

6 EXPERIMENTELLER TEIL

6.1 Allgemeine Angaben

Elementaranalysen (CHN) werden mit den Elementaranalysatoren 240-B, 240-C oder Vario-EL der Fa. Perkin-Elmer, Rodgau-Jügesheim hergestellt.

Die ^1H -NMR-Spektren (400 MHz) werden mit dem Advance DPX 400 Spektrometer der Fa. Bruker, Rheinstetten, bei Raumtemperatur aufgenommen. Die Angabe der spektroskopischen Daten erfolgt nach: 1) Chemischer Verschiebung (δ) in ppm, 2) Signalmultiplizität (eine Angabe in Anführungszeichen bedeutet das Vortäuschen dieser Multiplizität, weil sie aufgrund der Kopplungspartner keinen Sinn hat oder sinnvolle Kopplungskonstanten nicht entnehmbar sind), 3) Kopplungskonstante (nJ) in Hertz (Hz), 4) Anzahl der Protonen, 5) Zuordnung der Protonen.

Die EI-Massenspektren werden mit einem MAT CH7A- (70 eV, 170 °C), die FAB-Massenspektren mit einem MAT CH5DF-Massenspektrometer der Fa. Finnigan, Bremen, aufgenommen. Für die EI-Massenspektren ist die jeweilige Verdampfungstemperatur angegeben, für die FAB⁺-Spektren das Lösemittel und die Matrix. Für die Massenspektren erfolgt die Angabe der Massenzahl (m/z), die relative Intensität und sofern praktikabel die Identifizierung der Molekülfragmente.

Die Schmelzpunktbestimmung erfolgt mit dem digitalen Schmelzpunktgerät IA 9000 der Firma Elektrothermal, England.

Zur Dünnschichtchromatographie werden Kieselgel 60 F₂₅₄-Folien der Fa. Merck, Darmstadt benutzt. Wird bei chromatographischen Trennungen keine genaue Zusammensetzung des Fließmittels angegeben, wird recycletes Fließmittel nicht genau bekannter Zusammensetzung verwendet, um Lösemittel zu sparen. Das Fließmittel wird dabei jeweils vor der Trennung optimiert ohne die genaue Zusammensetzung zu kennen. (Die Zusammensetzung liegt im Bereich 2 – 5 % MeOH in Dichlormethan und bei 20 – 40 % EtOAc in PE).

Die optische Drehung wird in einer temperierbaren Küvette (l=1 dm, V= 1mL) mit einem Polarimeter der Fa. Perkin-Elmer bestimmt. Zur Bestimmung werden meistens 20.00 mg \pm 1.00 mg eingewogen die Substanz in 2 mL Methanol gelöst, so dass eine 1.00 \pm 0.05 %-ige Lösung hergestellt wird. Es wird in dem Text deutlich angezeigt, wenn die Konzentration deutlich abweicht, ein anderes Lösemittel benutzt oder bei einer anderen Wellenlänge als 589 nm (Natrium D-Linie) gemessen wird. Wenn der Zusatz äquivalenter Mengen Salzsäure (1.00 mol/L) erforderlich ist, um die Substanz zu lösen, wird dies mit * gekennzeichnet, so dass die Substanz als Hydrochlorid vermessen wird.

Zur Trocknung der organischen Phasen, die bei der Aufarbeitung der Reaktionsansätze anfallen, wird ausschliesslich Magnesiumsulfat benutzt.

Die Kapillarelektrophorese wird durchgeführt mit einem Biofocus 3000 der Fa. Bio-Rad, München. Die Kapillarlänge beträgt 75 cm (effektive Länge 70.4 cm x 50 µm) und ist mit *fused silica* gefüllt.

Die Rotationschromatographie wird mit einem Chromatotron 7924T der Fa. Harrison Research Chromatotron durchgeführt unter Verwendung von Kieselgel KG 60 PF₂₅₄ (Fa. Merck). Die Schichtdicke auf den Glasplatten beträgt in Abhängigkeit der benötigten Kapazität 2 oder 4 mm.

Zur Flashchromatographie wird Kieselgel 60 (Korngröße 40 – 63 µm) der Fa. Merck verwendet

6.2 Synthese des Grundgerüsts

6.2.1 Phenylacetanilid (1)

Zu einer Lösung von 18.2 mL (18.6 g, 0.20 mol) Anilin, 29 mL (0.22 g, 0.21 mol) Triethylamin in 100 mL Et₂O_{abs.} wird langsam unter Eiskühlung 26.4 mL (30.84 g, 0.20 mol) Phenyllessigsäurechlorid getropft, wobei ein weisser Niederschlag ausfällt. Nach kompletter Zugabe wird noch eine Stunde gerührt, der Niederschlag abfiltriert und mehrmals gründlich mit Wasser und Ether gewaschen, bis der Niederschlag weiß ist. Auf die Aufarbeitung der Mutterlauge wird verzichtet. Ausb.: 40.1 g (91 %). Zur weiteren Charakterisierung wird eine ausreichende Menge des Niederschlags in EtOH umkristallisiert. C₁₄H₁₃NO (211.28)

Schmelzpunkt 117.5 – 118.5 °C Lit.: 115 – 116 °C [113],
117 – 118 °C [214]

¹H-NMR [d₆]-DMSO δ 10.13 (s, 1H, N-H), 7.58 (d, 2H, ³J = 7.9, Anilin-2,6-H), 7.45 (d, 2H, ³J = 7.6, Ph-2,6-H), 7.38 – 7.18 (m, 5H, Ph-3,4,5-H, Anilin-3,5-H), 7.02 (t, 1H, ³J = 7.4, Anilin-4-H), 3.62 (s, 2H, Ph-CH₂-CO)

EI-MS_{70 eV/50 °C} 211 (22) [M]⁺•, 164 (1), 145 (1), 119 (6) [C₆H₅NCO]⁺, 93 (100) [C₆H₇N]⁺, 91 (31) [C₇H₇]⁺, 77 (6) [C₆H₅]⁺, 65 (18) [C₅H₅]⁺

6.2.2 2-Chlor-3-phenylchinolin (2)

10 g (0.047 mol) **1** werden in 5 mL DMF_{abs.} gelöst und 30 mL (0.33 mol) Phosphorylchlorid dazugetropt innerhalb von 45 Minuten unter Eiskühlung. Die anfangs klare Lösung färbt sich dabei gelblich. Nach kompletter Zugabe wird noch 5 Minuten bei 20 °C geührt und anschließend fünf Stunden bei 80 °C erhitzt, wobei sich die Lösung tiefrot färbt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird der Reaktionsansatz in 150 mL Dichlormethan aufgenommen und diese Lösung zur Hydrolyse des überschüssigen Phosphorylchlorids auf Eiswasser getropft. Das gesamte Zweiphasensystem wird portionsweise mit Dichlormethan extrahiert, das vereinigte Dichlormethan einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die erhaltenen ca. 12 g Rückstand werden über 240 g Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt mit einer Mischung aus EtOAc und PE (1+3). Es werden 5,8 g (0.024 mol, 52 %) eines klaren, leicht gelblichen Öles erhalten, welches nach Umkristallisation aus EtOH leicht gelblich gefärbte Plättchen liefert. C₁₅H₁₀NCl (239.71)

Schmelzpunkt 56 - 60 °C Lit.: 54 – 55 °C [113]¹H-NMR [d]-Chloroform δ 8.12 (s, 1H, Ch-4-H), 8.11 (d, 1H, ³J = 10.2, Ch-8-H), 7.85 (d, 1H, ³J = 8.1, Ch-5-H), 7.77 („dt“, 1H, ³J = 7.6, Ch-7-H), 7.60 („dt“, 1H, Ch-6-H), 7.57 – 7.45 (m, 5 Ph-H)

MS_{70 eV/ 40 °C} 239 (100) [M]⁺•, 204 (77) [C₁₅H₁₀N]⁺, 176 (20) [C₁₃H₆N]⁺, 151 (11), 105 (49) [C₈H₆]⁺, 91 (23) [C₇H₇]⁺, 77 (30) [C₆H₅]⁺, 51 (17) [C₄H₃]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	75.15	4.21	5.84
Gef.	74.86	4.19	5.80

6.2.3 3-Phenyl-1H-chinolin-2-thion (3)

2.4 g (10 mmol) **2** werden mit 3.8 g Thioharnstoff (50 mmol) in etwa 50 mL Ethanol unter Rückfluss erhitzt, bis zur vollständigen Abreaktion des Eduktes (DC-Kontrolle). Nach Abkühlung auf Raumtemperatur werden 50 mL Et₂O zugesetzt und das Gemisch über Nacht gerührt. Der so erhaltene Niederschlag wird nach Absaugen der Lösemittel in 70 mL 1 molarer Natronlauge zwei Stunden bei 90 °C erhitzt, auf RT abgekühlt und mit 2 molarer Salzsäure angesäuert. Im sauren Milieu wird zum einen eine deutliche Schwefelwasserstoffbildung wahrnehmbar, zum anderen fällt dabei das gelbe amorphe Produkt aus. Dieses wird abfiltriert und mit heissem EtOH gewaschen. Ausb.: 1.4 g (50 %). C₁₅H₁₁NS (237.33)

Schmelzpunkt 230 – 235 °C Lit.: 242 – 244 °C [113]

¹H-NMR [d]-Chloroform δ 12.87 (s, 1H, N-H), 7.77 (s, 1H, Ch-4-H), 7.64 (m, 3H, Ph-2,6-H, Ch-8-H), 7.56 (m, 2H, Ch-7,6-H), 7.50 – 7.40 (m, 3H, Ph-3,5-H, Ch-5-H), 7.34 (m, 1H, ³J = 5.6, ⁴J = 2.4)

EI-MS_{70 eV/ 150 °C} 236 (100) [M-H]⁺•, 203 (13) [C₁₅H₉N]⁺, 176 (17) [C₁₃H₆N]⁺, 165 (26), 118 (45) [M]²⁺, 96 (4), 77 (13) [C₆H₅]⁺, 51 [C₄H₃]⁺

IR_(KBr) 3424 m (νNH), 2608 w (νSH), 1621 s (NH), 1579 s (NH-Schulter), 1140 m, 1103 s (νC=S), 699 m (γNH)

6.2.4 1H-Chinolin-2-thion (34)

Verfahren siehe 6.1.2.3. Ansatzgröße: 2-Chlorchinolin 1,63 g (10 mmol), Thioharnstoff 5,32 g (70 mmol). Ausb.: 0,37 g (2,3 mmol, 23 %). C₉H₇NS (161.23)

Schmelzpunkt 106 – 109 °C (EtOH) 174 – 176 °C [117] (Thiol-Tautomer!)

¹H-NMR [d]-MeOH δ 13.8 – 11 (s, b, 1H, N-H), 7.76 (d, 1H, ³J = 9.0, Ch-4-H), 7.72 (d, 1H, ³J = 8.29, Ch-8-H), 7.68 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-5-H), 7.63 (dt, 1H, ³J = 7.2, ⁴J = 1.0, Ch-7-H), 7.52 (d, 1H, ³J = 9.0, Ch-3-H), 7.39 (dt, 1H, ³J = 7.8, ⁴J = 0.7, Ch-6-H)

EI-MS_{70 eV/ 50 °C} 161 (100) [M-H]⁺•, 128 (70) [C₉H₆N]⁺, 117 (12), 101 (11), 89 (9), 80.5 (11) [M/2]⁺, 67 (4) [C₄H₅N]⁺

6.3 Synthese achiraler Sulfane

6.3.1 Dimethyl-[3-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]amin (**4C**)

664 mg (4.2 mmol) (3-Chlor-propyl)-dimethyl-amin x Hydrochlorid werden in 20 mL DMF_{abs.} unter Eiskühlung 0.5 h gerührt, mit 210 mg Natriumhydrid (8.75 mmol) versetzt und noch 2 h gerührt. Im Anschluss werden 1 g (4.2 mmol) **3** zugegeben, der Ansatz auf 75 °C erhitzt und 20 h über Nacht gerührt. Der Reaktionsansatz wird in ca. 100 mL Wasser gegossen, dreimal mit etwa 80 mL EtOAc extrahiert, die vereinigte organische Phase einmal mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die erhaltenen 1.8 g werden per Chromatotron (4 mm Platte) in einem Gemisch von Chloroform/MeOH_{Ammoniakges.} (98 + 2) getrennt. Es werden 700 mg (2.2 mol) eines gelblichen, klaren Öles erhalten. Eine kleine Menge (30 mg) wird als Hydrochlorid gefällt, die restlichen 670 mg werden mit einer 10 % Lösung von Maleinsäure in EtOH gefällt. Nach zweimaliger Umkristallisation aus MeOH/Et₂O werden 100 mg eines weißen amorphen Pulvers erhalten. Ausb.: 100 mg, 0.23 mmol, 7 %. C₂₀H₂₂N₂S x C₄H₄O₄ (322.49 + 116.08 (438.57))

Schmelzpunkt 110 – 117 °C

¹H-NMR: [d₆]-DMSO (Hydrochlorid) δ 10.37 (s, b, 1H, N-H), 8.10 (s, 1H, Ch-4-H), 7.98 (d, b, 1H, Ch-8-H), 7.95 (d, b, 1H, Ch-5-H), 7.76 (ddd, 1H, ³J = 7.1, ⁴J = 1.2, Ch-7-H), 7.57 – 7.46 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 3.32 (t, 2H, ³J = 7.2, S-CH₂), 3.17 (m, 2H, CH₂-N(CH₃)₂), 2.76 (s, 3H, N(CH₃)₂), 2.74 (s, 3H, N(CH₃)₂), 2.12 (q, 2H, ³J = 7.5, CH₂-CH₂-CH₂-),

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 323 (100) [M + H]⁺, 278 (15), [C₁₈H₁₆NS]⁺, 236 (6) [C₁₅H₁₀N]⁺, 204 (6) [C₁₅H₁₀N]⁺, 86 (39) [C₅H₁₂N]⁺, 58 (75) [C₃H₈N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	65.72	5.99	6.39
Gef.	65.69	6.01	6.37

6.3.2 Dimethyl-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]amin (ICI 169 369)

711 mg (3 mmol) **3** werden mit 240 mg Natriumhydrid (60% Suspension) (6 mmol) in ca. 20 mL DMF_{abs.} 2 h gerührt, darauf mit 432 mg (3 mmol) (2-Chlor-ethyl)-dimethyl-amin x Hydrochlorid versetzt und 20 h gerührt. Der Reaktionsansatz wird in 300 mL Wasser gegeben und dreimal mit je 100 mL EtOAc ausgeschüttelt. Die vereinigten EtOAc-Phase werden einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die so erhaltenen 2 g Rohprodukt werden per Chromatotron (4 mm Platte) aufgereinigt, und zwar zuerst mit Chloroform/Eisessig (9+1), bis die Nicht-Amin-Verunreinigungen eluiert sind, und dann mit Dichlormethan/MeOH (95+5). Das klare, gelbliche Öl (0,64 g, 2.08 mmol, 69 % Ausb.) wird aus Et₂O mit 6 molarer isopropanolischer Chlorwasserstoff ausgefällt und umkristallisiert aus MeOH/Et₂O. Es werden 130 mg eines weissen kristallinen Niederschlags erhalten. C₁₉H₂₀N₂S x HCl x 0.25 H₂O (308.46 + 36.46 + 4.51 (349.43))

Schmelzpunkt 198-200 °C Lit.: 195 – 198 °C (C₁₉H₂₀N₂S x HCl) [135]

¹H-NMR [d₆]-DMSO δ 8.16 (s, 1H, Ch-4-H), 8.03 (d, 1H, ³J = 8.4, Ch-8-H), 7.99 (d, 1H, ³J = 8.1, Ch-5-H), 7.79 („t“, 1H, ³J = 8.3, Ch-7-H), 7.59 („t“, 1H, ³J = 7.7, Ch-6-H), 7.55 – 7.47 (m, 5H, 5-Ph-H), 3.59 (t, 2H, ³J = 7.0, Ch-S-CH₂), 3.38 (m, 2H, ³J = 7.0, CH₂-N(CH₃)₂), 2.89 (s, 6H, N(CH₃)₂)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 309 (100) [M + H]⁺, 264 (15), [C₁₇H₁₄NS]⁺, 236 (8) [C₁₅H₁₀N]⁺, 204 (8) [C₁₅H₁₀N]⁺, 72 (26) [C₄H₁₀N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	65.30	6.21	8.02
Gef.	64.90	6.24	7.66

6.3.3 4-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)butylamin (**8A**)

1,185 g (5 mmol) **3** werden in etwa 50 mL Isobutylmethylketon suspendiert, mit 585 mg (5.5 mmol) Natriumcarbonat, 1.5 g (5,5 mmol) Brombutylphthalimid und einer katalytischen Menge Kaliumiodid versetzt. Es wird auf 75 °C erhitzt. Weil nach 2 h keine Reaktion stattgefunden hat, werden 50 mL DMF_{abs.} zugesetzt und nochmal 200 mg Natriumhydrid (60% Suspension, 5 mmol). Nach weiteren 18 h Reaktion bei dieser Temperatur wird der Ansatz abgekühlt auf RT und in Eiswasser gegossen. Diese Lösung wird dreimal mit je 100 mL EtOAc extrahiert und die Ethylacetat-Phase wird mit Wasser einmal gegengeschüttelt, getrocknet, durch eine Fritte gesaugt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit 0.5 g (10 mmol) Hydrazinhydrat in 50 mL EtOH unter Rückfluss 24 h gekocht. Das EtOH wird am Rotationsverdampfer am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der erhaltene Rückstand in 30 mL etwa 2 molarer Salzsäure für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die wässrige Lösung wird filtriert und anschließend dreimal mit EtOAc extrahiert, das EtOAc einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und die erhaltenen 1.2 g Rohprodukt am Chromatotron gereinigt über eine 4 mm Platte (200 mL Chloroform/Eisessig 99 + 1//100 mL Chloroform/Eisessig/MeOH 98 + 1 + 1//100 mL Chloroform/MeOH 98 + 2, jeweils 100 mL Gradient bis 95 + 5 dann unter Ammoniakbegasung bis zur Elution des Produktes). Ausb.: 120 mg, 0.39 mmol, 8 %. Es folgt eine Fällung mit Oxalsäure aus MeOH/Et₂O. C₁₉H₂₀N₂S x C₂H₂O₄ (308.46 + 90.04 (398.50))

Schmelzpunkt 196 – 199 °C

¹H-NMR [d₆]-DMSO: δ 8.07 (s, 1H, Ch-4-H), 7.95 (d, 1H, ³J = 7.7, Ch-8-H), 7.93 (d, 1H, ³J = 7.7, Ch-5-H), 7.74 (t, 1H, ³J = 7.1, Ch-7-H), 7.56 – 7.46 (m, 6H, Ch-5-H, 5-Ph-H), 3.30 (t, 2H, ³J = 6.7, Ch-S-CH₂), 2.84 (t, 2H, ³J = 7.2, CH₂-NH₂), 1.78 – 1.64 (m, 4H, S-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 309 (49) [M + H]⁺, 292 (11), [C₁₉H₁₈NS]⁺, 236 (45) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (21) [C₁₅H₁₀N]⁺, 72 (30) [C₄H₁₀N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	63.29	5.58	7.03
Gef.	63.15	5.70	7.04

6.3.4 Dimethyl-[4-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)butyl]amin (**8C**)

370 mg **8A** (1.2 mmol) werden mit 0,5 mL Formaldehydlösung 37% (6 mmol) und 239 mg Natriumcyanoborhydrid (3,8 mmol) versetzt. Hierbei fällt bei Zugabe der Formaldehydlösung ein weißer Niederschlag aus. Nach 1 h wird tropfenweise Eisessig bis zur neutralen Reaktion zugesetzt und der Ansatz über Nacht rühren gelassen. Anschließend wird der Ansatz am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der Rückstand in 20 mL 2 molarer Natronlauge aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Das

vereinigte Dichlormethan wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Die erhaltenen 450 mg Öl werden mittels Rotationschromatographie getrennt (FM Chloroform/MeOH 98+2). Ausb.: 70 mg (17 %, 0.21 mmol) klares, gelblich gefärbtes Öl, welches sich langsam in Et₂O löst. Die Fällung erfolgt mit einer Lösung von Oxalsäure in EtOH. C₂₁H₂₄N₂S x C₂H₂O₄ (336.52 + 90.04 (426.56))

Schmelzpunkt 163 – 165 °C

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 7.95 (d, 1H, ³J = 8.4, Ch-8-H), 7.87 (s, 1H, Ch-4-H), 7.82 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-5-H), 7.68 (t, 1H, ³J = 7.8, Ch-7-H), 7.50 – 7.40 (m, 6H, Ch-5-H, 5-Ph-H), 3.35 (t, 2H, ³J = 7.1, S-CH₂-CH₂), 3.24 (t, 2H, ³J = 4.9, CH₂-CH₂-N), 2.62 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.87 (m, 2H, ³J = 4.9, CH₂-CH₂-N), 1.76 (q, 2H, ³J = 7.1, S-CH₂-CH₂)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 337 (7) [M + H]⁺, 292 (6), [C₁₉H₁₈NS]⁺, 273 (2), 251 (4) [C₁₆H₁₃NS]⁺, 236 (12) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (8) [C₁₅H₁₀N]⁺, 100 (100) [C₆H₁₄N]⁺, 58 (30) [C₃H₈N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	64.76	6.16	6.57
Gef.	64.67	6.27	6.59

6.3.5 1,1-Dimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethylamin (**9A**)

Zu 425 mg (3 mmol) 2-Amino-2-methyl-propan-1-thiol x Hydrochlorid werden 240 mg (6 mmol) Natriumhydrid (60 % Suspension) gegeben und 2 h rühren gelassen. Anschliessend werden 720 mg (3 mmol) **2** zugefügt und auf 80 °C erhitzt über Nacht. Nach Abkühlung wird der Ansatz dreimal mit etwa 50 mL EtOAc ausgeschüttelt und das EtOAc dreimal mit 50 mL Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Die erhaltenen 1.2 g werden per Chromatotron 4 mm Platte, FM Chloroform/MeOH Gradient 100/0 – 97/3 gereinigt. Erhalten werden 0.3 g Öl (0.98 mmol, 31%). Das Maleat (1:1) wird aus Methanol ausgefällt. C₁₉H₂₀N₂S x C₄H₄O₄ (308.46 + 116.07 (424.53))

Schmelzpunkt 167 - 169 °C

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.07 (d, 1H, ³J = 8.4, Ch-8-H), 8.00 (s, 1H, Ch-4-H), 7.89 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-5-H), 7.74 („t“, 1H, ³J = 7.6, Ch-7-H), 7.55 – 7.47 (m, 6H, Ch-5-H, 5 Ph-H), 6.23 (s, 2H, Mal.-H), 3.72 (s, 2H, Ch-S-CH₂), 1.48 (s, 6H, C(CH₃)₂-N)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 309 (100) [M + H]⁺, 292 (45) [C₁₉H₁₈N₂S]⁺, 238 (20) [C₁₅H₁₂N₂S]⁺, 58 (18) [C₃H₈N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	65.06	5.70	6.59
Gef.	64.95	5.87	6.

6.3.6 [1,1-Dimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]dimethylamin (**ICI 170.809**, **9C**)

260 mg (0.84 mmol) **9A** werden mit 650 μL 37 % wässriger Formaldehydlösung und 284 mg (4.5 mmol) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Nach 30 min wird tropfenweise bis zur neutralen Reaktion mit Eisessig versetzt und der Ansatz noch 2 h offen unter dem Abzug rühren gelassen. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt und in 50 mL 2 molarer Natronlauge aufgenommen und dreimal mit etwa 50 mL Et_2O ausgeschüttelt. Das Et_2O wird einmal mit 50 mL Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Erhalten werden 200 mg Öl (0.60 mmol) Ausb.: 71%. Das Maleat (1:1) wird aus Methanol ausgefällt. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{S} \times \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ (336.50 + 116.07 (452.57))

Schmelzpunkt 130 – 133 °C

$^1\text{H-NMR}$ [d_4]-MeOH δ 8.02 (s, 1H, Ch-4-H), 7.99 (d, 1H, $^3J = 8.6$, Ch-8-H), 7.88 (d, 1H, $^3J = 6.4$, Ch-5-H), 7.74 („t“, 1H, Ch-7-H), 7.55 – 7.48 (m, 6H, Ch-5-H, 5 Ph-H), 6.23 (s, 2H, Mal.-H), 3.97 (s, 2H, Ch-S- CH_2), 2.94 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.48 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-N}$)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 337 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 292 (29) $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}]^+$, 238 (12) $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}]^+$, 58 (35) $[\text{C}_3\text{H}_8\text{N}]^+$

CHN

	C	H	N
Ber.	66.34	6.25	6.19
Gef.	66.05	6.13	6.22

6.3.7 2-Methyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propionsäure (**13.1**)

Zu 711 mg (3 mmol) **3** in 20 mL DMF_{abs} werden 240 mg (6 mmol, 60 % Suspension) Natriumhydrid gegeben, 2 h gerührt und dann mit 501 mg (3 mmol) 2-Brom-2-Methylpropionsäure versetzt. Darauf wird der Ansatz auf 90 °C erhitzt und 10 h bei dieser Temperatur rühren gelassen. Dann wird der Ansatz auf 50 mL 2 molare Salzsäure gegossen und dreimal mit EtOAc ausgeschüttelt. Das EtOAc wird einmal mit ges. Natriumchloridlösung und Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Ausb.: 1.21 g Öl, welches per FC gereinigt wird (27 g Kieselgel, EtOAc/PE 65 + 35). Die sauberen Fraktionen liefern 0.45 g Öl (46 %, 1.39 mmol). Eine analytische Probe wird auskristallisiert aus Cyclohexan. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ (323.43)

Schmelzpunkt 143 °C Lit.: 144 – 146 °C [135]

$^1\text{H-NMR}$ [d_4]-MeOH δ 7.94 (s, 1H, Ch-4-H), 7.92 (d, 1H, $^3J = 8.6$, Ch-8-H), 7.84 (d, 1H, $^3J = 8.0$, Ch-5-H), 7.68 (ddd, 1H, $^3J = 7.0$, $^4J = 1.3$, Ch-7-H), 7.55 – 7.42 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 1.68 (s, 6H, S- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 324 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 306 (9) $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NOS}]^+$, 278 (38) $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NS}]^+$, 236 (75) $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{NS}]^+$, 204 (68) $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}]^+$, 91 (17) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 77 (36) $[\text{C}_6\text{H}_6]^+$, 63 (19)

6.3.8 2,N,N-Trimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propionamid (**13.2**)

390 mg (1.21 mmol) **13.1** und 2 Tropfen DMF werden in 10 mL Dichlormethan_{abs.} gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden 211 μL (2.42 mmol) Oxalylchlorid dazugegeben, wobei es zur Gasentwicklung und zum Ausfall eines weißen Feststoffes kommt. Nach $\frac{1}{4}$ h wird der Ansatz am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Zurück

bleibt ein gelber Feststoff, der in 13 mL Toluol_{abs.} gelöst, mit 0.5 mL Triethylamin und dann mit 1 mL Dimethylamin, in THF_{abs.} gelöst, versetzt wird. Der Ansatz wird auf 35 °C erwärmt über Nacht. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in 50 mL 10⁻² molare Salzsäure gegossen und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit ges. Natriumchloridlösung und Wasser gewaschen, getrocknet, abgesaugt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die 550 mg Öl werden flashchromatographiert (25 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.} 98 + 2). Erhalten werden 300 mg Feststoff (71 %, 0.86 mmol). C₂₁H₂₂N₂OS (350.50)

Schmelzpunkt 172 °C Lit.: 149 – 156 °C [135]

¹H-NMR [d]-Chloroform δ 7.98 (d, 1H, ³J = 8.4, Ch-8-H), 7.79 (s, 1H, Ch-4-H), 7.71 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-5-H), 7.68 („dt“, 1H, ³J = 7.6, ⁴J = 1.4, Ch-7-H), 7.51 – 7.41 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 3.08 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.73 (s, 6H, S-C(CH₃)₂)

FAB⁺-MS _{DMSO/m-NBA} 351 (4) [M + H]⁺, 324 (59) [C₁₉H₂₀N₂OS]⁺, 306 (100) [C₁₉H₁₆NOS]⁺, 278 (16) [C₁₈H₁₆NS]⁺, 238 (75) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 222 (34), 204 (59) [C₁₅H₁₀N]⁺, 55 (75) [C₃H₃O]⁺

6.3.9 Dimethyl-[2-methyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]amin (13)

a) Zu 290 mg (0.83 mmol) **13.2** in 6 mL THF_{abs.} werden bei RT 68 mg (1.80 mmol) Natriumborhydrid gegeben und auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 210 mg (0.83 mmol) Iod in 5 mL THF_{abs.} gelöst langsam dazugetropft. Der Ansatz wird bei RT gerührt, bis er sich möglichst vollständig entfärbt hat und dann auf Rückfluss erhitzt. Es resultiert ein nicht mehr aufzureinigendes Gemisch (per DC-Kontrolle), so dass der Ansatz verworfen werden muss.

b) Zu 320 mg (8 mmol) Natriumhydrid in 30 mL DMF_{abs.} werden 703 mg (4 mmol) 1-Amino-2-methylpropan-2-thiol x Hydrochlorid gegeben und nach einer zweistündigen Deprotonierungsphase 1200 mg (4 mmol) **2** und der Ansatz auf 40 °C erwärmt. Nach 3 h wird die Reaktion abgebrochen und der Ansatz in Eiswasser gegossen und dreimal mit 50 mL EtOAc extrahiert. Das EtOAc wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der Rückstand in 100 mL Et₂O/Hexan (70/30) aufgenommen und dreimal mit 30 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 1.43 g Öl.; 600 mg werden über 50 g Kieselgel (2 h in Dichlormethan/Triethylamin (5 %) aufgeschlämmt) säulenchromatographisch gereinigt. Erhalten werden 140 mg (0.45 mmol) Öl, für die weitere sofortige Umsetzung sauber genug.

