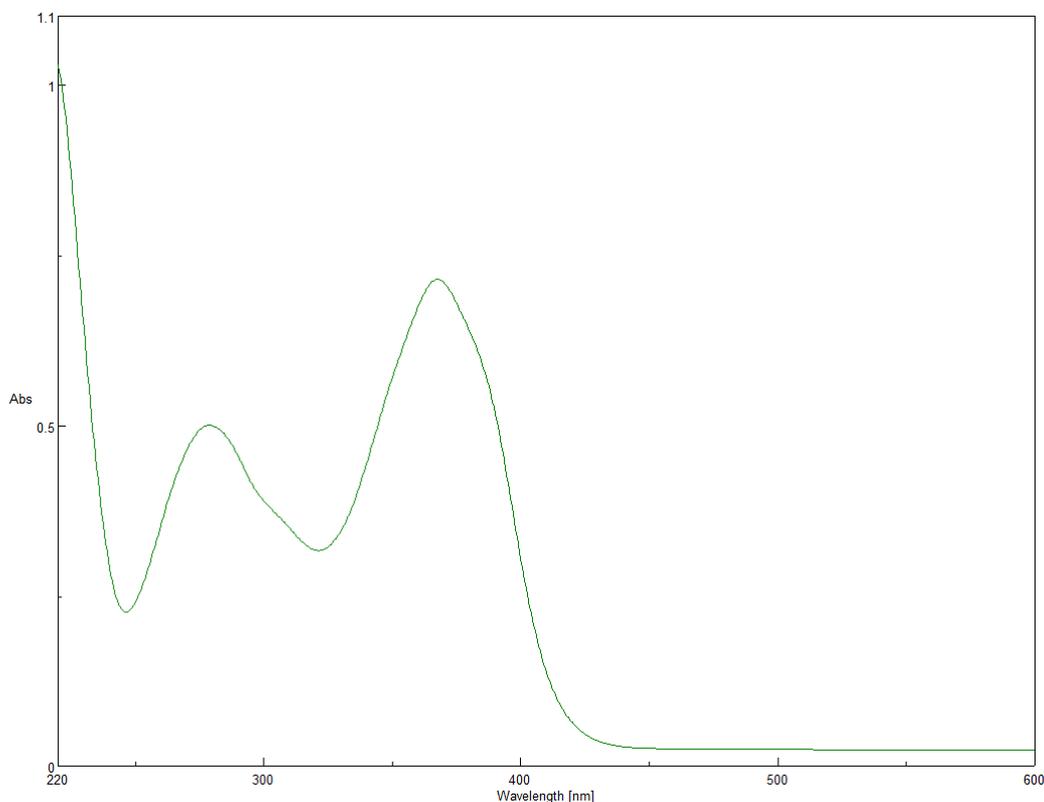


Abbildung 110: UV-VIS-Spektrum von **158** in Acetonitril bei einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-5}$ M. Die Maxima der Absorptionskurve befinden sich bei 279 nm sowie 368 nm.

Dadurch konnte gezeigt werden, dass die den Kühlmantel durchdringende Strahlung Elektronenübergänge in Molekülen von **158** induziert und somit die Voraussetzung für eine photochemische Reaktion von **158** – beispielsweise die notwendige Umwandlung in das *E*-konfigurierte Stereoisomer – gegeben ist. Dies gilt in besonderem Maße für Strahlung mit der Wellenlänge 365 nm, da diese mit großer Intensität von der Quecksilberdampfampe emittiert wird. Es muss an dieser Stelle betont werden, dass diese Aussage nur für **158** zutrifft und nicht für das an der eigentlichen Cyclisierung beteiligte *E*-Isomer. Um dies beurteilen zu können wäre wiederum ein UV-VIS-Spektrum von dieser Verbindung nötig. Ungeachtet dieser Problematik wurde eine Lösung von **158** und Iod, das bei der Reaktion als Oxidationsmittel dient, in Acetonitril bestrahlt, wodurch das Thienocarbazol **8** in einer Ausbeute von 21 % erhalten werden konnte (Abbildung 111).

Synthesen

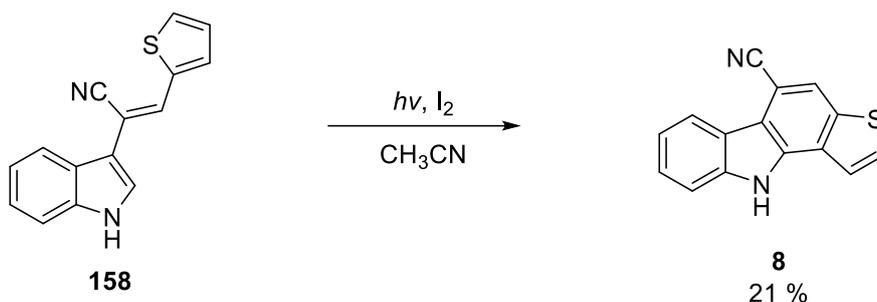


Abbildung 111: Die Bestrahlung des 2,3-Diheteroarylacrylnitrils **158** in Gegenwart von elementarem Iod lieferte das Thienocarbazol **8**.

Im Weiteren sollte versucht werden, das Furan-Analogon **12** auf dem gleichen Weg zu synthetisieren. Für die Kondensationsreaktion mit **24** wurde Furfural verwendet, wodurch das Z-konfigurierte Acrylnitril **159** erhalten wurde. Bestrahlung einer Lösung von **159** und Iod lieferte das Furanocarbazol **12**. Die Ausbeute betrug nach der Aufarbeitung und der Reinigung der Substanz 30 % (Abbildung 112).

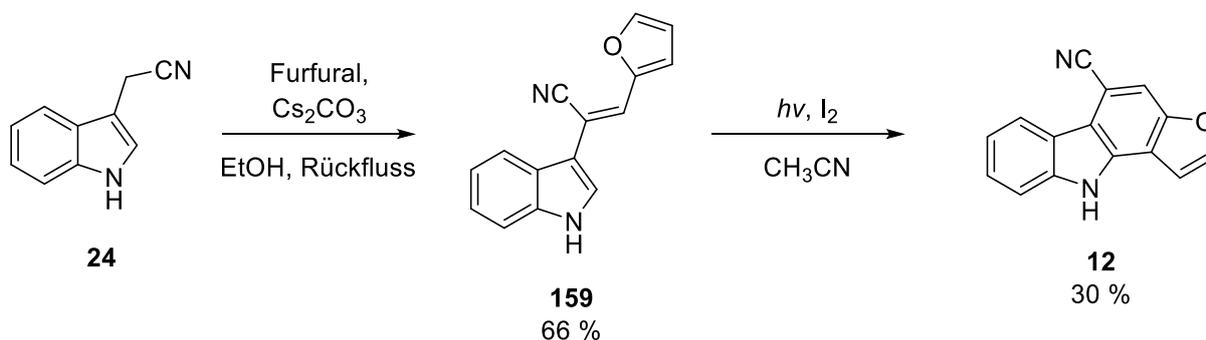


Abbildung 112: Synthese des Furanocarbazols **12** ausgehend von (Indol-3-yl)acetonitril (**24**) und Furfural

Während der Arbeiten an diesem Projekt stellte sich die Frage, ob analoge Verbindungen mit schweren Homologen des Sauerstoffs und des Schwefels ebenfalls Kinase-inhibitorische Aktivität besitzen. Neben Polonium, das aufgrund seiner Radioaktivität ausschied, kamen diesbezüglich noch Selen und Tellur als Heteroatome in Frage. Dabei wurde Selen der Vorzug gegeben, da Tellurophen sowie davon abgeleitete, für die Synthese geeignete Bausteine nicht kommerziell erhältlich waren. Außerdem ist eine Kohlenstoff-Selen-Bindung unter sonst gleichen Umständen *per se* stabiler als eine Kohlenstoff-Tellur-Bindung, was im Hinblick auf den photochemischen Schritt und die dabei vorkommenden Photonenenergien von Bedeutung sein könnte. Beispielsweise besitzt ein Photon der 365 nm-Spektrallinie eine Energie von

Synthesen

3,40 eV, was $328 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ entspricht. Eine C,S-Einfachbindung, die deutlich stabiler als eine C,Se- und eine C,Te-Einfachbindung ist, besitzt im Vergleich dazu eine mittlere Dissoziationsenthalpie von $259 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ^[112]. Der für die Kondensation benötigte Selenophen-2-carbaldehyd wurde ausgehend von Selenophen in einer Vilsmeier-Formylierung mit *N*-Methylformanilid und Phosphoroxychlorid nach einer Vorschrift von Data *et al.* dargestellt^[113]. Aufgrund der Flüchtigkeit des Aldehyds sowie des beim Arbeiten auftretenden üblen Geruchs und der allgemeinen Toxizität von Organoselen-Verbindungen wurde das den Aldehyd enthaltende Rohprodukt ohne weitere Reinigung mit (Indol-3-yl)acetonitril (**24**) und Caesiumcarbonat zu **160** umgesetzt. Das Kondensationsprodukt **160** konnte in einer Ausbeute von 37 % isoliert werden (Abbildung 113).

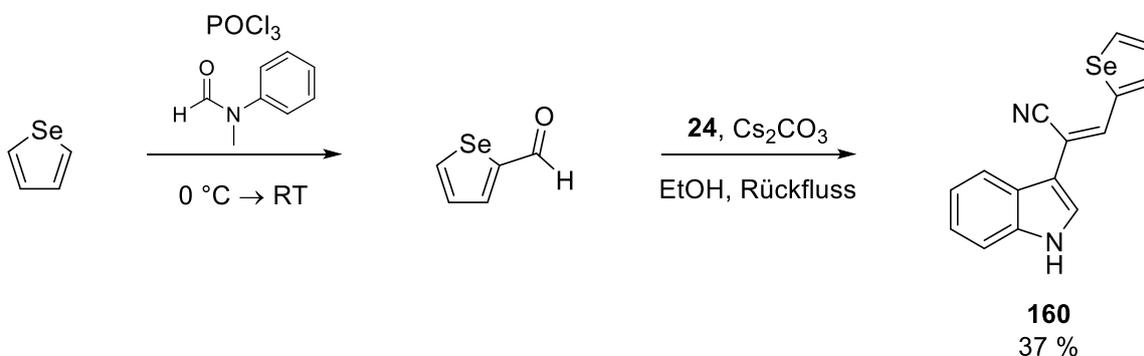


Abbildung 113: Darstellung des Acrylnitrils **160** ausgehend von Selenophen. Selenophen-2-carbaldehyd wurde nicht isoliert, sondern in Form des Rohprodukts weiter zu **160** umgesetzt, weshalb sich die Ausbeute auf die eingesetzte Menge an Selenophen bezieht.

Die Bestrahlung einer Lösung von **160** im Tauchlampenreaktor in Gegenwart von elementarem Iod lieferte das Selenophenocarbazol **161** in einer Ausbeute von 32 % (Abbildung 114).

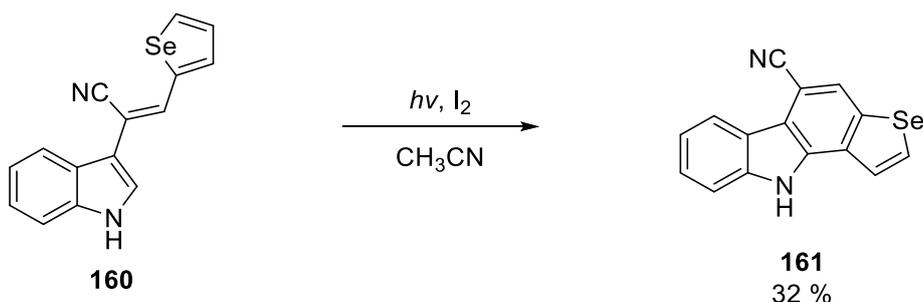


Abbildung 114: Photochemische Synthese des Selenophenocarbazols **161**

Im Anschluss sollte das Dichlor-Analogon von **8** (**17**) synthetisiert werden. Diese Verbindung war von besonderem Interesse, da erhofft wurde, dass die beiden Chloratome durch die Ausbildung von Halogenbrücken zu einer Steigerung der Kinase-inhibitorischen Aktivität führen würden. Für die Synthese von **17** musste zuerst (6,7-Dichlorindol-3-yl)acetonitril (**26**) hergestellt werden. Dies wurde, wie bereits im entsprechenden Kapitel der Syntheseplanung angedacht, auf einer im Arbeitskreis Bracher etablierten Syntheseroute ausgehend von 2,3-Dichlornitrobenzol erzielt. 2,3-Dichlornitrobenzol wurde nach einer Vorschrift von Heemstra und Walsh mit Vinylmagnesiumbromid in einer Bartoli-Synthese zu 6,7-Dichlorindol umgesetzt^[114] und dieses anschließend nach Hilz in einer Mannich-artigen Reaktion mit Dimethylmethyleniminiumchlorid, das auch als Böhme-Salz bezeichnet wird, zum entsprechenden Gramin-Analogon **162** aminomethyliert^[57]. Anschließend wurde **162** mit Hilfe von Dimethylsulfat und Kaliumcyanid in das gewünschte Indolylacetonitril **26** überführt^[57]. Hierbei wird zunächst durch N-Methylierung *in situ* eine quartäre Ammoniumverbindung gebildet, die in einem Folgeschritt mit Cyanidionen in einer nucleophilen Substitution zu **26** weiterreagiert (Abbildung 115).

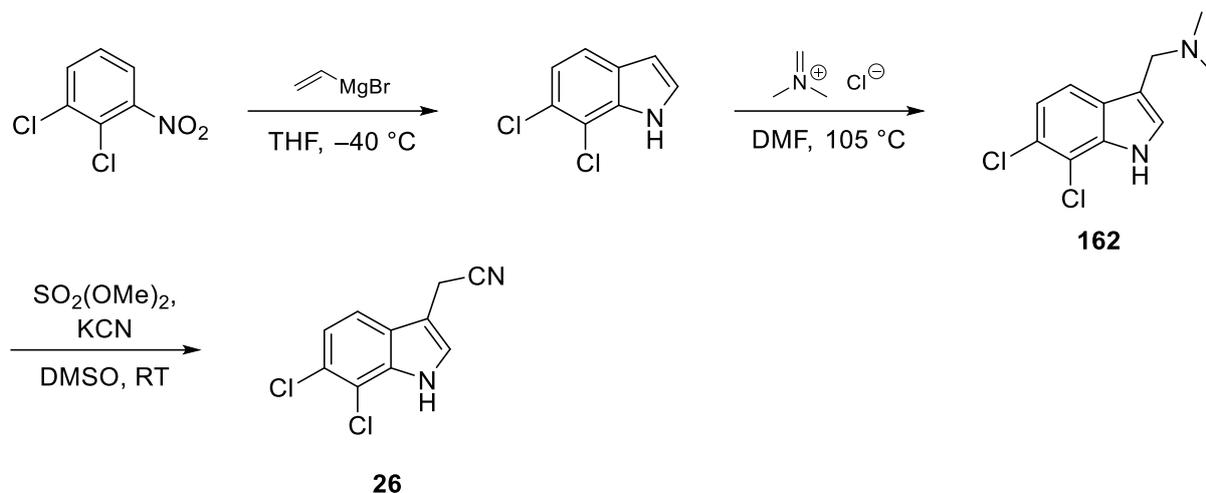


Abbildung 115: Am Arbeitskreis Bracher etablierte Syntheseroute zur Darstellung des Nitrils **26**

Darauffolgend wurde **26** mit Thiophen-2-carbaldehyd und Caesiumcarbonat in siedendem Ethanol umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt enthielt neben dem Kondensationsprodukt **163**, das sich aus *E*- und *Z*-Isomer zusammensetzte, Thiophen-2-carbaldehyd, von dem es durch Trocknen im Feinvakuum befreit werden konnte. Eine Lösung des Isomerenmisches **163** und Iod wurde mehrere Stunden im Tauchlampenreaktor bestrahlt. Die Zielverbindung **17** konnte in einer Ausbeute von 60 % isoliert werden (Abbildung 116).

Synthesen

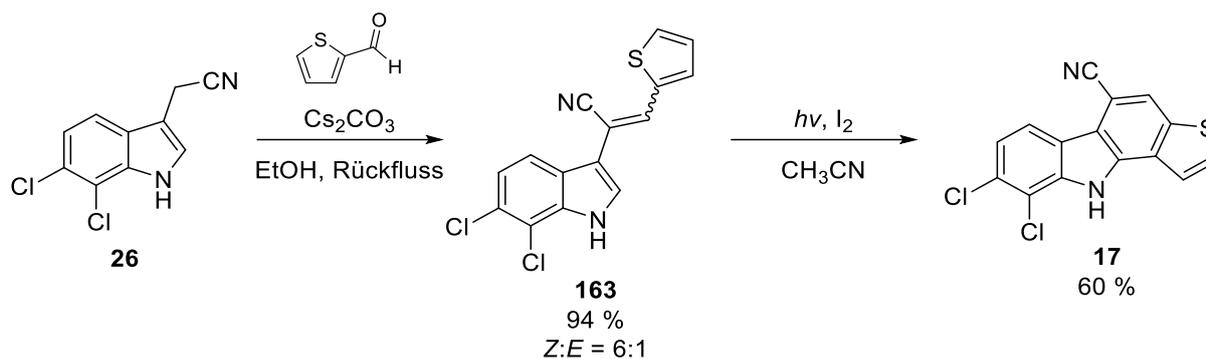


Abbildung 116: Synthese der Dichlor-Verbindung **17**

Um die Bedeutung der Position der Cyanogruppe für die Aktivität von Kinase-Inhibitoren dieses Typs zu untersuchen, sollte die zu **8** isomere Verbindung **18** synthetisiert werden, bei der sich die Cyanogruppe am benachbarten Kohlenstoffatom befindet. Für die Synthese von **18** musste zunächst das Acrylnitril **27** aufgebaut werden. Dazu wurde entsprechend der in der Syntheseplanung ausgeführten Überlegung Indol-3-carbaldehyd mit 2-Thienylacetonitril nach der bewährten Methode kondensiert. Das dadurch erhaltene *E*-konfigurierte Kondensationsprodukt **27a** konnte in der darauffolgenden photochemischen Reaktion erfolgreich zum Tetracyclus **18** umgesetzt werden. Die dabei erzielte Ausbeute betrug 20 % (Abbildung 117).

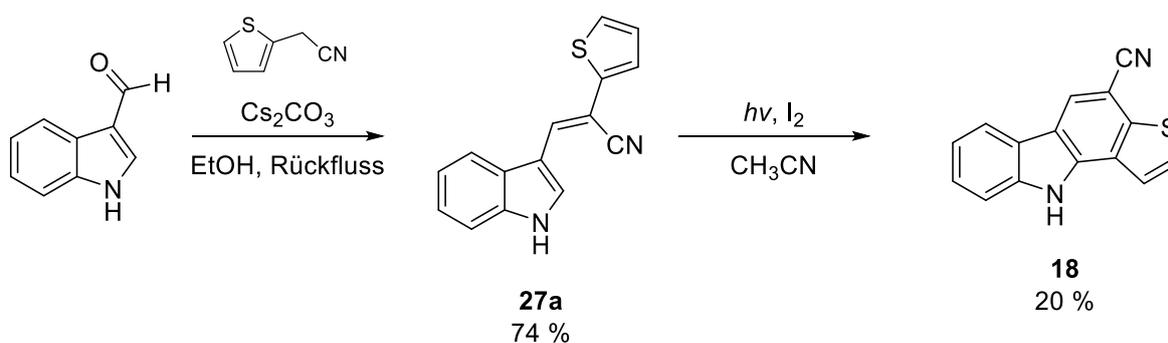


Abbildung 117: Synthese von Verbindung **18**

Angesichts des Erfolgs der neuen Syntheseroute sollte untersucht werden, ob diese auch für die Darstellung anderer Strukturtypen eingesetzt werden kann. Inspiriert durch Staurosporin, bei dem es sich um einen Naturstoff mit breiter Kinase-inhibitorischer Aktivität handelt^[115], sollte versucht werden Analoga der bereits synthetisierten Verbindungen mit der allgemeinen Strukturformel **164** darzustellen (Abbildung 118).

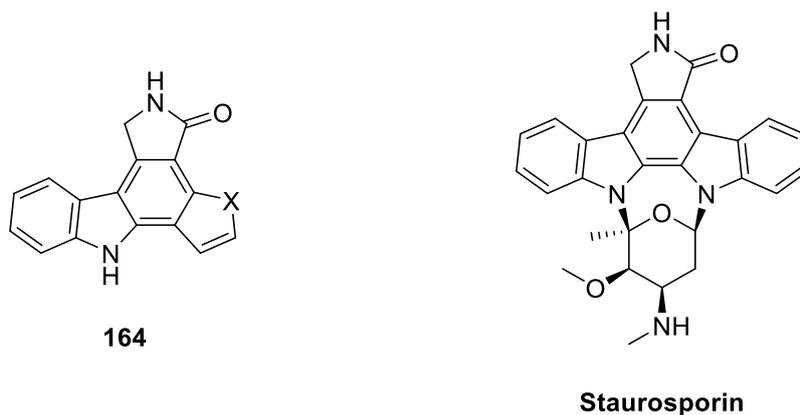


Abbildung 118: Allgemeine Strukturformel **164** der geplanten Verbindungen sowie das als Inspiration dienende Alkaloid Staurosporin

Dazu sollte zuerst aus (Indol-3-yl)acetonitril (**24**) und einem entsprechenden Heteroarylglyoxylessäureester (**165**) das Kondensationsprodukt **166** aufgebaut und dieses in einem darauffolgenden Schritt mittels oxidativer Photocyclisierung zum Tetracyclus **167** umgesetzt werden. Im Anschluss daran sollte der Aufbau des Lactams **164** durch selektive Reduktion des Nitrils zum primären Amin **168** und anschließende Cyclisierung erfolgen (Abbildung 119). Zur Reduktion eines Nitrils in Gegenwart eines Esters eignet sich beispielsweise die Kombination aus Natriumborhydrid und Cobalt(II)-chlorid^[67].

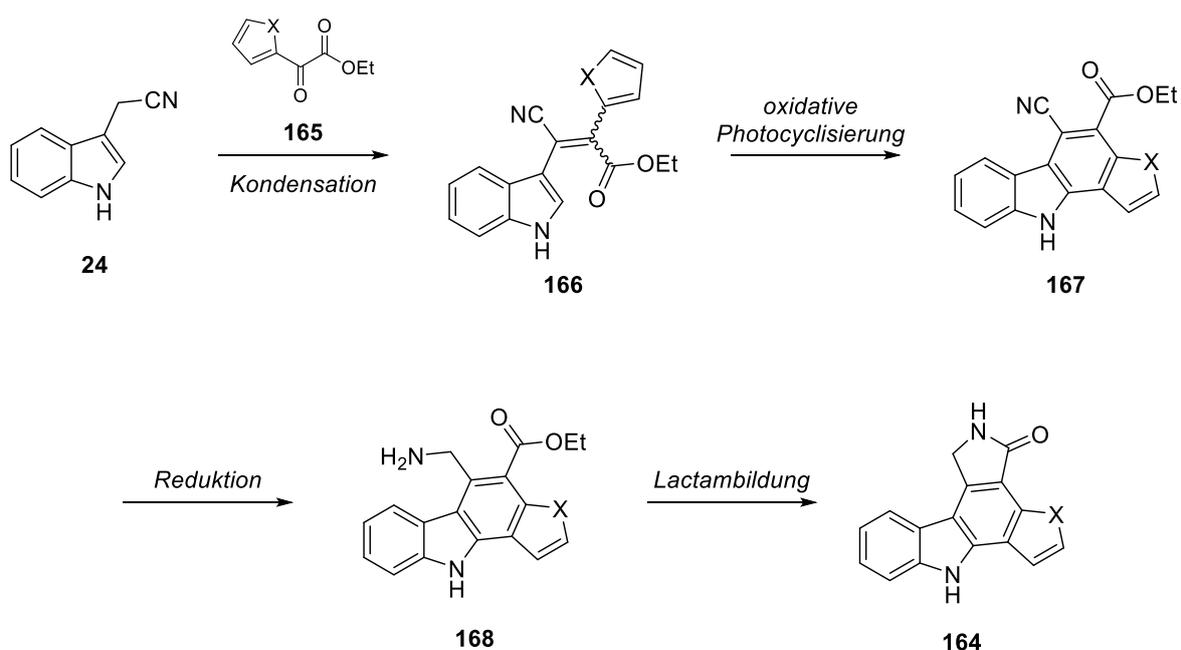
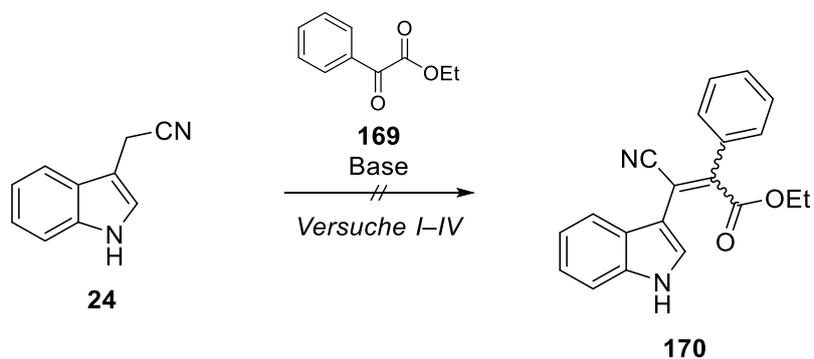


Abbildung 119: Geplante Synthese für Verbindungen vom Typ **164**. Anstelle des Ethylesters sind auch andere sterisch anspruchslose Alkylester denkbar.

Synthesen

Da 2-Furylglyoxylsäureethylester kommerziell nicht erhältlich war und dessen Thiophen-Analogon sehr teuer ist, wurden orientierende Untersuchungen mit dem kostengünstigeren Phenylglyoxylsäureethylester (**169**) durchgeführt. Als Erstes wurde versucht **169** und **24** mit Caesiumcarbonat als Base in Ethanol nach dem bewährten Verfahren zum gewünschten Kondensationsprodukt **170** umzusetzen (Versuch I). Allerdings fand dabei keine Reaktion der beiden Edukte statt. Ein zweiter Versuch, diesmal mit einer stöchiometrischen Menge Caesiumcarbonat und einer längeren Reaktionsdauer, blieb ebenfalls erfolglos (Versuch II). Hier konnte nur eine allmähliche Zersetzung des Esters beobachtet werden, ohne dass dabei eine nennenswerte Menge Nitril verbraucht wurde. Da für die Zersetzung von **169** möglicherweise eine Hydrolyse des Esters aufgrund geringer Wassermengen im verwendeten Ethanol ursächlich war, sollte die Reaktion als Nächstes in einem wasserfreien Lösungsmittel durchgeführt werden. Außerdem sollte eine stärkere Base als Caesiumcarbonat zum Einsatz kommen, um die Deprotonierung von **24** zu begünstigen. Deshalb wurden **24** und **169** mit Natriumethanolat in trockenem Tetrahydrofuran unter Rückfluss erhitzt. Nach zwei Stunden unter diesen Bedingungen lagen die beiden Edukte praktisch unverändert vor (Versuch III).



Versuch	169 (Äquiv.)	Base (Äquiv.)	Lösungsmittel	Temperatur, Zeit
<i>I</i>	1,2	Cs ₂ CO ₃ (0,2)	EtOH	Rückfluss, 1 h
<i>II</i>	1,2	Cs ₂ CO ₃ (1,0)	EtOH	Rückfluss, 12 h
<i>III</i>	1,2	NaOEt (0,2)	THF (trocken)	Rückfluss, 2 h
<i>IV</i>	1,8	KOt-Bu (2,1)	THF (trocken)	Rückfluss, 2 h

Abbildung 120: Erfolgreiche Versuche zur Kondensationsreaktion von Phenylglyoxylsäureethylester (**169**) mit (Indol-3-yl)acetonitril (**24**)

Synthesen

Ein Folgeversuch mit der noch stärkeren Alkoxid-Base Kalium-*tert*-butanolat im Überschuss lieferte ebenfalls nicht das gewünschte Produkt **170**. Während **24** größtenteils wiedergewonnen werden konnte, zersetzte sich der Ketoester **169** unter diesen Bedingungen vollständig (Versuch IV, Abbildung 120).

An diesem Punkt stellte sich die Frage nach einer möglichen Ursache für das Misslingen dieser Kondensationsreaktion. Anstelle eines Aldehyds, wie in den Synthesen zuvor, wurde hier versucht ein Keton – genauer einen α -Ketocarbonsäureester – mit dem C,H-aciden Indolylacetonitril **24** zu kondensieren. Allgemein sind Ketone weniger elektrophil als Aldehyde, was unter anderem daran liegt, dass durch elektronenliefernde Alkylreste (+I-Effekt) oder Alkenyl- und Arylgruppen (+M-Effekt) die positive Partialladung am Carbonyl-Kohlenstoffatom weniger stark ausgeprägt ist. Diese elektronische Erklärung ist für den vorliegenden Fall jedoch unzureichend, da der Ethoxycarbonyl-Rest in **169** elektronenziehend wirkt und ein elektronenschiebender Arylrest ebenso in den verwendeten Aldehyden vorkommt. Die entscheidende Rolle dürfte vielmehr die sterische Situation der nucleophilen Addition des Carbanions spielen. Während sich bei der tetraedrischen Zwischenstufe, die aus der Addition des mesomeriestabilisierten Carbanions **171** an die Carbonylgruppe hervorgeht, am ehemaligen Carbonyl-Kohlenstoffatom im Fall der heteroaromatischen Aldehyde nur zwei voluminöse Reste befinden (**172a**) sind es nach der Reaktion von **171** mit **169** deren drei (**172b**, Abbildung 121).

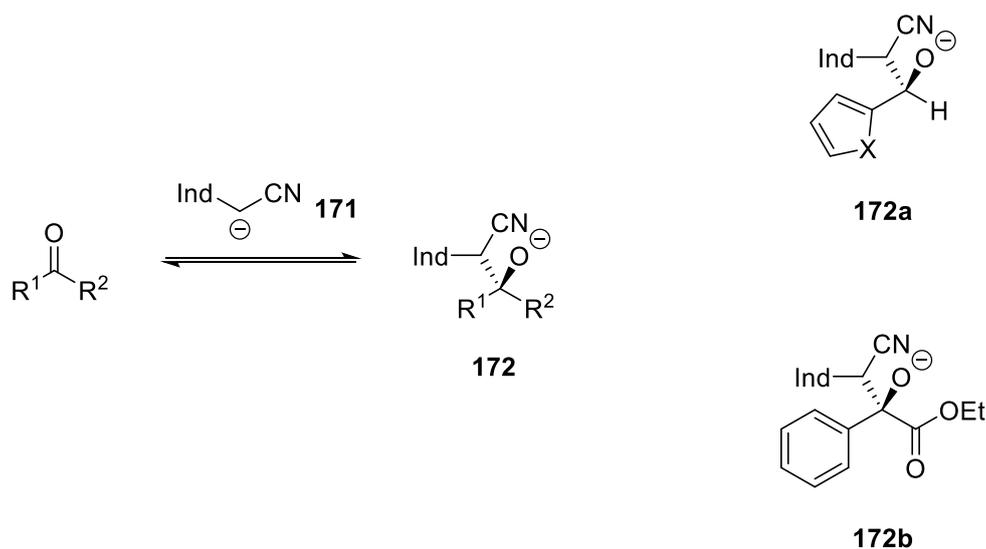


Abbildung 121: Bei der nucleophilen Addition des mesomeriestabilisierten Carbanions **171** an eine Carbonylverbindung entsteht zunächst die tetraedrische Zwischenstufe mit der allgemeinen Struktur **172**. Im Fall der Addition von **171** an Phenylglyoxylsäureethylester entsteht die Zwischenstufe **172b**. Diese ist sterisch ungünstiger als die Zwischenstufe **172a**, die bei der Addition von **171** an einen der bereits verwendeten heteroaromatischen Aldehyde gebildet wird. Ind steht für einen Indol-3-yl-Rest.

Synthesen

Da sich diese ungünstige sterische Situation auch im Übergangszustand, der bei der Reaktion durchlaufen wird, widerspiegeln müsste, dürfte die Addition von **171** an **169** deutlich langsamer ablaufen als dies bei den heteroaromatischen Aldehyden der Fall ist.

Als letzter Versuch zu dieser Reaktion wurde eine von Lehnert beschriebene Methode angewendet, bei der Ketone oder Aldehyde mit Hilfe von Titan(IV)-chlorid und Pyridin mit aktivierten Methylenverbindungen kondensiert werden^{[116][117]}. Lehnert konnte auf diese Weise Brenztraubensäureethylester, der eine gewisse Ähnlichkeit mit **169** besitzt, mit Malonsäurediethylester kondensieren. Eine Umsetzung von **24** und **169** zum gewünschten Kondensationsprodukt **170** konnte unter diesen Bedingungen allerdings nicht beobachtet werden (Abbildung 122).

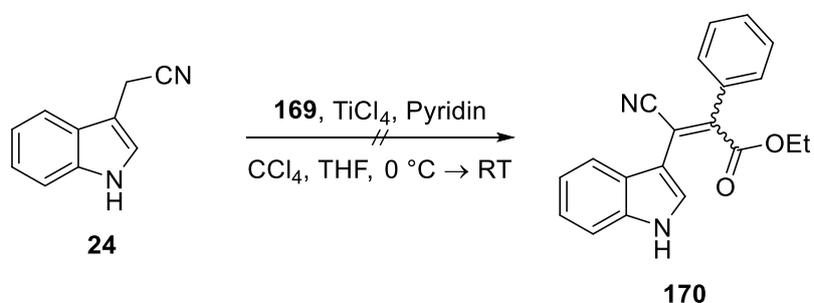


Abbildung 122: Erfolgreiche Kondensationsreaktion nach einer Methode von Lehnert^{[116][117]}

Auch anschließendes Erhitzen des Reaktionsgemisches unter Rückfluss, das nicht Bestandteil der von Lehnert beschriebenen Methode ist, brachte keinen Erfolg.

Aufgrund der misslungenen Versuche wurden keine weiteren Bemühungen unternommen pentacyclische Lactame vom Typ **164** auf diese Weise zu synthetisieren.

5 Biologische Testung

5.1 Bestimmung der Cytotoxizität mittels MTT-Test

Die Cytotoxizität der synthetisierten Zielverbindungen sowie ausgewählter Vorstufen wurde mittels MTT-Test bestimmt. Dieser Test wurde von Mosmann entwickelt^[118] und ist nach der bei ihm verwendeten Verbindung 2-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-3,5-diphenyl-2*H*-tetrazol-3-iumbromid (MTT) benannt. Beim MTT-Test handelt es sich um eine Methode zur Erfassung der metabolischen Aktivität von Zellen. Dabei wird ausgenutzt, dass in metabolisch aktiven Zellen der Tetrazoliumring des MTT reduktiv geöffnet wird, wobei das im wässrigen Milieu schwerlösliche, tiefblau gefärbte Formazan **173** entsteht (Abbildung 123).

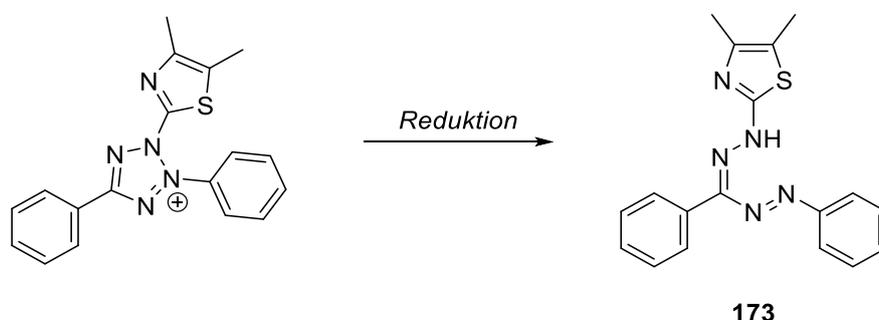


Abbildung 123: Reduktive Öffnung des Tetrazoliumrings von MTT zum tiefblau gefärbten Formazan **173**

Bei der Reduktion spielen die Coenzyme NADH und NADPH wahrscheinlich die entscheidende Rolle^[119]. Von toten oder in dieser Hinsicht metabolisch inaktiven Zellen – beispielsweise Erythrocyten – wird aus MTT praktisch kein Formazan gebildet^[118]. Die Menge an gebildetem Formazan kann somit unter geeigneten Umständen als Maß für die Zellviabilität herangezogen werden. Eine verringerte Formazan-Bildung im Vergleich zur Negativkontrolle weist dann auf cytotoxische Eigenschaften des untersuchten Stoffs hin. Um das gebildete Formazan photometrisch erfassen zu können, muss es durch ein geeignetes Cosolvens vollständig in Lösung gebracht werden. Bei den für diese Arbeit durchgeführten Testungen wurde hierzu Dimethylsulfoxid (DMSO) verwendet. Für die Positivkontrolle kam Triton X-100 zum Einsatz. Dabei handelt es sich um ein nichtionisches Tensid, das den Zelltod durch Zelllyse herbeiführt. Triton X-100 besteht aus einem hydrophoben Alkylphenyl- und einem hydrophilen Polyethylenglykol-Teil. Letzterer besitzt im Durchschnitt 9,5 Ethylenglykol-Einheiten^[120] (Abbildung 124).

Biologische Testung

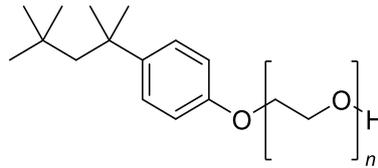


Abbildung 124: Strukturformel für das nichtionische Tensid Triton X-100. Der durchschnittliche Wert für n beträgt $9,5^{[120]}$.

Über den jeweiligen Mechanismus, der der im MTT-Test beobachteten Cytotoxizität zu Grunde liegt, kann mit diesem Test keine Aussage gemacht werden. Die Testergebnisse sind in Form von IC_{50} -Werten in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Mit dem MTT-Test ermittelte IC_{50} -Werte

Verbindung	IC_{50} [μM]
Chinolone	
54	> 50
55	> 50
56	> 50
59	> 50
61	> 50
63	> 50
80	> 50
81	> 50
82	> 50
83	> 50
84	> 50
85	> 50
86	> 50
127	> 50
128	> 50
129	> 50
130	> 50
131	> 50
132	> 50
133	> 50
134	> 50

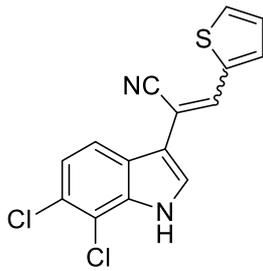
Isoxazole	
53	> 50
58	> 50
60	> 50
62	> 50
64	> 50
72	> 50
73	> 50
74	> 50
75	> 50
76	> 50
77	> 50
78	> 50
79	> 50
136	29
137	> 50
138	> 50
147	> 50
148	> 50
151	> 50
155	> 50
Carbazole	
12	28

Biologische Testung

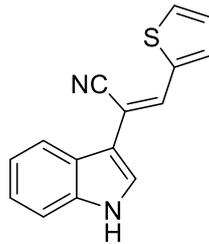
17	> 50
18	> 50
161	> 50
Acrylnitrile	
27a	> 50
158	31
159	> 50
160	45
163	4
Andere	
29	21
31	29
154	34

Für das Cytostatikum Cisplatin wurde mit dem verwendeten Testverfahren ein IC_{50} -Wert von $5 \mu\text{M}$ ermittelt. Substanzen mit einem vergleichbaren oder niedrigeren Wert sind als stark cytotoxisch anzusehen. Von den getesteten Substanzen entsprach nur das Acrylnitril **163** ($IC_{50} = 4 \mu\text{M}$) diesem Kriterium. Da es sich bei **163** um ein Gemisch aus *E*- und *Z*-Isomere handelt, kann nicht gesagt werden, welches der zwei Isomere für diese Wirkung verantwortlich ist oder ob beide gleich oder ähnlich stark cytotoxisch sind. Einige der untersuchten Substanzen verfügen über eine mäßige cytotoxische Aktivität, d.h. ihr IC_{50} -Wert ist kleiner als oder gleich $50 \mu\text{M}$, aber deutlich größer als $5 \mu\text{M}$. Bemerkenswert ist der Umstand, dass keines der untersuchten 4-Chinolone unter den Testbedingungen eine cytotoxische Aktivität zeigte. Die Substanzen, die sich als cytotoxisch herausstellten, sind in Abbildung 125 zusammengefasst.

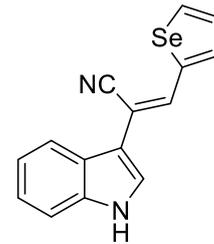
Biologische Testung



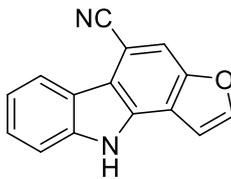
163
Z/E = 6/1
4 μM



158
31 μM



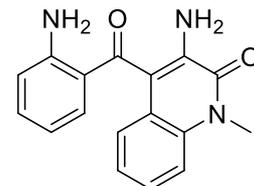
160
45 μM



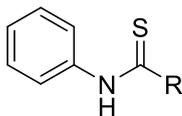
12
28 μM



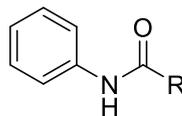
136
29 μM



154
34 μM



29
R = *n*-C₉H₁₉
21 μM



31
R = *n*-C₉H₁₉
29 μM

Abbildung 125: Substanzen mit cytotoxischer Aktivität

5.2 Bestimmung der antimikrobiellen Aktivität mittels Agar-Diffusionstest

Die im vorangegangenen Abschnitt aufgeführten Substanzen wurden außerdem hinsichtlich ihrer antimikrobiellen Eigenschaften mit Hilfe des Agar-Diffusionstests untersucht. Beim Agar-Diffusionstest wird eine Agarplatte gleichmäßig mit einer Suspension bestrichen, die Zellen des zu untersuchenden Bakteriums oder Pilzes enthält. Auf die so präparierte Platte werden Filterpapierplättchen aufgesetzt, die mit den zu testenden Substanzen imprägniert wurden. Anschließend wird die Agarplatte im Brutschrank bei geeigneten Bedingungen inkubiert. Ist der Testkeim empfindlich gegenüber einer Substanz, so ist um das Filterpapierplättchen, das mit dieser Substanz imprägniert wurde, ein kreisförmiger Bereich zu beobachten, in dem kein Wachstum stattgefunden hat. Ein solcher Bereich wird als Hemmhof bezeichnet, weshalb dieser Test auch als Hemmhofstest bekannt ist. Der Durchmesser des Hemmhofs hängt neben

der Stärke der antimikrobiellen Eigenschaften und der Menge der Substanz auch von deren Diffusionsvermögen im Agarmedium ab, weshalb – selbst wenn pro Plättchen eine definierte Menge an Substanz aufgetragen wurde – nur begrenzt quantitative Aussagen zur antimikrobiellen Aktivität gemacht werden können. Bei besonders vielversprechenden Stoffen können genauere Angaben in Form der minimalen Hemmkonzentration (MHK) gemacht werden, die dann aber in einer Verdünnungsreihe ermittelt werden muss.

Die folgenden Stämme wurden bei der Testung verwendet:

- *Escherichia coli* (DSM-Nr. 426), gramnegatives Bakterium
- *Pseudomonas marginalis* (DSM-Nr. 7527), gramnegatives Bakterium
- *Staphylococcus equorum* (DSM-Nr. 20675), grampositives Bakterium
- *Streptococcus entericus* (DSM-Nr. 14446), grampositives Bakterium
- *Yarrowia lipolytica* (DSM-Nr. 1345), Hefe
- *Hyphopichia burtonii* (DSM-Nr. 70663), Dermatophyt

Zur Positivkontrolle wurden als Referenzsubstanzen das Breitband-Antibiotikum Tetracyclinhydrochlorid und das Breitband-Antimykotikum Clotrimazol verwendet (Abbildung 126). Die praktische Durchführung ist im experimentellen Teil dieser Arbeit beschrieben.

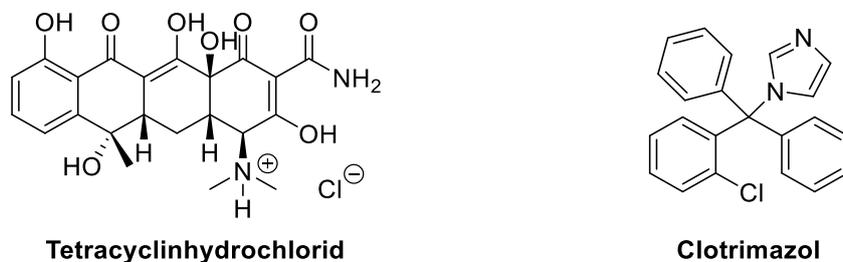


Abbildung 126: Die Referenzsubstanzen Tetracyclinhydrochlorid und Clotrimazol

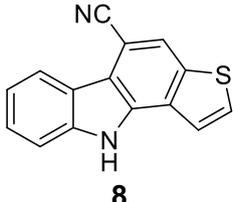
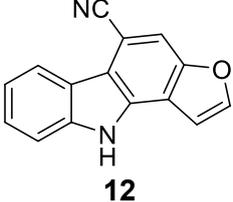
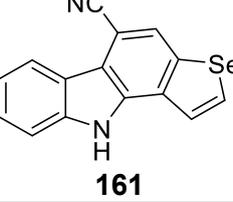
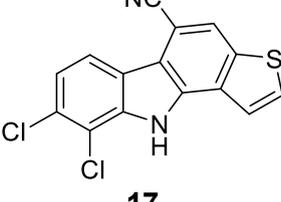
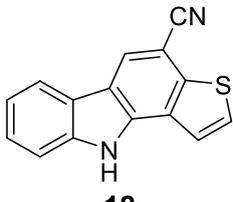
Die untersuchten Substanzen zeigten allesamt keine nennenswerte antimikrobielle Aktivität gegenüber den verwendeten Keimen. Im Hinblick auf die Alkaloide 2-Pentyl-4-chinolon (**55**) und Pyo III (**128**) ist dieses Ergebnis jedoch erstaunlich, da aufgrund der vorliegenden Literatur für beide eine antibiotische Aktivität erwartet wurde. So konnten Wratten *et al.* mittels Agar-Diffusionstest beobachten, dass das Wachstum eines *Staphylococcus aureus*-Stamms durch **55** beträchtlich einschränkt wird^[17]. Für meine Arbeit wurde dagegen ein Stamm untersucht, der zu einer anderen *Staphylococcus*-Art gehört, weshalb kein zwingender Widerspruch vorliegt. Des Weiteren erwähnen Hays *et al.* in ihrer Arbeit antibiotische Eigenschaften von

128. Allerdings wurden die Untersuchungen hierzu ebenfalls mit *Staphylococcus aureus* durchgeführt^[13].

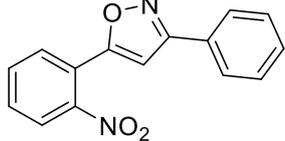
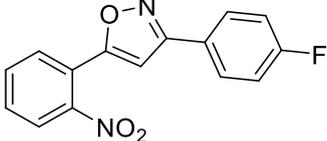
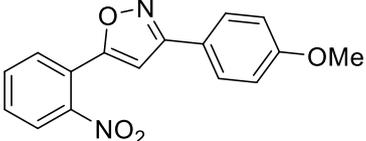
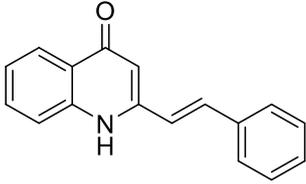
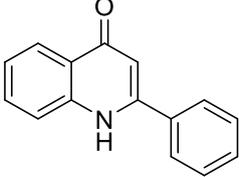
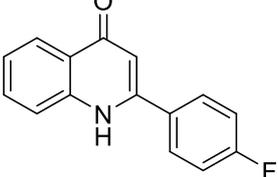
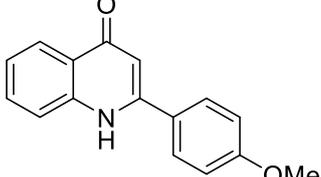
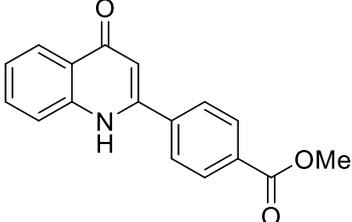
5.3 Testung auf Kinase-inhibitorische Aktivität

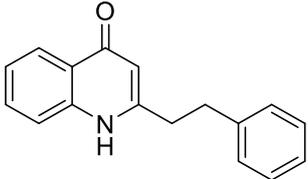
Die synthetisierten Carbazole sowie einige Isoxazole und 4-Chinolone wurden am Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP) auf ihre CLK1-inhibitorische Aktivität mittels *mobility shift assay* untersucht^[121]. Die hierbei ermittelten IC₅₀-Werte sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: IC₅₀-Werte der getesteten Verbindungen bezüglich der Inhibition der CLK1

Verbindung	IC ₅₀ [µM]
 <p>8</p>	0,25
 <p>12</p>	0,17
 <p>161</p>	0,22
 <p>17</p>	> 10
 <p>18</p>	0,11

Biologische Testung

 <p>62</p>	<p>> 10</p>
 <p>73</p>	<p>> 10</p>
 <p>75</p>	<p>> 10</p>
 <p>56</p>	<p>> 10</p>
 <p>63</p>	<p>> 10</p>
 <p>81</p>	<p>> 10</p>
 <p>83</p>	<p>> 10</p>
 <p>85</p>	<p>> 10</p>

 <p style="text-align: center;">61</p>	<p>10</p>
--	-----------

Für das Thienocarbazol **8** ergab sich bei dieser Testung ein IC_{50} -Wert von $0,25 \mu\text{M}$. Dadurch konnte dessen beträchtliche inhibitorische Aktivität gegenüber der CLK1, die bereits von Tremmel in seiner Dissertation beschrieben wurde, bestätigt werden. Allerdings ist der von Tremmel angegebene Wert von $0,92 \mu\text{M}$, der mit einem anderen Verfahren bestimmt wurde, beinahe viermal so hoch. Erstaunlicherweise zeigten die beiden Analoga **12** ($IC_{50} = 0,17 \mu\text{M}$) und **161** ($IC_{50} = 0,22 \mu\text{M}$) eine nahezu gleich starke Inhibition wie **8**. Danach spielt es offenbar keine Rolle, welches Chalkogen-Atom sich an der entsprechenden Position des Ringsystems befindet. Eine mögliche Schlussfolgerung, die aus diesem Ergebnis gezogen werden kann ist die, dass zwischen dem Heteroatom und einem entsprechenden Strukturelement der Kinase keine nennenswerte Wechselwirkung stattfindet, ansonsten wären stärker differierende IC_{50} -Werte zu erwarten. Entgegen der ursprünglichen Erwartung, dass die Affinität von **8** durch das Anbringen von Chloratomen in den Positionen 8 und 9 des Thienocarbazol-Grundgerüsts gesteigert werden könne, konnte für das entsprechende Analogon **17** praktisch keine Hemmung der CLK1 verzeichnet werden. Das zu **8** isomere Thienocarbazol **18** stellt mit einem IC_{50} -Wert von $0,11 \mu\text{M}$ einen potenten Inhibitor dar. Eine Translokation der Cyanogruppe von Position 5 nach Position 4 ist demnach nicht mit einem Verlust an Aktivität verbunden – das Gegenteil ist der Fall. Durch den Positionswechsel konnte der IC_{50} -Wert ungefähr halbiert werden.

