

## 4 Experimenteller Teil

### 4.1 Chemikalien

Alle für die Synthesen benötigten Lösungsmittel und Chemikalien wurden von den Firmen Aldrich, Lancaster, Merck oder Fluka bezogen. Das bei der Säulenchromatographie verwendete Kieselgel 60 – 200 wurde von der Firma Merck bezogen.

### 4.2 Geräte

#### Bestimmung der Schmelzpunkte:

Lindström-Gerät (unkorrigiert), bei Beobachtung einer Zersetzung ist die Temperatur angegeben, bei der die Zersetzung beginnt, mit dem Zusatz (Zers.) hinter der angegebenen Temperatur.

#### Elementaranalysen:

Perkin-Elmer Elementar vario EL.

#### IR-Spektren:

Perkin-Elmer 1420 Ratio Recording infrared Spectrophotometer,

Die Frequenzangaben erfolgen in  $\text{cm}^{-1}$ , die Angabe breiter Banden erfolgt unter dem Zusatz „br“ hinter der Wellenzahl.

#### Kernresonanzspektren:

Bruker AC-300 und Bruker AVANCE DPX 400 in den angegebenen Lösungsmitteln mit TMS als internen Standard, die Angabe der chemischen Verschiebung erfolgt in ppm nach der  $\delta_{\text{TMS}}$ -Skala.

Es gelten folgende Abkürzungen:

Singulett (s), Dublett (d), Dublett vom Dublett (dd), Triplett (t), Dublett vom Dublett vom Dublett (ddd), Multipllett (m).

$^n\text{J}$  – Betrag der Kopplungskonstanten über n Bindungen. Ist der Kopplungspartner kein Proton, sondern ein Kern X, so werden in Klammern die Kopplungspartner angegeben.

Die Interpretation erfolgt nach den Regeln für Spektren erster Ordnung [170].

Massenspektren

EI-MS: CH-7A-Varian MAT (70 eV).

FAB-MS: CH-5-DF-MAT-Varian (80 eV) in den angegebenen Lösungsmitteln, Reaktandgas: Xenon.

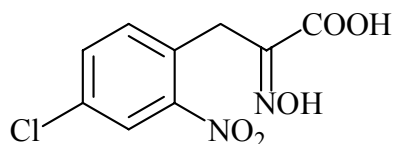
Rf-Werte:

DC-Alufolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub>-Platten der Firma Merck.

Laufhöhe: 8 cm, Eluierungsmittel: wie angegeben.

### 4.3 Synthesevorschriften und analytische Daten

#### 3-(4-Chlor-2-nitrophenyl)-2-hydroxyiminopropionsäure (1)

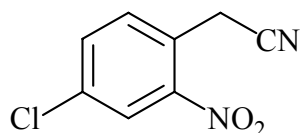


Zu einer 5 Minuten bei RT unter Stickstoff gerührten Mischung aus 400 mL abs. Ethanol und 13.20 g (0.244 mol) Natriummethanolat wird tropfenweise eine Mischung aus 35.70 g (0.244 mol) Diethyloxalat und 41.90 g (0.244 mol) 4-Chlor-2-nitrotoluol gegeben. Anschließend wird die Mischung 25 Minuten bei 90 °C unter Stickstoff rückfließend erhitzt. Nachdem auf 60 °C abgekühlt wurde, wird vorsichtig mit 300 mL Wasser versetzt und erneut 60 Minuten bei 90 °C rückfließend erhitzt. Der größte Teil des Ethanols wird im Vakuum entfernt.

Der Rückstand wird bei 50 °C tropfenweise mit 17.45 g (0.244 mol) Hydroxylaminhydrochlorid in 100 mL Wasser versetzt. Anschließend wird mit 10N Natriumhydroxidlösung auf pH 7 eingestellt und über Nacht bei RT gerührt. Mit 12N Salzsäure wird auf pH 1 eingestellt und erneut über Nacht gerührt.

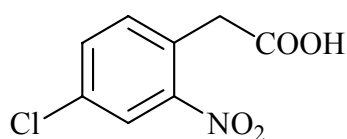
Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet, in ausreichend Toluol resuspendiert und 60 Minuten unter Stickstoff gerührt. Anschließend wird der Niederschlag erneut abgesaugt, mehrmals mit Toluol und abschließend einmal mit Petrolether gewaschen, getrocknet und aus Ethanol umkristallisiert.

Hellbeige Kristalle, Schmp. 176 °C, Ausb. 12.50 g (19.9 %).  $-Rf_{\text{EtOAc}} = 0.02$ . –  $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (258.62·18.02).  $-\text{CHN}$ : ber.: C 39.08 H 3.01 N 10.13 gef.: C 38.88 H 2.48 N 9.95.  $-\text{IR}$  (KBr): 3235, 3079, 2851 (OH); 1710 (C=O); 1588 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ .  $-\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 11.88 (s, 1H, COOH, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ), 8.01 (d,  $^4J = 2.0$  Hz, 1H,  $\text{ArH}_3$ ), 7.70 (dd,  $^3J = 8.3$  Hz,  $^4J = 2.0$  Hz, 1H,  $\text{ArH}_5$ ), 7.38 (d,  $^3J = 8.4$  Hz, 1H,  $\text{ArH}_6$ ), 3.99 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.34 (s, 1H, NOH, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ).  $-\text{MS}$  (EI, 240 °C):  $m/z = 258$  ( $\text{M}^+$ , 8.5 %,  $^{35}\text{Cl}$ ).

(4-Chlor-2-nitrophenyl)-acetonitril (2)

13.00 g (0.050 mol) **1** werden in einer Mischung aus 280 mL Eisessig und 50 mL Wasser 120 Minuten bei 90 °C rückfließend erhitzt und anschließend über Nacht rühren gelassen. Dann wird mehrmals mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden gründlich mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der ölige Rückstand wird durch SC (Ethylacetat) gereinigt.

Weißer Kristalle, Schmp. 85 °C, Ausb. 7.90 g (80.0 %).  $-\mathbf{Rf}_{\text{EtOAc}} = 0.92$ .  $-\text{C}_8\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}_2$  (196.59).  $-\mathbf{CHN}$ : ber.: C 48.88 H 2.56 N 14.25 gef.: C 48.76 H 2.54 N 14.27.  $-\mathbf{IR}$  (KBr): 2250 (C≡N)  $\text{cm}^{-1}$ .  $-\mathbf{^1H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 8.20 (s, 1H, ArH<sub>3</sub>), 7.71 (d, 2H, ArH<sub>5,6</sub>), 4.19 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).  $-\mathbf{MS}$  (EI, 80 °C):  $m/z = 196$  ( $\text{M}^+$ , 33.9 %,  $^{35}\text{Cl}$ ).

(4-Chlor-2-nitrophenyl)-essigsäure (3)

6.00 g (0.031 mol) **2** werden in 160 mL einer Mischung aus 100 mL Wasser und 65 mL konz. Schwefelsäure 15 Minuten rückfließend erhitzt. Dann wird vorsichtig, unter kräftigem Rühren auf Eis gegossen und die Eismischung mit dem Ultraturax bearbeitet. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen. Das Rohprodukt wird durch SC [Ethylacetat/Ethanol (9+1)] gereinigt.

Weißer Kristalle, Schmp. 155 °C, Ausb. 3.30 g (50.2 %).  $-\mathbf{Rf}_{\text{EtOAc}} = 0.52$ .  $-\text{C}_8\text{H}_6\text{ClNO}_4$  (215.59).  $-\mathbf{CHN}$ : ber.: C 44.57 H 2.81 N 6.50 gef.: C 44.62 H 2.83 N 6.30.  $-\mathbf{IR}$  (KBr): 3426, 3092, 3033, 2943 (OH); 1697 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .  $-\mathbf{^1H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ), 400 MHz):  $\delta$  (ppm)

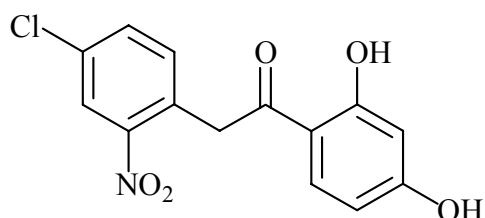
= 12.62 (s, 1H, COOH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 8.16 (d, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1H, ArH<sub>3</sub>), 7.82 (dd, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz, 1H, ArH<sub>5</sub>), 7.60 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 1H, ArH<sub>6</sub>), 3.98 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). -MS (EI, 70 °C): m/z = 215 (M<sup>+</sup>, 5.8 %, <sup>35</sup>Cl).

### Herstellung von 1,2-Diphenylethanonen (4-6)

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift

0.023 mol der entsprechenden Phenylessigsäure und 0.027 mol Resorcin (jeweils gut getrocknet) werden miteinander verrieben und zu 220 mL Bortrifluoridetherat gegeben. Die Mischung wird 90 Minuten bei 100 °C rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wird langsam in 1000 mL 12-prozentige Natriumacetatlösung gegossen und mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherphasen werden mit 12-prozentiger Natriumacetatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das braune, ölige Rohprodukt wird durch SC [Dichlormethan/Methanol (9+1)] gereinigt.

#### 2-(4-Chlor-2-nitrophenyl)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-ethanon (4)

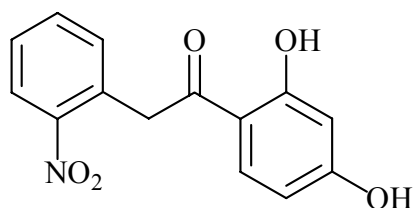


Aus 5.00 g (0.023 mol) **3** und 3.00 g (0.027 mol) Resorcin, Aufreinigung SC [Dichlormethan/Methanol (9+1)]:

Schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 177 °C, Ausb. 0.60 g (8.4 %). -Rf<sub>EtOAc</sub> = 0.92. - C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>5</sub> (307.69). -CHN: ber.: C 54.65 H 3.28 N 4.55 gef.: C 54.65 H 3.38 N 4.56. -IR (KBr): 3445, 3418 (OH), 1629 (C=O) cm<sup>-1</sup>. -<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 11.91 (s, 1H, 2,4-Di-OH-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 10.69 (s, 1H, 2,4-Di-OH-ArOH<sub>4</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 8.19 (d, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1H, 4-Cl-2-NO<sub>2</sub>-ArH<sub>3</sub>), 7.91 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 1H, 2,4-Di-OH-ArH<sub>6</sub>), 7.84 (dd, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, 1H, 4-Cl-2-NO<sub>2</sub>-ArH<sub>5</sub>), 7.61 (d, <sup>3</sup>J =

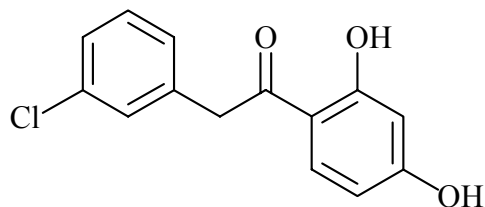
8.33 Hz, 1H, 4-Cl-2-NO<sub>2</sub>-ArH<sub>6</sub>), 6.44 (dd, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz, 1H, 2,4-Di-OH-ArH<sub>5</sub>), 6.30 (s, 1H, 2,4-Di-OH-ArH<sub>3</sub>), 4.81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). -MS (EI, 130 °C): m/z = 307 (M<sup>+</sup>, 7.7 %, <sup>35</sup>Cl).

1-(2,4-Dihydroxyphenyl)-2-(2-nitrophenyl)-ethanon (5)



Aus 5.00 g (0.028 mol) 2-Nitrophenyllessigsäure und 3.00 g (0.027 mol) Resorcin, Aufreinigung durch SC [Dichlormethan/Methanol (9+1)]:

Schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 145 °C, Ausb. 1.60 g (21.3 %). -Rf<sub>EtOAc</sub> = 0.66. - C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub>·0.5H<sub>2</sub>O (273.24·9.01). -CHN: ber.: C 59.58 H 4.29 N 4.96 gef.: C 59.21 H 4.09 N 4.60. -IR (KBr): 3420 br (OH), 1633 (C=O) cm<sup>-1</sup>. -<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 12.00 (s, 1H, 2,4-DiOH-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 10.66 (s, 1H, 2,4-Di-OH-ArOH<sub>4</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 8.11 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 1H, 2-NO<sub>2</sub>-ArH<sub>3</sub>), 7.94 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 1H, 2-NO<sub>2</sub>-ArH<sub>6</sub>), 7.76 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1H, 2-NO<sub>2</sub>-ArH<sub>4</sub>), 7.61.7.56 (m, 2H, 2-NO<sub>2</sub>-ArH<sub>5</sub>, 2,4-Di-OH-ArH<sub>6</sub>), 6.44 (d, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 1H, 2,4-Di-OH-ArH<sub>5</sub>), 6.30 (s, 1H, 2,4-Di-OH-ArH<sub>3</sub>), 4.82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). -MS (EI, 280 °C): m/z = 273 (M<sup>+</sup>, 3.59 %).

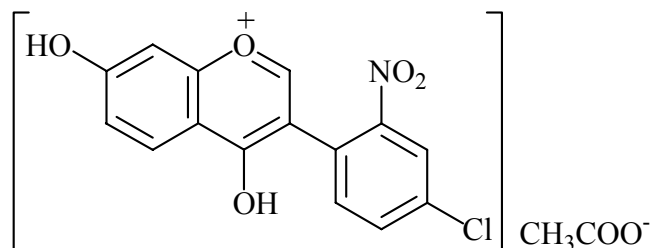
2-(3-Chlorphenyl)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-ethanon (6)

Aus 2.00 g (0.012 mol) 3-Chlorphenylethansäure und 1.32 g (0.012 mol) Resorcin, Aufreinigung durch SC [Ethylacetat/n-Hexan (9+1)]:

Farblose Kristalle, Schmp. 138 °C, Ausb. 0.22 g (7.1 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.83$ .  $-C_{14}H_{11}ClO_3$  (262.69).  $-CHN$ : ber.: C 64.01 H 4.22 gef.: C 64.14 H 3.95.  $-IR$  (KBr): 3285 (OH), 1635 (C=O)  $cm^{-1}$ .  $-^1H-NMR$  ( $[D_6]$ DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 12.36 (s, 1H, 2,4-Di-OH-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 10.69 (s, 1H, 2,4-Di-OH-ArOH<sub>4</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 7.94 (d,  $^3J = 8.9$  Hz, 1H, ArH<sub>6</sub>), 7.37.7.23 (m, 4H, 2-Cl-ArH<sub>2,4,5,6</sub>), 6.41 (dd,  $^3J = 8.9$  Hz,  $^4J = 2.2$  Hz, 1H, 2,4-Di-OH-ArH<sub>5</sub>), 6.27 (d,  $^4J = 2.1$  Hz, 1H, ArH<sub>3</sub>).  $-MS$  (EI, 75 °C):  $m/z = 262$  ( $M^+$ , 3.2 %,  $^{35}Cl$ ).

Umsetzung von 1,2-Diphenylethanonen mit *N,N*-Dimethylformamidmethylacetal (9,10)Allgemeine Arbeitsvorschrift

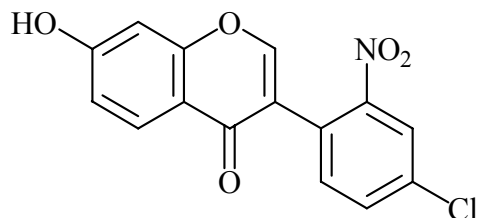
0.003 mol des entsprechenden 1,2-Diphenylethanons werden in 50 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst und mit 2.00 g *N,N*-Dimethylformamidmethylacetal versetzt. Die Mischung wird 50 Minuten bei 90°C rückfließend erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der rotbraune ölige Rückstand wird in 30 mL 50-prozentiger Essigsäure kurz aufgeköcht und dann sofort heiß filtriert. Nach dem Abkühlen wird der entstandene Niederschlag abgesaugt.

3-(4-Chlor-2-nitrophenyl)-4,7-dihydroxy-[1]benzopyryliumacetat (8)

Aus 0.90 g (0.003 mol) **4** und 2.00 g *N,N*-Dimethylformamidimethylacetal:

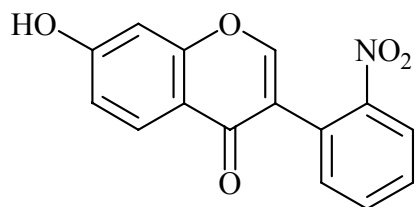
Ockerfarbene Kristalle, Schmp. 250 °C, Ausb. 0.90 g (81.1 %).  $-R_{f_{EtOAc}} = 0.88$ . –  $C_{17}H_{12}ClNO_7$  (377.73). – **CHN**: ber.: C 54.05 H 3.20 N 3.71 gef.: C 54.27 H 3.19 N 3.77. – **IR** (KBr): 3423 (OH), 1711 (C=O)<sub>Acetat</sub>  $cm^{-1}$ . – **<sup>1</sup>H-NMR** ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 11.94 (s, br, 1H, ChromenylumOH<sub>4</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 10.96 (s, br, 1H, ChromenylumOH<sub>7</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 8.58 (s, 1H, ChromenylumH<sub>2</sub>), 8.19 (d, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1H, 4-Cl-2-NO<sub>2</sub>-ArH<sub>3</sub>), 7.94 (dd, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1H, 4-Cl-2-NO<sub>2</sub>-ArH<sub>5</sub>), 7.90 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 1H, ChromenylumH<sub>5</sub>), 7.62 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 1H, 4-Cl-2-NO<sub>2</sub>-ArH<sub>6</sub>), 6.97 (dd, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, 1H, ChromenylumH<sub>6</sub>), 6.95 (d, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, 1H, ChromenylumH<sub>8</sub>), 1.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). – **MS** (EI, 180 °C):  $m/z = 317$  [(M<sup>+</sup> - 60<sub>HOAc</sub>), 1.9 %, <sup>35</sup>Cl], 271 [(317-46<sub>Nitro</sub>), 100 %, <sup>35</sup>Cl].



3-(4-Chlor-2-nitrophenyl)-7-hydroxy-4H-[1]benzopyran-4-on (9)

Herstellung wie **8**, aber um das freie Isoflavon zu erhalten, wird die erkaltete essigsäure Lösung mit gesättigter Natriumcarbonatlösung neutralisiert und mehrmals mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert.

Gelbe bis beige Kristalle, Schmp. 248 °C, Ausb. 0.32 g (34.4 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.90$ . –  $C_{15}H_8ClNO_5$  (317.68).  $-CHN$ : ber.: C 56.71 H 2.54 N 4.41 gef.: C 56.64 H 2.55 N 4.30. – **IR** (KBr): 3207 br (OH), 1628 (C=O)  $cm^{-1}$ .  **$^1H$ -NMR** ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 10.96 (s, 1H, ChromonOH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 8.58 (s, 1H, ChromonH<sub>2</sub>), 8.19 (d,  $^4J = 2.2$  Hz, 1H, 4-Cl-2-NO<sub>2</sub>-ArH<sub>3</sub>), 7.94 (dd,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 2.2$  Hz, 1H, 4-Cl-2-NO<sub>2</sub>-ArH<sub>5</sub>), 7.90 (d,  $^3J = 8.7$  Hz, 1H, ChromonH<sub>5</sub>), 7.63 (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 1H, 4-Cl-2-NO<sub>2</sub>-ArH<sub>6</sub>), 6.98 (dd,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.3$  Hz, 1H, ChromonH<sub>6</sub>), 6.94 (d,  $^4J = 2.1$  Hz, 1H, ChromonH<sub>8</sub>). **-MS** (EI, 230 °C):  $m/z = 317$  (M<sup>+</sup>, <1 %,  $^{35}Cl$ ), 271 [(M<sup>+</sup> - 46<sub>Nitro</sub>), 100 %,  $^{35}Cl$ ].

7-Hydroxy-3-(2-nitrophenyl)-4H-[1]benzopyran-4-on (10)

Aus 0.60 g (0.002 mol) **5** und 1.60 g *N,N*-Dimethylformamid-dimethylacetal:

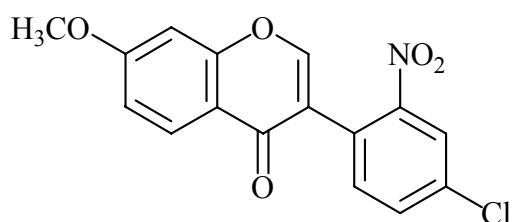
Schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 250 °C, Ausb. 0.60 g (91.9 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.57$ . –  $C_{15}H_9NO_5 \cdot 0.5H_2O$  (283.24·9.01).  $-CHN$ : ber.: C 61.65 H 3.45 N 4.79 gef.: C 61.03 H 3.79 N 4.40.  $-IR$  (KBr): 3435, 3243 br (OH), 1630 (C=O)  $cm^{-1}$ .  $-^1H-NMR$  ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 10.96 (s, 1H, ChromonOH, austauschbar mit  $D_2O$ ) 8.61 (s, 1H, Chromon $H_2$ ), 8.11 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 1H, 2-NO $_2$ -Ar $H_3$ ), 7.90 (d,  $^3J = 8.6$  Hz, 1H, 2-NO $_2$ -Ar $H_4$ ), 7.76 (dd,  $^3J = 10.9$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz, 1H, Chromon $H_6$ ), 7.74 (d,  $^4J = 2.1$  Hz, 1H, 2-NO $_2$ -Ar $H_6$ ), 6.96 (d,  $^3J = 8.8$  Hz, 1H, Chromon $H_5$ ), 6.94 (s, 1H, Chromon $H_8$ ).  $-MS$  (EI, 160 °C):  $m/z = 283$  ( $M^+$ , 10.6 %), 237 [ $M^+ - 46_{Nitro}$ ], 31.4 %].

### Methylierung von 7-Hydroxyisoflavonen (11-13)

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift

0.003 mol des entsprechenden Isoflavons werden in 50 mL Aceton gelöst, mit 3 Spatelspitzen Kaliumcarbonat und 0.004 mol Jodmethan versetzt und danach 120 Minuten rückfließend erhitzt. Anschließend wird die Mischung heiß filtriert. Man lässt das Lösungsmittel abdunsten und reinigt das Rohprodukt durch SC (Ethylacetat).

#### 3-(4-Chlor-2-nitrophenyl)-7-methoxy-4H-[1]benzopyran-4-on (11)

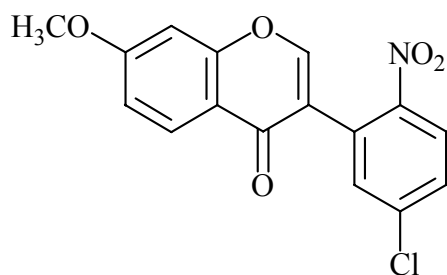


Aus 0.90 g (0.003 mol) **9** und 0.50 g (0.004 mol) Jodmethan:

Schmutzig schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 168 °C, Ausb. 0.78 g (83.0 %),  $-Rf_{EtOAc} = 0.64$ . –  $C_{16}H_{10}ClNO_5$  (331.71).  $-CHN$ : ber.: C 57.94 H 3.04 N 4.22 gef.: C 58.09 H 3.05 N 4.12.  $-IR$  (KBr): 1649 (C=O)  $cm^{-1}$ .  $-^1H-NMR$  ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 8.66 (s, 1H, Chromon $H_2$ ), 8.2 (d,  $^4J = 2.1$  Hz, 1H, 4-Cl-2-NO $_2$ -Ar $H_3$ ), 7.97 (d,  $^3J = 9.1$  Hz, 1H, Chromon $H_5$ ), 7.94 (dd,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.2$  Hz, 1H, 4-Cl-2-NO $_2$ -Ar $H_5$ ), 7.65 (d,  $^3J = 8.2$  Hz,

1H, 4-Cl-2-NO<sub>2</sub>-ArH<sub>6</sub>), 7.25 (d, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz, 1H, ChromonH<sub>8</sub>), 7.12 (dd, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1H, ChromonH<sub>6</sub>), 3.93 (s, 3H, ChromonOCH<sub>3</sub>). -**MS** (EI, 130 °C): m/z = 331 (M<sup>+</sup>, <1%, <sup>35</sup>Cl), 285 [(M<sup>+</sup> - 46<sub>Nitro</sub>), 100 %, <sup>35</sup>Cl].