Dieses wird in 4 mL Acetonitril gelöst, mit 190 µL (2.27 mmol) wässriger 37 % Formaldehydlösung und 48 mg (0.72 mmol) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Nach 1 h wird der Ansatz am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, in 2 molarer NaOH aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 160 mg Öl, welches per FC gereinigt wird (20 g Kieselgel, FM Dichlormethan, zuerst ohne Ammoniak, dann mit Ammoniakbegasung). Ausb.: 60 mg (0.18 mmol) Öl, 40 %. Das Oxalat (1:1) wird nach Zugabe von 20 mg Oxalsäure gefällt. C₂₁H₂₄N₂S x C₂H₂O₄ (336.52 + 90.04 (426.56))

Schmelzpunkt 174 – 176 °C

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.17 (s, 1H, Ch-4-H), 7.98 (d, 2H, ³J = 8.9, Ch-8,5-H), 7.86 („dt“, 1H, ³J = 7.2, ⁴J = 1.3, Ch-7-H), 7.64 („t“, 1H, ³J = 7.9, Ch-6-H), 7.49 („s“, 5H, 5 Ph-H), 3.89 (s, 2H, CH₂-N(CH₃)₂), 3.14 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.60 (s, 6H, S-C(CH₃)₂)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 337 (50) [M + H]⁺, 306 (59) [C₁₉H₁₈N₂S]⁺, 292 (28) [C₁₉H₁₈NS]⁺, 278 (8) [C₁₈H₁₆NS]⁺, 236 (25) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (23) [C₁₅H₁₀N]⁺, 100 (100) [C₆H₁₄N]⁺, 58 (52) [C₃H₈N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	64.76	6.16	6.57
Gef.	66.48	5.78	6.19

6.3.10 2-(2,2-Diethoxyethylsulfanyl)-3-phenylchinolin (**19.1**)

Zu 80 mg Natriumhydrid (60% Suspension, 2 mmol) in 20 mL DMF_{abs.} werden 474 mg (2 mmol) **3** unter Stickstoffatmosphäre gegeben und 2 h gerührt. Nach Zusatz von 0.31 mL (2 mmol) Bromacetaldehyddiethylacetal wird auf 30 °C erwärmt und 20 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in Wasser gegossen und dreimal mit EtOAc extrahiert und das vereinigte EtOAc einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, abgesaugt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Es werden 560 mg Öl erhalten, die rotationschromatographisch gereinigt werden (4 mm Platte, FM Dichlormethan/MeOH 99 + 1). Ausb.: 500 mg (71 %, 1.41 mmol). C₂₁H₂₃NO₂S (353.51)

¹H-NMR [d]-Chloroform δ 7.95 (d, 1H, ³J = 8.5, Ch-8-H), 7.80 (s, 1H, Ch-4-H), 7.75 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-5-H), 7.66 (t, 1H, ³J = 8.2, Ch-7-H), 7.53 – 7.43 (m, 6H, Ch-5-H, 5 Ph-H), 4.82 (t, 1H, ³J = 5.5, S-CH₂-CH), 3.76 (m, 2H, ³J = 7.0, O-CH₂-CH₃), 3.66 (m, 2H, ³J = 7.0, O-CH₂-CH₃), 3.55 (d, 2H, ³J = 5.5, S-CH₂-CH), 1.24 (t, 6H, ³J = 7.0, O-CH₂-CH₃)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 354 (11) [M + H]⁺, 324 (4) [C₁₉H₁₈NO₂S]⁺, 308 (100) [C₁₉H₁₈NOS]⁺, 262 (14) [C₁₇H₁₂NS]⁺, 236 (32) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (28) [C₁₅H₁₀N]⁺, 117 (14), 103 (71) [C₆H₉O₂]⁺, 72 (31) [C₃H₆NO]⁺

6.3.11 (3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)acetaldehyd (**19.B**)

500 mg **19.1** werden in 20 mL 0,2 normaler Salzsäure und 20 mL Dioxan auf 30 °C erwärmt und rühren gelassen. Weil nach 3 h per DC keine erkennbare Reaktion eingetreten ist, werden noch 20 mL 6 molare Salzsäure zugegeben und nach weiteren 3 h auf Rückfluss erhitzt. Von dem Reaktionsansatz wird nach Erkalten eine Probe entnommen. Weil diese Probe nicht auf eine Spaltbarkeit des Acetals schliessen lässt, wird der Versuch abgebrochen. C₁₇H₁₃NOS (279.37). Das nachfolgende Spektrum lässt auf die Hydrolyse zu 2-(2-Ethoxyvinylsulfanyl)-3-phenylchinolin schliessen (**19A**, Abbildung 2.28). C₁₉H₁₇NOS (307.43)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 308 (100) [C₁₉H₁₇NOS-H]⁺, 292 (21) [C₁₈H₁₄NOS]⁺, 280 (2) [M + H]⁺, 278 (7) [C₁₇H₁₂NOS]⁺, 262 (10) [C₁₇H₁₂NS]⁺, 236 (10) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 222 (38), 204 (24) [C₁₅H₁₀N]⁺, 108 (11),

6.3.12 5-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)pentylamin (**12A**)

Zu einer Suspension von 474 mg (2 mmol) **3** in 20 mL DMF_{abs.} werden 80 mg Natriumhydrid (60 % Suspension, 2 mmol) und nach 2 h rühren 592 mg (2 mmol) 2-(5-Brom-pentyl)-isoindol-1,3-dion gegeben. Der Reaktionsansatz wird auf 80 °C erhitzt und 5 h reagieren gelassen. Nach kurzer Abkühlung wird der Ansatz in Eiswasser gegeben und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die Etherphase wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, abgesaugt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der erhaltene Rückstand wird mit 0.11 mL (2.2 mmol) Hydrazinmonohydrat in 40 mL 90 % EtOH auf Rückfluss erhitzt, 24 h lang, und darauf das Ethanol abgezogen. Zu dem erhaltenen Rückstand werden 30 mL

6 molare Salzsäure gegeben und 2 h auf Rückfluss erhitzt. Dieser Reaktionsansatz wird nach Abkühlung filtriert, die Lösung alkalisiert, mit 70 mL 3 molarer NaOH und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die Etherphase wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, abgesaugt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Die 530 mg Rückstand werden auf einer 4 mm Platte per Chromatotron getrennt (FM Dichlormethan/MeOH 99,5 + 0,5 bis 99 + 1 unter Ammoniakbegasung). Ausb. (Base): 460 mg (72 %, 1.43 mmol). Diese werden mit 142 mg Oxalsäure auskristallisiert aus MeOH unter Zusatz von Et₂O. C₂₀H₂₂N₂S x C₂H₂O₄ x 0.25 H₂O (322.49 + 90.04 + 4.51 (417.04)).

Schmelzpunkt 168.5 – 171.5 °C

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 7.91 (d, 1H, ³J = 8.5, Ch-8-H), 7.87 (s, 1H, Ch-4-H), 7.82 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-8-H), 7.68 (ddd, 1H, ³J = 6.9, ⁴J = 1.3, Ch-7-H), 7.50 – 7.40 (m, 6H, Ch-5-H, 5 Ph-H), 3.32 (t, 2H, ³J = 7.3, Ch-S-CH₂), 2.93 (t, 2H, ³J = 7.5, CH₂-NH₂), 1.93 („q“, 2H, ³J = 7.3, S-CH₂-CH₂), 1.72 („q“, 2H, ³J = 7.5, CH₂-CH₂-N), 1.55 („q“, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 323 (100) [M - H]⁺, 292 (21) [C₁₈H₁₆N₂S]⁺, 264 (4) [C₁₇H₁₄NS]⁺, 250 (7) [C₁₆H₁₂NS]⁺, 238 (53), 236 (31) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (31) [C₁₅H₁₀N]⁺, 91 (15) [C₇H₇]⁺, 86 (84) [C₅H₁₂N]⁺, 63 (14)

CHN

	C	H	N
Ber.	63.36	5.93	6.72
Gef.	63.38	6.08	6.82

6.3.13 Dimethyl-[5-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)pentyl]amin (**12C**)

Zu 300 mg (0.73 mmol) **12A** x Hydrogenoxalat in 6 mL Acetonitril werden 0.5 mL 2 molare NaOH, 0.625 mL 37 % (7.3 mmol) Formaldehydlösung gegeben, gefolgt von 157 mg (2.5 mmol) Natriumcyanoborhydrid. Der Ansatz wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Danach wird tropfenweise mit Eisessig bis zur neutralen Reaktion versetzt. Nach Einengung des Ansatzes zur Trockne am Rotationsverdampfer und Aufnahme in 20 mL 2 molarer NaOH wird mit dreimal je 50 mL Dichlormethan extrahiert, das Dichlormethan einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, abgesaugt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Es bleiben 250 mg Rückstand, welcher rotationschromatographisch gereinigt wird über eine 2 mm Platte (FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.} 99 + 1, Dauer 3 h). Erhalten werden 150 mg klares Öl (0.43 mmol). Ausb.: 59 %. Daraus wird mit 43 mg Oxalsäure das Oxalat (1:1) gefällt. C₂₂H₂₆N₂S x C₂H₂O₄ x 2 H₂O (350.55 + 90.04 + 36.04 (476.63))

Schmelzpunkt 158 – 162 °C (Zers.)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 7.91 (d, 1H, ³J = 8.4, Ch-8-H), 7.88 (s, 1H, Ch-4-H), 7.83 (d, 1H, ³J = 8.1, Ch-8-H), 7.68 (ddd, 1H, ³J = 6.9, ⁴J = 1.2, Ch-7-H), 7.50 – 7.40 (m, 6H, Ch-5-H, 5 Ph-H), 3.35 (t, 2H, ³J = 7.1, Ch-S-CH₂), 3.10 (t, 2H, ³J = 7.9, CH₂-N(CH₃)₂), 2.84 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.88 – 1.70 (m, 4H, S-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N), 1.55 („q“, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 351 (94) [M - H]⁺, 306 (8) (C₂₀H₂₀NS)⁺, 236 (9) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (13) [C₁₅H₁₀N]⁺, 114 (100) [C₇H₁₆N]⁺, 91 (15) [C₇H₇]⁺, 89 (31), 77 (29) [C₆H₅]⁺, 63 (12)

CHN

	C	H	N
Ber.	60.47	6.78	5.88
Gef.	60.37	6.35	6.08

6.3.14 Methansulfonsäure-1,1-dimethyl-2-oxopropylester (**18.1**)

Zu 1.05 mL (10 mmol) 3-Hydroxy-3-methylbutan-2-on in Dichlormethan_{abs.} werden 1.39 mmol (10 mmol) Triethylamin gegeben und auf 0 °C abgekühlt. Darauf werden 800 µL (10 mmol) Methansulfonsäurechlorid dazugefügt und der Ansatz über Nacht rühren gelassen. Der Ansatz wird in 50 mL 10⁻⁴ molare Salzsäure gegeben und dreimal extrahiert mit etwa 50 mL Dichlormethan. Die Dichlormethanphase wird einmal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit 50 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 1.19 g Öl (6.6 mmol, 66 %), welches aus EtOAc mit Et₂O auskristallisiert werden kann und lange Nadeln liefert (instabil, licht- und temperaturempfindlich). C₆H₁₂SO₄ (180.24)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 3.12 (s, 3H, S-CH₃), 2.32 (s, 3H, CO-CH₃), 1.68 (s, 6H, C(CH₃)₂)

FAB⁺-MS_{DMSO/Glycerol} 181 (9) [M + H]⁺, 102 (100) [C₅H₁₀O₂]⁺, 57 (21) [C₃H₅O]⁺,

6.3.15 3-Methyl-3-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)butan-2-on (**18.2**)

Zu 474 mg (2 mmol) **3** in 20 mL DMF_{abs.} werden 80 mg (2 mmol) Natriumhydrid (60 % Suspension) gegeben und nach einer zweistündigen Deprotonierungsphase 360 mg (2 mmol) **18.1** und der Ansatz bei 40 °C über Nacht rühren gelassen. Der Ansatz wird in Wasser gegossen und dreimal mit 100 mL Et₂O ausgeschüttelt. Das Et₂O wird auf 50 mL eingengt und mit 20 mL Hexan versetzt. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 620 mg Öl, welches über eine Flashsäule (50 g Kieselgel, FM 500 mL Dichlormethan/PE 80 + 20) gereinigt wird. Erhalten werden 170 mg Öl (0.53 mmol) 25 %. C₂₀H₁₉NOS (321.46)

Schmelzpunkt 141 – 143 °C

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 7.96 (d, 1H, Ch-8-H), 7.85 (s, 1H, Ch-4-H), 7.74 (d, 1H, ³J = 7.0, Ch-5-H), 7.65 („t“, 1H, Ch-7-H), 7.54 – 7.45 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 2.37 (s, 3H, CO-CH₃), 1.59 (s, 6H, C(CH₃)₂)

EI-MS_{70 eV/100°C} 321.1 (4) [M]⁺•, 306 (15) [C₁₉H₁₆NOS]⁺, 279 (100) [C₁₈H₁₆NS]⁺

6.3.16 [1,2-Dimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]methylamin (**18**)

Zu 170 mg (0.53 mmol) **18.2** in 5 mL EtOH und 1 mL Acetonitril werden 3 mL Methylamin (30 % Lösung in EtOH) sowie 53 mg (0.84 mmol) Natriumcyanoborhydrid dazugegeben und mit 2 Tropfen Eisessig (kat. Menge) versetzt. Weil nach 24 h keine erkennbare Reaktion eingesetzt hat, werden nochmal 1 mL Methylaminlösung und drei Tropfen Eisessig zugefügt. Nach weiteren 24 h wird das Edukt extrahiert durch Eingießen des Ansatzes in Wasser. Die wässrige Phase wird alkalisiert mit 30 mL 3 molarer Natronlauge und dreimal mit 50 mL Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit 30 mL 1 molarer Salzsäure und 50 mL Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die 130 mg des zurückgewonnenen Produktes werden in 5 mL Toluol_{abs.} gelöst, mit 3 mL Methylaminlösung und 53 mg Natriumcyanoborhydrid versetzt und auf Rückfluss erhitzt. Die gewünschte Produktbildung

findet nicht statt, statt dessen nimmt eine Nebenproduktbildung zu. Die Reaktion wird darauf abgebrochen und die reduktive Aminierung nicht weiter versucht.

6.3.17 4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester (**21.1**)

Zu 1.32 g (10.7 mmol) (2-Hydroxy-ethyl)-piperazin in 10 mL Dichlormethan_{abs.} bei 0 °C werden 2.5 g (11.45 mmol) *tert.*-BOC-Anhydrid gegeben und über Nacht rühren gelassen. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in etwa 100 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und dreimal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die erhaltenen 1.5 g Öl werden aus EtOAc/Hexan auskristallisiert und liefern 570 mg (2.47 mmol) weisse Kristalle. Ausb.: 23 %. C₁₁H₂₂N₂O₃ (230.34)

Schmelzpunkt 39 – 41 °C

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 3.67 (t, 2H, ³J = 5.8, HO-CH₂), 3.43 (t, 4H, ³J = 5.4, Pip-2,6-H), 2.53 (t, 2H, ³J = 5.9, N-CH₂-CH₂-OH), 2.46 (t, 4H, ³J = 5.1, Pip-3,5-H)

FAB⁺-MS_{Dichlormethan/m-NBA} 231 (45) [M + H]⁺, 199 (40) [C₁₀H₁₉N₂O₂]⁺, 175 (55) [C₇H₁₅N₂O₃]⁺, 173 (64) [C₇H₁₃N₂O₃]⁺, 157 (14) [C₇H₁₃N₂O₂]⁺, 129 (23) [C₆H₁₃N₂O]⁺, 99 (15) [C₅H₁₁N₂]⁺, 57 (100) [C₄H₉]⁺

6.3.18 4-(2-Chlorethyl)piperazin-1-carbonsäure-*tert.*-butyl ester (**21.2**)

Zu 550 mg (2.39 mmol) **21.1** in 30 mL Dichlormethan_{abs.} werden 366 µL (2.63 mmol) Triethylamin_{abs.} gegeben und auf 0 °C abgekühlt. Dann werden 196 µL (2.51 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugefügt und der Ansatz 3 h rühren gelassen. Anschließend wird in 50 mL 10⁻² molare Salzsäure gegossen und dreimal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Nach Umkristallisation aus EtOAc/Hexan werden 430 mg (1.73 mmol) festes Produkt erhalten. Ausb.: 56 %. C₁₁H₂₁ClN₂O₂ (248.78)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 3.67 (t, 2H, ³J = 5.8, Cl-CH₂), 3.43 (t, 4H, ³J = 5.4, Pip-2,6-H), 2.53 (t, 2H, ³J = 5.9, N-CH₂-CH₂-Cl), 2.46 (t, 4H, ³J = 5.1, Pip-3,5-H)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 251 (2.2) [M³⁷Cl + H]⁺, 249 (5.6) [M³⁵Cl + H]⁺, 213 (46) [C₁₁H₂₁N₂O₂]⁺, 199 (19) [C₁₀H₁₉N₂O₂]⁺, 157 (100) [C₇H₁₃N₂O₂]⁺, 143 (53) [C₆H₁₁N₂O₂]⁺, 136 (28), 99 (23) [C₅H₁₁N₂]⁺, 73 (27) [C₄H₉O]⁺, 57 (86) [C₄H₉]⁺

6.3.19 4-[2-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]piperazin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester (**21.3**)

Zu 367 mg (1.55 mmol) **3** in 20 mL DMF_{abs.} werden 56 mg (60 % Suspension, 1.41 mmol) Natriumhydrid gegeben und 2 h rühren gelassen. Dann werden 430 mg (1.34 mmol) **21.2** hinzugefügt und über Nacht bei 40 °C reagieren gelassen. Zur Aufarbeitung wird in 100 mL Wasser gegossen, dreimal mit EtOAc extrahiert und die organische Phase am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Anschliessend wird der Rückstand in 100 mL Et₂O/Hexan (75 + 25) aufgenommen und dreimal mit Wasser gegengeschüttelt. Nach Trocknen, Filtration und Einengung der organischen Phase zur Trockne am Rotationsverdampfer bleiben 0.7 g Öl zurück, welches per FC gereinigt wird (60 g Kieselgel, FM EtOAc/PE 30 + 70). Die sauberen Fraktionen liefern 480 mg Öl (1.07 mmol). Ausb.: 80 %. C₂₆H₃₁N₃O₂S (449.65). Diese werden auskristallisiert aus EtOAc/Hexan.

Schmelzpunkt 119 – 121 °C

$^1\text{H-NMR}$ [d_4]-MeOH δ 7.93 (d, 1H, $^3J = 8.5$, Ch-8-H), 7.88 (s, 1H, Ch-4-H), 7.83 (d, 1H, $^3J = 8.1$, Ch-5-H), 7.68 (ddd, 1H, $^3J = 7.0$, $^4J = 1.4$, 7.50 – 7.37 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 3.45 (m, 6H, Ch-S-CH₂, Pip-2,6-H), 2.73 (t, 2H, $^3J = 7.5$, N-CH₂-CH₂-S), 2.56 (t, 4H, $^3J = 5.1$, Pip-3,5-H), 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 450 (35) [M + H]⁺, 394 (4) [C₂₂H₂₄N₃O₂S]⁺, 335 (3), 279 (13), 264 (57) [C₁₇H₁₄N₂S]⁺, 236 (14) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (14) [C₁₅H₁₀N]⁺, 199 (6) [C₁₀H₁₉N₂O₂]⁺, 157 (40) [C₇H₁₃N₂O₂]⁺, 143 (26) [C₆H₁₁N₂O₂]⁺, 107 (30), 77 (27) [C₆H₅]⁺, 57 (100) [C₄H₉]⁺

6.3.20 3-Phenyl-2-(piperazin-1-ylethylsulfanyl)chinolin (**21B**)

470 mg (1.04 mmol) **21.3** werden mit 20 mL 6 molarer Salzsäure und 20 mL EtOAc 1 h lang gerührt bei RT. Dann wird der Ansatz in 50 mL Wasser unter Eiskühlung gegossen und langsam mit 3 molarer NaOH alkalisiert. Es wird dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt und die organische Phase einmal mit Wasser gewaschen. Erhalten werden 340 mg Öl (0.97 mmol). Ausb.: 91 %. Die Base kann ohne weitere Aufreinigung mit 200 mg Oxalsäure gefällt werden aus MeOH. C₂₁H₂₃N₃S x 2 C₂H₂O₄ (349.52 + 180.08 (529.60))

Schmelzpunkt 206 – 208 °C

$^1\text{H-NMR}$ [d]-DMSO δ 8.08 (s, 1H, Ch-4-H), 7.95 (d, 1H, $^3J = 7.9$, Ch-8-H), 7.92 (d, 1H, $^3J = 8.4$, Ch-5-H), 7.75 („t“, 1H, $^3J = 8.6$, $^4J = 1.1$, Ch-7-H), 7.54 („t“, 1H, $^3J = 7.8$, Ch-6-H), 7.51 – 7.47 (m, 5H, 5 Ph-H), 3.40 (t, 2H, Ch-S-CH₂), 3.10 (s, b, 4H, Pip-2,6-H), 2.73 (t, 4H, $^3J = 5.1$, Pip-3,5-H), 2.71 (t, 2H, $^3J = 7.4$, N-CH₂-CH₂-S)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 350 (17) [M + H]⁺, 316 (11), 288 (23), 264 (62) [C₁₇H₁₄N₂S]⁺, 236 (24) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (38) [C₁₅H₁₀N]⁺, 165 (17), 103 (29) [C₆H₁₃N₂]⁺, 85 (100) [C₄H₉N₂]⁺, 77 (74) [C₆H₅]⁺, 57 (76) [C₃H₇N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	56.69	5.15	7.93
Gef.	56.60	5.15	7.82

6.3.21 2-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethylsulfanyl]-3-phenylchinolin (**21C**)

Zu 160 mg (0.46 mmol) **21.B** in 3 mL Acetonitril werden 187 μL (2.3 mmol) 37 % wässrige Formaldehydlösung gegeben und 46 mg (0.73 mmol) Natriumcyanoborhydrid. Der Ansatz wird 2 h rühren gelassen, bevor er mit Eisessig tropfenweise neutralisiert wird. Nach Rühren über Nacht wird der Ansatz am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, in 20 mL 2 molarer NaOH aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 170 mg Öl, welches flashchromatographiert wird (16 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.}). Die sauberen Fraktionen ergeben 100 mg Öl (Ausb.: 61 %). Dieses wird in 30 mL Dichlormethan gelöst und einmal über drei Filterschichten filtriert und anschließend mit 55 mg Oxalsäure gefällt aus MeOH unter Zusatz von Et₂O. C₂₂H₂₅N₃S x 2 C₂H₂O₄ (363.54 + 180.08 (543.62))

Schmelzpunkt 225 – 228 °C

$^1\text{H-NMR}$ [d]-DMSO δ 8.08 (s, 1H, Ch-4-H), 7.95 (d, 1H, $^3J = 7.9$, Ch-8-H), 7.92 (d, 1H, $^3J = 8.4$, Ch-5-H), 7.75 („t“, 1H, $^3J = 8.6$, $^4J = 1.1$, Ch-7-H), 7.54 („t“, 1H, $^3J = 7.8$, Ch-6-H), 7.52 – 7.45 (m, 5H, 5 Ph-H), 3.41 (t, 2H, $^3J = 7.2$, S-CH₂),

3.14 (s, b, 4H, Pip-2,6-H), 2.88 – 2.68 (s, b, 4H, Pip-3,5-H), 2.75 (t, 2H, $^3J = 7.3$, N-CH₂-CH₂-S), 2.72 (s, 3H, N-CH₃)

FAB⁺-MS_{Dichlormethan/m-NBA} 386 (0.5) [M + Na]⁺, 364 (0.9) [M - H]⁺, 316 (0.5), 288 (1.5), 263 (25) [C₁₇H₁₃N₂S]⁺, 236 (1) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 220 (100), 204 (10) [C₁₅H₁₀N]⁺, 170 (12), 103 (3) [C₆H₁₃N₂]⁺, 77 (20) [C₆H₅]⁺, 57 (47) [C₃H₇N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	57.44	5.39	7.73
Gef.	57.30	5.25	7.67

6.4 Synthese chiraler Sulfane vom Pyrrolidin-Typ

6.4.1 2-Chlormethylpyrrolidin (**14.1** (S)/**15.1** (R))

14.1: Die Synthese erfolgt modifiziert nach [150]. 0.49 mL (506 mg, 5 mmol) (S)-2-(Hydroxymethyl)-pyrrolidin werden in Et₂O_{abs.} mit 2 mL 6 molarem isopropanolischen Chlorwasserstoff versetzt und nach 1 h am Wasserstrahlvakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in 5 mL THF_{abs.} aufgenommen, bei 0 °C mit 2 mL (3.26 g, 28 mmol) Thionylchlorid versetzt und anschließend auf Rückfluss erhitzt für 3 h, wobei sich die Lösung schwarz färbt. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt, in etwa 30 mL MeOH gelöst, mit etwa 800 mg Aktivkohle versetzt und unter Rückfluss (73 - 76 °C) gekocht. Es wird noch heiß filtriert. Hier ist bereits die Lösung nur noch schwach gelblich gefärbt, so dass auf dreimaliges Kochen mit Aktivkohle verzichtet und die Lösung am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt wird. Der Rückstand wird einmal in EtOH umkristallisiert und liefert dann farblose Kristalle. 340 mg, (2.18 mmol). Ausb.: 44 %.

15.1: Dieselbe Ansatzgröße wie bei **14.1**. Ausb.: 230 mg (1.5 mmol). Ausb.: 30 %

C₅H₁₀NCl x HCl (119.61 + 36.46 (156.07))

Schmelzpunkte 136 – 137 °C (**14.1**), 131 (**15.1**), Lit. [150]: 137 – 138 °C (**14.1**)

[α]_D²⁰ + 12.4 ° (**14.1**), - 12.1 ° (**15.1**) (c = 1.8, CH₂Cl₂), Lit. [150]: + 11.9 ° (**14.1**) (c = 1.8, CH₂Cl₂)

¹H-NMR [d]-Chloroform δ 10.2 (s, b, 1H, NH₂), 9.72 (s, b, 1H, NH₂), 4.09 (dd, 1H, ²J = 11.1, ³J = 6.5, S-CH₂), 3.95 (s, b, 1H, Pyr-2-H), 3.88 (dd, 1H, ²J = 11.1, ³J = 5.4, Ch-S-CH₂), 3.46 (3.46 (m, b, 2H, Pyr-5-H), 2.25 (m, 1H, ³J = 4.9, ³J = 7.0, Pyr-3-H), 2.05 (m, 1H, Pyr-3-H), 1.91 (m, 2H, Pyr-4-H)

EI-MS_{70 eV/N.N °C} 121 (11) [M³⁷Cl - H]⁺•, 119 (28) [M³⁵Cl - H]⁺•, 84 (43) [C₅H₁₀N]⁺, 70 (100) [C₄H₈N]⁺, 56 (47) [C₃H₆N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (14.1)	Gef. (15.1)
C	38.48	38.45	38.25
H	7.12	7.06	7.04
N	8.98	8.90	8.82

6.4.2 3-Phenyl-2-(pyrrolidin-2-ylmethylsulfanyl)chinolin (**14B** (S)/**15B** (R))

14B: Zu 474 mg (2 mmol) **3** in 20 mL DMF_{abs.} werden 160 mg Natriumhydrid (60 % Suspension, 4 mmol) gegeben und 2 h rühren gelassen. Dann werden 312 mg (2 mmol) **14.1** x Hydrochlorid hinzugefügt und auf 75 °C erhitzt und weitere 5 h bei dieser Temperatur reagieren gelassen. Nach kurzem Abkühlen wird der Ansatz in Eiswasser gegossen und dreimal mit je etwa 80 mL Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Die 0.9 g Rückstand werden zweimal flashchromatographisch gereinigt (50 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.} 97 + 3/98 + 2). Die erhaltenen 150 mg (0.47 mmol, Ausb.: 23 %) werden mit 45 mg (0.5 mmol) Oxalsäure gefällt. C₂₀H₂₀N₂S x C₂H₂O₄ x 0.25 H₂O (S) (320.47 + 90.04 + 4.51 (415.02))

15B: Dieselbe Ansatzgröße wie bei **14B**. Ausb.: 190 mg Öl (0.58 mmol), 29 %.

C₂₀H₂₀N₂S x C₂H₂O₄ (R) (320.47 + 90.04 (410.51))

Schmelzpunkte 183 – 185 °C (**14B**), 176 – 179 °C (**15B**)

[α]_D²⁰ + 51.0 ° (**14B**), - 52.65 ° (**15B**)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.02 (s, 1H, Ch-4-H), 8.01 (d, 1H, ³J = 7.1, Ch-8-H), 7.90 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-5-H), 7.75 („t“, 1H, ³J = 7.4, Ch-7-H), 7.56 – 7.43 (m, 6H, Ch-6-H 5 Ph-H), 4.10 (m, 1H, Pyr-2-H), 3.74 (dd, 1H, ²J = 14.7, ³J = 4.4, S-CH₂), 3.54 (dd, 1H, ²J = 14.7, ³J = 7.8, S-CH₂), 3.50 – 3.33 (m, 2H, Pyr-5-H), 2.32 (m, 1H, Pyr-3-H), 2.15 (m, 1H, Pyr-4-H), 2.05 (m, 1H, Pyr-4-H), 1.95 (m, 1H, Pyr-3-H)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 321 (48) [M + H]⁺, 250 (6), [C₁₆H₁₂NS]⁺, 238 (28) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (18) [C₁₅H₁₀N]⁺, 149 (5), 84 (100) [C₅H₁₁N]⁺, 70 (53), 56 (15)

EI-MS_{70eV/75 °C} 320 (8) [M]⁺•, 287 (14), 273 (66), 251 (70), 237 (32) [C₁₅H₁₁NS]⁺, 218 (13), 204 (33) [C₁₅H₁₀N]⁺, 83 (33) [C₅H₉N]⁺, 70 (100) [C₄H₈N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (14B)		Ber.	Gef. (15B)
C	64.36	64.53	C	63.66	63.95
H	5.41	5.18	H	5.47	5.41
N	6.82	6.97	N	6.75	6.46

6.4.3 2-(1-Methylpyrrolidin-2-ylmethylsulfanyl)-3-phenylchinolin (**14C** (S)/**15C** (R))

14C: Zu 90 mg (0.28 mmol) **14B** in 2 mL Acetonitril werden 0.12 mL Formaldehydlösung (37 %, 1.4 mmol) und 30 mg (0.45 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Nach ¾ h hat das Edukt komplett abreagiert, so dass tropfenweise mit Eisessig bis zur schwach sauren Reaktion versetzt wird. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt, der Rückstand in 20 mL 1 molarer NaOH aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Die 110 mg des erhaltenen bräunlichen Öles werden flashchromatographiert (11 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.} 98 + 2) und die erhaltenen sauberen Fraktionen einmal durch eine mit Sand gefüllte Fritte D4 filtriert. Ausb.: 70 mg Öl, 0.21 mmol, 75 %. Es wird mit 20 mg Oxalsäure gefällt.