Außer 2-Phenethyl-4-quinolon (**61**), das nur eine mäßige Aktivität aufwies, zeigten die getesteten Isoxazole und Chinolone praktisch keinen inhibitorischen Effekt an der CLK1.

Das Furanocarbazol **12** wurde außerdem im Rahmen einer Kooperation mit Herrn Dr. Laurent Meijer vom Unternehmen ManRos Therapeutics an jeweils vier Kinasen der CLK- und der DYRK-Familie getestet. Zur Bestimmung der Kinase-Aktivität wurde eine Methode verwendet bei der das Ausmaß der Phosphorylierung eines Substrats durch radioaktiv markiertes Adenosintriphosphat mit Hilfe eines Szintillationsdetektors erfasst wurde^[55]. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist in Tabelle 3 abgebildet.

Tabelle 3: IC_{50} -Werte des Furanocarbazols **12** an Kinasen der CLK- und der DYRK-Familie angegeben in μM

CLK1	CLK2	CLK3	CLK4	DYRK1A	DYRK1B	DYRK2	DYRK3
2	0,5	6	2	6	3	3	7

Hierbei zeigte **12** eine starke Inhibition der CLK2 ($IC_{50} = 0,5 \mu\text{M}$). Daneben wurden alle anderen Kinasen mit IC_{50} -Werten im einstelligen mikromolaren Bereich gehemmt.

Bemerkenswert sind die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Testungen hinsichtlich der CLK1-Inhibition durch **12**. Während die Untersuchung am FMP einen IC_{50} -Wert von $0,17 \mu\text{M}$ ergab, wurde von ManRos Therapeutics ein etwa 12-fach so hoher Wert von $2 \mu\text{M}$ ermittelt. Ungeachtet dieser Diskrepanz handelt sich bei **12** in jedem Fall um einen Inhibitor der CLK1 mit einer mittleren bis hohen Aktivität.

6 Zusammenfassung

In dieser Dissertation wurden zwei Themenkomplexe bearbeitet. Ziel des Ersten war die Entwicklung neuer Zugänge zu 2-substituierten 4-Chinolonen. 4-Chinolone bilden eine Klasse heterocyclischer Verbindungen mit besonderer Bedeutung in der medizinischen Chemie. Neben synthetisch hergestellten Vertretern stellen natürlich vorkommende 4-Chinolone aufgrund ihrer verschiedenartigen biologischen Aktivitäten vielversprechende Leitstrukturen für die Entwicklung neuer Wirkstoffe dar. Neue Synthesewege zur Herstellung von geeignet substituierten 4-Chinolonen sind daher nach wie vor ein lohnendes Ziel in der Synthesechemie.

Gegenstand des zweiten Themenkomplexes war die Synthese anellierter Carbazole, einer im Arbeitskreis Bracher entdeckten Klasse von Proteinkinase-Inhibitoren. Die dargestellten Verbindungen sollten weitere Erkenntnisse zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen in dieser Stoffklasse liefern.

6.1 Versuche zur Synthese von 4-Chinolonen mit aliphatischen Resten an C-2 ausgehend von sekundären Thioaniliden

In einem ersten Teilprojekt sollten sekundäre Thioanilide (**174**) mit Halogenessigsäureestern (**175**) in einer Eschenmoser-Sulfidkontraktion zu Enaminoestern vom Typ **7** umgesetzt werden. Diese sollten anschließend nach bekannten Verfahren entweder thermisch oder säurekatalysiert zu den entsprechenden 4-Chinolonen (**176**) cyclisiert werden (Abbildung 127).

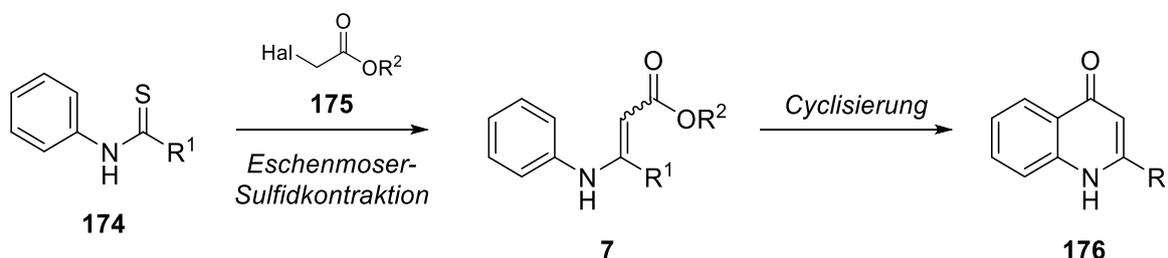


Abbildung 127: Geplante Syntheseroute zur Darstellung 2-substituierter 4-Chinolone (**176**)

Durch die Verwendung kommerziell erhältlicher aliphatischer Carbonsäuren – insbesondere gesättigter und ungesättigter Fettsäuren – als Edukte für die Darstellung der Thioanilide sollten

Zusammenfassung

auf diese Weise Chinolone mit variablem Substitutionsmuster an C-2 zugänglich sein. Als Erstes wurde versucht das Alkaloid Pyo Ic (2-Nonyl-4-chinolon) aus dem Thioanilid **29**, dessen Darstellung in zwei Schritten ausgehend von Anilin und Decansäure erfolgte, und Bromessigsäuremethylester zu synthetisieren. Während die S-Alkylierung von **29** ohne Schwierigkeiten verlief, gelang die eigentliche Sulfidkontraktion zum Enaminoester **28** unter verschiedenen Bedingungen nicht (Abbildung 128).

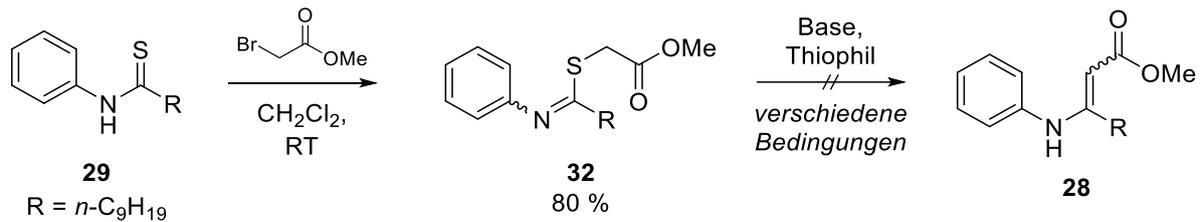


Abbildung 128: Versuchte Eschenmoser-Sulfidkontraktion

Als Alternative zur Eschenmoser-Sulfidkontraktion wurde die Umsetzung von Thioacetanilid (**46**) sowie von dessen S-methylierten Derivat **48** mit dem Zinkorganyl **177**, das *in situ* aus Bromessigsäuremethylester und elementarem Zink hergestellt wurde, zum Enaminoester **47** versucht. Unglücklicherweise blieb auch diese Herangehensweise erfolglos (Abbildung 129).

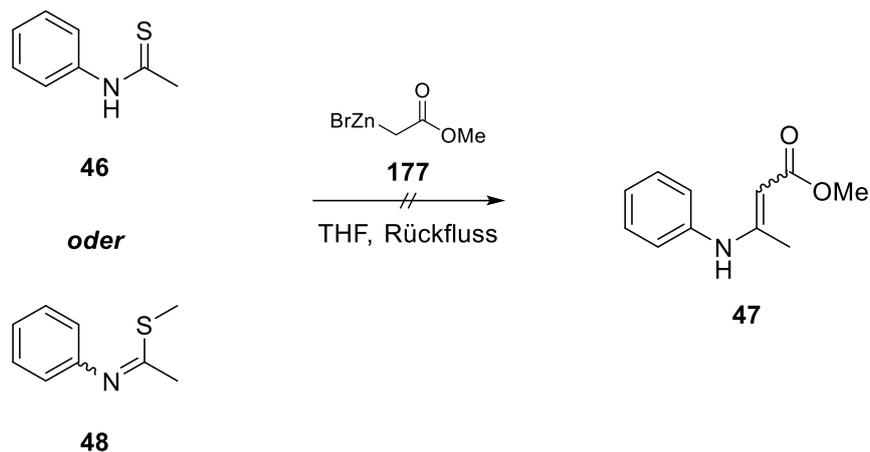


Abbildung 129: Versuch den Enaminoester **47** aus Thioacetanilid (**46**) bzw. dessen S-Methyl-Derivat **48** und dem Zinkorganyl **177** zu synthetisieren.

6.2 Darstellung 2-substituierter 4-Chinolone durch reduktive Ringtransformation 3-substituierter 5-(2-Nitrophenyl)isoxazole

Als Nächstes wurde die reduktive Ringtransformation von 3-substituierten 5-(2-Nitrophenyl)isoxazolen in 2-substituierte 4-Chinolone näher untersucht (Abbildung 130). Diese Reaktion wurde erstmals von Sakamoto *et al.* anhand der katalytischen Hydrierung von 3-Methyl-5-(2-nitrophenyl)isoxazol mit Hilfe von Raney-Nickel beschrieben, wobei 2-Methyl-4-chinolon als Produkt erhalten wurde. Coffman *et al.* konnten später anhand von wenigen Beispielen zeigen, dass elementares Eisen in Eisessig oder wässriger Ammoniumchlorid-Lösung ebenfalls als Reduktionsmittel für diese Umsetzung geeignet ist.

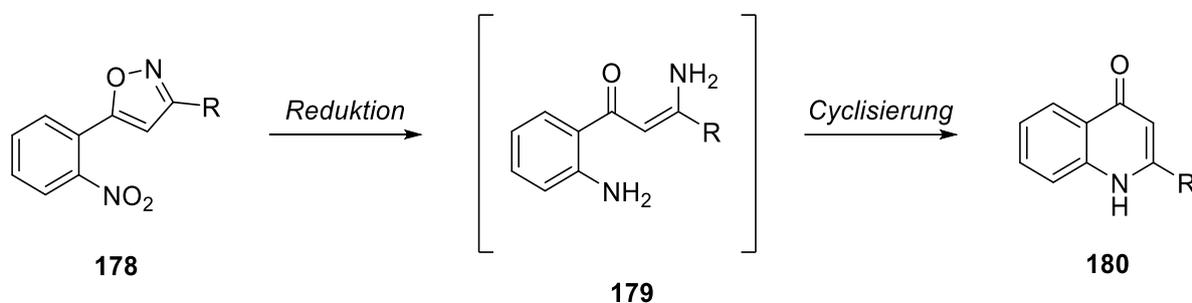


Abbildung 130: Allgemeines Schema der reduktiven Ringtransformation 3-substituierter 5-(2-Nitrophenyl)isoxazole (**178**) in 2-substituierte 4-Chinolone (**180**). Durch Reduktion der Nitrogruppe und reduktive Öffnung des Isoxazolrings entsteht primär ein Enaminoketon vom Typ **179**. Dieses cyclisiert anschließend unter Eliminierung von Ammoniak zum entsprechenden 4-Chinolon. Bei den in der Literatur beschriebenen Beispielen fand die Cyclisierung im Anschluss an die Reduktion stets spontan statt.

Zunächst wurde die Synthese von 2-Alkenylchinolonen auf diese Weise versucht. Die Schwierigkeit lag hierbei in der selektiven Reduktion der Nitrogruppe und des Isoxazolrings in Gegenwart des Alkenyl-Rests. Für einen ersten Versuch wurde das Isoxazol **53** ausgewählt. Die Darstellung von **53** erfolgte ausgehend vom Carbonsäureester **50** und 2-Nitrophenylacetylen (**20**). Zuerst wurde **50** mit DIBAL zum entsprechenden Aldehyd **181** reduziert und dieser durch Kondensation mit Hydroxylaminhydrochlorid in das Oxim **51** überführt. Aus **51** wurde mit Hilfe von NCS und einer katalytischen Menge Pyridin das Hydroxamsäurechlorid **52** *in situ* erzeugt. Durch Dehydrochlorierung mit Triethylamin wurde aus **52** das entsprechende Nitriloxid freigesetzt, das schließlich mit 2-Nitrophenylacetylen (**20**) eine 1,3-dipolare Cycloaddition zum Isoxazol **53** einging. Die im weiteren Verlauf der Arbeit synthetisierten Isoxazole wurden alle aus entsprechenden Oximen und **20** nach diesem

Zusammenfassung

Prinzip hergestellt. Die katalytische Hydrierung von **53** ergab ein Gemisch aus dem gewünschten 2-Alkenylchinolon **54** und dessen Dihydro-Analogen **55** (Abbildung 131).

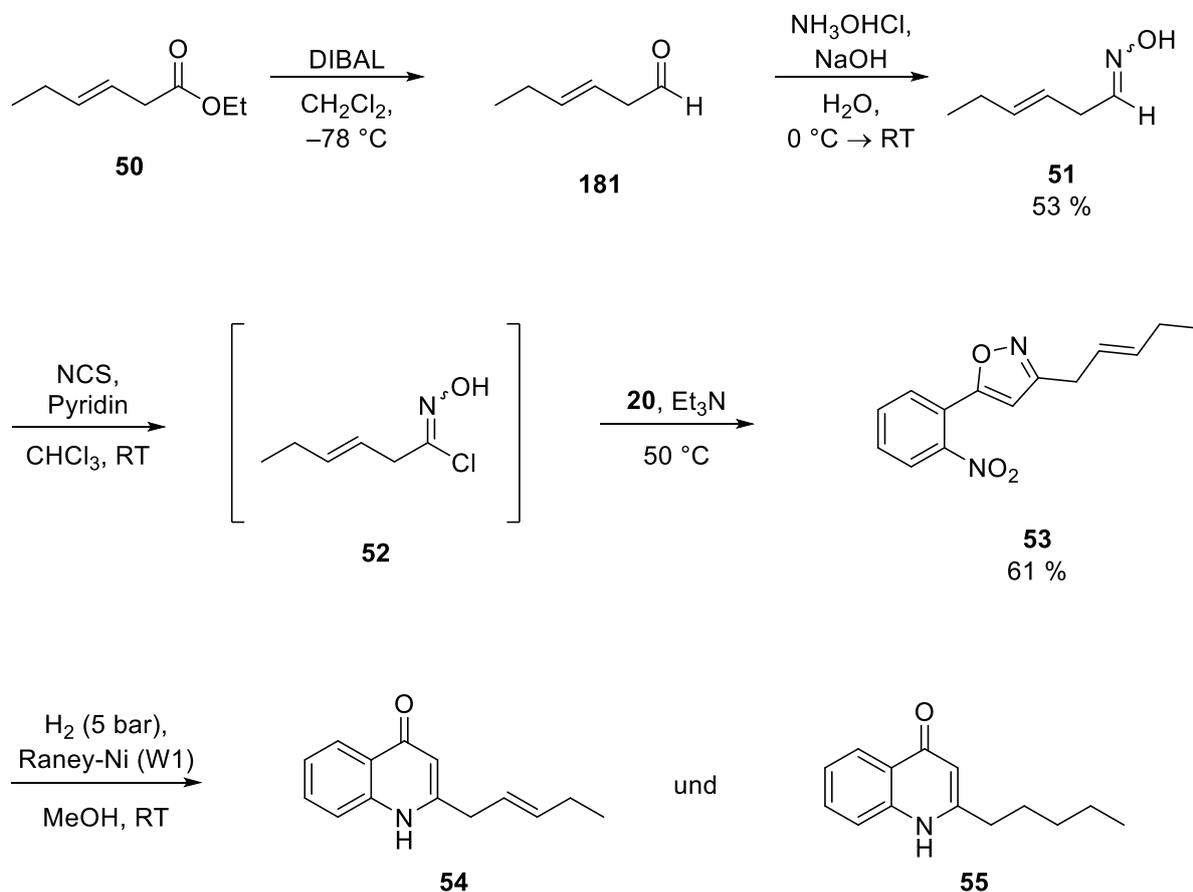


Abbildung 131: Synthese des Isoxazols **53** ausgehend vom Ester **50** und 2-Nitrophenylacetylen (**20**) sowie anschließende Hydrierung von **53** mit Hilfe von Raney-Nickel. Als Produkt wurde ein Gemisch der beiden Chinolone **54** und **55** erhalten.

Da eine zufriedenstellende Trennung der beiden Chinolone aufgrund der großen strukturellen Ähnlichkeit nicht gelang und eine Optimierung der Reaktionsbedingungen wenig aussichtsreich erschien, wurde diese Variante nicht weiter verfolgt. Als Nächstes wurde **53** mit elementarem Eisen in Eisessig umgesetzt. Hierbei konnte das gewünschte 2-Alkenylchinolon **54** in einer Ausbeute von 89 % isoliert werden. Des Weiteren wurde die allgemeine Anwendbarkeit dieses Verfahrens zur Synthese von 2-Alkenylchinolonen anhand der Umsetzung der beiden 3-Alkenylisoxazole **58** und **60** untersucht. Während nach der Reaktion von **58** (*E*)-2-Styryl-4-chinolon (**56**) in einer Ausbeute von 50 % isoliert werden konnte, ergab die Umsetzung von **60** unter den gleichen Bedingungen erneut ein Gemisch aus dem angestrebten 2-Alkenylchinolon **59** und dessen Dihydro-Analogen **55** (Abbildung 132).

Zusammenfassung

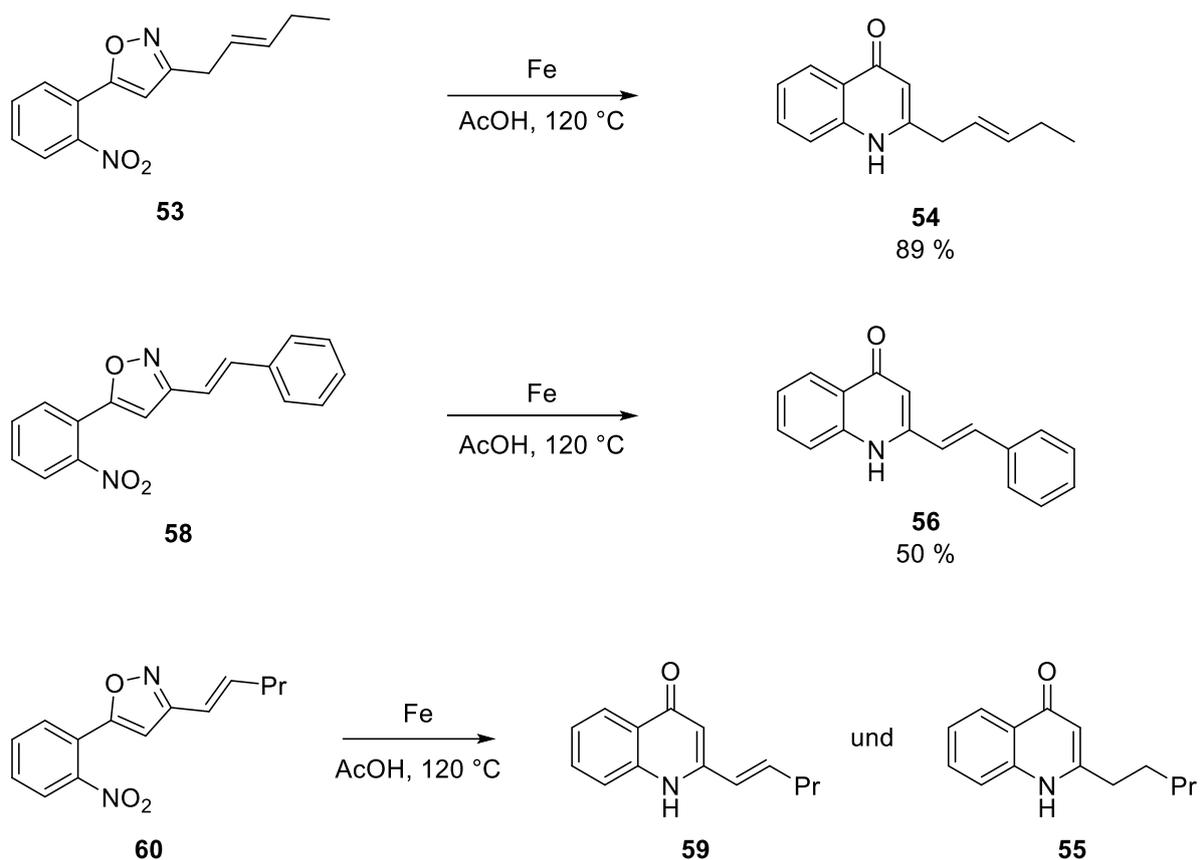
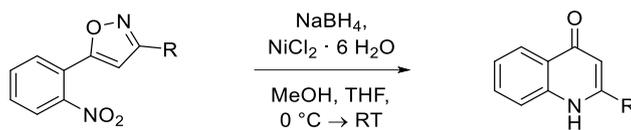


Abbildung 132: Versuche zur reduktiven Ringtransformation von 3-Alkenyl-5-(2-nitrophenyl)isoxazolen mit Hilfe von elementarem Eisen in Eisessig. Bei der Umsetzung von **60** wurde ein Gemisch aus **59** und seinem Dihydro-Analogen **55** erhalten.

Durch diese Versuchsreihe konnte gezeigt werden, dass die Synthese von 2-Alkenyl-4-quinolonen prinzipiell mit der „Eisen-Methode“ möglich ist. Aufgrund der partiellen Reduktion der C,C-Doppelbindung bei der Umsetzung von **60**, handelt es sich dabei aber nicht um ein allgemein anwendbares Verfahren. Da Koroleva *et al.* die selektive Reduktion eines Isoxazolrings mit Natriumborhydrid und Nickel(II)-sulfat-Heptahydrat in Gegenwart einer C,C-Doppelbindung beschrieben, wurde die Umsetzung des 3-Styrylisoxazols **58** auch nach dieser Vorschrift durchgeführt. Hierbei konnte weder das angestrebte 2-Alkenylchinolon **56** noch dessen Dihydro-Analogen 2-Phenethyl-4-quinolon (**61**) erhalten werden. Ein Versuch mit Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat ergab hingegen ausschließlich 2-Phenethyl-4-quinolon.

Zusammenfassung



Edukt	Produkt	Edukt	Produkt
 62	 63 (79 %)	 76	 84 (70 %)
 72	 80 (76 %)	 77	 85 (64 %)
 73	 81 (74 %)	 78	 86 (82 %)
 74	 82 (74 %)	 53	 55 (76 %)
 75	 83 (72 %)	 58	 61 (62 %)

Abbildung 133: Durch reduktive Ringtransformation mit der Kombination aus Natriumborhydrid und Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat dargestellte Chinolone. R^1 steht für den 2-Nitrophenyl-Rest.

Obwohl die Kombination aus Natriumborhydrid und Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat offensichtlich nicht für die Darstellung von 2-Alkenylchinolonen geeignet ist, stellt sie doch ein neuartiges Reduktionsmittel für die Überführung von 5-(2-Nitrophenyl)isoxazolen in 4-Chinolone dar, weshalb sie im Folgenden weiter ausgebaut wurde. Die Reaktionsbedingungen wurden durch systematische Untersuchungen anhand der Umsetzung von 5-(2-Nitrophenyl)-3-phenylisoxazol (**62**) zu 2-Phenyl-4-chinolon (**63**) optimiert. Anschließend wurden unterschiedliche 3-substituierte 5-(2-Nitrophenyl)isoxazole unter den optimierten Bedingungen zur Reaktion gebracht, wodurch die gewünschten 4-Chinolone in überwiegend guten

Ausbeuten erhalten wurden. Die Umsetzung der beiden 3-Alkenylisoxazole **53** und **58** ergab hierbei erwartungsgemäß die entsprechend gesättigten Chinolone **55** und **61** (Abbildung 133). Bei **55** handelt es sich um ein aus einer marinen *Pseudomonas*-Art stammendes Alkaloid.

Der besondere Vorteil der neu entwickelten Methode mit Natriumborhydrid und Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat besteht in der effizienten Umsetzung sowie der einfachen Durchführung. Nachteilig ist lediglich die Inkompatibilität mit olefinischen Resten.

6.3 Synthese von 2-Alkenyl-4-chinolonen mittels Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

Aufgrund der geschilderten Probleme bei der reduktiven Ringtransformation von 3-Alkenylisoxazolen wurde für die Darstellung der angestrebten 2-Alkenyl-4-chinolone eine andere Synthesestrategie verfolgt. Hierbei sollten Vertreter, bei denen sich die C,C-Doppelbindung in Konjugation zum Ringsystem befindet, in einer HWE-Reaktion aus einem geeigneten Chinolon-Baustein, der die Phosphonat-Funktion trägt, und unterschiedlichen Carbonyl-Verbindungen synthetisiert werden. Ein Vorversuch im Rahmen einer von mir betreuten Bachelorarbeit ließ vermuten, dass die acide NH-Funktion des Chinolons die HWE-Reaktion erschwert oder ganz unterbindet und deswegen die Verwendung einer Schutzgruppe erforderlich ist. Für diesen Zweck wurde die SEM-Schutzgruppe ausgewählt.

2-Methyl-4-chinolon (**105**), dessen Darstellung aus Anilin und Acetessigsäureethylester in einer Conrad-Limpach-Synthese erfolgte, wurde mit [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methylchlorid (SEMCl) in das O-geschützte Derivat **106** überführt. Im nächsten Schritt wurden die Phosphorylierung und die Olefinierung im Eintopfverfahren durchgeführt. Hierzu wurde aus **106** mit LDA (2 Äquivalente) und Diethylchlorphosphat das lithiierte Phosphonat **182** *in situ* generiert und dieses dann mit der jeweiligen Carbonyl-Verbindung zum 2-Alkenylchinolin weiter umgesetzt. Auf diese Weise konnten mit unterschiedlichen Aldehyden die *E*-konfigurierten 2-Alkenylchinoline in sehr guten Ausbeuten (81–91 %) dargestellt werden. Bei der Verwendung von Cyclohexanon wurde das Produkt **111** in einer Ausbeute von 87 % isoliert, wodurch gezeigt werden konnte, dass Ketone ebenso als Edukte geeignet sind (Abbildung 134).

Zusammenfassung

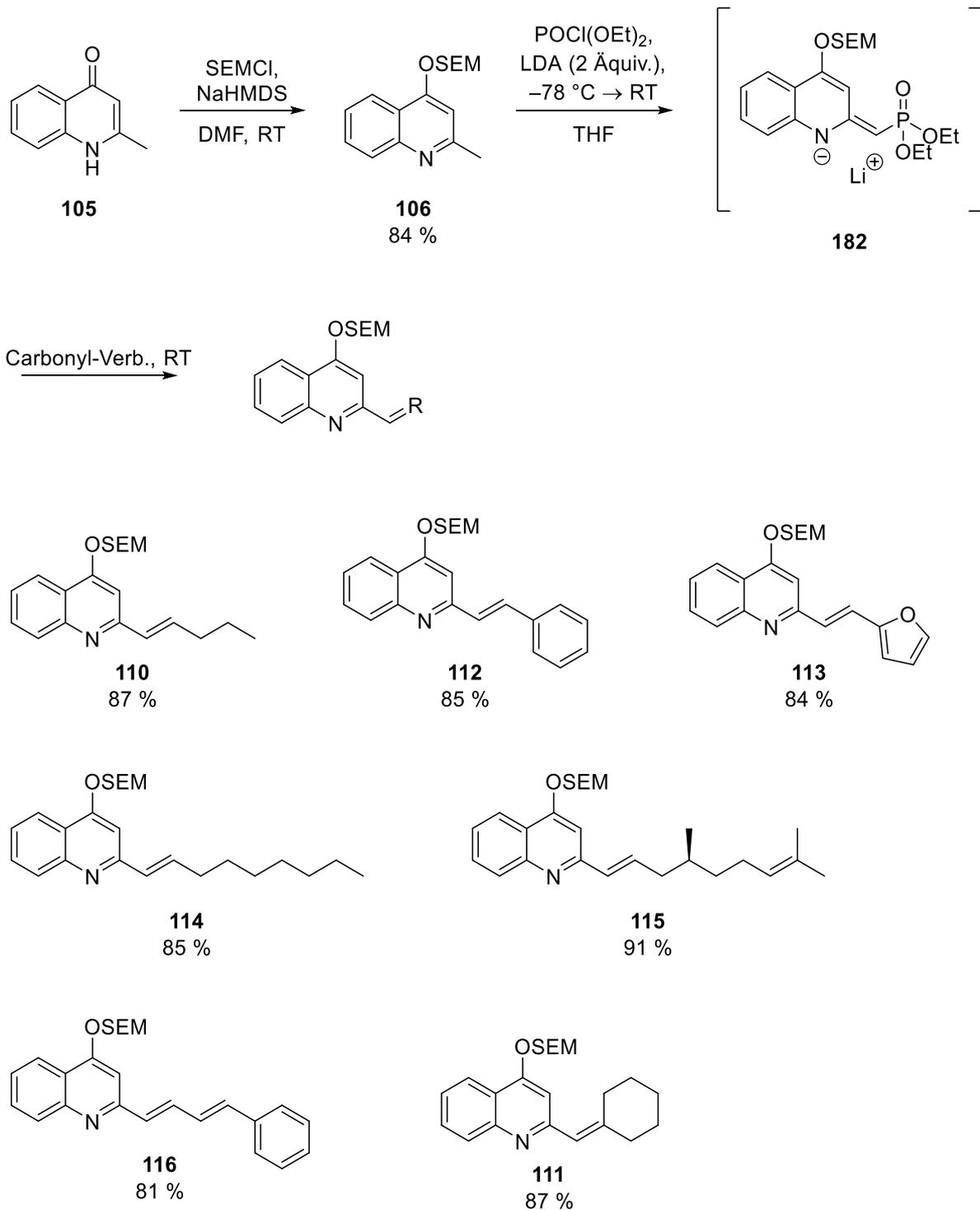


Abbildung 134: Syntheseroute zu 2-Alkenylchinolinen und darauf hergestellte Verbindungen

Um die Auswirkung von Substituenten mit unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften auf die Phosphorylierungs-Alkenylierungs-Sequenz zu untersuchen, wurde die Reaktion mit einer Methoxy-, Cyano- und einer Nitrogruppe sowie einem Fluoratom in 6-Position des Chinolin-Ringsystems durchgef\u00fchrt. Die gew\u00fcnschten 2-Alkenylchinoline **123**, **124** und **125** konnten dabei in \u00e4hnlich guten Ausbeuten dargestellt werden wie der unsubstituierte Vertreter **110**,

Zusammenfassung

wodurch gezeigt wurde, dass elektronenziehende und elektronenschiebende Reste an der Benzol-Partialstruktur des Chinolins keinen nennenswerten Einfluss auf die Ausbeute besitzen. Lediglich die Nitroverbindung **121** konnte aufgrund ihrer Schwerlöslichkeit in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht zur Reaktion gebracht werden (Abbildung 135).

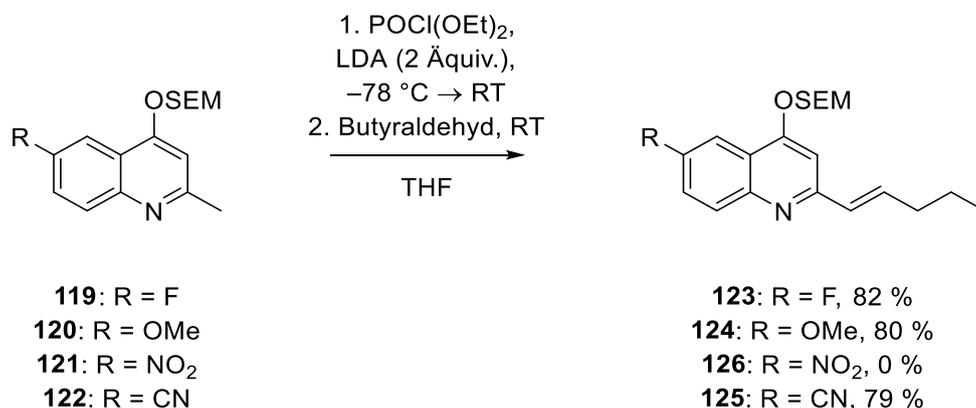


Abbildung 135: Eintopfsynthese mit unterschiedlich substituierten 2-Methylchinolinen (**119–122**). Der Versuch die Nitroverbindung **126** herzustellen scheiterte an der Löslichkeit des Edukts **121**.

Die nachfolgende Abspaltung der SEM-Schutzgruppe wurde mit TBAF durchgeführt. Dieser Schritt verlief in allen Fällen problemlos und lieferte die gewünschten 2-Alkenylchinolone in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten (68–95 %). Die *E*-Konfiguration der olefinischen C,C-Doppelbindungen blieb hierbei stets erhalten (Abbildung 136).

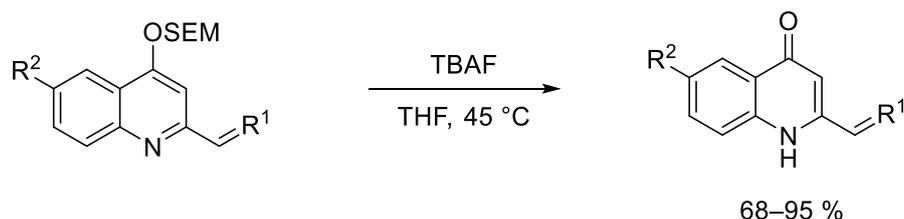


Abbildung 136: Abspaltung der SEM-Schutzgruppe mit TBAF

Mit der neu entwickelten Syntheseroute konnten 2-Alkenylchinolone, bei denen sich die Doppelbindung in Konjugation zum Ringsystem befindet, aus leicht zugänglichen 2-Methyl-4-chinolonen und unterschiedlichen Aldehyden sowie einem Keton in drei Schritten dargestellt werden. Das Herzstück dieser Route stellt die im Eintopfverfahren durchgeführte Sequenz aus Phosphorylierung und Olefinierung dar. Auf diese Weise gelang unter anderem die Darstellung

des Alkaloids Pyo III [2-(Non-1-en-1-yl)-4-chinolon] ausgehend von 2-Methyl-4-chinolon in einer Gesamtausbeute von 64 %.

6.4 Versuche zur Totalsynthese des Alkaloids Anisopusin

In einem weiteren Teilprojekt wurde, aufbauend auf der in Abschnitt 6.2 beschriebenen Methodik, die Totalsynthese des 1,7-Naphthyridin-Alkaloids Anisopusin (**135**) versucht. Dabei sollte **135** in einem finalen Schritt aus dem 5-(2-Nitrophenyl)isoxazol **136** durch reduktive Ringtransformation dargestellt werden (Abbildung 137).

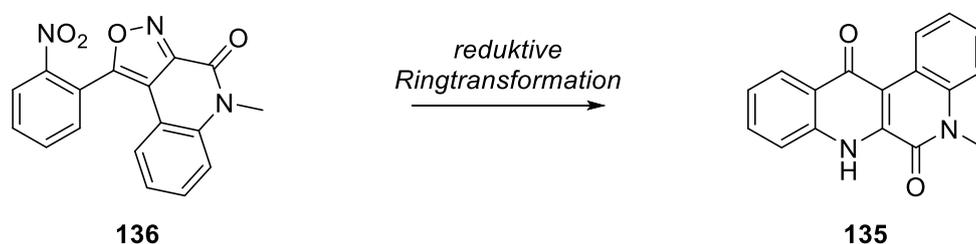


Abbildung 137: Finaler Schritt der geplanten Synthese von Anisopusin (**135**)

Für die Synthese von **136** wurde der Ester **137**, der aus dem Oxim von Glyoxylsäureethylester über das *in situ* generierte Nitriloxid und 2-Nitrophenylacetylen in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition synthetisiert wurde, mit Natronlauge verseift. Die dadurch erhaltene Carbonsäure **148** wurde anschließend mit Oxalylchlorid und DMF in ihr Säurechlorid überführt. Dessen Umsetzung mit 2-Iodanilin (**149**) und Triethylamin ergab das sekundäre Anilid **147**. Dieses wurde unter Verwendung der Base NaHMDS mit Methyljodid zu **151** N-methyliert. Abschließend erfolgte der Ringschluss von **151** mit Hilfe von Palladium(II)-acetat und Kaliumcarbonat zum gewünschten Tricyclus **136** (Abbildung 138).

Zusammenfassung

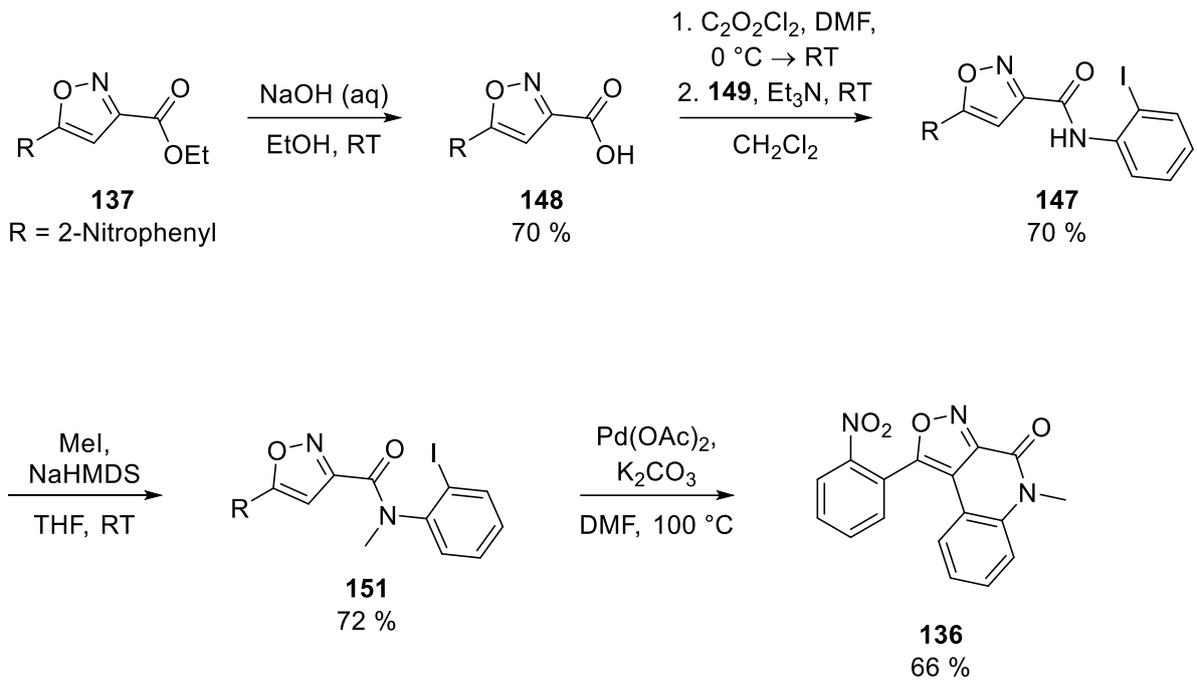


Abbildung 138: Synthese des 5-(2-Nitrophenyl)isoxazols **136**

Zusätzlich konnte das N-methylierte Anilid **151** auf einer effizienteren Syntheseroute dargestellt werden. Hierbei wurden 2-Iod-N-methylanilin (**153**), Chloralhydrat und Hydroxylaminhydrochlorid in einem Schritt zum *E*-konfigurierten Oxim **152** umgesetzt. Anschließend wurde **151** durch Überführung von **152** in das Nitriloxid und anschließende 1,3-dipolare Cycloaddition mit 2-Nitrophenylacetylen (**20**) aufgebaut (Abbildung 139).

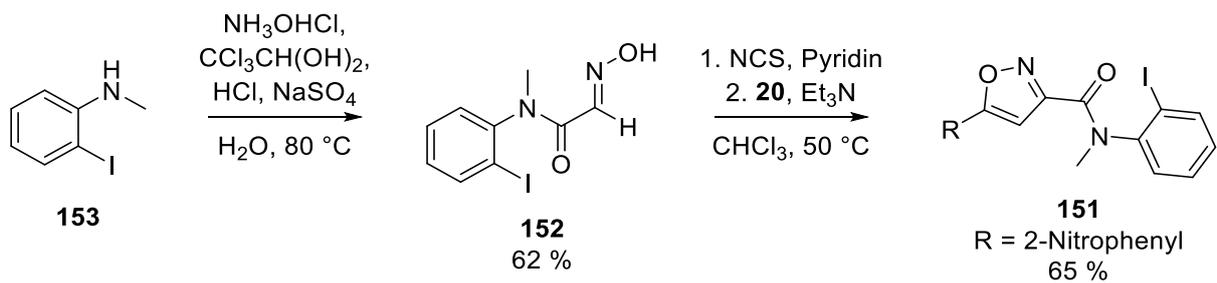


Abbildung 139: Alternative Synthese des N-methylierten Anilids **151**

Der Versuch **136** mit Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat und Natriumborhydrid in das Alkaloid **135** zu überführen scheiterte allerdings. Zwar erfolgten unter diesen Bedingungen die Reduktion der Nitrogruppe sowie die reduktive Öffnung des Isoxazolrings, der erhoffte Ringschluss fand

Zusammenfassung

im Gegensatz zu den zuvor geschilderten 4-Chinolon-Synthesen jedoch nicht statt (Abbildung 140).

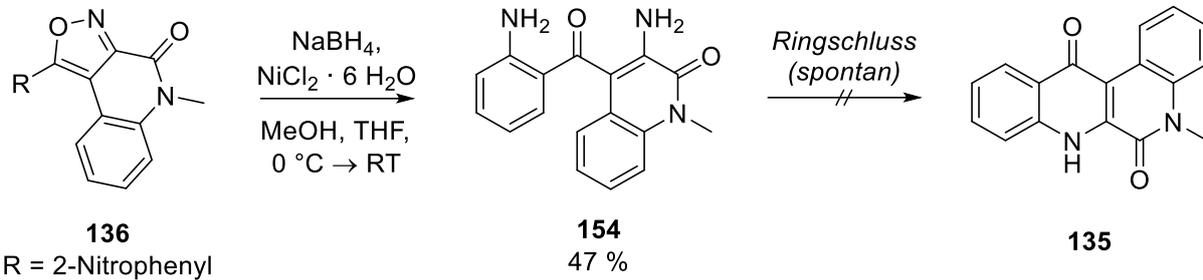


Abbildung 140: Versuch zur Synthese von Anisopusin (**135**) durch reduktive Ringtransformation von **136**. Anstelle des angestrebten Alkaloids **135** wurde das 4-Acyl-3-amino-2-chinolon **154** erhalten. Offensichtlich findet eine Cyclisierung von **154** unter den vorherrschenden Bedingungen nicht statt.

Im Anschluss wurde versucht den Ringschluss von **154** mit Hilfe von Kalium-*tert*-butanolat sowie bei höherer Temperatur zu erzwingen. Diese Herangehensweise blieb allerdings ebenfalls erfolglos. Als mögliche Ursache für das Ausbleiben des Ringschlusses wurde die Carbonylgruppe der 2-Chinolon-Partialstruktur angesehen. Aus diesem Grund wurde **136** unter Verwendung von Dimethylsulfid-Boran-Addukt zum Desoxy-Analogon **155** reduziert. Die anschließende Umsetzung von **155** mit Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat und Natriumborhydrid ergab ein komplexes Produktgemisch, das nicht eingehender untersucht wurde (Abbildung 141).

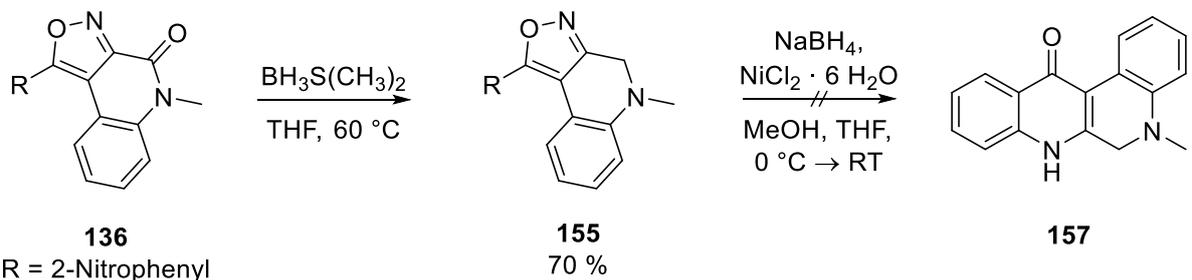


Abbildung 141: Versuchte Synthese des Desoxy-Analogons von Anisopusin (**157**)

Um dennoch die gewünschte Zielverbindung **157** zu erhalten, wurde **155** auch mit elementarem Eisen in Eisessig umgesetzt. Jedoch blieb auch dieser Versuch erfolglos – es entstand erneut ein komplexes Produktgemisch. An dieser Stelle wurden die Bemühungen zur Totalsynthese von Anisopusin eingestellt.

6.5 Synthese von anellierten Carbazolen mittels oxidativer Photocyclisierung

Als Leitstruktur für die in diesem Teilprojekt synthetisierten anellierten Carbazole diente das von Tremmel synthetisierte Thienocarbazol **8**, das eine beträchtliche inhibitorische Aktivität gegenüber den Kinasen CLK1 und DYRK1A zeigte. Die Darstellung der angestrebten Verbindungen erfolgte auf einer alternativen Syntheseroute, die als zentralen Schritt eine oxidative Photocyclisierung beinhaltet. Zunächst wurde **8** auf diesem neuen Weg hergestellt. Dazu wurden (Indol-3-yl)acetonitril (**24**) und Thiophen-2-carbaldehyd mit Hilfe von Caesiumcarbonat zum Z-konfigurierten Kondensationsprodukt **158** umgesetzt. Dieses wurde in Gegenwart von elementarem Iod, das bei der Reaktion als Oxidationsmittel dient, mit einer Quecksilberdampfampe bestrahlt, wodurch die Zielverbindung **8** erhalten wurde. Durch die Cyclisierung der 2,3-Diheteroarylacrylnitrile **159**, **160** und **163**, deren Synthese in analoger Weise zu der von **158** erfolgte, konnten die neuen Carbazole **12**, **161** und **17** dargestellt werden (Abbildung 142).

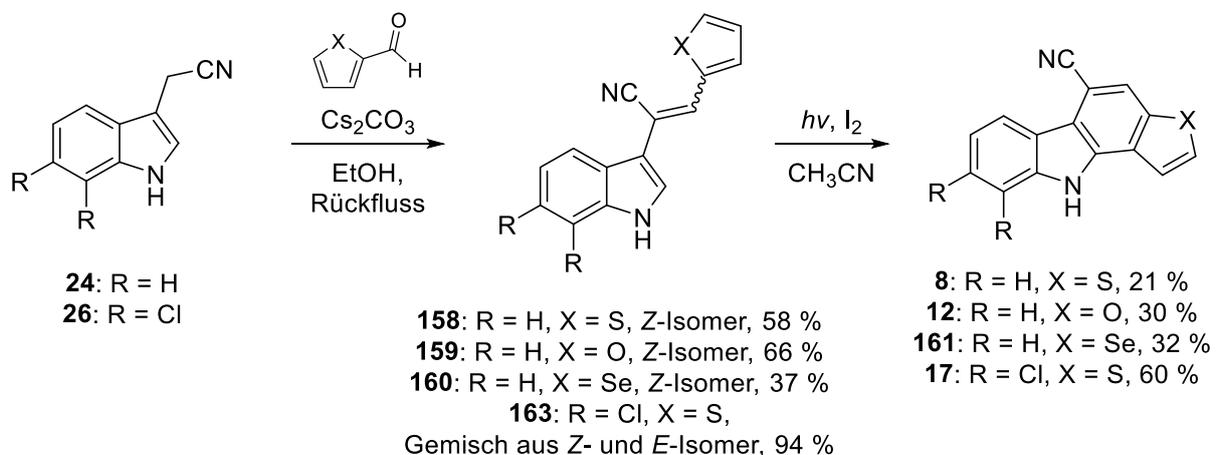


Abbildung 142: Darstellung der anellierten Carbazole. Die Ausbeute von **160** bezieht sich auf die eingesetzte Menge Selenophen, aus dem der benötigte Aldehyd in einer Vilsmeier-Formylierung hergestellt wurde.

Um die Bedeutung der Position der Cyanogruppe für die Aktivität von Kinase-Inhibitoren dieses Typs zu untersuchen, wurde auch die zu **8** isomere Verbindung **18** synthetisiert, bei der sich die Cyanogruppe am benachbarten Kohlenstoffatom befindet. Dafür wurden die beiden Bausteine Indol-3-carbaldehyd und 2-Thienylacetonitril zum Kondensationsprodukt **27a**

Zusammenfassung

umgesetzt. Anschließend erfolgte die oxidative Photocyclisierung zum Tetracyclus **18** (Abbildung 143).

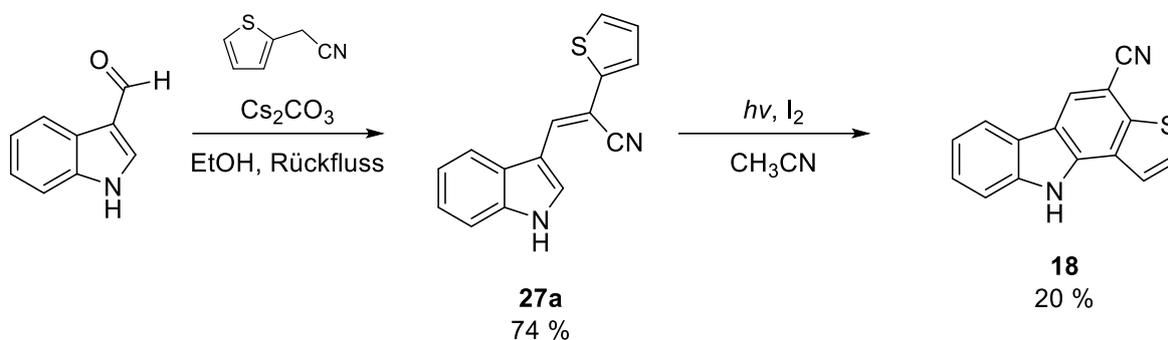


Abbildung 143: Synthese des Thienocarbazols **18** ausgehend von Indol-3-carbaldehyd und Thienylacetonitril

Bei den drei neuen Carbazolen **12**, **161** und **18** handelt es sich um Inhibitoren der CLK1. Darüber hinaus wurde die inhibitorische Aktivität des Furanocarbazols **12** an weiteren Kinasen untersucht. Hierbei konnte außerdem eine beachtliche Hemmung der CLK2 verzeichnet werden (IC₅₀ = 0,5 μM). Im Anschluss sollte die entwickelte Syntheseroute zur Darstellung von Staurosporin-Analoga der allgemeinen Struktur **164** verwendet werden (Abbildung 144). Der initiale Schritt sollte hierbei in der Umsetzung von Heteroarylglyoxylsäureestern vom Typ **183** mit **24** zu den entsprechenden Kondensationsprodukten (**184**) bestehen.