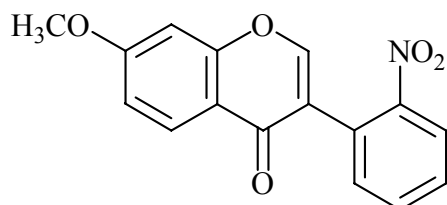
3-(5-Chlor-2-nitrophenyl)-7-methoxy-4H-[1]benzopyran-4-on (12)



Aus 0.42 g (0.001 mol) 3-(5-Chlor-2-nitrophenyl)-7-hydroxy-4H-[1]benzopyran-4-on (**WS 10**) und 0.25 g (0.002 mol) Jodmethan:

Schmutzig schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 223 °C, Ausb. 0.38 g (86.4 %), -**Rf**<sub>EtOAc</sub> = 0.92. – C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>5</sub>·0.5H<sub>2</sub>O (331.71·9.01). -**CHN**: ber.: C 56.40 H 3.25 N 4.11 gef.: C 57.02 H 3.71 N 3.46. -**IR** (KBr): 1641 (C=O) cm<sup>-1</sup>. -**<sup>1</sup>H-NMR** ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 8.70 (s, 1H, ChromonH<sub>2</sub>), 8.13 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 1H, 5-Cl-2-NO<sub>2</sub>-ArH<sub>3</sub>), 7.97 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 1H, ChromonH<sub>5</sub>), 7.79.7.77 (m, 2H, 5-Cl-2-NO<sub>2</sub>-ArH<sub>4,6</sub>), 7.26 (d, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1H, ChromonH<sub>8</sub>), 7.12 (dd, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz, 1H, ChromonH<sub>6</sub>), 3.93 (s, 3H, ChromonOCH<sub>3</sub>). -**MS** (EI, 130 °C): m/z = 285 [(M<sup>+</sup> - 46<sub>Nitro</sub>), 100 %, <sup>35</sup>Cl].

7-Methoxy-3-(2-nitrophenyl)-4H-[1]benzopyran-4-on (13)



Aus 0.50 g (0.002 mol) **9** und 0.43 g (0.003 mol) Jodmethan:

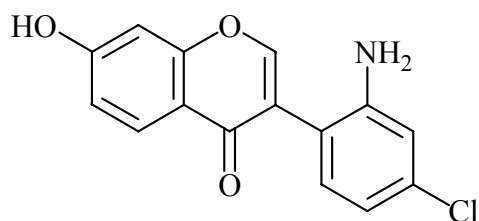
Schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 153-154 °C, Ausb. 0.42 g (80.0 %).  $-R_{f_{EtOAc}} = 0.61$ . –  $C_{16}H_{11}NO_5$  (297.26).  $-CHN$ : ber.: C 64.65 H 3.73 N 4.71 gef.: C 64.67 H 3.94 N 4.46. – **IR** (KBr): 1630 (C=O)  $cm^{-1}$ .  $-^1H-NMR$  ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 8.63 (s, 1H, Chromon $H_2$ ), 8.11 (d,  $^3J = 7.7$  Hz, 1H, 2-NO $_2$ -Ar $H_3$ ), 7.97 (d,  $^3J = 8.9$  Hz, 1H, Chromon $H_5$ ), 7.84 (t,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, 1H, 2-NO $_2$ -Ar $H_5$ ), 7.70 (t,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1H, 2-NO $_2$ -Ar $H_4$ ), 7.60 (dd,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1H, 2-NO $_2$ -Ar $H_6$ ), 7.25 (d,  $^4J = 2.3$  Hz, 1H, Chromon $H_8$ ), 7.12 (dd,  $^3J = 8.9$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, 1H, Chromon $H_6$ ), 3.93 (s, 3H, ChromonOCH $_3$ ). **-MS** (EI, 95 °C):  $m/z = 297$  ( $M^+$ , 0.5 %), 251 ( $[M^+ - 46_{Nitro}]$ , 100 %]

### Reduktion von 2'-Nitroisoflavonen (14,15,17-19)

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift

0.001 mol des entsprechenden 2'-Nitroisoflavons werden in 30 mL 50-prozentiger Essigsäure gelöst, mit 0.80 g Zinkstaub versetzt und unter kräftigem Rühren rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wird auf Eis gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das ölige Rohprodukt wird durch SC gereinigt.

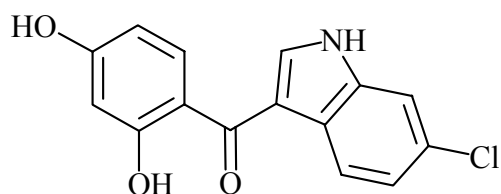
#### 3-(2-Amino-4-chlorphenyl)-7-hydroxy-4H-[1]benzopyran-4-on (14)



Aus 1.00 g (0.003 mol) **8** und 2.00 g Zinkstaub, Reduktionsdauer 75 Minuten, Aufreinigung durch SC [Dichlormethan/Methanol (9+1)], die gesammelten Fraktionen ( $R_{f_{EtOAc}} = 0.90$ ) werden einrotiert. Das ölige Rohprodukt wird mit wenig Ethylacetat/n-Hexan (1+1) versetzt. Der entstandene Niederschlag von **14** (0.20 g, 26.3 %) wird gesammelt.

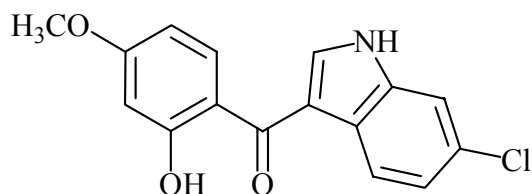
Hellbeiges Pulver, Schmp. 193 °C, Ausb. 0.20 g (26.3 %),  $-Rf_{EtOAc} = 0.89$ . –  $C_{15}H_{10}ClNO_3 \cdot 0.5H_2O$  (287.70·9.01). –**CHN**: ber.: C 60.72 H 3.74 N 4.72 gef.: C 61.39 H 3.66 N 4.50. –**IR** (KBr): 3425 br (OH, NH<sub>2</sub>), 1624 (C=O) cm<sup>-1</sup>. –**<sup>1</sup>H-NMR** ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 10.78 (s, br, 1H, ChromonOH), 8.15 (s, 1H, ChromonH<sub>2</sub>), 7.94 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 1H, ChromonH<sub>5</sub>), 6.93 (dd, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, 1H, 2-NH<sub>2</sub>-4-Cl-ArH<sub>5</sub>), 6.92 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 1H, 2-NH<sub>2</sub>-4-Cl-ArH<sub>6</sub>), 6.87 (d, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1H, 2-NH<sub>2</sub>-4-Cl-ArH<sub>3</sub>), 6.74 (d, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, 1H, ChromonH<sub>8</sub>), 6.57 (dd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, 1H, ChromonH<sub>6</sub>), 5.17 (s, 2H, 2-NH<sub>2</sub>-4-Cl-ArNH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O). –**MS** (EI, 240 °C): m/z = 287 (M<sup>+</sup>, 30.87 %, <sup>35</sup>Cl).

(6-Chlor-1H-indol-3-yl)-(2,4-dihydroxyphenyl)-methanon (15)



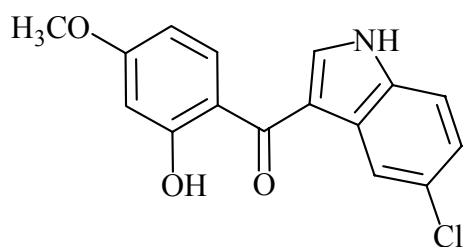
Der unter erhaltene Überstand (s. Verbindung **14**) wird einrotiert und gesäult.

Gelbes, amorphes Pulver, Schmp. 178 °C, Ausb. 0.21 g (27.6 %). – $Rf_{EtOAc} = 0.88$ . –  $C_{15}H_{10}ClNO_3 \cdot 0.5H_2O$  (287.70·9.01). –**CHN**: ber.: C 60.72 H 3.74 N 4.72 gef.: C 61.20 H 3.88 N 4.49. –**IR** (KBr): 3395 br (OH, NH), 1627 (C=O) cm<sup>-1</sup>. –**<sup>1</sup>H-NMR** ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 12.51 (s, 1H, 2,4-Di-OH-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 12.19 (s, 1H, Indol-NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 10.41 (s, 1H, 2,4-Di-OH-ArOH<sub>4</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 8.13 (s, 1H, IndolH<sub>2</sub>), 8.09 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1H, IndolH<sub>4</sub>), 7.79 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 1H, 2,4-Di-OH-ArH<sub>6</sub>), 7.56 (d, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, 1H, IndolH<sub>7</sub>), 7.23 (dd, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, 1H, IndolH<sub>5</sub>), 6.41 (dd, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1H, 2,4-Di-OH-ArH<sub>5</sub>), 6.33 (d, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1H, 2,4-Di-OH-ArH<sub>3</sub>). –**<sup>13</sup>C-NMR** ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 191.6 (C=O), 163.5, 163.4, 136.8, 134.9, 133.5, 127.4, 125.1, 122.6, 121.8, 114.2, 113.8, 111.8, 107.6, 102.7. –**MS** (EI, 200 °C): m/z = 287 (M<sup>+</sup>, 2.71 %, <sup>35</sup>Cl).

(6-Chlor-1*H*-indol-3-yl)-(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)-methanon (17)

Aus 0.24 g (0.001 mol) **11** und 0.80 g Zinkstaub, Reduktionsdauer 105 Minuten, Aufreinigung durch SC [Dichlormethan/Methanol (9+1)]:

Schmutzig gelbes Pulver, Zers. 180 °C, Ausb. ca. 0.02 g (9.2 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.50$ . –  $C_{16}H_{12}ClNO_3$  (301.72).  $-IR$  (KBr): 3433 br (OH, NH), 1626 (C=O)  $cm^{-1}$ .  $-^1H-NMR$  ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 12.33 (s, 1H, 2-OH-4-OCH<sub>3</sub>-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 12.22 (s, 1H, Indol-NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 8.13 (d, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1H, IndolH<sub>2</sub>), 8.11 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1H, IndolH<sub>4</sub>), 7.83 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 1H, 2-OH-4-OCH<sub>3</sub>-ArH<sub>6</sub>), 7.57 (s, 1H, IndolH<sub>7</sub>), 7.25 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 1H, IndolH<sub>5</sub>), 6.57.6.54 (m, 2H, 2-OH-4-OCH<sub>3</sub>-ArH<sub>3,5</sub>), 3.85 (s, 3H, 2-OH-4-OCH<sub>3</sub>-ArOCH<sub>3</sub>).  $-MS$  (EI, 150 °C):  $m/z = 301$  (M<sup>+</sup>, 23.7 %, <sup>35</sup>Cl).

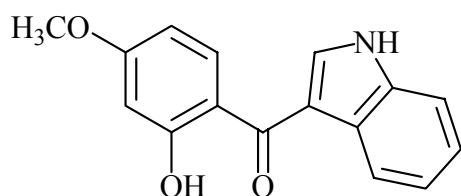
(5-Chlor-1*H*-indol-3-yl)-(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)-methanon (18)

Aus 0.30 g (0.001 mol) **12** und 1.00 g Zinkstaub, Reduktionsdauer 90 Minuten, Aufreinigung durch SC [Dichlormethan/Methanol (9+1)]:

Schmutzig gelbes Pulver, Zers. 145 °C, Ausb. ca. 0.03 g (8.3 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.86$ . –  $C_{16}H_{12}ClNO_3 \cdot 0.5H_2O$  (301.72·9.01).  $-CHN$ : ber.: C 61.85 H 4.22 N 4.51 gef.: C 62.25 H 4.68 N 3.81.  $-IR$  (KBr): 3432 br (OH, NH), 1624 (C=O)  $cm^{-1}$ .  $-^1H-NMR$  ( $[D_6]DMSO$ , 400

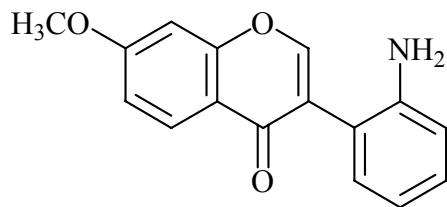
MHz):  $\delta$  (ppm) = 12.31 (s, 2H, 2-OH-4-OCH<sub>3</sub>-ArOH<sub>2</sub>, Indol-NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 8.18 (d, <sup>4</sup>J = 3.1 Hz, 1H, IndolH<sub>2</sub>), 8.13 (d, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1H, IndolH<sub>4</sub>), 7.84 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 1H, 2-OH-4-OCH<sub>3</sub>-ArH<sub>6</sub>), 7.55 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1H, IndolH<sub>7</sub>), 7.28 (dd, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, 1H, IndolH<sub>6</sub>), 7.25 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 1H, IndolH<sub>5</sub>), 6.57.6.55 (m, 2H, 2-OH-4-OCH<sub>3</sub>-ArH<sub>3,5</sub>), 3.79 (s, 3H, 2-OH-4-OCH<sub>3</sub>-ArOCH<sub>3</sub>). -MS (EI, 150 °C): m/z = 301 (M<sup>+</sup>, 23.2 %, <sup>35</sup>Cl).

(2-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-(1H-indol-3-yl)-methanon (19)



Aus 0.26 g (0.001 mol) **13** und 1.00 g Zinkstaub, Reduktionsdauer 105 min, Aufreinigung durch SC [Dichlormethan/Methanol (9+1)]:

Schwach grüngelbes Pulver, Schmp. 154-156 °C, Ausb. 0.06 g (26.7 %). -Rf<sub>EiOAc</sub> = 0.57. - C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> (257.28). -CHN: ber.: C 71.90 H 4.90 N 5.24 gef.: C 71.84 H 5.12 N 5.14. - IR (KBr): 3428 br (OH, NH), 1629 (C=O) cm<sup>-1</sup>. -<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 12.50 (s, 1H, 2-OH-4-OCH<sub>3</sub>-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 12.12 (s, 1H, Indol-NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 8.13 (d, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 1H, IndolH<sub>4</sub>), 8.09 (d, <sup>4</sup>J = 3.1 Hz, 1H, IndolH<sub>2</sub>), 7.85 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 1H, 2-OH-4-OCH<sub>3</sub>-ArH<sub>6</sub>), 7.52 (d, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1H, IndolH<sub>7</sub>), 7.28.7.20 (m, 2H, IndolH<sub>5,6</sub>), 6.57.6.53 (m, 2H, 2-OH-4-OCH<sub>3</sub>-ArH<sub>3,5</sub>), 3.83 (s, 3H, 2-OH-4-OCH<sub>3</sub>-ArOCH<sub>3</sub>). -MS (EI, 100 °C): m/z = 267 (M<sup>+</sup>, 33.6 %).

3-(2-Aminophenyl)-7-methoxy-4H-[1]benzopyran-4-on (20)

0.15 g (0.001 mol) **13** werden in 50 mL Ethanol gelöst, mit 0.10 g Palladiumkohle (10 %) und 3 mL Cyclohexen versetzt und 21 Stunden unter kräftigem Rühren rückfließend erhitzt. Anschließend wird die Mischung heiß filtriert und das Filtrat einrotiert. Das Rohprodukt wird durch SC [Ethylacetat/n-Hexan (9+1)] gereinigt.

Schwach rosafarbene Kristalle, Schmp. 160-163 °C, Ausb. 0.05 g (37.1 %).  $-\text{Rf}_{\text{EtOAc}} = 0.58$ . -  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  (267.28·9.01).  $-\text{CHN}$ : ber.: C 69.56 H 5.11 N 5.07 gef.: C 69.56 H 4.79 N 4.92.  $-\text{IR}$  (KBr): 3426 br, 3330 ( $\text{NH}_2$ ), 1628 ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .  $-\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 8.23 (s, 1H, Chromon $H_2$ ), 8.02 (d,  $^3\text{J} = 8.9$  Hz, 1H, Chromon $H_5$ ), 7.18 (d,  $^4\text{J} = 2.4$  Hz, 1H, Chromon $H_8$ ), 7.10 (dd,  $^3\text{J} = 8.8$  Hz,  $^4\text{J} = 2.3$  Hz, 1H, Chromon $H_6$ ), 7.07 (t,  $^3\text{J} = 7.8$  Hz,  $^4\text{J} = 1.5$  Hz, 1H, 2- $\text{NH}_2$ -Ar $H_4$ ), 6.96 (dd,  $^3\text{J} = 7.5$  Hz,  $^4\text{J} = 1.4$  Hz, 1H, 2- $\text{NH}_2$ -Ar $H_6$ ), 6.72 (d,  $^3\text{J} = 8.0$  Hz, 1H, 2- $\text{NH}_2$ -Ar $H_3$ ), 6.60 (t,  $^3\text{J} = 7.3$  Hz, 1H, 2- $\text{NH}_2$ -Ar $H_5$ ), 5.05 (s, 2H, 2- $\text{NH}_2$ -Ar $\text{NH}_2$ , austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ), 3.92 (s, 3H, Chromon $\text{OCH}_3$ ).  $-\text{MS}$  (EI, 100 °C):  $m/z = 267$  ( $\text{M}^+$ , 5.0 %).

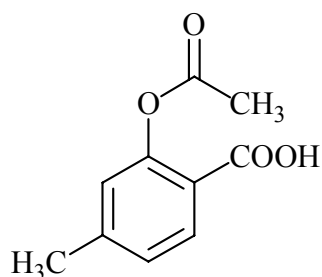


## Herstellung von Phenylacetaten (21-23)

### Allgemeine Arbeitsvorschrift

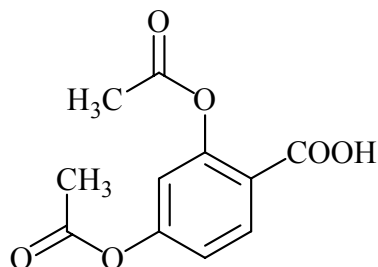
0.003 mol des Hydroxyaromaten werden in 30 mL einer Mischung aus gleichen Teilen Pyridin und Acetanhydrid 60 Minuten rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung auf Eis gegossen und mit verdünnter Salzsäure ein pH von 3 eingestellt. Dann wird mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert.

### 2-Acetoxy-4-methylbenzoesäure (21)



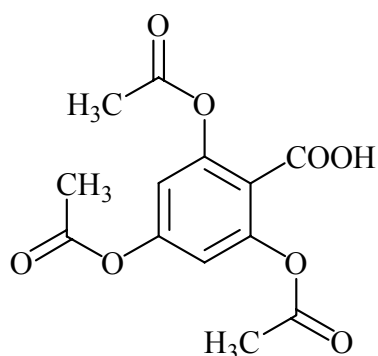
Aus 1.00 g (0.005 mol) 4-Methylsalicylsäure mit 30 mL Pyridin/Acetanhydrid-Gemisch:

Weißer Kristalle, Schmp. 124 °C, Ausb. 0.80 g (62.7 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.24$ .  $-C_{10}H_{10}O_4$  (194.18).  $-CHN$ : ber.: C 61.85 H 5.18 gef.: C 62.32 H 5.34.  $-IR$  (KBr): 3000 (OH), 1761 ( $C=O_{Ester}$ ), 1693 ( $C=O_{Säure}$ )  $cm^{-1}$ .  $-^1H-NMR$  ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 12.90 (s, 1H, COOH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 7.82 (d,  $^3J = 7.9$  Hz, 1H,  $ArH_6$ ), 7.18 (d,  $^3J = 7.8$  Hz, 1H,  $ArH_5$ ), 7.01 (s, 1H,  $ArH_3$ ), 2.36 (s, 3H,  $ArCH_3$ ), 2.23 (s, 3H,  $ArOCOCH_3$ ).  $-MS$  (EI, 90 °C):  $m/z = 194$  ( $M^+$ , 1.7 %).

2,4-Diacetoxybenzoesäure (22)

Aus 0.5 g (0.003 mol) 2,4-Dihydroxybenzoesäure mit 30 mL Pyridin/Acetanhydrid-Gemisch:

Weißer Kristalle, Schmp. 132 °C, Ausb. 0.48 g (62.3 %).  $-R_{f,EtOAc} = 0.46$ .  $-C_{11}H_{10}O_6$  (238.19).  
 $-CHN$ : ber.: C 55.47 H 4.23 gef.: C 55.60 H 4.21.  $-IR$  (KBr): 3067, 2992, 2625 (OH), 1777 (C=O<sub>Ester</sub>), 1689 (C=O<sub>Säure</sub>)  $cm^{-1}$ .  $-^1H-NMR$  ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 13.14 (s, 1H, COOH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 7.97 (d,  $^3J = 8.6$  Hz, 1H, ArH<sub>6</sub>), 7.18 (dd,  $^3J = 8.6$  Hz,  $^4J = 2.1$  Hz, 1H, ArH<sub>5</sub>), 7.08 (d,  $^4J = 2.2$  Hz, 1H, ArH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3H, ArOCOCH<sub>3</sub>), 2.25 (s, 3H, ArOCOCH<sub>3</sub>).  $-MS$  (EI, 120 °C):  $m/z = 238$  (M<sup>+</sup>, 2.2 %).

2,4,6-Triacetoxybenzoesäure (23)

Aus 0.50 g (0.003 mol) 2,4,6-Trihydroxybenzoesäure mit 30 mL Pyridin/Acetanhydrid-Gemisch:

Weißer Kristalle, Schmp. 124 °C, Ausb. 0.43 g (49.4 %).  $-R_{f,EtOAc} = 0.14$ .  $-C_{13}H_{12}O_8$  (296.23).  
 $-CHN$ : ber.: C 52.71 H 4.08 gef.: C 52.47 H 4.06.  $-IR$  (KBr): 3436 br (OH), 1772

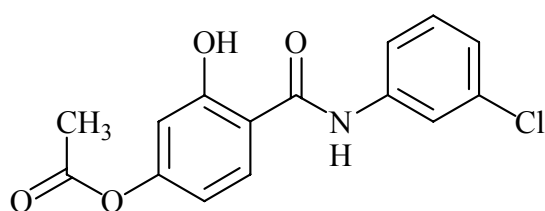
(C=O<sub>Ester</sub>), 1699 (C=O<sub>Säure</sub>) cm<sup>-1</sup>. -<sup>1</sup>H-NMR([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 13.46 (s, 1H, COOH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 7.06 (s, 2H, ArH<sub>3,5</sub>), 2.28 (s, 3H, ArOCOCH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 6H, 2x ArOCOCH<sub>3</sub>). -MS (EI, 130 °C): m/z = 296 (M<sup>+</sup>, <1 %).

### Herstellung der Anilide (24,25)

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift

0.002 mol der entsprechenden Benzoesäure werden mit einem Überschuss Thionylchlorid 15 Minuten bei 50 °C unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt. Anschließend entfernt man das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum. Der Rückstand (→Säurechlorid) wird in 10 mL 1,4-Dioxan aufgenommen, mit 0.002 mol des entsprechenden Anilin-Derivates in 10 mL 1,4-Dioxan versetzt und 30 Minuten bei 100 °C erhitzt. Die auf RT abgekühlte Mischung wird filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, mit 0.5N Salzsäure angesäuert (pH 1) und mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das ölige Rohprodukt wird durch SC gereinigt.

#### [4-(3-Chlorphenylcarbamoyl)-3-hydroxyphenyl] acetat (24)

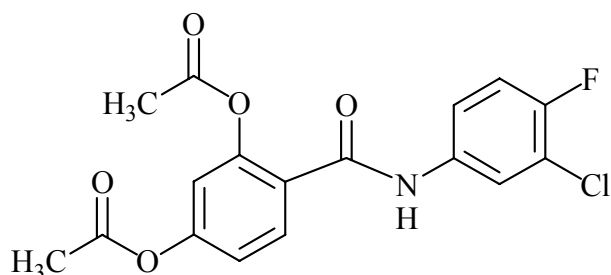


Aus 0.40 g (0.002 mol) **22** und 0.25 g (0.002 mol) 3-Chloranilin, Aufreinigung durch SC [Ethylacetat/n-Hexan (9+1)]:

Schwach grün-weißes Pulver, Schmp. 105 °C, Ausb. 0.20 g (39.0 %). -Rf<sub>EtOAc</sub> = 0.84. - C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>4</sub> (305.71). -CHN: ber.: C 58.93 H 3.96 N 4.58 gef.: C 58.81 H 4.18 N 4.08. - IR (KBr): 3460, 3432, 3379 (OH, NH), 1763 (C=O<sub>Ester</sub>), 1616 (C=O<sub>Amid</sub>) cm<sup>-1</sup>. -<sup>1</sup>H-NMR([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 11.79 (s, 1H, ArOH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 10.46

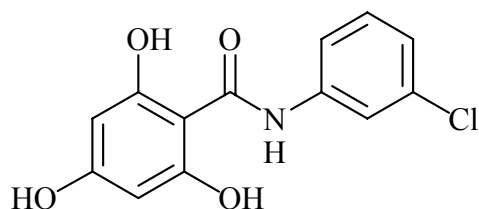
(s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 7.93 (d, <sup>4</sup>J = 3.4 Hz, 1H, ArH<sub>6</sub>), 7.92 (d, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.61 (d, <sup>3</sup>J = 9.5 Hz, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.40 (t, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 1H, AnilinH<sub>5</sub>), 7.19 (ddd, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, <sup>4</sup>J = 0.8 Hz, 1H, AnilinH<sub>4</sub>), 6.77.6.74 (m, 2H, ArH<sub>3,5</sub>), 2.82 (s, 3H, ArOCOCH<sub>3</sub>). -MS (EI, 150 °C): m/z = 305 (M<sup>+</sup>, 11.6 %, <sup>35</sup>Cl).