15C: 120 mg (0.375 mmol) **15B**, 38 mg (0.6 mmol) Natriumcyanoborhydrid, 160 µL (1.88 mmol) Formaldehydlösung, 4 mL Acetonitril. Ausb.: 80 mg Öl (0.24 mmol), 64 %. C₂₁H₂₂N₂S x C₄H₄O₄ (334.5 + 116.07 (450.57))

Schmelzpunkte 144 – 145 °C (**14C** und **15C**)

$[\alpha]_{408}^{20}$ + 19.6 ° (**14C**), - 20.1 ° (**15C**)

$^1\text{H-NMR}$ [d_4]-MeOH δ 8.04 (s, 1H, Ch-4-H), 7.97 (d, 1H, $^3J = 8.3$, Ch-8-H), 7.92 (d, 1H, $^3J = 8.1$, Ch-5-H), 7.76 („dt“, 1H, $^3J = 7.0$, Ch-7-H), 7.56 („dt“, 1H, $^3J = 6.2$, Ch-6-H), 7.52 – 7.42 (m, 5H, 5 Ph-H), 3.91 – 3.80 („m“, 2H, CH-S-CH₂, Pyr-5-H), 3.75 (m, b, 1H, Pyr-2-H), 3.59 (dd, 1H, $^2J = 14.0$, $^3J = 5.9$), S-CH₂), 3.23 (m, 1H, Pyr-5-H), 3.16 (s, 3H, N-CH₃), 2.43 (m, 1H, Pyr-3-H), 2.20 – 1.95 (m, 3H, Pyr 3,4-H),

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 335 (50) [M + H]⁺, 236 (4) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (4) [C₁₅H₁₀N]⁺, 98 (100) [C₆H₁₂N]⁺, 84 (31) [C₅H₁₁N]⁺, 70 (8), 44 (12)

CHN

	Ber.	Gef. (15C)	Gef. (14C)
C	66.64	66.50	66.60
H	5.83	5.81	5.68
N	6.22	6.16	6.24

6.4.4 3-Phenyl-2-(piperidin-3-ylsulfanyl)chinolin (**14NP**)

Synthese und Aufreinigung siehe 6.1.4.2. Nebenprodukt, isoliert ca. 50 mg, gefällt mit Oxalsäure als Oxalat (1:1) aus MeOH/Et₂O. C₂₀H₂₀N₂S x C₂H₂O₄ (320.47 + 90.04 (410.51))

Schmelzpunkt 171 – 174.5 °C

$^1\text{H-NMR}$ [d_4]-MeOH δ 8.00 (d, 1H, $^3J = 8.4$, Ch-8-H), 7.96 (s, 1H, Ch-4-H), 7.86 (d, 1H, $^3J = 8.0$, $^4J = 0.7$, Ch-5-H), 7.75 („dt“, 1H, $^3J = 7.5$, $^4J = 0.7$ Ch-7-H), 7.52 („t“, 1H, $^3J = 7.4$, Ch-6-H), 7.48 – 7.41 (m, 5H, 5 Ph-H), 4.42 (m, 1H, Pipe-3-H), 3.88 (dd, 1H, $^2J = 12.3$, $^3J = 3.4$, Pipe-2-H_{aq.}), 3.33 (d, 1H, $^2J = 12.5$, Pipe-6-H_{aq.}), 3.12 – 3.01 (m, 2H, Pipe-2-H_{ax.}, Pipe-6-H_{ax.}), 2.19 (dd, 1H, $^3J = 3.9$, Pipe-4-H_{aq.}), 2.05 – 1.90 (m, 2H, Pipe-5-H), 1.75 (dq, 1H, $^2J = 10.8$, $^3J = 4.6$, Pipe-4-H_{ax.})

EI-MS_{70eV/150 °C} 320 (2) [M]⁺, 276 (1), 262 (3), 238 (74) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (14) [C₁₅H₁₀N]⁺, 83 (100) [C₅H₉N]⁺, 55 (6) [C₄H₇]⁺

6.4.5 (*R*)-3-Hydroxypyrrolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester (**16.1**)

1712 mg (14 mmol) (*R*)-3-Hydroxypyrrolidin x Hydrochlorid werden in 20 mL *tert*-Butanol und 20 mL Wasser unter Eiskühlung mit 3.20 g (14.5 mmol) *tert*-BOC-anhydrid und 1,95 mL (14 mmol) Triethylamin versetzt und 18 h rühren gelassen. Dann wird der Ansatz in 100 mL 10⁻⁴ molare Salzsäure gegossen und dreimal mit 80 mL Dichlormethan extrahiert. Das vereinigte Dichlormethan wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die erhaltenen 3.39 g Rohprodukt werden aus EtOAc/PE auskristallisiert über Nacht und ergeben nach Absaugen und Trocknen (Temperatur max. 40 °C!) 2.1 g (11.2 mmol) kristallines Produkt, Ausb.: 80 %. C₉H₁₇NO₃ (187.27)

17.1 (*S*)-Enantiomer siehe 6.4.8

Schmelzpunkte 62 °C (**16.1** und **17.1**)

$[\alpha]_D^{20}$ - 22.2 ° (**16.1**), + 22.1 ° (**17.1**)

$^1\text{H-NMR}$ -[d]-Chloroform δ 4.45 (m, 1H, $^3J = 4.5$, Pyr-3-H), 3.47 (m, 3H, 2 Pyr-2,5-H), 3.35 (d, b, 1H, $^2J = 12.0$, Pyr-5-H), 1.98 (m, 1H, $^2J = 9.0$, $^3J = 4.6$, Pyr-4-H), 1.92 (m, 1H, Pyr-4-H), 1.46 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$)

FAB⁺-MS_{DMSO/Glycerol} 375 (3) $[\text{2M} + \text{H}]^+$, 280 (2) $[\text{M} + \text{Glycerol}]^+$, 266 (4) $[\text{M} + \text{DMSO}]^+$, 188 (21) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 132 (100) $[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_2]^+$, 114 (9) $[\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}]^+$, 88 (10) 75 (10), 57 (20) $[\text{C}_4\text{H}_9]^+$

CHN

	Ber.	Gef. (16.1)	Gef. (17.1)
C	57.72	57.94	57.69
H	9.17	9.08	9.08
N	7.48	7.54	7.28

6.4.6 3-Methansulfonyloxypyrrolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester

(16.2 (R)/17.2 (S))

16.2: Zu 561 mg (3 mmol) **16.1** in 20 mL Dichlormethan_{abs.} unter Eiskühlung werden 430 μL (3.09 mmol) Triethylamin_{abs.} und 240 μL (3.09 mmol) Methansulfonylchlorid gegeben und 2 h rühren gelassen. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in 20 mL 10^{-4} molare Salzsäure gegeben und dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Das vereinigte Dichlormethan wird zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet, abgesaugt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. So werden 890 mg erhalten, die aus EtOAc/PE auskristallisiert werden und 690 mg Produkt liefern. Ausb.: 87 %.

17.2: Ansatzgröße: 410 mg **17.1**, 2.19 mmol, Ausb.: 98 % ohne Umkristallisation. $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$ (265.36)

$^1\text{H-NMR}$ [d₄]-Chloroform δ 5.26 (s, 1H, $^3J = 2.0$, $^3J = 4.3$, Pyr-3-H), 3.67 (d, b, 1H, $^2J = 13.1$, Pyr-4-H), 3.59 (dd, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J = 4.5$, Pyr-2-H), 3.55 (d, b, 1H, $^3J = 8.9$, Pyr-4-H), 3.48 (dt, 1H, $^2J = 10.4$, $^3J = 6.8$, Pyr-2-H), 2.28 (m b, 1H, Pyr-4-H), 2.13 (m, 1H, $^3J = 9.4$, $^3J = 4.7$, Pyr-4-H), 1.47 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 531 (1) $[\text{2M} + \text{H}]^+$, 266 (4) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 210 (62) $[\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_5\text{S}]^+$, 192 (21) $[\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_4\text{S}]^+$, 166 (13) $[\text{C}_5\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{S}]^+$, 114 (39) $[\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}]^+$, 70 (28), 57 (100) $[\text{C}_4\text{H}_9]^+$

6.4.7 (S)-3-(4-Nitrobenzoyloxy)pyrrolidin-1-carbonsäure *tert.*-butylester (17.1.1)

In einem getrockneten Dreihalskolben mit Septum werden unter kontinuierlicher Stickstoffbegasung zu 1.68 g (9 mmol) **16.1**, 6.27 g (23.9 mmol) Triphenylphosphin und 6.02 g (36 mmol) p-Nitrobenzoesäure in Toluol_{abs.} tropfenweise 5.67 mL (36 mmol) Diethylazodicarboxylat dazugegeben, wobei sich der Reaktionsansatz gelblich-orange färbt. Der Ansatz wird 15 h rühren gelassen, bevor er am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und in Dichlormethan aufgenommen wird. Nach Abfiltration des unlöslichen Niederschlags und Einengung der Lösung zur Trockne am Rotationsverdampfer werden 12 g Rohprodukt erhalten, die flashchromatographisch vorgereinigt werden (150 g Kieselgel, FM Dichlormethan/Methanol 99 + 1). Die 3 g des erhaltenen vorgereinigten Produktes werden dann nochmals auf gleiche Weise säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 1.49 g Produkt erhalten, die aus EtOAc/PE auskristallisiert werden können und 0.9 g (2.67 mmol) DC-reines Endprodukt liefern. Ausb.: 30 %. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$ (336.37)

Schmelzpunkt 111 °C

$^1\text{H-NMR}$ [d_4] MeOH δ 8.33 (dd, 2H, $^3J = 7.1$, $^4J = 1.8$, Ph-3,5-H), 8.23 (dd, 2H, $^3J = 7.1$, $^4J = 1.8$, Ph-2,6-H), 5.56 (t, 1H, Pyr-3-H), 3.67 (s, b, 1H, Pyr-5-H), 3.59 (m, 2H, Pyr-2-H), 3.52 (m, b, 1H, Pyr-5-H), 2.25 (s, b, 2H, Pyr-4-H), 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃),

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 695 (1) [2M + Na]⁺, 673 (1) [2M + H]⁺, 359 (2) [M + Na]⁺, 337 (4) [M + H]⁺, 281 (66) [C₁₂H₁₃N₂O₆]⁺, 263 (12) [C₁₂H₁₁N₂O₅]⁺, 237 (3), 150 (16), 137 (24), 114 (36) [C₅H₈NO]⁺, 89 (13) 70 (24), 57 (100) [C₄H₉]⁺

6.4.8 (S)-3-Hydroxypyrrolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester (**17.1**)

1 g **17.1.1** werden mit 20 mL 1,25 molarer NaOH und 20 mL MeOH hydrolysiert über Nacht. Der Ansatz wird in 80 mL Wasser gegeben und dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Das vereinigte Dichlormethan wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, durch eine Fritte gesaugt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Es bleiben 600 mg Rückstand, der nach Auskristallisation 440 mg Produkt liefert. Ausb.: 79 %. Daten siehe 6.4.5

6.4.9 3-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester (**16.3**) (S)/**17.3** (R))

17.3: Zu 519 mg (2.19 mmol) **3** in 20 mL DMF_{abs.} werden 89 mg Natriumhydrid (60 % Suspension, 2.23 mmol) gegeben und der Ansatz 2 h rühren gelassen. Darauf folgt die Zugabe von 570 mg (2.23 mmol) **17.2**. Der Ansatz wird nur leicht auf 40 °C erwärmt, für 18 h. Der Ansatz wird in Wasser gegossen, dreimal mit Dichlormethan extrahiert und das vereinigte Dichlormethan einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 900 mg Rohprodukt, die flashchromatographiert werden (40 g Kieselgel, Dichlormethan/MeOH 99.5 + 0.5). Nach einmaliger Umkristallisation aus EtOAc/PE werden 480 mg (1.18 mmol) Produkt erhalten. Ausb.: 53 %.

16.3: Aus 2.60 mmol **16.2**, Ausb. (nach Säulen und Kristallisation): 360 mg, 0.88 mmol, 34 %. C₂₄H₂₆N₂O₂S (406.57).

$^1\text{H-NMR}$ [d]-Chloroform δ 8.22 (d, 1H, $^3J = 6.0$, Ch-8-H), 7.88 (s, 1H, Ch-4-H), 7.78 (d, 1H, $^3J = 8.0$, Ch-5-H), 7.71 („t“, 1H, $^3J = 7.7$, Ch-7-H), 7.55 – 7.43 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 4.82 (t, b, 1H, Pyr-3-H), 4.02 (dd, 1H, $^2J = 11.5$, $^3J = 7.0$, Pyr-5-H), 3.55 – 3.26 (2 s, b, 3H, Pyr-5,2-H), 2.47 (dt, 1H, $^3J = 6.7$, $^3J = 13.2$, Pyr-4-H), 1.98 (dt, 1H, $^3J = 13.2$, $^3J = 6.7$, Pyr-4-H), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 407 (19) [M + H]⁺, 351 (51) [C₂₀H₁₇N₂O₂S]⁺, 333 (11) [C₂₀H₁₅N₂OS]⁺, 238 (58), 155 (7), 137 (17), 113 (10), 69 (15), 57 (100) [C₄H₉]⁺

6.4.10 3-Phenyl-2-(pyrrolidin-3-ylsulfanyl)chinolin (**17A** (R)/**16A** (S))

17A: 480 mg (1.18 mmol) **17.3** werden in 25 mL 6 molarer Salzsäure und 25 mL EtOAc ½ h lang bei RT gerührt. Danach wird langsam alkalisiert mit 30 mL 3 molarer NaOH, die Phase dreimal mit circa 50 mL EtOAc extrahiert und die vereinigte organische Phase einmal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung, Filtration und Einengung zur Trockne des Lösemittels bleiben 320 mg Substanz übrig, die flashchromatographiert werden (24 g Kieselgel, Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.}). Ausb.: 210 mg (0.69 mmol), 56 %. 100 mg davon werden mit Oxalsäure als Oxalat (1:1) gefällt aus MeOH unter Zusatz von Et₂O.

16A: 0.89 mmol **16.3**, Ausb.: (0.85 mmol) 96 %. C₁₉H₁₈N₂S x C₂H₂O₄ (306.44 + 90.04 (396.48))

Schmelzpunkte 174.5 – 176 °C (**17A**), 175 – 177 °C (**16A**)

$[\alpha]_D^{20}$ + 86.1 ° (**17A**), - 85.5 ° (**16A**)

$^1\text{H-NMR}$ [d_4]-MeOH δ 7.97 (d, 1H, $^3J = 6.8$, Ch-8-H), 7.96 (s, 1H, Ch-4-H), 7.87 (d, 1H, $^3J = 8.0$, Ch-5-H), 7.71 („dt“, 1H, $^3J = 7.7$, $^4J = 1.4$, Ch-7-H), 7.52 („dt“, 1H, $^3J = 7.9$, $^4J = 0.9$, Ch-6-H), 7.50 – 7.42 (m, 5 Ph-H), 4.62 (qu, 1H, $^3J = 6.9$, Pyr-3-H), 4.10 (dd, $^2J = 12.3$, $^3J = 7.4$, Pyr-2-H), 3.46 (m, 2H, Pyr-5-H), 3.36 (dd, 1H, $^2J = 12.3$, $^3J = 5.8$, Pyr-2-H), 2.59 (dt, 1H, $^2J = 14.0$, $^3J = 7.4$, Pyr-4-H), 2.09 (dt, 1H, $^2J = 14.0$, $^3J = 7.2$, Pyr-4-H)

FAB⁺-MS_{DMSO/Glycerol} 307 (100) [M + H]⁺, 278 (6) [C₁₈H₁₆NS]⁺, 238 (25) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (16) [C₁₅H₁₀N]⁺, 70 (10) [C₄H₈N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (17A)	Gef. (16A)
C	63.61	63.62	63.51
H	5.10	5.01	5.08
N	7.06	7.00	7.02

6.4.11 2-(1-Methylpyrrolidin-3-ylsulfanyl)-3-phenylchinolin (**16C** (S)/**17C** (R))

17C: Zu 110 mg (0.34 mmol) **17A** in 3 mL Acetonitril werden 150 μL (1.35 mmol) wässrige 37 % Formaldehydlösung gegeben. Es bildet sich ein weisser Niederschlag, der sich bei Zugabe von 36 mg Natriumcyanoborhydrid auflöst. Nach $\frac{1}{4}$ h werden 3 Tropfen Eisessig zugesetzt und der Ansatz über Nacht gerührt. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt und in 50 mL 2 molarer NaOH aufgenommen, dreimal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Erhalten werden 120 mg Rückstand, die flashchromatographiert werden (12 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.}). Das Eluat wird in 30 mL Dichlormethan gelöst und zweimal durch einfaches Filter filtriert. Ausb.: 80 mg (0.20 mmol), 74 %.

16C: 0.30 mmol **16A**, Ausb.: (nach Säulen): 55 mg (0.17 mmol) 56 %.

Sowohl **16C** als auch **17C** wird aus MeOH mit Oxalsäure als Oxalat (1:1) durch Zusatz von Et₂O gefällt. C₂₀H₂₀N₂S x C₂H₂O₄ (320.47 + 90.04 (410.51))

Schmelzpunkte 194 – 195 °C (**17C**), 179 – 182 °C (**16C**)

$[\alpha]_D^{20}$ + 93.7 ° (**17C**), -90.7 ° (**16C**)

$^1\text{H-NMR}$ [d_4]-MeOH δ 7.97 (d, 1H, $^3J = 8.4$, Ch-8-H), 7.94 (s, 1H, Ch-4-H), 7.85 (d, 1H, $^3J = 8.0$, Ch-5-H), 7.71 („t“, 1H, $^3J = 7.2$, Ch-7-H), 7.51 („t“, 1H, $^3J = 7.5$, Ch-6-H), 7.50 – 7.40 (m, 5 Ph-H), 4.66 („t“, 1H, $^3J = 6.7$, Pyr-3-H), 4.19 (t b, Pyr-2-H), 3.60 – 3.40 (m, 3H, Pyr-2,5-H), 2.96 (s, 3H, N(CH₃)), 2.69 (dt, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J = 6.7$, Pyr-4-H), 2.13 (dt, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J = 6.9$, Pyr-4-H)

FAB⁺-MS_{DMSO/Glycerol} 321 (100) [M + H]⁺, 278 (5) [C₁₈H₁₆NS]⁺, 238 (8) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (5) [C₁₅H₁₀N]⁺, 120 (9), 84 (45) [C₅H₁₀N]⁺, 65 (10) [C₄H₃N]⁺, 44 (36) [C₂H₆N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (17C)	Gef. (16C)
C	64.36	64.33	64.17
H	5.41	5.35	5.16
N	6.82	6.80	6.69

6.5 Synthese chiraler, offenkettiger Sulfane mit Chiralitätszentrum in 1-Position

6.5.1 (*R*)-Methansulfonsäure-2-*tert.*-butoxycarbonylaminopropylester ((*R*)-7.2)

Zu 1.23 g (7 mmol) (*R*)-(+)-2-(*tert.*-Butoxycarbonylamino)-1-propanol in 10 mL Dichlormethan_{abs.} werden 1 mL (7.21 mmol) Triethylamin und nach Abkühlung auf 0 °C 565 µL (830 mg, 7.20 mmol) Methansulfonsäurechlorid gegeben und über Nacht rühren gelassen. Der Ansatz wird in Wasser gegossen, die wässrige Phase tropfenweise mit konz. Salzsäure angesäuert bis pH 3 – 4 und dann dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit 10⁻⁴ molarer NaOH und mit Wasser gewaschen, bevor es getrocknet, filtriert und vorsichtig am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt wird. Nach Auskristallisation des erhaltenen Öles aus EtOAc/PE werden 1.60 g (6.32 mmol) farblose Nadeln erhalten. Ausb.: 90 %. C₉H₁₉NO₅S (253.35)

Schmelzpunkt 38 – 39 °C

[α]_D²⁰ - 5.1 ° (c = 0.7)

¹H-NMR [d]-Chloroform δ 4.60 (s, b, 1H, N-H), 4.22 (dd? b, 1H, S-O-CH₂), 4.15 (dd, 1H, ²J = 10.0, ³J = 4.2, S-O-CH₂), 3.97 (s, b, 1H, CH₂-C(CH₃)H-N), 3.03 (s, 3H, CH₃-S), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)), 1.24 (d, 3H, ³J = 6.8, CH₃-CH-N)

EI-MS_{70eV/70 °C} 253 (0.3) [M]⁺, 238 (0.6) [C₈H₁₆NO₅S]⁺, 223 (0.1), 180 (3) [C₅H₁₀NO₄S]⁺, 144 (32) [C₇H₁₄NO₂]⁺, 111 (1) [C₂H₇O₃S]⁺, 102 (11), 88 (30), 84 (9), 79 (8) [CH₃O₂S]⁺, 57 (100) [C₄H₉]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	42.66	7.57	5.53
Gef.	42.55	7.43	5.53

6.5.2 (*R*)-[1-Methyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]carbaminsäure-*tert.*-butylester ((*R*)-7.3)

Zu 1.30 g (5.5 mmol) **3** in 20 mL DMF_{abs.} werden 220 mg (60 % Suspension, 5.5 mmol) Natriumhydrid gegeben und der Ansatz 2 h gerührt. Danach werden 900 mg **7.2** dazugegeben und der Ansatz über Nacht bei 40 °C gerührt. Der Ansatz wird auf Eiswasser gegossen, dreimal mit Et₂O ausgeschüttelt, der Ether etwas am Rotationsverdampfer eingengt, PE (etwa ¼ des Volumens an Et₂O) hinzugegeben und die organische Phase dreimal mit Wasser gegengeschüttelt. Nach Trocknen, Filtrieren und Einengung am Rotationsverdampfer werden 1.6 g Rohprodukt erhalten, welches flashchromatographiert wird (100 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH 99.5 + 0.5). Das saubere Eluat wird einmal

aus EtOAc/PE auskristallisiert und liefert 560 mg Produkt. Ausb.: 40 %. $C_{23}H_{26}N_2O_2S$ (394.56)

Schmelzpunkt 96 - 98 °C Lit.: 86 – 87 °C [135]

$[\alpha]_D^{20}$ + 18.29 °

1H -NMR [d]-Chloroform δ 7.91 (s, 1H, Ch-4-H), 7.76 (d, 1H, $^3J = 8.1$, Ch-5-H), 7.73 (t, 1H, $^3J = 7.3$, Ch-7-H), 7.53 (t, 1H, $^3J = 7.4$, Ch-6-H), 7.49 (s, 5H, 5 Ph-H), 4.06 (s, b, 1H, S-CH₂), 3.79 (s, b, 1H, N-CH-CH₃), 3.50 (dd, 1H, $^2J = 9.8$, $^3J = 3.8$, S-CH₂), 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.26 (d, 3H, $^3J = 3.6$, -CH₂-C(CH₃)H-N

EI-MS_{70eV/240 °C} 394 (2) [M]⁺•, 337 (1) [C₁₉H₁₇N₂OS]⁺, 321 (8) [C₁₉H₁₇N₂OS]⁺, 262 (28), 251 (100) [C₉H₁₉NO₅S]⁺, 238 (17) [C₈H₁₆NO₅S]⁺, 237 (68) [C₁₅H₁₁N₂S]⁺, 204 (22) [C₁₅H₁₀N]⁺, 176 (5), 111 (1) [C₂H₇O₃S]⁺, 151 (2), 102 (1), 88 (3), 84 (9), 77 (3) [C₆H₅]⁺, 57 (34) [C₄H₉]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	70.01	6.66	7.10
Gef.	70.17	6.86	6.92

6.5.3 (*R*)-1-Methyl-2-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethylamin ((*R*)-**7A**)

(*R*)-**7A**: 460 mg (1.17 mmol) (*R*)-**7.3** werden in 10 mL 6 molarer Salzsäure und 13 mL EtOAc 1 h gerührt. Unter Eiskühlung wird mit 3 molarer NaOH alkalisiert, dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die Dichlormethanphase einmal mit 30 mL 10⁻⁴ molarer Natronlauge und dann mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen, Filtrieren und Einengung zur Trockne bleiben 310 mg schwach gelb gefärbtes Öl (Ausb.: 90 %) zurück, welches direkt mit 115 mg Oxalsäure als Oxalat (1:1) aus MeOH unter Zusatz von Et₂O gefällt wird.

rac-**7A**: 240 mg Natriumhydrid (60% Suspension, 6 mmol) werden in 20 mL DMF_{abs.} suspendiert unter Eiskühlung. Nach Zusatz von 382 mg (3 mmol) *rac*-2-Aminopropanthiol x hydrochlorid wird 2 h rühren gelassen, 720 mg (3 mmol) **2** zugesetzt und auf 80 °C erhitzt und 5 h gerührt. Darauf wird der Ansatz in 50 mL Eiswasser gegossen, dreimal mit ca. 100 mL EtOAc ausgeschüttelt und die vereinigte organische Phase zweimal mit Wasser gegengeschüttelt. Nach Trocknung, Absaugen und Einengung zur Trockne wird 1.4 g öliges Rohprodukt erhalten, welches über eine 4 mm Platte am Chromatotron aufgereinigt wird.(Chloroform/MeOH 98 + 2, dann unter NH₃-Begasung). Die 420 mg, die nach Einengung des Eluats zur Trockne erhalten werden, werden in Et₂O/MeOH aufgenommen und mit Oxalsäure als Oxalat (1:1) gefällt. Ausb. 110 mg (0.29 mmol), 10 %.

(*S*)-**7A**: siehe *rac*-**7A**. Ansatzgröße. 3 mmol Variation: (*S*)-2-Aminopropanthiol x hydrochlorid. Extraktion mit Chloroform. Erhaltenen werden 1.1 g gelbliches Öl. Reinigung 4 mm Platte, Chromatotron (FM Chloroform, zuerst rein, dann unter NH₃-Begasung). Ausb.: 400 mg (1.36 mmol), 45 % Öl, welches mit Oxalsäure (als Oxalat (1:1) aus MeOH unter Zusatz von Et₂O gefällt wird C₁₈H₁₈N₂S x C₂H₂O₄ (294.43 + 90.04 (384.47))

Schmelzpunkte 178.5 °C (*R* und *S*), 179 – 183 °C (*rac*-**7A**)

$[\alpha]_D^{20}$ - 36.35 ° (*R*); + 35.64 ° (*S*)

1H -NMR [d₄]-MeOH δ 8.03 (d, 1H, $^3J = 8.5$, Ch-8-H), 7.98 (s, 1H, Ch-4-H), 7.87 (d, 1H, $^3J = 8.1$, Ch-5-H), 7.72 (ddd, 1H, $^3J = 7.0$, Ch-7-H), 7.55 – 7.43 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 3.77 (m, 1H, $^3J = 6.6$, N-CH-CH₃), 3.62 (dd, 1H, $^2J = 14.4$,

$^3J = 5.4$, S-CH₂), 3.50 (dd, 1H, $^2J = 14.4$, $^3J = 6.7$, S-CH₂), 1.45 (d, 3H, $^3J = 6.7$, N-CH-CH₃)

FAB+-MS_{DMSO/Glycerol} 295 (100) [M + H]⁺, 278 (33) [C₁₈H₁₆NS]⁺, 251 (7) [C₁₆H₁₃NS]⁺, 238 (30) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (11) [C₁₅H₁₀N]⁺, 155 (15), 138 (19), 65 (11) [C₆H₅]⁺, 58 (6) [C₃H₈N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (R)	Gef. (S)	Gef. (rac)
C	62.48	62.45	62.30	62.28
H	5.25	5.42	5.11	5.29
N	7.29	7.19	7.25	7.41

6.5.4 Methyl-[1-methyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]amin (**7B**)

1. Schritt: intermediäre Amidbildung (zu N-[1-Methyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]formamid)

(S)-**7.4**: Zu 370 μ L (9.6 mmol) Ameisensäure werden 740 μ L (7.8 mmol) Acetanhydrid gegeben und 3 h auf 75 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf RT werden 840 mg (2.85 mmol) (S)-**7.A** in etwa 5 mL Dichlormethan_{abs.} gelöst dazugegeben und über Nacht rühren gelassen. Zur Aufarbeitung wird in 50 mL ges. Natriumhydrogen-carbonatlösung gegossen und dreimal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Das vereinigte Dichlormethan wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Dabei werden 680 mg (2.1 mmol) weisses, festes Produkt erhalten. Ausb.: 74 %.

Ansatz für (R)-**7.4**: 2.79 mmol (R)-**7A**, Ausb.: 80 %. C₁₉H₁₈N₂OS (322.44)

2. Schritt: Reduktion des Amids

(S)-**7B**: Zu 680 mg (2.10 mmol) (S)-**7.4** in 20 mL THF_{abs.} werden 170 mg (4.20 mmol) Natriumborhydrid gegeben und der Ansatz abgekühlt auf 0 °C. Bei dieser Temperatur werden tropfenweise 533 mg Iod (in 5 mL THF_{abs.} gelöst) zugefügt unter kontinuierlicher N₂-Begasung und dann auf Rückfluss (ca. 85 °C) erhitzt. Nach 3 h Reaktionszeit wird der Ansatz abgekühlt, 10 mL MeOH unter Eiskühlung zugesetzt und ½ h rühren gelassen. Weiterhin werden 10 mL 3 molare Salzsäure zugesetzt und nochmals 2 h auf Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wird der Ansatz alkalisiert mit 20 mL 3 molarer Natronlauge und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Das vereinigte Dichlormethan wird einmal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung, Filtration und Einengung zur Trockne werden 800 mg Substanzgemisch erhalten, die flashchromatographiert werden (65 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakbegast}). Die sauberen Fraktionen liefern 310 mg (1 mmol) (S)-**7B** als Base (Ausb.: 48 %), die mit 105 mg Oxalsäure als Oxalat (1:1) gefällt werden.

Ansatz für (R)-**7B**: 2.24 mmol **7.4**, Ausb.: 210 mg (R)-**7B** (0.68 mmol) Öl, 30 %. Die Fällung erfolgt mit Oxalsäure aus MeOH unter Zusatz von Et₂O.

C₁₉H₂₀N₂S x C₂H₂O₄ (308.46 + 90.04 (398.50))

Schmelzpunkte 134 – 136 °C (R), 138 – 140 °C (S)

[α]_D²⁰ - 13.8 ° (R), + 12.6 ° (S)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.01 (d, 1H, $^3J = 8.5$, Ch-8-H), 7.99 (s, 1H, Ch-4-H), 7.88 (d, 1H, $^3J = 7.7$, Ch-5-H), 7.74 (ddd, 1H, $^3J = 7.1$, Ch-7-H), 7.53 (m, 1H, Ch-6-H), 7.51 – 7.43 (m, 5H, 5 Ph-H), 3.74 (dd, 1H, $^2J = 14.1$, $^3J = 5.3$, CH-S-CH₂), 3.63 (q, 1H, $^3J = 6.3$, C(CH₃)H-N), 3.53 (dd, 1H, $^2J = 14.1$, $^3J = 6.1$, S-CH₂), 2.84 (s, 3H, NHCH₃), 1.45 (d, 3H, $^3J = 6.5$, C(CH₃)H-N)

EI-MS_{70eV/110 °C} 308 (2) [M]⁺, 278 (0.6) [C₁₈H₁₆NS]⁺, 262 (2), 251 (55) [C₁₆H₁₃NS]⁺, 236 (18) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (12) [C₁₅H₁₀N]⁺, 176 (4), 102 (1), 77 (2) [C₆H₅]⁺, 72 (20), 58 (100) [C₃H₈N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (R)	Gef. (S)
C	63.29	63.21	63.12
H	5.58	5.56	5.49
N	7.03	7.05	6.99

6.5.5 Dimethyl-[1-methyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]amin (**7C**)

(S)-**7C**: Zu 80 mg (0.27 mmol) (S)-**7A** in 3 mL Acetonitril werden 0.11 mL wässrige 37 % Formaldehydlösung und 28 mg (0.75 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben und 1 h rühren gelassen. Nach 1 h wird tropfenweise Eisessig zugesetzt bis zur neutralen Reaktion und noch 3 h gewartet. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, in 20 mL 2 molarer NaOH aufgenommen, dreimal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert, das vereinigte Dichlormethan einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet und filtriert. Nach Einengung zur Trockne werden 100 mg Öl erhalten, welches flashchromatographiert wird (10 g Kieselgel, FM (Dichlormethan/MeOH). Die sauberen Fraktionen liefern 90 mg (0.28 mmol) Öl welches zweimal in Dichlormethan filtriert wird über drei Filterschichten. Ausb.: 100 %. Es wird mit Oxalsäure gefällt aus MeOH/Et₂O.

Ansatz für (R)-**7C**: 70 mg (0.24 mmol) (R)-**7A**. Ausb.: 50 mg, (0.15 mmol), 63 %. C₂₀H₂₂N₂S x C₂H₂O₄ (322.49 + 90.04 (412.53))

Rac-**7C**: 460 mg (1.56 mmol) rac-**7A**, 450 mg (15 mmol) Formaldehydlösung 37%, 283 mg (4.5 mmol) Natriumcyanoborhydrid. Reinigung per Chromatotron FM Dichlormethan/MeOH 100/0- 96/4_{Ammoniakbeg.}. Ausb.: 180 mg (0.56 mmol) 31%.

Schmelzpunkte 119.5 – 121.5 °C (R), 123 – 127 °C (S), 121 – 124 °C (rac)

[α]_D²⁰ + 36.9 ° (R), - 38.2 ° (S)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 7.99 (d, 1H, ³J = 6.7, Ch-8-H), 7.98 (s, 1H, Ch-4-H), 7.88 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-5-H), 7.73 (ddd, 1H, ³J = 6.6, Ch-7-H), 7.55 – 7.43 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 3.98 (dd, 1H, ²J = 14.0, ³J = 4.6, S-CH₂), 3.77 (m, 1H, N-CH-CH₃), 3.31 (dd, 1H, ²J = 14.1, ³J = 8.4, S-CH₂), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.46 (d, 3H, ³J = 6.5, N-CH-CH₃)

FAB+-MS_{DMSO/m-NBAI} 323 (100) [M + H]⁺, 278 (69) [C₁₈H₁₆NS]⁺, 262 (6) [C₁₇H₁₂NS]⁺, 236 (18) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (14) [C₁₅H₁₀N]⁺, 154 (8), 86 (71) [C₅H₁₂N]⁺, 72 (47) [C₄H₁₀N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (R)	Gef. (S)	Gef. (rac)
C	64.05	64.07	63.91	63.71
H	5.88	5.92	5.82	5.94
N	6.79	6.77	6.58	6.80

6.5.6 2-(*tert.*-Butoxycarbonylamino)-1-butanol (**6.1**)

(*S*)-**6.1** Zu 890 mg (10 mmol) (*S*)-(+)-2-Amino-1-butanol werden in 20 mL Dichlormethan unter Eiskühlung 2.18 g (10 mmol) *tert.*-BOC-anhydrid gegeben und über Nacht rühren gelassen. Der Ansatz wird in Wasser gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit 10^{-4} molarer NaOH und Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das Öl wird aus EtOAc/PE auskristallisiert und die erhaltenen weissen Nadeln vorsichtig bei 30 °C getrocknet. Ausb.: 1.08 g (5.71 mmol), 57 %. $C_9H_{19}NO_3$ (189.29)

(*R*)-**6.1**: 1.80 g (20.2 mmol) (*R*)-(-)-2-Amino-1-butanol, 6.44 g BOC-anhydrid. Ausb.: 0.8 g (4.23 mmol), 21 %.