Zusammenfassung

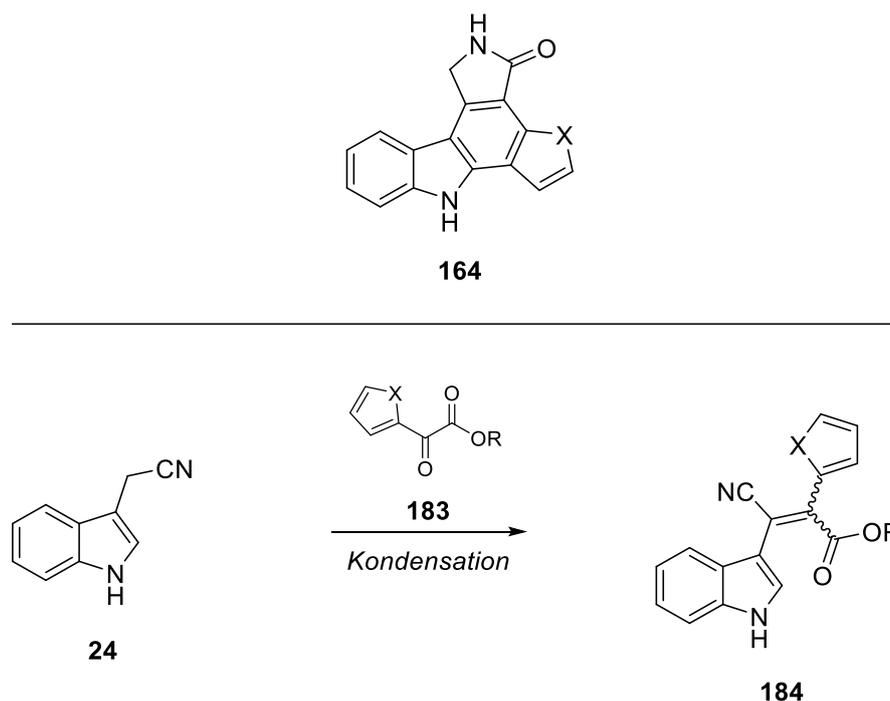


Abbildung 144: Allgemeine Struktur der angestrebten Staurosporin-Analoga (**164**) und erster Schritt der geplanten Syntheseroute zu deren Darstellung

Da im Vorfeld durchgeführte Modellversuche mit dem kostengünstigeren Phenylglyoxylsäureethylester nicht das angestrebte Kondensationsprodukt ergaben, wurde dieses Vorhaben jedoch aufgegeben.

Die entwickelte Syntheseroute stellt einen eleganten Zugang zu anellierten Carbazolen dar. Aufgrund der leicht zugänglichen bzw. preiswert erwerblichen Ausgangsverbindungen dürfte diese Herangehensweise auch für zukünftige Forschungsprojekte, deren Gegenstand beispielsweise die weitere Untersuchung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen dieser Klasse von Kinase-Inhibitoren ist, von Wert sein.

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Angaben zur Analytik

Elementaranalyse

Die Massenanteile der Elemente Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Schwefel (CHNS) in den synthetisierten Verbindungen wurden mittels Verbrennungsanalyse mit den Geräten vario EL cube und vario MICRO cube der Firma Elementar bestimmt. Die Quantifizierung der Elemente erfolgt hierbei in Form der Gase CO_2 , H_2O , N_2 und SO_2 , die zuvor durch spezifische Adsorptionssäulen voneinander getrennt werden. Die Detektion findet mit einem Wärmeleitfähigkeitsdetektor (WLD) statt. Die Masse der Probe wurde auf 0,001 mg genau bestimmt.

Die Massenanteile der Halogene Chlor, Brom und Iod wurden nach der Methode von Schöniger^{[122][123]} bestimmt. Bei der Analyse wurden 6–8 mg (auf 0,001 mg genau bestimmt) der zu untersuchenden Substanz eingesetzt. Die argentometrische Titration der dabei gebildeten Halogenid-Ionen wurde mit einem 888 Titrande Titrator der Firma Metrohm durchgeführt. Die Endpunktanzeige erfolgte potentiometrisch. Als Maßlösung wurde Silbernitratlösung mit einer Konzentration von $0,02 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ verwendet.

IR-Spektren

Die IR-Spektren der Verbindungen wurden mit einem JASCO FT/IR-4100 Spektrometer aufgenommen. Feststoffe wurden in Form eines Kaliumbromid-Presslings, Flüssigkeiten, Öle und Harze als dünner Film zwischen zwei Natriumchlorid-Platten vermessen. Die Lage der Absorptionsbanden ist durch die Wellenzahl $\tilde{\nu}$ in cm^{-1} angegeben.

Massenspektren

Die Messungen wurden mit einem Finnigan MAT 95Q Sektorfeld-Massenspektrometer durchgeführt. Die zu analysierenden Substanzen wurden in Chloroform, Aceton, Acetonitril oder Methanol gelöst und als Direktverdampfungsproben vermessen. Der Platinfaden der Schubstange wurde mit einer Rate von $120 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ bis auf maximal $1600 \text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt. Die Ionisation fand mittels Elektronenstoß-Ionisation bei einer kinetischen Energie der Elektronen von 70 eV statt. Die Quelltemperatur betrug $250 \text{ }^\circ\text{C}$. Bei niederaufgelösten Massenspektren wurde eine Auflösung von 1000 und bei Hochauflösung von etwa 5000 gewählt. Als Kalibriersubstanz bei der hochauflösenden Massenspektrometrie (HRMS) wurde

Perfluorkerosin (PFK) verwendet. Die berechneten Werte bei der hochauflösenden Massenspektrometrie beziehen sich auf die Masse des Moleküls – genauer gesagt dessen Radikalkation $-$, das aus den am häufigsten natürlich vorkommenden Isotopen zusammengesetzt ist. Bei Selen-Verbindungen ist das häufigste Isotop ^{80}Se zusätzlich in der Summenformel angegeben. Die Angabe der gemessenen und berechneten Massen erfolgt dimensionslos relativ zur atomaren Masseneinheit u.

NMR-Spektren

Die NMR-Spektren der Verbindungen wurden mit den beiden Geräten Avance III HD 400 MHz Bruker BioSpin (400 MHz) und Avance III HD 500 MHz Bruker BioSpin (500 MHz) mit CryoProbe Prodigy der Firma Bruker aufgenommen. Als Lösungsmittel wurden deuterierte Lösungsmittel der Firma Eurisotop verwendet. Die Lagen der Resonanzsignale sind in Form der chemischen Verschiebung δ in parts per million (ppm) angegeben. Dabei besitzt Tetramethylsilan (TMS) gemäß der Definition der chemischen Verschiebung einen Wert von $\delta = 0$ ppm. Als Referenz für die Festlegung der chemischen Verschiebung diene entweder zugesetztes TMS oder das Resonanzsignal des Lösungsmittels. Kopplungskonstanten werden mit J bezeichnet und sind in Hertz (Hz) angegeben. Signale erster Ordnung, bei denen sich die Multiplizität nicht eindeutig bestimmen lässt oder welche höherer Ordnung, werden mit m (allgemein für Multiplett) gekennzeichnet. Wenn Multipletts von einem Proton oder mehreren chemisch äquivalenten Protonen innerhalb des Moleküls herrühren und eine Symmetrieachse besitzen wird der Signalschwerpunkt angegeben. Bei unsymmetrischen Multipletts oder solchen, die eine Überlagerung von Einzelsignalen chemisch nichtäquivalenter Protonen darstellen, ist der Bereich des Signals angegeben.

Röntgenstrukturanalyse

Die Vermessung der Einkristalle wurde mit einem Bruker D8 Venture TXS Röntgendiffraktometer bei einer Temperatur von -173 °C durchgeführt. Die Wellenlänge der verwendeten Röntgenstrahlung betrug $0,71073$ Å (K_{α} -Linie des Molybdäns).

Schmelzpunkte

Die Bestimmung der Schmelzpunkte kristalliner Substanzen wurde mit einem BÜCHI Melting Point B-540 der Firma Büchi durchgeführt. Die Angabe des Schmelzpunkts erfolgt in Grad Celsius (°C). Welches Lösungsmittel zur Umkristallisation verwendet wurde, geht entweder aus dem finalen Reinigungsschritt bei der Darstellung der Verbindung hervor oder ist in

Experimenteller Teil

Klammern hinter dem Schmelzpunkt angegeben. Falls Angaben zum Schmelzpunkt einer Verbindung in der Literatur bereits vorhanden waren und diese einsehbar waren, sind diese ebenfalls in Klammern angegeben.

Spezifische Drehung

Die spezifische Drehung enantiomerenreiner Verbindungen wurde mit einem PerkinElmer 241 Polarimeter bestimmt. Dabei wurde die Drehung von linear polarisiertem Licht der Wellenlänge 589 nm bei einer Temperatur von 25 °C gemessen. Als Lösungsmittel wurde Methanol verwendet. Die Weglänge des Lichts durch die Lösung betrug 10 cm.

7.2 Allgemeine Angaben zur präparativen Arbeitsweise und sonstige allgemeine Angaben

Ausbeuten

Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die nach den jeweiligen Versuchsvorschriften dargestellten und – falls erforderlich – gereinigten Substanzen.

Chemikalien

Dichlormethan, Essigsäureethylester und Petrolether (Siedebereich 40–60 °C) wurden durch Destillation gereinigt. Alle weiteren Lösungsmittel wurden in der kommerziell erhältlichen *p.a.*-Qualität verwendet. Zur Trocknung von THF wurde selbiges zusammen mit elementarem Natrium und Benzophenon als Indikator für eine erfolgreiche Trocknung unter einer Stickstoffatmosphäre mindestens 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde destilliert. Für die Synthesen wurde das auf Raumtemperatur abgekühlte Destillat verwendet. Chloroform wurde in einem mit einem Septum verschlossenen Iodzahlkolben unter einer Stickstoffatmosphäre mindestens 24 Stunden über Molekularsieb 4A getrocknet. Für die Synthesen wurde die benötigte Menge aus dem klaren Überstand entnommen. Das verwendete Molekularsieb wurde zunächst im Trockenschrank bei 120 °C vorgetrocknet und anschließend bei 140 °C und 10^{-2} – 10^{-1} mbar mindestens 8 Stunden weitergetrocknet. Trockenes DMF wurde von Sigma-Aldrich bezogen. Edukte, Reagenzien und alle weiteren Chemikalien wurden von Fisher Scientific, Sigma-Aldrich und TCI in der handelsüblichen Qualität bezogen und ohne weitere Reinigung verwendet.

Dünnschichtchromatographie

Zur Reaktionskontrolle und Identifizierung von Substanzen wurden DC-Fertigfolien (Schichtdicke 0,20 mm, Format 4 × 8 cm) vom Typ Polygram SIL G/UV₂₅₄ der Firma Macherey-Nagel verwendet. Die Detektion fand bei UV-Licht der Wellenlänge 254 nm oder 366 nm durch Fluoreszenzlöschung bzw. Fluoreszenz statt. Zum Anfärben der Substanzflecken wurden die im Organikum beschriebenen Sprühreagenzien^[124] verwendet.

Flash-Säulenchromatographie

Als stationäre Phase fand Geduran Si 60 Kieselgel von der Firma Merck Verwendung. Die Befüllung der Glassäule erfolgte durch sogenannte Nassfüllung. Als Gas, das zum Aufbau

eines Überdrucks dient, wurde Stickstoff verwendet. Die Zusammensetzung des Elutionsmittels ist in Volumenteilen angegeben. Diese sind in Klammern hinter den einzelnen Komponenten aufgeführt. Substanzen, die im Elutionsmittel nicht ausreichend löslich waren, wurden zuvor auf ISOLUTE HM-N von der Firma Biotage aufgezogen.

Photochemie

Photochemische Reaktionen wurden mit einem Tauchlampenreaktor durchgeführt. Als Lichtquelle wurde eine Philips HPK 125W Quecksilberdampf Lampe verwendet. Zur Durchmischung des Reaktionsgemisches wurde Stickstoffgas durch die Fritte am Boden des Reaktionsgefäßes eingeleitet, weshalb die Reaktionen grundsätzlich unter einer Stickstoffatmosphäre abliefen. Während der Bestrahlung wurde die Lösung durch einen die Lampe umgebenden doppelwandigen Borsilikatglas-Zylinder, der an den Kühlwasserkreislauf angeschlossen war, gekühlt. Durch den Stickstoffstrom mitgerissenes Acetonitril wurde in regelmäßigen Abständen ersetzt, sodass die Konzentration der Reaktionspartner während der Bestrahlung näherungsweise konstant blieb.

Software

Zur Textverarbeitung wurde Word 2013 von Microsoft verwendet. Zur Analyse und Auswertung der NMR-Spektren diente MestReNova 10.0 von Mestrelab. Als Zeichenprogramm für Strukturformeln und zur Berechnung von molaren Massen, Molekülmassen und der Elementzusammensetzung von Verbindungen wurde ChemDraw Professional 16.0 von der Firma PerkinElmer verwendet.

7.3 Allgemeine Synthesevorschriften

Synthesevorschrift A (Synthese der Oxime)

13 mmol Aldehyd wurden zusammen mit 1,25 g (18,0 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 1,85 g (22,6 mmol) Natriumacetat in 20 mL wässrigem Methanol (70 %, Volumenkonzentration) 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Das auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsgemisch wurde anschließend in 100 mL Wasser gegossen und 3-mal mit jeweils 30 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des dabei anfallenden Rohprodukts fand entweder mittels Flash-Säulenchromatographie oder durch Umkristallisation statt. Für die Flash-Säulenchromatographie wurde stets ein Gemisch aus Petrolether (4) und Essigsäureethylester (1) verwendet. Umkristallisiert wurde immer aus einem Gemisch bestehend aus 1 Volumenteil Ethanol und 1 Volumenteil Wasser.

Synthesevorschrift B (Aufbau des Isoxazolrings durch 1,3-dipolare Cycloaddition)

3,1 mmol des entsprechenden Oxims und 0,414 g (3,10 mmol) *N*-Chlorsuccinimid wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in 4 mL trockenem Chloroform suspendiert bzw. gelöst. Zu dieser Mischung wurden 0,014 mL (0,17 mmol) Pyridin getropft. Der Ansatz wurde auf 50 °C erwärmt und bei dieser Temperatur 1 Stunde gerührt. Anschließend wurden 0,400 g (2,72 mmol) 2-Nitrophenylacetylen (**20**) hinzugefügt und 0,52 mL (3,8 mmol) Triethylamin über einen Zeitraum von 15 Minuten zugetropft. Danach wurde weitere 1,5 Stunden bei 50 °C gerührt. Das auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsgemisch wurde zusammen mit 60 mL Wasser in einen Scheidetrichter überführt und geschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase 3-mal mit jeweils 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das dabei anfallende Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Als Eluent wurde ein passendes Gemisch aus Petrolether und Essigsäureethylester verwendet.

Synthesevorschrift C (reduktive Ringtransformation zu den Chinolonen)

Das entsprechende Isoxazol wurde zusammen mit einer äquimolaren Menge Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat in einem Gemisch aus Methanol (10 mL pro mmol Isoxazol) und THF (4 mL pro mmol Isoxazol) suspendiert bzw. gelöst. Die Mischung wurde auf 0 °C abgekühlt und

anschließend wurden portionsweise 7,0 Äquivalente gekörntes Natriumborhydrid hinzugegeben. Nach beendeter Gasentwicklung wurde das Eisbad entfernt und der Ansatz noch 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in Essigsäureethylester (100 mL pro mmol Isoxazol) gegossen und mit Wasser (60 mL pro mmol Isoxazol) gewaschen. Die Waschflüssigkeit wurde 4-mal mit Essigsäureethylester (jeweils 40 mL pro mmol Isoxazol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der dabei anfallende Rückstand wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Dabei wurde zuerst Dichlormethan und im Anschluss daran ein Gemisch aus Dichlormethan (100) und Methanol (3) als Eluent verwendet. Das erhaltene Produkt wurde zur Entfernung von restlichen Lösungsmitteln mehrere Stunden im Feinvakuum (bei 10^{-3} – 10^{-2} mbar) getrocknet.

Synthesevorschrift D (Schützen der 2-Methylchinolone mit SEMCl)

Zu einer Suspension des entsprechenden 2-Methylchinolons in trockenem DMF (2 mL pro mmol Chinolon) unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 1,0 Äquivalente NaHMDS-Lösung (1 M in THF) bei Raumtemperatur unter Rühren hinzugegotropft. Nachdem sich eine klare Lösung ergeben hatte, wurde 10 Minuten weitergerührt. Anschließend wurden 1,0 Äquivalente SEMCl hinzugegotropft und diese Mischung eine Stunde weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser (10 mL pro mmol Chinolon) gegossen. Es wurde 3-mal mit Essigsäureethylester (jeweils 4 mL pro mmol Chinolon) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das dabei anfallende Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Als Eluent wurde ein passendes Gemisch aus Petrolether und Essigsäureethylester verwendet.

Synthesevorschrift E (Eintopf-Phosphorylierung-Alkenylierung der SEM-geschützten 2-Methylchinolone)

1,0 mmol des entsprechenden SEM-geschützten 2-Methylchinolons wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in 3 mL trockenem THF gelöst. Die erhaltene Lösung wurde auf -78 °C abgekühlt und es wurden 1,0 mL (2,0 mmol) LDA-Lösung (2 M in THF, Heptan, Ethylbenzol) über einen Zeitraum von 10 Minuten hinzugegotropft. Nach 30 Minuten Rühren bei -78 °C wurden 0,16 mL (1,1 mmol) Diethylchlorphosphat hinzugegotropft und die Mischung 10 Minuten weitergerührt. Anschließend wurde das Kältebad entfernt. Nachdem die Reaktionsmischung Raumtemperatur erreicht hatte, wurden 0,9 mmol der Carbonyl-Verbindung zugesetzt und daraufhin 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung

zusammen mit 4 mL Wasser in einen kleinen Scheidetrichter überführt und geschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase 3-mal mit jeweils 2 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das dabei anfallende Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Als Eluent wurde ein passendes Gemisch aus Petrolether und Essigsäureethylester verwendet.

Synthesevorschrift F (Abspalten der SEM-Schutzgruppe)

0,50 mmol des entsprechenden SEM-geschützten 2-Alkenylchinolons wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in 2,5 mL (2,5 mmol) TBAF-Lösung (1 M in THF) gelöst. Die erhaltene Lösung wurde auf 45 °C erwärmt und 4 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung wurde in eine Mischung bestehend aus 10 mL Wasser, 1 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und 2 mL Methanol gegossen. Anschließend wurde 3-mal mit je 5 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das dabei anfallende Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Als Elutionsmittel wurde ein Gemisch aus Dichlormethan (100) und Methanol (3) verwendet. Das erhaltene Produkt wurde zur Entfernung von restlichen Lösungsmitteln mehrere Stunden im Feinvakuum (bei 10^{-3} – 10^{-2} mbar) getrocknet.

Synthesevorschrift G (Abspalten der SEM-Schutzgruppe mit modifiziertem Aufarbeitungsverfahren für schwerlösliche Chinolone)

0,50 mmol des entsprechenden SEM-geschützten 2-Alkenylchinolons wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in 2,5 mL (2,5 mmol) TBAF-Lösung (1 M in THF) gelöst. Die erhaltene Lösung wurde auf 45 °C erwärmt und 4 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung wurde auf eine mit Kieselgel gepackte Säule, die mit einem Gemisch aus Dichlormethan (100) und Methanol (3) konditioniert wurde, gegeben. Als Eluent wurde das zuvor erwähnte Lösungsmittelgemisch verwendet. Das erhaltene Produkt wurde zur Entfernung von restlichen Lösungsmitteln mehrere Stunden im Feinvakuum (bei 10^{-3} – 10^{-2} mbar) getrocknet.

7.4 Beschreibung der Substanzen

10*H*-Thieno[3,2-*a*]carbazol-5-carbonitril (**8**)*



$C_{15}H_8N_2S$

$M = 248,30 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

0,312 g (1,25 mmol) (*Z*)-2-(1*H*-Indol-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)acrylnitril (**158**) und 1,24 g (4,89 mmol) Iod wurden in 40 mL Acetonitril gelöst. Die Lösung wurde im Tauchlampenreaktor unter einer Stickstoffatmosphäre 8 Stunden mit einer Philips HPK 125W Quecksilberdampf Lampe bestrahlt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit 30 mL gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung behandelt. Es wurde 1-mal mit 70 mL und anschließend 2-mal mit jeweils 10 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das dabei anfallende Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Dazu wurde ein Gemisch aus Petrolether (1) und Dichlormethan (1) verwendet.

Ausbeute: 0,065 g (0,26 mmol) beiger Feststoff (21 %)

$^1\text{H-NMR}$ [500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$]: δ (ppm) = 11,49 (s, 1 H, NH), 8,54 (dt, $J = 8,0 \text{ Hz}, 1,0 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 8,28 (d, $J = 0,8 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H), 8,05 (d, $J = 5,5 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 7,98 (dd, $J = 5,5 \text{ Hz}, 0,8 \text{ Hz}$, 1 H, 1-H), 7,68 (dt, $J = 8,2 \text{ Hz}, 0,9 \text{ Hz}$, 1 H, 9-H), 7,53 (ddd, $J = 8,2 \text{ Hz}, 7,1 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 7,37 (ddd, $J = 8,0 \text{ Hz}, 7,1 \text{ Hz}, 1,0 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ [126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$]: δ (ppm) = 140,3 (C-9a), 138,0 (C-3a), 135,4 (C-10a), 131,7 (C-2), 129,3 (C-10b), 127,1 (C-8), 122,5 (C-5b), 121,3 (C-1), 121,1 (C-6, C-7), 120,4 (C-4), 119,7 (CN), 118,0 (C-5a), 112,6 (C-9), 101,1 (C-5)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3325, 2224, 1610, 1550, 1400, 1368, 1324, 1228, 1036, 852, 737, 646

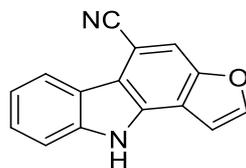
MS (EI): m/z (%) = 248 (100) $[\text{M}]^{+}$

HRMS (EI): m/z = 248,0401 (berechnet für $[\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}]^{+}$: m/z = 248,0403)

Experimenteller Teil

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 72,56, H: 3,25, N: 11,28, S: 12,91, gefunden: C: 72,29, H: 3,32, N: 11,18, S: 13,00

* Die Verbindung wurde erstmals von Tremmel (AK Bracher) synthetisiert und beschrieben^[55]. Die Darstellung erfolgte durch eine neue Methode.

10H-Furo[3,2-a]carbazol-5-carbonitril (12)

$C_{15}H_8N_2O$

$M = 232,24 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

0,236 g (1,01 mmol) (Z)-3-(Furan-2-yl)-2-(1H-indol-3-yl)acrylnitril (**159**) und 0,375 g (1,48 mmol) Iod wurden in 40 mL Acetonitril gelöst. Die Lösung wurde im Tauchlampenreaktor unter einer Stickstoffatmosphäre 4 Stunden mit einer Philips HPK 125W Quecksilberdampf Lampe bestrahlt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit einem Gemisch aus 10 mL gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung und 60 mL Wasser behandelt. Darauf folgend wurde 3-mal mit jeweils 15 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 30 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Im Anschluss wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das dabei anfallende Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Dazu wurde ein Gemisch aus Petrolether (1) und Dichlormethan (1) verwendet. **Ausbeute:** 0,070 g (0,30 mmol) weißer Feststoff (30 %)

$^1\text{H-NMR}$ [500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$]: δ (ppm) = 11,35 (s, 1 H, NH), 8,57–8,52 (m, 1 H, 6-H), 8,16 (d, $J = 2,2 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 7,93 (d, $J = 0,9 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H), 7,71–7,66 (m, 1 H, 9-H), 7,51 (ddd, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 7,1 Hz, 1,2 Hz, 1 H, 8-H), 7,40–7,32 (m, 2 H, 1-H, 7-H)

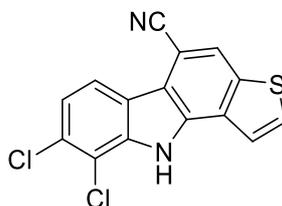
$^{13}\text{C-NMR}$ [126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$]: δ (ppm) = 153,8 (C-3a), 148,7 (C-2), 140,8 (C-9a), 134,0 (C-10a), 126,9 (C-8), 122,5 (C-5b), 121,1 (C-6 oder C-7), 121,0 (C-6 oder C-7), 119,7 (CN), 117,9 (C-5a), 117,8 (C-10b), 112,5 (C-9), 109,8 (C-4), 105,5 (C-1), 100,0 (C-5)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3334, 2224, 1619, 1583, 1523, 1461, 1385, 1326, 1299, 1229, 1081, 838, 741

MS (EI): m/z (%) = 232 (100) $[\text{M}]^+$, 203 (13)

HRMS (EI): $m/z = 232,0635$ (berechnet für $[\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}]^+$: $m/z = 232,0631$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 77,58, H: 3,47, N: 12,06, gefunden: C: 77,44, H: 3,46, N: 11,90

8,9-Dichlor-10H-thieno[3,2-a]carbazol-5-carbonitril (17)

$$\text{C}_{15}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$$

$$M = 317,19 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$$

0,314 g (0,984 mmol) 2-(6,7-Dichlor-1H-indol-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)acrylnitril (**163**) wurden in 40 mL Acetonitril suspendiert und anschließend 0,976 g (3,85 mmol) Iod zugesetzt. Das Gemisch wurde im Tauchlampenreaktor unter einer Stickstoffatmosphäre 15 Stunden mit einer Philips HPK 125W Quecksilberdampf Lampe bestrahlt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionsmischung filtriert und der Rückstand zuerst mit 20 mL gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung, dann mit 10 mL Wasser und abschließend mit 30 mL Essigsäureethylester gewaschen. Der so gereinigte Rückstand wurde im Feinvakuum (bei 10^{-3} – 10^{-2} mbar) mehrere Stunden getrocknet. **Ausbeute:** 0,186 g (0,586 mmol) ockerfarbener Feststoff (60 %)

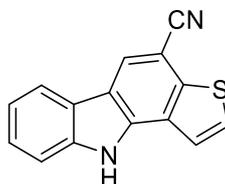
$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{NCDO}$]: δ (ppm) = 12,98 (s, 1 H, NH), 8,57 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H, 4-H), 8,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H, 6-H), 8,36 (dd, $J = 5,5$ Hz, 0,8 Hz, 1 H, 1-H), 8,29 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H, 2-H), 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H, 7-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{NCDO}$]: δ (ppm) = 138,4 (C-3a), 138,0 (C-9a), 135,8 (C-10a), 132,4 (C-2), 129,4 (C-10b), 129,0 (C-8), 122,2 (C-7), 122,1 (C-9), 121,8 (C-1), 121,7 (C-4), 119,7 (C-6), 119,0 (CN), 117,0 (C-5a), 115,4 (C-5b), 100,0 (C-5)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3279, 2227, 1552, 1433, 1394, 1364, 1161, 1046, 921, 770

MS (EI): m/z (%) = 320 (14), 318 (71), 316 (100) $[\text{M}]^{+}$, 281 (26), 245 (22)

HRMS (EI): m/z = 315,9625 (berechnet für $[\text{C}_{15}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}]^{+}$: m/z = 315,9623)

10H-Thieno[3,2-a]carbazol-4-carbonitril (18)

$C_{15}H_8N_2S$

$M = 248,30 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

0,256 g (1,02 mmol) (*E*)-3-(1*H*-Indol-3-yl)-2-(thiophen-2-yl)acrylnitril (**27a**) und 0,318 g (1,25 mmol) Iod wurden in 30 mL Acetonitril gelöst. Die Lösung wurde im Tauchlampenreaktor unter einer Stickstoffatmosphäre 4 Stunden mit einer Philips HPK 125W Quecksilberdampf Lampe bestrahlt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung zusammen mit 20 mL Natriumthiosulfat-Lösung (25 %, Massenkonzentration) in einen Scheidetrichter überführt und geschüttelt. Die beiden gebildeten Phasen wurden voneinander getrennt und die wässrige Phase 3-mal mit jeweils 10 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das dabei anfallende Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Dazu wurde ein Gemisch aus Petrolether (4) und Essigsäureethylester (1) verwendet. **Ausbeute:** 0,050 g (0,20 mmol) beiger Feststoff (20 %)

¹H-NMR [400 MHz, $(CD_3)_2SO$]: δ (ppm) = 12,56 (s, 1 H, NH), 8,82 (d, $J = 0,4$ Hz, 1 H, 5-H), 8,27 (ddd, $J = 7,9$ Hz, 1,2 Hz, 0,8 Hz, 1 H, 6-H), 8,04 (dd, $J = 5,4$ Hz, 0,4 Hz, 1 H, 1-H oder 2-H), 8,00 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H, 1-H oder 2-H), 7,67 (dt, $J = 8,1$ Hz, 0,9 Hz, 1 H, 9-H), 7,50 (ddd, $J = 8,1$ Hz, 7,2 Hz, 1,2 Hz, 1 H, 8-H), 7,31 (ddd, $J = 7,9$ Hz, 7,2 Hz, 1,0 Hz, 1 H, 7-H)

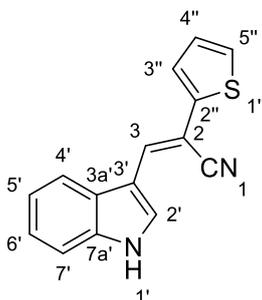
¹³C-NMR [101 MHz, $(CD_3)_2SO$]: δ (ppm) = 139,2 (C-9a), 138,9 (C-3a), 136,8 (C-10a), 127,7 (C-1 oder C-2), 126,1 (C-8), 125,1 (C-10b), 124,2 (C-5), 122,4 (C-5b), 121,4 (C-1 oder C-2), 120,5 (C-6), 120,3 (C-7), 118,8 (CN), 118,3 (C-5a), 111,8 (C-9), 94,7 (C-4)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3288, 2218, 1610, 1556, 1466, 1452, 1365, 1338, 1250, 736

MS (EI): m/z (%) = 248 (100) $[M]^{+}$

HRMS (EI): m/z = 248,0404 (berechnet für $[C_{15}H_8N_2S]^{+}$: m/z = 248,0403)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 72,56, H: 3,25, N: 11,28, S: 12,91, gefunden: C: 71,87, H: 3,58, N: 10,61, S: 12,85

(E)-3-(1H-Indol-3-yl)-2-(thiophen-2-yl)acrylnitril (27a)*

$C_{15}H_{10}N_2S$

$M = 250,32 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

0,728 g (5,02 mmol) 1H-Indol-3-carbaldehyd und 0,356 g (1,09 mmol) Caesiumcarbonat wurden in 10 mL Ethanol dispergiert. Hinzu wurden 1,00 mL (9,39 mmol) 2-(Thiophen-2-yl)acetonitril gegeben. Anschließend wurde 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wurde in einem Gemisch aus 20 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und 40 mL Wasser aufgenommen und 3-mal mit jeweils 20 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert. **Ausbeute:** 0,929 g (3,71 mmol) gelbgrüne, nadelförmige Kristalle (74 %)

$^1\text{H-NMR}$ [500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$]: δ (ppm) = 11,11 (s, 1 H, NH), 8,44 (dd, $J = 3,0 \text{ Hz}, 0,8 \text{ Hz}$, 1 H, 2'-H), 7,98–7,91 (m, 2 H, 3-H, 4'-H), 7,59–7,54 (m, 1 H, 7'-H), 7,47 (dd, $J = 5,1 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}$, 1 H, 5''-H), 7,35 (dd, $J = 3,6 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}$, 1 H, 3''-H), 7,27 (ddd, $J = 8,0 \text{ Hz}, 7,0 \text{ Hz}, 1,3 \text{ Hz}$, 1 H, 6'-H), 7,22 (ddd, $J = 7,9 \text{ Hz}, 7,0 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}$, 1 H, 5'-H), 7,13 (dd, $J = 5,1 \text{ Hz}, 3,6 \text{ Hz}$, 1 H, 4''-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ [126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$]: δ (ppm) = 140,7 (C-2''), 137,1 (C-7a'), 133,0 (C-3), 128,9 (C-4''), 128,2 (C-3a'), 127,8 (C-2'), 126,0 (C-5''), 125,4 (C-3''), 123,9 (C-6'), 121,8 (C-5'), 119,4 (C-1), 119,1 (C-4'), 113,1 (C-7'), 111,9 (C-3'), 99,6 (C-2)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3327, 2214, 1593, 1527, 1508, 1439, 1340, 1228, 1140, 736

MS (EI): m/z (%) = 250 (100) $[\text{M}]^{+}$

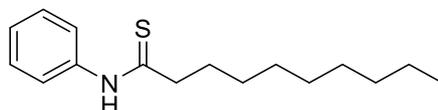
HRMS (EI): $m/z = 250,0559$ (berechnet für $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}]^{+}$: $m/z = 250,0559$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 71,97, H: 4,03, N: 11,19, S: 12,81, gefunden: C: 72,15, H: 3,97, N: 11,22, S: 12,78

Experimenteller Teil

Schmelzpunkt: 193 °C (Literaturwert: 195 °C^[125])

* Literaturbekannte Verbindung^[125]. Die Darstellung erfolgte durch eine neue Methode.

N-Phenyldecanthioamid (29)*

$C_{16}H_{25}NS$

$M = 263,44 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

4,04 g (16,3 mmol) *N*-Phenyldecanamid (**31**) und 3,41 g (8,43 mmol) Lawessons Reagenz wurden in 30 mL trockenem Toluol unter einer Stickstoffatmosphäre 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Mischung wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der dabei anfallende Rückstand mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Dazu wurde ein Gemisch aus Petrolether (4) und Essigsäureethylester (1) verwendet. **Ausbeute:** 3,75 g (14,2 mmol) gelber Feststoff (87 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9,37 (s, 0,3 H, NH, Rotamer 2), 8,66 (s, 1 H, NH, Rotamer 1), 7,67 (m, 2 H, 2-H, 6-H, Rotamer 1), 7,47–7,33 (m, 2,9 H, 3-H, 5-H, Rotamer 1 und 3-H, 4-H, 5-H, Rotamer 2), 7,26 (tt, $J = 7,4 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H, Rotamer 1), 7,16 (m, 0,6 H, 2-H, 6-H, Rotamer 2), 2,81 (m, 2 H, CSCH_2 , Rotamer 1), 2,61 (m, 0,6 H, CSCH_2 , Rotamer 2), 1,87 (m, 2 H, CSCH_2CH_2 , Rotamer 1), 1,75 (m, 0,6 H, CSCH_2CH_2 , Rotamer 2), 1,48–1,12 (m, 15,6 H, jeweils 6 CH_2 , Rotamer 1 und Rotamer 2), 0,93–0,82 (m, 3,9 H, CH_3 , Rotamer 1 und Rotamer 2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 210,2 (CS, Rotamer 2), 205,4 (CS, Rotamer 1), 138,6 (C-1, Rotamer 1), 137,7 (C-1, Rotamer 2), 129,7 (C-3, C-5, Rotamer 2), 128,9 (C-3, C-5, Rotamer 1), 128,1 (C-4, Rotamer 2), 126,9 (C-4, Rotamer 1), 125,6 (C-2, C-6, Rotamer 2), 123,9 (C-2, C-6, Rotamer 1), 49,1 (CSCH_2 , Rotamer 1), 40,4 (CSCH_2 , Rotamer 2), 31,9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, Rotamer 1), 31,8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, Rotamer 2), 29,7 (CSCH_2CH_2 , Rotamer 1 und CH_2 , Rotamer 2), 29,5 (CH_2 , Rotamer 1), 29,4 (CH_2 , Rotamer 1), 29,3 (CH_2 , Rotamer 2), 29,3 (CH_2 , Rotamer 1), 29,2 (CH_2 , Rotamer 2), 29,2 (CH_2 , Rotamer 2), 29,0 (CH_2 , Rotamer 2), 28,9 (CH_2 , Rotamer 1), 22,7 (CH_2CH_3 , Rotamer 1), 22,7 (CH_2CH_3 , Rotamer 2), 14,1 (CH_3 , Rotamer 1 und Rotamer 2)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3250, 3078, 2916, 2846, 1604, 1551, 1494, 1465, 1438, 1396, 1142, 1092, 906, 760, 718, 688

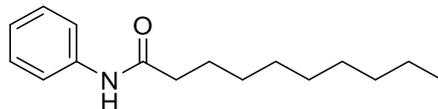
Experimenteller Teil

MS (EI): m/z (%) = 263 (2) $[M]^+$, 262 (3), 230 (100), 151 (28), 150 (32), 130 (14), 118 (14), 110 (11), 93 (15), 77 (18)

HRMS (EI): m/z = 263,1715 (berechnet für $[C_{16}H_{25}NS]^+$: m/z = 263,1702)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 72,95, H: 9,57, N: 5,32, S: 12,17, gefunden: C: 72,97, H: 9,76, N: 5,33, S: 12,36

* Literaturbekannte Verbindung^[126]. Die Darstellung erfolgte durch eine neue Methode.

N-Phenyldecanamid (31)*

$C_{16}H_{25}NO$

$M = 247,38 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

4,76 g (27,6 mmol) Decansäure und 3,8 mL (41,6 mmol) Anilin wurden in 100 mL DMF gelöst. Zu dieser Lösung wurden 8,60 g (41,7 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 6,20 g (40,5 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol-Monohydrat gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden gerührt und im Anschluss filtriert. Das Filtrat wurde mit 100 mL Essigsäureethylester verdünnt, zusammen mit 250 mL Wasser in einen Scheidetrichter überführt und geschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase 3-mal mit jeweils 100 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Hierbei wurde ein Gemisch aus Petrolether (4) und Essigsäureethylester (1) als Elutionsmittel verwendet. **Ausbeute:** 6,49 g (26,2 mmol) beiger Feststoff (95 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,52 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 7,31 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 7,23 (s, 1 H, NH), 7,09 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H), 2,35 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 2 H, COCH_2), 1,78–1,67 (m, 2 H, COCH_2CH_2), 1,43–1,18 (m, 12 H, 6 CH_2), 0,92–0,83 (m, 3 H, CH_3)

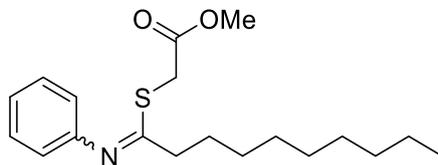
$^{13}\text{H-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 171,6 (CO), 138,1 (C-1), 129,1 (C-3, C-5), 124,3 (C-4), 119,9 (C-2, C-6), 38,0 (COCH_2), 32,0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29,6 (CH_2), 29,5 (CH_2), 29,4 (2 CH_2), 25,8 (COCH_2CH_2), 22,8 (CH_2CH_3), 14,3 (CH_3)

MS (EI): m/z (%) = 247 (5) $[\text{M}]^{+}$, 135 (15), 93 (100)

HRMS (EI): $m/z = 247,1928$ (berechnet für $[\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}]^{+}$: $m/z = 247,1931$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 77,68, H: 10,19, N: 5,66, gefunden: C: 77,61, H: 10,25, N: 5,75

* Literaturbekannte Verbindung^[127]. Die Darstellung erfolgte durch eine neue Methode.

Methyl-2-[[1-(phenylimino)decyl]thio]acetat (32)

$C_{19}H_{29}NO_2S$

$M = 335,51 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

0,506 g (1,92 mmol) *N*-Phenyldecanthioamid (**29**) wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in 5 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wurden 0,20 mL (2,2 mmol) Bromessigsäuremethylester hinzugegeben und die Reaktionsmischung 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zusammen mit 10 mL gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und 10 mL Wasser in einen kleinen Scheidetrichter überführt und geschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase 3-mal mit jeweils 5 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 mL Wasser gewaschen und mit 10 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung nachbehandelt. Anschließend wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das dabei anfallende ölige Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Dazu wurde ein Gemisch aus Petrolether (9) und Essigsäureethylester (1) verwendet. **Ausbeute:** 0,518 g (1,54 mmol) farbloses Öl (80 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,28 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 7,04 (tt, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 1,2 Hz, 1 H, 4-H), 6,67 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 3,82 (s, 2 H, SCH_2), 3,73 (s, 3 H, OCH_3), 2,36 (t, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 2 H, CNCH_2), 1,54 (m, 2 H, CNCH_2CH_2), 1,36–1,08 (m, 12 H, 6 CH_2), 0,90–0,84 (m, 3 H, CH_2CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 169,9 (CO), 168,3 (CN), 150,0 (C-1), 128,9 (C-3, C-5), 123,2 (C-4), 119,8 (C-2, C-6), 52,5 (OCH_3), 34,5 (CNCH_2), 32,0 (SCH_2), 31,8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29,3 (CH_2), 29,2 (CH_2), 29,1 (CH_2), 29,1 (CH_2), 27,6 (CH_2), 22,7 (CH_2CH_3), 14,1 (CH_2CH_3)

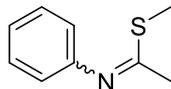
IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2926, 2854, 1744, 1631, 1595, 1483, 1435, 1295, 1156, 1008, 774, 698

MS (EI): m/z = 335 (2) $[\text{M}]^+$, 304 (6), 262 (7), 230 (100), 204 (7), 130 (19), 104 (14), 77 (25)

HRMS (EI): m/z = 335,1914 (berechnet für $[\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{S}]^+$: m/z = 335,1914)

Experimenteller Teil

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 68,02, H: 8,71, N: 4,17, S: 9,56, gefunden: C: 67,87, H: 8,93, N: 4,33, S: 9,84

Methyl-*N*-phenylethanimidothioat (48)*C₉H₁₁NS $M = 165,25 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

1,26 g (8,33 mmol) Thioacetanilid (**46**) und 0,706 g (12,6 mmol) Kaliumhydroxid wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in 10 mL trockenem THF dispergiert. Dabei erstarrte die Mischung teilweise. Es wurde auf 45 °C erwärmt und 0,78 mL (13 mmol) Methyljodid hinzugegeben. Anschließend wurde 15 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wurde in ein Gemisch aus 40 mL Wasser und 4 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gegossen. Daraufhin wurde 3-mal mit jeweils 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Eine weitere Reinigung war nicht erforderlich. **Ausbeute:** 1,24 g (7,50 mmol) hellgelbes Öl (90 %). Das Produkt wurde als Gemisch aus *E*- und *Z*-Isomer erhalten. Das Verhältnis wurde mittels NMR-Spektroskopie bestimmt und betrug 6 zu 1 (Isomer 1 zu Isomer 2).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,34–7,24 (m, 2,33 H, 3-H, 5-H, Isomer 1 und Isomer 2), 7,12–6,99 (m, 1,17 H, 4-H, Isomer 1 und Isomer 2), 6,82 (m, 0,33 H, 2-H, 6-H, Isomer 2), 6,72 (m, 2 H, 2-H, 6-H, Isomer 1), 2,44 (s, 0,5 H, CH₃, Isomer 2), 2,41 (s, 3 H, CH₃, Isomer 1), 2,37 (s, 0,5 H, CH₃, Isomer 2), 1,99 (s, 3 H, CH₃, Isomer 1)

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 166,3 (CN, Isomer 1), 165,7 (CN, Isomer 2), 150,8 (C-1, Isomer 1), 150,4 (C-1, Isomer 2), 129,0 (C-3, C-5, Isomer 2), 128,9 (C-3, C-5, Isomer 1), 123,9 (C-4, Isomer 2), 123,2 (C-4, Isomer 1), 120,0 (C-2, C-6, Isomer 1), 119,7 (C-2, C-6, Isomer 2), 25,9 (CH₃, Isomer 2), 21,5 (CH₃, Isomer 1), 15,1 (CH₃, Isomer 2), 13,1 (CH₃, Isomer 1)

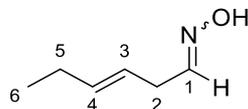
MS (EI): m/z (%) = 165 (6) [M]⁺, 118 (100), 93 (10), 77 (86)

HRMS (EI): m/z = 165,0611 (berechnet für [C₉H₁₁NS]⁺: m/z = 165,0607)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 65,41, H: 6,71, N: 8,48, S: 19,40, gefunden: C: 65,58, H: 6,75, N: 8,84, S: 19,18

Experimenteller Teil

* Literaturbekannte Verbindung^[128]. Die Darstellung erfolgte durch eine neue Methode.

(3E)-Hex-3-enaloxim (51)

$C_6H_{11}NO$

$M = 113,16 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

2,32 mL (14,5 mmol) Ethyl-(*E*)-hex-3-enoat (**50**) wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in 30 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Die erhaltene Lösung wurde auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und 23 mL (23 mmol) DIBAL-Lösung (1 M in Dichlormethan) über einen Zeitraum von 45 Minuten hinzugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 1 Stunde gerührt. Nach beendeter Reaktion wurden zum Entzünden von überschüssigem DIBAL 8 mL Methanol, gefolgt von 50 mL Citronensäurelösung (10 %, *m/V*) hinzugefügt und das Kältebad entfernt. Nachdem das Gemisch Raumtemperatur erreicht hatte, wurde die organische Phase unter Zuhilfenahme von 20 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung abgetrennt. Die zurückbleibende wässrige Phase wurde 3-mal mit jeweils 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und die erhaltene Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingeengt. Aufgrund der Flüchtigkeit des dargestellten Aldehyds wurde dies bei einem Druck von ungefähr 600 mbar und einer Temperatur von $40 \text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt. Der erhaltenen klaren Flüssigkeit wurden 1,14 g (16,4 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid zugesetzt und dann unter Eisbadkühlung 6,0 mL (6,0 mmol) Natronlauge (6 M) zugetropft. Anschließend wurde das Eisbad entfernt und, nachdem die Reaktionsmischung Raumtemperatur erreicht hatte, 4 Stunden gerührt. Es wurden 2 mL Eisessig hinzugefügt, die Reaktionsmischung daraufhin in 100 mL Wasser gegossen und 3-mal mit jeweils 30 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das dabei anfallende Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Als Elutionsmittel wurde Dichlormethan verwendet. **Ausbeute:** 0,865 g (7,64 mmol) hellgelbes Öl (53 %). Das Produkt wurde als Gemisch aus *E*- und *Z*-Isomer erhalten. Das Verhältnis wurde mittels NMR-Spektroskopie bestimmt und betrug 1 zu 1.

Experimenteller Teil

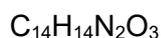
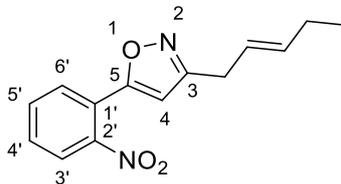
¹H-NMR [400 MHz, (CD₃)₂SO]: δ (ppm) = 10,83 (s, 1 H, OH), 10,45 (s, 1 H, OH), 7,25 (t, $J = 5,9$ Hz, 1 H, 1-H), 6,64 (t, $J = 5,3$ Hz, 1 H, 1-H), 5,60–5,48 (m, 2 H, 4-H), 5,46–5,34 (m, 2 H, 3-H), 2,94 (ddq, $J = 6,6$ Hz, 5,3 Hz, 1,3 Hz, 2 H, 2-H), 2,81 (tq, $J = 6,1$ Hz, 1,2 Hz, 2 H, 2-H), 2,04–1,93 (m, 4 H, 5-H), 0,96–0,90 (m, 6 H, 6-H)

¹³C-NMR [101 MHz, (CD₃)₂SO]: δ (ppm) = 148,1 (C-1), 148,0 (C-1), 134,1 (C-4), 134,0 (C-4), 124,0 (C-3), 123,3 (C-3), 32,2 (C-2), 28,1 (C-2), 25,0 (C-5), 13,6 (C-6), 13,5 (C-6)

HRMS (EI): Der Molekülpeak konnte nicht beobachtet werden. Lediglich ein Signal mit $m/z = 84,0443$ (berechnet für [C₄H₆NO]⁺: $m/z = 84,0444$). Dieses Fragment entsteht aus dem Radikalkation durch Abspaltung eines Ethylradikals.

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 63,69, H: 9,80, N: 12,38, gefunden: C: 63,23, H: 9,67, N: 12,33

Ein IR-Spektrum konnte nicht aufgenommen werden, da sich die Substanz zum Zeitpunkt der Messung bereits zersetzt hatte.