[4-(3-Chlor-4-fluorphenylcarbamoyl)-phenyl] 1,3-diacetat (25)



Aus 1.00 g (0.004 mol) **22** und 0.25 g (0.002 mol) 3-Chlor-4-fluoranilin, Aufreinigung durch SC [Ethylacetat/n-Hexan (9+1)]:

Schwach grün-weißes Pulver, Schmp. 142 °C, Ausb. 0.70 g (46.7 %). -Rf<sub>EtOAc</sub> = 0.70. - C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClFNO<sub>5</sub> (365.74). -CHN: ber.: C 55.83 H 3.58 N 4.83 gef.: C 55.91 H 3.65 N 3.92. -IR (KBr): 3278 (NH), 1769 (C=O<sub>Ester</sub>), 1650 (C=O<sub>Amid</sub>) cm<sup>-1</sup>. -<sup>1</sup>H-NMR([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 10.58 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 7.99 (dd, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.74 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 1H, ArH<sub>6</sub>), 7.68.7.51 (m, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.41 (t, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz, 1H, AnilinH<sub>5</sub>), 7.21 (dd, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, 1H, ArH<sub>5</sub>), 7.16 (d, <sup>3</sup>J = 2.1 Hz, 1H, ArH<sub>3</sub>), 2.30 (s, 3H, ArOCOCH<sub>3</sub>), 2.21 (s, 3H, ArOCOCH<sub>3</sub>). -MS (EI, 110 °C): m/z = 365 (M<sup>+</sup>, 6.6 %, <sup>35</sup>Cl).

N-(3-Chlorphenyl)-2,4,6-trihydroxybenzamid (26)

Aus 0.40 g (0.002 mol) **23** und 0.25 g (0.002 mol) 3-Chloranilin:

Nach Aufreinigung durch [Ethylacetat/n-Hexan (9+1)], wird ein Gemisch aus mono- und diacetylierter Verbindung isoliert, das man ohne weitere Auftrennung in 30 mL einer Mischung aus Ethanol und gesättigter Natriumcarbonatlösung 90 Minuten rückfließend erhitzt. Anschließend entfernt man den größten Teil des Ethanols im Vakuum, versetzt den Rückstand mit Wasser und schüttelt mehrmals mit Ethylacetat aus. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der ölige Rückstand wird durch SC [Ethylacetat/n-Hexan (9+1)] gereinigt.

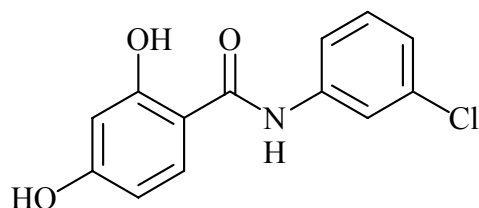
Schwach rosafarbenes Pulver, Schmp. 206 °C, Ausb. 0.070 g (18.6 %).  $-Rf_{\text{EtOAc}} = 0.73$ . –  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClNO}_4$  (279.68). –  $\text{CHN}$ : ber.: C 55.83 H 3.60 N 5.01 gef.: C 55.70 H 3.66 N 4.88. – **IR** (KBr): 3324 br (ON, NH), 1649 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 12.47 (s, 2H,  $\text{ArOH}_{2,6}$ , austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ), 10.64 (s, 1H,  $\text{ArOH}_4$ , austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ), 10.14 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ), 7.85 (s, 1H, Anilin $H_2$ ), 7.38 (d,  $^3J = 8.6$  Hz, Anilin $H_6$ ), 7.38 (t,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, Anilin $H_5$ ), 7.19 (d,  $^3J = 7.7$  Hz, 1H, Anilin $H_4$ ), 5.89 (s, 2H,  $\text{ArH}_{3,5}$ ). – **MS** (EI, 200 °C):  $m/z = 279$  ( $\text{M}^+$ , 38.0 %,  $^{35}\text{Cl}$ ).

Hydrolyse von Acetoxy-Gruppen (27,28)Allgemeine Arbeitsvorschrift

(0.002 mol) Acetoxy-Aromat werden in 30 mL einer Mischung aus Ethanol und gesättigter Natriumcarbonatlösung (2+1) 90 Minuten rückfließend erhitzt. Anschließend wird der größte Teil des Ethanols im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mehrmals mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser

gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wird durch SC [Ethylacetat/n-Hexan (9+1)] gereinigt.

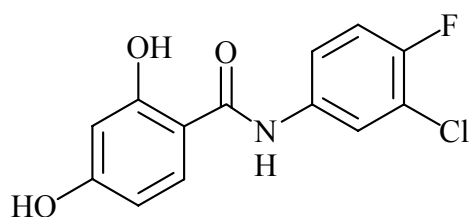
*N*-(3-Chlorphenyl)-2,4-dihydroxybenzamid (**27**)



Aus 0.50 g (0.002 mol) **24**, Aufreinigung durch SC [Ethylacetat/n-Hexan (9+1)]:

Schwach grün-weißes Pulver, Schmp. 153 °C, Ausb. 0.38 g (88.1 %).  $-Rf_{\text{EtOAc}} = 0.83$ . –  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$  (263.68). –  $\text{CHN}$ : ber.: C 59.22 H 3.82 N 5.31 gef.: C 59.09 H 3.88 N 5.15. – **IR** (KBr): 3417, 3328 br (OH, NH), 1649 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 12.01 (s, 1H, ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 10.23 (s, 1H, ArOH<sub>4</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 10.21 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 7.89 (d,  $^4J = 1.9$  Hz, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.86 (d,  $^3J = 8.7$  Hz, 1H, ArH<sub>6</sub>), 7.59 (d,  $^3J = 8.1$  Hz, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.38 (t,  $^3J = 8.1$  Hz, 1H, AnilinH<sub>5</sub>), 7.17 (dd,  $^3J = 7.9$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1H, AnilinH<sub>4</sub>), 6.39 (dd,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.3$  Hz, 1H, ArH<sub>5</sub>), 6.34 (d,  $^4J = 2.3$  Hz, 1H, ArH<sub>3</sub>). – **MS** (EI, 150 °C):  $m/z = 263$  ( $\text{M}^+$ , 24.8 %,  $^{35}\text{Cl}$ ).

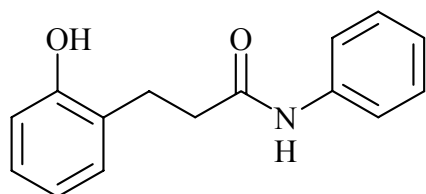
*N*-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-2,4-dihydroxybenzamid (**28**)



0.60 g (0.002 mol) **25**, Aufreinigung durch SC [Ethylacetat/n-Hexan (9+1)]:

Weißes Pulver, Schmp. 167 °C, Ausb. 0.40 g (86.6 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.81$ .  $-C_{13}H_9ClFNO_3$  (281.67).  $-CHN$ : ber.: C 55.43 H 3.22 N 4.97 gef.: C 55.49 H 3.30 N 5.12.  $-IR$  (KBr): 3291, 3220 br (OH, NH), 1636 (C=O)  $cm^{-1}$ .  $-^1H-NMR$  ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 12.02 (s, 1H,  $ArOH_2$ , austauschbar mit  $D_2O$ ), 10.25 (s, 2H,  $ArOH_4$ , Anilin-NH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 7.99 (dd,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^4J = 2.6$  Hz, 1H, Anilin $H_2$ ), 7.84 (d,  $^3J = 8.8$  Hz, 1H,  $ArH_6$ ), 7.67.7.58 (m, 1H, Anilin $H_6$ ), 7.41 (t,  $^3J = 9.1$  Hz, 1H, Anilin $H_5$ ), 6.39 (dd,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.3$  Hz, 1H,  $ArH_5$ ), 6.34 (d,  $^4J = 2.2$  Hz, 1H,  $ArH_3$ ).  $-MS$  (EI, 150 °C):  $m/z = 281$  ( $M^+$ , 27.8 %,  $^{35}Cl$ ).

### 3-(2-Hydroxyphenyl)-*N*-phenylpropanamid (29)



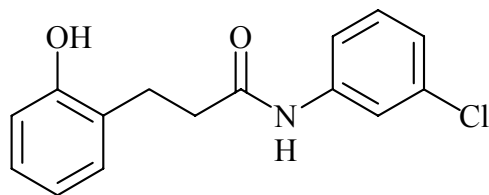
1.00g (0.006 mol) 3-(2-Hydroxyphenyl)-propansäure werden in 40 mL Acetanhydrid 60 Minuten rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung auf Eis gegossen und mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert.

Der Rückstand (Dihydrocumarin) wird mit 0.56 g (0.006 mol) Anilin 30 Minuten bei 90-100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung auf Eis gegossen, mit 10-prozentiger Schwefelsäure angesäuert (pH 3) und mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das ölige Rohprodukt wird durch SC [Dichlormethan/Methanol (9+1)] gereinigt.

Weißer Kristalle, Schmp. 132 °C, Ausb. 430 mg (29.7 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.84$ .  $-C_{15}H_{15}NO_2$  (241.29).  $-CHN$ : ber.: C 74.67 H 6.27 N 5.81 gef.: C 74.24 H 6.09 N 5.56.  $-IR$  (KBr): 3428 br, 3319 (OH, NH), 1646 (C=O)  $cm^{-1}$ .  $-^1H-NMR$  ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 9.86 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 9.33 (s, 1H,  $ArOH$ , austauschbar mit  $D_2O$ ), 7.58 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 2H, Anilin $H_{2,6}$ ), 7.28 (t,  $^3J = 7.9$  Hz, 2H, Anilin $H_{3,5}$ ), 7.09 (d,  $^3J = 7.3$  Hz, 1H,  $ArH_6$ ), 7.03.6.98 (m, 2H, Anilin $H_4$ ,  $ArH_4$ ), 6.78 (d,  $^3J = 7.9$  Hz,  $ArH_3$ ), 6.70 (t,  $^3J$

= 7.4 Hz, 1H, Anilin $H_5$ ), 2.83 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H, Ar $CH_2CH_2$ ), 2.57 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H, Ar $CH_2CH_2$ ). -MS (EI, 110 °C):  $m/z = 241$  ( $M^+$ , 6.4 %).

N-(3-Chlorphenyl)-3-(2-hydroxyphenyl)-propanamid (30)



1.00g (0.006 mol) 3-(2-Hydroxyphenyl)-propansäure werden in 40 mL Acetanhydrid 60 Minuten rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung auf Eis gegossen und mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert.

Der Rückstand (Dihydrocoumarin) wird mit 0.76 g (0.006 mol) 3-Chloranilin 30 Minuten bei 90-100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung auf Eis gegossen, mit 10-prozentiger Schwefelsäure angesäuert (pH 3) und mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das ölige Rohprodukt wird durch SC [Dichlormethan/Methanol (9+1)] gereinigt.

Weißer Kristalle, Schmp. 129 °C, Ausb. 460 mg (27.7 %). - $Rf_{EtOAc} = 0.92$ . - $C_{15}H_{14}ClNO_2$  (275.73). -CHN: ber.: C 65.34 H 5.12 N 5.08 gef.: C 64.98 H 5.06 N 5.04. -IR (KBr): 3428 br, 3301 (OH, NH), 1662 (C=O)  $cm^{-1}$ . - $^1H$ -NMR( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 10.05 (s, 1H, AnilinNH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 9.34 (s, 1H, ArOH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 7.81 (s, 1H, Anilin $H_2$ ), 7.43 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, Anilin $H_6$ ), 7.31 (t,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, Anilin $H_5$ ), 7.08 (d,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H, Ar $H_6$ , Anilin $H_4$ ), 7.00 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 1H, Ar $H_4$ ), 6.79 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, Ar $H_3$ ), 6.70 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 1H, Ar $H_5$ ), 2.83 (t,  $^3J = 7.9$  Hz, 2H, Ar $CH_2CH_2$ ), 2.59 (t,  $^3J = 8.0$  Hz, 2H, Ar $CH_2CH_2$ ). -MS (EI, 120 °C):  $m/z = 275$  ( $M^+$ , 6.3 %,  $^{35}Cl$ ).

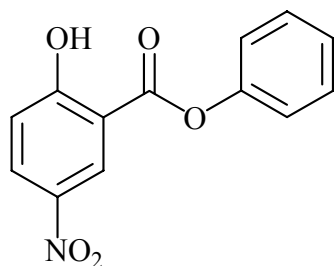


## Herstellung von Phenylbenzoaten (31,32)

### Allgemeine Arbeitsvorschrift

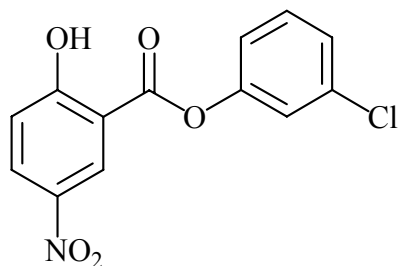
0.006 mol des entsprechenden Benzoessäure-Derivates und 0.006 mol des entsprechenden Phenols werden mit 0.4 mL Phosphorylchlorid 3 Stunden bei 120 °C rückfließend erhitzt. Die Mischung wird noch heiß in einen Mörser überführt. Nach dem Erkalten wird mit wenig Wasser und anschließend mit 10-prozentiger Natriumhydrogencarbonatlösung verrieben. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet [129].

### Phenyl 2-hydroxy-5-nitrobenzoat (31)



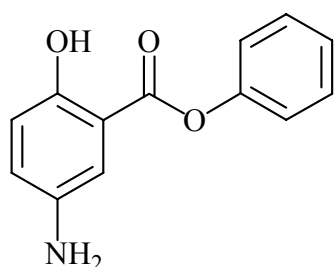
Aus 1.00 g (0.006 mol) 5-Nitrosalicylsäure und 0.52 g (0.006 mol) Phenol:

Weiß-gelbe Kristalle, Schmp. 148 °C (Lit.: 148-150 °C), Ausb. 1.10 g (78.6 %), (Lit. 52.1 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.87$ .  $-C_{13}H_9NO_5$  (259.21).  $-^1H-NMR$  ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 11.78 (s, 1H, 2-OH-5-NO<sub>2</sub>-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 8.74 (d,  $^4J = 2.9$  Hz, 1H, 2-OH-5-NO<sub>2</sub>-ArH<sub>6</sub>), 8.39 (dd,  $^3J = 9.1$  Hz,  $^4J = 2.9$  Hz, 1H, 2-OH-5-NO<sub>2</sub>-ArH<sub>4</sub>), 7.50 (t, 2H, ArH<sub>3,5</sub>), 7.36.7.31 (m, 3H, ArH<sub>2,4,6</sub>), 7.24 (d,  $^3J = 9.3$  Hz, 2-OH-5-NO<sub>2</sub>-ArH<sub>3</sub>).  $-MS$  (EI, 50 °C):  $m/z = 259$  ( $M^+$ , 23.7 %).

3-Chlorphenyl 2-hydroxy-5-nitrobenzoat (32)

Aus 0.40 g (0.002 mol) 5-Nitrosalicylsäure und 0.25 g (0.002 mol) 3-Chlorphenol:

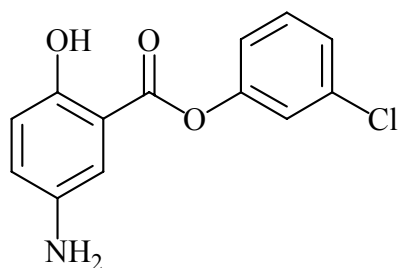
Weißer Kristalle, Schmp. 145 °C, Ausb. 0.36 g (63.1 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.81$ .  $-C_{13}H_8ClNO_5$  (293.66).  $-CHN$ : ber.: C 53.17 H 2.75 N 4.77 gef.: C 53.06 H 2.85 N 4.85.  $-IR$  (KBr): 3249 br (OH, NH), 1699 (C=O)  $cm^{-1}$ .  $-^1H-NMR$  ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 11.78 (s, 1H, 2-OH-5-NO<sub>2</sub>-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 8.75 (d, <sup>4</sup>J = 2.9 Hz, 1H, 2-OH-5-NO<sub>2</sub>-ArH<sub>6</sub>), 8.39 (dd, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, <sup>4</sup>J = 2.9 Hz, 1H, 2-OH-5-NO<sub>2</sub>-ArH<sub>4</sub>), 7.55-7.51 (m, 2H, 3-Cl-ArH<sub>2,5</sub>), 7.43 (d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1H, 3-Cl-ArH<sub>4</sub>), 7.33 (dd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 3-Cl-ArH<sub>6</sub>), 7.23 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H, 2-OH-5-NO<sub>2</sub>-ArH<sub>3</sub>)  $-MS$  (EI, 50 °C):  $m/z = 293$  (M<sup>+</sup>, 10.5 %, <sup>35</sup>Cl).

Phenyl 5-amino-2-hydroxybenzoat (33)

3.00 g (0.012 mol) **31** und 1.00 g Palladiumkohle (10 %) werden in einer Mischung aus 7 mL Cyclohexen und 100 mL Ethanol 90 Minuten rückfließend erhitzt. Anschließend wird die Mischung heiß filtriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der gelbe Rückstand wird in wenig Ethanol resuspendiert und der Niederschlag gesammelt.

Gelbe Kristalle, Schmp. 144-146 °C (Lit.: 145-146 °C), Ausb. 2.20 g (83.0 %).  $-\mathbf{Rf}_{\text{EtOAc}} = 0.78$ .  $-\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_3$  (229.23).  $-\mathbf{^1H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 9.49 (s, 1H, 5-NH<sub>2</sub>-2-OH-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 7.48 (t,  $^3\text{J} = 7.6/8.1\text{Hz}$ , 2H, ArH<sub>3,5</sub>), 7.34.7.27 (m, 3H, ArH<sub>2,4,6</sub>), 7.22 (d,  $^4\text{J} = 2.7\text{Hz}$ , 1H, 5-NH<sub>2</sub>-2-OH-ArH<sub>6</sub>), 6.90 (d,  $^3\text{J} = 8.8\text{Hz}$ ,  $^4\text{J} = 2.8\text{Hz}$ , 1H, 5-NH<sub>2</sub>-2-OH-ArH<sub>4</sub>), 6.78 (d,  $^3\text{J} = 8.7\text{Hz}$ , 5-NH<sub>2</sub>-2-OH-ArH<sub>3</sub>), 4.90 (s, 2H, 5-NH<sub>2</sub>-2-OH-ArNH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O).

### 3-Chlorphenyl 5-amino-2-hydroxybenzoat (34)

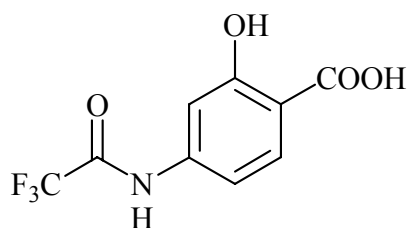


0.20 g (0.001 mol) **32** und 2.00 g Zinkstaub werden in 20 mL 50-prozentiger Essigsäure 20 Minuten rückfließend erhitzt. Anschließend wird die Mischung auf Eis gegossen und mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird durch SC [Ethylacetat/n-Hexan (1+1)] gereinigt.

Schwach gelbe Kristalle, Schmp. 109 °C, Ausb. 0.08 g (44.6 %).  $-\mathbf{Rf}_{\text{EtOAc}} = 0.79$ .  $-\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$  (263.68).  $-\mathbf{CHN}$ : ber.: C 59.22 H 3.82 N 5.31 gef.: C 59.11 H 3.94 N 5.28.  $-\mathbf{IR}$  (KBr): 3447, 3371, 3261 br (OH, NH), 1687 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .  $-\mathbf{^1H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 9.38 (s, 1H, 5-NH<sub>2</sub>-2-OH-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 7.52 (d,  $^3\text{J} = 8.2\text{Hz}$ , 1H, 3-Cl-ArH<sub>5</sub>), 7.49 (s, 1H, 3-Cl-ArH<sub>2</sub>), 7.41 (d,  $^3\text{J} = 7.9\text{Hz}$ , 1H, 3-Cl-ArH<sub>4</sub>), 7.29 (dd,  $^3\text{J} = 8.0\text{Hz}$ ,  $^4\text{J} = 1.6\text{Hz}$ , 1H, 3-Cl-ArH<sub>6</sub>), 7.20 (d,  $^4\text{J} = 2.8\text{Hz}$ , 5-NH<sub>2</sub>-2-OH-ArH<sub>6</sub>), 6.90 (dd,  $^3\text{J} = 8.7\text{Hz}$ ,  $^4\text{J} = 2.8\text{Hz}$ , 1H, 5-NH<sub>2</sub>-2-OH-ArH<sub>4</sub>), 6.78 (d,  $^3\text{J} = 8.7\text{Hz}$ , 1H, 5-NH<sub>2</sub>-2-OH-ArH<sub>3</sub>), 4.89 (s, 2H, 5-NH<sub>2</sub>-2-OH-ArNH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O).  $-\mathbf{MS}$  (EI, 55 °C):  $m/z = 263$  ( $\text{M}^+$ , 1.3 %,  $^{35}\text{Cl}$ ).

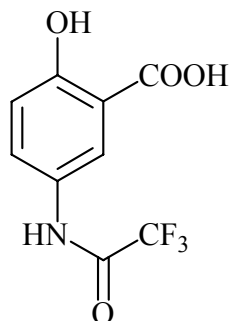
Herstellung von Trifluoracetylaminosalicylsäure-Derivaten (35,36)Allgemeine Arbeitsvorschrift

Eine Lösung von 0.010 mol 4- bzw. 5-Aminosalicylsäure in 80 mL abs. 1,4-Dioxan wird vorsichtig mit 8 mL Trifluoressigsäureanhydrid (entspr. 11,9 g, 0.057 mol) versetzt und bei RT gerührt. Nach 30 Minuten wird mit 30 mL Wasser versetzt und weitere 60 Minuten bei RT gerührt. Anschließend wird mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft.

2-Hydroxy-4-[(2,2,2-trifluoracetyl)-amino]-benzoesäure (35)

Aus 2.00 g (0.013 mol) 4-Aminosalicylsäure und 10 mL Trifluoressigsäureanhydrid (entspr. 14,90 g, 0.071 mol):

Schwach rosafarbene Kristalle, Schmp. 247-248 °C, **Ausb.** 2.60 g (79.8 %). –**Rf**<sub>EtOAc</sub> = 0.20. – C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> (249.14). –**CHN**: ber.: C 43.39 H 2.43 N 5.62 gef.: C 43.39 H 2.42 N 5.84. – **IR** (KBr): 3305 (NH), 3128 br (OH), 1697, 1636 (C=O) cm<sup>-1</sup>. –**<sup>1</sup>H-NMR** ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 11.44 (s, 2H, ArOH<sub>2</sub>, ArNH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 7.81 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 1H, ArH<sub>5</sub>), 7.36 (d, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 1H, ArH<sub>3</sub>), 7.25 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 1H, ArH<sub>6</sub>), 3.35 (Mischpeak H<sub>2</sub>O/ArCOOH). –**MS** (EI, 140 °C): m/z = 249 (M<sup>+</sup>, 50.4 %).

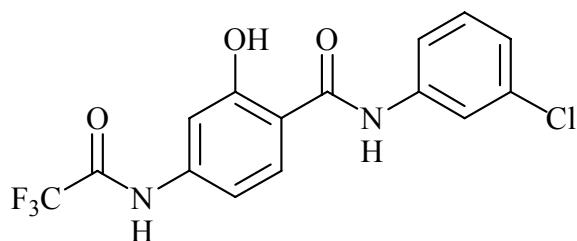
2-Hydroxy-5-[(2,2,2-trifluoracetyl)-amino]-benzoesäure (36)

Aus 2.00 g (0.013 mol) 5-Aminosalicylsäure und 10 mL Trifluoressigsäureanhydrid (entspr. 14,90 g, 0.071 mol):

Weißer Kristalle, Schmp. 260 °C, Ausb. 2.75 g (84.4 %).  $-R_{f_{EtOAc}} = 0.14$ .  $-C_9H_6F_3NO_4$  (249.14).  $-CHN$ : ber.: C 43.39 H 2.43 N 5.62 gef.: C 43.20 H 2.56 N 5.78.  $-IR$  (KBr): 3416 (OH<sub>Säure</sub>), 3291 (NH), 3107 (OH), 1702 (C=O<sub>Säure</sub>), 1637 (C=O<sub>Amid</sub>)  $cm^{-1}$ .  $-^1H-NMR$  ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 11.21 (s, 2H, ArOH<sub>2</sub>, ArNH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 8.15 (d,  $^4J = 2.7$  Hz, 1H, ArH<sub>6</sub>), 7.75 (dd,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^4J = 2.8$  Hz, 1H, ArH<sub>4</sub>), 7.01 (d,  $^3J = 9.0$  Hz, 1H, ArH<sub>3</sub>), 3.40 (Mischpeak H<sub>2</sub>O/ArCOOH).  $-MS$  (EI, 150 °C):  $m/z = 249$  (M<sup>+</sup>, 3.7 %).