Schmelzpunkt 43.5 °C (*S*), 43 – 44 °C (*R*)

$[\alpha]_D^{20}$ - 27.4 ° (*S*), + 27.4 ° (*R*)

1H -NMR [d]-Chloroform δ 3.67 (m, 1H, CH_2-OH), 3.56 (m, 2H, CH_2-OH , $N-CH(CH_2)_2$), 1.56 (ddq, 1H, $^2J = 13.5$, $^3J = 1.6$, $^3J = 7.4$, CH_3-CH_2), 1.45 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.50 – 1.40 (m, 1H, CH_3-CH_2), 0.91 (t, 3H, $^3J = 7.4$, CH_3-CH_2)

FAB⁺-MS_{DMSO/Glycerol} 379 (2) $[2M + H]^+$, 268 (3) $[M + DMSO]^+$, 212 (3) $[M + Na]^+$, 190 (33) $[M + H]^+$, 135 (100) $[C_5H_{12}NO_3]^+$, 90 (59) $[C_4H_{12}NO]^+$, 75 (10), 57 (33) $[C_4H_9]^+$

CHN

	Ber.	Gef. (<i>R</i>)	Gef. (<i>S</i>)
C	57.10	56.98	56.93
H	10.14	10.02	10.09
N	7.40	7.30	7.28

6.5.7 Methansulfonsäure-2-*tert.*-butoxycarbonylaminobutylester (**6.2**)

(*S*)-**6.2** Zu 1.08 g (5.71 mmol) (*S*)-**6.1** in Dichlormethan_{abs.} werden 864 μ L (628 mg, 6.22 mmol) Triethylamin_{abs.} gegeben und der Ansatz auf 0 °C abgekühlt. Dann werden 480 μ L (6 mmol) Methansulfonsäurechlorid hinzugefügt und der Ansatz 2 h gerührt. Der Ansatz wird auf 50 mL Wasser gegossen und dreimal mit etwa 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanphase wird je einmal mit 1 molarer Salzsäure, ges. Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Ausb.: 1.50 g (5.61 mmol), 98 % Öl. Das Öl wird aus EtOAc/PE auskristallisiert und liefert farblose Nadeln.

(*R*)-**6.2**: 0.8 g (4.23 mmol) (*R*)-**6.1**, 340 μ L (4.37 mmol) Methansulfonsäurechlorid, 640 μ L (4.6 mmol) Triethylamin, Ausb.: 0.94 g (3.5 mmol) 83 %.

$C_{10}H_{21}NO_5S$ (267.38)

Schmelzpunkt 45 – 52 °C ((*S*), Sinterung), 46 – 47 °C (*R*)

$[\alpha]_D^{20}$ - 35.8 ° (*S*), + 35.1 ° (*R*)

1H -NMR [d₆]-DMSO δ 4.09 (dd, 1H, $^2J = 10.0$, $^3J = 5.2$, $CH_2-OSO_2^-$), 4.04 (dd, 1H, $^2J = 10.0$, $^3J = 6.4$, $CH_2-OSO_2^-$), 3.56 (m, 1H, $N-CH(CH_2)_2$), 1.48 (ddq, 1H, $^2J = 13.6$, $^3J = 2.1$, $^3J = 7.4$, CH_3-CH_2), 1.39 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.40 – 1.30 (m, 1H, CH_3-CH_2), 0.85 (t, 3H, $^3J = 7.4$, CH_3-CH_2)

FAB⁺-MS_{DMSO/Glycerol} 535 (2) [2M + H]⁺, 290 (2) [M + Na]⁺, 268 (8) [M + H]⁺, 212 (100) [C₆H₁₄NO₅S]⁺, 194 (15) [C₆H₁₂NO₄S]⁺, 168 (91) [C₅H₁₄NO₃S]⁺, 116 (47), [C₅H₁₀NO₂]⁺, 102 (20) [C₅H₁₀O₂]⁺, 79 (40), 72 (46) [C₄H₈O]⁺, 57 (83) [C₄H₉]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (R)	Gef. (S)
C	44.92	44.98	44.60
H	7.93	7.62	8.02
N	5.24	5.24	5.10

6.5.8 [1-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanylmethyl)propyl]carbaminsäure-*tert.*-butylester

(6.3)

(S)-**6.3**: Zu 711 mg (3 mmol) **3** in 20 mL DMF_{abs.} werden 120 mg Natriumhydrid (60 % Suspension, 3 mmol) gegeben und 2 h rühren gelassen. Darauf wird der Ansatz mit 601 mg (S)-**6.2** versetzt und auf 45 °C erwärmt und 5 h rühren gelassen. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in Wasser gegossen und dreimal mit einem Et₂O/Hexan-Gemisch (4 + 1) extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Erhalten werden 1.5 g Rückstand, der flashchromatographiert wird (75 g Kieselgel, Dichlormethan). Die sauberen Fraktionen liefern 600 mg (1.47 mmol) Produkt (Ausb.: 49 %), welches aus EtOAc/PE auskristallisiert wird und 160 mg farblose Kristalle (15 %) liefert.

(R)-**6.3**: 864 mg (3.64 mmol) **3**, 0.94 g (3.64 mmol) **6.2**, 150 mg Natriumhydrid, Säule für 1.36 g, 100 g Kieselgel Ausb.: 0.95 g (2.32 mmol) 64 %

C₂₄H₂₈N₂O₂S (408.59)

Schmelzpunkt 116 – 118 °C (S), 121 – 122 (R)

[α]_D²⁰ + 58.5 ° (S), - 57.8 ° (R)

¹H-NMR [d₆]-DMSO δ 8.06 (s, 1H, Ch-4-H), 7.94 (d, 1H, ³J = 8.1, Ch-8-H), 7.91 (d, 1H, ³J = 8.6, Ch-5-H), 7.74 („t“, 1H, ³J = 7.2, Ch-7-H), 7.56 – 7.42 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 6.80 (d, 1H, ³J = 8.7, N-H), 3.70 – 3.52 (m + dd, 2H, ³J = 4.1 S-CH₂, N-CH(CH₂)₂), 3.07 (dd, 1H, ²J = 13.0, ²J = 13.0, ³J = 8.5, S-CH₂), 1.58 (dq, 1H, ²J = 13.8, ³J = 7.2, CH₂-CH₃), 1.48 (m, 1H, ³J = 7.3, CH₂-CH₃), 1.34 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.92 (t, 3H, ³J = 7.3 CH₂-CH₃)

FAB⁺-MS_{DMSO/Glycerol} 409 (0.6) [M + H]⁺, 391 (2), 335 (41) [C₂₀H₁₉N₂OS]⁺, 236 (10) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (9) [C₁₅H₁₀N]⁺, 157 (11), 98 (62) [C₅H₈NO]⁺, 84 (100) [C₄H₆NO]⁺, 79 (52), 57 (11) [C₄H₉]⁺

CHN

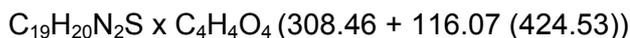
	Ber.	Gef. (R)	Gef. (S)
C	70.55	70.28	70.82
H	6.92	6.71	6.89
N	6.86	6.74	6.61

6.5.9 1-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanylmethyl)propylamin (**6A**)

(*S*)-**6A**: 220 mg (0.54 mmol) (*S*)-**6.3** werden in 10 mL EtOAc und 10 mL 6 molarer Salzsäure gerührt. Nach 1 h wird langsam durch Zugabe von 3 molarer NaOH alkalisiert und der Ansatz einmal mit 30 mL EtOAc und dreimal mit 50 mL Et₂O ausgeschüttelt. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, in 10 mL Dichlormethan aufgenommen und einmal durch 2 doppelt gelegte Filter filtriert. Die Auswaage des Kolbens nach Einengung zur Trockne ergibt 60 mg Öl (Ausb.: 36 %, 0.19 mmol), welches mit 37 mg Maleinsäure gefällt wird aus MeOH unter Zusatz von Et₂O und 61 mg weißen Niederschlag liefert.

(*R*)-**6A**: 1.2 g (2.93 mmol) (*R*)-**6.3** (aus zwei Versuchen) Ausb.: 810 mg (2.63 mmol) 90 %. Fällung mit 340 mg (2.93 mmol) Maleinsäure wie bei (*S*)-**6A**

rac **6A**: Zu 240 mg Natriumhydrid (60% Suspension, 6 mmol) in 20 mL DMF_{abs.} werden 424 mg (3 mmol) 2-Aminobutanthiol x Hydrochlorid gegeben, 2 h gerührt und mit 720 mg (3 mmol) **2** versetzt. Anschließend wird auf 75 °C erhitzt und 20 h bei dieser Temperatur gerührt. Der Ansatz wird nach Abkühlung auf RT in 100 mL Wasser gegossen und dreimal mit etwa 80 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird einmal gegengeschüttelt mit Wasser, getrocknet, abgesaugt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die 1,5 g Rohprodukt werden per Chromatotron über eine 4 mm Platte aufgereinigt (FM Chloroform/MeOH 98/2) und liefern so 680 mg (Ausb.: 74 %, 2.2 mmol) eines klaren gelblichen Öles, welches in Et₂O_{abs.} gelöst und mit Maleinsäure in EtOH_{abs.} als Maleat (1:1) gefällt wird. Erhalten werden 240 mg weisser kristalliner Niederschlag.



Schmelzpunkte 134 – 136 °C (*R* und *S*), 143 – 145 °C (*rac*-**6A**)

$[\alpha]_D^{20}$ - 51.8 ° (*R*), + 54.2 ° (*S*)

¹H-NMR [d₆]-DMSO δ 8.01 (d, 1H, ³J = 9.8, Ch-8-H), 8.00 (s, 1H, Ch-4-H), 7.89 (d, 1H, ³J = 8.2, Ch-5-H), 7.74 (ddd, 1H, ³J = 8.6, Ch-7-H), 7.55 – 7.44 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 6.22 (s, 2H, Maleinsäure-2,3-H), 3.83 (dd, 1H, ²J = 14.7, ³J = 4.1, Ch-S-CH₂), 3.58 (m, 1H, ³J = 4.1, ³J = 6.8, N-CH(CH₂)₂), 3.38 (dd, 1H, ²J = 14.7, ³J = 7.2, Ch-S-CH₂), 1.85 (dq, 2H, ³J = 7.5, CH₂-CH₃), 1.15 (t, 3H, ³J = 7.5, CH₂-CH₃)

FAB⁺-MS_{DMSO/Glycerol} 309 (100) [M + H]⁺, 292 (20) [C₁₉H₁₈NS]⁺, 238 (13) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (5) [C₁₅H₁₀N]⁺, 120 (9), 91 (14) [C₇H₇]⁺, 78 (13), 65 (10), 51 (11)

CHN

	Ber.	Gef. (<i>R</i>)	Gef. (<i>S</i>)	Gef. (<i>rac</i>)
C	65.07	64.68	65.04	64.68
H	5.71	5.71	5.68	5.73
N	6.60	6.48	6.65	6.63

6.5.10 Dimethyl-[1-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanylmethyl)propyl]amin (**6C**)

(*R*)-**6C**: Zu 100 mg (0.32 mmol) (*R*)-**6A** in 5 mL Acetonitril werden nacheinander 260 µl wässrige 37 % Formaldehydlösung und 60 mg (0.95 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Nach 1 h wird tropfenweise mit Eisessig bis zur neutralen Reaktion versetzt und über Nacht rühren gelassen. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und in 2 molarer NaOH aufgenommen und dreimal mit 50 mL Dichlormethan ausgeschüttelt. Das Dichlormethan wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Ausb.: 110 mg (0.32 mmol), 100

%). Dieses Öl wird per FC gereinigt (12 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.} 98.5 + 1.5, Dauer 3 h, 250 mL Lösemittelverbrauch). Das Eluat wird jeweils zweimal in Dichlormethan über 2 doppelt gelegte Filter filtriert. Die 60 mg (0.18 mmol), Ausb.: 56 % Öl werden mit 25 mg Maleinsäure aus MeOH durch Zusatz von Et₂O gefällt.

Ansatz für (S)-**6C**: 0.39 mmol, Ausb.: 110 mg (0.33 mmol), 84 %.

rac- **6C**: Ansatz: 460 mg (1.4 mmol) *rac*-**6A** (erhalten nach Ausschütteln der Mutterlauge der Fällung von 6.1.6.15). Die Reinigung der erhaltenen 480 mg erfolgt am Chromatotron mit einer 4 mm Platte (Chloroform/Eisessig 100 + 1//Chloroform/Eisessig/MeOH 99 + 1 + 1//Chloroform MeOH 99 + 1 bis 92 + 8). Das erhaltene gelbe Öl (100 mg, 0.30 mmol, Ausb.: 20 %) wird in Et₂O/MeOH aufgenommen und mit 2 mL Maleinsäure 50 % in EtOH_{abs.} gefällt Ausb.: 50 mg (0.11 mmol, 7.4 %).

C₂₁H₂₄N₂S x C₄H₄O₄ (336.52 + 116.07 (452.59))

Schmelzpunkte 131.5 – 133.5 (*R*), 130 – 132 (*S*), 150 – 153 °C (*rac*-**6C**)

[α]_D²⁰ - 7.4 ° (*R*), + 7.6 ° (*S*)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.02 (s, 1H, Ch-4-H), 7.97 (d, 1H, ³J = 8.5, Ch-8-H), 7.91 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-5-H), 7.75 („t“, 1H, ³J = 7.4, Ch-7-H), 7.57 – 7.47 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 6.22 (s, 2H, Maleinsäure-2,3-H), 3.74 (dd, 2H, ³J = 8.2, ⁴J = 12.6, S-CH₂-) 3.57 (m, 1H, N-CH(CH₂)₂), 2.98 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.97 (ddq, 1H, ³J = 2.6, ³J = 7.5, CH₂-CH₃), 1.84 (ddq, 1H, ³J = 2.6, ³J = 7.4, ⁴J = 15.2, CH₂-CH₃), 1.21 (t, 3H, ³J = 7.5, CH₂-CH₃)

FAB⁺-MS_{DMSO/Glycerol} 309 (100) [M + H]⁺, 292 (20) [C₁₉H₁₈NS]⁺, 238 (13) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (5) [C₁₅H₁₀N]⁺, 120 (9), 91 (14) [C₇H₇]⁺, 78 (13), 65 (10), 51 (11)

CHN

	Ber.	Gef. (<i>R</i>)	Gef. (<i>S</i>)	Gef. (<i>rac</i>)
C	66.34	66.17	65.97	65.90
H	6.25	6.10	6.14	5.89
N	6.19	6.07	6.15	6.35

6.5.11 *N*-[1-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)methyl]propyl]formamid (**6.4**)

(*R*)-**6.4**: 50 µL Ameisensäure (1.3 mmol) und 100 µL Acetanhydrid (1.05 mmol) werden 3 h lang auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf RT werden 130 mg (0.40 mmol) (*R*)-**6A** in 2 mL Dichlormethan_{abs.} gelöst zugefügt und der Ansatz nach 2 h rühren bei RT in ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben. Es wird dreimal mit etwa 30 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, das vereinigte Dichlormethan einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Ausb.: 140 mg. 100 %.

Ansatz für (*S*)-**6.4**: 2.5 mmol, Ausb.: 700 mg, 2.08 mmol, 83 %. Beide Enantiomere kristallisieren bei der Einengung am Rotationsverdampfer zur Trockne spontan aus. C₂₀H₂₀N₂OS (346.47)

Schmelzpunkte 175 – 176 °C (*S*), 165 – 167 °C (*R*)

¹H-NMR [d]-Chloroform δ 8.14 (s, 1H, N-CO-H). 7.97 (s, 1H, Ch-4-H), 7.82 (d, 1H, ³J = 8.1, Ch-8-H), 7.78 („dt“, 1H, ³J = 7.9, ⁴J = 1.3, Ch-7-H), 7.57 (t, 1H, ³J = 7.5, Ch-6-H), 7.53 – 7.43 („s“, 6H, Ch-5-H, 5 Ph-H), 4.22 (m, b, 1H, S-CH₂-C(HCH₂)-N), 3.92 (m, b, 1H, S-CH₂-CH(CH₂)-N), 3.45 (dd, 1H, ²J = 14.3, ³J = 4.1, S-CH₂-CH(CH₂)-N), 1.80 (m, 2H, S-CH₂-CH(CH₂)-N), 1.00 (t, 3H, ³J = 7.5, CH₂-CH₃)

EI-MS_{70 eV/50 °C} 336 (6) [M]⁺•, 307 (4) [C₁₈H₁₅N₂OS]⁺, 279 (19) [C₁₇H₁₃N₂S]⁺, 251 (72) [C₁₆H₁₃NS]⁺, 236 (46) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (36) [C₁₅H₁₀N]⁺, 167 (44), 149 (100), 113 (21), 97 (22)

6.5.12 Methyl-[1-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanylmethyl)propyl]amin (**6B**)

(*R*)-**6B**: (*R*)-**6.4** wird ohne weitere Aufreinigung nach Trocknen über Nacht an der Ölpumpe in 20 mL THF_{abs.} gelöst und bei RT mit 32 mg (0.86 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Der Ansatz wird auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit 105.6 mg (0.42 mmol) I₂, in 5 mL THF_{abs.} gelöst, versetzt und anschließend auf Rückflusstemperatur (ca. 85 °C) erhitzt für 5 h. Dabei fällt ein weißer Niederschlag aus. Der Ansatz wird auf RT abgekühlt, mit 10 mL MeOH vorsichtig versetzt und nochmals auf Rückflusstemperatur erhitzt über Nacht (Beobachtung: Rotfärbung). Der Ansatz wird dann in 50 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und dreimal mit 50 mL Et₂O ausgeschüttelt. Der Ether wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Auswaage 180 mg braunes Öl. Dieses wird flashchromatographisch gereinigt (10 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.} 98.5 + 1.5). Ausb.: 50 mg (0.16 mmol) 47 %. Beide Enantiomere werden aus MeOH durch Zusatz von Et₂O mit Oxalsäure als Oxalat (1:1) auskristallisiert. C₂₀H₂₂N₂S x C₂H₂O₄ (322.52 + 90.04 (412.56))

Ansatz für (*S*)-**6B**: 690 mg (2.05 mmol) (*S*)-**6.4**, Ausb. (roh): 230 mg (0.71 mmol), 35 %.

Schmelzpunkte 157 – 159 °C (*R*), 156 – 158 °C (*S*)

[α]_D²⁰ - 42.24 ° (*R*), + 41.86 ° (*S*)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.00 (s, 1H, Ch-4-H), 7.99 (d, 1H, ³J = 8.3, Ch-8-H), 7.91 (d, 1H, ³J = 8.0, ⁴J = 0.8, Ch-5-H), 7.74 („dt“, 1H, ³J = 5.7, Ch-7-H), 7.53 – 7.43 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 3.80 (dd, 1H, ²J = 14.8, ³J = 4.8, S-CH₂), 3.61 (dd, 1H, ²J = 14.8, ³J = 6.0, S-CH₂), 3.47 (m, 1H, N-CH(CH₂)₂), 2.84 (s, 3H, N-H(CH₃)), 1.92 (ddq, 1H, ²J = 12.9, ³J = 7.4, ³J = 2.0, CH₂-CH₃), 1.83 (m, 1H, CH₂-CH₃), 1.12 (t, 3H, ³J = 7.4, CH₂-CH₃)

FAB⁺-MS_{DMSO/Glycerol} 323 (42) [M + H]⁺, 321 (45) [C₂₀H₂₁N₂S]⁺, 290 (17) [C₁₉H₁₆NS]⁺, 289 (62), 275 (45), 238 (35) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (35) [C₁₅H₁₀N]⁺, 187 (30), 91 (33) [C₇H₇]⁺, 79 (68), 69 (55), 57 (100) [C₄H₉]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (<i>R</i>)	Gef. (<i>S</i>)
C	64.05	63.90	64.42
H	5.88	5.74	5.89
N	6.79	6.71	6.89

6.6 Synthese chiraler, offenkettiger Sulfane mit Chiralitätszentrum in 2-Position

6.6.1 (1*R*,2*RS*)-2-Chlor-*N*-(1-phenylethyl)propionamid (**5.1**)

Zu 1.17 mL (9 mmol) (*R*)-1-Phenylethylamin (99 % ee) in 20 mL Dichlormethan_{abs.} und 1.39 mL (10 mmol) Triethylamin_{abs.} werden 1.02 mL (10 mmol) 2-Chlor-propionsäurechlorid gegeben und 3 h bei RT rühren gelassen. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in 50 mL 10⁻³ molare Salzsäure gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die

Dichlormethanphase wird einmal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten wird ein weißer Feststoff. Ausb.: 1.88 g, 9 mmol, 100 %. $C_{11}H_{14}NOCl$ (211.71)

El-MS_{70 eV/60 °C} 213 (10) $[M - ^{37}Cl]^+$, 211 (32) $[M - ^{35}Cl]^+$, 198 (3) $[C_{10}H_{11}NO^{37}Cl]^+$, 196 (10) $[C_{10}H_{11}NO^{35}Cl]^+$, 176 (89) $[C_{11}H_{14}NO]^+$, 147 (8) $[C_9H_9NO]^+$, 133 (11), 120 (33), 105 (100) $[C_8H_9]^+$, 91 (26) $[C_7H_7]^+$, 77 (24) $[C_5H_5]^+$, 44 (12)

6.6.2 (1*R*,2*R*)-(N-(1-Phenylethyl)-2-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propionamid (5.2)

Zu 711 mg (3 mmol) **3** in 20 mL DMF_{abs.} werden 120 mg Natriumhydrid (60 % Suspension, 3 mmol) gegeben und 2 h rühren gelassen. Dann werden 626 mg (3 mmol) (1*R*,2*RS*)-**5.1** dazugefügt und die Lösung auf 80 °C erhitzt und über Nacht rühren gelassen. Danach wird der Ansatz in Wasser gegossen und dreimal mit etwa 70 mL EtOAc extrahiert. Das EtOAc wird am Rotationsverdampfer (40 °C/10 mbar) am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der Rückstand in 100 mL Et₂O/PE (70 + 30) aufgenommen und dreimal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die erhaltenen 1.3 g des gelben Öles werden flashchromatographiert (Rf 0.27 + 0.25) [200 g Kieselgel, FM EtOAc/Hexan 25/75 (500 mL), 27.5/72.5 (500 mL), 30/70 (500 mL), 32.5/67.5 (500 mL)]. Erhalten werden 450 mg weisser Feststoff, der einmal umkristallisiert wird aus EtOAc/Hexan. Erhalten werden 300 mg (0.73 mmol) reines Diastereomer. Ausb.: 49 %. $C_{26}H_{24}N_2OS$ (412.57)

Schmelzpunkt 144 – 146 °C

$[\alpha]_D^{20}$ + 251 ° (c = 1.19)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 7.95 (s, 1H, Ch-4-H), 7.88 („t“, 2H, ³J = 7.8, Ch-8,5-H), 7.68 („dt“, 1H, ³J = 7.0, ⁴J = 1.3, Ch-7-H), 7.54 – 7.44 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ch-Ph-H), 7.25 – 7.15 (m, 5H, 5 Ph-H), 4.94 (q, 1H, ³J = 7.0, S-CH(CH₃)-CO), 4.72 (q, 1H, ³J = 7.4, N-CH(CH₃)-Ph), 1.49 (d, 3H, ³J = 7.4, N-CH(CH₃)-Ph), 1.35 (d, 3H, ³J = 7.0, S-CH(CH₃)-CO)

El-MS_{70 eV/130 °C} 412 (29) $[M]^+$, 379 (1), 291 (44) $[C_{15}H_{13}NOS]^+$, 265 (47), 238 (100) $[C_{15}H_{12}NS]^+$, 204 (47) $[C_{15}H_{10}N]^+$, 175 (89) $[C_{11}H_{13}NO]^+$, 137 (8), 105 (23) $[C_8H_9]^+$, 77 (8) $[C_5H_5]^+$

CHN

	C	H	N
Ber.	75.69	5.88	6.79
Gef.	75.47	5.99	6.72

6.6.3 (1*R*,2*R*)-(1-Phenylethyl)-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]amin (5.3)

Zu 590 mg (1.43 mmol) (1*R*;2*R*)-**5.2** in 20 mL THF_{abs.} werden bei RT 119 mg (2.2 mmol) Natriumborhydrid gegeben und auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 362 mg (2.1 mmol) Iod in 5 mL THF_{abs.} gelöst zugefügt und der Ansatz auf RT erwärmt. Es wird noch bis zur möglichst weitgehenden Entfärbung gerührt und anschließend auf Rückfluss (85 °C) erhitzt. Nach 6 h werden nochmal 50 mg (1.34 mmol) Natriumborhydrid zugefügt. Zur Aufarbeitung wird auf RT abgekühlt und der Ansatz mit 10 mL MeOH versetzt. Nach ½ h Rühren werden 10 mL 1 molarer Salzsäure zugefügt und der Ansatz wiederum auf Rückfluss erhitzt. Nach 2 h wird der Ansatz in 50 mL Wasser gegossen, mit 3 molarer NaOH alkalisiert und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird einmal gegengeschüttelt mit Wasser, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die erhaltenen 600 mg Öl werden

flashchromatographisch gereinigt (Säule 70 g Kieselgel, FM EtOAc/PE 30/70). Ausb.: 310 mg Öl (0.77 mmol, 54 %) (für weitere Umsetzung sauber genug). C₂₆H₂₆N₂S (398.59)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 7.95 (s, 1H, Ch-4-H), 7.86 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-8-H), 7.77 (d, 1H, ³J = 8.4, Ch-5-H), 7.68 („dt“, 1H, ³J = 7.0, ⁴J = 1.3, Ch-7-H), 7.51 (t, 1H, ³J = 7.0, Ch-6-H), 7.48 („s“, 5H, 5 Ch-Ph-H), 7.25 – 7.15 (m, 5H, 5 Ph-H), 4.33 (m, 1H, ³J = 7.0, S-CH(CH₃)-CH₂), 4.22 (q, 1H, ³J = 6.6, N-CH(CH₃)-Ph), 3.20 (dd, 1H, ²J = 12.1, ³J = 7.0, S-CH(CH₃)-CH₂), 3.13 (dd, 1H, ²J = 12.7, ³J = 5.4, S-CH(CH₃)-CH₂), 1.55 (d, 3H, ³J = 6.8, N-CH(CH₃)-Ph), 1.42 (d, 3H, ³J = 7.1, S-CH(CH₃)-CH₂)

EI-MS_{70 eV/130 °C} 398 (1) [M]⁺•, 293 (13) [C₁₈H₁₇N₂S]⁺, 265 (16) [C₁₇H₁₅NS]⁺, 250 (16) [C₁₆H₁₂NS]⁺, 236 (17) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (15) [C₁₅H₁₀N]⁺, 176 (3) [C₁₁H₁₄NO]⁺, 161 (100) [C₁₁H₁₅N]⁺, 146 (12), 105 (56) [C₈H₉]⁺, 91 (8) [C₇H₇]⁺, 77 (7) [C₅H₅]⁺

6.6.4 (1*R*,2*R*)-Methyl-(1-phenylethyl)-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]amin

(5.4)

Zu 310 mg (0.78 mmol) (1*R*,2*R*)-**5.3** in 5 mL Acetonitril werden 116 µL 37 % wässrige Formaldehydlösung gegeben sowie 78 mg (1.25 mmol) Natriumcyanoborhydrid und der Ansatz über Nacht rühren gelassen. Es werden 7 Tropfen Eisessig zugefügt und nochmals über Nacht rühren gelassen. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und in 20 mL 2 molarer Natronlauge aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 300 mg Öl, welches flashchromatographiert wird (30 g Kieselgel, FM: EtOAc_{Ammoniakges.}/PE 15 + 85). Ausb.: 160 mg Öl (0.39 mmol, 50%) (für weitere Umsetzung sauber genug) C₂₇H₂₈N₂S (412.62)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 7.87 (s, 1H, Ch-4-H), 7.86 (d, 1H, ³J = 9.7, Ch-8-H), 7.82 (dd, 1H, ³J = 8.1, ⁴J = 0.7, Ch-5-H), 7.65 („dt“, 1H, ³J = 7.0, ⁴J = 1.1, Ch-7-H), 7.51 – 7.41 (m, 5H, Ch-6-H, Ch-Ph-2,3,5,6H), 7.32 (m, 2H, Ph-2,6-H), 7.25 – 7.18 (m, 4H, Ph-3,4,5-H, Ch-Ph-4-H), 4.34 (m, 1H, ³J = 6.8, S-CH(CH₃)-CH₂), 3.75 (d, b, 1H, ³J = 6.8, N-CH(CH₃)-Ph), 2.70 (s, b, 1H, S-CH(CH₃)-CH₂), 2.42 (m, b, 1H, S-CH(CH₃)-CH₂), 2.31 (s, 3H, N-CH₃), 1.34 (d, 6H, ³J = 7.1, N-CH(CH₃)-Ph, S-CH(CH₃)-CO)

EI-MS_{70 eV/130 °C} 412 (0.3) [M]⁺•, 332 (0.1), 307 (0.9) [C₁₉H₁₉N₂S]⁺, 291 (0.3) [C₁₈H₁₅N₂S]⁺, 265 (2) [C₁₇H₁₅NS]⁺, 236 (9) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (9) [C₁₅H₁₀N]⁺, 175 (100) [C₁₂H₁₇N]⁺, 161 (10) [C₁₁H₁₅N]⁺, 148 (26), 105 (78) [C₈H₉]⁺, 77 (7) [C₅H₅]⁺, 44 (13)

6.6.5 Methyl-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]amin (**5B**)

(*R*)-**5B**: Zu 160 mg (0.39 mmol) (1*R*,2*R*)-**5.4** in 10 mL 1,2-Dichlorethan_{abs.} (frisch destilliert!) werden 85 µL (0.78 mmol) ACE-Cl gegeben und der Ansatz auf Rückfluss (90 °C) erhitzt. Nach 5 h wird die Lösung am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, der Rückstand mit 20 mL MeOH versetzt und 1 h bei 50 °C rühren gelassen. Die Lösung wird in 50 mL Wasser gegossen und dreimal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die erhaltenen 80 mg Öl werden per FC gereinigt (10 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.} (200 mL)). Ausb.: 40 mg, 0.13 mmol, 33 % Öl, welches mit Oxalsäure gefällt wird.