(E)-5-(2-Nitrophenyl)-3-(pent-2-en-1-yl)isoxazol (53)

$$M = 258,28 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$$

0,272 g (2,40 mmol) (3E)-Hex-3-enaloxim (**51**) wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in 5 mL trockenem Chloroform gelöst. Zu dieser Lösung wurden 0,320 g (2,40 mmol) *N*-Chlorsuccinimid und 0,020 mL (0,25 mmol) Pyridin gegeben. Das Gemisch wurde 30 Minuten gerührt, im Anschluss mit einer Spritze entnommen und zu einer Lösung von 50 °C unter einer Stickstoffatmosphäre bestehend aus 0,600 g (4,08 mmol) 2-Nitrophenylacetylen (**20**), 0,48 mL (3,5 mmol) Triethylamin und 5 mL trockenem Chloroform über einen Zeitraum von 1 Stunde hinzugegeben. Während der Zugabe wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches bei 50 °C gehalten. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei 50 °C gerührt. Der auf Raumtemperatur abgekühlte Ansatz wurde zusammen mit 30 mL Wasser in einen Scheidetrichter überführt und geschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase 3-mal mit jeweils 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das dabei anfallende, ölige Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Dazu wurde ein Gemisch aus Petrolether (9) und Essigsäureethylester (1) verwendet. **Ausbeute:** 0,377 g (1,46 mmol) gelbliches Öl (61 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,87 (ddd, *J* = 8,0 Hz, 1,3 Hz, 0,4 Hz, 1 H, 3'-H), 7,79 (ddd, *J* = 7,8 Hz, 1,5 Hz, 0,4 Hz, 1 H, 6'-H), 7,69 (td, *J* = 7,7 Hz, 1,3 Hz, 1 H, 5'-H), 7,60 (ddd, *J* = 8,0 Hz, 7,5 Hz, 1,5 Hz, 1 H, 4'-H), 6,35 (s, 1 H, 4-H), 5,69 (dt, *J* = 15,3 Hz, 6,2 Hz, 1,2 Hz, 1 H, CH₂CHCH), 5,56 (dt, *J* = 15,3 Hz, 6,6 Hz, 1,4 Hz, 1 H, CH₂CHCH), 3,43 (dq, *J* = 6,6 Hz, 1,2 Hz, 2 H, CH₂CHCH), 2,07 (qdq, *J* = 7,4 Hz, 6,2 Hz, 1,3 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 1,00 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H, CH₃)

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 164,5 (C-5), 163,6 (C-3), 148,1 (C-2'), 135,9 (CH₂CHCH), 132,5 (C-5'), 130,8 (C-4'), 130,4 (C-6'), 124,3 (C-3'), 123,3 (CH₂CHCH), 121,8 (C-1'), 103,7 (C-4), 29,5 (CH₂CHCH), 25,5 (CH₂CH₃), 13,5 (CH₃)

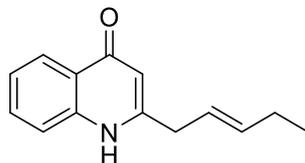
Experimenteller Teil

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3132, 3033, 2965, 2932, 2873, 1591, 1535, 1455, 1415, 1356, 969, 851, 750

MS (EI): m/z (%) = 258 (30) $[\text{M}]^{+}$, 204 (19), 150 (17), 134 (28), 124 (23), 104 (30), 96 (17), 41 (100)

HRMS (EI): m/z = 258,0998 (berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3]^{+}$: m/z = 258,0999)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 65,11, H: 5,46, N: 10,85, gefunden: C: 65,09, H: 5,57, N: 10,84

(E)-2-(Pent-2-en-1-yl)chinolin-4(1H)-on (54)C₁₄H₁₅NO $M = 213,28 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

0,128 g (0,496 mmol) (*E*)-5-(2-Nitrophenyl)-3-(pent-2-en-1-yl)isoxazol (**53**) wurden in 1,5 mL Eisessig gelöst. Zu dieser Lösung wurden 0,559 g (10,0 mmol) Eisenpulver hinzugegeben. Das Gemisch wurde auf 120 °C erhitzt und bei dieser Temperatur 1 Stunde gerührt. Der auf Raumtemperatur abgekühlte Ansatz wurde in 5 mL eines Gemisches bestehend aus 9 Volumenteilen Essigsäureethylester und 1 Volumenteil Methanol aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Der Filterkuchen wurde 3-mal mit jeweils 10 mL des beschriebenen Lösungsmittelgemisches nachgewaschen und das erhaltene gesamte Filtrat am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeengt. Anschließend wurde mit einem Gemisch aus Dichlormethan (100) und Methanol (3) chromatographiert. Das erhaltene Produkt wurde zur Entfernung von restlichen Lösungsmitteln mehrere Stunden im Feinvakuum (bei 10⁻³–10⁻² mbar) getrocknet. **Ausbeute:** 0,093 g (0,44 mmol) beiger Feststoff (89 %)

¹H-NMR [500 MHz, (CD₃)₂SO]: δ (ppm) = 11,51 (s, 1 H, NH), 8,05–8,01 (m, 1 H, 5-H), 7,61 (ddd, $J = 8,4 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 7,53 (ddd, $J = 8,4 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}, 0,6 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 7,27 (ddd, $J = 8,1 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 5,88 (d, $J = 1,7 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 5,69 (dt, $J = 15,3 \text{ Hz}, 6,2 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}$, 1 H, CH₂CHCH), 5,59 (dt, $J = 15,3 \text{ Hz}, 6,7 \text{ Hz}, 1,4 \text{ Hz}$, 1 H, CH₂CHCH), 3,31 (m, 2 H, CH₂CHCH), 2,04 (qdq, $J = 7,4 \text{ Hz}, 6,2 \text{ Hz}, 1,3 \text{ Hz}$, 2 H, CH₂CH₃), 0,96 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 3 H, CH₃)

¹³C-NMR [126 MHz, (CD₃)₂SO]: δ (ppm) = 176,9 (C-4), 152,2 (C-2), 140,1 (C-8a), 135,4 (CH₂CHCH), 131,5 (C-7), 124,8 (C-5), 124,6 (C-4a), 123,9 (CH₂CHCH), 122,8 (C-6), 117,9 (C-8), 107,6 (C-3), 36,1 (CH₂CHCH), 24,9 (CH₂CH₃), 13,4 (CH₃)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3244, 3060, 2961, 2899, 2801, 1636, 1593, 1551, 1501, 1442, 1354, 1319, 1251, 966, 761

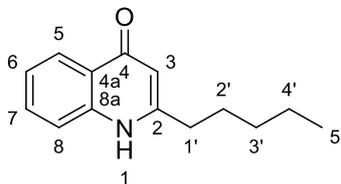
MS (EI): m/z (%) = 213 (82) [M]⁺, 198 (22), 184 (100), 159 (44)

Experimenteller Teil

HRMS (EI): $m/z = 213,1149$ (berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}]^{+}$: $m/z = 213,1148$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 78,84, H: 7,09, N: 6,57,
gefunden: C: 78,89, H: 7,16, N: 6,53

2-Pentylchinolin-4(1H)-on (55)*



$C_{14}H_{17}NO$

$M = 215,30 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **55** erfolgte nach Synthesevorschrift C unter Verwendung von 0,129 g (0,499 mmol) (*E*)-5-(2-Nitrophenyl)-3-(pent-2-en-1-yl)isoxazol (**53**), 0,119 g (0,501 mmol) Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat und 0,132 g (3,49 mmol) Natriumborhydrid. **Ausbeute:** 0,081 g (0,38 mmol) hellgelber Feststoff (76 %)

¹H-NMR [400 MHz, $(CD_3)_2SO$]: δ (ppm) = 11,46 (s, 1 H, NH), 8,03 (ddd, $J = 8,1 \text{ Hz}, 1,6 \text{ Hz}, 0,6 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 7,60 (ddd, $J = 8,3 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,6 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 7,52 (ddd, $J = 8,3 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}, 0,6 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 7,26 (ddd, $J = 8,1 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 5,91 (s, 1 H, 3-H), 2,62–2,53 (m, 2 H, 1'-H), 1,74–1,60 (m, 2 H, 2'-H), 1,38–1,26 (m, 4 H, 3'-H, 4'-H), 0,91–0,83 (m, 3 H, 5'-H)

¹³C-NMR [101 MHz, $(CD_3)_2SO$]: δ (ppm) = 176,8 (C-4), 153,5 (C-2), 140,1 (C-8a), 131,4 (C-7), 124,7 (C-5), 124,6 (C-4a), 122,7 (C-6), 117,9 (C-8), 107,6 (C-3), 33,2 (C-1'), 30,7 (C-3'), 28,0 (C-2'), 21,8 (C-4'), 13,9 (C-5')

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3074, 2951, 2867, 1631, 1595, 1549, 1495, 1473, 1439, 1355, 1319, 1254, 1137, 883, 810, 755

MS (EI): m/z (%) = 215 (19) $[M]^+$, 172 (25), 159 (100), 130 (15)

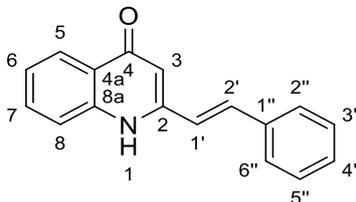
HRMS (EI): $m/z = 215,1305$ (berechnet für $[C_{14}H_{17}NO]^+$: $m/z = 215,1305$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 78,10, H: 7,96, N: 6,51, gefunden: C: 78,01, H: 7,74, N: 6,55

Schmelzpunkt: 144 °C (umkristallisiert aus Essigsäureethylester, Literaturwerte: 141–142 °C^[17] und 144 °C^[37])

Experimenteller Teil

* Literaturbekannte Verbindung^{[17][37]}. Die Darstellung erfolgte durch eine neue Methode (Synthesevorschrift C).

(E)-2-Styrylchinolin-4(1H)-on (56)*

$C_{17}H_{13}NO$

$M = 247,30 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Variante 1: 0,251 g (0,859 mmol) (*E*)-5-(2-Nitrophenyl)-3-styrylisoxazol (**58**) wurden zusammen mit 0,955 g (17,1 mmol) Eisenpulver in 2 mL Eisessig suspendiert. Das Gemisch wurde auf 120 °C erhitzt und bei dieser Temperatur 1 Stunde belassen. Das auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsgemisch wurde in 10 mL Methanol aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Anschließend wurde der Filterkuchen mit weiteren 10 mL Methanol nachgewaschen. Das gesamte Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und auf ISOLUTE aufgezogen. Zur Reinigung wurde mit einem Gemisch aus Dichlormethan (100) und Methanol (3) chromatographiert. Das erhaltene Produkt wurde zur Entfernung von restlichen Lösungsmitteln mehrere Stunden im Feinvakuum (bei 10^{-3} – 10^{-2} mbar) getrocknet. **Ausbeute:** 0,106 g (0,429 mmol) beiger Feststoff (50 %)

Variante 2: Die Darstellung von **56** erfolgte nach Synthesvorschrift G unter Verwendung von 0,189 g (0,501 mmol) (*E*)-2-Styryl-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin (**112**). **Ausbeute:** 0,098 g (0,40 mmol) gelblicher Feststoff (80 %)

¹H-NMR [400 MHz, $(CD_3)_2SO$]: δ (ppm) = 11,53 (s, 1 H, NH), 8,08–8,04 (m, 1 H, 5-H), 7,72–7,60 (m, 5 H, 7-H, 8-H, 2'-H, 2''-H, 6''-H), 7,50–7,43 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7,42–7,36 (m, 1 H, 4''-H), 7,30 (m, 1 H, 6-H), 7,13 (d, $J = 16,6$ Hz, 1 H, 1'-H), 6,36 (s, 1 H, 3-H)

¹³C-NMR [101 MHz, $(CD_3)_2SO$]: δ (ppm) = 177,0 (C-4), 146,9 (C-2), 140,2 (C-8a), 135,5 (C-1''), 134,7 (C-2'), 131,9 (C-7), 129,3 (C-4''), 129,0 (C-3'', C-5''), 127,3 (C-2'', C-6''), 125,1 (C-4a), 124,7 (C-5); 123,0 (C-6), 122,3 (C-1'), 118,2 (C-8), 107,5 (C-3)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3059, 1634, 1589, 1531, 1497, 1472, 1441, 1248, 1139, 961, 753, 687

MS (EI): m/z (%) = 247 (79) $[M]^+$, 246 (100), 230 (25), 217 (17)

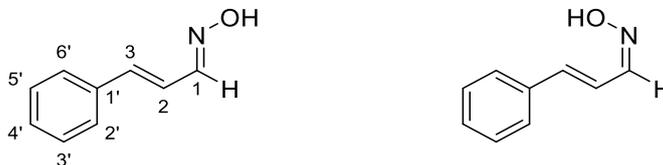
Experimenteller Teil

HRMS (EI): $m/z = 247,0988$ (berechnet für $[\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}]^{+}$: $m/z = 247,0992$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 82,57, H: 5,30, N: 5,66,
gefunden: C: 82,41, H: 5,30, N: 5,66

* Literaturbekannte Verbindung^[48]. Die Darstellung erfolgte durch zwei neue Methoden.

(1*E*,2*E*)-Zimtaldehydoxim (57a) und (1*Z*,2*E*)-Zimtaldehydoxim (57b)*



C_9H_9NO

$M = 147,18 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **57a** und **57b** erfolgte nach Synthesevorschrift A unter Verwendung von 1,64 mL (13,0 mmol) (*E*)-Zimtaldehyd. Die Trennung des Rohprodukts in **57a** und **57b** sowie die damit verbundene Reinigung beider Verbindungen erfolgte mittels Flash-Säulenchromatographie.

(1*E*,2*E*)-Zimtaldehydoxim (57a):

Ausbeute: 0,787 g (5,35 mmol) hellgelber Feststoff (41 %)

$^1\text{H-NMR}$ [500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 11,11 (s, 1 H, OH), 7,91 (dd, $J = 7,2 \text{ Hz}, 1,8 \text{ Hz}$, 1 H, 1-H), 7,57–7,51 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7,40–7,33 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7,32–7,27 (m, 1 H, 4'-H), 6,96–6,85 (m, 2 H, 2-H, 3-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ [126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 150,2 (C-1), 136,6 (C-3), 136,1 (C-1'), 128,8 (C-3', C-5'), 128,4 (C-4'), 126,7 (C-2', C-6'), 123,0 (C-2)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 73,45, H: 6,16, N: 9,52, gefunden: C: 73,81, H: 6,26, N: 9,53

(1*Z*,2*E*)-Zimtaldehydoxim (57b):

Ausbeute: 0,410 g (2,79 mmol) weißer Feststoff (21 %)

$^1\text{H-NMR}$ [500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 11,24 (s, 1 H, OH), 7,60–7,53 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7,43–7,26 (m, 5 H, 1-H, 2-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 6,96 (d, $J = 15,5 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H)

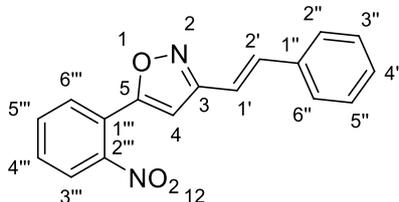
Experimenteller Teil

¹³C-NMR [126 MHz, (CD₃)₂SO]: δ (ppm) = 147,2 (C-1), 137,9 (C-3), 135,9 (C-1'), 129,0 (C-4'), 128,9 (C-3', C-5'), 127,2 (C-2', C-6'), 116,1 (C-2)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 73,45, H: 6,16, N: 9,52, gefunden: C: 73,84, H: 6,26, N: 9,51

* Literaturbekannte Verbindungen^[129]. Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an eine Methode von Augustine *et al.*^[83]. Dabei handelt es sich jedoch um keine ausführliche Vorschrift.

(E)-5-(2-Nitrophenyl)-3-styrylisoxazol (58)



$C_{17}H_{12}N_2O_3$

$M = 292,29 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **58** erfolgte nach Synthesevorschrift B unter Verwendung von 0,456 g (3,10 mmol) (1*E*,2*E*)-Zimtaldehydoxim (**57a**). Bei der Flash-Säulenchromatographie wurde ein Gemisch aus Petrolether (4) und Essigsäureethylester (1) als Eluent verwendet. **Ausbeute:** 0,466 g (1,59 mmol) beiger Feststoff (58 %)

¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7,91 (dd, $J = 8,1 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}$, 1 H, 3''-H), 7,84 (dd, $J = 7,8 \text{ Hz}, 1,4 \text{ Hz}$, 1 H, 6''-H), 7,72 (td, $J = 7,7 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}$, 1 H, 5''-H), 7,64 (td, $J = 7,9 \text{ Hz}, 1,4 \text{ Hz}$, 1 H, 4''-H), 7,56–7,52 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7,43–7,38 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7,37–7,32 (m, 1 H, 4''-H), 7,23 (d, $J = 16,5 \text{ Hz}$, 1 H, 2'-H), 7,16 (d, $J = 16,5 \text{ Hz}$, 1 H, 1'-H), 6,73 (s, 1 H, 4-H)

¹³C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164,7 (C-5), 162,3 (C-3), 148,1 (C-2'''), 136,5 (C-2'), 135,6 (C-1''), 132,6 (C-5'''), 131,0 (C-4'''), 130,4 (C-6'''), 129,1 (C-4''), 128,9 (C-3'', C-5''), 127,1 (C-2'', C-6''), 124,4 (C-3'''), 121,6 (C-1'''), 115,6 (C-1'), 100,9 (C-4)

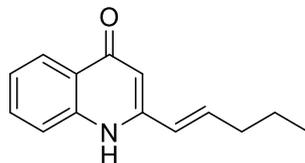
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3019, 1644, 1530, 1436, 1427, 1368, 974, 771, 758, 748, 696

MS (EI): m/z (%) = 292 (51) $[M]^{+}$, 291 (100), 217 (39), 158 (25), 134 (15), 128 (17), 115 (12), 104 (25), 77 (23)

HRMS (EI): $m/z = 292,0862$ (berechnet für $[C_{17}H_{12}N_2O_3]^{+}$: $m/z = 292,0842$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 69,86, H: 4,14, N: 9,58, gefunden: C: 69,93, H: 4,24, N: 9,49

(E)-2-(Pent-1-en-1-yl)chinolin-4(1H)-on (59)



$C_{14}H_{15}NO$

$M = 213,28 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **59** erfolgte nach Synthesevorschrift F unter Verwendung von 0,172 g (0,501 mmol) (E)-2-(Pent-1-en-1-yl)-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin (**110**).

Ausbeute: 0,096 g (0,45 mmol) weißer Feststoff (90 %)

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 11,32 (s, 1 H, NH), 8,02 (m, 1 H, 5-H), 7,65–7,58 (m, 2 H, 7-H, 8-H), 7,31–7,23 (m, 1 H, 6-H), 6,78 (dt, $J = 16,0 \text{ Hz}$, 6,9 Hz, 1 H, CHCH_2), 6,31 (dt, $J = 16,0 \text{ Hz}$, 1,4 Hz, 1 H, CHCH_2), 6,12 (d, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 2,25 (qd, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 1,4 Hz, 2 H, CHCH_2), 1,51 (sext, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2CH_3), 0,95 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 3 H, CH_3)

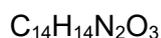
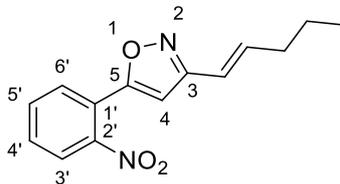
$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 177,0 (C-4), 147,0 (C-2), 140,1 (C-8a), 138,5 (CHCH_2), 131,7 (C-7), 125,0 (C-4a), 124,7 (C-5), 124,1 (CHCH_2), 122,8 (C-6), 118,1 (C-8), 106,3 (C-3), 34,4 (CHCH_2), 21,4 (CH_2CH_3), 13,6 (CH_3)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3065, 2958, 2866, 1656, 1627, 1590, 1531, 1491, 1474, 1440, 1324, 1243, 1172, 1136, 969, 801, 757

MS (EI): m/z (%) = 213 (100) $[\text{M}]^+$, 198 (28), 184 (41), 156 (16)

HRMS (EI): $m/z = 213,1149$ (berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}]^+$: $m/z = 213,1148$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 78,84, H: 7,09, N: 6,57, gefunden: C: 78,99, H: 7,11, N: 6,52

(E)-5-(2-Nitrophenyl)-3-(pent-1-en-1-yl)isoxazol (60)

$$M = 258,28 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$$

0,272 g (2,40 mmol) (2*E*)-Hex-2-enaloxim (**185**) wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in 5 mL trockenem Chloroform gelöst. Zu dieser Lösung wurden 0,320 g (2,40 mmol) *N*-Chlorsuccinimid und 0,020 mL (0,25 mmol) Pyridin gegeben. Das Gemisch wurde 30 Minuten gerührt, im Anschluss mit einer Spritze entnommen und zu einer Lösung von 50 °C unter einer Stickstoffatmosphäre bestehend aus 0,600 g (4,08 mmol) 2-Nitrophenylacetylen (**20**), 0,48 mL (3,5 mmol) Triethylamin und 5 mL trockenem Chloroform über einen Zeitraum von 1 Stunde hinzugegeben. Während der Zugabe wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches bei 50 °C gehalten. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei 50 °C gerührt. Der auf Raumtemperatur abgekühlte Ansatz wurde zusammen mit 30 mL Wasser in einen Scheidetrichter überführt und geschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase 3-mal mit jeweils 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das dabei anfallende, ölige Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Dazu wurde ein Gemisch aus Petrolether (9) und Essigsäureethylester (1) verwendet. **Ausbeute:** 0,364 g (1,41 mmol) rotbraunes Öl (59 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,88 (ddd, *J* = 8,0 Hz, 1,3 Hz, 0,4 Hz, 1 H, 3'-H), 7,80 (ddd, *J* = 7,8 Hz, 1,5 Hz, 0,4 Hz, 1 H, 6'-H), 7,70 (td, *J* = 7,7 Hz, 1,3 Hz, 1 H, 5'-H), 7,61 (ddd, *J* = 8,0 Hz, 7,5 Hz, 1,5 Hz, 1 H, 4'-H), 6,56 (s, 1 H, 4-H), 6,52–6,37 (m, 2 H, CHCHCH₂), 2,29–2,20 (m, 2 H, CHCHCH₂), 1,53 (sext, *J* = 7,3 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H, CH₃)

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 164,3 (C-5), 162,3 (C-3), 148,1 (C-2'), 139,9 (CHCHCH₂), 132,5 (C-5'), 130,9 (C-4'), 130,4 (C-6'), 124,3 (C-3'), 121,7 (C-1'), 117,6 (CHCHCH₂), 100,8 (C-4), 35,0 (CHCHCH₂), 21,9 (CH₂CH₃), 13,7 (CH₃)

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3133, 2960, 2931, 2873, 1660, 1535, 1425, 1356, 968, 852, 784, 749

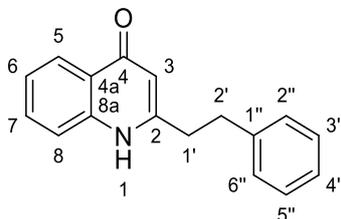
Experimenteller Teil

MS (EI): m/z (%) = 258 (47) $[M]^{+}$, 154 (13), 150 (12), 134 (100), 104 (45), 96 (16), 79 (26)

HRMS (EI): m/z = 258,0994 (berechnet für $[C_{14}H_{14}N_2O_3]^{+}$: m/z = 258,0999)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 65,11, H: 5,46, N: 10,85,
gefunden: C: 64,94, H: 5,46, N: 11,93

2-Phenethylchinolin-4(1H)-on (61)



$C_{17}H_{15}NO$

$M = 249,31 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **61** erfolgte nach Synthesvorschrift C unter Verwendung von 0,292 g (0,999 mmol) (*E*)-5-(2-Nitrophenyl)-3-styrylisoxazol (**58**), 0,238 g (1,00 mmol) Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat und 0,266 g (7,03 mmol) Natriumborhydrid. **Ausbeute:** 0,155 g (0,622 mmol) hellgelber Feststoff (62 %)

$^1\text{H-NMR}$ [500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 11,55 (s, 1 H, NH), 8,02 (ddd, $J = 8,1 \text{ Hz}, 1,6 \text{ Hz}, 0,5 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 7,61 (ddd, $J = 8,4 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,6 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 7,53 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 7,33–7,24 (m, 5 H, 6-H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 7,20 (m, 1 H, 4''-H), 5,94 (s, 1 H, 3-H), 3,04–2,97 (m, 2 H, 2'-H), 2,94–2,86 (m, 2 H, 1'-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ [126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 176,8 (C-4), 152,6 (C-2), 140,4 (C-1''), 140,1 (C-8a), 131,5 (C-7), 128,4 (C-3'', C-5''), 128,3 (C-2'', C-6''), 126,2 (C-4''), 124,8 (C-5), 124,6 (C-4a), 122,7 (C-6), 117,9 (C-8), 107,9 (C-3), 34,9 (C-1'), 34,1 (C-2')

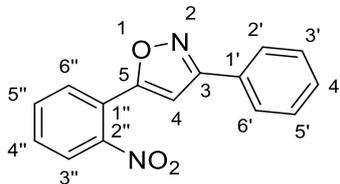
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3250, 3057, 2897, 2800, 1638, 1595, 1552, 1503, 1472, 1356, 1320, 751, 696

MS (EI): m/z (%) = 249 (99) $[\text{M}]^+$, 172 (15), 91 (100)

HRMS (EI): $m/z = 249,1149$ (berechnet für $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}]^+$: $m/z = 249,1148$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 81,90, H: 6,06, N: 5,62, gefunden: C: 81,61, H: 6,00, N: 5,66

5-(2-Nitrophenyl)-3-phenylisoxazol (62)*



$C_{15}H_{10}N_2O_3$

$M = 266,26 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **62** erfolgte nach Synthesevorschrift B unter Verwendung von 0,375 g (3,10 mmol) (*E*)-Benzaldehydoxim. Bei der Flash-Säulenchromatographie wurde ein Gemisch aus Petrolether (4) und Essigsäureethylester (1) als Eluent verwendet. **Ausbeute:** 0,444 g (1,67 mmol) hellgelber Feststoff (61 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,92 (dd, $J = 8,1 \text{ Hz}, 1,3 \text{ Hz}$, 1 H, 3''-H), 7,88–7,83 (m, 3 H, 2'-H, 6'-H, 6''-H), 7,73 (td, $J = 7,6 \text{ Hz}, 1,3 \text{ Hz}$, 1 H, 5''-H), 7,64 (ddd, $J = 8,1 \text{ Hz}, 7,5 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, 4''-H), 7,52–7,45 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 6,81 (s, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 165,3 (C-5), 163,0 (C-3), 148,1 (C-2''), 132,6 (C-5''), 131,1 (C-4''), 130,5 (C-6''), 130,3 (C-4'), 129,0 (C-3', C-5'), 128,5 (C-1'), 126,9 (C-2', C-6'), 124,4 (C-3''), 121,6 (C-1''), 101,9 (C-4)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3119, 1593, 1573, 1539, 1460, 1353, 950, 929, 853, 818, 772, 745, 694

MS (EI): m/z (%) = 266 (45) $[\text{M}]^{+}$, 134 (100), 104 (59), 89 (19), 77 (44)

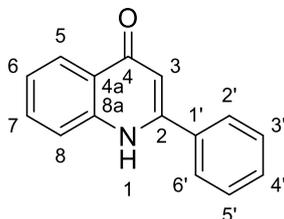
HRMS (EI): $m/z = 266,0685$ (berechnet für $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3]^{+}$: $m/z = 266,0686$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 67,67, H: 3,79, N: 10,52, gefunden: C: 67,76, H: 3,90, N: 10,52

Schmelzpunkt: 84 °C (umkristallisiert aus Ethanol, Literaturwert: 84–85 °C^[130])

* Literaturbekannte Verbindung^[130]. Die Darstellung erfolgte durch eine neue Methode (Synthesevorschrift B).

2-Phenylchinolin-4(1H)-on (63)*



$C_{15}H_{11}NO$

$M = 221,26 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **63** erfolgte nach Synthesevorschrift C unter Verwendung von 0,268 g (1,01 mmol) 5-(2-Nitrophenyl)-3-phenylisoxazol (**62**), 0,238 g (1,00 mmol) Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat und 0,266 g (7,03 mmol) Natriumborhydrid. **Ausbeute:** 0,177 g (0,800 mmol) hellgelber Feststoff (79 %)

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 11,71 (s, 1 H, NH), 8,11 (dd, $J = 8,1 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 7,88–7,80 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7,77 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 7,67 (ddd, $J = 8,4 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,6 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 7,63–7,54 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7,34 (ddd, $J = 8,1 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,1 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 6,34 (s, 1 H, 3-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 176,9 (C-4), 150,0 (C-2), 140,5 (C-8a), 134,2 (C-1'), 131,8 (C-7), 130,4 (C-4'), 129,0 (C-3', C-5'), 127,4 (C-2', C-6'), 124,9 (C-4a), 124,7 (C-5), 123,3 (C-6), 118,7 (C-8), 107,3 (C-3)

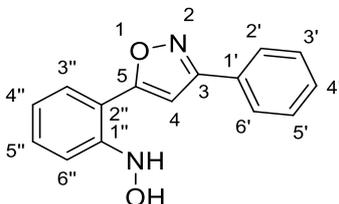
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3261, 3068, 2968, 1635, 1582, 1547, 1503, 1473, 1255, 1140, 841, 771, 756, 690

MS (EI): m/z (%) = 221 (100) $[\text{M}]^{+}$, 193 (73), 165 (20)

HRMS (EI): $m/z = 221,0835$ (berechnet für $[\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}]^{+}$: $m/z = 221,0835$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 81,43, H: 5,01, N: 6,33, gefunden: C: 81,25, H: 5,06, N: 6,29

* Literaturbekannte Verbindung^[48]. Die Darstellung erfolgte durch eine neue Methode (Synthesevorschrift C).

N-[2-(3-Phenylisoxazol-5-yl)phenyl]hydroxylamin (64)
 $C_{15}H_{12}N_2O_2$
 $M = 252,27 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

0,267 g (1,00 mmol) 5-(2-Nitrophenyl)-3-phenylisoxazol (**62**) und 0,048 g (0,20 mmol) Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat wurden in einem Mikrowellenreaktorrohr in einer Mischung aus 2 mL Methanol und 1 mL THF gelöst. Die Lösung wurde auf $-30 \text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und anschließend wurden 0,057 g (1,5 mmol) gekörntes Natriumborhydrid hinzugefügt. Das Gefäß wurde mit einer Bördelkappe mit integriertem Septum verschlossen und daraufhin das Kältebad entfernt. Nach beendeter Gasentwicklung wurde der Ansatz bei Raumtemperatur 15 Stunden gerührt. Im Anschluss wurde das Reaktionsgemisch auf eine mit Kieselgel gepackte Säule, die mit einem Gemisch aus Dichlormethan (100) und Methanol (3) konditioniert wurde, gegeben. Als Eluent wurde das gleiche Lösungsmittelgemisch verwendet. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde mit wenig Essigsäureethylester gewaschen und getrocknet. Dadurch wurden 0,095 g gelber Feststoff erhalten. Die Waschflüssigkeit wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der erhaltene Rückstand mittels Flash-Säulenchromatographie mit einem Gemisch aus Petrolether (4) und Essigsäureethylester (1) gereinigt. Dabei konnten weitere 0,037 g Produkt gewonnen werden. **Ausbeute:** Insgesamt 0,132 g (0,523 mmol) gelber Feststoff (52 %)

$^1\text{H-NMR}$ [500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 8,63 (d, $J = 1,8 \text{ Hz}$, 1 H, OH), 8,46 (d, $J = 1,8 \text{ Hz}$, 1 H, NH), 7,92 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7,73–7,69 (m, 1 H, 3''-H), 7,59–7,49 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7,46–7,38 (m, 2 H, 5''-H, 6''-H), 7,30 (s, 1 H, 4-H), 7,00–6,95 (m, 1 H, 4''-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ [126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 167,4 (C-5), 162,2 (C-3), 148,9 (C-1''), 131,2 (C-5''), 130,2 (C-4'), 129,2 (C-3', C-5'), 128,8 (C-1'), 127,4 (C-3''), 126,6 (C-2', C-6'), 119,7 (C-4''), 114,0 (C-6''), 111,7 (C-2''), 100,7 (C-4)

Experimenteller Teil

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3311, 3150, 2859, 1614, 1571, 1478, 1460, 1398, 1308, 952, 759, 694

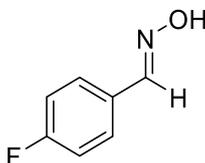
MS (EI): m/z (%) = 252 (30) $[\text{M}]^{+}$, 236 (77), 235 (100), 147 (17), 132 (11), 117 (19), 104 (19), 92 (19), 77 (33), 51 (14)

HRMS (EI): m/z = 252,0890 (berechnet für $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2]^{+}$: m/z = 252,0893)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 71,42, H: 4,79, N: 11,10, gefunden: C: 71,56, H: 4,77, N: 11,10

Schmelzpunkt: 154 °C (umkristallisiert aus Essigsäureethylester)

(E)-4-Fluorbenzaldehydoxim (65)*



C_7H_6FNO

$M = 139,13 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **65** erfolgte nach Synthesevorschrift A unter Verwendung von 1,39 mL (13,0 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte mittels Flash-Säulenchromatographie. **Ausbeute:** 1,77 g (12,7 mmol) weißer Feststoff (98 %)

$^1\text{H-NMR}$ [500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 11,23 (s, 1 H, OH), 8,14 (s, 1 H, CHN), 7,64 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 7,23 (m, 2 H, 3-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ [126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 162,6 (d, $J_{\text{C,F}} = 246,4 \text{ Hz}$, C-4), 147,1 (CHN), 129,7 (d, $J_{\text{C,F}} = 3,2 \text{ Hz}$, C-1), 128,5 (d, $J_{\text{C,F}} = 8,3 \text{ Hz}$, C-2, C-6), 115,7 (d, $J_{\text{C,F}} = 21,9 \text{ Hz}$, C-3, C-5)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3263, 3017, 1607, 1513, 1325, 1296, 1242, 969, 827

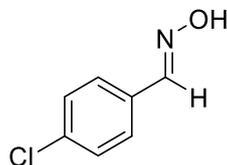
MS (EI): m/z (%) = 139 (73) $[\text{M}]^{+}$, 121 (100), 112 (30), 107 (15), 96 (49), 95 (46), 75 (27)

HRMS (EI): $m/z = 139,0426$ (berechnet für $[\text{C}_7\text{H}_6\text{FNO}]^{+}$: $m/z = 139,0428$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 60,43, H: 4,35, N: 10,07, gefunden: C: 60,32, H: 4,24, N: 10,03

* Literaturbekannte Verbindung^[131]. Die Darstellung erfolgte gemäß Synthesevorschrift A.

(E)-4-Chlorbenzaldehydoxim (66)*



C_7H_6ClNO

$M = 155,58 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **66** erfolgte nach Synthesevorschrift A unter Verwendung von 1,82 g (12,9 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte mittels Flash-Säulenchromatographie. **Ausbeute:** 1,42 g (9,13 mmol) weißer Feststoff (71 %)

$^1\text{H-NMR}$ [500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 11,35 (s, 1 H, OH), 8,15 (s, 1 H, CHN), 7,61 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 7,46 (m, 2 H, 3-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ [126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 147,1 (CHN), 133,7 (C-4), 132,0 (C-1), 128,8 (C-3, C-5), 128,0 (C-2, C-6)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3304, 2997, 1596, 1494, 1317, 1088, 972, 875, 822

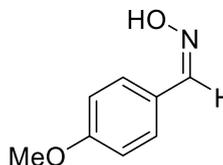
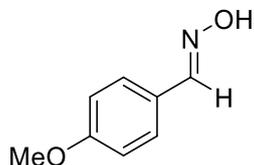
MS (EI): m/z (%) = 157 (40), 155 (88) $[\text{M}]^{+}$, 137 (12), 128 (19), 112 (100), 102 (15), 75 (34), 50 (16)

HRMS (EI): m/z = 155,0125 (berechnet für $[\text{C}_7\text{H}_6\text{ClNO}]^{+}$: m/z = 155,0132)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 54,04, H: 3,89, N: 9,00, Cl: 22,79, gefunden: C: 54,07, H: 3,95, N: 8,97, Cl: 23,02

* Literaturbekannte Verbindung^[131]. Die Darstellung erfolgte gemäß Synthesevorschrift A.

(E)-4-Methoxybenzaldehydoxim (67a) und (Z)-4-Methoxybenzaldehydoxim (67b)*



$C_8H_9NO_2$

$M = 151,17 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **67a** und **67b** erfolgte nach Synthesevorschrift A unter Verwendung von 1,60 mL (13,2 mmol) Anisaldehyd. Die Trennung des Rohprodukts in **67a** und **67b** sowie die damit verbundene Reinigung beider Verbindungen erfolgte mittels Flash-Säulenchromatographie.

(E)-4-Methoxybenzaldehydoxim (67a):

Ausbeute: 1,71 g (11,3 mmol) weißer Feststoff (86 %)

¹H-NMR [400 MHz, $(CD_3)_2SO$]: δ (ppm) = 10,96 (s, 1 H, OH), 8,07 (s, 1 H, CHN), 7,52 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 6,95 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 3,77 (s, 3 H, CH_3)

¹³C-NMR [101 MHz, $(CD_3)_2SO$]: δ (ppm) = 160,1 (C-4), 147,6 (CHN), 127,8 (C-2, C-6), 125,6 (C-1), 114,2 (C-3, C-5), 55,2 (CH_3)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3306, 3006, 2967, 2839, 1608, 1516, 1308, 1252, 1169, 1027, 963, 873, 824

MS (EI): m/z (%) = 151 (100) $[M]^+$, 134 (17), 108 (39), 92 (14), 77 (19), 63 (11)

HRMS (EI): m/z = 151,0627 (berechnet für $[C_8H_9NO_2]^+$: m/z = 151,0628)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 63,56, H: 6,00, N: 9,27, gefunden: C: 63,61, H: 6,01, N: 9,25

(Z)-4-Methoxybenzaldehydoxim (67b):

Ausbeute: 0,114 g (0,754 mmol) weißer Feststoff (6 %)

Experimenteller Teil

¹H-NMR [400 MHz, (CD₃)₂SO]: δ (ppm) = 11,36 (s, 1 H, OH), 7,94 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 7,31 (s, 1 H, CHN), 6,98 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 3,79 (s, 3 H, CH₃)

¹³C-NMR [101 MHz, (CD₃)₂SO]: δ (ppm) = 159,8 (C-4), 144,3 (CHN), 132,3 (C-2, C-6), 124,2 (C-1), 113,7 (C-3, C-5), 55,2 (CH₃)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3175, 3073, 3008, 2841, 1601, 1507, 1450, 1301, 1261, 1173, 1025, 950, 831

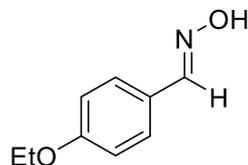
MS (EI): m/z (%) = 151 (100) [M]⁺, 133 (73), 108 (68), 103 (20), 90 (36), 77 (38), 63 (24)

HRMS (EI): m/z = 151,0631 (berechnet für [C₈H₉NO₂]⁺: m/z = 151,0628)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 63,56, H: 6,00, N: 9,27, gefunden: C: 63,69, H: 6,00, N: 9,16

* Literaturbekannte Verbindungen^[132]. Die Darstellung erfolgte gemäß Synthesevorschrift A.

(E)-4-Ethoxybenzaldehydoxim (68)*



$C_9H_{11}NO_2$

$M = 165,19 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **68** erfolgte nach Synthesevorschrift A unter Verwendung von 1,81 mL (13,0 mmol) 4-Ethoxybenzaldehyd. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte mittels Flash-Säulenchromatographie. **Ausbeute:** 1,97 g (11,9 mmol) cremefarbener Feststoff (92 %)

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 10,94 (s, 1 H, OH), 8,05 (s, 1 H, CHN), 7,51 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 6,93 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 4,03 (q, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2), 1,32 (t, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 3 H, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 159,4 (C-4), 147,6 (CHN), 127,8 (C-2, C-6), 125,5 (C-1), 114,6 (C-3, C-5), 63,1 (CH_2), 14,6 (CH_3)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3289, 2982, 1610, 1517, 1391, 1306, 1248, 1173, 1042, 966, 835

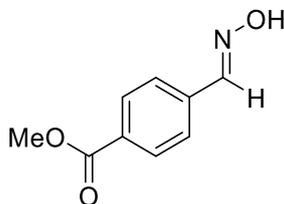
MS (EI): m/z (%) = 165 (75) $[\text{M}]^+$, 147 (32), 137 (24), 119 (100), 94 (38), 65 (12)

HRMS (EI): $m/z = 165,0781$ (berechnet für $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2]^+$: $m/z = 165,0784$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 65,44, H: 6,71, N: 8,48, gefunden: C: 65,49, H: 6,71, N: 8,47

* Literaturbekannte Verbindung^[133]. Die Darstellung erfolgte gemäß Synthesevorschrift A.

Methyl-(*E*)-4-[(hydroxyimino)methyl]benzoat (69)*



$C_9H_9NO_3$

$M = 179,18 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **69** erfolgte nach Synthesevorschrift A unter Verwendung von 2,13 g (13,0 mmol) Methyl-4-formylbenzoat. Zur Reinigung wurde umkristallisiert. **Ausbeute:** 1,84 g (10,3 mmol) weiße, nadelförmige Kristalle (79 %)

$^1\text{H-NMR}$ [500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 11,59 (s, 1 H, OH), 8,22 (s, 1 H, CHN), 7,96 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 7,72 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 3,85 (s, 3 H, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ [126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 165,9 (CO), 147,4 (CHN), 137,6 (C-4), 129,9 (C-1), 129,6 (C-2, C-6), 126,6 (C-3, C-5), 52,2 (CH_3)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3289, 3016, 1728, 1439, 1283, 1111, 966, 882, 850, 822

MS (EI): m/z (%) = 179 (84) $[\text{M}]^{+}$, 148 (100), 130 (18), 120 (10), 104 (14), 65 (10)

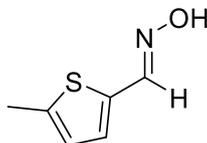
HRMS (EI): m/z = 179,0581 (berechnet für $[\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3]^{+}$: m/z = 179,0577)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 60,33, H: 5,06, N: 7,82, gefunden: C: 60,38, H: 5,07, N: 7,83

Schmelzpunkt: 122 °C

* Literaturbekannte Verbindung^[83]. Die Darstellung erfolgte gemäß Synthesevorschrift A.

(E)-5-Methylthiophen-2-carbaldehydoxim (70)



C_6H_7NOS

$M = 141,19 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **70** erfolgte nach Synthesevorschrift A unter Verwendung von 1,40 mL (13,0 mmol) 5-Methylthiophen-2-carbaldehyd. Zur Reinigung wurde umkristallisiert.

Ausbeute: 1,38 g (9,77 mmol) beige, nadelförmige Kristalle (75 %)

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 11,65 (s, 1 H, OH), 7,70 (s, 1 H, CHN), 7,25 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H, 3-H), 6,82 (dq, $J = 3,6$ Hz, 1,1 Hz, 1 H, 4-H), 2,45 (d, $J = 1,1$ Hz, 3 H, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 144,6 (C-5), 140,0 (CHN), 131,2 (C-3), 129,2 (C-2), 124,7 (C-4), 14,8 (CH_3)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3140, 3014, 2791, 1634, 1466, 1440, 1331, 1307, 1230, 1212, 937, 800

MS (EI): m/z (%) = 141 (100) $[\text{M}]^{+}$, 124 (11), 98 (41), 97 (32), 53 (13)

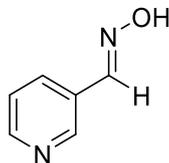
HRMS (EI): $m/z = 141,0242$ (berechnet für $[\text{C}_6\text{H}_7\text{NOS}]^{+}$: $m/z = 141,0243$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 51,04, H: 5,00, N: 9,92, S: 22,71, gefunden: C: 50,93, H: 5,03, N: 9,87, S: 22,86

Schmelzpunkt: 132 °C

* Literaturbekannte Verbindung. Die Autoren machten keine Angabe zur Konfiguration der Doppelbindung^[134]. Die Darstellung erfolgte gemäß Synthesevorschrift A.

(E)-Nicotinaldehydoxim (71)*



$C_6H_6N_2O$

$M = 122,13 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **71** erfolgte nach Synthesevorschrift A unter Verwendung von 1,22 mL (13,0 mmol) Nicotinaldehyd. Zur Reinigung wurde umkristallisiert. **Ausbeute:** 0,926 g (7,58 mmol) weißer, kristalliner Feststoff (58 %)

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 11,64 (s, 1 H, OH), 8,75 (m, 1 H, 2-H), 8,55 (dd, $J = 4,8 \text{ Hz}, 1,7 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 8,20 (s, 1 H, CHN), 7,98 (dt, $J = 8,0 \text{ Hz}, 1,9 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H), 7,42 (ddd, $J = 8,0 \text{ Hz}, 4,8 \text{ Hz}, 0,9 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 150,0 (C-6), 147,8 (C-2), 145,7 (CHN), 133,0 (C-4), 129,0 (C-3), 123,9 (C-5)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3166, 3064, 2949, 2852, 1521, 1412, 1312, 985, 881, 806, 705

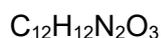
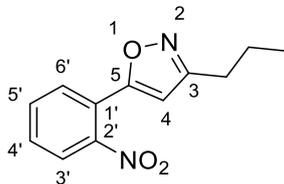
MS (EI): m/z (%) = 122 (100) $[\text{M}]^+$, 104 (34), 95 (15), 93 (14), 78 (52), 67 (44), 51 (95)

HRMS (EI): $m/z = 122,0474$ (berechnet für $[\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}]^+$: $m/z = 122,0475$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 59,01, H: 4,95, N: 22,94, gefunden: C: 58,88, H: 4,99, N: 22,95

Schmelzpunkt: 147 °C (Literaturwert: 150–151 °C^[135])

* Literaturbekannte Verbindung^[135]. Die Darstellung erfolgte gemäß Synthesevorschrift A.

5-(2-Nitrophenyl)-3-propylisoxazol (72)

$$M = 232,24 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$$

0,620 g (4,64 mmol) *N*-Chlorsuccinimid wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in 6 mL trockenem Chloroform suspendiert. Zu dieser Suspension wurden 0,45 mL (4,7 mmol) Butyraldehydoxim (Gemisch aus *E*- und *Z*-Isomer) und anschließend 0,020 mL (0,25 mmol) Pyridin hinzugegeben. Der Ansatz wurde auf 50 °C erwärmt und bei dieser Temperatur 1 Stunde gerührt. Anschließend wurden 0,603 g (4,10 mmol) 2-Nitrophenylacetylen (**20**) hinzugefügt und 0,80 mL (7,9 mmol) Triethylamin über einen Zeitraum von 15 Minuten zugegeben. Danach wurde weitere 1,5 Stunden bei 50 °C gerührt. Das auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsgemisch wurde zusammen mit 60 mL Wasser in einen Scheidetrichter überführt und geschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase 3-mal mit jeweils 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das dabei anfallende Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Als Elutionsmittel wurde ein Gemisch aus Petrolether (4) und Essigsäureethylester (1) verwendet. **Ausbeute:** 0,767 g (3,30 mmol) hellbraunes Öl (80 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,86 (ddd, *J* = 8,0 Hz, 1,3 Hz, 0,4 Hz, 1 H, 3'-H), 7,79 (ddd, *J* = 7,8 Hz, 1,5 Hz, 0,4 Hz, 1 H, 6'-H), 7,69 (td, *J* = 7,7 Hz, 1,3 Hz, 1 H, 5'-H), 7,60 (ddd, *J* = 8,0 Hz, 7,5 Hz, 1,5 Hz, 1 H, 4'-H), 6,35 (s, 1 H, 4-H), 2,70 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1,74 (sext, *J* = 7,4 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 1,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H, CH₃)

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 164,5 (C-3), 164,4 (C-5), 148,1 (C-2'), 132,5 (C-5'), 130,8 (C-4'), 130,3 (C-6'), 124,2 (C-3'), 121,8 (C-1'), 103,4 (C-4), 28,0 (CH₂CH₂CH₃), 21,6 (CH₂CH₃), 13,7 (CH₃)

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3131, 2964, 2934, 2874, 1592, 1536, 1456, 1418, 1357, 952, 852, 784, 750

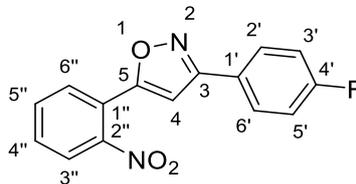
Experimenteller Teil

MS (EI): m/z (%) = 232 (23) $[M]^+$, 217 (14), 204 (100), 150 (11), 134 (87), 104 (91), 89 (28), 79 (45), 51 (18)

HRMS (EI): m/z (%) = 232,0844 (berechnet für $[C_{12}H_{12}N_2O_3]^+$: m/z = 232,0842)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 62,06, H: 5,21, N: 12,06, gefunden: C: 61,99, H: 5,14, N: 12,07

3-(4-Fluorphenyl)-5-(2-nitrophenyl)isoxazol (73)



$C_{15}H_9FN_2O_3$

$M = 284,25 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **73** erfolgte nach Synthesevorschrift B unter Verwendung von 0,431 g (3,10 mmol) (*E*)-4-Fluorbenzaldehydoxim (**65**). Bei der Flash-Säulenchromatographie wurde ein Gemisch aus Petrolether (4) und Essigsäureethylester (1) als Eluent verwendet.
Ausbeute: 0,501 g (1,76 mmol) beiger Feststoff (65 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,93 (dd, $J = 8,0 \text{ Hz}, 1,3 \text{ Hz}$, 1 H, 3''-H), 7,88–7,80 (m, 3 H, 2'-H, 6'-H, 6''-H), 7,73 (td, $J = 7,6 \text{ Hz}, 1,3 \text{ Hz}$, 1 H, 5''-H), 7,65 (ddd, $J = 8,0 \text{ Hz}, 7,5 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, 4''-H), 7,17 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 6,77 (s, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 165,6 (C-5), 164,0 (d, $J_{\text{C,F}} = 250,4 \text{ Hz}$, C-4'), 162,1 (C-3), 148,1 (C-2''), 132,7 (C-5''), 131,2 (C-4''), 130,5 (C-6''), 128,9 (d, $J_{\text{C,F}} = 8,6 \text{ Hz}$, C-2', C-6'), 124,8 (d, $J_{\text{C,F}} = 3,4 \text{ Hz}$, C-1'), 124,5 (C-3''), 121,5 (C-1''), 116,1 (d, $J_{\text{C,F}} = 21,9 \text{ Hz}$, C-3', C-5'), 101,7 (C-4)

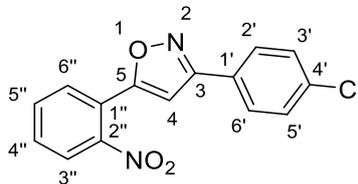
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3146, 1604, 1525, 1431, 1353, 1229, 1161, 951, 842, 815, 789, 749

MS (EI): m/z (%) = 284 (31) $[\text{M}]^{+}$, 134 (100), 112 (18), 104 (32), 95 (14), 89 (13)

HRMS (EI): m/z = 284,0592 (berechnet für $[\text{C}_{15}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_3]^{+}$: m/z = 284,0592)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 63,38, H: 3,19, N: 9,86, gefunden: C: 63,32, H: 3,18, N: 9,86

3-(4-Chlorphenyl)-5-(2-nitrophenyl)isoxazol (74)*



$C_{15}H_9ClN_2O_3$

$M = 300,70 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **74** erfolgte nach Synthesevorschrift B unter Verwendung von 0,480 g (3,09 mmol) (*E*)-4-Chlorbenzaldehydoxim (**66**). Bei der Flash-Säulenchromatographie wurde ein Gemisch aus Petrolether (4) und Essigsäureethylester (1) als Eluent verwendet.