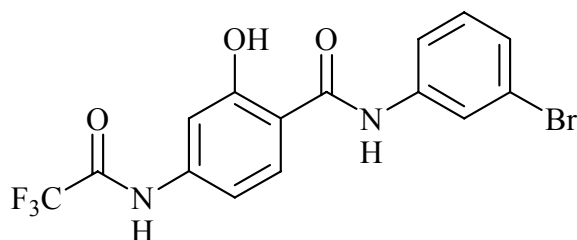
Herstellung von 4- bzw. 5-Trifluoracetylamino-salicylaniliden (37-41)Allgemeine Arbeitsvorschrift

0.020 mol **35** bzw. **36** werden mit einem Überschuss Thionylchlorid versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss bei 70 °C 90 Minuten rückfließend erhitzt. Anschließend wird das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 150 mL Dioxan gelöst und mit einer Lösung von 0.020 mol des entsprechenden Anilinderivates in 100 mL Dioxan versetzt. Anschließend wird 30 Minuten bei 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und das Filtrat zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wird in ca. 100 mL Wasser aufgenommen und mit 10 mL 5N-Salzsäure versetzt. Anschließend wird mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft.

*N*-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxy-4-[(2,2,2-trifluoracetyl)-amino]-benzamid (37)

Aus 0.50 g (0.002 mol) **35** und 0.30 g (0.002 mol) 3-Chloranilin, Aufreinigung erfolgt durch SC [Dichlormethan/Methanol (9+1)]:

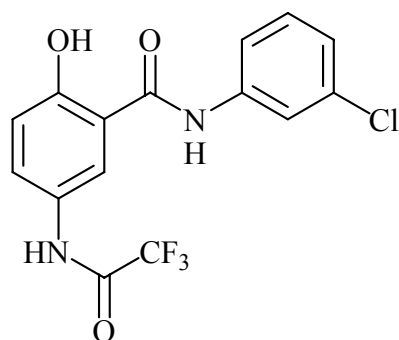
Schmutzig weiße Kristalle, Schmp. 235-238 °C, Ausb. 0.60 g (83.3 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.90$ . –  $C_{15}H_{10}ClF_3N_2O_3 \cdot 0.5H_2O$  (358.70·9.01).  $-CHN$ : ber.: C 49.00 H 3.02 N 7.62 gef.: C 49.04 H 3.09 N 7.68.  $-IR$  (KBr): 3311 br (OH, NH), 1713, 1638, 1611 (C=O)  $cm^{-1}$ .  $-^1H-NMR$  ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 11.84 (s, 1H, ArOH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 11.42 (s, 1H, ArNHCOCF<sub>3</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 10.42 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 7.96-7.92 (m, 2H, ArH<sub>6</sub>, AnilinH<sub>2</sub>), 7.61 (dd,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.49 (d,  $^4J = 2.0$  Hz, 1H, ArH<sub>3</sub>), 7.40 (t,  $^3J = 8.1/8.1$  Hz, 1H, AnilinH<sub>5</sub>), 7.27 (dd,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.0$  Hz, 1H, ArH<sub>5</sub>), 7.19 (ddd,  $^3J = 7.2$  Hz,  $^4J = 0.8/2.0$  Hz, 1H, AnilinH<sub>4</sub>).  $-MS$  (EI, 160 °C):  $m/z = 358$  ( $M^+$ , 19.4 %,  $^{35}Cl$ ).

*N*-(3-Bromphenyl)-2-hydroxy-4-[(2,2,2-trifluoracetyl)-amino]-benzamid (38)

3.0 g (0.012 mol) **35** und 2.1 g (0.012 mol) 3-Bromanilin, Aufreinigung erfolgt durch SC [Ethylacetat/n-Hexan (9+1)]:

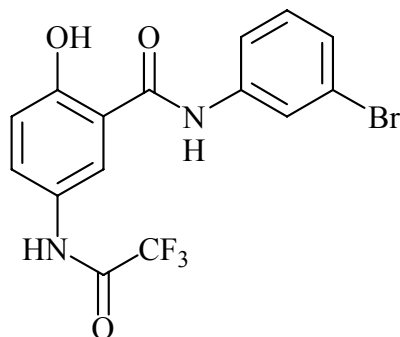
Weißer Kristalle, Schmp.  $>235$  °C (Zers.), Ausb. 1.60 g (32.9 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.93$ . –  $C_{15}H_{10}BrF_3N_2O_3$  (403.15).  $-CHN$ : ber.: C 44.69 H 2.50 N 6.95 gef.: C 44.60 H 2.66 N 7.01.  $-IR$  (KBr): 3308 br (OH, NH), 1727, 1637 (C=O)  $cm^{-1}$ .  $-^1H-NMR$  ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 11.85 (s, 1H, ArOH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 11.43 (s, 1H, ArNHCOCF<sub>3</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 10.41 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 8.07 (d,  $^4J = 1.6$  Hz, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.95 (d,  $^3J = 8.6$  Hz, 1H, ArH<sub>6</sub>), 7.67.7.62 (m, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.49 (d,  $^4J = 2.0$  Hz, 1H, ArH<sub>3</sub>), 7.34.7.32 (m, 2H, AnilinH<sub>4,5</sub>), 7.27 (dd,  $^3J = 8.6$  Hz,  $^4J = 2.0$  Hz, 1H, ArH<sub>5</sub>). – **MS** (EI, 210 °C):  $m/z = 402$  ( $M^+$ , 26.0 %,  $^{79}Br$ ).

*N*-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxy-5-[(2,2,2-trifluoracetyl)-amino]-benzamid (**39**)



Aus 1.25 g (0.005 mol) **36** und 0.60 g (0.005 mol) 3-Chloranilin, Aufreinigung durch SC [Dichlormethan/Methanol (9+1)]:

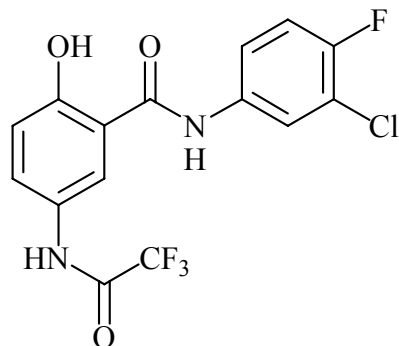
Weißer Kristalle, Schmp. 262 °C, Ausb. 1.30 g (75.2 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.89$ . –  $C_{15}H_{10}ClF_3N_2O_3 \cdot 0.5H_2O$  (358.70·9.01).  $-CHN$ : ber.: C 49.00 H 3.02 N 7.62 gef.: C 48.97 H 2.95 N 7.60.  $-IR$  (KBr): 3289 br (OH, NH), 1703, 1639 (C=O)  $cm^{-1}$ .  $-^1H-NMR$  ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 11.42 (s, 1H, ArOH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 11.23 (s, 1H, ArNHCOCF<sub>3</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 10.50 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 8.09 (d,  $^4J = 2.6$  Hz, 1H, ArH<sub>6</sub>), 7.94 (d,  $^4J = 2.0$  Hz, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.67 (dd,  $^3J = 8.9$  Hz,  $^4J = 2.6$  Hz, 1H, ArH<sub>4</sub>), 7.60 (dd,  $^3J = 8.1$  Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.40 (t,  $^3J = 8.1/8.0$  Hz, 1H, AnilinH<sub>5</sub>), 7.19 (dd,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz, 1H, AnilinH<sub>4</sub>), 7.05 (d,  $^3J = 8.8$  Hz, 1H, ArH<sub>3</sub>). – **MS** (EI, 190 °C):  $m/z = 358$  ( $M^+$ , 23.1 %,  $^{35}Cl$ ).

*N*-(3-Bromphenyl)-2-hydroxy-5-[(2,2,2-trifluoracetyl)-amino]-benzamid (**40**)

Aus 3.00 g (0.012 mol) **36** und 2.10 g (0.012 mol) 3-Bromanilin, Aufreinigung durch SC [Dichlormethan/Methanol (9+1)]:

Schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 268-270 °C, Ausb. 3.00 g (61.7 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.91$ . –  $C_{15}H_{10}BrF_3N_2O_3$  (403.15). –**CHN**: ber.: C 44.69 H 2.50 N 6.95 gef.: C 44.64 H 2.67 N 7.01. –**IR** (KBr): 3301 br, 3105 (OH, NH), 1713, 1638 (C=O)  $cm^{-1}$ . –**<sup>1</sup>H-NMR** ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 11.42 (s, 1H, ArOH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 11.23 (s, 1H, ArNHCOCF<sub>3</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 10.49 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 8.10 (d, <sup>4</sup>J = 2.7 Hz, 1H, ArH<sub>6</sub>), 8.08 (d, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.67 (dd, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J = 2.7 Hz, 1H, ArH<sub>4</sub>), 7.65.7.63 (m, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.34.7.32 (m, 2H, AnilinH<sub>4,5</sub>), 7.05 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 1H, ArH<sub>3</sub>). –**MS** (EI, 130 °C): m/z = 402 (M<sup>+</sup>, 30.5 %, <sup>79</sup>Br).



*N*-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-2-hydroxy-5-[(2,2,2-trifluoracetyl)-amino]-benzamid (**41**)

Aus 2.00 g (0.008 mol) **36** und 1.20 g (0.008 mol) 3-Chlor-4-fluoranilin, Aufreinigung erfolgt durch SC [Ethylacetat/n-Hexan (9+1)]:

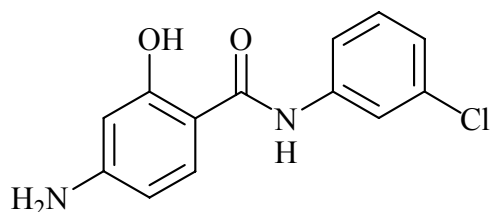
Weißer Kristalle, Schmp. 242 °C, Ausb. 1.90 g (62.9 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.88$ .  $-C_{15}H_9ClF_4N_2O_3$  (376.69).  $-CHN$ : ber.: C 47.83 H 2.41 N 7.44 gef.: C 47.87 H 2.67 N 7.49.  $-IR$  (KBr): 3295 br (OH, NH), 1794, 1638 (C=O)  $cm^{-1}$ .  $-^1H-NMR$  ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 11.43 (s, 1H, ArOH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 11.24 (s, 1H, ArNHCOCF<sub>3</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 10.40 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 8.08 (d,  $^4J = 2.7$  Hz, 1H, ArH<sub>6</sub>), 8.06 (dd,  $^3J = 6.9$  Hz,  $^4J = 2.6$  Hz, 1H, ArH<sub>4</sub>), 7.68.7.63 (m, 2H, AnilinH<sub>2,6</sub>), 7.43 (t,  $^3J$  (F,H) = 9.1 Hz, AnilinH<sub>5</sub>), 7.05 (d,  $^3J = 8.8$  Hz, 1H, ArH<sub>3</sub>).  $-MS$  (EI, 170 °C):  $m/z = 376$  ( $M^+$ , 28.1 %,  $^{35}Cl$ ).

Hydrolyse von Trifluoracetylamino-Gruppen (**42-46**)Allgemeine Arbeitsvorschrift

0.003 mol *N*-Phenyl-2-hydroxy-4-[(2,2,2-trifluoracetyl)-amino]-benzamid (**37,38**) bzw. *N*-Phenyl-2-hydroxy-5-[(2,2,2-trifluoracetyl)-amino]-benzamid (**39,40,41**) werden in einer Mischung aus 80 mL Methanol und 10 mL Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 2.00 g Kaliumcarbonat versetzt und 120 Minuten rückfließend erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser

gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Die Reinigung der erhaltenen Rohprodukte erfolgt durch Ethylacetat/n-Hexan (8+2) SC.

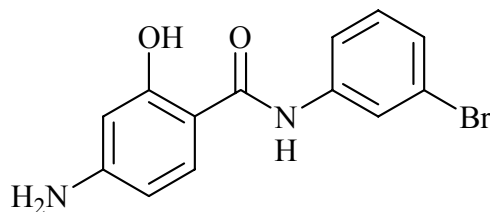
#### 4-Amino-N-(3-chlorphenyl)-2-hydroxybenzamid (42)



Aus 0.70 g (0.002 mol) **37** und 1.40 g Kaliumcarbonat:

Hautfarbenes Pulver, Schmp. 175-178 °C, Ausb. 0.39 g (76.5 %).  $-\mathbf{Rf}_{\text{EtOAc}} = 0.84$ .  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$  (262.69).  $-\mathbf{CHN}$ : ber.: C 59.44 H 4.22 N 10.66 gef.: C 59.28 H 4.24 N 10.54.  $-\mathbf{IR}$  (KBr): 3436, 3391 (OH, NH), 1637, 1590 (C=O, NH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.  $-\mathbf{^1H-NMR}$  ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 12.12 (s, 1H, ArOH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 10.01 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 7.86 (t, <sup>4</sup>J = 2.0/2.0 Hz, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.71 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 1H, ArH<sub>6</sub>), 7.58 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8/0.8/1.0 Hz, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.35 (t, <sup>3</sup>J = 8.1/8.1 Hz, 1H, AnilinH<sub>5</sub>), 7.14 (ddd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J = 0.8/1.1/0.8 Hz, 1H, AnilinH<sub>4</sub>), 6.14 (dd, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, 1H, ArH<sub>5</sub>), 6.03 (d, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1H, ArH<sub>3</sub>), 5.92 (s, 2H, ArNH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O).  $-\mathbf{MS}$  (EI, 130 °C): m/z = 262 (M<sup>+</sup>, 14.5 %, <sup>35</sup>Cl).

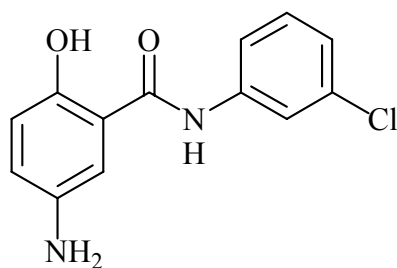
#### 4-Amino-N-(3-bromphenyl)-2-hydroxybenzamid (43)



Aus 1.00 g (0.003 mol) **38** und 2.00 g Kaliumcarbonat:

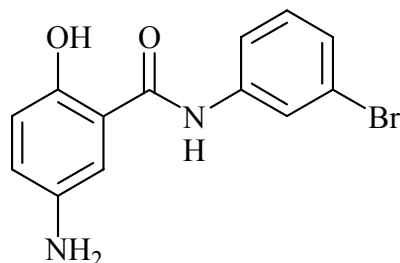
Hellbraunes Pulver, Schmp. 185-187 °C, Ausb. 0.53 g (69.8 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.85$ . –  $C_{13}H_{11}BrN_2O_2$  (307.14).  $-CHN$ : ber.: C 50.84 H 3.61 N 9.12 gef.: C 50.37 H 3.71 N 8.97.  $-IR$  (KBr): 3472, 3372 br (OH, NH), 1633, 1583 (C=O, NH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.  $-^1H-NMR$  ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 12.14 (s, 1H, ArOH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 10.00 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 8.00 (s, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.71 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 1H, ArH<sub>6</sub>), 7.62 (d, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.32-7.26 (m, 2H, AnilinH<sub>4,5</sub>), 6.15 (dd, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 1H, ArH<sub>5</sub>), 6.03 (d, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 1H, ArH<sub>3</sub>), 5.94 (s, 2H, ArNH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O).  $-MS$  (EI, 170 °C):  $m/z = 306$  (M<sup>+</sup>, 12.4 %, <sup>79</sup>Br).

#### 5-Amino-N-(3-chlorphenyl)-2-hydroxybenzamid (44)



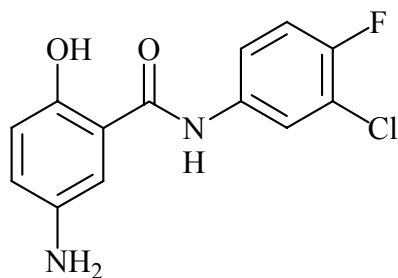
Aus 0.80 g (0.002 mol) **39** und 1.30 g Kaliumcarbonat:

Hellbeiges Pulver, Schmp. 196-198 °C, Ausb. 0.48 g (83.3 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.58$ . –  $C_{13}H_{11}ClN_2O_2$  (262.69).  $-CHN$ : ber.: C 59.44 H 4.22 N 10.66 gef.: C 59.22 H 4.39 N 10.24.  $-IR$  (KBr): 3349, 3217 br (OH, NH), 1661, 1589 (C=O, NH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.  $-^1H-NMR$  ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 10.49 (s, 2H, ArOH, Anilin-NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 7.93 (s, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.57 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.37 (t, <sup>3</sup>J = 8.1/8.2 Hz, 1H, AnilinH<sub>5</sub>), 7.16 (dd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, 1H, AnilinH<sub>4</sub>), 7.12 (d, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, 1H, ArH<sub>6</sub>), 6.73-6.72 (m, 2H, ArH<sub>3,5</sub>), 4.74 (s, 2H, ArNH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O).  $-MS$  (EI, 180 °C):  $m/z = 262$  (M<sup>+</sup>, 24.6 %, <sup>35</sup>Cl).

5-Amino-N-(3-bromphenyl)-2-hydroxybenzamid (45)

Aus 1.00 g (0.003 mol) **40** und 2.00 g Kaliumcarbonat:

Hellbeiges Pulver, Schmp. 201 °C, Ausb. 0.42 g (55.3 %).  $-\mathbf{Rf}_{\text{EtOAc}} = 0.61$ .  $-\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2$  (307.14).  $-\text{CHN}$ : ber.: C 50.84 H 3.61 N 9.12 gef.: C 50.92 H 3.81 N 8.97.  $-\text{IR}$  (KBr): 3422, 3345 br, 3218 (OH, NH), 1662, 1589 (C=O, NH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.  $-\text{H-NMR}$  ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 10.47 (s, 2H, ArOH, Anilin-NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 8.07 (d, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.60 (dd, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.33.7.28 (m, 2H, AnilinH<sub>4,5</sub>), 7.12 (s, 1H, ArH<sub>6</sub>), 6.73 (m, 2H, ArH<sub>3,5</sub>), 4.71 (s, 2H, ArNH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O).  $-\text{MS}$  (EI, 160 °C): m/z = 306 (M<sup>+</sup>, 18.9 %, <sup>79</sup>Br).

5-Amino-N-(3-chlor-4-fluorphenyl)-2-hydroxybenzamid (46)

Aus 1.20 g (0.003 mol) **41** und 2.00 g Kaliumcarbonat:

Hautfarbenes Pulver, Schmp. 232-233 °C, Ausb. 0.36 g (40.5 %).  $-\mathbf{Rf}_{\text{EtOAc}} = 0.52$ .  $-\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClFN}_2\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  (280.68·9.01).  $-\text{CHN}$ : ber.: C 53.90 H 3.83 N 9.67 gef.: C 54.62 H 3.76 N 9.77.  $-\text{IR}$  (KBr): 3363, 3232 br (OH, NH), 1661, 1602 (C=O, NH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.  $-\text{H-NMR}$

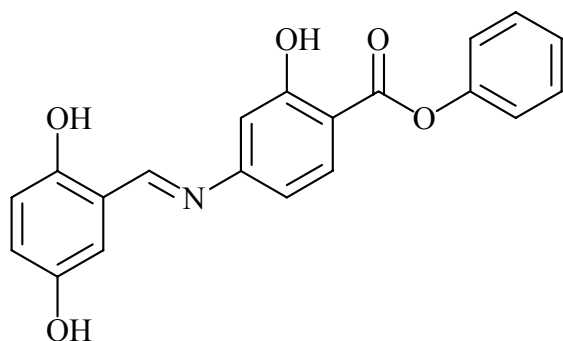
([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 10.50 (s, 2H, ArOH, AnilinNH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 8.05 (dd, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.63.7.59 (m, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.41 (t, <sup>3</sup>J (H/F) = 9.1 Hz, AnilinH<sub>5</sub>), 7.10 (s, 1H, ArH<sub>6</sub>), 6.73 (m, 2H, ArH<sub>3,5</sub>), 4.74 (s, 2H, ArNH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O). -MS (EI, 169 °C): m/z = 280 (M<sup>+</sup>, 22.2 %, <sup>35</sup>Cl).

### Herstellung der Imine 47-54

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift

0.002 mol primäres aromatisches Amin (**33,34,42-46**) und 0.002 mol 2,5-Dihydroxybenzaldehyd werden in 40 mL einer Mischung aus gleichen Teilen Ethanol und Eisessig 60 Minuten rückfließend erhitzt. Anschließend wird das Ethanol im Vakuum entfernt und der Rückstand auf Eis gegossen. Mit gesättigter Natriumcarbonatlösung wird ein pH von 6 eingestellt und anschließend wird mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das erhaltene Rohprodukt wird durch SC gereinigt.

#### Phenyl 4-[(2,5-Dihydroxybenzyliden)-amino]-2-hydroxybenzoat (**47**)

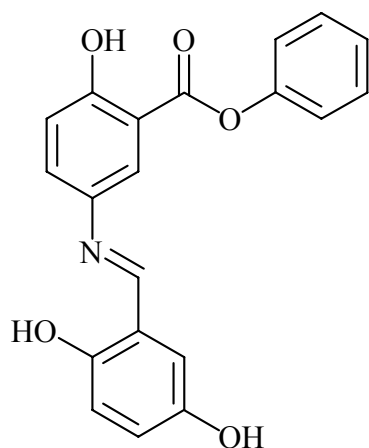


Aus 0.35 g (0.002 mol) Phenyl 4-amino-2-hydroxybenzoat und 0.20 g (0.002 mol) 2,5-Dihydroxybenzaldehyd, Aufreinigung durch SC [Ethylacetat/n-Hexan (9+1)]:

Intensiv rote Kristalle, Schmp. 190 °C, Ausb. 0.40 g (79.2 %). -Rf<sub>EtOAc</sub> = 0.86. -C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> (349.34). -CHN: ber.: C 68.76 H 4.33 N 4.01 gef.: C 68.67 H 4.26 N 4.00. -IR (KBr): 3384 br (OH), 1686(C=O), 1578 (C=N) cm<sup>-1</sup>. -<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) =

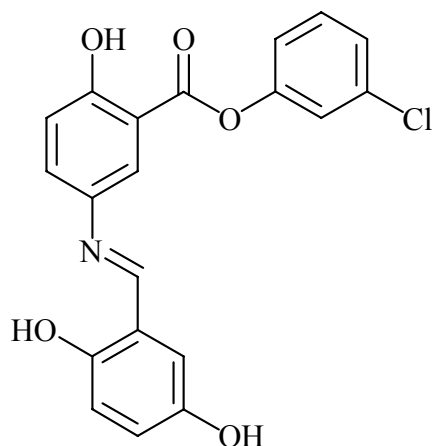
11.70 (s, 1H, 4-NR-2-OH-ArOH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 10.47 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 9.16 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>5</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 8.88 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArCH), 8.07 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H, 4-NR-2-OH-ArH<sub>6</sub>), 7.51.7.48 (m, 2H, ArH<sub>3,5</sub>), 7.34.7.32 (m, 3H, ArH<sub>2,4,6</sub>), 7.11 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>6</sub>), 7.01.6.99 (m, 2H, 4-NR-2-OH-ArH<sub>3,5</sub>), 6.91 (d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>3</sub>), 6.83 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>4</sub>). -MS (EI, 125 °C): m/z = 349 (M<sup>+</sup>, 43.2 %).