(*S*)-**5B**: Zu 250 mg (0.78 mmol) (*S*)-**5C** in 15 mL 1,2-Dichlorethan_{abs.} werden 170 µL (1.56 mmol) ACE-Cl gegeben und der Ansatz auf Rückfluss (ca 90 °C) erhitzt. Nach 4 h wird die Lösung am Rotationsverdampfer am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und

der Rückstand mit 20 mL MeOH versetzt und 1 h bei 50 °C gerührt. Der Ansatz wird in 50 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und dreimal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die erhaltenen 300 mg Öl werden flashchromatographiert (30 g Kieselgel, FM: Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakbegast} 95 + 5). Der Inhalt der sauberen Fraktionen wird in Dichlormethan aufgenommen und über drei Filterschichten filtriert. Ausb.: 60 mg, 0.19 mmol, 25 %. Das Öl wird aus MeOH mit Oxalsäure als Oxalat (1:1) unter Zusatz von Et₂O ausgefällt. C₁₉H₂₀N₂S x C₂H₂O₄ (308.46 + 90.04 (398.50))

Schmelzpunkte 201 – 204.5 °C (*R*), 200 – 204 °C (*S*)

$[\alpha]_D^{20}$ + 54.4 ° (*R*), - 53.6 ° (*S*)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.02 (d, 1H, ³J = 9.7, Ch-8-H), 8.01 (s, 1H, Ch-4-H), 7.89 (d, 1H, ³J = 8.1, Ch-5-H), 7.74 („t“, 1H, ³J = 7.1, Ch-7-H), 7.56 – 7.45 (m, 6H, Ch-6-H 5 Ph-H), 4.65 (m, b, 1H, S-CH(CH₃)-CH₂), 3.36 (m, b, 2H, S-CH(CH₃)-CH₂), 2.80 (s, 3H, N(CH₃)), 1.49 (d, 3H, ³J = 7.0, S-CH(CH₃)-CH₂)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 309 (57) [M + H]⁺, 278 (21) [C₁₈H₁₆NS]⁺, 233338 (20) [C₁₅H₁₂N₂S]⁺, 204 (10) [C₁₅H₁₀N]⁺, 72 (100) [C₄H₁₀N]⁺, 44 (31) [C₂H₆N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (<i>R</i>)	Gef. (<i>S</i>)
C	63.29	63.17	63.15
H	5.58	5.55	5.62
N	7.03	6.90	6.98

6.6.6 Dimethyl-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propyl]amin (**5C**)

(*R*)-**5C**: 50 mg (0.16 mmol) (*R*)-**5B** werden in 3 mL Acetonitril mit 65 µL 37 % wässriger Formaldehydlösung und ca 20 mg Natriumcyanoborhydrid versetzt und 1 h rühren gelassen. Danach werden 4 Tropfen Eisessig zugesetzt und noch 2 h gerührt. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, der Rückstand in 20 mL 2 molarer NaOH aufgenommen und dreimal mit 50 mL Dichlormethan ausgeschüttelt. Das Dichlormethan wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das erhaltene Öl wird über Nacht an der Ölpumpe (0.2 mbar) getrocknet und das Produkt mit Oxalsäure als Oxalat (1:1) ausgefällt. Ausb.: 17 mg (0.05 mmol), 33 %. C₂₀H₂₂N₂S x C₂H₂O₄ (322.49 + 90.04 (412.53))

(*S*)-**5C**:

1. Schritt: 383 mg (3 mmol) (*S*)-2-Amino-propanthiol werden mit 240 mg (6 mmol) Natriumhydrid in 20 mL DMF_{abs.} versetzt. Nach 2 h Deprotonierungszeit wird bei RT 720 mg (3 mmol) **2** zugesetzt und der Ansatz auf 70 °C erhitzt. Nach 5 h Reaktionszeit wird der Ansatz in Wasser gegossen und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der Rückstand in 100 mL Et₂O/Hexan (66 + 34) aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung, Filtration und Einengung zur Trockne werden 900 mg Substanz erhalten, welche per FC gereinigt werden (Säule 40 g Kieselgel, Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.}). Ausb.: 480 mg (1.63 mmol), 54 %. Diese werden mit 170 mg Oxalsäure gefällt aus MeOH unter Zusatz von Et₂O.

2. Schritt: 280 mg (0.95 mmol) 2-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)propylamin werden mit 410 µL wässriger 37 % Formaldehydlösung und 96 mg Natriumcyanoborhydrid in 5 mL Acetonitril versetzt und 1 h rühren gelassen. Der Ansatz wird dann mit 7 Tropfen Eisessig versetzt und noch 3 h rühren gelassen. Anschliessend wird der Ansatz am

Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der Rückstand in 20 mL 2 molarer NaOH aufgenommen. Es wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die Dichlormethanphase einmal mit Wasser gewaschen, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die erhaltenen 290 mg Öl werden flashchromatographiert (Säule 30 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoiakbegast}). Ausb.: 80 mg (0.25 mmol), 26 %. C₂₀H₂₂N₂S x C₂H₂O₄ (322.49 + 90.04 + 9.01 (421.54))

Schmelzpunkte 176.0 – 177.0 °C (R), 180 – 182 °C (S)

$[\alpha]_D^{20}$ + 52.8 ° (R), - 52.1 ° (S)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.02 (s, 1H, Ch-4-H), 7.97 (d, 1H, ³J = 8.4, Ch-8-H), 7.90 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-5-H), 7.75 („dt“, 1H, ³J = 7.6, Ch-7-H), 7.55 („t“, 1H, ³J = 7.3, Ch-6-H), 7.52 – 7.44 (m, 5H, 5 Ph-H), 4.65 (q, 1H, ³J = 6.9, S-CH(CH₃)-CH₂), 3.54 (dd, 1H, ²J = 12.9, ³J = 7.8, S-CH(CH₃)-CH₂), 3.44 (dd, 1H, ²J = 12.9, ³J = 6.5, S-CH(CH₃)-CH₂), 3.06 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.50 (d, 3H, ³J = 7.0, S-CH(CH₃)-CH₂)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 323 (94) [M + H]⁺, 278 (62) [C₁₈H₁₆NS]⁺, 236 (32) [C₁₅H₁₂N₂S]⁺, 204 (26) [C₁₅H₁₀N]⁺, 86 (100) [C₅H₁₂N]⁺, 71 (25), 59 (38) [C₃H₉N]⁺, 45 (49) [C₂H₇N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (R)	Ber.	Gef. (S)
C	62.68	62.83	64.05	63.94
H	5.99	5.94	5.88	5.72
N	6.64	6.46	6.79	6.70

6.6.7 *rac*-2-Brom-*N,N*-dimethylbutansäureamid (**11.1**)

Zu 1.67 mL (3.18 g, 10 mmol) *rac*-2-Brombutansäurebromid (90 %, techn.) in 20 mL THF_{abs.} werden langsam unter Eiskühlung 10 mL (20 mmol) 2 molare methanolischer Dimethylaminlösung gegeben und 3 h rühren gelassen. Bei Einengung des Reaktionsansatzes bildet sich ein weißer Niederschlag von *N,N*-Dimethylammoniumbromid, welcher abgesaugt wird. Nach Stehenlassen der Mutterlauge über Nacht wird aus 10⁻⁴ molarer Salzsäure das Produkt dreimal mit 50 mL Dichlormethan ausgeschüttelt und die organische Phase einmal mit Wasser gewaschen. Darauf wird das Dichlormethan getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die 1.7 g erhaltenen Öl werden mittels Flashchromatographie (FM Dichlormethan/MeOH 98 + 2, 34 g Kieselgel) getrennt. Erhalten werden 1.5 g Öl (7.73 mmol). Ausb.: 77 %. C₆H₁₂BrNO (194.09)

¹H-NMR [d]-Chloroform δ 4.33 (t, 1H, ³J = 7.3, CH₂-CH-Br), 3.08 (s, b, 3H, N(CH₃)_{trans}), 3.00 (s, b, 3H, N(CH₃)_{cis}), 2.15 (m, 1H, ²J = 14.4, ³J = 7.1, CH₃-CH₂), 2.03 (m, 1H, ³J = 7.3), 1.01 (t, 3H, ³J = 7.3, CH₃-CH₂)

EI-MS_{70 eV/35 °C} 195 (1.3) [M (⁸¹Br)]⁺, 193 (1.3) [M (⁷⁹Br)]⁺, 167 (7) [C₄H₈⁸¹BrNO]⁺, 165 (7) [C₄H₈⁷⁹BrNO]⁺, 154 (6) [C₄H₉⁸¹BrO]⁺, 152 (6) [C₄H₉⁷⁹BrO]⁺, 135 (6), 123 (4) [C₃H₆⁸¹Br]⁺, 121 (4) [C₃H₆⁷⁹Br]⁺, 114 (21) [C₆H₁₂NO]⁺, 101 (6), 72 (100) [C₃H₆NO]⁺, 55 (17) [C₃H₃O]⁺, 41 (50)

6.6.8 *rac*-*N,N*-Dimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)butansäureamid (**11.2**)

Zu 593 mg (2.5 mmol) **3** in 20 mL DMF_{abs.} werden 100 mg Natriumhydrid (60% Suspension, 2.5 mmol) zugesetzt und 2 h rühren gelassen. Es werden 485 mg (2.5 mmol) **11.1** hinzugefügt und der Ansatz 15 h bei 80 °C erhitzt. Danach wird der Ansatz in 50 mL

Wasser gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert, welches einmal mit Wasser gewaschen wird. Nach Trocknung, Abfiltration und Einengung zur Trockne werden 1.25 g blutrotes Öl erhalten, welches mittels Rotationschromatographie gereinigt wird (4 mm Platte, FM PE/EtOAc 75 + 25, Ammoniakbegasung). Ausb.: 790 mg farbloses Öl, 2.25 mmol, 90 %. $C_{21}H_{22}N_2OS$ (350.50)

1H -NMR [d]-Chloroform δ 7.97 (d, 1H, $^3J = 8.4$, Ch-8-H), 7.86 (s, 1H, Ch-4-H), 7.80 (d, 1H, $^3J = 8.1$, Ch-5-H), 7.75 – 7.68 (m, 2H, Ch-7,6-H), 7.63 – 7.45 (m, 5H, 5 Ph-H), 3.33 (s, 3H, $N(CH_3)_{trans}$), 3.05 (s, 3H, $N(CH_3)_{cis}$), 2.74 (t, 1H, $^3J = 5.6$, Ch-S-CH), -2.14 (m, 1H, $^3J = 7.3$, S-CH- CH_2 - CH_3), 1.94 (m, 1H, $^3J = 7.0$, S-CH- CH_2 - CH_3), 1.08 (t, 3H, $^3J = 7.3$, CH_2 - CH_3)

FAB⁺-MS _{DMSO/m-NBA} 373 (3) [M - Na]⁺, 350 (36) [M - H]⁺, 306 (100) [C₁₉H₁₈N₂S]⁺, 292 (7) [C₁₉H₁₆NS]⁺, 278 (48) [C₁₈H₁₆NS]⁺, 236 (32) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (28) [C₁₅H₁₀N]⁺, 72 (31) [C₃H₆NO]⁺

6.6.9 *rac*-Dimethyl-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)butyl]amin (**11**)

200 mg (0.5 mmol) **11.2** werden in 30 mL THF_{abs.} vorgelegt, bei RT auf einmal mit 47 mg (1.26 mmol) Natriumborhydrid versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 145 mg (0.57 mmol) Iod, in einer Spritze in 5 mL THF_{abs.} gelöst, zugegeben. Dieser Prozess dauert etwa 20 min, bei kontinuierlich Gasentwicklung und Entfärbung der Lösung auftritt. Der Reaktionsansatz wird langsam auf RT erwärmt und dann auf Rückflusstemperatur (ca. 85 °C) erhitzt. In der Siedehitze kommt es zur Ausfällung von Natriumiodid. Nach 5 h Reaktionszeit wird wiederum auf 0 °C gekühlt und mit gesättigter Natriumchloridlösung der Ansatz abreagiert. Es wird auf 40 °C erwärmt, ½ h gerührt und dann der Ansatz dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, abgesaugt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das erhaltene gelb gefärbte Öl wird flashchromatographiert (20 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH 98 + 2) und die 130 mg, die daraus erhalten werden, nochmals über eine 2 mm Platte mit einem Chromatotron gereinigt. Ausb.: 120 mg Öl, 0.36 mmol, 63%. $C_{19}H_{20}N_2S \times C_2H_2O_4$ (308.46 + 90.04 (398.50)). Das Öl wird mit einem 10 % Überschuss von Oxalsäure als Oxalat (1:1) unter Zusatz von Et₂O gefällt.

Schmelzpunkt 200 – 203 °C

1H -NMR [d₄]-MeOH δ 8.04 (s, 1H, Ch-4-H), 7.96 (d, 1H, $^3J = 8.4$, Ch-8-H), 7.91 (d, 1H, $^3J = 8.0$, Ch-5-H), 7.76 (t, 1H, $^3J = 3.9$, Ch-7-H), 7.58 – 7.45 (m, 6H, Ch-5-H, 5 Ph-H), 4.57 (s, b, 1H, Ch-S-CH), 3.52 (d, 2H, $^3J = 7.0$, S-CH- CH_2 -N), 3.06 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 1.92 (s b, 1H, S-CH- CH_2), 1.71 (q, 1H, $^3J = 7.0$, S-CH- CH_2), 1.06 (t, 3H, $^3J = 7.0$, CH_2 - CH_3)

FAB⁺-MS _{DMSO/m-NBA} 309 (50) [M + H]⁺, 292 (11) [C₁₉H₁₆NS]⁺, 238 (46) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (21) [C₁₅H₁₀N]⁺, 72 (13) [C₄H₁₀N]⁺

6.7 Synthese chiraler Sulfane mit Chiralitätszentren in 1- und 2-Position

6.7.1 *rac*-3-(3-Phenylchinolin-2-ylsulfanyl)butan-2-on (**10.1**)

Zu einer Suspension von 711 mg (3 mmol) von **3** in 20 mL DMF_{abs.} werden 120 mg Natriumhydrid (60 % Suspension, 3 mmol) gegeben. Nach 2 h werden 0.30 mL (3 mmol) *rac*-3-Chlorbutan-2-on hinzugefügt, auf 35 °C erwärmt und 18 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in Wasser gegossen und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, abgesaugt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Bei der

rotationschromatographischen Trennung über eine 4 mm Platte werden 920 mg klares gelbliches Öl erhalten. Ausb.: 99 %. $C_{19}H_{17}NOS$ (307.43)

1H -NMR [d_6]-DMSO δ 8.12 (s, 1H, Ch-4-H), 7.96 (d, 1H, $^3J = 7.4$, Ch-8-H), 7.88 (d, 1H, $^3J = 7.3$, Ch-5-H), 7.76 (dd, 1H, $^3J = 7.0$, Ch-7-H), 7.57 – 7.49 (m, 6H, Ch-5-H, 5 Ph-H), 4.72 (q, 1H, $^3J = 7.2$, S-C(HCH₃)-CO), 2.37 (s, 3H, CO-CH₃), 1.40 (d, 3H, $^3J = 7.2$, S-C(HCH₃))

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 308 (100) [M + H]⁺, 290 (7), [C₁₉H₁₆NS]⁺, 264 (31) [C₁₇H₁₄NS]⁺, 236 (49) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (8) [C₁₅H₁₀N]⁺, 95 (21), 67 (25), (63) [C₃H₃O]⁺

6.7.2 *rac*-(1*R*,2*R*/1*S*,2*S*)-Dimethyl-[1-methyl-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)-propyl]amin (**10**)

Zu 900 mg (2.93 mmol) **10.1** und 0,25 g Molsieb 3 Å in 20 mL EtOH_{abs.} werden 1.5 mL Dimethylaminlösung (3 mmol), 0.2 g (3.3 mmol) Eisessig und 125 mg Natriumcyanoborhydrid (2 mmol) gegeben und 18 h bei RT rühren gelassen. Danach werden nochmals 130 % der vorher zugesetzten Mengen dazugegeben: 1.9 mL Dimethylaminlösung, 0.26 g Eisessig und 170 mg Natriumcyanoborhydrid. Der Ansatz wird weitere 24 h rühren gelassen. Nach Abfiltration des Molsiebs wird der Ansatz am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt und der Rückstand in 20 mL 2 molarer Salzsäure aufgenommen und einmal mit EtOAc gewaschen. Die wässrige Phase wird alkalisiert mit 25 mL 2 molarer Natronlauge und dreimal mit je 50 mL Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen (Et₂O + EtOAc) werden einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und filtriert. Die 0,5 g gelblich gefärbten Öles, das nach Einengung zur Trockne des Dichlormethans erhalten wird, werden über eine 4 mm Platte rotationschromatographisch getrennt (FM Dichlormethan/PE 10/90 bis 40/60). Es werden 0.4 g (1.19 mmol, 41 %) Base erhalten, die als Oxalat (1:1) mit Oxalsäure gefällt werden aus MeOH unter Zusatz von Et₂O. $C_{21}H_{24}N_2S \times C_2H_2O_4$ (336.52 + 90.04 (426.56))

Schmelzpunkt 164 – 166 °C

1H -NMR [d_4]-MeOH δ 8.03 (s, 1H, Ch-4-H), 7.99 (d, 1H, $^3J = 8.4$, Ch-8-H), 7.90 (d, 1H, $^3J = 8.1$, Ch-5-H), 7.76 (dt, 1H, $^3J = 7.0$, Ch-7-H), 7.55 (dt, 1H, $^3J = 8.0$, Ch-5-H), 7.52 – 7.46 (m, 5H, 5 Ph-H), 4.71 („q“, 1H, $^3J = 7.0$, S-CH(CH₃)-C), 3.76 („q“, 1H, $^3J = 6.7$, CH(CH₃)-N(CH₃)₂), 3.05 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.47 (d, 6H, $^3J = 6.4$, SC(HCH₃)C(HCH₃)N(CH₃)₂)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 337 (100) [M + H]⁺, 292 (7), [C₁₉H₁₈NS]⁺, 236 (9) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 204 (6) [C₁₅H₁₀N]⁺, 100 (70) [C₆H₁₄N]⁺, 72 (27) [C₄H₁₀N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	64.76	6.16	6.56
Gef.	64.71	6.33	6.55

6.8 Synthese von Benzylaminderivaten

6.8.1 2-Chlor-*N*-(1-phenylethyl)acetamid (**22.1** (S)/**27.1** (R))

22.1: Zu 1.21 g (10 mmol) (S)-Phenyl-ethyl-amin (99 % ee) in 20 mL Dichlormethan_{abs.} werden 1.67 mL (12 mmol) Triethylamin_{abs.} gegeben und auf 0°C abgekühlt. Nach ½ h werden 0.88 mL (11 mmol) Chloracetylchlorid langsam dazugetropt und für 3 h bei RT

rühren gelassen. Der Ansatz wird in 100 mL 1 molare Salzsäure gegossen und dreimal mit etwa 50 mL Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit 50 mL 0.3 molarer NaOH und Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 1.82 g (9.2 mmol) Öl, welches beim weiteren Trocknen an der Ölpumpe kristallisiert. Ausb.: 92 %

27.1: Ansatzgröße wie bei **22.1** (*R*)-Phenyl-ethyl-amin (99 % ee). Ausb.: 1.98 g (10 mmol), 100 %.

Bei Umkristallisation von **27.1** verschlechtert sich die CHN, so dass nur das **22.1** vollständig charakterisiert werden kann. C₁₀H₁₂CINO (197.68)

Schmelzpunkte 99 – 101 °C (**22.1** und **27.1**)

$[\alpha]_D^{20}$ + 119 ° (589 nm (**22.1**))

¹H-NMR [d₆]-DMSO δ 8.62 (d, 1H, ³J = 7.6, N-H), 7.36 – 7.30 (m, 4H, Ph-2,3,5,6-H), 7.24 (m, 1H, ³J = 6.0, ⁴J = 2.6, Ph-4-H), 4.91 („q“, 1H, ³J = 7.2, Ph-CH(CH₃)), 4.07 (s, 2H, Cl-CH₂CO), 1.36 (d, 3H, ³J = 7.0, Ph-CH(CH₃))

EI-MS_{70 eV/30 °C} 199 (6) [M-³⁷Cl]⁺•, 197 (23) [M-³⁵Cl]⁺•, 184 (4) [C₉H₉³⁷CINO]⁺, 182 (12) [C₉H₉³⁵CINO]⁺, 162 (100) [C₁₀H₁₂NO]⁺, 120 (34) [C₈H₁₀N]⁺, 106 (61) [C₇H₈N]⁺, 105 (36) [C₈H₉]⁺, 91 (14) [C₇H₇]⁺, 77 (26) [C₆H₅]⁺,

CHN

	C	H	N
Ber.	60.75	6.13	7.09
Gef. 22.1	60.59	5.94	7.13

6.8.2 *N*-(1-Phenylethyl)-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)acetamid (**22.2** (*S*)/**27.2** (*R*))

22.2: Zu 355 mg (1.50 mmol) **3** in 20 mL DMF_{abs.} werden 60 mg Natriumhydrid (60 % Suspension, 1.5 mmol) gegeben und 2 h rühren gelassen. Dann werden 297 mg (1.5 mmol) **22.1** zugefügt und auf 70 °C erhitzt für 5 h. Anschliessend wird der Ansatz in Wasser gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der Ansatz in Et₂O/Hexan (75 + 25) aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die erhaltenen 550 mg Öl werden per FC gereinigt (1. Säule 60 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH 99 + 1; 2.Säule EtOAc/Hexan 15 + 85). So konnte keine Aufreinigung erzielt werden, so dass ein Kristallisationsversuch aus MeOH/Et₂O/Hexan probiert wird. Erhalten werden 310 mg (0.78 mmol) einer kristallinen Fällung. Ausb.: 52 %

27.2: Ansatz 720 mg (3 mmol) **3**, 590 mg (3 mmol) **27.1** 120 mg Natriumhydrid (60 % Suspension, 3 mmol), Natriumiodid kat. Menge. Ausb. (nach Säulen und Filtration des Eluats zweimal in Dichlormethan durch drei Filterschichten): 1050 mg (2.63 mmol), 88 %. C₂₅H₂₂N₂OS (398.54)

Schmelzpunkte 120 – 125 °C (Zers.) (**22.2**), 121 – 123 °C (**27.2**)

$[\alpha]_D^{20}$ - 11.7 ° (**27.2**) (c = 0.21), + 20.5 ° (**22.2**) (c = 0.21)

$[\alpha]_{420}^{20}$ - 69.2 ° (**27.2**), + 85.7 ° (**22.2**)

$[\alpha]_{408}^{20}$ - 86.5 ° (**27.2**), + 106 ° (**22.2**)

$^1\text{H-NMR}$ [d_6]-DMSO δ 8.67 (d, 1H, $^3J = 7.9$, N-H), 8.09 (s, 1H, Ch-4-H), 7.91 (d, 1H, $^3J = 8.0$, Ch-8-H), 7.88 (d, 1H, $^3J = 8.4$, Ch-5-H), 7.74 („t“, 1H, Ch-7-H), 7.57 – 7.45 (m, 6H, Ch-6-H, 5-Ch-Ph-H), 7.30 (d, 2H, Ph-2,6-H), 7.24 (m, 2H, Ph-3,5-H), 7.18 (t, 1H, $^3J = 6.8$, $^4J = 0.8$, Ph-4-H), 4.91 („qu“, 1H, $^3J = 7.2$, Ph-CH(CH₃)), 4.03 (d, 1H, $^2J = 14.9$, S-CH₂-CO), 3.97 (d, 1H, $^2J = 14.6$, S-CH₂-CO), 1.37 (d, 3H, $^3J = 7.0$, Ph-CH(CH₃))

EI-MS_{70 eV/120 °C} 398 (5) [M]⁺•, 293 (1) [C₁₇H₁₃N₂OS]⁺, 277 (2) [C₁₇H₁₁NO]⁺, 250 (16) [C₁₆H₁₂NS]⁺, 238 (22) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (7) [C₁₅H₁₀N]⁺, 197 (27), 182 (13), 162 (100) [C₁₀H₁₂NO]⁺, 132 (4), 120 (49), 106 (73) [C₇H₈N]⁺, 105 (22) [C₈H₉]⁺, 91 (21) [C₇H₇]⁺, 77 (43) [C₅H₅]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (27.2)	Gef. (22.2)
C	75.34	75.38	75.10
H	5.58	5.60	5.25
N	7.03	7.16	6.95

6.8.3 1-(Phenylethyl)-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]amin (**22B** (S)/**27B** (R))

22B: 310 mg (0.78 mmol) **22.2** und 65 mg (1.72 mmol) Natriumborhydrid werden in 20 mL THF_{abs.} auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam tropfenweise 198 mg (1.56 mmol) Iod (in 5 mL THF_{abs.} gelöst) zugefügt. Anschliessend wird bei RT bis zur möglichst vollständigen Entfärbung gerührt und dann auf Rückfluss erhitzt. Nach 5 h wird der Ansatz auf RT abgekühlt, mit 10 mL MeOH versetzt und über Nacht rühren gelassen. Die Lösung färbt sich himbeerrot, entfärbt sich aber später wieder. Der Ansatz wird abgekühlt auf RT, vorsichtig mit 25 mL ca. 1 molarer Salzsäure versetzt und nochmals für 3 h auf Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz in Wasser gegossen, alkalisiert mit 20 mL 3 molarer Natronlauge und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 300 mg Rohprodukt, welches per FC gereinigt wird (30 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.}). Die sauberen Fraktionen enthalten 180 mg Öl. Ausb.: 60 %, 0.47 mmol. Dieses Öl wird aus MeOH mit 50 mg Oxalsäure auskristallisiert.

27B: 500 mg (1.26 mmol) **27.2**, 100 mg (2.65 mmol) Natriumborhydrid, 320 mg (1.26 mmol) Iod. Ausb.: 180 mg (0.47 mmol), 37 % Öl. Beide Enantiomere werden aus MeOH mit Oxalsäure ausgefällt. C₂₅H₂₄N₂S x C₂H₂O₄ (384.56 + 90.04 (474.60))

Schmelzpunkte 192 – 194 °C (**22B**)

[α]₄₀₈²⁰ - 66.1 (**27B**) (c = 0.5 *), + 88.3 (**22B**) (c = 0.23 *)

[α]₄₂₀²⁰ - 52.42 (**27B**), + 58 (**22B**)

$^1\text{H-NMR}$ [d_6]-DMSO δ 7.94 (s, 1H, Ch-4-H), 7.82 (d, 1H, $^3J = 7.7$, Ch-8-H), 7.78 (d, 1H, $^3J = 7.4$, Ch-5-H), 7.68 („dt“, 1H, Ch-7-H), 7.51 („dt“, 1H, $^3J = 7.4$, Ch-6-H), 7.47 – 7.40 (m, 7H, 5 Ch-Ph-H, Ph-2,6-H), 7.38 – 7.30 (m, 3H, Ph-3,4,5-H), 4.47 (q, 1H, $^3J = 6.8$, Ph-CH(CH₃)), 3.55 („m“, 1H, $^3J = 7.0$, S-CH₂), 3.48 („m“, 1H, Ch-S-CH₂), 3.38 („m“, 1H, CH₂-NH-CH(CH₃)), 3.29 („m“, 1H, CH₂-NH-CH(CH₃)), 1.70 (d, 3H, $^3J = 6.8$, Ph-CH(CH₃))

EI-MS_{70 eV/120 °C} 384 (5) [M]⁺•, 355 (0.5), 264 (6) [C₁₇H₁₄NS]⁺, 238 (100) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (19) [C₁₅H₁₀N]⁺, 176 (4), 147 (57) [C₁₀H₁₃N]⁺, 132 (9), 105 (99) [C₈H₉]⁺, 77 (10) [C₅H₅]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (27B)	Gef. (22B)
C	68.33	68.06	68.47
H	5.53	5.53	5.76
N	5.90	5.88	6.01

6.8.4 2-Chlor-*N*-(2-methoxybenzyl)acetamid (**39.1**)

Zu 665 μL (5 mmol) 2-Methoxybenzylamin in 20 mL Dichlormethan_{abs.} bei RT werden 780 μL Triethylamin gegeben und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden 430 μl (5.25 mmol) Chloracetylchlorid vorsichtig dazugefügt und 5 h rühren gelassen. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in 100 mL 10⁻² mol/L Salzsäure gegeben und dreimal mit etwa 50 mL Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird noch einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 950 mg (4.45 mmol) Feststoff. Ausb.: 89 %. C₁₀H₁₂ClNO₂ (213.70)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 7.25 (dt, 1H, ³J = 7.9, ⁴J = 1.6, Ph-4-H), 7.21 (d, 1H, ³J = 7.4, Ph-6-H), 6.96 (d, 1H, ³J = 8.2, Ph-3-H), 6.90 (dt, 1H, ²J = 0.6, ³J = 7.5, Ph-5-H), 4.40 (s, 2H, Cl-CH₂-CO), 4.06 (s, 2H, N-CH₂-Ph), 3.85 (s, 3H, CH₃O)

FAB⁺_{DMSO/m-NBA} 236 (9) [M + Na]⁺, 214 (45) [M + H]⁺, 178 (22) [C₁₀H₁₂NO₂]⁺, 121 (100) [C₈H₉O]⁺

6.8.5 *N*-(2-Methoxybenzyl)-2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)acetamid (**39.2**)

Zu 474 mg (2 mmol) **3** in 20 mL DMF_{abs.} werden 80 mg (2 mmol) Natriumhydrid (60 % Suspension) und eine katalytische Menge Kaliumiodid gegeben. Nach 2 h werden 430 mg (2 mmol) **39.1** zugefügt und auf 80 °C erhitzt über Nacht. Der Ansatz wird in 50 mL Wasser gegossen und dreimal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der Rückstand in 100 mL Et₂O/Hexan (75 + 25) aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 850 mg (2 mmol) fester Rückstand. Ausb.: quantitativ, sauber genug für weiter Umsetzung. C₂₅H₂₂N₂O₂S (414.54)

Schmelzpunkt 124 °C

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.4 (t, 1H, ³J = 5.8, NH), 8.11 (s, 1H, Ch-4-H), 7.96 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-8-H), 7.90 (d, 1H, ³J = 8.3, Ch-5-H), 7.75 (dt, 1H, ³J = 7.9, ⁴J = 1.0, Ch-7-H), 7.60 – 7.45 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 7.18 (t, 1H, ³J = 7.7, Ph-4-H), 7.14 (d, 1H, ³J = 8.0, Ph-6-H), 6.91 (d, 1H, ³J = 8.1, Ph-3-H), 6.70 (t, 1H, ³J = 7.4, Ph-5-H), 4.24 (d, 2H, ³J = 5.9, N-CH₂-Ph), 4.03 (s, 2H, Ch-S-CH₂), 3.73 (s, 3H, CH₃O)

FAB⁺_{DMSO/m-NBA} 437 (3) [M + Na]⁺, 415 (43) [M + H]⁺, 278 (100) [C₁₇H₁₂NOS]⁺, 250 (24) [C₁₆H₁₂NS]⁺,

6.8.6 (2-Methoxybenzyl)-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]amin (**39B**)

850 mg (2.05 mmol) **39.2** werden bei RT in 30 mL THF_{abs.} gelöst, mit 171 mg (4.5 mmol) Natriumborhydrid versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Nach ½ h werden 1.04 g (4.1 mmol) I₂ in 10 mL THF_{abs.} gelöst, zugefügt und anschließend bei RT bis zur möglichst vollständigen Entfärbung gerührt. Der Ansatz wird auf 80 °C erhitzt für 4 h, dann auf RT abgekühlt und vorsichtig mit 10 mL MeOH versetzt. Nach ½ h wird mit 20 mL 3 molarer

Salzsäure vorsichtig versetzt und die Lösung auf Rückfluss erhitzt für 2 h. Dann wird der Ansatz nach Abkühlung in 50 mL 3 molare Natronlauge gegossen und dreimal mit 50 mL Et₂O extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der erhaltene Rückstand (1 g) wird flashchromatographiert (100 g Kieselgel, FM EtOAc//Hexan 30/70). Erhalten werden 380 mg (0.95 mmol) ölige Base. Ausb.: 46 %. Diese wird aus MeOH mit Oxalsäure als Oxalat (1:1) gefällt.



Schmelzpunkt 216 – 219 °C

¹H-NMR [d₆]-DMSO δ 8.14 (s, 1H, Ch-4-H), 7.98 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-8-H), 7.93 (d, 1H, ³J = 8.3, Ch-5-H), 7.76 (t, 1H, ³J = 7.3, Ch-7-H), 7.60 – 7.45 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 7.45 – 7.35 (m, 2H, Ph-4,6-H), 7.06, 1H, ³J = 8.2, Ph-3-H), 6.97 (t, 1H, ³J = 7.4, Ph-5-H), 4.20 (s, 2H, N-CH₂-PH), 3.76 (s, 3H, CH₃O), 3.55 (t, 2H, ³J = 7.1, Ch-S-CH₂), 3.30 (t, 2H, ³J = 7.1, CH₂-CH₂-N)

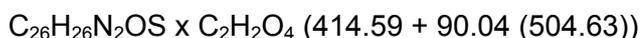
FAB⁺_{DMSO/m-NBA} 401 (100) [M + H]⁺, 264 (43) [C₁₇H₁₄NS]⁺, 238 (9) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 121 (77) [C₈H₉O]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	66.10	5.37	5.71
Gef.	66.11	5.11	5.88

6.8.7 (2-Methoxybenzyl)-methyl-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]amin (**39C**)

Zu 140 mg (0.35 mmol) **39B** in 6 mL Acetonitril werden 140 µL (1.75 mmol) Formaldehyd 37 % wässrige Lösung gegeben und mit 35 mg (0.56 mmol) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Nach 2 h wird tropfenweise Eisessig bis zur neutralen Reaktion zugesetzt und über Nacht rühren gelassen. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und in 20 mL 3 molarer Natronlauge aufgenommen und dreimal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 140 mg Öl, welches über 17 g Kieselgel (FM Dichlormethan/MeOH 99/1, am Ende unter Ammoniakbegasung des Lösemittels) säulenchromatographisch gereinigt wird. Erhalten werden 130 mg (0.31 mmol) ölige Base. Ausb.: 90 %. 80 mg werden mit Oxalsäure als Oxalat (1:1) aus MeOH gefällt.