Ausbeute: 0,577 g (1,92 mmol) helloranger Feststoff (71 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,93 (dd, $J = 8,1 \text{ Hz}, 1,3 \text{ Hz}$, 1 H, 3''-H), 7,85 (dd, $J = 7,8 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, 6''-H), 7,79 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7,74 (td, $J = 7,7 \text{ Hz}, 1,3 \text{ Hz}$, 1 H, 5''-H), 7,65 (ddd, $J = 8,0 \text{ Hz}, 7,6 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, 4''-H), 7,46 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 6,78 (s, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 165,7 (C-5), 162,0 (C-3), 148,1 (C-2''), 136,3 (C-4'), 132,7 (C-5''), 131,2 (C-4''), 130,5 (C-6''), 129,3 (C-3', C-5'), 128,2 (C-2', C-6'), 127,0 (C-1'), 124,5 (C-3''), 121,5 (C-1''), 101,7 (C-4)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3130, 1600, 1534, 1478, 1444, 1425, 1366, 1087, 1009, 952, 936, 806, 744

MS (EI): m/z (%) = 302 (18), 300 (49) $[\text{M}]^{+}$, 150 (15), 134 (100), 111 (20), 104 (42), 89 (15), 79 (36)

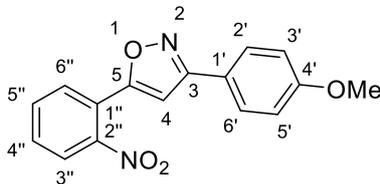
HRMS (EI): $m/z = 300,0298$ (berechnet für $[\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_3]^{+}$: $m/z = 300,0296$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 59,92, H: 3,02, N: 9,32, Cl: 11,79, gefunden: C: 59,90, H: 3,22, N: 9,23, Cl: 12,02

Schmelzpunkt: 125 °C (umkristallisiert aus Essigsäureethylester, Literaturwert: 101–102 °C^[136])

* Literaturbekannte Verbindung^[136]. Die Darstellung erfolgte durch eine neue Methode (Synthesevorschrift B).

3-(4-Methoxyphenyl)-5-(2-nitrophenyl)isoxazol (75)



$C_{16}H_{12}N_2O_4$

$M = 296,28 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **75** erfolgte nach Synthesevorschrift B unter Verwendung von 0,470 g (3,11 mmol) (*E*)-4-Methoxybenzaldehydoxim (**67a**). Bei der Flash-Säulenchromatographie wurde ein Gemisch aus Petrolether (4) und Essigsäureethylester (1) als Eluent verwendet.

Ausbeute: 0,568 g (1,92 mmol) oranger Feststoff (71 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,90 (dd, $J = 8,1 \text{ Hz}, 1,3 \text{ Hz}$, 1 H, 3''-H), 7,84 (dd, $J = 7,8 \text{ Hz}, 1,4 \text{ Hz}$, 1 H, 6''-H), 7,78 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7,71 (td, $J = 7,7 \text{ Hz}, 1,3 \text{ Hz}$, 1 H, 5''-H), 7,63 (td, $J = 7,8 \text{ Hz}, 1,4 \text{ Hz}$, 1 H, 4''-H), 6,99 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 6,75 (s, 1 H, 4-H), 3,86 (s, 3 H, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 165,1 (C-5), 162,6 (C-3), 161,2 (C-4'), 148,1 (C-2''), 132,6 (C-5''), 131,0 (C-4''), 130,4 (C-6''), 128,3 (C-2', C-6'), 124,4 (C-3''), 121,7 (C-1''), 121,0 (C-1'), 114,4 (C-3', C-5'), 101,6 (C-4), 55,4 (CH_3)

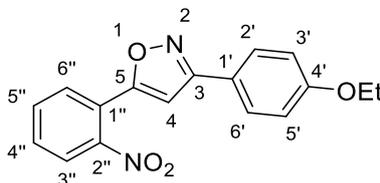
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3145, 2838, 1610, 1530, 1429, 1355, 1252, 1177, 1030, 912, 819, 746

MS (EI): m/z (%) = 296 (100) $[\text{M}]^{+}$, 146 (21), 134 (92), 104 (26), 89 (14), 79 (18)

HRMS (EI): $m/z = 296,0792$ (berechnet für $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4]^{+}$: $m/z = 296,0792$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 64,86, H: 4,08, N: 9,46, gefunden: C: 64,78, H: 3,94, N: 9,51

Schmelzpunkt: 111 °C (umkristallisiert aus Ethanol)

3-(4-Ethoxyphenyl)-5-(2-nitrophenyl)isoxazol (76)

$C_{17}H_{14}N_2O_4$

$M = 310,31 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **76** erfolgte nach Synthesevorschrift B unter Verwendung von 0,510 g (3,09 mmol) (*E*)-4-Ethoxybenzaldehydoxim (**68**). Bei der Flash-Säulenchromatographie wurde ein Gemisch aus Petrolether (4) und Essigsäureethylester (1) als Eluent verwendet. Zur weiteren Reinigung wurde aus Essigsäureethylester umkristallisiert. **Ausbeute:** 0,475 g (1,53 mmol) helloranger, kristalliner Feststoff (56 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,90 (dd, $J = 8,1 \text{ Hz}, 1,3 \text{ Hz}$, 1 H, 3''-H), 7,85 (dd, $J = 7,8 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, 6''-H), 7,77 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7,72 (td, $J = 7,7 \text{ Hz}, 1,3 \text{ Hz}$, 1 H, 5''-H), 7,63 (ddd, $J = 8,1 \text{ Hz}, 7,5 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, 4''-H), 6,98 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 6,75 (s, 1 H, 4-H), 4,09 (q, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2), 1,45 (t, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 3 H, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 165,0 (C-5), 162,7 (C-3), 160,6 (C-4'), 148,1 (C-2''), 132,6 (C-5''), 130,9 (C-4''), 130,4 (C-6''), 128,3 (C-2', C-6'), 124,4 (C-3''), 121,7 (C-1''), 120,8 (C-1'), 114,9 (C-3', C-5'), 101,6 (C-4), 63,6 (CH_2), 14,8 (CH_3)

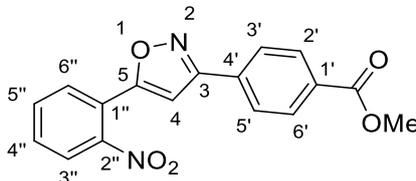
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3141, 2980, 2885, 1609, 1529, 1433, 1363, 1252, 1182, 1119, 1047, 816, 746

MS (EI): m/z (%) = 310 (100) $[\text{M}]^+$, 148 (21), 134 (38), 119 (20), 104 (15), 79 (10)

HRMS (EI): $m/z = 310,0947$ (berechnet für $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4]^+$: $m/z = 310,0948$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 65,80, H: 4,55, N: 9,03, gefunden: C: 65,86, H: 4,48, N: 8,97

Schmelzpunkt: 136 °C

Methyl-4-[5-(2-nitrophenyl)isoxazol-3-yl]benzoat (77)

$C_{17}H_{12}N_2O_5$

$M = 324,29 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **77** erfolgte nach Synthesevorschrift B unter Verwendung von 0,555 g (3,10 mmol) Methyl-(*E*)-4-[(hydroxyimino)methyl]benzoat (**69**). Bei der Flash-Säulenchromatographie wurde ein Gemisch aus Petrolether (4) und Essigsäureethylester (1) als Eluent verwendet. **Ausbeute:** 0,470 g (1,45 mmol) blassgelber Feststoff (53 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,16 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7,97–7,91 (m, 3 H, 3'-H, 5'-H, 3''-H), 7,86 (dd, $J = 7,7 \text{ Hz}$, 1,4 Hz, 1 H, 6''-H), 7,75 (td, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1,3 Hz, 1 H, 5''-H), 7,67 (ddd, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 7,5 Hz, 1,5 Hz, 1 H, 4''-H), 6,86 (s, 1 H, 4-H), 3,96 (s, 3 H, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 166,5 (CO), 165,9 (C-5), 162,2 (C-3), 148,1 (C-2''), 132,8 (C-5''), 132,7 (C-4'), 131,6 (C-1'), 131,3 (C-4''), 130,5 (C-6''), 130,2 (C-2', C-6'), 126,9 (C-3', C-5'), 124,5 (C-3''), 121,4 (C-1''), 102,0 (C-4), 52,4 (CH_3)

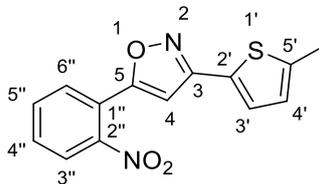
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3143, 2952, 1723, 1527, 1430, 1354, 1281, 1105, 952, 822, 792, 773, 750

MS (EI): m/z (%) = 324 (45) $[\text{M}]^{+}$, 293 (31), 162 (20), 134 (100), 104 (37), 89 (12), 79 (28)

HRMS (EI): $m/z = 324,0740$ (berechnet für $[\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5]^{+}$: $m/z = 324,0741$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 62,96, H: 3,73, N: 8,64, gefunden: C: 62,98, H: 3,82, N: 8,61

3-(5-Methylthiophen-2-yl)-5-(2-nitrophenyl)isoxazol (78)



$C_{14}H_{10}N_2O_3S$

$M = 286,31 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **78** erfolgte nach Synthesevorschrift B unter Verwendung von 0,438 g (3,10 mmol) (*E*)-5-Methylthiophen-2-carbaldehydoxim (**70**). Bei der Flash-Säulenchromatographie wurde ein Gemisch aus Petrolether (4) und Essigsäureethylester (1) als Eluent verwendet. **Ausbeute:** 0,376 g (1,31 mmol) oranger Feststoff (48 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,91 (dd, $J = 8,1 \text{ Hz}, 1,3 \text{ Hz}$, 1 H, 3'' H), 7,83 (dd, $J = 7,8 \text{ Hz}, 1,4 \text{ Hz}$, 1 H, 6''-H), 7,72 (td, $J = 7,7 \text{ Hz}, 1,3 \text{ Hz}$, 1 H, 5''-H), 7,64 (td, $J = 7,8 \text{ Hz}, 1,4 \text{ Hz}$, 1 H, 4''-H), 7,30 (d, $J = 3,5 \text{ Hz}$, 1 H, 3'-H), 6,79 (dq, $J = 3,5 \text{ Hz}, 1,1 \text{ Hz}$, 1 H, 4'-H), 6,68 (s, 1 H, 4-H), 2,54 (d, $J = 1,1 \text{ Hz}$, 3 H, CH_3)

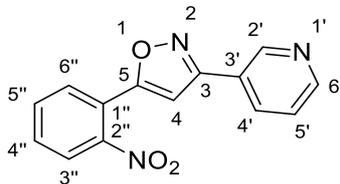
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 165,0 (C-5), 158,3 (C-3), 148,1 (C-2''), 143,1 (C-5'), 132,7 (C-5''), 131,1 (C-4''), 130,5 (C-6''), 128,0 (C-3'), 127,7 (C-2'), 126,0 (C-4'), 124,4 (C-3''), 121,5 (C-1''), 101,6 (C-4), 15,5 (CH_3)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3128, 1627, 1590, 1535, 1501, 1353, 925, 902, 849, 803, 784, 748

MS (EI): m/z (%) = 286 (100) $[\text{M}]^{+}$, 139 (21), 136 (32), 134 (23), 124 (14), 104 (13)

HRMS (EI): $m/z = 286,0406$ (berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}]^{+}$: $m/z = 286,0407$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 58,73, H: 3,52, N: 9,78, S: 11,20, gefunden: C: 58,86, H: 3,58, N: 9,76, S: 11,47

5-(2-Nitrophenyl)-3-(pyridin-3-yl)isoxazol (79)

$C_{14}H_9N_3O_3$

$M = 267,24 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **79** erfolgte nach Synthesevorschrift B unter Verwendung von 0,379 g (3,10 mmol) (*E*)-Nicotinaldehydoxim (**71**). Bei der Flash-Säulenchromatographie wurde ein Gemisch aus Petrolether (3) und Essigsäureethylester (7) als Eluent verwendet. **Ausbeute:** 0,395 g (1,48 mmol) leicht rotbrauner Feststoff (54 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9,08 (m, 1 H, 2'-H), 8,73 (dd, $J = 4,9 \text{ Hz}, 1,7 \text{ Hz}$, 1 H, 6'-H), 8,20 (ddd, $J = 7,9 \text{ Hz}, 2,3 \text{ Hz}, 1,7 \text{ Hz}$, 1 H, 4'-H), 7,97 (dd, $J = 8,1 \text{ Hz}, 1,3 \text{ Hz}$, 1 H, 3''-H), 7,86 (dd, $J = 7,7 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, 6''-H), 7,76 (td, $J = 7,6 \text{ Hz}, 1,3 \text{ Hz}$, 1 H, 5''-H), 7,68 (ddd, $J = 8,1 \text{ Hz}, 7,5 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, 4''-H), 7,44 (ddd, $J = 7,9 \text{ Hz}, 4,9 \text{ Hz}, 0,9 \text{ Hz}$, 1 H, 5'-H), 6,86 (s, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 166,2 (C-5), 160,5 (C-3), 151,3 (C-6'), 148,1 (C-2''), 148,0 (C-2'), 134,1 (C-4'), 132,8 (C-5''), 131,4 (C-4''), 130,6 (C-6''), 124,8 (C-1'), 124,6 (C-3''), 123,8 (C-5'), 121,4 (C-1''), 101,6 (C-4)

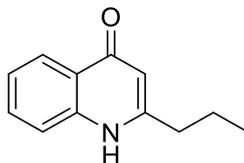
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3128, 3017, 1598, 1527, 1455, 1418, 1362, 1298, 850, 806, 749, 700

MS (EI): m/z (%) = 267 (24) $[\text{M}]^{+}$, 134 (100), 104 (54), 89 (17), 79 (41), 63 (17), 51 (40)

HRMS (EI): $m/z = 267,0638$ (berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3]^{+}$: $m/z = 267,0638$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 62,92, H: 3,39, N: 15,72, gefunden: C: 62,67, H: 3,23, N: 15,83

2-Propylchinolin-4(1H)-on (80)*



$C_{12}H_{13}NO$

$M = 187,24 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **80** erfolgte nach Synthesevorschrift C unter Verwendung von 0,233 g (1,00 mmol) 5-(2-Nitrophenyl)-3-propylisoxazol (**72**), 0,238 g (1,00 mmol) Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat und 0,266 g (7,03 mmol) Natriumborhydrid. **Ausbeute:** 0,143 g (0,764 mmol) hellgelber Feststoff (76 %)

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 11,46 (s, 1 H, NH), 8,03 (ddd, $J = 8,1 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}, 0,5 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 7,60 (ddd, $J = 8,4 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,6 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 7,52 (ddd, $J = 8,4 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}, 0,5 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 7,26 (ddd, $J = 8,1 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 5,91 (s, 1 H, 3-H), 2,60–2,53 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,70 (sext, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2CH_3), 0,94 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 3 H, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 176,8 (C-4), 153,3 (C-2), 140,1 (C-8a), 131,4 (C-7), 124,8 (C-5), 124,6 (C-4a), 122,7 (C-6), 117,9 (C-8), 107,7 (C-3), 35,1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 21,7 (CH_2CH_3), 13,4 (CH_3)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3060, 2961, 2871, 1642, 1595, 1546, 1502, 1472, 1355, 1320, 1138, 835, 755

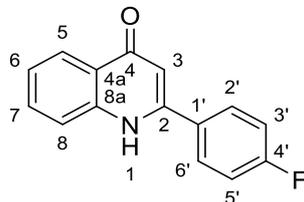
MS (EI): m/z (%) = 187 (68) $[\text{M}]^+$, 172 (43), 159 (100), 130 (49), 77 (11)

HRMS (EI): m/z = 187,0986 (berechnet für $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}]^+$: m/z = 187,0992)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 76,98, H: 7,00, N: 7,48, gefunden: C: 76,75, H: 6,99, N: 7,50

* Literaturbekannte Verbindung^[37]. Die Darstellung erfolgte durch eine neue Methode (Synthesevorschrift C).

2-(4-Fluorphenyl)chinolin-4(1H)-on (81)*



$C_{15}H_{10}FNO$

$M = 239,25 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **81** erfolgte nach Synthesevorschrift C unter Verwendung von 0,285 g (1,00 mmol) 3-(4-Fluorphenyl)-5-(2-nitrophenyl)isoxazol (**73**), 0,238 g (1,00 mmol) Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat und 0,266 g (7,03 mmol) Natriumborhydrid. **Ausbeute:** 0,178 g (0,744 mmol) blassgelber Feststoff (74 %)

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 11,70 (s, 1 H, NH), 8,10 (dd, $J = 8,1 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 7,91 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7,75 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 7,67 (ddd, $J = 8,4 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,6 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 7,44 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7,34 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 6,32 (s, 1 H, 3-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 176,9 (C-4), 163,4 (d, $J_{\text{C,F}} = 248,2 \text{ Hz}$, C-4'), 149,0 (C-2), 140,5 (C-8a), 131,8 (C-7), 130,7 (C-1'), 129,9 (d, $J_{\text{C,F}} = 8,6 \text{ Hz}$, C-2', C-6'), 124,8 (C-4a), 124,7 (C-5), 123,3 (C-6), 118,7 (C-8), 116,0 (d, $J_{\text{C,F}} = 21,8 \text{ Hz}$, C-3', C-5'), 107,4 (C-3)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3260, 3068, 2970, 1633, 1605, 1591, 1547, 1507, 1354, 1228, 1164, 831, 796, 764

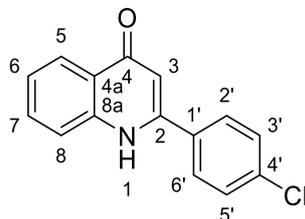
MS (EI): m/z (%) = 239 (100) $[\text{M}]^+$, 211 (28), 183 (9)

HRMS (EI): $m/z = 239,0741$ (berechnet für $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FNO}]^+$: $m/z = 239,0741$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 75,30, H: 4,21, N: 5,85, gefunden: C: 75,06, H: 4,24, N: 5,92

* Literaturbekannte Verbindung^[137]. Die Darstellung erfolgte durch eine neue Methode (Synthesevorschrift C).

2-(4-Chlorphenyl)chinolin-4(1H)-on (82)*



$C_{15}H_{10}ClNO$

$M = 255,70 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **82** erfolgte nach Synthesevorschrift C unter Verwendung von 0,303 g (1,01 mmol) 3-(4-Chlorphenyl)-5-(2-nitrophenyl)isoxazol (**74**), 0,238 g (1,00 mmol) Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat und 0,265 g (7,01 mmol) Natriumborhydrid. **Ausbeute:** 0,191 g (0,747 mmol) hellgelber Feststoff (74 %)

$^1\text{H-NMR}$ [500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 11,71 (s, 1 H, NH), 8,10 (dd, $J = 8,1 \text{ Hz}, 1,4 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 7,88 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7,76 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 7,71–7,63 (m, 3 H, 7-H, 3'-H, 5'-H), 7,35 (ddd, $J = 8,1 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,1 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 6,37 (s, 1 H, 3-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ [126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 176,8 (C-4), 148,8 (C-2), 140,6 (C-8a), 135,2 (C-4'), 133,1 (C-1'), 131,8 (C-7), 129,3 (C-2', C-6'), 129,0 (C-3', C-5'), 124,8 (C-4a), 124,6 (C-5), 123,4 (C-6), 118,8 (C-8), 107,4 (C-3)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3060, 1633, 1594, 1574, 1534, 1499, 1440, 1252, 1092, 1011, 836, 815, 758

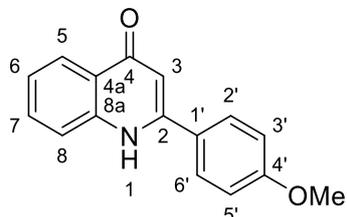
MS (EI): m/z (%) = 257 (35), 255 (100) $[\text{M}]^{+}$, 229 (12), 227 (34), 220 (11), 191 (11), 165 (11)

HRMS (EI): $m/z = 255,0447$ (berechnet für $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}]^{+}$: $m/z = 255,0445$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 70,46, H: 3,94, N: 5,48, Cl: 13,86, gefunden: C: 70,49, H: 4,05, N: 5,57, Cl: 14,02

* Literaturbekannte Verbindung^[138]. Die Darstellung erfolgte durch eine neue Methode (Synthesevorschrift C).

2-(4-Methoxyphenyl)chinolin-4(1H)-on (83)*



$C_{16}H_{13}NO_2$

$M = 251,29 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **83** erfolgte nach Synthesevorschrift C unter Verwendung von 0,297 g (1,00 mmol) 3-(4-Methoxyphenyl)-5-(2-nitrophenyl)isoxazol (**75**), 0,238 g (1,00 mmol) Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat und 0,265 g (7,01 mmol) Natriumborhydrid. **Ausbeute:** 0,182 g (0,724 mmol) beige Feststoff (72 %)

$^1\text{H-NMR}$ [500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 11,57 (s, 1 H, NH), 8,08 (dd, $J = 8,1 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 7,80 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7,76 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 7,65 (ddd, $J = 8,4 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,6 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 7,32 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 7,14 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 6,30 (s, 1 H, 3-H), 3,85 (s, 3 H, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ [126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 176,8 (C-4), 161,0 (C-4'), 149,6 (C-2), 140,5 (C-8a), 131,7 (C-7), 128,8 (C-2', C-6'), 126,2 (C-1'), 124,8 (C-4a), 124,7 (C-5), 123,1 (C-6), 118,6 (C-8), 114,4 (C-3', C-5'), 106,5 (C-3), 55,5 (CH_3)

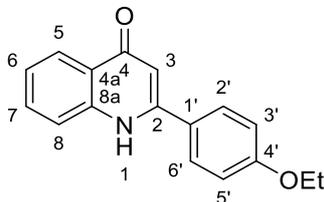
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3262, 3073, 2837, 1631, 1608, 1578, 1539, 1502, 1301, 1249, 1189, 1031, 820, 749

MS (EI): m/z (%) = 251 (100) $[\text{M}]^{+}$, 223 (10), 208 (17)

HRMS (EI): $m/z = 251,0940$ (berechnet für $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2]^{+}$: $m/z = 251,0941$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 76,48, H: 5,21, N: 5,57, gefunden: C: 76,31, H: 5,22, N: 5,57

* Literaturbekannte Verbindung^[139]. Die Darstellung erfolgte durch eine neue Methode (Synthesevorschrift C).

2-(4-Ethoxyphenyl)chinolin-4(1H)-on (84)

$C_{17}H_{15}NO_2$

$M = 265,31 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **84** erfolgte nach Synthesevorschrift C unter Verwendung von 0,310 g (0,999 mmol) 3-(4-Ethoxyphenyl)-5-(2-nitrophenyl)isoxazol (**76**), 0,238 g (1,00 mmol) Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat und 0,265 g (7,01 mmol) Natriumborhydrid. **Ausbeute:** 0,185 g (0,697 mmol) hellgelber Feststoff (70 %)

$^1\text{H-NMR}$ [500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 11,56 (s, 1 H, NH), 8,08 (dd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1,5 Hz, 1 H, 5-H), 7,79 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7,75 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 7,65 (ddd, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 6,9 Hz, 1,5 Hz, 1 H, 7-H), 7,32 (ddd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 6,9 Hz, 1,1 Hz, 1 H, 6-H), 7,12 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 6,30 (s, 1 H, 3-H), 4,13 (q, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2), 1,37 (t, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 3 H, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ [126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 176,8 (C-4), 160,3 (C-4'), 149,7 (C-2), 140,5 (C-8a), 131,6 (C-7), 128,8 (C-2', C-6'), 126,1 (C-1'), 124,8 (C-4a), 124,7 (C-5), 123,1 (C-6), 118,6 (C-8), 114,8 (C-3', C-5'), 106,4 (C-3), 63,4 (CH_2), 14,6 (CH_3)

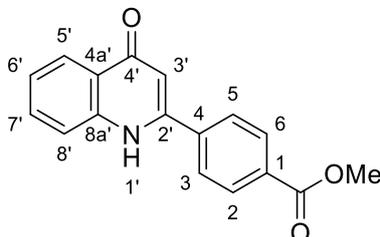
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3263, 3076, 2979, 1635, 1609, 1594, 1579, 1542, 1503, 1444, 1247, 1046, 803, 754

MS (EI): m/z (%) = 265 (100) $[\text{M}]^{+}$, 237 (22), 209 (32)

HRMS (EI): m/z = 265,1098 (berechnet für $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2]^{+}$: m/z = 265,1097)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 76,96, H: 5,70, N: 5,28, gefunden: C: 76,89, H: 5,63, N: 5,31

Methyl-4-(4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-yl)benzoat (85)



$C_{17}H_{13}NO_3$

$M = 279,30 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **85** erfolgte nach Synthesevorschrift C unter Verwendung von 0,324 g (0,999 mmol) Methyl-4-[5-(2-nitrophenyl)isoxazol-3-yl]benzoat (**77**), 0,238 g (1,00 mmol) Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat und 0,266 g (7,03 mmol) Natriumborhydrid. **Ausbeute:** 0,180 g (0,644 mmol) hellgelber Feststoff (64 %)

$^1\text{H-NMR}$ [500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 11,83 (s, 1 H, NH), 8,14 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 8,11 (dd, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1,4 Hz, 1 H, 5'-H), 8,00 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 7,77 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1 H, 8'-H), 7,70 (ddd, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 6,9 Hz, 1,5 Hz, 1 H, 7'-H), 7,36 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1 H, 6'-H), 6,41 (d, $J = 1,6 \text{ Hz}$, 1 H, 3'-H), 3,91 (s, 3 H, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ [126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 176,9 (C-4'), 165,7 (CO), 148,7 (C-2'), 140,5 (C-8a'), 138,5 (C-4), 132,0 (C-7'), 131,1 (C-1), 129,6 (C-2, C-6), 127,9 (C-3, C-5), 124,9 (C-4a'), 124,7 (C-5'), 123,5 (C-6'), 118,8 (C-8'), 108,0 (C-3'), 52,4 (CH_3)

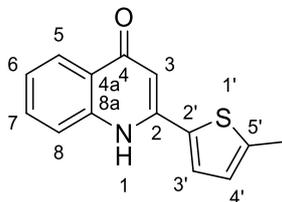
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3265, 3078, 2978, 1722, 1595, 1542, 1510, 1442, 1282, 1105, 773, 752

MS (EI): m/z (%) = 279 (100) [$\text{M}]^{+}$, 251 (18), 248 (31), 220 (20), 191 (11)

HRMS (EI): $m/z = 279,0890$ (berechnet für $[\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3]^{+}$: $m/z = 279,0890$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 73,11, H: 4,69, N: 5,02, gefunden: C: 72,85, H: 4,71, N: 4,88

2-(5-Methylthiophen-2-yl)chinolin-4(1H)-on (86)



$C_{14}H_{11}NOS$

$M = 241,31 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **86** erfolgte nach Synthesevorschrift C unter Verwendung von 0,286 g (0,999 mmol) 3-(5-Methylthiophen-2-yl)-5-(2-nitrophenyl)isoxazol (**78**), 0,238 g (1,00 mmol) Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat und 0,265 g (7,01 mmol) Natriumborhydrid. **Ausbeute:** 0,198 g (0,821 mmol) hellgelber Feststoff (82 %)

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 100 °C]: δ (ppm) = 11,13 (s, 1 H, NH), 8,07 (ddd, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1,6 Hz, 0,6 Hz, 1 H, 5-H), 7,72 (ddd, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1,2 Hz, 0,6 Hz, 1 H, 8-H), 7,65–7,57 (m, 2 H, 7-H, 3'-H), 7,30 (ddd, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 6,9 Hz, 1,2 Hz, 1 H, 6-H), 6,93 (dq, $J = 3,5 \text{ Hz}$, 1,1 Hz, 1 H, 4'-H), 6,37 (s, 1 H, 3-H), 2,52 (d, $J = 1,1 \text{ Hz}$, 3 H, CH_3)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3265, 3080, 3060, 2917, 2809, 1632, 1594, 1555, 1500, 1462, 1318, 1252, 1139, 801, 754

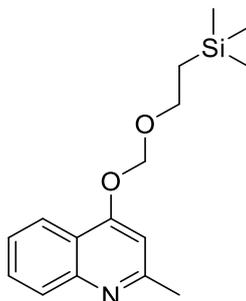
MS (EI): m/z (%) = 241 (100) $[\text{M}]^{+}$, 213 (19)

HRMS (EI): $m/z = 241,0556$ (berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NOS}]^{+}$: $m/z = 241,0556$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 69,68, H: 4,59, N: 5,80, S: 13,29, gefunden: C: 69,68, H: 4,44, N: 5,78, S: 13,22

Ein aussagekräftiges $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum konnte aufgrund der außerordentlichen Schwerlöslichkeit der Verbindung – auch bei erhöhter Messdauer – nicht aufgenommen werden.

2-Methyl-4-([2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy)chinolin (106)



$C_{16}H_{23}NO_2Si$

$M = 289,45 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **106** erfolgte nach Synthesevorschrift D unter Verwendung von 0,796 g (5,00 mmol) 2-Methylchinolin-4(1*H*)-on (**105**), 5 mL (5 mmol) NaHMDS-Lösung und 0,89 mL (5,0 mmol) [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methylchlorid (SEMCl). Bei der Flash-Säulenchromatographie wurde ein Gemisch aus Petrolether (4) und Essigsäureethylester (1) als Eluent verwendet. **Ausbeute:** 1,21 g (4,18 mmol) blassgelbes Öl (84 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,15 (ddd, $J = 8,3 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}, 0,6 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 7,95 (ddd, $J = 8,5 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}, 0,6 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 7,66 (ddd, $J = 8,5 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 7,44 (ddd, $J = 8,3 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 6,89 (s, 1 H, 3-H), 5,47 (s, 2 H, OCH_2O), 3,83 (m, 2 H, OCH_2CH_2), 2,69 (s, 3 H, 2- CH_3), 0,98 (m, 2 H, OCH_2CH_2), -0,01 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 160,2 (C-2), 160,1 (C-4), 149,1 (C-8a), 129,8 (C-7), 128,4 (C-8), 125,0 (C-6), 121,8 (C-5), 120,1 (C-4a), 103,6 (C-3), 92,9 (OCH_2O), 67,3 (OCH_2CH_2), 26,1 (2- CH_3), 18,2 (OCH_2CH_2), -1,3 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

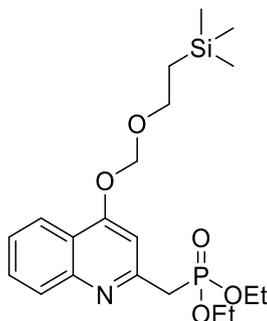
IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3063, 2953, 2921, 2898, 1619, 1598, 1568, 1508, 1426, 1375, 1340, 1249, 1190, 1154, 1117, 1070, 981, 946, 859, 836, 766

MS (EI): m/z (%) = 289 (4) $[\text{M}]^+$, 231 (78), 216 (100), 73 (73)

HRMS (EI): $m/z = 289,1494$ (berechnet für $[\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Si}]^+$: $m/z = 289,1493$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 66,39, H: 8,01, N: 4,84, gefunden: C: 66,14, H: 7,96, N: 4,92

Diethyl-[(4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin-2-yl)methyl]phosphonat (109)



$C_{20}H_{32}NO_5PSi$

$M = 425,54 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

0,145 g (0,501 mmol) 2-Methyl-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin (**106**) wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in 1,5 mL trockenem THF gelöst. Die erhaltene Lösung wurde auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und über 10 Minuten hinweg 0,50 mL (1,0 mmol) LDA-Lösung (2 m in THF, Heptan, Ethylbenzol) zugetropft. Nach 30 Minuten Rühren wurden 0,080 mL (0,55 mmol) Diethylchlorphosphat hinzugetropft und die Mischung 10 Minuten weitergerührt. Anschließend wurde das Kältebad entfernt. Zum auf Raumtemperatur erwärmten Reaktionsgemisch wurden 1 mL Wasser und 1 mL gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegeben. Das sich dabei ergebende, heterogene Gemisch wurde in einen kleinen Scheidetrichter überführt und geschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase 3-mal mit jeweils 1 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Hierbei wurde Essigsäureethylester als Elutionsmittel verwendet. **Ausbeute:** 0,183 g (0,430 mmol) gelbes Öl (86 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,17 (dd, $J = 8,3 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 7,96 (ddt, $J = 8,5 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}, 0,7 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 7,67 (ddd, $J = 8,4 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 7,47 (ddt, $J = 8,3 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,1 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 7,08 (d, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 5,48 (s, 2 H, OCH_2O), 4,11 (m, 4 H, CH_2CH_3), 3,82 (m, 2 H, OCH_2CH_2), 3,54 (d, $J = 22,0 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2P), 1,27 (td, $J = 7,1 \text{ Hz}, 0,5 \text{ Hz}$, 6 H, CH_2CH_3), 0,98 (m, 2 H, OCH_2CH_2), $-0,01$ [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 160,2 (d, $J_{\text{C,P}} = 2,0 \text{ Hz}$, C-4), 154,4 (d, $J_{\text{C,P}} = 8,0 \text{ Hz}$, C-2), 149,2 (d, $J_{\text{C,P}} = 2,2 \text{ Hz}$, C-8a), 130,0 (C-7), 128,7 (d, $J_{\text{C,P}} = 1,0 \text{ Hz}$, C-8), 125,5 (d,

Experimenteller Teil

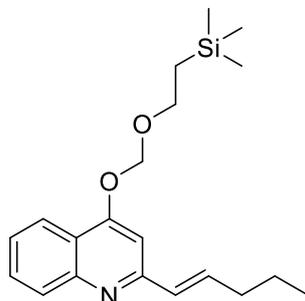
$J_{C,P} = 1,2$ Hz, C-6), 121,9 (d, $J_{C,P} = 1,2$ Hz, C-5), 120,5 (d, $J_{C,P} = 2,0$ Hz, C-4a), 104,0 (d, $J_{C,P} = 3,4$ Hz, C-3), 93,0 (OCH₂O), 67,4 (OCH₂CH₂), 62,4 (d, $J_{C,P} = 6,5$ Hz, CH₂CH₃), 38,1 (d, $J_{C,P} = 133,7$ Hz, CH₂P), 18,2 (OCH₂CH₂), 16,5 (d, $J_{C,P} = 6,2$ Hz, CH₂CH₃), -1,3 [Si(CH₃)₃]

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3065, 2979, 2953, 2904, 1619, 1597, 1567, 1507, 1427, 1340, 1251, 1065, 1028, 951, 859, 837, 767, 694

MS (EI): m/z (%) = 425 (1) [M]⁺, 367 (100), 231 (80), 159 (51), 73 (45)

HRMS (EI): m/z = 425,1780 (berechnet für [C₂₀H₃₂NO₅PSi]⁺: m/z = 425,1782)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 56,45, H: 7,58, N: 3,29, gefunden: C: 56,63, H: 7,56, N: 3,50

(E)-2-(Pent-1-en-1-yl)-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin (110)

$$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Si}$$

$$M = 343,54 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$$

Variante 1: Die Darstellung von **110** erfolgte nach Synthesevorschrift E unter Verwendung von 0,289 g (0,998 mmol) 2-Methyl-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin (**106**) und 0,081 mL (0,90 mmol) Butyraldehyd. Bei der Flash-Säulenchromatographie wurde ein Gemisch aus Petrolether (4) und Essigsäureethylester (1) als Eluent verwendet. **Ausbeute:** 0,268 g (0,780 mmol) blassgelbes Öl (87 %)

Variante 2: 0,213 g (0,501 mmol) Diethyl-[(4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin-2-yl)methyl]phosphonat (**109**) wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in 1,5 mL trockenem THF gelöst. Die erhaltene Lösung wurde auf -78°C abgekühlt und 0,25 mL (0,50 mmol) LDA-Lösung (2 m in THF, Heptan, Ethylbenzol) über einen Zeitraum von 10 Minuten hinzuge tropft. Anschließend wurde das Kältebad entfernt. Nachdem die Reaktionsmischung Raumtemperatur erreicht hatte, wurden 0,045 mL (0,50 mmol) Butyraldehyd zugesetzt und daraufhin 1 Stunde gerührt. Anschließend wurden 2 mL Wasser zum Ansatz hinzugefügt. Das entstandene heterogene Gemisch wurde in einen kleinen Scheidetrichter überführt und geschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase 3-mal mit jeweils 1 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Hierbei wurde ein Gemisch aus Petrolether (4) und Essigsäureethylester (1) als Elutionsmittel verwendet. **Ausbeute:** 0,149 g (0,434 mmol) blassgelbes Öl (87 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,13 (ddd, $J = 8,3 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}, 0,6 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 7,97 (ddd, $J = 8,5 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}, 0,6 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 7,65 (ddd, $J = 8,5 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H),

Experimenteller Teil

7,42 (ddd, $J = 8,3$ Hz, 6,9 Hz, 1,2 Hz, 1 H, 6-H), 7,12 (s, 1 H, 3-H), 6,79 (dt, $J = 15,9$ Hz, 6,7 Hz, 1 H, CHCH \underline{H} CH $\underline{2}$), 6,66 (dt, $J = 15,9$ Hz, 1,3 Hz, 1 H, C \underline{H} CHCH $\underline{2}$), 5,49 (s, 2 H, OCH $\underline{2}$ O), 3,84 (m, 2 H, OCH $\underline{2}$ CH $\underline{2}$), 2,34–2,25 (m, 2 H, CHCHCH $\underline{2}$), 1,58 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2 H, CH $\underline{2}$ CH $\underline{3}$), 1,02–0,95 (m, 5 H, OCH $\underline{2}$ CH $\underline{2}$, CH $\underline{2}$ CH $\underline{3}$), 0,00 [s, 9H, Si(CH $\underline{3}$) $\underline{3}$]

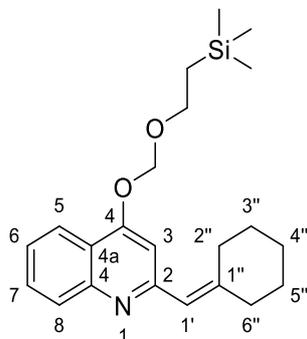
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl $\underline{3}$): δ (ppm) = 160,2 (C-4), 157,7 (C-2), 149,3 (C-8a), 137,5 (CHCHCH $\underline{2}$), 131,7 (C \underline{H} CHCH $\underline{2}$), 129,9 (C-7), 128,9 (C-8), 125,1 (C-6), 121,7 (C-5), 120,8 (C-4a), 100,4 (C-3), 92,9 (OCH $\underline{2}$ O), 67,3 (OCH $\underline{2}$ CH $\underline{2}$), 35,2 (CHCHCH $\underline{2}$), 22,2 (CH $\underline{2}$ CH $\underline{3}$), 18,2 (OCH $\underline{2}$ CH $\underline{2}$), 14,0 (CH $\underline{2}$ CH $\underline{3}$), -1,3 [Si(CH $\underline{3}$) $\underline{3}$]

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm $^{-1}$) = 3063, 3037, 2956, 2928, 2898, 2872, 1616, 1593, 1557, 1505, 1427, 1353, 1249, 1153, 1117, 1067, 971, 954, 858, 836, 765

MS (EI): m/z (%) = 343 (5) [M] $^{+}$, 285 (13), 270 (28), 257 (51), 256 (34), 73 (100)

HRMS (EI): m/z = 343,1966 (berechnet für [C $\underline{20}$ H $\underline{29}$ NO $\underline{2}$ Si] $^{+}$: m/z = 343,1962)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 69,92, H: 8,51, N: 4,08, gefunden: C: 69,91, H: 8,63, N: 3,96

2-(Cyclohexyldenmethyl)-4-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}chinolin (111)

$C_{22}H_{31}NO_2Si$

$M = 369,58 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **111** erfolgte nach Synthesevorschrift E unter Verwendung von 0,289 g (0,998 mmol) 2-Methyl-4-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}chinolin (**106**) und 0,093 mL (0,90 mmol) Cyclohexanon. Bei der Flash-Säulenchromatographie wurde ein Gemisch aus Petrolether (9) und Essigsäureethylester (1) als Eluent verwendet. **Ausbeute:** 0,288 g (0,779 mmol) blassgelbes Öl (87 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,14 (ddd, $J = 8,3 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}, 0,6 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 7,98 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 7,64 (ddd, $J = 8,4 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 7,43 (ddd, $J = 8,3 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 6,95 (s, 1 H, 3-H), 6,42 (m, 1 H, 1'-H), 5,47 (s, 2 H, OCH_2O), 3,82 (m, 2 H, OCH_2CH_2), 2,78–2,69 (m, 2 H, 2''-H oder 6''-H), 2,34 (m, 2 H, 2''-H oder 6''-H), 1,74–1,67 (m, 2 H, 3''-H, 4''-H oder 5''-H), 1,66–1,57 (m, 4 H, 2 CH_2), 1,01–0,95 (m, 2 H, OCH_2CH_2), 0,00 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 159,7 (C-4), 158,8 (C-2), 149,4 (C-1''), 149,3 (C-8a), 129,7 (C-7), 128,9 (C-8), 125,0 (C-6), 123,2 (C-1'), 121,6 (C-5), 120,0 (C-4a), 104,5 (C-3), 92,9 (OCH_2O), 67,1 (OCH_2CH_2), 38,1 (C-2'' oder C-6''), 30,1 (C-2'' oder C-6''), 28,7 (C-3'', C-4'' oder C-5''), 27,9 (C-3'', C-4'' oder C-5''), 26,7 (C-3'', C-4'' oder C-5''), 18,2 (OCH_2CH_2), -1,3 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

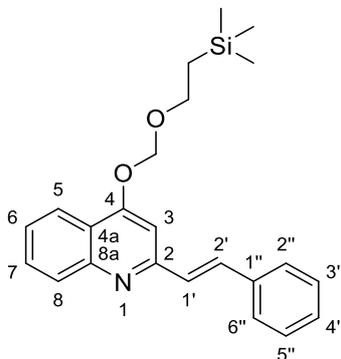
IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3062, 2927, 2853, 1615, 1594, 1556, 1504, 1426, 1342, 1249, 1153, 1116, 1065, 978, 955, 857, 836, 764

MS (EI): m/z (%) = 369 (25) [$\text{M}]^+$, 326 (15), 311 (100), 282 (50), 239 (42), 73 (82)

Experimenteller Teil

HRMS (EI): $m/z = 369,2118$ (berechnet für $[\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{Si}]^{+}$: $m/z = 369,2119$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 71,50, H: 8,46, N: 3,79,
gefunden: C: 71,50, H: 8,37, N: 3,58

(E)-2-Styryl-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin (112)

$C_{23}H_{27}NO_2Si$

$M = 377,56 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **112** erfolgte nach Synthesevorschrift E unter Verwendung von 0,289 g (0,998 mmol) 2-Methyl-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin (**106**) und 0,092 mL (0,91 mmol) Benzaldehyd. Bei der Flash-Säulenchromatographie wurde ein Gemisch aus Petrolether (4) und Essigsäureethylester (1) als Eluent verwendet. **Ausbeute:** 0,292 g (0,773 mmol) blassgelbes Harz (85 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,17 (ddd, $J = 8,3 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}, 0,6 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 8,03 (ddd, $J = 8,5 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}, 0,6 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 7,72–7,62 (m, 4 H, 7-H, 2'-H, 2''-H, 6''-H), 7,47 (ddd, $J = 8,3 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 7,43–7,30 (m, 4 H, 1'-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 7,29 (s, 1 H, 3-H), 5,55 (s, 2 H, OCH_2O), 3,87 (m, 2 H, OCH_2CH_2), 1,02 (m, 2 H, OCH_2CH_2), 0,02 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 160,4 (C-4), 157,2 (C-2), 149,5 (C-8a), 136,7 (C-1''), 134,2 (C-2''), 130,1 (C-7), 129,6 (C-1'), 129,0 (C-8), 128,9 (C-3'', C-5''), 128,7 (C-4''), 127,4 (C-2'', C-6''), 125,5 (C-6), 121,9 (C-5), 121,0 (C-4a), 101,1 (C-3), 93,1 (OCH_2O), 67,4 (OCH_2CH_2), 18,2 (OCH_2CH_2), -1,2 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

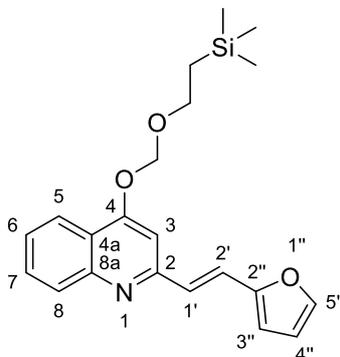
IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3060, 3037, 2952, 2897, 1614, 1590, 1556, 1504, 1427, 1354, 1249, 1152, 1117, 1065, 956, 859, 836, 765, 694

MS (EI): m/z (%) = 377 (10) [$\text{M}]^+$, 318 (100), 246 (10), 230 (34), 217 (10), 73 (89)

HRMS (EI): m/z = 377,1806 (berechnet für $[\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Si}]^+$: m/z = 377,1806)

Experimenteller Teil

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 73,17, H: 7,21, N: 3,71,
gefunden: C: 73,20, H: 7,20, N: 3,67

(E)-2-[2-(Furan-2-yl)vinyl]-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin (113)

$C_{21}H_{25}NO_3Si$

$M = 367,52 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **113** erfolgte nach Synthesevorschrift E unter Verwendung von 0,289 g (0,998 mmol) 2-Methyl-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin (**106**) und 0,075 mL (0,91 mmol) Furfural. Bei der Flash-Säulenchromatographie wurde ein Gemisch aus Petrolether (9) und Essigsäureethylester (1) als Eluent verwendet. **Ausbeute:** 0,280 g (0,762 mmol) braunes Öl (84 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,14 (ddd, $J = 8,3 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}, 0,6 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 8,00 (ddd, $J = 8,5 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}, 0,6 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 7,67 (ddd, $J = 8,5 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 7,53 (d, $J = 16,0 \text{ Hz}$, 1 H, 2'-H), 7,47–7,42 (m, 2 H, 6-H, 5''-H), 7,22 (d, $J = 16,0 \text{ Hz}$, 1 H, 1'-H), 7,16 (s, 1 H, 3-H), 6,53 (d, $J = 3,3 \text{ Hz}$, 1 H, 3''-H), 6,46 (dd, $J = 3,3 \text{ Hz}, 1,8 \text{ Hz}$, 1 H, 4''-H), 5,52 (s, 2 H, OCH_2O), 3,85 (m, 2 H, OCH_2CH_2), 1,00 (m, 2 H, OCH_2CH_2), 0,01 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 160,3 (C-4), 156,8 (C-2), 153,0 (C-2''), 149,6 (C-8a), 143,2 (C-5''), 130,1 (C-7), 128,9 (C-8), 127,5 (C-1'), 125,3 (C-6), 121,8 (C-5), 121,7 (C-2'), 120,9 (C-4a), 112,0 (C-4''), 111,1 (C-3''), 101,7 (C-3), 93,0 (OCH_2O), 67,3 (OCH_2CH_2), 18,2 (OCH_2CH_2), -1,3 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

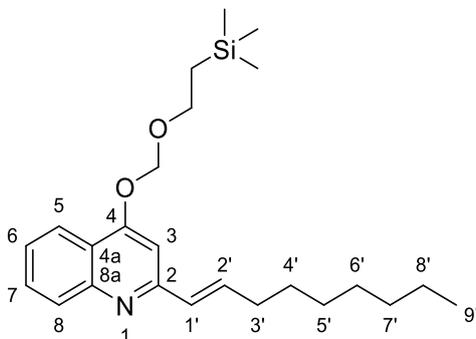
IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3062, 2952, 2897, 1614, 1590, 1550, 1505, 1427, 1351, 1250, 1195, 1152, 1116, 1065, 957, 859, 836, 765, 738

MS (EI): m/z (%) = 367 (16) [$\text{M}]^+$, 280 (38), 255 (50), 73 (100)

HRMS (EI): m/z = 367,1591 (berechnet für $[\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Si}]^+$: m/z = 367,1598)

Experimenteller Teil

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 68,63, H: 6,86, N: 3,81,
gefunden: C: 68,66, H: 6,84, N: 3,87

(E)-2-(Non-1-en-1-yl)-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin (114)

$C_{24}H_{37}NO_2Si$

$M = 399,65 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **114** erfolgte nach Synthesevorschrift E unter Verwendung von 0,289 g (0,998 mmol) 2-Methyl-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin (**106**) und 0,141 mL (0,902 mmol) *n*-Octanal. Bei der Flash-Säulenchromatographie wurde ein Gemisch aus Petrolether (4) und Essigsäureethylester (1) als Eluent verwendet. **Ausbeute:** 0,306 g (0,766 mmol) blassgelbes Öl (85 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,13 (ddd, $J = 8,3 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}, 0,6 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 7,97 (ddd, $J = 8,5 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}, 0,6 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 7,65 (ddd, $J = 8,5 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 7,43 (ddd, $J = 8,3 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 7,12 (s, 1 H, 3-H), 6,79 (dt, $J = 15,9 \text{ Hz}, 6,7 \text{ Hz}$, 1 H, 2'-H), 6,65 (dt, $J = 15,9 \text{ Hz}, 1,3 \text{ Hz}$, 1 H, 1'-H), 5,50 (s, 2 H, OCH_2O), 3,84 (m, 2 H, OCH_2CH_2), 2,35–2,26 (m, 2 H, 3'-H), 1,59–1,50 (m, 2 H, 4'-H), 1,42–1,22 (m, 8 H, 4 CH_2), 0,99 (m, 2 H, OCH_2CH_2), 0,92–0,85 (m, 3 H, 9'-H), 0,00 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 160,2 (C-4), 157,8 (C-2), 149,3 (C-8a), 137,8 (C-2'), 131,5 (C-1'), 129,9 (C-7), 128,9 (C-8), 125,1 (C-6), 121,7 (C-5), 120,8 (C-4a), 100,4 (C-3), 92,9 (OCH_2O), 67,3 (OCH_2CH_2), 33,2 (C-3'), 32,0 (CH_2), 29,4 (CH_2), 29,3 (CH_2), 29,0 (C-4'), 22,8 (CH_2), 18,2 (OCH_2CH_2), 14,3 (C-9'), -1,3 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3063, 3037, 2954, 2925, 2855, 1616, 1593, 1557, 1505, 1427, 1353, 1249, 1153, 1117, 1067, 971, 955, 858, 836, 765

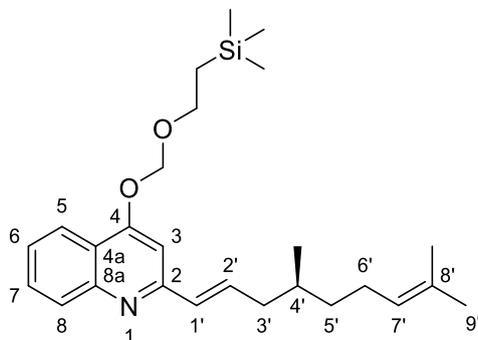
MS (EI): m/z (%) = 399 (6) [$\text{M}]^+$, 341 (9), 298 (15), 270 (39), 257 (15), 231 (14), 73 (100)