Phenyl 5-[(2,5-Dihydroxybenzyliden)-amino]-2-hydroxybenzoat (48)



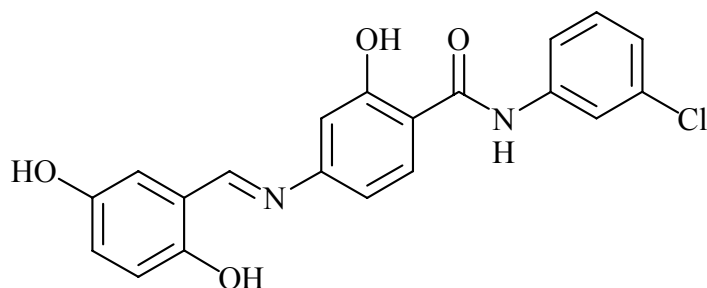
Aus 0.35 g (0.002 mol) **33** und 0.20 g (0.002 mol) 2,5-Dihydroxybenzaldehyd, Aufreinigung durch SC [Dichlormethan/Methanol (9+1)]:

Gelb-oranges Pulver, Schmp. 177-178 °C, Ausb. 0.45 g (84.4 %). -R<sub>f</sub><sub>EtOAc</sub> = 0.87. - C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> (349.34). -CHN: ber.: C 68.76 H 4.33 N 4.01 gef.: C 68.70 H 4.36 N 3.86. - IR (KBr): 3396 br (OH), 1688 (C=O), 1584 (C=N) cm<sup>-1</sup>. -<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 12.20 (s, 1H, 5-NR-2-OH-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 10.40 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 9.07 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>5</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 8.92 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArCH), 8.00 (d, <sup>4</sup>J = 2.7 Hz, 1H, 5-NR-2-OH-ArH<sub>6</sub>), 7.71 (dd, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.7 Hz, 1H, 5-NR-2-OH-ArH<sub>4</sub>), 7.52.7.48 (m, 2H, ArH<sub>3,5</sub>), 7.36.7.32 (m, 3H, ArH<sub>2,4,6</sub>), 7.14 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 1H, 5-NR-2-OH-ArH<sub>3</sub>), 7.04 (d, <sup>4</sup>J = 2.9 Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>6</sub>), 6.85 (dd, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J = 2.9 Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>4</sub>), 6.79 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>3</sub>). -MS (EI, 200 °C): m/z = 349 (M<sup>+</sup>, 72.5 %).

3-Chlorphenyl 5-[(2,5-Dihydroxybenzyliden)-amino]-2-hydroxybenzoat (49)

Aus 0.40 g (0,002 mol) **34** und 0.20 g (0.002 mol) 2,5-Dihydroxybenzaldehyd, Aufreinigung durch SC [Ethylacetat/n-Hexan (1+1)]:

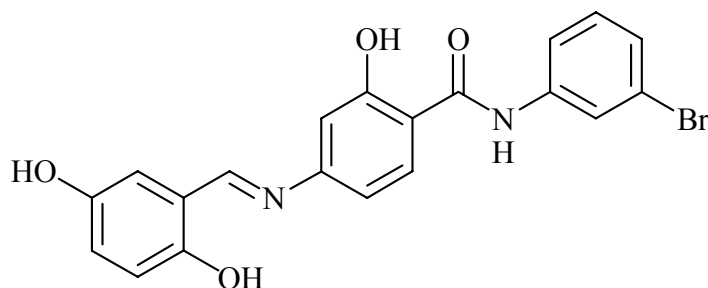
Oranges Pulver, Schmp. 194-196 °C, **Ausb.** 0.45 g (78.3 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.86$ .  $-C_{20}H_{14}ClNO_5$  (383.79).  $-CHN$ : ber.: C 62.59 H 3.68 N 3.65 gef.: C 62.53 H 3.77 N 3.77.  $-IR$  (KBr): 3376 br (OH), 1702 (C=O), 1588 (C=N)  $cm^{-1}$ .  $-^1H-NMR$  ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 12.19 (s, 1H, 5-NR-2-OH-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 10.37 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 9.08 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>5</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 8.91 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArCH), 7.99 (d, <sup>4</sup>J = 2.7 Hz, 1H, 5-NR-2-OH-ArH<sub>6</sub>), 7.71 (dd, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.7 Hz, 1H, 5-NR-2-OH-ArH<sub>4</sub>), 7.57.7.48 (m, 2H, 3-Cl-ArH<sub>2,5</sub>), 7.42 (dd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 1H, 3-Cl-ArH<sub>4</sub>), 7.35 (dd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 1H, 3-Cl-ArH<sub>6</sub>), 7.13 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 1H, 5-NR-2-OH-ArH<sub>3</sub>), 7.04 (d, <sup>4</sup>J = 2.9 Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>6</sub>), 6.85 (dd, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.9 Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>4</sub>), 6.79 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2,5-Di-OH-ArH<sub>3</sub>).  $-MS$  (EI, 180 °C):  $m/z = 383$  (M<sup>+</sup>, 51.9 %, <sup>35</sup>Cl).

*N*-(3-Chlorphenyl)-4-[(2,5-dihydroxybenzyliden)-amino]-2-hydroxybenzamid (**50**)

Aus 0.50 g (0.002 mol) **42** und 0.26 g (0.002 mol) 2,5-Dihydroxybenzaldehyd, Aufreinigung durch SC [Ethylacetat/n-Hexan (9+1)]:

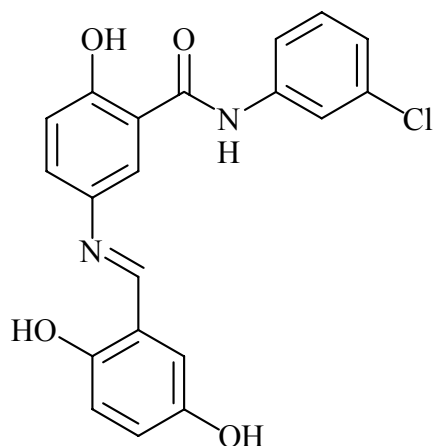
Oranges Pulver, Schmp. 256 °C (Zers.), Ausb. 0.56 g (76.8 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.87$ . –  $C_{20}H_{15}ClN_2O_4$  (382.80). – **CHN**: ber.: C 62.75 H 3.95 N 7.32 gef.: C 62.32 H 3.92 N 7.40. – **IR** (KBr): 3452 br (OH, NH), 1702, 1638 (C=O, C=N)  $cm^{-1}$ . –  **$^1H$ -NMR** ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 11.98 (s, 1H, 4-NR-2-OH-ArOH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 11.86 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 10.56 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 9.13 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>5</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 8.86 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArCH), 8.03 (d,  $^3J = 8.4$  Hz, 1H, 4-NR-2-OH-ArH<sub>6</sub>), 7.94 (t,  $^4J = 1.9$  Hz, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.65 (dd,  $^3J = 7.9$  Hz,  $^4J = 0.9$  Hz, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.41 (t,  $^3J = 8.1$  Hz, 1H, AnilinH<sub>5</sub>), 7.21 (dd,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz, 1H, AnilinH<sub>4</sub>), 7.09 (d,  $^4J = 2.9$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>6</sub>), 6.98 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz, 1H, 4-NR-2-OH-ArH<sub>5</sub>), 6.92 (d,  $^4J = 2.1$  Hz, 1H, 4-NR-2-OH-ArH<sub>3</sub>), 6.89 (dd,  $^3J = 8.9$  Hz,  $^4J = 2.9$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>4</sub>), 6.83 (d,  $^3J = 8.8$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>3</sub>). – **MS** (EI, 215 °C):  $m/z = 382$  ( $M^+$ , 6.4 %,  $^{35}Cl$ ).



*N*-(3-Bromphenyl)-4-[(2,5-dihydroxybenzyliden)-amino]-2-hydroxybenzamid (**51**)

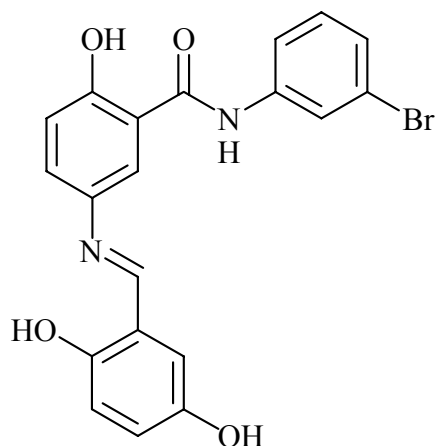
Aus 0.35 g (0.001 mol) **43** und 0.15 g (0.001 mol) 2,5-Dihydroxybenzaldehyd, Aufreinigung durch SC [Ethylacetat/n-Hexan (9+1)]:

Oranges Pulver, Schmp. 236 °C (Zers.), Ausb. 0.34 g (69.8 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.88$ . –  $C_{20}H_{15}BrN_2O_4$  (427.25). –**CHN**: ber.: C 56.22 H 3.54 N 6.56 gef.: C 56.10 H 3.76 N 6.44. –**IR** (KBr): 3336 br (OH, NH), 1620, 1583 (C=O, C=N)  $cm^{-1}$ . –**<sup>1</sup>H-NMR** ([ $D^6$ ]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 11.94 (s, 2H, 4-NR-2-OH-ArOH, Anilin-NH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 11.06 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 9.13 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>5</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 8.85 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArCH), 8.09 (s, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 8.00 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 1H, 4-NR-2-OH-ArH<sub>6</sub>), 7.66 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.32 (m, 2H, AnilinH<sub>4,5</sub>), 7.08 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>6</sub>), 6.88 (m, 3H, 4-NR-2-OH-ArH<sub>3,5</sub>, 2,5-Di-OH-ArH<sub>4</sub>), 6.81 (d,  $3J = 8.7$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>3</sub>). –**MS** (EI, 230 °C):  $m/z = 426$  ( $M^+$ , 9.6 %,  $^{79}Br$ ).

*N*-(3-Chlorphenyl)-5-[(2,5-dihydroxybenzyliden)-amino]-2-hydroxybenzamid (**52**)

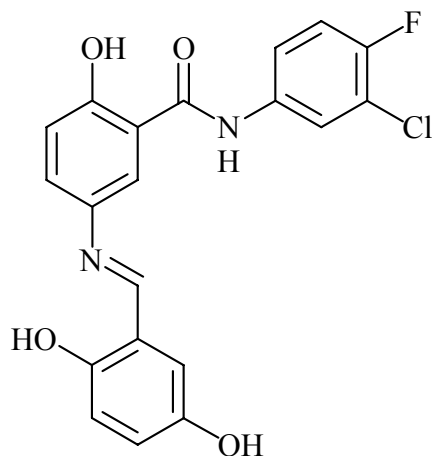
Aus 0.30 g (0.001 mol) **44** und 0.17 g (0.001 mol) 2,5-Dihydroxybenzaldehyd, Aufreinigung durch SC [Ethylacetat/n-Hexan (9+1)]:

Oranges Pulver, Schmp. 260 °C (Zers.), Ausb. 0.37 g (84.7 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.87$ . –  $C_{20}H_{15}ClN_2O_4 \cdot 0.5H_2O$  (382.80·9.01). – **CHN**: ber.: C 61.31 H 4.12 N 7.15 gef.: C 61.35 H 3.93 N 7.36. – **IR** (KBr): 3431, 3215 br (OH, NH), 1632, 1599 (C=O, C=N)  $cm^{-1}$ . – **<sup>1</sup>H-NMR** ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 12.32 (s, 1H, 5-NR-2-OH-ArOH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 11.67 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 10.61 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 9.06 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>5</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 8.89 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArCH), 7.97 (d, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, 1H, 5-NR-2-OH-ArH<sub>6</sub>), 7.93 (t, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.65 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.58 (dd, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, 1H, 5-NR-2-OH-ArH<sub>4</sub>), 7.42 (t, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 1H, AnilinH<sub>5</sub>), 7.21 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H, AnilinH<sub>4</sub>), 7.06 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 1H, 5-NR-2-OH-ArH<sub>3</sub>), 7.02 (d, <sup>4</sup>J = 2.7 Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>6</sub>), 6.84 (dd, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J = 2.8 Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>4</sub>), 6.79 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>3</sub>). – **MS** (EI, 140 °C): m/z = 382 (M<sup>+</sup>, 55.3 %, <sup>35</sup>Cl).

*N*-(3-Bromphenyl)-5-[(2,5-dihydroxybenzyliden)-amino]-2-hydroxybenzamid (**53**)

Aus 0.30 g (0.001 mol) **45** und 0.17 g (0.001 mol) 2,5-Dihydroxybenzaldehyd, Aufreinigung durch SC [Ethylacetat/n-Hexan (9+1)]:

Hellbraunes Pulver, Schmp. 268 °C (Zers.), Ausb. 0.36 g (86.3 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.87$ . –  $C_{20}H_{15}BrN_2O_4 \cdot 0.5H_2O$  (427.25·9.01). – **CHN**: ber.: C 55.06 H 3.70 N 6.42 gef.: C 55.30 H 3.70 N 6.64. – **IR** (KBr): 3327 br (OH, NH), 1643, 1588 (C=O, C=N)  $cm^{-1}$ . –  **$^1H$ -NMR** ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 12.30 (s, 1H, 5-NR-2-OH-ArOH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 11.67 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 10.52 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 9.07 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>5</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 8.89 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArCH), 8.07 (s, 1H, 5-NR-2-OH-ArH<sub>6</sub>), 7.97 (d,  $^4J = 2.6$  Hz, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.70 (dd,  $^3J = 8.6$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.59 (dd,  $^3J = 8.7$  Hz,  $^4J = 2.6$  Hz, 1H, 5-NR-2-OH-ArH<sub>4</sub>), 7.36.7.35 (m, 2H, AnilinH<sub>4,5</sub>), 7.07 (d,  $^3J = 8.7$  Hz, 1H, 5-NR-2-OH-ArH<sub>3</sub>), 7.03 (d,  $^4J = 2.8$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>6</sub>), 6.85 (dd,  $^3J = 8.6$  Hz,  $^4J = 2.9$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>4</sub>), 6.79 (d,  $^3J = 8.8$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>3</sub>). – **MS** (EI, 260 °C):  $m/z = 426$  ( $M^+$ , 39.4 %,  $^{79}Br$ ).

N-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-5-[(2,5-dihydroxybenzyliden)-amino]-2-hydroxybenzamid (54)

Aus 0.40 g (0.001 mol) **46** und 0.19 g (0.001 mol) 2,5-Dihydroxybenzaldehyd, Aufreinigung durch SC [Ethylacetat/n-Hexan (9+1)]:

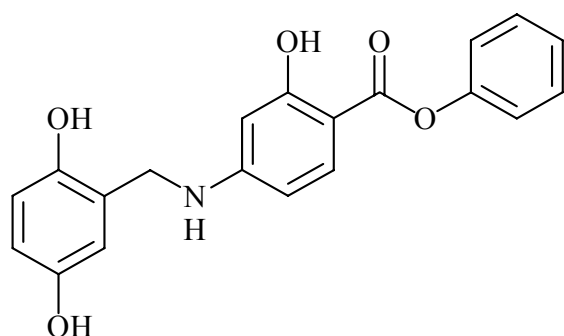
Oranges Pulver, Schmp. 228 °C (Zers.), Ausb. 0.47 g (82.3 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.92$ . –  $C_{20}H_{14}ClFN_2O_4$  (400.79). – **CHN**: ber.: C 59.94 H 3.52 N 6.99 gef.: C 59.95 H 3.75 N 6.74. – **IR** (KBr): 3237 br (OH, NH), 1650, 1604 (C=O, C=N)  $cm^{-1}$ . –  **$^1H$ -NMR** ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 12.31 (s, 1H, 5-NR-2-OH-ArOH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 11.66 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 10.57 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 9.09 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>5</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 8.89 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArCH), 8.04 (dd,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.96 (d,  $^4J = 2.5$  Hz, 1H, 5-NR-2-OH-ArH<sub>6</sub>), 7.70.7.66 (m, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.58 (dd,  $^3J = 8.7$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, 1H, 5-NR-2-OH-ArH<sub>4</sub>), 7.45 (t,  $^3J$  (H, F) = 9.1 Hz, 1H, AnilinH<sub>5</sub>), 7.07 (d,  $^3J = 8.8$  Hz, 1H, 5-NR-2-OH-ArH<sub>3</sub>), 7.03 (d,  $^4J = 2.8$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>6</sub>), 6.84 (dd,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.8$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>4</sub>), 6.79 (d,  $^3J = 8.8$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>3</sub>). – **MS** (EI, 240 °C):  $m/z = 400$  ( $M^+$ , 55.2 %,  $^{35}Cl$ ).

Reduktion der Imine zu Aminen (55-62)Allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu einer auf 5-10 °C gekühlten Suspension von 0.002 mol des Imins (**47-54**) in 20 mL Eisessig werden langsam 0.002 mol Borandimethylamin-Komplex [171,172] in 20 mL

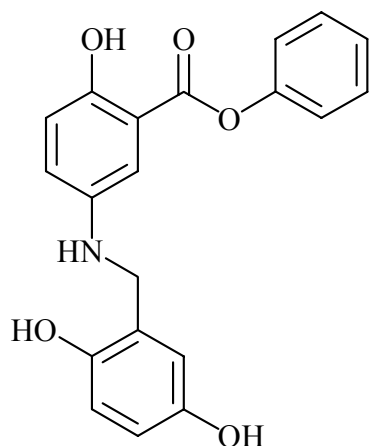
Eisessig getropft. Nach Beendigung der Zugabe wird die Mischung bei RT gerührt. Nach 60 Minuten wird die Mischung auf Eis gegossen, mit 5N-Natriumhydroxidlösung neutralisiert (pH 6) und mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das ölige Rohprodukt wird wie angegeben gereinigt.

Phenyl 4-(2,5-Dihydroxybenzylamino)-2-hydroxybenzoat (55)



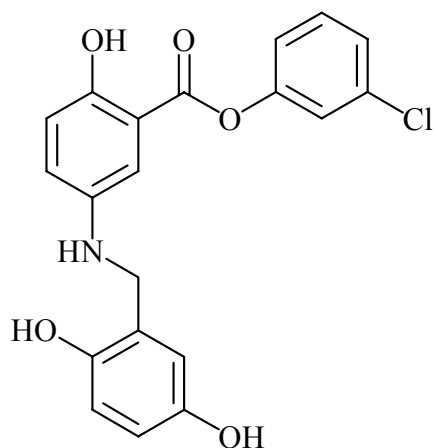
Aus 0.20 g (0.001 mol) **47** und 0.04 g (0.001 mol) Borandimethylamin-Komplex, Aufreinigung durch SC [Dichlormethan/Methanol (9+1)]:

Schmutzig weißes Pulver, Schmp. >110 °C (Zers.), Ausb. 0.16 g (79.6 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.84$ .  $-C_{20}H_{17}NO_5 \cdot 0.5H_2O$  (351.35·9.01).  $-CHN$ : ber.: C 66.66 H 5.04 N 3.89 gef.: C 66.32 H 5.62 N 3.77.  $-IR$  (KBr): 3364 br (OH,NH), 1639 (C=O)  $cm^{-1}$ .  $-^1H-NMR$  ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 10.47 (s, 1H, 4-NHR-2-OH-ArOH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 8.89 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 8.63 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>5</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 7.69 (d,  $^3J = 8.9$  Hz, 1H, 4-NHR-2-OH-ArH<sub>6</sub>), 7.45 (t,  $^3J = 7.8$  Hz, 2H, ArH<sub>3,5</sub>), 7.29 (m, 2H, ArH<sub>4</sub>, 4-NHR-2-OH-ArNH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 7.33 (d,  $^3J = 7.7$  Hz, 2H, ArH<sub>2,6</sub>), 6.64 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 2,5-Di-OH-ArH<sub>3</sub>), 6.56 (d,  $^4J = 2.3$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>6</sub>), 6.47 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^4J = 2.8$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>4</sub>), 6.30 (d,  $^3J = 8.6$  Hz, 1H, 4-NHR-2-OH-ArH<sub>5</sub>), 6.00 (s, 1H, 4-NHR-2-OH-ArH<sub>3</sub>), 4.20 (d,  $^3J = 5.8$  Hz, 2H, 2,5-Di-OH-ArCH<sub>2</sub>).  $-MS$  (EI, 90 °C):  $m/z = 351$  ( $M^+$ , 1.1 %).

Phenyl 5-(2,5-Dihydroxybenzylamino)-2-hydroxybenzoat (56)

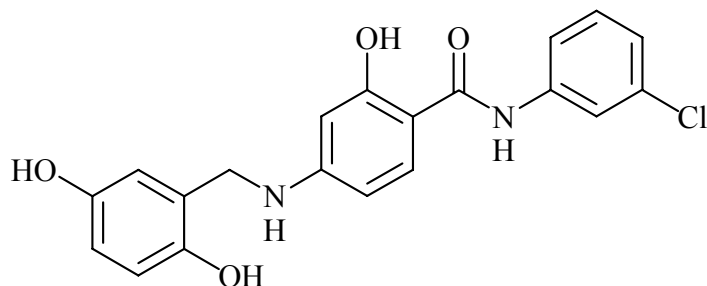
Aus 0.10 g (0.3 mmol) **48** und 0.02 g (0.3 mmol) Borandimethylamin-Komplex, Aufreinigung durch SC [Dichlormethan/Methanol (9+1)]:

Schmutzig gelb-weißes Pulver, Schmp. >124 °C (Zers.), Ausb. 0.07 g (69.6 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.85$ .  $-C_{20}H_{17}NO_5$  (351.35).  $-CHN$ : ber.: C 68.37 H 4.88 N 3.99 gef.: C 68.28 H 5.05 N 3.98.  $-IR$  (KBr): 3435, 3355 br (OH, NH), 1687 (C=O)  $cm^{-1}$ .  $-^1H-NMR$  ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 9.53 (s, 1H, 5-NHR-2-OH-ArOH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 8.77 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 8.57 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>5</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 7.48 (t,  $^3J = 7.8/8.0$  Hz, 2H, ArH<sub>3,5</sub>), 7.32 (t,  $^3J = 7.4/7.4$  Hz, 1H, ArH<sub>4</sub>), 7.27 (d,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H, ArH<sub>2,6</sub>), 7.17 (s, 1H, 5-NHR-2-OH-ArH<sub>6</sub>), 6.93 (d,  $^3J = 8.7$  Hz, 1H, 5-NHR-2-OH-ArH<sub>3</sub>), 6.83 (d,  $^3J = 8.9$  Hz, 1H, 5-NHR-2-OH-ArH<sub>4</sub>), 6.65 (d,  $^4J = 2.9$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>6</sub>), 6.60 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>3</sub>), 6.44 (dd,  $^3J = 8.6$  Hz,  $^4J = 2.9$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>4</sub>), 5.87 (s, 1H, 5-NHR-2-OH-ArNH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 4.12 (s, 2H, 2,5-Di-OH-ArCH<sub>2</sub>).  $-MS$  (EI, 175 °C):  $m/z = 351$  ( $M^+$ , 2.8 %).

3-Chlorphenyl 5-(2,5-Dihydroxybenzylamino)-2-hydroxybenzoat (57)

Aus 0.50 g (0.001 mol) **49** und 0.09 g (0.001 mol) Borandimethylamin-Komplex, Aufreinigung durch SC [Dichlormethan/Methanol (9+1)]:

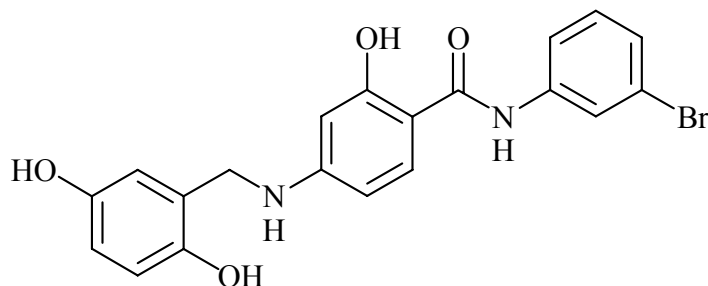
Gelbes Pulver, Schmp. 133-135 °C, Ausb. 0.30 g (59.6 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.86$ . –  $C_{20}H_{16}ClNO_5 \cdot 0.5H_2O$  (385.80·9.01). – **CHN**: ber.: C 60.84 H 4.34 N 3.55 gef.: C 60.90 H 4.46 N 3.34. – **IR** (KBr): 3427 br (OH, NH), 1692 (C=O)  $cm^{-1}$ . –  **$^1H$ -NMR** ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 9.42 (s, 1H, 5-NHR-2-OH-ArOH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 8.77 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 8.61 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>5</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 7.55.7.43 (m, 2H, 3-Cl-ArH<sub>2,5</sub>), 7.40 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, 3-Cl-ArH<sub>4</sub>), 7.27 (d,  $^3J = 7.3$  Hz, 1H, 3-Cl-ArH<sub>6</sub>), 7.14 (d,  $^4J = 2.7$  Hz, 1H, 5-NHR-2-OH-ArH<sub>6</sub>), 6.93 (dd,  $^3J = 8.9$  Hz,  $^4J = 2.9$  Hz, 1H, 5-NHR-2-OH-ArH<sub>4</sub>), 6.82 (d,  $^3J = 8.9$  Hz, 1H, 5-NHR-2-OH-ArH<sub>3</sub>), 6.65 (d,  $^4J = 2.9$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>6</sub>), 6.60 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>3</sub>), 6.44 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^4J = 2.9$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>4</sub>), 5.86 (s, 1H, 5-NHR-2-OH-ArNH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 4.11 (s, 2H, 2,5-Di-OH-ArCH<sub>2</sub>). – **MS** (EI, 160 °C):  $m/z = 351$  ( $M^+$ , 3.1 %,  $^{35}Cl$ ).