Schmelzpunkt 189 – 192 °C

¹H-NMR [d₆]-DMSO δ 8.12 (s, 1H, Ch-4-H), 7.97 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-8-H), 7.88 (d, 1H, ³J = 9.3, Ch-5-H), 7.76 (t, 1H, ³J = 7.3, Ch-7-H), 7.60 – 7.47 (m, 6H, Ch-6-H, 5 Ph-H), 7.44, (d, 1H, ³J = 7.0, Ph-6-H), 7.36 (t, 1H, ³J = 7.7, Ph-4-H), 7.03 (d, 1H, ³J = 8.2, Ph-3-H), 6.96 (t, 1H, ³J = 7.2, Ph-5-H), 4.16 (s, 2H, N-CH₂-PH), 3.75 (s, 3H, CH₃O), 3.57 (s, 2H, Ch-S-CH₂), 3.22 (s, b, 2H, CH₂-CH₂-N), 2.70 (s, 3H, N-CH₃)

FAB⁺_{DMSO/m-NBA} 415 (100) [M + H]⁺, 264 (53) [C₁₇H₁₄NS]⁺, 178 (12) [C₁₁H₁₆NO]⁺, 121 (54) [C₈H₉N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	66.64	5.60	5.55
Gef.	66.56	5.56	5.53

6.9 Synthese chiraler Ether

A) *Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der primären Amine:* Der entsprechende Aminoalkohol (a) wird in 20 mL DMF_{abs.} vorgelegt und mit der äquivalenten Menge Natriumhydrid (b) versetzt. Nach einer zweistündigen Deprotonierungsphase wird eine äquivalente Menge **2** dazugegeben und auf 80 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird in Wasser gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der Rückstand in Et₂O/Hexan (70 + 30) aufgenommen und dreimal mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, über eine Fritte abgesaugt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das erhaltene Öl wird flashchromatographiert über eine Säule mit der etwa 70 – 100 fachen Menge Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.}.

B) *Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der tertiären Amine:* Das entsprechende primäre Amin (**x.A**) wird in wenigen mL Acetonitril mit der 5-fachen Menge 37 % wässriger Formaldehydlösung (c) und der 1.6-fachen Menge Natriumcyanoborhydrid (d) versetzt. Üblicherweise kann nach 1 h die Reaktion durch tropfenweisen Zusatz von Eisessig beendet werden. Der Ansatz wird ein paar Stunden jeweils offen unter dem Abzug rühren gelassen, bevor er am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt wird. Der Rückstand wird in 2 molarer NaOH aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert, welches einmal mit Wasser gewaschen wird. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das erhaltene Öl wird per FC gereinigt.

6.9.1 1-Methyl-2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)ethylamin (**23A** (R)/**25A** (S))

Herstellung lt. Allgemeiner Arbeitsvorschrift A (siehe oben); a = 2-Aminopropanol

Ansatz für **23A**: 4 mmol, 956 mg **2**, 300 mg (R)-(a), 160 mg (b). Ausb.: 400 mg Öl (1.44 mmol), 36 %.

25A: 4.18 mmol, 1 g **2**, 170 mg (b), 320 mg (S)-(a). Ausb.: 320 mg (1.19 mmol) Base, 29 %. Beide Enantiomere werden aus MeOH mit Oxalsäure als Oxalat (2:1) gefällt. 2 C₁₈H₁₈N₂O x C₂H₂O₄ (2 x 278.37 + 90.04 (646.78))

Schmelzpunkte 196.5 – 198.5 °C (**23A**), 198 – 199 °C (**25A**)

$[\alpha]_D^{20}$ - 12.8 ° (**23A** *), + 15.2 ° (**25A** *)

¹H-NMR [d]-Trifluoressigsäure δ 8.84 (s, 1H, Ch-4-H), 8.20 (d, 2H, ³J = 7.8, Ch-8, 5-H), 8.14 („t“, 1H, ³J = 8.1, Ch-7-H), 7.94 („t“, 2H, ³J = 7.7, Ch-6-H), 7.63 (m, 5H, 5 Ph-H), 5.14 (dd, 1H, ²J = 10.4, ³J = 3.0, C-CH₂-C), 5.01 (dd, 1H, ²J = 10.4, ³J = 6.2, O-CH₂), 4.23 (m, b, 1H, NCH(CH₃)), 1.62 (d, 3H, ³J = 6.8, N-CH-CH₃)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 279 (39) [M + H]⁺, 222 (100) [C₁₅H₁₂NO]⁺, 204 (10) [C₁₅H₁₀N]⁺, 120 (14), 105 (13), 58 (66) [C₃H₈N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (23A)	Gef. (25A)
C	70.56	70.49	70.52
H	5.93	5.91	5.73
N	8.66	8.77	8.46

6.9.2 Dimethyl-[1-methyl-2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)ethyl]amin (**23C** (R)/**25C** (S))

Herstellung laut Allgemeiner Arbeitsvorschrift B (Seite 120)

Ansatz für **23C**: 1.44 mmol, 400 mg **23A**, 584 μL (c), 150 mg (d). Ausb.: 370 mg Öl (1.29 mmol), 84 %.

25C.: 100 mg (0.37 mmol) **25A**, 190 μL (c), 37.5 mg (d). Ausb.: 90 mg Öl, 0.29 mmol 78 %. Die Fällung als Oxalat (1:1) erfolgt aus MeOH durch Et₂O-Zusatz. C₂₀H₂₂N₂O (306.43 + 90.04 (396.47))

Schmelzpunkte 138.5 – 142 °C (**23C**), 138 – 141 °C (**25C**)

$[\alpha]_D^{20}$ + 3.4 ° (**23C**), - 4.7 ° (**25C**)

$[\alpha]_{420}^{20}$ + 5.5 ° (**23C**), - 7.1 ° (**25C**)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.17 (s, 1H, Ch-4-H), 7.87 („t“, 2H, ³J = 8.0, Ch-8,5-H), 7.88 („t“, 1H, ³J = 8.3, ⁴J = 1.4, Ch-7-H), 7.62 (dd, 2H, ³J = 7.7, ⁴J = 1.4, Ph-2,6-H), 7.48 (m, 3H, CH-6-H, Ph-H-3,5), 7.41 (m, 1H, Ph-4-H), 4.82 (d, 2H, ³J = 4.6, O-CH₂-C), 3.87 (dq, 1H, ³J = 5.8, ⁴J = 2.2, NCH(CH₃)), 2.78 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.44 (d, 3H, ³J = 6.9, N-CH-CH₃)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 307 (28) [M + H]⁺, 262 (2) [C₁₈H₁₆NO]⁺, 220 (3) [C₁₅H₁₀NO]⁺, 204 (3) [C₁₅H₁₀N]⁺, 86 (100) [C₅H₁₂N]⁺, 72 (11) [C₄H₁₀N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (23C)	Gef. (25C)
C	66.64	66.65	66.25
H	6.11	5.86	6.10
N	7.06	6.93	7.11

6.9.3 Methyl-[1-methyl-2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)ethyl]amin (**23B** (R)/**25B** (S))

23B: Zu 210 mg (0.69 mmol) **23C** in 20 mL 1,2-Dichlorethan_{abs.} werden bei RT 150 μL (1.37 mmol) 1-Chlorethoxycarbonylchlorid gegeben und auf Rückfluss erhitzt. Nach 3 h wird der Ansatz am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedunstet, der Rückstand in 10 mL MeOH aufgenommen und nochmals 2 h bei 50 °C gerührt. Darauf wird der Ansatz in etwa 50 mL Wasser eingegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedunstet. Die erhaltenen 150 mg Öl werden flashchromatographiert (Säule 13 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.}). Die sauberen Fraktionen enthalten 110 mg Öl. Ausb.: 54 % (0.37 mmol). Das Öl wird aus MeOH mit etwa 50 mg Oxalsäure als Oxalat (1:1) gefällt.

25B: 129 μL (3.43 mmol) Ameisensäure und 264 μL (2.78 mmol) Acetanhydrid werden 3 h bei 75 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT werden 300 mg (1.07 mmol) **25A**, in 5 mL

Dichlormethan_{abs.} gelöst, zugefügt und noch etwa 4 h bei RT rühren gelassen. Danach wird der Ansatz in 50 mL ges. Natriumhydrogen-carbonatlösung gegossen und dreimal mit etwa 50 mL Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der dabei erhaltene feste Rückstand wird flashchromatographiert (30 g Kieselgel, FM EtOAc/PE 60/40). Erhalten werden 230 mg fester, weißer Rückstand, welcher weiter umgesetzt wird.

Der Rückstand (0.75 mmol) wird in 10 mL THF_{abs.} gelöst und bei RT mit 60 mg (1.6 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt und langsam tropfenweise (jeweils bis zur Entfärbung der Lösung) mit 190 mg (0.75 mmol) Iod, in 5 mL THF_{abs.} gelöst, versetzt. Darauf wird noch bis zur möglichst weitgehenden Entfärbung bei RT gerührt und anschließend auf Rückfluss erhitzt. Nach 4 h Reaktionszeit wird der Ansatz auf RT abgekühlt, versetzt erst vorsichtig mit 10 mL MeOH und anschließend mit 15 mL 1 molarer Salzsäure und wieder auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach 2 h wird die Lösung in Wasser gegossen und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die erhaltenen 210 mg Öl werden per FC gereinigt (20 g Kieselgel, Dichlormethan/MeOH). Die sauberen Fraktionen enthalten 110 mg (0.37 mmol) Öl. Ausb.: 49 %. Die Fällung aus MeOH erfolgt mit 40 mg Oxalsäure. C₁₉H₂₀N₂O x C₂H₂O₄ x 0.25 H₂O (292.41 + 90.04 + 4.51 (386.96))

Schmelzpunkte 143.5 – 146 (**23B** und **25B**)

$[\alpha]_D^{20}$ + 10.9 ° (**23B**), - 12.5 ° (**25B**)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.19 (s, 1H, Ch-4-H), 7.87 („t“, 2H, Ch-8,5-H), 7.70 – 7.63 (m, 3H, Ch-7,6-H, Ph-4-H), 7.50 – 7.38 (mehrere m, 4H, Ph-H-2,3,5,6-H), 4.88 (dd, 1H, ³J = 3.4, Ch-O-CH₂), 4.64 (dd, 1H, ²J = 12.5, ³J = 6.4, CH-O-CH₂), 3.71 (dq, 1H, ³J = 3.5, ³J = 6.5, N-CH(CH₃)), 2.68 (s, 3H, NH(CH₃)), 1.44 (d, 3H, ³J = 6.9, N-CH-CH₃)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 293 (16) [M + H]⁺, 222 (8) [C₁₅H₁₂NO]⁺, 204 (3) [C₁₅H₁₀N]⁺, 72 (100) [C₄H₁₀N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (23B)	Gef. (25B)
C	65.18	64.94	65.05
H	5.87	5.93	5.94
N	7.24	7.18	7.23

6.9.4 2-(3-Phenylchinolin-2-yloxy)propylamin **29A** (*R*)/**30A** (*S*)

Herstellung laut Allgemeiner Arbeitsvorschrift A (Seite 120); a = 1-Aminopropan-2-ol

Ansatz für **29A**: 3 mmol, 717 mg **2**, 225 mg (b), 120 mg (*R*)-(a); Ausb.: 250 mg (0.89 mmol), 30 %

Ansatz für **30A**: 4 mmol, 956 mg **2**, 300 mg (b), 160 mg (*S*)-(a); Ausb.: 130 mg (0.46 mmol), 12 %. Die Fällung beider Enantiomere erfolgt mit Oxalsäure als Oxalat (1:1) aus MeOH unter Zusatz von Et₂O. C₁₈H₁₈N₂O x C₂H₂O₄ (278.37 + 90.04 (368.41))

Schmelzpunkte 157.5 – 159 °C (**29A**), 155 – 157 °C (**30A**)

$[\alpha]_D^{20}$ - 27.1 ° (**29A**), + 27.1 ° (**30A**) (c = 1.23)

$^1\text{H-NMR}$ [d_4]-MeOH δ 8.18 (s, 1H, Ch-4-H), 7.86 (dd, 2H, $^3J = 7.8$, $^4J = 1.4$, Ch-8, 5-H), 7.66 (m, 3H, $^3J = 8.1$, Ch-7-H, Ph-3, 5-H), 7.45 (m, 3H, $^3J = 7.7$, Ch-6-H, Ph-2, 6-H), 7.39 (m, 1H, Ph-4-H), 5.84 (m, 1H, $^3J = 6.4$, $^3J = 3.3$, O-CH-CH₃), 3.35 (dd, 1H, $^2J = 13.5$, $^3J = 3.1$, C-CH₂-N), 3.23 (dd, 1H, $^2J = 13.5$, $^3J = 8.3$, C-CH₂-N), 1.47 (d, 3H, $^3J = 6.4$, O-CH-CH₃)

EI-MS_{70 eV/160 °C} 278 (0.4) [M]⁺•, 261 (0.6) [C₁₈H₁₅NO]⁺, 248 (24) [C₁₇H₁₄NO]⁺, 234 (18) [C₁₆H₁₂NO]⁺, 222 (100) [C₁₅H₁₂NO]⁺, 204 (34) [C₁₅H₁₀N]⁺, 176 (6), 165 (7), 57 (32) [C₃H₇N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (29A)	Gef. (30A)
C	65.20	65.27	65.29
H	5.48	5.29	5.38
N	7.60	7.71	7.70

6.9.5 Dimethyl-[2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)propyl]amin (**29C** (R)/**30C** (S))

Herstellung laut Allgemeiner Arbeitsanweisung B (Seite 120)

Ansatz für **29C**: 160 mg (0.58 mmol) **29A**, 233 μL (c), 61 mg (d); Ausb.: 120 mg (0.39 mmol), 67 %

Ansatz für **30C**: 130 mg (0.47 mmol) **30A**, 190 μL (c) 47.3 mg (d; Ausb.: 90 mg (0.3 mmol), 64 %. Die Fällung erfolgt in MeOH mit Oxalsäure unter Zusatz von Et₂O.

C₂₀H₂₂N₂O x C₂H₂O₄ (306.43 + 90.04 (396.47))

Schmelzpunkte 163.6 – 164.6 °C (**29C**); 164.5 – 165.9 °C (**30C**)

$[\alpha]_D^{20}$ - 35.3 ° (**29C**) (1.20), + 37.4 ° (**30C**)

$^1\text{H-NMR}$ [d_4]-MeOH δ 8.20 (s, 1H, Ch-4-H), 7.89 (d, 1H, $^3J = 7.8$, Ch-8-H), 7.85 (d, 1H, $^3J = 8.4$, Ch-5-H), 7.68 (dt, 1H, $^3J = 7.0$, $^4J = 1.4$, Ch-7-H), 7.64 („d“, 2H, Ph-3, 5-H), 7.47 („t“, 3H, $^3J = 7.1$, Ch-6-H, Ph-2, 6-H), 7.40 (t, 1H, $^3J = 7.4$, Ph-4-H), 6.02 (m, 1H, $^3J = 6.3$, $^3J = 3.5$, O-CH(CH₃)), 3.51 (dd, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J = 8.9$, C-CH₂-N), 3.44 (dd, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J = 1.8$, C-CH₂-N), 2.91 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.50 (d, 3H, $^3J = 6.3$, O-CH(CH₃))

EI-MS_{70 eV/140 °C} 306 (0) [M]⁺•, 248 (0.3) [C₁₇H₁₄NO]⁺, 220 (2) [C₁₅H₁₀NO]⁺, 204 (5) [C₁₅H₁₀N]⁺, 85 (100) [C₅H₁₁N]⁺, 58 (72) [C₃H₈N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (29C)	Gef. (30C)
C	66.64	66.44	66.60
H	6.11	5.87	5.81
N	7.06	7.01	6.90

6.9.6 Methyl-[2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)propyl]amin (**29B** (R)/**30B** (S))

30B: Zu 140 mg (0.45 mmol) **30C** in 10 mL 1,2-Dichlorethan_{abs.} werden 100 μL 1-Chlor-ethoxy-carbonylchlorid (ACE-Cl) gegeben und 3 h lang auf Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, 10 mL MeOH dazugefügt und 1 h bei 50 °C

rühren gelassen. Die Lösung wird in 50 mL Wasser gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die erhaltenen 130 mg Öl werden per FC gereinigt (18 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.} 95 + 5). Die sauberen Fraktionen enthalten 70 mg Öl (0.29 mmol), welches gelöst wird in 30 mL Dichlormethan und einmal über drei Filterschichten filtriert wird. Ausb.: 53 %.

Ansatz für **29B**: 130 mg (0.43 mmol) **29C**, 70 µL ACE-Cl, Ausb.: 70 mg (0.29 mmol), 67 %. Die Fällung als Oxalat (1:1) erfolgt aus MeOH unter Zusatz von Et₂O. C₁₉H₂₀N₂O x C₂H₂O₄ (292.40 + 90.04 (382.44))

Schmelzpunkte 170 – 174 °C (**29B** und **30B**)

[α]_D²⁰ - 24.4 °C (**29B**), + 25.2 °C (**30B**)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.19 (s, 1H, Ch-4-H), 7.87 (dd, 2H, ³J = 8.2, ⁴J = 2.4, Ch-8, 5-H), 7.67 (m, 3H, ³J = 8.1, Ch-7-H, Ph-3,5-H), 7.47 (m, 3H, ³J = 7.7, Ch-6-H, Ph-2,6-H), 7.39 (tt, 1H, ³J = 7.2, ⁴J = 1.5, Ph-4-H), 5.90 (m, 1H, ³J = 6.4, ³J = 2.7, O-CH(CH₃)), 3.40 (dd, 1H, ²J = 13.1, ³J = 2.7, C-CH₂-N), 3.32 (dd, 1H, ²J = 13.5, ³J = 8.6, C-CH₂-N), 2.70 (s, 3H, N(CH₃)₂), 1.42 (d, 3H, ³J = 6.4, O-CH(CH₃))

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 293 (41) [M + H]⁺, 222 (13) [C₁₅H₁₂NO]⁺, 204 (3) [C₁₅H₁₀N]⁺, 165 (4), 120 (9), 72 (100) [C₄H₁₀N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (29B)	Gef. (30B)
C	65.95	65.77	66.09
H	5.81	5.66	6.03
N	7.32	7.23	7.22

6.9.7 1-(3-Phenylchinolin-2-yloxymethyl)propylamin (**26A** (*R*)/**28A** (*S*))

Herstellung laut Allgemeiner Arbeitsanweisung A (Seite 120); a = 2-Aminobutanol

26A: 948 mg (4 mmol) **2**, 356.6 mg (4 mmol) (b), 160 mg (4 mmol) (*R*)-(a); Ausb.: 660 mg (2.24 mmol), 56 %

28A: 717 mg (3 mmol) **2**, 267.4 (3 mmol) (b), 120 mg, (3 mmol) (*S*)-(a); Ausb.: 650 mg (2.23 mmol), 74 %. Die Fällung erfolgt aus MeOH mit Oxalsäure unter Zusatz von Et₂O. C₁₉H₂₀N₂O x C₂H₂O₄ (292.40 + 90.04 (382.44))

Schmelzpunkte 157 – 159 °C (**26A** und **28A**)

[α]_D²⁰ - 10.6 ° (**26A**) (c = 0.89), + 13.6 ° (**28A**) (c = 1.13),

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.18 (s, 1H, Ch-4-H), 7.88 (d, 1H, ³J = 7.3, Ch-8-H), 7.86 (d, 1H, ³J = 7.3, Ch-5-H), 7.67 (m, 3H, Ch-7-H, Ph-2,6-H), 7.47 (m, 3H, Ch-6-H, Ph-3,5-H), 7.41 (m, 1H, Ph-4-H), 4.63 (dd, 1H, ²J = 12.3, ³J = 6.2, O-CH₂-C), 3.61 (m, 1H, ³J = 3.5, ³J = 6.6, CH₂-CH(CH₂CH₃)-N), 1.81 (m, 2H, ²J = 14.2, ³J = 7.3, CH₂-CH(CH₂-CH₃)-N), 1.11 (t, 3H, ³J = 7.5, CH₂-CH(CH₂-CH₃)-N)

EI-MS_{70 eV/140 °C} 292 (0.9) [M]⁺, 263 (7) [C₁₈H₁₇NO]⁺, 234 (100) [C₁₆H₁₂NO]⁺, 222 (53) [C₁₅H₁₂NO]⁺, 204 (16) [C₁₅H₁₀N]⁺, 176 (3), 165 (5), 71 (24) [C₄H₉N]⁺, 58 (32) [C₃H₈N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (26A)	Gef. (28A)
C	65.95	65.71	66.01
H	5.81	5.69	5.76
N	7.32	7.33	7.15

6.9.8 Dimethyl-[1-(3-phenylchinolin-2-yloxymethyl)propyl]amin (**26C** (R)/**28C** (S))

Herstellung laut Allgemeiner Arbeitsvorschrift B (Seite 120)

26C: 660 mg (2.26 mmol) **26A**, 916 μ L (11.3 mmol) (c), 227 mg (3.61 mmol) (d); Ausb.: 600 mg (1.86 mmol), 83 %.

28C: 300 mg (1 mmol) **28A**, 500 μ L (c), 100 mg (1.6 mmol) (d); Ausb.: 230 mg (0.73 mmol), 73 %. Die Fällung erfolgt mit Oxalsäure in MeOH unter Zusatz von Et₂O. C₂₁H₂₄N₂O x C₂H₂O₄ (320.46 + 90.04 (410.50))

Schmelzpunkte 127 – 131 °C (**28C**), 138 – 140 °C (**26C**)[α]_D²⁰ + 7.41 ° (**26C**), - 7.94 ° (**28C**)[α]₄₀₈²⁰ + 12.88 ° (**26C**), - 14.7 ° (**28C**)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.17 (s, 1H, Ch-4-H), 7.88 (d, 1H, ³J = 7.2, Ch-8-H), 7.86 (d, 1H, ³J = 7.2, Ch-5-H), 7.69 („dt“, 1H, ³J = 7.1, ⁴J = 1.4, Ch-7-H), („d“, 2H, Ph-3,5-H), 7.48 (m, 3H, Ch-6-H, Ph-2,6-H), 7.42 (m, 1H, Ph-4-H), 4.91 (d, 2H, ³J = 3.9; O-CH₂-C), 3.64 (m, 1H, ³J = 3.9, ³J = 9.0, CH₂-CH(CH₂CH₃)-N), 2.75 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.84 (2 q, 2H, ²J = 14.1, ³J = 7.4, CH₂-CH(CH₂-CH₃)-N), 1.11 (t, 3H, ³J = 7.4, CH₂-CH(CH₂-CH₃)-N)

EI-MS_{70 eV/140 °C} 319 (0.02) [M - H]⁺, 291 (0.3) [C₁₉H₁₉N₂O]⁺, 220 (5) [C₁₅H₁₀NO]⁺, 204 (1) [C₁₅H₁₀N]⁺, 165 (1), 99 (35) [C₆H₁₃N]⁺, 86 (100) [C₅H₁₁N]⁺, 58 (10) [C₃H₈N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (26A)	Gef. (28A)
C	67.29	66.93	67.32
H	6.40	6.27	6.06
N	6.82	6.97	6.95

6.9.9 Methyl-[1-(3-phenylchinolin-2-yloxymethyl)propyl]amin (**26B** (R)/**28B** (S))

26B: Zu 300 mg (1 mmol) **26C** in 10 mL 1,2-Dichlorethan_{abs.} werden 162 μ L (1.5 mmol) ACE-Cl gegeben und 3 h bei Rückfluss (ca. 95 °C) gekocht. Danach wird der Ansatz am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und 10 mL MeOH zu dem Rückstand gefügt und die Lösung 1 h bei 50 °C gerührt. Anschliessend wird sie in Wasser gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 360 mg Öl, welches flashchromtographiert wird (36 g Kieselgel, FM EtOAc/Hexan/MeOH 30 + 70 + 10). Die sauberen Fraktionen liefern 90 mg (0.29 mmol) Öl. Ausb.: 29 %. Dieses wird mit 31 mg Oxalsäure als Oxalat (1:1) gefällt.

2 C₂₀H₂₂N₂O x C₂O₄H₂ (R) x 0.5 H₂O (2 x 306.43 + 90.04 + 9.01 (711.91))

28B: dieselbe Ansatzgröße wie bei **26B**, Ausb.: 110 mg Öl (0.36 mmol), 36 %. 2 C₂₀H₂₂N₂O x C₂O₄H₂ x 0.25 H₂O (2 x 306.43 + 90.04 + 4.51 (707.41))

Schmelzpunkte 176.5 – 178.5 °C (**28B**), 184.5 – 186.5 °C (**26B**)

$[\alpha]_D^{20}$ - 21.5 ° (**26B**), + 24.0 ° (**28B**)

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.18 (s, 1H, Ch-4-H), 7.88 (d, 1H, ³J = 8.0, Ch-8-H), 7.86 (d, 1H, ³J = 8.5, Ch-5-H), 7.68 („dt“, 1H, ³J = 7.1, ⁴J = 1.3, Ch-7-H), 7.63 („d“, 2H, Ph-3,5-H), 7.48 (m, 3H, Ch-6-H, Ph-2,6-H), 7.41 („t“, 1H, Ph-4-H), 4.94 (dd, 1H, ²J = 12.7, ³J = 2.9; O-CH₂-C), 4.64 (dd, 1H, ²J = 12.7, ³J = 5.9, O-CH₂-C), 3.40 (m, 1H, ³J = 2.8, ³J = 6.9, CH₂-CH(CH₂CH₃)-N), 2.63 (s, 3H, N(CH₃)), 1.80 (2 dq, 2H, ²J = 14.1, ³J = 7.4, CH₂-CH(CH₂-CH₃)-N), 1.09 (t, 3H, ³J = 7.5, CH₂-CH(CH₂-CH₃)-N)

EI-MS_{70 eV/N.N.} °C 305 (< 1) [M - H]⁺•, 291 (< 1) [C₁₉H₁₉N₂O]⁺, 234 (11) [C₁₆H₁₂NO]⁺, 220 (4) [C₁₅H₁₀NO]⁺, 204 (3) [C₁₅H₁₀N]⁺, 165 (1), 85 (53) [C₅H₁₁N]⁺, 72 (100) [C₄H₁₀N]⁺, 56 (10) [C₃H₆N]⁺

CHN

	Ber.	Gef. (26B)	Ber.	Gef. (28B)
C	70.85	70.80	71.31	71.24
H	6.67	6.97	6.64	6.37
N	7.87	7.69	7.92	7.83

6.10 Synthese achiraler Ether

6.10.1 1,1-Dimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)ethylamin (**20A**)

Herstellung laut Allgemeiner Arbeitsvorschrift A wie unter 6.1.9 (Seite 120) beschrieben. Ansatzgröße: 717 mg (3 mmol) **2**, 287.4 mg (3 mmol) (b), 60 mg (1.5 mmol) (a); Ausb.: 400 mg (1.37 mmol), 46 %. Die Fällung erfolgt in MeOH mit Oxalsäure unter Zusatz von Et₂O als Oxalat (1:1).

2 C₁₉H₂₀N₂O x C₂H₂O₄ x H₂O (2 x 292.40 + 90.04 + 18.02 (692.86))

Schmelzpunkt 190 – 192 °C

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.23 (s, 1H, Ch-4-H), 7.88 (d, 1H, ³J = 3.5, Ch-8), 7.86 (d, 1H, ³J = 3.5, Ch-5-H), 7.67, 7.65 (m, 3H, Ch-7-H, Ph-2,6-H), 7.47 (m, 3H, Ch-6-H, Ph-3,5-H), 7.42 (m, 1H, Ph-4-H), 4.64 (s, 2H, O-CH₂-C(CH₃)₂), 1.44 (s, 6H, O-CH₂-C(CH₃)₂)

EI-MS_{70 eV/120 °C} 292 (0.1) [M]⁺•, 276 (0.1) [C₁₉H₁₈NO]⁺, 234 (24) [C₁₆H₁₄NO]⁺, 220 (5) [C₁₅H₁₀NO]⁺, 204 (6) [C₁₅H₁₀N]⁺, 165 (3), 58 (100) [C₃H₈N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	69.34	6.41	8.09
Gef.	69.10	6.08	7.78

6.10.2 [1,1-Dimethyl-2-(3-phenylchinolin-2-yloxy)ethyl]dimethyl-amin (**20C**)

Herstellung laut Allgemeiner Arbeitsvorschrift B wie unter 6.1.9 (Seite 120) beschrieben.

Ansatzgröße: 180 mg (0.62 mmol) **20A**, 250 μL (3.08 mmol) (c), 62 mg (0.99 mmol) (d); Ausb.: 100 mg Öl (0.31 mmol), 50 %. Das Öl wird mit Oxalsäure aus MeOH unter Zusatz von Et₂O gefällt. C₂₁H₂₄N₂O x C₂H₂O₄ (320.46 + 90.04 (410.50))

Schmelzpunkt 131 – 133 °C

¹H-NMR [d₄]-MeOH δ 8.18 (s, 1H, Ch-4-H), 7.89 (d, 1H, ³J = 7.2, Ch-8-H), 7.87 (d, 1H, ³J = 8.2, Ch-5-H), 7.69 („dt“, 1H, ³J = 7.0, ⁴J = 1.4, Ch-7-H), 7.62 (m, 2H, Ph-2,6-H), 7.47 (m, 3H, Ch-6-H, Ph-3,5-H), 7.42 (m, 1H, Ph-4-H), 4.76 (s, 2H, O-CH₂-C(CH₃)₂), 2.76 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.50 (s, 6H, O-CH₂-C(CH₃)₂)

EI-MS_{70 eV/120 °C} 320 (0.06) [M]⁺•, 276 (0.2) [C₁₉H₁₈NO]⁺, 222 (0.3) [C₁₅H₁₂NO]⁺, 204 (1) [C₁₅H₁₀N]⁺, 165 (1), 99 (35) [C₆H₁₄N]⁺, 86 (100) [C₅H₁₁N]⁺, 56 (3) [C₃H₆N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	67.29	6.40	6.82
Gef.	67.10	6.59	6.71

6.11 Synthese Ketanserin-verwandter Sulfane

Allgemeine Herstellungsvorschrift C zur Alkylierung: Zu dem entsprechenden zyklischen Amin, einer katalytischen Menge Natriumiodid und der 2,5 fachen Menge Cäsiumcarbonat (e) wird in 20 mL Dioxan_{abs.} eine äquivalente Menge 2-Bromethanol (f) bei RT dazugetropft. Anschliessend wird über Nacht auf 105 °C erhitzt. Nach Abkühlung des Ansatzes auf RT wird der Feststoff abfiltriert und der nach Einengung zur Trockne erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Herstellungsvorschrift D für die Methansulfonylierung (Chlorierung): Zu dem entsprechenden Alkohol (x.1) und einem 10 % molaren Überschuss Triethylamin_{abs.} (g) in 10 mL Dichlormethan_{abs.} wird bei 0 °C das Methansulfonylchlorid (h) in 5 % Überschuss zugefügt. Nach 2 h wird der Ansatz in Wasser gegossen, noch 40 mL Dichlormethan zugefügt, und einmal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit Wasser gewaschen. Die Dichlormethanphase wird getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt per FC.

Allgemeine Herstellungsvorschrift E für die Sulfane: Zu dem Thion **3** oder **34** in 20 mL DMF_{abs.} wird eine äquivalente Menge Natriumhydrid (i) gegeben und nach 2 h Deprotonierungsphase das entsprechende Alkylchlorid (x.2). Der Ansatz wird auf 80 °C erhitzt. Nach 5 h Reaktionszeit wird der Ansatz in Wasser gegossen und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, in 100 mL Et₂O/PE (70 + 30) aufgenommen und dreimal mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt und der Inhalt der sauberen Fraktionen in Dichlormethan aufgenommen und über drei Filterschichten filtriert, am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, in MeOH gelöst und mit Oxalsäure gefällt.