HRMS (EI): m/z = 399,2591 (berechnet für $[\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_2\text{Si}]^+$: m/z = 399,2588)

Experimenteller Teil

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 72,13, H: 9,33, N: 3,50,
gefunden: C: 71,90, H: 9,21, N: 3,25

**(S,E)-2-(4,8-Dimethylnona-1,7-dien-1-yl)-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin
(115)**



$C_{26}H_{39}NO_2Si$

$M = 425,69 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **115** erfolgte nach Synthesevorschrift E unter Verwendung von 0,289 g (0,998 mmol) 2-Methyl-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin (**106**) und 0,163 mL (0,899 mmol) (-)-Citronellal. Bei der Flash-Säulenchromatographie wurde ein Gemisch aus Petrolether (4) und Essigsäureethylester (1) als Eluent verwendet. **Ausbeute:** 0,349 g (0,820 mmol) blassgelbes Öl (91 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,13 (ddd, $J = 8,3 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}, 0,6 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 7,97 (ddd, $J = 8,5 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}, 0,6 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 7,65 (ddd, $J = 8,5 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 7,43 (ddd, $J = 8,3 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 7,12 (s, 1 H, 3-H), 6,76 (dt, $J = 15,8 \text{ Hz}, 7,2 \text{ Hz}$, 1 H, 2'-H), 6,65 (dt, $J = 15,8 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}$, 1 H, 1'-H), 5,50 (s, 2 H, OCH_2O), 5,11 (m, 1 H, 7'-H), 3,85 (m, 2 H, OCH_2CH_2), 2,34 (dddd, $J = 14,0 \text{ Hz}, 7,0 \text{ Hz}, 5,6 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}$, 1 H, 3'-H), 2,15 (dtd, $J = 14,0 \text{ Hz}, 7,6 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}$, 1 H, 3'-H), 2,11–1,94 (m, 2 H, 6'-H), 1,73–1,65 (m, 4 H, 4'-H, 9'-H oder 8'- CH_3), 1,62 (s, 3 H, 9'-H oder 8'- CH_3), 1,50–1,40 (m, 1 H, 5'-H), 1,23 (m, 1 H, 5'-H), 1,02–0,94 (m, 5 H, OCH_2CH_2 , 4'- CH_3), 0,00 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 160,2 (C-4), 157,7 (C-2), 149,3 (C-8a), 136,4 (C-2'), 132,8 (C-1'), 131,4 (C-8'), 129,9 (C-7), 128,9 (C-8), 125,1 (C-6), 124,9 (C-7'), 121,8 (C-5), 120,8 (C-4a), 100,4 (C-3), 93,0 (OCH_2O), 67,3 (OCH_2CH_2), 40,8 (C-3'), 37,0 (C-5'), 32,8 (C-4'), 25,9 (C-9' oder 8'- CH_3), 25,8 (C-6'), 19,8 (4'- CH_3), 18,2 (OCH_2CH_2), 17,8 (C-9' oder 8'- CH_3), -1,2 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

Experimenteller Teil

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3062, 3035, 2954, 2913, 1616, 1593, 1557, 1505, 1427, 1352, 1249, 1153, 1117, 1066, 972, 957, 858, 836, 765

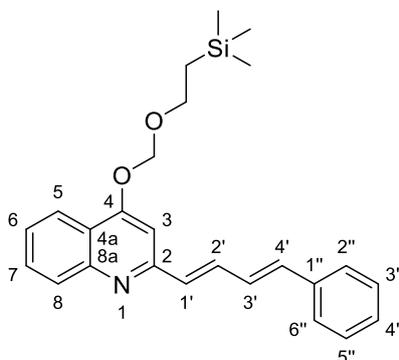
MS (EI): m/z (%) = 425 (12) [M]⁺, 382 (14), 352 (19), 310 (13), 295 (18), 284 (62), 257 (18), 231 (26), 73 (100)

HRMS (EI): m/z = 425,2742 (berechnet für [C₂₆H₃₉NO₂Si]⁺: m/z = 425,2745)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 73,36, H: 9,23, N: 3,29, gefunden: C: 73,63, H: 9,41, N: 3,18

Spezifische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2,80$ ($c = 0,0143$ g · mL⁻¹, Methanol)

**2-[(1*E*,3*E*)-4-Phenylbuta-1,3-dien-1-yl]-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin
(116)**



$C_{25}H_{29}NO_2Si$

$M = 403,60 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **116** erfolgte nach Synthesevorschrift E unter Verwendung von 0,289 g (0,998 mmol) 2-Methyl-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin (**106**) und 0,113 mL (0,898 mmol) (*E*)-Zimtaldehyd. Bei der Flash-Säulenchromatographie wurde ein Gemisch aus Petrolether (9) und Essigsäureethylester (1) als Eluent verwendet. **Ausbeute:** 0,292 g (0,723 mmol) blassgelbes Harz (81 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,15 (ddd, $J = 8,3 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}, 0,6 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 8,00 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 7,68 (ddd, $J = 8,4 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 7,55–7,41 (m, 4 H, 6-H, 2'-H, 2''-H, 6''-H), 7,40–7,32 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7,30–7,24 (m, 1 H, 4''-H), 7,19 (s, 1 H, 3-H), 7,05 (ddd, $J = 15,6 \text{ Hz}, 10,7 \text{ Hz}, 0,9 \text{ Hz}$, 1 H, 3'-H), 6,94–6,82 (m, 2 H, 1'-H, 4'-H), 5,53 (s, 2 H, OCH_2O), 3,86 (m, 2 H, OCH_2CH_2), 1,01 (m, 2 H, OCH_2CH_2), 0,02 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 160,3 (C-4), 157,2 (C-2), 149,5 (C-8a), 137,2 (C-1''), 136,0 (C-4'), 134,8 (C-2'), 133,5 (C-1'), 130,1 (C-7), 128,9 (C-8), 128,9 (C-3'', C-5''), 128,7 (C-3'), 128,2 (C-4''), 126,9 (C-2'', C-6''), 125,4 (C-6), 121,8 (C-5), 120,9 (C-4a), 101,1 (C-3), 93,0 (OCH_2O), 67,3 (OCH_2CH_2), 18,2 (OCH_2CH_2), -1,2 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

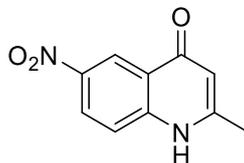
IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3060, 3027, 2952, 2897, 1608, 1589, 1551, 1505, 1426, 1354, 1249, 1154, 1116, 1065, 991, 954, 857, 836, 765, 750, 692

MS (EI): m/z (%) = 403 (11) $[\text{M}]^+$, 344 (10), 268 (76), 217 (13), 73 (100)

HRMS (EI): $m/z = 403,1971$ (berechnet für $[\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Si}]^+$: $m/z = 403,1962$)

Experimenteller Teil

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 74,40, H: 7,24, N: 3,47,
gefunden: C: 74,25, H: 7,19, N: 3,44

2-Methyl-6-nitrochinolin-4(1H)-on (117)*

$$M = 204,19 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$$

6,91 g (50,0 mmol) 4-Nitroanilin und 6,3 mL (50 mmol) Acetessigsäureethylester wurden in 25 mL Benzol in Gegenwart von 0,200 g Montmorillonit 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Bei der Reaktion entstehendes Wasser wurde mit Hilfe eines Wasserabscheiders dem Reaktionsgemisch entzogen. Zur auf Raumtemperatur abgekühlten Reaktionsmischung wurden 150 mL Dichlormethan gegeben um den gebildeten Feststoff in Lösung zu bringen. Anschließend wurde filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeeengt. Der gewonnene Feststoff wurde ohne weitere Reinigung in 50 mL siedenden Diphenylether eingerührt und die Mischung 10 Minuten am Sieden gehalten. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit 50 mL Aceton verdünnt und filtriert. Der dadurch erhaltene Rückstand wurde 3-mal mit jeweils 15 mL Diethylether gewaschen, trockengesaugt und im Feinvakuum (bei 10^{-3} – 10^{-2} mbar) restliches Lösungsmittel entfernt. **Ausbeute:** 2,55 g (12,5 mmol) ockerfarbener Feststoff (25 %)

¹H-NMR [400 MHz, (CD₃)₂SO]: δ (ppm) = 12,09 (s, 1 H, NH), 8,79 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H, 5-H), 8,39 (dd, $J = 9,1$ Hz, 2,7 Hz, 1 H, 7-H), 7,66 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H, 8-H), 6,07 (s, 1 H, 3-H), 2,38 (d, $J = 0,6$ Hz, 3 H, CH₃)

¹³C-NMR [101 MHz, (CD₃)₂SO]: δ (ppm) = 176,1 (C-4), 151,4 (C-2), 143,8 (C-8a), 142,4 (C-6), 125,8 (C-7), 123,5 (C-4a), 121,5 (C-5), 119,5 (C-8), 109,9 (C-3), 19,5 (CH₃)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3246, 3204, 3110, 2983, 1645, 1613, 1573, 1495, 1334, 1138, 857, 830

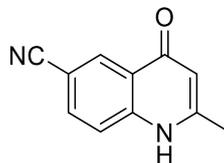
MS (EI): m/z (%) = 204 (100) [M]⁺, 174 (43), 158 (36), 130 (25)

HRMS (EI): m/z = 204,0537 (berechnet für [C₁₀H₈N₂O₃]⁺: m/z = 204,0529)

Experimenteller Teil

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 58,82, H: 3,95, N: 13,72, gefunden: C: 58,86, H: 3,84, N: 13,64

* Literaturbekannte Verbindung^[140]. Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Methode von Werner zur Synthese von 2-Methylchinolin-4(1*H*)-on (**105**)^[37].

2-Methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-6-carbonitril (118)*
 $C_{11}H_8N_2O$
 $M = 184,20 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

5,91 g (50,0 mmol) 4-Cyananilin und 6,3 mL (50 mmol) Acetessigsäureethylester wurden in 25 mL Benzol in Gegenwart von 0,200 g Montmorillonit 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Bei der Reaktion entstehendes Wasser wurde mit Hilfe eines Wasserabscheiders dem Reaktionsgemisch entzogen. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wurde filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeeengt. Der gewonnene Feststoff wurde ohne weitere Reinigung in 50 mL siedenden Diphenylether eingerührt und die Mischung 10 Minuten am Sieden gehalten. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit 50 mL Aceton verdünnt und filtriert. Der dadurch erhaltene Rückstand wurde 3-mal mit jeweils 15 mL Diethylether gewaschen, trockengesaugt und im Feinvakuum (bei 10^{-3} – 10^{-2} mbar) restliches Lösungsmittel entfernt. **Ausbeute:** 0,830 g (4,51 mmol) beiger Feststoff (9 %)

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 11,93 (s, 1 H, NH), 8,36 (dt, $J = 2,0 \text{ Hz}, 0,6 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 7,95 (dd, $J = 8,6 \text{ Hz}, 2,0 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 7,61 (dd, $J = 8,6 \text{ Hz}, 0,6 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 6,03 (m, 1 H, 3-H), 2,36 (d, $J = 0,6 \text{ Hz}$, 3 H, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 175,5 (C-4), 151,0 (C-2), 142,5 (C-8a), 133,5 (C-7), 130,7 (C-5), 124,1 (C-4a), 119,3 (C-8), 118,8 (CN), 109,9 (C-3), 105,0 (C-6), 19,5 (CH_3)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3254, 3224, 3127, 3068, 2970, 2224, 1638, 1567, 1496, 1482, 1359, 861, 838

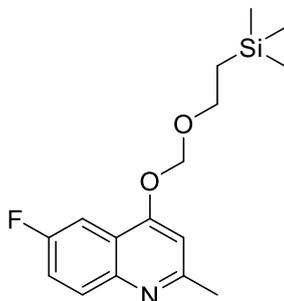
MS (EI): m/z (%) = 184 (100) $[\text{M}]^{+}$, 155 (65)

HRMS (EI): m/z = 184,0634 (berechnet für $[\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}]^{+}$: m/z = 184,0631)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 71,73, H: 4,38, N: 15,21, gefunden: C: 71,38, H: 4,32, N: 15,03

Experimenteller Teil

* Literaturbekannte Verbindung^[140]. Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Methode von Werner zur Synthese von 2-Methylchinolin-4(1*H*)-on (**105**)^[37].

6-Fluor-2-methyl-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin (119)

$C_{16}H_{22}FNO_2Si$

$M = 307,44 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **119** erfolgte nach Synthesevorschrift D unter Verwendung von 0,886 g (5,00 mmol) 6-Fluor-2-methylchinolin-4(1*H*)-on, 5 mL (5 mmol) NaHMDS-Lösung und 0,89 mL (5,0 mmol) [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methylchlorid (SEMCl). Bei der Flash-Säulenchromatographie wurde ein Gemisch aus Petrolether (7) und Essigsäureethylester (3) als Eluent verwendet. **Ausbeute:** 1,24 g (4,03 mmol) blassgelbes Öl, welches nach einer Weile erstarrte (81 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,93 (dd, $J = 9,2 \text{ Hz}, 5,2 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 7,73 (dd, $J = 9,5 \text{ Hz}, 2,9 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 7,41 (ddd, $J = 9,2 \text{ Hz}, 8,2 \text{ Hz}, 2,9 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 6,91 (s, 1 H, 3-H), 5,45 (s, 2 H, OCH_2O), 3,81 (m, 2 H, OCH_2CH_2), 2,67 (s, 3 H, 2- CH_3), 0,98 (m, 2 H, OCH_2CH_2), -0.01 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

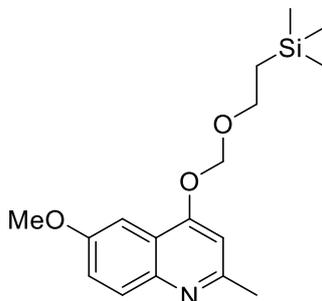
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 159,8 (d, $J_{\text{C,F}} = 245,3 \text{ Hz}$, C-6), 159,6 (d, $J_{\text{C,F}} = 5,1 \text{ Hz}$, C-4), 159,5 (d, $J_{\text{C,F}} = 2,4 \text{ Hz}$, C-2), 146,1 (d, $J_{\text{C,F}} = 0,8 \text{ Hz}$, C-8a), 130,7 (d, $J_{\text{C,F}} = 8,8 \text{ Hz}$, C-8), 120,7 (d, $J_{\text{C,F}} = 9,6 \text{ Hz}$, C-4a), 119,7 (d, $J_{\text{C,F}} = 25,4 \text{ Hz}$, C-7), 105,7 (d, $J_{\text{C,F}} = 23,5 \text{ Hz}$, C-5), 104,1 (C-3), 92,9 (OCH_2O), 67,4 (OCH_2CH_2), 25,9 (2- CH_3), 18,2 (OCH_2CH_2), -1,3 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3070, 2951, 2926, 2892, 2873, 1608, 1568, 1514, 1473, 1377, 1341, 1250, 1179, 1119, 1063, 985, 953, 862, 836, 731

MS (EI): $m/z = 307$ (1) [$\text{M}]^+$, 249 (87), 234 (100), 103 (19), 73 (74)

HRMS (EI): $m/z = 307,1403$ (berechnet für $[\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{FNO}_2\text{Si}]^+$: $m/z = 307,1398$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 62,51, H: 7,21, N: 4,56, gefunden: C: 62,40, H: 7,24, N: 4,47

6-Methoxy-2-methyl-4-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}chinolin (120)

$C_{17}H_{25}NO_3Si$

$M = 319,48 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **120** erfolgte nach Synthesevorschrift D unter Verwendung von 0,946 g (5,00 mmol) 6-Methoxy-2-methylchinolin-4(1*H*)-on, 5 mL (5 mmol) NaHMDS-Lösung und 0,89 mL (5,0 mmol) [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methylchlorid (SEMCl). Bei der Flash-Säulenchromatographie wurde ein Gemisch aus Petrolether (1) und Essigsäureethylester (1) als Eluent verwendet. **Ausbeute:** 1,39 g (4,35 mmol) gelbes Öl (87 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,85 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H, 8-H), 7,40 (d, $J = 2,9$ Hz, 1 H, 5-H), 7,30 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,9 Hz, 1 H, 7-H), 6,87 (s, 1 H, 3-H), 5,46 (s, 2 H, OCH_2O), 3,92 (s, 3 H, OCH_3), 3,83 (m, 2 H, OCH_2CH_2), 2,65 (s, 3 H, 2- CH_3), 0,99 (m, 2 H, OCH_2CH_2), 0,00 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

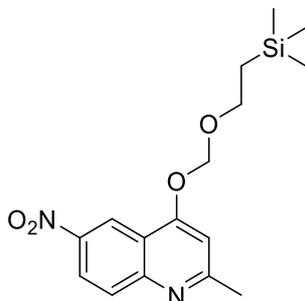
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 159,2 (C-4), 157,5 (C-2), 156,9 (C-6), 145,0 (C-8a), 129,9 (C-8), 122,0 (C-7), 120,6 (C-4a), 103,9 (C-3), 99,9 (C-5), 92,9 (OCH_2O), 67,2 (OCH_2CH_2), 55,7 (OCH_3), 25,7 (2- CH_3), 18,2 (OCH_2CH_2), -1,3 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2952, 2898, 1626, 1599, 1572, 1504, 1482, 1380, 1343, 1266, 1237, 1221, 1176, 1110, 1065, 984, 952, 835

MS (EI): m/z (%) = 319 (10) $[\text{M}]^+$, 261 (100), 246 (29), 73 (87)

HRMS (EI): m/z = 319,1594 (berechnet für $[\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Si}]^+$: m/z = 319,1598)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 63,91, H: 7,89, N: 4,38, gefunden: C: 63,90, H: 8,09, N: 4,25

2-Methyl-6-nitro-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin (121)

$C_{16}H_{22}N_2O_4Si$

$M = 334,45 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **121** erfolgte nach Synthesevorschrift D unter Verwendung von 1,02 g (5,00 mmol) 2-Methyl-6-nitrochinolin-4(1*H*)-on (**117**), 5 mL (5 mmol) NaHMDS-Lösung und 0,89 mL (5,0 mmol) [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methylchlorid (SEMCl). Bei der Flash-Säulenchromatographie wurde ein Gemisch aus Petrolether (7) und Essigsäureethylester (3) als Eluent verwendet. **Ausbeute:** 1,13 g (3,38 mmol) gelber Feststoff (68 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9,07 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H, 5-H), 8,38 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,6 Hz, 1 H, 7-H), 7,99 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H, 8-H), 7,02 (s, 1 H, 3-H), 5,50 (s, 2 H, OCH_2O), 3,83 (m, 2 H, OCH_2CH_2), 2,72 (s, 3 H, 2- CH_3), 0,98 (m, 2 H, OCH_2CH_2), -0,01 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

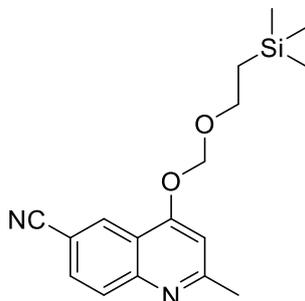
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 164,7 (C-2), 161,3 (C-4), 151,3 (C-8a), 144,5 (C-6), 129,9 (C-8), 123,4 (C-7), 119,6 (C-5), 119,2 (C-4a), 105,2 (C-3), 93,3 (OCH_2O), 67,8 (OCH_2CH_2), 26,4 (2- CH_3), 18,2 (OCH_2CH_2), -1,3 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3100, 2954, 2897, 1648, 1613, 1578, 1483, 1335, 1250, 1173, 1113, 1062, 861, 836, 745

MS (EI): m/z (%) = 334 (1>) [$\text{M}]^+$, 276 (44), 215 (12), 204 (15), 103 (13), 73 (100)

HRMS (EI): m/z = 334,1355 (berechnet für $[\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}]^+$: m/z = 334,1343)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 57,46, H: 6,63, N: 8,38, gefunden: C: 57,56, H: 6,51, N: 8,40

2-Methyl-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin-6-carbonitril (122)

$C_{17}H_{22}N_2O_2Si$

$M = 314,46 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **122** erfolgte nach Synthesevorschrift D unter Verwendung von 0,461 g (2,50 mmol) 2-Methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-6-carbonitril (**118**), 2,5 mL (2,5 mmol) NaHMDS-Lösung und 0,45 mL (2,5 mmol) [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methylchlorid (SEMCl). Bei der Flash-Säulenchromatographie wurde ein Gemisch aus Petrolether (1) und Essigsäureethylester (1) als Eluent verwendet. **Ausbeute:** 0,665 g (2,11 mmol) beiger Feststoff (84 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,54 (dd, $J = 1,9 \text{ Hz}, 0,6 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 7,99 (dd, $J = 8,7 \text{ Hz}, 0,6 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 7,78 (dd, $J = 8,7 \text{ Hz}, 1,9 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 6,99 (s, 1 H, 3-H), 5,48 (s, 2 H, OCH_2O), 3,83 (m, 2 H, OCH_2CH_2), 2,71 (s, 3 H, 2- CH_3), 0,98 (m, 2 H, OCH_2CH_2), 0,00 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 164,0 (C-2), 160,0 (C-4), 150,1 (C-8a), 130,7 (C-7), 129,7 (C-8), 128,7 (C-5), 119,9 (C-4a), 119,2 (CN), 108,4 (C-6), 105,0 (C-3), 93,2 (OCH_2O), 67,8 (OCH_2CH_2), 26,3 (2- CH_3), 18,2 (OCH_2CH_2), -1,3 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

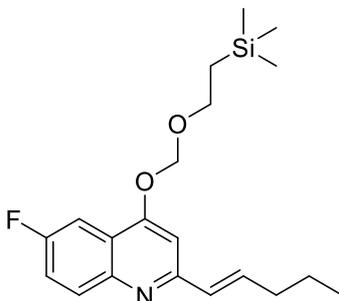
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3071, 2952, 2934, 2914, 2883, 2225, 1620, 1597, 1567, 1498, 1421, 1376, 1355, 1250, 1159, 1089, 1061, 987, 940, 859, 834, 769

MS (EI): m/z (%) = 314 (1 $>$) [$\text{M}]^+$, 256 (76), 241 (79), 73 (100)

HRMS (EI): $m/z = 314,1444$ (berechnet für [$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}]^+$: $m/z = 314,1445$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 64,93, H: 7,05, N: 8,91, gefunden: C: 65,03, H: 7,15, N: 8,89

(E)-6-Fluor-2-(pent-1-en-1-yl)-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin (123)



$C_{20}H_{28}FNO_2Si$

$M = 361,53 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **123** erfolgte nach Synthesevorschrift E unter Verwendung von 0,307 g (0,999 mmol) 6-Fluor-2-methyl-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin (**119**) und 0,081 mL (0,90 mmol) Butyraldehyd. Bei der Flash-Säulenchromatographie wurde ein Gemisch aus Petrolether (9) und Essigsäureethylester (1) als Eluent verwendet. **Ausbeute:** 0,267 g (0,739 mmol) blassgelbes Öl (82 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,94 (dd, $J = 9,2 \text{ Hz}, 5,3 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 7,72 (dd, $J = 9,5 \text{ Hz}, 2,9 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 7,40 (ddd, $J = 9,2 \text{ Hz}, 8,2 \text{ Hz}, 2,9 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 7,12 (s, 1 H, 3-H), 6,77 (dt, $J = 15,8 \text{ Hz}, 6,8 \text{ Hz}$, 1 H, CHCHCH_2), 6,62 (dt, $J = 15,8 \text{ Hz}, 1,4 \text{ Hz}$, 1 H, CHCHCH_2), 5,48 (s, 2 H, OCH_2O), 3,83 (m, 2 H, OCH_2CH_2), 2,33–2,25 (m, 2 H, CHCHCH_2), 1,57 (sext, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2CH_3), 1,02–0,94 (m, 5 H, OCH_2CH_2 , CH_2CH_3), 0,00 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 160,0 (d, $J_{\text{C,F}} = 245,8 \text{ Hz}$, C-6), 159,7 (d, $J_{\text{C,F}} = 5,1 \text{ Hz}$, C-4), 157,1 (d, $J_{\text{C,F}} = 2,5 \text{ Hz}$, C-2), 146,3 (d, $J_{\text{C,F}} = 0,8 \text{ Hz}$, C-8a), 137,5 (CHCHCH_2), 131,4 (CHCHCH_2), 131,2 (d, $J_{\text{C,F}} = 8,8 \text{ Hz}$, C-8), 121,4 (d, $J_{\text{C,F}} = 9,6 \text{ Hz}$, C-4a), 119,8 (d, $J_{\text{C,F}} = 25,5 \text{ Hz}$, C-7), 105,7 (d, $J_{\text{C,F}} = 23,5 \text{ Hz}$, C-5), 100,9 (C-3), 93,0 (OCH_2O), 67,4 (OCH_2CH_2), 35,2 (CHCHCH_2), 22,2 (CH_2CH_3), 18,2 (OCH_2CH_2), 14,0 (CH_2CH_3), -1,3 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

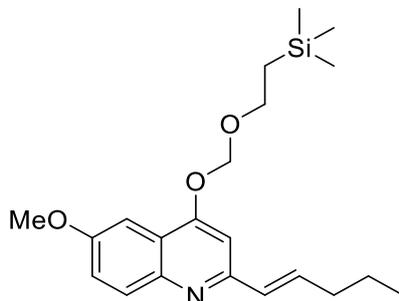
IR (Film): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 2957, 2929, 2899, 2873, 1600, 1561, 1508, 1469, 1355, 1250, 1237, 1182, 1108, 1059, 967, 916, 858, 836$

MS (EI): m/z (%) = 361 (5) [$\text{M}]^+$, 303 (26), 288 (46), 275 (46), 274 (41), 73 (100)

Experimenteller Teil

HRMS (EI): $m/z = 361,1863$ (berechnet für $[\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{FNO}_2\text{Si}]^{+\cdot}$: $m/z = 361,1868$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 66,44, H: 7,81, N: 3,87,
gefunden: C: 66,29, H: 7,79, N: 3,87

(E)-6-Methoxy-2-(pent-1-en-1-yl)-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin (124)

$C_{21}H_{31}NO_3Si$

$M = 373,57 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **124** erfolgte nach Synthesevorschrift E unter Verwendung von 0,319 g (0,998 mmol) 6-Methoxy-2-methyl-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin (**120**) und 0,081 mL (0,90 mmol) Butyraldehyd. Bei der Flash-Säulenchromatographie wurde ein Gemisch aus Petrolether (4) und Essigsäureethylester (1) als Eluent verwendet. **Ausbeute:** 0,270 g (0,723 mmol) blassgelbes Öl (80 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,87 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H, 8-H), 7,39 (d, $J = 2,9$ Hz, 1 H, 5-H), 7,30 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,9 Hz, 1 H, 7-H), 7,11 (s, 1 H, 3-H), 6,72 (dt, $J = 15,9$ Hz, 6,6 Hz, 1 H, CHCHCH_2), 6,62 (dt, $J = 15,9$ Hz, 1,1 Hz, 1 H, CHCHCH_2), 5,49 (s, 2 H, OCH_2O), 3,93 (s, 3 H, OCH_3), 3,85 (m, 2 H, OCH_2CH_2), 2,32–2,24 (m, 2 H, CHCHCH_2), 1,56 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2 H, CH_2CH_3), 1,02–0,96 (m, 5 H, OCH_2CH_2 , CH_2CH_3), 0,00 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 159,3 (C-4), 157,1 (C-6), 155,4 (C-2), 145,2 (C-8a), 136,3 (CHCHCH_2), 131,6 (CHCHCH_2), 130,4 (C-8), 122,1 (C-7), 121,4 (C-4a), 100,7 (C-3), 100,0 (C-5), 93,0 (OCH_2O), 67,2 (OCH_2CH_2), 55,7 (OCH_3), 35,2 (CHCHCH_2), 22,3 (CH_2CH_3), 18,2 (OCH_2CH_2), 14,0 (CH_2CH_3), -1,2 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]

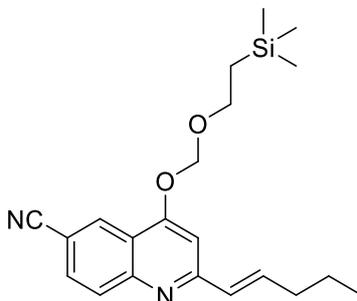
IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2956, 2931, 2900, 2872, 1623, 1593, 1564, 1502, 1477, 1355, 1267, 1247, 1223, 1110, 1062, 968, 958, 857, 835

MS (EI): m/z (%) = 373 (26) $[\text{M}]^+$, 330 (13), 315 (46), 300 (100), 287 (50), 286 (48), 261 (11), 73 (99)

HRMS (EI): $m/z = 373,2071$ (berechnet für $[\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Si}]^+$: $m/z = 373,2068$)

Experimenteller Teil

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 67,52, H: 8,36, N: 3,75,
gefunden: C: 67,22, H: 8,37, N: 3,56

(E)-2-(Pent-1-en-1-yl)-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin-6-carbonitril (125)

$$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$$

$$M = 368,55 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$$

Die Darstellung von **125** erfolgte nach Synthesevorschrift E unter Verwendung von 0,314 g (0,999 mmol) 2-Methyl-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin-6-carbonitril (**122**) und 0,081 mL (0,90 mmol) Butyraldehyd. Bei der Flash-Säulenchromatographie wurde ein Gemisch aus Petrolether (9) und Essigsäureethylester (1) als Eluent verwendet. **Ausbeute:** 0,263 g (0,714 mmol) blassgelbes Öl (79 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,51 (dd, $J = 1,9 \text{ Hz}, 0,6 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 7,99 (dd, $J = 8,7 \text{ Hz}, 0,6 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 7,77 (dd, $J = 8,7 \text{ Hz}, 1,9 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 7,17 (s, 1 H, 3-H), 6,92 (dt, $J = 15,8 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}$, 1 H, CHCH₂CH₂), 6,64 (dt, $J = 15,8 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, CH₂CHCH₂), 5,51 (s, 2 H, OCH₂O), 3,84 (m, 2 H, OCH₂CH₂), 2,35–2,27 (m, 2 H, CHCH₂CH₂), 1,58 (sext, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 2 H, CH₂CH₃), 1,03–0,95 (m, 5 H, OCH₂CH₂, CH₂CH₃), 0,00 [s, 9 H, Si(CH₃)₃]

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 160,6 (C-2), 160,2 (C-4), 150,5 (C-8a), 140,1 (CHCH₂CH₂), 131,1 (CH₂CHCH₂), 130,8 (C-7), 130,1 (C-8), 128,6 (C-5), 120,5 (C-4a), 119,3 (CN), 108,3 (C-6), 102,0 (C-3), 93,3 (OCH₂O), 67,7 (OCH₂CH₂), 35,3 (CHCH₂CH₂), 22,1 (CH₂CH₃), 18,2 (OCH₂CH₂), 14,0 (CH₂CH₃), -1,3 [Si(CH₃)₃]

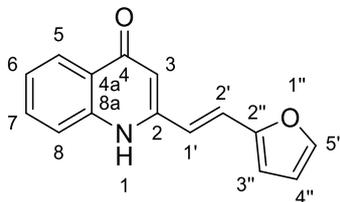
IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2957, 2929, 2899, 2873, 2226, 1617, 1590, 1557, 1492, 1463, 1359, 1250, 1158, 1115, 1066, 971, 952, 858, 836

MS (EI): m/z (%) = 368 (1) [M]⁺, 310 (83), 295 (58), 282 (59), 281 (45), 73 (100)

HRMS (EI): m/z = 368,1920 (berechnet für [C₂₁H₂₈N₂O₂Si]⁺: m/z = 368,1915)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 68,44, H: 7,66, N: 7,60, gefunden: C: 68,05, H: 7,79, N: 7,87

(E)-2-[2-(Furan-2-yl)vinyl]chinolin-4(1H)-on (127)



$C_{15}H_{11}NO_2$

$M = 237,26 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **127** erfolgte nach Synthesevorschrift G unter Verwendung von 0,184 g (0,501 mmol) (E)-2-[2-(Furan-2-yl)vinyl]-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin (**113**).

Ausbeute: 0,101 g (0,426 mmol) gelber Feststoff (85 %)

$^1\text{H-NMR}$ [500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 11,50 (s, 1 H, NH), 8,06–8,02 (m, 1 H, 5-H), 7,83 (d, $J = 1,6 \text{ Hz}$, 1 H, 5''-H), 7,67–7,59 (m, 2 H, 7-H, 8-H), 7,53 (d, $J = 16,4 \text{ Hz}$, 1 H, 2'-H), 7,29 (ddd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 6,5 Hz, 1,6 Hz, 1 H, 6-H), 6,85 (d, $J = 16,4 \text{ Hz}$, 1 H, 1'-H), 6,78 (d, $J = 3,4 \text{ Hz}$, 1 H, 3''-H), 6,64 (dd, $J = 3,4 \text{ Hz}$, 1,8 Hz, 1 H, 4''-H), 6,33 (s, 1 H, 3-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ [126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 176,9 (C-4), 151,3 (C-2''), 146,6 (C-2), 144,8 (C-5''), 140,2 (C-8a), 131,8 (C-7), 125,1 (C-4a), 124,7 (C-5), 122,9 (C-6), 122,4 (C-2'), 119,5 (C-1'), 118,1 (C-8), 112,8 (C-3''), 112,6 (C-4''), 106,9 (C-3)

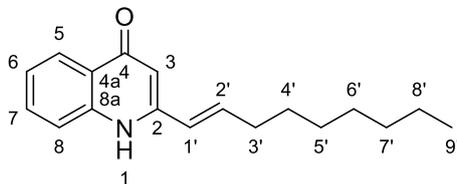
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3254, 3060, 1627, 1593, 1561, 1495, 1411, 1355, 1323, 1239, 1135, 1013, 967, 957, 832, 790, 740

MS (EI): m/z (%) = 237 (100) $[\text{M}]^{+\bullet}$, 220 (22), 208 (56), 183 (87), 180 (27), 154 (15), 105 (14), 89 (14)

HRMS (EI): $m/z = 237,0783$ (berechnet für $[\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_2]^{+\bullet}$: $m/z = 237,0784$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 75,94, H: 4,67, N: 5,90, gefunden: C: 75,66, H: 4,68, N: 5,78

(E)-2-(Non-1-en-1-yl)chinolin-4(1H)-on (128)*



$C_{18}H_{23}NO$

$M = 269,39 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **128** erfolgte nach Synthesevorschrift F unter Verwendung von 0,200 g (0,500 mmol) (E)-2-(Non-1-en-1-yl)-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin (**114**).

Ausbeute: 0,121 g (0,449 mmol) weißer Feststoff (90 %)

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 11,30 (s, 1 H, NH), 8,02 (m, 1 H, 5-H), 7,66–7,57 (m, 2 H, 7-H, 8-H), 7,31–7,22 (m, 1 H, 6-H), 6,78 (dt, $J = 16,0 \text{ Hz}$, 6,9 Hz, 1 H, 2'-H), 6,30 (dt, $J = 16,0 \text{ Hz}$, 1,4 Hz, 1 H, 1'-H), 6,12 (s, 1 H, 3-H), 2,26 (qd, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 1,5 Hz, 2 H, 3'-H), 1,54–1,40 (m, 2 H, 4'-H), 1,39–1,19 (m, 8 H, 4 CH_2), 0,92–0,78 (m, 3 H, 9'-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 177,0 (C-4), 147,0 (C-2), 140,1 (C-8a), 138,8 (C-2'), 131,7 (C-7), 125,0 (C-4a), 124,7 (C-5), 123,9 (C-1'), 122,8 (C-6), 118,1 (C-8), 106,3 (C-3), 32,4 (C-3'), 31,2 (CH_2), 28,6 (CH_2), 28,5 (CH_2), 28,1 (C-4'), 22,1 (CH_2), 14,0 (C-9')

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3254, 3065, 2948, 2924, 2851, 1659, 1626, 1590, 1537, 1495, 1474, 1442, 1325, 1241, 1169, 1137, 966, 799

MS (EI): m/z (%) = 269 (58) $[\text{M}]^{+}$, 226 (12), 212 (16), 198 (100), 185 (29), 184 (28), 172 (19), 159 (28)

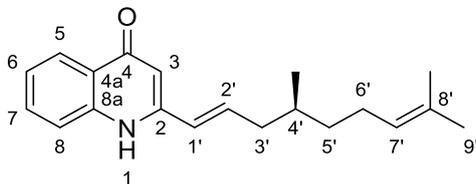
HRMS (EI): $m/z = 269,1775$ (berechnet für $[\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}]^{+}$: $m/z = 269,1774$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 80,26, H: 8,61, N: 5,20, gefunden: C: 80,16, H: 8,58, N: 5,34

Schmelzpunkt: 152 °C (umkristallisiert aus Aceton, Literaturwert: 151–152 °C^[14] [16])

* Literaturbekannte Verbindung^{[14][16]}. Die Darstellung erfolgte durch eine neue Methode (Synthesevorschrift F).

(S,E)-2-(4,8-Dimethylnona-1,7-dien-1-yl)chinolin-4(1H)-on (129)



$C_{20}H_{25}NO$

$M = 295,43 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **129** erfolgte nach Synthesevorschrift F unter Verwendung von 0,213 g (0,500 mmol) (S,E)-2-(4,8-Dimethylnona-1,7-dien-1-yl)-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]-chinolin (**115**). **Ausbeute:** 0,106 g (0,359 mmol) weißer Feststoff (72 %)

$^1\text{H-NMR}$ [500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 11,31 (s, 1 H, NH), 8,03 (m, 1 H, 5-H), 7,65–7,59 (m, 2 H, 7-H, 8-H), 7,27 (m, 1 H, 6-H), 6,77 (dt, $J = 16,0 \text{ Hz}$, 7,3 Hz, 1 H, 2'-H), 6,31 (dt, $J = 16,0 \text{ Hz}$, 1,4 Hz, 1 H, 1'-H), 6,12 (d, $J = 1,7 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 5,10 (m, 1 H, 7'-H), 2,27 (dddd, $J = 14,0 \text{ Hz}$, 7,2 Hz, 5,6 Hz, 1,4 Hz, 1 H, 3'-H), 2,11 (dtd, $J = 14,0 \text{ Hz}$, 7,5 Hz, 1,4 Hz, 1 H, 3'-H), 2,07–1,90 (m, 2 H, 6'-H), 1,69–1,59 (m, 4 H, 4'-H, 9'-H oder 8'-CH₃), 1,57 (s, 3 H, 9'-H oder 8'-CH₃), 1,42–1,32 (m, 1 H, 5'-H), 1,24–1,12 (m, 1 H, 5'-H), 0,92 (d, $J = 6,7 \text{ Hz}$, 3 H, 4'-CH₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ [126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 177,0 (C-4), 146,8 (C-2), 140,1 (C-8a), 137,4 (C-2'), 131,7 (C-7), 130,7 (C-8'), 125,1 (C-1'), 125,0 (C-4a), 124,7 (C-5), 124,5 (C-7'), 122,8 (C-6), 118,1 (C-8), 106,5 (C-3), 39,9 (C-3'), 36,2 (C-5'), 32,0 (C-4'), 25,5 (C-9' oder 8'-CH₃), 25,0 (C-6'), 19,4 (4'-CH₃), 17,5 (C-9' oder 8'-CH₃)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3060, 2963, 2913, 2871, 1631, 1587, 1532, 1498, 1443, 1356, 1244, 1139, 967, 755

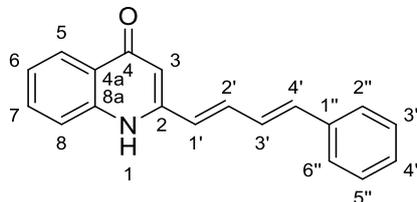
MS (EI): m/z (%) = 295 (32) [M]⁺, 280 (13), 238 (11), 226 (11), 212 (100), 185 (27), 184 (26), 172 (23), 159 (34)

HRMS (EI): $m/z = 295,1932$ (berechnet für $[\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}]^{+}$: $m/z = 295,1931$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 81,31, H: 8,53, N: 4,74, gefunden: C: 81,26, H: 8,52, N: 4,87

Spezifische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3,63$ ($c = 0,0080 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$, Methanol)

2-[(1*E*,3*E*)-4-Phenylbuta-1,3-dien-1-yl]chinolin-4(1*H*)-on (130)*



$C_{19}H_{15}NO$

$M = 273,34 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **130** erfolgte nach Synthesevorschrift G unter Verwendung von 0,202 g (0,500 mmol) 2-[(1*E*,3*E*)-4-Phenylbuta-1,3-dien-1-yl]-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]-chinolin (**116**). **Ausbeute:** 0,108 g (0,395 mmol) gelber Feststoff (79 %)

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 11,48 (s, 1 H, NH), 8,04 (m, 1 H, 5-H), 7,67–7,57 (m, 4 H, 7-H, 8-H, 2''-H, 6''-H), 7,48 (dd, $J = 15,6 \text{ Hz}, 10,6 \text{ Hz}$, 1 H, 2'-H), 7,43–7,36 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7,35–7,25 (m, 2 H, 6-H, 4''-H), 7,19 (dd, $J = 15,6 \text{ Hz}, 10,6 \text{ Hz}$, 1 H, 3'-H), 6,94 (d, $J = 15,6 \text{ Hz}$, 1 H, 4'-H), 6,61 (d, $J = 15,6 \text{ Hz}$, 1 H, 1'-H), 6,27 (s, 1 H, 3-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 176,8 (C-4), 146,9 (C-2), 140,2 (C-8a), 136,9 (C-4'), 136,3 (C-1''), 135,8 (C-2'), 131,8 (C-7), 128,8 (C-3'', C-5''), 128,5 (C-4''), 128,1 (C-3'), 126,9 (C-2'', C-6''), 125,5 (C-1'), 125,2 (C-4a), 124,7 (C-5), 122,9 (C-6), 118,2 (C-8), 106,7 (C-3)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3057, 1632, 1584, 1494, 1469, 1444, 1242, 1143, 988, 850, 793, 746, 688

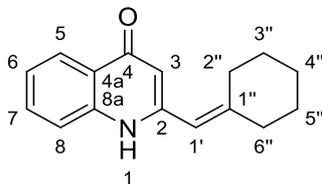
MS (EI): m/z (%) = 273 (58) $[\text{M}]^+$, 272 (82), 256 (32), 244 (23), 196 (100), 167 (21)

HRMS (EI): $m/z = 273,1139$ (berechnet für $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}]^+$: $m/z = 273,1148$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 83,49, H: 5,53, N: 5,12, gefunden: C: 83,53, H: 5,52, N: 5,17

* Literaturbekannte Verbindung^[141]. Die Darstellung erfolgte durch eine neue Methode (Synthesevorschrift G).

2-(Cyclohexylidenmethyl)chinolin-4(1H)-on (131)



$C_{16}H_{17}NO$

$M = 239,32 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **131** erfolgte nach Synthesevorschrift F unter Verwendung von 0,185 g (0,501 mmol) 2-(Cyclohexylidenmethyl)-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin (**111**).

Ausbeute: 0,113 g (0,472 mmol) weißer Feststoff (94 %)

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 11,47 (s, 1 H, NH), 8,04 (ddd, $J = 8,1 \text{ Hz}, 1,6 \text{ Hz}, 0,6 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 7,61 (ddd, $J = 8,4 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,6 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 7,52 (ddd, $J = 8,4 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}, 0,6 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 7,27 (ddd, $J = 8,1 \text{ Hz}, 6,9 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 6,11 (s, 1 H, 1'-H), 5,87 (s, 1 H, 3-H), 2,39 (t, $J = 5,6 \text{ Hz}$, 2 H, 2''-H oder 6''-H), 2,29 (t, $J = 5,7 \text{ Hz}$, 2 H, 2''-H oder 6''-H), 1,69–1,50 (m, 6 H, 3''-H, 4''-H, 5''-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 176,6 (C-4), 150,7 (C-1''), 147,4 (C-2), 140,1 (C-8a), 131,6 (C-7), 124,7 (C-5), 124,6 (C-4a), 122,8 (C-6), 118,0 (C-8), 115,9 (C-1'), 108,5 (C-3), 36,8 (C-2'' oder C-6''), 29,9 (C-2'' oder C-6''), 27,9 (CH_2), 27,2 (CH_2), 25,7 (CH_2)

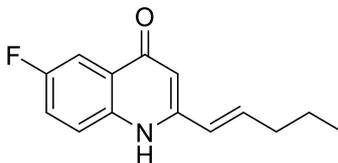
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3063, 2929, 2853, 1633, 1589, 1540, 1501, 1471, 1437, 1354, 1311, 1248, 1137, 855, 760

MS (EI): m/z (%) = 239 (100) $[\text{M}]^{+}$, 224 (10), 210 (37), 196 (21), 159 (12), 120 (11)

HRMS (EI): $m/z = 239,1304$ (berechnet für $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}]^{+}$: $m/z = 239,1305$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 80,30, H: 7,16, N: 5,85, gefunden: C: 79,75, H: 7,15, N: 5,73

(E)-6-Fluor-2-(pent-1-en-1-yl)chinolin-4(1H)-on (132)



$C_{14}H_{14}FNO$

$M = 231,27 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **132** erfolgte nach Synthesevorschrift F unter Verwendung von 0,181 g (0,501 mmol) (E)-6-Fluor-2-(pent-1-en-1-yl)-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin (**123**). **Ausbeute:** 0,110 g (0,476 mmol) weißer Feststoff (95 %)

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 11,47 (s, 1 H, NH), 7,72–7,64 (m, 2 H, 5-H, 8-H), 7,54 (ddd, $J = 9,1 \text{ Hz}$, 8,3 Hz, 3,1 Hz, 1 H, 7-H), 6,78 (dt, $J = 16,0 \text{ Hz}$, 6,9 Hz, 1 H, CHCH \underline{H} CH $_2$), 6,31 (dt, $J = 16,0 \text{ Hz}$, 1,4 Hz, 1 H, CH \underline{H} CHCH $_2$), 6,14 (s, 1 H, 3-H), 2,24 (qd, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 1,4 Hz, 2 H, CHCHCH \underline{H}_2), 1,50 (sext, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 2 H, CH $_2$ CH $_3$), 0,94 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 3 H, CH $_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 176,1 (C-4), 158,2 (d, $J_{\text{C,F}} = 241,4 \text{ Hz}$, C-6), 147,2 (C-2), 138,9 (CHCH \underline{H} CH $_2$), 136,8 (C-8a), 126,1 (d, $J_{\text{C,F}} = 6,1 \text{ Hz}$, C-4a), 123,9 (CHCH \underline{H} CH $_2$), 120,9 (d, $J_{\text{C,F}} = 8,0 \text{ Hz}$, C-8), 120,4 (d, $J_{\text{C,F}} = 25,4 \text{ Hz}$, C-7), 108,7 (d, $J_{\text{C,F}} = 22,1 \text{ Hz}$, C-5), 105,5 (C-3), 34,4 (CHCH \underline{H} CH $_2$), 21,4 (CH $_2$ CH $_3$), 13,6 (CH $_3$)

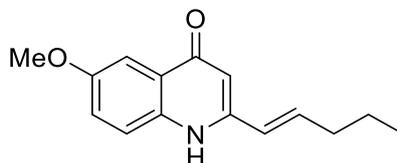
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3065, 2955, 2932, 2872, 1597, 1542, 1505, 1483, 1410, 1365, 1247, 1067, 969, 932, 831

MS (EI): m/z (%) = 231 (100) $[\text{M}]^+$, 216 (56), 202 (64), 177 (14)

HRMS (EI): $m/z = 231,1051$ (berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FNO}]^+$: $m/z = 231,1054$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 72,71, H: 6,10, N: 6,06, gefunden: C: 72,63, H: 6,07, N: 6,06

(E)-6-Methoxy-2-(pent-1-en-1-yl)chinolin-4(1H)-on (133)



$C_{15}H_{17}NO_2$

$M = 243,31 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **133** erfolgte nach Synthesevorschrift F unter Verwendung von 0,187 g (0,501 mmol) (E)-6-Methoxy-2-(pent-1-en-1-yl)-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin (**124**). **Ausbeute:** 0,115 g (0,473 mmol) weißer Feststoff (94 %)

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 11,33 (s, 1 H, NH), 7,58 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H, 8-H), 7,44 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H, 5-H), 7,27 (dd, $J = 9,0$ Hz, 3,0 Hz, 1 H, 7-H), 6,74 (dt, $J = 16,0$ Hz, 6,9 Hz, 1 H, CHCH \underline{H} CH $\underline{2}$), 6,29 (m, 1 H, CH \underline{H} CHCH $\underline{2}$), 6,10 (s, 1 H, 3-H), 3,82 (s, 3 H, OCH $\underline{3}$), 2,24 (qd, $J = 7,3$ Hz, 1,3 Hz, 2 H, CHCH \underline{C} H $\underline{2}$), 1,50 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2 H, CH $\underline{2}$ CH $\underline{3}$), 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H, CH $\underline{2}$ CH $\underline{3}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 176,3 (C-4), 155,3 (C-6), 146,1 (C-2), 138,0 (CH \underline{C} HCH $\underline{2}$), 134,6 (C-8a), 126,0 (C-4a), 124,1 (CH \underline{C} HCH $\underline{2}$), 122,0 (C-7), 119,9 (C-8), 105,2 (C-3), 104,2 (C-5), 55,3 (OCH $\underline{3}$), 34,4 (CHCH \underline{C} H $\underline{2}$), 21,4 (CH $\underline{2}$ CH $\underline{3}$), 13,6 (CH $\underline{2}$ CH $\underline{3}$)

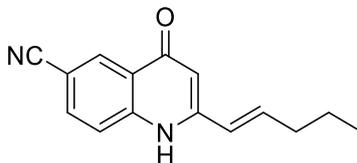
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3250, 3087, 2960, 2921, 2870, 1589, 1535, 1503, 1383, 1254, 1227, 1081, 1032, 973, 836

MS (EI): m/z (%) = 243 (100) $[\text{M}]^{+}$, 228 (31), 214 (25), 213 (25), 171 (13)

HRMS (EI): m/z = 243,1254 (berechnet für $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2]^{+}$: m/z = 243,1254)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 74,05, H: 7,04, N: 5,76, gefunden: C: 73,94, H: 7,07, N: 5,70

(E)-4-Oxo-2-(pent-1-en-1-yl)-1,4-dihydrochinolin-6-carbonitril (134)



$C_{15}H_{14}N_2O$

$M = 238,29 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **134** erfolgte nach Synthesevorschrift F unter Verwendung von 0,184 g (0,499 mmol) (E)-2-(Pent-1-en-1-yl)-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]chinolin-6-carbonitril (**125**). **Ausbeute:** 0,081 g (0,34 mmol) weißer Feststoff (68 %)