*N*-(3-Chlorphenyl)-4-(2,5-dihydroxybenzylamino)-2-hydroxybenzamid (**58**)

Aus 0.40 g (0.001 mol) **50** und 0.08 g (0.001 mol) Borandimethylamin-Komplex, Aufreinigung durch SC [Ethylacetat/n-Hexan (9+1)], das Rohprodukt wird in Dichlormethan suspendiert, 5 Minuten gerührt und anschließend abgesaugt:

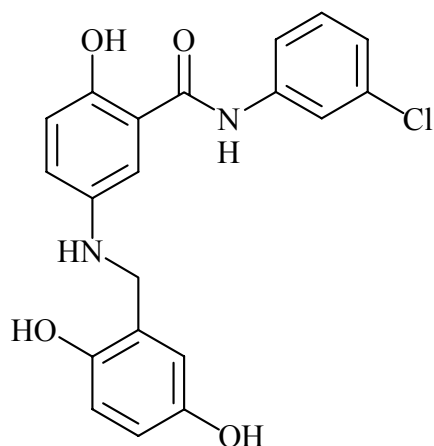
Schwach rosafarbene Kristalle, Schmp. 180-183 °C, Ausb. 0.30 g (74.6 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.87$ . –  $C_{20}H_{17}ClN_2O_4 \cdot 0.5H_2O$  (384.81·9.01).  $-CHN$ : ber.: C 61.00 H 4.61 N 7.11 gef.: C 61.41 H 4.76 N 7.42.  $-IR$  (KBr): 3423, 3337 br (OH, NH), 1624 br (C=O)  $cm^{-1}$ .  $-^1H-NMR$  ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 12.19 (s, 1H, 4-NHR-2-OH-ArOH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 10.06 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 8.85 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 8.61 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>5</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 7.86 (d,  $^4J = 1.9$  Hz, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.73 (d,  $^3J = 8.9$  Hz, 1H, 4-NHR-2-OH-ArH<sub>6</sub>), 7.58 (d,  $^3J = 8.8$  Hz, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.36 (t,  $^3J = 8.1$  Hz, 1H, AnilinH<sub>5</sub>), 7.14 (dd,  $^3J = 8.1$  Hz,  $^4J = 1.7$  Hz, 1H, AnilinH<sub>4</sub>), 6.90 (t,  $^3J = 5.9$  Hz, 1H, 4-NHR-2-OH-ArNH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 6.63 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>3</sub>), 6.58 (d,  $^4J = 2.8$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>6</sub>), 6.44 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^4J = 2.9$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>4</sub>), 6.23 (dd,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz, 1H, 4-NHR-2-OH-ArH<sub>5</sub>), 5.97 (d,  $^4J = 1.8$  Hz, 1H, 4-NHR-2-OH-ArH<sub>3</sub>), 4.17 (d,  $^3J = 5.8$  Hz, 2H, 2,5-Di-OH-ArCH<sub>2</sub>).  $-MS$  (EI, 180 °C):  $m/z = 384$  ( $M^+$ , <1 %,  $^{35}Cl$ ).



*N*-(3-Bromphenyl)-4-(2,5-dihydroxybenzylamino)-2-hydroxybenzamid (**59**)

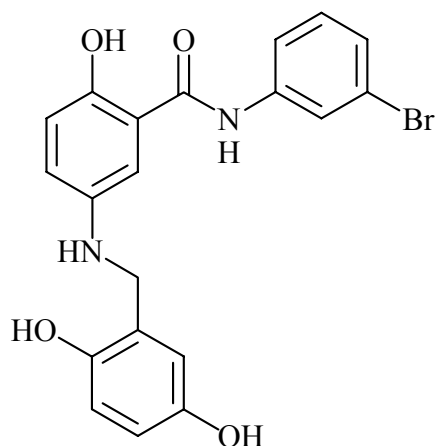
Aus 0.14 g (0.3 mmol) **51** und 0.03 g (0.5 mmol) Borandimethylamin-Komplex, Aufreinigung durch SC [Ethylacetat/n-Hexan (9+1)], das Rohprodukt wird in Dichlormethan suspendiert, 5 Minuten gerührt und anschließend abgesaugt:

Rosafarbenes, feinkristallines Pulver, Schmp. 180 °C, Ausb. 0.08 g (56.9 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.85$ .  $-C_{20}H_{17}BrN_2O_4 \cdot 0.5H_2O$  (429.26·9.01).  $-CHN$ : ber.: C 54.81 H 4.14 N 6.39 gef.: C 54.30 H 4.32 N 6.53.  $-IR$  (KBr): 3383 br (OH, NH), 1613 br (C=O)  $cm^{-1}$ .  $-^1H-NMR$  ( $[D_6]$ DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 12.20 (s, 1H, 4-NHR-2-OH-ArOH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 10.00 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 8.84 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 8.60 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>5</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 7.99 (s, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.73 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.63 (d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1H, 4-NHR-2-OH-ArH<sub>6</sub>), 7.32.7.28 (m 2H, AnilinH<sub>4,5</sub>), 6.91 (t, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 1H, 4-NHR-2-OH-ArNH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 6.63 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>3</sub>), 6.58 (d, <sup>4</sup>J = 2.7 Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>6</sub>), 6.46 (dd, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J = 2.8 Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>4</sub>), 6.23 (dd, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 1H, 4-NHR-2-OH-ArH<sub>5</sub>), 5.98 (d, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 1H, 4-NHR-2-OH-ArH<sub>3</sub>), 4.17 (d, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 2H, 2,5-Di-OH-ArCH<sub>2</sub>).  $-MS$  (EI, 200 °C):  $m/z = 428$  (M<sup>+</sup>, 1.1 %, <sup>79</sup>Br).

*N*-(3-Chlorphenyl)-5-(2,5-dihydroxybenzylamino)-2-hydroxybenzamid (**60**)

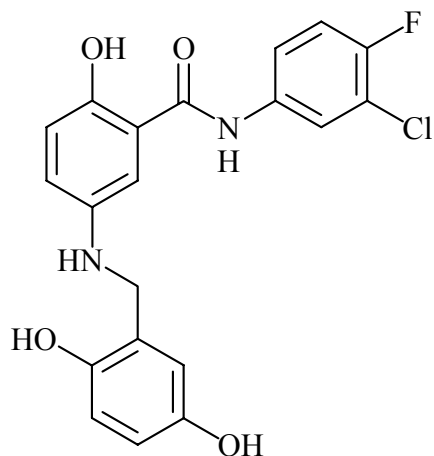
Aus 0.10 g (0.3 mmol) **52** und 0.03 g (0.5 mmol) Borandimethylamin-Komplex, Aufreinigung durch SC [Ethylacetat/n-Hexan (9+1)], das Rohprodukt wird in Dichlormethan suspendiert, 5 Minuten gerührt und anschließend abgesaugt:

Weißes Pulver, Schmp. 181-182 °C, Ausb. 0.09 g (89.6 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.85$ .  $-C_{20}H_{17}ClN_2O_4$  (384.81).  $-CHN$ : ber.: C 62.42 H 4.45 N 7.28 gef.: C 62.32 H 4.72 N 7.17.  $-IR$  (KBr): 3310 br (OH, NH), 1644 (C=O)  $cm^{-1}$ .  $-^1H-NMR$  ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 10.57 (s, 1H, 5-NHR-2-OH-ArOH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 10.48 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 8.74 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 8.53 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>5</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 7.92 (s, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.55 (d,  $^3J = 8.1$  Hz, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.37 (t,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, AnilinH<sub>5</sub>), 7.16 (d,  $^3J = 7.7$  Hz, 1H, AnilinH<sub>4</sub>), 7.10 (s, 1H, 5-NHR-2-OH-ArH<sub>6</sub>), 6.79.6.73 (m, 2H, 5-NHR-2-OH-ArH<sub>3,4</sub>), 6.64.6.59 (m, 2H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>3,6</sub>), 6.43 (d,  $^3J =$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>4</sub>), 5.63 (s, 1H, 5-NHR-2-OH-ArNH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 4.12 (s, 2H, 2,5-Di-OH-ArCH<sub>2</sub>).  $-MS$  (EI, 190 °C):  $m/z = 384$  ( $M^+$ , <1 %,  $^{35}Cl$ ).

N-(3-Bromphenyl)-5-(2,5-dihydroxybenzylamino)-2-hydroxybenzamid (61)

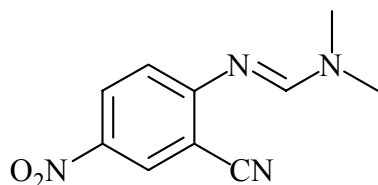
Aus 0.55 g (0.001 mol) **53** und 0.09 g (0.002 mol) Borandimethylamin-Komplex, Aufreinigung durch SC [Ethylacetat/n-Hexan (9+1)], das Rohprodukt wird in Dichlormethan suspendiert, 5 Minuten gerührt und anschließend abgesaugt:

Hellgelbes Pulver, Schmp. 188 °C, Ausb. 0.18 g (32.6 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.92$ . –  $C_{20}H_{17}BrN_2O_4 \cdot 0.5H_2O$  (429.26·9.01). – **CHN**: ber.: C 54.81 H 4.14 N 6.39 gef.: C 54.93 H 4.20 N 6.23. – **IR** (KBr): 3308 br (OH, NH), 1644 (C=O)  $cm^{-1}$ . –  **$^1H$ -NMR** ([ $D_6$ ]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 10.58 (s, 1H, 5-NHR-2-OH-ArOH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 10.47 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 8.76 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 8.54 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>5</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 8.06 (s, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.61.7.58 (m, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.32.7.30 (m, 2H, AnilinH<sub>4,5</sub>), 7.10 (s, 1H, 5-NHR-2-OH-ArH<sub>6</sub>), 6.79.6.76 (m, 2H, 5-NHR-2-OH-ArH<sub>3,4</sub>), 6.64 (d,  $^4J = 2.8$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>6</sub>), 6.60 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>3</sub>), 6.43 (dd,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 2.8$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>4</sub>), 5.65 (s, 1H, 5-NHR-2-OH-ArNH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 4.19 (s, 2H, 2,5-Di-OH-ArCH<sub>2</sub>). – **MS** (EI, 180 °C):  $m/z = 428$  ( $M^+$ , <1 %,  $^{79}Br$ ), 306 [ $(M^+ - 122)_{(Dihydroxybenzyl-2H)}$ ], 15.7 %,  $^{79}Br$ ).

*N*-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-5-(2,5-dihydroxybenzylamino)-2-hydroxybenzamid (**62**)

Aus 0.10 g (0.3 mmol) **54** und 0.03 g (0.5 mmol) Borandimethylamin-Komplex:

Weißer Kristalle, Schmp. 206 °C, Ausb. 0.06 g (59.7 %).  $-R_{f,EtOAc} = 0.88$ .  $-C_{20}H_{16}ClFN_2O_4$  (402.80).  $-CHN$ : ber.: C 59.64 H 4.00 N 6.95 gef.: C 59.38 H 4.19 N 6.76.  $-IR$  (KBr): 3364 br (OH, NH), 1649 (C=O)  $cm^{-1}$ .  $-^1H-NMR$  ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 10.56 (s, 1H, 5-NHR-2-OH-ArOH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 10.48 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 8.76 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>2</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 8.55 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArOH<sub>5</sub>, austauschbar mit  $D_2O$ ), 8.03 (dd,  $^4J = 2.3$  Hz,  $^4J$  (H,F) = 6.8 Hz, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.61.7.59 (m, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.41 (t,  $^3J$  (H,F) = 9.1 Hz, 1H, AnilinH<sub>5</sub>), 7.09 (d,  $^4J = 2.0$  Hz, 1H, 5-NHR-2-OH-ArH<sub>6</sub>), 6.79.6.77 (m, 2H, 5-NHR-2-OH-ArH<sub>3,4</sub>), 6.64 (d,  $^4J = 2.9$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>6</sub>), 6.60 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>3</sub>), 6.43 (dd,  $^3J = 8.3$  Hz,  $^4J = 2.9$  Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>4</sub>), 5.64 (s, 1H, 5-NHR-2-OH-ArNH, austauschbar mit  $D_2O$ ), 4.12 (s, 1H, 2,5-Di-OH-ArCH<sub>2</sub>).  $-MS$  (EI, 190 °C):  $m/z = 402$  ( $M^+$ , 0.7 %,  $^{35}Cl$ ).

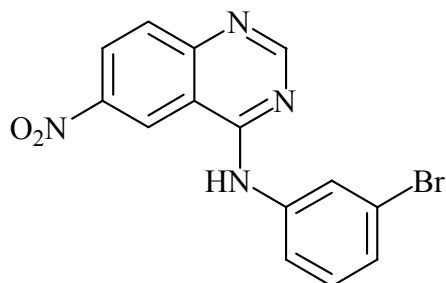
*N'*-(2-Cyano-4-nitrophenyl)-*N,N*-dimethylformamidin (**63**)

19.20 g (0.118 mol) 2-Cyano-4-nitroanilin und 40 mL *N,N*-Dimethylformamididimethylacetal werden gemeinsam 90 Minuten rückfließend erhitzt. Nachdem die Mischung auf RT abgekühlt ist, wird sie einige Stunden bei 2-8 °C aufbewahrt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mehrmals mit Diethylether gewaschen [145].

Gelb-orange Kristalle, Schmp. 151 °C (Lit. 153-155 °C), Ausb. 24.95 g (96.9 %), (Lit. 98 %).  $-\text{Rf}_{\text{EtOAc/n-Hexan}} = 0.74$ .  $-\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$  (218.21).  $-\text{IR}$  (KBr): 2224 s (C≡N), 1626, 1595 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ .  $-\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 8.48 (d,  $^4\text{J} = 2.6$  Hz, 1H,  $\text{ArH}_3$ ), 8.33.8.22 (m, 2H,  $\text{ArH}_5$ ,  $\text{ArNCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 7.37 (d,  $^3\text{J} = 9.3$  Hz, 1H,  $\text{ArH}_6$ ), 3.17 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $-\text{MS}$  (EI, 110 °C):  $m/z = 218$  ( $\text{M}^+$ , 100.0 %).

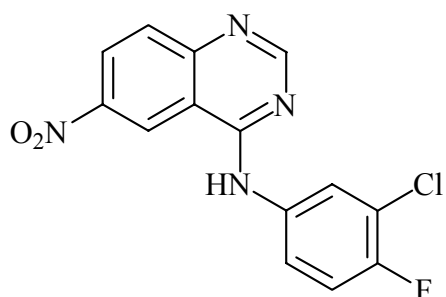
Herstellung von 6-Nitro-4-anilino-chinazolinen (**64,65**)Allgemeine Arbeitsvorschrift

Eine Mischung aus 0.110 mol **63** und 0.121 mol des entsprechenden Anilinderivates wird in 100 mL Eisessig 60 Minuten rückfließend erhitzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Diethylether gewaschen [145].

(3-Bromphenyl)-(6-nitrochinazolin-4-yl)-amin (64)

Aus 13.80 g (0.064 mol) **63** und 11.01 g (0.064 mol) 3-Bromanilin:

Gelbe Kristalle, Schmp. > 250 °C (Zers.), (Lit. 267-270 °C), Ausb. 16.70 g (76.5 %), (Lit. 89 %).  $-\text{Rf}_{\text{EtOAc/n-Hexan}} = 0.88$ .  $-\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrN}_4\text{O}_2$  (345.15).  $-\text{IR}$  (KBr): 3308 m (NH), 1622, 1601 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ .  $-\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 10.21 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ), 9.65 (d,  $^4\text{J} = 2.4$  Hz, 1H, Chinazolin $H_5$ ), 8.77 (s, 1H, Chinazolin $H_2$ ), 8.57 (dd,  $^3\text{J} = 9.2$  Hz,  $^4\text{J} = 2.4$ , 1H, Chinazolin $H_7$ ), 8.18 (d,  $^4\text{J} = 1.7$  Hz, 1H, Anilin $H_2$ ), 7.96 (d,  $^3\text{J} = 9.2$  Hz, 1H, Chinazolin $H_8$ ), 7.90 (dd,  $^3\text{J} = 7.5$  Hz,  $^4\text{J} = 1.9$  Hz, 1H, Anilin $H_4$ ), 7.43.7.28 (m, 2H, Anilin $H_{5,6}$ ).  $-\text{MS}$  (EI, 155 °C):  $m/z = 344$  ( $\text{M}^+$ , 4.2 %,  $^{79}\text{Br}$ ).

(3-Chlor-4-fluorphenyl)-(6-nitrochinazolin-4-yl)-amin (65)

Aus 10.00 g (0.046 mol) **63** und 6.60 g (0.046 mol) 3-Chlor-4-fluoranilin:

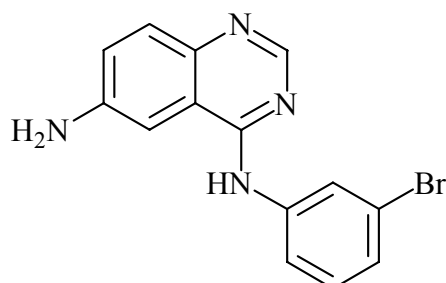
Gelbe Kristalle, Schmp. > 239 °C (Zers.), Ausb. 11.30 g (77.3 %).  $-\text{Rf}_{\text{EtOAc}} = 0.83$ .  $-\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClFN}_4\text{O}_2$  (318.69).  $-\text{CHN}$ : ber.: C 52.76 H 2.53 N 17.58 gef.: C 52.97 H 2.72 N

17.49. **-IR** (KBr): 3358 br (NH), 1625, 1610 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ . **- $^1\text{H-NMR}$**  ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 10.49 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ), 9.60 (d,  $^4\text{J} = 1.7$  Hz, 1H, Chinazolin $H_5$ ), 8.75 (s, 1H, Chinazolin $H_2$ ), 8.55 (dd,  $^3\text{J} = 9.2$  Hz,  $^4\text{J} = 2.2$ , 1H, Chinazolin $H_7$ ), 8.17 (d,  $^4\text{J}(\text{H}, \text{F}) = 4.6$  Hz, 1H, Anilin $H_2$ ), 7.98 (d,  $^3\text{J} = 9.2$  Hz, 1H, Chinazolin $H_8$ ), 7.90.7.73 (m, 1H, Anilin $H_6$ ), 7.61.7.34 (m, 1H, Anilin $H_5$ ). **-MS** (EI, 200 °C):  $m/z = 318$  ( $\text{M}^+$ , 100.0 %,  $^{35}\text{Cl}$ ).

### Reduktion von 6-Nitro-4-anilino-chinazolinen (66,67)

Zu einer heftig gerührten Lösung von 0.044 mol des entsprechenden 6-Nitro-4-anilino-chinazolins (**64,65**) in 75 mL Ethanol und 20 mL 50-prozentiger Essigsäure gibt man 12.00 g (0.215 mol) Eisenspäne [145]. Die Mischung wird anschließend unter heftigem Rühren 3 Stunden rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch mit 100 mL Wasser versetzt und filtriert. Der Rückstand wird mehrmals mit Wasser gewaschen und anschließend in ca. 250 mL Ethylacetat aufgenommen. Die Ethylacetatphase wird einmal mit 25-prozentiger Kaliumhydrogencarbonatlösung, anschließend zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle versetzt, 5 Minuten rückfließend erhitzt und filtriert. Das Filtrat wird einrotiert. Der Rückstand wird durch SC (Ethylacetat) gereinigt.

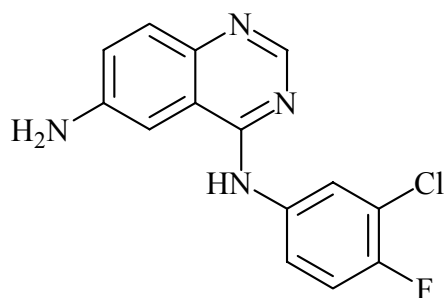
### $N^4$ -(3-Bromphenyl)-chinazolin-4,6-diamin (66)



Aus 11.00 g (0.032 mol) **64** und 8.80 g (0.156 mol) Eisenspänen:

Gelbes kristallines Pulver, Schmp. 203-204 °C, (Lit. 203.5-204.5 °C). Ausb. 5.52 g (54.8 %).  $-\mathbf{Rf}_{\text{EtOAc}} = 0.41$ .  $-\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_4$  (315.17).  $-\mathbf{IR}$  (KBr): 3324 br ( $\text{NH}_2$ ), 3192 br (NH), 1630, 1594 ( $\text{C}=\text{N}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .  $-\mathbf{^1H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 9.44 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ), 8.38 (s, 1H, Chinazolin $H_2$ ), 8.24 (s, 1H, Anilin $H_2$ ), 7.87 (d,  $^3\text{J} = 8.4$  Hz, 1H, Anilin $H_4$ ), 7.54 (d,  $^3\text{J} = 8.8$  Hz, 1H, Chinazolin $H_8$ ), 7.37.7.19 (m, 4H, Chinazolin $H_{5,7}$ , Anilin $H_{5,6}$ ), 5.62 (s, 1H, Chinazolin $\text{NH}_2$ , austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ).  $-\mathbf{MS}$  (EI, 200 °C):  $m/z = 314$  ( $\text{M}^+$ , 86.4 %,  $^{79}\text{Br}$ ).

$N^4$ -(3-Chlor-4-fluorphenyl)-chinazolin-4,6-diamin (**67**)



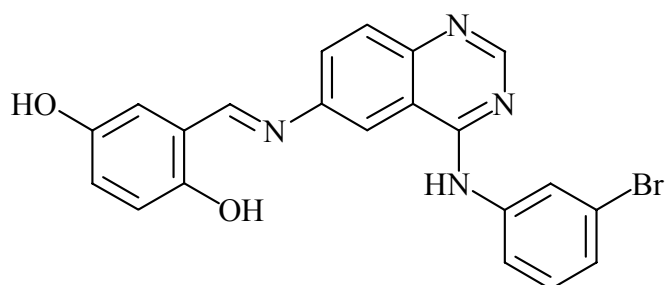
Aus 10.00 g (0.031 mol) **65** und 8.50 g (0.152 mol) Eisenspänen:

Gelbes kristallines Pulver, Schmp. 244 °C, Ausb. 2.80 g (30.9 %).  $-\mathbf{Rf}_{\text{EtOAc}} = 0.32$ .  $-\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClFN}_4$  (288.71).  $-\mathbf{CHN}$ : ber.: C 58.24 H 3.49 N 19.41 gef.: C 58.06 H 3.52 N 18.84.  $-\mathbf{IR}$  (KBr): 3425 br ( $\text{NH}_2$ ), 3148 br (NH), 1629, 1612 ( $\text{C}=\text{N}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .  $-\mathbf{^1H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 9.47 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ), 8.35 (s, 1H, Chinazolin $H_2$ ), 8.20 (dd,  $^4\text{J} = 2.6$  Hz,  $^4\text{J}(\text{H}, \text{F}) = 6.9$  Hz, 1H, Anilin $H_2$ ), 7.83 (m, 1H, Anilin $H_6$ ), 7.54 (d,  $^3\text{J} = 8.9$  Hz, 1H, Chinazolin $H_8$ ), 7.41 (t,  $^3\text{J}(\text{H}, \text{F}) = 9.1$  Hz, 1H, Anilin $H_5$ ), 7.31 (d,  $^4\text{J} = 2.3$  Hz, 1H, Chinazolin $H_5$ ), 7.24 (dd,  $^3\text{J} = 8.8$  Hz,  $^4\text{J} = 2.2$  Hz, 1H, Chinazolin $H_7$ ), 5.62 (s, 1H, Chinazolin $\text{NH}_2$ , austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ).  $-\mathbf{MS}$  (EI, 190 °C):  $m/z = 288$  ( $\text{M}^+$ , 79.4 %,  $^{35}\text{Cl}$ ).