6.11.1 (4-Fluorphenyl)-[1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl]methanon (**31.1**)

Herstellung lt. Allgemeiner Herstellungsvorschrift C (Seite 127). Ansatzgröße 829 mg (4 mmol) 4-(4-Fluorphenyl)-piperidin-4-yl-methanon, 3.25 g (10 mmol) (e), 293 μ L (4 mmol) (f). Säule: 150 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH 90 + 10, Ausb.: 800 mg (3.2 mmol), 79 %, rötliche Kristalle. $C_{14}H_{18}FNO_2$ (251.33)

Schmelzpunkt 170 – 172 °C

1H -NMR [d]-Chloroform δ 7.97 (m, 2H, $^3J = 8.8$, $^4J_{H-F} = 5.4$, Ph-2,6-H), 7.15 („tt“, 2H, $^3J_{H-H} \cong_{H-F} = 7.5$, $^4J = 2.8$, Ph-3,5-H), 3.69 (t, 2H, $^3J = 5.3$, O- CH_2 - CH_2 -N), 3.32 (tt, 1H, $^3J = 4.1$, $^3J = 10.1$, Pipe-4-H), 3.05 (dt, 2H, $^2J = 11.9$, $^3J = 4.0$, Pipe-2,6- $H_{aq.}$), 2.67 (t, 2H, $^3J = 5.3$, O- CH_2 - CH_2 -N), 2.43 (t, 2H, $^2J_{H-H} \cong ^3J_{H-H} = 10.3$, Pipe-2,6- $H_{ax.}$), 1.98 (m, 2H, Pipe-3,5- $H_{aq.}$), 1.95 – 1.82 (m, 2H, $^3J = 10.3$, $^3J = 3.3$, Pipe-3,5- $H_{ax.}$)

FAB⁺-MS_{Dichlormethan/m-NBA} 251 (100) [M + H]⁺, 220 () [$C_{13}H_{15}FNO$]⁺, 123 (35) [C_7H_4FO]⁺, 95 (13) [C_6H_4F]⁺

6.11.2 (4-Fluorphenyl)-[1-(2-chlorethyl)piperidin-4-yl]methanon (**31.2**)

Herstellung lt. Allgemeiner Herstellungsvorschrift D (Seite 127). Ansatzgröße: 600 mg (2.4 mmol) **31.1**, 384 μ L (2.76 mmol) (g), 200 μ L (2.6 mmol) (h), Ausb.: 500 mg (1.86 mmol), 77 %, farblose Kristalle. $C_{14}H_{17}FCINO$ (269.77)

Schmelzpunkt 375 – 380 °C

1H -NMR [d]-Chloroform δ 7.96 (dd, 2H, $^3J = 8.7$, $^4J_{H-F} = 5.4$, Ph-2,6-H), 7.15 (t, 2H, $^3J_{H-H} \cong_{H-F} = 8.6$, Ph-3,5-H), 3.68 (t, 2H, $^3J = 6.8$, Cl- CH_2 - CH_2 -N), 3.28 (s, b, 1H, Pipe-4-H), 3.07 (m, 2H, $^2J = 11.6$, $^3J = 4.2$, Pipe-2,6- $H_{aq.}$), 2.86 (t, 2H, $^3J = 6.1$, Cl- CH_2 - CH_2 -N), 2.44 (s, b, 2H, Pipe-2,6- $H_{ax.}$), 2.04 – 1.86 (m, 4H, Pipe-3,5- $H_{aq.}$, Pipe-3,5- $H_{ax.}$)

FAB⁺-MS_{Dichlormethan/m-NBA} 270 (100) [M + H]⁺, 234 (17) [$C_{14}H_{17}FNO$]⁺, 220 (22) [$C_{13}H_{15}FNO$]⁺, 123 (57) [C_7H_4FO]⁺, 95 (18) [C_6H_4F]⁺

6.11.3 (4-Fluorphenyl)-{1-[2-(chinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]piperidin-4-yl}methanon (**31**)

Herstellung lt. Allgemeiner Herstellungsvorschrift E (Seite 127). Ansatzgröße: 120 mg (0.74 mmol) **34**, 30 mg (0.75 mmol) (i), 200 mg (0.74 mmol) **31.2**; Säule mit 30 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH 95 + 5. Ausb.: 150 mg (0.38 mmol), 51 %. Die Fällung erfolgt in MeOH mit Oxalsäure unter Zusatz von Et₂O. $C_{23}H_{23}FN_2OS \times C_2H_2O_4$ (394.53 + 90.04 (484.57))

Schmelzpunkt 192.5 – 194.5 °C

1H -NMR [d]-Trifluoressigsäure δ 8.91 (d, 1H, $^3J = 8.9$, Ch-4-H), 8.23 (d, 1H, $^3J = 8.3$, Ch-3-H), 8.18 (m, 2H, $^3J = 6.6$, Ch-8,5-H), 8.13 – 8.07 (dd, 2H, $^3J = 8.7$, $^4J = 4.9$, Ph-2,6-H), 7.99 (t, 2H, $^3J = 8.3$, Ch-7,6-H), 7.27 (dt, 2H, $^3J = 8.4$, $^3J = 4.3$, Ph-3, 5-H), 4.14 – 4.03 (m, 4H, S- CH_2 - CH_2 -N, Pipe-2,6- $H_{aq.}$), 3.95 – 3.80 (m, 3H, Pipe-4-H, S- CH_2 - CH_2 -N), 3.48 (t, 2H, $^2J_{H-H} \cong ^3J_{H-H} = 11.4$, Pipe-2,6- $H_{ax.}$), 2.50 – 2.25 (m, 4H, Pipe-3,5- $H_{aq.}$, Pipe-3,5- $H_{ax.}$)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 395 (100) [M + H]⁺, 273 (5) [$C_{16}H_{19}N_2S$]⁺, 234 (28) [$C_{14}H_{17}FNO$]⁺, 220 (11) [$C_{13}H_{15}FNO$]⁺, 188 (34) [$C_{11}H_{10}NS$]⁺, 123 (13) [C_7H_4FO]⁺, 95 (3) [C_6H_4F]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	61.96	5.21	5.78
Gef.	61.65	5.25	5.83

6.11.4 (4-Fluorphenyl)-{1-[2-(3-phenylchinolin-2-ylsulfanyl)ethyl]piperidin-4-yl}methanon (**32**)

Herstellung lt. Allgemeiner Herstellungsvorschrift E (Seite 127). Ansatzgröße: 118.5 mg (0.5 mmol) **3**, 20 mg (0.5 mmol) (i), 134.5 mg (0.5 mmol) **31.2**, Säule mit 30 g Kieselgel, Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.} 98.5 + 1.5, Ausb.: 120 mg (0.25 mmol), 50 %. Die Fällung mit Oxalsäure erfolgt aus MeOH unter Zusatz von Et₂O. C₂₉H₂₇FN₂OS x C₂H₂O₄ x 0.25 H₂O (470.63 + 90.04 + 4.51 (565.18))

Schmelzpunkt 200 – 202 °C

¹H-NMR [d]-Trifluoressigsäure δ 8.73 (s, 1H, Ch-4-H), 8.34 (s, b, 1H, Ch-3-H), 8.25 - 8.13 (d + m, 2H, ³J = 8.3, Ch-5,7-H), 8.09 (dd, 2H, ³J_{H-H} = 8.3, ⁴J_{H-F} = 4.5, Pipe-Ph-2,6-H), 8.00 (t, 1H, ³J = 7.5, Ch-6-H), 7.70 (d, 3H, Ch-Ph-2,6,4-H), 7.57 (d, 2H, ³J = 6.3, Ch-Ph-3,5-H), 7.26 (m, 2H, ³J_{H-H} = 8.3, ³J_{H-F} = 4.1, Pipe-Ph-3,5-H), 3.90 (s, b, 4H, S-CH₂-CH₂-N, Pipe-2,6-H_{äq.}), 3.66 (s, b, 3H, Pipe-4-H, S-CH₂-CH₂-N), 3.35 (t, 2H, ²J_{H-H} ≅ ³J_{H-H} = 11.4, Pipe-2,6-H_{ax.}), 2.45 – 2.15 (m, 4H, Pipe-3,5-H_{äq.}, Pipe-3,5-H_{ax.})

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 395 (48) [M + H]⁺, 264 (100) [C₁₇H₁₄NS]⁺, 236 (19) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 234 (60) [C₁₄H₁₇FNO]⁺, 220 (23) [C₁₃H₁₅FNO]⁺, 204 (25) [C₁₅H₁₀N]⁺, 123 (51) [C₇H₄FO]⁺, 95 (13) [C₆H₄F]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	65.87	5.27	4.96
Gef.	65.66	5.29	4.80

6.11.5 2-[4-(4-Fluorphenyl)-piperazin-1-yl]ethanol (**33.1**)

Herstellung lt. Allgemeiner Herstellungsvorschrift C (Seite 127). Ansatzgröße: 1.84 g (10 mmol) 1-(4-Fluor-phenyl)-piperazin, 8.15 g (25 mmol) (e), 0.71 mL (10 mmol) (f) 40 mL Dioxan_{abs.}; Säule 130 g Kieselgel, FM. Dichlormethan/MeOH 90 + 10, Ausb.: 1.57 g, 6.59 mmol, 66 %. C₁₂H₁₇FN₂O (224.30)

¹H-NMR [d]-Trifluoressigsäure δ 7.72 (dd, 2H, ³J = 10.0, ⁴J_{H-F} = 4.0, Ph-2,6,H), 7.15 (t, 2H, ³J_{H-H} = 9.0, ³J_{H-F} = 7.6, Ph-3, 5-H), 4.49 (t, 2H, ²J ≅ ³J = 13.0, Pip-2,6-H_{äq.}), 4.38 (t, 2H, ²J ≅ ³J = 14.0, Pip-2,6-H_{ax.}), 4.36 (t, 2H, ³J = 5.0, O-CH₂-CH₂-N), 4.33 (t, 2H, ²J ≅ ³J = 13.8, Pip-3,5-H_{äq.}), 4.18 (t, 2H, ²J ≅ ³J = 12.6, Pip-3, 5-H_{ax.}), 3.82 (t, 2H, ³J = 4.7, O-CH₂-CH₂-N),

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 225 (100) [M + H]⁺, 193 (50) [C₁₁H₁₄FN₂]⁺, 178 (11) [C₁₀H₁₁FN₂]⁺, 150 (19) [C₉H₉FN]⁺, 138 (18), 122 (17), 100 (18), 95 (8) [C₆H₄F]⁺, 70 (11), 56 (13) [C₃H₆N]⁺

6.11.6 1-(2-Chlorethyl)-4-(4-fluorphenyl)piperazin (**33.2**)

Herstellung lt. Allgemeiner Herstellungsvorschrift D (Seite 127). Ansatzgröße: 1.54 g (6.87 mmol) **33.1**, 1056 μ L (7.56 mmol) (g), 560 μ L (7.21 mmol) (h), Säule 150 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.} 95 + 5, Ausb.: 1.2 g (4.94 mmol), 72 %, bernsteinfarbene Kristalle. C₁₂H₁₆FCIN₂ (242.74)

Schmelzpunkt 370 – 375 °C (Zers.)

¹H-NMR [d]-Chloroform δ 6.96 (tdd, 2H, ³J \cong ⁴J_{H-F} = 8.7, ⁴J_{H-H} = 2.3, Ph-2, 6,H), 6.88 (tdd, 2H, ³J_{H-H} = 9.1, ³J_{H-F} = 4.6, ⁴J_{H-H} = 2.4, Ph-3,5-H), 3.66 (t, 2H, 3J = 7.0, Cl-CH₂-CH₂-N), 3.16 (t, 4H, ³J = 5.0, Pip-2,6-H), 2.84 (t, 2H, ³J = 7.0, Cl-CH₂-CH₂-N), 2.73 (t, 4H, ³J = 5.0, Pip-3,5-H)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 243 (100) [M + H]⁺, 207 (21) [C₁₂H₁₆FN₂]⁺, 193 (23) [C₁₁H₁₄FN₂]⁺, 178 (11) [C₁₀H₁₁FN₂]⁺, 150 (39) [C₉H₉FN]⁺, 138 (46), 122 (11), 95 (14) [C₆H₄F]⁺, 90 (21) [C₃H₅CIN]⁺, 56 (13) [C₃H₆N]⁺

6.11.7 2-{2-[4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}chinolin (**33**)

Herstellung lt. Allgemeiner Herstellungsvorschrift E (Seite 127). Ansatzgröße: 121 mg (0.75 mmol) **34**, 30 mg (0.75 mmol) (i), 190 mg (0.80 mmol) **33.2**, 350 mg Rohprodukt, Säule 35 g, Kieselgel FM EtOAc/PE 40 + 60, Ausb.: 80 mg (0.23 mmol), 30 %. Die Salzbildung erfolgt mit Oxalsäure in MeOH unter Zusatz von Et₂O. C₂₁H₂₂FN₃S x C₂H₂O₄ x 0.5 H₂O (367.50 + 90.04 + 9.01 (466.55))

Schmelzpunkt ab 130 °C Sinterung, komplett bei 178 °C

¹H-NMR [d]-Trifluoressigsäure δ 8.92 (d, 1H, ³J = 8.9, Ch-4-H), 8.24 (d, 1H, ³J = 8.3, Ch-8-H), 8.19 (s, b, 2H, Ch-7,6-H), 8.04 – 7.98 (d + m, 2H, ³J = 8.9, Ch-3,5-H), 7.73 (dd, 2H, ³J = 9.0, ⁴J = 3.6, Ph-2,6-H), 7.37 (t, 2H, ³J_{H-H} \cong ³J_{H-F} = 8.2, Ph-3,5-H), 4.41 (s, b, 4H, Pip-2,6-H), 4.34 (s, b, 4H, Pip-3,5-H), 4.14 („d“, 2H, ³J = 7.0, S-CH₂-CH₂-N), 4.06 („d“, ³J = 7.0, S-CH₂-CH₂-N)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 368 (100) [M + H]⁺, 316 (6), 207 (21) [C₁₂H₁₆FN₂]⁺, 193 (6) [C₁₁H₁₄FN₂]⁺, 188 (34) [C₁₁H₈NS]⁺, 178 (7) [C₁₀H₁₁FN₂]⁺, 150 (11) [C₉H₉FN]⁺, 138 (36), 122 (9), 91 (13) [C₇H₇]⁺, 90 (21) [C₃H₅CIN]⁺, 63 (11)

CHN

	C	H	N
Ber.	59.20	5.41	9.00
Gef.	59.44	5.79	8.66

6.11.8 2-{2-[4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}3-phenylchinolin (**35**)

Herstellung lt. Allgemeiner Herstellungsvorschrift E (Seite 127). Ansatzgröße: 180 mg (0.75 mmol) **3**, 30 mg (i), 190 mg **33.2**; 400 mg Rohprodukt, Säule 40 g Kieselgel, FM EtOAc/PE 40 + 60; Ausb.: 260 mg (0.59 mmol), 79 %. Das Salz wird mit Oxalsäure aus MeOH unter Et₂O Zusatz ausgefällt. C₂₇H₂₆FN₃S x C₂H₂O₄ (443.60 + 90.04 (533.64))

Schmelzpunkt 202 – 209 °C (Sint.)

¹H-NMR [d]-Trifluoressigsäure δ 8.92 (s, 1H, Ch-4-H), 8.39 (d, 1H, ³J = 8.5, Ch-8-H), 8.25 (d, 1H, ³J = 8.3, Ch-5-H), 8.21 (t, 1H, Ch-7-H), 8.02 (t, 1H, ³J = 7.7, Ch-6-H), 7.73 – 7.62 (m, 5H, 5 Ph-H), 7.60 (dd, 2H, ³J = 7.6, ⁴J_{H-F} = 1.7, Ph-2,6-H), 7.36 (t, 2H, ³J_{H-H} \cong ³J_{H-F} = 8.6, Ph-3,5-H), 4.34 (s, b, 4H, Pip-2,6-H), 4.20 (s, b, 4H, Pip-3,5-H), 3.85 (s, b, 4H, S-CH₂-CH₂-N)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 444 (90) [M + H]⁺, 293 (9) [C₁₈H₁₇N₂S]⁺, 264 (100) [C₁₇H₁₄NS]⁺, 236 (21) [C₁₅H₁₀NS]⁺, 207 (48) [C₁₂H₁₆FN₂]⁺, 193 (18) [C₁₁H₁₄FN₂]⁺, 178 (7) [C₁₀H₁₁FN₂]⁺, 150 (11) [C₉H₉FN]⁺, 138 (54), 122 (21), 91 (13) [C₇H₇]⁺, 90 (21) [C₃H₅CIN]⁺, 56 (11) [C₃H₆N]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	65.27	5.30	7.87
Gef.	65.39	5.29	7.78

6.11.9 2-[4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]ethanol (**36.1**)

Herstellung lt. Allgemeiner Herstellungsvorschrift C (127). Ansatzgröße: 1.24 g (6.96 mmol) 4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (nach Ausschütteln der Base), 5.67 g (17.4 mmol) Cäsiumcarbonat (e), 496 µL (7 mmol) (f), Säule 100 g Kieselgel, FM Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.} 90 + 10, Ausb.: 1140 mg (5.15 mmol), 74 %. C₁₃H₁₆FNO (221.30)

Schmelzpunkt 163 – 165 °C

¹H-NMR [d]-Chloroform δ 7.35 (tdd, 2H, ³J_{H-H} = 8.8, ⁴J_{H-F} = 5.5, ⁴J_{H-H} = 2.5, Ph-2,6-H), 7.02 („tt“, 2H, ³J_{H-H} ≅ ³J_{H-F} = 8.7, ⁴J_{H-H} = 2.5, Ph-3,5-H), 6.00 (m, 1H, ³J = 2.7, ⁴J = 1.8, Pyri-5-H), 3.76 (t, 2H, ³J = 5.3, O-CH₂-CH₂-N), 3.34 („q“, 2H, ³J = 2.7, Pyri-6-H), 2.90 (t, 2H, ³J = 5.7, Pyri-2-H), 2.78 (t, 2H, ³J = 5.3, O-CH₂-CH₂-N), 2.62 (m, 2H, ³J = 5.7, ⁴J = 2.5, Pyri-3-H)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 222 (100) [M + H]⁺, 204 (4) [C₁₃H₁₅FN]⁺, 190 (54) [C₁₂H₁₃FN]⁺, 176 (9) [C₁₁H₁₁FN]⁺, 161 (9), 146 (9) [C₁₀H₇F]⁺, 133 (9), 109 (10), 74 (85) [C₃H₈NO]⁺, 45 (16) [C₂H₅O]⁺

6.11.10 1-(2-Chlorethyl)-4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**36.2**)

Herstellung lt. Allgemeiner Herstellungsvorschrift D (Seite 127). Ansatzgröße: 1140 mg (5.15 mmol) **36.1**, 420 µL (5.41 mmol) (g), 788 µL (5.66 mmol) (h), Säule 20 g Kieselgel, FM: Dichlormethan/MeOH 90 + 10, Ausb.: 1.13 g (4.7 mmol), 92 %. C₁₃H₁₅FNCl (239.74)

Schmelzpunkt 335 – 340 °C

¹H-NMR [d]-Chloroform δ 7.36 (tdd, 2H, ³J_{H-H} = 8.7, ⁴J_{H-F} = 5.3, ⁴J_{H-H} = 2.0, Ph-2,6-H), 7.02 („tt“, 2H, ³J_{H-H} ≅ ³J_{H-F} = 8.7, ⁴J_{H-H} = 2.0, Ph-3,5-H), 5.96 (s, b, 1H, Pyri-5-H), 4.16 (t, 2H, ³J = 6.4, Cl-CH₂-CH₂-N), 4.10 – 3.75 (s, 2H, Pyri-6-H), 3.50 (t, 4H, ³J = 6.3, Pyri-2-H, Cl-CH₂-CH₂-N), 3.10 – 2.80 (s, 2H, Pyri-3-H)

FAB⁺-MS_{DMSO/m-NBA} 242 (26) [M³⁷Cl + H]⁺, 240 (100) [M³⁵Cl + H]⁺, 204 (30) [C₁₃H₁₅FN]⁺, 190 (48) [C₁₂H₁₃FN]⁺, 176 (11) [C₁₁H₁₁FN]⁺, 161 (12), 146 (13) [C₁₀H₇F]⁺, 138 (22), 109 (13), 94 (26) [C₃H₇³⁷CIN]⁺, 92 (79) [C₃H₇³⁵CIN]⁺, 77 (24) [C₆H₅]⁺, 56 (17) [C₃H₆N]⁺

6.11.11 2-{2-[4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]ethylsulfanyl}chinolin

(**36**)

Herstellung lt. Allgemeiner Herstellungsvorschrift E (Seite 127). Ansatzgröße: 0.75 mmol, 121 mg **34**, 30 mg (i), 180 mg **36.2**, Säule 20 g Kieselgel, FM: Dichlormethan/MeOH_{Ammoniakges.} 98 + 2, Ausb.: 180 mg (0.49 mmol), 66 %. Die Base kristallisiert aus MeOH, aber nicht analysenrein. Daher erfolgt die Fällung von 80 mg Base

mit Oxalsäure als Oxalat (1:1) aus MeOH. $C_{22}H_{21}FN_2S \times C_2H_2O_4 \times 0.5 H_2O$ (364.50 + 90.04 + 9.01 (463.55))

Schmelzpunkt 155 – 159 °C

1H -NMR [d]-Trifluoressigsäure δ 8.91 (d, 1H, $^3J = 8.9$, Ch-4-H), 8.23 (d, 1H, $^3J =$ Ch-8-H), 8.07 (t, 2H, $^3J = 5.8$, Ch-7,6-H), 8.01 (d, $^3J = 8.9$, Ch-3-H), 7.99 (m, 1H, Ch-5-H), 7.41 (dd, 2H, $^3J_{H-H} = 8.7$, $^4J_{H-F} = 5.2$, Ph-2,6-H), 7.09 („t“, 2H, $^3J_{H-H} \cong ^3J_{H-F} = 8.7$, Ph-3,5-H), 6.06 (s, b, 1H, Pyri-5-H), 4.42 (d, b, 1H, $^2J = 14.6$, Pyri-6-H), 4.15 (t, 2H, $^3J = 7.2$, S- CH_2 - CH_2 -N), 4.08 – 3.98 (d, b + s, b, 2H, Pyri-6,2-H), 3.94 (dt, 2H, $^3J = 7.4$, Cl- CH_2 - CH_2 -N), 3.63 (dt, 1H, $^3J = 11.6$, $^3J = 5.0$, Pyri-2-H), 3.13 (dd, b, 1H, Pyri-3-H), 2.95 (d, b, 1H, Pyri-3-H)

FAB⁺-MS_{Dichlormethan/m-NBA} 365 (100) [M + H]⁺, 316 (23), 288 (59), 217 (56) [C₁₂H₁₃N₂S]⁺, 204 (33) [C₁₃H₁₅FN]⁺, 190 (14) [C₁₂H₁₃FN]⁺, 176 (19) [C₁₁H₁₁FN]⁺, 162 (13), 146 (7) [C₁₀H₇F]⁺, 124 (11), 105 (14), 65 (14) [C₅H₅]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	62.18	5.23	6.04
Gef.	61.82	5.04	6.12

6.11.12 2-{2-[4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]ethylsulfanyl}-3-phenylchinolin (**37**)

Herstellung lt. Allgemeiner Herstellungsvorschrift E (Seite 127). Ansatzgröße: 177 mg (0.75 mmol) **3**, 30 mg (0.75 mmol) (i), 180 mg (0.75 mmol) **36.2**. Säule 20 g Kieselgel, Dichlormethan/MeOH 92 + 2, Ausb.: 210 mg (0.48 mmol), 64 %. Das Öl wird aus MeOH mit Oxalsäure durch Zusatz von Et₂O ausgefällt. $C_{28}H_{25}FN_2S \times C_2H_2O_4$ (440.60 + 90.04 (530.64))

Schmelzpunkt 190 – 194 °C

1H -NMR [d]-Trifluoressigsäure δ 8.74 (s, 1H, Ch-4-H), 8.36 (d, 1H, $^3J = 8.2$, Ch-8-H), 8.23 (d, $^3J = 8.2$, Ch-5-H), 8.19 (t, 1H, $^3J = 7.7$, Ch-7-H), 8.01 („t“, 1H, $^3J = 7.6$, Ch-6-H), 7.67 (m, 3H, Ch-Ph-2,6,4-H), 7.58 (m, 2H, Ch-Ph-3,5-H), 7.38 (dd, 2H, $^3J_{H-H} = 8.5$, $^4J_{H-F} = 5.1$, Ph-2,6-H), 7.07 („t“, 2H, $^3J_{H-H} \cong ^3J_{H-F} = 8.7$, Ph-3,5-H), 5.99 (s, b, 1H, Pyri-5-H), 4.27 (d, b, 1H, $^2J = 16.1$, Pyri-6-H), 3.97 – 3.83 (m, 4H, $^3J = 7.1$, S- CH_2 - CH_2 -N, Pyri-2,6-H), 3.73 (m, 2H, $^3J = 7.3$, Cl- CH_2 - CH_2 -N), 3.50 (dt, 1H, $^3J = 9.5$, $^3J = 4.6$, Pyri-2-H), 3.05 (d, b, $^2J = 18.0$, Pyri-3-H), 2.88 (d, b, 1H, $^2J = 18.0$, Pyri-3-H)

FAB⁺-MS_{Dichlormethan/m-NBA} 441 (100) [M + H]⁺, 316 (47), 288 (72), 264 (56) [C₁₇H₁₄NS]⁺, 238 (14) [C₁₅H₁₂NS]⁺, 204 (31) [C₁₅H₁₀N]⁺, 190 (13) [C₁₂H₁₃FN]⁺, 176 (15) [C₁₁H₁₁FN]⁺, 165 (13), 124 (30), 120 (39), 105 (30), 65 (34) [C₅H₅]⁺

CHN

	C	H	N
Ber.	67.90	5.14	5.28
Gef.	67.53	5.13	5.29

6.12 Synthese von Substanzen mit Amidinstruktur

6.12.1 N^1, N^1 -Dimethyl- N^2 -(3-phenylchinolin-2-yl)-1,2-ethandiamin (**24**)

Zu 239 mg (1 mmol) **2** werden 2 g (21.3 mmol) Phenol und 220 μ L (176 mg, 2 mmol) N,N -Dimethylaminoethylamin gegeben und auf 140 °C erhitzt. Nach 16 h wird der Ansatz in 50 mL 3 molare Natronlauge gegeben und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanphase wird einmal mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die erhaltenen 280 mg Substanz werden über 30 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: Dichlormethan/MeOH). Die erhaltenen sauberen Fraktionen werden noch einmal in Dichlormethan aufgenommen, getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Das Öl, 110 mg (0.38 mmol, Ausb.: 38 %), wird in MeOH aufgenommen, 1 mL 6 molare isopropanolischer Chlorwasserstoff zugefügt und durch Zusatz von Et_2O zur Auskristallisation gebracht. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3 \times 2 \text{HCl} \times 0.75 \text{H}_2\text{O}$ (290.41 + 2 x 36.46 + 13.51 (376.84))

Schmelzpunkt 216 – 220 °C

$^1\text{H-NMR}$ [d_6]-DMSO/ D_2O δ 8.22 (s, 1H, Ch-4-H), 8.18 (d, 1H, $^3J = 8.5$, Ch-8-H), 7.96 (d, $^3J = 8.4$, Ch-5-H), 7.81 (dd, 1H, $^3J = 7.8$, $^4J = 1.3$, Ch-7-H), 7.61 – 7.58 (m, 5H, Ph-2,3,5,6-H, Ch-6-H), 7.54 (dt, 1H, $^3J = 7.9$, $^4J = 0.6$, Ph-4-H), 4.03 (t, 2H, $^3J = 6.0$, Ch-NH- CH_2), 3.45 (t, 2H, $^3J = 6.0$, $\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$), 2.88 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$)

El-MS_{70 eV/N.N.} 291 (1.22) $[\text{M}]^+$, 233.3 (14) $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2]^+$, 221 (54) $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2]^+$, 219 (29) $[\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2]^+$, 204 (6) $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}]^+$, 71 (35), 58 (100) $[\text{C}_3\text{H}_8\text{N}]^+$

CHN

	C	H	N
Ber.	60.55	6.30	11.15
Gef.	60.68	6.51	10.89

7 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Page, I. H., *Physiol. Rev.* **1954**, 34, 563 - 588
- [2] Speeter, M. E., Heinzelmann, R. V. und Weisblat, D. I., *J. Am. Chem Soc.* **1951**, 73, 5514 - 5515
- [3] Hochstein, F. A. und Pasternack, R., *J. Am. Chem Soc.* **1951**, 73, 5008 - 5009
- [4] Gaddum, J. H. und Picarelli, Z. P., *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1957**, 12, 323 - 328
- [5] Voet, D. und Voet, J. G., *Biochemistry*, 2 Aufl., Wiley VCh, **1995**
- [6] Arendt, J., *J. Neuroendocrinol.* **2003**, 15, 427 - 431
- [7] Hoyer, D., Clarke, D. E., Fozard, J. R., Hartig, P. R., Martin, G. R., Mylecharane, E. J., Saxena, P. R. und Humphrey, P. P., *Pharmacol. Rev.* **1994**, 46, 157 - 193
- [8] Vernier, P., Cardinaud, B., Valdenaire, O., Philippe, H. und Vincent, J.-D., *Trends Pharmacol. Sci.* **1995**, 16, 375 - 381
- [9] Martin, G., *The IUPHAR Compendium of receptor characterization and classification*, 1 Aufl., IUPHAR Media Ltd., London, **1998**, 265
- [10] Fargin, A., Raymond, J. R., Lohse, M. J., Kobilka, B. K., Caron, M. G. und Lefkowitz, R. J., *Nature (London)* **1988**, 335, 358 - 360
- [11] Kia, H. K., Brisorgueil, M. J., Daval, G., Langlois, X., Hamon, M. und Verge, D., *Neuroscience* **1996**, 74, 143 - 154
- [12] Hillegaart, V., *Psychopharmacology* **1991**, 103, 291 - 296
- [13] Millan, M. J., Rivet, J.-M., Canton, H., Le Marouille-Girardon, S. und Gobert, A., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1993**, 264, 1364 - 1376
- [14] Zifa, E. und Fillion, G., *Pharmacol. Rev.* **1992**, 44, 401 - 457
- [15] Fletcher, A., Bill, D. J., Bill, S. J., Cliffe, I. A., Dover, G. M., Forster, E. A., Haskins, J. T., Jones, D., Mansell, H. L. und Reilly, Y., *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, 237, 283 - 291
- [16] Khawaja, X., Evans, N., Reilly, Y., Ennis, C. und Minchin, M. C. W., *J. Neurochem.* **1995**, 64, 2716 - 2726
- [17] Anonym, *Drugs Fut.* **2000**, 25, 775 - 776
- [18] Sorbera, L. A. und Castañer, J., *Drugs Fut.* **1999**, 24, 740 - 746
- [19] Johannson, L., Sohn, D., Thorberg, S.-O., Jackson, D. M., Kelder, D., Larsson, L.-G., Renyi, L., Ross, S. B., Wallsten, C., Eriksson, H., Hu, P.-S., Jerning, E., Mohell, N. und Westlind-Danielsson, A., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, 283, 216 - 225
- [20] MaassenVanDenBrink, A., Reekers, M., Bax, W. A., Ferrari, M. D. und Saxena, P. R., *Circulation* **1998**, 98, 25 - 30
- [21] Sills, M. A., Wolfe, B. A. und Frazer, A., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1984**, 231, 480 - 487
- [22] Oksenberg, D., Marsters, S. A., O'Dowd, B. F., Jin, H., Havlik, S., Peroutka, S. J. und Ashkenazi, A., *Nature (London)* **1992**, 360, 161 - 163
- [23] Price, G. W., Burton, M. J., Collin, L., Duckworth, D. M., Gaster, L., Göthert, M., Jones, B. J., Roberts, C., Watson, J. M. und Middlemiss, D. N., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1997**, 356, 312 - 320
- [24] Gaster, L., Blaney, F. E., Davies, S., Duckworth, D. M., Ham, P., Jenkins, S., Jennings, A. J., Joiner, G., King, F. D., Mulholland, K. R., Wyman, P., Hagan, J. J., Hatcher, J., Jones, B. J., Middlemiss, D. N., Price, G. W., Riley, G., Roberts, C., Routledge, C., Selkirk, J. und Slade, P. D., *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1218 - 1235
- [25] Ferrari, M. D. und Saxena, P. R., *Trends Pharmacol. Sci.* **1993**, 14, 129 - 133
- [26] Palacios, J. M., Rabasseda, X. und Castañer, J., *Drugs Fut.* **1999**, 24, 367 - 374
- [27] Graul, A., Leeson, P. und Castañer, J., *Drugs Fut.* **1997**, 22, 725 - 728
- [28] Ennis, M. D., Ghazal, N. B., Hoffman, R. L., Smith, M. W., Schlachter, S. K., Lawson, C. L., Im, W. B., Pregenzer, J. F., Svensson, K. A., Lewis, R. A., Hall, E. D., Sutter, D. M., Harris, L. T. und McCall, R. B., *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 2180 - 2183
- [29] Schlicker, E., Fink, K., Molderings, G. J., Price, G. W., Duckworth, D. M., Gaster, L., Middlemiss, D. N., Zentner, J., Likungu, J. und Göthert, M., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1997**, 356, 321 - 327