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 11,66 (s, 1 H, NH), 8,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H, 5-H), 7,96 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,0 Hz, 1 H, 7-H), 7,74 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, 8-H), 6,84 (dt, $J = 16,0$ Hz, 6,9 Hz, 1 H, CHCH \underline{H} CH $_2$), 6,33 (dt, $J = 16,1$ Hz, 1,4 Hz, 1 H, C \underline{H} CHCH $_2$), 6,24 (s, 1 H, 3-H), 2,25 (qd, $J = 7,2$ Hz, 1,4 Hz, 2 H, CHCHC \underline{H}_2), 1,51 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2 H, C \underline{H}_2 CH $_3$), 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H, CH $_3$)

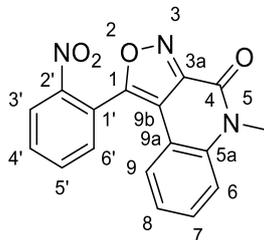
$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 175,8 (C-4), 148,0 (C-2), 142,6 (C-8a), 140,0 (CHC \underline{H} CH $_2$), 133,7 (C-7), 130,5 (C-5), 124,5 (C-4a), 123,7 (C \underline{H} CHCH $_2$), 119,7 (C-8), 118,8 (CN), 107,7 (C-3), 105,1 (C-6), 34,5 (CHCHC \underline{H}_2), 21,3 (C \underline{H}_2 CH $_3$), 13,6 (CH $_3$)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3061, 2957, 2872, 2226, 1633, 1585, 1555, 1479, 1359, 1181, 970, 910, 844

MS (EI): m/z (%) = 238 (100) $[\text{M}]^{+}$, 223 (32), 209 (43), 196 (14), 184 (16), 179 (11)

HRMS (EI): m/z = 238,1101 (berechnet für $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}]^{+}$: m/z = 238,1101)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 75,61, H: 5,92, N: 11,76, gefunden: C: 75,44, H: 5,77, N: 11,71

5-Methyl-1-(2-nitrophenyl)isoxazolo[3,4-c]chinolin-4(5H)-on (136)

$C_{17}H_{11}N_3O_4$

$M = 321,29 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

0,300 g (0,668 mmol) *N*-(2-Iodphenyl)-*N*-methyl-5-(2-nitrophenyl)isoxazol-3-carbamid (**151**) wurden zusammen mit 0,015 g (0,067 mmol) Palladium(II)-acetat und 0,221 g (1,60 mmol) Kaliumcarbonat in 4 mL trockenem DMF auf 100 °C erwärmt und bei dieser Temperatur 4 Stunden gerührt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit 100 mL Essigsäureethylester verdünnt und mit 40 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des angefallenen Rohprodukts erfolgte mittels Flash-Säulenchromatographie. Als Elutionsmittel wurde zuerst ein Gemisch aus Petrolether (3) und Essigsäureethylester (2) verwendet. Der Anteil des Esters wurde im weiteren Verlauf stufenweise bis zu einer Zusammensetzung von 1 Teil Petrolether zu 2 Teilen Essigsäureethylester erhöht. **Ausbeute:** 0,142 g (0,442 mmol) gelbbrauner Feststoff (66 %)

$^1\text{H-NMR}$ [500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 8,48–8,43 (m, 1 H, 3'-H), 8,13–8,08 (m, 1 H, 5'-H), 8,07–8,01 (m, 2 H, 4'-H, 6'-H), 7,60 (dd, $J = 8,6 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 7,55 (ddd, $J = 8,6 \text{ Hz}, 7,1 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 7,29 (dd, $J = 7,8 \text{ Hz}, 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, 9-H), 7,17 (ddd, $J = 7,8 \text{ Hz}, 7,1 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 3,68 (s, 3 H, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ [126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 162,4 (C-1), 153,8 (C-4), 152,0 (C-3a), 147,5 (C-2'), 137,6 (C-5a), 135,2 (C-5'), 133,5 (C-4'), 132,5 (C-6'), 129,9 (C-7), 126,0 (C-3'), 123,5 (C-8), 123,2 (C-9), 121,2 (C-1'), 116,8 (C-6), 113,4 (C-9b), 112,9 (C-9a), 29,6 (CH_3)

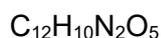
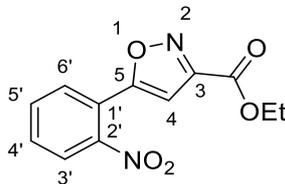
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1673, 1540, 1426, 1406, 1352, 1254, 1105, 965, 850, 758

MS (EI): m/z (%) = 321 (68) $[\text{M}]^+$, 291 (50), 275 (50), 232 (62), 219 (44), 187 (54), 171 (71), 150 (55), 116 (50), 104 (61), 76 (100)

Experimenteller Teil

HRMS (EI): $m/z = 321,0712$ (berechnet für $[\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4]^{+}$: $m/z = 321,0744$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 63,55, H: 3,45, N: 13,08,
gefunden: C: 63,35, H: 3,60, N: 12,93

Ethyl-5-(2-nitrophenyl)isoxazol-3-carboxylat (137)

$$M = 262,22 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$$

Zu 6,23 g (46,7 mmol) unter einer Stickstoffatmosphäre vorgelegtem *N*-Chlorsuccinimid wurde eine Lösung von 5,47 g (46,7 mmol) Ethyl-2-(hydroxyimino)acetat (**140**) in 25 mL trockenem Chloroform gegeben. Anschließend wurden 0,20 mL (2,5 mmol) Pyridin hinzugegeben. Der Ansatz wurde auf 50 °C erwärmt und bei dieser Temperatur 1 Stunde gerührt. Im Anschluss wurde eine Lösung von 4,58 g (31,1 mmol) 2-Nitrophenylacetylen (**20**) und 40 mL trockenem Chloroform zugegeben. Zu dieser Mischung wurden 7,0 mL (50 mmol) Triethylamin über einen Zeitraum von 15 Minuten getropft und danach wurde weitere 1,5 Stunden bei 50 °C gerührt. Das auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsgemisch wurde zusammen mit 100 mL Wasser sowie 30 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung in einen Scheidetrichter überführt und geschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase 3-mal mit jeweils 40 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das dabei anfallende Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Als Elutionsmittel wurden zuerst reiner Petrolether und im Anschluss Gemische aus Petrolether und Essigsäureethylester verwendet. Dabei wurde der Anteil des Esters stufenweise bis zu einer Zusammensetzung von 7 Teilen Petrolether zu 3 Teilen Essigsäureethylester gesteigert. **Ausbeute:** 3,92 g (14,9 mmol) rotbrauner Feststoff (48 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,01–7,96 (m, 1 H, 3'-H), 7,81–7,72 (m, 2 H, 5'-H, 6'-H), 7,68 (ddd, *J* = 8,0 Hz, 7,2 Hz, 1,9 Hz, 1 H, 4'-H), 6,91 (s, 1 H, 4-H), 4,48 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H, CH₂), 1,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H, CH₃)

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 167,1 (C-5), 159,7 (CO), 157,1 (C-3), 148,2 (C-2'), 133,1 (C-5'), 131,8 (C-4'), 130,9 (C-6'), 124,9 (C-3'), 121,2 (C-1'), 104,5 (C-4), 62,6 (CH₂), 14,3 (CH₃)

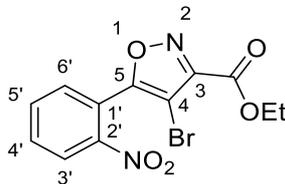
Experimenteller Teil

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3133, 1729, 1530, 1444, 1350, 1258, 1150, 1135, 1020, 936, 855, 783, 748, 704

MS (EI): m/z (%) = 262 (5) $[\text{M}]^{+}$, 217 (36), 134 (100), 115 (11), 107 (11), 104 (30)

HRMS (EI): m/z = 262,0588 (berechnet für $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5]^{+}$: m/z = 262,0584)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 54,97, H: 3,84, N: 10,68, gefunden: C: 54,80, H: 3,85, N: 10,72

Ethyl-4-brom-5-(2-nitrophenyl)isoxazol-3-carboxylat (138)

$$M = 341,12 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$$

2,60 g (9,92 mmol) Ethyl-5-(2-nitrophenyl)isoxazol-3-carboxylat (**137**) wurden zusammen mit 26,5 g (149 mmol) *N*-Bromsuccinimid in 70 mL eines Gemisches bestehend aus Salpetersäure (65 %, Massenanteil) und Eisessig suspendiert. Die Volumenkonzentration der verwendeten Salpetersäure in diesem binären Gemisch betrug 5 %. Der Ansatz wurde auf 100 °C erwärmt und bei dieser Temperatur 3 Stunden gerührt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit 200 mL Natriumthiosulfat-Lösung (1 m) versetzt und anschließend 3-mal mit jeweils 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das dabei anfallende Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Als Elutionsmittel wurden zuerst reiner Petrolether und im Anschluss Gemische aus Petrolether und Essigsäureethylester verwendet. Dabei wurde der Anteil des Esters stufenweise bis zu einer Zusammensetzung von 3 Teilen Petrolether zu 2 Teilen Essigsäureethylester gesteigert. **Ausbeute:** 2,95 g (8,65 mmol) hellgelber Feststoff (87 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,25–8,21 (m, 1 H, 3'-H), 7,86–7,74 (m, 2 H, 4'-H, 5'-H), 7,69–7,65 (m, 1 H, 6'-H), 4,51 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H, CH₂), 1,46 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H, CH₃)

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 166,3 (C-5), 158,6 (CO), 154,2 (C-3), 148,2 (C-2'), 133,7 (C-5'), 132,5 (C-4'), 132,2 (C-6'), 125,6 (C-3'), 120,8 (C-1'), 93,7 (C-4), 62,9 (CH₂), 14,3 (CH₃)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2979, 1734, 1533, 1450, 1352, 1248, 1217, 1047, 957, 748, 705

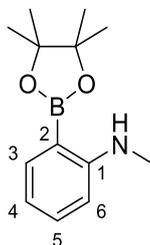
MS (EI): m/z (%) = 342 (6), 340 (6) [M]⁺, 297 (6), 295 (7), 134 (100), 114 (10), 104 (28)

Experimenteller Teil

HRMS (EI): $m/z = 341,9625$ (berechnet für $[\text{C}_{12}\text{H}_9^{81}\text{BrN}_2\text{O}_5]^{+}$: $m/z = 341,9669$); $m/z = 339,9685$ (berechnet für $[\text{C}_{12}\text{H}_9^{79}\text{BrN}_2\text{O}_5]^{+}$: $m/z = 339,9689$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 42,25, H: 2,66, N: 8,21, Br: 23,42, gefunden: C: 42,24, H: 2,61, N: 8,13, Br: 23,27

N-Methyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (144)*



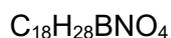
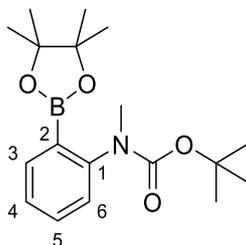
$C_{13}H_{20}BNO_2$

$M = 233,12 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

0,670 g (2,01 mmol) *tert*-Butyl-methyl[2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]carbammat (**145**) wurden in 1,0 mL (4,0 mmol) Chlorwasserstoff-Lösung (4 m in 1,4-Dioxan) gelöst. Die Lösung wurde auf 50 °C erwärmt und bei dieser Temperatur 1 Stunde gerührt. Das auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit 100 mL Wasser verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Im Anschluss wurde 3-mal mit jeweils 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. **Ausbeute:** 0,370 g (1,59 mmol) farbloses Öl (79 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,63 (dd, $J = 7,4 \text{ Hz}, 1,8 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 7,33 (ddd, $J = 8,3 \text{ Hz}, 7,2 \text{ Hz}, 1,8 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 6,63 (td, $J = 7,3 \text{ Hz}, 1,0 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H), 6,55 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 5,77 (s, 1 H, NHCH₃), 2,86 (s, 3 H, NHCH₃), 1,34 [s, 12 H, C(CH₃)₂]

* Literaturbekannte Verbindung^[142]. Die Darstellung erfolgte durch eine neue Methode.

***tert*-Butyl-methyl[2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]carbamat (145)**

$$M = 333,24 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$$

1,00 g (3,13 mmol) *tert*-Butyl-[2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]carbamate (**139**) wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in 10 mL trockenem DMF gelöst. Zu dieser Lösung wurden 0,188 g (4,70 mmol) Natriumhydrid-Dispersion (60 % in Paraffinöl, Massenanteil) gegeben und die Reaktionsmischung wurde daraufhin 10 Minuten gerührt. Anschließend wurde mit 0,20 mL (3,2 mmol) Methyljodid versetzt und 4 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde in 100 mL Wasser gegossen und das erhaltene Gemisch 3-mal mit jeweils 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das dabei anfallende Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Dazu wurde ein Gemisch aus Petrolether (4) und Essigsäureethylester (1) verwendet. **Ausbeute:** 0,742 g (2,23 mmol) farbloser Feststoff (71 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,82–7,74 (m, 1,6 H, 3-H, Rotamer 1 und Rotamer 2), 7,46–7,36 (m, 1,6 H, 5-H, Rotamer 1 und Rotamer 2), 7,29–7,19 (m, 1,6 H, 4-H, Rotamer 1 und Rotamer 2), 7,16–7,05 (m, 1,6 H, 6-H, Rotamer 1 und Rotamer 2), 3,19 (s, 1,8 H, NCH₃, Rotamer 2), 3,14 (s, 3 H, NCH₃, Rotamer 1), 1,53 [s, 5,4 H, C(CH₃)₃, Rotamer 2], 1,32 [s, 19,2 H, C(CH₃)₂, Rotamer 1 und Rotamer 2], 1,29 [s, 9 H, C(CH₃)₃, Rotamer 1]

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 155,7 (CO, Rotamer 2), 155,2 (CO, Rotamer 1), 149,4 (C-1, Rotamer 1), 148,0 (C-1, Rotamer 2), 136,2 (C-3, Rotamer 1), 136,0 (C-3, Rotamer 2), 131,9 (C-5, Rotamer 1), 131,5 (C-5, Rotamer 2), 128,0 (C-6, Rotamer 1), 126,4 (C-4, Rotamer 1), 126,1 (C-4, Rotamer 2), 125,6 (C-6, Rotamer 2), 83,7 [C(CH₃)₂, Rotamer 1], 83,1 [C(CH₃)₂, Rotamer 2], 80,5 [C(CH₃)₃, Rotamer 2], 79,1 [C(CH₃)₃, Rotamer 1], 37,9 (NCH₃,

Experimenteller Teil

Rotamer 1), 37,8 (NCH₃, Rotamer 2), 28,8 [C(CH₃)₃, Rotamer 2], 28,5 [C(CH₃)₃, Rotamer 1], 25,2 [C(CH₃)₂, Rotamer 2], 25,0 [C(CH₃)₂, Rotamer 1]

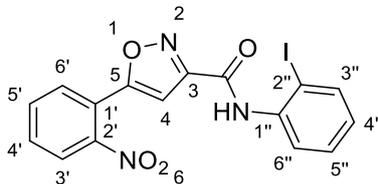
Ein Signal für C-2 konnte wegen des daran gebundenen Boratoms nicht beobachtet werden.

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2976, 2932, 1698, 1600, 1448, 1351, 1174, 1146, 1063, 963, 861, 763

MS (EI): m/z (%) = 333 (1>) [M]⁺, 233 (62), 219 (100), 178 (26), 160 (17), 151 (18), 133 (69), 105 (17), 57 (87)

HRMS (EI): m/z = 333,2089 (berechnet für [C₁₈H₂₈BNO₄]⁺: m/z = 333,2106)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 64,88, H: 8,47, N: 4,20, gefunden: C: 64,88, H: 8,43, N: 4,20

***N*-(2-Iodphenyl)-5-(2-nitrophenyl)isoxazol-3-carbamid (147)**

$C_{16}H_{10}IN_3O_4$

$M = 435,18 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

1,64 g (7,00 mmol) 5-(2-Nitrophenyl)isoxazol-3-carbonsäure (**148**) wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in 45 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wurden 1,2 mL (14 mmol) Oxalylchlorid und 0,25 mL (3,2 mmol) DMF unter Kühlen im Eisbad hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde daraufhin 3 Stunden gerührt. Im Anschluss wurden das Lösungsmittel sowie überschüssiges Oxalylchlorid am Rotationsverdampfer entfernt. Der den verbleibenden Rückstand enthaltende Kolben wurde mit Stickstoff befüllt. Anschließend wurde der Rückstand mit einer Lösung von 1,54 g (7,03 mmol) 2-Iodanilin (**149**) und 1,2 mL (8,7 mmol) Triethylamin in 30 mL trockenem Dichlormethan versetzt und die Reaktionsmischung 1,5 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde mit 100 mL Dichlormethan verdünnt und die resultierende Lösung zuerst mit 20 mL Salzsäure (1 M), dann mit 20 mL Natronlauge (1 M) und abschließend mit 20 mL Wasser gewaschen. Die gereinigte organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das dabei anfallende Rohprodukt wurde aus Essigsäureethylester umkristallisiert. **Ausbeute:** 2,12 g (4,87 mmol) hellbeige Kristalle (70 %)

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 10,42 (s, 1 H, NH), 8,21–8,14 (m, 1 H, 3'-H), 8,04–7,82 (m, 4 H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 3''-H), 7,57 (dd, $J = 7,9 \text{ Hz}, 1,6 \text{ Hz}$, 1 H, 6''-H), 7,47 (td, $J = 7,7 \text{ Hz}, 1,4 \text{ Hz}$, 1 H, 5''-H), 7,42 (s, 1 H, 4-H), 7,10 (td, $J = 7,6 \text{ Hz}, 1,6 \text{ Hz}$, 1 H, 4''-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 167,2 (C-5), 159,1 (C-3), 156,8 (CO), 147,6 (C-2'), 139,0 (C-3''), 138,5 (C-1''), 133,7 (C-5'), 132,6 (C-4'), 131,3 (C-6'), 129,0 (C-5''), 128,6 (C-4''), 127,6 (C-6''), 124,8 (C-3'), 119,8 (C-1'), 103,8 (C-4), 97,7 (C-2'')

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3299, 3125, 1689, 1588, 1523, 1439, 1352, 1016, 951, 742

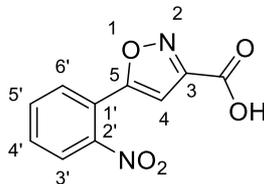
MS (EI): m/z (%) = 435 (6) $[\text{M}]^+$, 308 (27), 245 (100), 150 (14), 145 (18), 119 (17), 104 (15)

Experimenteller Teil

HRMS (EI): $m/z = 434,9705$ (berechnet für $[\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{IN}_3\text{O}_4]^{+}$: $m/z = 434,9711$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 44,16, H: 2,32, N: 9,66, I: 29,16, gefunden: C: 44,05, H: 2,19, N: 9,65, I: 23,67

Schmelzpunkt: 166 °C

5-(2-Nitrophenyl)isoxazol-3-carbonsäure (148)

$C_{10}H_6N_2O_5$

$M = 234,17 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

9,62 g (36,7 mmol) Ethyl-5-(2-nitrophenyl)isoxazol-3-carboxylat (**137**) wurden in 100 mL Ethanol gelöst und mit 28 mL (56 mmol) Natronlauge (2 M) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten gerührt und anschließend wurden 80 mL Salzsäure (0,5 M) zugegeben. Daraufhin wurde 3-mal mit jeweils 100 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Im Anschluss wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde aus Essigsäureethylester umkristallisiert. **Ausbeute:** 6,03 g (25,8 mmol) beige, kristalliner Feststoff (70 %)

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 14,23 (s, 1 H, OH), 8,18–8,12 (m, 1 H, 3'-H), 7,98–7,93 (m, 1 H, 6'-H), 7,91 (td, $J = 7,5 \text{ Hz}, 1,4 \text{ Hz}$, 1 H, 5'-H), 7,85 (ddd, $J = 8,0 \text{ Hz}, 7,3 \text{ Hz}, 1,7 \text{ Hz}$, 1 H, 4'-H), 7,31 (s, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 167,2 (C-5), 160,4 (CO), 157,6 (C-3), 147,6 (C-2'), 133,6 (C-5'), 132,5 (C-4'), 131,2 (C-6'), 124,8 (C-3'), 119,8 (C-1'), 104,6 (C-4)

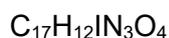
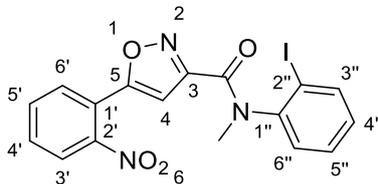
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3140, 1714, 1577, 1525, 1495, 1436, 1350, 1256, 952, 787, 746

MS (EI): m/z (%) = 234 (1>) $[\text{M}]^{+}$, 150 (100), 104 (13)

HRMS (EI): $m/z = 234,0276$ (berechnet für $[\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_5]^{+}$: $m/z = 234,0271$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 51,29, H: 2,58, N: 11,96, gefunden: C: 51,11, H: 2,58, N: 11,84

Schmelzpunkt: 162 °C

***N*-(2-Iodphenyl)-*N*-methyl-5-(2-nitrophenyl)isoxazol-3-carbamid (151)**

$$M = 449,20 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$$

Variante 1: 1,23 g (2,83 mmol) *N*-(2-Iodphenyl)-5-(2-nitrophenyl)isoxazol-3-carbamid (**147**) wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in 20 mL trockenem THF gelöst. Es wurden 3,4 mL (3,4 mmol) NaHMDS-Lösung (1 M in THF) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde 10 Minuten gerührt. Anschließend wurde mit 0,53 mL (8,5 mmol) Methyljodid versetzt und 24 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde in ein Gemisch aus 50 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung und 50 mL Wasser gegossen. Es wurde 3-mal mit jeweils 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das dabei anfallende Rohprodukt wurde aus Essigsäureethylester umkristallisiert. **Ausbeute:** 0,920 g (2,05 mmol) beige, kristalliner Feststoff (72 %)

Variante 2: 5,90 g (19,4 mmol) (*E*)-2-(Hydroxyimino)-*N*-(2-iodphenyl)-*N*-methylacetamid (**152**) und 2,59 g (19,4 mmol) *N*-Chlorsuccinimid wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in 25 mL trockenem Chloroform dispergiert. Zu dieser Mischung wurden 0,084 mL (1,0 mmol) Pyridin getropft. Der Ansatz wurde auf 50 °C erwärmt und bei dieser Temperatur 1 Stunde gerührt. Es wurde eine Lösung von 1,90 g (12,9 mmol) 2-Nitrophenylacetylen (**20**) in 30 mL trockenem Chloroform hinzugefügt. Anschließend wurden 2,9 mL (21 mmol) Triethylamin über einen Zeitraum von 15 Minuten hinzugegeben. Danach wurde weitere 1,5 Stunden bei 50 °C gerührt. Das auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsgemisch wurde zusammen mit 150 mL Wasser sowie 50 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung in einen Scheidetrichter überführt und geschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die zurückgebliebene wässrige Phase 3-mal mit jeweils 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das dadurch erhaltene Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Als Elutionsmittel wurden zuerst reiner Petrolether und im

Experimenteller Teil

Anschluss Gemische aus Petrolether und Essigsäureethylester verwendet. Dabei wurde der Anteil des Esters stufenweise bis zu einer Zusammensetzung von 3 Teilen Petrolether zu 2 Teilen Essigsäureethylester gesteigert. **Ausbeute:** 3,78 g (8,41 mmol) beiger Feststoff (65 %)

¹H-NMR [400 MHz, (CD₃)₂SO]: δ (ppm) = 8,17 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1,4 Hz, 0,15 H, 3'-H, Rotamer 2), 8,09–8,04 (m, 1 H, 3'-H, Rotamer 1), 8,03–7,97 (m, 0,3 H, 6'-H, 3''-H, Rotamer 2), 7,96–7,74 (m, 4,3 H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 3''-H, Rotamer 1 und 4'-H, 5'-H, Rotamer 2), 7,57–7,49 (m, 1,3 H, 6''-H, Rotamer 1 und 5''-H, 6''-H, Rotamer 2), 7,43 (td, $J = 7,6$ Hz, 1,4 Hz, 1 H, 5''-H, Rotamer 1), 7,32 (s, 0,15 H, 4-H, Rotamer 2), 7,18 (ddd, $J = 7,9$ Hz, 6,4 Hz, 2,7 Hz, 0,15 H, 4''-H, Rotamer 2), 7,11 (td, $J = 7,6$ Hz, 1,6 Hz, 1 H, 4''-H, Rotamer 1), 6,97 (s, 1 H, 4-H, Rotamer 1), 3,42 (s, 0,45 H, CH₃, Rotamer 2), 3,28 (s, 3 H, CH₃, Rotamer 1)

¹³C-NMR [126 MHz, (CD₃)₂SO]: δ (ppm) = 166,1 (C-5, Rotamer 2), 165,0 (C-5, Rotamer 1), 159,4 (CO, Rotamer 2), 159,3 (CO, Rotamer 1), 159,2 (C-3, Rotamer 2), 158,9 (C-3, Rotamer 1), 147,7 (C-2', Rotamer 2), 147,5 (C-2', Rotamer 1), 145,2 (C-1'', Rotamer 2), 144,6 (C-1'', Rotamer 1), 139,4 (C-3'', Rotamer 2), 139,3 (C-3'', Rotamer 1), 133,6 (C-5', Rotamer 2), 133,4 (C-5', Rotamer 1), 132,5 (C-4', Rotamer 2), 132,3 (C-4', Rotamer 1), 131,3 (C-6', Rotamer 2), 130,8 (C-6', Rotamer 1), 130,3 (C-4'', Rotamer 1), 129,9 (C-6'', Rotamer 1), 129,6 (C-5'', Rotamer 1), 128,7 (C-6'', Rotamer 2), 124,8 (C-3', Rotamer 2), 124,6 (C-3', Rotamer 1), 119,8 (C-1', Rotamer 2), 119,4 (C-1', Rotamer 1), 104,7 (C-4, Rotamer 2), 104,4 (C-4, Rotamer 1), 100,0 (C-2'', Rotamer 1), 98,5 (C-2'', Rotamer 2), 39,4 (CH₃, Rotamer 2), 36,7 (CH₃, Rotamer 1)

Die Signale von C-4'' (Rotamer 2) und C-5'' (Rotamer 2) konnten nicht beobachtet werden.

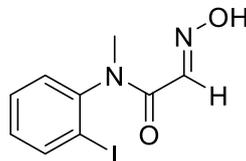
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3122, 1660, 1541, 1471, 1441, 1360, 1283, 1112, 1016, 979, 952, 852, 771, 748, 724, 707

MS (EI): m/z (%) = 322 (74), 203 (11), 187 (19), 159 (100), 133 (15), 115 (11), 104 (66)

HRMS (EI): Der Molekülpeak konnte nicht beobachtet werden. Lediglich ein Signal mit $m/z = 322,0851$ (berechnet für [C₁₇H₁₂N₃O₄]⁺: $m/z = 322,0822$). Dieses Fragment entsteht aus dem Radikalkation durch Abspaltung eines Iodatoms.

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 45,46, H: 2,69, N: 9,35, I: 28,25, gefunden: C: 45,35, H: 2,80, N: 9,32, I: 28,13

Schmelzpunkt: 131 °C

(E)-2-(Hydroxyimino)-N-(2-iodphenyl)-N-methylacetamid (152)

$C_9H_9IN_2O_2$

$M = 304,09 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

8,28 g (50,1 mmol) Chloralhydrat wurden zusammen mit 116 g (817 mmol) Natriumsulfat in 450 mL Wasser gelöst. Zu dieser Lösung wurden der Reihe nach 10,6 g (45,5 mmol) 2-Iod-N-methylanilin, 12 mL (145 mmol) konzentrierte Salzsäure (37 %, Massenanteil) sowie 9,48 g (136 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid gegeben. Anschließend wurde die Mischung auf 80 °C erwärmt und bei dieser Temperatur 2 Stunden gerührt. Das auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsgemisch wurde 3-mal mit jeweils 200 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde aus Essigsäureethylester umkristallisiert. **Ausbeute:** 8,63 g (28,4 mmol) beiger, kristalliner Feststoff (62 %)

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 12,00 (s, 1 H, OH), 8,01–7,96 (m, 1 H, 3-H), 7,53–7,48 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7,21–7,15 (m, 1 H, 4-H), 7,14 (s, 1 H, CHN), 3,12 (s, 3 H, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 160,6 (CO), 144,4 (C-1), 141,3 (CHN), 139,6 (C-3), 130,4 (C-4), 130,1 (C-5), 129,7 (C-6), 100,3 (C-2), 35,9 (CH_3)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3237, 1651, 1469, 1385, 1266, 1066, 987, 910, 825, 777, 723

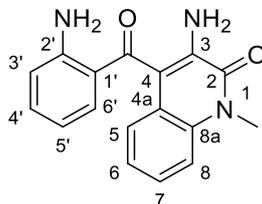
MS (EI): m/z (%) = 304 (1>) $[\text{M}]^{+}$, 177 (19), 159 (100), 131 (12), 104 (32), 90 (32), 77 (41), 63 (22), 51 (24)

HRMS (EI): m/z = 303,9689 (berechnet für $[\text{C}_9\text{H}_9\text{IN}_2\text{O}_2]^{+}$: m/z = 303,9703)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 35,55, H: 2,98, N: 9,21, I: 41,73, gefunden: C: 35,46, H: 2,81, N: 9,18, I: 37,81

Schmelzpunkt: 161 °C

3-Amino-4-(2-aminobenzoyl)-1-methylchinolin-2(1H)-on (154)



$C_{17}H_{15}N_3O_2$

$M = 293,33 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **154** erfolgte nach Synthesevorschrift C unter Verwendung von 0,161 g (0,501 mmol) 5-Methyl-1-(2-nitrophenyl)isoxazolo[3,4-c]chinolin-4(5H)-on (**136**). **Ausbeute:** 0,069 g (0,235 mmol) gelber Feststoff (47 %)

$^1\text{H-NMR}$ [500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 7,57 (s, 2 H, 2'-NH₂), 7,49 (dd, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 1,1 Hz, 1 H, 8-H), 7,33–7,23 (m, 2 H, 7-H, 4'-H), 7,19 (dd, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1,6 Hz, 1 H, 6'-H), 7,09 (ddd, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 7,2 Hz, 1,1 Hz, 1 H, 6-H), 6,93 (dd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1,4 Hz, 1 H, 5-H), 6,87 (dd, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1,1 Hz, 1 H, 3'-H), 6,37 (ddd, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 6,9 Hz, 1,1 Hz, 1 H, 5'-H), 5,41 (s, 2 H, 3-NH₂), 3,76 (s, 3 H, CH₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ [126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 197,1 (CO), 157,4 (C-2), 152,4 (C-2'), 135,2 (C-4'), 133,4 (C-6'), 132,9 (C-8a), 132,4 (C-3), 125,0 (C-7), 122,9 (C-5), 122,5 (C-6), 120,0 (C-4a), 117,0 (C-3'), 116,4 (C-1'), 115,9 (C-4), 114,7 (C-8 oder C-5'), 114,6 (C-8 oder C-5'), 30,1 (CH₃)

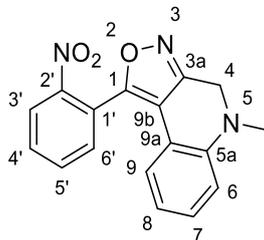
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3367, 1572, 1493, 1457, 1416, 1289, 1029, 976, 745

MS (EI): m/z (%) = 293 (100) [M]⁺, 277 (80), 276 (81), 264 (30), 248 (40), 174 (14), 146 (16), 120 (52)

HRMS (EI): $m/z = 293,1158$ (berechnet für $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2]^+$: $m/z = 293,1159$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 69,61, H: 5,15, N: 14,33, gefunden: C: 68,58, H: 4,67, N: 13,91

5-Methyl-1-(2-nitrophenyl)-4,5-dihydroisoxazolo[3,4-c]chinolin (155)



$C_{17}H_{13}N_3O_3$

$M = 307,31 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

0,200 g (0,622 mmol) 5-Methyl-1-(2-nitrophenyl)isoxazolo[3,4-c]chinolin-4(5*H*)-on (**136**) wurden in 5 mL trockenem THF gelöst. Die Lösung wurde auf 60 °C erwärmt. Anschließend wurden 0,75 mL (1,5 mmol) einer Lösung von Dimethylsulfid-Boran-Addukt (2 m in THF) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei 60 °C gerührt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Mischung wurde mit 50 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und 3-mal mit jeweils 20 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Hierbei wurde reines Dichlormethan als Elutionsmittel verwendet. **Ausbeute:** 0,133 g (0,433 mmol) rotbrauner Feststoff (70 %)

¹H-NMR [400 MHz, (CD₃)₂SO]: δ (ppm) = 8,36–8,27 (m, 1 H, 3'-H), 8,04–7,84 (m, 3 H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 7,19 (td, $J = 7,8 \text{ Hz}, 1,6 \text{ Hz}, 1 \text{ H}, 7\text{-H}$), 6,96–6,78 (m, 2 H, 6-H, 9-H), 6,63 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}, 1 \text{ H}, 8\text{-H}$), 4,50 (s, 2 H, 4-H), 2,95 (s, 3 H, CH₃)

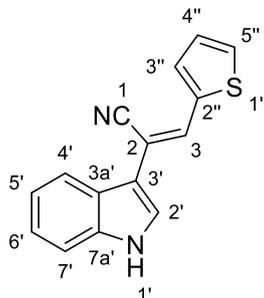
¹³C-NMR [101 MHz, (CD₃)₂SO]: $\delta = 158,6$ (C-3a), 157,1 (C-1), 147,9 (C-2'), 144,8 (C-5a), 134,6 (C-5'), 132,6 (C-4'), 131,9 (C-6'), 129,6 (C-7), 125,5 (C-3'), 123,2 (C-9), 122,0 (C-1'), 118,3 (C-8), 113,6 (C-9a), 113,2 (C-6), 110,7 (C-9b), 46,7 (C-4), 38,4 (CH₃)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3088, 2798, 1523, 1420, 1342, 1265, 1200, 1015, 796, 756

MS (EI): m/z (%) = 307 (13) [M]⁺, 157 (100), 142 (27)

HRMS (EI): $m/z = 307,0950$ (berechnet für [C₁₇H₁₃N₃O₃]⁺: $m/z = 307,0951$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 66,44, H: 4,26, N: 13,67, gefunden: C: 66,26, H: 4,08, N: 13,44

(Z)-2-(1*H*-Indol-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)acrylnitril (158)

$C_{15}H_{10}N_2S$

$M = 250,32 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

0,569 g (3,64 mmol) 2-(1*H*-Indol-3-yl)acetonitril (**24**) und 0,151 g (0,463 mmol) Caesiumcarbonat wurden in 10 mL Ethanol dispergiert. Hinzu wurden 1,20 mL (13,1 mmol) Thiophen-2-carbaldehyd gegeben und anschließend 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wurde in einem Gemisch aus 30 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und 30 mL Wasser aufgenommen und 3-mal mit jeweils 30 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Restlicher Aldehyd wurde im Feinvakuum (8 Stunden bei 10^{-3} – 10^{-2} mbar) entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert. **Ausbeute:** 0,527 g (2,11 mmol) gelbe, nadelförmige Kristalle (58 %)

¹H-NMR [500 MHz, $(CD_3)_2CO$]: δ (ppm) = 10,82 (s, 1 H, NH), 8,10–8,04 (m, 1 H, 4'-H), 7,95 (t, $J = 0,7$ Hz, 1 H, 3-H), 7,76 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H, 2'-H), 7,71 (ddd, $J = 3,7$ Hz, 1,2 Hz, 0,8 Hz, 1 H, 3''-H), 7,68 (ddd, $J = 5,1$ Hz, 1,2 Hz, 0,6 Hz, 1 H, 5''-H), 7,56–7,51 (m, 1 H, 7'-H), 7,25 (ddd, $J = 8,1$ Hz, 7,0 Hz, 1,3 Hz, 1 H, 6'-H), 7,22–7,18 (m, 2 H, 5'-H, 4''-H)

¹³C-NMR [126 MHz, $(CD_3)_2CO$]: δ (ppm) = 139,7 (C-2''), 138,5 (C-7a'), 132,2 (C-3''), 130,7 (C-3), 129,3 (C-5''), 128,4 (C-4''), 126,8 (C-2'), 125,0 (C-3a'), 123,6 (C-6'), 121,5 (C-5'), 120,4 (C-4'), 119,2 (C-1), 113,2 (C-7'), 112,2 (C-3'), 104,1 (C-2)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3323, 3102, 3055, 1531, 1434, 1264, 1225, 1120, 857, 732, 705

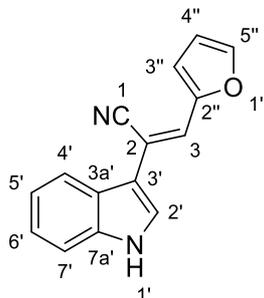
MS (EI): m/z (%) = 250 (100) $[M]^{+}$, 217 (11)

HRMS (EI): m/z = 250,0559 (berechnet für $[C_{15}H_{10}N_2S]^{+}$: m/z = 250,0559)

Experimenteller Teil

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 71,97, H: 4,03, N: 11,19, S: 12,81, gefunden: C: 71,79, H: 4,16, N: 11,08, S: 13,09

Schmelzpunkt: 163 °C

(Z)-3-(Furan-2-yl)-2-(1H-indol-3-yl)acrylnitril (159)*

$C_{15}H_{10}N_2O$

$M = 234,26 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

1,13 g (7,23 mmol) 2-(1H-Indol-3-yl)acetonitril (**24**) und 0,470 g (1,44 mmol) Caesiumcarbonat wurden in 10 mL Ethanol dispergiert. Hinzu wurden 2,20 mL (26,6 mmol) Furfural gegeben und anschließend 7 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wurde in einem Gemisch aus 20 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und 40 mL Wasser aufgenommen und 4-mal mit jeweils 30 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das dabei anfallende Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Dazu wurde ein Gemisch aus Petrolether (7) und Essigsäureethylester (3) verwendet. **Ausbeute:** 1,11 g (4,74 mmol) gelber Feststoff (66 %)

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$]: δ (ppm) = 10,82 (s, 1 H, NH), 8,08–8,02 (m, 1 H, 4'-H), 7,78 (d, $J = 1,8 \text{ Hz}$, 1 H, 2'-H), 7,76 (dd, $J = 1,8 \text{ Hz}$, 0,7 Hz, 1 H, 5''-H), 7,58–7,52 (m, 2 H, 3-H, 7'-H), 7,28–7,18 (m, 2 H, 5'-H, 6'-H), 7,12 (dt, $J = 3,5 \text{ Hz}$, 0,7 Hz, 1 H, 3''-H), 6,67 (ddd, $J = 3,5 \text{ Hz}$, 1,8 Hz, 0,5 Hz, 1 H, 4''-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$]: δ (ppm) = 151,8 (C-2''), 145,0 (C-5''), 138,6 (C-7a'), 127,1 (C-2'), 124,9 (C-3a'), 124,1 (C-3), 123,7 (C-6'), 121,6 (C-5'), 120,4 (C-4'), 118,8 (C-1), 113,7 (C-3'), 113,4 (C-4''), 113,2 (C-7'), 112,2 (C-3'), 103,8 (C-2)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3313, 3057, 2223, 1552, 1521, 1432, 1262, 1119, 1022, 731

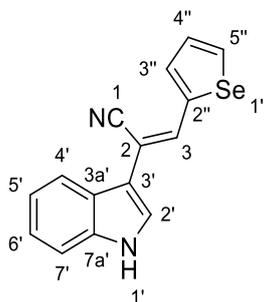
MS (EI): m/z (%) = 234 (100) $[\text{M}]^{+}$, 205 (54), 180 (12)

HRMS (EI): $m/z = 234,0788$ (berechnet für $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}]^{+}$: $m/z = 234,0788$)

Experimenteller Teil

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 76,91, H: 4,30, N: 11,96,
gefunden: C: 76,84, H: 4,34, N: 11,97

* Literaturbekannte Verbindung. Die Autoren machten keine Angabe zur Konfiguration der Doppelbindung^[143]. Die Darstellung erfolgte durch eine neue Methode.

(Z)-2-(1*H*-Indol-3-yl)-3-(selenophen-2-yl)acrylnitril (160)

$C_{15}H_{10}N_2Se$

$M = 297,22 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

0,98 mL (7,9 mmol) *N*-Methylformanilid und 0,73 mL (8,0 mmol) Phosphoroxychlorid wurden unter einer Stickstoffatmosphäre vorgelegt und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Die erstarrte Mischung wurde mit 0,65 mL (7,6 mmol) Selenophen überschichtet. Anschließend wurde das Eisbad entfernt und, nachdem die Reaktionsmischung Raumtemperatur erreicht hatte, 13 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in 100 mL Eiswasser gegossen und 3-mal mit jeweils 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumhydrogencarbonat entsäuert. Daraufhin wurde filtriert und das Filtrat über Natriumsulfat getrocknet, erneut filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der rohe Selenophen-2-carbaldehyd wurde ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet. 1,19 g (7,62 mmol) 2-(1*H*-Indol-3-yl)acetonitril (**24**) und 0,499 g (1,53 mmol) Caesiumcarbonat wurden in 10 mL Ethanol aufgenommen und 30 Minuten gerührt. Zu diesem Gemisch wurde der Aldehyd gegeben. Anschließend wurde 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wurde in 40 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung aufgenommen und 3-mal mit jeweils 40 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert. **Ausbeute:** 0,836 g (2,81 mmol) rotbraune, nadelförmige Kristalle (37 %)

¹H-NMR [400 MHz, (CD₃)₂CO]: δ (ppm) = 10,80 (s, 1 H, NH), 8,38 (ddd, $J = 5,6 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}, 0,7 \text{ Hz}$, ⁷⁷Se-Satelliten: $^2J = 47,7 \text{ Hz}$, 1 H, 5''-H), 8,10–8,06 (m, 1 H, 4'-H), 8,05 (t, $J = 0,8 \text{ Hz}$, ⁷⁷Se-Satelliten: $^3J = 8,9 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 7,83 (ddd, $J = 3,9 \text{ Hz}, 1,2 \text{ Hz}, 0,9 \text{ Hz}$, 1 H, 3''-H), 7,76 (d, $J = 1,8 \text{ Hz}$, 1 H, 2'-H), 7,56–7,51 (m, 1 H, 7'-H), 7,40 (dd, $J = 5,6 \text{ Hz}, 3,9 \text{ Hz}$, ⁷⁷Se-Satelliten: $^3J = 7,5 \text{ Hz}$, 1 H, 4''-H), 7,28–7,17 (m, 2 H, 5'-H, 6'-H)

Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$]: δ (ppm) = 144,7 (C-2''), 138,5 (C-7a'), 136,1 (C-3''), 135,4 (^{77}Se -Satelliten: $^1J = 117,4$ Hz, C-5''), 134,1 (C-3), 130,3 (C-4''), 126,8 (C-2'), 125,0 (C-3a'), 123,6 (C-6'), 121,5 (C-5'), 120,5 (C-4'), 119,6 (C-1), 113,2 (C-7'), 112,2 (C-3'), 104,1 (C-2)

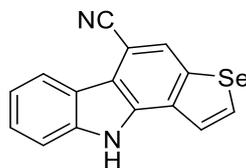
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3400, 3099, 2211, 1531, 1422, 1222, 1111, 927, 878, 811, 740, 702

MS (EI): m/z (%) = 298 (100) $[\text{M}]^{+}$, 296 (55), 218 (58), 217 (58), 190 (22), 164 (11)

HRMS (EI): $m/z = 298,0005$ (berechnet für $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2^{80}\text{Se}]^{+}$: $m/z = 298,0004$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 60,62, H: 3,39, N: 9,43, gefunden: C: 60,84, H: 3,42, N: 9,52

Schmelzpunkt: 174 °C

10H-Selenopheno[3,2-a]carbazol-5-carbonitril (161)

$C_{15}H_8N_2Se$

$M = 295,20 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

0,309 g (1,04 mmol) (Z)-2-(1H-Indol-3-yl)-3-(selenophen-2-yl)acrylnitril (**160**) und 0,374 g (1,47 mmol) Iod wurden in 40 mL Acetonitril gelöst. Die Lösung wurde im Tauchlampenreaktor unter einer Stickstoffatmosphäre 13 Stunden mit einer Philips HPK 125W Quecksilberdampf Lampe bestrahlt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung zusammen mit 10 mL gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung und 40 mL Wasser in einen Scheidetrichter überführt und geschüttelt. Die beiden gebildeten Phasen wurden voneinander getrennt und die organische Phase wurde mit 30 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden 3-mal mit jeweils 10 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das dabei anfallende Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Dazu wurde ein Gemisch aus Petrolether (1) und Dichlormethan (1) verwendet. **Ausbeute:** 0,097 g (0,33 mmol) hellgelber Feststoff (32 %)

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$]: δ (ppm) = 11,45 (s, 1 H, NH), 8,62 (d, $J = 6,0$ Hz, ^{77}Se -Satelliten: $^2J = 47,3$ Hz, 1 H, 2-H), 8,54 (ddd, $J = 8,0$ Hz, 1,2 Hz, 0,8 Hz, 1 H, 6-H), 8,35 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H, 4-H), 8,25 (dd, $J = 6,0$ Hz, 0,8 Hz, ^{77}Se -Satelliten: $^3J = 8,0$ Hz, 1 H, 1-H), 7,67 (dt, $J = 8,2$ Hz, 0,9 Hz, 1 H, 9-H), 7,54 (ddd, $J = 8,2$ Hz, 7,1 Hz, 1,2 Hz, 1 H, 8-H), 7,36 (ddd, $J = 8,0$ Hz, 7,1 Hz, 1,0 Hz, 1 H, 7-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ [126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$]: δ (ppm) = 140,3 (C-9a), 139,6 (^{77}Se -Satelliten: $^1J = 107,3$ Hz, C-3a), 136,9 (C-10a), 135,4 (^{77}Se -Satelliten: $^1J = 113,4$ Hz, C-2), 131,4 (C-10b), 127,3 (C-8), 124,5 (C-1), 123,1 (^{77}Se -Satelliten: $^2J = 18,9$ Hz, C-4), 122,4 (C-5b), 121,1 (C-6), 121,0 (C-7), 119,7 (CN), 118,8 (C-5a), 112,5 (C-9), 100,8 (C-5)

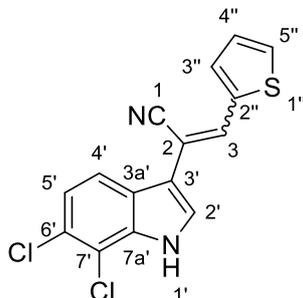
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3324, 2222, 1556, 1499, 1447, 1399, 1361, 1323, 1227, 1208, 1032, 853, 738

MS (EI): m/z (%) = 296 (100) $[\text{M}]^+$, 294 (48), 216 (51), 188 (10), 148 (14)

Experimenteller Teil

HRMS (EI): $m/z = 295,9851$ (berechnet für $[\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_2^{80}\text{Se}]^{+}$: $m/z = 295,9847$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 61,03, H: 2,73, N: 9,49,
gefunden: C: 61,31, H: 3,15, N: 8,97

2-(6,7-Dichlor-1*H*-indol-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)acrylnitril (163)

$C_{15}H_8Cl_2N_2S$

$M = 319,20 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

0,953 g (4,23 mmol) 2-(6,7-Dichlor-1*H*-indol-3-yl)acetonitril (**26**) und 0,348 g (1,07 mmol) Caesiumcarbonat wurden in 20 mL Ethanol dispergiert. Hinzu wurden 2,00 mL (21,8 mmol) Thiophen-2-carbaldehyd gegeben und die Mischung wurde anschließend 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wurde in 50 mL Essigsäureethylester aufgenommen und zusammen mit 50 mL Wasser in einen Scheidetrichter überführt und geschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase 3-mal mit jeweils 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 mL Wasser gewaschen. Anschließend wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Restlicher Aldehyd wurde im Feinvakuum (15 Stunden bei 10^{-3} – 10^{-2} mbar) entfernt. **Ausbeute:** 1,27 g (3,98 mmol) gelber Feststoff (94 %). Das Produkt wurde als Gemisch aus *E*- und *Z*-Isomer erhalten. Das Verhältnis wurde mittels NMR-Spektroskopie bestimmt und betrug 6 zu 1 (*Z* zu *E*).

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 12,34–12,16 (m, 1,17 H, NH, *E* und *Z*), 8,02 (t, $J = 0,7$ Hz, 1 H, 3-H, *Z*), 7,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H, 4'-H, *Z*), 7,99 (t, $J = 0,7$ Hz, 0,17 H, 3-H, *E*), 7,85 (s, 1 H, 2'-H, *Z*), 7,83–7,78 (m, 1,17 H, 5''-H, *Z* und 2'-H, *E*), 7,71 (ddd, $J = 3,7$ Hz, 1,2 Hz, 0,7 Hz, 1 H, 3''-H, *Z*), 7,53 (ddd, $J = 5,1$ Hz, 1,3 Hz, 0,8 Hz, 0,17 H, 5''-H, *E*), 7,45 (ddd, $J = 3,7$ Hz, 1,3 Hz, 0,6 Hz, 0,17 H, 3''-H, *E*), 7,35 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H, 5'-H, *Z*), 7,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,17 H, 4'-H, *E*), 7,27–7,19 (m, 1,17 H, 4''-H, *Z* und 5'-H, *E*), 7,03 (dd, $J = 5,1$ Hz, 3,7 Hz, 0,17 H, 4''-H, *E*)

Experimenteller Teil

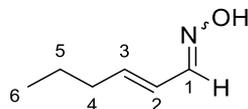
¹³C-NMR [101 MHz, (CD₃)₂SO]: δ (ppm) = 139,8 (C-3, *E*), 137,9 (C-2''; *Z*), 136,8 (C-2'', *E*), 135,0 (C-3'', *E*), 134,8 (C-7a', *Z*), 134,3 (C-7a', *E*), 132,8 (C-3'', *Z*), 132,1 (C-3, *Z* und C-5'', *E*), 129,9 (C-5'', *Z*), 128,7 (C-2', *E*), 127,8 (C-4'', *Z*), 127,5 (C-2', *Z*), 126,9 (C-4'', *E*), 125,4 (C-3a', *E*), 125,0 (C-6', *Z*), 124,7 (C-6', *E*), 124,0 (C-3a', *Z*), 121,9 (C-5', *Z*), 121,8 (C-5', *E*), 120,2 (C-1, *E*), 119,1 (C-4', *Z*), 118,4 (C-4', *E*), 118,3 (C-1, *Z*), 115,0 (C-7', *Z*), 114,9 (C-7', *E*), 111,5 (C-3', *Z*), 107,4 (C-3', *E*), 100,5 (C-2, *Z*), 100,1 (C-2, *E*)

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3299, 2217, 1527, 1438, 1415, 1278, 1124, 870, 785, 713

MS (EI): m/z (%) = 322 (14), 320 (70), 318 (100) [M]⁺, 282 (31), 248 (26), 124 (10)

HRMS (EI): m/z = 317,9775 (berechnet für [C₁₅H₈Cl₂N₂S]⁺: m/z = 317,9780)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 56,44, H: 2,53, N: 8,78, S: 10,04, Cl: 22,21, gefunden: C: 56,39, H: 2,81, N: 8,57, S: 9,95, Cl: 22,12

(2E)-Hex-2-enaloxim (185)

$C_6H_{11}NO$

$M = 113,16 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die Darstellung von **185** erfolgte nach Synthesevorschrift A unter Verwendung von 1,51 mL (13,0 mmol) (*E*)-Hex-2-enal. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte mittels Flash-Säulenchromatographie. **Ausbeute:** 0,939 g (8,30 mmol) farbloses Öl und farblose Kristalle (64 %). Das Produkt wurde als Gemisch aus *E*- und *Z*-Isomer erhalten. Das Verhältnis wurde mittels NMR-Spektroskopie bestimmt und betrug 1 zu 1.