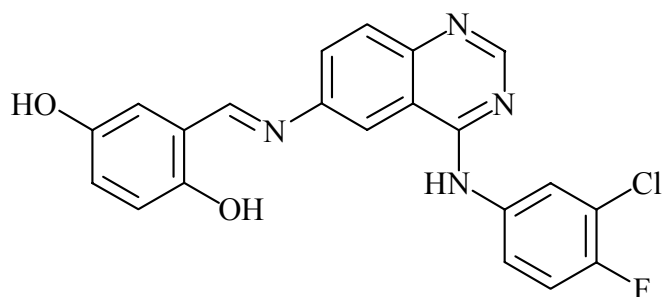
Herstellung der Imine **68,69**Allgemeine Arbeitsvorschrift

0.020 mol 6-Amino-4-anilino-chinazolin (**66,67**) und 0.020 mol 2,5-Dihydroxybenzaldehyd werden in 140 mL einer Mischung aus gleichen Teilen Ethanol und Eisessig 2.5 Stunden rückfließend erhitzt. Anschließend wird das Ethanol im Vakuum entfernt und der Rückstand auf Eis gegossen. Die Mischung wird mit gesättigter Natriumcarbonatlösung neutralisiert (pH 6). Der Niederschlag wird gesammelt und getrocknet.

2- $\{[4-(3\text{-Bromphenylamino})\text{-chinazolin-6-ylimino}]\text{-methyl}\}$ -benzen-1,4-diol (**68**)

Aus 2.00 g (0.006 mol) **66** und 0.83 g (0.006 mol) 2,5-Dihydroxybenzaldehyd. Das Rohprodukt wird aus Dichlormethan/Methanol umkristallisiert.

Orange-gelbes Pulver, Schmp. 243-246 °C (Zers.), Ausb. 2.11 g (76.5 %).  $-\mathbf{Rf}_{\text{EtOAc}} = 0.66$ .  $-\mathbf{C}_{21}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_2$  (435.27).  $-\mathbf{CHN}$ : ber.: C 57.95 H 3.47 N 12.87 gef.: C 57.68 H 3.75 N 12.76.  $-\mathbf{IR}$  (KBr): 3060 br (OH, NH), 1702, 1611, 1574 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ .  $-\mathbf{^1H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 12.09 (s, 1H, 1,4-Di-OH-ArOH<sub>1</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 9.90 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 9.17 (s, 1H, 1,4-Di-OH-ArOH<sub>4</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 9.03 (s, 1H, 1,4-Di-OH-ArCH), 8.65 (s, 1H, ChinazolinH<sub>2</sub>), 8.52 (d, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1H, ChinazolinH<sub>5</sub>), 8.26 (s, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 8.02 (dd, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1H, ChinazolinH<sub>7</sub>), 7.95 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H, AnilinH<sub>4</sub>), 7.88 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 1H, ChinazolinH<sub>8</sub>), 7.39 (t, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H, AnilinH<sub>5</sub>), 7.30 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.11 (d, <sup>4</sup>J = 2.9 Hz, 1H, 1,4-Di-OH-ArH<sub>5</sub>), 6.92 (dd, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J = 2.9 Hz, 1H, 1,4-Di-OH-ArH<sub>3</sub>), 6.84 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 1H, 1,4-Di-OH-ArH<sub>2</sub>).  $-\mathbf{MS}$  (EI, 220 °C):  $m/z = 434$  (M<sup>+</sup>, 9.3 %, <sup>79</sup>Br).

2- $\{[4-(3\text{-Chlor-4-fluorphenylamino})\text{-chinazolin-6-ylimino}]\text{-methyl}\}$ -benzen-1,4-diol (**69**)

Aus 1.00 g (0.004 mol) **67** und 0.55 g (0.004 mol) 2,5-Dihydroxybenzaldehyd, Aufreinigung durch

A) Umkristallisation aus Dichlormethan/Methanol:

Oranges Pulver, Schmp. 257 °C, Ausb. 1.10 g (77.5 %).  $-\mathbf{Rf}_{\text{EtOAc}} = 0.70$ .  $-\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClFN}_4\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  (408.81·9.01).  $-\mathbf{CHN}$ : ber.: C 60.37 H 3.62 N 13.41 gef.: C 60.32 H 3.67 N 13.18.  $-\mathbf{IR}$  (KBr): 3429 br (OH, NH), 1624, 1568 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ .  $-\mathbf{^1H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 12.09 (s, 1H, 1,4-Di-OH-ArOH<sub>1</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 9.94 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 9.17 (s, 1H, 1,4-Di-OH-ArOH<sub>4</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 9.03 (s, 1H, 1,4-Di-OH-ArCH), 8.65 (s, 1H, ChinazolinH<sub>2</sub>), 8.49 (d, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1H, ChinazolinH<sub>5</sub>), 8.24 (dd, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, <sup>4</sup>J (H, F) = 6.9 Hz, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 8.00 (dd, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, 1H, ChinazolinH<sub>7</sub>), 7.93.7.79 (m, 2H, ChinazolinH<sub>8</sub>, AnilinH<sub>6</sub>), 7.48 (t, <sup>3</sup>J (H, F) = 9.1 Hz, 1H, AnilinH<sub>5</sub>), 7.11 (d, <sup>4</sup>J = 2.9 Hz, 1H, 1,4-Di-OH-ArH<sub>5</sub>), 6.92 (dd, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J = 2.9 Hz, 1H, 1,4-Di-OH-ArH<sub>3</sub>), 6.84 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 1H, 1,4-Di-OH-ArH<sub>2</sub>).  $-\mathbf{MS}$  (EI, 250 °C): m/z = 408 (M<sup>+</sup>, 100.0 %, <sup>35</sup>Cl).

B) SC [Ethylacetat/n-Hexan (9+1)], dazu wird das Rohprodukt in wenig Dimethylformamid gelöst, mit etwas Eluierungsgemisch aufgefüllt und anschließend auf die Säule aufgetragen. Man erhält **69** mit einem Einschluss von einem Mol Dimethylformamid und einem Mol Wasser pro Mol:

$-\mathbf{^1H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 12.08 (s, 1H, 1,4-Di-OH-ArOH<sub>1</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 9.94 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 9.17 (s, 1H, 1,4-Di-OH-ArOH<sub>4</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 9.03 (s, 1H, 1,4-Di-OH-ArCH), 8.65 (s, 1H, ChinazolinH<sub>2</sub>), 8.49 (d,

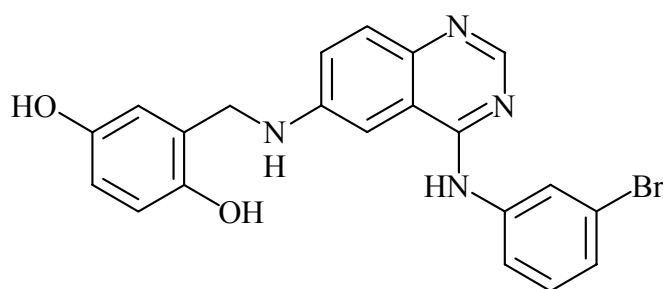
$^4J = 1.7$  Hz, 1H, Chinazolin $H_5$ ), 8.22 (dd,  $^4J = 2.5$  Hz,  $^4J$  (H, F) = 6.8 Hz, 1H, Anilin $H_2$ ), 8.01 (dd,  $^3J = 8.9$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz, 1H, Chinazolin $H_7$ ), 7.95 (s, 1H, DMF-CH) 7.92.7.82 (m, 2H, Chinazolin $H_8$ , Anilin $H_6$ , 7.48 (t,  $^3J$  (H, F) = 9.1 Hz, 1H, Anilin $H_5$ ), 7.12 (d,  $^4J = 2.8$  Hz, 1H, 1,4-Di-OH-Ar $H_5$ ), 6.91 (dd,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.8$  Hz, 1H, 1,4-Di-OH-Ar $H_3$ ), 6.85 (d,  $^3J = 8.8$  Hz, 1H, 1,4-Di-OH-Ar $H_2$ ), 2.89 (s, 3H, DMF- $CH_3$ ), 2.73 (s, 3H, DMF- $CH_3$ ).

### Reduktion der Imine zu Aminen (70,71)

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu einer auf 5-10 °C gekühlten Suspension von 0.002 mol des (68,69) in 50 mL Eisessig werden langsam 0.12 g (0.002 mol) Borandimethylamin-Komplex [128] in 50 mL Eisessig getropft. Die Mischung wird anschließend bei RT gerührt. Nach 120 Minuten wird die Mischung auf Eis gegossen und mit 5N-Natriumhydroxidlösung neutralisiert (pH 6). Der Niederschlag wird gesammelt und wie jeweils angegeben gereinigt.

#### 2- $\{[4-(3\text{-Bromphenylamino})\text{-chinazolin-6-ylamino}]\text{-methyl}\}$ -benzen-1,4-diol (70)



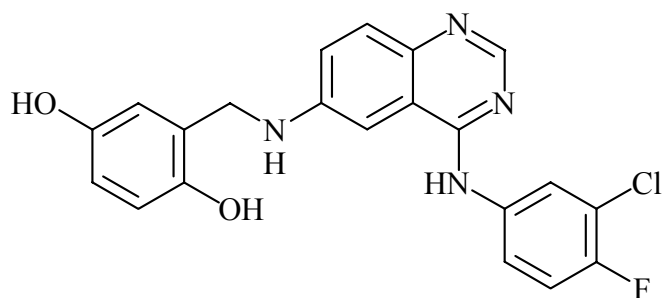
Aus 1.00 g (0.002 mol) 68 und 0.12 g (0.002 mol) Borandimethylamin-Komplex.

Das Rohprodukt wird aus Dichlormethan/Methanol umkristallisiert:

Gelbes amorphes Pulver, Schmp. 231 °C (Zers.), Ausb. 0.77 g (76.5 %).  $-\mathbf{Rf}_{\text{EtOAc}} = 0.51$ . –  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (437.29·18.02).  $-\mathbf{CHN}$ : ber.: C 57.68 H 3.92 N 12.81 gef.: C 55.26 H 3.98 N 12.26.  $-\mathbf{IR}$  (KBr): 3401, 3348, 3073 br (NH, OH), 1626 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ .  $-\mathbf{^1H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 9.41 (s, 1H, AnilinNH, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ), 8.88 (s, 1H, 1,4-Di-OH-ArOH $_1$ , austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ), 8.61 (s, 1H, 1,4-Di-OH-ArOH $_4$ , austauschbar

mit D<sub>2</sub>O), 8.38 (s, 1H, ChinazolinH<sub>2</sub>), 8.16 (d, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.88 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H, AnilinH<sub>4</sub>), 7.54 (d, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, 1H, ChinazolinH<sub>8</sub>), 7.37 (dd, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, 1H, ChinazolinH<sub>7</sub>), 7.34.7.31 (t, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 1H, AnilinH<sub>5</sub>), 7.29 (d, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, 1H, ChinazolinH<sub>5</sub>), 7.24 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 6.71 (d, <sup>4</sup>J = 2.8 Hz, 1H, 1,4-Di-OH-ArH<sub>5</sub>), 6.65 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1H, 1,4-Di-OH-ArH<sub>2</sub>), 6.48 (dd, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J = 2.9 Hz, 1H, 1,4-Di-OH-ArH<sub>4</sub>), 6.41 (t, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1H, Chinazolin-NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 4.31 (d, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 2H, 1,4-Di-OH-ArCH<sub>2</sub>). -MS (EI, 200 °C): m/z = 436 (M<sup>+</sup>, 3.2 %, <sup>79</sup>Br).

2-[4-(3-Chlor-4-fluorphenylamino)-chinazolin-6-ylamino]-methyl}-benzen-1,4-diol (71)



**A)** Aus 1.50 g (0.003 mol) **69 B)** (mit Dimethylformamid-Wasser-Einschluss) und 0.24 g (0.004 mol) Borandimethylamin-Komplex. Das Rohprodukt enthält wiederum ein Mol Dimethylformamid und ein Mol Wasser pro Mol:

Sonnengelbe Kristalle, Schmp. 213-230 °C (Zers.), Ausb. 1.10 g (70.5 %). -Rf<sub>EtOAc</sub> = 0.55. -C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO·H<sub>2</sub>O (410.83·73.09·18.02). -CHN: ber.: C 57.43 H 5.02 N 13.95 gef.: C 57.48 H 5.06 N 13.91. -<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 9.44 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 8.88 (s, 1H, 1,4-Di-OH-ArOH<sub>1</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 8.62 (s, 1H, 1,4-Di-OH-ArOH<sub>4</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 8.36 (s, 1H, ChinazolinH<sub>2</sub>), 8.13 (dd, <sup>4</sup>J (H, F) = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.95 (s, 1H, DMF-CH), 7.85.7.76 (m, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.55 (d, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, 1H, ChinazolinH<sub>8</sub>), 7.46.7.34 (m, 2H, AnilinH<sub>5</sub>, ChinazolinH<sub>7</sub>), 7.27 (d, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1H, ChinazolinH<sub>5</sub>), 6.71 (d, <sup>4</sup>J = 2.9 Hz, 1H, 1,4-Di-OH-ArH<sub>5</sub>), 6.65 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 1H, 1,4-Di-OH-ArH<sub>2</sub>), 6.49 (dd, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J = 2.9 Hz, 1H, 1,4-Di-OH-ArH<sub>3</sub>), 6.41 (t, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1H, Chinazolin-NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 4.31 (d, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 2H, 1,4-Di-OH-ArCH<sub>2</sub>), 2.89 (s, 3H, DMF-CH<sub>3</sub>), 2.73 (s, 3H, DMF-CH<sub>3</sub>). -MS (EI, 205 °C): m/z = 410 (M<sup>+</sup>, 0.9 %, <sup>35</sup>Cl), 73 (M<sup>+</sup><sub>(DMF)</sub>, 2.2 %).

**B)** Entfernen des Dimethylformamid-Einschlusses erfolgt entweder durch Umkristallisation aus Ethanol/Petrolether und dreitägiges Trocknen bei 100 °C im Vakuum oder durch Verreiben im Achatmörser und anschließendes, mindestens fünftägiges Trocknen bei 100 °C im Vakuum:

Schwach gelbes Pulver, Schmp. 214 °C,  $-\mathbf{Rf}_{\text{EtOAc}} = 0.55$ .  $-\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClFN}_4\text{O}_2$  (410.83).  $-\text{CHN}$ : ber.: C 61.39 H 3.93 N 13.64 gef.: C 61.12 H 4.05 N 13.40.  $-\mathbf{IR}$  (KBr): 3389 br (OH, NH), 1627 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ .  $-\mathbf{^1H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 9.44 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ), 8.88 (s, 1H, 1,4-Di-OH-ArOH<sub>1</sub>, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ), 8.62 (s, 1H, 1,4-Di-OH-ArOH<sub>4</sub>, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ), 8.36 (s, 1H, ChinazolinH<sub>2</sub>), 8.13 (dd,  $^4\text{J}$  (H, F) = 6.9 Hz,  $^4\text{J} = 2.6$  Hz, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.86.7.75 (m, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.55 (d,  $^3\text{J} = 9.0$  Hz, 1H, ChinazolinH<sub>8</sub>), 7.43 (t,  $^3\text{J}$  (H, F) = 9.2 Hz, 1H, AnilinH<sub>5</sub>), 7.36 (dd,  $^3\text{J} = 9.0$  Hz,  $^4\text{J} = 2.2$  Hz, 1H, ChinazolinH<sub>7</sub>), 7.27 (d,  $^4\text{J} = 2.2$  Hz, 1H, ChinazolinH<sub>5</sub>), 6.71 (d,  $^4\text{J} = 2.9$  Hz, 1H, 1,4-Di-OH-ArH<sub>5</sub>), 6.65 (d,  $^3\text{J} = 8.5$  Hz, 1H, 1,4-Di-OH-ArH<sub>2</sub>), 6.49 (dd,  $^3\text{J} = 8.5$  Hz,  $^4\text{J} = 2.9$  Hz, 1H, 1,4-Di-OH-ArH<sub>3</sub>), 6.41 (t,  $^3\text{J} = 5.6$  Hz, 1H, Chinazolin-NH, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ), 4.31 (d,  $^3\text{J} = 5.6$  Hz, 2H, 1,4-Di-OH-ArCH<sub>2</sub>).  $-\mathbf{MS}$  (EI, 240 °C):  $m/z = 410$  ( $\text{M}^+$ , 4.5 %,  $^{35}\text{Cl}$ ).

**C)** Aus 0.52 g (0.001 mol) **69 A**) (ohne Dimethylformamid-Einschluss) und 0.10 g (0.002 mol) Borandimethylamin-Komplex. Aufreinigung durch SC [Ethylacetat/n-Hexan (9+1)], dazu wird das Rohprodukt in wenig Dimethylsulfoxid gelöst, mit etwas Eluierungsgemisch aufgefüllt und anschließend auf die Säule aufgetragen. Man erhält **71** mit einem Einschluss von einem Mol Dimethylsulfoxid und einem Mol Wasser pro Mol:

Schmutzig gelbes, kristallines Pulver, Schmp. 235-237 °C, Ausb. 0.32 g (50.0 %).  $-\mathbf{Rf}_{\text{EtOAc}} = 0.55$ .  $-\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClFN}_4\text{O}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_6\text{OS} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (410.83·78.13·18.02).  $-\text{CHN}$ : ber.: C 54.49 H 4.77 N 11.05 gef.: C 54.34 H 4.99 N 10.45.  $-\mathbf{^1H-NMR}$  ( $[\text{D}_7]$ DMF, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 9.63 (s, 1H, Anilin-NH, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ), 9.06 (s, 1H, 1,4-Di-OH-ArOH<sub>1</sub>, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ), 8.77 (s, 1H, 1,4-Di-OH-ArOH<sub>4</sub>, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ), 8.44 (s, 1H, ChinazolinH<sub>2</sub>), 8.31 (dd,  $^4\text{J}$  (H, F) = 6.9 Hz,  $^4\text{J} = 2.6$  Hz, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.96.7.86 (m, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.63 (d,  $^3\text{J} = 9.0$  Hz, 1H, ChinazolinH<sub>8</sub>), 7.51 (dd,  $^3\text{J} = 9.0$  Hz,  $^4\text{J} = 2.3$  Hz, 1H, ChinazolinH<sub>7</sub>), 7.43.7.35 (m, 2H, AnilinH<sub>5</sub>, ChinazolinH<sub>5</sub>), 6.85 (d,  $^4\text{J} = 2.8$  Hz, 1H, 1,4-Di-OH-ArH<sub>5</sub>), 6.76 (d,  $^3\text{J} = 8.5$  Hz, 1H, 1,4-Di-OH-ArH<sub>2</sub>), 6.58 (dd,  $^3\text{J} = 8.5$  Hz,  $^4\text{J} = 2.9$  Hz, 1H, 1,4-Di-OH-

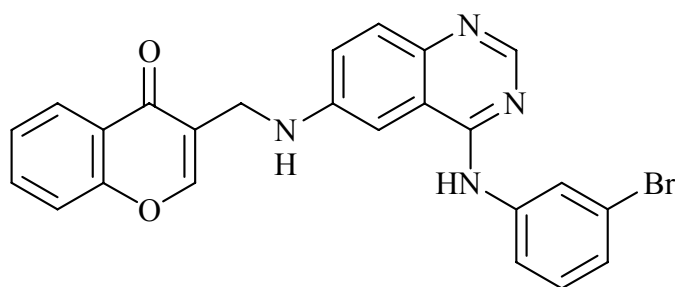
ArH<sub>3</sub>), 6.40 (t, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1H, Chinazolin-NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 4.31 (d, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 2H, 1,4-Di-OH-ArCH<sub>2</sub>), 2.59 (s, 6H, DMSO-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). -MS (EI, 260 °C): m/z = 410 (M<sup>+</sup>, 5.0 %, <sup>35</sup>Cl), 78 (M<sup>+</sup><sub>(DMSO)</sub>, 14.25 %).

### Herstellung der Chromone 76,77

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift

0.003 mol 6-Amino-4-anilino-chinazolin (**66,67**) und 0.003 mol 3-Formylchromon werden in 40 ml einer Mischung aus gleichen Teilen Ethanol und Eisessig 120 Minuten rückfließend erhitzt. Anschließend wird das Ethanol im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand auf Eis gegossen. Der pH-Wert der Mischung wird mit gesättigter Natriumcarbonatlösung auf 6 eingestellt. Der Niederschlag wird abgetrennt, getrocknet und anschließend in 40 mL Eisessig suspendiert. Die Mischung wird bei 5-10 °C langsam mit 0.25 g (0.004 mol) Borandimethylamin-Komplex in 40 mL Eisessig versetzt und 90 Minuten bei RT gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wird die Mischung auf Eis gegossen und unter Eiskühlung langsam mit 5N-Natriumhydroxidlösung ein pH von 6 eingestellt. Der Niederschlag wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird durch SC [Dichlormethan/Methanol (9+1)] gereinigt.

#### 3-{[4-(3-Bromphenylamino)-chinazolin-6-ylamino]-methyl}-4H-[1]benzopyran-4-on (**76**)

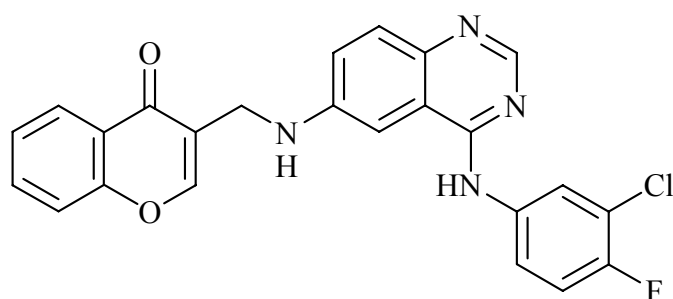


Aus 0.90 g (0.003 mol) **66** und 0.52 g (0.003 mol) 3-Formylchromon:

Gelbes, kristallines Pulver, Schmp. 203-205 °C, Ausb. 0.67 g (49.6 %). -Rf<sub>EtOAc</sub> = 0.48. - C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (473.32·18.02). -CHN: ber.: C 58.67 H 3.90 N 11.40 gef.: C 58.21 H

3.88 N 11.12. **-IR** (KBr): 3397 br (NH), 1631 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . **- $^1\text{H-NMR}$**  ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 9.42 (s, 1H, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ , Anilin-NH), 8.46 (s, 1H, Chinazolin $H_2$ ), 8.40 (s, 1H, Chromon $H_2$ ), 8.16 (d, 4J = 1.9 Hz, 1H, Anilin $H_2$ ), 8.12 (dd,  $^3\text{J}$  = 8.0 Hz,  $^4\text{J}$  = 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.89 (d,  $^3\text{J}$  = 8.9 Hz, 1H, ArH), 7.86.7.78 (m, 1H, ArH), 7.67 (d,  $^3\text{J}$  = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.57 (d,  $^3\text{J}$  = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.51 (t,  $^3\text{J}$  = 7.2 Hz, 1H, ArH), 7.38.7.30 (m, 3H, ArH, ArH), 7.26 (d,  $^3\text{J}$  = 8.3 Hz, 1H, ArH), 6.55 (t,  $^3\text{J}$  = 5.5 Hz, 1H, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ , Chinazolin-NH), 4.27 (d,  $^3\text{J}$  = 5.5 Hz, 2H, Chromon- $\text{CH}_2$ ). **-MS** (EI, 250 °C):  $m/z$  = 472 ( $\text{M}^+$ , 100.0 %,  $^{79}\text{Br}$ ).

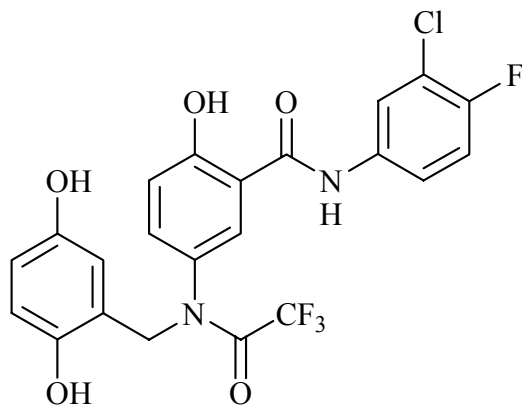
3-{[4-(3-Chlor-4-fluorphenylamino)-chinazolin-6-ylamino]-methyl}-4H-[1]benzopyran-4-on  
(77)



Aus 0.54 g (0.002 mol) **67** und 0.32 g (0.002 mol) 3-Formylchromon:

Leuchtend gelbes, kristallines Pulver, Schmp. 217-218 °C, Ausb. 0.45 g (53.7 %). **-Rf**<sub>EtOAc</sub> = 0.45.  $-\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{ClFN}_4\text{O}_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$  (446.86·27.03). **-CHN**: ber.: C 60.83 H 4.04 N 11.82 gef.: C 61.23 H 4.11 N 11.92. **-IR** (KBr): 3432 br (NH), 1630 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . **- $^1\text{H-NMR}$**  ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 9.45 (s, 1H, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ , Anilin-NH), 8.45 (s, 1H, Chinazolin $H_2$ ), 8.38 (s, 1H, Chromon $H_2$ ), 8.17.8.08 (m, 2H, ArH) 7.86.7.73 (m, 2H, ArH), 7.67 (d,  $^3\text{J}$  = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.58 (d,  $^3\text{J}$  = 8.9 Hz, 1H, ArH), 7.52 (t,  $^3\text{J}$  = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.44 (t,  $^3\text{J}$  = 9.3 Hz, 1H, ArH), 7.36 (d,  $^3\text{J}$  = 9.0 Hz, 1H, ArH), 7.30 (s, 1H, ArH), 6.44 (t,  $^3\text{J}$  = 5.4 Hz, 1H, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ , Chinazolin-NH), 4.28 (d,  $^3\text{J}$  = 5.3 Hz, 2H, Chromon- $\text{CH}_2$ ). **-MS** (EI, 190 °C):  $m/z$  = 446 ( $\text{M}^+$ , 89.4 %,  $^{35}\text{Cl}$ ).