- [30] Phebus, L. A., Johnson, K. W., Zgombick, J. M., Gilbert, P. J., Van Belle, K., Mancuso, V., Nelson, D. L. G., Calligaro, D. O., Kiefer Jr, A. D., Branchek, T. und Flaugh, M. E., *Life Sci.* **1997**, 61, 2117 - 2126
- [31] Baxter, G., Kennett, G. A., Blaney, F. E. und Blackburn, T., *Trends Pharmacol. Sci.* **1995**, 16, 105 - 109
- [32] Cohen, M. L., Mason, N., Wiley, K. S. und Fuller, R. W., *Biochem. Pharmacol.* **1983**, 32, 567 - 570
- [33] Bradley, P. B., Humphrey, P. P. A. und Williams, R. H., *Br. J. Pharmacol.* **1985**, 84, 919 - 925
- [34] Cohen, M., Fuller, R. W. und Wiley, K. S., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1981**, 218, 421 - 425
- [35] Frenken, M. und Kaumann, A. J., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1984**, 326, 334 - 339
- [36] Peroutka, S. J. und Snyder, S. J., *Mol. Pharmacol.* **1979**, 16, 687 - 699
- [37] Mendelson, S. D., *J. Affect. Disord.* **2000**, 57, 13 - 24
- [38] Vanhoutte, P. M., *Trends Pharmacol. Sci.* **1982**, 370 - 373
- [39] Scott, A. K., Roy Chaudhur, P. und Petrie, J. C., *Cardiovasc. Pharmacol.* **1989**, 27, 417 - 421
- [40] Kaumann, A. J. und Frenken, M., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1985**, 328, 295 - 300
- [41] Frenken, M. und Kaumann, A. J., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1989**, 250, 707 - 713
- [42] Elz, S., *Habilitationsschrift*, Freie Universität Berlin, Berlin, **1996**
- [43] Kläß, T., *Dissertationsschrift*, Freie Universität Berlin, Berlin, **2001**
- [44] Egan, C., Grinde, E., Dupre, A., Roth, B. L., Hake, M., Teitler, M. und Herrick-Davis, K., *Synapse* **2000**, 35, 144 - 150
- [45] Bhattacharyya, S., Puri, S., Miledi, R. und Panicker, M. M., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 14470 - 14475
- [46] Willins, D. L., Berry, S. A. und Alsayegh, L., *Neuroscience* **1999**, 91, 599 - 606
- [47] Leysen, J. E., Janssen, P. F. M. und Niemegeers, C. J. E., *Eur. J. Pharmacol.* **1989**, 163, 145 - 149
- [48] Glennon, R. A., McKenney, J. D., Lyon, R. A. und Titeler, M., *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 194 - 199
- [49] Glennon, R. A., Titeler, M., Seggel, M. R. und Lyon, R. A., *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 930 - 932
- [50] Heim, R., *Dissertationsschrift*, Freie Universität Berlin, Berlin, **2003**
- [51] Westkaemper, R. B., Runyon, S. P., Bondarev, M. L., Savage, J. E., Roth, B. L. und Glennon, R. A., *Eur. J. Pharmacol.* **1999**, 380, R5 - R7
- [52] Westkaemper, R. B. und Glennon, R. A., *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, 2, 575 - 598
- [53] Höltje, H.-D. und Jendretzki, U. K., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1995**, 328, 577 - 584
- [54] Van Nueten, J. M., Janssen, P. A. J., Van Beek, J., Xhonneux, R., Verbeuren, T. J. und Vanhoutte, P. M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1981**, 218, 217 - 230
- [55] Sorbera, L. A., Silvestre, J. und Castañer, J., *Drugs Fut.* **1998**, 23, 955 - 965
- [56] Anonym, *Curr. Res. Serot.* **1998**, 3, 159 - 163
- [57] Schmidt, C. J., Sorensen, S. M., Kehne, J. H., Carr, A. A. und Palfreyman, M. G., *Life Sci.* **1995**, 56, 2209 - 2222
- [58] Steiner, G., Bach, A., Bialojan, S., Greger, G., Hege, H.-G., Höger, T., Jochims, K., Munschauer, R., Neumann, B., Teschendorf, H.-J., Traut, M., Unger, L. und Gross, G., *Drugs Fut.* **1998**, 23, 191 - 204
- [59] Meltzer, H. J. und Ichikawa, J., *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **1999**, 249, IV 90 - IV 98
- [60] Ogawa, T., Sugudachi, A., Tanaka, N., Fujimoto, K. und Asai, F., *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, 457, 107 - 114
- [61] Tanaka, N., Goto, R., Hayakawa, M., Sugidachi, A., Ogawa, T., Asai, F. und Fujimoto, K., *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 1729 - 1739
- [62] Pertz, H. und Elz, S., *J. Pharm. Pharmacol.* **1995**, 47, 310 - 316

- [63] Mokrosz, M. J., Strekowski, L., Kozak, W. X., Duszyńska, B., Bojarski, A., Kłodzinska, A., Czarny, A., Cegla, M. T., Dereń-Wesołek, A., Chojnacka-Wójcik, E., Dove, S. und Mokrosz, J. M., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1995**, 328, 659 - 666
- [64] Andersen, K., Liljefors, T., Gundertofte, K., Perregaard, J. und Bøgesø, K. P., *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 950 - 962
- [65] Cox, B. und Cohen, M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, 272, 143 - 150
- [66] Barnes, N. M. und Sharp, T., *Neuropharmacology* **1999**, 38, 1083 - 1152
- [67] Vane, J. R., *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1957**, 12, 344 - 349
- [68] Glusa, E. und Roos, A., *Br. J. Pharmacol.* **1996**, 119, 330 - 334
- [69] Glusa, E. und Pertz, H. H., *Br. J. Pharmacol.* **2000**, 130, 692 - 698
- [70] Ellis, E. S., Byrne, C., Murphy, O. E., Tilford, N. S. und Baxter, G., *Br. J. Pharmacol.* **1995**, 114, 400 - 404
- [71] Pertz, H. H., Jähnichen, S., Flieger, M. und Glusa, E., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2002**, 365 Suppl. 1, R 28
- [72] Forbes, I. T., Jones, G., Murphy, O. E., Holland, V. und Baxter, G., *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 855 - 857
- [73] Yu, L., Nguyen, H., Le, H., Bloem, L. J., Kozak, C. A., Hoffmann, B. J., Snutch, T. P., Lester, H. A., Davidson, N. und Lübbert, H., *Mol. Brain. Res.* **1991**, 11, 143 - 149
- [74] Gibson, E. L., Barnfield, A. M. C. und Curzon, G., *Neuropharmacology* **1994**, 33, 457 - 465
- [75] Martin, J. R., Bös, M., Jenck, F., Moreau, J.-L., Mutel, V., Sleight, A. J., Wichmann, J., Andrews, J. S., Berendsen, H. H. G., Broekkamp, C. L. E., Ruigt, G. S. F., Köhler, C. und van Delft, A. M. L., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, 286, 913 - 924
- [76] Welmaker, G. S., Nelson, J. A., Sabalski, J. E., Sabb, A., Potoski, J. R., Graziano, D., Kagan, M., Coupet, J., Dunlop, J., Mazandarani, H., Rosenzweig-Lipson, S., Sukoff, S. und Zhang, Y., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1991 - 1994
- [77] Bonhaus, D. W., Weinhardt, K. K., Taylor, M., Desouza, A., McNeeley, P. M., Szczepanski, K., Fontana, D. J., Trinh, J., Rocha, C. L., Dawson, M. W., Flippin, L. A. und Eglén, R. M., *Neuropharmacology* **1997**, 36, 621 - 629
- [78] Kennett, G. A., Wood, M., Bright, F., Trail, B., Riley, G., Holland, V., Avenell, K. Y., Stean, T. O., Upton, N., Bromidge, S. M., Forbes, I. T., Brown, A. M., Middlemiss, D. N. und Blackburn, T., *Neuropharmacology* **1997**, 36, 609 - 620
- [79] Westphal, R. S. und Sanders-Bush, E., *Mol. Pharmacol.* **1994**, 46, 937 - 942
- [80] Maricq, A. V., Peterson, A. S., Brake, A. J., Myers, R. M. und Julius, D., *Science* **1991**, 254, 432 - 437
- [81] Brüss, M., Barann, M., Hayer-Zillgen, M., Eucker, T., Göthert, M. und Bönisch, H., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2000**, 362, 392 - 401
- [82] Sung, K.-W., Engel, S. R., Allan, A. M. und Lovinger, D. M., *Neuropharmacology* **2000**, 39, 2346 - 2351
- [83] Gregory, R. E. und Ettinger, D. S., *Drugs* **1998**, 55, 173 - 189
- [84] Fozard, J. R. und Host, M., *Br. J. Pharmacol.* **1982**, 77, 520P
- [85] Kilpatrick, G. J., Butler, A., Burridge, J. und Oxford, A. W., *Eur. J. Pharmacol.* **1990**, 182, 193 - 197
- [86] Ito, H., Kiso, T., Miyata, K., Kamato, T., Yuki, H., Akuzawa, S., Nagakura, Y., Yamano, M., Suzuki, M., Naitoh, Y., Sakai, H., Iwaoka, K. und Yamaguchi, T., *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, 409, 195 - 201
- [87] King, F. D. und Sanger, G. J., *Drugs Fut.* **1989**, 14, 875 - 889
- [88] Orjales, A., Mosquera, R., Labeaga, L. und Rodes, R., *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 586 - 593
- [89] Claeysen, S., Sebben, M., Becamel, C., Bockaert, J. und Dumuis, A., *Mol. Pharmacol.* **1999**, 55, 910 - 920
- [90] Candura, S. M., Messori, E., Franceschetti, G. P., D'Agostino, G., Vicini, D., Tagliani, M. und Tonini, M., *Br. J. Pharmacol.* **1996**, 118, 1965 - 1970
- [91] Bach, T., Syversveen, T., Kvingedal, A. M., Krobert, K., Brattelid, T., Kaumann, A. J. und Levy, F. O., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2001**, 363, 146 - 160
- [92] Craig, D. A. und Clarke, D. E., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1990**, 252, 1378 - 1386

- [93] Craig, D. A. und Clarke, D. E., *Br. J. Pharmacol.* **1991**, 102, 563 - 564
- [94] Eglen, R. M., Swank, S. R., Walsh, L. K. M. und Whiting, R. L., *Br. J. Pharmacol.* **1990**, 101, 513 - 520
- [95] Flynn, D. L., Zabrowski, D. L., Becker, D. P., Nosal, R., Villamil, C. I., Gullikson, G. W., Moumami, C. und Yang, D.-C., *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1486 - 1489
- [96] Gaster, L., Jennings, A. J., Joiner, G., King, F. D., Mulholland, K. R., Rahman, S., Starr, S., Wyman, P., Wardle, K. A., Ellis, E. S. und Sanger, G. J., *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 4121 - 4123
- [97] Gale, J. D., Grossman, C. J., Whitehead, J. W. F., Oxford, A. W., Bunce, K. T. und Humphrey, P. P. A., *Br. J. Pharmacol.* **1994**, 111, 332 - 338
- [98] Wardle, K. A., Bingham, S., Ellis, E. S., Gaster, L., Smith, M. I. und Sanger, G. J., *Br. J. Pharmacol.* **1996**, 118, 665 - 670
- [99] Grailhe, R., Grabtree, G. W. und Hen, R., *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, 418, 157 - 167
- [100] Duncan, M. J., Jennes, L., Jefferson, J. B. und Brownfield, M. S., *Brain Res.* **2000**, 869, 178 - 185
- [101] Roberts, J. C., Reavill, C., East, S. Z., Harrison, P. J., Patel, S., Routledge, C. und Leslie, R. A., *Brain Res.* **2002**, 934, 49 - 57
- [102] Stean, T. O., Hirst, W. D., Thomas, D. R., Price, G. W., Rogers, D., Riley, G., Bromidge, S. M., Serafinowska, H. T., Smith, D. R., Bartlett, S., Deeks, N., Duxon, M. und Upton, N., *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2002**, 71, 645 - 654
- [103] Bymaster, F. P., Falcone, J. F., Bauzon, D., Kennedy, J. S., Schenck, K., DeLapp, N. W. und Cohen, M. L., *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, 430, 341 - 349
- [104] Vanhoenacker, P., Haegeman, G. und Leysen, J. E., *Trends Pharmacol. Sci.* **2000**, 21, 70 - 77
- [105] Krobert, K., Bach, T., Syversveen, T., Kvingedal, A. M. und Levy, F. O., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2001**, 363, 620 - 632
- [106] Hemedah, M., Coupard, I. M. und Mitchelson, F. J., *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, 387, 265 - 272
- [107] Inoue, M., Kitazawa, T., Cao, J. und Taneike, T., *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, 461, 207 - 218
- [108] Forbes, I. T., Dabbs, S., Duckworth, D. M., Jennings, A. J., King, F. D., Lovell, P. J., Brown, A. M., Collin, L., Hagan, J. J., Middlemiss, D. N., Riley, G., Thomas, D. R. und Upton, N., *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 654 - 657
- [109] Kikuchi, C., Ando, T., Watanabe, T., Nagaso, H., Okuno, M., Hiranuma, T. und Koyama, M., *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2197 - 2206
- [110] Blackburn, T. P., Cox, B., Guildford, A. J., Le Count, D. J., Middlemiss, D. N., Pearce, R. J. und Thornber, C. W., *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 2252 - 2269
- [111] Alhaider, A. A., Abdelkader, M. A. und Lien, E. J., *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1394 - 1398
- [112] Jendretzki, U. K., *Dissertationsschrift*, Freie Universität Berlin, Berlin, **1993**
- [113] Meth-Cohn, O., Rhouati, S., Tarnowski, B. und Robinson, A., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 1537 - 1543
- [114] Prusinowska, D., Lapinski, L., Nowak, M. J. und Adamowicz, L., *Spectrochim. Acta A* **1995**, 51, 1809 - 1826
- [115] Moran, D., Sukcharoenphon, K., Puchta, R., Schaefer III, H. F., von R. Schleyer, P. und Hoff, C. D., *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9061 - 9067
- [116] Ohms, U., Guth, H., Kutoglu, A. und Scheringer, C., *Acta Cryst. B* **1982**, 38, 831 - 834
- [117] The Aldrich Library of NMR Spectra, 2 Aufl., Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin, **1982**
- [118] Burfield, D. R. und Smithers, R. H., *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3966 - 3968
- [119] Sykes, P., *Reaktionsmechanismen der organischen Chemie*, 9 Aufl., VCH Verlagsgesellschaft, **1988**
- [120] Auterhoff, H., Knabe, J. und Höltje, H.-D., *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie*, 13. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **1994**
- [121] Claus, A., *Liebigs Ann. Chem.* **1875**, 151, 112 - 162
- [122] Apelt, J., *Dissertationsschrift*, Freie Universität Berlin, Berlin, **2001**

- [123] Gabriel, S., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 3104 - 3107
- [124] Gibson, M. S. und Bradshaw, R. W., *Angew. Chem.* **1986**, 80, 986 - 996
- [125] Edwards, M. L., Stemerick, D. M. und McCarthy, J. R., *Tetrahedron* **1994**, 50, 5579 - 5590
- [126] Abdel-Magid, A. F., Carson, K. G., Harris, B. D., Maryanoff, C. A. und Shah, R. D., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3849 - 3862
- [127] Borch, R. F., Bernstein, M. D. und Dupont-Durst, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2897 - 2904
- [128] Borch, R. F. und Hassid, A. I., *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1673 - 1674
- [129] Rodig, O. R., Collier, R. E. und Schlatzer, R. K., *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2652 - 2658
- [130] Smiles, S. und Evans, W. J., *J. Chem. Soc.* **1935**, 181, 1263 - 1265
- [131] Yale, H. L. und Sowinski, F., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1651 - 1654
- [132] Maki, Y., Hiramitsu, T. und Suzuki, M., *Tetrahedron* **1979**, 36, 2097 - 2100
- [133] Maki, Y., Sako, M., Tanabe, M. und Suzuki, M., *Synthesis* **1981**, 462 - 465
- [134] Matsui, K., Maeno, N., Suzuki, S., Shizuka, H. und Morita, T., *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4467 - 4469
- [135] Blackburn, T. P., Cox, B., Guildford, A. J., Le Count, D. J., Pearce, R. J. und Thornber, C. W., Imperial Chemistry Industries PLC., EP 0 066 993 A1, *Chem. Abstr.* **1982**, Bd. 98: P 160603a
- [136] Adams, R. und Ulich, L. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, 42, 599 - 611
- [137] Surrey, A. R. und Cutler, R. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2623 - 2626
- [138] Christen, H. R. und Vögtle, F., *Organische Chemie*, 1 Aufl., Salle + Sauerländer, Frankfurt a. M., **1988**
- [139] King, J. F. und Lee, T.W.S., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 6524 - 6525
- [140] Truce, W. E. und Norell, J. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3231 - 3236
- [141] Crossland, R. K. und Servis, K. L., *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3195 - 3196
- [142] Salvatore, R. N., Nagle, A. S., Schmidt, S. E. und Jung, K. W., *Org. Lett.* **1999**, 1, 1893 - 1896
- [143] Kametani, T., Kigawa, Y. und Ihara, M., *Tetrahedron* **1979**, 35, 313 - 316
- [144] Umino, N., Iwakuma, T. und Itoh, N., *Tetrahedron Lett.* **1976**, 33, 2875 - 2876
- [145] Krishnamurthy, S., *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3315 - 3318
- [146] Brown, H. C., Choi, Y. M. und Narasimhan, S., *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3153 - 3156
- [147] Kanth, J. V. B. und Periassamy, M., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5964-5965
- [148] Prasad, A. S. B., Kanth, J. V. B. und Periassamy, M., *Tetrahedron* **1992**, 48, 4623 - 4628
- [149] McKennon, M. J. und Meyers, A. I., *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3568-3571
- [150] Nijhuis, W. H. N., Verboom, W., Abu El-Fadl, A., Van Hummel, G. J. und Reinhoudt, D. N., *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 209 - 216
- [151] Piper, J. R. und Johnston, T. P., *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1657 - 1660
- [152] Elz, S., Dräger, M., Sattler, H.-J. und Schunack, W., *Z. Naturforschung* **1987**, 42 b, 617 - 622
- [153] Elz, S., *Dissertationsschrift*, Johannes Gutenberg - Universität, Mainz, **1986**
- [154] Handrick, G. R., Atkinson, E. R., Granchelli, F. E. und Bruni, R. J., *J. Med. Chem.* **1965**, 8, 762 - 766
- [155] Roggero, J. und Metzger, J., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 2533 - 2534
- [156] Lipshutz, B. H. und Miller, T. A., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5253 - 5256
- [157] Greene, T. W. und Wuts, P. G. M., *Protective groups in organic synthesis*, 2 Aufl., Wiley VCH, **1999**
- [158] Overman, L. E., Goldstein, S. W. und Rabinowitz, M. H., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1179 - 1190
- [159] Jacobi, P. A., Martinelli, M. J. und Polanc, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5594 - 5598
- [160] Cooley, J. H. und Evain, E. J., *Synthesis* **1989**, 1 - 7
- [161] Olofson, R. A., Martz, J. T., Senet, J.-P., Piteau, M. und Malfroot, T., *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2081 - 2082
- [162] Rawal, V. H., Jones, R. J. und Cava, M. P., *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 19 - 28

- [163] Yanada, R., Negoro, N., Bessho, K. und Yanada, K., *Synlett*. **1995**, 1261 - 1263
- [164] Hashimoto, M., Eda, Y., Osanai, Y., Iwai, T. und Aoki, S., *Chem. Lett.* **1986**, 893 - 896
- [165] Freedman, J., Vall, M. J. und Huber, E. W., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 670-672
- [166] Tsunoda, T., Otsuka, J., Yamamiya, Y. und Ito, S., *Chem. Lett.* **1994**, 539 - 542
- [167] Shibata, T., Iino, K. und Sugimura, Y., *Heterocycles* **1986**, 24, 1331 - 1346
- [168] Sato, T. und Otera, J., *Synlett*. **1995**, 336
- [169] Radüchel, B., *Synthesis* **1980**, 292 - 295
- [170] Martin, S. F. und Dodge, J. A., *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3017 - 3020
- [171] Dodge, J. A., Trujillo, J. I. und Presnell, M., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 234 - 236
- [172] Mattson, R. J., Pham, K. M., Leuck, D. J. und Cowen, K. A., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2554 - 2558
- [173] Johannsen, B., Annual report, Institute of Bioinorganic and Radiopharmaceutical Chemistry, Rossendorf bei Dresden, **1995**, 44 - 47
- [174] Dueno, E., Chu, F., Kim, S.-I. und Jung, K. W., *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1843 - 1847
- [175] Chuang, T.-H. und Sharpless, K. B., *Org. Lett.* **2000**, 2, 3555 - 3557
- [176] Chuang, T.-H. und Sharpless, K. B., *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 1734 - 1743
- [177] Egan, C. T., Herrick-Davis, K. und Teitler, M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, 286, 85 - 90
- [178] Meerwein, H., *Methoden der organischen Chemie*, G. Thieme Verlag, Stuttgart, **1965**, 203 - 293
- [179] Mahboobi, S., Kuhr, S. und Koller, M., *Tetrahedron* **1996**, 52, 6373 - 6382
- [180] Oehlschlager, A. C. und Dodd, D. S., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2794 - 2803
- [181] Skuballa, W., Persönliche Mitteilung, **2003**
- [182] Jenkinson, D. H., Barnard, E. A., Hoyer, D., Humphrey, P. P. A., Leff, P. und Shankley, N. P., *Pharmacol. Rev.* **1995**, 47, 255 - 266
- [183] Furchgott, R. F., *Catecholamines*, Springer, **1972**, 283 - 335
- [184] Arunlakshana, O. und Schild, H. O., *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1959**, 14, 48 - 58
- [185] Kaumann, A. J. und Marano, M., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1982**, 318, 192 - 201
- [186] Lemoine, H. und Kaumann, A. J., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1982**, 320, 130 - 144
- [187] Cain, C. R. und Nicholson, C. D., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1989**, 340, 293 - 299
- [188] Sachs, L., *Angewandte Statistik*, 10. Aufl., Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, **2000**
- [189] Lord, E., *Biometrika* **1947**, 34, 41 - 67
- [190] Pearson, E. S. und Hartley, H. O., *Biometrika Tables for Statisticians*, Cambridge University Press, **1954**
- [191] Jansen, I., Blackburn, T., Erksen, K. und Edvinsson, L., *Pharmacol. Toxicol.* **1991**, 68, 8 - 13
- [192] Blackburn, T. P., Thornber, C. W., Pearce, R. J. und Cox, B., *Eur. J. Pharmacol.* **1988**, 150, 247 - 256
- [193] Hollingsworth, M., Edwards, D. und Miller, M., *Eur. J. Pharmacol.* **1988**, 158, 79 - 84
- [194] Kaumann, A. J., Morgan, J. S. und Groszmann, R. J., *Gastroenterology* **1988**, 95, 1601 - 1606
- [195] Kaumann, A. J. und Frenken, M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1988**, 245, 1010 - 1015
- [196] Davies, P. T. G. und Steiner, T. J., *Headache* **1990**, 30, 340 - 343
- [197] Johnson, M. P., M., B., Kursar, J. D. und Nelson, D. L. G., *Biochim. Biophys. Acta* **1995**, 1236, 201 - 206
- [198] Nelson, D. L. G., Lucaites, V. L., Audia, J. E., Nissen, J. S. und Wainscott, D. B., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1993**, 265, 1272 - 1279
- [199] Kenakin, T., *Pharmacologic analysis of drug-receptor interaction*, Raven Press, New York, **1993**
- [200] Chankvetadze, B., *Capillary electrophoresis in chiral analysis*, John Wiley and Sons, Chichester, New York, Weinheim, **1997**

- [201] Holland, L. A., Chetwyn, N. P., Perkins, M. D. und Lunte, S. M., *Pharm. Res.* **1997**, 14, 372 - 387
- [202] Hamann, C. H. und Vielstich, W., *Elektrochemie*, Wiley VCH, Chichester, New York, Weinheim, **1998**
- [203] Yoshinaga, M. und Tanaka, M., *J. Chromatogr. A* **1995**, 710, 331 - 337
- [204] Pharr, D. Y., Sheng Fu, Z., Smith, T. K. und Hinze, W. L., *Anal. Chem.* **1989**, 61, 275 - 279
- [205] Nozaki, Y. und Tanford, C., *J. Biol. Chem.* **1963**, 238, 4074 - 4080
- [206] Szejtli, J., *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743 - 1753
- [207] Pedersen, C. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 89, 7017 - 7036
- [208] Berthod, A., Liu, Y., Bagwill, C. und Armstrong, D. W., *J. Chromatogr. A* **1996**, 731, 123 - 137
- [209] Kano, K., *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, 10, 286 - 291
- [210] Wren, S. A. C. und Rowe, R. C., *J. Chromatogr. A* **1992**, 603, 235 - 241
- [211] Wren, S. A. C. und Rowe, R. C., *J. Chromatogr. A* **1992**, 609, 363 - 367
- [212] Bollwein, S. und Bernhard, G., *Persönliche Mitteilung*, **2003**
- [213] Fillet, M., Hubert, P. und Crommen, J., *Electrophoresis* **1998**, 19, 2834 - 2840
- [214] Smith, F. J. und Jones, E., *A scheme of qualitative organic analysis*, Blackie and Son Limited, London, **1949**

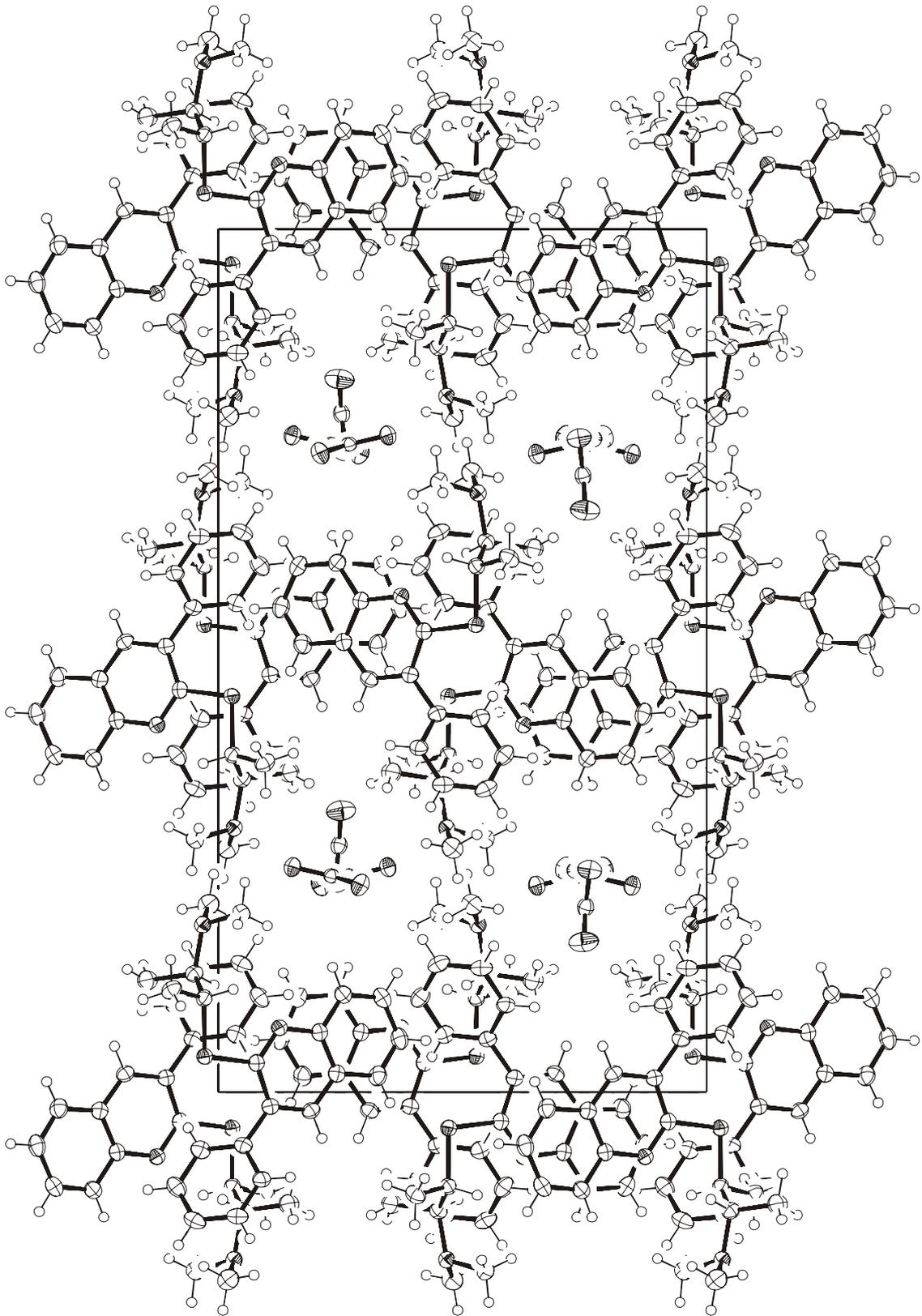
8 ANLAGEN

Abbildung 8.1 Kristallstruktur von **10**, Blick auf die A-Ebene
(Die Originaldaten zur Röntgenstrukturanalyse sind beim Autor)

Publikationsverzeichnis

Strassner, D. und Elz, S., Competitive 5-HT_{2A}-Receptor Antagonists: Synthesis and Pharmacological Characterization of 2-(2-Dimethylaminoalkylthio)-3-phenylquinolines, Posterbeitrag, Juli 1999, DPhG Landesgruppe Berlin, Abstract Book

Strassner, D. und Elz, S., 2-Substituted 3-phenylquinolines: Preparation and competitive 5-HT_{2A}-receptor antagonism on the rat tail artery, Posterbeitrag, DPhG, Jahrestagung, Frankfurt (Main), *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1999**, 332 (Suppl. 2), 45

Strassner, D., Pertz, H. H., Bollwein, S., Bernhardt, G., Buschauer, A. und Elz, S., Pharmacological *in-vitro* properties of chiral derivatives of ICI 169.369 at rat 5-HT_{2A} receptors, Posterbeitrag, DPhG, Jahrestagung, Halle (Saale), *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2001**, 334 (Suppl. 2), 49

Strassner, D., Pertz, H. H., Bollwein, S., Bernhardt, G., Buschauer, A. und Elz, S., β -Chiral analogues of the quinoline ICI 169.369: Synthesis and *in-vitro* characterization at rat 5-HT_{2A} receptors, DPhG, Jahrestagung, Berlin, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2002**, 335 (Suppl. 2), 100