$^1\text{H-NMR}$ [500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 10,88 (s, 1 H, OH, *Z*), 10,73 (s, 1 H, OH, *E*), 7,69 (d, $J = 9,2 \text{ Hz}$, 1 H, 1-H, *E*), 7,05 (d, $J = 9,4 \text{ Hz}$, 1 H, 1-H, *Z*), 6,61 (ddt, $J = 15,8 \text{ Hz}$, 9,4 Hz, 1,5 Hz, 1 H, 2-H, *Z*), 6,16–5,96 (m, 3 H, 2-H, 3-H, *E* und 3-H, *Z*), 2,19–2,05 (m, 4 H, 4-H, *E* und *Z*), 1,47–1,35 (m, 4 H, 5-H, *E* und *Z*), 0,96–0,82 (m, 6 H, 6-H, *E* und *Z*)

$^{13}\text{C-NMR}$ [126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 149,8 (C-1, *E*), 147,1 (C-1, *Z*), 141,7 (C-3, *Z*), 139,9 (C-3, *E*), 124,8 (C-2, *E*), 119,1 (C-2, *Z*), 34,2 (C-4, *Z*), 34,1 (C-4, *E*), 21,5 (C-5, *E*), 21,3 (C-5, *Z*), 13,5 (C-6, *E* und *Z*)

MS (EI): m/z (%) = 113 (66) $[\text{M}]^+$, 96 (52), 84 (56), 67 (51), 54 (52), 41 (100)

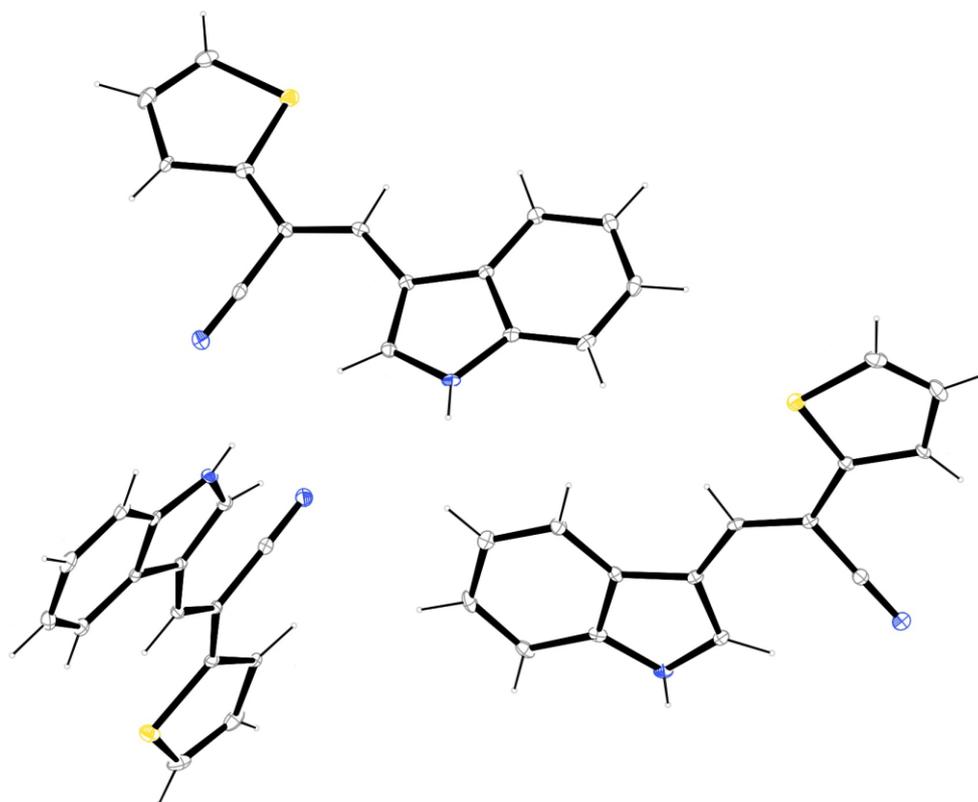
HRMS (EI): $m/z = 113,0835$ (berechnet für $[\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}]^+$: $m/z = 113,0835$)

Elementaranalyse (Massenanteil des Elements in %): berechnet: C: 63,69, H: 9,80, N: 12,38, gefunden: C: 63,23, H: 9,67, N: 12,33

7.5 Angaben zu den Kristallstrukturen

Die Messungen wurden von Herrn Dr. Peter Mayer am Department Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt und ausgewertet.

(*E*)-3-(1*H*-Indol-3-yl)-2-(thiophen-2-yl)acrylnitril (27a)

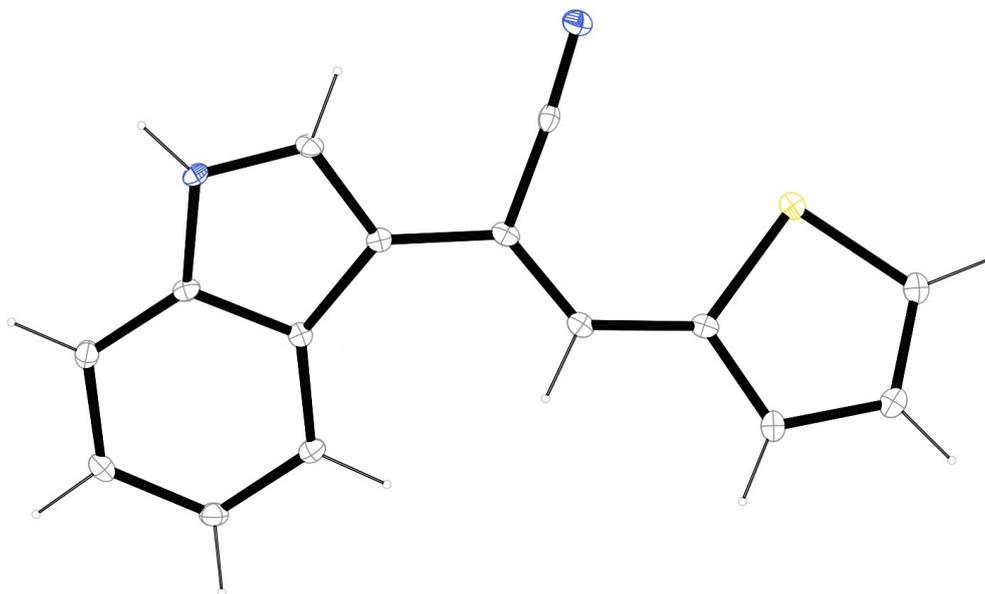


net formula	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ S
<i>M_r</i> /g mol ⁻¹	250.31
crystal size/mm	0.100 × 0.050 × 0.030
<i>T</i> /K	100(2)
radiation	MoKα
diffractometer	'Bruker D8Venture'
crystal system	orthorhombic
space group	'F d d 2'
<i>a</i> /Å	55.7381(16)

Experimenteller Teil

$b/\text{\AA}$	53.3535(17)
$c/\text{\AA}$	4.74020(10)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	90
$\gamma/^\circ$	90
$V/\text{\AA}^3$	14096.5(7)
Z	48
calc. density/g cm ⁻³	1.415
μ/mm^{-1}	0.255
absorption correction	multi-scan
transmission factor range	0.8549–0.9281
refls. measured	34028
R_{int}	0.0337
mean $\sigma(I)/I$	0.0266
θ range	2.923–25.04
observed refls.	5691
x, y (weighting scheme)	0.0408, 42.6295
hydrogen refinement	mixed
Flack parameter	0.05(2)
refls in refinement	6090
parameters	499
restraints	4
$R(F_{\text{obs}})$	0.0355
$R_w(F^2)$	0.0892
S	1.073
shift/error _{max}	0.002
max electron density/e \AA^{-3}	0.261
min electron density/e \AA^{-3}	-0.276

C-H: constr, N-H: refl, distances refined with SADI.

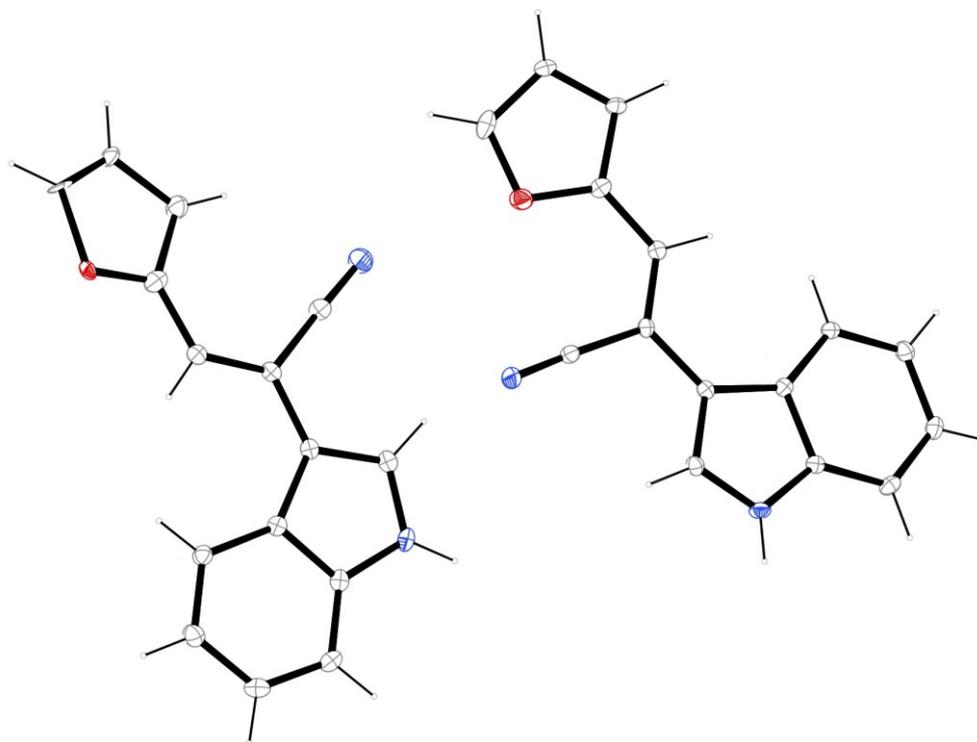
(Z)-2-(1*H*-Indol-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)acrylnitril (158)

net formula	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ S
<i>M_r</i> /g mol ⁻¹	250.31
crystal size/mm	0.100 × 0.030 × 0.020
<i>T</i> /K	100(2)
radiation	MoKα
diffractometer	'Bruker D8Venture'
crystal system	monoclinic
space group	'P 21/c'
<i>a</i> /Å	14.4426(8)
<i>b</i> /Å	5.0067(3)
<i>c</i> /Å	17.1236(9)
α/°	90
β/°	111.3967(17)
γ/°	90
<i>V</i> /Å ³	1152.86(11)
<i>Z</i>	4
calc. density/g cm ⁻³	1.442
μ/mm ⁻¹	0.260
absorption correction	multi-scan

Experimenteller Teil

transmission factor range	0.8632–0.9281
refls. measured	5625
R_{int}	0.0527
mean $\sigma(I)/I$	0.0630
θ range	3.172–25.35
observed reffs.	1717
x, y (weighting scheme)	0.0686, 0.9066
hydrogen refinement	mixed
refls in refinement	2080
parameters	167
restraints	0
$R(F_{\text{obs}})$	0.0491
$R_w(F^2)$	0.1352
S	1.058
shift/error _{max}	0.001
max electron density/e \AA^{-3}	0.370
min electron density/e \AA^{-3}	–0.386

C-H: constr, N-H: refall.

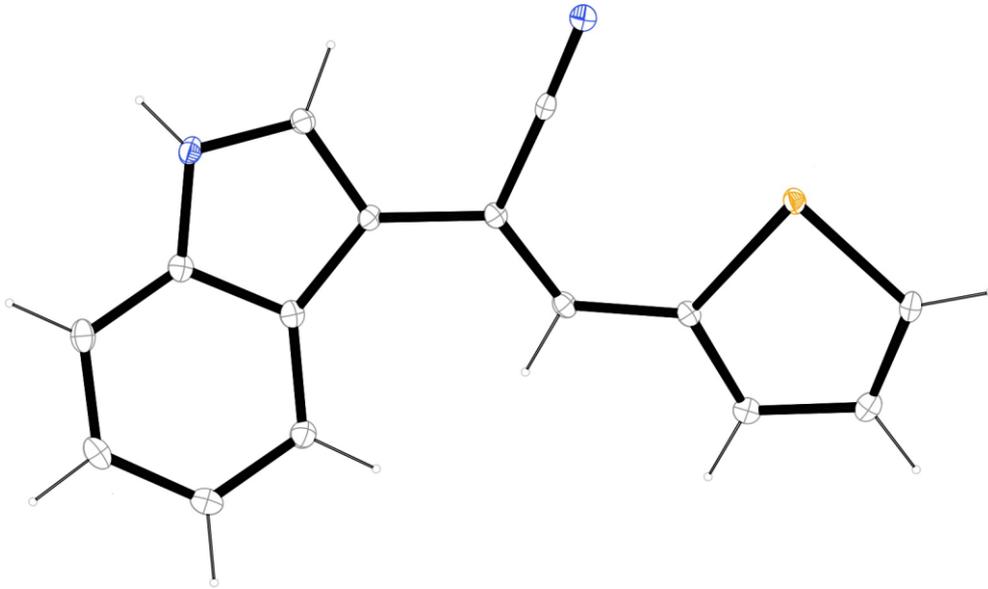
(Z)-3-(Furan-2-yl)-2-(1H-indol-3-yl)acrylnitril (159)

net formula	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O
<i>M_r</i> /g mol ⁻¹	234.25
crystal size/mm	0.100 × 0.080 × 0.030
<i>T</i> /K	100(2)
radiation	MoKα
diffractometer	'Bruker D8Venture'
crystal system	monoclinic
space group	'P 21/c'
<i>a</i> /Å	27.7409(8)
<i>b</i> /Å	4.80290(10)
<i>c</i> /Å	17.8135(6)
<i>α</i> /°	90
<i>β</i> /°	105.0820(10)
<i>γ</i> /°	90
<i>V</i> /Å ³	2291.66(11)
<i>Z</i>	8

Experimenteller Teil

calc. density/g cm ⁻³	1.358
μ/mm^{-1}	0.087
absorption correction	multi-scan
transmission factor range	0.9021–0.9580
refls. measured	24064
R_{int}	0.0356
mean $\sigma(I)/I$	0.0286
θ range	2.291–25.43
observed refls.	3491
x, y (weighting scheme)	0.0402, 1.2083
hydrogen refinement	mixed
refls in refinement	4190
parameters	367
restraints	0
$R(F_{\text{obs}})$	0.0416
$R_w(F^2)$	0.1000
S	1.094
shift/error _{max}	0.001
max electron density/e Å ⁻³	0.217
min electron density/e Å ⁻³	-0.301

C5O1-Ringe fehlgeordnet, Nebenanteile isotrop verfeinert. Abbildung zeigt nur Hauptanteile.

(Z)-2-(1*H*-Indol-3-yl)-3-(selenophen-2-yl)acrylnitril (160)

net formula	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ Se
<i>M_r</i> /g mol ⁻¹	297.21
crystal size/mm	0.100 × 0.070 × 0.030
<i>T</i> /K	100(2)
radiation	MoKα
diffractometer	'Bruker D8Venture'
crystal system	monoclinic
space group	'P 21/c'
<i>a</i> /Å	13.1230(4)
<i>b</i> /Å	5.4820(2)
<i>c</i> /Å	16.9435(5)
α/°	90
β/°	94.9598(10)
γ/°	90
<i>V</i> /Å ³	1214.36(7)
<i>Z</i>	4
calc. density/g cm ⁻³	1.626
μ/mm ⁻¹	3.073
absorption correction	multi-scan

Experimenteller Teil

transmission factor range	0.7338–0.8620
refls. measured	23109
R_{int}	0.0390
mean $\sigma(I)/I$	0.0196
θ range	2.984–26.42
observed refls.	2219
x, y (weighting scheme)	0.0172, 1.2148
hydrogen refinement	mixed
refls in refinement	2484
parameters	167
restraints	0
$R(F_{\text{obs}})$	0.0216
$R_w(F^2)$	0.0486
S	1.069
shift/error _{max}	0.001
max electron density/e \AA^{-3}	0.302
min electron density/e \AA^{-3}	-0.269

C-H: constr, N-H: refall.

7.6 Biologische Testmethoden

Sowohl die Bestimmung der Cytotoxizität als auch die der antimikrobiellen Aktivität wurden von Frau Martina Stadler am Arbeitskreis Bracher durchgeführt. Die Vorgehensweise wird in den beiden folgenden Abschnitten beschrieben.

7.6.1 Agar-Diffusionstest

Von den zu testenden Substanzen und den Referenzsubstanzen wurden Lösungen mit einer Massenkonzentration von $0,01 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ hergestellt. Als Lösungsmittel wurde Dimethylsulfoxid verwendet. Von den Lösungen wurden $3,0 \text{ } \mu\text{L}$ auf Filterpapierplättchen (6 mm Durchmesser) der Firma Macherey-Nagel aufgetragen. Als Referenzsubstanz kam bei Bakterien das Breitbandantibiotikum Tetracyclinhydrochlorid, bei Pilzen das Breitbandantimykotikum Clotrimazol zum Einsatz. Als Negativkontrolle diente ein Plättchen auf das $3,0 \text{ } \mu\text{L}$ reines Dimethylsulfoxid gegeben wurden. Alle Filterpapierplättchen wurden vor dem Aufbringen auf die Agarplatten 24 Stunden zum Trocknen ausgelegt.

Zur Herstellung der Agarplatten auf denen *Hyphopichia burtonii*, *Yarrowia lipolytica*, *Escherichia coli* und *Pseudomonas marginalis* kultiviert wurden, wurden 35 g AC Agar der Firma Sigma-Aldrich zusammen mit 20 g Agar in 1,0 L Wasser suspendiert. Für *Streptococcus entericus* und *Staphylococcus equorum* wurden 10 g Sojamehlpepton, 5 g Hefeextrakt, 5 g Glucose, 5 g Natriumchlorid und 15 g Agar in 1,0 L Wasser suspendiert. Alle so hergestellten Agarmedien wurden autoklaviert und im noch warmen flüssigen Zustand jeweils zu ungefähr 20 mL in Petrischalen gegossen. Die Petrischalen wurden verschlossen und zum Erstarren des Agars mindestens eine Stunde bei $8 \text{ } ^\circ\text{C}$ gelagert.

Die Teststämme wurden vom Leibniz-Institut DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen bezogen. Die Anzucht fand entsprechend den mitgelieferten Vorschriften in Flüssigkultur statt. Eine Agarplatte wurde mit einer definierten Menge Zellsuspension bestrichen und anschließend mit vier Filterpapierplättchen, die die zu testenden Substanzen enthielten, einem Plättchen für die Negativkontrolle und einem Plättchen mit der jeweils geeigneten Referenzsubstanz belegt. Die Petrischalen wurden umgehend verschlossen und anschließend 36 Stunden im Brutschrank inkubiert. Bei Bakterien erfolgte dies bei einer Temperatur von $32,1 \text{ } ^\circ\text{C}$, bei Pilzen bei $28,0 \text{ } ^\circ\text{C}$. Der Durchmesser der Hemmhöfe wurde manuell gemessen.

7.6.2 MTT-Test

Der MTT-Test wurde an Zellen der humanen Leukämiezelllinie HL-60 (DSM-Nr. ACC3) durchgeführt. Die Zelldichte der Zellsuspension wurde mit einer Fuchs-Rosenthal-Zählkammer bestimmt und durch Verdünnen mit Medium auf ungefähr $9 \cdot 10^5$ Zellen pro mL eingestellt. Von den zu testenden Substanzen wurde jeweils eine Stammlösung mit einer Konzentration von 10 mg in Dimethylsulfoxid hergestellt. Sechs Nöpfchen einer Mikrotiterplatte (96 Nöpfchen) wurden mit jeweils 100 μ L reinem Nährmedium befüllt. Diese dienten später bei der photometrischen Vermessung zur Ermittlung des Blindwerts. Sechs Weitere wurden mit jeweils 100 μ L der Zellsuspension befüllt und dienten als Kontrolle. Die weiteren Nöpfchen wurden mit jeweils 99 μ L Zellsuspension befüllt. Anschließend wurde im Brutschrank 24 Stunden bei einer Temperatur von 37 °C und einem CO₂-Gehalt von 5 % inkubiert. Zu sechs Nöpfchen mit 99 μ L vorgelegter Zellsuspension wurde jeweils 1 μ L reines Dimethylsulfoxid hinzugefügt. In wiederum sechs wurde jeweils 1 μ L Triton X-100-Lösung gegeben. Die Konzentration an Triton X-100 betrug danach in den Nöpfchen $1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$. Die restlichen Nöpfchen, die mit 99 μ L Zellsuspension beschickt wurden, wurden mit den Stammlösungen der zu testenden Substanzen versetzt. Dazu wurde immer von einer Stammlösung jeweils 1 μ L in drei Nöpfchen gegeben. Daraufhin wurde 24 Stunden bei den bereits erwähnten Bedingungen inkubiert. In alle Nöpfchen wurden 10 μ L MTT-Lösung [5 mg 2-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-3,5-diphenyl-2H-tetrazol-3-iumbromid (MTT) in 1,0 mL phosphatgepufferter Salzlösung] hinzugegeben und weitere 2 Stunden bei den üblichen Bedingungen inkubiert. Anschließend wurden in alle Nöpfchen 190 μ L Dimethylsulfoxid als Lösungsvermittler zugesetzt. Die Mikrotiterplatte wurde unter Lichtausschluss 1 Stunde gerüttelt. Anschließend wurde die Absorption in den Nöpfchen mit einem MRX Microplate Reader der Firma DYNEX Technologies vermessen. Zeichnete sich bei diesem Vorab-Screening bei einer Substanz hinsichtlich der Cytoxizität ein IC₅₀-Wert von 50 μ M oder kleiner ab, wurden von der jeweiligen Stammlösung weitere Verdünnungen hergestellt. Dazu wurde diese mindestens fünfmal nacheinander mit Dimethylsulfoxid im Verhältnis 1 zu 1 verdünnt. Die so erhaltenen Verdünnungen wurden analog zu den Stammlösungen vermessen, d.h. 1 μ L einer Verdünnung wurde in ein 99 μ L Zellsuspension enthaltendes Nöpfchen gegeben. Pro Substanz und Verdünnung wurden drei Absorptionswerte ermittelt. Die statistische Auswertung sowie die Berechnung der IC₅₀-Werte erfolgten mit Hilfe des Programms Prism 4 der Firma GraphPad. Dabei bildeten die Absorptionswerte der sechs Nöpfchen, zu denen 1 μ L reines Dimethylsulfoxid gegeben wurde, den oberen Referenzwert bezüglich der Absorption, diejenigen, die mit der Triton X-100-Lösung versetzt wurden bildeten den unteren Referenzwert.

8 Berechnung der Gleichgewichtskonstante

In diesem Abschnitt wird die Berechnung der thermodynamischen Gleichgewichtskonstante K für die Isomerisierung von (Z)-But-2-en zu (E)-But-2-en (Abbildung 145) gezeigt. Hierzu wurden Standardbildungsenthalpien und Standardentropien verwendet, die einer Tabelle von Reich^[144] entnommen wurden.

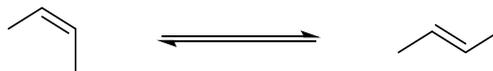


Abbildung 145: Isomerisierung von (Z)-But-2-en zu (E)-But-2-en

Die thermodynamische Gleichgewichtskonstante K einer Reaktion bei Standarddruck p° ist eine Funktion der thermodynamischen Temperatur T und steht mit der Freien Standardreaktionsenthalpie ΔG° , die ebenfalls eine Funktion von T ist, in folgender Beziehung:

$$K(T) = e^{-\frac{\Delta G^\circ(T)}{RT}}$$

Dabei ist R die allgemeine Gaskonstante. ΔG° setzt sich weiterhin aus der Standardreaktionsenthalpie ΔH° und der Standardreaktionsentropie ΔS° gemäß der nachfolgenden Gleichung zusammen.

$$\Delta G^\circ(T) = \Delta H^\circ(T) - T\Delta S^\circ(T)$$

ΔH° kann als *stöchiometrische Summe* der Standardbildungsenthalpien H_i^B der an der Reaktion teilnehmenden Stoffe i ausgedrückt werden. Dabei ist ν_i vom Betrag her gleich dem Koeffizienten des Stoffs i in der angegebenen Reaktionsgleichung. Bei Produkten ist ν_i positiv, bei Edukten negativ.

$$\Delta H^\circ(T) = \sum \nu_i H_i^B(T)$$

Für die Standardreaktionsentropie ΔS° gilt analog:

$$\Delta S^\circ(T) = \sum \nu_i S_i^\circ(T)$$

Hierbei ist S_i° die Standardentropie des Stoffes i . Für den Fall der Isomerisierung von (Z)-But-2-en zu (E)-But-2-en gilt demnach:

$$K(T) = e^{-\frac{\Delta G^\circ(T)}{RT}} = e^{-\frac{\Delta H^\circ(T) - T\Delta S^\circ(T)}{RT}} = e^{-\frac{\sum \nu_i H_i^B(T) - T\sum \nu_i S_i^\circ(T)}{RT}} = e^{-\frac{H_E^B(T) - H_Z^B(T) - T[S_E^\circ(T) - S_Z^\circ(T)]}{RT}}$$

Berechnung der Gleichgewichtskonstante

Bei einer Temperatur von 298 K und den folgenden Werten $R = 8,314 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$, $H_E^B(298 \text{ K}) = -10,06 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, $H_Z^B(298 \text{ K}) = -5,70 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, $S_E^O(298 \text{ K}) = 296,5 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ und $S_Z^O(298 \text{ K}) = 300,8 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ ergibt sich für K :

$$K = 3,46$$

Ferner kann K durch die Aktivitäten a_E und a_Z von (*E*)-But-2-en bzw. (*Z*)-But-2-en wie folgt ausgedrückt werden:

$$K = \frac{a_E}{a_Z}$$

Für die Aktivität eines Gases i gilt wiederum:

$$a_i = \gamma_i \frac{p_i}{p^0}$$

Unter der Annahme idealen Verhaltens, was bei vielen Gasen unter Standarddruck in guter Näherung zutrifft, gilt für den Aktivitätskoeffizienten $\gamma_i = 1$ und die Aktivitäten in K können durch die Partialdrücke ersetzt werden:

$$K = \frac{\frac{p_E}{p^0}}{\frac{p_Z}{p^0}} = \frac{p_E}{p_Z} = 3,46$$

Der Partialdruck p_E von (*E*)-But-2-en ist im Gleichgewicht also 3,46-mal so groß wie der Partialdruck p_Z des isomeren (*Z*)-But-2-ens.

9 Abkürzungsverzeichnis

a_i	Aktivität des Stoffes i
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
CLK	<i>cdc2-like kinase</i>
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DMEDA	<i>N,N'</i> -Dimethylethylendiamin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DYRK	<i>dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase</i>
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
δ	chemische Verschiebung
e	Eulersche Zahl
EI	<i>electron impact ionisation</i> , Elektronenstoßionisation
EMME	Ethoxymethylenmalonester
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> , und andere
FMP	Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie
ΔG°	Freie Standardreaktionsenthalpie
γ_i	Aktivitätskoeffizient des Stoffes i
ΔH°	Standardreaktionsenthalpie

Abkürzungsverzeichnis

H_i^B	Standardbildungsenthalpie des Stoffes i
HHQ	<i>2-heptyl-4-hydroxyquinoline</i> , 2-Heptylchinolin-4-ol
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i> , hochauflösende Massenspektrometrie
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IC ₅₀	Konzentration eines Inhibitors, bei der die halbmaximale Inhibition beobachtet wird
IR	infrarot
J	Kopplungskonstante
K	thermodynamische Gleichgewichtskonstante
LDA	Lithiumdiisopropylamid
M	molare Masse
m	$\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
m	Multipllett
Me	Methyl
MHK	minimale Hemmkonzentration
MS	Massenspektrometrie
MTT	2-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-3,5-diphenyl-2 <i>H</i> -tetrazol-3-iumbromid
m/z	Masse-zu-Ladung-Verhältnis
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NADH	Nicotinamidadenindinucleotid (reduzierte Form)
NADPH	Nicotinamidadenindinucleotidphosphat (reduzierte Form)
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> , Kernspinresonanzspektroskopie
NOE	<i>nuclear Overhauser effect</i> , Kern-Overhauser-Effekt
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl

Abkürzungsverzeichnis

p°	Standarddruck
<i>p.a.</i>	<i>pro analysi</i> , zur Analyse
Ph	Phenyl
p_i	Partialdruck des Gases i
pK_s	negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante K_s
ppm	<i>parts per million</i> , Teile pro Million Teile
PQS	<i>Pseudomonas quinolone signal</i>
Pr	Propyl
q	Quartett
QS	<i>quorum sensing</i>
R	allgemeine Gaskonstante
R_F	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
ΔS°	Standardreaktionsentropie
S_i°	Standardentropie des Stoffs i
SEM	[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl
sext	Sextett
t	Triplett
T	thermodynamische Temperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl oder Tetramethylsilan
ϑ	Celsius-Temperatur
UV	ultraviolett
WLD	Wärmeleitfähigkeitsdetektor

10 Literaturverzeichnis

- [1] S. Heeb, M. P. Fletcher, S. R. Chhabra, S. P. Diggle, P. Williams, M. Cámara, *FEMS Microbiology Reviews* **2011**, *35*, 247–274
- [2] J. P. Michael, *Natural Product Reports* **2008**, *25*, 166–187
- [3] A. R. Katritzky, J. M. Lagowski, Prototropic Tautomerism of Heteroaromatic Compounds: II. Six-Membered Rings in *Advances in Heterocyclic Chemistry, Band 1* (Hrsg.: A. R. Katritzky), Academic Press, New York, **1963**, S. 339–437
- [4] A. de la Cruz, J. Elguero, P. Goya, A. Martínez, W. Pfeleiderer, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6135–6150
- [5] Y.-Q. Tang, X.-Z. Feng, L. Huang, *Phytochemistry* **1996**, *43*, 719–722
- [6] H. Arthur, H. Cheung, *Australian Journal of Chemistry* **1960**, *13*, 510–513
- [7] I. Kostova, A. Ivanova, B. Mikhova, I. Klaiber, *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly* **1999**, *130*, 703–707
- [8] S. Ghosh, K. Bishayee, A. R. Khuda-Bukhsh, *Phytotherapy Research* **2014**, *28*, 1153–1162
- [9] A. Tsopmo, P. Kamnaing, J. Watchueng, G. Jin-Ming, Y. Konishi, O. Sterner, *Canadian Journal of Chemistry* **2009**, *87*, 397–400
- [10] B. Clark, R. J. Capon, E. Lacey, S. Tennant, J. H. Gill, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2006**, *4*, 1512–1519
- [11] M. Abe, T. Imai, N. Ishii, M. Usui, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* **2006**, *70*, 303–306
- [12] T. Mori, T. Yamashita, K. Furihata, K. Nagai, K.-i. Suzuki, Y. Hayakawa, K. Shin-ya, *Journal of Antibiotics* **2007**, *60*, 713–716
- [13] E. E. Hays, I. C. Wells, P. A. Katzman, C. K. Cain, F. A. Jacobs, S. A. Thayer, E. A. Doisy, W. L. Gaby, E. C. Roberts, R. D. Muir, C. J. Carroll, L. R. Jones, N. J. Wade, *Journal of Biological Chemistry* **1945**, *159*, 725–750
- [14] I. C. Wells, *Journal of Biological Chemistry* **1952**, *196*, 331–340
- [15] H. Budzikiewicz, U. Schaller, H. Korth, G. Pulverer, *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* **1979**, *110*, 947–953
- [16] W. J. Gottstein, H. Roberts, I. C. Wells, L. C. Cheney, *The Journal of Organic Chemistry* **1964**, *29*, 3065–3067
- [17] S. J. Wratten, M. S. Wolfe, R. J. Andersen, D. J. Faulkner, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1977**, *11*, 411–414
- [18] E. C. Pesci, J. B. J. Milbank, J. P. Pearson, S. McKnight, A. S. Kende, E. P. Greenberg, B. H. Iglewski, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1999**, *96*, 11229–11234

- [19] E. C. Pesci, B. H. Iglewski, Quorum Sensing in *Pseudomonas aeruginosa* in *Cell-Cell Signaling in Bacteria* (Hrsg.: G. M. Dunny, S. C. Winans), ASM Press, Washington, D.C., **1999**, S. 147–155
- [20] T. R. De Kievit, *Environmental Microbiology* **2009**, *11*, 279–288
- [21] F. Soukarieh, P. Williams, M. J. Stocks, M. Cámara, *Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *61*, 10385–10402
- [22] C. Grandclément, M. Tannières, Y. Dessaux, D. Faure, S. Moréra, *FEMS Microbiology Reviews* **2015**, *40*, 86–116
- [23] C. Lu, C. K. Maurer, B. Kirsch, A. Steinbach, R. W. Hartmann, *Angewandte Chemie* **2014**, *126*, 1127–1130
- [24] J. P. Coleman, L. L. Hudson, S. L. McKnight, J. M. Farrow, M. W. Calfee, C. A. Lindsey, E. C. Pesci, *Journal of Bacteriology* **2008**, *190*, 1247–1255
- [25] F. Witzgall, W. Ewert, W. Blankenfeldt, *ChemBioChem* **2017**, *18*, 2045–2055
- [26] A. K. Bera, V. Atanasova, H. Robinson, E. Eisenstein, J. P. Coleman, E. C. Pesci, J. F. Parsons, *Biochemistry* **2009**, *48*, 8644–8655
- [27] S. L. Drees, S. Fetzner, *Chemistry & Biology* **2015**, *22*, 611–618
- [28] S. L. Drees, C. Li, F. Prasetya, M. Saleem, I. Dreveny, P. Williams, U. Hennecke, J. Emsley, S. Fetzner, *Journal of Biological Chemistry* **2016**, *291*, 6610–6624
- [29] J. W. Schertzer, S. A. Brown, M. Whiteley, *Molecular Microbiology* **2010**, *77*, 1527–1538
- [30] F. Bredenbruch, R. Geffers, M. Nimtz, J. Buer, S. Häussler, *Environmental Microbiology* **2006**, *8*, 1318–1329
- [31] A. A. Boteva, O. P. Krasnykh, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2009**, *45*, 757–785
- [32] M. Conrad, L. Limpach, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1887**, *20*, 944–948
- [33] M. Conrad, L. Limpach, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1887**, *20*, 948–959
- [34] R. H. Reitsema, *Chemical Reviews* **1948**, *43*, 43–68
- [35] L. Limpach, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1931**, *64*, 969–970
- [36] N. J. Leonard, H. F. Herbrandson, E. M. v. Heyningen, *Journal of the American Chemical Society* **1946**, *68*, 1279–1281
- [37] W. Werner, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 255–261
- [38] T. T. Curran, Conrad–Limpach Reaction in *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry* (Hrsg.: J. -J. Li), John Wiley & Sons, Hoboken, **2005**, S. 398–406

- [39] C. R. Hauser, G. A. Reynolds, *Journal of the American Chemical Society* **1948**, *70*, 2402–2404
- [40] B. Staskun, S. S. Israelstam, *The Journal of Organic Chemistry* **1961**, *26*, 3191–3193
- [41] A. K. Mallams, S. S. Israelstam, *The Journal of Organic Chemistry* **1964**, *29*, 3548–3555
- [42] R. G. Gould, W. A. Jacobs, *Journal of the American Chemical Society* **1939**, *61*, 2890–2895
- [43] D. Zewge, C.-y. Chen, C. Deer, P. G. Dormer, D. L. Hughes, *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*, 4276–4279
- [44] M. Jung, G. Scriba, Chloroquinphosphat in *Arzneibuch-Kommentar, Band 5* (Gesamtwerk mit 62. Aktualisierungslieferung, Hrsg.: F. Bracher, P. Heisig, P. Langguth, E. Mutschler, T. Schirmmeister, G. Scriba, E. Stahl-Biskup, R. Troschütz), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart, **2019**
- [45] S. Niementowski, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1894**, *27*, 1394–1403
- [46] R. J. Chong, M. A. Siddiqui, V. Snieckus, *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 5323–5326
- [47] R. Camps, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1899**, *32*, 3228–3234
- [48] C. P. Jones, K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*, 7968–7973
- [49] T. Sakamoto, Y. Kondo, D. Uchiyama, H. Yamanaka, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5111–5118
- [50] K. C. Coffman, T. A. Palazzo, T. P. Hartley, J. C. Fettinger, D. J. Tantillo, M. J. Kurth, *Organic Letters* **2013**, *15*, 2062–2065
- [51] J. Tois, M. Vahermo, A. Koskinen, *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 735–737
- [52] K. Grohe, H. Heitzer, *Liebigs Annalen der Chemie* **1987**, *1987*, 29–37
- [53] R. Bernini, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Sferrazza, *Synthesis* **2009**, *2009*, 1209–1219
- [54] T. Zhao, B. Xu, *Organic Letters* **2010**, *12*, 212–215
- [55] T. Tremmel, *Dissertation*, Ludwig-Maximilians-Universität München, **2016**
- [56] K. Huber, *Dissertation*, Ludwig-Maximilians-Universität München, **2007**
- [57] N. Hiltz, *Dissertation*, Ludwig-Maximilians-Universität München, **2011**
- [58] O. Fedorov, K. Huber, A. Eisenreich, P. Filippakopoulos, O. King, A. N. Bullock, D. Szklarczyk, L. J. Jensen, D. Fabbro, J. Trappe, U. Rauch, F. Bracher, S. Knapp, *Chemistry & Biology* **2011**, *18*, 67–76
- [59] K. Shiosaki, The Eschenmoser Coupling Reaction, in *Comprehensive Organic Synthesis, Band 2* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, Oxford, **1991**, S. 865–892
- [60] S. R. Hussaini, R. R. Chamala, Z. Wang, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6017–6086

- [61] F. Hu, M. Szostak, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2015**, 357, 2583–2614
- [62] K. E. Larsen, K. B. G. Torssell, *Tetrahedron* **1984**, 40, 2985–2988
- [63] T. Eicher, S. Hauptmann, A. Speicher, *The Chemistry of Heterocycles* (3. Auflage), Wiley-VCH, Weinheim, **2012**
- [64] N. R. Natale, *Tetrahedron Letters* **1982**, 23, 5009–5012
- [65] M. Nitta, T. Kobayashi, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1985**, 1401–1406
- [66] E. V. Koroleva, F. A. Lakhvich, T. V. Yankova, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 23, 1267–1267
- [67] B. Ganem, J. O. Osby, *Chemical Reviews* **1986**, 86, 763–780
- [68] F. B. Mallory, C. W. Mallory, Photocyclisation of Stilbenes and Related Molecules in *Organic Reactions, Band 30* (Hrsg.: W. G. Dauben), John Wiley & Sons, New York, **1984**, S. 1–456
- [69] P. Klán, J. Wirz, *Photochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Chichester, **2009**
- [70] G. Alberghina, M. E. Amato, A. Corsaro, S. Fisichella, G. Scarlata, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1985**, 353–356
- [71] N. Suzuki, T. Suzuki, Y. Ota, T. Nakano, M. Kurihara, H. Okuda, T. Yamori, H. Tsumoto, H. Nakagawa, N. Miyata, *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, 52, 2909–2922
- [72] H. Inoue, T. Nakagawa, N. Ohsawa, S. Seo, Y. Yamada, Patent US 2011/0101854 A1, **2011**
- [73] J. P. Michael, C. B. de Koning, D. P. Pienaar, *Synlett* **2006**, 2006, 383–386
- [74] J. P. Michael, G. D. Hosken, A. S. Howard, *Tetrahedron* **1988**, 44, 3025–3036
- [75] N. R. Ayyangar, K. V. Srinivasan, *Canadian Journal of Chemistry* **1984**, 62, 1292–1296
- [76] S. Raucher, P. Klein, *Tetrahedron Letters* **1980**, 21, 4061–4064
- [77] J. Dekker, P. H. M. Budzelaar, J. Boersma, G. J. M. Van der Kerk, A. J. Spek, *Organometallics* **1984**, 3, 1403–1407
- [78] E. A. Ratzke, *Dissertation*, Ludwig-Maximilians-Universität München, **2016**
- [79] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen* (3. Auflage), Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2004**
- [80] J. C. Conway, P. Quayle, A. C. Regan, C. J. Urch, *Tetrahedron* **2005**, 61, 11910–11923
- [81] W. Bocian, J. Jazwiński, A. Sadlej, *Magnetic Resonance in Chemistry* **2008**, 46, 156–165
- [82] L. W. Covert, H. Adkins, *Journal of the American Chemical Society* **1932**, 54, 4116–4117
- [83] J. K. Augustine, R. Kumar, A. Bombrun, A. B. Mandal, *Tetrahedron Letters* **2011**, 52, 1074–1077

Literaturverzeichnis

- [84] H. C. Brown, C. A. Brown, *Journal of the American Chemical Society* **1963**, *85*, 1005–1006
- [85] T. J. Caggiano, Nickel Boride in *Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Band 2* (Hrsg.: S. D. Burke, R. L. Danheiser), John Wiley & Sons, Chichester, **1999**, S. 246–250
- [86] J. O. Osby, B. Ganem, *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 6413–6416
- [87] T. G. Back, K. Yang, H. R. Krouse, *The Journal of Organic Chemistry* **1992**, *57*, 1986–1990
- [88] F. Bracher, T. Papke, *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly* **1996**, *127*, 91–95
- [89] A. Albert, J. N. Phillips, *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1956**, 1294–1304
- [90] V. B. Filz, *Bachelorarbeit*, Ludwig-Maximilians-Universität München, **2017**
- [91] M. Breugst, H. Mayr, *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 15380–15389
- [92] J. Carran, R. Waschbüsch, P. Savignac, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **1997**, *123*, 209–218
- [93] M. C. Clasby, S. Chackalamannil, M. Czarniecki, D. Doller, K. Eagen, W. J. Greenlee, Y. Lin, H. Tsai, Y. Xia, H.-S. Ahn, J. Agans-Fantuzzi, G. Boykow, M. Chintala, C. Foster, M. Bryant, J. Lau, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16*, 1544–1548
- [94] B. Strödke, A. P. Gehring, F. Bracher, *Archiv der Pharmazie* **2015**, *348*, 125–131
- [95] A. Kamlah, *Dissertation*, Ludwig-Maximilians-Universität, **2018**
- [96] P. G. M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (5. Auflage), John Wiley & Sons, Hoboken, **2014**
- [97] D. R. Williams, P. A. Jass, H. L. A. Tse, R. D. Gaston, *Journal of the American Chemical Society* **1990**, *112*, 4552–4554
- [98] J. Kalisiak, E. C. Ralph, J. Zhang, J. R. Cashman, *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54*, 3319–3330
- [99] G. Li, R. Kakarla, S. W. Gerritz, *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 4595–4599
- [100] B. K. Albrecht, V. S. Gehling, A. M. Taylor, R. G. Vaswani, Patent WO 2013/184878 A1, **2013**
- [101] A. Plodek, M. König, F. Bracher, *European Journal of Organic Chemistry* **2015**, *2015*, 1302–1308
- [102] B. R. Kim, H.-G. Lee, S.-B. Kang, G. H. Sung, J.-J. Kim, J. K. Park, S.-G. Lee, Y.-J. Yoon, *Synthesis* **2012**, *44*, 42–50
- [103] T. Harayama, C. Nagura, T. Miyagoe, Y. Kawata, H. Abe, Y. Takeuchi, *Heterocycles* **2010**, *81*, 2609–2616
- [104] H. Nishioka, C. Nagura, H. Abe, Y. Takeuchi, T. Harayama, *Heterocycles* **2006**, *70*, 549–555

- [105] T. Sandmeyer, *Helvetica Chimica Acta* **1919**, 2, 234–242
- [106] M. Balkenhohl, C. François, D. Sustac Roman, P. Quinio, P. Knochel, *Organic Letters* **2017**, 19, 536–539
- [107] M. J. Cook, A. R. Katritzky, P. Linda, R. D. Tack, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1972**, 1295–1301
- [108] D. C. Harrowven, D. Lai, M. C. Lucas, *Synthesis* **1999**, 1999, 1300–1302
- [109] K. Tomita, Y. Taoda, T. Iwaki, T. Kawasuji, T. Akiyama, S. Sugiyama, Y. Tamura, M. Iwatsu, Patent EP 2 952 503 A1, **2015**
- [110] E. Maccarone, A. Mamo, G. Scarlata, M. Torre, *Tetrahedron* **1978**, 34, 3531–3535
- [111] D. Wöhrle, M. W. Tausch, W.-D. Stohrer, *Photochemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**
- [112] P. W. Atkins, J. de Paula, *Physikalische Chemie* (4. Auflage), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**
- [113] P. Data, M. Lapkowski, R. Motyka, J. Suwinski, *Electrochimica Acta* **2012**, 83, 271–282
- [114] J. R. Heemstra, C. T. Walsh, *Journal of the American Chemical Society* **2008**, 130, 14024–14025
- [115] U. T. Rüegg, B. Gillian, *Trends in Pharmacological Sciences* **1989**, 10, 218–220
- [116] W. Lehnert, *Tetrahedron Letters* **1970**, 11, 4723–4724
- [117] W. Lehnert, *Tetrahedron* **1973**, 29, 635–638
- [118] T. Mosmann, *Journal of Immunological Methods* **1983**, 65, 55–63
- [119] M. V. Berridge, A. S. Tan, *Archives of Biochemistry and Biophysics* **1993**, 303, 474–482
- [120] R. J. Robson, E. A. Dennis, *The Journal of Physical Chemistry* **1977**, 81, 1075–1078
- [121] C. Aigner, *Dissertation*, Ludwig-Maximilians-Universität München, **2017**
- [122] W. Schöniger, *Microchimica Acta* **1955**, 43, 123–129
- [123] W. Schöniger, *Microchimica Acta* **1956**, 44, 869–876
- [124] H. G. O. Becker, R. Beckert, W. Berger, G. Domschke, E. Fanghänel, J. Faust, M. Fischer, F. Gentz, K. Gewalt, R. Gluch, W. D. Habicher, H. -J. Knölker, R. Mayer, P. Metz, K. Müller, D. Pavel, H. Schmidt, K. Schollberg, K. Schwetlick, E. Seiler, G. Zeppenfeld, *Organikum* (23. Auflage), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**
- [125] M. Parveen, S. Azaz, F. Ahmad, A. M. Malla, M. Alam, *Catalysis Letters* **2016**, 146, 1687–1705
- [126] V. Polshettiwar, M. P. Kaushik, *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 2315–2317
- [127] S. A. Rzhavskiy, A. A. Ageshina, G. A. Chesnokov, P. S. Gribanov, M. A. Topchiy, M. S. Nechaev, A. F. Asachenko, *RSC Advances* **2019**, 9, 1536–1540
- [128] B. Zeeh, H. Kiefer, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1975**, 1975, 1984–1993
- [129] B. Unterhalt, *Archiv der Pharmazie* **1966**, 299, 274–278
- [130] H. J. Roth, M. Schwarz, *Archiv der Pharmazie* **1961**, 294, 769–774

Literaturverzeichnis

- [131] J. Yu, X. Cao, M. Lu, *Tetrahedron Letters* **2014**, *55*, 5751–5755
- [132] M. Blackwell, P. J. Dunn, A. B. Graham, R. Grigg, P. Higginson, I. S. Saba, M. Thornton-Pett, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7715–7725
- [133] R. Scholl, A. Kremper, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1903**, *36*, 650–654
- [134] V. M. Crowley, A. Khandelwal, S. Mishra, A. R. Stothert, D. J. E. Huard, J. Zhao, A. Muth, A. S. Duerfeldt, J. L. Kizziah, R. L. Lieberman, C. A. Dickey, B. S. J. Blagg, *Journal of Medicinal Chemistry* **2016**, *59*, 3471–3488
- [135] S. Ginsburg, I. B. Wilson, *Journal of the American Chemical Society* **1957**, *79*, 481–485
- [136] Umakant, D. Sharma, D. Pathak, G. Sharma, M. C. Sharma, *Indian Drugs* **2018**, *55*, 18–24
- [137] L. Åkerbladh, P. Nordeman, M. Wejdemar, L. R. Odell, M. Larhed, *The Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80*, 1464–1471
- [138] R. Dhiman, S. Sharma, G. Singh, K. Nepali, P. M. Singh Bedi, *Archiv der Pharmazie* **2013**, *346*, 7–16
- [139] S. Torii, H. Okumoto, L. H. Xu, *Tetrahedron Letters* **1991**, *32*, 237–240
- [140] R. U. Schock, *Journal of the American Chemical Society* **1957**, *79*, 1670–1672
- [141] S. Thamaraiselvi, P. S. Mohan, in *Zeitschrift für Naturforschung B*, Vol. 54, **1999**, p. 1337
- [142] T. Ogiyama, M. Yamaguchi, N. Kurikawa, S. Honzumi, Y. Yamamoto, D. Sugiyama, H. Takakusa, S.-i. Inoue, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2017**, *25*, 2234–2243
- [143] T. M. Efremova, K. I. Kuchkova, A. A. Semenov, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1974**, *10*, 1210–1214
- [144] R. Reich, *Thermodynamik* (2. Auflage), VCH, Weinheim, **1993**