N-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-5-[(2,5-dihydroxybenzyl)-(2,2,2-trifluoracetyl)-amino]-2-hydroxybenzamid (79)

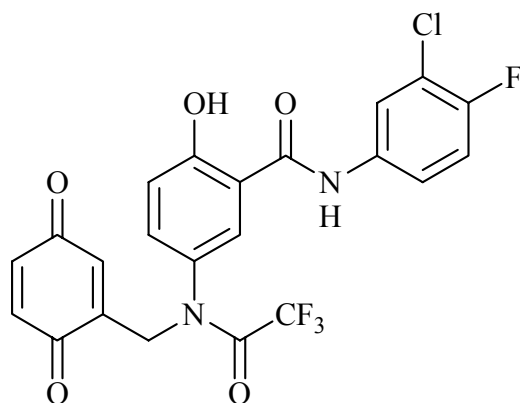


0.50 g (0.001 mol) **62** werden in 20 mL abs. Dioxan gelöst, langsam mit 0.40 g (0.30 mL, 0.002 mol) Trifluoressigsäureanhydrid versetzt und anschließend unter Feuchtigkeitsausschluss 60 Minuten bei RT gerührt. Dann wird die Mischung mit 10 mL Wasser versetzt und weitere 60 Minuten bei RT gerührt. Die Mischung wird dann mit weiteren 50 mL Wasser versetzt und mehrmals mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das ölige Rohprodukt wird durch SC (Ethylacetat) gereinigt.

Weißes, kristallines Pulver, Schmp. 110 °C, Ausb. 0.49 g (79.0 %).  $-R_{f_{EtOAc}} = 0.89$ . –  $C_{22}H_{15}ClF_4N_2O_5$  (498.81).  $-CHN$ : ber.: C 52.97 H 3.03 N 5.62 gef.: C 52.69 H 3.35 N 5.39.  $-IR$  (KBr): 3383 br (OH, NH), 1680, 1608 (C=O)  $cm^{-1}$ .  $-^1H-NMR$  ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 11.79 (s, 1H, austauschbar mit  $D_2O$ , 5-NRR'-2-OH-ArOH), 10.41 (s, 1H, austauschbar mit  $D_2O$ , Anilin-NH), 8.81 (s, 1H, austauschbar mit  $D_2O$ , 2,5-Di-OH-ArOH<sub>2</sub>), 8.70 (s, 1H, austauschbar mit  $D_2O$ , 2,5-Di-OH-ArOH<sub>5</sub>), 8.00 (dd,  $^4J$  (H,F) = 6.7 Hz,  $^4J$  = 2.4 Hz, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.77 (d,  $^4J$  = 2.3 Hz, 1H, 5-NRR'-2-OH-ArH<sub>6</sub>) 7.71.7.57 (m, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.45 (t,  $^3J$  = 9.1 Hz, 1H, AnilinH<sub>5</sub>), 7.21 (dd,  $^3J$  = 8.7 Hz,  $^4J$  = 2.4 Hz, 1H, 5-NRR'-2-OH-ArH<sub>4</sub>), 6.95 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 1H, 5-NRR'-2-OH-ArH<sub>3</sub>), 6.58 (d,  $^3J$  = 8.4 Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>3</sub>), 6.51 (d,  $^4J$  = 2.7 Hz, 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>6</sub>), 6.48 (dd,  $^3J$  = 8.4 Hz,  $^4J$  = 2.8 Hz 1H, 2,5-Di-OH-ArH<sub>4</sub>), 4.78 (s, 2H, 2,5-Di-OH-CH<sub>2</sub>).  $-MS$  (EI, 80 °C):  $m/z$  = 498 ( $M^+$ , 9.1 %,  $^{35}Cl$ ).



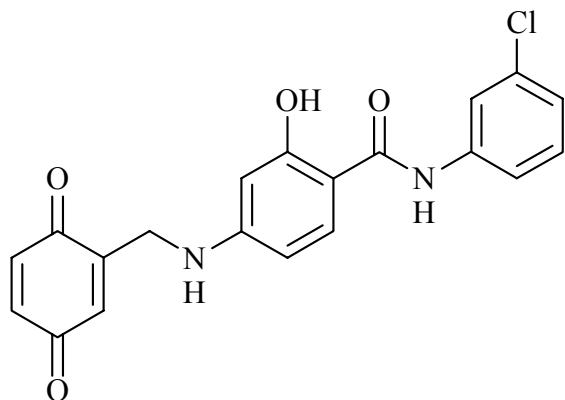
*N*-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-5-[(3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienylmethyl)-(2,2,2-trifluor-acetyl)-amino]-2-hydroxybenzamid (**80**)



0.55 g (0.001 mol) **79** werden in 25 mL Acetonitril gelöst und mit 1.20 g (0.002 mol) Cer(IV)-ammoniumnitrat, das in 10 mL Wasser gelöst ist, versetzt. Die Mischung wird 4 Minuten bei RT gerührt, dann mit 150 mL Wasser versetzt und mehrmals mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das ölige Rohprodukt wird durch SC [Dichlormethan/Methanol (9+1)] gereinigt.

Schmutzig weißes Pulver, Schmp. >130 °C (Zers.), Ausb. 0.16 g (29.1 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.89$ . –  $C_{22}H_{13}ClF_4N_2O_5$  (496.80). – **CHN**: ber.: C 53.19 H 2.64 N 5.64 gef.: C 53.10 H 3.06 N 5.43. – **IR** (KBr): 3376 br (OH, NH), 1701, 1660, 1605 (C=O)  $cm^{-1}$ . – **<sup>1</sup>H-NMR** ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 11.81 (s, 1H, austauschbar mit D<sub>2</sub>O, 5-NRR'-2-OH-ArOH), 10.44 (s, 1H, austauschbar mit D<sub>2</sub>O, Anilin-NH), 8.01 (dd, <sup>4</sup>J (H,F) = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, 1H, AnilinH<sub>2</sub>), 7.87 (d, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1H, 5-NRR'-2-OH-ArH<sub>6</sub>) 7.67.7.57 (m, 1H, AnilinH<sub>6</sub>), 7.48 (dd, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, 1H, 5-NRR'-2-OH-ArH<sub>4</sub>), 7.43 (t, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz, 1H, AnilinH<sub>5</sub>), 7.02 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 1H, 5-NRR'-2-OH-ArH<sub>3</sub>), 6.91 (d, <sup>3</sup>J = 10.2 Hz, 1H, ChinonH<sub>5</sub>), 6.86 (dd, <sup>3</sup>J = 10.1 Hz, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1H, ChinonH<sub>4</sub>), 6.75 (dd, <sup>4</sup>J = 2.2, 1H, ChinonH<sub>2</sub>), 4.68 (s, 2H, Chinon-CH<sub>2</sub>). – **MS** (EI, 110 °C): m/z = 496 (M<sup>+</sup>, 2.73 %, <sup>35</sup>Cl).

*N*-(3-Chlorphenyl)-4-[(3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienylmethyl)-amino]-2-hydroxy-benzamid  
**(82)**



0.50 g (0.001 mol) **58** und 0.60 g (0.001 mol) Tetrabutylammoniumperjodat werden in 50 mL einer Mischung aus fünf Teilen Dichlormethan und einem Teil Methanol 2 Minuten bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel bei 40 °C im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch SC [Dichlormethan/Methanol (9+1)] gereinigt.

Rotbraunes Pulver, Schmp. >133 °C (Zers.), Ausb. 0.30 g (60.3 %).  $-Rf_{EtOAc} = 0.90$ .  $-C_{20}H_{15}ClN_2O_4 \cdot H_2O$  (382.80·18.02).  $-CHN$ : ber.: C 59.93 H 4.28 N 6.99 gef.: C 60.02 H 4.44 N 6.89.  $-IR$  (KBr): 3391 br, 2924 m (OH, NH), 1655, 1590 (C=O)  $cm^{-1}$ .  $-^1H-NMR$  ( $[D_6]DMSO$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 12.18 (s, 1H, austauschbar mit  $D_2O$ , 4-NHR-2-OH-ArOH), 10.09 (s, 1H, austauschbar mit  $D_2O$ , Anilin-NH), 7.85 (t,  $^4J = 2.0$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, 1H, Anilin $H_2$ ), 7.77 (d,  $^3J = 8.9$  Hz, 1H, 4-NHR-2-OH-Ar $H_6$ ), 7.56 (dd,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1H, Anilin $H_4$ ), 7.37 (t,  $^3J = 8.1$  Hz, 1H, Anilin $H_5$ ), 7.16 (dd,  $^3J = 8.0$ ,  $^4J = 1.4$  Hz, 1H, Anilin $H_6$ ), 6.93 (d,  $^3J = 10.1$  Hz, 1H, Chinon $H_5$ ), 6.86 (t,  $3J = 5.3$  Hz, 1H, austauschbar mit  $D_2O$ , 4-NHR-2-OH-ArNHCH $_2$ ), 6.84 (dd,  $3J = 10.1$  Hz,  $4J = 2.6$  Hz, 1H, Chinon $H_4$ ), 6.47 (d,  $4J = 2.3$  Hz, 1H, Chinon $H_2$ ), 6.27 (dd,  $^3J = 8.9$  Hz,  $^4J = 2.2$  Hz, 1H, 4-NHR-2-OH-Ar $H_5$ ), 6.05 (d,  $^4J = 2.2$  Hz, 1H, 4-NHR-2-OH-Ar $H_3$ ), 4.14 (d,  $^3J = 4.7$  Hz, 2H, Chinon-CH $_2$ ).  $-MS$  (EI, 80 °C):  $m/z = 496$  ( $M^+$ , 0 %), 123 (7.1 %), 121 (3.61 %), 124 (4.34 %), 122 (2.12 %).

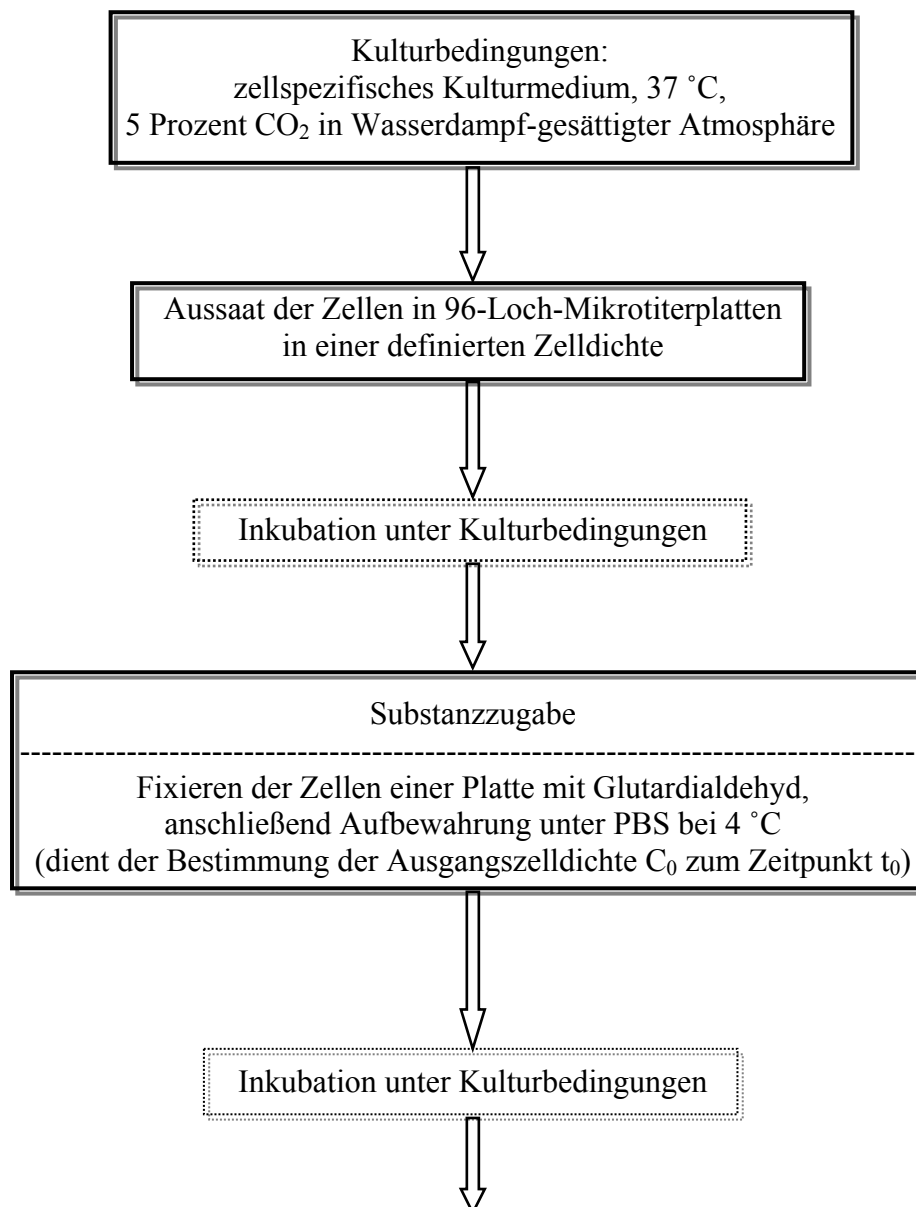
## 4.4 Pharmakologische Testungen

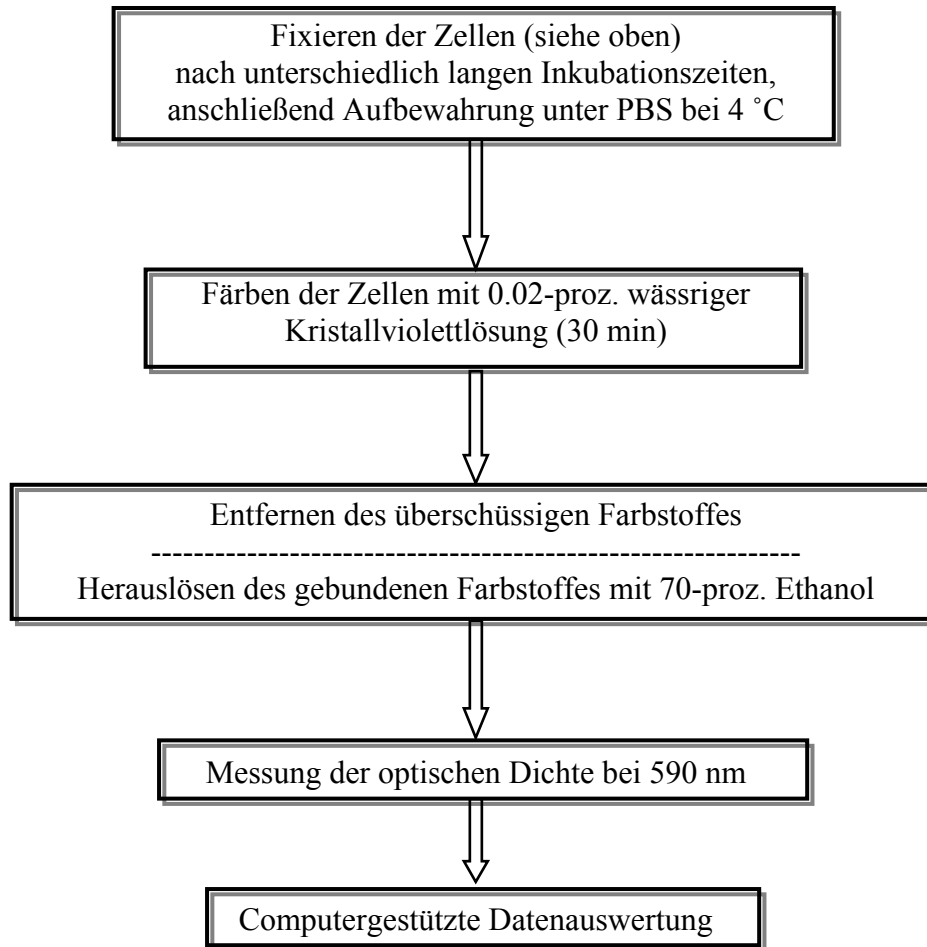
### 4.4.1 Untersuchungen zur zytotoxischen Aktivität an MCF-7-Zellen

Die Testungen auf zytotoxische Aktivität an der MCF-7-Zelllinie wurden von Frau S. Bergemann (Arbeitskreis Prof. Dr. R. Gust) durchgeführt.

Bei dem verwendeten Testmodell handelt es sich um einen Kristallviolett-Essay in Mikrotiterplatten. Dabei erfolgt die Bestimmung der zytotoxischen Aktivität einer Substanz durch Vergleich des Wachstumsverhaltens der Zellen in Abwesenheit und Anwesenheit der jeweiligen Substanz. Zur Quantifizierung der zytotoxischen Wirkung muss die Änderung der Zellmenge in Bezug zur Ausgangszellmenge bestimmt werden.

In Bild 143 ist die Vorgehensweise schematisch dargestellt [171,172].





**Bild 143:** Flussdiagramm für den Testablauf des Kristallviolett-Essays

Dabei erfolgt zunächst die Aussaat der Zellen in Mikrotiterplatten in einer definierten Zelldichte. Da die Aussaatdichte einen großen Einfluss auf den Testverlauf hat, wird die durchschnittliche Zellzahl pro Milliliter mikroskopisch bestimmt und das Aussaatvolumen angepasst. Nach einer definierten Inkubationszeit erfolgt die Substanzzugabe. Dazu werden die Substanzen in frischem Medium gelöst und in verschiedenen Konzentrationen auf die Zellen pipettiert, nachdem das alte Medium entfernt wurde. Zur gleichen Zeit werden die Kulturen einer kompletten Mikrotiterplatte auf dem Boden der Löcher fixiert. Die Fixierung erfolgt nach Entfernen des Kulturmediums mit Glutaraldehydlösung. Beim Entfernen der Glutaraldehydlösung werden auch eventuell tote Zellen mitentfernt. Anschließend werden die Zellen mit PBS (phosphate-buffered saline: 8.0 g NaCl, 0.2 g KCl, 1.44 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, 0.2 g KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/1000 mL aqua purificata) überschichtet und bis zur Aufarbeitung bei 4 °C

gelagert. Die durchschnittliche Zellmenge der Kulturen dieser Platte dient bei der Testauswertung als Ausgangszelldichte ( $C_0$ ).

Nach unterschiedlichen Inkubationszeiten werden die Zellen fixiert und bis zur Aufarbeitung ebenfalls bei 4 °C aufbewahrt.

Dabei werden auf jeder Mikrotiterplatte neben den behandelten Kulturen auch Kontrollkulturen mitgeführt, denen nur reines Medium zugeführt wird. Dies ist zur Ermittlung der antineoplastischen Aktivität der Testsubstanz ( $T/C_{\text{kor.}}$ -Werte) notwendig, da die daraus ermittelte Wachstumkinetik der Kontrollkulturen ( $C^*$ ) neben der von den behandelten Kulturen ( $T^*$ ) in die Berechnung einfließt.

Die Aufarbeitung erfolgt, wie eingangs erwähnt, durch Anfärben der Zellen mit Kristallviolettlösung. Dies erfolgt, um Fehler durch unterschiedliche Färbebedingungen zu vermeiden, für alle Mikrotiterplatten zur gleichen Zeit.

Durch Kristallviolett werden vor allem Nukleoproteine angefärbt. Der überschüssige Farbstoff wird anschließend durch Wässern entfernt. Das in den Zellen gebundene Kristallviolett wird mit 70-prozentigem Ethanol herausgelöst und die Lösung anschließend photometrisch vermessen.

Die Absorption der Kristallviolett-Lösungen korreliert dabei sehr gut mit der Zellzahl.

Aus den gemessenen Absorptionen (= Zelldichten,  $C_0$ ,  $C^*$ ,  $T^*$ ) werden computergestützt die  $T/C_{\text{kor.}}$ -Werte (zytotoxischer Effekt in %) berechnet [171,172].

$$T/C_{\text{kor.}} = [(T^* - C_0) / (C^* - C_0)] \times 100 [\%]$$

$C_0$ : Mittelwert der optischen Dichte der Kulturen zum Zeitpunkt der Substanzzugabe

$T^*$ : Mittelwert der optischen Dichte der behandelten Kulturen

$C^*$ : Mittelwert der optischen Dichte der Kontrollkulturen

**Gleichung 2:** Gleichung zur Berechnung des zytotoxischen Effektes

#### 4.4.2 Bestimmung der EGFR-TK-inhibitorischen Aktivität

Die inhibitorischen Aktivitäten wurden durch die Firma MDS Pharma Services – Discovery, Taiwan (R.O.C.), ermittelt.

Bei dem dazu durchgeführten Test handelt es sich um einen Enzymassay [173,174,175].

##### 4.4.2.1 Gewinnung des Enzyms

###### Methode A:

Als Quelle des Enzyms (aktive Tyrosinkinasedomäne des EGFR's) werden humanrekombinante Insektenzellen (*Spodoptera frugiperda* - Zellen: Sf9-Zellen) verwendet. Die Gewinnung erfolgt mittels gentechnischer Methoden [Einbau des cDNS-Fragments der zytoplasmatischen EGFR-Domäne in Baculovirus, Einbringen dieses rekombinanten Virus in Sf9 (= *Spodoptera frugiperda*)-Zellen → Exprimierung einer aktiven EGFR-TK-Domäne, Isolierung und Reinigung mittels Immunaffinitätschromatographie].

###### Methode B:

Extrakt aus A431-Zellmembranen.

##### 4.4.2.2 Bestimmung der inhibitorischen Aktivität

Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität wird das Enzym zusammen mit dem Substrat, der zu testenden Substanz und ATP in einem Puffer (50 mM Hepes, 20 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.2 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, pH 7.4) 10 Minuten bei 25 °C inkubiert. Als Substrat wird ein Copolymer aus Glutaminsäure und Tyrosin (4:1) eingesetzt. Substanz, ATP und Substrat werden zuvor in DMSO gelöst und mit dem Inkubationspuffer so verdünnt, dass die DMSO-Konzentration ein Prozent beträgt [176].

Zur Berechnung der inhibitorischen Aktivität wird der Test unter gleichen Bedingungen ohne Inhibitor (→ Bestimmung der maximalen Phosphorylierungsrate PT<sub>MAX</sub>) und ebenfalls ohne Enzym (→ Bestimmung der minimalen Phosphorylierungsrate PT<sub>MIN</sub>) durchgeführt.

Zusätzlich wird unter gleichen Bedingungen die inhibitorische Aktivität von Tyrphostin 47 (IC<sub>50</sub> < 10 µM) bestimmt. Die für Tyrphostin 47 jeweils ermittelte inhibitorische Aktivität geht nicht in die Berechnung ein, sondern dient lediglich der Positivkontrolle. Alle Bestimmungen erfolgen jeweils zweimal.

Die Quantifizierung des jeweils gebildeten Phosphotyrosins erfolgt mittels der ELISA-Methode.

Die inhibitorische Aktivität der Testsubstanz wird wie folgt berechnet:

$$\text{Inhibition [\%]} = 100 \% - 100 \% * (\text{PT}_{TEST} - \text{PT}_{MIN}) / (\text{PT}_{MAX} - \text{PT}_{MIN})$$

$\text{PT}_{TEST}$  = gebildetes Phosphotyrosin bei Anwesenheit von Inhibitor

$\text{PT}_{MAX}$  = gebildetes Phosphotyrosin bei Abwesenheit von Inhibitor

$\text{PT}_{MIN}$  = gebildetes Phosphotyrosin bei Abwesenheit von Enzym

**Gleichung 3:** Gleichung zur Berechnung der EGFR-TK-inhibitorischen Aktivität